全国中医药行业高等教育“十五五”规划教材
全国高等中医药院校规划教材（第十二版）
“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材

病理学

第六版

供中医学、针灸推拿学、中医骨伤学、中西医临床医学、护理学等专业用

主　编　姜希娟　何彦丽

全国百佳图书出版单位
中国中医药出版社

数字教材 医开讲2.0

本书配套数字教材

图书在版编目（CIP）数据

病理学 / 姜希娟，何彦丽主编. --6 版. -- 北京：中国中医药出版社，2026. 3. --（全国中医药行业高等教育“十五五”规划教材）（全国高等中医药院校规划教材：第十二版）.

ISBN 978-7-5247-0042-5

Ⅰ. R36

中国国家版本馆 CIP 数据核字第 20256Y6B87 号

数字教材使用说明

为适应教育信息化发展，全国中医药行业高等教育“十五五”规划教材为新形态数字教材，各纸质教材配套的数字教材和相关数字化资源仅在全国中医药行业教育云平台“医开讲 2.0”发布。

登录“医开讲 2.0”网站（　　）或扫描教材内任意二维码注册登录后，输入教材封底“激活码”进行账号绑定即可访问配套数字教材及数字资源。

注意：激活码仅可绑定一个手机号。

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

鑫艺佳利（天津）印刷有限公司印刷

各地新华书店经销

开本 889 × 1194　1/16　印张 22　字数 666 千字

2003 年 1 月第 1 版

2026 年 3 月第 6 版　2026 年 3 月第 1 次印刷

书号　ISBN 978-7-5247-0042-5

定价　97.00 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

全国中医药行业高等教育“十五五”规划教材　全国高等中医药院校规划教材（第十二版）

《病理学》编委会

主　　编　姜希娟（天津中医药大学）　何彦丽（广州中医药大学）

副 主 编　李虎虎（天津中医药大学）　易　华（广州中医药大学）
石安华（云南中医药大学）　杜月光（浙江中医药大学）
张　平（中国中医科学院）　杨　婧（黑龙江中医药大学）
周晓红（河北中医药大学）　高　原（辽宁中医药大学）
贾永峰（内蒙古医科大学）

编　　委（按姓氏笔画排序）
王晓开（沈阳医学院）　方　艳（陕西中医药大学）
白美玲（河北北方学院）　刘　杨（山西中医药大学）
刘慧萍（湖南中医药大学）　苏金玲（天津中医药大学）
李长天（甘肃中医药大学）　李姝玉（北京中医药大学）
李素云（上海中医药大学）　杨　星（广东药科大学）
张　悦（河南中医药大学）　张　静（新疆医科大学）
陈昱江（贵州中医药大学）　苑光军（黑龙江中医药大学佳木斯学院）
郑海音（福建中医药大学）　胡　珊（广州中医药大学）
胡　敏（安徽中医药大学）　施　旻（江西中医药大学）
夏　雷（山东中医药大学）　郭军鹏（长春中医药大学）
龚道银（成都中医药大学）　熊　凡（湖北中医药大学）
戴建国（南京中医药大学）　魏世平（邢台医学院）

秘　　书　李虎虎（天津中医药大学）　金　贺（广州中医药大学）

全国中医药行业高等教育“十五五”规划教材　全国高等中医药院校规划教材（第十二版）

《病理学》数字教材编创委员会

主　　编　姜希娟（天津中医药大学）　何彦丽（广州中医药大学）

副 主 编　李虎虎（天津中医药大学）　金　贺（广州中医药大学）
石安华（云南中医药大学）　杜月光（浙江中医药大学）
张　平（中国中医科学院）　杨　婧（黑龙江中医药大学）
周晓红（河北中医药大学）　高　原（辽宁中医药大学）
方　艳（陕西中医药大学）

编　　委（按姓氏笔画排序）　王晓开（沈阳医学院）　白美玲（河北北方学院）
刘　杨（山西中医药大学）　刘慧萍（湖南中医药大学）
苏金玲（天津中医药大学）　李姝玉（北京中医药大学）
李素云（上海中医药大学）　杨　星（广东药科大学）
张　悦（河南中医药大学）　张　静（新疆医科大学）
陈昱江（贵州中医药大学）　苑光军（黑龙江中医药大学佳木斯学院）
易　华（广州中医药大学）　舍雅莉（甘肃中医药大学）
郑海音（福建中医药大学）　胡　珊（广州中医药大学）
胡　敏（安徽中医药大学）　施　旻（江西中医药大学）
夏　雷（山东中医药大学）　郭军鹏（长春中医药大学）
龚道银（成都中医药大学）　熊　凡（湖北中医药大学）
戴建国（南京中医药大学）　魏世平（邢台医学院）

秘　　书　李虎虎（天津中医药大学）　金　贺（广州中医药大学）

专家指导委员会

名誉主任委员

余艳红（国家卫生健康委员会党组成员，国家中医药管理局党组书记、局长）
王永炎（中国中医科学院名誉院长、中国工程院院士）
陈可冀（中国中医科学院研究员、中国科学院院士、国医大师）

主 任 委 员

张伯礼（天津中医药大学名誉校长、中国工程院院士、国医大师）
陆建伟（国家中医药管理局副局长、党组成员）

副 主 任 委 员

王　琦（北京中医药大学教授、中国工程院院士、国医大师）
黄璐琦（中国中医科学院院长、中国工程院院士）
严世芸（上海中医药大学教授、国医大师）
高　斌（教育部高等教育司副司长）
周景玉（国家中医药管理局人事教育司副司长）

委　　员
（以姓氏笔画为序）

丁中涛（云南中医药大学校长）
丁治国（海南医科大学副校长）
王汉卿（宁夏医科大学副校长）
王宏伟（山西中医药大学校长）
王宏斌（广州中医药大学校长）
王勇德（重庆中医药学院院长）
王维民（北京大学医学部副主任、教育部临床医学专业认证工作委员会主任委员）
王耀献（河南中医药大学校长）
田金洲（北京中医药大学教授、中国工程院院士）
仝小林（中国中医科学院研究员、中国科学院院士）
宁　光（上海交通大学医学院附属瑞金医院院长、中国工程院院士）
匡海学（教育部高等学校中药学类专业教学指导委员会主任委员、黑龙江中医药大学教授）
朱卫丰（江西中医药大学校长）
朱兆云（云南中医药大学教授、中国工程院院士）
齐炼文（沈阳药科大学校长）
刘　良（广州中医药大学教授、中国工程院院士）
刘叔文（南方医科大学副校长）
刘清泉（首都医科大学附属北京中医医院院长）
许　钒（安徽中医药大学校长）
苏友新（福建中医药大学校长）
李可建（山东中医药大学校长）
杨洪军（中国中医科学院副院长）

杨鹓祥（辽宁中医药大学校长）
杨晓航（陕西中医药大学校长）
肖　伟（南京中医药大学教授、中国工程院院士）
吴以岭（河北中医药大学名誉校长、中国工程院院士）
谷晓红（教育部高等学校中医学类专业教学指导委员会主任委员、北京中医药大学教授）
冷向阳（长春中医药大学校长）
张　晨（首都医科大学副校长）
张发斌（青海大学副校长）
张忠德（广州中医药大学副校长、广东省中医院院长）
陆付耳（华中科技大学同济医学院教授）
阿吉艾克拜尔·艾萨（新疆医科大学校长、中国工程院院士）
陈　刚（湖北中医药大学校长）
陈　忠（浙江中医药大学校长）
陈凯先（中国科学院上海药物研究所研究员、中国科学院院士）
陈香美（解放军总医院教授、中国工程院院士）
易刚强（湖南中医药大学校长）
季　光（上海中医药大学校长）
金　华（甘肃中医药大学校长）
周　英（贵州中医药大学校长）
侯卫伟（中国中医药出版社社长）
姚　春（广西中医药大学校长）
徐安龙（教育部高等学校中西医结合类专业教学指导委员会主任委员、北京中医药大学教授）
高秀梅（天津中医药大学校长）
郭　毅（河北中医药大学校长）
郭宏伟（黑龙江中医药大学校长）
唐志书（北京中医药大学校长）
程海波（南京中医药大学校长）
曾　芳（成都中医药大学校长）
翟理祥（广东药科大学校长）
薛明明（内蒙古医科大学副校长）

办公室主任　周景玉（国家中医药管理局人事教育司副司长）
侯卫伟（中国中医药出版社社长）

办公室成员　陈令轩（国家中医药管理局人事教育司综合协调处处长）
李秀明（中国中医药出版社总编辑）
张峘宇（中国中医药出版社副社长）
芮立新（中国中医药出版社副总编辑）
李　淳（中国中医药出版社副社长）
张立军（中国中医药出版社高等教育图书编辑部主任）

前　言

为全面贯彻党的二十大及二十届三中全会、四中全会精神，落实中共中央 国务院《教育强国建设规划纲要（2024—2035 年）》《关于促进中医药传承创新发展的意见》，教育部等九部门《关于加快推进教育数字化的意见》，教育部《普通高等学校教材管理办法》，国家中医药管理局、国家数据局《关于促进数字中医药发展的若干意见》，国家中医药管理局《全国中医药行业高等教育规划教材建设改革工作方案》要求，紧密对接“四新”建设对中医药教育改革和人才培养的要求，国家中医药管理局教材办公室（以下简称“教材办”）、中国中医药出版社在国家中医药管理局领导下，在教育部高等学校中医学类、中药学类、中西医结合类专业教学指导委员会及全国中医药行业高等教育规划教材专家指导委员会指导下，对全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材进行综合评价，研究制定《全国中医药行业高等教育“十五五”规划教材建设方案》，并全面组织实施。鉴于全国中医药行业主管部门主持编写的全国高等中医药院校规划教材已出版十一版，为体现其系统性和传承性，将本套教材称为第十二版。

本套教材建设，以服务中医药高等教育教学改革和人才培养为目标，统筹推进教学、教材、教法改革，采用“政府指导，学术组织参与，政府、院校和用人单位联办，出版社承办”的教材建设新机制，坚持问题导向、目标导向、需求导向，对教材建设知识体系、结构安排等进行系统整体优化，进一步加强顶层设计和组织管理，坚持立德树人根本任务，围绕新时代党的卫生健康工作方针，增加医学人文、法律法规、医学史等内容，力求构建适应中医药教育教学改革需求和中医药人才培养需求的教材体系，更好地服务院校人才培养和学科专业建设，促进医教协同和中医药教育创新发展。

本套教材建设过程中，教材办依托全国中医药行业高等教育规划教材专家指导委员会，聘请相关专业的权威专家组成编审专家组，全程指导教材建设，加强组织管理和编写质量审查，确保教材质量。

本套教材具有以下特点：

1. 坚持党管教材、立德树人，强化课程思政建设

将党的二十大精神写进教材，融入课程思政内容，把立德树人贯穿教材建设全过程、各方面，体现课程思政建设新要求。发挥中医药文化育人优势，促进中医药人文教育与专业教育有机融合，帮助学生坚定中华民族传统文化自信和中医药文化自信，树立正确的世界观、人生观、价值观，引导学生树立信中医、爱中医、学中医的专业思想，努力成为堪当民族复兴重任的时代新人。

2. 坚持服务实践、适应需求，加强教材顶层设计

围绕教育教学改革相关要求和中医药人才培养需求，对接临床、生产实践对人才知识结构的需求，改革完善教材内容，强化教材知识与实践要求结合的紧密性，提升教材的指导性、实用性。教材内容涵盖国家住院医师规范化培训和执业资格考试全部考点。强化教材编写思路和教材知识体系顶层设计，吸纳教学改革、学科建设、专业建设、课程建设等成果，进一步整合优化教材的知识结构体系。

3. 优化知识结构、内容更新，强化中医思维培养

结合新形势、新要求、新成果，与时俱进推进教材体系、形式与知识内容更新。在“十四五”规划教材知识架构基础上，进一步整合优化学科知识结构体系，增强教材知识结构的系统性、完整性。将中医思维和科学思维、实践能力和创新能力培养贯穿教材编写全过程。强化中医思维培养，注重中医经典内容编写，加强经典与临床的融合，增强中医经典的临床运用，帮助学生筑牢中医经典基础，逐步形成中医思维。

4. 坚持三基五性、“以本为本”，推动教材“轻量化”转型

把本科教育放在人才培养的核心地位、教育教学的基础地位，坚持“以本为本”，更加突出教材的“三基五性”，即基本知识、基本理论、基本技能，思想性、科学性、先进性、启发性、适用性。教材知识体系设计与学科建设紧密对接，发挥中医药重点学科建设的基础支撑作用。强化教材内容整合，加强基础课程间、基础课程与临床课程间的教材内容整合，减少不必要的重复。突出核心，精简内容，严格控制教材篇幅，推动教材“轻量化”转型。

5. 强化精品意识、示范引领，带动教材整体质量提升

遴选行业权威专家，吸纳一线优秀教师，组建经验丰富、专业精湛、治学严谨、作风扎实的高水平编写团队，将精品意识和质量意识贯穿教材建设始终，严格编审把关，确保教材编写质量。以骨干专业核心课程教材建设为重点，持续开展核心示范教材建设，紧密结合国家精品课程、一流学科、一流专业建设，提高编写标准和要求，吸纳学科建设成果，明确学科建设内涵与外延，统一学科名词术语，完善学科教材知识架构，推动教材内容与实践需要更加紧密地结合，增进教材建设的权威性，着力推出一批高质量的核心示范教材，带动教材整体质量稳步提升。

6. 坚持数字赋能、深度融合，推动教材数智化升级

以打造中医药行业示范性精品数字教材为目标，全面推进数字教材建设。围绕备课、自学、实训、考评等多维度场景创作数字资源，强化交互设计和形式创新，构建精品化、体系化、专业化的数字教材资源库。将人工智能技术融入教材编创和应用全过程，打造“纸质＋数字”教材同步建设的双轨模式。充分发挥新形态数字教材在中医药教育数字化改革中的重要作用，更好地服务教师线上教学和学生线下自主学习，满足中医药教育教学的时代需求。

本套教材的建设，凝聚了全国中医药行业高等教育工作者的集体智慧，体现了中医药行业齐心协力、求真务实的工作作风，谨此向有关单位和个人致以衷心的感谢！

尽管所有组织者与编写者都竭尽心智，精益求精，本套教材仍有进一步提升空间，敬请广大师生在使用过程中提出宝贵意见和建议，以便不断修订完善。

国家中医药管理局教材办公室

中国中医药出版社

2025 年 12 月

编写说明

《病理学》是全国中医药行业高等教育“十五五”规划教材、全国高等中医药院校规划教材（第十二版）之一，为新世纪第六版。本教材在国家中医药管理局指导下，由国家中医药管理局教材办公室、中国中医药出版社组织，汇集全国32所院校具有丰富理论与实践教学经验的专家共同完成，适用于中医学、针灸推拿学、中医骨伤学、中西医临床医学、护理学等专业学生，内容紧扣执业医师考试要求，突出中西医结合特色，亦可作为住院医师、医学科研人员及中医相关专业执业医师考试的参考用书。

“病理学”是一门研究疾病病因、发病机制、病理变化、转归及结局的医学基础课程，是临床医学、基础医学以及中医学、针灸推拿学、中医骨伤学、中西医临床医学、护理学等医学相关专业的核心基础课程。在医学教育体系中，病理学发挥连接基础与临床的桥梁作用：上承人体解剖学、组织胚胎学、生理学、生物化学、免疫学、微生物学等基础课程；下启内科学、外科学、妇产科学、儿科学等临床课程。本课程强调形态与功能结合，旨在帮助学生建立系统的疾病认知模型，为后续临床课程学习及未来临床实践奠定坚实基础。

本教材全面贯彻党的二十大精神，严格落实“十五五”教材建设要求，坚持党管教材原则，强化课程思政建设，确保教材政治方向正确；围绕“立德树人”根本任务，贯彻新时代卫生与健康工作方针。结合中医学及相关专业病理学教学实际，本教材在编写过程中遵循以下原则。弘扬医者仁心，融入医学人文：在阐释病理机制的同时融入医学人文与思政元素，引导学生树立正确的医学价值观。立足西医本体，兼顾中医视角：在内容组织中适当体现中医理论与现代病理学的互补与对应，增强临床适用性。紧扣病理主线，坚持临床导向：以基本病理过程为主线，兼顾常见病、多发病，使学生在理解发病机制、病理变化的同时掌握临床症状、体征的病理依据。精炼内容体系，推动教材瘦身：优化内容结构、删除冗余表述，更新学科前沿知识和规范术语，提高科学性与可读性。强化图像辅助，促进理论可视化：大量采用病理图片与机制示意图，将抽象理论可视化，提高学习效果。实施数字赋能，创新资源形态：纸质教材与数字教材同步建设，适配现代学习方式，推动资源共享与互动式教学。树立精品意识，严把质量标准：以示范教材标准严格把关，带动教材整体质量提升。

本教材纸质版与数字版同步建设。多数章节纸质教材与数字教材编者相同，少数不一致者在括号内标注数字教材编委。具体分工如下：绪论，由何彦丽编写，系统介绍教材框架，病理学的研究任务及学习意义。上篇：病理（解剖）学，主要介绍患病机体的形态结构变化，共计13章。包括第一章，由易华、贾永峰（金贺）编写；第二章，由张静编写；第三章，由高原、李长天（高原、舍雅莉）编写；第四章，由张平、胡敏编写；第五章，由刘慧萍、熊凡编写；第六章，由方艳、周晓红编写；第七章，由苑光军、王晓开编写；第八章，由陈昱江编写；第九章，由胡珊编写；第十章，由杨星编写；第十一章，由郭军鹏编写；第十二章，由白美玲编写；第十三章，由龚道银、魏世平编写。下篇：病理生理学，主要介绍患病机体的功能、代谢变化，共计13章。第十四章，由姜希娟编写；第十五章，由夏雷编写；第十六章，由李虎虎编写；第十七章，由戴建国编写；第十八章，由李素云编写；第十九章，由杨婧编写；第二十章，由施旻编写；第二十一章，由石安华编写；第二十二章，由苏金玲编写；第二十三章，由李姝玉编写；第二十四章，由张悦编写；第二十五章，由郑海音编写；第二十六章，由杜月光编写。附篇，由刘杨编写，为病理学常用研究方法的简介。

本教材凝聚了编委会全体成员的集体智慧，诚挚欢迎广大师生和读者惠赐宝贵意见，以便在再版时进一步修订完善。

《病理学》编委会

2025年10月

数字教材使用说明

全国中医药行业高等教育“十五五”规划教材采用“纸质＋数字”双轨同步建设模式。数字教材聚焦“编、教、学”三个环节，将教学内容、富媒体资源、学习工具和数字平台有机融合成新形态教材，并通过人工智能技术实现教材的“可视、可听、可练、可互动”，为师生提供个性化的教学与学习新模式。

1. 刮开封底激活码（激活码仅可绑定一个手机号）。

2. 扫描书内二维码后，注册 / 登录后输入激活码激活书籍后即可使用数字教材。

3. 或登 输入激活码使用数字教材。

4. 扫描下方二维码查看数字教材平台使用手册。

联系我们：

如您在使用数字资源的过程中遇到问题，请拨打 010-87226133（工作日 9:00—17:00）。

目　录

扫一扫，查看本教材全部配套数字资源

绪论 …… 1

一、病理学的研究任务 …… 1
二、病理学在医学体系中的地位 …… 1
三、病理学的基本内容 …… 1
四、病理学的研究对象与方法 …… 2
五、病理学的发展简史 …… 3

上篇　病理（解剖）学

第一章　细胞和组织的适应、损伤与修复 …… 7

第一节　细胞和组织的适应 …… 7
一、萎缩 …… 8
二、肥大 …… 9
三、增生 …… 10
四、化生 …… 10
第二节　细胞和组织的损伤 …… 11
一、损伤的原因和机制 …… 12
二、可逆性损伤 …… 12
三、不可逆性损伤 …… 16
第三节　损伤的修复 …… 22
一、再生 …… 22
二、纤维性修复 …… 23
三、创伤愈合 …… 25

第二章　局部血液循环障碍 …… 27

第一节　充血和淤血 …… 27
一、充血 …… 27
二、淤血 …… 28
第二节　出血 …… 30
一、类型 …… 31
二、病理变化 …… 31
三、后果 …… 31
第三节　血栓形成 …… 31
一、血栓形成的条件和机制 …… 32
二、血栓形成的过程及形态 …… 34
三、血栓的结局 …… 36
四、血栓对机体的影响 …… 36
第四节　栓塞 …… 37
一、栓子运行的途径 …… 37
二、栓塞的类型和对机体的影响 …… 37
第五节　梗死 …… 39
一、梗死形成的原因和条件 …… 39
二、梗死的病理变化 …… 40
三、梗死的类型 …… 40
四、梗死对机体的影响及结局 …… 42

第三章　炎症 …… 44

第一节　概述 …… 44
一、炎症的概念 …… 44
二、炎症的原因 …… 44
第二节　炎症的基本病理变化 …… 45
一、变质 …… 45
二、渗出 …… 45
三、增生 …… 53
第三节　炎症的局部表现和全身反应 …… 54
一、炎症的局部表现 …… 54
二、炎症的全身反应 …… 54
第四节　炎症的类型 …… 54
一、炎症的分类 …… 54
二、炎症的病理学类型 …… 55

第五节 炎症的结局 …… 60
一、痊愈 …… 60
二、迁延不愈与急性发作 …… 60
三、蔓延播散 …… 60

第四章 肿瘤 …… 62

第一节 肿瘤的概念 …… 62
第二节 肿瘤的形态特征 …… 62
一、肿瘤的大体形态 …… 62
二、肿瘤的组织学形态 …… 63
第三节 肿瘤的命名与分类 …… 65
一、肿瘤的命名 …… 65
二、肿瘤的分类 …… 66
第四节 肿瘤的生长与扩散 …… 67
一、肿瘤的生长 …… 67
二、肿瘤的扩散 …… 67
三、恶性肿瘤浸润与转移的机制 …… 69
第五节 肿瘤的分级与分期 …… 69
第六节 肿瘤对机体的影响 …… 70
一、良性肿瘤对机体的影响 …… 70
二、恶性肿瘤对机体的影响 …… 70
第七节 良性肿瘤与恶性肿瘤的区别 …… 71
第八节 癌前病变、异型增生、原位癌及上皮内瘤变 …… 72
一、癌前病变 …… 72
二、异型增生 …… 72
三、原位癌 …… 72
四、上皮内瘤变 …… 72
第九节 常见肿瘤举例 …… 73
一、上皮组织肿瘤 …… 73
二、间叶组织肿瘤 …… 76
三、淋巴造血组织肿瘤 …… 78
第十节 肿瘤的病因学与发病学 …… 79
一、肿瘤发生的分子生物学基础 …… 79
二、肿瘤发生的危险因素 …… 82

第五章 心血管系统疾病 …… 84

第一节 动脉粥样硬化 …… 84
一、病因和发病机制 …… 84
二、病理变化 …… 86
三、重要器官的动脉粥样硬化 …… 88
第二节 高血压病 …… 90
一、病因和发病机制 …… 91
二、类型和病理变化 …… 91
第三节 风湿病 …… 94
一、病因和发病机制 …… 94
二、基本病理变化 …… 94
三、风湿病相关器官病变 …… 95
第四节 感染性心内膜炎 …… 96
一、病因和发病机制 …… 97
二、病理变化及临床病理联系 …… 97
第五节 心瓣膜病 …… 97
一、二尖瓣狭窄 …… 97
二、二尖瓣关闭不全 …… 98
三、主动脉瓣狭窄 …… 98
四、主动脉瓣关闭不全 …… 98
第六节 心肌炎与心肌病 …… 98
一、心肌炎 …… 98
二、心肌病 …… 99

第六章 呼吸系统疾病 …… 101

第一节 肺炎 …… 101
一、细菌性肺炎 …… 101
二、病毒性肺炎 …… 104
三、支原体肺炎 …… 106
第二节 慢性支气管炎 …… 106
一、病因和发病机制 …… 107
二、病理变化 …… 107
三、临床病理联系 …… 108
四、结局和并发症 …… 108

第三节 肺气肿 …… 108
一、病因和发病机制 …… 108
二、类型 …… 109
三、病理变化 …… 109
四、临床病理联系 …… 110
第四节 支气管哮喘 …… 110
一、病因和发病机制 …… 110
二、病理变化 …… 111
三、临床病理联系 …… 111
第五节 支气管扩张症 …… 111
一、病因和发病机制 …… 111
二、病理变化 …… 112
三、临床病理联系 …… 112
第六节 肺尘埃沉着病 …… 112
一、肺硅沉着病 …… 112
二、肺石棉沉着病 …… 114
第七节 慢性肺源性心脏病 …… 115
一、病因和发病机制 …… 115
二、病理变化 …… 115
三、临床病理联系 …… 115
第八节 呼吸系统常见恶性肿瘤 …… 116
一、鼻咽癌 …… 116
二、喉癌 …… 117
三、肺癌 …… 117

第七章 消化系统疾病 …… 120

第一节 胃炎 …… 120
一、急性胃炎 …… 120
二、慢性胃炎 …… 120
第二节 消化性溃疡病 …… 122
一、病因和发病机制 …… 122
二、病理变化 …… 123
三、结局及并发症 …… 123
四、临床病理联系 …… 124
第三节 病毒性肝炎 …… 124
一、病因和发病机制 …… 124
二、基本病理变化 …… 125
三、临床病理类型 …… 126
第四节 肝硬化 …… 128
一、病因 …… 128
二、发病机制 …… 129
三、分类或分型 …… 129
四、病理变化 …… 129
五、临床病理联系 …… 130
第五节 消化系统常见恶性肿瘤 …… 131
一、食管癌 …… 131
二、胃癌 …… 132
三、结直肠癌 …… 134
四、原发性肝癌 …… 135

第八章 泌尿系统疾病 …… 137

第一节 肾小球疾病 …… 138
一、病因与发病机制 …… 138
二、基本病理变化 …… 140
三、临床表现 …… 141
四、病理类型 …… 141
第二节 肾盂肾炎 …… 147
一、病因与发病机制 …… 147
二、类型 …… 148
第三节 泌尿系统常见恶性肿瘤 …… 149
一、肾细胞癌 …… 149
二、肾母细胞瘤 …… 151
三、尿路上皮癌 …… 152

第九章 免疫性疾病 …… 154

第一节 自身免疫病 …… 154
一、自身免疫病的发病机制 …… 154
二、自身免疫病的类型 …… 155
第二节 免疫缺陷病 …… 161
一、原发性免疫缺陷病 …… 161
二、继发性免疫缺陷病 …… 161

第十章 生殖系统与乳腺疾病 …… 164

第一节 子宫颈疾病 …… 164
一、慢性子宫颈炎 …… 164
二、子宫颈鳞状上皮内病变和子宫颈癌 …… 164
第二节 子宫体疾病 …… 166

一、子宫内膜增生症 …… 166
二、子宫内膜癌 …… 166
第三节 乳腺疾病 …… 167
一、乳腺增生性病变 …… 167
二、乳腺纤维腺瘤 …… 168
三、乳腺癌 …… 168
第四节 前列腺疾病 …… 169
一、前列腺增生症 …… 169
二、前列腺癌 …… 170

第十一章 中枢神经系统疾病 …… 172

第一节 感染性疾病 …… 172
一、流行性脑脊髓膜炎 …… 172
二、流行性乙型脑炎 …… 174
第二节 神经系统变性疾病 …… 176
一、阿尔茨海默病 …… 176
二、帕金森病 …… 177
第三节 缺氧与脑血管病 …… 177
一、缺血性脑病 …… 177
二、阻塞性脑血管病 …… 178
三、脑出血 …… 179

第十二章 内分泌系统常见疾病 …… 180

第一节 甲状腺疾病 …… 180
一、弥漫性非毒性甲状腺肿 …… 180
二、弥漫性毒性甲状腺肿 …… 181
三、甲状腺功能减退 …… 182
四、甲状腺炎 …… 183
五、甲状腺肿瘤 …… 183
第二节 胰岛疾病 …… 184
一、糖尿病 …… 184
二、胰腺神经内分泌肿瘤 …… 185

第十三章 常见传染病 …… 186

第一节 结核病 …… 186
一、概述 …… 186
二、肺结核病 …… 188
三、血源播散性结核病 …… 191
四、肺外器官结核病 …… 192
第二节 伤寒 …… 194
一、病因和发病机制 …… 194
二、病理变化和临床病理联系 …… 195
三、结局和并发症 …… 196
第三节 细菌性痢疾 …… 196
一、病因和发病机制 …… 196
二、病理变化和临床病理联系 …… 197
第四节 流行性出血热 …… 198
一、病因和发病机制 …… 198
二、病理变化和临床病理联系 …… 198
第五节 性传播疾病 …… 198
一、淋病 …… 198
二、尖锐湿疣 …… 199
三、梅毒 …… 199
第六节 寄生虫病 …… 200
一、阿米巴病 …… 201
二、血吸虫病 …… 202

下篇 病理生理学

第十四章 疾病概论 …… 207

第一节 疾病相关概念 …… 207
一、健康 …… 207
二、疾病 …… 207
三、亚健康 …… 207
四、衰老 …… 207
第二节 病因学基础 …… 208
一、疾病发生的原因 …… 208
二、疾病发生的条件 …… 209
第三节 发病学基础 …… 209
一、疾病发生发展的一般规律 …… 209
二、疾病发生发展的基本机制 …… 210

第四节 疾病的转归 …… 211
一、康复 …… 211
二、死亡 …… 211

第十五章 水、电解质代谢紊乱 …… 212

第一节 水、钠代谢紊乱 …… 212
一、正常水、钠代谢 …… 212
二、脱水 …… 214
三、水中毒 …… 217
四、水肿 …… 217
第二节 钾代谢紊乱 …… 220
一、钾代谢及其调节 …… 220
二、低钾血症 …… 220
三、高钾血症 …… 223

第十六章 酸碱平衡紊乱 …… 225

第一节 酸碱平衡及其调节机制 …… 225
一、酸碱的概念 …… 225
二、酸碱物质的来源 …… 225
三、酸碱平衡的调节 …… 226
第二节 酸碱平衡紊乱的指标及其意义 …… 228
一、pH 值 …… 228
二、动脉血 CO_2 分压 …… 229
三、标准碳酸氢盐和实际碳酸氢盐 …… 229
四、缓冲碱 …… 229
五、碱剩余 …… 229
六、阴离子间隙 …… 230
第三节 单纯型酸碱平衡紊乱 …… 230
一、代谢性酸中毒 …… 230
二、呼吸性酸中毒 …… 233
三、代谢性碱中毒 …… 234
四、呼吸性碱中毒 …… 237
第四节 混合型酸碱平衡紊乱 …… 238
一、双重性酸碱平衡紊乱 …… 238
二、三重性酸碱平衡紊乱 …… 239
第五节 酸碱平衡紊乱诊断的病理生理基础 …… 239
一、根据 pH 值判断酸碱平衡紊乱的性质 …… 239
二、根据病史和原发性改变判断酸碱平衡紊乱的类型 …… 239
三、根据代偿情况判断单纯型或混合型酸碱平衡紊乱 …… 240
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 …… 240

第十七章 缺氧 …… 241

第一节 常用的血氧指标 …… 241
一、血氧分压 …… 241
二、血氧容量 …… 241
三、血氧含量 …… 241
四、血红蛋白氧饱和度 …… 241
第二节 缺氧的类型 …… 242
一、低张性缺氧 …… 242
二、血液性缺氧 …… 243
三、循环性缺氧 …… 244
四、组织性缺氧 …… 244
第三节 机体的功能与代谢变化 …… 245
一、组织细胞的变化 …… 245
二、呼吸系统的变化 …… 246
三、循环系统的变化 …… 246
四、血液系统的变化 …… 247
五、中枢神经系统的变化 …… 248
第四节 防治的病理生理基础 …… 248
一、去除病因 …… 248
二、氧疗 …… 248

第十八章 发热 …… 250

第一节 病因与发病机制 …… 250
一、外源性热原 …… 250
二、内源性热原 …… 251

三、发热时的体温调节机制 …… 252
第二节 机体代谢和功能变化 …… 253
一、发热时机体物质代谢的变化 …… 253
二、发热时机体生理功能的变化 …… 254
三、发热时机体防御功能的变化 …… 254
第三节 防治的病理生理基础 …… 255
一、治疗原发病 …… 255
二、对症处理 …… 255

第十九章 应激 …… 257

第一节 应激原与应激反应的分类 257
一、应激原 …… 257
二、应激反应的分类 …… 257
第二节 发生机制 …… 258
一、神经内分泌反应 …… 258
二、急性期反应 …… 259
三、细胞应激反应 …… 260
第三节 机体的代谢与功能变化 …… 261
一、代谢的变化 …… 261
二、功能的变化 …… 261
第四节 防治的病理生理基础 …… 263
一、去除躯体性应激原 …… 263
二、心理治疗及护理 …… 264

第二十章 缺血－再灌注损伤 … 265

第一节 原因和条件 …… 265
一、缺血－再灌注损伤的原因 …… 265
二、缺血－再灌注损伤的条件 …… 265
第二节 发生机制 …… 265
一、自由基增多 …… 265
二、钙超载 …… 267
三、炎症反应过度激活 …… 268
第三节 器官的功能和代谢变化 …… 269
一、心肌缺血－再灌注损伤 …… 269
二、脑缺血－再灌注损伤 …… 269
第四节 防治的病理生理基础 …… 270
一、尽早恢复血流，控制再灌条件 …… 270
二、清除自由基，减轻钙超载及炎症反应 …… 270
三、应用细胞保护剂与抑制剂 …… 270
四、激活内源性保护机制 …… 270

第二十一章 休克 …… 271

第一节 病因和分类 …… 271
一、病因 …… 271
二、分类 …… 272
第二节 发病机制 …… 273
一、微循环机制 …… 273
二、细胞分子机制 …… 276
第三节 机体代谢和功能变化 …… 276
一、机体物质代谢的变化 …… 276
二、酸碱平衡及电解质紊乱 …… 277
三、机体各系统功能的变化 …… 277
第四节 多器官功能障碍综合征 …… 278
一、病因和发病经过 …… 279
二、发病机制 …… 279
第五节 防治的病理生理学基础 …… 280
一、去除病因 …… 280
二、发病学防治 …… 280
三、器官支持疗法 …… 281

第二十二章 弥散性血管内凝血 …… 282

第一节 病因与发病机制 …… 282
一、病因 …… 282
二、发病机制 …… 282
第二节 影响弥散性血管内凝血发生发展的因素 …… 284

一、单核吞噬细胞系统功能受损 …… 284
二、肝功能严重障碍 …… 284
三、血液高凝状态 …… 285
四、微循环障碍 …… 285
第三节 分期与分型 …… 285
一、分期 …… 285
二、分型 …… 285
第四节 临床表现 …… 286
一、出血 …… 286
二、休克 …… 286
三、器官功能障碍 …… 286
四、微血管病性溶血性贫血 …… 286
第五节 防治的病理生理基础 …… 287
一、防治原发病 …… 287
二、改善微循环 …… 287
三、重建凝血、抗凝与纤溶系统的动态平衡 …… 287

第二十三章 心功能不全 …… 288

第一节 病因与诱因 …… 288
一、病因 …… 288
二、诱因 …… 289
第二节 分类 …… 289
一、按病变程度分类 …… 289
二、按病变部位分类 …… 289
三、按心肌收缩与舒张功能状态分类 …… 290
四、按心输出量高低分类 …… 290
第三节 机体的代偿反应 …… 290
一、神经－体液调节机制激活 …… 290
二、心脏本身的代偿反应 …… 291
三、心外的代偿反应 …… 292
第四节 发生机制 …… 293
一、正常心肌舒缩的分子基础 …… 293
二、心力衰竭的发生机制 …… 294
第五节 机体代谢与功能变化 …… 296
一、心输出量减少 …… 296
二、静脉淤血 …… 297
第六节 防治的病理生理基础 …… 298
一、防治原发病与消除诱因 …… 298
二、调整神经－体液系统失衡及干预心室重塑 …… 298
三、减轻心脏负荷 …… 298
四、改善心肌的舒缩功能 …… 298

第二十四章 肺功能不全 …… 299

第一节 病因与发病机制 …… 299
一、肺通气功能障碍 …… 299
二、肺换气功能障碍 …… 301
第二节 机体代谢与功能变化 …… 303
一、酸碱平衡及电解质紊乱 …… 303
二、呼吸系统变化 …… 303
三、循环系统变化 …… 304
四、中枢神经系统变化 …… 304
五、肾功能变化 …… 304
六、胃肠变化 …… 304
第三节 防治的病理生理基础 …… 305
一、治疗原发病和消除诱因 …… 305
二、氧疗 …… 305
三、降低 $PaCO_2$ …… 305
四、改善内环境及重要器官功能 …… 305

第二十五章 肝功能不全 …… 306

第一节 病因与分类 …… 306
一、病因 …… 306
二、分类 …… 307
第二节 机体的代谢与功能变化 …… 307
一、物质代谢障碍 …… 307
二、水、电解质及酸碱平衡紊乱 …… 308
三、胆汁分泌和排泄障碍 …… 308

四、凝血功能障碍 …… 308
五、生物转化功能障碍 …… 309
六、免疫功能障碍 …… 309
第三节 肝性脑病 …… 309
一、分类与分期 …… 309
二、发病机制 …… 310
三、诱发因素 …… 314
四、防治的病理生理基础 …… 315

第二十六章 肾功能不全 …… 316

第一节 急性肾衰竭 …… 316
一、分类与病因 …… 316
二、发病机制 …… 317
三、机体代谢与功能变化 …… 319
第二节 慢性肾衰竭 …… 320
一、病因 …… 321
二、发病过程 …… 321
三、发病机制 …… 321
四、机体代谢与功能变化 …… 322
第三节 尿毒症 …… 324
一、尿毒症毒素 …… 325
二、尿毒症时机体代谢和功能变化 …… 325
第四节 肾衰竭防治的病理生理基础 …… 326
一、急性肾衰竭防治的病理生理基础 …… 326
二、慢性肾衰竭和尿毒症防治的病理生理基础 …… 326

附篇 病理学常用研究方法简介 …… 328

一、大体、组织与细胞病理学技术 …… 328
二、组织化学与免疫组织化学技术 …… 328
三、电子显微镜技术 …… 329
四、原位杂交技术 …… 330
五、原位多聚酶链式反应技术 …… 330
六、显微切割术 …… 330
七、激光扫描共聚焦显微术 …… 331
八、流式细胞术 …… 331
九、比较基因组杂交技术 …… 331
十、生物芯片技术 …… 331
十一、基因测序技术 …… 332
十二、动物活体成像技术 …… 332
十三、图像分析和体视学技术 …… 332
十四、人工智能病理技术 …… 333

主要参考文献 …… 334

绪　论

扫一扫，查阅本章所有数字资源

扫一扫，查看此处教学资源

病理学是研究疾病病因、发病机制、病理变化、结局与转归的医学基础学科。在传统教学体系中，病理学与病理生理学常作为两门独立课程开设，前者关注疾病过程中形态结构的改变，后者则侧重于功能与代谢异常，这在一定程度上削弱了对疾病本质的整体认识。为此，本教材整合了两门课程的核心内容，旨在引导学习者构建形态与功能相结合的疾病认知框架，从而更加系统、全面地理解疾病的发生发展规律，为后续临床课程学习及未来临床实践奠定坚实的基础。

一、病理学的研究任务

病理学的核心任务是阐明疾病的本质和规律，为疾病的预防、诊断和治疗提供必要的理论依据。病理学已衍生出诸多分支学科，例如：诊断病理学为临床提供诊断依据；实验病理学致力于疾病模型构建与机制探索；分子病理学在基因与蛋白质层面解析疾病异常；数字病理学则实现了远程会诊与人工智能辅助诊断。病理学作为医学实践的“法官”与科研创新的“探针”，已形成多维度研究体系，贯穿疾病预防、诊断、治疗全链条。因此，病理学犹如一把精准的钥匙，开启了探索疾病奥秘的大门。

二、病理学在医学体系中的地位

病理学在医学体系中占据重要地位，是连接基础医学与临床医学的桥梁学科。正如医学教育家威廉·奥斯勒（William Osler，1849—1919）所言：“As is our pathology，so is our medicine”（病理学为医学之本）。病理学的重要性体现在以下三个方面：在医学教育中，病理学具有承前启后的核心作用，通过系统阐释疾病的形态与功能变化规律，为医学生临床课程的学习奠定理论基础；在医疗实践中，病理诊断凭借其客观性与准确性，成为诸多疾病（尤其是肿瘤类疾病）诊断的“金标准”，是医生制定临床决策的权威依据；在科学研究中，病理学的研究方法与技术在新药研发、临床转化研究及疗效评估等多个环节，均发挥不可替代的作用。

三、病理学的基本内容

（一）上篇：病理（解剖）学

病理（解剖）学（pathology）侧重研究机体在疾病状态下的形态结构变化。

1. 总论（普通病理学，general pathology） 包括第一章至第四章，阐述机体在各种致病因素作用下，不同疾病在病因、发病机制、病理变化、结局与转归中的共同规律。

2. 各论（系统病理学，systemic pathology） 包括第五章至第十三章，阐述各系统具体疾病的特殊规律。

（二）下篇：病理生理学

病理生理学（pathophysiology）侧重研究机体在疾病状态下功能代谢的变化。

1. 疾病概论 第十四章，主要阐明疾病发生发展的原因、基本机制和规律。

2. 总论 包括第十五章至第二十二章，主要介绍基本病理过程，即存在于不同疾病中共同的、具有内在联系的功能代谢乃至形态结构变化，如水、电解质代谢紊乱、缺氧、休克等。

3. 各论 包括第二十三章至第二十六章，主要介绍心、肺、肝、肾功能不全以及多器官系统功能障碍，阐释其发生发展过程中一些具有共性的病理过程和机制。

疾病作为一个复杂的整体，由多个相互关联的病理过程共同构成。这些过程协同作用，形成该疾病的完整病理特征，并支撑其临床表现。反之，同一病理过程也可作为基本单元，参与构成多种不同疾病。这反映出整体与局部、形态与机能、共性与个性之间的相互依存和辩证统一关系。以大叶性肺炎为例，该疾病包含了“炎症”“发热”“缺氧”等多个病理过程，它们交汇融合，呈现出大叶性肺炎的完整链条和动态演化，而其中任何一个病理过程，如“缺氧”，也可见于慢性阻塞性肺疾病、严重贫血及冠心病等其他不同疾病中，这体现了不同疾病发生发展过程中可能存在的共性规律和机制。

（三）附篇：病理学常用研究方法简介

病理学常用研究方法简介，既介绍了经典技术和基本方法（如大体、组织与细胞病理学技术、组织化学与免疫组织化学），也介绍了现代技术手段（如显微切割技术、生物芯片技术、图像分析与体视学技术、人工智能病理技术等）在病理学诊断和疾病研究中的应用。

四、病理学的研究对象与方法

（一）人体病理学研究方法

1. 尸体剖检（autopsy） 简称尸检，是病理学的基本研究方法之一。其目的在于：①确定诊断，查明死因，协助临床总结诊疗经验，提升医疗质量。②协助和完成有关医疗事故鉴定，明确责任。③识别和确诊某些传染病、地方病和新发疾病，为防疫部门采取防治措施提供依据。④收集典型的病理标本，服务于病理学教学。⑤系统积累人体病理资料，为深入研究和防治这些疾病奠定基础。

2. 活体组织检查（biopsy） 简称活检，即用局部切除、钳取、穿刺等方法，从患者活体获取病变组织进行病理检查，是确定疾病诊断，尤其是良、恶性肿瘤等一些疑难病症的重要方法，目的在于及时准确做出诊断，指导治疗和评估预后，必要时，可在手术进行中做冷冻切片快速诊断，用以协助临床医生选择最佳的手术治疗方案。尽管活检取材新鲜，但其应用易受取材准确性和可行性的限制。

3. 细胞学检查（cytology） 从患者的痰、胃液、尿液、胸腹水、阴道分泌物等体液或溃破的肿瘤表面采集脱落细胞，涂片染色进行观察，做出细胞学诊断，现已广泛应用于防癌普查。优点是方法简单、低成本、患者痛苦小，可重复，适合人群普查。缺点是没有组织结构、细胞退变和形态失真等，可能会出现假阴性或假阳性结果，有时需要活检进一步证实。

（二）实验病理学研究方法

1. 动物实验（animal experiment） 通过药物诱导、基因编辑或手术干预等方式，在动物体内模拟人类疾病的病理特征，用于研究疾病的发生、发展机制，药物疗效及影响因素，为人类疾病研究提供可控平台。但动物与人类存在物种上的差异，动物实验数据需结合跨物种重复实验，并通过严谨的临床试验转化应用，才能确定其研究成果的可靠性和临床价值。

2. 细胞、组织与类器官培养（cell，tissue，and organoid culture） 此技术通过在适宜的体外环境中培养人体或动物的细胞、组织，用以研究疾病发生发展的机制，以及各种干预因素的作用。类器官培养技术是近年来兴起的，与体内组织、细胞生存环境高度相似的体外三维培养研究模型，可呈现细胞与细胞、细胞与细胞外基质之间的相互作用和空间形态，其在疾病建模、药物研发和再生医学研究等方面展现出广阔前景和优势。细胞、组织与类器官培养的优点是周期短、见效快，体外实验条件容易控制等，但孤立的体外环境与复杂的体内整体环境不同，故不能将体外研究结果与体内过程等同看待。

五、病理学的发展简史

病理学是人类探索和认识疾病的产物，其发展历程反映了不同历史时期和文化背景下人类对疾病本质的理解深度。

在西方医学史上，古希腊名医希波克拉底（Hippocrates，公元前 460—公元前 377）首创体液病理学说，认为疾病是血液、黏液、黄胆汁和黑胆汁失衡所致，开启了西方医学对疾病系统性思考的先河。18 世纪中叶，意大利著名医学家莫尔加尼（Morgagni，1682—1771）基于 700 多例尸检材料的系统研究，把尸检所见器官病变和患者生前的临床表现联系起来，创立了器官病理学（organ pathology），标志着病理形态学研究的开始。19 世纪中叶光学显微镜问世后，德国病理学家魏尔啸（R.Virchow，1821—1902）通过显微镜对病变组织进行研究，提出“所有疾病都是细胞的疾病”（all diseases are diseases of cells），创立了细胞病理学（cellular pathology），对病理学乃至整个医学科学的发展产生了深远影响。与魏尔啸同时代的法国生理学家克洛德·贝尔纳（Claude Bernard，1813—1878），通过动物实验复制人类疾病，并研究疾病发生的原因、条件以及疾病过程中机体功能与代谢的动态变化，奠定了实验病理学（experimental pathology）的基础，该领域被视为现代病理生理学的雏形。

20 世纪 60 年代，由于电子显微镜技术的成熟，病理学研究进入亚细胞水平。近 30 年来，随着免疫学、分子生物学等交叉学科的兴起和发展，涌现出免疫病理学、分子病理学等新的病理学分支学科，促使病理学研究深入到分子、基因水平，显著提升了研究结果的客观性、可重复性，为病理学带来了学科间相互渗透的动力和机遇。当前，数字病理与图像分析、分子病理与多组学整合、基于人工智能的预后判断与疗效预测等核心技术的应用，正深刻影响着疾病的临床诊断、预后评估与治疗策略的制订，并推动病理学向数字化、智能化和精准化方向发展，这些重要进展极大地深化了人类对疾病本质的认识，为疾病预防和治疗开辟了广阔前景。

中国医学史中有关疾病的病理病机研究源远流长，从秦汉《黄帝内经》奠定理论基础，到汉代《伤寒杂病论》确立辨证论治体系；从隋代《诸病源候论》系统论述病源证候及宋代《洗冤集录》开创法医病理学先河，到清代《医林改错》建立实证研究范式，形成了独特的中医疾病研究理论体系。基于我国丰富的疾病谱系资源，中医学理论通过“整体观”和“辨证论治”方法，构建了以气血津液、脏腑经络为核心的疾病动态演化模型，为现代病理学研究提供了重要补充。当前，我们应把握生命科学发展的机遇，促进病理学与多学科交叉融合，创新研究方法，深化机制探索，推动中医药现代化，为人类健康事业作出更大贡献。

复习思考题

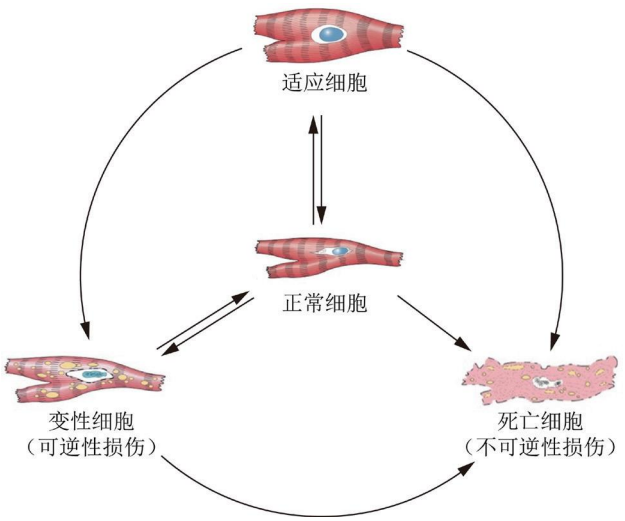
1. 为什么病理学在医学教育体系中具有举足轻重的地位？
2. 如何理解疾病当中存在的共同规律和特殊规律？请举例说明。
3. 请简要介绍病理形态学的发展简史。

上篇　病理（解剖）学

第一章　细胞和组织的适应、损伤与修复

扫一扫，查阅本章所有数字资源

正常的细胞和组织对各种刺激，可启动功能、代谢以及形态结构的反应性调整，以维持内环境稳定。当机体面临异常生理负荷或轻度、持续性病理刺激时，细胞、组织和器官可发生适应性变化；若刺激强度超出其代偿能力，则出现损伤性变化。轻度细胞损伤多为可逆性损伤，严重时则发展为不可逆性损伤。细胞从正常转变为适应乃至损伤的形态学改变是一个连续的变化过程，在一定条件下可相互转化（图 1–1）。然而，适应与损伤的界限并非绝对，长期或过度的刺激可使适应向损伤转变。



以心肌细胞为例，“适应”以肥大为代表；“可逆性损伤”以脂肪变性为代表，“不可逆性损伤”以坏死为代表

图 1–1　正常、适应和损伤细胞的关系模式图

值得注意的是，细胞和组织损伤伴随修复的同步激活，从分子修复到细胞再生、纤维性修复，形成多层级防御体系。适应、损伤与修复三者并非线性递进关系，而是相互关联、部分重叠的动态过程。这种动态平衡的失调，是多种疾病发生发展的共同环节。

第一节　细胞和组织的适应

扫一扫，查看此处教学资源

适应（adaptation）是指细胞、组织或器官对持续性的体内、外刺激产生的非损伤性应答反应。其本质是机体为避免损伤而对细胞生长和分化进行的调节。适应早期常表现为功能和代谢改变，晚期则出现形态学变化，主要表现为萎缩、肥大、增生和化生（图 1–2）。通常，病因去除后，相应的适应性变化可逐步恢复正常。

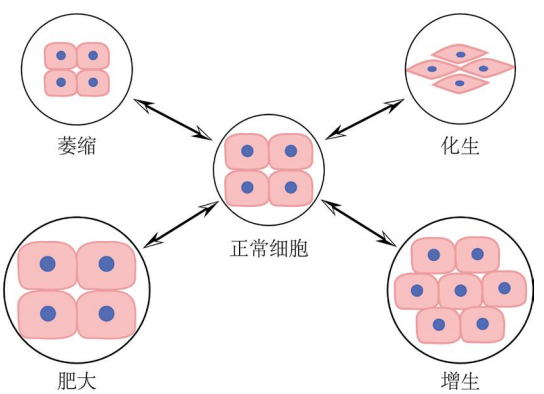


图 1–2　适应的不同类型示意图

一、萎缩

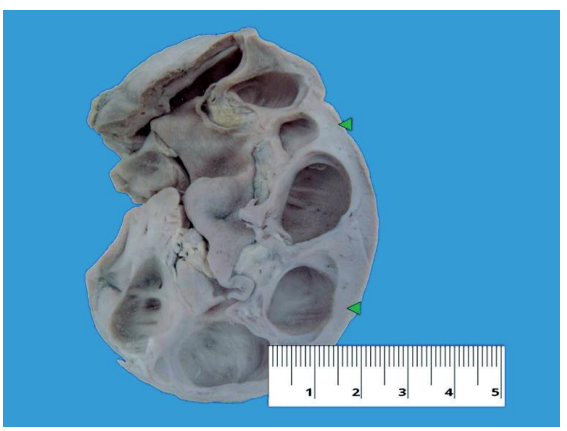
萎缩（atrophy）是指因物质代谢障碍导致发育正常的细胞、组织或器官的体积缩小。其本质是实质细胞体积缩小，常伴有数量减少。作为代偿，其间质成分（如纤维结缔组织、脂肪组织等）可发生反应性增生以维持器官的外形，但间质过度增生（尤其是纤维化），则是多种慢性疾病终末期的共同病理学基础。当间质增生显著时，萎缩的器官体积可不减小甚至增大，称为假性肥大（pseudo-hypertrophy），其功能常减退。萎缩为后天性改变，需与先天性发育不全或未发育鉴别。

（一）病因和发生机制

萎缩本质上是组织或器官为应对功能负荷降低而发生的适应性结构重塑，其主要机制是实质细胞合成与分解代谢失衡，其中分解代谢占优势。萎缩组织或器官内细胞数量的减少主要由凋亡所致。萎缩可分为生理性萎缩和病理性萎缩两种类型。生理性萎缩见于青春期胸腺萎缩、更年期性器官萎缩等。病理性萎缩按病因可分为：

1. 营养不良性萎缩 根据其累及范围分为全身性和局部性。①全身性萎缩：见于慢性饥饿或严重消耗性疾病，由蛋白质摄入不足或消耗过多引起。通常脂肪组织最先萎缩，其次为肌肉、脾脏和肝脏等，而心、脑等重要器官往往最后受累。②局部性萎缩：常由局部缺血引起，如脑动脉粥样硬化导致的脑萎缩。

2. 压迫性萎缩 器官长期受压导致继发性缺血、缺氧以及压迫本身的直接物理作用而发生的萎缩。如脑室积水压迫脑实质，或尿路梗阻所致肾盂积水压迫肾皮质，均可导致相应器官的萎缩（图 1–3）。



肾盂积水、扩张，肾实质受压萎缩

图 1–3 肾压迫性萎缩（肉眼观）

3. 失用性萎缩 由器官长期工作负荷减少所致，与神经冲动和营养需求降低导致的蛋白质合成减弱、分解增强有关。如肢体骨折后长期石膏固定所致的肌肉萎缩及骨质疏松；牙齿脱落失去咀嚼力刺激引起的牙槽骨与下颌骨萎缩。

4. 去神经性萎缩 运动神经元或轴突损伤后，其支配的效应器因失去神经营养作用而发生的萎缩。如脊髓灰质炎病毒损伤脊髓前角运动神经元，可导致受累肢体肌肉和骨骼显著萎缩。

5. 内分泌性萎缩 内分泌腺功能减退可引起靶器官萎缩。例如，垂体缺血坏死时，肾上腺皮质因缺乏促肾上腺皮质激素刺激而萎缩；垂体前叶功能减退可导致甲状腺、肾上腺皮质及性腺等靶器官萎缩。

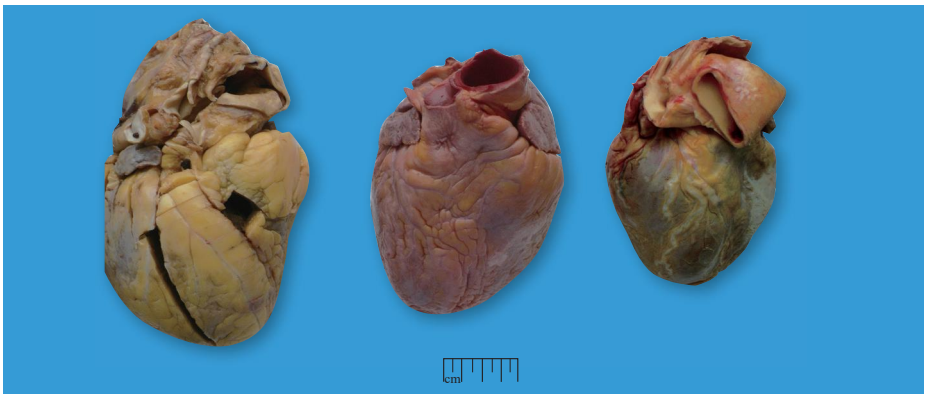
6. 损伤性萎缩 由持续性损伤因素导致，核心机制为合成代谢受抑而分解代谢增强。常见于：①慢性炎症：如慢性胃炎致黏膜萎缩。②理化因素：如放射治疗致局部腺体萎缩。③特定疾病引起的细胞退变与死亡：如阿尔茨海默病中大量神经元凋亡致大脑萎缩。

临床上，萎缩常为多种因素共同作用的结果。如骨折后肌肉的萎缩，可涉及营养不良、去神经、失用性，甚至是压迫（石膏固定过紧）等诸多因素。同样，老年性心、脑萎缩也常是生理性老化与多种病理性因素共同作用的结果。

（二）病理变化

肉眼观，萎缩的组织、器官体积缩小，重量减轻，颜色加深（常呈褐色）。由于实质细胞减少而间

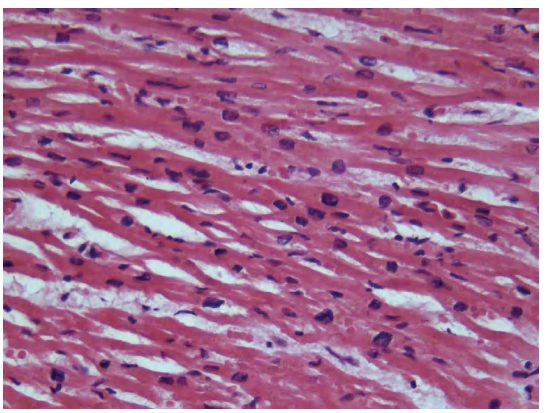
质成分相对增多，器官质地变韧，边缘锐利，包膜皱缩。此外，不同器官发生萎缩时，还可呈现器官特异性的形态学改变。如心脏萎缩时心壁变薄，冠状动脉因心肌体积缩小而相对延长，可呈蛇形迂曲（图 1–4）。脑萎缩则表现为脑回变窄、脑沟增宽变深。



左：肥大心脏　中：正常心脏　右：萎缩心脏

图 1–4　心脏肥大与萎缩（肉眼观）

光镜下，萎缩组织、器官的实质细胞体积缩小，可伴有数量减少。胞质内可见脂褐素沉积，这是自噬溶酶体未能完全降解的细胞器残体（富含磷脂）。HE 染色呈褐色颗粒，常见于萎缩的心肌细胞（图 1–5）、肝细胞和神经节细胞，多分布在细胞核周围胞质内。



心肌纤维变细，数目减少，胞质浓缩，胞核深染，同时伴纤维组织增生

图 1–5　心肌萎缩（光镜下）

（三）影响和结局

萎缩的组织、器官通过缩小细胞体积，使功能需求与减少的营养支持达成新的平衡，因此其功能常减退。萎缩通常可逆，刺激因素去除后可逐渐恢复，但若其持续存在或加重，萎缩细胞最终可发生死亡。

二、肥大

肥大（hypertrophy）是指因功能负荷增加或内分泌激素刺激，细胞及其构成的组织、器官体积增大。其本质是实质细胞体积增大，可伴有细胞数量增加（即与增生并存）。

（一）原因和发生机制

主要与实质细胞的合成代谢大于分解代谢有关，生理和病理状态下均可发生。按原因可分为：

1. 内分泌性肥大　由激素刺激靶细胞所致，也称激素性肥大。如妊娠期子宫的平滑肌肥大、哺乳期的乳腺肥大；促甲状腺激素分泌过多所致的甲状腺滤泡上皮肥大。此类肥大常伴有细胞数量增多。

2. 代偿性肥大　因功能负荷加重所致，具有代偿作用，也称为功能性肥大。如运动员骨骼肌的肥大；高血压病时左心室因压力负荷增加而发生的代偿性肥大（图 1–4）。此外，一侧肾切除后，对侧肾脏的肥大也属于此类。

（二）病理变化

肥大细胞的体积增大，细胞核增大且深染，胞质内细胞器增多，蛋白质合成旺盛，常引起相应组织和器官的体积增大。

（三）影响和结局

肥大初期，组织、器官的功能增强，但其代偿能力有限。当肥大超过代偿极限时，则进入失代偿阶段，甚至出现脏器功能衰竭，如高血压病晚期，心肌过度肥大可诱发左心衰竭。

三、增生

增生（hyperplasia）是指因有丝分裂活跃导致的组织、器官内细胞数量增多。增生与肥大的原因常相同，故两者往往相伴发生。对于增殖能力活跃的组织器官（如子宫、乳腺等），其体积增大是增生与肥大共同作用的结果；而对于增殖能力弱的组织（如心肌、骨骼肌等），其体积增大则仅由肥大引起。

（一）原因和发生机制

增生是细胞有丝分裂活跃的结果，也与凋亡受抑制有关。主要受增殖与凋亡基因、激素与生长因子及其受体等调控，可见于生理或病理状态。根据原因可分为以下常见类型：

1. 内分泌性增生 由激素过度或持续作用所致，也称激素性增生。如生理状态下，女性青春期乳腺发育及月经周期子宫内膜腺体的增生；病理状态下，雌激素过多所致的乳腺和子宫内膜腺体过度增生。

2. 代偿性增生 因功能负荷增加或组织损伤，为维持或恢复器官功能而发生的细胞增生，也称功能性增生。例如，高海拔低氧环境诱导骨髓红细胞系增生，以代偿其携氧能力不足；病毒性肝炎时残存肝细胞的增生；直肠慢性炎症时黏膜上皮固有层腺体的增生等（图 1–6）。实质细胞增生的同时，间质成分也可增生，共同完成修复的过程。

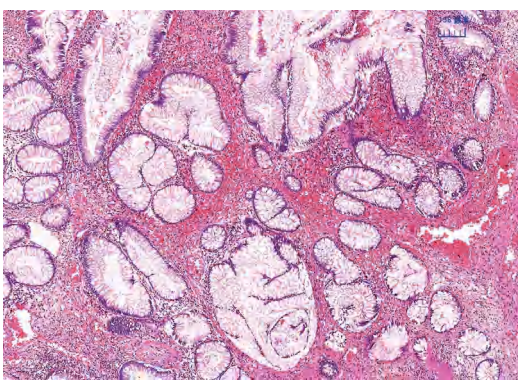


图 1–6 直肠炎性息肉内腺体大量增生（光镜下）

（二）病理变化

增生的本质是细胞数量增多，可导致组织或器官体积增大。根据其分布特点可分为弥漫性和局限性两种类型，前者可导致组织、器官均匀增大；后者可在组织、器官内形成单发或多发性增生结节。

（三）影响和结局

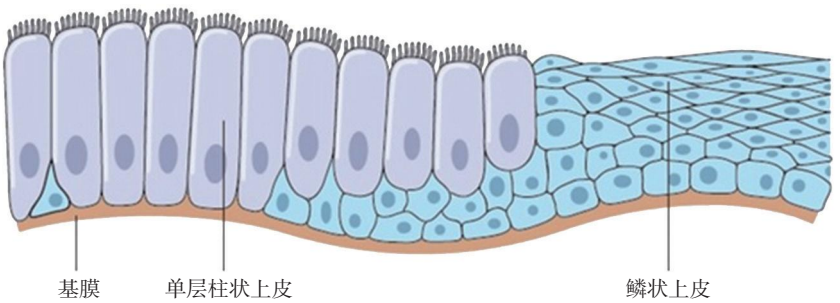
增生通常具有可复性，当诱因消除后可恢复。但是若细胞过度增生失去控制，则可能演变为肿瘤性增生。

四、化生

化生（metaplasia）是指由于基因重编程使一种分化成熟的细胞类型被另一种分化成熟的细胞类型所取代的过程。化生在形态上多表现为组织层面的适应性改变，但其本质是细胞分化方向的转变。

（一）原因和发生机制

化生并非成熟细胞之间的直接转变，而是由局部干细胞或未分化的间充质细胞转分化所致。这些细胞在微环境信号的刺激下，经基因重编程，最终转变为形态与功能均不同于原有组织的成熟细胞类型（图 1–7）。因此，该过程常见于增殖活跃的细胞。



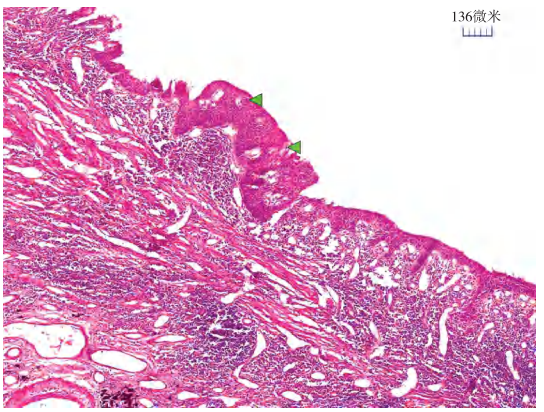
柱状上皮中的储备细胞分裂增殖，转分化形成复层鳞状上皮

图 1–7　支气管柱状上皮的鳞状上皮化生模式图

（二）病理变化

化生通常发生于同一胚层来源（同源）的细胞之间，即上皮与上皮或间叶与间叶组织之间。

1. 上皮组织的化生　被覆上皮组织的化生，以鳞状上皮化生（简称鳞化）最常见，多由慢性炎症或理化因素刺激引起。如慢性支气管炎或长期吸烟时，支气管假复层纤毛柱状上皮可化生为鳞状上皮（图 1–8）；慢性胆囊炎时，胆囊黏膜柱状上皮发生鳞化。腺上皮化生也常见，如慢性萎缩性胃炎时，胃黏膜上皮可转变为含潘氏细胞或杯状细胞的肠型上皮，称为肠上皮化生（简称肠化）。



支气管黏膜假复层纤毛柱状上皮中的储备细胞分裂增殖，化生为复层鳞状上皮（绿色箭头所示）

图 1–8　支气管黏膜上皮鳞状上皮化生（光镜下）

2. 间叶组织的化生　间叶组织起源于胚胎中胚层，具有多向分化潜能。在特定病理条件下，可化生为骨、软骨或脂肪组织。如骨化性肌炎时，受损肌肉内幼稚的成纤维细胞发生基因重编程，转分化为成骨细胞或成软骨细胞，导致骨化生或软骨化生。

（三）影响和结局

化生对机体利弊兼有：一方面，作为适应性反应，可增强局部对刺激的抵抗力；另一方面，则丧失了原组织的结构和功能，部分甚至可癌变。例如，支气管黏膜柱状上皮的鳞化，虽然能增强局部组织抵御外界刺激的能力，但减弱了黏膜的自净功能。若刺激持续存在，甚至可能发生恶性转化，如支气管黏膜鳞化与肺鳞癌、胃黏膜肠上皮化生与胃腺癌的发生有一定关联。上皮组织的化生在刺激消除后或可恢复，但间叶组织的化生则多不可逆。

第二节　细胞和组织的损伤

若病理性刺激超过了细胞和组织的耐受与适应能力，可引起细胞和组织功能代谢障碍及形态结构变化，称为损伤（injury）。一般细胞受损后的病理改变如下：首先呈现的是代谢性变化，继而出现组织化学和超微结构改变，随后发生光镜和肉眼可见的形态学变化。损伤的程度与损伤因素的性质、作用强度、持续时间，以及受损细胞和组织的耐受性等有关。

扫一扫，查看此处教学资源

一、损伤的原因和机制

凡能引起疾病发生的原因均可导致细胞和组织损伤，包括生物性、理化性和营养性等外界致病因素，免疫性、神经内分泌性、遗传性及先天性等机体内部因素，以及精神、心理和社会因素等。

损伤的发生机制主要涉及 ATP 耗竭、细胞膜和线粒体损伤、活性氧类物质和胞质内游离钙的增多、氧自由基蓄积等。它们相互作用，互为因果，导致损伤的发生和发展。

二、可逆性损伤

可逆性损伤，又称非致死性损伤，其形态学改变称为变性。变性（degeneration）是指因物质代谢障碍，使细胞或细胞间质内出现异常物质或正常物质的异常蓄积，常伴细胞功能低下。其机制在于物质的生成与清除失衡，如某些物质产生过多、过快，或细胞代谢、清除及转运功能不足。变性的转归取决于损伤的性质、严重程度和持续时间。例如，细胞水肿和脂肪变性在病因及时去除后，可完全恢复，是典型的可逆性改变；若损伤持续存在或程度加重，其也可能进展为细胞坏死。部分变性，如淀粉样变和营养不良性钙化常不易恢复。根据蓄积物质的种类（如水、脂质、蛋白质、黏多糖、色素和固态钙盐等），可将变性分为以下几种类型：

（一）细胞水肿

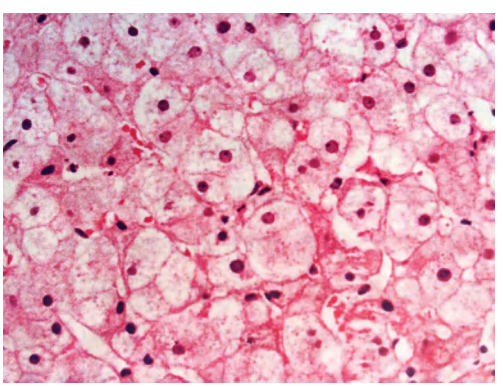
细胞水肿（cellular swelling）也称水变性（hydropic degeneration），是指细胞内（包括细胞质和细胞器）出现钠、水异常蓄积，是细胞损伤中最早出现的病变，好发于肝、心、肾等器官的实质细胞。

1. 原因和发生机制 由于缺氧、感染、中毒等因素的影响，细胞线粒体受损，ATP 生成减少，细胞的能量供应不足，细胞膜上 Na^+/ K^+–ATP 酶功能障碍，或细胞膜直接受损，导致细胞内 Na^+ 潴留，水分随之进入细胞内，引发细胞水肿。

2. 病理变化 肉眼观，病变组织、器官体积增大，重量增加，边缘钝圆，被膜紧张，切面隆起、边缘外翻，颜色较苍白、混浊且无光泽，似被沸水烫过，故曾称“混浊肿胀”（图 1–9）。光镜下，细胞体积肿大，胞质稀疏淡染，出现许多红染细颗粒状物（电镜观察为肿胀的线粒体和扩张的内质网等），故又称为颗粒变性。严重者胞质高度疏松呈空泡状，细胞核也可肿胀，细胞体积进一步增大，称为气球样变（ballooning change）（图 1–10）。

肝脏体积增大，重量增加，边缘钝圆，被膜紧张，切面隆起、边缘外翻，颜色较苍白、混浊且无光泽

图 1–9 肝细胞水肿（肉眼观）



肝细胞肿胀，胞质疏松、透亮；肝细胞索增宽并排列紊乱，肝血窦受挤压变窄甚至消失

图 1–10 肝细胞气球样变（光镜下）

3. 影响和结局 细胞水肿常为细胞的轻度或中度损伤，可引起器官功能降低。病因去除后，细胞形态可恢复正常。如病变进一步发展，可能引起细胞崩解坏死。

（二）脂肪变性

脂肪变性（fatty change）是指甘油三酯在非脂肪细胞的胞质内异常蓄积。肝脏是脂类代谢的主要场所，脂肪变性最常发生于肝细胞。也可见于心肌细胞、肾小管上皮细胞和骨骼肌细胞等。

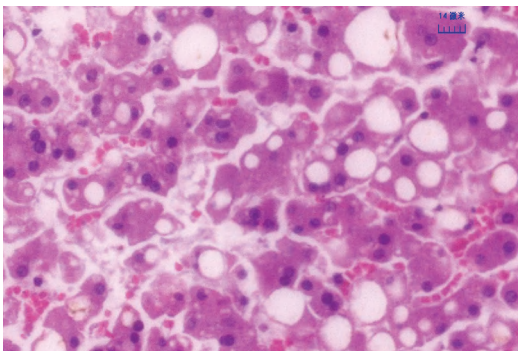
1. 原因和发生机制　缺氧、中毒、严重感染、营养障碍等因素，破坏了脂质输入－合成－输出平衡，导致甘油三酯在非脂肪细胞内异常蓄积。肝细胞发生脂肪变性的机制如下：①肝细胞内脂肪酸增多：如高脂饮食或营养不良时体内脂肪组织分解，过多的游离脂肪酸经由血液入肝；或因缺氧导致肝细胞内乳酸大量转化为脂肪酸；或因氧化障碍使脂肪酸利用下降，脂肪酸相对增多。②甘油三酯合成过多：如过量饮酒可改变线粒体和滑面内质网的功能，促进 α- 磷酸甘油合成新的甘油三酯。③载脂蛋白减少：缺氧、中毒或营养不良时，肝细胞中载脂蛋白合成减少，脂肪输出受阻而堆积于细胞内。

2. 病理变化　肉眼观，轻度脂肪变性的器官形态可无明显变化，中、重度者体积增大、边缘变钝，颜色淡黄，质地较软，切面有油腻感（图 1–11）。光镜下，脂肪变性的细胞内出现大小及数量不等的脂滴，大者可充满整个细胞而将细胞核挤向一侧，形似脂肪细胞。在石蜡切片 HE 染色中，脂滴被有机溶剂溶解呈空泡状（图 1–12、图 1–13）；在冰冻切片中，可用特殊染色（油红 O 或苏丹Ⅲ等染色时脂滴呈橘红色）来鉴别。

肝脏体积增大，边缘变钝，颜色淡黄，质地较软，触之有油腻感

图 1–11　肝脂肪变性（肉眼观）

肝细胞的脂肪变性最为常见，病变在肝小叶内的分布与病因有一定关系。如慢性肝淤血早期，脂肪变性主要出现在缺氧严重的小叶中央区，而淤血后期则主要发生在小叶周边区；磷中毒时，小叶周边带肝细胞对磷损伤更敏感，故而脂肪变性主要累及肝小叶周边；严重中毒及病毒感染时，肝脂肪变性可广泛累及绝大部分乃至全部肝细胞，形成脂肪肝。重度肝脂肪变性可继发炎症与纤维化，并逐步进展为肝硬化。



肝细胞胞质内可见大小不等的脂肪空泡，大者可充满整个细胞而将细胞核挤向一侧

图 1–12　肝细胞脂肪变性（光镜下）

心肌脂肪变性多继发于严重贫血、缺氧或慢性中毒，好发于左心室内膜下和乳头肌。脂肪变性心肌呈黄色，与暗红色正常心肌交织，形成红黄相间的特征性虎皮状斑纹，故称“虎斑心”。此外，需注意与心肌脂肪浸润（即脂肪心）相鉴别，后者表现为心外膜脂肪组织延伸入心肌细胞间，多见于肥胖症或慢性酒精中毒者。

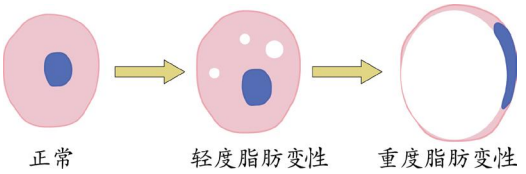


图 1–13　细胞脂肪变性模式图

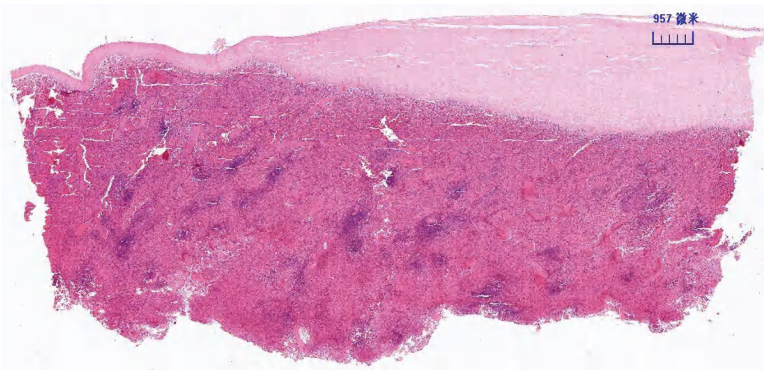
3. 影响和结局　轻度脂肪变性常不影响脏器的功能，严重者可导致功能障碍。脂肪变性是一种可逆性病变，原因去除后可以恢复；若病因持续作用，则可导致细胞坏死。

（三）玻璃样变性

玻璃样变性（hyaline change），简称玻璃样变，即在细胞内或间质中出现蛋白质异常蓄积，因其 HE 染色呈均质、粉红染、半透明，故又称透明变性。根据病变部位，可将玻璃样变分为以下几种类型：

1. 纤维结缔组织玻璃样变　是胶原纤维老化的表现，与胶原蛋白的交联、变性、融合有关。常见于瘢痕组织、动脉粥样硬化斑块的纤维帽等处。肉眼观，病变呈灰白色、半透明，质地坚韧、失去

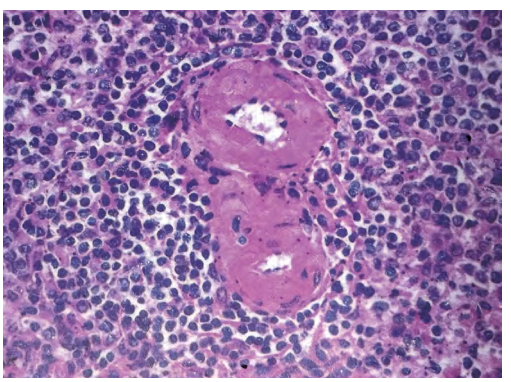
弹性。光镜下，纤维细胞明显减少，胶原纤维增粗并互相融合成梁状、带状或片状的粉红染均质结构（图 1–14）。



脾脏表面被膜增厚，呈粉红染均质结构

图 1–14　脾被膜玻璃样变（光镜下）

2. 细动脉壁玻璃样变　常见于缓进型高血压病和糖尿病，主要累及肾、脑、脾及视网膜等的细动脉（图 1–15）。因血浆蛋白渗入内膜下，与局部基质相互作用并沉积，导致管壁增厚、变硬，故又称细动脉硬化。病变严重时，邻近小动脉亦可受累。玻璃样变的动脉管壁弹性减弱，脆性增加，易继发破裂出血；而管腔狭窄则可造成受累脏器缺血。



光镜下见脾中央动脉壁明显增厚，均质红染，管腔狭小

图 1–15　脾中央动脉玻璃样变（光镜下）

3. 细胞内玻璃样变　指蓄积于细胞质内的异常蛋白质形成均质、红染的圆形小体。如蛋白尿时，肾小管上皮细胞重吸收的蛋白质增多，与溶酶体融合而形成细胞内的玻璃样小滴；酒精性肝病时，肝细胞胞质中细胞中间丝前角蛋白变性，形成 Mallory 小体；慢性炎症时，浆细胞胞质粗面内质网中免疫球蛋白蓄积，形成 Russell 小体等。

扫一扫，查看此处教学资源

（四）淀粉样变

淀粉样变（amyloid change）是指细胞间质内淀粉样蛋白质和黏多糖复合物的异常蓄积，因具有淀粉染色特征而得名。

淀粉样变可出现在全身或局部，常累及肝、脾、肾和心等器官。肉眼观，器官体积增大，质地坚实，切面呈灰白色半透明状，严重时组织呈蜡样结构。淀粉样物质主要沉积在细胞间质、小血管基膜下或沿着网状纤维支架分布。光镜下，HE 染色呈淡粉红色均质状，并显示淀粉样呈色反应（遇碘可被染成棕褐色，再加稀硫酸后呈蓝色）。在阿尔茨海默病中，β– 淀粉样蛋白（amyloid β–protein，Aβ）在脑内异常蓄积，形成老年斑与脑血管壁淀粉样沉积等特征性病理改变，被认为是导致脑组织进行性退变及功能障碍的关键机制之一。

（五）黏液样变

黏液样变（mucoid change）是指细胞间质内出现黏多糖和蛋白质异常蓄积。常见于间叶组织肿瘤、超敏反应性炎（如急性风湿病）的心血管壁、内分泌系统疾病（如甲状腺功能减退）的真皮及皮下组织、营养不良时的骨髓和脂肪组织等。肉眼观，呈灰白色、半透明胶冻状。光镜下，病变处间质

疏松，纤维间充满黏液样基质，HE 染色呈灰蓝色，其中有一些散在星芒状、多角形细胞，其突起彼此相连。当病因去除后，黏液样变可吸收消散，但长期存在可引起纤维组织增生而发生硬化。

（六）病理性色素沉着

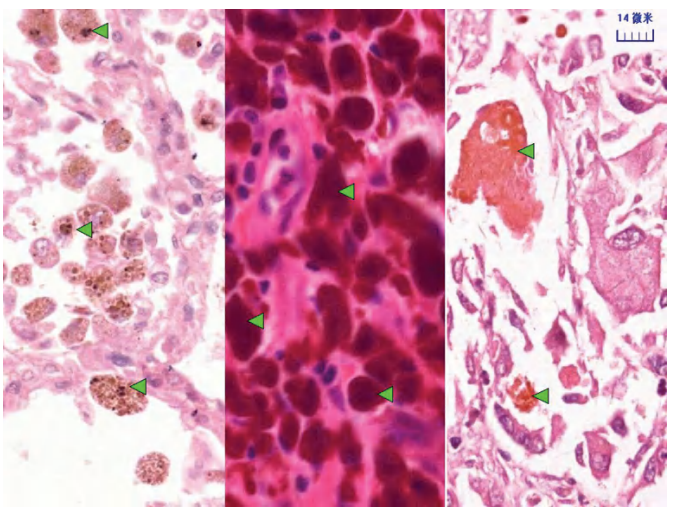
病理性色素沉着（pathologic pigmentation）是指色素在细胞内、外的异常蓄积。病理性色素包括含铁血黄素、脂褐素、黑色素及胆红素等多种由体内生成的内源性色素，以及炭末、煤尘及纹身色素等外源性色素。常见的病理性色素有以下几种：

1. 含铁血黄素（hemosiderin） 是血红蛋白的代谢衍生物，由巨噬细胞吞噬红细胞，降解血红蛋白所产生的铁蛋白微粒聚集体。光镜下，呈大小、形态不一的金黄色或棕黄色折光颗粒，故称含铁血黄素，可被普鲁士蓝染成蓝色。生理状态下，肝、脾、淋巴结和骨髓等处可有少量含铁血黄素沉积，而陈旧性出血、溶血性贫血等可引起全身性含铁血黄素沉着。如左心衰竭导致慢性肺淤血时，漏出至肺泡腔的红细胞被巨噬细胞吞噬后形成含铁血黄素，这些含有含铁血黄素颗粒的巨噬细胞被称为心衰细胞（图 1–16）。

2. 脂褐素（lipofuscin） 是细胞受到自由基过氧化损伤的标志，表现为细胞的自噬溶酶体内出现未被彻底消化的细胞器碎片残体，因其光镜下呈褐色微细颗粒而得名。正常情况下，附睾管上皮细胞、睾丸间质细胞和神经节细胞胞质内可含有少量脂褐素，老年人及一些慢性消耗性疾病患者的肝细胞、肾上腺皮质网状带细胞以及心肌细胞等出现萎缩时，其胞质内可有大量脂褐素沉着，使器官或组织的颜色变深或呈褐色。

3. 黑色素（melanin） 是指由黑色素细胞生成的黑褐色微细颗粒，经由酪氨酸羟化、多巴氧化，最终聚合而产生。某些慢性炎症、色素痣及黑色素瘤等，黑色素可局部增多（图 1–16）。肾上腺皮质功能低下的 Addison 病患者可出现全身性皮肤、黏膜的黑色素沉着。

4. 胆红素（bilirubin） 是正常胆汁的主要色素，在生理状态下，大部分胆红素由血红蛋白、肌红蛋白及其他含血红素蛋白降解衍生而来。肝脏不断地将胆红素摄取、结合、酯化及排泄入毛细胆管，保证了机体胆红素代谢平衡。在胆道堵塞及某些肝脏疾患时，肝细胞、毛细胆管及小胆管内可见许多胆红素蓄积，此色素在胞质中呈金黄色折光小颗粒或团块状（图 1–16）。血中胆红素过多时，患者巩膜、黏膜、皮肤及其他组织可出现黄染，称为黄疸。



左图箭头所示为慢性肺淤血时心衰细胞内的含铁血黄素颗粒；中图箭头所示为恶性黑色素瘤肿瘤细胞内的黑色素颗粒；右图箭头所示为亚急性重型肝炎肝组织内的胆红素颗粒

图 1–16　含铁血黄素、黑色素及胆红素（光镜下）

（七）病理性钙化

病理性钙化（pathologic calcification）是指在骨和牙齿以外的组织内出现固态钙盐沉积。钙盐的主要成分是磷酸钙、碳酸钙及其他矿物质。

1. 原因和发生机制 按照原因可分为营养不良性钙化和转移性钙化两种。营养不良性钙化较为多见，是发生于变性、坏死组织或异物内的钙化，常见于结核坏死灶、脂肪坏死灶、动脉粥样硬化斑块、死亡的寄生虫体或虫卵、血栓和其他异物等，其发生机制与局部碱性磷酸酶增多等多种因素有关。转移性钙化是指全身性钙、磷代谢障碍时，血钙和（或）血磷增高导致钙盐沉积于正常组织内。如甲状旁腺功能亢进及骨肿瘤造成骨质严重破坏时，大量骨钙进入血液，使血钙增高，可在肾小管、肺泡和胃黏膜等处形成转移性钙化。

2. 病理变化 肉眼观，钙盐沉积处呈灰白色坚硬的颗粒或团块，可刺激周围纤维组织增生将其包裹。光镜下，HE 染色呈蓝色不规则的颗粒或团块状物。X 线检查可见不透光的高密度阴影。

3. 影响和结局 少量的钙盐沉积，可被溶解、吸收；当大量钙盐沉积时，则较难完全吸收，可作为一种异物长期存在于机体组织中，并刺激周围纤维组织增生将其包裹，也可在钙化的基础上发生骨化。其对机体的影响依具体情况而有所不同：如血管壁钙化后可导致血管变硬、弹性减弱，易发生破裂出血；结核病灶的钙化，可使其内的结核分枝杆菌失去活力，局部病变停止发展，使病情处于相对稳定阶段。但是结核分枝杆菌往往可在病灶中长期存活，一旦机体抵抗力低下，疾病可能会复发。转移性钙化中，肾、肺、胃黏膜等部位发生钙盐沉积，可造成这些组织的功能下降甚至丧失。

综上所述，各种正常或异常物质在细胞内或细胞间质蓄积可引起不同类型的可逆性损伤，常见类型见表 1–1。

表 1–1 常见变性的特点

类型	蓄积物质	病变部位
细胞水肿	水和 Na^+	细胞内
脂肪变性	甘油三酯等脂质	细胞内
玻璃样变性	蛋白质	细胞内、细胞间质
淀粉样变	淀粉样蛋白质和黏多糖的复合物	细胞间质
黏液样变	黏多糖和蛋白质	细胞间质
病理性色素沉着	含铁血黄素、脂褐素、黑色素及胆红素等色素	细胞内、细胞间质
病理性钙化	磷酸钙、碳酸钙等固态钙盐	细胞内、细胞间

三、不可逆性损伤

细胞的不可逆性损伤，即细胞死亡。依据其调控机制，可分为程序性与非程序性两类。非程序性细胞死亡是指因强烈的病理因素导致细胞膜完整性丧失，进而引起的被动性细胞死亡。该过程不可控，其典型表现为坏死。相反，程序性细胞死亡则受基因精密调控，其进程可被基因操作或药物干预，主要包括凋亡、坏死性凋亡、焦亡、铁死亡和自噬依赖的细胞死亡等。具体细胞死亡方式的选择，取决于外来刺激（种类、强度、持续时间）与细胞内在状态（如 ATP 水平、基因程序表达）的交互影响。值得注意的是，在典型的坏死病灶中，除坏死本身外，常并存多种形式的程序性细胞死亡。

扫一扫，查看此处教学资源

（一）坏死

坏死（necrosis）是活体内局部组织的细胞以酶溶性变化为特点的死亡。其发生可源于强烈病因的直接作用，更多则由可逆性损伤发展而来。当损伤因素达到相应强度并持续作用时，即可引起坏死。细胞坏死的标志是合成代谢完全停止、功能全部丧失。通常在坏死发生 6 ～ 10 小时后，随着酶溶性变化的加剧，逐渐出现一系列特征性的形态学改变。与此同时，坏死细胞及周围浸润的中性粒细胞释放溶酶体酶，可进一步加剧局部组织的溶解与坏死，故坏死多呈灶性分布，同时累及成片的细胞。

1. 基本病理变化

（1）细胞核的改变　是细胞坏死的主要形态学标志，表现为：①核固缩：因核脱水致染色质浓缩，核体积缩小、嗜碱性增强，标志 DNA 转录的终止。②核碎裂：染色质崩解为碎片、核膜破裂，使碎片分散于胞质内，此过程可继发于核固缩，也可独立发生。③核溶解：在非特异性 DNA 酶与蛋白酶作用下，染色质被降解，导致核的嗜碱性减弱直至其轮廓完全消失。以上三种细胞核改变可相继或者独立出现，其演变模式并非一成不变，在不同类型的坏死中各有侧重（图 1–17）。例如，在液化性坏死中，核溶解常为最主要的表现；而在凝固性坏死中，则更多地表现为核固缩和核碎裂。细胞核的改变是判断细胞坏死的关键形态学依据。

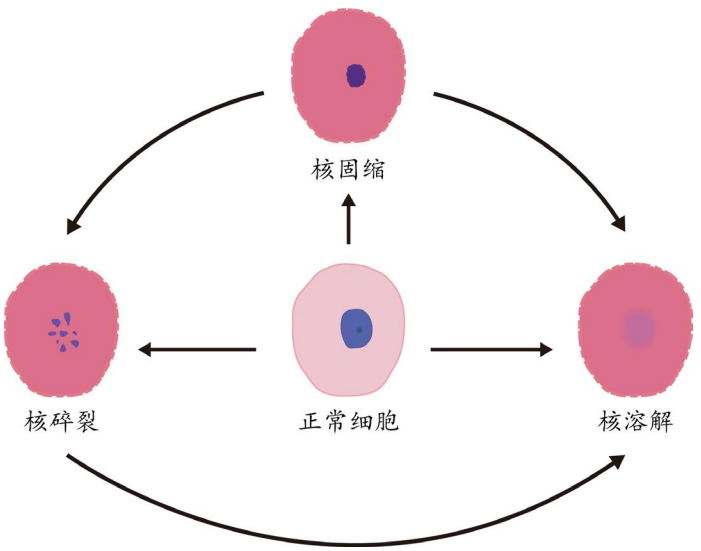


图 1–17　坏死时细胞核变化模式图

（2）细胞质的改变　坏死细胞的胞质因核糖体脱失、糖原颗粒减少及蛋白质变性而嗜酸性增强。其超微结构变化主要包括：线粒体与内质网肿胀形成空泡，线粒体基质出现无定形钙致密物堆积，以及溶酶体释放酸性水解酶，最终导致细胞成分的自溶性溶解。

（3）间质的改变　由于间质细胞对损伤的耐受性通常强于实质细胞，且细胞外基质相对稳定，因此在实质细胞坏死的早期，间质形态可能无明显改变。随着坏死的进展，在各种溶解酶的作用下，间质的基质崩解，胶原纤维肿胀、断裂乃至液化。最终，坏死的实质细胞和崩解的间质融合成片状、嗜酸性的无结构物质。

坏死作为一种内源性异物，可诱发周围组织的炎症反应，表现为血管充血、出血带形成及炎细胞浸润，这一特征是区分坏死与机体死亡后组织自溶的关键依据。此外，坏死细胞若释放组织特异性酶入血，也可作为临床诊断特定细胞坏死的血清学标志物。

临床上，坏死的组织表现为失去正常光泽而较混浊，弹性消失、回缩不良，并伴有局部温度下降、血管搏动与感觉运动功能丧失。对于已完全坏死的组织，切割时无出血是其直观特征之一。这种已丧

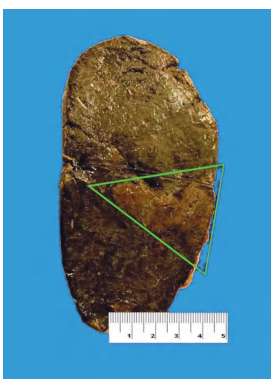
失生命活力的组织被称为失活组织，为防止感染、促进愈合，应予及时、彻底清除。

2. 坏死的类型 由于酶的分解作用和蛋白质变性凝固所占地位不同，坏死组织可呈现不同形态学变化，主要表现为凝固性坏死、液化性坏死和纤维蛋白样坏死三种基本类型，此外还包括干酪样坏死、脂肪坏死和坏疽等特殊类型。

（1）凝固性坏死（coagulative necrosis） 常发生于心、脾、肾等实质器官的缺血性坏死。因蛋白质变性凝固且溶酶体酶水解作用较弱，坏死组织呈凝固状态。肉眼观，坏死灶呈灰白或灰黄色，质地坚实而干燥，周围可形成暗红色充血出血带，与正常组织分界较明显（图 1–18）。光镜下，坏死区细胞结构消失，但组织结构的基本轮廓可保存一段时间，坏死区周围形成充血、出血和炎症反应带（图 1–19）。

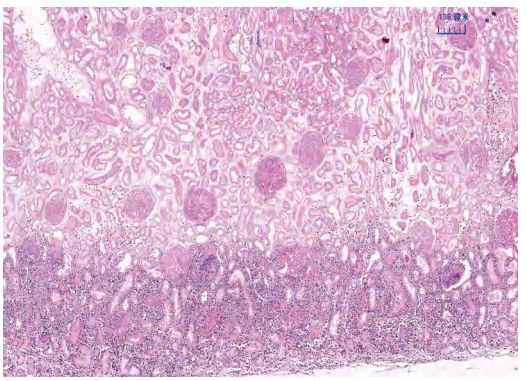
干酪样坏死（caseous necrosis）属于特殊类型的凝固性坏死，是结核病的特征性病变。肉眼观，因病灶中含有较多脂质，坏死组织呈黄色，松软细腻，状如奶酪，故而得名。光镜下，坏死组织彻底崩解为无结构的红染颗粒状物质（图 1–20）。

（2）液化性坏死（liquefactive necrosis） 由于坏死组织中可凝固的蛋白质较少或富含水分及磷脂（如脑组织），或中性粒细胞、阿米巴滋养体等释放大量蛋白水解酶，使坏死组织发生溶解液化而呈液态。其可由严重细胞水肿发展而来，也常见于脑组织坏死后形成的脑软化灶（图 1–21）、化脓性炎所形成的脓肿以及阿米巴滋养体引起的阿米巴脓肿等。肉眼观，坏死组织呈羹状、凝乳状、果酱样等液态的不同形式。光镜下，坏死组织内细胞完全被消化，局部组织快速溶解，原组织结构消失。



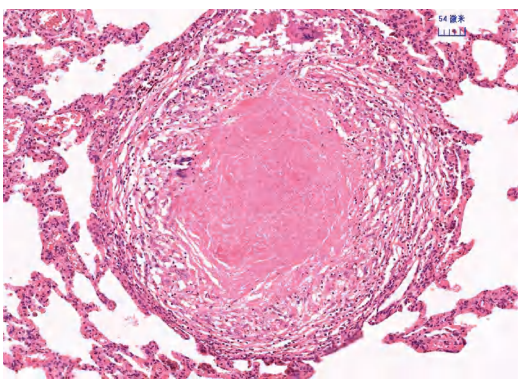
脾脏切面可见锥形坏死灶（绿色三角形框内所示），呈灰黄色，质实而干燥，与正常组织分界较明显

图 1–18 脾凝固性坏死（肉眼观）



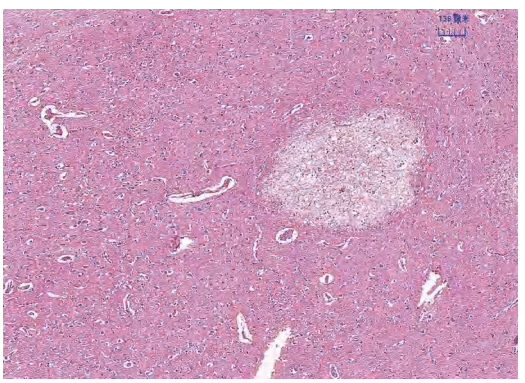
低倍镜下，肾梗死灶内肾小球、肾小管及血管等组织轮廓仍可辨认，但细胞均已坏死，微细结构消失。可见坏死区与正常肾皮质交界处有大量炎细胞浸润

图 1–19 肾凝固性坏死（光镜下）



结核结节中心为干酪样坏死区，呈无结构的红染颗粒状物质

图 1–20 肺粟粒性结核（光镜下）



脑组织液化而形成染色较浅、质地疏松的筛状软化灶，呈圆形或卵圆形，边界清楚

图 1–21 脑软化灶（光镜下）

脂肪坏死（fat necrosis）属于特殊类型的液化性坏死，分为酶解性和创伤性两种。前者常见于急性胰腺炎，胰酶大量释放导致胰腺周围脂肪组织的分解；后者多见于乳房创伤。病灶内可见脂肪坏死后释放出的脂肪酸与钙离子结合而形成的钙皂，肉眼观呈灰白色。

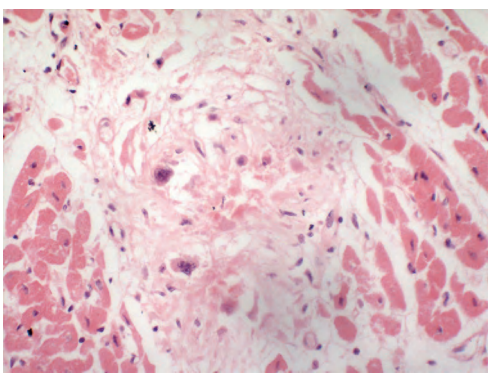
（3）纤维蛋白样坏死（fibrinoid necrosis） 是结缔组织和小血管壁常见的坏死形式，旧称纤维素样坏死。病灶处可形成絮状、颗粒状或小条块状无结构、强嗜酸性红染物质，因与纤维蛋白染色性质相似而得名。纤维蛋白样坏死常见于某些超敏反应性疾病如风湿病（图 1–22）、结节性多动脉炎及恶性高血压病等。其发生机制主要与抗原－抗体复合物引发的胶原纤维肿胀崩解和免疫球蛋白沉积有关，同时，少量血液纤维蛋白原渗出并凝固为纤维蛋白也参与其中。

（4）坏疽（gangrene） 指较大范围的组织坏死后继发不同程度的腐败菌感染，使坏死组织呈黑褐色。常见于肢体末端或与外界相通的内脏。由于腐败菌分解坏死组织产生的 H_2S 与红细胞破坏后游离出来的 Fe^{2+} 结合产生 FeS，可导致坏疽处呈黑褐色。根据形态学特点，可将坏疽分为干性、湿性和气性三种：

①干性坏疽（dry gangrene）：多发生于肢体末端，常因动脉粥样硬化、糖尿病、血栓闭塞性脉管炎等引起。由于动脉阻塞，但静脉回流尚通畅，水分易蒸发，故坏死组织含水分较少，腐败菌感染较轻，病变发展相对缓慢。肉眼观，坏死组织干燥皱缩，呈黑褐色，与周围正常组织界限清楚（图 1–23）。

②湿性坏疽（moist gangrene）：多见于与外界相通的内脏（如阑尾、小肠、肺等），也可见于动脉阻塞同时伴有静脉回流受阻的肢体。因坏死组织含水分较多，腐败菌感染严重，局部出现明显肿胀，呈暗绿色或污黑色，有恶臭，与周围正常组织界限不清。坏死组织分解产生的大量毒性物质可引起严重的全身中毒症状。

③气性坏疽（gas gangrene）：是特殊类型的湿性坏疽，常继发于深达肌肉的开放性创伤（特别是战伤），合并产气荚膜梭菌等厌氧菌感染。细菌分解坏死组织，同时产生大量气体，使坏死组织高度肿胀，呈蜂窝状，按之有捻发感。气性坏疽病变发展迅速，全身中毒症状明显，后果严重，须紧急处理。



心肌间质可见絮状、条索状
强嗜酸性红染物质，周围可见风湿细胞

图 1–22　风湿性心肌炎心肌间质纤维蛋白样坏死（光镜下）

病变部位干燥皱缩，呈黑褐色，
与周围正常组织之间界限清楚

图 1–23　足部干性坏疽（肉眼观）

3. 坏死的结局

（1）溶解吸收　坏死灶较小时，坏死细胞及周围中性粒细胞释放的蛋白水解酶可使其溶解液化，进而由淋巴管或血管吸收；不能吸收的碎片，则被巨噬细胞吞噬清除。坏死细胞溶解后，可引发周围组织急性炎症反应。

（2）分离排出　在皮肤、黏膜及与外界相通的脏器，坏死灶较大，无法完全溶解吸收时，其边缘

扫一扫，查看此处教学资源

通过炎症反应被蛋白水解酶溶解，使其与健康组织分离并脱落，可形成不同的缺损：皮肤黏膜的表浅缺损称为糜烂，较深的缺损称为溃疡。而内脏（如肺、肾）坏死物液化后，经自然管道（如支气管、输尿管等）排出，所残留的空腔称为空洞（图 1–24）。若发生在深部组织，坏死物可向体表或体内有腔器官穿破，形成窦道或瘘管。

图 1–24 肺脓肿中脓液流出形成空洞（肉眼观）

（3）机化与包裹 如果坏死灶较大，不能完全吸收，也不能分离排出时，可由肉芽组织从周围长入，并将其取代。这种由肉芽组织取代坏死组织、血栓或其他异物的过程称为机化（organization）。如果坏死灶太大，无法被完全机化或吸收，则由周围增生的肉芽组织将其包围，称为包裹（encapsulation）。包裹的坏死灶中心在某些条件下溶解后可形成囊腔。

（4）钙化 坏死细胞及碎片若未被及时清除，长期存在则容易吸引钙盐和其他矿物质沉积，形成营养不良性钙化。

4. 坏死对机体的影响 坏死组织的功能已全部丧失，对机体的影响取决于坏死组织器官的生理重要性、坏死范围大小、坏死灶周围组织的适应代偿能力等。

扫一扫，查看此处教学资源

（二）凋亡

凋亡（apoptosis）是一种由胱天蛋白酶（caspase）家族介导的，以凋亡小体形成为主要特征的非炎性程序性死亡。它是最早被阐明的一种程序性细胞死亡形式。凋亡是由体内、外因素触发细胞内预存的死亡程序所致的细胞主动死亡过程，其在诱因、形态、生化特征等方面与坏死存在显著差异（表 1–2）。

表 1–2 凋亡与坏死的区别

	凋亡	坏死
诱导因素	生理性因素或病理性损伤	病理性损伤
基因调控	有，主动过程（自杀性）	无，被动过程（他杀性）
死亡范围	多为散在的单个或数个细胞	一般为集聚的大片细胞
生化特征	耗能的主动过程，有新蛋白合成	不耗能的被动过程，无新蛋白合成
形态学特点	细胞固缩，核染色质边集，形成凋亡小体，细胞膜及细胞器膜完整	细胞肿胀，核染色质呈絮状或边集，细胞膜及细胞器膜溶解破裂，溶酶体酶释放，细胞自溶
周围反应	不引起周围组织炎症反应和修复	引起周围组织炎症反应和修复

1. 凋亡的发生过程 细胞凋亡过程复杂，可分为启动、执行和形态学变化三个阶段。①凋亡诱导因素（如射线、病毒等）激活信号转导，主要包括膜死亡受体途径（caspase 8 介导）和线粒体途径（caspase 9 介导）。此过程受促凋亡基因（如 *p53*）和抑凋亡基因（如 *BCL–2*）的精密调控。②信号激活导致凋亡执行蛋白 caspase 3 的活化，活化的 caspase 3 通过级联反应降解细胞内关键底物。③细胞出现一系列特征性形态学变化。

2. 形态学及生化特征 凋亡是一个连续的动态过程，其形态学特征主要表现为：①细胞皱缩：胞质致密、水分减少，使胞质呈强嗜酸性并与周围细胞分离。②染色质凝聚：边集于核膜或固缩成致密团块，随后核裂解成碎片。③凋亡小体形成：细胞膜内陷或出芽并脱落，形成含核碎片和细胞器的膜包被结构，即凋亡小体。凋亡小体是凋亡的关键形态学标志，其可被巨噬细胞或邻近其他细胞吞噬清

除（即胞葬）（图 1–25）。④质膜完整且不伴炎症：病变全程质膜保持完整，避免细胞内容物被其他细胞分子识别，故不引发炎症反应或周围组织的增生修复。病毒性肝炎中的嗜酸性小体即为肝细胞凋亡的典型表现。凋亡的特征性生化改变为 DNA 片段化。激活的核酸内切酶于核小体连接区（小体之间 DNA 长 180 ～ 200bp）特异性切割染色体 DNA，故可形成 180 ～ 200bp 及其整数倍的寡核苷酸片段，于琼脂糖凝胶电泳中呈现特征性的“DNA 梯状”条带。

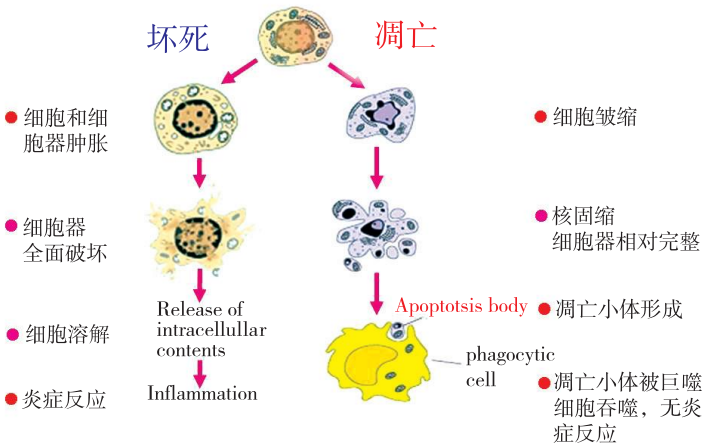


图 1–25　细胞凋亡和坏死模式图

3. 凋亡对机体的影响　凋亡不仅与胚胎发育、组织稳态、免疫调节等生理过程密切相关，还在炎症、肿瘤及自身免疫病等多种疾病的发生发展中发挥重要作用。例如，凋亡调控失常可引发多种疾病，如细胞凋亡不足导致肿瘤、自身免疫病；如细胞凋亡过度，可引起病毒感染性疾病、心血管疾病、免疫缺陷病等。

（三）其他程序性细胞死亡

除经典的细胞凋亡外，近年还揭示了多种程序性细胞死亡形式，常见如下：

1. 坏死性凋亡　是一种由受体相互作用蛋白激酶（RIPK）介导，以质膜孔道形成和质膜破裂为特征，并伴损伤相关分子模式（DAMPs）释放的炎性程序性坏死。坏死性凋亡兼具坏死形态与程序性调控，颠覆了“坏死完全无序”的传统观念。其核心机制在于 RIPK1 与 RIPK3 组装形成“坏死小体”，并磷酸化激活关键执行蛋白混合谱系激酶样蛋白（MLKL）。磷酸化的 MLKL 发生寡聚化并易位至细胞膜，通过形成孔道破坏膜的完整性，导致细胞裂解并释放大量 DAMPs，从而引发强烈的炎症反应。坏死性凋亡可由死亡受体、病原体识别受体或特定药物触发，其分子标志物为 RIPK1/RIPK3/MLKL 的磷酸化。坏死性凋亡在病毒与细菌感染、心脑缺血 – 再灌注损伤、炎症性肠病以及肿瘤免疫微环境的调节等过程中发挥关键作用。

2. 焦亡　是一种由 gasdermin 家族蛋白介导的，以质膜孔道形成并伴强烈炎症反应为特征的炎性程序性细胞死亡。其核心机制为：炎症小体信号通路激活 caspase 1 或 caspase 4/5/11，进而切割并激活 gasdermin D（GSDMD）。GSDMD 的 N 端片段在质膜上打孔，导致细胞渗透性肿胀、裂解。同时释放出白细胞介素（IL）–1β 和 IL–18 等强效促炎因子，从而发生强烈炎症反应。形态学上，焦亡兼具凋亡早期核固缩与坏死膜破裂的特征。细胞焦亡在感染性疾病和多种无菌性炎症性疾病，如动脉粥样硬化、糖尿病、阿尔茨海默病、帕金森病、炎症性肠病及肿瘤中发挥重要作用。

3. 铁死亡　铁死亡是一种铁依赖性的，以脂质过氧化物在细胞膜上失控性累积为特征的程序性细胞死亡。其核心调控轴为 System xc– 谷胱甘肽 – 谷胱甘肽过氧化物酶 4（GPX4）通路。胱氨酸摄取受阻或 GPX4 功能失活，导致细胞抗氧化防御系统崩溃。此时，二价铁（Fe^{2+}）通过芬顿反应催化

磷脂分子发生剧烈过氧化，最终破坏细胞膜的完整性。形态学上，铁死亡有别于凋亡，无凋亡小体形成，其特征性改变为线粒体固缩、膜密度增高及嵴结构减少或消失。值得注意的是，铁死亡并非仅由GPX4 单一通路决定，还存在其他防御系统的参与。此外，细胞铁死亡后释放的 DAMPs，可触发并放大炎症反应。目前发现，铁死亡在肿瘤、缺血 – 再灌注损伤及神经退行性疾病等多种病理过程中扮演重要角色。

4. 自噬依赖的细胞死亡 是细胞在饥饿、应激等状态下的自我降解过程，通过形成自噬体包裹胞内物质（蛋白、细胞器等），与溶酶体融合后降解内容物，以维持细胞稳态。正常情况下自噬具有保护作用，过度激活时可导致自噬依赖的细胞死亡。其常见类型包括分子伴侣介导的自噬、小自噬和大自噬。其主要参与营养代谢物质回收、细胞器更新及病原体清除，与肿瘤、感染等疾病密切相关。

细胞是生命的基本单元，其死亡方式具有多样性和复杂性。细胞能够根据不同的环境信号和内部状态，启动特定的死亡程序。这些新的细胞死亡形式的发现，可为理解生命稳态的维持机制及疾病的病理过程提供新视角，为靶向治疗开启新途径，拓展和深化了对细胞病理学的认知。

第三节 损伤的修复

机体对细胞和组织损伤所造成的缺损进行修补恢复的过程称为修复（repair）。修复过程可分为再生和纤维性修复两种形式。多数情况下，两种修复过程同时存在，修复后可完全或部分恢复原有组织的结构和功能。

扫一扫，查看此处教学资源

一、再生

再生（regeneration）是指由损伤病灶周围的同种细胞来修复。再生可分为生理性再生和病理性再生。生理性再生是指在生理过程中，机体有些细胞、组织不断衰老、消耗，又被同种细胞通过增生进行补充。如表皮的基底细胞不断增生分化以补充角化脱落的表层细胞；血细胞定期衰老死亡，需要不断再生补充；子宫内膜周期性脱落后可由新生内膜替代等。生理性再生始终保持着原有组织的结构和功能。病理性再生是指在病理状态下，细胞和组织损伤后发生的再生。

（一）各种细胞的再生能力

一般而言，低等动物比高等动物再生能力强，幼稚组织比高分化组织再生能力强，平时易受损及在生理状态下经常更新的组织再生能力强。按照再生能力强弱，可将人体细胞分为以下三类。

1. 不稳定细胞 又称持续分裂细胞。这类细胞总在不断地增生以替代衰亡或被破坏的细胞，如表皮细胞、黏膜被覆的上皮细胞、淋巴及造血细胞和间皮细胞等。这些细胞的再生能力相当强，干细胞的存在是这类组织不断更新的必要条件。干细胞是个体发育过程中产生的具有无限或较长时间自我更新和多向分化能力的一类细胞，包括胚胎干细胞和成体干细胞。干细胞在每次分裂后，一个子代细胞继续保持干细胞的特性，另一个子代细胞则分化为相应的成熟细胞。如表皮的基底细胞和胃肠道黏膜的隐窝细胞，即为典型的成体干细胞。

2. 稳定细胞 又称静止细胞。这类细胞在正常情况下不增生，只有在遭受损伤或某种刺激时才表现出较强的增生能力，见于各种腺体或腺样器官的实质细胞，如肝、胰腺、唾液腺、内分泌腺、汗腺、皮脂腺及肾小管上皮细胞等。

3. 永久性细胞 又称非分裂细胞。主要包括心肌细胞、神经元及骨骼肌细胞。值得一提的是，中枢神经元和周围神经的神经节细胞均不能再生，一旦受损，则永久性缺失，但这不包括神经纤维。在神经元存活的前提下，受损的神经纤维有活跃的再生能力。此类细胞受损后一般通过纤维性修复。

（二）各种组织的再生过程

1. 上皮组织的再生　①鳞状上皮缺损时，由创缘或基底部的基底细胞分裂增生，向缺损中心迁移，形成单层上皮，之后增生分化为鳞状上皮。黏膜上皮修复亦是如此，新生的上皮细胞由扁平变为立方，最后形成柱状上皮。②腺上皮再生情况依损伤的程度而异。如腺体的基膜未被破坏，可由残存细胞分裂补充而完全再生；如腺体结构被完全破坏，则难以完全再生。

2. 纤维组织的再生　损伤后局部静态的纤维细胞或间充质细胞分化为成纤维细胞，后者再进行分裂增生。幼稚的成纤维细胞胞质中含有大量粗面内质网和核蛋白体，有很强的合成胶原蛋白的能力。当成纤维细胞停止分裂后，开始合成并分泌前胶原蛋白，在细胞周围形成胶原纤维，细胞逐渐成熟变成长梭形，胞质越来越少，核染色越来越深，成为纤维细胞。

3. 血管的再生　毛细血管的再生包括出芽式血管生成和套叠式血管生成。出芽式血管生成是由血管内皮细胞分裂增生，先以出芽的方式形成实性的内皮细胞条索，在血流的冲击下逐渐出现管腔，形成毛细血管，进而彼此吻合构成毛细血管网。根据功能需要，部分毛细血管关闭、消失；部分管壁逐渐增厚改建为小动脉或小静脉。套叠式血管生成是通过间质柱状结构插入已有血管的内腔，导致原有血管腔的分割和新生血管形成的过程。大血管断裂后需手术吻合，吻合处两端内皮细胞分裂增生，相互连接，恢复原来的内膜结构。但离断的肌层不易完全再生，而由结缔组织增生予以连接。

4. 神经组织的再生　神经元破坏后不能再生，由神经胶质细胞及其纤维修复，形成胶质瘢痕。神经纤维离断后在神经元存活的前提下可完全再生，其过程是离断处远端的神经纤维髓鞘及轴突崩解吸收，离断处近端发生同样的变化。然后两端施万细胞增生，将断端连接并产生髓磷脂，形成髓鞘，神经元轴突向远端髓鞘生长至末梢。此过程需数月才能完成。若断端相隔太远或断端间有血块及瘢痕相隔，或因截肢失去远端，则再生的轴突与增生的结缔组织混杂成团，称为创伤性神经瘤，可引起顽固性疼痛。

5. 软骨组织和骨组织的再生　软骨再生能力弱，软骨组织缺损较大时通过纤维性修复，软骨再生起始于软骨膜的增生，这些增生的幼稚细胞类似于成纤维细胞，以后逐渐变为成软骨细胞，并形成软骨基质，细胞被埋在软骨陷窝内而变为静止的软骨细胞。骨组织再生能力强，骨折后可完全愈合（参见骨折愈合）。

6. 肌组织的再生　肌组织再生能力普遍较弱。骨骼肌细胞在肌膜未破坏的前提下，由肌卫星细胞分裂，产生肌质，分化出肌原纤维，从而恢复正常横纹肌的结构；如果肌纤维完全断开，肌纤维断端不能直接连接，最终形成纤维瘢痕愈合；小动脉的再生中就有平滑肌的再生，但是断开的肠管或是较大血管经手术吻合后，断处的平滑肌主要通过纤维瘢痕连接。心肌细胞再生能力极弱，破坏后几乎均通过纤维性修复。

二、纤维性修复

组织损伤比较严重，累及实质细胞和间质细胞，并伴有坏死和炎症反应时，此时修复不能单独由再生完成，常需要纤维性修复。纤维性修复是指由肉芽组织增生取代坏死组织，并填补组织缺损，最后肉芽组织逐渐成熟转化为瘢痕组织的过程，又称瘢痕性修复。

扫一扫，查看此处教学资源

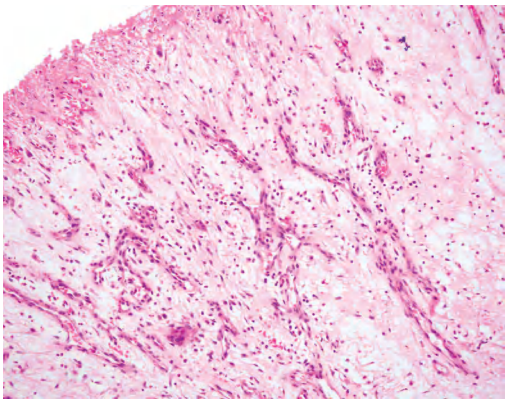
（一）肉芽组织

肉芽组织（granulation tissue）是由新生的毛细血管和成纤维细胞构成的幼稚结缔组织，并伴有不同程度的炎细胞浸润。肉眼观，肉芽组织呈鲜红色、颗粒状、柔软湿润，形似新鲜肉芽而得名。光镜下，可见大量新生的毛细血管向创面垂直生长，并以小动脉为中心，在其周围形成袢状弯曲的毛细血管网。在毛细血管周围有许多新生的成纤维细胞，并伴有炎症细胞浸润（图 1–26）。炎细胞以巨噬细

胞、中性粒细胞和淋巴细胞等较为常见。巨噬细胞及中性粒细胞能吞噬细菌及坏死组织碎片，还可释放出各种水解酶以分解坏死组织及纤维蛋白。肉芽组织中的一些成纤维细胞胞质中含有肌动蛋白等肌细胞功能相关蛋白，具有类似平滑肌细胞的收缩功能，故称为肌成纤维细胞。肉芽组织内早期无神经纤维，故无痛觉。

肉芽组织在损伤修复中具有重要作用：①抗感染，保护创面。②填补创口及其他局部组织缺损。③机化或包裹坏死组织、血栓、炎性渗出物及其他异物。

肉芽组织在损伤 2 ～ 3 天内即可出现，自下而上或自周围向中心生长并填补创口或机化异物。随着时间的延长，成纤维细胞开始产生越来越多的胶原纤维，同时成纤维细胞逐渐转化为纤维细胞，毛细血管、间质的水分和炎症细胞均逐渐减少，肉芽组织成熟为纤维结缔组织，并最终老化形成瘢痕组织。



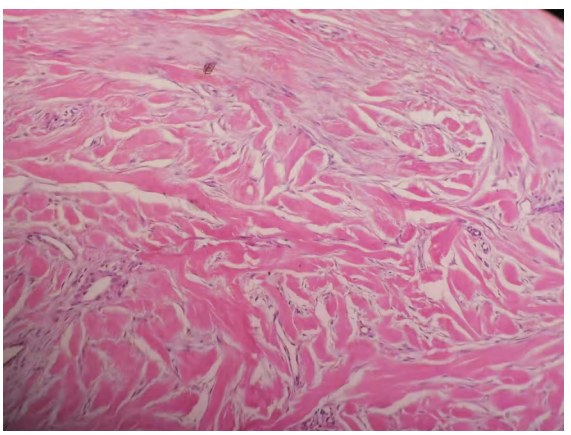
肉芽组织内新生的毛细血管向创面垂直生长，周围可见成纤维细胞及大量炎性细胞浸润

图 1–26　肉芽组织（光镜下）

（二）瘢痕组织

瘢痕（scar）组织是指肉芽组织经改建、成熟所形成的纤维结缔组织。

1. 形态特征　肉眼观，瘢痕组织呈灰白色、半透明，质地坚韧，缺乏弹性。光镜下，可见大量平行或交错分布的胶原纤维束，即纤维结缔组织发生玻璃样变形成粉红染均质状结构，纤维细胞及血管稀少（图 1–27）。



瘢痕组织内可见大量平行或交错分布的胶原纤维束，纤维细胞及血管稀少

图 1–27　瘢痕组织（光镜下）

2. 对机体的影响

（1）有利方面　①填补创口或缺损，保持组织器官的完整性。②大量胶原纤维使瘢痕组织比肉芽组织的抗拉性强，保持组织器官的坚固性。

（2）不利方面　①瘢痕组织收缩：当瘢痕组织发生于关节附近时可致关节挛缩、功能受限；有腔室的器官可引起管腔狭窄，如胃和十二指肠溃疡瘢痕收缩可致幽门梗阻。②瘢痕性粘连：在器官之间或器官与体腔壁之间发生的纤维性粘连常不同程度地影响其功能。③瘢痕疙瘩：瘢痕组织过度增生突出于皮肤表面并向周围不规则扩展，可形成瘢痕疙瘩（蟹足肿）。④瘢痕膨出：瘢痕组织缺乏弹性，当局部压力增加时，可使愈合处向外膨出。如心肌梗死灶瘢痕愈合后可形成室壁瘤。

三、创伤愈合

创伤愈合是指机体遭受外力作用，组织出现离断或缺损后，由再生和纤维性修复的协同作用而完成的愈合过程。包括各种组织的再生和纤维性修复的复杂组合。

（一）皮肤创伤愈合

1. 基本过程　最轻度的创伤仅限于皮肤表皮层，稍严重者有皮肤和皮下组织断裂，并出现伤口；严重的创伤可有肌肉、肌腱、神经的断裂及骨折。下面以皮肤手术切口为例，介绍创伤愈合的基本过程。

（1）伤口早期的炎症反应　伤口局部有不同程度的组织坏死和血管断裂出血，数小时内即可出现炎症反应，局部红肿。伤口中的血液和渗出液中的纤维蛋白原转化为纤维蛋白，迅速形成血凝块，干燥后形成痂皮，有保护伤口的作用。

（2）伤口收缩　2～3 天后，创缘皮肤向中央移动，创面缩小。伤口收缩是由伤口边缘新生的肌成纤维细胞的牵拉作用引起的。

（3）肉芽组织增生和瘢痕形成　大约从第 3 天开始，伤口底部及边缘长出肉芽组织填平伤口。第 5～6 天起，成纤维细胞开始产生胶原纤维，随着胶原纤维越来越多而形成瘢痕。在伤后 1 个月左右，瘢痕完全形成。

（4）表皮及其他组织再生　创伤发生 24 小时以内，伤口边缘的基底细胞即开始增生，并在血凝块下面向伤口中心移动，形成单层上皮，覆盖于肉芽组织的表面，当这些细胞彼此相遇时，则停止前进，并增生、分化为鳞状上皮。健康的肉芽组织对表皮再生十分重要，因为它可提供上皮再生所需的营养及生长因子。如果肉芽组织长时间不能将伤口填平并形成瘢痕，则上皮再生将延缓；如果由于异物及感染等刺激导致肉芽组织过度生长，高出皮肤表面，也会阻止表皮再生，因此临床常需要将其切除。对于表面积较大的皮肤缺损，再生表皮往往难以完全覆盖创面，通常需要植皮。皮肤附属器（毛囊、汗腺及皮脂腺）如遭到完全破坏，则不能完全再生，而出现瘢痕修复。肌腱断裂后，初期也是瘢痕修复，但随着功能锻炼，胶原纤维可以不断改建并按原来肌腱纤维方向排列，达到完全再生。

2. 创伤愈合类型

（1）一期愈合　见于组织缺损少、创缘整齐、无感染、创面对合严密的伤口（如无菌手术切口），这种伤口中只有少量血凝块，炎症反应轻，愈合时间短，形成的瘢痕小。表皮再生一般 24～48 小时即可将伤口覆盖，肉芽组织在第 3 天可将伤口填满，5～7 天伤口出现胶原纤维连接，伤口达到临床愈合标准。1 个月左右覆盖伤口的表皮结构已基本正常，抗拉力强度则需要 3 个月才能达到顶峰。

（2）二期愈合　见于组织缺损较大、创缘不整齐、哆开或伴有感染的伤口。这种伤口愈合时间长，填补创口所需肉芽组织量多，形成的瘢痕大，炎症反应明显，常影响组织、器官的外形及功能。

（二）骨折愈合

骨的再生能力很强，骨折后需及时复位、固定，有利于局部愈合。骨折愈合过程可分为以下几个阶段：

1. 血肿形成　骨折后，其断端及周围出血，常形成血肿，并出现轻度炎症反应。

2. 纤维性骨痂形成　骨折后 2～3 天，血肿开始被肉芽组织取代并机化，继而发生纤维化，形成纤维性骨痂。肉眼骨折局部呈梭形肿胀。1 周左右，上述增生的肉芽组织及纤维组织进一步分化成透明软骨。

3. 骨性骨痂形成　上述纤维性骨痂逐渐分化出骨母细胞，并形成类骨组织，继而出现钙盐沉积，转变为编织骨。纤维性骨痂中的软骨组织可经软骨化骨过程演变为骨组织，至此骨性骨痂形成。

4. 骨痂改建或再塑 骨性骨痂还需进一步改建成板层骨并重新恢复骨皮质和骨髓腔的正常结构，才能满足功能要求。改建是在破骨细胞的骨质吸收及成骨细胞的新骨质形成的协调作用下完成的。

一般经过良好复位后的单纯性外伤性骨折几个月便可痊愈。进行全身和局部的功能锻炼，有利于保持局部良好的血液循环，可促进骨折后的康复。若长期卧床，血运不良，会延迟愈合。

（三）影响创伤愈合的因素

1. 全身性因素

（1）年龄 青少年的组织再生能力强，愈合快。老年人则相反，除因其再生能力降低以外，还与血管硬化、血液供应减少有关。

（2）营养 严重的蛋白质缺乏可导致肉芽组织及胶原形成不足，伤口愈合延缓。维生素 C 缺乏使前胶原分子难以合成，从而影响胶原纤维的形成。钙、磷在骨折愈合中起重要作用，二者缺乏使骨折愈合障碍。微量元素的缺乏也会影响创伤的愈合，如补锌可促进伤口愈合。

（3）药物 肾上腺皮质激素可抑制炎症反应而不利于清除伤口感染，同时还可抑制肉芽组织生长和胶原合成、加速胶原分解，从而对伤口愈合不利。青霉胺和抗癌药中的细胞毒作用也可延缓愈合。实践证明，合理应用药物对于控制感染和促进创伤愈合会起到积极作用，如内服或外用（如外敷、熏洗）某些中药等。

（4）疾病 许多全身性疾病（如糖尿病、心力衰竭、尿毒症、肝硬化、免疫缺陷病等）均可影响再生与修复过程，从而影响伤口的愈合。

2. 局部因素

（1）感染与异物 许多细菌可产生毒素和酶，引起组织坏死、基质或胶原溶解、加重局部组织损伤。同时，伤口感染引起的炎性水肿还可增加局部张力，使伤口范围扩大。此外，伤口中有坏死组织及异物也妨碍愈合并易于感染，故应施行清创术以清除坏死组织、异物及细菌等，以促进愈合、缩小创面，使本来为二期愈合的伤口达到一期愈合。

（2）局部血液循环 若局部血液供应良好，则利于再生修复，从而促进愈合。相反，若局部血液循环不良（如静脉曲张、动脉粥样硬化、伤口包扎过紧等），则可导致伤口愈合延缓。这是由于正常的血液供应除保证组织再生所必需的氧和营养物质外，还能控制局部感染、促进坏死组织的吸收。采用适当的物理疗法（如红外线照射、热敷等）可调整局部血液循环，改善营养代谢，促进组织修复。

（3）神经支配 正常的神经支配对组织再生有一定的作用。如麻风引起的溃疡不易愈合，是因为神经受损造成局部神经性营养不良。自主神经损伤，使局部血液循环障碍，对再生的影响更为明显。

（4）电离辐射 电离辐射可破坏细胞，损伤小血管，抑制组织再生，从而影响创伤的愈合。

复习思考题

1. 试述在不同致病因素作用下，心肌细胞会发生哪些适应、变性及死亡？

2. 患者因长期酗酒被诊断为酒精性脂肪肝，请解释其发生机制，描述其病理变化，并阐述其综合防治原则。

3. 试分析长期卧床患者骶尾部出现压力性损伤（压疮）的主要病变及其转归。

4. 试比较肉芽组织与瘢痕组织的结构差异，并阐述二者在皮肤创伤修复过程中的动态演变过程。

第二章　局部血液循环障碍

扫一扫，查阅本章所有数字资源

正常的血液循环是维持机体内环境稳态的基本条件。血液在心脏和血管组成的封闭系统中按特定方向循环流动，负责输送氧气和营养物质至全身各组织细胞，并运走二氧化碳及其他代谢产物，从而保障细胞正常的代谢和功能。血液循环一旦发生障碍，可导致组织缺血、缺氧，引发细胞代谢紊乱、功能障碍甚至结构损害，严重时可危及生命。

血液循环障碍可分为全身性和局部性两种，二者密切相关，相互影响。局部血液循环障碍多由局部因素引起，也可以是全身血液循环障碍的局部表现。其常表现为：①局部组织血管内血液含量异常，包括充血、淤血和缺血。②局部组织血管内出现异常物质和阻塞，包括血栓形成、栓塞和梗死。③血管壁通透性或完整性改变，使血管内成分溢出血管外，包括水肿和出血。

第一节　充血和淤血

扫一扫，查看此处教学资源

充血（hyperemia）和淤血（congestion）都是指局部器官或组织血管内血液含量增多，但发生的部位、原因和对机体的影响不同（图 2–1）。

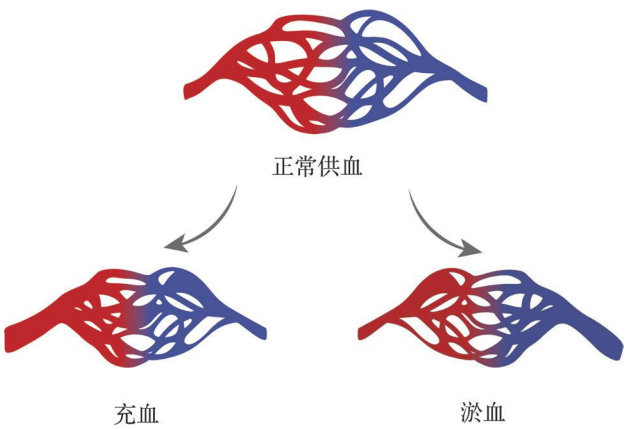


图 2–1　充血和淤血模式图

一、充血

动脉输入血量增多，导致局部器官或组织血管内血液含量增加，称动脉性充血（arterial hyperemia），充血是一个主动性过程，故又称主动性充血（active hyperemia），简称充血。充血主要发生在局部，是器官或组织细、小动脉扩张的结果。

（一）原因和发生机制

凡能引起细、小动脉扩张的原因，均可引起局部器官、组织充血。细、小动脉扩张主要是由于神经体液因素的作用，引起血流加快，微循环灌注量增多所致。动脉性充血可分为生理性充血和病理性充血两类。

1. 生理性充血　局部组织或器官因生理需要和代谢增强而发生的充血，称为生理性充血，借此保

证氧及营养物质的供应。如体力活动时骨骼肌充血、进食后胃肠道黏膜充血和情绪激动时面颈部皮肤充血等。

2. 病理性充血 在各种病理状态下局部组织或器官发生的充血，称为病理性充血。多由炎症、减压、代偿等原因引起，常见的有：

（1）炎症性充血 在炎症反应中，致炎因子反射性地使血管舒张神经兴奋，以及炎症局部血管活性胺等炎症介质释放并作用于血管壁，使局部血管紧张性下降，均可引起局部细、小动脉扩张而导致炎症性充血。

（2）减压后充血 局部器官或组织长期受压，使局部血管收缩神经兴奋性降低。当压力突然降低或解除时，局部细、小动脉可发生反射性扩张而形成局部充血，称为减压后充血。例如，一次性大量抽取腹水或摘除腹腔的巨大肿瘤后，局部压力迅速解除，引起减压后充血，此时大量血液滞留于外周血管，造成有效循环血量相对不足，若引发全脑灌注显著降低，可导致患者出现晕厥。

（3）侧支性充血 动脉狭窄或阻塞时，引起局部组织缺血缺氧，代谢不全产物蓄积，导致缺血组织周围的动脉吻合支扩张充血，称为侧支性充血。这种充血在一定程度上具有代偿意义，可不同程度地改善局部组织的血液供应。

（二）病理变化

肉眼观，充血的局部器官、组织体积增大，颜色鲜红。由于血流速度加快，物质代谢增强，温度升高，功能活动也增强，如黏膜腺体分泌增多等。光镜下可见局部细动脉和毛细血管扩张充血，炎症性充血时还可有炎症细胞浸润。

（三）影响和结局

充血是一种暂时的血管反应，原因消除后局部血量即可恢复正常，一般不引起不良后果。动脉血富含氧和营养物质，因此充血对改善局部代谢、增强功能具有积极作用，如临床的透热疗法即基于此原理。但对于已有病变的动脉，充血可引起血管破裂。例如，高血压病患者在血管硬化的基础上，情绪激动等因素可诱发脑血管（如豆纹动脉）充血乃至破裂，导致出血性脑卒中。

二、淤血

由于静脉回流受阻，血液淤积于小静脉和毛细血管内，引起局部器官或组织血管内血量增多，称为静脉性充血（venous hyperemia），此充血是一种被动过程，故又称被动性充血（passive hyperemia），简称淤血。淤血是一种被动过程，可发生于局部或全身，是静脉回流受阻的结果。

（一）原因和发生机制

凡能引起静脉血液回流受阻的各种因素，均可引起淤血，可概括为以下三类。

1. 静脉受压 静脉受压可引起管腔狭窄或闭塞，血液回流受阻，导致器官或组织淤血。例如，肠套叠、肠扭转、肠疝或肠粘连时，挤压肠系膜静脉引起局部肠段淤血；妊娠后期子宫压迫髂静脉引起下肢淤血、水肿；肿瘤、炎性包块、瘢痕组织或绷带包扎过紧等也会压迫静脉，引起相应器官或组织淤血。

2. 静脉管腔阻塞 静脉内血栓形成或寄生虫（卵）、肿瘤细胞团等栓子侵入静脉可阻塞静脉而引起淤血。由于静脉有较多的吻合支，淤血不易发生，只有当较大的静脉阻塞或多条静脉阻塞，侧支循环不能有效建立的情况下，静脉腔的阻塞才会引起淤血。

3. 心力衰竭 心力衰竭时，心输出量减少，心室舒张末期压力升高，阻碍静脉回流，造成淤血。左心衰竭时，血液滞留在左心腔内，影响肺静脉回流而引起肺淤血；右心衰竭时，血液滞留在右心腔

内，引起体循环淤血，常表现为肝、脾淤血，严重时胃肠道、肾、四肢等也可出现淤血。

此外，在烧伤、冻伤等情况下，静脉神经调节麻痹也可导致淤血。

（二）病理变化

肉眼观，淤血的组织、器官体积增大、被膜紧张、重量增加、颜色暗红。由于血流淤滞，代谢功能下降，产热减少，导致局部温度降低。全身淤血时，血流缓慢、缺氧，血液中脱氧血红蛋白含量增多，皮肤和黏膜呈青紫色，称为发绀（cyanosis），多见于指（趾）端、口唇等处。光镜下可见局部组织内小静脉和毛细血管显著扩张，其内充满红细胞，常伴有水肿。

（三）影响和结局

淤血的后果取决于淤血器官或组织的性质、淤血发生的速度、程度以及持续时间等因素。急性轻度淤血，对机体影响较小，后果轻微，而严重淤血或慢性淤血可引起：

1. 淤血性水肿　淤血时小静脉和毛细血管内流体静压升高，以及局部组织内代谢产物的作用，使血管壁通透性增高，组织液生成增多、回流减少，在局部组织形成淤血性水肿（congestive edema），如淤积在体腔则引起积液。

2. 淤血性出血　严重淤血时，缺氧可使血管壁的通透性进一步增高，红细胞从血管内漏出，导致淤血性出血（congestive hemorrhage）。

3. 实质细胞损伤　由于长期淤血，局部组织缺氧加重，氧化不全的酸性代谢产物大量堆积，可导致实质细胞发生萎缩、变性甚至坏死。

4. 淤血性硬化　因长期淤血、缺氧以及组织中氧化不全的代谢产物大量堆积，可刺激局部纤维组织增生与网状纤维胶原化，致使器官质地变硬，造成淤血性硬化（congestive sclerosis），常见于肺、肝的慢性淤血。

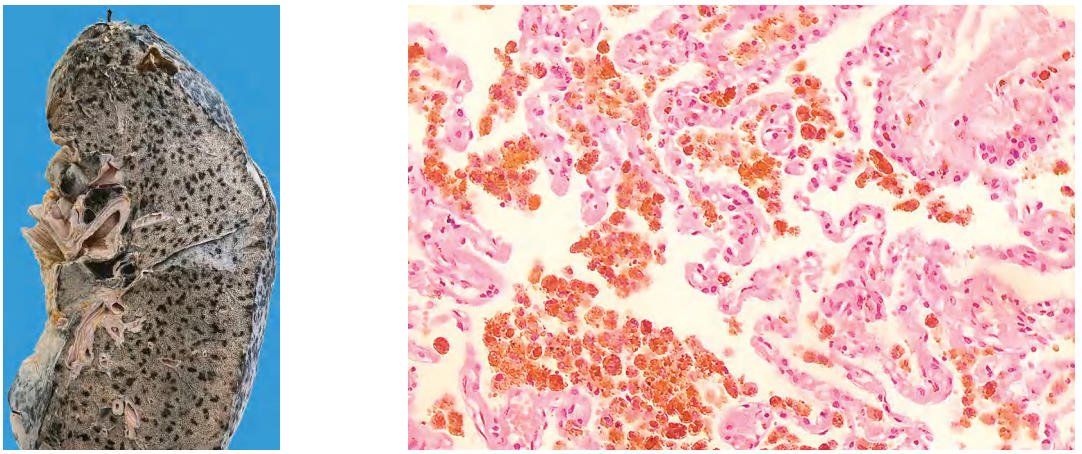
此外，淤血部位因缺氧和营养障碍导致局部抵抗力降低，组织再生能力减弱，为其他疾病的发生发展提供了条件。例如，肺淤血常易并发肺感染，下肢淤血可并发皮肤溃疡，且伤口不易愈合。

（四）重要器官的淤血

1. 肺淤血　多见于左心衰竭。急性肺淤血时，肺脏体积增大，切面可见红色泡沫状液体流出。光镜下，肺泡隔毛细血管扩张、充血，肺泡腔内可见水肿液及少量的红细胞和巨噬细胞。慢性肺淤血时，肺脏体积增大、重量增加、颜色暗红、质地坚实。光镜下，肺泡隔毛细血管扩张、充血明显，肺泡隔因纤维组织增生而增宽，肺泡腔或肺间质内可见大量含有含铁血黄素颗粒的巨噬细胞，称为“心衰细胞”（heart failure cell）（图 2–2B）。

长期慢性肺淤血可引起肺间质纤维结缔组织增生及网状纤维胶原化，使肺质地变硬，由于含铁血黄素的沉积，肺组织呈棕褐色，故称为肺褐色硬化（brown induration of lung）（图 2–2A）。临床上可出现呼吸困难、发绀等症状。

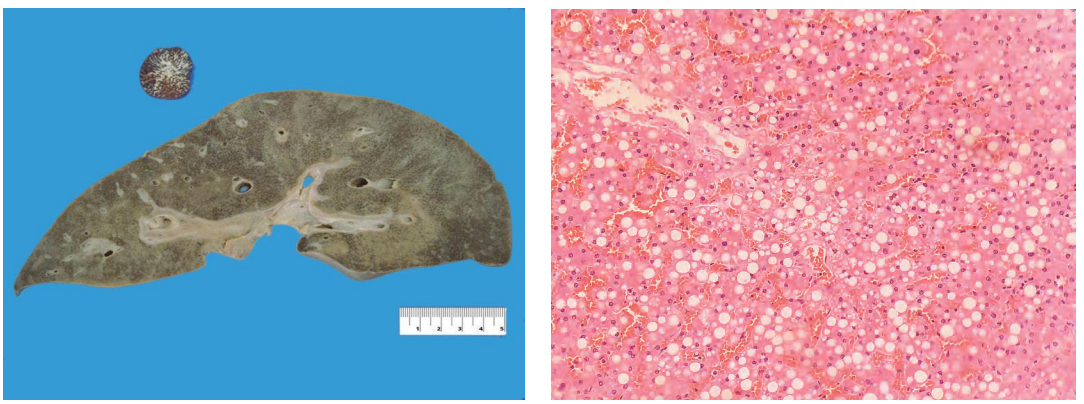
2. 肝淤血　多见于右心衰竭，偶见于下腔静脉或肝静脉阻塞。急性肝淤血时，肝脏体积增大，呈暗红色。光镜下，肝小叶中央静脉和肝窦扩张，其内充满红细胞，严重时肝细胞可发生变性、坏死。慢性肝淤血时，肝脏体积增大，重量增加，被膜紧张，表面暗红，切面呈现红（淤血区）黄（脂肪变区）相间的结构，状似槟榔的切面，故称“槟榔肝”（nutmeg liver）（图 2–3A）。光镜下，肝小叶中央肝窦高度扩张淤血、出血，淤血区的肝细胞因缺氧和受压发生变性、萎缩，乃至消失；肝小叶周边的肝血窦淤血、缺氧较轻，肝细胞可有不同程度的脂肪变性（图 2–3B）。



A. 慢性肺淤血（肉眼观）　　B. 慢性肺淤血（光镜下）

A. 切面肺组织呈棕褐色，质地变硬；B. 光镜下肺泡腔内充满大量吞噬含铁血黄素颗粒的巨噬细胞（称“心衰细胞”）

图 2–2　慢性肺淤血



A. 慢性肝淤血（肉眼观）　　B. 慢性肝淤血（光镜下）

A. 肝脏切面可见红（淤血）黄（脂肪变性）相间的结构，状似槟榔的切面（左上角为槟榔的切片）；
B. 肝窦扩张，其中充满红细胞，肝细胞脂肪变性

图 2–3　慢性肝淤血

长期慢性肝淤血，由于小叶中央肝细胞萎缩消失，致网状纤维塌陷后胶原化，肝窦周隙的肝星状细胞增生，胶原纤维合成增多，同时门管区纤维结缔组织增生，使肝脏质地变硬，导致“淤血性肝硬化”，亦称心源性肝硬化（cardiac cirrhosis）。临床上患者可因肝脏淤血肿大、被膜紧张，刺激感觉神经末梢而引起肝区疼痛或触痛。肝细胞损害严重时，可有肝功能障碍的表现。

第二节　出　血

血液从心腔或血管内溢出的现象，称为出血（hemorrhage）。溢出的血液进入组织间隙或体腔称为内出血，流出体外称为外出血。

按出血方式、出血量和发生部位的不同，出血可有不同的名称。发生在皮肤、黏膜和浆膜面小而广泛的出血（直径＜ 2mm）称为瘀点（petechia）；全身密集点状出血（直径 3 ～ 5mm）呈弥漫性紫红色，称为紫癜（purpura）；较大的出血斑点（直径＞ 5mm）称为瘀斑（ecchymosis）。多量血液聚积于局部组织内，称为血肿（hematoma）；若血液积聚于体腔内，称为积血（hematocele）。鼻出血，称

为鼻衄（epistaxis）；呼吸道出血经口咳出，称为咯血（hemoptysis）；消化道出血经口呕出，称为呕血（hematemesis）；血液自肛门排出，称为便血（hematochezia）；泌尿道出血随尿排出，称为尿血（hematuria）。

一、类型

出血包括生理性出血和病理性出血。前者如正常月经的周期性子宫内膜出血；后者多由创伤、血管病变及出血性疾病等引起。根据血液溢出的机制，可将出血分为破裂性出血和漏出性出血两种类型。

1. 破裂性出血　由心脏或血管壁破裂而引起的出血称为破裂性出血（disruptive hemorrhage）。常见原因有：

（1）血管机械性损伤　如各种切割伤、穿通伤、挫伤。

（2）血管壁或心脏病变　如心肌梗死形成的室壁瘤和动脉瘤等。

（3）血管壁周围病变侵蚀　如溃疡、结核病和肿瘤等侵蚀破坏血管壁。

（4）静脉破裂　如肝硬化时食管－胃底静脉曲张破裂出血。

（5）毛细血管破裂　如局部软组织损伤。

2. 漏出性出血　因微循环血管壁通透性增加，血液通过扩大的血管内皮细胞间隙和受损的基膜漏出血管外，称为漏出性出血。常见原因有：

（1）血管壁的损害　如严重淤血缺氧、严重感染、某些毒物中毒、过敏反应、维生素 C 缺乏等均可引起漏出性出血。光镜下，血管仍维持其完整性，但电镜观察可发现其内皮细胞间隙增大。

（2）血小板减少或功能障碍　如再生障碍性贫血、白血病、骨髓内广泛性肿瘤转移等均可使血小板生成减少；尿毒症、系统性红斑狼疮等所致的血小板功能障碍。

（3）凝血因子缺乏等引起的凝血功能障碍　如血友病 A、血友病 B 及肝实质疾患如肝炎、肝硬化、肝癌时可加重出血倾向。

二、病理变化

新鲜出血呈红色，以后随红细胞降解形成含铁血黄素而呈棕黄色。光镜下，出血部位组织的血管外可见红细胞和巨噬细胞，部分巨噬细胞胞质内可见含铁血黄素，组织中亦可见游离的含铁血黄素。较大的血肿常因吸收不全而发生机化或包裹。

三、后果

出血的后果与出血的量、速度及出血部位有关。出血缓慢且量少者，可被巨噬细胞清除，一般不会引起严重后果，如漏出性出血和小伤口出血等；小量持续或慢性反复的出血，可导致缺铁性贫血；急性大量出血达循环血量的 20% ～ 25% 时，可发生失血性休克；发生在重要器官的出血，即使出血量不多，亦常引起严重后果，如心脏破裂引起心包内出血（心包填塞）可导致急性心功能不全，脑出血可导致相应的功能障碍，如内囊区出血引起对侧肢体偏瘫甚至死亡，视网膜出血可引起视力减退或失明。

第三节　血栓形成

扫一扫，查看此处教学资源

活体心、血管内，血液发生凝固或血液中某些有形成分凝集形成固体质块的过程称为血栓形成（thrombosis），所形成的固体质块称为血栓（thrombus）。

血栓与血凝块（clot）不同，血栓是在活体心血管内血液流动的状态下形成的，而血凝块则是在心血管外或死亡后静止的血液凝固而形成的。

血液中存在凝血系统、抗凝系统及纤维蛋白溶解系统。在生理状态下，凝血因子可被持续而有限

地激活，生成微量纤维蛋白并沉积于血管内膜表面，参与维持血管壁的完整性与通透性。同时，纤维蛋白溶解系统（简称纤溶系统）被激活并将其降解，加之抗凝系统的协同作用，从而有效防止过度凝血或血栓形成。这三个系统相互制约、动态平衡，既赋予血液在必要时发生凝血的能力，又保持其流体状态，维持血液循环的正常运行。一旦某些促凝血因素破坏此平衡，即可触发凝血过程（图 2–4），继而形成血栓。

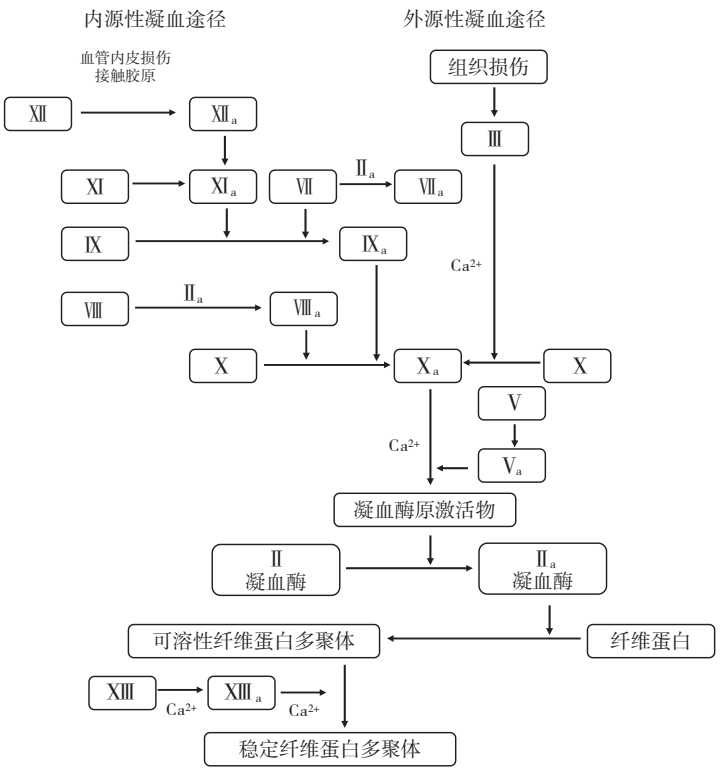


图 2–4　血液凝固过程的连锁反应示意图

一、血栓形成的条件和机制

血栓形成是由于血小板活化和凝血因子被激活，两者共同作用，导致流动状态的血液在心脏或血管内发生凝固。血栓形成的条件包括心血管内皮细胞损伤、血流状态改变及血液凝固性增高。

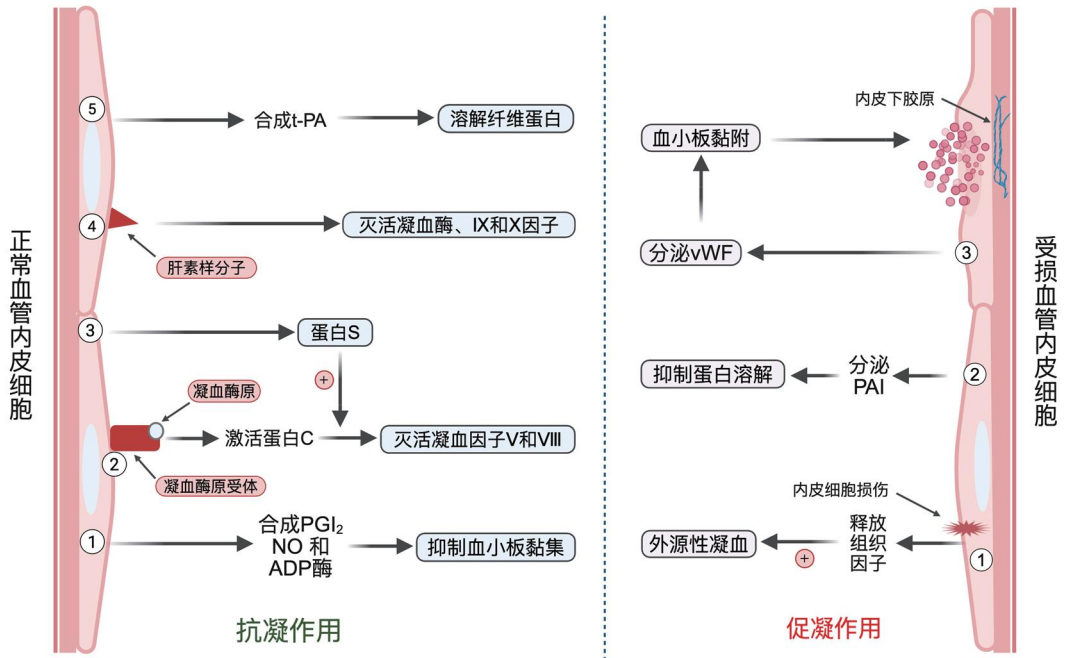
（一）心血管内皮细胞损伤

心血管内膜的内皮细胞兼具抗凝和促凝两种功能特性，在生理情况下，以抗凝作用为主。完整的心血管内皮细胞发挥抗凝作用的机制主要包括：①屏障作用：将血液中的血小板、凝血因子和促发凝血的内皮下细胞外基质（extracellular matrix，ECM）隔开，防止凝血系统被异常激活。②抗血小板黏集作用：可合成具抗血小板黏集作用的前列环素（PGI_2）、一氧化氮（NO）、二磷酸腺苷酶（ADP 酶）等，抑制血小板的黏附与聚集。③其他抗凝作用：合成抗凝血酶、抗凝血因子、组织型纤溶酶原激活物等物质，发挥抗凝及促进纤维蛋白溶解作用。

然而，当内皮细胞受到损伤或被激活时，其功能由抗凝转向促凝，可导致血栓形成（图 2–5）。其促凝机制如下：

1. 内皮细胞损伤时的促凝作用　心血管内皮细胞受到各种因素损伤时，可发生变性、坏死、脱落，暴露出内皮下的 ECM，血小板与 ECM（主要是胶原纤维）接触而被激活和黏附，同时裸露的胶原纤维激活凝血因子Ⅻ，启动内源性凝血途径；损伤的内皮细胞还可释放组织因子，激活凝血因子Ⅶ，启动外源性凝血途径；同时受损的内皮细胞分泌纤溶酶原激活物抑制物（plasminogen activator

inhibitor，PAI），抑制纤维蛋白溶解。



抗凝作用：①合成 PGI_2、NO 和分泌 ADP 酶；②合成凝血酶调节蛋白；③合成 S 蛋白；④合成膜相关肝素样分子；⑤合成组织型纤溶酶原激活物（t–PA）

促凝作用：①释放组织因子；②分泌纤溶酶原激活物抑制物（PAI）；③分泌 vWF

图 2–5　内皮细胞的抗凝和促凝作用示意图

2. 血小板的活化　在凝血过程的启动中，血小板的活化起关键性作用，主要表现为黏附、释放和黏集三个连续的反应。其过程如下。

（1）黏附反应（adhesion）　血小板与裸露的胶原纤维接触并被激活，随后凝血连锁反应被启动而产生凝血酶，凝血酶促进血小板进一步活化。电镜下，可见活化的血小板胞质内微丝和微管的收缩、变形，血小板的颗粒逐渐消失而使胞质同质化。

（2）释放反应（release）　活化的血小板释放 α 颗粒和 δ 颗粒（致密颗粒），两种颗粒分别释放纤维蛋白原、纤维连接蛋白、血小板第Ⅳ因子、血管性血友病因子（vWF）、第Ⅴ因子、血小板生长因子、转化生长因子、凝血酶敏感蛋白和 ADP、ATP、Ca^{2+}、去甲肾上腺素、5– 羟色胺（5–HT）、血栓素 A_2（TXA_2）等，进一步加强血小板的活化。其中，Ca^{2+} 参与血液凝固的连锁反应过程，而 ADP 则是血小板之间黏集的强有力的介质。

（3）黏集反应（aggregation）　在 Ca^{2+}、ADP、TXA_2 和凝血酶的作用下，血小板不断地黏集，同时又不断地释放 ADP 和 TXA_2，使更多的血小板彼此黏集成血小板堆。随着外源性凝血途径被激活，血小板堆进一步增大、收缩，而凝血酶将纤维蛋白原转变为纤维蛋白，将血小板紧紧地交织在一起，成为血栓的起始点。

心血管内皮细胞损伤导致的血栓形成是以在胶原暴露局部形成持久性血小板黏集堆开始的。临床血栓形成多见于风湿性和细菌性心内膜炎、心肌梗死、动脉粥样硬化斑块或溃疡、结节性多动脉炎、静脉内膜炎等病变的心血管内膜（壁）上。理化刺激如高血压、尼古丁、同一部位的反复静脉穿刺、手术损伤等均可损伤心血管内皮细胞，导致血栓形成。缺氧、休克、脓毒症和细菌内毒素等可引起全身广泛的血管内皮损伤，从而激活凝血过程，造成弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation，DIC），在全身微循环内形成血栓。

（二）血流状态的改变

在正常流速与流向的血液中，血液有形成分呈分层流动状态：红细胞和白细胞位于血流的中轴区域（称为轴流），其外围是血小板，最外围则为血浆带（称为边流）。这种层流现象将血小板隔离于血流中央，使其不易与病变的血管壁或受损的静脉瓣膜接触，从而避免血小板被激活。

当血流缓慢或流经血管腔不规则（如扩张或狭窄等）部位产生漩涡时，血小板得以进入边流，与血管内皮细胞接触的机会显著增加，黏附于内皮细胞的可能性也随之增大。同时，局部存在少量凝血活性物质不能被正常血流稀释和清除，在局部逐渐积累至凝血过程所必需的有效浓度，进而激活凝血过程。此外，血流缓慢及严重缺氧时可损伤内皮细胞并使内皮下胶原暴露，内皮细胞抗凝功能丧失，从而可能触发内源性和外源性凝血途径而形成血栓。

临床上，静脉系统血栓的发生率显著高于动脉系统，约为动脉血栓的 4 倍；而下肢静脉血栓的发生率又较上肢静脉高出约 3 倍。静脉血栓常见于长期卧床或存在静脉曲张等疾病的患者群体。通常情况下，心脏及动脉系统中血流速度快，不易形成血栓，然而，在二尖瓣狭窄等病理状态下，左心房显著扩张、血流缓慢并出现漩涡，或动脉瘤内的血流漩涡形成时，血栓发生的风险将显著增加。

（三）血液凝固性增加

血液凝固性增加是指血液中血小板和凝血因子的数量增多、活性增强，或纤维蛋白溶解系统活性降低等导致血液的高凝状态，可分为遗传性和获得性两种。

1. 遗传性高凝状态 很少见，主要为第Ⅴ因子基因突变，其编码的蛋白能抵抗蛋白 C 的降解，使之失去抗凝血作用，造成血液高凝状态，患者常有反复深静脉血栓形成。其次为抗凝血因子，如抗凝血酶Ⅲ、蛋白 S 和蛋白 C 先天缺乏。

2. 获得性高凝状态 可见于以下情况。

（1）大手术、创伤、大面积烧伤、妊娠和分娩前后 此时形成血栓的倾向与血小板增多、黏性增加以及肝脏合成凝血因子增加和抗凝血酶Ⅲ合成减少有关。高脂血症、吸烟以及老年人形成血栓的倾向也可能与此有关。

（2）DIC 在脓毒症、严重创伤或烧伤、溶血、羊水栓塞时，血中凝血因子（Ⅰ、Ⅱ、Ⅻ、Ⅶ等）增多，可引起急性 DIC。已侵袭血管或广泛转移的晚期恶性肿瘤（尤其是腹部肿瘤，如胰腺癌、早幼粒细胞性白血病），可不断释放促凝因子入血，激活凝血系统，引起慢性 DIC。

（3）抗磷脂综合征（antiphospholipid syndrome） 多数与系统性红斑狼疮等自身免疫病有关，此时机体产生抗磷脂抗体，导致血液高凝状态。其中，部分机制可能与抗体直接激活血小板和抑制内皮细胞产生 PGI_2，或干扰了蛋白 C 的合成及其活性有关。

血栓形成通常由三大条件共同作用，其中心血管内皮细胞损伤是最常见且最重要的机制。但任一因素在特定条件下均可单独导致血栓形成。

二、血栓形成的过程及形态

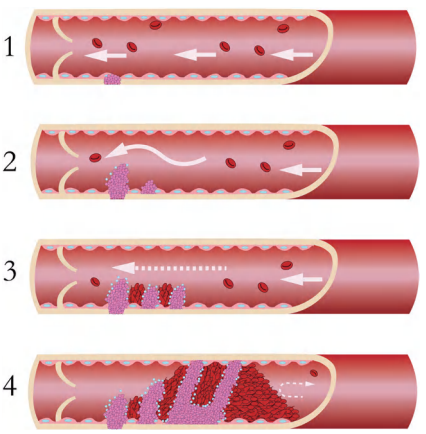
（一）血栓形成过程

血栓形成的基本过程包括血小板的黏集和血液的凝固。无论是心脏还是动、静脉内的血栓都是从内膜表面的血小板堆开始，此后的形成过程及其组成、形态和大小取决于局部血流的速度和血栓发生的部位。其基本过程如下（图 2–6）：

1. 血小板堆形成 血栓形成过程中，血管内皮细胞损伤后胶原裸露，血小板黏附并被其激活而肿

胀变形，伸出伪足互相接触融合，同时释出血小板颗粒，再从颗粒中释放出 ADP、凝血酶、TXA_2、5–HT 及血小板第Ⅳ因子等物质，促使血液中的血小板不断地在局部黏附，形成血小板堆。此时血小板的黏附是可逆的，在血流的冲刷下可消失。

2. 血小板血栓形成　由于血小板颗粒大量释放，血小板内颗粒极度减少或完全消失，逐渐形成均质无结构的形态。随着内源性及外源性凝血途径的启动，凝血酶原活化为凝血酶，后者使纤维蛋白原转变为纤维蛋白。纤维蛋白与受损内膜处基质中的纤维连接蛋白结合，使血小板堆牢固地黏附于受损的心血管内膜表面，成为不可逆的血小板血栓，并作为血栓形成的起始点。



1. 血管内膜粗糙，血小板堆形成；2. 血小板继续黏集形成小梁，小梁表面有中性粒细胞黏附；3. 小梁间可见纤维蛋白网和红细胞；4. 血栓形成，血管腔阻塞，局部血流停止、凝固

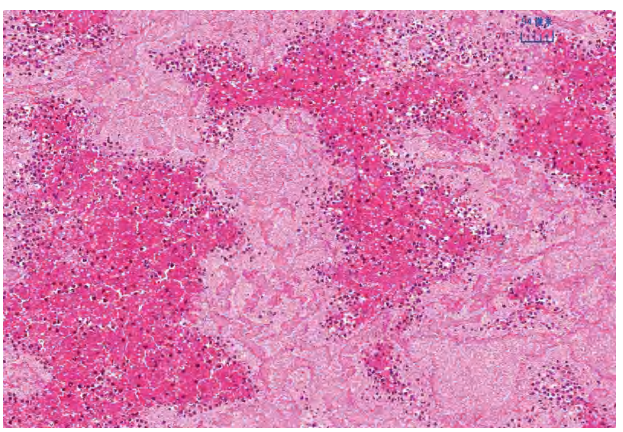
图 2–6　血栓形成过程示意图

3. 血小板小梁形成　在不断生成的凝血酶、ADP、TXA_2 协同作用下，血小板不断激活并黏附于血小板血栓上，血栓持续增大，受到阻碍的血流在其下游形成漩涡，又形成新的血小板堆。如此反复，血小板黏附形成条索状或珊瑚状小梁，其边缘有白细胞附着，在小梁间可见细丝状纤维蛋白网，其中网罗了红细胞和白细胞。至此，内膜受损处血栓形成。

（二）血栓的类型

1. 白色血栓　少量血小板黏附与凝集，形成血小板小丘，即为白色血栓（pale thrombus）。光镜下，主要由淡红色的小梁状血小板及少量细丝状的纤维蛋白构成，又称血小板血栓或析出性血栓。肉眼观，血栓呈灰白色，表面粗糙，质地较实，与瓣膜或血管壁紧密相连。可见于血流较快的心瓣膜、心腔和动脉内（如急性风湿性心内膜炎病变的瓣膜上形成的血栓）或静脉性血栓的起始部，即血栓头部。

2. 混合血栓　静脉血栓在形成血栓头部之后，其下游血流变慢并形成涡流，形成新的多个血小板小梁的黏集堆，其中的血液发生凝固，纤维蛋白形成网状结构，网眼内网罗大量的红细胞和少量白细胞，形成混合血栓（mixed thrombus）。肉眼观，混合血栓呈粗糙、干燥的圆柱状，与血管壁粘连。形成灰白色（血小板小梁）与暗红色（小梁间纤维蛋白网及大量红细胞）的条纹状结构，又称层状血栓。光镜下，混合血栓主要由淡红色呈小梁状或不规则珊瑚状的血小板小梁构成，小梁边缘黏附着一些中性粒细胞，小梁间形成纤维蛋白网，网眼中含红细胞（图 2–7）。混合血栓多位于静脉延续性血栓的体部。混合血栓如发生在主动脉瘤内、心肌梗死区相应的心内膜处或动脉粥样硬化溃疡部位，常形成附壁血栓（mural thrombus），此类血栓通常并不完全堵塞血管腔；如发生于二尖瓣狭窄和心房纤维性颤动时，因心房不规则的收缩和舒张，血栓呈球形，称球形血栓。



血小板小梁呈淡红色珊瑚状，小梁边缘黏附着一些中性粒细胞，小梁间充满大量纤维蛋白和红细胞

图 2–7　混合血栓（光镜下）

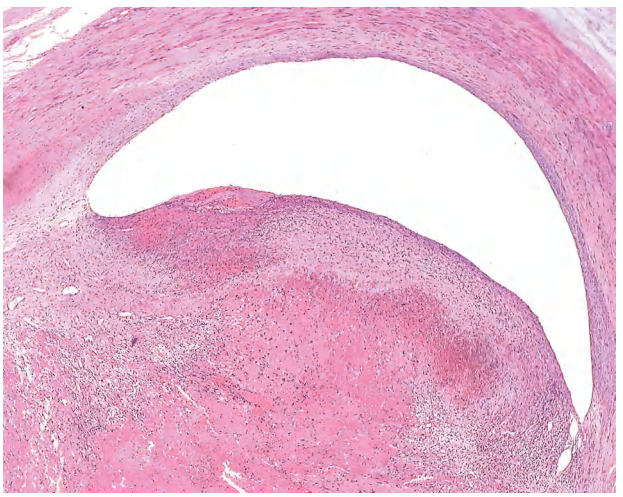
3. 红色血栓 随着混合血栓逐渐增大并阻塞管腔，血流极度缓慢甚至停止，血液发生凝固而形成红色血栓（red thrombus），其形成过程与血管外凝血过程相似。光镜下，纤维蛋白网眼内充满血细胞，主要为红细胞和均匀分布的少量白细胞，其细胞比例与正常血液相似。肉眼观，血栓呈暗红色，新鲜时较湿润，并具有一定的弹性，与血管壁无粘连，与血凝块相似。陈旧的红色血栓由于水分被吸收而变得干燥、质脆易碎，失去弹性，并易于脱落造成栓塞。红色血栓见于延续性血栓的尾部。

4. 透明血栓（hyaline thrombus） 主要由纤维蛋白构成，又称纤维蛋白性血栓。血栓呈均匀红染半透明状，发生于全身微循环的小血管内，只能在显微镜下见到，故又称微血栓，常见于 DIC。

三、血栓的结局

1. 软化、溶解和吸收 在凝血过程被激活的同时，纤维蛋白溶解系统也被激活，此外，血栓内部的中性粒细胞崩解释放的蛋白水解酶也可促使血栓软化并逐渐溶解。血栓溶解的速度主要取决于血栓的大小和形成时间：其中，新鲜的较小的血栓可被完全溶解吸收；而较大的血栓往往仅部分软化，若在血流冲击下部分或整体脱落，即可形成血栓栓子，并可能引起栓塞。

2. 机化与再通 若纤溶酶系统活性不足，血栓长时间不能脱落或溶解，则被肉芽组织逐渐取代，这一过程称为血栓机化。机化一般在血栓形成后 1 ～ 2 天开始，通常较大的血栓完全机化需 2 ～ 4 周，此时血栓和血管壁紧密黏着不易脱落。由于血栓机化时逐渐干燥收缩或部分溶解，致使血栓内部或血栓与血管壁间出现裂隙，周围新生的内皮细胞长入并被覆于裂隙的表面，使血栓上下游的血流得以部分吻合沟通，这种已被阻塞的血管重新部分恢复血流的过程，称为再通（recanalization）（图 2–8）。



血栓被肉芽组织取代（机化），可见再通的血管

图 2–8 血栓机化与再通（光镜下）

3. 钙化 长久形成的血栓既未被溶解又未被充分机化时，可发生钙盐沉积，称为钙化（calcification）。可发生在静脉或动脉，形成静脉石或动脉石。机化的血栓，在纤维组织玻璃样变的基础上也可以发生钙化。

四、血栓对机体的影响

（一）血栓形成的防御作用

血栓形成是机体重要的生理性止血机制。当血管破裂时，血小板迅速黏附、聚集于损伤处，并激活凝血系统，形成纤维蛋白网，从而有效地封闭创口、阻止出血，为后续的组织修复奠定基础。因此，血栓形成可视为机体的一种重要防御性措施。例如，胃与十二指肠慢性溃疡的底部和肺结核性空洞壁，其血管往往在病变侵蚀时已形成血栓，避免了大出血的可能性。

（二）对机体不利的影响

1. 阻塞血管 血栓形成对机体的影响与血栓发生部位、大小、类型和阻塞血管的供血范围、阻塞程度、局部组织能否建立有效侧支循环等因素有关。动脉血栓形成后，如未完全阻塞动脉，可引起局部器官或组织缺血而萎缩；如完全阻塞管腔，且未建立有效的侧支循环则可造成相应器官梗死。静脉血栓形成后，如未能建立有效的侧支循环，则会引起局部淤血、水肿、出血，甚至坏死。若微循环内

广泛微血栓形成，可引起组织器官缺血缺氧，发生缺血性损伤及局灶性坏死，导致多器官功能障碍。

2. 栓塞　在血栓软化、碎裂的过程中，可能部分或全部脱落形成栓子，随血流运行，引起栓塞。如栓子内含有细菌，则细菌可随栓子运行而蔓延扩散，引起败血性梗死或脓毒症等严重后果。

3. 心瓣膜变形　多见于风湿性心内膜炎和亚急性感染性心内膜炎，常因心瓣膜上的血栓机化而引起瓣叶粘连、瓣膜增厚变硬、纤维化和变形，导致慢性瓣膜病。

4. 出血　脓毒症、严重缺氧、酸中毒等可引起广泛性内皮细胞损伤，或大面积烧伤、严重创伤、恶性肿瘤细胞和羊水栓塞等使促凝物质释放入血，启动凝血过程形成广泛微血栓，从而消耗大量的凝血物质，出现全身广泛性出血。

第四节　栓塞

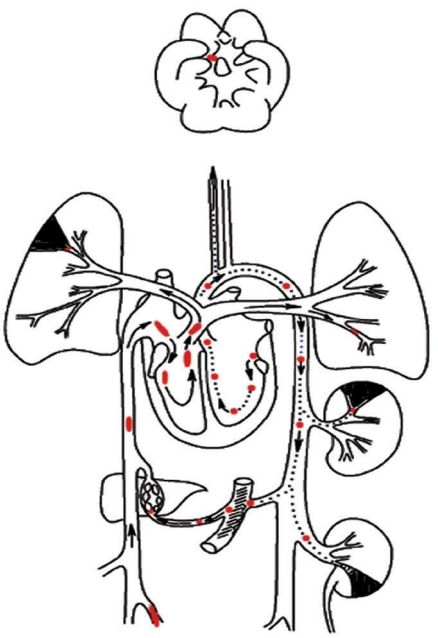
扫一扫，查看此处教学资源

在循环血液中出现不溶于血液的异常物质，随血流运行阻塞血管腔的过程称为栓塞（embolism）。阻塞血管的异常物质称为栓子（embolus）。

栓子可以是固体、液体或气体。其中最常见的是血栓栓子，其他进入血流的脂肪滴、羊水、粥样斑块中的粥样物、肿瘤细胞团、细菌团、寄生虫及其虫卵等也可成为栓子引起栓塞。

一、栓子运行的途径

栓子的运行途径一般与正常血流方向一致，罕见情况下也可逆血流运行，最终停留在口径与其相当的血管，引起栓塞。来自不同血管系统的栓子，其运行途径不同（图 2–9）。



栓子的运行途径一般与正常血流方向一致

图 2–9　栓子运行途径与栓塞模式图

1. 体静脉系统和右心的栓子　来自体静脉系统和右心的栓子，随静脉血液回流，栓塞于肺动脉的主干或其分支，引起肺栓塞。但某些体积小而富有弹性的栓子，如气泡、羊水或脂肪滴，有可能通过肺泡隔毛细血管进入肺静脉系统，回流至左心，再进入体循环，引起动脉分支的栓塞。

2. 主动脉系统和左心腔的栓子　来自主动脉系统或左心腔的栓子，沿动脉血液运行，栓塞于各器官的小动脉分支内，常见于脑、脾、肾及四肢等处。

3. 门静脉系统的栓子　可栓塞在肝内门静脉的各级分支。

4. 交叉性栓塞　偶见于房、室间隔缺损的患者，右心或腔静脉系统的栓子，在右心压力升高的情况下可由右心通过缺损进入左心，再随动脉血流栓塞相应的分支，形成交叉性栓塞（crossed embolism）。

5. 逆行性栓塞　这种情况较罕见，是指在胸、腹腔内压骤然急剧升高（如剧烈咳嗽、呕吐）等特定条件下栓子逆向运行，在下腔静脉所属分支（如肝、肾、髂静脉等处）引起栓塞。

二、栓塞的类型和对机体的影响

（一）血栓栓塞

由脱落的血栓引起的栓塞称为血栓栓塞（thromboembolism），是栓塞最常见的类型，占栓塞的 99% 以上，其主要危害是形成肺动脉栓塞和动脉系统栓塞。

1. 肺动脉栓塞 血栓栓子 95% 以上来自下肢深部静脉，少数为盆腔静脉，偶尔来自右心附壁血栓。肺动脉栓塞的后果取决于栓子的大小、数量、栓塞的部位以及心肺功能。①少量的中、小栓子多栓塞肺动脉的小分支，因为肺具有双重血液供应，肺动脉和支气管动脉间有丰富的吻合支，不会引起严重的后果。若栓塞前已有严重的肺淤血，由于微循环内压升高，影响有效侧支循环的建立，可引起肺组织出血性梗死。②较大的栓子栓塞在肺动脉主干或大分支，或多发性细小栓子广泛栓塞于肺动脉各级细小分支时，患者可骤然发生呼吸困难、发绀、休克，严重者可因急性呼吸与循环衰竭而猝死。

肺动脉栓塞引起猝死的机制尚未完全清楚。一般认为：①由于肺动脉机械性阻塞，血栓刺激动脉内膜引起神经反射，加之血栓内血小板释放 5–HT 及 TXA_2 等，共同导致肺动脉、冠状动脉、支气管动脉和支气管平滑肌痉挛，造成急性右心衰竭和窒息；②肺动脉主干或大分支栓塞时，肺动脉内阻力急剧增加，造成急性右心衰竭。③肺内急性缺血缺氧，左心回心血量骤降，冠状动脉灌流不足造成心肌缺血、左心衰竭等都是其致死原因。

2. 体循环动脉栓塞 约 80% 的体循环动脉栓塞的栓子来自左心腔，常见于感染性心内膜炎时心瓣膜上的赘生物、二尖瓣狭窄时左心房的附壁血栓和心肌梗死时合并的附壁血栓；少数来自动脉，如动脉粥样硬化和动脉瘤内的附壁血栓。动脉栓塞可发生于全身各处，以脑、脾、肾、下肢等处常见。栓塞的后果取决于栓塞的部位、侧支循环是否及时建立以及组织对缺氧的耐受性。当栓子栓塞于较小的动脉且能够迅速建立有效的侧支循环时，常不造成严重后果；当栓子栓塞于较大动脉，又未能建立有效的侧支循环时，局部组织可发生缺血性坏死。

（二）脂肪栓塞

循环血液中出现脂肪滴并阻塞血管，称为脂肪栓塞（fat embolism）。脂肪栓子常来源于长骨骨折、烧伤、脂肪组织严重挫伤破裂等释放出的脂滴，从破裂的血管进入血流。近年来研究发现，患有高脂血症、长期酗酒、糖尿病、胰腺炎或经历强烈精神刺激与过度紧张的患者，也可能发生脂肪栓塞。其机制可能与血液中脂质稳定性遭到破坏有关，在上述病理或应激状态下，脂质难以维持原有的稳定乳化状态，从而发生游离、聚集并融合成较大的脂肪滴，进而引发栓塞。

脂肪栓子从静脉入右心，再到达肺。直径大于 20μm 的脂滴栓子可引起肺动脉分支、小动脉或毛细血管的栓塞；直径小于 20μm 的脂滴栓子可通过肺泡隔毛细血管经肺静脉、左心至体循环，引起全身多器官的栓塞。脂肪栓塞常见于脑、肺和肾等器官，其后果取决于脂滴的多少和大小、栓塞的部位，以及全身受累的程度。脑脂肪栓塞可引起点状出血、脑梗死和脑水肿，患者可出现烦躁不安、幻觉甚至昏迷等表现。少量的肺脂肪栓塞，可被巨噬细胞吞噬或被酯酶分解，对机体没有影响；若短时间进入肺内的脂滴量达 9 ～ 20g，肺部血管广泛受阻或痉挛，肺循环总面积可丧失 3/4，同时由于血管壁通透性升高，肺泡腔内出现大量液体，影响气体交换，患者可发生呼吸衰竭和急性右心衰竭而引起猝死。

（三）气体栓塞

正常血液对气体的物理溶解度极低，如大量空气迅速进入血液循环或溶解于血液内的气体迅速游离形成气泡，阻塞血管或心腔，称为气体栓塞（gas embolism）。

1. 空气栓塞 多因静脉破裂后空气经缺损处进入血流所致。如头颈、胸壁和肺创伤或手术时损伤静脉，使用正压静脉输液以及人工气胸、气腹误伤静脉时，静脉破裂而血管壁不塌陷，因静脉腔内为负压，在吸气时空气可进入血液循环。分娩时，子宫的强烈收缩亦有可能将空气挤入破裂的静脉窦内。空气进入血液循环的后果取决于进入的速度和气体量。少量空气入血可被吸收或溶解，一般不引起严重后果。若迅速进入静脉的空气量超过 100mL，空气随血流到达右心，因心脏搏动，将空气和血液搅拌形成大量泡沫状血液，阻塞于右心和肺动脉出口，造成严重血液循环障碍而致猝死。有时部分空气经肺循环进入体循环，栓塞于脑、心。

2. 减压病　又称沉箱病和潜水员病，是气体栓塞的一种。机体由高气压环境迅速进入常压或低气压环境的过程中，原来溶解于血液、组织液和脂肪组织中的氧气、二氧化碳和氮气迅速游离，形成气泡。氧气和二氧化碳易再溶于体液，但氮气溶解缓慢，以致在血液和组织内形成很多微气泡或融合成较大气泡，引起气体栓塞，故又称为氮气栓塞。多见于潜水或沉箱作业者从深海迅速浮出水面或航空者由地面迅速升入高空时。减压病时骨骼肌、关节及韧带受累较明显，可引起肌肉和关节疼痛；如位于局部血管，可引起相应器官的缺血和梗死；如位于皮下，可引起皮下气肿；如短期内大量气泡形成，阻塞多数血管，尤其是阻塞冠状动脉时，可出现严重血液循环障碍而死亡。

（四）羊水栓塞

羊水进入母体血液循环造成的栓塞，称为羊水栓塞（amniotic fluid embolism），多发于高龄产妇，是分娩过程中一种罕见的严重并发症（1/50000）。在分娩或胎盘早剥时，羊膜破裂，尤其有胎儿阻塞产道时，子宫强烈收缩、宫内压增高，羊水可被压入破裂的子宫壁静脉窦内，进而在母体肺动脉分支、毛细血管内引起栓塞。光镜下，在肺的毛细血管和小血管内有角化上皮、胎毛、胎脂、黏液和胎粪等羊水成分。少量羊水也可通过肺毛细血管进入体循环，引起全身各器官栓塞。羊水栓塞起病急骤，产妇常在分娩过程中或分娩后短时间内突然出现呼吸困难、发绀、抽搐和休克，甚至陷入昏迷以至死亡。其猝死机制与以下因素有关：羊水中的有形成分造成肺循环阻塞，引起反射性血管痉挛；羊水中的类组织因子或前列腺素样物质等血管活性物质进入母体血液循环后，可触发强烈的血管反应，导致过敏性休克及 DIC。在母体的肺毛细血管或小动脉内检出羊水成分，有助于死后确诊。

（五）其他类型栓塞

肿瘤细胞侵入血管可形成瘤细胞栓子，引起远处组织、器官的栓塞并形成转移瘤；感染性心内膜炎、脓毒症时含有细菌的血栓栓子可进入血液循环引起栓塞及感染的播散；动脉粥样硬化灶中的胆固醇结晶脱落引起动脉系统的栓塞；寄生虫及其虫卵和其他异物亦可进入血液循环而引起栓塞。

第五节　梗　死

局部器官或组织因血流迅速阻断而引起的缺血性坏死称为梗死（infarct）。梗死多由动脉阻塞引起。静脉阻塞使局部血流停滞，造成组织缺氧，也可引起梗死。

一、梗死形成的原因和条件

（一）原因

任何引起血管阻塞而导致局部组织缺血、缺氧的原因，均可造成梗死。

1. 血栓形成　是引起梗死最常见的原因。如冠状动脉和脑动脉的粥样硬化合并血栓形成，可引起心肌梗死和脑梗死；趾（指）的血栓闭塞性脉管炎可引起趾（指）梗死或坏疽。偶见于肠系膜静脉主干血栓形成而无有效的侧支循环时。DIC 时微循环广泛形成纤维蛋白性血栓可引起多个器官多发性微小梗死。

2. 动脉栓塞　也是引起梗死的常见原因。如肺、脾和肾的梗死常由动脉栓塞引起。

3. 动脉痉挛　在严重冠状动脉粥样硬化或合并斑块内出血等病变基础上，若累加情绪激动、过度劳累、寒冷刺激等诱因，可引起冠状动脉强烈和持续痉挛，触发相应供血区域心肌梗死。

4. 血管受压闭塞　肿瘤压迫动脉，肠扭转、肠套叠及嵌顿性肠疝时肠系膜静脉和动脉受压闭塞，引起相应器官或组织的梗死。

（二）条件

血管阻塞后是否发生梗死与下列因素有关。

1. 供血血管的类型 供血血管类型以及血管吻合支的丰富程度，与动脉阻塞后是否发生梗死密切相关，如肺具有肺动脉和支气管动脉双重供血，一条动脉阻塞时易于建立侧支循环，故通常不易梗死；肝脏接受肝动脉和门静脉双重血供，因此也较少发生梗死；前臂和手由桡动脉与尺动脉平行供血，二者间存在丰富的吻合支，肠系膜动脉在接近肠壁时，相互吻合形成网状，这两个部位都极少发生梗死。然而，肾、脾等器官动脉多为终末动脉供血，吻合支稀少。一旦动脉迅速发生阻塞，很难建立有效的侧支循环，常导致相应区域梗死。

2. 血流阻断发生的速度 血流阻断缓慢发生时，可为吻合支血管的扩张、建立侧支循环提供时间，不易发生梗死；若病变发展较快或急速发生的血流阻断（如血栓栓塞），侧支循环不能及时建立或建立不充分时则发生梗死。

3. 组织对缺氧的耐受性 大脑神经元的耐受性最低，缺血 3 ～ 4 分钟即可引起梗死；心肌细胞缺血 20 ～ 30 分钟可发生梗死；骨骼肌、纤维结缔组织对缺血的耐受性较强，较少发生梗死。

4. 组织的供氧量 严重的贫血、失血或心功能不全时血液的供氧不足，心、脑等对缺氧耐受性低的组织等易造成梗死。

二、梗死的病理变化

肉眼观，动脉阻塞后梗死灶的形态变化随时间的推移而逐渐显现。梗死灶因组织器官不同而形态各异。

1. 梗死灶的形状 梗死灶的形状及范围与该器官的血管分布方式一致。脾、肾、肺等器官的动脉呈锥形分支，因此梗死灶也呈锥形，其尖端位于血管阻塞处，多指向器官的门部，底部为该器官的表面，在切面上呈扇形或三角形（图 2–10）；心冠状动脉分支呈不规则分布，因而梗死灶也呈不规则的地图状；肠系膜动脉呈扇形分布，其分支供应某一段肠管，故肠梗死呈节段性。

图 2–10 肾动脉分支栓塞及肾梗死模式图

2. 梗死灶的质地 梗死灶的质地取决于坏死的类型。心、脾、肾的梗死为凝固性坏死，新鲜的梗死由于坏死组织崩解，局部渗透压升高而使局部肿胀，表面和切面向外隆起；日久梗死干燥变硬，表面凹陷。肺、肠和下肢等梗死，亦属凝固性坏死，可继发腐败菌感染而导致坏疽。脑梗死为液化性坏死，新鲜时质地松软，日久则可液化呈囊状或被增生的胶质细胞所取代，最后形成胶质瘢痕。

3. 梗死灶的颜色 梗死灶的颜色取决于梗死灶的含血量。含血量少时颜色灰白，含血量多时则颜色暗红。

光镜下，梗死是局部组织的坏死，梗死灶在 12 ～ 18 小时后才出现镜下坏死的改变，早期可见核固缩、核碎裂、核溶解及细胞质红染等坏死的特征，梗死灶边缘可见充血、出血以及炎症细胞浸润。后期，细胞崩解呈红染的均质性结构，边缘有肉芽组织长入，最终形成瘢痕。

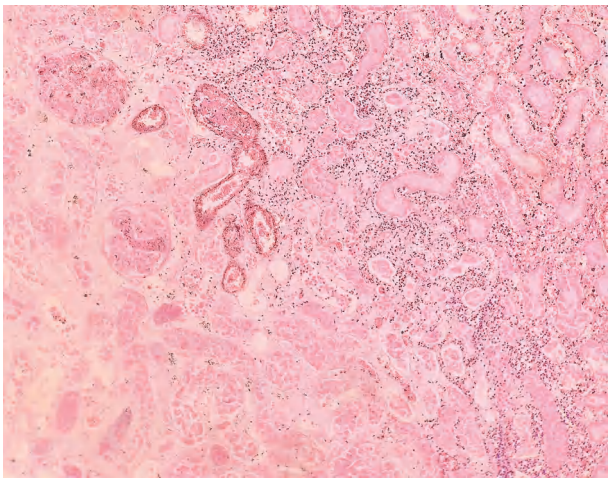
三、梗死的类型

一般根据梗死灶含血量的多少和有无合并细菌感染，分为贫血性梗死（anemic infarct）、出血性梗

死（hemorrhagic infarct）和败血性梗死（septic infarct）。

（一）贫血性梗死

贫血性梗死常发生在侧支循环不丰富且组织结构较致密的器官，如心、脾、肾、脑等。当这些器官的动脉阻断后，供血区内及其邻近的动脉分支发生反射性痉挛，加之组织崩解，渗透压增高，局部组织肿胀而挤压间质小血管，使该区保持贫血状态，颜色灰白或灰黄色，故又称白色梗死（white infarct）。而病灶边缘侧支血管内的血液通过通透性增高的血管漏到病灶周围，可呈现明显的出血带。数日后，该出血带内的红细胞被巨噬细胞吞噬后转变为含铁血黄素，出血带逐渐变为黄褐色。镜下贫血性梗死呈凝固性坏死，早期原有组织结构的轮廓尚保存，可见核固缩、碎裂、溶解等改变，胞质红染（图 2–11）。



淡染区内仅见肾小球和肾小管轮廓，胞质红染，
细胞核溶解消失，坏死周围见大量中性粒细胞及红细胞

图 2–11　肾贫血性梗死（光镜下）

（二）出血性梗死

出血性梗死指在梗死区内有明显的弥漫性出血，因此又称为红色梗死（red infarct）。

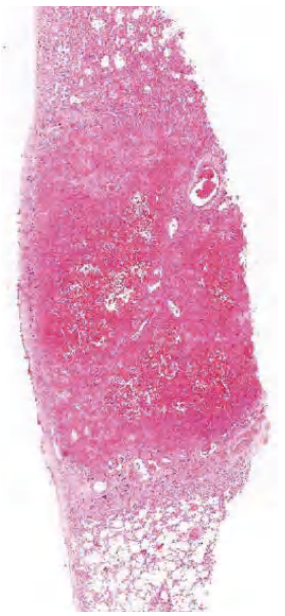
1. 发生条件　主要见于肺和肠等组织疏松且具有双重血液供应或血管吻合支丰富的器官。

（1）严重的静脉淤血　严重淤血常常是出血性梗死形成的重要先决条件。由于器官严重的静脉淤血，流体静压升高，妨碍了侧支循环的建立，故局部组织可因动脉阻塞而发生坏死。坏死后，淤积在静脉内的血液，经坏死的血管壁漏出至坏死组织中，造成弥漫性出血。梗死后，由于局部压力下降，则外周血液通过吻合支进入梗死区，加重出血。

（2）组织疏松　肺、肠等器官的组织结构疏松，可容纳较多的血液。局部血管发生反射性痉挛或坏死组织吸收水分膨胀时，也不会将漏出的血液挤至梗死灶外，故形成出血性梗死。

2. 常见器官的出血性梗死

（1）肺出血性梗死　在肺淤血的前提下，如出现肺动脉分支阻塞可造成肺出血性梗死。梗死灶多位于肺下叶，呈锥形（楔形）（图 2–12A）。光镜下，梗死灶呈凝固性坏死，可见肺泡轮廓，肺泡腔、小支气管腔及肺间质充满红细胞（图 2–12B）。因梗死灶的肺膜发生纤维蛋白性胸膜炎，患者可有胸痛、咳嗽和咯血等表现。



A. 肺出血性梗死（肉眼观）　　B. 肺出血性梗死（光镜下）

A. 肺下叶近胸膜处可见一暗红色梗死灶，呈锥形，尖端指向肺门；B. 梗死灶内呈弥漫性出血，组织轮廓可见

图 2–12　肺出血性梗死

（2）肠出血性梗死　肠梗死多见于肠扭转、肠套叠、嵌顿性疝、肿瘤压迫、肠系膜动脉栓塞或静脉血栓形成等疾病。其发生机制通常为肠系膜静脉受压淤血，进而动脉受压阻塞，最终导致肠壁发生出血性梗死。肠梗死多见于小肠，呈节段性，坏死灶呈暗红色。肉眼观黏膜皱襞变粗，肠壁肿胀增厚，肠腔内充满暗红色混浊的液体；浆膜面常有纤维蛋白性或脓性渗出物附着。光镜下，肠壁各层结构不清，组织内大量红细胞漏出，组织结构轮廓较为模糊，未完全破坏的血管呈扩张充血状态。临床上患者多表现为剧烈腹痛、呕吐、麻痹性肠梗阻等症状，如发生肠穿孔，可继发腹膜炎。

（三）败血性梗死

梗死区伴有细菌感染，引起急性炎症反应，称为败血性梗死（septic infarct），又称脓毒性梗死。败血性梗死由含细菌的栓子阻塞动脉所致，常见于急性感染性心内膜炎。梗死区含有大量炎症细胞浸润及细菌团，若有化脓性细菌感染，可形成脓肿。

四、梗死对机体的影响及结局

梗死对机体的影响与梗死发生的部位、梗死灶的大小及有无细菌感染等有关。脾、肾等小范围梗死对机体影响不大，如果累及被膜则可因局部炎症反应而出现疼痛感。肾梗死可出现血尿和腰痛，但通常不影响肾功能；心、脑器官梗死轻者可出现功能障碍，重者危及生命；肺梗死可出现胸痛、咯血及并发肺炎；肠梗死常出现剧烈腹痛、血便和弥漫性腹膜炎；四肢、肺、肠梗死等会继发腐败菌感染而造成坏疽。败血性梗死病灶内可出现脓肿。

非感染性梗死灶在早期周围有血管扩张、充血、炎症细胞渗出，梗死后 24 ～ 48 小时即有肉芽组织于病灶周围生长，逐渐机化形成瘢痕。较大的梗死灶不能完全被机化时，则形成纤维包裹，病灶内部坏死组织可发生钙化。脑组织的梗死灶是由胶质细胞增生来取代软化灶，形成胶质瘢痕，或软化灶液化形成囊腔，周围包绕胶质细胞和神经胶质纤维。

复习思考题

1. 长期卧床患者的骶尾部易发生压疮溃烂的原因是什么？应该如何预防？

2. 右心衰竭患者为何会出现下肢水肿？简述其发生机制。

3. 患者下肢深静脉血栓形成 3 周后超声显示“血栓内新生血管通道”。请解释此现象和其发生的机制。

4. 以“下肢深静脉血栓→肺动脉栓塞→肺出血性梗死”为例，分析其发生发展的关键机制。若患者存活，肺梗死灶可能如何演进？

扫一扫，查阅本章所有数字资源

第三章　炎　症

炎症是机体应对损伤的基本防御反应，也是常见且重要的病理过程。临床上，从阑尾炎、肺炎到外伤感染等众多疾病，其病理基础均为炎症。因此，准确理解炎症局部的病理变化及发生发展机制，对于炎症性疾病的预防和治疗具有重要意义。

扫一扫，查看此处教学资源

第一节　概述

一、炎症的概念

炎症（inflammation）是具有血管系统的活体组织对各种致炎因子引起的损伤所发生的一种以防御为主的基本病理过程。其基本病理变化为局部组织的变质、渗出和增生。临床上，炎症局部常表现为红、肿、热、痛及功能障碍，并可伴有发热、外周血白细胞数目改变等全身反应。

炎症是在生物进化过程中逐渐发展形成的。单细胞生物及无脊椎动物虽能对损伤产生吞噬等原始防御反应，但因缺乏血管系统，这些反应尚不能称之为炎症。只有当生物进化到具有血管系统时，才能发生以血管反应为核心，并整合了吞噬、清除功能的高级防御反应，即炎症。

炎症是损伤、抗损伤和修复的动态过程。在炎症过程中，各种内、外源性损伤因子作用于机体，造成组织和细胞的损伤；同时，机体局部和全身也会发生一系列复杂的反应，以消灭和局限损伤因子，清除和吸收坏死组织和细胞，并修复损伤。

二、炎症的原因

凡是能引起组织和细胞损伤的因素，都可能成为炎症的原因（即致炎因子）。根据其性质不同，可归纳为以下几类。

1. 生物因素　生物因素包括细菌、病毒、真菌、立克次体、螺旋体和寄生虫等，为炎症最常见的原因。由生物因素引起的炎症通常称为感染（infection）。其可通过多种机制引起组织损伤从而导致炎症。例如，细菌释放的内毒素或外毒素直接破坏细胞结构，病毒在细胞内复制导致细胞裂解死亡。此外，某些病原体及其代谢产物还可作为抗原诱发超敏反应等。

2. 物理因素　物理因素包括高温、低温、机械性创伤、紫外线和各种电离辐射等。

3. 化学因素　外源性化学物质包括强酸、强碱、各种毒气及强氧化剂等；内源性化学物质主要为病理状态下堆积于体内的代谢产物，如尿素、尿酸等。

4. 坏死组织　坏死组织是潜在的致炎因子，能引发邻近组织的炎症反应。如在新鲜梗死灶边缘出现充血出血带，即为炎症的表现。

5. 异常免疫反应　异常免疫反应包括超敏反应、自身免疫反应和免疫复合物异常沉积等，均可造成细胞和组织损伤，引发炎症。例如，超敏反应可导致过敏性鼻炎、荨麻疹等；自身免疫反应可导致自身免疫病，如系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎；免疫复合物异常沉积则可导致肾小球肾炎。

6. 异物　二氧化硅晶体、手术缝线等异物残留体内可导致炎症。

第二节　炎症的基本病理变化

尽管炎症的临床表现多种多样，但其基本病理变化均表现为局部组织的变质、渗出和增生。通常，炎症的早期以变质或渗出为主，而炎症的晚期则以增生为主。三种基本病变动态演变且密切关联。一般来说，变质是损伤过程，渗出则是抗损伤过程，而增生是修复过程并具有抗损伤作用。

一、变质

变质（alteration）是炎症局部组织细胞发生的各种变性和坏死。此时，局部代谢和功能也发生不同程度的障碍。

1. 形态变化　变质可发生于实质细胞，也可以发生于间质。实质细胞的变质常表现为细胞水肿、脂肪变性、凝固性坏死、液化性坏死等；间质成分如纤维结缔组织则可发生黏液样变、纤维蛋白样坏死等。

2. 代谢变化　炎症局部组织因分解代谢增强，耗氧量增加，加之酶系统功能受损和局部血液循环障碍，导致氧化不全，酸性代谢产物堆积，从而引起局部组织酸中毒。另外，由于分解代谢增强，血管壁通透性增加，血浆蛋白渗出以及酸中毒等因素，局部胶体渗透压和晶体渗透压升高，以炎症灶中心区最明显，为渗出提供了重要条件。

变质主要由致炎因子的直接损伤引起，而炎症所致的局部血液循环障碍及炎症介质等继发因素也可加剧变质。因此，变质的严重程度，不仅取决于致炎因子的性质和强度，还受机体反应状态的影响。

二、渗出

渗出（exudation）是炎症局部组织血管内的血浆成分和细胞成分通过血管壁进入组织间隙、体腔、体表和黏膜表面的过程。渗出的液体和细胞成分统称为渗出物或渗出液（exudate）。渗出液如积聚于组织间隙可形成炎性水肿，积聚到浆膜腔则形成炎性积液。渗出是炎症最具特征性的病理变化，是机体抵抗致炎因子的主要防御手段。

炎症的渗出过程是在局部血流动力学变化、血管壁通透性增高的基础上发生发展的，炎症介质在渗出过程中发挥重要作用。

（一）血流动力学变化

局部组织受致炎因子刺激后，快速发生一系列血流动力学变化，即血流量、血管口径的变化，这种改变一般按以下顺序进行，并伴有血管壁通透性的变化（图 3–1）。

1. 细动脉短暂收缩　致炎因子作用后迅速出现，仅持续几秒钟，通过神经反射和炎症介质作用引起。

2. 血管扩张和血流加速　首先出现细动脉扩张，随后毛细血管床开放，使局部血流加快、血流量增多，发生充血（即炎症性充血）。此时，局部组织颜色变红，温度升高，代谢加强。早期血管扩张可能与轴突反射有关，但持续时间短暂；进一步的血管扩张则由组胺、一氧化氮、缓激肽和前列腺素等炎症介质作用于血管平滑肌所致。

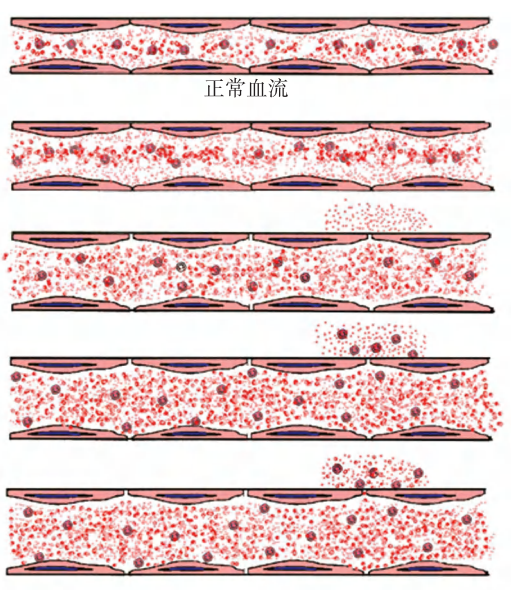


图 3–1　急性炎症血流动力学变化模式图

3. 血流速度减慢 血管壁通透性增加导致血浆渗出，小血管内红细胞聚集，血液黏稠度增加，使血流速度缓慢甚至血流淤滞。血流淤滞可使白细胞更易靠近血管壁、黏附于血管内皮细胞表面，为白细胞的渗出创造了条件。

上述血流动力学改变的速度取决于致炎因子的性质和组织损伤的严重程度，并以急性炎症变化明显。极轻微的刺激仅引起短时间的血流加快，很快恢复正常；轻度刺激下，血流速度加快可持续数小时，随后出现血流变慢甚至淤滞。较重的刺激在 15 ～ 30 分钟之内即可出现血流淤滞，而严重损伤仅需几分钟即可发生血流淤滞。此外，在炎症灶的不同部位，其血流动力学改变也不一致，如烧伤病灶的中心已发生血流淤滞，但病灶周边的血管可能仍处于扩张状态。

（二）液体渗出

液体成分渗出的机制复杂，其中血管壁通透性增高是其主要机制。此外，其还与炎区组织胶体渗透压升高及血流缓慢、静脉淤血所致的毛细血管内流体静压升高有关。

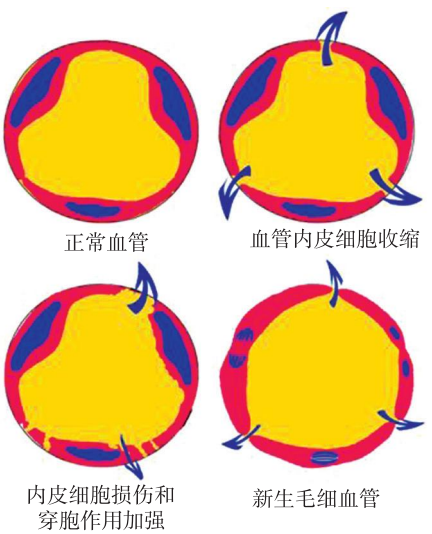


图 3–2 血管通透性增加的机制模式图

1. 血管壁通透性增高的机制 炎症灶内微静脉和毛细血管壁通透性增高是局部液体和蛋白渗出的主要原因。微循环血管通透性的维持主要依赖于血管内皮细胞的完整性，炎症时血管通透性增加主要与内皮细胞的病理改变有关（图 3–2）。

（1）内皮细胞收缩 炎症局部产生的组胺、缓激肽、白三烯等炎症介质与内皮细胞相应受体结合，使细胞骨架发生可逆性收缩，内皮细胞之间的间隙增加。该过程持续时间较短，主要累及毛细血管后微静脉。

（2）内皮细胞损伤 严重烧伤、化脓菌感染等可直接损伤内皮细胞，使之坏死脱落，导致血管壁通透性增加。这种改变在损伤后立即出现，可持续数小时到数天，直至血栓形成或内皮细胞再生修复。此外，白细胞黏附于内皮细胞可被激活，释放具有细胞毒性的活性氧和蛋白水解酶，也可引起内皮细胞损伤和脱落。

（3）内皮细胞穿胞作用增强 靠近内皮细胞连接处的胞质内存在一些囊泡结构，其相互融合可形成穿胞通道，介导富含蛋白的液体直接穿越细胞，称为穿胞作用（transcytosis）。在炎症状态下，血管内皮细胞生长因子（VEGF，又称血管通透因子）等可显著上调此过程，表现为穿胞通道的数量增多、口径增大。

（4）新生毛细血管的高通透性 在炎症修复过程中，以出芽方式形成的新生毛细血管，其内皮细胞之间的连接尚不健全，加之 VEGF 等因子的作用，使新生毛细血管具有高通透性。

需强调的是，上述机制并非孤立，而是常同时或先后发挥作用。以烧伤为例，其所致的液体渗出即为多种机制共同作用的结果：它既可引发内皮细胞收缩，又可直接损伤内皮细胞，还可通过白细胞介导间接损伤内皮细胞。

2. 渗出液与漏出液的比较 在临床工作中，渗出液需要与漏出液（transudate）进行鉴别。炎症时的渗出液和非炎症时的漏出液在发生机制和成分上均有不同（表 3–1），但两者均可在组织内积聚形成水肿或在体腔内积聚形成积液。

表 3–1　渗出液与漏出液的区别

	渗出液	漏出液
原因	炎症	非炎症
蛋白含量	＞ 30g/L	＜ 30g/L
有核细胞计数	通常＞ 500×10^6/L	通常＜ 100×10^6/L
比重	≥ 1.018（多数＞ 1.020）	＜ 1.018
外观	浑浊	澄清
凝固性	易自凝	不自凝

3. 渗出液在炎症中的作用　通常情况下，液体渗出是机体对致炎因子损伤的防御反应：①渗出液可以稀释、中和毒素，减轻毒素对组织的损伤。②渗出液为局部组织细胞带来营养物质，运走代谢产物。③渗出液中所含的抗体、补体和溶菌酶等有利于杀灭病原微生物。④渗出液中的纤维蛋白交织成网，不仅可以限制病原微生物的扩散，还有利于白细胞吞噬和杀灭病原微生物，炎症后期的纤维蛋白网可成为修复的支架，并有利于成纤维细胞产生胶原纤维。⑤渗出液中的白细胞吞噬和杀灭病原微生物，清除坏死组织。⑥渗出液中的病原微生物和毒素可随淋巴液回流到局部淋巴结，刺激机体产生细胞免疫和体液免疫。

然而，液体渗出过多亦可对机体造成损害。例如，大量液体积聚可压迫重要器官，如严重喉头水肿可致窒息，心包积液或胸腔积液可压迫心脏或肺；纤维蛋白渗出过多，若不能被及时吸收可发生机化，导致组织粘连与功能障碍。

（三）白细胞渗出

炎症反应最重要的功能是将白细胞输送至炎症病灶，构成炎症反应的主要防御环节。白细胞通过血管壁游出到血管外的过程称为白细胞渗出，游出到血管外的白细胞称为炎症细胞，简称炎细胞。炎细胞在炎症病灶区聚集的现象称为炎细胞浸润，是炎症反应最重要的形态学特征。浸润的炎细胞被激活后，可吞噬和降解细菌、免疫复合物，清除坏死组织碎片和异物，或通过免疫反应清除有害因子；炎细胞还可通过释放蛋白水解酶、炎症介质和活性氧等，引起组织和细胞损伤。

1. 白细胞渗出的过程　白细胞渗出是一个主动、耗能、复杂的连续过程，包括白细胞边集和滚动、黏附、游出及趋化等阶段（图 3–3）。

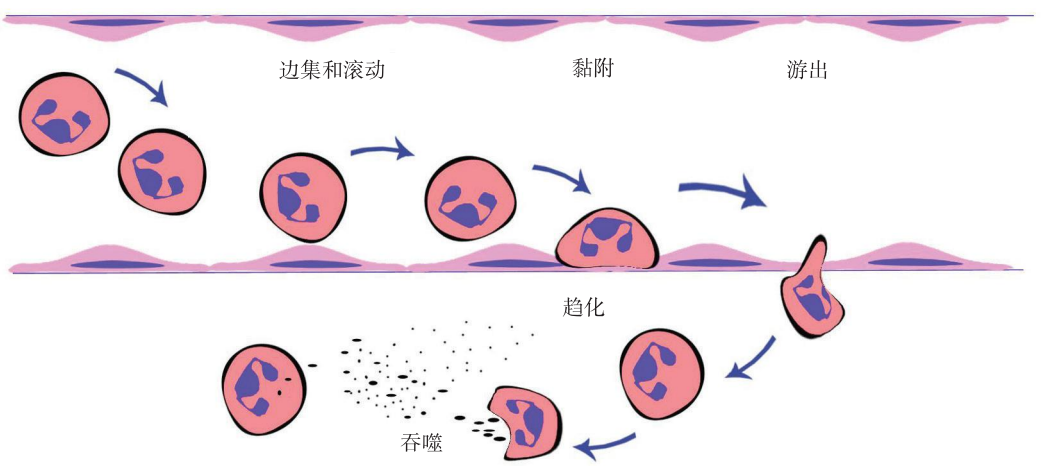


图 3–3　白细胞渗出过程模式图

（1）白细胞的边集和滚动　随着血流缓慢和液体渗出的发生，毛细血管后微静脉中的白细胞离开血管的中心部（轴流），到达血管的边缘部，称为白细胞边集（leukocytic margination）。随后，内皮细胞被激活并表达黏附分子，白细胞与内皮细胞表面的黏附分子不断地发生结合和分离，在内皮细胞表面翻滚，称为白细胞滚动（leukocytic rolling）。选择素是介导白细胞滚动的黏附分子，位于细胞表面。选择素包括内皮细胞储存并能快速动员的 P 选择素及即时合成的 E 选择素和白细胞表达的 L 选择素。

（2）白细胞黏附　白细胞黏附于内皮细胞是其游出血管的前提。白细胞滚动完成后，借助于整合素和内皮细胞表面的配体包括细胞间黏附分子 1（intercellular adhesion molecule–1，ICAM–1）、血管细胞黏附分子 1（vascular cell adhesion molecule–1，VCAM–1）发生结合而黏附。整合素是一组细胞表面的糖蛋白受体，介导白细胞和内皮细胞黏附以及白细胞与细胞外基质黏附。正常情况下，黏附分子数量较少，并以低亲和力的形式存在于细胞膜表面，不与其特异性配体结合。但在炎症过程中，细胞因子及炎症介质可通过黏附分子再分布、诱导黏附分子的合成、增强黏附分子间的亲和性等机制介导白细胞滚动和黏附。

（3）白细胞游出　白细胞穿过血管壁进入周围组织的过程，称为白细胞游出（transmigration）。白细胞与内皮细胞发生黏附后，伸出伪足以阿米巴样运动形式从内皮细胞连接处游出，然后分泌基质金属蛋白酶降解血管基膜进入周围组织。一个白细胞需 2 ～ 12 分钟才能通过血管壁。各种白细胞均以同样的方式游出血管，但中性粒细胞的运动能力最强，游出最快，淋巴细胞运动能力最弱。当血管壁严重损伤时，红细胞也可进入周围组织，这是一个被动的过程，主要是由血管壁损伤严重、血液流体静压增高所致，故称为红细胞漏出。

炎症的不同阶段，游出的白细胞种类存在差异。急性炎症早期（24 小时内）以中性粒细胞浸润为主，24 ～ 48 小时后逐渐被单核细胞取代，其机制包括：①炎症不同阶段激活的黏附分子和趋化因子不同。②中性粒细胞在组织中存活时间短，而单核细胞存活时间较长。③中性粒细胞游出后释放单核细胞趋化因子，吸引单核细胞游出。此外，致炎因子不同，渗出的白细胞也不同。化脓菌（如葡萄球菌和链球菌）感染以中性粒细胞浸润为主，病毒感染以淋巴细胞浸润为主，而过敏反应和寄生虫感染则以嗜酸性粒细胞浸润为主。

（4）趋化作用　白细胞沿浓度梯度向着化学刺激物所在部位做定向移动称为趋化作用（chemotaxis），移动的速度为每分钟 5 ～ 20μm。这些化学刺激物称为趋化因子。趋化因子可来源于体内和体外，最常见的外源性趋化因子为细菌产物，内源性趋化因子包括补体成分、白三烯及部分具有趋化活性的细胞因子。其与白细胞表面的特异性 G 蛋白偶联受体结合，触发一系列信号转导活动，导致细胞内钙离子浓度升高，激发细胞内骨架结构组装和解聚，驱动细胞运动。趋化因子具有特异性，即某种趋化因子仅对一种或几种炎细胞起作用。此外，不同炎细胞对趋化因子的反应性存在差异，中性粒细胞和单核细胞对趋化因子的反应强于淋巴细胞。

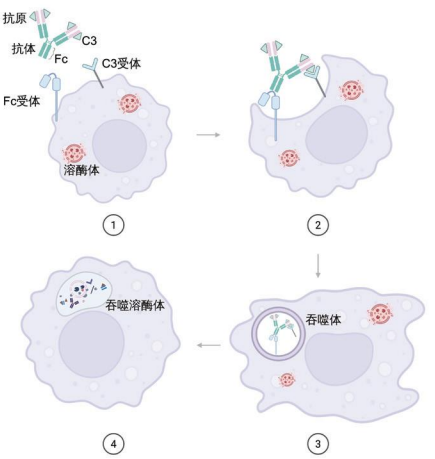
2. 白细胞激活及作用　白细胞被募集到炎症病灶后，必须被激活才能发挥作用。白细胞的激活可由趋化因子诱导，也可由病原体、坏死细胞产物、抗原抗体复合物以及其他促炎细胞因子（如 TNF，IFN–γ）等诱导。这些激活因子通过白细胞表面的 Toll 样受体（Toll–like receptors，TLRs）、G 蛋白偶联受体、调理素受体、细胞因子受体或细胞内的炎症小体（inflammasome）及信号转导活动使白细胞激活。

白细胞激活后，在炎症局部发挥吞噬作用和免疫调节作用，有效杀伤和清除病原微生物，但白细胞对局部组织也有损伤、破坏作用。

（1）吞噬作用　炎细胞吞入并杀伤或降解病原微生物和组织碎片的过程称为吞噬作用（phagocytosis）。具有吞噬作用的炎细胞主要是中性粒细胞和巨噬细胞（后者主要由血源性单核细胞分化和组织中的组织细胞激活而来）。此外，嗜酸性粒细胞也有较弱的吞噬功能，主要吞噬抗原抗体复合物。

吞噬过程包括识别和附着、吞入、杀伤和降解三个阶段（图 3–4）。①识别和附着：在血清中存在调理素，主要包括抗体 IgG 的 Fc 段、补体 C3b 和凝集素。调理素包裹微生物的过程称为调理素化。

白细胞通过其表面的 Fc 受体（FcγR）和 C3b 受体（CR1、CR2、CR3）识别调理素化的微生物。吞噬细胞还可通过其表面的甘露糖受体和清道夫受体识别并结合微生物。②吞入：吞噬细胞附着于调理素化的颗粒状物体后，便伸出伪足，随着伪足的延伸和相互融合，吞噬细胞的细胞膜渐渐包围吞噬物，形成吞噬体。③杀伤和降解：吞噬体与溶酶体融合形成吞噬溶酶体，细菌在溶酶体内容物的作用下被杀伤和降解。



①识别和黏附；②吞入；③④杀伤和降解

图 3–4　吞噬过程示意图

杀伤微生物最主要的物质是活性氧（包括超氧阴离子、过氧化氢等）与活性氮（主要是 NO）。活性氧和活性氮具有较强的氧化作用，可破坏微生物的蛋白质、磷脂和核酸，使其死亡。病原微生物被杀死后，由吞噬溶酶体内的酸性水解酶降解。吞噬细胞内参与杀菌的还包括使细菌通透性增加的细菌通透增加蛋白（bacterial permeability–increasing protein，BPI），能够水解细胞壁的溶菌酶、乳铁蛋白及阳离子蛋白等。

通过吞噬作用，大多数病原微生物可被杀伤降解，但有些病原微生物（如结核分枝杆菌）在未激活的巨噬细胞内不易被杀灭，反而在其中生长繁殖，并可随吞噬细胞的游走引起播散。

（2）免疫作用　发挥免疫作用的细胞主要是巨噬细胞、淋巴细胞和浆细胞。抗原进入机体后，巨噬细胞等抗原提呈细胞吞噬并处理抗原，然后将其提呈给 T 细胞和 B 细胞。免疫活化的 T 细胞产生淋巴因子；B 细胞在抗原刺激下分化为浆细胞，产生抗体，以中和或清除病原体。此外，自然杀伤细胞（NK 细胞）作为固有免疫的关键组分，无须预先致敏即可溶解病毒感染的细胞，是抗病毒感染的第一道防线。

（3）组织损伤作用　渗出的白细胞在发挥吞噬和免疫作用的同时，也可引起组织的继发性损伤，体现了生物学中矛盾的对立统一。白细胞在吞噬过程中可将其溶酶体酶和活性氧等毒性物质释放至细胞外，损伤正常组织、细胞及细胞外基质，加重原始致炎因子的损伤作用。若炎细胞过度浸润与活化可放大局部炎症反应，造成更广泛的组织破坏。白细胞介导的组织损伤是多种疾病的共同病理基础，如在肾小球肾炎中，其参与肾小球基膜的破坏；在哮喘中，则介导气道上皮的损伤。

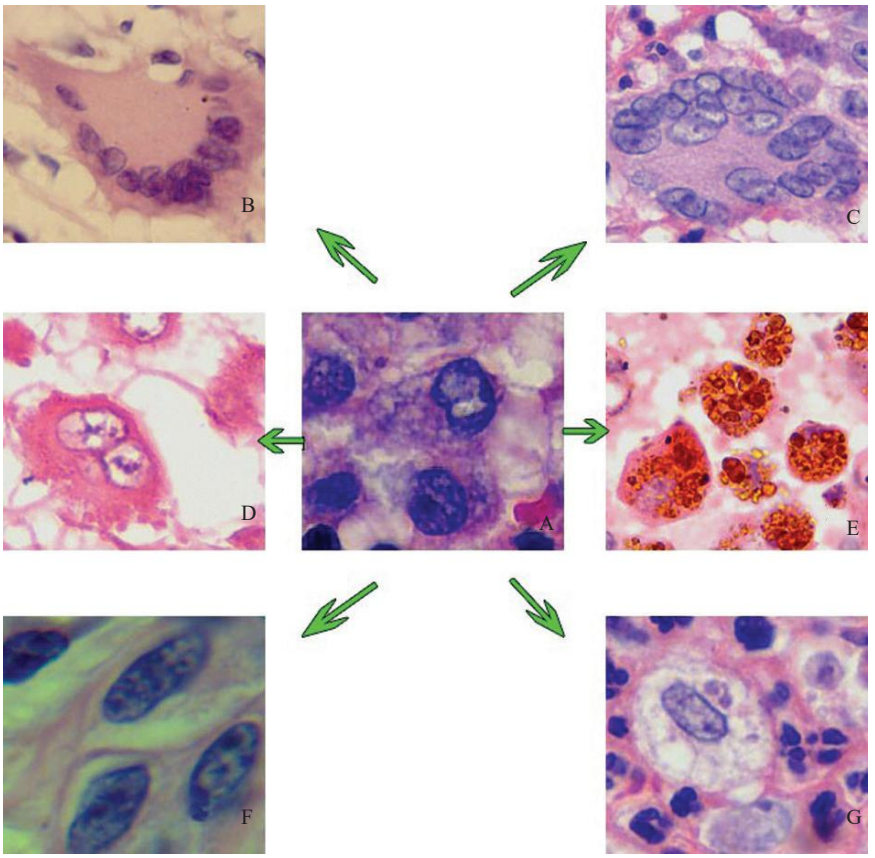
3. 炎细胞的种类及特点　参与炎症反应的细胞主要有以下几种。

（1）中性粒细胞　又称小吞噬细胞，具有较强的运动能力和吞噬作用。其细胞核呈弯曲杆状或分叶状，胞质内富含嗜天青颗粒和特异性颗粒，颗粒中的髓过氧化物酶（MPO）、溶酶体酶等物质有利于杀伤、降解病原微生物及坏死组织的碎片。在急性炎症中，中性粒细胞是最早游出并进入炎症局部的白细胞，构成细胞防御的第一道防线。

（2）巨噬细胞　又称大吞噬细胞。其体积较大，是体内主要的吞噬细胞之一。在未活化状态下，细胞核呈肾形或马蹄形，胞质丰富，内含大量溶酶体。经细胞因子激活后，巨噬细胞体积增大，表面绒毛突起增多，线粒体和溶酶体数量增加，吞噬和杀伤细菌的能力显著增强。它是急性炎症后期及慢性炎症的核心炎细胞，在结核病，真菌、病毒及原虫等感染中发挥关键作用。

巨噬细胞在某些特定情况下可呈现多种特殊的形态（图 3–5）。泡沫细胞：当巨噬细胞吞噬大量脂质后，HE 染色可见胞质内充满脂质空泡，常见于动脉粥样硬化斑块；上皮样细胞：在肉芽肿性炎症（如结核病）中，巨噬细胞在细胞因子持续刺激下可转变为上皮样细胞，是构成肉芽肿的主要成分；多核巨细胞：主要由多个巨噬细胞融合而成。根据其形态和分布，主要分为两类：在结核病等感染性肉芽肿中可见朗汉斯巨细胞（Langhans giant cell）；在异物性肉芽肿中可见异物巨细胞（foreign–body giant cell）。此外，在风湿病中，巨噬细胞可转变为风湿细胞；在左心衰竭所致的慢性肺淤血中，巨噬

细胞吞噬降解红细胞后可形成含有含铁血黄素的心衰细胞。



A. 巨噬细胞；B. 朗汉斯巨细胞；C. 异物巨细胞；D. 风湿细胞；E. 心衰细胞；F. 上皮样细胞；G. 泡沫细胞

图 3–5 巨噬细胞及其衍生的细胞形态

（3）嗜酸性粒细胞 有一定的吞噬能力，可以吞噬免疫复合物。体积较中性粒细胞略大，核多呈两叶，胞质内富含粗大的嗜酸性颗粒，内含碱性蛋白，可杀灭寄生虫。嗜酸性粒细胞浸润主要见于过敏反应及寄生虫感染。

（4）淋巴细胞和浆细胞 淋巴细胞体积最小，核呈圆形，染色深，胞质极少。淋巴细胞可分为 T 细胞和 B 细胞，接触抗原后被激活，参与细胞免疫和体液免疫。浆细胞是 B 细胞受到抗原的刺激转化而成，细胞呈卵圆形，核圆，位于细胞的一侧，染色质呈车轮状，胞质丰富。淋巴细胞和浆细胞主要见于病毒感染和各种慢性炎症。

（5）嗜碱性粒细胞和肥大细胞 这两种细胞在形态和功能上具有高度相似性，胞质中均富含嗜碱性异染颗粒，内含肝素、组胺和 5– 羟色胺（5–HT）等生物活性物质。在特定刺激下，二者通过细胞脱颗粒释放上述介质，在昆虫叮咬、药物及食物等引发的 I 型超敏反应中发挥关键作用。

综上所述，白细胞在机体的防御反应中起着重要作用。临床资料表明，若白细胞数量减少或功能障碍（如白细胞黏附缺陷，或吞噬、杀伤和降解功能障碍）时，均可导致患者严重的反复感染。

（四）炎症介质

炎症介质（inflammatory mediator）是指在炎症过程中产生并参与引起炎症反应的化学因子，亦称化学介质（chemical mediator）。炎症介质对炎症的发生发展过程，尤其是对局部炎症灶的血管反应和细胞渗出具有重要意义。其主要作用是扩张小血管、使血管壁通透性增高、白细胞趋化、发热和致痛以及造成组织损伤。炎症介质的共同特点包括：①炎症介质可来自血浆或细胞。来自血浆的炎症介质

主要在肝脏内合成，并以前体的形式存在，需经蛋白酶水解才能被激活；来自细胞的炎症介质或以细胞内颗粒的形式储存于细胞内，或在某些损伤因子的刺激下新合成，也可能是细胞破坏过程中的降解产物。②多数炎症介质需要通过与靶细胞的表面受体结合来发挥其生物学效应。③某种炎症介质可作用于一种或多种靶细胞，根据细胞或组织类型不同而有不同的生物学效应。④炎症介质受到精细调节，当炎症介质被激活分泌或释放到细胞外后，其半衰期十分短暂，很快衰变，或被酶解灭活，或被拮抗分子抑制，或被清除，机体通过这种调控体系使体内炎症介质处于动态平衡。⑤炎症介质作用于靶细胞后，可引起靶细胞产生次级炎症介质，其能够放大或抵消初级炎症介质的作用。

1. 细胞释放的炎症介质

（1）血管活性胺　主要包括组胺和 5-HT。组胺主要存在于肥大细胞和嗜碱性粒细胞中，也存在于血小板内。当肥大细胞受到某些刺激后即刻释放组胺。组胺主要与血管内皮细胞的 H_1 受体结合，使细动脉扩张和细静脉通透性增高。组胺对嗜酸性粒细胞有特异性趋化作用。5-HT 主要存在于血小板中，可引起血管收缩。

（2）花生四烯酸代谢产物　花生四烯酸是存在于细胞膜磷脂分子中的二十碳不饱和脂肪酸，在磷脂酶 A_2 的作用下释放，通过环氧合酶（COX）或脂质氧合酶（LO）途径分别产生前列腺素（PG）和白三烯（LT），再通过其他途径生成脂氧素（LX）等代谢产物（图 3-6），在炎症反应中发挥作用。

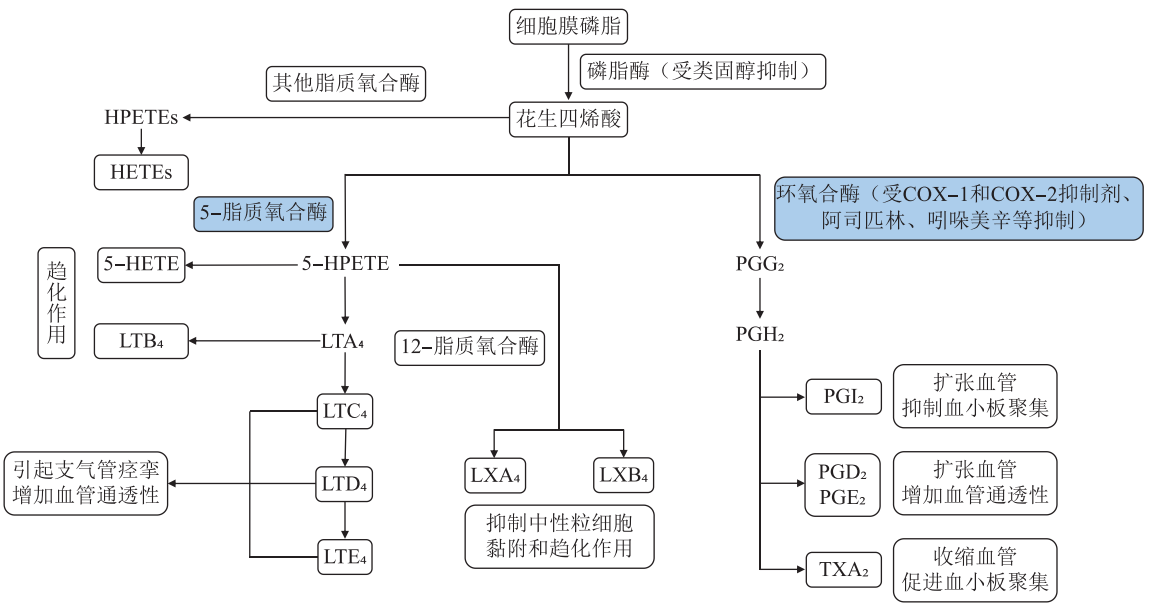


图 3-6　炎症过程中花生四烯酸代谢途径示意图

前列腺素是花生四烯酸通过环氧合酶途径产生的代谢产物，包括 PGE_2、PGD_2、PGF_2，以及前列环素（PGI_2）和血栓素 -A_2（TXA_2）等。TXA_2 主要由血小板产生，使血小板聚集和血管收缩。PGI_2 主要由血管内皮细胞产生，抑制血小板聚集并使血管扩张。PGD_2、PGE_2 和 PGF_2 协同作用引起血管扩张并促进水肿发生。PG 还可引起发热和疼痛。

白三烯是花生四烯酸通过脂质氧合酶途径产生。花生四烯酸首先转化为 5- 羟基过氧二十碳四烯酸（5-HPETE），然后再转化为各种白三烯（LTB_4、LTC_4、LTD_4、LTE_4）以及 5- 羟基二十碳四烯酸（5-HETE）。5-HETE 是中性粒细胞的趋化因子，LTB_4 亦对中性粒细胞有趋化作用，并能促进白细胞与内皮细胞的黏附、氧自由基的产生和溶酶体酶的释放。LTC_4、LTD_4 和 LTE_4 主要由肥大细胞释放，可引起支气管痉挛和血管通透性增加。

脂氧素是一种新发现的花生四烯酸代谢产物，主要在中性粒细胞与内皮细胞或血小板的黏附过程中产生。其主要功能是抑制中性粒细胞的趋化作用及其与内皮细胞的黏附，可能与炎症的自限性有关。

临床上很多抗炎药物是通过抑制花生四烯酸的代谢而发挥作用。阿司匹林和吲哚美辛（消炎痛）等非甾体类抗炎药物通过抑制环氧合酶活性，抑制 PG 的合成而发挥解热镇痛作用。糖皮质激素通过抑制磷脂酶 A_2 活性、抑制细胞因子白细胞介素 -1（interleukin-1，IL-1）和肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）等基因的转录发挥抗炎作用。

（3）白细胞产物　主要为中性粒细胞和巨噬细胞释放的活性氧和溶酶体成分。①活性氧：主要包括超氧阴离子（O_2^-）、过氧化氢（H_2O_2）、羟基（OH·），以及与一氧化氮（NO）结合产生的活性氮中间产物。在吞噬细胞吞噬后通过需氧的杀菌机制产生，具有杀菌作用。活性氧释放到细胞外，少量可促进趋化因子、细胞因子（如 IL-8）及黏附分子的表达，增强和放大炎症反应，但是大量释放会引起组织损伤。②溶酶体成分：包括酶类与非酶类成分。酶类中的中性蛋白酶、酸性蛋白酶可降解各种细胞外基质成分，如胶原纤维、基膜、纤维蛋白、弹力蛋白等。非酶类中的阳离子蛋白能刺激肥大细胞脱颗粒释放组胺，另外还具有白细胞趋化、杀菌和致热作用。

（4）细胞因子　细胞因子是一类主要由激活的淋巴细胞和巨噬细胞产生的低分子量蛋白，其不仅参与免疫应答，在炎症过程中也发挥重要作用。TNF 和 IL-1 是介导炎症反应的两个重要的细胞因子，内毒素、免疫复合物和激活的 T 细胞分泌的产物等可以刺激 TNF、IL-1 及 IL-18 的分泌，主要作用有：①促进内皮细胞黏附分子的表达和其他细胞因子的分泌。②激活炎细胞，增强其吞噬和杀伤功能。③引起发热，参与组织损伤。IL-1β 和 IL-18 以前体形式存在，炎症小体是激活这些细胞因子的关键胞内复合物。当感知到危险信号时，炎症小体组装并激活 caspase 1，进而切割并活化 IL-1β/IL-18，放大炎症级联反应；还可通过切割 GSDMD 蛋白诱导细胞焦亡（炎性程序性细胞死亡），加剧局部炎症。趋化性细胞因子是一组小分子蛋白质，主要功能是刺激白细胞的募集、激活白细胞以及调节炎细胞在组织中的迁移。趋化性细胞因子主要包括 CXC 趋化因子和 CC 趋化因子两种，前者对中性粒细胞有趋化作用；后者对单核细胞、嗜碱性粒细胞和淋巴细胞有趋化作用。

（5）血小板激活因子（platelet activating factor，PAF）　由嗜碱性粒细胞、血小板、中性粒细胞、巨噬细胞和内皮细胞产生。除激活血小板外，PAF 还可引起支气管收缩；PAF 在极低浓度下，可使血管扩张和通透性增加，比组胺作用强 100 ～ 1000 倍；PAF 还可引起白细胞与内皮细胞黏附，促进白细胞趋化和脱颗粒。

（6）一氧化氮　可由内皮细胞、巨噬细胞和脑内某些神经细胞产生。NO 可导致血管平滑肌松弛，引起血管扩张。另外，NO 还可抑制血小板黏附、聚集和脱颗粒，抑制肥大细胞引起的炎症反应，调节、控制炎细胞向炎症灶集中。NO 及其衍生物还可抑制病原微生物增殖，杀灭病原微生物。但大量的 NO 也可造成组织和细胞的损伤。

（7）神经肽　肺和胃肠道的神经纤维可分泌较多的神经肽。如 P 物质可传导疼痛，引起血管扩张和血管壁通透性增加。

2. 血浆中的炎症介质　血浆中存在着相互关联的激肽系统、补体系统、凝血系统和纤维蛋白溶解系统，其成分在正常情况下都是以酶原的形式存在，在激活过程中所产生的一些片段是重要的炎症介质。

（1）激肽系统　缓激肽是激肽系统的最终产物，由激肽原酶作用于激肽原产生。缓激肽的主要作用是使细动脉扩张、血管通透性增加、支气管平滑肌痉挛，并可引起疼痛。激肽原酶本身还具有趋化作用，并能使 C5 转变成 C5a。

（2）补体系统　补体系统由 20 多种血浆蛋白组成，其中与炎症反应有关的补体片段主要为 C3a 和 C5a，它们通过刺激肥大细胞释放组胺使血管通透性增加和血管扩张。C5a 能激活花生四烯酸代谢途径，使中性粒细胞和单核细胞进一步释放炎症介质，还对中性粒细胞和单核细胞具有趋化作用。另外，C3b 和 C3bi 具有调理素作用。

（3）凝血系统和纤维蛋白溶解系统　血管内皮细胞损伤，凝血因子Ⅻ被激活，活化的凝血因子Ⅻ

不仅能启动激肽系统，同时还能启动凝血系统和纤维蛋白溶解系统。凝血酶可促进白细胞的黏附和成纤维细胞的增生；Xa 因子使血管通透性增高，并促进白细胞游出；纤维蛋白多肽可增加血管通透性和白细胞的趋化性。纤维蛋白溶解系统激活过程中所形成的纤溶酶、纤维蛋白降解产物，具有增强血管通透性和白细胞趋化作用。纤溶酶还可剪切 C3 产生 C3a。

血浆中炎症介质的相互作用见图 3–7，主要炎症介质的作用见表 3–2。

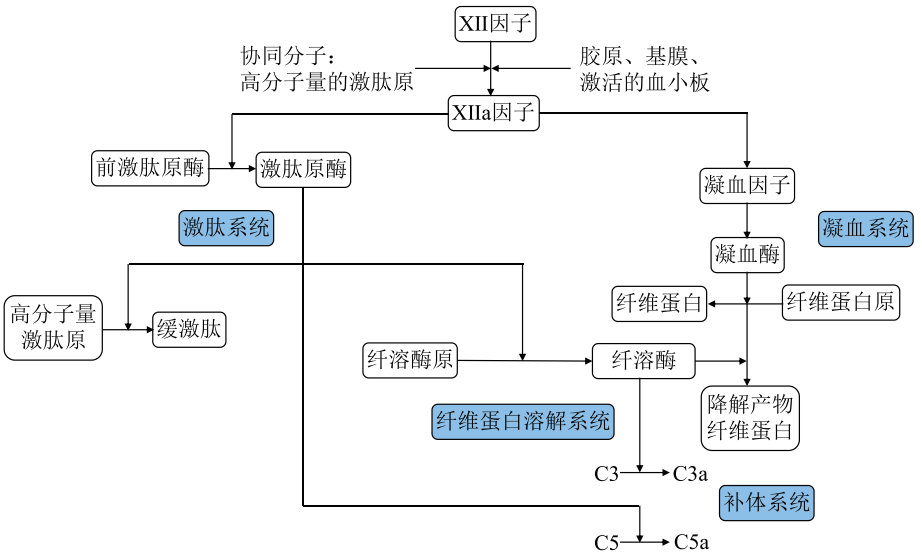


图 3–7　激肽、补体、凝血 / 纤维蛋白溶解系统之间的相互关系示意图

表 3–2　主要炎症介质的作用

功能	炎症介质种类
血管扩张	组胺、5–HT、缓激肽、PGE_2、PGD_2、PGI_2、NO
血管通透性增加	组胺、5–HT、缓激肽、C3a、C5a、LTC_4、LTD_4、LTE_4、PAF、活性氧代谢产物、P 物质
趋化作用	C5a、LTB_4、细菌产物、阳离子蛋白、细胞因子（IL–1、TNF）
发热	细胞因子（IL–1、TNF、IL–18）、PG
疼痛	PGE_2、缓激肽
组织损伤	ROS、溶酶体酶、NO

三、增生

增生（proliferation，hyperplasia）是在致炎因子或组织崩解产物的刺激下，炎症局部实质细胞、间质细胞和炎细胞（主要是巨噬细胞、淋巴细胞和浆细胞）反应性增生。实质细胞的增生如慢性鼻炎时鼻黏膜上皮细胞和腺体的增生，慢性肝炎时肝细胞的增生；间质细胞的增生包括内皮细胞和成纤维细胞。成纤维细胞的增生可产生大量胶原纤维，使炎症组织纤维化。增生一般在急性炎症后期或慢性炎症时较明显，但少数急性炎症在早期就有明显的增生现象，如急性弥漫性增生性肾小球肾炎时肾小球的血管内皮细胞和系膜细胞的增生。

增生从一定意义上具有防御作用，如增生的巨噬细胞可吞噬、杀伤病原微生物并清除组织细胞碎片，并参与免疫反应；增生的实质细胞和间质细胞具有修复损伤组织的功能。但增生过度可改变原

有组织结构，甚至影响器官功能。如心肌炎后的心肌纤维化、肝炎后的肝硬化，都会造成器官功能障碍。

第三节　炎症的局部表现和全身反应

一、炎症的局部表现

炎症局部的临床表现主要包括红、肿、热、痛和功能障碍，以体表的急性炎症最为明显。其病理基础如下：局部发红由血管扩张、充血所致；发热由充血、血流加快，代谢增强从而产热增多所致；局部肿胀与炎性充血及渗出物积聚有关，慢性炎症时主要与局部组织增生有关；疼痛是由组织肿胀压迫以及炎症介质等刺激神经末梢引起的。在此基础上，病变进一步发展可引起局部组织器官的功能障碍，如关节炎可引起关节活动障碍，肝炎时肝细胞变性、坏死可引起肝功能障碍。

二、炎症的全身反应

当炎症局部病变比较严重，特别是病原微生物在体内蔓延扩散时，常出现明显的全身反应，主要包括：

1. 发热　多见于病原微生物引起的急性炎症。细菌及其产物等可刺激白细胞释放 IL–1 和 TNF，作用于下丘脑的体温调节中枢，产生 PGE 引起发热。一定程度的体温升高，可促进淋巴细胞增殖和抗体形成，增强吞噬细胞的吞噬作用和肝脏的解毒功能，从而提高机体的防御能力。但高热或长期发热，可影响机体的代谢过程，引起各系统特别是中枢神经系统的功能紊乱。

2. 末梢血白细胞数量改变　是炎症反应的常见表现。白细胞增多主要发生在细菌感染时。白细胞计数可达（15 ～ 20）×10^9/L。在严重感染时，白细胞从骨髓中过度释放，使末梢血白细胞数明显增加，达到（40 ～ 100）×10^9/L，这种现象称为类白血病反应；并出现幼稚的中性粒细胞比例增加，称为“核左移”。末梢血白细胞增加初期主要是由于 IL–1 和 TNF 等刺激骨髓中储备的白细胞释放，持续感染则刺激集落刺激因子的产生，引起骨髓造血前体细胞增殖。不同病原微生物感染可导致不同种类白细胞增多，如多数细菌特别是化脓菌感染引起中性粒细胞增多；寄生虫感染和超敏反应引起嗜酸性粒细胞增多；一些病毒感染如传染性单核细胞增多症、腮腺炎和风疹等可选择性引起淋巴细胞增多。但在某些感染，如多数病毒、立克次体、原虫和伤寒杆菌感染以及机体抵抗力降低时，末梢血白细胞计数可减少。

3. 单核吞噬细胞系统增生　单核吞噬细胞系统是机体的重要防御系统，包括肝、脾、骨髓和淋巴结中的巨噬细胞，在炎症过程中常有不同程度的增生，功能加强，有利于吞噬、清除病原体和坏死组织碎片。临床上表现为肝、脾、淋巴结肿大。

4. 实质器官的病变　炎症较严重时，由于病原微生物及其毒素的作用，以及局部血液循环障碍、发热等因素的影响，心、肝、肾、脑等器官的实质细胞可发生不同程度的变性、坏死和器官功能障碍。

严重的全身感染（如脓毒症时），可引起全身血管扩张、血管壁通透性增加、血浆外渗，有效循环血量减少和心功能下降而引发休克；如有凝血系统过度激活可引起 DIC。

第四节　炎症的类型

一、炎症的分类

炎症的分类方法多种多样，可以根据炎症的原因、累及部位、病变程度、炎症局部的病变性质和病程等进行分类。

1. 根据炎症发生的原因进行分类　如感染性肺炎、理化性肺炎、超敏性肺炎等。

2. 根据炎症累及的部位进行分类　如肝炎、肾盂肾炎、肾小球肾炎、心肌炎等。

3. 根据炎症病变的程度进行分类　分为轻度、中度和重度炎症。

4. 根据炎症的病变性质（病理变化）进行分类　分为变质性炎、渗出性炎和增生性炎。

5. 根据炎症的病程进行分类　分为超急性炎症、急性炎症、亚急性炎症和慢性炎症，其中以急性炎症和慢性炎症最常见。急性炎症，反应迅速，病程较短，往往持续数天，一般不超过一个月，临床症状明显，病变通常以变质和渗出为主，炎症灶内浸润的炎细胞主要是中性粒细胞。慢性炎症，病程可长达数月至数年，临床症状较轻，局部以增生性病变为主，浸润的细胞主要是淋巴细胞和巨噬细胞。有些急性炎症呈暴发经过，炎症反应剧烈，持续几小时至数天，病变以变质为主，称为超急性炎症。某些炎症临床经过介于急性炎症和慢性炎症之间，病程持续一个月到几个月，称为亚急性炎症。

在临床实践中，一般综合考虑上述因素进行诊断，如急性重型肝炎。

二、炎症的病理学类型

（一）变质性炎

病变以局部组织细胞的变性、坏死为主，而渗出、增生较轻微的炎症，称为变质性炎（alterative inflammation）。常发生在实质性脏器，如心、肝、脑等。一般由细菌毒素和病毒等引起，如白喉外毒素引起的中毒性心肌炎、病毒引起的病毒性肝炎和乙型脑炎。由于实质细胞发生变性、坏死，变质性炎常引起器官功能障碍。如急性重型肝炎时大量肝细胞坏死，肝功能急剧下降可导致肝性脑病；乙型脑炎时神经元变性、坏死，在脑实质形成软化灶，引起中枢神经系统功能障碍。

（二）渗出性炎

病变以渗出性变化为主的炎症，称为渗出性炎（exudative inflammation）。此型炎症常伴有不同程度的变质，增生较轻微，临床最为常见。根据渗出物的主要成分和病变特点，可将其分为以下几种类型。

1. 浆液性炎　病变以浆液渗出为主的炎症，称为浆液性炎（serous inflammation）。浆液性渗出物为淡黄色略浑浊的液体，含有 3% ～ 5% 的小分子蛋白（主要为白蛋白），并混有少量纤维蛋白和中性粒细胞。常见于急性炎症早期，多发生于皮肤、黏膜、浆膜和疏松结缔组织。发生的部位不同，其表现也有所不同：浆液性渗出物在表皮内和表皮下可形成水疱，如皮肤Ⅱ度烧伤或疱疹病毒感染（图 3–8）；发生在黏膜的浆液性炎又称浆液性卡他性炎，卡他是指渗出物沿黏膜表面顺势下流之意，如上呼吸道感染初期，鼻黏膜排出大量浆液性分泌物；毒蛇咬伤或蜜蜂蜇伤后，大量的浆液渗入结缔组织间隙形成炎性水肿；发生在浆膜的浆液性炎可引起体腔积液，如结核性胸膜炎导致的胸腔积液。

浆液在表皮下渗出，可见水疱，周围有炎性充血

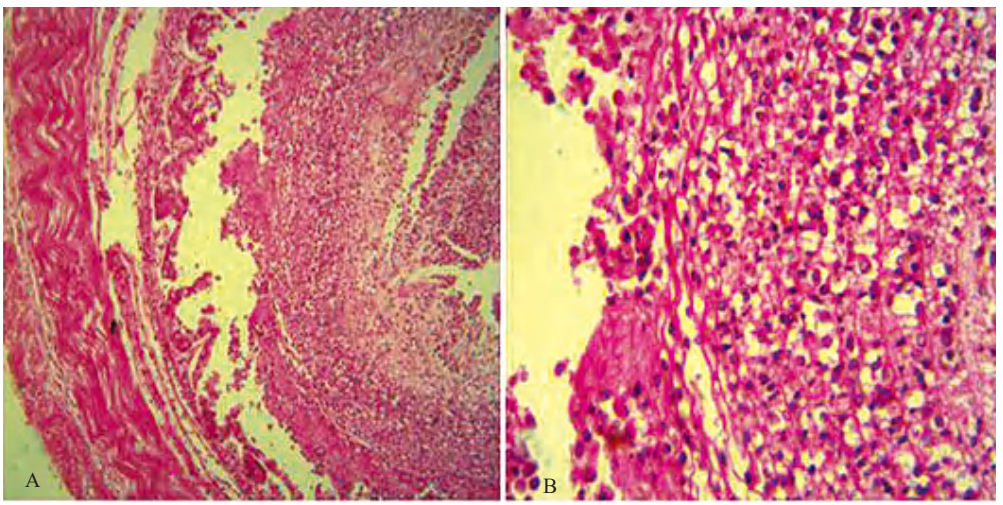
图 3–8　皮肤浆液性炎（肉眼观）

浆液性炎病变较轻，渗出的浆液易于吸收、消散。局部轻微的组织损伤也易于修复，不留痕迹。但如果渗出过多也会产生不利影响，甚至导致严重的后果。如严重的喉头水肿可引起窒息；心包腔和胸膜腔大量积液可影响心肺功能。

2. 纤维蛋白性炎　渗出物中含有大量纤维蛋白的炎症，称为纤维蛋白性炎（fibrinous inflammation），常发生在黏膜、浆膜和肺。多由细菌毒素（如白喉杆菌、痢疾杆菌和肺炎链球菌的

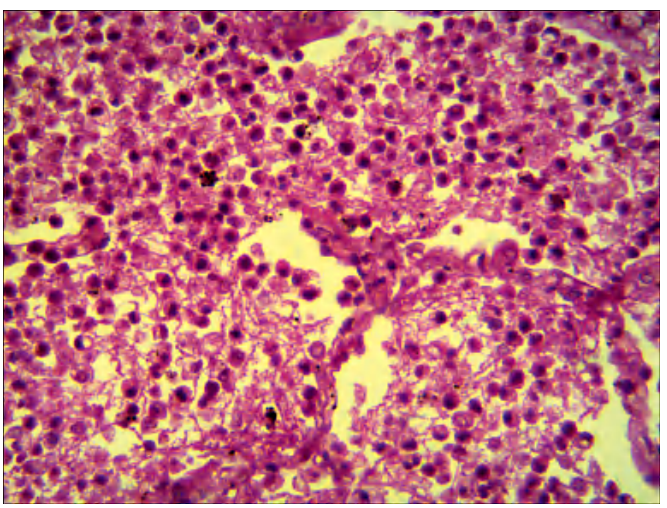
毒素）或各种内外源性毒物（如尿毒症时体内蓄积的尿素、汞中毒的汞）引起，这些致炎因子对血管壁损伤严重，通透性增加明显，引起大量纤维蛋白原渗出，继而在凝血酶的作用下形成纤维蛋白。HE 染色纤维蛋白呈红染交织的网状、条状和颗粒状，同时混有中性粒细胞和坏死的细胞碎片。

纤维蛋白性炎发生于黏膜时，渗出的纤维蛋白、中性粒细胞和坏死的黏膜组织及病原菌等，在黏膜表面形成一层灰白色膜状物，称为假膜（图 3–9），故又称假膜性炎（pseudomembranous inflammation）。白喉的假膜性炎，如发生在咽部，假膜牢固地附着于黏膜表面不易脱落，称为固膜；若发生于气管，假膜则与黏膜连接松散较易脱落，称为浮膜，一旦脱落可引起窒息。浆膜的纤维蛋白性炎可见于胸膜和心包膜。如发生在心包膜，由于心脏的搏动，渗出的纤维蛋白被牵拉成绒毛状，称为绒毛心（cor villosum）。肺的纤维蛋白性炎常见于大叶性肺炎，渗出的纤维蛋白充满肺泡腔，并可见大量的中性粒细胞（图 3–10）。



A. 肠黏膜表面可见由纤维蛋白、中性粒细胞和脱落的上皮构成的假膜；
B. 高倍镜，示凝聚的纤维蛋白排列成网状，内有渗出的中性粒细胞

图 3–9　细菌性痢疾（光镜下）



肺泡腔内可见大量的纤维蛋白和中性粒细胞渗出

图 3–10　大叶性肺炎（光镜下）

一般情况下，渗出的纤维蛋白可被中性粒细胞释放的蛋白水解酶溶解而清除。若纤维蛋白渗出过

多，中性粒细胞渗出过少，或组织内抗胰蛋白酶含量过多，则纤维蛋白难以清除，由肉芽组织取代机化。机化过程如发生在肺则形成肺肉质变，发生在浆膜则引起浆膜的纤维性粘连，造成胸膜腔或心包腔的狭窄甚至闭锁，严重影响器官的功能。

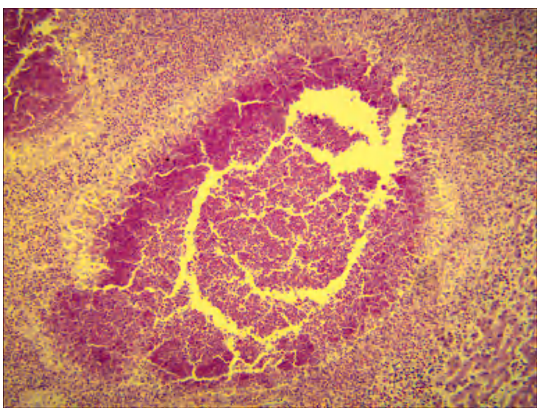
3. 化脓性炎　渗出的炎细胞以中性粒细胞为主，伴有不同程度组织坏死和脓液形成的炎症称为化脓性炎（suppurative or purulent inflammation）。多由化脓菌（如葡萄球菌、链球菌等）感染引起，亦可由坏死组织和化学物质（如松节油）所致。炎症局部的坏死组织被中性粒细胞释放的蛋白水解酶溶解、液化的过程称为化脓。脓性渗出物称为脓液，是一种浑浊的凝乳状液体，呈灰黄色或黄绿色。脓液中的中性粒细胞除少数有吞噬能力外，大多数已发生变性或坏死（此时称为脓细胞）。除脓细胞外，脓液中还有细菌、坏死组织碎片和少量浆液等。依据病因和发生部位不同，化脓性炎可进一步分为脓肿、蜂窝织炎、表面化脓和积脓等。

扫一扫，查看此处教学资源

（1）脓肿　局限性化脓性炎伴有脓腔形成者，称为脓肿（abscess）。常发生于皮下和内脏，主要由金黄色葡萄球菌感染引起。该细菌产生毒素使组织坏死，继而趋化大量中性粒细胞浸润，后者释放蛋白水解酶，使坏死组织溶解液化形成含脓液的腔（图 3–11、图 3–12）。同时金黄色葡萄球菌又能产生凝固酶，使渗出的纤维蛋白原转变成纤维蛋白，从而限制炎症扩散而使病变局限。此外，金黄色葡萄球菌具有层粘连蛋白受体，使其容易通过血管壁进入血液，在远部形成迁徙性脓肿。在脓肿早期，脓肿周围有充血、水肿和炎细胞浸润；随着病程的进展，脓肿周围肉芽组织增生，形成脓肿壁。小脓肿可以完全吸收消散，而较大脓肿由于脓液积聚较多，吸收困难，需切开或穿刺排脓，而后由肉芽组织修复，形成瘢痕。若脓肿迁延不愈，可因大量纤维组织增生包裹而形成厚壁脓肿，也称为慢性脓肿。

脑实质内可见一脓肿，腔内有脓液

图 3–11　脑脓肿（肉眼观）



局部肝组织溶解液化，其内见大量中性粒细胞浸润

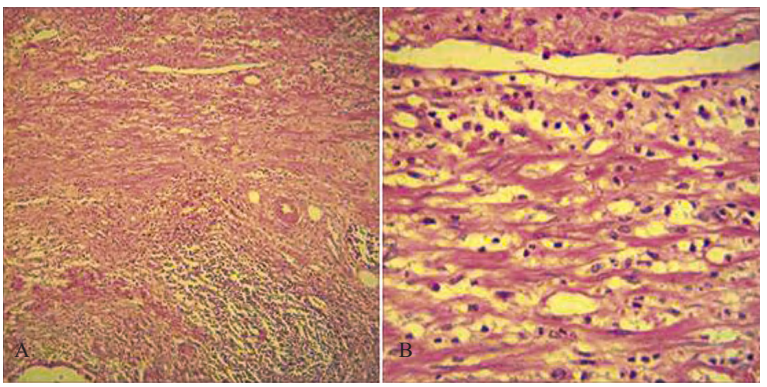
图 3–12　肝脓肿（光镜下）

疖（furuncle）是毛囊、皮脂腺及其周围组织的脓肿。疖中心部分液化变软后，脓肿可自行穿破皮肤。痈（carbuncle）是由多个疖融合形成，在皮下脂肪和筋膜组织中形成多个相互沟通的脓肿。痈的病变范围较大且深，患者中毒症状较明显，必须及时切开排脓。当患者机体抵抗力低下、营养不良或患糖尿病时，疖可同时或先后大量发生，称为疖病（furunculosis）。

（2）蜂窝织炎　发生在疏松结缔组织的弥漫性化脓性炎称为蜂窝织炎（phlegmonous inflammation）。常见于皮下组织、肌肉和阑尾（图 3–13），主要由溶血性链球菌感染引起。链球菌可分泌透明质酸酶，降解疏松结缔组织中的透明质酸，分泌链激酶降解纤维蛋白，故有利于病原菌向组织间隙和淋巴管扩散。光镜下，可见炎症区组织内大量中性粒细胞弥漫性浸润（图 3–14），与周围组织分界不清。单纯蜂窝织炎时局部组织坏死较轻，故痊愈后一般不留痕迹；如化脓严重，全身中毒症状明显时，常需多处切开引流。

阑尾肿胀，表面可见灰白色的脓性渗出物，血管充血

图 3–13　蜂窝织炎性阑尾炎（肉眼观）



A. 低倍镜，示各层组织中大量中性粒细胞浸润；B. 高倍镜，示中性粒细胞浸润于肌层

图 3–14　蜂窝织炎性阑尾炎（光镜下）

（3）表面化脓和积脓　是指发生在黏膜或浆膜的化脓性炎，中性粒细胞向黏膜或浆膜表面渗出，向深部浸润不明显。如化脓性尿道炎、化脓性支气管炎，渗出的脓液可通过支气管和尿道排出，又称脓性卡他性炎。当化脓性炎发生于浆膜或胆囊、输卵管等的黏膜时，脓液可积聚于浆膜腔、胆囊、输卵管腔内，称为积脓（empyema）。

4. 出血性炎　渗出物内含有大量红细胞，称为出血性炎（hemorrhagic inflammation）。这是炎症过程中毒力较强的病原微生物造成血管壁严重损伤，大量红细胞漏出所致。常见于流行性出血热、钩端螺旋体病和鼠疫等。

上述渗出性炎，在炎症发展过程中，各类型之间可发生转化，如浆液性炎可转变为纤维蛋白性炎或化脓性炎。有时两种类型可同时存在，如浆液性纤维蛋白性炎、纤维蛋白性出血性炎等。

（三）增生性炎

增生性炎是指炎症局部以增生为主，而变质和渗出相对较轻的炎症。增生性炎大多为慢性炎症，但少数急性炎症也以增生变化为主，如毛细血管内增生性肾小球肾炎，其病变以肾小球的系膜细胞和内皮细胞增生为主；由伤寒杆菌引起的伤寒，以单核吞噬细胞的显著增生为特征。根据慢性炎症的形态学特点，可将其分为一般慢性炎症（非特异性慢性炎症）和肉芽肿性炎症（特异性慢性炎症）两大类。

1. 一般慢性炎症　一般慢性炎症的主要形态学特点：①常有较明显的成纤维细胞、血管内皮细胞，以及上皮、腺体等实质细胞的增生，以替代和修复损伤的组织。②组织破坏主要由致炎因子的持续作用或炎细胞的产物引起。③炎症灶内浸润的炎细胞主要为淋巴细胞、浆细胞和巨噬细胞。

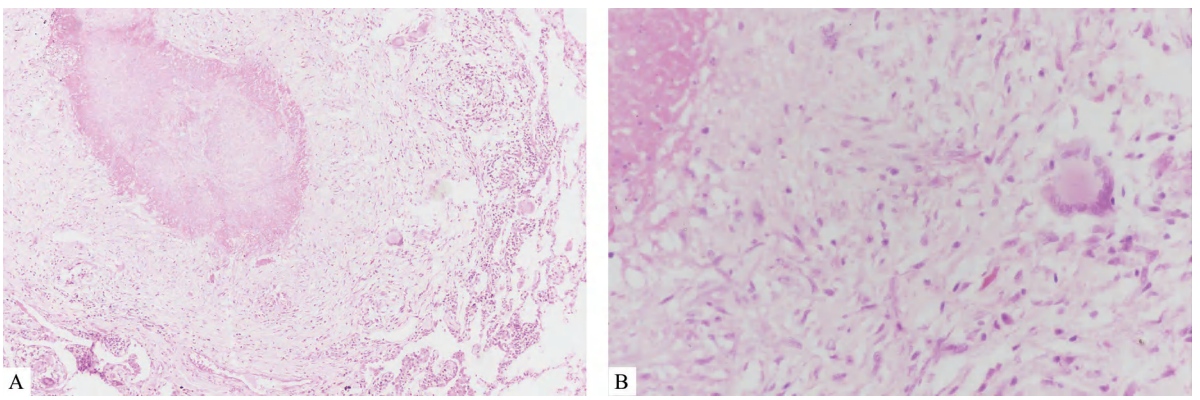
慢性炎症的纤维结缔组织增生，可造成管道性脏器的狭窄或实质性脏器的纤维化甚至硬化。发生在黏膜的慢性炎症，局部的黏膜上皮和腺体及肉芽组织可过度增生，形成炎性息肉，如鼻息肉、宫颈息肉、肠息肉。若炎性增生形成边界清楚的肿瘤样团块，称为炎性假瘤，多见于肺和眼眶。如肺的炎性假瘤结构复杂，增生成分有肉芽组织、肺泡上皮细胞和巨噬细胞，还有淋巴细胞、浆细胞浸润，或伴有出血，应注意与肺部肿瘤相鉴别。

2. 肉芽肿性炎　肉芽肿性炎（granulomatous inflammation）是一种特殊的慢性炎症，炎症局部以巨噬细胞及其衍生的细胞增生形成境界清楚的结节状病灶（即肉芽肿）为特点。

（1）肉芽肿的形成条件和组成　由于刺激因子（异物或某些病原微生物）不易被消化，引起机体免疫反应，巨噬细胞将抗原提呈给 T 细胞，并使其激活产生细胞因子 IL–2 和干扰素 –γ（IFN–γ）等。IL–2 可进一步激活 T 细胞，IFN–γ 可使巨噬细胞演变成上皮样细胞和多核巨细胞。肉芽肿的主要细胞成分是上皮样细胞和多核巨细胞，具有诊断意义。

上皮样细胞的胞质丰富，呈淡粉色，略呈颗粒状，胞膜界限不清；细胞核呈圆形或椭圆形，染色浅淡，核仁明显，有 1 ～ 2 个小核仁。因与上皮细胞形态和排列相似，称上皮样细胞。多核巨细胞由上皮样细胞融合而来，细胞核数目可达几十个，甚至几百个，若细胞核排列在细胞周边呈马蹄形或环形，称为朗汉斯巨细胞，主要见于感染性肉芽肿。多核巨细胞还常见于不易消化的较大异物、组织中的角化上皮和尿酸盐结晶周围，核排列较乱，称为异物巨细胞。

（2）肉芽肿的类型和特点　根据病因及形态特点将肉芽肿分为：①感染性肉芽肿：常由病原微生物或寄生虫感染引起，如结核分枝杆菌感染引起结核肉芽肿，麻风杆菌感染引起麻风肉芽肿，梅毒螺旋体感染引起树胶样肿；真菌和寄生虫感染如组织胞浆菌病和血吸虫病等也可引起感染性肉芽肿。肉芽肿的形态结构有一定的特异性，可根据肉芽肿形态特点做出病因判断。以结核肉芽肿为例，典型者中心为干酪样坏死物，周围为放射状排列的上皮样细胞，朗汉斯巨细胞散在其中，再向外为大量淋巴细胞浸润，结节周围可见纤维结缔组织包绕（图 3–15）。②异物性肉芽肿：常由手术缝线、石棉、滑石粉、隆胸术的填充物或移植的人工血管等引起。病变以异物为中心，周围有数量不等的巨噬细胞、异物巨细胞、成纤维细胞和淋巴细胞等，形成结节状病灶。③原因不明的肉芽肿：如结节病肉芽肿，在形态学上结节病肉芽肿具有明显的纤维化和玻璃样变倾向，其病因和发病机制未明。



A. 低倍镜下可见典型的结核肉芽肿：中央为干酪样坏死物，外周有上皮样细胞、朗汉斯巨细胞和淋巴细胞浸润；
B. 高倍镜下可见上皮样细胞和朗汉斯巨细胞

图 3–15　肺结核（光镜下）

扫一扫，查看此处教学资源

第五节　炎症的结局

通过机体的防御反应和积极有效的治疗，大多数急性炎症能痊愈。若炎性损伤因子持续存在或机体抵抗力较弱或有其他致病因素存在，则炎症迁延不愈，甚至蔓延扩散到全身。

一、痊愈

在大多数情况下，通过机体的各种抗损伤反应和适当的治疗，致炎因子被清除，炎性渗出物及坏死组织被溶解吸收，并通过周围细胞的增生而修复痊愈。若坏死比较轻，通过周围细胞的再生能恢复原来的结构和功能，称为完全痊愈；若坏死范围较大，由肉芽组织增生修复，称为不完全痊愈。

二、迁延不愈与急性发作

当机体抵抗力低下或治疗不彻底时，致炎因子持续存在并反复作用，持续损伤组织，造成炎症迁延不愈，炎症过程由急性转为慢性，病变呈波动性，病情时轻时重。

某些慢性炎症性疾病患者在免疫功能紊乱或继发感染等因素作用下，可出现原有病情急剧加重，此现象称为急性发作（acute exacerbation）。急性发作常见于多种慢性炎症性疾病，例如支气管哮喘的急性发作。此外，痛风、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎等也可急性发作。

三、蔓延播散

细菌等病原体感染造成的炎症，当机体抵抗力低下，或病原体数量多、毒力强时，病原体可不断繁殖，使炎症向周围扩散，并可经淋巴道、血行播散。

1. 局部蔓延　炎症局部的病原微生物沿着组织间隙或自然管道向邻近组织扩散蔓延。如肾结核可沿泌尿道下行蔓延引起输尿管结核和膀胱结核。

2. 淋巴道播散　病原微生物经组织间隙侵入淋巴管，随淋巴液回流到局部淋巴结，引起淋巴管炎和所属淋巴结炎。如原发性肺结核时的淋巴管炎和肺门淋巴结结核。病原微生物可进一步通过淋巴系统入血，引起血行播散。

3. 血行播散　病原微生物及其毒素从炎症局部病灶侵入血液循环或被吸收入血，引起菌血症、毒血症、脓毒症，严重者可危及生命。

（1）菌血症（bacteremia）　指细菌由局部病灶通过淋巴管或血管进入血流，血液中可检查到细菌，但无全身中毒症状。如大叶性肺炎和流行性脑脊髓膜炎早期可出现菌血症。在菌血症阶段，肝、脾和骨髓中的巨噬细胞（也常泛指吞噬细胞）构成重要防御屏障，以清除细菌。

（2）毒血症（toxemia）　指细菌产生的毒素或毒性代谢产物被吸收入血，引起全身中毒症状。患者出现寒战、高热等症状，同时伴有肝、心、肾等实质细胞的变性或坏死，严重时可出现中毒性休克。毒血症的一个标志性特征是：虽然中毒症状严重，但血培养时检查不到病原菌。

（3）脓毒症（sepsis）　指由各种病原微生物（包括细菌、病毒等）感染引发的宿主反应失调，进而导致危及生命的器官功能障碍。它是机体遭受各种感染后，免疫系统被过度激活，释放出大量的炎症介质（如细胞因子、趋化因子等），引发全身炎症反应综合征，随即出现免疫抑制或麻痹、微循环障碍及凝血功能异常，最终导致多器官功能障碍等严重后果。其中，脓毒症休克（septic shock）是脓毒症的严重并发症，其死亡率可达 40% 以上。

根据国际脓毒症和感染性休克联盟（SSC）对脓毒症的定义，脓毒症更强调感染后的宿主反应，与既往分类中的“败血症”及“脓毒败血症”的概念不同。败血症（septicemia）是指细菌由局部病灶入血后，大量繁殖并产生毒素，引起全身中毒症状和病理变化；脓毒败血症（pyemia）则特指化脓菌

侵入血液循环引起的败血症，除有败血症的表现外，还可在肺、肾、肝、脑等脏器中出现多发性转移性小脓肿。目前，在临床急危重症中，败血症和脓毒败血症的诊断已经被脓毒症逐渐替代。

复习思考题

1. 为什么说炎症是机体对致炎因子产生的一种以防御为主的综合反应？
2. 试述糖皮质激素通过抑制磷脂酶 A_2 活性发挥抗炎作用的机制及主要影响的炎症介质。
3. 举例说明，急性炎症和慢性炎症之间有哪些不同？

扫一扫，查阅本章所有数字资源

第四章　肿　瘤

肿瘤（tumor，neoplasm）是以细胞异常增生为特征的一大类疾病，根据其生物学行为分为良性肿瘤（benign tumor）和恶性肿瘤（malignant tumor）。良性肿瘤生长局限，对机体危害小；恶性肿瘤，俗称“癌症”（cancer），则对机体危害大，不仅严重威胁患者生命，还常给患者带来躯体痛苦、精神压力及经济负担。

恶性肿瘤已成为全球性的重大公共卫生问题，我国疾病负担尤为突出。据世界卫生组织国际癌症研究机构（IARC）数据：2022 年全球新发病例约 1997.4 万例，死亡约 973.3 万例；其中，我国新发与死亡病例分别高达 482 万和 257 万。在国内，恶性肿瘤是主要的居民死因，《中国统计年鉴 2023》显示，2021 年恶性肿瘤位居我国城市居民死因第二位（死亡率 158.7/10 万），农村居民死因第三位（死亡率 167.06/10 万）。从癌谱构成看，肺癌的发病率和死亡率均居首位，消化系统肿瘤（如结直肠癌、肝癌、胃癌）和乳腺癌同样高发，共同构成了我国主要的恶性肿瘤流行病学负担。

鉴于肿瘤对人类健康的严重危害，系统阐明其病因、发病机制、诊断及治疗策略已成为现代医学的核心任务，并由此催生出独立的临床学科——肿瘤学（oncology），而病理学是肿瘤诊断的“金标准”。因此，本章将从病理学角度，介绍肿瘤的形态、分类、生物学行为、病因与发病机制，为其正确诊断与恰当治疗奠定基础。

第一节　肿瘤的概念

肿瘤是机体在致瘤因素作用下，局部组织细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控，导致克隆性异常增生而形成的新生物，常表现为局部肿块。然而，并非所有肿瘤均形成肿块，如白血病；反之，临床上的“肿块”也未必都是肿瘤，比如炎性假瘤。

肿瘤的形成源于细胞的肿瘤性增生，其与炎症、修复等情况下的非肿瘤性增生有本质区别。主要体现在以下方面：①自主性：肿瘤性增生呈自主性生长，即使致瘤因素消除，增生仍持续存在，不受机体调控；非肿瘤性增生则受机体控制，病因消除后即停止。②克隆性：肿瘤性增生一般为单克隆性，起源于单个异常细胞；非肿瘤性增生通常为多克隆性，是多种正常细胞参与的结果。③分化与形态：肿瘤细胞不同程度地失去分化成熟的能力，呈现异常的形态、代谢和功能；非肿瘤性增生的细胞则分化成熟，形态与功能正常。④与机体的协调性：肿瘤性增生与机体不协调，对机体有害；非肿瘤性增生与机体协调，一般对机体有益（如组织修复）或为机体的生理功能所必需。

第二节　肿瘤的形态特征

肿瘤的正确诊断依赖于多种临床检查与实验室检查的综合应用。其中，病理学检查发挥着核心作用，其内容包括对肿瘤的大体形态检查、显微镜下组织学检查、免疫组织化学检测以及遗传基因检测等。

一、肿瘤的大体形态

实体瘤的大体形态多样，其特征可在一定程度上反映肿瘤的良恶性。观察时应重点注意肿瘤的数目、大小、形状、包膜、颜色及质地。

1. 数目　肿瘤可单发（单发性肿瘤）或多发（多发性肿瘤）。多发性肿瘤可见于：①多原发肿瘤，如遗传性肿瘤综合征中的神经纤维瘤病（可多达上百个）和家族性腺瘤性息肉病（可达数百乃至数千个）。②转移性肿瘤，即由原发灶播散而来。因此，临床检查须系统全面，在鉴别多发与转移的同时，应避免因关注显性病灶而忽略其他隐匿病灶。

2. 大小　肿瘤体积差别很大，与其生物学行为（良恶性）、生长时间及部位有关。良性肿瘤通常生长缓慢，但其病程长，若空间允许可长成巨大肿块；恶性肿瘤生长迅速，但常因早期发现和干预而不易长至巨大。早期肿瘤体积通常较小，如甲状腺微小癌仅能在显微镜下观察到；生长在狭小腔道（如颅腔、椎管）的肿瘤，因空间受限，体积通常也较小。而生长于体表或体腔内的肿瘤，生长空间充足，直径可达数十厘米，如卵巢的囊腺瘤、腹腔内的脂肪肉瘤等。

3. 形状　由于发生部位、组织来源、生长方式和良恶性等不同，肿瘤形状各异，可呈息肉状、乳头状、结节状、分叶状、囊状或溃疡状等（图 4–1）。

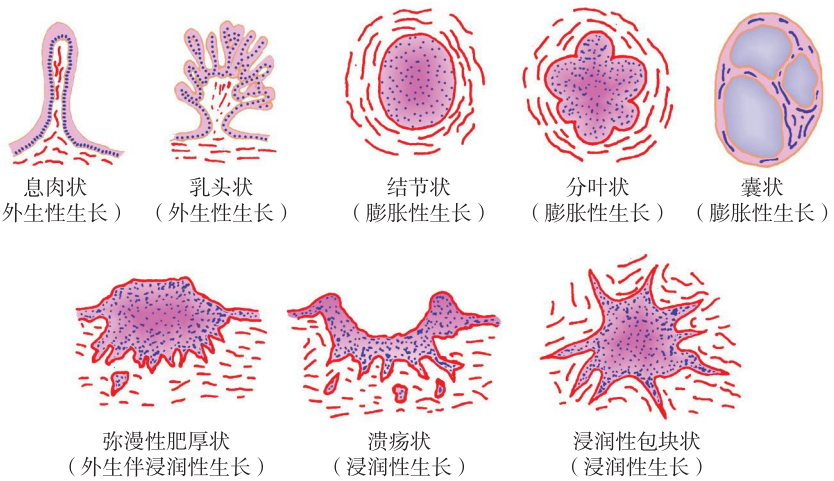


图 4–1　肿瘤的常见大体形态和生长方式示意图

4. 包膜　良性肿瘤通常边界清楚，常有完整包膜；恶性肿瘤则呈侵袭性生长，边界不清，通常无包膜或形成假包膜。

5. 颜色　肿瘤的颜色取决于其组织来源及继发性改变等。例如，平滑肌瘤多呈灰白色，脂肪瘤呈淡黄色，血管瘤呈暗红色等。肿瘤继发出血时呈暗红色，产生黑色素时则呈黑褐色。

6. 质地　肿瘤的质地与其组织来源、间质比例及有无变性坏死等因素有关。例如，脂肪瘤质软，平滑肌瘤质韧，骨瘤则质硬。癌组织中纤维间质较少者质地相对较软；纤维间质丰富者质地相对较硬。肿瘤发生坏死时质地常变软，发生钙化或骨化时则变硬。

二、肿瘤的组织学形态

肿瘤组织由实质和间质两部分组成。肿瘤的实质由肿瘤细胞构成，是肿瘤的特异性成分，其细胞形态、结构或产物是判断肿瘤组织来源、分化程度，以及进行肿瘤命名和分类的主要依据。肿瘤的间质一般由结缔组织、血管、淋巴管、巨噬细胞、淋巴细胞等构成，起着支持和营养肿瘤实质的作用，并参与肿瘤免疫反应。由间质构成的肿瘤微环境对肿瘤细胞的生长、分化和迁移具有重要影响。

扫一扫，查看此处教学资源

（一）肿瘤的分化

分化（differentiation）在组织胚胎学中是指幼稚细胞或原始细胞发育为成熟细胞的过程。在肿瘤学中，分化是指肿瘤组织在形态结构和功能上与其相应正常组织的相似之处，相似的程度称为肿瘤的分化程度（degree of differentiation）。肿瘤的组织形态和功能越接近于相应正常组织，说明其分化

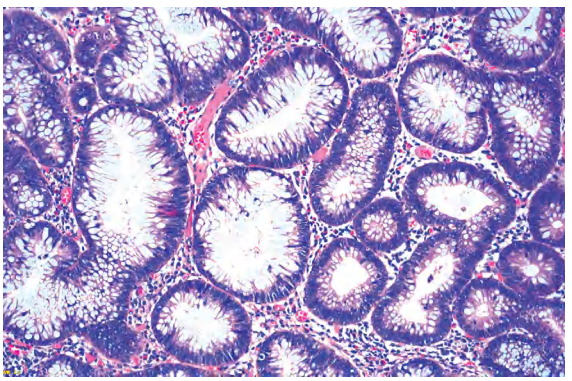
程度越高或分化好（well differentiated）；反之，相似程度小，则说明其分化程度低或分化差（poorly differentiated）。如果肿瘤完全缺乏与正常组织的相似之处，无法判断其分化方向，则称为未分化（undifferentiated）肿瘤。

（二）肿瘤的异型性

肿瘤组织在组织结构和细胞形态上与其相应正常组织存在不同程度的差异，这种差异称为异型性（atypia）。

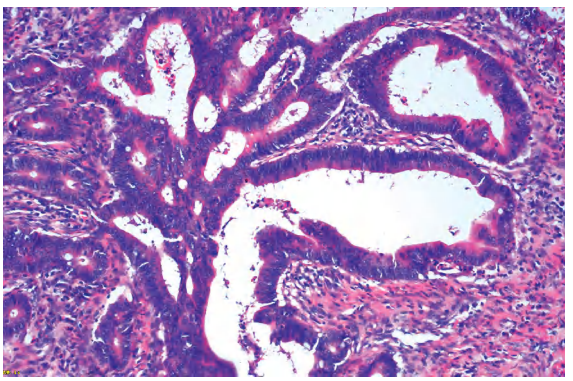
肿瘤异型性的大小反映了肿瘤的分化程度：异型性小，表示肿瘤与其相应正常组织和细胞相似度高，分化好；异型性大，则表示肿瘤与其相应的正常组织和细胞差异显著，分化差。

1. 肿瘤组织结构的异型性 肿瘤组织结构的异型性是指肿瘤的组织结构在空间排列方式上与相应正常组织的差异。例如，子宫平滑肌瘤的瘤细胞呈编织状、旋涡状排列，而正常平滑肌的肌细胞为束状分层结构。恶性肿瘤组织结构的异型性通常较良性肿瘤更显著。以肠道肿瘤为例，肠腺瘤的腺体形状较规则，即组织结构异型性小（图 4–2）；而肠腺癌的腺体或腺样结构大小不等、形状不一且排列不规则，即组织结构的异型性大（图 4–3）。



良性肿瘤组织结构异型性小，腺体较规则一致

图 4–2 肠腺瘤（光镜下）



恶性肿瘤组织结构异型性大，癌细胞形成不规则的腺样结构

图 4–3 肠腺癌（光镜下）

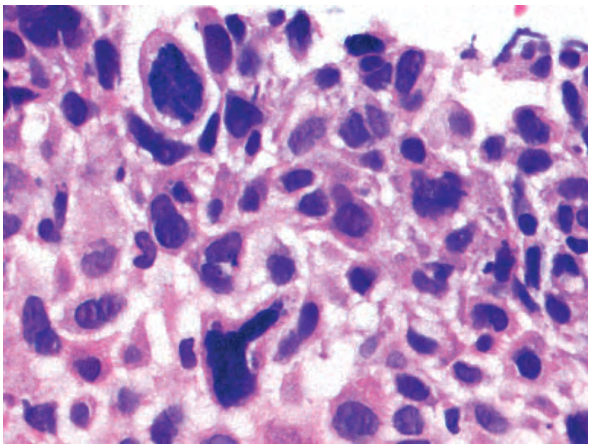
2. 肿瘤细胞的异型性 良性肿瘤细胞异型性不明显，恶性肿瘤细胞可表现为不同程度的细胞异型性，主要表现为以下特点（图 4–4）。

（1）肿瘤细胞的多形性 肿瘤细胞大小、形态不一，多表现为细胞体积增大，可出现瘤巨细胞；部分则表现为原始的小细胞。

（2）肿瘤细胞核的多形性 恶性肿瘤细胞核体积常增大，核质比增高；核大小、形状不一，可出现双核、多核、巨核或奇异形核；核内 DNA 增多导致核染色深，染色质常呈粗颗粒状，分布不均匀，常堆积于核膜下导致核膜增厚；核仁增大、明显、数目增多，可达 3 ～ 5 个；核分裂象增多，并出现病理性核分裂象（多极性、不对称性、顿挫性核分裂）。肿瘤细胞核的多形性是诊断恶性肿瘤的关键特征。

（3）肿瘤细胞质的改变 恶性肿瘤细胞的胞质内由于核蛋白体增多，多呈嗜碱性染色。有些肿瘤细胞胞质内可产生异常分泌物或代谢产物（如激素、糖原、黏液、脂质、角质和色素等）而具有不同特性，有助于判断肿瘤的组织来源。例如肝癌细胞内可见黄褐色的胆色素，黑色素瘤细胞内可见黑色素。

异型性是肿瘤组织和细胞因分化障碍而呈现不成熟性的表现，是区别良、恶性肿瘤的重要形态学依据。良性肿瘤异型性小，通常以组织结构异型性为主而细胞异型性不明显；而恶性肿瘤组织结构和细胞的异型性均显著。当肿瘤细胞呈现高度异型性，完全失去分化特征时，称为间变（anaplasia）。具有此特征的肿瘤即为间变性肿瘤，多属于高度恶性的肿瘤。



肿瘤细胞核大、深染，核质比例高，可见瘤巨细胞和病理性核分裂象

图 4–4　恶性肿瘤的细胞异型性（光镜下）

第三节　肿瘤的命名与分类

人体肿瘤种类繁多，因此必须依赖科学的命名原则，才能在医疗实践中便于掌握和应用，肿瘤的命名和分类是肿瘤病理诊断中的重要内容。

一、肿瘤的命名

肿瘤主要根据其组织或细胞类型与生物学行为（良性或恶性）来命名，也可结合其发生部位与大体形态特点。

扫一扫，查看此处教学资源

（一）肿瘤命名的一般原则

1. 良性肿瘤命名　一般是在组织或细胞类型的名称之后加一个“瘤”字（英文为后缀 –oma）。例如，腺上皮的良性肿瘤称为腺瘤（adenoma），平滑肌的良性肿瘤称为平滑肌瘤（leiomyoma）等。

2. 恶性肿瘤命名

（1）癌（carcinoma）　指来源于上皮组织的恶性肿瘤。命名时在其上皮组织名称之后加一个“癌”字。例如，食管鳞状上皮的恶性肿瘤称为食管鳞状细胞癌，简称食管鳞癌；直肠腺上皮的恶性肿瘤称为直肠腺癌。有些恶性肿瘤同时具有腺癌和鳞癌的成分，称为腺鳞癌。有些缺乏特定的上皮分化特征，但根据形态或免疫表型可以确定为癌，称为未分化癌（undifferentiated carcinoma）。

（2）肉瘤（sarcoma）　指来源于间叶组织的恶性肿瘤。间叶组织包括纤维组织、脂肪、肌肉、血管、淋巴管、骨及软骨组织等。命名方式是在间叶组织名称之后加上“肉瘤”二字。例如脂肪肉瘤、纤维肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤等。

同时具有癌和肉瘤两种成分的恶性肿瘤，称为癌肉瘤（carcinosarcoma）。

（二）肿瘤命名的特殊情况

部分肿瘤的命名除了遵循一般命名原则，还结合了其形态特点，如形成乳头状，称为乳头状瘤；形成囊状结构的腺瘤，称为囊腺瘤；兼具乳头状及囊状结构的腺癌，称为乳头状囊腺癌。

少数肿瘤因历史原因或约定俗成而采用特殊命名，主要包括：①以“母细胞瘤”命名：名称源于其形态类似幼稚细胞。多数为恶性（如神经母细胞瘤、肾母细胞瘤、髓母细胞瘤、视网膜母细胞瘤），少数为交界性（如骨母细胞瘤）。②以人名命名：为纪念最早描述或研究者，如霍奇金（Hodgkin）淋

巴瘤、尤因（Ewing）肉瘤。③以“瘤”或“病”命名，实为恶性：如精原细胞瘤、白血病。④冠以“恶性”前缀：为明确其恶性性质，如恶性神经鞘瘤、恶性间皮瘤。⑤以细胞形态命名：如印戒细胞癌、透明细胞癌等。⑥以“瘤病”命名：特指肿瘤呈多发性状态，如脂肪瘤病、神经纤维瘤病、血管瘤病等。⑦畸胎瘤（teratoma）：是性腺或胚胎剩件中的全能细胞发生的肿瘤，多发生于性腺，一般含有两个或两个以上胚层的多种成分。

二、肿瘤的分类

肿瘤的分类主要根据肿瘤的组织类型、细胞类型和生物学行为，包括其临床病理特征和预后。肿瘤常见简单分类见表 4–1；各系统肿瘤（如消化系统肿瘤和乳腺肿瘤）均有更详尽的专门分类。

表 4–1 常见肿瘤的分类

组织和细胞类型	良性肿瘤	恶性肿瘤
上皮组织		
鳞状细胞	鳞状细胞乳头状瘤	鳞状细胞癌
基底细胞		基底细胞癌
腺上皮细胞	腺瘤	腺癌
尿路上皮	尿路上皮乳头状瘤	尿路上皮癌
间叶组织		
纤维组织	纤维瘤	纤维肉瘤
脂肪	脂肪瘤	脂肪肉瘤
平滑肌	平滑肌瘤	平滑肌肉瘤
横纹肌	横纹肌瘤	横纹肌肉瘤
血管	血管瘤	血管肉瘤
淋巴管	淋巴管瘤	淋巴管肉瘤
骨组织和软骨	骨瘤、软骨瘤、骨软骨瘤	骨肉瘤、软骨肉瘤
淋巴造血组织		
淋巴细胞		淋巴瘤
造血细胞		白血病
神经组织和脑脊膜		
胶质细胞		胶质母细胞瘤
脑脊膜	脑膜瘤、脊膜瘤	间变性脑膜瘤
施万细胞	神经鞘瘤	恶性神经鞘瘤
其他肿瘤		
胎盘滋养叶细胞	葡萄胎	绒毛膜癌
生殖细胞		精原细胞瘤、无性细胞瘤、胚胎性癌
性腺或胚胎剩件中的全能细胞	成熟性畸胎瘤	未成熟性畸胎瘤
黑色素细胞		黑色素瘤

第四节　肿瘤的生长与扩散

具有局部浸润和远处转移能力是恶性肿瘤最重要的生物学特点，也是恶性肿瘤导致患者死亡的主要原因。

一、肿瘤的生长

（一）肿瘤的生长速度

不同肿瘤的生长速度差别很大。良性肿瘤一般生长缓慢，有的生长时间可达数年甚至数十年；恶性肿瘤生长较快，尤其是分化程度低的恶性肿瘤，常在短期内形成明显肿块。如果良性肿瘤在近期内生长速度突然加快，则要考虑有恶变的可能。

肿瘤细胞的生长速度与诸多因素有关，如肿瘤细胞的倍增时间、生长分数，以及肿瘤细胞生成与死亡的比例等。肿瘤细胞的倍增时间是指细胞分裂为两个子代细胞所需的时间。多数恶性肿瘤细胞的倍增时间并不比相应的正常细胞短，因此恶性肿瘤生长迅速的主要驱动因素并非由倍增时间缩短引起。生长分数是指肿瘤细胞群体中处于增生阶段的细胞所占的比例，生长分数越高的肿瘤，生长速度越快。许多抗肿瘤的化疗药物就是通过干扰细胞增生起作用，生长分数高的细胞通常对化疗敏感。肿瘤细胞生成与死亡的比例也是一个重要的影响因素，肿瘤细胞坏死、凋亡多，生成细胞少，其生长速度会慢，反之，则生长快。促进肿瘤细胞死亡和抑制肿瘤细胞增生，是治疗肿瘤的两个重要方面。

（二）肿瘤的生长方式

肿瘤的生长方式主要有三种：膨胀性生长（expansive growth）、侵袭性生长（invasive growth）和外生性生长（exophytic growth）。

1. 膨胀性生长　是实质器官良性肿瘤的主要生长方式。肿瘤常生长缓慢，随着肿瘤体积的增大，肿瘤推挤但不侵犯周围组织，故与其周围组织分界清楚，常形成完整包膜，手术易摘除，不易复发。

2. 侵袭性生长　又称浸润性生长，是大多数恶性肿瘤的生长方式。肿瘤生长迅速，肿瘤细胞浸润并破坏周围组织（此现象称为侵袭）。其一般无包膜，与周围组织紧密连接、分界不清，临床检查时肿瘤固定、活动度小，手术时需大范围切除，术后易复发。

3. 外生性生长　发生在体表、体腔和自然管道（如消化道、泌尿道）的肿瘤，常向表面生长，形成乳头状、息肉状、蕈状或菜花状，称为外生性生长。良、恶性肿瘤均可有此生长方式，但恶性肿瘤在外生性生长的同时，其基底部常向深部组织浸润，因其生长迅速，血液供应不足，表面常发生坏死形成底部凹凸不平、边缘隆起的溃疡。

二、肿瘤的扩散

恶性肿瘤不仅在原发部位侵袭性生长，还可通过直接蔓延和转移等途径扩散至身体其他部位继续生长。

扫一扫，查看此处教学资源

（一）直接蔓延

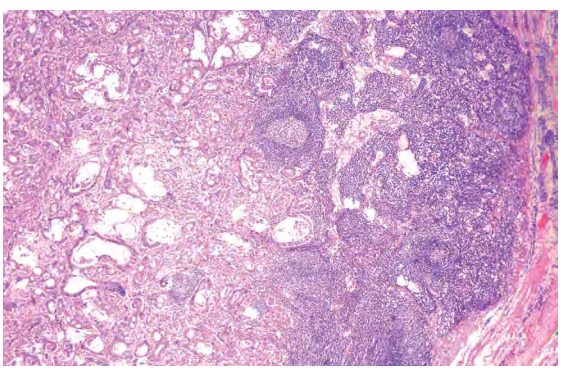
随着恶性肿瘤的不断长大，肿瘤细胞沿组织间隙、淋巴管、血管或神经束衣连续不断地侵袭性生长，侵入并破坏周围正常组织或器官，这个过程称为直接蔓延（direct spreading）。例如，晚期乳腺癌可蔓延到胸肌、胸腔甚至肺脏；晚期子宫颈癌可向前蔓延至膀胱、向后蔓延至直肠；胰头癌可蔓延到肝脏、十二指肠。

（二）转移

恶性肿瘤细胞从原发部位侵入淋巴管、血管或体腔，迁徙到其他部位继续生长，形成与原发部位同样类型的肿瘤，这个过程称为转移（metastasis）。所形成的肿瘤称为转移性肿瘤（metastatic tumor）或继发肿瘤（secondary tumor），简称转移瘤；原发部位的肿瘤称为原发肿瘤（primary tumor）。转移是恶性肿瘤的特点，但也有极少数恶性肿瘤呈局部浸润而罕有转移，如皮肤基底细胞癌。恶性肿瘤常见的转移途径有以下三种。

1. 淋巴转移（lymphatic metastasis） 肿瘤细胞侵入淋巴管，随淋巴液回流首先到达局部淋巴结，聚集于边缘窦，随后累及整个淋巴结，使淋巴结肿大，质地变硬。肿瘤细胞侵袭出被膜，使相邻的淋巴结彼此粘连、融合成团。局部淋巴结发生转移后，肿瘤细胞随着淋巴循环可继续转移至下一站淋巴结，最后经胸导管进入血流，继发血行转移。值得注意的是，有时肿瘤可以越过引流淋巴结发生跳跃式转移（skip metastasis）或逆行转移（retrograde metastasis）。淋巴转移是癌转移的常见途径，如临床上常见的鼻咽癌颈部淋巴结转移、乳腺癌腋窝淋巴结转移等（图 4–5）。

2. 血行转移（hematogenous metastasis） 恶性肿瘤的瘤细胞侵入血管，随血流到达远处器官继续生长，形成转移瘤。由于静脉和毛细血管壁薄且血管内压力低，瘤细胞多经此入血，少数也可经淋巴管入血。进入血管系统的瘤细胞常聚集成团，称为瘤栓。肉瘤组织内血管丰富，容易被肿瘤细胞侵入，故血行转移是肉瘤最常见的转移途径。晚期癌也常发生血行转移。



图示淋巴结中转移的腺癌组织

图 4–5 肿瘤的淋巴转移（光镜下）

肿瘤血行转移的部位受循环途径和原发部位的影响。侵入体循环系统的肿瘤细胞可经右心到达肺，在肺内形成转移瘤，如骨肉瘤的肺转移；肿瘤细胞侵入肺静脉经左心随主动脉血流到达全身各器官，常在脑、骨、肾及肾上腺等处形成转移瘤，如肺癌的骨转移；侵入门静脉系统的肿瘤细胞可在肝内形成转移瘤，如胃肠道癌的肝转移；侵入胸、腰、骨盆静脉的肿瘤细胞，可经吻合支进入脊椎静脉丛，引起椎骨及脑的转移，如前列腺癌转移至脊椎及脑。

肺表面可见多个圆形边界清晰的转移瘤

图 4–6 肺的转移瘤（肉眼观）

恶性肿瘤的血行转移可累及多器官，但最常见于肺和肝。临床上判断有无血行转移，需依赖全身性影像学检查，尤其关注肺、肝。形态学上，转移瘤多位于器官表面，常为多个、散在分布的球形结节，边界清楚（图 4–6），其中央可因坏死出血形成凹陷，称为“癌脐”。

3. 种植性转移（transcoelomic metastasis） 当胸、腹腔等脏器的恶性肿瘤侵及器官表面时，肿瘤细胞脱落，像播种一样种植于体腔壁或体腔内其他脏器表面，形成多个转移瘤，这种现象称为种植性转移。例如，晚期胃肠道黏液癌可种植到大网膜、腹膜表面、盆腔脏器等。其中，若种植于双侧卵巢形成肿瘤，则称为 Krukenberg 瘤，多由胃肠道黏液癌（特别是胃的印戒细胞癌）种植性转移而来，但

也可通过淋巴道和血行转移形成。肺癌亦可在胸腔内广泛种植。恶性肿瘤种植性转移至体腔内器官，常伴血性积液，抽取积液进行细胞学检查以寻找恶性肿瘤细胞，有助于肿瘤的诊断。

三、恶性肿瘤浸润与转移的机制

恶性肿瘤浸润和转移的机制目前尚未完全阐明，它是由一系列步骤组成的复杂过程。

（一）肿瘤的演进与异质性

恶性肿瘤生长过程中，其侵袭性增加的现象称为肿瘤的演进（progression），表现为生长加快、浸润周围组织和发生远处转移。肿瘤的演进与它获得越来越大的异质性有关。在肿瘤的生长过程中，经过多次分裂繁殖产生子代细胞，可能会出现不同的基因突变，这时的肿瘤细胞群体就不再具有完全相同的基因型和表型，而是出现了不同特性的肿瘤细胞亚克隆，成为具有异质性的肿瘤细胞群体，其生长速度、侵袭能力、对生长信号的反应、对抗肿瘤药物的敏感性等方面都可能存在差异。这种肿瘤细胞亚克隆之间存在的差异称为异质性（heterogeneity）。在获得这种异质性的肿瘤演进过程中，那些具有生长、浸润与转移优势的亚克隆取代了没有生长优势和侵袭力弱的亚克隆而保留存活下来。

（二）局部浸润

肿瘤细胞局部浸润的机制比较复杂，大致可以归纳为四个步骤：①细胞间黏附力下降：此过程由细胞黏附分子介导，如结肠腺癌和乳腺癌中上皮钙黏素表达下调，导致癌细胞彼此分离。②癌细胞与基膜附着增强：癌细胞通过增加整合素等受体与基膜的层粘连蛋白等配体结合，如乳腺癌与结肠癌细胞整合素受体密度与侵袭性呈正相关；亦可表达多种整合素，与细胞外基质中的纤维连接蛋白、胶原等黏附增强。③细胞外基质的降解：癌细胞可直接分泌或通过成纤维细胞、巨噬细胞间接分泌蛋白溶解酶，使基膜溶解产生局部缺损，为浸润和转移创造条件。④癌细胞迁移：癌细胞借助阿米巴样运动穿过基膜缺损，其过程受肝细胞生长因子、胸腺素 β–15 等自分泌移动因子促进。穿过基膜后，癌细胞继续降解细胞外基质，在间质中移动并增殖，又以同样方式穿透血管壁进入血管。以上步骤是肿瘤细胞发生局部浸润的核心机制，也是肿瘤直接蔓延乃至远处转移的基础。

（三）血行转移

进入血管的肿瘤细胞形成转移灶的成功率极低（$< 1‰$）。绝大多数单个肿瘤细胞可被机体的自然杀伤细胞识别并清除，但被血小板凝集成团的肿瘤细胞则能逃避免疫攻击，并与血管内皮黏附，进而穿出血管壁形成新转移灶。此外，肿瘤演进过程中的异质性会产生侵袭性不一的亚克隆，其中高侵袭性亚克隆是发生广泛血行转移的细胞基础。

肿瘤的血行转移表现出器官亲和性，即转移灶并非随机分布。例如，甲状腺癌、前列腺癌易转移到骨，肺癌易转移到脑、骨、肾上腺等处，乳腺癌常转移至肺、骨、肝、肾上腺。产生这种现象的原因可能有：①靶器官血管内皮上的配体与特定癌细胞表面黏附分子发生特异性结合。②靶器官释放特定的癌细胞趋化物质，吸引癌细胞。③相反，某些组织或器官微环境不适宜肿瘤生长，如脾脏作为免疫器官以及横纹肌因频繁收缩和高乳酸环境，均不利于转移灶的形成。

第五节　肿瘤的分级与分期

肿瘤的分级和分期一般用于恶性肿瘤。

恶性肿瘤的分级（grade）是描述其恶性程度的指标。病理学上，根据恶性肿瘤的分化程度、异型

性、病理性核分裂象的数目等对其进行分级。通常将恶性肿瘤分为三级：Ⅰ级为高分化，属低度恶性；Ⅱ级为中分化，属中度恶性；Ⅲ级为低分化，属高度恶性。部分肿瘤采用两级分级法，即低级别（分化较好）和高级别（分化较差）。

肿瘤的分期（stage）是指恶性肿瘤的生长范围和播散程度。国际通用的 TNM 分期系统（TNM classification），主要根据原发瘤大小与浸润范围、淋巴结转移情况，以及有无血行转移等进行评估。T 代表原发肿瘤的情况，Tis 为原位癌，T_1 ～ T_4 表示肿瘤体积增大和浸润范围的扩大；N 代表局部淋巴结受累情况，N_0 表示无受累，N_1 ～ N_3 表示受累程度和范围的递增。M 代表远处转移（通常指血行转移），M_0 为无转移，M_1 为有转移。以此为基础，综合 TNM 的不同组合，即可确定肿瘤的临床分期。

肿瘤的分级与分期是制订治疗方案和评估预后的关键。临床通常以 5 年或 10 年生存率衡量疗效，而分级和分期越高，生存率越低。

第六节　肿瘤对机体的影响

肿瘤对机体的影响与其良恶性、大小、发生部位及继发性改变等有关。

一、良性肿瘤对机体的影响

良性肿瘤分化较成熟，生长缓慢，呈局部膨胀性生长，一般不侵袭或转移，故对机体的影响较小，主要表现为局部压迫和阻塞症状。其严重程度与发生部位密切相关：体表肿瘤影响甚微，仅少数可引起局部压迫症状；而发生于自然管道或重要器官者，可引起较为严重的后果，如肠平滑肌瘤可引起肠梗阻或肠套叠，颅内脑膜瘤可引起颅内压增高。良性肿瘤有时可发生继发性改变，对机体造成不同程度的影响。如结肠腺瘤、子宫黏膜下平滑肌瘤，可伴有糜烂、坏死，造成出血或感染；卵巢囊腺瘤发生蒂扭转时，瘤体缺血、坏死，引起急腹症。内分泌腺的良性肿瘤可分泌过多激素而引起相应的症状，如垂体生长激素细胞瘤分泌过多生长激素，可引起巨人症或肢端肥大症。

二、恶性肿瘤对机体的影响

恶性肿瘤分化不成熟，生长迅速，浸润并破坏器官结构和功能，还可发生转移，对机体的影响严重。

1. 直接影响

除局部压迫和阻塞症状外，恶性肿瘤常并发出血、坏死、感染、溃疡及穿孔等继发性改变。肿瘤代谢产物、坏死组织或继发感染常引起发热；肿瘤压迫、浸润神经组织可引起顽固性疼痛。晚期恶性肿瘤患者常出现疲乏无力、极度消瘦、严重贫血和全身衰竭状态，称为恶病质（cachexia）。其发生可能涉及以下机制：恶性肿瘤生长迅速，消耗大量营养物质；疼痛影响患者进食和睡眠；肿瘤出血、感染、发热或肿瘤组织坏死所产生的毒性产物等导致代谢障碍。

2. 间接影响

恶性肿瘤的间接影响，是指肿瘤并非通过直接侵袭或转移，而是通过其代谢产物或异常免疫反应对远隔器官造成的损害，其核心表现是副肿瘤综合征。

副肿瘤综合征（paraneoplastic syndrome）是肿瘤通过其代谢产物或异常免疫反应等，导致远隔器官或系统发生病变，但并非由肿瘤直接侵袭、转移或激素原位过度分泌所致。前者指部分非内分泌腺肿瘤（如肺癌、肝癌）异常产生激素或激素类物质，导致内分泌紊乱，这被称为异位内分泌综合征（ectopic endocrine syndrome），是副肿瘤综合征的常见类型；后者则指肿瘤可诱导机体产生攻击自身组

织的免疫反应。这些综合征可累及内分泌、神经、消化、骨骼等多个系统，产生复杂多样的临床表现。

正确认识副肿瘤综合征至关重要，因为它既可以是某些隐匿性肿瘤的早期信号，有助于肿瘤的早期发现；也能在已确诊患者出现新症状时，提醒医生考虑此综合征的可能性，避免将其误判为肿瘤转移而错失根治性治疗的机会。

第七节　良性肿瘤与恶性肿瘤的区别

良性肿瘤与恶性肿瘤的生物学行为明显不同，因而对机体的影响也不同。良性肿瘤对机体影响小，治疗效果好；恶性肿瘤对机体危害大，治疗措施复杂，效果亦不够理想。如果将恶性肿瘤误诊为良性肿瘤，就会延误治疗，或者治疗不彻底，造成复发、转移；相反，如将良性肿瘤误诊为恶性肿瘤，一些不必要的治疗会使患者遭受不应有的痛苦、伤害和精神负担。因此，区别良性肿瘤与恶性肿瘤，对于正确诊断和治疗具有重要的实际意义。良性肿瘤与恶性肿瘤的主要区别见表 4–2。

表 4–2　良性肿瘤与恶性肿瘤的区别

鉴别点	良性肿瘤	恶性肿瘤
大体形态	包膜完整或边界较清楚	向肿瘤周边浸润，缺乏包膜，可有假包膜
生长方式	膨胀性或外生性生长	侵袭性或外生性生长
分化程度	分化好，异型性小	不同程度分化障碍或未分化，异型性大
核分裂象	无或少，不见病理性核分裂象	多，可见病理性核分裂象
生长速度	缓慢	较快
继发改变	少见	多见，如出血、坏死、溃疡等
转移	不转移	可转移
复发	不复发或很少复发	易复发
对机体的影响	较小，主要为局部压迫或阻塞	较大，破坏原发和转移部位组织；坏死、出血，合并感染；恶病质，甚至死亡

在某些组织类型的肿瘤中，除典型的良性、恶性外，还存在一类组织形态和生物学行为介于两者之间的肿瘤，称为交界性肿瘤，如卵巢交界性浆液性乳头状囊腺瘤。因其恶性潜能不确定，有进展为恶性的倾向，故临床需积极治疗并密切随访。

必须强调，良性、恶性肿瘤的区别是相对的。部分良性肿瘤可呈侵袭性生长（如血管瘤），或因位于重要部位（如颅内）而危及生命。反之，部分恶性肿瘤也可表现出良性特征，如分化程度高的甲状腺滤泡癌形态类似良性腺瘤，皮肤的基底细胞癌极少转移，而鼻咽癌却早期即易淋巴转移。此外，二者的区分并非一成不变：良性肿瘤（如结肠腺瘤）可恶变为腺癌；极少数恶性肿瘤（如黑色素瘤）在机体免疫力增强时可能停止生长甚至消退，但绝大多数不能自然逆转为良性。

肿瘤的良恶性虽多能依据形态学判断，但其生物学行为受多重复杂因素的影响，诸多机制尚未阐明。因此，病理诊断不仅需遵循既定标准，更需结合医师经验，并紧密联系临床、影像及实验室检查，方能作出准确诊断。

第八节　癌前病变、异型增生、原位癌及上皮内瘤变

正确认识癌前病变、异型增生、原位癌及上皮内瘤变并及时治疗，是肿瘤防治的重要环节。

一、癌前病变

某些病变虽然本身不是癌，但具有发展为癌的潜能，这些病变称为癌前病变（precancerous lesions）。常见癌前病变有以下几种。

1. 黏膜白斑（leukoplakia） 常发生于口腔、外阴等处，肉眼观呈白色斑块状。镜下鳞状上皮过度增生和角化，可伴有一定的异型性。长期不愈有可能发展为鳞状细胞癌。

2. 大肠腺瘤（adenoma of large intestine） 可单发或多发，主要包括管状腺瘤、管状绒毛状腺瘤、绒毛状腺瘤等类型，其中，绒毛状腺瘤发生癌变的概率大，而家族性腺瘤性息肉病几乎均发生癌变。

3. 慢性胃炎及肠上皮化生 慢性萎缩性胃炎或胃溃疡的基础上伴肠上皮化生与胃癌的发生有一定关系。此外，慢性胃炎合并幽门螺杆菌感染与胃腺癌及胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤有关。

4. 慢性溃疡性结肠炎（ulcerative colitis） 在反复发生溃疡和黏膜增生的基础上有可能发生结肠腺癌。

5. 皮肤慢性溃疡（chronic ulcer） 可因长期炎性刺激与组织修复，导致覆盖其表面的鳞状上皮发生增生、异型增生乃至癌变。

细胞癌变是一个多阶段、多因素参与的漫长演进过程。并非所有癌前病变都必然发展为癌，且多数恶性肿瘤目前并未发现明确的癌前病变阶段。

二、异型增生

异型增生（dysplasia），是一种发生于上皮组织的增生性病变，以组织结构和细胞形态出现异型性但未累及上皮全层为特征，在上皮组织，典型的癌前病变为不同程度的异型增生。根据异型程度和累及范围，其分为轻（累及下 1/3）、中（累及 1/3 至 2/3）、重（累及 2/3 以上，但未累及全层）三级，其级别越高，癌变风险越大，但并非必然进展为癌。

三、原位癌

当异型增生的细胞累及上皮全层，且在形态和生物学特性上具有癌细胞特征，但尚未突破基膜者，称为原位癌（carcinoma in situ），也称为上皮内癌。常见于鳞状上皮和尿路上皮被覆的部位，如皮肤、食管、子宫颈和膀胱等处；亦见于乳腺导管上皮，称为导管原位癌。原位癌是一种早期癌，如能早期发现和治疗，可防止其发展为浸润癌，预后好。

四、上皮内瘤变

为描述从异型增生到原位癌的连续过程（图 4–7），WHO 推荐使用“上皮内瘤变（intraepithelial neoplasia）”这一术语，并将其分为三级：上皮内瘤变Ⅰ级、Ⅱ级分别对应轻、中度异型增生；因重度异型增生与原位癌的形态难以区分且处理原则一致，将二者共同归入上皮内瘤变Ⅲ级。以子宫颈上皮内瘤变（cervical intraepithelial neoplasia，CIN）为例，CINⅠ、CINⅡ、CINⅢ即为其三级分类（图 4–8）。临床上，为便于治疗决策，常简化为两级分类，即将 CIN Ⅰ 归为低级别病变，而 CINⅡ和 CIN Ⅲ级统称为高级别病变（WHO 亦将子宫颈处的“瘤变”表述为“病变”）。

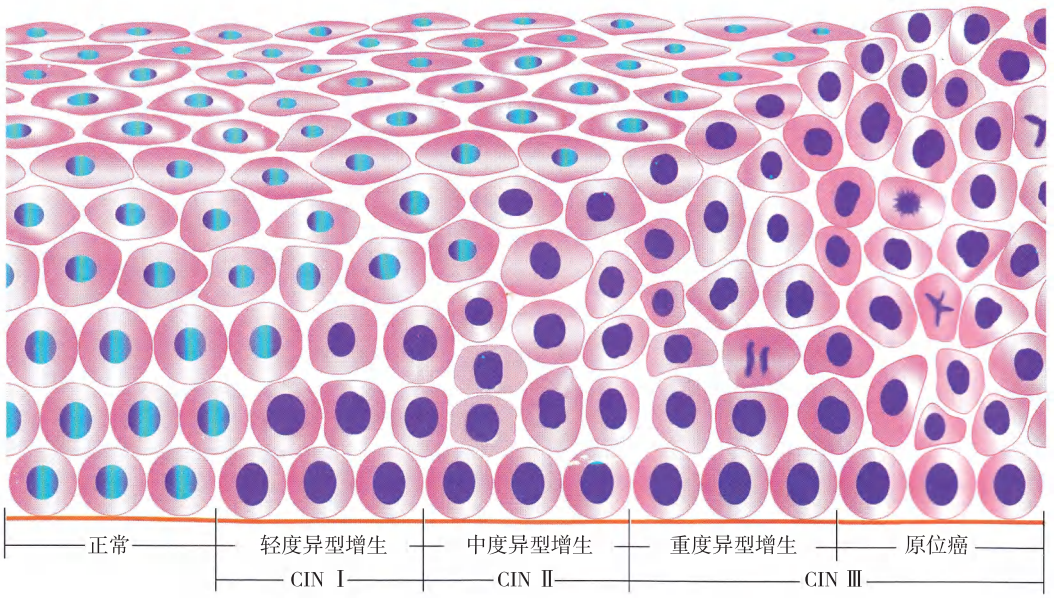


图 4–7　上皮内瘤变模式图

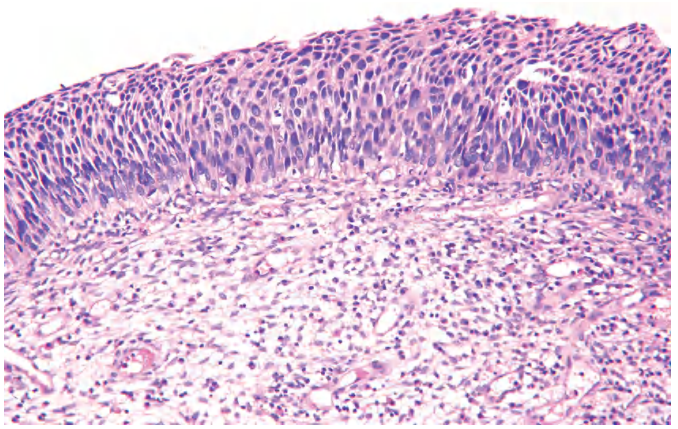


图 4–8　子宫颈上皮内瘤变Ⅲ级（光镜下）

第九节　常见肿瘤举例

一、上皮组织肿瘤

上皮组织肿瘤最为常见，对人类危害最大的恶性肿瘤大部分起源于上皮组织。

（一）上皮组织良性肿瘤

1. 乳头状瘤（papilloma） 被覆上皮发生的良性肿瘤，常见于皮肤、膀胱、乳腺导管、鼻腔、喉、外耳道、阴茎等处。肿瘤向表面呈外生性生长，形成乳头状、指状突起，也可呈菜花状或绒毛状，根部可有蒂与正常组织相连。镜下，由小血管及纤维结缔组织构成乳头的轴心，表面覆盖增生的上皮（图 4–9），上皮因起源部位不同而异，可为鳞状上皮、尿路上皮、柱状上皮等。发生于阴茎、外耳道、膀胱的乳头状瘤较易恶变。

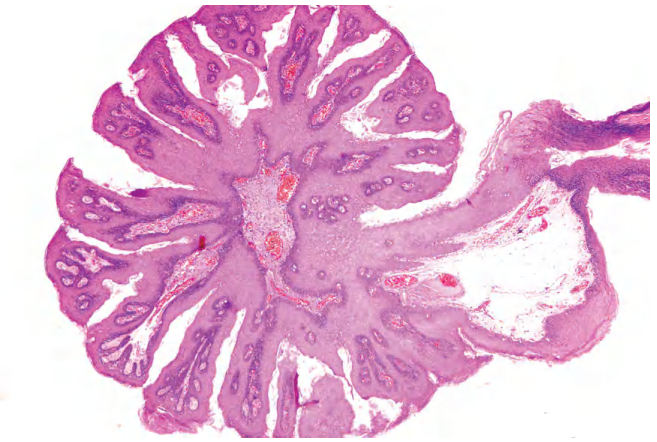


图 4–9 鳞状上皮乳头状瘤（皮肤）（光镜下）

2. 腺瘤（adenoma） 由腺体、导管或分泌上皮发生的良性肿瘤，多见于肠道、甲状腺、卵巢、乳腺等处。发生于黏膜的腺瘤多呈息肉状、蕈状；发生于腺器官的腺瘤多呈结节状，常有完整包膜，与周围正常组织分界清楚。分化较好的腺瘤还具有一定的分泌功能。根据腺瘤的组成成分或形态特点，可分为以下常见类型。

（1）管状腺瘤（tubular adenoma）与绒毛状腺瘤（villous adenoma） 多见于结肠和直肠，常呈息肉状生长，突向肠腔，有蒂与黏膜相连，曾称为腺瘤性息肉。根据其肿瘤细胞的排列形状分为管状腺瘤、绒毛状腺瘤、管状绒毛状腺瘤（tubulovillous adenoma）。80% 以上肿瘤腺体排列成腺管状结构者称管状腺瘤；绒毛状结构占 80% 以上者称绒毛状腺瘤；两种成分混合存在者称为管状绒毛状腺瘤。结肠的多发性腺瘤性息肉病常有家族遗传性，早期癌变率极高。

（2）囊腺瘤（cystadenoma） 由于腺瘤组织中腺体分泌物蓄积，腺腔逐渐扩大并相互融合，形成大小不等的囊腔，故称为囊腺瘤。好发于卵巢，肿瘤呈结节状，切面见单房或多房囊腔，腔内潴留浆液性或黏液性分泌物。其中分泌浆液的称为浆液性囊腺瘤，若伴有腺上皮向囊腔内呈乳头状生长则称为浆液性乳头状囊腺瘤，易发生恶变；分泌黏液的称为黏液性囊腺瘤（图 4–10）。

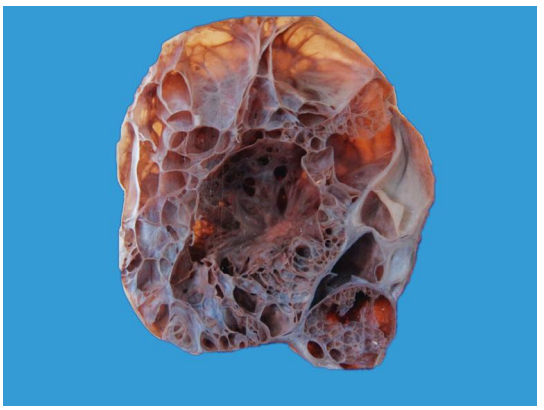


图 4–10 卵巢黏液性囊腺瘤（肉眼观）

（3）纤维腺瘤（fibroadenoma） 是女性乳腺常见的良性肿瘤，单个或多个，呈结节状，边界清楚，常有包膜。镜下可见由增生的腺体及纤维组织共同构成肿瘤实质。

（4）多形性腺瘤（pleomorphic adenoma） 又称混合瘤，常发生于唾液腺，以腮腺多见，呈结节状或分叶状，常有包膜。镜下由腺体、黏液样组织和软骨样组织等多种成分混合而成，构成肿瘤的多形性特点。本瘤生长缓慢，但切除后较易复发，少数可发生恶变。

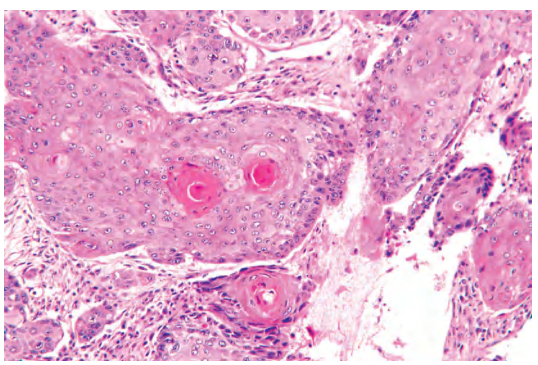
（二）上皮组织恶性肿瘤

癌是人体最常见的恶性肿瘤，40 岁以上人群的发生率显著增加。皮肤、黏膜表面的癌常呈菜花状、息肉状、蕈伞状等，表面伴坏死及溃疡；器官内的癌常为不规则结节状，呈蟹足状或树根样向周围组织浸润，无包膜或有假包膜（如肾细胞癌），质地较硬。切面常为灰白色、较干燥。镜下，癌细胞呈巢状（癌巢）、腺管状或条索状排列，一般与间质分界清楚，网状纤维染色可见其位于癌巢周围，而癌细

胞间无网状纤维。免疫组织化学染色显示癌细胞表达上皮标记（如角蛋白）。癌早期多经淋巴转移，晚期则经血行转移。癌的常见类型如下。

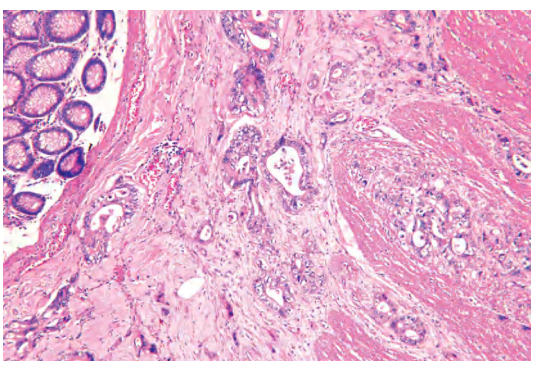
1. 鳞状细胞癌（squamous cell carcinoma） 简称鳞癌，好发于被覆鳞状上皮的部位，如皮肤、口腔、唇、食管、喉、子宫颈、阴茎等处；亦可发生于有鳞状上皮化生的部位，如支气管、胆囊、膀胱、肾盂等处。大体观常呈菜花状或溃疡状，在器官内则为浸润性肿块，切面灰白、干燥，界限不清。光镜下，癌细胞形成大小不等的团块状或条索状癌巢，并向深层浸润。分化好的鳞癌，在癌巢中央有层状红染的角化物质，称为角化珠（keratin pearl）或癌珠（图 4–11），细胞间可见细胞间桥；分化差的鳞癌无角化珠形成，细胞间桥少或无，癌细胞异型性明显并可见较多的核分裂象。临床上根据其异型性和分化程度不同，将其分为高、中、低分化鳞癌或鳞癌Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级。

2. 腺癌（adenocarcinoma） 来源于各种腺体、导管或分泌上皮，常发生于胃肠道、肺、乳腺、女性生殖系统等处。外观可呈菜花状、息肉状或溃疡状。镜下见癌细胞形成大小不等、形态不一、排列不规则的腺体或腺样结构，细胞常排列成多层，核大小不一，核分裂象多见（图 4–12）。当腺癌组织主要呈腺管样结构时称为管状腺癌，伴有大量乳头状结构时称为乳头状腺癌；腺腔高度扩张呈囊状时称为囊腺癌；伴乳头状生长的囊腺癌称为乳头状囊腺癌。分泌大量黏液的腺癌称为黏液腺癌，癌组织呈灰白色、湿润、半透明如胶冻样，又称为胶样癌，胃和大肠多见。镜下，腺腔扩张，含大量黏液，并可由于腺体崩解形成黏液湖，癌细胞漂浮于黏液中（图 4–13）；有时黏液聚集于癌细胞内，将细胞核挤向一边，使细胞呈印戒状，称为印戒细胞，当印戒细胞为主要成分呈弥漫浸润时，则称为印戒细胞癌（图 4–14）。



高分化鳞状细胞癌。癌组织在间质中侵袭性生长，形成癌巢和角化珠

图 4–11　鳞状细胞癌（光镜下）



结肠管状腺癌。左上角为正常黏膜，腺癌组织在黏膜下侵袭性生长，癌细胞形成不规则的腺管状结构

图 4–12　腺癌（光镜下）

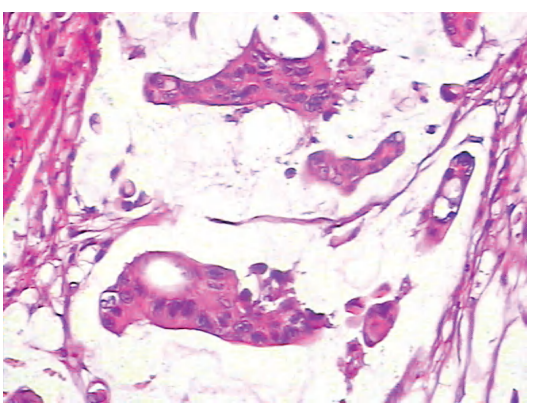


图 4–13　黏液腺癌（光镜下）

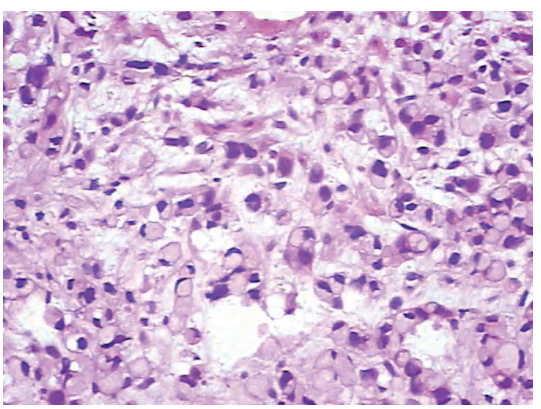


图 4–14　印戒细胞癌（光镜下）

3. 基底细胞癌（basal cell carcinoma） 好发于老年人颜面部，如鼻翼、颊部、眼睑等处，常形成经久不愈的溃疡，或呈小结节状突起。光镜下，癌巢由深染的基底细胞样癌细胞构成。此癌主要为局部浸润，极少发生转移，对放疗敏感。

4. 尿路上皮癌（urothelial carcinoma） 发生于被覆尿路上皮的部位，如肾盂、输尿管、膀胱、尿道等处，患者常表现为无痛性肉眼血尿，肿瘤多呈乳头状、息肉状、结节状、溃疡状，或弥漫性的透壁浸润，单发或多发。镜下，尿路上皮不同程度异型增生和侵袭性生长，根据肿瘤的异型性可分为低级别尿路上皮癌和高级别尿路上皮癌。

二、间叶组织肿瘤

间叶组织肿瘤的种类繁多，包括脂肪组织、血管和淋巴管、平滑肌、横纹肌、纤维组织、骨组织等的肿瘤。医学上又通常将骨肿瘤以外的间叶组织肿瘤称为软组织肿瘤。间叶组织肿瘤中，良性肿瘤较常见，恶性肿瘤（肉瘤）少见。

（一）间叶组织良性肿瘤

1. 脂肪瘤（lipoma） 是最常见的良性间叶组织肿瘤，常见于背、肩、颈及四肢近端的皮下组织。肿瘤大小不一，直径从数厘米至数十厘米不等，常为单发性，也可为多发性，大体观呈结节状或分叶状，质地柔软，有薄包膜，淡黄色，似脂肪组织。镜下，瘤细胞与正常脂肪细胞相似，呈不规则小叶结构，小叶间有纤维间隔（图 4–15）。一般无明显症状，易于手术切除，切除后一般不复发。

2. 平滑肌瘤（leiomyoma） 常发生于子宫，其次为胃肠道。肿瘤为圆形或卵圆形结节，质地较韧，切面灰白色，呈编织状或漩涡状。镜下，瘤组织由形态比较一致的梭形细胞构成，形态类似平滑肌细胞，瘤细胞呈束状、平行或编织状排列，胞质丰富、红染，核呈杆状，两端钝圆（图 4–16）。手术后一般不复发。

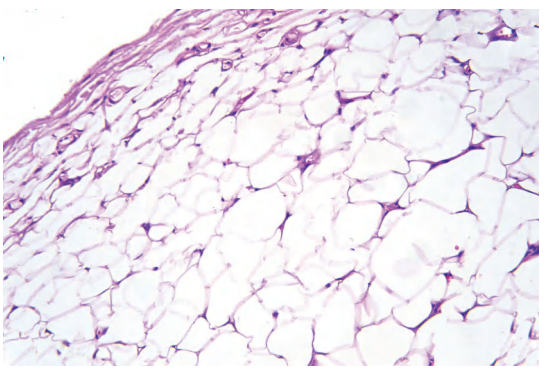


图 4–15 脂肪瘤（光镜下）

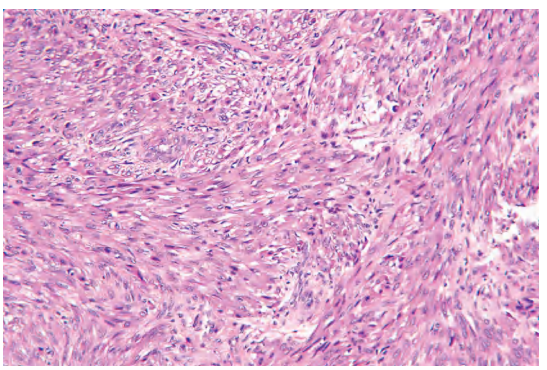


图 4–16 平滑肌瘤（光镜下）

3. 血管瘤（hemangioma） 多为先天性，常见于皮肤、肌肉、内脏等部位。有毛细血管瘤（图 4–17）、海绵状血管瘤及静脉性血管瘤等类型。发生在皮肤或黏膜处常为斑块状，可略凸出于表面，呈鲜红色或暗红色，压之褪色；在内脏器官多呈结节状。血管瘤常为侵袭性生长方式，无包膜，界限不清，一般随身体的发育而长大，到成年后一般停止生长。

4. 软骨瘤（chondroma） 好发于手足短骨，生长缓慢，局部症状轻，肿瘤呈淡蓝色或银白色，半透

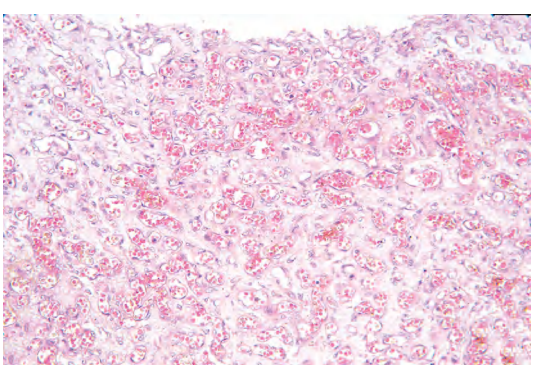


图 4–17 毛细血管瘤（光镜下）

明，可有钙化、黏液变或囊性变。自骨膜发生者称为骨膜软骨瘤，发生在髓腔内者称为内生性软骨瘤。光镜下，它由较成熟的软骨细胞和软骨基质构成，呈分叶状结构。病理诊断时要结合发生部位、影像学表现，与低度恶性软骨肉瘤相鉴别。

（二）间叶组织恶性肿瘤

来源于间叶组织的恶性肿瘤，即肉瘤，较癌少见，部分好发于青少年，部分则集中于中老年人。肉瘤体积常较大，质软，切面常为灰红色，细腻，湿润，似鱼肉状，易发生出血、坏死、囊性变。镜下，肉瘤细胞弥漫性生长，实质与间质分界不清，间质结缔组织少，血管丰富，故肉瘤多经血行转移。肉瘤细胞间存在网状纤维。免疫组织化学染色显示肉瘤细胞表达间叶组织的标记（如波形蛋白 Vimentin 等）。区分癌与肉瘤，对肿瘤的诊断与治疗均有重要意义，其区别见表 4–3。

表 4–3　癌与肉瘤的区别

鉴别点	癌	肉瘤
组织来源	上皮组织	间叶组织
发病率	较高，约为肉瘤的 9 倍，多见于 40 岁以后成人	较低，有些类型主要发生于年轻人或儿童；有些类型主要见于老年人
大体特点	质较硬、色灰白	质软、色灰红、鱼肉状
镜下特点	多形成癌巢，实质与间质分界清楚，纤维组织常有增生	肉瘤细胞弥漫分布，实质与间质分界不清，间质血管丰富，纤维组织少
网状纤维	见于癌巢周围，癌细胞间多无网状纤维	肉瘤细胞间多有网状纤维
转移	多为淋巴转移	多为血行转移

肉瘤的常见类型有以下几种。

1. 脂肪肉瘤（liposarcoma） 为肉瘤较常见的类型，多发生于大腿深部的软组织或腹膜后。肿瘤多呈结节状，常有假包膜，分化较好者似脂肪瘤，分化较差者呈黏液样或鱼肉样。镜下，肉瘤细胞形态多样，可见分化差的星形、梭形、小圆形或多形性的脂肪母细胞，胞质内可见大小不一的脂质空泡，苏丹Ⅲ染色呈阳性；也可见分化成熟的脂肪组织；间质常有丰富的丛状毛细血管网和黏液样变性。脂肪肉瘤有黏液样脂肪肉瘤、高分化脂肪肉瘤、多形性脂肪肉瘤和去分化脂肪肉瘤等类型。

2. 纤维肉瘤（fibrosarcoma） 较少见，好发于四肢皮下组织。肿瘤呈圆形或分叶状，侵袭性生长，切面灰白色、鱼肉状，常伴有出血、坏死。镜下，典型的形态是异型的梭形成纤维细胞样细胞与胶原纤维成束交错，呈鲱鱼骨状或人字形排列，可见病理性核分裂象。局部复发率高，可转移至肺、骨等处。发生在婴儿和幼儿的婴儿型纤维肉瘤预后较成人型纤维肉瘤好。

3. 横纹肌肉瘤（rhabdomyosarcoma） 儿童常见，主要发生在 10 岁以下，常发生于头颈部、泌尿生殖道等处，偶见于四肢。肿瘤常呈结节状，灰红色、湿润、质软，无包膜，与周围组织边界不清。发生于泌尿生殖道者，常向腔内凸出，形成多个灰红色柔软的结节，状如葡萄样，被称为葡萄状肉瘤。镜下，肿瘤细胞由不同发育阶段的横纹肌母细胞构成，分化较好者红染的胞质内可见横纹和纵纹。该肿瘤恶性程度高，生长迅速，易发生血行转移，预后差，90% 以上的患者在五年内死亡。

4. 平滑肌肉瘤（leiomyosarcoma） 好发于中老年人，见于子宫、软组织、腹膜后、肠系膜、大网膜、四肢深部和皮肤等处。肿瘤为圆形或不规则结节状、色灰红、鱼肉样、无包膜。镜下，高分化型肿瘤细胞呈梭形，异型性小；低分化型肿瘤细胞异型性明显，可呈圆形、卵圆形、多边形等，核染

色深，核仁明显，核分裂象易见。

5. 血管肉瘤（angiosarcoma） 起源于血管内皮细胞，可发生于皮肤、乳腺、肝、脾、骨等器官和软组织。头面部皮肤的血管肉瘤较多见，肿瘤多隆起于皮肤表面，呈丘疹状或结节状，灰白色或暗红色，常发生出血、坏死。镜下，肿瘤细胞常形成大小不一、形状不规则的血管腔样结构，肿瘤细胞有异型性；分化差者，肿瘤细胞成片增生，血管腔样结构不明显。

图 4–18 骨肉瘤（肉眼观）

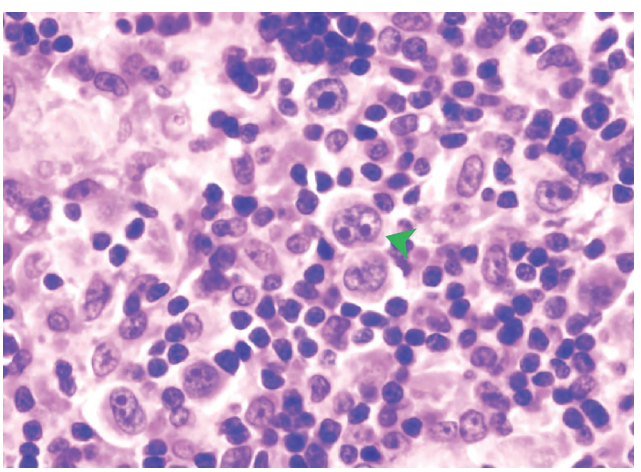
6. 骨肉瘤（osteosarcoma） 是最常见的骨恶性肿瘤。常见于青少年，好发于四肢长骨的干骺端，尤其是股骨下端和胫骨上端。肿瘤呈梭形肿大，境界不清，切面呈灰白色、鱼肉状，常见出血、坏死，破坏骨皮质，引起病理性骨折（图 4–18）。X 线检查，肿瘤内见肿瘤性骨小梁所致的日光放射状阴影，肿瘤上、下两端的骨皮质与掀起的骨外膜之间形成一个三角形的隆起，称为 Codman 三角。镜下，由椭圆形、梭形及多边形的肿瘤细胞组成，肿瘤细胞有不同程度的异型性，弥漫分布，其间可见肿瘤性骨样组织或骨组织。恶性程度高，生长较快，容易经血行转移到肺。

三、淋巴造血组织肿瘤

（一）淋巴瘤

淋巴瘤（lymphoma）是发生于淋巴结和淋巴结外淋巴组织的恶性肿瘤。淋巴瘤种类繁多，不同类型的淋巴瘤病理形态、临床表现、发展经过、治疗效果和预后都有差异。肿瘤细胞来源于 B 细胞、T 细胞、NK 细胞及其前体细胞。根据瘤细胞的组织学形态、免疫表型及分子生物学特点，将淋巴瘤分为两大类，即霍奇金淋巴瘤（Hodgkin lymphoma，HL）和非霍奇金淋巴瘤（non–Hodgkin lymphoma，NHL）。

1. 霍奇金淋巴瘤 也称霍奇金病（Hodgkin disease，HD），是淋巴瘤的一种独特类型，占全部淋巴瘤的 10% ～ 20%。多见于青年人，临床上常有发热、消瘦、盗汗或局部瘙痒等症状。肿瘤好发于颈部和锁骨上淋巴结，其次为腋窝、腹膜后等处的淋巴结，晚期可累及肝、脾、骨髓等处。大体观，早期病变为淋巴结肿大，可推动、质地中等；晚期淋巴结则融合成质硬的巨大肿块，活动度差，切面灰白色、鱼肉样。镜下，其组织学特征为在非肿瘤性的淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、组织细胞等多种炎细胞的背景下，有多少不等的肿瘤细胞，即 R–S 细胞（Reed–Sternberg 细胞）和变异的 R–S 细胞散在分布。典型的 R–S 细胞巨大，可见双核及明显的嗜酸性核仁，称为镜影细胞或诊断性 R–S 细胞（图 4–19）。组织学类型分为结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤和经典型霍奇金淋巴瘤，经典型霍奇金淋巴瘤又分为结节硬化型、混合细胞型、富于淋巴细胞型和淋巴细胞消减型四个亚型。



图中央可见 R–S 细胞

图 4–19 霍奇金淋巴瘤（光镜下）

2. 非霍奇金淋巴瘤 占全部淋巴瘤的 80% ～ 90%。三分之二原发于颈部、锁骨上、腋窝、纵隔等处的淋巴结，三分之一原发于淋巴结外的器官或组织，如消化道、呼吸

道、甲状腺、皮肤等处。非霍奇金淋巴瘤种类繁多，根据 WHO 分类，包括前体 B 细胞和 T 细胞肿瘤、成熟 B 细胞肿瘤、成熟 T 细胞和 NK 细胞肿瘤等类型。大体观，病变淋巴结或器官切面灰白色、鱼肉状。镜下共同点是正常的淋巴组织结构被破坏，由异型淋巴样细胞所取代，这些肿瘤细胞可呈弥漫性分布，亦可呈滤泡样结构。非霍奇金淋巴瘤发生于各年龄组，成人常见弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，儿童和青少年常见淋巴母细胞淋巴瘤、Burkitt 淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤。肿瘤从低度到高度恶性，可随淋巴道和血行转移，侵犯肝、脾、骨髓及其他组织或器官。

（二）髓系肿瘤

髓系肿瘤（myeloid neoplasm）是骨髓内具有多向分化潜能的造血干细胞克隆性增生，包括粒细胞、单核细胞、红细胞和巨核细胞来源的肿瘤，统称为髓系肿瘤。

根据 WHO 第 5 版分类标准，髓系增殖及肿瘤分为九大类：①髓系前体病变。②急性髓系白血病。③骨髓增殖性肿瘤。④骨髓增生异常肿瘤。⑤骨髓增生异常 / 骨髓增殖性肿瘤。⑥肥大细胞增多症。⑦继发性髓系肿瘤。⑧伴有嗜酸性粒细胞增多和基因重排的髓系 / 淋巴肿瘤。⑨混合表型或系列不明的急性白血病。因造血干细胞位于骨髓内，故髓系肿瘤多表现为白血病。

白血病（leukemia）是骨髓造血干细胞克隆性增生形成的恶性肿瘤，其主要特征是骨髓内异常的白细胞弥漫性增生，取代正常骨髓组织，并进入外周血液和浸润肝、脾、淋巴结等全身组织和器官，造成贫血、出血、感染等。因外周血中可见异常增生的白细胞，故称为白血病。白血病在我国各种恶性肿瘤中，病死率居第六或第七位；在儿童和青少年恶性肿瘤中，居第一位。根据白血病的临床特点和肿瘤细胞的成熟程度，分为急性白血病和慢性白血病两种类型。急性白血病的肿瘤细胞多为原始细胞和早期幼稚细胞，分化停滞在早期阶段。好发于幼儿和青少年，起病急，进展快，病程一般在半年内或半年左右，初始症状似急性感染，突发高热、全身乏力、骨痛，进行性贫血和出血倾向。慢性白血病的肿瘤细胞多为中幼、晚幼细胞和成熟细胞，分化停滞在较晚阶段。多见于成人，病程可超过一年，临床症状常表现为肝、脾、淋巴结肿大，消瘦、乏力、贫血等。白血病的治疗方法主要为化疗和骨髓移植。

第十节　肿瘤的病因学与发病学

肿瘤的病因学是研究引起肿瘤的始动因素与发生条件，肿瘤的发病学则是研究肿瘤的发病机制。肿瘤的病因包括外因和内因两个方面，外因一般是指来自环境的致瘤因素，内因是指遗传因素和免疫因素等各种体内因素。肿瘤的发生非常复杂，近年来分子生物学研究表明，肿瘤本质上是一种基因病，各种致瘤因素引起基因损伤，激活原癌基因，肿瘤抑制基因灭活或丢失，加上凋亡调节基因、DNA 修复基因等其他重要的调节基因的改变，使细胞出现克隆性增生，在进一步损伤基础上，发展为单克隆性增生，通过演进，形成具有不同生物学特征的亚克隆，从而获得浸润和转移的能力。

一、肿瘤发生的分子生物学基础

数十年的大量研究表明，肿瘤的发生具有复杂的分子基础，涉及多种基因变化，包括原癌基因激活、肿瘤抑制基因灭活或丢失、凋亡调节基因、DNA 修复基因功能紊乱等。

（一）原癌基因激活

最初在研究病毒与肿瘤的关系中发现一些逆转录病毒（RNA 病毒），能导致动物发生恶性肿瘤，并可使体外细胞发生恶性转化，这些含有能转化细胞的 RNA 序列称为病毒癌基因（viral oncogene，v–onc）。

正常细胞基因组中，有着与病毒癌基因十分相似的 DNA 序列，称为原癌基因（proto–oncogene），其编码的蛋白质对促进细胞生长增生十分重要，主要包括细胞生长因子、生长因子受体、信号转导蛋白和转录因子等。原癌基因正常时不导致肿瘤。当原癌基因结构发生异常，能引起细胞发生恶性转化者，称为细胞癌基因（cellular oncogene），如 *C–MYC*、*K–RAS*。此时癌基因编码的蛋白质失去正常产物的生长调节作用，并且能够诱导细胞异常增生，从而导致肿瘤。原癌基因转化为细胞癌基因的过程，称为原癌基因激活。激活的方式主要有以下几种。

1. 点突变 可使氨基酸发生改变，使蛋白质的结构和功能发生异常。点突变包括碱基替换、插入和缺失，最为常见的是碱基替换，如 *RAS* 基因 12 号密码子 GGC 发生单个碱基置换，突变为 GTC，导致 RAS 蛋白分子中的甘氨酸被缬氨酸取代，使该基因产物持续处于活性状态，导致细胞增生过度。

2. 基因扩增 是指基因过度复制、拷贝数增加。原癌基因扩增使肿瘤细胞生长更快且侵袭性更强，如小细胞肺癌中 *N–MYC* 的扩增，乳腺癌中的 *HER2* 的扩增。

3. 染色体转位 染色体转位使原癌基因处于强启动子控制之下，转录增强，过度表达，例如人 Burkitt 淋巴瘤中位于 8 号染色体上的 *C–MYC* 转位到 14 号染色体上编码免疫球蛋白重链的基因位点，使得 *C–MYC* 与 *IGH* 拼接，造成 *C–MYC* 过度表达；或者原癌基因重组产生融合基因，导致细胞恶性转化，如慢性粒细胞白血病中 9 号染色体上的原癌基因 *ABL* 转位到 22 号染色体的 *BCR* 位点，导致 BCR 蛋白序列取代 ABL 蛋白的氨基端，形成功能异常的 *BCR/ABL* 融合基因。

表 4–4 列举了一些常见癌基因及其产物、激活机制及其相关人类肿瘤。

表 4–4 主要癌基因举例

分类	原癌基因	激活机制	相关人类肿瘤
生长因子			
PDGF–β 链	*SIS*	过度表达	星形细胞瘤、骨肉瘤、乳腺癌
FGF	*HST–1*、*INT–2*	过度表达、扩增	胃癌、膀胱癌、乳腺癌、黑色素瘤
生长因子受体			
EGFR 家族	*ERB–B1*、*2*、*3*	过度表达、扩增	乳腺癌、肺癌、卵巢癌、胃癌
信号转导蛋白			
GTP 结合蛋白	*RAS*	点突变	肺癌、结肠癌、胰腺癌、白血病
非受体酪氨酸激酶	*ABL*	易位	慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病
转录因子	*C–MYC*	转位	Burkitt 淋巴瘤
	N–MYC	扩增	神经母细胞瘤、小细胞肺癌
	L–MYC	扩增	小细胞肺癌
细胞周期调节蛋白			
周期素	*CYCLINE*	扩增	乳腺癌、食管癌
周期素依赖激酶	*CKD4*	扩增、点突变	胶质母细胞瘤、黑色素瘤、肉瘤

（二）肿瘤抑制基因功能丧失

正常细胞内存在着另一类基因，与原癌基因编码的蛋白功能相反，能抑制细胞的生长，称为肿瘤

抑制基因（tumor suppressor gene），又称抑癌基因（cancer suppressor gene）。其功能的丧失可能促进细胞转化，导致肿瘤的发生。与原癌基因激活不同的是，肿瘤抑制基因的灭活多数是通过等位基因的两次突变或缺失的方式实现的，目前研究最多的肿瘤抑制基因是 *P53* 基因和 *RB* 基因。

TP53 基因位于染色体 17p13.1，编码 P53 蛋白，正常的 P53 蛋白在 DNA 损伤时，诱导 CPK 抑制物 P21 转录，使细胞停滞在 G_1 期，同时诱导 DNA 修复基因 *GADD45* 转录，使损伤的 DNA 得以修复。如果修复失败，则通过活化 *BAX* 基因使细胞进入凋亡，以保证基因组的遗传稳定。超过 50% 以上的人类肿瘤有 *P53* 基因突变，突变的 *P53* 基因丧失了上述功能，使遗传信息受损的细胞进入增殖，最终发展为恶性肿瘤。

RB 基因定位于染色体 13q14，编码一种核磷蛋白（PRB），在调节细胞周期中起重要作用。它在细胞核中以活化的脱磷酸化或失活的磷酸化形式存在。脱磷酸化的 RB 蛋白可以和转录因子 *E2F* 家族结合，阻断 DNA 上的 S 期基因转录，对细胞从 G_1 期进入 S 期有抑制作用。RB 蛋白磷酸化后，其与 E2F 分离，使 E2F 与 DP1 蛋白结合形成异二聚体，活化 S 期基因转录。如果 *RB* 基因失活，RB 蛋白表达异常，受累的细胞就无障碍地进入 S 期，从而可能导致恶变。

表 4–5 列出几种常见的肿瘤抑制基因和相关的人类肿瘤。

表 4–5　常见的肿瘤抑制基因和相关人类肿瘤

基因	功能	与体细胞相关的肿瘤	与遗传型突变相关的肿瘤
P53	控制细胞周期和转录	大多数人类肿瘤	Li–Fraumeni 综合征，多发性癌和肉瘤
RB	调节细胞周期	视网膜母细胞瘤，骨肉瘤	家族性视网膜母细胞瘤，骨肉瘤，乳腺癌，结肠癌，肺癌
P16	抑制周期素依赖激酶	胰腺癌，食管癌	家族性恶性黑色素瘤
APC	抑制信号传导	胃癌，结肠癌，胰腺癌等	家族性腺瘤性息肉病
NF–1	下调 Ras 蛋白	神经鞘瘤	神经纤维瘤病
WT–1	抑制基因转录	肾母细胞瘤	家族性肾母细胞瘤
BRCA–1	DNA 修复		乳腺癌，卵巢癌

（三）凋亡调节基因功能紊乱

近年来发现，调节细胞凋亡的基因在某些肿瘤的发生上也起着重要的作用。细胞凋亡受复杂的分子机制调控，通过促凋亡分子（如 BCL–2 家族中的 BAX、死亡受体家族成员、caspase 家族蛋白酶等）和抗凋亡分子（如凋亡抑制蛋白 IAP 家族成员 SURVIVIN、X–IAP、C–IAP 等）之间的相互作用来实现。例如，B 细胞性淋巴瘤 / 白血病家族中的 BCL–2 蛋白可以抑制凋亡，BAX 蛋白则可以促进细胞凋亡，正常情况下两种蛋白在细胞内保持平衡，如造成 *BCL–2* 基因的过多表达，使 B 细胞免于凋亡而长期存活，加之其他基因突变而发展为淋巴瘤。

（四）DNA 修复基因功能障碍

电离辐射、化学物质等致癌物引起的 DNA 损伤，如果超过了细胞的耐受程度，细胞就凋亡，如果只是引起轻微的损害，正常细胞内的 DNA 修复机制就可及时修复。这对维持机体遗传基因的稳定至关重要。在一些遗传性 DNA 修复调节基因突变或缺失的人中，恶性肿瘤的发病率极高，例如着色

性干皮病患者，不能修复紫外线导致的 DNA 损伤，易患皮肤癌；遗传性非息肉病性结直肠癌综合征患者是由于 DNA 错配修复基因引起一段单链 DNA 在复制时碱基错配，不能修复，形成结直肠癌。

二、肿瘤发生的危险因素

（一）环境因素

1. 化学因素 通过大量动物实验研究，目前已知对动物有致癌作用的化学物质有 1000 多种，其中有些与人类肿瘤关系密切。

（1）间接化学致癌物 大多数化学致癌物本身不活跃，进入体内代谢后转化为能与 DNA 起作用的致癌物，称为间接化学致癌物（indirect carcinogen）。①多环芳烃：包括苯并芘、甲基胆蒽等，存在于石油、煤焦油、煤烟、汽车排出的废气、烟草燃烧后的烟雾以及熏烤肉等食品中。特别是致癌性强的 3,4– 苯并芘，它是煤焦油的主要致癌成分，不溶于水，缺乏化学活泼基团，进入体内后经细胞微粒体氧化酶作用，代谢为环氧化物并与核酸反应，导致 DNA 结构改变。这类物质与肺癌、胃癌等高度相关。②芳香胺类：橡胶工人和印染厂工人的膀胱癌发病率高与乙苯胺、联苯胺有关，过去食品工业中使用的氨基偶氮染料（奶油黄、猩红）可引起肝癌。③亚硝胺类：亚硝酸盐可作为肉类食品的保鲜剂与着色剂，又可由细菌分解硝酸盐而产生，具有广泛的致癌谱。能引起各种肿瘤，如肝、肾、肺、食管、胃、肠等肿瘤。我国河南省林县食管癌发病率高与食物中亚硝胺含量高有关。④黄曲霉毒素：黄曲霉菌广泛存在于霉变的食物中，尤以霉变的花生、玉米及谷类中含量最多，其中黄曲霉毒素 B_1 的致癌性最强，这种毒素主要诱发肝细胞癌。在肝癌高发区调查显示黄曲霉毒素 B_1 污染水平高，同时这些地区也是乙型肝炎病毒（HBV）感染的高发区，因此 HBV 感染与黄曲霉毒素 B_1 的协同作用是肝癌高发的主要致癌因素。

（2）直接化学致癌物 少数化学致癌物能直接与细胞 DNA 作用引起体细胞突变，称为直接化学致癌物（direct carcinogen）。这类致癌物为弱致癌剂，主要有烷化剂和某些微量元素。烷化剂被用于治疗肿瘤，但有可能诱发恶性肿瘤；镉与前列腺癌、肾癌有关；砷和镍分别可诱发人类皮肤癌、鼻咽癌等。

2. 物理因素 电离辐射是主要的物理性致癌因素。此外，紫外线、热辐射、创伤、慢性炎症刺激和异物亦可能与促癌有关。

（1）电离辐射 是指 X 射线、γ 射线和亚原子微粒等辐射可引起肿瘤。如日本广岛、长崎原子弹爆炸后，幸存者中肿瘤发病率增高，特别是白血病。辐射能使 DNA 断裂、易位和发生点突变，导致癌基因激活或者抑癌基因失活。

（2）紫外线 长期照射可引起皮肤癌，1928 年，Findlay 等报告用紫外线照射小鼠成功诱发皮肤乳头状瘤和皮肤癌。原因是细胞 DNA 吸收光子后形成了嘧啶二聚体，阻碍 DNA 复制。正常皮肤上皮细胞含有 DNA 修复酶，能将损伤部分修复，而着色性干皮病患者缺乏这种酶，皮肤癌的发病率增高。

（3）石棉纤维 可引起肺癌和胸膜间皮瘤。

3. 生物因素 与肿瘤发生相关的生物因素包括病毒、细菌、寄生虫等。

（1）肿瘤病毒 1908 年 EllerMann 和 Bang 将鸡白血病无细胞滤液注射给健康鸡诱发了白血病，1910 年 Rous 等将鸡梭形细胞肉瘤无细胞滤液注射给同一群小鸡，3 周后大部分被接种的小鸡长出了梭形细胞肉瘤，这开辟了肿瘤病因学中的一个新的领域，为生物性因素致瘤奠定了实验基础。能在人或动物体内引起肿瘤的病毒称为肿瘤病毒（tumor virus）。已知的肿瘤病毒有数百种，其中一些与人类肿瘤有关，包括 DNA 肿瘤病毒和 RNA 肿瘤病毒。

DNA 肿瘤病毒感染细胞后，若病毒基因组整合到宿主 DNA 中，可以引起细胞转化。与人类肿瘤密切相关的 DNA 病毒有：①人乳头瘤病毒（HPV）：与宫颈癌、口咽癌等关系密切，近来实验研究发现 90% 的宫颈癌标本中可检出 *HPV–DNA*，以 *HPV16*、*18* 型最为常见。在这些癌细胞中已经证实有

P53 基因突变及 HPV 抗原和 DNA 序列存在。② EB 病毒（EBV）：EBV 与 Burkitt 淋巴瘤和鼻咽癌的发生有关，EBV 可激活 *MYC* 基因、诱导表皮生长因子受体（EGFR）的表达，导致肿瘤的发生。③乙型肝炎病毒（HBV）：研究发现，HBV 感染者发展为肝细胞癌的概率是未感染者的 200 倍，HBV 可能通过编码 HBX 蛋白促使细胞基因表达失调，导致损伤的肝细胞发生癌变。

以 RNA 作为遗传物质核心，能直接或间接引发细胞恶性转化的病毒，称为 RNA 肿瘤病毒，其特点是含有反转录酶，是反转录病毒（retrovirus），可分为急性转化病毒和慢性转化病毒。急性转化病毒含有病毒癌基因，如 *V–SRC*、*V–ABL*、*V–MYB* 等，当其感染细胞后，在反转录酶的作用下，将病毒 RNA 反转录成互补 DNA，然后整合到宿主 DNA 中并表达，导致细胞转化；慢性转化病毒本身不含癌基因，但含有促进基因转录的启动子或增强子，可激活原癌基因并使其高度表达。RNA 肿瘤病毒可诱发白血病、肉瘤、淋巴瘤和乳腺癌等，如人类 T 细胞白血病 / 淋巴瘤病毒 1 型（human T–cell Leukemia/lymphoma Virus 1，HTLV–1）与“成人 T 细胞白血病 / 淋巴瘤”有关。

（2）细菌与寄生虫　幽门螺杆菌（helicobacter pylori，Hp）感染与胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤（MALT 淋巴瘤）发生有密切关系，也与一些胃腺癌发生有关系。血吸虫感染可引起膀胱癌和结直肠腺癌。感染华支睾吸虫的患者肝内胆管癌发病率较一般人高。

（二）遗传因素

遗传因素在一些肿瘤的发生中起重要作用。由于患者的染色体和基因异常，他们患肿瘤的概率明显增加。

1. 常染色体显性遗传的遗传性肿瘤综合征　包括视网膜母细胞瘤、肾母细胞瘤、神经母细胞瘤等，有明显家族史，以常染色体显性遗传规律出现。这些肿瘤的特点是儿童期发病，肿瘤呈多发性，常累及双侧器官。现已知发生遗传性基因突变或缺失的都是肿瘤抑制基因，如 *RB*、*P53*、*APC* 等，这类肿瘤的发生需要二次突变。一些癌前病变，如家族性腺瘤性息肉病也以常染色体显性方式遗传，突变或缺失的基因也是肿瘤抑制基因。

2. 常染色体隐性遗传的遗传性肿瘤综合征　如毛细血管扩张性共济失调症，患者易发生急性白血病和淋巴瘤；Bloom 综合征（先天性毛细血管扩张性红斑及生长发育障碍），患者易发生白血病及其他肿瘤；着色性干皮病患者易患皮肤癌、恶性黑色素瘤等。这些疾病的特点是 DNA 修复基因异常。

一些肿瘤具有明显的家族聚集性，如乳腺癌、肝癌、鼻咽癌、胃肠癌、食管癌等，可能与多因素遗传有关。

近年来，随着分子生物学的发展，对肿瘤病因和发病机制的研究有了很大的进展。但肿瘤的发生和发展受诸多因素影响，十分复杂，许多领域我们还未知，有待于我们更加深入地研究。

复习思考题

1. 请问是否存在“高分化恶性肿瘤”和“低分化良性肿瘤”？请举例说明。
2. 以“腺癌”为例，描述其从原位癌演进为浸润癌，并最终发生血行转移的连续病理过程。
3. 目前靶向治疗用于很多恶性肿瘤的一线治疗，为什么靶向治疗需要基于肿瘤的分子病理检测？并举例说明。
4. 以 H.pylori 与胃癌为例，叙述炎症与肿瘤发生的关系。

扫一扫，查阅本章所有数字资源

第五章　心血管系统疾病

心血管系统由心脏与血管构成，是维持机体生命活动与内环境稳定的核心。心脏节律性搏动驱动血液经动脉输送至全身毛细血管网，在此完成物质交换和气体交换，最后各器官的血液汇入静脉，回流到心脏。该系统任一环节的结构或功能异常均可致病。当前，我国心血管疾病负担日益加重，已成为重大公共卫生问题，其防治是“健康中国”战略的关键。心血管疾病谱系庞杂，本章将重点阐述动脉粥样硬化及其介导的冠心病、高血压病与风湿性心脏病等。

扫一扫，查看此处教学资源

第一节　动脉粥样硬化

动脉硬化（arteriosclerosis）泛指以动脉壁增厚、变硬和弹性减退为共同特征的一组动脉病变，但其病理基础各异，主要包括：①动脉粥样硬化（atherosclerosis，AS）：最常见且最具危害性。②细动脉硬化（arteriolosclerosis）：表现为细动脉壁玻璃样变，常见于高血压病和糖尿病。③动脉中层钙化（medial arterial calcification）：相对少见，特征为中膜钙盐沉积，好发于老年人的中等肌型动脉。

动脉粥样硬化是缺血性心血管疾病的核心病理基础，以血管内膜脂质沉积、灶性纤维组织增生及粥样斑块形成为基本病变特征。其主要累及全身大、中型动脉，导致受累动脉管壁增厚变硬、弹性减弱，管腔狭窄乃至闭塞，引发心、脑、肾等重要器官缺血，严重威胁人类健康。在我国，伴随生活方式的改变与人口老龄化，其发病率持续攀升。该病虽多见于中老年人群，但近年来发病呈明显年轻化趋势。

一、病因和发病机制

（一）危险因素

动脉粥样硬化的确切病因尚不清楚，目前认为主要的危险因素有：

1. 高脂血症　是指血浆总胆固醇（TC）和（或）甘油三酯（TG）水平异常增高。血脂以脂蛋白形式在循环中运输，主要包括乳糜微粒（CM）、低密度脂蛋白（LDL）、极低密度脂蛋白（VLDL）和高密度脂蛋白（HDL）。各种脂蛋白在动脉粥样硬化发生发展中的作用不同：LDL 是致动脉粥样硬化的主要因素，与 VLDL 同属致动脉粥样硬化性脂蛋白；而 HDL 则通过胆固醇逆向转运，清除外周组织（包括动脉壁）中的胆固醇，延缓动脉粥样硬化进展。因此，LDL、VLDL 及 TG 的水平异常增高，不仅是高脂血症的主要表现，也是评估动脉粥样硬化及其相关疾病（如冠状动脉性心脏病）风险的关键指标。

近年研究进一步明确，LDL 在动脉内膜下滞留后可被氧化修饰形成氧化型 LDL（ox-LDL）。ox-LDL 不仅直接损伤血管内皮细胞与平滑肌细胞，还可通过清道夫受体被巨噬细胞大量吞噬，促使泡沫细胞形成，成为早期斑块形成的核心病理环节。

2. 高血压　高血压是促进动脉粥样硬化发生发展的主要危险因素之一。高血压患者常表现为动脉粥样硬化发病早、病变重。斑块病灶常分布于大动脉分支开口及弯曲等血流剪切力增高区域。其主要机制为：高血压状态下，增高的血流剪切应力与压力直接损伤血管内皮，使其通透性增加，促进脂蛋白渗入内膜，并引起血小板黏附聚集，同时促使血液源性的单核细胞和中膜的平滑肌细胞迁入内膜，

共同加速动脉粥样硬化的进程。

3. 吸烟　吸烟也是动脉粥样硬化的主要危险因素。其致动脉粥样硬化的机制复杂，主要包括：①内皮损伤：吸烟可促进血液中一氧化碳（CO）浓度升高，造成内皮细胞缺氧性损伤。②脂质氧化：过量吸烟促进 LDL 氧化为 ox–LDL，进而诱导单核细胞迁入内膜并转化为泡沫细胞。③促凝与增生：吸烟还可增强血小板聚集能力，烟草含有的一些成分可激活凝血因子Ⅷ及某些致突变物质，刺激血管平滑肌细胞增生。上述机制协同作用，共同推动动脉粥样硬化的发生与发展。

4. 继发性高脂血症　糖尿病、高胰岛素血症、甲状腺功能减退及肾病综合征等是引起继发性高脂血症的常见病因。其中，糖尿病患者常表现为 TG、VLDL 水平明显升高而 HDL 水平降低的血脂谱；同时，高血糖可致 LDL 糖基化，使其更易被氧化修饰。甲状腺功能减退与肾病综合征患者同样存在脂质代谢紊乱，主要表现为血浆 LDL 增高，从而增加动脉粥样硬化的患病风险。

5. 遗传因素　高胆固醇血症与冠心病有明显的家族聚集现象，提示遗传因素是动脉粥样硬化的危险因素。目前已发现多种基因影响脂质的摄取、代谢和排泄。其中，家族性高胆固醇血症与 LDL 受体基因突变有关，可致血浆 LDL 水平极高，年龄很小即可引发动脉粥样硬化；而家族性高甘油三酯血症的不同亚型则分别与脂蛋白酯酶或载脂蛋白 C–Ⅱ基因缺陷有关。

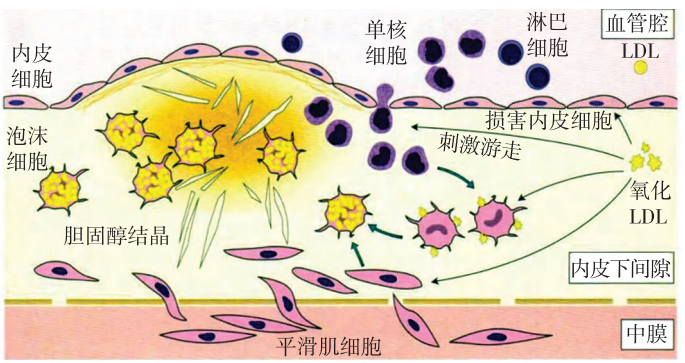
6. 年龄与性别　动脉粥样硬化的发生率和病变的严重程度随年龄增长而增加。绝经前女性的发病率低于同龄男性，并表现为较高的 HDL 和较低的 LDL 水平；绝经后，这种差异消失。这与雌激素能影响脂类代谢，降低血胆固醇水平有关。

7. 代谢综合征　是一种由遗传因素和环境因素导致的多种代谢异常的综合征，伴有 LDL 增高和 HDL 降低，尤其是糖代谢紊乱、脂代谢紊乱、高血压、肥胖或超重等多种代谢异常导致心血管疾病、糖尿病的发生风险及病死率明显高于正常人群。

（二）发病机制

动脉粥样硬化的发生发展是一个复杂的病理过程，其核心环节是富含胆固醇的脂蛋白在动脉内膜的滞留与修饰，以及随后的慢性炎症和纤维修复性反应（图 5–1），归纳如下。

1. 脂质渗入学说　此学说认为，动脉粥样硬化的发生是由于血浆中致动脉粥样硬化性脂蛋白（主要是 LDL 和 VLDL）增多，通过受损内皮并沉积于内膜，而触发的一系列级联反应。其中，LDL 是携带胆固醇的主要载体，而 VLDL 富含甘油三酯，其脂解残粒同样具有强致动脉粥样硬化性。随后，血液单核细胞及动脉中膜平滑肌细胞迁移入内膜，二者通过清道夫受体大量摄取 ox–LDL 等脂质，最终形成泡沫细胞。作为病变的核心标志，泡沫细胞聚集形成早期脂质条纹，并驱动慢性炎症反应，最终促进斑块的形成与进展。



LDL 渗入内皮下间隙并氧化为 ox–LDL；随后，迁入内膜的单核细胞分化为巨噬细胞，通过清道夫受体摄取 ox–LDL 形成巨噬细胞源性泡沫细胞；同时，中膜平滑肌细胞也迁入内膜，摄取脂质转化为肌源性泡沫细胞

图 5–1　动脉粥样硬化发生示意图

2. 损伤应答学说 即内皮损伤学说，其核心观点是粥样斑块形成是动脉对内膜损伤的一种慢性炎症性修复反应。在多种因素（如机械应力、高脂血症、吸烟、免疫损伤等）刺激下，内皮细胞功能紊乱及结构损伤甚至脱落。这导致两大核心病理过程：①巨噬细胞途径：内皮屏障破坏使脂蛋白渗入，血小板黏附并释放生长因子，继而吸引单核细胞迁入。单核细胞分化为巨噬细胞，通过清道夫等受体大量摄取 ox–LDL，形成巨噬细胞源性泡沫细胞。②平滑肌细胞途径：损伤的内皮及活化血小板分泌生长因子，激活动脉中膜平滑肌细胞。后者经内弹力膜迁入内膜，发生表型转化、增殖并分泌细胞外基质，同时通过 LDL 受体吞噬脂质，形成平滑肌源性泡沫细胞。

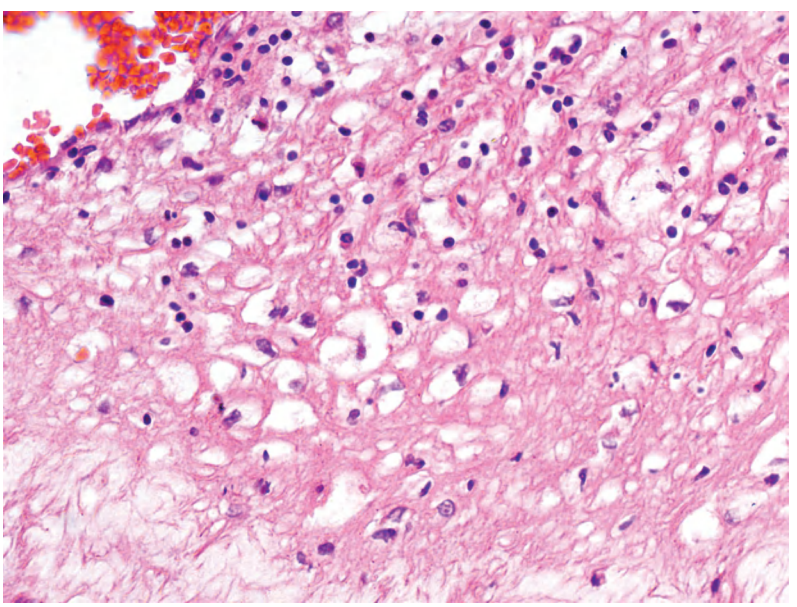
3. 动脉平滑肌增殖或突变学说 该学说认为，在多种致病因子的刺激下，动脉中膜的平滑肌细胞从原有的收缩表型向合成表型转化，并增殖、迁移至内膜。表型转化的平滑肌细胞通过上调脂蛋白受体的表达，主动摄取 ox–LDL，形成肌源性泡沫细胞；大量合成并分泌胶原蛋白、弹性蛋白及蛋白多糖等细胞外基质成分，构成纤维斑块的结构骨架，最终导致动脉管壁增厚、僵硬度增加，形成典型的动脉粥样硬化纤维斑块。

4. 慢性炎症学说 血管壁慢性炎症贯穿动脉粥样硬化发生发展全过程。在病变早期单核细胞在血管黏附分子的作用下与内皮细胞黏附，并进入内膜，吞噬脂质，形成巨噬细胞源性泡沫细胞，是早期脂纹的主要成分。在病变进展期，单核细胞还可产生多种生物活性物质及化学趋化因子参与动脉粥样硬化病变的发展。

二、病理变化

（一）脂纹

脂纹是动脉粥样硬化最早的肉眼可见病变，好发于动脉分支开口处及弯曲处。肉眼观，内膜表面出现黄色针头帽大小的斑点，或长短不一的条纹，宽 1 ～ 2mm，平坦或微隆起。光镜下，病灶可见大量泡沫细胞在内膜聚集（图 5–2），该细胞体积大，呈圆形，胞质因富含脂质而呈特征性的泡沫样外观。根据其来源，泡沫细胞可分为巨噬细胞源性泡沫细胞（源自血液单核细胞）和肌源性泡沫细胞（源自中膜平滑肌细胞）。此期病变在去除病因后具有可逆性，是干预和预防动脉粥样硬化进展的关键窗口期。



病灶处见大量泡沫细胞

图 5–2 动脉粥样硬化（光镜下）

（二）纤维斑块

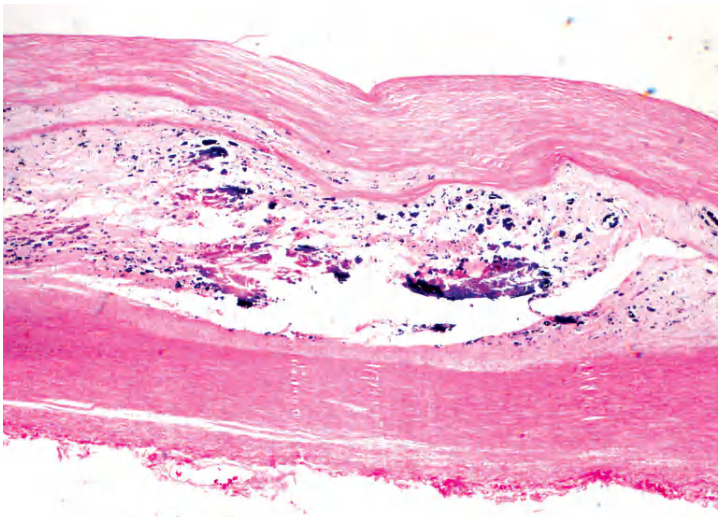
由脂纹发展而来。肉眼观，病变处内膜出现散在、不规则的隆起斑块，初期为淡黄色或黄色，后期可因胶原纤维增生及玻璃样变而呈瓷白色。光镜下，病灶表面为纤维帽，由大量胶原纤维、散在的平滑肌细胞、少量弹性纤维及蛋白聚糖等组成，纤维帽下为增生的平滑肌细胞、泡沫细胞、细胞外脂质及炎细胞等成分。

（三）粥样斑块

粥样斑块，又称粥瘤，是动脉粥样硬化进展期的特征性改变，由纤维斑块深层组织坏死、崩解演变而来。肉眼观，斑块显著隆起于内膜表面，呈灰黄色，常因相邻斑块融合而形态不规则（图 5–3A）。其切面呈典型分层结构：表层为灰白色、坚韧的纤维帽；深层则为由大量脂质、坏死崩解物及胆固醇结晶混合而成的黄色粥糜样坏死核心。光镜下，玻璃样变的纤维帽深部为大片无定形坏死物，其中可见特征性的胆固醇结晶（HE 染色中呈针状空隙）及营养不良性钙化；斑块底部及肩部可见肉芽组织、少量泡沫细胞及淋巴细胞浸润。此外，病变严重的斑块可向深层压迫中膜，导致平滑肌萎缩，引起中膜变薄，从而削弱动脉壁强度（图 5–3B）。

动脉内膜见明显隆起的灰白色、灰黄色斑块

图 5–3A　动脉粥样硬化（肉眼观）



动脉内膜明显增厚，表面为纤维帽，其下可见散在泡沫细胞、沉积的胆固醇结晶、细胞外脂质、坏死物及钙化

图 5–3B　主动脉粥样硬化（光镜下）

（四）继发性病变

在纤维斑块和粥样斑块基础上可继发以下病变。

1. 斑块内出血　斑块底部或边缘的新生毛细血管破裂出血，或纤维帽破裂，造成动脉管腔血液流入斑块使其迅速增大，可致受累动脉的管腔急性狭窄或闭塞，引起急性供血中断。如冠状动脉斑块内出血可致心肌梗死。

2. 斑块破裂　斑块表面的纤维帽破裂，粥样物质入血形成栓子可致栓塞；破裂处可形成粥瘤性

溃疡。

3. 血栓形成 斑块溃疡处内膜缺损，表面易形成附壁血栓，加重管腔阻塞，导致器官梗死；血栓可机化或脱落形成栓塞。

4. 钙化 纤维帽及粥瘤灶内易发生钙盐沉着，导致动脉壁变硬变脆，易于破裂。

5. 动脉瘤形成 斑块侵蚀和压迫中膜，致平滑肌萎缩、弹力纤维断裂，局部管壁强度下降。在血流压力下，病变管壁向外膨出形成动脉瘤，其破裂可引发致命性大出血。

6. 动脉管腔狭窄 中等动脉管腔可因粥样斑块而变得狭窄，引起所供应区域的血量减少，致相应器官发生缺血性病变。

三、重要器官的动脉粥样硬化

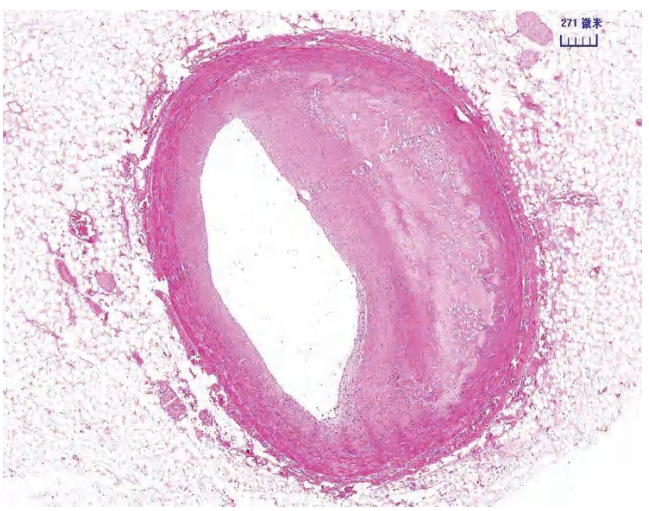
（一）主动脉粥样硬化

病变多见于主动脉后壁及分支开口处，以腹主动脉病变最重，其次为胸主动脉、主动脉弓和升主动脉，动脉瘤好发于腹主动脉。

（二）冠状动脉粥样硬化及冠状动脉硬化性心脏病

1. 冠状动脉粥样硬化 是危害最严重的动脉粥样硬化类型。冠状动脉是除主动脉外最早受累的动脉。病变多见于左冠状动脉前降支，其次为右主干及左旋支，严重者可有多支同时受累，呈节段性分布；受血管解剖及力学特点的影响，斑块多位于冠状动脉心壁侧，横切面见内膜呈新月形增厚，致管腔偏心性狭窄（图 5–4）。按狭窄程度分为 4 级：Ⅰ级≤ 25%，Ⅱ级 26% ～ 50%，Ⅲ级 51% ～ 75%，Ⅳ级≥ 76%。

2. 冠状动脉粥样硬化性心脏病 由于冠状动脉狭窄所致心肌供血不足而引起的缺血性心脏病称为冠状动脉型心脏病（coronary heart disease，CAD），简称冠心病。冠状动脉粥样硬化是其最常见病因（占 95% ～ 99%），因此，在临床实践中，冠心病通常特指冠状动脉粥样硬化性心脏病。



内膜不规则增厚，粥样斑块形成。冠状动脉管腔狭窄、偏位

图 5–4 冠状动脉粥样硬化（光镜下）

3. 冠心病的病变类型

（1）心绞痛（angina pectoris） 由冠状动脉供血不足或心肌耗氧量增加，导致心肌急性、短暂性缺血缺氧所引起的临床综合征。表现为阵发性心前区、胸骨后压榨性或紧缩性疼痛，并可向左上肢放

射，一般持续 3 ～ 5 分钟，休息或服用硝酸酯类药物后症状可缓解。

心绞痛的发生是在冠状动脉供血不足基础上，因体力活动、暴饮暴食、情绪激动等导致冠状动脉痉挛及耗氧量增加，使心肌缺血、缺氧造成酸性代谢产物或多肽类物质堆积，刺激心内交感神经末梢，信号经 1 ～ 5 胸交感神经节和相应脊髓段传至大脑产生痛觉，并引起相应脊髓段脊神经分布的皮肤区域的压榨和紧缩感。根据病因、疼痛的程度及有无诱因等，心绞痛可分为三种类型：①稳定型心绞痛，又称轻型心绞痛，一般不发作，仅在重体力劳动或其他原因所致的心肌耗氧量增加时发作；②不稳定型心绞痛，是一种进行性加重的心绞痛，在负荷加重和休息时均可发作，通常有一支或多支冠状动脉病变，因粥样斑块破裂或血栓形成所致。③变异型心绞痛，又称 Prinzmetal 心绞痛，多无明显诱因，其典型表现为静息状态下发作（尤其是在夜间或清晨）。患者冠状动脉明显狭窄，或因发作性痉挛引起。

（2）心肌梗死（myocardial infarction，MI） 是指冠状动脉持续性供血中断所致较大范围的心肌缺血性坏死。多见于中老年人，患者表现为剧烈而较持久的胸骨后疼痛，休息或硝酸酯类药物无法完全缓解，可伴血清心肌酶水平升高、特征性心电图改变以及发热、外周血白细胞增多等全身反应。

根据梗死的范围和深度，可将其分为两个类型：①心内膜下心肌梗死：病变主要累及心室壁内层 1/3 的心肌，常波及肉柱和乳头肌，为多发性、小灶性坏死，直径 0.5 ～ 1.5cm。病变分布常不限于某支冠状动脉的供血区域，而是不规则地分布于左心室四周，严重时病灶扩大融合，累及整个心内膜下心肌，呈环状梗死。②透壁性心肌梗死：是典型心肌梗死的类型，梗死的部位与闭塞的冠状动脉分支供血区一致，病灶较大，最大直径在 2.5cm 以上，累及心室壁全层或深达室壁 2/3 以上。此型心肌梗死多发生在左冠状动脉前降支的供血区，其中以左心室前壁、心尖部及室间隔前 2/3 多见，约占全部心肌梗死的 50%。约 25% 发生于右冠状动脉供血区的左心室后壁、室间隔后 1/3 及右心室。此外，也可见于左心室侧壁，相当于左冠状动脉左旋支的供血区域。发生于心房者较为少见。

心肌梗死的形态学呈动态演变过程。一般在梗死后 6 小时肉眼才能识别，梗死灶苍白；8 ～ 9 小时后呈土黄色。光镜下，梗死灶呈凝固性坏死改变，间质水肿及不同程度的中性粒细胞浸润。4 天后梗死灶边缘出现充血、出血带；7 天后梗死灶边缘开始出现肉芽组织；3 周后梗死灶逐渐形成瘢痕组织。

心肌梗死发生 30 分钟内，心肌细胞内糖原显著减少甚至消失。胞质中肌红蛋白（Mb）迅速释放入血并经尿排出，故早期即可检测到血、尿 Mb 升高，但其特异性较低。肌钙蛋白（cTn）通常于发病后 3 ～ 4 小时升高，因其兼具高特异性与高敏感性，成为诊断心肌梗死的首选血清标志物。随着心肌细胞坏死进展，细胞完整性破坏，肌酸激酶同工酶（CK–MB）、肌酸激酶（CK）及乳酸脱氢酶（LDH）等胞内酶释放入血，致血清酶活性升高。

心肌梗死，尤其是透壁性梗死可出现以下并发症：

①心力衰竭：是心肌梗死常见的死亡原因之一。梗死的心肌收缩力显著降低，心脏收缩功能失调而引起心力衰竭。心内膜下心肌梗死可因乳头肌断裂、功能失调而引起心力衰竭。

②心源性休克：当梗死面积大于 40% 时，心肌收缩力极度减弱，心输出量显著下降，可发生心源性休克。

③心律失常：占心肌梗死的 75% ～ 95%，梗死累及传导系统或直接引起电生理紊乱，而导致心律失常。

④心脏破裂：多见于梗死后 1 ～ 2 周，占心肌梗死致死病例的 3% ～ 13%。其发生原因主要为梗死区大量中性粒细胞和单核细胞浸润，释放大量蛋白水解酶，导致心肌组织溶解、软化。在此基础上，心脏收缩时心腔内压力持续冲击薄弱区，最终导致破裂。心脏破裂常因血液涌入心包腔引起急性心包填塞，导致患者猝死；若破裂发生于室间隔，则左心室血液进入右心室，可引发急性右心功能不全。

⑤室壁瘤：多发于左心室前壁近心尖处，为梗死心肌或瘢痕组织在心腔内压力的作用下向外膨出形成，常见于愈合期。室壁瘤可继发血栓形成或破裂出血。

⑥附壁血栓形成：因梗死波及心内膜使之受损，或室壁瘤形成涡流等易诱发附壁血栓形成，其脱

落可引起栓塞。

⑦急性心包炎：透壁性心肌梗死累及心外膜易引起急性浆液纤维蛋白性心包炎。

（3）心肌纤维化（myocardial fibrosis） 是指由于中、重度的冠状动脉狭窄，心肌长期缓慢缺血缺氧，引起心肌细胞萎缩、间质纤维组织增生。肉眼可见心脏体积增大，重量增加，心腔扩张，以左心室为著，但心壁厚度可正常；心肌纤维化影响心肌收缩力，导致慢性心功能不全。

（4）冠状动脉性猝死（sudden coronary death） 是心源性猝死中最常见的一种。多见于 40 ～ 50 岁，男性多于女性。在饮酒、劳累、吸烟及运动等诱因作用下，患者突然昏倒、四肢抽搐、小便失禁，或突发呼吸困难、口吐白沫，并迅速昏迷。可立即死亡或在 1 小时至数小时后死亡，也有的死于夜间睡眠中。患者冠状动脉常有中至重度粥样硬化或有继发病变（血栓形成或斑块内出血），导致冠状动脉狭窄，引发血流中断，心肌急性缺血。少数病例病变较轻，可能与合并冠状动脉痉挛有关。其主要机制是急性心肌缺血导致的恶性心律失常，尤其是室颤；少数由急性心肌机械性破裂或心力衰竭所致。

（三）颈动脉及脑动脉粥样硬化

病变最常见于基底动脉、大脑中动脉和 Willis 环。动脉病变呈节段性，存在不同程度的管壁增厚、管腔狭窄甚至闭塞，也可因斑块的继发改变加重管腔狭窄和闭塞。脑组织因长期供血不足而发生萎缩，表现为脑回变窄、脑沟加深、实质变薄、重量减轻。患者出现记忆力减退、智力障碍甚至痴呆。若脑动脉急性供血中断，可致脑梗死（脑软化），严重者可致偏瘫、失语甚至死亡。脑动脉粥样硬化病变可形成动脉瘤，当血压突然升高时可引起致命的破裂出血。

（四）肾动脉粥样硬化

斑块最常见于肾动脉开口及主干近侧端，亦可累及叶间动脉和弓形动脉。其导致肾组织缺血、肾实质萎缩和间质纤维组织增生；若斑块合并血栓形成，也可致肾梗死，梗死灶机化后遗留较大凹陷瘢痕，瘢痕较多时可使肾脏缩小、变形，称为动脉粥样硬化性固缩肾。

（五）四肢动脉粥样硬化

病变以下肢动脉为重。若较大动脉管腔明显狭窄，可引起下肢供血不足，出现肢体疼痛，休息后好转，即间歇性跛行（intermittent claudication）；当动脉管腔闭塞又无有效侧支循环形成时，缺血部位可发生干性坏疽。

扫一扫，查看此处教学资源

第二节　高血压病

血压通常指体循环动脉血压，即血液在血管内流动时对动脉管壁产生的侧压力。高血压（hypertension）是指体循环动脉血压持续升高，可导致心、脑、肾等重要器官损害的临床综合征。诊断标准为：在静息状态（未使用降压药物的前提下），非同日 3 次及以上测量血压，成人收缩压≥ 140mmHg 和（或）舒张压≥ 90mmHg。高血压分为两大类：原发性高血压（即高血压病）占 90% ～ 95%；继发性高血压（症状性高血压）仅占 5% ～ 10%，是继发于其他疾病（如肾动脉狭窄、肾炎、肾上腺和垂体肿瘤等）的一种临床表现，部分患者在原发病治愈后血压可恢复正常。本节仅介绍高血压病。

高血压病（hypertensive disease）是一种原因未明的，以体循环动脉血压持续升高为主要表现的独立性、全身性疾病，是我国最常见的心血管系统疾病。高血压病多见于中、老年人，发病率随年龄增长而升高，并存在性别差异：55 岁前男性发病率较高，而 75 岁以后女性则反超男性。高血压病主要累及全身细小动脉，常引起脑、心、肾等脏器的结构损伤和功能障碍，是致死、致残的主要原因。

一、病因和发病机制

高血压病的病因及发病机制尚未完全清楚，目前多认为是在遗传因素和环境因素综合作用下，血压调节机制失衡所致。

（一）危险因素

1. 遗传因素　高血压病有明显的家族聚集性。双亲均患高血压的子女，其发病率远高于双亲正常者（分别为 46% 和 3.1%）。研究表明，某些基因的变异或遗传缺陷与高血压病的发生有密切关联，如肾素 – 血管紧张素系统（RAS）编码基因多态性。同时，在高血压病患者及有家族史者血清中，发现一种可抑制 Na^+/K^+–ATP 酶活性的激素样物质，导致细胞内 Na^+、Ca^{2+} 浓度升高，最终引起细小动脉壁收缩增强，从而使血压升高。

2. 膳食因素　日均摄盐量高的人群高血压病的发病率较摄盐量低的人群明显升高，多食富含 K^+ 和 Ca^{2+} 的饮食可降低高血压病的发病率；过度饮酒也可致血压升高；超重或肥胖、腹型肥胖者的高血压患病率高。

3. 职业和社会心理应激因素　不同职业的发病率有显著差异，如长期或反复处于紧张状态、注意力高度集中的职业，高血压病的发病率较高。长期不良情绪或情绪性应激反应者，如暴怒、惊恐、忧伤，高血压病的发病率也高。

4. 体力活动　体力活动具有降压作用，并可减少降压药的剂量，维持降压药的效果。缺乏体力活动使高血压病的发生风险增高。

5. 神经内分泌因素　交感神经、缩血管神经递质、扩血管神经递质均影响血管的紧张性，具有升压或降压作用。

（二）发病机制

遗传因素是高血压病发生的重要基础。研究表明，高血压病是一种复杂的多基因遗传病，众多易感基因通过影响细胞、组织、器官等不同水平的结构与功能，多环节介导血压的升高。

（1）功能性血管收缩　长期精神紧张、焦虑等应激，激活交感 – 肾上腺髓质系统，儿茶酚胺类释放增多；或大脑皮质功能失调，致下丘脑心血管运动中枢的抑制减弱，交感缩血管神经张力持续增高，造成细小动脉痉挛，外周阻力增加，使血压升高。此外，遗传及环境因素可激活肾素 – 血管紧张素 – 醛固酮系统，血管紧张素Ⅱ不仅强烈收缩血管，还通过醛固酮促进水钠潴留，共同导致血压升高。

（2）水钠潴留　水钠潴留引起血容量增加，进而增加心输出量，导致血压升高。其常见机制包括：钠盐摄入过多；遗传缺陷所引起的 RAS 基因缺陷、肾小管上皮细胞 Na^+ 通道蛋白单基因突变，以及各种原因导致的醛固酮过多，导致肾脏对水、钠重吸收增强。

（3）血管重构　长期过度的血管收缩可使平滑肌细胞肥大和增生；某些血管收缩因子（如血管紧张素Ⅱ）也可作为生长因子，引起血管平滑肌细胞肥大、增生和基质的沉积，导致动脉管壁增厚，管腔狭窄，血压升高。

二、类型和病理变化

（一）缓进型高血压病

缓进型高血压病又称为良性高血压病，占原发性高血压的 95% 以上，多见于中老年人，病程长、进展慢，可达十余年甚至数十年。按病变发展过程可分为三期。

1. 功能紊乱期　是高血压病的早期阶段，其特征为全身细小动脉间歇性痉挛，导致外周阻力加

大，从而使血压波动性升高。此期血管尚无器质性病变，血压随细小动脉痉挛缓解而恢复。患者多无症状或仅有头昏、头痛、失眠等非典型表现。该期高血压具有可逆性，通过消除诱因及改善生活方式多可有效控制，一般无须常规药物干预。

2. 动脉病变期 长期反复的细小动脉痉挛和血压升高，使血管逐渐发生器质性病变。

（1）细动脉硬化 是缓进型高血压病的特征性病变，即细动脉玻璃样变，好发于肾小球入球动脉、脾中央动脉及视网膜动脉。其机制为：细动脉持续痉挛所致缺氧及高血压的直接刺激，致血管内皮细胞及基膜受损，内皮细胞间隙扩大，通透性增高，血浆蛋白（主要是白蛋白）渗入血管壁；同时，中膜平滑肌细胞反应性增生并合成大量基质，后因缺氧而萎缩乃至细胞死亡。光镜下，可见这些沉积的蛋白、增生的基质与坏死崩解物共同形成均质、红染的玻璃样物质，导致管壁增厚、管腔狭窄甚至闭塞。

（2）小动脉硬化 主要累及肌性小动脉，如肾弓形动脉、小叶间动脉及脑内小动脉。光镜下，主要为内膜胶原纤维及弹力纤维增生，内弹力膜分裂；中膜平滑肌细胞增生、肥大，胶原纤维及弹力纤维增生，致中膜增厚。最终管壁增厚，管腔狭窄。

（3）大动脉病变 主要波及主动脉及其分支，可无明显变化或并发动脉粥样硬化。

此期血压进一步升高，并呈持续性，需服用降压药物才能缓解。

3. 内脏病变期 随着细小动脉的硬化及血压的持续性增高，内脏发生多发性病变，最重要的是心、脑及肾等器官的病变。

（1）心脏病变 因长期血压升高，左心室压力负荷持续增加，心肌发生代偿性肥大。肉眼观，心脏体积增大，重量增加，可达 400g 以上（正常为 280g 左右），左心室壁显著增厚，可达 1.5 ～ 2.0cm（正常＜ 1cm），乳头肌和肉柱增粗，但心腔不扩张，称为向心性肥大（图 5–5）。光镜下，心肌细胞肥大，即细胞增粗、变长，有较多分支，细胞核大、深染。晚期，由于心脏负荷过重和心肌供血不足等因素，导致过度肥大的心肌收缩力降低，逐渐出现心腔扩张，称为离心性肥大。当心脏发生上述病变时，称高血压性心脏病（hypertensive heart disease）。严重时可发生左心衰竭，出现急性肺淤血、肺水肿，可有心悸、气急、呼吸困难、发绀等临床表现，最终可导致右心衰竭而出现全身淤血和水肿。

左心室壁及室间隔肥厚

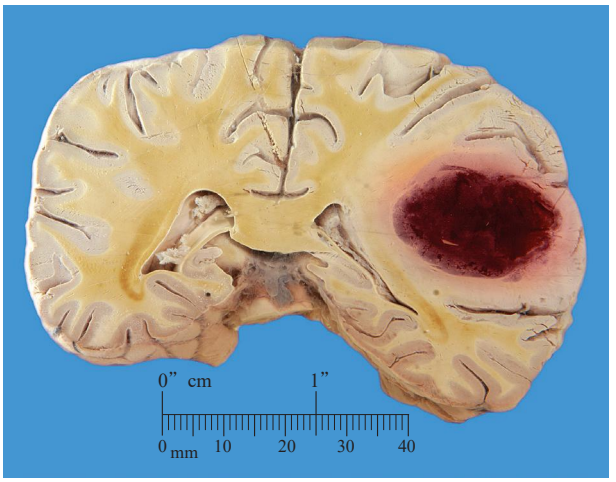
图 5–5 高血压病导致左心室肥厚（肉眼观）

（2）肾脏病变 表现为原发性颗粒性固缩肾，或称高血压性固缩肾。由于入球动脉玻璃样变和叶间动脉硬化，导致所属肾单位缺血、萎缩而纤维化，最终使肾脏萎缩硬化。肉眼观，双肾对称性体积缩小，重量减轻，质地变硬，表面呈均匀弥漫的细颗粒状；切面肾皮质变薄，皮髓质分界不清。光镜下，肾入球动脉呈典型的玻璃样变，管腔狭窄或闭塞，相应的肾小球发生纤维化或玻璃样变，肾小管萎缩、消失，肾间质纤维结缔组织增生、淋巴细胞浸润；残存肾单位的肾小球呈代偿性肥大、肾小管呈代偿性扩张，管腔内可见蛋白管型。萎缩与代偿性肥大的肾单位弥漫性交错分布，使肾表面呈细颗粒状外观。临床上早期无明显症状，晚期随着肾单位受损，逐渐出现肾功能不全，可有蛋白尿、管型

尿，严重者可出现慢性肾衰竭、尿毒症，甚至危及生命。

（3）脑病变　由于脑细小动脉痉挛、硬化造成局部组织缺血，毛细血管通透性增高，可引起脑实质的病变，主要表现如下。

1）脑出血：是高血压病最严重的并发症，致死率、致残率高。其病理基础是脑内细小动脉硬化，管壁变脆，当血压突然升高时直接破裂，或因血管壁弹性下降，局部膨出形成微小动脉瘤，血压突然升高时致微小动脉瘤破裂出血。出血多发于基底节、内囊，其次为大脑白质、脑桥和小脑。出血区组织被破坏，形成充满坏死组织和血凝块的囊腔（图 5–6）。因供应基底节和内囊区的豆纹动脉从大脑中动脉呈直角分出，管径细、压力高，易破裂，故为好发部位。出血的后果取决于出血的部位和量：内囊出血可致对侧肢体偏瘫及感觉障碍，左侧半球出血可致失语，脑桥出血可引起交叉性瘫痪，出血量大时可致颅内高压，甚至形成脑疝而死亡。



右侧内囊和基底节区脑组织被血凝块取代

图 5–6　高血压病导致脑出血（肉眼观）

2）脑水肿或高血压脑病：因脑内细动脉痉挛或硬化，局部组织缺血缺氧使毛细血管壁通透性增加，加之毛细血管流体静压升高，共同引发脑水肿。患者可出现头痛、头晕、呕吐等高血压脑病的症状。病变严重时，血压急剧升高，可有剧烈头痛、意识障碍及抽搐，称为高血压危象。此症可见于高血压的各期，如不及时救治，可危及生命。

3）脑软化：脑细小动脉的病变严重或伴痉挛时，其供血区脑组织可出现液化性坏死，形成筛网状病灶，通常为多发性而较小的梗死灶，最终可由胶质细胞增生修复。由于梗死灶较小，一般不引起严重后果。

（4）视网膜病变　高血压早期，眼底视网膜动脉痉挛变细；细动脉硬化时，视网膜中央动脉迂曲僵硬、反光增强，动静脉交叉处静脉受压出现压痕（图 5–7）；晚期或严重者出现视乳头水肿和视网膜出血，患者视力可受到不同程度的影响。视网膜病变可直接反映高血压病的进展时期。

动脉僵硬、反光增强，动静脉交叉处有压痕

图 5–7　视网膜动脉硬化

（二）急进型高血压病

急进型高血压病，又称恶性高血压病，临床少见，仅占高血压病的 5%，多为原发，少数由缓进型高血压病恶化而来，多见于青壮年。其病情危重，进展迅速，预后极差。血压升高显著，舒张压尤为明显（常高于 130mmHg）。其特征

性病变为坏死性细动脉炎和增生性小动脉硬化，主要累及肾脏。前者表现为细动脉管壁的纤维蛋白样坏死，周围有单核细胞及中性粒细胞浸润；后者表现为小动脉内膜显著增厚，胶原纤维及平滑肌细胞增生，使血管壁呈同心圆层状增厚，状如洋葱切面，导致管腔严重狭窄。

除了肾脏，上述病变也可发生于脑和视网膜。患者较早出现蛋白尿、血尿、管型尿及肾衰竭。若未经治疗，预后极差，多在一年内死于尿毒症，也可死于脑出血和心力衰竭。

扫一扫，查看此处教学资源

第三节　风湿病

风湿病（rheumatism）是一种与 A 群乙型溶血性链球菌感染有关的超敏反应性疾病，主要累及全身结缔组织，其基本病变为风湿肉芽肿形成。心脏、关节、血管等最常受累，以心脏病变最为严重。风湿病的急性期称为风湿热，临床表现为心脏炎、游走性多关节炎、环形红斑、皮下结节及风湿性舞蹈病，并伴有发热、血沉加快及血中抗链球菌溶血素 O 抗体滴度升高等。风湿热反复发作可造成心瓣膜器质性损害，最终形成慢性心瓣膜病。

风湿病多发于冬春季及寒冷潮湿地区，好发于 5 ～ 15 岁儿童（高峰为 6 ～ 9 岁），但心瓣膜变形等并发症常在 20 ～ 40 岁时显现。

一、病因和发病机制

本病确切病因与发病机制尚未完全阐明，目前认为与咽喉部 A 群乙型溶血性链球菌感染、遗传易感性及交叉免疫反应密切相关。

链球菌产生的多种外毒素和酶可直接造成组织损伤，但其核心机制在于触发自身免疫反应。链球菌细胞壁的 M 蛋白等抗原与人体心瓣膜、脑等组织中的某些分子存在交叉抗原性，可引起交叉免疫反应。然而，链球菌感染后仅 1% ～ 3% 的感染者发展为风湿病，提示遗传易感性起决定性作用。流行病学显示，风湿病患者 HLA–DR4 抗原阳性率（60% ～ 70%）远高于普通人群的 10% ～ 15%。HLA–DR4 与风湿病的关联可能在于：携带 HLA–DR4 的抗原呈递细胞在链球菌感染后，易将自身抗原“错误地”提呈给 $CD4^+$T 细胞，诱发其异常活化与克隆性增殖，启动针对自身组织的交叉免疫反应，最终导致靶器官的病理损害。

二、基本病理变化

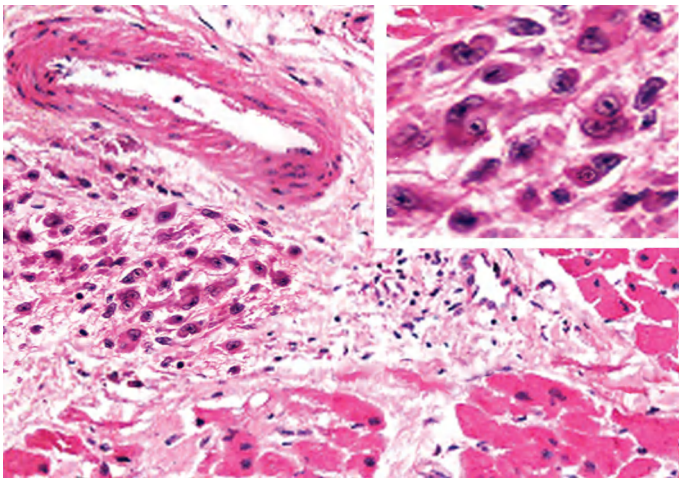
病变主要是全身结缔组织的超敏反应性炎症，按病变发展过程一般分为三期。

（一）变质渗出期

是风湿病的早期病变，表现为心脏、浆膜、关节、皮肤等部位的结缔组织基质黏液样变和胶原纤维的纤维蛋白样坏死。同时有浆液、纤维蛋白渗出及少量以淋巴细胞为主的炎细胞浸润，此期病变可持续 1 个月。

（二）增生期或肉芽肿期

此期特点是在变质渗出的基础上形成特征性的肉芽肿性炎。在心肌间质、心内膜下和皮下结缔组织病变部位，特别是纤维蛋白样坏死灶周围出现巨噬细胞增生、聚集，并吞噬纤维蛋白样坏死物，转变为风湿细胞或称阿绍夫细胞（Aschoff cell）。光镜下，风湿细胞体积较大，呈圆形或卵圆形，胞质丰富，略嗜碱性。核大呈圆形或卵圆形，核膜清晰，核染色质集中于中央，横切面似枭眼状，纵切面呈毛虫状，也可见具有多个核的阿绍夫巨细胞。在心肌间质的小血管附近，风湿细胞围绕着纤维蛋白样坏死灶聚集，外周有少量淋巴细胞浸润形成圆形或梭形、境界清楚的结节状病灶，称为风湿小体或阿绍夫小体（Aschoff body）（图 5–8），此为本病的特征性病变，具有诊断价值。此期病变可持续 2 ～ 3 个月。



心肌间质血管旁可见风湿小体，由纤维蛋白样坏死、
风湿细胞及少量淋巴细胞组成，右上角为放大的风湿细胞

图 5–8　风湿小体（光镜下）

（三）纤维化期或硬化期

风湿小体中的坏死组织逐渐被溶解吸收，风湿细胞转变为成纤维细胞，最终风湿小体纤维化，形成梭形小瘢痕。此期病变可持续 2 ～ 3 个月。

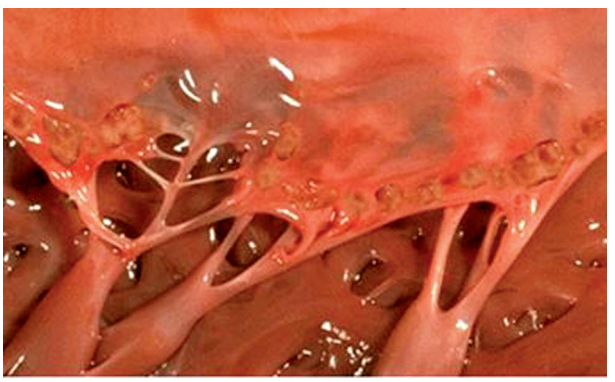
风湿病的整个病程为 4 ～ 6 个月，常反复发作，在受累器官和组织中各期病变可同时并存，最终常导致较严重的纤维化和瘢痕形成，破坏组织结构，影响器官功能。

三、风湿病相关器官病变

（一）风湿性心脏病

风湿病累及心脏可引起风湿性心内膜炎、风湿性心肌炎和风湿性心包炎。若累及心脏全层组织，则称风湿性全心炎（rheumatic pancarditis）。在儿童风湿病患者中，65% ～ 80% 有心脏炎的临床表现。

1. 风湿性心内膜炎（rheumatic endocarditis） 病变主要累及心瓣膜，以二尖瓣最为常见，其次为二尖瓣和主动脉瓣均受累，再次为主动脉瓣单独受累，其他瓣膜罕见。病变初期，瓣膜肿胀，间质发生黏液样变和纤维蛋白样坏死，伴有浆液渗出和炎细胞浸润。在血流冲击下，肿胀瓣膜（尤其闭锁缘）的内皮损伤，形成沿闭锁缘单行排列、粟粒大小、灰白色半透明且不易脱落的疣状赘生物，故又称为疣状心内膜炎（图 5–9）。光镜下，赘生物为由血小板及纤维蛋白构成的白色血栓，伴小灶性纤维蛋白样坏死，周围可出现少量炎细胞和风湿细胞。病变后期，赘生物发生机化，瓣膜纤维化及瘢痕形成，由于病变反复发作导致瓣膜增厚、变硬、卷曲、短缩，瓣叶间可粘连，腱索增粗、缩短，最终形成慢性心瓣膜病。由于瓣口狭窄和（或）关闭不全，血流长期冲击房室内膜可引起灶性增厚及附壁血栓形成，尤以左房后壁最为显著，常形成纤维增厚的斑块，称 McCallum 斑。



瓣膜闭锁缘可见单行排列的粟粒大小的赘生物

图 5–9　风湿性心内膜炎（肉眼观）

2. 风湿性心肌炎（rheumatic myocarditis） 病变主要累及心肌间质，表现为灶状间质性心肌炎，间质水肿，在间质小血管附近可见风湿小体形成。病变反复发作后，风湿小体机化形成小瘢痕。病变常见于左心室、室间隔、左心房及左心耳等处。临床上，风湿性心肌炎可出现窦性心动过速、第一心音减弱；如病变累及传导系统，可出现传导阻滞。儿童患者易发生急性充血性心力衰竭。

3. 风湿性心包炎（rheumatic pericarditis） 又称风湿性心外膜炎。病变主要累及心包脏层，以浆液或浆液纤维蛋白渗出为主，常与风湿性心内膜炎、心肌炎同时发生。当渗出以浆液为主时，形成心包积液，称为湿性心包炎；当渗出以纤维蛋白为主时，覆盖于心外膜表面的纤维蛋白因心脏搏动而形成绒毛状，故称绒毛心（即干性心包炎）。大量纤维蛋白渗出物若不能被完全溶解吸收，则发生机化，导致心包脏层与壁层粘连，最终形成缩窄性心包炎。

临床上，湿性心包炎因心包积液，患者可有胸闷，听诊心音弱而遥远，X 线见心影增大；干性心包炎则引起心前区疼痛，听诊可闻及心包摩擦音。

（二）风湿性关节炎（rheumatic arthritis）

约 75% 的急性风湿热患者可出现风湿性关节炎。该病主要累及膝、踝、肩、肘、腕等大关节，各关节先后受累，呈多发性、游走性、对称性反复发作。关节局部出现红、肿、热、痛及功能障碍。关节腔内有浆液及纤维蛋白渗出，病变滑膜充血，周围软组织可出现纤维蛋白样坏死及不典型的风湿性肉芽肿。由于病变不侵犯关节软骨，急性期后渗出物易被完全吸收，故一般不遗留后遗症。

（三）皮肤病变

1. 环形红斑（erythema annulare） 是一种渗出性皮肤病变，多见于躯干及四肢，呈淡红色环形或半环形红晕，中心皮肤色泽正常。光镜下，病变处真皮浅层血管扩张充血，血管周围组织水肿，伴淋巴细胞和单核细胞浸润。环形红斑通常在 1 ～ 2 天内消退，是风湿病活动期的表现之一，具有一定诊断价值。

2. 皮下结节（subcutaneous nodule） 是一种增生性病变。镜下可见结节中央为大片状纤维蛋白样坏死，周围有呈栅栏状排列的风湿细胞、成纤维细胞及淋巴细胞浸润。临床上，结节多见于腕、肘、膝、踝等大关节的伸侧面皮下，直径 0.5 ～ 2.0cm，呈圆形或椭圆形，质地较硬、活动、境界清楚，无压痛。后期结节可机化，最终形成小瘢痕。

（四）风湿性动脉炎

风湿性动脉炎（rheumatic arteritis）可累及各级动脉，以中、小动脉受累最为常见，如冠状动脉、肾动脉、肠系膜动脉、脑动脉、肺动脉及其分支等，主要为血管壁发生纤维蛋白样坏死和淋巴细胞、单核细胞浸润，可有风湿小体形成，晚期因血管壁纤维化而增厚，管腔狭窄甚至闭塞。

（五）风湿性脑病

多见于 5 ～ 12 岁儿童，女孩多见。病变主要累及大脑皮质、基底节、丘脑及小脑皮质。表现为动脉炎和皮质下脑炎，病变局部充血，血管周围淋巴细胞浸润，神经元变性及胶质细胞增生。当病变侵犯锥体外系统时，可出现面肌及肢体不自主运动，称为风湿性舞蹈病。

第四节　感染性心内膜炎

感染性心内膜炎（infective endocarditis）是由病原微生物经血行途径直接侵袭心内膜（特别是心瓣膜）而引起的炎症，因多由细菌引起，故也称细菌性心内膜炎。根据病情和病程，通常分为急性和亚急性心内膜炎。自体瓣膜和人工瓣膜均可出现心内膜炎。

一、病因和发病机制

导致自体瓣膜感染的病原体主要为链球菌，而葡萄球菌（尤其是金黄色葡萄球菌）和肠球菌有增多趋势。当有心血管器质性病变存在时，血流由正常的层流变成涡流，有利于各种不同途径进入心脏的病原微生物沉积、生长，进而引起感染性心内膜炎。少数无基础心脏病的患者也可发生感染。

二、病理变化及临床病理联系

（一）急性感染性心内膜炎（acute infective endocarditis）

通常是由致病力强的化脓菌（如金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌、肺炎链球菌等）大量入血侵犯心内膜所致。多发生在正常的心内膜上，主要侵犯二尖瓣和主动脉瓣，为急性化脓性炎。可造成瓣膜溃烂、穿孔或破裂，在破溃的瓣膜表面，易形成巨大、松脆、污秽、含菌的疣状赘生物。这种赘生物易破碎，形成含菌栓子，引起心、脑、肾、脾等器官的感染性梗死和继发脓肿。受累瓣膜可发生破裂、穿孔或腱索断裂，引起急性心瓣膜功能不全。

本病起病急、病程短、病情严重，多数患者在数日或数周内死亡。

（二）亚急性感染性心内膜炎（subacute infective endocarditis）

多由致病力相对较弱的甲型溶血性链球菌引起（约占 75%），少数也可由肠球菌、革兰阴性杆菌、立克次体、衣原体及真菌等引起。病原体可自感染灶（扁桃体炎、牙周炎、骨髓炎等）或医源性操作（拔牙、手术、心导管等）入血形成菌血症或败血症，并侵犯心内膜。此病常侵犯二尖瓣和主动脉瓣，病变特点是常在病变的瓣膜上形成息肉状或菜花状赘生物，质松脆，易破碎、脱落，引起脑、脾、肾等器官的栓塞和梗死。受累瓣膜易变形，易发生溃疡和穿孔。镜下赘生物由血小板、纤维蛋白、中性粒细胞、坏死组织、细菌组成。

本病起病隐匿，患者大多可治愈，少数患者可因心力衰竭或心、脑栓塞而死亡。

第五节　心瓣膜病

心瓣膜病（valvular heart disease，VHD）是指因各种致病因素损伤或先天性发育异常造成的心瓣膜器质性病变。其表现为瓣膜口狭窄和（或）关闭不全，最后导致心功能不全，引起全身血液循环障碍，为常见的慢性心脏病之一。

瓣膜口狭窄（valvular stenosis）是瓣膜因粘连、增厚、弹性减弱或瓣环硬化缩窄，导致开放时不能充分张开，造成血流通过障碍。瓣膜关闭不全（valvular insufficiency）是瓣膜因增厚、硬化、卷曲或腱索增粗、短缩，导致关闭时无法完全闭合，造成部分血液反流。瓣膜口狭窄和关闭不全可单独或同时存在，后者称为联合瓣膜病。

一、二尖瓣狭窄

二尖瓣狭窄（mitral stenosis，MS）多由风湿性心内膜炎反复发作所致，少数由感染性心内膜炎引起。正常成人二尖瓣口面积约为 5cm^2（可通过两个手指），狭窄时可缩小至 1.0 ～ 2.0cm^2，严重时不足 1.0cm^2。早期，瓣膜轻度增厚，呈隔膜状；后期，瓣膜显著增厚、硬化、腱索及乳头肌缩短融合，使瓣膜口呈鱼口状或漏斗状，常合并关闭不全。

早期，由于二尖瓣口狭窄，舒张期左心房血液流入左心室受阻，致左心房代偿性肥大和扩张。血液在加压情况下高速通过狭窄瓣口，引起旋涡和振动，在心尖区产生舒张期隆隆样杂音。后期，左心

房失代偿，导致肺静脉回流受阻，引起肺淤血、肺水肿。临床上可出现呼吸困难、发绀、咳嗽及咳粉红色泡沫样痰等症状。长期肺淤血使肺循环阻力增高，可致肺动脉高压，右心室因此代偿性肥大，最终失代偿，发展为右心室扩张和右心衰竭。临床上出现颈静脉怒张、肝淤血肿大、下肢水肿及浆膜腔积液等表现。X 线显示呈“梨形心”。

二、二尖瓣关闭不全

二尖瓣关闭不全（mitral insufficiency）多由风湿性心内膜炎所致，也可由亚急性感染性心内膜炎引起，约 50% 的患者合并二尖瓣狭窄。此外，二尖瓣脱垂、瓣环钙化、乳头肌功能障碍及腱索异常等亦可导致本病。

二尖瓣关闭不全时，收缩期左心室部分血液反流至左心房，引起漩涡与振动，产生心尖区全收缩期吹风样杂音。此时，左心房同时接收肺静脉回流和左心室反流的血液，导致其容量负荷增加，久之发生左心房代偿性肥大。进而，左心室为应对舒张期过度充盈，也出现代偿性肥大和扩张。最终，左心失代偿导致肺淤血、肺动脉高压，并进一步引起右心室肥大、右心衰竭和体循环淤血。X 线显示心脏呈“球形心”。

三、主动脉瓣狭窄

主动脉瓣狭窄（aortic valve stenosis）主要由风湿性主动脉炎引起，少数由先天畸形或老年性退行性变（瓣膜钙化）所致。主动脉瓣狭窄时，收缩期左心室射血受阻，左心室因压力负荷增加而发生代偿性肥大。血液通过狭窄的主动脉瓣口时产生涡流，在主动脉瓣听诊区可闻及喷射性收缩期杂音。后期，左心室失代偿，相继出现左心衰竭、肺淤血、肺动脉高压及右心衰竭。临床上，因心输出量减少及脉压变小，导致冠状动脉供血不足，可引发心绞痛。X 线显示心脏呈“靴形”。

四、主动脉瓣关闭不全

主动脉瓣关闭不全（aortic valve insufficiency）主要由风湿性主动脉炎引起，也可见于主动脉粥样硬化、梅毒性主动脉炎、亚急性感染性心内膜炎等。当主动脉瓣关闭不全时，舒张期主动脉的部分血液反流回左心室，与来自左心房的血液共同使左心室容量负荷增加，导致其代偿性肥大和扩张。失代偿后，依次发生左心衰竭、肺淤血、肺动脉高压及右心衰竭。在主动脉瓣听诊区可闻及舒张期吹风样杂音。患者可出现周围血管征，如颈动脉搏动、水冲脉、枪击音及毛细血管搏动征等。X 线显示心脏呈“球形”或“普大形”。

第六节　心肌炎与心肌病

一、心肌炎

心肌炎（myocarditis）是指由各种原因引起的心肌局限性或弥漫性炎症。常规尸检发现有 1% ～ 2% 的病例可见局限性炎细胞浸润，但一般无临床症状。根据病因可分为感染性心肌炎和非感染性心肌炎。

（一）病毒性心肌炎

病毒性心肌炎（viral myocarditis）是由嗜心肌性病毒引起的心肌非特异性间质性炎症。引起本病的常见病毒是柯萨奇病毒 B 组、柯萨奇病毒 A 组、埃可病毒、腺病毒、流感病毒等。病毒可直接引起心肌细胞损伤，也可通过 T 细胞介导的免疫反应而引起心肌的炎症。

肉眼观，心脏稍大或无明显改变。光镜下，心肌间质水肿，间质内淋巴细胞和单核细胞浸润并将心肌分割成条索状，有的心肌断裂。晚期心肌间质明显纤维化。

临床表现轻重不一，如累及心脏传导系统，可出现不同程度的心律失常。

（二）细菌性心肌炎

细菌性心肌炎（bacterial myocarditis）是由细菌引起的心肌炎症。常见的细菌有白喉杆菌、沙门菌属、结核分枝杆菌、肺炎链球菌等。

病变为心肌和间质多发性小脓肿形成，脓肿周围心肌细胞有不同程度变性、坏死，间质以中性粒细胞浸润为主。

（三）孤立性心肌炎

孤立性心肌炎（isolated myocarditis）又称特发性心肌炎，又称 Fiedler 心肌炎。病因不明。多见于 20 ～ 50 岁的中青年，根据病理变化分为两型。

1. 弥漫性间质性心肌炎　心肌间质或小血管周围可见大量淋巴细胞、浆细胞和单核细胞浸润。早期心肌细胞变性、坏死较少见，病程长者，心肌间质纤维化、心肌细胞肥大。

2. 特发性巨细胞性心肌炎　心肌内可见灶性坏死及肉芽肿形成。肉芽肿的中心多为红染、无结构的坏死物，周围有淋巴细胞、浆细胞、单核细胞及嗜酸性粒细胞浸润，其间可见较多的多核巨细胞。

（四）免疫反应性心肌炎

免疫反应性心肌炎（immunoreactivemyocarditis）主要见于超敏反应性疾病，如风湿性心肌炎、类风湿性心肌炎、系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎所致的心肌炎，其次是某些药物引起的过敏性心肌炎，如磺胺类、抗生素类（青霉素、四环素、链霉素）、抗炎药及抗癫痫药等。

病变主要为心肌间质性炎。在心肌间质及小血管周围可见嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞浸润，偶见肉芽肿形成。心肌细胞有不同程度的变性、坏死。

二、心肌病

心肌病（cardiomyopathy）是一类与高血压、冠心病、风湿性心脏病、先天性心脏病等无关的以心肌结构与功能异常为主要表现的疾病，又称原发性心肌病、特发性心肌病，多数原因不明。目前根据病因学、发病因素结合临床表现及病理改变，将其分为以下几种类型。

（一）扩张型心肌病

扩张型心肌病（dilated cardiomyopathy，DCM）以进行性心脏肥大、心腔扩张和收缩力下降为特征，故又称为充血性心肌病。此型最常见，男多于女，20 ～ 50 岁高发。大约 50% 病因不明，其次与基因突变、家族遗传背景有关，少数可能与病毒感染、酗酒、妊娠有关。

病变心脏重量增加，可达 500 ～ 800g 或更重。心室壁略增厚或正常，各心腔明显扩张，心尖部室壁呈钝圆形，二尖瓣和三尖瓣可因心室扩张而关闭不全。心内膜可增厚，常伴附壁血栓。光镜下，心肌细胞不均匀性肥大、伸长，细胞核大、核型不规整；肥大和萎缩的心肌细胞交错排列；心肌细胞常发生空泡变性及小灶性肌溶解；心肌间质纤维化、微小坏死灶和瘢痕灶形成。临床上表现为慢性心力衰竭的症状和体征，常有运动后气急、乏力、心律失常等，部分患者可发生猝死。

（二）肥厚型心肌病

肥厚型心肌病（hypertrophic cardiomyopathy，HCM）以左心室和（或）右心室肥厚、心室腔变小、

左心室充盈受阻和舒张期顺应性下降为特征。我国患病率为 180/10 万，20 ～ 50 岁多见。本病属于遗传病，50% 的患者有家族史，为常染色体显性遗传，由编码心肌的肌节蛋白基因突变所致，部分患者与代谢、内分泌紊乱有关。

病变心脏增大，重量增加，成人患者心脏可达 500g 以上。两侧心室壁肥厚，室间隔尤甚，明显凸向左心室，故左心室腔狭窄；室间隔厚度大于左心室游离侧，两者之比大于 1.3（正常为 0.95）；二尖瓣及主动脉瓣下心内膜局限性增厚。光镜下，心肌细胞弥漫性肥大，核大、深染，心肌纤维排列紊乱。临床上，因心输出量下降引发心绞痛，肺动脉高压导致呼吸困难以及附壁血栓脱落造成栓塞。

（三）限制型心肌病

限制型心肌病（restrictive cardiomyopathy，RCM）以心内膜及心内膜下心肌进行性纤维化，导致心室壁顺应性降低、心腔狭窄、心室充盈受限为特点。本型较少见。

病变心脏心腔狭窄，心内膜及内膜下纤维性增厚，可达 2 ～ 3mm，灰白色，以心尖部较重，向上蔓延，累及三尖瓣或二尖瓣，可引起关闭不全。光镜下，心内膜纤维化，可发生玻璃样变和钙化，伴有附壁血栓形成。内膜下心肌常发生萎缩、变性，亦称心内膜的心肌纤维化。临床上主要表现为心力衰竭和栓塞，少数可发生猝死。

复习思考题

1. 结合动脉粥样硬化的发病机制，阐述动脉粥样硬化的动态演化过程。

2. 对比心内膜下梗死和透壁性梗死的异同，列举透壁性心肌梗死的常见并发症并解释其病理基础。

3. 阐述高血压性心脏病从“向心性肥大”向“离心性肥大”转变的病理机制，并解释其对心功能的影响。

第六章　呼吸系统疾病

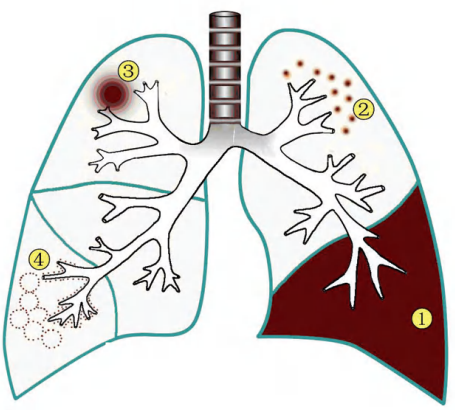
扫一扫，查阅本章所有数字资源

呼吸系统由呼吸道（包括鼻、咽、喉、气管、支气管）和肺组成，其主要功能是进行气体交换，同时参与免疫防御和酸碱平衡调节。由于呼吸系统与外界直接相通，环境中的有害气体、粉尘、病原微生物及致敏原可随空气吸入，引发气管、支气管和肺的疾病。为应对这些威胁，呼吸系统具备黏液－纤毛清除系统、固有免疫和适应性免疫等多重防御功能。然而，当防御功能受损，或吸入的粉尘微粒过多，或病原微生物的毒力过强、数量过多，或机体处于高敏状态时，即可引发肺炎、慢性支气管炎等炎性疾病。此外，呼吸系统也是肿瘤的好发部位，其中肺癌的发病率与死亡率均居我国恶性肿瘤首位，已成为重大公共卫生问题。

第一节　肺　炎

扫一扫，查看此处教学资源

肺炎（pneumonia）通常指肺的急性渗出性炎，是呼吸系统的常见病、多发病。肺炎有多种分类方法：根据病因分为细菌性、病毒性、支原体性、真菌性、寄生虫性、超敏反应性及理化性肺炎等，临床上以细菌性肺炎最为常见，约占所有肺炎的 80%；根据病变部位和范围分为以肺泡病变为主的肺泡性肺炎和以肺间质病变为主的间质性肺炎，其中，肺泡性肺炎根据病变累及范围分为大叶性肺炎和小叶性肺炎（图 6–1）；根据病变性质分为浆液性、纤维蛋白性、化脓性及出血性肺炎等。



①大叶性肺炎；②小叶性肺炎；③融合性肺炎；④间质性肺炎

图 6–1　各型肺炎累及部位和范围模式图

一、细菌性肺炎

（一）大叶性肺炎

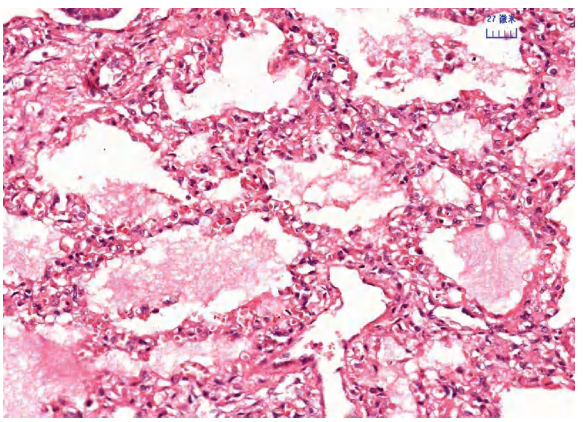
大叶性肺炎（lobar pneumonia）多由肺炎链球菌引发，以肺泡内弥漫性纤维蛋白渗出为主要病变，病变始于肺泡并迅速扩展至肺段或整个肺大叶。其多见于青壮年，临床上起病急，典型表现为寒战、高热、胸痛、咳嗽、咳铁锈色痰及呼吸困难，并伴有肺实变体征及外周血白细胞增多等。通常 5 ～ 10 天后体温下降，症状和体征逐渐消退。

1. 病因和发病机制 多种细菌可引起大叶性肺炎，90% 以上由肺炎链球菌引起，其中以 3 型肺炎链球菌毒力最强且多见。少数情况下，肺炎杆菌、金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌和流感嗜血杆菌等也可致病。在受寒、醉酒、上呼吸道感染、麻醉及过度疲劳等诱因作用下，呼吸道防御功能减弱，细菌易侵入肺泡引起肺炎。其中，超敏反应可能发挥关键作用，导致肺泡隔毛细血管扩张、通透性急剧增加，大量浆液和纤维蛋白渗出至肺泡腔。其不仅为细菌繁殖提供良好的培养基，更使其得以沿肺泡孔及呼吸性细支气管迅速蔓延，最终累及一个肺段或整个肺大叶。

扫一扫，查看此处教学资源

2. 病理变化及临床病理联系 大叶性肺炎的病变主要为肺泡内纤维蛋白性炎，常累及单侧肺，多见于肺下叶，也可同时或先后累及两个或多个肺叶。其典型自然发展过程大致可分为以下四期：

（1）充血水肿期 为发病第 1 ～ 2 天的变化。肉眼观，病变肺叶充血、肿大，重量增加，色暗红，切面可挤出淡红色泡沫状液体。光镜下，病变肺叶肺泡隔毛细血管弥漫性扩张充血，肺泡腔内可见大量浆液性渗出物（图 6–2），其中含少量红细胞、中性粒细胞和巨噬细胞。



肺泡隔毛细血管扩张充血，肺泡腔内大量浆液

图 6–2 大叶性肺炎充血水肿期（光镜下）

此期渗出液中常可检出肺炎链球菌。患者因毒血症可出现寒战、高热及外周血白细胞计数升高等，肺泡内的浆液渗出可引起咳嗽、咳痰，听诊可闻及湿啰音。X 线检查可见片状分布的云雾状阴影。

（2）红色肝样变期 一般为发病第 3 ～ 4 天的变化。肉眼观，病变肺叶肿大，色暗红，质地变实似肝，切面灰红，病变肺叶相应胸膜面可见纤维蛋白性渗出物。光镜下，肺泡隔毛细血管仍扩张充血，肺泡腔内可见大量红细胞及纤维蛋白、一定量的中性粒细胞和少量巨噬细胞。其中的纤维蛋白连接成网并可穿过肺泡孔与相邻肺泡内的纤维蛋白网相连。这既利于限制细菌扩散，又利于吞噬细胞清除病菌。

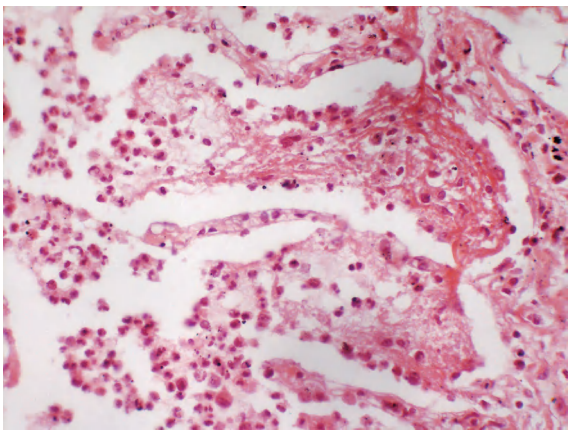
此期病原菌数量可达高峰，渗出物中易检出大量肺炎链球菌。病变范围较广时，由于肺泡腔内充满渗出物，肺泡换气功能下降，患者可出现发绀、呼吸困难等缺氧症状。肺泡腔内的红细胞崩解后，被巨噬细胞吞噬形成含铁血黄素，使痰液呈铁锈色。由于病变波及胸膜，引起纤维蛋白性胸膜炎，患者常感胸痛，并随呼吸或咳嗽而加重。因病变肺叶实变，可闻及异常支气管呼吸音，叩诊为浊音，触诊语音震颤增强。X 线检查可见大片致密阴影。

病变肺叶色灰白，质实如肝

图 6–3 大叶性肺炎灰色肝样变期（肉眼观）

（3）灰色肝样变期 发病第 5 ～ 6 天进入此期。肉眼观，病变肺叶仍肿大，呈灰白色，质实如肝，切面干燥粗糙呈颗粒状（图 6–3）。光镜下，肺泡腔内纤维蛋白性渗出物增多，纤维蛋白网中有大量中性粒细

胞，肺泡隔毛细血管因受压呈缺血状态（图 6–4）。相邻肺泡中的纤维蛋白经肺泡孔互相连接的情况更为多见。



肺泡隔毛细血管受压，肺泡腔内见大量纤维蛋白和中性粒细胞

图 6–4　大叶性肺炎灰色肝样变期（光镜下）

此期机体的特异性抗体形成，渗出物中肺炎链球菌已大多被消灭，故不易检出。病变肺组织虽仍无通气，但肺泡隔毛细血管受压致血流量显著减少，血液被重新分配至健康肺组织。机体通过增加健康肺组织的代偿性通气，使肺静脉血氧含量不足的情况得到缓解，缺氧状况有所改善，呼吸困难、发绀症状明显减轻。患者咳出的铁锈色痰逐渐变成黏液脓性痰。X 线检查及体征同红色肝样变期。

（4）溶解消散期　发病后 1 周左右进入此期。肉眼观，病变肺叶质地变软，实变病灶逐渐消失，渐呈淡黄色，切面可挤出少量脓性液体。最终肺组织结构和功能可完全恢复正常。光镜下，肺泡腔内中性粒细胞变性、坏死，渗出的纤维蛋白逐渐被降解，肺泡隔毛细血管受压状况随之缓解。胸膜的纤维蛋白性渗出物亦可被降解、吸收。

此期机体抗菌防御功能加强，病原菌被吞噬消灭。降解的纤维蛋白可经气道咳出，或经淋巴管、血管吸收，或被巨噬细胞吞噬。听诊可闻及湿啰音。肺内炎症完全消散、功能恢复，需 1 ～ 3 周。临床上表现为体温下降，体征和症状逐渐减轻、消失，X 线检查可见病变区阴影密度逐渐减低直至消散。

大叶性肺炎各期病变是一个连续的过程，彼此间并无绝对界限。同一肺叶的不同部位可呈现不同阶段的病理改变。目前，临床上因患者在疾病早期常接受抗生素治疗，干预了疾病自然发展过程，故已很少见到上述典型的四期变化。

3. 结局和并发症　绝大多数患者经及时治疗，可以痊愈；少数可引发下列并发症。

（1）肺肉质变　又称机化性肺炎，常见于病灶内中性粒细胞渗出过少的情况。此时局部释出的蛋白水解酶，不足以降解肺泡腔内的纤维蛋白，从而被肉芽组织取代发生机化。肉眼观，病变肺组织呈褐色肉样外观，故称肺肉质变（pulmonary carnification）。

（2）胸膜肥厚和粘连　见于伴发纤维蛋白性胸膜炎时，纤维蛋白性渗出物未完全降解、吸收，进而被机化所致。

（3）肺脓肿和脓胸　见于伴有金黄色葡萄球菌的混合感染，现已少见。

（4）脓毒症及脓毒症休克　严重感染时，细菌侵入血流繁殖并产生毒素，引起宿主反应失调。病情严重者可出现脓毒症休克，表现为微循环衰竭和器官功能衰竭，死亡率高。

（二）小叶性肺炎

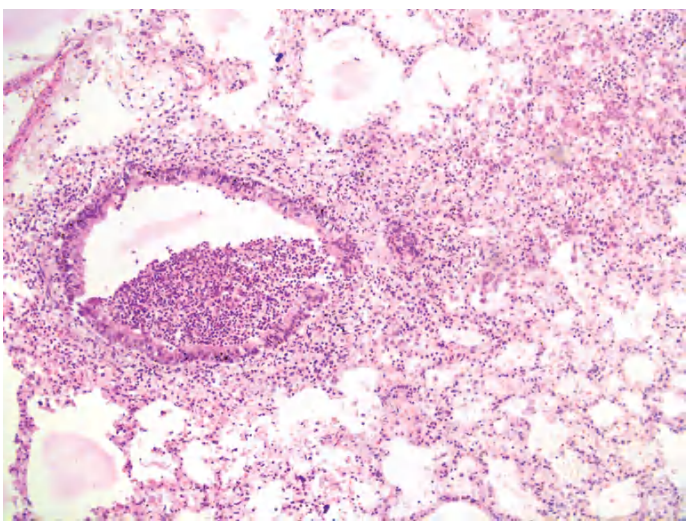
小叶性肺炎（lobular pneumonia），是以细支气管为中心、以肺小叶为病变单位的急性化脓性炎症，又称支气管肺炎（bronchopneumonia）。常由多种致病力较弱的细菌混合感染引起。病变常起始于细支

气管，并向其所属末梢肺组织蔓延。小叶性肺炎多见于小儿、老人及体弱多病者。临床主要表现为发热、咳嗽、咳痰等症状，肺部听诊可闻及散在的湿啰音。

1. 病因和发病机制 小叶性肺炎的病原体以细菌为主。凡能引起支气管炎的细菌几乎均可致病，常见的致病菌为上呼吸道内致病力较弱的常驻菌，其中以 4 型、6 型、10 型肺炎链球菌最为常见。病原菌绝大多数经气道侵入肺组织，偶尔也可在脓毒症时经血行播散引起肺炎。

凡能引起上呼吸道黏液分泌亢进，机体抵抗力（特别是呼吸道防御功能）降低的因素，均可成为本病诱因，如患麻疹、百日咳、流感及白喉等急性传染病，或受寒、营养不良、恶病质、醉酒、大手术后等。长期卧床或慢性心力衰竭患者全身抵抗力降低，肺组织特别是肺下叶下部或背侧往往因淤血、水肿和分泌物引流不畅，易引起坠积性肺炎。昏迷、全麻等患者及新生儿，可因误吸上呼吸道分泌物或呕吐物引起吸入性肺炎。因此，小叶性肺炎多为其他疾病的并发症，其症状容易被原发疾病所掩盖。

2. 病理变化 小叶性肺炎的病变特征是肺组织内散在的以细支气管为中心的急性化脓性炎。肉眼观，两肺表面和切面散在分布灰黄色实变病灶，尤以下叶和背侧多见。病灶大小不等，直径多为 0.5 ～ 1cm（相当于一个肺小叶范围），形状不规则，病灶中央常见 1 ～ 2 个细支气管断面。严重者，病灶互相融合成片，甚或累及整个肺大叶，形成融合性支气管肺炎。光镜下，病灶中央的细支气管黏膜充血、水肿，中性粒细胞浸润，黏膜上皮变性、坏死、脱落，管腔内充满脓性渗出物，其所属肺组织的肺泡腔内出现较多中性粒细胞、少量红细胞和脱落的肺泡上皮细胞等（图 6–5）。病灶周围肺组织充血，可有浆液渗出，部分肺泡过度扩张（代偿性肺气肿）。



细支气管腔内有大量脓性渗出物，周围肺泡内以中性粒细胞浸润为主

图 6–5 小叶性肺炎（光镜下）

3. 临床病理联系 小叶性肺炎临床上较早表现为发热、咳嗽并咳黏液脓性痰。因病灶一般较小且散在分布，除融合性支气管肺炎外，肺实变体征一般不明显。由于病变区细支气管和肺泡腔内含有渗出物，听诊可闻及散在湿啰音。X 线检查可见散在小灶状模糊阴影。

4. 结局和并发症 本病多经及时规范的抗生素治疗，病灶可吸收、消散而痊愈。但幼儿、老人，特别是营养不良、麻疹、百日咳及其他疾病并发小叶性肺炎者，预后较差，常可发生心功能不全、呼吸功能不全、肺脓肿及脓胸、支气管扩张症、脓毒症等并发症。

二、病毒性肺炎

病毒性肺炎（viral pneumonia）是由上呼吸道病毒感染向下蔓延所致，主要表现为肺间质的炎症。本病常由飞沫经呼吸道传染，传播速度快，冬春季节多见。可发生于任何年龄，多见于儿童。引起肺

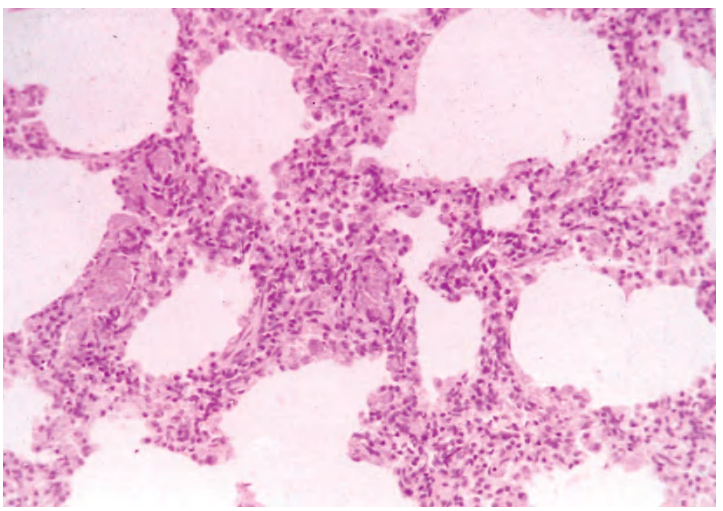
炎的病毒种类较多，常见的是流感病毒，其次有呼吸道合胞病毒、腺病毒、副流感病毒、麻疹病毒等。可由一种病毒感染，也可由几种病毒混合感染或继发于细菌感染。临床症状轻重不等，除因病毒血症而引起的发热、全身中毒症状外，还常表现为频繁难治的咳嗽、气促，甚至发绀等。病变特点及其严重程度因病毒类型和患者状态而异。

（一）病理变化

病毒性肺炎的病变特征为急性间质性肺炎。

1. 肉眼观　受累肺组织因间质充血、水肿而轻度肿大，质地稍实，但通常无明显实变。

2. 光镜下　间质性肺炎是病毒性肺炎的基本病变特征，主要表现为肺间质血管充血、水肿及淋巴细胞、巨噬细胞浸润（图 6–6），肺泡隔明显增宽；肺泡腔内无明显渗出物。病变较重者，可见支气管、细支气管上皮灶性坏死，肺泡腔内可见浆液和少量纤维蛋白、红细胞、巨噬细胞等。



肺泡隔增宽，炎细胞浸润

图 6–6　间质性肺炎（光镜下）

部分病毒性肺炎（如由流感病毒、麻疹病毒和腺病毒等引起）的肺泡腔内渗出物较明显，渗出的浆液、纤维蛋白和坏死组织碎片等常浓缩成薄层嗜酸性的膜状物（即透明膜），贴附于肺泡内表面。透明膜的形成会显著增加气体交换的弥散距离，是导致重症患者出现急性呼吸窘迫综合征（ARDS）的重要病理基础。支气管上皮和肺泡上皮也可增生，甚至形成多核巨细胞，当出现较多巨细胞时，称为巨细胞性肺炎。在增生的上皮细胞和多核巨细胞的胞质和（或）胞核内可检测到病毒包涵体，是病毒性肺炎病理诊断的重要依据。病毒包涵体常呈圆形、椭圆形，类似红细胞大小，多为嗜酸性，周围常有一清晰的透明晕；其位置和染色结果因病毒类型而异。

有些混合感染，如麻疹病毒合并腺病毒感染，特别是又继发细菌感染的病毒性肺炎，病变更为严重，病灶可呈小叶性、节段性或大叶性分布。支气管和肺组织明显坏死、出血，并可混杂化脓性病变，从而掩盖了病毒性肺炎的病变特征。

（二）临床病理联系

患者可因病毒血症出现发热、头痛、全身酸痛等症状，同时由于气道黏膜上皮和肺间质受损，患者常表现为剧烈干咳，或伴少量黏液痰。病变严重者可出现明显缺氧、呼吸困难和发绀等症状。X 线检查肺部呈斑点状、片状或均匀的阴影，肺纹理增粗。无并发症的病毒性肺炎预后较好，若并发心功能不全及中毒性脑病等，预后较差。

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。主要由飞沫经呼吸道传播，常发生于秋冬季节，多见于儿童和青少年。通常为散发，偶尔流行。患者起病较急，多有发热、头痛、咽痛、顽固的剧烈咳嗽、气促、胸痛，咳少量黏液痰。听诊可闻及干、湿啰音。X 线检查显示节段性肺纹理增粗及网状或斑片状浸润影。外周血白细胞计数多正常或轻度升高，淋巴细胞和单核细胞增多。痰、鼻分泌物及咽拭子可培养出肺炎支原体。

（一）病理变化

肺炎支原体感染可引起整个呼吸道黏膜和肺的炎症。肺部病变常累及一叶肺组织，以下叶多见，病灶呈节段性或局灶性分布。

1. 肉眼观 病变常不明显，肺体积轻度增大、色暗红，气管及支气管腔内可见黏液性分泌物。

2. 光镜下 病变区肺泡隔毛细血管扩张充血，间质水肿，常有大量淋巴细胞、巨噬细胞浸润。肺泡腔内无明显渗出物。小、细支气管壁及周围组织也常有炎细胞浸润。重症病例，上皮细胞可变性、坏死、脱落，肺泡腔内可出现浆液、纤维蛋白渗出，甚至在肺泡表面形成透明膜。

（二）结局和并发症

大多数支原体肺炎预后良好，自然病程约 2 周，患者可痊愈，死亡率为 0.1% ～ 1%。

【附：严重急性呼吸综合征】

严重急性呼吸综合征（severe acute respiratory syndrome，SARS）是 2003 年由世界卫生组织命名的以呼吸道传播为主的急性传染病。由 SARS 冠状病毒引起，具有传染性强、病情重、进展迅速、危害大等特点。SARS-CoV 主要通过飞沫传播，直接接触患者粪便、尿液和血液等也会被感染，故医务人员为高发人群，发病有家庭和医院聚集现象。

SARS 的发病机制尚未阐明，可能是病毒直接损伤和宿主免疫反应过度共同作用的结果。临床症状比一般病毒性肺炎严重，以高热为主，伴有头痛、肌肉和关节酸痛、咳嗽、少痰等症状。外周血白细胞计数一般无改变或轻度降低，常有淋巴细胞计数降低。X 线检查可见肺部有不同大小的斑块状浸润影。

SARS 死亡病例的尸检结果显示，该病以肺和免疫器官病变最为突出。肉眼观，双肺呈斑块状实变，严重者双肺完全实变；表面暗红色，切面可见出血灶和出血性梗死灶。光镜下，以弥漫性肺泡损伤为主，表现为渗出性、增生性和纤维化三种病变的混杂。①早期，主要为渗出性改变，肺泡腔内可见大量浆液、纤维蛋白及炎细胞，并常伴透明膜形成。②中期，主要为Ⅱ型肺泡上皮增生、脱屑、巨细胞形成，出现脱屑性肺泡炎，部分上皮细胞内可见病毒包涵体。③晚期，主要是在透明膜和纤维蛋白渗出的基础上，成纤维细胞增生，胶原纤维沉积，肺泡腔和肺泡隔逐渐发生纤维化。脾脏和淋巴结的淋巴组织萎缩，T 细胞和 B 细胞数量显著减少。心、肝、肾等实质性器官也有不同程度的变性、坏死和出血。本病若能及时发现并有效治疗，大部分可痊愈；不足 5% 的严重病例可因呼吸衰竭而死亡。

扫一扫，查看此处教学资源

第二节 慢性支气管炎

慢性支气管炎（chronic bronchitis）是指支气管黏膜及其周围组织的慢性非特异性炎性疾病。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。病情进展常并发慢性阻塞性肺气肿和慢性肺源性心脏病。本病是呼吸系统常见的慢性疾病，尤以老年人多见，40 ～ 65 岁人群中的患病率可达 15% ～ 20%。

一、病因和发病机制

慢性支气管炎往往是由多种因素长期综合作用所致，起病与上呼吸道感染密切相关，多在气候变化比较剧烈的季节发病。与慢性支气管炎发病有关的因素如下：

（一）大气污染和气候变化

大气中的刺激性烟雾、有害气体及寒冷空气刺激等，使支气管黏膜受损，纤毛清除功能下降，腺体分泌增加，为病原体入侵创造条件。

（二）感染

呼吸道反复病毒和细菌感染是引起本病发生、发展的重要因素。凡能引起上呼吸道感染的病毒，均可能引起本病的发生和复发。病毒感染可造成呼吸道黏膜上皮损伤，使局部防御功能下降，为细菌感染创造条件。

（三）吸烟

吸烟与慢性支气管炎的发生关系密切，约 90% 的慢性支气管炎患者为吸烟者。烟雾中的有害成分使支气管黏膜受损，上皮纤毛变短、运动受限；杯状细胞增生，腺体分泌增多，黏液排出障碍，使支气管的净化能力减弱，有利于病原菌感染；吸烟使肺泡巨噬细胞吞噬清除病原体的能力减弱。

（四）过敏因素

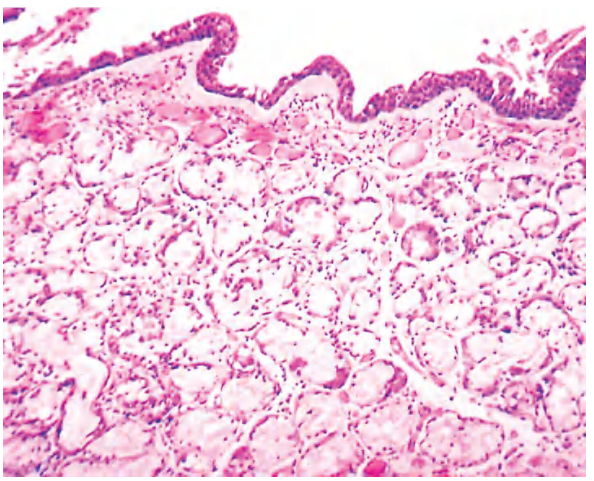
据调查，喘息性慢性支气管炎患者往往有过敏史，过敏反应可使支气管收缩或痉挛、组织损害和炎症反应而导致本病。

（五）其他

机体内在因素亦参与慢性支气管炎的发生，如免疫系统功能下降、内分泌功能失调、营养缺乏等。

二、病理变化

病变常起始于较大支气管，随病程进展，逐渐向纵深发展，可累及小支气管和细支气管。主要病理改变包括（图 6–7）：



支气管黏膜上皮鳞状上皮化生，黏膜及黏膜下层可见淋巴细胞浸润，黏液腺增生及浆液腺黏液化生

图 6–7　慢性支气管炎（光镜下）

（一）黏膜上皮损伤与修复

支气管黏膜上皮纤毛粘连、倒伏甚至脱失；上皮细胞变性、坏死、脱落，杯状细胞增生，可伴有鳞状上皮化生，晚期黏膜萎缩。

（二）腺体肥大、增生及黏液腺化生

黏液腺肥大、增生、分泌亢进，浆液腺化生为黏液腺。较多的黏液栓潴留于细小支气管腔内，形成阻塞。

（三）慢性炎性渗出

支气管壁各层组织充血、水肿，淋巴细胞、浆细胞浸润，急性发作时可见中性粒细胞浸润，炎症可向周围组织蔓延。

（四）平滑肌、软骨损伤

管壁平滑肌束断裂、萎缩，喘息型患者，平滑肌束可增生、肥大，管腔变窄；软骨可发生变性、萎缩、钙化或骨化。晚期管壁纤维组织增生，造成管壁僵硬或塌陷。

三、临床病理联系

慢性支气管炎时的咳嗽、咳痰是由支气管黏膜受炎症刺激及黏液分泌物增多所致。痰液一般呈白色黏液泡沫状，黏稠不易咳出。急性发作伴细菌感染时，咳嗽加重，并出现黏液脓性痰或脓性痰。部分患者由于支气管痉挛或支气管管腔狭窄及黏液、渗出物阻塞而出现喘息，听诊时，两肺可闻及哮鸣音等干啰音及湿啰音。病变晚期因黏膜和腺体萎缩，分泌物减少，痰量减少甚至无痰。

随着慢性支气管炎病程的延长，病变逐渐向纵深发展的同时，细支气管壁的炎症亦沿管壁横向蔓延，可波及周围组织及肺泡，导致细支气管周围炎。受累细支气管越多，气道阻力越大，肺损伤越严重，最终引起慢性阻塞性肺气肿。

四、结局和并发症

患者如能积极做好病因预防，如戒烟或避免接触有害气体、粉尘等，并及时有效地治疗感染，且适当进行体育锻炼，增强机体抗寒和抗感染能力，慢性支气管炎可逐渐痊愈。但如致病因素持续存在，疏于预防，治疗又不及时、彻底，病变加重可导致小气道狭窄或阻塞，出现阻塞性通气障碍，使末梢肺组织过度充气致慢性阻塞性肺气肿，进一步可发展为慢性肺源性心脏病。如果支气管壁的炎症致其弹性下降及支撑力削弱，加之长期慢性咳嗽，使支气管吸气时被动扩张，呼气时不能充分回缩，久之形成支气管扩张症。

扫一扫，查看此处教学资源

第三节　肺气肿

肺气肿（pulmonary emphysema）是指呼吸性细支气管、肺泡管、肺泡囊和肺泡因过度充气呈持久性扩张，并伴有肺泡隔破坏、肺组织弹性减弱，导致肺容积增大、通气功能降低的一种病理状态，是支气管和肺部疾病最常见的并发症。

一、病因和发病机制

肺气肿与吸烟、空气污染、小气道感染及尘肺等关系密切，尤其是慢性支气管炎是引起肺气肿的重要原因之一。

（一）细支气管及其周围组织的损伤

慢性细支气管炎时，炎性渗出物和黏液栓阻塞支气管腔；炎症引起细支气管壁纤维性增厚，管腔狭窄；加之细支气管周围炎破坏了细支气管壁和肺间质的支撑组织。上述变化使吸入肺泡内的气体排出不畅，肺内残气量增加，导致肺组织过度膨胀、肺泡扩张、肺泡隔断裂、肺泡融合而形成肺气肿。

（二）弹性蛋白酶及其抑制物失衡

慢性支气管炎时，肺内渗出的中性粒细胞、巨噬细胞释放大量弹性蛋白酶和氧自由基。弹性蛋

白酶对支气管壁及肺泡隔的弹力蛋白有降解作用；α_1– 抗胰蛋白酶（α_1–antitrypsin，α_1–AT）是多种蛋白水解酶的抑制物，能抑制炎症时中性粒细胞、巨噬细胞分泌的弹性蛋白酶。氧自由基可促使 α_1–AT 失活，从而对弹性蛋白酶的抑制作用减弱，使肺组织中的弹性硬蛋白、Ⅳ型胶原蛋白及蛋白多糖被大量降解，致肺泡隔断裂，肺泡融合形成肺气肿。α_1–AT 失活或遗传性缺乏的患者易发生肺气肿，如 α_1–AT 缺乏的家族肺气肿发病率比一般人高 15 倍。

（三）吸烟

长期吸烟可引起并促进肺气肿的形成。吸烟导致肺组织内中性粒细胞和巨噬细胞渗出，释放弹性蛋白酶和大量氧自由基导致肺气肿。

二、类型

依病变的解剖学部位将肺气肿分为肺泡性肺气肿和间质性肺气肿。

（一）肺泡性肺气肿

病变发生于肺腺泡，常合并小气道的阻塞性通气障碍，故也称阻塞性肺气肿。根据发生的部位和范围的不同，又可将其分为三型：①腺泡中央型肺气肿：最为常见，多见于中老年吸烟者或有慢性支气管炎病史者。位于肺腺泡中央的呼吸性细支气管呈囊状扩张，肺泡管、肺泡囊无明显变化。②全腺泡型肺气肿：常见于青壮年、先天性 α_1–AT 缺乏症患者。整个肺腺泡从呼吸性细支气管至肺泡均呈弥漫性扩张，含气小囊腔遍布肺腺泡内。肺泡隔破坏严重时，可形成直径超过 1cm 的较大囊泡，称囊泡性肺气肿。③腺泡周围型肺气肿：此型多不合并慢性阻塞性肺疾病，肺腺泡远端的肺泡管和肺泡囊扩张，近端的呼吸性细支气管无明显改变（图 6–8）。

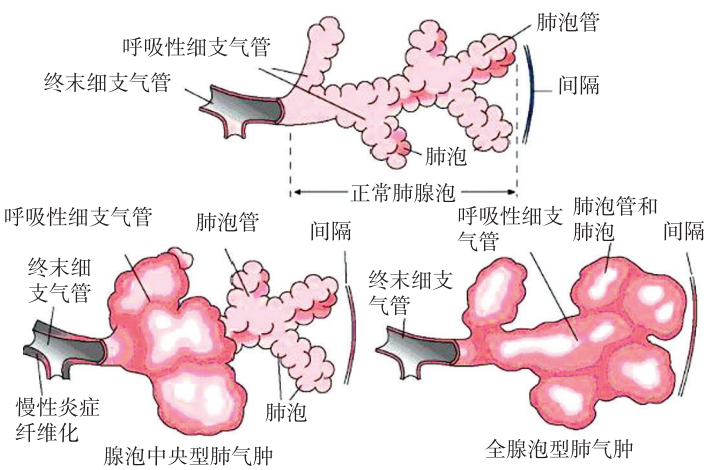


图 6–8　肺泡性肺气肿模式图

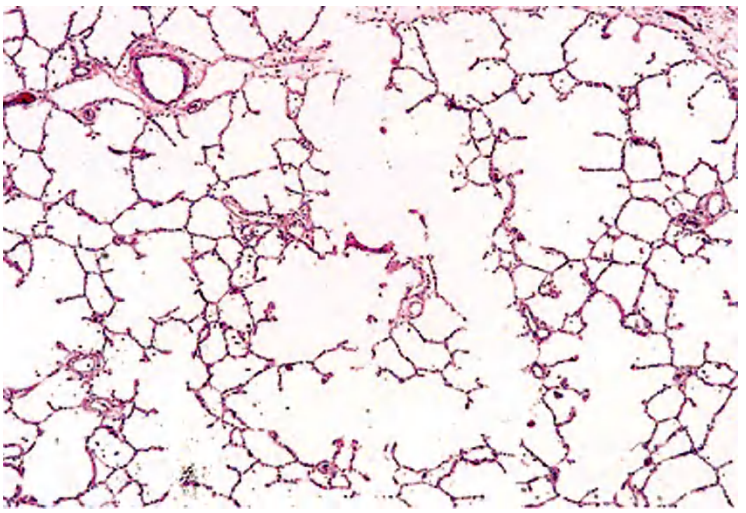
（二）间质性肺气肿

间质性肺气肿是由于肺内压急骤升高时，细支气管壁或肺泡隔破裂，气体进入肺间质所致，常由胸部外伤或肋骨骨折引起。

三、病理变化

肉眼观，肺体积膨大，边缘变钝，色灰白，肺组织柔软缺乏弹性，指压后遗留压迹；切面干燥、呈蜂窝状，可见扩大的肺泡囊腔。光镜下，肺泡扩张，肺泡隔变窄或断裂，相邻肺泡互相融合形成较

大囊腔；肺毛细血管床减少，肺小动脉内膜呈纤维性增生、肥厚；小支气管和细支气管可见慢性炎症（图 6–9）。



肺泡腔扩大，肺泡隔变窄、断裂，相邻肺泡融合形成较大囊腔

图 6–9　肺泡性肺气肿（光镜下）

四、临床病理联系

患者除咳嗽、咳痰等慢性支气管炎的症状外，随着病变加重，逐渐出现呼气性呼吸困难、胸闷、发绀等症状。肺功能降低，肺活量下降，残气量增加。严重者出现肺气肿典型临床体征，患者胸廓前后径增宽，呈“桶状胸”，叩诊呈过清音，心浊音界缩小，肋骨上抬，肋间隙增宽，膈肌下降，触诊语音震颤减弱，听诊呼吸音弱，呼气延长。X 线检查见肺野扩大、横膈下移、透光度增强。长期严重的肺气肿，可引起慢性肺源性心脏病及右心衰竭；肺大疱破裂可引起自发性气胸；急性呼吸道感染易引起支气管肺炎。

附：临床上，将以持续性气流受限为特征，且呈不完全可逆、进行性发展的一组慢性疾病，统称为慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）。其中，慢性支气管炎和肺气肿是构成 COPD 最主要的临床病理类型。但在临床上并非所有的慢性支气管炎和肺气肿都能归属于 COPD 的范畴，其诊断关键在于这些病理改变是否已发展到存在持续性、不完全可逆的气流受限。

扫一扫，查看此处教学资源

第四节　支气管哮喘

支气管哮喘（bronchial asthma）简称哮喘，系由各种内、外因素引发呼吸道过敏反应而导致的以支气管可逆性发作性痉挛为特征的支气管慢性炎症。约 20% 的患者有家族史，各年龄组均可发病，但半数以上发生于儿童。临床表现为反复发作性喘息，带有哮鸣音的呼气性呼吸困难、胸闷、咳嗽等，多在夜间或凌晨发病。发作间歇期可完全无症状。

一、病因和发病机制

大多认为哮喘的病因与多基因遗传有关，并与环境因素相互作用。诱发本病的环境因素主要包括各种吸入物（尘螨、花粉、真菌、二氧化硫等）、多种病原体所致的感染、某些食物及药物、气候变化、妊娠等。

哮喘发病机制尚不清楚。目前，针对外源性哮喘伴 I 型超敏反应的发病机制研究已较为深入。多

数学者认为，哮喘主要与超敏反应、气道炎症、气道高反应性及神经因素等相互作用有关。过敏原经呼吸道或其他途径进入人体后，可激活 T 细胞并使其分化为 Th1、Th2，同时释放多种白细胞介素（interleukin，IL），Th2 可释放 IL–4、IL–5。IL–4 可促进 B 细胞增殖、分化，形成浆细胞，产生 IgE，IgE 与肥大细胞、嗜碱性粒细胞表面的高亲和性 IgE 受体结合。IL–5 可选择性促进嗜酸性粒细胞分化，并使其激活，参与过敏反应。当过敏原再次进入体内，可与肥大细胞、嗜碱性粒细胞表面的 IgE 结合，并使该细胞合成、释放多种炎症介质，导致平滑肌收缩，黏液分泌增多，血管壁通透性增加。气道炎症被认为是哮喘的本质。多种因素相互作用构成复杂的网络，使气道反应性增高，受轻微刺激即可发生明显收缩。气道高反应性常有家族倾向，受遗传因素影响。神经因素也被视为支气管哮喘发病的主要环节，哮喘患者 β– 肾上腺素受体常呈遗传性封闭或敏感性降低，迷走神经张力亢进均可导致支气管痉挛。

二、病理变化

肉眼观，肺组织膨胀、柔软、疏松、有弹性，支气管腔内有黏稠的痰液及黏液栓，支气管壁增厚，黏膜充血肿胀，黏液栓阻塞处局部呈灶状肺不张。光镜下，支气管壁增厚，黏膜水肿，局部黏膜糜烂，有时可见鳞状上皮化生、杯状细胞增生、黏液腺增生及平滑肌肥大、基膜增厚并发生玻璃样变性；管壁各层大量嗜酸性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞及浆细胞浸润；管腔中可见黏液栓、炎性渗出物及坏死脱落的黏膜上皮，黏液栓中可见尖棱状 Charcot–Leyden 结晶（嗜酸性粒细胞的崩解产物）及 Curschmann 螺旋（崩解的上皮细胞和黏液成分形成的螺旋状细丝）。

三、临床病理联系

哮喘发作时，因细支气管痉挛和黏液栓的阻塞，导致呼气性呼吸困难、喘息、胸闷并伴有哮鸣音等。反复发作或严重的哮喘可引起胸廓变形及肺气肿，偶可发生自发性气胸。

第五节　支气管扩张症

扫一扫，查看此处教学资源

支气管扩张症（bronchiectasis）是以肺内支气管的持久性扩张伴管壁纤维性增厚为特征的慢性疾病，扩张支气管常因分泌物潴留而继发化脓性炎症。临床常表现为慢性咳嗽、大量脓痰、反复咯血等症状。

一、病因和发病机制

支气管扩张症的主要病因是支气管及肺组织感染造成支气管壁支撑组织的破坏及支气管腔阻塞；其次，少数与支气管先天性发育缺陷及遗传因素有关；30% 的患者病因不明，可能与机体的免疫功能失调有关。

（一）支气管壁的炎性损伤

婴幼儿患百日咳及麻疹后支气管肺炎、慢性支气管炎、肺结核等疾病时，由于反复感染和化脓性炎症损伤了支气管壁的弹力纤维、平滑肌及软骨等支撑组织或细支气管周围肺组织纤维化，牵拉管壁致使呼气时管壁不能完全回缩，支气管壁逐渐发展为持久性扩张。

（二）支气管先天性发育缺陷和遗传因素

支气管扩张可因支气管壁先天性发育障碍所致，其支撑组织薄弱，继发感染后极易发生支气管扩

张；也可继发于囊性纤维化，一种常染色体隐性遗传病。囊性纤维化常累及肺脏，由于其基因缺陷导致上皮细胞分泌物异常黏稠而广泛堵塞细小支气管，引发反复慢性感染，持续破坏气道壁，最终导致细支气管呈弥漫性扩张。

二、病理变化

肉眼观，病变的支气管呈囊状或筒状扩张，病变可局限于一个肺段或肺叶，也可累及双肺，以左肺下叶最多见。扩张的支气管、细支气管可呈节段性扩张，也可连续延伸至胸膜下，扩张支气管多者可致肺切面呈蜂窝状；扩张的支气管腔内可见黏液脓性或血性渗出物。光镜下，病变支气管壁呈慢性炎症改变，伴不同程度的组织破坏。黏膜上皮可萎缩、脱落或增生、鳞状上皮化生，亦可有糜烂或溃疡形成，支气管壁平滑肌、弹力纤维及软骨萎缩、变性，甚至完全消失，管壁被肉芽组织所取代，并可见淋巴细胞、浆细胞、中性粒细胞浸润。扩张的支气管周围纤维组织增生，逐渐发生纤维化。

三、临床病理联系

由于慢性炎性渗出和黏液分泌增多并继发感染导致咳嗽、咳脓痰；若支气管管壁血管遭受炎症破坏可引起咯血，大量咯血导致失血过多或血凝块阻塞气道，危及生命；反复继发感染可引起发热、乏力、食欲减退、消瘦、贫血等全身中毒症状。病变严重者可出现胸闷、呼吸困难、发绀等症状。临床可借助支气管造影或高分辨率 CT 确诊。

支气管扩张症常因并发化脓菌感染而引起肺炎、肺脓肿、脓胸、脓气胸、肺坏疽；病程长者，可并发慢性肺源性心脏病。

扫一扫，查看此处教学资源

第六节　肺尘埃沉着病

肺尘埃沉着病（pneumoconiosis）简称尘肺，是长期吸入有害粉尘在肺内沉着，从而引起的以粉尘结节和肺纤维化为主要病变的常见职业病。临床常伴有慢性支气管炎、肺气肿和肺功能障碍。按沉着粉尘的性质将其分为无机尘肺和有机尘肺两大类。国内最常见的无机尘肺主要有肺硅沉着病（硅肺）、肺石棉沉着病（石棉肺）和煤矿工人肺尘埃沉着病。有机尘肺是吸入各种具有抗原性的有机尘埃，如含真菌孢子的植物粉尘、细菌产物和动物蛋白等所诱发的肺组织超敏反应性炎。

一、肺硅沉着病

肺硅沉着病（silicosis）简称硅肺（曾称矽肺），是由于长期吸入含游离二氧化硅（SiO_2）的粉尘，并使其沉着于肺组织所引起的职业病。该病常见于长期从事开矿、采石、坑道作业及在石英粉厂、玻璃厂、耐火材料厂、陶瓷厂生产作业的工人。患者通常在接触硅尘 10 ～ 15 年后发病，病程进展缓慢，即使脱离硅尘接触，肺部病变仍继续发展。晚期重症病例可导致呼吸功能严重受损，常并发慢性肺源性心脏病和肺结核病。

（一）病因和发病机制

吸入空气中含游离 SiO_2 粉尘是硅肺发病的主要原因。发病与否与吸入 SiO_2 的数量、形状及颗粒大小密切相关。当吸入硅尘数量超出正常肺的清除能力或肺清除能力降低时，硅尘可沉积于肺内。不同形状的 SiO_2 结晶均可致病，但四面体的石英结晶致纤维化作用最强。小于 5μm 的硅尘颗粒被吸入可直达肺泡，并被肺泡腔和肺泡间质的巨噬细胞吞噬，聚集形成早期的细胞性硅结节；部分吞噬了硅尘的巨噬细胞可随淋巴回流至肺门淋巴结，引起淋巴结类似的病变。硅尘颗粒越小致病力越强，其中以 1 ～ 2μm 者致病性最强。

硅尘颗粒引起硅肺的发病机制目前认为主要与 SiO_2 的性质和巨噬细胞有关。硅尘被巨噬细胞吞入后，SiO_2 与水聚合形成硅酸，可使溶酶体膜通透性增加或破裂，释放溶酶体酶；被激活的巨噬细胞形成的氧自由基也可以直接损伤细胞质膜，引起巨噬细胞崩解自溶，同时释放出硅尘，游离的硅尘又可被其他巨噬细胞再吞噬。因此，患者即使脱离硅尘作业环境，肺部病变仍会继续发展。另外，崩解的和已被激活的巨噬细胞还可释放多种细胞因子和炎症介质，如巨噬细胞生长因子（MDGF）、白细胞介素（IL）、纤维粘连蛋白（FN）和肿瘤坏死因子（TNF）等，引起肺组织的炎症反应、成纤维细胞增生和胶原沉积，导致肺纤维化。

免疫因素在硅肺的发病中也可能发挥作用，现有证据表明，玻璃样变性的硅结节内含较多的免疫球蛋白，患者血清中也出现 IgG、IgM 及抗核抗体等的异常，但确切机制尚未明了。

（二）病理变化

硅肺的基本病变是硅结节（siliconic nodule）的形成和肺组织弥漫性纤维化。

1. 硅结节的形成　硅结节为边界清楚的圆形或椭圆形结节，直径为 3 ～ 5mm，色灰白，触之有沙砾感。早期阶段是由吞噬硅尘的巨噬细胞聚集形成的细胞硅性结节。随病程进展，结节内成纤维细胞增生，形成纤维性硅结节。其内胶原纤维呈同心圆或旋涡状排列，部分发生玻璃样变性。结节中央常可见到管壁增厚、管腔狭窄的小血管。相邻的硅结节可融合成团，其中央常因缺血、缺氧发生坏死液化，形成硅肺性空洞。偏光显微镜可观察到硅结节和病变肺组织内的硅尘颗粒。肺门淋巴结内也可有硅结节形成，导致淋巴结肿大变硬。

2. 肺组织弥漫性纤维化　病变肺组织可见范围不等的弥漫性纤维化，镜下为致密的玻璃样变性的胶原纤维。晚期病例纤维化肺组织可达全肺 2/3 以上，胸膜亦广泛增厚，重者可达 1 ～ 2cm。

（三）分期和病变特点

根据肺内硅结节的数量、大小、分布范围及肺纤维化程度，将硅肺分为三期。

1. Ⅰ期硅肺　主要表现为肺门淋巴结肿大，有硅结节形成和纤维化改变。肺组织内硅结节数量较少，直径一般为 1 ～ 3mm，主要分布于双肺中、下叶近肺门处。X 线检查见肺门阴影增大，密度增高，肺野内可见少量类圆形或不规则形小阴影。肺的重量、体积和硬度无明显改变。胸膜可有硅结节形成，但无明显增厚。

2. Ⅱ期硅肺　硅结节数量增多，体积增大，伴有较明显的肺纤维化。结节性病变散布于双肺，但仍以中、下肺叶近肺门部密度较高，总的病变范围不超过全肺的 1/3。X 线检查肺野内可见较多直径＜ 1cm 的阴影，分布范围较广。肺的重量、体积和硬度增加，胸膜也增厚。

3. Ⅲ期硅肺（重症硅肺）　硅结节密度增大并与纤维化病灶融合成团块，病灶周围的肺组织常有肺气肿或肺不张。X 线检查肺内可出现直径超过 2cm 的阴影。肺门淋巴结肿大，密度高，可见蛋壳样钙化。肺重量和硬度明显增加，切开时阻力大，有砂砾感，大团块病灶的中央可形成空洞。

（四）并发症

1. 肺结核病　硅肺患者易并发结核病，称硅肺结核病。硅肺病变越严重，肺结核并发率越高，Ⅲ期硅肺患者并发率可达 70% 以上。此类患者结核病变的发展速度和累及范围均比单纯肺结核病更快、更广，也更易形成空洞，导致大出血。

2. 慢性肺源性心脏病　60% ～ 75% 的晚期硅肺患者可并发慢性肺源性心脏病。患者可因右心衰竭死亡。

3. 肺部感染　患者抵抗力低下，呼吸道防御功能减弱，易继发严重的细菌和病毒感染，是晚期患者死亡的原因之一。

4. 阻塞性肺气肿 晚期硅肺患者常合并不同程度的阻塞性肺气肿，也可出现肺大疱，若破裂则形成自发性气胸。

二、肺石棉沉着病

肺石棉沉着病也称石棉肺（asbestosis），是长期吸入石棉粉尘引起的以肺组织和胸膜纤维化为主要病变的职业病。患者多为长期从事石棉矿开采、选矿、运输、石棉加工及成品制作的工人。主要临床表现为咳嗽、咳痰、气急和胸痛等。晚期出现肺功能障碍和慢性肺源性心脏病的症状和体征，痰内可查见石棉小体。

（一）病因和发病机制

石棉是一种天然矿物结晶，是含有铁、镁、铝、钙和镍等多种元素的硅酸复合物，其致病力与被吸入的石棉纤维数量、大小、形状及溶解度有关。直而硬的石棉纤维因在呼吸道的穿透力强而致病性更强，其中尤以长度大于 8μm、厚度小于 0.5μm 者对肺组织造成的损伤最严重。

吸入的石棉纤维停留在细支气管分支处并穿入黏膜下间质及肺泡；也有少量纤维可直达肺泡腔，然后被间质和肺泡内的巨噬细胞吞噬。被激活的巨噬细胞释放炎症介质和纤维化因子，引起广泛肺间质和胸膜的炎症及纤维化。

（二）病理变化

肺石棉沉着病的病变特点为肺间质弥漫性纤维化（内含石棉小体）、胸膜脏层肥厚和胸膜壁层形成胸膜斑。

肉眼观，病变肺体积缩小、色灰、质硬。早期病变多限于双肺下部和胸膜下肺组织，病变处纤维组织增生明显，切面呈网状。晚期肺组织弥漫性纤维化，常伴有明显的肺气肿和支气管扩张，使肺组织切面呈蜂窝状。胸膜脏层纤维性增厚常始于肺下部，越到晚期范围越广泛；胸膜壁层亦出现纤维性斑块和广泛纤维化，晚期可致胸膜腔闭塞。胸膜壁层凸起的局限性纤维瘢痕斑块称为胸膜斑（pleural plaque），灰白、质硬、半透明，状似软骨，常位于中、下胸壁，双侧对称分布。

光镜下，早期病变以脱屑性肺泡炎为特征，肺泡腔内出现大量脱落的肺泡上皮细胞和巨噬细胞，部分巨噬细胞胞质内可见吞噬的石棉纤维。细支气管管壁、细支气管和血管周围的结缔组织以及肺泡隔内有大量淋巴细胞和单核细胞浸润，也可有嗜酸性粒细胞和浆细胞浸润。随病变进展，肺组织的纤维化从细支气管周围，逐渐向肺泡隔发展，随后肺泡被破坏，由纤维组织取代，最终全肺弥漫性纤维化。细支气管和小血管亦被包裹于纤维组织之中，此时小动脉常呈闭塞性动脉内膜炎改变。尚未发生纤维化的肺泡上皮增生呈立方状，称腺样肺泡。在增生的纤维组织内可见多数石棉小体，即由铁蛋白包裹的石棉纤维（铁反应阳性），黄褐色，棒状或蝌蚪形，有分节，长短不一，长者可超过 100μm，短者仅数微米。石棉小体旁可见异物巨细胞。石棉小体的检出是石棉肺的重要病理诊断依据。

（三）并发症

1. 恶性肿瘤 动物实验和临床观察已证实石棉具有明显的致癌作用。石棉肺患者并发恶性肿瘤的种类按发生率的高低依次为恶性胸膜间皮瘤、肺癌、食管癌、胃癌和喉癌。资料表明 50% ～ 80% 的恶性胸膜间皮瘤患者有石棉接触史，石棉肺并发肺癌的比例亦比一般人高出数倍至数十倍。

2. 肺结核病 约 10% 的石棉肺患者可合并肺结核病。

3. 慢性肺源性心脏病 石棉肺患者晚期常并发慢性肺源性心脏病。

第七节　慢性肺源性心脏病

扫一扫，查看此处教学资源

慢性肺源性心脏病（chronic cor pulmonale）简称肺心病，是因慢性肺疾病、肺血管疾病及胸廓运动障碍性疾病引起肺循环阻力增加、肺动脉压升高、右心室壁肥厚、心腔扩张甚至发生右心衰竭的心脏病。此病在我国的患病率接近 0.5%，北方地区尤为多见，并常在寒冷季节发病。患者年龄多在 40 岁以上，且随年龄增长患病率增高。

一、病因和发病机制

（一）支气管、肺疾病

以慢性支气管炎并发阻塞性肺气肿最常见，占 80% ～ 90%；其次为支气管哮喘、支气管扩张症、肺尘埃沉着病、慢性纤维空洞型肺结核、肺间质纤维化等。这些疾病可引起阻塞性通气障碍，肺的气血屏障结构破坏、气体交换面积减少等，导致肺泡气氧分压降低、二氧化碳分压升高。缺氧可引起肺小动脉痉挛，肺血管构型改建（如无肌细动脉肌化、肺小动脉中膜增厚等），管腔狭窄；且此类疾病可引起肺毛细血管床减少，小血管纤维化、闭塞等。以上因素共同作用使肺循环阻力增加、肺动脉压升高，导致右心室肥大、扩张。

（二）胸廓运动障碍性疾病

较少见。严重的脊柱畸形、类风湿关节炎、胸膜广泛性粘连及胸廓成形术后造成的严重胸廓畸形等，均可导致胸廓运动障碍，引起限制性通气障碍，还可压迫肺部造成较大的肺血管受压、扭曲，肺萎陷，导致肺循环阻力增加引起肺心病。

（三）肺血管疾病

甚少见。原发性肺动脉高压症、广泛或反复发作的多发性肺小动脉栓塞及肺小动脉炎等，均可引起肺动脉高压，导致肺心病。

二、病理变化

（一）肺部病变

除原有的慢性阻塞性肺疾病的病变外，主要病变是肺小动脉的改变。表现为肺小动脉硬化、无肌细动脉肌化、肺小动脉炎、小动脉血栓形成和机化。肺泡隔毛细血管床显著减少。

（二）心脏病变

以右心室病变为主。肉眼观，心脏体积增大，重量增加，右心室壁肥厚，心室腔扩张，心尖钝圆且主要由右心室构成。肺动脉圆锥显著膨隆，右心室内乳头肌、肉柱增粗，室上嵴增厚。肺心病的病理诊断标准是肺动脉瓣下 2cm 处右心室肌壁厚度≥ 5mm（正常为 3 ～ 4mm）。光镜下，代偿区心肌细胞肥大，核增大、深染；缺氧区心肌细胞萎缩、肌质溶解、横纹消失，以及间质水肿、胶原纤维增生等。

三、临床病理联系

肺心病发展缓慢，临床上除原有肺疾病的表现外，逐渐出现呼吸功能不全及右心衰竭的症状和体征。表现为气促、呼吸困难、发绀、心悸、下肢水肿、腹水等。病情严重者可并发肺性脑病（机制详见第二十四章肺功能不全）。

扫一扫，查看此处教学资源

第八节　呼吸系统常见恶性肿瘤

一、鼻咽癌

鼻咽癌（nasopharyngeal carcinoma）是发生于鼻咽部上皮组织的恶性肿瘤。本病可见于世界各地，有明显的地区多发性；我国南方地区发病率最高，特别是广东、广西、福建、香港和台湾，东南亚一些国家也较常见。本病男性多于女性，发病年龄多在 40 岁以后。临床常表现为鼻塞、鼻衄、耳鸣、听力减退、头痛、颈淋巴结肿大及脑神经受损等。

（一）病因

鼻咽癌的病因尚未完全阐明，国内外研究证实可能与遗传因素、EB 病毒感染、环境污染等有关。

（二）病理变化

鼻咽癌最常见于鼻咽顶部，其次是外侧壁和咽隐窝，前壁最少见；原发癌灶在两个部位（如顶部和侧壁）同时发生的也不少见。

1. 大体类型　可呈结节型、菜花型、浸润型、溃疡型四种形态，其中结节型最多见、菜花型次之。早期局部黏膜粗糙或隆起，逐渐发展为结节型、菜花型。浸润型鼻咽癌黏膜可完好，癌组织在黏膜下浸润生长，以致在原发癌尚未被发现之前，已发生颈淋巴结转移；故此型患者多以颈淋巴结肿大为最初症状。

2. 组织学类型　鼻咽癌绝大多数起源于鼻咽黏膜柱状上皮的储备细胞，该储备细胞是一种原始多潜能细胞，既可向柱状上皮分化，又可向鳞状上皮分化。2022 年第 5 版 WHO 头颈部肿瘤分类中，将鼻咽癌分为：①角化型鳞状细胞癌：即高分化鳞癌，极少见，主要为老年人。②非角化型鳞状细胞癌：此型根据分化程度不同分未分化型和分化型两个亚型。未分化型，较常见，旧称泡状核细胞癌或大圆形细胞癌；分化型，癌细胞较小，易与淋巴瘤混淆。③基底样鳞状细胞癌：较少见，由基底细胞样癌细胞和鳞癌细胞构成。

（三）扩散途径

1. 直接蔓延　癌组织向上蔓延可侵犯并破坏颅底骨，以卵圆孔的破坏多见。晚期可破坏蝶鞍，通过破裂孔进入颅内，侵犯第Ⅱ～Ⅵ对脑神经；向下蔓延可侵犯口咽、腭扁桃体和舌根；向下后方蔓延可侵犯梨状隐窝、会厌及喉腔上部；向外侧蔓延可侵犯耳咽管至中耳；向后扩展侵犯上段颈椎；向前扩展则进入鼻腔甚至侵入眼眶。

2. 淋巴转移　鼻咽黏膜固有层有丰富的淋巴管，故早期即可发生淋巴转移。先累及咽后壁淋巴结，然后转移至颈上深淋巴结，极少转移至颈浅淋巴结。患者常在胸锁乳突肌后缘上 1/3 和 2/3 交界处出现无痛性包块，咽后及颈上深淋巴结的肿大可压迫第Ⅸ～Ⅻ对脑神经和颈交感神经引起相应症状。颈淋巴结转移常为同侧，其次为双侧，极少为对侧单独受累。

3. 血行转移　晚期常转移至肝、肺、骨，其次是肾、肾上腺及胰腺等处。

（四）临床病理联系

鼻咽癌早期症状不明显，确诊时多已进入中、晚期，治愈率低，故早期诊断极为重要。对有涕中带血、耳鸣、鼻塞等症状的患者，要做详细的鼻咽部检查。60% 以上的患者以颈部出现肿块为首发症状而就医。鼻咽癌的治疗方法及效果与其组织学类型有关，非角化型鳞状细胞癌对放射治疗较敏感。

二、喉癌

喉癌（laryngeal carcinoma）是来源于喉黏膜上皮组织的恶性肿瘤。好发于中老年男性。喉癌的发生与吸烟、酗酒、长期吸入有害物质及人乳头瘤病毒感染等因素有关。

（一）病理变化

喉癌以声带癌最常见，其次为声门上癌，声门下癌最少；跨声门型易发生淋巴转移。

肉眼观，肿瘤可呈乳头状、疣状或菜花状，也可形成溃疡。组织学上，喉癌以鳞状细胞癌最多见，占 95% ～ 98%，腺癌少见，约占 2%。喉鳞癌依其进程可分为原位癌、早期浸润癌、浸润癌三种类型。其中原位癌较少见，浸润癌绝大多数为高分化鳞癌。

（二）扩散途径

喉癌向黏膜下浸润可破坏邻近软组织。向前可破坏甲状软骨、颈前软组织、甲状腺，向后扩散可累及食管，向下可蔓延至气管。喉癌一般较晚发生转移，多经淋巴转移至颈部淋巴结，颈总动脉分叉处的淋巴结常受累。很少发生血行转移，晚期可转移至肺、骨、肝等。

三、肺癌

肺癌（lung carcinoma）是常见的恶性肿瘤之一。近年来，世界许多国家和地区原发性肺癌的发病率和死亡率呈上升趋势，尤以人口密度较高的工业发达国家较为突出。据统计，其发病率和死亡率在多数发达国家居恶性肿瘤首位，在我国多数大城市居恶性肿瘤的第一或第二位。90% 以上的原发性肺癌患者发病年龄超过 40 岁，男女发病之比约为 1.5∶1。

（一）病因

肺癌的病因复杂，是多因素协同作用的结果，其中吸烟、空气污染、职业暴露和不健康生活方式（如昼夜节律紊乱、体力活动不足）等为可干预的外因，遗传和免疫为内因基础。

1. 吸烟　吸烟是肺癌发生的重要危险因素之一，烟雾中含有多种有害的化学物质，其中尼古丁、3,4– 苯并芘等多环芳烃类化合物、砷、镍等均与肺癌的发生有关。吸烟量与肺癌发病风险存在量 – 效关系，开始吸烟年龄越小、每日吸烟量越大、持续时间越长，肺癌的发病率越高。戒烟可以降低肺癌发病风险，但与从不吸烟的人相比，肺癌的风险仍高达 9 倍。长期暴露于二手烟、三手烟环境的人，患肺癌的风险同样显著增加。

2. 空气污染　工业及生活用能源（如煤、汽油、柴油等）燃烧后的废气或烟尘，机动车排出的废气等均可造成空气污染。被污染的空气中含有 3,4– 苯并芘、二乙基亚硝胺和砷等致癌物。调查表明，工业化城市中肺癌的发病率与空气中苯并芘的浓度呈正相关。

3. 职业因素　长期从事某些职业如采矿（铀矿、锡矿、萤石矿等）、冶炼（镍业等）、接触石棉及放射线的人员，肺癌的发生率增高。

4. 分子遗传学改变　目前已知，在肺癌中有 10 ～ 20 种原癌基因突变或抑癌基因失活。如小细胞肺癌主要是 *MYC*、肺腺癌主要是 *KRAS* 的突变，而最常失活的是 *TP53*。此外，EB 病毒、人乳头瘤病毒与肺癌发生的关系，也日益受到重视。

（二）病理变化

1. 大体类型　根据肺癌在肺内分布部位，可将其分为中央型、周围型和弥漫型三种主要类型。这与临床 X 线分型基本一致。

（1）中央型（肺门型） 是主支气管或叶支气管黏膜发生的肺癌，最为常见，占肺癌的 60% ～ 70%。进一步发展，癌组织除浸润管壁外还累及周围组织，并经淋巴转移至支气管旁及肺门淋巴结，在肺门部融合成环绕支气管的较大肿块，形状不规则或呈分叶状（图 6–10），与肺组织界限不清。

（2）周围型 多起源于肺段以下支气管或肺泡的上皮细胞，占肺癌的 30% ～ 40%。此型常在靠近胸膜的肺周边部形成孤立的癌结节（图 6–10）。肿瘤形态多为球形或结节状的无包膜肿块，直径多在 2 ～ 8cm 之间。本型肺门淋巴结转移常较中央型晚，但可侵犯胸膜。

左图为中央型肺癌，右图为周围型肺癌

图 6–10 肺癌（肉眼观）

（3）弥漫型 起源于末梢肺组织，此型少见。癌组织沿肺泡管及肺泡弥漫性浸润生长，形成多发性、播散性粟粒大小的结节，侵犯部分肺大叶或全肺叶，类似肺炎或血源播散性肺结核。

2. 组织学类型 2021 年第 5 版 WHO 胸部肿瘤分类中，将肺癌分为鳞状细胞癌、腺癌、神经内分泌癌、大细胞癌、腺鳞癌、肉瘤样癌等。以下重点介绍几种常见的组织学类型。

（1）鳞状细胞癌 此型多发生于肺段以上的支气管，为支气管黏膜上皮经鳞状上皮化生进一步癌变而来。80% ～ 85% 属中央型肺癌，经纤维支气管镜检查易被发现。患者以中老年男性居多，且大多有吸烟史。组织学类型有角化型、非角化型和基底细胞样型。鳞状上皮异型增生和鳞状细胞原位癌为鳞状细胞前驱病变。

（2）腺癌 来源于支气管黏膜上皮及腺体，大多数为周围型肺癌，近年来已超越鳞状细胞癌，成为肺癌最常见的组织学类型。肺腺癌的发展是一个渐进过程：①前驱病变：包括非典型腺瘤样增生（直径≤ 5mm）和原位腺癌（adenocarcinoma in situ，AIS）；AIS 即癌细胞沿肺泡内壁呈鳞屑样生长，无间质、血管及胸膜浸润的局灶性小腺癌，直径≤ 3cm。②微浸润性腺癌（microinvasive adenocarcinoma，MIA）：以鳞屑样生长方式为主，且浸润灶≤ 0.5cm 的孤立性小腺癌。③浸润性腺癌：浸润灶＞ 0.5cm，可进一步分为高、中、低分化腺癌。

（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。小细胞癌占原发性肺癌的 15% ～ 20%，好发于中年男性，与吸烟及职业性接触密切相关。其恶性程度极高，生长迅速，转移早，多数存活期不超过 1 年，5 年存活率仅 1% ～ 2%。因多有早期转移，一般不适合手术切除，但对化疗及放疗敏感。本型多为中央型，常发生于大支气管；癌细胞体积较小，呈短梭形或小圆形（淋巴细胞样），核浓染，胞质稀少形似裸核。癌细胞常密集成群，有时围绕小血管排列成假菊形团样结构。

（三）扩散途径

1. 直接蔓延 中央型肺癌常直接侵及纵隔、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　肺癌早期即可发生广泛的淋巴和（或）血行转移。淋巴转移时，中央型肺癌首先转移至肺门淋巴结，再扩散至纵隔、锁骨上、腋窝和颈部淋巴结；周围型肺癌可先到达胸膜下淋巴丛，形成胸膜下转移灶并引起血性胸腔积液。血行转移，常见于肝、脑、肾上腺、骨及肾等处。

（四）临床病理联系

肺癌早期因症状不明显，易被忽视。患者可有咳嗽、痰中带血及胸痛等症状，其中咯血是最易引起注意而就医的症状。患者的症状和体征与肿瘤的部位、大小及浸润转移有关。癌组织压迫或阻塞支气管，可引起远端肺组织萎陷，易继发感染发生化脓性炎或脓肿。癌组织侵及胸膜可引起胸腔血性积液；侵犯纵隔，压迫上腔静脉可引起面颈部水肿及颈、胸部静脉曲张（上腔静脉综合征）。肺尖部肺癌易侵犯交感神经，引起患侧眼睑下垂、瞳孔缩小和胸壁皮肤无汗等交感神经麻痹综合征（Horner 综合征）。如食管受侵犯，可引起气管 – 食管瘘。小细胞肺癌可因 5– 羟色胺分泌过多而引起类癌综合征，表现为哮喘样发作、阵发性心动过速、水样腹泻及皮肤潮红等。

肺癌的预后较差，早期诊断非常重要。临床上常采用 X 线、CT、痰涂片细胞学检查、纤维支气管镜检查及病理活体组织检查等，以期尽早发现并快速确诊。

复习思考题

1. 试述大叶性肺炎与小叶性肺炎的区别与联系及其临床意义。
2. 分析慢性支气管炎、肺气肿及慢性肺源性心脏病之间的关联。
3. 分析肺癌大体类型与组织学类型的相关性及其在肺癌病理诊断中的意义。

扫一扫，查阅本章所有数字资源

第七章　消化系统疾病

消化系统由消化管与消化腺构成。消化管为起自口腔、止于肛门的连续肌性管道，包括口腔、咽、食管、胃、小肠和大肠。消化腺包括大消化腺（如肝脏、胰腺）和位于消化管壁内的小消化腺。该系统的主要功能为消化食物、吸收营养、排泄废物、解毒及内分泌。

消化系统疾病临床常见，如胃炎、消化性溃疡、病毒性肝炎、肝硬化等。此外，食管癌、胃癌、肝癌及结直肠癌的发病率与死亡率在我国均居前列。本章将重点介绍消化系统的常见疾病。

扫一扫，查看此处教学资源

第一节　胃　炎

胃炎（gastritis）指由多种病因引起的胃黏膜炎性病变，是消化系统常见病，主要分为急性和慢性两类。急性胃炎常有明确病因，病理变化较单一；慢性胃炎的病因及发病机制复杂，病理变化多样。

一、急性胃炎

一般由理化因素和生物因素引起，常见有以下三种类型：

1. 急性刺激性胃炎（acute irritant gastritis） 又称急性单纯性胃炎，多由暴饮暴食、摄入过热、过冷或刺激性食物及烈性酒等理化因素刺激、损伤黏膜所致。肉眼观，胃黏膜弥漫性潮红、充血、水肿，表面可附有黏液，常伴糜烂或出血。

2. 急性出血性胃炎（acute hemorrhagic gastritis） 多由服用某些非甾体抗炎药或酗酒等损伤胃黏膜屏障所致，严重创伤及大手术等引起的应激反应也可诱发本病。病变的临床特征为胃黏膜急性出血合并轻度糜烂，或多发性应激性浅表溃疡形成。

3. 急性感染性胃炎（acute infective gastritis） 临床少见，多由化脓菌（链球菌、金黄色葡萄球菌或大肠埃希菌等）经血行播散或胃壁外伤直接感染所致。由于胃壁结构疏松，感染易于扩散，故主要病变类型为急性蜂窝织炎性胃炎（acute phlegmonous gastritis），属于一种严重的化脓性炎。若感染由金黄色葡萄球菌引起，感染局限时也可在局部形成微小脓肿。

二、慢性胃炎

慢性胃炎（chronic gastritis）是胃黏膜的慢性非特异性炎症，为临床常见疾病。

（一）病因和发病机制

慢性胃炎的病因多样，不同类型的胃炎其病因明确程度不尽相同。主要包括以下因素。

1. 幽门螺杆菌感染 幽门螺杆菌（helicobacter pylori，Hp）感染是慢性胃炎的主要病因。其可通过分泌尿素酶、细胞毒素相关蛋白及空泡毒素等损伤胃黏膜。在慢性胃炎的内镜活检标本中，Hp 检出率高，常定植于胃黏膜上皮表面、胃小凹及腺腔内。

2. 长期慢性刺激 长期饮酒、吸烟、滥用水杨酸类药物、喜食热烫及刺激性食物，以及急性胃炎反复发作等，均可引发慢性胃炎。

3. 十二指肠液反流 因幽门括约肌功能不全等使含胆汁、胰酶的十二指肠内容物反流入胃，损伤胃黏膜屏障，是慢性胃炎的常见病因之一。

4. 自身免疫性损伤　自身免疫反应可攻击胃黏膜上皮，尤其是壁细胞，导致胃黏膜损伤。

（二）类型及病理变化

1. 非萎缩性胃炎（non-atrophic gastritis）　曾称慢性浅表性胃炎，指胃黏膜以慢性炎细胞浸润为主，不伴固有腺体的萎缩和化生。国内胃镜检出率高达 20% ～ 40%，以胃窦部常见，呈多灶性或弥漫性分布。胃镜下（肉眼观察）可见黏膜充血、水肿，呈红白相间，以红为主，可伴点状出血或糜烂，黏膜表面覆盖灰黄或灰白色黏液状渗出物。光镜下，炎症局限于黏膜浅层（严重者也可累及黏膜深层），以淋巴细胞、浆细胞等炎细胞浸润为主。腺体完整，无萎缩或化生。本型预后良好，少数可进展为萎缩性胃炎。

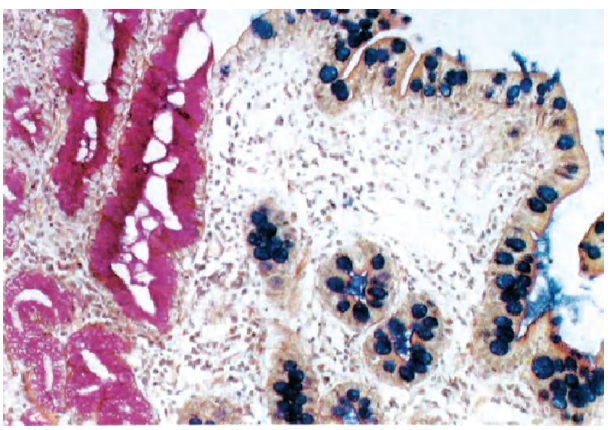
2. 慢性萎缩性胃炎（chronic atrophic gastritis）　本型胃炎病因复杂，可由慢性非萎缩性胃炎迁延不愈而来，也与 Hp 感染、自身免疫、胆汁反流、长期饮酒、吸烟等因素密切相关。其特征性病理改变为胃黏膜固有腺体萎缩，并常伴有肠上皮化生。

根据病因和发病机制，慢性萎缩性胃炎可进一步分为 A、B 两型：① A 型：属于自身免疫病，多见于欧美国家。病变主要累及胃体和胃底。患者血清中可检出抗壁细胞抗体和抗内因子抗体。因壁细胞大量破坏，既可使胃酸分泌显著减少，并反馈性引起 G 细胞增生；又可使内因子丧失，维生素 B_{12} 吸收障碍，可致恶性贫血。② B 型：与 Hp 感染密切相关，我国多见。病变呈多灶性，主要累及胃窦部，亦可波及胃体。血清中自身抗体通常为阴性，胃酸分泌正常或轻度降低，不伴恶性贫血。此型若伴有肠上皮化生或异型增生，则被视为癌前病变，是肠型胃癌的重要危险因素。

A 型与 B 型的胃黏膜病理变化基本相似。胃镜下可见胃黏膜呈灰色或灰绿色，皱襞变浅甚至消失，黏膜下血管网清晰可见，偶见出血或糜烂。光镜下，其主要病变包括：①固有腺体萎缩：胃黏膜变薄，固有腺体体积缩小、数目减少，并可伴囊性扩张。②炎细胞浸润：胃黏膜固有层内有大量淋巴细胞与浆细胞浸润，病程长者可形成淋巴滤泡。③化生：常出现腺上皮化生（肠上皮化生常见，假幽门腺化生少见），可伴细胞异型增生（图 7-1）。此外，胃黏膜固有层内可见纤维组织增生。

肠上皮化生指病变区（尤其是胃窦部）胃黏膜上皮被肠型腺上皮取代的现象，可分为完全型（Ⅰ型）和不完全型（Ⅱ型）。完全型肠上皮化生中，上皮含吸收细胞、杯状细胞和潘氏细胞，胃型黏蛋白表达减少，同时表达肠型黏蛋白。不完全型化生的细胞分化不成熟，根据其黏液蛋白类型可进一步分为胃型（Ⅱa 型，分泌中性黏液）和结肠型（Ⅱb 型，分泌硫酸黏液），后者与肠型胃癌的发生关系最为密切。

假幽门腺化生，指胃体和胃底的壁细胞和主细胞被分泌黏液的幽门腺细胞所取代的现象。其相对少见，是胃体腺萎缩的直接且特征性的表现。



（阿尔新蓝过碘酸雪夫染色，AB-PAS 染色）
部分胃黏膜腺体被肠上皮取代，肠上皮化生细胞呈蓝色，胃上皮细胞呈红色

图 7-1　胃黏膜肠上皮化生

（三）临床病理联系

慢性萎缩性胃炎由于病变特点主要为胃腺萎缩、壁细胞和主细胞减少或消失，因而胃液分泌也会减少，患者出现消化不良、食欲不佳、上腹部不适等症状。A 型患者由于维生素 B_{12} 吸收障碍，故易发生恶性贫血；因 G 细胞增生，血清胃泌素水平可显著升高。慢性萎缩性胃炎伴有不同程度的肠上皮化生，其持续存在会增加胃癌的风险；若出现异型增生，则癌变风险显著增高，需进行更积极的临床干预与监测。

扫一扫，查看此处教学资源

第二节　消化性溃疡病

消化性溃疡病（peptic ulcer disease）是以胃或十二指肠黏膜形成慢性溃疡为特征的一种常见病，又称消化性溃疡（peptic ulcer）或慢性消化性溃疡（chronic peptic ulcer），其发生与胃酸和胃蛋白酶的消化作用有关，故得名，好发年龄为 20 ～ 50 岁。临床上常表现为慢性、节律性和周期性上腹部疼痛，可伴反酸、嗳气等症状。十二指肠溃疡（约占 70%）较胃溃疡（占 25%）更为常见；两者并存的复合性溃疡占 5%。

一、病因和发病机制

消化性溃疡病的病因和发病机制复杂，是胃、十二指肠黏膜的损伤因素（攻击因子）与防御因素之间失衡所致。目前认为其与以下因素有关。

1. 幽门螺杆菌感染　幽门螺杆菌是消化性溃疡的重要病因，其致病机制复杂，主要包括：①释放细菌型血小板激活因子，可促进黏膜微血栓形成，导致黏膜缺血而削弱其屏障作用。②分泌多种酶类直接损伤黏膜屏障结构：尿素酶催化产生的氨具有细胞毒性；蛋白酶可裂解黏液糖蛋白；磷酸酯酶则破坏上皮细胞膜的脂质双分子层。③促进白三烯等炎性介质分泌，增加上皮通透性，利于胃酸等攻击因子渗透。④促进胃黏膜 G 细胞增生和胃泌素释放，导致胃酸分泌亢进。⑤趋化中性粒细胞，使其释放髓过氧化物酶，产生次氯酸及其下游产物一氯胺，二者均可破坏黏膜上皮细胞。

2. 黏膜屏障功能减弱　黏膜屏障受损是消化性溃疡，尤其是胃溃疡发生的重要基础。生理状态下，胃及十二指肠，尤其是胃黏膜具有精密的防御系统：①黏液 – 碳酸氢盐屏障：由黏液上皮细胞分泌碱性黏液而形成凝胶层，能物理性阻隔胃酸及胃蛋白酶，又能中和局部胃酸，防止其直接消化、侵蚀上皮。②上皮细胞屏障：由柱状上皮细胞及其紧密连接构成，能阻止 H^+ 逆向弥散；其强大、快速的再生能力是维持屏障完整的关键，而前列腺素则通过保障黏膜血供对此过程至关重要。幽门螺杆菌感染与非甾体抗炎药（抑制前列腺素合成）可通过破坏上述环节削弱胃黏膜的屏障功能。此外，吸烟、酗酒、应激及胃酸 / 胆汁反流等因素也参与其中。

3. 胃液的消化作用　胃液的消化作用是导致消化性溃疡，尤其是十二指肠溃疡的直接原因。胃溃疡时，黏膜屏障功能减弱，胃液内的 H^+ 可逆向弥散入黏膜，损伤黏膜毛细血管并刺激肥大细胞释放组胺，引起局部血液循环障碍，从而加重黏膜组织损伤。同时，H^+ 通过触发胆碱能效应促进胃蛋白酶原分泌，进一步增强胃液的消化腐蚀能力，导致溃疡形成。胃酸分泌增多在十二指肠溃疡发病中发挥重要作用，这与分泌胃酸的壁细胞数量明显增多有关。此外，不同部位黏膜对 H^+ 的通透性不同，胃窦黏膜的通透性约为胃底的 15 倍，而十二指肠黏膜的通透性又是胃窦的 2 ～ 3 倍。因此，溃疡好发于十二指肠与胃窦，尤其是十二指肠。

4. 神经内分泌功能失调　溃疡病患者常有精神过度紧张或忧虑等现象。精神应激可通过神经内分泌失调影响溃疡的发生。其机制具有双重性：迷走神经兴奋性增高可直接促进胃酸分泌，增加十二指

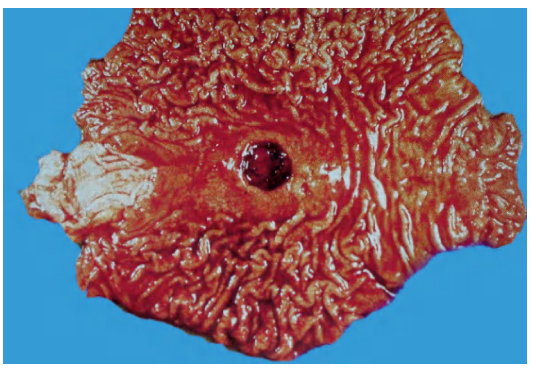
肠溃疡的风险；而兴奋性降低则因胃排空延迟、胃潴留，引起胃泌素分泌增加，进而促进胃酸分泌，更易诱发胃溃疡。

二、病理变化

（一）胃溃疡病

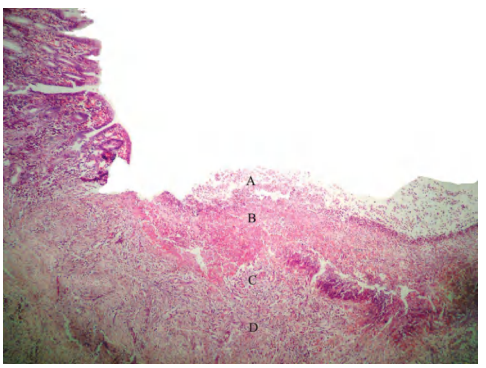
肉眼观，胃溃疡多位于胃小弯侧，尤以胃窦近幽门处好发；胃底及大弯侧少见。溃疡通常单发，呈圆形或椭圆形，直径多在 2cm 以内。溃疡边缘整齐，状如“刀切”，底部平坦、干净，溃疡通常穿过黏膜下层，常深达肌层甚至浆膜层（图 7–2）。受胃蠕动影响，溃疡的贲门侧通常更深，而溃疡的幽门侧相对较浅；周围胃黏膜皱襞因受溃疡底部瘢痕组织的牵拉，向溃疡中心呈放射状集中。

光镜下，典型溃疡底部的病变由浅至深可分为以下四层结构：①炎性渗出层，主要由炎细胞（以中性粒细胞为主）、纤维蛋白等炎性渗出物构成。②坏死层，主要为红染无结构的坏死组织。③肉芽组织层，由大量新生的毛细血管、成纤维细胞及炎细胞构成。④瘢痕组织层，由发生玻璃样变的纤维结缔组织构成（图 7–3）。此外，在瘢痕底部，小动脉常因炎症刺激而发生增生性动脉内膜炎，导致小动脉管壁增厚、管腔狭窄或伴有血栓形成。这些改变可造成局部供血不足，从而阻碍溃疡愈合，但同时也可防止溃疡底部血管破裂、出血。溃疡底部的神经节细胞及神经纤维常发生变性、断裂及小球状增生，这些病理变化可能是患者产生疼痛症状的原因之一。



胃小弯可见一圆形溃疡，直径小于 2cm

图 7–2　慢性胃溃疡（肉眼观）



A. 渗出层；B. 坏死层；C. 肉芽组织层；D. 瘢痕层

图 7–3　慢性胃溃疡（光镜下）

（二）十二指肠溃疡病

十二指肠溃疡病变与胃溃疡相似，多发生在十二指肠球部的前壁或后壁，溃疡一般较小，直径常在 1cm 以内，溃疡较浅且易愈合。

三、结局及并发症

（一）结局

溃疡底部渗出物及坏死组织逐渐被吸收、排出，已被破坏的肌层不能再生，由底部的肉芽组织增生形成瘢痕组织填充修复，周围黏膜上皮再生覆盖溃疡面而愈合。

（二）并发症

1. 出血　见于 10% ～ 35% 的患者，是主要的并发症。若溃疡底部毛细血管破裂，溃疡面有少量出血，大便隐血试验常呈阳性；若溃疡底部大血管破裂，可出现呕血及柏油样便，严重者可出现失血

性休克。

2. 穿孔 约见于 5% 的患者。十二指肠溃疡因肠壁较薄容易发生穿孔，穿孔后由于胃肠内容物漏入腹腔而引起腹膜炎。

3. 幽门狭窄 约见于 3% 的患者。幽门管溃疡和十二指肠溃疡局部充血水肿，或炎症刺激引起幽门括约肌痉挛，以及慢性溃疡大量瘢痕形成，均可引起幽门狭窄，使胃内容物通过困难，继发胃扩张，患者出现反复呕吐。严重者，可致代谢性碱中毒。

4. 癌变 胃溃疡的癌变率不足 1%，多源于长期慢性溃疡边缘的上皮细胞，需与原发性溃疡型胃癌鉴别。十二指肠溃疡通常不发生癌变。

四、临床病理联系

1. 上腹部周期性、节律性疼痛 胃溃疡常出现餐后痛，可能与进食的时间、胃内容物多少、胃酸刺激溃疡病变及局部神经末梢有关。十二指肠溃疡常出现空腹痛、夜间痛，可能与迷走神经兴奋性增高，刺激胃酸分泌增多有关。

2. 反酸、嗳气 与幽门括约肌痉挛，胃逆蠕动，以及早期幽门狭窄，胃内容物排空受阻，滞留在胃内的食物发酵等因素有关。

若发生并发症，临床上可出现相应的症状和体征。

扫一扫，查看此处教学资源

第三节 病毒性肝炎

病毒性肝炎（viral hepatitis）是一组由肝炎病毒引起的、以肝细胞变质为主要病变的常见传染病。目前，已知引起病毒性肝炎的肝炎病毒有甲型、乙型、丙型、丁型、戊型五种。关于庚型肝炎病毒（HGV）是否为肝炎病毒，目前尚存在争议。病毒性肝炎在全球范围内发病率较高，各年龄段人群及不同性别均可患病。

一、病因和发病机制

病毒性肝炎的病因明确，即肝炎病毒感染，但其发病机制较为复杂，尚未完全阐明。疾病的发病情况取决于各种肝炎病毒的特性、病毒载量、传播途径和机体的免疫状态。

（一）甲型肝炎病毒

甲型肝炎病毒（HAV）为单链 RNA 病毒，主要通过消化道传播。该病毒潜伏期较短，常表现为急性感染，可散发或引起流行疫情。在感染者粪便中可检出病毒颗粒。HAV 感染通常具有自限性，一般不发展为慢性携带状态或慢性肝炎。绝大多数患者预后良好，仅极少数患者发展为急性重型肝炎。

（二）乙型肝炎病毒

乙型肝炎病毒（HBV）属 DNA 病毒，其完整病毒颗粒称为 Dane 颗粒，由外膜和核衣壳组成。外膜所含的乙型肝炎表面抗原（HBsAg）可在感染肝细胞的表面大量表达，并释放入血。核衣壳由乙型肝炎核心抗原（HBcAg）构成，存在于感染肝细胞的核内；核心区还编码乙型肝炎 e 抗原（HBeAg），作为可溶性蛋白被分泌入血。HBV 主要经输血、注射、母婴及密切接触等途径传播，是我国慢性肝炎的最主要病因。HBV 本身并无直接致细胞病变效应，其致病机制主要依赖宿主免疫应答：被 HBsAg 激活的 $CD8^+$T 细胞，可介导对感染肝细胞的免疫识别与杀伤，导致肝细胞损伤。若机体免疫功能正常，通常表现为急性普通型肝炎；若免疫应答过强，则可迅速进展为急性重型肝炎。反之，若机体免

疫功能低下，不足以彻底清除病毒，则可能转为慢性感染或 HBV 携带状态。

（三）丙型肝炎病毒

丙型肝炎病毒（HCV）为单链 RNA 病毒，主要经血液传播，如通过注射或输血等方式感染。酒精摄入可促进 HCV 复制，并加速肝纤维化进程。HCV 既可通过直接细胞毒性作用，也可通过免疫介导的损伤来破坏肝细胞。约 75% 的感染者可发展为慢性肝炎，其中约 20% 的慢性肝炎患者最终进展为肝硬化，少数患者可进一步发展为肝细胞癌。

（四）丁型肝炎病毒

丁型肝炎病毒（HDV）是一种缺陷型 RNA 病毒，其复制必须依赖 HBV 提供的包膜蛋白等成分才能完成。传播途径与 HBV 相同。HDV 可与 HBV 同时感染，也可在 HBV 携带者中发生重叠感染。

（五）戊型肝炎病毒

戊型肝炎病毒（HEV）为单链 RNA 病毒，主要通过消化道传播，多见于环境与水源卫生状况较差的地区。绝大多数的 HEV 感染患者预后良好，通常呈自限性经过，一般不发展为慢性携带状态或慢性肝炎。然而，在器官移植、血液病等存在免疫抑制状态的患者中，HEV 感染可进展为慢性肝炎，并可进一步导致肝硬化。此外，孕妇感染后病情危重，病死率可高达 20%。

二、基本病理变化

各型病毒性肝炎的病变基本相同，均属于变质性炎，其基本特点以肝细胞的变性、坏死为主，同时伴有不同程度的炎细胞浸润、肝细胞再生和间质增生。

（一）肝细胞变性

1. 细胞水肿　为最常见的病变。光镜下，肝细胞明显肿大，胞质疏松，呈网状、半透明，称为胞质疏松化。随着病变进展，肝细胞体积进一步肿大，形态由多角形变为圆形，胞质几乎完全透明，呈气球样，称为气球样变。电镜下可见内质网不同程度扩张，呈囊泡状，核糖体颗粒脱失，线粒体明显肿胀，溶酶体增多。

2. 嗜酸性变　通常散在分布，仅累及肝小叶内单个或数个肝细胞。光镜下，病变细胞因胞质脱水而显著浓缩，体积变小、胞质嗜酸性增强而呈深红色；细胞核染色也加深。

（二）肝细胞坏死与凋亡

1. 溶解性坏死（lytic necrosis）　此病变较多见，通常由严重的细胞水肿发展而来，其表现为细胞解体，坏死范围可呈点状、碎片状、桥接状或大片状。

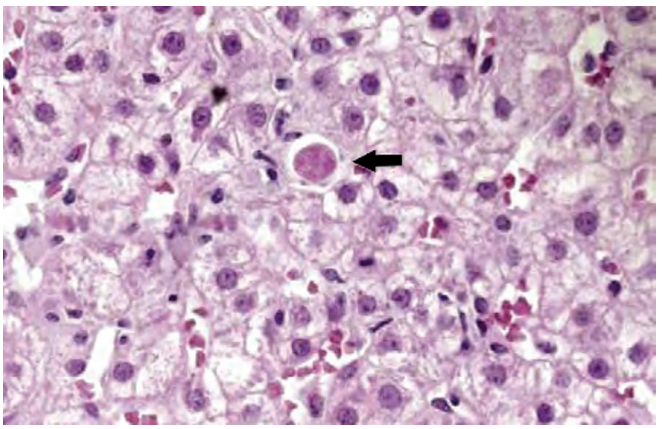
（1）点状坏死（spotty necrosis）　指肝小叶内单个或数个肝细胞的灶状坏死，常见于急性普通型肝炎。

（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，常见于慢性（普通型）肝炎。

（3）桥接坏死（bridging necrosis）　指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互相连接的坏死带，常见于病情较重的慢性（普通型）肝炎。

（4）大块或亚大块坏死（massive and submassive necrosis）　指累及多个肝小叶的大部分甚至全部肝细胞坏死，或导致大部分肝细胞坏死。此病变常见于重型肝炎。

2. 凋亡（apoptosis） 通常由肝细胞嗜酸性变发展而来，在此过程中其胞质进一步浓缩，核浓缩消失，最终形成深红色浓染的圆形小体，称为嗜酸性小体或凋亡小体（图 7–4）。



弥漫性肝细胞水肿，箭头所示嗜酸性小体

图 7–4 急性普通型肝炎（光镜下）

（三）炎细胞浸润

在门管区或肝小叶坏死区内，常有数量不等的炎细胞浸润，主要为淋巴细胞和单核细胞。

（四）肝细胞再生和间质反应性增生

1. 肝细胞再生 坏死的肝细胞由周围存活的肝细胞通过直接或间接分裂再生而修复。再生的肝细胞体积较大，胞质略呈嗜碱性，细胞核大且深染，有时可见双核。这种再生的肝细胞可沿原有网状支架排列。当坏死严重时，原肝小叶内的网状支架塌陷，再生的肝细胞则呈团块状排列，称为结节状再生。

2. 肝脏 Kupffer 细胞增生 属于肝内单核吞噬细胞系统的反应性增生，增生的 Kupffer 细胞可突出于窦壁，或可脱入窦腔内变为游走的吞噬细胞，参与炎症反应。

3. 间质反应性增生和胆管增生 成纤维细胞增生参与间质反应和纤维化进程，早期纤维化多沿门管区周围或中央静脉周围分布，亦可表现为胶原直接沉积于 Disse 腔内。随着病变进展，纤维组织延伸并分割肝小叶，形成纤维间隔，最终导致肝纤维化乃至肝硬化。在慢性且伴有显著肝细胞坏死的病例中，门管区或较大坏死区域内可见小胆管反应性增生。

三、临床病理类型

各型病毒性肝炎的临床表现和基本病理变化相似，其临床病理分类主要依据病程和严重程度。按病程可分为急性和慢性；按病变严重程度可分为普通型和重型。普通型分为急性和慢性，前者临床上可分为无黄疸型与黄疸型；后者笼统地按照病变程度分为轻度、中度及重度；其临床病理诊断则依据炎症活动度分级（G）、纤维化程度分期（S）。重型肝炎又进一步分为急性和亚急性两类。

（一）急性（普通型）病毒性肝炎

急性（普通型）肝炎最为常见。临床根据患者是否出现黄疸而分为黄疸型及无黄疸型两种。我国以无黄疸型多见，其中主要为乙型病毒性肝炎，一部分为丙型病毒性肝炎。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。

1. 病变特点 黄疸型与无黄疸型肝炎的病理变化基本相同。肉眼观，肝脏肿大，质较软，表面

光滑。光镜下，肝细胞广泛变性，以细胞水肿为主，表现为肝细胞胞质疏松淡染和气球样变，导致肝细胞体积增大，肝血窦受压变窄，肝细胞内可见胆汁淤积现象。肝细胞坏死轻微，肝小叶内可见点状坏死或嗜酸性小体。门管区可见轻度炎细胞浸润。黄疸型坏死一般稍重，毛细胆管内常有淤胆和胆栓形成。

2. 临床病理联系　弥漫性肝细胞肿大，使肝脏体积变大，被膜紧张，引起肝区疼痛。肝细胞变性、坏死后，细胞内酶释放入血，导致血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）等指标升高，并可伴随多种肝功能异常，病变严重者则出现黄疸。

3. 结局　本型肝炎患者多数在 6 个月内完全治愈，其点状坏死的肝细胞能完全再生修复。但乙型、丙型肝炎往往恢复较慢，其中乙型肝炎 5% ～ 10%、丙型肝炎约 70% 的患者可转变为慢性肝炎。

（二）慢性（普通型）病毒性肝炎

病毒性肝炎病程持续半年以上者即被定义为慢性肝炎，其晚期逐步发展为肝硬化，或转变为重型肝炎。促使慢性化进程的因素众多，包括病毒类型、治疗不当、营养不良、合并其他传染病、饮酒、药物性肝损伤及宿主免疫因素等。

慢性肝炎的核心病理特征是肝细胞损伤、炎症反应与纤维化沉积三者构成的连续动态过程。病情轻者，以点状坏死为主，肝小叶结构完整；病情重者则出现特征性的碎片状坏死及桥接坏死，并伴纤维间隔形成，最终纤维组织显著增生，分割并破坏肝小叶结构。因此，对炎症与纤维化程度的评估至关重要。基于此，临床病理诊断主要依据 Scheuer 方案，从炎症活动度（G0 ～ G4）和纤维化程度（S0 ～ S4）两个维度进行评估（表 7–1）。

表 7–1　慢性肝炎的分级和分期标准（源自 Scheuer 方案）

炎症活动度分级（G）	纤维化程度分期（S）
G0：无炎症活动	S0：无纤维化
G1：门管区慢性炎症	S1：门管区纤维化
G2：轻度碎片坏死，伴灶性坏死	S2：门管区周围纤维化，小叶结构保留
G3：中度碎片状坏死，伴桥接坏死	S3：桥接纤维化，伴小叶结构紊乱
G4：重度碎片坏死，伴广泛桥接坏死	S4：疑似或明确的肝硬化

注：碎片状坏死位于门管区周围；其余坏死主要位于小叶内；坏死区均存在炎症反应。

（三）重型病毒性肝炎

重型病毒性肝炎是最严重的一型病毒性肝炎，临床相对少见。根据发病缓急及病变程度的不同，可分为急性重型和亚急性重型两种。

1. 急性重型肝炎　少见，起病急骤，病程短，多为 10 天左右，病变严重，病死率高。临床上常将本型肝炎称为暴发型肝炎。

（1）病变特点　肉眼观，肝体积明显缩小，重量减至 600 ～ 800g，以左叶为甚，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，故又称急性黄色肝萎缩或急性红色肝萎缩。光镜下，肝细胞坏死严重，肝细胞索解离，肝细胞溶解，出现弥漫性大片坏死。肝细胞坏死多从肝小叶中央向四周扩展，仅小叶周边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，肝脏 Kupffer 细胞增生肥大，吞噬活跃。肝小叶及门管

区内大量炎细胞浸润，以淋巴细胞和单核细胞为主。数日后网状支架塌陷，残留的肝细胞无明显再生现象。

（2）临床病理联系　大量肝细胞的坏死引起肝功能障碍，临床上患者出现相应的表现：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肝衰竭，对各种代谢产物的解毒功能障碍导致肝性脑病。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，表现为肝肾综合征（hepatorenal syndrome）。

（3）结局　本型肝炎大多数在短期内死亡，主要死亡原因为肝衰竭，其次为消化道大出血、肾衰竭及 DIC 等。少数患者迁延为亚急性重型肝炎。

2. 亚急性重型肝炎　其起病较急性重型肝炎稍慢，病程较长，可持续数周至数月，多由急性重型肝炎迁延而来。

（1）病变特点　肉眼观，肝体积缩小，表面被膜皱缩不平，质地软硬程度不一，部分区域呈大小不等的结节状。切面见坏死区呈红褐色或土黄色，结节因胆汁淤积而呈现黄绿色。光镜下，肝细胞大片坏死和结节状肝细胞的再生两种病变并存。坏死区网状纤维支架塌陷和胶原化（即无细胞硬化），这使残存的肝细胞再生时不能沿原有支架排列，而呈结节状。肝小叶内可见明显的炎细胞浸润，主要为淋巴细胞和单核细胞，肝小叶周边部可见小胆管增生，并伴有明显的纤维组织增生。

（2）结局　本型肝炎若能及时治疗，可阻止病变继续发展，有治愈可能。但多数患者最终发展为坏死后性肝硬化。

扫一扫，查看此处教学资源

第四节　肝硬化

肝硬化（liver cirrhosis）是各种慢性肝病的终末阶段，以弥漫性肝细胞变性、坏死、纤维结缔组织增生与肝细胞结节状再生为特征，且三者反复交错进行，导致正常肝小叶结构被假小叶取代、肝内血液循环改建，使肝脏变形、变硬。临床上，大多数患者发病年龄在 20 ～ 50 岁，男女发病率差异不大。肝硬化早期患者可无明显症状，晚期常表现为门静脉高压和肝功能障碍。

一、病因

许多损肝因素均可引起肝硬化，主要病因如下：

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。在我国，慢性乙型肝炎是肝硬化的主要病因。

2. 慢性酒精中毒　长期酗酒是引起肝硬化的一个重要因素，尤其在欧美国家。

3. 胆汁淤积　持续性胆汁淤积可引起胆汁性肝硬化，分为原发性和继发性。原发性胆汁性肝硬化是一种与自身免疫反应有关的慢性非化脓性破坏性胆管炎，在我国少见；继发性胆汁性肝硬化则继发于肝外胆道的长期梗阻和（或）感染。其机制为持续的胆汁淤积导致肝细胞损伤及纤维组织增生，最终出现肝硬化。

4. 药物及化学毒物　长期服用损肝药物或接触有毒物质（如四氯化碳、辛可芬、磷、砷等）可引起肝细胞损伤，继而引起肝硬化。

5. 代谢障碍　先天性酶缺陷引起某些物质代谢障碍，使其沉积在肝脏，损害肝细胞，最后导致肝硬化，如肝豆状核变性引起的肝硬化。

6. 营养障碍　长期营养不足或不均衡、多种慢性疾病导致消化吸收不良，以及肥胖或糖尿病等导致的非酒精性脂肪性肝病都可能发展为肝硬化。

7. 其他　血吸虫虫卵反复在肝脏沉积，可导致血吸虫性肝硬化；其他病因引起的长期肝脏慢性淤血，可导致淤血性肝硬化。

二、发病机制

在各种病因长期反复作用下，肝细胞发生弥漫性损伤，继而发生大量胶原纤维增生（纤维性修复）和肝细胞结节状再生。

增生的胶原纤维主要源于：①肝细胞坏死后，肝小叶内原有网状纤维支架塌陷、融合并发生胶原化（即无细胞硬化）。②肝星状细胞活化并分化为肌成纤维细胞样细胞，成为胶原纤维合成与分泌的主要细胞。③门管区的成纤维细胞也可增生并参与胶原纤维的生成。肝细胞结节状再生：由于坏死范围较大，肝小叶内原有的网状支架塌陷，再生的肝细胞不能沿原有支架排列，最终形成不规则的再生结节（即肝细胞结节性再生）。

广泛增生的胶原纤维构成纤维间隔，分割并包绕肝细胞结节或残存肝小叶，形成大小不等的肝细胞团，因其形态类似肝小叶，故称假小叶（pseudo-lobule）。随着病变反复进展，假小叶逐渐取代正常肝小叶结构，进而导致肝内血液循环改建，最终形成肝硬化并引发肝功能障碍。

三、分类或分型

肝硬化的分类方法尚不统一，临床上按病因分为病毒性肝炎性、酒精性、胆汁性、代谢性、淤血性和寄生虫性肝硬化等。以往也将其分为门脉性、坏死后性和胆汁性肝硬化，临床上以门脉性肝硬化最常见，其次是坏死后性肝硬化。国际上，根据大体形态学的特点，肝硬化被分为三型。

1. 小结节型肝硬化　结节大小相仿，直径一般均小于 3mm，纤维间隔较细。

2. 大结节型肝硬化　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. 混合结节型肝硬化　粗、细结节的含量大致相等，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，质地正常或稍硬；晚期肝体积明显缩小、重量减轻、质地变硬，表面呈结节状，切面见弥漫分布的再生结节，其周围可见灰白色纤维间隔，肝被膜增厚。

肝硬化的大体形态可因肝细胞坏死和再生能力的差异而呈现不同表现：若肝细胞坏死范围小且分布均匀，再生肝细胞数量略多于坏死细胞，形成的再生结节小而均匀，纤维间隔较纤细，则为小结节型肝硬化（旧称门脉性肝硬化或酒精性肝硬化），该型肝硬化多由轻型肝炎或慢性酒精中毒所致。

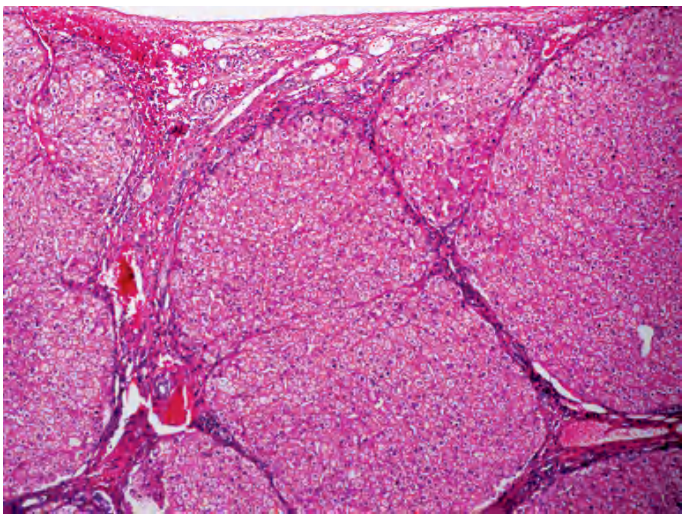
若肝细胞坏死范围大，分布不均匀，残留的肝细胞再生形成的结节较大，且大小不等，纤维间隔宽大且宽窄不一，则为大结节型肝硬化（旧称坏死后性肝硬化或肝炎后肝硬化），该型多由重型肝炎或中毒性肝炎所致。由胆汁淤积引起的肝硬化，肝体积常增大，表面呈绿色或绿褐色，细颗粒状，硬度中等，切面结节较小（图 7–5）。

肝体积缩小，切面布满大小相对一致的结节

图 7–5　小结节型肝硬化（肉眼观）

光镜下，肝硬化的特征性病变是正常肝小叶结构被破坏并被假小叶取代（图 7–6）。假小叶具有以下特征：肝细胞索排列紊乱，失去正常的放射状结构；中央静脉缺如、偏位或出现两个及以上，有时可见门管区被包裹其中；肝血窦受压变窄甚至闭塞。假小叶内的肝细胞呈现变性、坏死或再生等不同

状态，其中再生的肝细胞体积大，核大深染，可见双核。此外，假小叶的纤维间隔内有数量不等的炎细胞浸润，并伴小胆管增生和假胆管形成。



原有小叶结构被假小叶所取代，其肝细胞发生变性，周围被纤维间隔包绕

图 7–6　小结节型肝硬化（光镜下）

五、临床病理联系

（一）门静脉高压症

引起门静脉高压的机制主要有：①肝内广泛的结缔组织增生，肝血窦变窄或窦周纤维化，使门静脉循环受阻（窦性阻塞）。②假小叶压迫小叶下静脉，使肝窦内血液流出受阻，进而阻碍门静脉血液流入肝血窦（窦后性阻塞）。③肝内肝动脉小分支与门静脉小分支在汇入肝窦前形成异常吻合支，使高压力的动脉血流入门静脉系统（窦前性阻塞）。门静脉压力升高后，常引起一系列症状和体征，统称为门静脉高压症：

1. 脾肿大　肝硬化患者中有 70% ～ 85% 出现脾大。肉眼观，脾脏多呈中度肿大，重量一般在 500g 以下，少数可达 800 ～ 1000g。光镜下见脾窦扩张，脾窦内皮细胞增生、肿大，脾小体萎缩，红髓内纤维组织增生，可伴脾功能亢进，导致贫血、白细胞及血小板减少。

2. 腹水　呈淡黄色，为漏出液，可使腹部膨隆。腹水形成的原因有：①门静脉压力升高，使门静脉系统的毛细血管流体静压升高，加之缺氧使管壁通透性增大，促进液体漏入腹腔。②肝窦内压力增高，导致大量富含蛋白的液体滤入 Disse 间隙。若超出肝内淋巴管的回流能力，则通过肝包膜渗漏至腹腔。③低蛋白血症，使血浆胶体渗透压降低，也促进腹水形成。④肝功能障碍，对醛固酮、抗利尿激素的灭活能力减弱，导致其水平升高，引发水钠潴留，进一步加重腹水。

3. 侧支循环形成　门静脉压力升高促使侧支循环形成，主要表现为：

（1）食管胃底静脉曲张　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丛曲张，甚至破裂致大出血，是肝硬化患者死亡的常见原因之一。

（2）直肠静脉丛曲张　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）脐周及腹壁浅静脉曲张　门静脉血经附脐静脉、脐周静脉网，而后向上经腹壁上静脉进入上腔静脉，向下经腹壁下静脉进入下腔静脉，引起脐周浅静脉显著迂曲扩张，呈现特征性“海蛇头”体征。

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

（二）肝功能障碍

肝功能障碍是肝细胞长期反复受损的结果，主要表现在以下方面：

1. 蛋白质合成障碍　肝细胞合成蛋白的功能下降，使血浆白蛋白减少，同时免疫系统受刺激合成球蛋白增多，血清学检查可出现白蛋白降低，白 / 球蛋白比值下降或倒置现象。

2. 胆色素代谢障碍　肝细胞坏死及毛细胆管淤胆，使患者出现黄疸。

3. 激素灭活功能障碍　主要表现为雌激素灭活障碍。雌激素增多可致男性乳房发育甚至睾丸萎缩，女性月经不调及不孕等。患者颈、面、上胸部等处可出现蜘蛛痣；部分患者手掌大、小鱼际等处可呈鲜红色，形成肝掌，二者均为雌激素扩张小动脉末梢所致。此外，醛固酮、抗利尿激素、胰岛素和胰高血糖素亦有不同程度的增加。

4. 出血倾向　肝脏合成凝血因子减少以及脾大、脾功能亢进，可使患者皮肤、黏膜或皮下出血。

5. 肝性脑病　是肝衰竭的严重后果。因来自肠道的有害物质未经肝脏解毒而直接进入体循环，透过血脑屏障，引发一系列中枢神经系统的功能紊乱，表现为神志不清、行为异常、人格改变、扑翼样震颤，严重者可致昏迷甚至死亡。

6. 肝肾综合征　严重肝脏疾病可导致肾衰竭，但肾脏无明显形态学异常改变。

第五节　消化系统常见恶性肿瘤

一、食管癌

食管癌（esophageal cancer）是食管鳞状上皮或食管腺上皮发生的恶性肿瘤。我国食管癌高发，多见于华北地区，特别是河南省。男性发病率较女性高，发病年龄多在 40 岁以上，晚期临床上主要表现为进行性吞咽困难。中医学称本病为“噎膈”。

（一）病因和发病机制

1. 生活习惯　长期食用腌制品及肉类加工中使用的保存剂（如亚硝酸盐类）和着色剂（如焦糖色素、亚硝基血红蛋白）可能引起食管癌。长期饮酒与食管癌发病有关，酒精可以作为致癌物的溶剂，促进致癌物进入食管，造成食管黏膜损伤，为食管癌的发生创造条件。吸烟的数量、持续时间也与食管癌发病有关，并存在一定的剂量反应关系。长期食用过热、过硬及粗糙的饮食，刺激和损伤食管黏膜，也可能与食管癌的发生有关。

2. 慢性炎症　长期不愈的食管炎可能是食管癌的癌前病变。其依据在于，食管癌患者的未癌变黏膜普遍存在慢性炎症；即便在极早期乃至原位癌阶段，其癌旁上皮及固有层也呈炎症改变，有时甚至十分显著。

3. 遗传因素　在食管癌高发区，食管癌的家族聚集现象较为明显，提示其发病可能与遗传易感性有关。

（二）病理变化

食管癌好发于三个生理性狭窄部，以中段最多见，其次为下段，上段最少见。

1. 早期食管癌　临床无明显症状。病变局限，多为原位癌或黏膜内癌，未侵犯肌层，无论是否存在淋巴结转移。肉眼观，癌变黏膜处呈轻度糜烂或表面呈颗粒状或微小乳头状。光镜下组织学诊断，绝大多数为鳞状细胞癌。

2. 中晚期食管癌 患者多出现典型的吞咽困难等症状。根据肉眼形态特点可分为以下四型：

（1）髓质型 最多见，癌组织在食管壁内侵袭性生长累及食管全周或大部分，管壁增厚、管腔变窄，切面癌组织质地较软，似脑髓，色灰白；癌组织表面常有溃疡。

（2）蕈伞型 肿瘤组织浸润累及食管管周的部分或大部，癌呈扁圆肿块，似蘑菇状突向食管腔，表面有浅溃疡，边缘外翻。

（3）溃疡型 癌组织浸润食管管周的一部分。癌表面有较深溃疡，深达肌层，底部凹凸不平。

（4）缩窄型 癌组织浸润食管全周并伴有大量纤维组织增生，使局部食管壁呈环形狭窄，病变上端食管腔扩张。

根据镜下组织学分类，中国食管癌患者 95% 以上为鳞状细胞癌，腺癌次之，偶见腺鳞癌与神经内分泌肿瘤。大部分腺癌来自贲门，少数来自食管黏膜下腺体。

（三）扩散

1. 直接蔓延 癌组织穿透食管壁后，可向周围组织及器官浸润。可累及喉部、气管、肺或心脏等处。

2. 转移

（1）淋巴转移 是常见的转移方式，转移部位与食管淋巴引流途径一致。食管上段癌可转移至颈淋巴结和上纵隔淋巴结；中段癌常转移至食管旁或肺门淋巴结；下段癌常转移至贲门旁及腹腔上部淋巴结。

（2）血行转移 为晚期转移方式，常转移至肝、肺。

（四）临床病理联系

早期癌组织无明显侵袭，也无明显肿块形成，故临床症状不明显。部分患者出现轻微的胸骨后疼痛、烧灼感或哽噎感，可能与食管痉挛或肿瘤浸润黏膜有关。中晚期食管癌，由于癌组织不断浸润生长，使得管腔狭窄，患者出现吞咽困难，进行性加重，甚至不能进食，最终导致恶病质、全身衰竭而死亡。

二、胃癌

胃癌（gastric cancer）是胃黏膜上皮发生的恶性肿瘤，是消化道最常见的恶性肿瘤之一，男性多于女性，好发年龄为 40 ～ 60 岁，好发部位为胃窦部小弯侧。

（一）病因和发病机制

1. 饮食与环境因素 胃癌的发生与饮食习惯有关，如长期食用黄曲霉毒素污染的食物或肉类熏制品或含亚硝酸盐类物质高的食物容易患胃癌。动物实验证明，用亚硝基类化合物饲喂鼠和犬等动物，均可诱发胃癌。同时也与地理环境特点有关，如在日本及中国的某些地区胃癌发病率远高于美国和西欧。流行病学调查发现，从高发区移民到低发区，其下一代胃癌的发病率相应降低；由低发区移民到高发区，其下一代胃癌的发病率也相应升高。

2. 幽门螺杆菌 幽门螺杆菌感染与胃癌的发生可能有关。研究表明幽门螺杆菌感染可以导致胃黏膜上皮细胞肿瘤相关基因的 CpG 岛甲基化而诱发胃癌。

3. 胃黏膜癌前病变 长期未愈的慢性胃疾病，如慢性萎缩性胃炎、胃息肉、胃溃疡病伴有上皮内瘤变及胃黏膜大肠型肠上皮化生等癌前病变是胃癌发生的重要病理基础。

（二）病理变化

1. 早期胃癌 是指癌组织浸润仅限于黏膜层或黏膜下层，不论其范围大小及有无淋巴结转移。早期胃癌中，癌直径小于 0.5cm 者称为微小癌，直径为 0.6 ～ 1.0cm 者称为小胃癌。内镜检查时在该病

变处钳取活检确诊为癌，但手术切除标本经节段性连续切片均未发现癌者，称为一点癌。早期胃癌大体分为以下三种类型：

（1）隆起型（Ⅰ型）　肿瘤黏膜面明显隆起或呈息肉状。

（2）表浅型（Ⅱ型）　肿瘤呈扁平状，稍隆起于黏膜表面。此型可分：①表浅隆起型（Ⅱa 型），较周围黏膜稍隆起，一般不超过黏膜厚度的 2 倍。②表浅平坦型（Ⅱb 型），与周围黏膜几乎同高。③表浅凹陷型（Ⅱc 型），较周围黏膜稍有凹陷，其深度不超过黏膜层。

（3）凹陷型（Ⅲ型）　又名溃疡周边癌性糜烂，系溃疡周边黏膜的早期癌，此型最多见。

镜下，早期胃癌以原位癌及高分化管状腺癌多见，其次为乳头状腺癌，最少见者为未分化癌。

早期胃癌术后 5 年生存率可达 90% 以上，10 年生存率约 75%，小胃癌及微小胃癌术后 5 年生存率为 100%。

2. 中晚期胃癌　是指癌组织浸润超过黏膜下层或浸润胃壁全层的胃癌。癌组织浸润越深，预后越差，属于进展期胃癌。肉眼形态可分为三型（图 7–7）。

A. 蕈伞型；B. 溃疡型；C. 浸润型

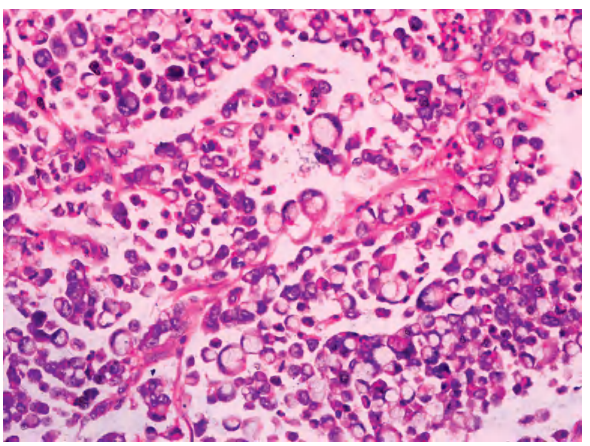
图 7–7　进展期胃癌（肉眼观）

（1）蕈伞型　又称息肉型，癌组织向黏膜表面生长，呈息肉状或蕈伞状，突入胃腔。

（2）溃疡型　癌组织坏死脱落形成溃疡。溃疡一般比较大，直径常大于 2cm，边界不清，黏膜皱襞中断，边缘不整齐、隆起如火山口状，底部凹凸不平，常有出血、坏死。

（3）浸润型　癌组织向胃壁内局限性或弥漫性浸润，其表面胃黏膜皱襞大部分消失，可见浅表溃疡，为本型特点。如弥漫性浸润，可导致胃壁普遍增厚、变硬，胃腔变小，状如皮革，而称为“皮革样胃”。

胶样癌是指当上述三型中的任何一类癌细胞分泌大量黏液时，癌组织肉眼呈半透明的胶冻状而得名。光镜下，组织学类型主要为腺癌，常见类型有管状腺癌和黏液腺癌（图 7–8）。少数病例也可为腺鳞癌或鳞状细胞癌。



肿瘤细胞内含大量黏液，将细胞核挤至边缘，呈印戒样

图 7–8　黏液腺癌（光镜下）

（三）扩散

1. 直接蔓延　癌组织向胃壁各层浸润，当穿透浆膜后，癌组织可向周围组织和邻近器官广泛蔓延生长，例如向肝脏和大网膜等部位浸润蔓延。

2. 转移

（1）淋巴转移　为主要转移途径，首先转移到局部淋巴结，最常见于幽门下局部淋巴结。进一步转移至腹主动脉旁淋巴结、肝门或肠系膜根部淋巴结。晚期可经胸导管转移至左锁骨上淋巴结。

（2）血行转移　多发生于胃癌的晚期，常经门静脉转移至肝，也可转移到肺、脑及骨等器官。

（3）种植性转移　胃癌特别是胃黏液癌浸润至胃浆膜表面时可脱落至腹腔，种植于腹腔及盆腔器官的浆膜表面。常在双侧卵巢形成转移性黏液腺癌，称 Krukenberg 瘤。

三、结直肠癌

结直肠癌（colorectal carcinoma），指结直肠黏膜上皮和腺体发生的恶性肿瘤，包括结肠癌与直肠癌，是世界第三大常见的恶性肿瘤。近年来，结直肠癌在我国的发病率有上升趋势。

临床上患者常有贫血、消瘦、大便次数增多、血便、腹痛、腹部包块或肠梗阻等表现。

（一）病因和发病机制

1. 饮食习惯　高营养而少纤维的饮食与本病发生有关。因为高营养而不易消化的食物残渣不利于有规律地排便，使肠黏膜与肠道内容物中可能含有的致癌物质的接触时间延长。

2. 遗传因素　遗传性结直肠癌主要有两类：①家族性腺瘤性息肉病癌变，其发生是由于 *APC* 基因的突变。②遗传性非息肉病性结直肠癌，也称为 Lynch 综合征，其发生是由于错配修复基因的突变，如 *MSH2*、*MLH1* 等。

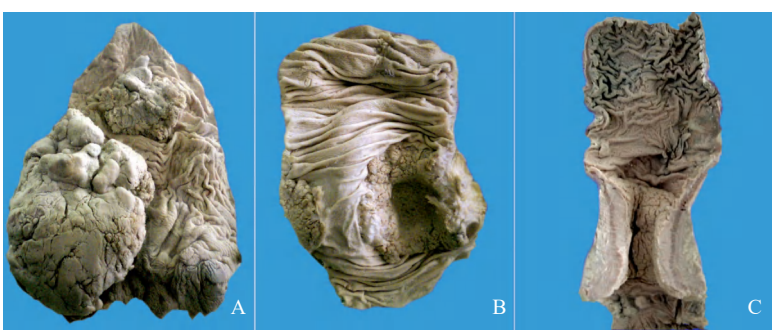
3. 慢性肠疾病　例如肠息肉状腺瘤、增生性息肉病、幼年性息肉病、慢性血吸虫病及慢性溃疡性结肠炎等可伴有黏膜上皮过度增生而发展为癌。

4. 结直肠黏膜上皮癌变的分子生物学基础　在结直肠癌的发生发展过程中，需要众多基因改变的相互作用，如 *APC*、*C–MYC*、*RAS*、*TP53*、*P16*、*DCC*、*MCC*、*DPC4* 或错配修复基因等。其中多数结直肠癌中可见 *C–MYC* 癌基因的过度表达，多数有 *TP53* 基因的突变等。

（二）病理变化

好发部位以直肠最多见，约占 50%，其余依次为乙状结肠、盲肠及升结肠、横结肠和降结肠。

根据肉眼形态分为以下三型（图 7–9）。



A. 隆起型；B. 溃疡型；C. 浸润型

图 7–9　结直肠癌（肉眼观）

1. 隆起型　肿瘤呈息肉状或盘状向肠腔突出，可伴表浅溃疡。

2. 溃疡型　肿瘤表面形成较深溃疡或呈火山口状，本型临床较多见。

3. 浸润型　癌组织向肠壁深层弥漫浸润，常累及肠管全周，导致局部肠壁增厚、变硬，若同时伴有肿瘤间质结缔组织明显增生，则使局部肠管周径明显缩小，可形成环状狭窄。

左半结肠癌浸润型多见，易引起肠腔狭窄，早期出现梗阻症状。右半结肠癌隆起型多见。镜下组织学类型有乳头状腺癌、管状腺癌、黏液腺癌或印戒细胞癌、未分化癌、腺鳞癌、鳞状细胞癌等。结直肠癌主要以高分化管状腺癌及乳头状腺癌多见。

根据 WHO 标准，结直肠癌肿瘤组织只有侵犯黏膜肌层到达黏膜下层才被称为癌。既往所称的黏膜内癌（未突破黏膜肌层）因 5 年生存率近 100%，现归入高级别上皮内瘤变；而一旦浸润至黏膜下层，生存率则显著下降。

（三）扩散

1. 直接蔓延　当癌组织浸润肌层达浆膜层后，可直接蔓延至邻近器官，如前列腺、膀胱及腹膜等处。

2. 转移

（1）淋巴转移　癌组织未穿透肠壁肌层时，较少发生淋巴转移。一旦穿透肌层，则转移率明显增加。一般先转移至癌所在部位的局部淋巴结，再沿淋巴引流方向到达远隔淋巴结，可侵入胸导管而达锁骨上淋巴结。

（2）血行转移　晚期癌细胞可沿血行转移至肝，甚至更远的肺和脑等器官。

（3）种植性转移　癌组织穿破肠壁浆膜后，到达肠壁表面，癌细胞脱落播散到腹腔或盆腔内形成种植性转移。

四、原发性肝癌

原发性肝癌（primary liver cancer）简称为肝癌，起源于肝细胞或肝内胆管上皮细胞。作为我国最常见的恶性肿瘤之一，其好发于中老年男性。发病隐匿，早期常无症状，多数患者确诊时已属晚期，故病死率高，预后差。

（一）病因和发病机制

1. 肝炎病毒　乙型和丙型肝炎病毒与肝癌关系密切。在肝癌高发地区，60% ～ 90% 的患者有 HBV 感染史。其致癌机制主要在于：HBV 基因整合入宿主基因组，其编码的 HBx 蛋白不仅能抑制 P53 等抑癌蛋白的功能，还可激活 MAPK、JAK/STAT 等多条促癌信号通路，活化原癌基因，共同诱导肝癌发生。

2. 肝硬化　我国肝癌常合并有肝硬化，大多数为坏死后性肝硬化。

3. 酒精　是一种肝癌的致癌因素，可间接经由肝硬化病变，而后发展为肝癌。

4. 真菌及其毒素　黄曲霉菌、青霉菌等可以引起实验性肝癌，尤其是黄曲霉素 B_1 与肝细胞肝癌的关系密切。

（二）病理变化

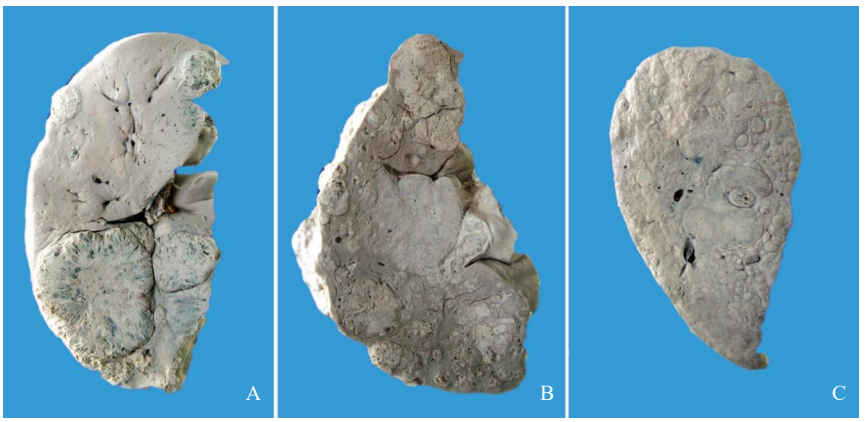
肉眼观，肿块的大小因病程长短而异，单个或多个，局限性或弥漫性分布。根据肉眼形态，主要分为四种类型（图 7–10）：

1. 单结节型　单个界限较清的癌结节，多呈球形，切面均匀一致，包膜可有或无。米兰（Milan）标准定义单发肿瘤直径≤ 5cm，或多发病灶数量≤ 3 个且其中最大径≤ 3cm 的肝癌为小肝癌。值得注意的是，小肝癌是一个体积概念，并不完全等同于生物学意义上的早期肝癌。有些小肝癌甚至微小癌也可以出现分化差、侵袭性生长、微血管侵犯和卫星结节形成等恶性生物学行为，提示这类小肝癌已较早进入恶性演进阶段。

2. 多结节型　常见，多合并肝硬化。通常有一个界限较清的、圆形或椭圆形的癌结节，其周围常有数目不等的卫星状癌结节。

3. 弥漫型　癌组织弥散于肝内，结节不明显，常发生在肝硬化基础上，形态与肝硬化易混淆。此型较少见。

4. 巨块型 肿瘤体积巨大，多数直径＞10cm，圆形，右叶多见。切面中心部常有出血、坏死。瘤体周围常有多少不一的卫星状癌结节。



A. 巨块型；B. 多结节型；C. 弥漫型

图 7–10 肝癌（肉眼观）

光镜下，组织学类型有以下三种：①肝细胞癌：发生于肝细胞，最多见。分化较高者肝癌细胞类似肝细胞，分泌胆汁，癌细胞排列成巢状，血管丰富，类似肝血窦，间质少。分化程度低者异型性明显，癌细胞大小不一，形态各异。②肝内胆管癌：发生于肝内胆管上皮细胞。瘤细胞呈腺管状排列，可分泌黏液，癌组织间质较多。一般不并发肝硬化。③混合型肝细胞癌－胆管癌：最少见，癌组织中具有肝细胞癌及肝内胆管癌两种成分。

（三）扩散

癌组织首先在肝内直接蔓延，易侵犯肝内门静脉分支，形成微血管侵犯（microvascular invasion，MVI），也称微血管癌栓，使肝内出现多处转移结节。MVI 是评估肝癌复发风险和选择治疗方案的重要参考依据。肝外转移通过淋巴道，可转移至肝门淋巴结、上腹部淋巴结和腹膜后淋巴结。晚期通过肝静脉转移至肺、肾上腺、脑及肾等处。侵及肝表面的肝癌细胞脱落后可形成种植性转移。

复习思考题

1. 比较胃溃疡和十二指肠溃疡在病理变化和并发症方面的主要异同点。
2. 阐述病毒性肝炎中“桥接坏死”的定义及其在慢性肝炎临床病理分型中的意义。
3. 门脉性肝硬化患者晚期常出现腹水和脾大，请解释其发生的病理学机制。
4. 为什么“假小叶”的形成是门脉性肝硬化的特征性病理改变？阐述其镜下诊断要点。

第八章　泌尿系统疾病

扫一扫，查阅本章所有数字资源

泌尿系统由肾脏、输尿管、膀胱和尿道组成。肾脏的主要功能是通过生成尿液，排泄体内的代谢终末产物、药物及毒物，调节水、电解质和酸碱平衡，以维持内环境稳态。此外，肾脏还具有内分泌功能，分泌促红细胞生成素、肾素、前列腺素、1,25-（OH）$_2$D$_3$ 等多种生物活性物质，参与红细胞生成、血压调节及钙磷代谢等。

肾单位是肾脏结构和功能的基本单位，由肾小球（又称肾小体）和肾小管组成。人体两侧肾脏共有约 200 万个肾单位。肾小球直径 150 ～ 250μm，由中央的血管球和包绕其外的肾小囊构成。肾小球具有两个极：小动脉出入端被称为血管极；其对侧与近曲小管相连，称为尿极（图 8-1）。血管球是一团盘曲的毛细血管袢。入球小动脉自血管极进入肾小囊后分成 5 ～ 8 个初级分支，每个初级分支再进一步分出 20 ～ 40 条网状吻合的毛细血管袢，最终汇集成出球小动脉，经血管极离开肾小球。肾小球滤过膜是选择性滤过的关键结构，主要由以下三层结构构成机械屏障：①内皮细胞，构成滤过膜的内层。②肾小球基膜（glomerular basement membrane，GBM），构成滤过膜的中层，是主要的机械屏障（分子大小屏障）；③脏层上皮细胞，即足细胞，构成滤过膜的外层。与此同时，滤过膜三层结构表面均带大量负电荷，共同构成电荷屏障。滤过膜机械屏障与电荷屏障的结构与功能完整性，是阻止血浆内带负电荷的白蛋白等物质异常漏出的生理学基础。

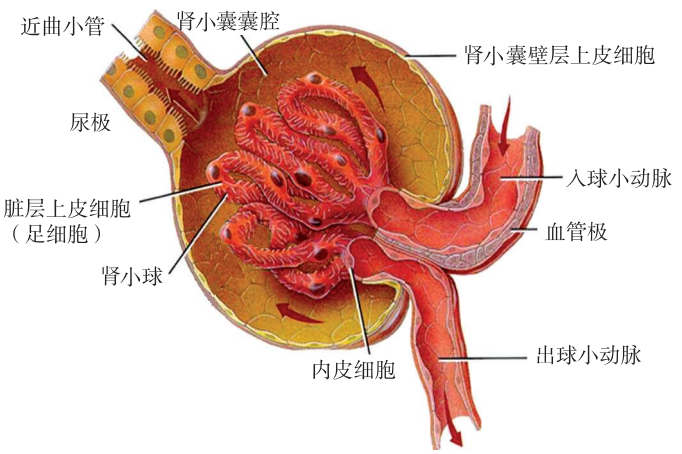


图 8-1　肾小球结构模式图

肾小球系膜由系膜细胞和基质构成，位于毛细血管袢之间形成致密中轴，不仅为毛细血管袢提供结构性支撑，还具备吞噬清除、合成分泌及调节血流量等多种功能。因此，系膜是维持肾小球结构完整与功能稳定，也是参与其病理生理过程的关键组成部分。

肾小球内皮细胞、基膜、足细胞与系膜之间的关系见图 8-2。

肾小囊内层为脏层上皮细胞，外层为壁层上皮细胞。壁层上皮细胞为单层扁平上皮，一端与脏层上皮在血管极处相连，另一端和近曲小管上皮细胞相延续。脏、壁两层上皮细胞之间构成肾小囊腔，肾小球超滤液（即原尿）在此形成。

泌尿系统的疾病分为肾脏疾病和尿路疾病两大类，涵盖炎症、肿瘤、代谢性疾病、尿路梗阻、血管疾病、先天畸形、中毒和遗传性疾病等。其中，肾脏疾病较为常见，根据其原发病部位，可进一步

分为肾小球疾病、肾小管 – 肾间质疾病及肾血管性疾病。本章主要介绍肾小球疾病、肾盂肾炎及泌尿系统恶性肿瘤。

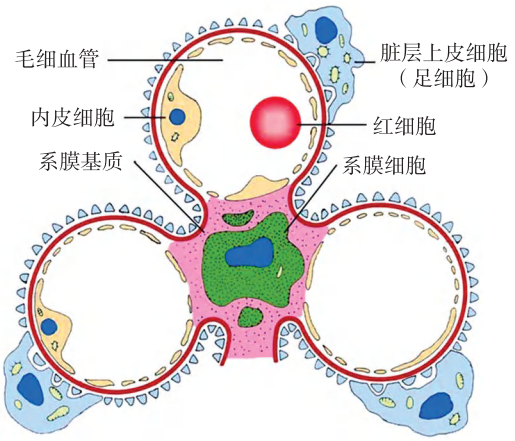


图 8–2 肾小球内皮细胞、基膜、足细胞与系膜之间的关系模式图

第一节 肾小球疾病

肾小球疾病（glomerular disease）是以肾小球损伤和病变为主的一组疾病，主要临床表现为蛋白尿、血尿、水肿和高血压。根据病因，肾小球疾病可分为原发性、继发性和遗传性三类。原发性肾小球疾病是原发于肾脏的独立疾病，肾脏为唯一或主要受累脏器，其发病多数与抗原抗体反应介导的损伤有关；继发性肾小球疾病是指肾小球病变继发于全身性疾病，是系统性疾病的肾脏表现，如狼疮性肾炎、紫癜性肾炎、糖尿病肾病、高血压肾病等；遗传性肾小球疾病是指一组以肾小球病变为主的遗传性家族性疾病，如 Alport 综合征（表 8–1）。本节主要讨论原发性肾小球疾病。

表 8–1 肾小球疾病分类

原发性肾小球疾病	继发性肾小球疾病	遗传性肾小球疾病
毛细血管内增生性肾小球肾炎	狼疮性肾炎	Alport 综合征
新月体性肾小球肾炎	糖尿病肾病	Fabry 病
膜性肾病	淀粉样物沉积症	薄基膜病
膜增生性肾小球肾炎	肺出血肾炎综合征	
系膜增生性肾小球肾炎	显微型多动脉炎	
局灶性节段性肾小球硬化	Wegener 肉芽肿	
微小病变性肾小球病	过敏性紫癜	
IgA 肾病	细菌性心内膜炎相关性肾炎	
硬化性肾小球肾炎 / 慢性肾小球肾炎		

一、病因与发病机制

原发性肾小球疾病的病因与发病机制尚未完全阐明，多数类型的核心机制是免疫复合物介导的

异常免疫反应，引发肾小球损伤。根据其来源，诱发免疫反应的抗原可分为内源性抗原与外源性抗原。内源性抗原包括肾小球固有抗原（如基膜、足细胞、内皮细胞及系膜细胞抗原）和非肾小球抗原（DNA、核抗原、免疫球蛋白、肿瘤抗原和甲状腺球蛋白等）。外源性抗原则主要指生物性病原体（如细菌、病毒、寄生虫、真菌和螺旋体等）的成分，以及某些药物和异种血清等。

抗原抗体复合物沉积主要有两种方式：肾小球内原位免疫复合物形成和循环免疫复合物在肾小球内沉积。免疫复合物的形成仅为始动环节，其致病还需要补体系统、炎细胞及多种炎症介质的共同参与。

（一）肾小球原位免疫复合物形成

肾小球固有抗原或经血液循环植入肾小球的抗原，在肾小球内与抗体结合形成原位免疫复合物，引起肾小球病变。

1. 肾小球固有抗原　肾小球固有抗原引起的原位免疫复合物型肾小球疾病主要分两类。

（1）抗肾小球基膜抗体引起的肾炎（anti-GBM antibody-induced nephritis）　该类肾炎由针对肾小球基膜（GBM）自身抗原与抗体结合引起。动物实验证实，将抗 GBM 抗体注入健康动物，可诱发 GBM 与抗体结合，导致肾炎。人类抗 GBM 肾炎也由抗 GBM 自身抗体引起。免疫荧光检查显示抗体沿基膜沉积，呈连续的线性荧光（图 8-3）。

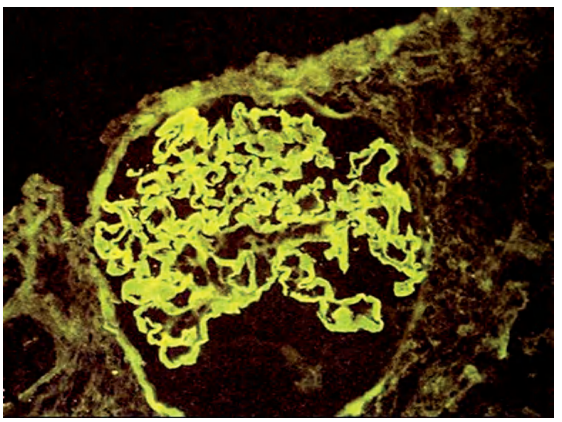


图 8-3　免疫荧光染色显示连续的线性荧光

（2）Heymann 肾炎　Heymann 肾炎是研究人类原发性膜性肾病的经典动物模型。实验中用近曲小管刷状缘成分免疫大鼠，产生的抗体与足细胞膜上的 Megalin 抗原结合，形成原位免疫复合物，激活补体并形成膜攻击复合物，导致足细胞损伤。人类原发性膜性肾病与其机制高度相似，即针对足细胞抗原的自身抗体在原位形成免疫复合物，经补体介导致病。免疫荧光呈弥漫颗粒状，电镜显示上皮下（毛细血管基膜与足细胞之间）电子致密物（即免疫复合物）沉积。

2. 植入性抗原　非肾小球成分随血液循环流入肾小球后，与肾小球某种成分结合而定植于肾小球。植入性抗原刺激机体产生特异性抗体形成抗原抗体复合物，免疫荧光检查显示散在的颗粒状荧光。

（二）循环免疫复合物在肾小球内沉积

外源性或非肾小球性的内源性抗原与抗体结合形成循环免疫复合物，随血液循环流经肾脏时，在肾小球内沉积。在电镜下，免疫复合物表现为电子致密沉积物，可定位于：①系膜区。②内皮细胞与基膜之间，形成内皮下沉积物。③基膜与脏层上皮细胞（足细胞）之间，形成上皮下沉积物。免疫荧光检查可显示沉积物内的免疫球蛋白或补体，在肾小球病变部位可见不连续的颗粒状荧光（内皮下沉积或上皮下沉积）或团块状荧光（系膜内沉积）（图 8-4）。

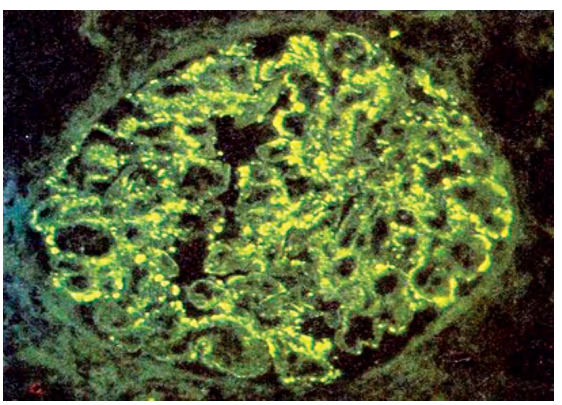


图 8-4　免疫荧光染色显示不连续的颗粒状荧光

（三）细胞免疫异常

越来越多的研究证实，肾小球疾病的发病机制可能与致敏 T 细胞产生的异常细胞免疫相关。

（四）炎症介质的作用

在肾小球内形成抗原 – 抗体免疫复合物或产生致敏 T 细胞后，还需要多种炎症介质的参与才能引起肾小球损伤。参与肾小球病变的主要炎症介质有：

1. 补体及纤维蛋白 沉积的免疫复合物可激活补体，其中 C5a 等趋化中性粒细胞和单核细胞浸润；C5b ～ C9 形成的膜攻击复合物可引起上皮细胞剥脱并刺激系膜细胞和上皮细胞释放损伤性化学介质。纤维蛋白及其降解产物可引起白细胞浸润和肾小球细胞增生。

2. 肾小球固有细胞产物 肾小球固有细胞包括系膜细胞、内皮细胞和上皮细胞，受炎症刺激活化后可释放多种炎症介质，如活性氧、趋化性细胞因子及花生酸衍生物等，可促进细胞增生或肾小球硬化过程。

3. 炎细胞产物 巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、NK 细胞、血小板等可产生多种蛋白酶、血管活性物质，参与炎症过程。

4. 血小板源性炎症介质 聚集在肾小球内的血小板可释放花生酸衍生物和生长因子等，促进肾小球的炎性改变。

二、基本病理变化

肾穿刺病理学检查是肾小球疾病诊断、治疗及预后判断的主要依据。其检查技术包括常规苏木精 – 伊红染色（HE 染色）、过碘酸希夫染色（PAS 染色）、过碘酸六胺银（PASM）染色和 Masson 三色染色、免疫荧光及透射电镜。

肾小球疾病的基本病理变化如下：

（一）增生性病变

1. 细胞增多 是肾小球肾炎的最重要特征之一。一般以基膜为界，分为毛细血管内增生和毛细血管外增生。前者指基膜内侧细胞成分增生，表现以内皮细胞和系膜细胞增生为主；后者指基膜外侧细胞成分增生，表现以肾小囊壁层上皮细胞增生为主，可形成新月体。

2. 基膜增厚 光镜下，PAS 和 PASM 等染色可显示毛细血管基膜增厚，电镜观察显示基膜的改变可以是基膜本身增厚，也可由上皮下、内皮下或基膜内免疫复合物沉积所致。

（二）渗出性病变

病变肾小球内常有中性粒细胞等炎细胞浸润和纤维蛋白渗出。

（三）变质性病变

急性弥漫增生性肾小球肾炎时，肾小球毛细血管壁可发生纤维蛋白样坏死，基膜受损，可伴有血栓形成。肾小管上皮细胞可发生变性、坏死，管腔内可出现由蛋白质、细胞或细胞碎片凝聚形成的管型。在慢性肾小球疾病的病理损害中，常表现为肾小球玻璃样变（光镜下 HE 染色显示均质的嗜酸性物质沉积），严重时毛细血管管腔狭窄和闭塞，肾小球内固有细胞减少甚至消失，同时胶原等细胞外基质成分异常积聚，最终导致节段性或球性硬化。肾小球玻璃样变和硬化为各种肾小球病变发展的终末结局。

三、临床表现

肾小球疾病的临床表现包括尿的改变、水肿、高血压等。尿的改变包括尿量和尿性状的改变。成人尿量改变包括少尿（＜ 400mL/24h）、无尿（＜ 100mL/24h）、多尿（＞ 2500mL/24h）或夜尿（夜间入睡后因尿意醒来，排尿≥ 2 次）。尿性状改变包括血尿、蛋白尿（尿中蛋白量＞ 150mg/d）和管型尿。血尿分为肉眼血尿（每升尿中含血量＞ 1mL）和镜下血尿（尿中红细胞＞ 3 个 / 高倍视野）。管型是由蛋白质、细胞或细胞碎片在远曲小管、集合管中凝聚而成的圆柱形质块。其包括由蛋白质构成的透明管型，由上皮细胞、红细胞、白细胞等构成的细胞管型，由细胞碎片构成的颗粒管型。尿中出现大量管型则为管型尿。

肾小球疾病常表现为具有结构和功能联系的症状组合，即综合征，其临床表现和病理类型之间存在紧密联系，但并非完全对应。同一病理类型的肾小球疾病可引起不同的临床表现，不同病理类型的肾小球疾病可引起相似的症状和体征。肾小球疾病的临床综合征主要有以下类型。

（一）急性肾炎综合征

起病急，常表现为明显的血尿，轻到中度的蛋白尿，并出现水肿和高血压，严重者出现肾功能不全。急性肾炎综合征主要由毛细血管内增生性肾小球肾炎引起。

（二）急进性肾炎综合征

起病急，进展快，在出现血尿、蛋白尿等改变后，迅速发展为少尿或无尿，伴氮质血症，并进展为急性肾衰竭。急进性肾炎综合征主要由新月体性肾小球肾炎引起。

（三）肾病综合征

主要表现为大量蛋白尿（尿中蛋白量≥ 3.5g/d）、低蛋白血症、高度水肿和高脂血症。肾病综合征可由多种类型的肾小球疾病引起，主要见于膜性肾病和微小病变性肾小球病。

（四）无症状性血尿或蛋白尿

临床表现为持续或反复发作的肉眼血尿或镜下血尿，或轻度蛋白尿，主要由 IgA 肾病引起。

（五）慢性肾炎综合征

主要表现为多尿、夜尿、低比重尿、高血压、贫血、氮质血症和尿毒症等，最终发展成肾衰竭。慢性肾炎综合征为各型肾小球疾病终末阶段的表现。

四、病理类型

肾小球疾病的病理诊断可反映病变的分布情况。根据病变肾小球的数量和比例，可分为弥漫性和局灶性两大类：弥漫性是指病变累及全部或大部分（50% 及以上）肾小球；局灶性指病变仅累及部分（50% 以下）肾小球。根据病变肾小球受累毛细血管袢的范围，分为球性和节段性两大类：球性病变指累及整个肾小球的全部或大部分毛细血管袢；节段性病变指仅累及肾小球的部分毛细血管袢（不超过肾小球切面的 50%）。

（一）毛细血管内增生性肾小球肾炎

毛细血管内增生性肾小球肾炎（endocapillary proliferative glomerulonephritis）又称急性弥漫性增生性肾小球肾炎（acute diffuse proliferative glomerulonephritis），其病变特点是弥漫性毛细血管内皮细胞

扫一扫，查看此处教学资源

和系膜细胞增生，伴中性粒细胞和单核细胞浸润。多见于儿童和青少年，大多数病例与链球菌（尤其是 A 群乙型溶血性链球菌）感染有关，临床上患者在发病前 1 ～ 4 周常有扁桃体炎、咽喉炎等，除链球菌外，还可能由其他病原体如肺炎链球菌、葡萄球菌和麻疹、水痘、腮腺炎、肝炎等病毒引起，故又称为感染后性肾小球肾炎（post–infectious glomerulonephritis）。主要表现为急性肾炎综合征，临床简称急性肾炎。

1. 病理变化

（1）肉眼观　双侧肾脏轻度至中度肿大、充血，切面见肾皮质增厚。被膜紧张，表面光滑，色红，故称“大红肾”（图 8–5）；部分肾脏表面及切面出现散在的小出血点，形似跳蚤叮咬，故有“蚤咬肾”之称。

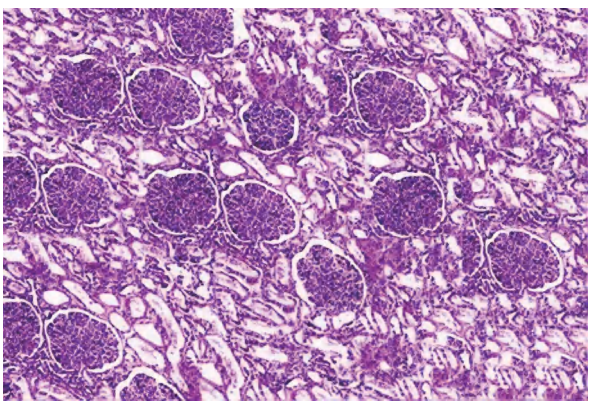
肾脏肿大、充血，被膜紧张，表面光滑，色红

图 8–5　毛细血管内增生性肾小球肾炎（肉眼观）

（2）光镜下　病变累及双肾的绝大多数肾小球。肾小球体积增大，内皮细胞和系膜细胞增生，内皮细胞肿胀，可见中性粒细胞和单核细胞浸润（图 8–6）。上述病变使毛细血管腔狭窄或闭塞，肾小球血流量减少。病变严重时毛细血管壁可发生纤维蛋白样坏死，引起出血。部分病例伴有壁层上皮细胞增生。

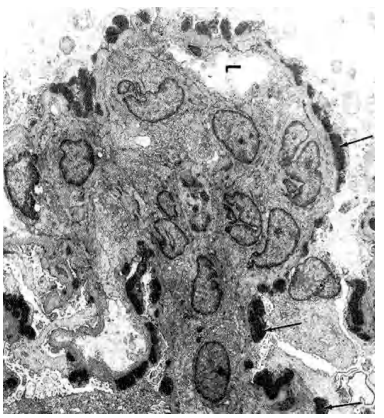
近曲小管上皮细胞因缺血发生细胞水肿，滤过的蛋白质被肾小管上皮细胞重吸收后形成玻璃样小滴（即细胞内玻璃样变）等。肾小管管腔内可见各种管型；肾间质充血、水肿，并伴有少量炎细胞浸润。

（3）电镜检查　多在脏层上皮细胞与肾小球基膜之间显示驼峰状的电子致密沉积物，也可在内皮下、基膜内或系膜区出现类似沉积物（图 8–7）。



肾小球细胞数量增多，毛细血管管腔狭窄

图 8–6　毛细血管内增生性肾小球肾炎（光镜下）



上皮下驼峰状电子致密物沉积

图 8–7　毛细血管内增生性肾小球肾炎（电镜下）

（4）免疫荧光检查　肾小球内常见 IgG、IgM 和 C3 沉积，沿肾小球毛细血管壁呈现不连续的颗粒状荧光。

2. 临床病理联系

（1）尿的变化　表现为少尿或无尿、蛋白尿、血尿和管型尿。①少尿或无尿：由于肾小球毛细血管内皮细胞和系膜细胞增生、肿胀，使毛细血管管腔狭窄甚至闭塞，导致肾小球血流量减少，肾小球滤过率降低，而肾小管重吸收功能正常，故出现少尿甚至无尿。②血尿、蛋白尿：肾小球基膜受损，滤过膜通透性增加，红细胞、血浆蛋白可漏出至肾小囊腔内而形成血尿、蛋白尿。③管型尿：部分肾小囊腔内的血浆蛋白、红细胞、白细胞等成分随肾小球超滤液流至远端肾小管，在其内酸性环境下浓缩、凝集而形成管型，随尿排出，称为管型尿。

（2）水肿　水肿首先出现在眼睑等组织疏松部位，继而波及下肢，严重者遍及全身。肾炎性水肿的发生机制主要为低白蛋白血症引起血液胶体渗透压降低；肾小球滤过率下降，组织间液增多；血容量下降，醛固酮和抗利尿激素分泌增加而肾小管重吸收功能正常，致使体内水钠潴留，水肿加重；超敏反应引起毛细血管壁通透性增加也可促进水肿的发生。

（3）高血压　可能与水钠潴留引起的血容量增加有关。高血压导致细、小动脉硬化，肾缺血加重，使血压持续升高。

3. 预后　绝大多数儿童患者预后好，病变逐渐消退、症状逐渐消失而痊愈。但不到 1% 的患儿转化为急进性肾小球肾炎，少数患儿病情缓慢进展为慢性肾小球肾炎。成人患者预后较差，部分病例最终可完全治愈，其余病例则转变为慢性肾小球肾炎，也可转变为急进性肾小球肾炎。

（二）新月体性肾小球肾炎

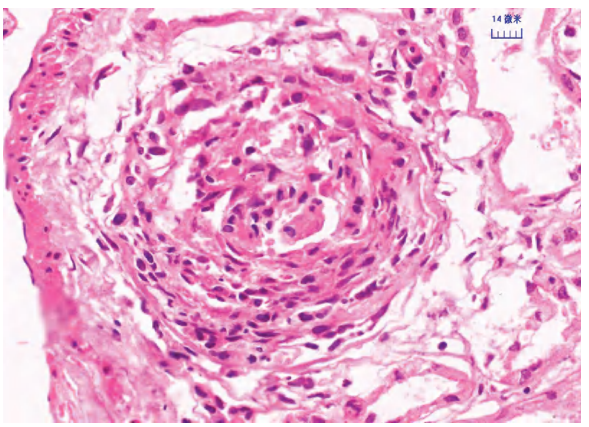
新月体性肾小球肾炎（crescentic glomerulonephritis）的病变特点是肾小囊壁层上皮细胞增生，形成新月体。新月体性肾小球肾炎可为原发性，也可为继发性，大部分由免疫机制引起。根据免疫学和病理学检查可将其分为 3 型：Ⅰ型（抗 GBM 型）、Ⅱ型（免疫复合物型）和Ⅲ型（免疫反应缺乏型）。检测血清中的抗 GBM 抗体和抗中性粒细胞胞质抗体（ANCA）等，有助于部分急进性肾小球肾炎分型的诊断。

本病起病急，进展快，病情重，预后差，临床上主要表现为急进性肾炎综合征，故又称为急进性肾小球肾炎（rapidly progressive glomerulonephritis）。

1. 病理变化

（1）肉眼观　双肾肿大，色苍白，表面可见散在出血点，切面见肾皮质增厚。

（2）光镜下　多数（50% 以上）肾小球内有新月体形成（图 8–8）。新月体主要由增生的壁层上皮细胞和渗出的单核细胞构成，还可见中性粒细胞和淋巴细胞。上述成分堆积在肾小囊壁层呈新月形或环状结构。新月体细胞成分间有较多纤维蛋白。早期新月体以细胞成分为主，称为细胞性新月体；随之胶原纤维增生，转变为纤维 – 细胞性新月体；最终新月体纤维化成为纤维性新月体。新月体形成导致肾小囊腔狭窄或闭塞，并压迫毛细血管丛，使其萎缩、纤维化及玻璃样变，最终导致肾小球功能丧失。



肾小囊壁层上皮细胞增生形成新月体

图 8–8　新月体性肾小球肾炎（光镜下）

肾小管上皮细胞萎缩、变性，严重者可发生坏死。肾间质水肿、炎细胞浸润，晚期发生纤维化。

（3）电镜检查　肾小球基膜缺损或断裂，Ⅱ型可见电子致密沉积物。肾小球基膜损伤使血浆纤维蛋白原漏出至肾小囊腔内形成纤维蛋白，进而刺激壁层上皮细胞增生形成新月体。

（4）免疫荧光检查　结果与新月体性肾小球肾炎的类型有关。Ⅰ型显示基膜内线性荧光；Ⅱ型显示颗粒状荧光；Ⅲ型肾小球内免疫荧光为阴性。

2. 临床病理联系　临床主要表现为急进性肾炎综合征。

（1）尿的变化　表现为明显血尿、中度蛋白尿，并迅速出现少尿、无尿。由于肾小球基膜损伤及毛细血管壁纤维蛋白样坏死，大量红细胞和血浆蛋白漏出导致血尿、蛋白尿；因弥漫性新月体形成，肾小囊腔狭窄、闭塞，使其囊内压增加，导致肾小球滤过率降低，临床表现为少尿、无尿。

（2）氮质血症　由于肾小球滤过率显著降低，体内代谢废物不能排出，造成血液中尿素、尿酸、

肌酐等非蛋白氮的含量超过正常值，可引发急性肾衰竭。

3. 预后 此型肾炎预后相对较差。患者的预后与出现新月体肾小球的比例密切相关。新月体肾小球比例超过 80% 的患者预后极差，多数在半年内死于尿毒症。

（三）膜性肾病

膜性肾病（membranous nephrosis）的病变特点是肾小球毛细血管壁弥漫性增厚，是引起成人肾病综合征最常见的原因。本病是由抗肾小球的自身抗体引起的自身免疫病，多见于中老年人，40 岁以上为发病高峰期，起病隐匿，进展缓慢，病程较长。旧称“膜性肾小球肾炎”，因其在光镜下渗出、增生等炎症表现不明显，现多称“膜性肾病”。

1. 病理变化

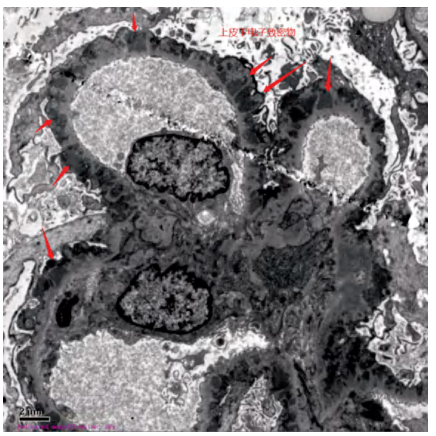
（1）肉眼观 双肾肿大，色苍白，故称“大白肾”。

（2）光镜下 早期肾小球基本正常，之后毛细血管壁弥漫性增厚，并导致毛细血管腔狭窄甚至闭塞。肾小球内通常未见细胞增生及炎细胞浸润等炎症病变。六胺银染色将基膜和与其垂直相连的钉突（增厚的基膜向沉积物表面延伸，呈梳齿状）染成黑色（图 8–9）。由于肾小球滤过膜结构损伤及负电荷的丢失，致使其通透性显著增高。近曲小管上皮细胞内常含有被吸收的蛋白小滴而发生细胞内玻璃样变，间质有炎细胞浸润。

（3）电镜检查 足细胞肿胀，足突消失，上皮细胞下（即基膜与足细胞之间）有大量电子致密沉积物（图 8–10）。沉积物之间基膜样物质增生形成钉突。随着病变的进展，钉突逐渐向沉积物表面延伸，并将其覆盖，致使基膜高度增厚。其中的沉积物逐渐被溶解吸收，形成虫蚀状空隙，最终由基膜样物质将其填充。

肾小球毛细血管壁上皮细胞侧形成钉突，状如梳齿，使血管壁明显增厚

图 8–9 膜性肾病（PASM 染色）



上皮下电子致密物沉积，上皮细胞足突消失

图 8–10 膜性肾病（电镜下）

（4）免疫荧光检查 免疫球蛋白 IgG 和补体 C3 沿肾小球毛细血管壁沉积，呈典型的颗粒状荧光。

2. 临床病理联系 临床主要表现为肾病综合征。

（1）大量蛋白尿 由于基膜严重受损，通透性显著增加，大量血浆蛋白滤出。早期主要为白蛋白等中分子蛋白质；随着病情加重，大分子蛋白滤出表现为非选择性蛋白尿。

（2）低蛋白血症 由大量血浆蛋白随尿液丢失所致。

（3）明显水肿 由于低蛋白血症，血浆胶体渗透压下降，血管内液体向组织间隙移动增多，导致水肿；同时，血容量减少使肾小球缺血和滤过率降低，引起继发性醛固酮、抗利尿激素分泌增多，水钠潴留，进一步使水肿加重。

（4）高脂血症　表现为血中胆固醇和甘油三酯增多，可能与低蛋白血症刺激肝脏代偿性合成蛋白质（如载脂蛋白）增多，进而导致脂蛋白生成过多有关；此外，血液循环中脂蛋白转运障碍以及外周组织脂蛋白分解代谢减弱也可能参与其中。

3. 预后　膜性肾病常为慢性进行性，患者对肾上腺皮质激素不敏感。部分患者病情可缓解或得到控制，约 40% 的患者最终发展为慢性肾功能不全。肾活检时见肾小球硬化者提示预后较差。

（四）微小病变性肾小球病

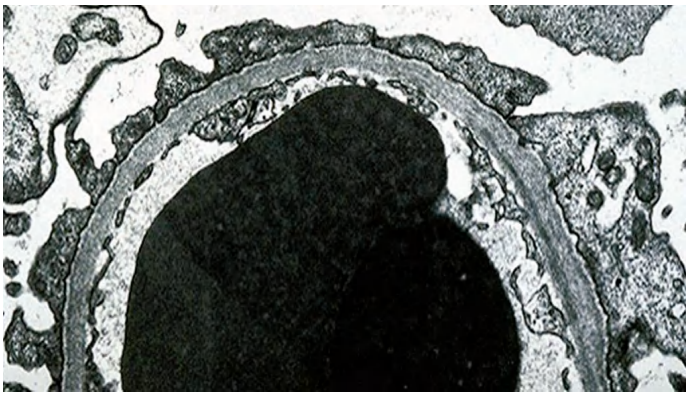
微小病变性肾小球病（minimal change glomerulopathy）又称微小病变性肾小球肾炎（minimal change glomerulonephritis）或微小病变性肾病（minimal change nephrosis）。本病的病变特点是弥漫性肾小球脏层上皮细胞（足细胞）足突融合或消失，故又称为足突病，是引起儿童肾病综合征最常见的原因。光镜下肾小球基本正常，肾小管上皮细胞内有脂质沉积，故又有脂性肾病（lipoid nephrosis）之称。本型肾病的病因和发病机制尚不明确，目前认为，其机制可能与 T 细胞功能紊乱有关，由此产生的细胞因子损伤足突和裂孔膜蛋白，导致肾小球滤过膜通透性增加。本病多见于 2 ～ 6 岁的儿童。

1. 病理变化

（1）肉眼观　双肾肿大，色苍白，切面肾皮质因肾小管上皮细胞内脂质沉积而出现黄白色条纹。

（2）光镜下　肾小球无明显病变，近曲小管上皮细胞内出现大量脂肪空泡和蛋白小滴。

（3）电镜检查　肾小球内脏层上皮细胞弥漫性足突融合，胞体肿胀，细胞表面微绒毛增多，胞质内常有空泡形成（图 8–11）。肾小球基膜和系膜无明显变化，肾小球内无电子致密沉积物。



脏层上皮细胞足突融合、消失

图 8–11　微小病变性肾小球病（电镜下）

（4）免疫荧光检查　肾小球内无免疫球蛋白和补体沉积。

2. 临床病理联系　临床主要表现为肾病综合征，水肿为最早出现的症状。该病的特征性表现为高选择性蛋白尿，即尿液中以中分子蛋白质（主要为白蛋白，分子量约 66kDa）为主，而大分子蛋白质（如 IgG，分子量约 150kDa）含量极低。这反映了肾小球滤过屏障中电荷选择性丧失而孔径选择性相对保留的病理特点。约 15% 的患者有镜下血尿。

3. 预后　儿童患者预后较好，90% 以上的患儿对肾上腺皮质激素敏感，疗效显著。部分病例病情反复，甚至出现肾上腺皮质激素依赖或抵抗现象；成人患者对肾上腺皮质激素治疗反应缓慢或疗效不明显。

（五）IgA 肾病

IgA 肾病（IgA nephropathy）以肾小球系膜区 IgA 沉积为主要特点。本病由 Berger 于 1968 年首次描述，故又称为 Berger 病，可能是全球最常见的原发性肾小球疾病，但存在显著的地区差异。IgA 肾

病可为原发的独立疾病，或由过敏性紫癜、肝脏和肠道疾病继发。其发病机制未明，可能与黏膜免疫异常有关。在细菌、病毒或食物蛋白等刺激下，呼吸道或消化道黏膜合成 IgA 增多，IgA 或含 IgA 的免疫复合物沉积于系膜区，激活补体替代途径，引起肾小球损伤。本病多见于儿童及青年，临床通常表现为复发性镜下或肉眼血尿。其发作与上呼吸道或消化道感染密切相关，常于感染后数日内出现；少数继发于尿路感染。

1. 病理变化

（1）光镜下　IgA 肾病的组织学改变差异较大。最常见者为系膜增生性病变，即系膜细胞增生及系膜基质增多，也可表现为局灶性节段性肾小球增生或硬化，少数病例可有新月体形成。

（2）电镜检查　系膜区有电子致密沉积物。

（3）免疫荧光检查　系膜区主要以 IgA 沉积为主，常伴有 C3，也可有少量 IgG 或 IgM 的沉积，呈现团块状或颗粒状荧光（图 8–12）。

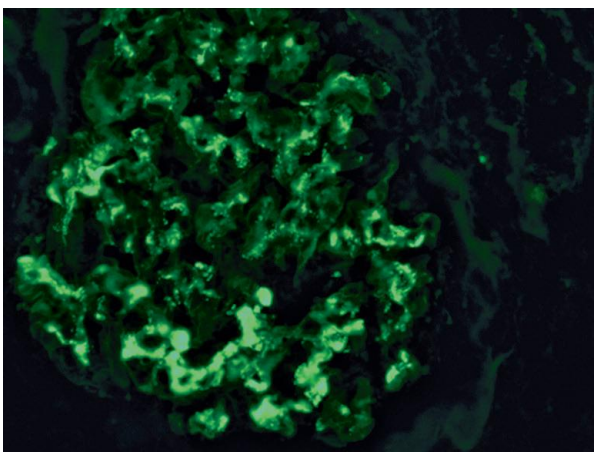


图 8–12　免疫荧光显示系膜区团块状及颗粒状 IgA 沉积

2. 临床病理联系　临床主要症状为复发性血尿，多为肉眼血尿，少数为镜下血尿，可伴有轻度蛋白尿。部分患者表现为急性肾炎综合征，少数患者表现为肾病综合征。血尿通常持续数天后消失，但每隔数月可复发。

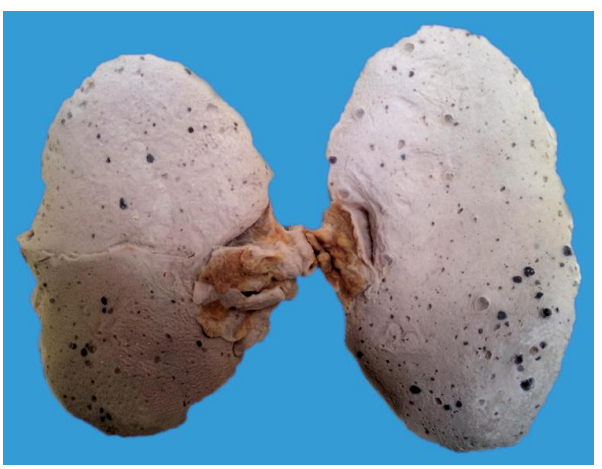
3. 预后　本病预后差异较大。多数患者肾功能可长期维持稳定，但 15% ～ 40% 的患者病情进展缓慢，20 年内可发展为慢性肾衰竭。发病年龄大、出现大量蛋白尿、高血压或肾活检提示肾小球硬化或新月体形成者预后较差。

（六）硬化性肾小球肾炎

硬化性肾小球肾炎（sclerosing glomerulonephritis）是多种肾小球疾病进展的终末病理阶段，临床上通常对应于慢性肾小球肾炎（chronic glomerulo nephritis），简称慢性肾炎。其病变特点是大量肾小球硬化和玻璃样变，多见于成人。

1. 病理变化

（1）肉眼观　双肾对称性缩小，质硬，表面呈弥漫性细颗粒状（图 8–13）。切面肾皮质变薄，皮髓质分界不清。肾盂周围脂肪组织增多。该病肉眼变化被称为继发性颗粒性固缩肾。

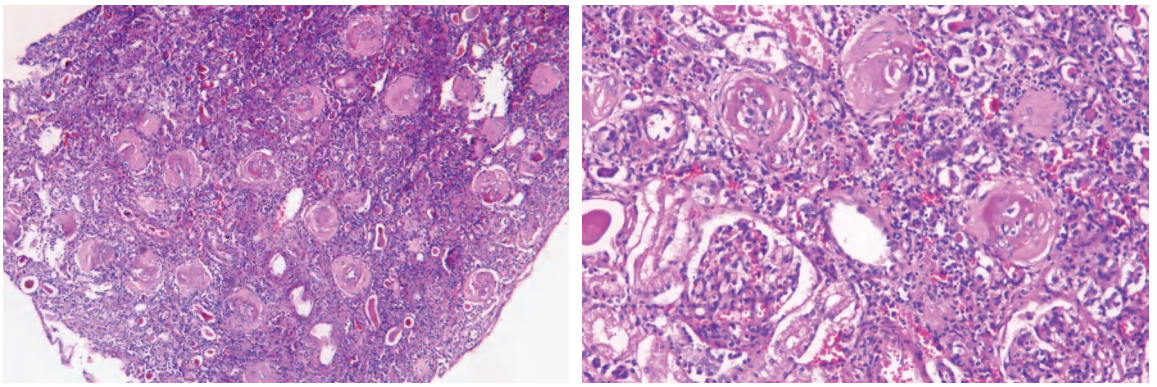


肾脏体积缩小，表面均匀分布凹凸不平的细颗粒

图 8–13　硬化性肾小球肾炎（肉眼观）

（2）光镜下　早期肾小球仍保留原发肾小球疾病（如系膜增生、基膜增厚等）的病理变化。随着病变进展，多数肾小球发生硬化和玻璃样变，其所属的肾小管萎缩甚至消失，病变累及的肾单位功能完全丧失；同时，肾间质发生广泛纤维化，并伴有淋巴细胞、浆细胞等炎细胞浸润（图 8–14）。间质纤维组织的收缩和牵拉，导致病变的肾小球相互靠拢集中，呈现“肾小球集中”现象。残存的肾小球呈代偿性肥大，所属的肾小管亦呈代偿性扩张，扩张的肾小管腔内可见由蛋白、细胞等形成的管型。病变的肾单位与代

偿肥大的肾单位相互交错，最终使肾脏表面呈现颗粒状外观。



肾小球硬化、玻璃样变，肾小管萎缩消失，间质纤维组织增生，炎细胞浸润

图 8–14　硬化性肾小球肾炎（光镜下）

2. 临床病理联系　临床主要表现为慢性肾炎综合征。

（1）尿的变化　表现为多尿、夜尿、低比重尿，此为肾小管功能受损的早期标志。其主要机制为大量肾单位结构受损、功能丧失，血液流经残存肾单位时速度加快（高灌注），但肾小管尤其是远端小管和集合管的重吸收功能有限，尿液浓缩功能降低。病变后期，因有效肾单位明显减少，可出现少尿甚至无尿。

（2）高血压　因大多数肾小球硬化，肾组织严重缺血，刺激肾素分泌增多，引起血压升高。高血压使全身细、小动脉硬化，肾缺血加重，血压持续升高，形成恶性循环，最终可引起左心室肥大及左心衰竭。

（3）氮质血症　因大量肾单位结构受损，肾小球滤过面积严重减少，肾小球滤过率进行性下降，代谢产物排出障碍而在体内潴留。表现为血中尿素、尿酸、肌酐等非蛋白氮明显升高（即氮质血症），并可伴发水、电解质和酸碱平衡紊乱。

（4）贫血　肾组织破坏，促红细胞生成素分泌减少；另外，体内毒性代谢产物堆积可抑制骨髓造血功能，并导致红细胞寿命缩短。

（5）尿毒症　随着肾功能障碍不断加重，大量代谢产物和内源性毒性物质不能及时排出而引起自身中毒，继而引起全身各系统继发性病变，出现一系列临床症状和体征，即为尿毒症。

3. 预后　硬化性肾小球肾炎病程进展速度个体差异很大，但总体预后不良。如不能及时进行肾脏替代治疗（如血液透析或肾移植），患者晚期多死于尿毒症、心力衰竭、脑出血等。当肾小球滤过率（健康成年人正常值 90 ～ 120mL/min）降至 15mL/min 以下时，血液透析是维持生命的关键治疗手段之一。国家已将血液透析纳入大病医保，显著减轻了尿毒症患者的经济负担。

第二节　肾盂肾炎

扫一扫，查看此处教学资源

肾盂肾炎（pyelonephritis）是主要累及肾盂、肾间质和肾小管的细菌性炎症，是临床上最常见的肾脏感染性疾病。本病多见于女性，男女发病率之比约为 1∶9。

一、病因与发病机制

肾盂肾炎通常由细菌感染引起，主要为革兰阴性杆菌，其中大肠埃希菌（俗称大肠杆菌）为最主要的病原体。其他细菌（如葡萄球菌、产气肠杆菌、变形杆菌等）和真菌也可致病。

细菌通过以下两条途径引起肾盂肾炎。

1. 血源性感染 此感染途径相对少见，无性别差异，指细菌从体内某处感染灶侵入血流，并随血流到达肾脏，在肾盂、肾盏及肾间质形成多发性小脓肿，故又称下行性感染。最常见的病原菌为金黄色葡萄球菌，病变常累及双侧肾脏。

2. 上行感染 此为最常见的感染途径，指下尿路（尿道或膀胱）存在感染时，细菌可沿输尿管管腔或管周淋巴管逆行至肾盂、肾盏及肾间质而引起炎症。病原菌绝大多数为大肠埃希菌，病变可累及单侧或双侧肾脏。

上行感染的发生往往存在诱因，这也是女性高发的主要原因（女性尿道短而宽，且接近肛门）。正常情况下，泌尿道依赖尿液的冲刷作用、尿路上皮黏膜的屏障功能，以及尿液高渗、低 pH 值环境，共同维持无菌状态。一旦防御机制被削弱，细菌即可乘虚上行，导致肾盂肾炎。其关键诱因包括：①尿路梗阻（如尿路结石、前列腺肥大等）。②医源性因素（如导尿、膀胱镜检查等所致黏膜损伤）。③膀胱输尿管反流（多见于儿童，因先天性输尿管开口异常）。④机体免疫力下降（如慢性消耗性疾病、免疫抑制剂长期使用）。

二、类型

肾盂肾炎分为急性肾盂肾炎和慢性肾盂肾炎两大类。

（一）急性肾盂肾炎

急性肾盂肾炎（acute pyelonephritis）是肾盂、肾间质和肾小管的化脓性炎症，主要由细菌感染引起，真菌和病毒感染罕见。

1. 病理变化

（1）肉眼观 上行感染引起的病变可为单侧性，也可为双侧性；血源性感染引起的病变多为双侧性。肾脏体积呈弥漫性或局限性增大，表面充血，可见散在分布、稍隆起的黄白色小脓肿灶，周围环绕暗红色充血出血带。相邻多个小脓肿可融合形成大脓肿。切面可见肾髓质内呈放射状分布的黄色条纹，并向皮质延伸。肾盂黏膜充血、水肿，表面可见脓性渗出物，严重者肾盂内可有脓液积聚。

（2）光镜下 特征性病变为以中性粒细胞浸润为主的间质性化脓性炎或脓肿形成，以及肾小管中性粒细胞管型和肾小管坏死。上行感染时病变首先累及肾盂，局部黏膜充血、水肿伴大量中性粒细胞浸润；早期中性粒细胞仅局限于肾间质，随病变的进展累及肾小管，可见中性粒细胞管型，继而肾小管结构破坏，脓肿形成，肾小球一般不累及。血源性感染则首先累及肾皮质，病变发生于肾小球及其周围的肾间质，炎症逐渐蔓延至肾盂。

2. 并发症

（1）肾乳头坏死 肾乳头因缺血和化脓性炎发生坏死。肉眼可见肾锥体乳头侧 2/3 区域内出现边界清楚的灰白色或灰黄色梗死灶，病变累及单个或多个肾乳头。光镜下见肾乳头发生凝固性坏死，周围有大量中性粒细胞浸润。肾乳头坏死常见于伴有糖尿病或尿路梗阻的患者。

（2）肾盂积脓 严重尿路梗阻，特别是高位尿路梗阻时，脓性渗出物不能排出，潴留于肾盂和肾盏内，形成肾盂积脓。

（3）肾周脓肿 病变严重时，肾内脓性渗出物可穿破肾被膜，蔓延至肾周组织而形成。

3. 临床病理联系

（1）全身症状 发热、寒战和白细胞增多等症状。

（2）局部症状 ①腰痛、肾区叩击痛：肾脏体积增大，被膜紧张，神经纤维受到牵拉所致。②脓尿、菌尿：由肾盂黏膜表面化脓、肾间质脓肿破溃入肾小管等，脓细胞和细菌随尿液排出引起。③血尿：由肾间质和肾盂黏膜炎症灶内的血管破裂出血所致。④膀胱刺激症状：表现为尿频、尿急、尿痛，

由炎症累及膀胱、尿道所致。大多数患者经抗生素治疗后症状于数天内消失，但尿中细菌可持续存在，病情常复发。

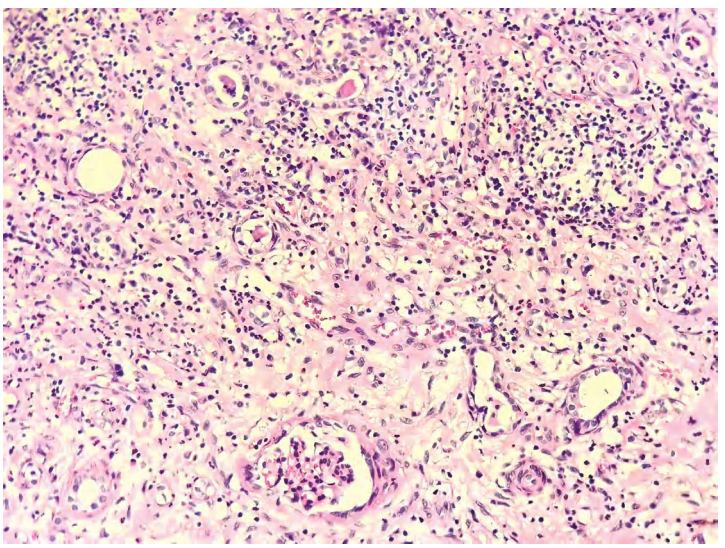
（二）慢性肾盂肾炎

慢性肾盂肾炎（chronic pyelonephritis）为肾小管 – 间质的慢性炎症。病变特点为肾间质慢性炎症、纤维化和瘢痕形成，并伴有肾盂、肾盏明显变形，常为急性肾盂肾炎反复发作的结果。慢性肾盂肾炎是慢性肾衰竭的常见原因之一。

1. 病理变化

（1）肉眼观　特征是单侧或双侧肾脏体积缩小，出现不规则的瘢痕。两侧病变常不对称，肾脏表面凹凸不平，瘢痕数量不等，分布不均，多见于肾的上、下两极。肾脏切面皮、髓质界限不清，肾乳头萎缩，肾盏、肾盂因瘢痕收缩而变形，肾盂黏膜粗糙。

（2）光镜下　局灶性淋巴细胞、浆细胞浸润和间质纤维组织增生。病灶不规则或呈片状分布于相对正常的肾组织之间；部分肾小管萎缩、消失，部分肾小管呈代偿性扩张，其管腔内出现均质红染的胶样管型，形似甲状腺滤泡（图 8–15）。早期肾小球很少受累，肾小囊周围纤维组织增生，后期部分肾小球发生玻璃样变和纤维化。该病急性发作时出现大量中性粒细胞，并有小脓肿形成。



部分肾小囊囊壁增厚，纤维化；部分肾小管萎缩；部分肾小管扩张，腔内有胶样管型；间质纤维组织增生，有炎症细胞浸润

图 8–15　慢性肾盂肾炎（光镜下）

2. 临床病理联系　慢性肾盂肾炎常起病缓慢，也可表现为急性肾盂肾炎反复发作，伴有腰痛、发热、频发的脓尿和菌尿。肾小管功能障碍出现早且显著，肾小管浓缩功能严重障碍，表现为多尿、夜尿；电解质丢失过多，可引起低钠血症、低钾血症及代谢性酸中毒。导致肾小球硬化和小血管硬化加剧，肾缺血，肾素分泌增加，引起高血压。晚期肾间质和肾小球纤维化，逐渐出现氮质血症，最终可发展为尿毒症。

第三节　泌尿系统常见恶性肿瘤

一、肾细胞癌

肾细胞癌（renal cell carcinoma）简称肾癌，起源于肾小管上皮细胞，多见于 40 岁以上的中老年人，男性患者多于女性，是成人原发性肾肿瘤最常见的类型。

扫一扫，查看此处教学资源

（一）病因与发病机制

流行病学调查显示，吸烟是肾细胞癌最重要的危险因素。吸烟者肾细胞癌的发生率比非吸烟者增加一倍。其他危险因素包括肥胖（特别是女性）、高血压，以及接触石棉、石油产品和重金属等。

肾细胞癌有散发性和遗传性两种类型。绝大多数病例为散发性肾细胞癌，发病年龄大，肿瘤多发生于一侧肾脏。约 4% 的病例为遗传性肾细胞癌，为常染色体显性遗传，发病年龄小，多数肿瘤为双侧多灶性。

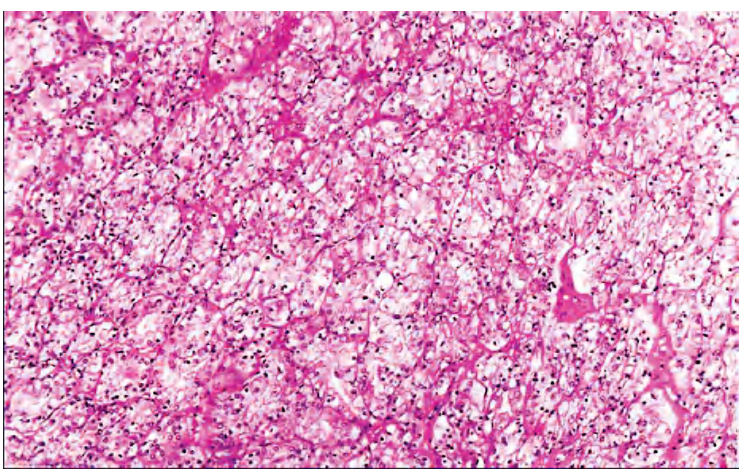
（二）病理变化

1. 肉眼观 肿瘤多见于肾的上、下两极，以肾上极最为常见。多为单发，球形，常有假包膜形成，与周围肾组织界限清楚。肿瘤多数为实性，少数为囊性。切面呈淡黄色或灰白色，常伴出血、坏死、软化、钙化或纤维化等改变，形成红、黄、灰、白等多种颜色相互交错的多彩特征（图 8–16）。

图 8–16 肾细胞癌（肉眼观）

2. 光镜下 根据对散发性和遗传性肾细胞癌的组织病理学和遗传学综合分析，将肾细胞癌分为三种主要类型：

（1）肾透明细胞癌（renal clear cell carcinoma，RCCC） 为最常见类型（图 8–17），占肾细胞癌的 70% ～ 80%。肿瘤细胞体积较大，呈圆形或多边形，胞质丰富呈透明或颗粒状，细胞核小而深染。细胞质透明是由于胞质中含有大量脂质和丰富的糖原。癌细胞多排列成腺泡状或实性癌巢，间质内几乎无纤维组织，富含毛细血管（图 8–17）。



癌细胞圆形或多边形，胞质丰富透明，核小而深染，排列成腺泡状或实性癌巢，间质少

图 8–17 肾透明细胞癌（光镜下）

（2）乳头状肾细胞癌（papillary renal cell carcinoma，PRCC） 占肾细胞癌的 10% ～ 15%。肿瘤细胞呈立方形或矮柱状，乳头状排列，其中轴间质内常见砂粒体和泡沫细胞，并可伴有水肿、出血、坏死和钙化。

（3）嫌色细胞肾细胞癌（chromophobe renal cell carcinoma，CRCC） 约占肾细胞癌的 5%。光镜下，肿瘤细胞较大，多角形，胞质透明或淡嗜酸性，细胞膜清晰，核周空晕为特征性改变。癌细胞多排列

成实性巢状或腺样结构，其间可见纤维间隔和灶状钙化。间质中常可见偏心性玻璃样变的厚壁血管。

肾细胞癌的其他类型包括低度恶性潜能的多房囊性肾肿瘤、透明细胞乳头状肾细胞癌、管状囊性肾细胞癌、髓质癌、MiT 家族异位相关性肾细胞癌、集合管癌（collecting duct carcinoma）和未分类性肾癌（renal cell carcinoma，unclassified）等。

（三）播散途径

肾细胞癌可直接蔓延侵入肾盏、肾盂和输尿管；癌细胞穿破肾被膜，可侵犯肾上腺和肾周脂肪组织。肾细胞癌常侵入肾静脉，发生血行转移至肺（最常见）、骨髓和对侧肾脏。肾细胞癌还可侵犯局部淋巴结，发生淋巴转移。

（四）临床病理联系

肾细胞癌早期症状多不明显，发现时肿瘤体积常较大。血尿、腰痛和肾区肿块是典型的肾细胞癌三联征，但三者同时出现的概率较小。间歇性、无痛性血尿为其主要症状，早期可仅表现为镜下血尿。肿瘤可产生异位激素或激素样物质，患者可出现多种副肿瘤综合征，如红细胞增多症、高钙血症、Cushing 综合征和高血压等。

二、肾母细胞瘤

肾母细胞瘤（nephroblastoma），又称 Wilms 瘤（Wilms tumor），起源于后肾胚基组织，多见于儿童，是儿童肾脏最常见的恶性肿瘤，偶见于成人。男女发病率无差别。

（一）病因与发病机制

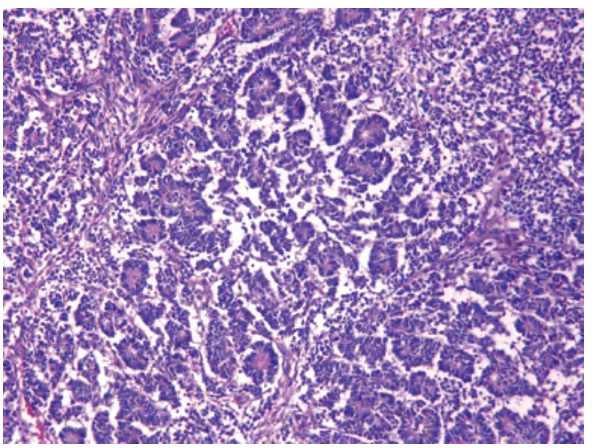
多数为散发性，仅有 2.4% 的病例为遗传性，以常染色体显性方式遗传，伴不完全外显性。部分患者伴有先天畸形，其发生可能与间叶胚基细胞向后肾组织分化障碍并持续增殖有关。

与 Wilms 瘤发病密切相关的三种先天畸形综合征有：① WAGR（Wilms tumor，aniridia，genital anomalies，mental retardation）综合征，表现为虹膜缺如、生殖泌尿道畸形和智力低下。② Denys–Drash 综合征，特征为性腺发育不全（男性假两性畸形）、幼年发生的肾脏病变（如弥漫性肾小球系膜硬化）并导致肾衰竭。③ Beckwith–Wiedemann 综合征，特点为器官肥大、巨舌、偏身肥大、脐突出和肾上腺皮质细胞肥大。

（二）病理变化

1. 肉眼观　多为单发实性肿物，少数病例为双侧、多灶性。肿瘤体积较大，边界清楚，可有假包膜形成，质软，切面鱼肉样，灰白色或灰红色，可出现灶状出血、坏死或囊性变。

2. 光镜下　具有肾脏不同发育阶段的幼稚肾小球或肾小管样结构。细胞成分包括上皮样细胞、间叶组织细胞和幼稚细胞三种。上皮样细胞体积小、圆形、多边形或立方形，胞质少，核深染，可形成肾小球或肾小管样结构，并可出现鳞状上皮分化。间叶组织细胞多为纤维性或黏液性，细胞体积小，梭形或星形，可出现横纹肌、软骨、骨或脂肪等分化。幼稚细胞为小圆形或卵圆形原始细胞，胞质少（图 8–18）。



肿瘤细胞形成肾小管样结构

图 8–18　肾母细胞瘤（光镜下）

（三）播散途径

肾母细胞瘤可直接蔓延侵及肾周脂肪组织或直接侵入肾静脉，经血行转移至肺等脏器。

（四）临床病理联系

肾母细胞瘤具有儿童肿瘤的共同特征：肿瘤的发生与先天性畸形有一定的相关性，肿瘤的组织结构与起源组织胚胎期结构有相似之处，临床治疗效果较好。

肾母细胞瘤的主要症状是腹部肿块。部分病例可伴有腹痛、血尿、高血压和肠梗阻等症状。手术切除结合术后放化疗的综合疗法效果显著。

三、尿路上皮癌

尿路上皮癌可发生于肾盂、输尿管、膀胱和尿道，以膀胱最为常见。主要起源于尿路上皮（即移行上皮），故称为尿路上皮癌（urothelial carcinoma）或移行上皮癌（transitional cellcarcinoma）。尿路上皮癌是泌尿道最常见的恶性肿瘤，当有乳头结构时，称为乳头状尿路上皮癌；根据是否存在间质浸润，分为浸润性及非浸润性尿路上皮癌；根据异型程度可分为低级别及高级别尿路上皮癌。

（一）病因和发病机制

吸烟是最重要的危险因素。其他致癌因素包括饮用水和土壤中砷剂污染、止痛剂滥用、盆腔放疗诱变、职业接触及慢性血吸虫性膀胱炎等。多数患者发病年龄超过 50 岁，好发于男性。

尿路上皮癌的细胞遗传学和分子改变具有异质性。研究表明 30% ～ 60% 的病例 9 号染色体为单体或发生 9p 或 9q 的缺失，其他改变还包括 17p、13q、11p 和 14q 的缺失。浅表乳头状癌和少数非侵袭性扁平癌常出现 9p（含 *p16* 基因）的缺失，许多侵袭性尿路上皮癌常发生 17p（含 *TP53* 基因）的缺失或 13q（含 *RB1* 基因）的缺失。膀胱尿路上皮癌发生的分子模式包括两条途径：① FGFR3 途径：细胞发生 *FGFR3* 基因突变和 *TERT* 基因启动子突变，形成非浸润性乳头状尿路上皮癌。② TP53 途径：细胞发生 *TP53* 突变及 *TERT* 基因启动子突变，形成尿路上皮原位癌。*RB1* 和 *ERBB2* 等基因突变可进一步促进原位癌演变为浸润性癌。

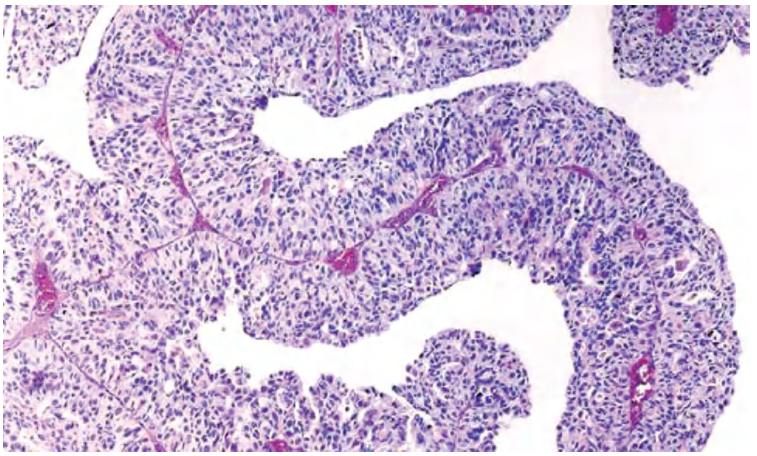
（二）病理变化

1. 肉眼观 肿瘤可为单个，也可为多灶性，呈外生性或侵袭性生长。肿瘤大小不等，形态可呈乳头状或息肉状，也可呈扁平斑块状。膀胱癌好发于膀胱侧壁和膀胱三角区近输尿管开口处。周围的黏膜可正常或充血。

2. 光镜下 根据肿瘤组织学的特点，浸润性尿路上皮癌分为不同的亚型。本节主要介绍低级别及高级别乳头状尿路上皮癌的组织学特点。

（1）低级别乳头状尿路上皮癌 其细胞和组织结构较规则。肿瘤细胞围绕纤维血管轴心呈乳头状排列，乳头纤细、广泛分支或微小融合，肿瘤细胞排列紧密，极性正常，但有明显的小灶状胞核异型性改变，表现为核大、深染，少量核分裂象（多见于基底部）和轻度核多形性。低级别乳头状尿路上皮癌术后可复发，少数可发生浸润。

（2）高级别乳头状尿路上皮癌 组织结构异型性和细胞异型性均显著。肿瘤细胞围绕纤维血管轴心呈乳头状排列，乳头可出现融合呈较为实性的外生性改变，肿瘤细胞层次增多，排列紊乱，极性消失。部分肿瘤细胞分化差，核深染，核分裂象增多，可出现病理性核分裂象，还可见瘤巨细胞（图 8–19）。高级别乳头状尿路上皮癌多为浸润性，并易发生转移。



癌细胞层次增多，排列紊乱，极性消失，异型性明显

图 8–19　高级别乳头状尿路上皮癌（光镜下）

（三）播散途径

尿路上皮癌可直接蔓延侵及邻近的前列腺、精囊、子宫和阴道、直肠等。尿路上皮癌可经淋巴转移到局部淋巴结，可累及子宫旁、髂动脉旁和主动脉旁淋巴结。晚期还可经血行转移至肝、肺、骨、肾和肾上腺等器官。

（四）临床病理联系

尿路上皮癌最常见的症状是无痛性血尿，主要由肿瘤乳头的断裂、肿瘤表面坏死和溃疡引起。部分患者出现尿频、尿急和尿痛等膀胱刺激症状，可能与肿瘤侵犯膀胱壁，刺激膀胱黏膜或并发感染有关。如肿瘤阻塞输尿管开口时，可引起肾盂积水、肾盂肾炎甚至肾盂积脓。

尿路上皮癌无论分化程度高低，术后均易复发。部分复发肿瘤的分化程度较原发肿瘤低。患者的预后与肿瘤的分级和有无浸润、转移密切相关。低度恶性潜能的乳头状尿路上皮肿瘤和低级别乳头状尿路上皮癌患者的 10 年生存率可达 90% 以上，而高级别乳头状尿路上皮癌患者仅为 40% 左右。

复习思考题

1. 比较微小病变性肾小球病和膜性肾病的病理特征及临床表现的异同。
2. 简述硬化性肾小球肾炎的病理特点，并思考其引起慢性肾衰竭的机制。
3. 请从泌尿系统解剖学和细菌致病机制角度，深入解释为何肾髓质对感染的抵抗力远低于肾皮质？（请至少从三个不同方面分析）

扫一扫，查阅本章所有数字资源

第九章　免疫性疾病

免疫（immunity）是机体免疫系统“识别自身、排斥异己”的一种重要生理功能，其对自身成分产生天然免疫耐受，对非己异物启动免疫应答并靶向清除，从而维持机体的生理平衡和稳定。免疫性疾病（immune disease）则指由于免疫系统的组成和（或）功能发生异常所致的一类疾病。广义的免疫性疾病还包括先天或后天因素导致的免疫系统结构或功能异常。本章着重介绍常见自身免疫病及免疫缺陷病的发生机制及病理变化。

扫一扫，查看此处教学资源

第一节　自身免疫病

自身免疫病（autoimmune disease）是指由机体产生的自身抗体或自身反应性淋巴细胞攻击并破坏自身组织和细胞结构，导致器官功能障碍的原发性免疫病。然而，自身抗体的存在并不等同于罹患自身免疫病，因其可见于健康个体，或继发于组织损伤（如心肌梗死后），此时自身抗体并不致病。因此，确立诊断需证实存在原发的、致病性的自身免疫反应，同时，审慎排除所有继发性因素及其他病因。

一、自身免疫病的发病机制

自身免疫病的根本机制是对自身抗原免疫耐受的打破。免疫耐受（immune tolerance）即免疫系统对特定抗原（尤其是自身抗原）的无应答状态，是区分“自我”与“非我”的核心。该耐受状态由中枢及外周机制共同维持，当环境因素（如感染）触发其崩溃时，即可引发自身免疫病。其核心机制可归纳为以下四个方面：

（一）免疫耐受的丧失

免疫耐受的维持依赖于中枢与外周两种机制。中枢耐受在 T、B 细胞的胸腺及骨髓发育阶段，通过克隆清除与失能等方式消除自身反应性淋巴细胞；而外周耐受则对逃逸至外周的自身反应性淋巴细胞施加抑制。自身免疫病的发病主要与外周耐受的破坏直接相关，其关键机制如下：

1. T 细胞“免疫不应答”功能丧失　T 细胞活化需要第一信号（T 细胞受体识别主要组织相容性复合体（MHC）– 抗原肽复合物）与第二信号（抗原呈递细胞（APC）提供的协同刺激分子如 B7–1/B7–2 等）。正常情况下，缺乏第二信号可致 T 细胞失能。但感染、组织坏死等危险信号可激活 APC，使其表达协同刺激分子，从而打破 T 细胞耐受，导致自身反应性 T 细胞活化。其在类风湿关节炎和多发性硬化中发挥关键作用。

2. 活化诱导的“细胞凋亡”功能丧失　在正常情况下，为维持免疫耐受稳态，活化的自身反应性 T 细胞会通过凋亡机制被主动清除，从而终止自身免疫。若此凋亡机制缺陷，这些细胞则无法在应答后期被有效清除，导致其在外周持续存在并增殖，可参与系统性红斑狼疮、类风湿关节炎及多发性硬化等多种自身免疫病的发病过程。

3. 调节性 T 细胞和辅助性 T 细胞功能失衡　调节性 T 细胞（Treg 细胞）与辅助性 T 细胞（Th 细

胞）作用相反、互相制约，共同调控 B 细胞活化。当 Treg 细胞功能减弱或 Th 细胞功能亢进时，免疫平衡被打破，可导致自身反应性 B 细胞失控，产生大量自身抗体，从而诱发自身反应性疾病，如类风湿关节炎和系统性红斑狼疮。

4. 共同抗原诱发交叉免疫反应　与机体某些组织抗原成分相同的外来抗原称为共同抗原，由共同抗原刺激机体产生的共同抗体，可与相应组织发生交叉免疫反应，引起免疫损伤。例如 A 组乙型溶血性链球菌细胞壁的 M 蛋白与人体心肌细胞的肌膜有共同抗原，链球菌感染后，抗链球菌抗体可与心肌细胞发生交叉免疫反应，引起心肌细胞损伤，导致风湿性心肌炎。

（二）自身抗原的改变

多种因素，如感染、化学物质、药物及组织损伤，可通过暴露或改变自身抗原，打破免疫耐受，从而诱发自身免疫应答。其主要机制包括：

1. 隐蔽抗原暴露　与免疫系统隔离的隐蔽抗原（如眼内抗原），因外伤或感染等原因暴露后，可打破免疫耐受，引发自身免疫反应（如一侧眼球外伤后，可导致双侧眼球发生交感性眼炎）。

2. 分子模拟　某些微生物抗原与人体自身抗原表位相似的现象称为分子模拟。针对微生物的免疫应答，可交叉攻击含有相同或类似表位的自身组织，如 EB 病毒蛋白与髓鞘碱性蛋白相似，其感染可诱发多发性硬化。

3. 表位扩展　免疫应答从初始的抗原优势表位，扩展至其他隐蔽表位，导致自身免疫反应持续和加重（如系统性红斑狼疮中从抗组蛋白扩展到抗 DNA 的应答）。

（三）遗传因素

自身免疫病的易感性与遗传因素密切相关，主要体现在：①家族聚集性：多种自身免疫病，如系统性红斑狼疮、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性甲状腺炎等，均有家族史。②人类白细胞抗原（*HLA*）基因关联：多种自身免疫病与 *HLA* 的基因型相关，如系统性红斑狼疮与 *HLA–DR2/DR3*、类风湿关节炎与 *HLA–DR1/DR4*、强直性脊柱炎与 *HLA–B27*，均密切相关。③动物模型验证：将 *HLA–B27* 基因转入大鼠可诱发强直性脊柱炎，直接提示该基因的致病作用。*HLA* 基因在自身免疫病中的确切作用机制仍有待阐明。

（四）微生物因素

各种微生物，包括细菌、支原体和病毒可导致自身免疫病的发生，其方式包括：①在微生物作用下，自身抗原决定簇发生改变，或微生物抗原与组织抗原结合形成复合抗原，从而使自身反应性 T 细胞被异常激活。②某些病毒（如 EB 病毒）和细菌产物可激活非特异性多克隆 B 细胞和 T 细胞增生，从而产生自身抗体或破坏 T 细胞的免疫耐受。③导致 Treg 细胞功能丧失。④微生物感染引起组织坏死和局部炎症，使协同刺激分子表达升高，破坏 T 细胞的免疫耐受。⑤存在自身抗原。

此外，自身免疫病多见于女性和老年人，提示性别和年龄因素也与自身免疫病的发生相关。

二、自身免疫病的类型

自身免疫病通常分为器官或细胞特异性和系统性两大类（表 9–1），前者的病变仅限于特定器官或细胞；而后者则因自身抗原（如细胞核、线粒体）为多器官共有，可导致全身多组织损伤，其病变主要累及结缔组织和血管，故又称胶原血管病或结缔组织病。本节将重点介绍几种常见的系统性自身免疫病，其余类型请参见相关章节。

表 9–1 自身免疫病的常见类型

器官或细胞特异性自身免疫病	系统性自身免疫病
慢性淋巴细胞性甲状腺炎	系统性红斑狼疮
自身免疫性溶血性贫血	类风湿关节炎
恶性贫血伴自身免疫性萎缩性胃炎	干燥综合征
自身免疫性脑脊髓炎	特发性炎性肌病
自身免疫性血小板减少症	系统性硬化
胰岛素依赖型糖尿病	结节性多动脉炎
重症肌无力	
溃疡性结肠炎	
膜性肾小球病	

（一）系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）是一种较常见的全身性自身免疫病，好发于育龄期女性，男女患者比例为 1∶7 ～ 1∶9。其临床表现复杂多样，主要包括蝶形红斑、光过敏及多系统受累（如狼疮性肾炎、非细菌性疣赘性心内膜炎及关节滑膜炎等），病程常迁延反复，预后不良。

1. 病因与发病机制 本病的根本原因是免疫耐受被破坏，导致大量自身抗体产生。其中，抗核抗体最为主要，可分为抗 DNA、抗组蛋白、抗 RNA– 非组蛋白及抗核抗体四类。临床上常用间接免疫荧光法作为抗核抗体的初筛试验，而免疫印迹法等技术则用于检测包括抗双链 DNA 抗体（阳性率 40% ～ 70%）和抗 Sm 抗体（阳性率 15% ～ 30%）在内的特异性抗体。此外，患者血清中还可存在抗血细胞（红细胞、血小板、淋巴细胞）的自身抗体。

SLE 的组织损伤主要由自身抗体介导。多数内脏病变由 DNA– 抗 DNA 复合物等免疫复合物沉积引起，属于Ⅲ型超敏反应，主要导致血管和肾小球病变。其次，针对红细胞、粒细胞及血小板的自身抗体可通过Ⅱ型超敏反应，直接导致相应血细胞损伤溶解，引起全血细胞减少症。抗核抗体本身无细胞毒性，但能攻击变性或胞膜受损的细胞核，使其肿胀成均质状并被挤出胞体，形成狼疮小体（苏木素小体），此为 SLE 的特征性病理依据。狼疮小体能趋化中性粒细胞和巨噬细胞，在补体存在时可促进其吞噬，吞噬了狼疮小体的细胞即称为狼疮细胞。

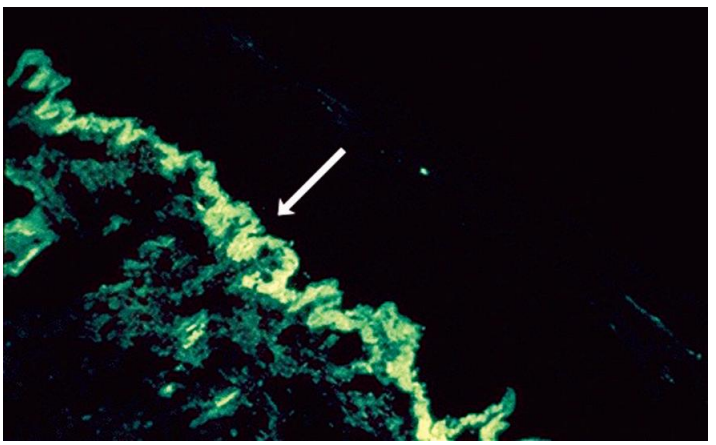
2. 病理变化 病变多样，急性坏死性小动脉炎、细动脉炎是其基本病变，几乎累及所有患者的全身各器官。活动期以纤维蛋白样坏死为主；慢性期则表现为血管壁纤维化、管腔狭窄，以及血管周围淋巴细胞浸润伴水肿。除狼疮小体外，本病无其他特异性病理改变。

（1）皮肤 约 80% 的 SLE 患者有不同程度的皮肤损害，以面部蝶形红斑最为典型（图 9–1），亦可累及躯干和四肢。光镜下，可见表皮萎缩、

患者面部呈现蝶形红斑

图 9–1 系统性红斑狼疮皮肤病变

角化过度、毛囊角质栓形成、基底细胞液化等病变；表皮和真皮交界处水肿，基膜、小动脉壁和真皮的胶原纤维可发生纤维蛋白样坏死，血管周围常有淋巴细胞浸润。免疫荧光证实，病损区真皮与表皮交界处有 IgG、IgM 及 C3 的沉积，形成颗粒或团块状的荧光带，即“狼疮带”，对本病有诊断意义（图 9–2）。

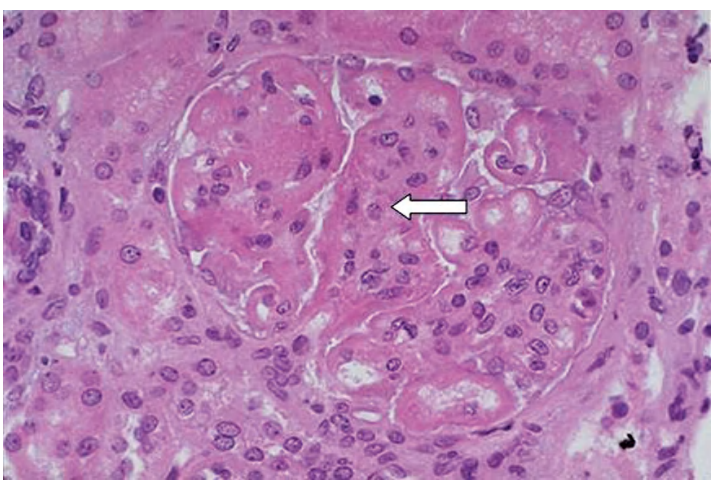


表皮和真皮交界处 IgG 免疫荧光呈颗粒或团块状的荧光带

图 9–2　系统性红斑狼疮“狼疮带”

（引自美国 Duke University 网站）

（2）肾　约 60% 的 SLE 患者出现肾损害，主要表现为狼疮性肾炎。其组织学类型多样，可呈现原发性肾小球肾炎的各种病理改变，其中以弥漫增生性（40% ～ 50%）、膜性（10% ～ 20%）、系膜增生性（10% ～ 15%）和局灶性（10% ～ 15%）最为常见，晚期可发展为硬化性肾小球肾炎。其中弥漫增生性狼疮性肾炎的特征是肾小球内皮下大量免疫复合物沉积，此为 SLE 急性期的典型病变（图 9–3）。肾组织中狼疮小体的出现有诊断价值。肾衰竭是 SLE 患者的主要死亡原因之一。



肾小球毛细血管袢呈线圈状，反映出内皮细胞下广泛的免疫复合物沉积

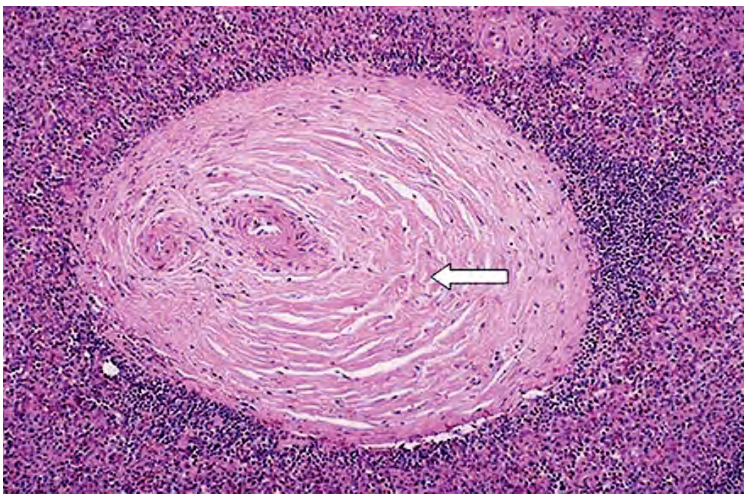
图 9–3　狼疮性肾炎

（引自美国 Duke University 网站）

（3）心　约 50% 的 SLE 可累及心脏，典型病变为非细菌性疣赘性心内膜炎，赘生物常见于二尖瓣，其次为主动脉瓣。

（4）关节　约 95% 的患者有不同程度的关节受累。病理表现为滑膜充血水肿，伴单核细胞和淋巴细胞浸润，紧邻上皮的浅表结缔组织可出现纤维蛋白样坏死灶。

（5）脾　体积略增大，镜下常见滤泡增生及红髓中大量浆细胞浸润。最具有特征性的改变是小动脉呈洋葱皮样外观，这是其外膜纤维化所致（图 9–4）。



脾小体中央动脉呈洋葱皮样改变

图 9–4　系统性红斑狼疮之脾病变

（引自美国 Duke University 网站）

扫一扫，查看此处教学资源

（二）类风湿关节炎

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种以多发性和对称性增生性滑膜炎为主要特征的慢性全身性自身免疫病。患者血浆中常存在类风湿因子（rheumatoid factor，RF）及相应的免疫复合物。本病以 25 ～ 55 岁高发，也可见于儿童，女性发病率为男性的 3 ～ 5 倍。滑膜炎症加剧与缓解反复交替进行，破坏关节软骨和关节囊，最终导致关节强直和畸形。

1. 病因与发病机制　病因未明，可能与遗传、免疫及感染等因素有关，主要机制如下：①细胞免疫：滑膜病灶中以活化的 $CD4^+$Th 细胞浸润为主，其分泌的多种细胞因子可激活巨噬细胞，后者释放的炎症介质及组织降解酶导致滑膜与关节软骨损伤。其中，肿瘤坏死因子 –α（TNF–α）、白细胞介素 –1（IL–1）和白细胞介素 –6（IL–6）能刺激滑膜细胞和软骨细胞分泌蛋白水解酶，引起组织破坏。②体液免疫：近 80% 患者存在类风湿因子，即抗 IgG Fc 片段的自身抗体。血清 RF（主要为 IgM 型）的滴度与疾病活动度相关，是重要的诊断和预后指标。而关节滑膜液中的 IgG 型 RF 可形成免疫复合物，通过Ⅲ型超敏反应直接造成关节组织损伤。③感染：EB 病毒、支原体、分枝杆菌等感染，被认为是触发 T 细胞活化及 RF 产生的可能因素。

2. 病理变化　可累及全身多个部位，引起关节及关节以外病变：

（1）关节病变　最常累及手、足小关节，其次为肘、腕、膝等大关节，病变具有多发性、对称性特点。组织学上表现为慢性滑膜炎：①滑膜细胞增生肥大，形成绒毛状突起。②滑膜下结缔组织有大量淋巴细胞、巨噬细胞和浆细胞浸润，并可形成淋巴滤泡。③新生血管大量形成。④增生的滑膜（富含血管和炎细胞）覆盖关节软骨，形成血管翳，并逐渐向心性蔓延，覆盖整个软骨面。⑤最终，关节软骨被严重破坏，血管翳充满关节腔，导致关节纤维化、钙化及永久性强直，临床表现为病程中晚期的梭形肿胀与关节畸形（图 9–5）。

（2）关节以外的病变　可累及多种组织器官。间质性肺病是关节以外类风湿病中最常见病变，类风湿小结对本病具有一定特征性诊断意义，1/4 患者见于皮下，其次为肺、脾、心包、大动脉和心瓣膜。光镜下，小结中央为大片纤维蛋白样坏死，周围有呈栅栏状或放射状排列的上皮样细胞，外围为肉芽组织。

双手指关节多发性和对称性肿胀、畸形，手背皮下见多个类风湿小结

图 9–5　类风湿关节炎

（三）干燥综合征

干燥综合征（Sjogren's syndrome，SS）是一种以淋巴细胞增殖和外分泌腺进行性损伤为特征的慢性自身免疫性炎症。主要累及泪腺、唾液腺，也可出现多系统多脏器损害。本病可单独存在（原发性），或继发于类风湿关节炎、SLE 等其他自身免疫病（继发性）。

1. 发病机制　干燥综合征的发病机制不明，其免疫损伤主要以腺管上皮为靶点，患者常存在高 γ– 球蛋白血症、抗核抗体及类风湿因子，提示 B 淋巴细胞过度活化。近年来发现的两种抗核糖核蛋白的自身抗体——抗 SS–A 和抗 SS–B，对本病诊断具有重要价值。

2. 病理变化　病变主要累及唾液腺和泪腺，其他外分泌腺亦可受累。病变腺体主要表现为大量淋巴细胞、浆细胞浸润，可形成淋巴滤泡，伴腺体结构破坏。泪腺破坏导致角膜干燥、炎症及溃疡；唾液腺破坏引起口腔黏膜干裂、溃疡；呼吸道受累则引发相应部位的炎症。约 25% 的患者（尤其是抗 SS–A 阳性者）可累及肾、皮肤、肌肉及中枢神经系统，其肾脏病变主要表现为间质性肾炎伴肾小管功能障碍，与 SLE 不同，极少并发肾小球肾炎。

（四）特发性炎性肌病

特发性炎性肌病（idiopathic inflammatory myopathy）是一组以累及皮肤和四肢骨骼肌为主要特征的自身免疫病。其可分为皮肌炎、抗合成酶综合征、免疫介导坏死性肌病、多发性肌炎及散发性包涵体肌炎等类型，可单独发生，也可伴发于其他自身免疫病，如系统性硬化。

1. 皮肌炎　病变累及皮肤和肌肉，特征为典型皮疹及对称性、缓慢进行性肌无力。肌无力常始于近端肌肉，远端受累较晚；约 1/3 的患者因口咽、食管肌受累出现吞咽困难；部分患者可伴发间质性肺病、血管炎和心肌炎。光镜下，肌束周边肌纤维萎缩，是本病的特征性镜下改变。此外，还可见血管周围炎细胞浸润及肌纤维坏死、再生。

2. 抗合成酶综合征　病变主要累及下肢近端肌肉，导致肌无力、肌痛，可累及颈、食管肌。特征性皮肤表现为“技工手”，即手指和掌面皮肤粗糙增厚。

3. 免疫介导坏死性肌病　以肌细胞坏死，无或仅轻微炎细胞浸润为特征。临床主要表现为下肢肌无力，可伴有吞咽困难或皮疹。

4. 多发性肌炎　以肌肉损伤和炎症反应为特征，表现为双侧、对称性肌无力，往往起始于躯干、颈部和四肢的肌肉。镜下可见淋巴细胞浸润及肌纤维变性、再生。

5. 散发性包涵体肌炎 发病隐匿，50 岁以上多见。肌无力常始于远端肌肉（特别是膝部伸肌及腕、手指的屈肌），且可不对称。光镜下，病变特点为血管周围炎细胞浸润，肌细胞内出现嗜碱性颗粒包绕的空泡。空泡内含淀粉样物质（刚果红染色阳性）。电镜下，可见胞质及核内丝管状包涵体。

（五）系统性硬化

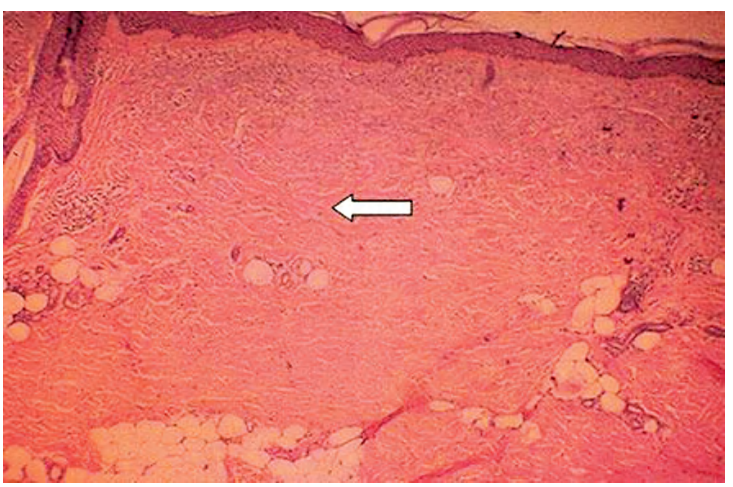
系统性硬化（systemic sclerosis）以全身多器官间质纤维化和炎性改变为特征，主要累及皮肤、胃肠道、肾脏、心脏、肌肉及肺。本病可发生于任何年龄，但以 45 ～ 65 岁多见，男女比例为 1∶4 ～ 1∶6。根据皮肤受累范围及临床特点，可将本病分为局限皮肤型、弥漫皮肤型、重叠综合征，以及无皮肤硬化型。

1. 病因和发病机制 病因不明。本病的特征性病变是纤维化，可能与免疫系统激活、血管损伤及成纤维细胞活化有关。研究提示其过程可能为：$CD4^+$T 细胞浸润皮肤，释放细胞因子激活肥大细胞和巨噬细胞，后者再释放 IL-1、PDGF 等因子激活成纤维细胞，最终导致纤维化。三种自身抗体对本病具有相对特异性：

①抗 Scl-70 抗体（抗 DNA 拓扑异构酶Ⅰ抗体）：见于 70% ～ 75% 的弥漫性系统性硬化患者。②抗着丝点抗体：见于 60% ～ 80% 的局限性系统性硬化患者。③抗 RNA 聚合酶Ⅲ抗体：阳性率约 20%，但对本病高度特异。

2. 病理变化 主要累及皮肤、胃肠道、肾脏、心脏、肌肉及肺等部位。

（1）皮肤 病变由指端开始并呈向心性发展，可累及前臂、肩、颈及面部。镜下，早期表现为真皮水肿，伴血管周围 $CD4^+$T 细胞浸润；进展期则真皮胶原纤维明显增多，表皮与附属器萎缩，小血管壁增厚并发生玻璃样变（图 9-6）。临床上，部分患者可出现皮下钙化，尤其在局限性系统性硬化中常见。该亚型常表现为一组典型症候群，即 CREST 综合征，包括雷诺现象（Raynaud's phenomenon）、食管蠕动障碍、手指硬化和毛细血管扩张。晚期手指细而呈爪状，关节活动受限，有时指端甚至发生坏死脱落，面部无表情呈假面具状。



皮肤真皮层内胶原纤维明显增多，皮肤附属器明显减少，表皮萎缩变薄

图 9-6 系统性硬化之皮肤

（引自美国 Duke University 网站）

（2）消化道 约 80% 的患者消化道受累，病变主要表现为管壁进行性萎缩和纤维化，伴血管周围淋巴细胞浸润，小血管壁进行性增厚。

（3）肾 叶间小动脉病变最为突出，表现为内膜黏液样变性伴内皮细胞增生及随后的管壁纤维化，引起动脉管腔明显狭窄，部分病例伴有细动脉纤维蛋白样坏死，约 50% 的患者死于肾衰竭。

（4）肺　可出现弥漫性间质纤维化，肺泡扩张、肺泡隔断裂，形成囊样空腔。

（5）关节　关节受累可导致关节周围结缔组织硬化，骨骼肌受累可发生肌肉萎缩。

扫一扫，查看此处教学资源

第二节　免疫缺陷病

免疫缺陷病（immunodeficiency disease）是指因免疫系统发育不全或遭受损害，导致免疫功能缺陷而引发的一组疾病。常分为两类：①原发性免疫缺陷病，又称先天性免疫缺陷病，由单基因突变导致免疫细胞数量或功能异常。②继发性免疫缺陷病，又称获得性免疫缺陷病，可发生于任何年龄，多由严重感染、应用免疫抑制剂、内分泌紊乱或其他慢性消耗性疾病等引起。

免疫缺陷病的临床表现因其免疫缺陷性质不同而异，可分为体液免疫缺陷和细胞免疫缺陷。体液免疫缺陷者因淋巴组织缺乏生发中心与浆细胞，抗体产生能力低下，临床表现为反复细菌感染及慢性呼吸道病变，血清免疫球蛋白测定有助于诊断。细胞免疫缺陷者多因胸腺等淋巴组织发育不良或 T 细胞代谢障碍所致，更易发生病毒、真菌、胞内寄生菌（如结核分枝杆菌等）及某些原虫的感染。

一、原发性免疫缺陷病

原发性免疫缺陷病是一组与遗传相关的罕见病，常发生于婴幼儿，患儿出现反复感染，严重威胁生命。根据免疫缺陷性质不同，可分为体液免疫缺陷为主、细胞免疫缺陷为主，以及两者兼有的联合性免疫缺陷三大类。此外，补体缺陷、吞噬细胞功能缺陷等非特异性免疫缺陷也属于此类疾病（表 9–2）。

表 9–2　原发性免疫缺陷病的常见类型

体液免疫缺陷为主	细胞免疫缺陷为主	联合性免疫缺陷病
原发性丙种球蛋白缺乏症	DiGeorge 综合征	重症联合性免疫缺陷病
孤立性 IgA 缺乏症	Nezelof 综合征	Wiskott–Aldrich 综合征
普通易变免疫缺陷病	黏膜皮肤念珠菌病	毛细血管扩张性共济失调症腺苷酸脱氢酶缺乏症

二、继发性免疫缺陷病

继发性免疫缺陷病较原发性更常见，可发生于任何年龄。多种疾病可伴发继发性免疫缺陷病，如感染（风疹、麻疹、巨细胞病毒感染、结核病等）、恶性肿瘤（霍奇金淋巴瘤、白血病、骨髓瘤等）、自身免疫病（SLE、类风湿关节炎等）、免疫球蛋白丧失（肾病综合征）、免疫球蛋白合成不足（营养缺乏）、淋巴细胞丧失（药物、系统感染等）及免疫抑制剂治疗等。因可致严重机会性感染，及时诊治十分重要。本节重点叙述发病率日益增长、病死率极高的获得性免疫缺陷综合征（acquired immunodeficiency syndrome，AIDS），即艾滋病。

艾滋病由人类免疫缺陷病毒（HIV）感染引起，其特征为免疫功能缺陷伴机会性感染和（或）继发肿瘤及神经系统症状。临床表现为发热、乏力、体重下降、全身淋巴结肿大及神经系统症状。据 WHO 数据，截至 2024 年底，全球 HIV 感染者约 4080 万，当年新增约 130 万，有 63 万人死于相关疾病。我国艾滋病已进入流行期，其防治成为严峻的公共卫生课题。

（一）病因和发病机制

1. 病因　本病由 HIV 感染引起，HIV 为逆转录 RNA 病毒，分为 HIV–1 和 HIV–2 两个亚型。其中 HIV–1 是全球 AIDS 的主要病原体，HIV–2 则呈地方性流行于西非，我国两种亚型均存在。HIV–1

病毒颗粒呈球形，核心含两条 RNA 链、逆转录酶及核心蛋白（p17、p24），外包宿主细胞脂质膜，膜上嵌有病毒编码的糖蛋白 gp120 和 gp41，二者在感染宿主细胞中起关键作用（图 9–7）。HIV–1 基因组含 9 个基因：3 个结构基因（*gag*、*env*、*pol*）分别编码病毒结构蛋白、包膜蛋白及病毒复制所需酶类；6 个调节基因（*tat*、*rev*、*nef*、*vif*、*vpu*、*vpr*）则调控病毒基因表达与感染过程。HIV–1 与 HIV–2 的核苷酸序列差异较大，但基因结构基本相同。

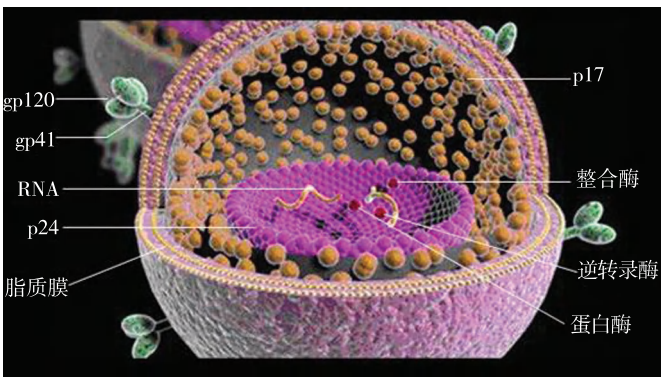


图 9–7 HIV–1 结构模式图

患者和无症状病毒携带者是本病的传染源。HIV 主要存在于宿主血液、精液、阴道分泌物和乳汁中。其他体液如唾液、尿液或眼泪中偶尔可分离出病毒，但迄今为止尚无证据表明能够通过这些体液传播本病。AIDS 的传播途径包括：①性接触传播，是 AIDS 传播的主要方式，同性恋或双性恋男性曾是高危人群。②血液及血制品传播。③垂直传播。④医务人员职业性传播，少见。

2. 发病机制 HIV 主要累及免疫系统和中枢神经系统，其核心是选择性地破坏 $CD4^+$T 细胞，导致严重细胞免疫缺陷。HIV 靶向 $CD4^+$T 细胞、巨噬细胞和树突状细胞。$CD4^+$T 细胞的溶解破坏是免疫缺陷的关键，而巨噬细胞和树突状细胞则成为病毒“储存库”，并可携带病毒穿越血 – 脑屏障，引起中枢神经系统感染。此外，B 细胞等淋巴细胞功能也受损，促使机会性感染和肿瘤发生。脑内小胶质细胞亦可被感染，但神经元不受感染。

（1）HIV 感染 $CD4^+$T 细胞 CD4 分子是 HIV 的主要受体。病毒包膜 gp120 与 CD4 结合后，再与共受体 CXCR4 或 CCR5 结合，触发病毒与宿主细胞融合。进入细胞后，病毒 RNA 经逆转录为 DNA，整合入宿主基因组形成前病毒，此时病毒处于潜伏状态。潜伏期后，前病毒被激活复制，新病毒以芽生方式释放，并直接溶解靶细胞。$CD4^+$T 细胞的进行性消减，导致一系列免疫功能缺陷，包括淋巴因子产生减少、$CD8^+$T 细胞和 NK 细胞活性下降、巨噬细胞功能减弱、B 细胞应答异常及影响造血干细胞分化。

（2）HIV 感染单核吞噬细胞 脑、淋巴结和肺等器官组织中的单核吞噬细胞可有 10% ～ 50% 被感染，其感染过程与 $CD4^+$T 细胞存在差异：首先，因其低表达 CD4，HIV 的入侵途径除 gp120 与 CD4 结合外，还包括细胞的吞噬作用及 Fc 受体介导的胞饮作用。其次，与在 $CD4^+$T 细胞中于细胞膜上大量出芽的方式不同，病毒在巨噬细胞内主要于胞质中进行复制与储存。由于单核吞噬细胞对 HIV 的致细胞病变效应具有一定抵抗力，其不易迅速死亡，从而构成病毒的储备池，在病毒播散中发挥关键作用，并能携带病毒穿越血 – 脑屏障，导致中枢神经系统感染。

此外，淋巴结生发中心的滤泡树突状细胞也可受到 HIV 的感染并成为其“储备池”。其树突可表达 IgG 的 Fc 受体，从而与由 IgG 型抗体包被的 HIV 结合，使病毒进入细胞内。

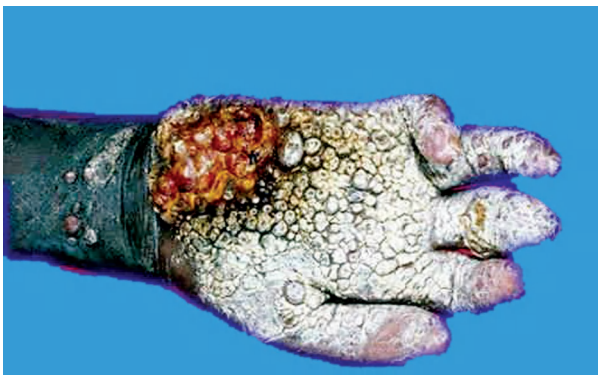
（二）病理变化

艾滋病病变主要累及免疫系统，造成淋巴组织破坏。在免疫功能损伤至一定程度后便可并发机会性感染和（或）继发肿瘤，其基本病变包括以下三方面。

1. 淋巴组织的变化　早期，淋巴结肿大。光镜下，最初，可见淋巴滤泡明显增生，生发中心活跃，髓质内出现较多浆细胞等现象；随后，滤泡外层淋巴细胞减少或消失，小血管增生，生发中心被零散分割；晚期，淋巴结内 T 细胞和 B 细胞几乎消失，仅残留一些巨噬细胞和浆细胞，并伴纤维组织增生，脾、胸腺也表现为淋巴细胞减少。

2. 继发机会性感染　机会性感染是本病的特征之一，即多种在正常人体不致病的病原体感染。病原包括原虫、真菌、细菌、病毒等，感染范围广泛，可累及全身各器官，其中以中枢神经系统、肺、消化道受累最为常见。70% 以上的患者可经历一次或多次耶氏肺孢子菌（曾称卡氏肺孢子菌）感染，可引起肺泡扩张或融合，伴间质性肺炎，在机会感染而致死亡的病例中，半数为该类感染；中枢神经系统感染弓形虫、新型隐球菌而导致脑炎或脑膜炎；消化道常感染白念珠菌、沙门菌、鸟型结核杆菌等，可引起假膜性炎、化脓性炎，从口腔到肠道可见多处炎症及溃疡。

3. 继发恶性肿瘤　约 30% 的患者可继发皮肤、口腔及其他部位的卡波西肉瘤（Kaposi's sarcoma，KS），皮肤的卡波西肉瘤表现为局部红斑，可发生坏死（图 9–8），其他常见的伴发肿瘤为淋巴瘤。



腕前区、手掌和手指掌侧面见大小不等的结节状肿物，并发生坏死和溃疡

图 9–8　艾滋病患者手部皮肤卡波西肉瘤

（三）临床病理联系

本病潜伏期较长，一般经数月至 10 年或更长时间才发展为 AIDS，其病程可分为三个阶段：①急性期，发生于感染后 2 ～ 4 周，引起病毒血症，出现咽痛、发热、肌肉酸痛等非特异性表现，但由于患者尚有较好的免疫反应能力，症状通常在 1 ～ 3 周自行缓解。②临床潜伏期 / 无症状期，急性期恢复后无任何临床表现的阶段，一般持续 8 ～ 10 年。③ AIDS 期，出现严重免疫缺陷（$CD4^+$T 细胞计数 ＜ 200 个 /μL），临床表现为机会性感染、恶性肿瘤及神经系统病变等。其中机会性感染是 AIDS 患者死亡的主要原因。

艾滋病治疗以抗病毒和免疫调节为主，但现有药物无法清除潜伏病毒，疫苗研发亦面临挑战，故预防干预是现阶段的关键。我国已建立广泛的监测网络并推行综合防控。中医药可发挥优势，通过扶正祛邪调节免疫、减轻药物不良反应、促进免疫重建，结合针灸等疗法提升患者生活质量。

复习思考题

1. 患者，女性，20 岁，面部出现蝶形红斑，同时伴有肾脏损害，该患者可能患有什么疾病？请列出对该疾病诊断的病理依据，以及肾脏活检的主要病变特点。

2. 患者，女性，52 岁，反复双手近端指间关节肿胀疼痛 3 个月，近 1 周出现双腕关节不适，患者血中检测到 RF 抗体阳性。试分析该患者的关节破坏机制，并描述关节外最具特征性的病变。

3. 患者，男性，45 岁，感染 HIV 病毒 10 年，试推测他最可能出现哪些病理变化，并列举两种最常见的机会性感染及其受累器官。

扫一扫，查阅本章所有数字资源

第十章　生殖系统与乳腺疾病

生殖系统（reproductive system）由内、外生殖器及其相关组织构成。乳腺属皮肤附属器，但其功能与女性生殖系统内分泌调控密切相关。本章主要涉及生殖系统及乳腺的常见疾病，重点介绍女性生殖系统疾病与乳腺疾病。

扫一扫，查看此处教学资源

第一节　子宫颈疾病

一、慢性子宫颈炎

慢性子宫颈炎（chronic cervicitis）是育龄期女性最常见的妇科疾病之一。本病常由急性子宫颈炎迁延而来，亦可无急性病史而直接呈现慢性病程。临床主要表现为阴道分泌物（白带）增多，呈乳白色黏液状或淡黄色脓性。若炎症累及黏膜下血管，可出现接触性出血或血性白带。部分患者可伴有下腹部坠胀、腰骶部酸痛等症状。

（一）病因

引起慢性宫颈炎的病原体主要包括沙眼衣原体、淋病奈瑟菌等性传播微生物；由链球菌、大肠埃希菌等内源性需氧菌与厌氧菌所致的混合感染亦常见。此外，分娩、人工流产或诊断性刮宫等手术操作造成的宫颈损伤，因破坏其黏膜防御屏障的完整性，进而继发感染。部分患者病原体不明确，可能与阴道微生态失衡有关。

（二）病理变化

光镜下，病变表现为子宫颈慢性非特异性炎症，可见黏膜充血水肿，间质内有淋巴细胞、浆细胞及单核细胞等慢性炎细胞浸润；子宫颈黏膜柱状上皮和黏膜下子宫颈腺腺上皮增生，常伴鳞状上皮化生。若增生和鳞状上皮化生的黏膜上皮覆盖和阻塞子宫颈腺腺体开口，可因黏液潴留致腺腔扩张，形成大小不等的囊肿，即纳博特囊肿（Nabothian cyst）。若子宫颈黏膜上皮、腺体和间质纤维结缔组织局限性增生，可形成子宫颈息肉，带蒂，呈粉白色或粉红色，质软而脆，易出血。

二、子宫颈鳞状上皮内病变和子宫颈癌

子宫颈癌（cervical carcinoma）是女性常见恶性肿瘤，也是全球女性主要死因之一，发病年龄多为 30 ～ 60 岁，近年呈现年轻化趋势。其发生与多种因素相关，如性生活过早、多个性伴侣、早婚、多产、宫颈裂伤、局部卫生不良及包皮垢刺激等。现有的研究已明确，人乳头瘤病毒（human papilloma virus，HPV）的持续感染是子宫颈癌的主要病因，其中 HPV-16、18、31、33、45 等属高危型。

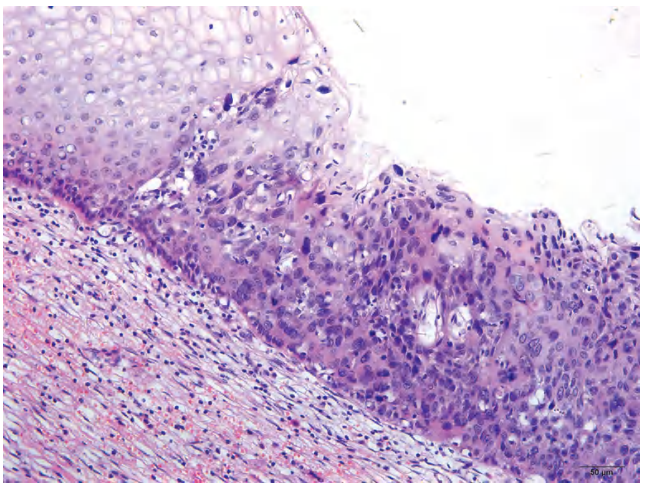
宫颈筛查的普及推动了癌前病变及早期癌的诊疗，显著降低了病死率；而预防性 HPV 疫苗的应用，则从病因层面为宫颈癌及癌前病变的预防提供了有效的手段。

（一）子宫颈鳞状上皮内病变

子宫颈鳞状上皮内病变（squamous intraepithelial lesion，SIL），是指子宫颈鳞状上皮被不同程度异

型增生的细胞所取代，或出现挖空细胞，镜下表现为细胞极性紊乱、细胞大小形态不一、核大深染、核质比升高及核分裂象增多。依据异型性程度及生物学行为分为低级别（LSIL）和高级别（HSIL）两级。SIL 曾称子宫颈上皮内瘤变（cervical intraepithelial neoplasia，CIN），但二者分级略有差异。

根据异型增生细胞累及上皮层范围，CIN 分为三级。Ⅰ级：异型增生细胞局限于鳞状上皮下 1/3 层，而上 2/3 层细胞成熟，可见挖空细胞；Ⅱ级：异型增生细胞超过上皮下 1/3 层但未超过 2/3 层，核分裂象增多；Ⅲ级：包括重度异型增生及原位癌，指异型增生细胞超过上皮下 2/3 或累及全层，但未突破基膜，核分裂象增多，可见病理性核分裂象。若异型增生细胞由黏膜沿子宫颈腺管开口蔓延至子宫颈腺体内，但未突破腺体基膜，称为 CINⅢ级累及腺体。目前，通常认为 LSIL 对应 CINⅠ级，HSIL 对应 CINⅡ级和Ⅲ级（图 10–1）。多数 SIL 与高危型 HPV 感染密切相关。免疫组化显示 p16 呈弥漫性强阳性、Ki–67 增殖指数显著升高，提示细胞增殖调控紊乱，有助于 HSIL 的辅助诊断。SIL 的转归有异质性，其进展为浸润癌的风险与病变级别及高危型 HPV 感染有关。LSIL 具有较高自发消退率（常于 1 ～ 2 年内），进展为浸润癌的风险极低（＜ 2%）；而 HSIL 若未干预，10 年内进展为浸润癌的风险可达 20%。持续的高危型 HPV 感染是驱动病变进展的关键因素。



右下方病变区域，异型增生细胞累及宫颈鳞状上皮全层，未突破基膜，
细胞拥挤、大小不一、极性紊乱、细胞核大而深染、核质比增大、核分裂象增多

图 10–1　子宫颈高级别鳞状上皮内病变（光镜下）

SIL 通常无临床症状及肉眼特异性改变，好发于子宫颈移行带（鳞状上皮和柱状上皮交界处）。因此，临床筛查主要针对该区域，采用宫颈脱落细胞学检查（如液基薄层细胞检测）联合 HPV 检测，以提高筛查的敏感性与特异性。

对于筛查阳性者，可辅以碘试验（正常鳞状上皮着色，病变区不着色）或醋酸试验（病变区呈白色斑片）定位可疑病灶，并在阴道镜指导下对可疑区域进行组织病理学检查。

（二）子宫颈癌

1. 病理变化

（1）大体类型　①糜烂型：早期浸润癌的常见表现，子宫颈黏膜潮红，呈颗粒状，质脆，触之易出血，肉眼上与慢性子宫颈炎等良性病变难以鉴别，需依赖病理活检确诊。②外生菜花型：为浸润癌最常见的肉眼类型，癌组织向表面生长，形成菜花样或乳头状赘生物，常伴有出血、坏死、感染。③内生浸润型：癌组织主要向子宫颈深部组织侵袭性生长，子宫颈肥厚变硬，出血少。④溃疡型：癌组织因生长过快、血供不足而发生坏死脱落，形成边缘隆起、底部凹凸不平的火山口样溃疡，易继发感染。

（2）组织学类型 ①鳞癌：最常见，约占 80%。依据其进展过程，分为早期浸润癌和浸润癌。早期浸润癌，又称微小浸润性鳞状细胞癌，指异型鳞状上皮细胞突破基膜，向间质内浸润，浸润深度不超过基膜下 5mm；浸润癌是鳞癌组织继续向间质内深入，浸润深度超过基膜下 5mm。浸润癌又分为角化型鳞癌和非角化型鳞癌。②腺癌：较鳞癌少见，主要来源于宫颈黏膜及腺体的柱状上皮，少数起源于上皮下的储备细胞。按其分化程度可分为高、中、低分化腺癌，预后较鳞癌差。

2. 扩散 子宫颈癌主要通过直接蔓延，向上可浸润整段子宫颈（较少侵犯子宫体），向下侵犯阴道壁，向两侧累及宫旁及盆壁，压迫或侵袭输尿管，晚期向前侵犯膀胱，向后侵犯直肠。淋巴转移发生较早，也是最常见的转移途径。一般先通过宫颈旁淋巴结转移至闭孔、髂内、髂外、髂总淋巴结，晚期可转移至锁骨上淋巴结。血行转移较晚，相对少见，可转移至肺、肝或骨等远处器官。

3. 临床病理联系 早期子宫颈癌常无自觉症状与体征，易被忽略。随病变进展，患者可出现接触性出血或不规则阴道流血，因癌组织血管丰富、质地脆，易破溃出血所致；同时，可伴阴道分泌物增多，稀薄、白色或血性，因癌组织坏死继发感染，可伴有特殊腥臭味。晚期因癌灶浸润范围扩大可出现一系列继发症状：浸润或压迫盆腔神经可致下腹及腰骶部疼痛并向下肢放射；如侵犯膀胱，引起尿频、尿急、尿痛或血尿，甚至发生膀胱阴道瘘；如两侧输尿管受压受侵阻塞，则引起肾盂积水；如侵犯直肠，常有里急后重、便血或排便困难，甚至形成直肠阴道瘘。

扫一扫，查看此处教学资源

第二节 子宫体疾病

一、子宫内膜增生症

子宫内膜增生症（endometrial hyperplasia）是内源性或外源性雌激素增多且缺乏孕激素拮抗，而引起的子宫内膜腺体或间质增生。育龄期和更年期女性均可发病，临床表现为功能性子宫出血、月经不规则、经期延长或经量过多。

肉眼观，子宫体积可轻度增大，内膜呈弥漫性或局灶性增厚，厚度可达 0.5 ～ 1cm，表面光滑、柔软，或呈不规则息肉状突起。

光镜下，根据腺体结构和细胞形态的异型程度，将子宫内膜增生症分为如下两类。

1. 不伴异型性的子宫内膜增生 腺体数量增多并扩张成囊状；腺体与间质的比例增加，腺体可出现“背靠背”现象。腺上皮亦可呈复层柱状，但细胞无异型性。1% ～ 3% 的患者可发展为子宫内膜癌。

2. 子宫内膜异型增生 亦称子宫内膜上皮内瘤变，是子宫内膜样腺癌的前驱病变。在子宫内膜增生的基础上，腺体排列拥挤，细胞极性紊乱或消失；上皮细胞出现异型性，表现为细胞增大、核质比升高、染色质粗颗粒及核仁明显；关键在于病变局限于上皮内，无间质浸润。此类病变进展为子宫内膜癌的风险显著增高，约 1/3 的患者可发展为癌。

二、子宫内膜癌

子宫内膜癌（endometrial carcinoma）是起源于子宫内膜腺上皮的恶性肿瘤，围绝经期及绝经后女性为高发人群。近年来，受人口老龄化及代谢性疾病流行等因素影响，其全球发病率呈上升趋势。异常子宫出血是最值得重视的早期症状，绝经后女性表现为绝经后阴道流血，而围绝经期女性则常表现为月经紊乱或经量增多。

（一）病因

1. 长期无孕激素拮抗的雌激素暴露 见于多囊卵巢综合征（无排卵）、不孕、初潮早、绝经延迟（延长暴露时间）、绝经后单一雌激素替代疗法或长期滥用含雌激素保健品等。

2. 代谢综合征及相关状态　肥胖、高血压、糖尿病等是重要危险因素，通过升高体内雌激素水平及活性，以及慢性炎症等机制，增加患病风险。

3. 遗传　绝经后发病的子宫内膜癌，尤其是子宫内膜浆液性癌，其发生常与 *TP53* 基因突变密切相关，此型属于非雌激素依赖型。

（二）病理变化

肉眼观，分为弥漫型与局限型。弥漫型的子宫内膜呈弥漫性增厚；局限型多位于宫底或宫角，形成息肉状或菜花状赘生物。癌组织松脆，易出血、坏死或形成溃疡，可浸润子宫肌层。若癌灶小而表浅，诊断性刮宫可将其全部刮出，因此刮宫术后子宫内可无明显残留癌灶。

光镜下，其组织学分型包含子宫内膜样腺癌（最常见）、浆液性癌、透明细胞癌等，后两者恶性度高，预后差。子宫内膜样腺癌，根据分化程度分为高、中、低三级。高分化腺癌：腺体占比≥ 95%，规则，癌细胞排列紧密，呈假复层或复层，核分裂象可见；中分化腺癌：腺体占比在 50% ～ 94%，不规则，腺腔内形成乳头状或筛状结构，或实性结节，癌细胞分化较差，核分裂象易见；低分化腺癌：腺体占比＜ 50%，多为实性结节，细胞异型性明显，核分裂象多见。

（三）扩散

子宫内膜癌的生物学行为及扩散途径与其组织学类型密切相关。多数生长缓慢，可在较长时间内局限于宫腔；而浆液性癌、癌肉瘤等高级别类型侵袭性强，进展迅速。扩散途径以直接蔓延为主：癌组织沿子宫内膜直接蔓延，向上经子宫角至输卵管；向下至宫颈管、阴道；向外浸润子宫肌层，并可穿透浆膜层，累及直肠子宫陷凹、大网膜、腹膜。晚期发生淋巴转移，其转移路径与原发癌灶部位相关：子宫底部癌沿阔韧带上部转移至卵巢，再引流至腹主动脉旁淋巴结；子宫角部癌沿圆韧带转移至腹股沟淋巴结；子宫中下段癌组织转移至宫旁、髂内、髂外和髂总淋巴结。血行转移少见。

（四）临床病理联系

阴道不规则出血是子宫内膜癌最常见和最早出现的症状。部分患者可有阴道分泌物增多，呈淡红色；若继发感染，则呈血性米汤样或脓性伴腥臭味。晚期，癌组织压迫盆腔神经，可引起腰骶部及下腹部疼痛并向下肢放射。

第三节　乳腺疾病

扫一扫，查看此处教学资源

一、乳腺增生性病变

（一）乳腺导管增生

1. 普通型导管增生　普通型导管增生（usual ductal hyperplasia，UDH）最常见，属于良性导管增生，发生浸润癌的风险为普通人群的 1.5 ～ 2 倍。光镜下，终末导管增生的上皮呈微乳头状突入腔内，或呈筛状填塞管腔，增生的导管上皮细胞呈流水样分布。

2. 非典型导管增生　非典型导管增生（atypical ductal hyperplasia，ADH）是乳腺癌明确的癌前病变，进展为浸润性癌的风险约为普通人群的 5 倍。光镜下，终末导管上皮也向管腔内增生形成次级结构，但异型增生的导管上皮细胞呈单一形态、均匀分布。因病变范围小于 2mm，临床体格检查无法扪及，乳腺钼靶检查呈多发性微小钙化灶，是 ADH 临床筛查征象。影像学检查引导下病理活检，可进一步确诊。

（二）乳腺纤维囊性变

乳腺纤维囊性变（fibrocystic changes）是一组以囊肿形成和间质纤维化为特征的良性增生性病变，多见于 25 ～ 45 岁女性，其发生与卵巢功能失调所致的孕激素减少而雌激素分泌增多有关。肉眼观，病变常累及双侧乳房，多少不等，大小不一，边界不清，聚集的小囊肿和增生的纤维组织相互交错，呈结节状、灶性分布，大的囊肿内含有半透明的浑浊液体，外观可呈蓝色，故又称蓝顶囊肿（blue-domed cysts）。光镜下，终末导管和腺泡扩张呈囊状，形成多发囊肿。囊肿壁被覆扁平或立方状上皮，部分可见大汗腺化生。若囊肿破裂，内容物外溢，可导致周围炎症反应，纤维结缔组织增生，继发玻璃样变。

（三）硬化性腺病

硬化性腺病（sclerosing adenosis）是一种以腺体成分增多和间质纤维化为特征的良性病变。肉眼观，病变区呈灰白色，质硬，与周围组织界限不清，无囊肿形成。光镜下，腺泡数目增多，小叶体积增大，伴纤维结缔组织增生，挤压腺泡扭曲变形，严重时可致相邻多个腺泡管腔消失叠加，呈条索状，但腺泡外层肌上皮细胞明显可见，且无侵袭性生长特征。这是与浸润性癌鉴别的重要依据。

二、乳腺纤维腺瘤

纤维腺瘤（fibroadenoma）是乳腺最常见的良性肿瘤，可发生于青春期后任何年龄，以 20 ～ 35 岁人群多见。肉眼观，单发的圆形或卵圆形结节，与周围组织界限清楚，切面灰白色、质韧、略呈分叶状，常有黏液样外观。光镜下，增生的腺体被周围增生的纤维结缔组织挤压而形成裂隙。

三、乳腺癌

乳腺癌是发生于乳腺终末导管小叶单位的上皮性恶性肿瘤，居我国女性恶性肿瘤发病率的第一位，且发病率逐年上升。乳腺癌常见于 40 ～ 60 岁女性，仅 1% 的患者是男性。半数以上乳腺癌发生在乳腺外上象限，其次为中央区。

（一）病因

乳腺癌的病因尚未完全阐明。目前，公认其发生与遗传因素、激素暴露及环境生活方式（如肥胖、饮酒、缺乏体育锻炼）等密切相关。5% ～ 10% 的病例具有明确的遗传倾向，与 *BRCA1*、*BRCA2* 等基因突变密切相关。内源性雌激素暴露（如月经初潮年龄早、绝经年龄晚）及长期使用外源性激素（如联合激素替代疗法、口服避孕药），均可增加乳腺癌的患病风险。

（二）病理变化

根据癌细胞是否突破基膜，乳腺癌可分为非浸润性癌及浸润性癌。

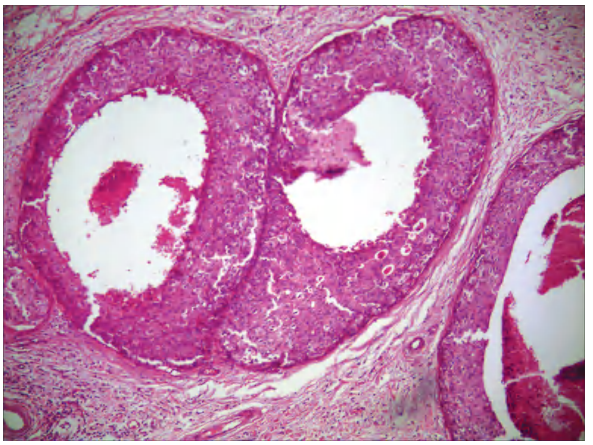
1. 非浸润性癌 乳腺癌的早期，癌细胞局限于乳腺导管或腺泡内，未突破基膜，包括导管原位癌和小叶原位癌。

（1）导管原位癌 以核分级为基础，兼顾坏死、核分裂象，将导管原位癌分为 3 级，即低、中及高级别。低级别导管原位癌：细胞排列成乳头状或筛状，无坏死，细胞较小，形态规则，核分裂象少。高级别导管原位癌：细胞排列紧密，充满导管腔，中央有大片坏死，细胞大呈多形性，核分裂象常见（图 10–2）；大体上多发生于乳头中央区，切面可见扩张的导管，内含灰黄色软膏样坏死物，挤压时由导管溢出，状如皮肤粉刺，故又称粉刺癌。中级别导管原位癌的异型性介于两者之间。

（2）小叶原位癌　癌细胞充满末梢导管或腺泡，膨胀的小叶结构尚存，基膜完整。癌细胞小，形态一致，核圆形或卵圆形。

2. 浸润性癌

（1）非特殊型浸润性癌　为乳腺癌中最常见的类型，多由导管原位癌发展而来。肉眼观，肿块呈灰白色，质硬，边缘不整，呈蟹足状侵入邻近组织。晚期，若癌组织阻塞真皮内淋巴管致皮肤水肿，毛囊汗腺处皮肤出现微小凹陷，呈橘皮样外观；若累及乳头，周围纤维组织收缩，可出现乳头凹陷。光镜下，癌细胞排列成团索状，向间质侵袭性生长。癌细胞呈多形性，异型性显著，核分裂象多见。



癌细胞排列紧密，异型性显著，中央充满坏死物

图 10–2　高级别导管原位癌（光镜下）

（2）浸润性小叶癌　由小叶原位癌突破基膜向间质浸润所致。肉眼观，肿块色白柔韧，与周围乳腺组织的边界不清。光镜下，癌细胞常呈单行线状或围绕导管呈环状排列。癌细胞体积小而形态一致。

（3）特殊类型浸润性癌　包括炎性乳癌、乳头状癌、髓样癌和黏液癌等。

（三）扩散

1. 直接蔓延　癌细胞沿乳腺导管直接蔓延，或沿导管周围间隙向脂肪组织及皮肤侵袭，后期向深部浸润，侵犯胸肌和胸壁。

2. 淋巴转移　淋巴转移为乳腺癌最常见的转移途径。早期先侵入同侧腋窝淋巴结，后相继转移至锁骨下及锁骨上淋巴结，偶可见对侧腋窝淋巴结转移。

3. 血行转移　晚期乳腺癌细胞直接侵入血管，随血流引起远处器官转移。最常转移到肺，其次为骨、肝、脑和肾上腺等。

（四）分子分型与预后

正常乳腺组织中，ER 与 PR 呈异质性表达，仅见于部分上皮细胞。相应地，乳腺癌可根据其是否表达 ER 与 PR 而分为激素受体阳性与阴性亚型。另一重要标志物 HER2，则在部分乳腺癌中因基因扩增而出现蛋白过表达，进而驱动肿瘤的恶性进展。

目前，根据 ER、PR 、HER2 蛋白和 Ki–67 指数等指标，提出乳腺癌分子分型，即管腔 A 型、管腔 B 型、HER2 过表达型和三阴性乳腺癌。管腔 A 型：ER 或 PR 阳性，HER2 阴性且 Ki–67 ≤ 20%；管腔 B 型：ER 或 PR 阳性，HER2 阳性或 Ki–67 ＞ 20%；HER2 过表达型：ER、PR 阴性，而 HER2 过表达；三阴性乳腺癌 ER、PR 和 HER2 三者均阴性。乳腺癌分子分型对于指导临床治疗与判断预后具有重要意义。管腔型对激素治疗敏感，预后较好；HER2 过表达型对激素治疗不敏感，但对 HER2 分子靶向治疗反应好；三阴性乳腺癌转移早、预后差，仅 15% ～ 20% 的患者对化疗敏感。

第四节　前列腺疾病

一、前列腺增生症

前列腺增生症（prostatic hyperplasia）是好发于老年男性的、以前列腺间质和腺体增生为特征的良性病变，其发病率随年龄增长而递增。

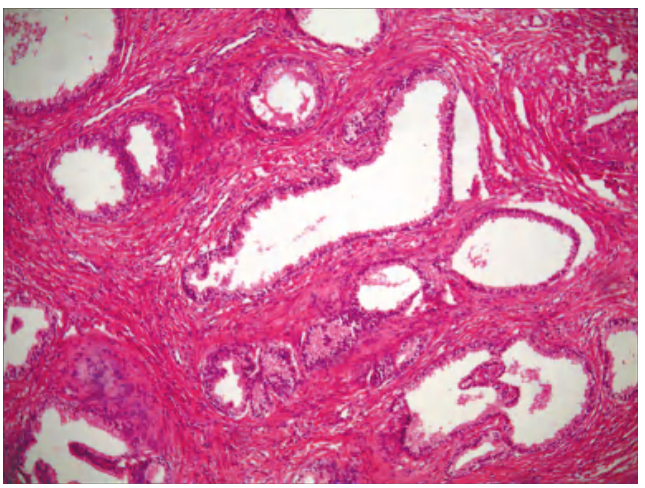
扫一扫，查看此处教学资源

（一）病因

前列腺增生症与老年男性体内雄激素和雌激素的平衡失调有关。随年龄增长，睾酮在前列腺中经5α– 还原酶转化为双氢睾酮增多，刺激前列腺增生。此外，年龄相关的雌激素水平升高，通过增加前列腺双氢睾酮受体的表达，促进双氢睾酮刺激前列腺增生的效应。

（二）病理变化

前列腺增生症好发于前列腺的移行区。肉眼观，前列腺体积增大，呈结节状增生，可达正常的 2 ～ 4 倍，甚至可达 300g。切面的颜色、质地与增生的成分有关，若以纤维和平滑肌增生为主，切面呈白色、质地较实韧；若腺体增生较显著，切面则呈灰黄色、蜂窝状或囊性结构。光镜下，可见腺体、平滑肌和纤维结缔组织增生，形成大小不等、由纤维及肌组织包绕的腺体结节。腺体数目增多，并不同程度地扩张成囊状，腺体壁由两层细胞被覆，有完整的基膜包绕，腺上皮细胞呈乳头状突入腺腔内。腺腔内可见分泌物及脱落的上皮细胞，偶可见淀粉样小体，间质中淋巴细胞浸润（图 10–3）。



平滑肌和腺体增生，腺上皮形成乳头状突起。部分腺腔扩张成小囊状，腔内可见潴留物，间质中淋巴细胞浸润

图 10–3　前列腺增生（光镜下）

（三）临床病理联系

前列腺增生症早期症状不明显，好发于前列腺移行区，紧贴尿道前列腺部近段。随着增生程度加重，尿道受压逐渐狭窄甚至梗阻，出现尿频、尿急、夜尿增多、排尿困难、急性尿潴留等症状，还可并发感染、膀胱结石等，长期病变甚至引起肾积水和肾功能损伤。

二、前列腺癌

前列腺癌（prostatic cancer）是源自前列腺腺泡或导管上皮的恶性肿瘤，发病率在男性生殖系统恶性肿瘤中居首位。其发病与年龄密切相关，50 岁后发病率随年龄增长显著升高。该病的流行病学特征具有显著的地理分布差异。尽管我国曾被认为是前列腺癌的低发国家，但近年来随着人口老龄化、生活方式西化及筛查的普及，前列腺癌年龄标准化发病率呈现明显的上升趋势。

（一）病因

前列腺癌的病因尚未完全明确。目前认为遗传易感性、年龄及雄激素信号通路的异常激活是其主要致病因素。此外，高脂饮食、肥胖等生活方式或环境因素亦被认为是重要的风险因素。

（二）病理变化

前列腺癌最常见于前列腺的外周区，其次是移行区。肉眼观，呈灰白或棕褐色结节状，质硬，与周围前列腺组织界限不清。

光镜下，95% 以上的前列腺癌属腺癌，大部分为腺泡腺癌，少数为导管腺癌；此外，还有导管内癌、神经内分泌癌等。前列腺腺泡腺癌多数分化好，因此，与前列腺增生症的鉴别依据包括：①出现

小而密集的腺体，呈侵袭性生长。②腺体由单层细胞构成，外层基底细胞缺如。③核增大，可有多个大核仁。前列腺特异性抗原（prostate specific antigen，PSA）是最常用的前列腺癌筛查标志物，但特异性有限。此外，NKX3.1 表达异常也常用于前列腺癌的诊断。

采用 Gleason 评分分级分组系统评估前列腺癌恶性程度，按腺体分化及结构分 5 级。1 级：分化好，规则的大腺体密集排列成边界清楚的结节；2 级：较不规则腺体排列成结节，可伴微浸润；3 级：小腺体 / 小型筛状腺体浸润生长、独立不相融；4 级：融合 / 大型筛状腺体，或无腺腔；5 级：低分化，无腺样结构，呈实性巢状、癌细胞单个浸润或坏死。同一腺癌组织根据不同分化腺体占比，分为主要和次要分级区（1 ～ 5 级），两区评分相加总和为 Gleason 评分。Gleason 评分将前列腺癌分为 5 组，分别为 1 组（≤ 6 分）、2 组（3+4=7 分）、3 组（4+3=7 分）、4 组（8 分）和 5 组（9 分和 10 分）。Gleason 评分是前列腺癌复发、转移和死亡的独立预测因素，组级越高，分化越差、恶性程度越高，预后越差。

（三）扩散

前列腺癌具有高度异质性，大部分为惰性，仅高危组具有高度侵袭性。大多数前列腺癌长期局限于前列腺内，预后较好。不超过 20% 的前列腺癌向输精管壶腹、精囊、膀胱颈和后尿道直接蔓延。前列腺癌淋巴转移常见，最常侵犯闭孔、髂内和髂外淋巴结。血行转移主要转移至骨、肺、肝等，特别是椎骨、股骨近端、骨盆及肋骨转移。

（四）临床病理联系

前列腺癌早期常无明显症状，因其好发于后外侧外周区，直肠指检常可触及。患者血中 PSA 明显增高，有助于早期筛查。经直肠超声、MRI 等影像学检查引导，行前列腺穿刺病理学检查可以确诊。当肿瘤增大，压迫尿道引起进行性排尿困难；压迫神经引起会阴部疼痛并向坐骨神经放射；盆腔淋巴结转移引起双下肢水肿；骨转移引起骨痛或病理性骨折、截瘫。

复习思考题

1. 结合病因学，阐述子宫颈癌的预防策略；结合子宫颈疾病的病理改变，阐述子宫颈癌的早期诊断方法。

2. 50 岁女性，近期发现左乳一直径约 3cm 的乳腺肿物，伴左侧腋窝淋巴结肿大，半年内体重减轻 8kg。结合上述临床表现，最可能诊断为哪种疾病？并解释其导致体重减轻及左侧腋窝淋巴结肿大的机制。

3. 老年男性，出现进行性排尿困难，考虑最可能诊断为哪两种疾病？两者的好发部位有何不同？病理鉴别诊断依据包括哪些？

扫一扫，查阅本章所有数字资源

扫一扫，查看此处教学资源

第十一章　中枢神经系统疾病

中枢神经系统是神经系统的核心整合与控制中心，由脑和脊髓组成并分别位于颅腔和椎管内。其所患疾病的病理特征不同于其他系统，主要表现为：①病变定位与功能障碍密切关联：如一侧大脑中央前回的病变可致对侧肢体偏瘫。②病灶部位的特殊影响：相同病变因发生部位不同，其临床表现及后果亦不同，如额叶前皮质区（联络区）的小梗死灶可无症状，但若发生在延髓则可导致严重后果，甚至死亡。③病理反应相对单一，对各类致病因子的应答趋于一致，主要表现为神经元变性与坏死、髓鞘脱失、小胶质细胞激活及星形胶质细胞增生。④肿瘤转移的定向差异：如脑恶性肿瘤极少发生颅外转移，而颅外恶性肿瘤却常可转移至脑。⑤独特解剖结构的双重效应，如颅骨具保护作用，但也是引起颅内高压的重要因素。⑥系统调控的交互影响：神经系统病变可致其支配部位功能障碍，而其他器官系统疾患也可引起神经系统功能失调。⑦免疫防御的独特性：颅内无传统淋巴结构，其免疫防御主要依赖小胶质细胞及血源性免疫细胞。

第一节　感染性疾病

中枢神经系统的感染性疾病可由多种病原微生物引起，但以病毒、细菌感染多见。病原体可通过下列途径侵入：①血源性感染：如脓毒血症、感染性栓子等。②局部扩散：如颅骨开放性骨折、乳突炎、中耳炎、鼻窦炎等。③直接感染：如创伤或医源性（腰椎穿刺等）感染。④经神经感染：如狂犬病病毒可沿周围神经，单纯疱疹病毒沿嗅神经或三叉神经侵入中枢神经系统。本节主要介绍临床常见的流行性脑脊髓膜炎和流行性乙型脑炎。

一、流行性脑脊髓膜炎

流行性脑脊髓膜炎（epidemic cerebrospinal meningitis），简称流脑，是由脑膜炎双球菌（即脑膜炎奈瑟菌）感染引起的脑脊髓膜的急性化脓性炎。多为散发，亦可流行，以冬春季多见，好发于儿童和青少年。临床表现为发热、头痛、呕吐、皮肤瘀点或瘀斑、脑膜刺激征，部分患者可出现中毒性休克。

（一）病因和发病机制

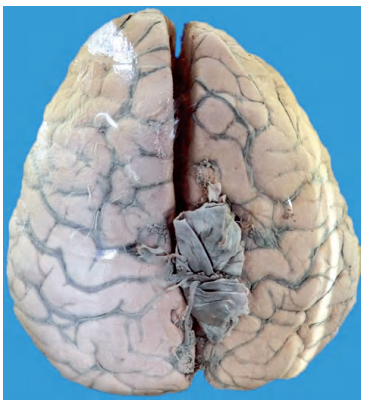
脑膜炎双球菌具有荚膜，可抵抗白细胞的吞噬作用并能产生毒素。该菌存在于患者或带菌者鼻咽部，通过咳嗽、打喷嚏等产生的飞沫传播，经呼吸道侵入人体，但大多数不发病或仅引起轻度上呼吸道卡他性炎，成为带菌者。当机体抵抗力低下或菌量多、毒力强时，细菌可在局部大量繁殖并产生内毒素，引起短期菌血症或败血症。其中 2% ～ 3% 患者体内的病菌可到达脑（脊髓）膜，尤其容易累及软脑膜，引起化脓性炎。病原体在蛛网膜下腔的脑脊液中迅速繁殖、播散，因此炎症一般呈弥漫性分布。

（二）病理变化

1. 上呼吸道感染期　细菌在鼻咽部黏膜繁殖，经 2 ～ 4 天潜伏期后出现上呼吸道感染症状，主要表现为黏膜充血、水肿、少量中性粒细胞浸润和分泌物增多。上呼吸道感染症状 1 ～ 2 天后，部分患者可进入败血症期。

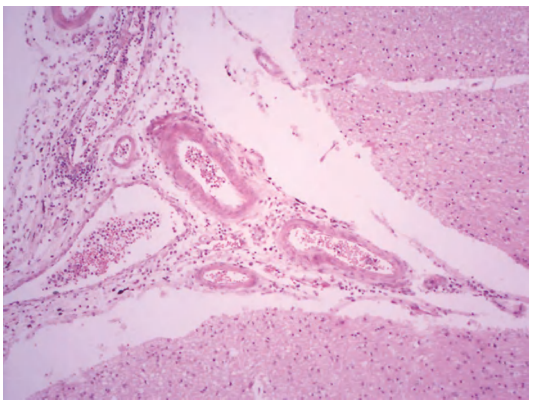
2. 败血症期　皮肤、黏膜出现瘀点、瘀斑，该处刮片常可见细菌，血培养呈阳性。

3. 脑膜炎症期　可出现特征性脑脊髓膜化脓性炎。肉眼观，脑脊髓膜血管高度扩张充血，病变严重区域，蛛网膜下腔充满灰黄色脓性渗出物，覆盖脑沟脑回，致其结构模糊不清（图 11–1）；边缘病变较轻的区域，可见脓性渗出物沿血管分布。由于炎性渗出物的阻塞，脑脊液循环发生障碍，可引起不同程度的脑室扩张。光镜下，可见蛛网膜血管高度扩张充血，蛛网膜下腔增宽，其中有大量中性粒细胞、浆液及纤维蛋白渗出和少量淋巴细胞、单核细胞浸润（图 11–2）。脑实质一般不受累或邻近脑皮质轻度水肿。严重病例，若炎症累及邻近脑膜的脑实质，使神经元变性，称脑膜脑炎；若累及动脉、静脉管壁，可形成脉管炎和血栓，引起脑实质缺血乃至梗死。



软脑膜血管高度扩张、充血，蛛网膜下腔见大量脓性渗出物

图 11–1　流行性脑脊髓膜炎（肉眼观）



蛛网膜血管扩张、充血，蛛网膜下腔见大量中性粒细胞浸润

图 11–2　流行性脑脊髓膜炎（光镜下）

（三）临床病理联系

1. 脑膜刺激征　表现为颈项强直和 Kernig 征（屈髋伸膝征）阳性。颈项强直为颈部肌肉保护性痉挛所致的僵硬紧张状态，因炎症累及脊髓神经根周围的蛛网膜、软脑膜和软脊膜，导致神经根肿胀并在通过椎间孔时受压，当颈部或背部肌肉运动时，受压神经根被牵拉而引发疼痛。婴幼儿可因腰背部肌肉保护性痉挛出现角弓反张（opisthotonus）。Kernig 征阳性则因腰骶段脊神经后根受炎症波及，屈髋伸膝时坐骨神经受到牵引而发生疼痛。

2. 颅内压升高　表现为剧烈的头痛、喷射性呕吐、小儿前囟饱满及视神经乳头水肿症状和体征。其机制为脑膜血管充血、蛛网膜下腔脓性渗出物积聚，并阻塞蛛网膜颗粒致脑脊液吸收障碍；若伴有脑水肿，上述表现更为显著。

3. 脑脊液改变　主要表现为脑脊液压力增高，外观混浊或呈脓性，脓细胞数量及蛋白含量增多，糖量减少，涂片及培养均可检出脑膜炎双球菌。脑脊液检查是诊断本病的重要依据。

此外，在败血症期，因毒素作用患者可出现高热、头痛、呕吐及外周血中性粒细胞增高等表现。

（四）结局和并发症

经及时有效治疗，大多数患者可痊愈，目前病死率已降至 5% 以下。极少数患者可出现以下后遗症：①脑积水：由脑膜粘连导致脑脊液循环障碍所致。②颅神经受损麻痹：如耳聋、视力障碍、斜视、面神经麻痹等。③脑梗死：脑底脉管炎使血管阻塞，引起相应部位脑缺血而发生梗死。

少数病例（多为儿童）起病急骤、病情危重，称为暴发性流脑。根据临床病理特点，又可分为以下两型。

1. 暴发型脑膜炎双球菌败血症　本型以严重感染性休克为主要表现，而脑膜的炎症病变相对较

轻。本病多见于儿童，起病急，患者短期内出现皮肤、黏膜的广泛瘀点、瘀斑和周围循环衰竭等严重临床表现。其核心病理机制为大量内毒素释放入血，引发中毒性休克及 DIC。病情凶险，死亡率高。过去认为其由双侧肾上腺广泛出血所致的急性肾上腺功能衰竭引起，并将该综合征称为沃－弗综合征（Waterhouse–Friderichsen syndrome）；目前则认为，肾上腺出血本质上是 DIC 在局部的严重表现，而非根本原因。

2. 暴发性脑膜脑炎 主要表现为严重脑水肿和颅内压急骤升高。由内毒素引起脑微循环障碍和血管壁通透性增高所致。临床常突发高热、剧烈头痛、频繁呕吐，常伴惊厥、昏迷或脑疝形成。若抢救不及时，可危及生命。

二、流行性乙型脑炎

流行性乙型脑炎（epidemic encephalitis B）是乙型脑炎病毒感染引起的以神经元变性、坏死为主要病变的急性传染病，简称乙脑。本病多在夏秋季节流行，起病急、病情重、病死率高，临床表现为高热、嗜睡、抽搐、昏迷等。儿童发病率高于成人，尤以 10 岁以下的儿童为多，占乙型脑炎的 50% ～ 70%。

（一）病因和发病机制

本病病原体为乙型脑炎病毒，是一种嗜神经性 RNA 病毒。传染源包括乙型脑炎患者、隐性感染者及作为中间宿主的家畜、家禽。在我国，其传播媒介主要为三带喙库蚊。带病毒蚊虫叮人吸血后，病毒可侵入人体，首先在血管内皮细胞及单核吞噬细胞系统中繁殖，继而入血引发短暂病毒血症。病毒能否进入中枢神经系统，取决于机体免疫状态和血－脑屏障功能的完整性。免疫力强且血－脑屏障功能正常者，病毒无法进入脑组织，成为隐性感染者，多见于成人。反之，免疫功能低下、血－脑屏障不健全者（如儿童），病毒可侵入中枢神经系统而致病。此外，受感染的神经元表面存在膜抗原，机体针对此产生免疫反应也可引起神经元损伤，参与发病过程。

（二）病理变化

病变广泛累及脑实质，以大脑皮质、基底核和视丘最为严重；小脑皮质、延髓及脑桥次之；脊髓病变最轻，常仅限于颈段。

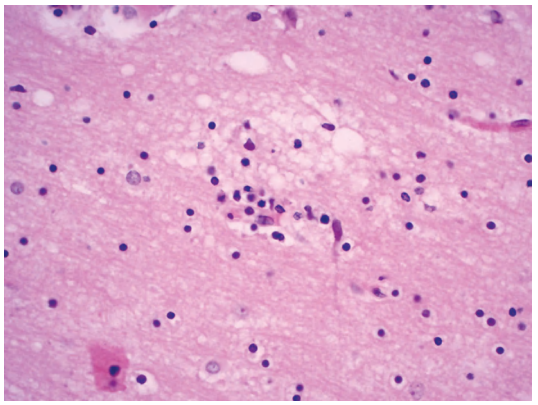
肉眼观，软脑膜明显充血、水肿，脑回变宽、脑沟变浅。切面可见皮质深层、基底核、视丘等部位出现散在粟粒或针尖大小的半透明软化灶，境界清楚，弥散或聚集分布，严重者脑实质可有散在出血点。

镜下观，常出现以下基本病变。

1. 神经元变性坏死 病毒在神经元内增殖，破坏其结构与功能，导致神经元肿胀、尼氏体消失、胞质内出现空泡及核偏位。严重者，神经元可发生核固缩、核溶解，其周围常有增生的少突胶质细胞（通常≥ 5 个）围绕，称为神经元卫星现象（图 11–3）。此外，坏死的神经元可被小胶质细胞或血源性巨噬细胞吞噬，称为噬神经元现象（neuronophagia）（图 11–4）。

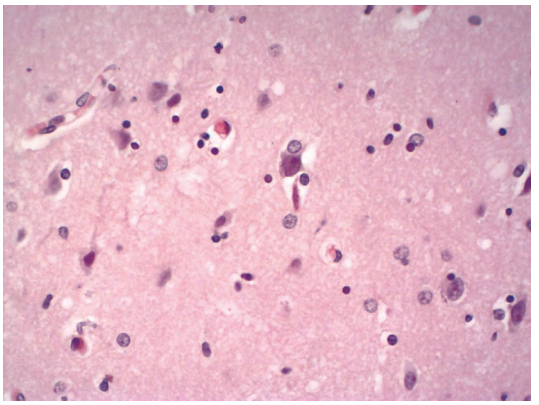
2. 软化灶形成 病变严重者，神经组织发生局灶性坏死、液化，形成质地疏松、染色较淡的镂空筛网状病灶，称为软化灶（图 1–21），对本病的诊断具有一定的特征性意义。病灶一般呈圆形或卵圆形，边界清楚。随着病程进展，软化灶可被吸收，被增生的胶质细胞取代而形成胶质瘢痕。

3. 脑血管改变和炎症反应 脑血管高度扩张充血，有时可见小出血灶；血管周围因液体渗出而致间隙增宽。浸润的炎细胞以淋巴细胞、巨噬细胞和浆细胞为主，灶性炎细胞浸润以变性、坏死的神经元为中心或围绕血管周围间隙，呈袖套状浸润，形成淋巴细胞套（图 11–5）。



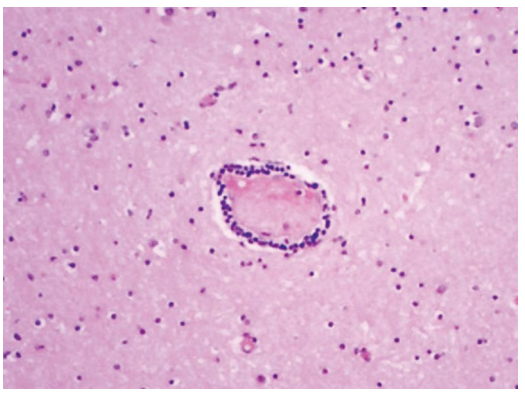
神经元卫星现象

图 11–3　流行性乙型脑炎（光镜下）



噬神经元现象

图 11–4　流行性乙型脑炎（光镜下）



血管周围淋巴细胞浸润形成血管套

图 11–5　流行性乙型脑炎（光镜下）

4. 胶质细胞增生　小胶质细胞属于单核吞噬细胞系统，各种损伤均可导致其活化。增生的小胶质细胞可弥漫性、局灶性增生，形成胶质细胞结节，多位于坏死神经元附近或小血管旁。

（三）临床病理联系

1. 嗜睡和昏迷　常为首发主要症状，由神经元广泛变性、坏死所致。此外，颅神经核受损也可引起颅神经麻痹症状。

2. 颅内压升高及脑疝形成　脑实质血管高度扩张充血，加之血管壁通透性增加所致的脑水肿，引起颅内压增高，患者出现头痛、呕吐。严重时可引起脑疝，常见的有小脑扁桃体疝和海马沟回疝。小脑扁桃体疝时，由于延髓的呼吸和心血管中枢受挤压，可引起呼吸、循环衰竭而死亡。

3. 脑膜刺激征　由于脑膜有轻度的炎症反应，临床上也可出现脑膜刺激症状，但症状较轻。

本病早期可有高热、全身不适等毒血症表现，脑脊液中也可出现以淋巴细胞增多为主的细胞增多现象。

（四）结局

本病经过治疗，多数在急性期后可痊愈，脑部病变逐渐消失。少数病变较重者，可出现痴呆、语言障碍、肢体瘫痪及颅神经麻痹所引起的吞咽困难、中枢性面瘫、眼球运动障碍等，这些表现经数月之后多能恢复正常，部分病例不能完全恢复而留下后遗症。病变严重者，可因呼吸、循环衰竭或并发小叶性肺炎而死亡。

第二节　神经系统变性疾病

神经系统变性疾病是指一组原因不明的以神经元原发性变性为主要病变的中枢神经系统疾病，其共同病理特点为受累部位神经元萎缩、死亡及星形胶质细胞增生。本组疾病可选择性地累及某 1 ～ 2 个功能系统的神经元，引起相应临床表现：如累及大脑皮层主要表现为痴呆；累及锥体外系则引起运动障碍，如震颤性麻痹；累及小脑可致共济失调。此外，不同疾病还可有各自特殊的病变，如细胞内包涵体形成或神经原纤维缠结。本节主要介绍阿尔茨海默病和帕金森病。

一、阿尔茨海默病

阿尔茨海默病（Alzheimer disease，AD），是以进行性痴呆为主要临床表现的大脑变性疾病，是老年人痴呆最主要的原因。AD 多在 50 岁以后起病，高龄人群中的发病率明显增高，女性患者约为男性的 2 倍。临床表现为进行性精神状态衰变，包括记忆（主要是近期记忆障碍）、智力、定向、判断力、情感障碍和行为失常等认知功能及行为障碍，后期患者可陷入木僵状态。患者通常在发病后 5 ～ 10 年死于继发感染或全身衰竭。

（一）病因和发病机制

本病病因和发病机制尚不明，可能与以下因素有关。

1. 神经元的代谢异常　①β– 淀粉样蛋白（Aβ）沉积是构成老年斑的主要原因。②神经微管结合蛋白 Tau 过度磷酸化，使神经微丝和微管异常聚集，造成神经原纤维缠结。

2. 遗传因素　约有 10% 患者有明显遗传倾向。大多数早发性家族性 AD 的发病与位于第 1 和第 14 号染色体上两个基因位点有关。

3. 继发性递质改变　本病最主要的改变为乙酰胆碱水平下降，可引起以学习记忆和认知功能障碍为主的痴呆症状。

4. 受教育程度　调查资料显示，本病发病率与受教育程度有关，受教育程度越高，发病率越低，人的不断学习可促进突触的改建，防止突触的丢失。

（二）病理变化

1. 肉眼观　脑萎缩明显，脑回窄，脑沟宽，病变尤以额叶、顶叶及颞叶最为显著。切面可见脑室呈代偿性扩张。

2. 光镜下　主要的病变为老年斑、神经原纤维缠结、颗粒空泡变性和 Hirano 小体形成等。

（1）老年斑　细胞外结构，直径为 20 ～ 150μm，其核心和主要成分是细胞外沉积的 Aβ。退变的神经突起（轴突和树突）是斑块的重要伴随特征和组成部分，故老年斑也称神经突起斑。斑块 HE 染色呈边界不清的嗜伊红染色团块，中心周围有空晕环绕，银染显示，外围有不规则嗜银颗粒或丝状物质，斑块中心为均匀的嗜银团块。电镜下，老年斑是由多个异常扩张变性的轴突终末及淀粉样细丝构成，其数目与痴呆程度成正比。

（2）神经原纤维缠结　神经原纤维增粗扭曲形成缠结，HE 染色较模糊，呈淡蓝色，而银染色最清楚。电镜下证实为由双螺旋缠绕的细丝构成，此变化为神经元走向死亡的标志，多见于海马、杏仁核、颞叶内侧及额叶皮质的锥体细胞。

（3）颗粒空泡变性　表现为神经元胞浆内出现小空泡，内含嗜银颗粒，多见于海马的锥体细胞。

（4）Hirano 小体　为神经元树突近端棒形嗜酸性包涵体，生化分析证实大多为肌动蛋白，多见于海马锥体细胞。

上述均为非特异性病变，也可见于无特殊病变的老龄脑，只有当其数目增多达到诊断标准并具特定的分布部位时才能作为本病的诊断依据。

二、帕金森病

帕金森病（Parkinson's disease，PD）又称原发性震颤性麻痹，是一种以纹状体黑质损害为主的神经变性疾病，以运动功能减退为特征。临床表现为运动迟缓、静止性震颤、肌强直、运动减少、姿势及步态不稳、起步及止步困难、假面具样面容等。PD 多发生于 50 ～ 80 岁中老年人，随年龄的增加发病率增高，病程在 10 年以上，常死于继发感染或跌伤。

本病应与帕金森综合征相鉴别，后者指由脑动脉粥样硬化、药物、毒物或感染等明确病因所致，临床表现与 PD 相似的一组继发性综合征。

（一）病因和发病机制

确切病因和发病机制尚不清楚。目前认为与环境、遗传、兴奋性神经毒、老龄化、氧化应激、自身免疫及细胞凋亡等引起纹状体黑质多巴胺系统损害有关。由于多巴胺能神经元变性，多巴胺合成减少，以致多巴胺与乙酰胆碱的平衡失调，胆碱能神经功能相对亢进，引起神经功能紊乱。

（二）病理变化

肉眼观，早期无明显病变，特征性的病变为中脑黑质、脑桥的蓝斑及迷走神经运动核等处的蓝斑脱色。镜下观，病变区域神经黑色素细胞丧失，残留的神经元中有 Lewy 小体形成。该小体位于神经元胞质内，呈圆形，中心嗜酸性着色，折光性强，边缘着色浅。电镜下，Lewy 包涵小体由细丝构成，中心细丝包捆致密，周围则较松散。

近年来用左旋多巴（多巴胺的前体）来补充脑组织中多巴胺不足或用抗胆碱能药物来抑制乙酰胆碱的作用对本病有一定疗效。某些晚期患者出现痴呆症状。

第三节　缺氧与脑血管病

脑组织对氧和葡萄糖的需求量大，且缺乏有效的能量储备（糖原储存极少），故缺血缺氧 4 分钟即可造成神经元的死亡。尽管机体存在一系列的代偿调节机制，但这种调节机制仍有一定的限度，一旦超过极限，即可造成神经元损伤。

一、缺血性脑病

缺血性脑病是指由于低血压、心脏骤停、失血、低血糖、窒息等多种原因引起的缺血缺氧性脑损伤。

（一）影响因素

1. 不同部位、不同细胞对缺氧的敏感性不尽相同　大脑比脑干各级中枢更敏感，大脑皮质比白质敏感。各类细胞对缺氧的敏感性由高至低依次为神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞、内皮细胞。神经元中以皮质第 3、第 5、第 6 层细胞，海马锥体细胞和小脑蒲肯野细胞最为敏感，在缺血（氧）时首先受累。

2. 缺血性损伤的部位与局部血管分布及血管的状态密切相关　当发生缺血缺氧时，动脉供血区域的远端（远离心脏方向）最易出现低灌注。在大脑半球凸面，大脑前动脉、大脑中动脉和大脑后动脉皮质支的终末供血区之间，存在一个大致呈 C 形分布的血供边缘带。该区域位于旁矢状面，大致与矢

状缝平行，并距矢状缝 1 ～ 1.5cm（存在个体差异）。在发生缺血性脑病（如全身性低灌注）时，此区域最易受累并发生脑梗死。并非每例缺血性脑病病灶都呈 C 形。

3. 损伤程度取决于缺血（氧）的严重程度及持续时间 轻度缺氧往往无明显病变，重度缺氧患者仅存活数小时者尸检时也可无明显病变，只有中度缺氧，患者存活时间 12 小时以上者才出现典型病变。

4. 梗死范围与血压下降程度和持续时间有关 如血压持续下降，则梗死区自远心端向次远心端扩大，即 C 形梗死区向其两侧扩大，并自大脑顶部向颅底发展。极端情况下全大脑梗死，但脑干的各核团由于对缺血（氧）的敏感性较低仍可存活。

（二）病理变化及病理类型

1. 病理变化 缺血早期，大脑神经元无明显形态学改变。12 小时后神经元出现中央性尼氏体溶解和坏死，髓鞘和轴突崩解，星形胶质细胞肿胀。1 ～ 2 天出现脑水肿，中性粒细胞、巨噬细胞浸润，并开始出现泡沫细胞。第 4 天星形胶质细胞明显增生，出现修复反应。约 30 天形成蜂窝状胶质瘢痕。

2. 病理类型 ①层状坏死：大脑皮质第 3、第 5、第 6 层神经元坏死、脱失、胶质化，引起皮质神经细胞层的中断，可形成 C 形分布的梗死灶。②海马硬化：海马锥体细胞损伤、脱失、胶质化。③边缘带梗死。

缺血性脑病的临床表现因缺血的严重程度和持续时间而异，轻者仅出现一过性精神错乱或上肢肩臂肌力和感觉减退，重者昏迷甚至死亡。

二、阻塞性脑血管病

脑梗死是由血管阻塞引起局部血供中断所致。多发生在吻合支少、侧支循环不易建立的大脑中、小动脉供血区。引起脑梗死的血管阻塞，可以是血栓性阻塞，也可以是栓塞性阻塞。

（一）类型

1. 血栓性阻塞 好发于颈内动脉与大脑前动脉、中动脉分支处及后交通动脉、基底动脉等，粥样斑块本身、斑块内出血和附壁血栓均可阻塞血管。脑梗死发展较慢，临床表现常在数小时或数天内不断发展，表现为偏瘫、神志不清、失语等。部分患者发病前可有一过性的局部神经系统症状或体征。

2. 栓塞性阻塞 栓子可来源于全身各处，但以心源性栓子居多。病变常累及大脑中动脉供应区，发生往往比较突然，以致临床表现急骤，预后也较差。

（二）病理变化

脑梗死可表现为贫血性和出血性，以贫血性梗死多见。如果梗死区血供又有部分恢复或梗死前有严重淤血时可发生出血性梗死。

肉眼观，梗死数小时后病变区域灰质暗淡，灰质白质界线不清。2 ～ 3 天后局部水肿，夹杂有出血点。一周后坏死组织软化，最后液化形成蜂窝状囊腔。镜下观，病变与缺血性脑病基本一致。由于脑膜和皮质之间有吻合支，故梗死灶靠近脑膜边缘的脑组织结构保存完好，这是脑梗死和脑挫伤的形态学区别。

腔隙性梗死是直径小于 1.5cm 的囊性软化病灶，简称腔梗，常呈多发性。可见于基底核、内囊、丘脑、脑桥基底部与大脑白质。常见原因有高血压基础上引起的小出血或深部细动脉阻塞引起的梗死，一般无临床表现（除非梗死发生在特殊的功能区）。

三、脑出血

脑出血可分成脑内出血、蛛网膜下腔出血和混合性出血。颅脑外伤常导致硬脑膜外出血和硬脑膜下出血。

（一）脑内出血

脑内出血最常见原因是高血压病，也可见于血液病、血管瘤破裂等（图 11–6、图 5–6）。大块型脑出血临床表现为，患者出现进行性头痛并加重，随即频繁呕吐、意识模糊，进而昏迷。神经系统症状和体征取决于出血的部位和范围，如脑桥出血特征性表现为两侧瞳孔极度缩小呈针尖样；小脑出血表现为枕部剧痛、共济失调（病侧指鼻试验阳性）、眼球震颤及频繁呕吐。

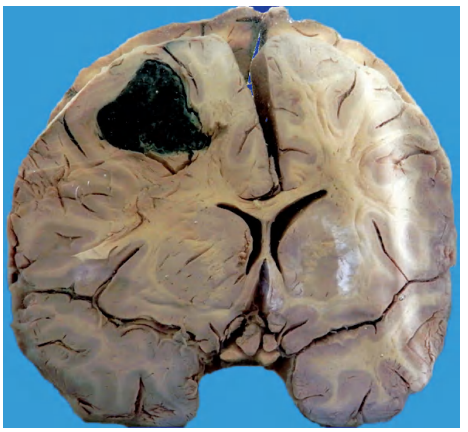


图 11–6　脑出血（肉眼观）

（二）蛛网膜下腔出血

自发性蛛网膜下腔出血占脑血管意外的 10% ～ 15%，常见的原因为先天性球性动脉瘤破裂。临床表现为突发剧烈头痛、脑膜刺激症状和血性脑脊液。先天性球性动脉瘤常见于动脉分支处，由于平滑肌或弹力纤维的缺如，在动脉压的作用下膨大形成动脉瘤，呈多发性。动脉瘤一旦破裂，则可引起整个蛛网膜下腔积血（图 11–7）。

图 11–7　蛛网膜下腔出血（肉眼观）

（三）混合性出血

混合性出血，即脑内和蛛网膜下腔混合出血。常由动静脉畸形（arteriovenous malformations，AVMs）引起，AVMs 是指走向扭曲、管壁结构异常，并介于动脉和静脉之间的一类血管，其管腔大小不一，可以成簇成堆出现。约 90%AVMs 分布于大脑半球浅表层，因此同时出现脑内出血和蛛网膜下腔出血。患者除脑出血和蛛网膜下腔出血的表现外，常可有癫痫病史。

复习思考题

1. 与其他系统疾病相比，中枢神经系统疾病在病理方面有哪些特殊性？
2. 比较流行性脑脊髓膜炎和流行性乙型脑炎的异同。

扫一扫，查阅本章所有数字资源

第十二章　内分泌系统常见疾病

内分泌系统（endocrine system）包括内分泌腺、内分泌组织和散在分布于各系统器官的内分泌细胞。该系统与神经系统共同调节机体组织、细胞的生长发育和代谢，维持机体内环境的稳态。内分泌腺及内分泌细胞分泌的生物活性物质称为激素（hormone）。大多数激素经由血液循环作用于远隔靶器官，这种方式称为远距离分泌，即内分泌（endocrine）。

各内分泌器官或组织、细胞的病变均可引起激素分泌增多或不足，导致相应器官功能亢进或低下，由此引起相应靶器官腺体发生增生、肥大或萎缩。内分泌系统疾病较多，本章仅介绍甲状腺疾病及胰岛疾病。

扫一扫，查看此处教学资源

第一节　甲状腺疾病

一、弥漫性非毒性甲状腺肿

弥漫性非毒性甲状腺肿（diffuse nontoxic goiter），亦称单纯性甲状腺肿（simple goiter），常由于缺碘导致甲状腺素分泌不足，反馈性引起促甲状腺素（TSH）分泌增多，进而刺激甲状腺滤泡上皮增生和胶质贮积，最终导致甲状腺肿大。本病通常不伴甲状腺功能亢进。本型甲状腺肿常呈地方性分布，故又称地方性甲状腺肿（endemic goiter），但也可散发。临床上，主要表现为弥漫性甲状腺肿大，多无明显自觉症状；少数病情严重或病程较长的患者，肿大的甲状腺可压迫周围组织，引起窒息、吞咽困难甚至呼吸困难等压迫症状。

（一）病因和发病机制

1. 缺碘　碘缺乏是地方性甲状腺肿最主要的原因。无论是环境中的绝对缺碘，还是生长发育、妊娠和哺乳期对碘需求量增加所致的相对缺碘，均导致甲状腺激素合成减少。通过丘脑－垂体－甲状腺轴反馈调节，垂体 TSH 分泌增多，刺激甲状腺滤泡上皮显著增生及摄碘功能增强，此为机体的代偿性反应，可在一定程度上缓解本病。若缺碘持续，TSH 的持续刺激一方面导致滤泡上皮增生，另一方面因碘原料不足，甲状腺球蛋白碘化受阻，大量未碘化或碘化不全的甲状腺球蛋白在滤泡腔内潴留，从而形成以胶质大量贮积为特征的滤泡扩张，最终导致甲状腺肿大。

2. 致甲状腺肿因子的作用　①饮用水中含大量钙和氟可影响肠道对碘的吸收。②部分蔬菜（如卷心菜、木薯、花椰菜等）在特定条件下可水解生成致甲状腺肿的代谢物质如硫氰酸盐或异硫氰酸盐，后者或可竞争性抑制甲状腺过氧化物酶（TPO）活性，干扰碘的氧化和有机化，影响甲状腺素生成。③硫氰酸盐及过氯酸盐可妨碍碘向甲状腺聚集。④某些药物如硫脲嘧啶类、磺胺类、秋水仙素等，可抑制碘离子浓集或有机化，妨碍甲状腺素合成与释放。

3. 高碘　常年饮用含高碘的水，因碘摄入过高，过氧化物酶的功能基团过多地被占用，影响了酪氨酸氧化，因而碘的有机化过程受阻，甲状腺呈代偿性肿大。

4. 遗传与免疫　家族性甲状腺肿的原因是激素合成中有关酶的遗传性缺乏，造成激素合成障碍。有研究显示甲状腺肿的发生也可能有自身免疫机制参与。

（二）病理变化

根据非毒性甲状腺肿的发展过程和病变特点，一般可将其分为三期。

1. 增生期　又称弥漫性增生性甲状腺肿（diffuse hyperplastic goiter）。

肉眼观，甲状腺表面光滑，呈弥漫性对称性肿大，一般不超过 150g（正常 20 ～ 40g）。

光镜下，滤泡上皮增生呈立方或低柱状，伴小滤泡和小假乳头形成，胶质较少，间质充血。此期甲状腺功能无明显变化。

2. 胶质贮积期　又称弥漫性胶性甲状腺肿（diffuse colloid goiter）。

肉眼观，甲状腺表面光滑，弥漫性、对称性显著增大，重 200 ～ 300g，有时可达 500g 以上。因长期持续缺碘，胶质大量贮积，切面呈淡褐色或棕褐色的半透明胶冻状。

光镜下，部分上皮增生，可见小滤泡或假乳头形成，大部分滤泡上皮复旧变扁平，滤泡腔高度扩张，大量胶质贮积（图 12–1）。此期甲状腺功能通常正常。

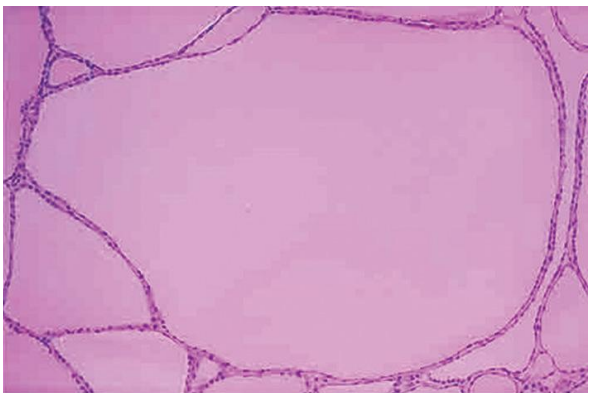


图 12–1　弥漫性非毒性甲状腺肿（胶质贮积期）（光镜下）

3. 结节期　又称结节性甲状腺肿（nodular goiter）。

肉眼观，甲状腺呈不对称结节状增大，结节大小不一，边界清楚，但无包膜或无完整包膜。切面可有出血、坏死、囊性变、钙化和瘢痕形成。

光镜下，滤泡大小不一，部分滤泡上皮呈柱状或乳头状增生，可形成小滤泡；部分上皮复旧或萎缩，滤泡高度扩张，胶质贮积；间质纤维组织增生、间隔包绕滤泡，形成大小不一的结节状病灶（图 12–2）。此期甲状腺功能正常、减低，偶见亢进。

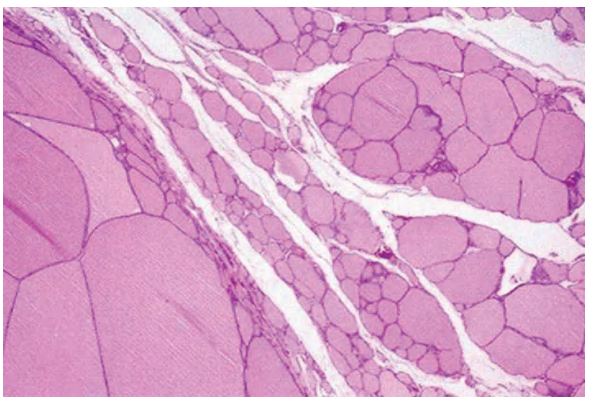


图 12–2　弥漫性非毒性甲状腺肿（结节期）（光镜下）

二、弥漫性毒性甲状腺肿

弥漫性毒性甲状腺肿（diffuse toxic goiter），即 Graves 病（Graves disease，GD），是一种以体内存在促甲状腺激素受体抗体（thyrotropin receptor antibody，TRAb）为特征的多系统自身免疫病，是临床上导致甲状腺功能亢进症（甲亢）最常见的原因。约有 1/3 的患者有眼球突出，故又称突眼性甲状腺肿。本病多见于女性，主要临床表现为甲状腺肿大，基础代谢率及神经兴奋性升高，如心悸、多汗、烦热、手震颤、多食、消瘦、乏力和突眼等；血液中甲状腺激素（如 T3 和 T4）水平增高。

（一）病因和发病机制

病因和发病机制尚未完全阐明，目前认为本病可能是一种在遗传易感性基础上，由环境因素（如精神创伤）触发的器官特异性自身免疫病。其发生与以下因素密切相关：①自身免疫：这是核心机制，患者血液中球蛋白增高，并存在多种抗甲状腺的自身抗体，且常与某些自身免疫病并存；血液中还存在与 TSH 受体结合的抗体，具有类似 TSH 的作用，能刺激滤泡上皮细胞增生，分泌甲状腺激素。

②遗传因素：本病有明显的遗传易感性，在同一家族中发病率较高，患者亲属中此病及其他自身免疫病的患病风险亦增加。③精神创伤：可作为诱因，在遗传易感个体中触发或加重自身免疫性反应。

（二）病理变化

肉眼观，甲状腺呈弥漫性、对称性增大，为正常的 2 ～ 4 倍（60 ～ 100g），表面光滑、质较软；切面分叶状、均质似肌肉样，胶质含量少。

光镜下，滤泡上皮增生，以小滤泡为主，上皮细胞呈立方体状。部分大滤泡上皮多呈高柱状增生，有的呈乳头状增生，核位于基底部，染色正常或浓染，胞质透亮。滤泡腔内胶质稀薄，滤泡周边胶质出现许多大小不一的上皮细胞吸收空泡（图 12–3）。间质血管丰富、充血，并有较多淋巴细胞浸润，可伴有生发中心形成。

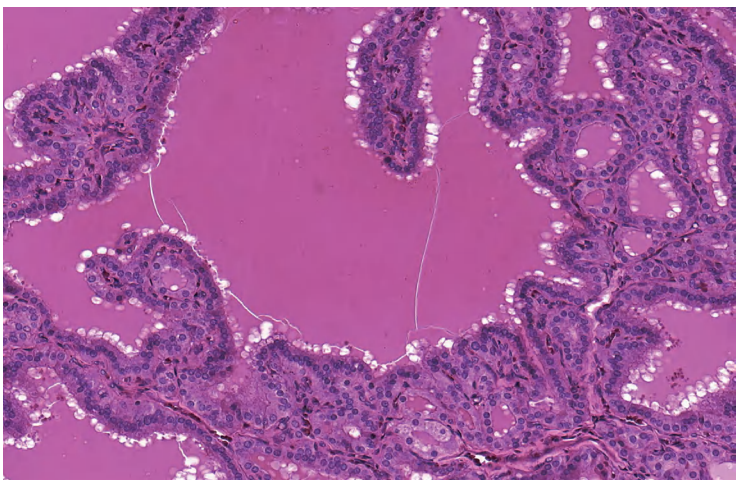


图 12–3 弥漫性毒性甲状腺肿（光镜下）

电镜下，滤泡上皮细胞胞质内质网丰富、扩张，高尔基体肥大，核糖体增多，分泌活跃。免疫荧光检查可见滤泡基膜上有 IgG 沉着。

除甲状腺病变外，全身淋巴组织增生，胸腺和脾增大；心脏肥大，心腔扩张，心肌细胞、肝细胞可出现变性甚至坏死及纤维化。眼球突出的原因是眼球外肌水肿、球后纤维脂肪组织增生、淋巴细胞浸润和黏液水肿。

三、甲状腺功能减退

甲状腺功能减退（hypothyroidism）是由于甲状腺素合成和释放减少或缺乏而出现的综合征。临床可表现为克汀病或黏液水肿。

1. 克汀病（cretinism） 为胎儿或婴幼儿期甲状腺素相对或绝对不足引起的生长发育障碍综合征。其病因与地方性碘缺乏密切相关，临床特征性表现为中枢神经系统及骨骼发育障碍，可出现大脑发育不全、智力低下、表情痴呆、愚钝容貌；骨形成及成熟障碍，四肢短小，形成侏儒症。

2. 黏液水肿（myxedema） 为青少年及成人甲状腺功能减退的典型表现，患者基础代谢率显著降低，皮肤、皮下和内脏组织间质内出现大量类黏液（氨基多糖）积聚。光镜下间质胶原纤维呈现分解、断裂及疏松化表现，间质内可见大量嗜碱性、均质的胶状液体。临床上可出现代谢障碍（怕冷、嗜睡，思维及动作迟缓）、内分泌紊乱（女性月经失调）及皮肤温度降低、质地粗糙等改变。异常积聚的类黏液主要为透明质酸、硫酸软骨素等氨基多糖，其亲水性导致组织水肿呈非凹陷性特征。氨基多糖沉积的组织和器官可出现相应的功能障碍表现。

四、甲状腺炎

甲状腺炎分为急性、亚急性和慢性三大类。急性甲状腺炎多为细菌感染引起的化脓性炎，临床罕见；亚急性甲状腺炎和慢性甲状腺炎中的慢性淋巴细胞性甲状腺炎相对常见。以下仅介绍后两者。

（一）亚急性甲状腺炎

亚急性甲状腺炎是一种与病毒感染有关的肉芽肿性炎，故又称肉芽肿性甲状腺炎。本病女性多于男性，中青年多见，起病前常有上呼吸道感染史，病程短，疾病为自限性，常在数月内恢复正常。临床表现为发热，颈部疼痛并可向耳部放射，甲状腺肿大并伴明显触痛。

病理变化：肉眼观，甲状腺呈不均匀结节状，轻至中度增大，质韧如橡皮样。光镜下，病变呈动态演变过程。早期可见滤泡破裂、胶质外溢，引发以中性粒细胞为主的急性炎症反应。随后，外移的胶质作为异物趋化巨噬细胞形成典型的肉芽肿性结构，并可见多核巨细胞形成及纤维化。最终，炎症消退，病灶被纤维组织修复。

（二）慢性淋巴细胞性甲状腺炎

慢性淋巴细胞性甲状腺炎，又称桥本甲状腺炎（Hashimoto thyroiditis），是最常见的慢性甲状腺炎，也是一种器官特异性自身免疫病。本病多见于中年女性，起病隐匿，病程漫长，早期可表现为甲状腺功能正常或一过性功能亢进，但最终绝大多数患者进展为永久性甲状腺功能减退。

病理变化：肉眼观，甲状腺呈弥漫性、对称性肿大，质较韧，重量一般为 60 ～ 200g，被膜轻度增厚，但与周围组织无粘连，切面呈分叶状，色灰白或灰黄。光镜下，大量淋巴细胞浸润，形成具有生发中心的淋巴滤泡，弥漫分布于甲状腺实质中；滤泡上皮嗜酸性变，胞质丰富，呈嗜酸性颗粒状（即 Hürthle 细胞）；间质纤维化，随病程进展，间质出现广泛纤维组织增生，分割包绕甲状腺组织。疾病晚期，甲状腺实质可因广泛纤维化而萎缩。

五、甲状腺肿瘤

（一）甲状腺腺瘤

甲状腺腺瘤是甲状腺滤泡上皮发生的一种常见良性肿瘤，多见于中青年女性。肿瘤生长缓慢，随吞咽活动而上下移动。

病理变化：肉眼观，多为单发，圆或类圆形，包膜完整，直径一般 3 ～ 5cm，常压迫周围组织，切面多为实性，色暗红或棕黄，可并发出血、囊性变、钙化和纤维化。光镜下，滤泡及滤泡上皮细胞大小较一致。

（二）甲状腺癌

甲状腺癌是一种常见的恶性肿瘤，以 40 ～ 50 岁人群多见。各类型的甲状腺癌生物学特性有很大差异。甲状腺癌的主要组织学类型如下：

1. 乳头状癌　原发性甲状腺癌中最常见的类型，青少年女性较多见，肿瘤生长缓慢，恶性程度较低，预后较好。

病理变化：肉眼观，单发或多发，无包膜，切面灰白色，质地较硬。部分病例可见囊性变，囊内乳头形成。光镜下，乳头分支多，乳头中心有纤维血管间质，间质内常见同心圆状的钙化小体，即砂粒体。若见肿瘤细胞浸润周围组织，则有助于诊断。

2. 滤泡癌　起源于甲状腺滤泡上皮的恶性肿瘤，占甲状腺癌的 20% ～ 25%。多发于 40 岁以上女

性，易血行转移。预后较乳头状癌差。

病理变化：肉眼观，结节状，有包膜，切面灰白、质软。光镜下，可见不同分化程度的滤泡，分化极好的滤泡癌很难与腺瘤区别，可多处取材及切片，关注是否有包膜及血管侵犯加以鉴别；分化差的呈实性巢片状，癌细胞异型性显著，滤泡少，胶质量也少。

3. 髓样癌 占甲状腺癌的 5% ～ 10%，是由滤泡旁细胞发生的恶性肿瘤，属于神经内分泌肿瘤。40 ～ 60 岁为高发年龄。

病理变化：肉眼观，单发或多发，可有假包膜，直径 1 ～ 11cm，切面灰白或黄褐色，质实而软。光镜下，癌组织呈实体片巢状或乳头状、滤泡状，旋涡状排列，间质内常有淀粉样物质沉着。癌细胞呈圆形、多角形或梭形，核圆或卵圆形，核仁不明显，核分裂象罕见。

扫一扫，查看此处教学资源

第二节 胰岛疾病

一、糖尿病

糖尿病（diabetes mellitus）是一种体内胰岛素绝对或相对不足，靶细胞对胰岛素敏感性降低，或胰岛素本身存在结构缺陷而引起的以糖、脂肪及蛋白质代谢紊乱为特征的慢性疾病。其主要特点是高血糖和糖尿，临床表现为“三多一少”（多饮、多食、多尿及体重减轻）。长期持续高血糖可引起相应器官，特别是眼、肾、心脏、血管和神经的慢性损害、功能障碍甚至衰竭。病情严重或应激时可发生糖尿病酮症酸中毒和高渗高血糖综合征。

（一）分类、病因和发病机制

糖尿病一般分为两大类：原发性糖尿病（primary diabetes mellitus）和继发性糖尿病（secondary diabetes mellitus）。原发性糖尿病又分为 1 型糖尿病（type 1 diabetes）和 2 型糖尿病（type 2 diabetes）。

1. 原发性糖尿病

（1）1 型糖尿病 约占糖尿病的 10%。目前认为本型是在遗传易感性的基础上，由病毒感染等诱发的，针对胰岛 B 细胞的一种器官特异性自身免疫病。自身免疫性反应导致 B 细胞大量破坏，胰岛素分泌绝对不足而引起糖尿病。本病多见于儿童和青少年（又称幼年型糖尿病），但可发生于任何年龄，起病急骤，症状明显，易发生酮症酸中毒，治疗必须依赖胰岛素（曾称胰岛素依赖型糖尿病）。

我国科学家于 1965 年在世界上首次成功合成结晶牛胰岛素，为其规模化生产奠定了科学基础。

（2）2 型糖尿病 约占糖尿病的 90% 以上。其发病机制的核心是胰岛素抵抗和进行性 B 细胞功能衰竭。早期机体为克服胰岛素抵抗，B 细胞代偿性分泌增加，出现高胰岛素血症；后期 B 细胞功能失代偿，胰岛素分泌相对不足。本病发病年龄多在 40 岁以上（又称成年型糖尿病），但有年轻化趋势，与肥胖、缺乏运动、遗传等多种因素密切相关。起病隐匿，症状不典型，通常不易发生酮症，一般可不依赖胰岛素治疗（曾称非胰岛素依赖型糖尿病）。

2. 继发性糖尿病 继发性糖尿病是指已知原因造成胰岛内分泌功能不足所导致的糖尿病，如胰腺炎症、肿瘤、手术或其他损伤等造成胰岛广泛破坏及某些内分泌疾病（如肢端肥大症、库欣综合征、弥漫性毒性甲状腺肿、嗜铬细胞瘤和类癌综合征）等。

（二）病理变化

1. 胰岛病变 不同类型、不同时期胰岛病变差异很大。1 型糖尿病早期为非特异性胰岛炎，胰岛内及其周围见大量淋巴细胞浸润，胰岛 B 细胞颗粒脱失、空泡变性、死亡、消失，胰岛内 A 细胞相对增多，后期胰岛变小、萎缩、数量减少，纤维组织增生、玻璃样变。2 型糖尿病早期病变不明显，后

期 B 细胞减少，常见胰岛淀粉样变。

2. 血管病变　糖尿病时，从毛细血管到各级动脉均有不同程度的病变，且较一般人群发病率高、发病早、病变重。毛细血管及细小动脉血管内皮损伤及增生、基膜显著增厚、管壁通透性增加，引起血管壁增厚、变硬，管腔狭窄；细动脉玻璃样变，可形成血栓，伴有高血压者更为明显；大、中动脉出现粥样硬化或动脉中层钙化，导致冠心病、脑萎缩、四肢坏疽等。

3. 肾脏病变　表现：①肾脏体积增大：由于糖尿病早期肾血流量增加，肾小球滤过率增高，病变早期可出现肾脏体积增大，通过治疗可恢复。②结节性肾小球硬化：表现为肾小球系膜内有结节状玻璃样物质沉积，结节增大可压迫周围毛细血管，使之闭塞。③弥漫性肾小球硬化：肾小球内有弥漫分布的玻璃样物质沉积，肾小球基膜普遍增厚，毛细血管腔狭窄甚至可完全闭塞。④肾小管和间质损害：肾小管上皮细胞出现颗粒样和空泡样变性，晚期肾小管萎缩；肾间质损害包括间质纤维化、水肿和炎细胞浸润。⑤血管损害：糖尿病可累及所有肾血管，常引起入球小动脉和出球小动脉硬化；肾动脉及其主要分支可出现动脉粥样硬化。⑥肾乳头坏死：多见于糖尿病患者并发急性肾盂肾炎时，由肾乳头缺血合并感染所致。

4. 视网膜病变　早期可表现为微小动脉瘤（microaneurysms）和视网膜小静脉扩张，继而可出现渗出、水肿、微血栓形成、出血等非增生性视网膜病变；还可因血管病变引起缺氧，刺激纤维组织增生、新生血管形成等增生性视网膜病变。视网膜病变可导致失明，也常合并白内障。

5. 神经系统病变　周围神经可因血管病变引起缺血性损伤，出现肢体疼痛、麻木、感觉丧失、肌肉麻痹等症状。神经元也可发生广泛变性。

6. 其他组织或器官病变　本病还可出现皮肤黄色瘤、肝脂肪变性、糖原沉积、骨质疏松、糖尿病性外阴炎及化脓菌和真菌性感染等。

二、胰腺神经内分泌肿瘤

胰腺神经内分泌肿瘤曾称胰岛细胞瘤，可分为功能性瘤及非功能性瘤。已知的胰腺功能性瘤主要包括胰岛素瘤、胃泌素瘤、高血糖素瘤、生长抑素瘤、血管活性肠肽瘤（VIP 瘤）等。好发部位依次为胰尾、体、头部。发病年龄为 20 ～ 50 岁。

病理变化：肉眼观，肿瘤多为单发，直径多数为 1 ～ 5cm，圆形或椭圆形，边界清楚，切面粉白或暗红色，质软均质。光镜下，肿瘤细胞呈立方形，胞质量中等，嗜酸性。核圆形或卵圆形，染色质呈粗、细不等的颗粒状。

复习思考题

1. 患者因“心悸、多汗、烦热、乏力，眼球突出”就诊，实验室检测：血清 T_3 和 T_4 增高。试问患者最可能的诊断是什么？简述其病理学特点。

2. 试从发病机制、临床特点和胰岛病理改变三个方面，比较 1 型糖尿病和 2 型糖尿病的主要区别。

扫一扫，查阅本章所有数字资源

第十三章　常见传染病

传染病（infectious disease）是由特定病原生物侵入机体，生长繁殖并造成病理损害，且能通过特定途径在人群间或人与动物间传播的一类感染性疾病。其具有传染性、流行性、免疫性三大特征；其流行须具备传染源、传播途径及易感人群三个基本环节，而这三个基本环节也是传染病防控的关键。当上述条件满足时，传染病可在短时间内迅速传播，形成区域性甚至全球大流行，严重威胁人类的健康。一方面，随着经济条件改善、医学进步及抗生素应用，部分传染病发病率呈下降趋势；我国传染病防控体系逐步完善，防治成效显著，天花已消灭，麻风、脊髓灰质炎已接近消灭。但另一方面，当前传染病防治仍面临挑战：不仅梅毒、结核病等既往控制病种重新流行，而且埃博拉出血热、新型冠状病毒感染等新发传染病也不断出现；在全球一体化的背景下，传染病疾病谱变化及流行新特征，对防控工作提出更高要求。本章重点介绍在我国传染病发病谱中具有重要地位的结核病、伤寒、细菌性痢疾、流行性出血热、淋病、尖锐湿疣及梅毒。常见寄生虫感染性疾病在病原学特征、传播机制等方面与经典传染病存在差异，需加以区分，本章亦对其进行简要概述。

扫一扫，查看此处教学资源

第一节　结核病

一、概述

结核病（tuberculosis）是由结核分枝杆菌引起的一种慢性肉芽肿性炎，可累及全身各器官，但以肺结核最为常见。其基本病理特征为结核结节形成并伴有不同程度的干酪样坏死。临床上，患者常出现低热、盗汗、乏力、食欲不振及消瘦等结核中毒症状。

自 20 世纪 80 年代以来，受人类免疫缺陷病毒（HIV）感染 / 艾滋病流行及耐药结核菌株出现等多重因素影响，结核病发病率呈现回升趋势。我国年发病约 74.8 万例，当前位居全球高负担国家第 3 位，这使得我国结核病的防治工作仍面临严峻挑战。

（一）病因和发病机制

结核病的病原菌是结核分枝杆菌，其细胞壁富含分枝菌酸，因此抗酸染色呈红色（即抗酸阳性），这是实验室鉴定该菌的重要依据。对人致病的结核分枝杆菌主要是人型和牛型，呼吸道传播是结核病最常见、最重要的途径，少数也可经消化道传播。

结核分枝杆菌是兼性胞内寄生菌，主要寄生于巨噬细胞内。它不产生传统的内、外毒素，其致病性主要源于复杂的细胞壁结构。这些成分通过与宿主免疫系统的相互作用，不仅帮助细菌逃避宿主免疫杀伤，还可诱发迟发型（Ⅳ型）超敏反应，导致特征性组织损伤。其关键致病成分及作用如下。①脂质：索状因子具有细胞毒性并参与肉芽肿形成；蜡质 D 作为强效佐剂可与结核菌素共同作用，诱发强烈的迟发型超敏反应；磷脂则能抑制吞噬体与溶酶体融合，使细菌在巨噬细胞内长期存活。②蛋白质：结核菌素是主要抗原，作为变应原与蜡质 D 协同作用，诱发迟发型超敏反应，是导致组织坏死、干酪样病变并参与结核结节形成的核心物质。③多糖类：脂阿拉伯甘露聚糖可抑制巨噬细胞的吞噬与活化，帮助细菌逃避宿主的免疫监视。

结核病的保护性免疫反应与病理性超敏反应，是 T 细胞介导的细胞免疫应答的两种不同表现，二

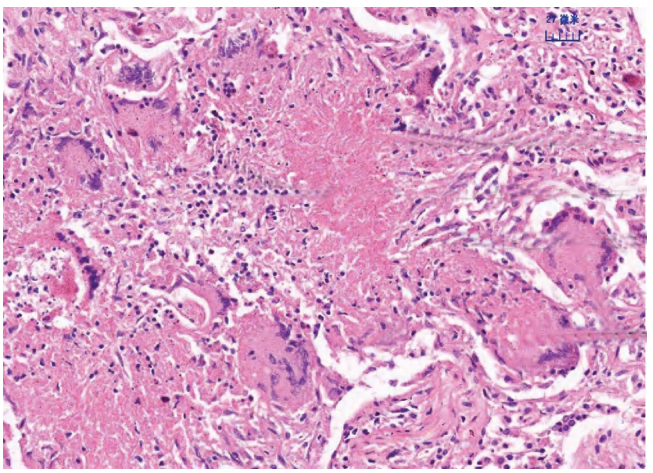
者常同时发生并相伴出现，且贯穿疾病全程。超敏反应（结核菌素试验阳性提示机体已致敏）的出现，标志着机体已建立特异性细胞免疫，使已致敏个体能更快地动员防御反应；但该反应也会诱发免疫损伤，表现为干酪样坏死——即机体在清除病原菌的同时，也破坏了正常组织结构。因此，疾病结局取决于这两种反应的相对强度：若保护性免疫占优，则通过形成肉芽肿限制病原菌扩散，使病灶局限；若病理性超敏反应过强，则可导致病灶扩大、组织损伤加重，造成病情进展。

（二）基本病理变化

由于感染细菌的数量、毒力和机体反应性及病变组织特性的不同，可呈现三种不同的病变类型。

1. 以渗出为主的病变　出现于结核性炎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蛋白性炎。病变早期局部有中性粒细胞浸润，但很快被巨噬细胞取代。在渗出液和巨噬细胞中可查见结核分枝杆菌。此型病变好发于肺、浆膜、滑膜和脑膜等处。

2. 以增生为主的病变　当细菌量少、毒力较低或人体免疫反应较强时，则形成具有特异性的结核结节（tubercle），又称结核肉芽肿（tuberculous granuloma），具有诊断价值。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），以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的感染性肉芽肿。典型结核结节中央常有干酪样坏死（图 13–1），这主要因超敏反应较强所致。巨噬细胞吞噬结核分枝杆菌后体积增大，逐渐转变为上皮样细胞，呈梭形或多角形，胞质丰富淡红染，边界不清，细胞间常有突起互相连接，核呈圆形或卵圆形，染色质较少甚至呈空泡状，核内有 1 ～ 2 个核仁。上皮样细胞活性增加，有利于吞噬和杀灭结核分枝杆菌。多个上皮样细胞互相融合，或一个细胞核分裂而胞质不分裂，形成直径可达 300μm、胞质丰富的朗汉斯巨细胞。其胞质突起常与上皮样细胞的胞质突起相连接，核与上皮样细胞核相似，数目十几到几十个不等，排列在胞质周围，呈花环状、马蹄形或密集在胞体一端。



中央为干酪样坏死，周围可见数个朗汉斯巨细胞、上皮样细胞和淋巴细胞

图 13–1　结核结节（光镜下）

单个结核结节非常小，直径约 0.1mm，肉眼和 X 线影像中难以分辨；3 ～ 4 个结节融合成较大结节时才能见到。这种融合结节边界分明，粟粒大小，呈灰白半透明状。有干酪样坏死时略显微黄，可微隆起于器官表面。

3. 以变质为主的病变　在菌量多、毒力强、机体抵抗力下降或超敏反应强烈时，上述渗出性或增生性病变均可继发干酪样坏死。坏死灶因含脂质较多而呈淡黄色，均匀细腻，质地较实，状似奶酪或豆腐渣（干酪样坏死）。光镜下，呈红染无结构的细颗粒状物。干酪样坏死物中多含有结核分枝杆菌，成为日后结核病进展的原因之一。

上述渗出、变质和增生三种病变常同时存在，但往往以其中一种病变为主，且可以互相转化，因此结核病变是复杂多变的。其中，干酪样坏死与结核结节都是结核病的特征性病变，对本病的诊断具有一定的意义。结核病的基本病变与机体免疫状态之间的关系见表 13–1。

表 13–1 结核病基本病理变化与机体免疫状态的关系

病变	机体状态		结核分枝杆菌		病理特征
	免疫力	超敏反应	菌量	毒力	
渗出为主	低	较强	多	强	浆液性 / 浆液纤维蛋白性炎
增生为主	较强	较弱	少	较低	结核结节
变质为主	低	强	多	强	干酪样坏死

（三）转归

结核病的病变发展和结局取决于机体抵抗力和结核分枝杆菌致病力的对比。当机体抵抗力增强时，病原菌被抑制、杀灭，病变转向愈合；反之，则转向恶化。

1. 转向愈合

（1）吸收、消散　此为渗出性病变的主要愈合方式。渗出物经淋巴管或小血管吸收而使病灶缩小或消散。X 线可见边缘模糊、密度不均的云絮状阴影逐渐缩小或被分割成小片，最终完全消失，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或缩小的可能。

（2）纤维化、纤维包裹及钙化　增生性病变和小的干酪样坏死灶，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纤维化，则由其周边纤维组织增生将坏死物包裹，坏死物逐渐干燥浓缩，并有钙盐沉着。病灶纤维化后，一般已无病原菌存活，称为完全痊愈。值得注意的是在纤维包裹及钙化的结核灶内常有病原菌残留，病变处于相对静止状态，此即为临床痊愈，但当机体抵抗力降低时仍可复发。X 线可见纤维化病灶呈边缘清楚、密度较高的条索状阴影；钙化灶为密度较高、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　疾病恶化时，病灶周围出现渗出性病变（病灶周围炎），范围可不断扩大，并继发干酪样坏死。X 线可见原病灶周围出现云絮状阴影，边缘模糊，临床称为浸润进展期。

（2）溶解播散　病情恶化时，干酪样坏死物可发生液化，形成的半流体物经体内的自然管道（如支气管、输尿管等）排出，从而形成空洞。空洞内的干酪样坏死物中含有大量病原菌，可通过自然管道播散到其他部位，形成新的结核病灶。X 线可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。此外，病原菌还可循血道、淋巴道播散至全身各处，引起全身粟粒性结核病及淋巴结结核。

二、肺结核病

肺结核病是最常见的结核病，约占全身结核病的 90% 以上。可分为原发性和继发性肺结核病两大类。

（一）原发性肺结核病

原发性肺结核病是指第一次感染结核分枝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，偶见于未感染过的青少年或成年人。免疫功能严重受抑制的成年人丧失对该菌的免疫力，因此可多次发生原发性肺结核病。

图 13–2　原发复合征（肉眼观）

1. 病变特点　结核分枝杆菌被吸入肺泡后，最先引起的病变称为原发病灶，或称为 Ghon 灶。原发病灶以右肺多见，通常只有一个。常位于通气较好的上叶下部或下叶上部近胸膜处，形成直径 1 ～ 1.5cm 的灰黄或灰白色实变灶，病灶中央常有干酪样坏死。因初次感染，机体缺乏特异性免疫力，原发病灶的结核分枝杆菌或以游离状态直接迁移，或被巨噬细胞吞噬后转运，这些病原菌很快侵入邻近的淋巴管，循淋巴液引流到局部肺门淋巴结，引起相应结核性淋巴管炎和淋巴结结核，表现为淋巴结肿大和干酪样坏死。原发性肺结核中，肺部原发病灶、结核性淋巴管炎和肺门淋巴结结核合称为原发复合征（primary complex）（图 13–2），曾称原发综合征。X 线片呈哑铃状阴影，具有一定的临床诊断价值。

2. 结局

（1）愈合　原发复合征形成后，虽然在最初几周内，病原菌可通过血道或淋巴道播散到全身其他器官，但随着细胞免疫的建立，约 95% 的患者病情不再发展，小的病灶可吸收、纤维化、纤维包裹和钙化。有时肺门淋巴结病变继续发展，形成支气管淋巴结结核病。经适当治疗后这些病灶多可通过包裹和钙化而痊愈，临床症状和体征多不明显。

（2）播散　少数营养不良或同时患有其他传染病（如流感、麻疹、百日咳等）的患儿，机体抵抗力下降，肺内原发灶及肺门淋巴结病灶继续扩大，并通过淋巴道、血道和支气管播散。①淋巴道播散：病原菌经淋巴管到达气管杈、气管旁、纵隔、锁骨上下及颈前颈后淋巴结引起病变。如果引流淋巴管因结核病变发生阻塞，病原菌可逆流到腋下、腹股沟、腹膜后及肠系膜淋巴结，引起广泛的淋巴结结核。②血行播散：结核分枝杆菌入血后可引起血行播散。若进入血液的菌量较少而机体免疫力较强，则不发生明显病变；若有结核分枝杆菌一次（或短期内）大量入血，机体抵抗力较弱时，则可引起急性粟粒性结核病，这种病变也可见于继发性肺结核病。③支气管播散：较少见，可能与儿童支气管树发育不完善，炎症时易塌陷闭塞有关。细菌沿支气管播散，亦可引起邻近或远隔的肺组织发生干酪性肺炎。

（二）继发性肺结核病

继发性肺结核病是指再次感染结核分枝杆菌所引起的肺结核病，多见于成人，又称成人型肺结核病。感染来源：①外源性再感染：病原菌由外界再次侵入机体，与原发性肺结核病关系不密切。②内源性再感染：病原菌由原发性肺结核病血源播散到肺尖形成潜伏病灶，其可在多年后机体抵抗力下降时，发展为继发性肺结核病。

1. 病变特点

病变好发于肺尖部，这可能与人体直立时该部动脉压低、血液循环差，且通气不畅，以致局部组织抵抗力较低有关。

由于超敏反应，病变发展迅速而剧烈，易发生干酪样坏死；同时，因机体具有一定的免疫力，坏死灶周围常形成结核结节。

病变易局限，较少通过淋巴道和血行播散，而主要通过支气管在肺内蔓延播散，可形成肺空洞。肺门淋巴结一般无明显病变，由血源性播散引起的全身粟粒性结核病亦少见。

病程较长，病情复杂。随着机体免疫反应的动态变化，病程迁延，常呈波浪式起伏，新旧病变并存，临床表现多样化。

2. 临床类型和病理变化

（1）局灶型肺结核　是继发性肺结核病的早期病变，属非活动性肺结核病。病变多位于肺尖下2～4cm处，右肺多见，单个或多个结节状病灶，边界清楚，直径0.5～1cm。光镜下可见病变多以增生为主，中央为干酪样坏死，周围有纤维组织包裹。临床上患者常无明显自觉症状，多在体检时发现。X线片显示肺尖部有单个或多个边界清楚的阴影。如患者免疫力较强时，病灶常发生纤维化、钙化而痊愈；如免疫力降低时，可发展为浸润型肺结核。

（2）浸润型肺结核　是临床上最常见的活动性肺结核病，多由局灶型肺结核发展而来。病变常位于肺尖部或锁骨下肺组织，故又称锁骨下浸润。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、咳嗽和咯血等症状，痰中可检出结核分枝杆菌，X线显示锁骨下可见边缘模糊的云絮状阴影。

浸润型肺结核若及早发现并合理治疗，渗出性病变可吸收好转；增生、变质性病变可通过纤维化、钙化而愈合。反之，若病变继续发展，干酪样坏死灶扩大，其坏死物液化后经支气管排出，局部形成急性空洞（图13–3）。洞壁参差不齐，内壁为坏死层，其外可有薄层结核性肉芽组织包绕。洞壁坏死层内含大量结核分枝杆菌，经支气管播散，可引起干酪性肺炎。急性空洞一般较易愈合，但如果空洞靠近胸膜，可穿破胸膜造成自发性气胸；大量液化坏死物进入胸腔，可发生结核性脓气胸。如果急性空洞经久不愈，则可发展为慢性纤维空洞性肺结核。

肺内急性薄壁空洞，
空洞壁附着干酪样坏死物

图13–3　结核空洞（肉眼观）

（3）慢性纤维空洞性肺结核　为继发性肺结核的常见慢性类型。病变特点：①肺内有一个或多个厚壁空洞。多位于肺上叶，大小不一，不规则，壁厚可达1cm以上。洞壁可分三层：内层为干酪样坏死物，含有大量结核分枝杆菌；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，特别是肺下叶可见由支气管播散引起的新旧不一、大小不等、病变类型不同的病灶，且愈往下愈新鲜。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，终致肺硬化。

由于病变空洞与支气管相通，可成为结核病的传染源，因此又有“开放性肺结核”之称。如干酪样坏死侵蚀较大血管，引起大咯血，患者可因吸入大量血液而窒息死亡；空洞穿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；后期由于肺广泛纤维化而致慢性肺源性心脏病。若积极治疗，小的空洞可机化闭塞；较大的空洞，内壁坏死组织脱落，肉芽组织逐渐变成瘢痕组织，由支气管上皮覆盖愈合。此时，空洞仍然存在，但已无菌，临床称开放性愈合。

肺上叶局灶性实变，充满大量干酪样坏死物，伴肺门淋巴结结核

图13–4　干酪性肺炎（肉眼观）

（4）干酪性肺炎　发生于机体免疫力低下、对病原菌超敏反应过强的患者。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。根据病灶范围的大小可分为小叶性和大叶性干酪性肺炎（图13–4）。镜下，病灶处原有肺泡结构彻底破坏、消失，被无结构的颗粒状坏死物取代，在坏死区域周边或内部，可见大量以巨噬细胞为主的炎细胞浸润。临床上起病急，病情危重，中毒症状明显，病死率高。

（5）结核球　又称结核瘤（tuberculoma），是指由纤维包裹的孤立的境界分明的球形干酪样坏死灶，直径2～5cm（图13–5）。

病灶多为单个，也可为多个，常位于肺上叶。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；多个干酪样坏死病灶融合并被纤维包裹。结核球为相对静止的病变，临床多无症状。但由于其纤维包膜的存在，抗结核药物不易发挥作用，且有恶化进展的可能，因此临床上多采取手术切除。X 线检查有时需与周围型肺癌鉴别。

图 13–5　肺结核球

（6）结核性胸膜炎　原发性、继发性肺结核病的各个时期，只要累及胸膜均可发生结核性胸膜炎。根据病变性质，可分为渗出性结核性胸膜炎（湿性结核性胸膜炎）和增生性结核性胸膜炎（干性结核性胸膜炎）。渗出性结核性胸膜炎较常见，多见于青年人，病变主要为浆液纤维蛋白性炎，可引起草黄色或血性胸腔积液。一般经适当治疗可吸收，但若渗出物中纤维蛋白较多，不易吸收，则可因机化而使胸膜增厚粘连。增生性结核性胸膜炎较少见，多见于成年人，很少有胸腔积液，常发生于肺尖，病变多局限，以增生性病变为主，一般通过纤维化而愈合。原发性肺结核病和继发性肺结核病的鉴别见表 13–2。

表 13–2　原发性肺结核病和继发性肺结核病的区别

鉴别点	原发性肺结核病	继发性肺结核病
结核分枝杆菌感染	初次	再次
好发年龄	儿童	成人
对结核分枝杆菌的免疫力或过敏性	初始无，病程中发生	有
病变特征	肺原发复合征	病变多样，新旧病变并存
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、血源播散性结核病

原发性和继发性肺结核病恶化进展时，细菌可通过血行播散引起血源性结核病。此外，肺外结核病也可引起血源性结核病。

（一）急性全身粟粒性结核病

急性全身粟粒性结核病多见于原发性肺结核病恶化进展。结核分枝杆菌短时间内一次或反复多次大量侵入肺静脉分支，经左心至体循环，播散到全身各器官如肝、脾和脑膜等处，引起急性全身粟粒性结核病。肉眼观，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。光镜下，主要为增生性病变，偶见渗出、变质性病变。临床上病情危重，有高热、肝脾肿大、烦躁不安、器官衰竭等。少数病例可因结核性脑膜炎而死亡，如能及时治疗仍可治愈。

（二）慢性全身粟粒性结核病

如急性期不能及时控制而病程迁延 3 周以上，或病原菌在较长时期内少量多次、不规则地进入血液，则形成慢性全身粟粒性结核病。此时，可见增生、坏死及渗出等新旧病变并存，大小不一。病程较长，成人多见。

（三）急性肺粟粒性结核病

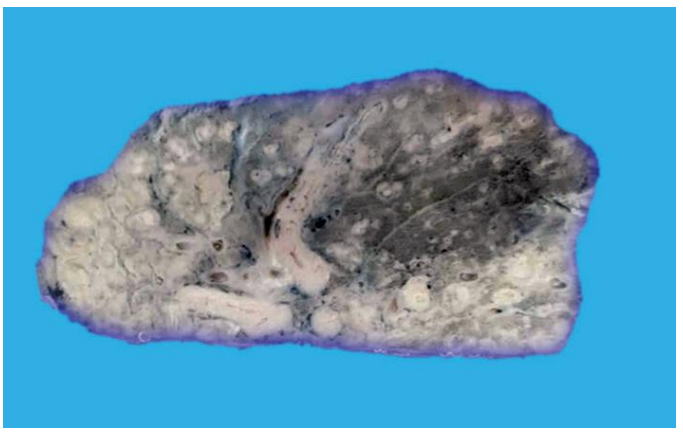
急性肺粟粒性结核病常是急性全身性粟粒性结核病的一部分，偶可仅限于肺。由于肺门、纵隔、支气管旁的淋巴结干酪样坏死破入邻近大静脉，或因含有病原菌的淋巴液回流，经静脉入右心，沿肺动脉播散于两肺所致。肉眼可见肺内密布灰黄或灰白色粟粒大小的结节（图 13–6）。X 线可见两肺有散在分布、密度均匀、粟粒大小的点状阴影。临床上起病急，有较严重的结核中毒症状。

肺内弥散均匀分布灰黄色、粟粒大小的结节状病灶

图 13–6　急性肺粟粒性结核（肉眼观）

（四）慢性肺粟粒性结核病

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分枝杆菌间歇性入血所致。病程较长，病变新旧及大小不一，小的如粟粒，大者直径可达数厘米以上（图 13–7）。病变以增生性病变为主。



肺内散在大小不等、灰白色的结节状病灶，分布不均匀

图 13–7　慢性肺粟粒性结核（肉眼观）

四、肺外器官结核病

肺外结核病的感染途径多样。其中，淋巴结结核由淋巴道播散所致；消化道结核可由咽下含菌的食物或痰液直接感染引起；皮肤结核可通过损伤的皮肤感染。除此之外，其余肺外结核多为原发性肺结核的血源播散，即结核分枝杆菌随血流到达肺外器官形成的潜伏灶进一步发展所致。肺外结核通常局限于单个器官，临床呈慢性经过，基本病理变化与肺结核病相同。

（一）肠结核

肠结核病包括原发性和继发性两种类型。前者很少见，偶见于小儿，因饮用含牛型结核分枝杆菌的牛奶引起。绝大多数肠结核继发于活动性空洞型肺结核病，因咽下含菌的痰液所致。肠结核可发生

于任何肠段，以回盲部最常见（约占 85%）。按病变特点不同，分为两型。

1. 溃疡型　此型多见。病原菌首先侵入肠壁淋巴组织，形成结核结节，继而发生干酪样坏死，病变处黏膜溃破、脱落，形成边缘不整齐、较浅的溃疡；由于病变沿环形分布的肠壁淋巴管向周围扩展，故溃疡呈半环状，与肠管长轴垂直（图 13–8）。溃疡愈合后常因纤维组织增生和瘢痕收缩而致肠腔狭窄；受累肠壁的浆膜面可见灰白成串的结核结节及纤维蛋白渗出，并常与邻近组织粘连。临床上有腹痛、腹泻与便秘交替、营养不良和结核中毒症状。

2. 增生型　此型少见。病变特点是肠壁内有大量结核性肉芽组织及纤维组织增生，肠壁显著增厚、变硬、肠腔狭窄，黏膜有浅表性溃疡及息肉形成。临床常有慢性不全性肠梗阻，右下腹可触及包块，需与肿瘤相鉴别。

肠壁溃疡呈半环状，与肠管长轴垂直

图 13–8　溃疡型肠结核（肉眼观）

（二）结核性腹膜炎

结核性腹膜炎多见于青少年。常继发于溃疡型肠结核、肠系膜淋巴结结核或输卵管结核。可分干、湿两型，但多为混合型。

1. 干型　病变腹膜上除有结核结节外，尚有大量纤维蛋白渗出，机化后可引起肠管间、大网膜、肠系膜等腹腔器官广泛粘连。临床上因广泛肠粘连而出现慢性肠梗阻症状。

2. 湿型　腹腔内有大量草黄色浆液性腹水，亦可为血性。腹膜满布结核结节。因含纤维蛋白少，一般不粘连。临床有腹胀、腹痛、腹泻及中毒症状。

（三）结核性脑膜炎

结核性脑膜炎多见于儿童，常由原发性肺结核血行播散所致。在成人则由肺结核、骨关节结核或泌尿生殖系统结核播散所致。也可因脑内结核球液化破溃，结核分枝杆菌直接进入蛛网膜下腔引起。

病变以脑底最为明显。肉眼观，脑桥、脚间池、视神经交叉及大脑外侧裂等处的蛛网膜下腔内，可见多量灰黄色浑浊胶冻样渗出物。光镜下，蛛网膜下腔内炎性渗出物主要由浆液、纤维蛋白、巨噬细胞、淋巴细胞组成，偶见典型的结核结节。病变严重者可累及大脑皮质引起脑膜脑炎。部分病程迁延的病例，因蛛网膜下腔渗出物机化而发生蛛网膜粘连，造成第四脑室正中孔与外侧孔堵塞，引起脑积水。

（四）肾结核病

肾结核病最常见于青壮年男性，多为单侧。主要由原发性肺结核血行播散而来。病变开始于肾皮质与髓质交界处或肾乳头。结核结节和干酪样坏死形成后，病灶逐渐扩大，破坏肾乳头并溃入肾盂，形成结核性空洞（图 13–9）。随着病变在肾内扩大蔓延，可形成多个结核空洞，甚至使肾脏仅剩一个空壳。液化的干酪样坏死物中的病原菌随尿液下行，可相继累及输尿管、膀胱。输尿管黏膜可因溃疡和结核性肉芽肿形成，导致管壁增厚，管腔狭窄

肾实质内满布干酪样坏死灶，可见空洞形成

图 13–9　肾结核（肉眼观）

甚至阻塞，引起肾盂积水和积脓。膀胱因溃疡形成，可继发膀胱壁纤维化，使其容积缩小。此外，临床上可有血尿、脓尿及尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激症状。

（五）生殖系统结核病

男性生殖系统结核主要见于附睾，与泌尿系统结核病关系密切，结核分枝杆菌常逆行经尿道相继感染前列腺、精囊、输精管，最终抵达附睾，偶见睾丸受累。病变附睾肿大变硬，可与阴囊壁粘连，溃破后形成长期不愈的窦道，是导致男性不育的常见原因之一。女性生殖系统结核以输卵管结核最为多见，其次是子宫内膜结核。其多由血行播散所致，也可来源于邻近器官结核病的直接蔓延。输卵管结核病变可使其管腔阻塞，是引起女性不孕症及异位妊娠的重要原因。

（六）骨与关节结核病

1. 骨结核病 多见于脊椎骨及长骨骨骺等处，以第 10 胸椎至第 2 腰椎多见。可分两型：①干酪样坏死型：此型多见。病变以干酪样坏死、骨质破坏为主，常形成死骨，可累及周围软组织引起干酪样坏死，液化后形成结核性脓肿。由于脓肿局部无红、肿、热、痛等急性炎症表现，故有“冷脓肿”之称。脊椎结核时“冷脓肿”可在脊柱两侧形成，或坏死物沿筋膜间隙下流，在远隔部位形成。病变穿透皮肤可形成经久不愈的窦道。此外，脊椎骨病变可因椎体坏死软化而塌陷，引起脊柱后凸畸形，重者可压迫脊髓，引起下肢截瘫。②增生型：较少见，此型无明显的干酪样坏死及死骨形成，在病变骨组织中可见多个结核结节，骨小梁逐渐被侵蚀、吸收而消失。

2. 关节结核病 以髋、膝、踝、肘等处多见，常继发于骨结核，由骨骺或干骺端干酪样坏死累及关节软骨及滑膜所引起。病变处软骨破坏，滑膜有结核性肉芽肿形成和纤维蛋白渗出。当炎症波及周围软组织时，可引起关节明显肿胀；当干酪样坏死穿破软组织及皮肤时，可形成窦道；当病变愈合时，由于大量纤维组织增生，充填关节腔，可导致关节强直。

扫一扫，查看此处教学资源

第二节 伤 寒

伤寒（typhoid fever）是由伤寒杆菌引起的，以单核吞噬细胞系统增生为主要特征的急性传染病，病变以回肠末端淋巴组织最为突出，故有“肠伤寒”之称。临床表现主要有持续高热、相对缓脉、肝脾肿大、皮肤玫瑰疹、外周血白细胞减少，重症可并发肠穿孔、出血等。

一、病因和发病机制

（一）病因

伤寒杆菌是一种抗原性、致病力均较强的革兰阴性沙门菌，属 D 族。其菌体“O”抗原、鞭毛“H”抗原及表面“Vi”抗原均可刺激机体产生相应抗体，其中前两者的抗原性较强。肥达反应（Widal reaction）是利用血清凝集试验测定抗“O”及抗“H”抗体的效价以辅助诊断伤寒的方法。菌体裂解时产生的内毒素是伤寒杆菌致病的主要因素。伤寒患者和慢性带菌者（尤其是胆囊带菌者）是本病主要传染源，主要经消化道传播。苍蝇、蟑螂等可作为媒介。多见于儿童和青年，发病以夏秋季多见。

（二）发病机制

患者摄入伤寒杆菌污染的食物及饮用水后，是否发病取决于机体抵抗力及摄入的菌量。若仅摄入少量细菌，则可被胃酸杀灭。若感染菌量较多，未被胃酸杀死的细菌可进入小肠，侵入回肠末端的集

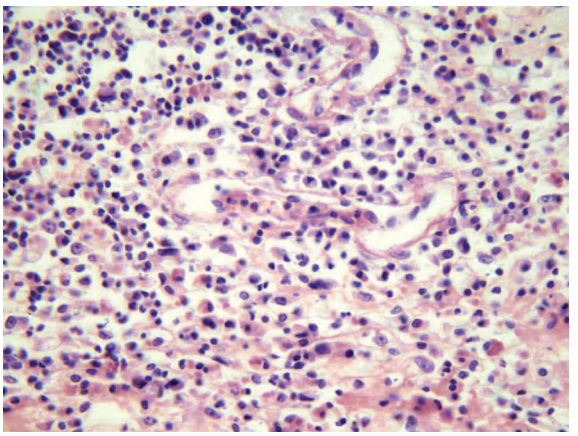
合淋巴小结和孤立淋巴小结等肠壁淋巴组织，并在其中被巨噬细胞吞噬。此时，由于机体尚未建立有效的细胞免疫，巨噬细胞对细菌的杀伤能力有限，细菌反而在巨噬细胞内增殖并随淋巴液引流至肠系膜淋巴结，最终经胸导管进入血液，形成第一次菌血症。此期血中的细菌很快被全身单核吞噬细胞系统（如肝、脾、骨髓和淋巴结）的巨噬细胞吞噬并在其中繁殖，但患者通常无明显临床症状，此为潜伏期（约 10 天）。

在巨噬细胞内大量繁殖的细菌可再次释放入血，并释放大量内毒素，引发第二次菌血症，导致患者出现发热、全身不适等中毒症状。此期相当于病程第 1 周，特征性病变为回肠末段淋巴组织明显增生、肿胀，形成伤寒结节。当大量细菌经胆汁排入肠道后，可再次侵入已致敏的回肠末端淋巴组织，引发迟发型超敏反应，导致局部肠黏膜坏死、脱落及溃疡形成。此阶段相当于病程第 2 ～ 3 周，是肠道并发症（如肠出血、肠穿孔）的高发期。一般在第 4 周，随着机体细胞免疫的最终建立，细菌逐渐被清除，病变进入愈合期。

二、病理变化和临床病理联系

（一）基本病理变化

伤寒的基本病理特征是全身单核吞噬细胞系统的急性增生性炎。光镜下，增生的巨噬细胞的胞质内可见吞噬的伤寒杆菌、红细胞、淋巴细胞及细胞碎片等，这种巨噬细胞称为伤寒细胞（typhoid cell）。由大量伤寒细胞聚集形成境界清楚的结节状病灶，称伤寒肉芽肿（typhoid granuloma）或伤寒小结（typhoid nodule）（图 13–10），是伤寒的特征性病变，具有诊断价值。



大量伤寒细胞增生形成肉芽肿，可见吞噬红细胞、淋巴细胞及细胞碎片的伤寒细胞

图 13–10　伤寒肉芽肿（光镜下）

（二）肠道病变

伤寒最明显的病变位于肠道，以回肠下段集合淋巴小结和孤立淋巴小结的病变最为典型、多见。病变过程可分四期，每期 1 周左右。

1. 髓样肿胀期　回肠末段淋巴组织，特别是集合淋巴小结，明显肿胀、增厚，凸起于黏膜表面，呈灰红色、质软的脑回样隆起，故称髓样肿胀（图 13–11）。光镜下，肠壁淋巴组织内可见大量伤寒细胞聚集形成的伤寒肉芽肿。

2. 坏死期　在髓样肿胀的基础上，集合淋巴小结及孤立淋巴小结肿胀的黏膜因毒素、受压或过敏等因素发生坏死，失去光泽呈灰白色或黄绿色。光镜下，可见无明显结构的颗粒状红染区。

3. 溃疡期　坏死的黏膜组织逐渐崩解脱落，形成溃疡。孤立淋巴小结的溃疡小而圆；集合淋巴小结形成的溃疡较大，呈椭圆形，其长轴与肠管的长轴平行。溃疡边缘稍隆起，底部不平，常深及黏膜下层，偶有深达肌层及浆膜，甚至导致肠穿孔。

肿胀的集合淋巴小结及孤立淋巴小结凸起于肠黏膜表面

图 13–11　肠伤寒髓样肿胀期（肉眼观）

如病变侵蚀肠壁小血管，可引起肠出血。

4. 愈合期 溃疡底部肉芽组织增生，填补肠壁缺损，溃疡边缘肠上皮再生覆盖而愈合。

由于上述肠道病变，患者可出现食欲减退、腹部胀痛、便秘或腹泻等症状，右下腹可有轻度压痛。病程第 1 周，因败血症及毒血症，患者出现持续高热（可达 40℃），第 2 周起，随胆汁排菌增多，粪便细菌培养阳性率增高。第 4 周，随着病变进入愈合期，体温逐渐恢复正常。

需要强调的是，由于有效抗生素的早期广泛应用，目前临床上已很难见到上述典型的四期自然病程病变。

（三）肠外单核吞噬细胞系统病变

肠系膜淋巴结、肝、脾及骨髓均因伤寒杆菌侵入引起巨噬细胞弥漫性增生而肿大。光镜下，各脏器内可见伤寒肉芽肿形成及灶性坏死。因骨髓内巨噬细胞增生、压迫及伤寒杆菌的毒素作用，可导致外周血白细胞总数减少。这与大多数细菌感染引起的白细胞升高相反，因此对伤寒的临床诊断具有重要提示意义。

（四）非单核吞噬细胞系统病变

非单核吞噬细胞系统病变表现：①伤寒杆菌毒素可使心肌细胞水肿或坏死，重者可引起中毒性心肌炎，也可导致迷走神经兴奋性增加，出现相对缓脉。②肾小管上皮细胞可有水肿，肾小球毛细血管壁可有免疫复合物沉积，引起蛋白尿；③因菌血症时细菌栓塞导致皮肤局部出现淡红色小斑丘疹，称玫瑰疹，多见于胸、背及腹部。④膈肌、腹直肌或股内收肌常发生凝固性坏死，使患者肌肉疼痛和皮肤知觉过敏。⑤伤寒杆菌可在胆汁内繁殖，即使患者临床症状消失后，胆囊中仍有伤寒杆菌生存，使其成为带菌者，但胆囊无明显炎症或仅有轻度炎症。

三、结局和并发症

伤寒患者常在 4 ～ 5 周随特异性免疫的形成或适当治疗而逐步痊愈，并可获得较强的免疫力。少数患者可出现如下并发症。

1. 肠出血和肠穿孔 常在病程第 3 周因溃疡形成过程中血管破裂而出血，或因溃疡较深伴肠蠕动增强而引起穿孔，出血、穿孔可导致休克、腹膜炎等危及生命的并发症。

2. 支气管肺炎 多见于儿童，因抵抗力下降易继发混合菌感染等引起。

3. 中毒性心肌炎 见于重症患者，是伤寒杆菌毒素作用的结果，表现为心率快、第一心音减弱、心律不齐、舒张期奔马律等。

扫一扫，查看此处教学资源

第三节 细菌性痢疾

细菌性痢疾（bacillary dysentery）是由志贺菌引起的常见肠道传染病，简称菌痢。病变多局限于结肠，以大量纤维蛋白渗出形成假膜为特征，假膜脱落伴有不规则浅表溃疡形成。临床主要表现为腹痛、腹泻、里急后重、黏液脓血便。菌痢全年均可发病，但以夏秋季多见。儿童发病较多，其次为青壮年。

一、病因和发病机制

（一）病因

志贺菌是革兰阴性杆菌。按抗原结构和生化反应可分为福氏、宋内、鲍氏和痢疾志贺菌四型。我国以前两型常见，所有病菌均可产生内毒素，痢疾志贺菌尚可产生强烈外毒素，但病原菌对黏膜上皮

细胞的侵袭力是致病的决定因素。患者或带菌者为传染源，病菌存在于患者的粪便内，主要经消化道传播。

（二）发病机制

志贺菌是否致病与其数量、侵袭力及人体胃肠正常防御功能有关。一般进入结肠的细菌才可引起病变：先侵入肠上皮细胞并在其内生长，再穿过基膜进入固有层，进一步繁殖并产生内毒素，引起局部炎症反应，使肠黏膜变性、坏死、脱落形成溃疡。极少数患者固有层内细菌产生的内毒素可吸收入血，引起毒血症。痢疾志贺菌产生的外毒素是引起菌痢早期水样腹泻的主要因素。

二、病理变化和临床病理联系

菌痢的病变部位主要在大肠，尤以乙状结肠和直肠为著，严重者可波及整个大肠，甚至累及回肠下段。根据肠道病变特点、全身反应及病程缓急，菌痢可分以下三型。

（一）急性细菌性痢疾

该型自然病程 1 ～ 2 周，病变初期为急性卡他性炎，随后为典型的假膜性炎及溃疡形成，最后愈合。

光镜下，早期急性卡他性炎表现为黏液分泌亢进，黏膜充血、水肿，中性粒细胞和巨噬细胞浸润，可有点状出血。1 ～ 2 天后，病变加重，黏膜上皮广泛变性、坏死，黏膜表面有大量纤维蛋白及中性粒细胞渗出。坏死组织与炎性渗出物共同形成“假膜”这一特征性病变。

肉眼观，假膜开始散布于黏膜皱襞的顶部，呈糠皮样，随后扩大，融合成片。假膜常呈灰白色，受胆色素浸染而呈灰绿色，伴出血时呈暗红色。发病约 1 周后，假膜逐渐溶解而脱落，形成大小不一、边缘不规则的“地图状”溃疡（图 13–12）。溃疡常表浅，很少穿破黏膜肌层。溃疡间黏膜充血、水肿，仍有假膜覆盖。随着溃疡局部病菌的杀灭，渗出物、坏死组织逐渐吸收或清除，溃疡面由少量肉芽组织及黏膜上皮细胞增生修复，常不留瘢痕。

临床上由于病变肠管蠕动亢进并有痉挛，可出现阵发性腹痛、腹泻等症状。炎症刺激直肠壁内的神经末梢及肛门括约肌，导致里急后重和排便次数增多。急性菌痢经治疗后大多痊愈，很少有肠出血或肠穿孔。少数患者迁延不愈，可转为慢性。

肠黏膜表面见灰白色膜状物，部分脱落形成“地图状”溃疡

图 13–12　急性细菌性痢疾（肉眼观）

（二）慢性细菌性痢疾

菌痢的病程超过两个月者称为慢性细菌性痢疾，简称慢性菌痢，病程长者达数月或数年。慢性菌痢常由福氏菌引起的急性菌痢转变而来。肠道病变反复发作，不断出现黏膜上皮变性、坏死、溃疡、肉芽组织修复等多种病变，可导致肠壁不规则增厚、变硬，重者可致肠腔狭窄。慢性溃疡边缘黏膜常过度增生而形成息肉。临床上可有腹痛、腹胀、腹泻或便秘等，重者可出现急性菌痢的典型症状，称慢性菌痢急性发作。

（三）中毒性细菌性痢疾

该型多见于 2 ～ 7 岁儿童。其特点是进展快，全身中毒症状明显，常伴发中毒性休克或呼吸衰竭，

表现为高热、惊厥、昏迷，而腹痛、腹泻等肠道症状不明显。肠黏膜仅呈轻微卡他性炎，有时伴肠壁集合淋巴小结、孤立淋巴小结滤泡增生、肿胀，呈滤泡性肠炎改变。本型病原菌常为毒力较低的福氏或宋内菌，其发病机制尚不清楚，可能与患者特异性体质有关，对细菌毒素产生强烈超敏反应，释放多种炎症介质和细胞因子，引起微血管痉挛、缺血，导致急性微循环障碍。

扫一扫，查看此处教学资源

第四节　流行性出血热

流行性出血热（epidemic hemorrhagic fever，EHF），又称肾综合征出血热（hemorrhagic fever with renal syndrome，HFRS），是一种由汉坦病毒引起的，以啮齿类动物（主要为鼠类）为传染源的自然疫源性急性传染病。该病以全身出血性血管炎为主要病理特征，临床表现包括发热、出血、休克和急性肾衰竭等，病情严重者可短期内死于急性肾衰竭。本病广泛流行于欧亚多个国家，我国属于高发地区之一，除青海和新疆外，全国其他省份均有病例报道。

一、病因和发病机制

汉坦病毒（Hantaan virus）为 RNA 病毒，其核蛋白有较强的免疫原性和稳定的抗原决定簇，膜蛋白含有中和抗原和血凝素抗原。病毒可寄生于许多脊椎动物体内，鼠类是最主要的宿主和传染源。含有病毒的动物排泄物（尿、粪便、唾液等）污染空气、食物后，可经呼吸道、消化道或直接接触皮肤黏膜伤口而感染人体。病毒还可经母婴垂直传播或虫媒传播，实验室的大、小鼠及家兔等实验动物也可传染本病。各季节均可发病，但以冬季多见，患者多为从事野外工作的青壮年。

本病的发病机制尚未完全明确。目前认为，病毒感染人体后，可能的靶细胞为血管内皮细胞、巨噬细胞和淋巴细胞，侵入并在这些细胞内复制，引起病毒血症和组织损伤，同时激发机体的免疫反应和各种细胞因子的释放，导致免疫功能失调和免疫性损伤。本病的潜伏期为 2 周左右，发病后可获得较稳固而持久的免疫力。

二、病理变化和临床病理联系

本病的基本病变为全身小血管广泛损害，引起出血性炎。主要表现为小动脉、小静脉和毛细血管内皮细胞肿胀、坏死、脱落和管壁纤维蛋白样坏死，微血栓形成。常出现全身皮肤、黏膜及各脏器广泛出血，尤以恒定出现的肾上腺髓质、脑垂体前叶和右心房、右心耳内膜下大片出血，具有病理诊断意义。本病的特征性病变为肾、肾上腺、下丘脑和垂体的出血、血栓形成和坏死。

典型流行性出血热的病程经历发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期和恢复期五个阶段。2/3 以上的病例病情较轻，主要表现为发热和上呼吸道感染症状，肾脏损害轻微。而重症病例起病急，患者有高热、头晕、烦躁、全身极度乏力等明显的中毒症状，常呈醉酒貌，眼结膜、咽部等充血，皮肤黏膜可见广泛瘀点，伴有三痛（头痛、腰痛、眼眶痛）和三红（颜面、颈部和上胸部潮红），继而重要脏器进行性出血、休克及肾衰竭。

扫一扫，查看此处教学资源

第五节　性传播疾病

性传播疾病（sexually transmitted diseases，STD）是指主要通过性接触而传播的一类疾病。传统的性病（venereal diseases）仅包括梅毒、淋病、软下疳和性病性淋巴肉芽肿等。近年来，性传播疾病已多达 20 余种。本节仅介绍淋病、尖锐湿疣和梅毒。

一、淋病

淋病（gonorrhea）是由淋病奈瑟菌引起的急性化脓性炎，是最常见的性传播疾病之一。本病多见

于 15 ～ 30 岁年龄段，以 20 ～ 24 岁最常见，成人主要通过性接触直接传播，儿童则可通过接触被污染过的衣物、毛巾等被传染。人类是淋球菌的唯一自然宿主，目前尚无免疫预防方法，加之耐药菌株的出现，给本病的控制带来严重困难。

淋球菌对柱状上皮和移行上皮具有特殊亲和力，主要侵犯泌尿生殖系统。在男性，病变多始于尿道，并可逆行蔓延到后尿道，进一步波及前列腺、精囊和附睾。在女性，病变可累及外阴、阴道腺体、子宫颈内膜、输卵管及尿道。少数情况下，淋球菌可入血引起播散性感染，导致身体其他部位出现病变。

二、尖锐湿疣

尖锐湿疣（condyloma acuminatum）主要是由人乳头瘤病毒（human papilloma virus，HPV）6 型和 11 型引起的，以皮肤黏膜形成疣状或菜花状增生性病变为主要特征的性传播疾病。本病最常见于 20 ～ 40 岁的青壮年，临床主要表现为病变部位的瘙痒和烧灼感。好发于人体潮湿、温暖的黏膜与皮肤交界处。男性常见于阴茎冠状沟、龟头、包皮系带、尿道口或肛门附近等；女性常见于阴蒂、阴唇、会阴部及肛周等，偶见于生殖器外的部位，如乳房、腋窝、腹股沟等。主要通过性接触传播，但也可以间接感染而致病，患者及带病毒者是本病的主要传染源，HPV 疫苗接种是一级预防的关键措施。

本病潜伏期通常为 3 个月。病变初起为散在小而尖的突起，逐渐扩大。表面凹凸不平，呈疣状颗粒，有时融合成鸡冠状或菜花状团块，色淡红或暗红，质软，湿润。顶端可有感染溃烂，触之易出血。光镜下，表皮角质层轻度增厚，几乎全为角化不全细胞，棘层肥厚，有乳头状瘤样增生，表皮钉突增粗延长，偶见核分裂。表皮浅层出现挖空细胞有助于诊断。挖空细胞较正常细胞大，核增大居中，呈圆形、椭圆形或不规则形，染色深，可见双核或多核，核周胞质空化或有空晕。真皮层可见毛细血管及淋巴管扩张，大量慢性炎细胞浸润。应用免疫组织化学法检测 HPV 抗原，以及原位 PCR 技术检测 HPV–DNA 有助于临床诊断。值得注意的是，本病有癌变可能，约 15% 的阴茎癌患者曾有尖锐湿疣病史。

三、梅毒

梅毒（syphilis）是由苍白螺旋体苍白亚种（俗称梅毒螺旋体）引起的慢性传染病。本病特点是病程的长期性和潜匿性，病原体可侵犯任何器官，临床表现多样，可隐匿多年无临床症状。梅毒流行于世界各地，我国曾基本消灭了梅毒，但近年来有蔓延的趋势。

（一）病因和传播途径

苍白螺旋体苍白亚种是梅毒的病原体，体外活力低，不易生存。对理化因素的抵抗力极弱，对四环素、青霉素、汞、砷、铋剂敏感。95% 以上通过性交传播，少数可因输血、接吻、医务人员不慎感染等直接接触传播（后天性梅毒）。梅毒螺旋体还可经胎盘感染胎儿（先天性梅毒）。梅毒患者是唯一的传染源。

机体在感染梅毒后第 6 周血清出现梅毒螺旋体特异性抗体及反应素，有血清诊断价值，但可出现假阳性，应予注意。随着抗体产生，机体对螺旋体的免疫力增强，病变部位的螺旋体数量减少，甚至早期梅毒病变有不治自愈的倾向。然而不治疗或治疗不彻底者，体内的螺旋体常难以完全消灭，即为复发梅毒和晚期梅毒发生的原因。少数人感染梅毒螺旋体后，在体内可终身隐伏（血清反应阳性而无病变和临床症状），或在二期、三期梅毒时局部病变消失而血清反应持续阳性，均称为隐性梅毒。本病潜伏期 10 ～ 90 天，平均 3 周。

（二）基本病理变化

1. 闭塞性动脉内膜炎和小血管周围炎　闭塞性动脉内膜炎表现为小动脉内皮细胞及纤维细胞增生，使管壁增厚、管腔狭窄闭塞。小血管周围炎指单核细胞、淋巴细胞和浆细胞的围管性浸润，小血

管周围始终有大量浆细胞出现是本病的特点之一。这些病变可见于各期梅毒。

2. 树胶样肿 树胶样肿（gumma）又称梅毒瘤（syphiloma），是梅毒的特征性病变。病灶呈灰白色，质韧而有弹性，如树胶，故得名。其大小不一，小者仅在光镜下可见，大者有数厘米。光镜下结构颇似结核结节，中央为凝固性坏死，类似干酪样坏死，但坏死不彻底，弹力纤维尚保存。弹力纤维染色可见组织内原有血管壁轮廓。坏死灶周围肉芽组织中富含淋巴细胞和浆细胞，而上皮样细胞和朗汉斯巨细胞较少，并必伴有闭塞性动脉内膜炎和血管周围炎。树胶样肿后期可被吸收、纤维化，最后导致器官变形，但极少钙化。树胶样肿仅见于三期梅毒，可发生于任何器官，最常见于皮肤、黏膜、肝、骨和睾丸。

（三）临床病理联系

1. 后天性梅毒 可分为三期。一期、二期梅毒称早期梅毒，传染性强。三期梅毒称晚期梅毒，传染性弱，常累及内脏，故又称内脏梅毒。

（1）一期梅毒 梅毒螺旋体侵入人体后 3 周左右，侵入部位发生炎症反应，形成下疳（chancre）。下疳常为单个，直径约 1cm，表面可发生糜烂或溃疡，溃疡底部及边缘质硬，称硬性下疳。病变多见于阴茎冠状沟、龟头、子宫颈、阴唇，亦可发生于口唇、舌、肛周等处。病变部位光镜下见闭塞性小动脉内膜炎和动脉周围炎。下疳出现后 1 ～ 2 周，局部淋巴结肿大，呈非化脓性增生性反应。下疳经 1 个月左右多自然消退，仅留浅表的瘢痕，局部肿大的淋巴结也消退。临床上处于静止状态，但体内螺旋体仍继续繁殖。

（2）二期梅毒 下疳发生后 7 ～ 8 周，体内螺旋体又大量繁殖入血，由于免疫复合物的沉积引起全身皮肤、黏膜的梅毒疹，常表现为口腔黏膜、掌心、足心等处的斑疹或丘疹，以及阴茎、肛周的扁平湿疣。此期伴全身淋巴结肿大。光镜下，仍可见闭塞性动脉内膜炎和血管周围炎，病灶内可找到螺旋体，故此期梅毒传染性强。梅毒疹可自行消退，再次进入无症状静止期，但梅毒血清反应仍为阳性。若予以治疗，可阻止梅毒向第三期发展。

（3）三期梅毒 常发生于感染后 4 ～ 5 年，长者达 15 ～ 20 年之久。病变累及内脏，特别是心血管和中枢神经系统，形成特征性的树胶样肿。由于树胶样肿纤维化、瘢痕收缩引起严重的组织破坏、变形和功能障碍。

病变侵犯主动脉，可引起梅毒性主动脉炎、主动脉瓣关闭不全、主动脉瘤等。梅毒性主动脉瘤破裂常是患者猝死的主要原因。神经系统病变主要累及中枢神经及脑脊髓膜，可导致麻痹性痴呆和脊髓痨。肝脏病变主要形成树胶样肿，肝呈结节性肿大，继而发生纤维化、瘢痕收缩，以致肝呈分叶状。此外，病变常造成骨和关节损害，鼻骨被破坏形成马鞍鼻。长骨、肩胛骨与颅骨亦常受累。

2. 先天性梅毒 根据被感染胎儿发病的早晚有早发性和晚发性之分。早发性先天性梅毒系指胎儿或婴幼儿期发病的先天性梅毒。晚发性先天性梅毒的患儿发育不良，智力低下。可引发间质性角膜炎、神经性耳聋及楔形门齿，并有骨膜炎及马鞍鼻等体征。

扫一扫，查看此处教学资源

第六节 寄生虫病

寄生虫病（parasitosis）是指由寄生虫感染引起的疾病，可在人与人、动物与动物，或人与动物之间传播。此类疾病的传播不仅受生物因素影响，也与自然和社会因素密切相关，因此其流行具有地域性、季节高发性以及人畜共患病的自然疫源性特点。

寄生虫病分布广泛，遍及全球，尤其在热带和亚热带地区的发展中国家更为常见。我国在寄生虫病防治方面已取得显著成绩：部分寄生虫病已基本消灭，多种寄生虫病的感染率和发病率也大幅下降。然而，近年来随着人们饮食结构、生活习惯等的改变，部分寄生虫病的发病率出现回升趋势，这一现

象应引起高度重视。

寄生虫病多数呈慢性经过。部分宿主感染寄生虫后可以不表现症状，称为隐性感染或带虫者。有时寄生虫会在常见部位之外的组织、器官中异位寄生。

常见的人体寄生虫病可分为下面几种：①原虫病：如阿米巴病、黑热病和疟疾。②吸虫病：如血吸虫病、肺吸虫病和肝吸虫病。③绦虫病：如棘球蚴病和囊虫病。④线虫病：如丝虫病、蛔虫病和钩虫病等。本节仅介绍阿米巴病和血吸虫病。

一、阿米巴病

阿米巴病（amoebiasis）是由溶组织内阿米巴（entamoeba histolytica）原虫引起的一种具有传染性的寄生虫病。原虫主要寄生于人体结肠，肠壁病变内的原虫可经血道或偶尔直接侵入肝、肺、脑、皮肤、阴道等肠外部位，引起这些部位组织坏死、液化及脓肿形成等病变，故本病包括肠阿米巴病及肠外阿米巴病。

阿米巴病遍及世界各地，但以热带、亚热带地区多见。在我国多见于南方，农村高于城市，男性多于女性，儿童多于成人。

（一）肠阿米巴病

肠阿米巴病（intestinal amoebiasis）是由溶组织内阿米巴寄生于结肠，引起肠壁损害的炎性疾病，因临床上常出现腹痛、腹泻和里急后重等痢疾症状，故常称为阿米巴痢疾（amoebic dysentery）。

1. 病因和发病机制

（1）病因　溶组织内阿米巴原虫包括大滋养体、小滋养体及包囊三种发育阶段。滋养体是致病阶段的形体，因对外界的抵抗力极弱，故无传染性。包囊体是阿米巴病传染阶段的形体，存在于患者或带虫者的粪便中，直径 5 ～ 20μm，成熟时有 4 个核。包囊随食物或饮水进入消化道后，能抵抗胃酸的作用而进入小肠，在碱性消化液的作用下发育成小滋养体。在肠道功能正常时小滋养体下行至横结肠后，常停止活动并转变成包囊，随粪便排出体外，此类感染者无症状，为原虫携带者。在肠功能紊乱、免疫力降低等情况下，小滋养体可附着于结肠黏膜表面，通过分泌溶组织酶或靠变形运动穿入肠壁黏膜内，发育为大滋养体，此为致病型阿米巴，不断向周围组织侵入蔓延，使病变扩大。

（2）发病机制　溶组织内阿米巴的致病机制尚未完全明了，可能的机制如下：①机械性损伤：大滋养体能在组织中进行变形运动，破坏、吞噬组织及细胞。②接触溶解侵袭作用：破坏细胞外基质和溶解宿主组织细胞是其重要的侵袭模式。滋养体首先通过凝集素黏附于宿主结肠上皮细胞，继而分泌阿米巴穿孔素，使靶细胞形成孔状破坏，细胞因离子流失而死亡。半胱氨酸蛋白酶是虫体最丰富的蛋白酶，可使靶细胞溶解，肠黏膜破坏，引起溃疡。③免疫抑制作用：溶组织内阿米巴含有半胱氨酸蛋白酶，可降解 C3 和 IgA，从而逃避宿主的免疫攻击。

2. 病理变化和临床病理联系

阿米巴痢疾的基本病理变化是变质性炎，并以形成口小底大的烧瓶状溃疡为特点。病变主要位于盲肠、升结肠，其次位于乙状结肠和直肠，严重者可累及整个大肠及回肠下段。病变按病程可分为急性期与慢性期两类。

（1）急性期病变　肠腔内的阿米巴大滋养体先在肠腺窝内繁殖，并逐步破坏黏膜层和黏膜下层结构。

肉眼观，早期在肠黏膜表面散布灰黄色的点状坏死区或浅表溃疡，其周围有水肿、出血、充血，随后坏死区扩大呈圆形纽扣状，滋养体继续繁殖穿过黏膜肌层，侵入疏松的黏膜下层，溶解组织并沿黏膜下层蔓延扩散，形成大小不等、圆形或卵圆形溃疡。溃疡呈口小底大的烧瓶状，边缘不整齐、肿胀，溃疡间黏膜大致正常，具有诊断意义。病变严重时溃疡底部在黏膜下层相互沟通呈隧道样，表

面黏膜剥脱似絮片状，脱落后溃疡面直径增大可达 8 ～ 12cm，少数溃疡深及浆膜层可导致穿孔及腹膜炎。

光镜下，溃疡底部为大片红染无结构的坏死区，其边缘有充血、出血，少量淋巴细胞、巨噬细胞和浆细胞浸润。坏死区与正常组织交界处及肠壁小静脉内可见阿米巴大滋养体，其核小而圆，胞质内含有糖原空泡或吞噬有红细胞及淋巴细胞等。

临床上，患者由于结肠受炎症刺激，蠕动增强，黏液分泌增多而致右下腹疼痛、腹泻；肠黏膜组织坏死、液化及血管被破坏出血，使坏死物与血液混合成腥臭、暗红色果酱样脓血便；粪便检查可找到大滋养体。由于直肠及肛门病变较轻，故患者里急后重症状不明显。

急性阿米巴痢疾经适当治疗后可痊愈，少数因治疗不彻底而转入慢性阶段。

（2）慢性期病变　阿米巴原虫不断引起肠壁坏死、溃疡，继而肉芽组织增生及瘢痕形成，新旧病变交替出现，导致肠黏膜纤维组织增生，使肠壁变硬、增厚或肠腔狭窄。有时可因肉芽组织过度增生形成局限性肿块，称阿米巴肿（amoeboma），多见于盲肠，临床上易误诊为结肠癌。

（二）肠外阿米巴病

肠外阿米巴病（extraintestinal amoebiasis）多发生于肝、肺、脑等脏器，少数可累及脑膜、皮肤或泌尿系统。

1. 阿米巴肝脓肿　阿米巴肝脓肿是最常见的肠外阿米巴病，常继发于阿米巴痢疾后 1 ～ 3 个月，亦可在阿米巴痢疾症状消失数年后发生。肠道的阿米巴滋养体可经门静脉或穿过肠壁经腹腔侵入肝，引起局部组织坏死、液化而形成“脓肿”，但并非化脓性炎。肉眼观，阿米巴肝脓肿可为单个或数个，大小不等，大者可占据整个肝右叶。脓液呈红棕色果酱样，由液化性坏死物和陈旧性出血混合而成。脓肿壁可见未完全坏死液化的间质成分，外观呈破棉絮状，炎症反应不明显。

光镜下，脓腔内为液化坏死的淡红色无结构物质。脓肿壁有数量不等尚未彻底液化的坏死组织及少许炎细胞浸润，在坏死组织与正常组织交界处可查见阿米巴滋养体。如伴有化脓菌感染，病灶内则可见大量中性粒细胞和脓细胞。慢性脓肿周围可有肉芽组织及纤维组织包绕。

临床上，患者常表现为长期发热，伴右上腹痛、肝大和压痛、全身乏力、消瘦及黄疸等。如脓肿不断扩大、溃破，可引起膈下脓肿、脓胸或腹膜炎等。

2. 阿米巴肺脓肿　阿米巴肺脓肿发病较少，绝大多数由阿米巴肝脓肿向上蔓延穿过横膈侵入肺引起，少数经肠入血感染所致。脓肿多为单个，大小不等，常位于右肺下叶。脓肿破入支气管，患者可咳出红棕色的痰液，痰中可检出阿米巴滋养体。

3. 阿米巴脑脓肿　阿米巴脑脓肿更少见，常由肝或肺脓肿内阿米巴滋养体经血道侵入脑组织所致，偶见经鼻黏膜沿嗅神经进入大脑。

二、血吸虫病

血吸虫病（schistosomiasis）是由血吸虫寄生于人体引起的寄生虫病。寄生于人体的血吸虫主要有 6 种，即日本血吸虫、曼氏血吸虫、埃及血吸虫、间插血吸虫、湄公血吸虫和马来血吸虫。我国仅有日本血吸虫病流行，主要发生在长江流域及其以南 13 个省市的广大地区。病变包括由尾蚴、童虫、成虫及虫卵引起的多种组织损伤，其中以虫卵沉积于肠、肝、脾等脏器引起的病变最为常见。

（一）病因和发病机制

1. 病因　日本血吸虫的生活史包括虫卵、毛蚴、胞蚴、尾蚴、童虫及成虫等发育阶段。虫卵随人畜粪便排出入水，在适当温度下孵化为毛蚴，遇中间宿主钉螺在其体内经母胞蚴和子胞蚴发育成尾蚴，然后离开钉螺再次入水。人畜接触疫水时，尾蚴依靠头腺分泌的溶组织酶及机械运动钻入皮肤或黏膜

内，脱去尾部发育为童虫。童虫经小静脉或淋巴管入血，达右心及肺，并能穿过肺毛细血管网进入体循环至全身，或穿破毛细血管壁入肺组织。一般唯有到达肠系膜静脉的童虫才能发育为成虫，成虫雌雄异体合抱，交配后产卵。虫卵或顺血流沉积于肝，或逆血流沉积在肠壁内。肠壁内的虫卵可破坏肠黏膜并进入肠腔，随粪便排出体外，重复其生活史。虫卵在组织内的寿命约为 21 天，成虫在人体内的平均寿命约为 4.5 年。

2. 发病机制　血吸虫的致病性除由各阶段虫体机械性损伤引起外，还有超敏反应的参与。其变应原（包括各阶段虫体的相关产物及血吸虫抗原成分）均可引起机体免疫介导性损伤。

（二）病理变化和临床病理联系

在血吸虫感染过程中，尾蚴、童虫、成虫以及虫卵等均可对宿主造成损害，但以虫卵引起的病变最严重，对机体的危害也最大。造成损害的原因和机制，主要是不同虫期血吸虫释放的抗原诱发宿主的免疫反应。

1. 尾蚴性皮炎　发生于尾蚴入侵的局部，是由Ⅰ型及Ⅳ型超敏反应参与的炎症。肉眼观，局部皮肤出现红色小丘疹或荨麻疹，奇痒，持续数日后可自行消退。光镜下，真皮毛细血管充血、出血及局部水肿，并伴有中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和巨噬细胞的浸润。

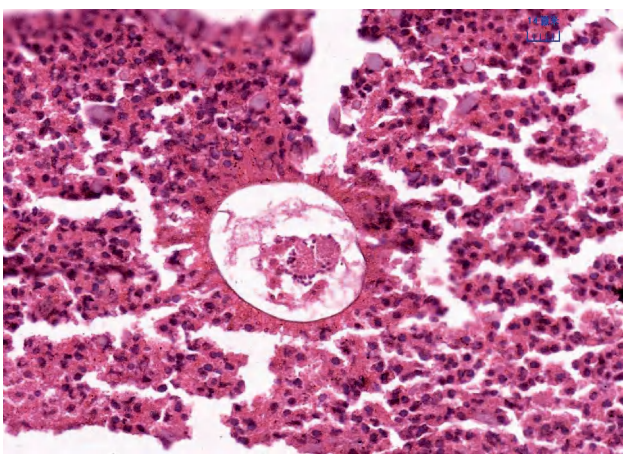
2. 童虫引起的病变　童虫在体内移行可引起血管炎和血管周围炎，以肺组织受损最为明显。表现为肺组织充血、水肿、点状出血及白细胞浸润，但病变一般轻微而短暂。

3. 成虫引起的病变　因成虫主要寄生于门静脉系统，其代谢、分泌产物或死亡虫体主要引起门静脉系统的静脉内膜炎、静脉周围炎、血栓形成或栓塞；成虫摄取红细胞及释放毒性代谢产物使机体轻度贫血；肝、脾内单核吞噬细胞增生，并吞噬血吸虫色素，该色素系成虫摄取红细胞后，在虫体内珠蛋白酶作用下，血红蛋白分解形成的一种血红素样色素，呈黑褐色；死亡虫体周围组织坏死，并有多量嗜酸性粒细胞浸润。

4. 虫卵引起的病变　虫卵在肝、肠、肺、脾等组织中长期、大量沉积所引起的损害是血吸虫病的主要病变。未成熟虫卵所致的病变一般较轻微。成熟虫卵的毛蚴不断分泌抗原物质引起的细胞及体液免疫反应，均可导致超敏反应性损伤，表现为增生和坏死共存的特征性病变。

（1）急性虫卵结节　肉眼观，病灶为灰黄色，结节状，粟粒至黄豆大小。光镜下，结节中央为数个成熟虫卵，其表面有红染、放射状火焰样物质，即沉积的抗原抗体复合物。红染火焰样物质的周围是一片无结构坏死区和大量变性、坏死的嗜酸性粒细胞，似脓肿，习惯称嗜酸性脓肿（图 13–13）。其间可见菱形或多面形蛋白质结晶（Charcot–Leyden 结晶），系嗜酸性粒细胞中嗜酸性颗粒融合而成。晚期嗜酸性粒细胞减少，而巨噬细胞逐渐增多。

（2）慢性虫卵结节　在急性虫卵结节形成 10 余天后，虫卵内毛蚴死亡分解，变性坏死的嗜酸性粒细胞及周围组织被清除、吸收或钙化，而巨噬细胞增生，衍变为上皮样细胞和异物巨细胞，其外周伴有成纤维细胞、淋巴细胞，形成与结核结节类似的肉芽肿，称为假结核结节（pseudotubercle）。随后成纤维细胞、上皮样细胞进一步产生胶原纤维，使慢性虫卵结节纤维化和玻璃样变，但卵壳碎片或钙化的死卵可长期存留。



结节中有数个虫卵，周围大片嗜酸性坏死

图 13–13　血吸虫病急性虫卵结节（光镜下）

（三）主要脏器的病变和后果

1. 肠道病变 肠道病变常累及大肠，但主要发生于乙状结肠、直肠和降结肠，少数为升结肠和阑尾。

肉眼观，早期肠黏膜充血、水肿，散布直径 0.5 ～ 1mm、灰黄或黄白色小结节。继而黏膜坏死脱落，形成浅表溃疡。晚期因虫卵反复沉积，不断出现溃疡、纤维化，使肠壁增厚、变硬或息肉状增生，重者可致肠腔狭窄或梗阻。

光镜下，肠壁内可见急、慢性虫卵结节。晚期有不同程度的纤维化及瘢痕形成，肠黏膜可萎缩或增生形成息肉。

溃疡形成时，虫卵可随坏死物脱落进入肠腔，粪便中可查见虫卵。急性期患者可表现为腹痛、腹泻和脓血便。慢性患者结肠可有梗阻症状，甚至癌变。

2. 肝脏病变 虫卵主要沉积在门管区门静脉分支内，以肝左叶更多见。

肉眼观，早期肝脏轻度肿大，表面或切面上有灰白或灰黄色、粟粒或绿豆大小的结节。晚期肝脏体积缩小、质地变硬、表面变形不平，有沟纹或隆起形成粗大结节，切面因纤维结缔组织沿门静脉分支周围增生呈树枝状分布，故称干线型或管道型肝硬化，与门脉性肝硬化显著不同。

光镜下，早期见门管区附近有较多急性虫卵结节，肝细胞因受压而萎缩、变性或小灶状坏死，肝脏 Kupffer 细胞增生并吞噬血吸虫色素。晚期患者肝内可见慢性虫卵结节，并不断纤维化，导致血吸虫性肝硬化。由于虫卵主要沉积在门管区门静脉分支周围，因而门管区纤维化尤为明显，正常肝小叶未遭受严重破坏，故常无假小叶形成。

因纤维组织增生主要压迫门管区的门静脉分支，引起窦前性门静脉高压，在临床上较早出现腹水、巨脾和食管下段静脉曲张等。

3. 脾脏病变 肉眼观，早期主要由于成虫代谢产物的作用致使脾内单核吞噬细胞增生。后期因门静脉高压引起脾脏长期淤血，脾脏体积可显著增大，重量可增加到 4000g 以上。切面呈暗红色，质地坚韧，被膜增厚，脾小梁清楚，脾小体萎缩或消失，并见棕黄色含铁小结。

光镜下，脾窦扩张，窦壁纤维组织增厚，巨噬细胞增生并有血吸虫性色素沉着。临床上患者可有脾功能亢进，表现为贫血、白细胞和血小板减少等。

4. 其他病变 肺脏有大量虫卵沉积时，形成急性虫卵结节，X 线片影像似支气管肺炎或粟粒性肺结核病。临床上可有咳嗽、气促、哮喘等表现。脑内虫卵主要沉积于大脑顶叶、颞叶和枕叶，可出现脑炎、癫痫、头痛等。儿童长期反复感染血吸虫可延缓生长发育，造成血吸虫病侏儒症，现已少见。

复习思考题

1. 请列表比较结核结节、梅毒树胶肿和血吸虫病慢性虫卵结节的病变特点。
2. 请列表比较原发性肺结核与继发性肺结核的病变特点。
3. 简述血吸虫性肝硬化区别于其他肝硬化的特点有哪些？
4. 请介绍常见性病（淋病、尖锐湿疣、梅毒）的病原体及其主要病理特点。

下篇　病理生理学

第十四章　疾病概论

扫一扫，查阅本章所有数字资源

疾病是对应于健康的一种异常生命状态。本章主要围绕疾病相关概念、原因、规律、机制和转归等问题，探讨疾病发生发展的病理生理学基础。

第一节　疾病相关概念

一、健康

世界卫生组织（WHO）指出，健康（health）不仅是没有疾病或虚弱，而且是躯体、精神和社会适应上的一种完好状态。由此可见，维持健康不仅需要内环境稳定（内稳态），还需要心理平衡和社会适应能力良好。值得重视的是，身心健康可相互影响，即长期罹患躯体疾病可能引发心理障碍，而心理或社会适应障碍也可引发躯体疾病。

二、疾病

目前认为，疾病（disease）是指在一定病因作用下，由机体内稳态调节紊乱而导致的异常生命活动。其基本特点如下：①任何疾病均由病因引起，但少数（特发性）疾病迄今病因未明。②机体内稳态或自稳调节机制紊乱是疾病发生发展的基础。③患病机体在分子、细胞或器官水平功能代谢和（或）形态结构发生改变，常伴临床表现（症状、体征）及辅助检查异常，但早期或轻者可仅有辅助检查异常而无临床表现。④疾病动态演变，遵循发生、发展与转归的一般规律。

三、亚健康

亚健康（sub-health），亦称“第三状态”，是指机体处于健康与疾病之间的生理功能低下状态，表现为躯体功能、心理或社会适应能力下降，但尚未达到明确的疾病诊断标准。其中，躯体性亚健康主要表现为疲乏无力、精神不振等；心理性亚健康主要表现为焦虑、烦躁、睡眠不佳等；社会适应性亚健康主要表现为与社会成员关系不和谐，产生孤独感等。WHO 调查显示，人群中约 75% 处于亚健康状态。值得重视的是，亚健康状态处于动态变化之中，既可能通过积极调整回归健康，也可能因忽视而转向疾病。

四、衰老

生长、发育、衰老、死亡是生命的基本规律，衰老是其中不可避免的阶段。衰老（ageing）指生物个体发育成熟后，随增龄在分子、细胞、组织、器官及系统各层面发生渐进性、累积性、普遍性的不可逆性功能衰退。这一过程不仅导致生理储备力下降、心理适应力减弱及死亡风险增加，还与多种老年性疾病（如心血管疾病、神经退行性疾病等）的发生发展密切相关。衰老的核心是细胞老化（senescence），即细胞在遭受 DNA 损伤、端粒缩短、氧化应激或癌基因激活等压力下，进入一种永久性的生长停滞状态。

第二节　病因学基础

一、疾病发生的原因

疾病发生的原因（简称病因）是指引起疾病必不可少的，并赋予疾病特征性或决定疾病特异性的因素。病因种类繁多，主要分为如下几类。

（一）生物因素

生物因素主要包含各种病原微生物（如细菌、病毒、真菌等）和寄生虫，可引发各种感染性疾病，是最常见的病因。其致病性主要取决于病原体的数量、毒性和侵袭力，也与宿主的防御能力有关。病原体致病通常有特定的入侵途径（如呼吸道）和定位，并且必须与宿主相互作用才能引起疾病（如牛型结核分枝杆菌引起的结核病是人畜共患传染病，而鸟型结核分枝杆菌对人一般无感染性）。此外，病原体作用后常可引起机体的免疫反应。

（二）理化因素

物理因素主要包括高温、低温、机械力、电流及辐射等。其致病性主要取决于作用部位、范围、强度及持续时间，通常与机体反应性关系不大。物理因素对组织损伤缺乏明显选择性、潜伏期短或无，多数物理性致病因素只引发疾病但不影响疾病的发展。化学因素主要包括各种有害化学物质，如强酸、强碱、毒物、化学致癌物等，其致病性除与化学物质性质和剂量有关外，还受机体状态影响。多数化学物质对组织损伤有选择性（如四氯化碳主要损害肝脏），一般潜伏期较短（除慢性中毒外），且在疾病发生发展中均发挥作用。

（三）营养因素

维持生命活动必需的营养素（如蛋白质、碳水化合物、脂肪、维生素、矿物质、水及纤维素）不足或过量，均可引发疾病。例如，水摄入不足可致脱水，过量则可引发水中毒；维生素 D 缺乏可导致婴幼儿佝偻病、成人骨软化症及骨质疏松，而过量摄取可致维生素 D 中毒。

（四）遗传因素

遗传因素主要有两种情况：①遗传性疾病：主要由基因突变或染色体畸变引起。基因突变可引起蛋白质结构或功能异常，导致分子病（如苯丙酮尿症）；染色体畸变可致染色体病（如先天愚型）。②遗传易感性：指不同人群或个体由于遗传因素差异，在外界环境因素作用下易患某种疾病的倾向。以高血压病为例，如果父母患病，子女因遗传背景而面临更高的患病风险。

（五）先天因素

先天因素是指能够损害胎儿发育的因素，由先天因素引起的疾病称为先天性疾病。例如，母亲在妊娠早期感染风疹病毒，可损害胎儿心脏发育，导致先天性心脏病。

（六）免疫因素

免疫因素主要通过以下三种机制致病：①超敏反应：机体对特定抗原（如花粉、药物等）产生异常或过度的免疫应答，从而直接损伤组织或引发功能障碍，如青霉素可引发 I 型超敏反应，导致过敏性休克。②免疫缺陷：遗传、感染或药物等多种原因可损伤甚至破坏免疫系统，导致其功能低下或缺陷，如人类免疫缺陷病毒（HIV）攻击 $CD4^+$T 辅助细胞，可引起获得性免疫缺陷综合征（艾滋病）。

③自身免疫性疾病：免疫系统错误地将自身成分识别为外来抗原并发起攻击，导致组织损害或功能障碍，如系统性红斑狼疮患者因产生针对细胞核成分的自身抗体，最终造成多器官损害。

（七）精神、心理、社会因素

精神、心理、社会因素主要包括长期紧张工作、负面情绪（如恐惧、焦虑、悲伤、愤怒），遭遇突发重大事件（如灾害、生活变故）及慢性压力源（如不良人际关系）等。它们不但可引发精神障碍类疾病（如抑郁症），还可导致机体功能代谢紊乱和结构损伤，诱发高血压病、消化性溃疡、甲状腺功能亢进等躯体疾病。

二、疾病发生的条件

疾病发生的条件是指在病因的作用下，能促进或减缓疾病发生发展的机体状态、自然环境或社会因素。条件本身不直接致病，但可影响病因对机体的作用。例如，结核分枝杆菌是肺结核病的病因，但其致病性受条件的影响：营养状况良好、生活习惯健康的个体，不易发病；相反，营养不良、生活条件恶劣者，则更易感。在疾病条件中，能够增强病因作用从而促进疾病发生发展的因素，称为诱发因素（简称诱因），如呼吸道感染是冠心病患者发生心力衰竭的常见诱因。同一因素在不同疾病中可能扮演不同角色，对某一疾病是病因，对另一疾病则可能是条件。例如，寒冷是冻疮的明确病因，而在支气管炎中则是条件。

当某些疾病的病因与条件难以清晰界定时，通常将能增加疾病发生风险的因素统称为危险因素。例如，吸烟、肥胖和高血压等属于动脉粥样硬化的危险因素。

第三节　发病学基础

扫一扫，查看此处教学资源

发病学（pathogenesis）主要研究疾病发生、发展及转归的规律和机制。不同疾病均有其特定的发展规律和发病机制，本节仅讨论疾病发生发展的一般规律和基本机制。

一、疾病发生发展的一般规律

（一）内稳态失衡

内稳态平衡依赖于机体的自我调节（反馈机制尤为关键），它是维持正常生命活动的先决条件。相应地，内稳态失衡或紊乱，则是所有疾病发生与发展的共同病理生理基础。以高钾血症为例，细胞外液的钾离子稳态主要依赖于肾脏的精准调节，通常多吃多排，少吃少排。然而，当肾功能严重受损使钾离子排泄障碍时，正常反馈调节则无法维持血钾稳定，导致高钾血症（内稳态失衡）。高血钾会干扰心肌细胞膜电位，进而导致心肌兴奋性、传导性、收缩性和自律性异常，甚至危及生命。

（二）损伤与抗损伤

对损伤做出抗损伤反应是生物体的重要特征。疾病过程中，损伤与抗损伤交织并存，二者力量的动态变化直接影响疾病的进程与转归。以急性感染为例，病原体入侵引发组织变性坏死、代谢紊乱甚至器官功能障碍等一系列损伤反应；机体通过细胞吞噬、抗体中和、炎症防御及体温调节等启动抗损伤反应。其中，损伤占优势则病灶扩大，病情恶化；抗损伤占优势则病原体被清除，病情缓解。

值得注意的是，损伤与抗损伤并无严格界限，在一定条件下还可相互转化。例如，休克早期小动脉收缩利于维持血压，但若收缩时间过长，则会引起受累脏器缺血缺氧和功能障碍。此外，损伤与抗损伤反应在不同疾病中表现各异，构成了不同疾病的独特特征。

（三）因果交替

因果交替指疾病发生发展过程中，由原始病因作用于机体所产生的结果，又可作为新的原因引起新的结果。这种因果关系的相互转化常加重病情，导致恶性循环。以 DIC 所致出血为例，严重感染（原始病因）激活了凝血系统（果）；凝血系统的激活（因）造成大量微血栓形成（果）；微血栓的形成（因）消耗了凝血因子和血小板并继发纤溶亢进（果）；最终，促凝物质消耗和纤溶亢进（因）引发广泛出血（果），使病情在链式发展中不断恶化。值得注意的是，许多疾病一旦发展到特定阶段，即使原始病因已经去除，仍能通过因果交替规律推动疾病的进展。因此，揭示因果交替的内在机制，及时发现并阻断恶性循环，是促使疾病向康复方向发展的关键。

（四）局部和整体

多数疾病都有局部表现和全身反应，二者互相关联、互相影响。一方面，局部病变常通过神经 – 体液途径引起全身反应，如皮肤疖肿，既有局部肿痛的表现，还可引起发热、外周血白细胞增多等全身反应；另一方面，全身性疾病也可表现出局部的症状或体征，如糖尿病患者常伴皮损愈合障碍，表现为局部难治性溃疡。因此，需厘清疾病局部表现和全身反应的关联，避免顾此失彼。

二、疾病发生发展的基本机制

在健康状态下，机体内环境保持稳定平衡。疾病发生时，内稳态被打破，机体通过神经、体液、细胞、分子等基本机制进行调节，建立新稳态，这些机制可单独或协同作用并相互影响。

（一）神经–体液机制

1. 神经机制 神经系统在维持和调控人体生命活动中起主导作用，故神经机制广泛参与疾病的发生发展。神经系统疾病的发病以神经机制为主，如癫痫、帕金森病、阿尔茨海默病及流行性乙型脑炎，涉及脑电活动异常、神经递质传递障碍及神经元损伤等。脑卒中由血管病变引起，但其主要临床表现源于神经组织的继发性损伤。神经机制还广泛参与非神经系统疾病，如休克与交感神经过度兴奋有关，有机磷中毒与胆碱能神经过度激活有关，肝性脑病则与脑内神经递质失衡有关。此外，长期负面的社会心理因素可通过影响中枢神经系统功能，诱发多种心身疾病。

2. 体液机制 体液是维持内稳态的基础，其量变或质变会打破内稳态，成为疾病发生发展的基本机制。体液因素种类繁多，包括电解质成分（如钠、钾、钙离子）和体液因子（如内分泌激素、化学介质和细胞因子等生物活性物质）。这些体液因子主要通过内分泌（经血液循环作用于远距离靶细胞）、旁分泌（作用于邻近细胞）和自分泌（作用于分泌细胞自身）等方式发挥作用。

在疾病发生发展过程中，神经机制与体液机制常同时参与并密切关联，因此常称其为神经 – 体液机制。以长期精神紧张所致的高血压病为例，长期精神紧张→ 中枢功能紊乱→交感神经持续兴奋（神经机制）→肾素 – 血管紧张素 – 醛固酮系统激活（体液机制），二者共同作用使细小动脉收缩、水钠潴留，最终导致血压升高。

（二）细胞和分子机制

1. 细胞机制 细胞是机体最基本的结构和功能单位，其功能代谢障碍和结构损伤，是引发疾病的基本机制。致病因素可无选择性地直接损伤细胞（如烧伤），也可选择性地作用于特定细胞（如肝炎病毒可特异性感染肝细胞）并通过干扰其代谢、功能及结构而致病。目前，细胞机制主要涉及细胞膜和细胞器（如线粒体）的结构损伤和功能障碍。例如，细胞膜上离子泵（如钠泵、钙泵）失调时，细胞内外离子失衡，Na^+、Ca^{2+} 在细胞内大量积聚，造成细胞水肿、钙超载乃至细胞死亡。此外，线粒体损伤时，会影响氧化磷酸化过程，导致 ATP 生成减少、活性氧（ROS）累积，进而引起能量代谢障碍和

氧化应激损伤。这些细胞层面的病变累积最终会导致器官功能障碍。

2. 分子机制　蛋白质是机体生命活动的主要分子基础，从分子医学的角度看，患病时机体形态和功能的异常实质上是由特定蛋白质的结构或功能变异所致的。蛋白质的结构和功能受基因序列控制并被细胞所处环境的影响，因此，基因及其表达的调控环境是决定健康或患病的基础。由遗传性或获得性基因变异引起的一类以蛋白质异常为特征的疾病，称为分子病。例如，酶缺陷引起的蚕豆病、血红蛋白异常引起的地中海贫血、受体异常引起的重症肌无力、膜转运障碍引起的胱氨酸尿症。此外，蛋白质翻译后若发生错误折叠或异常修饰，即使无基因变异，也可因构象异常引发构象病，如朊蛋白错误折叠所致的疯牛病。

第四节　疾病的转归

疾病的转归是指疾病发展的最终结局，有康复和死亡两种形式。

一、康复

康复可分为完全康复与不完全康复。完全康复，即痊愈，指疾病所致的损伤完全消失，机体的功能代谢与形态结构完全恢复正常。不完全康复则指疾病的损伤得到控制、主要症状消失，但病理改变并未完全恢复。此时，机体通过代偿机制维持相对正常的生命活动，部分疾病可能遗留一定后遗症。

二、死亡

死亡是生命活动过程的必然结局。传统观点认为，死亡是一个渐进过程，可分为濒死期、临床死亡期和生物学死亡期。临床上一直把心跳和呼吸永久性停止作为死亡的标志，即“心肺死亡”模式。但随着起搏器、呼吸机等复苏技术的普及和进步，“心肺死亡”时间的确定面临挑战。

1968 年，哈佛大学医学院死亡定义审查特别委员会提出将脑死亡（brain death）作为个体死亡的判定标准。脑死亡是指全脑功能（包括大脑、间脑和脑干）不可逆的永久性丧失，以及机体作为一个整体功能的永久性停止。其主要指征包括：①自主呼吸停止：脑干死亡使自主呼吸停止，而心跳因心肌自律性可短暂维持，故仅以自主呼吸停止作为判定指标。②不可逆性深度昏迷。③脑干神经反射消失（如瞳孔散大或固定、对光反射、角膜反射、咳嗽反射及吞咽反射等消失）。④脑电波消失。⑤脑血液循环完全停止。需特别注意，“脑死亡”必须与“植物状态”相鉴别：后者仅大脑皮质功能受损，主观意识丧失，但仍保留皮质下功能，能维持自主呼吸。

随着生命末期照护理念的进步，临终关怀备受重视，旨在为临终患者及家属提供医疗、心理与社会的全方位支持，以帮助患者安详、平静地接纳死亡。美国老年病学会提出了临终关怀八要素，涵盖了从减轻痛苦、维护尊严、避免过度医疗，到保障生命质量、减轻经济负担及提供治丧支持等核心内容。在我国，临终关怀专科医院或病房的设立正推动“安详离世”从理念走向实践，为生命终点提供有温度的守护。

复习思考题

1. 如何理解亚健康状态对个体及社会的双重影响？
2. 请结合具体案例，阐述如何利用疾病发生发展的一般规律指导疾病的防治。
3. 临终关怀的意义和挑战分别是什么？

扫一扫，查阅本章所有数字资源

第十五章　水、电解质代谢紊乱

体液由细胞内液和细胞外液组成，前者是新陈代谢的场所，后者构成细胞赖以生存的内环境。水与电解质是体液的主要成分。正常情况下，机体的水、电解质在神经－内分泌系统的调节下处于动态平衡，保障内环境的稳定和新陈代谢的正常进行。多种致病因素可打破此平衡，导致体液容量、分布及电解质异常，引发内稳态失衡、组织代谢紊乱及多器官功能障碍，严重时可危及生命。

第一节　水、钠代谢紊乱

水、钠代谢紊乱关系密切并且相互影响，故临床上常合并分析。根据体液容量结合渗透压变化，分为脱水（低渗性脱水、高渗性脱水、等渗性脱水）、水中毒和水肿；根据血钠浓度变化，分为低钠血症和高钠血症。

一、正常水、钠代谢

（一）体液的容量及分布

体液的容量与分布相对稳定，成年男性体液总量约占体重的60%，其中细胞内液约占体重的40%，细胞外液约占体重的20%；细胞外液主要包括组织间液（约占体重的15%）与血浆（约占体重的5%），另有极少量分布于关节囊、胸膜腔、颅腔等密闭腔隙，由上皮细胞分泌而成，称为跨细胞液（第三间隙液）。体液含量因年龄、胖瘦及性别不同而存在差异：儿童高于成人；因肌肉组织含水量高于脂肪组织，故瘦人高于胖人；女性因脂肪比例较高而肌肉比例较低，其体液总量（约占体重的50%）低于男性。

（二）体液的组成

1. 水　水是维持人体正常生理活动的重要物质之一。水作为良好的溶剂和生化反应的场所，能够促进物质运输，并直接参与水解、水化和加水脱氢等重要反应；水的比热和蒸发热较大，流动性好，对体温调节起重要作用；水还具有润滑作用，有利于眼球转动、关节活动等；结合水（与蛋白质、黏多糖和磷脂等结合的水）可使组织、器官坚实柔韧，尤其是保证各种肌肉具有独特的机械功能。

正常成人每天水的摄入和排出量保持动态平衡，总量为2000～2500mL。水的来源包括饮水、食物中的水和代谢水，其排出途径则为泌尿道、呼吸道、皮肤及消化道。其中，每日经皮肤非显性蒸发的水分约500mL，经呼吸蒸发的水分约350mL，前者仅含极少量电解质，后者则不含电解质，故二者可看作纯水。当机体大量出汗时，其汗液为低渗液，主要溶质为氯化钠，并含少量K^+，因此大量出汗需补充水分及电解质。尿液排出量取决于水的摄入量和其他途径排水的多少，成人每日尿量为1000～1500mL，为清除机体代谢废物，每日最低必需尿量约为500mL。其他三条途径的排水量相对稳定（约1000mL），故成人每日最低排水量为1500mL。要维持水的出入量平衡，每日需水量（日需要量）为1500～2000mL（表15-1）。

表 15–1　健康成人每日水的来源和去路

来源	体积（mL）	去路	体积（mL）
饮水	1000 ～ 1300	尿液	1000 ～ 1500
食物水	700 ～ 900	皮肤蒸发	500
代谢水	300	呼吸蒸发	350
		粪便含水	150
合计	2000 ～ 2500	合计	2000 ～ 2500

2. 电解质　体液的电解质主要由以离子形式存在的无机盐及少量有机物构成。电解质的主要功能包括：维持体液渗透压和酸碱平衡、维持神经肌肉的静息电位并参与其动作电位的形成，以及参与新陈代谢等。

细胞内液与细胞外液的电解质成分存在显著差异，但所含阴、阳离子的电荷总数相等，以维持体液的电中性。具体而言，细胞内液以 K^+ 为主要阳离子，HPO_4^{2-}和蛋白质等为主要阴离子；而细胞外液，其血浆和组织间液的电解质成分与含量基本一致，主要阳离子是 Na^+，其次是 K^+、Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 等；主要阴离子为 Cl^-，其次是 HCO_3^-、HPO_4^{2-}、SO_4^{2-}等。二者的主要区别在于蛋白质浓度，血浆蛋白质浓度约为 7%，远高于组织间液（0.05% ～ 0.35%）。

正常成人体内钠含量为 40 ～ 50mmol/kg 体重，其中约 40% 为不可交换钠（主要结合于骨基质）；约 60% 为可交换钠，其中约 50% 分布于细胞外液，约 10% 分布于细胞内液。血清 Na^+ 浓度的正常范围为 135 ～ 150mmol/L，而细胞内 Na^+ 浓度仅为 10mmol/L 左右。成人每天钠摄入量为 100 ～ 200mmol，主要来自食盐，几乎全部由小肠吸收。其排泄主要通过肾脏随尿排出，具有“多吃多排、少吃少排、不吃不排”的特点，并常伴随 Cl^- 的排出。此外，汗液和粪便也有少量 Na^+ 排出。正常情况下，钠的摄入与排出保持动态平衡。

（三）体液的渗透压

溶液的渗透压取决于溶质中分子或离子的数目。体液内起渗透作用的溶质主要是电解质。血浆和组织间液的渗透压 90% ～ 95% 来源于单价离子 Na^+、Cl^- 和 HCO_3^-，剩余的 5% ～ 10% 由其他离子、葡萄糖、氨基酸、尿素及蛋白质等构成。由血浆蛋白质（主要是白蛋白）所产生的胶体渗透压极小，仅占总渗透压的 1/200。但由于晶体物质易于透过毛细血管壁，而蛋白质难以透过，故胶体渗透压在调节血管内外水的平衡和维持血容量中起重要作用。维持细胞内液渗透压的离子主要是 K^+。正常情况下，细胞内液与细胞外液的渗透压基本相等。通常血浆渗透压为 280 ～ 310mOsm/（kg・H_2O），在此范围内为等渗，低于 280mOsm/（kg・H_2O）为低渗，高于 310mOsm/（kg・H_2O）为高渗。

（四）体液容量及渗透压的调节

机体主要是通过神经 – 内分泌系统调节体液容量和渗透压的相对稳定。

1. 渴感　渴觉中枢位于下丘脑外侧区，与渗透压感受器相邻。细胞外液渗透压的升高是引起渴感的主要因素，其通过刺激渗透压感受器而兴奋渴觉中枢；此外，当血容量或血压明显降低时，也可刺激渴觉中枢引发渴感。渴感使机体主动饮水，从而使细胞外液渗透压降低、血容量及血压回升。

2. 抗利尿激素（antidiuretic hormone，ADH）　由下丘脑视上核合成，储存于神经垂体。其释放主要受细胞外液渗透压调控，也受血容量、血压等因素调节。ADH 的分泌阈值约为 280mOsm/（kg・H_2O）。当细胞外液渗透压低于该阈值时，ADH 分泌几乎完全被抑制；而渗透压升高 1% ～ 2% 即可显著刺激其释放。当血容量和血压明显降低时，也可通过刺激左心房和胸腔大静脉的容量感受器和颈动脉窦、主动

扫一扫，查看此处教学资源

脉弓的压力感受器，反射性促进 ADH 分泌，增加对水的重吸收以恢复血容量。值得注意的是，血容量显著减少对 ADH 分泌的促进作用远超过血浆渗透压降低对 ADH 分泌的抑制作用，说明血容量明显降低时机体优先维持血容量。此外，疼痛、精神紧张、血管紧张素Ⅱ等也可促进 ADH 分泌。

3. 醛固酮 是肾上腺皮质球状带合成和分泌的盐皮质激素，其分泌主要受肾素－血管紧张素系统调控（血容量减少或血压降低时激活）；此外，血清 K^+ 浓度升高和 Na^+ 浓度降低（或细胞外液渗透压降低）也可直接刺激其分泌。醛固酮的核心作用是促进肾远曲小管和集合管对 Na^+ 的重吸收，常伴有 Cl^- 和水的重吸收，并可通过 K^+/ Na^+、H^+/ Na^+ 交换，促进 K^+、H^+ 的排出。反之，高血钠或高渗透压则会抑制其分泌。

4. 心房钠尿肽（atrial natriuretic peptide，ANP） 是由心房肌细胞产生的肽类激素。心房扩张、血容量增加、血钠增高等均可刺激其释放。ANP 通过多种机制发挥利钠利尿作用：①增加肾小球滤过率。②抑制近曲小管、髓袢及集合管对钠、水的重吸收。③抑制肾素、醛固酮和 ADH 的分泌。④拮抗血管紧张素的缩血管效应，从而拮抗肾素－血管紧张素－醛固酮系统和 ADH 的作用。

5. 水通道蛋白（aquaporins，AQP） 是一组构成水通道、与水通透有关的细胞膜转运蛋白，广泛存在于红细胞、肾脏、眼球和脑组织中。不同的 AQP 亚型有其特异的组织分布，并通过不同机制调节肾小管和其他器官对水的通透性。

扫一扫，查看此处教学资源

二、脱水

脱水（dehydration）指由于体液丢失过多或水摄入不足，导致细胞外液减少并伴有功能、代谢变化的病理过程。脱水常伴有血钠和渗透压的变化，故可进一步分为低渗性脱水（细胞外液减少伴低钠血症）、高渗性脱水（细胞外液减少伴高钠血症）和等渗性脱水（细胞外液减少而血钠正常）三种类型。

（一）低渗性脱水

低渗性脱水（hypotonic dehydration）是一种以细胞外液量减少，失 Na^+ 多于失水，血清 Na^+ 浓度低于 135mmol/L，血浆渗透压低于 280mOsm/（kg・H_2O）为特点的脱水，又称为低容量性低钠血症（hypovolemic hyponatremia）。

1. 原因和机制 多因大量体液丢失或积聚在“第三间隙”，而治疗时只补充水而未适当补钠所致。

（1）经肾丢失 常见原因：①长期使用袢利尿剂：如呋塞米或噻嗪类利尿剂能抑制髓袢升支或远曲小管对 Na^+ 的重吸收。②肾上腺皮质功能不全：醛固酮分泌不足，导致肾小管对 Na^+ 重吸收减少。③肾疾病：如慢性间质性肾疾患，可破坏肾髓质高渗状态或损害髓袢功能，可致 Na^+ 随尿排出增多。④肾小管性酸中毒：肾小管泌 H^+ 障碍，使 H^+/ Na^+ 交换减少，导致 Na^+ 重吸收障碍。

（2）肾外丢失 常见于：①经消化道失液：这是低渗性脱水最常见的原因，如呕吐、腹泻、胃肠引流等导致大量含 Na^+ 消化液丢失而只补充水或葡萄糖溶液。②体液在第三间隙积聚：某些疾患引起大量胸水、腹水，反复抽放而仅补充水。③经皮肤丢失：大量出汗、大面积烧伤致含 Na^+ 体液丢失后只补充水或钠补充不足。

2. 对机体的影响

（1）渴感不明显 细胞外液低渗状态直接抑制渴觉中枢，故轻症或早期患者无口渴感。但在重症或晚期患者中，因血容量严重减少对渴觉中枢产生的强烈刺激可超越低渗的抑制作用，进而引发口渴感。

（2）尿的变化 ①尿量与尿比重：早期，因细胞外液低渗状态抑制 ADH 分泌，导致肾小管重吸收水减少，故尿量变化不明显、尿比重降低；晚期，因血容量严重减少刺激 ADH 分泌，导致肾小管重吸收水增加，使尿量减少、尿比重升高。②尿钠浓度：是鉴别病因的关键指标。肾性失钠时，因肾脏保钠机制受损，故尿 Na^+ 浓度增高（＞20mmol/L）；肾外性失钠时，肾脏保钠能力正常，可因血容量减少激活肾素－血管紧张素－醛固酮系统，促进肾小管对 Na^+ 重吸收，导致尿 Na^+ 浓度显著降低

（＜ 10mmol/L ）。

（3）细胞外液显著减少而易发生休克　低渗性脱水时，若细胞外液的低渗状态得不到及时纠正，水从细胞外液移入渗透压相对较高的细胞内液，使细胞外液进一步减少。同时，细胞外液低渗抑制 ADH 分泌，使肾脏在脱水早期排水无明显减少，且患者因无渴感而难以自觉补液。以上因素共同导致血容量显著下降，易进展为低血容量性休克。外周循环衰竭症状出现较早，表现为直立性眩晕、血压下降、四肢厥冷、脉搏细速、静脉塌陷等。

（4）组织脱水征明显　细胞外液减少直接引起组织脱水。同时，血浆容量减少引起血液浓缩，导致血浆胶体渗透压升高、流体静压降低。这一变化促使组织液生成减少、回流增加，从而进一步加剧了组织脱水，最终表现为皮肤弹性减退、眼窝及婴幼儿囟门凹陷等脱水征。

（5）细胞内液增多　水向细胞内转移，引起细胞水肿，如脑细胞水肿，可导致细胞功能和代谢障碍。

3. 防治原则

（1）防治原发病，去除病因。

（2）适当补钠　原则上给予等渗液以恢复细胞外液容量，血钠过低者需适当使用高渗钠溶液。如出现休克，则按休克的处理原则积极抢救。

（二）高渗性脱水

高渗性脱水（hypertonic dehydration）是一种以细胞外液量和细胞内液量均减少，失水多于失 Na^+，血清 Na^+ 浓度高于 150mmol/L，血浆渗透压高于 310mOsm/（kg・H_2O）为特点的脱水，又称低容量性高钠血症（hypovolemic hypernatremia）。

1. 原因和机制

（1）水摄入不足　由水源断绝、进食或饮水困难及渴感减退或丧失所致。

（2）水丢失过多　主要见于以下途径：①经肾丢失：中枢性尿崩症（ADH 生成和释放不足）或肾性尿崩症（肾小管对 ADH 反应性降低）导致肾脏排出大量低渗尿；此外，使用大量甘露醇、葡萄糖等高渗溶液脱水，或为昏迷、术后患者鼻饲高蛋白饮食，均可发生渗透性利尿而引起失水。②肾外丢失：癔症、代谢性酸中毒等所致的过度通气，经呼吸道失水过多；高热、大量出汗及甲状腺功能亢进时，经皮肤丢失大量低渗液；呕吐、腹泻及消化道引流等导致等渗或低渗的消化液大量丢失。婴儿对水丢失更为敏感，需特别注意。

渴觉中枢对渗透压的升高极为敏感。上述情况发生时，对口渴反射正常者，若能及时饮水，则很少引起高渗性脱水；一旦无法及时补充水分，则可发展为高渗性脱水。

2. 对机体的影响

（1）渴感明显　主要由细胞外液高渗刺激渴觉中枢所致，同时血容量减少及唾液分泌减少（口干）也加剧了渴感。这是机体重要的保护机制，可促使患者主动饮水，但体弱者和老年人渴感可不明显。

（2）尿的变化　①尿量与尿比重：血浆渗透压升高及血容量减少均可刺激 ADH 释放，使肾对水重吸收增多，故尿量减少、尿比重增高（尿崩症除外）；②尿钠浓度：早期，血容量下降不明显，醛固酮分泌可不增加，尿钠浓度可无明显变化或因尿浓缩而升高；晚期，血容量显著降低促使醛固酮分泌增多，导致肾小管重吸收钠增加，尿钠浓度降低。

（3）细胞内液显著减少　由于细胞外液高渗，细胞内水分移入渗透压相对较高的细胞外液，有助于恢复循环血量，但同时引起细胞脱水，致使细胞皱缩。因此，高渗性脱水时细胞内液减少明显。

（4）细胞外液减少程度相对较轻，休克发生较晚　水从细胞内液向细胞外液转移，加之口渴感使患者主动饮水及肾脏重吸收水增多，以上代偿机制不但促进渗透压回降，更有助于血容量部分恢复。因此，与低渗性脱水相比，高渗性脱水时细胞外液和血容量的减少相对较轻，故脱水体征、血压下降、血液浓缩及氮质血症的程度也相对较轻，在早期和中期不易发生休克。但重症高渗性脱水患者最终仍会因血容量明显减少而出现循环衰竭。

（5）中枢神经系统功能障碍　重度高渗性脱水时，严重的细胞外液高渗可使脑细胞严重脱水，引发中枢神经功能障碍，表现为烦躁、肌肉抽搐、嗜睡、昏迷甚至死亡。此外，脑组织因细胞脱水而显著缩小时，脑皮质与颅骨之间血管张力的增大可导致静脉破裂，引起蛛网膜下腔和局部脑内出血。

（6）脱水热　严重脱水者（尤其是小儿），因汗腺脱水导致排汗与蒸发散热减少，引起体温升高，称脱水热。

3. 防治原则

（1）防治原发病，去除病因。

（2）合理补液　高渗性脱水时，机体失水多于失钠，但体内总钠量仍是减少的。治疗时需谨慎补充水分，可静脉输注 5% ～ 10% 葡萄糖溶液，但需注意速度不宜过快，以防加重心脏负担和引起水中毒。待缺水得到部分纠正后，应及时补充钠盐，通常使用生理盐水与 5% ～ 10% 葡萄糖的混合液，以免细胞外液转为低渗状态。

（3）适当补钾　高渗性脱水时，细胞内脱水导致 K^+ 外移，引起高钾血症和尿钾排泄增加（醛固酮升高时尤为明显）。补液若仅给予盐水和葡萄糖溶液，则可促进 K^+ 向细胞内转移而诱发低钾血症，因此需适当补钾。

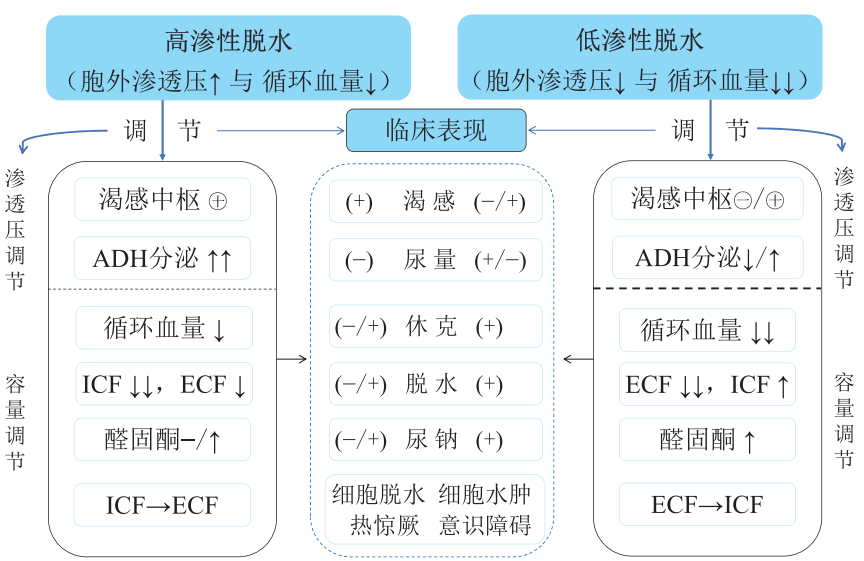
（三）等渗性脱水

等渗性脱水（isotonic dehydration）是以细胞外液量减少，但水、钠成比例丢失，血清 Na^+ 浓度和血浆渗透压仍维持在正常范围之内为特点的脱水。

1. 原因　任何等渗性体液的大量丢失在短期内均可引起等渗性脱水，可见于呕吐、腹泻、大面积烧伤、大量抽放胸（腹）腔积液等情况。等渗性脱水，如不及时进行处理，可通过皮肤和呼吸蒸发等途径继续丢失水分而转变为高渗性脱水；如只补充过多低渗液则可转变为低钠血症或低渗性脱水。

2. 对机体的影响　主要丢失细胞外液，对细胞内液的影响不大。由于组织液减少，患者可出现皮肤弹性减弱、口唇干燥、眼窝下陷、婴幼儿囟门凹陷等脱水征；血容量减少使 ADH 及醛固酮的分泌增加，促进水、钠的重吸收，使尿量减少；由于细胞外液直接迅速丢失，且无细胞内液转移的代偿，血容量减少明显时也可发生低血容量性休克。

高渗性脱水和低渗性脱水对机体的影响及机制见图 15–1，而等渗性脱水对机体的影响介于高渗性脱水和低渗性脱水之间。



注：ECF：细胞外液；ICF：细胞内液；→：体液转移方向；↑：增多；↓：减少；+、−、⊕与⊖：程度或兴奋抑制；/：转换

图 15–1　高渗性脱水和低渗性脱水对机体的影响及机制

三、水中毒

水中毒（water intoxication）是指水在体内潴留使体液量明显增多，血清 Na^+ 浓度低于 135mmol/L，血浆渗透压低于 280mOsm/（kg・H_2O），但体钠总量正常或增多，又称高容量性低钠血症（hypervolemic hyponatremia）。

1. 原因和机制

（1）水摄入过多　无盐水灌肠、静脉输入含盐低或不含盐的液体过多过快、精神性饮水过量或持续性大量饮水等，超出肾脏排水能力。

（2）水排出减少　多见于急性肾衰竭及 ADH 分泌过多（恐惧、疼痛、失血、休克或外伤等应激，通过兴奋交感神经促进 ADH 释放）。因肾脏对水平衡具有强大的调节作用，肾功能正常者一般不易发生水中毒。

2. 对机体的影响

（1）体液容量增多与稀释　体液总量增加导致细胞外液增多，血液被稀释。在肾脏排水功能受损的情况下，尿量减少。晚期或重症患者可出现凹陷性水肿。

（2）细胞水肿　由于细胞外液渗透压降低，水向细胞内转移，引起细胞水肿。

（3）脑水肿和颅内高压　水中毒最严重的影响是细胞内、外液增多，引起脑水肿和颅内高压，此时可引起中枢神经系统受压症状，如头痛、恶心、呕吐、记忆力减退、视神经乳头水肿等，严重者可因发生脑疝致呼吸、心搏停止而危及生命。

3. 防治原则

（1）防治原发病。

（2）限制进水量　症状较轻者在停止进水后可自行恢复。

（3）促进水分排出与纠正低渗状态　对于重症患者，应首先静脉输注高渗盐水（如 3% ～ 5%NaCl），以快速提高血浆渗透压、减轻危及生命的脑水肿。同时，可根据病情酌情使用渗透性利尿剂（如甘露醇）或强效利尿剂（如呋塞米）以促进水的排出，但需严密监测电解质水平，防止血钠纠正过快出现新的紊乱。

四、水肿

过多的等渗液在组织间隙或体腔内积聚称为水肿（edema）。水肿是一种病理过程，而非独立的疾病。水肿若发生在体腔内，则称为积水（hydrops），如心包积水、胸腔积水等。

水肿按发生范围分为全身性水肿和局部性水肿；按发生原因分为心性水肿、肾性水肿、肝性水肿、营养不良性水肿、淋巴性水肿、炎性水肿、特发性水肿等；按发生的器官组织可分为皮下水肿、肺水肿、脑水肿等。

扫一扫，查看此处教学资源

（一）水肿的发生机制

正常人的体液容量和组织液容量保持相对恒定，这种恒定主要依赖血管内外液体交换平衡和机体内外液体交换平衡，当平衡失调时即可导致水肿发生。

1. 血管内外液体交换平衡失调　正常情况下血浆和组织液之间不断进行液体交换，使组织液的生成和回流保持动态平衡（图 15–2）。毛细血管流体静压和组织液胶体渗透压是促使液体由血管内向外滤过的力量，而血浆胶体渗透压和组织间隙流体静压是使液体从血管外重吸收入血管内的力量，滤过力量和重吸收力量之差，称为有效滤过压。

有效滤过压 =（毛细血管流体静压 + 组织液胶体渗透压）–（血浆的胶体渗透压 + 组织间隙流体静压）

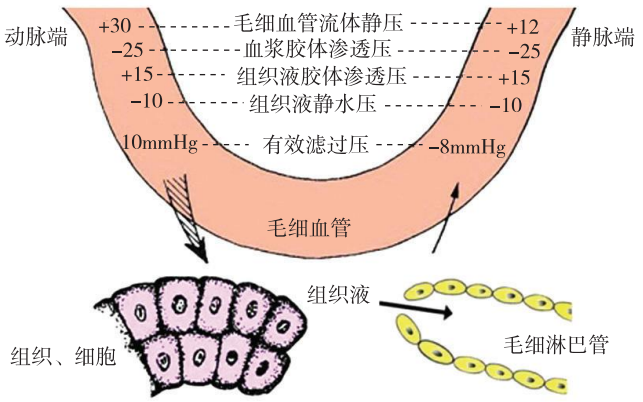


图 15–2 毛细血管内外液体交换示意图

正常情况下，组织液的生成略多于回流，剩余部分经淋巴管回流入静脉。因此，机体不会发生水肿，而一旦上述平衡失调，就可能导致水肿的发生。

（1）毛细血管流体静压升高　毛细血管流体静压升高可导致有效滤过压升高，组织液在毛细血管动脉端生成增多、并削弱其在静脉端的回收能力。当其超过淋巴回流的代偿能力时，即可引起水肿。多见于心力衰竭、肿瘤压迫静脉、静脉内血栓形成等所致的静脉压升高。水肿液的特点是蛋白质含量一般较低。

（2）血浆胶体渗透压降低　血浆胶体渗透压主要取决于血浆白蛋白的浓度。当血浆白蛋白浓度降低时，血浆胶体渗透压降低，组织液回流减少。引起血浆白蛋白浓度下降的原因有：①蛋白质合成障碍，见于胃肠道疾病引起的严重营养不良、严重的肝脏疾病（如肝硬化）等。②蛋白质丢失过多，如肾病综合征时，大量蛋白质从尿中丢失，血浆蛋白含量明显降低。③蛋白质分解代谢增强，见于慢性消耗性疾病，如慢性感染、恶性肿瘤等。此外，水钠潴留等因素引起的稀释性低蛋白血症可进一步加重水肿。

（3）微血管壁通透性增加　在正常微血管中，仅有毛细血管壁允许微量小分子蛋白质通过，因而在血管内外形成了显著的胶体渗透压梯度。当毛细血管和微静脉管壁通透性升高时，血浆蛋白顺浓度差从微血管滤出，使血浆胶体渗透压下降而组织液胶体渗透压升高，组织液生成增多、回流减少而引起水肿。此类水肿主要见于各种炎症，如感染、烧伤、冻伤、化学伤以及昆虫咬伤等，其特点是蛋白质含量较高，可达 30 ～ 60g/L。

（4）淋巴回流受阻　正常情况下，淋巴回流不仅能把生成略多的组织液及其所含蛋白运送回血液循环，还能在组织液生成增多时加强回流进行代偿，具有重要的抗水肿作用。当淋巴回流受阻时，富含蛋白质的组织液潴留，并显著升高局部胶体渗透压，进一步加剧水肿。常见于恶性肿瘤侵入并阻塞淋巴管、乳腺癌根治术时摘除淋巴结、丝虫病成虫阻塞淋巴管等。水肿液的特点是蛋白质含量高，可达 40 ～ 50g/L。

2. 机体内外液体交换平衡失调　正常人体水、钠的摄入与排出处于动态平衡状态，肾脏在其中起重要作用。正常时，经肾小球滤过的水和钠，99% ～ 99.5% 被肾小管重吸收，只有 0.5% ～ 1% 由尿排出。任何原因导致肾小球滤过减少和（或）肾小管重吸收增强时，均可导致水、钠潴留，成为水肿发生的重要原因。其机制如下：

（1）肾小球滤过率下降　肾小球滤过水、钠减少，体内潴留量增加。常见原因有：①广泛肾小球病变，如急性肾小球肾炎时，毛细血管腔因炎症而变窄；慢性肾小球肾炎时，肾单位严重破坏，滤过面积显著减少。②有效循环血量明显减少，如充血性心力衰竭、肾病综合征等引起的肾血流量减少，

肾小球滤过率下降，导致水、钠潴留。

（2）肾小管重吸收水、钠增多　是引起全身性水肿的重要原因。其主要因素如下：①抗利尿激素增加，有效循环血量减少时，容量感受器刺激减弱反射性引起 ADH 分泌增加；同时，肾素－血管紧张素－醛固酮系统激活致肾小管对钠重吸收增多，血浆渗透压升高，进一步促进 ADH 分泌；肝功能障碍时 ADH 灭活减少也使其增加，使肾远曲小管和集合管对水的重吸收增加。②醛固酮增加，充血性心力衰竭、肾病综合征及肝硬化腹水时，有效循环血量下降或肾血流量减少激活肾素－血管紧张素－醛固酮系统，使醛固酮分泌增加；肝功能不全时，肝细胞灭活醛固酮的功能障碍，也使其增多，作用于肾远曲小管和集合管，使钠重吸收增加。③心房钠尿肽（ANP）分泌减少，当有效循环血量明显减少时，ANP 分泌减少，导致近曲小管等部位对水、钠的重吸收增加。④肾小球滤过分数（FF）增加，FF=（肾小球滤过率 / 肾血浆流量）×100%。有效循环血量减少时，肾血管收缩使肾血流量和肾小球滤过率均降低，但出球动脉比入球动脉对血管紧张素Ⅱ更敏感，收缩更加明显，导致肾小球滤过压增高，滤过率相对增高，使 FF 增加，引起肾小管周围毛细血管血浆胶体渗透压升高；同时由于血流量的减少，毛细血管流体静压下降，引起近曲小管重吸收水、钠增加。

需要注意的是，在实际临床中，不同类型的水肿通常是多种机制共同作用的结果，同一因素在不同水肿中的地位也不同，需具体分析。

（二）水肿的特点及对机体的影响

1. 水肿的特点

（1）水肿液的性状　根据性状的不同分为渗出液和漏出液：①渗出液（exudate）的特点是比重高于 1.018，蛋白质含量 30 ～ 50g/L，多浑浊、能自凝，可见多数白细胞，多见于炎症，常由毛细血管壁通透性增高所致；②漏出液（transudate）的特点是比重低于 1.018，蛋白质的含量低于 25g/L，多透明、不能自凝，细胞数目较少，多由毛细血管有效滤过压升高所致。

（2）水肿的皮肤特点　皮下水肿是全身或局部水肿的重要体征。皮下有过多液体积聚导致皮肤肿胀、弹性差、纹理变浅、颜色苍白、皮温降低，用手指按压若出现凹陷或压痕，称为凹陷性水肿（pitting edema），又称显性水肿（frank edema）。然而，在凹陷性水肿出现前，患处组织液虽已增多（可达原体重约 10%），但由于组织间隙中透明质酸、胶原和黏多糖等胶体网状物对液体的吸附作用，按压仍不出现凹陷，称为隐性水肿（recessive edema)。只有当组织液积聚超过胶体网状物的吸附能力时，才形成游离液体，按压时游离液体从按压点向周围散开而出现凹陷，数秒钟后凹陷自然平复。

（3）全身性水肿的分布特点　水肿液的分布取决于水肿类型，其机制与重力效应、组织结构特点和局部血流动力学等因素有关。心性水肿的典型分布特征是首先在低垂部位出现水肿，这是由于重力效应导致远离心脏水平部位的毛细血管流体静压增高，从而更容易形成明显水肿。肾性水肿首先发生在组织疏松的眼睑部，这是由于此区域皮肤伸展性大、组织结构疏松，更易于积聚水肿液。肝性水肿主要表现为腹水，其主要机制是肝硬化等病变导致肝静脉回流受阻，引起肝窦毛细血管流体静压升高，以及白蛋白合成减少引起的血浆胶体渗透压降低。

2. 水肿对机体的影响

水肿对机体的影响具有双面性：①有利的影响，如炎性水肿液可以稀释毒素、运送抗体，纤维蛋白可使炎症病灶局限化，有利于吞噬细胞清除病原微生物等。②不利的影响，其严重程度取决于水肿发生的部位、程度、速度及持续时间等。一方面，水肿可导致细胞营养障碍，表现为伤口不易愈合及抗感染能力降低；另一方面，水肿压迫可引起组织器官功能障碍，严重者危及生命，如喉头水肿可引起窒息，脑水肿可发生脑疝，心包或胸腔积液可使心肺受压，引起呼吸、循环衰竭。

第二节　钾代谢紊乱

一、钾代谢及其调节

（一）钾的分布与平衡

钾是体内重要的无机阳离子之一，其生理功能主要包括参与细胞新陈代谢、维持细胞静息膜电位，调节细胞内外渗透压与酸碱平衡。正常成人体内钾总量为 50 ～ 55mmol/kg 体重，其中约 90% 在细胞内，骨钾约占 7.6%，跨细胞液约占 1%，仅约 1.4% 存在于细胞外液中。钾的摄入与排出保持动态平衡，以维持血清钾浓度在 3.5 ～ 5.3mmol/L 的狭小范围内。机体钾主要来源于膳食摄入，其中摄入的钾约 90% 经肾脏随尿液排出，约 10% 随粪便和汗液排出。肾脏是调节钾平衡的主要器官，其排钾能力具有“多吃多排，少吃少排，但不吃也排”的特点，即使在钾摄入不足的情况下，肾脏仍会持续排出一定量的钾。因此，长期禁食或钾摄入过少，可导致机体总钾量减少和低钾血症。

（二）钾平衡的调节

钾的平衡主要依赖钾的跨细胞转移和肾脏调节。在一些特殊情况下，结肠也成为代偿性排钾途径。

1. 钾的跨细胞转移　调节钾跨细胞转移的基本机制为泵 – 漏机制。其中，“泵”指细胞膜上的 Na^+/ K^+–ATP 酶（钠 – 钾泵），其可逆浓度差将细胞外 K^+ 泵入细胞内；“漏”指细胞内 K^+ 顺电化学梯度，经细胞膜钾离子通道外流。影响因素主要包括：① Na^+/ K^+–ATP 酶活性：细胞外高 K^+、β– 肾上腺素能受体兴奋、胰岛素等可增强该酶活性，促进 K^+ 向细胞内转移；相反，α– 肾上腺素能受体激活则抑制该酶活性，抑制 K^+ 内流。②酸碱失衡：酸中毒促使 K^+ 从细胞内移出，碱中毒则促使 K^+ 移入细胞内。这与细胞内外的 H^+/ K^+ 交换及细胞膜对 K^+ 通透性的改变有关。③渗透压：细胞外液渗透压急剧升高可促使 K^+ 外移。因为高渗导致细胞脱水，K^+ 随水外流；同时细胞脱水导致细胞内 K^+ 浓度升高，进一步促进其漏出。④肌肉运动：反复肌肉收缩可使 K^+ 外移，导致局部细胞外液 K^+ 浓度升高，引发血管舒张，增加血液供应以利于肌肉活动。

2. 肾脏调节　肾脏对钾的调节主要依赖远曲小管和集合管上皮细胞对 K^+ 的分泌与重吸收的动态平衡。

（1）调节机制　①钾的分泌：主要由远曲小管和集合管的主细胞完成。主细胞基膜侧 Na^+/ K^+–ATP 酶主动将 Na^+ 泵出、K^+ 泵入，使细胞内 K^+ 浓度显著高于小管液，利于其顺浓度差经 K^+ 通道扩散至小管液。②钾的重吸收：受集合管闰细胞的调节，主要通过其管腔膜 H^+–K^+–ATP 酶重吸收 K^+（同时分泌 H^+）来实现。

（2）影响排钾的因素　促进肾脏排钾的因素：血钾浓度升高、醛固酮增加、碱中毒以及远曲小管液流速加快等；抑制肾脏排钾的因素：酸中毒及细胞外液 Ca^{2+} 浓度升高等。

3. 结肠排钾　正常情况下，经肠道排出的钾不足总排钾量的 10%。但在肾衰竭导致肾小球滤过率显著下降时，结肠在醛固酮作用下代偿性排钾，其泌钾量可达摄入钾总量的 1/3 左右。

4. 皮肤排钾　汗液 K^+ 浓度为 5 ～ 10mmol/L。在大量出汗时，经由皮肤排钾量增多，造成钾显著丢失。

二、低钾血症

血清钾浓度低于 3.5mmol/L，称为低钾血症（hypokalemia）。

（一）原因和机制

1. 钾摄入不足　在正常饮食情况下，一般不易发生钾摄入不足。但在食物匮乏、患有消化道疾病或术后无法正常进食的患者中，若在静脉补液过程中未同时补充钾或补钾不足，极易造成低钾血症。

2. 钾丢失过多　是低钾血症最常见的原因。主要包括以下途径。

（1）经肾失钾　①长期大量使用髓袢或噻嗪类利尿剂：可抑制髓袢升支粗段及远曲小管起始部对 Na^+ 和 Cl^- 的重吸收，导致远端小管液中 Na^+ 含量升高，进而促进 K^+/ Na^+ 交换，使尿 K^+ 排出增多。②原发性或继发性醛固酮增多症：醛固酮能促进肾脏排钾。③某些肾脏疾患：如肾盂肾炎，可因近曲小管和髓袢对水、钠重吸收障碍，导致远端小管液流速加快，K^+ 的排出增多。④肾小管性酸中毒：Ⅰ型（远端型）酸中毒时，远端肾小管泌 H^+ 障碍，使 H^+/ Na^+ 交换减弱、K^+/ Na^+ 交换增强，导致肾排泄 K^+ 增加；Ⅱ型（近端型）酸中毒时，由于近端小管对 HCO_3^- 重吸收障碍，输送至远端的 HCO_3^- 增多，使管腔液负电位增大，从而促进 K^+ 分泌及排泄。

（2）经胃肠道失钾　常见于严重呕吐、腹泻、胃肠减压、肠瘘或滥用灌肠剂等情况，导致含钾丰富的消化液大量丢失。此外，消化液丢失引起的血容量减少，可继发醛固酮分泌增加，进一步加重肾脏排钾。

（3）经皮肤失钾　大量出汗也可导致钾的显著丢失。

3. 细胞内外钾离子分布异常　此时机体总钾量并未减少，但血钾浓度降低。常见原因如下：①胰岛素过量或应用 β– 受体激动剂：二者均可激活 Na^+/ K^+–ATP 酶，促进 K^+ 向细胞内转移。②碱中毒：一方面，细胞外液 H^+ 浓度降低促使细胞内 H^+ 外移以缓冲酸碱失衡，为维持电中性，K^+ 内流而导致血钾降低；另一方面，肾小管上皮细胞内 K^+ 升高、H^+ 降低，抑制 H^+/ Na^+ 交换、增强 K^+/ Na^+ 交换，导致尿钾排泄增多，加重低钾血症。③钡及粗制棉籽油等中毒：可阻断细胞膜上钾离子通道，抑制 K^+ 外流，导致 K^+ 在细胞内潴留，引起细胞外低钾。④低钾性周期性麻痹：呈散发性或常染色体显性遗传，特征为反复发作的骨骼肌麻痹。发作时，K^+ 向细胞内转移增多导致低钾血症，其确切的分子机制尚未明确。

（二）对机体的影响

低钾血症对机体的影响主要表现为膜电位异常引发的功能障碍、细胞代谢异常引发的损害及酸碱平衡紊乱。

1. 与膜电位异常相关的障碍　静息电位与动作电位的形成均与钾平衡密切相关，低钾血症通过改变膜电位，对可兴奋组织的功能产生显著影响。

（1）对神经肌肉的影响　①急性低钾血症：神经肌肉症状是急性低钾血症的突出表现，主要累及骨骼肌（尤以下肢为著）和胃肠道平滑肌。由于细胞外 K^+ 浓度急剧降低，细胞内外 K^+ 浓度比值增大，静息时 K^+ 外流增加，导致静息电位（Em）绝对值增大，其与阈电位（Et）的距离加大，使细胞处于超极化阻滞状态（图 15–3）。骨骼肌受累表现为肌无力、弛缓性麻痹，严重时可致呼吸肌麻痹，此为低钾血症的主要死亡原因之一；胃肠道平滑肌收缩无力可引起胃肠蠕动减弱，甚至出现麻痹性肠梗阻；中枢神经系统受累则表现为精神萎靡、反应淡漠，严重者可出现嗜睡或昏迷。②慢性低钾血症：因病程缓慢，细胞内 K^+ 有机会逐渐外移，使细胞内外 K^+ 浓度比值变化不明显，故静息电位基本正常，细胞兴奋性亦无明显变化，临床症状通常较轻或不典型。

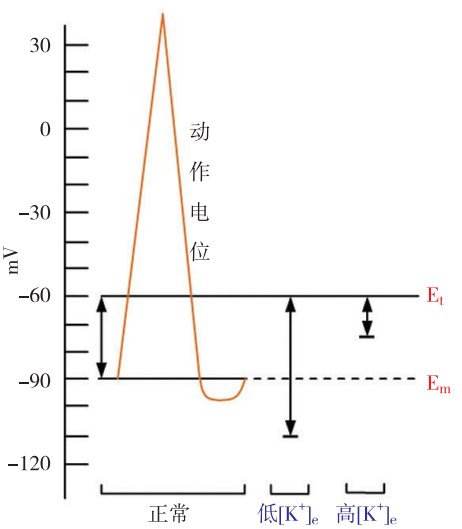


图 15–3　细胞外液钾浓度对骨骼肌细胞静息电位的影响

扫一扫，查看此处教学资源

（2）对心肌的影响　主要表现为心肌电生理特性改变、心电图异常及心功能受损。

心肌电生理特性改变：①兴奋性增强：与骨骼肌不同，低钾血症时心肌细胞膜对 K^+ 通透性下降，使 K^+ 外流减少，Em 绝对值减小，Em 与 Et 间距缩短，造成心肌兴奋性升高。这是心肌细胞的“反常”现象之一，主要涉及浦肯野纤维和工作心肌细胞（心室肌细胞和心房肌细胞）。②自律性增强：复极 4 期 K^+ 外流减慢、Na^+ 内流相对加速，快反应自律细胞（尤其是浦肯野纤维）自动去极化加快，使自律性增强。③传导性下降：Em 绝对值减小使动作电位 0 期 Na^+ 内流减慢，去极化速度和幅度降低，兴奋扩布减慢，心肌传导性下降。④收缩性改变：轻度低钾时，K^+ 对复极化 2 期 Ca^{2+} 内流的抑制作用减弱，使其内流增加，兴奋 – 收缩耦联过程加强，使工作心肌细胞收缩性增强；严重或慢性缺钾时，因细胞代谢障碍甚至坏死，心肌收缩性减弱（图 15–4）。

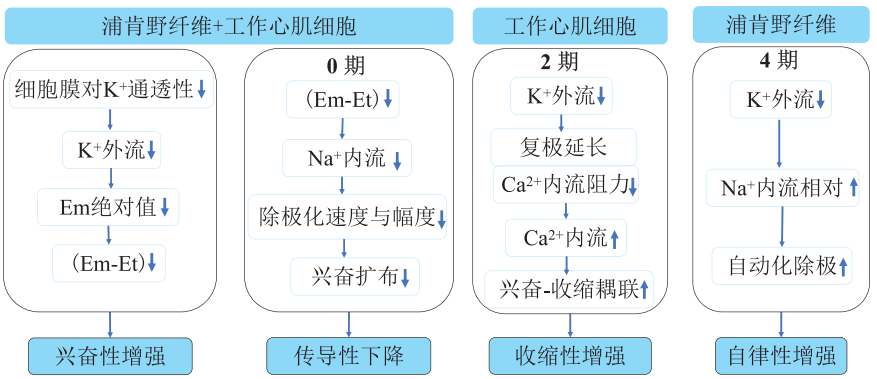


图 15–4　低钾血症对心肌生理特性的影响及主要涉及的细胞类型

心电图典型改变包括：ST 段压低（复极 2 期 Ca^{2+} 内流增多所致）；T 波低平、U 波增高（复极 3 期 K^+ 外流延缓所致）；Q–T（或 Q–U）间期延长；严重时可见 P 波增宽、P–R 间期延长及 QRS 波群增宽。

心肌功能受损表现为：①心律失常：因心肌自律性和兴奋性增强，易发生窦性心动过速、期前收缩、阵发性心动过速等；复极 3 期延缓致超常期延长，进一步易化心律失常。②心肌对洋地黄类强心药物的敏感性增高：低钾时，洋地黄与 Na^+/ K^+–ATP 酶亲和力增加，既能增强其毒性作用，还降低了治疗效果。

2. 与细胞代谢障碍有关的损害　低钾血症可通过影响细胞代谢导致多器官损害，以骨骼肌和肾脏的表现较为典型。

（1）骨骼肌损害　钾离子对骨骼肌血流量具有调节作用。肌肉收缩时释放的钾离子可促进局部血管扩张，增加血供。当严重缺钾时（血清钾＜ 2.5mmol/L），肌肉释放钾减少，导致组织缺血缺氧，可引发肌痉挛、肌细胞坏死及横纹肌溶解。此外，低钾本身引起的细胞代谢障碍也是骨骼肌损伤的重要因素。

（2）肾脏损害　形态学改变主要表现为髓质集合管上皮细胞肿胀、增生等，严重时可累及各段肾小管乃至肾小球，形成间质性肾炎样病变。功能损害主要表现为尿浓缩功能障碍，表现为多尿。其发生机制为：①集合管及远曲小管上皮细胞受损，对 ADH 反应性降低。②髓袢升支粗段对 NaCl 的重吸收减少，妨碍肾髓质渗透压梯度的建立，从而影响水的重吸收。

3. 对酸碱平衡的影响　低钾血症可导致代谢性碱中毒，并出现反常性酸性尿，其机制主要涉及细胞内外离子交换和肾脏排泌功能的改变。低钾血症时，为维持电中性，细胞内 K^+ 向细胞外转移，同时细胞外 H^+ 进入细胞内，此过程导致细胞外液 H^+ 浓度降低，从而引发代谢性碱中毒。在肾脏，肾小管上皮细胞内 K^+ 浓度降低，H^+ 浓度增高，致使远曲小管和集合管上皮细胞的 K^+/ Na^+ 交换减弱，而 H^+/ Na^+ 交换增强，最终导致肾脏泌 H^+ 增多。因此，患者虽然血液呈碱性，但是尿液却呈酸性，称为反常性酸性尿。

（三）防治原则

1. 去除病因　去除引起血钾降低的原始病因。

2. 补钾原则　见尿补钾且遵循“先口服、后静脉”的原则，严禁直接静脉注射；静脉补钾须严格遵循“四不宜”原则：不宜过快、过高、过多、过早，以防转化为致死性高钾血症。

三、高钾血症

血清钾浓度高于 5.3mmol/L 称为高钾血症（hyperkalemia）。高钾血症临床危害较大，为提升警觉，将其诊断标准由传统的 5.5mmol/L 下调至 5.3mmol/L，部分指南甚至建议血清钾高于 5.0mmol/L 即需要关注。

（一）原因和机制

1. 钾摄入过多　主要见于医源性处理不当，如静脉输注含钾溶液过多、过快，或输入大量库存血（K^+ 主要源于破坏的红细胞）。

2. 钾排出减少　肾排钾减少是高钾血症最主要的原因。常见于：①肾衰竭：急性肾衰竭少尿期或慢性肾衰竭晚期，因肾小球滤过率下降及肾小管排钾功能障碍所致。②盐皮质激素缺乏：包括绝对缺乏（如 Addison 病）和相对缺乏（如某些肾小管疾病导致其对醛固酮反应性降低），两者均导致远曲小管和集合管排钾障碍。③长期使用潴钾利尿剂：如螺内酯、氨苯蝶啶等，可拮抗醛固酮的排钾作用。

3. 细胞内钾转运至细胞外　主要见于：①酸中毒：细胞外 H^+ 进入细胞内而 K^+ 交换至细胞外；同时肾脏 H^+/ Na^+ 交换增强、K^+/ Na^+ 交换减弱，导致排钾减少。②高血糖合并胰岛素不足：如糖尿病时，胰岛素缺乏使 K^+ 进入细胞减少，高渗状态也促使细胞内钾 K^+ 外漏。③药物作用：如 β 受体阻滞剂、洋地黄类药物，可抑制 Na^+/ K^+–ATP 酶的活性；琥珀胆碱可增加骨骼肌细胞膜对 K^+ 的通透性。④组织分解：见于溶血、挤压综合征等，引起细胞内 K^+ 大量释放。⑤缺氧：ATP 生成不足导致 Na^+/ K^+–ATP 酶功能障碍。⑥高钾性周期性麻痹：一种少见的常染色体显性遗传病，肌肉麻痹发作时细胞内钾外流。

（二）对机体的影响

高钾血症对机体的影响主要表现为与膜电位异常相关的障碍及酸碱平衡紊乱。

1. 与膜电位异常相关的障碍

（1）对神经肌肉的影响　①急性高钾血症：血钾轻度升高时，细胞外 K^+ 浓度增高使 Em 绝对值减小，与 Et 间距缩短，使神经肌肉兴奋性增高，临床可表现为手足感觉异常、肌肉震颤或疼痛等。但当血钾重度升高时，Em 绝对值进一步减小，导致电压依赖性钠通道失活，细胞处于去极化阻滞状态，兴奋性反而显著降低。患者可出现肌肉软弱无力、弛缓性瘫痪，甚至呼吸肌麻痹。②慢性高钾血症：因血钾浓度缓慢上升，机体可通过 K^+ 跨细胞转移及肾脏排钾等代偿机制，使细胞内、外钾浓度比值维持相对稳定，静息电位变化不明显，故通常不出现显著的神经肌肉症状。

（2）对心肌的影响　主要表现为生理特性的改变及其引发的心电图变化和心肌功能的损害。

心肌电生理特性改变：①兴奋性改变：高血钾可使心肌细胞膜对 K^+ 的通透性增加，但在静息期已达最大通透状态，故静息电位的大小主要由细胞内外电化学梯度决定，而不受细胞膜对 K^+ 通透性的影响，表现为 Em 绝对值减小。轻度高钾血症时，心肌兴奋性增高（主要涉及浦肯野纤维和工作心肌细胞），重度时反而降低；慢性者常不明显，其机制与高钾血症对神经肌肉兴奋性的影响类似。②自律性降低：因细胞膜对 K^+ 通透性增高，复极 4 期 K^+ 外流加速、Na^+ 内流相对不足，致快反应型自律细胞（尤其是浦肯野纤维）自动去极化延缓，自律性下降。③传导性降低：Em 绝对值减小，使 0 期 Na^+ 内流减慢，去极化速度与幅度降低，兴奋的扩布减慢，严重时可致传导阻滞，加之兴奋性消失而发生心搏骤停。④收缩性减弱：K^+ 外流加速抑制 Ca^{2+} 内流，加之复极加快，2 期平台期缩短，导致 Ca^{2+} 内流减少，影响兴奋 – 收缩耦联，使工作心肌细胞的收缩性减弱（图 15–5）。

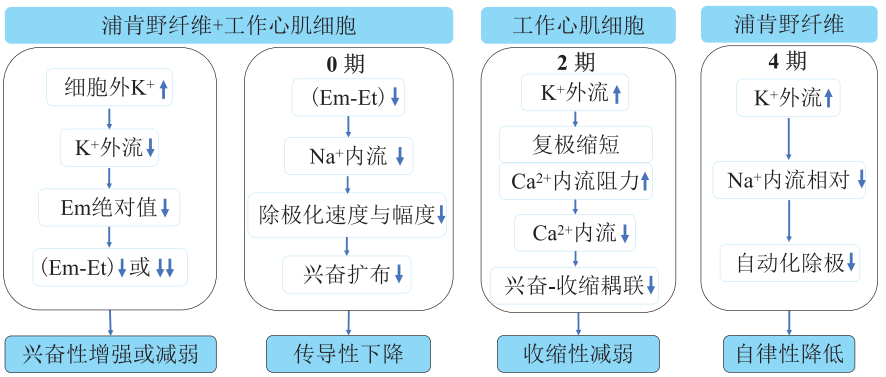


图 15–5 高钾血症对心肌生理特性的影响及主要涉及的细胞类型

心电图表现：T 波高尖（3 期复极加速所致）；P 波低平或消失，P–R 间期延长；R 波降低，QRS 波群增宽（室内传导延缓所致）；严重时，QRS 与 T 波融合呈正弦波，预示心室停搏或室颤。

心肌功能损害：传导延缓合并有效不应期缩短，易形成兴奋折返，引发严重心律失常（如心室颤动）甚至心搏骤停。

2. 对酸碱平衡的影响 高钾血症可引起代谢性酸中毒并出现反常性碱性尿。其机制主要涉及细胞内外离子交换和肾脏调节的代偿反应。细胞外 K^+ 浓度升高促使 K^+ 进入细胞内进行代偿，同时细胞内的 H^+ 转移至细胞外，导致细胞外液 H^+ 浓度升高，引发代谢性酸中毒。肾小管上皮细胞内 K^+ 浓度增高而 H^+ 浓度降低，导致 H^+/ Na^+ 交换减弱、K^+/ Na^+ 交换增强，肾脏排 K^+ 增多而排 H^+ 减少，使尿液呈碱性，进一步加重酸中毒。这是机体优先代偿高钾血症这一主要矛盾的结果。

（三）防治原则

1. 积极去除病因 去除引起血钾升高的原始病因。

2. 降低体钾总量 严格限制钾摄入，并积极促进其排泄。可通过应用排钾利尿剂、口服或灌肠阳离子交换树脂以分别增加肾脏与肠道的钾清除。终末期或急重症患者需依赖透析治疗以实现高效的钾移除。

3. 促进钾向细胞内转移 静脉输注葡萄糖和胰岛素，促进糖原合成，使钾离子进入细胞内；输注碳酸氢钠以提高血液 pH，碱化体液，促进钾离子向细胞内转移，迅速降低血钾浓度。

4. 拮抗高钾血症的心肌毒性作用 钙剂可提高心肌 Et，增大 Em 与 Et 之间的距离，恢复心肌兴奋性；并在复极 2 期促进 Ca^{2+} 内流以增强心肌收缩性；钠盐则通过提高细胞外液 Na^+ 浓度，加速 0 期 Na^+ 内流以加快去极化速度和幅度，改善心肌传导性。此类治疗需在心电监护下谨慎进行，以防出现心律失常。

复习思考题

1. 简述高渗性脱水对机体的主要影响，从体液渗透压、典型临床表现分析其与低渗性脱水的核心区别。
2. 低钾血症患者为何出现肌肉无力甚至麻痹？补钾治疗需遵循哪些基本原则？
3. 高钾血症对心脏的毒性作用主要体现在哪些方面？
4. 试对比分析水中毒和水肿发生机制的异同。

第十六章　酸碱平衡紊乱

扫一扫，查阅本章所有数字资源

人体的体液环境必须保持适宜的酸碱度，才能维持正常的代谢和功能。正常状态下，尽管机体不断产生和摄入酸性或碱性物质，但体液酸碱度仍能保持相对稳定，如动脉血 pH 值仅在 7.35 ～ 7.45 这一狭窄的范围内波动。机体自动调节酸碱物质含量和比例，以维持体液酸碱度相对稳定的过程，称为酸碱平衡（acid–base balance）。病理状态下，由酸碱超负荷、严重不足和（或）调节机制障碍所致的体液酸碱稳态破坏，称为酸碱平衡紊乱（acid–base disturbance）。

第一节　酸碱平衡及其调节机制

扫一扫，查看此处教学资源

一、酸碱的概念

在化学反应中，能释放 H^+ 的物质，称为酸，如 H_2CO_3、HCl、NH_4^+、H_2SO_4 和 HPr 等；能接受 H^+ 的物质，称为碱，如 OH^-、HCO_3^-、NH_3 和 Pr^- 等。

酸释放出 H^+ 后会生成碱，碱接受 H^+ 后会生成酸。因此，酸与相对应的碱形成一个共轭体系。如：

$$H_2CO_3 = H^+ + HCO_3^-$$

$$H_2PO_4^- = H^+ + HPO_4^{2-}$$

$$NH_4^+ = H^+ + NH_3$$

$$HPr = H^+ + Pr^-$$

二、酸碱物质的来源

体内酸性物质主要通过代谢产生，碱性物质主要来自食物。在普通膳食条件下，体内代谢所产生的酸性物质远远超过碱性物质。

（一）酸性物质及其来源

1. 挥发酸　碳酸（H_2CO_3）是体内唯一的挥发酸。由于 H_2CO_3 既可释放出 H^+ 呈现酸性，又可分解形成 CO_2 并经肺排出体外，故称之为挥发酸。糖、脂肪和蛋白质在分解代谢过程中，氧化的最终产物是 CO_2 和 H_2O，二者结合生成 H_2CO_3，该反应为可逆反应，其高效、快速完成依赖于碳酸酐酶（carbonic anhydrase，CA）的催化。

2. 固定酸　不能以气体形式从肺排出，只能通过肾由尿排出的酸性物质称为固定酸或非挥发酸。固定酸主要包括糖酵解产生的甘油酸、丙酮酸和乳酸；脂肪分解产生的酮体（其中乙酰乙酸和 β– 羟丁酸为固定酸）；蛋白质代谢产生的硫酸、磷酸和尿酸等。此外，机体也会摄入少量酸性的药物或食物。

（二）碱性物质及其来源

体内碱性物质主要来自食物，特别是水果和蔬菜中所含的有机酸盐，如柠檬酸盐和苹果酸盐等，在体内可接受 H^+，发挥碱性物质的作用。此外，机体代谢过程中也可产生碱性物质，如氨基酸脱氨基生成的氨。氨主要经肠道吸收并经门静脉进入肝脏生成尿素，故在体循环中含量甚微，对体液酸碱度影响较小。

三、酸碱平衡的调节

机体对酸碱负荷的缓冲和调节作用主要表现为以下四个方面。

（一）血液的缓冲作用

血液缓冲系统是机体维持酸碱平衡的第一道防线，由弱酸（缓冲酸）及其对应的弱酸盐（缓冲碱）组成（表 16–1）。当 H^+ 过多时，相应的碱与之结合，使 H^+ 的浓度不至于大幅增高，同时缓冲碱被消耗而减少；反之，当 H^+ 过少时，相应的酸释放 H^+，使 H^+ 的浓度得到部分恢复，同时缓冲酸被消耗而减少。

1. 碳酸氢盐缓冲系统 该系统是细胞外液中最重要的缓冲系统，且具有以下特点：①缓冲能力强，且为最多的缓冲系统，占全血缓冲系统总量的 53%。②可进行开放性调节，缓冲过程中产生的 CO_2，可由肺的呼吸运动进行调节，HCO_3^- 则由肾进行调控，因此，将血液的缓冲作用与肺、肾的调节连为一体，使缓冲物质易于排出或补充，缓冲潜力大，远超其化学反应本身所能达到的程度。③可缓冲固定酸和碱，但不能缓冲挥发酸。

2. 蛋白质缓冲系统 包含血红蛋白及其他蛋白，前者存在于红细胞内，占全血缓冲总量的 35%，在缓冲挥发酸中起主要作用；后者存在于血浆及细胞内，只有当其他缓冲系统都被调动后，其作用才显示出来。

3. 磷酸盐缓冲系统 存在于细胞内、外液中，主要在细胞内液与肾小管中发挥缓冲作用。

表 16–1 血液主要缓冲系统及其特点

缓冲系统	缓冲酸	缓冲碱	缓冲特点
碳酸氢盐	H_2CO_3	HCO_3^-	细胞外液的重要缓冲系统，缓冲固定酸和碱
血红蛋白	$HHb/HHbO_2$	Hb^-/HbO_2^-	红细胞内的主要缓冲系统
磷酸盐	$H_2PO_4^-$	HPO_4^{2-}	细胞内及肾小管的主要缓冲系统
其他蛋白	HPr	Pr^-	血浆及细胞内的后备缓冲系统

（二）肺的调节作用

肺通过改变肺泡通气量来控制 CO_2 的排出，使血浆中 HCO_3^-/H_2CO_3 的比值接近正常，以保持 pH 值相对恒定。通常，把肺对挥发酸排出量的调节称为酸碱平衡的呼吸性调节。肺泡通气量受延髓呼吸中枢的调控，而呼吸中枢的活性依赖于中枢和外周化学感受器传入的刺激。

1. 呼吸运动的中枢调节 中枢化学感受器对脑脊液和其局部细胞外液中 H^+ 浓度的变化非常敏感。H^+ 浓度升高，可刺激中枢化学感受器，进而兴奋呼吸中枢，使呼吸运动加深加快。但由于血液中水溶性的 H^+ 难以通过血 – 脑屏障，故血液 pH 值的变动对中枢化学感受器的影响较小；而脂溶性的 CO_2 能迅速通过血 – 脑屏障，使中枢化学感受器周围的 H^+ 浓度快速升高，因此中枢化学感受器对 $PaCO_2$ 的变化非常敏感。$PaCO_2$ 正常值为 40mmHg，只需升高 2mmHg 即可刺激中枢化学感受器，进而兴奋呼吸中枢，增加肺泡通气量和 CO_2 排出量。但若 $PaCO_2$ 过高（80mmHg 以上）时，呼吸中枢反而受抑制，出现“CO_2 麻醉”现象。

2. 呼吸运动的外周调节 主动脉体和颈动脉体等外周化学感受器，特别是颈动脉体感受器，能感知低氧、H^+ 浓度升高和 CO_2 潴留的刺激，通过反射性地兴奋呼吸中枢促进 CO_2 的排出。然而，外周化

学感受器对 pH 值降低或 $PaCO_2$ 升高的敏感性较低：仅当 $PaCO_2$ 显著升高（≥ 10mmHg）时，才能有效激活此类感受器。因此，$PaCO_2$ 对肺泡通气量的调控主要依赖中枢化学感受器。

（三）肾的调节作用

正常状态下，机体代谢产生的酸性物质远远超过碱性物质。因此，肾通过排 H^+、排 NH_4^+ 和重吸收 HCO_3^- 等来维持血液 pH 值的相对恒定。

1. 近端小管泌 H^+ 并重吸收 $NaHCO_3$　正常情况下，从肾小球滤过的 HCO_3^- 有 85% ～ 90% 由近端小管重吸收。近端小管上皮细胞以 H^+/ Na^+ 交换的方式向小管腔泌 H^+ 和重吸收小管液中的 Na^+，并伴有 HCO_3^- 的间接重吸收。重吸收的 Na^+ 随即在基膜侧 Na^+/ K^+–ATP 酶的作用下主动转运入血，使细胞内 Na^+ 浓度始终保持低水平，利于 H^+/ Na^+ 交换持续进行；在肾小管上皮细胞管腔膜表面的 CA 催化下，进入小管液的 H^+ 与肾小球滤过的 HCO_3^- 结合生成 H_2CO_3，后者又迅速解离为 CO_2 和 H_2O。H_2O 随尿排出，脂溶性强的 CO_2 以单纯扩散的形式进入肾小管上皮细胞，并在胞质 CA 的催化下与 H_2O 结合生成 H_2CO_3，后者又很快解离为 H^+ 和 HCO_3^-，其中 H^+ 经过 H^+/ Na^+ 交换又分泌至小管腔，而 HCO_3^- 主要由基膜侧 Na^+/ HCO_3^- 转运体转运入血（图 16–1A）。由此可见，近端小管对 HCO_3^- 的重吸收是以 CO_2 的形式进行的。

需强调的是，由于 Na^+/ H^+ 逆向载体和 Na^+/ HCO_3^- 同向载体属于钠依赖性继发性主动转运，其所需能量由上皮细胞基膜侧上的 Na^+/ K^+–ATP 酶提供，故其功能直接影响近端小管对 HCO_3^- 的重吸收。

2. 远曲小管和集合管泌 H^+ 以酸化尿液并重吸收 HCO_3^-　肾小球滤过液流经远曲小管和集合管时，pH 值显著下降，该过程称为远端酸化作用，主要由集合管的闰细胞完成。闰细胞内，CO_2 和 H_2O 在 CA 催化下生成 H_2CO_3，并解离成 H^+ 和 HCO_3^-。其中 H^+ 不依赖于 Na^+，而是经闰细胞顶端膜 H^+–ATP 酶或 H^+/ K^+–ATP 酶分泌至肾小管管腔；同时，HCO_3^- 在基膜侧以 Cl^-/ HCO_3^- 交换方式被重吸收入血。泌出的 H^+ 与小管液中的 HPO_4^{2-} 结合形成 $H_2PO_4^-$，使尿液酸化，发挥排酸作用（图 16–1B）。但此缓冲方式能力有限，当尿液 pH 值降到 4.8 时，小管液中 HPO_4^{2-} 和 $H_2PO_4^-$ 的比值由初始的 4∶1 变为 1∶99，即小管液中磷酸盐几乎都已转变为 $H_2PO_4^-$，使该缓冲系统无法进一步发挥缓冲作用。

远曲小管和集合管的上皮细胞与管腔之间还存在 H^+/ Na^+ 交换和 K^+/ Na^+ 交换，且二者存在相互抑制的现象。酸中毒时，远曲小管和集合管上皮细胞内 H^+ 浓度升高，使小管液与上皮细胞之间 H^+/ Na^+ 交换增强而 K^+/ Na^+ 交换受抑，导致细胞泌 K^+ 减少，引起血 K^+ 升高。

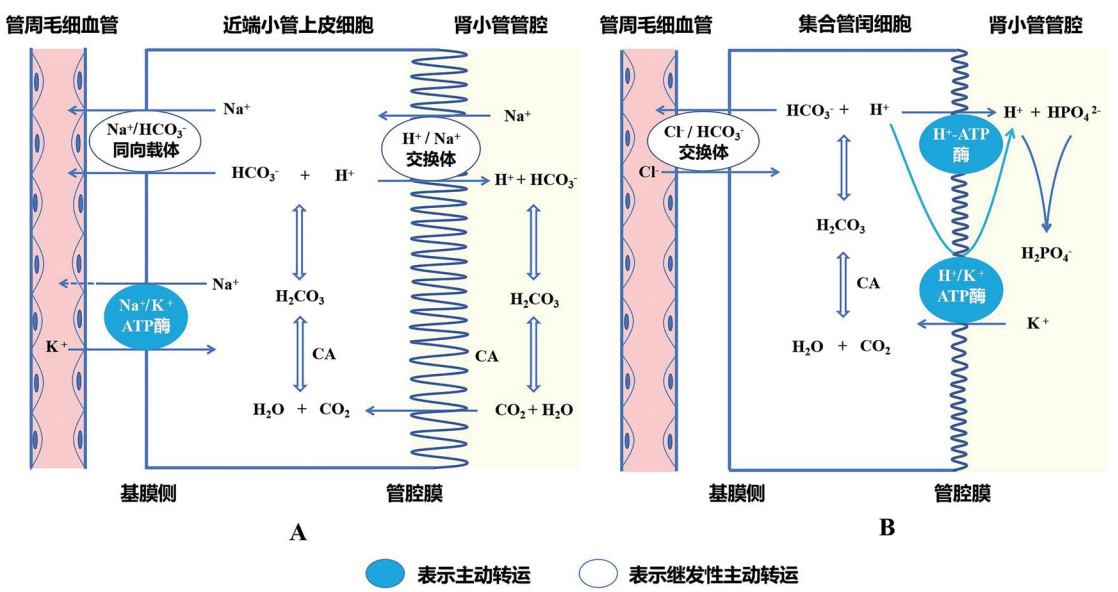


图 16–1　近端小管和集合管泌 H^+、重吸收 HCO_3^- 过程示意图

3. NH_4^+的排出 近端小管是产生 NH_4^+ 的主要场所，其产生机制与谷氨酰胺代谢有关。谷氨酰胺经谷氨酰胺酶水解产生 NH_3 和谷氨酸，谷氨酸在谷氨酸脱氢酶的作用下生成第二分子 NH_3 和 α– 酮戊二酸，α– 酮戊二酸代谢生成 2 分子 HCO_3^-。NH_3 是脂溶性的，可以通过单纯扩散进入小管液中；也可与细胞内的 H^+ 结合生成 NH_4^+，经上皮细胞管腔膜的 H^+/ Na^+ 交换体（由 NH_4^+ 代替 H^+）进入小管液，并将小管液中的 Na^+ 重吸收。进入小管细胞内的 Na^+ 与细胞内的 HCO_3^- 同向转运入血液，即泌 NH_4^+ 同时重吸收 HCO_3^-（图 16–2）。该方式受血液 pH 值影响，即酸中毒越严重，谷氨酰胺酶活性越强，尿排 NH_4^+ 量越多。

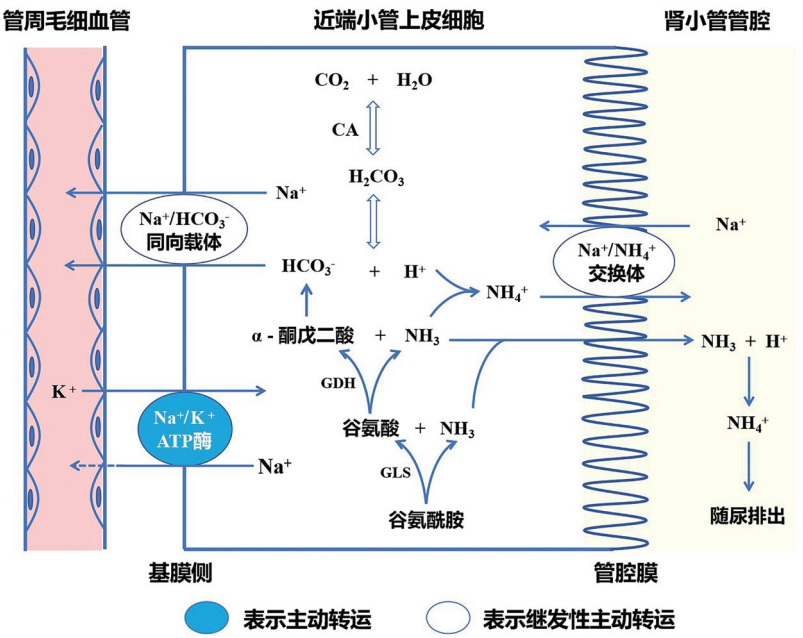


图 16–2 肾排 NH_4^+ 模式图

（四）组织细胞的调节作用

细胞内液也是机体酸碱平衡的缓冲池，其缓冲作用主要通过细胞膜离子交换而实现，如 H^+–K^+ 交换、Cl^-–HCO_3^- 交换等。通过细胞膜上的离子交换，可将细胞外多余的酸或碱转移至细胞内，减小细胞外液 pH 值波动幅度。进入细胞的酸或碱由细胞内缓冲系统（如蛋白质缓冲系统和磷酸盐缓冲系统等）进行缓冲。该缓冲方式与细胞外缓冲系统相比，缓冲能力更强，但发挥作用较慢，且往往伴有电解质紊乱，如高钾血症或低钾血症。

此外，肝脏可通过合成尿素清除 NH_4^+ 调节酸碱平衡；骨组织中的钙盐分解也有利于 H^+ 的缓冲，但可因骨骼脱钙而继发骨软化症等病变。

上述四方面的调节因素共同维持体内的酸碱平衡，但在作用时间和强度上存在差异。血液缓冲系统反应最快，但持续时间短；肺的缓冲作用效能大且迅速，在数分钟内开始发挥作用，但不能持久，且仅对 H_2CO_3 有调节作用；细胞的缓冲能力较强，但需 3 ～ 4 小时后才能发挥作用，且容易引起血钾浓度的改变；肾的调节作用发挥最慢，需数小时才开始发挥作用，3 ～ 5 天达到高峰，但其作用强大而持久，能有效地排出固定酸，保留 HCO_3^-。

扫一扫，查看此处教学资源

第二节 酸碱平衡紊乱的指标及其意义

一、pH 值

H^+ 浓度是反映酸碱度的指标，由于血液中 H^+ 浓度很低，因此广泛使用 H^+ 浓度的负对数，即 pH 值

来表示血液的酸碱度。正常人动脉血 pH 值范围为 7.35 ～ 7.45，平均值为 7.40，pH 值＜ 7.35 为失代偿性酸中毒，pH 值＞ 7.45 为失代偿性碱中毒。pH 值在正常范围内，则可能为下列三种情况之一：无酸碱平衡紊乱，代偿性酸碱平衡紊乱，酸、碱中毒相互抵消的混合型酸碱平衡紊乱。动脉血 pH 值受血液缓冲系统的影响，特别是 HCO_3^- 及 H_2CO_3 的影响。根据计算公式 $pH=pKa+\log_{10}([HCO_3^-]/[H_2CO_3])$，其中 pKa 是碳酸解离常数的负对数，在人体环境中约为 6.1。正常情况下，$[HCO_3^-]$ 为 24mmol/L，$PaCO_2$ 为 40mmHg，H_2CO_3 由 CO_2 溶解量（dCO_2）决定，dCO_2= 溶解度（α）×$PaCO_2$，α 是 CO_2 在血浆中的溶解度，约为 0.03。因此，$pH= pKa+\log_{10}([HCO_3^-]/[\alpha\times PaCO_2])=6.1+\log_{10}([24]/[0.03\times 40])=7.40$。由此可见，进一步检测 HCO_3^- 与 $PaCO_2$ 非常必要。

二、动脉血 CO_2 分压

动脉血 CO_2 分压（$PaCO_2$）是指以物理状态溶解于动脉血浆中的 CO_2 所产生的张力。由于 CO_2 经呼吸膜扩散极为迅速，$PaCO_2$ 与 P_ACO_2（肺泡气 CO_2 分压）基本相等，故 $PaCO_2$ 可间接反映肺泡通气量的情况，是反映呼吸性酸碱平衡紊乱的关键指标。$PaCO_2$ 正常值为 33 ～ 46mmHg，平均值为 40mmHg。$PaCO_2$ 与肺泡通气量成反比，$PaCO_2$ ＜ 33mmHg，表示肺通气过度，CO_2 排出过多，使其原发性降低，见于呼吸性碱中毒，继发性降低见于代偿后的代谢性酸中毒；$PaCO_2$ ＞ 46mmHg，表示肺通气不足，出现 CO_2 潴留，使其原发性升高，见于呼吸性酸中毒，继发性升高见于代偿后代谢性碱中毒。

三、标准碳酸氢盐和实际碳酸氢盐

标准碳酸氢盐（standard bicarbonate，SB）是指全血标本在标准条件下（T 38℃，Hb 氧饱和度 100%，$PaCO_2$ 40mmHg）测得的血浆 HCO_3^- 浓度。由于标准化后排除了呼吸因素的影响，故 SB 是反映代谢因素的指标。实际碳酸氢盐（actual bicarbonate，AB）是指隔绝空气的全血（实际体温、Hb 氧饱和度和 $PaCO_2$）测得的血浆 HCO_3^- 浓度，其受呼吸和代谢两个因素影响。正常人 AB 的测定条件与 SB 的标准条件相近，故 AB ≈ SB，正常范围为 22 ～ 27mmol/L，平均值为 24mmol/L。若二者均降低表明有代谢性酸中毒，二者均升高表明有代谢性碱中毒，二者的差值反映呼吸因素对酸碱平衡紊乱的影响。若 SB 正常，AB ＞ SB，表明有 CO_2 潴留，见于呼吸性酸中毒；反之，AB ＜ SB，表明 CO_2 呼出过多，见于呼吸性碱中毒。在慢性呼吸性酸中毒或碱中毒时，由于肾代偿，SB 也可继发性升高或降低。

四、缓冲碱

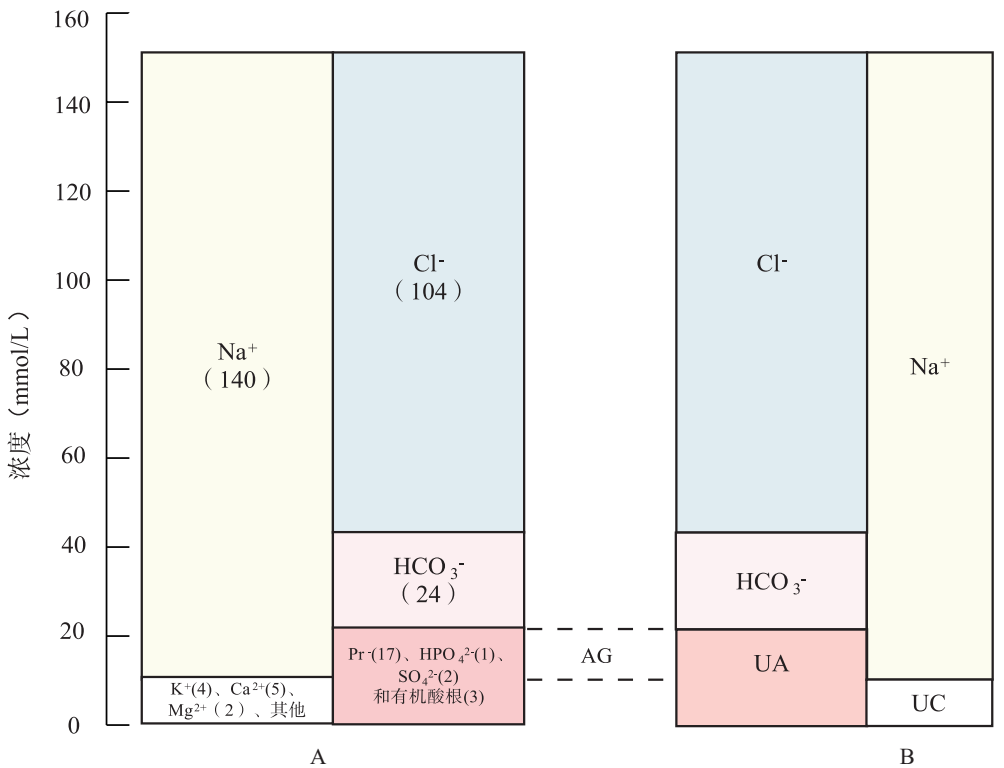
缓冲碱（buffer base，BB）是指血液中具有缓冲作用的负离子碱的总和。包括血浆和红细胞中的 HCO_3^-、HPO_4^{2-}、Hb^-、HbO_2^- 和 Pr^- 等。BB 通常是全血在标准条件下测定，正常值为 45 ～ 52mmol/L，平均值为 48mmol/L。BB 是反映代谢因素的指标，代谢性酸中毒时 BB 降低，代谢性碱中毒时 BB 升高。

五、碱剩余

碱剩余（base excess，BE）指在标准条件下，将 1 升全血标本滴定至 pH 值为 7.40 时所用的酸或碱的量。若需用酸滴定表明被测血液中碱过多，BE 用正值表示；若需用碱滴定表明被测血液中碱缺失，BE 用负值表示。BE 正常范围为 –3 ～ +3mmol/L，是反映代谢因素的指标。BE 负值增大，见于代谢性酸中毒；BE 正值增大，见于代谢性碱中毒。在慢性呼吸性酸中毒或碱中毒时，BE 也可代偿性升高或降低。

六、阴离子间隙

阴离子间隙（anion gap，AG）指血浆中未测定阴离子（undetermined anion，UA）与未测定阳离子（undetermined cation，UC）的差值，即 AG=UA–UC。鉴于临床测定时的条件限制与实际需要，Na^+ 作为可测定阳离子，占血浆阳离子总量的 90%；HCO_3^- 与 Cl^- 作为可测定阴离子，占血浆阴离子总量的 85%。血浆中 UA 包括 Pr^-、HPO_4^{2-}、SO_4^{2-}和有机酸根阴离子；UC 包括 K^+、Ca^{2+} 和 Mg^{2+}。由于正常机体血浆中阴、阳离子的总电荷数是相等的，均为 151mmol/L，故 Na^++UC=HCO_3^- +Cl^-+UA，移项后可得 AG=UA–UC=Na^+–（HCO_3^- +Cl^-）。AG 正常范围为 10 ～ 14mmol/L（图 16–3）。



A. 血浆成分及浓度；B. 正常阴离子间隙（AG=UA–UC）

图 16–3 血浆阴离子间隙图解（单位：mmol/L）

AG 主要反映血浆固定酸含量的变化。AG 可升高或降低，但升高的意义较大，可帮助区分代谢性酸中毒的类型和诊断混合型酸碱平衡紊乱。目前多以 AG ＞ 16mmol/L 作为判断是否有 AG 增高型代谢性酸中毒的标准。AG 升高多见于固定酸增多的情况，如磷酸、硫酸、乳酸、酮体过多及水杨酸中毒等。AG 增高还可见于与代谢性酸中毒无关的情况，如脱水、使用大量含钠盐的药物和骨髓瘤患者释出 Bence–Jones 蛋白过多等。

第三节 单纯型酸碱平衡紊乱

单纯型酸碱平衡紊乱分为代谢性酸中毒、呼吸性酸中毒、代谢性碱中毒和呼吸性碱中毒四种类型。

扫一扫，查看此处教学资源

一、代谢性酸中毒

代谢性酸中毒（metabolic acidosis）是指由固定酸增多和（或）HCO_3^- 丢失所致的 pH 值下降，以血浆 HCO_3^- 原发性减少为特征的酸碱平衡紊乱，是临床最常见的酸碱失衡类型。

（一）病因和机制

1. 肾排酸保碱功能降低　①肾衰竭：严重肾衰竭者，肾小球滤过率明显下降，体内固定酸（如硫酸、磷酸）排泄障碍而在体内蓄积。蓄积的 H^+ 消耗血浆 HCO_3^- 的同时伴酸根增多；重金属（汞、铅等）及药物（磺胺类）等可损伤肾小管上皮细胞，使其排酸保碱功能障碍。②肾小管性酸中毒：Ⅰ型肾小管性酸中毒因远曲小管泌 H^+ 障碍，尿液不能被酸化，H^+ 在体内蓄积导致 HCO_3^- 浓度进行性下降；Ⅱ型肾小管性酸中毒是由于 Na^+/H^+ 转运体功能障碍或 CA 活性降低，HCO_3^- 在近端肾小管重吸收减少，尿中排出增多，导致 HCO_3^- 浓度降低。③应用 CA 抑制剂：大量使用 CA 抑制剂（如乙酰唑胺）可抑制肾小管上皮细胞内 CA 活性，使泌 H^+ 和重吸收 HCO_3^- 减少。

2. 代谢功能障碍使固定酸生成过多　①乳酸性酸中毒（lactic acidosis）：各种原因引起组织缺氧和低灌流都可使细胞内糖的无氧氧化增强，乳酸不能进一步氧化而堆积。临床常见于休克、心力衰竭、严重贫血和 CO 中毒等，严重肝脏疾患使乳酸利用障碍，也会引起血浆乳酸升高。②酮症酸中毒（ketoacidosis）：见于体内脂肪组织被过度动员的情况，如糖尿病、严重饥饿和酒精中毒等，大量脂肪酸进入肝脏代谢形成过多酮体，超过外周组织的氧化能力及肾排出能力时，可发生酮症酸中毒。

3. HCO_3^- 直接丢失过多　肠液、胰液和胆汁中 HCO_3^- 的浓度均高于血浆，严重腹泻、小肠瘘、胆瘘及肠引流等均可引起大量 HCO_3^- 丢失。大面积烧伤时，大量血浆成分渗出，也伴有 HCO_3^- 丢失。

4. 其他原因　①外源性固定酸摄入过多：大量服用水杨酸类药物或某些含氯的成酸性盐（如氯化铵、盐酸精氨酸或盐酸赖氨酸等）均可引起酸中毒。②高钾血症：各种病因引起细胞外液 K^+ 增多时，K^+ 与细胞内 H^+ 交换增强，使细胞外液 H^+ 增多，HCO_3^- 被消耗而原发性降低，导致代谢性酸中毒；而细胞内液因 H^+ 浓度下降，呈碱中毒。此时，远端肾小管上皮细胞排 K^+ 增多，泌 H^+ 减少，致使尿液呈碱性，引起反常性碱性尿（paradoxical alkaline urine）。③ HCO_3^- 被稀释：快速输入大量无 HCO_3^- 的液体，如葡萄糖或生理盐水，使血液中 HCO_3^- 被稀释，造成稀释性代谢性酸中毒。

（二）分类

根据 AG 值变化将代谢性酸中毒分为 AG 增高型和 AG 正常型两种类型。

1. AG 增高型代谢性酸中毒　其特点是 AG 增高，血氯正常。见于血浆中不含氯的固定酸浓度增加引起的代谢性酸中毒，如乳酸酸中毒、酮症酸中毒、水杨酸中毒及磷酸和硫酸排泄障碍引起的酸中毒等。固定酸中 H^+ 被 HCO_3^- 缓冲，其酸根（如乳酸根、β– 羟丁酸根、乙酰乙酸根、水杨酸根、磷酸根和硫酸根等）增高，这部分酸根属未测定阴离子，所以 AG 增大，而血 Cl^- 正常，故又称正常血氯型代谢性酸中毒。

2. AG 正常型代谢性酸中毒　其特点是 AG 正常，血氯升高。当 HCO_3^- 浓度降低，同时伴有 Cl^- 浓度代偿性升高时，则呈 AG 正常型代谢性酸中毒。常见于消化道直接丢失 HCO_3^-、轻度或中度肾衰竭泌 H^+ 减少、肾小管性酸中毒重吸收 HCO_3^- 减少或泌 H^+ 障碍、使用 CA 抑制剂、高钾血症及含氯的酸性盐摄入过多和稀释性酸中毒等。此型患者肾小球滤过功能相对正常，不伴有固定酸排泄受阻和相应酸根在体内积聚，故 AG 不变。此时 Cl^- 浓度代偿性升高以弥补 HCO_3^- 的降低，故此型酸中毒又称高血氯型代谢性酸中毒。

（三）机体的代偿调节

1. 血液缓冲系统的调节　代谢性酸中毒时，血浆中增高的 H^+ 立即被碳酸氢盐等血液缓冲系统进行缓冲，造成 HCO_3^- 和其他缓冲碱被不断消耗而减少。

2. 细胞内外离子交换和细胞内缓冲　多在酸中毒 3 ～ 4 小时后发生，细胞外液升高的 H^+ 以 H^+/K^+ 交换方式向细胞内转移，并被细胞内缓冲系统缓冲，而细胞内的 K^+ 向细胞外转移，使细胞外液 K^+ 浓

度升高，故酸中毒易引起高钾血症。

3. 肺的代偿调节 血液中 H^+ 浓度升高，主要通过刺激外周化学感受器反射性兴奋呼吸中枢，使呼吸加深加快以增加肺泡通气量。当 pH 值由 7.4 降至 7.0 时，肺泡通气量可由正常的 4L/min 增加至 30L/min 以上。呼吸加深加快是代谢性酸中毒的主要临床表现，其代偿意义是使血液中的 H_2CO_3 浓度（$PaCO_2$）继发性降低，使 HCO_3^-/H_2CO_3 的比值接近 20∶1，血液 pH 值趋于正常。肺的代偿调节作用迅速，一般在酸中毒 10 分钟后即可出现呼吸运动增强，30 分钟后即可发挥代偿作用，12 ～ 24 小时达到代偿高峰，是急性代谢性酸中毒的主要代偿方式。

4. 肾的代偿调节 酸中毒时，肾小管上皮细胞中的 CA 和谷氨酰胺酶活性增强，加强泌 H^+、泌 NH_4^+，同时重吸收 HCO_3^- 增多，使血浆 HCO_3^- 浓度得以恢复，其中泌 NH_4^+ 增加是最主要的代偿机制。肾小管上皮细胞通过增强 H^+/Na^+ 交换而竞争性抑制 K^+/Na^+ 交换，使泌 H^+ 增多，同时因排 K^+ 减少，可引起血 K^+ 升高。由于尿液中排出的 H^+ 增多，故代谢性酸中毒患者的尿液一般呈酸性。但肾的代偿作用较慢，一般 3 ～ 5 天才能发挥最大效应，对于急性代谢性酸中毒代偿意义不大。此外，在肾功能障碍所致的代谢性酸中毒时，肾的纠酸作用几乎不能得到发挥。

代谢性酸中毒的血气分析参数如下：pH 值接近正常范围下限（代偿性）或低于下限（失代偿性），因 HCO_3^- 原发性降低，故 AB、SB、BB 均降低，通过呼吸代偿，$PaCO_2$ 继发性降低，AB ＜ SB，BE 负值增大。

（四）对机体的影响

代谢性酸中毒主要引起心血管系统和中枢神经系统的功能障碍，慢性代谢性酸中毒还可引起骨骼系统的改变。

1. 对心血管系统的影响

（1）心律失常 其发生机制与酸中毒所致的高钾血症密切相关。重度高钾血症可导致传导阻滞和心肌兴奋性消失而引起致死性心律失常和心搏骤停。（详见“第十五章水、电解质代谢紊乱”）。

（2）心肌收缩性减弱 Ca^{2+} 是心肌兴奋－收缩耦联的重要因子。严重酸中毒（pH 值＜ 7.2）时，H^+ 浓度升高，通过影响细胞内 Ca^{2+} 浓度及功能，抑制心肌兴奋－收缩耦联，使心肌收缩性减弱。其可能机制：① H^+ 竞争性抑制 Ca^{2+} 与肌钙蛋白结合。② H^+ 抑制细胞外 Ca^{2+} 内流。③ H^+ 干扰心肌细胞肌质网释放 Ca^{2+}（详见第二十三章心功能不全）。

（3）血管系统对儿茶酚胺的反应性降低 酸中毒可降低血管平滑肌对儿茶酚胺的反应性，使外周血管扩张，回心血量减少，血压下降。

2. 对中枢神经系统的影响

代谢性酸中毒时，中枢神经系统功能受抑制，主要表现为乏力、知觉迟钝，甚至嗜睡、昏迷等。这可能与下列因素有关：①神经元能量代谢障碍：酸中毒时，生物氧化酶类的活性受抑制，ATP 生成减少，导致脑组织能量缺乏而出现抑制状态。②抑制性神经递质 γ– 氨基丁酸增加：酸中毒时，脑组织中谷氨酸脱羧酶（γ– 氨基丁酸合成关键酶）活性增强，γ– 氨基丁酸生成增加，使中枢功能受到抑制。

3. 对骨骼系统的影响

代谢性酸中毒时，骨骼不断释放钙盐以缓冲 H^+，造成骨质脱钙。小儿可影响骨骼发育，延缓生长，甚至发生肾性佝偻病和纤维性骨炎；成人可发生骨软化症等。

（五）防治原则

1. 预防和治疗原发病 治疗原发病、去除病因是防治代谢性酸中毒的基本原则和主要措施。

2. 纠正酸中毒

（1）$NaHCO_3$ 可迅速直接补充 HCO_3^-，常作为首选药物，其用药剂量与给药途径需个体化。

（2）其他药物　如乳酸钠可通过肝脏转化为 HCO_3^-，也常用于治疗代谢性酸中毒，但肝功能不良或乳酸酸中毒时不宜使用。

3. 防治电解质紊乱　酸中毒纠正后，易发生低钾血症（K^+ 内移）和低钙血症（Ca^{2+} 与蛋白结合），后者可诱发手足抽搐。对严重腹泻等病因所致酸中毒，尤需警惕并及时纠正。

扫一扫，查看此处教学资源

二、呼吸性酸中毒

呼吸性酸中毒（respiratory acidosis）是指 CO_2 排出障碍或吸入过多引起的 $PaCO_2$ 升高、pH 值降低，以血浆 H_2CO_3 浓度原发性增高为主要特征。

（一）病因和机制

1. 通气障碍导致 CO_2 排出受阻　是呼吸性酸中毒的主要发病机制，其常见病因包括：

（1）呼吸中枢受抑制　颅脑外伤、脑炎、脑血管意外、呼吸中枢抑制剂及麻醉剂用量过大或酒精中毒等。

（2）呼吸肌麻痹　急性脊髓灰质炎、有机磷中毒、重症肌无力、家族性周期性麻痹及重度低钾血症时，呼吸肌收缩力下降，可造成 CO_2 排出障碍。

（3）呼吸道阻塞　喉头痉挛和水肿、溺水及异物堵塞气道等常造成急性呼吸性酸中毒；慢性阻塞性肺疾病及支气管哮喘等常造成慢性呼吸性酸中毒。

（4）胸廓及胸膜腔病变　胸部创伤或手术、胸廓畸形、严重气胸和胸腔积液等，均可严重影响肺通气功能，使 CO_2 排出困难。

（5）肺部疾病　心源性肺水肿、重度肺气肿、肺部广泛炎症及纤维化和急性呼吸窘迫综合征等可导致肺通气障碍引发呼吸性酸中毒。

（6）人工呼吸机使用不当　呼吸器通气量过小，使 CO_2 排出困难。

2. 吸入气 CO_2 含量过高　较为少见，见于通风不良环境中 CO_2 浓度过高，机体吸入过多 CO_2。

（二）分类

呼吸性酸中毒根据病程分为两类。

1. 急性呼吸性酸中毒　指 CO_2 潴留未达 24 小时，常见于急性气道阻塞、呼吸中枢抑制或呼吸肌麻痹引起的呼吸骤停等。

2. 慢性呼吸性酸中毒　指 CO_2 潴留持续 24 小时以上，常见于气道及肺部慢性炎症引起的慢性阻塞性肺疾病、肺组织广泛纤维化及肺不张等。

（三）机体的代偿调节

呼吸性酸中毒主要由肺通气功能障碍引起，因此，肺往往不能发挥代偿调节作用；血液中碳酸氢盐缓冲系统对升高的碳酸无缓冲能力，故当血浆碳酸浓度升高时，只能通过血液非碳酸氢盐缓冲系统、细胞内外离子交换和肾进行缓冲调节。

1. 急性呼吸性酸中毒的代偿调节　由于肾的代偿作用十分缓慢，血液非碳酸氢盐含量又较少，所以细胞内外离子交换和细胞内缓冲的代偿调节成为急性呼吸性酸中毒时的主要代偿方式。①H^+/K^+ 交换：随着 $PaCO_2$ 升高，H_2CO_3 解离为 H^+ 和 HCO_3^-，其中 H^+ 与细胞内 K^+ 交换，诱发高钾血症，进入细胞内的 H^+ 被细胞内缓冲系统缓冲，H_2CO_3 解离出的 HCO_3^- 留于血浆，减小 HCO_3^- /H_2CO_3 浓度下降的幅度，具有一定的代偿作用。②红细胞的缓冲作用：血红蛋白缓冲系统在呼吸性酸中毒中发挥重要代偿作用。血浆中潴留的 CO_2 可迅速扩散进入红细胞，在 CA 的催化下与 H_2O 结合生成 H_2CO_3，H_2CO_3 则解离为 H^+ 和 HCO_3^-，H^+ 主要被 Hb^- 和 HbO_2^- 缓冲，HCO_3^- 则与 Cl^- 交换进入血浆，使血浆中 HCO_3^- 浓

度升高，Cl^- 浓度降低。

以上代偿方式作用有限，不足以维持 HCO_3^-/H_2CO_3 的比值正常，所以急性呼吸性酸中毒时往往呈失代偿状态。血气参数变化如下：pH 值在正常范围但接近其下限，$PaCO_2$ 原发性升高，AB 继发性轻度升高，SB、BB、BE 维持正常，AB ＞ SB。

2. 慢性呼吸性酸中毒的代偿调节 肾的代偿调节是慢性呼吸性酸中毒时主要的代偿方式。当 $PaCO_2$ 和 H^+ 浓度升高持续 24 小时以上时，肾小管上皮细胞内的 CA 和谷氨酰胺酶活性均增加，使肾小管泌 H^+、排 NH_4^+ 和重吸收 $NaHCO_3$ 的作用显著增强。通过肾的代偿调节，使血浆 HCO_3^- 继发性升高，HCO_3^-/H_2CO_3 趋于正常，常表现为代偿性呼吸性酸中毒。

血气参数变化如下：pH 值接近正常范围下限（代偿性）或 pH 值低于下限（失代偿性）。$PaCO_2$ 原发性升高，AB、SB、BB 继发性轻度升高，AB ＞ SB，BE 正值增大。

（四）对机体的影响

呼吸性酸中毒对心血管系统的影响与代谢性酸中毒相似，亦可引起室性心律失常、心肌收缩力减弱、外周血管扩张和血钾升高等。此外，急性 CO_2 潴留还可引起血管运动中枢和神经精神方面的障碍。表现为：

1. 对脑血管的影响 高浓度 CO_2 有直接扩血管作用，使脑血流量增加，引起颅内压升高。常引起持续性头痛，尤以夜间和晨起时严重。

2. 对中枢神经系统功能的影响 严重而持续的呼吸性酸中毒可引起多种神经精神症状，发生“CO_2 麻醉”。早期症状为头痛、视物模糊、烦躁不安等；进一步发展则出现震颤、精神错乱、神志模糊、谵妄、嗜睡，甚至昏迷，临床称为肺性脑病。机制主要为：CO_2 分子为脂溶性，能迅速透过血脑屏障；而 HCO_3^- 为水溶性很难通过血脑屏障，结果导致脑脊液 pH 值比血浆 pH 值更低，这可能是呼吸性酸中毒时神经系统功能紊乱比代谢性酸中毒时更为显著的原因之一。

（五）防治原则

1. 防治原发病 积极治疗 COPD、肺部感染、支气管哮喘等原发病，以恢复呼吸功能。

2. 改善通气功能

（1）保持气道通畅 清理呼吸道，必要时气管切开。

（2）合理氧疗 改善氧合，避免高浓度吸氧加重 CO_2 潴留。

（3）呼吸支持 轻者用无创呼吸机，重者用有创呼吸机。

（4）呼吸兴奋剂 如尼可刹米、洛贝林，促进呼吸，增加 CO_2 排出。

3. 防治并发症

（1）电解质与酸碱平衡 监测血气及电解质，防止纠正后出现低钾、低钙。

（2）心律失常 及时处理严重酸中毒所致的心律失常。

4. 慎重补碱 呼吸性酸中毒时，由于肾排酸保碱的代偿作用，HCO_3^- 可代偿性升高。故应慎用碱性药物，尤其是在通气尚未改善前，错误补充碱性药物，可引起代谢性碱中毒。

扫一扫，查看此处教学资源

三、代谢性碱中毒

代谢性碱中毒（metabolic alkalosis）指由于细胞外液 H^+ 丢失过多和（或）HCO_3^- 增多引起的 pH 值升高，以血浆 HCO_3^- 浓度原发性升高为特征。

（一）病因与机制

1. H^+ 丢失过多 是引起代谢性碱中毒最常见的原因。

（1）经胃丢失　常见于剧烈频繁呕吐及胃管引流使富含 HCl 的胃液大量丢失。胃黏膜壁细胞富含 CA，能将 CO_2 和 H_2O 催化生成 H_2CO_3，H_2CO_3 解离为 H^+ 和 HCO_3^-，然后 H^+ 与来自血浆的 Cl^- 合成 HCl，进食时分泌入胃液；HCO_3^- 则进入血浆造成一过性升高，引起“餐后碱潮”。当酸性食糜进入十二指肠后，在 H^+ 刺激下，十二指肠上皮细胞与胰腺分泌大量的 HCO_3^- 以中和肠腔内的 H^+。病理情况下，胃液丢失引起代谢性碱中毒的机制为：①胃液中 H^+ 大量丢失，使来自胃壁、肠液和胰腺的 HCO_3^- 得不到 H^+ 中和而被吸收入血，造成血浆 HCO_3^- 浓度升高。②胃液中 K^+ 丢失，可致低钾血症，引起低钾性碱中毒。③胃液中 Cl^- 大量丢失，可引起低氯性碱中毒。④胃液大量丢失，引起有效循环血量减少，可通过继发性醛固酮增多引起代谢性碱中毒。

（2）经肾丢失　①肾上腺皮质激素过多：主要见于盐皮质激素分泌过多的疾病，如肾上腺皮质增生或肿瘤引起的原发性醛固酮增多症及有效循环血量减少、创伤等引起的继发性醛固酮分泌增多。醛固酮可通过刺激集合管泌氢细胞的 H^+–ATP 酶，促进 H^+ 排泌，引起代谢性碱中毒；也可通过保 Na^+，促进排 K^+、泌 H^+，引起低钾性碱中毒。②利尿剂大量应用：使用髓袢利尿剂（呋塞米）或噻嗪类利尿剂进行利尿时，抑制肾小管髓袢升支对 Cl^-、Na^+ 和 H_2O 的重吸收，使远端肾小管内液体的流速加快、NaCl 含量增加，肾小管液高浓度的 Na^+ 促进远端小管排 K^+、泌 H^+，以加强对 Na^+ 及 HCO_3^- 的重吸收；Cl^- 以氯化铵的形式随尿排出，但大量失氯也可引起低氯性碱中毒；此外，由于肾小管远端的小管液流速增加，尿液的冲洗作用使小管内 H^+ 浓度急剧降低，促进 H^+ 的排泌。

2. HCO_3^- 负荷过多

多为医源性口服或输入过多碱性物质，超过肾排 HCO_3^- 的能力。主要发生在纠正代谢性酸中毒时滴注过多的 $NaHCO_3$，消化道溃疡患者长期服用过量的 $NaHCO_3$，摄入大量乳酸钠、醋酸钠或大量输入含柠檬酸盐抗凝剂的库存血，这些有机酸盐在体内经代谢生成 HCO_3^-。需要指出的是，肾排 HCO_3^- 能力较强，正常情况下不会因大量摄入 $NaHCO_3$ 导致碱中毒，只有当肾功能障碍时，$NaHCO_3$ 负荷过量才会发生代谢性碱中毒。

3. 低钾血症

低钾血症时，促进细胞内外 H^+/ K^+ 交换，使 K^+ 向细胞外转移，H^+ 向细胞内转移，引起细胞内酸中毒、细胞外碱中毒。此外，低钾血症时，肾小管上皮细胞内 K^+ 浓度降低，使 K^+/ Na^+ 交换减少，H^+/ Na^+ 交换增加，肾泌 H^+ 增加。

（二）分类

根据给予生理盐水治疗后代谢性碱中毒是否得到纠正而将其分为两种类型。

1. 盐水反应性碱中毒　主要见于频繁呕吐、胃液引流及应用利尿剂时，由于细胞外液减少、有效循环血量不足，常伴有低氯和低钾，从而影响肾排 HCO_3^- 的能力，使碱中毒状态持续存在。故给予等张或半张生理盐水，一方面通过扩充细胞外液来抑制醛固酮继发性增多；另一方面通过补充 Cl^-，能促进过多的 HCO_3^- 经肾排出，使碱中毒得以纠正。

2. 盐水抵抗性碱中毒　常见于原发性醛固酮增多症、Cushing 综合征、全身性水肿及严重低血钾等，主要由盐皮质激素的直接作用和低血钾导致。这种碱中毒患者单纯补充生理盐水无效。

（三）机体的代偿调节

1. 血液缓冲系统的调节和细胞内外离子交换　代谢性碱中毒时，血液中 OH^- 升高，OH^- 等强碱可被缓冲系统中的 H_2CO_3、$HHbO_2$、HPr 和 $H_2PO_4^-$ 等弱酸中和，使强碱变成弱碱，从而升高包括 HCO_3^- 在内的缓冲碱浓度。但由于大多数缓冲系统中酸的比例相对较低，故其对碱中毒的缓冲能力较弱。此外，代谢性碱中毒时，细胞外液 H^+ 浓度降低，通过 H^+/ K^+ 交换促进细胞内液的 H^+ 向细胞外转移，细胞外液的 K^+ 进入细胞，使碱中毒得到缓解的同时常伴低钾血症。

2. 肺的代偿调节 呼吸的代偿反应较快，往往数分钟即可出现，在 24 小时后可达最大效应。这是由于代谢性碱中毒时，细胞外液 H^+ 浓度下降，可反射性引起呼吸中枢抑制，使呼吸变浅变慢，肺泡通气量及 CO_2 排出量减少，$PaCO_2$ 或血浆 H_2CO_3 继发性升高，以维持 HCO_3^- /H_2CO_3 的比值接近乃至恢复正常。然而呼吸的代偿能力有限，很少能达到完全代偿，因为呼吸抑制所导致的 PaO_2 下降和 $PaCO_2$ 升高均可刺激呼吸中枢，以限制 $PaCO_2$ 过高，从而减弱代偿作用。因而即使是严重的代谢性碱中毒，$PaCO_2$ 也极少超过 55mmHg。

3. 肾的代偿调节 代谢性碱中毒时，血浆 H^+ 浓度下降，导致肾小管上皮细胞内的 CA 和谷氨酰胺酶活性减弱，使肾小管泌 H^+、泌 NH_4^+ 及重吸收 HCO_3^- 减少，血浆 HCO_3^- 浓度有所降低，故尿液呈碱性。但低钾血症性碱中毒时，由于肾小管上皮细胞内缺 K^+，使 K^+/ Na^+ 交换减少、H^+/ Na^+ 交换增强，尿中 H^+ 排出增多，使尿液呈酸性，称为反常性酸性尿。由于肾的代偿调节发挥作用较慢，常需 3 ～ 5 天方可达高峰，故在急性期不起主要作用。

代谢性碱中毒的血气分析参数变化如下：pH 值接近正常范围上限（代偿性）或 pH 值高于正常范围上限（失代偿性）。由于 HCO_3^- 原发性增多，AB、SB、BB 均原发性升高，通过呼吸代偿，$PaCO_2$ 继发性升高，AB ＞ SB，BE 正值增大。

（四）对机体的影响

1. 神经肌肉应激性增高 血钙以离子钙与结合钙两种形式存在。酸碱度直接影响二者的比例，pH 值升高时，离子钙的比例降低；反之，离子钙的比例升高。离子钙对神经肌肉细胞的应激性发挥抑制作用。急性代谢性碱中毒时，血钙总量可无变化，但由于血浆 pH 值迅速升高而使血浆离子钙降低，导致神经肌肉的应激性增高，患者常出现手足抽搐。但如果代谢性碱中毒伴严重低钾血症时，患者则表现为肌肉无力或麻痹。

2. 中枢神经系统功能改变 严重代谢性碱中毒时，患者可出现烦躁不安、精神错乱甚至谵妄等中枢神经系统兴奋症状。其机制可能是：①抑制性神经递质 γ– 氨基丁酸减少：碱中毒时，谷氨酸脱羧酶活性降低；γ– 氨基丁酸转氨酶（γ– 氨基丁酸分解关键酶）活性增高，使脑内 γ– 氨基丁酸生成减少而分解加强，导致其对中枢神经系统的抑制作用减弱，从而增强中枢兴奋性。②缺氧：由于血浆 pH 值升高使血红蛋白氧解离曲线左移，以致在相同氧分压下，血红蛋白与 O_2 的亲和力增高，不易将结合的 O_2 释放，造成组织供氧不足。

3. 低钾血症 碱中毒常伴有低钾血症。这是因为碱中毒时，细胞外液 H^+ 浓度下降，通过细胞内外 H^+–K^+ 交换使细胞内 H^+ 向细胞外转移，而细胞外 K^+ 向细胞内转移，引起低钾血症。同时，肾小管上皮细胞内 H^+ 减少时，上皮细胞与小管液 H^+/ Na^+ 交换减弱、K^+/ Na^+ 交换增强，K^+ 从尿中排出增多而引起低钾血症并导致反常性碱性尿。低钾血症除可引起神经、肌肉症状外，严重时还可能引起心律失常。

（五）防治原则

代谢性碱中毒的防治原则是在治疗原发病的同时，纠正其持续存在的病理生理机制。

1. 盐水反应性碱中毒

（1）生理盐水 盐水反应性碱中毒患者只要口服或静注等张或半张的生理盐水即可恢复血浆 HCO_3^- 浓度。其机制：①扩容可消除“浓缩性碱中毒”的作用。②生理盐水含 Cl^- 量高于血浆，通过补充血容量和 Cl^-，可消除促进肾小管重吸收 HCO_3^- 的因素，促使血浆中过多的 HCO_3^- 从尿中排出。③远端小管液中 Cl^- 含量增加，使集合管分泌 HCO_3^- 加强。

（2）氯化钾 虽然盐水可以恢复血浆 HCO_3^- 浓度，但并不能改善缺钾状态。因此伴有严重缺钾时，应补充 KCl。

（3）补酸 严重代谢性碱中毒在治疗时可考虑直接补充酸性药物，例如采用 0.1mol/L HCl 缓慢静

脉输入，其作用机制是 HCl 在体内被缓冲后可生成 NaCl。

2. 盐水抵抗性碱中毒

对全身性水肿患者，应尽量少用袢利尿剂以免诱发碱中毒，此时可选用 CA 抑制剂乙酰唑胺，该药物通过抑制肾小管上皮细胞内的 CA 活性，减少 H^+ 排泌和 HCO_3^- 重吸收，同时促进 Na^+ 和 HCO_3^- 排泄，既能纠正碱中毒又可减轻水肿。肾上腺皮质激素过多引起的碱中毒，需用抗醛固酮药物和补钾治疗来阻断其持续存在的病理生理机制。

四、呼吸性碱中毒

扫一扫，查看此处教学资源

呼吸性碱中毒（respiratory alkalosis）指因肺通气过度引起的 $PaCO_2$ 降低、pH 值升高，以血浆 H_2CO_3 浓度原发性降低为特征。

（一）原因和机制

肺通气过度是各种原因引起呼吸性碱中毒的基本发生机制。原因如下：

1. 低氧血症和肺部疾病　见于初入高原地区者或肺炎、肺水肿等肺部疾病。由于吸入气中血氧分压（PO_2）低或肺换气功能障碍，使动脉氧分压（PaO_2）降低，引起呼吸运动增强，CO_2 排出过多，血浆 H_2CO_3 原发性减少。此外，牵张感受器和肺毛细血管旁感受器也参与肺部疾病过度通气的发生。

2. 呼吸中枢受到直接刺激或精神性过度通气　中枢神经系统疾病（脑血管疾病、脑炎、颅脑损伤及脑肿瘤等），某些药物中毒（水杨酸、氨等）和革兰阴性杆菌败血症，均可通过直接刺激呼吸中枢引起通气过度；癔症发作可引起精神性通气过度。

3. 机体代谢旺盛　见于高热、甲状腺功能亢进时，由于血温过高和机体分解代谢亢进可兴奋呼吸中枢，引起过度通气，使 $PaCO_2$ 降低。

4. 人工呼吸机使用不当　常因过度通气而引起严重呼吸性碱中毒。

（二）分类

呼吸性碱中毒根据病程分为两类。

1. 急性呼吸性碱中毒　指 $PaCO_2$ 在 24 小时内急剧下降，常见于人工呼吸器使用不当引起的过度通气、癔症、高热和低氧血症等。

2. 慢性呼吸性碱中毒　指持续的 $PaCO_2$ 下降超过 24 小时，常见于慢性颅脑疾病、肺部疾病、肝脏疾病、缺氧和氨兴奋呼吸中枢等。

（三）机体的代偿调节

呼吸性碱中毒时，虽然 $PaCO_2$ 降低对呼吸中枢有抑制作用，但只要刺激肺通气过度的因素持续存在，肺的代偿调节作用就不明显。低碳酸血症导致的 H^+ 减少，可由血浆 HCO_3^- 浓度的降低而得到代偿。这种代偿作用主要依靠细胞内外离子交换、细胞内缓冲和肾进行代偿性调节。

1. 急性呼吸性碱中毒的代偿调节　细胞内外离子交换和细胞内缓冲是急性呼吸性碱中毒的主要代偿方式。

（1）H^+/ K^+ 交换　急性呼吸性碱中毒时，细胞外液 H_2CO_3 浓度降低，HCO_3^- 浓度相对升高，细胞内 H^+ 与 Na^+、K^+ 交换转移至细胞外，并与 HCO_3^- 结合成 H_2CO_3，使血浆 H_2CO_3 浓度有所回升。

（2）红细胞的缓冲作用　细胞外 HCO_3^- 通过与细胞内 Cl^- 交换进入红细胞，一方面，直接降低了血浆 HCO_3^- 的浓度；另一方面，进入红细胞内的 HCO_3^- 与 H^+ 结合生成 H_2CO_3，再分解成 CO_2 和 H_2O，CO_2 扩散出红细胞生成 H_2CO_3，使血浆 H_2CO_3 浓度回升。

这种缓冲方式作用十分有限且肾也来不及代偿，因此急性呼吸性碱中毒容易发展为失代偿性碱中

毒。血气参数变化如下：pH 值高于正常范围上限，$PaCO_2$ 原发性降低，AB 继发性降低，SB、BB、BE 均正常，AB ＜ SB。

2. 慢性呼吸性碱中毒的代偿调节 由于肾的代偿调节十分缓慢，故仅在慢性呼吸性碱中毒时可充分发挥作用。

当 $PaCO_2$ 和 H^+ 浓度降低持续 24 小时以上时，肾小管上皮细胞内谷氨酰胺酶和 CA 的活性减弱，肾小管上皮细胞泌 H^+、排 NH_4^+ 和重吸收 HCO_3^- 的作用明显降低，尿液呈碱性。通过代偿调节使血浆 HCO_3^- 继发性降低，HCO_3^- /H_2CO_3 的比值趋于正常。

血气参数变化如下：pH 值接近正常范围上限（代偿性）或高于上限（失代偿性），$PaCO_2$ 原发性降低，AB、SB、BB 均继发性降低，AB ＜ SB，BE 负值增大。

（四）对机体的影响

呼吸性碱中毒对机体的影响与代谢性碱中毒相似，但比代谢性碱中毒更易出现眩晕、四肢及口周围感觉异常、意识障碍及抽搐等神经系统功能障碍。这除与碱中毒对脑细胞的影响有关，还与 $PaCO_2$ 降低导致脑血管收缩、脑血流量减少有关。据报道 $PaCO_2$ 下降 20mmHg，脑血流量可减少 35% ～ 40%。

（五）防治原则

1. 防治原发病 消除引起肺通气过度的原因是防治呼吸性碱中毒的根本措施。如应用呼吸机时适当调整呼吸机的潮气量和呼吸频率；对精神性过度通气患者进行心理治疗或酌情使用镇静剂。

2. 适当吸入含 CO_2 的气体 急性呼吸性碱中毒患者可吸入含 5%CO_2 的混合气体，或用纸袋罩于患者口鼻使其反复吸回呼出的 CO_2 以维持血浆 H_2CO_3 浓度。

3. 纠正低血钙 对手足抽搐者，可静脉注射 10% 葡萄糖酸钙进行治疗。

第四节 混合型酸碱平衡紊乱

混合型酸碱平衡紊乱（mixed acid–base disorders）指同一患者同时存在两种或两种以上单纯型酸碱平衡紊乱，包括双重性酸碱平衡紊乱和三重性酸碱平衡紊乱。

一、双重性酸碱平衡紊乱

（一）酸碱一致型

1. 呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒

（1）原因 常见于严重通气障碍引起的呼吸性酸中毒与持续缺氧所致的代谢性酸中毒并存的情况，如心搏和呼吸骤停；慢性阻塞性肺疾病并发心力衰竭或休克；糖尿病酮症酸中毒并发肺部感染引起的呼吸衰竭。

（2）特点 反映呼吸和代谢因素的指标均朝酸性方向变化，HCO_3^- 浓度降低时肺不能代偿，$PaCO_2$ 升高时肾也不能代偿，呈严重失代偿状态。患者 pH 值下降明显，AB、SB、BB 均降低，AB ＞ SB，BE 负值增大，$PaCO_2$ 升高，血清 K^+ 浓度升高，AG 增大。

2. 呼吸性碱中毒合并代谢性碱中毒

（1）原因 常见于通气过度伴碱潴留的情况：如高热伴呕吐；肝衰竭、败血症和严重创伤合并利尿剂应用不当或呕吐；输入大量库存血合并呼吸机使用不当时。

（2）特点 反映呼吸性和代谢性因素指标均朝碱性方向变化，HCO_3^- 增多时，肺无法代偿；$PaCO_2$ 降低时，肾也无法代偿。机体呈严重失代偿状态。患者 pH 值明显升高，AB、SB 及 BB 均升高，AB ＜ SB，BE 正值增大，血清 K^+ 浓度降低。

（二）酸碱混合型

1. 代谢性酸中毒合并呼吸性碱中毒

（1）原因　糖尿病、肾衰竭或感染性休克及心肺疾病等伴高热或机械通气过度；慢性肝病并发肾衰竭；水杨酸合并乳酸盐中毒时。

（2）特点　pH 值多在正常范围，反映血浆 H_2CO_3 和 HCO_3^- 浓度的指标 $PaCO_2$，AB、SB 及 BB 均降低，且降低程度均已超出彼此的代偿极限，BE 负值增大。

2. 代谢性碱中毒合并呼吸性酸中毒

（1）原因　常见于慢性阻塞性肺疾病伴呕吐或应用排钾利尿剂及激素等。

（2）特点　pH 值常在正常范围，或略高、略低。反映血浆 H_2CO_3 和 HCO_3^- 浓度的指标 $PaCO_2$，AB、SB、BB 均升高，且升高程度均已超出彼此的代偿极限，BE 正值增大。

3. 代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒

（1）原因　常见于剧烈呕吐合并腹泻并伴有低钾血症和脱水；尿毒症或糖尿病合并剧烈呕吐等。

（2）特点　由于引起 HCO_3^- 升高和降低的因素同时存在，彼此可相互抵消，故血浆 pH 值、HCO_3^-、$PaCO_2$ 可正常，也可升高或降低，酸根（未测定阴离子）增多。

二、三重性酸碱平衡紊乱

同一患者不可能同时存在呼吸性酸中毒和呼吸性碱中毒，因此，三重性酸碱平衡紊乱只存在两种类型。

（一）代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒和呼吸性酸中毒

血气变化特点：$PaCO_2$ 明显升高，AG ＞ 16mmol/L，HCO_3^- 一般也升高，血 Cl^- 明显降低。

（二）代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒和呼吸性碱中毒

血气变化特点：$PaCO_2$ 降低，AG ＞ 16mmol/L，HCO_3^- 可升高或降低，血 Cl^- 一般低于正常。

第五节　酸碱平衡紊乱诊断的病理生理基础

临床所见酸碱平衡紊乱极其复杂，在诊断时，患者的病史和临床表现为诊断提供重要线索，血气分析结果是诊断酸碱平衡紊乱的决定性依据，血清电解质检测可提供有价值的参考资料，计算 AG 值有助于区别单纯型代谢性酸中毒的类型及诊断混合型酸碱平衡紊乱，而经过代偿公式计算代偿范围可判断患者是单纯型还是混合型酸碱平衡紊乱。

一、根据 pH 值判断酸碱平衡紊乱的性质

pH 值＜ 7.35 为失代偿性酸中毒；pH 值＞ 7.45 为失代偿性碱中毒；pH 值在正常范围内时，可能表示患者无酸碱平衡紊乱，也可能是处于完全代偿性酸碱平衡紊乱，或出现严重程度相当的酸中毒和碱中毒，使 pH 值变动相互抵消。因此，需进一步检测［HCO_3^-］与［$PaCO_2$］具体变化情况。

二、根据病史和原发性改变判断酸碱平衡紊乱的类型

从 pH 值变化无法判定酸碱平衡紊乱的原因及类型，因此，需密切结合病史。主要由肺通气功能改变而导致的酸碱平衡紊乱，$PaCO_2$ 为原发性呼吸性因素改变；主要由肾脏疾病、缺血缺氧、糖尿病或休克等因素而导致的酸碱平衡紊乱，HCO_3^- 为原发性代谢性因素改变。

三、根据代偿情况判断单纯型或混合型酸碱平衡紊乱

酸碱平衡紊乱时，单纯型酸碱平衡紊乱的代偿规律是代谢性酸碱平衡紊乱主要靠肺代偿，而呼吸性酸碱平衡紊乱主要靠肾代偿。继发性代偿改变与原发性紊乱变化方向一致，但有一定的代偿限度。表 16–2 是在临床实践中总结的单纯型酸碱平衡紊乱的预计代偿公式。

表 16–2 常用单纯型酸碱平衡紊乱的预计代偿公式

原发失衡	原发性改变	继发性改变	预计代偿公式	代偿时限	代偿极限
代谢性酸中毒	$[HCO_3^-]\downarrow\downarrow$	$PaCO_2\downarrow$	$\Delta PaCO_2 = 1.2\times\Delta[HCO_3^-]\pm 2$	12 ～ 24 小时	10mmHg
代谢性碱中毒	$[HCO_3^-]\uparrow\uparrow$	$PaCO_2\uparrow$	$\Delta PaCO_2 = 0.7\times\Delta[HCO_3^-]\pm 5$	12 ～ 24 小时	55mmHg
呼吸性酸中毒	$PaCO_2\uparrow\uparrow$	$[HCO_3^-]\uparrow$	急性： $\Delta[HCO_3^-] = 0.1\times\Delta PaCO_2\pm 1.5$ 慢性： $\Delta[HCO_3^-] = 0.4\times\Delta PaCO_2\pm 3$	几分钟 3 ～ 5 天	30mmol/L 45mmol/L
呼吸性碱中毒	$PaCO_2\downarrow\downarrow$	$[HCO_3^-]\downarrow$	急性： $\Delta[HCO_3^-] = 0.2\times\Delta PaCO_2\pm 2.5$ 慢性： $\Delta[HCO_3^-] = 0.5\times\Delta PaCO_2\pm 2.5$	几分钟 3 ～ 5 天	18mmol/L 15mmol/L

注：①代偿时限指体内达到最大代偿反应所需的时间。②代偿极限指单纯型酸碱失衡代偿所能达到的最小值或最大值。

单纯型酸碱平衡紊乱时，$HCO_3^-/PaCO_2$ 变化方向一致，代偿引起的继发改变一定不超过代偿范围和代偿极限。

混合型酸碱平衡紊乱时，$HCO_3^-/PaCO_2$ 变化方向可一致，也可相反。

1. $HCO_3^-/PaCO_2$ 变化方向相反者 为酸碱一致型双重酸碱平衡紊乱。如 HCO_3^- 与 $PaCO_2$ 的变化方向相反，即一个升高，另一个降低，两者不能相互代偿，pH 值发生显著变化，则可以判定为两个独立因素分别引起酸碱平衡紊乱，二者都是原发因素。

2. $HCO_3^-/PaCO_2$ 变化方向一致者 为酸碱混合型双重酸碱平衡紊乱。当一种酸中毒和一种碱中毒同时存在时，HCO_3^- 与 $PaCO_2$ 的变化方向一致，但变化的程度均超过彼此的代偿范围，提示二者均为原发因素，需计算代偿预计值来进一步分析判定。

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

AG 值是区分代谢性酸中毒类型的标志，也是判断是否有三重性酸碱平衡紊乱不可缺少的指标。如果 AG 值正常，则不会有三重性酸碱平衡紊乱；如果 AG 值＞ 16mmol/L，则表明有 AG 增高型代谢性酸中毒，同时提示可能有三重性酸碱平衡紊乱。

复习思考题

1. 在判断酸碱平衡紊乱时，常检测哪些电解质？检测的目的是什么？
2. 呼吸性酸碱平衡紊乱与代谢性酸碱平衡紊乱对机体的影响有何异同，为什么？
3. 机体酸碱平衡调节机制在不同紊乱类型中的代偿作用及其局限性分析。

第十七章　缺　氧

扫一扫，查阅本章所有数字资源

扫一扫，查看此处教学资源

氧是人体新陈代谢的必需物质，其获取与利用涉及外呼吸、气体在血液中的运输和内呼吸三个紧密相连的环节。组织供氧不足或用氧障碍而致机体功能、代谢和形态结构发生异常变化的病理生理过程称为缺氧（hypoxia）。缺氧不仅是临床上最常见的病理生理过程之一，也是多种疾病导致死亡的关键环节。正常成人静息状态下，耗氧量约为 250mL/min，而体内氧储备量仅约 1500mL，故一旦呼吸、心搏停止，机体将在数分钟内因严重缺氧而死亡。

第一节　常用的血氧指标

氧在体内主要由血液携带和循环运输。临床上，可通过血气分析测定血氧指标，反映组织的供氧和用氧情况。常用血氧指标如下：

一、血氧分压

血氧分压（partial pressure ofoxygen，PO_2）指物理状态下溶解于血液中的氧所产生的张力，又称血氧张力（oxygen tension）。动脉血氧分压（PaO_2）正常值为 80 ～ 100mmHg，主要取决于吸入气体的氧分压和肺的外呼吸功能状态；静脉血氧分压（PvO_2）正常值为 35 ～ 40mmHg，主要取决于组织摄取和利用氧的能力，可反映其内呼吸状况。

二、血氧容量

血氧容量（oxygen capacity，CO_2max）指在标准条件下（PO_2 150mmHg、PCO_2 40mmHg，温度 38℃）100mL 血液中的血红蛋白（Hb）充分氧合后的最大携氧量。其正常值约为 20mL/dL，主要取决于血液中 Hb 总量及其与氧的结合能力，是反映血液携氧能力的重要指标。

三、血氧含量

血氧含量（oxygen content，CO_2）指 100mL 血液中实际的携氧量，包括与 Hb 结合的氧和血浆中溶解的氧，主要取决于血氧分压和血氧容量。正常时，动脉血氧含量（CaO_2）约为 19mL/dL，静脉血氧含量（CvO_2）约为 14mL/dL。动 – 静脉氧含量差（$Ca–vO_2$）约为 5mL/dL，该差值反映了组织的摄氧能力。

四、血红蛋白氧饱和度

血红蛋白氧饱和度（oxygen saturation of hemoglobin，SO_2）指氧合 Hb 占总 Hb 的百分数，简称血氧饱和度。SO_2=（血氧含量 – 溶解氧量）/ 血氧容量 ×100%，由于溶解氧量极低可忽略不计，故 SO_2 ≈血氧含量 / 血氧容量 ×100%。正常时，动脉血氧饱和度（SaO_2）为 95% ～ 98%，静脉血氧饱和度（SvO_2）为 70% ～ 75%。SO_2 主要取决于 PO_2，二者的关系曲线呈 S 形，称为氧合 Hb 解离曲线（简称氧解离曲线）。此外，SO_2 还受多种因素的影响，其中，红细胞内 2,3–DPG 增多、酸中毒、PCO_2 升高或体温升高，均可使氧解离曲线右移，提示 Hb 与 O_2 的亲和力降低，利于氧在组织中的释放；反之，红细胞内

2,3–DPG 减少、碱中毒、PCO_2 下降或体温降低，则氧解离曲线右移，提示 Hb 与 O_2 的亲和力升高，不易在组织中释放氧（图 17–1）。

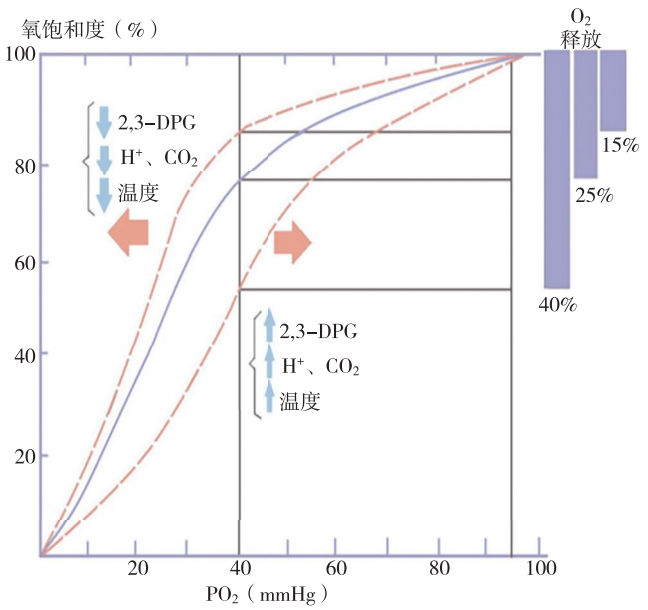


图 17–1 氧合血红蛋白解离曲线及其影响因素

扫一扫，查看此处教学资源

第二节 缺氧的类型

大气中的氧通过呼吸进入肺泡、弥散入血，再与 Hb 结合（极少量物理溶解），由血液循环输送到全身，最终被组织细胞摄取并利用，其中任何一个环节发生障碍均可引起缺氧。根据缺氧的原因和血氧变化特点，将其分为低张性缺氧、血液性缺氧、循环性缺氧和组织性缺氧四种类型。

一、低张性缺氧

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

（一）原因与机制

1. 吸入气氧分压过低 多见于海拔 3000m 以上的高原、高空或通风不良的矿井、坑道。吸入气 PO_2 过低导致肺泡气 PO_2 随之下降，氧弥散入血受阻，引起 PaO_2 和 CaO_2 降低，弥散入组织的氧不足而引起缺氧。其本质是大气氧分压不足，故又称大气性缺氧（atmospheric hypoxia）。

2. 外呼吸功能障碍 由呼吸中枢抑制、呼吸肌麻痹、呼吸道阻塞、胸廓及肺部疾病等引起。其中，肺通气功能障碍可致肺泡气 PO_2 降低；肺换气功能障碍则因肺泡氧弥散入血减少，最终引起 PaO_2 和 CaO_2 下降。此类缺氧是外呼吸功能障碍的直接后果，故又称呼吸性缺氧（respiratory hypoxia）。

3. 静脉血分流入动脉 多见于存在“右向左分流”的先天性心脏病（如法洛四联症、房间隔或室间隔缺损伴肺动脉狭窄或高压者），右心部分未经氧合的静脉血直接掺入左心动脉血中，致使 PaO_2 和 CaO_2 下降，组织得不到足够的氧。

（二）血氧变化特点

由血液含氧量减少所致的 PaO_2 下降是低张性缺氧的基本特点，进而会影响其他血氧指标的改变：

① CaO_2 和 SaO_2 降低：当 PaO_2 ＞ 60mmHg 时，由于氧解离曲线平坦，二者降低不明显；当 PaO_2 ＜ 60mmHg 时，二者显著降低。② CO_2max 正常或增高：急性缺氧者一般正常；慢性缺氧者因红细胞和 Hb 代偿性增多而增高。③ Ca–vO_2 降低：急性缺氧时，PaO_2 下降使弥散驱动力减少，造成单位血液向组织弥散的氧量减少，Ca–vO_2 明显降低；慢性缺氧时，因组织用氧能力代偿性增强而 Ca–vO_2 降低不明显。

低张性缺氧时血液中去氧血红蛋白增多，当毛细血管中去氧血红蛋白浓度超过 5g/dL 以上时（正常值为 2.6g/dL），皮肤与黏膜呈青紫色，称为发绀（cyanosis）。发绀程度可反映缺氧的严重性，但受 Hb 浓度的影响。

二、血液性缺氧

血液性缺氧（hemic hypoxia）是指由于 Hb 含量减少或性质改变，使血液携氧能力下降，或与 Hb 结合的氧不易释出而引起的缺氧。此时 PaO_2 正常，故又称等张性缺氧（isotonic hypoxia）。

（一）原因与机制

1. 严重贫血　患者单位容积血液内 Hb 含量显著减少，导致血液携氧减少而致缺氧，又称贫血性缺氧（anemic hypoxia）。

2. 一氧化碳中毒　是血液性缺氧的典型病因。其机制在于：①竞争性抑制 O_2 与 Hb 结合：CO 与 Hb 的亲和力是 O_2 的 210 倍。吸入含 0.1%CO 的空气，可使约 50%Hb 形成碳氧血红蛋白（HbCO）而丧失携氧能力。②氧合血红蛋白释放 O_2 障碍：CO 与 Hb 的 1 个血红素结合后，会显著增加其余 3 个血红素对 O_2 的亲和力，导致 Hb 中已结合的 O_2 不易释放，氧解离曲线左移。此外，CO 还能抑制红细胞内糖酵解，减少 2,3–DPG 生成，也可使氧解离曲线左移，进一步加重缺氧。

3. 高铁血红蛋白血症　血红素中的 Fe^{2+} 可被氧化为 Fe^{3+}，形成高铁血红蛋白。生理状态下，正常成人血液中高铁血红蛋白含量不超过 Hb 总量的 2%。高铁血红蛋白血症主要由氧化剂或毒物（如亚硝酸盐、磺胺类、奎宁等）引起，其引起缺氧的机制为：高铁血红蛋白中的 Fe^{3+} 因与羟基结合牢固，失去携 O_2 能力；同时，部分 Fe^{2+} 氧化为 Fe^{3+} 后，剩余 Fe^{2+} 与 O_2 的亲和力异常增强，导致氧解离曲线左移，加重组织缺氧。当高铁血红蛋白含量超过 10% 时，可出现缺氧表现；达 30% ～ 50% 则发生严重缺氧，表现为全身青紫、头痛、精神恍惚、意识障碍甚至昏迷。典型案例为大量摄入含硝酸盐的腌菜等食物：硝酸盐经肠道细菌还原为亚硝酸盐并吸收入血，使大量 Hb 被氧化，导致高铁血红蛋白血症，皮肤黏膜呈青紫色，称为肠源性发绀（enterogenous cyanosis）。

4. Hb 与 O_2 亲和力异常增强　输入大量库存血时，因其红细胞内 2,3–DPG 含量较低，造成 Hb 与 O_2 亲和力增强，氧解离曲线左移；输入大量碱性液时，血液 pH 值升高可使 Hb 与 O_2 的亲和力增加，HbO_2 释放氧障碍，抑制组织摄取氧。

（二）血氧变化特点

血液性缺氧的血氧变化特点主要包括：① PaO_2 正常：因外呼吸功能正常，O_2 的摄入和弥散不受影响。② CO_2max 和 CaO_2 可降低或正常：贫血及高铁血红蛋白血症时，Hb 数量减少或携氧能力下降，导致 CO_2max 和 CaO_2 均降低；CO 中毒时，体外标准条件下测得的 CO_2max 正常，但体内部分 Hb 与 CO 结合形成 HbCO，故 CaO_2 降低；Hb 与 O_2 亲和力增强时，CO_2max 和 CaO_2 均无变化。③ SaO_2 正常或降低：贫血及高铁血红蛋白血症时，SaO_2 多正常；CO 中毒时，SaO_2 降低（因 CO 占据 Hb 的 O_2 结合位点）。④ Ca–vO_2 减小：贫血者因毛细血管的平均氧分压较低，血管 – 组织间的氧分压差减小，使氧弥散驱动力减小；CO 中毒、高铁血红蛋白血症及 Hb 与 O_2 亲和力增强者，因 Hb 携氧或释氧障碍，组织摄氧不足，Ca–vO_2 均减小。

严重贫血者面色苍白；CO 中毒时皮肤黏膜呈樱桃红色（HbCO ≥ 50%）；高铁血红蛋白血症时呈

咖啡色或青石板色；而单纯由 Hb 与 O_2 亲和力增高引起的缺氧呈鲜红色，因毛细血管中去氧血红蛋白未达 5g/dL，无发绀。

三、循环性缺氧

循环性缺氧（circulatory hypoxia）是指由于血液循环障碍，组织血流量不足，引起组织供氧量减少，又称低动力性缺氧（hypokinetic hypoxia）。其中因动脉血灌流不足引起的缺氧称为缺血性缺氧（ischemic hypoxia），因静脉血回流障碍引起的缺氧称为淤血性缺氧（congestive hypoxia）。

（一）原因与机制

1. 全身性血液循环障碍 多见于心力衰竭和休克。因心输出量减少，组织灌流不足，同时静脉回流受阻，引起组织淤血和缺氧。

2. 局部性血液循环障碍 多见于心血管疾病，如动脉硬化、血管炎、血栓形成、栓塞、血管痉挛或淤血等，因局部组织血液供应减少或中断而造成缺氧。

（二）血氧变化特点

循环性缺氧时，PaO_2、CO_2max、CaO_2 和 SaO_2 均正常，但 $Ca–vO_2$ 增大。其机制为血流缓慢使组织细胞从单位体积血液中摄取的 O_2 相对增加，导致 CvO_2 下降，使 $Ca–vO_2$ 增大；同时，血流淤滞导致 CO_2 潴留，使氧解离曲线右移而促进 O_2 释放，进一步使 CvO_2 降低和 $Ca–vO_2$ 增大。然而，因单位时间内流经组织的总血流量减少，弥散至组织细胞的氧总量仍不足，最终导致缺氧。全身性血液循环障碍若累及肺组织（如左心衰竭引起的肺淤血，或休克引起急性呼吸窘迫综合征），可合并低张性缺氧，使 PaO_2、CaO_2 和 SaO_2 降低。

缺血性缺氧时，组织器官因供血不足而苍白；淤血性缺氧时，因静脉回流受阻呈暗红色。由于组织细胞从毛细血管摄 O_2 增多，其去氧血红蛋白含量增加，易出现发绀。

四、组织性缺氧

细胞内 80% ～ 90% 的 O_2 在线粒体经呼吸链电子传递与氧化磷酸化偶联参与生物氧化。各种原因引起细胞生物氧化障碍，使组织、细胞利用氧的能力下降而导致的缺氧，称组织性缺氧（histogenous hypoxia），或氧利用障碍性缺氧（dysoxidative hypoxia）。

（一）原因与机制

1. 线粒体氧化磷酸化受限 ①呼吸链受抑制：氰化物、硫化物、磷化氢、砷化物等毒物抑制或阻断呼吸链。以氰化物中毒为例，氰基与氧化型细胞色素氧化酶的 Fe^{3+} 结合，形成氰化高铁细胞色素氧化酶，使其无法还原而丧失电子传递功能，致呼吸链中断，造成组织细胞利用氧障碍。②氧化磷酸化解偶联：2,4– 二硝基苯酚等解偶联剂可使呼吸链电子传递过程中泵出的 H^+ 绕过 ATP 合酶的质子通道回流，使氧化产生的能量不能用于 ADP 的磷酸化，导致氧化磷酸化解偶联，ATP 生成减少。

2. 呼吸酶合成减少 作为呼吸链脱氢酶的辅酶，维生素 B_1（丙酮酸脱氢酶辅酶）、维生素 B_2（黄素酶组分）、维生素 PP（辅酶Ⅰ和辅酶Ⅱ的组分）等严重缺乏，可导致呼吸酶合成障碍，影响氧化磷酸化过程。

3. 线粒体损伤 严重缺氧、钙超载、大剂量放射线照射、细菌毒素及吸入高压氧等，可损伤线粒体，致其功能障碍和结构损伤，引起生物氧化障碍，ATP 生成减少。

（二）血氧变化特点

组织性缺氧时，机体氧供正常，故反映供氧的血氧指标如 PaO_2、CO_2max、CaO_2 和 SaO_2 均正常。

其缺氧的本质在于细胞用氧障碍，静脉血相关血氧指标 CvO_2 增高，最终导致 $Ca\text{–}vO_2$ 降低。由于毛细血管内氧合血红蛋白含量增加，患者皮肤、黏膜呈鲜红色或玫瑰红色。

各型缺氧的血氧变化特点见表 17–1。

表 17–1　各型缺氧的血氧变化特点

缺氧类型	PaO_2	CO_2max	CaO_2	SaO_2	$Ca\text{–}vO_2$
低张性缺氧	↓	N 或 ↑	↓	↓	↓或 N
血液性缺氧	N	↓或 N	↓或 N	N 或 ↓	↓
循环性缺氧	N	N	N	N	↑
组织性缺氧	N	N	N	N	↓

注：↓降低，↑升高，N 正常。

临床上，混合性缺氧多见。例如，失血性休克患者，既存在因血液循环障碍所致的循环性缺氧，又可能因大量失血与补液造成的血液稀释而合并血液性缺氧；若并发呼吸窘迫综合征，则可进一步出现因肺换气功能障碍引起的低张性缺氧。

扫一扫，查看此处教学资源

第三节　机体的功能与代谢变化

缺氧可对机体多个系统的器官和组织产生广泛的、非特异性的影响，其具体表现取决于缺氧的速度、程度、部位、持续时间及机体的代偿能力。缺氧时机体的功能与代谢反应具有双重性：轻度或慢性缺氧以代偿性反应为主，而严重或急性缺氧则因代偿不全引发组织器官功能紊乱甚至结构损伤。

一、组织细胞的变化

（一）代偿性反应

1. 细胞利用氧的能力增强　慢性缺氧时，细胞线粒体数量及膜表面积增加，有利于氧的弥散和利用；呼吸链酶，如琥珀酸脱氢酶、细胞色素氧化酶的含量增多、活性增强，提高细胞利用氧的能力。

2. 糖酵解增强　缺氧时，ATP 生成减少致 ATP/ADP 比值下降，解除 ATP 对糖酵解限速酶“磷酸果糖激酶”的抑制并促进其激活，增强糖酵解，在一定程度上代偿能量不足。

3. 携氧蛋白表达增加　细胞中存在肌红蛋白、脑红蛋白和胞红蛋白等多种携氧蛋白。慢性缺氧时，其含量增多，从而增强组织、细胞对氧的摄取和储存能力。其中，肌红蛋白因其在体内的总量较高，且与 O_2 的亲和力大于 Hb，成为机体重要的携氧蛋白。当局部 PO_2 下降时，肌红蛋白可高效释放大量 O_2 供细胞利用。此外，其含量增加还可减慢 O_2 在组织中的扩散速度，最终提高细胞对缺氧的耐受性。

4. 低代谢状态　缺氧时，ATP 合成减少，机体通过一系列调节机制使细胞的能量消耗减弱，如糖、蛋白质合成减少，离子泵功能受抑制等，细胞处于低代谢状态，减少氧的消耗，以利于维持氧的供需平衡。

（二）损伤性变化

1. 细胞膜损伤　缺氧时，ATP 生成不足使细胞膜上 Na^+/K^+–ATP 酶功能降低，加之细胞内乳酸增多，导致 pH 值降低，使细胞膜通透性增高，造成细胞内 Na^+、水增多，出现细胞水肿；K^+ 外流增多，引起高钾血症。严重缺氧时，细胞膜对 Ca^{2+} 通透性增加，Ca^{2+} 内流增多引起钙超载，从而抑制线粒体

功能、激活磷脂酶使膜磷脂分解；激活钙依赖蛋白水解酶，加重细胞损伤。

2. 线粒体损伤 急性缺氧时，线粒体氧化磷酸化功能降低，ATP 生成减少。严重缺氧时，可出现线粒体结构损伤，表现为肿胀、嵴断裂崩解、外膜破裂和基质外溢等。

3. 溶酶体损伤 缺氧时，细胞内酸中毒及钙超载可激活磷脂酶，分解溶酶体膜磷脂，使膜稳定性下降、通透性增高，溶酶体肿胀、破裂。溶酶体酶释出引起细胞自溶，进入血液循环可破坏多种组织、细胞，造成广泛的损伤。

二、呼吸系统的变化

（一）代偿性反应

轻度缺氧时，降低的 PaO_2（＜ 60mmHg）可刺激颈动脉体和主动脉体化学感受器，反射性兴奋呼吸中枢，使呼吸加深、加快，肺通气量增加，称为低氧通气反应（hypoxic ventilatory response，HVR）。

HVR 是对急性缺氧最重要的代偿反应，其代偿意义在于：①增加肺泡通气量，扩大呼吸膜面积，提高肺泡气 PO_2，促进氧弥散，从而提升 PaO_2 和 SaO_2。②增强胸廓活动，加大胸腔负压，促进静脉回流，增加心输出量，利于肺内气体交换与血液运输。HVR 是机体重要的保护性反射，个体差异显著，高者对高原低压缺氧的适应力强，反之则易患高原病。

（二）损伤性变化

1. 高原性肺水肿 少数人从平原快速进入 2500m 以上的高原后，可因低压缺氧而发生一种高原特发性疾病，即高原性肺水肿（high–altitude pulmonary edema，HAPE），临床表现为头痛、呼吸困难、严重发绀、咳嗽、咳粉红色或白色泡沫样痰、肺部出现湿啰音，严重者神志不清。

HAPE 的核心发病机制是肺循环压力急剧升高与气血屏障（肺泡 – 毛细血管壁）通透性增加的协同效应，主要包括：①肺毛细血管内压增高：缺氧通过全身性外周血管收缩增加回心血量与肺血流量，共同使肺毛细血管内压急剧升高，导致血浆、蛋白和红细胞经气血屏障漏出至间质或肺泡。②肺毛细血管管壁通透性增加：缺氧损伤肺微血管内皮细胞，破坏气血屏障完整性，导致富含蛋白质的液体渗出。③肺水、钠清除障碍：缺氧下调肺泡上皮的钠水主动转运系统相关蛋白的表达，削弱其主动清除水、钠的能力。

2. 中枢性呼吸衰竭 严重缺氧时（PaO_2 ＜ 30mmHg），可直接抑制呼吸中枢，使呼吸运动减弱，肺泡通气量降低。中枢性呼吸衰竭的表现是呼吸抑制，呼吸节律和频率不规则，出现周期性呼吸（如潮式呼吸或间停呼吸等），最后呼吸停止而死亡。

三、循环系统的变化

（一）代偿性反应

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

1. 心输出量增加 心输出量增加可提高机体的供氧量，对急性缺氧有一定的代偿意义，其发生机制主要有：①心率加快，心收缩力增强：急性轻度或中度缺氧时，PaO_2 下降可引起胸廓运动增强，刺激肺牵张感受器、抑制心迷走神经，使交感神经兴奋，儿茶酚胺分泌增多，导致心率加快，心收缩力增强，心输出量增加。②静脉回心血量增加：缺氧时呼吸加深加快，胸内负压增大，从而使静脉回心血量增多，心输出量增加。

2. 血流分布改变　不同器官血管 α– 受体的密度不同，对儿茶酚胺的反应性不同。缺氧时，因交感神经兴奋，引起皮肤、骨骼肌和内脏小血管收缩，血液供应减少，而心、脑血管因在缺氧产生的代谢产物（如乳酸、腺苷、PGI_2 等）作用下发生扩张，血流量增加。这种血流的重新分布可保证心、脑的血液供给，具有重要的代偿意义。

3. 肺血管收缩　缺氧时，肺泡 PO_2 下降可引起该部位肺小动脉收缩，称为缺氧性肺血管收缩（hypoxic pulmonary vasoconstriction，HPV）。其可使缺氧的肺泡血流量减少，肺泡通气与血流比例趋于正常，便于氧的弥散，可维持较高的 PaO_2。但 HPV 过强是高原性肺水肿发生的重要机制。

4. 组织毛细血管增生　长期慢性缺氧可促使缺氧组织内毛细血管增生、密度增加，尤其以脑、心的毛细血管增生更为显著。毛细血管增生的机制在于：缺氧时，缺氧诱导因子 1（hypoxia inducible factor 1，HIF–1）表达增多，上调毛细血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）等基因的表达，促进毛细血管生成。另外，缺氧时 ATP 生成减少，腺苷增多，也可刺激血管生成。组织中毛细血管增生、密度增加，缩短供血距离，增加了组织、细胞供氧量，具有一定的代偿意义。

（二）损伤性变化

严重缺氧可引起循环系统功能障碍，长期缺氧可导致心脏形态结构改变，发生高原性心脏病、肺源性心脏病、贫血性心脏病等，进而引起心力衰竭。缺氧引起循环障碍的机制与以下因素相关：

1. 心肌收缩与舒张功能障碍　严重缺氧使心肌收缩相关蛋白破坏及 ATP 生成减少，导致心肌舒缩功能障碍，因同时存在肺动脉高压，患者常表现为右心衰竭，严重时出现全心衰竭。

2. 心律失常　严重缺氧可引起窦性心动过缓、期前收缩，甚至发生心室纤颤而致死亡。PaO_2 明显降低可经颈动脉体反射性兴奋迷走神经，引起心动过缓。缺氧时细胞内、外离子分布改变，心肌细胞内 K^+ 减少、Na^+ 增加，使静息膜电位降低，心肌兴奋性和自律性增高，传导性降低，易发生异位心律和传导阻滞。

3. 回心血量减少　长期慢性缺氧，乳酸、腺苷等代谢产物在体内堆积，外周血管扩张，发生淤血，引起回心血量减少，心输出量下降。严重缺氧可抑制呼吸中枢，使胸廓运动减弱，回心血量减少，组织供氧不足。

4. 肺动脉高压　肺动脉高压使右心后负荷增加，引起右心室肥大、肺源性心脏病甚至心力衰竭。慢性缺氧时，不仅使肺小动脉长久处于收缩状态，还可致肺血管改建，表现为无肌型微动脉肌化，小动脉中层平滑肌增厚，血管狭窄，同时肺血管壁中胶原和弹性纤维沉积，血管硬化，形成持续的缺氧性肺动脉高压（hypoxic pulmonary hypertension，HPH）。HPH 是肺源性心脏病和高原性心脏病发生的中心环节。

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

四、血液系统的变化

（一）代偿性反应

缺氧可使骨髓造血功能增强、红细胞增多、氧解离曲线右移，从而增加氧的运输和释放，在缺氧的代偿中具有重要意义。

1. 红细胞及 Hb 增多　由平原进入高原后，人体红细胞和 Hb 均显著增加，缺氧越严重，持续时间越长，红细胞和 Hb 增加越显著。急性缺氧时，交感神经兴奋，使肝、脾等储血器官血管收缩，储存的血液进入有效循环，血液中红细胞和 Hb 增多。慢性缺氧时，红细胞增多主要是由骨髓造血增强所致。其机制是缺氧致肾小管旁间质细胞内 HIF–1 表达增多、活性增强，促红细胞生成素

（erythropoietin，EPO）基因表达上调，使 EPO 合成释放增多。

2. 红细胞 2,3–DPG 增加 缺氧时，红细胞内 2,3–DPG 增加，使 Hb 与 O_2 的亲和力降低，氧解离曲线右移，利于 O_2 释放供组织细胞利用。

（二）损伤性变化

血液中红细胞增加过度，可致血液黏度增高，血流阻力增大，可致微循环障碍，加重组织细胞缺氧，易致血栓形成等并发症。同时，血流阻力增大，心脏后负荷增加，这是缺氧时引起心力衰竭的重要原因之一。严重缺氧时，红细胞内 2,3–DPG 增加可阻碍 Hb 与氧结合，使 CaO_2 显著下降，组织供氧量严重不足。

五、中枢神经系统的变化

脑组织虽仅占体重的 2% 左右，但其血流量占心输出量的 15%，耗氧量占总耗氧量的 23%。脑组织的能量代谢依赖葡萄糖的有氧氧化，但葡萄糖与氧的储备极少，故对缺氧极为敏感。完全缺氧 15 秒即可致昏迷；3 分钟以上可昏迷数日；8 ～ 10 分钟则可能造成脑细胞不可逆性损害。

急性缺氧时，可引起头痛、情绪激动、思维能力降低、动作不协调等症状。严重者可出现躁动、惊厥或意识丧失，随着缺氧加重或时间延长，皮质由兴奋逐渐转为抑制，出现表情淡漠、反应迟钝、昏迷甚至死亡。慢性缺氧时，神经精神症状较为缓和，易出现疲劳、嗜睡、注意力不集中、记忆力、判断力降低及精神抑郁等症状。

缺氧引起中枢神经系统功能障碍的机制较复杂，包括神经元膜电位降低、神经递质合成减少、ATP 生成不足、酸中毒、脑细胞水肿、细胞内游离 Ca^{2+} 增多及溶酶体酶释放等。极少数人进入海拔 3000 米以上高原即可发生脑水肿，表现为剧烈头痛、共济失调、昏迷，抢救不及时可致死亡。

扫一扫，查看此处教学资源

第四节 防治的病理生理基础

缺氧治疗的主要原则是消除病因与纠正缺氧，以恢复组织氧的供需平衡。

一、去除病因

去除病因是缺氧治疗的前提和关键。例如，高原脑水肿患者应尽快脱离高原低氧环境；外呼吸功能障碍者，应在治疗原发病的同时积极改善肺通气和换气功能；先天性心脏病患者需及时手术治疗；各类中毒所致的缺氧则应及时解毒。

二、氧疗

氧疗（oxygen therapy）是纠正缺氧的首要措施，通过吸入氧分压较高的空气或纯氧，以增加血氧含量、改善氧供，并降低呼吸与心肌做功。

（一）不同类型缺氧的治疗

氧疗对不同类型缺氧的疗效各异，取决于其病理生理机制。具体疗效如下：

1. 低张性缺氧 氧疗的疗效较好。其机制在于提高肺泡气氧分压，促进氧在肺中的弥散与交换，进而提高 PaO_2、CaO_2、SaO_2，最终增加对组织的氧供，故对高原、高空缺氧及肺外呼吸功能障碍等所致低张性缺氧疗效显著。常压氧疗对右向左分流所致缺氧效果有限，因吸入氧无法氧合分流血液，但纯氧或高压氧疗可增加血浆物理溶解氧量。

2. 血液性缺氧 氧疗效果因原发病不同而差别较大，其机制分别为：①严重贫血患者，因 PaO_2

正常，SaO_2 在 95% 以上，氧解离曲线处于平坦部分，氧疗主要增加血浆物理溶解的 O_2。② CO 中毒时，高浓度氧可通过竞争性结合加速 CO 从 HbCO 中解离出来。③高铁血红蛋白血症时，吸氧可增加血液中溶解的氧量，并因 HbO_2 增多致红细胞内 pH 值下降，诱发氧解离曲线右移，改善组织供氧。

3. 循环性缺氧　主要应改善循环。氧疗虽不能解决血流问题，但能增加血浆溶解氧量并提高 PaO_2，加快氧向组织弥散，具有一定辅助治疗作用。

4. 组织性缺氧　因供氧正常，缺氧的原因是组织利用氧功能障碍，故氧疗效果不及其他类型缺氧。

（二）防止氧中毒

氧疗是纠正缺氧的重要手段，但存在氧中毒等风险。氧中毒（oxygen intoxication）指长时间吸入氧分压过高（＞ 0.5 个大气压）的气体可引起组织、细胞的损害。其发生主要取决于吸入气的氧分压而不是氧浓度。高气压环境、长时间高流量吸纯氧及早产儿高浓度氧疗均为常见原因。其机制与活性氧生成过量超过机体清除能力有关，可引发脂质过氧化等损伤，临床表现为 PaO_2 下降，加重缺氧，形成治疗矛盾。因此，氧疗需严格控制吸入气氧分压与持续时间，以防氧中毒的发生。

复习思考题

1. 比较低张性缺氧、血液性缺氧、循环性缺氧和组织性缺氧的原因及其血氧指标变化特征。
2. 分析发绀与缺氧关系的复杂性，并举例说明为何两者并非绝对平行。
3. 阐述氧疗纠正不同类型缺氧的理论依据，并分析其疗效差异的机制。

扫一扫，查阅本章所有数字资源

第十八章　发　热

机体体温相对恒定，正常成人维持在 37℃左右，昼夜波动不超过 1℃，以维持正常生命活动。此稳态有赖于体温调节中枢通过调控产热与散热平衡来实现，其机制可用“调定点”（set point，SP）学说解释。该学说认为，体温调节类似于恒温器的调节，在体温调节中枢内存在一个调定点，机体围绕调定点来调控体温。据此理论，发热（fever）是指在致热原的作用下，体温调节中枢的调定点上移而引起的调节性体温升高，并超过正常值 0.5℃。由此可见，发热的本质特征是体温调定点上移，而非体温调节机制障碍。

体温升高可分为生理性和病理性两类。生理性体温升高可发生在剧烈运动、月经前期、妊娠、应激等情况，调定点不变，由于暂时性产热过多或散热减少致体温升高，随生理过程结束而自行恢复正常，无须治疗。病理性体温升高分为发热和过热。过热与发热本质不同，过热时调定点未发生移动，而是由于体温调节障碍（如体温调节中枢损伤）、散热障碍（如皮肤鱼鳞病和环境高温引起的中暑等）或产热异常（如甲状腺功能亢进）等所致的被动性体温升高。发热不是独立的疾病，而是多种疾病所共有的病理生理过程和临床表现，也是疾病发生的重要信号。

第一节　病因与发病机制

扫一扫，查看此处教学资源

一、外源性热原

来自体外或体内的不能通过血脑屏障直接作用于体温调节中枢，而是通过激活产内源性热原细胞，使其产生并释放一系列内源性热原，从而引起发热的物质，统称为外源性热原（exogenous pyrogen）。据其来源，可分为外致热原和某些体内产物。

（一）外致热原

来自体外的外源性热原称为外致热原。

1. 细菌　革兰阴性菌菌体和胞壁中的内毒素，革兰阳性菌菌体和外毒素均有较强的致热作用。内毒素是最常见的外致热原，耐热性高（一般需干热 160℃，2h 才能灭活），一般方法难以清除，是血液制品和输液过程中的主要污染物。结核分枝杆菌的全菌体及细胞壁脂质、多糖和蛋白质均具有致热作用。

2. 病毒　流感病毒、风疹病毒、麻疹病毒、柯萨奇病毒等全病毒体及其所含血细胞凝集素均可引起发热。在各种病毒疫苗的免疫接种中，常可引起发热的不良反应。

3. 真菌　多种真菌感染性疾病可伴发热，其全菌体、菌体内荚膜多糖及蛋白质均具致热性，如白念珠菌、组织胞浆菌和新型隐球菌等。

4. 其他微生物　螺旋体感染也可引起发热，如回归热螺旋体、钩端螺旋体和梅毒螺旋体；疟原虫感染所致高热，源于红细胞破裂后裂殖子及其代谢产物疟色素释放入血。

5. 非微生物类　一些外源性非微生物类物质也能引起发热，如植物血凝素、多聚核苷酸、松节油和某些药物（如两性霉素 B）等，也可作为外源性热原引起发热。

（二）体内产物

1. 抗原抗体复合物　有实验证明，抗原抗体复合物能够激活产内源性热原细胞，具有致热性。

2. 类固醇　体内的某些类固醇有致热作用，睾酮的代谢产物本胆烷醇酮是其典型代表。在某些周期性发热病人的血浆中，发现有非结合的本胆烷醇酮浓度升高。

3. 其他　组织坏死产物（如大面积烧伤、严重创伤、梗死、大手术所致）及体内的尿酸盐、硅酸结晶等均可作为外源性热原，具有致热性。

二、内源性热原

在外源性热原的作用下，体内某些产内源性热原细胞被激活，产生并释放的致热物质，称为内源性热原（endogenous pyrogen，EP）。

扫一扫，查看此处教学资源

（一）内源性热原的来源

产生 EP 的细胞可分为三类：①单核吞噬细胞：是产生和释放 EP 最主要的细胞，包括血液单核细胞和各种巨噬细胞，如肝 Kupffer 细胞、肺巨噬细胞等；②肿瘤细胞：如白血病细胞、霍奇金淋巴瘤细胞等。③其他细胞：如成纤维细胞、淋巴细胞、内皮细胞等。

（二）内源性热原的种类

EP 是一组由产内源性热原细胞产生的不耐热小分子蛋白质，具有致热性，主要包括以下几类：

1. 白细胞介素 -1（IL-1）　是最早发现的 EP，由单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞、肿瘤细胞和胶质细胞等在外源性热原作用下产生和释放。其特点为致热性强，但不耐热，70℃，30 分钟即可失去致热性。

2. 肿瘤坏死因子（TNF）　由多种外源性热原，如葡萄球菌、链球菌、内毒素等诱导巨噬细胞、淋巴细胞等生成和释放，分为 TNF-α 和 TNF-β 两种亚型。二者具有 28% 的同源氨基酸序列和某些相似的生物学活性。TNF 不耐热，反复注射不产生耐受性。

3. 白细胞介素 -6（IL-6）　是一种常见的 EP，主要来源于单核细胞，能引起各种动物的发热效应，但致热作用弱于 IL-1 和 TNF。

4. 干扰素（IFN）　主要由白细胞产生，有 IFN-α、IFN-β 和 IFN-γ 三种亚型，与发热相关的是 IFN-α 和 IFN-γ，其中 IFN-α 的致热性较强，但弱于 TNF-α 和 IL-1。IFN 不耐热（60℃，40 分钟失活），且反复注射可产生耐受性。

5. 巨噬细胞炎症蛋白 -1（MIP-1）　是内毒素诱导巨噬细胞产生的肝素结合蛋白，具有明显的致热作用。

（三）内源性热原的产生和释放

EP 的产生和释放是一个复杂的细胞信号转导和基因表达的调控过程，包括产内源性热原细胞的激活、EP 的产生和释放。当产内源性热原细胞与外源性热原结合后即被激活，进而启动 EP 的合成并释放入血。经典的产内源性热原细胞活化途径包括 Toll 样受体介导的细胞活化和 T 细胞受体介导的 T 细胞活化。

扫一扫，查看此处教学资源

三、发热时的体温调节机制

（一）体温调节中枢

体温调节的高级中枢位于视前区－下丘脑前部（preoptic anterior hypothalamus，POAH），该区含有温度敏感神经元，对来自外周和深部的温度信息起整合作用。发热时，体温调节涉及中枢神经系统的多个部位，其中正调节中枢主要为 POAH；负调节中枢包括腹中隔、内侧杏仁核和弓状核。正、负调节的相互作用决定调定点上移的程度、发热的幅度和时程。

（二）致热信号传入中枢的机制

外周血 EP 如何进入脑内，尤其是进入 POAH，现认为主要有以下两条途径。

1. 通过下丘脑终板血管器 是 EP 进入体温调节中枢的主要通路。终板血管器（organum vasculosum of lamina terminalis，OVLT）位于视上隐窝上方，紧靠 POAH，该处毛细血管属于有孔毛细血管，对大分子物质有较高的通透性，EP 可能由此处弥散入脑。但也有学者认为，EP 并不直接进入脑内，而是被分布在此处的相关细胞（巨噬细胞和神经胶质细胞等）膜受体识别结合，产生新的介质，将致热原的信息传入 POAH。

2. 经血脑屏障 这是一种较直接的信号传递方式。血脑屏障的毛细血管床部位分别存在 IL-1、IL-6、TNF 的可饱和转运机制，推测其可将相应 EP 特异性地转运入脑。此外，作为细胞因子的 EP 也可能从脉络丛部位渗入或者易化扩散入脑，通过脑脊液循环分布到 POAH。但这些推测还缺乏有力的证据，待进一步证实。

（三）发热中枢调节介质

入脑的 EP 并不是直接引起调定点上移，而是先作用于体温调节中枢，引起中枢发热介质释放，再使调定点上移。中枢发热介质可分为正调节介质和负调节介质两类。

1. 正调节介质

（1）前列腺素 E（PGE） 是重要的中枢发热介质。主要依据：呈剂量依赖性；引起发热的有效注射部位为 POAH，其潜伏期较 EP 短；外周静脉注射 EP 可引起脑脊液中 PGE 浓度增高和含量增多；阻断 PGE 合成的药物有解热效应。

（2）环磷酸腺苷（cAMP） 是脑内多种介质的第二信使，也是重要的发热介质。主要依据：潜伏期比 EP 短；磷酸二酯酶抑制剂（减少 cAMP 分解）能提高脑内 cAMP 的浓度，同时增强 PGE 和内毒素导致的发热反应；而磷酸二酯酶激活剂（加速 cAMP 分解）可引起相反的作用；当内源性热原性发热出现热限时，也会限制脑内 cAMP 浓度升高；环境高温不引起调定点的改变，也不伴有脑内 cAMP 的增加。

（3）促肾上腺皮质激素释放激素（CRH） 主要分布在室旁核和杏仁核，也是体温中枢的正调节介质。主要证据：IL-1 和 IL-6 能使下丘脑释放 CRH；CRH 抗体或受体拮抗剂可阻断 IL-1β 引起的发热效应；CRH 抗体能限制无菌性炎症的发热效应和高代谢反应；且阻断 PGE 合成（脑内注射环氧酶抑制剂）后，CRH 的致热性不受抑制，提示 CRH 为中枢正调节介质。

（4）其他 一氧化氮（nitric oxide，NO）、中枢 Na^+/Ca^{2+} 比值升高等也参与发热时中枢的体温调节。NO 通过作用于 POAH 和 OVLT 等部位介导体温上升。中枢 Na^+/Ca^{2+} 比值升高，通过 cAMP 的间接作用上移调定点，从而引起发热。

2. 负调节介质 发热时，体温升高极少超过 41℃，即使大大增加致热原的剂量也难以超越此界限。这种发热时体温上升的幅度被限制在一定范围内的现象称为热限。这是机体的自我保护功能和自稳调节机制，具有重要的生物学意义。其发生可能与中枢存在负调节介质，限制体温上升的幅度有

关。目前，较为公认的负调节介质有精氨酸升压素（AVP）、黑素细胞刺激素（α–MSH）、膜联蛋白 A1（annexinA1）和 IL–10。

综上所述，发热的基本机制：来自体内外的外源性热原作用于产 EP 细胞，引起 EP 产生和释放；外周血 EP 入脑，在 POAH 或 OVLT 附近，使中枢发热介质释放，调定点上移。因调定点高于中枢温度，体温调节中枢对产热和散热进行调整，使体温升高到与调定点相适应的水平；体温升高的同时，也激活负调节中枢，产生负调节介质，从而限制调定点上移和体温升高，正负调节作用的结果决定体温上升的水平（图 18–1）。

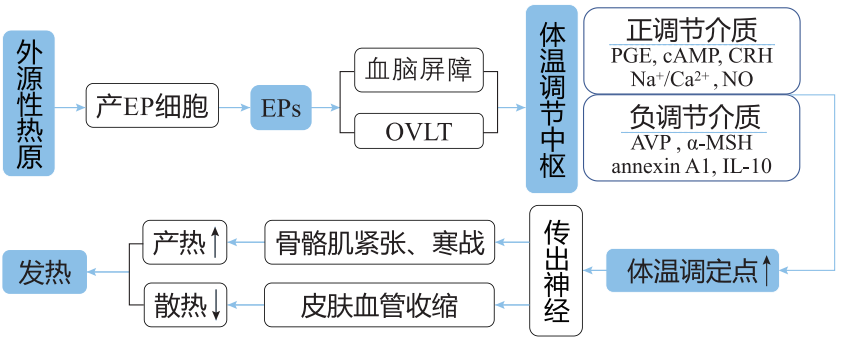


图 18–1　发热发病学基本环节示意图

（四）发热时相和热代谢特点

多数发热尤其是急性传染病性发热，可有三个时相的变化，其临床表现和热代谢特点各不相同。

1. 体温上升期　发热初期，体温随调定点上移而升高，称为体温上升期，快者几小时，慢者需几天达高峰。体温调定点上移，中心温度低于调定点水平而引起调温效应器的反应。原来正常的体温变成冷刺激，中枢对冷刺激起反应，发出升温指令到达散热中枢，通过交感神经传出纤维，使皮肤血管收缩、血流减少、皮肤苍白，皮肤竖毛肌收缩，出现“鸡皮疙瘩”，散热减少。同时，指令到达产热中枢，使物质代谢增强，骨骼肌收缩、寒战，产热增加，故此期又称寒战期。本期热代谢特点为产热增多、散热减少，致使体温升高。

2. 高温持续期　体温上升到与新的调定点相适应的水平，并在这一较高水平上波动，称为高温持续期或高峰期，也可称为稽留期。此期皮肤血管由收缩转为舒张，血流增多、颜色发红；水分蒸发较多，散热增加，皮肤和口唇干燥；皮温升高，感觉酷热。本期热代谢特点为体温与新的调定点水平相适应，在较高水平上产热与散热保持相对平衡。

3. 体温下降期　随着体内的外源性热原被控制或消失，EP 及增多的中枢发热介质被清除，调定点降回到正常水平，体温高于调定点水平，体温调节中枢发出降温指令，使皮肤血管舒张，大量出汗，迅速启动散热反应，使体温下降，称为体温下降期，也称为出汗期。高热骤退时因大量出汗可造成脱水，甚至虚脱，故应及时补充水、电解质，对心功能障碍患者，更应密切观察。本期热代谢的特点是散热多于产热，体温下降，逐渐恢复到与正常调定点相适应的水平。

扫一扫，查看此处教学资源

第二节　机体代谢和功能变化

一、发热时机体物质代谢的变化

发热可引起物质代谢增强，使耗氧量增加。体温升高 1℃，可引起基础代谢率上升 13%，故发热时的物质消耗明显增多。若持续发热，没有及时补充营养物质，会导致消瘦和体重下降。

（一）糖和脂肪分解加强

发热时，糖原分解加强，贮备减少。寒战期，糖原消耗更大，糖酵解增加，乳酸堆积，可出现肌肉酸痛和疲乏。发热时能量消耗也随之增加，加快了脂肪分解。而糖原贮备不足，加上发热使病人食欲减退，营养摄入减少，脂肪贮备动员增加。发热还可引起交感－肾上腺髓质系统兴奋，增加脂解激素的分泌，促进脂肪加速分解，长期发热的患者可出现消瘦，甚至发生酮血症。

（二）蛋白质分解加强

高热可使蛋白质分解代谢增强，尿素氮明显升高，使机体呈负氮平衡。由于蛋白质分解，肝脏可获得大量游离氨基酸，为急性期蛋白的合成和组织的修复提供物质基础。

（三）电解质和维生素代谢

体温上升期，患者排尿减少，导致水、钠和氯在体内潴留。高热持续期，通过皮肤和呼吸道水分蒸发的增加；体温下降期由于大量出汗，可引起脱水。长期发热时，各种维生素的消耗增多。发热时，由于组织分解加强，细胞内钾释放入血，血钾与尿钾均升高。

因此，发热患者应及时补充各种营养物质，特别是补充水分、适量的电解质和维生素。

二、发热时机体生理功能的变化

（一）中枢神经系统的变化

发热可使中枢神经系统兴奋性增高。高热（40 ～ 41℃）患者可出现不同程度的中枢神经系统功能障碍，表现为头痛、烦躁、谵妄、幻觉、神志淡漠、嗜睡等。小儿高热可出现热惊厥，表现为全身肌肉抽搐，与小儿神经系统未发育成熟有关。

（二）循环系统的变化

发热可引起心率加快，体温升高 1℃，心率增加约 18 次 / 分，儿童增加更快，其机制可能是高温血液直接刺激窦房结及交感神经兴奋所致。寒战期，心率增快，外周血管收缩，使血压轻度升高；高热持续期和体温下降期，外周血管舒张，可使动脉血压下降。体温骤降时，可因大量出汗而致虚脱，甚至发生循环衰竭。

（三）呼吸系统的变化

发热时升高的体温可直接刺激呼吸中枢，再加上酸性代谢产物增加，可使呼吸加深加快，有利于从呼吸道散发更多的热量。

（四）消化系统的变化

发热患者可出现食欲不振、恶心呕吐、腹胀、便秘等消化道症状。可能是由于消化液分泌减少，各种消化酶活性下降，使胃肠蠕动减弱等所致。

三、发热时机体防御功能的变化

发热对机体防御功能的影响，既有有利的一面，也有不利的一面。

（一）抗感染能力

研究表明，某些病原微生物对热较敏感，一定的高温可将其灭活。如淋病奈瑟菌和梅毒螺旋体可被人工发热杀灭。肺炎链球菌也可被高温抑制。由此可见，发热可提高机体的抗感染能力。发热时，某些免疫细胞功能加强，如中性粒细胞的功能和巨噬细胞的氧化代谢在 40℃时均明显增强。而有些免疫细胞的功能在发热时可被抑制，如自然杀伤细胞（NK 细胞）。

（二）对肿瘤细胞的影响

发热时产 EP 细胞产生的 IL-1、TNF、IFN 等，在一定程度上具有抑制和杀灭肿瘤细胞的作用。此外，肿瘤细胞长期处在相对缺氧的环境中，比正常细胞对热敏感，当体温升高到 41℃时，正常细胞可耐受，而肿瘤细胞难以耐受，其生长受抑，部分可被灭活。目前，发热疗法已被用于肿瘤的综合治疗，尤其是对放疗和化疗不敏感的肿瘤，仍有一定疗效。

（三）急性期反应

急性期反应是机体在细菌感染或组织损伤时出现的一系列急性时相反应，是机体防御反应的一个系列。EP 在诱导发热时也引起急性期反应，包括急性期蛋白的合成增多（详见第十九章应激）、血浆微量元素浓度改变和白细胞计数的改变。

总之，发热对机体防御功能的影响是利弊并存，可能与发热程度有一定关系。轻到中度的发热可提高机体的防御功能，使细胞吞噬功能增强，利于抗体形成和淋巴细胞增殖；同时可促进干扰素产生，具有抗细菌、抗病毒和抗肿瘤效应；并可促进急性期蛋白的合成。但高热和持久发热则可造成免疫系统功能紊乱，对机体产生危害。

第三节　防治的病理生理基础

一、治疗原发病

查明发热病因，针对原发病进行治疗是治疗发热的关键。

二、对症处理

对于体温低于 40℃且不伴有其他严重疾病的发热患者，可不急于解热。一方面，发热能增强机体的防御功能；另一方面，发热还是疾病的信号，热程和热型的变化可作为疾病诊断、疗效评价和估计预后的重要指标。

对于发热加重病情或促进疾病的发生发展，甚至威胁生命的病例，应及时解热。

1. 高热（＞ 40℃）病例　达到 41℃及以上的高热病例，患者伴有明显的头痛、惊厥和意识障碍时，要迅速解热降温，防止病情恶化。小儿高热，容易诱发惊厥，更应及早预防。

2. 心脏病患者　心率过快和心肌收缩力加强会增加心脏负担，在心肌劳损或心脏有潜在病灶的患者中易诱发心力衰竭，因此，心脏病患者应及早解热。

3. 妊娠期女性　妊娠早期的女性发热有诱发畸形的风险；妊娠中、晚期，循环血量增多，发热会进一步增加心脏负担，有诱发心力衰竭的可能。因此，妊娠期女性如有发热应及时解热。

复习思考题

1. 阐述“过热”与“发热”在机制和本质上的区别，并各举一例说明。
2. 分析高温持续期热代谢变化特点及其相关的临床表现。
3. 简述内毒素引起机体发热的主要环节。

第十九章　应　激

扫一扫，查阅本章所有数字资源

应激（stress）是指机体在内外环境或社会心理因素刺激下，因内稳态发生改变与重塑而引发的一系列全身性、非特异性的适应性反应，亦称应激反应（stress response）。加拿大生理学家 Hans Selye 作为应激学说的奠基人，提出应激是一个连续、动态过程，并据此创立了全身适应综合征（general adaptation syndrome，GAS）理论，将其划分为三个阶段：①警觉期：交感 – 肾上腺髓质系统被迅速激活，以快速全面动员防御系统，表现为“战斗或逃跑”反应。②抵抗期：交感神经兴奋性降低，转为以肾上腺皮质激素分泌为主的代偿反应，机体通过增强代谢和储备动员实现适应性应对，对外界刺激的抵抗能力增强，但处于高消耗状态。③衰竭期：持续或强烈应激导致机体资源耗竭，糖皮质激素受体功能减退，内稳态严重失衡，易罹患应激性疾病。值得注意的是，GAS 的三个阶段并非必然依次发生，若应激原被及时消除，机体通常仅经历警觉期和抵抗期即可恢复；衰竭期仅见于严重且持续的应激过程。因此，应激反应具有双重性：急性、适度应激有利于机体在环境变化时维持内稳态，提高机体应对不利环境的能力；长期或过强应激则可成为多种疾病的病因或诱因。临床上，以应激为主要病因的疾病称为应激性疾病（如应激性溃疡）；而在应激状态下加重或进展加速的疾病，则称为应激相关疾病（如高血压病）。

第一节　应激原与应激反应的分类

扫一扫，查看此处教学资源

一、应激原

能引起应激反应的各种刺激因素统称为应激原（stressor）。按其来源可分为三类：①外环境因素：包括物理（高温、噪声、创伤）、化学（强酸、强碱、毒物）及生物（感染、毒素）因素。②内环境因素：指机体自身生理功能或状态的变化，如饥饿、疼痛、贫血、低血糖、休克、心律失常及器官功能紊乱等；③社会心理因素：源于社会环境或心理层面的刺激，如工作压力、人际关系紧张、突发生活事件或自然灾害，以及愤怒、焦虑及恐惧等情绪反应。

二、应激反应的分类

应激反应可依据不同标准进行分类：①按应激原性质，可分为躯体性应激与心理性应激，前者由生物及理化因素或内环境紊乱等直接引发；后者由社会心理因素引起，是伴有生理、情绪及行为变化的心理紧张状态。以社会心理因素为主要病因或诱因的躯体性疾病，称为心身疾病（psychosomatic disease）。②按应激原作用时间，可分为急性应激（如突发的天灾人祸）与慢性应激（如长期高强度的工作压力）。③按对机体的影响，可分为生理性应激（良性应激）和病理性应激（劣性应激）。前者指适度、短暂的应激，可提升机体适应能力；后者由过强或过久的应激原引发。

机体对应激原的反应强度，不仅取决于应激原的性质、强度和持续时间，还受个体遗传背景、人格特质及代偿能力等影响。因此，不同个体对同一应激原的反应性及耐受性存在差异，应激反应程度也因此不同。

第二节　发生机制

应激的发生涉及神经、内分泌、免疫等多系统的相互作用，其核心机制是蓝斑－交感－肾上腺髓质系统与下丘脑－垂体－肾上腺皮质系统的强烈激活，继而触发代谢、功能及基因表达的级联反应，最终导致器官功能代谢改变并伴随心理行为反应。

一、神经内分泌反应

（一）蓝斑–交感–肾上腺髓质系统

蓝斑－交感－肾上腺髓质（locus coeruleus–sympathetic–adrenal medulla system，LSAM）系统的激活是应激时重要的神经内分泌反应，通过调节神经递质与激素的释放介导应激的急性期适应性反应，以克服应激原对机体的威胁或对内环境的干扰。

1. 结构基础　LSAM 系统的中枢整合部位为脑桥蓝斑，其富含去甲肾上腺素能神经元。蓝斑的上行纤维广泛投射至大脑边缘系统（杏仁体、海马）及新皮质，是应激相关情绪变化、学习记忆及行为改变的结构基础；其下行纤维主要投射至脊髓侧角，调控交感神经节前神经元，从而调控外周交感－肾上腺髓质功能。这种双向投射使 LSAM 系统成为连接中枢神经系统与外周内分泌反应的关键枢纽（图 19–1）。

2. 中枢效应　LSAM 系统的适度激活引起兴奋、警觉和紧张，提升机体对环境变化的快速适应；然而，其过度激活会导致去甲肾上腺素大量释放，过度驱动大脑边缘系统，从而诱发焦虑、恐惧或愤怒等负面情绪。

3. 外周效应　LSAM 系统激活引起儿茶酚胺大量释放，并发挥如下效应：①心血管系统：交感兴奋及儿茶酚胺释放通过正性频率和正性肌力作用提高心输出量。同时，因不同组织受体分布的差异，儿茶酚胺引发血流重新分配：兴奋 α_1 受体导致皮肤、内脏血管收缩，脑血管因 α_1 受体密度低和自我调节能力而血流变化不明显；兴奋 β_2 受体使心脏冠状动脉扩张。此外，在格斗、逃避类应激中，骨骼肌 β_2 受体被优先激活而致血管扩张（与心输出量降低优先激活 α_1 受体不同）。最终，在应激状态下，心、脑和骨骼肌的血供得到优先保障。②呼吸系统：儿茶酚胺兴奋支气管平滑肌 β_2 受体，扩张支气管，增加肺泡通气量，以满足应激时机体对氧的高需求。③代谢调节：儿茶酚胺通过兴奋 α_2 受体抑制胰岛素分泌、兴奋 β_2 受体促进胰高血糖素分泌，加速糖原分解与糖异生从而升高血糖；同时促进脂肪动员提高血浆游离脂肪酸水平，为机体提供充足的能量底物。④其他影响：儿茶酚胺还参与调节促肾上腺皮质激素（ACTH）、生长激素（GH）、促红细胞生成素及甲状腺素等的分泌，并增强激素间的协同作用。

上述作用使机体进入“战斗或逃跑”的紧急动员状态，有利于应对环境变化。但强烈或持续的 LSAM 系统兴奋也可带来不利影响，如腹腔脏器血管持续收缩导致缺血，血小板数量增加及功能增强促进血栓形成，甚至诱发心肌缺血和致死性心律失常。

（二）下丘脑–垂体–肾上腺皮质系统

下丘脑－垂体－肾上腺皮质（hypothalamus–pituitary–adrenal cortex system，HPAC）系统激活是应激反应的另一核心通路，通过调控糖皮质激素（GC）的合成与分泌介导长期适应性反应。

1. 结构基础　HPAC 系统的神经整合中枢位于下丘脑室旁核。其上行纤维与边缘系统广泛交互联系，参与情绪与行为调控；下行纤维则通过分泌促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）调控腺垂体 ACTH 的释放，进而促进肾上腺皮质合成和分泌 GC（图 19–1）。同时，室旁核 CRH 神经元与蓝斑中

去甲肾上腺素能神经元形成双向神经环路，实现 HPAC 系统与 LSAM 系统的协同调控。

2. 中枢效应　CRH 对情绪行为反应发挥精细调控作用。适量 CRH 可增强机体兴奋性或产生愉快感，利于应对环境变化；但其过度分泌则可诱发焦虑、抑郁、食欲与性欲减退，导致适应不良。CRH 还可促进大脑内啡肽释放并增强蓝斑去甲肾上腺素能神经元活性，实现 HPAC 系统与 LSAM 系统的交互调控。

3. 外周效应　主要表现为 GC 升高引发的系统性防御代偿：①代谢效应：促进蛋白质分解与糖异生，补充肝糖原；降低外周组织对胰岛素的敏感性，抑制葡萄糖利用，升高血糖；增强儿茶酚胺与胰高血糖素的脂肪动员作用，提高血浆游离脂肪酸水平，共同保障应激时的能量需求。②心血管效应：GC 虽无直接收缩血管作用，但其对儿茶酚胺具有“允许作用”，即维持循环系统对儿茶酚胺的敏感性，确保有效的心输出量与血压调节。③膜稳定效应：抑制磷脂酶 A_2 活性，稳定细胞膜及溶酶体膜，减轻应激性细胞损伤。④调节免疫：抑制炎症介质生成、释放及活化，减轻过度炎症反应。

然而，慢性应激所致的 GC 持续高分泌也会产生不利影响：①免疫抑制：降低机体抵抗力，增加感染风险。②代谢紊乱：导致血糖升高、血脂升高、负氮平衡及胰岛素抵抗。③内分泌抑制：抑制甲状腺轴和性腺轴，引发儿童生长发育迟缓及成人性功能减退。④精神行为异常：诱发抑郁、异食癖及自杀倾向等。

（三）其他神经内分泌变化

除上述变化外，应激还可引起其他神经内分泌变化。部分激素分泌增多，例如胰高血糖素、抗利尿激素（ADH）、β– 内啡肽、醛固酮等；部分激素分泌减少，包括胰岛素、促甲状腺激素释放激素（TRH）、促甲状腺激素（TSH）、甲状腺激素（T_3、T_4）、促性腺激素释放激素（GnRH）、黄体生成素（LH）及卵泡刺激素（FSH）等。部分激素分泌呈时相依赖性变化，GH 在急性应激时分泌增多，而在慢性应激时分泌减少。

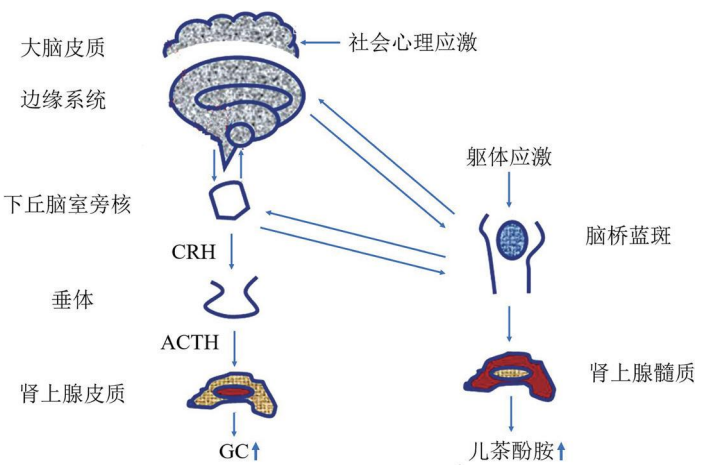


图 19–1　应激时的神经内分泌反应

二、急性期反应

急性期反应（acute phase response，APR）是指感染、创伤、烧伤、手术等应激原诱发机体产生的一种快速、全身性防御反应。除了体温升高、血糖升高、分解代谢增强、负氮平衡等非特异性表现，血浆中某些蛋白质浓度急剧上升，这些蛋白质被称为急性期蛋白（acute phase protein，APP）。APP 种类繁多，主要由肝细胞合成，少数由单核吞噬细胞和成纤维细胞产生，正常血浆中含量较低或甚微。其主要功能包括以下几个方面。

1. 抗损伤 ①抑制蛋白酶活性：创伤或感染时蛋白水解酶过度激活，导致组织损伤。α_1– 抗胰蛋白酶、α_1– 抗糜蛋白酶及 α_2– 巨球蛋白等可抑制蛋白水解酶的活性，减轻组织损伤。②抗氧化作用：血浆铜蓝蛋白（CER）促进 Fe^{2+} 转化为 Fe^{3+}，减少羟自由基生成，并激活超氧化物歧化酶（SOD），促进氧自由基清除。③促进修复：血浆淀粉样蛋白 A 可促进受损细胞的修复过程。

2. 抗感染 C 反应蛋白（C–reactive protein，CRP）是典型的 APP，它通过抗体样调理作用及激活补体经典途径，增强吞噬细胞功能，加快细菌清除；还可抑制血小板型磷脂酶 A_2 活性，减少炎症介质释放。其血浆水平与炎症严重程度呈正相关，是临床上重要的炎症标志物。

3. 调节凝血与纤溶功能 凝血因子（如凝血因子Ⅷ和纤维蛋白原）增加，可在组织损伤早期促进止血；而纤溶酶原增加则在凝血后期激活纤溶系统，防止血栓过度形成。

4. 结合与运输功能 作为载体蛋白，结合珠蛋白、铜蓝蛋白和血红素结合蛋白等可特异性结合 Cu^{2+}、血红素等物质，参与其代谢调控，并防止这些成分在体内过度积累，从而避免氧化损伤和毒性危害。

然而，强烈或持久的 APR 及 APP 升高亦对机体产生某些不利影响，如引起代谢紊乱、贫血、生长迟缓及恶病质等。

三、细胞应激反应

当暴露于理化、生物等有害刺激时，任何生物细胞都会启动一系列高度有序的适应性反应，最终通过基因表达来增强细胞抗损伤能力及在不利环境下的生存能力，这种反应统称为细胞应激（cell stress）。其基本过程：应激感知→信号转导→特定转录因子激活→保护性蛋白表达，同时伴有某些正常基因表达的抑制，旨在清除有害刺激，防止细胞损伤、修复已有损伤或清除严重受损细胞等。在高等生物中，细胞应激反应受神经 – 内分泌系统的调控。

（一）热休克反应

热休克反应（heat shockresponse，HSR）是最早发现的细胞应激现象，指在热刺激或其他应激原作用下所表现的以热休克蛋白生成增多为特征的防御性细胞反应。

HSR 诱导新合成或合成增加的一组高度保守的细胞内蛋白，称为热休克蛋白（heat shock protein，HSP），又称热激蛋白。HSP 最早在热应激果蝇的唾液腺中发现，广泛分布于从细菌到人类的整个生物界。除热应激外，寒冷、饥饿、创伤、缺氧、中毒、感染等刺激也能促进 HSP 生成，因其诱导具有非特异性，HSP 又称应激蛋白（stress protein）。HSP 按分子量大小分为 HSP90、HSP70、HSP27 等亚家族，其中 HSP70 与应激关系最密切，应激时表达显著上调。HSP 主要参与细胞结构的维持、更新、修复和免疫调节等，可增强机体对多种应激原的耐受性和抵抗力，是细胞抵抗应激损伤的重要内源性保护机制。HSP 的基本功能是协助蛋白质正确折叠、转位、复性及降解，贯穿蛋白质代谢的多个重要步骤，故被形象地称为“分子伴侣”（molecular chaperone）。正常情况下，多数 HSP 呈基础表达（即组成性表达），如 HSP90β、HSP60；应激状态下呈诱导性高表达，如 HSP70 等。

近年来，人们发现循环血液中存在细胞外热休克蛋白（Extracellular heat shock protein，eHSP），其来源于细胞内 HSP 的释放。但其释放机制及在疾病中的作用尚待阐明。

（二）其他类型的细胞应激

除热休克反应外，细胞应激反应还包括氧化应激、基因毒应激、低氧应激和内质网应激等。值得注意的是，一种应激原可同时激活多种细胞应激通路（如氧自由基可同时攻击脂质、蛋白质和核酸，既可导致氧化应激，也能引发基因毒应激），故上述分类并非绝对。

扫一扫，查看此处教学资源

第三节　机体的代谢与功能变化

应激作为一种全身适应综合征，其本质是机体动员所有资源以应对内外环境剧变的复杂过程。这一过程显著影响机体的代谢与各系统功能，既有短期适应性价值，也可能因持续存在而成为病理基础。

一、代谢的变化

应激状态下，以儿茶酚胺、GC、胰高血糖素为代表的分解代谢激素分泌显著增多，而胰岛素分泌相对不足及组织出现胰岛素抵抗，导致机体代谢率升高，呈现分解代谢增强、合成代谢减弱的特征。

1. 糖代谢　糖原分解与糖异生显著增强，导致血糖明显升高（应激性高血糖），甚至超过肾糖阈而出现糖尿（应激性糖尿）。在严重创伤及大面积烧伤等持续应激状态下，这种高代谢状态可维持数周，称为创伤性糖尿病。

2. 脂肪代谢　脂肪组织动员加速，血液中游离脂肪酸及酮体水平升高，同时机体对脂肪酸的利用能力增强。在严重创伤后的高代谢期，机体所需能量的 75% ～ 95% 来自脂肪的氧化。

3. 蛋白质代谢　蛋白质分解代谢增强，表现为血浆氨基酸水平升高、尿氮排出增加，机体呈现负氮平衡。这是创伤后患者消瘦及创面愈合延迟的重要原因。

上述代谢变化的短期意义在于为机体应对“紧急状况”提供快速、充足的能源。但若应激状态持续，将导致能源物质被大量消耗，进而引起消瘦、贫血、抵抗力下降、创面愈合迟缓等后果。对于已患糖尿病的患者，应激更是导致其病情恶化的常见诱因。

二、功能的变化

（一）中枢神经系统

中枢神经系统是应激反应的调控中心，对刺激发挥整合调控作用。应激主要涉及大脑皮质、边缘系统、下丘脑及脑桥蓝斑等区域。应激时，这些区域出现活跃的神经传导、神经递质及神经内分泌变化，对认知功能、情绪和行为产生明显影响。蓝斑 – 去甲肾上腺素能神经元激活，使其投射区的去甲肾上腺素水平升高，机体出现紧张、兴奋，有利于集中注意力，提高判断和应对能力；但去甲肾上腺素水平过高则可引发焦虑、愤怒、恐惧等情绪反应。HPAC 系统适度兴奋有助于神经系统发育与认知能力增强，但其兴奋过度或不足均可引起中枢神经系统功能障碍，表现为抑郁、厌食，甚至自杀倾向。应激时，多巴胺能、5–HT 能、GABA 能和内阿片肽能等神经元亦发生相应变化，共同参与应激相关神经精神反应。

社会心理应激可直接诱发一组功能性精神疾病，其发生与边缘系统及下丘脑等部位密切相关。根据临床表现和病程长短，应激相关精神障碍可分为以下几类。

1. 急性应激性障碍　指由急剧而强烈的社会心理应激原作用数分钟或数小时所引起的功能性精神障碍。患者表现为伴有情感迟钝的精神运动性抑制，如缄默、木僵；或伴有恐惧的精神运动性兴奋，如兴奋、紧张或叫喊。上述状态持续时间较短，可在数天或一周内缓解。

2. 创伤后应激障碍　一般在经历了残酷战争、重大自然灾害和严重创伤后出现的一系列心理精神障碍称为创伤后应激障碍（post–traumatic stress disorder，PTSD），表现为睡眠障碍、脾气急躁、易怒或情感麻木、焦虑抑郁、自闭孤独等。这些症状可持续数月至数年，部分甚至持续终生。

3. 适应障碍　由长期心理应激或困境，加上心理脆弱及人格缺陷所致，以抑郁、焦虑、烦躁等情感障碍为主，伴社会适应不良、工作学习能力下降及社交减少等表现。通常于应激事件或环境变化后 1 个月内发生，病程一般不超过 6 个月。

（二）内分泌系统

应激可引起内分泌功能的广泛变化，如胰高血糖素、醛固酮、ADH 等分泌增多，这些激素从不同角度协同或增强儿茶酚胺、GC 的生理效应，以促进内环境的平衡和协调。而持续应激则与多种内分泌功能紊乱有关。

1. 应激与生长 急性应激时 GH 分泌增多；慢性应激时 GH 分泌减少，且 GC 使靶组织对胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor-1，IGF-1）产生抵抗。此外，慢性应激时甲状腺轴受 HPAC 系统轴的抑制，生长抑素和 GC 都抑制 TSH 的分泌，且 GC 还抑制 T_4 转化为活性更高的 T_3，导致甲状腺功能减退。上述因素均可导致儿童的生长发育障碍，表现为生长缓慢、青春期延迟，常伴抑郁、异食癖等行为异常，即心理社会性矮小（psychosocial short stature）。

2. 应激与性腺轴 急性应激时，下丘脑分泌 GnRH 减少或节律紊乱。例如突发生活事件、精神打击（如丧失亲人）等，可使女性突然闭经或哺乳期女性泌乳停止。但催乳素通常升高，且其消长与 ACTH 的消长常相平行，而催乳素增加的情况下出现泌乳减少或停止的机制尚不清楚。慢性应激可抑制性腺轴，如过度训练的运动员可出现性欲减退、女性月经紊乱或停经。

（三）心血管系统

应激时，交感 – 肾上腺髓质系统兴奋使儿茶酚胺分泌增多，心率加快、心肌收缩力增强，引起心输出量增加及血压升高，以保证重要脏器的血液供应。但在心血管急性事件方面，情绪心理应激被认定为是一个“扳机”（trigger），成为触发急性心肌梗死、心源性猝死的重要诱因，与原发性高血压、冠心病和心律失常关系密切。持续负性情绪因素（尤其是敌意）可促进高血压和冠心病的发生。交感 – 肾上腺髓质及 HPAC 系统激活均参与升高血压；GC 可使血管平滑肌细胞对升压因素更敏感；此外，情绪心理应激引起高血压的遗传易感因素激活，上述因素可促进高血压的发生。同时，GC 持续升高还会引起脂质代谢异常使血浆胆固醇升高，促进动脉粥样硬化的发生；交感激活引起的 APR 增加血液黏度和凝固性，使易损斑块的血栓形成风险增加；部分精神应激情况可引起冠状动脉痉挛，共同导致急性心肌缺血，甚至诱发心肌梗死。

心律失常与情绪心理应激密切相关，尤其在冠状动脉已有病变的基础上，易诱发致死性心律失常（如心室颤动）。其发生机制可能与以下因素有关：①交感 – 肾上腺髓质通过兴奋 β 受体降低心室颤动阈值。②心肌电活动异常。③ α_1 受体兴奋介导的冠状动脉收缩痉挛。

（四）消化系统

慢性应激时，消化功能的典型变化为食欲减退，严重时甚至可诱发神经性厌食症，其机制可能与 CRH 的分泌增加有关。部分个体出现进食增加并成为某些肥胖症的诱因，这可能与应激时下丘脑中内啡肽和单胺类递质（NE、多巴胺、5-HT）水平升高有关。此外，应激时还可发生胃肠运动的改变，诱发胃肠平滑肌收缩和痉挛，出现便意、腹痛、腹泻或便秘。

当机体遭受各类重伤、重病和其他应激情况时，可出现胃、十二指肠黏膜糜烂、浅溃疡、渗血等急性病变，即应激性溃疡。若应激原逐步消除，浅表溃疡可在数日内愈合且不留明显瘢痕。少数溃疡可并发穿孔或大出血，后者在严重创伤、休克及败血症等危重患者中显著增加病死率。其发病机制如下：

1. 胃肠黏膜缺血 是应激性溃疡形成的基本条件。应激时儿茶酚胺增多导致胃肠血管收缩，使黏膜缺血，进而破坏黏液 – 碳酸氢盐屏障和黏膜屏障，并削弱黏膜细胞的保护作用。胃腔内 H^+ 顺浓度差进入黏膜，而血流减少无法将其及时清除，导致 H^+ 在黏膜内积聚并引发损伤。

2. 胃腔内 H^+ 反向弥散 是应激性溃疡形成的必要条件。胃腔内 H^+ 浓度越高，黏膜病变通常越

重。黏膜内 pH 值的下降程度主要取决于胃腔内 H^+ 向黏膜内反向弥散量与黏膜血流量的比值。正常情况下，血流中的 HCO_3^- 可中和或清除反向弥散的 H^+，从而防止 H^+ 损害细胞；但在应激状态下，胃黏膜血流量减少，即使少量 H^+ 反向弥散也会导致黏膜内 pH 值显著下降，从而造成细胞损害。

3. 其他　酸中毒时，血流对黏膜内 H^+ 的缓冲能力降低，也促进应激性溃疡的发生。胆汁逆流在胃黏膜缺血的情况下可破坏黏膜屏障功能，使黏膜通透性升高，增加 H^+ 反流。

（五）免疫系统

免疫系统的变化是应激反应的重要组成部分。参与应激反应的多种激素及神经递质通过作用于免疫细胞膜上的受体而调控免疫反应，而免疫系统也参与了对神经 – 内分泌的调控。大多数应激原需要神经系统感知，但细菌、病毒、毒素、抗原等刺激无法被感觉系统识别，而免疫系统对此类刺激却极为敏感。免疫系统接受这些刺激后，通过产生抗体、细胞因子等发挥免疫防御反应以清除有害刺激，同时释放神经内分泌激素及细胞因子，使神经内分泌系统得以感知此类非识别刺激。由于免疫细胞的游走性，这些介质除产生局部效应外，还可进入循环系统发挥内分泌激素样作用。

急性、适度的应激可增强免疫防御，表现为外周血吞噬细胞数目增多、活性增强，补体、CRP 等非特异性抗感染的 APP 升高等。但慢性、强烈的应激则会抑制免疫功能，甚至诱发自身免疫病。

1. 自身免疫病　许多自身免疫病都可以追溯出精神创伤史或明显的心理应激因素，如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、白癜风等。严重的心理应激常可诱发自身免疫性疾病的急性发作。但其具体作用机制尚不清楚。

2. 免疫抑制　慢性应激患者的抗感染能力下降，特别是呼吸道易遭受感染，如上呼吸道感染、结核病等。临床研究也发现患者遭受严重精神创伤后一段时间内有明显的免疫功能低下，其主要机制可能是 GC 和儿茶酚胺的大量分泌。

（六）血液系统

急性应激时，外周血白细胞计数升高伴核左移，血小板数量增多、黏附力增强，纤维蛋白原、凝血因子Ⅴ、Ⅷ、纤溶酶原、抗凝血酶Ⅲ等浓度升高。患者非特异性抗感染能力与凝血功能增强，全血及血浆黏度升高，红细胞沉降率增快。骨髓检查可见髓系与巨核细胞系增生。上述改变虽利于抗感染及防止出血，但也增加血栓形成和 DIC 风险。

慢性应激，特别是合并各种慢性疾病时，患者常出现低色素性贫血，血清铁降低，类似于缺铁性贫血。但与缺铁性贫血不同，该病患者骨髓中含铁血黄素含量正常甚或增高，补铁治疗无效，红细胞寿命常缩短至 80 天左右，其机制可能与单核吞噬细胞系统对红细胞的破坏加速有关。

（七）泌尿系统

应激时，交感 – 肾上腺髓质的兴奋和肾素 – 血管紧张素 – 醛固酮系统的激活使肾血管收缩，肾小球滤过率（GFR）降低，尿量减少；而 ADH 分泌增多促进水的重吸收，进一步减少尿量。因此，应激时泌尿功能的变化主要表现为尿少、尿比重升高。

第四节　防治的病理生理基础

一、去除躯体性应激原

及时去除躯体性应激原，如控制感染、清除有毒物质、改善生活环境等，不仅有利于治疗躯体疾

病，也有利于消除、缓解心理性应激。

二、心理治疗及护理

为缓解患者的心理性应激，需及时消除现有应激原并避免新的应激原刺激。在诊疗过程中，医护人员的专业态度、处置方式以及与病情相关的言行，均可成为新应激原，显著影响康复过程。良好的医德医风、专业的医疗素养配合通俗易懂的病情解释，能够有效避免给患者带来不必要的心理负担和负面刺激，从而显著降低患者的应激反应水平。

复习思考题

1. 试比较蓝斑 – 交感 – 肾上腺髓质（LSAM）系统和下丘脑 – 垂体 – 肾上腺皮质（HPAC）系统在应激反应中的作用及协同机制。

2. 从神经内分泌角度分析应激性溃疡的发生机制。

3. 长期慢性应激导致免疫功能抑制和代谢紊乱，如何制定防治策略？

第二十章　缺血－再灌注损伤

扫一扫，查阅本章所有数字资源

机体的组织器官依赖血液循环来获取氧和营养物质，并带走代谢产物。由各种原因导致组织血液灌注不足而引发的细胞损伤，称为缺血性损伤（ischemic injury）。恢复血液灌注是挽救缺血组织可逆性损伤的基本原则，但临床发现，恢复缺血组织、器官的血液灌注及氧供反而会加重部分缺血组织的损伤，此现象称为缺血－再灌注损伤（ischemia–reperfusion injury）。

第一节　原因和条件

一、缺血－再灌注损伤的原因

任何对缺血组织恢复血液供应的过程，都可能引发缺血－再灌注损伤，临床常见原因如下：

1. 组织器官缺血后恢复血液供应　如休克纠正后微循环复流、断肢再植、器官移植等。

2. 体外循环相关手术　如心脏手术、心肺复苏、脑复苏及肺血栓内膜切除术等。

3. 血流重建类医疗技术的应用　如溶栓疗法、冠脉搭桥术、经皮腔内冠脉成形术等。

二、缺血－再灌注损伤的条件

临床上，缺血组织器官在恢复血供后是否发生缺血－再灌注损伤，受以下几种因素影响。

1. 缺血时间　再灌注损伤的发生与否与缺血时间密切相关：短于治疗时间窗时不发生；超过时间窗则易诱发；而缺血时间过长致组织损伤不可逆时，再灌注无治疗效果，也不再引发再灌注损伤。

2. 需氧程度　心、脑等高需氧器官因线粒体电子传递链活跃、氧利用率高，再灌注时更易产生大量氧自由基，易于发生缺血－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，则缺血时间越短、缺血程度越轻，从而降低再灌注损伤风险。

4. 再灌注的条件　降低再灌注液的压力、温度、pH 值、Na^+ 和 Ca^{2+} 浓度或适当增加 K^+ 和 Mg^{2+} 浓度，有利于减轻再灌注损伤。

第二节　发生机制

缺血与再灌注是同一病理生理过程中连续发生的两个阶段，二者密切关联，共同构成了缺血－再灌注损伤的完整病理生理过程。目前认为，其发生主要与自由基生成增多、细胞内钙超载及炎症反应过度激活有关。

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未配对电子的原子、原子团或分子的总称。因其含有未配对电子，故化学性质非常活泼，极易与其他物质发生氧化反应。生物体系中的自由基主要

包括以下几类：

1. 氧自由基 由氧衍生的自由基统称为氧自由基（oxygen free radical，OFR），如超氧阴离子（O_2^-）和羟自由基（·OH）等。而活性氧（reactive oxygen species，ROS）泛指化学性质活泼的一类含氧物质，除了氧自由基，还包括其他化学性质活泼的含氧化合物，如过氧化氢（H_2O_2）、单线态氧（$^1O_2$）等。其中，H_2O_2 虽非自由基，但其通过 Fenton 反应可生成强氧化性的·OH，因此也属于 ROS 的范畴。

2. 其他自由基 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，为脂性自由基，如烷自由基（L·）、烷氧自由基（LO·）、烷过氧自由基（LOO·）等。此外，还有一氧化氮自由基（NO·）、氯自由基（Cl·）和甲基自由基（CH_3·）等。

（二）缺血–再灌注时自由基增多的机制

1. 线粒体损伤 线粒体是细胞氧化磷酸化反应的主要场所。生理状态下，O_2 主要通过细胞色素氧化酶接受 4 个电子还原为 H_2O，仅 1% ～ 2% 的 O_2 经单电子还原生成 O_2^-（接受 1 个电子），进而衍生为 H_2O_2（接受 2 个电子）和·OH（接受 3 个电子）。缺血期，氧化磷酸化受抑使 ATP 生成减少；ATP 不足使 Ca^{2+} 进入线粒体增多，导致细胞色素氧化酶功能受损，破坏电子传递链，增加电子漏出。再灌注期，漏出的电子与 O_2 结合生成大量 O_2^- 及其衍生物 H_2O_2 和·OH；同时，高浓度 Ca^{2+} 还可抑制超氧化物歧化酶（SOD）、过氧化氢酶（CAT）等抗氧化酶活性，削弱对 ROS 的清除能力，最终导致自由基生成与清除失衡，自由基显著增多。

2. 吞噬细胞聚集与激活 吞噬细胞（如中性粒细胞）在执行吞噬作用（如吞噬病原体）时，短期内耗氧量剧增，O_2 在 NADPH/NADH 氧化酶催化下接受电子，生成大量 ROS，此现象称为呼吸爆发（respiratory burst）或氧爆发（oxygen burst）。机体缺血 – 再灌注过程中，通过炎症介质介导、补体系统激活等机制促进吞噬细胞（尤其是中性粒细胞）向缺血组织趋化、浸润，同时 NADPH/NADH 氧化酶系统被激活。再灌注时，大量 O_2 的涌入引发剧烈的呼吸爆发，产生的大量 ROS 加剧了再灌注损伤。

3. 黄嘌呤氧化酶形成增多 黄嘌呤氧化酶（XO）及其前身黄嘌呤脱氢酶（XD）主要存在于毛细血管内皮细胞中。正常情况下，XD 占 90%，XO 仅占 10%。缺血时，ATP 生成减少，使细胞膜 Ca^{2+}–ATP 酶功能障碍，Ca^{2+} 内流并激活钙依赖性蛋白酶，促使 XD 大量转变为 XO。同时，ATP 分解增强，导致其代谢产物次黄嘌呤在缺血组织内蓄积。再灌注时，大量 O_2 进入缺血组织，在 XO 催化下，次黄嘌呤依次转化为黄嘌呤和尿酸，此过程中产生大量 O_2^- 和 H_2O_2，后者进一步生成更活跃的·OH。因此，再灌注时组织内 ROS 大量增加。

4. 儿茶酚胺自身氧化的增加 缺血 – 再灌注是一种应激反应，交感 – 肾上腺髓质系统兴奋导致儿茶酚胺大量释放。儿茶酚胺通过自氧化及单胺氧化酶（MAO）介导的两条代谢途径促进 ROS 生成。其分子结构中的邻苯二酚基团易发生自氧化，生成 O_2^- 及其衍生物 H_2O_2 和·OH；同时，MAO 催化儿茶酚胺氧化脱胺，直接产生 H_2O_2 并衍生为·OH，两条途径协同作用导致 ROS 大量累积。

（三）自由基引起缺血–再灌注损伤的机制

自由基性质极为活跃，可与膜磷脂、蛋白质、核酸等多种细胞成分反应，引起细胞结构损伤、功能障碍乃至细胞死亡。

1. 膜脂质过氧化 膜结构的完整性和膜蛋白的正常功能依赖于膜脂质微环境的稳定。自由基攻击膜脂质中的不饱和脂肪酸，引发脂质过氧化链式反应，生成脂性自由基和过氧化物，造成膜系统广泛损伤，具体表现：①膜结构破坏：导致细胞膜及线粒体膜、溶酶体膜等细胞器膜的流动性下降、通透性升高，并抑制膜蛋白功能。②生物活性物质生成增多：过氧化过程激活磷脂酶，加速膜磷脂分解，促进花生四烯酸代谢产物前列腺素（PG）、血栓素 A2（TXA_2）、白三烯（LT）等炎症介质增多，加剧

再灌注损伤。③ ATP 生成减少：线粒体膜的脂质过氧化直接抑制线粒体功能，使 ATP 合成受抑，加重细胞的能量代谢紊乱。

2. 蛋白质的功能抑制　自由基可直接氧化蛋白质的氨基酸残基，引起肽链断裂，或诱导蛋白质之间、蛋白质与脂质之间发生交联，形成二聚体或多聚体，导致蛋白质空间结构改变、功能丧失，可导致：①离子通道与膜转运蛋白功能障碍，如细胞膜上 Na^+/K^+ 泵等转运蛋白功能降低，导致细胞外 Na^+ 和 Ca^{2+} 内流，引发细胞水肿和钙超载。②细胞信号转导障碍，如抑制膜受体、G 蛋白与效应器之间的偶联，干扰细胞信号转导。③细胞外基质损伤，自由基还可攻击细胞外基质，使胶原纤维交联、透明质酸降解，导致基质结构疏松、弹性下降。

3. 核酸破坏与 DNA 链断裂　DNA 链断裂是自由基引起 DNA 损伤的主要表现之一。在强氧化剂 · OH 的攻击下，脱氧核糖遭到破坏，引起磷酸二酯键断裂或碱基破坏、脱落，从而导致 DNA 链断裂。此外，自由基与 DNA 的碱基发生加成反应，造成碱基修饰，还可引起基因突变。

二、钙超载

生理情况下，细胞内 Ca^{2+} 浓度远低于细胞外。各种原因引起细胞 Ca^{2+} 转运机制异常，使细胞内 Ca^{2+} 含量异常增多，导致细胞功能代谢障碍和结构损伤的现象称为钙超载（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 Ca^{2+} 内流增加，而非 Ca^{2+} 外流减少。可能与下列因素有关。

1. Na^+/Ca^{2+} 交换异常　Na^+/Ca^{2+} 交换蛋白是一种非 ATP 依赖性的双向离子转运蛋白，其转运方向主要受跨膜 Na^+ 梯度严格调控。在生理状态下，细胞外 Na^+ 浓度远高于细胞内，Na^+ 内向梯度驱动该蛋白以正向模式（Na^+ 内流，Ca^{2+} 外流）工作。缺血－再灌注时，细胞内 Na^+ 浓度升高，直接或间接激活其反向转运（Ca^{2+} 内流，Na^+ 外流），导致钙超载。其机制：①直接激活，缺血期 ATP 耗竭，抑制细胞膜 Na^+/K^+–ATP 酶活性，导致细胞内 Na^+ 蓄积；再灌注期能量恢复，细胞内高 Na^+ 直接激活 Na^+/K^+–ATP 酶及 Na^+/Ca^{2+} 交换蛋白的反向转运。②间接激活，缺血期无氧酵解增强，细胞内 H^+ 增多，再灌注时，细胞外 H^+ 快速下降，由此加速激活 Na^+/H^+ 交换蛋白，促进胞内 H^+ 排出，胞外 Na^+ 内流增加，进而间接激活 Na^+/Ca^{2+} 交换蛋白的反向转运。因此，Na^+/Ca^{2+} 交换蛋白的反向转运是缺血－再灌注损伤时 Ca^{2+} 进入细胞的主要途径。

2. 儿茶酚胺增多　缺血再灌注时，儿茶酚胺释放增多，激活心肌细胞上密度增大的肾上腺素能受体，促进钙超载。其机制为：① α_1 受体激活，促进三磷酸肌醇（IP3）和二酰基甘油（DAG）的生成。IP3 促进肌质网释放 Ca^{2+}；DAG 激活蛋白激酶 C，促进 H^+/Na^+ 交换，间接激活 Na^+/Ca^{2+} 反向转运，导致钙超载。② β 受体激活，促进受体门控通道与 L 型钙通道开放，加速胞外 Ca^{2+} 内流，进一步加重钙超载。

3. 生物膜损伤　缺血再灌注时通过增加胞外 Ca^{2+} 内流、减少线粒体和内质网 Ca^{2+} 贮存，共同促进细胞内钙超载。其机制为：①细胞膜损伤：缺血时，能量耗竭导致膜骨架蛋白功能异常，引起细胞膜外板与糖被分离，膜完整性受损；再灌注时，自由基通过脂质过氧化进一步破坏膜结构，使其通透性增加，促进 Ca^{2+} 内流。胞质 Ca^{2+} 增加又可激活磷脂酶，引发膜磷脂降解，形成恶性循环。②线粒体膜损伤：缺血时，ATP 合成减少使线粒体膜电位（$\Delta\Psi m$）下降；再灌注时，自由基攻击和膜渗透性转换孔（mPTP）的病理性开放，不仅破坏线粒体内膜，致其主动摄取、贮存 Ca^{2+} 的功能丧失，并促使线粒体 Ca^{2+} 进入胞质，加剧钙超载。③肌质网膜损伤：自由基的损伤作用及膜磷脂的降解均可造成肌质网上的 Ca^{2+}–ATP 酶功能障碍，胞质 Ca^{2+} 无法进入肌质网贮存，最终引发钙超载。

扫一扫，查看此处教学资源

（二）钙超载引起缺血–再灌注损伤的机制

钙超载引起再灌注损伤的机制迄今尚未完全阐明，可能与以下因素有关。

1. 促进氧自由基产生 细胞内钙超载，激活钙依赖性蛋白水解酶，使 XD 转变为 XO，导致氧自由基生成增多。氧自由基产生增多与钙超载互为因果，形成恶性循环，共同加剧细胞损伤。

2. 能量代谢障碍 钙超载促使线粒体主动摄取 Ca^{2+}，大量消耗 ATP。同时，进入线粒体的 Ca^{2+} 与磷酸根结合形成不溶性磷酸钙沉淀，这不仅干扰氧化磷酸化功能导致 ATP 生成锐减，还直接损伤线粒体内膜，从而形成能量生成障碍与线粒体结构破坏的恶性循环。

3. 细胞膜及结构蛋白分解 细胞内 Ca^{2+} 浓度升高是激活多种降解酶的关键信号。它可激活磷脂酶促使膜磷脂降解；同时激活钙依赖性蛋白酶，促进细胞骨架蛋白和膜蛋白分解；此外，它还能激活核酸内切酶，引起染色体损伤。

4. 加重酸中毒 除了缺血所致的乳酸酸中毒，细胞内钙超载通过激活 Ca^{2+}–ATP 酶等耗能泵，加速 ATP 水解，同时释放大量 H^+，从而进一步加剧细胞内酸中毒。

综上所述，钙超载既是缺血 – 再灌注的病理结果，又是导致细胞不可逆损伤的关键始动因素，并通过上述多重机制协同作用，最终导致细胞死亡。

三、炎症反应过度激活

缺血 – 再灌注通过激活补体系统及招募免疫细胞引发无菌性炎症，其中中性粒细胞介导的微血管损伤是组织缺血 – 再灌注损伤的关键环节。

（一）炎症反应过度激活的机制

1. 趋化作用 缺血时细胞膜损伤；再灌注时膜磷脂降解加剧，导致花生四烯酸代谢产物、血小板活化因子、补体、激肽等炎症介质大量生成。这些物质具有很强的趋化活性，可募集大量白细胞黏附于血管内皮。白细胞与血管内皮细胞黏附后进一步活化，释放更多具有趋化作用的炎症介质，导致微循环中白细胞进一步增多。

2. 黏附作用 生理状态下，微血管内皮细胞表面黏附分子呈低表达，维持中性粒细胞的流动性与血流通畅。缺血 – 再灌注后，血管内皮细胞表面黏附分子表达迅速上调，介导白细胞沿内皮滚动、聚集并黏附。同时，炎症反应引起大量趋化因子释放，增加整合素的亲和力，促进白细胞与内皮细胞牢固黏附，导致微循环内血液黏滞。

（二）炎症反应介导再灌注损伤的机制

1. 无复流现象 再灌注后缺血区仍无法获得充分血流，从而加重组织缺血缺氧的现象称为无复流现象（no–reflow phenomenon）。炎症反应导致该现象的机制包括：白细胞黏附、嵌顿、内皮肿胀、血小板聚集及微血栓形成导致微血管机械性阻塞；内皮损伤与炎症因子介导的微血管通透性增高引发组织水肿与血液浓缩，加重阻塞。中性粒细胞释放的炎症介质进一步加剧微血管通透性增高，形成恶性循环，最终加重组织缺血缺氧。

2. 微血管收缩 – 舒张功能失调 由炎症介导的血管舒 – 缩物质失衡与微血管结构破坏所致，主要表现：①缩血管物质大量释放：如激活的中性粒细胞和血管内皮细胞可释放内皮素、血管紧张素Ⅱ、TXA_2 等。②扩血管物质明显减少：血管内皮细胞受损，导致 NO、前列环素（PGI_2）等扩血管物质合成、释放减少。

3. 周围组织细胞损伤 缺血 – 再灌注后，中性粒细胞释放弹性蛋白酶、胶原酶及明胶酶等，降解细胞外基质与免疫蛋白，并直接损伤细胞；同时，磷脂酶 A_2 激活促使花生四烯酸代谢，生成白三烯等

炎症介质，增加血管通透性、促进白细胞黏附，从而加剧组织损伤。

第三节　器官的功能和代谢变化

缺血－再灌注损伤的本质是缺血组织在恢复灌流后发生的继发性损伤，严重者可进展为多器官功能障碍综合征。此损伤可见于心、脑，亦可发生于肾、肝、胃、肠、肢体及皮肤等多个器官，其中，高氧耗的心肌与脑组织对此损伤尤为敏感，主要表现为功能代谢障碍和结构损伤。

一、心肌缺血－再灌注损伤

（一）再灌注性心律失常

心律失常多发生于再灌注早期，其特点是功能上可恢复的心肌越多、缺血程度越重及再灌注速度越快，发生率则越高。此类心律失常以室性心动过速、心室颤动等室性心律失常为主，是心肌缺血－再灌注损伤致死的主要原因。其机制主要涉及：①动作电位时程不均一性：缺血区与正常区之间的心肌，甚至缺血区内部心肌动作电位复极不同步，增强兴奋折返，为心律失常的主要诱因。②钙超载引发后除极：Na^+/Ca^{2+} 反向转运致 Ca^{2+} 内流增加，引发延迟后除极，触发心律失常。③儿茶酚胺增多：通过激活 β_1 受体促进 Ca^{2+} 内流，提高心肌自律性并促进心律失常发生。

（二）心肌舒缩功能障碍

心肌缺血－再灌注后可发生显著的舒缩功能障碍，主要机制为：①心肌顿抑：指缺血心肌恢复血流后，其舒缩功能需数天至数周才能完全恢复的可逆性功能障碍。其本质是心肌细胞损伤后的功能“顿抑”状态，主要与氧自由基爆发、细胞内钙超载及过度炎症反应有关，严重时可导致心力衰竭。②微血管阻塞：再灌注可引起心肌微血管结构损伤，如内皮细胞肿胀、管腔内血栓形成，导致微血管阻塞。临床上，即使冠状动脉成功再通，部分 ST 段抬高型心肌梗死患者仍因微血管阻塞而出现“无复流”现象，持续造成心肌供血不足和舒缩功能障碍。

（三）心肌结构的损伤

心肌结构的损伤表现为：①膜结构损伤：基膜缺失、质膜破坏；②肌原纤维破坏：肌原纤维断裂、节段性溶解和收缩带形成。③线粒体损伤：线粒体肿胀、嵴破裂、溶解、基质内形成致密颗粒。严重时，可导致心肌细胞死亡。

二、脑缺血－再灌注损伤

脑组织对缺血缺氧非常敏感。脑缺血早期即可发生 ATP 耗竭与乳酸酸中毒，再灌注后因自由基爆发、钙超载及炎症反应加重损伤，最终引发脑水肿、脑细胞死亡，临床表现为神经功能障碍，甚至死亡。其主要机制如下。

（一）兴奋性氨基酸毒性作用

缺血－再灌注时，脑内兴奋性神经递质（如谷氨酸）增多，多种受体过度激活，分别引发 Na^+ 和水内流所致的神经元急性肿胀，以及 Ca^{2+} 内流介导的钙超载，对中枢神经系统产生兴奋毒性。

（二）活性氧与炎症介质增多

缺血时，神经元内黄嘌呤、次黄嘌呤等代谢产物大量积聚；再灌注时，O_2 在 XO 催化下爆发性生

成大量 ROS。ROS 使膜脂质过氧化，并激活磷脂酶 A_2，降解膜磷脂生成花生四烯酸并代谢生成各种炎性介质，形成 ROS 与炎症反应相互促进的恶性循环，最终加剧细胞膜的损伤及血脑屏障完整性的破坏，加重脑水肿及颅内高压。

（三）钙超载

钙超载可激活多种降解酶，包括蛋白酶（降解细胞骨架）、磷脂酶（破坏膜磷脂结构）和核酸内切酶（损伤 DNA），导致细胞膜和线粒体结构严重破坏，最终引发细胞坏死或凋亡。

第四节　防治的病理生理基础

缺血 – 再灌注损伤的防治需依据其病因与发病机制，采取相应的干预措施。主要防治策略包括：

一、尽早恢复血流，控制再灌条件

尽早重建缺血组织的血运；优化灌注策略，如采用低压、低流速、低温、低钙、低钠、高钾灌注，以减轻二次损伤。

二、清除自由基，减轻钙超载及炎症反应

联合使用各种抗氧化剂和钙拮抗剂以减轻组织细胞损伤，并抑制中性粒细胞活化与炎症介质释放，以减轻炎症级联反应。

三、应用细胞保护剂与抑制剂

通过补充能量底物、线粒体通透性转换孔开放的抑制剂及血小板 – 白细胞聚集阻断剂等策略，可增强细胞耐受力或阻断损伤的关键环节，从而实现细胞保护。

四、激活内源性保护机制

通过缺血预适应、后适应或远程缺血预适应等策略，激活内源性保护机制，可有效减轻缺血 – 再灌注损伤。

复习思考题

1. 缺血时长如何影响再灌注损伤的发生？这对临床治疗缺血性疾病有何启示？
2. 分析缺血 – 再灌注损伤中自由基生成与其他损伤机制之间的内在联系。
3. 列举临床常见缺血 – 再灌注损伤的病因并提出针对性的防治策略。

第二十一章　休　克

扫一扫，查阅本章所有数字资源

休克（shock）是由各种强烈致病因素所致的，以组织微循环灌流急剧减少为特征的急性血液循环障碍，进而引起细胞代谢紊乱、结构损伤乃至器官功能障碍的危重病理生理过程。休克是一个动态演进的连续病理过程，不同阶段表现各异，其典型临床表现为面色苍白、四肢湿冷、血压下降、脉压减小、心率加快、脉搏细速、尿量减少，以及烦躁不安、表情淡漠乃至昏迷等。

对休克本质的认识历经了从症状描述、急性循环衰竭、微循环学说创立，直至当前细胞与分子水平机制的历史过程。早期，低血压被视为休克发生发展的核心矛盾与诊断标准。20 世纪 60 年代，微循环学说的创立是休克认识的里程碑，它揭示了微循环灌流障碍才是休克发生发展的关键环节，将治疗重心从单纯升压转向改善微循环。当前，休克研究已深入至细胞与分子水平，聚焦于炎症介质、细胞损伤、线粒体功能障碍等在休克向多器官衰竭演变中的作用。随着对休克本质认识的不断深化，其防治水平也将持续提升。

第一节　病因和分类

扫一扫，查看此处教学资源

一、病因

（一）急性大量失血或失液

血液或体液大量丢失且未能及时补充，可引起血容量和回心血量明显不足，心输出量减少，造成微循环灌流急剧减少。常见于急性大出血（如外伤性出血、上消化道出血、异位妊娠破裂或大咯血等）或大量体液丢失（如剧烈腹泻、呕吐或经皮肤失水过多等）的患者。通常，短时间大量失血（15 分钟内失血超过总血量的 15% ～ 25%）且未及时补充者，即可诱发休克；超过 45% ～ 50% 的血容量丢失可迅速导致死亡。

（二）大面积烧伤

大面积烧伤早期，因大量液体渗出及疼痛导致血管扩张，引起有效循环血量锐减，引发烧伤性休克。若后期合并严重感染，可发展为脓毒症休克。

（三）严重创伤

严重创伤常因剧烈疼痛和失血可引起创伤性休克，多见于骨折、挤压伤、大手术等情况。

（四）严重感染

细菌、病毒、真菌、立克次体等多种生物因素的严重感染可引起感染性休克，又称脓毒症休克或中毒性休克，是目前临床最为常见的休克类型，死亡率高。其中，革兰阴性菌严重感染所致的休克与内毒素密切相关，又称内毒素性休克。

（五）心血管疾病

大面积急性心肌梗死、弥漫性心肌炎、心包填塞、严重心律失常等心血管疾病，均可使心泵功能严重障碍，心输出量急剧减少，有效循环血量和组织灌流量下降而引起休克，这种休克称为心源性休克。

（六）过敏

对过敏体质者，注射某些药物（如青霉素等）、血清制剂或疫苗，可引起过敏性休克。此型休克由Ⅰ型超敏反应所介导，即机体接触过敏原后释放组胺、缓激肽等舒血管物质，导致血管床容积显著扩大，有效循环血量锐减，进而引起休克。

（七）强烈的神经刺激

高位脊髓麻醉或损伤、剧烈疼痛、脑干损伤等情况，可通过抑制交感神经的缩血管功能，降低血管紧张性，使外周血管扩张，血管床容积增加，导致有效循环血量相对不足，进而引起神经源性休克。

二、分类

（一）按病因分类

按病因，休克常分为失血性休克、失液性休克、烧伤性休克、创伤性休克、感染性休克、心源性休克、过敏性休克、神经源性休克等。

（二）按发生的始动环节分类

微循环灌流量的维持取决于三个关键因素：①充足的血容量。②正常的血管床容量。③良好的心泵功能。各种病因通过其中一个或多个环节，使有效循环血量乃至微循环灌流量减少，最终导致休克。因此，将血容量减少、血管床容量增加及心泵功能障碍称为休克的始动环节。根据休克发生的始动环节，休克可分成以下三类：

1. 低血容量性休克（hypovolemic shock） 是由于短时间内大量失血，或大面积烧伤、大量出汗、严重腹泻或呕吐等所致的大量体液丢失，使血容量急剧减少而引起。

2. 心源性休克（cardiogenic shock） 其始动环节是心泵功能障碍，心输出量急剧减少。常见于大范围心肌梗死（梗死范围超过左心室心肌总量的 40%），也可由严重的心肌弥漫性病变（如急性心肌炎）、严重的心律失常（如心室颤动）和心包填塞等引起。

3. 分布性休克（distributive shock） 又称血管源性休克，其始动环节是外周血管（尤其是小血管）扩张所致的血管床容量扩大。感染性休克、过敏性休克和神经源性休克均属于此类休克。此时，机体血容量和心泵功能虽可能正常，但因广泛小血管扩张使血管床容量增加，大量血液淤积于外周，造成有效循环血量减少从而引发休克。

（三）按血流动力学的特点分类

1. 低排高阻型休克 亦称低动力型休克，其血流动力学特点是心输出量降低而总外周阻力升高。皮肤血管收缩致其血流减少，使皮肤温度降低，故又称为“冷休克”。此型休克在临床上最为常见，如低血容量性、心源性和大多数感染性休克。

2. 高排低阻型休克 亦称高动力型休克，其血流动力学特点为总外周阻力降低而心输出量升高。因皮肤血管扩张致其血流增多，引起皮肤温度升高，故亦称“暖休克”。此型多见于过敏性、神经源

性和部分感染性休克。相较于低排高阻型休克，此型预后较好，但若病情进展，可转变为低排低阻型休克。

3. 低排低阻型休克　其血流动力学特点是总外周阻力和心输出量均降低。此型多见于各型休克的晚期阶段，为休克的失代偿表现。

第二节　发病机制

尽管休克的病因多样，始动环节也不尽相同，但其核心病理生理过程均为微循环灌流急剧减少与细胞缺氧进行性加重。因此，微循环机制与细胞分子机制受到广泛关注。

一、微循环机制

微循环（microcirculation）指微动脉与微静脉之间的血液循环，是血液与组织细胞之间进行物质交换的基本结构与功能单位。微循环营养通路（迂回通路）是物质交换的主要场所，其毛细血管网呈交替开放状态；直捷通路则持续开放，加速血液回流；动－静脉短路通常处于关闭状态，主要参与体温调节。在生理状态下，这三种通路的动态平衡通过神经－体液调节及局部调节来实现，在保障有效物质交换的同时，优化循环效率。

有效循环血量减少所致的微循环灌流障碍，是大多数休克发生的共同病理生理基础。根据休克时血流动力学和微循环变化的规律，以失血性休克为例，可将休克的发生发展过程分为以下三期（图 21–1）。

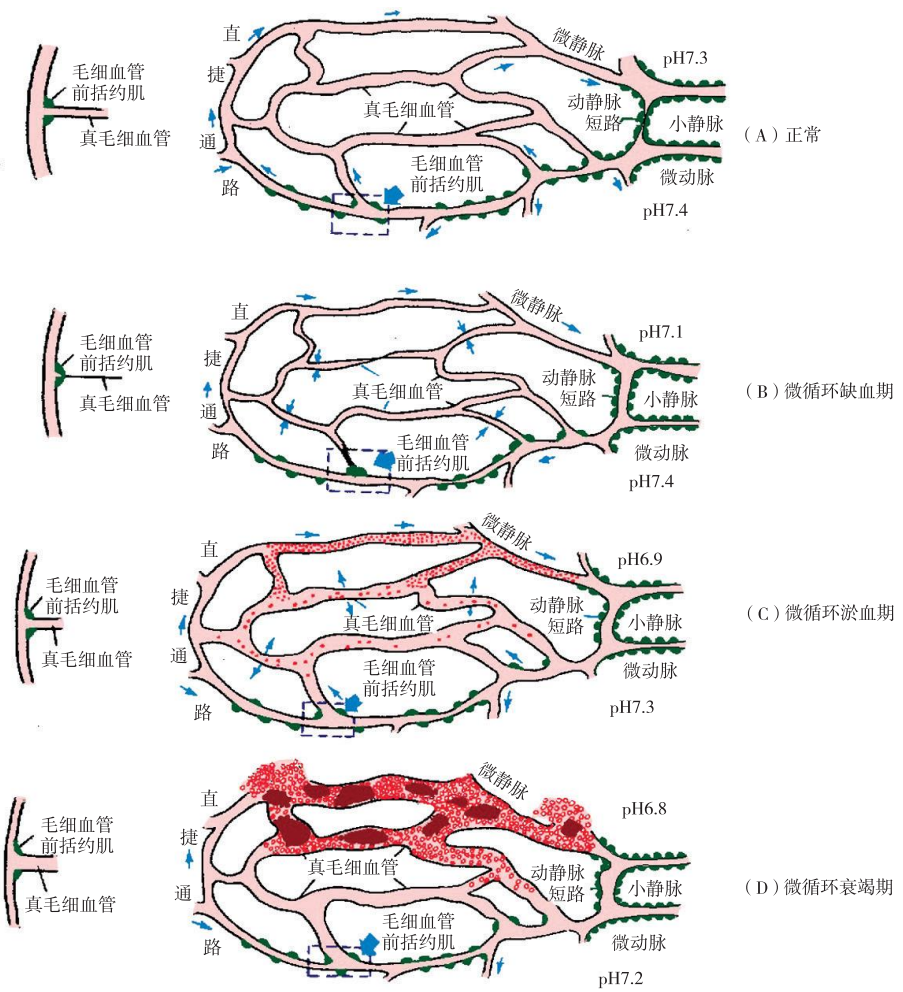


图 21–1　休克各期微循环变化示意图

扫一扫，查看此处教学资源

扫一扫，查看此处教学资源

（一）微循环缺血期

微循环缺血期，又称缺血缺氧期、休克早期或休克代偿期。

1. 微循环变化特点 儿茶酚胺和其他缩血管因子引起小动脉、微动脉、后微动脉及毛细血管前括约肌强烈收缩，导致毛细血管前阻力显著增高，大量真毛细血管网关闭，使微循环灌注量锐减；而微静脉、小静脉因对儿茶酚胺敏感性较低，仅轻度收缩，使微循环流出量轻度减少。这种“前阻力”显著增加与“后阻力”轻度增加的不均衡状态，造成微循环（尤其是营养通路）灌流量急剧减少。同时，动－静脉吻合支开放，部分血液绕过真毛细血管网，经直捷通路或动－静脉短路回流，进一步加剧微循环缺血和组织细胞缺氧。故此期微循环变化特点为少灌少流，灌少于流，微循环呈缺血缺氧状态。

2. 微循环变化机制

（1）交感神经系统强烈兴奋 交感神经强烈兴奋是导致微循环缺血的核心机制，其促进儿茶酚胺分泌显著增多（可达正常水平的数十倍至数百倍），进而通过儿茶酚胺的双重效应引发微循环缺血：①α受体效应：α_1受体在皮肤、腹腔脏器等微循环动脉端呈高密度分布，儿茶酚胺与其结合后，引发相应微循环动脉端强烈收缩，显著增加毛细血管前阻力，导致微循环灌流量锐减。②β受体效应：β_2受体主要分布于动－静脉吻合支，儿茶酚胺与其结合后，引起动－静脉短路开放，血液绕过真毛细血管网，直接从微动脉流入微静脉，加重微循环缺血缺氧。

（2）其他缩血管体液因子的释放 除儿茶酚胺外，休克早期还有多种内源性缩血管物质，如血管紧张素Ⅱ（AngⅡ）、血管升压素（VP）、内皮素（ET）、血栓素－A_2（TXA_2）及白三烯（LT）等，共同加剧微循环的缺血缺氧。其中，AngⅡ缩血管作用极强，其升压效应比去甲肾上腺素强10倍，在休克早期具有一定代偿意义，但也因收缩冠状动脉、损害心肌并增加血管通透性，而加重心功能障碍。VP即抗利尿激素，通过抗利尿作用有助于保持血容量，但其持续收缩内脏血管可促进病情恶化。ET为迄今发现的最强内源性缩血管物质，在休克时显著升高，被视为“促休克因子”。TXA_2和LT也通过强烈的缩血管作用，共同参与微循环障碍的病理过程。

3. 微循环变化的代偿意义 此期微循环变化对维持动脉血压和保证重要脏器的血供，具有一定的代偿意义。

（1）血液重新分布 不同器官血管对交感神经兴奋及儿茶酚胺的反应性存在显著差异，是休克时血液重新分布的基础。皮肤、骨骼肌、肾脏及腹腔脏器血管平滑肌以α_1受体为主，对儿茶酚胺高度敏感，交感神经兴奋时强烈收缩。冠状动脉血管同时表达α_1和β_2受体，但β_2受体介导的扩血管效应占优势，加之局部代谢产物（如腺苷）的协同作用，使其在交感神经兴奋时管径变化不明显甚至轻度扩张。脑血管平滑肌α_1受体密度极低，且其血流在平均动脉压60～140mmHg范围内可通过强大的自身调节机制维持恒定，因此儿茶酚胺的缩血管效应不明显。这种反应性的差异，使皮肤、骨骼肌、肾脏及腹腔脏器缺血的同时，优先保障心、脑等重要器官的血液供应，是机体的一种代偿性保护机制。

（2）动脉血压维持 休克早期，在失血情况下，机体通过多环节代偿机制维持动脉血压：①回心血量增加：a. 自身输血：交感神经兴奋致“储血库”（脾脏、肝脏）的静脉丛强烈收缩；真毛细血管网关闭，血管床容量减少；动－静脉短路开放，可快速增加回心血量；b. 自身输液：微循环动脉端对儿茶酚胺敏感性高于静脉端，致毛细血管前阻力大于后阻力，流体静压下降，组织液生成减少、回流增多，代偿性补充血容量。自身输血和自身输液可在一定程度上代偿失血所致的回心血量减少。②心输出量增加：交感－肾上腺髓质系统兴奋，儿茶酚胺释放增加，通过正性心力与正性心率作用增加心输出量。③外周阻力升高：全身小动脉痉挛收缩，使外周阻力增加，也有助于血压回升。

4. 临床表现 患者表现为脸色苍白、四肢湿冷、脉搏细速、脉压降低、尿量减少及烦躁不安。此期血压可因大量失血而骤降，或因代偿而略降、正常甚至略升，但脉压均显著降低。故血压下降并非判断休克早期的可靠指标。

（二）微循环淤血期

扫一扫，查看此处教学资源

微循环淤血期又称为淤血缺氧期、休克期、休克进展期或可逆性失代偿期。

1. 微循环变化的特点　持续的缺氧、酸中毒及血管活性物质导致微动脉、后微动脉及毛细血管前括约肌收缩性减弱甚至舒张，大量血液涌入真毛细血管网，且微循环静脉端扩张程度弱于动脉端，同时因血流缓慢、白细胞嵌塞、红细胞和血小板聚集，使血流速度减慢、黏滞度增大，微循环流出阻力增加。因此，毛细血管后阻力大于前阻力，导致血液淤滞于微循环，进一步加重缺氧。此期微循环变化特点：多灌少流，灌多于流，组织微循环呈淤血性缺氧状态。

2. 微循环变化机制　酸中毒、局部扩血管物质增多、内毒素作用及血液流变学改变，是此期微循环变化的主要机制。①酸中毒：组织长期缺血缺氧致乳酸等酸性代谢产物堆积，引起代谢性酸中毒，使血管平滑肌对儿茶酚胺的反应性降低。②局部扩血管物质增多：缺血、缺氧引起扩血管活性物质，如组胺、激肽、腺苷、K^+ 等增多。值得一提的是，组胺通过 H_1 受体使后微动脉和毛细血管前括约肌舒张、通过 H_2 受体使微静脉和小静脉收缩，导致毛细血管后阻力大于前阻力，加重淤血。③内毒素的作用：休克时，肠道菌群产生的肠源性毒素可吸收入血，激活白细胞释放扩血管的多肽类活性物质，并激活凝血因子Ⅻ及补体系统，释放激肽类、组胺等，导致毛细血管扩张、通透性升高。④血液流变学改变：白细胞在黏附分子作用下滚动、贴壁并黏附于内皮细胞，增加毛细血管后阻力；同时血管壁通透性增加致血液浓缩，血细胞压积增大，红细胞与血小板聚集，血浆黏度增大，进一步使微循环血流变慢，甚至“泥化”淤滞。

3. 临床表现　此期的主要临床表现是血压进行性下降，脉搏细速，脉压减小；脑供血不足，中枢神经系统功能受损，表现为反应迟钝，神志淡漠甚至昏迷；肾血流量减少，出现少尿甚至无尿等急性肾功能障碍或衰竭的表现；微循环淤血，皮肤由苍白转为发绀，并出现花斑。

（三）微循环衰竭期

扫一扫，查看此处教学资源

此期又称休克难治期、DIC 期或不可逆期。

1. 微循环变化的特点　从微循环淤血期发展为微循环衰竭期是休克恶化的表现。微血管发生麻痹性扩张，毛细血管大量开放，微循环中可有纤维蛋白性微血栓形成，血流停止，甚至可出现毛细血管无复流现象。此期微循环变化的特点为不灌不流，组织细胞与微循环物质交换停止，DIC 形成。

2. 微循环变化的机制

（1）微血管麻痹性扩张　在持续的缺氧、酸中毒及局部代谢产物和炎性细胞因子作用下，微循环血管内皮细胞和平滑肌细胞损伤进一步加重；Ca^{2+} 内流减少，使微血管平滑肌对儿茶酚胺的反应性严重降低甚至丧失，导致微血管发生麻痹性扩张。

（2）DIC 形成　休克进入微循环衰竭期后，易发生 DIC，其机制包括：①血液进一步浓缩，血细胞压积和纤维蛋白原浓度增加，血细胞聚集、血液黏滞度增高，血液处于高凝状态。②严重缺氧、酸中毒等损伤血管内皮细胞，一方面导致凝血因子Ⅻ激活及组织因子释放，启动内、外源性凝血途径；另一方面破坏 TXA_2–PGI_2 平衡，表现为促凝的 TXA_2 增多、抗凝的前列环素（PGI_2）减少。③红细胞破坏可释放 ADP，启动血小板释放反应，促进凝血过程。休克一旦并发 DIC，将使病情进一步恶化。然而，并非所有类型的休克晚期均会出现 DIC，且在不同类型休克中，DIC 形成的早晚各异。例如，烧伤性和创伤性休克因大量组织破坏，感染性休克因内毒素直接损伤血管内皮，DIC 发生较早；而失血性休克 DIC 发生则较晚。

3. 临床表现　本期病情危重，患者濒临死亡，其临床表现主要体现在三个方面：①循环衰竭：表现为顽固性低血压、心音低弱及静脉塌陷。②常并发 DIC：引发出血、贫血及皮下瘀斑，进一步加重休克。③多器官功能障碍：持续的微循环灌流停止与 DIC 导致心、脑、肺、肝、肾等重要器官功能障

碍，可出现呼吸困难、少尿、意识模糊甚至昏迷等表现。

扫一扫，查看此处教学资源

二、细胞分子机制

微循环障碍学说并不能完全解释休克的发生发展机制。休克时，细胞和器官出现功能障碍，既可继发于微循环紊乱，也可由休克的原始病因直接引起。因此，休克的发生发展还与细胞分子机制有关，主要包含细胞损伤和炎症介质生成增多。

（一）细胞损伤

1. 细胞膜变化 细胞膜是休克时最早出现损伤的部位。缺氧、酸中毒、ATP 减少、氧自由基及炎症介质增多等均可使细胞膜离子泵功能障碍或通透性增高，细胞内 Na^+ 和水含量增加，造成细胞水肿。

2. 线粒体改变 休克时线粒体呼吸功能最早出现损害，随后超微结构发生改变，颗粒减少或嵴明显肿胀，甚至消失。此时由于氧化磷酸化障碍，ATP 生成减少甚至终止，最终导致细胞死亡。

3. 溶酶体破裂 休克时溶酶体肿胀破坏，释放多种水解酶，造成组织细胞自溶。溶酶体酶可进入血液循环，引起微血管收缩，导致血管平滑肌与基膜破坏，增加血管壁通透性；同时激活激肽系统和纤溶系统，并促进组胺等炎症介质的释放，加重微循环障碍。

4. 细胞死亡 休克时，细胞死亡是细胞损伤的最终结果，主要包括凋亡和坏死两种形式。可由休克的原始病因直接引起，也可由微循环紊乱导致的缺血缺氧、酸中毒、能量生成减少、溶酶体酶释放及炎症介质产生等因素引起。

（二）炎细胞活化及炎症介质生成增多

休克的原始病因或休克发展过程中所出现的内环境和血流动力学的改变等，都可刺激炎细胞活化，使其产生大量炎症介质，引起全身炎症反应综合征而加速休克的发生发展。各种休克都可引起全身炎症反应，但以感染、创伤性休克最为明显（详见本章第四节）。

扫一扫，查看此处教学资源

第三节 机体代谢和功能变化

一、机体物质代谢的变化

休克时物质代谢变化表现为氧耗减少，糖酵解加强，糖原、脂肪和蛋白质分解代谢增强，合成代谢减弱，出现一过性高血糖和糖尿，血中游离脂肪酸和酮体增多，血中氨基酸含量增高和尿氮排出增多。

（一）糖酵解加强

微循环障碍造成组织的低灌流和细胞缺氧，糖酵解过程加强，乳酸产生增多；灌流障碍导致代谢产物无法及时清除，造成代谢性酸中毒。严重酸中毒又可抑制糖酵解相关酶的活性，使糖酵解从加强转为抑制。

（二）脂肪代谢障碍

正常情况下，脂肪分解代谢中产生的脂肪酸随血液进入细胞质后，在脂肪酰辅酶 A（脂肪酰 CoA）合成酶和 ATP 的参与下，被活化为水溶性较高的脂肪酰 CoA，后者再经线粒体膜上肉毒碱脂肪酰转移酶的作用进入线粒体，通过 β– 氧化生成乙酰辅酶 A，最后进入三羧酸循环被彻底氧化。休克时，由于组织细胞缺氧和酸中毒，酶活性降低以及线粒体呼吸功能被抑制，造成脂肪酸在细胞内蓄积，加重细胞损害。

二、酸碱平衡及电解质紊乱

（一）代谢性酸中毒

休克时微循环灌流障碍及组织缺氧，使线粒体氧化磷酸化受到抑制，葡萄糖无氧酵解增强，乳酸生成增多。同时，由于肝功能受损不能将乳酸转化为葡萄糖，肾功能受损不能将乳酸排出，导致高乳酸血症及代谢性酸中毒。酸中毒可抑制心脏功能，损伤血管内皮细胞，激活溶酶体酶，诱发 DIC，进一步降低微循环灌流量，加重器官功能障碍。

（二）呼吸性碱中毒

在休克早期，创伤、出血、感染等刺激可引起呼吸加深、加快，通气量增加，$PaCO_2$ 下降，导致呼吸性碱中毒。呼吸性碱中毒一般发生在血压下降和血乳酸增高之前，可作为休克早期的诊断指标之一。值得注意的是，休克后期由于肺功能障碍的发生，患者可因通气、换气功能障碍，出现呼吸性酸中毒。

（三）高钾血症

休克时的缺血缺氧使 ATP 生成明显减少，进而使细胞膜上钠泵转运障碍，引起高钾血症。酸中毒也可通过细胞内、外 H^+/ K^+ 交换加重高钾血症。

三、机体各系统功能的变化

休克时各器官功能都可发生改变，其中主要是脑、心、肾、肺、胃肠及肝脏等重要器官的功能障碍，严重时可导致多器官功能障碍综合征。

（一）脑功能的改变

休克早期，通过代偿性调节可维持脑的血液供给，所以除因应激反应引起的兴奋性升高外，一般没有明显的脑功能障碍。休克进一步发展，心输出量减少和血压降低，不能维持脑的血液供给，因而发生缺氧。严重的缺氧和酸中毒还能使脑的微循环血管内皮细胞和小血管周围的神经胶质细胞肿胀，致脑微循环障碍加重，并且在微循环衰竭期，脑微循环内可能有微血栓形成和出血发生，进一步导致灌流减少。大脑皮质对缺氧极为敏感，可引起头痛、思维能力降低、情绪激动及动作不协调等症状，严重者可出现惊厥或意识丧失。脑细胞水肿也可引起颅内压升高，严重者可发生脑疝而死亡。

（二）心功能的改变

除心源性休克伴有原发性心功能障碍外，其他各类型休克也都可引起心功能的改变。一般而言，休克的早期可出现心功能代偿性加强，此后心脏的功能逐渐被抑制，甚至出现心力衰竭。其发生机制如下：

1. 冠状动脉血流减少而心肌耗氧增加　由于休克时心率加快引起的心室舒张期缩短，可使冠状动脉灌流量减少和心肌供血不足；同时心率加快、心肌收缩力加强，导致心肌耗氧量增加，进一步加重心肌缺氧。最终，心肌因能量不足和酸中毒而使舒缩功能发生障碍，从而引发心力衰竭，尤其见于有冠心病病史的休克患者。

2. 酸中毒和高钾血症　酸中毒可通过多环节影响心脏舒缩功能：①抑制肌膜 Ca^{2+} 内流。② H^+ 和 Ca^{2+} 竞争结合肌钙蛋白。③抑制肌浆网对 Ca^{2+} 的摄取和释放。④抑制肌球蛋白 ATP 酶的活性。此外，酸中毒还可通过抑制心肌细胞能量代谢酶的活性、促使生物膜的破坏以及诱发心律失常等多种途径来

抑制心肌的舒缩功能，导致心力衰竭的发生。休克时，组织细胞破坏可释出大量 K^+，同时肾功能障碍致 K^+ 的排出减少，常伴有高钾血症，进而影响心肌的收缩功能。

（三）肾功能的改变

休克早期可发生功能性的急性肾衰竭，其主要机制：有效循环血量的减少引起交感 – 肾上腺髓质系统和肾素 – 血管紧张素系统的激活使肾血管收缩，肾小球滤过率急剧降低。如能及时恢复肾血流量，肾功能可恢复，尿量也随之恢复正常。但当休克持续时间较长时，可引起肾小管缺血坏死，发展为器质性肾衰竭。

（四）肺功能的改变

随着休克的发展，肺功能也发生不同程度的改变。休克早期，由于组织缺血缺氧刺激呼吸中枢，呼吸加快加深，通气过度，甚至引起低碳酸血症和呼吸性碱中毒。后期由于交感 – 肾上腺髓质系统兴奋和其他缩血管活性物质的作用，使肺血管阻力升高。如果肺长期处于低灌流状态，则可引起肺淤血、肺水肿、肺出血、局限性肺不张、微循环血栓形成和栓塞，以及肺泡内透明膜形成等重要病理改变，进而影响肺通气和肺换气功能，导致呼吸衰竭甚至死亡。

（五）肝和胃肠功能的改变

1. 肝功能变化 休克时肝功能障碍发生较早，常表现为黄疸，白蛋白和凝血因子合成减少，肝功能指标异常，甚至出现肝性脑病。其主要原因：①低血压和有效循环血量减少可使肝动脉血液灌流量减少，引起肝细胞缺血缺氧，严重者肝小叶中央部分肝细胞坏死。②休克时，腹腔内脏血管收缩，致使门静脉血流量急剧减少。肝约有一半以上血液来自门静脉，故门静脉血流量减少将加重肝细胞的缺血性损伤。③肝内微循环障碍和 DIC 形成，可进一步加重肝细胞缺血缺氧。④肠道产生的毒性物质经门静脉入肝，可直接损伤肝细胞或激活 Kupffer 细胞产生大量的炎症介质，造成对肝组织的损害。

肝功能障碍可通过下列机制加重休克：①肝代谢障碍导致肝对糖和乳酸的利用障碍，一方面可促使乳酸蓄积引起酸中毒，另一方面又不能为各重要脏器提供充足的葡萄糖。②蛋白质和凝血因子合成障碍，可引起低蛋白血症和出血。③肝的生物转化作用（解毒功能）减弱，增加了休克时感染与中毒的风险。

2. 胃肠功能的改变 休克早期因微血管痉挛收缩而发生胃肠黏膜缺血，继而转变为淤血，导致胃肠壁水肿甚至坏死；胃肠肽和黏蛋白对胃肠黏膜的保护作用减弱，而使胃肠黏膜糜烂或形成应激性溃疡。此外，胃肠缺血缺氧，使消化液分泌受到抑制，胃肠运动减弱，易形成麻痹性肠梗阻。

胃肠功能的改变，可通过下列机制促使休克恶化：①肠道黏膜屏障功能减弱或破坏，致使肠道细菌毒素转位入血，加之肝的生物转化作用减弱，故易引起机体中毒和感染。②胃肠微循环淤血，血管内液体外渗，加之胃肠黏膜糜烂坏死和 DIC 的形成都可导致胃肠道出血，使血容量进一步减少。③胃肠道缺血、缺氧，可刺激肥大细胞释放组胺等血管活性物质，因而进一步加剧微循环障碍。

（六）多器官功能障碍综合征

内容见本章第四节。

扫一扫，查看此处教学资源

第四节 多器官功能障碍综合征

患者在严重感染、创伤、烧伤、大手术、休克复苏过程或复苏后，短时间内同时或相继出现两个或两个以上的器官功能障碍，这种临床综合征称为多器官功能障碍综合征（multiple organ dysfunction

syndrome，MODS）。20 世纪 70 年代初外科领域提出多器官功能衰竭（multiple organ failure，MOF）或多系统器官衰竭（multiple system organ failure，MSOF）的概念，但 MOF/MSOF 强调器官衰竭的终点，未能反映衰竭以前的状态，不利于早期防治。1991 年，由美国胸科医师学会（American College of Chest Physicians，ACCP）与危重病医学会（Society of Critical Care Medicine，SCCM）联合建议，以 MODS 取代 MOF 或 MSOF 的概念。MODS 更能反映器官损害从轻到重的全过程，有利于临床早期诊断和干预。

一、病因和发病经过

（一）病因

1. 严重感染　严重感染及其引起的脓毒症是 MODS 的主要原因。约 70% 的 MODS 系感染所致，病原菌多为大肠埃希菌和铜绿假单胞菌。

2. 严重创伤、烧伤和大手术　严重创伤、大面积烧伤、多发性骨折和大手术后，由于组织损伤、失血和失液等，在无感染存在的情况下也可发生 MODS。

3. 休克　休克晚期的常见并发症是 MODS，合并 DIC 时 MODS 的发生率更高。严重感染和创伤引起的 MODS 也常有休克的参与。

4. 其他　如免疫功能低下、诊疗失误、吸入大量毒气等也是引起 MODS 的原因，不容忽视。

（二）发病经过

根据 MODS 的临床发病过程，一般分为两种类型：

1. 单相速发型　指由原始病因直接引起两个或两个以上器官同时或相继出现功能障碍的 MODS。病变发展较快，进程只有一个时相，器官功能损伤只有一个高峰，故又称原发型或一次打击型。

2. 双相迟发型　指患者在原始病因作用（第一次打击）后，经治疗病情得到缓解，但在数天后出现脓毒症，遭受致炎因子泛滥的“第二次打击”，在此基础上发生 MODS。发病过程有两个时相，器官功能损伤出现第二个高峰，故又称为继发型或二次打击型。

二、发病机制

MODS 的发病机制非常复杂，涉及神经、体液、内分泌和免疫等诸多方面。目前尚未完全阐明，各种因素相互联系、相互影响，但现在主流观点认为失控的全身炎症反应综合征（systemic inflammatory response syndrome，SIRS）在 MODS 发生中起主要作用。

（一）炎症失控假说

炎症是机体固有的防御反应，适量的促炎因子对机体有益，有助于杀灭细菌、清除坏死组织、增强免疫活性和修复创伤等，维持内环境稳定。而过度的炎症反应，则会对组织器官产生广泛而严重的损害。目前，SIRS 被认为是 MODS 最重要的发病机制。SIRS 指严重的感染或非感染因素作用于机体，刺激炎细胞活化，导致各种炎症介质大量释放而引起的一种难以控制的全身性瀑布式炎症反应。SIRS 时，活化的炎症细胞既能产生促炎介质，也能产生抗炎介质。促炎介质主要包括细胞因子、脂类炎症介质、黏附分子和血浆源性炎症介质等；抗炎介质主要包括 IL-4、IL-10、IL-11、IL-13、PGE_2、PGI_2、IL-1 受体拮抗剂、可溶性 TNF-α 受体、转化生长因子 -β（TGF-β）和糖皮质激素等。随着炎症反应逐渐加重，通过代偿调节机制，机体的抗炎反应也随之加强，维持促炎与抗炎反应间的动态平衡。当促炎效应大于抗炎反应，则表现为 SIRS 或免疫亢进；若抗炎反应大于促炎效应，则表现为代偿性抗炎症反应综合征（compensatory anti-inflammatory response syndrome，CARS）或免疫抑制。在

脓毒症引起的 MODS 中，早中期阶段往往以 SIRS 占主导地位，而中后期出现 CARS 并逐渐增强。此时，无论是 SIRS 还是 CARS 为主导，后果都是炎症反应失控，其促炎或抗炎的保护性作用将转变为自身破坏性作用，不但损伤局部组织，而且同时破坏远隔器官的结构和功能，最终导致 MODS。

（二）缺血–再灌注损伤假说

该假说认为，各种损伤导致休克引起的器官缺血和再灌注的过程是 MODS 发生的基本环节。它强调各种休克微循环障碍若持续发展，都能造成器官血管内皮细胞和器官实质细胞缺血、缺氧和功能障碍。20 世纪 80 年代，人们比较强调损伤过程中氧自由基和炎症介质的作用。目前，随着分子生物学和细胞生物学研究的不断深入，人们提出了缺血 – 再灌注过程中，内皮细胞和白细胞相互作用引起器官实质细胞损伤的观点，从而使缺血 – 再灌注损伤假说得到发展和完善，即血管内皮细胞能通过多种凝血因子和炎症介质，与白细胞相互作用，产生黏附连锁反应，导致器官微循环障碍和实质器官损伤。

（三）肠道细菌、毒素移位假说

严重创伤、休克、缺血 – 再灌注损伤、外科手术等可导致肠黏膜屏障功能破坏，细菌及内毒素进入肠壁组织，通过肠系膜静脉进入门静脉和体循环，或经肠淋巴管和肠系膜淋巴结，通过胸导管进入体循环，从而导致肠道细菌和毒素移位，引起肠源性内毒素血症，导致炎症反应持续发展，诱发 MODS。

（四）两次打击假说

该学说将创伤、休克等早期损伤因素定义为第一次打击。此时，机体虽启动炎症反应，但程度有限，免疫细胞被激活并处于“预激状态”。若病情进展或遭受第二次打击，其核心特征是炎症反应的级联放大效应。即使第二次打击强度弱于第一次，亦能激发处于预激状态的免疫细胞，引发炎症介质过度释放，形成失控的“瀑布样反应”。最终，这种失控的炎症反应导致组织细胞损伤与器官功能障碍。

（五）应激基因假说

应激基因反应是指一类由基因程序控制，能对环境刺激做出反应的过程。应激基因通常根据它们的应激刺激物来命名，如热休克反应、急性期反应、氧化应激反应、紫外线反应等。应激基因反应能促进创伤、休克、感染、炎症等应激打击后细胞代谢所需的蛋白合成。应激基因过度表达时可导致机体不再对最初或以后的打击做出反应，导致细胞功能代谢障碍。这有助于解释两次打击导致 MODS 的现象。

第五节　防治的病理生理学基础

休克的防治应针对病因和发病学环节，以增加微循环灌流量、减轻细胞损伤和恢复重要器官功能为目的，采取综合措施。

一、去除病因

积极处理造成休克的原始病因，具体措施包括止血、镇痛、补液、输血、修复创伤、控制感染、抗过敏、强心等。

二、发病学防治

改善微循环，提高组织灌流量，增加细胞能量供应，减轻细胞损伤是发病学防治的中心环节。

（一）增加微循环灌流量

改善和恢复微循环灌流是治疗休克的主要措施，包括输液补充血容量，纠正酸中毒，合理使用缩血管或扩血管药物以调节血管舒缩功能等。

（二）抑制过度炎症反应

阻断炎症细胞信号通路的活化、拮抗炎症介质的作用或采用血液净化疗法去除患者体内过多的毒素和炎症介质，均能减轻 SIRS 和 MODS，提高患者生存率。

（三）细胞保护

休克时，细胞损伤可由病因直接启动，也可继发于微循环障碍。因此，防治在于去除病因并恢复微循环灌流。此外，还可改善细胞能量代谢、稳定溶酶体膜，或采用自由基清除剂、钙通道阻滞剂等直接干预细胞损伤过程。

三、器官支持疗法

应密切监控各器官功能的变化，及时采取相应支持疗法。如发生肾衰竭时，应尽早利尿和透析；发生呼吸衰竭时，应保持呼吸道通畅，并正压给氧；发生心力衰竭时，应减少或停止输液并强心利尿，适当降低前、后负荷等。

复习思考题

1. 休克的始动环节有哪些？不同始动环节如何影响其治疗策略？
2. 休克代偿期的临床表现有哪些？机体通过哪些代偿机制维持血压？
3. 试以休克微循环衰竭期的病理生理改变解释其临床表现。

扫一扫，查阅本章所有数字资源

第二十二章　弥散性血管内凝血

正常血液循环和生理性止血过程依赖凝血系统、抗凝血系统（抗凝系统）和纤维蛋白溶解系统（纤溶系统）之间的平衡，以及血管和血细胞的共同作用。当凝血、抗凝和纤溶系统功能发生障碍、血管结构或功能异常，以及血细胞特别是血小板质或量发生变化时，可导致血栓性疾病或出血。

弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation，DIC）是在多种疾病基础上，因凝血系统异常激活，引发广泛微血栓形成，继而导致以凝血因子大量消耗及继发性纤溶亢进为特征的病理生理过程。其主要表现为出血、休克、多器官功能障碍和微血管病性溶血性贫血。

第一节　病因与发病机制

一、病因

DIC 的病因多样（表 22–1），其中以感染性疾病最常见。

表 22–1　引起 DIC 的常见疾病

类型	主要疾病
感染性疾病	细菌、病毒等病原体所致的脓毒症
广泛组织损伤	严重创伤、大面积烧伤、大手术等
恶性肿瘤	各种实体瘤及淋巴造血系统肿瘤
产科并发症	羊水栓塞、胎盘早剥、宫内死胎等
肝、胰、肾疾病	严重肝损伤、重症急性胰腺炎、急进性肾小球肾炎等
免疫性疾病	系统性红斑狼疮、抗磷脂综合征、移植排斥反应等
其他	中毒（蛇毒、蜂毒等）、异型输血、代谢性疾病等

扫一扫，查看此处教学资源

二、发病机制

DIC 发生发展过程因病因不同而表现多样，且机制复杂。目前认为，凝血系统广泛激活是 DIC 的起始环节，引发凝血过程发生失控性放大；进而导致凝血因子与血小板大量消耗，造成消耗性低凝状态及继发性纤溶亢进；血栓形成与出血可同时存在或相继出现（图 22–1）。

（一）凝血系统过度激活

1. 组织因子大量入血　组织因子（tissue factor，TF）是凝血过程的主要启动因子，主要分布于不与血液直接接触的血管外组织，如血管外膜及脑、肺、胎盘等组织。正常情况下，与血浆直接接触的血管内皮细胞、单核细胞及中性粒细胞几乎不表达 TF，因此不会启动凝血过程。在病理情况下，TF 可大量入血，主要源于：①直接释放：见于严重组织损伤（如严重创伤、大面积烧伤、外科大手术及

产科并发症）、肿瘤组织坏死或放化疗所致的白血病细胞破坏等。②诱导表达：脓毒症及严重创伤可诱导单核细胞及血管内皮细胞等表达和释放 TF，部分肿瘤细胞也可高表达 TF。暴露于血液的 TF 与 FⅦa 形成 TF–FⅦa 复合物，激活凝血因子（factor，F）Ⅹ（启动外源性凝血途径）及 FⅨ（交叉激活内源性凝血途径），导致大量凝血酶（即 FⅡa）生成。凝血酶通过正反馈激活 FⅤ和 FⅪ，并参与 FⅧ的激活，从而放大凝血反应，促进 DIC 发生。

2. 血管内皮细胞受损或激活　血管内皮细胞结构与功能的正常对维持血液流动性和防止血栓形成至关重要。严重感染、烧伤、缺氧、酸中毒、免疫复合物等可损伤或激活血管内皮细胞，通过多环节促进 DIC。①促凝功能增强：暴露内皮下胶原，激活 FⅫ，启动内源性凝血途径；表达 TF，启动外源性凝血途径。②促进血小板活化：前列环素、一氧化氮等产生减少，削弱了对血小板黏附聚集的抑制作用；同时，胶原暴露直接增强了血小板的黏附、聚集和释放功能。③增加血管壁的通透性，加重微循环障碍。

3. 血小板活化　血小板活化是血栓形成的关键环节，其可继发于血管内皮细胞受损和凝血酶（血小板活化的强刺激物）大量生成，也可由病原微生物及其代谢产物、炎症介质如血小板活化因子（platelet–activating factor，PAF）直接介导。血小板活化可通过以下机制促进 DIC 的进程：①提供带负电荷的磷脂表面作为凝血反应催化平台，促进凝血酶高效生成。②启动花生四烯酸代谢产生大量血栓素 A_2，导致血管收缩及血小板聚集反应加强。③通过释放反应分泌二磷酸腺苷（ADP）和 5– 羟色胺，促进血小板聚集。

4. 磷脂表面明显增多　静息时，带负电荷的磷脂，主要是磷脂酰丝氨酸（phosphatidylserine，PS）位于细胞膜内侧。血小板活化和细胞凋亡时发生 PS 外翻，在膜外侧暴露大量带负电荷的磷脂；同时，活化或损伤的血小板、内皮细胞、单核细胞可释放含 PS 的磷脂微粒入血；坏死的细胞碎片也可直接暴露 PS。其中，活化的血小板是 DIC 发生过程中磷脂表面的最主要来源。这些带负电荷的磷脂表面为凝血酶原激活物等复合物的组装提供催化平台，促进凝血级联反应启动和放大。

5. 其他促凝物质入血　异型输血、恶性疟疾、蚕豆病及输入过量库存血等可致溶血，破裂的红细胞释放大量 ADP 和膜磷脂；急性早幼粒细胞白血病细胞，除直接表达 TF 增多，还可在白血病细胞崩解时释放大量 TF 样物质入血，激活凝血系统；重症急性胰腺炎时，胰蛋白酶大量入血，可直接激活凝血酶原；羊水栓塞时，羊水中的多种促凝物质，如 TF 样物质，可促发凝血过程；蜂毒与蛇毒可直接激活 FⅩ、凝血酶原或直接使纤维蛋白原（fibrinogen，Fbg）转变为纤维蛋白（fibrin，Fbn），导致广泛微血栓形成。

（二）抗凝系统的功能减弱

严重感染、创伤等致病因素可抑制或损伤抗凝系统功能，加剧凝血活化，促进 DIC 发生发展：①致病因素抑制抗凝血酶合成，加速丝氨酸蛋白酶 – 抗凝血酶复合物清除，并因血管壁通透性增高导致抗凝血酶丢失。同时通过炎症介质的作用还可减少内皮细胞硫酸乙酰肝素蛋白聚糖的合成，使内皮细胞表面硫酸乙酰肝素减少，削弱抗凝血酶的活性，导致其抑制凝血系统过度激活的能力显著下降。②血管内皮细胞受损或者活化时，凝血酶调节蛋白表达及合成减少，致使蛋白 C 系统的抗凝作用受抑，加之组织因子途径抑制物的合成减少，进一步使抗凝系统功能全面减弱。

（三）凝血物质大量消耗

凝血系统激活造成广泛微血栓形成，导致凝血因子和血小板被大量消耗，引发凝血物质耗竭，从而导致继发性凝血功能障碍。

（四）继发性纤溶功能增强

在 DIC 病程中，纤溶活性呈动态变化：早期呈抑制状态，而中晚期则以继发性纤溶功能增强为主

要特征。DIC 早期，内皮细胞释放纤溶酶原激活物抑制物（plasminogen activator inhibitor，PAI），尤其是 PAI-1 增加，导致纤溶活性受抑，微血栓难以溶解；中晚期继发性纤溶增强，其机制包括：①凝血系统激活产生的凝血酶、FⅫa 可直接将纤溶酶原（plasminogen，PLG）催化为纤溶酶（plasmin，PLN）。②凝血酶、缺氧和炎症介质等因素共同作用，可激活血管内皮细胞释放组织型纤溶酶原激活物（tissue-type plasminogen activator，t-PA），激活 PLG。③广泛微血栓形成导致组织缺血，若肺和子宫（富含纤溶酶原激活物）等组织损伤，可释放纤溶酶原激活物，进一步增强纤溶活性，导致出血倾向。PLN 可降解 Fbg 和 Fbn，生成大量纤维蛋白（原）降解产物［fibrin（ogen）degradation product，F（g）DP］，加剧凝血、止血障碍。因此，继发性纤溶功能增强，虽有助于溶解微血栓，但过度激活（亢进）则导致止血与凝血功能障碍而加剧出血倾向。

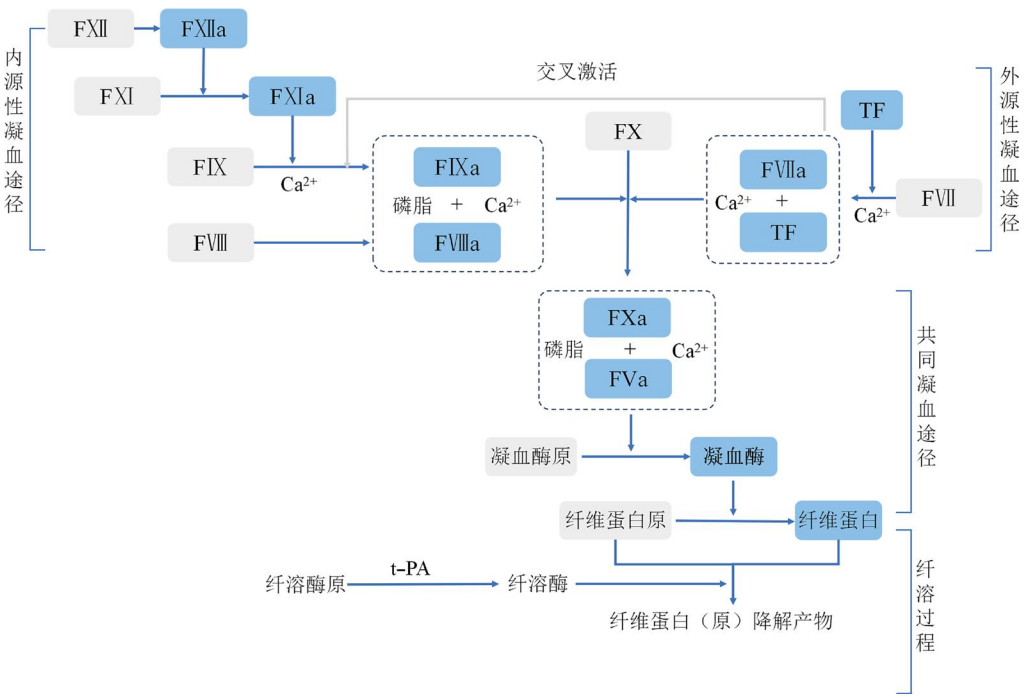


图 22-1 凝血系统、纤溶系统级联及纤维蛋白（原）降解产物生成示意图

第二节 影响弥散性血管内凝血发生发展的因素

一、单核吞噬细胞系统功能受损

单核吞噬细胞能清除血液中活化的凝血因子、F（g）DP 及其他促凝物质，发挥非特异性抗凝作用。当其吞噬功能受损（如长期大量使用糖皮质激素、反复感染、脾切除术后或严重肝脏疾病时），或因吞噬大量坏死组织、细菌造成功能被“封闭”时，该系统的抗凝作用减弱，可诱发 DIC。

二、肝功能严重障碍

肝脏既能合成多种凝血因子、抗凝物质（蛋白 C、抗凝血酶Ⅲ等）和 PLG，又能灭活 FⅨa、FXa、FⅪa 等活化的凝血因子。肝功能严重障碍时，抗凝物质的合成减少及活化凝血因子的灭活不足，使血液处于高凝状态，易诱发 DIC；同时，凝血因子合成减少也可造成 DIC 后期的出血倾向。此外，肝细胞大量坏死可释放 TF，启动外源性凝血途径，促进 DIC 发生。

三、血液高凝状态

血液高凝状态是指因凝血活性增强而抗凝及纤溶功能减弱所致的血液易于凝固的病理生理状态，可分为原发性（少见）与继发性。原发性由先天遗传缺陷引起，如抗凝血酶Ⅲ缺乏症、蛋白 C 缺乏症等，需长期抗凝治疗；继发性常见于代谢性疾病、恶性肿瘤、免疫性疾病等。值得一提的是，妊娠期因凝血因子增多、抗凝血因子减少且纤溶受抑，故呈生理性高凝状态，一旦出现胎盘早剥、宫内死胎和羊水栓塞等产科并发症，则易诱发产科相关 DIC。不当使用纤溶酶抑制剂、口服避孕药等药物，或者肥胖、久坐及吸烟等不良生活方式，均是 DIC 的潜在诱因，因此合理用药并建立健康生活方式对降低 DIC 风险具有重要意义。

四、微循环障碍

休克等所致的微循环障碍使血流缓慢、血液黏滞度增高甚至血流淤滞，引发缺氧、酸中毒，导致血管内皮细胞损伤，或者白细胞活化释放炎症介质，促使 TF 表达，从而导致凝血；同时，微循环障碍使活化的凝血因子易于在局部聚集且清除不足，诱发 DIC。

第三节　分期与分型

一、分期

根据 DIC 发展过程和病理生理特点，典型 DIC 分为三期：

（一）高凝期

凝血系统活化，凝血酶生成增多，广泛启动微血栓形成。此期持续时间短，临床症状多不明显，易被原发病的临床表现掩盖。

（二）消耗性低凝期

高凝期微血栓形成消耗大量凝血因子与血小板，且继发性纤溶被激活，血液转入低凝状态。此期患者表现为出血倾向（如皮肤瘀点 / 瘀斑、注射部位渗血、鼻衄及消化道出血等）和器官功能障碍。

（三）继发性纤溶亢进期

纤溶系统过度激活，生成大量 F（g）DP。患者出血症状进一步加剧，甚至出现休克和多器官功能障碍综合征（multiple organ dysfunction syndrome，MODS）。

DIC 临床表现常重叠交错，表现复杂，以上仅为典型 DIC 的理论分期。临床需动态监测、综合评估、个体化干预。

二、分型

按 DIC 发生发展的速度分为急性、慢性和亚急性。

1. 急性 DIC　常见于脓毒症、严重创伤、羊水栓塞、异型输血及急性移植排斥反应等。起病急骤，多在数小时至 1 ～ 2 天发生，进展迅猛，病情凶险，死亡率高，此型占 DIC 80% 以上。临床以严重出血和休克为主要表现，实验室相关指标明显异常。

2. 慢性 DIC　见于恶性肿瘤、结缔组织病及慢性溶血性贫血等。起病隐匿，进展缓慢，病程较长。因肝脏和骨髓可充分代偿凝血因子和血小板的消耗，故以血栓形成为主，常以某器官功能不全为

主要表现。有时仅有实验室检查异常，尸检时才被证实存在 DIC。此型预后相对较好，但易反复发作。

3. 亚急性 DIC 见于恶性肿瘤转移、宫内死胎等。可在数天内逐渐形成 DIC，临床表现介于急性和慢性之间。

此外，国际血栓与止血学会的 DIC 专业委员会根据机体内环境稳态调节功能紊乱情况，将 DIC 分为非显性与显性两大类。

扫一扫，查看此处教学资源

第四节 临床表现

DIC 临床表现因基础病的存在而呈现出多样性和复杂性。由 DIC 单独引起的临床表现主要有出血、休克、器官功能障碍和溶血性贫血。

一、出血

约 80% 的 DIC 患者的最初症状为出血。轻者仅表现为伤口或注射部位渗血不止，重者可同时多部位大量出血，且一般止血剂疗效不佳。DIC 导致出血的机制与以下因素有关：①凝血因子和血小板被大量消耗。②纤溶系统过度激活。③大量生成 F（g）DP，其具有强大的抗凝血和抗血小板聚集作用，可显著降低机体止血与凝血功能。④微血管损伤：各种原发病因或继发因素（如缺氧、酸中毒、炎症介质及氧自由基等）导致微血管壁通透性增高。

二、休克

脓毒症、严重创伤等引起的急性 DIC 易诱发休克。DIC 与休克互为因果，形成恶性循环。休克导致 DIC 的机制详见第二十一章休克，而 DIC 导致休克的机制主要如下：①大量微血栓形成，阻塞微血管，使回心血量明显减少。②广泛出血可使血容量降低。③心内微血栓形成使心肌受损，心输出量减少；肺内微血栓形成导致肺动脉高压，增加右心后负荷，进一步降低心功能。④ F（g）DP 成分，如 D– 二聚体、片段 X、Y、D、E 等可增强组胺、激肽的扩血管作用，促进微血管扩张。上述因素共同作用，导致微循环灌注严重不足，引发休克。

三、器官功能障碍

广泛微血栓形成是 DIC 的基本病理改变，可引起缺血性组织器官损伤和功能障碍；若合并严重出血或休克，则更易导致器官功能严重障碍。病情受 DIC 发生范围、病程及严重程度的影响，轻者仅表现出个别器官，如肾脏（出现少尿、氮质血症）、肺脏（表现为急性呼吸窘迫综合征）和肝脏（引起黄疸、肝性脑病）等功能异常，重者常同时或相继出现两种或两种以上器官功能障碍，形成 MODS，成为 DIC 的重要死因。

四、微血管病性溶血性贫血

DIC 患者可伴发一种特殊类型的贫血，即微血管病性溶血性贫血（microangiopathic hemolytic anemia）。除具有溶血性贫血的一般表现外，其特点为外周血涂片中可见形态特殊（如盔形、星形、新月形和多角形等）的红细胞碎片，称裂体细胞（又称裂红细胞，schistocyte），属于变形红细胞的范畴（图 22–2）。DIC 时，Fbn 丝在微血管内形成细网，当红细胞流经网孔时，因机械性挤压与血流冲击而发生变形碎裂，导致溶血。此外，DIC 所致组织缺血缺氧及内毒素等病因可致红细胞变形能力下降、脆性增加，更易在通过 Fbn 网孔时破裂，发生溶血。当外周血裂体细胞比例超过 2% 时，对微血管病性溶血性贫血具有辅助诊断价值。由此可见，此类溶血性贫血多由微血管病变引起，故称为微血管病性溶血性贫血。裂体细胞并非 DIC 所特有，也可见于急性肾衰竭、血栓性血小板减少性紫癜、广泛癌转移和恶性高血压等疾病。

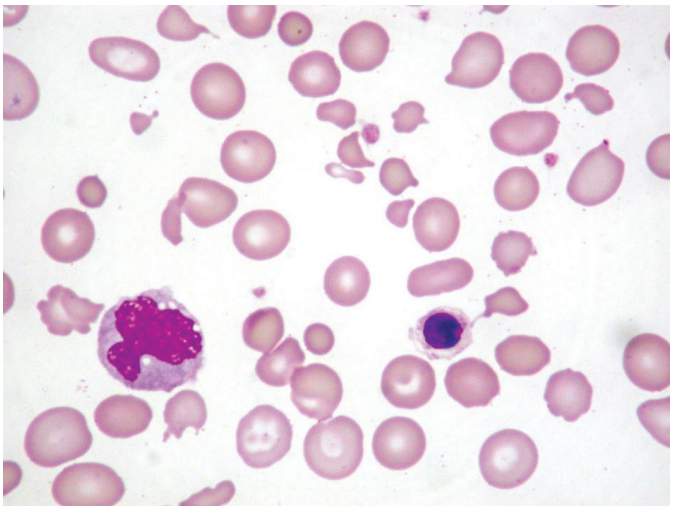


图 22–2　微血管病性溶血性贫血涂片中的裂体细胞

第五节　防治的病理生理基础

去除原发病、纠正凝血与抗凝（纤溶）功能紊乱及维护器官功能是 DIC 防治的病理生理学基础。

一、防治原发病

积极防治原发病，迅速去除 DIC 诱因，是提高 DIC 救治率的根本措施。

二、改善微循环

微循环内广泛微血栓形成可导致组织器官严重灌注不足，因此改善微循环是 DIC 防治的先决条件与关键环节。临床上常通过补充血容量、解除微血管痉挛、合理应用抗凝药物（如肝素）及溶栓制剂（如尿激酶）改善微循环。

三、重建凝血、抗凝与纤溶系统的动态平衡

DIC 防治的核心是重建凝血、抗凝与纤溶系统的动态平衡。全程需依据实验室指标实施个体化治疗，早期以抗凝为主，阻断微血栓形成；消耗性低凝期需补充凝血因子、血小板及抗凝物质；纤溶亢进期则合理应用抗纤溶药物。

复习思考题

1. DIC 为何早期表现为高凝状态，后期却转为出血倾向？
2. 试述纤维蛋白（原）降解产物升高对 DIC 的诊断价值及其加重出血的机制。
3. DIC 与休克为何容易并发且形成恶性循环，其核心病理生理联系是什么？

扫一扫，查阅本章所有数字资源

第二十三章　心功能不全

心功能不全（cardiac insufficiency）是指各种病因引起心脏结构和（或）功能的改变，导致心输出量绝对或相对不足，无法满足机体代谢需求的病理生理过程。其发展涵盖代偿期和失代偿期两个阶段：在代偿期，通过心脏及心外代偿机制，心输出量尚可维持机体日常代谢需求，此时患者无明显症状，但心脏专项检查可发现异常；至失代偿期，即心力衰竭（heart failure）阶段，心输出量已无法满足机体日常代谢需求，临床表现为因心输出量减少所致的组织低灌注和静脉回流受阻所致的循环淤血。由此可见，心功能不全与心力衰竭本质相同，是同一连续过程的不同阶段，仅存在程度差异。随着对心功能不全认识的深入和早期干预理念的普及，两者在临床上常通用。

扫一扫，查看此处教学资源

第一节　病因与诱因

一、病因

心力衰竭是多种心血管系统及非心血管系统疾病发展到终末阶段的共同结果，其主要病因包括心肌收缩性降低、心脏负荷过重、心室舒张及充盈受限和严重心律失常。

（一）心肌收缩性降低

心肌收缩性是指心肌不依赖于心脏前后负荷变化的自身收缩特性，其降低是心功能不全最主要的病因。心肌收缩性降低主要由心肌结构损伤和代谢障碍所致。心肌结构损伤，包括心肌细胞的变性、坏死、凋亡及间质纤维化等，直接削弱心肌收缩性，常见于心肌梗死、心肌炎及遗传性心肌病等原发性心肌损伤，也可见于糖尿病心肌病、心脏淀粉样变及结缔组织病相关心肌损害等继发性心肌损伤。代谢障碍则多由心肌缺血、缺氧引发，并可继发结构异常。此外，阿霉素等药物、慢性乙醇中毒等，也可通过损害心肌代谢与结构，最终导致其收缩性降低。

（二）心脏负荷过重

长期前负荷或后负荷过重，均可导致心肌舒缩功能障碍。

1. 前负荷过重　亦称容量负荷过重，是指心脏舒张末期心室容积增加所致的心室壁张力过高。左心室前负荷过重常见于二尖瓣或主动脉瓣关闭不全；右心室前负荷过重常见于房室间隔缺损（左向右分流时）及三尖瓣或肺动脉瓣关闭不全；左、右心室前负荷均过重可见于严重贫血、甲状腺功能亢进、动－静脉瘘及严重维生素 B_1 缺乏等高动力循环状态。

2. 后负荷过重　亦称压力负荷过重，是指心室射血阻力增加所致的收缩期心腔压力过高。左心室后负荷过重常见于高血压病、主动脉瓣狭窄等疾病；右心室后负荷过重常见于肺动脉高压。

（三）心室舒张及充盈受限

指静脉回心血量基本正常的情况下，因心脏自身病变导致心室舒张受限和充盈量减少，进而引起心输出量降低。如肥厚型心肌病中因心肌顺应性下降所致的心室舒张期充盈障碍，以及房室瓣狭窄所引起的充盈受限。

（四）严重心律失常

心律失常是指心脏电活动形成和（或）传导的异常，表现为心脏搏动的频率和（或）节律异常。部分严重心律失常，如严重心动过速或过缓、长时间频发性期前收缩、伴有心室率明显加快的心房扑动或颤动、心室扑动或颤动以及三度房室传导阻滞等，使心脏舒缩活动严重异常，成为心力衰竭的病因。

二、诱因

凡是能增加心脏负荷、提升心肌耗氧量和（或）减少心肌供氧的因素，均可能诱发心功能不全。

（一）感染

是最常见的诱因，尤以呼吸道感染为主。其机制包括：病原体及其毒素直接损伤心肌；发热引起心率加快，导致心肌耗氧量增加和舒张期缩短，后者又使冠状动脉供血和心室充盈不足；若合并呼吸道感染，肺循环阻力增加，加重右心室后负荷。

（二）其他

部分症状相对较轻的心律失常也常作为诱因，例如：快速型心律失常时，心率加快引起心肌耗氧量增加，同时舒张期缩短致冠状动脉供血减少和心室充盈受损；缓慢型心律失常时，因每搏输出量的增加不能弥补心率减慢所造成的心输出量降低，诱发心力衰竭。此外，电解质代谢紊乱与酸碱平衡紊乱、贫血、妊娠与分娩、过度劳累、情绪波动、气温变化、严重创伤与大手术等，也是较为常见的诱因。

第二节　分　类

为精确评估病情、判断预后并指导治疗，临床上常从多维度对心功能不全进行分类，主要包括：按病变程度进行全程分级；按病变部位、心肌收缩与舒张功能状态、心输出量水平对心力衰竭阶段进行分型。

一、按病变程度分类

纽约心脏学会（New York Heart Association，NYHA）依据患者病变程度，将心功能不全分为四级。

Ⅰ级：无心力衰竭症状，体力活动不受限；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、疲乏或心悸；Ⅲ级：静息时无症状，体力活动明显受限，轻度活动即可引起呼吸困难、乏力或心悸等症状；Ⅳ级：静息时即有心力衰竭症状，任何活动均严重受限。该分级系统有助于评估病情严重程度，为治疗策略提供依据。

二、按病变部位分类

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。临床上以心输出量减少和肺循环淤血、水肿为特征。

2. 右心衰竭（right heart failure） 常见于肺动脉高压和某些先天性心脏病（如法洛四联症、房室间隔缺损）等，亦可继发于左心衰竭。临床上以体循环淤血、静脉压升高及全身性水肿为特征。

3. 全心衰竭（whole heart failure） 指左、右心功能同时或先后衰竭。多见于同时累及左、右心室的疾病，如心肌炎、心肌病等，亦可由一侧心力衰竭进展而来。

三、按心肌收缩与舒张功能状态分类

1. 收缩性心力衰竭（systolic heart failure） 心肌因收缩功能障碍导致心输出量减少，特征为左室射血分数≤ 40%，亦称射血分数降低的心力衰竭（heart failure with reduced ejection fraction，HFrEF），常见于冠心病和心肌病等。若既往左室射血分数≤ 40% 且随访期间其＞ 40% 并较基线增加≥ 10%，定义为左室射血分数改善的心力衰竭（heart failure with improved ejection fraction，HFimpEF）。

2. 舒张性心力衰竭（diastolic heart failure） 指心肌收缩功能基本正常，但因心室顺应性降低导致舒张期充盈受限，心输出量减少，特征为左室射血分数≥ 50%，亦称射血分数保留的心力衰竭（heart failure with preserved ejection fraction，HFpEF），常见于高血压病伴左室肥厚和肥厚型心肌病等。

临床上，也有部分患者兼具收缩与舒张功能不全特征，左室射血分数介于 41% ～ 49%，称为射血分数轻度降低的心力衰竭（heart failure with mildly reduced ejection fraction，HFmrEF）。

四、按心输出量高低分类

1. 低输出量性心力衰竭（low output heart failure） 常见于冠心病、高血压性心脏病、心瓣膜病和心肌炎等。患者心输出量低于正常水平。

2. 高输出量性心力衰竭（high output heart failure） 见于严重贫血、妊娠、甲状腺功能亢进、动－静脉瘘和维生素 B_1 缺乏等高动力循环状态。此类患者在心功能代偿期心输出量明显高于正常；失代偿后虽较代偿期下降，但仍高于或等于正常水平。由于组织代谢需求增高、缺氧和动－静脉分流等原因，心输出量仍无法满足机体代谢需要。

此外，心力衰竭按发生速度分为急性与慢性两类。急性心力衰竭发病急骤，或因慢性心力衰竭急性加重，因心肌收缩性降低、心脏负荷增加，导致心输出量骤减和静脉淤血，以急性左心衰竭常见。慢性心力衰竭起病缓慢，病程迁延，常伴心肌肥大等代偿性改变。

扫一扫，查看此处教学资源

第三节 机体的代偿反应

心泵功能受损时，心输出量减少可激活机体神经－体液系统，引起心脏及心外组织器官一系列代偿性变化，以适应机体正常活动需求。这些代偿反应可在一定时间内改善心脏泵血功能、维持血流动力学稳态和重要器官的血流灌注，但其代偿能力有限，长期过度激活反而会加重心肌损害，使泵功能进一步恶化，最终进入失代偿期。

一、神经－体液调节机制激活

神经－体液调节机制激活既是心功能减退时调节心内、外代偿的基本机制，也是心力衰竭发生发展的关键途径。其中，以交感－肾上腺髓质系统和肾素－血管紧张素－醛固酮系统（renin angiotensin aldosterone system，RAAS）的激活最为重要。

（一）交感–肾上腺髓质系统激活

心输出量减少、有效循环血量不足均可使交感－肾上腺髓质系统兴奋，导致心率加快、心肌收缩力增强，从而增加心输出量；同时通过选择性收缩外周血管以维持动脉血压及心、脑等重要脏器的血液供应。但长期过度激活，可导致心脏肾上腺素受体及其信号转导通路下调、压力感受器减敏；外周血管阻力增加，加重心脏后负荷；内脏器官持续缺血造成其代谢、功能和结构改变等。

（二）RAAS 激活

交感神经系统兴奋、肾脏低灌流和低钠血症等均可激活 RAAS。血管紧张素（angiotensin，Ang）

中最重要的是 AngⅡ，其增多既能直接发挥缩血管作用，又能促进交感神经末梢释放去甲肾上腺素等神经递质，间接发挥缩血管作用。醛固酮增多可促进肾脏对水、钠的重吸收，有利于扩容。但 RAAS 过度激活也会引起心脏负荷过重、心肌耗氧量增加和心肌纤维化等不良后果。

此外，由心房肌分泌的心房钠尿肽（atrial natriuretic peptide，ANP）、心室肌分泌的 B 型钠尿肽（brain natriuretic peptide，BNP）、神经垂体释放的精氨酸加压素（arginine vasopressin，AVP）（即抗利尿激素）以及内皮素和一氧化氮等体液因子也参与心功能不全的发生发展。

二、心脏本身的代偿反应

（一）心率加快

心输出量是每搏输出量与心率的乘积。心率加快在一定范围内可以提高心输出量，并可提高舒张压，有利于冠状动脉的血液灌流。此反应是一种快速代偿反应，贯穿心功能不全的始终。其机制包括：①心输出量减少，刺激主动脉弓和颈动脉窦的压力感受器，反射性引起心率加快。②心腔内剩余血量增多，刺激心房和心室容量感受器，引起交感神经兴奋。③若合并缺氧，可刺激外周化学感受器，反射性引起心率加快。但心率过快时，心肌耗氧量增加，舒张期明显缩短，冠状动脉血液供应和心室充盈不足，导致每搏输出量显著降低，不足以弥补心率增加的代偿作用，使心输出量反而降低。

（二）心脏紧张源性扩张

当心脏前负荷增大时，心腔扩大，心肌纤维肌节拉长。若肌节长度在 1.7 ～ 2.2μm 范围内，心肌收缩力随肌节长度增加而增强（因有效横桥数目逐渐增多所致），这种伴有心肌收缩力增强的心脏扩张称为心脏紧张源性扩张。此方式是心脏病尤其伴有前负荷增大时，机体增加心输出量的一种重要代偿方式。但当肌节长度超过 2.2μm 时，有效横桥数目反而逐渐减少，心肌收缩力减弱，这种伴有心肌收缩力减弱的心腔扩大称为心脏肌源性扩张，是失代偿的表现。过度扩张的心室还会增加心肌耗氧量，加重心肌损伤。

（三）心肌收缩性增强

心功能受损时，由于交感 – 肾上腺髓质系统兴奋，使儿茶酚胺水平升高，激活心肌细胞 β 受体后升高胞质环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）浓度，使细胞膜上 L 型钙通道开放的时程延长，促进 Ca^{2+} 内流，再通过“钙诱导钙释放”机制触发肌质网 Ca^{2+} 大量释放，引起胞质内 Ca^{2+} 浓度增加，使心肌收缩性增强。此正性变力作用在急性期有助于维持心输出量和血流动力学稳定。然而，慢性心力衰竭时，因 β 受体减敏，该效应显著减弱，代偿作用有限。

（四）适应性心室重塑

心室重塑是心肌损伤或负荷增加时，心室在结构、代谢、功能及基因表达上发生的慢性适应性综合反应，多见于慢性心功能不全。初期表现为适应性重塑，通过增强心脏泵血功能以延缓心力衰竭急性发作，具有代偿作用；但后期随着重塑的进展，最终转化为失代偿性重塑，成为心力衰竭不断进展与恶化的关键机制（详见本章第四节）。

1. 心肌细胞重塑　包括一定程度的心肌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，细胞内细胞器数量增多；在器官水平上表现为心室重量增加、室壁增厚，临床上称为心室肥厚。根据刺激因素不同，可分为两种类型：①向心性肥大：由长期后负荷过重（如高血压、主动脉瓣狭窄）引起，心肌肌节呈并联性增生，导致心肌纤维增粗，其特征为心室壁显著增厚而心腔容积正常或减小，使心腔半径与室壁厚度比值减小。②离心性肥大：由长期

前负荷过重（如瓣膜关闭不全）引起，心肌肌节呈串联性增生，使心肌纤维增长所致，其特征是心腔容积显著增大与室壁轻度增厚并存，使心腔半径与室壁厚度的比值相对正常或增大。

心肌肥大是慢性心功能不全早期的重要代偿机制，通过增加心肌总收缩力以维持心输出量，并通过室壁增厚降低室壁张力，以减少心肌耗氧。在适应性心室重塑阶段，心肌适度肥大，单位质量心肌的收缩性下降不明显，故肥大心肌的总收缩力仍增强，具有代偿作用。然而，肥大心肌常伴随毛细血管密度下降和交感神经末梢分布不足，易导致心肌缺血缺氧和兴奋－收缩耦联效率降低，使单位质量心肌的收缩性轻度下降。

（2）心肌细胞表型的改变　指心肌细胞因“胎儿基因程序重表达”引起蛋白质合成类型发生变化所致的“质变”，是心室重塑在分子水平的核心特征。其主要表现为：①静止的胎儿期基因重新激活：主要包括 ANP、BNP 和 β– 肌球蛋白重链（β–MHC）。其中 ANP 和 BNP 通过扩张血管、利钠利尿，拮抗 RAAS 过度激活，从而减轻心脏前负荷；而 β–MHC 虽 ATP 酶活性较低、收缩速度较慢，但能产生更高的张力且耗能更低，可短期代偿负荷增加所致的收缩压力。②成年型功能基因适度抑制：其核心是 α– 肌球蛋白重链（α–MHC，具有高 ATP 酶活性和高收缩效率）向其同工型 β–MHC 转换。在重塑早期，二者仅发生适度转换，既优化心肌能耗效率，也避免心肌收缩功能急剧下降。同时，肌质网钙泵（如 SERCA2a）的表达虽被抑制，但尚在“临界代偿水平”，可维持钙稳态及其介导的兴奋－收缩耦联。但随着心肌细胞表型改变的持续进展，其固有负面效应不断凸显并最终导致心功能进入失代偿阶段。

2. 非心肌细胞及细胞外基质的变化　成纤维细胞是心肌间质的主要非心肌细胞，其合成的Ⅰ型和Ⅲ型胶原等细胞外基质主要分布于细胞间隙、肌束之间及血管周围。多种致心肌肥大因素，如 AngⅡ、去甲肾上腺素和醛固酮等，可促进成纤维细胞的活化与增殖。成纤维细胞通过调控胶原的合成与降解，改变胶原网络结构的生化组成和空间结构，引起心肌间质重塑。重塑早期，以Ⅲ型胶原增多为主，有利于心肌束的重新排列及心室的结构性扩张；重塑后期以Ⅰ型胶原增多为主，可提高心肌的抗张强度，防止室壁变薄和心腔扩大。由此可见，适度的胶原沉积与网络重构对维持心室结构完整、防止心室过度扩张起重要作用。但过度心肌纤维化不仅失去代偿作用，还成为推动心力衰竭发展的重要机制。

三、心外的代偿反应

（一）血容量增加

通过水钠潴留增加血容量是慢性心功能不全时机体的主要代偿方式之一。其发生机制有：①交感神经兴奋：心输出量减少引起交感神经兴奋，肾血流量减少，使肾小球滤过率降低而近曲小管重吸收水钠增多。②RAAS 激活：交感神经兴奋及肾血流动力学改变共同激活 RAAS，促进远曲小管和集合管对水钠的重吸收。③ADH 增多：血钠重吸收增多和 AngⅡ的刺激，均可促进 ADH 分泌；此外，淤血的肝脏对 ADH 灭活减少，共同导致血浆 ADH 水平升高，促进远曲小管和集合管对水的重吸收。④利钠肽系统效应减弱：心力衰竭时，尽管 ANP 和 BNP 分泌增加，但靶器官对其反应性降低（即 ANP/BNP 抵抗），同时具有扩血管和促进钠排泄作用的前列腺素（prostaglandin，PG）E_2 合成减少，削弱了机体的利钠排水能力。初期，血容量增加可提升心输出量和组织灌注；然而，血容量过度扩充将显著加重心脏前、后负荷，促使心功能不全进入失代偿阶段。

（二）血流重新分布

由于不同组织器官对交感神经兴奋和儿茶酚胺的反应性不一致，外周血管出现选择性收缩，引起全身血流重新分布，主要表现为皮肤、骨骼肌和内脏器官等血流减少，而心、脑血流量不变或略增加。

这既能防止血压下降，又能保证心、脑的血供。但是外周血管长期收缩使外周阻力增高，增加心脏后负荷；同时导致外周器官长期供血不足，引发器官功能减退。

（三）红细胞增多

心功能不全时，体循环淤血和血流缓慢引起循环性缺氧，肺淤血和肺水肿引起低张性缺氧。慢性缺氧刺激肾间质细胞分泌促红细胞生成素（erythropoietin，EPO）增加，进而促进骨髓造血，使红细胞和血红蛋白生成增多，有利于氧的运输。但红细胞过多，导致血液黏度升高，加重心脏后负荷。

（四）组织利用氧的能力增强

心功能不全伴缺氧时，细胞线粒体数目增多、细胞色素氧化酶活性增强，肌肉中肌红蛋白的含量增加，这些改变有利于组织细胞储存和利用氧。

第四节　发生机制

扫一扫，查看此处教学资源

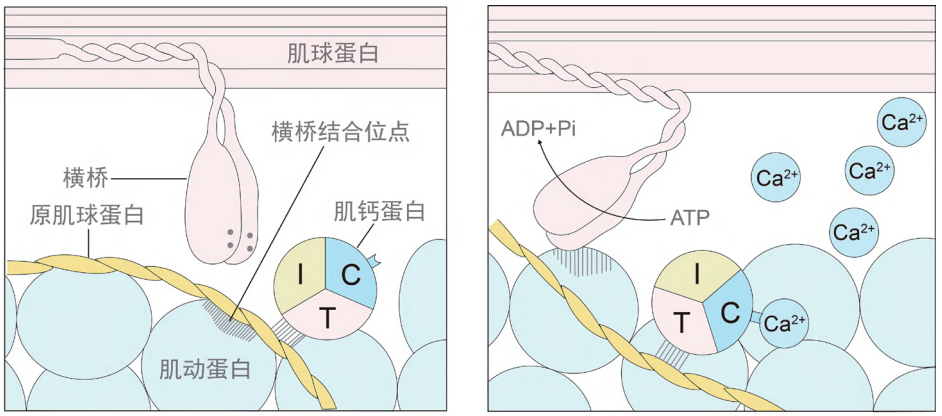
心力衰竭的发生机制复杂，迄今尚未完全阐明。神经－体液调节机制过度激活是其发生发展的关键途径，而心室重塑是其重要的分子与细胞学基础，最终共同导致心肌收缩和（或）舒张功能障碍。

一、正常心肌舒缩的分子基础

心肌细胞内有多个肌节连接而成的成束肌原纤维。肌节是心肌舒缩的基本单位，包含粗、细两种肌丝，心肌收缩与舒张的实质是肌节的缩短与伸长。收缩蛋白由肌球蛋白（myosin）和肌动蛋白（actin）组成。肌球蛋白是粗肌丝的主要成分，呈长杆状，一端游离形成横桥，其顶端呈球形膨大，具有 ATP 酶活性，可分解 ATP 为肌丝滑动提供能量。肌动蛋白是细肌丝的主要成分，呈球形，互相缠绕成双螺旋状的细长纤维，有多个位点可与肌球蛋白的横桥可逆性结合。调节蛋白主要由原肌球蛋白（tropomyosin）和肌钙蛋白（troponin）组成。原肌球蛋白呈杆状，嵌在肌动蛋白双螺旋的沟槽内。肌钙蛋白是由肌钙蛋白 T（TnT）、肌钙蛋白 C（TnC）和肌钙蛋白 I（TnI）3 个亚单位构成的。TnC 是 Ca^{2+} 结合亚基，通过与 Ca^{2+} 可逆性结合而引起肌钙蛋白复合体构象改变，进而使原肌球蛋白位置移动，暴露或掩盖肌动蛋白的横桥结合位点，调控收缩蛋白的舒缩活动。

当心肌细胞兴奋时，细胞膜电位除极可使膜上 L 型钙通道开放，少量细胞外 Ca^{2+} 迅速进入胞质，触发肌质网通过雷诺碱受体（RyR）大量释放 Ca^{2+}，致胞质内 Ca^{2+} 浓度迅速升至收缩阈值。此时胞质内 Ca^{2+} 与肌钙蛋白结合，改变原肌球蛋白构象，使肌动蛋白上的横桥结合位点暴露，并与肌球蛋白的横桥结合；同时，胞质 Ca^{2+} 浓度升高激活肌球蛋白头部的 ATP 酶，水解 ATP 释放能量，引发粗、细肌丝相对滑行完成心肌收缩，形成一次兴奋－收缩耦联。在此过程中，Ca^{2+} 为兴奋－收缩耦联的重要调节物质，ATP 为肌丝滑动提供了能量，ATP 酶活性是影响 ATP 利用的关键因素。L 型钙通道开放依赖于细胞膜电位的变化，并受 cAMP 途径的调节。交感神经兴奋时，释放去甲肾上腺素，它与 β 肾上腺素能受体结合，激活腺苷酸环化酶产生 cAMP，后者进一步激活 cAMP 依赖性的蛋白激酶 A（protein kinase A，PKA），使 L 型钙通道磷酸化而延长其开放时程，导致 Ca^{2+} 内流增多；反之，若 L 型钙通道磷酸化水平不足、开放时程缩短，则 Ca^{2+} 内流减少。

在复极化时，大部分 Ca^{2+} 由肌质网 Ca^{2+}-ATP 酶（钙泵）摄取并储存于肌质网，小部分由细胞膜上的钠 / 钙交换蛋白和 Ca^{2+}-ATP 酶转运至细胞外，使胞质内 Ca^{2+} 浓度迅速降至舒张阈值。此时，Ca^{2+} 与肌钙蛋白解离，肌动蛋白的横桥结合位点被原肌球蛋白掩盖，横桥与肌动蛋白分离，心肌实现舒张（图 23-1）。



心肌舒张　　心肌收缩

图 23–1　心肌舒缩的分子生物学机制

二、心力衰竭的发生机制

（一）心肌收缩功能降低

心肌收缩功能降低是造成心脏泵血功能降低的主要原因。决定心肌收缩的基本因素是心肌基础结构、能量代谢和兴奋－收缩耦联。以上任何一个或几个环节发生明显改变时，都可导致心力衰竭。

1. 心肌基础结构异常　包括心肌细胞损伤和心肌组织结构的改变，导致收缩相关蛋白数量减少和表型改变，引起心肌收缩功能降低。

（1）心肌细胞损伤　多种损害因素（如严重缺血、缺氧、感染和中毒等）可导致心肌细胞变性、凋亡和坏死等，造成心肌细胞数量减少及收缩相关蛋白不足，构成原发性心肌收缩功能降低的结构基础。

（2）失代偿性心室重塑　若初始损伤持续存在（如未控制的高血压、反复心肌梗死），适应性重塑会逐渐突破“适应阈值”，进入失代偿性阶段，成为推动心力衰竭进展甚至恶化的关键机制。其改变涉及多个层面：①分子水平：心肌细胞表型改变加剧，胎儿期基因（如 ANP、BNP、β–MHC）过度表达；而参与细胞代谢与离子转运的关键蛋白，如肌质网钙泵和肌膜 L 型钙通道蛋白合成显著减少。②细胞水平：心肌细胞过度肥大，加剧神经－内分泌激活、能量供应不足和兴奋－收缩耦联障碍；肌节排列不规则，肌原纤维结构紊乱，使肌丝滑行阻力增大。③组织水平：心肌细胞进行性减少，而成纤维细胞显著增生，细胞外基质过度沉积，导致间质纤维化逐渐加重。④器官水平：心腔显著扩大而室壁变薄，心室由正常的椭圆形向球形转变，使乳头肌不能锚定房室瓣，引发功能性瓣膜反流，进一步增加容量负荷，加速心室重塑与心力衰竭的进程。

2. 心肌能量代谢障碍　心肌能量代谢包含生成、储存和利用三个阶段，任何一个环节发生障碍，都可导致心肌收缩功能降低。

（1）能量生成障碍　冠心病、休克和严重贫血等造成心肌缺血缺氧；过度肥大的心肌毛细血管密度降低，细胞内线粒体含量相对不足且功能受损，氧化磷酸化水平降低；维生素 B_1 缺乏使丙酮酸脱氢酶系活性受抑，造成三羧酸循环的起始原料乙酰辅酶 A 生成不足。这些都使心肌有氧代谢发生障碍，ATP 生成不足。

（2）能量储存减少　磷酸肌酸（phosphocreatine，CP）是心肌细胞能量储存的主要形式。在肌酸激酶（creatine kinase，CK）的催化下，ATP 的高能磷酸键转移给肌酸而生成 CP。心肌肥大后期，CK 同工型之间发生转换导致其活性降低，CP 生成不足，能量储存减少。

（3）能量利用障碍　在收缩期，Ca^{2+} 与肌钙蛋白结合、横桥与肌动蛋白结合及肌丝滑动，都需要肌球蛋白头部的 ATP 酶水解 ATP，将化学能转化为心肌收缩的机械能。其中肌球蛋白头部 ATP 酶活性是决定心肌细胞对 ATP 进行有效利用的物质基础。导致心肌细胞能量转化效率降低的常见原因如肌球蛋白重链（MHC）由高活性的 α 型向低活性的 β 型转变、肌钙蛋白 T 亚单位由成年型向胎儿型转变等，使肥大心肌肌球蛋白头部 ATP 酶活力降低，影响心肌能量的利用，心肌收缩性降低。

3. 心肌兴奋 – 收缩耦联障碍　Ca^{2+} 将心肌兴奋的电活动和收缩的机械活动耦联在一起。任何影响 Ca^{2+} 转运、分布的因素都可导致心肌兴奋 – 收缩耦联障碍。

（1）胞外 Ca^{2+} 内流障碍　心肌兴奋时，少量胞外 Ca^{2+} 经 L 型钙通道内流，它不但可直接升高胞内 Ca^{2+} 浓度，更重要的是触发肌质网释放 Ca^{2+}。长期心脏负荷过重或缺血缺氧时，胞外 Ca^{2+} 内流障碍，其机制为：①心功能不全时，交感神经持续兴奋，致心肌内储存的去甲肾上腺素含量减少。②过度肥大或衰竭的心肌细胞上的 β 肾上腺素受体密度相对不足，且对去甲肾上腺素的敏感性降低。上述原因导致 L 型钙通道开放时程缩短，Ca^{2+} 内流受阻。此外，在心肌细胞膜上 K^+ 对 Ca^{2+} 具有竞争性抑制作用，即高钾血症时 K^+ 可以阻止 Ca^{2+} 内流，抑制心肌兴奋 – 收缩耦联。

（2）肌质网 Ca^{2+} 转运功能障碍　肌质网通过调控摄取、储存和释放三个环节，维持胞质 Ca^{2+} 浓度的动态变化，从而调节心肌收缩性。过度肥大或衰竭的心肌细胞中，肌质网 Ca^{2+}–ATP 酶含量或活性降低，使肌质网 Ca^{2+} 摄取和储存不足；肌质网钙释放蛋白含量或活性降低可引起 Ca^{2+} 释放障碍；酸中毒时，增多的 H^+ 可降低肌质网钙结合蛋白对 Ca^{2+} 的亲和力，不利于钙的储存并可能导致钙泄露。以上情况都可导致供给心肌收缩所需的 Ca^{2+} 不足，造成心肌兴奋 – 收缩耦联障碍。

（3）肌钙蛋白与 Ca^{2+} 结合障碍　Ca^{2+} 与肌钙蛋白结合是心肌兴奋 – 收缩耦联的关键。H^+ 可与肌钙蛋白结合，且亲和力远高于 Ca^{2+}。各种病因导致心肌细胞酸中毒时，胞内 H^+ 浓度升高，竞争性抑制 Ca^{2+} 与肌钙蛋白结合，影响心肌兴奋 – 收缩耦联。

（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，是其正常射血的前提。任何使心室充盈量减少、弹性回缩力降低和心室僵硬度增加的疾病都可以引起心室舒张功能降低。

1. 主动性舒张功能下降　心室主动性舒张是高度耗能的过程，其关键在于心肌细胞胞质内 Ca^{2+} 的迅速清除与肌球 – 肌动蛋白复合体的解离。ATP 供应不足是导致该功能下降的根本原因，主要通过以下两个依次发生且紧密关联的环节发挥作用：

（1）Ca^{2+} 复位延缓　心肌收缩完毕后产生舒张的首要因素是胞质内 Ca^{2+} 浓度迅速降至舒张阈值，Ca^{2+} 与肌钙蛋白解离，使其恢复原来的构型。心肌细胞因缺血缺氧使 ATP 供应不足或肥大心肌的细胞膜及肌质网 Ca^{2+}–ATP 酶活性降低，使 Ca^{2+} 外流和肌质网摄取 Ca^{2+} 延缓，导致心室舒张延缓且不完全。

（2）肌球 – 肌动蛋白复合体解离障碍　该复合体解离是心肌舒张的关键步骤，其依赖 ATP 与肌球蛋白头部的结合。各种原因引起 ATP 缺乏时，该复合体解离障碍，肌动蛋白难以恢复原有构型，形成持续结合的僵直状态，严重抑制心室的舒张功能。

2. 被动性舒张功能下降　该功能变化的形成本质是心室顺应性降低。心室顺应性指心室在单位压力变化下所引起的容积改变（dV/dP），其倒数 dP/dV 表示心室的僵硬度。心肌肥厚、心肌纤维化和心肌炎等通过改变心室壁结构与成分导致心室顺应性降低，是被动性舒张功能下降的常见病因。其直接血流动力学后果为：为维持相同的心室充盈量，需要更高的充盈压，导致舒张末期压力增高；在相同充盈压下，心室舒张末期容积和每搏输出量减少。

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，以及左右心室的相互作用也会影响心室的舒张功能。

（三）心脏各部分舒缩活动不协调

心功能依赖于心脏舒缩活动在时间和空间上的高度协调。时间上，表现为心房、心室的有序舒缩，即心房收缩辅助心室充盈，进而心室收缩完成射血；空间上，则要求左右心室同步收缩、室壁各区域协同运动，以形成指向动脉瓣口的合力从而高效射血。协调性一旦被破坏，心输出量可显著下降。心肌梗死、心肌炎和高血压性心脏病等使心肌病变呈区域性分布时，各区域心肌的兴奋性、自律性、传导性和收缩性不一，导致整体运动不协调，使心室收缩时血液喷射合力减小、方向偏移，从而导致心输出量下降。严重心律失常（如心室颤动、三度房室传导阻滞及室内传导阻滞）可使心室肌发生快速、微弱、无序的“蠕动”，或者心室内 / 心室间收缩的协调性破坏，都可影响血液喷射方向与效率，显著降低心输出量。

扫一扫，查看此处教学资源

第五节　机体代谢与功能变化

心脏泵血功能障碍及神经 – 体液调节机制过度激活，可引起心功能不全患者出现以心输出量减少和静脉淤血为特征的症候群。

一、心输出量减少

（一）心脏泵血功能降低

这是心力衰竭患者最根本的变化。

1. 心输出量减少及心脏指数降低　心输出量是评价心脏泵血功能的重要指标之一。心脏指数（cardiac index，CI）是经单位体表面积标准化后的心输出量，其横向可比性较好。病变早期，心力储备减少。随着病情进展，心输出量显著降低，常依赖于充盈压升高和（或）心率加快才能满足机体代谢需要。严重心力衰竭患者，卧床静息时的心输出量也显著降低。

2. 左室射血分数降低　左室射血分数是每搏输出量占左室舒张末期容积的百分比，能较好地反映左心室整体收缩力的变化。心力衰竭时，每搏输出量降低和（或）左室舒张末期容积增大，使射血分数降低。

3. 心室充盈受限　因射血分数降低，射血后心室剩余血量增多，使心室舒张末容积、压力增大，心室充盈受限。舒张性心力衰竭早期即可出现心室舒张末期压力升高。临床上常以肺毛细血管楔压（pulmonary capillary wedge pressure，PCWP）间接反映左心房压及左心室舒张末压（left ventricular end diastolic pressure，LVEDP）；中心静脉压（central venous pressure，CVP）用于反映右心房压及右心室舒张末压（right ventricular end diastolic pressure，RVEDP）。

4. 心率加快　由于交感神经兴奋，心力衰竭患者早期即有明显的心率加快，因此心悸是心力衰竭患者最早、最明显的症状。

5. 动脉血压的变化　急性心力衰竭时，心输出量骤减导致血压明显降低，甚至发生心源性休克。慢性心力衰竭时，由于神经 – 体液调节系统（如交感 – 肾上腺髓质系统和 RAAS）兴奋，外周阻力、心率及血容量等上调，动脉血压可维持在正常范围甚至升高。

（二）器官血流重新分配

心输出量减少使交感 – 肾上腺髓质系统兴奋，由于全身各器官血管的 α 受体密度和反应性不同，导致阻力血管收缩程度不一，外周血流出现重新分配，可在一段时间内维持心、脑供血。

1. 皮肤血流减少　患者面色苍白、皮温降低，如合并缺氧可出现发绀。

2. 骨骼肌缺血　患者体力活动耐受性降低，易疲乏。

3. 肾血流减少　肾小球滤过率降低而肾小管重吸收增多，导致尿量减少，水钠潴留。

4. 脑血流量减少　当心输出量严重减少时，脑血流量亦减少，甚至发生暂时性意识丧失，称为心源性晕厥。严重者，晕厥发作数秒并伴有四肢抽搐、呼吸暂停和发绀等表现，称为阿－斯综合征（Adams–Stokes syndrome）。

二、静脉淤血

慢性心力衰竭常以水钠潴留、血容量增多、静脉淤血及组织水肿为主要表现。根据淤血部位不同分为肺循环淤血和体循环淤血。

（一）肺循环淤血

主要见于左心衰竭。首先出现肺淤血，严重时出现肺水肿，二者均可引起呼吸困难，即患者有气短和呼吸费力的主观感觉。呼吸困难的主要发生机制包括：肺淤血水肿使肺顺应性下降，呼吸功增加；肺毛细血管压增高与肺间质水肿，刺激肺泡毛细血管感受器，引起呼吸浅快；支气管黏膜淤血、水肿使气道阻力增大。排除呼吸系统疾病后确诊的心功能不全，根据肺淤血、水肿的严重程度不同，其呼吸困难有不同的表现形式。

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，是左心衰竭早期的临床表现。其机制包括：①回心血量增加，肺淤血加重。②心率加快，舒张期缩短，使心室充盈不足，加重肺淤血。③机体代谢水平升高导致缺氧加剧和酸性代谢产物堆积，刺激呼吸中枢，产生“气急”的症状。

2. 夜间阵发性呼吸困难　患者夜间入睡后因突感气闷、气急而惊醒，被迫坐起以缓解症状，这是左心衰竭的典型表现。其机制包括：①患者平卧位入睡后，下肢静脉回流和组织间液回吸收增多，肺淤血加重。②入睡后迷走神经相对兴奋使小支气管收缩，气道阻力增大。③熟睡时中枢对传入刺激的敏感性降低，当缺氧严重时才能刺激呼吸中枢，使患者突感呼吸困难而惊醒。病情严重者，气促咳嗽的同时伴有哮鸣音，则称为心源性哮喘（cardiac asthma）。

3. 端坐呼吸　心力衰竭患者静息时已出现呼吸困难，平卧时加重，被迫采取端坐或半卧位以减轻呼吸困难的程度，称为端坐呼吸（orthopnea），是左心衰竭造成严重肺淤血的表现。其机制包括：①端坐位时下肢血液回流及水肿液吸收减少，肺淤血减轻。②膈肌下移使胸腔容积增大，肺活量增加，改善通气。

在慢性左心衰竭时，肺循环淤血表现为不同形式的呼吸困难，而在急性左心衰竭（或慢性左心衰竭急性加重）时，肺毛细血管压急剧升高，加之缺氧使其通透性增加，导致血浆和红细胞大量漏出到肺泡腔与肺间质，形成急性肺水肿。临床上患者出现突发呼吸困难、发绀、气促、端坐呼吸、咳嗽及咯粉红色（或无色）泡沫样痰等症状，听诊有心率快及全肺湿啰音和哮鸣音等体征。

（二）体循环淤血

是右心衰竭或全心衰竭的结果，主要表现为体循环静脉系统过度充盈，静脉压升高及脏器充血、水肿等。

1. 静脉淤血及静脉压升高　右心衰竭时，上、下腔静脉回流受阻，加之水钠潴留，使体循环静脉淤血，静脉压升高。临床表现为颈静脉充盈甚至怒张、肝－颈静脉回流征阳性等。

2. 水肿　是全心衰竭特别是右心衰竭的主要表现之一。水钠潴留和毛细血管血压升高是导致心源性水肿的主要原因。水肿的特征为身体低垂部位（如足踝、胫前）首先出现；而长期卧床者，则多见于腰骶部，呈对称性、凹陷性水肿。

3. 肝大和肝功能损害 长期下腔静脉回流受阻致肝静脉压力升高，引起肝脏淤血、水肿，患者常出现肝区疼痛和压痛。长期淤血还可造成淤血性肝硬化和肝功能异常。

4. 胃肠功能改变 慢性心力衰竭时，胃肠道慢性淤血及动脉血灌注不足，导致肠道黏膜屏障功能受损和黏膜水肿，可引起食欲不振、消化不良、恶心、呕吐和腹泻等症状。

第六节 防治的病理生理基础

心功能不全是一种进行性发展的病理生理过程，现有的治疗均只能延缓而不能阻止心功能的进行性减退。治疗目标为防止和延缓心功能不全的发生和发展；缓解临床症状，提高生活质量；改善长期预后，降低病死率与再住院率。其防治采用综合措施：做好患者生活方式管理与心肺功能评估，去除病因和诱因，减轻心脏负荷，改善心脏功能，抑制神经－体液系统的过度激活，防止和延缓失代偿性心室重塑的发展，提高患者生活质量和延长寿命。

一、防治原发病与消除诱因

积极采取有效措施防治可能导致心力衰竭的各种原发性疾病，并及时消除各种诱因。

二、调整神经－体液系统失衡及干预心室重塑

神经－体液系统的功能紊乱在心室重塑和心力衰竭的发生发展中起到重要作用。血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI）主要通过抑制全身和心脏局部的 RAAS 的过度激活，降低患者神经－体液代偿机制的不利影响，改善心室重塑；可促进一氧化氮和前列环素产生，改善心肌梗死后冠状动脉的血流。临床还可采用 β 受体拮抗剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB）及盐皮质激素受体拮抗剂（MRA）改善心室重塑。

三、减轻心脏负荷

对于伴有水钠潴留的心力衰竭患者，应限制水钠摄入，合理使用利尿剂，减轻心脏前负荷。对于外周阻力增加的患者，应用 ACEI 或 ARB 以降低外周阻力，减轻心脏后负荷，减少心肌耗氧量。

四、改善心肌的舒缩功能

对于收缩性心力衰竭且心腔扩大明显、心率过快者，可选择洋地黄类药物（地高辛），发挥正性变力作用。对于舒张性心力衰竭，目前尚无明确治疗方案，可根据患者具体情况考虑使用利尿剂缓解淤血症状，并酌情选用血管紧张素受体－脑啡肽酶抑制剂（ARNI）、钠－葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂（SGLT2i）、β 受体拮抗剂等药物。

复习思考题

1. 试述心室重塑从“代偿”到“失代偿”的机制转变及其病理生理意义。
2. 结合心力衰竭的发病机制，多维度阐述冠心病导致心力衰竭的机制。
3. 试述慢性左心衰竭患者可能出现的呼吸困难类型并分析其核心机制。

第二十四章　肺功能不全

扫一扫，查阅本章所有数字资源

扫一扫，查看此处教学资源

肺的核心功能是外呼吸，通过通气与换气吸入 O_2 并排出 CO_2，以维持机体血气平衡和内环境稳定。此外，肺还具有防御、免疫、代谢、分泌等非呼吸功能。多种病因可导致肺功能不全（pulmonary insufficiency），其严重阶段称为呼吸衰竭。呼吸衰竭（respiratory failure）指由各种原因引起的肺通气和（或）换气功能障碍，导致动脉血氧分压（PaO_2）降低，伴有或不伴有二氧化碳分压（$PaCO_2$）增高的病理生理过程。呼吸衰竭缺乏特异性临床表现，常以动脉血气分析作为诊断标准：在海平面、静息状态、呼吸空气的条件下，$PaO_2 < 60mmHg$，伴有或不伴有 $PaCO_2 > 50mmHg$，并需排除心内解剖分流及原发性心输出量降低等非外呼吸因素。呼吸衰竭可从不同角度分类：按血气特点分为低氧血症型（Ⅰ型，$PaO_2 < 60mmHg$，$PaCO_2$ 降低或正常）和高碳酸血症型（Ⅱ型，$PaO_2 < 60mmHg$，同时 $PaCO_2 > 50mmHg$）；按发病机制分为通气性和换气性；按原发病部位分为中枢性和外周性；按病程缓急分为急性和慢性。

第一节　病因与发病机制

外呼吸包括肺通气（外界与肺泡气体交换）和肺换气（肺泡与血液气体交换）两个基本过程，其功能障碍可引起呼吸衰竭。

一、肺通气功能障碍

肺通气功能障碍可导致肺泡通气不足，是引发呼吸衰竭的重要原因之一。根据机制不同，分为限制性通气不足和阻塞性通气不足，二者均可导致总肺泡通气量减少。由于氧吸入不足，流经肺泡毛细血管的血液氧合不充分，导致 PaO_2 降低；同时，二氧化碳的排出受阻，导致 $PaCO_2$ 升高，最终引发Ⅱ型呼吸衰竭。因此，$PaCO_2$ 是反映总肺泡通气量的最佳指标，可直接反映通气状态：$PaCO_2$ 升高表示肺通气不足，$PaCO_2$ 降低则表示肺通气过度。

（一）限制性通气不足

限制性通气不足（restrictive hypoventilation）指吸气时肺泡扩张受限所引起的肺泡通气不足。平静呼吸时，吸气是依赖呼吸中枢发出冲动、神经传导、吸气肌收缩、横膈下移、胸廓和肺泡扩张的主动耗能过程，而呼气则是依赖肺弹性回缩和胸廓受重力复位的被动过程。因此，吸气作为主动过程更易发生障碍。其常见原因如下：

1. 呼吸肌活动障碍　凡累及呼吸肌收缩功能，导致呼吸动力减弱的因素均可引起限制性通气不足。包括中枢及周围神经的器质性病变，如脑外伤、脑血管意外、脑炎、脊髓灰质炎和多发性神经炎等；过量镇静药、安眠药和麻醉药所引起的呼吸中枢抑制；神经－肌肉接头处兴奋传递异常；长时间呼吸困难或呼吸运动增强所引起的呼吸肌疲劳；低钾血症、缺氧和酸中毒等所致的呼吸肌无力及营养不良所致的呼吸肌萎缩等。

2. 胸廓顺应性降低　严重胸廓畸形、胸膜纤维化等可增加胸廓弹性阻力，使其顺应性降低，扩张受限。

3. 肺的顺应性降低　严重肺纤维化或肺泡表面活性物质减少，均可增加肺泡扩张的弹性阻力，降

低肺的顺应性。肺泡表面活性物质减少的常见原因有：①合成不足：见于Ⅱ型肺泡细胞受损（急性呼吸窘迫综合征）或发育不全（新生儿呼吸窘迫综合征）。②消耗 / 破坏增多：见于肺过度通气或肺水肿等导致表面活性物质大量消耗、稀释或破坏。

4. 胸腔积液和气胸 胸腔大量积液或张力性气胸可直接压迫肺脏，使肺扩张受限。

（二）阻塞性通气不足

阻塞性通气不足（obstructive hypoventilation）是指由气道狭窄或阻塞所致的通气障碍。气道内径是决定气道阻力的核心因素，凡是能引起其狭窄的病变，都可造成阻塞性通气不足。根据阻塞部位，可分为中央性（大气道）和外周性（小气道）阻塞。

1. 中央性气道阻塞 指从环状软管下缘至气管分叉处的气道阻塞，常由炎症、水肿、异物、声带麻痹和肿瘤压迫等引起。其临床表现因阻塞部位与胸腔的相对位置而异。①胸外阻塞：吸气时，气道内压低于作用于气道外壁的大气压，跨壁压为负值，导致气道受压而狭窄加重；呼气时，因气道内压高于大气压，跨壁压为正值，使气道扩张，阻塞减轻。因此，患者表现为吸气性呼吸困难（图 24–1）。②胸内阻塞：吸气时，胸膜腔内压显著降低，气道内压大于气道外壁的胸膜腔内压，使气道扩张，阻塞减轻；呼气时，胸膜腔内压升高，压迫气道，导致气道狭窄加重。因此，患者表现为呼气性呼吸困难（图 24–1）。

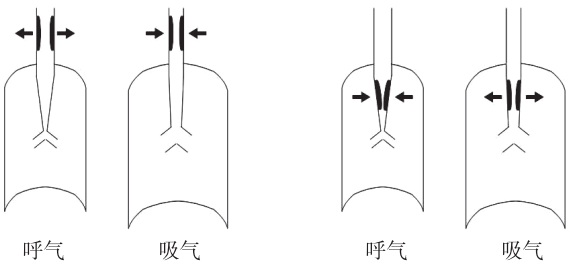


图 24–1 不同部位气道阻塞导致呼气与吸气时气道口径的变化

2. 外周性气道阻塞 指内径小于 2mm 的小气道（主要为终末细支气管和呼吸性细支气管）的阻塞。小气道因缺乏软骨支撑、管壁薄，且与周围肺泡结构紧密相连，其通畅性主要依赖周围肺泡组织的牵拉。吸气时，胸膜腔内压降低，小气道随着肺泡的扩张被周围组织牵拉，其阻塞部位内径增大；呼气时，胸膜腔内压升高，气道受牵拉作用减弱，阻塞部位内径进一步减小。因此，小气道狭窄在呼气时更为明显，临床上主要表现为呼气性呼吸困难。慢性阻塞性肺疾病是其典型代表，其病理改变包括管壁增厚、痉挛及顺应性降低，管腔被黏液分泌物阻塞，以及肺泡破坏导致对小气道的牵拉作用减弱。这些因素共同使小气道阻力显著增加。气道内压从肺泡向开口端递减。用力呼气时，气体通过阻塞区后的下游气道内压明显下降，而作用于气道外壁的胸膜腔内压明显升高，导致等压点（气道内压与胸膜腔内压相等的气道部位）由大气道上移至无软骨支撑的小气道，引起小气道闭合，使肺泡气难以呼出，进一步加剧呼吸困难（图 24–2）。

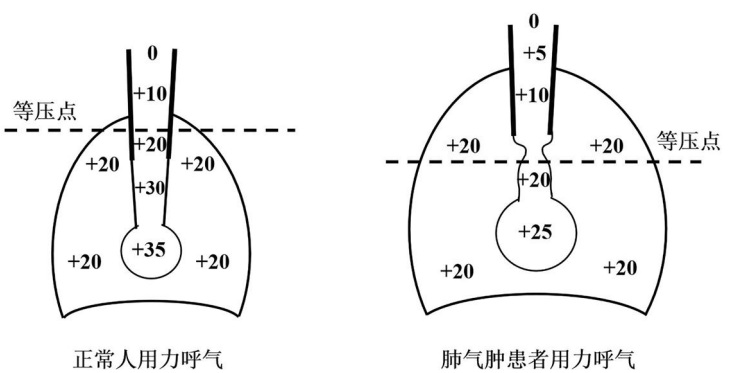


图 24–2 气道等压点上移与气道闭合

二、肺换气功能障碍

肺换气功能障碍包括弥散障碍、肺泡通气与血流比例失调及解剖分流增加。

（一）弥散障碍

弥散障碍（diffusion impairment），又称扩散障碍，是指因呼吸膜面积减少或呼吸膜异常增厚而弥散时间缩短引起的气体交换障碍。其核心机制在于，尽管 CO_2 分压差低于 O_2，但其弥散系数是 O_2 的 20 倍，使其弥散速率远快于 O_2。因此，当弥散功能受损时，O_2 的交换首先受到显著影响，而 CO_2 的排出几乎不受影响，不易发生潴留。此外，机体因缺氧常反射性地引起呼吸加快，造成通气过度，进一步促使 CO_2 排出增多，甚至可能导致 $PaCO_2$ 低于正常值。因此，单纯弥散障碍在临床上仅表现为 PaO_2 降低，而 $PaCO_2$ 正常或偏低，属于Ⅰ型呼吸衰竭。

1. 呼吸膜面积减少　气体弥散速率与呼吸膜面积成正比。正常成人呼吸膜总面积约为 $80m^2$，静息时参与换气的面积仅为 35 ～ $40m^2$。由于呼吸膜面积储备量大，只有其减少一半以上时才会发生换气功能障碍，常见于肺实变、肺不张、肺气肿和肺叶切除等。

2. 呼吸膜厚度增加　呼吸膜由 6 层结构组成，即含肺表面活性物质的液体、肺泡上皮细胞、上皮基膜、上皮基膜和毛细血管基膜之间的间隙、毛细血管基膜和毛细血管内皮细胞，其总厚度不足 1μm。气体弥散速率与呼吸膜厚度成反比。肺水肿、肺泡透明膜形成、肺纤维化和间质性肺炎等可使呼吸膜增厚，气体弥散速率减慢。

3. 弥散时间缩短　即血液与肺泡接触时间过短。呼吸膜厚度增加的患者，虽然气体弥散速率减慢，但由于弥散功能有很大的代偿储备（血液流经肺泡的时间为 0.75 秒，静脉血动脉化的时间仅 0.25 秒），在静息状态时仍可在正常接触时间内完成气血交换。只有体力负荷增加等使心输出量增加和肺血流速度加快，造成弥散时间过短时，才会导致气血交换障碍。

（二）肺泡通气与血流比例失调

有效的气体交换，不仅需要肺泡有足够的通气量和血流量，而且需要两者比例匹配。正常成人在静息状态下，每分钟肺泡通气量（V_A）约为 4.2L，每分钟肺血流量（Q）约为 5L，其比值（V_A/Q）约为 0.84，此为血液充分氧合的理想状态。当肺部疾病发生时，即便肺总通气量和总血流量正常，但若病变不均匀分布也会导致局部肺泡的通气和（或）血流严重不匹配，造成 V_A/Q 比例严重失调。这是肺部疾患引起呼吸衰竭最常见、最重要的机制。

1. 类型和原因

（1）功能性分流　当部分肺泡因慢性阻塞性肺疾病、肺纤维化、肺水肿和肺不张等病变导致通气分布不均时，病变严重部位肺泡通气明显减少，但流经该区域的血流并未相应减少（甚至因炎性充血而有所增加），使 V_A/Q 比值显著降低，以致流经该处毛细血管网的静脉血未充分氧合便直接掺入动脉血，其效应类似于动－静脉短路（解剖分流），故称为功能性分流（functional shunt），又称静脉血掺杂（venous admixture）。正常成人由于肺内通气分布不均形成的功能性分流仅占肺血流量的 3%，而严重慢性阻塞性肺疾病患者可高达 30% ～ 50%，严重影响换气功能（图 24–3）。

（2）死腔样通气　当部分肺泡因肺动脉栓塞、DIC、肺血管炎或血管收缩等原因导致血流严重减少时，该区域的肺泡通气却相对正常，导致 V_A/Q 比值显著增高。此时，患部肺泡的氧气因缺乏充足的血流而无法被充分利用，其效应相当于增加了肺泡死腔量，故称为死腔样通气（dead space ventilation）。正常人生理性死腔量约占潮气量的 30%，患病时可增至 60% ～ 70%，从而导致换气障碍（图 24–3）。

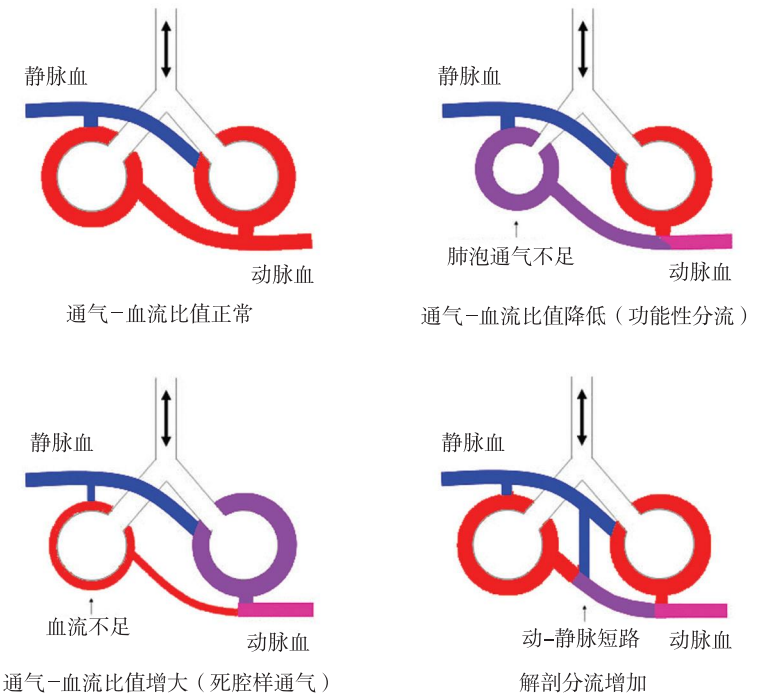


图 24–3 肺泡通气 – 血流比例失调和解剖分流增加模式图

2. 血气变化

（1）功能性分流时，部分肺泡通气不足，病变区域 V_A/Q 可降至 0.1 以下，导致该区域血液无法充分氧合，同时 CO_2 排出受阻，引起 PaO_2 降低和 $PaCO_2$ 增高。这种血气变化使非病变区代偿性增加通气量，导致流经该处肺泡的血液 PaO_2 显著升高，但由于氧解离曲线呈 S 形特征，氧含量的增加有限；相比之下，CO_2 解离曲线呈正相关特征，因此 $PaCO_2$ 及 CO_2 含量可明显降低。最终，非病变区与病变区的血液混合后，PaO_2 显著降低；$PaCO_2$ 的变化则取决于代偿通气的程度，可正常或降低，严重时也可升高。

（2）死腔样通气时，部分肺泡血流不足，病变区域 V_A/Q 可高达 10 以上，流经此处的血液 PaO_2 显著升高，但其氧含量增加有限；而健康区域却因血流量代偿性增加使 V_A/Q 低于正常，这部分血液不能充分氧合，其 PaO_2 和氧含量显著降低，因此混合而成的动脉血 PaO_2 降低；$PaCO_2$ 的变化同样取决于代偿性通气增强的程度，可正常或降低，极严重时因有效通气量严重不足也可升高。

（三）解剖分流增加

在生理情况下，肺内存在一小部分静脉血通过支气管静脉和极少数肺内动 – 静脉吻合支，绕过肺泡气体交换直接掺入动脉血的现象，称为解剖分流，又称真性分流（true shunt）或真性静脉血掺杂（true venous admixture）。正常情况下，解剖分流量仅占心输出量的 2% ～ 3%，对 PaO_2 影响甚微。但当发生先天性肺动 – 静脉瘘、休克、支气管扩张症等病理改变时，肺内解剖分流会显著增加，导致大量静脉血掺杂入动脉血引起 PaO_2 明显降低，从而导致呼吸衰竭（图 24–3）。真性分流因血液完全绕过肺泡，故吸入纯氧无法纠正其低氧血症，这与可被纯氧改善的功能性分流不同，以此可对二者进行鉴别。

【附：急性呼吸窘迫综合征与呼吸衰竭】

急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）是指在严重感染、休克、创伤等非心源性疾病过程中，肺泡 – 毛细血管膜损伤造成弥漫性肺水肿和急性低氧性呼吸衰竭。ARDS 的

肺内主要病变为严重肺水肿、透明膜形成、不均匀的充血、出血、微血栓形成、肺不张等。肺泡－毛细血管膜损伤是肺内病变形成的基础，主要由全身炎症反应损伤所致。肺是全身炎症反应综合征最常受累的器官，以中性粒细胞为主的多种效应细胞和炎症介质在损伤中发挥了重要作用。肺泡－毛细血管膜损伤引起呼吸衰竭的机制：①肺不张、肺水肿及炎症介质引起的支气管痉挛可导致部分肺泡通气不足和功能分流增加；肺小血管收缩、微血栓形成，使部分肺泡血流不足，导致死腔样通气。②呼吸膜因水肿、透明膜形成而增厚导致气体弥散障碍。③肺水肿、肺不张等使肺顺应性降低；支气管痉挛、受阻等使气道阻塞，均导致通气功能障碍。在以上机制中，肺泡通气－血流比例失调是主要发病机制。故患者通常发生Ⅰ型呼吸衰竭。若肺损伤程度极端严重，肺病变弥漫使总肺泡通气量降低，$PaCO_2$升高，表现为Ⅱ型呼吸衰竭。

第二节　机体代谢与功能变化

扫一扫，查看此处教学资源

呼吸衰竭时发生的低氧血症和高碳酸血症是机体发生功能和代谢改变的基础。早期出现一系列代偿反应，以改善组织的供氧，调节酸碱平衡和改变组织器官的功能、代谢以适应新的内环境。呼吸衰竭严重时，如机体代偿不全，可出现严重的代谢功能紊乱。

一、酸碱平衡及电解质紊乱

1. 代谢性酸中毒　严重缺氧时糖酵解加强，乳酸等酸性产物增多，可引起代谢性酸中毒。呼吸衰竭时可引起肾功能不全，肾小管排酸保碱的功能下降，加重酸中毒。此时，血液电解质主要有以下变化：①血清K^+浓度升高：由于酸中毒，细胞内K^+外移，肾小管排K^+减少，使血钾升高。②血清Cl^-浓度增高：代谢性酸中毒时，HCO_3^-降低，可使肾排Cl^-减少，血氯常增高。

2. 呼吸性酸中毒　Ⅱ型呼吸衰竭时，由于大量CO_2潴留，可导致呼吸性酸中毒，常伴随高血钾和低血氯。高血钾的发生机制与代谢性酸中毒类似。低血氯的原因是高碳酸血症使红细胞内生成HCO_3^-增多，HCO_3^-与细胞外Cl^-发生交换，导致Cl^-转移入细胞内；同时，肾小管分泌NH_3及重吸收HCO_3^-增多，导致更多的Cl^-以NH_4Cl和NaCl的形式经尿液排出，故血氯降低。但当呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒时，血Cl^-可正常。

3. 呼吸性碱中毒　Ⅰ型呼吸衰竭时，因缺氧引起肺过度通气，CO_2大量排出，可发生呼吸性碱中毒。此时患者可出现血钾降低，血氯升高。

二、呼吸系统变化

1. 缺氧和二氧化碳潴留对呼吸功能的影响　PaO_2降低（通常＜60mmHg时）可刺激颈动脉体和主动脉体化学感受器，反射性地增强呼吸运动；但缺氧对呼吸中枢有直接抑制作用，当PaO_2低于30mmHg时，此抑制作用大于其反射性兴奋作用，使呼吸受抑制。$PaCO_2$升高主要作用于中枢化学感受器，使呼吸中枢兴奋，引起呼吸加深加快；但当$PaCO_2$超过80mmHg时，则抑制呼吸中枢。因此，严重Ⅱ型呼吸衰竭患者，呼吸运动主要靠低PaO_2对外周化学感受器的刺激来维持。在这种情况下，吸氧浓度不宜过高（一般含30%的氧），以免缺氧被完全纠正后PaO_2上升，解除了低氧对外周化学感受器的刺激而出现呼吸抑制，使高碳酸血症加重，病情进一步恶化。

2. 原发病对呼吸功能的影响　导致呼吸衰竭的原发病本身也可引起呼吸功能的异常。中枢性呼吸衰竭表现为呼吸浅慢及呼吸节律紊乱，如潮式呼吸、间歇呼吸、抽泣样呼吸、叹气样呼吸等，其中以潮式呼吸最为常见。由肺顺应性降低所致的限制性通气不足，因牵张感受器或毛细血管旁感受器受刺激可反射性引起浅快呼吸；阻塞性通气不足则因气流受阻而呈深慢呼吸，并根据阻塞部位表现为吸气性呼吸困难或呼气性呼吸困难。

三、循环系统变化

1. 缺氧和二氧化碳潴留对心功能和血管的影响 一定程度的 PaO_2 降低和 $PaCO_2$ 升高，可兴奋心血管运动中枢，使心率加快、心肌收缩力增强、外周血管收缩，加之呼吸运动增强使静脉回流增加等，最终使心输出量增加。脑血管与冠状动脉因受局部代谢产物如腺苷等的直接扩血管作用，不发生收缩反而扩张，使血流重新分布，这有利于保证心、脑的血供。但是严重的缺氧和 CO_2 潴留可直接抑制心血管中枢和心脏活动、扩张血管，造成血压下降、心肌收缩力减弱及心律失常等严重后果。

2. 肺源性心脏病 呼吸衰竭可累及心脏，主要引起右心肥大与衰竭，即肺源性心脏病，其核心机制为肺动脉高压形成及右心功能受损，具体如下。

（1）肺血管收缩与重塑 肺泡缺氧和酸中毒，造成肺小动脉收缩，肺动脉压升高；长期缺氧与收缩则导致无肌型肺微动脉肌化、管壁增厚硬化，形成慢性肺动脉高压，从而增加右心后负荷。

（2）肺循环阻力增加 肺小动脉炎、毛细血管床破坏及肺动脉栓塞等病变，以及缺氧所致红细胞增多、血液黏滞度升高，均会增加肺血流阻力，加重肺动脉高压。

（3）心肌功能抑制 缺氧、酸中毒及电解质紊乱可直接抑制心肌舒缩功能。

（4）机械性干扰 呼吸困难时，用力呼气致胸膜腔内压升高，压迫心脏影响其舒张；用力吸气致心外负压增大，则增加右心收缩负荷，共同促使心衰发生。

四、中枢神经系统变化

中枢神经系统对缺氧最为敏感。当 PaO_2 降至 60mmHg 时，可出现智力和视力轻度减退；降至 50mmHg 以下时，则出现头痛、烦躁不安、定向与记忆障碍、精神错乱、嗜睡，甚至昏迷等一系列神经精神症状。CO_2 潴留使 $PaCO_2$ 超过 80mmHg 时，可引起头痛、头晕、烦躁不安、言语不清、扑翼样震颤、精神错乱、嗜睡、抽搐和呼吸抑制等症状，称为“CO_2 麻醉”（carbon dioxide narcosis）。

由呼吸衰竭引起的脑功能障碍称为肺性脑病，主要见于Ⅱ型呼吸衰竭。缺氧、CO_2 潴留和酸中毒是其发生的根本原因，具体机制如下：

1. 脑血管功能障碍及脑水肿形成 严重的缺氧和 CO_2 潴留可使脑血管扩张，$PaCO_2$ 每升高 10mmHg，脑血流量可增加 50%；缺氧和酸中毒还能损伤血管内皮细胞使其通透性增高，导致间质性脑水肿；缺氧使脑细胞 ATP 生成减少，抑制 Na^+–K^+ 泵功能，使细胞内 Na^+ 及水增多，导致脑细胞水肿。脑充血、水肿使颅内压增高，进一步压迫脑血管加重脑缺氧，形成恶性循环，严重时可发生脑疝。

2. 酸中毒对脑细胞的直接毒性作用 由于脂溶性的 CO_2 较水溶性的 HCO_3^- 更易透过血脑屏障，因此Ⅱ型呼吸衰竭发生呼吸性酸中毒时，脑脊液 pH 值变化较血液更为明显，对脑细胞产生严重影响。当脑脊液 pH 值低于 7.25 时，脑电波变慢；低于 6.8 时，脑电活动完全消失。其机制如下：一方面，酸中毒可提高脑细胞内谷氨酸脱羧酶的活性，使抑制性神经递质 γ– 氨基丁酸生成增多，从而抑制中枢功能；另一方面，酸中毒能增强磷脂酶活性，破坏细胞膜性结构，使溶酶体酶释放，引起脑细胞损伤。部分肺性脑病患者表现为神经兴奋、躁动，可能是代谢性碱中毒所致。但酸中毒患者也有 1/3 表现为神经兴奋，其机制尚不清楚。

五、肾功能变化

呼吸衰竭时可累及肾脏，轻者尿中出现蛋白、红细胞、白细胞及管型等，严重时可发生急性肾衰竭，出现少尿、氮质血症和代谢性酸中毒等表现。此时，肾结构并无明显改变，属于功能性肾衰竭。这是由于缺氧和高碳酸血症反射性兴奋交感神经，使肾血管收缩，肾血流量严重减少所致。

六、胃肠变化

严重缺氧可使胃壁血管收缩，降低胃黏膜的屏障作用；CO_2 潴留可增强胃壁细胞碳酸酐酶的活性，

使胃酸分泌增多。故呼吸衰竭时可出现胃肠黏膜糜烂、坏死、出血与溃疡等病变。

第三节　防治的病理生理基础

一、治疗原发病和消除诱因

治疗原发病与消除诱因是防治呼吸衰竭的根本。例如，慢性阻塞性肺疾病患者若发生上呼吸道感染或急性支气管炎，可诱发呼吸衰竭，故应积极预防；一旦发生，须积极进行抗感染治疗。

二、氧疗

低氧血症是呼吸衰竭危及生命的最重要因素。因此，治疗时应及早将 PaO_2 提高到 50mmHg 以上。给氧原则：①Ⅰ型呼吸衰竭：可吸入较高浓度的氧（一般不超过 50%）。②Ⅱ型呼吸衰竭：宜低浓度、低流量持续给氧，吸氧浓度不宜超过 30%，使 PaO_2 上升到 50 ～ 60mmHg 即可，以免缺氧被完全纠正后出现呼吸抑制，加重 CO_2 潴留，导致病情进一步恶化。

三、降低 $PaCO_2$

$PaCO_2$ 增高是由肺总通气量减少所致，故提高肺通气量是降低 $PaCO_2$ 的关键。常用方法有解除呼吸道阻塞、增强呼吸动力、人工辅助通气等。

四、改善内环境及重要器官功能

纠正酸碱平衡及电解质紊乱以改善内环境；保护心、脑、肝和肾等重要器官的功能；预防与治疗严重并发症，如肺源性心脏病与肺性脑病等。

复习思考题

1. 试述慢性阻塞性肺疾病患者发生呼气性呼吸困难的主要机制。

2. 比较Ⅰ型与Ⅱ型呼吸衰竭的氧疗原则，并阐述其病理生理学依据。

3. 患者，COPD 病史 20 余年，近期上呼吸道感染后出现呼吸困难加重，意识模糊，球结膜水肿。血气分析（未吸氧）：pH 值为 7.23，PaO_2 为 45mmHg，$PaCO_2$ 为 67mmHg。

（1）分析该患者的呼吸衰竭类型及酸碱失衡状态。

（2）阐述患者出现神志模糊和球结膜水肿的病理生理机制。

扫一扫，查阅本章所有数字资源

第二十五章　肝功能不全

肝脏是人体最大的实质性器官，也是最大的消化腺，由肝实质细胞（肝细胞）和非实质细胞（肝脏 Kupffer 细胞、肝星形细胞、肝窦内皮细胞和肝脏相关淋巴细胞）构成。肝脏具有双重血液供应（肝动脉和门静脉）、双重管道输出（肝静脉和胆道系统）以及发达的肝细胞酶，因此承担多种生理功能，包括胆汁合成与排泄、物质代谢（合成、分解与贮存）、生物转化（解毒）及免疫防御，特别是胃肠道吸收的物质，绝大多数经门静脉进入肝脏处理后再进入体循环。

各种严重或持续肝损伤因素导致肝功能障碍，机体可出现黄疸、凝血功能障碍、继发感染、肾功能障碍及肝性脑病等一系列临床综合征，称为肝功能不全（hepatic insufficiency）。肝功能不全的晚期阶段通常称为肝衰竭（hepatic failure），以肝性脑病和肝肾综合征为特征性表现。本章主要介绍肝功能不全的病因、分类、机体代谢与功能变化以及肝性脑病。

第一节　病因与分类

一、病因

（一）生物因素

肝炎病毒是我国肝功能不全的主要病因，其中成人肝衰竭主要由乙型肝炎病毒感染引起。病毒通过直接损伤及免疫介导引起肝细胞坏死。丙型、戊型肝炎病毒也是重要病原体，孕妇感染戊肝后发生急性肝衰竭，病死率可高达 20%。此外，某些细菌（如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌）、真菌（如白念珠菌、新型隐球菌）、寄生虫（如阿米巴、吸虫、线虫、绦虫）等也可引发肝功能不全。

（二）药物与肝毒性物质

药物性肝损伤是我国急性肝衰竭的主要病因之一，因此，肝毒性药物的临床应用需兼顾疗效与安全性（表 25–1）。肝毒性药物可通过其原型或代谢产物直接损伤肝细胞，或干扰胆汁排泄。过量使用、联合应用肝毒性药物或存在遗传易感性时，肝损伤风险显著增加。酒精性肝损伤也是常见病因，酒精可直接或通过代谢产物乙醛损伤肝脏。此外，黄曲霉毒素、亚硝酸盐、毒蕈和四氯化碳等肝毒性物质也可造成肝损伤。

表 25–1　引起肝损伤的常见药物

药物种类	药物名称
解热镇痛药	对乙酰氨基酚（扑热息痛）、非那西丁、阿司匹林等
抗生素	四环素、青霉素、红霉素、磺胺药等
抗肿瘤药	5– 氟尿嘧啶、环磷酰胺、6– 硫基嘌呤、甲氨蝶呤等
抗结核药	异烟肼、利福平、对氨基水杨酸等

续表

药物种类	药物名称
抗癫痫药	苯妥英钠、苯乙酰脲等
精神病药	氯丙嗪、三环类抗抑郁药、安定等
心血管药	甲基多巴、噻嗪类利尿药、普鲁卡因胺等
抗风湿和痛风药	别嘌呤醇、吲哚美辛（消炎痛）、水杨酸盐、保泰松等
麻醉药	氯仿、氟烷、甲氧氟烷等
中药	雷公藤、川楝子、复方青黛丸等

（三）遗传性代谢因素

儿童多见，多由遗传基因缺陷所致。临床以铜代谢障碍所致的肝豆状核变性、延胡索酰乙酰乙酸酶缺乏引起的遗传性酪氨酸血症，以及异常蛋白沉积造成的 α_1– 抗胰蛋白酶缺乏最为常见。

（四）其他因素

免疫反应在杀灭或清除异源物质的同时，也可能攻击肝细胞，从而造成肝损伤。免疫因素在原发性胆汁性肝硬化、肝炎等疾病的发生发展过程中起重要作用。此外，肝脏血管疾病（如布加综合征）和代谢相关脂肪性肝病等亦可导致肝功能不全。

二、分类

根据病程经过，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，进展快，发病数小时后即可出现黄疸，短期内由嗜睡进展至昏迷状态，具有明显出血倾向并常伴肾衰竭。其核心病理基础为严重而广泛的肝细胞变性或坏死，常见于病毒、药物或中毒所致的急性重型肝炎。

2. 慢性肝功能不全　病程较长，进展缓慢，常在上消化道出血、感染、应用镇静剂、酸碱平衡紊乱等诱因作用下，病情突然恶化进展为肝性脑病，重者可昏迷。多见于肝硬化失代偿期和部分肝癌晚期患者。

第二节　机体的代谢与功能变化

一、物质代谢障碍

肝脏是机体物质代谢的中心，其功能受损可引发糖、脂类及蛋白质等广泛的代谢紊乱。

（一）糖代谢障碍

主要表现为低血糖。肝细胞坏死使肝糖原储备减少，肝细胞功能障碍使肝糖原合成及糖异生能力下降，加之胰岛素灭活功能减弱致其含量增加，导致患者易出现空腹低血糖。部分患者可出现糖耐量降低，这与肝糖原合成障碍及胰高血糖素灭活减弱有关。

（二）脂类代谢障碍

脂肪肝、血浆胆固醇酯 / 总胆固醇的比值下降及血浆总胆固醇升高，是脂类代谢障碍的常见表现。

肝功能不全时，磷脂及脂蛋白合成减少，使肝内脂肪输出障碍而形成脂肪肝；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，使血浆胆固醇酯减少、总胆固醇升高，使胆固醇酯/总胆固醇的比值下降。

（三）蛋白质代谢障碍

主要表现为低蛋白血症。肝脏是合成蛋白质的重要场所，也是合成白蛋白的唯一器官。肝功能不全时，血浆蛋白尤其是白蛋白合成减少，出现低蛋白血症，进而导致血浆胶体渗透压降低，引发水肿；凝血因子合成减少，产生出血倾向；免疫相关蛋白不足，导致免疫力低下及运载蛋白合成障碍相关病变。

二、水、电解质及酸碱平衡紊乱

（一）水肿

肝功能严重障碍所致体液在组织间隙或体腔异常积聚，称为肝性水肿（hepatic edema），其典型表现为腹水。肝性水肿的发生机制与门静脉高压、血浆胶体渗透压降低、水钠潴留以及淋巴回流不足等因素有关（详见第七章消化系统疾病）。若病情进展至肾功能障碍（肝肾综合征），肾血流量减少导致尿液排出减少，进一步加重水钠潴留，患者可出现下肢乃至全身水肿。

（二）低钠血症

肝功能不全时，尽管伴有高醛固酮血症，低钠血症仍较常见，且往往提示病情危重。其发生可能与以下因素有关：有效循环减少刺激抗利尿激素（ADH）分泌，同时肝功能不全使其灭活不足，导致肾脏重吸收水增多，形成稀释性低钠血症；长期使用利尿药或大量放腹水导致钠丢失过多；限盐饮食导致钠摄入不足。

（三）低钾血症

肝功能严重障碍患者易发生低钾血症，主要与食欲不振所致钾摄入不足及醛固酮过多所致肾排钾增加有关。血钾降低时，通过 H^+/K^+ 离子交换机制，细胞外 H^+ 向细胞内转移，引起代谢性碱中毒。

（四）呼吸性碱中毒

肝功能不全最常见的酸碱平衡紊乱类型为呼吸性碱中毒，主要由低氧血症、贫血及高氨血症刺激呼吸中枢引起过度换气所致。

三、胆汁分泌和排泄障碍

胆汁分泌和排泄障碍既可是肝功能不全的原因，也可是其结果。胆汁分泌或排泄障碍使其反流入血而导致高胆红素血症，引发黄疸和皮肤瘙痒；胆汁酸盐进入小肠不足，引起脂肪及脂溶性维生素吸收不良，表现为脂肪泻、厌油腻等，以及维生素 A、维生素 D、维生素 E、维生素 K 缺乏所致的夜盲症、出血倾向及骨质疏松等。此外，肠腔胆汁减少因其抑菌作用减弱，导致细菌过度繁殖，使肠源性内毒素吸收增多而引发内毒素血症，也可在细菌分泌相关酶的作用下产氨增加，诱发肝性脑病。

四、凝血功能障碍

肝功能不全常引起凝血与抗凝功能紊乱，临床上常表现为自发性出血，如鼻、牙龈及皮下出血等，严重时可诱发 DIC。其机制包括：①凝血因子合成减少：维生素 K 吸收及储存障碍，导致Ⅱ、Ⅶ、

Ⅸ、Ⅹ等凝血因子合成不足。②抗凝血因子合成减少：如蛋白 C、抗凝血酶Ⅲ等生成减少。③纤维蛋白溶解系统功能亢进：因 α_2– 抗纤溶酶生成减少及单核吞噬细胞系统清除纤溶酶原激活物的功能减退。④血小板数量减少及功能异常。

五、生物转化功能障碍

（一）激素灭活功能障碍

肝功能受损造成激素灭活功能障碍，引起受累激素蓄积并出现相应临床表现。①雌激素增多：女性患者出现月经失调、闭经、不孕等；男性患者女性化，如乳房发育、睾丸萎缩和不育等。同时，因细小动脉扩张皮肤出现蜘蛛痣和肝掌。②醛固酮及 ADH 增多：可引起水、钠潴留及钠、钾电解质紊乱。③高胰岛素血症：诱发低血糖，并通过促进骨骼肌等组织摄取支链氨基酸，使血浆支链氨基酸与芳香族氨基酸比值降低，促进肝性脑病。

（二）药物代谢障碍

肝功能障碍时，药物在体内的分布、代谢及排泄等均发生改变。肝细胞生物转化能力下降致药物蓄积，同时白蛋白减少使血中游离型药物（发挥毒性的主要形式）增多，易引发药物中毒。此外，伴门静脉高压者因侧支循环形成，门静脉血中的药物绕过肝脏直接进入体循环，失去解毒机会，进一步加重药物的不良反应。因此，肝病患者应慎重用药。

（三）解毒功能障碍

肝细胞受损时解毒功能障碍，使从肠道吸收的蛋白质代谢终末产物（如氨、胺类等毒性物质）未经肝脏解毒即大量入血。另外，毒物也可经侧支循环绕过肝脏直接进入体循环，失去解毒机会而造成体内毒性物质蓄积，引起相应病理生理改变。

六、免疫功能障碍

肝功能严重障碍时，Kupffer 细胞功能受损及补体水平下降，导致对细菌和内毒素的清除减少，同时，肠黏膜屏障功能受损促使肠道细菌移位入血，侧支循环使内毒素绕过肝脏直接进入体循环，免于被 Kupffer 细胞清除，易继发细菌感染及菌血症，严重者可导致肠源性内毒素血症。后者可进一步损伤肝组织，形成恶性循环，在肝功能不全的发病中起重要作用。

第三节　肝性脑病

肝性脑病（hepatic encephalopathy，HE）是指在排除其他已知脑疾病的前提下，继发于肝功能严重障碍的以代谢紊乱为基础的神经精神综合征。早期表现为可逆性的人格改变、行为异常、智力减退、意识障碍等，晚期可发展为不可逆性肝昏迷（hepatic coma），甚至死亡。

一、分类与分期

（一）分类

肝性脑病根据肝脏病理基础及神经症状特征可分为三型：A 型（acute）为急性肝衰竭相关性脑病，多由病毒性暴发型肝炎、伴广泛坏死的药物性肝炎等引起，常于起病 2 周内出现脑病症状；B 型（bypass）为无肝实质损伤的单纯门 – 体分流性脑病，源于门静脉系统血栓形成、先天性血管畸形或肿

瘤浸润所致的门静脉血流受阻，代谢毒素未经肝脏解毒直接进入体循环，临床表现与 C 型相似；C 型（cirrhosis）为肝硬化伴门静脉高压或门 – 体分流所致的脑病，是最常见的类型。

（二）分期

肝性脑病临床表现为高级神经中枢的功能紊乱、运动和反射异常，其临床过程分为 5 期（表 25–2）。

表 25–2 肝性脑病的分期

分期	神经精神症状	神经系统体征
0 期（潜伏期）	无行为、性格的异常，仅在心理测试或智力测试时有轻微异常	无异常体征
1 期（前驱期）	轻微的神经精神症状，以性格和行为改变为主，表现为欣快感或抑郁，轻度知觉障碍，精神集中时间短，昼夜颠倒	轻微扑翼样震颤
2 期（昏迷前期）	出现明显的人格障碍及行为异常，表现为嗜睡，淡漠，轻度时间及空间感知障碍，语言书写障碍	明显扑翼样震颤
3 期（昏睡期）	以昏睡和神经错乱为主。时间及空间定向障碍明显，健忘，言语混乱，昏睡但可唤醒	扑翼样震颤且肌张力增强
4 期（昏迷期）	神志完全丧失，昏迷不能唤醒，可有阵发性抽搐，对疼痛刺激无反应	无扑翼样震颤

注：扑翼样震颤（asterixis）是肝性脑病的特征性神经系统体征，表现为患者因肌张力短暂丧失，双臂平伸、腕关节背伸时，手腕及掌指关节出现不自主、节律性的拍打样屈伸运动，形似鸟翼扇动。

扫一扫，查看此处教学资源

二、发病机制

肝性脑病的发病机制迄今尚未完全阐明。星形胶质细胞肿胀等神经病理改变虽是其特征，但多被视为继发性变化。其核心在于脑细胞的功能与代谢障碍，目前主要依赖氨中毒学说、γ– 氨基丁酸学说、假性神经递质学说与血浆氨基酸失衡学说等加以解释。

（一）氨中毒学说（ammonia intoxication hypothesis）

大量临床研究证实，氨在肝性脑病的发病中起关键作用。首先，肝硬化患者摄入高蛋白饮食或服用含铵药物可诱发肝性脑病症状；同样，使用阳离子交换树脂治疗肝硬化腹水时，因铵离子释放而常诱发间歇性脑病。其次，约 80% 的肝性脑病患者血液及脑脊液中氨水平升高，而有效降血氨治疗可显著缓解临床症状。上述证据提示，血氨水平升高是引起肝性脑病的关键环节，构成其核心发病机制之一。

1. 血氨水平升高的原因 正常机体氨生成和清除之间维持着动态平衡，血氨浓度不超过 59μmol/L。肝衰竭时，由于氨生成增多、清除不足，引起血氨水平升高。

（1）血氨生成增多 血氨主要来自肠道含氮物质的分解。在肠道内，蛋白质的消化产物氨基酸及由血液弥散入肠的尿素，可分别在肠道细菌释放的氨基酸氧化酶和尿素酶作用下产生氨（图 25–1）。血氨生成增多的具体机制如下：①肝硬化伴门静脉高压导致胃肠道淤血，加之胆汁分泌减少，导致消化吸收功能障碍，肠道细菌大量繁殖，未经消化的蛋白质潴留，经细菌酶作用产氨显著增多（高蛋白饮食或上消化道出血时尤为明显）。②肝功能不全晚期合并肝肾综合征时，尿素经肾脏排出减少而弥散入肠腔增加，经细菌作用产氨增多。③肝性脑病前期躁动不安、震颤等肌肉活动增多，腺苷酸分解代谢增强导致产氨增多。④肾小管上皮细胞在谷氨酰胺酶作用下产氨，正常与泌 H^+ 过程协同生成铵离子（NH_4^+）随尿排出。但肝功能障碍伴呼吸性碱中毒或应用碳酸酐酶抑制剂时，肾小管 H^+ 减少，导

致 NH_4^+ 生成减少而 NH_3 弥散入血增加，血氨增高。

此外，氨的吸收受肠腔酸碱度影响。酸性环境（H^+ 增多）促使 NH_3 与 H^+ 结合，生成水溶性的 NH_4^+ 随粪便排出；碱性环境则增加脂溶性 NH_3 并促其入血。肝功能不全伴呼吸性碱中毒时，肠腔碱化导致 NH_3 排出减少、吸收增多，引起血氨升高。

（2）血氨清除不足　肝内鸟氨酸循环合成尿素是血氨清除最主要的途径（2 分子氨生成 1 分子尿素，消耗 4 分子 ATP）。严重肝功能障碍时，鸟氨酸循环的酶系统受损、底物（鸟氨酸、瓜氨酸、精氨酸）缺乏及 ATP 供给不足，导致尿素合成受阻，血氨清除不足。此外，门 – 体分流使部分自肠道吸收的氨绕过肝脏直接进入体循环，也加剧了血氨清除不足。

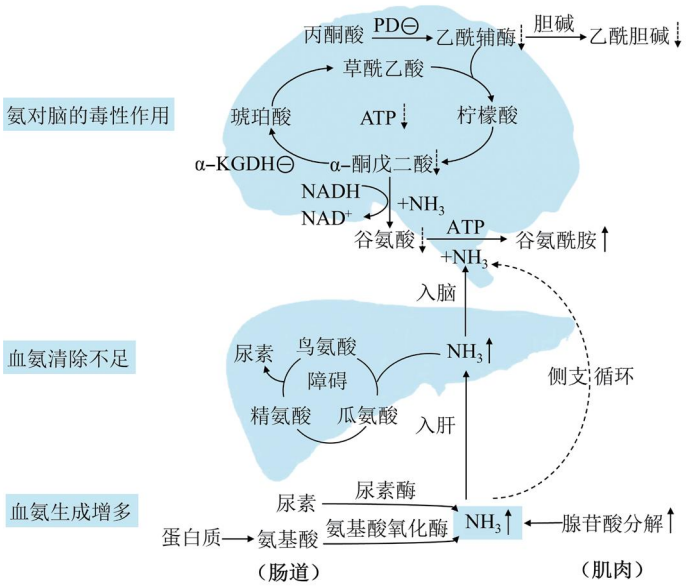


图 25–1　血氨水平升高的原因及引起肝性脑病的机制

PD：丙酮酸脱氢酶；α–KGDH：α– 酮戊二酸脱氢酶；

NAD^+：辅酶 I；NADH：还原型辅酶 I；“⊖”：酶活性被抑制

2. 氨对脑的毒性作用　血氨绝大多数以难以透过血脑屏障的 NH_4^+ 形式存在，易透过血脑屏障的 NH_3 仅占血氨总量的 1%。肝功能不全时，不但血氨总量增加，若合并碱中毒使 NH_3 比例也升高，共同导致血 NH_3 增多并大量入脑。此外，血脑屏障在细胞因子、自由基作用下通透性增高时，即使血氨水平未升高，进入脑内的氨也可增加。氨一旦入脑可通过多种途径干扰脑细胞的代谢与功能，产生神经毒性作用。

（1）脑内神经递质发生改变　脑内氨水平升高可直接影响脑内神经递质的水平及神经传递，在肝性脑病的发生发展过程中，神经传递障碍所起的作用要强于且早于能量代谢障碍。

1）对谷氨酸能神经传递的影响：①肝性脑病早期，氨可抑制 α– 酮戊二酸脱氢酶（α–KGDH）活性，而对丙酮酸脱氢酶（PD）影响较小，导致葡萄糖代谢过程中 α– 酮戊二酸蓄积，经转氨基作用生成谷氨酸增多，患者表现为兴奋性增强。②随着脑内氨水平进一步升高，其在星形胶质细胞（富含谷氨酰胺转移酶）内与谷氨酸结合生成谷氨酰胺而被清除（解毒过程）。此过程使谷氨酰胺累积增多，因谷氨酰胺具有渗透性分子作用，引发星形胶质细胞水肿及功能异常，患者出现抑制性症状（进入昏睡期）。③当脑内氨水平极度增高时，PD 及 α–KGDH 活性均受抑制，谷氨酸生成减少，神经传递严重障碍。④部分患者因突触间隙谷氨酸水平增高，尽管在全脑谷氨酸水平降低的情况下，仍可表现为兴奋性神经活动增强。

2）对其他神经递质的影响：①肝性脑病晚期，PD 活性降低，使乙酰辅酶 A 生成不足，导致中枢

兴奋性神经递质乙酰胆碱合成减少。②氨水平升高可引发抑制性神经递质 γ– 氨基丁酸活动增强，造成中枢神经系统功能障碍（详见 γ– 氨基丁酸学说）。

（2）干扰脑细胞能量代谢　神经活动耗能较高，其能量主要来自脑内葡萄糖的有氧氧化。氨入脑增多可通过以下途径干扰脑细胞能量代谢，影响中枢神经系统功能：①氨抑制 PD 活性，阻碍丙酮酸氧化脱羧，使三羧酸循环起始原料“乙酰辅酶 A”生成不足，与此同时，氨抑制 α–KGDH 活性，使三羧酸循环反应过程受阻，ATP 生成减少。②氨与脑内 α– 酮戊二酸结合生成谷氨酸的过程，消耗还原型辅酶Ⅰ（NADH），影响细胞呼吸链中氢的传递，导致 ATP 生成减少。③氨与谷氨酸结合生成谷氨酰胺的过程，消耗大量 ATP。

（3）对神经元膜的影响　高氨可干扰神经元膜上 Na^+/ K^+–ATP 酶活性，阻碍复极化过程的离子转运；此外，胞外 NH_4^+ 通过与 K^+ 竞争进入细胞，导致细胞膜外 K^+ 浓度增高，神经元膜上 Na^+、K^+ 分布异常直接改变静息膜电位，干扰神经元的兴奋与传导。

尽管血氨水平升高与肝性脑病密切相关，但临床观察发现，约有 20% 的肝性脑病患者的血氨保持在正常水平；部分肝昏迷病人采取降氨疗法使血氨降至正常水平后，其昏迷程度并无相应好转。上述现象提示，氨中毒学说并非解释肝性脑病发生的唯一机制。

（二）γ–氨基丁酸学说（gamma aminobutyric acid hypothesis）

γ– 氨基丁酸（gamma–aminobutyric acid，GABA）属于抑制性神经递质，其与苯二氮䓬类（BZ）物质分别作用于突触后膜 GABA–A 受体复合物的不同位点，共同激活受体后增加细胞膜对 Cl^- 的通透性。Cl^- 顺浓度梯度由细胞外进入细胞内，使突触后膜超极化，产生抑制效应。此外，GABA 也具有突触前抑制作用。GABA 学说建立的基础是 GABA 能神经元抑制性活动增强。

1. GABA 能神经活动增强的原因　早期 GABA 学说认为，肝功能障碍时，肠道产生的 GABA 未能被肝脏充分分解，或经侧支循环绕过肝脏进入体循环，导致血中 GABA 水平升高；同时，血脑屏障通透性增加，使大量 GABA 进入脑内，参与肝性脑病的发生发展。但近期研究表明，肝性脑病患者脑内 GABA、内源性苯二氮䓬类物质含量并未增加，GABA–A 受体复合物的完整性也未发生变化。因此，肝性脑病时 GABA 能神经元抑制性活动增强，可能主要源于 GABA–A 受体复合物与配体的结合能力变化，以及内源性 GABA–A 受体变构调节物质增加。

2. GABA 能神经活动增强的机制　血氨升高可通过多种机制增强 GABA 能神经活动：①氨增强 GABA–A 受体复合物与其配体（GABA、BZ）的结合能力，且对中枢抑制性递质介导的功能抑制产生协同作用。②氨降低星形胶质细胞对 GABA 的摄取并增加其释放，在全脑 GABA 水平不变的情况下，也可导致突触间隙 GABA 水平增高，进而增强 GABA–A 受体的活性。③氨通过上调线粒体外膜的外周型苯二氮䓬受体（PTBR），促使线粒体合成神经类固醇类物质四氢孕烯醇酮和四氢脱氧皮质酮增多，二者作为 GABA 受体的强激动剂变构调节该受体活性，增强 GABA–A 受体复合物内源性配体的中枢抑制作用。

（三）假性神经递质学说（false neurotransmitter hypothesis）

假性神经递质学说认为，严重肝病时，假性神经递质在脑干网状结构堆积，取代正常递质，阻碍神经冲动传递，导致神经系统功能障碍。该学说依据为：患者脑内多巴胺、去甲肾上腺素等正常神经递质减少；应用左旋多巴使其在脑内转变成多巴胺和去甲肾上腺素，使正常神经递质增多，通过与假性神经递质竞争可改善患者病情。

1. 假性神经递质的生成　肝功能障碍伴门静脉高压时，胃肠道淤血导致消化、吸收不良，肠内蛋白质腐败分解过程增强，食物中的芳香族氨基酸（苯丙氨酸及酪氨酸）在肠菌作用下产生大量苯乙胺和酪胺。正常情况下，苯乙胺和酪胺进入肝脏后经单胺氧化酶分解而解毒。但肝功能严重受损使肝细

胞解毒能力下降，加之门－体分流使部分苯乙胺和酪胺绕过肝脏直接入体循环。体循环中增多的苯乙胺和酪胺进入脑组织，在脑细胞内 β- 羟化酶的作用下生成苯乙醇胺和羟苯乙醇胺。苯乙醇胺和羟苯乙醇胺的化学结构与正常神经递质去甲肾上腺素和多巴胺相似（图 25-2），但其生理效应远较正常神经递质弱，故称为假性神经递质（false neurotransmitter）。

图 25-2　正常及假性神经递质的结构

2. 假性神经递质的作用　脑干网状结构上行激动系统维持着整个大脑皮层的兴奋性，使机体保持清醒状态或维持觉醒功能，去甲肾上腺素和多巴胺是该系统重要的神经递质。当脑干网状结构中假性神经递质增多时，可竞争性地取代正常神经递质而被神经元摄取、贮存，但其释放后的生理效应远较正常神经递质弱，引起脑干网状结构上行激动系统唤醒功能障碍，患者表现为昏睡甚至昏迷状态。此外，脑内的多巴胺是锥体外系调节肢体精细运动的主要神经递质。当假性神经递质取代多巴胺时，肢体出现运动协调性障碍，引发扑翼样震颤（图 25-3）。

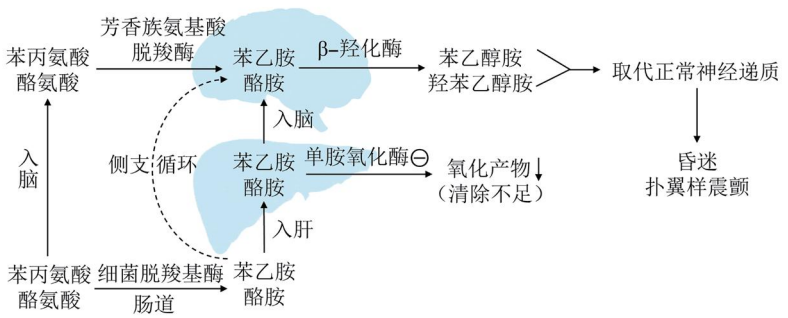


图 25-3　假性神经递质的来源及引起肝性脑病的机制

“⊖”：酶活性被抑制

但假性神经递质学说也存在局限性：首先，无论肝硬化患者是否发生脑病，其死亡后脑组织中多巴胺和去甲肾上腺素水平与非肝病患者无明显差异，有时羟苯乙醇胺的浓度在非肝病患者中更高；其次，向大鼠脑室内注入大量羟苯乙醇胺，尽管其浓度提高 20000 倍以上，且大幅减少多巴胺和去甲肾上腺素量，但动物的活动状态并无明显变化。

（四）氨基酸失衡学说（amino acid imbalance hypothesis）

肝性脑病患者或门－体分流术后动物，血中氨基酸含量发生明显改变，表现为芳香族氨基酸（AAA）增多、支链氨基酸（BCAA）减少，二者比值（BCAA/AAA）可由正常的 3 ～ 3.5 下降至 0.6 ～ 1.2。

1. 血浆氨基酸失衡的原因　肝功能障碍或门－体分流时，肝细胞对胰岛素和胰高血糖素灭活减弱是血浆氨基酸失衡的主要原因。胰高血糖素增多可促进肝脏和肌肉组织蛋白分解代谢，产生大量 AAA 并释放入血；肝功能障碍造成肝脏对 AAA 的降解能力下降及利用 AAA 的糖异生作用障碍，使血中 AAA 含量升高。胰岛素增多可促进肌肉和脂肪组织等摄取、利用更多的 BCAA，使血中 BCAA 含量减少。

2. 血浆氨基酸失衡的后果 AAA 和 BCAA 由同一载体转运通过血脑屏障，进入脑组织。当血浆中 BCAA/AAA 比值下降时，以苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸为主的 AAA 竞争性地进入脑组织增多。①脑内过多的苯丙氨酸、酪氨酸可分别抑制两者羟化酶的活性，而促进其脱羧酶活性，使正常神经递质生成减少，转而生成苯乙胺和酪胺，进一步在 β– 羟化酶作用下生成苯乙醇胺和羟苯乙醇胺等假性神经递质。因此，血浆氨基酸失衡学说实质上是假性神经递质学说的补充和发展。②脑内增多的色氨酸在羟化酶和脱羧酶作用下生成 5– 羟色胺（5–HT）和吲哚类代谢产物。5–HT 是中枢神经系统上行投射神经元的重要抑制性神经递质。它一方面可以抑制酪氨酸转化为多巴胺，另一方面可以被肾上腺素能神经元摄取而取代去甲肾上腺素。因此，有学者认为 5–HT 也是一种假性神经递质。

部分学者认为，BCAA/AAA 比值降低可能是肝性脑病的结果，而并非其发生的原因。补充 BCAA 只能缓解部分肝性脑病患者的症状，而无法提高其存活率。总之，假性神经递质学说和氨基酸失衡学说，尚待进一步深入研究和验证。

除上述假说外，多种神经毒性物质如锰、硫醇、短链脂肪酸和酚等亦参与肝性脑病的发生发展。肝性脑病的发病机制复杂，单一学说难以全面阐释。目前普遍认为，其是多种因素复合或协同作用的结果，其中氨中毒学说是核心环节。临床中不同病例的发病机制各异，某些病例可能以某一因素为主导。

三、诱发因素

大部分肝性脑病有一定的诱发因素。这些因素大多通过增加毒性产物来源（氮的负荷增加）、增强血脑屏障通透性及提高脑组织对毒性产物的敏感性等环节，引起肝性脑病的发生。

（一）氮负荷增加

氮负荷增加是肝性脑病最常见的诱因，包括：

1. 上消化道出血 是肝性脑病最重要的诱发因素。肝硬化常伴有食管下段静脉曲张，易发生破裂出血，大量血液进入胃肠道，其中的蛋白质经肠道细菌分解产生氨增多。

2. 高蛋白饮食 肝功能不全，尤其伴有门 – 体分流的患者，因胃肠道淤血水肿，蛋白质消化吸收能力降低。若摄入过量高蛋白质食物，肠道细菌将其分解产生大量氨及其他有毒物质。

3. 感染 肝功能不全时，患者常继发严重感染及内毒素血症。细菌、毒素不仅损伤肝脏、加重肝功能损伤，还可引起发热和组织坏死，导致组织蛋白分解加强，内源性氨产生增加。

4. 肾功能障碍 肝功能不全晚期合并肝肾综合征时，肾脏排出尿素等毒性物质减少，过多的尿素弥散入肠腔，经细菌分解而产氨增多。

5. 酸碱平衡紊乱 肝功能不全时，体内易发生呼吸性碱中毒和代谢性碱中毒，其通过促进氨的生成与吸收，引起血氨增高。

（二）血脑屏障通透性增高

细胞因子水平增高、能量代谢障碍、高碳酸血症、脂肪酸过多以及饮酒等可使血脑屏障的通透性增高，导致正常时不能透过血脑屏障的神经毒性物质入脑增多。

（三）脑敏感性增高

肝功能严重障碍时，在各种毒性物质作用下，脑对药物或氨等毒性物质的敏感性增高。因此，在使用镇静、止痛、麻醉剂以及氯化铵等药物时，易诱发肝性脑病。感染、缺氧、电解质紊乱等也可增强脑对毒性物质的敏感性。

四、防治的病理生理基础

肝性脑病的发生是多因素作用的结果，因此临床治疗应采取综合治疗措施。

（一）防止诱因

1. 预防上消化道出血　避免进食粗糙、尖锐或刺激性食物，以防止食管下段静脉破裂出血。一旦发生出血，应立即采取止血措施，并给予泻药或进行清洁灌肠，以促进积血迅速排出。

2. 控制蛋白质的摄入　严格控制蛋白质摄入量，减少肠源性氨的生成。

3. 防治便秘　减少肠道有毒物质吸收入血。

4. 慎用药物　特别是既可损害肝脏，又可增加脑敏感性的镇静、止痛、麻醉药。

5. 防治水、电解质紊乱　注意避免大量利尿、抽取腹腔积液及低血钾等情况。

（二）针对发病机制的治疗

1. 降低血氨　①合理应用抗生素，抑制肠道菌群繁殖。②口服乳果糖以酸化肠道，促进氨随粪便排出。③纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱，特别是碱中毒。

2. 补充左旋多巴　左旋多巴能透过血脑屏障在脑内转化成多巴胺，从而取代假性神经递质，促进患者清醒。

3. 补充支链氨基酸　给予以支链氨基酸为主的氨基酸混合液，纠正血浆氨基酸失衡。

（三）人工肝和肝移植

严重肝衰竭患者可采用人工肝，通过体外透析或吸附方法清除血液中的毒素（如氨、假性神经递质等）；对于内科治疗及人工肝无效者，可考虑肝移植。

复习思考题

1. 肝功能不全患者为何容易发生肠源性内毒素血症？内毒素如何加重肝损伤并促进肝性脑病的发生？

2. 肝硬化合并上消化道出血患者出现意识障碍，请分析其可能的发病机制并给出治疗建议。

3. 假性神经递质学说和氨基酸失衡学说在解释肝性脑病发病机制中有何联系与区别？

扫一扫，查阅本章所有数字资源

第二十六章　肾功能不全

肾脏是人体排泄代谢废物与毒物，调节水、电解质和酸碱平衡，以及合成肾素、促红细胞生成素、激肽和前列腺素等多种激素的重要器官。肾小球滤过、肾小管的重吸收与分泌，以及肾内各种细胞的内分泌与生物代谢活动是肾脏发挥作用的基本环节。其中任何一个环节发生异常均可导致肾功能不全甚至衰竭。

肾功能不全（renal insufficiency）是指各种原因引起肾功能障碍时，多种代谢产物和毒物在体内蓄积，水、电解质和酸碱平衡紊乱，伴有肾内分泌功能障碍的病理生理过程。肾功能不全包含从轻到重的全过程，其晚期阶段称为肾衰竭（renal failure），由此可见二者本质相同，仅存在程度的差异。根据病因与发病的缓急，肾衰竭可分为急性和慢性两种。急性肾衰竭时，虽然机体来不及代偿适应可引起严重后果，但多数急性肾衰竭具有可逆性；而慢性肾衰竭是慢性肾脏病导致的肾脏不可逆性损伤。值得一提的是，二者进展至严重阶段时，均表现为尿毒症。

第一节　急性肾衰竭

急性肾衰竭（acute renal failure，ARF）是指各种原因在短期内引起双肾泌尿功能急剧减退，导致代谢产物在体内蓄积，水、电解质和酸碱平衡紊乱的病理生理过程。多数 ARF 表现为少尿型，患者尿量显著减少，出现少尿（成人尿量＜ 400mL/24h）或无尿（成人尿量＜ 100mL/24h）；少数表现为非少尿型，尿量虽未减少，但肾脏排泄功能障碍导致氮质血症明显。

国际肾脏病学界和急救医学界于 2005 年提出了急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）的概念，建议将 ARF 更名为 AKI。其诊断标准为：肾功能在 48 小时内突然减退，血清肌酐绝对值升高≥ 0.3mg/dL（26.5μmol/L），或 7 天内血清肌酐增至≥ 1.5 倍基础值，或尿量＜ 0.5mL/（kg・h）持续＞ 6 小时。与 ARF 相比，AKI 更强调对这一综合征早期诊断、早期治疗的重要性。

一、分类与病因

尿液生成包含三个连续环节：首先，充足的肾血流是其物质基础；其次，肾实质结构与功能正常是尿液生成的关键；最后，尿路通畅是其顺利排出体外的保障。临床上多种病因可影响上述环节，引发 ARF。依据发病环节，可将 ARF 分为肾前性（prerenal）、肾性（intrarenal）和肾后性（postrenal）三类。

（一）肾前性急性肾衰竭

肾前性 ARF 是指各种原因引起肾脏血液灌流量急剧减少所致的急性肾衰竭。常见于各型休克早期、急性心力衰竭等，因有效循环血量减少和肾血管收缩，可导致肾脏血液灌流量减少，出现肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）急剧降低。此时，肾小管功能尚正常，同时因继发性醛固酮和抗利尿激素（ADH）的分泌，引起远曲小管和集合管重吸收水、钠增多，故其特点为：少尿、尿钠浓度降低（＜ 20mmol/L）、尿比重较高（＞ 1.020）、氮质血症、尿肌酐 / 血肌酐比值＞ 40。由于肾脏无器质性病变，一旦肾灌流量恢复正常，肾功能可迅速恢复。故又称功能性肾衰竭（functional renal failure）或肾前性氮质血症（prerenal azotemia）。

（二）肾性急性肾衰竭

肾性 ARF 是由各种原因引起肾实质病变所致的急性肾衰竭，又称器质性肾衰竭（parenchymal renal failure），是临床常见的危重病症。其组织学损伤部位可在肾小球、肾间质、肾血管及肾小管，主要病因如下。

1. 肾小球、肾间质和肾血管疾病　肾小球疾病见于新月体性肾小球肾炎、毛细血管内增生性肾小球肾炎、狼疮性肾炎、多发性结节性动脉炎和过敏性紫癜性肾炎等；肾间质损伤可见于急性肾盂肾炎、药物过敏及巨细胞病毒感染等；肾微血管疾病以微血管内血栓形成和管腔闭塞为特征，如血栓性血小板减少性紫癜（TTP）和溶血尿毒症综合征（HUS）及大血管病变，如肾动脉粥样栓塞和肾动脉狭窄。

2. 急性肾小管坏死　急性肾小管坏死（acute tubular necrosis，ATN）是引起肾性 ARF 最常见、最重要的原因。引起 ATN 的因素主要有：

（1）肾持续性缺血和再灌注损伤　肾前性病因（如休克早期）所致的低灌流若未及时纠正，持续性缺血将损伤肾小管上皮细胞，导致 ATN，使功能性肾衰转为器质性。此外，休克复苏若超过治疗时间窗，恢复血流的再灌注过程产生的氧自由基等，也可诱发 ATN。

（2）肾中毒　是引起 ATN 的另一重要病因，其毒物可分为外源性和内源性。外源性肾毒物主要包括重金属（汞、砷、铅、锑等）、药物（如氨基糖苷类抗生素、四环素族和两性霉素 B）、生物毒素（如蛇毒、蜂毒和生鱼胆）及有机溶剂（如四氯化碳、甲醇）等。内源性肾毒物主要有血红蛋白、肌红蛋白及尿酸。例如溶血，挤压综合征、过度运动等所致横纹肌溶解综合征时，大量血红蛋白与肌红蛋白分别从红细胞和肌肉释出，经肾小球滤过后在肾小管形成色素管型，导致管腔堵塞及直接毒性，引起 ATN。值得注意的是，高强度运动相关的 ARF 发病率呈上升趋势，提示需关注运动强度与健康风险的平衡。

肾缺血和肾中毒在许多病理情况下常同时或相继发生作用。例如，肾缺血常伴有毒性代谢产物的积聚，反之，肾毒物可引起局部血管痉挛导致肾缺血。

（3）传染性疾病　如流行性出血热、钩端螺旋体病等。其中，流行性出血热最常见，主要通过免疫复合物沉积以及周围循环障碍引起肾小管损伤，也可累及肾小球。

（三）肾后性急性肾衰竭

肾后性 ARF 是由肾以下尿路（从肾盏至尿道口）梗阻引起的急性肾衰竭，又称肾后性氮质血症（postrenal azotemia）。常见于双侧输尿管结石、前列腺增生、盆腔肿瘤等。尿路梗阻导致梗阻上方压力升高，引起肾盂积水，肾间质压力及肾小囊内压升高，导致肾小球有效滤过压下降而引起 GFR 降低，出现少尿、氮质血症和酸中毒等。肾后性 ARF 早期并无肾实质损害，如及时解除梗阻，肾功能可迅速恢复。

二、发病机制

ARF 的发病机制复杂，至今尚未完全阐明。不同原因所致 ARF 的机制不尽相同，但其中心环节均为 GFR 降低。下面主要介绍 ATN 所致少尿型 ARF 的发病机制。

扫一扫，查看此处教学资源

（一）肾血管及血流动力学异常

在 ARF 初期，肾皮质外层血流严重缺乏及肾髓质淤血，且肾缺血的严重程度与肾脏结构损伤及功能障碍呈正相关。因此，肾血管及血流动力学异常是 ARF 初期 GFR 降低和少尿的主要机制，具体如下所述。

1. 肾灌注压降低　当动脉血压低于 70mmHg 时，肾脏血液灌流量明显减少，加之肾小动脉收缩，

使 GFR 降低。

2. 肾血管收缩 血容量减少或血压降低时，全身血管收缩，以皮质肾单位入球小动脉收缩尤为明显，致使 GFR 降低。肾皮质血管收缩的机制：①交感 – 肾上腺髓质系统兴奋：有效循环血量减少或毒物的作用，使交感 – 肾上腺髓质系统兴奋，儿茶酚胺分泌增多，刺激 α_1 受体使肾入球小动脉收缩。②肾素 – 血管紧张素系统（RAS）激活：肾缺血、儿茶酚胺增多均可刺激肾球旁细胞分泌肾素，继而血管紧张素Ⅱ（AngⅡ）生成增多，导致入球小动脉和出球小动脉收缩。因肾皮质肾素丰富，故 RAS 激活是引起和维持肾皮质血管收缩的关键因素。③肾内收缩及舒张因子失衡：肾缺血或肾中毒使肾血管内皮细胞受损，使血管内皮源性收缩因子（如内皮素）分泌增多而血管内皮源性舒张因子（如一氧化氮）及肾间质细胞合成前列腺素减少。上述失衡加剧了肾血管的持续收缩，最终导致 GFR 降低。

3. 其他 肾缺血、缺氧及肾中毒时，肾脏细胞代谢障碍导致 ATP 生成减少，发生细胞水肿。肾毛细血管内皮细胞水肿可导致血管管腔狭窄，血流阻力增加，进一步减少肾血流。此外，ARF 患者常伴有血液黏滞度增高及血、尿中纤维蛋白降解产物（FDP）增多，以及肾小球毛细血管内有纤维蛋白和血小板沉积，提示肾内 DIC 可能在 ARF 的发病机制中发挥一定作用。

（二）肾小管损伤

肾小管损伤是 GFR 持续降低和少尿的维持机制，其作用主要通过肾小管阻塞、原尿回漏和管 – 球反馈机制三者共同实现。

1. 肾小管阻塞 ATN 时，脱落的细胞及其碎片、挤压综合征时的肌红蛋白、溶血时的血红蛋白等形成的管型或磺胺类药形成的结晶等，均可阻塞肾小管管腔，阻碍原尿通过，直接引起少尿。同时，由于管腔内压升高，肾小囊内压升高，从而降低 GFR 而致少尿。在部分持续少尿的 ARF 患者中，肾小管阻塞被认为是导致 GFR 降低的重要因素。

2. 原尿返漏 持续肾缺血或肾毒物作用，可导致肾小管上皮细胞坏死、脱落及基膜断裂，使原尿经受损肾小管壁漏入周围肾间质，除直接引起尿量减少外，还可导致肾间质水肿而压迫肾小管和管周毛细血管。肾小管受压迫可加重肾小管阻塞、使肾小囊内压升高，进一步降低 GFR；管周毛细血管受压迫使肾血流量更加减少，加重肾损害，形成恶性循环。

3. 管 – 球反馈机制 管 – 球反馈是肾单位实现滤过与重吸收平衡的关键自身调节机制。当小管液中溶质浓度发生变化时，致密斑与球旁细胞感知此信号，进而调节肾小球的灌流状态与 GFR，以维持二者的动态平衡。当肾缺血和肾毒物导致近曲小管和髓袢损伤时，Na^+ 和 Cl^- 重吸收显著减少，使流经致密斑的 NaCl 浓度升高。致密斑将信息通过管 – 球反馈机制传递至肾小球，引起入球小动脉收缩，GFR 降低；同时，致密斑信号抑制球旁细胞分泌肾素，使 AngⅡ（主要收缩出球小动脉）生成减少，使出球小动脉的收缩程度减弱（相对舒张）。入球小动脉收缩与出球小动脉相对舒张，共同导致 GFR 的降低。此外，受损肾小管上皮细胞释放的腺苷也参与其中：腺苷通过 A_1 受体使入球小动脉收缩，而通过 A_2 受体使出球小动脉扩张，二者共同作用加剧了 GFR 的降低。

（三）肾小球滤过系数降低

肾小球滤过率 = 滤过系数 × 有效滤过压。滤过系数（K_f）代表肾小球的通透能力，与滤过膜面积及其通透状态有关。肾缺血和肾中毒时 K_f 降低，与肾小球毛细血管内皮细胞肿胀、足细胞足突结构变化、滤过膜上的窗孔变小及密度减少有关。此外，肾缺血和肾中毒时，许多内源性及外源性的活性因子（如 AngⅡ、血栓素 A_2）释放，使肾小球系膜细胞收缩，肾小球滤过面积减少，引起 K_f 降低，从而降低 GFR。

总之，肾缺血和肾中毒等因素导致的肾血管及血流动力学变化、肾小管损伤和肾小球滤过系数降低是 ATN 引起少尿型 ARF 的主要机制（图 26–1）。

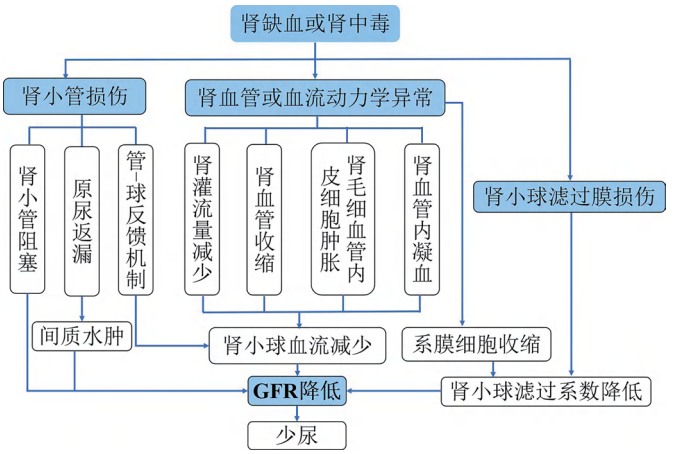


图 26–1　ATN 引起少尿型 ARF 发生机制示意图

三、机体代谢与功能变化

ARF 根据其发病时尿量是否减少，分为少尿型 ARF 和非少尿型 ARF。

（一）少尿型ARF

少尿型 ARF 的发展过程可分为少尿期、移行期、多尿期和恢复期，各阶段呈现出不同的代谢与功能变化。

1. 少尿期　发病后迅速出现少尿，并伴有内环境严重紊乱，是病情最危重的阶段。少尿期持续时间越长，预后越差。少尿期超过 1 个月，常表示肾脏损害严重，肾功能较难恢复。本期主要的代谢与功能变化如下：

（1）尿的变化　①尿量锐减：发病后迅速出现少尿或无尿，其发生与肾血管及血流动力学异常、肾小管损伤和肾小球滤过系数降低有关。②尿成分改变：尿比重低（＜ 1.015，常固定于 1.010 ～ 1.012），尿渗透压低于 350mmol/L，尿钠含量超过 40mmol/L，是肾小管损伤使浓缩稀释功能及重吸收功能障碍所致。此外，ATN 所致 ARF 的尿液中可出现红细胞、白细胞、蛋白质及各种管型，为肾小管结构受损及肾小球滤过功能障碍所致。

功能性 ARF 时，肾小管功能未受损，其少尿主要是由 GFR 显著降低所致，而器质性 ARF 有严重的肾小管功能障碍。因此，两者尿液成分存在本质上的差异（表 26–1）。准确鉴别二者，对于判断预后和指导治疗具有重要意义。

表 26–1　功能性与器质性 ARF 尿液变化的比较

	功能性肾衰竭	器质性肾衰竭
尿比重	＞ 1.020	＜ 1.015
尿渗透压［mOsm/（kg · H_2O）］	＞ 500	＜ 350
尿钠（mmol/L）	＜ 20	＞ 40
尿 / 血肌酐比	＞ 40	＜ 20
尿蛋白	阴性或微量	+ ～ ++++
尿常规	正常	红细胞、白细胞、坏死脱落的上皮细胞及各种管型
甘露醇利尿效应	好	差

（2）水中毒　由于尿量减少，加之体内分解代谢增强所致的内生水增多和过多输入葡萄糖溶液，极易导致水潴留，引起稀释性低钠血症，造成组织和细胞水肿。严重水中毒可引起心力衰竭、肺水肿及脑水肿，是 ARF 常见死因之一。因此，对 ARF 患者必须认真观察、记录液体出入量，严格控制补液速度与总量。

（3）高钾血症　是 ARF 患者最危险的变化，常为少尿期致死原因。其发生主要由于：①少尿使肾排钾减少。②组织损伤和分解代谢增加，使钾大量释放到细胞外液。③酸中毒时，细胞内钾离子外逸。④摄入过多含钾食物、药物、保钾利尿剂，以及输入库存血液等。高钾血症可引起心脏传导阻滞和心律失常，严重时可出现心室纤颤、心搏骤停而危及患者生命。

（4）代谢性酸中毒　ARF 引起的代谢性酸中毒，具有进行性、不易纠正的特点。其发生原因如下：① GFR 降低，酸性代谢产物排泄障碍。②肾小管分泌 H^+ 和 NH_4^+ 能力降低，使 $NaHCO_3$ 重吸收减少。③分解代谢增强，固定酸产生增多。代谢性酸中毒可抑制心血管系统和中枢神经系统，影响体内多种酶的活性，并促进高钾血症的发生。

（5）氮质血症　血液中尿素、肌酐、尿酸等非蛋白氮（NPN）含量显著增多，称为氮质血症。其发生主要与肾脏排泄功能障碍和体内蛋白质分解增加（如感染、中毒、组织严重创伤等）等因素有关。在 ARF 少尿期，氮质血症进行性加重，严重时可出现尿毒症。

2. 移行期　当尿量增加至每日 400mL 以上，标志着患者已度过危险的少尿期，进入移行期。此期提示肾小管上皮细胞已开始修复再生，是肾功能开始恢复和病情开始好转的信号。然而，由于肾脏的排泄功能尚未完全恢复，高钾血症、氮质血症及酸中毒等内环境紊乱尚不能立即得到改善。

3. 多尿期　此期尿量显著增多，常超过每日 3000mL。其发生机制为：①肾血流量与肾小球滤过功能逐步恢复。②修复后的肾小管上皮细胞，其重吸收功能尚未完全正常，重吸收水、钠功能仍然较弱。③肾间质水肿消退、肾小管阻塞解除。④少尿期潴留在体内的尿素等代谢产物大量滤过，使原尿渗透压升高，产生渗透性利尿。通常，少尿期体内蓄积的水分和尿素氮等代谢产物越多，多尿期尿量也越多。由于水和电解质大量丢失，患者多尿期易发生脱水、低钠血症和低钾血症，须密切监测并及时纠正。

4. 恢复期　多尿期持续 1 ～ 2 周后进入恢复期，尿量开始减少并逐渐恢复正常，血中 NPN 含量下降，水、电解质和酸碱平衡紊乱得到纠正。但肾小管功能需要数月甚至更长的时间才能完全恢复。

（二）非少尿型ARF

非少尿型 ARF 是指在进行性氮质血症的同时，每日尿量持续在 400mL 以上，甚至可达 1000 ～ 2000mL。近年来由于检测手段提高、诊断标准更新以及药物中毒性 ARF 发病率升高、大剂量强效利尿剂、扩血管药物的预防性使用与危重患者的有效抢救和支持治疗，其检出率呈增高趋势。非少尿型 ARF 时，肾脏泌尿功能障碍的严重程度较少尿型 ARF 轻，肾小管损害以尿浓缩功能障碍为主，故尿量较多、尿比重较低、尿钠含量较少，一般不出现高钾血症，但仍可出现氮质血症及代谢性酸中毒等。患者临床症状较轻，病程较短，并发症较少，预后较好；但若误诊或治疗不当，非少尿型 ARF 可转变为少尿型 ARF。

第二节　慢性肾衰竭

慢性肾衰竭（chronic renal failure，CRF）是指各种肾脏疾病引起肾单位进行性、不可逆性破坏，致使残存肾单位不能充分排出代谢废物及维持内环境稳定，出现代谢废物和毒物在体内潴留，水、电解质和酸碱平衡紊乱，伴有肾脏内分泌功能障碍的病理生理过程。CRF 发展呈渐进性，病程迁延，病情复杂，常以尿毒症为结局而导致死亡。

一、病因

凡能引起肾实质慢性进行性破坏的疾病均可导致 CRF，包括原发性与继发性两大类。原发性肾脏疾病主要包括慢性肾小球肾炎、慢性肾盂肾炎及肾结核等。继发于全身性疾病的进行性肾损害主要有糖尿病肾病、高血压性肾损害、过敏性紫癜肾炎、狼疮性肾炎等。既往研究认为，慢性肾小球肾炎是 CRF 最常见的病因，而近年的研究资料显示，糖尿病肾病和高血压性肾损害所致的肾损伤逐年增多，成为 CRF 的主因。

二、发病过程

慢性肾衰竭是各种慢性肾脏疾病（chronic kidney disease，CKD）持续进展的共同结局。CKD 是指各种原因引起的肾脏结构和功能异常（包括肾脏影像学检查异常、肾脏病理形态学异常、血和（或）尿成分异常）伴或不伴 GFR 下降［＜ 60mL/（min · 1.73m^2）］持续 3 个月以上。目前国际公认的 CKD 分期是以肾脏病预后质量倡议（K/DOQI）指定的指南为依据，根据 GFR 分为 1 ～ 5 期（表 26–2）。CKD 进展到 3 期以后患者逐步出现慢性肾功能不全或肾衰竭的临床表现，因此，CRF 的病程呈现为缓慢而渐进的发展过程。

表 26–2　CKD 的分期

分期	描述	GFR［mL/（min · 1.73m^2）］	特征
1	肾损伤（蛋白尿、镜下血尿），GFR 正常或增加	≥ 90	肾功能代偿，内环境相对稳定
2	肾损伤（蛋白尿、镜下血尿），GFR 轻度降低	60 ～ 89	血和（或）尿成分异常，但无明显临床症状
3	肾功能不全，GFR 中度降低	30 ～ 59	轻度肾功能不全临床症状
4	肾衰竭，GFR 严重降低	15 ～ 29	肾衰竭临床症状
5	肾衰竭及终末期肾病（ESRD）	＜ 15	全身性严重中毒症状

三、发病机制

CRF 是肾单位不断被破坏，有功能的肾单位逐渐减少，病情进行性加重的过程。其发生机制十分复杂，迄今为止尚未完全阐明。目前认为，CRF 是多种病理生理过程相互作用、进行性加重的结果。

（一）原发病的作用

各种慢性肾脏疾病和继发于全身性疾病的肾损害，可通过不同的机制导致肾单位破坏、功能丧失。①炎症损伤：如慢性肾小球肾炎、慢性肾盂肾炎、肾结核等。②缺血：如肾小动脉硬化症、结节性动脉周围炎等。③免疫反应：如膜性肾小球肾炎、系统性红斑狼疮等。④尿路梗阻：如尿路结石、前列腺增生等。⑤大分子沉积：如淀粉样变性等。

（二）继发性进行性肾小球硬化

大量研究证实，原发性疾病造成肾单位破坏，使肾功能损伤达到一定程度后，即使原始病因被去除，病情仍然进展，这表明继发性病变在后续肾损伤中起着重要的作用。目前认为，继发性进行性肾小球硬化是引起肾单位进一步丧失的重要因素，其机制主要有以下几个方面。

1. 健存肾单位血流动力学改变 1960 年，Bricker 提出健存肾单位学说，认为在持续不断的损害因素作用下，部分肾单位功能丧失，剩余的损伤较轻或未受损的“健存”肾单位通过增加工作负荷进行代偿。一旦代偿不足，机体则出现内环境紊乱表现。至 20 世纪 80 年代，Brenner 等对该学说进行了修正，提出“肾小球超滤学说”。该学说强调，健存肾单位因为功能代偿，其血流量和血管内流体静压增高，进而 GFR 相应增高，形成高灌注、高压力和高滤过的“三高”状态。这会损害肾小球足细胞和基膜，引起肾小球发生纤维化与硬化，进一步破坏健存肾单位并加剧其减少，形成恶性循环，是 CRF 发展至尿毒症的重要原因之一。

2. 系膜细胞增生和细胞外基质增多 肾小球系膜细胞是合成和分泌细胞外基质的主要细胞。其异常增殖及细胞外基质过度生成和沉积，是肾小球硬化机制的关键环节，也是健存肾小球代偿性改变的体现。多种致病因素，如内毒素、免疫复合物、糖基化终末产物及各种炎症介质和细胞因子，均可刺激系膜细胞增生并诱导其释放多种细胞因子，促进细胞外基质合成与沉积，最终导致肾小球纤维化与硬化。

（三）肾小管–间质损伤

肾小管 – 间质损伤与 CRF 的发生发展具有密切的相关性，其主要病理变化有肾小管上皮细胞肥大或萎缩、增生或坏死脱落并堵塞管腔、上皮细胞间质转化、间质炎症与纤维化。慢性炎症、慢性缺氧和肾小管的高代谢等综合作用可引起肾小管 – 间质损伤。

四、机体代谢与功能变化

（一）泌尿功能障碍

1. 尿量变化 ①夜尿：CRF 早期即出现夜间排尿增多，可接近甚至超过白天尿量，其机制尚未完全阐明，可能主要与肾浓缩功能下降、GFR 昼夜节律紊乱及平卧后肾血流改善有关。②多尿：指成人 24 小时尿量超过 2000mL，其机制包括：残存肾小球的血流量增多，原尿生成多、流速快，使肾小管未能充分重吸收；原尿中的溶质（如尿素等）增多产生渗透性利尿；肾髓质高渗环境被破坏使尿浓缩功能降低。③少尿：CRF 晚期健存肾单位极度减少，使 GFR 显著降低所致。

2. 尿渗透压变化 临床上通常以检测尿比重来评估尿渗透压，其变化反映了肾小管浓缩与稀释功能。CRF 早期，肾小管浓缩功能减退而稀释功能尚存，因此，其渗透压低于血浆，出现低比重尿或低渗尿。CRF 晚期，肾小管浓缩与稀释功能均丧失，尿比重固定在 1.008 ～ 1.012 之间，此时尿渗透压接近血浆渗透压（300mOsm/（kg・H_2O））, 称为等渗尿。这是肾小管功能严重丧失的标志。

3. 尿成分变化 CRF 时，由于肾小球毛细血管通透性增强或基膜破坏，或（和）肾小管重吸收减少，可出现蛋白尿、血尿。管型尿的形成与尿液酸碱度、尿蛋白性质与浓度以及尿量有密切关系。CRF 时肾小管内可形成各种管型，其中以颗粒管型最为常见。

（二）氮质血症

CRF 时，由于 GFR 下降导致含氮的代谢产物（如尿素、肌酐、尿酸等）在体内蓄积，因而血中 NPN 含量增高（＞ 28.6mmol/L，或＞ 40mg/dL），称为氮质血症。

1. 血浆尿素氮 CRF 时血浆尿素氮浓度与 GFR 的变化、外源性（蛋白质摄入）和内源性（感染、胃肠道出血等）尿素负荷有关。在 CRF 早期，血尿素氮水平仍在正常范围内，只有在较晚期才能明显地反映肾功能损害程度。

2. 血浆肌酐 血浆肌酐浓度与肌肉中磷酸肌酸分解产生的肌酐量和肾脏排泄肌酐的功能有关。在 CRF 早期，血浆肌酐浓度变化并不明显，只在晚期才明显升高。

3. 血浆尿酸氮　CRF 时血浆尿酸虽有一定程度的升高，但较尿素、肌酐为轻。这主要与肾远曲小管分泌尿酸增多和肠道尿酸分解增强有关。

（三）水、电解质和酸碱平衡紊乱

1. 水钠代谢障碍　CRF 时，肾脏对水、钠的调节能力降低。水摄入增加时可发生水潴留，引起脑水肿、肺水肿和水中毒；而严格限制水摄入量，则可能发生脱水而致血容量减少。水代谢紊乱与健存肾单位减少以及肾小管浓缩和稀释功能降低有关。

随着健存肾单位的进一步减少，肾重吸收钠的能力下降，如合并钠摄入不足，易发生低钠血症及体内总钠量减少。失钠的机制主要有：①渗透性利尿使近曲小管对水重吸收减少，钠随水排出增多。同时残存肾单位的原尿形成增多、流速快，妨碍肾小管对钠的重吸收。②体内甲基胍蓄积，抑制肾小管重吸收钠。③呕吐、腹泻使消化道丢失钠。CRF 晚期，常因少尿、尿钠排出减少而致血钠增高，如合并钠摄入过多易导致水钠潴留，引起或加重水肿、高血压、心力衰竭等不良后果。

2. 钾代谢障碍　CRF 患者只要尿量不减少，血钾可长期维持正常。如进食过少、严重腹泻，或应用排钾利尿药过多时，可出现低钾血症。当晚期患者出现少尿、严重酸中毒、急性感染、摄钾过多或长期应用保钾利尿药时，可发生高钾血症。高钾血症和低钾血症均可影响神经肌肉和心脏的活动，严重时可引起严重心律失常，甚至心搏骤停。

3. 钙、磷代谢障碍　CRF 时，血磷升高、血钙降低，并继发甲状旁腺功能亢进和肾性骨营养不良。

（1）高磷血症　CRF 早期，GFR 降低，尿磷排出减少而致暂时性高磷血症，继而引起血钙降低。血钙减少可刺激甲状旁腺分泌甲状旁腺素（parathyroid hormone，PTH），抑制肾脏对磷的重吸收，使磷排出增多而维持血磷在正常范围内。CRF 晚期，GFR 极度下降，血磷显著升高，此时 PTH 增多已不能充分排磷，反而加强溶骨作用，使骨磷释放增多，血磷水平不断升高，形成恶性循环。同时，由于 PTH 的溶骨作用，促进骨质脱钙，造成肾性骨营养不良。

（2）低钙血症　CRF 时血钙降低的机制有：①血浆钙磷乘积为一常数，血磷增高必致血钙降低。②肾实质损伤导致 1,25-（OH）$_2D_3$ 生成不足，小肠对钙的吸收减少。③血磷增高时，磷酸根自肠道排出增多，可与食物中的钙形成不溶性磷酸钙，妨碍肠钙吸收。④肾毒物滞留可损伤肠道，影响肠道钙磷吸收。

4. 镁代谢障碍　CRF 晚期少尿时，镁排出障碍，引起高镁血症。常表现为恶心、呕吐、全身乏力、血管扩张、中枢神经系统抑制等症状，严重时可出现呼吸麻痹、心跳停止。

5. 代谢性酸中毒　CRF 时肾单位进行性破坏，可引起代谢性酸中毒。发生酸中毒主要与下列因素有关：GFR 降低使固定酸滤过减少；肾小管泌 H^+ 和泌 NH_4^+ 减少，重吸收 $NaHCO_3$ 减少；机体分解代谢增强，使酸性代谢产物生成增多。

（四）肾性骨营养不良

肾性骨营养不良（renal osteodystrophy）亦称肾性骨病，包括儿童肾性佝偻病和成人的骨质软化、纤维性骨炎、骨质疏松和骨囊性纤维化等。其发病机制与下列因素有关（图 26-2）。①继发性甲状旁腺功能亢进：CRF 时，高磷血症和低钙血症可导致继发性甲状旁腺功能亢进，血中 PTH 水平升高。持续性增加的 PTH 可通过促进破骨细胞生成与活化，导致骨基质和骨盐大量溶解。②维生素 D_3 活化障碍：维生素 D_3 需在肾脏经 1α- 羟化酶催化，转化为其活性形式 1,25-（OH）$_2D_3$。CRF 时，该酶活性显著降低使 1,25-（OH）$_2D_3$ 合成不足，导致肠道钙吸收减少，引发低钙血症；同时，骨盐沉积过程受阻，最终导致骨质钙化障碍。③酸中毒：CRF 时，多伴有持续性代谢性酸中毒，其促进肾性骨营养不良发生的机制与酸中毒促进骨盐溶解、干扰 1,25-（OH）$_2D_3$ 的合成、干扰肠道吸收钙有关。④铝积聚：

CRF 时，由于肾脏排铝功能减弱，加之患者需要长期口服结合肠道内磷的药物（如氢氧化铝、碳酸铝凝胶等），铝被机体吸收发生铝积聚。铝既可抑制骨盐沉着从而干扰骨质形成，又可抑制成骨细胞功能使骨质形成受阻。

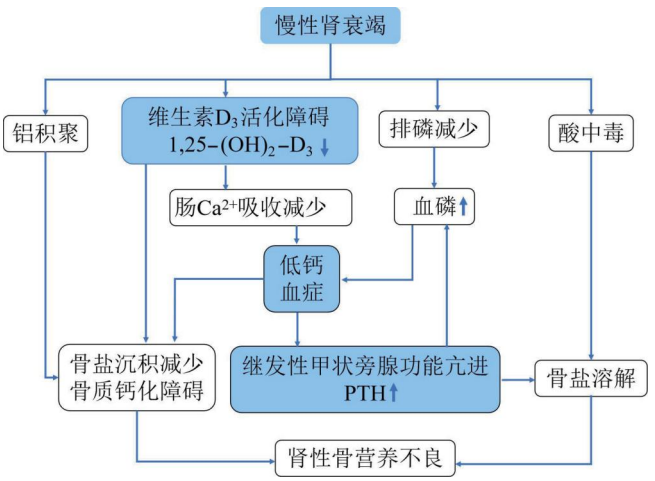


图 26–2 肾性骨营养不良发生机制示意图

（五）肾性高血压

因肾脏疾病引起的高血压称为肾性高血压（renal hypertension）。CRF 患者常伴发高血压的机制：①水钠潴留：CRF 时大量肾单位破坏，肾排钠排水功能降低，导致水钠潴留，继而引起血容量增加、心输出量增多而使血压升高。主要由水钠潴留引起的高血压称为钠依赖性高血压。②肾素分泌增多：CRF 时 RAS 激活，AngⅡ形成增多。AngⅡ可直接引起小动脉收缩使外周阻力增加，又能促使醛固酮分泌导致水钠潴留，引起血压升高。这种主要由肾素和 AngⅡ增多引起的高血压称为肾素依赖性高血压。③肾脏扩血管物质生成减少：CRF 时肾间质细胞分泌前列腺素 A_2（PGA_2）和前列腺素 E_2（PGE_2）、激肽等舒张血管物质减少，血压升高。肾性高血压又可进一步损害肾功能，导致恶性循环。

（六）出血倾向

出血倾向主要表现为皮下瘀斑和黏膜出血，如鼻衄、胃肠道出血等。其发生主要是血中毒性物质对血小板功能的抑制：血小板第 3 因子释放受到抑制，致凝血酶原激活物生成减少；血小板黏附和聚集功能减弱，致出血时间延长。

（七）肾性贫血

CRF 患者大多伴有贫血，且程度常与肾功能损害程度一致。发生机制如下：①由于肾实质破坏，促红细胞生成素（erythropoietin，EPO）产生减少，使骨髓红细胞生成减少。②体内毒性物质蓄积使骨髓造血功能受到抑制。③胃肠功能减退使铁和叶酸等造血原料的吸收减少和再利用障碍。④毒性物质使红细胞破坏增多，另外出血可进一步加重贫血。

第三节 尿毒症

急、慢性肾衰竭发展到最严重阶段，由于肾单位大量破坏，使代谢产物和内源性毒性物质在体内大量蓄积、水和电解质及酸碱平衡紊乱、肾脏内分泌功能严重失调，从而引起一系列自身中毒症状，

称为尿毒症（uremia）。有学者形象地将它称作“集各系统症状于一身的综合征”。

一、尿毒症毒素

尿毒症的发病机制非常复杂，目前认为可能是多因素综合作用的结果，其中毒性物质蓄积在尿毒症发病中起着重要作用。能引起尿毒症症状的代谢产物或毒性物质，称为尿毒症毒素。

（一）来源

来源有：①正常代谢产物在体内蓄积，如尿素、胍、多胺等。②正常生理活性物质的浓度过高，如 PTH 等。③毒性物质经机体代谢所产生的新毒性物质。④外源性毒物未经机体解毒、排泄而在体内潴留，如铝潴留等。

（二）分类

根据分子量可分为三类：①小分子毒素：分子量＜ 0.5kDa，包括尿素、肌酐、胍类、胺类、酚等。②中分子毒素：分子量 0.5 ～ 5kDa，多为细胞和细菌的裂解产物。③大分子毒素：分子量＞ 5kDa，主要是体内异常增多的激素，如 PTH、胃泌素、生长激素等。

二、尿毒症时机体代谢和功能变化

尿毒症时，除了 ARF 和 CRF 时表现出来的代谢和功能变化外，还可出现各系统功能及代谢障碍所引起的临床表现。

（一）神经系统

神经系统可表现为尿毒症性脑病和周围神经病变。尿毒症性脑病的临床表现有头痛、头昏、理解力和记忆力减退，严重时可出现精神抑郁、嗜睡、昏迷等。周围神经病变表现为乏力、足部发麻、腱反射减弱或消失，最后出现麻痹。其发生机制可能与毒性物质的蓄积引起神经元变性、脑循环与脑代谢障碍、电解质和酸碱平衡紊乱有关。

（二）消化系统

消化系统症状是尿毒症患者最早出现和最突出的症状，主要表现为食欲减退、恶心、呕吐、腹泻、口腔黏膜溃疡、消化道出血等。其主要机制：消化道排出尿素增多，经细菌尿素酶分解生成氨刺激胃肠黏膜，引起炎症和溃疡；肾实质损伤，灭活胃泌素减少，PTH 增多又刺激胃泌素释放，进而刺激胃酸分泌，促使溃疡形成。

（三）心血管系统

心血管系统主要表现为充血性心力衰竭和心律失常，晚期可出现尿毒症性心包炎（纤维蛋白性心包炎）等。心血管功能障碍与肾性高血压、水钠潴留、酸中毒、贫血、高钾血症、毒性物质等因素有关。

（四）呼吸系统

呼吸系统可出现酸中毒固有的深大呼吸（Kussmaul 呼吸），甚至潮式呼吸，尿素经唾液酶分解生成氨可使呼气有氨味，伴有肺水肿、纤维蛋白性胸膜炎及肺钙化等并发症。

（五）免疫系统

细胞免疫反应受到明显抑制，体液免疫正常或稍弱。患者常并发严重感染，为尿毒症的主要死因

之一。其发生机制可能与毒性物质对淋巴细胞分化和成熟的抑制作用或对淋巴细胞的毒性作用有关。

（六）皮肤

皮肤改变常见皮肤瘙痒、干燥和脱屑。其中皮肤瘙痒是尿毒症患者常见的症状，可能与毒性物质直接刺激皮肤感觉神经末梢有关。汗液中有较高浓度的尿素，在汗腺开口处可见白色尿素结晶，称为尿素霜。此外，患者还可出现尿毒症特殊面容，表现为皮肤黑色素沉积、贫血以及眼睑肿胀等。

（七）物质代谢

1. 糖代谢紊乱 约半数患者表现为葡萄糖耐量降低，其机制可能与胰高血糖素水平升高和外周组织对胰岛素的反应性降低等因素有关。

2. 蛋白质代谢紊乱 表现为负氮平衡，患者出现消瘦、低蛋白血症、恶病质。其机制可能与毒素的作用使蛋白质合成障碍、分解加强，加上患者厌食、恶心、呕吐等使蛋白质摄入不足有关。

3. 脂肪代谢紊乱 表现为以甘油三酯含量增高为主的高脂血症，可能是胰岛素拮抗物质使肝脏合成甘油三酯增多或脂蛋白酶活性降低使甘油三酯清除减少所致。

第四节 肾衰竭防治的病理生理基础

一、急性肾衰竭防治的病理生理基础

（一）积极治疗原发病或控制致病因素

尽可能明确并消除病因。如纠正血容量不足，抗休克，解除肾血管的阻塞，尽快清除肾毒物，解除尿路阻塞等；合理用药，避免使用对肾脏有损害作用的药物。

（二）纠正内环境紊乱

纠正水和电解质紊乱，处理高钾血症，纠正代谢性酸中毒，控制氮质血症。

（三）抗感染和营养支持

急性肾衰竭易合并感染，抗感染治疗至关重要，应用抗生素时需规避肾毒性。营养支持可维持机体营养与正常代谢，但需严格限制蛋白质摄入；对于高分解代谢、营养不良及接受透析的患者，蛋白质摄入量可适当放宽，无法口服者需进行全静脉营养支持。

（四）针对发生机制用药

自由基清除剂、RAS 的阻断剂、钙通道阻断剂、能量合剂、膜稳定剂等可用。

二、慢性肾衰竭和尿毒症防治的病理生理基础

（一）治疗原发病

积极治疗原发病，可防止肾实质的继续破坏，从而改善肾功能。

（二）消除加重肾损伤的因素

控制感染、高血压、心力衰竭等，避免使用血管收缩药物与肾毒性药物，及时纠正水、电解质和

酸碱平衡紊乱，以延缓进展。

（三）饮食控制与营养疗法

饮食控制与营养疗法是非透析治疗的基础且有效措施，核心为控制蛋白质摄入量与成分，需采用优质低蛋白、高热量饮食，以保证充足能量供给、减少蛋白质分解；同时还需控制磷、嘌呤及脂质摄入。

（四）透析疗法

该疗法基于膜平衡原理，将尿毒症患者血液与特定成分透析液分别在透析膜两侧流动，膜两侧可透过半透膜的分子依浓度梯度跨膜移动并达动态平衡，以此清除患者体内蓄积的毒素，同时从透析液中补充人体所需物质。临床主要分为血液透析（人工肾）与腹膜透析两类。

（五）肾移植

肾移植是当前治疗尿毒症最根本的方法。随着移植技术不断提高，更有效的免疫抑制剂的应用及异种器官移植研究的深入，肾移植的治疗水平与应用范围将进一步扩大。

复习思考题

1. 试分析汞中毒引起急性肾衰竭的发生机制。
2. 试分析少尿期为什么是急性肾衰竭患者最危险的阶段。
3. 如何鉴别功能性急性肾衰竭和器质性急性肾衰竭？并说明其临床意义。
4. 试分析慢性肾衰竭和高血压的关系。
5. 试分析慢性肾衰竭患者容易发生骨折的机制。

扫一扫，查阅本章所有数字资源

扫一扫，查看此处教学资源

附篇　病理学常用研究方法简介

病理学是医学基础学科的重要组成部分，其研究方法体系以大体观察和组织细胞学观察为基石。随着现代分子病理学、数字病理学和人工智能辅助诊断等新兴技术的快速发展，现代病理学研究已形成多层次的方法技术体系。以下简要介绍常用病理学研究方法。

一、大体、组织与细胞病理学技术

1. 大体观察　主要运用肉眼或辅以放大镜、量尺等辅助工具，对检查材料及其病变性状（包括大小、形态、色泽、重量、质地、表面及切面状态、病灶特性、与周围组织和器官的关系等）进行细致解剖、观测、取材和记录。是病理学主要的观察手段之一。

2. 组织病理学观察　是将病变组织取材后制成切片，用不同方法染色后在光学显微镜下观察其形态结构特点，并做出病理诊断的一种实验方法。最常用的制片技术和染色方法是石蜡切片和苏木素－伊红（hematoxylin andeosin，HE）染色，所制组织切片可长期保存。冰冻切片属于快速制片技术，低温使组织硬化后直接切片。由于不需经过固定、包埋和切片后处理等步骤，能很好地保存组织的抗原和酶活性，更适用于手术中的快速病理诊断。

3. 细胞病理学观察　是通过各种采集器采集病灶处的细胞，并进行涂片染色观察和诊断的一种方法。细胞可来源于：①消化道、鼻咽部、女性生殖道等部位的脱落细胞。②自然分泌物、体液及排泄物中的细胞。③通过内镜采集的细胞或通过穿刺病变部位所吸取的细胞。该方法观察操作简便，患者痛苦少，易于接受，但最后确定是否为恶性病变仍需经活检证实。该方法除了可用于临床诊断，还可用于肿瘤的筛查。

4. 液体活检技术　是通过检测患者血液或体液等样本，进而反映肿瘤分子谱特征的一种微创检测技术。其研究对象为循环肿瘤细胞、循环肿瘤 DNA 与循环肿瘤 RNA（主要是微小 RNA）。该技术可在疾病的不同阶段多次进行检测，在肿瘤的早期诊断、疗效监测、预后评估及个体化治疗中具有重要的临床意义。

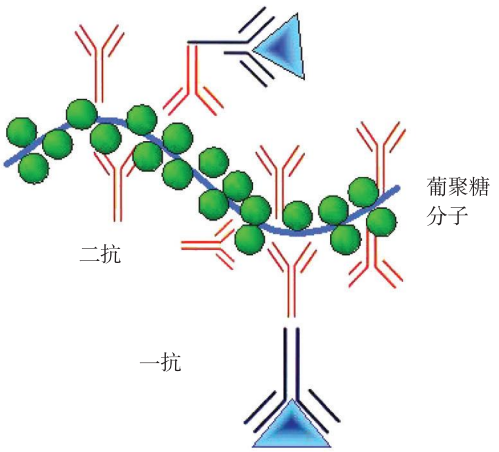
二、组织化学与免疫组织化学技术

1. 组织化学技术　组织化学（histochemistry）技术一般称为特殊染色，是通过应用某些显色试剂，与组织或细胞的各类化学成分（如蛋白质、酶类、糖类、脂类等）进行特异性结合并显色的技术。如用苏丹Ⅲ染色显示脂滴，普鲁士蓝染色显示含铁血黄素颗粒等。该技术还可保存组织原有的形态改变，达到形态观察与代谢变化观察相结合的目的。

2. 免疫组织化学技术　免疫组织化学（immunohistochemistry，IHC）技术简称免疫组化，是利用抗原与抗体特异性结合的原理，通过化学反应使标记抗体的显色剂显色，对组织细胞内的抗原进行定位、定性及定量研究。IHC 技术具有较高的敏感性和特异性，能将观察形态学改变与检测功能、代谢变化相结合，直接在组织切片、细胞涂片或培养细胞爬片上观测蛋白质或多肽类物质的定性与定位。

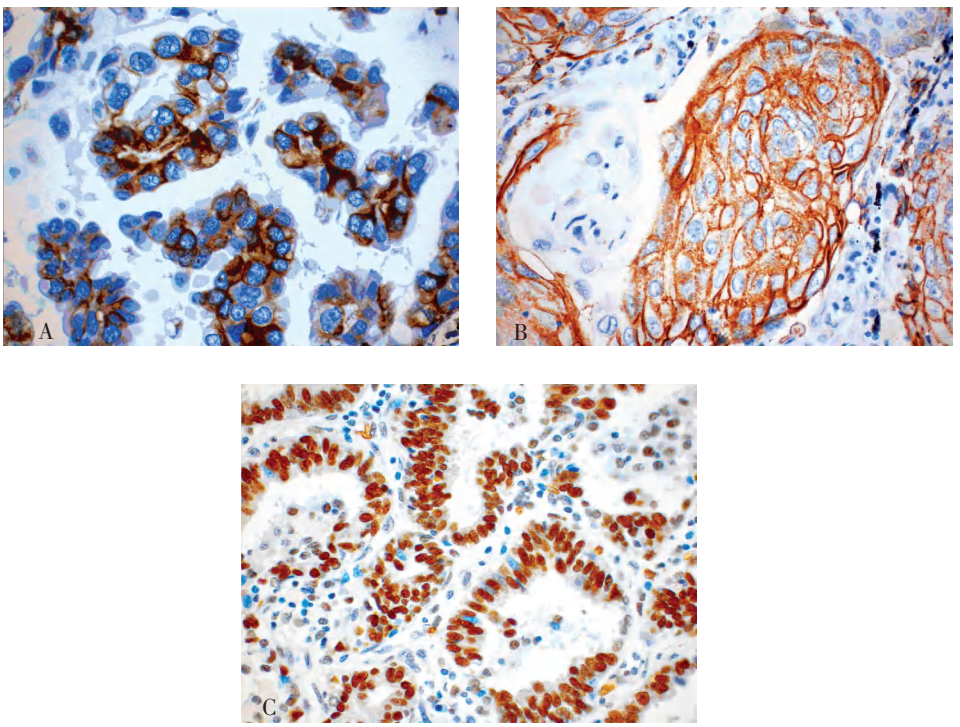
（1）IHC 染色方法和检测系统　根据标记物性质可分为荧光法，酶法，免疫金、银及铁标记技术，免疫电子显微镜技术等；按染色步骤可分为间接法和双标记或多重标记法；按结合方式可分抗原－抗体结合，如过氧化物酶－抗过氧化物酶抗体复合物（peroxidase–anti–peroxidase antibody complex，PAP）法

和标记的葡聚糖聚合物（labeled dextranpolymer，LDP）染色法（附图 1），以及亲和素 – 生物素技术，如经典的卵白素 – 生物素 – 酶复合物（avidin–biotin–peroxidase complex，ABC）染色法、标记的链亲和素 – 生物素（labeled streptavidin–biotin，LSAB）染色法等，其中 LDP 法和 LSAB 法是最常使用的方法，阳性染色呈棕黄色细颗粒状。



附图 1　免疫组织化学原理模式图
（标记的葡聚糖聚合物染色法）

（2）IHC 染色结果　IHC 染色的呈色深浅可反映抗原存在的数量，可作为定性、定位和定量的依据，阳性信号判读时需染色清晰、定位准确。常见的抗原表达阳性定位有以下几种：①细胞质阳性反应。②细胞膜阳性反应。③细胞核阳性反应（附图 2）。由于抗原分布本身特性或制样的影响，有时可见细胞质和细胞膜同时出现阳性反应。



A. 细胞质阳性（Vimentin）；B. 细胞膜阳性（E–cadherin）；C. 细胞核阳性（Snail）

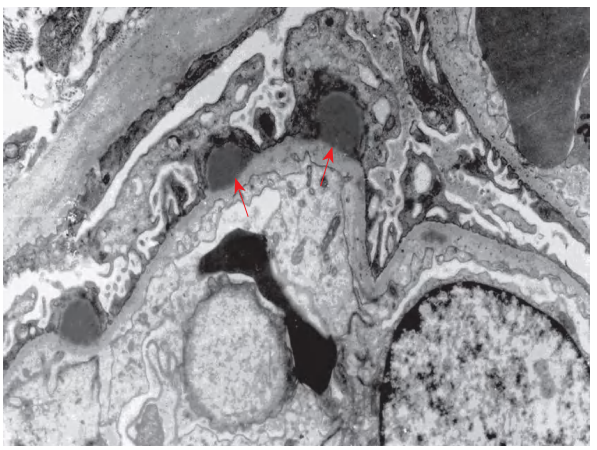
附图 2　免疫组织化学染色阳性信号定位

（3）IHC 技术的应用　IHC 可用于各种蛋白质或者肽类物质的表达水平检测、细胞类型判定、细胞增殖与凋亡研究、激素受体和耐药基因蛋白表达的检测等；判断肿瘤细胞的来源与分化表型、确定肿瘤分期、评估肿瘤预后、筛选肿瘤靶向治疗药物等。IHC 与杂交技术、激光扫描共聚焦显微术、生物芯片技术等相结合，有助于肿瘤的精准诊断与治疗。

三、电子显微镜技术

电子显微镜技术（electron microscope，EM）简称电镜，是利用电子束和电子透镜观察经特殊制备样本的微细结构与形态的技术。借助该技术可观察到各种细胞器和细胞核的微细结构及其病理变化

（附图 3）。目前电镜分辨率可达 0.14nm，有效放大倍数为 100 万倍。透射电子显微镜是最广泛应用于生物医学领域的电镜。扫描电子显微镜具有对样本进行三维形貌的细微显示和定量功能。免疫电镜、超高压电镜、电镜细胞化学技术、电镜图像分析技术及全息显微术等技术手段也先后发展起来。



驼峰状沉积物位于毛细血管基膜外侧

附图 3　毛细血管内增生性肾小球肾炎电镜观察

四、原位杂交技术

原位杂交（in situ hybridization，ISH）是用标记的已知序列核苷酸片段作为探针，通过杂交直接在组织切片、细胞涂片或培养细胞爬片上检测某种 DNA 或 RNA 序列的技术。根据所选用的探针和待检靶序列的不同，分为 DNA–DNA 杂交、DNA–RNA 杂交和 RNA–RNA 杂交。

1. 探针的选择和标记　探针是含有互补序列的、被标记的外源性 DNA 或 RNA 片段。用于 ISH 的探针有双链 cDNA 探针、单链 cDNA 探针、单链 cRNA 探针和合成的寡核苷酸探针等。

2. 荧光原位杂交（fluorescence in situ hybridization，FISH）　分为直接法和间接法。直接法是以荧光素直接标记已知 DNA 探针，检测靶序列 DNA 的方法；间接法是以非荧光素标记已知 DNA 探针，再桥连一个荧光素标记的抗体。

3. 原位杂交技术的应用　①细胞特异性 mRNA 的转录定位。②病原微生物检测，感染组织中病毒 DNA/RNA 的检测和定位。③癌基因、抑癌基因及各种功能基因在转录水平的表达变化检测。④基因在染色体以及染色体端粒序列的定位。⑤检测染色体的变化。⑥分裂间期细胞的遗传学特征等。

五、原位多聚酶链式反应技术

原位多聚酶链式反应技术（in situ polymerase chain reaction，in situ PCR）将 PCR 的高效扩增与 ISH 的组织学定位优势相结合，对冷冻或石蜡切片、细胞涂片或培养细胞爬片上的核酸片段进行高效快速扩增，以检测细胞内单一拷贝或低拷贝的待测核酸序列。该技术不仅可用于低拷贝内源性基因的检测和定位，还可用于基因突变、基因重排和染色体易位等研究，以及外源性基因的检测和定位。

六、显微切割术

显微切割术（microdissection）是在显微镜直视下通过显微操作系统从冷冻或石蜡切片、细胞涂片上的任一区域内切割下几百个、几十个同类细胞，或单个细胞甚至目标染色体的一种实验技术。根据需要，在显微切割前还可应用组织化学、IHC、ISH、原位末端标记、in situ PCR、荧光原位杂交、特殊染色等方法，对需要切割的组织内成分进行标记。该方法包括手动直接显微切割、机械辅助显微切割、液压控制显微切割和激光捕获显微切割法等。激光捕获显微切割是目前最为先进的方式，可快速、

方便地从大量的研究材料中迅速捕获较多的目的组分，自动化程度高，已被广泛应用。

七、激光扫描共聚焦显微术

激光扫描共聚焦显微镜（laser scanning confocal microscope，LSCM）是一套采用激光作为光源，在普通光学显微镜的基础上，采用共轭聚焦原理和装置，并利用计算机对所观测的对象进行数字图像处理的观察、分析和输出系统。可对较厚样品进行连续光学切片及三维重建。与其他技术相结合还可实现活细胞的动态观察、多重免疫荧光标记或离子荧光标记，以研究活细胞的功能与代谢过程。具有分辨率高、灵敏度高、扫描速度快、扫描范围大等特点。其主要功能包括：①组织、细胞光学切片观察。②三维图像重建。③对活细胞的长时间动态观察。④细胞内酸碱度及细胞内离子的定量测定。⑤荧光漂白恢复技术。⑥细胞膜流动性定性和定量测定。⑦光活化技术。⑧细胞间通信研究。⑨多光子技术。

八、流式细胞术

流式细胞术（flow cytometry，FCM）是一种在功能水平上对单细胞或其他生物粒子进行定量分析和分选的技术，主要特点是测量速度快，可进行多参数测量，具有独特的高分辨率。在定性、定量分析的基础上，还可将不同的细胞或微粒亚群分选出来，经定向收集后进一步培养或观测。

FCM 样本制备的基本原则是：①保持样本新鲜，尽快完成样本制备和检测。②对细胞样本进行适当洗涤、酶消化，使黏附的细胞成为单细胞状态。③对新鲜实体瘤组织可选用或联合使用酶消化法、机械打散法、化学分散法和表面活化剂处理法，以获得单细胞悬液。④对石蜡包埋组织应先切成厚蜡片，经脱蜡、水化，再用盐酸－胃蛋白酶消化，制备单细胞悬液。⑤单细胞悬液的细胞数一般应不少于 10^6 个，可采用低温、醇类固定和醛类固定保存。

FCM 主要应用于：①分析细胞周期、细胞增殖动力学。②分析细胞的增殖与凋亡。③分析细胞分化、辅助鉴别良恶性肿瘤。④细胞或微粒的分选和细胞收集。⑤检测分析药物在细胞中的含量、分布及作用机制等。

九、比较基因组杂交技术

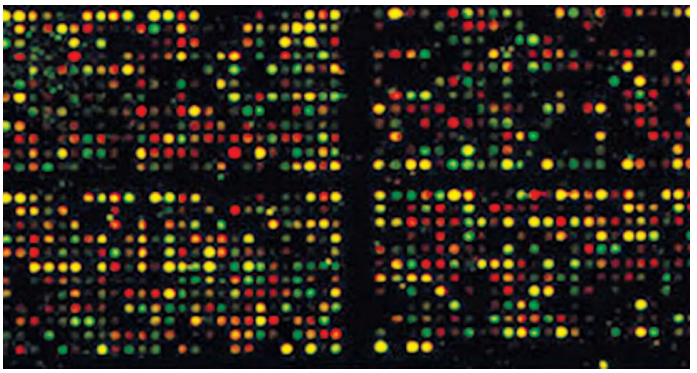
比较基因组杂交（comparative genomic hybridization，CGH）是通过一次杂交实验即可在整条染色体或染色体区带水平对不同基因组间 DNA 序列拷贝数的差异进行检测并定位的一种技术。其优点是：①实验所需样本 DNA 量较少，一次杂交即可检查待测组织细胞整个基因组的染色体拷贝数量变化。②该方法适用于外周血、培养细胞和新鲜组织样本，存档组织（如甲醛固定石蜡包埋组织样本），以及因 DNA 量过少而经 PCR 扩增的样本。

十、生物芯片技术

生物芯片技术（biochip technique）是通过缩微技术，根据分子间特异性相互作用的原理，将生命科学领域中不连续的分析过程集成于硅芯片或玻璃芯片表面的微型生物化学分析系统。可实现对细胞、蛋白质、基因及其他生物组分的准确、快速、高通量检测。生物芯片包括基因芯片、蛋白质芯片和组织芯片等。

1. 基因芯片（gene chip） 又称 DNA 芯片或 DNA 微阵列，是指固着在固相载体上的高密度 DNA 微点阵，即将大量靶基因或寡核苷酸片段有序地、高密度地排列在固相表面，通过检测每个探针分子的杂交信号强度而获取样品分子的数量和序列信息。其应用领域主要包括基因表达谱分析、基因分型、基因突变和基因组多态性检测、寻找新基因、基因文库作图、重测序以及抗生素和抗肿瘤药物的筛选和疾病基因诊断等方面（附图 4）。

2. 蛋白质芯片（protein chip） 又称蛋白质微阵列，是一种高密度的蛋白质阵列和高通量的蛋白功能分析技术。是在一个载体上点布高密度、不同种类的蛋白质，再用荧光标记的已知抗体或配体，与待测样本中的抗体或配体一起同芯片上的蛋白质竞争结合，在扫描仪上读出荧光强弱，再经计算机分析计算出待测样本结果。该技术可用于基因表达的筛选、特异性抗原抗体检测、蛋白质筛选、生化反应检测、药物筛选、疾病诊断等。



杂交双色荧光标记叠加图

附图 4 基因芯片

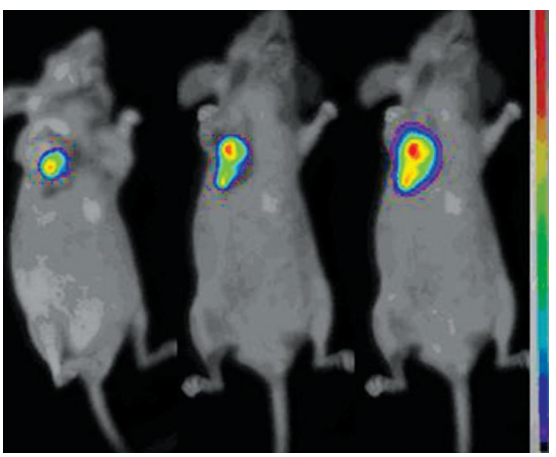
3. 组织芯片（tissue chip） 又称组织微阵列，是将数以千计的、不同来源的组织标本以规则阵列方式粘贴到同一张固相载体（如玻璃片或硅片）上，形成微缩组织切片，并进行同一指标的原位组织学研究。具有体积小、耗材少、信息含量大，并可根据不同的需求进行组合并制成各种组织芯片，进行各种原位组织学的研究和观察。

十一、基因测序技术

基因测序技术是获得目的 DNA 片段碱基排列顺序和变异信息的技术。主要包括一代测序、二代测序和单分子测序等。一代测序方法简便、分辨率高，但一次只能获得一条长度为 700 ～ 1000 个碱基的序列。二代测序是目前主流的测序技术，具有大规模、高通量、短时间、低成本等特点，一次能对高达几百万条的 DNA 分子进行测序。但缺点在于其获得的单条序列长度短（不超过 500bp），获取准确的基因序列信息依赖于较高的测序覆盖度和准确的序列拼接技术。单分子测序具有读长较长、样本需求少、可直接测定核苷酸甲基化状态和低频突变的优点，不通过 PCR 扩增也避免了扩增过程中出现错配的可能。

十二、动物活体成像技术

动物活体成像（animals living imaging）技术是应用影像学方法，利用生物发光成像对活体病灶的大小进行无损伤的直观准确检测（附图 5）。其特点是可非侵入性、实时及连续动态监测体内的各种生物学过程，以及在不处死实验动物的前提下，实时监测体内疾病变化的整个过程。不仅可减少实验动物的数量，还可对同一动物体进行连续观察，减少动物个体间差异的影响，有利于长期观察活体动物体内的各种生物学行为。该技术具有无放射性、可同时进行多个小动物成像、操作简单等特点。



皮下接种的人乳腺癌细胞系 MCF-7-luc 在裸鼠体内的生长情况，随着肿瘤的体积增大，荧光信号逐渐增强

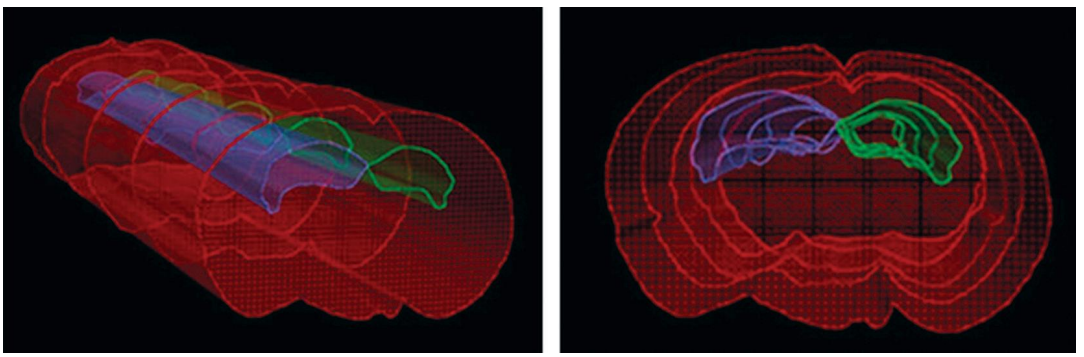
附图 5 活体成像检测

十三、图像分析和体视学技术

图像分析（image analysis）技术是以数理统计学理论为基础，利用图像分析仪或图像分析系统，获取存在于标本中的各种形态和功能改变相关的数量信息，包括定性和定量两个方面。图像分析的信息主要包括几何信息和光密度信息，通过对样本各种数量参数进行采集和统计学处理得出结果，实现

图像信息的客观化和精确量化。在肿瘤病理学研究领域，该技术主要用于核形态参数的测定、DNA 倍体测定和显色反应（如免疫组化）的定量，以及辅助肿瘤组织病理学分级和预后判断等。

体视学（stereology）方法是借助计算机及数据处理系统、显微镜及显微成像系统，将二维平面经过成像及计算机分析处理后，得到组织细胞和亚细胞结构的三维形态，以准确地对物体进行形态定量及形态结构分析的研究方法。体视学的优势在于它以三维定量数据来表达特征形态结构的信息（附图 6）。该方法已被广泛应用于生物学、基础医学和临床医学，其与各类组织化学、免疫组织化学等病理学技术相结合形成定量病理学，是生物体视学的重要应用领域之一。



小鼠大脑海马三维形态

附图 6　体视学技术

十四、人工智能病理技术

人工智能（artificial intelligence，AI）是研究解释和模拟人类智能、智能行为及其规律的一门学科。近年来，高质量数字病理切片的积累为 AI 应用提供了大数据基础，深度学习等算法具备强大的大规模数据分析能力，其与病理学的结合显著推动了病理图像自动诊断的发展。目前基于 AI 的前列腺癌病理切片诊断和分级软件已获得美国 FDA 批准。AI 还能整合 IHC、分子检测数据及临床信息，生成综合性病理诊断报告，提供患者预后信息和精准用药指导。随着大数据技术、病理图像标准化及大模型构建的进展，AI 可望在病理诊断中发挥日益重要的作用。

病理学常用研究方法为疾病的病因学、发病学、诊断及治疗等方面的研究提供了重要依据。其技术进步推动病理诊断从经验依赖转向了数据驱动的精准医学，不断提升临床决策的可靠性。病理学研究方法体现了尊重生命、探求真理的职业素养，彰显了严谨求实、精益求精的科学精神。病理学工作者需要将专业技能与人文关怀相结合，肩负起“敬佑生命、救死扶伤”的医者使命，履行“健康所系，性命相托”的医学誓言。

复习思考题

1. 如果让你研究一种新型病毒感染对肝脏组织的损伤作用及机制，你会如何分阶段选择病理学研究方法？请说明不同阶段技术组合的科学依据。

2. 肾脏疾病诊断中需要用到哪些病理学检查方法？

主要参考文献

1. 王建枝，钱睿哲．病理生理学［M］．3 版．北京：人民卫生出版社，2015．
2. 陈国强，钱睿哲．病理生理学［M］．4 版．北京：人民卫生出版社，2023．
3. 陈国强，钱睿哲．病理生理学［M］．10 版．北京：人民卫生出版社，2024．
4. 刘春英，高维娟．病理学［M］．11 版．北京：中国中医药出版社，2021．
5. 苏宁，王世军．病理学［M］．3 版．北京：人民卫生出版社，2021．
6. 步宏．病理学与病理生理学［M］．4 版．北京：人民卫生出版社，2017．
7. 黄玉芳，王世军．病理学［M］．3 版．上海：上海科学技术出版社，2018．
8. 中国 DIC 诊断积分系统协作组．中国弥散性血管内凝血诊断积分系统（CDSS）［J］．中华血液学杂志，2017，38（5）：361–365．