

# 其它教材

成果名称：面向“能中会西”人才培养的桥梁课程驱动  
疾病认知体系的构建与实践（2006-2026）

推荐序号：09004

其它主审/主编及副主编教材

序号	教材名称	出版社	成果完成人的编写职位	精选内容	页码
1	病理学（新世纪第二版）	中国中医药出版社	姜希娟（主编）、高爱社（副主编） 李虎虎（编委）	第二十四章 缺血-再灌注 损伤	1-19
2	心血管系统	中国医药科技出版社	姜希娟（总主编）、郭茂娟（主编） 苏金玲/李虎虎（编委）	第十章 心功能不全及抗心 功能不全药物	20-47
3	消化系统	中国医药科技出版社	姜希娟（总主编）、张云莎（主编）	第四章 消化道疾病	48-79
4	呼吸与泌尿系统	中国医药科技出版社	姜希娟（总主编）、李虎虎（编委）	第四章 呼吸系统疾病及治 疗药物	80-125
5	基础医学整合实验	人民卫生出版社	姜希娟（副主编）、郭茂娟（编委）	第十章 血氨升高型肝性脑 病对中枢神经系统的影响 及救治	126-138
6	病理学（第3版）	人民卫生出版社	范英昌（主审）、姜希娟（副主编） 石安华/高爱社（编委）	—	139-155
7	病理学（第2版）	人民卫生出版社	范英昌（主审）、姜希娟（副主编）	—	156-173

			石安华/高爱社（编委）		
8	病理学（卫生部“十二五” 规划教材）	人民卫生出版社	范英昌（主编）、姜希娟（编委）	—	174-185
9	病理学实验指导 （基于案例搭建从基础 到临床的桥梁）	天津科学技术出版社	范英昌（主审）、姜希娟（主编）、郭 茂娟/石安华/高爱社（副主编）、马东 明/李虎虎/苏金玲/张云莎/（编委）	—	186-189
10	病理学 PBL 教程	中国中医药出版社	范英昌（主编）、姜希娟（副主编） 石安华/高爱社/郭茂娟（编委）	—	190-193
11	病理学精要	郑州大学出版社	高爱社（主编）、姜希娟（副主编） 石安华/李虎虎/张云莎（编委）	—	194-202
12	基础医学整合实验	人民卫生出版社	姜希娟（副主编、编委）	—	203-204
13	病理学（第2版）	上海科学技术出版社	范英昌（副主编）	—	205-217
14	病理学	上海科学技术出版社	范英昌（副主编）	—	218-228
15	基础医学概论	清华大学出版社	姜希娟（副主编）、张云莎（编委）	—	229-238



全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材



全国高等中医药院校规划教材（第十一版）

# 病理学

（新世纪第二版）

（供中西医临床医学、中医学、针灸推拿学、中医骨伤科学、  
护理学等专业用）



主 编 刘春英 姜希娟

全国百佳图书出版单位  
中国中医药出版社

### 图书在版编目 (CIP) 数据

病理学 / 刘春英, 姜希娟主编. —2 版. —北京:  
中国中医药出版社, 2023.8(2024.5重印)  
全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材  
ISBN 978-7-5132-8220-8

I. ①病… II. ①刘… ②姜… III. ①病理学—  
中医学院—教材 IV. ① R36

中国国家版本馆 CIP 数据核字 (2023) 第 108267 号

### 融合出版数字化资源服务说明

全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材为融合教材, 各教材相关数字化资源(电子教材、PPT 课件、  
视频、复习思考题等)在全国中医药行业教育云平台“医开讲”发布。

#### 资源访问说明

扫描右方二维码下载“医开讲 APP”或到“医开讲网站”(网址: )注  
册登录, 输入封底“序列号”进行账号绑定后即可访问相关数字化资源(注意: 序列号  
只可绑定一个账号, 为避免不必要的损失, 请您刮开序列号立即进行账号绑定激活)。



#### 资源下载说明

本书有配套 PPT 课件, 供教师下载使用, 请到“医开讲网站”(网址: )认证教师身份后,  
搜索书名进入具体图书页面实现下载。

### 中国中医药出版社出版

北京经济技术开发区科创十三街 31 号院二区 8 号楼

邮政编码 100176

传真 010-64405721

三河市同力彩印有限公司印刷

各地新华书店经销

开本 889×1194 1/16 印张 29 字数 815 千字

2023 年 8 月第 2 版 2024 年 5 月第 2 次印刷

书号 ISBN 978-7-5132-8220-8

定价 109.00 元

网址

服务热线 010-64405510 微信服务号 zgzyycbs

购书热线 010-89535836 微商城网址

维权打假 010-64405753 天猫旗舰店网址

如有印装质量问题请与本社出版部联系 (010-64405510)

版权专有 侵权必究

主 编

刘春英（辽宁中医药大学）

姜希娟（天津中医药大学）

副主编（以姓氏笔画为序）

王晓敏（江西中医药大学）

吕 嵘（上海中医药大学）

杜月光（浙江中医药大学）

何彦丽（广州中医药大学）

苗宇船（山西中医药大学）

周晓红（河北中医药大学）

高爱社（河南中医药大学）

编 委（以姓氏笔画为序）

文亦磊（广西中医药大学）

石 磊（滨州医学院）

白美玲（河北北方学院）

孙 静（山东中医药大学）

李虎虎（天津中医药大学）

杨 婧（黑龙江中医药大学）

张宏颖（大连医科大学）

苑光军（黑龙江中医药大学佳木斯学院）

罗国厂（青海大学医学部）

郑海音（福建中医药大学）

骆亚莉（甘肃中医药大学）

高 原（辽宁中医药大学）

郭军鹏（长春中医药大学）

唐 群（湖南中医药大学）

龚道银（成都中医药大学）

董雅洁（承德医学院）

潘艳芳（陕西中医药大学）

戴建国（南京中医药大学）

## 目 录



扫一扫，查阅  
本书数字资源

<b>绪论</b> .....	1	<b>第二节 出血</b> .....	32
一、病理学的学科内涵	1	一、类型	32
二、病理学在医学体系中的地位	1	二、病理变化	33
三、病理学的基本内容	1	三、后果	33
四、病理学的研究方法	1	<b>第三节 血栓形成</b> .....	33
五、病理学的发展简史	2	一、血栓形成的条件和机制	33
		二、血栓形成的过程及形态	36
		三、血栓的结局	38
		四、血栓对机体的影响	38
		<b>第四节 栓塞</b> .....	39
		一、栓子运行的途径	39
		二、栓塞的类型和对机体的影响	39
		<b>第五节 梗死</b> .....	42
		一、梗死形成的原因和条件	42
		二、梗死的病理变化	42
		三、梗死的类型	43
		四、梗死对机体的影响及结局	44
		<b>第三章 炎症</b> .....	45
		<b>第一节 概述</b> .....	45
		一、炎症的概念	45
		二、炎症的原因	45
		三、炎症的基本病理变化	46
		四、炎症的局部表现和全身反应	48
		五、炎症的分类	48
		<b>第二节 急性炎症</b> .....	49
		一、急性炎症过程中的血管反应	49
		二、急性炎症过程中的白细胞反应	50
		三、炎症介质在炎症过程中的作用	54
<b>第一章 细胞和组织的适应、损伤与修复</b> .....	7		
<b>第一节 细胞和组织的适应</b> .....	8		
一、萎缩	8		
二、肥大	10		
三、增生	11		
四、化生	12		
<b>第二节 细胞和组织的损伤</b> .....	13		
一、损伤的原因和机制	13		
二、可逆性损伤	13		
三、不可逆性损伤	18		
<b>第三节 细胞和组织的损伤</b> .....	23		
一、再生	24		
二、纤维性修复	25		
三、创伤愈合	26		
<b>第二章 局部血液循环障碍</b> .....	29		
<b>第一节 充血和淤血</b> .....	29		
一、充血	29		
二、淤血	30		



四、急性炎症的病理学类型	57	<b>第五章 环境及营养疾病</b> .....	88
五、急性炎症的结局	60	第一节 环境污染和职业暴露	88
第三节 慢性炎症	61	一、空气污染	88
一、一般慢性炎症的病理变化特点	61	二、职业及环境暴露性污染	89
二、肉芽肿性炎	62	第二节 个人暴露——成瘾及其相关疾病	92
<b>第四章 肿瘤</b> .....	64	一、吸烟	92
第一节 肿瘤的概念	64	二、酒精中毒	92
第二节 肿瘤的一般形态	65	三、治疗性药物损伤	94
一、肿瘤的大体形态	65	四、药物滥用与药物依赖	94
二、肿瘤的组织结构	66	第三节 营养性疾病	95
第三节 肿瘤的分化与异型性	66	一、肥胖症	95
一、肿瘤的组织结构异型性	66	二、营养不良	97
二、肿瘤的细胞异型性	67	<b>第六章 心血管系统疾病</b> .....	98
第四节 肿瘤的命名与分类	67	第一节 动脉粥样硬化	98
一、肿瘤的命名	67	一、病因和发病机制	98
二、肿瘤的分类	68	二、病理变化	100
第五节 肿瘤的生长与扩散	69	三、重要器官的动脉粥样硬化	102
一、肿瘤的生长	70	第二节 冠状动脉粥样硬化及冠状	
二、肿瘤的扩散	70	动脉粥样硬化性心脏病	102
三、恶性肿瘤浸润与转移的机制	72	一、冠状动脉粥样硬化症	102
四、肿瘤的分级与分期	73	二、冠状动脉粥样硬化性心脏病	103
第六节 肿瘤对机体的影响	73	第三节 高血压	105
第七节 良性肿瘤与恶性肿瘤的区别	74	一、病因和发病机制	105
第八节 癌前病变、异型增生、		二、类型和病理变化	106
原位癌及上皮内瘤变	75	第四节 风湿病	108
一、癌前病变	75	一、病因和发病机制	108
二、异型增生	76	二、基本病理变化	109
三、原位癌	76	三、风湿病相关器官病变	110
四、上皮内瘤变	77	第五节 感染性心内膜炎	111
第九节 常见肿瘤举例	77	一、急性感染性心内膜炎	111
一、上皮组织肿瘤	77	二、亚急性感染性心内膜炎	112
二、间叶组织肿瘤	80	第六节 心脏瓣膜疾病	112
第十节 肿瘤的病因学和发病学	82	一、二尖瓣狭窄	113
一、肿瘤发生的分子生物学基础	82	二、二尖瓣关闭不全	113
二、环境致瘤因素及其作用机制	85	三、主动脉瓣狭窄	113
三、肿瘤发生的内因及其作用机制	86	四、主动脉瓣关闭不全	113

第七节 心肌炎与心肌病	114	一、门脉性肝硬化	142
一、心肌炎	114	二、坏死性肝硬化	145
二、心肌病	115	三、胆汁性肝硬化	145
<b>第七章 呼吸系统疾病</b> .....	117	第五节 消化系统常见恶性肿瘤	146
第一节 慢性阻塞性肺疾病	117	一、食管癌	146
一、慢性支气管炎	117	二、胃癌	147
二、支气管哮喘	119	三、结直肠癌	149
三、支气管扩张症	120	四、原发性肝癌	150
四、肺气肿	120	<b>第九章 淋巴造血系统疾病</b> .....	153
第二节 慢性肺源性心脏病	122	第一节 淋巴结良性病变	153
一、病因和发病机制	123	一、反应性淋巴结炎	153
二、病理变化	123	二、特异性淋巴结炎	154
三、临床病理联系	123	第二节 淋巴组织肿瘤	155
四、结局及并发症	123	一、概述	155
第三节 肺 炎	123	二、非霍奇金淋巴瘤	158
一、细菌性肺炎	124	三、霍奇金淋巴瘤	165
二、病毒性肺炎	127	第三节 髓系肿瘤	169
三、支原体肺炎	128	一、急性髓系白血病	169
第四节 呼吸系统常见恶性肿瘤	129	二、骨髓增殖性肿瘤	171
一、鼻咽癌	129	第四节 组织细胞和树突状细胞肿瘤	173
二、喉癌	130	一、概述	173
三、肺癌	130	二、Langerhans 细胞组织细胞增生症	173
<b>第八章 消化系统疾病</b> .....	133	<b>第十章 泌尿系统疾病</b> .....	176
第一节 胃 炎	133	第一节 肾小球疾病	177
一、急性胃炎	133	一、病因和发病机制	178
二、慢性胃炎	133	二、基本病理变化	180
三、特殊类型胃炎	135	三、临床表现	180
第二节 消化性溃疡病	135	四、病理类型	181
一、病因和发病机制	135	第二节 肾盂肾炎	188
二、病理变化	137	一、病因和发病机制	188
三、结局及并发症	137	二、临床类型	189
四、临床病理联系	138	第三节 肾和膀胱常见恶性肿瘤	190
第三节 病毒性肝炎	138	一、肾细胞癌	190
一、病因和发病机制	138	二、肾母细胞瘤	192
二、基本病理变化	139	三、膀胱尿路上皮肿瘤	193
三、临床病理类型	140	<b>第十一章 免疫性疾病</b> .....	196
第四节 肝硬化	142	第一节 自身免疫性疾病	196

一、自身免疫性疾病的发病机制	196	第二节 弥漫性非毒性甲状腺肿	237
二、自身免疫性疾病的类型	198	一、病因和发病机制	237
第二节 免疫缺陷病	202	二、病理变化	238
一、原发性免疫缺陷病	203	第三节 弥漫性毒性甲状腺肿	239
二、继发性免疫缺陷病	203	一、病因和发病机制	239
<b>第十二章 生殖系统和乳腺疾病</b> .....	207	二、病理变化	239
第一节 慢性宫颈炎与子宫颈癌	207	<b>第十五章 常见传染病及寄生虫病</b> .....	241
一、慢性宫颈炎	207	第一节 结核病	241
二、子宫颈癌	208	一、概述	241
第二节 子宫内膜增生症及子宫内膜癌	210	二、肺结核病	244
一、子宫内膜增生症	210	三、血源播散性结核病	247
二、子宫内膜癌	211	四、肺外器官结核病	248
第三节 乳腺增生性病变及乳腺癌	213	第二节 伤寒	250
一、乳腺增生性病变	213	一、病因和发病机制	250
二、乳腺癌	213	二、病理变化和临床病理联系	251
第四节 前列腺增生症及前列腺癌	215	三、结局和并发症	252
一、前列腺增生症	215	第三节 细菌性痢疾	252
二、前列腺癌	216	一、病因和发病机制	253
<b>第十三章 神经系统疾病</b> .....	218	二、病理变化和临床病理联系	253
第一节 感染性疾病	218	第四节 肾综合征出血热	254
一、流行性脑脊髓膜炎	218	一、病因和发病机制	254
二、流行性乙型脑炎	220	二、病理变化和临床病理联系	255
第二节 神经元变性疾病	222	第五节 性传播性疾病	255
一、阿尔茨海默病	222	一、淋病	255
二、帕金森病	223	二、尖锐湿疣	256
第三节 缺氧与脑血管病	224	三、梅毒	256
一、缺血性脑病	224	第六节 阿米巴病	258
二、阻塞性脑血管病	225	一、肠阿米巴病	258
三、脑出血	225	二、肠外阿米巴病	259
第四节 神经系统常见并发症	226	第七节 血吸虫病	260
一、颅内压升高及脑疝形成	226	一、病因和发病机制	260
二、脑水肿	227	二、病理变化和临床病理联系	260
三、脑积水	227	三、主要脏器的病变和后果	262
<b>第十四章 内分泌系统疾病</b> .....	229	<b>下篇 病理生理学</b>	
第一节 糖尿病	229	<b>第十六章 疾病概论</b> .....	267
一、分类、病因和发病机制	229	第一节 疾病的相关概念	267
二、病理变化	230		

一、健康	267	六、阴离子间隙	295
二、疾病	267	第三节 单纯型酸碱平衡紊乱	296
三、亚健康	267	一、代谢性酸中毒	296
四、衰老	268	二、呼吸性酸中毒	298
第二节 病因学	268	三、代谢性碱中毒	300
一、疾病发生的原因	268	四、呼吸性碱中毒	303
二、疾病发生的条件	269	第四节 混合型酸碱平衡紊乱	304
第三节 发病学	270	一、双重性酸碱平衡紊乱	304
一、疾病发生发展的一般规律	270	二、三重性酸碱平衡紊乱	305
二、疾病发生发展的基本机制	271	第五节 酸碱平衡紊乱诊断的病理生理基础	305
第四节 疾病的转归	272	一、根据 pH 值判断酸碱平衡紊乱的性质	305
一、康复	272	二、根据病史和原发性改变判断酸碱平衡紊乱的类型	305
二、死亡	272	三、根据代偿情况判断单纯型或混合型酸碱平衡紊乱	306
<b>第十七章 水、电解质代谢紊乱</b> .....	273	四、根据 AG 值判断代谢性酸中毒的类型及三重性酸碱平衡紊乱	306
第一节 水、钠代谢紊乱	273	<b>第十九章 糖代谢紊乱</b> .....	307
一、正常水、钠代谢	273	第一节 高血糖症	307
二、水、钠代谢紊乱的分类	275	一、病因和发病机制	307
三、脱水	276	二、高血糖症对机体的影响	311
四、水中毒	278	三、高血糖症防治的病理生理基础	313
五、水肿	279	第二节 低血糖症	313
第二节 钾代谢紊乱	281	一、病因和发病机制	313
一、正常钾代谢	281	二、低血糖症对机体的影响	315
二、钾代谢紊乱	282	三、低血糖症防治的病理生理基础	315
第三节 钙、磷代谢紊乱	285	<b>第二十章 脂代谢紊乱</b> .....	316
一、正常钙磷代谢	285	第一节 概述	316
二、钙、磷代谢紊乱	286	一、脂蛋白的组成、分类和功能	316
<b>第十八章 酸碱平衡紊乱</b> .....	290	二、脂蛋白的正常代谢	317
第一节 酸碱平衡及其调节机制	290	三、脂代谢紊乱的分类	318
一、酸碱的概念	290	第二节 高脂蛋白血症	319
二、酸碱物质的来源	290	一、病因和发病机制	319
三、酸碱平衡的调节	291	二、高脂蛋白血症对机体的影响	322
第二节 反映酸碱平衡紊乱的指标及其意义	293	三、高脂蛋白血症防治的病理生理基础	324
一、pH 和 $H^+$ 浓度	293	第三节 低脂蛋白血症	325
二、动脉血 $CO_2$ 分压	294	一、病因和发病机制	325
三、标准碳酸氢盐 and 实际碳酸氢盐	294		
四、缓冲碱	294		
五、碱剩余	295		

二、低脂蛋白血症对机体的影响	326	一、应激原	343
三、低脂蛋白血症防治的病理生理基础	326	二、应激反应的分类	343
<b>第二十一章 缺氧</b> .....	327	第二节 应激的全身性反应	344
第一节 常用的血氧指标	327	一、应激的神经-内分泌反应	344
一、血氧分压	327	二、急性期反应	345
二、血氧容量	327	第三节 应激的细胞反应	346
三、血氧含量	327	一、热休克反应	346
四、血红蛋白氧饱和度	328	二、其他类型的细胞应激	347
第二节 缺氧的类型、原因和血氧变化特点	328	第四节 应激时机体的代谢和功能变化	347
一、低张性缺氧	328	一、代谢的变化	347
二、血液性缺氧	329	二、功能的变化	347
三、循环性缺氧	330	第五节 应激与疾病	349
四、组织性缺氧	330	一、应激与躯体疾病——心身疾病	349
第三节 缺氧时机体的功能和代谢变化	331	二、应激与心理、精神障碍	351
一、缺氧时机体代偿反应	331	第六节 病理性应激防治的病理生理基础	352
二、缺氧时机体功能和代谢障碍	333	<b>第二十四章 缺血-再灌注损伤</b> .....	353
第四节 缺氧治疗的病理生理基础	334	第一节 缺血-再灌注损伤的原因和条件	353
一、去除病因	335	一、缺血-再灌注损伤的原因	353
二、氧疗	335	二、缺血-再灌注损伤发生的条件	353
三、防止氧中毒	335	第二节 缺血-再灌注损伤的发生机制	354
<b>第二十二章 发热</b> .....	336	一、自由基增多	354
第一节 概述	336	二、钙超载	356
第二节 发热的病因和发病机制	336	三、炎症反应过度激活	357
一、发热激活物	336	第三节 缺血-再灌注损伤时器官的	
二、内生致热原	337	功能和代谢变化	358
三、发热时的体温调节机制	338	一、心肌缺血-再灌注损伤的变化	358
第三节 发热时机体代谢和功能变化	340	二、脑缺血-再灌注损伤的变化	358
一、发热时机体物质代谢的变化	340	三、肠缺血-再灌注损伤的变化	359
二、发热时机体生理功能的变化	340	第四节 缺血-再灌注损伤防治的	
三、发热时机体防御功能的变化	341	病理生理基础	359
第四节 发热防治的病理生理基础	342	一、尽早恢复血流与控制再灌注条件	359
一、治疗原发病	342	二、清除自由基与减轻钙超载	359
二、一般性发热的处理	342	三、应用细胞保护剂与抑制剂	359
三、必须及时解热的病例	342	四、激活内源性保护机制	360
四、解热措施	342	<b>第二十五章 休克</b> .....	361
<b>第二十三章 应激</b> .....	343	第一节 休克的病因和分类	361
第一节 应激的概述	343	一、休克的病因	361

二、休克的分类	362	一、防治原发病	379
第二节 休克的发病机制	363	二、改善微循环	379
一、微循环机制	363	三、重建凝血、抗凝和纤溶系统间的 动态平衡	380
二、细胞分子机制	366	<b>第二十七章 心功能不全</b> .....	381
第三节 休克时机体代谢和功能变化	367	第一节 心功能不全的原因与诱因	381
一、休克时机体物质代谢的变化	367	一、心功能不全的原因	381
二、休克时机体各系统功能的变化	368	二、心功能不全的诱因	382
第四节 多器官功能障碍综合征	369	第二节 心功能不全的分类	382
一、多器官功能障碍的病因和发病经过	370	一、按病变严重程度分类	382
二、多器官功能障碍的发病机制	370	二、按发生部位分类	383
第五节 休克防治的病理生理基础	371	三、按左室射血分数分类	383
一、病因学防治	371	四、按心排血量的高低分类	384
二、发病学防治	371	第三节 心功能不全时机体的代偿反应	384
三、器官支持疗法	372	一、神经 - 体液调节机制激活	384
四、营养与代谢支持	372	二、心脏本身的代偿反应	385
<b>第二十六章 弥散性血管内凝血</b> .....	373	三、心脏以外的代偿反应	386
第一节 弥散性血管内凝血的病因和 发病机制	373	第四节 心功能不全的发生机制	387
一、弥散性血管内凝血的病因	373	一、正常心肌舒缩的分子基础	387
二、弥散性血管内凝血的发病机制	374	二、心功能不全的发生机制	388
第二节 影响弥散性血管内凝血发生 发展的因素	375	第五节 心功能不全时临床表现的 病理生理基础	390
一、单核巨噬细胞系统功能受损	375	一、心排血量减少	391
二、肝功能严重障碍	375	二、静脉淤血	391
三、血液高凝状态	375	第六节 心功能不全防治的病理生理基础	393
四、微循环障碍	375	一、防治原发病和消除诱因	393
第三节 弥散性血管内凝血的分期和分型	376	二、调整神经 - 体液系统失衡及干预 心室重塑	393
一、弥散性血管内凝血的分期	376	三、减轻心脏的负荷	393
二、弥散性血管内凝血的分型	376	四、改善心肌的舒缩功能	393
第四节 弥散性血管内凝血临床表现的 病理生理基础	377	<b>第二十八章 呼吸功能不全</b> .....	394
一、出血	377	第一节 呼吸衰竭的病因和发病机制	394
二、休克	378	一、肺通气功能障碍	394
三、器官功能障碍	378	二、肺换气功能障碍	396
四、微血管病性溶血性贫血	379	第二节 呼吸衰竭时机体代谢和功能变化	398
第五节 弥散性血管内凝血防治的病理 生理基础	379	一、酸碱平衡及电解质紊乱	398
		二、呼吸系统变化	399

三、循环系统变化	399	三、肾脏内分泌功能障碍	414
四、中枢神经系统变化	400	第二节 急性肾衰竭	415
五、肾功能变化	400	一、急性肾衰竭的分类和病因	415
六、胃肠变化	400	二、急性肾衰竭的发病机制	416
第三节 呼吸衰竭防治的病理生理基础	400	三、急性肾衰竭时机体代谢和功能变化	418
一、治疗原发病和消除诱因	400	第三节 慢性肾衰竭	420
二、提高动脉血氧分压	400	一、慢性肾衰竭的病因	420
三、减少二氧化碳潴留	401	二、慢性肾衰竭的发病过程	420
四、改善内环境及重要器官功能	401	三、慢性肾衰竭的发病机制	421
<b>第二十九章 肝功能不全</b> .....	402	四、慢性肾衰竭时机体代谢和功能变化	422
第一节 肝功能不全的病因与分类	402	第四节 尿毒症	425
一、肝功能不全的常见病因	402	一、尿毒症毒素	425
二、肝功能不全的分类	403	二、尿毒症时机体代谢和功能变化	425
第二节 肝功能不全时机体的功能、		第五节 肾衰竭防治的病理生理基础	426
代谢变化	404	一、急性肾衰竭防治的病理生理基础	426
一、代谢障碍	404	二、慢性肾衰竭和尿毒症防治的病理	
二、水、电解质及酸碱平衡紊乱	404	生理基础	427
三、胆汁分泌和排泄障碍	404	<b>附 录 病理学常用技术</b> .....	428
四、凝血功能障碍	405	一、大体观察和组织细胞学技术	428
五、生物转化功能障碍	405	二、免疫组织化学技术	428
六、免疫功能障碍	405	三、电子显微镜技术	430
第三节 肝性脑病	406	四、原位杂交技术	430
一、肝性脑病的概念、分类和分期	406	五、原位多聚酶链式反应技术	431
二、肝性脑病的发病机制	407	六、显微切割术	431
三、肝性脑病的诱发因素	411	七、激光扫描共聚焦显微术	431
四、肝性脑病防治的病理生理基础	412	八、流式细胞术	431
<b>第三十章 肾功能不全</b> .....	413	九、比较基因组杂交技术	432
第一节 肾功能不全的基本发病环节	413	十、生物芯片技术	432
一、肾小球滤过功能障碍	413	十一、动物活体成像技术	433
二、肾小管功能障碍	414	十二、图像分析和体视学技术	433



扫一扫，查阅本章数字资源，含PPT、音视频、图片等

机体的组织细胞通过血液循环来获取氧气及营养物质并且排出代谢产物，从而保证内环境的稳定。由于各种原因造成组织血液灌注减少而使细胞发生损伤，称为缺血性损伤（ischemic injury）。缺血时间过长，细胞就可能出现不可逆损伤而导致器官、系统功能障碍。因此，当组织缺血时尽快恢复其血液灌注是减轻缺血损伤的基本原则。然而，随着溶栓疗法、经皮冠状动脉介入治疗、断肢再植和器官移植等技术的推广，在临床中发现部分患者在缺血组织恢复灌注后，不仅功能未得到恢复，反而加重了该组织的功能障碍和结构损伤。这种在恢复某些缺血组织器官的血液灌注及氧供，反而进一步加重其功能障碍和结构损伤的现象，称为缺血 - 再灌注损伤（ischemia-reperfusion injury）。

目前认为，缺血 - 再灌注损伤是组织器官在可逆性缺血性损伤的基础上，由于恢复血液灌注后而发展成为的不可逆性损伤。因此，如何做到恢复组织器官血液供应以减轻可逆性缺血性损伤，同时防止缺血 - 再灌注损伤发生，是缺血性疾病防治过程中需要解决的重要课题。

## 第一节 缺血 - 再灌注损伤的原因和条件

### 一、缺血 - 再灌注损伤的原因

凡是在组织器官缺血基础上的血液再灌注，都有可能成为缺血 - 再灌注损伤的发生原因。临床常见的原因有以下几类：

1. 组织器官缺血后恢复血液供应 如休克时微循环的再灌注、断肢再植和器官移植等。
2. 体外循环条件下的一切手术 心脏手术、肺血栓切除术、心肺复苏和脑复苏等。
3. 某些医疗技术的应用 如溶栓疗法、冠脉搭桥术及经皮冠状动脉介入治疗等。

### 二、缺血 - 再灌注损伤发生的条件

在临床上并不是所有缺血的组织器官在恢复血液供应后都会发生缺血 - 再灌注损伤，其是否发生，受以下几种条件影响。

**1. 缺血时间** 缺血时间的长短与再灌注损伤的发生密切相关。组织器官具有耐受一定时间缺血的能力，若缺血时间短，恢复血液供应后可无明显再灌注损伤；若缺血时间超过组织器官耐受的时间，恢复血供后容易产生再灌注损伤；但当缺血时间过长，缺血组织器官因已发生不可逆性损伤，反而不会产生再灌注损伤。此外，不同动物、不同组织器官发生再灌注损伤所需的缺血时间是不一致的。

**2. 需氧程度** 心、脑等需氧程度高的器官，因氧易接受电子致使氧自由基生成增多，易发生缺血-再灌注损伤。

**3. 侧支循环** 缺血组织器官的侧支循环形成越早、越丰富，其缺血时间越短及缺血程度越轻，越不易发生缺血-再灌注损伤。

**4. 再灌注的条件** 再灌注时低压、低温、低 pH 值、低钠、低钙是减轻缺血-再灌注损伤的重要因素。高钾、高镁对再灌注损伤起保护作用。

## 第二节 缺血-再灌注损伤的发生机制

缺血-再灌注损伤的发生机制尚未阐明，目前认为自由基生成增多、细胞内钙超载及炎症反应过度激活是缺血-再灌注损伤的重要发病机制。

### 一、自由基增多

#### (一) 自由基的定义与分类

自由基 (free radical) 是指外层电子轨道上具有单个不配对电子的原子、原子团和分子的总称。因自由基含有未配对的电子，在形成分子时，自由基必须夺取其他物质的一个电子，使自己形成稳定的结构，故自由基的化学性质非常活泼。自由基的种类很多，生物体系中主要包括以下几类。

**1. 氧自由基** 由氧分子 ( $O_2$ ) 形成的自由基称为氧自由基 (oxygen free radical, OFR)，属于活性氧的一种，包括超氧阴离子 ( $O_2^-$ ) 和羟自由基 ( $OH\cdot$ ) 等。体内还有其他的化学性质活泼的含氧化合物，如过氧化氢 ( $H_2O_2$ )、单线态氧 ( $^1O_2$ ) 和臭氧等，虽不是自由基，但其氧化作用很强，与氧自由基同属活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的范畴。

**2. 其他自由基** 有脂性自由基，指氧自由基与多价不饱和脂肪酸作用后生成的中间代谢产物，如烷自由基 ( $L\cdot$ )、烷氧自由基 ( $LO\cdot$ )、烷过氧自由基 ( $LOO\cdot$ ) 等，还有氯自由基 ( $Cl\cdot$ ) 和甲基自由基 ( $CH_3\cdot$ ) 等。

#### (二) 缺血-再灌注时氧自由基生成增多的机制

在生理状态下，98% 的氧通过细胞色素氧化酶系统获得 4 个电子还原成水，经过氧化磷酸化同时生成能量 ATP。其中仅有 1%~2% 的氧可形成氧自由基。但在病理情况下，氧自由基的生成增多，并且引发氧化应激反应，最终导致细胞损伤。

**1. 黄嘌呤氧化酶形成增多** 在生理状态下，毛细血管内皮细胞中黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XO) 占 10%，而黄嘌呤脱氢酶 (xanthine dehydrogenase, XD) 占 90%。当组织缺血缺氧时，一方面由于 ATP 生成减少，钙泵功能障碍，钙离子进入细胞增多，激活钙离子依赖性蛋白酶，使 XD 大量转变为 XO。另一方面因氧分压降低，ATP 依次降解为 ADP、AMP 和次黄嘌呤，致次黄嘌呤在缺血组织内大量堆积。再灌注时，缺血组织获得大量氧，在 XO 的作用下，次黄嘌呤产生大量的  $O_2^-$ ，生成更活跃的  $OH\cdot$  (图 24-1)。



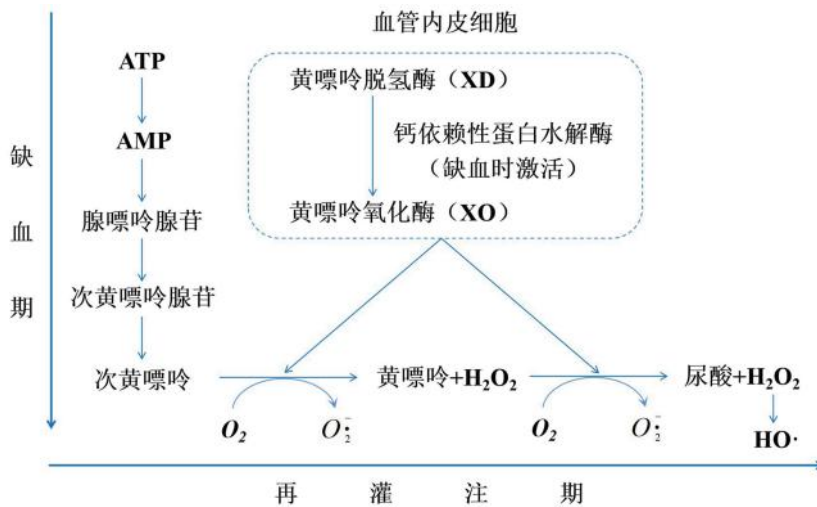


图 24-1 黄嘌呤氧化酶在 ROS 生成增多中的作用

**2. 中性粒细胞聚集及激活** 中性粒细胞在吞噬活动时耗氧量显著增加，所摄取的氧经还原型辅酶 II 氧化酶或还原型辅酶 I 氧化酶催化，接受电子形成氧自由基，用以杀灭病原微生物。组织缺血时，可激活补体系统，或经细胞膜分解产生多种具有趋化活性的物质，吸引大量中性粒细胞聚集并激活。再灌注期间组织重新获得氧，激活的中性粒细胞耗氧显著增加，产生大量氧自由基，造成组织细胞损伤，称为呼吸爆发（respiratory burst）或氧爆发（oxygen burst），进一步造成组织细胞损伤。

**3. 线粒体受损** 线粒体是细胞氧化磷酸化反应的主要场所。当缺血缺氧时，细胞内氧分压越低、线粒体氧化磷酸化功能障碍，ATP 生成减少，钙离子进入线粒体增多，导致线粒体功能受损，细胞色素氧化酶系功能失调，电子传递链受损，ROS 生成增多，超出了抗氧化系统的清除能力，以致再灌注阶段进入细胞内的氧经单电子还原形成大量活性氧，尤其是线粒体内  $\text{H}_2\text{O}_2$  及  $\text{HO}\cdot$  生成增多。

**4. 儿茶酚胺自身氧化增加** 缺血作为一种强烈的应激原，可激活交感 - 肾上腺髓质系统产生大量儿茶酚胺。一方面具有代偿调节作用，另一方面再灌注时，过多的儿茶酚胺可通过自氧化产生大量的氧自由基。

### （三）自由基增多在缺血—再灌注损伤中的损伤作用

自由基具有极为活泼的反应性，它们能和各种细胞成分（膜磷脂、蛋白质、核酸）发生反应，使细胞功能障碍和结构损伤，甚至细胞死亡。

**1. 对膜脂质的损伤作用** 膜结构的完整和膜蛋白功能正常依赖于膜脂质微环境的稳定。氧自由基可与膜脂质内多价不饱和酸作用引发脂质过氧化（lipid peroxidation），产生脂质自由基和过氧化物，从而造成膜严重损伤，具体表现：①细胞器膜的正常结构遭到破坏，降低了膜的液态性和流动性、升高了通透性，引起细胞外  $\text{Na}^+$  与  $\text{Ca}^{2+}$  内流增加，造成细胞水肿和钙超载。②促进自由基和其他生物活性物质生成，如前列腺素、血栓素  $\text{A}_2$  ( $\text{TXA}_2$ )、白三烯 (LTs) 等，促进再灌注损伤。③线粒体膜脂质过氧化，导致线粒体功能抑制、结构受损，ATP 生成减少，影响了细胞的能量代谢。



**2. 对蛋白质的损伤作用** 自由基和蛋白质的氨基酸残基发生氧化反应可引起肽链的断裂,使蛋白质失去活性,结构改变。自由基也可使胞浆及膜蛋白与某些酶交联成二聚体或更大的聚合物,使蛋白质与脂质结合形成聚合物,从而使蛋白质功能丧失。

**3. 对核酸的破坏作用** 自由基可导致核酸碱基改变或 DNA 断裂,这种作用 80% 为  $\text{OH}\cdot$  所致。

总之,缺血-再灌注会使自由基生成增多,特别是增多的氧自由基与活性氧可加重细胞损伤。这种由于氧化物增多而抗氧化防御功能下降之间的不平衡所造成的损伤,被称为“氧化应激”(oxidative stress)。

## 二、钙超载

各种原因引起细胞  $\text{Ca}^{2+}$  转运机制异常、细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  含量异常增多,导致细胞结构损伤和功代谢障碍的现象称为钙超载 (calcium overload)。

### (一) 缺血-再灌注时钙超载的发生机制

细胞内钙超载主要发生在再灌注期,主要原因是钙内流增加,而不是钙外流减少。钙超载的发生可能与下列因素有关。

**1.  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换异常** 生理条件下,  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换蛋白以正向转运的方式将细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  运出细胞,与肌浆网和细胞膜钙泵共同维持心肌细胞静息状态的低钙浓度。 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换蛋白的活性主要受跨膜  $\text{Na}^+$  浓度的调节,此外还受  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{ATP}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{H}^+$  浓度的影响。缺血情况下,细胞内  $\text{ATP}$  含量减少,钠泵活性降低,使得细胞内  $\text{Na}^+$  浓度升高,再灌注时,缺血细胞重新获得氧和营养物质,细胞内高  $\text{Na}^+$  除直接激活钠泵外,还可迅速激活  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换蛋白,以反向转运方式将细胞内  $\text{Na}^+$  排出,同时将  $\text{Ca}^{2+}$  转运入细胞内,导致细胞内钙超载。此外,缺血缺氧造成细胞无氧代谢增强使  $\text{H}^+$  生成增加,引起组织间液和细胞内酸中毒。再灌注时,组织间液  $\text{H}^+$  浓度迅速下降,而细胞内  $\text{H}^+$  浓度仍然很高,细胞膜两侧形成的  $\text{H}^+$  浓度差可激活细胞膜的  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交换蛋白,使  $\text{Na}^+$  内流增加。此外,再灌注恢复了能量供应和  $\text{pH}$  值,从而激活细胞膜上的  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换蛋白的反向转运,加重细胞内的钙超载。现已证实,  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换蛋白反向转运是缺血-再灌注损伤时钙离子进入细胞的主要途径。

**2. 生物膜损伤** 细胞膜是维持细胞内外离子平衡的重要结构。①细胞膜损伤:缺血造成细胞膜正常结构被破坏,对  $\text{Ca}^{2+}$  的通透性大大增加;细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  增加又可激活磷脂酶,使膜磷脂降解,细胞膜通透性进一步增高;当再灌注时,生成的大量自由基使细胞膜脂质过氧化,加重膜结构的破坏,共同促使细胞外钙离子顺浓度差大量进入细胞内。②线粒体膜与内质网膜损伤:自由基损伤作用和膜磷脂降解可造成线粒体膜和内质网膜损伤,导致膜上钙泵功能障碍,影响  $\text{Ca}^{2+}$  的转运,加剧细胞内钙超载。

**3. 儿茶酚胺增多** 缺血再灌注时儿茶酚胺大量产生,通过  $\alpha$  受体激活磷脂酶 C,产生三磷酸肌醇 ( $\text{IP}_3$ ),导致内质网/肌浆网上钙通道开放,使细胞内钙库释放钙。

### (二) 钙超载引起再灌注损伤的机制

细胞内钙超载是再灌注损伤的一个重要特征,但目前,钙超载引起再灌注损伤的机制尚未完全阐明,可能与以下因素有关。



**1. 能量代谢障碍** 再灌注后, 胞浆中  $\text{Ca}^{2+}$  浓度大量增加, 导致线粒体钙泵摄取钙增加, 使细胞质中的  $\text{Ca}^{2+}$  向线粒体中转移。线粒体内的  $\text{Ca}^{2+}$  与含磷酸根的化合物结合形成磷酸钙, 既干扰线粒体氧化磷酸化, ATP 生成减少, 又损伤线粒体膜而加重细胞能量代谢障碍。

**2. 激活钙依赖性生物酶** 细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载, ①激活多种磷脂酶, 促进膜磷脂的分解, 使细胞膜及细胞器膜均受到损伤。②激活钙依赖性蛋白酶, 促进细胞膜和结构蛋白的分解。③激活某些 ATP 酶, 引起细胞高能磷酸盐水解, 加速 ATP 消耗并释放大量  $\text{H}^+$ , 加重细胞内酸中毒。④激活核酸内切酶, 促进核酸分解, 染色体损伤, 引发细胞凋亡。此外, 膜磷脂的降解产物花生四烯酸、溶血磷脂等增多, 增加膜的通透性, 进一步加重膜的功能紊乱。

**3. 一过性内向电流的形成** 心肌细胞内钙超载时, 通过  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换蛋白形成一过性内向电子流, 在心肌动作电位后形成迟后除极, 从而引起再灌注性心律失常。

综上, 钙超载既是缺血—再灌注损伤的结果, 又是引起缺血—再灌注损伤的原因。

### 三、炎症反应过度激活

缺血—再灌注可激活体内免疫反应, 特别是无菌性炎症反应, 主要涉及免疫细胞的聚集和活化, 补体系统激活。其中, 白细胞聚集、激活介导的微血管损伤在脏器缺血—再灌注损伤中发挥重要作用。许多研究均证实, 组织缺血早期即可见大量白细胞浸润, 再灌注时白细胞 (主要是中性粒细胞) 聚集进一步增加。白细胞激活介导的微血管损伤是导致缺血—再灌注损伤的重要机制之一。但是组织再灌注时白细胞增加的机制尚未阐明, 可能与下列机制有关:

#### (一) 缺血—再灌注引起炎症反应过度激活的机制

**1. 趋化物质的作用** 组织缺血使细胞膜受损, 再灌注损伤可使膜磷脂进一步降解, 花生四烯酸代谢产物增多, 其中增多的白三烯、血小板活化因子、补体、激肽等具有很强趋化作用, 能够吸引大量的白细胞渗入组织或吸附于血管内皮。白细胞与血管内皮细胞黏附后进一步被激活, 释放具有趋化作用的炎症介质, 使微循环中白细胞进一步增多。

**2. 细胞黏附分子的作用** 正常情况下, 微血管内皮细胞仅表达少量黏附分子, 血管内皮细胞和血液中流动的中性粒细胞互相排斥保证血流通畅。缺血—再灌注后数分钟内, 血管内皮细胞和白细胞表达大量黏附分子, 如整合素、选择素及细胞黏附分子等, 使白细胞沿内皮细胞表面缓慢滚动。同时, 再灌注损伤刺激内皮细胞和白细胞释放的炎症介质, 吸引大量白细胞, 导致白细胞大量黏附聚集。

#### (二) 炎症反应引起机体损伤的机制

**1. 缺血—再灌注** ①微血管血液流变学改变生理状态下: 血管内皮细胞与血液中流动的中性粒细胞的互相排斥作用是保证微血管血液灌流的重要条件。白细胞比红细胞体积大, 变形能力差。缺血再灌注时, 白细胞在黏附分子的参与下被黏附于血管内皮细胞上, 极易嵌顿、堵塞微循环血管。同时, 由于组织水肿、内皮损伤、血小板栓子和微血栓的形成等因素共同作用易形成无复流现象, 加重组织的损伤。无复流现象是指恢复血液灌注后, 缺血区依然得不到充分的血液灌注现象。缺血—再灌注时, 白细胞的激活及其致炎因子的释放是引起无复流现象的病理生理基础。②微血管通透性升高: 缺血可损伤内皮细胞, 使间隙增大, 同时激肽等炎症因子也可促使微血管通透性升高, 进而引发组织液外渗, 导致血液浓缩, 加重无复流现象。中性粒细胞自血管内游出并释放细胞因子又进一步使微血管通透性增高。



**2. 细胞损伤** 激活的白细胞和血管内皮细胞释放大量致炎物质，如自由基、蛋白酶、溶酶体酶等，引发自身结构和功能的改变，并造成周围组织细胞的损伤，如膜结构及骨架蛋白降解、细胞死亡、微血管管径狭窄、微血管通透性增高等。

## 第三节 缺血 – 再灌注损伤时器官的功能和代谢变化

### 一、心肌缺血 – 再灌注损伤的变化

心肌缺血 – 再灌注损伤主要表现在功能、代谢、结构以及电活动等多方面出现障碍。

#### (一) 对于心功能的影响

短期缺血后再灌注心功能可得到恢复。长期缺血后再灌注，即使缺血心肌恢复血供，较长时间内仍处于功能降低状态，需要通过数小时甚至数天才能恢复正常。这种缺血心肌恢复血液供应后一段时间内出现可逆性舒缩功能障碍的现象称为心肌抑顿（myocardial stunning）。

#### (二) 对心肌电活动的影响

心肌缺血再灌注时，自由基和钙超载造成的心肌损伤及 ATP 减少使 ATP 敏感性钾通道激活，常常导致再灌注性心律失常（reperfusion arrhythmia）。其特点有：①再灌区里功能上可恢复的心肌细胞越多，心律失常的发生率越高。②心律失常以室性心律失常多见。③受心肌细胞数量、缺血时间、缺血心肌数量、缺血程度及再灌注的速率等因素的影响。

#### (三) 对心肌能量代谢的影响

短时间的缺血再灌注，可使心肌代谢迅速改善并恢复正常，但缺血时间较长后再灌注反而使心肌代谢障碍更为严重，表现为 ATP、磷酸肌酸含量的降低，加重心肌功能障碍。

#### (四) 对心肌超微结构的影响

再灌注损伤心肌的超微结构可见基底膜缺失、质膜破坏；肌原纤维断裂、节段性溶解和收缩带形成；线粒体极度肿胀、嵴破裂、溶解、基质内形成致密颗粒；严重的结构损伤甚至出现心肌细胞死亡。

### 二、脑缺血 – 再灌注损伤的变化

脑是对缺氧最敏感的器官，它的活动完全依靠葡萄糖有氧氧化产生的 ATP。因此，一旦长时间缺血、缺氧，即可造成不可逆损伤。

#### (一) 对脑代谢的影响

脑缺血后短时间内 ATP、磷酸肌酸、葡萄糖、糖原等均减少，乳酸堆积，造成脑组织损伤。此外，脑缺血 – 再灌注时磷脂酶激活，使膜磷脂降解，游离脂肪酸增多，致花生四烯酸大量增加。同时，在氧自由基的作用下，启动膜脂质过氧化，形成脂性自由基。



## （二）对脑功能的影响

脑缺血—再灌注也可造成脑功能严重受损。脑缺血时脑细胞生物电发生改变，出现病理性慢波；再灌注期间，慢波持续并加重。缺血—再灌注损伤时脑组织内氨基酸类神经递质代谢会发生明显变化，兴奋性氨基酸过度激活，对中枢神经系统造成兴奋毒性作用。

## （三）对脑组织超微结构的影响

脑缺血时最明显的变化是脑水肿及脑细胞坏死，两者又互为因果关系。缺血时水肿的产生是膜脂质降解、游离脂肪酸增加的结果，而细胞膜脂质过氧化使膜结构破坏是再灌注后水肿持续加重的原因之一。

## 三、肠缺血—再灌注损伤的变化

肠缺血时毛细血管通透性升高，肠壁间质水肿。再灌注时，肠壁毛细血管通透性进一步增高，肠黏膜损伤加重。严重的肠缺血—再灌注损伤表现为广泛的黏膜上皮与绒毛分离，上皮坏死、出血及溃疡形成。此外，损伤的肠道还可吸收大量有毒物质，如内毒素、胺、硫醇等，加重损伤。

# 第四节 缺血—再灌注损伤防治的病理生理基础

## 一、尽早恢复血流与控制再灌注条件

针对缺血原因，采取有效措施，尽可能在再灌注损伤发生的缺血期以前恢复血流，以减轻损伤。

控制再灌注条件是防止缺血—再灌注损伤的有效临床措施。低压、低流速灌注，可避免原缺血组织中氧和液体量急剧增高而产生大量自由基及引起组织水肿；适当低温灌注有助于降低缺血组织代谢率，减少耗氧量和代谢产物的堆积；低钙液灌注可减轻因钙超载所致的细胞损伤；低钠液灌注有利于减轻细胞水肿；高钾液灌注可减轻因再灌注引起的原缺血组织钾丢失的程度。

## 二、清除自由基与减轻钙超载

自由基损伤是缺血—再灌注损伤的重要发病环节。自由基主要产生于再灌注的早期，因此，临床上一般于再灌注前给予抗自由基制剂，如超氧化物歧化酶（SOD）、过氧化氢酶（CAT）及谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-PX）等。

钙超载是缺血—再灌注损伤的重要机制，因此  $\text{Ca}^{2+}$  通道阻滞剂、线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  转运体以及  $\text{H}^+-\text{Na}^+$  交换体可减轻  $\text{Ca}^{2+}$  超载，从而减轻组织细胞的缺血—再灌注损伤。

## 三、应用细胞保护剂与抑制剂

某些药物不是通过改变器官组织的血流量，而是增强组织细胞对内环境紊乱的耐受力、抑



制缺血再灌的继发损伤环节而起细胞保护作用。补充糖酵解底物，如磷酸己糖，有保护缺血组织的作用；外源性 ATP 可使细胞膜蛋白磷酸化，有利于细胞膜功能恢复，避免严重的再灌注损伤；环孢素 A 可抑制线粒体渗透转导孔开放，从而减轻缺血 - 再灌损伤。阿昔单抗作为糖蛋白 II b/ III a 的抑制剂，通过阻滞血小板 - 白细胞聚集而减轻缺血 - 再灌注损伤。

#### 四、激活内源性保护机制

长时间或永久缺血之前、之后或远端肢体的适应性缺血与再灌的反复实施，可激活内源性保护机制，提高机体缺氧耐受性，减轻缺血 - 再灌注损伤。

**1. 缺血预适应** 缺血预适应 (ischemic pre-conditioning) 是一种在长时间缺血前实施多次短暂缺血与再灌的循环，从而减轻缺血 - 再灌注损伤的保护措施。然而，由于缺血是不可预知的事件，因此，限制了预适应在临床实践中的应用。

**2. 缺血后适应** 缺血后适应 (ischemic post-conditioning) 是一种与缺血预适应相反，在长时间缺血后实施多次短暂缺血与再灌的循环，从而减轻缺血 - 再灌注损伤的保护措施。目前认为，缺血后适应与缺血预适应在效果上基本一致。

**3. 远程缺血预适应** 远程缺血预适应 (remote ischemic pre-conditioning) 是一种对心脏和脑以外的非重要器官进行重复缺血或缺氧，从而改善血管功能状态，提高远隔重要器官对严重缺血或缺氧耐受能力的保护措施，如双上肢进行加压与压力解除的缺血与再灌注的循环，对心、脑缺血 - 再灌注损伤均有保护作用。

综上所述，治疗既要尽早恢复缺血组织的血流，又要减轻或防止再灌注继发性损伤，这是缺血 - 再灌注损伤防治中亟待解决的重要课题。





普通高等医学院校五年制临床医学专业第二轮教材（器官系统化教材）



全国普通高等医学院校五年制临床医学专业“十四五”规划教材

# 心血管系统

（供临床医学、预防医学及相关专业用）

- ◎ 总主编 姜希娟
- ◎ 主 编 郭茂娟 崔广智
- ◎ 副主编 李春深 方 芳  
李孟魁 郭军鹏  
李 健



中国健康传媒集团  
中国医药科技出版社



书网融合教材

## 内 容 提 要

本教材是“普通高等医学院校五年制临床医学专业第二轮教材（器官系统化教材）”之一，全书以器官系统为中心，以心血管系统疾病为导向，按照“正常-异常-药物治疗”的模式，将多学科知识进行整合，体现结构决定功能，正常与异常、宏观与微观、生理与病理、病理生理与药物治疗原理有机结合特色，构建“淡化学科，注重整合”的循环系统完整的知识体系。在教材编写排版时，单设学习目标，明确学习内容；单设案例导引，在案例中实现知识学以致用。在内容选取上，与国家执业医师资格考试接轨，参照最新的专家共识及诊治指南，体现了科学性、先进性和适用性。本教材为书网融合教材，即纸质教材有机融合数字教材、数字化教学服务（在线教学、在线作业、在线考试），从而使教材内容更加立体化、多样化，易教易学。

本教材主要供高等医学院校临床医学、预防医学及相关专业师生教学使用。

### 图书在版编目（CIP）数据

心血管系统/郭茂娟，崔广智主编. —北京：中国医药科技出版社，2022.12

普通高等医学院校五年制临床医学专业第二轮教材（器官系统化教材）

ISBN 978-7-5214-3681-5

I. ①心… II. ①郭… ②崔… III. ①心脏血管疾病-医学院校-教材 IV. ①R54

中国版本图书馆CIP数据核字（2022）第244890号

美术编辑 陈君杞

版式设计 友全图文

出版 中国健康传媒集团 | 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲22号

邮编 100082

电话 发行：010-62227427 邮购：010-62236938

网址 [www.cmatp.com](http://www.cmatp.com)

规格 889×1194mm<sup>1/16</sup>

印张 17<sup>1/2</sup>

字数 519千字

版次 2022年12月第1版

印次 2022年12月第1次印刷

印刷 三河市万龙印装有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5214-3681-5

定价 79.00元

版权所有 盗版必究

举报电话：010-62228771

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

获取新书信息、投稿、  
为图书纠错，请扫码  
联系我们。





普通高等医学院校五年制临床医学专业第二轮教材（器官系统化教材）

# 心血管系统

（供临床医学、预防医学及相关专业用）

总主编 姜希娟

主 编 郭茂娟 崔广智

副主编 李春深 方 芳 李孟魁 郭军鹏 李 健

编 者 （以姓氏笔画为列）

马欣宇（长春中医药大学）

王 微（长春中医药大学）

王青青（北京中医药大学）

朱庆文（北京中医药大学）

李一帆（长春中医药大学）

李孟魁（天津中医药大学）

苏金玲（天津中医药大学）

张艺红（长春中医药大学）

武学润（天津中医药大学）

赵桂峰（天津中医药大学）

夏 雷（山东中医药大学）

郭茂娟（天津中医药大学）

秘 书 杨 琳（天津中医药大学）

方 芳（北京中医药大学）

王芙蓉（山东中医药大学）

卢 斌（天津中医药大学）

李 健（北京中医药大学）

李虎虎（天津中医药大学）

李春深（天津中医药大学）

张 瑜（天津中医药大学）

张志刚（长春中医药大学）

赵 伟（天津中医药大学）

赵舒武（天津中医药大学）

郭军鹏（长春中医药大学）

崔广智（天津中医药大学）

王炎炎（天津中医药大学）



中国健康传媒集团  
中国医药科技出版社

<p>1 <b>第一章 循环系统的大体结构</b></p> <p>2 <b>第一节 心血管系统总论</b></p> <p>2 一、心血管系统的组成</p> <p>2 二、血液循环途径</p> <p>3 三、血管吻合及其功能意义</p> <p>4 <b>第二节 心</b></p> <p>4 一、心的位置、外形和毗邻</p> <p>4 二、心的各腔</p> <p>7 三、心壁的结构</p> <p>7 四、心传导系</p> <p>8 五、心的血管</p> <p>10 六、心包</p> <p>10 <b>第三节 动脉</b></p> <p>11 一、肺循环的动脉</p> <p>11 二、体循环的动脉</p> <p>23 <b>第四节 静脉</b></p> <p>24 一、肺循环的静脉</p> <p>24 二、体循环的静脉</p> <p>30 <b>第五节 淋巴系统</b></p> <p>31 一、淋巴管道</p> <p>33 二、淋巴器官</p> <p>36 <b>第二章 心血管系统组织结构</b></p> <p>36 <b>第一节 心脏的组织结构</b></p> <p>36 一、心壁的结构</p> <p>37 二、心瓣膜</p> <p>37 三、心脏的传导系统</p> <p>38 <b>第二节 血管的组织结构</b></p> <p>38 一、血管的一般组织结构</p> <p>39 二、动脉的组织结构</p> <p>41 三、静脉的组织结构</p> <p>41 四、毛细血管的组织结构</p> <p>43 <b>第三章 心血管系统的功能</b></p> <p>43 <b>第一节 心脏的泵血功能</b></p> <p>43 一、心脏的泵血过程与机制</p>	<p>46 二、心脏泵血功能评价</p> <p>48 三、心脏泵血功能的储备</p> <p>48 四、影响心输出量的因素</p> <p>51 五、心音</p> <p>52 <b>第二节 心脏的电生理学及生理特性</b></p> <p>53 一、心肌细胞的跨膜电位及其形成原理</p> <p>56 二、心肌细胞的生理特性</p> <p>63 三、心电图基本知识</p> <p>67 四、心电图的测量与正常数据</p> <p>70 五、正常典型心电图的波形及其生理意义</p> <p>72 <b>第三节 血管生理</b></p> <p>72 一、血管的功能性分类</p> <p>74 二、血流动力学</p> <p>76 三、动脉血压与动脉脉搏</p> <p>80 四、静脉血压和静脉回心血量</p> <p>82 五、微循环</p> <p>84 六、组织液</p> <p>85 七、淋巴液的生成和回流</p> <p>86 <b>第四节 心血管活动的调节</b></p> <p>86 一、神经调节</p> <p>93 二、体液调节</p> <p>97 三、自身调节</p> <p>98 四、动脉血压的长期调节</p> <p>99 <b>第五节 器官循环</b></p> <p>99 一、冠脉循环</p> <p>101 二、肺循环</p> <p>102 三、脑循环</p> <p>105 <b>第四章 局部血液循环障碍</b></p> <p>106 <b>第一节 充血和淤血</b></p> <p>106 一、充血</p> <p>107 二、淤血</p> <p>109 <b>第二节 出血</b></p> <p>109 一、出血的病因和发病机制</p> <p>109 二、出血的病理变化</p> <p>110 三、出血的后果</p>
--	---

- 110 第三节 血栓形成
- 110 一、血栓形成的条件和机制
- 112 二、血栓的类型和形成过程
- 114 三、血栓的结局
- 114 四、血栓形成对机体的影响
- 115 第四节 栓塞
- 115 一、栓子的运行途径
- 116 二、栓塞的类型和对机体的影响
- 118 第五节 梗死
- 118 一、梗死形成的原因和条件
- 119 二、梗死的病变及类型
- 120 三、梗死对机体的影响和结局
- 121 第六节 治疗血栓性疾病的药物
- 121 一、抗凝血药
- 125 二、纤维蛋白溶解药
- 127 第五章 休克
- 127 第一节 病因与分类
- 127 一、病因
- 128 二、分类
- 130 第二节 发生机制
- 130 一、微循环机制
- 134 二、细胞分子机制
- 136 第三节 机体代谢与功能变化
- 136 一、物质代谢紊乱
- 136 二、电解质与酸碱平衡紊乱
- 136 三、器官功能障碍
- 137 第四节 几种常见休克的特点
- 137 一、失血性休克
- 137 二、脓毒性休克
- 138 三、过敏性休克
- 138 四、心源性休克
- 139 第五节 休克防治的病理生理基础
- 139 一、病因学防治
- 139 二、发病学防治
- 140 三、器官支持疗法
- 140 四、营养与代谢支持
- 141 第六章 凝血功能与抗凝血平衡紊乱
- 141 第一节 凝血系统功能异常
- 141 一、凝血系统的激活
- 142 二、凝血因子的异常
- 143 第二节 抗凝系统和纤溶系统功能异常
- 143 一、抗凝系统功能异常
- 144 二、纤溶系统功能异常
- 145 第三节 血管、血细胞的异常
- 146 一、血管的异常
- 146 二、血细胞的异常
- 147 第四节 弥散性血管内凝血
- 148 一、病因和发病机制
- 149 二、影响 DIC 发生发展的因素
- 150 三、分期和分型
- 151 四、临床表现的病理生理基础
- 153 五、DIC 防治的病理生理基础
- 154 第七章 缺血 - 再灌注损伤
- 154 第一节 概述
- 155 第二节 缺血 - 再灌注损伤的原因和条件
- 155 一、缺血 - 再灌注损伤原因
- 155 二、影响缺血 - 再灌注损伤发生条件
- 155 第三节 缺血 - 再灌注损伤的发生机制
- 155 一、自由基作用
- 157 二、钙超载的作用
- 159 三、炎症反应过度激活
- 160 第四节 缺血 - 再灌注损伤时机体的功能代谢变化
- 160 一、心肌缺血 - 再灌注损伤的变化
- 161 二、脑缺血 - 再灌注损伤的变化
- 161 三、其他器官缺血 - 再灌注损伤的变化
- 162 第五节 缺血 - 再灌注损伤防治的病理生理基础
- 162 一、尽早恢复血流与控制再灌注条件
- 162 二、清除自由基与减轻钙超载
- 163 三、应用细胞保护剂与抑制剂
- 163 四、预适应激活内源性保护机制
- 164 第八章 心血管系统常见疾病及药物治疗
- 165 第一节 动脉粥样硬化
- 165 一、病因和发病机制
- 167 二、病理变化
- 172 三、抗动脉粥样硬化药
- 180 四、抗心绞痛药

186 第二节 高血压病  
 187 一、病因和发病机制  
 188 二、类型和病理变化  
 190 三、抗高血压药  
 199 第三节 风湿病  
 199 一、病因和发病机制  
 199 二、基本病理变化  
 200 三、风湿病的各器官病变  
 201 第四节 感染性心内膜炎  
 201 一、病因和发病机制  
 202 二、病理变化及临床病理联系  
 203 第五节 心瓣膜病  
 203 一、二尖瓣狭窄  
 203 二、二尖瓣关闭不全  
 204 三、主动脉瓣狭窄  
 204 四、主动脉瓣关闭不全  
 205 第九章 异常心电图及抗心律失常药物  
 205 第一节 心房肥大和心室肥厚  
 205 一、心房肥大  
 207 二、心室肥厚  
 210 第二节 心肌缺血与心肌梗死  
 210 一、心肌缺血  
 212 二、心肌梗死  
 217 第三节 心律失常  
 217 一、概述  
 217 二、窦性心律及窦性心律失常  
 220 三、期前收缩  
 221 四、异位性心动过速  
 224 五、扑动与颤动  
 226 六、心脏传导异常  
 232 七、逸搏与逸搏心律

233 第四节 药物与电解质紊乱对心电图的影响  
 233 一、药物对心电图的影响  
 234 二、电解质紊乱对心电图的影响  
 235 第五节 抗心律失常药  
 235 一、心律失常发生的电生理学机制  
 236 二、抗心律失常药的基本作用机制和分类  
 237 三、常用抗心律失常药  
 246 第十章 心功能不全及抗心功能不全药物  
 246 第一节 病因与诱因  
 246 一、病因  
 247 二、诱因  
 248 第二节 分类  
 248 一、按心功能不全的严重程度分类  
 249 二、按发生的解剖部位分类  
 249 三、按左室射血分数分类  
 249 四、按心输出量分类  
 250 五、按心力衰竭发生的速度及时间分类  
 250 第三节 机体的代偿反应  
 250 一、神经-体液调节机制激活  
 251 二、心脏本身的代偿  
 252 三、心脏以外的代偿  
 254 第四节 心力衰竭的发生机制  
 257 第五节 心功能不全时临床表现的病理生理基础  
 257 一、心输出量减少  
 257 二、静脉淤血  
 259 第六节 抗心功能不全药  
 260 一、强心苷类  
 263 二、非强心苷类正性肌力药  
 264 三、减负荷药  
 266 四、其他药物  
 268 参考文献

# 第十章 心功能不全及抗心功能不全药物

## 学习目标

1. 掌握 心功能不全概述、病因、发生机制及机体功能代谢变化；强心苷类药的作用特点、作用机制、临床应用，毒性反应及预防治疗。
2. 熟悉 强心苷常用制剂及其药代动力学特点；肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制药对心功能不全的治疗作用。
3. 了解 非强心苷类正性肌力药、利尿药、钙通道阻滞药、扩血管药及其他药物对心功能不全的治疗作用能够准确表达心功能不全过程中各阶段内在机制，及其与功能代谢变化、临床表现之间的关系，为指导临床防治心功能不全奠定理论基础。
4. 学会 根据患者病情，正确选择药物，同时避免不良反应甚至是毒性的发生。

## 案例引导

**临床案例** 患者，女，30岁。主诉：反复心悸、气短1年，加重不能平卧1个月。现病史：患者1年前因劳累后开始出现心悸、气短，休息后好转。1月前，患者因着凉后出现发热、咳嗽、咳痰，伴心悸、气短明显加重，不能平卧，同时出现双下肢水肿、少尿、右上腹胀痛、食欲减退，现为求明确诊治收入院。既往史：咽痛、关节疼痛病史10年。体格检查：T 37.8℃，P 110次/分，R 32次/分，BP 110/70mmHg。半卧位，慢性病容，四肢末梢及口唇发绀。颈静脉怒张。双肺底部可闻及湿性啰音。心尖部触诊有舒张期震颤，心界向左右两侧扩大，心尖部闻及隆隆样舒张期杂音。肝颈静脉回流征阳性。双下肢凹陷性水肿（++）。

**讨论** 结合病例，推测患者可能发生了哪些疾病？诊断依据是什么？

**心功能不全 (cardiac insufficiency)** 是指各种原因引起心脏结构和功能改变，使心室射血功能和(或)充盈功能受损，以致心输出量不能满足组织代谢需要的病理生理过程。心功能不全包括心脏泵血功能受损从完全代偿直至失代偿的全过程，而**心力衰竭 (heart failure)** 是指心功能不全的失代偿阶段，在临床上表现为呼吸困难、水肿及静脉压升高等静脉淤血和心输出量减少的综合征。心功能不全和心力衰竭本质相同，只有程度上的差异，在临床实践中二者往往通用。部分心力衰竭患者由于钠、水潴留和血容量增加，出现心腔扩大、静脉淤血及组织水肿的表现，称为**充血性心力衰竭 (congestive heart failure)**。

## 第一节 病因与诱因

### 一、病因

凡能影响心脏射血和充盈的任何结构性或功能性的病变，均可导致心功能不全。常见病因可以归纳为心肌收缩性降低、心室负荷过重和心室舒张及充盈受限（表10-1）。

表 10-1 心功能不全的常见病因

心肌收缩性降低	心室前负荷过重	心室后负荷过重	心室舒张及充盈受限
心肌缺血或梗死	瓣膜关闭不全	高血压	左心室肥厚
心肌炎	房室间隔缺损	主动脉缩窄	限制性心肌病
扩张性心肌病		主动脉瓣狭窄	心室纤维化
药物毒性		肺动脉高压	
		肺源性心脏病	

### (一) 心肌收缩性降低

心肌收缩性降低主要见于心肌结构损伤和心肌代谢异常。心肌结构受损，如心肌梗死、心肌炎和心肌病时，心肌细胞发生变性、坏死及组织纤维化，导致收缩性降低；心肌代谢异常，如心肌缺血、缺氧、维生素 B<sub>1</sub> 缺乏等，使心肌能量代谢障碍，严重影响心肌收缩功能。阿霉素等药物和酒精亦可以损害心肌结构，影响心肌代谢，抑制心肌的收缩性。

### (二) 心室负荷过重

1. 容量负荷过重 心室的容量负荷 (volume load) 是指心脏收缩前所承受的负荷，相当于心室舒张末期容量或压力，又称前负荷。左心室容量负荷过重主要见于二尖瓣或主动脉瓣关闭不全；右心室前负荷过重主要见于房室间隔缺损以及三尖瓣或肺动脉瓣关闭不全。严重贫血、甲状腺功能亢进以及维生素 B<sub>1</sub> 缺乏引起的脚气性心脏病时，均可使回心血量增加，左、右心室容量负荷都增加。

2. 压力负荷过重 心室的压力负荷 (pressure load) 是指心室射血时所要克服的阻力，又称后负荷。左心室压力负荷过重主要见于高血压、主动脉瓣狭窄等；右心室压力负荷过重主要见于肺动脉高压、慢性阻塞性肺疾病和肺动脉瓣狭窄。

### (三) 心室舒张及充盈受限

心室舒张及充盈受限指在静脉回心血量无明显减少的情况下，因心脏本身的病变引起的心脏舒张和充盈障碍。例如，心肌缺血可引起能量依赖性舒张功能异常。左心室肥厚、纤维化和限制性心肌病使心肌的顺应性减退，心室舒张期充盈障碍。二尖瓣狭窄导致左心室充盈减少，肺循环淤血和压力升高；三尖瓣狭窄导致右心室充盈减少，体循环淤血。心包炎时，虽然心肌本身的损伤不明显，但急性心包炎时可因心包腔内大量炎性渗出限制心室充盈；慢性缩窄性心包炎时由于大量的瘢痕粘连和钙化使心包伸缩性降低。上述因素均可使心室的舒张受限，心室充盈不足，引起心输出量降低和静脉淤血。

## 二、诱因

凡是能增加心脏负荷，使心肌耗氧量增加和（或）供血供氧减少的因素皆可能成为心功能不全的诱因。据统计，在因心功能不全而入院的患者中，有 50% ~ 90% 是因某些因素诱使原有的心功能损害加重的，表 10-2 列举了常见的引起心功能不全的诱因。

表 10-2 心功能不全的常见诱因

代谢需要增加	前负荷增加	后负荷增加	损伤心肌收缩性
感染或发热	高钠饮食	高血压控制不良	使用负性肌力药物
贫血	过量输入液体	肺动脉栓塞	心肌缺血或梗死
心动过速	肾衰竭		酗酒
妊娠及分娩			

### （一）感染

各种感染，特别是呼吸道感染，是心功能不全最常见的诱因。感染时，除致病微生物及其产物可以直接损伤心肌外，感染引起的发热还可导致交感神经兴奋，促使心率加快，导致心肌耗氧量增加、心室舒张期缩短，进而心室充盈和心肌供氧不足。如果合并呼吸道病变，如支气管痉挛、黏膜充血和水肿等，还可使肺循环阻力增加，加重右心室负荷。

### （二）心律失常

心律失常，尤其是快速型心律失常，如室上性心动过速，伴有快速心室律的心房颤动和心房扑动等，可诱发心功能不全。心率增快一方面使心肌耗氧量增加，另一方面使心肌舒张期缩短，导致冠脉血流减少及心室充盈不足。此外，快速型心律失常引起的房室收缩不协调，也可导致心输出量下降。缓慢型心律失常，如高度房室传导阻滞等，当每搏输出量的增加不能弥补心率减少造成的心输出量降低时，可诱发心功能不全。

### （三）水、电解质代谢和酸碱平衡紊乱

过量、过快输液可使血容量增加，加重心脏的前负荷；高钾血症和低钾血症可影响心肌的兴奋性、传导性、自律性和收缩性，容易造成心律失常；酸中毒时，过多的  $H^+$  通过干扰心肌  $Ca^{2+}$  转运及与肌钙蛋白的结合而使心肌收缩性减弱，上述因素均可通过不同途径诱发心功能不全。

### （四）其他

妊娠、分娩、过度劳累、情绪波动、气温变化、洋地黄中毒、创伤、手术及治疗不当等，亦可诱发心功能不全。

## 第二节 分类

按照病变程度、射血分数、时间、速度、病变解剖部位等，心功能不全有多种分类方法。

### 一、按心功能不全的严重程度分类

在临床上，为了更好地判断患者的病情轻重和指导治疗，常按心功能不全的严重程度进行分类。纽约心脏病学会（New York Heart Association, NYHA）提出按照患者症状的严重程度将慢性心功能不全分为四级。美国心脏病学院/美国心脏学会（American College of Cardiology/American Heart Association, ACC/AHA）发布的慢性心力衰竭诊疗指南，将患者分为四期。这种心力衰竭的新分期法是对 NYHA 分级的补充，更加强调心功能不全早期预防的重要性，有利于在心脏病易患期阻断心脏损伤的发展（表 10-3）。

表 10-3 按心功能不全严重程度的分类方法

心功能不全分级 (NYHA)	心功能不全分期 (ACC/AHA)
I 级：无心力衰竭的症状，体力活动不受限	A 期：指将来可能发生心力衰竭的高危人群，如冠心病和高血压患者，但目前尚无心脏结构性损伤或心力衰竭症状
II 级：静息时无症状，体力活动轻度受限，日常活动可引起呼吸困难、疲乏和心悸等症状	B 期：有结构性心脏损伤，如既往有心肌梗死、瓣膜病，但无心力衰竭的症状，相当于 NYHA 心功能 I 级
III 级：在静息时无症状，轻度活动即感不适，体力活动明显受限	C 期：已有器质性心脏病，以往或目前有心力衰竭的临床表现，包括 NYHA 心功能 II、III 级和部分 IV 级
IV 级：在静息时也有症状，任何活动均严重受限	D 期：难治性终末期心力衰竭，有进行性器质性心脏病，虽经积极的内科治疗，患者仍表现出心力衰竭的症状

## 二、按发生的解剖部位分类

1. **左心衰竭 (left heart failure)** 常见于冠心病、高血压病、主动脉(瓣)狭窄及关闭不全等。由于左心室舒张期充盈和收缩期射血功能障碍,临床上以心输出量减少和肺循环淤血、肺水肿为特征。

2. **右心衰竭 (right heart failure)** 常见于肺部疾患引起肺微循环阻力增加,如缺氧引起肺小血管收缩和慢性阻塞性肺疾病;也可见于肺大血管阻力增加,如肺动脉狭窄、肺动脉高压及某些先天性心脏病(如法洛四联症和房室间隔缺损)。由于右心室负荷过重,不能将体循环回流的血液充分输送至肺循环,临床上以体循环淤血、静脉压升高、下肢甚至全身性水肿为特征。

3. **全心衰竭 (whole heart failure)** 左、右心室同时或先后发生衰竭,称为全心衰竭。可见于病变同时侵犯左、右心室,如心肌炎、心肌病等。由于长期左心衰竭导致肺循环阻力增加,久之合并右心衰竭在临床上较为常见。

## 三、按左室射血分数分类

左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)是每搏输出量占左心室舒张末容积(left ventricular end diastolic volume, LVEDV)的百分比。正常人在静息状态下为55%~70%,能较好地反映心肌收缩功能的变化,是评价左心室射血效率的常用指标。

1. **射血分数降低的心力衰竭 (heart failure with a reduced ejection fraction, HF<sub>r</sub>EF)** 常见于冠心病和心肌病等引起的心肌收缩力降低,其特点是LVEF<40%,VEDV增加,心腔扩大,又称为收缩性心力衰竭(systolic heart failure)。

2. **射血分数中间范围的心力衰竭 (heart failure with mid-range ejection fraction, HF<sub>mr</sub>EF)** 主要表现为轻度收缩功能降低,但也有舒张功能降低的表现,其特点是LVEF处于40%~49%。

3. **射血分数保留的心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HF<sub>p</sub>EF)** 常见于高血压伴左心室肥厚和肥厚性心肌病等所致的心力衰竭。此型心肌收缩力降低不明显,心肌舒张功能异常或(和)室壁僵硬增加而造成心室充盈量减少,致使每搏心输出量减少,其特点是LVEF≥50%,又称为舒张性心力衰竭(diastolic heart failure)。

值得注意的是,在心功能不全的早期,患者的心脏受损可能以单纯的收缩或舒张功能减退为主。当心脏损伤发展到一定阶段,心肌收缩和舒张功能障碍常同时并存。例如,高血压性心脏病早期可以只有心室充盈量减少,但随着心肌的代谢、功能和结构改变,最终会发展成收缩和舒张功能障碍。

## 四、按心输出量分类

1. **低输出量性心力衰竭 (low output heart failure)** 患者的心输出量低于正常群体的平均水平,常见于冠心病、高血压、心脏瓣膜性疾病及心肌炎等引起的心功能不全。由于外周血管阻力增加,患者可有血管收缩,四肢发冷、苍白、脉压减小和动-静脉血氧含量差增大的表现。

2. **高输出量性心力衰竭 (high output heart failure)** 主要见于严重贫血、妊娠、甲状腺功能亢进、动-静脉瘘及维生素B<sub>1</sub>缺乏症等。上述疾病时因外周血管阻力降低、血容量扩大或循环速度加快,静脉回心血量增加,心脏过度充盈,代偿阶段其心输出量明显高于正常,处于高动力循环状态。由于心脏容量负荷长期过重,供氧相对不足,能量消耗过多。一旦发展至心功能不全,心输出量较心功能不全前(代偿阶段)有所下降,不能满足上述病因造成的机体高水平代谢的需求,但患者的心输出量仍高于或不低于正常群体的平均水平。

## 五、按心力衰竭发生的速度及时间分类

1. 急性心力衰竭 常因心肌严重受损、心律失常或突然加重的心脏负荷,使心功能正常或处于代偿期的心脏在短时间内发生衰竭或慢性心衰急剧恶化。临床上以急性左心衰竭最为常见,大多数表现为收缩性心力衰竭,也可以表现为舒张性心力衰竭,常危及生命。

2. 慢性心力衰竭 最主要由冠心病、高血压等引起,是一个缓慢的发展过程,一般有代偿性心脏扩大或肥厚及其他代偿机制的参与。

## 第三节 机体的代偿反应

生理条件下,心输出量可以随着机体代谢需要的升高而增加,这主要是通过对心率、心室前、后负荷和心肌收缩性的调控实现的。心脏泵血功能受损时,心输出量减少可以通过多种途径,引起内源性神经-体液调节机制激活,这是心功能减退时介导心内与心外代偿与适应反应的基本机制,但同时长期、过度的反应也是导致心力衰竭发生和发展的重要机制。

### 一、神经-体液调节机制激活

心功能不全时,机体对心输出量减少的迅速反应是启动神经、内分泌代偿反应,以改善外周组织器官缺血缺氧状态。但是,随着时间的推移,神经-体液调节机制失衡的不利作用也逐渐显现出来,成为加重心肌损伤、促使心脏泵血功能降低及心功能不全进展的关键环节。在神经-体液调节机制中,最为重要的是交感-肾上腺髓质系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活。

#### (一) 交感-肾上腺髓质系统激活

心功能不全时,心输出量减少可以激活颈动脉窦和主动脉弓的压力感受器,进而激活交感-肾上腺髓质系统,表现为交感神经活性升高,血浆儿茶酚胺浓度升高。在短期内产生明显代偿作用:①通过刺激 $\beta$ 受体促进 $Ca^{2+}$ 内流,使心肌收缩性增强、心率加快、心输出量增加;②通过刺激 $\alpha$ 受体引起外周血管选择性收缩,使血流重新分配,保证心、脑等重要器官的灌流。

但交感-肾上腺髓质系统过度激活,其产生的负面效应却是心力衰竭恶化的重要因素:①心率过快使舒张期缩短,冠状动脉供血不足;②过量儿茶酚胺使心肌细胞膜离子转运异常,诱发心律失常;③外周血管阻力持续增加,加重心的后负荷;④骨骼肌及内脏器官长期缺血致其代谢、功能和结构改变;⑤持续的去甲肾上腺素(NE)和血管紧张素II(Ang II)促进心肌慢性代偿适应性反应,即心室重塑。不断加重的心室重塑是促进心功能障碍进行性发展的重要因素。

#### (二) 肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活

肾脏低灌流、交感神经系统兴奋和低钠血症等都可以激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)。Ang II增加可以通过直接的缩血管作用,及与去甲肾上腺素的协同作用,对血流动力学稳态产生明显影响。Ang II可以升高肾灌注压,通过肾内血流的重分布维持肾小球血流量,从而维持肾小球滤过率。醛固酮增加可引起钠潴留,通过维持循环血量保持心输出量正常。

但是,RAAS的过度激活也有明显的不利影响:①过度的血管收缩加重左心室后负荷;②水、钠潴留引起的血容量增加可使已经升高的心室充盈压进一步升高;③Ang II可促进心肌和非心肌细胞(包括成纤维细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞等)肥大或增殖;④醛固酮还可作用于心脏的成纤维细胞,促

进胶原合成和心室纤维化。总体来说, RAAS 激活在心功能不全的代偿及失代偿调节中的作用是弊大于利。

### (三) 其他体液活性物质的变化

由心房分泌的心房钠尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP) 和心室分泌的心室钠尿肽 (B-type natriuretic peptide, BNP) 均属于钠尿肽家族成员, 不但具有利钠利尿、舒张血管和降低血压作用, 还可抑制肾素和醛固酮的产生。钠尿肽与 RAAS 的平衡可决定心功能不全发展的严重程度。目前, 动态监测 BNP/NT-proBNP 浓度已成为心功能不全诊断和鉴别诊断、风险分层以及判断预后的重要指标。

心功能不全还会激活肿瘤坏死因子等炎性介质的释放; 引起内皮素和一氧化氮等血管活性物质的改变, 这些因素都在不同程度上参与了心功能不全的代偿以及失代偿过程。

在神经-体液机制的调控下, 机体对心功能降低的代偿反应可以分为心脏本身的代偿和心外代偿两部分。

## 二、心脏本身的代偿

心脏本身的代偿包括功能性调整 (心率加快、心脏紧张源性扩张、心肌收缩性增强) 和结构代偿 (心室重塑)。其中, 心率加快、心脏紧张源性扩张和心肌收缩性增强属于功能性调整, 可以在短时间内被动员起来; 而心室重塑是心室在前负荷和后负荷长期增加时, 通过改变心室的结构、代谢和功能而发生的慢性综合性代偿适应性反应。

### (一) 心率加快

心率加快是一种快速型代偿反应。一定范围内的心率加快可提高心输出量, 提高舒张压, 有利于冠脉的血液灌流, 对维持动脉血压、保证重要器官的血流供应有积极意义。

但是, 心率加快的代偿作用也有一定的局限性, 其原因是: ①心率加快增加心肌耗氧量; ②心率过快 (成人  $>180$  次/分) 明显缩短心脏舒张期, 不但减少冠脉灌流量, 使心肌缺血、缺氧加重, 而且缩短心室充盈时间, 减少充盈量, 心输出量反而降低。

### (二) 心脏紧张源性扩张

根据 Frank-Starling 定律, 心肌收缩力和心输出量在一定范围内 (肌节长度  $1.7 \sim 2.2 \mu\text{m}$ ) 随心的前负荷增加而增加。当肌节长度达到  $2.2 \mu\text{m}$  时, 粗、细肌丝处于最佳重叠状态, 形成有效横桥数目最多, 产生的收缩力最大, 为最适长度。

当心脏收缩功能受损时, 由于每搏输出量降低, 使心室舒张末期容积增加, 前负荷增大导致心肌纤维初长度增大 (肌节长度不超过  $2.2 \mu\text{m}$ ), 此时心肌收缩力增强, 代偿性增加每搏输出量, 这种伴有心肌收缩力增强的心腔扩大称为紧张源性扩张 (tonogenic dilation)。通过增加前负荷而增强心肌收缩力是急性心力衰竭的一种重要代偿方式。但长期容量负荷过重, 肌节长度超过  $2.2 \mu\text{m}$  时, 有效横桥数目减少, 心肌收缩力反而下降。这种心肌过度拉长并伴有心肌收缩力减弱的心腔扩张称为肌源性扩张 (myogenic dilation), 这种扩张失去代偿意义。此外, 过度的心室扩张还会增加心肌耗氧量, 加重心肌损伤。

### (三) 心肌收缩性增强

心肌收缩性主要取决于心肌的收缩蛋白、可供利用的 ATP 含量和胞质游离钙浓度。心功能受损时, 由于交感-肾上腺髓质系统兴奋, 儿茶酚胺增加, 通过激活  $\beta$  肾上腺素受体, 使细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高而发挥正性变力作用。这是动用心输出量的最基本、最经济的心脏代偿方式。但在慢性心功能不全时, 心肌  $\beta$ -肾上腺素受体减敏, 对儿茶酚胺反应性下降, 致使这种代偿机制受到限制。

#### (四) 心室重塑

心室在持续机械负荷过重、神经体液调节机制过度激活状态下,导致心肌细胞结构、功能和表型的改变称为心室重塑(ventricular remodeling)。心室重塑时,心肌细胞、非心肌细胞及细胞外基质,均会发生明显变化。心室重塑既是一种慢性综合性代偿适应性反应,也是导致慢性心力衰竭发生发展的病变基础。

**1. 心肌细胞重塑** 心肌细胞重塑包括心肌细胞肥大和心肌细胞表型的改变。

(1) 心肌肥大 指心肌细胞体积增大,在细胞水平上表现为细胞直径增宽,长度增加;在器官水平表现为心室质(重)量增加,心室壁增厚,为心脏的超负荷所致细胞水平上心室重塑的主要表现,是慢性心功能不全时极为重要的代偿方式,包括向心性肥大和离心性肥大两种类型。①向心性肥大(concentric hypertrophy):心脏在长期过度的后负荷作用下,收缩期室壁张力持续增加,心肌肌节呈并联性增生,心肌细胞增粗。其特征是心室壁显著增厚而心腔容积正常甚或减小,使室壁厚度与心腔半径之比增大,常见于高血压性心脏病及主动脉瓣狭窄;②离心性肥大(eccentric hypertrophy):心脏在长期过度的前负荷作用下,舒张期室壁张力持续增加,心肌肌节呈串联性增生,心肌细胞增长,心腔容积增大;而心腔增大又使收缩期室壁应力增大,进而刺激肌节并联性增生,使室壁有所增厚。其特征是心腔容积显著增大与室壁轻度增厚并存,室壁厚度与心腔半径之比基本保持正常,常见于二尖瓣或主动脉瓣关闭不全。

心肌肥大时,室壁增厚可通过降低心室壁张力而减少心肌的耗氧量,有助于减轻心脏负担。但是,心肌肥大的代偿作用也是有一定限度的,过度肥大心肌可发生不同程度的缺血、缺氧、能量代谢障碍和心肌舒缩能力减弱等,使心功能由代偿转变为失代偿。

(2) 心肌细胞表型改变 指由于心肌所合成蛋白质的种类变化所引起的心肌细胞“质”的改变。在引起心肌肥大的机械信号和化学信号刺激下,可使在成年心肌细胞中处于静止状态的胎儿期基因被激活,合成胎儿型蛋白质(如胎儿型肌球蛋白重链、轻链,肌钙蛋白T、肌钙蛋白I和磷酸肌酸激酶)增加。表型转变的心肌细胞在细胞膜、线粒体、肌质网、肌原纤维及细胞骨架等方面均与正常心肌有差异,从而导致其代谢与功能发生变化。转型的心肌细胞分泌活动增强,还可以通过分泌细胞因子和局部激素,进一步促进细胞生长、增殖及凋亡,从而改变心肌的舒缩能力。

**2. 非心肌细胞及细胞外基质的变化** 成纤维细胞占人心脏细胞总数的60%~70%,是非心肌细胞的主要成分和细胞外基质的关键来源。细胞外基质中最主要的是I和Ⅲ型胶原纤维。I型胶原是与心肌束平行排列的粗大胶原纤维的主要成分,Ⅲ型胶原则形成了较细的纤维网状结构。胶原纤维的量 and 成分 是决定心肌伸展及回弹性能(僵硬)的重要因素。

许多促使心肌肥大的因素如Ang II、去甲肾上腺素和醛固酮等都可促进非心肌细胞活化或增殖,分泌大量不同类型的胶原等细胞外基质,同时又合成降解胶原的间质胶原酶和明胶酶等,通过对胶原合成与降解的调控,使胶原网络结构的生物化学组成(如I型与Ⅲ型胶原的比值)和空间结构都发生改变,引起心肌间质的增生与重塑。一般而言,重塑早期Ⅲ型胶原增多较明显,这有利肥大心肌肌束组合的重新排列及心室的结构性扩张。在重塑后期以I型胶原增加为主,它的增加可提高心肌的抗张强度,防止在室壁应力过高的情况下心肌细胞侧向滑动造成室壁变薄和心腔扩大。但是过度的非心肌细胞增殖及基质重塑可导致室壁顺应性降低,冠状动脉管壁增厚,心肌细胞氧供减少并促进心肌的凋亡和纤维化,甚至影响心肌细胞之间的信息传递。

### 三、心脏以外的代偿

心功能减退时,除心脏本身发生功能和结构的代偿外,机体还会启动心外的多种代偿机制,以适应

心输出量的降低。

(一) 增加血容量

慢性心功能不全的主要代偿方式之一是增加血容量。心输出量减少时，机体通过交感-肾上腺髓质系统及 RAAS 的激活、ADH 分泌增加、PGE<sub>2</sub> 及 ANP 分泌减少，使水、钠潴留，血容量增加。一定范围内的血容量增加可提高心输出量和组织灌流量，但长期过度的血容量增加可加重心脏容量负荷、使心输出量下降而加重心功能不全。

(二) 血流重新分布

心功能不全时，交感-肾上腺髓质系统兴奋，使外周血管选择性收缩，引起全身血流重新分布，主要表现为皮肤、骨骼肌与内脏器官的血流量减少，而心、脑血流量不变或略增加。这样既能防止血压下降，又能保证重要器官的血流量。但是，若外周器官长期供血不足，亦可导致该脏器功能减退。另外，外周血管长期收缩，也会导致心脏后负荷增大而使心输出量减少。

(三) 红细胞增多

心功能不全时，体循环淤血和血流速度减慢可引起循环性缺氧，肺淤血和肺水肿又可引起乏氧性缺氧。对慢性缺氧的代偿可促进骨髓造血功能，使红细胞和血红蛋白生成增多，以提高血液携氧的能力，发挥代偿作用。但红细胞过多可使血液黏稠度增大，加重心脏的后负荷。

(四) 组织用氧能力增强

心功能不全时组织细胞可发生一系列代谢、功能与结构的改变，以提高细胞利用氧的能力。如细胞内线粒体数量增多，细胞色素氧化酶活性增强，磷酸果糖激酶活性增强可以使细胞从糖酵解中获得一定的能量补充。

综上所述，心功能不全时，在神经-体液机制的调节下，机体可以动员心脏本身和心脏以外的多种代偿机制进行代偿（图 10-1），并且这种代偿贯穿于心功能不全的全过程。

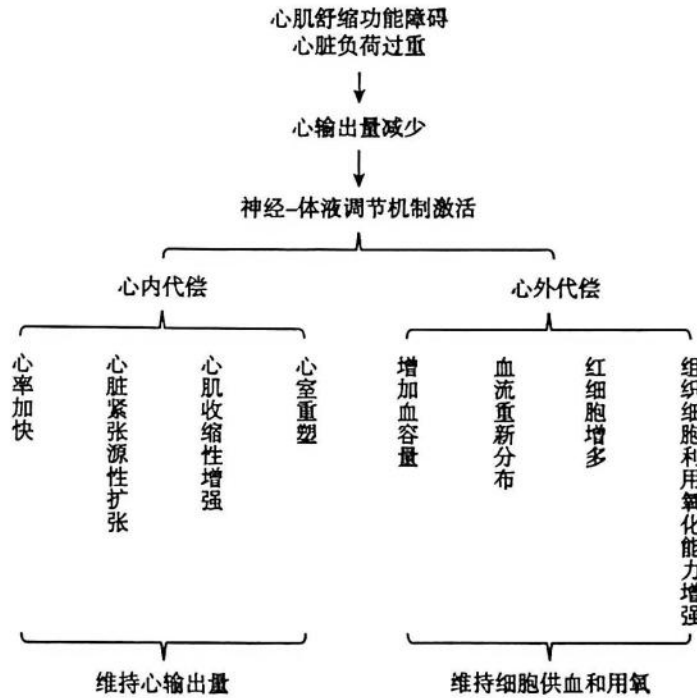


图 10-1 心功能不全时机体的代偿

## 第四节 心力衰竭的发生机制

心力衰竭的发生机制复杂,迄今尚未完全阐明。目前认为,心力衰竭的发生发展是多种机制共同作用的结果。不同原因所致的心力衰竭以及心力衰竭发展的不同阶段参与作用的机制不同,但是,神经-体液调节失衡在其中起着关键作用,而心室重塑是心功能不全发生与发展的分子基础,最终的结果是导致心肌舒缩功能障碍。

### (一) 心肌收缩功能降低

心肌收缩能力降低是造成心脏泵血功能减退的主要原因,可以由心肌收缩相关的蛋白改变、心肌能量代谢障碍和心肌兴奋-收缩耦联障碍分别或共同引起。

#### 1. 心肌收缩相关的蛋白改变

(1) 心肌细胞数量减少 多种心肌损害因素(如心肌梗死、心肌炎及心肌病等)可导致心肌细胞变性、萎缩,严重者因心肌细胞死亡而使有效收缩的心肌细胞数量减少,造成原发性心肌收缩力降低。心肌细胞死亡可分为坏死(necrosis)与凋亡(apoptosis)两种形式。①心肌细胞坏死:心肌细胞在严重的缺血、缺氧、致病微生物(细菌和病毒)感染、铊中毒及阿霉素毒性等损伤性因素作用下,因溶酶体破裂,大量溶酶体酶特别是蛋白水解酶释放,引起细胞成分自溶而发生坏死,同时与收缩相关的蛋白也随之破坏,使心肌收缩性严重受损。在临床上,引起心肌细胞坏死最常见的原因是急性心肌梗死。一般而言,当梗死面积达左室面积的23%时便可发生急性心力衰竭。②心肌细胞凋亡:细胞凋亡是引起心肌收缩力降低的重要原因。亚致死性的缺血、缺氧、炎症、氧自由基等因素可激活心肌细胞的凋亡通路。凋亡不仅导致心肌细胞数量减少、促进心室重塑,而且在肥大心肌由代偿转为失代偿的过程中也发挥重要作用。凋亡还是造成老年患者心肌细胞数量减少的主要原因。

(2) 心肌结构改变 ①在分子水平上,肥大心肌的表型改变,胎儿期基因过表达;而一些参与细胞代谢和离子转运的蛋白质,如肌质网钙泵蛋白和细胞膜L型钙通道蛋白等合成减少。②在细胞水平上,心肌过度肥大时,尤其是增粗时,肌丝与线粒体呈不成比例的增加,肌节不规则叠加,加上显著增大的细胞核对邻近肌节的挤压,导致肌原纤维排列紊乱,心肌收缩力降低。③在器官水平上,与代偿期的心腔扩大和心室肥厚不同,衰竭时的心室表现为心腔扩大而室壁变薄,扩张的心室几何结构发生改变,横径增加使心脏由正常的椭圆形变成球状。心室扩张使乳头肌不能锚定房室瓣,主动脉瓣和肺动脉瓣环扩大,瓣膜相对关闭不全而导致血液反流,导致心室泵血功能进一步降低,而血流动力学紊乱进一步加重并参与心室重塑的进展。

综上所述,衰竭心脏在多个层次和水平出现的不均一性改变是造成心脏收缩能力降低及心律失常的结构基础。

2. 心肌能量代谢障碍 心肌的能量代谢过程包括能量产生、储存和利用三个环节,其中任何一个环节发生障碍,都可导致心肌收缩性减弱。

(1) 能量生成障碍 心肌供氧不足或有氧氧化发生障碍,ATP产生减少,不能为心肌舒缩提供足够的能量支持。冠心病引起的心肌缺血是造成心肌能量生成不足的最常见原因,休克、严重贫血等也可以减少心肌的供血供氧,引起心肌能量生成障碍。过度肥大的心肌内线粒体含量相对不足,而且肥大心肌的线粒体氧化磷酸化水平降低。心肌肥大时,毛细血管的数量增加不足,这些均导致肥大心肌产能减少。此外,维生素B<sub>1</sub>缺乏引起的丙酮酸氧化脱羧障碍,也使心肌细胞有氧氧化障碍,导致ATP生成不足。

(2) 能量储备减少 心肌能量主要以磷酸肌酸(creatine phosphate, CP)的形式储存。在磷酸肌酸

激酶 (creatine phosphate kinase, CK) 的作用下, 肌酸与 ATP 之间发生高能磷酸键转移而生成磷酸肌酸并储存。随着心肌肥大的发展和心肌损伤的加重, 产能减少而耗能增加, 导致 CK 活性降低, 使储能形式的磷酸肌酸含量减少, 作为能量储备指数的 CP/ATP 比值明显降低。

(3) 能量利用障碍 心肌对能量的利用是指把 ATP 储存的化学能转化成为心肌收缩的机械做功的过程。此过程通过肌球蛋白头部的  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  - ATP 酶水解 ATP 供能来实现。因此,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  - ATP 酶活性是决定心肌对 ATP 进行有效利用和收缩速率的重要因素。某些类型心力衰竭表现出能量利用障碍, 如长期心脏的负荷过重而引起的心肌过度肥大。过度肥大的心肌其肌球蛋白头部 ATP 酶活性下降, 即使心肌 ATP 含量正常, 但因 ATP 酶不能水解 ATP, 化学能无法转化为肌丝滑动所需的机械能, 导致心肌收缩力下降。

**3. 心肌兴奋 - 收缩耦联障碍** 心肌的兴奋是电活动, 而收缩是机械活动, 心肌细胞胞质内  $\text{Ca}^{2+}$  是连接心肌细胞电活动与机械收缩活动的耦联体。任何影响心肌对  $\text{Ca}^{2+}$  转运和分布的因素都会影响钙稳态, 导致心肌兴奋 - 收缩耦联障碍。

(1) 肌质网钙转运功能障碍 肌质网通过摄取、储存和释放三个环节维持胞质  $\text{Ca}^{2+}$  的动态变化, 从而调节心肌的舒缩功能。心功能不全时, 肌质网  $\text{Ca}^{2+}$  摄取和释放能力明显降低, 导致心肌兴奋 - 收缩耦联障碍。其机制是: ①肌质网释放的  $\text{Ca}^{2+}$  约占心肌收缩总钙量的 75%, 过度肥大或衰竭的心肌细胞中, 肌质网钙释放蛋白的含量或活性降低,  $\text{Ca}^{2+}$  释放量减少。②肌质网  $\text{Ca}^{2+}$  - ATP 酶含量或活性降低, 使肌质网摄取  $\text{Ca}^{2+}$  减少, 一方面胞质内不能迅速降低, 使心肌舒张延缓; 另一方面造成肌质网贮存的  $\text{Ca}^{2+}$  量减少, 供给心肌收缩的  $\text{Ca}^{2+}$  不足, 心肌收缩性受到抑制。

(2) 胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流障碍 心肌收缩时胞质中的  $\text{Ca}^{2+}$  除大部分来自肌质网外, 尚有少量从细胞外经 L 型钙通道内流。 $\text{Ca}^{2+}$  内流在心肌收缩活动中起重要作用, 它不但可直接升高胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度, 更主要的是触发肌质网释放  $\text{Ca}^{2+}$ 。长期心脏负荷过重或心肌缺血缺氧时, 都会出现细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流障碍, 其机制为: ①心肌内去甲肾上腺素合成减少及消耗增多, 导致去甲肾上腺素含量下降; ②过度肥大的心肌细胞上  $\beta$  肾上腺素受体密度相对减少; ③心肌细胞  $\beta$  肾上腺素受体对去甲肾上腺素的敏感性降低, 这些机制都使  $\beta$  肾上腺素受体兴奋引起的 L 型钙通道磷酸化降低, 细胞膜 L 型钙通道开放减少, 导致  $\text{Ca}^{2+}$  内流受阻。此外, 细胞外液的  $\text{K}^{+}$  与  $\text{Ca}^{2+}$  在心肌细胞膜上有竞争作用, 因此在高钾血症时  $\text{K}^{+}$  可阻止  $\text{Ca}^{2+}$  的内流, 导致胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度降低。

(3) 肌钙蛋白与  $\text{Ca}^{2+}$  结合障碍 心肌兴奋 - 收缩耦联的关键环节是  $\text{Ca}^{2+}$  与肌钙蛋白的结合, 它不但要求胞质的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度迅速上升到足以启动收缩的阈值 ( $10^{-5}$  mol/L), 同时还要求肌钙蛋白活性正常, 能迅速与  $\text{Ca}^{2+}$  结合, 否则可导致兴奋 - 收缩耦联中断。各种原因引起心肌细胞酸中毒时, 由于  $\text{H}^{+}$  与肌钙蛋白的亲合力比  $\text{Ca}^{2+}$  大,  $\text{H}^{+}$  占据了肌钙蛋白上的  $\text{Ca}^{2+}$  结合位点, 此时即使胞质  $\text{Ca}^{2+}$  浓度已上升到收缩阈值, 也无法与肌钙蛋白结合, 使心肌兴奋 - 收缩耦联过程受阻。

## (二) 心肌舒张功能障碍

心脏通过舒张过程实现心室血液充盈, 以保证足够的心输出量。任何使心室充盈量减少、弹性回缩力降低和心室僵硬度 (ventricular stiffness) 增加的疾病都可以引起心室舒张功能降低。例如, 高血压性心脏病时可因心室壁增厚, 特别是向心性肥厚降低心室充盈量。心肌负荷过重和衰老时都可伴有心肌纤维化, 造成心室僵硬度增加, 使心脏的被动充盈受损, 需加强心房收缩以完成对心室的充盈, 左心腔内充盈压升高。

**1. 正常心肌舒张生理基础** 心肌细胞膜复极化时, 大部分  $\text{Ca}^{2+}$  由肌浆网  $\text{Ca}^{2+}$  - ATP 酶摄取并贮存在肌浆网内, 小部分由细胞膜钠 - 钙交换蛋白和细胞膜  $\text{Ca}^{2+}$  - ATP 酶转运至细胞外, 使细胞质内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度迅速降至  $10^{-7}$  mol/L (舒张阈值),  $\text{Ca}^{2+}$  与肌钙蛋白解离, 肌动蛋白的“作用位点”又被掩盖, 横

桥解除，心肌舒张。

**2. 心肌舒张功能障碍机制** 心室舒张功能障碍的确切机制目前尚不完全清楚，可能与以下因素有关。

(1) 钙离子复位延缓 当心肌缺血缺氧时 ATP 供应不足、肌浆网或细胞膜上  $\text{Ca}^{2+}$  - ATP 酶活性降低，不能及时将  $\text{Ca}^{2+}$  摄入肌浆网或转运到细胞外，使细胞质内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度不能迅速降至与肌钙蛋白脱离的水平，导致心室舒张异常。

(2) 肌球 - 肌动蛋白复合体解离障碍 肌球 - 肌动蛋白复合体解离是需要 ATP 供能的主动过程，当心肌缺血缺氧等导致 ATP 缺乏及  $\text{Ca}^{2+}$  与肌钙蛋白亲和力增高时，肌球 - 肌动蛋白复合体不能分离，心肌处于持续收缩状态，发生心室舒张异常。

(3) 心室舒张势能降低 心室舒张的势能主要来自心室的收缩，心室收缩力越强，舒张势能越大。凡能削弱收缩功能的因素都可通过减少舒张势能影响心室舒张。此外，心室舒张期冠状动脉的充盈不足也是引起心室舒张势能降低的重要因素。

(4) 心室顺应性降低 心室顺应性 ( $dV/dP$ ) 是指心室在单位压力变化下所引起的容积改变，其倒数 ( $dP/dV$ ) 为心室僵硬度。心室舒张末期压力 - 容积 ( $P-V$ ) 曲线可反映心室的顺应性和僵硬度。当顺应性下降 (僵硬度增大) 时，压力 - 容积曲线左移 (图 10-2)。心肌肥大引起的室壁增厚、心肌炎症、心肌纤维化及间质增生等，均可引起心室壁成分改变，使室壁僵硬度增加，心室顺应性降低，影响心室的舒张和充盈。

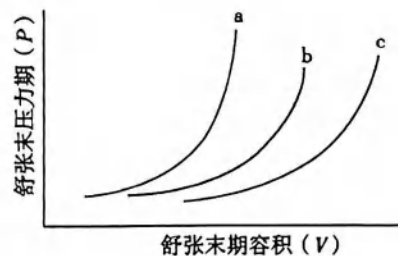


图 10-2 心室舒张末期压力 - 容积 ( $P-V$ ) 曲线

a. 顺应性降低; b. 顺应性正常; c. 顺应性升高

此外，心肌细胞骨架的改变、后负荷过大、心率过快、心室显著扩张以及心室的相互作用也会影响心室舒张功能。

### (三) 心脏各部分舒缩活动不协调

心房和心室有规律、协调的舒缩活动是保证心输出量正常的重要前提。一旦心脏舒缩活动的协调性被破坏，将会引起心脏泵血功能紊乱而导致心输出量下降。在心肌炎、甲状腺功能亢进、严重贫血、高血压性心脏病、肺心病时，由于病变呈区域性分布，病变轻的区域心肌舒缩活动减弱，病变重的心肌完全丧失收缩功能，非病变心肌功能相对正常，甚至代偿性增强，不同功能状态的心肌共处一室，使整个心脏的舒缩活动不协调，导致心输出量下降。特别是心肌梗死患者，心肌各部分的供血是不均一的，梗死区、边缘缺血区和非病变区的心肌在兴奋性、自律性、传导性、收缩性方面都存在差异，在此基础上易发生心律失常，使心脏各部分舒缩活动的协调性遭到破坏。度过心肌梗死的急性期后，坏死心肌被纤维组织取代，该处室壁变薄，收缩时可向外膨出，形成室壁瘤，影响心脏泵血。无论是房室活动不协调还是两侧心室不同步舒缩，心输出量均有明显的降低。此外，心律失常 (心房颤动、房室传导阻滞等) 亦可引起心脏各部分舒缩活动不协调，也是心力衰竭的发病机制之一。

## 第五节 心功能不全时临床表现的病理生理基础

心脏泵血功能障碍及神经-体液调节机制过度激活可以引起心功能不全的患者在临床上出现多种表现,主要以心输出量降低引起的器官组织灌流量减少和肺循环或体循环静脉淤血为特征,表现为相应的症候群。

### 一、心输出量减少

#### (一) 心脏泵血功能降低

心功能不全最根本的血流动力学变化是心输出量绝对或相对减少。心输出量随组织细胞代谢需要而增加的能力称为心力储备。心力储备能力降低是心功能不全时最早出现的改变,进而心输出量明显下降。反映心泵血功能的各种指标发生变化,如心脏指数、左室射血分数降低,心室充盈受损、心率增快等。

#### (二) 器官血流重新分配

器官血流量取决于灌注压及灌注阻力。心输出量减少引起的神经-体液调节系统的激活,血浆儿茶酚胺、Ang II 和醛固酮含量增高,导致各组织器官的灌注压降低和阻力血管收缩的程度不一,各器官血流重新分配。在心功能障碍的早期阶段,皮肤、骨骼肌、肾及腹腔内脏血流量显著减少,而心、脑血流量可维持在正常水平。当心功能障碍发展到严重阶段,心、脑血流量亦可减少。

心输出量减少时患者会出现一系列外周血液灌注不足的症状与体征,如皮肤血流减少而致皮肤苍白、皮温降低,合并缺氧时可出现发绀;脑血流减少而致头晕、晕厥等,严重者可出现阿-斯综合征(Adams-Stokes 综合征);肌肉血液供应减少而致疲乏无力;肾血液灌流减少导致尿量减少,严重时发生氮质血症。急性严重心力衰竭时,心输出量急剧减少,机体来不及发挥代偿,可出现心源性休克。

### 二、静脉淤血

根据静脉淤血的主要部位分为体循环淤血和肺循环淤血。

#### (一) 体循环淤血

体循环淤血见于右心衰竭及全心衰竭,主要表现为体循环静脉系统的过度充盈、静脉压升高、内脏充血和水肿等。

**1. 静脉淤血和静脉压升高** 右心衰竭时,因钠、水潴留及右室舒张末期压力升高,使上下腔静脉回流受阻,静脉异常充盈,表现为下肢和内脏的淤血。右心淤血明显时出现颈静脉充盈或怒张(engorgement of neck vein)。按压肝脏后颈静脉异常充盈,称为肝颈静脉反流征(abdominal-jugular reflux)阳性。静脉淤血和交感神经兴奋引起的容量血管收缩,可使静脉压升高。

**2. 肝肿大及肝功能损害** 由于下腔静脉回流受阻,肝静脉压升高,肝小叶中央区淤血,肝窦扩张、出血及周围水肿,导致肝脏肿大,局部有压痛。长期右心衰竭,还可造成心源性肝硬化。因肝细胞变性、坏死,患者可出现转氨酶水平增高及黄疸。

**3. 胃肠功能改变** 慢性心功能不全时,由于胃肠道淤血及动脉血液灌流不足,可出现消化系统功能障碍,表现为消化不良、食欲缺乏、恶心、呕吐、腹泻等。

**4. 水肿** 水肿是右心衰竭以及全心衰竭的主要临床表现之一,称为心性水肿(cardiac edema)。受重力的影响,心性水肿在体位低的下肢表现最为明显,严重者可伴发腹水及胸水等。毛细血管血压增高是心性水肿的始发因素,而肾血流量减少可引起肾小球滤过率降低和醛固酮增加,造成钠、水潴留,促进水肿的发展。此外,由于胃肠道淤血引起的食物消化吸收障碍、肝淤血造成的肝功能损伤可导致低蛋白血症,又进一步加重心性水肿。

## (二) 肺循环淤血

肺循环淤血主要见于左心衰竭患者。当肺毛细血管楔压升高，首先出现肺循环淤血，严重时可出现肺水肿 (pulmonary edema)。肺淤血、肺水肿的共同表现是呼吸困难 (dyspnea)，为患者气短及呼吸费力的主观感觉，具有一定的限制体力活动的保护意义，也是判断肺淤血程度的指标。

**1. 呼吸困难发生的基本机制** ①肺淤血、肺水肿导致肺顺应性降低，要吸入同样量的空气，需要增加呼吸肌做功，消耗更多的能量，故患者感到呼吸费力；②支气管黏膜充血、肿胀及气道内分泌物导致气道阻力增大；③肺毛细血管压增高和间质水肿使肺间质压力增高，刺激肺毛细血管旁 J 受体 (juxtacapillary J receptor)，引起反射性浅快呼吸。

**2. 呼吸困难的表现形式** 根据肺淤血和肺水肿的严重程度，呼吸困难可有不同的表现形式。

(1) **劳力性呼吸困难** 轻度左心衰竭患者仅在体力活动时出现呼吸困难，休息后消失，称为劳力性呼吸困难 (dyspnea on exertion)，为左心衰竭最早的表现。其机制是：①体力活动时四肢血流量增加，回心血量增多，肺淤血加重；②体力活动时心率加快，舒张期缩短，左心室充盈减少，肺循环淤血加重；③体力活动时机体需氧量增加，但衰竭的左心室不能相应地提高心输出量，因此机体缺氧进一步加重，刺激呼吸中枢，使呼吸加快加深，出现呼吸困难。

(2) **夜间阵发性呼吸困难** 夜间阵发性呼吸困难 (paroxysmal nocturnal dyspnea) 亦是左心衰竭早期的典型表现。患者夜间入睡后 (多在入睡 1~2 小时后) 因突感气闷、气急而惊醒，被迫坐起，可伴有咳嗽或泡沫样痰，发作较轻者在坐起后有所缓解，经一段时间后自行消失。严重者可持续发作，咳粉红色泡沫样痰，甚至发展为急性肺水肿。夜间阵发性呼吸困难的发生机制是：①患者入睡后由端坐位改为平卧位，下半身静脉回流增多，水肿液吸收入血液循环也增多，加重肺淤血；②入睡后迷走神经紧张性增高，使小支气管收缩，气道阻力增大；③熟睡后中枢对传入刺激的敏感性降低，只有当肺淤血程度较为严重，动脉血氧分压降低到一定程度时，方能刺激呼吸中枢，使患者感到呼吸困难而惊醒。若患者在气促咳嗽的同时伴有哮鸣音，则称为心性哮喘 (cardiac asthma)。

(3) **端坐呼吸** 患者在静息时已出现呼吸困难，平卧时加重，故需被迫采取端坐位或半卧位以减轻呼吸困难的程度，称为端坐呼吸 (orthopnea)。其机制是：①端坐位时下肢血液回流减少，肺淤血减轻；②膈肌下移，胸腔容积增大，肺活量增加，通气改善；③端坐位可减少下肢水肿液的吸收，使血容量降低，减轻肺淤血。端坐呼吸是左心衰竭造成严重肺淤血的表现。

(4) **急性肺水肿** 为急性左心衰竭的主要临床表现。由于突发左心室排血减少，引起肺静脉和肺毛细血管压力急剧升高，毛细血管壁通透性增大，血浆渗出到肺间质与肺泡而引起急性肺水肿。此时，患者可出现发绀、气促、端坐呼吸、咳嗽、咳粉红色 (或无色) 泡沫痰等症状和体征 (图 10-3)。

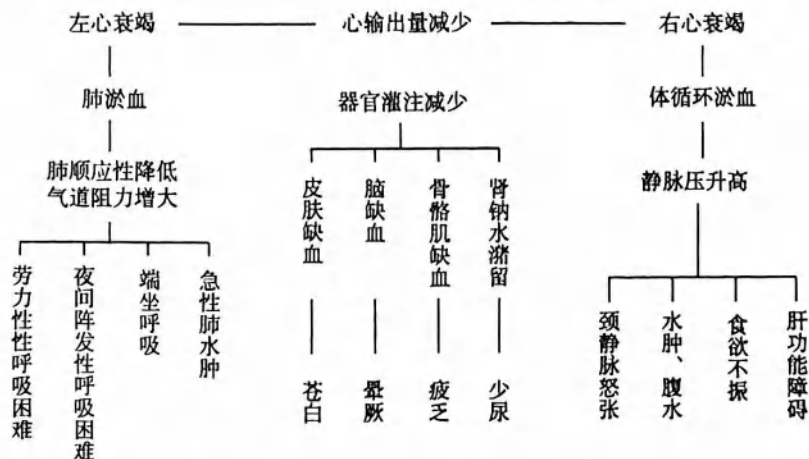


图 10-3 心功能不全功能代谢变化

左心衰竭引起长期肺淤血，肺循环阻力增加，使右心室后负荷增加，久之可引起右心衰竭。当病情发展到全心衰竭时，由于部分血液淤积在体循环，肺淤血可较单纯左心衰竭时有所减轻。

## 第六节 抗心功能不全药

心功能不全的病理生理机制及药物作用的环节见图 10-4。治疗药物主要包括以下几种。

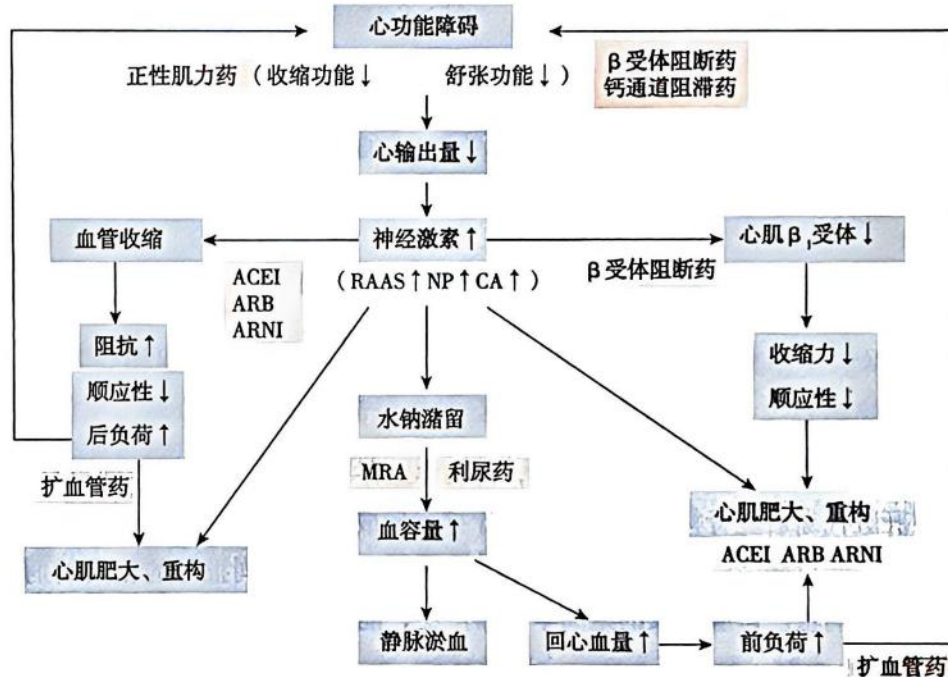


图 10-4 心功能不全的病理生理机制及药物作用的环节

ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素 II 受体阻断药; ARNI: 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂; RAAS: 肾素-血管紧张素-醛固酮系统; NP: 利钠肽; CA: 儿茶酚胺; MRA: 盐皮质激素受体拮抗剂

### 1. 正性肌力药

(1) 强心苷类 地高辛等。

(2) 非强心苷类正性肌力药 ①β受体激动药 (多巴酚丁胺、异波帕胺等); ②磷酸二酯酶 III 抑制剂 (米力农、维司力农等); ③钙增敏药 (匹莫苯、左西孟旦等)。

### 2. 减负荷药

(1) 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂 ①血管紧张素转化酶抑制剂 (卡托普利、依那普利等); ②血管紧张素 II 受体阻断药 (氯沙坦、缬沙坦等); ③血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂 (缬沙坦/沙库巴曲); ④盐皮质激素受体拮抗剂 (螺内酯、依普利酮等)。

(2) 利尿药 呋塞米、氢氯噻嗪等。

(3) 钙通道阻滞药 氨氯地平等。

(4) 扩血管药 硝酸异山梨酯、肼屈嗪、硝普钠等。

### 3. 其他药物

(1) β受体阻断药 比索洛尔、卡维地洛等。

(2) 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 达格列净、恩格列净等。

(3) 窦房结起搏电流抑制剂 伊伐布雷定。

(4) 可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂 维利西呱。

## 一、强心苷类

强心苷 (cardiac glycosides) 是一类具有强心作用的苷类化合物, 药物有地高辛 (digoxin)、洋地黄毒苷 (digitoxin)、毛花苷 C (lanatoside C) 和毒毛花苷 K (strophanthin K) 等。临床常用地高辛, 其化学结构见图 10-5。

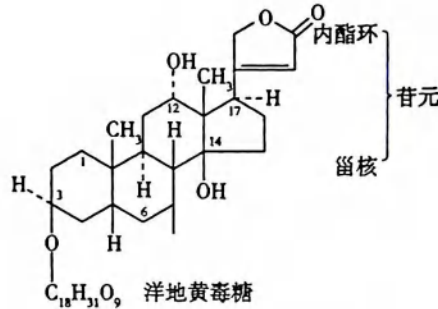


图 10-5 地高辛的化学结构

### 【体内过程】

强心苷类药物由于侧链不同、药物极性不同, 药动学上存在差异。长效类洋地黄毒苷脂溶性高, 口服吸收好, 主要在肝脏代谢后经肾排出; 部分经胆汁排泄形成肝肠循环,  $t_{1/2}$  长达 5~7 天, 故作用维持时间较长。中效类地高辛口服生物利用度个体差异大, 不同厂家、不同批号的相同制剂可有较大差异, 临床应用时应注意调整剂量。口服吸收的地高辛分布广泛, 能通过血脑屏障; 约 2/3 的地高辛以原形经肾脏排出,  $t_{1/2}$  为 33~36 小时, 肾功能不良者应适当减量。短效类毛花苷 C 及毒毛花苷 K 口服不吸收, 需静脉给药, 绝大部分以原形经肾脏排出, 显效快, 作用维持时间短。

### 【药理作用及机制】

#### (一) 对心脏的作用

1. 正性肌力作用 强心苷对心脏具有高度选择性, 其正性肌力作用特点如下。

(1) 加快心肌收缩速度 加快心肌纤维缩短速度, 使心肌收缩敏捷, 舒张期相对延长。

(2) 增加衰竭心脏心输出量 加强心肌收缩力, 增加衰竭心脏心输出量, 但对正常人不增加心输出量。原因是强心苷还具有收缩血管、增加外周阻力的作用, 限制了正常人心输出量的增加; 而在慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 时, 强心苷可抑制交感神经活性、减弱强心苷的血管收缩效应, 而外周阻力无明显升高, 从而增加衰竭心脏心输出量。

(3) 降低衰竭心脏心肌耗氧量 决定心肌耗氧量的主要因素有心肌收缩力、室壁张力和每分钟射血时间。强心苷虽增加心肌收缩力, 但由此所致射血时间缩短、心室内残余血量减少、室壁张力下降, 加之负性频率的综合作用, 并不增加衰竭心脏心肌耗氧量, 甚至使心肌耗氧量有所降低。

强心苷正性肌力作用机制: 目前认为, 强心苷与心肌细胞膜上的  $\text{Na}^+, \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶结合并抑制其活性, 使细胞内  $\text{Na}^+$  量增加,  $\text{K}^+$  减少; 细胞内  $\text{Na}^+$  量增多后, 又通过  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  双向交换机制, 导致心肌细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  增加, 心肌收缩力加强 (图 10-6)。

2. 减慢心率 (负性频率) 心功能不全时由于反射性交感神经活性增强, 心率加快。应用强心苷后心搏出量增加, 反射性地兴奋迷走神经, 抑制窦房结, 使心率减慢。强心苷还能提高窦房结对迷走神经的敏感性, 故强心苷过量所引起的心动过缓和传导阻滞可用阿托品对抗。

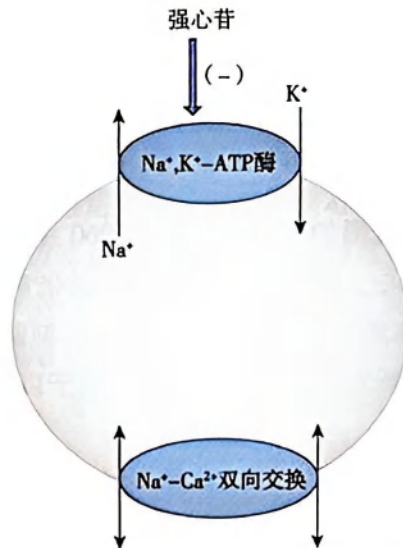


图 10-6 强心苷作用机制示意图

3. 对传导组织和心肌电生理特性的影响 强心苷对传导组织和心肌电生理特性的影响比较复杂(表 10-4)。治疗量下,强心苷可通过兴奋迷走神经而降低窦房结自律性,减慢房室传导;促进  $K^+$  外流,使心房肌细胞静息电位加大,加快心房的传导速度;缩短心房与心室的动作电位时程和有效不应期(effective refractory period, ERP)。中毒剂量,强心苷过度抑制  $Na^+, K^+ - ATP$  酶,细胞失钾,最大舒张电位减小(负值减小),使自律性提高,  $K^+$  外流减少而使 ERP 缩短,细胞内  $Ca^{2+}$  增加,引起  $Ca^{2+}$  振荡、早后除极、迟后除极等,进而出现各种心律失常。

表 10-4 强心苷对心肌电生理特性的影响

电生理特性	窦房结	心房	房室结	浦肯野纤维
自律性	↓			↑
传导性		↑	↓	↓
有效不应期		↓		↓

4. 对心电图的影响 强心苷对心肌电生理的影响在心电图中有相应体现。治疗量强心苷可使心电图表现为 P-P 间期增大、P-R 间期延长、Q-T 间期缩短、T 波幅度变小或倒置、ST 段下降呈鱼钩状。强心苷中毒时可出现各种心律失常,如室性期前收缩、室性心动过速、室颤等,部分患者表现为心动过缓、房室传导阻滞等,其中,以室性期前收缩、室性心动过速多见。

### (二) 对神经和内分泌系统的作用

中毒剂量的强心苷可兴奋延髓极后区催吐化学感受区而引起呕吐,还可兴奋交感神经中枢,增加交感神经冲动发放,从而引起快速型心律失常。强心苷的减慢心率和抑制房室传导作用与其兴奋脑干副交感神经中枢有关。

强心苷还能降低 CHF 患者血浆肾素活性,进而减少血管紧张素 II 及醛固酮含量,对心功能不全时过度激活的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)产生拮抗作用。

### (三) 利尿作用

强心苷对心功能不全患者有明显的利尿作用,主要原因是心功能改善后增加了肾血流量。此外,其可直接抑制肾小管  $Na^+, K^+ - ATP$  酶,减少肾小管对  $Na^+$  的重吸收,促进钠和水排出,发挥利尿作用。

#### （四）对血管的作用

强心苷能直接收缩血管平滑肌，使外周阻力上升。但 CHF 患者用药后，因交感神经活性降低的作用超过直接收缩血管的效应，因此血管阻力下降、心排血量及组织灌流增加。

#### 【临床应用】

1. 心力衰竭 过去几十年对心力衰竭的治疗，1940~1960 年是以强心苷加利尿药为核心、1970~1980 年以正性肌力药加扩血管药为核心、1990 年开始以血管紧张素转化酶抑制药（angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI）与  $\beta$  受体阻断药为核心的神经激素抑制疗法，随着人们对其病理生理认识的不断加深，CHF 的药物治疗仍在不断发展中。强心苷现多用于以收缩功能障碍为主且利尿药、ACEI、 $\beta$  受体阻断药疗效欠佳者。

强心苷对不同原因所致的心力衰竭疗效有一定差异：对有心房颤动伴心室率快的心力衰竭疗效最佳；对心瓣膜病、先天性心脏病（严重二尖瓣狭窄的病例除外）、冠状动脉粥样硬化性心脏病和高血压心脏病所导致的心力衰竭疗效较好；对肺源性心脏病、活动性心肌炎（如风湿活动期）或严重心肌损伤所致心力衰竭疗效较差，且容易发生中毒；对扩张型心肌病、心肌肥厚、舒张性心力衰竭者不应选用强心苷，而应选择  $\beta$  受体阻断药、ACEI。

#### 2. 心律失常

（1）心房颤动 心房颤动的主要危害是心房过多的冲动下传至心室，引起心室率过快，心输出量减少。强心苷可通过兴奋迷走神经或直接抑制房室结、减慢房室传导、增加房室结中隐匿性传导，减慢心室率。

（2）心房扑动 心房扑动的冲动较强而规则，更易于传入心室，心室率快而难以控制。强心苷是治疗心房扑动最常用的药物，它可不均一地缩短心房的有效不应期，使扑动变为颤动，在心房颤动时更易增加房室结隐匿性传导而减慢心室率，同时有部分病例在转变为心房颤动后停用强心苷可恢复窦性节律。这是因为停用强心苷后，相当于取消了缩短心房不应期的作用，也就是使心房的有效不应期延长，从而使折返冲动落于不应期而终止折返激动，恢复窦性节律。

（3）阵发性室上性心动过速 强心苷可增强迷走神经功能，降低心房的兴奋性而终止阵发性室上性心动过速的发作。

#### 【不良反应及防治】

强心苷安全范围小，一般治疗量已接近中毒剂量的 60%，而且生物利用度及对强心苷敏感性的个体差异较大，故易发生毒性反应。特别是当低钾血症、高钙血症、低镁血症、心肌缺氧、酸碱平衡失调、发热、心肌损害、肾功能不全、高龄及合并用药等因素存在时更易发生。

1. 胃肠道反应 最常见的早期中毒症状。可表现为厌食、恶心、呕吐及腹泻等。剧烈呕吐可导致失钾而加重强心苷中毒，所以应注意补钾或考虑停药。需注意与强心苷用量不足、心衰未被控制的胃肠道静脉淤血所致胃肠道反应相区别。

2. 中枢神经系统反应 包括眩晕、头痛、失眠、疲倦、谵妄、黄视症、绿视症及视物模糊等。视觉异常是强心苷中毒的特有症状，可作为停药的指征。

3. 心脏反应 是强心苷最严重的不良反应，约有 50% 的病例发生各种类型心律失常。

（1）快速型心律失常 强心苷中毒最多见和早见的是室性期前收缩，约占心脏毒性发生率的 1/3，也可发生二联律、三联律及心动过速，甚至室颤。

（2）房室传导阻滞 强心苷引起的房室传导阻滞与提高迷走神经兴奋性、高度抑制  $\text{Na}^+, \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶有关，因为细胞内失钾，静息膜电位变小（负值减少），使零相除极速率降低，故发生传导阻滞。

(3) **窦性心动过缓** 强心苷可因抑制窦房结、降低其自律性而发生窦性心动过缓,有时可使心率降至60次/分以下。

强心苷中毒治疗首先应停用强心苷。对表现为快速型心律失常的中毒患者可补充氯化钾。钾离子能与强心苷竞争心肌细胞膜上的 $\text{Na}^+, \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶,减轻或阻止毒性的发生和发展。由于钾与心肌的结合比强心苷与心肌的结合疏松,强心苷中毒后补钾只能阻止强心苷继续与心肌细胞的结合,而不能将已经与心肌细胞结合的强心苷置换出来,故防止低血钾比治疗补钾更重要。快速型心律失常严重者可还可使用苯妥英钠。苯妥英钠能与强心苷竞争 $\text{Na}^+, \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶,恢复该酶的活性;还能增加地高辛的清除,降低地高辛的血药浓度。利多卡因也可用于治疗强心苷中毒所引起的室性心动过速和心室颤动。

对强心苷中毒所引起的心动过缓、房室传导阻滞等缓慢型心律失常,不宜补钾,否则可致心脏停搏;可用M受体阻断药阿托品治疗。

对严重危及生命的地高辛中毒,可应用地高辛抗体Fab片段治疗,其对强心苷有高度选择性和强大亲和力,能使强心苷自 $\text{Na}^+, \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的结合中解离出来,从而缓解药物毒性反应。

### 【药物相互作用】

1. 排钾利尿药可致低钾血症而加重强心苷的毒性,所以强心苷与排钾利尿药合用时,应根据患者的肾功能状况适量补钾。补钾时不可过量,同时还要注意患者的肾功能情况,以防止高钾血症的发生。

2. 维拉帕米、奎尼丁、胺碘酮、钙通道阻滞药、普罗帕酮与地高辛合用,可使地高辛的血药浓度升高,易发生中毒,宜减少地高辛用量。

3. 拟肾上腺素药可提高心肌自律性,使心肌对强心苷的敏感性增高,而导致强心苷中毒。

## 二、非强心苷类正性肌力药

非强心苷类正性肌力药包括 $\beta$ 受体激动药、磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)抑制药及钙增敏药,由于这类药物可能增加心衰患者的病死率,故不宜作常规治疗用药。

### (一) $\beta$ 受体激动药

CHF时交感神经处于激活状态,内源性儿茶酚胺(catecholamine, CA)长期作用使 $\beta_1$ 受体向下调节, $\beta$ 受体与Gs蛋白脱耦联;心肌细胞中Gs与Gi蛋白平衡失调,对CA类药物及 $\beta$ 受体激动药的敏感性下降。在CHF后期,CA更是病情恶化的主要因素之一,易引起心率加快和心律失常、心肌耗氧增多,对CHF不利,因此, $\beta$ 受体激动药主要用于强心苷反应不佳或禁忌者,更适用于伴有心率减慢或传导阻滞的患者。 $\beta$ 受体激动药的代表药如多巴酚丁胺(dobutamine)、异波帕胺(ibopamine)。

### (二) 磷酸二酯酶III抑制药

磷酸二酯酶抑制药(phosphodiesterase inhibitor, PDEI)通过抑制PDE-III,提高心肌细胞内cAMP含量,增加细胞内钙浓度发挥正性肌力作用,同时可舒张血管,缓解心力衰竭症状,属正性肌力扩血管药。有报道其能引起心律失常,增加病死率。现主要用于心衰时的短时间支持疗法,尤其是对强心苷、利尿药及扩血管药反应不佳的患者。

氨力农(amrinone, 氨吡酮)和米力农(milrinone, 甲氰吡酮)为双吡啶类衍生物。氨力农不良反应较严重,有恶心、呕吐、血小板减少、肝损害,心律失常发生率高。米力农为氨力农的替代品,抑酶作用较之强20倍,不良反应较少,但仍有室上性及室性心律失常、低血压、心绞痛样疼痛及头痛等,现仅供短期静脉给药治疗急性心力衰竭。维司力农(vesnarinone)是一种口服有效的正性肌力药物,兼有中等程度的扩血管作用。能选择性地抑制PDE-III,但作用比米力农、氨力农弱;激活 $\text{Na}^+$ 通道,促进 $\text{Na}^+$ 内流;抑制 $\text{K}^+$ 通道,延长动作电位时程;因cAMP的增加而促进 $\text{Ca}^{2+}$ 内流,使细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 量增

加；增加心肌收缩成分对  $\text{Ca}^{2+}$  的敏感性；抑制  $\text{TNF}-\alpha$  和干扰素  $-\gamma$  等细胞因子的产生和释放。临床应用可缓解心衰患者的症状，提高生活质量。

### （三）钙增敏药

钙增敏药可增加肌钙蛋白 C 对  $\text{Ca}^{2+}$  的亲合力，在不增加细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的条件下，增强心肌收缩力，如匹莫苯（pimobendan）；改变钙结合信息传递的机制，如左西孟旦（levosimendan）；可避免细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度过高所引起的损伤、坏死，也可节约部分供  $\text{Ca}^{2+}$  转运所消耗的能量。部分钙增敏药还兼具对 PDE-Ⅲ 的抑制作用，可部分抵消钙增敏药的副作用，如匹莫苯。该类物质可降低 CHF 患者的生存率，缺乏心肌舒张期的松弛作用，使舒张期变短、张力提高，其作用机制尚有待进一步探讨，疗效有待于大规模的临床研究。

## 三、减负荷药

### （一）肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制药

1. 血管紧张素转化酶抑制药 临床常用于治疗 CHF 的 ACEI 有卡托普利（captopril）、依那普利（enalapril）、西拉普利（cilazapril）、贝那普利（benazapril）、培哚普利（perindopril）、雷米普利（ramipril）及福辛普利（fosinopril）等。

#### 【作用机制】

（1）减少血液及组织中 Ang II 的产生和醛固酮的产生 ACEI 可抑制血管紧张素转化酶（ACE），抑制体循环及局部组织中 Ang I 向 Ang II 的转化，使 Ang II 含量降低，从而减弱 Ang II 的收缩血管作用，发挥扩血管、降低心脏后负荷作用；减少醛固酮生成，减轻水钠潴留，降低心脏前负荷。ACEI 降低全身血管阻力，增加心输出量，并能降低左室充盈压、左室舒张末压，降低室壁张力，改善心脏舒张功能，降低肾血管阻力，增加肾血流量。

（2）抑制缓激肽的降解 ACE 参与缓激肽的降解，ACEI 可使血中缓激肽含量增加，缓激肽可促进一氧化氮和前列环素生成，扩张血管。

（3）抑制心肌及血管重构 Ang II 及醛固酮是促进心肌细胞增生、胶原含量增加、心肌间质纤维化，导致心肌及血管重构的主要因素。用不影响血压的小剂量 ACEI 即可减少 Ang II 及醛固酮的形成，防止和逆转心肌与血管重构，改善心功能。

（4）降低交感神经活性 Ang II 通过作用于交感神经突触前膜血管紧张素 II 受体 1（ $\text{AT}_1$ ）促进去甲肾上腺素释放，并可促进交感神经节的神经传递功能。Ang II 尚可作用于中枢神经系统的  $\text{AT}_1$  受体，促进中枢交感神经的冲动传递，进一步加重心肌负荷及心肌损伤。因此，ACEI 可通过减少 Ang II 发挥其抗交感作用。

#### 【临床应用】

ACEI 对各阶段心力衰竭患者均有作用，能消除或缓解 CHF 症状、提高运动耐力、改进生活质量，防止和逆转心肌肥厚、降低病死率，延缓心力衰竭的发生。现作为治疗心力衰竭的一线药物广泛用于临床，对舒张性心力衰竭者疗效也明显优于传统药物地高辛。

#### 【不良反应】

需密切监测直立性低血压、咳嗽、血管神经性水肿、肾功能及高钾血症等不良反应。孕妇及肾动脉狭窄患者禁用。

2. 血管紧张素 II 受体阻断药 血管紧张素 II 受体阻断药（angiotensin II receptor blockers, ARB）可直接阻断  $\text{AT}_1$  受体的结合，对 ACE 途径及非 ACE 途径（如糜酶）产生的 Ang II 均有拮抗作用；拮抗

Ang II 的促生长作用, 预防及逆转心血管重构。常用药物包括氯沙坦 (losartan)、缬沙坦 (valsartan)、厄贝沙坦 (irbesartan)、坎地沙坦 (candesartan)、依普沙坦 (eprosartan)、替米沙坦 (telmisartan)、奥美沙坦 (olmesartan)。本类药物作用与 ACEI 相似, 但不良反应较少, 不易引起咳嗽、血管神经性水肿等, 可能与其不影响缓激肽代谢有关。常作为对 ACEI 不耐受者的替代品, 孕妇及肾动脉狭窄患者禁用。

**3. 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂** 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂 (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI), 如缬沙坦/沙库巴曲 (valsartan/sacubitril), 于 2015 年 7 月 7 日获得美国 FDA 批准, 可双重抑制血管紧张素受体和脑啡肽酶, 抑制血管活性肽 (如心房利钠肽、脑利钠肽、C 型利钠肽、血管紧张素 II、缓激肽、内皮素等) 的降解, 从而达到抑制 RAAS, 同时增强心脏的保护性神经内分泌系统利钠肽 (natriuretic peptide, NP) 系统, 减少衰竭心脏病变。ARNI 现可替代 ACEI 和 ARB, 与  $\beta$  受体阻断药、盐皮质激素受体拮抗剂联用, 发挥良好的治疗心衰、降压及肾脏保护作用。最常见不良反应有低血压、高钾血症、肾功能恶化、血管神经性水肿等, 其替代 ACEI 和 ARB 时, 需间隔 36 小时使用, 以降低血管性水肿风险。妊娠期妇女尽可能不用。

**4. 盐皮质激素受体拮抗剂** 严重的 CHF 患者常伴有高醛固酮血症, 大量的醛固酮除保钠排钾外, 尚有明显的促生长作用, 引起心房、心室、大血管的重构, 加速心衰恶化。此外, 它还可阻止心肌摄取去甲肾上腺素, 使去甲肾上腺素游离浓度增加而诱发冠状动脉痉挛和心律失常, 增加心衰时室性心律失常和猝死的可能性。

盐皮质激素受体拮抗剂 (mineralocorticoid receptor antagonist, MRA) 代表药物有螺内酯 (spironolactone)、依普利酮 (eplerenone)、非奈利酮 (finerenone)。临床研究证明, CHF 时单用螺内酯仅发挥较弱的作用, 但与 ACEI 合用则可同时降低 Ang II 及醛固酮水平, 能进一步减低死亡率, 防止左心室肥厚时心肌间质纤维化, 改善血流动力学, 还能降低室性心律失常的发生率。依普利酮对醛固酮阻滞特异性更高, 较少导致男性乳房发育症。MRA 应谨慎用于肾功能受损或血钾  $>5\text{mmol/L}$  的患者。

## (二) 利尿药

利尿药促进  $\text{Na}^+$ 、水排泄, 减少血容量, 降低心脏前负荷, 消除或缓解肺水肿和外周水肿, 对 CHF 伴有水肿或有明显淤血者尤为适用。轻度 CHF 可单独应用噻嗪类利尿药; 对中、重度 CHF 或单用噻嗪类疗效不佳者, 可用袢利尿药或噻嗪类与保钾利尿药合用; 对严重 CHF、慢性 CHF 急性发作、急性肺水肿或全身水肿者, 宜静脉注射袢利尿药呋塞米 (furosemide)。保钾利尿药作用较弱, 多与其他利尿药如袢利尿药等合用, 能有效拮抗 RAAS 激活所致的醛固酮水平的升高, 增强利尿效果及防止失钾, 还可抑制心肌细胞胶原增生和防止纤维化。

需注意大剂量利尿药可减少有效循环血量, 导致反射性交感神经兴奋, 减少肾血流量, 加重组织器官灌注不足, 导致心力衰竭恶化。利尿药引起的电解质平衡紊乱, 尤其是排钾利尿药引起的低钾血症, 是 CHF 时诱发心律失常的常见原因之一, 特别是与强心苷类合用时更易发生, 应注意补充钾盐或与保钾利尿药合用。因此, 利尿剂应从小剂量开始, 逐渐增加剂量至尿量增加, 用药期间密切观察患者症状, 监测血压、肾功能、电解质、尿酸等, 根据情况进行及时调整。

## (三) 钙通道阻滞药

钙通道阻滞药具有较强的扩张外周动脉作用, 可降低总外周阻力, 减轻心脏后负荷, 改善 CHF 的血流动力学障碍; 具有降压和扩张冠脉的作用, 可对抗心肌缺血; 缓解钙超载, 改善心室的松弛性和僵硬, 改善舒张期功能障碍。钙通道阻滞药主要用于舒张功能障碍的 CHF, 对于有房室传导阻滞、低血压、左室功能低下伴后负荷低以及有严重收缩功能障碍的 CHF 患者, 不宜使用钙通道阻滞药。

氨氯地平 (amlodipine) 和非洛地平 (felodipine) 是 20 世纪 90 年代开发的二氢吡啶类钙通道阻滞药, 其作用较硝苯地平 (nifedipine) 出现慢、维持时间长, 舒张血管作用强而负性肌力作用弱, 且反射

性激活神经内分泌系统作用较弱,降低左心室肥厚的作用与 ACEI 相当。此外,氨氯地平尚有抗动脉粥样硬化、抗 TNF- $\alpha$  及白介素等作用。长期应用可治疗左心室功能障碍伴有心绞痛、高血压的患者,也可降低非缺血者的病死率。

#### (四) 扩血管药

扩血管药可通过扩张静脉和动脉,迅速降低心脏前、后负荷,可改善急性心力衰竭症状。硝酸异山梨酯(isosorbide dinitrate)和硝酸甘油(nitroglycerin)主要扩张静脉,使静脉容量增加、右房压力降低,减轻肺淤血及呼吸困难;还能选择性地舒张心外膜的冠状血管,在缺血性心肌病时增加冠脉血流而提高其心室的收缩和舒张功能,解除心衰症状,提高患者的运动耐力。肼屈嗪(hydralazine)能扩张小动脉,降低心脏后负荷,增加心输出量及肾血流量,主要用于肾功能不全或对 ACEI 不能耐受的 CHF 者。虽然肼屈嗪以及硝酸异山梨酯能反射性激活交感神经及 RAAS,长期单独应用时疗效难以持续,但长期临床观察资料提示二者可减轻心肌的病理重构。硝普钠(sodium nitroprusside)能扩张小静脉和小动脉,降低心脏前、后负荷。口服无效,静脉滴注后 2~5 分钟见效,故可快速控制危急的 CHF,适用于需迅速降低血压和肺楔压的急性肺水肿、高血压危象等危重病例。哌唑嗪(prazosin)是选择性的  $\alpha_1$  受体阻断药,能扩张动、静脉,降低心脏前、后负荷,增加心输出量。

### 四、其他药物

#### (一) $\beta$ 受体阻断药

20 世纪 70 年代中期以来的临床试验证明,长期应用  $\beta$  受体阻断药比索洛尔(bisoprolol)、美托洛尔(metoprolol)和卡维地洛(carvedilol)可以改善 CHF 症状,提高射血分数,改善患者的生活质量,降低死亡率,成为治疗 CHF 的常规用药。

#### 【作用机制】

1. 拮抗交感活性  $\beta$  受体阻断药通过阻断心脏  $\beta$  受体、拮抗过量 CA 对心脏的毒性作用,防止过量 CA 所致的大量  $Ca^{2+}$  内流,避免心肌细胞坏死,改善心肌重构;减少肾素释放,抑制 RAAS,防止高浓度 Ang II 对心脏的损害;上调心肌  $\beta$  受体的数量,恢复其信号转导能力;改善  $\beta$  受体对 CA 的敏感性。其中,卡维地洛具有  $\alpha_1$  受体和  $\beta$  受体双重阻断、抗氧化、抗增生等作用,表现出较全面的抗交感神经作用。

2. 抗心肌缺血与抗心律失常作用  $\beta$  受体阻断药具有明显的抗心肌缺血及抗心律失常作用,后者也是其降低 CHF 病死率和猝死的重要机制。

#### 【临床应用】

$\beta$  受体阻断药主要用于扩张型心肌病及缺血性 CHF。初期应从小剂量开始,以消除其负性肌力作用,长期应用可阻止临床症状恶化、改善心功能、降低猝死及心律失常的发生率,一般心功能改善的平均起效时间为 3 个月,且与治疗时间呈正相关。对严重心动过缓、严重左室功能减退、明显房室传导阻滞、低血压及支气管哮喘者慎用或禁用。

#### (二) 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT 2)抑制剂可抑制肾脏近端小管 SGLT 2 对葡萄糖的重吸收而降低血糖和糖化血红蛋白,与胰岛素联合使用时,可减少胰岛素用量。SGLT 2 抑制剂代表药物有达格列净(dapagliflozin)、恩格列净(empagliflozin)等。近年来 SGLT 2 抑制剂在治疗心衰方面取得关键性进展,其利尿、利钠的特性可减轻心衰引起的充血,并可减少患者对袢利尿剂的需求;可改善心肌能量代谢、心室重构及血流动力学等。目前已有多个心衰指南推荐

无论患者是否合并糖尿病，可用 SGLT 2 抑制剂治疗射血分数减低的心衰，有助于降低心衰住院率和心血管死亡率。使用过程中应避免出现低血压、酮症酸中毒、肾功能损伤等不良反应。

### （三）窦房结起搏电流抑制剂

伊伐布雷定 (ivabradine) 通过抑制窦房结起搏电流 (funny current,  $I_f$ ) 而降低心率，对心房、房室、心室传导时间以及心肌收缩性或者心室复极化未见明显影响，可作为射血分数减少的窦性心律心衰患者降低心率的辅助药物，降低患者心血管死亡风险和心衰住院率。最常见不良反应为闪光现象（光幻视）和心动过缓，且为剂量依赖性。

### （四）可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂

可溶性鸟苷酸环化酶 (soluble guanylate cyclase, sGC) 刺激剂维利西呱 (vericiguat) 可直接结合并刺激一氧化氮受体 sGC，促进 cGMP 生成增加，而 cGMP 具有扩张血管、改善内皮功能、抗纤维化和抗心肌重塑等作用。对于已进行标准治疗基础上高风险的射血分数减低的心衰以及心衰加重患者，使用维利西呱可降低患者心血管死亡风险和心衰住院率。维利西呱主要不良反应有低血压、贫血等。

此外，心肌细胞能量代谢药物如曲美他嗪、辅酶 Q10、左卡尼汀等可改善患者心衰症状和心脏功能。钾结合剂、氯苯唑酸和利伐沙班可用于心衰的某些特定人群。心肌肌球蛋白激活剂也在积极研究中。



普通高等医学院校五年制临床医学专业第二轮教材（器官系统化教材）



全国普通高等医学院校五年制临床医学专业“十四五”规划教材

# 消化系统

（供临床医学、预防医学等专业用）

- ◎ 总主编 姜希娟
- ◎ 主 编 蔡 青 张云莎
- ◎ 副主编 王文红 杜月光



中国健康传媒集团  
中国医药科技出版社

书网融合教材

## 内 容 提 要

本教材是“普通高等医学院校五年制临床医学专业第二轮教材（器官系统化教材）”之一，全书以器官系统为中心，以消化系统疾病为导向，按照“正常-异常-药物治疗”的模式，将消化系统相关的组织胚胎学、人体解剖学、生理学、病理学、病理生理学、药理学知识有机融合起来，遵循“三基、五性”的原则，将各学科有机融合，注重知识横向、纵向联系。在内容选取上，与国家执业医师资格考试接轨，参照最新的专家共识及诊治指南，体现了科学性、先进性和适用性。本教材为书网融合教材，即纸质教材有机融合数字教材、数字化教学服务（在线教学、在线作业、在线考试），从而使教材内容更加立体化、多样化，易教易学。

本教材主要供高等医学院校五年制临床医学、预防医学及相关专业师生教学使用。

### 图书在版编目（CIP）数据

消化系统/蔡青，张云莎主编. —北京：中国医药科技出版社，2023.1

普通高等医学院校五年制临床医学专业第二轮教材（器官系统化教材）

ISBN 978-7-5214-3683-9

I. ①消… II. ①蔡… ②张… III. ①消化系统-医学院校-教材 IV. ①R322.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2022）第 240090 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 友全图文

出版 中国健康传媒集团 | 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行：010-62227427 邮购：010-62236938

网址 [www.cmstp.com](http://www.cmstp.com)

规格 889×1194mm<sup>1/16</sup>

印张 10<sup>1/4</sup>

字数 298 千字

版次 2023 年 1 月第 1 版

印次 2023 年 1 月第 1 次印刷

印刷 三河市万龙印装有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5214-3683-9

定价 50.00 元

版权所有 盗版必究

举报电话：010-62228771

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

获取新书信息、投稿、  
为图书纠错，请扫码  
联系我们。





普通高等医学院校五年制临床医学专业第二轮教材（器官系统化教材）

# 消化系统

（供临床医学、预防医学等专业用）

总主编 姜希娟

主 编 蔡 青 张云莎

副主编 王文红 杜月光

编 者 （以姓氏笔画为序）

王 萍（浙江中医药大学）

王文红（天津市人民医院）

王文奇（长春中医药大学）

王炎炎（天津中医药大学）

叶肖琳（浙江中医药大学）

杜月光（浙江中医药大学）

汪丽佩（浙江中医药大学）

张云莎（天津中医药大学）

赵 强（天津中医药大学第一附属医院）

赵学纲（山东中医药大学）

钟佩茹（天津中医药大学）

顾志敏（天津中医药大学）

陶仕英（北京中医药大学）

彭雁飞（天津中医药大学）

程 薇（北京中医药大学）

蔡 青（天津中医药大学）

秘 书 杨 琳（天津中医药大学）

彭雁飞（天津中医药大学）



中国健康传媒集团  
中国医药科技出版社

<p>1 <b>第一章 消化系统的大体结构</b></p> <p>2 <b>第一节 消化管</b></p> <p>2 一、口腔</p> <p>7 二、咽</p> <p>9 三、食管</p> <p>9 四、胃</p> <p>11 五、小肠</p> <p>13 六、大肠</p> <p>17 <b>第二节 消化腺</b></p> <p>17 一、肝</p> <p>20 二、胰</p> <p>21 <b>第三节 腹膜</b></p> <p>21 一、概述</p> <p>22 二、腹膜与腹、盆腔脏器的关系</p> <p>22 三、腹膜形成的结构</p> <p>28 <b>第二章 消化系统的组织结构及发生</b></p> <p>28 <b>第一节 消化管结构</b></p> <p>28 一、消化管壁的一般结构</p> <p>29 二、口腔</p> <p>31 三、咽</p> <p>31 四、食管</p> <p>32 五、胃</p> <p>34 六、小肠</p> <p>36 七、大肠</p> <p>37 八、消化管的淋巴组织及免疫功能</p> <p>37 九、胃肠内分泌细胞</p> <p>38 十、消化管的血管、淋巴管和神经</p> <p>38 <b>第二节 消化腺结构</b></p> <p>38 一、大唾液腺</p> <p>39 二、胰腺</p> <p>41 三、肝</p> <p>45 四、胆囊与胆管</p> <p>46 <b>第三节 消化系统的发生</b></p> <p>46 一、咽的发生及咽囊的演变</p>	<p>46 二、食管、胃的发生</p> <p>47 三、肠的发生</p> <p>48 四、肝和胆道系的发生</p> <p>48 五、胰腺的发生</p> <p>49 六、消化系统先天畸形</p> <p>51 <b>第三章 消化系统功能</b></p> <p>51 <b>第一节 概述</b></p> <p>52 一、消化道平滑肌的生理特性</p> <p>53 二、消化腺的分泌功能</p> <p>54 三、消化道的神经支配</p> <p>55 四、消化道的内分泌功能</p> <p>57 <b>第二节 口腔内消化和吞咽</b></p> <p>57 一、唾液的分泌</p> <p>58 二、咀嚼和吞咽</p> <p>59 <b>第三节 胃内消化</b></p> <p>59 一、胃液的分泌</p> <p>65 二、胃的运动</p> <p>67 <b>第四节 小肠内消化</b></p> <p>67 一、胰液的分泌</p> <p>70 二、胆汁的分泌和排出</p> <p>72 三、小肠液的分泌</p> <p>73 四、小肠的运动</p> <p>74 <b>第五节 大肠的功能</b></p> <p>74 一、大肠液的分泌</p> <p>74 二、大肠的运动和排便</p> <p>76 <b>第六节 吸收</b></p> <p>76 一、吸收的部位和途径</p> <p>77 二、小肠内主要物质的吸收</p> <p>82 三、大肠的吸收功能</p> <p>82 四、肠道微生态的概念及生理意义</p> <p>83 <b>第七节 肝胆的消化及代谢功能</b></p> <p>83 一、概述</p> <p>83 二、肝胆与营养物质代谢</p> <p>86 三、肝胆与非营养物质代谢</p>
--	---

- 98 第四章 消化道疾病
- 98 第一节 食管炎
  - 98 一、反流性食管炎
  - 99 二、Barrett 食管
- 99 第二节 胃炎
  - 99 一、急性胃炎
  - 99 二、慢性胃炎
- 101 第三节 消化性溃疡病
  - 101 一、消化性溃疡病的病理
  - 103 二、抗消化性溃疡病的药物
- 106 第四节 阑尾炎
- 108 第五节 炎症性肠病
  - 108 一、克罗恩病
  - 108 二、溃疡性结肠炎
- 109 第六节 消化道肿瘤
  - 109 一、食管癌
  - 111 二、胃癌
  - 113 三、结直肠癌
- 120 第五章 肝脏、胆道及胰腺疾病
- 120 第一节 肝脏疾病
  - 120 一、肝损伤的基本病理变化
  - 121 二、病毒性肝炎
  - 126 三、自身免疫性肝炎
  - 126 四、毒物或药物引起的肝脏疾病
  - 127 五、酒精性肝病和非酒精性脂肪肝病
  - 127 六、代谢性疾病与循环障碍
  - 128 七、肝硬化
  - 132 八、原发性肝癌
  - 133 九、肝功能不全
- 141 第二节 胆道疾病
  - 141 一、胆石症
  - 142 二、胆囊炎
  - 142 三、胆道系统肿瘤
- 143 第三节 胰腺疾病
  - 143 一、胰腺炎
  - 145 二、胰腺癌
- 147 第六章 消化系统功能调节药
- 147 第一节 助消化药
- 147 第二节 止吐药与胃肠促动药
  - 147 一、止吐药
  - 148 二、胃肠促动药
- 148 第三节 止泻药与吸附药
- 149 第四节 泻药
- 149 第五节 利胆药
- 151 附录 消化系统三幕式案例分析
- 152 参考文献

## 第五章 肝脏、胆道及胰腺疾病

### 学习目标

1. 掌握 肝损伤的基本病理变化；病毒性肝炎的临床病理类型；肝硬化的病理变化及临床病理联系；肝性脑病的发病机制；胆囊炎及急性胰腺炎的病理变化。
2. 熟悉 肝功能不全的概念、肝性脑病的诱因及肝肾综合症的发病机制；肝癌、胰腺癌的病理变化；胆石症的病因及发病机制；慢性胰腺炎的发病机制和病理变化。
3. 学会运用肝损伤病理变化阐释不同肝疾病临床表现，判断患者出现肝功能衰竭，并初步拟定治疗方案。

### 案例引导

**临床案例** 患者，男，30岁。主诉：尿黄1周。现病史：患者1周前无明显原因出现尿黄，色如浓茶，因尿黄持续至今，故就诊于我院，查肝功能异常，为明确诊治收住入院。现症：患者尿黄、身目黄染，食欲差，偶见反酸、恶心、胃脘胀满。既往史：5年前发现乙肝表面抗原阳性，未进一步诊治。

体格检查：T 36.4℃，P 78次/分，R 17次/分，BP 119/81mmHg。神志清楚，精神可，皮肤巩膜中度黄染，未见肝掌及蜘蛛痣。心肺未及明显异常。腹平软，未及压痛及反跳痛，肝脾未扪及，肝区叩击痛（-）。实验室检查：肝功能：ALT 1135U/L，AST 647U/L，TBIL 80.6μmol/L，DBIL 56.3μmol/L。乙肝五项：HbsAg、HbeAg、HbcAb 阳性，HbsAb、HbeAb 阴性。乙肝DNA： $8.64 \times 10^8$  IU/ml。上腹部彩超：肝脏表面欠光滑、回声粗糙不均。甲胎蛋白：192.21ng/ml。

- 讨论**
1. 患者本次住院的初步诊断是什么？请拟定初步的治疗方案。
  2. 本病例乙肝DNA、甲胎蛋白的检测意义？疾病的预后如何？

### 第一节 肝脏疾病

肝脏易遭受众多因素，如代谢、毒性物质、微生物、循环障碍等的损伤，是疾病好发的器官。肝脏主要的原发性疾病包括病毒性肝炎、酒精性肝病和肝细胞性肝癌。大多数情况下，肝脏损害表现为继发性损害，如心脏功能不全、癌症的转移和肝外感染。因肝脏具有巨大的功能储备，早期损害的临床表现常常不明显。然而，随着疾病的弥漫性进展或胆汁流阻断，肝功能损害将危及生命。

除了极少数的暴发性肝功能衰竭外，肝脏疾病具有隐秘性，可以数周、数月甚至数年不被觉察。因此，前往医院就诊的患者以慢性肝病居多。

#### 一、肝损伤的基本病理变化

在不同损伤因素的作用下，肝脏的反应基本相同（表现为肝脏炎症），都以肝细胞变性、坏死（凋亡）为主，同时伴有不同程度的炎细胞浸润、肝细胞再生和间质纤维组织增生。肝炎不同于其他脏器的

炎症，急、慢性肝炎的病变特征不在于浸润炎细胞的种类，而主要取决于肝细胞坏死的类型和炎症活动程度。主要表现如下。

### 1. 可逆性损伤（变性）和细胞内物质积聚

(1) 细胞水肿 (cellular swelling) 最常见的病变。中毒和免疫性损伤可引起细胞水肿。光镜下见肝细胞明显肿大，胞质疏松呈网状；进一步发展，肝细胞肿大呈球形，胞质几乎完全透明，称气球样变 (ballooning degeneration)。电镜下见内质网不同程度扩张，线粒体明显肿胀，溶酶体增多。

(2) 嗜酸性变 一般仅累及单个或几个肝细胞，散在于肝小叶内。光镜下可见由于胞质水分脱失而嗜酸性增强、细胞体积缩小。

(3) 脂肪变 胞质内出现三酰甘油积聚时，称为肝脂肪变。弥漫的肝脂肪变可见于慢性酒精中毒、肥胖和糖尿病的患者。散在的脂肪变常见于丙型肝炎。

(4) 淤胆性肝损伤时，胆汁淤积在肿胀的肝细胞内，发生羽毛状变性。

### 2. 肝细胞坏死与凋亡

(1) 溶解性坏死 (lytic necrosis) 由严重的细胞水肿发展而来。根据坏死的范围和分布不同，可分为：①点状坏死 (spotty necrosis)：散在分布的单个或数个肝细胞的坏死为点状坏死。②碎片状坏死 (piecemeal necrosis)：指肝小叶周边部界板肝细胞的灶性坏死和崩解，使肝界板受到破坏，也叫界面性肝炎 (interface of hepatitis)。③桥接坏死 (bridging necrosis)：指相邻肝小叶的肝细胞坏死，形成中央静脉与门管区之间、两个门管区之间、或两个中央静脉之间出现的互相连接的坏死带。④亚大块及大块坏死 (submassive and massive necrosis)：肝小叶的大部分坏死为亚大块坏死；大部分肝小叶坏死为大块坏死。

(2) 凋亡 由嗜酸性变发展而来，胞质进一步浓缩，核也浓缩消失，最终形成深红色浓染的圆形小体，称为嗜酸性小体 (acidophilic body or Councilman body) 或凋亡小体。

3. 炎细胞浸润 主要为淋巴细胞和单核细胞浸润于肝细胞坏死区或门管区。

### 4. 增生

(1) 肝细胞增生 肝细胞属于稳定细胞，在肝细胞坏死后，周围肝细胞可通过再生进行损伤修复。肝细胞再生时核分裂增多、肝细胞索增厚，肝实质结构可呈现一定的不规则性。结缔组织支架保留时，肝细胞再生有序，肝小叶结构保留；严重坏死导致结缔组织支架破坏时，再生的肝细胞则呈团块状排列，称为结节状再生。

(2) 间质反应性增生 包括库普弗细胞 (Kupffer cell)、肝星状细胞和成纤维细胞增生。

(3) 小胆管增生 慢性且坏死较重的病例，可见小胆管增生。

5. 纤维化 炎症反应和损伤因子刺激可引起纤维化。纤维化时胶原的沉积对肝脏血流和肝细胞灌注有明显的影 响。早期纤维化可沿门管区周围或中央静脉周围分布，或胶原直接沉积在 Disse 腔内。随着纤维化的不断进展，肝脏直接被分割成由纤维包绕的结节，最终形成肝硬化。现在一般认为肝纤维化是可逆性病变，肝硬化则不可逆。

## 二、病毒性肝炎

病毒性肝炎 (viral hepatitis) 是指由一组肝炎病毒引起的以肝实质细胞变性、坏死为主要病变特征的常见传染病。已证实引起病毒性肝炎的肝炎病毒有甲型 (HAV)、乙型 (HBV)、丙型 (HCV)、丁型 (HDV) 及戊型 (HEV) 五种 (表 5-1)。病毒性肝炎发病率较高，流行区广泛，各种年龄及不同性别均可罹患，严重危害人类的健康。

表 5-1 各型肝炎病毒及其相应肝炎的特点

肝炎病毒	病毒大小、性质	潜伏期 (周)	传染途径	转成慢性肝炎	暴发型肝炎	实验室检查
HAV	27nm, 无包膜 ssRNA	2~6	消化道	无	0.1~0.4%	血清 IgM 抗体
HBV	43nm, 有包膜 dsDNA	4~26	密切接触、输血、注射	10%	<1%	血清 HBsAg 或 HBcAb
HCV	30~60nm, 有包膜 ssRNA	2~26	密切接触、输血、注射	约 80%	极少	HCV 基因及 HCV 抗体
HDV	35nm, 有包膜 ssRNA	4~7	密切接触、输血、注射	5% (共同感染) >70% (重叠感染)	3%~4% (共同感染)	血清 IgM、IgG 抗体; HDV 基因及肝细胞 HDV 抗原
HEV	32~34nm, 无包膜 ssRNA	2~8	消化道	无	20% (合并妊娠)	HEV 基因及 IgM、IgG 抗体

注: 共同感染 (coinfection), 指 HDV 与 HBV 同时感染; 重叠感染 (Superinfection), 指在慢性 HBV 感染的基础上重叠感染 HDV。

(一) 病因及发病机制

病毒性肝炎的发病机制较复杂, 至今尚未完全阐明, 取决于多种因素, 尤其是与机体的免疫状态有密切关系。

**1. 甲型肝炎病毒 (HAV)** 经粪-口传播, 引起甲型肝炎, 潜伏期短 (2~6 周, 平均 28 天), 可散发或流行。HAV 通过肠道上皮经门静脉系统而达肝脏, 病毒在肝细胞内复制, 分泌入胆汁, 故粪便中可查到病毒。HAV 不直接损伤细胞, 可能通过细胞免疫机制损伤肝细胞。HAV 一般不引起携带者状态和慢性肝炎。通常急性起病, 大多数可痊愈, 极少发生急性重型肝炎 (0.1%)。

**2. 乙型肝炎病毒 (HBV)** 主要经血液污染物品、吸毒或密切接触传播。在高发区, 母婴传播也很明显。完整的 HBV 颗粒呈球形, 有双层衣壳, 称 Dane 颗粒。HBV 的核壳体有“核心蛋白” (乙型肝炎核心抗原, HBcAg); 在核心区还有一多肽转录物 (乙型肝炎相关抗原, HBeAg)。HBcAg 在感染的肝细胞内; 而 HBeAg 则分泌到血液中, 可被实验室检测证实病毒的持续感染状态。HBV 还有 DNA 多聚酶和 X 蛋白 (HBVX 蛋白), X 蛋白在病毒感染或肝细胞癌发生中起重要作用。HBV 有一糖蛋白外壳称 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg), 可大量分泌到血液中, 引发体液免疫, 产生 HBsAb。感染的肝细胞表面因表达 HBsAg, 可被 CD8<sup>+</sup> 的 T 细胞识别、杀伤, 导致肝细胞坏死或凋亡。当机体缺乏有效免疫反应时, 表现为携带者状态。HBV 是中国慢性肝炎的主要致病原, 最终可引起肝硬化。除此, 还可引起急性普通型肝炎、急性重型肝炎和病毒携带者。

**3. 丙型肝炎病毒 (HCV)** 主要通过注射或输血传播。HCV 是单链 RNA 病毒, 与肝细胞癌发生密切相关, 饮酒可促进病毒复制、激活和肝纤维化的发生。HCV 可直接破坏肝细胞, 较多实验证明免疫因素也是肝细胞损伤的重要原因。约 3/4 HCV 感染者可演变成慢性肝炎, 其中 20% 可进展为肝硬化, 部分可发生肝细胞性肝癌。

**4. 丁型肝炎病毒 (HDV)** 复制缺陷型 RNA 病毒, 须同 HBV 复合感染才能复制。感染通过两种途径: 与 HBV 同时感染, 约 90% 可恢复, 少数演变成 HBV/HDV 复合性慢性肝炎, 少数发生急性重型肝炎; 或在 HBV 携带者中再感染 HDV, 约 80% 转变成 HBV/HDV 复合性慢性肝炎, 发生急性重型肝炎的比例较高。

**5. 戊型肝炎病毒 (HEV)** 单链 RNA 病毒, 戊型肝炎主要通过消化道传播, 易在雨季和洪水过后流行, 多见于秋冬季。在环境与水源卫生状况差的地区, 全年都有散发病例。HEV 多感染 35 岁以上的中年人和老年人 (病情常较重), 妊娠期戊型肝炎发生重症肝炎的比例较高。HEV 引起的肝炎主要见于亚洲和非洲等发展中国家。HEV 一般不导致携带者状态和慢性肝炎。大多数病例预后良好, 但在孕妇中死亡率可达 20%。

## (二) 临床病理类型

### 1. 普通型病毒性肝炎 分急性和慢性。

(1) 急性(普通型)肝炎 最常见。临床分为黄疸型和无黄疸型。我国以无黄疸型多见,主要为乙型病毒性肝炎,部分为丙型。黄疸型肝炎病变稍重,病程较短,多见于甲型、丁型和戊型肝炎。

**病理变化** 黄疸型与无黄疸型肝炎病理变化基本相同。肉眼观,肝大,质较软,表面光滑。光镜下,肝细胞发生广泛的细胞水肿,因肝细胞体积增大,排列紊乱拥挤,肝血窦受压而变窄,肝细胞内可见淤胆现象。肝细胞坏死轻微,可见点状坏死与嗜酸性小体。肝小叶内与门管区少量炎细胞浸润(图5-1)。黄疸型坏死稍重,毛细胆管内常有淤胆和胆栓形成。

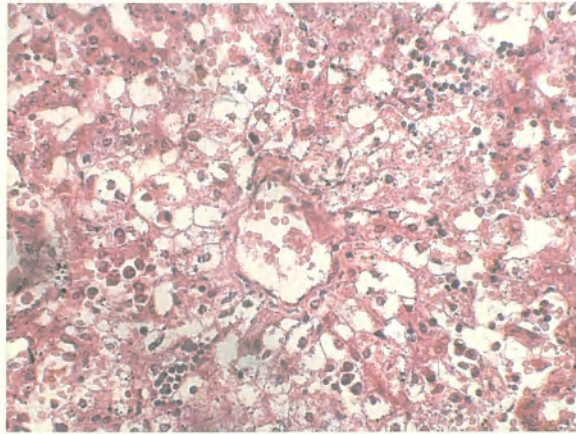


图5-1 急性普通型肝炎(光镜下)

镜下见肝细胞广泛细胞水肿,伴有点状坏死

**临床病理联系** 弥漫性肝细胞肿大,使肝脏体积变大,包膜紧张,引起肝区疼痛。肝细胞变质性改变,造成肝细胞内酶释放入血,血清谷丙转氨酶(SGPT)升高,同时还可引起多种肝功能异常,病变严重者出现黄疸。

**结局** 本型肝炎患者多数在6个月内治愈,点状坏死灶可经肝细胞再生实现完全修复。乙型、丙型肝炎常恢复较慢,其中乙型肝炎5%~10%、丙型肝炎约80%可转为慢性肝炎。

(2) 慢性(普通型)肝炎 慢性肝炎指有肝炎症状、血清病毒抗原阳性或生化改变持续6个月以上,组织学证实肝脏有炎症和坏死。有许多因素导致肝炎慢性化,如病毒类型、治疗不当、营养不良、饮酒、服用对肝有害的药物,以及免疫因素等。慢性肝炎的演变和患者的预后与最初的肝病变程度无关,主要取决于病原因素,如HBV、HCV有很高的机率导致慢性肝炎和肝硬化。

**病理变化** 慢性肝炎的病变轻重不一。肉眼观,肝脏外观正常或出现局灶性瘢痕;随着病变进展,肝脏呈现弥漫性结节。光镜下,轻者,炎症局限在门管区,小叶内点状坏死。重者,门管区出现碎片状坏死和桥接坏死,持续的碎片状坏死和桥接坏死表明肝脏有进行性损害。炎症细胞以淋巴细胞为主。肝细胞再生明显,纤维组织增生是不可逆损害的主要标志,最初出现在门管区周围,逐渐形成连接不同小叶的纤维间隔(桥接纤维化)。反复的肝细胞坏死、纤维化和肝细胞结节性再生可形成假小叶,导致肝硬化。此外肝细胞和毛细胆管有不同程度的淤胆,小胆管增生、库普弗细胞肥大增生也较明显。

慢性乙型肝炎患者或HBsAg携带者肝组织中可见毛玻璃样肝细胞。HE染色光镜下,肝细胞体积较大,胞质内充满嗜酸性细颗粒物质,胞质不透明似毛玻璃样。免疫组织化学和免疫荧光检查HBsAg反应阳性。电镜下见滑面内质网增生,内质网池内有较多的HBsAg颗粒。

依据炎症活动程度和纤维化程度,慢性肝炎分为轻度、中度和重度肝炎。慢性肝炎的炎症和纤维化程度的评估对临床治疗具有重要的意义,目前临床病理医生按Scheuer方案(表5-2)对慢性肝炎进行诊断。

表 5-2 慢性肝炎分类 (Scheuer 方案)

分级 (grade)	炎症活动度		纤维化程度	
	门管区周围	小叶内	分期 (stage)	意义
G <sub>0</sub>	无或轻度炎症	无炎症	S <sub>0</sub>	无
G <sub>1</sub>	门管区炎症	炎症但无坏死	S <sub>1</sub>	门管区扩大 (纤维化)
G <sub>2</sub>	轻度碎片状坏死	点灶状坏死或嗜酸小体	S <sub>2</sub>	门管区周围纤维化, 小叶结构保留
G <sub>3</sub>	中度碎片状坏死	重度灶性坏死	S <sub>3</sub>	纤维化伴小叶结构紊乱, 无肝硬化
G <sub>4</sub>	重度碎片状坏死	桥接坏死 (多小叶坏死)	S <sub>4</sub>	可能或肯定的肝硬化

轻度慢性肝炎: 炎症活动度 (G) 1~2, 纤维化程度 (S) 1~2; 中度慢性肝炎: 炎症活动度 (G) 3, 纤维化程度 (S) 3; 重度慢性肝炎: 炎症活动度 (G) 4, 纤维化程度 (S) 4。

**临床病理联系** 慢性肝炎的临床表现多样化, 部分患者长期乏力、厌食、持续反复发作的黄疸、肝区不适等。转氨酶和肝功能异常, 并随病情反复而波动。有些病例直至出现腹水、消化道出血、肝功能不全时才引起注意; 某些病例还伴有血管炎、关节炎等症状。

**结局** 慢性肝炎的转归不一, 主要取决于感染病毒的类型。经适当治疗, 大部分可恢复健康或病变趋于静止, 症状缓解; 部分病例发展为肝硬化; 极少数可转为重型肝炎。

**2. 重型病毒性肝炎** 最严重的一型病毒性肝炎, 较少见。根据发病缓急及病变程度的不同, 分为急性和亚急性重型两种。

(1) 急性重型肝炎 (或暴发型肝炎) 少见, 起病急骤, 病程短, 大多为 10 天左右, 病变严重, 死亡率高。

**病理变化** 肉眼观, 肝体积明显缩小, 重量可减至 600~800g。被膜皱缩, 质地柔软, 切面呈黄色或红褐色, 部分区域呈红黄相间的斑纹状, 因而又称急性黄色肝萎缩或急性红色肝萎缩 (图 5-2A)。

光镜下, 以肝细胞严重而广泛坏死 (大块坏死) 为特征。肝细胞坏死多从肝小叶中央开始并迅速向四周扩展, 仅小叶周边部残留少许变性的肝细胞。溶解坏死的肝细胞很快被清除, 仅残留网状支架。肝血窦明显扩张, 充血甚至出血, 库普弗细胞增生肥大, 吞噬活跃。肝小叶内及门管区可见以淋巴细胞和巨噬细胞为主的炎细胞浸润。数日后网状支架塌陷, 残留的肝细胞无明显再生现象 (图 5-2B)。

**临床病理联系** 大量肝细胞溶解坏死可导致: ①胆红素大量入血引起严重的肝细胞性黄疸; ②凝血因子合成障碍导致明显的出血倾向; ③肝功能衰竭, 对各种代谢产物的解毒功能出现障碍导致肝性脑病。此外, 由于胆红素代谢障碍及血液循环障碍等, 还可诱发肾衰竭 (肝肾综合征, hepatorenal syndrome)。

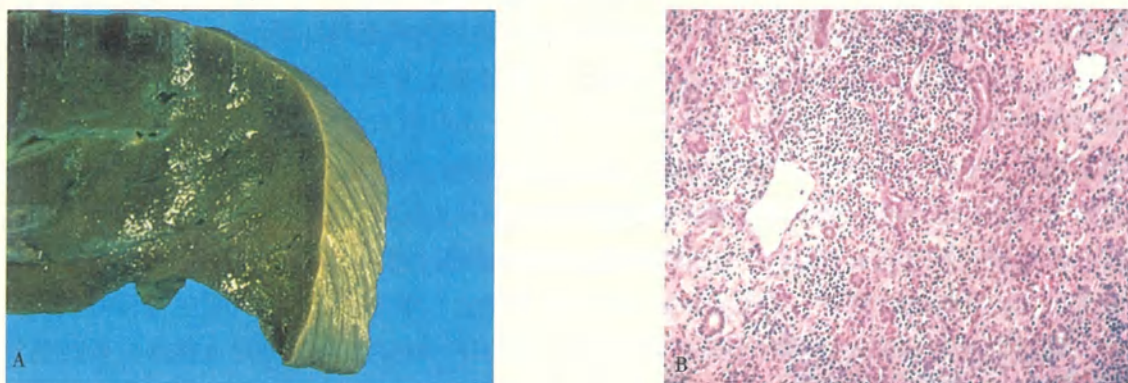


图 5-2 急性重型肝炎

A 图示肝脏切面, 体积明显缩小, 被膜皱缩, 质地柔软, 有胆汁浸染;  
B 图示镜下肝细胞弥漫性大片坏死消失, 仅残留网状支架, 大量单核-巨噬细胞浸润

**结局** 本型肝炎患者大多数在短期内死亡，死亡原因主要为肝功能衰竭（肝性脑病）、消化道大出血、肾功能衰竭及 DIC 等。少数迁延而转为亚急性重型肝炎。

(2) 亚急性重型肝炎 起病较急性重型肝炎稍慢，病程较长（数周至数月），多数由急性重型肝炎迁延而来，少数由急性普通型肝炎恶化而来。

**病理变化** 肉眼观，肝体积缩小，表面包膜皱缩不平，质地软硬程度不一，部分区域呈大小不一的结节状。切面见坏死区呈红褐色或土黄色，再生的结节因胆汁淤积而呈现黄绿色。

光镜下，既有肝细胞的亚大块坏死，又有肝细胞结节状再生。坏死区网状纤维支架塌陷和胶原化（无细胞硬化），因而使残存的肝细胞再生时不能沿原有支架排列，呈结节状。肝小叶内外可见明显的炎细胞浸润，主要为淋巴细胞和单核细胞，肝小叶周边部有小胆管增生，较陈旧的病变区有明显的结缔组织增生。

**结局** 如治疗恰当且及时，病变可停止发展并有治愈可能，但多数病例发展成肝硬化。

### (三) 携带者状态 (carrier state)

无明显症状或仅有轻微临床表现的慢性病毒性肝炎，患者呈现病毒抗原阳性，但无明显的肝损伤。多由 HBV、HCV 或 HDV 感染导致，我国以 HBV 多见。

### (四) 其他病毒引起的肝炎

1. **EB 病毒 (Epstein - Barr virus) 感染** 急性期可引起轻度肝炎。

2. **巨细胞病毒 (cytomegalovirus) 感染** 特别是感染新生儿和免疫功能不全患者的几乎所有肝脏细胞，包括肝细胞、胆管上皮细胞、内皮细胞都可以产生病毒相关的巨细胞样改变。

3. **单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus)** 感染新生儿或免疫抑制者的肝细胞，导致细胞特征性病理变化和肝细胞坏死。

## 附：抗肝炎病毒药

病毒性肝炎是一种世界性常见病，根据病原学分为甲、乙、丙、丁、戊型。其中，急性肝炎一般无需使用抗病毒药物，尤其是甲型肝炎和戊型肝炎，两者都不会转为慢性，只需使用一般和对症治疗即可。乙型、丙型和丁型肝炎潜伏期长，往往演变为慢性肝炎、肝硬化甚至肝癌，是抗肝炎病毒药物的主要治疗对象。临床上治疗慢性病毒性肝炎的药物主要有干扰素，利巴韦林等；治疗乙肝的核苷类似物，如拉米夫定；特异性靶向 HCV 抗病毒药，如索非布韦。

1. **干扰素 (interferon, IFN)** 具有广谱抗病毒作用，对病毒进入宿主细胞、脱壳、mRNA 合成、蛋白翻译、病毒颗粒的组装和释放均有抑制作用。另一方面，干扰素具有较强的免疫调节作用，有利于消除病毒，也能抑制和杀伤肿瘤细胞。干扰素与利巴韦林联合应用较单用效果更好，在临床上主要用于治疗乙型肝炎、丙型肝炎和丁型肝炎。

2. **拉米夫定 (lamivudine)** 对乙型肝炎病毒 (HBV) 和人类免疫缺陷病毒 (HIV) 有明显抑制作用。拉米夫定能有效治疗慢性 HBV 感染，成为目前治疗 HBV 感染最有效的药物之一。主要不良反应为头痛、失眠、疲劳和胃肠不适等。

3. **阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil)** 口服后为体内酯酶水解，释放出阿德福韦而起作用。阿德福韦在细胞内被磷酸激酶转化为具有抗病毒活性的二磷酸盐，抑制 HBV DNA 聚合酶，并吸收及渗入病毒 DNA，中止 DNA 链的延长，从而抑制 HBV 的复制，促进 ALT 恢复、改善肝组织炎症、坏死和纤维化。乙肝病毒对本品不易产生耐药性，与拉米夫定无交叉耐药性。适用于 HBeAg 和 HBV DNA 阳性，ALT 增高的慢性乙肝患者，特别是对拉米夫定耐药的患者。

**4. 恩替卡韦 (entecavir)** 为鸟嘌呤核苷同系物, 用于治疗慢性乙型肝炎患者。其在肝细胞内转化为三磷酸恩替卡韦, 对 HBV DNA 聚合酶和反转录酶有明显抑制作用, 其抑制乙肝病毒的作用较拉米夫定强 30 ~ 1000 倍。连续服用 2 年或以上可增加 HBeAg 血清转换率和使 HBsAg 消失。

**5. 索非布韦 (sofosbuvir)** 是针对 HCV NS5B RNA 聚合酶的第一个药物。NS5B RNA 聚合酶是丙型肝炎病毒 (HCV) 复制过程中的关键酶, 是从单链病毒 RNA 合成双链 RNA 所必需的。研究表明, 索非布韦在细胞内代谢形成的活性尿苷三磷酸类似物, 通过 NS5B 聚合酶可掺入 HCV RNA, 从而阻止病毒 RNA 复制。索非布韦联合利巴韦林用于治疗基因 2 型和 3 型慢性丙型肝炎成人患者。索非布韦联合干扰素和利巴韦林, 用于基因 1 型和 4 型慢性丙型肝炎初治成人患者的治疗。不良反应较少, 常见头痛、疲乏、恶心、失眠和中性粒细胞减少。

### 三、自身免疫性肝炎

自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis), 亦称自身免疫性慢性活动性肝炎, 其特点是女性高发 (70%), 血清学无病毒感染的证据、血清高水平 IgG 和高滴度自身抗体, 并常伴发其他自身免疫性疾病如类风湿关节炎、甲状腺炎等, 免疫抑制治疗有效。

#### (一) 病因和发病机制

其发病与抑制性 T 淋巴细胞缺陷而导致免疫调节的紊乱和自身抗体的产生有关。有些自身抗体针对肝细胞表面的抗原造成肝细胞的损伤。80% 的患者能检测到自身抗体, 如抗平滑肌抗体、抗核抗体及抗肝肾微粒体抗体, 抗可溶性肝/胰腺相关抗原。

#### (二) 病理变化与临床病理联系

自身免疫性肝炎与急、慢性病毒性肝炎引起的病变无明显区别, 但组织学改变的进程不同。病毒性肝炎引起的纤维化常继发于慢性肝损伤, 而自身免疫性肝炎早期即可因严重的细胞损伤和炎症活动而出现纤维化, 甚至可能在没有临床诊断的情况下发展为肝硬化。有症状的患者在诊断时往往表现出严重的肝细胞坏死 (融合性坏死)、纤维化及坏死后肝硬化。炎细胞浸润则以明显的淋巴细胞和浆细胞浸润为特征 (一般在其他形式的慢性肝炎中浆细胞浸润不突出)。

临床表现常与其他形式的慢性肝炎相似, 或者自身免疫性肝炎的症状表现可能不典型, 其症状主要来自于其他器官系统的受累。临床上急性发作也很常见 (40%), 发病后 8 周内有可能出现肝性脑病。

### 四、毒物或药物引起的肝脏疾病

毒物、药物或其代谢产物可直接造成肝细胞损伤, 亦可通过免疫反应导致肝细胞损伤, 称为毒物或药物引起的肝脏疾病 (toxin/drug - mediated injury hepatitis)。

**病理变化** 药物可引起各种各样的肝脏病变, 病变的轻重与剂量和超敏反应有关。

**1. 肝细胞损伤** 急性肝细胞损伤可以以溶解性坏死为主, 表现为点状坏死、亚大块坏死或者大块坏死; 也可以淤胆为主, 长期的淤胆常会出现肝细胞的羽毛状变性和肝细胞菊形图形成和 (或) 散在的坏死或凋亡。慢性肝细胞损伤的病变与自身免疫性肝炎类似。脂肪变和脂肪性肝炎为药物引起的常见病, 除肝细胞损伤外, 还可以出现色素沉积、毛玻璃样包涵体、肝细胞核大小不一等。

**2. 胆管的损伤** 包括急性胆管炎和慢性胆管炎。

**3. 血管的损伤** 包括肝血窦、肝静脉和门静脉的损伤, 甚至肝动脉的损伤等, 如发生血窦扩张或 Budd - Chiari 综合征。

4. 其他损伤 有些药物可诱发肉芽肿反应和肝脏肿瘤。

## 五、酒精性肝病和非酒精性脂肪肝病

### (一) 酒精性肝病

酒精性肝病 (alcoholic liver disease) 是慢性酒精中毒的主要表现之一。欧美国家多见, 我国尚无确切统计数字, 但近年有明显增多的趋势。

**1. 病理变化** 慢性酒精中毒主要可引起肝脏的三种损伤, 即脂肪肝、酒精性肝炎和酒精性肝硬化。三者可单独出现, 也可同时并存或先后移行。

(1) 脂肪肝 (fatty liver) 酒精中毒最常见的肝脏病变。肝大而软, 黄色。镜下, 早期为小泡性脂肪变, 严重时出现大泡性脂肪变。小叶中央区受累明显, 有时伴有不同程度的肝细胞水肿。单纯的脂肪肝无症状, 此时戒酒可使脂肪肝恢复。

(2) 酒精性肝炎 (alcoholic hepatitis) 在有临床肝症状表现的病例, 常出现以下病变: 肝细胞气球样变、肝细胞脂肪变、Mallory 小体形成和灶状肝细胞坏死伴中性粒细胞浸润。上述病理变化, 结合患者酗酒史和肝功能异常, 可诊断为此病。

(3) 酒精性肝硬化 (alcoholic cirrhosis) 此种肝硬化由脂肪肝和酒精性肝炎进展而来, 是酒精性肝病最严重的病变。肉眼观: 早期, 肝脏体积增大, 呈黄褐色, 富含脂肪; 中晚期, 肝脏体积缩小, 呈棕色, 脂肪含量低, 表面呈结节状。光镜下: 早期, 纤维间隔较细, 包绕再生的肝细胞形成小结节, 随着病情发展, 纤维间隔越来越宽, 肝细胞团被分割成大小不一的结节。

**2. 发病机制** 肝脏是乙醇代谢的主要场所。乙醇对肝脏损伤的机制如下: ①乙醇在代谢过程中消耗大量二磷酸吡啶核苷酸 (NAD), 从而影响脂肪酸的氧化, 加上乙醇可影响脂蛋白的合成和分泌, 结果引起中性脂肪在肝细胞内堆积; ②乙醇可诱导细胞色素 P450 的生成, 可增加某些药物向有毒的代谢产物转化; ③乙醇在微粒体氧化途径中产生自由基导致肝细胞损伤; ④乙醇的中间代谢产物乙醛是高度发硬活性因子, 能与蛋白质形成乙醛-蛋白质复合物, 后者不但直接引起肝细胞损伤, 而且可以作为新的抗原, 诱导对肝细胞的免疫反应而引起肝细胞损伤; ⑤乙醇代谢过程中氧耗增加以及由于高浓度酒精引起肝内血管收缩、血流减少, 氧供减少, 导致低氧血症, 引起肝细胞损伤。另外, 嗜酒者常有营养不良, 尤其是蛋白质和维生素缺乏。

### (二) 非酒精性脂肪肝病

非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是最常见的脂类代谢疾病, 与糖尿病和肥胖有关, 发生机制主要涉及胰岛素抵抗和氧化应激, 引起肝细胞脂肪变和脂质过氧化增加等。组织学上的改变与酒精性肝病相近, 可表现为单纯性肝脂肪变、脂肪性肝炎和脂肪性肝纤维化, 最终可发展成肝硬化。

## 六、代谢性疾病与循环障碍

### (一) 肝代谢性疾病

**1. 肝豆状核变性** 肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration) 又称为威尔逊病 (Wilson's disease), 是位于 13 号染色体的隐性基因传递的遗传性疾病, 家族性多发。患者多为儿童及青少年。本病的特点是铜代谢障碍, 铜不能正常排出而蓄积于各器官。首先累及肝, 之后中枢神经系统。铜也可蓄积于角膜, 在角膜周围出现绿褐色环 (Kayser - Fleischer 环)。肝病变: 在肝细胞中可见脂褐素、铜结合蛋白及铁等沉着。铜或铜结合蛋白可由组织化学染色检出。可伴发急、慢性肝炎及肝硬化等病变。

**2. 含铁血黄素沉着症** 含铁血黄素沉着症 (hemosiderosis), 指组织内有可染性铁的色素沉着。大量红细胞破坏、血红蛋白分解是引起此病的主要原因, 如慢性溶血性贫血。含铁血黄素主要沉积于肝细胞内, 库普弗细胞内亦常有该色素沉着, 但一般较肝细胞轻。因输血引起者库普弗细胞色素沉着则明显。

血色素沉着病 (hemochromatosis) 是先天性铁代谢异常的全身性疾病。发病机制不明。肝病变为全身病变的一部分, 表现为肝内重度含铁血黄素沉着, 全肝呈铁锈色。后期伴有肝纤维化或肝硬化。

## (二) 肝循环障碍

**1. 门静脉阻塞** 较少见。多因肝、胰疾病 (如肝硬化、肝癌、胰腺癌等) 压迫、侵袭肝内门静脉及化脓性腹膜炎等引起门静脉的血栓形成或栓塞。门静脉完全而广泛的阻塞甚少见。肝内分支的一支或多支阻塞可引起梗死 (Zahn 梗死, 又称萎缩性红色梗死), 为肝内少见的循环障碍性病变。病变以局部肝淤血为主, 而不是真性梗死。病变区呈圆形或长方形, 暗红色, 界清。镜下为肝小叶中央区的高度淤血并有出血。局部肝细胞萎缩、坏死或消失。病变恢复期可见阻塞的门静脉周围出现新吻合支。本病变对机体无大影响, 偶可成为腹腔内出血的来源。

**2. 肝静脉阻塞** 肝静脉阻塞一般分为两类: 一类为肝内肝静脉小分支阻塞, 称肝小静脉闭塞症 (veno-occlusive disease); 另一类为肝静脉干至下腔静脉的阻塞, 称 Budd-Chiari 综合征, 其病因有原发 (如先天性血管异常) 和继发两种。继发性者可由血液凝固性升高疾病 (如红细胞增多症)、肝癌及腹腔肿瘤及某些口服避孕药等引起的该段静脉血栓形成所致。病理变化主要为肝淤血, 肝细胞萎缩、变性以及坏死。此外, 还有肝出血, 即淤积于肝窦内的红细胞进入窦外压力较低的 Disse 腔及萎缩的肝板内。慢性病例可发展为淤血性肝硬化。

## 七、肝硬化

肝硬化 (Cirrhosis) 是由多种原因引起的慢性进行性肝脏疾病。肝细胞弥漫性变性坏死、肝内纤维组织增生和肝细胞结节状再生, 这三种病变反复交错进行, 导致肝小叶结构和肝内血管系统改建, 使脏体积缩小, 质地变硬, 表面和切面呈结节状而形成肝硬化。临床上代偿期可无明显症状, 失代偿期常有不同程度的肝功能障碍和门脉高压症等表现。

### (一) 病因

在我国, 引起肝硬化的病因以乙型病毒性肝炎为主; 在欧美国家, 酒精性肝硬化和丙型病毒性肝硬化为常见类型。

**1. 病毒性肝炎** 乙型和丙型慢性病毒性肝炎与肝硬化的发生密切相关。

**2. 慢性酒精中毒** 长期酗酒是引起肝硬化的另一个重要因素, 由慢性酒精性肝炎发展成酒精性肝硬化 (alcoholic cirrhosis)。

**3. 胆汁淤积** 任何原因引起的肝内、外胆道阻塞, 持续胆汁淤积, 都可发展为胆汁性肝硬化 (biliary cirrhosis), 此类较少见。

根据病因, 胆汁性肝硬化分为原发性和继发性两种。原发性胆汁性肝硬化 (primary biliary cirrhosis, PBC) 在我国少见, 属于自身免疫性疾病。可由肝内小胆管的慢性非化脓性胆管炎引起。继发性的原因与长期肝外胆管阻塞和胆道上行性感染两种因素有关。长期的肝内、外胆道梗阻、持续胆汁淤积, 使肝细胞明显淤胆而变性坏死, 坏死肝细胞肿大, 胞质疏松呈网状, 核消失, 称网状或羽毛状坏死, 增生的纤维组织不完全分割肝小叶结构。

**4. 药物及化学毒物** 长期服用损肝的药物或接触有毒物质 (如四氯化碳、磷、砷等) 可引起肝细胞脂肪变性和弥漫性中毒性肝坏死, 继而出现结节状再生而发展为肝硬化。

**5. 遗传和代谢性疾病**  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症是由于先天性酶缺陷引起  $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶代谢障碍, 使其沉积在肝脏, 损害肝细胞, 最后导致肝硬化。肝豆状核变性是一种常染色体隐性遗传疾病, 以铜代谢障碍引起的肝硬化和脑部病变为特征。

**6. 营养障碍** 长期食物中营养不足或不均衡、多种慢性消化性疾病导致消化吸收不良, 以及肥胖或糖尿病等导致的脂肪肝都可发展为肝硬化。

**7. 其他** 血吸虫卵反复在肝脏沉积, 可导致“血吸虫性肝硬化”, 而肝静脉和(或)下腔静脉阻塞(Budd-Chiari syndrome)和慢性右心衰竭造成长期肝脏慢性淤血, 可导致“淤血性肝硬化”。

**8. 原因不明** 肝硬化的发病原因一时难以确定者, 称之为隐源性肝硬化(cryptogenic cirrhosis), 在西方国家占肝硬化的10%~15%。

必须指出, “血吸虫性肝硬化”“淤血性肝硬化”和“胆汁性肝硬化”均以肝内纤维组织增生为主要特征, 而少有肝细胞再生形成结节和肝小叶结构改建, 虽习惯被称为“肝硬化”, 事实上用“肝纤维化”更恰当。

## (二) 发病机制

肝硬化的主要发病机制是肝进行性纤维化。上述各种因素均可引起肝细胞弥漫性损伤及炎症反应, 导致肝内广泛的胶原纤维增生。增多的胶原纤维有两种来源: 其一是肝细胞坏死后, 肝小叶内原有的网状支架塌陷、聚积、胶原化; 其二是窦周隙内激活并增生的肝星状细胞, 以及汇管区的成纤维细胞产生胶原纤维。

同时, 肝细胞坏死可启动肝细胞再生, 在人肝细胞生长因子(hHGF)、EGF、TGF- $\alpha$ 等生长因子的刺激下, 肝细胞分裂增殖。肝小叶内网状支架塌陷后, 再生的肝细胞不能沿原有支架排列, 形成不规则的再生肝细胞结节。广泛增生的胶原纤维可向肝小叶内伸展, 分割肝小叶; 也可与肝小叶内的胶原纤维连接形成纤维间隔包绕原有的或再生的肝细胞团, 形成假小叶。这些病变随着肝细胞不断坏死与再生而反复进行, 最终形成弥漫全肝的假小叶, 并导致肝内血液循环改建和肝功能障碍而形成肝硬化。

## (三) 分型

肝硬化的分类方法尚不统一, 临床上常用病因分类法, 分为肝炎后、酒精性、胆汁性、淤血性肝硬化等。以前也有人将其分为门脉性、坏死后性和胆汁性肝硬化。在国际上, 根据大体形态学的特点, 肝硬化被分为三型。

**1. 小结节性肝硬化** 结节大小相仿, 直径一般在3mm以下, 纤维间隔较细。

**2. 大结节性肝硬化** 结节粗大且大小不均, 多数结节的直径大于3mm, 纤维间隔较宽, 且宽窄不一。

**3. 混合结节性肝硬化** 此型肝硬化大体形态兼有大、小结节, 为上述两型的混合型。

## (四) 病理变化

肉眼观, 早期肝体积可正常或稍增大, 重量增加, 质地正常或稍硬。晚期肝脏体积缩小, 重量减轻, 质地变硬。表面和切面呈弥漫全肝的结节(图5-3), 结节可呈现正常肝脏色泽、黄褐色(肝细胞脂肪变性)或黄绿色(淤胆)。纤维间隔多呈灰白色。如肝细胞坏死范围小, 分布均匀, 形成的再生结节小而均匀, 纤维间隔较纤细, 则为小结节性肝硬化(旧称门脉性肝硬化), 该型肝硬化多由慢性肝炎或慢性酒精中毒所致。如肝细胞坏死范围大, 分布不均匀, 残留的肝细胞再生形成的结节较大, 且大小不等, 纤维间隔也宽大及宽窄不一, 则为典型的大结节性肝硬化(旧称坏死后性肝硬化), 该型多由重型肝炎或中毒性肝炎所致。

光镜下, 肝硬化时正常的肝小叶结构被破坏, 广泛增生的纤维组织分割包绕原来的肝小叶, 形成大

小不等、圆形或椭圆形的肝细胞团，称为假小叶（pseudolobule）。其特点为：①假小叶内的肝细胞排列紊乱，可见变性、坏死及再生的肝细胞；中央静脉常缺如，偏位或两个以上（图5-4），也可见再生的肝细胞结节，再生的肝细胞体积大，核大且深染，或有双核。②假小叶外周被纤维间隔包绕。纤维间隔内有数量不等的炎细胞浸润及小胆管增生。



图5-3 肝硬化（肉眼观）

肝脏的表面和切面呈现弥漫的小结节

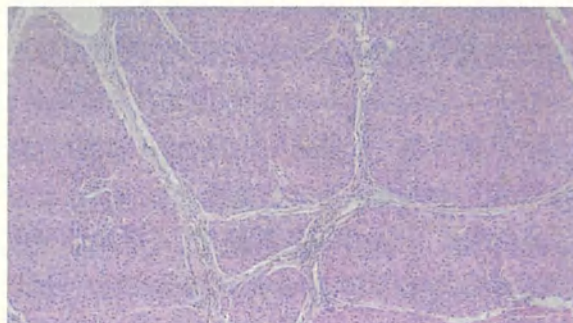


图5-4 肝硬化（光镜下）

增生的纤维组织分割包绕原来的肝小叶及再生的肝细胞结节，形成大小不等、圆形或椭圆形的肝细胞团，假小叶内中央静脉常缺如、偏位。不同病因引起的肝硬化，除了具有相似的基本形态学改变外，还可发现与病因有关的一些独特的组织学表现。如在慢性酒精中毒引起的肝硬化，肝细胞脂肪变常见，并可出现具有相对特征性的 Mallory 小体。

### （五）临床病理联系

肝硬化通常起病隐匿，病程发展缓慢，临床上大致分为肝功能不全代偿期和失代偿期。代偿期患者无明显症状或症状较轻，可出现各种原有疾病（如慢性肝炎和酒精性肝炎）的症状和体征。失代偿期症状明显，由于严重的肝实质破坏和肝脏结构及血管的改建，临床上常有门静脉高压症和肝功能不全两类表现（图5-5）。

**1. 门脉高压症** 门脉压力增高的原因如下。①窦性阻塞：肝内广泛的结缔组织增生，肝血窦闭塞或窦周纤维化，使门静脉循环受阻；②窦后性阻塞：假小叶压迫小叶下静脉，使肝血窦内血液流出受阻，影响门静脉血流入肝血窦；③窦前性阻塞：肝内肝动脉小分支与门静脉小分支在汇入肝血窦前形成异常吻合，使高压力的动脉血流入门静脉内。门静脉压力升高后，患者常出现一系列胃、肠、脾脏等器官的静脉回流受阻的症状和体征。主要表现如下。

（1）慢性淤血性脾大 门静脉压力升高，脾静脉血回流受阻，引起淤血性脾肿大。肝硬化患者中有70%~85%出现脾大。脾脏体积增大，重量一般在500g以下，少数可达800~1000g。镜下见脾窦扩张，窦内皮细胞增生、肿大，脾小体萎缩，红髓内纤维组织增生，部分可见含铁结节。脾大可引起脾功能亢进，导致外周血白细胞、血小板和红细胞减少。

（2）腹水 为淡黄色透明的漏出液，腹水量大时，可致腹部明显膨隆。腹水形成的原因有：①门静脉压力增高，使门静脉系统的小静脉和毛细血管流体静压升高，血管壁通透性增高，使水、电解质及血浆蛋白漏入腹腔；②门静脉高压使肝血窦压力升高，增高的静水压使进入Disse间隙的富含蛋白的淋巴液增多，超过胸导管的回流能力，造成淋巴液从淋巴管外溢入腹腔；③肝脏受损后，肝细胞合成蛋白质的功能减低（低蛋白血症），使血浆胶体渗透压降低，也与腹水形成有关；④肝功能障碍，对醛固酮、抗利尿激素灭活作用减少，血中水平升高，水钠潴留而促进腹水形成。腹水的形成又使有效循环血量下降，刺激上述两种激素的分泌，可进一步加重腹水。

（3）侧支循环形成 由于门静脉压力升高，正常需经门静脉回流的血液不得不经侧支循环而分流，

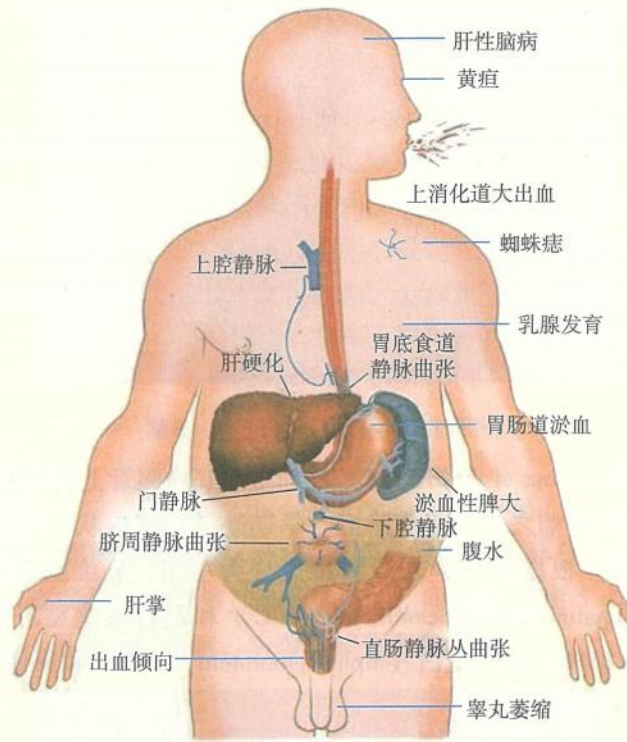


图 5-5 肝硬化的临床病理表现

门静脉与体静脉之间形成的吻合支呈代偿性扩张。主要的侧支循环及其严重的并发症有：①门静脉血经胃冠状静脉、食管静脉丛、奇静脉入上腔静脉，常致胃底与食管下段静脉曲张，如破裂可发生致命性大出血，常发生在腹压升高或受粗糙食物磨损时，是肝硬化患者常见的死亡原因之一；②门静脉血经肠系膜下静脉、直肠静脉丛、髂内静脉进入下腔静脉，引起直肠静脉丛曲张，形成痔核，破裂可出现便血；③门静脉血经附脐静脉、脐周静脉网，而后向上经腹壁上静脉、胸廓内静脉进入上腔静脉，向下经腹壁下静脉进入下腔静脉，引起脐周浅静脉高度扩张，形成“海蛇头”（caput medusa）现象，是门静脉高压的重要体征之一。

(4) 胃肠淤血、水肿 门静脉压力升高，使胃肠静脉血回流受阻，导致胃肠壁淤血、水肿，影响胃肠的消化和吸收功能，患者可出现腹胀和食欲减退等症状。

**2. 肝功能不全** 主要是肝细胞长期反复受到损伤所致。当肝细胞不能完全再生补充和代偿损伤肝细胞的功能时，则出现以下肝功能不全的症状及体征。

(1) 蛋白质合成障碍 肝细胞受损后，合成白蛋白的功能降低，使血浆白蛋白减少。由于从胃肠道吸收的一些抗原性物质未经肝细胞处理，直接经过侧支循环进入体循环，刺激免疫系统合成球蛋白增多，故血清学检查出现白蛋白降低，且白/球蛋白比值下降或倒置现象。

(2) 出血倾向 可有皮肤、黏膜或皮下出血，主要是由于肝脏合成纤维蛋白原、凝血酶原、凝血因子的减少所致。另外也与脾大、脾功能亢进导致血小板破坏过多有关。

(3) 胆色素代谢障碍 主要与肝细胞坏死及毛细胆管淤胆有关。患者在临床上常有肝细胞性黄疸。

(4) 对激素的灭活作用减弱 使体内雌激素增多，引起男性睾丸萎缩和乳房发育，女性月经不调等。患者可在颈、面和上胸部等出现蜘蛛状血管痣，有的患者两手掌面大、小鱼际，指尖及指基部呈鲜红色，称之为肝掌。蜘蛛痣和肝掌的出现是体内雌激素水平升高，小动脉末梢扩张所致。

(5) 肝性脑病 肝功能极度衰竭的表现，系肝硬化患者最严重的后果和常见的死亡原因。肝脏功

能失代偿, 毒性代谢产物在体内聚集, 经血液循环进入脑内, 引起中枢神经系统功能障碍所呈现的精神、神经综合征。

### (六) 转归与并发症

肝硬化是一种慢性进行性疾病。即使病变已发展到相当程度, 仍可处于相对稳定或停止发展的状态, 患者可因肝脏强大的代偿能力, 在很长时间内不出现症状, 肝功能检查也可能是正常的。晚期肝硬化由于病变不断加重, 功能衰竭则引起一系列并发症, 主要有肝性脑病、食管静脉曲张破裂出血、感染等。一般而言, 大结节性肝硬化并发肝性脑病的机率较高, 而小结节性肝硬化患者门静脉高压的症状常较突出, 易并发食管-胃底静脉曲张破裂出血。

## 八、原发性肝癌

原发性肝癌 (primary carcinoma of the liver) 是肝细胞或肝内胆管上皮细胞发生的恶性肿瘤, 多见于中年男性, 为我国常见的恶性肿瘤之一。起病隐匿, 早期缺乏典型症状, 中晚期临床表现有肝区疼痛、黄疸、腹水和进行性消瘦等。根据组织学来源和特点分为三型: 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)、胆管细胞癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 和混合细胞型肝癌。肝细胞癌发生于肝细胞, 占原发性肝癌的 75% ~ 85%。甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 和影像学检查使早期肝癌的检出率明显提高。

### (一) 病因及发病机制

本病病因尚不清楚, 相关因素如下。

**1. 肝炎病毒** 资料已表明 HBV 和 HCV 与肝癌关系密切。学者们已发现, 肝癌患者常见有 HBV 基因整合到肝癌细胞基因组内, 使原癌基因激活和抑癌基因失活, 诱导肝癌发生。HCV 的致癌机制尚不明确, 一些证据提示可能与 HCV 的直接细胞毒作用和宿主介导的免疫损伤有关。

**2. 肝纤维化、肝硬化** 病毒性肝炎、酒精性肝病及非酒精性脂肪肝后的肝纤维化、肝硬化是肝癌发生的重要危险因素。我国肝癌常合并肝硬化, 尤其是 HBV 引起的肝硬化。

**3. 真菌及其毒素** 黄曲霉菌等可引起实验性肝癌, 尤其是黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 与肝细胞肝癌的密切关系已被高度重视。

**4. 其他肝癌的高危因素** 血吸虫及华支睾吸虫感染; 长期接触亚硝胺类、苯酚类化学物质; 长期饮用藻类异常繁殖的污染水; 遗传因素。

### (二) 病理变化

**1. 肉眼观** 2019 版世界卫生组织肿瘤分类提出, 癌结节直径  $\leq 2\text{cm}$  的原发性肝细胞癌称为小肝癌 (small HCC)。

中晚期肝癌常表现为单个或多个肿块, 局限性或弥漫性分布, 肉眼形态一般可分为三种类型。

(1) 块状型 占肝癌的 70% 以上, 肿瘤直径在 5cm 以上。直径超过 10cm 者为巨块型。肿瘤中心部常有出血、坏死 (图 5-6)。本型不合并或仅合并轻度肝硬化。

(2) 结节型 通常合并有肝硬化。结节最大直径不超过 5cm, 癌结节可为单个或多个, 散在, 圆形或椭圆形, 大小不等。

(3) 弥漫型 少见, 仅占 1% 左右。癌组织弥散于肝内, 结节不明显, 常发生在肝硬化基础上, 形态上与肝硬化易混淆。



图 5-6 肝癌 (巨块型, 肉眼观)

肿瘤体积直径约 10cm

## 2. 组织学类型

(1) 肝细胞癌 最常见, 起源于肝细胞。分化程度差异较大。分化高者癌细胞类似于肝细胞, 分泌胆汁, 癌细胞排列呈巢状或梁状, 血管多 (似肝血窦), 间质少 (图 5-7)。分化低者异型性明显。癌细胞大小不一, 形态不一, 可见瘤巨细胞, 病理性核分裂象多见。

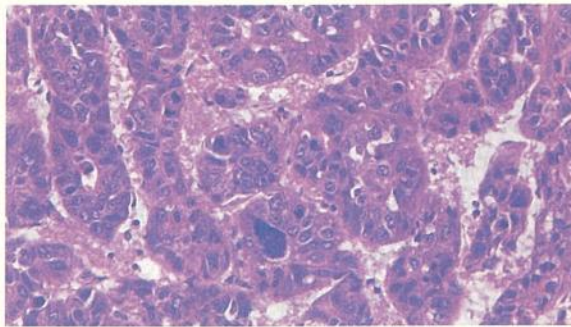


图 5-7 肝癌 (光镜下)

癌细胞排列呈巢状, 间质血管多 (似肝血窦), 癌细胞有异型性, 病理性核分裂象多见

(2) 胆管细胞癌 发生于肝内胆管上皮。癌细胞呈腺管状排列, 可分泌黏液, 纤维性间质较丰富。

(3) 混合细胞型肝癌 含有肝细胞癌和胆管细胞癌的成分, 极少见。

## (三) 扩散

1. 肝内转移 肝癌细胞极易经门静脉系统在肝内沿门静脉分支播散、转移, 使肝内出现多处转移结节。

### 2. 肝外转移

(1) 血行转移 常转移至肺, 其他部位有肾上腺、脑、骨等部位。

(2) 淋巴道转移 通过淋巴道转移至肝门淋巴结、主动脉旁淋巴结及锁骨上淋巴结。

(3) 种植转移 少见, 侵入肝表面的癌细胞脱落后可形成种植性转移, 种植于盆腔、腹膜, 引起血性积液。

## 九、肝功能不全

各种严重致肝损害的因素作用于肝脏, 使其代谢、分泌、合成、解毒与免疫功能发生严重障碍, 机体出现黄疸、出血、继发性感染及肝性脑病等一系列临床综合征, 称之为肝功能不全 (hepatic insufficiency)。肝功能不全晚期一般称为肝功能衰竭 (hepatic failure), 主要临床表现为肝性脑病 (hepatic en-

cephalopathy) 及肝肾综合征 (hepatorenal syndrome)。

### (一) 病因及分类

#### 1. 肝功能不全的常见病因

##### (1) 生物性因素

1) 病毒 多种病毒可导致病毒性肝炎, 其中乙型肝炎病毒引起的乙型肝炎发病率高、危害大。

2) 寄生虫 某些寄生虫如阿米巴、吸虫、线虫、绦虫可累及肝脏, 造成肝损伤。

3) 细菌 除肝炎病毒外, 某些细菌可引起肝脓肿; 革兰阴性菌如大肠埃希菌、变形杆菌等, 革兰氏阳性菌主要为金黄色葡萄球菌。

##### (2) 药物及肝毒性物质

1) 药物 进入体内的药物一般经肝脏代谢或解毒, 主要与肝细胞内的 P450 酶系及一些基团如葡萄糖醛酸、硫酸酯甲基、巯基等结合而被解毒。如果毒物过量或解毒功能失效, 药物或毒物可与蛋白质等结合, 通过脂质过氧化、硫代氧化等方式损伤蛋白质, 导致肝细胞受损、死亡。

2) 化学毒物 酒精的代谢主要在肝脏进行, 酒精可直接或经其代谢产物乙醛损伤肝脏。随食物摄入的黄曲霉素、亚硝酸盐和毒蕈等也可促进肝病的发生发展。

(3) 免疫性因素 免疫反应主要杀灭或清除异源物质, 也可攻击感染病毒的干细胞导致肝细胞受损。如由 T 淋巴细胞介导的免疫因素在原发性胆汁性肝硬化、慢性活动性肝炎等的发生发展过程中起重要作用。

(4) 营养性因素 单纯营养缺乏导致的肝病罕见。但营养缺乏可促进肝病的发生发展。如饥饿时, 肝糖原、谷胱甘肽等减少, 可降低肝脏解毒功能。

(5) 遗传性因素 遗传性肝病少见, 但多种肝病的发生发展却与遗传因素有关。某些遗传性代谢缺陷及分子病可导致肝炎、脂肪肝、肝硬化等。

多数致肝损伤因素一般不易引起肝功能障碍, 因为肝细胞具有强大再生能力。这种能力与其重要功能相适应。

#### 2. 分类 根据病情经过, 肝功能不全可分为急性和慢性两种类型。

(1) 急性肝功能不全 又称暴发性肝功能不全。起病急, 进展迅速, 发病数小时后出现黄疸, 2~4 天由昏睡进入昏迷状态, 具有明显的出血倾向, 常伴发肾衰竭, 常见于病毒、药物或中毒所致的急性肝炎。

(2) 慢性肝功能不全 病程较长, 进展缓慢, 呈迁延性过程。临床上常因上消化道出血、感染、碱中毒、服用镇静剂等诱因的作用使病情突然恶化, 进而发生昏迷。常见于肝硬化失代偿, 肝癌晚期。

### (二) 肝功能不全时机体的功能、代谢变化

#### 1. 代谢障碍

(1) 糖代谢障碍 正常肝可利用葡萄糖合成糖原, 肝细胞对维持血糖稳定具有重要作用, 肝糖原的合成与分解受胰高血糖素和胰岛素调节。肝功能障碍导致低血糖, 其机制与下列因素有关: ①肝细胞大量死亡使肝糖原贮备明显减少; ②受损肝细胞内质网葡萄糖-6-磷酸酶活性降低, 肝糖原转化为葡萄糖过程障碍; ③肝细胞灭活胰岛素功能降低, 血中胰岛素含量增加, 出现低血糖。个别肝功能障碍患者也可出现糖耐量降低。

(2) 脂类代谢障碍 肝是合成和清除血中脂类物质的主要器官。当肝功能障碍时, 因磷脂及脂蛋白的合成不足可造成肝内脂肪蓄积。胆固醇在肝内酯化生成胆固醇酯后转运, 肝功能不全时胆固醇酯化障碍、转运能力降低, 以及胆固醇转化为胆汁酸的能力下降, 导致血浆胆固醇升高。

(3) 蛋白质代谢障碍 多种血浆蛋白由肝细胞合成,尤其是白蛋白。各种病因严重损害肝细胞导致白蛋白合成不足,表现为低白蛋白血症。血浆白蛋白的减少可致血浆胶体渗透压下降,这也是引起肝性腹水(hepatic ascites)的主要原因之一。此外,多种运载蛋白的合成障碍(如运铁蛋白、铜蓝蛋白等)也可导致相应的病理变化。

## 2. 水、电解质代谢紊乱

(1) 肝性腹水 肝硬化等肝病晚期可出现腹水,其发生机制如下。

1) 门脉高压 门静脉压增高引起内脏静脉回流障碍,使肠系膜毛细血管压增高,液体漏入腹腔,形成腹水。

2) 血浆胶体渗透压降低 肝功能障碍,白蛋白合成不足,血浆胶体渗透压降低,促使液体漏入腹腔增多。

3) 淋巴回流不足 肝硬化时,肝静脉受挤压发生扭曲、闭塞,继而引起肝窦内压增高,淋巴生成增多,同时,因淋巴管受压等因素,淋巴回流能力不足,液体从肝表面漏入腹腔,形成腹水。

4) 钠、水潴留 肝脏损害及门脉高压等原因有效循环血量减少,肾血流量减少,可致:肾小球滤过率降低;肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的激活,加之肝脏灭活功能不足导致醛固酮过多,钠水重吸收增强;抗利尿激素(ADH)增高、心房钠尿肽可减少,促进肾脏水、钠重吸收。钠、水潴留为肝性腹水形成的全身性因素。

(2) 电解质代谢紊乱

1) 低钾血症 肝硬化晚期由于有效循环血量减少,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的激活,加之肝脏灭活功能的不足导致醛固酮过多使肾排钾增加,引起低钾血症。

2) 低钠血症 有效循环血量减少引起ADH分泌增加,同时因肝脏灭活ADH不足,肾小管水重吸收增多,加之体内原有钠水潴留,可造成稀释性低钠血症。另外,为减轻腹水,长期限制钠盐的摄入和大量使用利尿剂导致钠丢失过多,进一步促进低钠血症的发生。

(3) 酸碱平衡紊乱 肝功能不全时可出现呼吸性碱中毒和代谢性碱中毒。高氨血症、贫血及低氧血症,这些因素刺激呼吸中枢产生过度通气,引起呼吸性碱中毒。严重呕吐、利尿剂使用不当、低钾血症等可导致代谢性碱中毒。

**3. 胆汁分泌和排泄障碍** 肝细胞负责胆红素的摄取、运载、酯化、排泄等。嗜肝病毒、药物、毒物及遗传等原因使肝细胞对胆红素的摄取、运载、酯化和排泄等环节发生障碍时,可导致高胆红素血症(hyperbilirubinemia)或黄疸(jaundice or icterus)。由于胆汁淤积,进入肠道的胆汁减少,导致肠道菌群紊乱、肠内细菌繁殖加快,肠源性内毒素增多促使内毒素血症(intestinal endotoxemia)发生。

**4. 凝血功能障碍** 肝脏是大部分凝血因子、重要的抗凝物质如蛋白C、抗凝血酶-Ⅲ、纤溶酶原、抗纤溶酶等合成的场所,也是激活的凝血因子和纤溶酶原激活物等灭活或清除的场所;因此,肝功能障碍可致机体凝血与抗凝平衡紊乱,临床可见出血倾向,严重时可诱发DIC。

## 5. 生物转化功能障碍

(1) 解毒功能障碍 肝细胞受损解毒功能障碍,使来源于肠道的有毒物质入血增多。另外,毒物也可经侧支循环绕过肝脏直接进入体循环,造成体内毒性物质蓄积。

(2) 药物代谢障碍 肝细胞受损时体内药物的分布、转化及排泄等发生变化,如白蛋白减少可致血中游离型药物增多;肝硬化侧支循环的建立使门脉血中药物绕过肝脏,免于解毒过程,易发生药物中毒。因此,肝病患者应慎重用药。

(3) 激素灭活功能减弱 肝细胞受损后,激素的灭活功能障碍,并出现相应的临床症状。如醛固酮、抗利尿激素灭活减少导致钠、水潴留;雌激素灭活不足可致月经失调、男性患者女性化及小动脉扩

张等变化。

**6. 免疫功能障碍** 库普弗细胞负责吞噬、清除来自肠道的异物、病毒、细菌及毒素等；同时参与清除衰老、破碎的红细胞，以及监视、杀伤肿瘤细胞。肝功能不全时，库普弗（Kupffer）细胞功能障碍及补体水平下降常伴有免疫功能低下，易发生肠道细菌移位及感染等。库普弗细胞功能严重障碍可导致肠源性内毒素血症。

### （三）肝性脑病

**1. 概念与分期** 肝性脑病（hepatic encephalopathy）是指在排除其他已知脑疾病前提下，继发于肝功能障碍的一系列严重的神经精神综合征。肝性脑病患者早期表现主要包括人格改变、智力减弱、意识障碍等，晚期发生不可逆性肝昏迷（hepatic coma）。肝性脑病是慢性肝病及严重肝病患者常见的并发症及死亡的原因。

临床上，肝性脑病按神经精神症状的轻重分为四期。一期（前驱期）：轻微的神志症状，可表现为烦躁不安、欣快或焦虑、注意力差、反应迟钝、书写障碍等，轻微扑翼样震颤（asterixis）。二期（昏迷前期）：一期症状加重，以意识错乱、睡眠障碍和行为反常，表现为嗜睡、淡漠、时间及空间轻度感知障碍、言语不清、明显的人格障碍及行为异常，明显的扑翼样震颤。三期（昏睡期）：以昏睡及明显的精神错乱为主，表现为时间感知及空间定向障碍、健忘、言语混乱等，可昏睡但能唤醒。四期（昏迷期）：昏迷且不能唤醒，对疼痛刺激无反应，无扑翼样震颤，可出现瞳孔散大，角弓反张。

**2. 肝性脑病的发病机制** 对肝性脑病的研究已超过百年，但其发病机制尚不完全清楚，其神经病理学变化多被认为是继发性变化，肝性脑病的发生发展是因脑组织细胞的功能和代谢障碍所致。目前，解释肝性脑病发病机制的学说主要有氨中毒学说、假性神经递质学说、血浆氨基酸失衡学说与 $\gamma$ -氨基丁酸学说等。

**（1）氨中毒学说（ammonia intoxication hypothesis）** 1890年，研究发现行门静脉-下腔静脉吻合术后，动物喂饲肉食可诱发肝性脑病，且尿中铵盐水平增高。随后研究发现实验动物摄入含氨物质可致昏迷、死亡，其脑内氨水平增加约3倍。由此提出脑病的发生与肝功能衰竭后血氨水平升高有关，肝性脑病的提法首次出现。随后的大量临床研究证明氨与肝性脑病相关，约80%的肝性脑病患者血及脑脊液中氨水平升高，且降血氨治疗有效。临床研究结果为氨中毒学说的确立提供了充分证据。

体内氨的生成和清除之间维持着动态平衡，血氨浓度不超过 $59\mu\text{mol/L}$ 。当肝功能严重障碍时，由于氨生成增多而清除不足，可使血氨水平增高，过量的氨通过血-脑屏障进入脑内诱发肝性脑病。

#### 1) 血氨增高的原因

①氨的清除不足：生理情况下，体内的血氨一般在肝脏经过鸟氨酸循环合成尿素经肾排出体外。鸟氨酸循环有如下特点：酶促反应，精氨酸酶为关键酶，精氨酸酶的量 and 活性与鸟氨酸循环酶促反应成正比；鸟氨酸循环的反应速度与其底物量（鸟氨酸、瓜氨酸、精氨酸）浓度的增高而加快；氨经鸟氨酸循环生成尿素过程中需要消耗能量，2分子氨经鸟氨酸循环生成1分子尿素，最终消耗4分子ATP。

肝性脑病时血氨增高原因主要是肝脏疾病所致的鸟氨酸循环障碍。严重肝功能障碍时，由于代谢障碍，导致ATP产生不足，鸟氨酸循环的酶系统严重受损，以及鸟氨酸循环的各种底物缺失等均可导致鸟氨酸循环障碍，尿素合成减少，血氨升高。

#### ②氨的生成增多

a. 肠道产氨增加：肠道是产氨的主要部位，其来源是：肠道内的蛋白质经消化过程产生氨基酸，经肠道细菌氨基酸氧化酶作用下分解产氨；经尿素的肠-肝循环弥散入肠道的尿素，在细菌释放的尿素酶作用下也可产氨。正常时，肠道每日产氨约4g，通过门脉入肝，经鸟氨酸循环转变为尿素而被清除。

肝功能严重障碍时，门脉血流受阻，肠黏膜淤血、水肿，肠蠕动减弱以及胆汁分泌减少等，食物

消化吸收功能降低，未经消化吸收的蛋白成分在肠道滞留；肠道内容物停留时间延长、细菌活跃，释放的氨基酸氧化酶和尿素酶增多；肝硬化晚期合并肾功能障碍，尿素排除减少，弥散入肠道的尿素增加。如果合并上消化道出血，肠道内增多的血液蛋白质经细菌分解产氨进一步增加；上述因素均使肠道产氨增加。肠腔内 pH 可影响肠道氨的吸收。因此，口服乳果糖降血氨，主要因其在肠道不易吸收，且易被细菌分解产生乳酸、醋酸，降低肠腔内 pH，减少氨的吸收。

b. 肾产氨增加：正常情况，在谷氨酰胺酶作用下，肾小管上皮细胞产氨，与泌 H<sup>+</sup> 过程协同生成 NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 随尿排除。但肝功能障碍患者由于过度通气伴有呼吸性碱中毒，肾小管上皮细胞向肾小管腔中泌 H<sup>+</sup> 减少，NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 生成减少，而 NH<sub>3</sub> 弥散入血增加，血氨增高。

c. 肌肉产氨增加：肝性脑病患者昏迷前，出现明显的躁动不安、震颤等肌肉活动增强表现，肌肉的腺苷酸分解代谢增强，产氨增多。

2) 氨对脑的毒性作用 氨主要以铵离子 (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) 形式存在，NH<sub>3</sub> 分子仅占 1%。NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 不易通过血-脑屏障，而 NH<sub>3</sub> 可自由通过血-脑屏障进入脑内。当肝功能不全时，由于血氨的清除不足或来源增加引起血氨增高，氨入脑增多。血-脑屏障通透性增高时，即使血氨不升高，进入脑内的氨也可增多，细胞因子、自由基等可使血-脑屏障通透性增高；当肝功能障碍时，肝细胞灭活细胞因子的功能降低，可使血-脑屏障通透性增高氨入脑增加，这也是部分病例循环中氨浓度不高却发生严重肝性脑病的原因。大量研究认为氨对脑组织的毒性作用主要与氨的代谢过程有关。其具体机制如下。

① 氨使脑内神经递质发生改变：正常状态下，脑内兴奋性神经递质与抑制性神经递质保持平衡。在肝性脑病的发生发展过程中，脑内氨增高直接影响脑内神经递质的水平及神经传递。神经传递障碍对肝性脑病的发生发展所起的作用要强于且早于能量代谢障碍。

a. 谷氨酸生成减少：谷氨酸为脑内主要兴奋性神经递质，脑内氨水平增高可直接影响糖代谢过程中 α-酮戊二酸脱氢酶 (α-ketoglutarate dehydrogenase, αKGDH) 和丙酮酸脱氢酶 (pyruvate dehydrogenase, PD) 活性，从而影响谷氨酸水平及谷氨酸能神经传递。肝功能障碍时，脑内氨进一步增高，在谷氨酰胺合成酶 (只表达于星形胶质细胞) 作用下，氨与谷氨酸结合生成谷氨酰胺，以解除氨毒性作用。而谷氨酰胺作为抑制性神经递质累积增多。肝性脑病晚期，当脑内氨水平极度增高时，PD 及 αKGDH 活性均受到抑制，三羧酸循环过程受抑，谷氨酸生成减少，神经传递障碍 (图 5-8)。

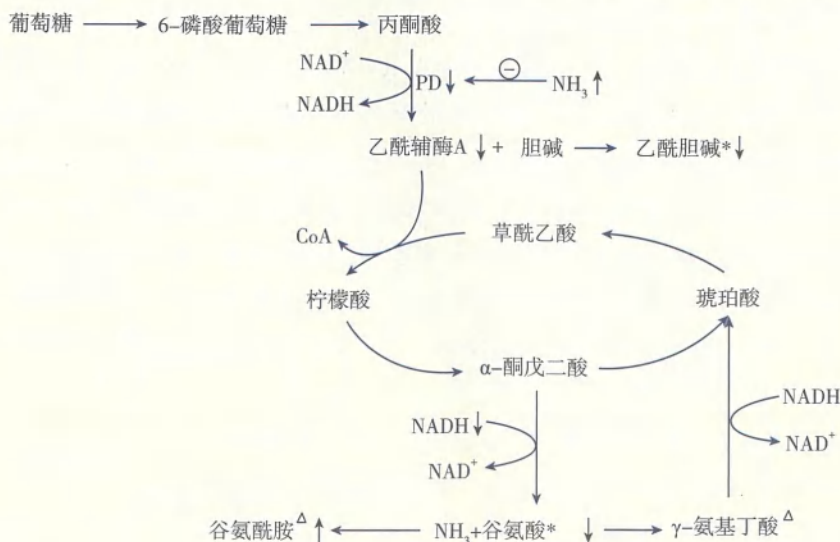


图 5-8 氨对脑内神经递质及能量代谢的影响

\* : 中枢兴奋性递质; Δ : 中枢抑制性递质

b. 抑制性神经元活动增强：氨水平增高可介导抑制性神经元活动增强，如  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)、甘氨酸等神经活动变化等。

c. 对其他神经递质的影响：乙酰胆碱属中枢兴奋性递质。肝性脑病晚期，由于氨抑制 PD 活性，从而抑制丙酮酸的氧化脱羧过程，乙酰辅酶 A 产生减少，乙酰辅酶 A 与胆碱结合生成乙酰胆碱减少，兴奋性神经活动减弱。

综上所述，脑内氨增高，与谷氨酸结合生成谷氨酰胺增多，中枢兴奋性递质谷氨酸、乙酰胆碱等兴奋性递质减少；而谷氨酰胺、GABA 等抑制性递质活动增强，脑内神经递质平衡失调，导致中枢神经系统功能紊乱。

②氨干扰脑细胞能量代谢：脑组织活动所需要的能量主要来源于葡萄糖的有氧氧化过程。当葡萄糖氧化相关的酶活性受到干扰，可导致神经细胞的能量代谢受到干扰，不能维持中枢神经系统的兴奋性活动。

肝性脑病发生发展过程中，尤其是肝性脑病晚期，脑内葡萄糖代谢率明显降低。主要表现为糖酵解增强，乳酸堆积，而 ATP 和磷酸肌酸水平降低。进入脑内的氨增多，可引起如下后果 (图 5-8)：抑制 PD 的活性，妨碍丙酮酸的氧化脱羧过程，使 NADH 和乙酰辅酶 A 生成减少，干扰三羧酸循环，ATP 生成减少；抑制  $\alpha$ -KGDH，使三羧酸循环反应过程不能正常进行，ATP 产生减少； $\alpha$ -酮戊二酸经转氨基生成谷氨酸过程，消耗了大量 NADH，ATP 产生减少；大量的氨与谷氨酸结合生成谷氨酰胺时，消耗了大量 ATP。

③氨对神经细胞膜的影响：肝性脑病晚期，氨增高可干扰神经细胞膜  $\text{Na}^+, \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶活性，影响复极后细胞膜的离子转运。铵离子可与钾离子竞争入胞，造成细胞外钾离子浓度增高。细胞内外  $\text{Na}^+, \text{K}^+$  分布异常直接影响膜电位，从而干扰神经兴奋及传导等活动。

(2) 假性神经递质学说 (false neurotransmitter hypothesis) 20 世纪 70 年代，胺类递质紊乱在肝性脑病中的作用引起了学者们的重视，提出了假性神经递质学说。食物中蛋白质在消化道中经水解产生氨基酸。其中苯丙氨酸和酪氨酸属芳香族氨基酸，经肠道细菌释放的脱羧酶的作用，分别被分解为苯乙胺和酪胺。正常情况下，苯乙胺和酪胺进入肝脏，在单胺氧化酶作用下，被氧化分解而解毒。当肝功能严重障碍时，肝脏的解毒功能低下，或是由于侧支循环建立毒物绕过肝脏，血中苯乙胺和酪胺浓度增高。尤其是门脉高压时，由于肠道淤血，消化功能降低，使肠内蛋白分解过程增强时，将有大量苯乙胺和酪胺入血。

脑干网状结构的主要功能是保持清醒状态或维持唤醒功能，又称为脑干网状结构上行激动系统。去甲肾上腺素和多巴胺等为脑干网状结构中的主要神经递质。肝功能严重障碍时，苯乙胺和酪胺入脑增加，在脑干网状结构的神经细胞内，苯乙胺和酪胺在  $\beta$ -羟化酶作用下，分别生成苯乙醇胺 (phenylethanolamine) 和羟苯乙醇胺 (octopamine)。苯乙醇胺和羟苯乙醇胺在化学结构上与正常 (真性) 神经递质去甲肾上腺素和多巴胺相似，但生理效应极弱，被称为假性神经递质 (false neurotransmitter) (图 5-9)。当假性神经递质增多时，可取代去甲肾上腺素和多巴胺被神经元摄取，并贮存在突触小体的囊泡中。假性神经递质释放后的生理效应则远较去甲肾上腺素和多巴胺弱，脑干网状结构上行激动系统的唤醒功能不能维持，临床上可见患者出现神经精神综合征，甚至发生昏迷。

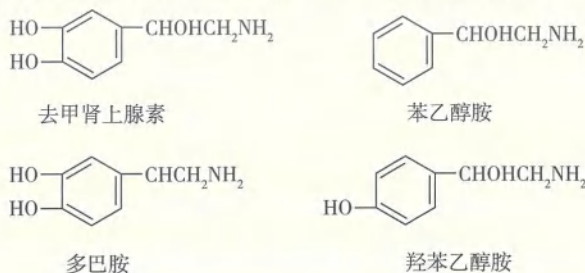


图 5-9 正常及假性神经递质

(3) 氨基酸失衡学说 (amino acid imbalance hypothesis) 20 世纪 70 年代, 有些研究者观察到肝性脑病患者或门-体分流术后动物, 常表现芳香族氨基酸 (aromatic amino acids, AAA) 增多, 而支链氨基酸 (branched chain amino acids, BCAA) 减少, 两者比值 (BCAA/AAA) 可由正常的 3~3.5 下降至 0.6~1.2, 出现血浆氨基酸失衡的状况。肝性脑病患者补充支链氨基酸可缓解患者的神经精神症状, 因此研究者提出氨基酸失衡学说。

1) 血浆氨基酸失衡的原因 肝脏功能严重障碍时, 胰岛素和胰高血糖素经肝细胞灭活清除不足, 两者浓度均增高, 但胰高血糖素升高更显著, 导致血中胰岛素/胰高血糖素比值降低, 体内分解代谢大于合成代谢, 即胰高血糖素使组织蛋白分解代谢增强, 大量芳香族氨基酸释放入血。肝功能严重障碍时, 芳香族氨基酸的降解能力降低; 同时因肝脏的糖异生途径障碍, 使芳香族氨基酸转变为糖的能力降低, 血中芳香族氨基酸含量增高。且血中胰岛素水平增高, 肌肉组织摄取和利用支链氨基酸增强, 血中支链氨基酸含量减少。当血氨水平升高时, 大量支链氨基酸的氨基通过转氨基作用与  $\alpha$ -酮戊二酸结合生成谷氨酸, 支链氨基酸提供氨基而转化为相应的酮酸, 造成支链氨基酸水平降低。

2) 芳香族氨基酸与肝性昏迷 生理情况下, 芳香族氨基酸与支链氨基酸同属电中性氨基酸, 借同一转运载体通过血-脑屏障并被脑细胞摄取, 即血浆中芳香族氨基酸和支链氨基酸通过血-脑屏障的能力因竞争而相互抑制。当血中芳香族氨基酸增多和支链氨基酸减少时, 芳香族氨基酸主要是苯丙氨酸、酪氨酸及色氨酸等入脑增多, 通过影响脑内神经递质的生成, 干扰脑功能。

正常神经递质的生成过程为: 脑神经细胞内的苯丙氨酸在苯丙氨酸羟化酶作用下, 生成酪氨酸; 酪氨酸在酪氨酸羟化酶作用下, 生成多巴; 多巴在多巴脱羧酶作用下, 生成多巴胺; 多巴胺在多巴胺  $\beta$ -羟化酶作用下, 生成去甲肾上腺素。

当肝功能严重障碍时进入脑内的苯丙氨酸和酪氨酸增多, 高浓度的苯丙氨酸可抑制酪氨酸羟化酶的活性, 正常神经递质生成减少。苯丙氨酸可在芳香族氨基酸脱羧酶作用下, 生成苯乙胺, 进一步在  $\beta$ -羟化酶作用下生成苯乙醇胺。高浓度的酪氨酸也可在芳香族氨基酸脱羧酶作用下生成酪胺, 进一步在  $\beta$ -羟化酶作用下生成羟苯乙醇胺。因此, 血中氨基酸失平衡时, 苯丙氨酸和酪氨酸进入脑内增多, 脑内假性神经递质苯乙醇胺和羟苯乙醇胺产生增多 (图 5-10), 抑制正常神经递质的合成并起竞争作用, 抑制性神经活动增强, 严重可出现昏迷。高浓度的色氨酸可使抑制性神经递质 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 生成增加, 5-HT 是重要的抑制性神经递质, 且能抑制酪氨酸转变为多巴胺, 从而阻碍正常神经递质的生成 (图 5-10)。另外增多的 5-HT 可被脑内神经元摄取和利用, 其综合结果干扰网状结构上行激动系统的功能, 导致大脑的神经冲动传递障碍, 甚至最终导致昏迷。

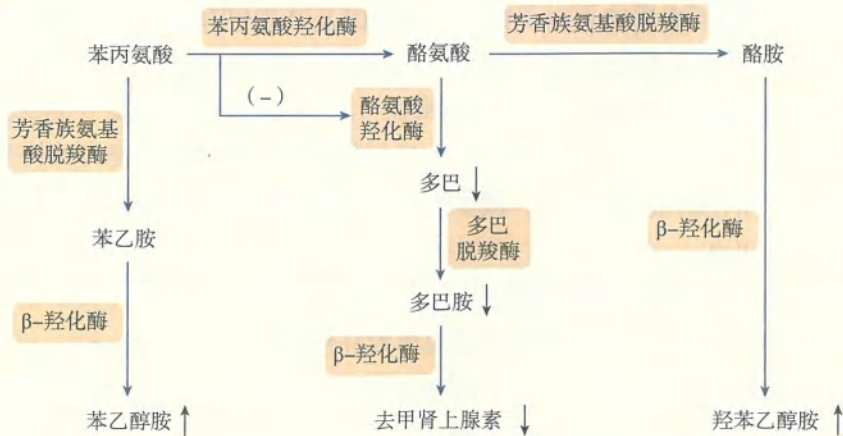


图 5-10 脑内假性神经递质的产生过程

(4) GABA 学说 (GABA hypothesis) GABA 属于抑制性神经递质, GABA 能神经元活动变化与肝性脑病的发生发展密切相关。血中 GABA 主要来源于肠道, 由谷氨酸经肠道细菌脱羧酶催化形成。生理条件下外周血中的 GABA 不能透过血 - 脑屏障。肝功能障碍时, 肝对 GABA 的清除能力下降, 导致血中 GABA 含量增加, 同时肝功能障碍导致内环境紊乱使血 - 脑屏障对 GABA 的通透性增强, 致使进入脑内的 GABA 增多。

且在肝性脑病发病时, 不仅 GABA 水平升高, 中枢神经系统中的 GABA 受体的数量也明显增加。当脑内 GABA 增多时, 与突触后神经元的特异性 GABA 受体结合, 引起氯离子通道开放, 氯离子进入神经细胞内增多, 使神经细胞膜的静息电位处于超极化状态, 从而引起突触后的抑制作用, 产生肝性脑病。

(5) 其他神经毒质在肝性脑病发病中的作用 近年研究还发现许多神经毒质可能参与肝性脑病的发生发展过程。其中主要有锰、硫醇、脂肪酸、酚等物质。由于肝解毒功能障碍而产生毒性作用, 此与肝性脑病的发生也可能有一定关系。

综上所述, 肝性脑病的发病机制较为复杂, 并非单一因素所致。目前还没有一种学说能圆满地解释临床上所有肝性脑病的发生机制, 可能是多种毒物共同作用的后果, 其确切机制尚有待进一步研究。

### 3. 肝性脑病的诱因

#### (1) 氮的负荷增加

1) 消化道出血 消化道出血是诱发肝性脑病最常见的原因。肝硬化患者常见上消化道出血后血液中的蛋白质在肠道细菌酶的分解下产氨增多; 出血导致血容量减少, 肾供血不足, 肾排泄功能下降, 尿素肝肠循环增加; 大量出血导致血压降低、缺氧使脑组织对有害物质敏感性增加, 均可诱发肝性脑病。

2) 摄入大量产氨物质 过量蛋白饮食、输血等外源性氮负荷过度, 可通过促进血氨增高而诱发肝性脑病。

3) 碱中毒 低钾性碱中毒或呼吸性碱中毒促进氨的生成、吸收, 也常诱发肝性脑病。

4) 感染 肝功能障碍的患者, 由于单核 - 吞噬细胞系统功能减弱, 易发生感染及内毒素血症。另外, 感染还可以引起发热、分解代谢增强, 内源性产氨增多, 诱发肝性脑病。

5) 肾功能障碍 肝功能不全晚期并发肝肾综合征等所致的氮质血症, 可诱发肝性脑病。

(2) 血 - 脑屏障通透性增强 TNF -  $\alpha$ 、IL - 6 等细胞因子, 严重肝病患者合并的高碳酸血症、脂肪酸增多以及饮酒等也可使血 - 脑屏障通透性增高, 导致正常时不能通过血 - 脑屏障的神经毒质入脑增多, 参与肝性脑病发病过程。

(3) 脑敏感性增高 严重肝病患者, 体内各种神经毒质增多, 在毒性物质的作用下, 脑对药物或氨等毒性物质的敏感性增高; 当使用止痛、镇静、麻醉以及氯化铵等药物时, 则易诱发肝性脑病。感染、缺氧、电解质紊乱等也可增强脑对毒性物质的敏感性而诱发肝性脑病。

### 4. 肝性脑病防治的病理生理基础

#### (1) 防止诱因

1) 减少氮负荷, 严格控制蛋白摄入量, 减少组织蛋白质的分解, 减少氮负荷。

2) 防止上消化道大出血。

3) 防止便秘, 以减少肠道有毒物质吸收。

4) 注意预防因利尿、放腹水、低钾血症等情况诱发肝性脑病。

5) 由于患者血 - 脑屏障通透性增强、脑敏感性增高, 因此, 肝性脑病患者用药要慎重, 特别是要慎用止痛、镇静、麻醉等药物, 防止诱发肝性脑病。

#### (2) 降低血氨

① 口服乳糖等使肠道 pH 降低, 减少肠道产氨和有利于氨的排出。

- ② 应用门冬氨酸鸟氨酸制剂降血氨。
- ③ 纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱，特别是要注意纠正碱中毒。
- ④ 口服新霉素等抑制肠道细菌产氨。

(3) 其他治疗措施 可口服或静注以支链氨基酸为主的氨基酸混合液，纠正氨基酸失衡。可给予左旋多巴，促进患者清醒。此外，临床上也配合采取保护脑细胞功能、维持呼吸道通畅、防止脑水肿等措施。

(4) 肝移植。

#### (四) 肝肾综合征

肝肾综合征 (hepatorenal syndrome, HRS) 是指肝硬化失代偿期或急性重症肝病时，继发于肝功能衰竭基础上的可逆性功能肾衰竭，故属于肝性功能肾衰竭。急性重症肝炎有时可引起急性肾小管坏死，也属于肝肾综合征。

**1. 病因和分型** 各种类型的肝硬化、重症病毒性肝炎、暴发性肝衰竭、肝癌等均可导致肝肾综合征，是肝功能衰竭晚期独特的并发症。多数肝肾综合征表现为功能性肾衰竭，如果肝病病情得到改善则肾功能可恢复。但如果持续时间较长，可因缺血、缺氧等原因引起急性肾小管坏死，产生器质性肾衰竭。有些急性肝衰竭患者可直接发生肝性器质性肾衰竭，其机制可能与肠源性内毒素血症有关。

**2. 发病机制** 肝肾综合征的典型特征为外周动脉扩张，肾血管收缩及肾血流减少，肾小球滤过率明显降低。HRS 的发病机制较为复杂，随着近年来对肝功能不全的研究进展，发现门静脉高压、腹水形成、消化道出血、感染及血管活性物质的变化等在肝肾综合征的发病起着重要的作用。

(1) 有效循环血量减少 肝肾综合征患者常常伴有严重的腹水、低蛋白血症、低钠血症，这些原因通常会引起有效循环血量减少，导致肾血流量降低，肾小球滤过率降低，肾排泄功能障碍。

(2) 肾血管收缩

1) 肾交感神经张力增高 由于肝硬化晚期有效循环血量减少，交感-肾上腺髓质系统兴奋，儿茶酚胺增多，使肾动脉收缩，肾血流减少，肾小球滤过率降低，发生肾衰竭。

2) 肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活 肾血流量减少使肾素释放增加，而肝功能衰竭可使肾素灭活减少。该系统激活导致肾血管收缩，肾小球滤过率降低，醛固酮分泌增多使钠水重吸收增加，在 HRS 的发病过程中起一定的作用。

3) 抗利尿激素 (ADH) 释放 ADH 水平增高促进水潴留，同时肾血管阻力明显增强，肾血流减少，促进肾衰竭的发生、发展。

(3) 肾小管坏死 肝功能障碍时由于有效循环血量降低、肾血管收缩而致肾缺血，尤其是肾血流重新分布后肾皮质的缺血更为明显，导致肾小管发生缺血性坏死。或是肝解毒功能障碍特别是长期过量使用某些肾毒性的药物导致器质性肾小管坏死，加剧肾小球滤过率的降低而促进肾衰竭。

此外，研究表明激肽系统活动异常，前列腺素、白三烯等代谢紊乱以及内皮素增高等亦参与 HRS 的发生发展；而内毒素水平增高可能导致 HRS 的快速进展。

## 第二节 胆道疾病

### 一、胆石症

胆石症 (cholelithiasis) 是指在胆道系统中，包括胆囊和胆管内，由于各种因素的作用，胆汁的某些成分 (胆色素、胆固醇和钙等) 析出、凝集继而形成以结石为特征性疾病。其中结石若发生于各级

胆管内，称胆管结石；结石发生于胆囊内，称胆囊结石。临床表现取决于结石发生部位、胆道梗阻情况和感染等因素。流调显示，成年人中发病率为10%~15%，好发于40~60岁人群，女性多于男性。随人口老龄化、饮食结构改变，发病率还在逐年上升。

### （一）病因和发病机制

**1. 胆汁理化性状的改变** 正常胆汁中的胆红素多与葡萄糖醛酸结合成酯类而不游离。当体内 $\beta$ -葡萄糖苷酶（ $\beta$ -Glucosidase）浓度增加，其可由感染胆汁中的细菌所产生，亦可由正常肝细胞、胆囊黏膜和胆管上皮分泌，能将溶于水的胆红素葡萄糖醛酸苷（结合胆红素-CB）水解为游离胆红素（UCB）和葡萄糖醛酸。UCB与胆汁中的钙结合形成不溶性的胆红素钙析出沉淀，进而胆汁中的糖蛋白将胆红素钙沉淀颗粒凝聚在一起形成胆色素结石。某些因素可引起卵磷脂的增高或胆汁酸浓度降低时，胆汁中的胆固醇含量过多呈过饱和状态，过饱和的胆固醇在其核心周围结晶沉淀，自中心向外呈螺旋形增长，使胆固醇晶体呈放射状、层状、条索状排列，形成胆固醇结石。

**2. 胆汁淤滞** 胆汁中水分被过多吸收，胆汁过度浓缩，使胆色素浓度增高、胆固醇过饱和促进胆石形成。

**3. 感染** 胆道感染时的炎性水肿和慢性纤维增生可使胆道壁增厚，胆汁排出不畅，导致胆汁淤滞。炎症时渗出的细胞或脱落上皮和虫体或卵等也可作为结石的核心，促进胆石形成。

### （二）胆石的种类和特点

**1. 胆色素性胆石** 分为黑色和褐色两种。呈泥沙样及砂粒状。多见于胆管。

**2. 胆固醇性胆石** 单个多见，体积较大，类圆形。多见于胆囊。

**3. 混合性胆石** 由两种以上成分构成。我国多见胆红素为主的混合性结石。结石呈多面晶状体，外层坚硬，切面成层。于胆囊、较大胆管内好发，大小不一、数目不等。

## 二、胆囊炎

胆囊炎（cholecystitis）多由胆道梗阻、胆汁淤积等引起的继发感染所致。导致梗阻的主要原因是胆石症，同时感染又可促进结石形成，进一步加重梗阻，形成恶性循环。病原菌主要以革兰阴性菌为主，包括大肠埃希菌、不动杆菌、奇异变形杆菌等。近年来有研究提示，幽门螺杆菌感染可能与慢性胆囊炎的发生有关。当炎症主要累及胆囊时称胆囊炎，主要累及胆管时则称为胆管炎（cholangitis）。

### （一）病理变化

**1. 急性胆管炎和胆囊炎** 初期炎症由结石直接损伤受压部位的黏膜引起。可见黏膜充血水肿，上皮细胞变性、坏死脱落，导致胆汁引流不畅；或由于结石在颈部嵌顿，造成胆汁淤滞，形成高浓度胆汁，具有一定细胞毒性，加重黏膜损伤。同时胆汁淤滞的环境更易于细菌急剧繁殖，管壁内出现不同程度的中性粒细胞浸润。急性胆囊炎可表现为卡他性炎，进一步发展成蜂窝织炎。若合并胆囊管阻塞，可引起胆囊积脓。痉挛、水肿、阻塞及淤胆等导致胆管或胆囊壁的血循环障碍，可发生坏疽性胆囊炎，甚至胆囊穿孔，继发急性胆汁性腹膜炎。

**2. 慢性胆管炎和胆囊炎** 多由急性炎症反复发作所致。胆管及胆囊黏膜多呈慢性炎症表现，各层组织中可见淋巴细胞、单核细胞浸润，并伴有黏膜萎缩，明显纤维化和瘢痕形成。腺体增生进入肌层，偶可见Rokitansky-Aschoff窦形成。

## 三、胆道系统肿瘤

### （一）肝外胆管癌（extrahepatic cholangiocarcinoma）

肝外胆管癌是指发生于肝门以下，除肝胰壶腹以外的肝外胆管肿瘤。可分为肝门胆管癌和胆总管下

端癌。少见，不到胆道手术的1%。

**1. 病理变化** 以肝门胆管癌（胆总管和肝管、胆囊管汇合处）多见。

肉眼观，息肉状、结节状或胆管壁深部浸润的硬化状。

镜下，绝大多数为腺癌（乳头状腺癌、黏液性腺癌及伴有丰富的纤维性间质的硬化性胆管癌），占90%以上；少数为腺鳞癌或鳞癌。

**2. 扩散** 以直接浸润和淋巴转移为主，癌肿可沿胆管壁扩散，也可直接浸润附近脏器特别是肝脏。血行远处转移少见，神经受侵犯是引起疼痛的主要原因。

**3. 临床表现** 多见于50~60岁人群，男性多于女性。最常见的症状是黄疸，亦可见中上腹或右上腹疼痛、消瘦、食欲下降；大多数患者有肝大，不易扪及胆囊。晚期可出现胆汁性肝硬化、门脉高压症。

## （二）胆囊癌（carcinoma of the gallbladder）

胆囊癌是指发生于胆囊（包括胆囊底部、体部、颈部和胆囊管）的恶性肿瘤。居消化系统肿瘤第6位。

**1. 病理变化** 多发生于胆囊底部（60%）和体部（30%）。

大体可分为三型：①浸润型，最常见，占75%~80%，表现为局部浸润和弥漫浸润。局部浸润，可见胆囊壁局部性增厚、僵硬；弥漫浸润，可见胆囊壁弥漫性增厚、僵硬，呈浸润性灰白色肿块，生长迅速，易侵犯周围组织及器官，如肝脏、胆管及结肠肝曲等。②腔内生长型，约占15%；肿瘤呈息肉状、菜花状或结节状突入胆囊腔内，外周浸润少。③混合型，可见胆囊壁增厚、僵硬及萎缩，侵犯周围组织和器官，同时向胆囊腔内生长形成肿块。

镜下，本病最常见的类型为腺癌，部分为腺鳞癌或鳞癌，未分化癌、神经内分泌来源肿瘤及间叶组织来源肿瘤。

**2. 扩散** 大多胆囊癌可直接侵犯周围脏器，以肝脏、胆管最为常见。其次为淋巴转移，腹膜转移少见。在进展期胆囊癌患者中有近90%患者发生神经侵犯，是本病引起疼痛的主要原因。

**3. 临床表现** 女性及老年人多见。早期无特异性临床症状，如腹部不适、食欲下降或体重减轻，常被胆囊炎、胆囊结石及其并发症所掩盖。一旦出现明显临床症状，多属中晚期，可表现为黄疸、发热及腹痛等，查体可发现黄疸及右上腹包块等。预后差，胆囊癌患者5年总体生存率仅为5%。

## 第三节 胰腺疾病

### 一、胰腺炎

#### （一）急性胰腺炎

急性胰腺炎是一种以胰腺的急性炎症和胰腺腺泡细胞破坏为特征的疾病。常由局部发展累及全身器官和系统，为消化系统急症之一。好发于中年男性，多见于胆道疾病、高脂血症、过度饮酒后。

##### 1. 病理类型及病变特点

（1）急性水肿性（间质性）胰腺炎 较多见，病变多局限在胰尾。

肉眼观，胰腺外形肿大，质地变硬，表面充血，包膜张力增高。

镜下，可见间质充血水肿明显，伴有中性粒细胞及单核细胞浸润。可见少量腺泡坏死，及局限性脂肪坏死。血管、内外分泌腺变化不明显。腹腔可有少量积液，液体清亮。此型预后较好。

(2) 急性出血性胰腺炎 发病急骤,病情危重,以胰腺广泛出血坏死为特征。

肉眼观,胰腺肿大,质软,呈暗红色,甚至紫黑色;胰腺实质坏死明显,原有小叶结构模糊,甚至消失。血管损害明显,可见出血和血栓形成。胰周脂肪组织坏死,在胰腺、大网膜及肠系膜等处形成散在钙皂分布,呈大小不等,境界清楚的黄白色斑点。钙皂的形成是由于脂肪被脂肪酶分解成甘油和脂肪酸,脂肪酸与钙离子结合而成。腹腔内有大量恶臭混浊液体,液中胰酶含量高。

镜下,胰腺组织结构破坏严重,大范围凝固性坏死,坏死组织周围,可见大量中性粒细胞和单核细胞浸润。若继发感染,可见脓肿形成。

两型之间没有明确的界限,仅代表不同的病理阶段。水肿型,病理变化轻微,病情较平稳,死亡率低。出血坏死型,病变重,病情凶险,死亡率高。

## 2. 临床病理联系

(1) 腹痛 95%急性胰腺炎患者有腹痛。多在饱餐或酗酒后出现,呈现上腹部持续性刀割样疼痛。可能与胰腺急性水肿、炎症刺激以及包膜牵拉有关,胰腺炎性渗出物会刺激周围腹膜及腹膜后组织,引起局部性腹膜炎。另外,炎性渗出也可累及肠道,使肠壁充血水肿,甚至麻痹性肠梗阻发生,表现为全腹的疼痛及腹胀。

(2) 休克 重症患者多有休克,表现为烦躁不安、四肢湿冷、皮肤苍白、呈花斑状、脉搏细弱、尿量减少。引起休克发生的主要原因有剧烈腹痛,严重呕吐造成的大量体液丢失、电解质紊乱及胰腺组织坏死分解产物对机体的毒性作用等。

(3) 酶学变化 胰腺组织坏死,导致胰液外溢,其中含大量淀粉酶及脂肪酶,吸收入血后由尿排出,故血和尿中可检测到淀粉酶、脂肪酶含量升高,有助诊断。

(4) 低钙血症 低钙血症的持续出现,提示有广泛的胰腺周围脂肪坏死。若血钙 $<1.75\text{mmol/L}$ ,提示预后不佳。其机制可能钙皂化作用,形成钙皂斑有关;同时重症时,总钙测定数值受低白蛋白血症影响,明显下降;另外因降钙素分泌增加,抑制钙从骨质内游离,使消耗的钙得不到补充。

## (二) 慢性胰腺炎

慢性胰腺炎是一种由遗传、环境等多因素引起的胰腺组织形态和功能不可逆性改变的慢性炎症性疾病。以不同程度的胰腺实质破坏、胰腺腺泡萎缩和间质纤维化为基本病理特征。

**1. 病因和发病机制** 可由急性胰腺炎反复发作而来,常伴有胆道系统疾患,慢性酒精中毒也可致本病发生。2016年2月,国际胰腺协会/欧洲胰腺俱乐部(IAP/EPC)联合提出了慢性胰腺炎新机制定义。认为慢性胰腺炎是病理学上的胰腺纤维化-炎症综合征。遗传、环境和(或)其他危险因素对胰腺实质组织造成损伤或应激而出现持续病理反应,包括导致胰腺外分泌细胞炎症损伤过程中功能障碍→炎症→缓解→再生的过程,最终导致了典型的病理学特征。酗酒、吸烟是慢性胰腺炎的主要致病因素,并促进疾病加重进展。

**2. 病理变化** 肉眼观,早期体积增大,后期胰腺呈结节状萎缩,质较硬。切面见弥漫性纤维化,胰管扩张,管内偶见结石。有时可见胰腺内灶状坏死或被纤维包裹的假性囊肿。

镜下,胰腺腺泡组织萎缩和胰腺组织内广泛纤维化,纤维化可分布在小叶间隙,形成“硬化”样小结节改变等典型表现,也可分布在小叶旁,或合并小叶内出现。可伴胰腺组织慢性炎症浸润,胰管扩张等。

**3. 临床表现** 多出现疼痛,胰腺内、外分泌功能损害及其他继发性表现。疼痛多以上腹部胀痛、钝痛为主,可放射至两侧腹、腰背部。初期呈间歇性,或持续存在,进行性加重;当胰腺正常组织坏死及纤维化后,疼痛反而得到缓解。胰腺外分泌功能不全早期可无症状,后期可见消瘦、营养不良、脂肪泻等;胰腺内分泌功能不全表现主要表现糖耐量异常或糖尿病。其他可出现假性囊肿、胆总管狭窄、十二指肠梗阻、胰源性门静脉高压、胰源性胸腹水、假性动脉瘤等继发性表现。

## 二、胰腺癌

胰腺癌 (carcinoma of pancreas) 是指来源于胰腺导管上皮的恶性肿瘤。发病率在全球范围内呈持续上升趋势。患者多在 60~74 岁发病。研究发现, 吸烟是胰腺癌的首要危险因素; 肥胖、2 型糖尿病、及遗传易感因素等是胰腺癌发生的相关危险因素。其中胰腺癌的遗传易感基因有 *STK11*、*PRSS1*、*CDKN2A*、*MLH1*、*MSH2*、*BRCA1*、*BRCA2* 等。胰腺癌具有起病隐匿, 早期症状不典型, 诊断时多已为中晚期, 手术切除率低, 术后易复发等特点。

### (一) 病理变化

胰腺癌可发生于胰腺任何部位。胰头多见 (60%)、胰体尾 (20%) 或整个胰腺受累。

肉眼观, 肿块形态、大小不一, 可突出于胰腺表面, 或埋藏于胰腺组织内, 可通过超声胃镜或 CT 引导下穿刺活检取材, 协助诊断。

镜下, 依据 2019 年 WHO 胰腺肿瘤组织学分类, 常见组织学类型有导管腺癌、胶样癌、低黏附性癌、印戒细胞癌、髓样癌、腺鳞癌、肝样癌、未分化癌、腺泡细胞癌、胰母细胞癌等。其中以导管腺癌为主要类型, 占 85%~90%。

### (二) 扩散

胰头癌可压迫并浸润邻近组织和器官, 如胆管、十二指肠, 引起溃疡和出血。淋巴转移出现较早, 常转移至幽门下淋巴结。经门静脉向肝内转移, 是最为常见的血行转移途径, 还可从肝静脉入肺, 再经体循环至骨、肾、肾上腺等组织。胰体尾部癌常伴有多发性静脉血栓形成。

### (三) 临床病理联系

胰腺癌首发症状取决于肿瘤的部位和范围。胰头癌早期便可出现梗阻性黄疸, 与胆道出口受到肿块压迫引起, 可伴有皮肤瘙痒, 深茶色尿和陶土样便。胰体尾部癌早期一般无黄疸, 首发症状为腹部不适或腹痛, 多呈上腹部的隐痛、钝痛和胀痛等。中晚期肿瘤侵入腹腔神经丛可导致持续性剧烈腹痛。胰腺外分泌功能受损可导致腹泻。侵及十二指肠, 可引起消化道梗阻或出血。确诊时多为中晚期, 治疗难度大, 5 年生存率不足 5%。近年来, 基因测序的普及以及免疫靶向药物的应用, 为胰腺癌的治疗带来了机遇和曙光。

## 目标检测



答案解析

### 一、单项选择题

- 患者, 男, 60 岁, 5 年来经常出现下肢水肿, 腹胀, 腹水, 面部有蜘蛛痣, 肝未触及, 脾肋缘下 2cm, 内镜检查显示食管下段及胃底静脉曲张。应诊断为
  - 肝癌
  - 肝硬化
  - 慢性肝炎
  - 慢性肝淤血
  - 亚急性重型肝炎
- 门脉性肝硬化最严重的并发症是
  - 脾大
  - 腹水
  - 出血倾向
  - 肝性脑病
  - 痔静脉曲张
- 肝性脑病患者出现扑翼样震颤的机制是
  - 氨对脑组织的毒性作用
  - 假性神经递质取代多巴胺
  - 乙酰胆碱减少
  - GABA 减少
  - BCAA 减少
- 在我国引起门脉性肝硬化的主要原因是
  - 慢性酒精中毒
  - 营养缺乏
  - 毒物中毒





普通高等医学院校五年制临床医学专业第二轮教材（器官系统化教材）



全国普通高等医学院校五年制临床医学专业“十四五”规划教材

# 呼吸与泌尿系统

（供临床医学、预防医学及相关专业用）

- 总主编 **姜希娟**
- 主 编 谭俊珍 王 谦
- 副主编 夏 雷 赵舒武  
赵 伟



中国健康传媒集团  
中国医药科技出版社



书网融合教材



普通高等医学院校五年制临床医学专业第二轮教材（器官系统化教材）

# 呼吸与泌尿系统

（供临床医学、预防医学及相关专业用）

总主编 姜希娟

主 编 谭俊珍 王 谦

副主编 夏 雷 赵舒武 赵 伟

编 者 （以姓氏笔画为序）

王 杰（天津中医药大学）

王 谦（北京中医药大学）

王炎炎（天津中医药大学）

刘建卫（天津中医药大学）

刘慧敏（山东中医药大学）

李虎虎（天津中医药大学）

杨 波（天津中医药大学）

张 帅（天津中医药大学）

范思邈（天津中医药大学）

赵 伟（天津中医药大学）

夏 雷（山东中医药大学）

章明星（天津中医药大学）

王 彧（天津中医药大学）

王 媛（山东中医药大学）

王媛媛（北京中医药大学）

刘超武（天津中医药大学）

许蓬娟（天津中医药大学）

李姝玉（北京中医药大学）

杨 琳（天津中医药大学）

张少卓（天津中医药大学）

周 涛（天津中医药大学）

赵舒武（天津中医药大学）

徐慧颖（长春中医药大学）

谭俊珍（天津中医药大学）

教材编委会秘书 杨 琳 许蓬娟



中国健康传媒集团  
中国医药科技出版社

## 内 容 提 要

本教材是“普通高等医学院校五年制临床医学专业第二轮教材（器官系统化教材）”之一，全书以器官系统为中心，以呼吸系统与泌尿系统疾病为导向，按照“正常-异常-药物治疗”的模式，将与呼吸系统及泌尿系统相关的组织胚胎学、人体解剖学、生理学、病理学、病理生理学、药理学知识有机融合起来，遵循“三基、五性”的原则，将各学科有机融合，注重知识纵向、横向联系。在内容选取上，与国家执业医师资格考试接轨，参照最新的专家共识及诊治指南，体现了科学性、先进性和适用性。本教材为书网融合教材，即纸质教材有机融合数字教材、数字化教学服务（在线教学在线作业、在线考试），从而使教材内容更加立体化、多样化，易教易学。

本教材主要供高等医学院校五年制临床医学、预防医学及相关专业师生教学使用。

### 图书在版编目（CIP）数据

呼吸与泌尿系统/谭俊珍，王谦主编. —北京：中国医药科技出版社，2022.12

普通高等医学院校五年制临床医学专业第二轮教材（器官系统化教材）

ISBN 978-7-5214-3682-2

I. ①呼— II. ①谭… ②王… III. ①呼吸系统疾病-诊疗-医学院校-教材 ②泌尿系统疾病-诊疗-医学院校-教材  
IV. ①R56 ②R69

中国版本图书馆CIP数据核字（2022）第257851号

美术编辑 陈君杞

版式设计 友全图文

出版 中国健康传媒集团 | 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲22号

邮编 100082

电话 发行：010-62227427 邮购：010-62236938

网址 [www.cmstp.com](http://www.cmstp.com)

规格 889×1194mm<sup>1/16</sup>

印张 16

字数 470千字

版次 2022年12月第1版

印次 2022年12月第1次印刷

印刷 三河市万龙印装有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5214-3682-2

定价 69.00元

版权所有 盗版必究

举报电话：010-62228771

本组图书如有在印装质量问题请与本社联系调换

获取新书信息、投稿、  
为国书纠错，请扫码  
联系我们。



## 上篇 呼吸系统

- |    |                         |    |                          |
|----|-------------------------|----|--------------------------|
| 1  | <b>第一章 呼吸系统大体结构</b>     | 23 | 一、肺通气原理                  |
| 1  | 第一节 呼吸道的大体结构            | 30 | 二、肺通气功能的评价               |
| 1  | 一、鼻                     | 33 | <b>第二节 肺换气和组织换气</b>      |
| 3  | 二、喉                     | 33 | 一、气体交换的基本原理              |
| 5  | 三、气管与主支气管               | 35 | 二、肺换气                    |
| 7  | <b>第二节 肺的大体结构</b>       | 37 | 三、组织换气                   |
| 7  | 一、肺的位置和形态               | 37 | <b>第三节 气体在血液中的运输</b>     |
| 7  | 二、支气管树与肺段               | 37 | 一、氧的运输                   |
| 8  | 三、肺的血管                  | 41 | 二、二氧化碳的运输                |
| 8  | <b>第三节 胸膜</b>           | 43 | <b>第四节 呼吸运动的调节</b>       |
| 8  | 一、脏胸膜                   | 43 | 一、呼吸中枢与呼吸节律的形成           |
| 8  | 二、壁胸膜                   | 45 | 二、呼吸运动的反射性调节             |
| 8  | 三、胸膜腔                   | 50 | 三、临床监控呼吸状态的生理参数及意义       |
| 8  | 四、肺和胸膜的体表投影             | 52 | <b>第四章 呼吸系统疾病及治疗药物</b>   |
| 9  | <b>第四节 纵膈</b>           | 52 | <b>第一节 慢性阻塞性肺疾病及治疗药物</b> |
| 10 | 一、上纵膈                   | 52 | 一、慢性支气管炎                 |
| 10 | 二、下纵膈                   | 53 | 二、肺气肿                    |
| 11 | <b>第二章 呼吸系统组织结构及其发生</b> | 54 | 三、治疗药物                   |
| 11 | 第一节 呼吸道的组织结构            | 62 | <b>第二节 肺炎及治疗药物</b>       |
| 11 | 一、上呼吸道                  | 62 | 一、细菌性肺炎                  |
| 13 | 二、下呼吸道                  | 65 | 二、病毒性肺炎                  |
| 14 | <b>第二节 肺的组织结构</b>       | 65 | 三、支原体肺炎                  |
| 14 | 一、肺导气部                  | 66 | 四、呼吸系统常用抗菌药物             |
| 15 | 二、肺呼吸部                  | 72 | 五、抗流感病毒药                 |
| 17 | <b>第三节 呼吸系统的胚胎发生</b>    | 73 | <b>第三节 结核病及治疗药物</b>      |
| 18 | 一、鼻的发生                  | 73 | 一、概述                     |
| 20 | 二、咽的发生                  | 75 | 二、肺结核病                   |
| 20 | 三、喉、气管和肺的发生             | 78 | 附：肺外结核病                  |
| 20 | 四、呼吸系统常见畸形              | 80 | 三、抗结核药                   |
| 22 | <b>第三章 呼吸的过程和原理</b>     | 83 | <b>第四节 呼吸系统肿瘤及治疗药物</b>   |
| 23 | 第一节 肺通气                 | 83 | 一、鼻咽癌                    |

- 84 二、肺痛
- 86 三、呼吸系统抗肝癌药
- 92 第五章 呼吸衰竭
- 92 第一节 概念和分类
- 92 一、呼吸衰竭的概念
- 93 二、呼吸衰竭的分类
- 93 第二节 病因和发病机制
- 93 一、肺通气功能障碍
- 95 二、肺换气功能障碍
- 98 三、常见呼吸系统疾病导致呼吸功能衰竭的机制
- 100 第三节 呼吸衰竭时对机体功能和代谢的影响

- 100 一、酸碱平衡及电解质紊乱
- 100 二、呼吸系统变化
- 101 三、循环系统变化
- 101 四、中枢神经系统变化
- 102 五、肾功能变化
- 102 六、胃肠变化
- 102 第四节 呼吸衰竭防治的病理生理基础
- 102 一、防止与去除呼吸衰竭的原因和诱因
- 102 二、提高  $\text{PaO}_2$
- 103 三、降低  $\text{PaCO}_2$
- 103 四、改善内环境及保护重要器官的功能
- 103 附：呼吸系统三幕式病例分析

## 下篇 泌尿系统

- 106 第六章 泌尿系统的大体结构
- 106 第一节 肾的大体结构
- 106 一、肾的形态
- 107 二、肾的位置与毗邻
- 108 三、肾的被膜
- 109 四、肾的结构
- 110 五、肾段血管与肾段
- 110 第二节 输尿管
- 111 一、输尿管腹部
- 111 二、输尿管盆部
- 111 三、输尿管壁内部
- 111 第三节 膀胱
- 112 一、膀胱的形态
- 112 二、膀胱的内面结构
- 113 三、膀胱的位置与毗邻
- 113 第四节 尿道
- 115 第七章 泌尿系统的组织结构及其发生
- 115 第一节 肾的组织结构
- 115 一、肾单位
- 120 二、集合管
- 120 三、球旁复合体
- 122 四、肾间质

- 122 五、肾的血液循环
- 123 第二节 输尿管和膀胱
- 123 一、输尿管的微细结构
- 123 二、膀胱的微细结构
- 123 第三节 泌尿系统的发生
- 124 一、肾和输尿管的发生
- 125 二、膀胱和尿道的发生
- 126 三、泌尿系统的常见畸形
- 128 第八章 泌尿系统的功能
- 128 第一节 肾的功能解剖和肾血流量
- 128 一、肾的功能解剖
- 131 二、肾血流量的特点及其调节
- 132 第二节 肾小球的滤过功能
- 132 一、肾小球的滤过作用
- 135 二、影响肾小球滤过的因素
- 136 第三节 肾小管和集合管的物质转运功能
- 137 一、肾小管和集合管中物质转运的方式
- 137 二、肾小管和集合管中各种物质的重吸收与分泌
- 144 三、影响肾小管和集合管重吸收与分泌的因素
- 145 第四节 尿生成的调节

145	一、神经调节	190	二、体液中酸碱物质的来源
145	二、体液调节	190	三、酸碱平衡的调节
149	三、尿生成调节的生理意义	194	<b>第二节 酸碱平衡紊乱的类型及常用指标</b>
150	<b>第五节 尿液的浓缩和稀释</b>	194	一、酸碱平衡紊乱的分类
150	一、尿液的浓缩机制	195	二、反映体内酸碱平衡变化的指标及其意义
153	二、尿液的稀释机制	197	<b>第三节 单纯型酸碱平衡紊乱</b>
154	三、影响尿液浓缩和稀释的因素	197	一、代谢性酸中毒
155	<b>第六节 利尿药</b>	199	二、呼吸性酸中毒
155	一、袢利尿药	201	三、代谢性碱中毒
157	二、噻嗪类及噻嗪类袢利尿药	203	四、呼吸性碱中毒
158	三、保钾利尿药	204	<b>第四节 混合型酸碱平衡紊乱</b>
159	四、碳酸酐酶抑制药	205	一、双重性酸碱失衡
160	五、渗透性利尿药	206	二、三重性酸碱平衡紊乱
161	<b>第七节 清除率</b>	206	<b>第五节 分析酸碱平衡紊乱的方法及其病理生理基础</b>
161	一、清除率的概念及计算方法	206	一、单纯型酸碱平衡紊乱的判断
161	二、测定清除率的意义	207	二、混合型酸碱平衡紊乱的判断
162	<b>第八节 尿的排放</b>	209	<b>第十一章 泌尿系统疾病</b>
162	一、膀胱和尿道的神经支配	209	<b>第一节 肾小球肾炎</b>
163	二、排尿反射	210	一、病因和发病机制
164	三、排尿异常	211	二、基本病理变化
165	<b>第九章 水、电解质代谢紊乱</b>	211	三、临床表现
165	<b>第一节 水、钠代谢紊乱</b>	212	四、常见病理类型
165	一、正常水、钠平衡	218	<b>第二节 肾小管间质性肾炎</b>
168	二、水、钠代谢紊乱的分类	218	一、肾盂肾炎
169	三、脱水	220	二、药物和中毒引起的肾小管间质性肾炎
171	四、水中毒	221	<b>第三节 肾和膀胱常见肿瘤</b>
172	五、水肿	221	一、肾细胞癌
175	<b>第二节 钾代谢紊乱</b>	222	二、肾母细胞瘤
176	一、低钾血症	223	三、尿路与膀胱上皮肿瘤
179	二、高钾血症	224	<b>第十二章 肾功能不全</b>
180	<b>第三节 镁代谢紊乱</b>	224	<b>第一节 肾功能不全的基本发病环节</b>
180	一、正常镁代谢	224	一、肾小球滤过功能障碍
181	二、镁代谢紊乱	225	二、肾小管功能障碍
183	<b>第四节 钙磷代谢紊乱</b>	225	三、肾脏内分泌功能障碍
183	一、正常钙磷代谢、调节和功能	226	<b>第二节 急性肾衰竭</b>
186	二、钙、磷代谢紊乱	227	一、分类和病因
189	<b>第十章 酸碱平衡与酸碱平衡紊乱</b>	228	二、发病机制
190	<b>第一节 酸碱平衡及其调节</b>		
190	一、酸碱的概念		

## 第四章 呼吸系统疾病及治疗药物

### 学习目标

1. 掌握 大叶性肺炎与小叶性肺炎的病理变化；原发性与继发性肺结核病的病理变化。
2. 熟悉 慢性阻塞性肺疾病的病理变化；大叶性肺炎与小叶性肺炎的临床病理联系；病毒性肺炎、支原体肺炎的病理变化；结核病的病理变化与结局；肺癌的病理变化。
3. 了解 血源播散性结核病；鼻咽癌的病理变化。

### 案例引导

**临床案例** 患者，男，28岁，下夜班后于回家路上被雨淋，傍晚出现寒战、高热，次日上午开始咳嗽、咳痰，痰液呈铁锈色，伴有右侧胸部疼痛和轻度呼吸困难。

**讨论** 请做出初步诊断，并回答所诊断疾病的病理过程和病理变化特点。

## 第一节 慢性阻塞性肺疾病及治疗药物

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary diseases, COPD）是一组慢性气道阻塞性肺疾病的总称，其共同特点是肺实质和小气道受损，导致慢性气道阻塞、呼吸阻力增加和肺功能不全。主要包括慢性支气管炎和肺气肿。

### 一、慢性支气管炎

慢性支气管炎（chronic bronchitis）是发生在支气管黏膜及其周围组织的慢性非特异性炎症，是呼吸系统常见病。临床以反复发作的咳嗽、咳痰或伴有喘息为特征，且症状每年至少持续3个月，连续2年以上。病情进展常并发肺气肿和慢性肺源性心脏病。

#### （一）病因和发病机制

慢性支气管炎是多种因素长期综合作用所致。与慢性支气管炎发病有关的因素如下。

**1. 病毒和细菌感染** 慢性支气管炎的发病与感冒密切相关，因此常在冬、春季节发病。呼吸道反复病毒感染和继发细菌感染是导致本病发生发展的重要因素。

**2. 吸烟** 吸烟者慢性支气管炎的发病率明显高于不吸烟者，戒烟后病情可以减轻。烟草中的有害成分使支气管黏膜受损，支气管的防御能力下降，有利于病原菌感染。烟雾还可刺激小气道，使小气道痉挛，增加气道阻力。

**3. 其他** 长期接触刺激性粉尘、大气污染和过敏因素也是引起慢性支气管炎的常见因素。机体自身的抵抗力低下也是引起本病的因素之一。

#### （二）病理变化

早期病变见于较大支气管，随着病变的发展，各级支气管均可受累。主要病变如下。

1. 支气管黏膜上皮纤毛倒伏，甚至脱失。上皮细胞变性、坏死、脱落，上皮细胞再生时，杯状细胞增多。可发生鳞状上皮化生，晚期黏膜萎缩。
2. 黏液腺肥大、增生，浆液腺发生黏液腺化生，腺体分泌亢进。较多的黏液滞留于支气管腔内可形成黏液栓，阻塞支气管。
3. 支气管管壁充血、水肿，淋巴细胞、浆细胞浸润。
4. 管壁平滑肌束萎缩、断裂。喘息型患者，平滑肌束可增生、肥大，管腔变窄。
5. 软骨可发生变性、萎缩、钙化或骨化。

慢性支气管炎反复发作，病变逐渐加重，向纵深发展蔓延，受累的细支气管数量不断增多。炎症向细支气管壁周围组织及肺泡扩展，导致细支气管周围炎。细支气管炎和细支气管周围炎是肺气肿的病变基础。

### （三）临床病理联系

因支气管黏膜的炎症和黏液分泌物增多，患者可出现咳嗽、咳痰，痰液一般呈白色黏液泡沫状，黏稠不易咳出。急性发作时，咳嗽加重，痰量增多，出现黏液脓性痰或脓性痰。支气管痉挛、支气管腔狭窄及黏液、渗出物阻塞而出现喘息。听诊时，两肺可闻及哮鸣音和干、湿啰音。部分患者因黏膜和腺体萎缩，分泌物减少，痰量减少甚至无痰。

患者如能积极做好病因预防，及时有效地治疗细菌感染，增强机体抵抗力，慢性支气管炎可逐渐痊愈。但如致病因素持续存在，治疗不及时、彻底，病变加重可导致慢性阻塞性肺气肿，进一步可发展为慢性肺源性心脏病。

## 二、肺气肿

肺气肿（pulmonary emphysema）是指末梢肺组织（呼吸性细支气管、肺泡管、肺泡囊和肺泡）因残气量增加而过度扩张，并伴有肺泡间隔断裂，肺泡壁弹力组织破坏，肺体积增大、功能降低的呼吸系统疾病。

### （一）病因和发病机制

慢性支气管炎是引起肺气肿的重要原因。其发病机制与下列因素有关。

1. **阻塞性通气障碍** 慢性支气管炎时，炎症病变使细小支气管壁破坏，导致管壁增厚、管腔狭窄。同时黏液性渗出物增多和黏液栓形成，更加重小气道阻塞，使肺内残气量过多。
2. **呼吸性细支气管和肺泡壁弹性降低** 细支气管壁和肺泡壁的弹力纤维起支撑作用，通过弹力纤维回缩力排出末梢肺组织的残余气。长期的炎症破坏了弹力纤维，使细支气管及肺泡弹性减弱，末梢肺组织残气量增多。
3.  **$\alpha 1$ -抗胰蛋白酶水平降低** 慢性支气管炎时，肺泡内渗出的中性粒细胞、单核细胞较多，释放大量的弹性蛋白酶和氧自由基。 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶活性中心的蛋氨酸被氧自由基氧化而失活。 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶抑制弹性蛋白酶的活性，弹性蛋白酶能降解肺组织中的弹性蛋白、胶原和蛋白多糖，破坏肺泡壁结构，使肺泡弹性下降。

以上因素综合作用，使细支气管和肺泡腔残气量不断增多，压力升高，导致细支气管扩张，肺泡破裂融合成含气的大囊泡，形成肺气肿。

### （二）类型及病理变化

1. **类型** 根据病变部位、范围和病变性质的不同，可以将肺气肿分为以下几种。

- （1）**肺泡性肺气肿** 病变发生在肺腺泡内，常合并小气道阻塞性通气障碍，又称阻塞性肺气肿。

肺泡性肺气肿又分为以下几种。

- 1) 腺泡中央型肺气肿 病变累及腺泡中央的呼吸性细支气管，肺泡管和肺泡囊扩张不明显。
- 2) 腺泡周围型肺气肿 肺泡管和肺泡囊呈现扩张，此型一般不合并慢性阻塞性肺气肿。
- 3) 全腺泡型肺气肿 此型的发生可能与先天性 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏有关。病变累及全部腺泡，从呼吸性细支气管、肺泡管、肺泡囊至肺泡均扩张，一般气肿囊腔较小，但遍布整个小叶。如肺泡间隔破坏严重，气肿囊腔可融合，形成直径超过1cm的囊泡，称囊泡性肺气肿。

(2) 间质性肺气肿 由于肺泡间隔或细支气管壁破裂，气体进入肺间质，在小叶间隔与胸膜下形成串珠状小气泡。一般是因为肋骨骨折，胸壁穿透伤，或剧烈咳喘使肺泡内压急剧升高所致。

(3) 其他类型肺气肿 包括：①代偿性肺气肿：是指肺炎性实变病灶周围或肺叶切除后残余肺组织的肺泡代偿性过度通气。②老年性肺气肿：是指老年人由于肺组织弹性回缩力减弱使肺残气量增多而引起的肺膨胀。

**2. 病理变化** 肉眼观察，肺体积膨胀，颜色苍白，边缘钝圆，质地柔软，弹性差，表面常有肋骨压痕，指压后压痕不易消退。切面不同类型表现不一。

镜下观察，肺泡弥漫性扩张，肺泡间隔变薄并断裂，相邻肺泡融合形成大小不一的囊腔。肺泡间隔内毛细血管床数量减少，间质小动脉内膜纤维增厚。细、小支气管呈慢性炎症改变（图4-1）。

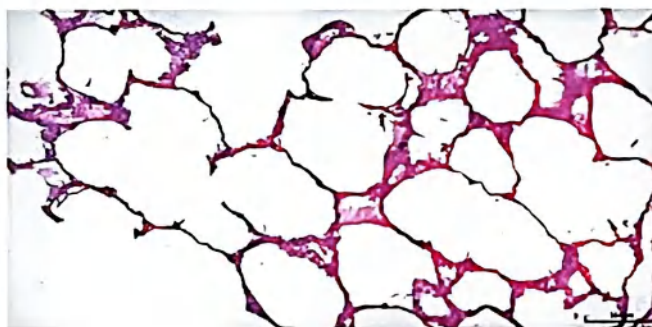


图4-1 肺气肿  
肺泡扩张、肺泡间隔变薄

**3. 临床病理联系** 本病进展缓慢。除有咳嗽、咳痰等慢性支气管炎的症状外，常出现呼气性呼吸困难、胸闷、气短、发绀等症状。严重肺气肿患者，胸廓前后径加大，形成桶状胸。叩诊呈过清音，心浊音界缩小或消失，肝浊音界下降。语颤降低，呼吸音减弱，呼气延长。

肺气肿的肺组织毛细血管网显著减少，导致肺循环阻力增高，肺动脉压升高，右心负担加重，引起慢性肺源性心脏病。肺大泡破裂可引起自发性气胸和肺萎陷。最终可引起呼吸衰竭。

### 三、治疗药物

慢性阻塞性肺疾病的治疗主要是抗感染治疗，常用药物有磷酸二酯酶-4（phosphodiesterase-4, PDE-4）特异性抑制药，并针对常见的咳嗽、咳痰或气喘等症状进行对症治疗。

#### （一）磷酸二酯酶-4抑制药

磷酸二酯酶-4（PDE-4）是炎症和免疫细胞中主要的磷酸二酯酶亚型，是cAMP和cGMP水解的关键酶及唯一途径，由于cAMP可导致支气管平滑肌松弛和减轻肺部炎症反应，因此抑制PDE-4可减少炎症介质的释放，抑制免疫细胞激活，从而产生广泛的抗炎活性。

#### 罗氟司特

罗氟司特（roflumilast）是第一个用于临床的PDE-4抑制药。

【体内过程】口服给药进入机体后，经细胞色素氧化酶  $P_{450}$  代谢为 N-氧化物，产生约 90% 的 PDE-4 抑制作用。口服生物利用度为 80%，血浆蛋白结合率约为 97%，主要在肝脏代谢，经肾脏排出。

【药理作用及机制】选择性抑制 PDE-4，增加炎症细胞（肥大细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞）、气道上皮细胞和平滑肌细胞内 cAMP 水平，阻断炎症反应信号传递，进而抑制炎症细胞的聚集及活化、扩张气道平滑肌、缓解气道重塑，而起到减轻 COPD 和哮喘等呼吸道疾病对肺组织造成的损伤。

【临床应用】用于治疗严重 COPD 患者支气管炎相关咳嗽和黏液过多的症状，常与长效支气管扩张药联合应用。对于慢性喘息型支气管炎和 COPD 伴有喘息者也有较好疗效；一般不用于治疗并发原发肺气肿的 COPD 患者。虽然哮喘不是罗氟司特的适应证，但临床试验表明其治疗轻至中度哮喘安全而有效，但不能作为缓解急性支气管痉挛的用药。

【不良反应】常见腹泻、体重减轻、恶心、头痛、背痛、食欲减退，少数出现精神症状，如失眠等。

## （二）平喘药

平喘药是一类能预防、缓解或消除喘息症状的药物，主要通过控制炎症、抗过敏及扩张支气管等环节用于治疗支气管哮喘和喘息性支气管炎。常用药物包括抗炎平喘药，如糖皮质激素类和抗白三烯类药物；支气管扩张药，如  $\beta$  肾上腺素受体激动药、茶碱类及抗胆碱药等；抗过敏平喘药，如肥大细胞膜稳定剂和  $H_1$  受体阻断药等。

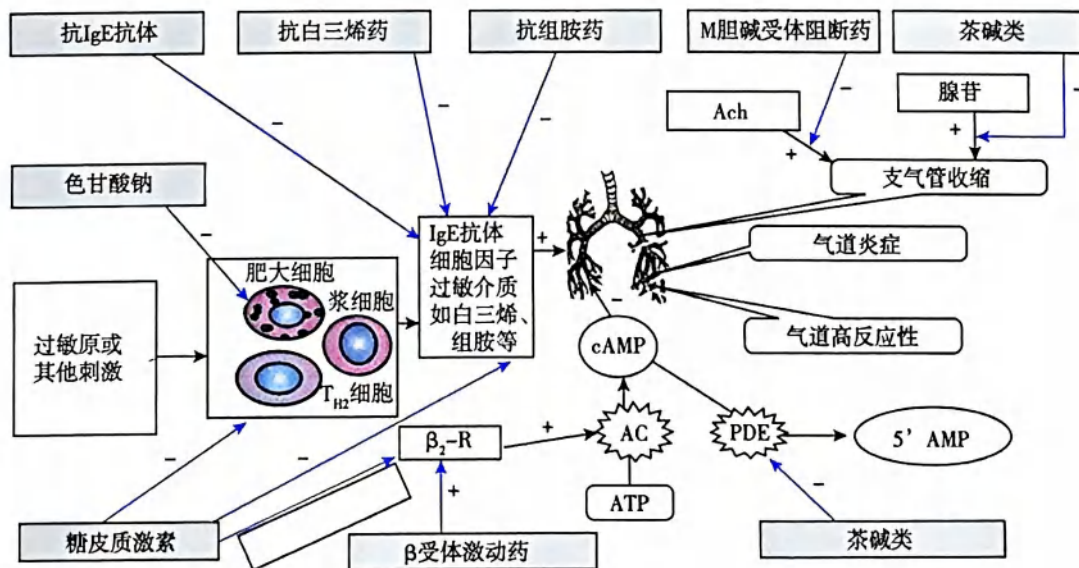


图 4-2 各类平喘药的主要作用机制

1. 抗炎平喘药 抗炎平喘药 (anti-inflammatory drugs) 可以抑制呼吸道炎症反应，是支气管哮喘的病因治疗，能有效地缓解疾病的进程。

(1) 糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 类药物 糖皮质激素类药物药理作用广泛，是目前治疗哮喘的一线药物。该类药全身应用不良反应多，现在主要以吸入方式在呼吸道局部应用，可获得较高的药物浓度，发挥强大的局部抗炎作用，并可避免或减少全身性的不良反应，但糖皮质激素对于 COPD 的疗效不佳。

### 【药理作用】

1) 抗炎 抑制多种细胞因子、趋化因子、黏附因子及炎症介质的产生，同时抑制多种参与哮喘发病的炎症细胞 (T 淋巴细胞、树突状细胞、浆细胞、肥大细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞) 功能及免

疫球蛋白的产生,并抑制炎症细胞与内皮细胞的相互作用,降低毛细血管通透性。

2) 抑制支气管高反应性 由于抑制炎症反应,可降低哮喘患者吸入抗原、胆碱受体激动剂、二氧化硫、冷空气以及运动后支气管收缩的反应,同时有利于支气管黏膜损伤上皮的修复。

3) 增强支气管以及血管平滑肌对儿茶酚胺的敏感性 使体内儿茶酚胺类物质对支气管扩张及血管收缩的作用增强,有利于缓解支气管痉挛和黏膜水肿。

【临床应用】主要用于支气管扩张药不能很好控制病情的慢性哮喘患者,反复应用本类药物可减少或终止哮喘发作,但不能缓解急性症状。气雾吸入可减少口服激素用量或逐步替代口服激素。对于哮喘持续状态,因不能吸入足够的气雾量,往往不能发挥作用,故不宜应用。

#### 【不良反应】

1) 局部反应 长期吸入给药时,药物沉积在咽部可引起少数患者声带萎缩变形、声音嘶哑、诱发口腔真菌感染(鹅口疮)等,故吸入后需立即漱口以减少咽喉部药物残留,可以明显降低发生率。

2) 全身反应 吸入常用剂量的GCs对下丘脑-垂体-肾上腺皮质功能无明显抑制作用,但若吸入剂量过大,则可产生明显的抑制作用,导致全身性不良反应的发生。

本类药物主要包括倍氯米松(beclo-methasone)、布地奈德(budesonide, BUD)、曲安奈德(triamcinolone acetone, TAA)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate, FP)及氟尼缩松(flunisolide, FNS)等。布地奈德(budesonide, BUD)在肝内代谢灭活要比丙酸倍氯米松(beclo-methasone dipropionate, BDP)快,故前者对下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的抑制作用小,全身不良反应少。

(2) 抗白三烯药物 半胱氨酰白三烯(cysteinylleukotrienes, CysLTs)是哮喘发病中的一种重要的炎症介质。目前用于临床的抗白三烯药物主要有半胱氨酰白三烯受体1(CysLT<sub>1</sub>受体)阻断药和5-脂氧酶(5-LOX)抑制药两类。

### 扎鲁司特

【体内过程】口服扎鲁司特(zafirlukast)20mg或40mg后3小时血浆浓度达到高峰,血浆蛋白结合率>99%。本品在合用红霉素、特非那定和茶碱时,其血浆浓度降低;在合用阿司匹林时,其血浆浓度可增高。

【药理作用】扎鲁司特是选择性CysLT<sub>1</sub>受体阻断药,可拮抗LTD<sub>4</sub>、抗原、运动、冷空气等诱导的支气管痉挛;抑制LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>、LTE<sub>4</sub>引起的气管炎症;抑制抗原诱导的迟发型支气管收缩反应。

【临床应用】本品可单独用于轻、中度慢性哮喘的预防和治疗,不适用于治疗急性哮喘。对于用β受体激动剂不能完全控制病情的哮喘患者可作为一线维持治疗;尤其适用于对阿司匹林敏感或有阿司匹林哮喘的患者;严重哮喘患者本品可作为辅助用药,在增强疗效的同时可减少激素用量;也可用于糖皮质激素抵抗型哮喘。还可用于伴有鼻息肉、过敏性鼻炎的患者。

【不良反应】轻度头痛、咽炎、鼻炎、胃肠道反应及转氨酶升高,停药后可消失。妊娠期及哺乳期妇女慎用。

常用的CysLT<sub>1</sub>受体阻断药还有孟鲁司特(montelukast)和普仑司特(pranlukast),其药理作用与临床应用与扎鲁司特相似。

### 齐留通

齐留通(zileuton)为5-LOX抑制药。本品除了抑制半胱氨酰白三烯作用外,还能抑制LTB<sub>4</sub>的作用。临床应用与扎鲁司特相似。不良反应少,偶见转氨酶升高,停药后可恢复。妊娠期及哺乳期妇女慎用。

2. 支气管扩张药 支气管痉挛导致气道狭窄是引起哮喘的重要原因。支气管平滑肌的舒张和收缩

受神经体液调节。支气管扩张药 (bronchodilators) 主要包括  $\beta$  肾上腺素受体激动药、茶碱类和抗胆碱药 (图 4-3)。

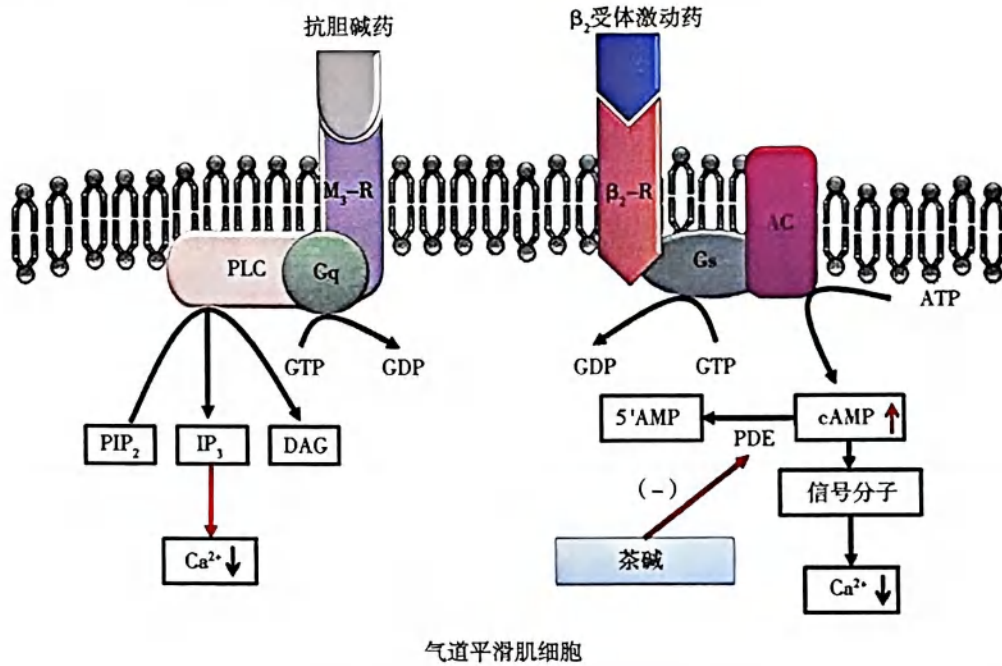


图 4-3 常用支气管扩张药的作用机制

(1)  $\beta$  肾上腺素受体激动药 人的支气管平滑肌上主要分布的是  $\beta_2$  肾上腺素受体，用于平喘的  $\beta$  肾上腺素受体激动药分为非选择性  $\beta$  肾上腺素受体激动药和选择性  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药。前者包括肾上腺素、异丙肾上腺素等，这些药物除了平喘作用外，因可激动  $\beta_1$  肾上腺素受体，对心血管有较强作用，容易出现严重的心脏不良反应，且多数不宜口服，久用易耐受，应慎用；后者包括沙丁胺醇 (salbutamol)、特布他林 (terbutaline)、福莫特罗 (formoterol)、沙美特罗 (salmeterol)、班布特罗 (bambuterol) 等，对  $\beta_2$  受体有强大的兴奋性，对  $\beta_1$  受体的亲和力低，常规剂量口服或吸入给药时很少产生心血管反应，且对呼吸道的选择性高，疗效较好，用药途径多样而方便，是控制哮喘症状的首选药。其中沙丁胺醇、特布他林为短效  $\beta_2$  受体激动药，而福莫特罗、班布特罗为长效  $\beta_2$  受体激动药。

### 沙丁胺醇

**【体内过程】** 口服后 65% ~ 84% 被吸收，1 ~ 3 小时可达峰浓度， $t_{1/2}$  为 2.7 ~ 5 小时。气雾吸入后 10 ~ 15 分钟平喘作用达高峰，维持 3 ~ 4 小时， $t_{1/2}$  为 1.7 ~ 7.1 小时。

**【药理作用及机制】** 沙丁胺醇 (salbutamol) 对支气管平滑肌  $\beta_2$  受体的激动作用较强，对心脏  $\beta_1$  受体有较弱的激动作用，对  $\alpha$  受体几乎无作用。故本品对呼吸道具有高度选择性，其支气管扩张作用与异丙肾上腺素相近，但作用更长，常规剂量下很少引起心脏不良反应。

其松弛支气管平滑肌的机制为：激动支气管平滑肌细胞膜上的  $\beta_2$  受体后，引起受体构型改变，激活兴奋性 G 蛋白 ( $G_s$ )，从而活化腺苷酸环化酶，使细胞内 ATP 转变为 cAMP 水平，激活 cAMP 依赖性蛋白激酶 A (PKA)，再通过降低细胞内游离钙浓度、使肌球蛋白轻链激酶失活和开放钾通道等途径，引起平滑肌松弛。此外，还具有抑制肥大细胞与中性粒细胞释放炎症介质与过敏介质、降低毛细血管通透性、减轻气道黏膜下水肿、增强气道上皮细胞纤毛运动等作用，缓解或消除支气管痉挛和气道狭窄。

**【临床应用】** 主要用于支气管哮喘、喘息型支气管炎及伴有支气管痉挛的呼吸道疾病。各种剂型均可用，吸入给药最为常用，起效快，还可以减少全身的不良反应；但在哮喘急性发作时，静脉给药仍是

首选的方式，因为此时气道痉挛，吸入给药效果不佳。

### 【不良反应与注意事项】

1) 心脏反应 本品对心脏的作用较轻，但在大剂量或注射给药时，可出现窦性心动过速，特别是原有心律失常的患者。

2) 肌肉震颤 本品可激动骨骼肌慢收缩纤维的  $\beta_2$  受体，引起肌肉震颤，好发部位在四肢与面颈部。部分患者可随着用药时间延长，该症状逐渐减轻或消失。

3) 代谢紊乱 本品增加肌糖原分解，引起血乳酸、丙酮酸升高，并产生酮体。糖尿病患者尤为注意，避免出现酮中毒或乳酸中毒。由于本品兴奋骨骼肌细胞膜上的  $\text{Na}^+, \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶，使  $\text{K}^+$  进入细胞内而引起血钾降低，过量应用时或与糖皮质激素合用时，可能引起低钾血症。

4) 耐受性 长期使用本品，可产生耐受性，降低药效，需停药 1~2 周恢复敏感性。

## 肾上腺素

肾上腺素 (adrenaline, AD) 对  $\alpha$ 、 $\beta$  受体均有强大的激动作用。激动支气管平滑肌  $\beta_2$  受体，可扩张支气管平滑肌；激动支气管平滑肌黏膜血管的  $\alpha_1$  受体，可收缩血管，减轻黏膜充血性水肿；激动肥大细胞  $\beta_2$  受体，可减少过敏介质释放。口服无效，皮下注射用于控制哮喘急性发作。

## 异丙肾上腺素

异丙肾上腺素 (isoprenaline) 对  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  受体均有明显激动作用，气雾吸入或注射给药，主要用于控制哮喘急性症状。有明显的心脏兴奋作用，可诱发心动过速、心律失常和心绞痛等，故一般不作为首选的平喘药。

(2) 茶碱类 常用茶碱类 (theophylline) 药物主要有氨茶碱 (aminophylline)、茶碱 (theophylline)、二羟丙茶碱 (diprophylline)、胆茶碱 (cholinophylline)、多索茶碱 (doxofylline) 等。

## 氨茶碱

【药理作用】直接松弛支气管平滑肌，对痉挛的支气管平滑肌作用尤为明显。此外，还具有强心、利尿、扩张冠脉、松弛胆道平滑肌及兴奋中枢等。

### 【作用机制】

1) 扩张支气管平滑肌 抑制磷酸二酯酶 PDE，升高支气管平滑肌细胞内 cAMP 水平，进而激活 cAMP 依赖的蛋白激酶，引起支气管平滑肌松弛；促进内源性肾上腺素释放，间接导致支气管扩张；阻断腺苷受体，对抗内源性腺苷诱发的支气管收缩；干扰呼吸道平滑肌细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流和细胞内质网  $\text{Ca}^{2+}$  释放，使细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度降低，产生平滑肌松弛作用。

2) 抗炎作用 抑制肥大细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞等炎症细胞的功能，减少呼吸道 T 细胞，降低毛细血管通透性，从而抑制支气管炎症。

3) 增强呼吸肌 (主要是膈肌) 收缩力 减轻因呼吸道阻塞、呼吸负荷增加而造成的呼吸肌疲劳，这对慢性阻塞性肺部疾病 (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 尤为重要。

【临床应用】口服氨茶碱以防止哮喘的急性发作，静脉注射用于  $\beta_2$  受体激动药不能控制的急性哮喘。由于其具有扩张肺动脉及降低肺动脉压、强心和利尿作用，也可用于 COPD，改善患者的气促症状。茶碱具有中枢兴奋作用，可用于中枢型睡眠呼吸暂停综合征，改善通气功能。

【不良反应】氨茶碱安全范围小，碱性较强，易出现消化道刺激症状，治疗量可出现兴奋、不安、失眠等中枢兴奋症状。剂量过大可致心悸、心律失常、惊厥等。

(3) 抗胆碱药 (M 胆碱受体阻断药) 呼吸道 M 胆碱受体有  $M_1$ 、 $M_2$  和  $M_3$  受体亚型。选择性阻断

M<sub>1</sub>、M<sub>3</sub>胆碱受体后可产生支气管扩张作用，本类药物主要有异丙托溴铵（ipratropium bromide）、氧托溴铵（oxitropium，氧托品）和泰乌托品（tiotropium bromide，噻托溴铵）。

### 异丙托溴铵

异丙托溴铵是阿托品的异丙基衍生物，为非选择性 M 胆碱受体阻断药，口服不易吸收，采用气雾吸入给药，对支气管平滑肌上的 M<sub>3</sub> 胆碱受体具有较高的选择性，松弛支气管平滑肌作用较强，对呼吸道腺体和心血管系统的作用不明显。本品对伴有迷走神经功能亢进的哮喘和喘息性支气管炎疗效较好，对其他类型哮喘的疗效不如 β<sub>2</sub>受体激动药。尤其适用于因肌肉震颤、心动过速而不能耐受 β 受体激动药的患者，与 β 受体激动药合用可相互增强疗效。不良反应少见，少数患者有口干及过敏反应。前房角狭窄的青光眼、前列腺肥大引起的尿道梗阻者、妊娠及哺乳期妇女慎用。

### 噻托溴铵

噻托溴铵（tiotropium bromide）为季铵衍生物，是一种长效抗胆碱药，为非选择性 M 胆碱受体阻断药，通过长时间的与支气管平滑肌上的毒蕈碱受体结合，抑制副交感神经末端释放乙酰胆碱所造成的气管收缩。该药不仅是长效支气管扩张药，而且是目前 COPD 稳定期维持治疗的核心药物。噻托溴铵可显著改善 COPD 患者的肺功能，缓解呼吸困难，提高运动耐量并改善生活质量，预防急性加重并减少 COPD 的病死率。噻托溴铵常用其吸入制剂。最常见的不良反应是口干和咳嗽，多数患者继续治疗症状消失，其次为咽炎、上呼吸道感染、口苦、短暂性变态反应、头痛、神经过敏、兴奋、眩晕等。罕见尿潴留、前列腺炎、便秘、心动过速等。

**3. 抗过敏平喘药** 本类药物主要抑制变态反应时炎症介质的释放，并抑制非特异性刺激引起的支气管痉挛，部分药物还能拮抗组胺受体，其平喘作用起效较慢，不宜用于哮喘急性发作期的治疗，临床上主要用于预防哮喘的发作。还可用于皮肤过敏症等。本类药物包括肥大细胞膜稳定药和 H<sub>1</sub>受体阻断药。

#### （1）肥大细胞膜稳定药

### 色甘酸钠

**【体内过程】**本品极性较强，口服生物利用度低，常用粉雾吸入给药，5%~10%由肺部吸收，15分钟内血浆浓度可达 9ng/ml，t<sub>1/2</sub>约 80 分钟。以原型从尿和胆汁排泄。

**【药理作用】**色甘酸钠（disodium cromoglycate）无直接扩张支气管作用，但可抑制特异性抗原以及非特异性刺激引起的支气管痉挛。

1) 抑制抗原引起的肺肥大细胞释放炎症介质 本品可在肥大细胞膜外侧的钙通道部位与 Ca<sup>2+</sup>形成复合物，加速钙通道关闭，抑制钙内流，从而稳定肥大细胞膜，阻止抗原诱导的脱颗粒。

2) 抑制非特异性支气管痉挛 二氧化硫、冷空气、甲苯二异氰酸盐、运动等非特异性刺激可诱导感觉神经末梢释放神经多肽（P 物质、神经激肽 A 等），进而诱发支气管平滑肌痉挛和黏膜充血性水肿，增高支气管反应性。本品可抑制感觉神经肽释放，降低支气管高反应性。

**【临床应用】**主要用于预防过敏性哮喘发作，须在接触哮喘诱因前 7~10 天用药。亦可用于预防运动性哮喘，对内源性（感染性）哮喘疗效较差。常年发作的慢性哮喘（不论外源性或内源性），长期应用本品后，半数以上病例有不同程度好转。糖皮质激素依赖性哮喘患者，应用本品可以减少激素用量。

**【不良反应】**少数患者出现咽喉和气管刺激症状，头痛、嗅觉改变，甚至诱发哮喘。必要时可同时吸入 β<sub>2</sub>受体激动药以防止此类不良反应的发生。

除色甘酸钠外，本类药物还有奈多罗米钠（nedocromil sodium）、曲尼司特（tranilast）等。

## (2) H<sub>1</sub>受体阻断药

### 酮替芬

酮替芬 (ketotifen, 噻哌酮) 为口服的强效过敏介质阻释剂, 除了有类似色甘酸钠的作用外, 还有强大的 H<sub>1</sub>受体阻断作用; 并能预防和逆转 β<sub>2</sub>受体的“向下调节”, 加强 β<sub>2</sub>受体激动药的平喘作用。可单独应用或与茶碱类、β<sub>2</sub>受体激动药合用来防治轻、中度哮喘, 部分患者可出现短暂的嗜睡、疲倦、口干、头痛、头晕等不良反应。

## (三) 镇咳药

咳嗽 (tussis) 是呼吸系统受到刺激时产生的一种保护性反射, 能促进呼吸道的痰液和异物排出, 以保持呼吸道的清洁和通畅。轻度咳嗽有利于排痰, 一般不宜应用镇咳药, 以免痰液滞留造成支气管阻塞, 甚至窒息, 但剧烈而频繁的咳嗽可影响休息和睡眠, 甚至诱发一些并发症, 如可能引起手术创口裂开、腹直肌撕裂、气胸、尿失禁和晕厥等, 故应谨慎使用镇咳药, 并配合祛痰药、抗菌药等进行治疗。

镇咳药 (antitussives) 是一类能抑制咳嗽反射, 减轻咳嗽频度和强度的药物。常用镇咳药按其作用部位可分为两大类: 中枢性镇咳药和外周性镇咳药。前者直接抑制延髓咳嗽中枢, 主要药物有可待因 (codeine)、右美沙芬 (dextromethorphan)、喷托维林 (pentoxifyverine)、氯哌斯汀 (cloperastine) 等; 后者可抑制咳嗽反射弧中末梢感受器、传入神经或传出神经, 通过局部麻醉、缓解对咽喉部黏膜的刺激、解除支气管平滑肌痉挛、消除呼吸道炎症等方式达到镇咳的效果, 主要药物有苯佐那酯 (benzonatate)、苯丙哌林 (benproperine) 等。

**1. 中枢性镇咳药** 中枢性镇咳药可分为依赖性 (成瘾性) 镇咳药和非依赖性 (非成瘾性) 镇咳药。

(1) 依赖性镇咳药 本类药物主要指阿片类生物碱, 镇咳作用最强的是吗啡, 但因依赖性强, 一般不用于镇咳。临床常用可待因等依赖性小的药物。

### 可待因

**【药理作用】**可待因 (codeine) 又称甲基吗啡, 选择性抑制延髓的咳嗽中枢, 镇咳作用强大而迅速, 镇咳强度约为吗啡的 1/10。

**【临床应用】**是目前最有效的镇咳药, 用于其他镇咳药无效的剧烈干咳, 对胸膜炎干咳伴有胸痛者尤为适用。

**【不良反应】**治疗量时不良反应少见, 偶有恶心、呕吐、便秘及眩晕, 大剂量可抑制呼吸中枢, 并可发生烦躁不安等兴奋症状。对支气管平滑肌有轻度收缩作用, 支气管哮喘患者慎用。因抑制腺体分泌, 不宜用于痰液黏稠、痰量多者, 以免影响痰液的排出。久用也会成瘾。

可待因的同类药物有福尔可定 (pholcodine, 吗啉吗啡), 本品与可待因有相似的中枢镇咳作用, 也有镇静、镇痛作用, 成瘾性较可待因弱。用于治疗剧烈干咳和疼痛。

(2) 非依赖性镇咳药 由于成瘾性镇咳药存在成瘾、呼吸抑制等不良反应, 近年来开发了较多的非成瘾性中枢镇咳药, 用于替代可待因等药物。

### 右美沙芬

右美沙芬 (dextromethorphan) 的镇咳作用与可待因相等或稍强, 无镇痛作用, 治疗量不抑制呼吸中枢, 亦无成瘾性和耐受性, 不良反应少见。是目前临床应用最广的镇咳药, 主要用于干咳, 常与抗组胺药合用, 还多见于一些治疗感冒咳嗽的复方制剂中。

### 喷托维林

喷托维林 (pentoxyverine), 又称咳必清, 为人工合成镇咳药。对咳嗽中枢有直接抑制作用, 兼有轻度阿托品样作用和局部麻醉作用, 反复应用无成瘾性。适用于上呼吸道炎症引起的干咳、阵咳。不良反应轻, 可见头晕、口干等。禁用于多痰患者。青光眼患者慎用。

非成瘾性中枢镇咳药还包括: 氯哌斯汀 (cloperastine, 氯哌啶) 兼有  $H_1$  受体阻断作用, 轻度缓解支气管平滑肌痉挛、支气管黏膜充血水肿。福米诺苯 (fominoben) 兼有兴奋呼吸中枢作用, 可用于慢性咳嗽及呼吸困难者。普罗吗酯 (promolate) 兼有镇静和支气管解痉作用, 镇咳作用比可待因弱。

#### 2. 外周性镇咳药

### 苯佐那酯

苯佐那酯 (benzonatate) 选择性抑制肺牵张感受器, 阻断迷走神经反射, 抑制咳嗽冲动的传导, 产生镇咳作用。镇咳量不抑制呼吸, 反而增加肺每分通气量。镇咳作用弱于可待因。主要用于干咳、阵咳以及支气管镜检查前预防咳嗽。常见不良反应有轻度嗜睡、头痛、鼻塞及眩晕等。

### 苯丙哌林

苯丙哌林 (benproperine) 主要阻断肺-胸膜的牵张感受器而抑制肺-迷走神经, 有支气管平滑肌解痉作用, 无呼吸抑制和致便秘作用。主要用于急、慢性支气管炎和刺激性干咳。不良反应有疲乏、眩晕、嗜睡、食欲不振及胸闷等。

外周性镇咳药还包括: 二氧丙嗪 (dioxopromethazine, 双氧异丙嗪), 兼有抗组胺、平滑肌解痉、抗炎和局麻作用, 并有中枢抑制作用。普诺地嗪 (prenoxdiazine), 有局麻及平滑肌解痉作用。那可丁 (noscapine) 可用于阵发性咳嗽。依普拉酮 (eprazinone) 兼有中枢性镇咳作用, 并有镇静、局麻、抗组胺、抗胆碱和黏痰溶解作用。

#### (四) 祛痰药

祛痰药 (expectorants) 是一类能降低痰液 (phlegm) 黏稠度, 或增加呼吸道黏膜纤毛运动, 使痰液易于咳出的药物。祛痰药可排出呼吸道内积痰, 减少痰液对呼吸道黏膜的刺激, 间接起到镇咳、平喘作用, 有利于控制继发感染。祛痰药主要分为两大类: 痰液稀释药和黏痰溶解药。前者可增加痰液中水分含量, 稀释痰液, 主要药物有氯化铵 (ammonium chloride)、愈创甘油醚 (glyceryl guaiacolate); 后者可降低痰液黏稠度, 或调节黏液成分, 使痰液容易排出, 主要药物有乙酰半胱氨酸 (acetylcysteine)、溴己新 (bromhexine) 等。

##### 1. 痰液稀释药

### 氯化铵

氯化铵 (ammonium chloride) 是本类药物的代表药。口服后, 因刺激胃黏膜, 反射性兴奋迷走神经, 促进支气管腺体分泌; 部分药物可分泌至呼吸道, 提高管腔内渗透压, 保留水分稀释痰液。常作为祛痰合剂的组成部分, 用于急性呼吸道炎症、痰液黏稠不易咳出者。剂量过大可引起恶心、呕吐及支气管痉挛; 消化性溃疡、过敏体质及肝肾功能不全者慎用。

### 愈创甘油醚

愈创甘油醚 (glyceryl guaiacolate) 除有祛痰作用外, 还兼有较弱的镇咳和抗菌防腐作用, 可减轻痰液的恶臭味。主要用作祛痰合剂的组成成分。不良反应有恶心、头晕、嗜睡、耳鸣。急性胃肠炎、肾炎患者禁用。

**2. 黏痰溶解药** 痰液难于排出的主要原因是痰液黏度过高。痰液黏性主要来自分泌物中黏性糖蛋白和DNA。由气管、支气管腺体及杯状细胞分泌的酸性黏多糖蛋白是白色黏痰的主要成分，可由不同的化学键（二硫键、氢键等）交叉连接，构成凝胶网而增加痰液黏度。因此，抑制黏性糖蛋白的合成，破坏黏多糖蛋白中的二硫键，即可降低痰液黏度。此外，呼吸道感染时，大量炎症细胞破坏，释放出的DNA与黏蛋白结合形成网状结构，能进一步增加痰液的黏度，形成脓性痰，很难排出。因此，降解痰液中的DNA能溶解脓性黏痰。

### 乙酰半胱氨酸

乙酰半胱氨酸（acetylcysteine）为巯基化合物，结构中的巯基（—SH）可使黏性痰液中的二硫键（—S—S—）裂解，从而降低痰液黏稠度，使痰液容易咳出。其黏痰溶解作用较强，对白色黏痰和脓性痰均有溶解作用。用于痰液黏稠、咳痰困难和痰阻气道等。本品有特殊的臭味，对呼吸道有刺激性，偶见恶心、呕吐，哮喘患者及呼吸功能不全的老年人慎用。

### 脱氧核糖核酸酶

脱氧核糖核酸酶（deoxyribonuclease, DNAase）是从哺乳动物胰腺提取的核酸内切酶，可使脓性痰中的DNA迅速水解成平均为4个核苷酸的片段，使原来与DNA结合的黏蛋白失去保护，产生继发性蛋白溶解，降低痰液黏度，易于咳出。与抗菌药合用，可使抗菌药易于达到感染灶，充分发挥药理作用。用药后可出现咽部疼痛，每次雾化吸入后应立即漱口。长期应用可发生变态反应（皮疹、发热等）。

### 溴己新

溴己新（bromhexine）能抑制杯状细胞和呼吸道腺体合成酸性黏多糖蛋白，并能裂解黏多糖蛋白和促进呼吸道黏膜的纤毛运动。用于支气管炎、支气管扩张、肺气肿、硅沉着肺、慢性肺部炎症等有白色黏液又不易咳出者。不良反应偶见恶心、胃部不适，少数患者有转氨酶升高，消化性溃疡患者慎用。

本类药物还有溴己新的活性代谢产物氨溴索（ambroxol）和溴凡克新（brovanexine）。氨溴索的作用强于溴己新，且毒性小；溴凡克新可使痰液中酸性黏多糖纤维裂解，使黏痰液化而易于咳出。

## 第二节 肺炎及治疗药物

肺炎（pneumonia）是呼吸系统的常见病、多发病，通常指肺的急性渗出性炎症。依据病因不同，由各种生物性因子引起的，分别称为细菌性肺炎、病毒性肺炎、支原体肺炎和真菌性肺炎等；由不同理化因素引起的，分别称为放射性肺炎、类脂性肺炎、吸入性肺炎和过敏性肺炎等。依据肺炎发生的部位，发生于肺泡者称肺泡性肺炎，发生于肺间质者称间质性肺炎。依据病变累及的范围，可分为大叶性肺炎、小叶性肺炎和节段性肺炎等。依据病变的性质，可分为浆液性肺炎、纤维素性肺炎、化脓性肺炎、干酪性肺炎和肉芽肿性肺炎等。细菌性肺炎在临床上最为常见。

### 一、细菌性肺炎

#### （一）大叶性肺炎

大叶性肺炎（lobar pneumonia）是主要由肺炎球菌引起的以肺泡内弥漫性纤维素渗出为主的炎症，病变通常累及肺大叶的全部或大部。多见于青壮年，临床起病急，主要症状为寒战高热、咳嗽、胸痛、呼吸困难和咳铁锈色痰，有肺实变体征及外周血白细胞增多等。一般经5~10天，热退后，症状和体征消退。

**1. 病因和发病机制** 本病90%以上是由肺炎链球菌引起的,其中1、2、3和7型多见,以3型毒力最强。肺炎杆菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、溶血性链球菌也可引起本病。肺炎链球菌存在于正常人鼻咽部,当感冒、受寒、醉酒、疲劳和麻醉时,呼吸道防御机制受损,易致细菌侵入肺泡而发病。进入肺泡的细菌迅速繁殖并引发肺组织的变态反应,引起肺泡间隔毛细血管扩张、通透性升高,浆液和纤维蛋白原大量渗出,细菌和炎性渗出物沿肺泡间孔(Cohn孔)或呼吸细支气管向邻近肺组织蔓延,从而波及整个大叶或部分大叶的肺组织。

**2. 病理变化及临床病理联系** 大叶性肺炎的主要病变为肺泡腔内的纤维素性炎,常发生于单侧肺,下叶多见,也可同时或先后发生于两个或多个肺叶。典型的自然发展过程大致可分为四期。

(1) 充血水肿期 发病后的第1~2天,肉眼见病变肺叶肿胀,色暗红。镜下见肺泡间隔内毛细血管扩张充血,肺泡腔内有大量浆液性渗出液,其内混有少量的红细胞、中性粒细胞和巨噬细胞。渗出液中常可检出肺炎链球菌。患者因毒血症而表现寒战、高热及外周血白细胞计数升高等。胸片X线检查显示片状分布的模糊阴影。

(2) 红色肝样变期 发病后的第3~4天,肉眼见肿大的肺叶充血呈暗红色,质地变实,似肝脏,故称红色肝样变期。镜下见肺泡间隔内毛细血管扩张充血,肺泡腔内充满纤维素及大量红细胞,可有少量中性粒细胞和巨噬细胞。纤维素连接成网并通过肺泡间孔与相邻肺泡内的纤维素网相连。渗出物中仍能检测出较多的肺炎链球菌。X线检查可见大片致密阴影。病变范围大的患者,动脉血氧分压因肺泡换气和肺通气功能障碍而降低,可出现发绀等缺氧症状。肺泡腔内的红细胞被巨噬细胞吞噬、崩解后,形成含铁血黄素混入痰液,致使痰液呈铁锈色。病变波及胸膜时,则引起纤维素性胸膜炎,发生胸痛,并可随呼吸和咳嗽而加重。

(3) 灰色肝样变期 发病后的第5~6天,肉眼观病变肺叶仍肿大,但充血消退,颜色由暗红转为灰白,质实如肝,故称灰色肝样变期(图4-4)。镜下见肺泡腔内渗出的纤维素增多,肺泡间隔毛细血管因受渗出物压迫而呈贫血状。相邻肺泡纤维素经肺泡间孔互相连接的现象更为多见,纤维素网中有大量中性粒细胞(图4-5)。此期虽然病变区肺泡仍无气体,但因流经该部的血流大为减少,静脉血掺杂现象也因此而减少,缺氧也较前一时期减轻。X线表现与红色肝样变期类似。患者咳出的铁锈色痰逐渐转为黏液脓痰。渗出物中的致病菌除被中性粒细胞吞噬杀灭外,此期机体特异性抗体已形成,渗出物中肺炎链球菌大多数已被消灭,故不易检出细菌。



图4-4 大叶性肺炎(灰色肝样变期肉眼观察)

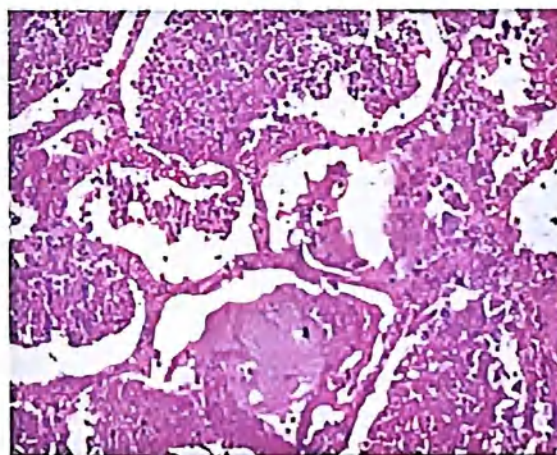


图4-5 大叶性肺炎(灰色肝样变期镜下观察)

(4) 溶解消散期 发病后1周左右进入该期。此时机体防御功能显著增强。病变肺组织质地变软,切面颗粒状外观逐渐消失,加压时有脓样混浊液体流出。镜下见肺泡腔内中性粒细胞大多变性崩解,并释放大量蛋白水解酶将渗出物中的纤维素溶解,由淋巴管吸收或经气道咳出,肺内实变病灶消失,肺组

织逐渐恢复正常的结构和功能。胸膜渗出物亦被吸收或机化。患者体温下降，临床症状和体征逐渐减轻、消失，X线检查病变区阴影密度逐渐降低，透光度增加，逐渐恢复正常。此期持续1~3周。

上述各期的病理变化是一个连续的过程，彼此之间无绝对的界限，同一病变肺叶的不同部位亦可呈现不同阶段的病变，尤其是病变早期使用抗生素后，常干预疾病的自然经过，故临床已很少见到典型四期病变过程，常表现为节段性肺炎，病程也明显缩短。

**3. 结局和并发症** 绝大多数患者经及时治疗均可痊愈，并发症较少见。

(1) 肺肉质变 (pulmonary carnification) 也称机化性肺炎。由于肺内渗出中性粒细胞过少，释放的溶蛋白酶不足，致肺泡内纤维索性渗出物不能完全溶解吸收而由肉芽组织取代并机化，病变肺组织呈褐色肉样外观，称肺肉质变。

(2) 胸膜肥厚和粘连 大叶性肺炎时病变常累及局部胸膜伴发纤维索性胸膜炎，若胸膜及胸膜腔内的纤维素不能被完全溶解吸收而发生机化，则致胸膜增厚或粘连。

(3) 肺脓肿及脓胸 见于病原菌毒力强或机体抵抗力低下时，由金黄葡萄球菌和肺炎链球菌混合感染。易并发肺脓肿，并常伴有脓胸。

(4) 败血症或脓毒败血症 少见，严重感染时，由细菌侵入血液大量繁殖并产生毒素所致。

(5) 感染性休克 见于重症病例，是大叶性肺炎的严重并发症。主要表现为严重的全身中毒症状和微循环衰竭，故又称中毒性或休克性肺炎，临床较易见到，死亡率较高。

## (二) 小叶性肺炎

小叶性肺炎 (lobular pneumonia) 是以肺小叶为病变单位的急性渗出性炎症，其中绝大多数为化脓性炎症。由于病变是以细支气管为中心向周围肺组织扩展，故也称支气管肺炎。临床上有发热、咳嗽、咳痰等症状，肺部听诊可闻散在湿性啰音。多见于小儿、老年体弱或久病卧床的患者。

**1. 病因和发病机制** 大多由细菌感染引起，常见的致病菌有葡萄球菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌及大肠埃希菌等。这些病原菌多系正常人口腔及上呼吸道内的常驻菌，当患传染病 (如麻疹、百日咳、流感、白喉等)，或受寒、醉酒、麻醉、昏迷、恶病质和手术后等状况下，由于机体抵抗力降低，呼吸系统防御功能受损，上述呼吸道常驻细菌就可侵入细支气管与末梢肺组织，引起小叶性肺炎。因此，小叶性肺炎常是某些疾病的并发症。故临床上根据继发原因把某些小叶性肺炎又称为麻疹后肺炎、吸入性肺炎、坠积性肺炎等。

**2. 病理变化** 本病的病变特征是以细支气管为中心的肺组织化脓性炎症。

肉眼见双肺表面和切面散在分布灰黄、质实病灶，以下叶和背侧多见。病灶大小不一，直径多在0.5~1cm (相当于肺小叶范围)，形态不规则，病灶中央常可见病变细支气管的横断面，挤压时有脓性液体溢出 (图4-6)。严重病例，病灶可互相融合成片并累及整个大叶，称融合性支气管肺炎，一般不累及胸膜。

镜下见不同的发展阶段，病变不一致。早期，病变的细支气管黏膜充血、水肿，表面附着黏液性渗出物，周围肺组织无明显改变或肺泡间隔仅有轻度充血。随着病情进展，病灶中细支气管的管腔及其周围的肺泡腔内出现较多中性粒细胞、少量红细胞及脱落的肺泡上皮细胞。病变肺组织充血，可有浆液渗出，部分肺泡过度扩张 (代偿性肺气肿) (图4-7)。严重时，病灶内中性粒细渗出增多，支气管和肺组织遭破坏。

**3. 临床病理联系** 因小叶性肺炎多为其他疾病的并发症，其临床症状常被原发疾病所掩盖，但发热、咳嗽和咳痰仍是最常见的症状。痰液往往为黏液脓性或脓性。因病变常呈小灶性分布，故肺实变体征不明显，X线检查则可见肺内散在不规则小片状或斑点状阴影。

**4. 结局和并发症** 经及时有效治疗，本病大多可以痊愈。婴幼儿、年老体弱者，特别是并发其他

严重疾病者，预后较差。其并发症较严重，甚至可危及生命，常见的有呼吸功能不全、心功能不全、脓毒败血症、肺脓肿和脓胸等。



图 4-6 小叶性肺炎（肉眼观察）

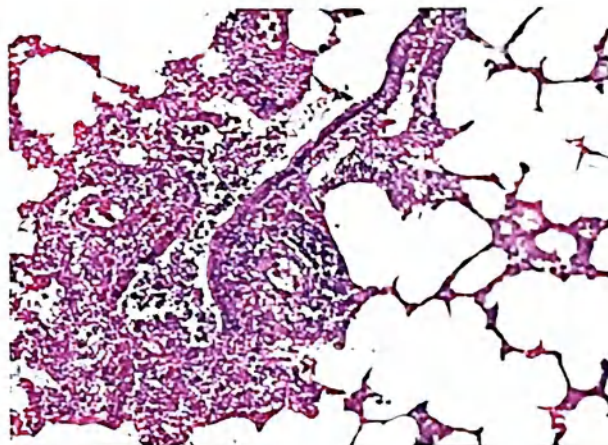


图 4-7 小叶性肺炎（镜下观察）

## 二、病毒性肺炎

病毒性肺炎（viral pneumonia）常由上呼吸道病毒感染向下蔓延所致，引起该类肺炎常见的病毒有流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、副流感病毒、麻疹病毒、单纯疱疹病毒及巨细胞病毒等。此类肺炎发病可由一种病毒感染，也可由多种病毒混合感染或继发于细菌感染。临床症状差别较大，除有发热和全身中毒症状外，还表现为频繁咳嗽、气急和发绀等缺氧症状。

病毒性肺炎的病理变化主要表现为急性间质性肺炎。肉眼见肺组织因充血水肿而轻度肿大，无明显实变。镜下常表现为肺泡间隔明显增宽，其内血管扩张充血，间质水肿，淋巴细胞和单核细胞浸润，肺泡腔内一般无渗出物或仅有少量浆液。严重病例，肺泡腔内有巨噬细胞和多少不等的浆液、纤维素与红细胞形成的混合渗出物，甚至出现肺组织坏死。由流感病毒、麻疹病毒和腺病毒引起的肺炎，其肺泡腔内的浆液性渗出物常浓缩成薄层红染的膜状物贴附于肺泡内表面，即透明膜形成。支气管上皮和肺泡上皮也可增生、肥大，并形成多核巨细胞。如麻疹性肺炎时出现的巨细胞较多，又称巨细胞肺炎。在增生的支气管和肺泡上皮细胞内可见病毒包涵体。病毒包涵体呈圆形或卵圆形、红细胞大小、嗜酸性或嗜碱性，周围有薄而不均匀的透明晕，其在细胞内的位置可因病毒不同而异，腺病毒、单纯疱疹病毒和巨细胞病毒感染时，病毒包涵体出现在上皮细胞核内并呈嗜碱性；呼吸道合胞病毒感染时，出现在胞质呈嗜酸性；麻疹病毒感染时，胞质和胞核均可见到。检出病毒包涵体是诊断病毒性肺炎的重要依据。

病毒性肺炎若为两种病毒合并感染或继发细菌感染，则病变将更严重和复杂。如麻疹肺炎合并腺病毒感染时病灶可呈小叶性、节段性和大叶性分布，且支气管和肺组织可出现坏死、出血。继发细菌感染时，常混杂有化脓性病变，可掩盖病毒性肺炎的病变特征。

## 三、支原体肺炎

支原体肺炎（mycoplasmal pneumonia）是由肺炎支原体引起的一种间质性肺炎。支原体种类很多，但仅有肺炎支原体对人体呼吸道致病。多见于青少年，主要经飞沫感染，常为散发，偶见流行。临床上起病较急，多有发热、头痛、咽喉痛和咳嗽、气促与胸痛，咳痰常不显著。肺部可闻干、湿啰音，X线显示节段性纹理增强及网状或片状阴影。白细胞计数轻度增多，淋巴细胞和单核细胞增多。本病在临床上不易与病毒性肺炎相鉴别，可通过对患者痰、鼻分泌物和喉拭培养检出肺炎支原体确诊。本病一般预后良好，死亡率在1%以下。

肺炎支原体感染可波及整个呼吸道。肺部病变常累及一叶肺组织，以下叶多见。病变常呈节段性分布。肉眼见病变肺脏呈暗红色，切面可有少量红色泡沫状液体溢出，气管或支气管腔内可有黏液性渗出物，胸膜一般不被累及。镜下见病变区内肺泡间隔明显增宽，血管扩张、充血，间质水肿伴大量淋巴细胞、单核细胞和少量浆细胞浸润。肺泡腔内无渗出物或仅有少量混有单核细胞的浆液性渗出液。小支气管和细支气管壁及其周围间质充血水肿及炎细胞浸润，伴细菌感染时可有中性粒细胞浸润。

## 四、呼吸系统常用抗菌药物

### (一) 喹诺酮类抗菌药

喹诺酮类 (quinolones) 抗菌药是一类含有 4 - 喹诺酮母核基本结构的人工合成杀菌药。抗菌作用机制主要是抑制革兰阴性菌 DNA 回旋酶和革兰阳性菌拓扑异构酶 IV，干扰细菌 DNA 的复制而导致细菌死亡。

目前该类药物依据开发时间及抗菌特点可分为四代：第一代以萘啶酸为代表，现已淘汰；第二代以吡哌酸为代表，主要对大肠埃希菌、痢疾杆菌、变形杆菌、伤寒杆菌等革兰阴性菌有杀灭作用。有弱的抗铜绿假单胞菌作用，但对革兰阳性菌作用差。仅用于尿路和肠道感染，现也少用；第三代为氟喹诺酮类药物，如诺氟沙星、环丙沙星、氧氟沙星、司帕沙星等，抗菌谱扩大，抗革兰阴性菌活性进一步增强，尤其对革兰阴性杆菌铜绿假单胞菌有强的杀菌作用，对革兰阳性菌如金黄色葡萄球菌、肠球菌、肺炎链球菌等及衣原体、支原体、军团菌、结核分杆菌亦有较强的抗菌活性。口服生物利用度和血药浓度较高，体内分布广，半衰期延长；第四代为新的氟喹诺酮类药物，如莫西沙星、加替沙星、曲伐沙星、格帕沙星等，抗菌谱进一步扩大，抗厌氧菌和革兰阳性菌活性明显增强，体内分布广，半衰期长，不良反应轻。多数喹诺酮类药物有抗生素后效应。本类药物与其他药物之间无交叉耐药性，但同类药物间存在交叉耐药性。

#### 环丙沙星

环丙沙星 (ciprofloxacin) 抗菌活性很强，对衣原体、支原体和嗜肺军团菌和弯曲菌属亦有效。对耐药铜绿假单胞菌、甲氧西林耐药金葡菌、产酶淋病奈瑟菌、产酶流感嗜血杆菌均有较好作用。对氨基糖苷类、第三代头孢菌素等抗生素耐药的一些革兰阴性和阳性菌对本药仍敏感。其不良反应一般可耐受，常见胃肠道反应，也出现神经系统症状。

#### 左氧氟沙星

左氧氟沙星 (levofloxacin) 为消旋氧氟沙星的左旋体。对表皮葡萄球菌、链球菌、肠球菌、厌氧菌、支原体、衣原体的体外抗菌活性明显高于环丙沙星。临床主要用于各种敏感菌引起的急慢性感染和难治性感染，效果良好。不良反应发生率相对较低且轻微。

#### 莫西沙星

莫西沙星 (moxifloxacin)  $t_{1/2}$  为 12 小时，口服生物利用度约 90%。对大多数革兰阳性菌、厌氧菌、结核分枝杆菌、衣原体和支原体具有很强的抗菌活性，强于环丙沙星、左氧氟沙星和司帕沙星。对大多数革兰阴性杆菌的作用与诺氟沙星相近。临床应用于敏感菌所致的慢性支气管炎急性发作、社区获得性肺炎、急性鼻窦炎、消化系统、泌尿生殖系统和皮肤软组织感染。不良反应发生率相对较低，常见一过性轻度呕吐和腹泻；亦见过敏性休克、横纹肌溶解、Q-T 间期延长和尖端扭转型心律失常、谷氨酸升高、肝损害、肾功能损伤甚至肾衰竭。

## (二) 青霉素类抗生素

青霉素类抗生素分为天然青霉素类和半合成青霉素类。青霉素类的基本结构由母核 6-氨基青霉烷酸 (6-aminopenicillan acid, 6-APA) 和侧链 (CO-R) 组成, 母核中的  $\beta$ -内酰胺环为抗菌活性必需部分。该类抗生素作用于青霉素结合蛋白 (penicillin binding proteins, PBPs), 抑制细菌细胞壁合成过程中所必需的转肽酶活性, 干扰细胞壁合成, 使细胞壁缺损, 菌体膨胀、崩解而死亡; 也可通过活化细菌自溶酶使菌体溶解而死亡。对繁殖期细菌作用强。

**1. 天然青霉素类** 天然青霉素是从青霉菌培养液中提取得到, 主要有 G、F、K、X、双氢 F 五种, 其中青霉素 G 化学性质相对稳定, 是临床治疗敏感菌所致各种感染的首选药物。

### 青霉素 G

青霉素 G (penicillin G) 为有机酸, 临床用其钠盐或钾盐。其干燥粉末性质稳定, 室温下可保存数年仍有抗菌活性; 其水溶液极不稳定, 室温放置 24 小时大部分降解失效, 并产生有抗原性的降解产物, 故必须现用现配。青霉素 G 的剂量用国际单位 U 表示, 理论效价为青霉素 G 钠 1670U  $\approx$  1mg, 青霉素 G 钾 1598 U  $\approx$  1mg。半合成青霉素均以 mg 为剂量单位。

**【体内过程】** 青霉素 G 口服易被胃酸及消化酶破坏, 故临床常采用肌肉注射或静脉滴注给药。肌肉注射吸收迅速且完全, 0.5 小时后血药浓度可达高峰。主要分布于细胞外液, 广泛分布于全身各组织间液中; 房水、脑脊液和前列腺液中的含量较低, 但炎症时渗入量可增加并达有效浓度。主要以原形经肾小管分泌排出。 $t_{1/2}$  为 0.5 ~ 1 小时, 有效血药浓度一般可维持 4 ~ 6 小时。混悬剂普鲁卡因青霉素 (procaine benzylpenicillin) 或油剂苄星青霉素 (benzathine benzylpenicillin), 在局部缓慢溶解吸收, 故血药浓度低、作用时间长, 仅用于轻症感染或预防感染。

**【抗菌作用】** 青霉素 G 抗菌谱较窄, 主要敏感菌有: ①大多数革兰阳性球菌, 如肺炎链球菌、溶血性链球菌、草绿色链球菌、不产青霉素酶的金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌等; ②革兰阳性杆菌, 如炭疽芽孢杆菌、白喉棒状杆菌、破伤风芽孢梭菌、李斯特菌、产气荚膜梭菌、乳酸杆菌等; ③革兰阴性球菌, 如淋病奈瑟菌和脑膜炎奈瑟菌; ④少数革兰阴性杆菌, 如流感杆菌、百日咳杆菌; ⑤螺旋体和放线菌, 如钩端螺旋体、回归热螺旋体、梅毒螺旋体、牛放线杆菌等。

对肠球菌不敏感。金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、淋病奈瑟菌、脑膜炎奈瑟菌等对青霉素易产生耐药性。

**【临床应用】** 青霉素适用于敏感菌所致各种感染, 如脓肿、菌血症、肺炎和心内膜炎等。如溶血性链球菌感染引起的咽炎、扁桃体炎、猩红热、丹毒、蜂窝织炎和产褥热等, 肺炎链球菌感染引起的肺炎、中耳炎和菌血症等, 不产青霉素酶的葡萄球菌感染引起的疖、痈、脓肿、骨髓炎等; 草绿色链球菌引起的呼吸道感染、脑膜炎、心内膜炎和败血症等; 与相应的抗毒素合用治疗破伤风、白喉、炭疽; 大剂量静脉滴注治疗钩端螺旋体病、梅毒、回归热等; 大剂量青霉素 G 与磺胺嘧啶合用治疗流行性脑脊髓膜炎。

### 【不良反应】

(1) 过敏反应 较常见, 表现为皮疹、白细胞减少、间质性肾炎、哮喘发作、血清病样反应等, 但多不严重; 最严重的是引起过敏性休克。防治措施如下: ①详细询问过敏史, 对青霉素过敏者禁用, 对其他药物过敏或有过敏性疾病史者慎用; ②初次使用、停用 24 小时以上、更换药品生产厂家或批号者, 注射前均须做皮试, 皮试阳性反应者禁用; ③用药前做好急救准备, 一旦发生过敏性休克, 应立即肌肉或皮下注射肾上腺素 0.5 ~ 1.0mg, 严重者静脉给药, 可加用糖皮质激素和抗组胺药, 并配合对症治疗; ④注射后应观察 30 分钟, 无过敏反应者方可离开; ⑤现用现配, 避免在饥饿时注射; ⑥避免滥

用和局部用药。

(2) 赫氏反应 用青霉素治疗梅毒、钩端螺旋体病等疾病时出现症状加剧的现象, 表现为寒战、发热、咽痛、肌痛、心率加快等症状, 称为赫氏反应 (Herxheimer reaction)。可能与大量病原体被杀死后释放的物质有关。

(3) 青霉素脑病 少见, 鞘内注射或大剂量静脉给药时, 可因脑脊液药物浓度过高导致, 表现为肌肉阵挛、抽搐、昏迷及严重精神症状等, 多见于婴儿、老年人和肾功能不全患者。

(4) 其他 应用大剂量青霉素钠可因摄入大量钠盐而导致心力衰竭; 肌内注射可产生局部疼痛、红肿或硬结。

**2. 半合成青霉素类** 由于青霉素 G 存在抗菌谱窄、不耐胃酸、口服无效及不耐酶等缺点, 其临床应用受到一定限制。为了克服上述缺点, 对青霉素 G 进行化学结构改造可制得具有耐酸、耐酶、广谱、抗铜绿假单胞菌或主要抗革兰阴性菌等多种半合成青霉素, 呼吸系统感染常用的为广谱青霉素类。半合成青霉素类的抗菌活性不及青霉素 G, 且与青霉素 G 之间有交叉过敏性。

### 广谱青霉素类

本类药物共同特点是耐酸、可口服; 抗菌谱广, 对革兰阳性菌和阴性菌均有杀菌作用; 不耐酶, 对耐药金黄色葡萄球菌无抗菌活性。对大多数革兰阴性杆菌如伤寒沙门菌、副伤寒沙门菌、大肠埃希菌、痢疾志贺菌、百日杆菌等有较强的杀灭作用, 但对铜绿假单胞菌无作用, 对球菌、革兰阳性杆菌、螺旋体的作用不如青霉素 G, 但对粪链球菌的作用优于青霉素 G。临床常用的主要有氨苄西林 (ampicillin, 氨苄青霉素) 和阿莫西林 (amoxicillin, 羟氨苄青霉素), 阿莫西林抗菌活性较氨苄西林强, 但二者之间有完全交叉耐药性。主要用于治疗敏感菌所致的呼吸道、泌尿道、胆道、胃肠道、软组织感染及伤寒、副伤寒、脑膜炎、心内膜炎等, 对严重感染可与氨基糖苷类抗生素合用。不良反应有过敏反应、胃肠反应、二重感染、血清转氨酶升高等。

本类药物还有美坦西林 (metampicillin)、海他西林 (hetacillin)、酞氨西林 (talampicillin)、巴氨西林 (bacampicillin)、匹氨西林 (pivampicillin) 等。

### (三) 头孢菌素类抗生素

头孢菌素类 (cephalosporins) 抗生素是由头孢菌素 C 水解产生的母核 7-氨基头孢烷酸 (7-aminoccephalosporanic acid, 7-ACA) 连接上不同的侧链而制成的一类半合成抗生素。其抗菌活性基团也是  $\beta$ -内酰胺环, 故具有与青霉素相似的理化性质、生物活性、作用机制和临床应用。主要特点是抗菌谱广、杀菌力强、对  $\beta$ -内酰胺酶稳定性高、过敏反应发生率低。根据抗菌谱、对  $\beta$ -内酰胺酶的稳定性及肾毒性的不同可分为五代。

第一代头孢菌素: 供注射用的有头孢噻吩 (cefalothin)、头孢唑林 (cefazolin)、头孢硫脒 (cefathiamidine)、头孢西酮 (cefazedone) 等; 供口服和注射用的有头孢拉定 (cefradine); 供口服用的有头孢氨苄 (cefalexin)、头孢羟氨苄 (cefadroxil)。

第二代头孢菌素: 供注射用的有头孢呋辛 (cefuroxime)、头孢替安 (cefotiam)、头孢孟多 (cefamandole)、头孢尼西 (cefonicid)、头孢雷特 (ceforanide) 等; 供口服用的有头孢呋辛酯 (cefuroxime axetil)、头孢克洛 (cefaclo) 等。

第三代头孢菌素: 供注射用的有头孢曲松 (ceftriaxone)、头孢唑肟 (ceftizoxime)、头孢哌酮 (cefoperazone)、头孢他啶 (ceftazidime)、头孢噻肟 (cefotaxime)、头孢地嗪 (cefodizime)、头孢匹胺 (cefpiramide)、头孢甲肟 (cefmenoxime)、头孢磺啶 (cefsulodin) 等; 供口服用的有头孢克肟 (cefixime)、头孢地尼 (cefdinir)、头孢丙烯 (cefprozil)、头孢布烯 (ceftibuten)、头孢泊肟酯 (cefpodoxime Prox-

etil)、头孢他美酯 (cefetamet pivoxil) 等;。

第四代头孢菌素: 供注射用的有头孢吡肟 (cefepime)、头孢匹罗 (cefpirome)、头孢利啉 (cefepid)、头孢克列定 (cefaclidine)、头孢噻利 (cefoselis)、头孢唑兰 (cefozopran)、头孢派姆 (cefepime) 等。

第五代头孢菌素: 供注射用的有头孢洛林 (ceftaroline) 和头孢吡普 (ceftobiprole) 等。

**【体内过程】** 供口服用的头孢菌素类均耐酸, 胃肠道吸收良好, 其余均需注射给药。在体内广泛分布于各组织, 易透过胎盘, 在滑囊液、心包积液中浓度较高。第三代头孢菌素组织穿透力强, 可分布至房水、胆汁和前列腺, 并能透过血-脑屏障在脑脊液中达有效浓度。多数头孢菌素类主要经肾排泄, 头孢哌酮、头孢曲松主要经胆道排泄。大多数头孢菌素  $t_{1/2}$  均较短 (0.5 ~ 2.0 小时), 但头孢曲松  $t_{1/2}$  较长, 可达 8 小时。

**【抗菌作用】** 头孢菌素类抗菌作用机制同青霉素类, 能与细菌细胞膜上的 PBP<sub>s</sub> 结合, 抑制转肽酶活性, 干扰细胞壁合成而杀菌。细菌对头孢菌素可产生耐药性, 并与青霉素类之间有部分交叉耐药。

第一代头孢菌素对  $G^+$  球菌如链球菌、肺炎球菌、葡萄球菌等敏感, 但对耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌 (MRSA) 不敏感; 仅对少数  $G^-$  杆菌有抗菌活性, 对  $G^-$  杆菌作用弱于第二、三代; 对厌氧菌、铜绿假单胞菌和耐药肠杆菌等无抗菌作用。对金黄色葡萄球菌产生的  $\beta$ -内酰胺酶稳定, 对  $G^-$  菌产生的  $\beta$ -内酰胺酶不稳定。

第二代头孢菌素对  $G^-$  菌如痢疾志贺菌、大肠埃希菌、克雷伯菌属、阴沟杆菌等的作用较第一代强, 而对  $G^+$  菌较第一代弱, 对某些肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌作用仍较差。对多数  $\beta$ -内酰胺酶较第一代稳定, 对金黄色葡萄球菌所产生的  $\beta$ -内酰胺酶的稳定性弱于第一代头孢菌素。

第三代头孢菌素对  $G^-$  杆菌的作用强于第一、二代头孢菌素, 对  $G^+$  菌作用弱于第一、二代头孢菌素; 抗菌谱广, 对铜绿假单胞菌和厌氧菌有不同程度的抗菌作用; 对  $G^-$  菌产生的广谱  $\beta$ -内酰胺酶高度稳定。

第四代头孢菌素对肠杆菌属、沙雷菌属、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌抗菌活性强于第三代头孢菌素, 对耐第三代头孢菌素的革兰阴性杆菌仍可敏感, 对大多数厌氧菌有抗菌活性。对  $\beta$ -内酰胺酶稳定性更高。

第五代头孢菌素对  $G^+$  菌的作用强于前四代, 尤其对 MRSA 等耐药菌敏感, 对  $G^-$  菌的作用与第四代头孢菌素相似, 对一些厌氧菌也有良好抗菌活性。对大部分  $\beta$ -内酰胺酶高度稳定, 但可被大多数金属  $\beta$ -内酰胺酶和超广谱  $\beta$ -内酰胺酶水解。

#### **【临床应用】**

第一代头孢菌素用于治疗甲氧西林敏感葡萄球菌、肺炎链球菌和溶血性链球菌等所致的呼吸道感染、尿路感染、血液感染、心内膜炎、骨与关节感染及皮肤软组织感染等, 流感嗜血杆菌、奇异变形杆菌、大肠埃希菌敏感株所致的尿路感染及肺炎等。

第二代头孢菌素用于治疗甲氧西林敏感葡萄球菌、肺炎链球菌、链球菌属等  $G^+$  球菌, 流感嗜血杆菌、大肠埃希菌、奇异变形杆菌等敏感株所致的呼吸道感染、尿路感染、皮肤及软组织感染、血流感染、骨关节感染和腹腔、盆腔感染; 用于腹腔感染和盆腔感染时需与抗厌氧菌药合用。

第三代头孢菌素用于治疗敏感肠杆菌科细菌等  $G^-$  杆菌所致严重感染, 如下呼吸道感染、血液感染、腹腔及盆腔感染、肾盂肾炎和复杂性尿路感染、骨关节感染、复杂性皮肤及软组织感染、中枢神经系统感染等。头孢他啶、头孢哌酮可用于铜绿假单胞菌所致的感染, 头孢他啶活性较头孢哌酮强。

第四代头孢菌素临床适应证与第三代头孢菌素相似, 可用于对第三代头孢菌素耐药而对其敏感的产气肠杆菌、阴沟肠杆菌、沙雷菌属等细菌所致感染。头孢吡肟可用于铜绿假单胞菌所致的感染。

第五代头孢菌素主要用于复杂性皮肤与软组织感染、社区获得性肺炎和医院获得性肺炎等。

#### 【不良反应】

(1) 过敏反应 皮疹较为多见,也可出现药物热、血清病样反应等,偶见过敏性休克。与青霉素类抗生素有交叉过敏现象,禁用于有青霉素过敏性休克史的患者。

(2) 肾毒性 可引起暂时性尿素氮或血肌酐升高,第一代头孢菌素肾毒性相对较大。多数头孢菌素主要经肾脏排泄,中度以上肾功能不全患者应根据肾功能适当减少剂量。

(3) 凝血功能障碍 表现为出血倾向、凝血酶原时间和出血时间延长,多见于头孢哌酮、头孢孟多等。因其抑制正常肠道菌群产生维生素K,引起低凝血酶原血症或血小板减少而造成。给予维生素K预防或治疗。

(4) 双硫仑样反应 头孢哌酮、头孢曲松、头孢孟多等药物与乙醇合用,能影响乙醇在体内的代谢,出现与戒酒药双硫仑类似的现象,表现为面部潮红、恶心、呕吐、出汗和烦躁不安,严重者出现呼吸困难、心律失常、血压下降,甚至引起休克,称为双硫仑样反应。因此使用此类药物及停药一周内应避免服用含乙醇的食物及药物。

(5) 其他 可引起恶心、呕吐、食欲减退、腹泻、腹部不适等胃肠反应;大剂量头孢菌素可引起头痛、头晕、感觉异常、抽搐等神经系统反应;大剂量或长期静脉给药可引起静脉炎。偶见二重感染。

#### (四) 碳青霉烯类抗生素

碳青霉烯类(carbapenems)抗生素是抗菌谱最广、抗菌活性最强的非典型 $\beta$ -内酰胺类抗生素,因其具有对 $\beta$ -内酰胺酶稳定及毒性低等特点,已经成为治疗严重细菌感染最主要的抗菌药物之一。

亚胺培南(imipenem)又名亚胺硫霉素,在体内易被肾脱氢肽酶水解失活,故与脱氢肽酶抑制剂西司他丁(cilastatin)组成复方制剂仅供注射用。对革兰阳性、阴性菌和厌氧菌均有强大的抗菌活性。临床用于治疗由敏感细菌所引起的腹腔内感染、下呼吸道感染、妇科感染、败血症、泌尿生殖道感染、骨关节感染、皮肤软组织感染、心内膜炎以及由敏感的需氧菌/厌氧菌株所引起的混合感染;特别适用于多种病原菌所致和需氧/厌氧菌引起的混合感染,以及在病原菌未确定前的早期治疗。

不良反应以局部反应最常见,表现为局部红斑、疼痛和硬结、血栓性静脉炎;过敏反应,如皮疹、瘙痒、药物热等;胃肠反应,如恶心、呕吐、腹泻等;嗜酸细胞增多症、中性白细胞减少症以及凝血酶原时间延长等;肝肾功能损害;中枢神经系统反应,如肌阵挛,幻觉、错乱状态或癫痫发作等。

美罗培南(meropenem)对肾脱氢肽酶稳定,不需与脱氢肽酶抑制剂合用,临床应用同亚胺培南。同类药物还有比阿培南(biapenem)、厄他培南(ertapenem)、帕尼培南(panipenem)、法罗培南(faropenem)等。

#### (五) $\beta$ -内酰胺酶抑制药及其复方制剂

常用的 $\beta$ -内酰胺酶抑制药有克拉维酸(棒酸)、舒巴坦(青霉烷砜)、三唑巴坦。它们本身没有或只有较弱的抗菌活性,但可抑制 $\beta$ -内酰胺酶,从而保护与其配伍的 $\beta$ -内酰胺类抗生素的抗菌活性,因此与 $\beta$ -内酰胺类抗生素联合应用或组成复方制剂使用,可增强后者的抗菌疗效。常用的复方制剂有阿莫西林钠克拉维酸钾(也称奥格门汀)、替卡西林钠克拉维酸钾(也称替门汀);氨苄西林钠舒巴坦钠(也称优立新)、头孢哌酮钠舒巴坦钠(也称舒巴哌酮)、头孢噻肟钠舒巴坦钠等;哌拉西林钠他唑巴坦钠。

#### (六) 大环内酯类抗生素

大环内酯类抗生素(macrolides antibiotics)是一类具有14~16元大环内酯环结构的抗生素。红霉素是第一个用于临床的大环内酯类药物,与之后发现的地红霉素、麦白霉素、交沙霉素、乙酰螺旋霉素、

麦迪霉素、吉他霉素等同属于第一代产品，主要对大多数革兰阳性菌、厌氧球菌、白喉棒状杆菌和包括流感嗜血杆菌及百日咳杆菌在内的部分革兰阴性杆菌有强大抗菌活性，对嗜肺军团菌、弯曲菌、支原体、衣原体、弓形虫、非典型分枝杆菌等有良好作用，对产生 $\beta$ -内酰胺酶的葡萄球菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）有一定抗菌活性。抗菌谱较青霉素广。主要用于治疗 $\beta$ -内酰胺类抗生素过敏或对青霉素耐药的金黄色葡萄球菌感染，但这些品种对胃酸不稳定，口服吸收较差，有一定肝损害和胃肠道反应。自20世纪70年代又先后开发了第二代大环内酯类抗生素，如阿奇霉素、罗红霉素和克拉霉素等，第二代药物扩大了抗菌谱，增强了对革兰阴性菌的抗菌活性，此外，还具有生物利用度高、半衰期长、对酸稳定、不良反应少、抗菌后效应明显等优点，已广泛用作治疗呼吸道感染的一线药物。本类药物属于快速抑菌药，高浓度时有杀菌作用。

大环内酯类药物与细菌核糖体50S亚基不可逆性结合，抑制转肽作用和核糖体的位移，从而抑制细菌的蛋白质合成。其结合位点与林可霉素、克林霉素、氯霉素相同或相近，故合用时可能发生拮抗作用而降低抗菌活性，也易产生耐药性。

### 克拉霉素

克拉霉素（clarithromycin）又名甲红霉素，为半合成14元大环内酯类抗生素。对酸稳定，口服吸收快而完全，且不受进食影响，但首关效应明显，生物利用度为55%，分布广泛，组织中浓度明显高于血中浓度。克拉霉素对革兰阳性菌、嗜肺军团菌、肺炎衣原体的作用在该类药物中最强，对沙眼衣原体、肺炎支原体、流感杆菌及厌氧菌的作用亦较强，对幽门螺杆菌感染有效。临床主要用于敏感菌引起的呼吸道感染、泌尿生殖系统感染及皮肤软组织感染的治疗。主要不良反应为胃肠道反应，偶可发生皮疹、皮肤瘙痒及头痛等。

### 阿奇霉素

阿奇霉素（azithromycin）为唯一的15元大环内酯类半合成抗生素，对胃酸稳定，口服吸收快，也可静脉注射给药，组织分布广，细胞内浓度高（为同期血药浓度的10~100倍）、 $t_{1/2}$ 长达35~48小时，PAE明显，每日给药一次；大部分以原形及代谢物的形式经胆汁排泄，少量由肾排泄。主要特点是抗菌谱广，对肺炎支原体的作用为大环内酯类中最强者。适用于治疗敏感菌引起的上、下呼吸道感染、支原体肺炎、泌尿生殖系统感染、鼻窦炎、中耳炎及皮肤软组织感染。不良反应轻，主要为胃肠道反应，轻、中度肝肾功能不良者仍可应用。

## （七）四环素类抗生素

四环素类抗生素均具有共同的氢化萘四苯（四个环）基本母核，并因此得名，不同品种仅环上5、6、7位上取代基团不同。四环素类分为天然及半合成两类。天然品有四环素（tetracycline）、土霉素（oxytetracycline）、金霉素（chlortetracycline）、地美环素（demeclocycline）等。半成品有多西环素（doxycycline）、米诺环素（minocycline）等。其中以多西环素最为常用。

四环素类抗生素属广谱抗生素。其抗菌谱包括常见的革兰阳性与革兰阴性需氧菌和厌氧菌、立克次体、螺旋体、支原体、衣原体及某些原虫等。大多数常用四环素类抗生素的抗菌活性近似，但多西环素、米诺环素、替加环素对耐四环素菌株仍有较强抗菌活性。

四环素类对革兰阳性菌的抗菌活性较革兰阴性菌强。在革兰阳性菌中，葡萄球菌敏感性最高，化脓性链球菌与肺炎球菌次之，李斯特菌、放线菌、奴卡菌、梭状芽孢杆菌、炭疽杆菌等也均敏感，但肠球菌属对四环素类不敏感。在革兰阴性菌中，四环素类对大肠埃希菌、大多数弧菌属、弯曲杆菌、布鲁菌属和某些嗜血杆菌属有良好抗菌活性，对淋病奈瑟球菌和脑膜炎奈瑟球菌有一定抗菌活性，对沙门菌属和志贺菌属的活性有限，而对变形杆菌和铜绿假单胞菌无作用。四环素类对70%以上的厌氧菌有抗菌

活性,如脆弱杆菌、放线菌等,以半合成四环素类作用较好;但其作用不如克林霉素、氯霉素及甲硝唑,故临床一般不选用四环素类治疗厌氧菌感染。

四环素类的抗菌机制主要为与细菌核糖体 30S 亚基 A 位特异性结合,阻止蛋白质合成始动复合物的形成,并阻止氨基酰-tRNA 进入 A 位,从而抑制肽链的延伸和蛋白质的合成。另外,四环素类可引起细菌细胞膜通透性的改变,使胞内核苷酸和其他重要成分外漏,从而抑制 DNA 的复制。故本类药物系快速抑菌药,高浓度时亦具杀菌作用。

### 多西环素

多西环素 (doxycycline) 又名脱氧土霉素、强力霉素,为土霉素的脱氧衍生物。口服后吸收完全而且迅速,不受食物影响,吸收率可达 90%~95%。血浆蛋白结合率高,口服后 2 小时达血药峰浓度。由于显著的肝肠循环, $t_{1/2}$  为 12~22 小时,有效治疗浓度可维持在 24 小时以上。口服后有 90% 随粪便排泄,主要为无活性的结合物或螯合物,对肠道菌群影响极小,很少引起腹泻或二重感染。注射给药后有 20% 由尿排出,肾功能减退时,由粪便排出量增加,故肾衰患者也可使用。

抗菌活性比四环素强,对耐四环素的金黄色葡萄球菌仍有效。具有速效、强效和长效的特点,现已取代天然四环素类作为各种适应证的首选药物或次选药物。特别适于肾外感染伴肾功能不全患者。与其他四环素类间存在交叉耐药性。

不良反应常见胃肠道反应,如恶心、呕吐、腹泻、上腹部不适、口腔炎及肛门炎等,易致光敏反应。

## 五、抗流感病毒药

病毒是引起呼吸系统感染性疾病的重要原因之一,常见的有流感病毒引起的急性呼吸道感染、冠状病毒引起的传染性非典型肺炎等。因其自身缺乏酶系统,病毒吸附在宿主细胞上,通过细胞内吞、膜融合、注射式侵入等方式进入宿主细胞,脱壳后利用宿主细胞的代谢系统,按照病毒的遗传信息进行病毒核酸和蛋白质的生物合成,在细胞核内或细胞质内装配为成熟的病毒颗粒后,从宿主细胞释放出来,感染新的细胞。抗病毒药物可通过阻止上述任何一个环节而达到抑制病毒增殖的目的。由于病毒核酸和宿主核酸在本质上无差异,抗病毒药在抑制病毒的同时亦产生对宿主细胞的毒性。此外,病毒在不断复制中发生错误而形成变异,因此导致抗病毒药物的应用受到一定限制以及抗病毒药物疗效下降。

病毒主要分为 DNA 病毒和 RNA 病毒两类,流感病毒为 RNA 病毒,目前抗流感病毒药主要包括金刚烷胺、金刚乙胺、奥司他韦、扎那米韦、利巴韦林等。

### 金刚烷胺和金刚乙胺

金刚烷胺 (amantadine) 为对称的三环癸烷。金刚乙胺 (rimantadine) 是金刚烷胺的衍生物,具有相似药理作用但副作用小。两者均可特异性地抑制甲型流感病毒。

【体内过程】两药口服均易吸收,体内分布广泛。金刚烷胺几乎全部以原形由尿中排出,血浆半衰期  $t_{1/2}$  为 12~16 小时,肾功能减退者应适当减少剂量或慎用。

【药理作用】两药通过作用于流感病毒膜蛋白  $M_2$  离子通道,阻止病毒脱壳及其 RNA 的释放,干扰病毒进入细胞,阻止了病毒早期复制,也能通过影响凝集素的构型而干扰病毒装配,从而发挥抗流感病毒作用。金刚烷胺尚有抗震颤麻痹作用。

【临床应用】仅用于亚洲甲型流感的预防和治疗,在甲型流感流行期间服用可防止 50%~90% 接触者发病,治疗用药必须在发病后 24~48 小时内服用,否则疗效差或无效。

【不良反应】常见不良反应有胃肠道反应和中枢神经系统症状,包括恶心、食欲不振、头晕、失

眠、共济失调等。停药后不良反应即消失。大剂量金刚烷胺能引起严重神经毒性反应，出现精神错乱、幻觉，可能诱发癫痫发作、精神病症状。动物实验见致畸作用，孕妇应禁用。

### 奥司他韦

奥司他韦 (oseltamivir) 别名为达菲，是选择性的流感病毒神经酰胺酶抑制剂，通过抑制病毒的释放来治疗甲型及乙型流感病毒感染。

【体内过程】口服易吸收，经肠壁酯酶和肝脏迅速转化为活性代谢产物进入体循环，体内分布广泛，分布容积约 23L，在鼻黏膜、支气管、肺泡等部位均可达到有效血药浓度，活性代谢产物  $t_{1/2}$  为 6 ~ 10 小时，超过 90% 活性代谢产物直接由肾排泄。

【药理作用】奥司他韦是前体药物，其活性代谢产物能抑制甲型和乙型流感病毒的神经酰胺酶，阻止新形成的病毒颗粒从宿主细胞向外释放和病毒在宿主体内的扩散和传播。但对人体的神经氨酸酶的抑制作用远低于对流感病毒的作用。

【临床应用】用于治疗甲型或乙型流感病毒引起的流行性感冒。适用于甲型  $H_1N_1$  型和  $H_3N_2$  型高危人群的预防和患者的治疗。也是公认的抗禽流感病毒最有效的药物之一。

【不良反应】不良反应发生率 5% ~ 10%，常见的不良反应为恶心、呕吐、失眠、头痛和腹痛等。多在首次服药时发生，为一过性症状，绝大多数患者可以耐受。

### 扎那米韦

扎那米韦 (Zanamivir) 口服吸收率低 (约 5%)，故口服无效，一般采用鼻内用药或干粉吸入给药，生物利用度约 20%，几乎在体内不代谢，原型经肾脏排泄，肝肾毒性小。其作用机制和临床应用与奥司他韦相同。临床用于流感的预防和治疗，早期治疗可降低疾病的严重程度，减少呼吸道并发症。局部使用一般患者耐受良好，患有哮喘或气道慢性阻塞性疾病的患者可出现肺功能状态恶化。

### 利巴韦林

利巴韦林 (ribavirin) 又名病毒唑，是三氮唑核苷类广谱抗病毒药，能竞争性抑制单磷酸次黄嘌呤核苷脱氢酶，干扰病毒核糖核酸的合成，对多种 DNA 和 RNA 病毒均有抑制作用，如甲、乙型流感病毒、呼吸道合胞病毒、副流感病毒、疱疹病毒、肝炎病毒等。可用于流行性感冒、呼吸道合胞病毒肺炎、腺病毒引起的呼吸道感染等的治疗。可引起胃肠道反应、头痛、失眠、血清胆红素增加、皮疹、寒战，长期大剂量可引起贫血、白细胞减少等骨髓抑制作用。动物实验显示有致畸作用，孕妇禁用。

## 第三节 结核病及治疗药物

### 一、概述

结核病 (tuberculosis) 是由结核分枝杆菌 (tubercle bacillus) 引起的一种慢性感染性肉芽肿性炎症，可见于全身各器官，以肺结核病最常见。典型病变为结核结节形成伴有不同程度的干酪样坏死。

结核病曾经威胁整个世界，由于有效抗结核药物的发明和应用，使结核病患者的死亡率一直呈下降趋势。20 世纪 80 年代以来，由于艾滋病的流行和结核耐药菌株的出现，结核病的发病率又有所上升。根据 WHO 的流行病学数据显示，2020 年全球新发结核病患者 987 万，150 万人死于结核病 (包括 21.4 万结核/艾滋病双重感染者)；我国新发结核病患者 84.2 万，仅次于印度。由此可见，控制结核病仍然是全球和我国的最紧迫任务之一。

### （一）病因和发病机制

结核病的病原菌是结核分枝杆菌，简称结核杆菌。对人致病的结核杆菌主要是人型和牛型。结核病主要经呼吸道传染，少数经消化道传染（食入带菌的食物，如含菌牛奶），偶可经皮肤伤口感染。

结核病的发病机制与结核杆菌菌体和胞壁内的某些成分有关，这些成分包括脂质（如糖脂和蜡质D）、蛋白质（如结核菌素蛋白）、多糖类（如脂阿拉伯甘露聚糖），它们可引起细胞免疫和Ⅳ型变态反应。到达肺泡的结核杆菌首先趋化和吸引巨噬细胞，并被巨噬细胞所吞噬。在有效的细胞免疫建立以前，巨噬细胞将其杀灭的能力很有限，结核杆菌在细胞内繁殖，一方面可引起局部炎症，另一方面可发生全身性血源性播散，成为以后肺外结核病发生的根源。

结核病的免疫反应和Ⅳ型变态反应常同时发生并相伴出现。机体对结核杆菌产生特异细胞免疫的时间一般需30~50天，这种特异的细胞免疫在临床上表现为皮肤结核菌素试验阳性。变态反应的出现提示机体已获得免疫力，同时可伴随干酪样坏死，即杀灭结核杆菌的同时，也伴有组织的损伤出现。已致敏的个体动员机体防御反应较未致敏的个体快，但组织坏死也更明显。

### （二）基本病理变化

结核病基本病变由于机体的免疫反应、变态反应和结核杆菌的数量、毒力以及病变组织的特性不同，可表现三种不同病变类型（表4-1）。

1. 以渗出为主的病变 见于结核性炎症的早期或机体抵抗力低下，菌量多、毒力强时，主要表现为浆液性或浆液纤维素性炎。病变早期局部有中性粒细胞浸润，但很快被巨噬细胞所取代。在渗出液和巨噬细胞中可查见结核杆菌。此病变好发于肺、浆膜、滑膜和脑膜等处。渗出物可完全吸收不留痕迹，或转变为以增生为主或以坏死为主的病变。

2. 以增生为主的病变 见于细菌量少、毒力较低或人体免疫反应较强时，形成具有诊断价值的结核结节（tubercle），又称结核性肉芽肿（tuberculous granuloma）。结核结节是在细胞免疫的基础上形成的，由上皮样细胞（epithelioid cell）、朗汉斯巨细胞（Langhans giant cell）及外周局部聚集的淋巴细胞和少量反应性增生的成纤维细胞构成。典型的结核结节中央有干酪样坏死（图4-8）。巨噬细胞吞噬结核杆菌后体积增大，转变为上皮样细胞，呈梭形或多角形，胞质丰富，HE染色呈淡伊红色，境界不清。核呈圆形或卵圆形，染色质少，甚至可呈空泡状，核内可有1~2个核仁。多个上皮样细胞互相融合或一个上皮样细胞核分裂而胞质不分裂，形成朗汉斯巨细胞。朗汉斯巨细胞为多核巨细胞，直径可达300 $\mu$ m，胞质丰富，其胞质突起常和上皮样细胞的胞质突起相连接。核的数目由十几个到几十个不等，排列呈花环状、马蹄形或密集于胞体的一端。

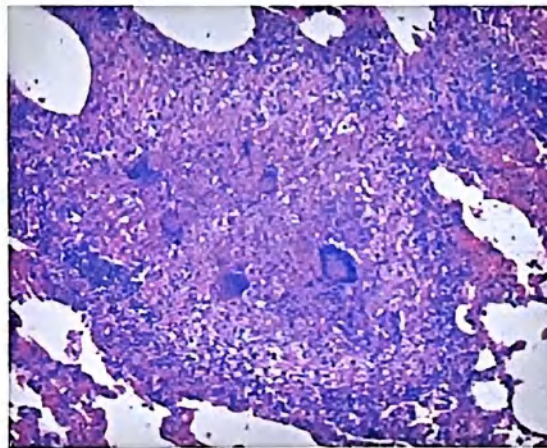


图4-8 结核结节

中央为干酪样坏死，周围可见朗汉斯巨细胞、上皮样细胞和淋巴细胞

3. 以坏死为主的病变 见于结核杆菌数量多、毒力强，机体抵抗力低或变态反应强时，上述以渗出或增生为主的病变均可继发干酪样坏死。坏死灶由于含脂质较多而呈淡黄色、均匀细腻，质地较实，状似奶酪，故称干酪样坏死（caseous necrosis）。镜下为红染无结构的颗粒状物。干酪样坏死物中多会有一定量的结核杆菌，可成为结核病恶化进展的原因之一。

结核病基本病变与机体的免疫状态关系见表4-1。

表4-1 结核病基本病变与机体的免疫状态

病变	机体状态		结核杆菌		病理特征
	免疫力	变态反应	菌量	毒力	
渗出为主	低	较强	多	强	浆液性或浆液纤维索性炎
增生为主	较强	较弱	少	较低	结核结节
坏死为主	低	强	多	强	干酪样坏死

以上渗出、坏死和增生三种变化往往同时存在并以某一种病变为主，而且可以互相转化，在同一器官或不同器官中的结核病变往往是复杂多变的。结核结节和干酪样坏死是结核病的特征性病变。

### （三）结核病的病变发展和结局

结核病的病变发展和结局主要取决于机体抵抗力和结核杆菌致病力之间的斗争。当机体抵抗力增强时，病变可出现吸收、消散或纤维化、钙化，即转向愈合；反之，则转向恶化。

#### 1. 转向愈合

（1）吸收、消散 为渗出性病变的主要愈合方式。渗出物经淋巴道吸收而使病灶缩小或消散。X线检查可见边缘模糊、密度不均、呈云絮状的渗出性病变的阴影逐渐缩小或被分割成小片，以致完全消失，临床上称为吸收好转期。较小的干酪样坏死灶及增生性病灶，经积极治疗也有吸收消散的可能。

（2）纤维化、纤维包裹及钙化 增生性病变、未被完全吸收的渗出性病变和较小的干酪样坏死灶，可逐渐纤维化，最后形成瘢痕而愈合。较大的干酪样坏死灶难以全部被纤维化，则由其周边纤维组织增生将坏死物包裹，继而坏死物逐渐干燥浓缩，并有钙盐沉着。钙化的结核灶内常有少量结核杆菌残留，此病变临床虽属痊愈，但当机体抵抗力降低时仍可复发进展。X线检查可见纤维化病灶呈边缘清楚、密度增高的条索状阴影；钙化灶为密度更高、边缘清晰的阴影，临床称为硬结钙化期。

#### 2. 转向恶化

（1）浸润进展 结核病恶化时，原病灶周围出现渗出性病变，范围不断扩大，并继发干酪样坏死。X线检查见原发病灶周围出现絮状阴影，边缘模糊，临床上称为浸润进展期。

（2）溶解播散 病情恶化时，干酪样坏死物可发生液化，经体内的自然管道（如支气管、输尿管等）排出，致局部形成空洞。液化的干酪样坏死物中含有大量结核杆菌，播散到其他部位后，可形成新的结核病灶。X线检查见病灶阴影密度深浅不一，出现透亮区及大小不等的新播散病灶阴影，临床称为溶解播散期。结核杆菌还可循血道、淋巴道播散至全身各处，引起粟粒性结核病。

## 二、肺结核病

肺结核病（pulmonary tuberculosis）是结核病中最常见的类型，因初次感染和再次感染结核杆菌时机体反应性的不同而致肺部发生不同病变，分为原发性和继发性两大类。

### （一）原发性肺结核病

原发性肺结核病是机体第一次感染结核杆菌所引起的肺结核病。多发生于儿童，又称儿童型肺结核病，也偶见于未感染过结核杆菌的青少年或成人。免疫功能严重受抑制的成年人因丧失对结核杆菌的敏

感性，可反复发生原发性肺结核病。

结核杆菌被吸入肺泡后，最初在通气较好的肺上叶下部或下叶上部近胸膜处形成1~1.5cm大小的灰白或灰黄色炎性实变灶，称为原发病灶（Ghon灶），通常为1个，右肺多见。病变以结核性肉芽肿形成特点，中央可见干酪样坏死。原发病灶的结核杆菌游离或被巨噬细胞吞噬，很快侵入淋巴管，经淋巴液引流到局部肺门淋巴结，引起结核性淋巴管炎和淋巴结炎，表现为淋巴结肿大和干酪样坏死。肺的原发病灶、结核性淋巴管炎和肺门淋巴结结核，三者合称为原发综合征（primary complex）（图4-9），X线检查呈哑铃状阴影。



图4-9 原发综合征（肺肉眼观察）

原发综合征形成后，虽然在最初几周内细菌通过血道或淋巴道播散到全身其他器官，但由于细胞免疫的建立，95%左右的病例不再发展，病灶进行性纤维化和钙化。有时肺门淋巴结病变可继续发展，形成支气管淋巴结结核。少数营养不良或同时患有其他传染病的患儿，病灶可发生继续扩大，病灶中干酪样坏死液化，有的甚至肺内播散形成粟粒性肺结核病或全身播散形成全身粟粒性结核病。

## （二）继发性肺结核病

继发性肺结核病是指机体再次感染结核杆菌所引起的肺结核病，多见于成人，又称成人型肺结核病。可在原发肺结核病后很短时间内发生，但大多在初次感染后形成潜伏病灶。多年后，由于机体抵抗力下降使静止的原发病灶再度活化而形成。

**1. 病变特点** 由于继发性肺结核病患者对结核杆菌已有一定免疫力和过敏性，故其病变与原发性肺结核病相比较，有以下不同特点。

（1）早期病变多位于肺尖部，且以右肺多见。其机制尚未完全阐明，可能是由于直立体位时该处动脉压较低，且右肺动脉又较细长，局部血液循环较差，且通气不畅，以致局部组织抵抗力较低，结核杆菌易于在该处繁殖有关。

（2）由于变态反应，病变易发生干酪样坏死，且液化溶解形成空洞的机会多于原发性肺结核病。同时由于机体已有一定免疫力，局部炎症反应又常以增生为主，病变容易局限化。由于结核杆菌的繁殖被抑制，不易发生淋巴道、血道播散。

（3）病程长，病变多样。随着机体免疫反应和变态反应的相互消长，病情时好时坏，常呈波浪式起伏。肺内病变呈现新旧交杂、轻重不一。

（4）因机体已有一定免疫力，病变在肺内蔓延主要通过受累的支气管播散。

## 2. 临床类型与病理变化

（1）局灶型肺结核 是继发性肺结核病的早期病变，属非活动性结核病。X线示肺尖部有单个或多

个结节状病灶。病灶常定位于肺尖下2~4cm处，直径0.5~1cm。病灶境界清楚，有纤维组织包裹。镜下病变以增生为主，中央为干酪样坏死。患者常无自觉症状，多在体检时发现。

(2) 浸润型肺结核 是临床上最常见的活动性继发性肺结核，多由局灶型肺结核发展而来。病变常位于肺尖部或锁骨下组织，又称锁骨下浸润。X线示锁骨下边缘模糊的云絮状阴影。病变以渗出为主，中央有干酪样坏死，伴有病灶周围炎。患者常有低热、疲乏、盗汗、咳嗽等症状。如及早发现，合理治疗，渗出性病变可吸收好转；增生、坏死性病变可通过纤维化、钙化而愈合。如病变继续发展，干酪样坏死范围扩大，形成浸润进展，坏死物液化后经支气管排出，局部形成急性空洞，洞壁坏死层内含大量结核杆菌，经支气管播散，可引起干酪性肺炎。急性空洞一般适当治疗易愈合，如果急性空洞经久不愈，则可发展为慢性纤维空洞型肺结核。

(3) 慢性纤维空洞型肺结核 是继发性肺结核病常见慢性类型(图4-10)，其病变有以下特点：①肺内有一个或多个厚壁空洞。多位于肺上叶，大小不一，形状不规则。壁厚可达1cm以上。镜下洞壁分三层：内层为干酪样坏死物，其中有大量结核杆菌；中层为结核性肉芽组织；外层为纤维结缔组织。②同侧或对侧肺组织，特别是肺小叶可见由支气管播散引起的很多新旧不一、大小不等、病变类型不同的病灶，愈往下愈新鲜。③后期肺组织严重破坏，广泛纤维化，胸膜增厚并与胸壁粘连，使肺体积缩小、变形，严重影响肺功能。



图4-10 慢性纤维空洞型肺结核 (肉眼观察)

因病变空洞与支气管相通，成为结核病的传染源，故又称为开放性肺结核。如干酪样坏死侵蚀较大血管，可引起大咯血，患者可因吸入大量血液而窒息死亡；空洞突破胸膜可引起气胸或脓气胸；经常排出含菌痰液可引起喉结核；咽下含菌痰液可引起肠结核；后期由于肺动脉高压而导致肺源性心脏病。经积极治疗，较小的空洞一般可机化；较大的空洞，内壁坏死组织脱落，肉芽组织逐渐变成纤维瘢痕组织，由支气管上皮覆盖，此时空洞虽仍然存在，但已无菌，实际上已愈合，故称开放性愈合。

(4) 干酪性肺炎 此型可由浸润型肺结核恶化进展而来，也可由急、慢性空洞内的细菌经支气管播散所致。肉眼见受累肺叶肿大、实变、干燥，切面淡黄色。镜下见大片干酪样坏死灶，肺泡腔内有大量浆液纤维蛋白性渗出物。根据病灶范围的大小可分为小叶性和大叶性干酪性肺炎。此型结核病病情危重。

(5) 结核球 又称结核瘤(tuberculoma)，是直径2~5cm、有纤维包裹的孤立的境界分明的干酪样坏死灶(图4-11)。多为单个，也可多个，常位于肺上叶。X线上有时很难与周围型肺癌相鉴别。结核球可来自浸润型肺结核的干酪样坏死灶纤维包裹；结核空洞引流支气管阻塞，空洞由干酪样坏死物填充；多个结核病灶融合。结核球由于其纤维包膜的存在，抗结核药不易发挥作用，且有恶化进展的可能，因此临床上多采取手术切除。

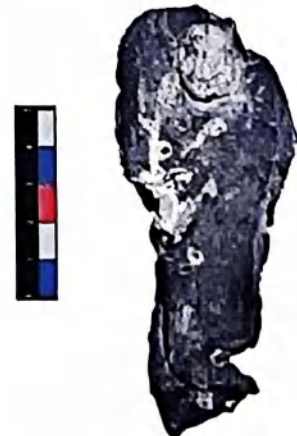


图4-11 肺结核球(肉眼观察)

(6) 结核性胸膜炎 原发性、继发性肺结核病累及胸膜后均可发生结核性胸膜炎，根据病变性质可分干性和湿性两种。①湿性结核性胸膜炎又称渗出性结核性胸膜炎，常见，多见于年轻人。病变主要为浆液纤维素性炎。一般经适当治疗可吸收，如渗出物

中纤维素较多,不易吸收,可因机化而使胸膜增厚粘连。②干性结核性胸膜炎又称增生性结核性胸膜炎,是由肺膜下结核病灶直接蔓延到胸膜所致,常发生于肺尖。病变多为局限性,以增生性改变为主,一般通过纤维化而愈合。

综上所述,原发性肺结核病与继发性肺结核病在多方面有不同的特征,区别见表4-2。

表4-2 原发性肺结核病与继发性肺结核病的区别

	原发肺结核病	继发性肺结核病
结核杆菌感染	初染	再染或静止病灶复发
发病人群	儿童	成人
对结核杆菌的免疫力或过敏性	无	有
病变特征	原发综合征	病变多样,新旧病灶复发,较局限
起始病灶部位	上叶下部、下叶上部近胸膜处	肺尖部
主要播散途径	淋巴道或血道	支气管
病程	短,大多自愈	长,需治疗

### (三) 血源性结核病

原发性和继发性肺结核病通过血道播散引起粟粒性结核病,此外,肺外结核病也可引起血源播散性结核病。

**1. 急性全身粟粒性结核病** 结核杆菌在短时间内一次或反复多次大量侵入肺静脉分支,经左心至大循环,播散到全身各器官如肺、肝、脾和脑膜等处,可引起急性全身粟粒性结核病(acute systemic miliary tuberculosis)。肉眼见各器官内均匀密布大小一致、灰白色、圆形、境界清楚的小结节。镜下主要为增生性病变,偶尔出现渗出、坏死为主的病变。临床上病情凶险,患者有高热衰竭、烦躁不安等中毒症状。若能及时治疗,预后仍属良好,少数病例可因结核性脑膜炎而死亡。

**2. 慢性全身粟粒性结核病** 如急性期不能及时控制,病程迁延3周以上,或结核杆菌在较长时期内少量、多次不规则地进入血液,则形成慢性粟粒性结核病。此时,病变的性质和大小均不一致,同时可见增生、坏死及渗出性病变,病程长,成人多见。

**3. 急性肺粟粒性结核病** 因肺门、纵隔、支气管旁的淋巴结干酪样坏死破入邻近大静脉,或因含有结核杆菌的淋巴液由胸导管回流,经静脉入右心,沿肺动脉播散于两肺所致,也可以为急性全身粟粒性结核病的一部分。肉眼见肺表面和切面散在分布灰黄或灰白色粟粒大小结节。

**4. 慢性肺粟粒性结核病** 多见于成人,患者原发灶已痊愈,由肺外某器官结核病灶内的结核杆菌间歇入血所致。病程较长,病变新旧与大小不一,小的如粟粒,大者直径可达数厘米以上。病变以增生性改变为主。

## 附: 肺外结核病

多由原发性肺结核病经血道播散所致。在原发综合征期间,如有少量细菌经原发灶侵入血液,在肺外一些脏器内可形成潜伏病灶,当机体抵抗力下降时,恶化进展为肺外结核病。

### (一) 肠结核病

肠结核病可分为原发性和继发性两型。前者很少见,常发生于小儿;多由饮用带有结核杆菌的牛奶或乳制品而引起,形成与原发性肺结核病时原发综合征相似的肠原发综合征(肠的原发性结核病灶、结核性淋巴管炎和肠系膜淋巴结结核)。绝大多数肠结核病继发于活动性空洞型肺结核病,因反复咽下含结核杆菌的痰液所引起。

肠结核病大多(约85%)发生于回盲部,因该段淋巴组织最为丰富,病菌易于通过肠壁淋巴组织侵入肠壁,并且食物在此停留时间较长,接触细菌的机会较多之缘故。依其病变特点不同分两型。

**1. 溃疡型** 多见,结核杆菌侵入肠壁淋巴组织,形成结核结节,以后发生干酪样坏死,破溃后形成溃疡。肠壁淋巴管沿肠壁呈环形分布,病变沿淋巴管扩散,故典型的肠结核溃疡多呈环形,其长轴与肠腔长轴垂直。溃疡一般较浅,边缘不整齐,底部不平坦,附有干酪样坏死物,偶见溃疡深达肌层及浆膜层,但很少引起穿孔或大出血,与溃疡相对应的肠浆膜面常见纤维素渗出和结核结节形成。结核结节呈灰白色连接成串,是结核性淋巴管炎所致。临床上有慢性腹痛、腹泻、营养障碍等症状。溃疡愈合后,由于瘢痕组织收缩,可引起肠腔狭窄。

**2. 增生型** 较少见。以肠壁大量结核性肉芽组织形成和纤维组织增生为病变特征。病变处肠壁高度肥厚、肠腔狭窄,黏膜面可有浅溃疡或息肉形成。临床上表现为慢性不完全低位肠梗阻。右下腹可触及肿块,故需与肠癌相鉴别。

## (二) 结核性腹膜炎

结核性腹膜炎多见于青少年,大多继发于溃疡型肠结核、肠系膜淋巴结结核或结核性输卵管炎,少数可因血行播散引起。根据病理特征可分干性和湿性两型,以混合型多见。湿性结核性腹膜炎以大量结核性浆液纤维素性渗出为特征。干性结核性腹膜炎除有结核结节外,还有大量纤维素性渗出物,并可由其机化而引起腹腔脏器的粘连。

## (三) 结核性脑膜炎

结核性脑膜炎多见于儿童,主要是由于结核杆菌经血道播散所致。在儿童往往是肺原发综合征血行播散的结果,常为全身粟粒性结核病的一部分。成人由肺结核病、骨关节结核和泌尿生殖系统结核的血源播散引起,也可由于脑实质内的结核球液化溃破,大量结核杆菌进入蛛网膜下隙所致。

病变以脑底最明显,在脑桥、脚间池、视神经交叉及大脑外侧裂等处的蛛网膜下隙内,有多量灰黄色混浊的胶冻样渗出物积聚,偶见结核结节形成。病变严重者可累及脑皮质而引起脑膜脑炎。病程较长者常并发闭塞性血管内膜炎,从而导致循环障碍而引起多发性脑软化灶。若病程迁延,可因渗出物机化粘连而致脑积水,出现颅内压增高症状和体征,如头痛、呕吐、眼底视乳头水肿和不同程度意识障碍甚至脑疝形成。

## (四) 泌尿生殖系统结核病

**1. 肾结核病** 最常见于20~40岁男性,多为单侧。结核杆菌来自肺结核病的血道播散。病变大多起始于肾皮、髓质交界处或肾锥体乳头。病变初为局灶性,继而发生干酪样坏死破坏肾乳头而破溃入肾盂,形成结核性空洞。随着病变在肾内继续扩大蔓延,可形成多个结核性空洞,肾组织大部分或全部被干酪样坏死物取代,仅留一空壳。液化的干酪样坏死物随尿下行,可使输尿管、膀胱相继感染受累。

**2. 生殖系统结核病** 男性泌尿系统结核病常波及前列腺、精囊和附睾,以附睾结核多见,病变器官有结核结节形成和干酪样坏死。临床上附睾结核表现为附睾肿大、疼痛,与阴囊粘连,破溃后可形成经久不愈的窦道。女性生殖系统结核多由血道或淋巴道播散而来,也可由邻近器官的结核病蔓延而来。以输卵管结核最多见,为女性不孕的原因之一,其次是子宫内膜结核。

## (五) 骨与关节结核病

骨与关节结核病多见于儿童及青少年,因骨发育旺盛时期骨内血管丰富,感染机会较多,主要由原发综合征血源播散引起。

**1. 骨结核** 骨结核多见于脊椎骨、指骨及长骨骨髓(股骨下端和胫骨上端)等处。病变常由松质骨内的小结核病灶开始,以后可发展为干酪样坏死型或增生型。干酪样坏死型较多见,在病变处有大量

干酪样坏死和死骨形成，常累及周围软组织并引起干酪样坏死和结核性肉芽组织形成。坏死物液化后在骨旁形成结核性“脓肿”，由于局部并无红、热、痛，故又称“冷脓肿”。病变穿破皮肤可形成经久不愈的窦道。增生型比较少见，病变骨组织形成大量结核性肉芽组织，病灶内骨小梁渐被侵蚀、吸收和消失，但无明显的干酪样坏死和死骨形成。

脊椎结核是骨结核中最常见者，多见于第10胸椎至第2腰椎。病变起自椎体，常发生干酪样坏死，可破坏椎间盘和邻近椎体。由于病变椎体不能负重而发生塌陷，引起脊椎后突畸形。如病变穿破骨皮质可在脊柱两侧形成“冷脓肿”，或沿筋膜间隙坏死物下流，在远隔部位形成“冷脓肿”。

**2. 关节结核** 以髌、膝、踝、肘等关节结核多见，多继发于骨结核。病变通常开始于骨骺或干骺端，出现大量干酪样坏死。当病变发展侵入关节软骨和滑膜时，则成为关节结核。关节结核时关节滑膜上有结核性肉芽组织形成，关节腔内有浆液、纤维素渗出。游离纤维素凝块长期互相撞击，可形成白色圆形或卵圆形小体，称为关节鼠。受累关节常明显肿胀，若病变累及软组织和皮肤，可穿破皮肤形成窦道。关节结核愈合后，关节腔内渗出物机化可造成关节强直而失去运动功能。

### 三、抗结核病药物

抗结核病药物 (antituberculosis drugs) 可分为“一线抗结核药”和“二线抗结核药”。“一线抗结核药”包括异烟肼、利福平、乙胺丁醇、链霉素和吡嗪酰胺等，具有疗效较高，不良反应较少，患者耐受性、依从性较好等特点，是抗结核病的首选药。“二线抗结核药”包括对氨基水杨酸钠、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺、卡那霉素、卷曲霉素、阿米卡星、环丝氨酸、紫霉素及氟喹诺酮类等，其作用较弱或毒性较大，仅在结核分枝杆菌对“一线抗结核药”耐药、不能耐受或复治时作为替代药物使用。近年又开发出一些疗效较好，毒副作用相对较低的新一代抗结核药，如利福喷汀、利福定和司帕沙星等。

#### (一) 常用抗结核病药

##### 异烟肼

异烟肼 (isoniazid, INH; 又名雷米封, rimifon), 为异烟酸的肼类衍生物, 性质稳定, 易溶于水, 1952年开始用于临床, 是目前最常用抗结核病药物之一。

**【体内过程】**口服易吸收, 1~2小时血药浓度达峰, 含铝盐的抗酸剂可干扰其吸收。异烟肼穿透力强, 且易通过血-脑屏障, 可广泛分布于全身组织细胞和体液中, 在脑脊液、胸水、腹水、胆汁、关节腔、干酪样病灶及淋巴结中都可达到一定浓度。异烟肼在肝内经代谢为乙酰异烟肼、异烟酸等。异烟肼在肝内乙酰化速度受遗传基因影响, 有明显的种族和个体差异, 分为快代谢型 ( $t_{1/2}$ 平均为70分钟) 和慢代谢型 ( $t_{1/2}$ 约3小时)。慢性者在白种人中占50%~60%, 在中国人中慢代谢型约占25.6%, 快代谢型约占49.3%, 临床用药时应注意调整给药方案。代谢产物和与少量原型药一起由肾脏排出。

**【药理作用】**对结核杆菌有高度选择性, 抗菌力强, 对细胞内外的结核杆菌均有作用, 所以称为全效杀菌药。分枝菌酸是结核杆菌细胞壁的重要组成部分, 只存在于分枝杆菌中, 异烟肼通过抑制分枝菌酸的合成, 使细菌丧失耐酸性、疏水性和增殖力而死亡。异烟肼对于繁殖期细菌有杀菌作用, 对静止期结核杆菌有抑制作用。单用时容易产生耐药性, 与其他抗结核药合用无交叉耐药性, 所以临床常联合用药。

**【临床应用】**异烟肼是治疗各类型结核病的一线用药, 对早期轻症肺结核或预防用药时可单用, 规范化治疗时必须与其他一线抗结核药合用; 对急性粟粒性结核和结核性脑膜炎应增大剂量, 延长疗程, 必要时静脉滴注给药。

**【不良反应】**异烟肼不良反应与剂量有关, 治疗量时不良反应少而轻。

(1) 神经系统 外周神经炎多见于营养不良及慢乙酰化型患者, 表现为手、脚震颤及麻木, 过量

时可引起中枢神经系统毒性，出现头痛、头晕、惊厥、精神错乱，偶尔可见中毒性脑病或中毒性精神病，癫痫或精神病患者慎用该药。服用维生素 B<sub>6</sub>可预防和减轻上述症状。

(2) 肝脏毒性 肝毒性以 35 岁以上及快代谢型患者较多见，出现转氨酶升高、食欲减退、腹胀及黄疸等，严重者可出现肝小叶坏死甚至死亡，用药期间应定期检查肝功能，肝功能不良者慎用。

(3) 其他 可发生药热、皮疹；偶尔可引起粒细胞缺乏、血小板减少、再生障碍性贫血等；用药期间也可能产生脉管炎及关节炎综合征。

【药物相互作用】异烟肼可减慢双香豆素类抗凝药、苯妥英钠、卡马西平、氨茶碱等在肝脏的代谢，合用时应降低剂量；与肾上腺皮质激素（尤其泼尼松龙）合用时，本药在肝内的代谢及排泄增加，血药浓度减低而影响疗效，快乙酰化者更为显著；与对利福平、乙酰氨基酚和乙醇合用，可增加肝毒性。

### 利福平

利福平（rifampicin, RFP；又名甲哌利福霉素，rifamycinoid antibiotics），是人工半合成的利福霉素的衍生物，为橘红色结晶性粉末。具有高效低毒、口服方便等优点。

【体内过程】口服吸收迅速而完全，2~4 小时血药浓度达峰，但个体差异很大。食物和对氨基水杨酸可减少其吸收。 $t_{1/2}$  约为 4 小时，有效血药浓度可维持 8~12 小时。吸收后分布于全身各组织，穿透力强，能进入细胞、结核空洞、痰液及胎儿体内。脑膜炎时，脑脊液中浓度可达血药浓度的 20%，达到有效抗菌浓度。该药主要在肝内代谢成为去乙酰基利福平，其抑菌作用为利福平的 1/10~1/8，同时毒性也降低。利福平可诱导肝药酶，加快自身及其他药物的代谢。主要从胆汁排泄，形成肝肠循环，约 60% 药物经便排泄，约 30% 药物从尿液排泄。

【药理作用】利福平能特异性地抑制细菌 DNA 依赖的 RNA 多聚酶，抑制该酶的活性，阻碍 mRNA 合成，对动物细胞的 RNA 多聚酶则无影响。利福平具有广谱抗菌作用，对结核杆菌、麻风杆菌和革兰阳性球菌特别是耐药性金黄色葡萄球菌都有很强的抗菌作用，对革兰阴性菌、某些病毒和沙眼衣原体也有抑制作用。低浓度抑菌，高浓度杀菌，且由于穿透力强，抗结核效力与异烟肼相近而较链霉素强，对繁殖期和静止期结核杆菌以及细胞内、外的结核杆菌均有作用。

【临床应用】利福平单用时易产生耐药性，常与异烟肼、乙胺丁醇等抗结核药合用治疗各种结核病，有增效作用，并能延缓耐药性的产生。也用于治疗麻风病和耐药金黄色葡萄球菌及其他敏感细菌所致的感染。局部用药可用于沙眼、急性结膜炎及病毒性角膜炎的治疗。

【不良反应】常见恶心、呕吐、食欲不振、腹痛、腹泻。有肝病、嗜酒者及老年患者，或与异烟肼合用时较易出现黄疸、肝大。动物实验有致畸作用，故严重的肝功能不全、胆道阻塞患者和妊娠早期的妇女禁用。

### 乙胺丁醇

乙胺丁醇（ethambutol, EMB 或 EB）是人工合成的乙二胺衍生物，具有热稳定性和水溶性好的特点。其右旋体抗结核作用最强，左旋体无效，现作为一线药应用。

【体内过程】口服吸收迅速，2~4 小时血药浓度达峰值， $t_{1/2}$  为 3~4 小时，广泛分布于全身各组织和体液，不易透过正常的血-脑屏障。20% 的原药从粪便排出，80% 的原药从尿液中排出，肾功能不全者可能有蓄积作用，肾功能不良者慎用或禁用。

【药理作用】乙胺丁醇对几乎所有类型繁殖期的结核分枝杆菌均具高度抗菌活性，对其他细菌无效。乙胺丁醇抗菌机制可能是与  $Mg^{2+}$  结合，进而干扰 RNA 的合成，抑制结核杆菌的繁殖。

【临床应用】单用可产生耐药性，与其他抗结核药间没有交叉耐药性，主要与利福平或异烟肼等合用治疗结核病。适用于经链霉素和异烟肼治疗无效的患者，或对异烟肼、链霉素耐药、不能耐受对氨基水杨酸钠的患者，不宜应用于5岁以下儿童。

【不良反应】视神经炎是最严重的不良反应，与剂量有关，多发生在服药后2~6个月内，表现为弱视、视野缩小、红绿色盲或分辨能力减退，应定期检查视力。可有胃肠道反应、皮疹、肝功能异常、血小板减少症及高尿酸血症等。

### 链霉素

链霉素(streptomycin)的抗结核作用较异烟肼和利福平弱，在体内仅呈现抑菌作用。单用毒性较大且易产生耐药性，但与其他药物合用可减低用量从而使毒性反应发生率降低，并且延缓耐药性的发生。因穿透力弱，不易透入细胞内及脑脊液和纤维化、干酪化病灶，所以对结核性脑膜炎等疗效较差。与其他抗结核药合用于浸润性肺结核、粟粒性结核等，对急性渗出型病灶疗效好。

### 吡嗪酰胺

吡嗪酰胺(pyrazinamide, PZA)为烟酰胺的吡嗪同系物，在酸性环境中抗菌作用较强，中性环境中无活性。口服迅速吸收，分布于各组织与体液中， $t_{1/2}$ 为6小时，经肝代谢为吡嗪酸，约70%经尿排泄。单用易产生耐药性，与其他抗结核药无交叉耐药性，用于各种结核的低剂量、短程化疗。高剂量、长期用药可引起肝损害及关节痛等。另外还能抑制尿酸盐排泄，诱发痛风。

## (二) 其他抗结核药

### 对氨基水杨酸钠

对氨基水杨酸(para-aminosalicylic acid, PAS)为二线抗结核药，主要用其钠盐和钙盐，钠盐水溶液不稳定，见光可分解变色，故应新鲜配制，避光条件下使用。口服吸收良好，2小时达峰值， $t_{1/2}$ 为1小时，分布于全身组织、体液及干酪样病灶中，不易透入脑脊液及细胞内，但在脑膜炎时可达治疗浓度；在肝内代谢，经肾脏排泄。本药仅对胞外结核分枝杆菌有抑菌作用，耐药性发生缓慢，与其他抗结核药合用可以延缓耐药性的发生，但不宜与利福平合用。常见的不良反应为恶心、呕吐、厌食、腹痛及腹泻，饭后服药或服抗酸药可以减轻反应。

### 乙硫异烟胺

乙硫异烟胺(ethionamide)为异烟酸的衍生物，通过抑制结核分枝杆菌细胞壁分枝菌酸的合成发挥抑菌作用，抗菌活性强于链霉素，不及异烟肼，对异烟肼、链霉素耐药的菌株对乙硫异烟胺仍敏感。仅用于一线抗结核药耐药的患者，因单用时易耐药，常与其他抗结核药合用。常见的不良反应有恶心、呕吐、厌食、腹痛、腹泻等胃肠道反应，多难以耐受，可减量或暂停用药。还可致周围神经炎及肝损害等。孕妇和12岁以下儿童不宜使用。

### 利福定和利福喷汀

利福定(rifandine)与利福喷汀(rifapentine)均为合成的利福霉素衍生物。利福定的 $t_{1/2}$ 和利福平相近，而利福喷汀(微晶)则长达30小时，为一种高效、长效的抗结核药。两药抗菌谱、抗菌机制与利福平相同，抗菌活性分别比利福平强3倍和8倍以上，与异烟肼、乙胺丁醇等抗结核药有协同作用。临床用于治疗各种结核病和麻风病，也可用于其他敏感菌感染和沙眼的治疗。两药不良反应较利福平轻。

## 第四节 呼吸系统肿瘤及治疗药物

### 一、鼻咽癌

鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma) 是鼻咽部上皮组织发生的恶性肿瘤。本病可见于世界各地,在我国发病率较高,尤以华南地区多见。男性患者多于女性,发病年龄多在 40~50 岁。患者常见临床症状为鼻衄、鼻塞、耳鸣、听力减退、复视、偏头痛和颈部淋巴结肿大等。

#### (一) 病因

鼻咽癌的病因尚未完全阐明,现有的研究表明鼻咽癌的发病与下列多种因素有关。

**1. EB 病毒** 与鼻咽癌的关系密切,其主要证据为癌细胞内存在 EBV-DNA 和核抗原 (EBNA)。90% 以上患者血清中有 EB 病毒核抗原、膜抗原和壳抗原等多种成分的相应抗体,但 EB 病毒如何使上皮细胞发生癌变的机制目前尚不清楚。

**2. 遗传因素** 流行病学调查已表明鼻咽癌不仅有明显的地域性,部分病例亦有明显的家族性。高发区居民移居国外或外地后,其后裔的发病率仍远远高于当地人群,这提示本病可能与遗传因素有关。

**3. 化学致癌物质** 某些致癌的化学物质,如亚硝酸胺类、多环芳烃类及微量元素镍等与鼻咽癌的发病也有一定关系。

#### (二) 病理变化

鼻咽癌最常发生于鼻咽顶部,其次是外侧壁和咽隐窝,前壁最少见。早期鼻咽癌常表现为局部黏膜粗糙或略隆起,或形成隆起黏膜面的小结节,随后可发展成结节型、菜花型、黏膜下浸润型和溃疡型肿块,以结节型最多见。

鼻咽癌绝大多数起源于鼻咽黏膜柱状上皮的储备细胞,少数来源于鳞状上皮的基底细胞。较常见的鼻咽癌组织学类型按其组织学特征及分化程度分为以下几种。

**1. 鳞状细胞癌** 根据癌细胞的分化程度可将其分为分化性和未分化性两类。

(1) 分化性鳞状细胞癌 又可分为角化型 (高分化) 和非角化型 (低分化) 鳞癌。前者癌巢内细胞分层明显,可见细胞内角化,棘细胞间有时可见细胞间桥,癌巢中央可有角化珠形成。后者癌巢内细胞分层不明显,细胞大小形态不一,常呈卵圆形、多角形或梭形,细胞间无细胞间桥,无细胞角化及角化珠形成。此型为鼻咽癌中最常见的组织学类型。

(2) 未分化性鳞状细胞癌 包括 2 类。一类为泡状核细胞癌,癌细胞呈片状或不规则巢状分布,境界不如分化性癌清晰。癌细胞胞质丰富,境界不清,常呈合体状。细胞核大,呈圆形或卵圆形,空泡状,有 1~2 个大而明显的核仁,核分裂象少见。癌细胞或癌巢间有较多淋巴细胞浸润。该型占鼻咽癌总数的 10% 左右,对放射治疗敏感。另一类为未分化鳞癌,其癌细胞小,胞质少,呈小圆形或短梭形,弥漫分布,无明显癌巢结构。

**2. 腺癌** 少见,主要来自鼻咽黏膜的柱状上皮,也可来自鼻咽部小腺体。高分化者表现为柱状细胞腺癌或乳头状腺癌;低分化腺癌的癌巢不规则,腺样结构不明显,癌细胞小。

#### (三) 扩散途径

**1. 直接蔓延** 癌组织呈侵袭性生长,向上蔓延可破坏颅底骨质侵入颅内,损伤第 II~VI 对脑神经;向下侵犯梨状隐窝、会厌及喉上部;向外侧可破坏耳咽管侵入中耳;向前可蔓延至鼻腔甚至眼眶,也可由鼻腔向下破坏硬腭和软腭;向后则可破坏上段颈椎、脊髓。

2. **淋巴道转移** 早期常发生淋巴道转移,癌细胞经咽后壁淋巴结转移至颈上深淋巴结,患者常在胸锁乳头肌后缘上1/3和2/3交界处皮下出现无痛性结节,并有一半以上的患者以此作为首发症状而就诊。此时,原发病灶尚小,其相关症状缺如或不明显。颈部淋巴结转移一般发生在同侧,对侧极少发生,后期可双侧都受累。肿大淋巴结还可压迫第IX~XII对脑神经和颈交感神经引起相应症状。

3. **血道转移** 较晚发生,常多见于转移至肝、肺和骨,也可见于肾、肾上腺和胰腺等处。

## 二、肺癌

肺癌 (carcinoma of the lung) 是常见的恶性肿瘤之一,在我国多数大城市肺癌的发病率和死亡率也居恶性肿瘤的第一位和(或)第二位。本病多见于40岁以上人群,男性多于女性。近年来女性吸烟者不断增多,女性患者比例已明显升高。

### (一) 病因

肺癌的病因不清,目前认为主要与以下因素有关。

1. **吸烟** 现世界公认吸烟是肺癌致病的最危险因素之一。大量研究已证明,吸烟者肺癌的发病率比普通人高20~25倍,且与吸烟的量和吸烟时间的长短正相关。香烟燃烧的烟雾中含有确定的致癌物质有3,4-苯并芘、尼古丁、焦油等。此外,放射性元素钋-210、碳-14及砷、镍等也都有致癌作用。

2. **空气污染** 大城市和工业区肺癌的发生率和死亡率都较高,主要与空气污染密切相关。污染的空气中3,4-苯并芘、二乙基亚硝酸胺及砷等致癌物的含量均较高。

3. **职业因素** 长期吸入放射性物质(如氡)、石棉、铬、镍等,肺癌发生率明显增加。

### (二) 病理变化

1. **大体类型** 根据肿瘤在肺内分布部位,可将肺癌分为中央型、周围型和弥漫型三个主要类型。

(1) **中央型** 癌发生于主支气管或叶支气管,在肺门部形成肿块。此型最常见,占肺癌总数的60%~70%。早期,癌可浸润气管壁,也可形成息肉状或乳头状肿物突向管腔,使气管腔狭窄或闭塞。随病情进展,癌破坏气管壁向周围肺组织浸润,在肺门部形成包绕支气管的巨大肿块(图4-12)。同时,癌细胞经淋巴管转移至支气管和肺门淋巴结,肿大的淋巴结常与肺门肿块融合。

(2) **周围型** 此型起源于肺段或其远端支气管,在靠近肺膜的肺周边部形成孤立的结节状或球形癌结节(图4-13),占肺癌总数的30%~40%,发生淋巴结转移常较中央型晚,可侵犯胸膜。



图4-12 中央型肺癌(肉眼观察)



图4-13 周围型肺癌(肉眼观察)

(3) **弥漫型** 少见,仅占全部肺癌的2%~5%。癌组织形成多数粟粒大小结节布满大叶的一部分或全肺叶,也可形成大小不等的多发性结节散布于多个肺叶内,需与肺转移癌鉴别。

对于早期肺癌和隐性肺癌，国际尚未完全统一。中央型早期肺癌，其癌组织仅局限于管壁内生长，包括管内型和管壁浸润型，不侵及肺实质，且无局部淋巴结转移。周围型早期肺癌，在肺组织内呈结节状，直径小于2cm，无局部淋巴结转移。隐性肺癌一般指肺内无明显肿块，影像学检查阴性而痰细胞学检查癌细胞阳性，手术切除标本经病理学证实为支气管黏膜原位癌或早期浸润癌而无淋巴结转移。

**2. 组织学类型** 2015年世界卫生组织将肺癌组织学类型分为腺癌、鳞状细胞癌、大细胞癌、神经内分泌癌、腺鳞癌等。每种类型的癌，根据细胞形态的不同分为若干个亚型。

(1) **腺癌** 近年其发生率有明显上升的趋势，女性发病多于男性，多为非吸烟者。腺癌通常发生于较小的支气管，约65%为周围型肺癌。肿块通常位于胸膜下，境界不清，常累及胸膜。可有原位腺癌、微浸润性腺癌和浸润性腺癌的区别。原位癌沿肺泡壁呈鳞屑样生长，无间质、血管或胸膜浸润。微浸润性腺癌是孤立性、以鳞屑样生长方式为主且浸润灶小于0.5cm的小腺癌。浸润性腺癌按其分化程度，可分为高、中、低分化三类。高分化腺癌的癌细胞沿肺泡壁、肺泡管壁及细支气管壁呈鳞屑样生长，肺泡间隔大多未被破坏。中分化肺腺癌可分为腺泡型、乳头状和实体黏液细胞型等亚型。低分化肺腺癌常无腺样结构，呈实心条索状，分泌现象少见，癌细胞异型性明显。

(2) **鳞状细胞癌** 为肺癌中最常见的类型，其中80%~85%为中央型肺癌。患者绝大多数为中老年男性且多有吸烟史。该型多发生于段以上大支气管，纤维支气管镜检查易被发现。组织学上可分为角化型、非角化型和基底细胞样型。角化型癌巢中有角化珠形成，常可见细胞间桥；非角化型无角化珠形成，细胞间桥极少；基底细胞样型癌细胞较小，胞质少，癌巢周边的癌细胞呈栅栏状排列。

(3) **神经内分泌癌** 包括小细胞癌、大细胞神经内分泌癌和类癌等。小细胞癌占全部肺癌的15%~20%，多见于男性，与吸烟密切相关。其恶性度极高，生长迅速、转移早，手术切除效果差，但对放疗及化疗较为敏感。镜下见癌细胞小，常呈梭形或卵圆形（淋巴细胞样），胞质少，似裸核，癌细胞呈弥漫分布或呈片状、条索状排列，有时围绕小血管排列成假菊形团样结构。

(4) **大细胞癌** 恶性程度高，生长迅速，转移早而广泛，患者生存期大多在1年之内，又称为大细胞未分化癌。镜下见癌细胞体积大，胞质丰富，核圆形、卵圆形或不规则形，染色深，异型性明显，核分裂象多见。

(5) **腺鳞癌** 较少见。癌组织内含有腺癌和鳞癌两种成分，属于混合型癌。

### （三）扩散途径

**1. 直接蔓延** 中央型肺癌常直接侵犯纵隔、心包及周围血管，或沿支气管向同侧甚至对侧肺组织蔓延。周围型肺癌可直接侵犯胸膜并侵入胸壁。

**2. 转移** 肺癌淋巴道转移常发生较早，且扩散速度较快。癌组织首先转移到支气管旁、肺门淋巴结，再扩散到纵隔、锁骨上、腋窝及颈部淋巴结。周围型肺癌时癌细胞可进入胸膜下淋巴丛，形成胸膜下转移灶并引起胸腔血性积液。血道转移常见于脑、肾上腺、骨等处，也可转移至肝、肾、甲状腺和皮肤等处。

### （四）临床病理联系

肺癌早期症状不明显，中晚期常有咳嗽、痰中带血、胸痛等症状，其中咯血较易引起注意而就诊。癌组织压迫支气管可引起远端肺组织局限性萎缩或肺气肿；若合并感染则引发化脓性炎或脓肿形成；癌组织侵入胸膜除引起胸痛外，还可致血性胸水；侵入纵隔可压迫上腔静脉，导致面、颈部水肿及颈胸部静脉曲张；位于肺尖部的肿瘤常侵犯交感神经链，引起病侧眼睑下垂、瞳孔缩小和胸壁皮肤无汗等交感神经麻痹症状；侵犯臂丛神经可出现上肢疼痛和肌肉萎缩等。有异位内分泌作用的肺癌可引起副肿瘤综合征，尤其是小细胞癌能分泌大量5-羟色胺而引起类癌综合征，表现为支气管痉挛、阵发性心动过速、水样腹泻和皮肤潮红等。

肺癌患者预后大多不良，早发现、早诊断、早治疗对于提高治愈率和生存率至关重要。临床常采用X线检查、痰液细胞学检查、肺纤维支气管镜检查及病理活体组织检查等，以期尽早做出诊断。

### 三、呼吸系统抗肿瘤药

#### (一) 干扰核酸生物合成的药物

该类药物的结构与参与核酸生物合成的叶酸、嘌呤、嘧啶等成分相似，可以特异性干扰肿瘤细胞的核酸代谢，阻止细胞分裂和增殖，又称抗代谢药。此类药物主要作用于S期，是细胞周期特异性药物。

##### 1. 二氢叶酸还原酶抑制剂

###### 甲氨蝶呤

【体内过程】甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)口服易吸收，1小时血浓度达峰值，与血浆蛋白结合率为50%， $t_{1/2}$ 约2小时。50%以原型由尿排出；少量可通过胆道以粪便排泄。

【药理作用】甲氨蝶呤的化学结构与叶酸相似，能竞争性抑制二氢叶酸还原酶，使四氢叶酸生成减少，导致脱氧胸苷酸(dTMP)合成受阻，DNA合成受到抑制。甲氨蝶呤也阻止嘌呤核苷酸合成，从而干扰蛋白质合成。

【临床应用】主要用于儿童急性白血病和绒毛膜。也可用于小细胞肺癌的治疗。

【不良反应】消化道反应有食欲减退、胃炎、腹泻、便血等，骨髓抑制引起的白细胞、血小板减少等。长期大剂量可致肝肾损伤。可致畸和死胎现象。

##### 2. 胸苷酸合成酶抑制剂

###### 氟尿嘧啶

氟尿嘧啶(flourouracil, 5-FU)口服吸收不规则，需静脉给药；肝和肿瘤组织中分布高；主要在肝代谢灭活，由呼吸和尿排出。5-FU在细胞内转变为5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸(5F-dUMP)而竞争性抑制脱氧胸苷酸合成酶，阻止脱氧尿苷酸(dUMP)甲基化为脱氧胸苷酸(dTMP)，从而干扰DNA的合成。5-氟尿嘧啶在体内可转化为5-氟尿嘧啶核苷，以伪代谢产物掺入RNA中而干扰蛋白质的合成，对其他各期细胞也有作用。

5-FU对多种肿瘤有效，特别是对消化道癌症肿瘤(如食管癌、胃癌、肠癌等)和乳腺癌疗效较好；对卵巢癌、宫颈癌、绒毛膜上皮癌、膀胱癌、肺癌、皮肤癌和头颈部肿瘤等也有效。主要不良反应为胃肠道反应，重者可因血性泻下而致死；骨髓抑制、脱发、共济失调、皮肤色素沉着等。

##### 3. DNA聚合酶抑制剂

###### 吉西他滨

吉西他滨(gemcitabine)是一种胞嘧啶核苷衍生物，其作为前药，在体内经脱氧胸苷激酶磷酸化，转化为吉西他滨一磷酸盐(dFdCMP)、吉西他滨二磷酸盐(dFdCDP)和吉西他滨三磷酸(dFdCTP)，其中dFdCDP和dFdCTP为活性产物。dFdCDP可以抑制核糖核苷酸还原酶而减少DNA合成、修复所需的脱氧核苷酸的量。dFdCTP则与dCTP竞争结合进入DNA链，插入DNA链中脱氧胞苷的位点，抑制DNA聚合酶并允许鸟苷酸与其配对，干扰核糖核酸外切酶的移除修复过程，影响DNA合成。此外，它们还可以抑制脱氧胞苷脱氨酶，减少细胞内代谢物的降解，具有自我增效的作用。主要用于局部晚期(Ⅲ期)和已经有转移(Ⅳ期)的非小细胞肺癌、晚期胰腺癌、膀胱癌、乳腺癌及其他实体肿瘤。常见的不良反应有轻到中度的消化系统反应、发热、皮疹，以及流感样症状、中性粒细胞减少和血小板减少等骨髓抑制作用。少数患者可有蛋白尿、血尿、肝肾功能异常和呼吸困难。妊娠期及哺乳期妇女及对本

品过敏患者禁用。

### 阿糖胞苷

阿糖胞苷 (cytarabine, Ara - C) 为作用于细胞 S 期的嘧啶类抗代谢药, 在体内经脱氧胞苷激酶催化成二磷酸胞苷 (Ara - CDP) 或三磷酸胞苷 (Ara - CTP), 进而抑制 DNA 聚合酶的活性, 从而影响 DNA 的合成; 也可掺入 DNA 中干扰其复制, 导致细胞死亡。

Ara - C 与常用抗肿瘤药物无交叉耐药性。临床上治疗急性非淋巴细胞性白血病的首选药物, 对成人急性非淋巴细胞特别有效, 对慢性粒细胞性白血病、肺癌、消化道癌、头颈部癌等有一定疗效。骨髓抑制和胃肠道反应明显, 静脉注射可导致静脉炎, 对肝功能有一定损伤。

#### (二) 直接影响 DNA 结构与功能的药物

1. 烷化剂 烷化剂是一类化学性质很活泼的化合物, 其所含的烷基能与细胞中 DNA、RNA 及蛋白质中的亲核基团发生烷化作用, 形成交叉联结或引起脱嘌呤, 使 DNA 链断裂, 甚至可致细胞死亡。本类药属于细胞周期非特异性药物。

### 氮芥

氮芥 (chlomethine, HN<sub>2</sub>) 是最早用于治疗恶性肿瘤的药物, 其局部刺激性强, 必须静脉给药。氮芥与鸟嘌呤第 7 位氮共价结合, 导致 DNA 的交叉联结。G<sub>1</sub> 期及 M 期细胞对氮芥的细胞毒作用最敏感, 由 G<sub>1</sub> 期进入 S 期延迟。氮芥主要用于恶性淋巴瘤, 疗效较好; 也可用于头颈部肿瘤和肺癌的治疗。严重的不良反应为骨髓抑制, 呈剂量依赖性。其他不良反应有胃肠道反应、脱发、黄疸、月经失调、耳鸣、听力丧失、男性不育及药疹等。

### 环磷酰胺

【体内过程】环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX) 为氮芥与磷酸胺基结合形成的化合物。小剂量口服吸收良好, 生物利用度为 97%。进入体内可广泛分布, 肿瘤组织中的药物浓度较相应的正常组织高。血浆 t<sub>1/2</sub> 约为 6.5 小时, 17% ~ 31% 的药物以原型由粪便排出, 30% 以活性型由尿液排出。

【药理作用】环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX), 为氮芥与磷酸胺基结合形成的化合物。环磷酰胺是双功能烷化剂及细胞周期非特异性药物, 可干扰 DNA 及 RNA 功能, 尤以对前者的影响更大, 它与 DNA 发生交叉联结, 抑制 DNA 合成, 对 S 期作用最明显。其体外无抗肿瘤活性, 进入体内后经肝微粒体混合功能氧化酶氧化形成中间产物醛磷酰胺; 而醛磷酰胺不稳定, 在肿瘤细胞内分解成磷酰胺氮芥, 对肿瘤细胞有细胞毒作用。

【临床应用】环磷酰胺抗癌谱广, 为目前广泛应用的烷化剂, 对恶性淋巴瘤疗效显著, 对急性淋巴细胞性白血病、肺癌、睾丸癌、卵巢癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤等均有一定疗效。

【不良反应】常见的不良反应为骨髓抑制、胃肠不能耐受致恶心、呕吐、脱发等。

#### 2. 破坏 DNA 的铂类配合物

### 顺铂

【体内过程】顺铂 (cisplatin, DDP, 顺氯氨铂) 口服无效, 静脉注射后主要聚积于肝、肾及膀胱。与血浆蛋白结合率约为 90%。主要以原型经肾脏排泄。

【药理作用】顺铂进入人体后, 先将所含氯解离, 然后与 DNA 链上的碱基形成交叉联结, 从而破坏 DNA 的结构和功能。对 RNA 和蛋白质合成的抑制作用较弱。属于细胞周期非特异性药物。

【临床应用】抗癌谱广, 对多种实体肿瘤均有效, 如睾丸癌、鳞状细胞癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺

腺癌等。与依托泊苷或长春新碱联合用于小细胞肺癌和非小细胞肺癌的同步化放疗。

【不良反应】主要不良反应有消化道反应、骨髓抑制、周围神经炎、耳毒性，大剂量或长期用药可导致严重的肾毒性。

### 卡铂

卡铂 (carboplatin, CBP) 为第二代铂类配合物，作用机制与顺铂相似，但抗恶性肿瘤作用更强，毒性较低。主要用于小细胞肺癌、头颈部鳞癌、卵巢癌和睾丸癌等。主要不良反应为骨髓抑制。与顺铂有交叉耐药性。

### 3. 破坏 DNA 的抗生素类

#### 丝裂霉素

丝裂霉素 (mitomycin C, MMC) 具有烷化剂的作用，能与 DNA 的双链交叉联结，抑制 DNA 复制，也能使部分 DNA 断裂。属细胞周期非特异性药物。抗癌谱广，可用于胃癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、慢性粒细胞性白血病、恶性淋巴瘤等。常与氟尿嘧啶、阿霉素、顺铂等联合应用。具有明显而持久的骨髓抑制毒性，其次为消化道反应。注射局部刺激性较大。

### 4. 拓扑异构酶抑制剂

#### 鬼臼毒素衍生物

鬼臼毒素能与微管蛋白结合，抑制微管聚合，使细胞的有丝分裂停止。其衍生物依托泊苷 (etoposide, 鬼臼乙叉苷, VP-16) 和替尼泊苷 (teniposide, 鬼臼噻吩苷, VM-26)，作用于 DNA 拓扑异构酶 II，形成药-酶-DNA 相结合的可逆复合物，主要抑制 DNA 拓扑异构酶 II 活性，从而干扰 DNA 复制、转录和修复功能，属细胞周期特异性药物。依托泊苷在同类药物中毒性最低，临床用于肺癌、睾丸肿瘤及恶性淋巴瘤有良效。替尼泊苷抗肿瘤作用与依托泊苷相似，抗肿瘤作用为依托泊苷的 5~10 倍。

#### 伊立替康

伊立替康 (irinotecan, CPT-11) 为半合成的水溶性喜树碱类衍生物，在体内转化成活性代谢物 SN38。CPT-11 和 SN38 均为拓扑异构酶 I 抑制剂，引起 DNA 单链断裂，阻止 DNA 复制和 RNA 合成，属于作用于 S 期的细胞周期特异性药物。临床用于晚期大肠癌的治疗，对肺癌、乳腺癌、胰腺癌等也有一定疗效。主要的不良反应有延迟性腹泻和严重的中性粒细胞减少，还可出现多汗、视物模糊、痉挛性腹痛等急性胆碱能综合征，肝脏功能障碍，口腔黏膜炎及皮肤毒性等。对喜树碱过敏者、孕妇和哺乳期妇女、慢性肠炎、肠梗阻患者、胆红素超过正常上限 1.5 倍患者、严重的骨髓功能障碍患者禁用。

#### 喜树碱类

喜树碱 (camptothecin, CPT) 是从我国特有的植物喜树中提取的一种生物碱。羟喜树碱 (hydroxycamptothecin, HCPT) 为喜树碱羟基衍生物。该类药物能特异性抑制 DNA 拓扑异构酶 I 的活性，干扰 DNA 结构与功能。属细胞周期非特异性药物，对 S 期的作用强于 G<sub>1</sub> 和 G<sub>2</sub> 期。喜树碱类对胃癌、绒毛膜上皮癌、恶性葡萄胎、急性和慢性粒细胞性白血病等有一定疗效，对大肠癌、膀胱癌、肝癌亦有一定疗效。不良反应主要有泌尿道刺激症状，如尿频、尿急、血尿等，以及消化道反应、骨髓抑制及脱发等。

### (三) 干扰转录过程和阻止 RNA 合成的药物

#### 阿霉素

阿霉素 (doxorubicin, 多柔比星) 为蒽环类抗肿瘤抗生素，能嵌入 DNA 碱基对之间，阻止 RNA 转

录，也能阻止 DNA 复制，属细胞周期非特异性药物，对 S 期作用较强。该药抗瘤谱广，疗效高，主要用于对常用抗恶性肿瘤药耐药的急性淋巴细胞白血病或粒细胞白血病，对恶性淋巴瘤可作为交替使用的首选药物，对乳腺癌、卵巢癌、小细胞肺癌、胃癌、肝癌及膀胱癌等有一定疗效。该药最严重的不良反应为心脏毒性，早期可出现各种心律失常，积累量大时导致心肌退行性病变、心肌间质水肿。其他不良反应有骨髓抑制、消化道反应和皮肤色素沉着、脱发等。

#### (四) 抑制蛋白质合成与功能的药物

##### 1. 微管蛋白活性抑制药

##### 长春碱类

长春碱 (vinblastin, VLB, 长春花碱) 和长春新碱 (vincristine, VCR) 为夹竹桃科长春花植物所含的生物碱。长春地辛 (vindesine, VDS) 和长春瑞滨 (vinorelbine, VRB) 为长春碱的半合成衍生物。该类药物与微管蛋白结合，抑制微管聚合，影响纺锤丝形成，使细胞有丝分裂停止于 M 期，属于 M 期细胞周期特异性药物。各药之间无交叉耐药性。该类药物抗瘤谱差异较大，其中 VCR 主要用于急性淋巴细胞性白血病、霍奇金病和恶性淋巴瘤，单独使用对儿童急性淋巴细胞白血病的完全缓解率达 50%，与强的松合用疗效更好。也可用于各种类型肺癌的治疗。VRB 浓集于肺，用于非小细胞性肺癌的治疗，也可用于乳腺癌和卵巢癌的治疗。

长春碱类药物的不良反应主要为骨髓抑制、神经毒性、消化道反应，也可见脱发、皮炎、静脉炎等。与长春碱比较，长春新碱骨髓抑制较轻，但神经毒性比长春碱严重。

##### 紫杉醇类

紫杉醇 (taxol) 是由短叶紫杉或我国红豆杉的树皮中提取的有效成分。能促进微管聚合、抑制微管解聚，使纺锤体失去正常功能，终止细胞有丝分裂。该药对卵巢癌、乳腺癌有独特的疗效，对肺癌、食管癌、大肠癌、黑色素瘤、头颈部癌、淋巴瘤、脑瘤也有一定疗效。主要的不良反应有骨髓抑制、神经毒性、心脏毒性和过敏等。

##### 2. 干扰核蛋白体功能的药物

##### 三尖杉生物碱类

三尖杉酯碱 (harringtonine) 和高三尖杉酯碱 (homoharringtonine) 是从三尖杉属植物中提取的生物碱，属于细胞周期非特异性药物，能抑制蛋白质合成的起始阶段，并使核蛋白体分解，释放出新生肽链，抑制有丝分裂。本类药物用于急性粒细胞性白血病疗效较好，对急性单核细胞白血病及慢性粒细胞白血病、恶性淋巴瘤、肺癌、绒癌等也有效。不良反应表现为骨髓抑制、消化道反应、脱发。偶有心脏毒性。

#### (五) 分子靶向药物

分子靶向药物主要针对恶性肿瘤病理生理发生、发展的关键靶点进行干预，一些分子靶向药物在相应的肿瘤治疗中已经表现出较佳疗效且耐受性较好，但目前还不能完全取代传统的细胞毒类抗肿瘤药。此外，肿瘤细胞的药物靶标分子在治疗前、后的表达和突变状况往往决定分子靶向药物的疗效和疾病预后，对该类药物更强调个体化治疗。分子靶向药物目前尚无统一的分类方法，按化学结构可分为单克隆抗体类和小分子化合物类。

##### 1. 单克隆抗体类

##### 贝伐珠单抗

贝伐珠单抗 (bevacizumab) 为重组人源化单克隆抗体，可选择性地与人血管内皮生长因子 (vascular

endothelial growth factor, VEGF) 结合, 阻碍 VEGF 与其位于肿瘤血管内皮细胞上的受体 (KDR 和 Flt-1) 结合, 抑制肿瘤血管生成, 从而抑制肿瘤生长。临床用于转移性结直肠癌、晚期非小细胞肺癌、转移性肾癌和恶性胶质瘤的治疗。不良反应主要为高血压、心肌梗死、脑梗死、蛋白尿、胃肠穿孔以及阻碍伤口愈合等。

## 2. 小分子化合物类

### (1) 单靶点的抗肿瘤小分子化合物

#### 吉非替尼和厄洛替尼

吉非替尼 (gefitinib) 和厄洛替尼 (erlotinib) 为表皮生长因子受体 (ErbB1/EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂。非小细胞肺癌细胞中的 *EGFR* 突变 (外显子 19 缺失和外显子 21 L858R 突变) 可促进肿瘤细胞生长, 抑制细胞凋亡, 增加血管生长因子的产生, 以及促进肿瘤转移。吉非替尼和厄洛替尼可与 ATP 竞争性地结合 EGFR 的细胞内激酶结构域, 阻断 EGFR 的激酶活性及其下游信号通路, 抑制血管生成和肿瘤细胞转移, 加速细胞死亡。主要治疗局部晚期或转移的非小细胞肺癌。常见的不良反应有腹泻、恶心、呕吐等消化道症状, 以及丘疹、瘙痒等皮肤症状。

EGFR 酪氨酸激酶抑制剂还有埃克替尼 (icotinib) 和奥希替尼 (osimertinib, AZD-9291)。其中奥希替尼为高效选择性的 EGFR 抑制剂, 适用于既往经吉非替尼和厄洛替尼等第一代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗时或治疗后出现疾病进展, 并且经检测确认存在 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌。

### (2) 多靶点抗肿瘤的小分子化合物

#### 克唑替尼

克唑替尼 (crizotinib) 为 ATP 竞争性抑制药, 可以抑制人肝细胞生长因子受体 (c-MET)、间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 和 ROS<sub>1</sub> 等多个蛋白激酶靶点, 用于治疗 ALK 阳性的局部晚期和转移的非小细胞肺癌。不良反应主要有肝功能异常、视觉异常 (闪光、视物模糊、重影)、神经麻痹、头晕、疲倦、水肿、肠胃不适 (恶心、呕吐、腹泻、便秘、食管咽喉不适)、味觉减退、皮疹等。

## 3. 其他

#### 重组人血管内皮抑制素

重组人血管内皮抑制素 (re-endostatin) 为我国研发的内源性肿瘤血管生成抑制药, 通过抑制肿瘤血管内皮细胞增殖和迁移, 进而抑制肿瘤血管的生成, 阻断肿瘤细胞的营养供给, 诱导肿瘤细胞凋亡, 达到抑制肿瘤侵袭或转移。临床主要用于配合化疗治疗不能进行手术的非小细胞肺癌。主要不良反应为心脏毒性, 还可引起消化系统反应如腹泻、肝功能异常和皮疹等。心、肾功能不全者慎用。

### (六) 肿瘤免疫治疗药物

肿瘤免疫治疗药物可提高肿瘤细胞的免疫原性和对效应细胞杀伤的敏感性, 激发和增强机体抗肿瘤免疫应答, 协同机体免疫系统高效杀伤肿瘤细胞。如免疫检查点抑制药和重组人白介素-2。

#### 尼伏单抗

尼伏单抗 (nivolumab) 是针对程序性死亡受体-1 (PD-1) 的单克隆抗体, 通过阻断 PD-1 及其配体 PD-L<sub>1</sub> 和 PD-L<sub>2</sub> 间相互作用, 从而阻断 PD-1 通路介导的免疫抑制反应, 提高肿瘤细胞的免疫原性。用于治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌。最常见的不良反应是皮疹, 免疫介导的不良反应包括肺炎、肝炎、肾炎和肾功能不全、甲状腺功能减退和亢进、胚胎-胎儿毒性等, 治疗过程中需监测肝、肾、甲状

腺功能变化。妊娠期、哺乳期妇女禁用。

### 重组人白介素-2

重组人白介素-2 (recombinant human interleukin-2, rhIL-2) 是基因重组产品, 为非糖基化蛋白。该药的生物活性与天然白介素-2 (interleukin 2, IL-2) 相同, 是T细胞生长因子, 可以增强免疫应答。适用于肾细胞癌、黑色素瘤、乳腺癌、膀胱癌、肝癌、直肠癌和肺癌的治疗, 可以控制癌性胸腹水, 增强经手术、放疗及化疗肿瘤患者的机体免疫功能, 提高先天或后天免疫缺陷症患者细胞免疫功能和抗感染能力, 治疗类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征等自身免疫病, 对某些病毒性、杆菌性疾病、胞内寄生菌感染性疾病, 如乙型肝炎、麻风病、肺结核和白念珠菌感染等也有一定的治疗作用。常见不良反应有发热、寒战、肌肉酸痛, 与用药剂量有关, 一般是一过性发热(38℃左右), 亦可有寒战、高热, 停药后3~4小时体温多可自行恢复到正常。个别患者可出现恶心、呕吐、皮疹和类感冒症状。皮下注射者局部可出现红肿、硬结、疼痛, 所有不良反应停药后均可自行恢复。

### 目标检测



答案解析

#### 思考题

1. 简述小叶性肺炎的病理变化。
2. 简述继发性肺结核病有哪些临床类型及其病理变化。
3.  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药平喘作用的机制如何?
4. 简述利福平的不良反应。
5. 简述奥司他韦的药理作用。

(王 谦 李姝玉 张少卓)

全国高等学校创新教材

供临床、基础、预防、药学、检验、影像、护理等专业用

Integrated Experiment of  
Basic Medicine

# 基础医学整合实验

第2版

主 编 苏 宁



全国高等学校创新教材  
供临床、基础、预防、药学、检验、影像、护理等专业用

Integrated Experiment of  
Basic Medicine

# 基础医学整合实验

第2版

主 编 苏 宁  
副主编 杜 鹃 吴 宁 胡 浩  
姜希娟 戴建国



人民卫生出版社  
· 北 京 ·

版权所有，侵权必究！

图书在版编目(CIP)数据

基础医学整合实验 / 苏宁主编. —2 版 —北京: 人民卫生出版社, 2021. 5

ISBN 978-7-117-31562-3

I. ①基… II. ①苏… III. ①基础医学-实验 IV. ①R3-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2021)第 085636 号

人卫智网	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	人卫官方资讯发布平台

基础医学整合实验  
Jichuyixue Zhengheshiyan  
第 2 版

主 编: 苏 宁

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph @ pmp

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市延风印装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 16

字 数: 389 千字

版 次: 2017 年 8 月第 1 版 2021 年 5 月第 2 版

印 次: 2021 年 6 月第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-31562-3

定 价: 45.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ @ pmph.

质量问题联系电话: 010-59787234 E-mail: zhiliang @ pmph.

## 编委 (以姓氏笔画为序)

---

- |     |               |     |           |
|-----|---------------|-----|-----------|
| 于利  | 锦州医科大学        | 陈维平 | 广西医科大学    |
| 王敏  | 兰州大学基础医学院     | 林芳  | 苏州大学药学院   |
| 王瑜  | 平顶山学院医学院      | 林常敏 | 汕头大学医学院   |
| 王建丽 | 山东大学齐鲁医院      | 赵元  | 山东中医药大学   |
| 王革非 | 汕头大学医学院       | 赵舒武 | 天津中医药大学   |
| 刘进军 | 西安交通大学医学部     | 赵婷秀 | 广州中医药大学   |
| 刘慧青 | 山东大学基础医学院     | 胡浩  | 西安交通大学医学部 |
| 闫福曼 | 广州中医药大学       | 姜希娟 | 天津中医药大学   |
| 江沛  | 广州新华学院        | 徐静  | 大连医科大学    |
| 江瑛  | 首都医科大学        | 高爱社 | 河南中医药大学   |
| 苏宁  | 广州中医药大学       | 郭茂娟 | 天津中医药大学   |
| 杜鹃  | 香港中文大学(深圳)医学院 | 唐俊明 | 湖北医药学院    |
| 李宏莲 | 华中科技大学同济医学院   | 韩莉  | 三峡大学医学院   |
| 吴宁  | 贵州医科大学        | 傅娟  | 华南理工大学医学院 |
| 吴家华 | 嘉应学院医学院       | 谢剑君 | 汕头大学医学院   |
| 沈楠  | 吉林医药学院        | 雷俊霞 | 华南理工大学医学院 |
| 张四维 | 吉林大学基础医学院     | 戴建国 | 南京中医药大学   |
| 张宏萌 | 山东中医药大学       |     |           |

## 编写秘书

---

姚晓玲 广州中医药大学

# 目 录

---

第一章 基础医学整合实验概述	1
第一节 基础医学整合实验的课程目标及其在医学体系中的地位	1
第二节 基础医学整合实验的主要内容	1
第三节 基础医学整合实验课程的特点	2
第四节 基础医学整合实验课程的教学设计	2
第五节 基础医学整合实验的学习方法	3
第二章 医学实验动物基本知识	5
第一节 医学实验动物的概念与分类	5
第二节 动物伦理与实验动物保护	6
第三节 常用医学实验动物简介	7
第四节 实验动物基本操作技术	8
第五节 动物实验中的生物安全	15
第三章 医学实验常用技术	17
第一节 分子生物学实验常用技术简介	17
第二节 细胞培养及相关技术简介	25
第三节 组织形态学实验常用技术简介	29
第四章 血钾浓度异常的发生机制及其对机体的影响	34
第五章 急性酒精中毒对机体影响及醒酒作用的研究	39
第六章 急性肺水肿的发生机制及治疗方法	45
第七章 家兔急性失血性休克的发生及抢救	50
第八章 感染性休克与多器官功能障碍	55

第九章 免疫功能低下机体细菌感染及实验室检查	59
第十章 血氨升高型肝性脑病对中枢神经系统的影响及救治	68
第十一章 基于窒息模型的心肺复苏实践	74
第十二章 人体肺通气功能检测	80
第十三章 过敏性哮喘发病机制探讨	85
第十四章 气胸的发生机制与抢救	90
第十五章 正常菌群和益生菌对小鼠流感病毒感染的影响	94
第十六章 心力衰竭模型的复制及药物干预	102
第十七章 实验性全心衰及相关调节因素的影响	107
第十八章 大鼠急性心肌梗死及再灌注模型的建立与药物干预	112
第十九章 血压调控机制及抗高血压药物筛选研究	119
第二十章 高度选择性迷走神经切断术对犬类胃液分泌的影响	125
第二十一章 小鼠溃疡性结肠炎模型制作及其综合评价分析	132
第二十二章 急性肝损伤综合实验	141
第二十三章 肝脂肪变对小鼠肝再生的影响	147
第二十四章 肝癌小鼠的病理学检测及药物治疗	154
第二十五章 华支睾吸虫(肝吸虫)综合实验	160
第二十六章 影响尿生成的因素及急性肾损伤的检测与治疗	166
第二十七章 甲亢小鼠的功能代谢变化及药物治疗作用	174
第二十八章 进食状态对糖尿病大鼠血糖及相关调节因素的影响	179
第二十九章 糖尿病酮症酸中毒模型的评价及药物干预	186
第三十章 骨关节炎模型复制与评价	191
第三十一章 局灶性脑缺血大鼠模型制备及综合评价分析	198
第三十二章 老年痴呆症动物模型制作及其综合评价分析	203
第三十三章 皮肤创伤及烫伤愈合的形态学观察及中药干预	209
第三十四章 毛囊干细胞促进大鼠撕脱伤创面愈合的研究	215
第三十五章 小鼠超排卵-胚胎移植-染色体分析	219
第三十六章 氢化可的松诱导的肾虚证小鼠模型及中药复方干预	226

---

第三十七章 更年期综合征模型复制及中药治疗·····	232
第三十八章 课程评价方法·····	238
第一节 课程成绩的组成·····	238
第二节 过程性评价量表·····	239
第三节 实验报告模板·····	240

## 第十章

# 血氨升高型肝性脑病对中枢神经系统的影响及救治

### 背景

肝性脑病是由急性或慢性肝功能不全引起的以中枢神经系统功能代谢障碍为主要特征,并最终可出现昏迷的神经精神综合征。临床研究发现,血氨升高在肝性脑病的发生发展中发挥十分重要的作用。严重的肝脏疾病导致氨的生成大于清除,增多的血氨通过血脑屏障进入脑内,一方面影响脑细胞正常代谢和功能,导致脑水肿,另一方面干扰脑内神经递质的含量及传递功能,出现不同程度的意识障碍。成功复制血氨升高型肝性脑病动物模型,是更深入进行肝性脑病发病机制探讨和防治措施研究的前提基础。

### 一、目的

#### (一) 实验目的

通过复制急性血氨升高型肝性脑病动物模型,掌握血氨升高后出现中枢神经系统功能障碍的机制,通过观察降血氨药物的疗效,理解血氨升高型肝性脑病病理生理机制及其药物治疗原则。

#### (二) 临床相关性目的

本实验通过结扎肝脏和肠道注射一定浓度的氯化铵溶液,模拟临床肝功能障碍创建急性肝损伤模型,使机体产氨大于清除,导致肝性脑病发生;经降血氨药物治疗,观察血氨升高与降低对中枢神经系统的影响,使学生将动物模型与临床疾病相联系,进而加深理解血氨升高型肝性脑病发病机制以及治疗原则。

#### (三) 素质目的

通过本项目实验设计,培养学生理论知识与实践结合的能力;通过动物实验模型构建,培养学生观察问题、发现问题和解决问题的能力;通过实验结果分析,提高学生数据整理、

归纳总结和问题反思能力；通过实验协作，鼓励大胆探索、创新精神和团队的合作协调能力培养。

## 二、原理

### (一) 实验原理

1. 制备血氨升高型肝性脑病模型的原理 正常情况下，体内氨的生成和清除保持动态平衡，氨的清除途径主要是在肝脏中经鸟氨酸循环合成尿素，经肾脏排出。本实验通过结扎迅速阻断肝左侧叶、左中央叶和右中叶血流，仅保留右侧叶、尾叶的血液供应(图 10-1)，此时大部分肝细胞因缺血发生坏死，从而造成急性肝功能不全，鸟氨酸循环发生障碍，导致氨清除严重不足；另外，肠道内注入一定量的氯化铵，进一步降低肝脏氨清除能力，血氨水平迅速升高，氨经血脑屏障进入脑组织，通过干扰脑的能量代谢、脑内神经递质发生改变及抑制神经细胞膜等作用，引起脑的功能障碍，从而患者出现相应的精神神经症状和体征。

2. 降低血氨水平的原理 ①谷氨酸通过与血中过多的氨结合形成无害的谷氨酰胺，由尿排出，降低血氨浓度。②通过调节肠道内的 pH，减少肠道对氨的吸收， $\text{NH}_3$  可以和  $\text{H}^+$  结合成不易吸收的  $\text{NH}_4^+$ ，随粪便排出。乳果糖在肠道内被细菌分解为乳酸和醋酸，降低肠道 pH，减少氨的吸收。

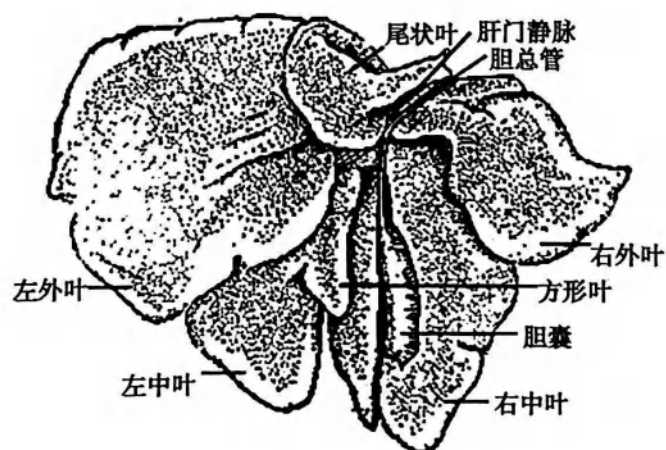


图 10-1 肝脏分叶模式图

### (二) 临床问题原理

临床上肝性脑病往往继发于肝硬化和门体分流术后的患者，肝性脑病发病机制复杂，涉及多种学说，其中氨中毒学说是最重要的机制之一。根据氨中毒学说，严重肝病患者在摄入高蛋白饮食或者较多含氮物质后，因其肝脏清除氨的能力不足而致使血氨升高，氨进入中枢后诱发一系列相应的精神神经综合征，出现肝性脑病。临床上降血氨治疗具有较好

疗效。因此,在临床上其治疗原则是:保护肝细胞,降低血氨水平,促进氨的排泄,改善中枢神经系统症状。

### 三、实验内容

1. 阻断肝脏血流制备急性肝功能损伤动物模型。
2. 肠道插管及注射药物。
3. 血氨检测。
4. 血尿素氮检测。
5. 血氨升高型肝性脑病家兔降血氨的救治。

### 四、实验周期和课堂学时

#### (一) 实验周期

实验总时长为 1d。

#### (二) 课堂学时

课堂总学时为 9~12 学时。

1. 实验设计 3 学时。布置实验任务、指导设计实验方案 1 学时,反馈修改意见 2 学时。
2. 动物实验 4~6 学时。模型制备及取血 2 学时,救治 1~2 学时,实验室检测 1~2 学时。
3. 实验讨论和分析 2~3 学时。

### 五、实验用品

#### (一) 实验动物

家兔,雌雄不限,体重 2~3kg。

#### (二) 实验器材

1. 37℃水浴锅、离心机、可见分光光度计,微量瓶。
2. 哺乳动物手术器械一套、十二指肠插管、注射器(5ml、10ml、20ml)、烧杯(100ml、500ml)、缝合线、线绳、布带、纱布、兔台、气管插管、动脉夹、15ml 离心管、枪头、移液器,

#### (三) 实验试剂

1. 3% 戊巴比妥钠溶液。称取 3g 戊巴比妥钠粉末( $C_{11}H_{17}O_3N_2Na$ ),用量筒量加取 100ml 浓度 0.9% 生理盐水。
2. 20% 乌拉坦(氨基甲酸乙酯)溶液。称取 20g 乌拉坦,用蒸馏水溶解,再用蒸馏水定容至 100ml。
3. 2% 氯化铵溶液。称取 2g 氯化铵,用蒸馏水溶解,并定容至 100ml。
4. 复方氯化铵溶液(含 2.5%  $NH_4Cl$  和 1.5%  $NaHCO_3$ )。称取 25g  $NH_4Cl$ (氯化铵),

15gNaHCO<sub>3</sub>,用5%葡萄糖(GS)溶解,稀释至1000ml。

5. 2.5%复方谷氨酸钠溶液。主要由无菌液体、葡萄糖液和谷氨酸钠组成。

6. 血氨及尿素氮测定生化试剂盒。

## 六、实验方法

### (一) 家兔取血方法

1. 颈总动脉采血 建议首选。分离并游离出3cm左右一段颈总动脉后,将颈总动脉远心端用结扎线结扎,其近心端用动脉夹夹闭,用5ml注射器在靠近结扎远心端处进针,进针时以左手拇指及中指拉住远心端结扎线头,右手持针,注意保持和颈总动脉平行,进针确保针头在血管中间后,打开动脉夹,缓慢抽血。

2. 心脏采血 建议颈总动脉采血失败后或与其并用。家兔仰卧固定后,于第三肋间隙距胸骨左缘约3mm处,用示指触及心搏最明显点,将注射针头垂直刺入心脏,边进针边注意有无回血,如抽血困难,可适当变换一下进针位置抽血。

3. 耳缘静脉取血 家兔全麻后,经耳缘静脉取血。

### (二) 制备家兔肝性脑病模型

#### 1. 血流阻断制备急性肝功能损伤动物模型

(1) 备皮切口:经耳缘静脉麻醉后,用普通剪刀在腹部正中剪毛,沿腹部中线做上腹部纵向切口,切开腹膜,切口上缘距胸骨剑突约1cm,切口长度约6~8cm。

(2) 游离肝脏:四指并拢用指腹按压肝脏膈面,剪断肝脏与横膈肌之间的镰状韧带,以增加肝脏的游离度。将肝脏向上外翻,分离和剪断肝胃韧带,观察正常肝脏的颜色,探查动物肝脏的叶数。

(3) 肝脏结扎:用棉绳从肝蒂部将肝左外侧叶、左中叶、方形叶和右中叶结扎,保留右外叶和尾状叶,如果家兔一般状态好,也可以仅保留尾状叶,其余肝叶结扎。以阻断大部分肝血流,造成家兔急性肝功能不全。

#### 2. 肠道插管注射氯化铵

(1) 十二指肠插管:首先找到胃,沿胃小弯、幽门向下找到十二指肠,在其下方穿两根丝线,用眼科剪在远端血管少的肠壁上做一小切口,将插管顺着十二指肠远端方向插入肠腔约5cm,用丝线结扎固定,防止插管脱落,将肠道回纳腹腔。插管的一端留于腹壁外,用皮钳对合夹住腹壁切口,关闭腹腔(可用湿纱布覆盖),观察和记录动物四肢肌张力和对刺激(敲打兔台或用针刺)的反应。

(2) 氯化铵注射:经十二指肠插管,向各组动物体内注入氯化铵,剂量为5~6ml/(kg·次),每次间隔5min;直到出现如呼吸加速,反应性增高,直至痉挛、抽搐发作,停止注射。期间需要仔细观察家兔呼吸、肌张力变化,同时做好再次抽血准备。造模成功后,迅速再次采血5ml,具体处理方法同上。记录所用复方氯化铵溶液总量及出现肝性脑病发作的时间。

3. 肝性脑病的模型评价 家兔出现抽搐,扑翼样震颤等体征;血氨水平明显升高。脑电仪可描记出现症状时(氨中毒后)的脑电图变化。

### (三) 血氨升高型肝性脑病家兔的救治方法

1. 经耳缘静脉(或颈外静脉)缓慢推注复方谷氨酸钠溶液 3ml/kg 进行救治。
2. 经肠道注射乳果糖,剂量参考范围为(0.35~0.60)ml/kg。

### (四) 实验室指标检测

1. 血氨检测方法 分为定量检测和定性检测两种方式。

(1) 血氨定量检测:取血 5ml 置于离心管中,静置 10min 后离心(2 500r/min, 10min),取血清,按照试剂盒说明书操作。

(2) 血氨定性测定:吸取 1.5ml 饱和  $K_2CO_3$  溶液注入微量扩散瓶内,然后将 2ml 血液缓慢注入微量扩散瓶中,立即用该瓶塞上的玻璃棒蘸 0.5mol/L 的  $H_2SO_4$  一滴(不宜过多,以免下滴),迅速盖上瓶塞,注意玻璃棒不能与瓶内液体及瓶体接触。轻轻混匀瓶内液体 20min。扩散完毕,取出玻璃棒与玻片上的钠氏试剂混合,观察是否有棕黄色沉淀出现,并根据形成沉淀的量初步判定血氨的量(半定量)。

2. 尿素氮检测方法 3ml 血置于离心管中,静置 10min 后离心(2 500r/min, 10min),取血清,按照试剂盒说明书操作。

## 七、注意事项

1. 颈总动脉抽血保持针头与血管平行,以防刺破动脉管壁,引起大出血。如刺破动脉壁,应立即用动脉夹夹闭颈总动脉,再向心脏端分离一段颈总动脉,重新穿刺抽血。

2. 心脏取血时注射器要干燥,以防止溶血。动作要迅速,以缩短在心脏内的留针时间和防止血液凝固。针头在胸腔内不要左右摆动,以防止伤及组织。

3. 游离肝脏时,动作要轻柔,以免肝叶破裂出血;分离肝周边韧带时,不要损伤膈肌,造成气胸;结扎线应扎于肝叶根部,避免勒破肝叶造成出血。

4. 十二指肠插管需固定好,防止滑脱。如若滑脱还需重新插管固定。

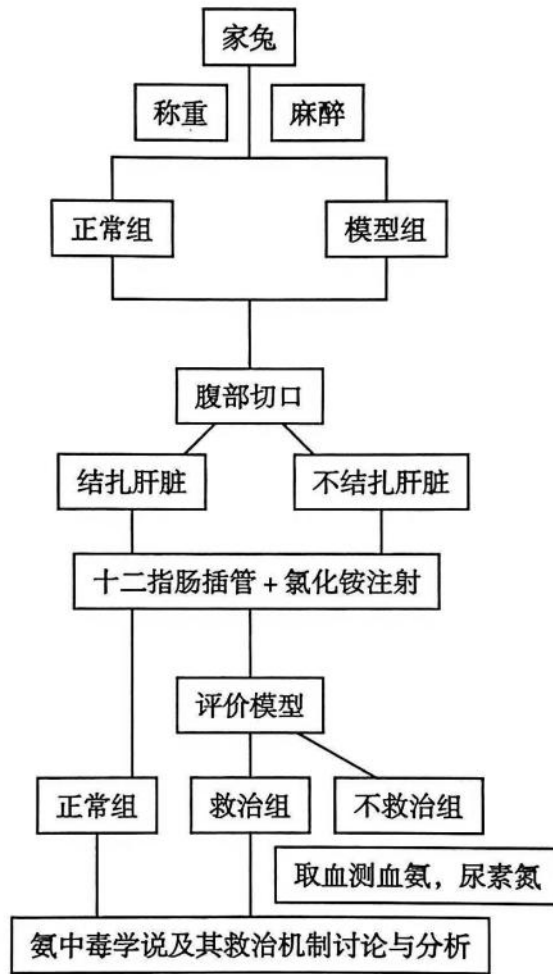
5. 家兔出现痉挛时,容易很快死亡,为确保实验成功,要提前做好第二次采血准备,可尝试颈总动脉、心脏、耳部中动脉、直至开胸采血。采血同时应立即救治,亦可采用预处理给药方法观察救治效果。

6. 试剂尽量现配现用,尤其是氯化铵,否则会影响实验效果。

## 八、讨论与思考

1. 注入氯化铵后,动物的呼吸频率及脑电图均出现了变化,如何解释这些变化?
2. 给动物体内注入氯化铵后,动物出现痉挛的机制是什么?
3. 阐明目前救治方法的原理,并列举其他可能的救治方法。
4. 通过本项目实施,你认为哪些环节是影响实验成功的关键,并阐述理由。
5. 本项目你觉得哪些环节可以优化,提出你的建议。

### 九、实验流程图



(郭茂娟, 徐 静, 高爱社)



国家卫生健康委员会“十四五”规划教材  
全国高等中医药教育教材

供中医学、针灸推拿学、中西医临床医学、  
中医养生学、康复治疗学等专业用

# 病理学

第3版

主编 | 苏 宁 王世军    主审 | 范英昌

中  
醫  
西



人民卫生出版社  
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

版权所有，侵权必究！

图书在版编目 ( CIP ) 数据

病理学 / 苏宁, 王世军主编. —3 版. —北京:  
人民卫生出版社, 2021.8  
ISBN 978-7-117-31576-0

I. ①病… II. ①苏…②王… III. ①病理学—高等  
学校—教材 IV. ①R36

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2021) 第 144306 号

人卫智网

医学教育、学术、考试、健康,  
购书智慧智能综合服务平台

人卫官网

人卫官方资讯发布平台

病 理 学

Binglixue

第 3 版

主 编: 苏 宁 王世军

出版发行: 人民卫生出版社 ( 中继线 010-59780011 )

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph @ pmph

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京盛通印刷股份有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889 × 1194 1/16 印张: 30

字 数: 786 千字

版 次: 2012 年 8 月第 1 版 2021 年 8 月第 3 版

印 次: 2021 年 8 月第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-31576-0

定 价: 98.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ @ pmph

质量问题联系电话: 010-59787234 E-mail: zhiliang @ pmph.



国家卫生健康委员会“十四五”规划教材  
全国高等中医药教育教材  
供中医学、针灸推拿学、中西医临床医学、  
中医养生学、康复治疗学等专业用

# 病理学

第3版

中醫

主 编 苏 宁 王世军

副主编 姜希娟 欧海玲 张 悦

主 审 范英昌

中西医结合学院



ZXY00272

人民卫生出版社

·北京·

编委 (按姓氏笔画排序)

- |                     |               |
|---------------------|---------------|
| 王 哲 (辽宁中医药大学)       | 欧海玲 (广西中医药大学) |
| 王 萍 (浙江中医药大学)       | 易 华 (广州中医药大学) |
| 王子好 (南京中医药大学)       | 周晓红 (河北中医学院)  |
| 王世军 (山东中医药大学)       | 郑海音 (福建中医药大学) |
| 王晓敏 (江西中医药大学)       | 姜希娟 (天津中医药大学) |
| 石安华 (云南中医药大学)       | 姜晓刚 (济宁医学院)   |
| 代巧妹 (黑龙江中医药大学)      | 贾永峰 (内蒙古医科大学) |
| 刘鲁英 (滨州医学院)         | 高爱社 (河南中医药大学) |
| 齐洁敏 (承德医学院)         | 郭继龙 (山西中医药大学) |
| 苏 宁 (广州中医药大学)       | 唐 群 (湖南中医药大学) |
| 杜艳伟 (长春中医药大学)       | 龚道银 (成都中医药大学) |
| 李长天 (甘肃中医药大学)       | 韩昌松 (贵州中医药大学) |
| 张 悦 (上海中医药大学)       | 熊 凡 (湖北中医药大学) |
| 张亚楠 (山东中医药大学)       | 潘彦舒 (北京中医药大学) |
| 张宏颖 (大连医科大学)        | 魏 杰 (厦门大学医学院) |
| 苑光军 (黑龙江中医药大学佳木斯学院) |               |

秘 书 金 贺 (广州中医药大学)

陈 倩 (山东中医药大学)

# 目 录

绪论 .....	1
第一节 病理学的研究任务 .....	1
第二节 病理学的主要内容和学习方法 .....	1
第三节 病理学在医学体系中的地位 .....	2
第四节 病理学的研究方法 .....	2
一、人体病理学研究方法 .....	3
二、实验病理学研究方法 .....	3
第五节 病理学的发展简史和发展趋势 .....	4
一、发展简史 .....	4
二、发展趋势 .....	5
第一章 疾病概论 .....	6
第一节 疾病的相关概念 .....	6
一、健康 .....	6
二、疾病 .....	7
三、亚健康 .....	7
第二节 病因学 .....	8
一、疾病发生的原因 .....	8
二、疾病发生的条件 .....	9
第三节 发病学 .....	9
一、疾病发生发展的一般规律 .....	9
二、疾病发生发展的基本机制 .....	11
第四节 疾病的经过与转归 .....	12
一、疾病的经过 .....	12
二、疾病的转归 .....	13

## 上篇 病 理 学

第二章 细胞、组织的适应与损伤 .....	16
第一节 细胞和组织的适应 .....	16
一、萎缩 .....	16
二、肥大 .....	18



三、增生	18
四、化生	18
第二节 细胞和组织的损伤	20
一、细胞和组织损伤的原因和发生机制	21
二、细胞亚致死性损伤	22
三、细胞致死性损伤	25
四、细胞老化	28
第三章 损伤的修复	30
第一节 再生	30
一、不同类型细胞的再生潜能	30
二、干细胞及其在再生中的作用	31
三、各种组织的再生过程	32
四、细胞再生的影响因素	33
第二节 纤维性修复	35
一、肉芽组织的形态和作用	35
二、组织重构	36
三、瘢痕组织的形态和作用	36
第三节 创伤愈合	37
一、皮肤创伤愈合	37
二、骨折愈合	38
三、影响创伤愈合的因素	39
第四章 局部血液循环障碍	41
第一节 充血和淤血	41
一、充血	41
二、淤血	42
第二节 出血	45
一、类型和原因	45
二、病理变化和后果	46
第三节 血栓形成	46
一、血栓形成的条件和机制	46
二、血栓的类型和形成过程	48
三、血栓的结局	50
四、血栓对机体的影响	51
第四节 栓塞	51
一、栓子的运行途径	51
二、栓塞的类型和对机体的影响	52
第五节 梗死	54
一、梗死形成的原因和条件	54
二、梗死的病理变化	55
三、梗死的类型	56

四、梗死对机体的影响和结局 .....	57
<b>第五章 炎症</b> .....	<b>59</b>
<b>第一节 概述</b> .....	<b>59</b>
一、炎症的概念 .....	59
二、炎症的原因 .....	59
<b>第二节 炎症局部的基本病理变化</b> .....	<b>60</b>
一、变质 .....	60
二、渗出 .....	61
三、增生 .....	72
<b>第三节 炎症的类型</b> .....	<b>73</b>
一、急性炎症 .....	73
二、慢性炎症 .....	77
<b>第四节 炎症的局部表现、全身反应</b> .....	<b>78</b>
一、炎症的局部表现 .....	78
二、炎症的全身反应 .....	78
<b>第五节 炎症的意义</b> .....	<b>78</b>
<b>第六节 炎症的结局</b> .....	<b>79</b>
一、痊愈 .....	79
二、迁延不愈 .....	79
三、蔓延播散 .....	79
<b>第六章 肿瘤</b> .....	<b>81</b>
<b>第一节 肿瘤的概念</b> .....	<b>81</b>
<b>第二节 肿瘤的形态</b> .....	<b>82</b>
一、肿瘤的大体形态 .....	82
二、肿瘤的组织结构 .....	83
<b>第三节 肿瘤的分化与异型性</b> .....	<b>83</b>
一、肿瘤组织结构的异型性 .....	84
二、肿瘤细胞的异型性 .....	84
<b>第四节 肿瘤的命名与分类</b> .....	<b>85</b>
一、肿瘤的命名 .....	85
二、肿瘤的分类 .....	86
<b>第五节 肿瘤的生长与扩散</b> .....	<b>87</b>
一、肿瘤的生长 .....	87
二、肿瘤的扩散 .....	89
<b>第六节 肿瘤的分级和分期</b> .....	<b>91</b>
<b>第七节 肿瘤对机体的影响</b> .....	<b>91</b>
一、良性肿瘤对机体的影响 .....	91
二、恶性肿瘤对机体的影响 .....	92
<b>第八节 良性肿瘤与恶性肿瘤的区别</b> .....	<b>93</b>
<b>第九节 癌前疾病或病变、异型增生及原位癌</b> .....	<b>94</b>

一、癌前疾病或癌前病变	94
二、异型增生及原位癌	94
第十节 肿瘤常见类型	95
一、上皮组织肿瘤	95
二、间叶组织肿瘤	98
三、神经外胚叶肿瘤	102
第十一节 肿瘤发生的危险因素	102
一、肿瘤发生的环境因素	102
二、肿瘤发生的内在因素	104
第十二节 肿瘤发生的分子基础	105
一、原癌基因激活	105
二、肿瘤抑制基因功能丧失	106
三、凋亡调节基因功能紊乱	107
四、DNA 修复基因功能障碍	108
五、端粒、端粒酶和肿瘤	108
六、表观遗传学	108
七、微小 RNA	108
八、肿瘤发生是一个多步骤的过程	108
第七章 心血管系统疾病	110
第一节 动脉粥样硬化	110
一、病因与发病机制	110
二、病理变化	112
三、冠状动脉粥样硬化及冠状动脉性心脏病	115
第二节 高血压	118
一、病因与发病机制	119
二、类型与病理变化	121
第三节 风湿病	123
一、病因与发病机制	124
二、基本病理变化	124
三、风湿病的各器官病变	125
第四节 感染性心内膜炎	126
一、病因与发病机制	126
二、类型与病理变化	127
第五节 心瓣膜病	128
一、二尖瓣狭窄	128
二、二尖瓣关闭不全	128
三、主动脉瓣狭窄	129
四、主动脉瓣关闭不全	129
第六节 心肌炎	129
一、病毒性心肌炎	129
二、细菌性心肌炎	130

第八章 呼吸系统疾病	131
第一节 肺炎	131
一、细菌性肺炎	131
二、病毒性肺炎	135
三、支原体肺炎	136
第二节 慢性支气管炎	137
第三节 结核病	140
一、概述	140
二、肺结核病	143
三、血源性结核病	148
四、肺外结核病	149
第四节 呼吸系统常见恶性肿瘤	151
一、鼻咽癌	151
二、喉癌	153
三、肺癌	153
第九章 消化系统疾病	157
第一节 胃炎	157
一、急性胃炎	157
二、慢性胃炎	158
第二节 消化性溃疡病	160
一、病因和发病机制	160
二、病理变化	161
三、临床病理联系	162
四、结局与并发症	162
第三节 病毒性肝炎	162
一、病因和发病机制	163
二、基本病理变化	165
三、临床病理类型	166
第四节 酒精性肝病	168
一、发病机制	168
二、病理变化	169
第五节 肝硬化	169
一、病因和发病机制	169
二、基本病理变化	170
三、病理形态类型	170
四、临床病理联系	171
五、结局与并发症	172
第六节 消化系统常见恶性肿瘤	173
一、食管癌	173
二、胃癌	174
三、大肠癌	176



四、原发性肝癌	177
第十章 泌尿系统疾病	179
第一节 肾小球疾病	182
一、病因和发病机制	182
二、基本病理变化	183
三、临床表现	184
四、肾小球疾病常见病理类型	185
第二节 肾小管间质性肾炎	190
一、肾盂肾炎	190
二、药物和中毒引起的肾小管间质性肾炎	192
第三节 泌尿系统常见肿瘤	193
一、肾细胞癌	193
二、膀胱尿路上皮肿瘤	194
第十一章 生殖系统和乳腺疾病	197
第一节 子宫颈疾病	197
一、慢性宫颈炎	197
二、子宫颈上皮内瘤变和子宫颈癌	198
第二节 子宫体疾病	200
一、子宫内膜异位症	200
二、子宫内膜增生症	200
三、子宫肿瘤	201
第三节 滋养层细胞疾病	203
一、葡萄胎	203
二、侵袭性葡萄胎	204
三、绒毛膜癌	204
第四节 卵巢肿瘤	205
一、卵巢上皮性肿瘤	205
二、卵巢生殖细胞肿瘤	206
第五节 前列腺疾病	208
一、前列腺增生症	208
二、前列腺癌	208
第六节 乳腺疾病	209
一、乳腺增生性疾病	209
二、乳腺纤维腺瘤	209
三、乳腺癌	210
四、男性乳腺发育	211
第十二章 淋巴造血系统疾病	213
第一节 淋巴结的良性病变	213
一、反应性淋巴结炎	213



二、特异性淋巴结炎	214
第二节 淋巴组织肿瘤	215
一、非霍奇金淋巴瘤	216
二、霍奇金淋巴瘤	220
第三节 髓系肿瘤	222
一、急性髓系白血病	223
二、骨髓增殖性肿瘤	223
第四节 组织细胞和树突状细胞肿瘤	223
第十三章 免疫性疾病	225
第一节 自身免疫病	225
一、自身免疫病的发病机制	225
二、自身免疫病的类型	226
第二节 免疫缺陷病	230
一、原发性免疫缺陷病	230
二、继发性免疫缺陷病	231
第三节 器官和骨髓的移植排斥反应	232
一、移植排斥反应及机制	233
二、实体器官移植排斥反应的病理变化	233
三、骨髓移植排斥反应的病理变化	234
第十四章 内分泌系统疾病	236
第一节 垂体疾病	236
一、下丘脑及垂体后叶疾病	236
二、垂体前叶功能亢进与低下	237
三、垂体常见肿瘤	238
第二节 甲状腺疾病	239
一、弥漫性非毒性甲状腺肿	239
二、弥漫性毒性甲状腺肿	240
三、甲状腺功能低下	241
四、甲状腺炎	241
五、甲状腺常见肿瘤	242
第三节 肾上腺疾病	244
一、肾上腺皮质功能亢进与低下	244
二、肾上腺肿瘤	245
第四节 胰岛疾病	246
一、糖尿病	246
二、胰腺神经内分泌肿瘤	247
第五节 弥散性神经内分泌肿瘤	248
第十五章 神经系统疾病	249
第一节 中枢神经系统感染性疾病	249



第三节 缺氧时机体的代谢和功能变化 .....	315
一、组织细胞的变化 .....	315
二、呼吸系统的变化 .....	316
三、循环系统的变化 .....	316
四、血液系统的变化 .....	318
五、中枢神经系统的变化 .....	318
第四节 影响机体对缺氧耐受性的因素 .....	318
第五节 缺氧治疗的病理生理基础 .....	319
一、去除病因 .....	319
二、氧疗 .....	319
第二十章 发热 .....	321
第一节 概述 .....	321
一、发热的概念 .....	321
二、体温升高的分类 .....	321
第二节 发热的原因和机制 .....	322
一、发热激活物 .....	322
二、内生致热原 .....	323
三、发热时的体温调节机制 .....	324
第三节 发热的时相及热代谢特点 .....	326
一、体温上升期 .....	326
二、高温持续期 .....	326
三、体温下降期 .....	326
第四节 发热时机体的代谢和功能改变 .....	327
一、物质代谢的改变 .....	327
二、生理功能的改变 .....	327
三、防御功能的改变 .....	327
第五节 发热防治的病理生理基础 .....	328
一、治疗原发病 .....	328
二、一般性发热处理 .....	328
三、必须及时解热的病例 .....	328
第二十一章 应激 .....	329
第一节 概述 .....	329
一、应激原 .....	329
二、应激的分类 .....	329
三、应激的分期 .....	330
第二节 应激时机体的功能代谢改变及机制 .....	331
一、神经内分泌反应及机制 .....	331
二、应激时的免疫应答反应 .....	333
三、急性期反应和急性期反应蛋白 .....	334
四、细胞应激反应 .....	334

五、应激的心理行为反应·····	335
第三节 应激与疾病·····	336
一、应激与心血管疾病·····	337
二、应激与消化道疾病·····	337
三、应激与精神神经疾病·····	338
四、应激与免疫相关疾病·····	339
五、应激与内分泌和代谢性疾病·····	339
第四节 病理性应激防治的病理生理基础·····	340
第二十二章 缺血-再灌注损伤·····	341
第一节 概述·····	341
第二节 缺血-再灌注损伤的原因和条件·····	342
一、常见原因·····	342
二、常见条件·····	342
第三节 缺血-再灌注损伤的发生机制·····	342
一、自由基增多·····	342
二、钙超载·····	344
三、炎症反应过度激活·····	346
第四节 缺血-再灌注损伤时机体的功能代谢变化·····	347
一、心肌缺血-再灌注损伤的变化·····	348
二、脑缺血-再灌注损伤的变化·····	348
三、其他器官缺血-再灌注损伤的变化·····	349
第五节 缺血-再灌注损伤防治的病理生理基础·····	350
一、尽早恢复血流与控制再灌注条件·····	350
二、清除自由基与减轻钙超载·····	350
三、应用细胞保护剂与抑制剂·····	350
四、激活内源性保护机制·····	350
第二十三章 休克·····	352
第一节 病因与分类·····	352
一、病因·····	352
二、休克的分类·····	353
第二节 休克的发生机制·····	354
一、微循环机制·····	354
二、细胞分子机制·····	358
第三节 休克时机体的代谢和功能变化·····	359
一、物质代谢紊乱·····	359
二、电解质和酸碱平衡紊乱·····	359
三、器官功能障碍·····	360
第四节 常见休克类型的特点·····	361
一、失血性休克·····	361
二、感染性休克·····	361



三、过敏性休克	362
四、心源性休克	362
第五节 多器官功能障碍综合征	362
一、病因和发病过程	363
二、发病机制	363
第六节 休克防治的病理生理基础	364
一、积极处理原发病	364
二、发病学防治	364
三、器官支持疗法	364
四、营养与代谢支持	364
第二十四章 弥散性血管内凝血	366
第一节 DIC 的常见病因和发生机制	366
一、DIC 的常见病因	366
二、DIC 的发生机制	367
第二节 影响 DIC 发生发展的因素	368
第三节 DIC 的分期和分型	369
一、DIC 的分期	369
二、DIC 的分型	369
第四节 DIC 的临床表现	370
一、出血	370
二、休克	370
三、器官功能障碍	371
四、微血管病性溶血性贫血	371
第五节 DIC 防治的病理生理基础	372
一、防治原发病	372
二、改善微循环	372
三、重建凝血、抗凝和纤溶系统间的动态平衡	372
第二十五章 细胞信号转导异常与疾病	373
第一节 概述	373
一、细胞信号转导的概念	373
二、细胞信号转导的过程	373
三、细胞信号转导的调节	378
第二节 细胞信号转导异常的机制	379
一、信号异常	379
二、受体异常	379
三、受体后信号转导成分异常	380
第三节 细胞信号转导异常与疾病	381
一、家族性肾性尿崩症	381
二、肢端肥大症和巨人症	381
三、肿瘤	381

第四节 细胞信号转导调控与疾病防治的病理生理基础	382
第二十六章 细胞增殖、凋亡异常与疾病	384
第一节 细胞增殖异常与疾病	384
一、细胞增殖的机制	384
二、细胞增殖异常与疾病	386
三、调控细胞增殖与疾病的防治	388
第二节 细胞凋亡异常与疾病	388
一、细胞凋亡的调控	389
二、细胞凋亡异常与疾病	391
三、调控细胞凋亡与疾病的防治	393
第二十七章 心功能不全	394
第一节 概述	394
第二节 病因、诱因与分类	394
一、病因	394
二、诱因	395
三、分类	395
第三节 发生机制	397
一、机体代偿机制	397
二、心力衰竭的发病机制	399
第四节 机体主要功能和代谢变化	403
一、心输出量减少	403
二、静脉回流障碍	404
第五节 防治的病理生理基础	405
一、防治原发病、消除诱因	405
二、调整神经-体液系统失衡及干预心室重塑	406
三、减轻心脏的前负荷和后负荷	406
四、改善心肌舒缩功能	406
第二十八章 呼吸功能不全	407
第一节 概述	407
第二节 病因和发病机制	407
一、肺通气功能障碍	408
二、肺换气功能障碍	409
三、常见呼吸系统疾病导致呼吸衰竭的机制	412
第三节 呼吸衰竭时机体代谢和功能变化	413
一、酸碱平衡及电解质紊乱	413
二、呼吸系统变化	414
三、循环系统变化	414
四、中枢神经系统变化	415
五、肾功能变化	415



六、胃肠功能变化.....	416
第四节 呼吸衰竭防治的病理生理基础.....	416
一、去除病因,防治原发病.....	416
二、给氧治疗,提高动脉血氧分压.....	416
三、改善肺通气,减少二氧化碳潴留.....	416
四、改善内环境,保护重要器官的功能.....	416
第二十九章 肝功能不全.....	417
第一节 概述.....	417
第二节 肝功能不全的病因和分类.....	417
一、肝功能不全的常见病因.....	417
二、肝功能不全的分类.....	418
第三节 肝功能不全时机体的代谢和功能变化.....	418
一、物质代谢障碍.....	418
二、水、电解质及酸碱平衡紊乱.....	419
三、胆汁分泌和排泄障碍.....	419
四、凝血功能障碍.....	419
五、生物转化功能障碍.....	420
六、免疫功能障碍.....	420
第四节 肝性脑病.....	420
一、肝性脑病的概念、分类与分级.....	420
二、肝性脑病的发病机制.....	421
三、肝性脑病的诱发因素.....	426
四、肝性脑病防治的病理生理基础.....	427
第五节 肝肾综合征.....	427
一、肝肾综合征的概念和类型.....	427
二、肝肾综合征的发病机制.....	428
第三十章 肾功能不全.....	429
第一节 概述.....	429
一、肾功能不全、肾衰竭的概念.....	429
二、分类.....	429
第二节 肾功能不全的基本发病环节.....	429
一、肾小球滤过功能障碍.....	430
二、肾小管功能障碍.....	430
三、肾的内分泌功能障碍.....	430
第三节 急性肾损伤.....	431
一、急性肾损伤的病因和分类.....	431
二、急性肾损伤的发病机制.....	432
三、急性肾损伤的代谢、功能变化及发展过程.....	433
四、急性肾损伤防治的病理生理基础.....	434
第四节 慢性肾衰竭.....	435

一、慢性肾衰竭的概念、病因和发展过程	435
二、慢性肾衰竭的发病机制	435
三、慢性肾衰竭时机体的代谢和功能变化	437
第五节 尿毒症	439
一、尿毒症的概念、病因	439
二、尿毒症时机体的代谢和功能变化	439
三、慢性肾衰竭和尿毒症防治的病理生理基础	440
<b>第三十一章 病理学常用技术</b>	<b>442</b>
第一节 大体、组织和细胞病理学技术	442
第二节 组织化学和免疫组织化学技术	443
第三节 电子显微镜技术	444
第四节 激光扫描共聚焦显微技术	445
第五节 原位杂交技术	445
第六节 原位聚合酶链式反应技术	446
第七节 流式细胞术	447
第八节 图像采集和分析技术	448
第九节 生物芯片技术	448
<b>主要参考书目</b>	<b>451</b>



国家卫生和计划生育委员会“十三五”规划教材  
全国高等中医药教育教材

供中医学、针灸推拿学、中西医临床医学等专业用

主审 范英昌  
主编 马跃荣 苏宁

# 病理学



第2版



人民卫生出版社  
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



网络  
增值服务  
ONLINE SERVICES



国家卫生和计划生育委员会“十三五”规划教材  
全国高等中医药教育教材

供中医学、针灸推拿学、中西医临床医学等专业用

# 病 理 学

第2版

主 编 马跃荣 苏 宁

副主编 (按姓氏笔画为序)

张 悦 欧海玲 姜希娟 潘彦舒

主 审 范英昌

编 委 (按姓氏笔画为序)

于兰英 (长春中医药大学)

马跃荣 (成都中医药大学)

王子好 (南京中医药大学)

王晓敏 (江西中医药大学)

方 艳 (陕西中医药大学)

石安华 (云南中医学院)

龙汉安 (西南医科大学附属医院)

代巧妹 (黑龙江中医药大学)

刘鲁英 (滨州医学院)

齐洁敏 (承德医学院)

孙勤暖 (内蒙古医科大学)

苏 宁 (广州中医药大学)

李能莲 (甘肃中医药大学)

肖 桦 (成都中医药大学)

张 悦 (上海中医药大学)

张国民 (湖南中医药大学)

张鸣号 (宁夏医科大学)

苗宇船 (山西中医学院)

苑光军 (黑龙江中医药大学佳木斯学院)

欧海玲 (广西中医药大学)

易 华 (广州中医药大学)

郑海音 (福建中医药大学)

姜希娟 (天津中医药大学)

夏 雷 (山东中医药大学)

高爱社 (河南中医药大学)

潘彦舒 (北京中医药大学)

秘 书(兼) 肖 桦

人民卫生出版社

图书在版编目 ( CIP ) 数据

病理学 / 马跃荣, 苏宁主编. — 2 版. — 北京: 人民卫生出版社, 2016

ISBN 978-7-117-22506-9

I. ①病… II. ①马… ②苏… III. ①病理学 - 中医学院 - 教材  
IV. ①R36

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 122268 号

人卫智网

医学教育、学术、考试、健康,  
购书智慧智能综合服务平台

人卫官网

人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

病 理 学

第 2 版

主 编: 马跃荣 苏宁

出版发行: 人民卫生出版社 ( 中继线 010-59780011 )

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph @ j

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 33

字 数: 760 千字

版 次: 2012 年 8 月第 1 版 2016 年 6 月第 2 版

2016 年 6 月第 2 版第 1 次印刷 ( 总第 6 次印刷 )

标准书号: ISBN 978-7-117-22506-9/R · 22507

定 价: 79.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ @

( 凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换 )

# 目 录

绪论	1
第一节 病理学、病理生理学的研究任务及其在医学体系中的地位	1
一、研究任务	1
二、在医学体系中的地位	1
第二节 病理学、病理生理学的主要内容和学习方法	2
一、病理学的主要内容和学习方法	2
二、病理生理学的主要内容和学习方法	2
第三节 病理学、病理生理学的研究方法	3
一、人体病理学的研究方法	3
二、实验病理学及病理生理学的研究方法	4
第四节 病理学、病理生理学的发展简史和发展趋势	4
一、发展简史	4
二、发展趋势	6

## 上篇 病 理 学

第一章 细胞、组织的适应与损伤	9
第一节 细胞和组织的适应	9
一、萎缩	10
二、肥大	11
三、增生	11
四、化生	12
第二节 细胞和组织的损伤	13
一、细胞和组织损伤的原因和发生机制	13
二、细胞亚致死性损伤	15
三、细胞致死性损伤	18
四、细胞老化	22
第二章 损伤的修复	25
第一节 再生	25
一、不同类型细胞的再生潜能	25
二、干细胞及其在再生中的作用	26



三、各种组织的再生过程 .....	27
四、细胞再生的影响因素 .....	29
第二节 纤维性修复 .....	30
一、肉芽组织的形态和作用 .....	30
二、组织重构 .....	31
三、瘢痕组织的形态和作用 .....	31
第三节 创伤愈合 .....	32
一、皮肤创伤愈合 .....	32
二、骨折愈合 .....	34
三、影响创伤愈合的因素 .....	35
第三章 局部血液循环障碍 .....	37
第一节 充血和淤血 .....	37
一、充血 .....	37
二、淤血 .....	39
第二节 出血 .....	41
一、类型 .....	41
二、病理变化和后果 .....	42
第三节 血栓形成 .....	42
一、血栓形成的条件和机制 .....	43
二、血栓形成的过程和类型 .....	45
三、血栓的结局 .....	47
四、血栓对机体的影响 .....	48
第四节 栓塞 .....	48
一、栓子的运行途径 .....	48
二、栓塞的类型和对机体的影响 .....	49
第五节 梗死 .....	52
一、梗死形成的原因和条件 .....	52
二、梗死的病理变化 .....	53
三、梗死的类型 .....	53
四、梗死对机体的影响和结局 .....	55
第四章 炎症 .....	57
第一节 概述 .....	57
一、炎症的概念 .....	57
二、炎症的原因 .....	57
第二节 炎症局部的基本病理变化 .....	58
一、变质 .....	58
二、渗出 .....	59
三、增生 .....	72
第三节 炎症的类型 .....	72
一、急性炎症 .....	72



二、慢性炎症 .....	76
第四节 炎症的局部表现和全身反应 .....	77
一、炎症的局部表现 .....	77
二、炎症的全身反应 .....	78
第五节 炎症的结局 .....	78
一、痊愈 .....	78
二、迁延不愈 .....	79
三、蔓延播散 .....	79
第五章 肿瘤 .....	82
第一节 肿瘤的概念 .....	82
第二节 肿瘤的形态 .....	83
一、肿瘤的大体形态 .....	83
二、肿瘤的组织结构 .....	84
第三节 肿瘤的分化与异型性 .....	84
一、肿瘤组织结构的异型性 .....	85
二、肿瘤细胞的异型性 .....	85
第四节 肿瘤的命名与分类 .....	86
一、肿瘤的命名 .....	86
二、肿瘤的分类 .....	87
第五节 肿瘤的生长与扩散 .....	88
一、肿瘤的生长 .....	88
二、肿瘤的扩散 .....	90
第六节 肿瘤的分级和分期 .....	92
第七节 肿瘤对机体的影响 .....	93
一、良性肿瘤对机体的影响 .....	93
二、恶性肿瘤对机体的影响 .....	93
第八节 良性肿瘤与恶性肿瘤的区别 .....	94
第九节 癌前疾病或病变、异型增生及原位癌 .....	95
一、癌前疾病或癌前病变 .....	95
二、异型增生及原位癌 .....	96
第十节 肿瘤常见类型 .....	97
一、上皮组织肿瘤 .....	97
二、间叶组织肿瘤 .....	100
三、神经外胚叶肿瘤 .....	103
第十一节 肿瘤发生的危险因素 .....	104
一、肿瘤发生的环境因素 .....	104
二、肿瘤发生的内在因素 .....	106
第十二节 肿瘤发生的分子基础 .....	107
一、原癌基因激活 .....	107
二、肿瘤抑制基因功能丧失 .....	109

三、凋亡调节基因功能紊乱 .....	110
四、DNA 修复基因功能障碍 .....	110
五、端粒、端粒酶和肿瘤 .....	110
六、表观遗传学 .....	111
七、微小 RNA .....	111
八、肿瘤发生是一个多步骤的过程 .....	111
<b>第六章 心血管系统疾病</b> .....	<b>113</b>
<b>第一节 动脉粥样硬化</b> .....	<b>113</b>
一、病因与发病机制 .....	113
二、病理变化 .....	116
三、冠状动脉粥样硬化及冠状动脉性心脏病 .....	118
<b>第二节 高血压病</b> .....	<b>122</b>
一、病因与发病机制 .....	123
二、类型与病理变化 .....	125
<b>第三节 风湿病</b> .....	<b>128</b>
一、病因与发病机制 .....	128
二、基本病理变化 .....	129
三、风湿病的各器官病变 .....	129
<b>第四节 感染性心内膜炎</b> .....	<b>131</b>
一、病因与发病机制 .....	131
二、类型与病理变化 .....	132
<b>第五节 心瓣膜病</b> .....	<b>132</b>
一、二尖瓣狭窄 .....	133
二、二尖瓣关闭不全 .....	133
三、主动脉瓣狭窄 .....	133
四、主动脉瓣关闭不全 .....	134
<b>第六节 心肌炎</b> .....	<b>134</b>
一、病毒性心肌炎 .....	134
二、细菌性心肌炎 .....	135
<b>第七章 呼吸系统疾病</b> .....	<b>137</b>
<b>第一节 肺炎</b> .....	<b>137</b>
一、细菌性肺炎 .....	138
二、病毒性肺炎 .....	142
三、支原体肺炎 .....	143
<b>第二节 慢性支气管炎</b> .....	<b>143</b>
<b>第三节 结核病</b> .....	<b>147</b>
一、概述 .....	147
二、肺结核病 .....	150
三、肺外结核病 .....	155
<b>第四节 呼吸系统常见恶性肿瘤</b> .....	<b>159</b>



一、鼻咽癌 .....	159
二、喉癌 .....	160
三、肺癌 .....	161
第八章 消化系统疾病 .....	166
第一节 胃炎 .....	166
一、急性胃炎 .....	166
二、慢性胃炎 .....	167
第二节 消化性溃疡病 .....	169
一、病因和发病机制 .....	169
二、病理变化 .....	170
三、临床病理联系 .....	170
四、结局与并发症 .....	171
第三节 病毒性肝炎 .....	172
一、病因和发病机制 .....	172
二、基本病理变化 .....	174
三、临床病理类型 .....	175
第四节 酒精性肝病 .....	177
一、发病机制 .....	177
二、病理变化 .....	178
第五节 肝硬化 .....	178
一、病因和发病机制 .....	178
二、基本病理变化 .....	179
三、分类 .....	179
第六节 消化系统常见恶性肿瘤 .....	182
一、食管癌 .....	182
二、胃癌 .....	184
三、大肠癌 .....	186
四、原发性肝癌 .....	187
第九章 泌尿系统疾病 .....	190
第一节 肾小球肾炎 .....	193
一、病因和发病机制 .....	193
二、基本病理变化 .....	195
三、临床表现 .....	196
四、肾小球肾炎常见病理类型 .....	197
第二节 肾小管-间质性肾炎 .....	202
一、肾盂肾炎 .....	203
二、药物和中毒引起的肾小管-间质性肾炎 .....	205
第三节 泌尿系统常见肿瘤 .....	206
一、肾细胞癌 .....	206
二、膀胱尿路上皮肿瘤 .....	207

第十章 生殖系统和乳腺疾病	210
第一节 子宫颈疾病	210
一、慢性子宫颈炎	210
二、子宫颈上皮内瘤变和子宫颈癌	211
第二节 子宫体疾病	213
一、子宫内膜异位症	213
二、子宫内膜增生症	214
三、子宫肿瘤	215
第三节 滋养层细胞疾病	217
一、葡萄胎	217
二、侵袭性葡萄胎	218
三、绒毛膜癌	218
第四节 卵巢肿瘤	219
一、卵巢上皮性肿瘤	219
二、卵巢生殖细胞肿瘤	221
第五节 前列腺疾病	222
一、前列腺增生症	222
二、前列腺癌	222
第六节 乳腺疾病	223
一、乳腺增生性疾病	223
二、乳腺纤维腺瘤	224
三、乳腺癌	224
四、男性乳腺发育	226
第十一章 淋巴造血系统疾病	228
第一节 淋巴结良性病变	228
一、反应性淋巴结炎	228
二、淋巴结的特殊感染	229
第二节 淋巴瘤	230
一、非霍奇金淋巴瘤	230
二、霍奇金淋巴瘤	233
第三节 髓系肿瘤	236
第四节 组织细胞和树突状细胞肿瘤	237
第十二章 免疫性疾病	239
第一节 自身免疫病	239
一、自身免疫病的发病机制	239
二、自身免疫病的类型	240
第二节 免疫缺陷病	245
一、原发性免疫缺陷病	245
二、继发性免疫缺陷病	245
第三节 器官和骨髓移植	248



一、移植排斥反应及机制 .....	248
二、实体器官移植排斥反应的病理改变 .....	248
三、骨髓移植排斥反应的病理改变 .....	249
<b>第十三章 内分泌系统常见疾病</b> .....	<b>252</b>
<b>第一节 垂体疾病</b> .....	<b>252</b>
一、下丘脑及垂体后叶疾病 .....	253
二、垂体前叶功能亢进与低下 .....	253
三、垂体常见肿瘤 .....	254
<b>第二节 甲状腺疾病</b> .....	<b>256</b>
一、弥漫性非毒性甲状腺肿 .....	256
二、弥漫性毒性甲状腺肿 .....	257
三、甲状腺功能低下 .....	258
四、甲状腺炎 .....	259
五、甲状腺常见肿瘤 .....	260
<b>第三节 肾上腺疾病</b> .....	<b>262</b>
一、肾上腺皮质功能亢进与低下 .....	262
二、肾上腺肿瘤 .....	263
<b>第四节 胰岛疾病</b> .....	<b>263</b>
一、糖尿病 .....	264
二、胰腺神经内分泌肿瘤 .....	265
<b>第五节 弥散性神经内分泌肿瘤</b> .....	<b>265</b>
<b>第十四章 神经系统常见疾病</b> .....	<b>268</b>
<b>第一节 中枢神经系统常见感染性疾病</b> .....	<b>268</b>
一、流行性脑脊髓膜炎 .....	269
二、脑脓肿 .....	270
三、流行性乙型脑炎 .....	271
四、海绵状脑病 .....	272
<b>第二节 神经系统变性疾病</b> .....	<b>272</b>
一、阿尔茨海默病 .....	273
二、帕金森病 .....	274
<b>第三节 神经系统常见肿瘤</b> .....	<b>274</b>
一、中枢神经系统肿瘤 .....	274
二、外周神经肿瘤 .....	277
<b>第十五章 常见传染病与寄生虫病</b> .....	<b>279</b>
<b>第一节 伤寒</b> .....	<b>279</b>
一、病因与发病机制 .....	280
二、病理变化与临床病理联系 .....	280
<b>第二节 细菌性痢疾</b> .....	<b>282</b>
一、病因与发病机制 .....	282
二、病理变化与临床病理联系 .....	282



第三节 流行性出血热 .....	283
一、病因与发病机制 .....	283
二、病理变化与临床病理联系 .....	284
第四节 狂犬病 .....	284
一、病因与发病机制 .....	284
二、病理变化与临床病理联系 .....	285
第五节 性传播性疾病 .....	285
一、淋病 .....	285
二、尖锐湿疣 .....	286
三、梅毒 .....	287
第六节 寄生虫病 .....	289
一、阿米巴病 .....	289
二、血吸虫病 .....	291
第十六章 病理学常用技术 .....	296
第一节 大体、组织和细胞病理学技术 .....	296
第二节 组织化学和免疫组织化学技术 .....	297
第三节 电子显微镜技术 .....	298
第四节 激光扫描共聚焦显微技术 .....	299
第五节 原位杂交技术 .....	299
第六节 原位聚合酶链式反应技术 .....	300
第七节 流式细胞术 .....	301
第八节 图像采集和分析技术 .....	302
第九节 生物芯片技术 .....	303

## 下篇 病理生理学

第十七章 疾病概论 .....	305
第一节 疾病的相关概念 .....	305
一、健康 .....	305
二、疾病 .....	306
三、亚健康 .....	306
第二节 病因学概述 .....	306
一、疾病发生的原因 .....	306
二、疾病发生的条件 .....	308
第三节 发病学 .....	308
一、疾病发生发展的一般规律 .....	308
二、疾病发生发展的基本机制 .....	310
第四节 疾病的经过与转归 .....	311
一、疾病的经过 .....	311
二、疾病的转归 .....	312



第十八章 水、电解质代谢紊乱 .....	314
第一节 水、钠代谢紊乱 .....	314
一、正常水、钠平衡 .....	314
二、水、钠代谢紊乱的分类 .....	316
三、脱水 .....	316
四、水中毒 .....	318
五、水肿 .....	319
第二节 钾代谢紊乱 .....	321
一、正常钾代谢 .....	321
二、低钾血症 .....	323
三、高钾血症 .....	326
第三节 镁代谢紊乱 .....	327
一、正常镁代谢 .....	327
二、低镁血症 .....	328
三、高镁血症 .....	329
第四节 钙磷代谢紊乱 .....	329
一、正常钙磷代谢 .....	329
二、低钙血症 .....	330
三、高钙血症 .....	331
四、低磷血症 .....	331
五、高磷血症 .....	331
第十九章 酸碱平衡与酸碱平衡紊乱 .....	334
第一节 酸碱平衡及其调节 .....	334
一、酸碱的概念 .....	334
二、体液中酸碱物质的来源 .....	335
三、酸碱平衡的调节 .....	335
第二节 酸碱平衡紊乱的类型及常用指标 .....	339
一、酸碱平衡紊乱的分类 .....	339
二、反映体内酸碱平衡变化的指标及其意义 .....	339
第三节 单纯型酸碱平衡紊乱 .....	341
一、代谢性酸中毒 .....	341
二、呼吸性酸中毒 .....	344
三、代谢性碱中毒 .....	345
四、呼吸性碱中毒 .....	347
第四节 混合型酸碱平衡紊乱 .....	349
一、双重性酸碱平衡紊乱 .....	349
二、三重性酸碱平衡紊乱 .....	350
第五节 分析酸碱平衡紊乱的方法及其病理生理基础 .....	350
一、根据 pH 的变化判断酸中毒还是碱中毒 .....	350
二、根据病史和原发性改变判断呼吸性还是代谢性紊乱 .....	350

三、根据代偿情况判断单纯型还是混合型酸碱平衡紊乱 .....	351
四、根据 AG 值判断代谢性酸中毒的类型及三重性酸碱平衡紊乱 .....	352
<b>第二十章 缺氧</b> .....	353
<b>第一节 概述</b> .....	353
一、缺氧的概念 .....	353
二、常用的血氧指标 .....	353
<b>第二节 缺氧的类型、原因和发生机制</b> .....	354
一、低张性缺氧 .....	354
二、血液性缺氧 .....	356
三、循环性缺氧 .....	357
四、组织性缺氧 .....	357
<b>第三节 缺氧时机体的代谢和功能变化</b> .....	358
一、组织细胞的变化 .....	358
二、呼吸系统的变化 .....	359
三、循环系统的变化 .....	359
四、血液系统的变化 .....	361
五、中枢神经系统的变化 .....	361
<b>第四节 影响机体对缺氧耐受性的因素</b> .....	361
<b>第五节 缺氧治疗的病理生理基础</b> .....	362
一、去除病因 .....	362
二、氧疗 .....	362
<b>第二十一章 发热</b> .....	365
<b>第一节 概述</b> .....	365
一、发热的概念 .....	365
二、体温升高的分类 .....	365
<b>第二节 发热的原因和机制</b> .....	366
一、发热激活物 .....	366
二、内生致热原 .....	367
三、发热时的体温调节机制 .....	368
<b>第三节 发热的时相及热代谢特点</b> .....	369
一、体温上升期 .....	370
二、高温持续期 .....	370
三、体温下降期 .....	370
<b>第四节 发热时机体的代谢和功能改变</b> .....	370
一、物质代谢的改变 .....	370
二、生理功能的改变 .....	371
三、防御功能的改变 .....	371
<b>第五节 发热防治的病理生理基础</b> .....	371
一、治疗原发病 .....	371
二、一般性发热处理 .....	372

三、须及时解热的病例 .....	372
<b>第二十二章 应激</b> .....	374
<b>第一节 概述</b> .....	374
一、应激的概念 .....	374
二、应激原和应激反应的分类 .....	374
<b>第二节 应激时的躯体反应</b> .....	375
一、神经内分泌反应 .....	375
二、免疫系统的反应 .....	377
三、急性期反应和急性期蛋白 .....	377
四、细胞对应激原的反应 .....	378
<b>第三节 心理性应激</b> .....	378
一、心理性应激时的情绪和行为改变 .....	378
二、心理应激对认知的影响 .....	379
三、心理应激对功能代谢的影响及其与疾病的关系 .....	379
四、影响心理性应激发生的因素 .....	379
<b>第四节 应激时机体功能代谢的变化及与疾病的关系</b> .....	379
一、物质代谢的变化 .....	379
二、心血管功能改变和异常 .....	381
三、消化道功能的改变和应激性溃疡 .....	381
四、免疫功能的改变和异常 .....	382
五、内分泌和生殖系统异常 .....	382
六、其他系统的改变 .....	383
<b>第五节 病理性应激防治的病理生理基础</b> .....	383
一、排除应激原 .....	383
二、糖皮质激素的应用 .....	383
三、补充营养 .....	383
四、综合治疗 .....	383
<b>第二十三章 缺血 - 再灌注损伤</b> .....	385
<b>第一节 概述</b> .....	385
<b>第二节 缺血 - 再灌注损伤的原因和条件</b> .....	385
一、常见的原因 .....	385
二、常见的条件 .....	386
<b>第三节 缺血 - 再灌注损伤的发生机制</b> .....	386
一、自由基的作用 .....	386
二、钙超载的作用 .....	388
三、白细胞的作用 .....	390
<b>第四节 缺血 - 再灌注损伤时机体的代谢和功能变化</b> .....	391
一、心肌缺血 - 再灌注损伤的变化 .....	391
二、脑缺血 - 再灌注损伤的变化 .....	392
三、其他器官缺血 - 再灌注损伤的变化 .....	392



第五节 缺血 - 再灌注损伤防治的病理生理基础 .....	393
一、尽早恢复血流与控制再灌注条件 .....	393
二、清除自由基与减轻钙超载 .....	393
三、细胞保护剂与细胞抑制剂的应用 .....	393
四、缺血预适应与缺血后适应的应用 .....	394
第二十四章 休克 .....	396
第一节 概述 .....	396
一、休克的概念 .....	396
二、休克的研究历程 .....	396
第二节 休克的原因与分类 .....	397
一、休克的原因 .....	397
二、休克的分类 .....	398
第三节 休克的发生机制 .....	399
一、微循环机制 .....	399
二、细胞分子机制 .....	404
第四节 休克时机体的代谢和功能变化 .....	404
一、物质代谢紊乱 .....	405
二、电解质和酸碱平衡紊乱 .....	405
三、器官功能障碍 .....	405
第五节 常见休克类型的特点 .....	406
一、失血性休克 .....	407
二、感染性休克 .....	407
三、过敏性休克 .....	408
四、心源性休克 .....	408
第六节 多器官功能障碍综合征 .....	408
一、病因和发病过程 .....	408
二、发病机制 .....	409
第七节 休克防治的病理生理基础 .....	409
一、积极处理原发病 .....	409
二、发病学防治 .....	409
三、器官支持疗法 .....	410
四、营养与代谢支持 .....	410
第二十五章 弥散性血管内凝血 .....	413
第一节 弥散性血管内凝血的常见原因和发生机制 .....	413
一、弥散性血管内凝血的常见原因 .....	413
二、弥散性血管内凝血的发生机制 .....	414
三、影响弥散性血管内凝血发生发展的因素 .....	414
第二节 弥散性血管内凝血的分期和分型 .....	416
一、弥散性血管内凝血的分期 .....	416
二、弥散性血管内凝血的分型 .....	416



第三节 弥散性血管内凝血的临床表现 .....	417
一、出血 .....	417
二、休克 .....	417
三、器官功能障碍 .....	418
四、微血管病性溶血性贫血 .....	418
第四节 弥散性血管内凝血防治的病理生理基础 .....	418
一、防治原发病 .....	418
二、改善微循环 .....	418
三、重建凝血、抗凝和纤溶间的动态平衡 .....	418
第二十六章 细胞信号转导异常与疾病 .....	420
第一节 概述 .....	420
一、细胞信号转导的概念 .....	420
二、细胞信号转导的过程 .....	420
三、细胞信号转导的调节 .....	425
第二节 细胞信号转导异常的机制 .....	426
一、信号异常 .....	426
二、受体异常 .....	426
三、受体后信号转导成分异常 .....	427
第三节 细胞信号转导异常与疾病 .....	428
一、家族性肾性尿崩症 .....	428
二、肢端肥大症和巨人症 .....	428
三、肿瘤 .....	428
第四节 细胞信号转导调控与疾病防治的病理生理基础 .....	429
第二十七章 细胞增殖、凋亡异常与疾病 .....	431
第一节 细胞增殖异常与疾病 .....	431
一、细胞增殖的机制 .....	431
二、细胞增殖异常与疾病 .....	434
三、调控细胞增殖与疾病的防治 .....	435
第二节 细胞凋亡异常与疾病 .....	436
一、细胞凋亡的概述 .....	436
二、细胞凋亡的调控 .....	436
三、细胞凋亡异常与疾病 .....	438
四、调控细胞凋亡与疾病的防治 .....	439
第二十八章 心功能不全 .....	441
第一节 概述 .....	441
第二节 心功能不全的病因、诱因与分类 .....	441
一、心功能不全的病因 .....	441
二、心功能不全的诱因 .....	442
三、心功能不全的分类 .....	443
第三节 心功能不全时机体的代偿适应反应 .....	444



一、神经-体液调节机制激活	444
二、心本身的代偿反应	445
三、心以外的代偿反应	447
第四节 心力衰竭的发病机制	447
一、心肌收缩功能降低	448
二、心肌舒张功能障碍	450
三、心各部分舒缩活动不协调	451
第五节 心功能不全时机体主要代谢和功能变化	452
一、心输出量减少导致缺血	452
二、静脉回流障碍导致淤血	452
第六节 心功能不全防治的病理生理基础	453
一、防治原发病、消除诱因	454
二、调整神经-体液系统失衡及干预心室重构	454
三、减轻心的前负荷和后负荷	454
四、改善心肌舒缩功能	454
第二十九章 呼吸功能不全	456
第一节 概述	456
第二节 病因和发病机制	456
一、肺通气功能障碍	457
二、肺换气功能障碍	459
三、常见呼吸系统疾病导致呼吸衰竭的机制	461
第三节 呼吸衰竭时机体代谢和功能变化	462
一、酸碱平衡及电解质紊乱	462
二、呼吸系统变化	463
三、循环系统变化	463
四、中枢神经系统变化	463
五、肾功能变化	464
六、胃肠功能变化	464
第四节 呼吸衰竭防治的病理生理基础	465
一、去除病因,防治原发病	465
二、给氧治疗,提高动脉血氧分压	465
三、改善肺通气,减少二氧化碳潴留	465
四、改善内环境,保护重要器官的功能	465
第三十章 肝功能不全	467
第一节 概述	467
第二节 肝功能不全的病因和分类	467
一、肝功能不全的常见病因	467
二、肝功能不全的分类	468
第三节 肝功能不全时机体的代谢和功能变化	468
一、物质代谢障碍	468



二、水、电解质及酸碱平衡紊乱 .....	469
三、胆汁分泌和排泄障碍 .....	469
四、凝血功能障碍 .....	470
五、生物转化功能障碍 .....	470
六、免疫功能障碍 .....	470
第四节 肝性脑病 .....	471
一、肝性脑病的概念、分类与分期 .....	471
二、肝性脑病的发病机制 .....	472
三、肝性脑病的诱发因素 .....	476
四、肝性脑病防治的病理生理基础 .....	477
第五节 肝肾综合征 .....	477
一、肝肾综合征的概念和类型 .....	477
二、肝肾综合征的发病机制 .....	477
第三十一章 肾功能不全 .....	480
第一节 概述 .....	480
一、肾功能不全、肾衰竭的概念 .....	480
二、肾衰竭的分类 .....	480
第二节 肾功能不全的基本发病环节 .....	480
一、肾小球滤过功能障碍 .....	481
二、肾小管功能障碍 .....	481
三、肾内分泌功能障碍 .....	481
第三节 急性肾衰竭 .....	482
一、急性肾衰竭的概念、病因和分类 .....	482
二、急性肾衰竭的发病机制 .....	483
三、急性肾衰竭的发展过程及代谢功能变化 .....	485
四、急性肾衰竭防治的病理生理基础 .....	486
第四节 慢性肾衰竭 .....	487
一、慢性肾衰竭的概念、病因和发展过程 .....	487
二、慢性肾衰竭的发病机制 .....	488
三、慢性肾衰竭时机体的代谢和功能变化 .....	489
第五节 尿毒症 .....	492
一、尿毒症的概念、病因 .....	492
二、尿毒症时机体的代谢和功能变化 .....	492
三、慢性肾衰竭和尿毒症防治的病理生理基础 .....	493
主要参考书目 .....	495



卫生部“十二五”规划教材 全国高等中医药院校教材  
全国高等医药教材建设研究会规划教材

供中医学（含骨伤方向）、针灸推拿学、中西医临床医学、  
护理学、康复治疗学等专业用

# 病理学

主编 李澎涛

范英昌



人民卫生出版社  
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

## 图书在版编目 (CIP) 数据

病理学/李澎涛等主编. —北京: 人民卫生出版社, 2012. 8

ISBN 978-7-117-15929-6

I. ①病… II. ①李… III. ①病理学-中医学院-教材 IV. ①R36

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 101050 号

门户网:	出版物查询、网上书店
卫人网:	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

本书本印次封底贴有防伪标。请注意识别。

## 病 理 学

主 编: 李澎涛 范英昌

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph @

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京蓝迪彩色印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 20

字 数: 537 千字

版 次: 2012 年 8 月第 1 版 2012 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-15929-6/R · 15930

定 价: 58.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ @

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

卫生部“十二五”规划教材 全国高等中医药院校教材  
全国高等医药教材建设研究会规划教材  
供中医学(含骨伤方向)、针灸推拿学、中西医临床医学、  
护理学、康复治疗学等专业用

# 病 理 学

主 编 李澎涛 范英昌

副主编 王世军 刘春英

编 委 (以姓氏笔画为序)

于兰英 (长春中医药大学)

苗宇船 (山西中医学院)

王世军 (山东中医药大学)

苑光军 (黑龙江中医药大学)

吕 嵘 (上海中医药大学)

范英昌 (天津中医药大学)

刘春英 (辽宁中医药大学)

欧海玲 (广西中医药大学第一  
临床医学院)

刘慧萍 (湖南中医药大学)

郑纪宁 (承德医学院)

苏 宁 (广州中医药大学)

胡建鹏 (安徽中医学院)

杜月光 (浙江中医药大学)

姜希娟 (天津中医药大学)

李能莲 (甘肃中医学院)

潘彦舒 (北京中医药大学)

李澎涛 (北京中医药大学第一  
临床医学院)

秘 书 潘彦舒 (兼) 姜希娟 (兼)

人民卫生出版社

# 目 录

绪论	1
一、病理学的研究任务及其在医学体系中的地位	1
二、病理学的基本内容	1
三、病理学的研究方法	2
四、病理学的观察方法	3
第一章 疾病概论	5
第一节 健康与疾病	5
一、健康	5
二、疾病	5
第二节 病因学	6
一、疾病发生的原因	6
二、疾病发生的条件	7
第三节 发病学	7
一、疾病发生发展的基本规律	7
二、疾病发生发展的基本机制	8
第四节 疾病的经过和转归	9
一、潜伏期	9
二、前驱期	9
三、症状明显期	9
四、转归期	9
第二章 细胞和组织的适应、损伤与修复	12
第一节 细胞和组织的适应	12
一、萎缩	12
二、肥大	13
三、增生	13
四、化生	14
第二节 细胞和组织的损伤	15
一、细胞和组织损伤的原因和发生机制	15
二、细胞和组织损伤的类型与形态学变化	17
第三节 损伤的修复	23
一、再生性修复	23
二、纤维性修复	25
三、创伤愈合	27

第三章 局部血液循环障碍	32
第一节 充血	32
一、动脉性充血	33
二、静脉性充血	33
第二节 出血	36
一、类型	36
二、病理变化和后果	37
第三节 血栓形成	37
一、血栓形成的条件和机制	37
二、血栓形成的过程和类型	39
三、血栓的结局	41
四、血栓对机体的影响	42
第四节 栓塞	42
一、栓子的运行途径	42
二、栓塞的类型及对机体的影响	43
第五节 梗死	45
一、梗死形成的原因和条件	45
二、梗死的病理变化	46
三、梗死的类型	47
四、梗死对机体的影响和结局	48
第四章 炎症	51
第一节 概述	51
一、炎症的概念	51
二、炎症的原因	51
第二节 炎症局部的基本病理变化	52
一、变质	52
二、渗出	52
三、增生	64
第三节 炎症的局部表现和全身反应	65
一、炎症的局部表现	65
二、炎症的全身反应	65
第四节 炎症的类型	65
一、急性炎症	66
二、慢性炎症	69
第五节 炎症的结局	70
一、痊愈	71
二、迁延为慢性炎症	71
三、蔓延播散	71
第五章 肿瘤	74

第一节 肿瘤的概念和一般形态	74
一、肿瘤的概念	74
二、肿瘤的形态	74
第二节 肿瘤的异型性	76
一、肿瘤组织结构的异型性	76
二、肿瘤细胞的异型性	77
第三节 肿瘤的生长与扩散	77
一、肿瘤的生长	77
二、肿瘤的扩散	78
三、恶性肿瘤浸润与转移的机制	80
四、肿瘤的分级与分期	83
第四节 肿瘤对机体的影响	83
一、良性肿瘤对机体的影响	83
二、恶性肿瘤对机体的影响	83
第五节 良性肿瘤与恶性肿瘤的区别	84
第六节 肿瘤的命名与分类	85
一、肿瘤的命名	85
二、肿瘤的分类	86
第七节 癌前病变、非典型性增生及原位癌	87
一、癌前病变	87
二、非典型性增生	87
三、原位癌	88
第八节 肿瘤的病因学与发病学	88
一、肿瘤发生的分子生物学基础	88
二、环境致癌因素及致癌机制	91
三、影响肿瘤发生、发展的内在因素及其作用机制	93
第九节 常见肿瘤的介绍	94
一、上皮性肿瘤	94
二、间叶组织肿瘤	97
三、淋巴造血组织肿瘤	99
四、畸胎瘤	100
第十节 器官恶性肿瘤举例	101
一、鼻咽癌	101
二、肺癌	102
三、食管癌	104
四、胃癌	105
五、大肠癌	106
六、原发性肝癌	107
七、子宫颈癌	108

八、乳腺癌.....	109
<b>第六章 水、电解质代谢紊乱</b> .....	112
<b>第一节 水钠代谢障碍</b> .....	112
一、正常水钠代谢.....	112
二、水钠代谢紊乱.....	112
<b>第二节 钾代谢紊乱</b> .....	117
一、钾代谢及功能.....	117
二、低钾血症.....	117
三、高钾血症.....	119
<b>第七章 酸碱平衡紊乱</b> .....	121
<b>第一节 酸碱平衡及其调节</b> .....	121
一、酸和碱的定义.....	121
二、体液酸碱物质的来源.....	121
三、酸碱平衡的调节机制.....	122
<b>第二节 酸碱平衡紊乱的分类及常用检测指标</b> .....	123
一、酸碱平衡紊乱的分类.....	123
二、反映血液酸碱平衡的常用指标.....	124
<b>第三节 单纯性酸碱平衡紊乱</b> .....	125
一、代谢性酸中毒.....	125
二、呼吸性酸中毒.....	126
三、代谢性碱中毒.....	127
四、呼吸性碱中毒.....	129
<b>第四节 混合性酸碱平衡紊乱</b> .....	130
一、酸碱一致型.....	130
二、酸碱混合型.....	130
<b>第八章 缺氧</b> .....	132
<b>第一节 常用的血氧指标及其意义</b> .....	132
<b>第二节 缺氧的类型、原因和发病机制</b> .....	133
一、低张性缺氧.....	133
二、血液性缺氧.....	134
三、循环性缺氧.....	134
四、组织性缺氧.....	135
<b>第三节 缺氧时机体的功能和代谢变化</b> .....	135
一、代偿反应.....	136
二、机体功能和代谢障碍.....	137
<b>第四节 影响机体对缺氧耐受性的因素</b> .....	138
<b>第九章 发热</b> .....	141
<b>第一节 发热的原因和机制</b> .....	141
一、发热激活物.....	141

二、内生致热原.....	142
三、发热时的体温调节机制.....	143
第二节 发热的时相及热代谢特点.....	144
一、体温上升期.....	144
二、高温持续期(高峰期).....	144
三、体温下降期.....	145
第三节 发热时机体的代谢与功能变化.....	145
一、代谢变化.....	145
二、功能变化.....	145
第四节 发热防治的病理生理学.....	146
第十章 休克.....	148
第一节 休克的原因与分类.....	148
一、休克的原因.....	148
二、休克的分类.....	149
第二节 休克分期与发生机制.....	150
一、休克代偿期.....	150
二、休克进展期.....	152
三、休克难治期.....	153
第三节 休克时细胞结构损害和代谢障碍.....	155
一、细胞结构损害.....	155
二、细胞代谢障碍.....	155
第四节 休克时重要器官功能障碍.....	155
一、肺功能障碍.....	155
二、急性肾功能障碍.....	156
三、肝功能障碍.....	156
四、心功能障碍.....	156
五、脑功能障碍.....	157
六、胃肠功能障碍.....	157
第五节 多器官功能障碍综合征.....	157
一、多器官功能障碍综合征的发病经过.....	157
二、多器官功能障碍综合征的发病机制.....	157
第十一章 弥散性血管内凝血.....	160
第一节 弥散性血管内凝血的病因和发病机制.....	160
一、弥散性血管内凝血的病因.....	160
二、弥散性血管内凝血的发病机制.....	160
三、影响弥散性血管内凝血发生发展的因素.....	162
第二节 弥散性血管内凝血的分期和分型.....	163
一、弥散性血管内凝血的分期.....	163
二、弥散性血管内凝血的分型.....	163

第三节 弥散性血管内凝血的临床表现	163
一、出血	163
二、休克	164
三、器官功能障碍	164
四、微血管病性溶血性贫血	164
第十二章 缺血 - 再灌注损伤	167
第一节 缺血 - 再灌注损伤的原因和影响因素	167
一、缺血 - 再灌注损伤的常见原因	167
二、缺血 - 再灌注损伤的影响因素	167
第二节 缺血 - 再灌注损伤的发生机制	168
一、自由基的损伤作用	168
二、钙超载	169
三、白细胞损伤的作用	170
第三节 缺血 - 再灌注损伤时机体的功能代谢变化	170
一、心肌缺血 - 再灌注损伤的变化	170
二、脑缺血 - 再灌注损伤的变化	171
三、肠缺血 - 再灌注损伤的变化	171
第十三章 免疫功能异常和免疫性疾病	173
第一节 自身免疫性疾病	173
一、自身免疫性疾病的发病机制	173
二、自身免疫性疾病引起组织损伤的机制	174
三、自身免疫性疾病的基本特征	175
四、自身免疫性疾病的分类	175
五、常见的自身免疫性疾病	175
第二节 免疫缺陷病	177
一、原发性免疫缺陷病	177
二、继发性免疫缺陷病	177
第十四章 心血管系统疾病	179
第一节 动脉粥样硬化	179
一、病因和发病机制	179
二、病理变化	182
三、主要动脉病变	183
第二节 冠状动脉粥样硬化及冠状动脉粥样硬化性心脏病	183
一、冠状动脉粥样硬化	183
二、冠状动脉粥样硬化性心脏病	183
第三节 高血压病	186
一、病因和发病机制	186
二、类型和病理变化	188
第四节 风湿病	190

一、病因和发病机制	190
二、基本病理变化	191
三、各器官病变	191
四、慢性心瓣膜病	192
第五节 感染性心内膜炎	194
一、急性感染性心内膜炎	194
二、亚急性感染性心内膜炎	194
第六节 心力衰竭	195
一、心力衰竭的病因、诱因和分类	195
二、心力衰竭的发病机制	196
三、心力衰竭时机体的代偿反应	199
四、心力衰竭时机体主要功能代谢变化	201
第十五章 呼吸系统疾病	205
第一节 慢性阻塞性肺疾病	205
一、慢性支气管炎	205
二、肺气肿	207
第二节 慢性肺源性心脏病	209
第三节 肺炎	210
一、大叶性肺炎	211
二、小叶性肺炎	214
三、间质性肺炎	215
第四节 结核病	217
一、概述	217
二、肺结核病	220
三、血源播散性结核病	223
四、肺外器官结核病	224
第五节 呼吸衰竭	226
一、病因和发病机制	227
二、呼吸衰竭时机体功能和代谢的变化	229
第十六章 消化系统疾病	233
第一节 胃炎	233
一、病因和发病机制	233
二、病理变化	233
第二节 消化性溃疡	235
一、病因和发病机制	235
二、病理变化	236
三、临床病理联系	236
四、结局及并发症	237
第三节 病毒性肝炎	237

一、病因和发病机制	237
二、病理变化	239
三、临床病理类型	240
<b>第四节 酒精性肝病</b>	242
一、发病机制	242
二、病理变化	243
<b>第五节 肝硬化</b>	243
一、病因和发病机制	243
二、病理变化	243
三、分类	244
<b>第六节 肝功能衰竭</b>	247
一、肝功能衰竭的病因与分类	247
二、肝功能衰竭对机体的影响	247
三、肝性脑病	248
四、肝肾综合征	252
<b>第十七章 泌尿系统疾病</b>	255
<b>第一节 肾小球肾炎</b>	255
一、概述	255
二、病因和发病机制	257
三、基本病理变化	259
四、临床表现	259
五、常见病理类型	260
<b>第二节 肾盂肾炎</b>	266
一、病因和发病机制	266
二、类型	267
<b>第三节 肾衰竭</b>	268
一、肾功能障碍的基本发病环节	268
二、急性肾衰竭	269
三、慢性肾衰竭	271
四、尿毒症	275
<b>第十八章 常见传染病及寄生虫病</b>	278
<b>第一节 伤寒</b>	278
一、病因和发病机制	278
二、病理变化	279
三、临床病理联系	280
四、结局和并发症	280
<b>第二节 细菌性痢疾</b>	280
一、病因和发病机制	281
二、病理变化	281

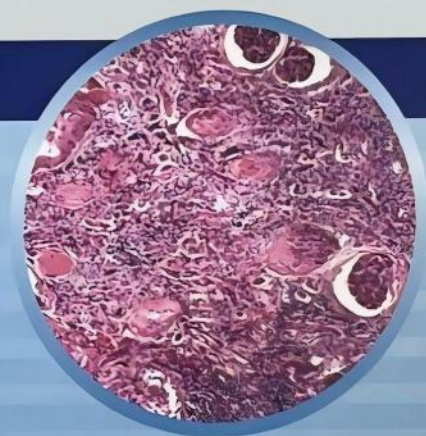
三、临床病理联系	282
<b>第三节 流行性脑脊髓膜炎</b>	282
一、病因和发病机制	282
二、病理变化	282
三、临床病理联系	283
四、结局与并发症	284
<b>第四节 流行性乙型脑炎</b>	284
一、病因和发病机制	284
二、病理变化	284
三、临床病理联系	285
四、结局和并发症	285
<b>第五节 钩端螺旋体病</b>	285
一、病因和发病机制	285
二、病理变化	286
三、临床病理联系	286
<b>第六节 流行性出血热</b>	287
一、病因和发病机制	287
二、病理变化	287
三、临床病理联系	287
<b>第七节 性传播性疾病</b>	288
一、淋病	288
二、尖锐湿疣	288
三、梅毒	289
<b>第八节 深部真菌病</b>	290
一、假丝酵母菌病	291
二、曲菌病	291
三、毛霉菌病	291
四、隐球菌病	292
五、放线菌病	292
<b>第九节 阿米巴病</b>	292
一、肠阿米巴病	293
二、肠外阿米巴病	294
<b>第十节 血吸虫病</b>	295
一、病因和发病机制	295
二、病理变化	295
三、主要脏器的病理变化及其后果	296
<b>主要参考书目</b>	299

供医学相关专业实验教学使用

主审 范英昌 主编 姜希娟

# 病理学实验指导

——基于案例搭建从基础到临床的桥梁



天津出版传媒集团

 天津科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

病理学实验指导 / 姜希娟主编. -- 天津: 天津科学技术出版社, 2019.7

ISBN 978-7-5576-6821-1

I. ①病… II. ①姜… III. ①病理学-实验-医学院校-教学参考资料 IV. ①R36-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2019)第 156347 号

---

病理学实验指导

BINGLIXUE SHIYAN ZHIDAO

责任编辑: 孟祥刚 李荔薇

出版: 天津出版传媒集团  
天津科学技术出版社

地址: 天津市西康路 35 号

邮编: 300051

电话: (022) 23332390

网址:

发行: 新华书店经销

印刷: 天津午阳印刷股份有限公司

---

开本 787×1092 1/16 印张 3.125 插页 4 字数 78 000

2019 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

定价: 18.00 元

## 编 委 会

主 审 范英昌

主 编 姜希娟

副主编 郭茂娟 石安华 高爱社

编 委 (按姓氏笔画为序)

马东明 (天津中医药大学)

王 彧 (天津中医药大学)

卢 斌 (天津中医药大学)

石安华 (云南中医药大学)

孙力康 (天津中医药大学)

朱晓松 (云南中医药大学)

李虎虎 (天津中医药大学)

苏金玲 (天津中医药大学)

张云莎 (天津中医药大学)

张 悦 (河南中医药大学)

张 妍 (河南中医药大学)

何婷婷 (广西中医药大学)

陈 芳 (河南中医药大学)

孟卓然 (云南中医药大学)

姜希娟 (天津中医药大学)

郭茂娟 (天津中医药大学)

高爱社 (河南中医药大学)

高 青 (天津中医药大学)

谭丽萍 (云南中医药大学)

# 目 录

实验一 适应、损伤与修复 .....	1
实验二 局部血液循环障碍 .....	3
实验三 炎症 .....	6
实验四 肿瘤 .....	9
实验五 心血管系统疾病 .....	12
实验六 呼吸系统疾病 .....	15
实验七 消化系统疾病 .....	17
实验八 泌尿系统疾病 .....	20
实验九 传染病 .....	23
各系统案例 .....	26
附 图 .....	43

供中医学、针灸推拿等专业用



新世纪全国高等中医药院校创新教材

XIN SHI JI QUAN GUO GAO DENG ZHONG YI YAO YUAN XIAO  
CHUANG XIN JIAO CAI

# 病理学 PBL 教程

主 编 范英昌

全国百佳图书出版单位

中国中医药出版社

图书在版编目(CIP)数据

病理学 PBL 教材 / 范英昌主编. —北京: 中国中医药出版社, 2013.8

新世纪全国高等中医药院校创新教材

ISBN 978-7-5132-1547-3

I. ①病… II. ①范… III. ①病理学 - 中医院校 - 教材 IV. ①R36

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 144535 号

( 2013 第 144535 号 )

中国中医药出版社出版

北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 16 层

邮政编码 100013

传真 010 64405750

北京市松源印刷有限公司印刷

各地新华书店经销

\*

开本 850×1168 1/16 印张 14 彩插 0.75 字数 336 千字

2013 年 8 月第 1 版 2013 年 8 月第 1 次印刷

书号 ISBN 978-7-5132-1547-3

\*

定价 29.00 元

网址

如有印装质量问题请与本社出版部调换

版权专有 侵权必究

社长热线 010 64405720

购书热线 010 64065415 010 64065413

书店网址

官方微博

# 新世纪全国高等中医药院校创新教材

## 《病理学PBL教程》编委会

- 主 编** 范英昌 (天津中医药大学)
- 副主编** 姜希娟 (天津中医药大学)
- 杜标炎 (广州中医药大学)
- 彭忠义 (广西中医药大学瑞康医院)
- 武一曼 (福建中医药大学)
- 白 娟 (浙江中医药大学)
- 编 委** (以姓氏笔画为序)
- 石安华 (云南中医学院)
- 吕红梅 (黑龙江中医药大学)
- 苏 宁 (广州中医药大学)
- 李长天 (甘肃中医学院)
- 应小平 (陕西中医学院)
- 张锡流 (广西中医药大学瑞康医院)
- 苑光军 (黑龙江中医药大学)
- 郑纪宁 (承德医学院)
- 施 旻 (江西中医药大学)
- 夏 雷 (山东中医药大学)
- 徐爱凤 (山西中医学院)
- 高爱社 (河南中医学院)
- 郭军鹏 (长春中医药大学)
- 郭茂娟 (天津中医药大学)
- 郭继龙 (山西中医学院)
- 雷久士 (湖南中医药大学)
- 潘彦舒 (北京中医药大学)
- 戴建国 (南京中医药大学)
- 主 审** 黄玉芳 (南京中医药大学)

# 目 录

---

第一章	组织细胞的损伤与修复	1
第二章	局部血液循环障碍	14
第三章	休克与DIC	21
第四章	炎症	28
第五章	肿瘤	44
第六章	心血管系统疾病	65
第七章	呼吸系统疾病	86
第八章	消化系统疾病	106
第九章	泌尿系统疾病	120
第十章	传染病	136
第十一章	疑难病例	151
附录一	PBL教师手册	197
附录二	PBL学生手册	209
参考文献		214

# 病理学精要

高爱社 曹珊 李宁 主编

 郑州大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

病理学精要 / 高爱社, 曹珊, 李宁主编. — 郑州 : 郑州大学出版社,  
2020.12

ISBN 978-7-5645-7351-5

I. ①病… II. ①高…②曹…③李… III. ①病理学 IV. ①R36

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2020)第 192464 号

主 编 李 宁 曹 珊 高 爱 社

病理学精要

BINGLIXUE JINGYAO

策划编辑	宋妍妍	封面设计	苏永生
责任编辑	宋妍妍 乔海萍	版式设计	凌 青
责任校对	胥丽光	责任监制	凌 青 李瑞卿
出版发行	郑州大学出版社有限公司	地 址	郑州市大学路 40 号(450052)
出 版 人	孙保营	网 址	
经 销	全国新华书店	发行电话	0371-66966070
印 刷	郑州宁昌印务有限公司		
开 本	787 mm×1 092 mm 1 / 16		
印 张	12.75	字 数	301 千字
版 次	2020 年 12 月第 1 版	印 次	2020 年 12 月第 1 次印刷
书 号	ISBN 978-7-5645-7351-5	定 价	36.00 元

本书如有印装质量问题,请与本社联系调换。

## 作者名单

---

主 编 高爱社 曹 珊 李 宁

副主编 李 珊 张 悦 姜希娟

杨 艺

编 委 (按姓氏笔画排序)

王 丽 王 坦 石安华

孙 洁 李虎虎 李晓娟

张云莎 张 妍 张 炅

陈 芳

# 目 录



<b>第一章 细胞和组织的适应与损伤</b> .....	1
第一节 概述 .....	1
第二节 适应 .....	2
一、萎缩 .....	2
二、肥大 .....	3
三、增生 .....	5
四、化生 .....	6
第三节 细胞和组织损伤的原因和机制 .....	7
一、细胞和组织损伤的原因 .....	7
二、细胞和组织损伤的机制 .....	8
第四节 细胞、组织损伤的形态学改变 .....	11
一、可逆性损伤 .....	11
二、不可逆损伤 .....	14
<b>第二章 损伤的修复</b> .....	22
第一节 再生 .....	22
一、组织再生的机制和过程 .....	23
二、影响组织再生的因素 .....	25
第二节 纤维性修复 .....	27
第三节 创伤愈合 .....	28
一、皮肤愈合 .....	28
二、骨折愈合 .....	29
三、影响创伤愈合的因素 .....	30
<b>第三章 局部血液循环障碍</b> .....	36
第一节 充血和淤血 .....	36
一、充血 .....	36
二、淤血 .....	37

第二节 血栓形成 .....	41
一、血栓形成的条件和机制 .....	41
二、血栓形成的过程和类型 .....	43
三、血栓的结局 .....	44
四、血栓对机体的影响 .....	45
第三节 栓塞 .....	46
一、栓子运行途径 .....	46
二、栓塞的类型和对机体的影响 .....	47
第四节 梗死 .....	50
一、梗死形成原因和条件 .....	50
二、梗死的病变及类型 .....	51
三、梗死对机体的影响和结局 .....	53
一、发病机制 .....	54
二、VTE 诊断标志物 .....	55
第四章 炎症 .....	60
第一节 炎症的概述 .....	60
一、炎症的概念 .....	60
二、炎症的原因 .....	60
第二节 炎症局部的基本病理变化 .....	61
一、变质 .....	61
二、渗出 .....	61
三、增生 .....	65
第三节 炎症的类型 .....	66
一、急性炎症 .....	66
二、慢性炎症 .....	68
第四节 炎症的局部表现和全身反应 .....	69
一、炎症的局部表现 .....	69
二、炎症的全身反应 .....	69
第五节 炎症的结局 .....	70
一、痊愈 .....	70
二、迁延不愈 .....	70
三、蔓延播散 .....	70
第五章 肿瘤 .....	76
第一节 肿瘤概述 .....	76
第二节 肿瘤的异型性 .....	77
一、肿瘤组织结构的异型性 .....	77
二、肿瘤细胞形态的异型性 .....	78

第三节 肿瘤的命名与分类 .....	78
一、良性肿瘤的命名 .....	78
二、恶性肿瘤的命名 .....	78
三、肿瘤的特殊命名 .....	79
第四节 肿瘤的生长 .....	79
一、肿瘤的生长方式 .....	79
二、肿瘤的生长速度 .....	79
三、肿瘤血管的生成 .....	80
第五节 肿瘤的扩散 .....	80
一、直接蔓延 .....	80
二、转移 .....	81
第六节 肿瘤的分级与分期 .....	81
一、分级 .....	82
二、分期 .....	82
第七节 良恶性肿瘤的鉴别 .....	82
第八节 肿瘤对机体的影响 .....	83
一、良性肿瘤对机体的影响 .....	83
二、恶性肿瘤对机体的影响 .....	83
第九节 癌前疾病、异位增生和原位癌 .....	84
一、癌前疾病或癌前病变 .....	84
二、异型增生 .....	85
三、原位癌 .....	85
第十节 肿瘤发生的危险因素 .....	86
一、环境因素 .....	86
二、机体的内在因素 .....	87
第十一节 肿瘤发生的分子机制 .....	87
一、原癌基因激活 .....	87
二、肿瘤抑制基因的功能丧失 .....	88
<b>第六章 心血管系统疾病 .....</b>	<b>94</b>
<b>第一节 动脉粥样硬化 .....</b>	<b>94</b>
一、动脉粥样硬化的危险因素 .....	94
二、动脉粥样硬化基本病理变化 .....	95
三、冠状动脉粥样硬化及冠状动脉性心脏病 .....	97
<b>第二节 原发性高血压病 .....</b>	<b>99</b>
一、危险因素 .....	99
二、发病机制 .....	100
三、高血压病基本病理变化 .....	100

第三节 风湿病 .....	102
一、病因与发病机制 .....	102
二、风湿病典型病变特点 .....	102
三、各器官病变 .....	103
<b>第七章 呼吸系统疾病 .....</b>	<b>109</b>
第一节 肺炎 .....	109
一、大叶性肺炎 .....	109
二、小叶性肺炎 .....	112
第二节 慢性支气管炎 .....	113
第三节 肺气肿 .....	115
第四节 慢性肺源性心脏病 .....	117
第五节 结核病 .....	118
一、结核病概述 .....	118
二、肺结核 .....	121
<b>第八章 消化系统疾病 .....</b>	<b>129</b>
第一节 概述 .....	129
第二节 消化性溃疡病 .....	129
一、病因及发病机制 .....	129
二、病理变化 .....	130
三、临床病理联系 .....	131
四、结局和并发症 .....	132
第三节 病毒性肝炎 .....	132
一、病因和发病机制 .....	132
二、基本病理变化 .....	134
三、临床病理类型 .....	135
第四节 肝硬化 .....	136
一、门脉性肝硬化 .....	136
二、坏死后性肝硬化 .....	139
三、胆汁性肝硬化 .....	139
<b>第九章 泌尿系统疾病 .....</b>	<b>147</b>
第一节 概述 .....	147
第二节 肾小球肾炎 .....	148
一、病因和发病机制 .....	148
二、基本病理变化 .....	149
三、临床表现 .....	149
四、肾小球肾炎的常见病理类型 .....	150

第三节 肾盂肾炎 .....	155
一、病因和发病机制 .....	155
二、类型 .....	156
<b>第十章 水肿</b> .....	165
第一节 概述 .....	165
第二节 水肿的发病机制 .....	165
一、血管内外液体交换失衡 .....	165
二、体内外液体交换失衡 .....	167
第三节 水肿的特点及对机体的影响 .....	168
一、水肿的特点 .....	168
二、水肿对机体的影响 .....	169
<b>第十一章 缺氧</b> .....	171
第一节 概述 .....	171
一、缺氧的概念 .....	171
二、常用的血氧指标 .....	171
第二节 缺氧的原因和发病机制 .....	172
一、低张性缺氧 .....	172
二、血液性缺氧 .....	173
三、循环性缺氧 .....	174
四、组织性缺氧 .....	175
第三节 缺氧时机体功能代谢的变化 .....	175
一、组织细胞的变化 .....	175
二、呼吸系统的变化 .....	176
三、循环系统的变化 .....	176
四、血液系统的变化 .....	176
五、中枢神经系统的变化 .....	177
第四节 缺氧的治疗 .....	177
一、去除病因 .....	177
二、氧疗 .....	177
三、防止氧中毒 .....	177
<b>第十二章 休克</b> .....	180
第一节 休克的分类 .....	180
一、按照病因分类 .....	180
二、按照始动环节分类 .....	181
三、按休克时血流动力学变化分类 .....	181

第二节 休克的发病机制 .....	182
一、微循环的结构与调节 .....	182
二、休克各期微循环变化的特点(图 12-3)和机制 .....	183
第三节 休克时机体功能代谢的变化 .....	185
一、细胞损伤 .....	185
二、电解质和酸碱平衡紊乱 .....	185
三、器官功能障碍 .....	185
第四节 休克的防治 .....	186
一、病因学防治 .....	186
二、发病学防治 .....	187
三、加强休克患者的护理 .....	187

全国高等学校教材

供临床、基础、预防、药学、检验、影像、护理等专业用

Integrated Experiment  
of Basic Medicine

# 基础医学整合实验

主 编 苏 宁



 人民卫生出版社

全国高等学校教材

供临床、基础、预防、药学、检验、影像、护理等专业用

# 基础医学整合实验

Integrated Experiment  
of Basic Medicine

主 编 苏 宁

副主编 邝晓聪 杜 鹏 张 玲 张三印 姜希娟

编 委 (以姓氏笔画为序)

尹艳艳 (安徽医科大学)

邝晓聪 (广西医科大学)

刘 娜 (广州中医药大学)

闫福曼 (广州中医药大学)

苏 宁 (广州中医药大学)

杜 鹏 (安徽医科大学)

张 玲 (沈阳医学院)

张三印 (成都中医药大学)

张天娥 (成都中医药大学)

秘 书 (以姓氏笔画为序)

林悦珊 (广州中医药大学)

指导专家 (以姓氏笔画为序)

马跃荣 (成都中医药大学)

戈志强 (苏州大学医学部)

刘 佳 (华南理工大学医学院)

刘传勇 (山东大学齐鲁医学部)

关 喆 (沈阳医学院)

许能贵 (广州中医药大学)

杨 明 (贵州医科大学)

陈维平 (广西医科大学)

吴 宁 (贵州医科大学)

吴家华 (嘉应学院医学院)

姜希娟 (天津中医药大学)

郭茂娟 (天津中医药大学)

彭仁才 (江西中医药大学)

韩 莉 (三峡大学医学院)

傅 娟 (华南理工大学医学院)

戴建国 (南京中医药大学)

罗海燕 (广州中医药大学)

杨宇辉 (嘉应学院医学院)

汪思应 (安徽医科大学)

苗 戎 (天津中医药大学)

罗广波 (广州中医药大学)

赵 云 (三峡大学医学院)

高兴亚 (南京医科大学)

章文春 (江西中医药大学)

人民卫生出版社

全国普通高等教育中医药类精编教材

# 病理学

第2版

BINGLIXUE

(供中医药类、中西医结合等专业用)

主 编 黄玉芳

副主编 白 娟 张锡流 范英昌 黄秀榕

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

病理学/黄玉芳主编. —2 版. —上海:上海科学技术出版社,2011.7

全国普通高等教育中医药类精编教材

ISBN 978-7-5478-0855-9

I. ①病... II. ①黄... III. ①病理学—中医学院—教材 IV. ①R36

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 105502 号

上海世纪出版股份有限公司  
上海科学技术出版社 出版、发行

(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

新华书店上海发行所经销

苏州望电印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张:18.25

字数:350 千字

2008 年 8 月第 1 版

2011 年 7 月第 2 版 2011 年 9 月第 8 次印刷

ISBN 978-7-5478-0855-9/R·273

定价:43.00 元

---

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,  
请向工厂联系调换

# 《病理学》编委会名单

**主 编**  
**副主编**

黄玉芳(南京中医药大学)

(以姓氏笔画为序)

白 娟(浙江中医药大学)

张锡流(广西中医学院)

范英昌(天津中医药大学)

黄秀榕(福建中医药大学)

**编 委**

(以姓氏笔画为序)

王雅莉(甘肃中医学院)

石安华(云南中医学院)

苏 宁(广州中医药大学)

李建国(河南中医学院)

应小平(陕西中医学院)

苑光军(黑龙江中医药大学佳木斯学院)

施 旻(江西中医学院)

夏 雷(山东中医药大学)

徐爱凤(山西中医学院)

雷久士(湖南中医药大学)

潘彦舒(北京中医药大学)

戴建国(南京中医药大学)

**主 审**

张 平(浙江中医药大学)

陈振发(湖北中医药大学)

# 目 录

绪 论 .....	1
一、病理学的内容 .....	1
二、病理学在医学中的地位 .....	2
三、病理学的研究对象与方法 .....	2

## 总 论

第一章 疾病概论 .....	7
第一节 健康和疾病 .....	7
一、健康 .....	7
二、疾病 .....	8
第二节 病因学 .....	8
一、疾病发生的原因 .....	8
二、疾病发生的条件 .....	9
第三节 发病学 .....	9
一、疾病发生发展的基本规律 .....	10
二、疾病发生发展的基本机制 .....	10
第四节 疾病的转归 .....	11
一、康复 .....	11
二、死亡 .....	12

第二章 细胞和组织的适应、损伤与修复 .....	13
第一节 细胞和组织的适应 .....	13
一、萎缩 .....	14
二、肥大 .....	15
三、增生 .....	16
四、化生 .....	16

第二节 细胞和组织的损伤 .....	17
一、损伤的原因和发生机制 .....	17
二、形态学变化 .....	18
第三节 损伤的修复 .....	24
一、再生 .....	24
二、纤维性修复 .....	25
第四节 创伤愈合 .....	26
一、皮肤创伤愈合 .....	27
二、骨折愈合 .....	28
三、影响再生修复的因素 .....	28
<b>第三章 局部血液循环障碍</b> .....	<b>31</b>
第一节 充血 .....	31
一、动脉性充血 .....	32
二、静脉性充血 .....	32
第二节 出血 .....	34
一、类型及原因 .....	34
二、病理变化 .....	35
三、后果 .....	35
第三节 血栓形成 .....	35
一、血栓形成的条件和机制 .....	36
二、血栓形成的过程及其形态 .....	38
三、血栓的结局 .....	40
四、血栓形成对机体的影响 .....	40
第四节 栓塞 .....	41
一、栓子的运行途径 .....	41
二、栓塞的类型和对机体的影响 .....	42
第五节 梗死 .....	43
一、梗死形成的原因和条件 .....	43
二、梗死的类型及病理变化 .....	44
三、梗死的结局及其对机体的影响 .....	46
第六节 水肿 .....	46
一、水肿发生的原因与机制 .....	46
二、常见水肿类型 .....	49
三、水肿的病理变化 .....	50

四、水肿对机体的影响 .....	51
------------------	----

## 第四章 炎症 .....

第一节 概述 .....	52
一、炎症的概念 .....	52
二、炎症的原因 .....	52
三、炎症的分类及特点 .....	53
第二节 炎症的基本病理变化及其类型 .....	53
一、变质 .....	54
二、渗出 .....	54
三、增生 .....	62
四、炎症介质 .....	64
第三节 炎症的临床表现和结局 .....	66
一、炎症的临床表现 .....	66
二、炎症的结局 .....	67

## 第五章 肿瘤 .....

第一节 肿瘤的概念 .....	69
第二节 肿瘤的命名与分类 .....	70
一、肿瘤命名 .....	70
二、肿瘤的分类 .....	70
第三节 肿瘤的形态 .....	71
一、大体形态 .....	71
二、组织结构 .....	72
第四节 肿瘤的分化与异型性 .....	73
一、肿瘤细胞的异型性 .....	73
二、肿瘤组织结构的异型性 .....	74
第五节 肿瘤的生长和扩散 .....	74
一、肿瘤的生长 .....	74
二、肿瘤的扩散 .....	75
第六节 肿瘤对机体的影响 .....	78
一、良性肿瘤对机体的影响 .....	78
二、恶性肿瘤对机体的影响 .....	79
第七节 良性肿瘤与恶性肿瘤的区别 .....	79
第八节 肿瘤的病因学和发病学 .....	80

一、肿瘤发生的分子生物学基础 .....	80
二、环境因素及其致癌机制 .....	82
三、肿瘤发生的内因及其作用机制 .....	83
第九节 常见肿瘤举例 .....	84
一、上皮组织肿瘤 .....	84
二、间叶组织肿瘤 .....	88
三、淋巴造血组织肿瘤 .....	90
四、其他组织肿瘤 .....	91
第十节 常见器官恶性肿瘤举例 .....	92
一、鼻咽癌 .....	92
二、肺癌 .....	93
三、食管癌 .....	94
四、胃癌 .....	94
五、大肠癌 .....	96
六、原发性肝癌 .....	96
七、宫颈癌 .....	97
八、乳腺癌 .....	98
九、葡萄胎 .....	99
十、绒毛膜癌 .....	99

## 第六章 缺氧 .....

第一节 常用的血氧指标 .....	100
第二节 缺氧的类型、原因和发生机制 .....	101
一、低张性缺氧 .....	101
二、血液性缺氧 .....	102
三、循环性缺氧 .....	103
四、组织性缺氧 .....	103
第三节 缺氧时机体的功能和代谢变化 .....	104
第四节 影响机体对缺氧耐受性的因素 .....	106
一、代谢耗氧率 .....	106
二、机体的代偿能力 .....	106

## 第七章 发热 .....

第一节 发热的原因和机制 .....	107
一、发热激活物 .....	107

二、内生致热原 .....	108
三、发热时的体温调节机制 .....	109
第二节 发热的分期 .....	111
一、体温上升期 .....	111
二、高热持续期 .....	111
三、体温下降期 .....	112
第三节 发热时机体主要代谢与功能变化 .....	112
一、代谢变化 .....	112
二、功能变化 .....	112

## 第八章 休克 .....

第一节 休克的病因与分类 .....	114
一、休克的病因 .....	114
二、休克的分类 .....	115
第二节 休克分期与发生机制 .....	116
一、休克早期 .....	116
二、休克期 .....	118
三、休克晚期 .....	119
第三节 休克时细胞代谢改变和结构损害 .....	121
一、细胞代谢改变 .....	121
二、细胞结构损害 .....	121
第四节 休克时器官功能障碍和衰竭 .....	122
一、休克时重要器官功能障碍 .....	122
二、多器官功能障碍综合征 .....	123

## 第九章 弥散性血管内凝血 .....

第一节 弥散性血管内凝血的病因和发病机制 .....	124
一、DIC 的病因 .....	124
二、DIC 的发病机制 .....	125
三、影响 DIC 发生发展的因素 .....	126
第二节 弥散性血管内凝血的分期和分型 .....	127
一、分期 .....	127
二、分型 .....	127
第三节 弥散性血管内凝血的临床表现 .....	127
一、出血 .....	127

二、休克 .....	128
三、器官功能障碍 .....	128
四、微血管病性溶血性贫血 .....	128

## 各 论

### 第十章 心血管系统疾病 .....

第一节 动脉粥样硬化 .....	131
一、病因和发病机制 .....	132
二、病理变化 .....	133
第二节 冠状动脉粥样硬化症及冠状动脉粥样硬化性心脏病 .....	135
一、冠状动脉粥样硬化症 .....	135
二、冠状动脉粥样硬化性心脏病 .....	136
三、冠状动脉性猝死 .....	137
第三节 高血压病 .....	138
一、病因和发病机制 .....	138
二、类型和病理变化 .....	139
第四节 风湿病 .....	140
一、病因和发病机制 .....	141
二、基本病理变化 .....	141
三、风湿病的各器官病变 .....	141
四、慢性心瓣膜病 .....	143
第五节 感染性心内膜炎 .....	144
一、急性感染性心内膜炎 .....	144
二、亚急性感染性心内膜炎 .....	144
第六节 心力衰竭 .....	145
一、心力衰竭的病因、诱因和分类 .....	145
二、心力衰竭的发病机制 .....	147
三、心力衰竭时机体的代偿反应 .....	149
四、心力衰竭时机体主要功能代谢变化 .....	150

### 第十一章 呼吸系统疾病 .....

第一节 慢性阻塞性肺疾病 .....	152
--------------------	-----

一、慢性支气管炎 .....	152
二、肺气肿 .....	153
三、支气管扩张症 .....	154
第二节 慢性肺源性心脏病 .....	155
第三节 肺炎 .....	155
一、细菌性肺炎 .....	156
二、病毒性肺炎 .....	159
三、严重急性呼吸综合征 .....	160
四、支原体肺炎 .....	160
第四节 结核病 .....	160
一、概述 .....	160
二、肺结核病 .....	163
三、血源性结核病 .....	166
四、肺外器官结核病 .....	166
第五节 呼吸衰竭 .....	168
一、呼吸衰竭的原因和发病机制 .....	169
二、呼吸衰竭时机体的功能代谢变化 .....	171
<b>第十二章 消化系统疾病 .....</b>	<b>174</b>
第一节 胃炎 .....	174
一、急性胃炎 .....	174
二、慢性胃炎 .....	174
第二节 消化性溃疡病 .....	176
一、病因和发病机制 .....	176
二、病理变化 .....	177
三、结局及并发症 .....	177
第三节 病毒性肝炎 .....	178
一、病因和发病机制 .....	178
二、基本病理变化 .....	179
三、临床病理类型 .....	181
第四节 肝硬化 .....	182
一、门脉性肝硬化 .....	183
二、坏死后性肝硬化 .....	186
三、胆汁性肝硬化 .....	186
第五节 肝功能衰竭 .....	186

一、肝功能衰竭的病因、分类及对机体的影响	187
二、肝性脑病	187
三、肝肾综合征	191

### 第十三章 泌尿及生殖系统疾病 193

第一节 肾小球肾炎	193
一、病因和发病机制	194
二、基本病理变化	196
三、临床表现	196
四、肾小球肾炎常见病理学类型	196
第二节 肾盂肾炎	202
一、病因和发病机制	202
二、类型	202
第三节 肾功能衰竭	203
一、急性肾功能衰竭	204
二、慢性肾功能衰竭	206
三、尿毒症	209
第四节 生殖系统常见疾病	211
一、慢性宫颈炎	211
二、子宫内膜增生症	211
三、乳腺增生性病变	212
四、前列腺增生症	212

### 第十四章 常见传染病及寄生虫病 214

第一节 流行性脑脊髓膜炎	214
一、病因和发病机制	214
二、病理变化	215
三、临床病理联系	216
四、结局与并发症	216
第二节 流行性乙型脑炎	216
一、病因和发病机制	217
二、病理变化	217
三、临床病理联系	218
四、结局与并发症	218
第三节 伤寒	218

一、病因和发病机制 .....	219
二、病理变化与临床病理联系 .....	219
三、结局与并发症 .....	220
第四节 细菌性痢疾 .....	221
一、病因和发病机制 .....	221
二、病理变化与临床病理联系 .....	221
第五节 阿米巴病 .....	222
一、肠阿米巴病 .....	222
二、肠外阿米巴病 .....	224
第六节 血吸虫病 .....	224
一、病因和发病机制 .....	224
二、病理变化与临床病理联系 .....	225
三、结局 .....	226
第七节 性传播性疾病 .....	227
一、淋病 .....	227
二、尖锐湿疣 .....	227
三、梅毒 .....	228
四、艾滋病 .....	231

## 附一 水、电解质与酸碱平衡紊乱 .....

第一节 水、电解质代谢紊乱 .....	234
一、水、钠代谢障碍 .....	234
二、钾代谢障碍 .....	240
第二节 酸碱平衡紊乱 .....	242
一、酸碱平衡 .....	242
二、酸碱平衡紊乱的类型 .....	244
三、酸碱平衡紊乱的评价指标 .....	245
四、酸碱平衡紊乱的基本类型 .....	247

## 附二 缺血-再灌注损伤 .....

第一节 缺血-再灌注损伤的原因和影响因素 .....	252
一、原因 .....	252
二、影响因素 .....	253
第二节 缺血-再灌注损伤的发生机制 .....	253
一、自由基的损伤作用 .....	253

二、钙超载的损伤作用 .....	255
三、白细胞的损伤作用 .....	256
第三节 缺血-再灌注损伤时机体的功能代谢变化 .....	257
一、心脏再灌注损伤的变化 .....	257
二、脑再灌注损伤的变化 .....	258
三、肠、肾等器官再灌注损伤的变化 .....	258

### 附三 细胞信号转导与疾病 .....

第一节 细胞信号转导概述 .....	259
一、细胞信号转导的概念 .....	259
二、细胞信号转导的基本机制 .....	260
第二节 常见的信号转导系统 .....	261
一、G 蛋白相关信号转导系统 .....	261
二、酪氨酸蛋白激酶信号转导系统 .....	262
三、TNF 相关信号转导系统 .....	262
四、TGF- $\beta$ 族信号转导通路 .....	263
五、Wnt 信号转导通路 .....	263
六、Hedgehog(Hh)信号转导通路 .....	263
七、Notch 信号转导通路 .....	263
第三节 信号转导异常的发生机制 .....	264
一、基因突变使信号转导蛋白数量与功能改变 .....	264
二、免疫反应异常使细胞信号数量和受体功能改变 .....	264
三、致炎因子和体内功能代谢障碍对细胞信号转导的 影响 .....	264
第四节 细胞信号转导异常相关疾病 .....	265
一、受体病 .....	265
二、G 蛋白异常疾病 .....	266
三、多环节信号转导异常疾病 .....	267

### 主要参考文献 .....

全国普通高等教育中医药类精编教材

# 病理学

BINGLIXUE

(供中医药类、中西医结合等专业用)

主 编 黄玉芳

副主编 张 平 陈振发 范英昌 黄秀榕

上海科学技术出版社

图书在版编目 ( C I P ) 数据

病理学 / 黄玉芳主编. —上海: 上海科学技术出版社,  
2006. 8  
全国普通高等教育中医药类精编教材. 供中医药类、中  
西医结合等专业用  
ISBN 978-7-5323-8453-2

I. 病... II. 黄... III. 病理学—中医学院—教材  
IV. R36

中国版本图书馆CIP数据核字 (2006) 第036674号

上海世纪出版股份有限公司 出版、发行  
上海科学技术出版社

(上海钦州南路71号 邮政编码 200235)

新华书店上海发行所经销

上海市印刷十厂有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 15.75

字数: 360千字

2006年8月第1版

2010年1月第5次印刷

ISBN 978-7-5323-8453-2/R·2223

定价: 33.00元

---

如发生质量问题, 读者可向工厂调换

# 《病理学》编委会名单

## 主 编 副主编

黄玉芳(南京中医药大学)

(以姓氏笔画为序)

张 平(浙江中医药大学)

陈振发(湖北中医学院)

范英昌(天津中医药大学)

黄秀榕(福建中医学院)

## 编 委

(以姓氏笔画为序)

刘 渊(成都中医药大学)

苏 宁(广州中医药大学)

李建国(河南中医学院)

应小平(陕西中医学院)

张锡流(广西中医学院)

苑光军(黑龙江中医药大学佳木斯学院)

郑广娟(山东中医药大学)

徐爱凤(山西中医学院)

雷久士(湖南中医药大学)

潘彦舒(北京中医药大学)

# 目 录

绪 论 .....	1
一、病理学的内容 .....	1
二、病理学在医学中的地位 .....	1
三、病理学的研究对象与方法 .....	2

## 总 论

第一章 疾病概论 .....	7
第一节 健康与疾病 .....	7
一、健康 .....	7
二、疾病 .....	7
第二节 病因学 .....	8
一、病因 .....	8
二、条件 .....	9
第三节 发病学 .....	9
一、疾病发生发展的基本规律 .....	9
二、疾病发生发展的基本机制 .....	10
第四节 疾病的转归 .....	11
一、康复 .....	11
二、死亡 .....	11

第二章 细胞和组织的适应、损伤与修复 .....	13
第一节 细胞和组织的适应 .....	13
一、萎缩 .....	13
二、肥大 .....	14
三、增生 .....	15
四、化生 .....	15
第二节 细胞和组织的损伤 .....	16
一、损伤的原因和发生机制 .....	16
二、形态学变化 .....	17

第三节 损伤的修复 .....	22
一、再生 .....	22
二、纤维性修复 .....	24
第四节 创伤愈合 .....	25
一、皮肤创伤愈合 .....	25
二、骨折的愈合 .....	26
三、影响再生修复的因素 .....	27

### 第三章 局部血液循环障碍 .....

第一节 充血 .....	29
一、动脉性充血 .....	30
二、静脉性充血 .....	30
第二节 出血 .....	32
一、类型及原因 .....	32
二、病理变化 .....	33
三、后果 .....	33
第三节 血栓形成 .....	33
一、血栓形成的条件和机制 .....	33
二、血栓形成的过程及其形态 .....	35
三、血栓的结局 .....	37
四、血栓形成对机体的影响 .....	37
第四节 栓塞 .....	38
一、栓子的运行途径 .....	38
二、栓塞的类型和对机体的影响 .....	39
第五节 梗死 .....	41
一、梗死形成的原因和条件 .....	41
二、梗死的类型及病理变化 .....	42
三、梗死的结局及其对机体的影响 .....	43
第六节 水肿 .....	43
一、水肿发生的原因与机制 .....	43
二、常见水肿类型 .....	46
三、水肿的病理变化 .....	47
四、水肿对机体的影响 .....	48

### 第四章 炎症 .....

第一节 概述 .....	49
一、炎症的概念 .....	49
二、炎症的原因 .....	49
三、炎症的分类 .....	50

第二节 炎症基本病理变化及其类型 .....	50
一、变质 .....	50
二、渗出 .....	51
三、增生 .....	59
四、炎症介质 .....	60
附 炎症介质的常见类型和功能 .....	60
第三节 炎症的临床表现、经过和结局 .....	62
一、炎症的临床表现 .....	62
二、炎症的经过 .....	63
三、炎症的结局 .....	63
<b>第五章 肿瘤 .....</b>	<b>65</b>
第一节 肿瘤的概念 .....	65
第二节 肿瘤的命名与分类 .....	66
一、肿瘤的命名 .....	66
二、肿瘤的分类 .....	66
第三节 肿瘤的形态 .....	67
一、大体形态 .....	67
二、组织结构 .....	68
第四节 肿瘤的异型性和分化 .....	69
一、肿瘤细胞的异型性 .....	69
二、肿瘤组织结构的异型性 .....	69
第五节 肿瘤的生长和扩散 .....	70
一、肿瘤的生长 .....	70
二、肿瘤的扩散 .....	71
第六节 肿瘤对机体的影响 .....	74
一、良性肿瘤对机体的影响 .....	74
二、恶性肿瘤对机体的影响 .....	74
第七节 良性肿瘤和恶性肿瘤的区别 .....	75
第八节 肿瘤的病因学和发病学 .....	76
一、肿瘤发生的分子生物学基础 .....	76
二、环境因素及其致癌机制 .....	77
三、肿瘤发生的内因及其作用机制 .....	79
第九节 常见肿瘤举例 .....	80
一、上皮组织肿瘤 .....	80
二、间叶组织肿瘤 .....	84
三、淋巴造血组织肿瘤 .....	86
四、其他组织肿瘤 .....	87
第十节 常见器官恶性肿瘤举例 .....	87

一、鼻咽癌 .....	87
二、肺癌 .....	88
三、食管癌 .....	89
四、胃癌 .....	90
五、大肠癌 .....	91
六、原发性肝癌 .....	92
七、宫颈癌 .....	93
八、乳腺癌 .....	93
九、绒毛膜癌 .....	94

## 第六章 缺氧 .....

第一节 常用的血氧指标 .....	96
第二节 缺氧的类型、原因和发生机制 .....	97
一、低张性缺氧 .....	97
二、血液性缺氧 .....	98
三、循环性缺氧 .....	98
四、组织性缺氧 .....	99
第三节 缺氧时机体的功能和代谢变化 .....	99
第四节 影响机体对缺氧耐受性的因素 .....	102

## 第七章 发热 .....

第一节 发热的原因和机制 .....	103
一、发热激活物 .....	103
二、内生致热原 .....	104
三、发热时的体温调节机制 .....	105
第二节 发热的分期 .....	107
一、体温上升期 .....	107
二、高热持续期 .....	107
三、体温下降期 .....	107
第三节 发热时机体主要代谢与功能变化 .....	108
一、代谢变化 .....	108
二、功能变化 .....	108

## 第八章 休克 .....

第一节 休克的病因与分类 .....	110
一、休克的病因 .....	110
二、休克的分类 .....	111
第二节 休克分期与发生机制 .....	112
一、微循环缺血性缺氧期(休克早期,代偿期) .....	112

二、微循环淤血性缺氧期(休克进展期,可逆性失代 偿期) .....	114
三、微循环衰竭期(休克晚期,不可逆期) .....	115
第三节 休克时细胞代谢改变和结构损害 .....	117
一、细胞代谢改变 .....	117
二、细胞结构损害 .....	117
第四节 休克时器官功能障碍和衰竭 .....	118
一、多器官功能障碍综合征 .....	118
二、休克时重要器官功能障碍 .....	118
<b>第九章 弥散性血管内凝血</b> .....	120
第一节 弥散性血管内凝血的病因和发病机制 .....	120
一、DIC 的病因 .....	120
二、DIC 发病机制 .....	121
三、影响 DIC 发生发展的因素 .....	122
第二节 弥散性血管内凝血的分期和分型 .....	123
一、分期 .....	123
二、分型 .....	123
第三节 弥散性血管内凝血的临床表现 .....	123
一、出血 .....	123
二、休克 .....	124
三、器官功能障碍 .....	124
四、微血管病性溶血性贫血 .....	124

## 各 论

<b>第十章 心血管系统疾病</b> .....	127
第一节 动脉粥样硬化 .....	127
一、病因和发病机制 .....	128
二、病理变化 .....	129
第二节 冠状动脉粥样硬化症及冠状动脉粥样硬化性 心脏病 .....	130
一、冠状动脉粥样硬化症 .....	130
二、冠状动脉硬化性心脏病 .....	131
附 冠状动脉性猝死 .....	132
第三节 高血压病 .....	133
一、病因和发病机制 .....	133
二、类型和病理变化 .....	133
第四节 风湿病 .....	135

一、病因和发病机制 .....	136
二、基本病理变化 .....	136
三、风湿病的各器官病变 .....	137
四、慢性心瓣膜病 .....	138
第五节 感染性心内膜炎 .....	139
一、急性感染性心内膜炎 .....	139
二、亚急性感染性心内膜炎 .....	139
第六节 心力衰竭 .....	140
一、心力衰竭的病因、诱因和分类 .....	140
二、心力衰竭的发病机制 .....	142
三、心力衰竭时机体的代偿反应 .....	144
四、心力衰竭时机体主要功能代谢变化 .....	145

## 第十一章 呼吸系统疾病 .....

第一节 慢性阻塞性肺疾病 .....	147
一、慢性支气管炎 .....	147
二、肺气肿 .....	148
三、支气管扩张症 .....	149
第二节 慢性肺源性心脏病 .....	149
第三节 肺炎 .....	150
一、细菌性肺炎 .....	150
二、病毒性肺炎 .....	153
附 严重急性呼吸综合征 .....	154
三、支原体肺炎 .....	154
第四节 结核病 .....	155
一、概述 .....	155
二、肺结核 .....	157
三、血源性结核病 .....	159
四、肺外器官结核病 .....	160
第五节 呼吸衰竭 .....	162
一、呼吸衰竭的原因和发病机制 .....	163
二、呼吸衰竭时机体的功能代谢变化 .....	165

## 第十二章 消化系统疾病 .....

第一节 胃炎 .....	168
一、急性胃炎 .....	168
二、慢性胃炎 .....	168
第二节 消化性溃疡病 .....	170
一、病理变化 .....	170

二、结局及并发症 .....	170
三、病因和发病机制 .....	171
第三节 病毒性肝炎 .....	172
一、基本病理变化 .....	172
二、临床病理类型 .....	173
三、病因和发病机制 .....	175
第四节 肝硬化 .....	176
一、门脉性肝硬化 .....	176
二、坏死后性肝硬化 .....	179
三、胆汁性肝硬化 .....	180
第五节 肝功能衰竭 .....	180
一、肝功能衰竭的病因、分类及对机体的影响 .....	180
二、肝性脑病 .....	181
三、肝肾综合征 .....	184

### 第十三章

泌尿及生殖系统疾病 .....	185
第一节 肾小球肾炎 .....	185
一、病因和发病机制 .....	186
二、基本病理变化 .....	187
三、肾小球肾炎常见病理学类型 .....	187
第二节 肾盂肾炎 .....	193
一、病因和发病机制 .....	193
二、类型 .....	193
第三节 肾功能衰竭 .....	195
一、急性肾功能衰竭 .....	195
二、慢性肾功能衰竭 .....	197
三、尿毒症 .....	200
第四节 生殖系统常见疾病 .....	202
一、慢性宫颈炎 .....	202
二、子宫内膜增生症 .....	202
三、乳腺增生性病变 .....	203
四、前列腺增生症 .....	203

### 第十四章

常见传染病及寄生虫病 .....	204
第一节 流行性脑脊髓膜炎 .....	204
一、病因和发病机制 .....	204
二、病理变化 .....	205
三、临床病理联系 .....	206
四、结局与并发症 .....	206

第二节 流行性乙型脑炎 .....	206
一、病因和发病机制 .....	206
二、病理变化 .....	207
三、临床病理联系 .....	207
四、结局与并发症 .....	208
第三节 伤寒 .....	208
一、病因和发病机制 .....	208
二、病理变化与临床病理联系 .....	209
三、结局与并发症 .....	210
第四节 细菌性痢疾 .....	210
一、病因和发病机制 .....	210
二、病理变化与临床病理联系 .....	211
第五节 阿米巴病 .....	212
一、肠阿米巴病 .....	212
二、肠外阿米巴病 .....	213
第六节 血吸虫病 .....	214
一、病因和发病机制 .....	214
二、病理变化 .....	214
三、结局 .....	216
第七节 性传播性疾病 .....	216
一、淋病 .....	216
二、尖锐湿疣 .....	217
三、梅毒 .....	217
四、艾滋病 .....	220

附一 缺血-再灌注损伤 .....	223
-------------------	-----

附二 细胞信号转导与疾病 .....	227
--------------------	-----

主要参考文献 .....	234
--------------	-----

蔡青 边育红 主编



# 基础医学概论

(第2版)

清华大学出版社

## 内 容 简 介

本教材分为上、下两篇。上篇为生命科学基础,介绍了细胞生物学、生物化学、免疫学、病原生物学、药理学和疾病学基础等内容;下篇为基础医学,以人体九大系统为主线,融合解剖学、组织学、生理学、病理学、遗传学等内容。全书增加了思政元素案例,体现了“立德树人”的教育宗旨。本教材在纸质教材基础上融合了多媒体教材,如课件 PPT、动画、视频等。数字资源以二维码的形式随文放置。在编写过程中,我们力争在保证科学准确的前提下,将相关医学知识融合,使同学们易学、易懂,并为同学们开拓一个自主学习空间,便于自学。本书可作为高等医药院校相关专业本科生教材。

版权所有,侵权必究。举报:010-62782989, beiqinquan@tup.tsinghua.edu.cn。

### 图书在版编目(CIP)数据

基础医学概论 / 蔡青, 边育红主编. —2 版. —北京: 清华大学出版社, 2022.10  
ISBN 978-7-302-61720-4

I. ①基… II. ①蔡… ②边… III. ①基础医学—医学院校—教材 IV. ①R3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2022)第 155923 号

责任编辑: 罗 健

封面设计: 常雪影

责任校对: 李建庄

责任印制: 朱雨萌

出版发行: 清华大学出版社

网 址:

地 址: 北京清华大学学研大厦 A 座

邮 编: 100084

社 总 机: 010-83470000

邮 购: 010-62786544

投稿与读者服务: 010-62776969,

质量反馈: 010-62772015,

印 装 者: 北京嘉实印刷有限公司

经 销: 全国新华书店

开 本: 185mm×260mm 印张: 31.25 插页: 16 字 数: 915 千字

版 次: 2014 年 8 月第 1 版 2022 年 11 月第 2 版 印 次: 2022 年 11 月第 1 次印刷

定 价: 99.80 元

---

产品编号: 092147-01

# 《基础医学概论》（第2版）编委会

**主 编** 蔡 青 天津中医药大学  
边育红 天津中医药大学

**副主编** （按姓氏笔画排列）

刘旭东 辽宁中医药大学  
李春深 天津中医药大学  
金昌洙 滨州医学院  
施京红 陕西中医药大学  
姜希娟 天津中医药大学

**编 委** （按姓氏笔画排列）

王怡杨 天津中医药大学  
王 蓉 海南大学  
王 稼 河南中医药大学  
李 丹 天津中医药大学  
杨李旺 山西中医药大学  
张云莎 天津中医药大学  
陈美娟 南京中医药大学  
周 涛 天津中医药大学  
赵 伟 天津中医药大学  
赵舒武 天津中医药大学  
顾志敏 天津中医药大学  
顾晶晶 浙江中医药大学  
谢占峰 长春中医药大学  
谭俊珍 天津中医药大学

**编委会秘书** 王怡杨

# 目 录

## 上 篇

### 生命科学基础

/ 1

#### 第一章 细胞 /3

##### 第一节 细胞的发现与研究 /3

- 一、细胞生物学发展历程 /3
- 二、细胞演化 /4
- 三、细胞生物学技术概述 /7

##### 第二节 细胞基本结构 /12

- 一、细胞表面 /12
- 二、细胞核 /16
- 三、细胞的内膜系统及有关结构 /20
- 四、细胞骨架系统 /25

##### 第三节 细胞的生物电现象 /27

- 一、生物电现象的观察记录方法和静息电位 /27
- 二、动作电位及其产生机制 /29

#### 第二章 新陈代谢与体温 /32

##### 第一节 酶 /32

- 一、酶的概念 /32
- 二、酶促反应的特点及酶促反应动力学 /33
- 三、酶在医学上的应用 /36

##### 第二节 维生素及其缺乏病 /36

- 一、脂溶性维生素 /36
- 二、水溶性维生素 /37

##### 第三节 生物氧化 /39

- 一、呼吸链 /40
- 二、生物氧化过程中 ATP 的生成 /41
- 三、线粒体外 NADH 的氧化磷酸化 /41

##### 第四节 糖代谢 /41

- 一、血糖 /42
- 二、糖的氧化分解 /43
- 三、糖原的合成和分解 /46
- 四、糖异生 /46

##### 第五节 脂类代谢 /48

- 一、脂类的消化与吸收 /48
- 二、血浆脂蛋白 /48
- 三、甘油三酯的中间代谢 /49
- 四、胆固醇代谢 /51

##### 第六节 蛋白质消化、吸收与氨基酸代谢 /54

- 一、蛋白质的消化与吸收 /54
- 二、氨基酸的一般代谢 /55

三、氨基酸的特殊代谢	/59
<b>第七节 核苷酸的代谢</b>	<b>/60</b>
一、核苷酸的合成代谢	/60
二、核苷酸的分解代谢	/61
三、核苷酸的抗代谢物	/61
<b>第八节 物质代谢的联系与调节</b>	<b>/61</b>
一、糖代谢、脂代谢、蛋白质代谢的相互联系	/62
二、代谢调节	/63
<b>第九节 能量代谢</b>	<b>/66</b>
一、能量的生成与利用	/67
二、能量代谢的测定	/67
三、影响能量代谢的因素	/68
四、体温与体温调节	/69
<b>第十节 分子生物学基础</b>	<b>/70</b>
一、DNA 复制	/70
二、转录	/72
三、翻译	/73
四、常用分子生物学技术	/74
<b>第三章 病原生物学</b>	<b>/79</b>
<b>第一节 病原生物学概述</b>	<b>/80</b>
一、病原生物与人类健康	/80
二、病原生物学的范畴	/81
三、病原生物的生态学基础	/82
四、病原生物的生长繁殖周期	/85
五、病原生物的控制	/85
<b>第二节 细菌学</b>	<b>/88</b>
一、细菌的形态与结构	/88
二、细菌的人工培养	/91
三、细菌的致病性与抗菌免疫	/93
四、细菌感染的检查与防治原则	/98
<b>第三节 病毒学</b>	<b>/99</b>
一、病毒的生物学性状	/99
二、病毒感染与抗病毒感染免疫	/100
三、病毒感染的预防与治疗	/104

<b>第四节 支原体、衣原体、立克次体</b>	<b>/107</b>
<b>第五节 人体寄生虫学</b>	<b>/108</b>
一、常见致病原虫	/108
二、常见致病吸虫	/110
三、常见致病绦虫	/114
四、常见致病线虫	/115

## 第四章 免疫学 /121

### 第一节 免疫的概念与功能 /122

- 一、免疫 /122
- 二、抗原、抗原表位 /122
- 三、抗体、免疫球蛋白和单克隆抗体 /122
- 四、克隆选择学说 /123
- 五、免疫功能 /123

### 第二节 免疫系统 /123

- 一、中枢免疫器官 /124
- 二、外周免疫器官 /125
- 三、免疫细胞 /126
- 四、免疫分子 /127

### 第三节 非特异性免疫和特异性免疫 /128

- 一、非特异性免疫 /128
- 二、特异性免疫 /130

## 第五章 药理学 /133

### 第一节 药理学简介 /134

- 一、药理学的概念 /134
- 二、药理学发展简史 /134
- 三、新药开发与研究 /135

### 第二节 药理学的内容 /135

- 一、药物代谢动力学 /135
- 二、药物效应动力学 /137
- 三、影响药物作用的因素及合理用药 /138

### 第三节 常用药物药理 /139

- 一、传出神经系统药物 /139
- 二、中枢神经系统药物 /142
- 三、心血管、消化、泌尿系统常用药物及抗组胺药 /145

- 四、激素类药物 /150
- 五、抗病原微生物药物 /152

## 第六章 疾病学基础 /159

- 第一节 疾病概论 /159
  - 一、疾病的相关概念 /159
  - 二、病因学 /160
  - 三、发病学 /162
  - 四、疾病的经过与转归 /163
- 第二节 细胞和组织的适应、损伤和修复 /164
  - 一、细胞和组织的适应 /165
  - 二、细胞和组织的损伤 /167
  - 三、损伤的修复 /171
- 第三节 局部血液循环障碍 /173
  - 一、充血和淤血 /173
  - 二、血栓形成 /175
  - 三、栓塞 /178
  - 四、梗死 /180
- 第四节 炎症 /182
  - 一、炎症的概述 /182
  - 二、急性炎症 /185

- 三、慢性炎症 /191

## 第五节 肿瘤 /192

- 一、肿瘤的概念 /193
- 二、肿瘤的形态与结构 /193
- 三、肿瘤的生长与扩散 /194
- 四、肿瘤对机体的影响 /198
- 五、良性肿瘤与恶性肿瘤的区别 /198
- 六、肿瘤的命名与分类 /199
- 七、癌前疾病或病变、异型增生及原位癌 /203
- 八、肿瘤的病因学和发病学 /203

## 第六节 缺氧 /206

- 一、常用的血氧指标 /206
- 二、缺氧的类型、原因和发生机制 /207
- 三、缺氧时机体的功能和代谢变化 /210
- 四、影响机体缺氧耐受性的因素 /213
- 五、缺氧治疗的病理生理学基础 /213

## 下 篇

### 人体结构、功能与疾病

/217

## 第七章 人体组成、运动系统及运动系统疾病 /219

- 第一节 人体组成、人体解剖学方位术语 /219
  - 一、人体概述 /219
  - 二、人体解剖学的标准姿势和方位术语 /219
- 第二节 运动系统 /220
  - 一、骨骼 /220
  - 二、骨连结 /222

- 三、骨骼肌 /223

## 第三节 运动系统常见疾病 /223

- 一、关节炎 /223
- 二、骨质疏松症 /224
- 三、骨肿瘤 /226
- 四、强直性脊柱炎 /226
- 五、颈椎病 /226
- 六、腰椎病 /227
- 七、股骨头坏死 /227
- 八、肩周炎 /227
- 九、骨质增生 /227

第八章 血液的组成、功能与疾病 /229

第一节 血液的组成和理化性质 /230

- 一、血液的组成和血量 /230
- 二、血液的理化特性及其生理意义 /230

第二节 血细胞 /232

- 一、红细胞 /232
- 二、白细胞 /234
- 三、血小板 /236

第三节 血液凝固与纤维蛋白溶解 /237

- 一、血液凝固 /237
- 二、纤维蛋白溶解 /239

第四节 血型 /240

- 一、ABO 血型系统 /241
- 二、Rh 血型系统 /241
- 三、输血原则 /242

第五节 髓系肿瘤 /243

第九章 循环系统的结构、功能与疾病 /245

第一节 循环系统的结构 /246

- 一、心血管系统 /246
- 二、淋巴系统 /251

第二节 心脏生理 /253

- 一、心动周期与心率 /254
- 二、心脏的泵血过程 /254
- 三、心脏功能的评定 /255
- 四、影响心脏泵血功能的因素 /256
- 五、心音 /257
- 六、心脏泵功能储备(心力储备) /257

第三节 血管生理 /257

- 一、各类血管的结构和功能特点 /258
- 二、动脉血压 /258
- 三、静脉血压 /259

四、微循环 /260

五、组织液 /261

第四节 心血管活动的调节 /262

- 一、神经调节 /262
- 二、体液调节 /264

第五节 心血管系统常见疾病 /265

- 一、动脉粥样硬化 /265
- 二、冠状动脉粥样硬化及冠状动脉粥样硬化性心脏病 /267
- 三、原发性高血压 /268
- 四、慢性心瓣膜病 /270
- 五、心力衰竭 /270
- 六、休克 /273
- 七、弥散性血管内凝血 /277

第十章 呼吸系统的结构、功能与疾病 /283

第一节 呼吸器官 /284

- 一、呼吸系统概述 /284
- 二、主要呼吸器官 /284

第二节 肺通气 /288

- 一、肺通气原理 /288
- 二、肺容量与肺通气量 /290

第三节 气体交换和运输 /292

- 一、气体交换的原理 /292
- 二、肺换气与组织换气 /292
- 三、气体在血液中的运输 /293

第四节 呼吸运动的调节 /294

- 一、呼吸中枢 /294
- 二、呼吸的反射性调节 /294

第五节 呼吸系统常见疾病 /295

- 一、慢性支气管炎 /296
- 二、肺气肿 /297
- 三、慢性肺源性心脏病 /297
- 四、肺炎 /298
- 五、结核病 /301
- 六、肺癌 /304
- 七、呼吸衰竭 /305

## 第十一章 消化系统的结构、功能与疾病 /309

### 第一节 消化系统的构成 /309

- 一、消化管 /310
- 二、消化管的组织学结构 /311
- 三、消化腺 /314

### 第二节 消化系统的功能概述 /318

- 一、消化的方式 /318
- 二、消化道平滑肌的一般特性 /318
- 三、消化道的内分泌功能 /319

### 第三节 口腔和胃内的消化 /319

- 一、口腔内的消化 /319
- 二、胃内的消化 /319

### 第四节 小肠和大肠内的消化与吸收 /321

- 一、胰液的分泌 /321
- 二、胆汁的分泌与排出 /322
- 三、小肠液的分泌 /322
- 四、小肠的运动 /323
- 五、大肠内消化 /324
- 六、小肠内主要营养物质的吸收 /324

### 第五节 消化系统常见疾病 /325

- 一、胃炎 /325
- 二、消化性溃疡 /325
- 三、病毒性肝炎 /326
- 四、肝硬化 /329
- 五、消化系统恶性肿瘤 /331
- 六、肝性脑病 /332

## 第十二章 泌尿系统的结构、功能与疾病 /336

### 第一节 泌尿系统组成、肾脏的结构和血液供应特征 /337

- 一、泌尿系统结构 /337
- 二、肾脏的组织结构特点 /337
- 三、肾血液循环特征及其调节 /342

### 第二节 尿的生成过程 /343

- 一、机体排泄的途径 /343
- 二、尿的生成过程 /343

### 第三节 尿生成的调节 /351

- 一、肾内自身调节 /351
- 二、神经体液调节 /352

### 第四节 尿的排放 /355

- 一、膀胱与尿道的神经支配 /355
- 二、排尿反射 /356

### 第五节 泌尿系统常见疾病 /356

- 一、肾小球肾炎 /356
- 二、肾盂肾炎 /359
- 三、肾衰竭 /359

## 第十三章 生殖系统的结构、功能与疾病 /363

### 第一节 女性生殖系统 /363

- 一、女性生殖器官的结构与功能 /364
- 二、女性生殖器官的微细结构与功能 /365

### 第二节 男性生殖系统 /369

- 一、男性生殖器官的结构与功能 /369
- 二、男性生殖器官的微细结构与功能 /370

### 第三节 人体胚胎发育总论 /373

- 一、生殖细胞和受精 /373
- 二、人胚胎的早期发生 /374
- 三、胎膜和胎盘 /377
- 四、双胎、多胎和联胎 /380

### 第四节 生殖系统常见疾病 /380

- 一、卵巢肿瘤 /380
- 二、子宫平滑肌肿瘤 /381
- 三、前列腺癌 /382

## 第十四章 内分泌系统结构、功能与疾病 /384

第一节 内分泌系统结构与功能概述 /384

- 一、内分泌系统结构 /385
- 二、激素作用的一般特性 /386
- 三、激素的分类与作用机制 /387

第二节 下丘脑与垂体 /388

- 一、下丘脑与垂体的结构和功能及其联系 /388
- 二、下丘脑-垂体系统 /388
- 三、腺垂体激素 /389
- 四、神经垂体激素 /390

第三节 甲状腺 /391

- 一、甲状腺的位置、形态和结构 /391
- 二、甲状腺激素的生理作用 /391
- 三、甲状腺功能的调节 /392

第四节 肾上腺 /393

- 一、肾上腺的位置、形态和结构 /393
- 二、肾上腺皮质 /393
- 三、肾上腺髓质 /395

第五节 胰岛 /396

- 一、胰岛的位置、形态和结构 /396
- 二、胰岛素 /396
- 三、胰高血糖素 /397

第六节 内分泌系统常见疾病 /397

- 一、弥漫性非毒性甲状腺肿 /397
- 二、糖尿病 /398

第十五章 感觉器官的结构、功能与疾病 /401

第一节 感受器与感觉器官 /401

- 一、定义 /401
- 二、感受器的一般生理特性 /402

第二节 视器和前庭蜗器 /403

- 一、视器 /403
- 二、前庭蜗器 /405

第三节 视觉器官功能 /408

- 一、眼折光系统的功能 /408

- 二、眼感光系统的功能 /410

- 三、与视觉有关的几种生理现象 /412

第四节 位听觉器官功能 /413

- 一、外耳和中耳的传音作用 /413
- 二、内耳耳蜗的感音换能作用 /415
- 三、内耳前庭器官的位觉功能 /415

第五节 感觉器官常见疾病 /417

- 一、眼部疾病 /417
- 二、耳部疾病 /418

第十六章 神经系统的结构、功能与疾病 /421

第一节 神经系统的结构 /422

- 一、神经元和突触 /422
- 二、脊髓和脊神经 /423
- 三、脑和脑神经 /429

第二节 神经元的信息传递 /437

- 一、神经元、神经胶质细胞和神经纤维 /437
- 二、神经元间的信息传递 /439
- 三、神经递质和受体 /443

第三节 神经中枢活动的一般规律 /448

- 一、反射中枢 /448
- 二、中枢神经元的联系方式 /448
- 三、反射中枢内兴奋传递的特征 /449
- 四、中枢抑制 /450

第四节 神经系统的感觉功能 /451

- 一、脊髓的感觉传导功能 /451
- 二、丘脑及其感觉投射系统 /451
- 三、大脑皮质的感觉分析功能 /452
- 四、痛觉 /453
- 五、嗅觉和味觉 /454
- 六、平衡感觉 /454

第五节 神经系统对躯体运动的调节 /455

- 一、脊髓对躯体运动的调节 /455
- 二、脑干对肌紧张和姿势的调节 /456

三、小脑对躯体运动的调节 /457	二、人类染色体核型分析 /472
四、大脑皮质对躯体运动的调节 /457	三、性别决定及性染色体 /473
<b>第六节 神经系统对内脏活动的调节 /459</b>	<b>第二节 核酸的合成 /473</b>
一、自主神经系统的功能特点 /459	一、基因的复制 /473
二、自主神经系统各级中枢对内脏活动的调节 /461	<b>第三节 基因表达调控 /474</b>
<b>第七节 脑电活动以及睡眠与觉醒 /463</b>	一、转录前的调控 /474
一、脑电图和皮质诱发电位 /463	二、转录水平的调控 /474
二、觉醒与睡眠 /464	三、转录后的调控 /474
<b>第八节 神经系统常见疾病 /465</b>	四、翻译水平的调控 /474
一、脑血管疾病 /465	五、翻译后的调控 /474
二、神经系统变性疾病 /466	<b>第四节 常见遗传病 /475</b>
三、神经系统感染性疾病 /467	一、常染色体显性遗传病 /475
<b>第十七章 人类染色体与常见遗传病 /471</b>	二、常染色体隐性遗传 /475
<b>第一节 人类染色体 /471</b>	三、X 连锁遗传 /476
一、人类染色体的形态与结构 /471	四、常染色体病 /477
	五、性染色体病 /478
	六、常见多基因遗传病 /480
	七、遗传病的预防 /480
<b>参考文献 /483</b>	