面向21世纪课程教材

Textbook Series for 21st Century

全国高等医药院校教材 • 供基础、预防、临床、口腔医学类专业用

内科学

第五版

主　编　叶任高

副主编　陆再英

人民卫生出版社

目　录

第一篇　绪　论

第二篇　呼吸系统疾病

第一章　总论 …… (5)
第二章　急性上呼吸道感染及急性气管-支气管炎 …… (11)
第一节　急性上呼吸道感染 …… (11)
第二节　急性气管-支气管炎 …… (13)
第三章　慢性支气管炎、阻塞性肺气肿和肺源性心脏病 …… (15)
第一节　慢性支气管炎 …… (15)
第二节　阻塞性肺气肿 …… (18)
第三节　肺源性心脏病 …… (22)
慢性肺源性心脏病 …… (23)
〔附〕急性肺源性心脏病 …… (29)
第四章　支气管哮喘 …… (32)
第五章　支气管扩张 …… (42)
第六章　呼吸衰竭 …… (46)
第一节　慢性呼吸衰竭 …… (47)
第二节　急性呼吸衰竭 …… (55)
第三节　急性呼吸窘迫综合征 …… (57)
第七章　肺炎 …… (62)
第一节　肺炎球菌肺炎 …… (65)
第二节　葡萄球菌肺炎 …… (69)
第三节　克雷白杆菌肺炎 …… (70)
第四节　其他常见革兰阴性杆菌肺炎 …… (70)
第五节　军团菌肺炎 …… (71)
第六节　厌氧菌所致肺炎 …… (72)
第七节　肺炎支原体肺炎 …… (73)
第八节　肺部真菌感染 …… (74)

肺念珠菌病 …… (75)
肺曲菌病 …… (75)
第九节 病毒性肺炎 …… (76)
第八章 肺脓肿 …… (79)
第九章 肺结核 …… (84)
第十章 间质性肺疾病 …… (105)
第一节 概述 …… (105)
第二节 特发性肺纤维化 …… (108)
第三节 肺泡蛋白质沉积症 …… (109)
第四节 组织细胞增多症 X …… (110)
第五节 慢性嗜酸粒细胞性肺炎 …… (110)
第六节 其他弥漫性肺间质疾病 …… (111)
第七节 矽肺(硅沉着病) …… (113)
第十一章 结节病 …… (118)
第十二章 原发性支气管肺癌 …… (123)
第十三章 胸腔积液 …… (135)
第十四章 气胸 …… (142)
本篇参考文献 …… (148)

第三篇 循环系统疾病

第一章 总论 …… (149)
第二章 心力衰竭 …… (155)
第一节 慢性心力衰竭 …… (159)
第二节 急性心力衰竭 …… (169)
第三章 心律失常 …… (172)
第一节 概述 …… (172)
第二节 窦性心律失常 …… (177)
窦性心动过速 …… (177)
窦性心动过缓 …… (178)
窦性停搏 …… (178)
窦房传导阻滞 …… (179)
病态窦房结综合征 …… (180)
第三节 房性心律失常 …… (181)
房性期前收缩 …… (181)
房性心动过速 …… (182)
心房扑动 …… (184)
心房颤动 …… (186)
第四节 房室交界区性心律失常 …… (189)

房室交界区性期前收缩……(189)
房室交界区性逸搏与心律……(189)
非阵发性房室交界区性心动过速……(190)
与房室交界区相关的折返性心动过速……(190)
〔附〕 利用隐匿性房室旁路的房室折返性心动过速……(193)
预激综合征……(193)
第五节 室性心律失常……(197)
室性期前收缩……(197)
室性心动过速……(201)
心室扑动与心室颤动……(205)
第六节 心脏传导阻滞……(206)
房室传导阻滞……(206)
室内传导阻滞……(209)
第七节 心律失常的药物与外科治疗……(212)
心律失常的药物治疗……(212)
快速性心律失常的外科治疗……(217)
第四章 心脏骤停与心脏性猝死……(219)
第五章 人工心脏起搏、心脏电复律和心血管病介入性治疗……(227)
第一节 人工心脏起搏……(227)
第二节 心脏电复律……(235)
第三节 心血管病介入性治疗……(237)
经皮穿刺腔内冠状动脉成形术……(237)
经皮穿刺冠状动脉内支架安置术……(238)
经皮穿刺球囊肺动脉瓣成形术……(239)
经皮穿刺球囊二尖瓣成形术……(239)
心导管消融治疗……(240)
冠状动脉内粥样斑块消除术……(241)
先天性心血管病的心导管介入治疗……(241)
周围血管病的导管介入治疗……(241)
第六章 先天性心血管病……(242)
常见的先天性心血管病……(243)
第七章 原发性高血压……(258)
继发性高血压……(268)
第八章 动脉粥样硬化和冠状动脉粥样硬化性心脏病……(271)
第一节 动脉粥样硬化……(271)
第二节 冠状动脉粥样硬化性心脏病……(280)
心绞痛……(281)
心肌梗死……(294)
无症状型冠心病……(307)
缺血性心肌病型冠心病……(308)

猝死型冠心病……(309)
〔附〕 缺血性心脏病的命名和诊断标准……(310)
第九章 心脏瓣膜病 ……(313)
第一节 二尖瓣疾病 ……(313)
二尖瓣狭窄……(313)
二尖瓣关闭不全……(320)
第二节 主动脉瓣疾病 ……(324)
主动脉瓣狭窄……(324)
主动脉瓣关闭不全……(328)
第三节 三尖瓣和肺动脉瓣疾病 ……(332)
三尖瓣狭窄……(332)
三尖瓣关闭不全……(333)
肺动脉瓣狭窄……(334)
肺动脉瓣关闭不全……(335)
第四节 多瓣膜病 ……(335)
第十章 感染性心内膜炎 ……(337)
第一节 自体瓣膜心内膜炎 ……(337)
第二节 人工瓣膜和静脉药瘾者心内膜炎 ……(344)
第十一章 心肌疾病 ……(345)
第一节 心肌病(原发性)……(345)
扩张型心肌病……(345)
肥厚型心肌病……(347)
限制型心肌病……(349)
致心律失常型右室心肌病……(350)
未分类心肌病……(350)
第二节 特异性心肌病 ……(350)
酒精性心肌病……(351)
围生期心肌病……(351)
药物性心肌病……(351)
克山病(地方性心肌病)……(352)
第三节 心肌炎 ……(353)
第十二章 心包疾病 ……(355)
第一节 急性心包炎 ……(355)
第二节 缩窄性心包炎 ……(358)
第十三章 梅毒性心血管病……(360)
第十四章 周围血管病 ……(363)
第一节 闭塞性周围动脉粥样硬化 ……(363)
第二节 雷诺综合征 ……(365)
第三节 血栓性静脉炎 ……(367)
第十五章 心血管神经症 ……(370)

本篇参考文献 …… (371)

第四篇　消化系统疾病

第一章　总论 …… (373)
第二章　胃食管反流病 …… (381)
第三章　食管癌 …… (386)
第四章　胃炎 …… (391)
第一节　急性胃炎 …… (391)
第二节　慢性胃炎 …… (392)
第三节　其他特殊型胃炎 …… (396)
第五章　消化性溃疡 …… (398)
第六章　胃癌 …… (410)
第七章　肠结核 …… (418)
第八章　Crohn 病 …… (422)
第九章　溃疡性结肠炎 …… (428)
第十章　大肠癌 …… (435)
第十一章　功能性胃肠病 …… (440)
第一节　功能性消化不良 …… (440)
第二节　肠易激综合征 …… (442)
第十二章　慢性腹泻 …… (445)
第十三章　慢性肝炎 …… (452)
第一节　慢性病毒性肝炎 …… (453)
慢性乙型病毒性肝炎 …… (453)
慢性丙型病毒性肝炎 …… (456)
〔附〕 酒精性肝病 …… (456)
第二节　自身免疫性肝炎 …… (457)
第十四章　肝硬化 …… (460)
〔附〕 原发性胆汁性肝硬化 …… (468)
第十五章　原发性肝癌 …… (471)
第十六章　肝性脑病 …… (480)
第十七章　胰腺炎 …… (487)
第一节　急性胰腺炎 …… (487)
第二节　慢性胰腺炎 …… (493)
第十八章　胰腺癌 …… (497)
第十九章　结核性腹膜炎 …… (502)
第二十章　上消化道大量出血 …… (506)
本篇参考文献 …… (512)

第五篇　泌尿系统疾病

第一章　总论 …… (513)
第二章　肾小球病概述 …… (518)
第三章　肾小球肾炎 …… (523)
第一节　急性肾小球肾炎 …… (523)
第二节　急进性肾小球肾炎 …… (526)
第三节　慢性肾小球肾炎 …… (528)
第四节　隐匿型肾小球肾炎 …… (531)
第四章　肾病综合征 …… (532)
第五章　IgA 肾病 …… (542)
第六章　间质性肾炎 …… (545)
第一节　急性间质性肾炎 …… (545)
第二节　慢性间质性肾炎 …… (546)
第七章　尿路感染 …… (547)
第八章　肾小管疾病 …… (555)
第一节　肾小管性酸中毒 …… (555)
远端肾小管性酸中毒(Ⅰ型) …… (555)
近端肾小管性酸中毒(Ⅱ型) …… (556)
混合型肾小管性酸中毒(Ⅲ型) …… (556)
高血钾型肾小管性酸中毒(Ⅳ型) …… (557)
第二节　Fanconi 综合征 …… (557)
第九章　肾血管疾病 …… (558)
第一节　肾动脉狭窄 …… (558)
第二节　肾动脉栓塞和血栓形成 …… (559)
第三节　小动脉性肾硬化症 …… (560)
良性小动脉性肾硬化症 …… (560)
恶性小动脉性肾硬化症 …… (560)
第四节　肾静脉血栓形成 …… (561)
第十章　急性肾衰竭 …… (562)
第十一章　慢性肾衰竭 …… (569)
本篇参考文献 …… (579)

第六篇　血液系统疾病

第一章　总论 …… (581)
第二章　贫血概述 …… (586)
第三章　缺铁性贫血 …… (591)

第四章　巨幼细胞贫血 …… (595)
第五章　再生障碍性贫血 …… (599)
第六章　溶血性贫血 …… (602)
第一节　概述 …… (602)
第二节　遗传性球形细胞增多症 …… (606)
第三节　葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症 …… (607)
第四节　血红蛋白病 …… (609)
异常血红蛋白病 …… (609)
海洋性贫血 …… (611)
第五节　自身免疫性溶血性贫血 …… (612)
温抗体型自身免疫性溶血性贫血 …… (613)
第六节　阵发性睡眠性血红蛋白尿 …… (615)
第七章　白细胞减少和粒细胞缺乏症 …… (618)
第八章　骨髓增生异常综合征 …… (622)
第九章　白血病 …… (625)
第一节　概述 …… (625)
第二节　急性白血病 …… (626)
第三节　慢性粒细胞白血病 …… (635)
第四节　慢性淋巴细胞白血病 …… (638)
第十章　淋巴瘤 …… (640)
第十一章　浆细胞病 …… (649)
多发性骨髓瘤 …… (649)
第十二章　恶性组织细胞病 …… (654)
第十三章　骨髓增生性疾病 …… (656)
第一节　真性红细胞增多症 …… (656)
第二节　原发性血小板增多症 …… (658)
第三节　原发性骨髓纤维化症 …… (659)
第十四章　脾功能亢进 …… (662)
第十五章　出血性疾病概述 …… (664)
第十六章　血管性紫癜 …… (670)
第一节　过敏性紫癜 …… (670)
第二节　遗传性出血性毛细血管扩张症 …… (672)
第三节　单纯性紫癜 …… (673)
第十七章　血小板减少性紫癜 …… (674)
特发性血小板减少性紫癜 …… (674)
第十八章　凝血功能障碍性疾病 …… (677)
第一节　血友病 …… (677)
第二节　血管性血友病 …… (680)

第三节　维生素K缺乏症 …… (681)
第四节　严重肝病与出血 …… (682)
第十九章　弥散性血管内凝血 …… (684)
第二十章　血栓性疾病 …… (689)
第二十一章　输血和输血反应 …… (692)
本篇参考文献 …… (695)

第七篇　内分泌系统疾病

第一章　总论 …… (697)
第二章　垂体瘤 …… (706)
〔附〕催乳素瘤 …… (708)
第三章　巨人症和肢端肥大症 …… (710)
第四章　腺垂体功能减退症 …… (714)
第五章　生长激素缺乏性侏儒症 …… (718)
第六章　尿崩症 …… (721)
第七章　抗利尿激素分泌失调综合征 …… (725)
第八章　单纯性甲状腺肿 …… (728)
第九章　甲状腺功能亢进症 …… (731)
Graves病 …… (731)
第十章　甲状腺功能减退症 …… (744)
第十一章　甲状腺炎 …… (750)
第一节　亚急性甲状腺炎 …… (750)
第二节　慢性淋巴细胞性甲状腺炎 …… (751)
第十二章　库欣综合征 …… (754)
第十三章　原发性醛固酮增多症 …… (761)
第十四章　原发性慢性肾上腺皮质功能减退症 …… (768)
第十五章　嗜铬细胞瘤 …… (772)
第十六章　原发性甲状旁腺功能亢进症 …… (777)
第十七章　甲状旁腺功能减退症 …… (782)
〔附〕假性甲状旁腺功能减退症 …… (784)
第十八章　伴瘤内分泌综合征 …… (786)
本篇参考文献 …… (789)

第八篇　代谢疾病和营养疾病

第一章　总论 …… (791)
第二章　糖尿病 …… (798)
糖尿病酮症酸中毒 …… (820)

高渗性非酮症糖尿病昏迷 …… (824)
第三章　低血糖症 …… (826)
〔附〕 常见的低血糖症 …… (828)
第四章　血脂异常和脂蛋白异常血症 …… (830)
第五章　肥胖症 …… (841)
第六章　营养缺乏病 …… (846)
第一节　蛋白质-能量营养不良症 …… (846)
第二节　脚气病 …… (849)
第三节　烟酸缺乏病 …… (850)
第七章　水、电解质代谢和酸碱平衡失常 …… (853)
第一节　水、钠代谢失常 …… (854)
失水 …… (854)
水过多和水中毒 …… (858)
低钠血症 …… (860)
高钠血症 …… (860)
第二节　钾代谢失常 …… (861)
钾缺乏和低钾血症 …… (861)
高钾血症 …… (864)
第三节　酸碱平衡失常 …… (866)
代谢性酸中毒 …… (868)
代谢性碱中毒 …… (870)
呼吸性酸中毒 …… (872)
呼吸性碱中毒 …… (873)
混合型酸碱平衡障碍 …… (874)
第四节　水、电解质代谢和酸碱平衡失常的诊断与防治注意事项 …… (875)
第八章　痛风 …… (877)
第九章　骨质疏松症 …… (885)
本篇参考文献 …… (890)

第九篇　结缔组织病和风湿病

第一章　总论 …… (891)
第二章　类风湿关节炎 …… (897)
第三章　血清阴性脊柱关节病 …… (904)
强直性脊柱炎 …… (904)
〔附〕 其他血清阴性脊柱关节病 …… (907)
第四章　系统性红斑狼疮 …… (909)
第五章　血管炎 …… (916)
第一节　大动脉炎 …… (917)
第二节　结节性多动脉炎和显微镜下多动脉炎 …… (918)

第三节　变应性肉芽肿血管炎 …… (919)
第四节　超敏性血管炎 …… (920)
第五节　Wegener 肉芽肿 …… (920)
第六节　巨细胞动脉炎和风湿性多肌痛 …… (921)
第七节　白塞病 …… (922)
第六章　系统性硬化病 …… (925)
第七章　特发性炎症性肌病 …… (929)
第八章　干燥综合征 …… (932)
第九章　骨性关节炎 …… (935)
第十章　大骨节病 …… (938)
本篇参考文献 …… (939)

第十篇　理化因素所致疾病

第一章　总论 …… (941)
第二章　中毒 …… (944)
第一节　概述 …… (944)
第二节　农业杀虫药中毒 …… (954)
有机磷杀虫药中毒 …… (955)
氨基甲酸酯类杀虫药中毒 …… (960)
拟除虫菊酯类杀虫药中毒 …… (961)
杀虫脒中毒 …… (962)
第三节　急性一氧化碳中毒 …… (964)
第四节　铅中毒 …… (967)
第五节　镇静催眠药中毒 …… (970)
第六节　酒精中毒 …… (975)
第七节　毒蛇咬伤中毒 …… (978)
第三章　中暑 …… (983)
第四章　冻僵 …… (987)
第五章　高原病 …… (989)
第六章　淹溺 …… (993)
第七章　电击 …… (995)
第八章　晕动病 …… (997)
本篇参考文献 …… (998)
部分英语缩略语 …… (999)

索引 …… (1004)

第一篇 绪 论

临床医学是诊断、治疗和预防各种疾病的科学，临床医学中重要的一门学科是内科学。内科学的知识来源于医疗实践，以前的医学家在治病救人的过程中，经过不断的积累经验，去伪存真，从实践中不断提高认识水平，通过多年的长期积累，逐渐形成有条理的诊治疾病的方法。经过一代又一代的医学家将这些实践得来的知识，经过整理和归纳，并加以系统地研究，才发展为现在的内科学。一个优秀的内科医生，不但要有为人民服务的心愿，还要有为人民服务的本领。要获得治病的本领，既要善于读书，又要勤于实践，并在实践中不断地总结经验和教训，如此多年的深研苦钻，才能成材。

【内科学的学习方法】 从前内科学的范围很广，包括了传染病、神经病和精神病等，由于学科的发展，专业学科的形成，传染病、神经病和精神病等已由内科学分出，成为独立的学科。故目前内科学的范畴，仅如本书十篇所述。为了适应本书的编写目的和要求，我们对临床上的常见病，作了较详细的叙述；对于临床偶见疾病，则仅作简要的介绍。然而，本书每种疾病的作者，均是我国该专业的著名专家，故虽篇幅不多，但言简意赅，辞约意丰，不失为极好的学习资料。因而，建议读者深入学习，以期提高自己内科学的水平。如要进一步扩大知识面，可参阅每篇后所列之参考文献。

内科学在临床医学中占有极其重要的位置。它的涉及面广，其内容对临床医学各科的实践，有不容忽视的作用。它不仅是临床医学各科的基础，而且与它们存在着密切的联系，故学好内科学，是学好临床医学的关键。

由于国家卫生部规划的高等医药院校教材是一个整体，为了避免不必要的重复，内科学着重于临床的诊断和治疗。虽然流行病学、发病机制以及遗传学、免疫学等方面与内科有关的内容，本书仍简要地加以叙述，然而其他学科教材将会从各自的角度，有更详细的阐明，如有需要，可参考相关教材，从而能对内科各种疾病的方方面面，有更深入的了解。

学好内科学的目的是为了保护人民的健康，为发展我国医学科学和社会主义现代化而做出应有的贡献。在学习中，首先要建立全心全意为人民服务的思想和救死扶伤，实行革命的人道主义的高尚医德。内科医生不但要重视疾病的诊疗技术，还要重视和充分了解患者的心态，以高度的责任感和同情心进行医疗实践。

医科大学生的内科学课程，分为系统学习和毕业实习两个阶段。系统学习包括按照教学大纲所规定的课堂系统讲课和与其相结合临床见习。毕业实习是在上级医师指导下，作临床诊疗实践，要将本教材上学到的理论用于临床实践，来解决临床上的实际问题，并从临床实践中来检验书本知识的正确性，经过实践、认识、再实践、再认识的过

程，不断总结经验教训，从而充实和进一步提高理论知识水平，以及发现问题，分析问题和解决问题的能力。在学习中，务必扎实地掌握内科学的基础理论、基本知识和基本技能，在毕业时能独立防治常见病。在毕业后通过临床实践，应能进行自学和开展科学研究等活动，不断提高理论知识水平和防治疾病的能力。

“能够治好病的医生才是好医生”，有正确的诊断才有正确的治疗，下面谈谈怎样正确地进行临床诊断问题。

【内科疾病的诊断】 临床上的症状往往错综复杂，远远不像教科书上写的那么单纯。要做到“难诊破疑惊四座”，是很不容易的，它要求我们科学地进行临床思维。正确诊断的前提是准确地详细地掌握病情，其中包括详细地询问病史，系统的体格检查，和必要的实验室及其他辅助检查。说起来，这似乎是老生常谈，但却是很重要的基本功，是应该一再强调的。我们强调要详细占有病情材料，并不等于说要不着边际地去化验。作化验检查，应有个重点。那种撒大网式的化验，不仅浪费了医疗费用，而且也增加了患者的痛苦。但是为了掌握有关的足够的大量材料，得出正确的诊断，难免有一些在以后看来是不必要的检验，只要注意尽量减少就是了。

获得确实可靠和详细的病情材料，这是第一步。第二步就是要将这些材料联系起来作缜密的思考。我们的临床思路应该比较广一些，根据患者的各种临床表现，仔细研究它们之间的联系（内在本质），然后找出其重点的临床表现（主要矛盾），根据其主要矛盾要想到所有的可能性。临床实践经验不足的青年医生，也许要参阅鉴别诊断学。根据逻辑学上的不相容性选言推理，如果要得到一个正确的结论，则大前提是必须穷尽一切可能性，即先列出与此病例重点临床表现有关联的一切疾病，然后经过论证，逐一加以排除。经过筛选列举出3~4个最近似的诊断，进行鉴别，即将每一个拟诊疾病的支持点及不支持点，衡量一下。在衡量时，不但要注意支持点或不支持点的数量的多少，更要注意的是其质量，是不是强烈的支持或不支持。然后，在这3~4个最近似的诊断中，找出支持点最强，而且不支持点较弱的那一种疾病作为你的第一诊断。当然，如果支持点很强烈，而不支持点可以全部用这个诊断去解释，那么，你的诊断就相当确立。但是，如果还有一些不支持点是不好解释的，那么，你对这个第一诊断就要采取怀疑态度，还要注意观察其病情发展变化的情况，以便随时更正诊断。

也许有些同学和青年医生认为，多读一些书就可以提高确诊率，用不着强调临床思维。当然，书固然不可不读，但医学书本的记载只不过是普通的一般性规律，是由众多病例的临床表现的统计归纳而得出来的，远远不可能包括临床上千变万化的现象。如果按照“本本主义”去诊断某个具体患者的病，必然会有些漏诊甚至误诊。唯物辩证法告诉我们：任何规律都是狭隘的，不完全的，现象远比规律丰富。故初进入临床的青年医生，用你在学校学到的书本知识去解决某一个具体病例时，必须坚持从这个实际病例的具体情况出发，运用上述的临床思维方法，仔细地进行鉴别诊断。

由上述临床思维过程得出的诊断，仅是一个初步的诊断，是否正确，还有待于以后病情发展的验证。要提高确诊率，关键还在于要有勇气推翻你自己原先的诊断，切不要受自己已经下的诊断所束缚，如果发现反对原先的诊断的症状和化验时，就要更改诊断。如果尽了努力还推不翻的话，就说明这最后的诊断是准确的。

【内科学的进展】 近年来，由于医用生物化学、医用物理学、计算机技术和基础医学的理论和技术的快速发展，内科学也相应地发展很快。由于遗传学、免疫学等方面的进展，使很多疾病的病因和发病机制得以进一步明确，目前已深入到从基因（染色体基因内 DNA 分析、HLA 的位点）、细胞生物学和分子生物学的水平，作发病机制方面的研究。有关这方面的进展，已经简要地在本书各章、节中作了叙述，如欲深入的了解，可阅读遗传学、免疫学、病理生理学等有关教材。内科的诊断技术，亦有很大进展，如酶联免疫吸附测定、酶学检查技术、高效液相层析、细胞和血中病毒和细菌的 DNA 和 RNA 测定、分子遗传学分析、单克隆抗体的制备和聚合酶链反应等，均已在临床实验室检查中应用，大大提高了检验的水平。临床生化分析已向自动化、高速、高效和超微量发展，很多医院已使用多道生化分析仪。血压、心、肺、脑的电子监护系统的临床应用、提高了抢救危重患者的质量。内镜的改进，大大地减轻了患者痛苦，能深入和直接观察、电视、照相、录像、采集脱落细胞或进行活组织或致病微生物的检查；还可通过内镜进行高频电刀、激光、微波及药物等治疗。对提高消化、呼吸、心血管和泌尿系统的诊断和治疗都有较大帮助。影像学的进步对内科诊断有很大帮助，如高精密度螺旋电子计算机 X 线体层显像（CT）检查、磁共振体层显影（MRI）、数字减影法心血管造影、放射性核素检查等各种新技术（包括正电子发射计算机体层显像），超声诊断技术的发展（如三维立体成像、多普勒彩色血流显像），均有助于提高内科疾病的诊断水平。

在内科病的治疗方面也有不少进展，临床上的新的有效药物不断增加，从而使内科病的疗效不断提高。例如第四代头孢菌素、新一代喹诺酮等已问世，用基因重组技术生产的药物，如红细胞生成素、rt-PA、G-CSF 及干扰素等，已广泛地于临床应用。溶血栓疗法、高血压的降压治疗、抗心律失常的治疗、消化性溃疡幽门螺杆菌的抗菌治疗、急性白血病和淋巴瘤的化疗、系统性红斑狼疮、肾病综合征的免疫抑制剂治疗，均有不少的进步。理化因素所致疾病的特殊解毒疗法日益增多，先进的心肺复苏技术，提高了治疗水平。介入性疗法不断发展，已用于冠状动脉病等多种内科病的治疗，血液透析、腹膜透析等血液净化技术的不断改进和普及应用，器官移植（如肾、肝、骨髓、心）普遍开展。克服某些内科疾病基因缺陷的基因工程也正在研究中。分子生物学技术的发展为内科疾病的治疗提供了广阔的前景，如缺失基因的补充、人重组抗体、反义寡核苷酸技术等，可抑制致癌基因、致炎因子活性，或增强抑癌基因、抑炎因子活性。

在内科领域内种种诊断和治疗上的进步，在各篇的总论及各章节中，均详细述及，此处不再赘述，有下面两个问题拟稍作讨论。

一、医学模式的转变 历来的医学模式，是“生物医学模式”，因为，它是在生物学的基础上形成的，故当然是以生物学因素为其出发点，其着重点是对某一种疾病的诊断和治疗，而不太重视与疾病有关的心理因素和社会因素。虽然这种模式在过去 400 年中，在各种疾病的诊断和治疗上，取得了极其伟大的成就，然而，随着现代科学技术的发展，生物医学模式已日益显示出它的局限性。现代医学显示，心理因素、社会因素，是决定人体健康的重要因素。那些家庭稳定，婚姻美满，人际关系和谐、具有真正可信赖亲友的人，其患病的发病率大大少于生活孤独者或心理压力重的人，后者更常患头痛，新陈代谢障碍，食欲不振，胃部不适，神经衰弱，失眠，甚至心脏病、糖尿病和恶性肿瘤。--

些与心理、社会因素密切相关的疾病，如心血管疾病、恶性肿瘤、意外伤害等，当其心理、社会因素恶劣时，其死亡率也显著地高。内科学家们发现，在防治疾病的过程中，心理问题和社会环境因素问题的影响，日益突出。有研究显示，人类的疾病大约50%与生活方式和行为有关，20%与生活环境和社会环境有关，20%与诸如遗传、衰老等生物学因素有关，还有10%与卫生服务的缺陷有关。因而不少学者提出医学模式应该转变，提出"生物、心理、社会医学模式"。新的医学模式主要是在预防和治疗内科疾病的时候，不仅仅要注意影响人群健康的生物学因素，同时也要注意疾病防治中的心理和社会问题。不仅仅限于今天的防疫措施和药物的使用，更重要的是平日身心的保健卫生和治疗当中的心理治疗问题，经常使人们的心理健康和社会因素祥和，使身心处于良好的健康状态，是防治内科疾病重要的一环。而且，这一新模式显示，医学并不仅仅是面向个体的医疗保健，而是面向群体的医疗保健。因而，卫生工作将由防病治病扩展到对人群的健康监护以及提高人体身心素质的方向改变。

"生物、心理、社会医学模式"，突出了卫生服务目标的整体观，即从局部到整个人体，从医病到医人，从个体到群体，从原有的医学范畴扩展到社会医学，心理医学。治疗内科疾病，不是仅仅开一个处方给患者就了事，还要配合心理治疗乃至消除社会因素对疾病的影响，因而，内科学的内容，也将随着医学模式的改变而观念有所更新。

二、中西医结合　中医药是中华民族的一个伟大的宝库，需要加以发掘和提高。近40多年来，广大医务人员以热爱祖国和祖国传统医学的情怀，以科学态度和创新精神，为继承和发扬中医药学，促进中西医结合，作了大量工作。根据国内外大量文献报告，不少内科疾病，中西医结合治疗比单纯用西医或中医治疗的疗效好。因中医药和西医药互相配合，取长补短，发挥各自优势，其能提高疗效的道理是显而易见的。因而，对某些内科疾病，如果经科学研究，能证实采用中西医结合治疗，其疗效优于西医药者，理应予以采用。本书不少章节中，都提及使用中医药治疗，这是很可喜的。"中西医并重，促进中西医结合"是我国一贯的国策，中医药是我国在医学上独有的特色和优势，积极利用现代科学技术，促进中医药发展，实现中医药现代化是我国医务人员在21世纪的历史使命之一。走中西医结合的道路，集中西方医学精华为一体，就有可能创造一个具有我国特色的新的医学模式，在中国传统医药学和中西医结合的国际影响日益扩大的今天，进一步提倡并坚持中西医团结合作，担负起这一个新的历史使命，是很有必要的。

由于基础医学、生物医学工程等学科的迅猛发展，祖国医学的科学整理以及医学模式的改变，内科学随之必然会不断地演变和提高。我们必须努力学好内科学，作好充分的知识准备，以便今后开展科学研究和创新，为赶超世界医学的先进水平而打下良好的基础。

（叶任高　陆再英）

第二篇　呼吸系统疾病

第一章　总　　论

【呼吸系统疾病是我国的常见病】 据1998年统计，呼吸系统疾病（不包括肺癌）在我国城市的死亡率病因中占第四位（14.08%），在农村则占第一位（24.26%）。由于大气污染、吸烟、工业的发展导致理化因子、生物因子的吸入以及人口年龄老化等因素，使近年来呼吸系统疾病如肺癌、支气管哮喘的发病率明显增加，慢性阻塞性肺疾病居高不下，肺结核发病率虽有所控制，但近年又有增高趋势，肺部弥漫性间质纤维化及免疫低下性肺部感染等疾病发病率日渐增多，说明呼吸系统疾病对我国人民健康危害很大，其防治任务很重。

【呼吸系统的结构功能与疾病的关系】 成人在静息状态下，每天约有1万L的气体进出于呼吸道，肺具有广泛的呼吸面积，成人的总呼吸面积约有100m^2（3亿～7.5亿肺泡）。由于呼吸道与外界相通，在呼吸过程中，外界环境中的有机或无机粉尘，包括各种微生物、蛋白变应原、有害气体等，皆可进入呼吸道及肺部引起各种疾病，因而呼吸系统的防御功能至关重要。呼吸系统防御功能包括理化的（如鼻部加温、鼻纤毛过滤、咳嗽、喷嚏、支气管收缩、粘液－纤毛运载系统等）和生物性的（巨噬细胞、免疫球蛋白及各种生物活性物质对微生物、异物的灭活及清除作用）。当各种原因引起防御功能损伤或外界刺激因素过强时，即可引起疾病，如肺部感染、吸入变应原引起哮喘或过敏性肺泡炎、吸入生产性粉尘引起尘肺、吸入高水溶性气体（如二氧化硫、氨、氯）引起急或慢性支气管炎、吸入低水溶性气体（如氮氧化物、光气、硫酸二甲酯等）引起急性肺水肿等。

与体循环比较，肺是一个低压（肺循环血压仅为体循环的1/10）、低阻及高容的器官。当二尖瓣狭窄、左心功能低下时，肺毛细血管压可增高，继而发生肺水肿。各种原因引起低蛋白血症时（如肝硬化，肾病综合征等），会发生肺间质水肿或胸膜腔液体漏出。

肺有两组血管供应，肺循环的动静脉为气体交换的功能血管，体循环的支气管动静脉为气道和脏层胸膜的营养血管。肺与全身各器官的血液及淋巴循环相通，所以皮肤软组织疖痈的菌栓、栓塞性静脉炎的血栓、癌栓，均可以到达肺，分别引起继发性肺脓肿、肺梗死、转移性肺癌。消化系统的肿瘤，如胃癌经腹膜后淋巴结转移至肺，引起两肺下部弥漫性网状、结节状的转移癌病灶。肺部病变亦可向全身播散，如肺癌、肺结核播散至骨、脑、肝等器官，同样亦可在肺本身发生病灶播散。此外，全身免疫性疾病（如结

节病、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎),肾脏病(如尿毒症)及血液病(如白血病)等均可累及肺。

【影响呼吸系统疾病的主要相关因素】

一、大气污染和吸烟的危害 流行病学调查证实,呼吸系统疾病的增加与空气污染,吸烟密切相关。当空气中降尘或二氧化硫超过 1000$\mu g/m^3$ 时,慢性支气管炎急性发作明显增多。在我国西北、西藏一些农村,常以干草为燃料,室内通风较差,成年人慢性支气管炎发病率达到 10%以上。其他粉尘如二氧化矽、煤尘、棉尘等可刺激呼吸系统引起各种尘肺(肺尘埃沉着症)。工业废气中致癌物质污染大气,是引起肺癌发病率增加的重要原因。

吸烟是小环境的主要污染源,吸烟者慢性支气管炎发病率较非吸烟者高 2 倍以上,肺癌发病率高四倍以上。据 1996 年统计,我国成人吸烟率约为 37.6%(男性为 66.9%),烟草总消耗量占世界首位。据联合国世界卫生组织(WHO)统计,按目前吸烟现状发展下去,到 2025 年,世界上每年因吸烟致病将达到 1000 万人,我国将占 200 万人。目前我国青年吸烟人数增多,是慢性阻塞性肺疾病和肺癌发病率增加的重要因素。

二、吸入变应原增加 随着我国工业化与经济的发展,特别在都市可引起过敏性疾病(如哮喘、鼻炎等)的变应原的种类及数量增多,如地毯、窗帘的广泛应用使屋尘螨数量增多,宠物饲养(鸟、狗、猫)导致动物毛变应原增多,还有空调机的真菌、都市绿化某些花粉孢子、有机或无机化工原料、药物及食物添加剂等;某些促发因子的存在和增加,如吸烟和被动吸烟、汽车排出的氮氧化物、燃煤产生的二氧化硫、细菌及病毒感染等,均是哮喘发病率增加的因素。

三、呼吸系统感染的病原学特点 呼吸系统感染是呼吸系统疾病的重要组成部分。病原诊断与耐药监测对于正确诊断及合理用药具有重要意义。国内对医院获得性肺炎病原菌的调查发现革兰阴性杆菌占多数(>60%),以铜绿假单胞菌(绿脓杆菌)最多,其次是肠杆菌属、不动杆菌属、肺炎克雷白杆菌和变形杆菌等;产染色体 I 型酶(如诱导酶)及产超广谱酶(ESBLs)革兰阴性杆菌引起的院内感染目前很受注意。而革兰阳性球菌仅约占 20%,以金黄色葡萄球菌(简称金葡菌)和凝固酶阴性葡萄球菌多见。耐甲氧西林金葡菌(MRSA)继续呈上升趋势,对万古霉素耐药的葡萄球菌国外已有数例报告。社区获得性肺炎的病原体仍以革兰阳性球菌及流感嗜血杆菌为主,此外,还有军团菌、支原体、衣原体、病毒和非结核分枝杆菌等。免疫低下或免疫缺陷者的呼吸系统感染,应重视特殊病原体如真菌、卡氏肺孢子虫、弓形体、分枝杆菌和病毒等的检查。

四、社会人口老龄化 随着人民生活水平提高及医学科学技术的发展,人类寿命延长的速度亦迅速加快,在 1949 年我国平均期望寿命为 43 岁。到 1995 年为 69 岁,有不少大城市居民的期望寿命已达到发达国家的水平。呼吸系统疾病如慢性阻塞性肺疾病、肺癌等的患病率均随年龄的增长而上升;由于老年机体免疫功能低下,其肺部感染的机会增加,易引起吸入性肺炎,使老年性肺炎成为死亡的重要原因。

【呼吸系统疾病的诊断】 周密详细的病史和体格检查是诊断呼吸系统疾病的基础,普通 X 线和 CT 胸部检查对肺部病变具有特殊重要的作用。由于呼吸系统疾病常为全身疾病的一种局部表现,还应结合常规实验室及其它特殊检查结果,进行全面综合

分析，力求作出病因、解剖、病理和功能的诊断。

一、病史 了解对肺部有毒物质的职业和个人史，如是否接触各种无机、有机粉尘、发霉的干草、吸入花粉或进食某些食物时出现喷嚏、胸闷；剧烈运动后出现胸闷、气促；询问吸烟史时，应有年支数的定量记载；有无生食溪蟹、蝲蛄、乌龟血等可能引起肺部寄生虫史；曾否使用可至肺部病变的某些药物，如博来霉素、胺碘酮可引起肺纤维化，血管紧张素转换酶抑制剂引起顽固性咳嗽、β肾上腺素受体阻滞剂引起支气管痉挛症等。某些疾病如支气管哮喘、肺泡微结石症可有家族史。

二、症状 呼吸系统的咳嗽、咳痰、咯血、气促、喘鸣、胸痛等症状在不同的肺部疾病中常有不同的特点。

（一）咳嗽 急性发作的刺激性干咳伴有发热、声嘶常为急性喉、气管、支气管炎。长年咳嗽，秋冬季加重提示慢性支气管炎。体位改变时咳嗽、咳痰加剧，常见于支气管扩张或肺脓肿。咳嗽伴胸痛，可能是肺炎。发作性干咳（尤其在夜间规律发作），可能是咳嗽型哮喘。高亢的干咳伴有呼吸困难可能是支气管肺癌累及气管或主支气管。持续而逐渐加重的刺激性咳嗽伴有气促，则考虑特发性肺纤维化或支气管肺泡癌。

（二）咳痰 痰的性状、量及气味对诊断有一定帮助。一般痰由白色泡沫或粘液状转为脓性多为细菌性感染。大量黄脓痰常见于肺脓肿或支气管扩张，铁锈样痰可能是肺炎链球菌感染。红棕色胶冻样痰可能是肺炎克雷白杆菌感染。伴厌氧菌感染时，脓痰有恶臭。肺水肿时，咳粉红色稀薄泡沫痰。肺阿米巴病呈咖啡样痰。肺吸虫病为果酱样痰。痰量的增减，反映感染的加剧或炎症的缓解。若痰量突然减少，且出现体温升高，可能与支气管引流不畅有关。

（三）咯血 痰中经常带血是肺结核、肺癌的常见症状。咯鲜血（特别是24小时300ml以上），多见于支气管扩张，也可见于肺结核。当然急性支气管炎、肺炎、肺栓塞、二尖瓣狭窄引起的肺淤血亦可咯血，但都是短期的。

（四）呼吸困难 呼吸困难可表现在呼吸频率、深度及节律等方面，按其发作快慢分为急性、慢性和反复发作性。急性气促伴胸痛常提示肺炎、气胸、胸腔积液。应注意肺梗死、左心衰竭患者出现夜间阵发性呼吸困难。慢性进行性气促见于慢性阻塞性肺疾病、弥漫性肺纤维化疾病。支气管哮喘发作时，出现呼气性呼吸困难，且伴哮鸣音，缓解时可消失，下次发作时又复出现。呼吸困难又可分吸气性、呼气性和混合性三种。如喉头水肿、喉气管炎症、肿瘤或异物引起上气道狭窄，出现吸气性喘鸣音；哮喘或喘息性支气管炎引起下呼吸道广泛支气管痉挛，则引起呼气性哮鸣音。

（五）胸痛 肺和脏层胸膜对痛觉不敏感，肺炎、肺结核、肺梗死、肺脓肿等病变累及壁层胸膜时，方发生胸痛。胸痛伴高热，考虑肺炎。肺癌侵及壁层胸膜或骨，出现隐痛，持续加剧，乃至刀割样痛。胸膜炎常引起胸廓活动较大的两侧下胸痛，与咳嗽、深吸气有关；自发性气胸可在剧咳或屏气突然发生剧痛。亦应注意与非呼吸系统疾病引起的胸痛相鉴别，如心绞痛，纵隔、食管、膈和腹腔疾患所致的胸痛。

三、体征 由于病变的性质、范围不同，胸部疾病的体征可完全正常或出现明显异常。气管、支气管病变以干湿啰音为主；肺部炎变有呼吸音性质、音调和强度的改变，如肺炎出现吸气时小水泡音，大片炎变呈实变体征；胸腔积液、气胸、或肺不张可出现相应

的体征，可伴有气管的移位。

四、实验室和其他检查

（一）血液检查　呼吸系统感染时，嗜中性粒细胞增加，有时还伴有中毒颗粒；嗜酸性粒细胞增加提示过敏性因素、曲霉菌或寄生虫感染。其他血清学抗体试验，如荧光抗体、对流免疫电泳、酶联免疫吸附测定等，对于病毒、支原体、细菌等感染的诊断均有一定价值。

（二）抗原皮肤试验　哮喘的过敏原皮肤试验阳性有助于变应体质的确定和用抗原作脱敏治疗。对结核或真菌呈阳性的皮肤反应仅说明已受感染，并不能肯定患病。

（三）痰液检查　痰涂片在低倍镜视野里上皮细胞＜10个，白细胞＞25个为相对污染少的痰标本，定量培养菌量≥10^7cfu/ml可判定为致病菌。若经环甲膜穿刺气管吸引、或经纤维支气管镜防污染双套管毛刷采样，可防止咽喉部寄殖菌的污染，对肺部微生物感染病因诊断和药物选用有重要价值。反复作痰脱落细胞检查，有助于肺癌的诊断。

（四）胸腔积液检查和胸膜活检　常规胸腔积液检查可明确是渗出还是漏出性胸腔积液。检查胸腔积液的溶菌酶、腺苷脱氨酶、癌胚抗原及进行染色体分析，有利于结核与恶性胸腔积液的鉴别。脱落细胞和胸膜病理活检对明确肿瘤或结核有诊断价值。

（五）影像学检查　胸部X线透视配合正侧位胸片，可发现被心、纵隔等掩盖的病变，并能观察横膈、心血管活动情况。体层摄片和CT能进一步明确病变部位、性质以及有关气管支气管通畅程度。磁共振显像（MRI）对纵隔疾病和肺动脉栓塞可有较大帮助。支气管造影对支气管扩张、狭窄、阻塞的诊断有帮助。肺血管造影用于肺栓塞和各种先天性或获得性血管病变；支气管动脉造影和栓塞术对咯血有较好的诊治价值。

（六）支气管镜　硬质支气管镜检查已被纤维支气管镜（简称纤支镜）所替代，仅必要时用于作气管内肿瘤或异物的摘除手术。纤支镜能深入亚段支气管，直接窥视粘膜水肿、充血、溃疡、肉芽肿、肿瘤、异物等，作粘膜的刷检或钳检，进行组织学检查；并可经纤支镜作支气管肺泡灌洗，冲洗液的微生物、细胞学、免疫学、生物化学等检查，有助于明确病原和病理诊断；还可通过它取出异物、诊断咯血，经高频电刀、激光、微波及药物治疗良、恶性肿瘤。借助纤支镜的引导还可作鼻气管插管。胸腔镜已广泛应用于胸膜活检，肺活检。

（七）放射性核素扫描　应用^{133}氙雾化吸入和巨聚颗粒人白蛋白^{99m}锝静脉注射对肺区域性通气/血流情况、肺血栓栓塞和血流缺损，以及占位病变诊断有帮助。^{67}镓对间质性肺纤维化的肺泡炎、结节病和肺癌等诊断有一定参考价值。近年发展了正电子发射计算机体层扫描技术，采用^{18}F二脱氧葡萄糖、^{11}C乙酸或^{13}N氨水可以较准确地对＜1cm的肺部阴影及肺癌纵隔淋巴结有无转移进行鉴别诊断。

（八）肺活体组织检查　经纤支镜作病灶活检，可反复取材，有利于诊断和随访疗效。近胸壁的肿块等病灶，可在胸透、B型超声或CT下定位作经胸壁穿刺肺活检，进行微生物和病理检查。以上两种方法不足之处为所取肺组织过小，必要时可作开胸肺活检。

（九）诊断性人工气胸或气腹术　可鉴别肿块在肺或胸膜上，以及病灶在膈上、膈

或膈下。

（十）超声显像作胸腔积液及肺外周肿物的定位，指导穿刺抽液及穿刺活检。

（十一）呼吸功能测定　通过其测定可了解呼吸疾病对肺功能损害的性质及程度。对某些肺部疾病的早期诊断具有重要价值。如慢性阻塞性肺疾病表现为阻塞性通气功能障碍，而肺间质纤维化、胸廓畸形、胸腔积液、胸膜增厚或肺切除术后均表现为限制性通气损害。这些变化常在临床症状出现前已存在。两种通气障碍的特点见表 2-1-1 和最大呼气流量容量曲线见图 2-1-1。测定通气与血流在肺内的分布、右至左静脉血的分流，以及弥散功能，有助于明确换气功能损害的情况，如肺纤维化疾病的弥散功能损害尤为突出。呼吸肌功能和呼吸中枢敏感性反应性测定，再结合动脉血气分析，可对呼吸衰竭（简称呼衰）病理生理有进一步了解，并能对呼衰的性质、程度以及防治和疗效判断等作出全面评价。

表 2-1-1　阻塞性和限制性通气功能障碍的肺容量和通气功能的特征性变化

	阻塞性	限制性
VC	减低或正常	减低
RV	增加	减低
TLC	正常或增加	减低
RV/TLC	明显增加	正常或略增加
FEV_1/FVC	减低	正常或增加
MMFR	减低	正常或减低

注：VC，肺活量；RV，残气量；TLC，肺总量；FEV_1，第一秒用力呼气量；FVC，用力肺活量；MMFR，最大呼气中期流速。

【呼吸系统疾病防治展望】　如前所述，慢性支气管炎、肺癌及职业性肺病是与空气污染密切相关的疾病，劝阻吸烟，减少空气污染是预防这些疾病发生发展的关键。我国的烟草生产量占世界首位，吸烟人数占人口比例为世界最高的国家之一。宣传吸烟有害，取消吸烟广告，并采取切实有效措施戒烟，是当前重要任务。同时由于我国大部分城市空气污染严重（包括二氧化硫、降尘、氮氧化物含量远远超标），必须严格执行国家环保部门制订的空气污染容许标准，改造工业及家用燃料，将工业废气及室内空气污染降至 WHO 规定的标准。

当呼吸系统疾病出现明显症状时，往往已发展到中晚期，而疾病早期的防治更加有效，因而对疾病的早期诊断十分重要，特别在未出现症状时。进行定期胸部 X 线照片以发现早期肺癌，定期作肺通气功能检查以发现慢性阻塞性肺疾病等。

随着检测技术的发展，对呼吸系统疾病的诊断和鉴别诊断将更加灵敏和准确，如采用聚合酶链反应技术诊断结核、军团菌肺炎、支原体、肺孢子虫病、病毒感染等；分子遗传学分析准确确定囊性纤维性肺病是 7 号染色体的基因缺陷；高精密度螺旋 CT 和磁共振显像诊断肺部小病灶（≤1cm）；正电子发射计算机体层扫描鉴别纵隔肿大淋巴结的性质等。

目前我国已制定了慢性阻塞性肺疾病、医院获得性肺炎及支气管哮喘防治指南，规

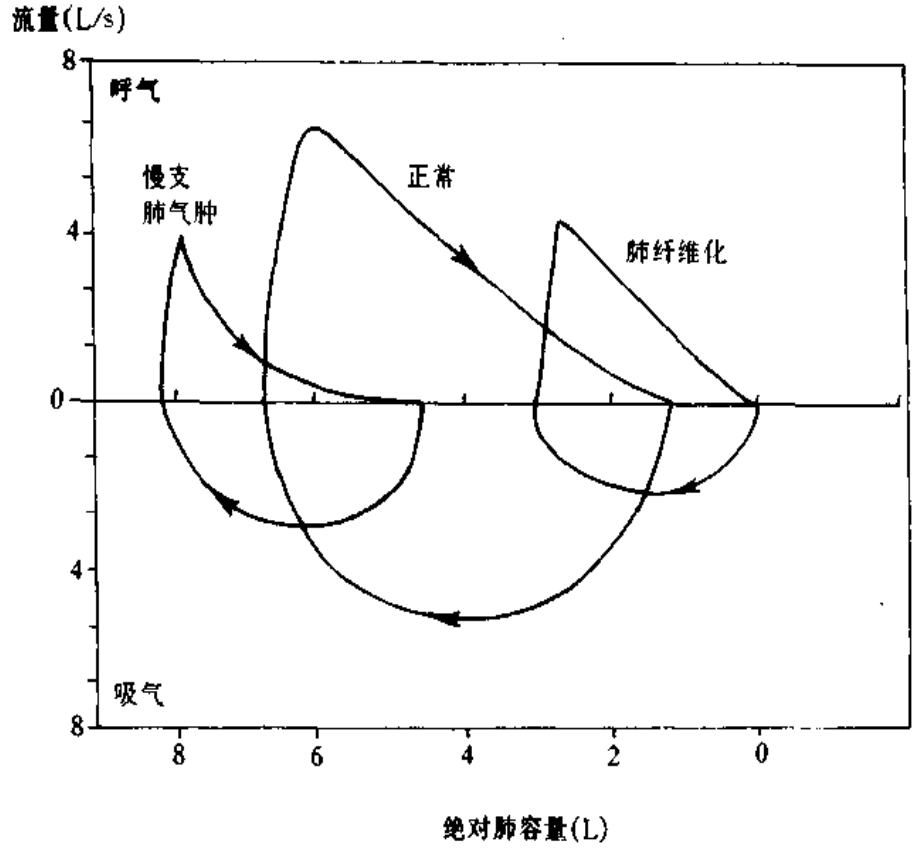


图 2-1-1　正常人、肺气肿及肺纤维化患者在用力吸气和用力呼气时的典型流量-容量曲线

范对上述疾病的防治。分子生物学技术的发展为呼吸疾病的治疗提供了广阔的前景，如缺失基因的补充、基因转染、人重组抗体、反义寡核苷酸技术等，可抑制致癌基因、致炎因子活性，或增强抑癌基因、抑炎因子活性，或加速癌细胞凋亡等。各种新研制的抗菌药物问世(如第四代头孢菌素、新一代喹诺酮、碳青酶烯等)对产超广谱酶的阴性杆菌将有更强的治疗作用。

在临床治疗手段上，胸腔镜的使用将可对一些肺功能差的患者进行肺部手术。各种通气模式的改进将对不同病因引起的呼吸衰竭进行更有针对性的治疗。由于非创伤性面罩通气的推广，将预防一些患者(特别是慢性阻塞性肺疾病，神经肌肉疾病)发展为呼吸衰竭，使部分呼吸衰竭患者免于气管插管或切开。而肺移植的开展，有可能成为对高度失代偿呼吸功能不全患者的治疗手段。

(钟南山)

第二章　急性上呼吸道感染及急性气管-支气管炎

第一节　急性上呼吸道感染

急性上呼吸道感染(acute upper respiratory tract infection)是指鼻腔、咽或喉部急性炎症的概称。是呼吸道最常见的一种传染病。常见病因为病毒,少数由细菌引起。患者不分年龄、性别、职业和地区。不仅具有较强的传染性,而且可引起严重并发症,应积极防治。

【流行病学】 全年皆可发病,冬春季节多发,可通过含有病毒的飞沫或被污染的用具传播,多数为散发性,但常在气候突变时流行。由于病毒的类型较多,人体对各种病毒感染后产生的免疫力较弱且短暂,并无交叉免疫,同时在健康人群中有病毒携带者,故一个人一年内可有多次发病。

【病因和发病机制】 急性上呼吸道感染约有70%～80%由病毒引起。主要有流感病毒(甲、乙、丙)、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、鼻病毒、埃可病毒、柯萨奇病毒、麻疹病毒、风疹病毒等。细菌感染可直接或继病毒感染之后发生,以溶血性链球菌为多见,其次为流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和葡萄球菌等。偶见革兰阴性杆菌。其感染的主要表现为鼻炎、咽喉炎或扁桃腺炎。

当有受凉、淋雨、过度疲劳等诱发因素,使全身或呼吸道局部防御功能降低时,原已存在于上呼吸道或从外界侵入的病毒或细菌可迅速繁殖,引起本病,尤其是老幼体弱或有慢性呼吸道疾病如鼻旁窦炎、扁桃体炎者,更易罹患。

【病理】 鼻腔及咽粘膜充血、水肿、上皮细胞破坏,少量单核细胞浸润,有浆液性及粘液性炎性渗出。继发细菌感染后,有中性粒细胞浸润,大量脓性分泌物。

【临床表现】 根据病因不同,临床表现可有不同的类型。

一、普通感冒(common cold)　俗称"伤风",又称急性鼻炎或上呼吸道卡他,以鼻咽部卡他症状为主要表现。成人多为鼻病毒引起,次为副流感病毒、呼吸道合胞病毒、埃可病毒、柯萨奇病毒等。起病较急,初期有咽干、咽痒或烧灼感,发病同时或数小时后,可有喷嚏、鼻塞、流清水样鼻涕,2～3天后变稠。可伴咽痛,有时由于耳咽管炎使听力减退,也可出现流泪、味觉迟钝、呼吸不畅、声嘶、少量咳嗽等。一般无发热及全身症状,或仅有低热、不适、轻度畏寒和头痛。检查可见鼻腔粘膜充血、水肿、有分泌物,咽部轻度充血。如无并发症,一般经5～7天痊愈。

二、病毒性咽炎和喉炎　急性病毒性咽炎由鼻病毒、腺病毒、流感病毒、副流感病毒以及肠病毒、呼吸道合胞病毒等引起。临床特征为咽部发痒和灼热感,疼痛不持久,也不突出。当有吞咽疼痛时,常提示有链球菌感染,咳嗽少见。急性喉炎多为流感病

毒、副流感病毒及腺病毒等引起，临床特征为声嘶、讲话困难、咳嗽时疼痛，常有发热、咽炎或咳嗽。体检可见喉部水肿、充血，局部淋巴结轻度肿大和触痛，可闻及喘息声。

三、疱疹性咽峡炎 常由柯萨奇病毒A引起，表现为明显咽痛、发热，病程约为一周。检查可见咽充血，软腭、腭垂、咽及扁桃体表面有灰白色疱疹及浅表溃疡，周围有红晕。多于夏季发作，多见于儿童，偶见于成人。

四、咽结膜热 主要由腺病毒、柯萨奇病毒等引起。临床表现有发热、咽痛、畏光、流泪、咽及结合膜明显充血。病程4~6天，常发生于夏季，游泳中传播。儿童多见。

五、细菌性咽-扁桃体炎 多由溶血性链球菌引起，次为流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、葡萄球菌等引起。起病急，明显咽痛、畏寒、发热，体温可达39℃以上。检查可见咽部明显充血，扁桃体肿大、充血，表面有黄色点状渗出物，颌下淋巴结肿大、压痛，肺部无异常体征。

【实验室检查】

一、血象 病毒性感染，白细胞计数多为正常或偏低，淋巴细胞比例升高。细菌感染有白细胞计数与中性粒细胞增多和核左移现象。

二、病毒和病毒抗原的测定 视需要可用免疫荧光法、酶联免疫吸附检测法、血清学诊断和病毒分离鉴定，以判断病毒的类型，区别病毒和细菌感染。细胞培养判断细菌类型和药物敏感试验。

【并发症】 可并发急性鼻窦炎、中耳炎、气管-支气管炎。部分患者可继发风湿病、肾小球肾炎、心肌炎等。

【诊断和鉴别诊断】 根据病史、流行情况、鼻咽部发生的症状和体征，结合周围血象和胸部X线检查可作出临床诊断。进行细菌培养和病毒分离，或病毒血清学检查、免疫荧光法、酶联免疫吸附法、血凝抑制试验等，可确定病因诊断。

本病需与下列疾病鉴别：

一、过敏性鼻炎 临床上很像“伤风”，所不同者起病急骤、鼻腔发痒、频繁喷嚏、流清水样鼻涕，发作与环境或气温突变有关，有时异常气味亦可引起发作，数分钟至1~2小时内痊愈。检查：鼻粘膜苍白、水肿，鼻分泌物涂片可见嗜酸性粒细胞增多。

二、流行性感冒 常有明显的流行。起病急，全身症状较重，高热、全身酸痛、眼结膜炎症状明显，但鼻咽部症状较轻。取患者鼻洗液中粘膜上皮细胞的涂片标本，用荧光标记的流感病毒免疫血清染色，置荧光显微镜下检查，有助于早期诊断，病毒分离或血清学诊断可供鉴别。

三、急性传染病前驱症状 如麻疹、脊髓灰质炎、脑炎等在患病初期常有上呼吸道症状，在这些病的流行季节或流行区应密切观察，并进行必要的实验室检查，以资区别。

【治疗】 上呼吸道病毒感染目前尚无特殊抗病毒药物，以对症处理、休息、忌烟、多饮水、保持室内空气流通、防治继发细菌感染为主。

一、对症治疗 可选用含有解热镇痛及减少鼻咽充血和分泌物的抗感冒复合剂或中成药，如对乙酰胺基酚(扑热息痛)、双酚伪麻片、银翘解毒片等。

二、抗菌药物治疗 如有细菌感染，可根据病原菌选用敏感的抗菌药物。经验用药，常选青霉素、第一代头孢菌素、大环内酯类或氟喹诺酮类。

病毒感染尚无成熟的抗病毒药，但常并发细菌感染，因此，临床上常用抗菌药物作为上呼吸道感染的主要治疗措施。

【预防】 坚持有规律的适合个体的体育活动，增强体质，劳逸适度，生活规则，是预防上呼吸道感染最好的方法。注意呼吸道患者的隔离，防止交叉感染。

第二节 急性气管-支气管炎

急性气管-支气管炎是由感染、物理、化学刺激或过敏等因素引起的气管-支气管粘膜的急性炎症。临床主要症状有咳嗽和咳痰。常见于寒冷季节或气候突变时节。也可由急性上呼吸道感染迁延而来。

【病因和发病机制】

一、感染 可以由病毒、细菌直接感染，也可因急性上呼吸道感染的病毒或细菌蔓延引起本病。常见致病菌为流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、链球菌、葡萄球菌等。奴卡菌感染有所增加。也可在病毒感染的基础上继发细菌感染。

二、物理、化学因素 过冷空气、粉尘、刺激性气体或烟雾(如二氧化硫、二氧化氮、氨气、氯气等)的吸入，对气管-支气管粘膜急性刺激等亦可引起。

三、过敏反应 常见的致敏原包括花粉、有机粉尘、真菌孢子等吸入；或对细菌蛋白质的过敏，引起气管-支气管的过敏炎症反应。

【临床表现】 起病较急，常先有急性上呼吸道感染症状。

一、症状 全身症状一般较轻，可有发热，38℃左右，多于3～5天降至正常。咳嗽、咳痰，先为干咳或少量粘液性痰，随后可转为粘液脓性或脓性，痰量增多，咳嗽加剧，偶可痰中带血。咳嗽、咳痰可延续2～3周才消失，如迁延不愈，日久可演变成慢性支气管炎。如支气管发生痉挛，可出现程度不等的气促，伴胸骨后发紧感。

二、体征 体征不多，呼吸音常正常，可以在两肺听到散在干、湿性啰音。啰音部位不固定，咳嗽后可减少或消失。

三、实验室和其他辅助检查 周围血中白细胞计数和分类多无明显改变。细菌感染较重时，白细胞总数和嗜中性粒细胞增高。痰培养可发现致病菌。X线胸片检查，大多数表现正常或仅有肺纹理增粗。

【诊断和鉴别诊断】 根据病史、咳嗽和咳痰等呼吸道症状以及两肺散在干、湿性啰音等体征，结合血象和X线胸片检查，可作出临床诊断，进行病毒和细菌检查，可确定病因诊断。

需与下列疾病相鉴别：

一、流行性感冒 起病急骤，发热较高，全身中毒症状如全身酸痛、头痛、乏力等明显。常有流行病史，并依据病毒分离和血清学检查，可供鉴别。

二、急性上呼吸道感染 鼻咽部症状明显，一般无咳嗽、咳痰，肺部无异常体征。

三、其他 支气管肺炎、肺结核、肺癌、肺脓肿、麻疹、百日咳等多种肺部疾病可伴有急性支气管炎的症状，应详细检查，以资鉴别。

【治疗】

一、休息、保暖、多饮水、足够的热量。

二、抗菌药物治疗 根据感染的病原体及药物敏感试验选择抗菌药物治疗。一般未能得到病原菌阳性结果前，可以选用大环内酯类(红霉素、罗红霉素、乙酰螺旋霉素等)；青霉素类(青霉素、阿莫西林(羟氨苄青霉素)等)；氟喹诺酮类(氧氟沙星、环丙沙星(环丙氟哌酸)等)；头孢菌素类(第一代头孢菌素、第二代头孢菌素等)。多数患者用口服抗菌药物即可，症状较重者可用肌肉注射或静脉滴注。

三、对症治疗 咳嗽无痰，可用右美沙芬、喷托维林(咳必清)或可待因。咳嗽有痰而不易咳出，可选用复方氯化胺合剂、溴己新(必嗽平)等，也可雾化帮助祛痰。中成药止咳祛痰药也可选用。发生支气管痉挛，可用平喘药如：茶碱类、β_2 肾上腺素受体激动剂等(详见本篇第五章)。发热可用解热镇痛剂。

【预防】 增强体质，防止感冒。改善劳动卫生环境，防止空气污染，净化环境。清除鼻咽、喉等部位的病灶。

(张珍祥)

第三章　慢性支气管炎、阻塞性肺气肿和肺源性心脏病

第一节　慢性支气管炎

慢性支气管炎(chronic bronchitis,简称慢支)是指气管、支气管粘膜及其周围组织的慢性非特异性炎症。临床上以咳嗽、咳痰或伴有喘息及反复发作的慢性过程为特征。病情若缓慢进展,常并发阻塞性肺气肿,甚至肺动脉高压、肺源性心脏病。它是一种严重危害人民健康的常见病,尤以老年人多见。1992 年国内普查的部分统计资料提示,患病率为 3.2%。

【病因和发病机制】 慢支的病因较复杂,迄今尚未明了。认为有关因素如下:

一、大气污染 大气中的刺激性烟雾、有害气体如二氧化硫、二氧化氮、氯气、臭氧等对支气管粘膜造成损伤,纤毛清除功能下降,分泌增加,为细菌入侵创造条件。

二、吸烟 吸烟与慢支的发生密切相关。吸烟能使支气管上皮纤毛变短、不规则,使纤毛运动受抑制;支气管杯状细胞增生,粘膜分泌增多,使气管净化能力减弱;支气管粘膜充血、水肿、粘液积聚,肺泡中吞噬细胞功能减弱;吸烟还可使支气管痉挛。这些均有利于细菌移植到支气管。

三、感染 感染是慢支发生、发展的重要因素。主要病因多为病毒和细菌。病毒有鼻病毒、乙型流感病毒、副流感病毒、腺病毒和呼吸道合胞病毒等。常见细菌有肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、甲型链球菌和奈瑟球菌。

四、过敏因素 据调查,喘息型慢支往往有过敏史,对多种抗原激发的皮肤试验阳性率高于对照组,在患者痰液中嗜酸性粒细胞数量与组胺含量都有增高。过敏反应可使支气管收缩或痉挛、组织损害和炎症反应,继而发生慢支。

五、其他 除上述主要因素外,尚有机体内在因素参与慢支的发生。①自主神经功能失调,可使副交感神经功能亢进,气道反应比正常人高,对正常人不起作用的微弱刺激,可引起支气管收缩痉挛、分泌物增多,产生咳嗽、咳痰、气喘等症状。②老年人由于呼吸道防御功能下降,喉头反射减弱,单核-吞噬细胞系统功能减弱,慢支的发病增加。③营养因素对慢支的发病也有一定关系,如维生素 C、维生素 A 的缺乏,使支气管粘膜上皮修复受影响,溶菌活力受影响,易罹患慢支。④遗传也可能是慢支的易患因素。

【病理】 早期,气道上皮细胞的纤毛发生粘连、倒伏、脱失,上皮细胞空泡变性、坏死、增生、鳞状上皮化生。病程较久而病情又较重者,炎症由支气管壁向周围扩散,粘膜下层平滑肌束断裂、萎缩。病变发展至晚期,粘膜有萎缩性改变,气管周围纤维组织增生,造成管腔的僵硬或塌陷。病变蔓延至细支气管和肺泡壁,形成肺组织结构破坏或纤

维组织增生，进而发生阻塞性肺气肿和间质纤维化。电镜观察可见Ⅰ型肺泡上皮细胞肿胀变厚，Ⅱ型肺泡上皮细胞增生；毛细血管基底膜增厚，内皮细胞损伤，血栓形成和管腔纤维化、闭塞；肺泡壁纤维组织弥漫性增生。这些变化在并发肺气肿和肺源性心脏病者尤为显著。

【病理生理】 在早期，一般反映大气道功能的检查如第一秒用力呼气量(FEV_1)、最大通气量、最大呼气中期流速多为正常。但有些患者小气道(小于2mm直径的气道)功能已发生异常。随着病情加重，气道狭窄，阻力增加，常规通气功能检查可有不同程度异常。缓解期大多恢复正常。疾病发展，气道阻力增加成为不可逆性气道阻塞。

【临床表现】

一、症状 多缓慢起病，病程较长，反复急性发作而加重。主要症状有慢性咳嗽、咳痰、喘息。开始症状较微，如吸烟、接触有害气体、过度劳累、气候变化或受凉感冒后，则引起急性发作或加重。或由上呼吸道感染迁延不愈，演变发展为慢支。到夏天气候转暖时多可自然缓解。

(一) 咳嗽 支气管粘膜充血、水肿或分泌物积聚于支气管腔内均可引起咳嗽。咳嗽严重程度视病情而定，一般晨间咳嗽较重，白天较轻，晚间睡前有阵咳或排痰。

(二) 咳痰 由于夜间睡眠后管腔内蓄积痰液，加以副交感神经相对兴奋，支气管分泌物增加，因此，起床后或体位变动引起刺激排痰，常以清晨排痰较多，痰液一般为白色粘液或浆液泡沫性，偶可带血。急性发作伴有细菌感染时，则变为粘液脓性，咳嗽和痰量亦随之增加。

(三) 喘息或气促 部分患者有支气管痉挛而出现喘息，常伴有哮鸣音。早期无气促现象。反复发作数年，并发阻塞性肺气肿时，可伴有轻重程度不等的气促，先有劳动或活动后气喘，严重时则喘甚，生活难以自理。

二、体征 早期可无任何异常体征。急性发作期可有散在的干、湿啰音，多在背部及肺底部，咳嗽后可减少或消失。啰音的多寡或部位不一定。喘息型者可听到哮鸣音及呼气延长，而且不易完全消失。并发肺气肿时有肺气肿体征(见本章第二节)。

三、临床分型和分期 人的呼吸道受到长期的外界刺激可引起气道不同部位的病理改变，在支气管发生病变，若无气道阻塞等并发症时，称慢性支气管炎；如在小气道发生病变，称小气道疾患；如合并不可逆性气道阻塞，则称慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)。

慢性支气管炎按下列分型和分期：

(一) 分型 可分为单纯型和喘息型两型。单纯型的主要表现为咳嗽、咳痰；喘息型(实际上为慢性支气管炎合并哮喘)除有咳嗽、咳痰外尚有喘息，伴有哮鸣音，喘鸣在阵咳时加剧，睡眠时明显。

(二) 分期 按病情进展可分为三期：

1.急性发作期 指在一周内出现脓性或粘液脓性痰，痰量明显增加，或伴有发热等炎症表现，或“咳”、“痰”、“喘”等症状任何一项明显加剧。

2.慢性迁延期 指有不同程度的“咳”、“痰”、“喘”症状迁延一个月以上者。

3.临床缓解期 经治疗或临床缓解，症状基本消失或偶有轻微咳嗽，少量痰液，保

持两个月以上者。

【实验室和其他检查】

一、X线检查 早期可无异常。病变反复发作，引起支气管管壁增厚，细支气管或肺泡间质炎症细胞浸润或纤维化，可见两肺纹理增粗、紊乱，呈网状或条索状、斑点状阴影，以下肺野较明显。

二、呼吸功能检查 早期常无异常。如有小气道阻塞时，最大呼气流量-容量曲线在50%和25%肺容量时，流量明显降低，它比第一秒用力呼气量更为敏感；闭合容量可增加。发展到气道狭窄或有阻塞时，就有阻塞性通气功能障碍的肺功能表现，如第一秒用力呼气量占用力肺活量的比值减少（<70%），最大通气量减少（<预计值的80%）；最大流量-容量曲线减低更为明显。

三、血液检查 慢支急性发作期或并发肺部感染时，可见白细胞计数及中性粒细胞增多。喘息型者嗜酸性粒细胞可增多。缓解期多无变化。

四、痰液检查 涂片或培养可见肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、甲型链球菌、奈瑟球菌等。涂片中可见大量中性粒细胞，已破坏的杯状细胞，喘息型者常见较多的嗜酸性粒细胞。

【诊断和鉴别诊断】 根据咳嗽、咳痰或伴喘息，每年发病持续3个月，连续两年或以上，并排除其他心、肺疾患（如肺结核、尘肺、哮喘、支气管扩张、肺癌、心脏病、心力衰竭等）时，可作出诊断。如每年发病持续不足3个月，而有明确的客观检查依据（如X线、呼吸功能等）亦可诊断。

慢性支气管炎需与下列疾病相鉴别：

一、支气管哮喘 喘息型慢支应与支气管哮喘相鉴别。哮喘常于幼年或青年突然起病，一般无慢性咳嗽、咳痰史，以发作性哮喘为特征。发作时两肺布满哮鸣音，缓解后可无症状。常有个人或家族过敏性疾病史。喘息型慢支多见于中、老年，一般以咳嗽、咳痰伴发喘息及哮鸣音为主要症状，感染控制后症状多可缓解，但肺部可听到哮鸣音。典型病例不难区别，但哮喘并发慢支和（或）肺气肿时，可诊断COPD。

二、支气管扩张 具有咳嗽、咳痰反复发作的特点，合并感染时有大量脓痰，或有反复和多少不等的咯血史。肺部以湿啰音为主，多位于一侧且固定在下肺。可有杵状指（趾）。X线检查常见下肺纹理粗乱呈卷发状。支气管造影或CT可以鉴别。

三、肺结核 肺结核患者多有结核中毒症状或局部症状（如发热、乏力、盗汗、消瘦、咯血等）。经X线检查和痰结核菌检查可以明确诊断。

四、肺癌 患者年龄常在40岁以上，特别是多年吸烟史，发生刺激性咳嗽，常有反复发生或持续的痰血，或者慢性咳嗽性质发生改变。X线检查可发现有块状阴影或结节状影或阻塞性肺炎，经抗菌药物治疗，未能完全消散，应考虑肺癌的可能。查痰脱落细胞及经纤支镜活检一般可明确诊断。

五、矽肺（硅沉着病）及其他尘肺 有粉尘和职业接触史。X线检查可见矽结节，肺门阴影扩大及网状纹理增多，可作诊断。

【治疗】 针对慢支的病因、病期和反复发作的特点，采取防治结合的综合措施。在急性发作期和慢性迁延期应以控制感染和祛痰、镇咳为主。伴发喘息时，应予解痉平喘

治疗。对临床缓解期宜加强锻炼，增强体质，提高机体抵抗力，预防复发为主。应宣传、教育患者自觉戒烟，避免和减少各种诱发因素。

一、急性发作期的治疗

（一）控制感染　视感染的主要致病菌和严重程度或根据病原菌药物敏感试验选用抗菌药物。轻者可口服，较重者用肌注或静脉滴注抗菌药物。常用的有青霉素、红霉素、氨基糖苷类、氟喹诺酮类、头孢菌素类等。

（二）祛痰、镇咳　对急性发作患者在抗感染治疗的同时，应用祛痰、镇咳药物，以改善症状。迁延期患者尤应坚持用药，以求消除症状。常用药物有氯化铵合剂、溴己新。中成药止咳也有一定效果。对老年体弱无力咳痰者或痰量较多者，应以祛痰为主，协助排痰，畅通呼吸道。应避免应用强镇咳剂，如可待因等，以免抑制中枢及加重呼吸道阻塞和炎症，导致病情恶化。

（三）解痉、平喘　常选用氨茶碱、特布他林（terbutaline，喘康速）等口服或用沙丁胺醇（salbutamol，舒喘灵）、异丙托溴铵（ipratropine，异丙托品）等吸入剂或雾化吸入。若气道舒张剂使用后气道仍有持续阻塞，可试用糖皮质激素，泼尼松 20～40mg/d。

（四）气雾疗法　生理盐水气雾湿化吸入或加溴己新、异丙托溴铵，可稀释气管内的分泌物，有利排痰。

二、缓解期治疗　加强锻炼，增强体质，提高免疫功能，气功亦有一定效果。加强个人卫生，避免各种诱发因素的接触和吸入。耐寒锻炼能预防感冒。

【预后】　慢支如无并发症，预后良好。如病因持续存在，迁延不愈，或反复发作，易并发阻塞性肺气肿，甚至肺源性心脏病而危及生命。

【预防】　首先是戒烟。注意保暖，避免受凉，预防感冒。改善环境卫生，做好个人劳动保护，消除及避免烟雾、粉尘和刺激性气体对呼吸道的影响。

第二节　阻塞性肺气肿

阻塞性肺气肿（obstructive pulmonary emphysema，简称肺气肿）是由于吸烟、感染、大气污染等有害因素的刺激，引起终末细支气管远端（呼吸细支气管、肺泡管、肺泡囊和肺泡）的气道弹性减退，过度膨胀、充气和肺容量增大，并伴有气道壁的破坏。肺气肿的这种改变使肺的弹性回缩力减低，呼气时由于胸膜腔压力增加而使气道过度萎陷，造成不可逆的气道阻塞。由于大多数肺气肿患者同时伴有慢性咳嗽、咳痰病史，很难严格将肺气肿与慢性阻塞性支气管炎的界线截然分开。因此，临床上统称他们为慢性阻塞性肺疾病（简称慢阻肺，COPD）。由于大气污染，吸烟人数的增加，COPD 近十多年来有逐渐增加的趋势。近年在我国北部和中部地区 102230 成年人调查，COPD 的成人患病率为 3.17%，45 岁以后随年龄增加而增加。

【病因和发病机制】　肺气肿的发病机制至今尚未完全阐明，一般认为是多种因素协同作用形成的。引起慢支的各种因素如感染、吸烟、大气污染、职业性粉尘和有害气体的长期吸入、过敏等，均可引起阻塞性肺气肿，其中主要因素是吸烟。其发生机制可归纳如下：①由于支气管的慢性炎症，使管腔狭窄，形成不完全阻塞，吸气时气体容易进

入肺泡，呼气时由于胸膜腔内压增加使气管闭塞；残留肺泡的气体过多，使肺泡充气过度；②慢性炎症破坏小支气管壁软骨，失去支气管正常的支架作用，吸气时支气管舒张，气体尚能进入肺泡，但呼气时支气管过度缩小、陷闭，阻碍气体排出，肺泡内积聚多量的气体，使肺泡明显膨胀和压力升高；③肺部慢性炎症使白细胞和巨噬细胞释放的蛋白分解酶增加，损害肺组织和肺泡壁，致多个肺泡融合成肺大疱或气肿；此外，纸烟成分尚可通过细胞毒性反应和刺激有活性的细胞而使中性粒细胞释放弹性蛋白酶，体外和体内试验均证实巨噬细胞接触纸烟雾后可释放一种类弹性蛋白酶；④肺泡壁的毛细血管受压，血液供应减少，肺组织营养障碍，也引起肺泡壁弹力减退，更易促成肺气肿发生。

关于弹性蛋白酶及其抑制因子的失衡学说，认为人体内存在着弹性蛋白酶和弹性蛋白酶抑制因子（主要为 α_1-抗胰蛋白酶，α_1-AT）。弹性蛋白酶能够分解弹力纤维，造成肺气肿病变。但在正常情况下，弹性蛋白酶抑制因子可以抑制此酶的活力，使弹性蛋白酶和其抑制因子处于平衡状态，避免肺气肿发生。如果弹性蛋白酶增多或抑制因子减少，发生不平衡状态，可引起肺气肿。肺气肿的发生还与遗传因素有关。α_1-AT 缺乏性肺气肿是由于先天性遗传缺乏 α_1-AT 所致。发病年龄较轻、进展较快。国外报道较多，而国内鲜见，多由慢性炎症致嗜中性粒细胞释放的蛋白分解酶相对增多，而形成肺气肿。

【病理】 肺过度膨胀、失去弹性，剖胸时气肿部分不能回缩，外观呈灰白或苍白，表面可有多个大小不一的大泡。镜检见肺泡壁很薄、胀大、破裂或形成大泡，血液供应减少，弹力纤维网破坏。细支气管壁有炎症细胞浸润，管壁粘液腺及杯状细胞增生、肥大，纤毛上皮破损、纤毛减少。有的管腔纤细狭窄或扭曲扩张，管腔内有痰液存留。细支气管血管内膜可增厚或管腔闭塞。按累及肺小叶的部位，可将阻塞性肺气肿分为小叶中央型（图 2-3-1）、全小叶型（图 2-3-2）及介于两者之间的混合型三类，其中以小叶中央型为多见。小叶中央型由于终末细支气管或一级呼吸细支气管因炎症而致管腔狭窄，其远端的二级呼吸细支气管呈囊状扩张，其特点是囊状扩张的呼吸细支气管位于二级小叶的中央区。全小叶型是呼吸细支气管狭窄引起所属终末肺组织，即肺泡管-肺泡囊及肺泡的扩张，其特点是气肿囊腔较小，遍布于肺小叶内。有时两型同时存在一个肺内称混合型肺气肿。多在小叶中央型基础上，并发小叶周边区肺组织膨胀。

【病理生理】 慢支并发肺气肿时，视其严重程度可引起一系列病理生理改变。早期病变局限于细小气道，仅闭合容积增大，反映肺组织弹性阻力及小气道阻力的动态肺顺应性降低。病变侵入大气道时，肺通气功能明显障碍，最大通气量均降低。随着病情的发展，肺组织弹性日益减退，肺泡持续扩大，回缩障碍，则残气量及残气量占肺总量的百分比增加。肺气肿日益加重，大量肺泡周围的毛

图 2-3-1　小叶中央型肺气肿

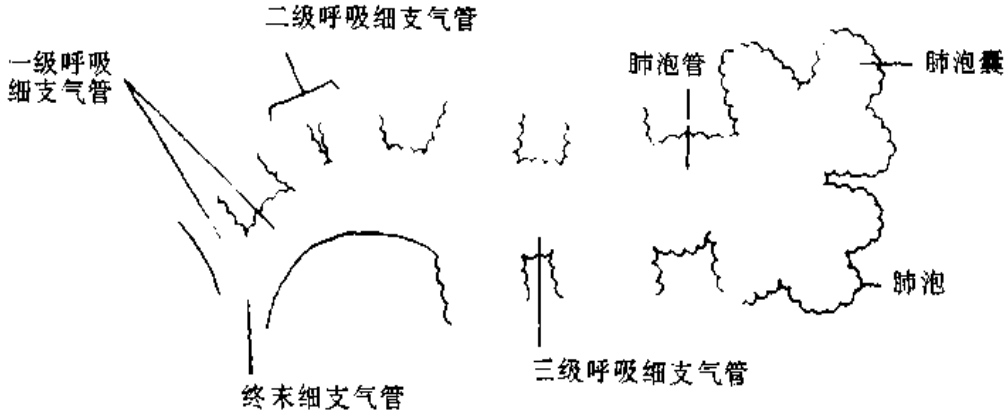


图 2-3-2　全小叶型肺气肿

细血管受肺泡膨胀的挤压而退化，致使肺毛细血管大量减少，肺泡间的血流量减少，此时肺区虽有通气，但肺泡壁无血液灌流，导致生理无效腔气量增大；也有部分肺区虽有血液灌流，但肺泡通气不良，不能参与气体交换。如此，肺泡及毛细血管大量丧失、弥散面积减少，产生通气与血流比例失调，使换气功能发生障碍。通气和换气功能障碍可引起缺氧和二氧化碳潴留，发生不同程度的低氧血症和高碳酸血症，最终出现呼吸衰竭。

【临床表现】

一、症状　慢支并发肺气肿时，在原有咳嗽、咳痰等症状的基础上出现逐渐加重的呼吸困难。最初仅在劳动、上楼或登山、爬坡时有气促。随着病变的发展，在平地活动时，甚至在静息时也感气促。当慢支急性发作时，支气管分泌物增多，进一步加重通气功能障碍，使胸闷、气促加剧，严重时可出现呼吸衰竭的症状，如发绀、头痛、嗜睡、神志恍惚等。

二、体征　早期体征不明显。随着病情的发展，可出现桶状胸，呼吸运动减弱，触觉语颤减弱或消失；叩诊呈过清音，心浊音界缩小或不易叩出，肺下界和肝浊音界下移；听诊心音遥远，呼吸音普遍减弱，呼气延长。并发感染时肺部可有湿啰音。如剑突下出现心脏搏动及其心音较心尖部明显增强时，提示并发早期肺源性心脏病。

【实验室和其他检查】

一、X线检查　胸廓扩张，肋间隙增宽，肋骨平行，活动减弱，膈降低且变平，两肺野的透亮度增加。有时可见局限性透亮度增高，表现为局限性肺气肿或肺大疱。肺血管纹理外带纤细、稀疏和变直，而内带的血管纹理可增粗和紊乱。心脏常呈垂直位，心影狭长。

二、心电图检查　一般无异常，有时可呈低电压。

三、呼吸功能检查　慢支并肺气肿时，呼吸功能既有通气功能障碍如第一秒用力呼气量占用力肺活量比值（$FEV_1/FVC\%$）＜60%，最大通气量低于预计值的80%，尚有残气量增加，残气量占肺总量的百分比增加，超过40%说明肺过度充气，对诊断阻塞性肺气肿有重要意义。

四、动脉血气分析　早期可无变化，随着病情发展，动脉血氧分压（PaO_2）降低，进一步发展出现二氧化碳分压（$PaCO_2$）升高，并可出现代偿性呼吸性酸中毒，pH降低。

五、血液和痰液检查　一般无异常，继发感染时似慢支急性发作表现。

【并发症】

一、自发性气胸 肺气肿易并发自发性气胸。如有突然加剧的呼吸困难，并伴有明显的胸痛、发绀，听诊时患侧肺呼吸音减弱或消失，叩诊为鼓音，应考虑气胸存在，通过X线检查，可明确诊断。

二、肺部急性感染 呼吸道急性感染常易并发支气管肺炎，此时常伴有畏寒、发热、呼吸困难、咳嗽、咳痰加重，血象中白细胞总数及中性粒细胞增多。老年体弱患者有时虽有严重感染，但无发热，常仅有呼吸困难、咳嗽、咳痰增多。常易引起呼吸衰竭。

三、慢性肺源性心脏病 参阅本章第三节。

【诊断和鉴别诊断】

一、诊断 根据慢支的病史及肺气肿的临床特征和胸部X线表现及肺功能的检查一般可以明确诊断。按其临床及病理生理特征可分为下列类型。

（一）气肿型（又称红喘型，pink puffer，PP型，A型） 其主要病理改变为全小叶型或伴小叶中央型肺气肿。临床上隐袭起病，病程漫长。由于常发生过度通气，可维持动脉血氧分压正常，呈喘息外貌，称红喘型。晚期可发生呼吸衰竭或伴右心衰竭。

（二）支气管炎型（又称紫肿型，blue bloater、BB型，B型） 其主要病理变化为严重慢支伴小叶中央型肺气肿，易反复发生呼吸道感染导致呼吸衰竭和右心衰竭。

以上二型的临床、X线和病理生理特征见表2-3-1。

（三）混合型 以上两型为典型的特征性类型，临床常二者同时存在者，称为混合型。

二、鉴别诊断 参阅本章第一节

【治疗】 治疗的目的在于改善呼吸功能，提高患者工作、生活能力。为此，就应注意：①解除气道阻塞中的可逆因素；②控制咳嗽和痰液的生成；③消除和预防气道感染；④控制各种合并症，如动脉低氧血症和血管收缩等；⑤避免吸烟和其他气道刺激物、麻醉和镇静剂、非必要的手术或所有可能加重本病的因素；⑥解除患者常伴有的精神焦虑和忧郁。

具体措施如下：

1. 应用舒张支气管药物，如抗胆碱药、茶碱类、β_2肾上腺素受体激动剂。如有过敏因素存在，可适当选用糖皮质激素。

2. 急性发作期根据病原菌或经验应用有效抗菌药物，如青霉素、庆大霉素、环丙沙星、头孢菌素等。

3. 呼吸肌功能锻炼 作腹式呼吸，缩唇缓慢呼气，以加强呼吸肌的活动。增加膈的活动能力。

4. 家庭氧疗 每天10～15小时（1～2L/min）持续的给氧能延长寿命，改善生活质量。

5. 康复治疗 视病情制定方案，如动脉血氧分压的情况、肺血流动力学的变化，经有经验的护理人员提出方案，由训练有素的物理治疗师指导治疗。可用气功、太极拳、呼吸操、定量行走或登梯练习。

6. 手术治疗 局限性肺气肿或肺大疱可选择合适的手术治疗。合适的减容手术

已取得可喜的近期疗效。肺移植术治疗也取得进展，单侧移植比全肺效果好。

【预后】 与病情的程度及合理的治疗有关。中数生存年限变化相当大。尽管有些患者开始 FEV_1 值非常低，仍可存活 12～15 年。

【预防】 参见本章第一节。

表 2-3-1 阻塞性肺气肿气肿型和支气管炎型的区别

	气肿型(A型)	支气管炎型(B型)
临床表现		
年龄	多见于老年	年龄较轻
体型	明显瘦弱，无发绀	多肥胖，有发绀
咳嗽	较轻	较重
咳痰	粘液性，量少	粘液脓性，量多
喘气	气促明显，多呈持续性	较轻，急性感染时加重
桶状胸	多明显	不明显
呼吸音	减低	正常或减低
湿性啰音	稀少	多密布
X线胸片		
肺野	过度通气，透亮度增加，肺纹理减少，膈低位	肺气肿征不明显，肺纹理增加、增粗、紊乱
心	心影狭长，垂直位	心影扩大
生理测验		
肺总量	增加	正常或轻度增加
残气量	显著增加	中度增加
弥散量	明显减少	不一
FEV_1	显著减低	降低
肺顺应性 静态	增加	接近正常
动态	正常或稍低	很低
肺弹性回缩	显著降低	不一
血细胞比容	多<0.45	常>0.50
PaO_2 静息时	轻度降低	显著降低
运动时	显著降低	更低
$PaCO_2$	一般正常或降低，晚期升高	常明显升高
肺动脉压：静息时	正常或轻度升高	常明显升高
运动时	增加	更高
肺源性心脏伴心力衰竭	晚期发生	多发生
心排血量	常降低	多接近正常

第三节 肺源性心脏病

肺源性心脏病(cor pulmonale，简称肺心病)是指由支气管-肺组织，胸廓或肺动脉系统病变所致肺血管阻力增加，产生肺动脉高压等多种因素的心脏病。根据起病缓急和病程长短，可分为急性和慢性肺心病两类。临床上以后者多见。在本节重点论述慢性肺源性心脏病。

慢性肺源性心脏病

慢性肺源性心脏病(chronic pulmonary heart disease)是由肺组织、肺动脉血管或胸廓的慢性病变引起肺组织结构和功能异常,产生肺血管阻力增加,肺动脉压力增高,使右心扩张、肥大,伴或不伴右心衰竭的心脏病。

【流行病学】 肺心病是呼吸系统的一种常见病。我国肺心病的患病率约为4‰,占≥15岁人群约7‰。肺心病的患病率存在地区的差异,东北、西北、华北患病率高于南方地区,农村患病率高于城市,并随年龄增高而增加。吸烟者比不吸烟者患病率明显增多,男女无明显差异。冬、春季节,气候骤然变化是肺心病急性发作的重要因素。本病占住院心脏病的46%~38.5%。多数地区占第3、第4位。东北、西南已由第2位上升到首位。

【病因】 按原发病的不同部位,可分为三类:

一、支气管、肺疾病 以慢支并发阻塞性肺气肿引起的慢性阻塞性肺疾病(COPD)最为多见,约占80%~90%,其次为支气管哮喘、支气管扩张、重症肺结核、尘肺、慢性弥漫性肺间质纤维化、结节病、过敏性肺泡炎、嗜酸性肉芽肿等。

二、胸廓运动障碍性疾病 较少见,严重的脊椎后、侧凸、脊椎结核、类风湿关节炎、胸膜广泛粘连及胸廓成形术后造成的严重胸廓或脊椎畸形,以及神经肌肉疾病如脊髓灰质炎,可引起胸廓活动受限、肺受压、支气管扭曲或变形,导致肺功能受限,气道引流不畅,肺部反复感染,并发肺气肿,或纤维化、缺氧、肺血管收缩、狭窄,使阻力增加,肺动脉高压,发展成肺心病。

三、肺血管疾病 甚少见。累及肺动脉的过敏性肉芽肿病(allergic granulmatosis),广泛或反复发生的多发性肺小动脉栓塞及肺小动脉炎,以及原因不明的原发性肺动脉高压,均可使肺小动脉狭窄、阻塞,引起肺动脉血管阻力增加、肺动脉高压和右心室负荷加重,发展成肺心病。

四、其他 原发性肺泡通气不足及先天性口咽畸形、睡眠呼吸暂停综合征等亦可导致肺源性心脏病。这些疾病均可产生低氧血症,使肺血管收缩反应性增高,导致肺动脉高压,发展成肺心病。

【发病机制和病理】 引起右心室肥大的因素很多,有些还不很清楚。但先决条件是肺的功能和结构的不可逆性改变,发生反复的气道感染和低氧血症。导致一系列的体液因子和肺血管的变化,使肺血管阻力增加,肺动脉血管的结构重构,产生肺动脉高压。

一、肺动脉高压的形成

(一)肺血管阻力增加的功能性因素 缺氧、高碳酸血症和呼吸性酸中毒使肺血管收缩、痉挛。引起缺氧性肺血管收缩的原因很多,多从神经和体液因子方面进行观察,现认为体液因素在缺氧性肺血管收缩中占重要地位。特别受人重视的是花生四烯酸环氧化酶产物前列腺素和脂氧化酶产物白细胞三烯(简称白三烯)。白三烯主要有收缩血管的作用。缺氧时收缩血管的活性物质增多,使肺血管收缩,血管阻力增加,形成肺动脉高压。此外尚有组胺如5-羟色胺(5-HT)、血管紧张素Ⅱ、血小板活化因子(PAF)参

与缺氧性肺血管收缩反应。内皮源性舒张因子(EDRF)如一氧化氮和内皮源性收缩因子(EDCF)如内皮素等的平衡失调在缺氧性肺血管收缩中也起一定作用。缺氧性肺血管收缩并非完全取决于某种血管收缩物质的绝对量,而很大程度上取决于局部收缩血管物质和扩张血管物质的比例。

缺氧可直接使肺血管平滑肌收缩,其作用机制可能因缺氧使平滑肌细胞膜对 Ca^{2+} 通透性增加,细胞内 Ca^{2+} 的含量增高,肌肉兴奋-收缩偶联效应增强,使肺血管收缩。

高碳酸血症时 $PaCO_2$ 升高本身不能收缩血管,主要是 $PaCO_2$ 增高,产生过多的 H^+,后者使血管对缺氧收缩敏感性增强,使肺动脉压增高。

(二) 肺血管阻力增加的解剖学因素　解剖学因素系指肺血管解剖结构的重塑形成肺循环血流动力学的障碍。主要原因是:

1.长期反复发作的慢支及支气管周围炎可累及邻近肺小动脉,引起血管炎,管壁增厚,管腔狭窄或纤维化,甚至完全闭塞,使肺血管阻力增加,产生肺动脉高压。

2.随肺气肿的加重,肺泡内压增高,压迫肺泡毛细血管,也造成毛细血管管腔狭窄或闭塞。

3.肺泡壁的破裂造成毛细血管网的毁损,肺泡毛细血管床减损超过 70%时则肺循环阻力增大,促使肺动脉高压的发生。

4.肺血管收缩与肺血管的重构　慢性缺氧使肺血管收缩,管壁张力增高可直接刺激管壁增生。同时缺氧时肺内产生多种生长因子(如多肽生长因子)。肺细小动脉和肌型微动脉的平滑肌细胞肥大或萎缩,细胞间质增多,内膜弹性纤维及胶原纤维增生,非肌型微动脉肌化,使血管壁增厚硬化,管腔狭窄,血流阻力增大。缺氧可使无肌型动脉的周细胞向平滑肌细胞转化,使动脉管腔狭窄。

此外,肺血管性疾病,如原发性肺动脉高压、反复发作的肺血管栓塞、肺间质纤维化、尘肺等皆可引起肺血管的病理改变,使血管腔狭窄、闭塞,产生肺血管阻力增加,发展成肺动脉高压。

肺心病肺血管阻力增加。肺动脉高压的原因中功能性因素较解剖学的因素更为重要。在急性加重期经过治疗,缺氧和高碳酸血症得到纠正后,肺动脉压可明显降低,部分患者甚至可恢复到正常范围。因此,肺心病缓解期的综合治疗也十分重要。

(三) 血容量增多和血液粘稠度增加　慢性缺氧产生继发性红细胞增多,血液粘稠度增加。血细胞比容超过 0.55～0.60,血液粘稠度就明显增加,血流阻力随之增高。缺氧可使醛固酮增加,使钠、水潴留;缺氧使肾小动脉收缩,肾血流减少也加重钠、水潴留,血容量增多。血液粘稠度增加和血容量增多,更使肺动脉压升高。

经临床研究证明,阻塞性肺气肿、肺心病的肺动脉高压,可表现为急性加重期和缓解期肺动脉压均高于正常范围;也可表现为间歇性肺动脉压增高。这两种现象可能是肺心病发展的不同阶段和临床表现,也可能是两种不同的类型。临床上测定肺动脉压,如在静息时肺动脉平均压≥20mmHg*,即为显性肺动脉高压;若静息肺动脉平均压<20mmHg,而运动后肺动脉平均压>30mmHg 时,则为隐性肺动脉高压。肺心病患者多

---

* 1mmHg≈0.133kPa,1kPa=7.5mmHg

为轻、中度肺动脉高压。

二、心脏病变和心力衰竭 肺循环阻力增加时，右心发挥其代偿功能，以克服肺动脉压升高的阻力而发生右心室肥大。肺动脉高压早期，右心室尚能代偿，舒张末期压仍正常。随着病情的进展，特别是急性加重期，肺动脉压持续升高且严重，超过右心室的负荷，右心失代偿，右心排血量下降，右心室收缩末期残留血量增加，舒张末压增高，促使右心室扩大和右心室功能衰竭。

肺心病多发生于中年以上患者，尸检时除发现右心室改变外，也有少数可见左心室肥大。肺心病时由于缺氧、高碳酸血症、酸中毒、相对血流量增多等因素，如持续性加重，则可发生左、右心室肥大，甚至导致左心衰竭。

此外，由于：①心肌缺氧、乳酸积累、高能磷酸键合成降低，使心肌功能受损；②反复肺部感染、细菌毒素对心肌的毒性作用；③酸碱平衡失调、电解质紊乱所致的心律失常等，均可影响心肌，促进心力衰竭。

三、其他重要器官的损害 缺氧和高碳酸血症除对心脏有影响外，尚对其他重要器官如脑、肝、肾、胃肠及内分泌系统、血液系统等发生病理改变，引起多脏器的功能损害，详见本篇第六章。

【临床表现】 本病发展缓慢，临床上除原有肺、胸疾病的各种症状和体征外，主要是逐步出现肺、心功能衰竭以及其他器官损害的征象。按其功能的代偿期与失代偿期进行分述。

一、肺、心功能代偿期（包括缓解期） 此期主要是慢阻肺的表现。慢性咳嗽、咳痰、气促，活动后可感心悸、呼吸困难、乏力和劳动耐力下降。体检可有明显肺气肿征，听诊多有呼吸音减弱，偶有干、湿性啰音，下肢轻微浮肿，下午明显，次晨消失。心浊音界常因肺气肿而不易叩出。心音遥远，但肺动脉瓣区可有第二心音亢进，提示有肺动脉高压。三尖瓣区出现收缩期杂音或剑突下示心脏搏动，多提示有右心室肥大。部分病例因肺气肿使胸膜腔内压升高，阻碍腔静脉回流，可见颈静脉充盈。又因膈下降，使肝上界及下缘明显地下移，应与右心衰竭的肝淤血征相鉴别。肺心病患者常有营养不良的表现。

二、肺、心功能失代偿期（包括急性加重期） 本期临床主要表现以呼吸衰竭为主，有或无心力衰竭。

（一）呼吸衰竭 急性呼吸道感染为常见诱因，临床表现详见本篇第六章。

（二）心力衰竭 以右心衰竭为主，也可出现心律失常（详见第三篇第二章）。

【实验室和其他检查】

一、X线检查 除肺、胸基础疾病及急性肺部感染的特征外，尚可有肺动脉高压征，如右下肺动脉干扩张，其横径≥15mm；其横径与气管横径之比值≥1.07；肺动脉段明显突出或其高度≥3mm；右心室肥大征（图2-3-3），皆为诊断肺心病的主要依据。个别患者心力衰竭控制后可见心脏外影有所缩小。

二、心电图检查 主要表现有右心室肥大的改变，如电轴右偏，额面平均电轴≥+90°，重度顺钟向转位，$Rv_1 + Sv_5 \geq 1.05mV$ 及肺型P波。也可见右束支传导阻滞及低电压图形，可作为诊断肺心病的参考条件。在V_1、V_2甚至延至V_3，可出现酷似陈

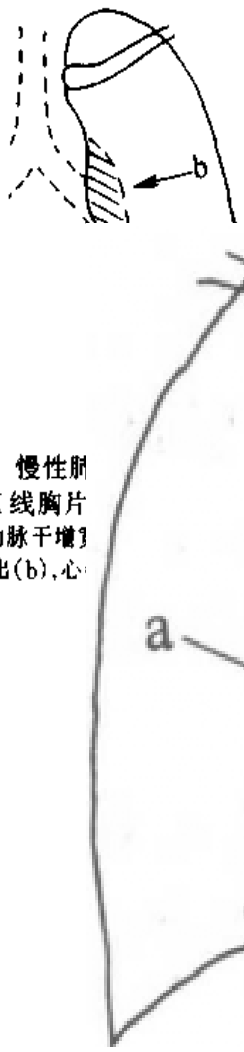


图 2-3-3 慢性肺
X 线胸片
右下肺动脉干增
段凸出(b),心

旧性心肌梗死图形的 QS 波,应注意鉴别。典型肺心病心电图表现见图 2-3-4。

三、心电向量图检查 主要表现为右心房、右心室肥大的图形。随右心室肥大的程度加重,QRS 方位由正常的左下前或后逐渐演变为向右、再向下、前,但终末部仍在右后。QRS 环自逆钟字形发展至重度时之顺钟向运行。P 环与前额面 P 环振幅增大,最大向量向前一般说来,右心房肥大越明显,则 P 环

心动图检查 通过测定右心室流出道m),右心室内径(≥20mm),右心室前壁右心室内径的比值(<2),右肺动脉内径

图 2-3-4 慢性肺心病的心电图改变
图示:电轴右偏,顺钟向转位,肺型 P 波、V_1 导联 QRS 波群呈 qR,V_5 R/S<1,$R_{V_1}+S_{V_5}=1.5mV$

或肺动脉干及右心

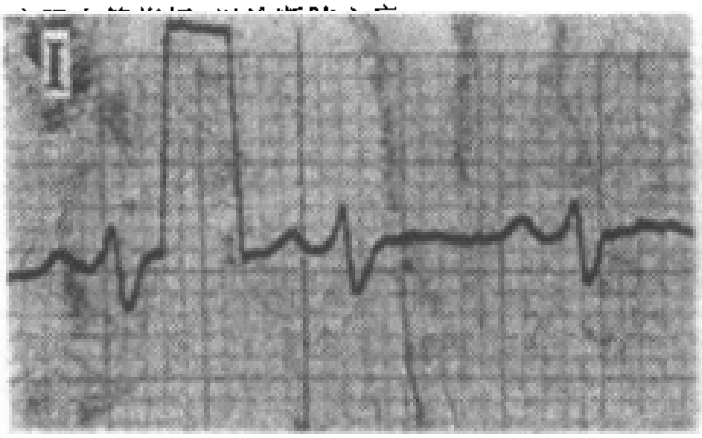
五、肺阻抗血

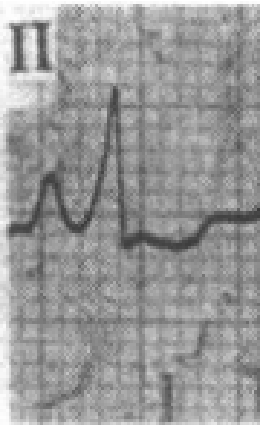
幅及其微分波值多

时间缩短,Q-B/B-

预测隐性肺动脉高

六、动脉血气





抗血流

当右室

脉压及

高碳酸

$PaO_2 < 60mmHg$、$PaCO_2 > 50mmHg$，表示有呼吸衰竭。

七、血液检查 红细胞及血红蛋白可升高。全血粘度及血浆粘度可增加、红细胞电泳时间常延长；合并感染时，白细胞总数增高，中性粒细胞增加。部分患者血清学检查可有肾功能或肝功能改变；血清钾、钠、氯、钙、镁均可有变化。除钾以外，其他多低于正常。

八、其他 肺功能检查对早期或缓解期肺心病患者有意义。痰细菌学检查对急性加重期肺心病可以指导抗菌药物的选用。

【诊断】 根据1977年我国修订的"慢性肺心病诊断标准"，患者有慢支、肺气肿、其他肺胸疾病或肺血管病变，因而引起肺动脉高压、右心室肥大或右心功能不全表现，并有前述的心电图、X线表现，再参考心电向量图、超声心动图、肺阻抗血流图、肺功能或其他检查，可以作出诊断。

【鉴别诊断】 本病需与下列疾病相鉴别：

一、冠状动脉粥样硬化性心脏病（简称冠心病） 肺心病与冠心病均多见于老年人，有许多相似之处，而且常有两病共存。冠心病有典型的心绞痛、心肌梗死的病史或心电图表现，若有左心衰竭的发作史、原发性高血压、高脂血症、糖尿病史更有助鉴别。体检、X线及心电图检查呈左心室肥大为主的征象，可资鉴别。肺心病合并冠心病时鉴别有较多的困难，应详细询问病史，体格检查和有关的心、肺功能检查加以鉴别。

二、风湿性心瓣膜病 风湿性心脏病三尖瓣疾病应与肺心病的相对三尖瓣关闭不全相鉴别。前者往往有风湿性关节炎和心肌炎的病史，其他瓣膜如二尖瓣、主动脉瓣常有病变，X线、心电图、超声心动图有特殊表现。

三、原发性心肌病 本病多为全心增大，无慢性呼吸道疾病史，无肺动脉高压的X线表现等（详见第三篇第十一章）。

【治疗】

一、急性加重期 积极控制感染；通畅呼吸道，改善呼吸功能；纠正缺氧和二氧化碳潴留；控制呼吸和心力衰竭。

（一）控制感染 参考痰菌培养及药物敏感试验选择抗菌药物。在还没有培养结果前，根据感染的环境及痰涂片革兰染色选用抗菌药物。院外感染以革兰阳性菌占多数；院内感染则以革兰阴性菌为主。或选用二者兼顾的抗菌药物。常用的有青霉素类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类及头孢菌素类等抗菌药物。选用广谱抗菌药物时必须注意可能继发的真菌感染。

（二）通畅呼吸道，纠正缺氧和二氧化碳潴留，参阅本篇第六章。

（三）控制心力衰竭 肺心病心力衰竭的治疗与其他心脏病心力衰竭的治疗有其不同之处，因为肺心病患者一般在积极控制感染、改善呼吸功能后心力衰竭便能得到改善。但对治疗后无效或较重患者可适当选用利尿、正性肌力药或血管扩张药。

1.利尿剂 有减少血容量、减轻右心负荷、消除浮肿的作用。原则上宜选用作用轻、小剂量的利尿剂。如氢氯噻嗪（双氢克尿塞）25mg，1～3次/日，一般不超过4天；尿量多时需加用10%氯化钾10ml，3次/日或加用保钾利尿剂，如氨苯蝶啶50～100mg，1～3次/日。重度而急需行利尿的患者可用呋塞米（furosemide，速尿）20mg肌注或口

服。利尿剂应用后易出现低钾、低氯性碱中毒，使缺氧加重，痰液粘稠不易排痰和血液浓缩，应注意预防。

2. 正性肌力药　肺心病患者由于慢性缺氧及感染，对洋地黄类药物耐受性很低，疗效较差，且易发生心律失常，这与处理一般心力衰竭有所不同。洋地黄类药物的剂量宜小，一般约为常规剂量的1/2或2/3量，同时选用作用快、排泄快的洋地黄类药物，如毒毛花甙K(毒毛旋花子甙K)0.125～0.25mg，或毛花甙丙(西地兰)0.2～0.4mg加于10%葡萄糖液内静脉缓慢推注。用药前应注意纠正缺氧，防治低钾血症，以免发生药物毒性反应。低氧血症、感染等均可使心率增快，故不宜以心率作为衡量洋地黄类药物的应用和疗效的考核指征。应用指征是：①感染已被控制，呼吸功能已改善，利尿剂不能得到良好的疗效而反复浮肿的心力衰竭患者；②以右心衰竭为主要表现而无明显感染的患者；③出现急性左心衰竭者。

3. 血管扩张剂的应用　血管扩张剂作为减轻心脏前、后负荷，降低心肌耗氧量，增加心肌收缩力，对部分顽固性心力衰竭有一定效果，但并不像治疗其他心脏病那样效果明显。具体药物和方法可参阅第三篇第二章。血管扩张剂在扩张肺动脉的同时也扩张体动脉，往往造成体循环血压下降，反射性使心率增快，血氧分压下降、二氧化碳分压上升等副作用。因而限制了一般血管扩张剂在肺心病的临床应用。钙通道阻滞剂、中药川芎嗪、一氧化氮(NO)等有一定降低肺动脉压效果而无副作用。

(四) 控制心律失常　一般心律失常经过治疗肺心病的感染、缺氧后可自行消失。如果持续存在可根据心律失常的类型选用药物，详见第三篇第三章。

(五) 加强护理工作　本病多急重、反复发作，多次住院，造成患者及家属思想、精神上和经济上的极大负担，加强心理护理，提高患者对治疗的信心，配合医疗十分重要。同时又因病情复杂多变，必须严密观察病情变化，宜加强心肺功能的监护。翻身、拍背排除呼吸道分泌物是改善通气功能一项有效措施。肺心病患者的管理及卫生知识教育已引起了重视。

二、缓解期　原则上是采用中西医结合的综合措施，目的是增强患者的免疫功能，去除诱发因素，减少或避免急性加重期的发生，希望逐渐使肺、心功能得到部分或全部恢复。如长期氧疗，调整免疫功能等。具体作法可参阅本章第一和第二节。

三、营养疗法　肺心病多数有营养不良(约占60%～80%)，营养疗法有利于增强呼吸肌力及免疫功能改善，提高机体抗病能力。热量供应至少为每日12.54kJ/kg(30kcal/kg)，其中碳水化合物不宜过高(一般≤60%)，因为糖的呼吸商高，过多CO_2生成会增加呼吸负荷；蛋白质的供应为每日1.0～1.5g/kg。

【并发症】

一、肺性脑病　是由于呼吸功能衰竭所致缺氧、二氧化碳潴留而引起精神障碍、神经系统症状的综合征。但必须除外脑动脉硬化、严重电解质紊乱、单纯性碱中毒、感染中毒性脑病等。是肺心病死亡的首要原因，应积极防治，详见本篇第六章。

二、酸碱失衡及电解质紊乱　肺心病出现呼吸衰竭时，发生缺氧和二氧化碳潴留。当机体发挥最大限度代偿能力仍不能保持体内平衡时，可发生各种不同类型的酸碱失衡及电解质紊乱，使呼吸衰竭、心力衰竭、心律失常的病情更为恶化。对治疗及预后皆

有重要意义，应进行监测，及时采取治疗措施。详见本篇第六章。

三、心律失常 多表现为房性期前收缩及阵发性室上性心动过速，以紊乱性房性心动过速为最具特征性。也可有心房扑动及心房颤动。少数病例由于急性严重心肌缺氧，可出现心室颤动以至心脏骤停。应注意与洋地黄中毒等引起的心律失常鉴别。

四、休克 肺心病休克并不多见，一旦发生，预后不良。发生原因有：①感染中毒性休克；②失血性休克，多由上消化道出血引起；③心源性休克，严重心力衰竭或心律失常所致。

五、消化道出血 详见本篇第六章。

六、弥散性血管内凝血(DIC) 详见第六篇第十九章。

【预后】 肺心病常反复急性加重，随肺功能的损害病情逐渐加重，多数预后不良，病死率约在10%～15%左右，但经积极治疗可以延长寿命，提高患者生活质量。

【预防】 主要是防治足以引起本病的支气管、肺和肺血管等疾病。

1. 积极采取各种措施(包括宣传，有效的戒烟药)，提倡戒烟。

2. 积极防治原发病的诱发因素，如呼吸道感染、各种变应原、有害气体的吸入、粉尘作业等的防护工作和个人卫生的宣教。

3. 开展多种形式的群众性体育活动和卫生宣教，提高人群的卫生知识，增强抗病能力。

〔附〕 急性肺源性心脏病

急性肺源性心脏病(acute cor pulmonale)主要由于来自静脉系统或右心的栓子进入肺循环，造成肺动脉主干或其分支的广泛栓塞，同时并发广泛肺细小动脉痉挛，使肺循环受阻，肺动脉压急剧升高而引起右心室扩张和右心衰竭。

【病因】 最常见于严重的肺动脉栓塞(pulmonary embolism)。栓子的来源主要有：①周围静脉栓塞：以下肢深部静脉和盆腔静脉血栓形成或血栓性静脉炎的血栓脱落为常见，其他如盆腔炎、腹部手术与分娩亦为促进局部静脉血栓形成与血栓性静脉炎的重要原因；②右心血栓：如长期心房颤动右心房的附壁血栓、心内膜炎时肺动脉瓣的赘生物等均可脱落引起肺动脉栓塞；③癌栓：癌细胞可产生激活凝血系统的物质(如组蛋白、组织蛋白酶)，而导致血液高凝状态，致血栓形成，恶性肿瘤本身的癌栓也可脱落；④脂肪栓塞：股、胫等长骨骨折所致者最常见，此外严重创伤常可发生乳糜微粒集聚所致的脂血症，引起脂肪栓；⑤其他：如心血管手术、肾周空气造影、人工气腹等因操作不当，空气进入右心腔或静脉所致的气栓；妊娠期或分娩的羊水栓塞；急性寄生虫病有大量成虫或虫卵进入肺循环引起广泛的肺小动脉栓塞。以上均可引起肺动脉压急骤升高，发生急性右心衰竭。

【发病机制和病理】 血栓运行到肺部对肺循环影响的大小，视血管阻塞的部位、面积、肺循环原有的储备能力以及肺血管痉挛的程度而定。当肺动脉两侧的主要分支突然被巨大的血块栓子阻塞以及血块表面的血小板崩解释放的体液因子如组胺、5-羟色胺、多种前列腺素、血栓素A_2等进入肺循环，可引起广泛肺细小动脉痉挛，或因大量的小栓子同时发生肺小动脉栓塞造成肺循环横断面积阻塞过半时，均可使肺动脉压急升，

右心室排血受阻，发生右心室扩张与右心室衰竭。此外，可因左心血回流减少，左心排血量突然减少，血压下降，冠状动脉供血不足等影响左心功能。

【临床表现】

一、症状 当大块或多发性肺栓塞时，患者常突然感呼吸困难、胸闷、心悸和窒息感，可有剧烈咳嗽或咳暗红色或鲜血痰。可有中度发热、胸痛，刺激膈时胸痛可放射到肩部，有时胸痛可类似心绞痛，可能因冠状动脉痉挛引起供血不足。严重时，患者烦躁、焦虑、出冷汗、恶心、呕吐、昏厥、血压急剧下降甚至休克，大小便失禁，甚至死亡。

二、体征 病变广泛时可有发绀。肺大块梗死区叩诊浊音，呼吸音减弱或伴有干、湿性啰音。如病变累及胸膜，可出现胸膜摩擦音和胸腔积液体征。心率多增快，心浊音界扩大，胸骨左缘第2、3肋间隙浊音界增宽，搏动增强，肺动脉瓣区第二心音亢进，并有收缩期和舒张早期杂音。三尖瓣区亦有收缩期杂音及舒张期奔马律。可有心律失常，如房性、室性期前收缩、心房扑动、心房颤动等，亦可发生心脏骤停。右心衰竭时，有颈静脉怒张，肝大并有压痛，可出现黄疸，双下肢浮肿。部分患者可有血栓性静脉炎的体征。

【实验室和其他检查】

一、血液检查 血液白细胞数可正常或增高，红细胞沉降率（简称血沉）增快。血清乳酸脱氢酶常增高，血清胆红素可增高。

二、心电图和心电向量图检查 心电图典型的改变常示电轴显著右偏，极度顺钟向转位和右束支传导阻滞。Ⅰ导联S波深，ST段压低，Ⅲ导联Q波显著和T波倒置，呈$S_{Ⅰ}Q_{Ⅲ}T_{Ⅲ}$波形，aVF导联T波形态与Ⅲ导联相似，aVR导联R波常增高，心前区导联V_1、V_2T波倒置，P波高尖呈肺型P波。心电向量图显示QRS环起始电力向左略向前倾向上，此后QRS主体部主要向上、右、后移位，有明显向右的终末附环，但多无传导延迟表现。T环向后、上、并向左移。P环更垂直，振幅增大。上述心电图和心电图向量图的变化，可以在起病5～24小时出现，随病情好转大部分在数天后恢复。

三、X线检查 肺部可出现肺下叶卵圆形或三角形浸润阴影，其底部连及胸膜，亦可有胸腔积液阴影。一侧肺门血管阴影加深及同侧膈上升。两侧多发性肺动脉栓塞时，其浸润阴影类似支气管肺炎。重症患者可出现肺动脉段明显突出，心影增大及奇静脉与上腔静脉阴影增宽。如作选择性肺动脉造影，则可准确地了解栓塞所在部位和范围，为手术治疗提供依据。

四、CT及放射性核素肺灌注扫描 是诊断肺栓塞无创伤而又阳性率高的方法。

【诊断】 根据突然发病剧烈胸痛、与肺部体征不相称的呼吸困难、发绀和休克，尤其发生在长期卧床、手术或分娩以后及心力衰竭患者，结合肺动脉高压体征、心电图、心电向量图和X线检查的结果可以初步诊断。高分辨CT或（和）放射性核素肺灌注扫描检查和选择性肺动脉造影可以确诊栓塞的部位和范围。严重肺梗死须与心肌梗死相鉴别。

【治疗】 病情急剧，须积极抢救。

一、一般治疗 卧床休息，吸氧，有严重胸痛时可用吗啡5～10mg皮下注射，休克者应慎用。同时纠正休克，补充血容量，最好用漂浮导管监测中心静脉压，以防止肺水

肿。抗休克常用多巴胺，将 20mg 加入 200ml 液体中，开始每分钟 20 滴（相当于每分钟滴入 100μg），根据血压情况进行调节，使血压维持在 90mmHg。右旋糖酐 40（低分子右旋糖酐）也可作为主选的扩容剂。

二、溶栓治疗 溶栓是药物将纤维蛋白溶酶原转变成纤维蛋白溶酶，以溶解血管腔内的纤维蛋白，缩小或消除血栓，恢复栓塞肺血管的血液循环，改善血流动力学和血气交换，从而降低病死率。一般新鲜血栓或发病 5 天以内效果最好，在发病二周之内亦可采用。通常用于大块肺栓塞（>2 个肺叶）或肺栓塞伴休克者。常规治疗方法：首先检查血常规、血小板、凝血酶原时间（PT），激活的部分凝血活酶时间（APTT）。若无异常，采用尿激酶 2 万 U/kg 加入 100ml 生理盐水或 5% 葡萄糖中，于 2 小时滴完。每 4 小时测一次 APTT，当其恢复至对照组 1.5～2.5 倍时，给予低分子肝素钙溶液 0.3～0.4ml（0.1ml 含 1025 抗激活 X 因子的国际单位）皮下注射，每日 2 次，共 7 天。

三、抗凝治疗 抗凝首选肝素，它可以防止肺栓塞的复发。具体给药方法有：①连续静脉滴注法：负荷量为 2000～3000U/h，继之 1000～1200U/h 或 25U/（kg·h）维持；②间歇静脉注射法：500U/h，每 6～8 小时 1 次，24 小时后剂量减半；③间歇静脉、皮下注射法：5000U 静脉注射，同时 10000U 皮下注射，以后每 8～12 小时皮下注射 1 次。应用肝素使凝血时间延长一倍或 APTT 延长至对照值的 1.5～2.5 倍为所需用的肝素剂量。肝素治疗 48 小时后开始口服抗凝药，常用的药物为华法林。首次剂量为 4mg，以后参考凝血酶原时间及活动度调整剂量，凝血酶原活动度维持在 20%～30% 之间，凝血时间为正常的 1.5～2 倍，疗程 3～6 个月。

四、手术治疗 手术摘除动脉血栓主要用于大肺动脉栓塞（>50% 肺动脉）；患者处于严重休克或低氧血症经内科治疗不改善；抗凝或溶栓治疗有禁忌证者，经肺动脉造影证实后均可行手术治疗。

【预防】 积极防治静脉血栓形成或血栓性静脉炎。如口服阿司匹林肠溶片 25～50mg，1 次/日或双嘧达莫（潘生丁）25～50mg，3 次/日。有一定预防作用。长期卧床患者应经常翻身、活动肢体，以助静脉血回流通畅。手术后患者早期下床活动，腹带或肢体绷带勿过紧或压迫过久，以免妨碍膈肌运动及下肢静脉回流。保持大便通畅，避免突然用力使腹压升高，栓子脱落。

【预后】 肺栓塞的部位和原有肺功能情况决定预后。肺栓塞的自然病死率不完全清楚。大约不到 10% 的栓塞在急性期致死，其中 75% 在症状出现后 1 小时内死亡，其余 25% 在以后的 48 小时内死亡。大多肺栓塞可在血凝块碎破、脱落和蛋白溶解作用下被消除；或在原位机化收缩后血流动力学改善，大约 2～8 周可恢复至原来水平。肺栓塞极少导致慢性肺部疾病，发生永久性肺动脉高压亦为罕见。当频繁反复发生栓塞而吸收不充分时可发展成慢性肺动脉高压，主要见于慢性病患者。

（张珍祥）

第四章　支气管哮喘

支气管哮喘(bronchial asthma,简称哮喘),是由嗜酸性粒细胞、肥大细胞和T淋巴细胞等多种炎症细胞参与的气道慢性炎症。这种炎症使易感者对各种激发因子具有气道高反应性,并引起气道缩窄。临床上表现反复发作性的喘息、呼气性呼吸困难、胸闷或咳嗽等症状,常在夜间和(或)清晨发作、加剧,常常出现广泛多变的可逆性气流受限,多数患者可自行缓解或经治疗缓解。治疗不当,也可产生气道不可逆性缩窄,因此,合理的防治至关重要。全球性哮喘防治建议(Global Initiative for Asthma, GINA)已成为目前防治哮喘的指南。

【流行病学】 全球约有1.6亿患者,各国患病率1%～13%不等,我国的患病率1%～4%。全国五大城市的资料显示13～14岁学生的哮喘发病率为3%～5%。一般认为儿童发病率高于成人,成人男女患病率大致相同,约40%的患者有家族史。发达国家高于发展中国家,城市高于农村。

【病因和发病机制】

一、病因 哮喘的病因还不十分清楚,大多认为是与多基因遗传有关的疾病,同时受遗传因素和环境因素的双重影响。

许多调查资料表明,哮喘患者亲属患病率高于群体患病率,并且亲缘关系越近,患病率越高;患者病情越严重,其亲属患病率也越高。哮喘患儿双亲大多存在不同程度气道反应性增高。目前,哮喘的相关基因尚未完全明确,但有研究表明存在有与气道高反应性、IgE调节和特异性反应相关的基因,这些基因在哮喘的发病中起着重要作用。

环境因素中主要包括某些激发因素,包括吸入物如:尘螨、花粉、真菌、动物毛屑、二氧化硫、氨气等各种特异和非特异性吸入物;感染,如细菌、病毒、原虫、寄生虫等;食物,如鱼、虾蟹、蛋类、牛奶等;药物,如普萘洛尔(心得安)、阿司匹林等;气候变化、运动、妊娠等都可能是哮喘的激发因素。

二、发病机制 哮喘的发病机制不完全清楚。多数人认为哮喘与变态反应、气道炎症、气道反应性增高及神经等因素相互作用有关。

(一) 变态反应　当变应原进入具有特异性体质的机体后,可刺激机体通过T淋巴细胞的传递,由B淋巴细胞合成特异性IgE,并结合于肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的高亲和性的IgE受体($Fc_\varepsilon R_1$);IgE也能结合于某些B细胞、巨噬细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、NK细胞及血小板表面的低亲和性Fca受体($Fc_\varepsilon R_2$),但是$Fc_\varepsilon R_2$与IgE的亲和力比$Fc_\varepsilon R_1$约低10～100倍。若变应原再次进入体内,可与结合在$Fc_\varepsilon R$上的IgE交联,使该细胞合成并释放多种活性介质导致平滑肌收缩、粘液分泌增加、血管通透性增高和炎症细胞浸润等。炎症细胞在介质的作用下又可分泌多种介质,使气道病变加

重，炎症浸润增加，产生哮喘的临床症状。

根据变应原吸入后哮喘发生的时间，可分为速发型哮喘反应（IAR）、迟发型哮喘反应（LAR）和双相型哮喘反应（OAR）。IAR 几乎在吸入变应原的同时立即发生反应，15～30 分钟达高峰，2 小时后逐渐恢复正常。LAR 约 6 小时左右发病，持续时间长，可达数天。而且临床症状重，常呈持续性哮喘表现，肺功能损害严重而持久。LAR 的发病机制较复杂，不仅与 IgE 介导的肥大细胞脱颗粒有关，而且主要是气道炎症所致。现在认为哮喘是一种涉及多种炎症细胞相互作用、许多介质和细胞因子参与的一种慢性炎症疾病。LAR 是由于慢性炎症反应的结果。

（二）气道炎症　气道慢性炎症被认为是哮喘的本质。不管哪一种类型的哮喘，哪一期的哮喘，都表现为多种炎症细胞特别是肥大细胞、嗜酸性粒细胞和 T 淋巴细胞等多种炎症细胞在气道的浸润和聚集。这些细胞相互作用可以分泌出 50 多种炎症介质和 25 种以上的细胞因子，这些介质、细胞因子与炎症细胞互相作用构成复杂的网络，使气道反应性增高，气道收缩，粘液分泌增加，血管渗出增多。已知肥大细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、上皮细胞、巨噬细胞和内皮细胞都可产生炎症介质，根据介质产生的先后可分为快速释放性介质，如组胺；继发产生性介质，如前列腺素（PG）、白三烯（LT）、血小板活化因子（PAF）等。肥大细胞激发后，可释放出组胺、嗜酸性粒细胞趋化因子（ECF-A）、中性粒细胞趋化因子（NCF-A）、LT 等介质。肺泡巨噬细胞激发后可释放血栓素（TX）、PG、PAF 等介质。ECF-A 使嗜酸性粒细胞趋化，并诱发释放主要碱基蛋白（MBP）、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白（ECP）、嗜酸性粒细胞过氧化酶（EPO）、嗜酸性粒细胞神经毒素（EDN）、PAF、LTC_4等。这些介质均可加重气道反应性和炎症。其中 LT 类如 LTC_4、LTD_4还可由多种炎症细胞释放，是很强的支气管收缩剂，并可使粘膜分泌增多，血管通透性增加。LTB_4能使中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和单核细胞趋化、聚集并分泌介质等。气道的结构细胞（包括上皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞）还可分泌内皮素-1（ET-1），各种生长因子促进气道的增殖与重构。此外，粘附分子（abhesion molecules，AMs）是一类能介导细胞间粘附的糖蛋白，由血管内皮及气道上皮细胞产生的粘附分子介导白细胞与内皮细胞的粘附和跨内皮转移至炎症部位，在哮喘的发病中起重要作用。

总之，哮喘的炎症反应是由多种炎症细胞、炎症介质和细胞因子参与的相互作用的结果，关系十分复杂，有待进一步研究。

（三）气道高反应性（AHR）　表现为气道对各种刺激因子出现过强或过早的收缩反应，是哮喘患者发生发展的另一个重要因素。目前普遍认为气道炎症是导致气道高反应性的重要机制之一，当气道受到变应原或其他刺激后，由于多种炎症细胞、炎症介质和细胞因子的参与，气道上皮和上皮内神经的损害等而导致气道高反应性。AHR 常有家族倾向，受遗传因素的影响。AHR 为支气管哮喘患者的共同病理生理特征，然而出现 AHR 者并非都是支气管哮喘，如长期吸烟、接触臭氧、病毒性上呼吸道感染、慢性阻塞性肺疾病（COPD）等也可出现 AHR。

（四）神经机制　神经因素也被认为是哮喘发病的重要环节。支气管受复杂的自主神经支配。除胆碱能神经、肾上腺素能神经外，还有非肾上腺素能非胆碱能（NANC）

神经系统。支气管哮喘与β-肾上腺素受体功能低下和迷走神经张力亢进有关，并可能存在有α-肾上腺素神经的反应性增加。NANC能释放舒张支气管平滑肌的神经介质如血管活性肠肽(VIP)、一氧化氮(NO)，及收缩支气管平滑肌的介质如P物质、神经激肽，两者平衡失调，则可引起支气管平滑肌收缩。

有关哮喘发病机制总结于图2-4-1。

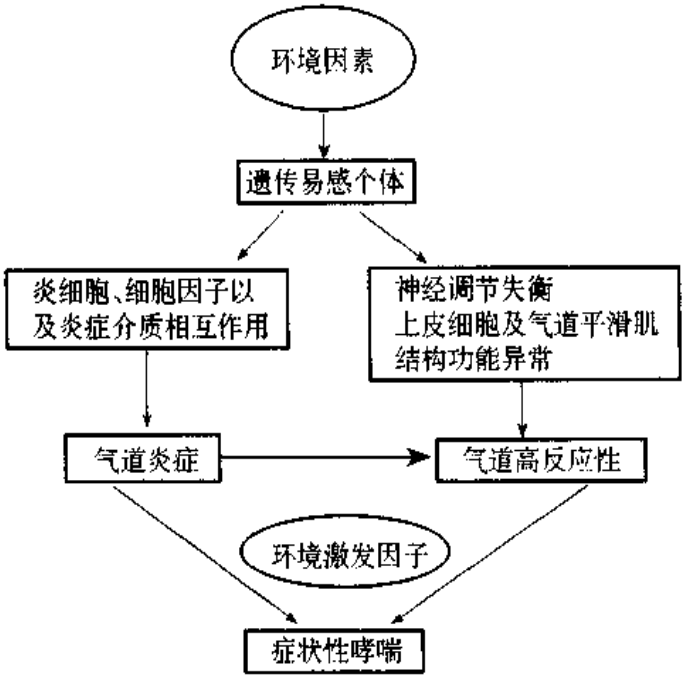


图2-4-1 哮喘发病机制示意图

【病理】 疾病早期，因病理的可逆性，肉眼观解剖学上很少器质性改变。随着疾病发展，病理学变化逐渐明显。肉眼可见肺膨胀及肺气肿，肺柔软疏松有弹性，支气管及细支气管内含有粘稠痰液及粘液栓。支气管壁增厚、粘膜肿胀充血形成皱襞，粘液栓塞局部可发现肺不张。显微镜下可见气道上皮下有肥大细胞、肺泡巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞与中性粒细胞浸润。气道粘膜下组织水肿，微血管通透性增加，支气管内分泌物贮留，支气管平滑肌痉挛，纤毛上皮剥离，基底膜露出，杯状细胞增殖及支气管分泌物增加等病理改变。若哮喘长期反复发作，表现为支气管平滑肌肌层肥厚，气道上皮细胞下纤维化等，致气道重构和周围肺组织对气道的支持作用消失。

【临床表现】

一、症状 为发作性伴有哮鸣音的呼气性呼吸困难或发作性胸闷和咳嗽，严重者被迫采取坐位或呈端坐呼吸，干咳或咳大量白色泡沫痰，甚至出现发绀等，有时咳嗽为惟一的症状(咳嗽变异型哮喘)。哮喘症状可在数分钟内发作，经数小时至数天，用支气管舒张药或自行缓解。某些患者在缓解数小时后可再次发作或在夜间及凌晨发作。有些青少年，其哮喘症状表现为运动时出现胸闷和呼吸困难(运动性哮喘)。

二、体检 胸部呈过度充气状态，有广泛的哮鸣音，呼气音延长。但在轻度哮喘或非常严重哮喘发作，哮鸣音可不出现。心率增快、奇脉、胸腹反常运动和发绀常出现在严重哮喘患者中。

三、实验室和其他检查

（一）血液检查　发作时可有嗜酸性粒细胞增高，但多不明显，如并发感染可有白细胞数增高，分类中性粒细胞比例增高。

（二）痰液检查　涂片在显微镜下可见较多嗜酸性粒细胞，可见嗜酸性粒细胞退化形成的尖棱结晶（Charcort-Leyden 结晶体），粘液栓（Curschmann 螺旋体）和透明的哮喘珠（Laennec 珠）。如合并呼吸道细菌感染，痰涂片革兰染色、细菌培养及药物敏感试验有助于病原菌诊断及指导治疗。

（三）呼吸功能检查　在哮喘发作时有关呼气流速的全部指标均显著下降，1 秒钟用力呼气量（FEV_1）、1 秒钟用力呼气量占用力肺活量比值（FEV_1/FVC%）、最大呼气中期流速（MMER）、25%与 50%肺活量时的最大呼气流量（$MEF_{25\%}$ 与 $MEF_{50\%}$）以及呼气流量峰值（PEF）均减少。缓解期可逐渐恢复。有效的支气管舒张药可使上述指标好转。在发作时可有用力肺活量减少、残气量增加、功能残气量和肺总量增加，残气占肺总量百分比增高。

（四）动脉血气分析　哮喘严重发作时可有缺氧，PaO_2 降低，由于过度通气可使 $PaCO_2$ 下降，pH 上升，表现呼吸性碱中毒。如重症哮喘，病情进一步发展，气道阻塞严重，可有缺氧及 CO_2 潴留，$PaCO_2$ 上升，表现呼吸性酸中毒。如缺氧明显，可合并代谢性酸中毒。

（五）胸部 X 线检查　早期在哮喘发作时可见两肺透亮度增加，呈过度充气状态；在缓解期多无明显异常。如并发呼吸道感染，可见肺纹理增加及炎性浸润阴影。同时要注意肺不张、气胸或纵隔气肿等并发症的存在。

（六）特异性变应原的检测　可用放射性变应原吸附试验（RAST）测定特异性 IgE，过敏性哮喘患者血清 IgE 可较正常人高 2～6 倍。在缓解期检查可判断变应原，但应防止发生过敏反应。

【诊断】

1. 反复发作的喘息、呼吸困难、胸闷或咳嗽，多与接触变应原、冷空气、物理、化学性刺激、病毒性上呼吸道感染、运动等有关。

2. 发作时在双肺可闻及散在弥漫性、以呼气相为主的哮鸣音，呼气相延长。

3. 上述症状可经治疗或自行缓解。

4. 症状不典型者（如无明显喘息和体征）至少应有下列三项中的一项阳性：①支气管激发试验或运动试验阳性；②支气管舒张试验阳性（经吸入 β_2 肾上腺素受体激动剂时，FEV_1 增加 15%以上，且 FEV_1 增加绝对值＞200ml）；③呼气流量峰值（PEF）日内变异率或昼夜波动率≥20%。

5. 除外其他疾病所引起的喘息、胸闷和咳嗽。

支气管哮喘的分期：根据临床表现，支气管哮喘可分为急性发作期和缓解期。缓解期系指经过治疗或未经治疗症状、体征消失，肺功能恢复到急性发作前水平，并维持 4 周以上。

支气管哮喘病情的评价：哮喘患者的病情评价应分为两个部分：

1. 非急性发作期病情的总评价　许多哮喘患者即使没有急性发作，但在相当长的时间内总是不同频度和（或）不同程度地出现症状（喘息、咳嗽、胸闷），因此需要依据就

诊前临床表现、肺功能以及为控制其症状所需用药对其病情进行总的评价，见表 2-4-1。

表 2-4-1　非急性发作期哮喘病情的评价

病情	临床特点	控制症状所需药物
间歇	间歇出现症状，＜每周 1 次短期发作（数小时～数天），夜间哮喘症状≤每月 2 次，发作间期无症状，肺功能正常，PEF 或 FEV_1≥80%预计值，PEF 变异率＜20%	按需间歇使用快速缓解药：如吸入短效 β_2 肾上腺素受体激动剂治疗，用药强度取决于症状的严重程度，可能需要吸入糖皮质激素
轻度	症状≥每周 1 次，但＜每天 1 次，发作可能影响活动和睡眠，夜间哮喘症状＞每月 2 次，PEF 或 FEV_1≥80%预计算，PEF 变异率 20%～30%	用一种长期预防药物；在用抗炎药物时可以加用一种长效支气管舒张药（尤其用于控制夜间症状）
中度	每日有症状，发作影响活动和睡眠，夜间哮喘症状＞每周 1 次，PEF 或 FEV_1＞60%，＜80%预计算，PEF 变异率＞30%	每日应用长期预防药物：如吸入糖皮质激素，每日吸入短效 β_2 肾上腺素受体激动剂和（或）长效支气管舒张剂（尤其用于控制夜间症状）
严重	症状频繁发作，夜间哮喘频繁发作，严重影响睡眠，体力活动受限，PEF 或 FEV_1＜60%预计值，PEF 变异率＞30%	每日用多种长期预防药物，大剂量吸入糖皮质激素，长效支气管舒张药和（或）长期口服糖皮质激素

注：一个患者只要具备某级的一个特点较严重，则可将其列入该级之中。

表 2-4-2　哮喘急性发作分度的诊断标准

临床特点	轻度	中度	重度	危重
气短	步行、上楼时	稍事活动	休息时	
体位	可平卧	喜坐位	端坐呼吸	
讲话方式	连续成句	常有中断	单字	不能讲话
精神状态	可有焦虑/尚安静	时有焦虑或烦躁	常有焦虑、烦躁	嗜睡意识模糊
出汗	无	有	大汗淋漓	
呼吸频率	轻度增加	增加	常＞30 次/分	
辅助呼吸肌活动及三凹征	常无	可有	常有	胸腹矛盾运动
哮鸣音	散在，呼吸末期	响亮、弥漫	响亮、弥漫	减弱、乃至无
脉率	＜100 次/分	100～120 次/分	＞120 次/分	＞120 次/分或脉率变慢或不规则
奇脉（收缩压下降）	无（10mmHg）	可有（10～25mmHg）	常有（＞25mmHg）	
使用 β_2 肾上腺素受体激动剂后 PEF 占正常预计或本人平素最高值%	＞70%	50%～70%	＜50%或＜100L/min 或作用时间＜2 小时	
PaO_2（吸空气）	正常	60～80mmHg	＜60mmHg	
$PaCO_2$	＜40mmHg	≤45mmHg	＞45mmHg	
SaO_2（吸空气）	＞95%	90%～95%	≤90%	
pH			降低	

注：1mmHg＝0.133kPa

2.哮喘急性发作时严重程度的评价　哮喘急性发作是指气促、咳嗽、胸闷等症状突

然发生、常有呼吸困难，以呼气流量降低为其特征，常因接触变应原等刺激物或治疗不当所致。其程度轻重不一，病情加重可在数小时或数天内出现，偶尔可在数分钟内即危及生命，故应对病情作出正确评估，以便给予及时有效的紧急治疗。哮喘急性发作时严重程度评估，见表 2-4-2。

【鉴别诊断】

一、心源性哮喘 心源性哮喘常见于左心衰竭，发作时的症状与哮喘相似，但心源性哮喘多有高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、风湿性心脏病和二尖瓣狭窄等病史和体征。阵发性咳嗽，常咳出粉红色泡沫痰，两肺可闻广泛的湿啰音和哮鸣音，左心界扩大，心率增快，心尖部可闻及奔马律。病情许可作胸部 X 线检查时，可见心脏增大，肺淤血征，有助于鉴别。若一时难以鉴别，可雾化吸入 β_2 肾上腺素受体激动剂或静脉注射氨茶碱缓解症状后，进一步检查，忌用肾上腺素或吗啡，以免造成危险。

二、喘息型慢性支气管炎 实际上为慢支合并哮喘，多见于中老年人，有慢性咳嗽史，喘息长年存在，有加重期。有肺气肿体征，两肺可闻及湿啰音。

三、支气管肺癌 中央型肺癌由于肿瘤压迫导致支气管狭窄或伴发感染时，可出现喘鸣或类似哮喘样呼吸困难、肺部可闻及哮鸣音。但肺癌的呼吸困难及喘鸣症状进行性加重，常无诱因，咳嗽可有血痰，痰中可找到癌细胞，胸部 X 线摄片、CT 或 MRI 检查或纤支镜检查常可明确诊断。

四、变态反应性肺浸润 见于热带性嗜酸细胞增多症、肺嗜酸性粒细胞增多性浸润、多源性变态反应性肺泡炎等。致病原为寄生虫、原虫、花粉、化学药品、职业粉尘等，多有接触史，症状较轻，患者常有发热，胸部 X 线检查可见多发性、此起彼伏的淡薄斑片浸润阴影，可自行消失或再发。肺组织活检也有助于鉴别。

【并发症】 发作时可并发气胸、纵隔气肿、肺不张；长期反复发作和感染或并发慢支、肺气肿、支气管扩张、间质性肺炎、肺纤维化和肺源性心脏病。

【治疗】 目前尚无特效的治疗方法。但哮喘症状能得到控制，减少复发乃至不发作。长期使用最少量或不用药物能使患者活动不受限制，并能与正常人一样生活、工作和学习。为此，1994 年在美国国立卫生研究院心肺血液研究所与 WHO 的共同努力下，制定了关于哮喘管理和预防的全球策略。

一、脱离变应原 部分患者能找到引起哮喘发作的变应原或其他非特异刺激因素，应立即使患者脱离变应原的接触。这是治疗哮喘最有效的方法。

二、药物治疗 治疗哮喘药物因其均具有平喘作用，常称为平喘药，临床上根据他们作用的主要方面又将其分为：

（一）支气管舒张药 此类药除主要作用为舒张支气管，也具有抗炎等某些作用。

1. β_2肾上腺素受体激动剂（简称 β_2受体激动剂） 已知气道平滑肌和肥大细胞只有 β_2受体，如肾上腺素、麻黄素和异丙肾上腺素，因其心血管副作用多而已被高选择性的 β_2受体激动剂所代替。常用的 β_2受体激动剂有沙丁胺醇（salbutamol）、特布他林（terbutaline）和非诺特罗（fenoterol），属短效 β_2受体激动剂，作用时间为 4～6 小时。新一代长效 β_2受体激动剂，丙卡特罗（procaterol）、沙美特罗（salmaterol）和班布特罗（bambuterol）作用时间达 12～24 小时，适用于夜间哮喘。β_2受体激动剂主要通过激动呼吸

道的β_2受体，激活腺苷酸环化酶，使细胞内的环磷腺苷（cAMP）含量增加，游离Ca^{2+}减少，从而松弛支气管平滑肌，是控制哮喘急性发作症状的首选药物。长期应用可引起β_2受体功能下调和气道反应性增高，因而多不主张长期应用。

β_2受体激动剂的用药方法可采用手持定量雾化（MDI）吸入、口服或静脉注射。多用吸入法，可达到高浓度直接吸入气道，作用迅速，全身副作用少，常用剂量为沙丁胺醇或特布他林，每次喷200μg，每天3～4次，每次1～2喷。儿童或重症患者可在MDI上加贮雾瓶（spacer），雾化释出的药物在瓶中停留数秒，患者可从容吸入，并可减少雾滴在口咽部沉积引起刺激。口服β_2受体激动剂的沙丁胺醇或特布他林一般用量2～2.5mg，每日三次，15～30分钟起效，维持4～6小时，但心悸、骨骼肌震颤等副作用较多。β_2受体激动剂的缓释型及控制型制剂疗效维持时间较长，用于防治反复发作性哮喘和夜间哮喘。注射用药，用于严重哮喘，一般每次用量为沙丁胺醇0.5mg，滴速2～4μg/min，由于易引起心悸，只在其他疗法无效时使用。

2.茶碱类　茶碱类除能抑制磷酸二酯酶，提高平滑肌细胞内的cAMP浓度外，同时具有腺苷受体的拮抗作用；刺激肾上腺分泌肾上腺素，增强呼吸肌的收缩；增强气道纤毛清除功能和抗炎作用。是目前治疗哮喘的有效药物，长效茶碱可控制夜间哮喘。

口服氨茶碱一般剂量每日6～10mg/kg，控释型茶碱200～600mg/d。静脉注射首次剂量为4～6mg/kg，而且应缓慢注射，注射时间应大于10分钟，静脉滴注维持量为0.8～1.0mg/kg，日注射量一般不超过1.0g。静脉给药主要应用于重、危症哮喘。

茶碱的主要副作用为胃肠道症状（恶心、呕吐），心血管症状（心动过速、心律失常、血压下降），偶可兴奋呼吸中枢，严重者可引起抽搐乃至死亡。最好用药中监测血浆氨茶碱浓度，安全浓度为6～15μg/ml。发热、妊娠、小儿或老年，患有肝、心、肾功能障碍及甲状腺功能亢进者尤须慎用。合用西咪替丁（甲氰咪胍）、喹诺酮类、大环内酯类药物等可影响茶碱代谢而使其排泄减慢，应减少用药量。

3.抗胆碱药　吸入抗胆碱药如异丙托溴铵（ipratropine bromide）可以阻断节后迷走神经通路，降低迷走神经兴奋性，阻断因吸入刺激物引起的反射性支气管收缩而起舒张支气管作用。与β_2受体激动剂联合吸入治疗使支气管舒张作用增强并持久，尤其适用于夜间哮喘及多痰的患者。可用MDI，每日3次，每次25～75μg或用100～150μg/ml的溶液持续雾化吸入。约5分钟起效，维持4～6小时。副作用少，少数患者有口苦或口干感。

（二）抗炎药

1.糖皮质激素　由于哮喘的病理基础是慢性非特异性炎症，糖皮质激素是当前防治哮喘最有效的药物。主要作用机制是抑制炎症细胞的迁移和活化；抑制细胞因子的生成；抑制炎症介质的释放；增强平滑肌细胞β_2受体的反应性。可分为吸入、口服和静脉用药。

吸入：吸入剂有2种，倍氯米松（beclomethasone）和布地奈德（budesonide），后者作用比前者作用强2倍，副作用少。借助MDI或干粉剂吸入，有较强的局部抗炎作用，通常需连续、规律吸入一周方能生效。根据哮喘病情，吸入剂量一般200～600μg/d，也有主张>600μg/d的大剂量吸入治疗。吸入治疗药物作用于呼吸道局部，所用剂量较小，

药物进入血液循环后在肝脏迅速灭活，全身性副作用少。少数患者可引起口咽念珠菌感染、声音嘶哑或呼吸道不适，喷药后用清水漱口可减轻局部反应和胃肠吸收。吸入剂是目前推荐长期抗炎治疗哮喘的最常用药。目前已发展了一些生物活性更强的吸入剂，如氟替卡松(fluticasone)等。不管用何种糖皮质激素吸入剂均应注意预防副作用。一般认为剂量＞1mg/d 长期使用可引起骨质疏松等全身副作用。为减少吸入糖皮质激素副作用，可联合使用小剂量糖皮质激素与长效 β_2受体激动剂或控释茶碱，如吸入布地奈德 200～400μg/d 加控释茶碱 400mg/d。

口服剂：有泼尼松(强的松)、泼尼松龙(强的松龙)。用于吸入糖皮质激素无效或需要短期加强的患者。可用大剂量，短疗程，30～40mg/d，症状缓解后逐渐减量至≤10mg/d。然后停用或改用吸入剂。

静脉用药：重度至严重哮喘发作时应及早应用琥珀酸氢化可的松，注射后 4～6 小时起作用，常用量 100～400mg/d，亦可用地塞米松 10～30mg/d。甲泼尼龙(甲基强的松龙，80～160mg/d)起效时间更短(2～4 小时)。症状缓解后逐渐减量，然后改口服和吸入雾化剂维持。

2. 色苷酸钠　是一种非糖皮质激素抗炎药物。可部分抑制 IgE 介导的肥大细胞释放介质，对其他炎症细胞释放介质亦有选择性抑制作用。能预防变应原引起速发和迟发反应，以及运动和过度通气引起的气道收缩。雾化吸入 3.5～7mg 或干粉吸入 20mg，每日 3～4 次。本品体内无积蓄作用，少数病例可有咽喉不适、胸闷、偶见皮疹，孕妇慎用。

（三）其他药物　酮替酚(ketotifen)和新一代组胺 H_1受体拮抗剂阿司咪唑、曲尼斯特、氯雷他定在轻症哮喘和季节性哮喘有一定效果，也可用于对 β_2受体激动剂有副作用的患者或联合用药。

白三烯调节剂。白三烯(LT)是哮喘发病过程中最重要的炎症介质，它不仅能收缩气道平滑肌，且能促进炎症细胞在气道聚集及促进气道上皮、成纤维细胞等增殖，从而参与气道炎症和重构的过程。白细胞三烯拮抗剂有 5-脂氧酶抑制剂和半胱氨酰白三烯受体拮抗剂。如扎鲁司特(zafirlukast)20mg、每日 2 次，或孟鲁司特(montelukast)10 mg、每天 1 次。主要副作用是胃肠道症状，通常较轻微，少数有皮疹、血管性水肿、转氨酶升高，停药后可恢复正常。适用于 12 岁以上的儿童及成人。

三、急性发作期的治疗　急性发作的治疗目的是尽快缓解气道阻塞，纠正低氧血症，恢复肺功能，预防进一步恶化或再次发作，防止并发症。一般根据病情的分度进行综合性治疗。

1. 轻度　吸入短效 β_2受体激动剂，如沙丁胺醇、特布他林。通过 MDI 或干粉剂吸入（200～400μg）后，通常 5～10 分钟即可见效，疗效维持 4～6 小时，可间断吸入。效果不佳时可加用口服 β_2受体激动剂控释片或小量茶碱控释片（200mg/d），夜间哮喘可以吸入长效 β_2受体激动剂（如 salmeterol）或口服长效 β_2受体激动剂（如 bambuterol）。每日定时吸入糖皮质激素（200～600μg）或加用抗胆碱药，如异丙托溴铵气雾剂吸入。

2. 中度　规则吸入 β_2受体激动剂或口服长效 β_2受体激动剂。加用氨茶碱 0.25g 加

入10%葡萄糖40ml中，缓慢静脉注射。若仍不能缓解，加用抗胆碱药气雾剂吸入，或加用口服白三烯拮抗剂。同时加大糖皮质激素吸入剂量（>600μg/d）或口服糖皮质激素60mg/d。

3.重度至危重度　持续雾化吸入β_2受体激动剂，或静脉滴注沙丁胺醇或氨茶碱，雾化吸入抗胆碱药。口服白三烯拮抗剂。静脉滴注糖皮质激素如琥珀酸氢化可的松100～300mg/d。待病情得到控制和缓解后，再逐渐减量，改为口服给药。注意维持水、电解质平衡，纠正酸碱平衡，氧疗；如病情恶化缺氧不能纠正时，进行机械通气，如有严重并发症如气胸、纵隔气肿时，在切开引流气体下仍可机械通气。预防下呼吸道感染等综合治疗，是目前治疗重、危症哮喘的有效措施。

四、哮喘非急性发作期的治疗　一般哮喘经过急性期治疗症状得到控制，但哮喘的慢性炎症病理生理改变仍然存在，因此，必须制定哮喘的长期治疗方案。主要目的是防止哮喘再次急性发作。根据哮喘非急性发作期的病情评价，按病情不同程度选择合适的治疗方案。

1.间歇至轻度　根据个体差异吸入β_2受体激动剂或口服β_2受体激动剂以控制症状。小剂量茶碱口服也能达到疗效。亦可考虑每日定量吸入小剂量糖皮质激素（≤200μg/d）。在运动或与环境中对已知抗原接触前吸入β_2受体激动剂或色甘酸钠。

2.中度　除按需吸入β_2受体激动剂，效果不佳时改用口服β_2受体激动剂的控释片、口服小剂量控释茶碱外，可加用白三烯拮抗剂，如孟鲁司特、扎鲁司特和5-脂氧酶抑制剂（zilenton）口服剂。此外可加用抗胆碱药。每天定量吸入糖皮质激素（200～600μg/d）。

3.重度　应规律吸入β_2受体激动剂或口服β_2受体激动剂或茶碱控释片，或β_2受体激动剂联用抗胆碱药或加用白三烯拮抗剂口服，每日吸入糖皮质激素量>600μg/d。若仍有症状，需规律口服泼尼松或泼尼松龙，长期服用者，尽可能将剂量维持于≤10mg/d。

以上方案为基本原则，但必须个体化，联合应用，以最小量、最简单的联合，副作用最少，达到最佳控制症状为原则。每3～6个月对病情进行一次评估，然后再根据病情进行调整治疗方案，或升级或降级治疗。此期患者还可选用一些确有疗效的中药配合治疗，防止发作。

【哮喘的教育与管理】　哮喘患者的教育与管理是提高疗效，减少复发，提高患者生活质量的重要措施。根据不同的对象和具体情况，采用适当的、灵活多样的、为患者及其家属乐意接受的方式对他们进行系统教育，使患者了解或掌握以下内容：①相信通过长期、适当、充分的治疗，完全可以有效地控制哮喘发作；②了解哮喘的促（诱）发因素，结合每个人具体情况，找出各自的促（诱）发因素，以及避免诱因的方法；③简单了解哮喘的本质和发病机制；④熟悉哮喘发作先兆表现及相应处理办法；⑤学会在家中自行监测病情变化，并进行评定，重点掌握峰流速仪的使用方法，有条件的记录哮喘日记；⑥学会哮喘发作时进行简单的紧急自我处理方法；⑦了解常用平喘药物的作用、正确用量、用法、副作用；⑧掌握正确的吸入技术（MDI或Spacer用法）；⑨知道什么情况下应去医院就诊；⑩与医生共同制定出防止复发，保持长期稳定的方案。

在此基础上采取一切必要措施对患者进行长期系统管理，包括以下6个相关的部分：①鼓励哮喘患者与医护人员建立伙伴关系；②通过规律的肺功能监测(PEF)客观地评价哮喘发作的程度；③避免和控制哮喘促(诱)发因素，减少复发；④制定哮喘长期管理的用药计划；⑤制定发作期处理方案；⑥长期定期随访保健。

哮喘管理成功的目标：①尽可能控制、消除有关症状，包括夜间症状；②预防、控制哮喘发作，使去医院就诊的次数达到最低限度；③使肺功能尽可能接近正常水平；④保证患者能参加正常活动，包括体育锻炼，将因病误工、误学时间减少到最低限度；⑤β_2受体激动剂用量最少，乃至不用也能控制病情；⑥任何药物副作用减至最少(或无)；⑦预防发展为不可逆性气道阻塞；⑧预防患者发生猝死。

【预后】 哮喘的转归和预后因人而异，与正确的治疗方案关系重大。儿童哮喘通过积极而规范的治疗，临床控制率可达95%。轻症容易恢复；病情重，气道反应性增高明显，或伴有其他过敏性疾病不易控制。若伴发慢支易发展成COPD、肺源性心脏病，预后不良。及时而足够时间的糖皮质激素治疗，对预防哮喘发展成不可逆性气道阻塞有积极意义。

(张珍祥)

第五章　支气管扩张

支气管扩张(bronchiectasis)是支气管慢性异常扩张的疾病。由于支气管及其周围组织慢性炎症及支气管阻塞,引起支气管组织结构较严重的病理性破坏,以致支气管管腔扩张和变形。多起病于儿童及青年时麻疹、百日咳后的支气管炎,迁延不愈的支气管肺炎等。主要临床表现为慢性咳嗽,咳大量脓痰和(或)反复咯血。随着人民生活的改善,麻疹、百日咳疫苗的预防接种,以及能及时采用抗生素抗感染、消除诱发因素等预防措施,本病的发病率已大为减少。

【病因和发病机制】 支气管扩张的重要发病因素是支气管-肺组织感染和支气管阻塞。其病原菌大多数为流感嗜血杆菌、肺炎球菌和卡他摩拉汉菌,在严重的病例可为绿脓杆菌。感染使支气管管腔粘膜充血、水肿,分泌物阻塞管腔使管腔狭小,导致引流不畅而加重感染,两者相互影响,促使支气管扩张的发生和发展。支气管扩张也可能是先天发育缺损及遗传因素引起,但较少见。另有约30%支气管扩张患者病因未明,可能与机体免疫功能失调等因素有关。

一、支气管-肺组织感染和阻塞(表2-5-1) 婴幼儿百日咳、麻疹、支气管肺炎是支气管-肺组织感染所致支气管扩张最常见的原因。由于儿童支气管管腔较细狭,管壁薄弱,易阻塞,反复感染破坏支气管壁各层组织,尤其是平滑肌和弹性纤维遭到破坏,削弱了管壁的支撑作用。或细支气管周围肺组织纤维化,牵拉管壁,致使支气管变形扩张。呼吸道阻塞也可能是肿瘤、异物吸入或管外肿大淋巴结压迫的后果,它们都可导致远端支气管-肺组织感染。

表2-5-1　支气管扩张的发病因素

感染	肺结核
	麻疹肺炎
	百日咳
	腺病毒21、3和7
	支原体肺炎
	肺炎球菌肺炎
	艾滋病
	肺曲霉菌病
宿主防御功能缺陷	免疫球蛋白缺乏
	慢性肉芽肿
	粘液-纤毛清除缺陷
其他炎症性疾病	胃液吸入
	氨水吸入
	类风湿关节炎
	血管炎

支气管阻塞致肺不张,由于失去肺泡弹性组织的缓冲,胸腔内负压直接牵拉支气管管壁,致使支气管扩张。右肺中叶支气管细长,周围有多簇的淋巴结,常因非特异性或结核性淋巴结炎而肿大压迫支气管,引起右中叶不张,称中叶综合征,是支气管扩张的好发部位。

肺结核纤维组织增生和收缩牵拉,或因支气管内膜结核引起管腔狭窄、阻塞,均可导致支气管扩张。另外,吸入腐蚀性气体、支气管曲霉菌感染等均可损伤支气管壁并反复继发感染也可引起支气管扩张。

二、支气管先天性发育缺损和遗传因素 支气管先天性发育障碍，如巨大气管-支气管症(tracheobronchomegaly)，可能是先天性结缔组织异常、管壁薄弱所致的扩张。

因软骨发育不全或弹性纤维不足，导致局部管壁薄弱或弹性较差，常伴有鼻窦炎及内脏转位(右位心)，被称为 Kartagener 综合征。有右位心者伴支气管扩张发病率在15%～20%，远高于一般人群，说明该综合征与先天性因素有关。

与遗传因素有关的肺囊性纤维化，由于支气管粘液腺分泌大量粘稠粘液，血清内可含有抑制支气管柱状上皮细胞纤毛活动物质（囊性纤维化跨膜传导调节蛋白，CFTR），致分泌物潴留在支气管内，引起阻塞、肺不张和继发感染，反复支气管炎症可发生支气管扩张。另外，部分遗传性 α_1 抗胰蛋白酶缺乏症患者也伴有支气管扩张。

三、机体免疫功能失调 近年来由于胸部 CT 尤其是高分辨率 CT(HRCT)的临床应用，能显示常规胸部平片难以察见的支气管扩张病变影像。目前已发现类风湿关节炎、Crohn 病、溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮、支气管哮喘和泛细支气管炎等疾病可同时伴有支气管扩张。有些不明原因的支气管扩张患者体液免疫和(或)细胞免疫功能有不同程度的异常，提示支气管扩张可能与机体免疫功能失调有关。

【病理】 继发于支气管-肺组织感染性病变的支气管扩张多见于下叶。左下叶支气管细长，与主气管的夹角大，且受心脏血管压迫，引流不畅，易发生感染，故左下叶支气管扩张更多见。左舌叶支气管开口接近下叶背段支气管，易受下叶感染所累及，故左下叶与舌叶支气管常同时发生扩张。

支气管扩张形状可分为柱状和囊状两种，亦常混合存在。典型的病理改变为支气管壁组织的破坏所致的管腔变形扩大，并可凹陷，腔内含有多量分泌物。粘膜表面常有慢性溃疡及呈急慢性炎症征象，柱状纤毛上皮常被鳞状上皮所替代，杯状细胞和粘液腺增生，支气管周围结缔组织常受损或丢失，并有微小脓肿。常伴毛细血管扩张，或支气管动脉和肺动脉的终末支扩张与吻合，形成血管瘤，可出现反复大量咯血。

支气管扩张发生反复感染，炎症可蔓延到邻近肺实质，引起不同程度的肺炎、小脓肿或肺小叶不张，以及伴有慢性支气管炎的病理改变。

【病理生理】 支气管扩张的早期病变轻而且局限，呼吸功能测定可在正常范围。病变范围较大时，肺功能测定表现为轻度阻塞性通气障碍。当病变严重而广泛，且累及胸膜及心包时，则表现为以阻塞性为主的混合性通气功能障碍，吸入气体分布不均匀，支气管扩张区肺组织肺泡通气量减少，而血流很少受限，使通气/血流比值降低，形成肺内动-静脉样分流，以及肺泡弥散功能障碍导致低氧血症。当病变进一步发展，肺泡毛细血管广泛破坏，肺循环阻力增加，以及低氧血症引起肺小动脉痉挛，出现肺动脉高压，右心负荷进一步加重，右心功能衰竭，并发肺源性心脏病。

【临床表现】 病程多呈慢性经过，发病年龄多在小儿或青年。多数患者在童年有麻疹、百日咳或支气管肺炎迁延不愈病史，以后常有反复发作的下呼吸道感染。其典型症状为慢性咳嗽伴大量脓痰和反复咯血。

慢性咳嗽伴大量脓痰，痰量与体位改变有关，如晨起或夜间卧床转动体位时咳嗽、咳痰量增多。临床症状轻重与支气管病变轻重、感染程度有关。感染急性发作时，黄绿色脓痰量每日可达数百毫升。若有厌氧菌混合感染，则痰与呼气有臭味。感染时痰液

收集于玻璃瓶中可发现有分层的特征：上层为泡沫，下悬脓性粘液，中为混浊粘液，底层为坏死组织沉淀物。

50%～70%的患者反复咯血，程度不等，从痰中带血至大量咯血，咯血量与病情严重程度、病变范围有时不一致。部分患者以反复咯血为惟一症状，平时无咳嗽、咳脓痰等症状，临床上称为"干性支气管扩张"。病变多位于引流良好的上叶支气管。

反复肺部感染可引起全身中毒症状，如间歇发热或高热、乏力、食欲减退、消瘦、贫血等，严重者可出现气促与发绀。

早期或干性支气管扩张可无异常肺部体征，病变重或继发感染时常可闻及下胸部、背部固定的持久的较粗湿啰音，有时可闻及哮鸣音，部分慢性患者伴有杵状指(趾)。

【诊断】 根据反复咳脓痰、咯血的病史和体征，再结合童年诱发支气管扩张的呼吸道感染病史，一般临床可作出初步诊断。进一步应作X线检查，早期轻症患者胸部平片示一侧或双侧下肺纹理局部增多及增粗现象；典型的X线表现为粗乱肺纹理中有多个不规则的蜂窝状透亮阴影或沿支气管的卷发状阴影，感染时阴影内出现液平面。体层摄片还可发现不张肺内支气管扩张和变形的支气管充气征。胸部CT检查显示管壁增厚的柱状扩张或成串成簇的囊样改变。通过纤支镜检查，或作局部支气管造影，可明确出血、扩张或阻塞部位，还可进行局部灌洗，取冲洗液作涂片及作细菌学、细胞学检查，有助于诊断与治疗。

支气管造影能确诊，并可明确支气管扩张的部位、形态、范围和病变严重程度，可为考虑外科手术指征和切除范围提供重要参考依据。对肺功能较差体质较弱的患者可采用选择性支气管造影。近年应用于临床的高分辨率CT，较常规CT具有更清晰的空间和密度分辨力，它能够显示次级肺小叶为基本单位的肺内细微结构，有逐渐取代支气管造影的趋势。

【鉴别诊断】 支气管扩张应与下列疾病鉴别：

一、慢性支气管炎 多发生于中老年吸烟患者，在气候多变的冬春季节咳嗽、咳痰明显，多为白色粘液痰，很少或仅在急性发作时才出现脓性痰。两肺底有散在细的干湿啰音。

二、肺脓肿 起病急，有高热、咳嗽、大量脓臭痰；X线检查可见局部浓密炎症阴影，中有空腔液平面。急性肺脓肿经有效抗生素治疗后，炎症可完全吸收消退。若为慢性肺脓肿则以往有急性肺脓肿的病史。

三、肺结核 常有低热、盗汗等结核性全身中毒症状，干湿啰音多位于上肺局部，X线胸片和痰结核菌检查可作出诊断。

四、先天性肺囊肿 X线检查可见多个边界纤细的圆形或椭圆形阴影，壁较薄，周围组织无炎症浸润，胸部CT检查和支气管造影可助诊断。

五、弥漫性泛细支气管炎 有慢性咳嗽、咯痰、活动时呼吸困难及慢性鼻窦炎，胸片和CT上有弥漫分布的边界不太清楚的小结节影，类风湿因子、抗核抗体、冷凝集试验可阳性。确诊需病理学证实。大环内酯类抗生素〔红霉素、克拉霉素(甲红霉素)、罗红霉素〕持续治疗2个月以上有显效。

【治疗】 支气管扩张的治疗主要是防治呼吸道反复感染，及保持呼吸道引流通畅。

一、保持呼吸道引流通畅 通过祛痰剂及支气管舒张剂稀释脓痰，促进排痰，再经体位引流或纤支镜吸痰清除痰液以减少继发感染和减轻全身中毒症状。

（一）祛痰剂 可服氯化铵0.3～0.6g，溴己新8～16mg，每天3次。

（二）支气管舒张药 部分病例由于支气管反应性增高或炎症的刺激，可出现支气管痉挛，影响痰液排出。在不咯血情况下，可口服氨茶碱0.1g，一日3～4次或其他缓释茶碱制剂。必要时可加用支气管舒张药（β_2受体激动剂或异丙托溴铵）喷雾吸入。

（三）体位引流 体位引流是根据病变的部位采取不同的体位，原则上应使患肺处于高位，引流支气管开口朝下，以利于痰液流入大支气管和气管排出。每日2～4次，每次15～30分钟。体位引流时，间歇作深呼吸后用力咳痰，同时旁人协助用手轻拍患部，可提高引流效果。

（四）纤维支气管镜吸痰 如体位引流痰液仍难排出，可经纤支镜吸痰，及用生理盐水冲洗稀释痰液，也可局部滴入抗生素。

二、控制感染 控制感染是支气管扩张急性感染期的主要治疗措施。应根据症状、体征、痰液性状，必要时需参考细菌培养及药物敏感试验结果选用抗菌药物。轻症者一般可选用口服氨苄西林或阿莫西林0.5g，一日4次，或第一、二代头孢菌素；氟喹诺酮类药物（如环丙沙星0.5g，一日3次、左旋氧氟沙星0.2g，一日3次），磺胺类药物（如复方磺胺甲噁唑2片，一日2次）也有一定疗效。重症患者特别是假单孢属细菌感染者，常需静脉联合用药，第三代头孢菌素加氨基糖苷类药有协同作用。如有厌氧菌混合感染，加用甲硝唑（灭滴灵）或替硝唑。

三、手术治疗 反复呼吸道急性感染或大咯血患者，其病变范围比较局限，在一叶或一侧肺组织，尤以局限性病变反复发生威胁生命的大咯血，经药物治疗不易控制，全身情况良好，可根据病变范围作肺段或肺叶切除术，但在手术前必须十分明确出血的部位。如病变较轻，且症状不明显，或病变较广泛累及双侧肺，或伴有严重呼吸功能损害者，则不宜手术治疗。

四、咯血的处理 参阅本篇第九章。若有中等量（100ml）以上的咯血，经过内科治疗未能控制，可进行支气管动脉造影，对出血的小动脉定位，然后注入明胶海绵或聚乙烯醇栓，或导入钢圈进行栓塞止血。

【预防】 防治麻疹、百日咳、支气管肺炎及肺结核等急慢性呼吸道感染，增强机体免疫功能及抗病能力，治疗慢性副鼻窦炎和扁桃体炎，注意防止异物误吸进入气管，对预防支气管扩张具有重要意义。

（钟南山）

第六章　呼吸衰竭

呼吸衰竭(respiratory failure)是各种原因引起的肺通气和(或)换气功能严重障碍，以致在静息状态下亦不能维持足够的气体交换，导致缺氧伴(或不伴)二氧化碳潴留，从而引起一系列生理功能和代谢紊乱的临床综合征。临床表现为呼吸困难、发绀等。这些表现(特别在早期)并无明显特征性。明确诊断有赖于动脉血气分析，表现为在海平面正常大气压、静息状态、呼吸空气条件下，动脉血氧分压(PaO_2)低于 60 mmHg，或伴有二氧化碳分压($PaCO_2$)高于 50mmHg，并排除心内解剖分流和原发于心排血量降低等因素，即为呼吸衰竭(简称呼衰)。

【病因】 参与呼吸运动过程的任一环节，包括中枢、运动神经、肌肉、胸廓、胸膜、肺和气道的病变，都会导致呼衰。临床上常见的病因有如下几方面：

一、呼吸道阻塞性病变 气管-支气管炎症、痉挛、肿瘤、异物等引起气道阻塞，导致通气不足，或伴有气体分布不匀导致通气/血流比例失调，发生缺氧和二氧化碳(CO_2)潴留。

二、肺组织病变 各种累及肺泡和(或)肺间质的病变如肺炎、重度肺结核、肺气肿、弥漫性肺纤维化、肺水肿、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、矽肺等，可引起参与呼吸的肺泡减少、有效弥散面积减少、肺顺应性减低、通气/血流比例失调，导致缺氧或合并CO_2潴留。

三、肺血管疾病 如肺动脉栓塞等，引起通气/血流比例失调或部分静脉血未经过氧合直接流入肺静脉，发生低氧血症。

四、胸廓胸膜病变 如胸廓外伤、畸形、手术创伤、气胸和胸腔积液等，影响胸廓活动和肺脏扩张，导致通气减少及吸入气体分布不匀，影响换气功能。

五、神经中枢及其传导系统和呼吸肌疾患 脑血管病变、脑炎、脑外伤、电击、药物中毒等直接或间接抑制呼吸中枢；脊髓灰质炎、多发性神经炎以及重症肌无力等导致呼吸肌肉无力和疲劳。因呼吸动力下降引起通气不足。

【分类】 临床上，呼衰有几种分类方法：

(一) 按动脉血气分析分两种类型

1. Ⅰ型　缺氧而无CO_2潴留($PaO_2<60mmHg$，$PaCO_2$降低或正常)。见于换气功能障碍(通气/血流比例失调、弥散功能损害和肺动-静脉样分流)的病例，如 ARDS 等。

2. Ⅱ型　缺O_2伴CO_2潴留($PaO_2<60mmHg$，$PaCO_2>50mmHg$)。系肺泡通气不足所致。单纯通气不足，缺O_2和CO_2的潴留的程度是平行的，若伴换气功能损害，则缺O_2更为严重。如慢性阻塞性肺疾病。

(二) 按病程可分为急性和慢性

1.急性呼吸衰竭　是指呼吸功能原来正常，由于上述病因的突发或迅速发展，引起通气或换气功能严重损害，在短时间内引起呼衰。常见的原因包括急性气道阻塞、外伤、ARDS、药物中毒颅脑病变抑制呼吸中枢、呼吸肌麻痹等。因机体不能很快代偿，如不及时抢救，会危及患者生命。

2.慢性呼吸衰竭　是指一些慢性疾病，包括呼吸和神经肌肉系统疾病等，导致呼吸功能损害逐渐加重，经过较长时间才发展为呼衰。最常见的病因是慢性阻塞性肺疾病等。虽有缺O_2，或伴CO_2潴留，但通过机体代偿适应，生理功能障碍和代谢紊乱较轻。另一种临床较常见的情况是在慢性呼衰的基础上，因合并有呼吸系统感染或气道痉挛等情况，出现急性加重　在短时间内$Pa(O_2)$明显上升和$Pa(O_2)$明显下降，称为慢性呼衰急性加重。尽管归属于慢性呼衰，但其病理生理学改变和临床情况兼有急性呼衰的特点。

（三）按病理生理分　亦可将呼衰分为泵衰竭（如神经肌肉病变引起者）和肺衰竭（呼吸器官如气道、肺和胸膜病变引起者）。

第一节　慢性呼吸衰竭

【病因】 慢性呼吸衰竭以支气管-肺疾病所引起者为常见，如慢性阻塞性肺疾病、重症肺结核、肺间质纤维化、尘肺等。胸廓和神经肌肉病变如胸部手术、外伤、广泛胸膜增厚、胸廓畸形、脊髓侧索硬化症等亦可导致慢性呼吸衰竭。

【发病机制和病理生理】

一、缺氧和二氧化碳潴留的发生机制

（一）通气不足　在静息呼吸空气时，总肺泡通气量（V_A）约为4L/min，才能维持正常的肺泡氧（$P_A(O_2)$）和二氧化碳分压（$P_A(CO_2)$）。肺泡通气量减少，则肺泡氧分压下降，(O_2)分压上升。呼吸空气条件下（吸入氧浓度为20.93%，CO_2接近零），肺泡(O_2)分压与肺泡通气量（V_A）和(O_2)产生量（$V(CO_2)$）的关系亦可以用下列公式反映：$P_A(CO_2) = 0.863 \times V(CO_2)/V_A$。由于$P_A(CO_2)$直接影响$P_a(CO_2)$，可见通气不足（$V_A$下降）时$P_a(CO_2)$升高。$P_A(O_2)$和$P_A(O_2)$与肺泡通气量关系见图2-6-1。

（二）通气/血流比例失调　肺泡通气量与其周围毛细血管血流量的比例必须协调，才能保证有效的气体交换。正常每分钟肺泡通气量（$\dot{V}$）为4L，肺毛细血管总血流量（$\dot{Q}$）为5L，两者之比为0.8。如果此比率增大，吸入气体不能与血液进行有效的交换，即为无效腔效应；比率减少，使静脉血未能充分氧合，则形成肺动-静脉样分流（图2-6-2）。通气/血流比例失调通常仅产生缺O_2，而无CO_2潴留。其原因主要是：①动脉与混合静脉血的氧分压差为59mmHg，比CO_2分压差5.9mmHg大10倍。②氧解离曲线呈S形，正常肺泡毛细血管血氧饱和度已处于曲线的平台，无法携带更多的氧以代偿低$Pa(O_2)$区的血氧含量下降。而CO_2解离曲线在生理范围内呈直线，有利于通气良好区对通气不足区的代偿，排出足够的CO_2，不致出现CO_2潴留。然而，严重的通气/血流比例失调亦可导致(O_2)潴留。

（三）肺动-静脉样分流　由于肺部病变如肺泡萎陷、肺不张、肺水肿和肺炎实变等

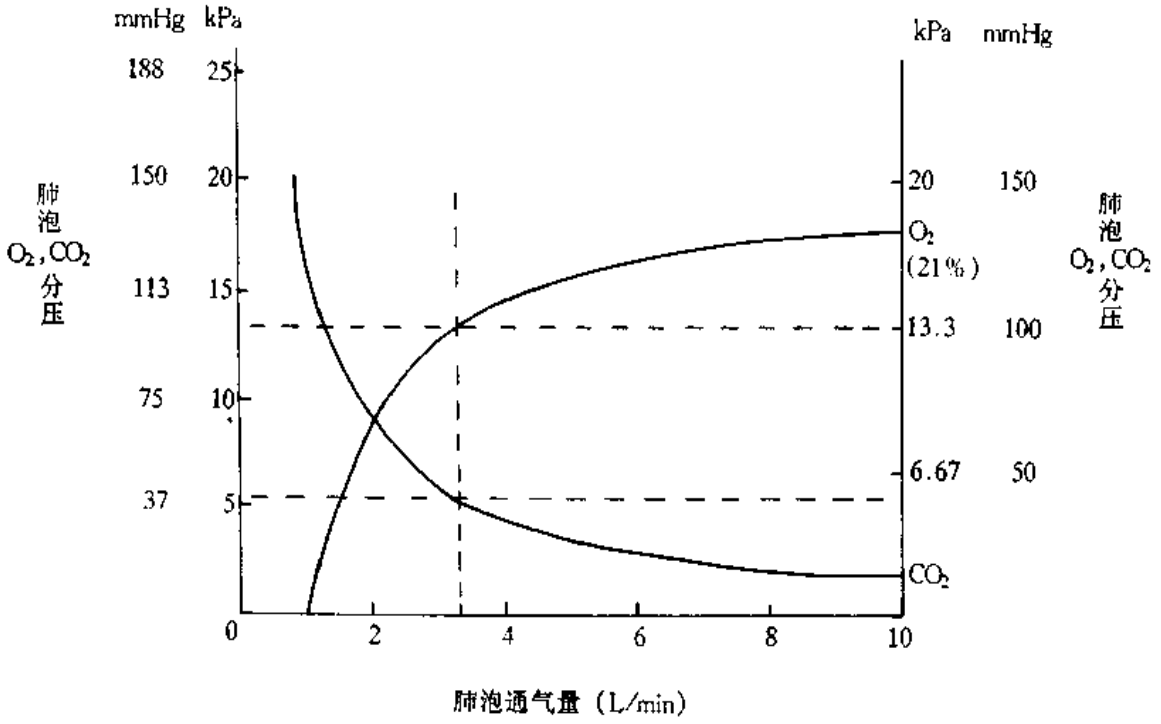


图 2-6-1 肺泡氧和二氧化碳分压与肺泡通气量的关系

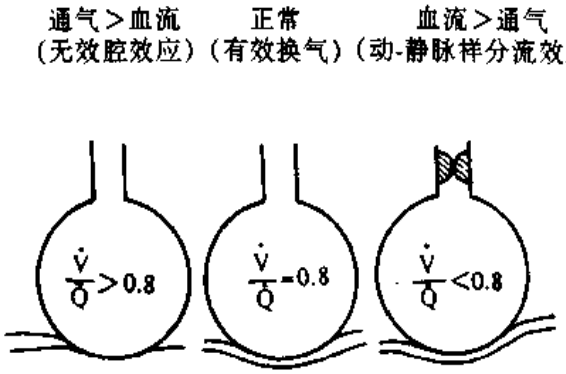


图 2-6-2 通气/血流比例对气体交换的影响

均可引起肺动-静脉样分流增加，使静脉血没有接触肺泡气进行气体交换的机会，直接流入肺静脉。当存在肺内分流时，提高吸氧浓度并不能提高分流静脉血的血氧分压。分流量越大，吸氧后提高动脉血氧分压效果越差；如分流量超过 30% 以上，吸氧并不能明显提高 P_aO_2。

（四）弥散障碍　肺内气体交换是通过弥散过程实现的。弥散量受很多因素影响，包括：①弥散面积；②肺泡膜的厚度和通透性；③气体和血液接触的时间；④气体弥散能力（系数）；⑤气体分压差；⑥其它，如心排血量、血红蛋白含量、$\dot{V}/\dot{Q}$ 比值等。氧弥散能力仅为二氧化碳的 1/20，故在弥散障碍时，通常以低氧为主。

（五）氧耗量　氧耗量增加是加重缺 O_2 的原因之一。发热、寒战、呼吸困难和抽搐均增加氧耗量。寒战耗氧量可达 500ml/min；严重哮喘，随着呼吸功的增加，用于呼吸的氧耗量可为正常的十几倍。氧耗量增加，肺泡氧分压下降，正常人藉助增加通气量以防止缺氧。图 2-6-3 表示呼吸空气时，氧耗量的变化对肺泡氧分压和肺泡通气量关系的影响。图中各条曲线与虚线相交之点为不同氧耗量时，维持正常肺泡氧分压所需的肺泡通气量。随着氧耗量的增加，肺泡通气量亦相应明显增加。每分钟氧耗量分别为 200、400、800ml 时，维持正常肺泡氧分压所需的肺泡通气量分别为 3、6、12L。故氧耗量增加的患者，如同时伴有通气功能障碍，会出现严重的低氧血症。

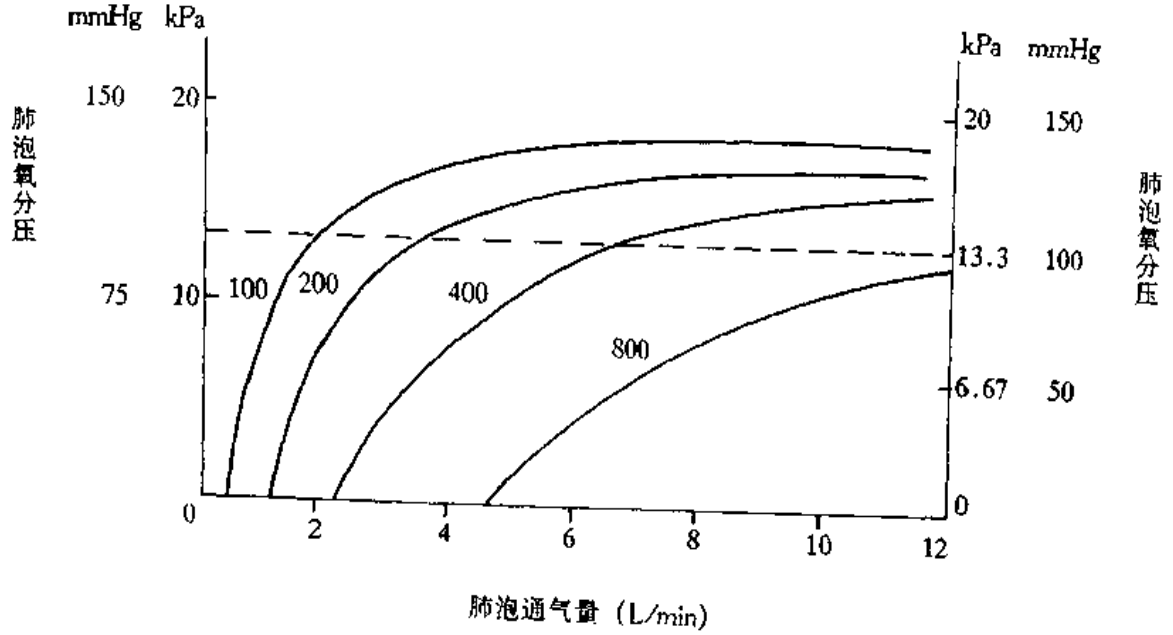


图 2-6-3　不同氧耗量时肺泡通气量与肺泡氧分压的关系
（曲线旁数字表示氧耗量 ml/min）

二、缺氧、二氧化碳潴留对机体的影响

（一）对中枢神经的影响　脑组织耗氧量大，约占全身耗氧量的 1/5～1/4。中枢皮质神经元细胞对缺氧最为敏感。缺氧可引起脑细胞功能障碍，脑毛细血管通透性增加，脑水肿，最终引起脑细胞死亡。对中枢神经影响的程度与缺 O_2 的程度和发生的急缓有关。急性缺氧会引起烦躁不安，全身抽搐，可在短时间内引起死亡。通常完全停止供氧 4～5 分钟即可引起不可逆的脑损害。逐渐出现的缺 O_2，症状出现较轻微和缓慢。轻度缺 O_2 可引起注意力不集中、智力减退、定向障碍；随着缺 O_2 加重，当 PaO_2 低于 50mmHg 时，可导致烦躁不安、神志恍惚、谵妄；低于 30mmHg 时，会使神志丧失，乃至昏迷；低于 20mmHg 则会发生不可逆转的脑细胞损伤。

CO_2 潴留使脑脊液氢离子浓度增加，影响脑细胞代谢，降低脑细胞兴奋性，抑制皮质活动；但轻度的 CO_2 增加，对皮质下层刺激加强，间接引起皮质兴奋；若 P_aCO_2 继续升高，皮质下层受抑制，使中枢神经处于麻醉状态。在出现麻醉前的患者，往往先有失眠、精神兴奋、烦躁不安的先兆兴奋症状。

缺 O_2 和 CO_2 潴留均会使脑血管扩张，血流阻力减少，血流量增加以代偿之。严重缺 O_2 和 CO_2 潴留会发生血管通透性增加，引起脑间质水肿和脑细胞内水肿，导致颅内压增高，挤压脑组织，压迫血管，进而加重脑组织缺 O_2，形成恶性循环。

（二）对心脏、循环的影响　缺 O_2 可刺激心脏，使心率加快和心排血量增加，血压上升。冠状动脉血流量在缺 O_2 时明显增加，心脏的血流量可超过脑和其他脏器。心肌对缺 O_2 十分敏感，早期轻度缺 O_2 即在心电图上显示出来。急性严重缺 O_2 可导致心室颤动或心脏骤停。长期慢性缺氧可导致心肌纤维化，心肌硬化。缺 O_2 能引起肺小动脉收缩而增加肺循环阻力，导致肺动脉高压和增加右心负荷。最终导致肺源性心脏病。

CO_2 潴留可使心率加快，心排血量增加，使脑血管、冠状血管舒张，皮下浅表毛细血管和静脉扩张，而肾、脾和肌肉的血管收缩。早期 CO_2 潴留可引起血压升高。

（三）对呼吸影响　缺O_2对呼吸的影响远较CO_2潴留的影响为小。缺O_2主要通过颈动脉窦和主动脉体化学感受器的反射作用刺激通气，通常PaO_2下降到＜60mmHg时，才出现兴奋呼吸中枢的作用。如缺O_2程度缓慢加重，这种反射迟钝。

CO_2是强有力的呼吸中枢兴奋剂，吸入CO_2浓度增加，可使$PaCO_2$增加，$PaCO_2$每增加1 mmHg，通气量增加2L/min，出现深大快速的呼吸；但当吸入CO_2浓度超过12%时，通气量不再增加，呼吸中枢处于被抑制状态。但临床上慢性高碳酸血症患者，并无通气量相应增加，反而有所下降。这是呼吸中枢反应性迟钝，血pH降低不明显（通过机体的代偿反应），再加上患者气道阻力增加、肺组织损害严重，胸廓运动受限等因素综合作用的结果。

（四）对肝、肾和造血系统的影响　缺O_2可直接或间接损害肝细胞使丙氨酸氨基转移酶上升，但随着缺O_2的纠正，肝功能逐渐恢复正常。

动脉血氧降低时，肾血流量减少，肾小球滤过率、尿量和钠排出量减少。肾功能受到抑制程度与PaO_2减低程度相关。

组织氧分压低可使红细胞生成素产生增加，促使红细胞增生，引起继发性红细胞增多。有利于增加血液携氧量，但亦增加血液粘稠度。当血细胞比容超过0.55时，会明显加重肺循环阻力和右心负担。

CO_2潴留可引起肾血管痉挛，血流减少，HCO_3^-和Na^+再吸收增加，尿量减少。然而，轻度的CO_2潴留时，这些改变并不明显。当$PaCO_2$超过65 mmHg、血pH明显下降时，这些改变较显著，临床上常有尿量减少。

（五）对酸碱平衡和电解质的影响　严重缺O_2可抑制细胞能量代谢的中间过程，如三羧酸循环、氧化磷酸化作用和有关酶的活动。这不但降低产生能量效率，还因产生乳酸和无机磷引起代谢性酸中毒。由于能量不足，体内离子转运的钠泵功能障碍，使细胞内K^+转移至血液，而Na^+和H^+进入细胞内，造成细胞内酸中毒和高钾血症。代谢性酸中毒产生的固定酸与缓冲系统中HCO_3^-起作用，产生H_2CO_3，使组织CO_2分压增高。

pH值取决于HCO_3^-与H_2CO_3的比值，前者靠肾调节（需1～3天），而H_2CO_3调节靠呼吸（仅需数小时）。急性呼衰CO_2潴留可使pH迅速下降，如与代谢性酸中毒同时存在时，可因严重酸中毒引起血压下降、心律失常，乃至心脏停搏。而慢性呼衰因CO_2潴留发展缓慢，肾减少HCO_3^-排出，不致使pH明显降低。因血中主要阴离子HCO_3^-和Cl^-之和相对恒定（电中性原理），当HCO_3^-增加，则Cl^-相应降低，产生低氯血症。

【临床表现】　除引起慢性呼衰的原发疾病症状体征外，主要是缺O_2和CO_2潴留所致的呼吸困难和多脏器功能紊乱的表现。

一、呼吸困难　多数患者有明显的呼吸困难，表现在频率、节律和幅度的改变。慢阻肺开始时表现为呼吸费力伴呼气延长，严重时发展为浅快呼吸，辅助呼吸肌活动加强，呈点头或提肩呼吸。并发二氧化碳麻醉时，则出现浅慢呼吸或潮式呼吸。中枢性病变者可无主诉气促；中枢神经抑制性药物中毒表现为呼吸匀缓、昏睡，危重者呈潮式、间停或抽泣样呼吸。

二、发绀 是缺O_2的典型表现。当动脉血氧饱和度低于90%时，可在血流量较大的口唇、指甲出现发绀；另应注意，因发绀的程度与还原型血红蛋白含量相关，所以红细胞增多者发绀更明显，贫血者则发绀不明显或不出现；严重休克等原因引起的末梢循环障碍的患者，即使动脉血氧分压尚正常，也可出现发绀，称作外周性发绀。而真正由于动脉血氧饱和度降低引起的发绀，称作中央性发绀。发绀还受皮肤色素及心功能的影响。

三、精神神经症状 慢性呼衰的精神症状不如急性者明显。急性缺O_2可出现精神错乱、狂躁、昏迷、抽搐等症状。慢性缺O_2多表现为智力或定向功能障碍。

CO_2潴留常表现为先兴奋后抑制的现象。兴奋症状包括失眠、烦躁、躁动，夜间失眠而白天嗜睡(昼夜颠倒)现象。但此时切忌用镇静或催眠药，以免加重CO_2潴留，发生肺性脑病。肺性脑病表现为神志淡漠、肌肉震颤或扑翼样震颤、间歇抽搐、昏睡、甚至昏迷等。亦可出现腱反射减弱或消失，锥体束征阳性等。此时应与合并脑部病变作鉴别。pH改变和CO_2潴留的速度对精神症状有重要影响。CO_2急性潴留，pH下降明显者，精神症状明显。

四、血液循环系统 CO_2潴留使外周体表静脉充盈、皮肤充血、湿暖多汗、血压升高、心排血量增多而致脉搏洪大；多数患者有心率加快；因脑血管扩张，产生搏动性头痛。严重缺O_2、酸中毒可引起心肌损害，亦可引起周围循环衰竭、血压下降、心律失常、心搏停搏。慢性缺O_2和CO_2潴留引起肺动脉高压，可发生右心衰竭，伴有体循环淤血体征(肺心病)。

五、消化和泌尿系统症状 严重呼衰对肝、肾功能都有影响，部分病例可出现丙氨酸氨基转移酶与血浆尿素氮升高；个别病例可出现尿蛋白、红细胞和管型。因胃肠道粘膜屏障功能损害，导致胃肠道粘膜充血水肿、糜烂渗血或应激性溃疡，引起上消化道出血。以上这些症状均可随缺O_2和CO_2潴留的纠正而消失。

【诊断】 慢性呼吸衰竭失代偿期，根据患者呼吸系统慢性疾病或其他导致呼吸功能障碍的病史，有缺O_2和(或)CO_2潴留的临床表现，诊断并不困难。动脉血气分析除能确诊呼吸衰竭外，还能反映其性质和程度，对指导氧疗、机械通气各种参数的调节，以及纠正酸碱平衡和电解质紊乱均有重要价值。

慢性呼衰时典型的动脉血气改变是$PaO_2 < 60mmHg$，可伴或不伴$PaCO_2 > 50$ mmHg，临床上以伴有$PaCO_2 > 50$ mmHg(Ⅱ型呼衰)为常见。pH改变不如$PaCO_2$改变明显。实际的pH取决于HCO_3^-与$PaCO_2$的比例。当$PaCO_2$升高，但$pH \geqslant 7.35$时，称为代偿性呼吸性酸中毒，如$pH < 7.35$时则称为失代偿性呼吸性酸中毒。另一种临床常见的情况是患者在吸氧状态下作动脉血气分析，$PaCO_2$升高，但$PaO_2 > 60$ mmHg，这是Ⅱ型呼衰吸氧后的表现。

【治疗】 慢性呼吸衰竭多有一定的基础疾病，但急性发作导致失代偿性呼衰，可直接危及生命，必须采取及时而有效的抢救。呼衰处理的原则是在保持呼吸道通畅条件下，改善通气和氧合功能，纠正缺O_2和CO_2潴留和代谢功能紊乱，防治多器官功能损害，从而为基础疾病和诱发因素的治疗争取时间和创造条件，但具体措施应结合患者的实际情况而定。

一、建立通畅的气道 在氧疗和改善通气之前，必须采取各种措施，使呼吸道保持通畅。首先要注意清除口咽部分泌物或胃内反流物，要预防呕吐物反流至气管。口咽部护理和鼓励患者咳痰很重要。可用多孔导管经鼻孔或经口腔吸引法，清除口咽部贮留物；此法亦能刺激患者咳嗽，有利于气道内痰液的咳出。对于痰多、粘稠难咳出者，要经常鼓励患者咳痰。多翻身拍背，协助痰液排出；给予祛痰药使痰液稀释。对于有严重排痰障碍者可考虑用纤支镜吸痰。吸痰时可同时作深部痰培养以分离病原菌。对有气道痉挛的患者，要积极治疗。雾化吸入 β_2 受体激动剂如 0.1%～0.2% 沙丁胺醇或选择性 M 受体阻滞剂如 0.01%～0.015% 异丙托溴铵溶液，有利于舒张支气管，增加纤毛运动和稀释痰液。

如经上述处理无效，病情危重者，可采用气管插管和气管切开建立人工气道。近年来，较多采用经鼻插管法治疗慢性呼衰。人工气道建立后可作机械通气，亦方便吸引痰液。

二、氧疗 是通过增加吸入氧浓度，从而提高肺泡内氧分压（P_AO_2），提高动脉血氧分压和血氧饱和度（SaO_2），增加可利用氧的方法。合理的氧疗还能减轻呼吸作功和降低缺氧性肺动脉高压，减轻右心负荷。

（一）缺氧不伴二氧化碳潴留的氧疗 应给予高浓度吸氧（>35%），使 PaO_2 提高到 60 mmHg 或 SaO_2 在 90% 以上。此类患者主要的病变是氧合功能障碍，由于通气量足够，高浓度吸氧后并不会引起 CO_2 潴留。

对完全的肺实变和肺不张引起的通气/血流比例失调和肺内动-静脉样分流性缺 O_2，因氧疗并不能增加分流静脉血的氧合，吸氧较难提高 PaO_2。若肺内动-静脉样分流超过 30%，吸入高浓度氧（>50%）亦难纠正缺 O_2。长期吸入高浓度氧可引起氧中毒。有报道吸入氧浓度>80%，超过 48 小时，或吸入氧浓度>60%，超过 3 天者，可导致不同程度的肺泡萎陷及肺氧合功能下降。然而从临床的角度，如能将吸入氧浓度控制在 50% 以内，出现氧中毒的机会极少。

（二）缺氧伴明显二氧化碳潴留的氧疗 氧疗原则应低浓度（<35%）持续给氧，理由如下：

慢性呼衰失代偿者缺 O_2 伴 CO_2 潴留是通气不足的后果。由于高碳酸血症的慢性呼衰患者，其呼吸中枢化学感受器对 CO_2 反应性差，呼吸的维持主要靠低氧血症对颈动脉窦、主动脉体的化学感受器的兴奋作用。若吸入高浓度氧，PaO_2 迅速上升，使外周化学感受器失去了低氧血症的刺激，患者的呼吸变慢而浅，肺泡通气量下降，$PaCO_2$ 随之上升，严重时可陷入二氧化碳麻醉状态。这种神志改变往往与 $PaCO_2$ 上升的速度有关。此外，吸入高浓度的 O_2 解除低氧性肺血管收缩，使肺内血流重新分布，有可能加重通气与血流比例失调，引起生理死腔与潮气量之比（V_D/V_T）的增加，从而使有效肺泡通气量减少，$PaCO_2$ 进一步升高。根据血红蛋白氧解离曲线的特性，在严重缺 O_2 时，PaO_2 与 SaO_2 的关系处于氧解离曲线的陡直段，PaO_2 稍有升高，SaO_2 便有较多的增加，所以，低流量给氧即可解除严重缺氧。但由于缺氧未完全纠正，故仍能刺激化学感受器，维持对通气的刺激作用。通常宜调节吸入氧浓度使 PaO_2 在 60mmHg 以上或 SaO_2 在 90% 以上。合理的控制性吸氧通常不会引起明显的 $PaCO_2$ 增高。然而，临床上亦偶有遇到低

流量吸氧引起二氧化碳麻醉的情况，主要见于全身状态差或极度疲劳状态的患者。这种情况宜及早进行人工通气治疗。

（三）氧疗的方法　常用的氧疗法为双腔鼻管、鼻导管或鼻塞吸氧。吸入氧浓度（F_IO_2）与吸入氧流量大致呈如下关系：$F_IO_2 = 21 + 4 \times$吸入氧流量(L/min)。然而，这只是粗略的估计值。在同样吸氧流量下，F_IO_2还与潮气量、呼吸频率、分钟通气量和吸呼比等因素有关。总的来说，每分钟通气量小时，实际F_IO_2要比计算值高；相反则较计数值低。

对于慢性Ⅱ型呼衰患者，特别是伴有肺源性心脏病者，长期夜间氧疗（1～2L/min，每日10小时以上）有利于降低肺动脉压，减轻右心负荷，提高生活质量及5年存活率。

在呼衰过程中器官组织缺氧，不一定完全是由于肺通气或氧合功能不全。若因器官灌注不足，则必须同时改善循环功能；若因严重贫血，则需及时输血；若因严重代谢性碱中毒，导致血红蛋白解离曲线左移，使氧与血红蛋白亲和力增强而降低其在组织中的释放，则应纠正碱中毒。

三、增加通气量、减少CO_2潴留　CO_2潴留主要是肺泡通气不足引起的，只有增加肺泡通气量才能有效地排出CO_2。基础的治疗包括原发病的治疗、保持气道通畅和减低呼吸阻力。机械通气治疗呼衰的疗效已肯定；而呼吸兴奋剂的应用，应视患者的具体情况而定。

（一）呼吸兴奋剂　呼吸兴奋剂通过刺激呼吸中枢或周围化学感受器，增加呼吸频率和潮气量以改善通气。与此同时，患者的氧耗量和CO_2产生量亦相应增加，且与通气量成正相关。由于其使用简单、经济，且有一定疗效，故仍较广泛使用于临床。但应掌握好其临床适应证。患者低通气量若因中枢抑制为主，呼吸兴奋剂疗效较好；慢阻肺呼衰时，因支气管-肺病变、中枢反应性低下或呼吸肌疲劳而引起低通气，此时应用呼吸兴奋剂并不能真正地提高通气量。然而，对于有明显嗜睡状态者，呼吸兴奋剂有利于维持患者的清醒状态和自主咳痰等。这种情况下有一定的益处。但以肺炎、肺水肿和肺广泛间质纤维化等引起的换气功能障碍为主要病变者，则呼吸兴奋剂有弊无利，不宜使用。

在应用呼吸兴奋剂的同时，应重视减轻胸、肺和气道的机械负荷，如分泌物的引流、支气管舒张药的应用、消除肺间质水肿和其他影响胸肺顺应性的因素。否则增加的中枢驱动会加重呼吸肌肉负荷，增加耗氧量，甚至加重病情。

呼吸兴奋剂包括有尼可刹米（可拉明）、洛贝林、多沙普仑（doxapram）、阿米三嗪（almitrine）等。尼可刹米是目前常用的呼吸中枢兴奋剂，可兴奋呼吸中枢，增加通气量，亦有一定的苏醒作用。嗜睡的患者可先静脉缓慢推注0.375g，随即以1.875～3.75g加入500ml液体中，按25～30滴/分钟静滴。密切观察患者的睫毛反应，神志改变，呼吸频率、幅度和节律，动脉血气的变化，以便调节剂量。如出现皮肤瘙痒、烦躁等副作用，需减慢滴速。若经4～12小时未见效，或出现肌肉抽搐等严重副作用时，则应停用。必要时进行机械通气支持。

阿米三嗪是口服的呼吸兴奋剂。主要通过刺激颈动脉窦和主动脉体化学感受器来兴奋呼吸中枢，增加通气量。常用剂量为50～100mg，一日2次，适用于较轻的呼衰患

者。

（二）机械通气　对于严重呼衰患者，机械通气是抢救患者生命的重要措施。机械通气应用的指征尚无统一的标准，动态观察病情的变化很重要。经过积极的治疗，情况无改善甚至恶化，宜尽早应用机械通气；尽可能避免等到呼吸心跳濒临停止或甚至已停止后再考虑用机械通气。严重呼衰患者，如合并存在下列情况时，宜尽早建立人工气道，进行人工通气：①意识障碍，呼吸不规则；②气道分泌物多且有排痰障碍；③有较大的呕吐反吸的可能性，如球麻痹或腹胀呕吐者；④全身状态较差、疲乏明显者；⑤严重低氧血症或（和）CO_2潴留，达危及生命的程度（如 $PaO_2 \leqslant 45mmHg$，$PaCO_2 \geqslant 70mmHg$）；⑥合并多器官功能损害者。

机械通气的目的可以概括为：①维持合适的通气量；②改善肺的氧合功能；③减轻呼吸作功；④维护心血管功能稳定。

人工气道的选择：应根据本单位的具体情况和工作经验来选用。过去最常用经口插管，72 小时未能脱机者改为气管切开。近年较多采用经鼻插管。经鼻插管的患者耐受性好，可停留较长时间（最长报道有超过 2 个月）。但对气道护理要求高，否则容易有痰液引流不畅，甚至堵管，亦较容易引起鼻窦炎。

由于气管插管或切开有一定的创伤性，而且亦会引起一定的合并症如医院内获得性肺炎等；而且慢性呼衰有可能反复急性加重，多次气管插管或切开对患者造成一定的痛苦，亦带来较重的经济负担。近年采用面罩或鼻罩进行人工通气，在呼衰未发展到危重阶段尽早应用无创通气支持，有可能促进患者的康复，减少气管插管的需要。如用无创通气效果不佳者，再改用气管插管或切开。但无创性鼻（面）罩人工通气临床应用需要一定的技巧，还要注意消除罩内 CO_2 重复呼吸等问题。无创通气不宜用于昏迷、吞咽障碍、气道分泌物多，且伴清除障碍或伴多器官功能损害者。为提高鼻（面）罩人工通气的疗效，宜选用同步性能好的通气模式，如流量触发＋压力支持模式等，选用密封性好且死腔小的罩，注意气道分泌物的清除和密切的监护。

随着对呼吸生理和病理生理认识的加深，鼻（面）罩和人工气道的改进，呼吸机性能的不断完善和呼吸监护水平的提高，机械通气对抢救呼衰患者常起关键作用。实践证明，治疗的成败除与呼吸机的性能有关外，更重要的是医务人员能随时掌握呼衰患者的病理生理变化，合理应用机械通气。在通气期间要加强呼吸道湿化，分泌物的吸引，保持气道通畅；呼吸机的洁净消毒，避免交叉感染及呼吸机相关性肺炎。特别要加强对呼吸和心血管的监护，及早发现和解决通气中出现的异常。

四、纠正酸碱平衡失调和电解质紊乱　在呼衰的诊治过程中。应针对常见的几种酸碱平衡失调的类型进行治疗。

（一）呼吸性酸中毒　由于肺泡通气不足，CO_2 在体内潴留产生高碳酸血症，改变了 HCO_3^-/H_2CO_3 的正常比例（20∶1），产生呼吸性酸中毒。慢性呼衰者，通过血液缓冲系统和肾脏的调节作用（分泌 H^+，重吸收 HCO_3^-），使 pH 接近正常。呼吸性酸中毒的治疗主要是改善肺泡通气量，一般不宜补碱。

（二）呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒　由于低氧血症、血容量不足、心排血量减少和周围循环障碍，可引起体内固定酸如乳酸等产生增加；肾功能损害影响酸性代谢产

物的排泄。因此在呼酸的基础上可并发代谢性酸中毒。阴离子中的固定酸增多，HCO_3^-相应减少，pH下降。治疗上应积极治疗代谢性酸中毒的病因，适量补碱，如补充5%碳酸氢钠(ml数)=[正常HCO_3^-(mmol/L)-测得HCO_3^-(mmol/L)]×0.5×体重(kg)，或先一次给予5%碳酸氢钠100~150ml静脉滴注，使pH升至7.25左右即可，不宜急于将pH值调节至正常范围，否则有可能加重CO_2潴留。

(三) 呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒　在慢性呼吸性酸中毒的治疗过程中，常由于应用机械通气不当，使CO_2排出太快，或由于补充碱性药物过量，可产生代谢性碱中毒，pH偏高，BE为正值。治疗时应防止以上发生碱中毒的医源性因素和避免CO_2排出过快，并给予适量补氯和补钾，以缓解碱中毒，当pH>7.45而且$PaCO_2$不高(≤60mmHg)时，可考虑使用碳酸酐酶抑制剂如乙酰唑胺(醋氮酰氨)，促进肾排出HCO_3^-，纠正代谢性碱中毒。常用剂量为0.25g，口服1~2次即可。亦可考虑补充精氨酸盐。

五、抗感染治疗　呼吸道感染是呼衰最常见的诱因；在建立人工气道机械通气和免疫功能低下的患者可反复发生感染，且不易控制。所以呼衰患者一定要在保持呼吸道痰液引流通畅的条件下，根据痰菌培养和药物敏感试验的结果，选择有效的药物控制呼吸道感染。还必须指出，慢阻肺肺心病患者反复感染时，临床表现多不典型。往往无发热，无血白细胞升高等，而常以气促加重、痰量增加、胃纳减退等为主要表现。如不及时处理，轻度感染也可导致失代偿性呼衰发生。在经验治疗中，常需要使用广谱高效的抗菌药物如第三代头孢菌素、氟喹诺酮类、哌拉西林(氧哌嘧青霉素)等。

六、合并症的防治　慢性呼衰常见的合并症是慢性肺源性心脏病、右心功能不全，急性加重时可能合并消化道出血、休克和多器官功能衰竭等，应积极防治。

七、营养支持　呼衰患者因摄入热量不足和呼吸功增加、发热等因素，导致能量消耗增加，多数存在混合型营养不良，会降低机体免疫功能，感染不易控制；呼吸肌肉无力和疲劳，以致发生呼吸泵功能衰竭，使抢救失败或病程延长。故抢救时应常规给鼻饲高蛋白、高脂肪、低碳水化合物，以及适量多种维生素和微量元素的饮食；必要时作静脉高营养治疗。营养支持应达到基础能量消耗值。可用Harris-Benedict公式预算(单位：kcal)*。

基础能耗(女性)=665+9.6×体重(kg)+1.8×身高(cm)-4.7×年龄(岁)；

基础能耗(男性)=66+13.7×体重(kg)+5.0×身高(cm)-6.8×年龄(岁)；

在呼衰患者，实际的基础能耗比上式计算的能耗平均增加20%；人工通气患者增加50%。补充时宜循序渐进，先用半量，逐渐增至理想能量入量。胃肠营养时还要特别注意调整胃肠道功能和预防胃-食管反流。三大能量要素的比例宜按照：碳水化合物45%~50%，蛋白质15%~20%，脂肪30%~35%。

第二节　急性呼吸衰竭

急性呼吸衰竭是指原肺呼吸功能正常，因各种迅速发展的病变，例如呼吸道阻塞性

---

* 1kcal=4.2kJ。

病变、肺组织病变、肺血管疾病、胸廓胸膜病变、神经中枢及神经肌肉疾病等，在短时间内引起严重气体交换障碍，产生缺 O_2 或合并 CO_2 潴留。因病变发展迅速，机体未能有很好的代偿，如不及时抢救，会危及患者生命。临床上常见的病因包括有各种原因引起的窒息、重症哮喘、严重呼吸系统感染、各种原因引起的急性肺水肿、胸肺部外伤、颅脑和神经肌肉病变、药物中毒等。另外，因严重创伤、休克、严重感染、误吸刺激性气体等引起的急性肺损伤，发生高通透性肺水肿所致的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)，以急性换气功能障碍所致的严重低氧血症和呼吸窘迫为主要表现。由于近年来发病率明显增加，成为 ICU 中较常见且治疗比较困难的疾病，将于第三节另作重点介绍。

有关急性呼吸衰竭时的病理生理、临床表现和诊断，可参见慢性呼吸衰竭节。本节阐述急性通气不足的救治。

一、改善与维持通气 急性呼吸衰竭多突然发生，应及时采取抢救措施，防止和缓解严重缺 O_2、CO_2 潴留和酸中毒，保护神经、循环、肾等重要系统和脏器的功能。现场急救处理的工作流程见图 2-6-4，治疗重点是氧疗。如果 SaO_2 无明显改善，则要视病情变化作鼻(面)罩通气，或作气管插管通气。一般健康人体内存氧量约 1.0L，平静时，每分钟氧耗量为 200～250ml。一旦呼吸停止，如果机体能保持血循环，仍能藉肺泡与混合静脉血的 O_2 和 CO_2 分压差，继续进行气体交换，这称为弥散呼吸。然而，由于 O_2 储存量有限，所以呼吸完全停止8分钟左右，机体内会出现严重的缺氧，导致脑细胞不可逆性

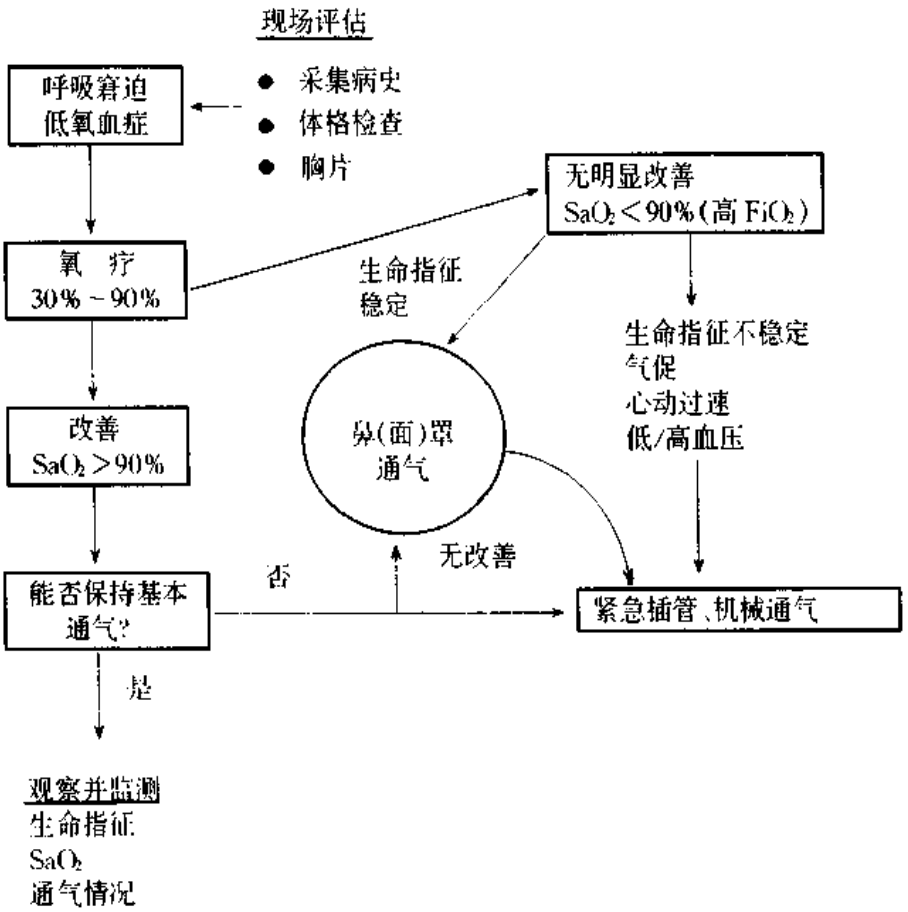


图 2-6-4 急性呼吸衰竭的处理

损害。因此当呼吸停止,应立即在现场清理口腔分泌物,在呼吸道通畅条件下,立即开始人工呼吸。按实际情况,可选用口对口的人工呼吸、胸外按压人工呼吸、经面罩或气管插管连接手控简易人工呼吸气囊作人工呼吸。如发生心脏骤停,还应采取有效的体外心脏按摩等有关心肺复苏的抢救措施。随后再调用呼吸机进行合理的机械通气。

二、高浓度给氧 在急性呼吸衰竭,必须及时使用高浓度或纯氧以缓解缺 O_2。纠正缺氧是保护重要器官和抢救成功的关键。但要注意吸氧浓度和持续时间,以避免长时期高浓度给氧引起氧中毒。通常如果能控制吸入纯氧<5 小时,80% 的氧≤24 小时或吸入氧浓度<50%(长期使用)不会导致氧中毒。氧中毒会导致急性肺损伤和 ARDS。其发生机制可能与吸入高浓度氧后超氧阴离子的生成增多有关。

急性呼衰治疗的其他方面与 ARDS 和慢性呼衰有类同之处,不再复述。应当注意,急性呼衰时较易合并代谢性酸中毒,应积极纠正。否则会造成低血压和心肌收缩力下降。

第三节 急性呼吸窘迫综合征

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)多发生于原心肺功能正常的患者,由于肺外或肺内的严重疾病引起肺毛细血管炎症性损伤,通透性增加,继发急性高通透性肺水肿和进行性缺氧性呼吸衰竭(Ⅰ型)。虽其病因各异,但有共同的生理学、病理学和影像学特征。临床表现均为急性呼吸窘迫,难治性低氧血症。因其临床类似新生儿呼吸窘迫综合征,而它们的病因和发病机制不尽相同,故曾称为"成人呼吸窘迫综合征",以示区别。然而,由于这一综合征亦可发生在儿童及青少年,所以近年建议改称为急性呼吸窘迫综合征,但不包括新生儿呼吸窘迫综合征(IRDS)。实验和临床研究的结果显示,ARDS 是急性肺损伤(acute lung injury,ALI)发展到后期的典型表现。ALI 和 ARDS 有相同的定义和内涵;区别在于 ALI 代表早期的阶段,而 ARDS 代表晚期的阶段。急性肺损伤这一概念的提出主要有三个意义:①强调了 ARDS 发病是一个动态过程。致病因子通过直接损伤或通过机体炎症反应过程中细胞和相应介质间接损伤肺毛细血管内皮和肺泡上皮,形成急性肺损伤,逐渐发展为典型的 ARDS;②可在急性肺损伤阶段进行早期治疗,提高临床疗效;③按不同发展阶段对患者进行分类(严重性分级),有利于判断临床疗效。

随着对严重创伤、休克、感染等疾病的抢救技术水平的提高,不少患者不直接死于原发病,从而使 ARDS 的发生率增加。ARDS 起病急骤,发展迅猛,如不及早诊治,其病死率高达 50% 以上。因发病机制及诊治均有其特点,故给予重点介绍如下。

【病因和发病机制】 ARDS 的病因尚未阐明。与之相关的疾病(危险因素)包括严重休克、严重感染(败血症、肺炎等)、严重创伤、弥散性血管内凝血(DIC)、吸入刺激性气体或胃内容物、溺水、大量输血、急性胰腺炎、药物或麻醉品中毒、骨折时脂肪栓塞、氧中毒等。这些因素可以归纳成直接和间接因素(表 2-6-1)。

总的来说,ARDS 的发病机制尚不清楚。在早期(ALI)阶段是全身性炎症反应过程的一部分。肺损伤的过程除与基础疾病的直接损伤有关外,更重要的是炎症细胞及

其释放的介质和细胞因子的作用。最终引起肺毛细血管损伤，通透性增加和微血栓形成；肺泡上皮损伤，表面活性物质减少或消失，导致肺水肿，肺泡内透明膜形成和微肺不张。从而引起肺的氧合功能障碍，导致顽固性低氧血症。

表 2-6-1 容易引起 ARDS 的危险因素

直接因素	间接因素
反流误吸	败血症
肺炎	严重的非胸部外伤
溺水	心肺复苏时大量输液
吸入毒物	体外循环
肺挫伤	其他，如胰腺炎
长时间吸入纯氧	

参与 ARDS 发病过程的分子生物学机制是目前有待进一步深入探讨的问题，与多种因素有关，且错综存在，相互影响。主要参与的细胞是中性粒细胞、巨噬细胞和肺泡毛细血管内皮。中性粒细胞在肺内的渗出和聚集是 ARDS 发病的细胞学上的重要环节。聚集在肺内的中性粒细胞在多种介质和细胞因子的作用下，产生“呼吸暴发”，释放多种造成肺损伤的物质如蛋白酶、超氧化物和细胞因子等。巨噬细胞可通过释放细胞趋化因子，促进中性粒细胞的渗出和聚集。肺毛细血管内皮损伤除了增加毛细血管膜通透性以外，还发生水电解质的运输障碍从而导致肺水肿。许多介质和细胞因子参与了 ARDS 发病过程，包括肿瘤坏死因子(TNF-α)、白细胞介素-1(IL-1)、IL-8、血小板活化因子(PAF)、超氧化物、补体、粘附分子等。另外，在内毒素(脂多糖)诱发的 ARDS 中，血中脂多糖结合蛋白与内毒素结合的复合物可能是促发多种细胞因子释放的启动环节。此外，基质金属蛋白酶的表达和活性明显增加，加速了肺损伤及损伤后重构。

近年的研究发现，ARDS 发病过程中，除有炎性因子的释放增加外，还有明显的抑炎因子如 IL-4、IL-10、IL-13 等的不足。对体内保护性机制深入探讨，有可能为 ARDS 的临床防治寻找出新的途径。

【病理】 ARDS 的主要病理改变是肺广泛性充血水肿和肺泡内透明膜形成。病理过程可分成三个阶段：渗出期、增生期和纤维化期。三个阶段常重叠存在。大体上，ARDS 的肺呈暗红或暗紫红的肝样变，可见水肿、出血，重量明显增加，切面有液体渗出，故有“湿肺”之称。镜下可见肺微血管充血、出血、微血栓，肺间质和肺泡内有蛋白质水肿液及炎细胞浸润。约经 72 小时后，由凝结的血浆蛋白、细胞碎片、纤维素及残余肺表面活性物质混合形成透明膜，伴灶性或大片肺泡萎陷。可见Ⅰ型肺泡上皮受损坏死。经 1～3 周以后，逐渐过渡到增生期和纤维化期。可见Ⅱ型肺泡上皮、成纤维细胞增生和胶原沉积。部分肺泡的透明膜经吸收消散而修复；亦可有部分形成纤维化。ARDS 患者容易合并肺部继发感染，可形成肺小脓肿等炎症的改变。

【病理生理】 由于肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞的受损，引起肺间质和肺泡水肿；肺表面活性物质减少，导致小气道闭陷、肺泡萎陷不张，肺顺应性降低，功能残气量减少；通气/血流比例失调、肺内动-静脉样分流增加。上述因素综合作用引起弥散障碍和肺内分流，造成严重的低氧血症和呼吸窘迫。呼吸窘迫的产生的机制主要有：①低氧血症刺激颈动脉窦和主动脉体化学感受器可反射刺激呼吸中枢，产生过度通气；②肺水肿刺激肺毛细血管旁感受器(J 感受器)，引起反射性呼吸增快。在 ARDS 早期，常由于过度通气而出现呼吸性碱中毒，但在终末期，可发生通气不足，使缺 O_2 更为严重，

伴 CO_2潴留，形成混合性酸中毒。图 2-6-5 示意急性呼吸窘迫综合征病理生理变化。

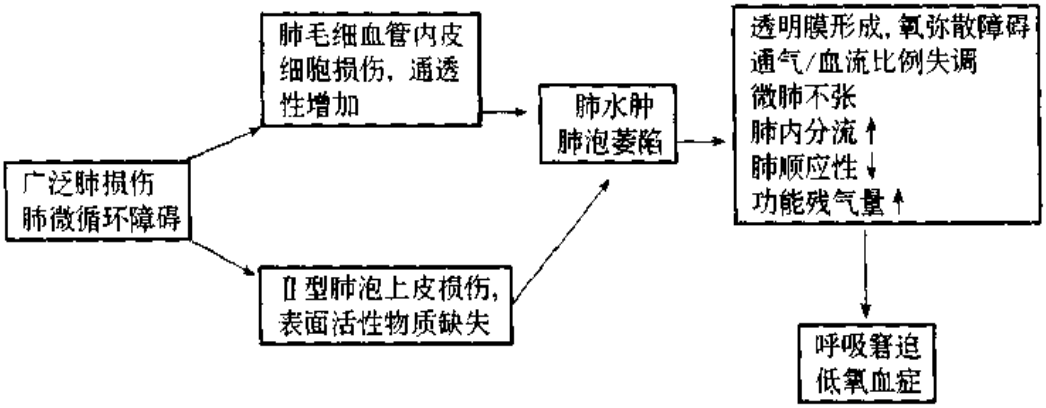


图 2-6-5　急性呼吸窘迫综合征病理生理示意图

【临床表现】 除原发病如外伤、感染、中毒等相应症状和体征外，主要表现为突发性进行性呼吸窘迫、气促、发绀，常伴有烦躁、焦虑、出汗等。其呼吸窘迫的特点是呼吸深快、用力，伴明显的发绀，且不能用通常的吸氧疗法改善，亦不能用其他原发心肺疾病（如气胸、肺气肿、肺不张、肺炎、心力衰竭）解释。早期体征可无异常，或仅闻双肺少量细湿啰音；后期多可闻及水泡音，可有管状呼吸音。

【实验室检查】

1. X 线胸片　早期可无异常，或呈轻度间质改变，表现为边缘模糊的肺纹理增多。继之出现斑片状，以至融合成大片状浸润阴影，大片阴影中可见支气管充气征。其演变过程符合肺水肿的特点，快速多变；后期可出现肺间质纤维化的改变。但 X 线胸片与病情严重性的相关较差。

2. 动脉血气分析（ABG）　典型的改变为 PaO_2降低，$PaCO_2$降低，pH 升高。根据动脉血气分析和吸入氧浓度可计算肺氧合功能指标，如肺泡-动脉氧分压差（$P_{A\text{-}a}O_2$）、肺内静动脉血分流（Q_S/Q_T）、呼吸指数（$P_{A\text{-}a}O_2/PaO_2$）、氧合指数（PaO_2/FiO_2）等指标，对建立诊断、严重性分级和疗效评价等均有重要的意义。目前以氧合指数（动脉血氧分压（mmHg）与吸入氧浓度的比值）最为常用。氧合指数降低是 ARDS 诊断的必要条件。正常值为 400～500mmHg。急性肺损伤时＜300 mmHg，ARDS 时＜200mmHg。

3. 床边肺功能监测　ARDS 时肺顺应性降低，死腔通气量比例（V_D/V_T）增加，但无呼气流速受限。顺应性的改变对严重性评价和疗效判断有一定的意义。

4. 血流动力学监测　通常仅用于与左心衰竭鉴别有困难时。通过置入四腔导管可测定肺毛细血管楔压（PCWP），这是反映左房压的较可靠的指标。PCWP 一般＜12cmH_2O*，若＞16cmH_2O，则支持左心衰竭的诊断。

【诊断】 主要依据为以往无心肺疾患史，有引起 ARDS 的基础疾病（危险因素），经过一段潜伏期（多为 5 小时至 7 天）后，出现急性进行性呼吸窘迫，呼吸加快＞28 次/分，明显缺氧的表现，常用的给氧方法不能缓解；X 线胸片所见符合 ARDS 的改变；动脉

---

* 10mmH_2O=0.981kPa，1kPa=10.19cmH_2O

血气分析显示明显的低氧血症(吸空气时,PaO_2<60mmHg)和氧合功能异常,但无低通气量的表现(通常 $PaCO_2$<35mmHg)。一般以氧合指数作为氧合功能异常评价的主要指标,<300mmHg 时诊断为 ALI;<200mmHg 时诊断为 ARDS。建立诊断时,除依据上述表现外,还应强调疾病的演变过程;ARDS 应为急性起病和持续数天至数周。有些疾病,如肺间质纤维化,完全符合上述表现,但是慢性经过;另外一些疾病,如大气道的痰液阻塞,亦可引起上述表现,一旦清除痰液后,上述表现迅速改善。

【鉴别诊断】 上述 ARDS 的诊断标准并非特异性的,建立诊断时必须排除大片肺不张、自发性气胸、上气道阻塞(如气管插管或切开后痰痂形成等)、急性肺栓塞和心源性肺水肿等。通常能通过详细的病史、体检和 X 线胸片等作出鉴别。与心源性肺水肿鉴别时,应注意心源性肺水肿者卧位时呼吸困难加重,咳粉红色泡沫样痰,肺湿啰音多在肺底部,对强心、利尿剂等治疗效果较好;鉴别有困难时,可通过测定肺毛细血管楔压作出判断。

【治疗】 ARDS 是一种急性危重病,宜在严密监护下治疗。治疗的目标包括:改善肺氧合功能,纠正缺氧,生命支持,保护器官功能,防治并发症和基础病的治疗。常规的治疗包括:进行特别监护,氧疗,机械通气(应用呼气末气道内正压(PEEP)或持续气道内正压(CPAP))以及合理的液体平衡等。

一、氧疗 纠正缺 O_2 为刻不容缓的重要措施。一般需用高浓度给氧,才能使 PaO_2>60mmHg 或 SaO_2>90%。轻症者可用面罩给氧,但多数患者需用机械通气给氧。机械通气时给氧浓度恒定,且能与 PEEP 或 CPAP 同时应用。

二、机械通气 尽管 ARDS 机械通气的指征尚无统一的标准,多数学者认为,一旦诊断为 ARDS,应尽早进行机械通气。早期轻症患者可试用无创性鼻(面)罩机械通气,但多数需要气管插管或切开作机械通气。机械通气能减轻呼吸作功,使呼吸窘迫改善。然而,对于 ARDS 患者来讲,最重要的是应用 PEEP 或 CPAP,使呼气末肺容量增加,闭陷了的小气道和肺泡再开放;肺泡内的正压亦可减轻肺泡水肿的形成或进一步恶化。从而改善弥散功能和通气/血流比例,减小肺内分流,达到改善氧合功能和肺顺应性的目的。但 PEEP 或 CPAP 可增加胸内正压,减少回心血量,从而降低心排血量。通常当 PEEP 水平<5cmH_2O 时,对回心血量影响不明显,>10cmH_2O 时则比较明显。所以在应用 PEEP 时,应注意:①对血容量不足的患者,应补充足够的血容量以代偿回心血量的不足;但又不能过量,否则会加重肺水肿;②从低水平开始,先用 3~5cmH_2O 逐渐增加至合适的水平。常用的 PEEP 水平为 5~15cmH_2O。

在 ARDS 中机械通气的模式并没有统一标准。过去常用定容型同步辅助通气,近年较多应用定压型通气模式,如压力支持或压力控制等。有学者认为定压型可减少气压伤(如自发性气胸)的发生率。近年的研究结果显示,采用肺保护性通气策略,可明显降低气压伤的发生率。肺保护性通气策略的要点包括:①应用合适的 PEEP 水平,避免呼气末肺泡及小气道闭陷;②用较低的潮气量,限制吸气末气道峰压在 40cmH_2O 水平以下;③允许 $PaCO_2$ 高于正常水平。

其他有可能改善肺氧合功能的通气模式还有:①双水平气道内正压:即高低两个水平的 PEEP 压力按吸气与呼气的节律交替;②反比通气:即吸气时间>呼气时间,较长

时间吸气使肺维持在相对高压力和高容量状态;③俯卧位通气:通过体位的改变,改善重力依赖性区域肺的通气血流比例,从而改善氧合功能。

三、维持适当的液体平衡 有效血容量不足时,会加重低血压和休克,但过多的液体又会加重肺水肿。创伤出血多者,最好输新鲜血。用库存1周以上的血时,应加用微过滤器,以免微栓塞而加重ARDS。在血压稳定的前提下,出入液体量宜轻度负平衡(每天-500ml左右);可使用强效利尿剂促进水肿的消退。关于胶体液补充的问题,由于毛细血管通透性增加时,胶体可渗至肺间质,所以在ARDS的早期,除非有低蛋白血症,否则不宜输胶体液。

四、积极治疗基础疾病 基础疾病是ARDS发生和发展最重要的病因,必须及时治疗,如骨折的固定、休克的纠正、抗生素治疗严重感染,包括肺外(如胆囊炎等引起的败血症)和肺内(如肺部严重的革兰阴性杆菌感染)的感染以及羊水栓塞作子宫切除等。

ARDS患者应在监护病房中实行特别监护。动态监测呼吸、循环、水电解质、酸碱平衡及基础疾病,以便及时调整治疗方案。

对一些可引起感染性休克的原发病或急性出血性胰腺炎引起的休克,早期应用糖皮质激素(地塞米松20~40mg/d),对于控制ARDS病情有一定帮助;此外,ARDS患者常处于高代谢状态,能量消耗增加,故即使在恢复期亦要持续供应能量较长时间。对于急性患者,一般每日供应能量125.4~167.4kJ/kg(30~40kcal/kg)。

【预后】 ARDS的死亡率在50%左右,与严重程度有关。常死于基础疾病、多器官功能衰竭和顽固性低氧血症。能康复者部分能完全恢复,部分留下肺纤维化,但多不影响生活质量。

(钟南山)

第七章　肺　　炎

肺炎(pneumonia)是指包括终末气道、肺泡腔及肺间质等在内的肺实质炎症,病因以感染为最常见,如细菌、病毒、真菌、寄生虫等;其他尚可由理化因素、免疫损伤、过敏及药物所致。细菌性肺炎为常见病,抗生素应用年代之前,肺炎常构成儿童及老年人的健康威胁。抗生素及抗菌药的发展虽一度使肺炎病死率有所下降,但近几年来,肺炎总的病死率不再下降,甚至有所上升,尤其是经济落后国家与地区的儿童肺炎、人口老龄化所致的老年人肺炎以及多种严重基础疾病或免疫功能低下并发的肺炎。据 WHO 统计全球人口死因顺序,急性呼吸道感染仅次于心血管疾病居第 2 位。在我国则肺炎居第 5 位。肺炎发病率与病死率高与下述因素有关:病原体变迁、易感人群结构改变、医院获得性肺炎发病率增加、病原学诊断困难、不合理使用抗生素导致细菌耐药性增加、部分人群贫困化加剧等。老年或机体免疫功能低下者(应用免疫抑制剂、肿瘤、糖尿病、尿毒症、药瘾、嗜酒、艾滋病、久病体衰、大型手术、器官移植)并发肺炎时,治疗尤为困难,病死率高。

正常的呼吸道免疫防御机制(支气管内粘液-纤毛运载系统、肺泡内吞噬细胞等)使气管隆凸以下的呼吸道保持无菌。多种因素损伤免疫防御功能及人体免疫力时,病原菌直接抵达下呼吸道,孳生繁殖,引起肺泡毛细血管充血、水肿,肺泡内纤维蛋白渗出及细胞浸润。临床上出现发热、咳嗽、气促、肺浸润、炎症体征及 X 线改变等。病情严重者气体交换亦有不同程度的障碍。除某些由葡萄球菌或革兰染色阴性菌所致的坏死性病变外,肺炎治愈后多不遗留瘢痕,肺的结构与功能均可恢复如前。

肺炎可按病因或解剖加以分类。按病因分类更有利于临床选用适当的抗菌药物。亦可将两种分类根据具体情况结合起来。

一、病因分类　痰液或经纤支镜刷取物以及支气管肺泡灌洗液的镜检及病原体培养,必要时经活检组织或血清学检查等,可辨明感染的病原体。

(一) 细菌性肺炎

1. 需氧革兰染色阳性球菌　如肺炎链球菌(即肺炎球菌)、金黄色葡萄球菌、甲型溶血性链球菌等。

2. 需氧革兰染色阴性菌　如肺炎克雷白杆菌、流感嗜血杆菌、绿脓杆菌、肠杆菌属、大肠埃希菌、变形杆菌等。

3. 厌氧杆菌如棒状杆菌、梭形杆菌等。

(二) 病毒性肺炎　如腺病毒、呼吸道合胞病毒、流感病毒、麻疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒等。

(三) 支原体肺炎　由肺炎支原体引起。

（四）真菌性肺炎　如白色念球菌、曲菌、放线菌等。

（五）其他病原体所致肺炎　如立克次体（如Q热立克次体）、衣原体（如鹦鹉热衣原体）、弓形体（如鼠弓形体）、原虫（如卡氏肺孢子虫）、寄生虫（如肺包虫、肺吸虫、肺血吸虫）等。机体免疫功能低下者（如艾滋病患者）易伴发卡氏肺孢子虫、军团菌、鸟型分枝杆菌、结核菌、弓形体等感染。

细菌性肺炎仍是最常见的肺炎，约占肺炎的80%。随着抗生素的普遍使用、预防手段的进步与新的病原体出现，虽然肺炎的发病率有一定下降，但其病原菌分布规律正在发生变化。本世纪30年代前，90%以上的细菌性肺炎均由肺炎球菌所致，近20年来，肺炎球菌的比例不断下降，而革兰阴性杆菌如肺炎克雷白杆菌、绿脓杆菌等感染所致肺炎的比例却不断增加，且新的病原菌（如军团菌）肺炎的发生率亦逐年增加。此种情况，与细菌性肺炎的发生环境改变亦有关。目前细菌性肺炎主要分两大类，即社区获得性肺炎（院外肺炎）与医院内获得性肺炎。

社区获得性肺炎中主要致病菌仍为肺炎球菌（约40%）。革兰阴性杆菌比例平均为20%左右，其中最常见的是肺炎克雷白杆菌。军团菌肺炎的发病率有所增高。但严重致病菌及耐药菌如绿脓杆菌、耐甲氧西林金葡菌（MRSA）、厌氧菌感染等均较少见。

医院内获得性肺炎日益受到重视，占全部院内感染的第3位。多继发于有各种原发疾病的危重患者，治疗困难。且革兰阴性杆菌所占比例高，常为混合感染，耐药菌株多，病死率高。在医院内感染所致细菌性肺炎中，肺炎球菌约占30%，金黄色葡萄球菌占10%，而需氧革兰染色阴性杆菌（绿脓杆菌、肺炎克雷白杆菌、流感嗜血杆菌、肠原杆菌、硝酸盐阴性杆菌等）则增至约50%，其余为耐青霉素G的金黄色葡萄球菌、真菌及病毒。以往较少报道的病原体（如军团病、卡氏肺孢子虫、衣原体等）相继出现，一些非致病菌在适宜条件亦可成为机会致病菌。住院危重患者大多免疫功能低下，加之使用抗肿瘤药、免疫抑制剂等，以及各种医源性因素（如留置各种导管、辅助呼吸、雾化吸入等医疗措施的污染）及不合理使用抗生素，致使病原体更趋复杂多变。革兰染色阴性杆菌肺炎的病死率高达30%～40%，危重及老年患者尤为难治。ICU中患者已有严重基础疾病或创伤、多器官功能衰竭、营养不良及酸碱与电解质失调，故在诊治肺炎的同时必须统筹全局，采取综合措施。

近年来细菌耐药情况不断增加，由耐药菌所引起的肺部感染，据不完全统计已达18%～35%，个别菌株甚至超过50%，常见的耐药菌有绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷白杆菌等。在院内获得性肺炎中检出的肺炎克雷白杆菌有50%耐药。耐药菌株可通过质粒或染色体将其耐药性传递给下一代，致使抗生素的疗效受到抑制。耐药菌所致肺炎已成为肺炎防治的热点。

物理化学及过敏因素亦可引起肺炎：放射线可损伤肺组织，表现为炎性反应，接受剂量愈大（超过20Gy），放射性肺炎程度愈严重，进一步可发展为肺广泛纤维化。吸入化学物质，如刺激性气体与液体，可直接损害肺及支气管，严重的化学性肺炎可发生呼吸衰竭或急性呼吸窘迫综合征。机体对某些过敏原（外界侵入的、感染性的或自身免疫性的）发生变态反应或异常免疫反应，肺部形成嗜酸性粒细胞浸润症，表现为斑片、云雾状散在或游走性病灶，血嗜酸性粒细胞增多，轻重不一的呼吸系统症状。

本章主要述及临床常见的由细菌、支原体及真菌所引起的肺炎。

二、解剖分类

（一）大叶性(肺泡性)肺炎　病原菌先在肺泡引起炎变，经肺泡间孔(Cohn孔)向其他肺泡扩延，致使肺段的一部分或整个肺段、肺叶发生炎变。典型者表现为肺实质炎变，通常并不累及支气管。致病菌多为肺炎球菌，但葡萄球菌、结核菌及部分革兰染色阴性杆菌亦可能引起肺段或肺叶的整个炎症。由金黄色葡萄球菌或肺炎克雷白杆菌所致肺炎常呈坏死性改变，且易形成空洞。

（二）小叶性（支气管性）肺炎　病原体经支气管入侵，引起细支气管、终末细支气管及肺泡的炎症，多继发于其他疾病，如支气管炎、支气管扩张、上呼吸道病毒感染，以及长期卧床的危重患者。其病原体有肺炎球菌、葡萄球菌、腺病毒、流感病毒以及肺炎支原体等。支气管腔内有分泌物，故常可闻及湿啰音，无实变的体征与X线征象。因下叶常受累，X线显示为沿肺纹理分布的不规则斑片状阴影，边缘密度浅而模糊。

（三）间质性肺炎　以肺间质为主的炎症，可由细菌或病毒引起，多并发于小儿麻疹或成人慢性支气管炎。累及支气管壁及支气管周围，有肺泡壁增生及间质水肿，因病变仅在肺间质，故呼吸道症状较轻，异常体征较少。X线通常表现为一侧或双侧肺下部的不规则条索状阴影，从肺门向外伸展，可呈网状，其间有小片肺不张阴影。

几种常见肺炎的症状、体征、X线征象和抗菌药物的选用见表2-7-1。

表2-7-1　常见肺炎的症状、体征、X线征象和抗菌药物的选用

致病菌	症状、体征	X线征象	首选抗生素	其他选择
肺炎球菌	急起病、寒战、高热、锈色痰、胸痛、肺实变体征	肺叶或肺段变，无空洞	青霉素G	红霉素、林可霉素、一代头孢菌素(头孢噻吩、头孢唑啉钠)、氟喹诺酮类(氧氟沙星、环丙沙星)
葡萄球菌	急起病、寒战、高热、脓血痰、毒血症状明显	肺叶或小叶浸润、多变、早期空洞、脓胸、肺气囊肿	耐酶青霉素(苯唑西林、氯唑西林)加氨基糖苷类	青霉素G、头孢唑啉钠、头孢噻吩、头孢呋辛钠、克林霉素、万古霉素、红霉素、舒它西林、多粘菌素B、阿莫西林-克拉维酸钾
克雷白杆菌	急起病、寒战、高热、全身衰弱、痰稠，可呈砖红色、胶冻状	肺小叶实变、蜂窝状脓肿、叶间隙下坠	氨基糖苷类加半合成广谱青霉素(如哌拉西林)	二、三代头孢菌素、氟喹诺酮类、舒它西林
绿脓杆菌	院内感染、毒血症状明显、脓痰，可呈蓝绿色	弥漫性支气管肺炎、早期脓肿	同上	头孢哌酮钠、头孢他啶、氟喹诺酮类、亚胺培南-西拉司丁钠
大肠杆菌	原有慢性病、发热、脓痰、呼吸困难	支气管肺炎、脓腔、脓胸	同上	氟喹诺酮类、三代头孢菌素、多粘菌素B
流感嗜血杆菌	似急性肺炎、高热、呼吸困难、衰竭	支气管肺炎、肺叶实变、无空洞	氨苄西林	阿莫西林、二、三代头孢(如头孢呋辛钠)、舒它西林、氯霉素加氨基糖苷类、氧氟沙星、阿莫西林-克拉维酸钾

续表

致病菌	症状、体征	X线征象	首选抗生素	其他选择
军团菌	高热、肌痛、相对缓脉	肺下叶斑片状浸润、进展迅速、无空洞	红霉素	利福平、四环素、SMZ-TMP、多西环素
厌氧菌	吸入感染、高热、痰臭、毒血症状明显	支气管肺炎、脓胸、脓气胸、多发性肺脓肿	青霉素G	克林霉素、甲硝唑、舒它西林、阿莫西林-克拉维酸钾
支原体	缓起病、可小流行、发热、乏力、肌痛	下叶间质性、支气管肺炎，3～4周自行消散	红霉素	四环素类
念珠菌、曲菌	久用广谱抗生素或免疫抑制剂史、起病缓、粘痰	两肺中下野纹理加深、空洞内可有曲菌球	氟康唑、两性霉素B	氟胞嘧啶、酮康唑

第一节　肺炎球菌肺炎

肺炎球菌肺炎(pneumococcal pneumonia)是由肺炎球菌或称肺炎链球菌(streptococcus pneumoniae)所引起，约占院外感染肺炎的半数。肺段或肺叶呈急性炎性实变，临床以高热、寒战、咳嗽、血痰及胸痛为特征，起病通常急骤。近年来因抗生素的广泛使用，致使症状及起病方式均不典型。

【病因、发病机制及病理】 肺炎球菌为革兰阴性双球菌，有荚膜，其毒力大小与荚膜中的多糖结构及含量有关，共86个血清型。成人致病菌多属1～9及12型，以第3型毒力最强，儿童中以6、14、19及23型为多。当人体免疫功能正常时，肺炎球菌是寄居在口腔及鼻咽部的一种正常菌群，婴幼儿在出生后不久，口腔即开始有肺炎球菌寄居，其带菌率常随年龄、季节及免疫状态的变化而有差异。机体免疫功能受损时，有毒力的肺炎球菌入侵人体而致病。除表现为肺炎外，少数可发生菌血症或感染性休克，老年人及婴幼儿的病情尤为严重。

肺炎球菌在干燥痰中能存活数月。但阳光直射1小时、或加热至52℃ 10分钟，即可杀灭，对石炭酸等消毒剂亦甚敏感。

发病以冬季与初春为多，常与呼吸道病毒感染相平行。患者常为原先健康的青壮年或老年与婴幼儿，男性较多见，多数患者先有上呼吸道免疫防御功能受损，细菌进入下呼吸道，在肺泡内繁殖。吸烟者、痴呆者、慢支、支气管扩张、充血性心力衰竭、慢性病患者以及免疫缺陷患者均易受肺炎球菌侵袭。肺炎球菌不产生毒素，不引起原发性组织坏死或形成空洞。其致病力是由于有高分子多糖体的荚膜对组织的侵袭作用，首先引起肺泡壁水肿，出现白细胞与红细胞渗出，含菌的渗出液经Cohn孔向肺的中央部分扩展，甚至累及几个肺段或整个肺叶，因病变开始于肺的外周，故叶间分界清楚，易累及胸膜，引起渗出性胸膜炎。病理改变有充血期、红肝变期、灰肝变期及消散期。肺组织充血水肿，肺泡内浆液渗出及红、白细胞浸润，吞噬细菌，继而纤维蛋白渗出物溶解、吸收、肺泡重新充气。在肝变期病理阶段实际上并无确切分界，经早期应用抗生素治疗，

此种典型的病理分期已很少见。病变消散后肺组织结构多无损坏，不留纤维瘢痕。极个别患者肺泡内纤维蛋白吸收不完全，甚至有成纤维细胞形成，所谓机化性肺炎。老人及婴幼儿感染可沿支气管分布(支气管肺炎)。若未及时使用抗生素，5%～10%的患者可并发脓胸，15%～20%的患者因细菌经淋巴管、胸导管进入血循环，形成诸如脑膜炎、心包炎、心内膜炎、关节炎、中耳炎等肺外感染。

【临床表现】 病前常有受凉淋雨、疲劳、醉酒、病毒感染史，大多有数日上呼吸道感染的前驱症状。起病多急骤、高热、寒战、体温通常在数小时内升至39～40℃，高峰在下午或傍晚，或呈稽留热，脉率随之增速。患者感全身肌肉酸痛，患侧胸部疼痛，可放射到肩部或腹部，咳嗽或深呼吸时加剧。痰少，可带血或呈铁锈色，胃纳锐减，偶有恶心、呕吐、腹痛或腹泻，被误诊为急腹症。

患者呈急性热病容，面颊绯红，鼻翼扇动，皮肤灼热、干燥，口角及鼻周有单纯疱疹；病变广泛时可出现发绀；有败血症者，可出现皮肤、粘膜出血点、巩膜黄染；累及脑膜时，可有颈抵抗及出现病理性反射。心率增快，有时心律不齐。早期肺部体征无明显异常，仅有胸廓呼吸运动幅度减小，轻度叩浊，呼吸音减低及胸膜摩擦音。肺实变时有叩诊呈浊音、触觉语颤增强及支气管呼吸音等典型体征。消散期可闻及湿啰音，重症患者有肠充气，上腹部压痛多与炎症累及膈胸膜有关。感染严重时可伴发休克、急性呼吸窘迫综合征及神经症状，表现为神志模糊、烦躁、呼吸困难、嗜睡、谵妄、昏迷等。

本病自然病程大致1～2周。发病5～10天，体温可自行骤降或逐渐消退；使用有效的抗菌药物后可使体温在1～3天内恢复正常。患者的其他症状与体征亦随之逐渐消失。

【并发症】 肺炎球菌肺炎的并发症近年来已很少见。严重败血症或毒血症患者，易发生感染性休克，尤其是老年人。表现为血压降低、四肢厥冷、多汗、发绀、心动过速、心律失常等，而高热、胸痛、咳嗽等症状并不突出。并发胸膜炎时多为浆液纤维蛋白性渗出液，偶可发生脓胸。肺脓肿亦为常见并发症。

【实验室检查】 血白细胞计数$10～20\times10^9$/L，中性粒细胞多在80%以上，并有核左移，或细胞内可见中毒颗粒，年老体弱、酗酒、免疫功能低下者的白细胞计数可不增高，但嗜中性粒细胞的百分比仍高。痰直接涂片作革兰染色及荚膜染色镜检，如发现典型的革兰染色阳性、带荚膜的双球菌，即可初步作出病原诊断。痰培养24～48小时可以确定病原体。聚合酶链反应(PCR)检测及荧光标记抗体检测可提高病原学诊断率。痰标本送检应注意器皿洁净无菌、用药之前收集、避免污染、取深部咳出的脓性或铁锈色痰，尽可能在漱口后取痰送检。

【X线检查】 早期仅见肺纹理增粗或受累的肺段、肺叶稍模糊。因肺泡内充满炎性渗出物，在实变阴影中可见支气管气道征，肋膈角可有少量胸腔积液征。在肺炎消散期，X线显示炎性浸润逐渐吸收，可有片状区域吸收较快，呈现"假空洞"征，多数病例在起病3～4周后才完全消散。老年患者病灶消散较慢，亦可能为机化性肺炎。

【诊断和鉴别诊断】 根据典型症状与体征，结合胸部X线检查，易作出初步诊断。年老体衰、继发于其他疾病、或呈灶性肺炎改变者，临床表现常不典型，需认真加以鉴别。病原菌检测是确诊本病的主要依据。

一、干酪样肺炎 急性结核性肺炎的临床表现与肺炎球菌肺炎相似，X线亦有肺实变，但前者常呈低热乏力，痰中易找到结核菌，X线显示病变多在肺尖或锁骨上下，密度不均，消散缓慢，且可形成空洞或肺内播散。肺炎球菌肺炎经青霉素治疗3～5天后，体温迅速下降，随症状改善，肺内炎症亦较快吸收。

二、其他病原体所致的肺炎 金黄色葡萄球菌或肺炎克雷白杆菌肺炎的临床症状均较严重，革兰阴性杆菌肺炎常为院内获得性感染，多见于体弱、慢性心肺疾病或免疫缺陷患者，痰或血的细菌阳性培养是诊断的主要依据。病毒或支原体肺炎的病情通常较轻，血白细胞计数常无明显增加。临床病程、痰病原体分离或血液免疫学试验等亦有助于鉴别。

三、急性肺脓肿 早期临床表现与肺炎球菌肺炎相似。但随病程进展，咳出大量脓臭痰为肺脓肿的特征。致病菌多为金色葡萄球菌、肺炎克雷白杆菌或其他革兰阴性杆菌、厌氧菌。X线显示脓腔及液平面，鉴别不难。

四、肺癌 少数周围型肺癌的X线影像与肺炎相似，但通常无显著急性感染中毒症状，血白细胞计数不高，若痰中发现癌细胞可以确诊。肺癌可伴发阻塞性肺炎，经抗生素治疗后炎症消退，肿瘤阴影渐趋明显，或可见肺门淋巴结肿大，肺不张。若经有效抗生素治疗后肺部炎症迟迟不消散，或暂时消散后又复出现者，尤其是年龄较大的患者，应密切随访，必要时进一步作CT、MRI、纤维支气管镜检查、痰脱落细胞等，以免贻误诊断。

五、其他 肺炎伴剧烈胸痛时，应与渗出性胸膜炎、肺梗死鉴别。相关的体征及X线影像有助鉴别。肺梗死常有静脉血栓形成的基础，咯血较多见，很少出现口角疱疹。下叶肺炎可能出现腹部症状，应通过X线、B超等与急性胆囊炎、膈下脓肿、阑尾炎等进行鉴别。

【治疗】

一、抗菌药物治疗 一经诊断即应予抗生素治疗，不必等待细菌培养结果。肺炎球菌肺炎首选青霉素G，用药途径及剂量视病情轻重及有无并发症而定：对于成年轻症患者，可用240万U/d，分3次肌肉注射，或用普鲁卡因青霉素每12小时肌肉注射60万U。病情稍重者，宜用青霉素G 240万～480万U/d，静脉滴注，每6～8小时1次；重症及并发脑膜炎者，每日剂量可增至1000万～3000万U，分4次静脉滴注。滴注时每次量尽可能在1小时内滴完，以维持有效血浓度。对青霉素过敏者，轻者可用红霉素，每日2g，分4次口服，或每日1.5g静脉滴注；亦可用林可霉素每日2g口服、肌注或静脉滴注。重症患者亦可改用其他第一代或第二代头孢菌素，如头孢噻吩钠（先锋Ⅰ），每日2～4g，分3次静脉注射，头孢唑啉钠（先锋霉素Ⅴ）每日2～4g，分2次静脉滴注。氟喹诺酮类药物口服或静脉滴注，亦可用于对青霉素过敏或耐青霉素菌株感染者。抗菌药物疗程通常为5～7天，或在退热后3天停药或由静脉用药改为口服，维持数日。

二、支持疗法 患者应卧床休息，注意补充足够蛋白质、热量及维生素。监测病情包括神智、呼吸、脉搏、血压及尿量等，注意防止休克。剧烈胸痛者，可酌用少量镇痛药，如可待因15mg。不用阿司匹林或其他解热药，以免过度出汗、脱水及干扰真实热型，引起临床判断错误。鼓励饮水每日1～2L，轻症患者不需常规静脉输液，确有失水者可输

液，保持尿比重在1.020以下，血清钠保持在145mmol/L以下。因发热使水分及盐类缺失较多，故常用1/4～1/2生理盐水加5%葡萄糖水。中等或重症患者（PaO_2＜60mmHg或有发绀）应给氧。腹胀、鼓肠可用腹部热敷及肛管排气。若有明显麻痹性肠梗阻或胃扩张，应暂时禁食、禁饮、胃肠减压，直至恢复肠蠕动。烦躁不安、谵妄、失眠者酌用地西泮（安定）5mg或水合氯醛1～1.5g，禁用抑制呼吸的镇静药。

三、并发症的处理 经抗菌药物治疗后，高热常在24小时内消退，或数日内逐渐下降。若体温降而复升或3天后仍不降者，应考虑肺炎球菌的肺外感染，如脓胸、心包炎或关节炎等。持续发热的其他原因尚有混合细菌感染、药物热或并存其他疾病。肿瘤或异物阻塞支气管时，经治疗后肺炎虽可消散，但阻塞因素未除，肺炎可再次出现。约10%～20%肺炎球菌肺炎伴发胸腔积液，应酌情取胸液检查以确定其性质。肺炎治疗不当，约5%并发脓胸，应积极排脓引流并局部加用青霉素。慢性包裹性脓胸可考虑肋间切开水封瓶闭式引流。

四、感染性休克的治疗 应注意下列几方面：

1.补充血容量 一般先给右旋糖酐40（低分子右旋糖酐）或平衡盐液，以维持有效血容量，减低血液粘滞度，防止弥散性血管内凝血；有明显酸中毒者，应予以5%碳酸氢钠200ml静脉滴注。血压、尿量、尿比重、血细胞比容及患者的全身情况，可作为调整输液的指标，并监测中心静脉压。

2.血管活性药物的应用 在输液的同时，可加用诸如多巴胺、异丙肾上腺素、间羟胺（阿拉明）等血管活性药物以帮助恢复血压，保证重要器官的血液供应，使收缩压维持在90～100mmHg。在补充血容量的情况下，亦可应用血管扩张药，以改善微循环。若合并心、肾衰竭，酌予正性肌力药或利尿药。

3.控制感染 诊断明确者，可加大青霉素剂量，每日400万～1000万U静脉滴注；或用第二、三代头孢菌素。对病因不明的严重感染，可合并头孢他啶（ceftazidime，头孢羧甲噻肟）或头孢哌酮钠（先锋必）及氨基糖苷类抗生素兼顾革兰阳性及阴性细菌，待病原菌明确以后再适当调整。

4.糖皮质激素的应用 对病情危重、全身毒血症严重的患者，可短期（3～5天）静脉滴注氢化可的松100～200mg或地塞米松5～10mg。

5.纠正水、电解质和酸碱紊乱 输液不宜过快，以免发生心力衰竭与肺水肿。随时监测和纠正钾、钠及氯紊乱以及酸、碱中毒。若血容量已补足而24小时尿量仍＜400ml、比重＜1.018时，应考虑合并急性肾衰竭。

6.补液过多过速或伴有中毒性心肌炎时易出现心功能不全，应及时减慢输液，酌用毒毛花甙K或毛花甙丙静脉注射。

【预后】 本病预后通常很好，但如有下列因素存在，预后则较差：年老，原有心、肺、肝、肾及代谢疾病基础者，体温及血白细胞计数不高者以及免疫缺陷者；病变广泛、多叶受累者；严重并发症，如有感染性休克者。

【预防】 避免淋雨受寒、疲劳、醉酒等诱发因素。多型组合的纯化荚膜抗原疫苗，可使肺炎球菌发病率显著降低，保护期1～5年，推荐用于易感人群如糖尿病、慢性肺病、慢性肝病、器官移植或脾切除者。

第二节　葡萄球菌肺炎

葡萄球菌肺炎(staphylococcus pneumonia)是由葡萄球菌引起的急性肺化脓性感染。病情较重,常发生于糖尿病、血液病(白血病、淋巴瘤等)、肝病、营养不良、酒精中毒、艾滋病(acquired immune deficiency syndrome,AIDS)等免疫功能缺陷的患者以及原已患支气管-肺病患者。儿童患流感或麻疹时,葡萄球菌可经呼吸道而引起肺炎,若治疗不当,病死率甚高。皮肤感染灶(痈、疖、毛囊炎、蜂窝织炎、伤口感染)中的葡萄球菌可经血循环抵达肺部,引起多处肺实变、化脓及组织破坏,形成单个或多发性肺脓肿(血源性感染)。炎症消散较慢,细支气管因受阻而伴发气囊肿,尤多见于儿童患者,脓肿可溃破而引起气胸、脓胸或脓气胸,偶可伴发化脓性心包炎、脑膜炎等。

葡萄球菌为革兰染色阳性球菌,有金黄色葡萄球菌(简称金葡菌)及表皮葡萄球菌两类。葡萄球菌的致病物质主要是毒素与酶,如溶血毒素、杀白细胞素、肠毒素等,具有溶血、坏死、杀白细胞及血管痉挛等作用。葡萄球菌致病力可用血浆凝固酶来测定,阳性者致病力较强;金葡菌为阳性,是化脓性感染的主要原因;但其他凝固酶阴性的葡萄球菌亦可引起感染并发病,随着医院内感染的增多,由凝固酶阴性葡萄球菌引起的肺炎亦有发现。医院内获得性肺炎中葡萄球菌感染占 11%～25%。近年亦有关于耐甲氧西林金葡菌株(MRSA)在医院内暴发流行的报告。

本病起病多急骤,高热、寒战、胸痛,痰为脓性,量多,带血丝或呈粉红色乳状。病情严重者可早期出现周围循环衰竭。院内感染者通常起病较隐袭,体温逐渐上升、脓痰。肺部 X 线显示肺段或肺叶实变,或呈小叶状浸润,其中有单个或多发的液气囊腔。X 线阴影的易变性,表现为一处炎性浸润消失而在另一处出现新的病灶。或很小的单一病灶发展为大片阴影,此为金葡菌肺炎的另一重要特征。治疗有效时,病变消散,阴影密度逐渐减低,约 2～4 周后病变完全消失,偶可遗留少许条索状阴影或肺纹理增多等。

根据全身毒血症状、咳嗽、脓血痰、白细胞计数增高、中性粒细胞比例增加、核左移并有中毒颗粒,X 线表现片状阴影可伴有空洞及液平,即可作出初步诊断。近年来由于抗生素的使用,金葡菌肺炎的诊断不应过分依赖于痰或血培养阳性。而其他葡萄球菌肺炎由于症状多不典型,且与其他病原菌所致肺炎的症状颇为相似,给临床诊断带来困难,故其确诊仍需病原学证据。

治疗强调应早期清除引流原发病灶,选用敏感的抗菌药物。医院外感染的金葡菌肺炎仍可选用青霉素 G,通常用大于常规的剂量,每日 320 万 U 分 4 次肌注(轻症)或每日 1000～2000 万 U,分 4 次静脉滴注(重症)。近年来,耐青霉素的葡萄球菌对青霉素 G 的耐药率已高达 90%左右。因此可选用耐青霉素酶的半合成青霉素或头孢菌素,如甲氧西林、苯唑西林钠(新青霉素Ⅱ)、头孢呋辛钠(头孢呋肟)等,合并使用氨基糖苷类如阿米卡星(丁胺卡那霉素)等,亦有较好疗效。万古霉素 1～2g/d 静滴,对治疗 MRSA 感染常能取得理想的效果,但偶有发热、皮疹等不良反应。临床选择抗菌药物时应参考细菌培养的药物敏感试验。重度混合感染可使用第三代头孢菌素如头孢他啶、头孢噻肟钠(头孢氨噻肟)、氟喹诺酮类等,此外利福平、磷霉素、红霉素等对葡萄球

菌肺炎亦有一定疗效，可视情况适当选用。

第三节　克雷白杆菌肺炎

克雷白杆菌肺炎(Klebsiella pneumonia)亦称肺炎杆菌肺炎，是由肺炎克雷白杆菌引起的急性肺部炎症，多见于老年、营养不良、慢性酒精中毒、慢性支气管-肺疾病及全身衰竭的患者。近20余年来，该菌已成为院内获得性肺炎的主要致病菌，耐药株不断增加，且产生超广谱酶，成为防治中的难点。

肺炎克雷白杆菌常存在于人体上呼吸道及肠道，当机体抵抗力降低时，经呼吸道进入肺内引起大叶或小叶融合性病变，以上叶为多见。病灶中渗出液粘稠而重，致使叶间隙下坠。细菌具有荚膜，在肺泡内生长繁殖时，引起组织坏死、液化、形成单个或多发性脓肿。若病变累及胸膜或心包，可引起渗出性或脓性积液病灶的纤维组织增生活跃，易于机化。纤维素性胸膜炎可早期发生粘连。

本病多见于中年以上男性，起病急，高热、咳嗽、痰多及胸痛，可有发绀、气急、心悸，约半数患者有畏寒，可早期出现休克。临床表现类似严重的肺炎球菌肺炎，但其痰常呈粘稠脓性、量多、带血，灰绿色或砖红色、胶冻状，但此类典型的痰液并不多见。胸部X线表现常呈多样性，包括大叶实变，好发于右肺上叶、双肺下叶，有多发性蜂窝状肺脓肿、叶间隙下坠。克雷白杆菌肺炎的预后较差，病死率高。

老年体弱患者有急性肺炎、中毒症状严重、且有血性粘稠痰者，应考虑本病。确诊有赖于痰细菌学检查，并与葡萄球菌、结核菌或其他革兰阴性杆菌所致肺炎相鉴别。年老、白细胞减少、菌血症及原有严重疾病者预后较差。

及早使用有效抗生素是治愈的关键。原则为第二、第三代头孢菌素联合氨基糖苷类抗生素，如头孢噻肟钠或头孢他啶静滴合并阿米卡星或妥布霉素肌注或静滴。亦可选择哌拉西林钠(piperacillin，氧哌嗪青霉素)与氨基糖苷类联用。部分病例使用氟喹诺酮类、氯霉素等亦有效。

第四节　其他常见革兰阴性杆菌肺炎

医院内获得肺炎多由革兰阴性杆菌所致，包括肺炎杆菌、绿脓杆菌、流感嗜血杆菌、大肠杆菌，均为需氧菌，在机体免疫力严重减损时易于发病。住院患者使用机械呼吸、湿化器、雾化器及各种导管等均有可能引起细菌感染，但主要感染途径为口腔吸入。肺外感染灶亦可随血源将致病菌带至肺部。

肺部革兰阴性杆菌感染的共同点在于肺实变或病变融合，组织坏死后容易形成多发性脓肿，常双侧肺下叶均受累；若波及胸膜，可引起胸膜渗液或脓胸。

从痰中或血中培养出致病菌可作为病原学确诊。痰液采集后应在10分钟内接种培养，多次培养出同一种细菌，或作痰定量培养则临床意义更大。为避免口腔常存菌的污染，可用塑料导管经环甲膜从气管内吸痰，或用纤维支气管镜从下呼吸道吸痰及通过防污染毛刷取样作细菌培养。血清学检查一般不能用于早期诊断，仅是一种回顾性诊

断方法，或用于流行病学调查。治疗革兰阴性杆菌肺炎之前应作细菌的药物敏感试验，以便选择有效药物。院内感染的重症肺炎在未明确致病菌之前，即应给予氨基糖苷类抗生素与半合成青霉素或第二、三代头孢菌素。

绿脓杆菌肺炎病死率高达80%，适当联合使用抗菌药物可使之降至50%。根据细菌药物敏感试验来选用高度敏感的抗菌药物是治疗成败的关键。经常监测本地区、本单位绿脓杆菌的耐药率及耐药趋势，是指导临床医师正确选择抗菌药物的重要依据。目前对绿脓杆菌有效的抗菌药物有三类：β-内酰胺类、氨基糖苷类及氟喹诺酮类。β-内酰胺类中抗绿脓杆菌活性较高的有亚胺倍南-西拉司丁钠（亚胺硫霉素-西拉司丁钠）、头孢他啶、头孢哌酮钠、哌拉西林钠等。氨基糖苷类抗生素如阿米卡星与妥布霉素对绿脓杆菌有较好效果。氟喹诺酮类中环丙沙星及氧氟沙星亦有一定抗绿脓杆菌活性。绿脓杆菌对β-内酰胺类及氨基糖苷类药物有交叉耐药的菌株较少，故经验性治疗多主张以该两类联合治疗为佳。当病情较轻时，可用哌拉西林钠或环丙沙星加妥布霉素；中度以上病情时，则用第三代头孢菌素（如头孢他啶）加阿米卡星；严重患者或伴有免疫功能受损者可用亚胺倍南-西拉司丁钠加阿米卡星。应注意氨基糖苷类抗生素有一定的肾、耳毒性，慎用于老年人或已有肾功能减退者，适当减量并密切监测肾功能变化。

流感嗜血杆菌肺炎的治疗首选氨苄西林（4～6g/d，分次静滴），或先与氯霉素（1～2g/d）联用，后改为单用氨苄西林。氨基糖苷类抗生素与红霉素联用亦有协同作用，若感染严重，应及时改用头孢噻肟钠、头孢他啶等第三代头孢菌素。

治疗肠杆菌科细菌肺炎（如大肠杆菌、产气杆菌、阴沟杆菌等引起）时，亦应参考其药物敏感试验选择用药。通常用羧苄西林（8～12g/d）或哌拉西林钠（6g/d）与一种氨基糖苷类联用。头孢噻肟钠、头孢他啶等对肠杆菌亦有较强抗菌作用。

治疗革兰阴性杆菌肺炎时，宜大剂量、长疗程、联合用药，静脉滴注为主，雾化吸入为辅。尚需注意营养支持、补充水分及充分引流痰液。

第五节　军团菌肺炎

军团菌病（legionaires disease）是由革兰染色阴性的嗜肺军团杆菌引起的一种以肺炎为主的全身性疾病。军团菌在含有L-半胱氨酸亚铁盐酵母浸膏及活性酵母浸液琼脂培养基（B-CYE培养基）上始能生长。该菌株34种、59个血清型，其中嗜肺军团菌是引起军团菌肺炎最重要的一种。军团菌存在于水和土壤中，可经供水系统、空调或雾化吸入进入呼吸道引起感染，偶可呈小的暴发流行。年老体弱，慢性心、肺、肾病，糖尿病，恶性肿瘤，血液病，艾滋病或接受免疫抑制剂者，易患本病。此类机会感染的病死率高。肺部病变可表现为化脓性支气管炎，或大叶性炎变，伴有小的脓肿形成，与大肠杆菌、肺炎杆菌、绿脓杆菌、念珠菌、卡氏肺孢子虫等混合感染，形成“难治性肺炎”。

典型患者常为亚急性起病，疲乏、无力、肌痛、畏寒、发热等；亦可经2～10天潜伏期后急骤起病，高热、寒战、头痛、胸痛，进而咳嗽加剧，咳粘痰带少量血丝或血痰。本病早期消化道症状明显，约半数有腹痛、腹泻与呕吐，多为水样便，无脓血，神经症状亦较常见，如焦虑、神智迟钝、谵妄。随着肺部病变进展，重者可发生呼吸衰竭。

X线显示片状肺泡浸润，继而肺实变，尤多见于下叶，单侧或双侧。免疫功能低下的严重患者可出现空洞或肺脓肿。肺部病变的吸收常较一般肺炎为慢，在临床治疗有效时，其X线表现病变仍呈进展状态，为其X线特征之一。20%患者至2周后病变始明显吸收，1～2个月阴影才完全消散，少数患者可延迟至数月。

支气管抽吸物、胸液、支气管肺泡灌洗液作Giemsa染色可以查见细胞内的军团杆菌。军团菌生长条件要求严格，培养阳性率甚低。应用PCR技术扩增杆菌基因片段，能快速诊断。间接免疫荧光抗体检测、血清试管沉集试验及血清微量凝集试验时，前后两次抗体滴度呈4倍增长，分别达1:128、1:160或更高者，均可诊断。尿液ELISA法检测细菌可溶性抗原，亦具有较强特异性。采用分子杂交技术在分子水平检测军团菌已受到重视，应用核酸探针方法检测与鉴定军团菌，具有简捷、特异等优点，并可克服军团菌生长缓慢以及抗原多态性等问题。

军团菌为细胞内感染，体外药敏试验常难以确切反映体内情况。理想的抗菌药物应在吞噬细胞内具有一定浓度，且在呼吸道分泌物中保持良好的穿透性，故目前治疗仍首选红霉素，每日1～2g，分4次口服，或静脉滴注，待病情缓解后改为口服，疗程通常为2～3周。亦可加用利福平，每日10mg/kg一次口服。氨基糖苷类及青霉素、头孢菌素类抗生素对本病无效。

医院、旅馆、建筑工地的获得性军团菌肺炎是防治工作中的一个重要环节。环境及水源的监控，是控制本病可能发生流行的关键。

第六节　厌氧菌所致肺炎

厌氧菌(anaerobe)所致肺炎通常易被忽略。近年来由于厌氧菌培养技术的改进，认识到厌氧菌亦是肺胸膜感染的常见病原菌之一。本菌种类很多，致病力亦不尽相同，但其肺部感染大体上有以下共同特征：大多有原发疾病及诱发因素；痰液或胸液有恶臭；感染病灶带有坏死性倾向；标本涂片可查见多量细菌但普通细菌培养却为阴性。

成人咽喉部分泌物每毫升有10^7需氧菌及10^8厌氧菌，包括消化链球菌、产黑色素拟杆菌、梭形杆菌及产气荚膜梭状芽胞杆菌等。厌氧杆菌通常与其他病原体在肺部形成混合感染。致病的厌氧球菌呈革兰染色阳性；厌氧杆菌及梭形杆菌为革兰阴性。在厌氧条件下作致病菌的培养才能生长。卫生不良的口腔，常有厌氧菌寄生，在熟睡、昏迷或麻醉情况下可被吸入下呼吸道而引起肺炎。扁桃体炎、女性生殖道炎或肠道炎症等，其主要的污染菌群可能有厌氧菌，随血行播散至肺。

肺部厌氧菌感染多呈坏死性，形成脓肿、脓胸或脓气胸。临床上有高热、软弱、消瘦、贫血及杵状指。痰奇臭似臭蛋味，为其临床特点。有肺实变及胸腔积液体征。血白细胞总数及中性粒细胞增多。X线显示支气管肺炎或伴有脓胸等征象。X线表现随病变类型、病期及支气管引流是否通畅而有不同。厌氧菌培养为最可靠的诊断依据，但由于咳出的痰液易受口咽部寄居的厌氧菌污染，故尤应注意痰液标本的收集。

青霉素G对革兰染色阴性厌氧菌有效，每日600万～1000万U，分4次静滴，但脆弱类杆菌多呈耐药。克林霉素对大多数厌氧菌感染均有显著疗效，若与青霉素G联

用，对病情较严重的肺厌氧菌感染及脓胸有较好疗效。成人剂量一般为600～900mg，每8小时1次。硝咪唑类包括甲硝唑(灭滴灵)及替硝唑，临床常用的甲硝唑对多数厌氧菌有效，对脆弱拟杆菌有杀菌作用，厌氧球菌对其亦很敏感，但不能对抗需氧菌及兼性厌氧菌，每日剂量400mg，分2次口服，或静脉滴注，5～7天为一疗程。替硝唑对厌氧菌及阴道滴虫具有较强抗菌活性，对脆弱拟杆菌、梭形杆菌及其他拟杆菌的作用较甲硝唑为强，适用于厌氧菌所致各种感染。口服首剂2g，以后每日0.5～1g，分2次服，静滴每次800mg，每日1次。氟喹诺酮类、氯霉素等亦有一定疗效。院内感染患者多为混合感染，应与氨基糖苷类抗生素联用。

第七节　肺炎支原体肺炎

肺炎支原体肺炎(mycoplasmal pneumonia)是由肺炎支原体(mycoplasma pneumoniae)所引起的急性呼吸道感染伴肺炎，常同时有咽炎、支气管炎。支原体肺炎约占非细菌性肺炎的1/3以上，或各种原因引起的肺炎的10%。秋冬季节发病较多，但季节性差异并不显著。美国的流行病学调查表明约15%～20%的医院外获得性非流行性肺炎为支原体肺炎。我国资料亦提示，肺炎支原体感染的发病率近年来有所增加。

肺炎支原体是能在无细胞培养基上生长的最小微生物之一，平均直径125～150μm，无细胞壁，能在含血清蛋白和甾醇的琼脂培养基上生长，2～3周后菌落呈煎蛋状，中央较厚，周围低平。支原体经口、鼻的分泌物在空气中传播，引起散发呼吸道感染或小流行。支原体肺炎以儿童及青年人居多，婴儿间质性肺炎亦应考虑本病的可能。

肺炎支原体通过呼吸道传播，健康人吸入患者咳嗽、打喷嚏时喷出的口、鼻分泌物而受感染。发病前2～3天直至病愈数周，皆可在呼吸道分泌物中发现肺炎支原体。病原体通常存在于纤毛上皮之间，不侵入肺实质，通过细胞膜上神经氨酸受体位点，吸附于宿主呼吸道上皮细胞表面，抑制纤毛活动与破坏上皮细胞。肺炎支原体的致病性可能与患者对病原体或其代谢产物的过敏反应有关。

肺部病变呈片状或融合性支气管肺炎或间质性肺炎、细支气管炎。肺泡内可含少量渗出液，并可发生灶性肺不张。肺泡壁与间隔有中性粒细胞、单核细胞及浆细胞浸润，支气管粘膜充血，上皮细胞肿胀，胞浆空泡形成，有坏死和脱落。胸膜可有纤维蛋白渗出和少量渗液。

通常起病较缓慢、乏力、咽痛、咳嗽、发热、食欲不振、肌痛等。咳嗽多为阵发性刺激性呛咳，咳少量粘液。发热可持续2～3周，体温恢复正常后可能仍有咳嗽。偶伴有胸骨下疼痛。X线显示肺部多种形态的浸润影，呈节段性分布，以肺下野为多见，有的从肺门附近向外伸展。病变常经3～4周后自行消散。儿童偶可并发鼓膜炎或中耳炎。早期使用适当抗生素可减轻症状及缩短病程。

周围血白细胞总数正常或略增高，以嗜中性粒细胞为主。起病2周后，约2/3的患者冷凝集试验阳性，滴定效价大于1:32，尤当滴度逐步升高时，更有诊断价值。约半数患者对链球菌MG凝集试验阳性。凝集试验为诊断肺炎支原体感染的传统实验方法，但其敏感性与特异性均不理想。诊断的进一步证实有赖于血清中支原体IgM抗体的

刘春啜刘春

测定(酶联免疫吸附试验最敏感,免疫荧光法特异性强,间接血凝法较实用)。直接检测标本中肺炎支原体抗原,可用于临床早期快速诊断。核酸杂交技术已制成试剂盒,具有高效、特异而敏感等优点,易于推广,对诊断肺炎支原体感染有重要价值。

本病的诊断需综合临床症状、X线表现及血清学检查结果等。培养分离出肺炎支原体虽对诊断有决定性意义,但其检出率较低,技术条件要求高,所需时间长,血清学试验有一定参考价值。本病应与病毒性肺炎、军团菌肺炎等鉴别。周围血嗜酸性粒细胞数正常,可与嗜酸性粒细胞增多性肺浸润相鉴别。大环内酯类抗生素,如红霉素,仍是肺炎支原体感染的首选药物,成人每日剂量2g,分次口服。罗红霉素(0.3g/d,分2次服)、阿齐霉素(0.5g/d,每日1次,共3天)的效果亦佳,且不良反应少。青霉素或头孢菌素类抗生素无效。对剧烈呛咳者,应适当给予镇咳药。若继发细菌,可根据痰病原学检查,选用针对性的抗生素治疗。

第八节　肺部真菌感染

真菌感染的发生是机体与真菌相互作用的结果,其最终结局取决于真菌的致病性、机体的免疫状态及环境条件对机体与真菌之间关系的影响。

引起病变的决定因素是真菌的毒力、数量与侵入途径。真菌胞壁中的酶类亦参与促进感染与侵入宿主细胞的作用。有的真菌具有抗吞噬能力及致炎成分,如新型隐球菌有宽厚的多糖荚膜,可抵抗吞噬细胞的吞噬。有的真菌对机体的不同器官有倾向性的侵袭作用,如曲霉菌易侵犯人的呼吸道,隐球菌易侵犯脑膜。健康人对真菌有天然的高度抵抗力,体液免疫及细胞免疫均在感染中发挥作用。

有些真菌感染具有地理区域特点,与真菌的特有生态使当地居民对其产生易感性有关。而生活习性、居住及工作环境等亦有一定影响,如居住于潮湿发霉的房屋、经常接触带有真菌滋生、布满尘埃的物品,诸如草绳、木料、纸张、垃圾、腐烂的植物、种子以及鸟类的粪便、土壤等,均可能感染真菌。

真菌多在土壤生长,孢子飞扬于空气中,可能被吸入肺部引起肺真菌感染(外源性),如曲菌、奴卡菌、隐球菌、荚膜组织胞浆菌。有些真菌为口腔寄生菌,当机体免疫力下降时可引起肺部感染,例如念珠菌为口腔、皮肤、肠道及阴道的寄生菌;放线菌为口腔龋齿寄生菌。体内其他部位真菌感染亦可循淋巴或血液到肺部,例如颈部、膈下病灶中的放线菌,此类均为继发性肺部真菌感染。静脉高营养疗法的中央静脉插管如留置时间过长,高浓度葡萄糖虽不适合细菌生长,但白色念珠菌能生长,易致念珠菌败血症。真菌的孢子极易被吸入而致敏,致敏机体再次吸入真菌物质,可引起表现为支气管哮喘的过敏性肺泡炎,病程迁延。

近年来由于抗生素、糖皮质激素、细胞毒药物及免疫抑制剂的广泛使用,肺真菌感染有增多趋势。病理改变可有过敏、化脓性炎症反应或形成慢性肉芽肿。X线表现无特征性,可为支气管肺炎、大叶性肺炎、弥漫性小结节,乃至肿块状阴影。诊断有赖于培养结果的真菌形态辨认。临床所见真菌肺炎尤多继发于广谱抗生素、糖皮质激素、免疫抑制剂的长期应用。亦可因体内留置导管而诱发。因此,合理应用抗生素、糖皮质激

素，防止医院内感染等综合性预防措施尤为重要。

肺念珠菌病

肺念珠菌病(candidiasis)是由白色念珠菌或其他念珠菌所引起。念珠菌为机会性真菌感染中最主要的致病菌之一。念珠菌有粘附粘膜组织的特性，其中白色念珠菌对组织的粘力尤强，故其致病力较其他念珠菌更为严重。白色念珠菌被吞噬后，在巨噬细胞内仍可长出芽管，穿破细胞膜并损伤巨噬细胞，说明白色念珠菌虽可被吞噬，但未被杀死，仍能继续损伤组织诱致病变。念珠菌尚可产生致病性强的水溶性毒素，临床上引起休克。

肺念珠菌病有两种类型，亦是病程发展中的两个阶段。

一、念珠菌支气管炎 阵发性刺激性咳嗽，咳多量似白泡沫塑料状稀痰，偶带血丝，随病情进展，痰稠如干浆糊状。憋喘、气短，尤以夜间为甚。乏力、盗汗，多不发热。X线仅示两肺中下野纹理增粗。

二、念珠菌肺炎 多发于免疫功能低下的患者。表现为畏寒、高热、咳白色泡沫粘痰，有酵臭味，或呈胶冻状，有时咯血，临床酷似急性肺炎。胸X线显示：双下肺纹理增多，纤维条索影伴散在的大小不等、形状不一结节状阴影呈支气管肺炎表现；或融合的均匀大片浸润，自肺门向周边扩展可形成空洞。双肺或多肺叶病变，病灶时有变化，但肺尖较少受累。偶可并发渗出性胸膜炎。

健康人痰中约有20%～30%可查见念珠菌。诊断肺念珠菌病，要求连续3次以上痰培养有白色念珠菌生长，涂片查见菌丝，或经动物接种证明有致病力。为排除寄生于咽喉部念珠菌污染，留痰标本时应先用3%双氧水(过氧化氢溶液)含漱数次，弃去前两口痰，取以后的痰标本，即送培养。亦可取经支气管镜或气管导管吸出液送检。应注意痰液不宜在室温存放太久，否则亦可能有菌丝体生长。血清念珠菌特异IgE抗体测定有助于诊断，通常在感染14天后血清中出现血清沉淀素，是一项比较敏感的检测方法。

轻症患者在消除诱因(如广谱抗生素、糖皮质激素、免疫抑制剂及体内留置的导管)后，病情常能逐渐好转，病情严重者则应及时应用抗真菌药物。广谱抗真菌药氟康唑对念珠菌、隐球菌、环孢子菌、组织胞浆菌引起的深部真菌感染有较好疗效。氟康唑水溶性好，体内分布广泛，吸收快、血药峰值高，在主要器官、组织、体液中具有较好渗透能力，除消化道不适外，不良反应较少。有口服及静脉滴注两种剂型，治疗剂量通常为每日200mg，病情重者可用400mg/d。两性霉素B亦曾用于重症病例，但毒性反应大，治疗时间长。故并非为理想、安全的抗真菌药。首次宜从小剂量开始，每日0.1mg/kg溶于5%葡萄糖溶液中缓慢避光静滴，逐日增加5～10mg，至每日30～40mg(不超过50mg)，维持治疗1～3个月，总剂量1～2g。滴液中加适量肝素有助于防止血栓性静脉炎。主要不良反应为畏寒、发热、心慌、心律不齐及肝肾功能损害等。

肺曲菌病

肺曲菌病(pulmonary aspergillosis)主要由烟曲菌引起。该菌常寄生在上呼吸道，仅当慢性病患者免疫力极度低下时才能致病。

曲霉菌属广布于自然界，空气中到处有其孢子，在秋冬季及阴雨季节、储藏的谷草发热霉烂时更多。吸入曲菌孢子不一定致病，如大量吸入可能引起急性气管-支气管炎或肺炎。本病常继发于支气管囊肿、支气管扩张、肺脓肿的基础上。

曲菌的内毒素使组织坏死，病灶为浸润性、实变、支气管周围炎或粟粒状弥漫性病变。临床上有四种类型。

一、支气管肺炎型 曲菌菌丝在支气管粘膜上生长，但不侵入管壁。粘膜炎症较轻，故仅表现为低热、咳嗽、咳棕黄色痰。如侵蚀肺组织，可引起局限性的曲菌肉芽肿或肺炎、肺脓肿。

二、变态反应性曲菌病 对曲菌过敏者吸入大量孢子后，阻塞小支气管，引起短时的肺不张，亦可引起肺部反复游走性浸润。患者畏寒、发热、乏力、刺激性咳嗽、咳棕黄色脓痰，偶带血。痰中有大量嗜酸性粒细胞及曲菌丝。烟曲菌培养阳性。哮喘为其突出的临床表现，一般解痉平喘药难以奏效，周围血嗜酸性粒细胞增多。

三、曲菌球 曲菌寄生在肺部慢性疾病原有的空腔内（如肺囊肿、支气管扩张、肺结核空洞中）繁殖、蓄积，与纤维蛋白及粘膜细胞凝聚成曲菌球，X线显示在原有的慢性空洞内有一团球影，随体位改变而在空腔内移动。曲菌球不侵犯组织，不引起明显临床症状，仅有刺激性咳嗽，偶可反复咯血。因曲菌球与支气管多不相通，故痰量不多，痰中亦难以发现曲菌。

四、继发性肺曲菌病 重病患者（如白血病、淋巴瘤）的终末阶段，以及使用广谱抗生素、免疫抑制剂或各种原因所致免疫力极度低下者，易引起侵袭性肺曲菌病，肺组织破坏严重，治疗困难。肺部曲菌感染多为局限性肉芽肿或广泛化脓性肺炎，伴脓肿形成。病灶呈急性凝固性坏死，伴坏死性血管炎、血栓及菌栓，甚至累及胸膜、脑膜、肝、脾等。X线胸片呈斑片或大片浸润性多发的楔形阴影。

诊断肺曲菌病除职业史、临床表现及X线检查外，确诊有赖于培养及组织学检查。多次涂片或经纤支镜刷检取样，可查见菌丝及直径约2～3μm的圆形棕色或暗绿色孢子，顶端膨大如菊花状。培养出灰绿色芽生菌落，镜检证实有分孢子及成链的孢子。变态反应型者痰内尚可见多量嗜酸性粒细胞。用曲菌浸出液作抗原皮试，变态反应型患者有速发型反应，表明有IgE抗体存在。血清沉淀试验（存在IgG抗体，Ⅲ型变态反应）或琼脂扩散试验对本病诊断亦有帮助。

治疗化脓性肺炎和（或）伴有血行播散性曲菌病首选两性霉素B及氟胞嘧啶。氟胞嘧啶可用口服制剂，每日50～150mg/kg分3次口服，连续1～3个月。变态反应性曲菌病可加用糖皮质激素、支气管舒张剂。曲菌球病灶局限且反复大量咯血者可行手术切除，抗真菌药物的效果不佳。

第九节 病毒性肺炎

病毒性肺炎是由上呼吸道病毒感染，向下蔓延所致的肺部炎症。呼吸道病毒可通过飞沫与直接接触传播，且传播迅速、传播面广。本病多发生于冬春季节，爆发或散发流行。儿童常见，成人较少见。婴幼儿、老人，原有慢性心肺疾病者或妊娠妇女，病情较

重，甚至导致死亡。如我国北方腺病毒肺炎病死率在5%以上，呼吸道合胞病毒肺炎病死率约1%左右。在非细菌性肺炎中，病毒感染约占25%～50%，引起肺炎的病毒多为腺病毒、流行性感冒病毒（流感病毒）、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、水痘-带状疱疹病毒、单纯疱疹病毒、鼻病毒、巨细胞病毒等。患者可同时受一种以上病毒感染，并常继发细菌感染，近年来由于免疫抑制剂广泛应用于肿瘤与器官移植，常因此诱发严重的病毒性肺炎，且引起对移植器官的排斥反应。

病毒性肺炎为吸人性感染，常有气管-支气管炎。病毒侵入细支气管上皮引起细支气管炎。感染可播及肺间质与肺泡而致肺炎。气道上皮广泛受损，粘膜发生溃疡，其上覆盖纤维蛋白被膜。气道防御功能降低，易招致细菌感染。单纯病毒性肺炎多为间质性肺炎，肺泡间隔有大量单核细胞浸润。肺泡水肿，被覆含蛋白及纤维蛋白的透明膜，使肺泡弥散距离加宽。肺炎多为局灶性或广泛弥漫性，偶呈实变。肺泡细胞及巨噬细胞内可见病毒包涵体。炎性介质释出，直接作用于支气管平滑肌，致使支气管痉挛，临床上表现为支气管反应性增高。病变吸收后可留有肺纤维化。

病毒性肺炎好发于病毒疾病流行季节，临床症状通常较轻，与支原体肺炎的症状相似，但起病较急，发热、头痛、全身酸痛、倦怠等较突出，常在急性流感症状尚未消退时，即出现咳嗽、少痰或为白色粘液痰、咽痛等呼吸道症状。小儿或老年人易发生重症病毒性肺炎，表现为呼吸困难、发绀、嗜睡、精神萎靡，甚至发生休克、心力衰竭、呼吸衰竭等合并症。因肺泡间质及肺泡内水肿，严重者可发生急性呼吸窘迫综合征。本病常无显著的胸部体征，病情严重者有呼吸浅速、心率增快、发绀、肺部干湿性啰音。

白细胞计数正常，或稍高或偏低，中性粒细胞增多，血沉通常在正常范围，痰涂片所见的白细胞以单核细胞居多，痰培养常无致病细菌生长。

胸部X线检查可见肺纹理增多，小片状浸润或广泛浸润，病情严重者显示双肺弥漫性结节性浸润，但大叶实变及胸腔积液者均不多见。病毒性肺炎的致病原不同，其X线征象亦有不同的特征。如呼吸道合胞病毒肺炎的X线征象表现为肺门阴影扩大，肺纹理增粗，在支气管周围有小片状阴影，或有间质病变，肺气肿明显；腺病毒肺炎，则常呈小点状、斑片状阴影，或融合病灶，或大片状阴影，可有肺不张或肺气肿；流感病毒肺炎初起有肺门周围炎症浸润，继而呈节段性均匀状阴影，晚期为广泛片状或融合病灶；巨细胞病毒肺炎常呈双肺弥漫性间质性或肺泡浸润，少数表现为结节状阴影。

病毒性肺炎的诊断依据为临床症状及X线改变，并排除由其他病原体引起的肺炎，确诊则有赖于病原学检查，包括病毒分离、血清学检查以及病毒及病毒抗原的检测。呼吸道分泌物中细胞核内的包涵体可提示病毒感染，但并非一定来自肺部，需进一步收集下呼吸道分泌物或肺活检标本作培养分离病毒。血清学检查常用的方法是检测特异性IgG抗体，如补体结合试验、血凝抑制试验、中和试验，但仅能作为回顾性诊断，并无早期诊断价值。

本病的治疗以对症为主，卧床休息，居室保持空气流通，注意隔离消毒，预防交叉感染。给予足量维生素及蛋白质，多饮水及少量多次进软食，酌情静脉输液及吸氧。保持呼吸道通畅，及时消除上呼吸道分泌物等。

原则上不宜应用抗生素预防继发性细菌感染，一旦明确已合并细菌感染，应及时选

用敏感抗生素。

目前已证实较有效的病毒抑制药物有：①利巴韦林（三氮唑核苷、病毒唑）具广谱抗病毒功能，包括呼吸道合胞病毒、腺病毒、副流感病毒、流感病毒。口服每日 0.8～1g，分 3～4 次服用；静脉滴注或肌注每日 10～15mg/kg，分 2 次。亦可用雾化吸入，每次 10～30mg，加蒸馏水 30ml，雾化吸入，每日 2 次，连续 5～7 天。②阿昔洛韦（无环鸟苷）为一化学合成的抗病毒药，具有广谱、强效和起效快的特点。临床用于疱疹病毒、水痘病毒感染。尤其对免疫缺陷或应用免疫抑制者应尽早应用。通常每次 5mg/kg，静脉滴注，一日 3 次，连续给药 7 天。③阿糖腺苷为嘌呤核苷类化合物，具有广泛的抗病毒作用。多用于治疗免疫缺陷患者的疱疹病毒与水痘病毒感染，每日 5～15mg/kg，静脉滴注，每 10～14 天为 1 疗程。④金刚烷胺（金刚胺）为人工合成胺类药物，有阻止某些病毒进入人体细胞及退热作用。临床用于流感病毒等感染。成人量每次 100mg，晨晚各 1 次，连用 3～5 天。

（王曾礼）

第八章　肺　脓　肿

肺脓肿(lung abscess)是由于多种病原菌引起的肺部化脓感染,发病男多于女。其早期为肺组织的感染性炎症,继而坏死、液化,由肉芽组织包绕形成脓肿。临床特征为高热、咳嗽,脓肿破溃进入支气管后咳出大量脓痰。典型者X线显示肺实质圆形空腔伴含气液平面,自抗生素广泛使用以来,发病率明显降低。

【病因和发病机制】 急性肺脓肿的病因最常来自上呼吸道、口腔细菌或分泌物的感染,包括厌氧、需氧和兼性感染。其病原菌随致病的途径和机体的状态而有所区别(表2-8-1),吸入性肺脓肿的厌氧菌感染达80%以上,其中有一半为兼性感染;气道阻塞引起者多为混合感染;膈下或肝脓肿转移者多为大肠杆菌、粪链球菌、阿米巴原虫等感染;原发于肺感染形成的脓肿可以是结核分枝杆菌、肺炎克雷白杆菌、星形诺卡菌等感染;血行播散者则多为葡萄球菌,也有链球菌感染。

表2-8-1　肺脓肿病原学

发病途径	病　源
吸入性	多为厌氧菌、放线菌属
支气管堵塞	混合病原菌
菌血症/败血症(血源性)	葡萄球菌、链球菌
膈下或肝脓肿转移	大肠杆菌、粪链球菌、溶组织阿米巴原虫
原发肺感染并脓腔形成	结核分枝杆菌、克雷白杆菌属、星形诺卡菌
免疫低下患者(艾滋病、慢性肉芽肿性疾病)	可为少见病原菌,如红球菌属、干酪乳酸杆菌

根据感染途径,肺脓肿可分为以下类型:

一、吸入性肺脓肿　病原体经口、鼻、咽腔吸入致病。正常情况下,呼吸道有粘液-纤毛运载系统及咳嗽反射,可迅速清洁气道,防止误吸。但当有意识障碍时,如在麻醉、醉酒、药物过量、癫痫、脑血管意外或由于受寒、极度疲劳等诱因,全身免疫与气道防御清除功能下降等,可使吸入的病原菌致病;还可由于患鼻窦炎、牙槽脓肿等脓性分泌物增多而被吸入致病。吸入性肺脓肿常为单发性,其发病的部位与支气管解剖形态有关。右总支气管较陡直,且管径较粗大,吸入物易进入右肺,在仰卧位时,好发于上叶后段或下叶背段;坐位时误吸,好发于下叶后基底段;右侧位时,则好发于右上叶前段或后段形成的脓亚段。

二、继发性肺脓肿　某些细菌性肺炎、支气管扩张、支气管囊肿、支气管肺癌、肺结核空洞等继发感染可导致继发性肺脓肿;支气管异物气道阻塞,也是导致肺脓肿特别是

小儿肺脓肿的重要因素；肺部邻近器官化脓性病变，如膈下脓肿、肾周围脓肿、脊柱脓肿、或食管穿孔感染穿破至肺可形成肺脓肿；要注意的是阿米巴肝脓肿好发于右肝顶部，易穿破膈至右肺下叶，形成阿米巴肺脓肿。

三、血源性肺脓肿 因皮肤外伤感染、痈疖、骨髓炎所致的败血症，脓毒菌栓经血行播散到肺，引起小血管栓塞、炎症、坏死而形成肺脓肿。通过静脉吸毒引起右心细菌性心内膜炎栓子脱落可形成肺脓肿，常为两肺外周部的多发性病变。致病菌以金黄色葡萄菌、表皮葡萄菌及链球菌为常见。

【病理】 细支气管受感染物阻塞、小血管炎性栓塞，肺组织化脓性炎症、坏死，形成肺脓肿，继而坏死组织液化破溃到支气管，脓液部分排出，形成有液平的脓腔，空洞壁表面常见残留坏死组织。急性肺脓肿镜检示有大量中性粒细胞的浸润，伴有不同程度的大单核细胞，有向周围扩展的倾向，甚至超越叶间裂，延及邻接的肺段。若脓肿靠近胸膜，可发生局限性纤维蛋白性胸膜炎，发生胸膜粘连；如为张力性脓肿，破溃到胸膜腔，则可形成脓气胸。急性肺脓肿经积极抗生素的治疗，若气管通畅，则脓液经气道排出，而脓腔逐渐消失。病变完全吸收或仅剩少量纤维瘢痕。

慢性肺脓肿是由于急性肺脓肿治疗不彻底，或支气管引流不畅，导致大量坏死组织残留脓腔，脓腔壁成纤维细胞增生，肉芽组织使脓腔壁增厚。在肺脓肿形成过程中，坏死组织中残存的血管失去肺组织的支持，管壁损伤部分可形成血管瘤，此为反复中、大量咯血的病理基础。腔壁表面肉芽组织血管较丰富，亦可引起咳脓血痰或小量咯血。肺脓肿的上述病理改变可累及周围细支气管，致其变形或扩张。临床上对3～6个月或更久不能愈合的脓肿称之为慢性肺脓肿。

【临床表现】 急性肺脓肿患者中，有70%～90%的病例为急性起病，且多数有齿、口、咽喉的感染灶，或手术、劳累、受凉等病史。患者感畏寒、高热，体温达39～40℃，伴有咳嗽、咳粘液痰或粘液脓性痰。炎症累及胸膜可引起胸痛，且与呼吸有关。病变范围大，会出现气促同时还有精神不振、全身乏力、食欲减退等全身毒性症状。如感染不能及时控制，于发病的10～14天，突然咳出大量脓臭痰及坏死组织，每日可达300～500ml。臭痰多系厌氧菌感染所致。约有1/3患者有不同程度的咯血，偶有中、大量咯血而突然窒息致死。一般在咳出大量脓痰后，体温明显下降，全身毒性症状随之减轻，数周内一般情况逐渐恢复正常。部分患者缓慢发病，有一般的呼吸道感染症状，如咳嗽、咳脓痰和咯血，伴高热、胸痛等。

肺脓肿破溃到胸膜腔，有突发性胸痛、气急，出现脓气胸。约占20%～30%。

慢性肺脓肿患者常有咳嗽、咳脓痰、反复发热和反复咯血，持续数周到数月。可有贫血、消瘦等表现。

血源性肺脓肿多先有原发性病灶引起的畏寒、高热等全身脓毒血症的表现。经数日或数周后才出现咳嗽、咳痰，痰量不多，极少咯血。

体征与肺脓肿的大小、部位有关。初起时肺部可无阳性体征；或于患侧出现湿啰音；病变继续发展，可出现实变体征，可闻及支气管呼吸音；肺脓腔增大时，可出现空瓮音；病变累及胸膜可闻及胸膜摩擦音或呈现胸腔积液体征。慢性肺脓肿常有杵状指（趾）。血源性肺脓肿体征大多阴性。

【实验室检查】 急性肺脓肿血白细胞总数达 $20\sim30\times10^9$/L，中性粒细胞在 90% 以上，核明显左移，常有毒性颗粒。典型咳出的痰呈脓性、黄绿色，可夹血，留置分层。慢性患者的血白细胞可稍升高或正常，红细胞和血红蛋白减少。

【痰细菌学检查】 经口咳出的痰易被口腔现存的细菌污染；咳出的痰应立即作培养，以防污染菌在室温下大量繁殖，难以发现致病菌，且接触空气后厌氧菌很快死亡，影响细菌培养的可靠性。若有条件可采用纤支镜防污染毛刷在气管深部取材作涂片染色检查和需氧、厌氧培养。如果肺脓肿部位靠近胸膜，则在透视下进行经皮穿刺，将吸出物作细菌培养。

并发脓胸时，胸腔脓液的需氧和厌氧菌培养较痰液可靠。原发性肺脓肿不常伴菌血症，所以血培养对诊断帮助不大；而对血源性肺脓肿患者的血培养可发现致病菌。

【X 线检查】 早期的炎症在 X 线表现为大片浓密模糊浸润阴影，边缘不清，或为团片状浓密阴影，分布在一个或数个肺段。在肺组织坏死、肺脓肿形成后，脓液经支气管排出，脓腔出现圆形透亮区及液平面，其四周被浓密炎症浸润所环绕。脓腔内壁光整或略有不规则。经脓液引流和抗生素治疗后，肺脓肿周围炎症先吸收，逐渐缩小至脓腔消失，最后仅残留纤维条索阴影。慢性肺脓肿脓腔壁增厚，内壁不规则，有时呈多房性，周围有纤维组织增生及邻近胸膜增厚，肺叶收缩，纵隔可向患侧移位。

并发脓胸时，患侧胸部呈大片浓密阴影；若伴发气胸可见液平面。

侧位 X 线检查可明确肺脓肿的部位及范围大小，CT 则能更准确定位及发现体积较小的脓肿，有助于作体位引流和外科手术治疗。

血源性肺脓肿，病灶分布在一侧或二侧，呈散在局限炎症块，或边缘整齐的球形病灶，中央有小脓腔和液平。炎症吸收后，亦可能有局灶性纤维化或小气囊后遗阴影。

【纤维支气管镜检查】 有助于明确病因、病原学诊断以及治疗。如见异物，应取出异物以利气道引流通畅；疑为肿瘤阻塞，则可作病理活检诊断，并应经纤支镜导管尽量接近脓腔，加强脓液吸引和病变部位注入抗生素，以提高疗效与缩短病程。

【诊断和鉴别诊断】 对有口腔手术、昏迷呕吐或异物吸入后，突发畏寒、高热、咳嗽和咳大量脓臭痰等病史的患者，其血白细胞总数及中性粒细胞显著增高，X 线示浓密的炎性阴影中有空腔、液平，作出急性肺脓肿的诊断并不困难。有皮肤创伤感染、疖、痈等化脓性病灶或吸毒者患心内膜炎，出现发热不退、咳嗽、咳痰等症状，X 线胸片示两肺多发性小脓肿，可诊断为血源性肺脓肿。痰、血培养，包括厌氧菌培养以及药物敏感试验，对确定病因诊断、指导抗菌药物的选用有重要价值。

肺脓肿应考虑与下列疾病相鉴别。

一、细菌性肺炎 早期肺脓肿与细菌性肺炎在症状和 X 线胸片表现很相似，但常见的肺炎球菌多伴有口唇疱疹、铁锈痰，X 线胸片示肺叶或段性实变，或呈片状淡薄炎症病变，边缘模糊不清，没有空腔形成。当应用抗生素治疗高热不退，咳嗽、咳痰加剧并咳出大量脓痰时应考虑为肺脓肿。

二、空洞型肺结核继发感染 空洞型肺结核是一种慢性病，起病缓慢，病程长，可

有长期咳嗽、午后低热、乏力、盗汗，食欲减退或有反复咯血。X线胸片显示空洞壁较厚，一般无液平面，空洞周围炎性病变较少，常伴有条索、斑点及结节状病灶，或肺内其它部位的结核播散灶。当合并化脓性肺部感染时，可出现急性感染症状和咳大量脓臭痰，且由于化脓性细菌大量繁殖痰中难以找到结核菌，此时要细心询问病史。如一时不能鉴别，可按急性肺脓肿治疗，控制急性感染后，胸片可显示纤维空洞及周围多形性的结核病变，痰结核菌可阳转。

三、支气管肺癌 支气管肺癌阻塞支气管常引起远端肺化脓性感染，但形成肺脓肿的病程相对较长，因有一个逐渐阻塞的过程，毒性症状多不明显，脓痰量亦较少。阻塞性感染由于支气管引流不畅，抗生素不易控制炎症和发热。因此在40岁以上出现肺局部反复感染、且抗生素疗效差的患者，要考虑有支气管肺癌所致阻塞性肺炎可能，应常规作纤支镜检查，以明确诊断。支气管鳞癌病变可发生坏死液化，形成空洞，但一般无毒性或急性感染症状。X线胸片示空洞壁较厚，多呈偏心空洞，残留的肿瘤组织使内壁凹凸不平，空洞周围亦少炎症浸润，肺门淋巴结可有肿大，故不难与肺脓肿区分。经纤支镜肺组织活检，或痰液中找到癌细胞，肺癌的诊断得以确立。

四、肺囊肿继发感染 肺囊肿继发感染时，其周围肺组织有炎症侵润，囊肿内可见液平，但炎症反应相对轻，囊壁较薄，无明显中毒症状和咳较多脓痰。当感染控制，炎症吸收，应呈现光洁整齐的囊肿壁。如有以往的X线片作对照，诊断更容易。

【治疗】 急性肺脓肿的治疗原则是抗菌和痰液引流。

急性肺脓肿的感染细菌包括厌氧菌，一般均对青霉素敏感，肺脓肿的致病厌氧菌中，仅脆弱类杆菌对青霉素不敏感，而对林可霉素、克林霉素和甲硝唑敏感。青霉素可根据病情，一般120万～240万U/d，病情严重者可用1000万U/d静脉滴注，以提高坏死组织中的药物浓度。体温一般在治疗3～10天内降至正常，然后可改为肌注。如青霉素疗效不佳，改用林可霉素1.8～3.0g/d静脉滴注，或克林霉素0.6～1.8g/d，或甲硝唑0.4g，每日3次口服或静脉注射。抗生素如有效，宜持续8～12周，直至X线上空洞和炎症消失，或仅有少量稳定的残留纤维化。

当疗效不佳时，要注意根据细菌培养的药物敏感试验结果选用抗菌药物，如为耐甲氧西林的葡萄球菌，应选用万古霉素0.5g静滴，一日3～4次；如为阿米巴原虫，则加强甲硝唑的用药，1～1.5g/d，分2～3次静滴；若为革兰阴性杆菌，则可选用第二代或第三代头孢菌素、氟喹诺酮类，必要时联用氨基糖苷类抗生素。

痰液引流是提高疗效的措施，身体状况较好者可采取体位引流排痰，使脓肿处于最高位置，每日2～3次，每次10～15分钟；痰粘稠不易咯出者可用祛痰药或雾化吸入（生理盐水，或0.025%异丙托溴铵2ml稀释至5ml）以利痰液引流。经纤支镜冲洗及吸引也是改善引流有效方法。

经有效的抗菌药物治疗，大多数患者可痊愈。少数患者疗效不佳，需考虑手术治疗，其手术适应证为：肺脓肿病程超过3个月，内科治疗不能减少脓腔，并有反复感染、大咯血经内科治疗无效；伴有支气管胸膜瘘或脓胸经抽吸冲洗脓液疗效不佳者。

【预防】 要重视口腔、上呼吸道慢性感染病灶，如龋齿、化脓性扁桃体炎、鼻窦炎、

牙槽溢脓等。口腔和胸腹手术前应注意保持口腔清洁，术中注意清除口腔和上呼吸道血块和分泌物，鼓励患者咳嗽，及时吸出呼吸道异物，保持呼吸道引流通畅。昏迷患者更要注意口腔清洁，合并肺部感染应及时使用抗生素治疗。

（钟南山）

第九章　肺　结　核

结核病是由结核分枝杆菌引起的慢性传染病，可侵及许多脏器，以肺部受累形成肺结核(pulmonary tuberculosis)最为常见。排菌患者为其重要的传染源。人体感染结核菌后不一定发病，当抵抗力降低或细胞介导的变态反应增高时，才可能引起临床发病。本病的基本病理特征为渗出、干酪样坏死及其他增殖性组织反应，可形成空洞。除少数起病急骤外，临床上多呈慢性过程。表现为低热、消瘦、乏力等全身症状与咳嗽、咯血等呼吸系统表现。若能及时诊断，并予合理治疗，大多可获临床痊愈。50 年代以来，我国结核病的流行趋势虽有下降，但各地区疫情的控制尚不平衡，仍是当前一个突出的公共卫生问题，是全国十大死亡病因之一。

【流行病学】 结核病是人类疾病中最古老的传染病之一，人类与之斗争了数千年，但至今结核病仍在全球流行，对人类健康与生命均构成严重威胁。目前在全球范围内，由于耐药结核菌的产生与扩展，结核菌与人体免疫缺陷病毒(HIV)的双重感染以及许多国家结核病控制规则的不完善，使得全球结核病疫情呈明显上升趋势。在全球所有传染性疾病中，结核病已成为成年人的首要死因。每年全球因结核病死亡的人数超过艾滋病、疟疾、腹泻、热带病死亡的总和，并导致 30 万儿童的死亡。据 WHO 发表的公报，1997 年全世界共查出新的结核病 700 多万例，近 300 万人死于结核病。

愈来愈多的结核菌有耐药性，是使结核病可能再次成为难治之症及疫情上升的主要因素。化学药物是目前控制结核病的最有力武器，95%以上新发病患者通过合理的药物治疗可获得治愈，并能防止耐药性的发生。但如果用药不当或管理不善，如患者不规则服药等均可导致治疗失败，进而产生耐药病例及对多种药物耐药的结核菌的进一步传播。因受耐药结核菌感染而发病的患者，化学药物往往难以发挥作用。

此外，据估计目前全球有 5000 万难民及移民，其中一半已感染结核菌，由于其生活的流动性与特殊性，一旦发病通常难以接受合理治疗，亦是造成结核病特别是耐药结核病播散的原因之一。WHO 估计，当今全球至少有 2/3 以上患者处于发生多种药物耐药的危险中。高耐药率及多种药物耐药结核菌的不断扩散，将使结核病难以用现有的化学疗法加以控制。

结核病疫情迅速增长的全球性趋势，已对国际公共卫生提出了严峻挑战。为此，WHO 于 1993 年 4 月向全世界宣布：全球处于结核病紧急状态。WHO 迫切希望能通过其历史上首次采取的这一不寻常的举措，唤起世界各国政府与各国际组织对控制结核病疫情的高度关注。

建国以来，我国结核病防治工作逐步开展与加强，取得显著成绩，但至今结核病仍然严重危害我国人民的健康，流行形势也十分严峻。全国结核菌感染者近 3.3 亿，现有

肺结核患者590余万，约占世界结核病患者的1/4。每年因结核病死亡的人数高达25万，为各种传染病死亡人数总和的2倍。尤其值得注意的是，由于一些地区对结核病的诊断不规范、治疗不彻底，致使我国结核病患者中耐药者所占比例高达28%～41%，出现大量复治患者。

肺结核的病因明确，防有措施，治有办法，但只有认真作好治疗、管理、预防及检查各个环节，切实做到查出必治、治必彻底，才有可能使结核病流行情况有所改善，直至控制。

【病因和发病机制】

一、结核菌 属放线菌目，分枝杆菌科的分枝杆菌属，其中引起人类结核病的主要为人型结核菌，牛型感染少见。结核菌为需氧菌，不易染色，经品红加热染色后，即使用酸性酒精冲洗亦不能脱色，故称为抗酸杆菌；镜检呈细长、略弯的杆菌。对外界抵抗力较强，在阴湿处能生存5个月以上；但在阳光曝晒2小时，5%～12%甲酚皂(来苏)溶液接触2～12小时，70%酒精接触2分钟，或煮沸1分钟，即可被杀灭。最简便的灭菌方法是直接焚毁带有病菌的痰纸。结核菌生长缓慢，增殖一代需15～20小时，生长成可见的菌落一般需4～6周，至少亦需3周。

结核菌菌壁为含有高分子量的脂肪酸、脂质、蛋白质及多糖类组成的复合成分，与其致病力、免疫反应有关。在人体内，脂质能引起单核细胞、上皮样细胞及淋巴细胞浸润而形成结核结节；蛋白质可引起过敏反应，中性粒细胞及单核细胞浸润；多糖类则参与某些免疫反应(如凝集反应)。结核菌分为人型、牛型及鼠型等种类。前两型(尤以人型，标准菌株$H_{37}Rv$)为人类结核病的主要病原菌，人型与牛型菌形态相似，对豚鼠均有较强致病力，但人型菌对家兔免疫致病力则远较牛型菌为弱。人型菌可产生烟酸，而牛型菌的烟酸试验多呈阴性。饮用未经消毒的带有牛型结核菌的牛乳，可能引起肠道结核感染。

病灶中菌群常包括数种生长速度不同的结核菌(图2-9-1)。A群：生长繁殖旺盛，存在于细胞外，致病力强，传染性大，多在疾病的早期活动性病灶内、空洞壁内或空洞内，易被抗结核药物所杀灭，尤以异烟肼效果最好，起主要杀菌作用，链霉素及利福平亦有效，但不及前者。B群：为细胞内菌，存在于巨噬细胞内，细菌得到酸性细胞质的保护能够生长，但繁殖缓慢。吡嗪酰胺在pH＜5.5时，杀菌效果较好。C群：为偶尔繁殖菌，存在于干酪坏死灶内，生长环境对细菌不利，结核菌常呈休眠状态，仅偶尔发生短暂的生长繁殖，仅对少数药物如利福平敏感。B群与C群菌为顽固菌，常为日后复发的根源，仅暂时休眠，可能存活数月、数年，亦称“持续存活菌”。D群：为休眠菌，病灶中有少量结核菌完全处于休眠状态，无致病力及传染性，对人体无害。任何药物对其无作用，多数自然死亡或被吞噬杀灭，很少复发。

上述按细菌生长繁殖分组对药物选择有一定指导意义。

在繁殖过程中，结核菌由于染色体基因突变而产生耐药性。耐药性是结核菌的重要生物学特性，关系到治疗的成败。天然耐药菌继续生长繁殖，最终菌群中以耐药菌为主(敏感菌被药物淘汰)，抗结核药物即失效，此种因基因突变而出现的极少量天然耐药菌(自然变异)，通常不致引起严重后果。另一种发生耐药性的机制是药物与结核菌接

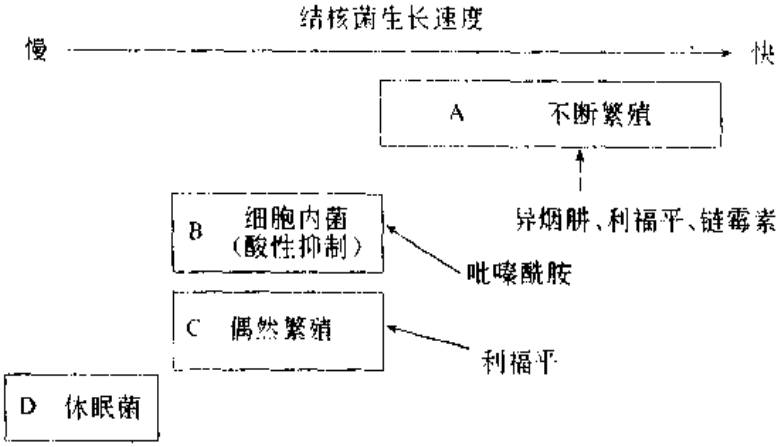


图 2-9-1 病灶中不同生长速度的菌群
组成与杀菌药物作用示意图

触后，有的细菌发生诱导变异，逐渐能适应在含药环境中继续生存(继发耐药)。在固体培养基中每毫升含异烟肼(INH)1μg，链霉素(SM)10μg 或利福平(RFP)50μg 能生长的结核菌分别称为各该药的耐药菌。耐 INH 菌株对动物的致病力显著减弱，耐 SM 菌的致病力一般不降低，耐 RFP 菌有不同程度降低，对 RFP 及 INH 同时耐药的结核菌，其致病力降低较单一耐 INH 者更显著。

患者以往未用过某药，但其痰菌对该药耐药，称原始耐药菌感染。长期不合理用药，经淘汰或诱导机制出现耐药菌，称继发耐药。复治患者中很多为继发耐药病例。近年来对多种药物耐药结核菌日渐增多，成为临床上很难治愈的病例。任何药物联合错误、药物剂量不足、用药不规则、中断治疗或过早停药等，均可导致细菌耐药。发生耐药的后果必然是近期治疗失败或远期复发。因此避免与克服细菌耐药，是结核病化学治疗成功的关键。

临床上的阳性痰菌培养中约有 5% 为非结核分枝杆菌(除结核分枝杆菌与麻风分枝杆菌以外的分枝杆菌)，亦是抗酸杆菌，广泛存在于自然界，当机体免疫受损时，可引起肺内及肺外感染，其临床表现酷似结核病，但多数对抗结核药耐药。此种非结核分枝杆菌的生物学特性与结核菌不尽相同，例如能在 28℃ 生长，菌落光滑，烟酸试验阴性，耐药触酶试验阳性，对豚鼠无致病力等。

二、感染途径 呼吸道感染是肺结核的主要感染途径，飞沫感染为最常见的方式。传染源主要是排菌的肺结核患者(尤其是痰涂片阳性、未经治疗者)的痰液。健康人吸入患者咳嗽、打喷嚏时喷出的带菌飞沫而受感染。小于 10μm 的痰滴可进入肺泡腔，或因其重量轻而飘浮于空气中较长时间，在室内通风不良环境中的带菌飞沫，亦可被吸入引起感染。感染的次要途径是经消化道进入体内。少量、毒力弱的结核菌多能被人体免疫防御机制所杀灭。仅当受大量毒力强的结核菌侵袭而机体免疫力不足时，感染后才能发病。其他感染途径，如经皮肤、泌尿生殖系统等，均很少见。

三、人体的反应性

(一) 免疫与变态反应 人体对结核菌的自然免疫力(先天免疫力)是非特异性的。接种卡介菌或经过结核菌感染后所获得的免疫力(后天性免疫力)则具有特异性，能将

入侵的结核菌杀死或严密包围，制止其扩散，使病灶愈合。获得性免疫显然强于自然免疫，但二者对防止结核病的保护作用是相对的。人体感染结核菌后，因具有免疫力而不发展成结核病。锻炼身体有助于增强免疫；反之，麻疹、糖尿病、矽肺、艾滋病及其他慢性疾病营养不良或使用糖皮质激素、免疫抑制剂等，减低人体免疫功能，容易受结核菌感染而发病，或使原先稳定的病灶重新活动。年龄可影响人对结核感染的自然抵抗力，老人与幼儿是易感者，与老年时细胞免疫低下及幼儿的细胞免疫系统尚不完善有关。

结核病的免疫主要是细胞免疫，表现为淋巴细胞的致敏与吞噬细胞功能的增强。入侵的结核菌被吞噬细胞吞噬后，经加工处理，将抗原信息传递给 T 淋巴细胞，使之致敏。当致敏的 T 淋巴细胞再次接触结核菌，可释出多种淋巴因子（包括趋化因子、巨噬细胞移动抑制因子、巨噬细胞激活因子等），使巨噬细胞聚集在细菌周围，吞噬并杀灭细菌，然后变成类上皮细胞及朗汉斯（Langhans）巨细胞，最终形成结核结节，使病变局限化。

结核菌侵入人体后 4～8 周，身体组织对结核菌及其代谢产物所发生的敏感反应称为变态反应，与另一亚群 T 淋巴细胞释放的炎性介质、皮肤反应因子及淋巴细胞毒素等有关。局部出现炎性渗出，甚至干酪坏死，常伴有发热、乏力及食欲减退等全身症状。此时如用结核菌素作皮肤试验（详见下述），可呈阳性反应。注射局部组织充血水肿，并有大量致敏的 T 淋巴细胞浸润。人体对结核菌及其代谢产物的此种细胞免疫反应，属于第Ⅳ型（迟发型）变态反应。感染结核菌后，尚可发生皮肤结节性红斑、多发性关节炎或疱疹性结合膜炎等，均为结核病变态反应的表现，常发生于原发结核感染患者。

结核菌体的多肽、多糖复合物与其免疫反应有关，而其蜡质及结核蛋白则与变态反应有关。引起两者的抗原成分不同，但免疫与变态反应则常同时存在。例如接种卡介苗后可产生免疫力，同时结核菌素反应（变态反应）亦转为阳性。两者的出现亦可能与机体不同 T 淋巴细胞亚群所产生的淋巴因子有关。免疫对人体起保护作用，而变态反应则通常伴有组织破坏，对细菌亦不利。严重疾病、营养不良或使用免疫抑制药物，均可削弱免疫力，变态反应也同时受到抑制，表现为对结核菌素试验的无反应。当全身情况改善或停用抑制免疫反应的药物后，随着免疫与变态反应的恢复，结核菌素反应亦变为阳性。免疫与变态反应有时亦不尽平行，与人体复杂的内外环境、药物的影响，以及感染菌量及毒力等因素有关。总之，入侵结核菌的数量、毒力及人体免疫力、变态反应的高低，决定感染后结核病的发生、发展与转归。人体抵抗力处于劣势时，结核病常易于发展；反之，感染后不易发病，即使发病亦比较轻，且易治愈。

（二）初感染与再感染　给豚鼠初次接种一定量的结核菌，最初几天可无明显反应，约 10～14 天之后，注射局部发生红肿，逐渐形成溃疡，经久不愈，结核菌大量繁殖，到达局部淋巴结，并沿淋巴结及血液循环向全身播散，豚鼠易于死亡，表明豚鼠对结核菌无免疫力。

如将同量结核菌注入 4～6 周前已受少量结核菌感染的豚鼠体内，则所发生的反应显然与上述不同。注射后，动物高热，2～3 天之后，注射局部出现组织红肿、溃疡、坏死等剧烈反应，但不久即可愈合、结痂、局部淋巴结并不肿大，不发生全身结核播散，亦不致死亡。这种由于再感染引起的局部剧烈变态反应，通常易愈合，亦无全身播散，均为

豚鼠对结核菌已具有免疫力的结果。机体对结核菌再感染与初感染所表现出不同反应的现象，称为科赫(Koch)现象。

肺部首次(常为小儿)感染结核菌后(初感染)，细菌被吞噬细胞携至肺门淋巴结(淋巴结肿大)，并可全身播散(隐性菌血症)，此时若机体免疫力低下，可能发展为原发性进行性结核病。但在成人(往往在儿童时期已受过轻度结核感染，或已接种卡介苗)，机体已有一定的免疫力，此时的再感染，多不引起局部淋巴结肿大，亦不易发生全身播散，而在再感染局部发生剧烈组织反应，病灶多渗出性，甚至干酪样坏死、液化而形成空洞。

【病理】

一、结核病的基本病理变化 人体免疫力及变态反应性、结核菌入侵的数量及其毒力，与结核病变的性质、范围，从一种病理类型转变为另一类型的可能性与速度均有密切关系。因此病变过程相当复杂，基本病理变化亦不一定全部出现在结核患者的肺部。

(一) 渗出为主的病变 表现为充血、水肿与白细胞浸润。早期渗出性病变中有嗜中性粒细胞，以后逐渐被单核细胞(吞噬细胞)所代替。在大单核细胞内可见到吞入的结核菌。渗出性病变通常出现在结核炎症的早期或病灶恶化时，亦可见于浆膜结核。当病情好转时，渗出性病变可完全消散吸收。

(二) 增生为主的病变 开始时可有一短暂的渗出阶段。当大单核细胞吞噬并消化了结核菌后，菌的磷脂成分使大单核细胞形态变大而扁平，类似上皮细胞，称"类上皮细胞"。类上皮细胞聚集成团，中央可出现朗汉斯巨细胞。后者可将结核菌抗原的信息传递给淋巴细胞，在其外围常有较多的淋巴细胞，形成典型的结核结节，为结核病的特征性病变，"结核"也因此得名。结核结节中通常不易找到结核菌。增生为主的病变多发生在菌量较少、人体细胞介导免疫占优势的情况下。

(三) 变质为主的病变(干酪样坏死) 常发生在渗出或增生性病变的基础上。若机体抵抗力降低、菌量过多、变态反应强烈，渗出性病变中结核菌战胜巨噬细胞后不断繁殖，使细胞混浊肿胀后，发生脂肪变性，溶解碎裂，直至细胞坏死。炎症细胞死后释放蛋白溶解酶，使组织溶解坏死，形成凝固性坏死。因含多量脂质使病灶在肉眼观察下呈黄灰色，质松而脆，状似干酪，故名干酪样坏死。镜检可见一片凝固的、染成伊红色的、无结构的坏死组织。

上述三种病变可同时存在于一个肺部病灶中，但通常有一种是主要的。例如在渗出性及增生性病变的中央，可出现少量干酪样坏死；而变质为主的病变，常同时伴有程度不同的渗出与结核结节的形成。

二、结核病变的转归 干酪样坏死病灶中结核菌大量繁殖引起液化，与中性粒细胞及大单核细胞浸润有关。液化的干酪样坏死物部分可被吸收，部分由支气管排出后形成空洞，或在肺内引起支气管播散。当人体免疫力增强及使用抗结核药物治疗，病灶可逐渐愈合。渗出性病灶通过单核-吞噬细胞系统的吞噬作用而吸收消散，甚至不留瘢痕，较小的干酪样坏死或增生性病变亦可经治疗后缩小、吸收，仅留下轻微纤维瘢痕。病灶在愈合过程中常伴有纤维组织增生，形成条索状瘢痕。干酪样病灶亦可因失水、收缩及钙盐沉着，最终形成钙化灶而愈合。

三、结核病灶的播散与恶化 人体初次感染结核菌时，结核菌可被细胞吞噬，经淋巴管带至肺门淋巴结，少量结核菌可进入血循环播散至全身，但可能并无显著临床症状（隐性菌血症）。若坏死病灶侵蚀血管，结核菌可通过血循环，引起包括肺在内的全身粟粒型结核，如脑膜、骨、肾结核等。肺内结核菌可沿支气管播散，在肺的其他部位形成新的结核病灶。吞入大量含结核菌的痰进入胃肠道，亦可引起肠结核、腹膜结核等。肺结核可直接扩展至胸膜引起结核性胸膜炎。

结核病理改变的演变与机体全身免疫功能及肺局部免疫力的强弱有关。纤维化是免疫力强的表现，而空洞形成则常表示其免疫力低下。

【结核菌感染与肺结核的发生、发展】 肺结核分原发性与继发性两大类。所谓原发性肺结核，是指结核菌初次感染而在肺内发生的病变，常见于小儿。此时，人体反应性较低，病灶局部反应亦轻微，结核菌常沿淋巴管抵达淋巴结。继发性肺结核通常发生在曾受过结核菌感染的成年人。此时人体对结核菌具有一定的免疫与变态反应。潜伏在肺内细菌活跃，病灶部位多在肺尖附近、结核菌一般不播及淋巴结，亦很少引起血行播散。但肺内局部病灶处炎症反应剧烈，容易发生干酪样坏死及空洞。显然与原发性肺结核有所不同，可认为是发生在人体内的 Koch 现象。

从感染结核菌到形成肺结核的演变过程（图 2-9-2），以及由此而形成的常见临床类型叙述如下。必须指出，大多数病变可在病程发展的某个阶段吸收消散或硬结钙化，尤其在合理使用抗结核化疗药物后更易愈合，临床痊愈。仅少数患者因抵抗力过低或治疗不当，病变进展恶化。

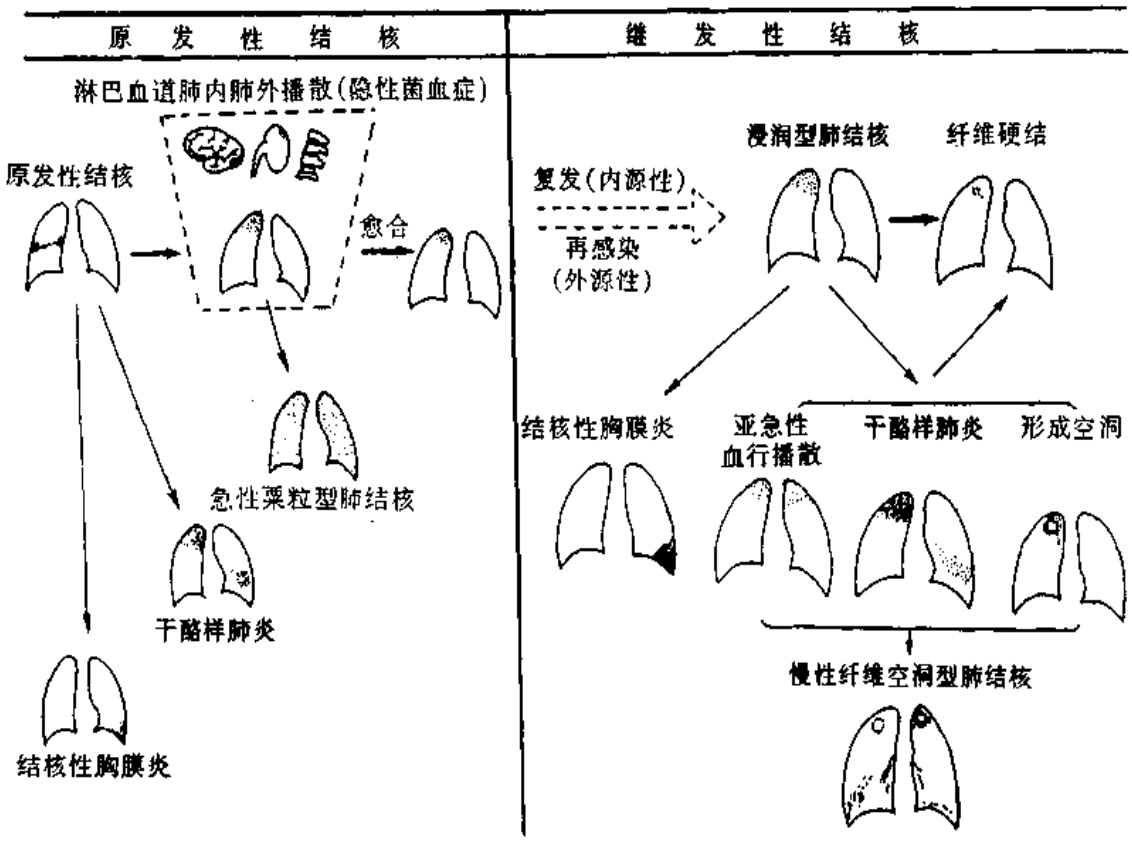


图 2-9-2 肺结核病自然过程示意图

一、原发型肺结核 当人体抵抗力降低时，吸入的结核菌在肺部形成渗出性病灶，部位多在上叶底部、中叶或下叶上部(肺通气较大部位)，引起淋巴结炎及淋巴管炎，原发病灶及淋巴结均可发生干酪样坏死。肺部的原发病灶、淋巴管炎及局部淋巴结炎，统称原发综合征(图 2-9-3)。原发型肺结核多发生于儿童，亦可见于边远山区、农村初次进入城市的成人。多数患者可以毫无症状，或仅有轻微类似感冒的症状，如低热、轻咳、食欲减退、体重减轻等，历时数周即好转。X 线可见肺部原发灶、淋巴管炎及肺门淋巴结肿大。大多数病灶可自行吸收或钙化。若肺内原发病灶靠近胸膜，当人体处于过敏状态时可引起胸膜炎。肺部原发病灶通常吸收较快，一般不留痕迹或仅成为细小钙化灶，肺门淋巴结炎偶可经久不愈，且蔓延至邻近的纵隔淋巴结。肿大的肺门淋巴结若压迫支气管，可导致肺不张、远端肺部炎症或继发性支气管扩张。肺门或纵隔淋巴结结核较原发综合征更为常见。

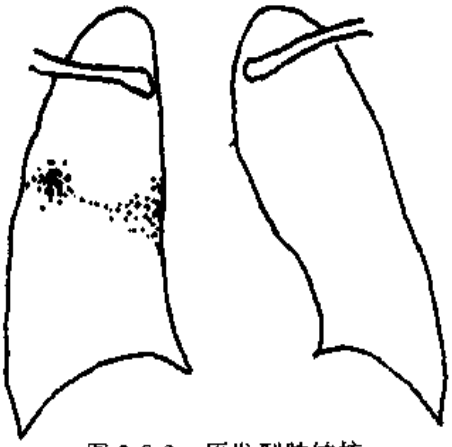


图 2-9-3 原发型肺结核——原发综合征

原发型结核的肺部原发灶，尤其是肺门淋巴结内的结核菌，常有少量进入血循环，进而播散至身体各脏器，但常因人体抵抗力强，而使病灶局限于肺尖(或肺上部)、骨、脑、肝、泌尿生殖器官等处，逐渐愈合，但其内的结核菌可长期存活，成为复发的可能(形成继发结核灶)。

二、血行播散型肺结核 本型是各型肺结核中较严重者。多由原发型肺结核发展而来，但在成人大多由肺或肺外结核病灶(如泌尿生殖器官的干酪样病灶)破溃至血管所引起。

急性粟粒型肺结核是急性全身血行播散型结核病的一部分，起病急，有全身毒血症状，常伴发结核性脑膜炎，X 线显示双肺在浓密的网状阴影上，满布境界清晰的粟粒状阴影，直径约 2mm，大小及密度均大体相等(图 2-9-4)。病初胸片可能无明显粟粒状影，或仅有弥漫性网状改变易误诊为伤寒、败血症等其他发热性疾病。

若人体抵抗力较强，少量结核菌分批经血循环进入肺部，其血行播散灶常大小不均匀、新旧不等，在双肺上中部呈对称性分布，称为亚急性或慢性血行播散型肺结核。其病情发展缓慢，通常无显著中毒症状，患者可无自觉症状，偶于 X 线检查时才被发现。此时病灶多较稳定或已硬结愈合。

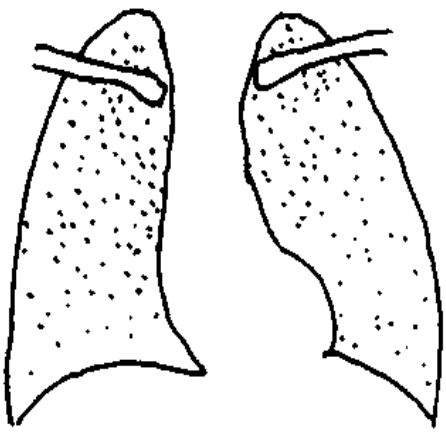


图 2-9-4 急性粟粒型肺结核

三、浸润型肺结核 是肺结核中最常见的一种类型，其症状、体征及 X 线表现可因病变的性质、范围、发展阶段的不同而有很大差异。

原发感染经血行播散(隐性菌血症)而潜伏在肺内的结核菌多数逐渐死亡，仅当人体免疫力降低时，潜伏在病灶内的结核菌始有机会繁殖，形成以渗出与细胞浸润为主、伴有程度不同的干酪样病灶，称为浸润型肺结核(内源

性感染)(图 2-9-5)。原发病灶亦可能直接进展成浸润型肺结核。

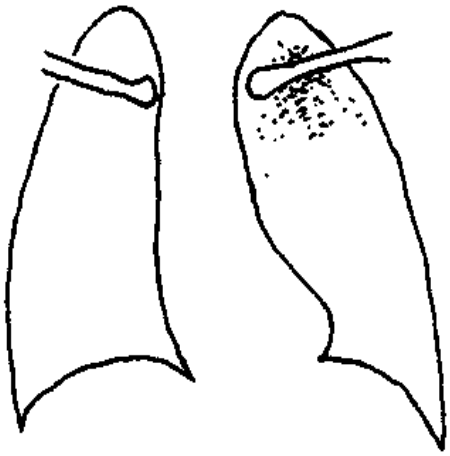


图 2-9-5 浸润型肺结核

此外,与排菌肺结核患者密切接触,反复经呼吸道感染,亦可因再感染而发生浸润型肺结核(外源性感染),但较少见,亦不致发生菌血症。浸润型肺结核多为成年患者,起病缓慢,早期及病灶较小者,往往无明显症状及体征,常由健康检查或因其他原因作胸部X线检查而发现。临床症状视其病灶范围及人体反应性而定。病灶部位多在锁骨上下,X线显示为片状、絮状阴影,边缘模糊。当人体处于过敏状态,且有大量结核菌进入肺部时,病灶干酪样坏死、液化,进而形成空洞及病灶的支气管播散。浸润型肺结核伴大片干酪样坏死灶时,常呈急性进展,出现严重毒性症状,临床上称为干酪样(或结核性)肺炎。干酪样坏死灶部分消散后,周围形成纤维包膜;或空洞的引流支气管阻塞,空洞内干酪物难以排出,凝成球形病灶,称"结核球"。

当病变处于炎症渗出、细胞浸润,甚至干酪样坏死阶段,经恰当的抗结核化学治疗,炎症吸收消散,遗留细小的干酪样病灶经纤维包围,逐渐失水干燥,甚至钙化,成为残留的结节状病灶,称纤维硬结病灶或临床痊愈。有效的化学治疗能使空洞逐渐缩小、闭合,或空洞的组织缺损虽仍存在,而其中的结核菌已接近全部消灭,称"空洞开放愈合"。

四、慢性纤维空洞型肺结核 肺结核未及时发现或治疗不当,空洞长期不愈,空洞壁增厚,病灶出现广泛纤维化;随机体免疫力的高低波动,病灶吸收、修复与恶化、进展交替发生,成为慢性纤维空洞型肺结核。病灶常有反复支气管播散,病程迁延,症状时有起伏,痰中带有结核菌,为结核病的重要传染源。X线显示一侧或两侧单个或多个厚壁空洞(图 2-9-6),多伴有支气管播散病灶及明显的胸膜增厚。因肺组织纤维收缩,肺门被牵拉向上,肺纹呈垂柳状阴影,纵隔牵向病侧。邻近或对侧肺组织常有代偿性肺气肿,常并发慢性支气管炎、支气管扩张、继发感染或慢性肺源性心脏病。肺组织广泛破坏,纤维组织增生,进一步导致肺叶或全肺收缩("毁损肺")。此类改变均可视为继发性肺结核的后遗表现。

综上所述,肺结核的临床演变是人体与结核菌互相较量结局的反映。当人体抵抗力较强并进行正规治疗,病变可消散吸收,或硬结钙化而趋向痊愈;反之,若人体抵抗力低而又未能得到合理治疗,病变可干酪样坏死、液化、形成空洞而恶化发展。如病情反复,恶化及修复交替发生,新旧病灶可同时存在,并进一步合并肺气肿及肺源性心脏病。

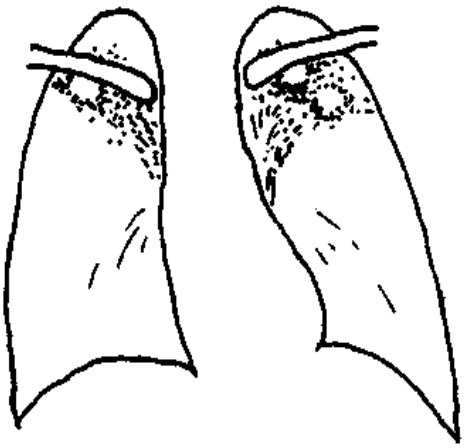


图 2-9-6 慢性纤维空洞型肺结核

【临床表现】 典型肺结核起病缓慢,病程较长,有低热、倦怠、食欲不振、咳嗽及少量咯血。但多数患者病灶轻微,无显著症状,经X线健康检查时偶被发现。亦有以突然咯血才被确诊,追溯其病史可有轻微的全身症状。少数患者因突然起

病及突出的毒性症状与呼吸道症状，而经X线检查确认为急性粟粒型肺结核或干酪样肺炎。老年肺结核患者，易被长年慢性支气管炎的症状所掩盖。偶见未被发现的重症肺结核，因继发感染而有高热，甚至已发展至败血症或呼吸衰竭才去就医。鉴于肺结核的临床表现常呈多样化，在结核病疫情已基本得到控制、发病率低的地区，医务人员在日常诊疗工作中尤应认识其不典型表现。

一、症状

（一）全身症状　表现为午后低热、乏力、食欲减退、消瘦、盗汗等。若肺部病灶进展播散，常呈不规则高热。妇女可有月经失调或闭经。

（二）呼吸系统症状　通常为干咳或带少量粘液痰，继发感染时，痰呈粘液脓性。约1/3患者有不同程度咯血，痰中带血多因炎性病灶的毛细血管扩张所致；中等量以上咯血，则与小血管损伤或来自空洞的血管瘤破裂有关。咯血后常有低热，可能因小支气管内残留血块吸收或阻塞支气管引起的感染；若发热持续不退，则应考虑结核病灶播散。有时硬结钙化的结核病灶可因机械性损伤血管，或合并支气管扩张而咯血。大咯血时可发生失血性休克；偶因血块阻塞大气道引起窒息。此时患者极度烦躁、心情紧张、挣扎坐起、胸闷气促、发绀，应立即进行抢救。

病灶炎症累及壁层胸膜时，相应胸壁有刺痛，一般多不剧烈，随呼吸及咳嗽而加重。慢性重症肺结核时，呼吸功能减退，常出现渐进性呼吸困难，甚至缺氧发绀。若并发气胸或大量胸腔积液，其呼吸困难症状尤为严重。

二、体征　早期病灶小或位于肺组织深部，多无异常体征。若病变范围较大，患侧肺部呼吸运动减弱，叩诊呈浊音，听诊时呼吸音减低，或为支气管肺泡呼吸音。因肺结核好发于肺上叶尖后段及下叶背段，故锁骨上下、肩胛间区叩诊略浊，咳嗽后偶可闻及湿啰音，对诊断有参考意义。肺部病变发生广泛纤维化或胸膜粘连增厚时，患侧胸廓常呈下陷、肋间隙变窄、气管移位与叩浊，对侧可有代偿性肺气肿征。

【实验室和其他检查】

一、结核菌检查　是确诊肺结核最特异性的方法，痰中找到结核菌是确诊肺结核的主要依据。涂片抗酸染色镜检快速简便，在我国非典型分枝杆菌尚属少见，故抗酸杆菌阳性，肺结核诊断基本即可成立。直接厚涂片阳性率优于薄涂片，为目前普遍采用。荧光显微镜检查适合于大量标本快速检查。无痰或儿童不会咳嗽，可采用清晨的胃洗液找结核菌，成人亦可通过纤支镜检查，或从其涮洗液中查找结核菌。痰菌阳性表明其病灶是开放性的，具有传染性。若排菌量多（每毫升10万个以上），直接涂片易呈阳性，为社会传染源。痰菌量较少（每毫升1万个以下），可用集菌法。

培养法更为精确，除能了解结核菌有无生长繁殖能力外，且可作药物敏感试验与菌型鉴定。结核菌生长缓慢，使用改良罗氏培养基，通常需4～8周才能报告。培养虽较费时，但精确可靠，特异性高，若涂片阴性或诊断有疑问时，培养尤其重要，培养菌株进一步作药物敏感性测定，可为治疗特别是复治时提供参考。

将标本在体外用聚合酶链反应（PCR）法，使所含微量结核菌DNA得到扩增，用电泳法检出。1个结核菌约含1fgDNA，40个结核菌即可有阳性结果。该法不必体外预培养，特异性强，2天即可出报告，快速、简便，并可鉴定菌型，不足之处是可能出现假阳

性或假阴性。

二、影像学检查 胸部X线检查可以发现肺内病变的部位、范围、有无空洞或空洞大小、洞壁厚薄等。X线对各类结核病变的透过度不同，通过X线检查大致能估计结核病灶的病理性质，并能早期发现肺结核，以及判断病情发展及治疗效果，有助于决定治疗方案。必须指出，不同病因引起的肺内病变，可能呈现相似的X线影像，故亦不能仅凭X线检查轻易确定肺结核的诊断。

X线摄片结合透视有助于提高诊断的准确性，可发现肋骨、纵隔、膈肌或被心脏遮盖的细小病灶，并能观察心、肺、膈肌的动态。

肺结核的常见X线表现包括：纤维钙化的硬结病灶，表现为密度较高、边缘清晰的斑点、条索或结节；浸润性病灶，表现为密度较淡，边缘模糊的云雾状阴影；干酪样病灶，表现为密度较高、浓淡不一，有环形边界透光区的空洞等。肺结核病灶通常在肺上部、单侧或双侧，存在时间较长，且有多种不同性质的病灶混合存在及肺内播散迹象。

凡X线胸片上显示渗出性或渗出增殖性病灶、干酪样肺炎、干酪样病灶、空洞（除净化空洞外），均提示为活动性病变；增殖性病变、纤维包裹紧密的干酪硬结灶及纤维钙化灶等，均属非活动性病变。活动性病灶的痰中仍可找到结核菌。由于肺结核病变多为混合性，在未达到完全增殖或纤维钙化时，均仍应考虑为活动性。

胸部CT检查对于发现微小或隐蔽性病变，了解病变范围及肺病变鉴别等方面均有帮助。

三、结核菌素（简称结素）试验 是诊断结核感染的参考指标。

旧结素（old tuberculin，OT）是结核菌的代谢产物，由液体培养长出的结核菌提炼而成，主要含有结核蛋白。OT抗原不纯，可能引起非特异性反应。在人群中作普查时，可用1:2000的OT稀释液0.1ml（5IU），在左前臂屈侧作皮内注射，经48～72小时测量皮肤硬结直径，如小于5mm为阴性，5～9mm为弱阳性（提示结核菌或结核分枝杆菌感染），10～19mm为阳性反应，20mm以上或局部出现水泡与坏死者为强阳性反应。

结素的纯蛋白衍化物（purified protein derivative，PPD）由旧结素滤液中提取结核蛋白精制而成，为纯结素，不产生非特异性反应。国际上常用的PPD-RT_{23}，已经取代OT。我国从人型结核菌制成PPD（PPD-C）及从卡介苗制成BCG-PPD，纯度均较好，已广泛用于临床诊断，皮内注射0.1ml（5IU）硬结平均直径≥5mm为阳性反应。结素试验除引起局部皮肤反应外，偶可引起全身反应。临床诊断通常使用5IU，如无反应，可在一周后再用5IU（产生结素增强效应），如仍为阴性，大致可除外结核感染。

结素试验仍是结核病综合诊断中常用手段之一，有助于判断有无结核菌感染。若呈强阳性反应，常表示为活动性结核病。结素试验阳性反应仅表示曾有结核感染，并不一定现在患病。我国城市成年居民曾患结核感染率在60%以上，故用5IU结素进行检查，其一般阳性结果意义不大。结素试验对婴幼儿的诊断价值较成人为大，因年龄越小，自然感染率越低；3岁以下强阳性反应者，应视为有新近感染的活动性结核病，有必要进行治疗。如果2年内结素反应从＜10mm增加至10mm以上，并增加6mm以上时，可认为有新感染。

结素试验阴性反应除表示没有结核菌感染外，尚应考虑以下情况。结核菌感染后

需4～8周才建立充分变态反应，在该变态反应产生之前，结素试验可呈阴性。应用糖皮质激素等免疫抑制药物，或营养不良、麻疹、百日咳等患者，结素反应亦可暂时消失。严重结核病及各种重危患者对结素无反应，或仅出现弱阳性，与人体免疫力及变态反应暂时受抑有关，待病情好转，可转为阳性反应。其他如淋巴细胞免疫系统缺陷（如白血病、淋巴瘤、结节病、艾滋病等）患者或年老体衰者的结素反应亦常为阴性。

四、其他检查 结核病患者血像通常无改变，严重病例常有继发性贫血，急性粟粒型肺结核时白细胞总数减低或出现类白血病反应。血沉增快常见于活动性肺结核，但并无特异性诊断价值，血沉正常亦不能排除活动性肺结核。患者无痰或痰菌阴性而需与其他疾病鉴别时，用酶联免疫吸附试验（ELISA法）检出患者血清中特异性抗体，可能对肺外结核的诊断提供参考。纤支镜检查对于发现支气管内膜结核、了解有无肿瘤、吸取分泌物、解除阻塞或作病原菌及脱落细胞检查，以及取活组织作病理检查等，均有重要诊断价值。浅表淋巴结活检，有助于结核的鉴别诊断。

近年来，应用分子生物学及基因工程技术，以非培养方法来检出与鉴定临床标本中的结核菌，展示其敏感、快速及特异性高等优点，如核酸探针（DNA probe）、染色体核酸指纹术等。

【诊断】 痰结核菌检查不仅是诊断肺结核的主要依据，亦是考核疗效、随访病情的重要指标。肺结核病患者痰液可呈间歇排菌，故应连续多次查痰。X线检查是诊断肺结核的必要手段，对早期诊断、确定病变部位、范围、性质、了解其演变及选择治疗等均具有重要价值。

在临床诊断中，我国现用的分类法包括四部分，即肺结核类型、病变范围及空洞部位、痰菌检查、活动性及转归。

一、肺结核分为五型 Ⅰ型：原发性肺结核；Ⅱ型：血行播散型肺结核；Ⅲ型：浸润型肺结核；Ⅳ型：慢性纤维空洞型肺结核；Ⅴ型：结核性胸膜炎（见本篇第十三章）。

二、病变范围及空洞部位 按右、左侧，分上、中、下肺野记述。右侧病变记在横线以上，左侧病变记在横线以下。一侧无病变者，以"（－）"表示。以第2和第4前肋下缘内端将两肺分为上、中、下肺野。有空洞者，在相应肺野部位加"0"号。

三、痰结核菌检查 痰菌阳性或阴性，分别以（＋）或（－）表示，以"涂"、"集"或"培"分别代表涂片、集菌或培养法。患者无痰或未查痰者，注明"无痰"或未查。

四、活动性及转归 在判定肺结核的活动性及转归时，应综合患者的临床表现、肺部病变、空洞及痰菌等。按肺结核病变的活动程度可将其分为三期：

（一）进展期 应具备下述一项：新发现的活动性病变；病变较前恶化、增多；新出现空洞或空洞增大；痰菌阳性。

（二）好转期 具有以下一项为好转：病变较前吸收；空洞闭合或缩小；痰菌转阴。

（三）稳定期 病变无活动性改变，空洞闭合，痰菌连续阴性（每月至少查痰1次）达6个月以上。如空洞仍存在，则痰菌需连续阴性1年以上。

开放性肺结核是指肺结核进展期与部分好转期患者，其痰中经常有结核菌排出，具有较强的传染性，故必须隔离治疗。

活动性肺结核是指渗出性浸润病变或变质性病变如干酪样坏死、空洞形成、支气管

播散及血行播散粟粒型结核，临床上症状比较突出。进展期与好转期均属活动性肺结核，其中进展期患者除少数（如急性血行播散粟粒型结核）外，几乎均有排菌。部分好转期患者亦仍排菌，均属开放性肺结核。另一部分好转期患者痰菌阴性则不属开放性。活动性肺结核凡痰中排菌者均需隔离治疗。

稳定期患者属非活动性肺结核，列为初步临床治愈；若经观察两年，病变仍稳定与痰菌持续阴性，可视为临床治愈；如仍有空洞存在，则需观察3年以上，如无变化，亦可视为临床治愈。

诊断举例：浸润型肺结核$\frac{\text{上}0\text{中}}{\text{中}}$涂(+)进展期

【鉴别诊断】 肺结核的临床与X线表现，常与多种非结核性肺病相似，甚易误诊。必须强调认真根据病史、相关实验室检查资料、X线片等综合分析，必要时尚需动态观察、审慎鉴别。

一、肺癌 中央型肺癌常有痰中带血，肺门附近有阴影，与肺门淋巴结结核相似。周围型肺癌可呈球状、分叶状块影，需与结核球鉴别。肺癌多见于40岁以上嗜烟男性；常无明显毒性症状，多有刺激性咳嗽、胸痛及进行性消瘦。X线胸片示结核球周围可有卫星病灶、钙化，而癌肿病灶边缘常有切迹、毛刺。胸部CT扫描对鉴别两者常有帮助，中央型肺癌的CT所见有支气管内软组织密度块影附着在一侧增厚支气管壁上，肿块轮廓不规整、肺段及肺叶支气管不规则狭窄、纵隔淋巴结肿大等。结合痰结核菌、脱落细胞检查及通过纤支镜检查及活检等，常能及时鉴别。肺癌与肺结核的并存，亦需注意发现。临床上难以完全排除肺癌者，结合具体情况，必要时可考虑剖胸探查，以免贻误治疗时机。

二、肺炎 典型肺炎球菌肺炎与浸润型肺结核区别不难。而病情进展较快的浸润型肺结核，扩大到整个肺叶，形成干酪样肺炎，易被误诊为肺炎球菌肺炎。前者起病急骤、高热、寒战、胸痛伴气急，咳铁锈色痰，X线征象病变常局限于一叶，抗生素治疗有效。干酪样肺炎则多有结核中毒症状，起病较慢，咳黄色粘液痰，X线征象病变多位于右上叶，可波及右上叶尖、后段，呈云絮状、密度不均，可出现虫蚀样空洞，抗结核治疗有效，痰中易找到结核菌。

有轻度咳嗽、低热的支原体肺炎、病毒性肺炎或过敏性肺炎（嗜酸性粒细胞肺浸润症）在X线上的炎症征象，与早期浸润型肺结核相似，对这类一时难以鉴别的病例，不宜急于抗结核治疗。支原体肺炎通常在短时间内（2～3周）可自行消散；过敏性肺炎的肺内浸润阴影常呈游走性，血中嗜酸性粒细胞增多。

三、肺脓肿 肺脓肿空洞多见于肺下叶，脓肿周围的炎症浸润较严重，空洞内常有液平面。肺结核空洞则多发生在肺上叶，空洞壁较薄，洞内很少有液平面。此外，肺脓肿起病较急，高热，大量脓痰，痰中无结核菌，但有多种其他细菌，血白细胞总数及嗜中性粒细胞增多，抗生素治疗有效。慢性纤维空洞型肺结核合并感染时易与慢性肺脓肿混淆，后者痰结核菌阴性。

四、支气管扩张 有慢性咳嗽、咯痰及反复咯血史，需与慢性纤维空洞型肺结核鉴别。但支气管扩张的痰结核菌阴性，X线胸片多无异常发现或仅见局部肺纹理增粗或

卷发状阴影,CT 有助确诊。

五、慢性支气管炎 老年慢支症状酷似慢性纤维空洞型肺结核、且近年来老年人肺结核的发病率有所增高,需认真鉴别两者,及时 X 线检查有助确诊。

六、其他发热性疾病 各型肺结核常有不同类型的发热,因此肺结核常是临床上发热原因不明的主要鉴别之一。伤寒、败血症、白血病、纵隔淋巴瘤及结节病等与结核病有诸多相似。伤寒有高热、血白细胞计数减少及肝脾大等临床表现,易与急性粟粒型结核混淆。但伤寒热型常呈稽留热,有相对缓脉、皮肤玫瑰疹,血清伤寒凝集试验阳性,血、粪便伤寒杆菌培养阳性。败血症起病急、寒战及弛张热型,白细胞及中性粒细胞增多,常有近期皮肤感染,疮疖挤压史或尿路、胆道等感染史,皮肤常见瘀点,病程中出现迁徙病灶或感染性休克,血或骨髓培养可发现致病菌。急性粟粒型肺结核有发热、肝脾大,起病数周后出现特异性 X 线表现。偶见血象呈类白血病反应或单核细胞异常增多,需与白血病鉴别。后者多有明显出血倾向,骨髓涂片及动态 X 线胸片随访有助确立诊断。成人支气管淋巴结核常表现为发热及肺门淋巴结肿大,应与结节病、纵隔淋巴瘤等鉴别。结核病患者结素试验阳性,抗结核治疗有效;而淋巴瘤发展迅速,常有肝脾及浅表淋巴结肿大,确诊常需依赖活检。结节病通常不发热,肺门淋巴结肿大多为双侧性,结素试验阴性,糖皮质激素治疗有效,必要时应作活检以明确诊断。

以上所举,仅是少数主要的常见疾病,在具体鉴别时既需要全面掌握与分析患者具备的肺结核的诊断依据,又应熟悉此类易被混淆疾病的特点。尽量做到检查既要有针对性,又要认真动态观察与严格对比与判断。

【并发症】 广泛应用抗结核药物治疗以来,肺结核管道播散的并发症,如喉、肠结核已很少见。肺内空洞及干酪样病变靠近胸膜部位破溃时,可引起结核性脓气胸。渗出性胸膜炎的胸水,如未及时治疗,亦可逐渐干酪化甚至变为脓性,成为结核性脓胸。慢性纤维空洞型肺结核或一侧肺毁损,并发肺气肿、肺大疱,可引起自发性气胸,亦可导致慢性肺源性心脏病,甚至心肺功能衰竭。肺结核病灶反复进展及纤维化,致使肺内支气管正常结构遭受破坏,可引起继发性支气管扩张,常反复咯血。

原发性感染时结核菌随血行分布,潜伏在其他器官,一旦人体免疫力极度减弱,可产生该器官的结核病,常见的有淋巴结、脑膜、骨及泌尿生殖器官结核等。

艾滋病容易继发结核菌或非结核分枝杆菌感染,有些发达国家结核病疫情原已显著下降,但由于艾滋病的流行,卡氏肺孢子虫、巨细胞病毒感染以及结核病患者有所增多。而发展中国家在人体免疫缺陷病毒(HIV)感染及艾滋病患者中,主要并发症是结核菌感染,常见的是原有的陈旧性结核病灶复燃(内源性复发)。同时患有肺结核与艾滋病,其诊断困难,疗效差,病死率高。

【预防】 控制传染源、切断传染途径及增强免疫力、降低易感性等,是控制结核病流行的基本原则。卡介苗可保护未受感染者,使受感染后不易发病,即使发病也易愈合。有效化学药物治疗(化疗)对已患病者,能使痰菌较快阴转,但在其阴转之前,尚须严格消毒隔离,避免传染。为此,抓好发现患者、正确治疗与接种卡介苗等均至关重要,各级防治网可为落实上述各项措施提供保证。

一、防治系统 建立与健全各级防痨组织是防治工作的关键。防治机构(卫生防

疫站、结核病防治所)的工作包括:调查结核病流行情况、制订防治规划、开展宣传教育、培训防治骨干以及评估防治效果与经验交流等。应将结核病纳入初级基层卫生保健,使防治工作落实到广大农村。

二、发现患者 结核病的传染源是排菌患者。一个涂片阳性排菌者,每年可传染5~10人。因此,当前全球的防治策略,是将发现与治愈涂片阳性(排菌)肺结核患者作为主要问题。治愈排菌患者,有助于控制传染源及改善疫情。

无症状患者,须主动寻找。集体肺部X线检查可发现早期患者,但大多仍因某些症状就诊后才发现,可疑者应进一步作查痰等相关检查。对结素强阳性儿童的家庭成员,或痰涂片阳性而未经治疗者的密切接触者进行检查,常可发现肺结核患者。有的患者有症状而就诊于综合医院,经X线检查确诊,是我国目前发现患者的主要渠道。确诊病例应及时合理化疗或介绍至结核病防治机构接受督导化疗,定期随访,直至痊愈。

三、管理患者 对肺结核患者进行登记,加强管理。结核病需长期治疗,因此,寻求一种安全、有效、顺应性好、不易产生耐药且经济的抗结核病疗法很重要。WHO于1995年提出"控制传染源"和"监督治疗+短程化学治疗"(directly observed treatment + short course chemotherapy,DOTS)的战略,其优越性在于增进医患双方合作,对非住院患者实行经济、统一、制度化的全面监督化学治疗。我国及其他一些国家采用DOTS疗法取得的经验认为,DOTS应将治疗结核病主要责任落实到医务工作者身上,从而可保证患者规律用药,提高治愈率。

四、治疗场所 合理的抗结核药物治疗不仅可治愈结核病,且使痰菌阴转,消除传染源。高效抗结核药物在家中或在医院治疗效果同样满意。目前仅少数症状严重或有并发症者,才需短期住院。

五、卡介苗接种 卡介苗(BCG)是活的无毒力牛型结核菌疫苗,接种后可使人体产生对结核菌的获得性免疫力。其接种对象是未受感染的新生儿、儿童及青少年。已受结核菌感染者(结素试验阳性)已无必要接种。

卡介苗不能预防感染,但能减轻感染后的发病与病情。新生儿及婴幼儿接种卡介苗后,较未接种过的同龄人群结核病发病率减少约80%,其保护力可维持5~10年。卡介苗的免疫是"活菌免疫",接种后,随活菌在人体内逐渐减少,免疫力随之减低,故隔数年对结素反应阴性者尚需复种。复种对象为城市和农村中7岁、农村中12岁儿童。卡介苗的免疫效果是肯定的,但亦是相对的。

建国以来,我国大规模推广接种卡介苗,使儿童急性粟粒型结核及结核性脑膜炎的发病率与死亡率均大幅度下降。由于不直接减少社会源(儿童患者痰菌多呈阴性),故对总的人群结核病疫情无多大影响。

接种方法:液体菌苗的有效期为4~6周,冻干菌苗有效期1年。菌苗应在低温(2~10℃)及避光条件下运输、保存("冷链");不可用过期失效菌苗。接种部位一律取左上臂三角肌外缘下端。常用皮内注射法,接种后结素反应阳转率高达90%以上。接种卡介苗后2~3周,一般局部出现红肿、破溃,数周内自行结痂痊愈。

【治疗】 抗结核化学药物治疗对控制结核病起决定性作用,合理化疗可使病灶内细菌消灭,最终达到痊愈。休息与营养疗法仅起辅助作用。

一、抗结核化学药物治疗(简称化疗)

(一) 化疗原则　化疗的主要作用在于缩短传染期、降低死亡率、感染率及患病率。对于每个具体患者,则为达到临床及生物学治愈的主要措施,合理化疗是指对活动性结核病坚持早期、联用、适量、规律和全程使用敏感药物的原则。所谓早期主要指早期治疗患者,一旦发现和确诊后立即给药治疗;联合是指根据病情及抗结核药的作用特点,联合两种以上药物,以增强与确保疗效;适量是指根据不同病情及不同个体规定不同给药剂量;规律即患者必须严格按照化疗方案规定的用药方法,有规律地坚持治疗,不可随意更改方案或无故随意停药,亦不可随意间断用药;全程乃指患者必须按照方案所定的疗程坚持治满疗程,短程化疗通常为6~9个月。一般而言,初治患者按照上述原则规范治疗,疗效高达98%,复发率低于2%。

活动性肺结核是化疗的适应证。对硬结已久的病灶则不需化疗。至于部分硬结、痰菌阴性者,可观察一阶段,若X线病灶无活动表现、痰菌仍阴性、又无明显结核毒性症状,亦不必化疗。

1. 早期、联用、适量、规律和全程用药　活动性病灶处于渗出阶段,或有干酪样坏死,甚至形成空洞,病灶内结核菌以A群菌为主,生长代谢旺盛,抗结核药物常可发挥最大的杀菌或抑菌作用。病灶局部血运丰富、药物浓度亦当,有助于促使炎症成分吸收、空洞缩小或闭合、痰菌转阴。故对活动性病灶早期合理化疗,效果满意。

实验证明肺内每1g干酪灶或空洞组织中约有结核菌10^6-10^{10}个。从未接触过抗结核药物的结核菌,对药物的敏感性并不完全相同。大约每10^5-10^6个结核菌中可有1个菌因为基因突变而对异烟肼或链霉素耐药。同时对该两种药物均耐药者约在10^{11}个结核菌中仅1个,同时耐3种药物的菌则更少。可见如单用一种药物治疗,虽可消灭大部分敏感菌,但有可能留下少数耐药菌继续繁殖,最终耐药菌优势生长。如联用两种或两种以上药物,耐药菌减少,效果较单药为佳。

用药剂量要适当。药量不足,组织内药物难以达到有效浓度,且细菌易产生继发性耐药。药量过大则易产生不良反应。结核菌生长缓慢,有时仅偶尔繁殖(B、C菌群),因此应使药物在体内长期保持有效浓度。规律地全程用药,不过早停药,是化疗成功的关键。

2. 药物与结核菌　血液中(包括巨噬细胞内)药物浓度在常规剂量下,达到试管内最低抑菌浓度(MIC)的10倍以上时才能起杀菌作用,否则仅有抑菌作用。常规用量的异烟肼及利福平在细胞内外均能达到该水平,称全杀菌剂。链霉素及吡嗪酰胺亦是杀菌剂,但链霉素在偏碱的环境中才能发挥最大作用,且很少渗入吞噬细胞,对细胞内结核菌无效。吡嗪酰胺虽可渗入吞噬细胞,但仅在偏酸性环境中才有杀菌作用,故两者都只能作为半杀菌剂。乙胺丁醇、对氨基水杨酸钠等均为抑菌剂,常规剂量时药物浓度均不能达到MIC的10倍以上,加大剂量则容易发生不良反应。

早期病灶内的结核菌大部分在细胞外,此时异烟肼的杀菌作用最强,链霉素次之。炎症使组织局部pH下降,细菌代谢减慢(C菌群),连同一些被吞噬在细胞内的结核菌(B菌群),均对利福平及吡嗪酰胺敏感。杀灭此类残留菌(B菌群),有助于减少日后复发。

（二）化疗方法

1.“标准”化疗与短程化疗　过去常规采用12～18个月疗法，称“标准”化疗，但因疗程过长，许多患者不能完成，疗效受到限制。自利福平问世后，与其他药物联用，发现6～9个月疗法（短程化疗）与标准化疗效果相同，故目前广泛采用短程化疗，但该方案中要求必须包括两种杀菌药物，异烟肼及利福平，具有较强杀菌（对A菌群）及灭菌（对B、C菌群）效果。

2. 间歇用药、两阶段用药　实验表明，结核菌与药物接触数小时后，常延缓数天生长。因此，有规律地每周用药3次（间歇用药），能达到与每天用药同样的效果。在开始化疗的1～3个月内，每天用药（强化阶段），以后每周3次间歇用药（巩固阶段），其效果与每日用药基本相同，有利于监督用药，保证完成全程化疗。使用每周3次用药的间歇疗法时，仍应联合用药，每次异烟肼、利福平、乙胺丁醇等剂量可适当加大；但链霉素、对氨基水杨酸钠、乙硫异烟胺等不良反应较多，每次用药剂量不宜增加（表2-9-1）。

表2-9-1　常用抗结核药物成人剂量和主要不良反应

药名	缩写	每日剂量(g)	间歇疗法一日量(g)	制菌作用机制	主要不良反应
异烟肼	H,INH	0.3	0.6～0.8	DNA合成	周围神经炎、偶有肝功能损害
利福平	R,RFP	0.45～0.6*	0.6～0.9	mRNA合成	肝功能损害、过敏反应
链霉素	S,SM	0.75～1.0△	0.75～1.0	蛋白合成	听力障碍、眩晕、肾功能损害
吡嗪酰胺	Z,PZA	1.5～2.0	2～3	吡嗪酸抑菌	胃肠道不适、肝功能损害、高尿酸血症、关节痛
乙胺丁醇	E,EMB	0.75～1.0**	1.5～2.0	RNA合成	视神经炎
对氨基水杨酸钠	P,PAS	8～12***	10～12	中间代谢	胃肠道不适，过敏反应、肝功能损害
丙硫异烟胺	1321Th	0.5～0.75	0.5～1.0	蛋白合成	胃肠道不适、肝功能损害
卡那霉素	K,KM	0.75～1.0△	0.75～1.0	蛋白合成	听力障碍、眩晕、肾功能损害
卷曲霉素	Cp,CPM	0.75～1.0△	0.75～1.0	蛋白合成	听力障碍、眩晕、肾功能损害

注：* 体重＜50kg用0.45，≥50kg用0.6；S、Z、Th用量亦按体重调节；** 前2个月25mg/kg，其后减至15mg/kg；*** 每日分2次服用（其它药均为每日一次）；△老年人每次0.75g。

3. 督导用药　抗结核用药至少半年，偶需长达一年半，患者常难以坚持。医护人员按时督促用药，加强访视，取得患者合作尤为必要。强化阶段每日一次用药，即可形成高峰血药浓度，较每日分次用药疗效尤佳，且方便患者，提高患者坚持用药率及完成全程。

（三）抗结核药物　理想的抗结核药物具有杀菌、灭菌或较强的抑菌作用，毒性低，不良反应少，价廉、使用方便，药源充足；经口服或注射后药物能在血液中达到有效浓度，并能渗入吞噬细胞、腹膜腔或脑脊液内，疗效迅速而持久。

1. 异烟肼（isoniazid,H）　具有杀菌力强、可以口服、不良反应少、价廉等优点。其作用主要是抑制结核菌脱氧核糖核酸（DNA）的合成，并阻碍细菌细胞壁的合成。口服后，吸收快，渗入组织，通过血脑屏障，杀灭细胞内外的代谢活跃或静止的结核菌。胸水、干酪样病灶及脑脊液中的药物浓度亦相当高。常用剂量为成人每日300mg（或每日

4～8mg/kg)，一次口服；小儿每日 5～ 10mg/kg(每日不超过 300mg)。结核性脑膜炎及急性粟粒型结核时剂量可适当增加(加大剂量时有可能并发周围神经炎，可用维生素 B_6 每日 300mg 预防；但大剂量维生素 B_6 亦可影响异烟肼的疗效，故使用一般剂量异烟肼时，无必要加用维生素 B_6)，待急性毒性症状缓解后可恢复常规剂量。异烟肼在体内通过乙酰化灭活，乙酰化的速度常有个体差异，快速乙酰化者血药浓度较低，有认为间歇用药时须增加剂量。

本药常规剂量很少发生不良反应，偶见周围神经炎、中枢神经系统中毒(兴奋或抑制)、肝脏损害(血清丙氨酸氨基转移酶升高)等。单用异烟肼 3 个月，痰菌耐药率可达 70%。

2. 利福平(rifampin，R)　为利福霉素的半合成衍生物，是广谱抗生素。其杀灭结核菌的机制在于抑制菌体的 RNA 聚合酶，阻碍其 mRNA 合成。利福平对细胞内、外代谢旺盛及偶尔繁殖的结核菌(A、B、C 菌群)均有作用，常与异烟肼联合应用。成人每日 1 次，空腹口服 450～600mg。本药不良反应轻微，除消化道不适、流感症候群外，偶有短暂性肝功能损害。长效利福霉素类衍生物如利福喷丁(rifapentine，DL473)在人体内半衰期长，每周口服一次，疗效与每日服用利福平相仿。螺旋哌啶利福霉素(ansamycin，LM427，利福布丁)对某些已对其它抗结核药物失效的菌株(如鸟复合分枝杆菌)的作用较利福平强。

3. 链霉素(streptomycin，S)　为广谱氨基糖苷类抗生素，对结核菌有杀菌作用，能干扰结核菌的酶活性，阻碍蛋白合成。对细胞内的结核菌作用较小。剂量：成人每日肌肉注射 1g(50 岁以上或肾功能减退者可用 0.5～0.75g)。间歇疗法为每周 2 次，每次肌肉注射 1g。妊娠妇女慎用。

链霉素的主要不良反应为第 8 对颅神经损害，表现为眩晕、耳鸣、耳聋，严重者应及时停药，肾功能严重减损者不宜使用。其他过敏反应有皮疹、剥脱性皮炎、药物热等，过敏性休克较少见。单独用药易产生耐药性。其他氨基糖苷类抗生素，如卡那霉素、卷曲霉素、紫霉素等虽亦有抗结核作用，但效果均不及链霉素，不良反应相仿。

4. 吡嗪酰胺(pyrazinamide，Z)　能杀灭吞噬细胞内、酸性环境中的结核菌。剂量：每日 1.5g，分 3 次口服。偶见高尿酸血症、关节痛、胃肠不适及肝损害等不良反应。

5. 乙胺丁醇(ethambutol，E)　对结核菌有抑菌作用，与其他抗结核药物联用时，可延缓细菌对其他药物产生耐药性。剂量：25mg/kg，每日 1 次口服，8 周后改为 15mg/kg，不良反应甚少为其优点，偶有胃肠不适。剂量过大时可引起球后视神经炎、视力减退、视野缩小、中心盲点等，一旦停药多能恢复。

6. 对氨基水杨酸钠(sodium para-aminosalicylate，P)　为抑菌药，与链霉素、异烟肼或其他抗结核药联用，可延缓对其他药物发生耐药性。其抗菌作用可能在结核菌叶酸的合成过程中与对氨苯甲酸(PABA)竞争，影响结核菌的代谢。剂量：成人每日 8～12g，每 2～3 次口服。不良反应有食欲减退、恶心、呕吐、腹泻等。本药饭后服用可减轻胃肠道反应，亦可每日 12g 加于 5%～10% 葡萄糖液 500ml 中避光静脉滴注，1 个月后仍改为口服。

(四) 化疗方案　视病情轻重、有无痰菌和细菌耐药情况，以及经济状况、药源供应

等，选择化疗方案。无论选择何种，必须符合前述化疗原则方能奏效。

1. 初治方案　未经抗结核药物治疗的病例中，有的痰涂片结核菌阳性(涂阳)，病情较重，有传染性；也有的涂片阴性，病变范围不大，所用化疗方案亦有强弱不同。

初治涂阳病例，不论其培养是否为阳性，均可用以异烟肼(H)、利福平(R)及吡嗪酰胺(Z)组合为基础的6个月短程化疗方案。痰菌常很快转阴，疗程短，便于随访管理。

(1)前2个月强化期用链霉素(或乙胺丁醇)、异烟肼、利福平及吡嗪酰胺，每日1次；后4个月继续用异烟肼及利福平，每日1次，以2S(E)HRZ/4HR表示。

(2)亦可在巩固期隔日用药(即每周用药3次)，以2S(E)HRZ/$4H_3R_3$。(右下角数字为每周用药次数)。

(3)亦可全程间歇用药，以$2S_3(E_3)H_3R_3Z_3/4H_3R_3$表示。

(4)强化期用异烟肼、链霉素及对氨基水杨酸钠(或乙胺丁醇)，巩固期用2种药10个月，以2HSP(E)/10HP(E)表示。

(5)强化期1个月用异烟肼、链霉素，巩固期11个月每周用药2次，以1HS/$11H_2S_2$表示。

以上(1)、(2)、(3)为短程化疗方案，(4)、(5)为"标准方案"。若条件许可，尽量使用短程化疗方案。

初治涂阴培阴患者，除粟粒性肺结核或有明显空洞患者可采用初治涂阳的方案外，可用以下化疗方案：①2SHRZ/$2H_2R_2$；②$3H_2R_2Z_2/2H_2R_2$(全程隔日应用)；③1SH/11HP(或E)。

对初治患者，国际防痨及肺病联合会推荐的适用于国家防痨的化学方案(表2-9-2)，可供制订治疗方案时参考。

表2-9-2　国家防痨规划的结核病化疗方案

疗　程	化疗方案	疗　程	化疗方案
6个月	2RHZ/4RH 2ERHZ/4RH或$4R_2H_2$ 2SRHZ/4RH或$4R_2H_2$	8个月	2SRHZ/6TH或6EH 2SRHZ/$6S_2H_2Z_2$

2. 复治方案　初治化疗不合理，结核菌产生继发耐药，痰菌持续阳性，病变迁延反复。复治病例应选择联用敏感药物。药物敏感试验有助于选择用药，但费时较久、费用较大。临床上多根据患者以往用药情况，选择过去未用过的或很少用过的，或曾规则联合使用过药物(可能其致病菌仍对之敏感)，另订方案，联合二种或二种以上敏感药物。

复治病例，一般可用以下方案：

(1)2S(E)HRZ/4HR，督促化疗，保证规律用药。6个月疗程结束时，若痰菌仍未转阴，巩固期可延长2个月。如延长治疗仍痰菌持续阳性，可采用下列复治方案。

(2)初治规则治疗失败的患者，可用$2S_3H_3Z_3E_3/6H_3R_3E_3$。

(3)慢性排菌者可用敏感的一线药与二线药联用，如卡那毒素(K)、丙硫异烟胺(1321Th)、卷曲霉素(Cp)，应严密观察药物不良反应，疗程以6～12个月为宜。氟喹诺

酮类有中等度抗结核作用，对常用药物已产生耐药的病例，可将其加入联用方案。若痰菌阴转，或出现严重不良反应，均为停药指征。

（五）病情判断与疗效考核、治疗失败

1. 病情与疗效考核　按病变的活动程度已如前述可分为进展期、吸收好转期及稳定期。一般吸收好转期及稳定期为病情好转，进展期为恶化。其判断应根据临床症状、X线表现及排菌情况综合分析。

(1)临床症状：注意观察有无午后低热、夜间盗汗、食欲不振、全身乏力、体重下降等结核恶化症状及其程度变化。此类症状减轻或消失提示病情好转；若症状显著或由轻度变重则表明病情恶化。此外，咳嗽、咳痰、咯血等呼吸系统症状的变化亦可作为参考。

(2)X线检查：是判断病情不可缺少的指标，亦是监测病情转归的重要依据，对无明显临床症状的患者则主要依靠X线检查，X线既可确定病灶位置、范围、性质，又可前后对照观察动态变化。云絮状浸润性病变吸收、消散、范围缩小；或转为密度增高、边界清楚的增殖性病变如纤维化、钙化；原有空洞缩小、闭合等均表示病情好转或痊愈。反之，由增殖性病变转为渗出性病变，或浸润性病变范围扩大，发生支气管播散或急性、亚急性血行播散，出现干酪样坏死病灶、空洞形成等均为病情恶化表现。

(3)痰菌：肺结核患者痰内排菌与否是判断病情程度及考核疗效的重要指标。且痰菌检查特异性高，较少受人为因素干扰。若痰菌持续阳性，则为开放性肺结核，提示病变活动程度高，且为结核病的社会传染源，对周围人群构成威胁。经治疗后反复检查，发现结核菌量减少或阴转，表明为好转期；如每月至少查痰1次，连续6个月均阴性，则表明进入稳定期。此后若再次出现排菌，为病变恶化的表现。血沉加速提示病变活跃、恶化；但活动性肺结核并非均有血沉增速，而病变好转，稳定期患者的血沉几乎均正常。

2. 治疗失败　疗程结束时痰菌未能阴转，或在疗程中转阳，X线显示病灶未吸收、稳定，而进一步恶化，均说明治疗失败，形成所谓难治性肺结核。究其产生原因，除感染耐药结核菌、用药不规范、间断用药或单药治疗外，尚与部分患者对化疗药物过敏，不能使用化疗药物或因化疗药物的严重不良反应难以坚持治疗、机体免疫力低下(HIV感染者)、体质极差等因素有关。

耐药结核病(DR-TB)特别是耐多药结核病(MDR-TB)的流行严重，正在使抗结核治疗面临新挑战。1994年WHO及国际防痨肺病联合会开始了抗结核药物耐药性监测全球规划，历时3年的工作结果显示，代表全世界20%人口的五大洲中35个国家的监测发现双耐HR的MDR-TB占2%～14%，大多数属于单药、不规则、不合理联合方案治疗等人为因素造成的继发性多药耐药。在结核病控制工作薄弱的国家，原发性多药耐药亦呈上升趋势。一旦发生耐多药结核病后，其所使用的化疗药物价贵、效差、不良反应严重，治疗费用可为新涂阳肺结核患者的100倍。坚持合理使用化疗方案，采取综合防治措施，提高机体免疫功能等，有助于防止耐药结核病的发生。

为有效地防止治疗失败，化疗方案必须正确制订，患者应在督导下坚持早期、适量、规律、全程联用敏感药物。只有在已发生严重不良反应或确已证实细菌已产生耐药性的情况下，才改换新的化疗方案。新方案应包括两种以上敏感药物。

二、对症治疗

（一）毒性症状　结核病的毒性症状在有效抗结核治疗1～2周内多可消失，通常不必特殊处理。干酪样肺炎、急性粟粒性肺结核、结核性脑膜炎有高热等严重结核毒性症状，或结核性胸膜炎伴大量胸腔积液者，均应卧床休息及尽早使用抗结核药物。亦可在使用有效抗结核药物的同时，加用糖皮质激素（常用泼尼松，每日15～20mg，分3～4次口服），以减轻炎症及过敏反应，促进渗液吸收，减少纤维组织形成及胸膜粘连。待毒性症状减轻后，泼尼松剂量递减，至6～8周停药。糖皮质激素无抑菌作用，而能抑制机体免疫力，单独使用时有可能促使结核病变扩散。糖皮质激素对已形成的胸膜增厚及粘连并无作用。因此，应在有效的抗结核治疗基础上慎用。

（二）咯血　若仅痰中带血或小量咯血，以对症治疗为主，包括休息、止咳、镇静，常用药物有喷托维林、土根散、可待因、卡巴克络（安络血）等。年老体衰、肺功能不全者，慎用强镇咳药，以免因抑制咳嗽反射及呼吸中枢，使血块不能排出而引起窒息。要除外其他咯血原因，如二尖瓣狭窄、肺部感染、肺梗死、凝血机制障碍、自身免疫性疾病等。

中等或大量咯血时应严格卧床休息，胸部放置冰袋，并配血备用。取侧卧位，轻轻将存留在气管内的积血咳出。垂体后叶素10U加于20～30ml生理盐水或葡萄糖液中，缓慢静脉注入（15～20分钟），然后以10～40U于5%葡萄糖液500ml中静脉点滴维持治疗。垂体后叶素有收缩小动脉、包括心脏冠状动脉及毛细血管的作用，减少肺血流量，从而减轻咯血。该药尚可收缩子宫及平滑肌，故忌用于高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病的患者及孕妇。注射过快可引起恶心、便意、心悸、面色苍白等不良反应。

若咯血量过多，可酌情适量输血。大咯血不止者，可经纤支镜发现出血部位，用去甲肾上腺素2～4mg＋4℃生理盐水10～20ml局部滴入。或用支气管镜放置Fogarty气囊导管（外径1mm，充气0.5～5.0ml）堵塞出血部位止血。此外尚可用Kinoshita方法，用凝血酶或纤维蛋白原经纤支镜灌洗止血治疗，必要时应作好抢救的充分准备。反复大咯血用上述方法无效，对侧肺无活动性病变，肺功能储备尚可，又无明显禁忌证者，可在明确出血部位的情况下考虑肺叶、段切除术。

咯血窒息是咯血致死的主要原因，需严加防范，并积极准备抢救，咯血窒息前症状包括胸闷、气憋、唇甲发绀、面色苍白、冷汗淋漓、烦躁不安。抢救措施中应特别注意保持呼吸道通畅，采取头低脚高45°的俯卧位，轻拍背部，迅速排出积血，并尽快挖出或吸出口、咽、喉、鼻部血块。必要用硬质气管镜吸引、气管插管或气管切开，以解除呼吸道阻塞。

三、手术治疗　外科手术已较少应用于肺结核治疗。对大于3cm的结核球与肺癌难以鉴别时、复治的单侧纤维厚壁空洞、长期内科治疗未能使痰菌阴转者，或单侧的毁损肺伴支气管扩张、已丧失功能并有反复咯血或继发感染者，可作肺叶或全肺切除。结核性脓胸和（或）支气管胸膜瘘经内科治疗无效且伴同侧活动性肺结核时，宜作肺叶-胸膜切除术。手术治疗禁忌证有：支气管粘膜活动性结核病变，而又不在切除范围之内者；全身情况差或有明显心、肺、肝、肾功能不全者。

【预后】　肺结核的临床治愈与痊愈有不同的含义。肺结核病变经治疗或轻微病变未经治疗均可愈合。其愈合方式因病变性质、范围、类型、治疗合理与否及机体免疫功能等差异而有不同。愈合方式有以下几种：①吸收（消散），渗出性病变因肺组织结构未

破坏可完全吸收(消散)而痊愈;②纤维化,病变吸收过程中伴纤维组织增生,嗜银成纤维细胞显著增多并发生胶原纤维化,最后形成条索状或星芒状瘢痕而愈合;③钙化,指干酪样坏死性结核时,当机体抵抗力增强,病灶中结核菌低下,繁殖力减弱时,碳酸钙和磷酸钙沉积于坏死灶内,病灶失水、干燥而形成钙化;④形成纤维干酪灶,较大干酪样病变不易完全吸收或纤维化、钙化,而是由灶周增生的纤维与肉芽组织包绕,形成纤维干酪灶,较大的成为结核瘤,虽可长期稳定,但病灶内可长期有静止或冬眠状态的结核菌存活,而药物又难以渗透至病灶内发挥杀灭细菌作用,成为复燃的根源;⑤空洞愈合,空洞形成是干酪样坏死病变液化后排空所致,其愈合可由周围纤维增生并渐收缩而使之闭合;亦可因与空洞相通的支气管阻塞,洞内空气吸收,使洞壁纤维化与坏死组织机化而闭合。此种愈合并不可靠,其内常有结核菌长期生存,空洞内壁有支气管上皮延伸被覆,称净化空洞或开放愈合。

肺结核的临床治愈是指上述各种形式的愈合而使病灶稳定,并停止排菌、结核毒性症状完全消失,但病灶内仍可能有结核菌存活,尤其是纤维干酪灶及支气管阻塞形成的空洞闭合,常有静止状态的结核菌潜伏生存,一旦机体抵抗力下降,结核菌有再次活跃的可能,并繁殖而造成复燃与播散,此种情况并非真正的痊愈,故仅能称为临床治愈。

肺结核痊愈是指病灶彻底消除,包括完全吸收或手术切除,或在上述种种形式的愈合后确证病灶内已无结核菌存活,亦即病理学上的真正的治愈,才能称结核病痊愈。

(王曾礼)

第十章　间质性肺疾病

第一节　概　　述

间质性肺疾病(interstitial lung disease,ILD)是以弥漫性肺实质、肺泡炎和间质纤维化为病理基本改变,以活动性呼吸困难、X线胸片弥漫阴影、限制性通气障碍、弥散功能(DLCO)降低和低氧血症为临床表现的不同类疾病群构成的临床-病理实体的总称。ILD可呈急性、亚急性及慢性经过。急性期以损伤或炎症病变为主,慢性期以纤维化病变为主。

【肺间质的概念】 肺实质指各级支气管和肺泡结构。肺间质是指肺泡间及终末气道上皮以外的支持组织,包括血管及淋巴管组织。正常的肺间质主要包括两种成分:细胞及细胞外基质。

一、细胞成分 在肺间质内体积比方面,约75%是细胞成分,其中约30%～40%是间叶细胞;其余是炎症细胞及免疫活性细胞。间叶细胞包括:成纤维细胞、平滑肌细胞及血管周细胞等。成纤维细胞至少包括三种细胞:难以归类的间质细胞、成纤维细胞及肌纤维母细胞。炎症及免疫细胞包括:单核巨噬细胞(约占90%)和淋巴细胞(约占10%)以及很少量的肥大细胞等。淋巴细胞中主要是T淋巴细胞(约占淋巴细胞的3/4),少量(约7%～8%)是B细胞,其余为非T非B无效应的细胞(null cells,约占20%)。这些炎症细胞,特别是单核巨噬细胞可以产生许多化学介质或细胞因子,在肺的炎症病变的发病中起着重要作用。

二、细胞外基质(ECM) 分为两类主要成分,即细胞外基质及结缔组织纤维成分。后者主要是胶原纤维(约占70%),其次是弹性纤维;前者主要是基底膜,其他一些糖蛋白、层连蛋白、纤维连接蛋白以及其他基质蛋白或糖蛋白等。

在组织学上,相邻肺泡之间的空隙称间质腔,腔内有毛细血管及淋巴管分布(图2-10-1)。肺毛细血管壁表面有内皮细胞,其下为基底膜,内皮细胞之间的连接较为疏松,毗连处有宽窄不均的空隙,平均为4～5nm,最宽处可达20nm,液体和一些蛋白质颗粒可由此通过,进入间质腔内。毛细血管在间质腔内紧贴肺泡壁,其间一侧为间质薄层腔,保证血液和气体有高的换气效率;另一侧为厚层腔,用于间质液贮存和血管-间质腔-肺泡之间的液体移动的调节。在间质腔内分布的淋巴终末端,可到达肺泡周围肺毛细血管网络空隙,吸引间质腔内的水分和蛋白质,维持间质腔的储水量,防止间质以至肺泡水肿。

ILD的主要病变已非解剖学的肺间质,还要包括肺泡上皮细胞、血管内皮细胞等肺实质。其病变部位也不仅限于肺泡壁,也可以波及细支气管。

【发病机制】 ILD确切的发病机制尚未完全阐明,但不同病种的肺间质纤维化改

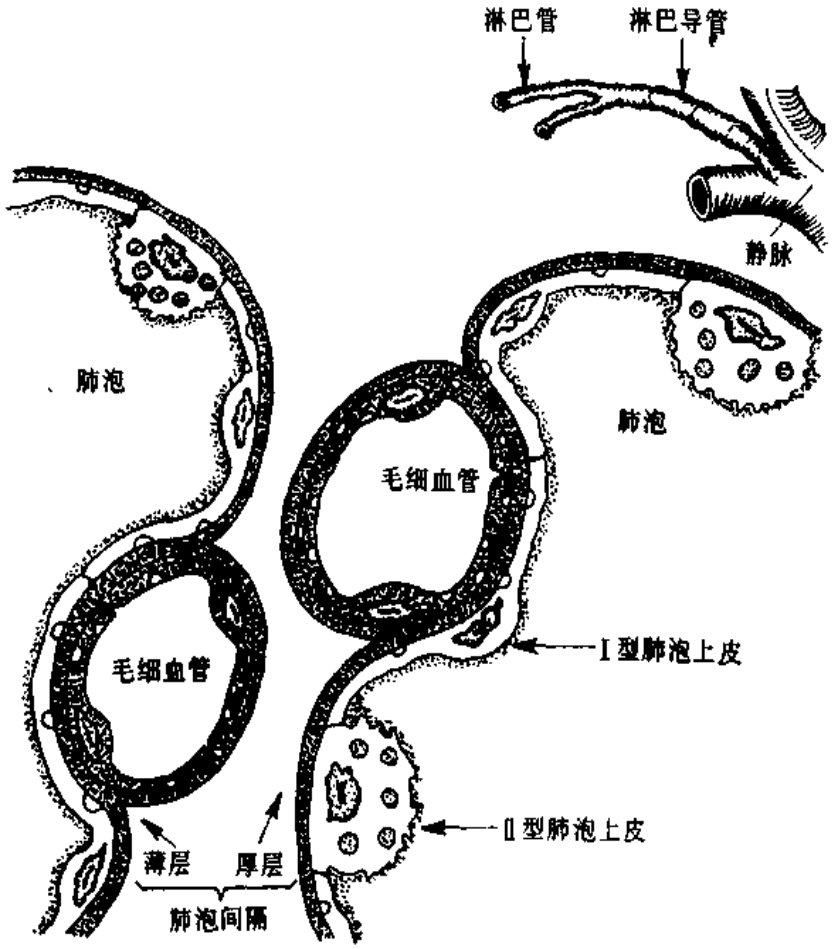


图 2-10-1　肺间质示意图

变都从肺泡炎开始，在发展和修复过程中导致肺纤维化的倾向有其共同之处。

间质性肺纤维化肺泡炎可按肺泡内炎症和免疫效应细胞的比例不同分为两种类型：①巨噬细胞-淋巴细胞-中性粒细胞型，可称为中性粒细胞型肺泡炎。中性粒细胞增多，巨噬细胞稍减少，但仍占多数。属本型的有特发性肺纤维化、家族性肺纤维化、胶原血管性疾病伴肺间质纤维化、石棉肺和组织细胞增多症 X 等。②巨噬细胞-淋巴细胞型，即称淋巴细胞型肺泡炎。淋巴细胞增多，巨噬细胞稍减少。如肺结节病、过敏性肺炎和铍中毒等。肺泡炎症和免疫细胞分泌介质，在引起肺间质纤维化的发病上起重要作用。活化的肺泡巨噬细胞释放的中性粒细胞趋化因子、多种蛋白酶、肺泡巨噬细胞源性生长因子、IL-1、IL-8 及粘附因子等；活化 T 淋巴分泌单核细胞趋化因子、巨噬细胞抑制移行因子、IL-2；中性粒细胞分泌胶原酶、弹性蛋白酶及引起肺组织损伤的氧自由基。

肺实质细胞受某种致病因素的直接作用，或通过炎症和免疫细胞系统的间接作用而发生急性肺泡炎。在肺泡炎阶段，如去除致病因素、或接受治疗，其病变可以逆转；当急性肺泡炎转为慢性，中性粒细胞分泌胶原酶和弹性蛋白酶，破坏Ⅰ型胶原和肺泡壁，影响病变的可逆性。如病变进行性加重，间质内胶原紊乱，镜检可见大量纤维组织增生，肺泡隔破坏，形成囊性纤维化，破坏的肺泡壁不可复原；病变再进一步发展为肺泡结构完全损害，形成广泛的囊性纤维化改变。

【分类】 ILD按发病的缓急可分为急性、亚急性及慢性。按病因明确与否分为两大类(表2-10-1)。按其主要的病理改变分为：

表2-10-1 主要的间质性肺疾病分类

病因已明	病因未明
吸入无机粉尘	急性间质性肺炎
二氧化硅、石棉、滑石、铍、煤、铝、锡、铁	特发性肺间质纤维化(又名隐源性致纤维化肺泡炎、特发性间质性肺炎)
吸入有机粉尘	脱屑性间质性肺炎
霉草尘、蔗尘、蘑菇肺、饲鸽者病	胶原血管性疾病
放射线损伤	系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、强直性脊柱炎、多发性肌炎-皮肌炎、干燥综合征
微生物感染	结节病
病毒、细菌、真菌、卡氏肺孢子虫病	组织细胞增多症X
药物	肺出血-肾炎综合征
细胞毒化疗药物	特发性肺含铁血黄素沉着症
癌性淋巴管炎	Wegener肉芽肿
肺水肿	慢性嗜酸粒细胞肺炎
	肺泡蛋白沉积症
	遗传性肺纤维化
	结节性硬化症、神经纤维瘤
	肺血管床间质性肺病
	原发性肺动脉高压
	淀粉样变
	闭塞性细支气管炎并机化性肺炎
	急性呼吸窘迫综合征(ARDS)

1. 肉芽肿性间质性肺疾病 如结节病、外源性过敏性肉芽肿性肺泡炎。

2. 非炎症性非肿瘤性疾病 如慢性间质性肺水肿、肺泡蛋白沉着症、原发性肺含铁血黄素沉着症、尿毒症等。

3. 非特异性炎症 如普通型间质性肺炎、闭塞性细支气管炎并机化性肺炎(BOOP)、外源性刺激性烟雾、液体以及其他毒性刺激性慢性间质性肺炎、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、特发性肺纤维化及肺血管炎等。

4. 无机粉尘吸入性职业病。

5. 增生及肿瘤性病变 如原发性细支气管肺泡癌诱发肺间质病变、弥漫性霍奇金淋巴瘤。

6. 肺间质纤维化及蜂窝肺(末期肺)。

【诊断】

一、胸部影像学检查 绝大多数ILD患者，X线胸片显示弥漫性浸润性阴影。间质病变可呈结节状、线(网)状浸润，界线清楚，早期可呈弥漫磨砂玻璃外观，后期可见区域性囊性病变、蜂窝肺形成，常伴肺容积减少。肺泡浸润则为界线不清的播散性结节影，极易融合，从而出现多发的斑状影，可见气柱征、且表现均匀不一或者不很均匀的斑状影，病变与肺叶、段分布相一致。胸部CT，尤其是高分辨薄层CT(HRCT)对肺组织

和间质更能细致显示其形态结构变化，对早期肺纤维化以及蜂窝肺的确定很有价值。CT影像的特点包括结节影、支气管血管壁不规则影、线状影和肺野的斑状影等。

二、肺功能 通气功能以限制性通气障碍为主，肺活量及肺总量降低，残气量随病情进展而减少。气体交换功能往往在ILD的早期可出现弥散功能(DLCO)明显下降、伴单位肺泡气体弥散量下降(DLCO/Va)。ILD的中晚期均可见低氧血症而气道阻力改变不大，常因呼吸频率加快及过度通气而出现低碳酸血症。

三、支气管-肺泡灌洗检查 支气管-肺泡灌洗通过纤支镜，以生理盐水对中下肺进行支气管肺泡灌洗，获得支气管-肺泡灌洗液(BALF)，根据BALF中炎症免疫效应细胞的比例，可将ILD分类为：淋巴细胞增多型，包括结节病、过敏性肺泡炎、铍尘肺、肺泡蛋白沉积症、药物性肺病等；中性粒细胞增多型，包括特发性肺纤维化、石棉肺和ARDS等。BALF还可检测病原菌或肿瘤细胞，可将感染性(如细菌、病毒、寄生虫、真菌)和肿瘤性(肺泡癌、白血病和淋巴瘤)等疾病加以排除。

四、肺活检 经纤支镜肺活检(TBLB)是诊断ILD的重要手段，由于取得的肺组织很小(直径1～2mm)，应在病变密集、稀疏和正常部位钳取多块组织以作对比。TBLB诊断特发性肺纤维化仅能达到20%～40%阳性结果(需完成2次或3次操作)，诊断阳性率不高。对结节病的诊断率高达80%。仍不能确诊时应考虑进一步作开胸肺活检(OLB)或胸腔镜肺活检(TGLB)，因其不仅可探查肺门、纵隔、胸膜及可疑部位，并可得到充分的肺组织作组织病理学确诊。

第二节 特发性肺纤维化

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis，IPF)系指病因不明，局限于肺部的弥漫性肺间质纤维化。亦称为Hamman-Rich综合征、隐源性致纤维化肺泡炎、特发性肺间质性肺炎等。IPF发病机制尚不清楚，由于部分患者出现自身抗体，肺泡毛细血管壁上有免疫复合物沉积，而认为可能是自身免疫病。

【病理】 肺病理变化以肺泡壁细胞浸润、增厚、间质纤维化为特点。慢性型的肺体积缩小，硬似橡皮或硬化的肝、肺表面有大小不等的囊肿凸出，并有交叉分布的灰白色纤维素条和瘢痕。早期肺泡腔内有浆液蛋白和脱落的上皮细胞。主要为Ⅱ型肺泡细胞和少量巨噬细胞、单核细胞。肺泡壁由于血管扩张、渗出、细胞浸润呈弥漫性增厚。晚期肺泡数量明显减少、变形、闭锁或残留裂隙状不规则形态。细支气管代偿、扩张成蜂窝肺。受累肺组织由于大量纤维结缔组织增殖而收缩，毛细血管数量减少甚至闭锁。病情持续发展，肺组织病理改变亦不停地由早期向晚期发展，故在同一视野中可看到各阶段的病理变化，即肺泡炎、肺泡结构紊乱和蜂窝肺。

【临床表现】 分为急性型与慢性型。急性型极少见，多发生于儿童和青年，病程短，在2周至半年内死亡。绝大多数为慢性型，平均病程5～6年，最长可达15年。多在40～50岁发病，男性稍多于女性。以隐袭性进行性呼吸困难为其突出的症状，干咳或有少量白色粘痰，当有继发感染时痰量增多并变黄色。偶有血痰。部分患者有胸痛、盗汗、食欲减退、体重减轻、消瘦、无力等。体检呼吸浅快，双肺底可闻及吸气相尼龙带

拉开音(Velcro音)。40%～80%有杵状指(趾),晚期出现发绀,但对氧疗效果并不理想。易反复出现自发性气胸,最终死于呼吸衰竭。

早期虽有呼吸困难,但X线胸片可能基本正常或呈磨砂玻璃样变化,隐约可见小结节影(1mm);中后期可出现两中下肺野弥漫性网状或结节状阴影,病变渐向上肺部发展,呈蜂窝肺。随着间质纤维化加重,肺体积渐缩小。

肺功能表现为进行性限制性通气功能障碍和弥散量减少。

实验室检查血乳酸脱氢酶增高;类风湿因子、抗核抗体滴度和丙种球蛋白增高。

【治疗】 本病以糖皮质激素治疗为主,慢性型常规起始剂量为泼尼松40～60mg/d,分3～4次服用。待病情稳定,X线阴影不再吸收可逐渐减量,约维持4～8周后每周每次减5mg,待减量至20mg/d时,每周每次减2.5mg,以后10mg/d维持不应小于1年。在减量过程中如病情复发加重,应再重新加大剂量控制病情,仍然有效。疗程可延至2年甚至终身使用。如病情进展凶险或急性型发病者,可用糖皮质激素冲击疗法,如甲泼尼龙500～1000mg/d,持续3～5天,病情稳定后改口服。治疗无效者,可改用或加用免疫抑制剂如硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢素等。

第三节　肺泡蛋白质沉积症

肺泡蛋白质沉积症(pulmonary alveolar proteinosis,PAP),以肺泡和细支气管腔内充满过碘酸雪夫(PAS)染色阳性的不可溶性的富磷脂蛋白质物质为其特征。好发于青中年,男性发病约2倍于女性。病因未明,可能与感染因素、免疫功能障碍(如肺泡巨噬细胞功能缺陷)、肺表面活性物质清除异常或吸入粉尘产生异常损伤反应(特别是矽尘)有关。

【病理】 肺大部分呈实变,胸膜下可见黄色或黄灰色结节,切面有黄色液体渗出。镜检示肺泡及细支气管内有嗜酸PAS强阳性物质充填,是Ⅱ型肺泡细胞产生的表面活性物质磷脂与肺泡内液体中的其他蛋白质和免疫球蛋白的结合物。其成分为糖蛋白和磷脂(二棕榈酰卵磷脂),肺泡隔及周围结构基本完好。电镜可见肺泡巨噬细胞大量增加,吞噬肺表面活性物质,肺泡肿胀,呈空泡或泡沫外观。

【临床表现】 发病多隐袭,典型症状为活动后气促,以后进展至休息时亦感气促,咳白色或黄色痰,乏力,消瘦。继发感染时,有发热、脓性痰。少量病例可无症状,仅X线有异常表现。呼吸功能障碍随着病情发展而加重,呼吸困难亦趋严重。

体征常不明显,肺底偶可闻少量捻发音,重症病例可能有杵状指(趾)及发绀。X线胸片表现为从两侧肺门向外放散的弥散性边缘模糊的羽毛状或细小结节样阴影,常融合成片状,病灶之间有代偿性气肿或形成小透亮区。

【诊断】 主要根据支气管肺泡灌洗物检查或经纤支镜或剖胸活检作出病理诊断,咳痰可查到PAS染色阳性物质及双折射晶体。

【治疗】 主要针对清除沉着于肺泡内蛋白样物质,采用双腔气管导管(Carlen导管)作一侧肺或肺叶的灌洗,交替进行。灌洗液用37℃生理盐水,每次灌洗200～500ml,总量为5000～8000ml,再作另一侧肺灌洗。若患者一般情况较差,可间隔几天

再做对侧。近期疗效显示，患者呼吸困难和肺功能均有改善，半数患者X线胸片可变清晰。远期效果则多数保持缓解状态。亦可采用经纤支镜分段支气管肺泡灌洗法，但由于清洗不彻底，疗效稍逊，少数患者复发，可再作肺灌洗。

第四节　组织细胞增多症X

本病是一组单核-吞噬细胞（组织细胞）异常增生的疾病，较罕见。其中有Hand-Schuler-Christian病、Letter-Siwes病和嗜酸细胞肉芽肿病，好发年龄为20～40岁，因病因均未明，故定名为组织细胞增生症X。虽然各种病累及的脏器范围（骨、皮肤、淋巴结、脑垂体等）、发病年龄、临床表现各不相同，但肺都有不同程度累及，组织学均表现为单核-吞噬细胞异常增生和嗜酸性粒细胞浸润而形成的间质性肉芽肿。

【病理】 病变组织细胞增生常侵犯肺泡壁、肺泡管、支气管和血管周围组织，并可有出血和坏死；原有结构被破坏，纤维组织增生，早期呈散在粟粒样结节状，晚期呈蜂窝肺变化。

【临床表现】 约20%患者无症状，仅在胸部X线体检时发现。多数发病徐缓，最常见的症状为干咳、活动后呼吸困难及胸痛（因气胸引起），10%患者合并尿崩症，另20%患者可并发单个或多发性长骨肉芽肿。周围血象无嗜酸性粒细胞增多。有些患者可自行缓解。但常反复发作，最后形成肺纤维化，肺囊肿和反复发作的自发性气胸。严重时可导致呼吸及右心衰竭。

X线胸片示弥散性微小、边缘不清斑点状阴影，晚期因大量纤维化形成蜂窝肺。

【诊断】 主要依靠肺组织活检。

【治疗】 糖皮质激素疗效不一，早期使用可有一定效果。化疗（长春新碱、甲氨蝶呤）亦有部分疗效，对于孤立病灶亦可采用手术切除或放射治疗。

第五节　慢性嗜酸粒细胞性肺炎

本病是一种肺部嗜酸性粒细胞浸润的疾病，病程一般2～6个月或更长，其病因未明，可能与寄生虫（钩虫、蛔虫等）和药物（呋喃妥因等）所致的变态反应有关，也可能是一种自身免疫病。

【病理】 肺间质、肺泡和细支气管内有白细胞浸润，主要为成熟嗜酸性粒细胞，少量组织细胞和淋巴细胞。肺泡中可见嗜酸性粒细胞聚集和尖棱结晶的多核巨细胞，可形成"嗜酸性脓肿"。有些肺小血管，主要是肺静脉有血管炎，有时见多核巨细胞及嗜酸肉芽肿。

【临床表现】 患者多见于中青年女性，发热，咳嗽多粘痰，伴气促和咯血。并有体重减轻、盗汗。周围血嗜酸性粒细胞比例多在20%～70%。

X线胸片显示不呈段或叶性分布的周围片状阴影，常为双侧分布（"肺水肿反转"表现）。糖皮质激素治疗后48小时内症状和X线表现可迅速消失。在同一局部可反复发生，数年后变为纤维化或蜂窝状改变。

【诊断和鉴别诊断】 根据典型病史、病程及X线胸片表现等可作出诊断。但需与其他嗜酸性粒细胞增多伴肺部病变作鉴别。

单纯性肺嗜酸粒细胞浸润症亦为寄生虫和药物所引起的变态反应，病程较短(2～4周)，在肺间质、肺泡壁及终末细支气管壁有嗜酸性粒细胞浸润灶，可无临床症状，轻咳、少量粘液痰，胸部X线示小片或大片模糊阴影，呈游走性。一般无需治疗。

哮喘型肺嗜酸粒细胞增多症是以曲菌为主所致的反复哮喘发作为特征的变态反应，亦可因花粉、药物和镍烟雾引起。在肺泡和间质有多量嗜酸性粒细胞浸润，终末细支气管扩张并充满粘稠痰，可找到真菌丝。X线胸片多见两肺上部游走性阴影，支气管痰栓阻塞时可形成V或Y字型或葡萄状影。用糖皮质激素治疗可使哮喘控制，阴影消散。

热带嗜酸粒细胞增多症为丝虫等感染所致，肺部嗜酸性粒细胞和组织细胞浸润，可呈支气管肺炎分布，伴小支气管坏死和嗜酸性脓肿。有哮喘样发作性剧咳，痰少，不易咳出，感胸闷、乏力、纳差。X线胸片示两肺纹理增多，伴粟粒状或模糊阴影，慢性者可有间质纤维化。经抗丝虫药治疗后，症状数天缓解，肺部病变较慢消失。

【治疗】 糖皮质激素(30～40mg/d)治疗效果显著，常可恢复正常，因停药较易复发，故全疗程需在1年以上。

第六节 其他弥漫性肺间质疾病

按病因分类，弥漫性肺间质疾病还包括药物诱发、自身免疫、过敏性、遗传性和放射性等。

一、药物性肺纤维化 引起弥漫性间质性肺炎和肺纤维化药物日益增多。肺纤维化可因使用六烃季胺、麦角新碱、肼屈嗪(肼苯达嗪)、苯妥英钠(大仑丁)、呋喃妥因(呋喃呾啶)、胺碘酮(乙胺碘呋酮)及细胞毒药物(甲氨蝶呤、白消安、博来霉素等)而引起。用药到发病间隔的时间不一，可为急性型或慢性型。患者感气促或X线胸片示肺间质性炎变，停服药后大多可恢复，但发展到纤维化则吸收困难。至今对发生肺纤维化的机制还不很清楚。如博来霉素通过氧自由基作用于肺脏上皮细胞和内皮细胞，引起Ⅱ型上皮细胞增生及嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和巨噬细胞的肺泡炎。肺泡巨噬细胞等炎症细胞可释放肿瘤坏死因子、血小板源生长因子等细胞因子，促使肺纤维化的形成。糖皮质激素治疗可有一定效果。

二、结缔组织疾病所致肺间质性疾病 如类风湿关节炎、系统性硬化病、系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎、Wegener肉芽肿等均可累及肺，产生肺间质纤维化和呼吸功能障碍等病理、生理和临床表现。参阅第九篇有关章节。

三、肺出血-肾炎综合征(Goodpasture综合征) 本综合征以肺弥散性出血、肺泡内纤维素沉着和肾小球肾炎为特征。病因不明，多数人认为本病与自身免疫有关，由于呼吸道病毒感染，吸入化学物质(烃或一氧化碳)等因素，引起患者肺泡基底膜抗原性变，产生抗基底膜抗体，因为肾小球基底膜和肺泡毛细血管基底膜有交叉抗原性，因此，抗肺泡基底膜抗体在肺泡毛细血管基底膜和肾小球起作用引发肺出血和肾炎。

病理肉眼可见肺脏外形增大，表面有广泛出血，切面呈水肿并有新旧出血灶。镜检可见肺泡内出血，间质腔可见含铁血黄素的巨噬细胞。肺泡结构保持完整，无小动脉或血管炎症病变，但局灶性肺泡纤维化多见。电镜见肺泡基底膜有改变，荧光染色有肺泡基底膜抗体沉着，肺毛细血管内膜基本正常。

本征好发于年轻人，男女之比为 4∶1，病程长短不一。肺出血可因轻微而被忽略，亦可因严重而危及生命。咯血常为首发症状（少量血痰到大咯血），伴有咳嗽、气促；多数在咯血后数周（月）出现血尿、蛋白尿、贫血。血清中抗肾小球基底膜（GBM）抗体滴度升高，病程较短的患者多数死于咯血、呼吸衰竭或尿毒症。X 线胸片显示弥散性点状浸润阴影，从肺门向外围散射，肺尖常清晰。

本病的治疗与急进性肾小球肾炎相同，参看第五篇第三章第二节。

四、特发性肺含铁血黄素沉着症（idiopathic pulmonary hemosiderosis） 为病因未明的少见病。本症以弥散性肺泡出血和继发性缺铁性贫血为特征，并无其他器官受累，多见于儿童（1～2 岁），也可见于 30 岁以下青年人。

由于肺毛细血管反复出血至肺间质，其中珠蛋白部分被吸收，含铁血黄素沉着于肺组织，病理见肺重量增加。切面有广泛棕色色素沉着。镜检肺泡和间质内可见含有红细胞及含铁血黄素的巨噬细胞，肺内有程度不等的弥漫性纤维化，肺泡间质及血管弹性纤维变性，含铁血黄素沉着。电镜见弥散性毛细血管损害，伴内皮细胞水肿、Ⅱ型肺泡上皮增生及蛋白沉着于基底膜上。

临床症状与肺出血的时相有关。急性期呈阵发性或持续性咳嗽、咯血和气促。咯血持续数小时或数天，逐渐自行缓解，此时除脸色苍白、疲乏外，基本无症状，但数周、数月后又可复发。胸部体征多无异常。由于贫血，发绀常被掩盖。病程后期常伴肺心病或杵状指（趾）。大咯血是致死的常见原因。

X 线胸片示两肺门或中下内带散在小结节阴影，严重者可融合成毛玻璃片状阴影。症状缓解时可好转，甚至吸收。

治疗用糖皮质激素可控制出血，但不能长期稳定病情和预防复发，对慢性病例疗效不显著。铁剂可缓解严重贫血。

五、外源性变应性肺泡炎（extrinsic allergic alveolitis） 是吸入外界有机粉尘所引起的过敏性肺泡炎，为免疫介导的肺部疾病。本组疾病近年来不断增加，如农民肺（吸入发霉的干草、谷物）、蘑菇肺、甘蔗渣肺、养鸽（鸟）肺、制碱树皮肺、空调机肺（如嗜热放线菌）、皮毛工人肺、咖啡工人肺及化学工人肺等。

本病的发病机制比较复杂。农民肺患者血清中可查到沉淀抗体，抗体属 IgG，能与补体相结合，属Ⅲ型变态反应。对农民肺和养鸽肺患者经纤支镜肺活检发现肺组织有多量肉芽肿形成。巨噬细胞抑制因子阳性以及淋巴细胞转化率降低等，亦符合Ⅳ型变态反应。部分患者吸入抗原后立即引起哮喘样发作，属Ⅰ型变态反应，皮肤抗原试验阳性，血清 IgE 升高。

病理变化在急性期以肺泡炎和间质性肺炎为特征。肺泡壁有淋巴细胞、多形核白细胞、浆细胞和巨噬细胞浸润，肺泡腔有蛋白渗出。在亚急性期的特征为肉芽肿的形成，非干酪性肉芽肿分散于肺实质中；慢性期呈弥漫性间质纤维化，严重者出现"蜂窝

肺”。

临床上表现为接触抗原后立即出现发热、呼吸困难、干咳、不适等症状；亦可因反复或持续接触抗原使起病缓渐，呼吸困难呈进行性加重，体重减轻，重者出现发绀等。X线胸片在急性期呈中、下肺野弥漫性、细小、边缘模糊的结节状阴影，如脱离病原体或用糖皮质激素治疗可以吸收。慢性期呈肺部弥漫性间质纤维化，伴多发性小囊状透明区的“蜂窝肺”。

本病诊断主要依靠病史、症状及典型X线胸片表现，血清特异抗体阳性。变应原激发试验对诊断有一定帮助但要谨慎应用，纤支镜活检有一定价值。

离开工作环境、脱离过敏原、同时应用糖皮质激素治疗（泼尼松30～60mg/d，用药1～2周）是终止急性发作的最好方法。对于慢性已形成纤维化的病例，糖皮质激素疗效较差。

第七节　矽肺（硅沉着病）

矽肺（silicosis）是由于长期吸入大量游离二氧化硅粉尘所引起，以肺部广泛的结节性纤维化为主的疾病。矽肺是尘肺中最常见、进展最快、危害最严重的一种类型。据全国尘肺流行病学调查，到1986年底我国县及县以上全民和集体所有制企业接尘工人尘肺患病率为4.1%。其中矽肺患者占尘肺的48.3%，居第一位。根据1975～1976年底新增病例的发展趋势，我国每年有约2万例左右的尘肺新患者出现。因此，尘肺的防治是一项艰巨的工作。

【病因】 矽肺的病因是吸入游离二氧化硅及含游离二氧化硅的粉尘，其中石英最常见。约95%的矿石含有不同比例的石英。另外，一些工业生产原料亦含有不同量的石英砂。因此，矽肺可以发生在接触这些二氧化硅粉尘的人群。

矽肺的发病与石英的类型、粉尘中游离二氧化硅含量、粉尘颗粒的大小、接触时间、防护措施及呼吸道防御功能的个体因素等有关。结晶型二氧化硅的致纤维化能力大于无定型二氧化硅。粉尘中游离二氧化硅含量高、粉尘的颗粒小（0.5～2.0μm）、接触时间长、呼吸道的防御功能差（慢性鼻炎、支气管炎、肺结核等），则矽肺的发生发展快。接触粉尘后快者不到1年，慢者10多年甚至数十年可以发生矽肺。短期内吸入大量二氧化硅粉尘，即使脱离接触，也可能在若干年后出现晚发型矽肺。

【发病机制】 目前认为肺泡巨噬细胞在矽肺的发病过程中起关键性作用。二氧化硅尘（矽尘）吸入肺泡后被肺巨噬细胞吞噬（尘细胞），含有矽尘的吞噬小体与溶酶体合并成次级溶酶体。石英表面的羟基与溶酶体膜的磷脂或蛋白质形成氢键，导致膜通透性的改变从而引起吞噬细胞溶酶体崩解，水解酶释放，细胞溶解、死亡，矽尘释放，又可被其他巨噬细胞吞噬，如此反复进行。吞噬细胞崩解时释放出致纤维化因子，激活成纤维细胞，导致胶原纤维增生。吞噬细胞崩解时释放出来的二氧化硅也可作为抗原，刺激免疫活性细胞，产生抗体，抗原抗体反应产生复合物和补体一起，沉积在胶原纤维上，使新形成的结缔组织呈透明样外观。在矽结节的发展过程中，其周围有较多的浆细胞。另外，当石英粉尘的剂量较大时，大量的石英粉尘也可吸附于巨噬细胞膜上，直接损伤

细胞膜导致细胞的不可逆损伤。

【病理】 矽肺的基本病变是特征性病灶—矽结节的形成和弥漫性肺间质纤维化。尘细胞聚集在一起，周围有成纤维细胞增生、网状纤维出现、增粗、变性而成为胶原纤维，最后形成胶原结节，部分出现玻璃样变。肉眼观察肺脏多呈灰褐色，体积增大，硬度增加，弹性降低，触之有砂粒感和硬块感。肺切面可见大小不等的结节或硬块，境界分明，质地较硬。镜下矽结节位于支气管和血管周围，直径为0.3～1.5mm。典型的矽结节为呈同心圆排列的玻璃样变的胶原纤维。胶原纤维之间可有矽尘颗粒，矽尘随组织液流向他处引起新的矽结节。所以脱离粉尘作业后，矽肺仍可继续发展。随着继续暴露于游离矽尘，多个结节聚集成大结节，很多大结节融合成大的玻璃样团块，称为进行性块状纤维化。

矽尘在肺泡被巨噬细胞吞噬后，经淋巴管可到达肺门淋巴结。由于尘细胞的不断沉积，造成淋巴管的阻塞及淋巴液淤滞并逆流至胸膜下淋巴管。从而使肺泡间隔和血管、支气管周围尘细胞聚集，发生结节性纤维化。纤维团块的挤压或收缩，使肺间质扭曲、变形，细小支气管和毛细血管管腔狭窄而影响通气和血流。

肺门淋巴结形成矽结节时，出现肺门淋巴结肿大、硬化，可在淋巴结内或其周围出现钙盐沉着，在X线胸片上出现肺门淋巴结"蛋壳样钙化"。胸膜上也可形成矽结节，胶原纤维大量增生并发生透明样变。胸膜纤维化引起胸膜增厚、粘连。

【临床表现】 临床表现有3种形式：慢性矽肺、急性矽肺和介于两者之间的加速性矽肺(表2-10-2)，这两种临床表现形式与接触粉尘浓度、矽肺含量与接尘年限有显著关系，在临床上以慢性矽肺最为常见。

表2-10-2 不同类型矽肺的主要特征

临床类型	暴露浓度	矽肺%	接尘年限(年)	接尘至胸片显示(年)
慢性矽肺	中度	＜30	20～40	20
加速性矽肺	中度至重度	47～84	5～15	4～8
急性矽肺	重度	90～100	＜3～6	＜1～3

一般早期可无症状或症状不明显，随着病情的进展可出现多种症状。症状无特异性，而且症状轻重往往与矽肺病变并不一致。气促常较早出现，呈进行性加重。早期常感胸闷、胸痛，胸痛较轻微，为胀痛、隐痛或刺痛，与呼吸、体位及劳动无关。胸闷和气促的程度与病变的范围及性质有关。早期由于吸入矽尘可出现刺激性咳嗽，并发感染或吸烟者可有咳痰。少数患者有血痰。合并肺结核、肺癌或支气管扩张时可反复或大量咯血。患者尚可有头昏、乏力、失眠、心悸、胃纳不佳等症状。

早期矽肺可无异常体征。随着病情进展及并发症的出现而产生相应的体征。Ⅲ期矽肺由于大块纤维化使肺组织收缩，导致支气管移位和叩诊浊音。若并发慢支、肺气肿和肺心病，可有相应的体征。

【肺功能检查】 因肺组织代偿能力强，早期患者肺功能检查无异常。随着肺纤维化增多，肺顺应性减退，可出现限制性通气功能障碍，如肺活量、肺总量、残气量和最大

通气量均降低，一般Ⅰ期矽肺患者肺活量较正常人降低10%～20%，Ⅱ期降低20%～30%，Ⅲ期降低30%～50%。同时有弥散功能障碍，严重时可有低氧血症。若患者合并慢支、肺气肿时，可伴阻塞性通气功能障碍，表现为混合性通气功能障碍。肺功能测定在诊断上意义不大，主要是作为劳动能力鉴定的依据。

【X线表现】 X线胸片是诊断矽肺的主要方法。主要表现为结节阴影（直径一般在1～3mm）、网状阴影或（和）大片融合病灶。其次为肺门改变、肺纹理改变和胸膜改变。接触矽尘含量高和浓度大的矽肺患者，常以圆形或类圆形阴影为主，早期出现于两中下肺的内中带，以右侧为多，随后逐渐向上扩展，亦可先出现在两上肺野。含矽尘量低或为混合性粉尘，多以类圆形或不规则阴影为主。大阴影一般多见于两肺上野中外带，常呈对称性具跨叶的八字形，其外缘肺野透亮度增高。因大块肺纤维化收缩使肺门上移，使增粗的肺纹呈垂柳状，并出现气管纵隔移位。肺门阴影密度增加，有时可见"蛋壳样钙化"的淋巴结。胸膜可有增厚、粘连或钙化的改变。

【诊断】 根据患者有密切的矽尘接触史及详实的职业史，结合临床表现及相应的必要检查以排除其他疾病的可能，再根据X线胸片进行综合分析，作出诊断分期。

诊断标准应根据1986年卫生部颁布的《尘肺诊断标准及处理原则》，现将尘肺X线诊断分期的标准叙述如下：

一、无尘肺（代号0）

（一）0　无尘肺的X线表现。

（二）0^{+}　X线表现尚不够诊断为"Ⅰ"者。

二、一期尘肺（代号Ⅰ）

（一）Ⅰ　有密集度1级，即有肯定的、直径在2cm范围内有10个上下的类圆形小阴影（＜1cm），分布范围至少在两个肺区内（左、右肺上、中、下共6个区）各有一处；或有密集度1级的不规则小阴影（一群粗细、长短、形态不一的致密阴影），其分布范围不少于两个肺区。肺纹理清晰可见。

（二）$Ⅰ^{+}$　小阴影明显增多，但密集度与分布范围中有一项不够定为"Ⅱ"者。

三、二期尘肺（代号Ⅱ）

（一）Ⅱ　有密集度2级，即多量的类圆形或不规则形小阴影，分布范围超过四个肺区，肺纹理尚可辨认或部分消失；或有密集度3级，即有很多类圆形或不规则阴影，分布范围达4个肺区，肺纹理部分或全部消失。

（二）$Ⅱ^{+}$　有密集度为3级的小阴影，其分布范围超过四个肺区；或有大阴影尚不够为"Ⅲ"者。

四、三期尘肺（代号Ⅲ）

（一）Ⅲ　有大阴影出现，其长径不小于2cm，宽径不小于1cm。

（二）$Ⅲ^{+}$　单个大阴影面积或多个大阴影面积的总和超过右上肺区面积者。

【鉴别诊断】

一、急性粟粒型肺结核　肺内出现较密集点状影的Ⅱ期矽肺需与急性粟粒型肺结核相鉴别。后者无矽尘接触史，一般起病较急，有明显的全身中毒症状，血沉快，起病3～4周后，X线胸片示粟粒状阴影（1～2mm）致密，大小均匀，以两肺尖及中上肺野较

为密集，无网状和肺纹理改变。经抗结核治疗粟粒病灶可以吸收。

二、结节病 矽肺应与Ⅱ期和Ⅲ期结节病相鉴别。结节病早期常无明显的症状和体征。Ⅱ期结节病可有轻度咳嗽、胸闷，肺门淋巴结肿大，伴有肺部浸润。肺部病变广泛对称地分布于两侧，呈1～3mm的结节状，点状或絮状，但以结节阴影为多见。Ⅲ期结节病肺部呈现纤维化改变，两肺门肿大淋巴结消失，在纤维化阴影中常混杂有肉芽肿阴影。结节病主要靠X线胸片改变和组织学活检，另外患者可能伴有其它脏器改变（皮肤、眼结膜炎等），血清血管紧张素转换酶增高，结核菌素试验阴性或弱阳性可作为参考指标。

三、细支气管肺泡癌 表现为两肺弥漫性结节阴影的肺泡癌，应与Ⅱ、Ⅲ期矽肺相鉴别。肺泡癌无矽尘接触史，X线胸片表现为结节性或浸润性病变，分布不均，大小不等，不成团块或大片融合，很少有网状阴影和肺气肿，且病情和病变进展快，痰中可找到癌细胞。必要时可行纤支镜肺活检以明确诊断。

四、肺含铁血黄素沉着症 本病可见于二尖瓣狭窄的风湿性心脏病，有反复发作心力衰竭的患者，无矽尘接触史。X线胸片表现为两肺弥散性小结节影，与Ⅱ期矽肺相似，但本症近肺门处阴影较密，中外带变稀，心影示左心房扩大。

五、肺泡微结石症 为一种原因不明的少见病，往往有家族史，无粉尘接触史。X线胸片表现为两肺满布细砂粒状结节阴影，大小1mm左右，边缘清楚，以肺内侧多见，肺门影不大，无肺纹理改变，病程进展缓慢，可达数十年。肺活检有助于确诊。

【并发症】

一、肺结核 是矽肺常见的严重并发症，高达20%～50%，尸检较生前发现的更多，约36%～80%。并且随着矽肺病期的进展而增加，Ⅰ～Ⅱ期并发肺结核为10%～30%，Ⅲ期达50%～90%以上。矽肺直接死因中肺结核占45%。矽肺并发肺结核时，会相互促进，加速恶化。常出现发热等毒性症状，咯血是重要的症状之一。痰中可找到结核菌。结核空洞常较大，形态不规则，多为偏心，内壁有乳头状凸出，形如岩洞。结核病变周围胸膜增厚。

二、肺部感染 是矽肺最常见的并发症，可促进矽肺发展，诱发呼吸衰竭和死亡。因此，应积极预防和治疗呼吸道感染，尤其对晚期矽肺具有重要意义。

三、慢性支气管炎及阻塞性肺气肿 长期吸入粉尘使支气管纤毛上皮受到损伤。肺弥散性结节纤维化，使支气管狭窄、引流不畅，易发生感染，并发慢支和肺气肿，严重者继发肺心病，严重感染时可诱发呼吸衰竭和右心衰竭。

四、自发性气胸 多见于并发肺气肿和肺大疱的患者，尤其是晚期矽肺患者。肺部感染、剧咳、用力为常见诱因。常见的症状为突然呼吸困难加重伴胸痛，也可以无症状。矽肺并发气胸复发率高，局限性气胸多见，体征不典型。因肺组织和胸膜纤维化，破口较难愈合，气体吸收缓慢。

【治疗】 对矽肺患者应采取综合性措施，包括脱离粉尘作业，另行安排适当工作，在药物治疗的基础上加强营养和妥善的康复治疗，生活规律化，以延缓病情进展和预防并发症的发生。

目前尚无能使矽肺病变完全逆转的药物，药物治疗主要是早期阻止或抑制矽肺的

进展。

一、克矽平(聚2-乙烯吡啶氮氧化合物,简称P204) 是高分子氮氧化合物,作用机制是在矽尘破坏巨噬细胞过程中起到保护作用,具有阻止和延缓矽肺进展的作用,可用于治疗和预防。临床应用克矽平后,X线胸片示病变发展延缓,故对Ⅰ、Ⅱ期矽肺有一定疗效,Ⅲ期矽肺疗效则不佳。对改善患者的一般情况及呼吸道症状较明显。用法:每周30mg/kg肌注,或以4%克矽平水溶液8~10ml,每日雾化吸入1次,3个月为一疗程,间隔1~2个月后,复治2~4疗程,以后每年复治2个疗程。本品雾化吸入副作用甚少。少数患者可有一过性转氨酶升高。

二、汉防己碱 是中药汉防己科中提取的双苄基异喹啉类药物,它能使矽肺内胶原合成量减少,每日口服200~300mg。用药后患者临床症状改善,X线胸片也有好转。对急性矽肺疗效较好。副作用主要为食欲减退、转氨酶升高、心率减慢等。

三、其他 有哌喹类(哌喹、羟基磷酸哌喹等)、铝制剂等药物。经治疗后,矽肺患者主观症状有不同程度改善,有的可延缓病情进展。

【预后】 矽肺患者一旦确诊,即应脱离粉尘作业,并给予积极综合治疗,寿命可以延长到一般人的平均寿命,但其劳动力可有不同程度的丧失。矽肺的致死常因并发严重的肺结核、自发性气胸和呼吸衰竭。

对于矽肺合并肺结核者,由于治疗见效慢,对肺结核应采用标准化疗方案而非短程化疗(见本篇第九章)。

【预防】 控制或减少矽肺关键在于防尘。工矿企业应改革生产工艺、湿性作业、密闭尘源、通风除尘、设备维修等综合性防尘措施。加强个人防护,遵守防尘操作规程。定期监测生产环境空气中粉尘浓度,加强宣传教育。做好医疗预防措施,对接尘作业就业前作好健康检查,包括X线胸片。我国标准为车间空气含50%~80%游离二氧化硅粉尘的最高允许浓度为1.5mg/m^3。凡有活动性肺内外结核,以及各种呼吸道疾病患者,都不宜参加矽尘工作。加强矽尘工人的定期体检,包括X线胸片,对已脱离粉尘作业者应定期随访。加强工矿区结核病的防治工作,对结核菌素试验阴性者应接种卡介苗,阳性者预防性抗结核治疗,以降低矽肺合并结核的发病率。劝止吸烟,开展体育锻炼,增强体质。

(钟南山)

第十一章　结　节　病

结节病(sarcoidosis)是一种多系统器官受累的肉芽肿性疾病。常侵犯肺、双侧肺门淋巴结,临床上90%以上有肺的改变,其次是皮肤和眼的病变,浅表淋巴结、肝、脾、肾、骨髓、神经系统、心脏等几乎全身每个器官均受累。本病为一种自限性疾病,大多预后良好,有自然缓解趋势。

【流行病学】 结节病的发病情况,世界各地颇有不同,在寒冷的地区和国家较多,热带地区较少。如波兰和巴西的结节病发病率为0.2/10万,瑞典年发病率高达64/10万,尸检实际患病率可达267/10万~641/10万。其他北欧地区年发病率为17.6/10万~20/10万。美国年发病率11/10万~40/10万,以黑人居多。日本自1912年至1990年已报道3106例,我国1958年报道首例,至1990年全国已报道了768例。

结节病多见于中青年人,儿童及老人亦可罹患。据统计,20~40岁患者占总人数的55.4%,19岁以下占12.9%,60岁以上占8.3%。我国平均发病年龄为38.5岁,30~49岁占55.6%。男女发病率大致相同,女略多于男(女:男为7:5),黑人女性为男性的2倍。

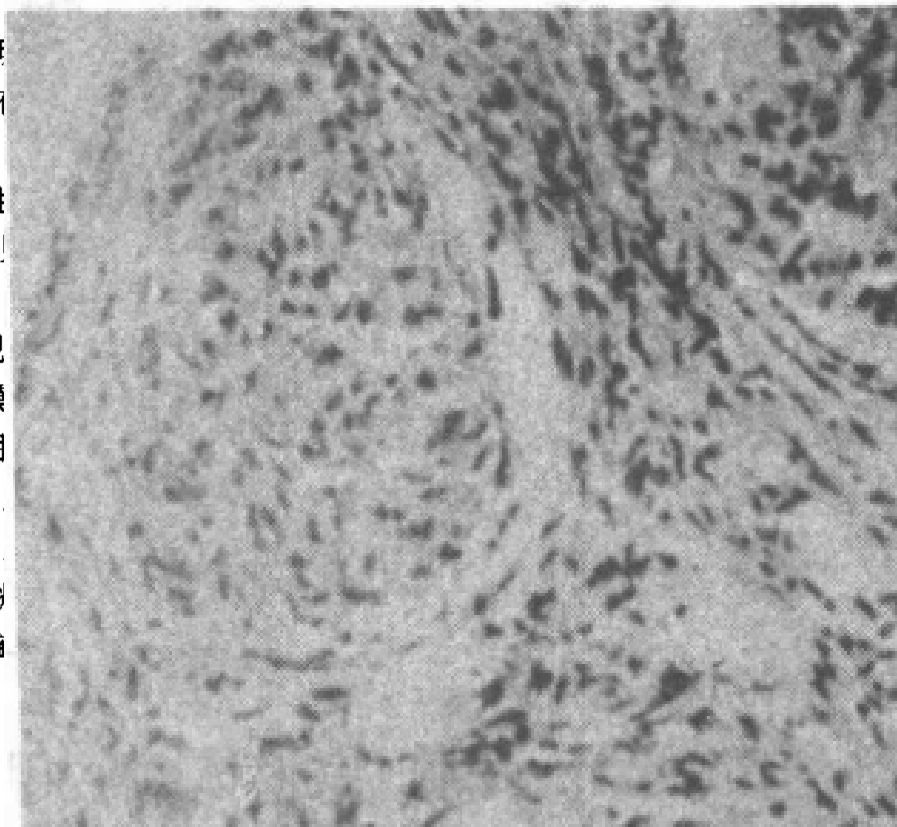
【病因和发病机制】 病因尚不清楚。现多数人认为细胞免疫功能和体液免疫功能紊乱是结节病的重要发病机制。在某种(某些)致结节病抗原的刺激下,肺泡内巨噬细胞(AM)和T辅助细胞(CD_4细胞)被激活。被激活的AM释放白介素-1(IL-1),IL-1是一种很强的淋巴因子,能激发淋巴细胞释放IL-2,使T辅助细胞成倍增加并在淋巴细胞激活素的作用下,使B淋巴细胞活化,释放免疫球蛋白、自身抗体的功能亢进。被激活的淋巴细胞可以释放单核细胞趋化因子、白细胞移动抑制因子和巨噬细胞移行抑制因子。单核细胞趋化因子使周围血中的单核细胞源源不断地向肺泡间质聚集,结节病时其肺泡内该细胞的浓度约为血液的25倍。在许多未知的抗原及介质的作用下,T淋巴细胞、单核细胞及巨噬细胞等浸润在肺泡内,形成结节病早期阶段——肺泡炎阶段。随着病变的发展,肺泡炎的细胞成分不断减少,而巨噬细胞衍生的上皮样细胞逐渐增多,在其合成和分泌的肉芽肿激发因子(granuloma-inciting factor)等的作用下,逐渐形成的非干酪性结节病肉芽肿。后期,巨噬细胞释放的纤维连结素(fibronectin, Fn)能吸引大量的成纤维细胞(Fb),并使其和细胞外基质粘附,加上巨噬细胞所分泌的成纤维细胞生长因子(fibroblasts growth factor, FGF),促使成纤维细胞数增加;与此同时,周围的炎症和免疫细胞进一步减少以致消失,而导致肺的广泛纤维化。

总之,结节病是未知抗原与机体细胞免疫和体液免疫功能相互抗衡的结果。受个体的差异(年龄、性别、种族等)、遗传因素、激素、人类白细胞组织相容性抗原(HLA)和机体免疫反应的调节的影响,并视其产生的促进因子和拮抗因子之间的失衡状态,而决

定肉芽肿的发展和消退，从而表现出结节病不同的病理状态和自然缓解的趋势。

【病理】 结节病肉芽肿在组织切片上可见为上皮样细胞的聚集，其中有多核巨噬细胞，周围有淋巴细胞，而无干酪样病变(图 2-11-1)。在巨噬细胞的胞浆中可见有包涵体，如卵圆形的舒曼(Schaumann)小体，双折光的结晶和星状小体(asteroid body)(图 2-11-2)。肺结节病的初发病变为有较广泛的单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞浸润的肺泡炎，累及肺泡壁和间质。肺泡炎和肉芽肿都可能自行消散。但在慢性阶段，肉芽肿周围的成纤维细胞胶原化和玻璃样变，成为非特异性的纤维化。肉芽肿的组织形态学并无特异性，可见于分枝杆菌和真菌感染，或为异物或外伤的组织反应，亦可见于铍、第三期梅毒、淋巴瘤和外源性变态反应性肺泡炎，应行鉴别。但在多器官中见到同样的组织病变，结合临床资料，可诊断本病。

图 2-11-1 结节病肉芽肿
结节主要由类上皮细胞组成，中央无干酪样坏死，周围淋巴细胞少，边界清楚



【临床表现】 结节病的临床表现
结节病早期常无明显症状和体征。有
发热、盗汗、食欲减退、体重减轻等。
并感染、肺气肿、支气管扩张、肺源性
生相应的症状和体征。如皮肤最常
有冻疮样狼疮(lupus pernio)、斑疹、
发。大约有 30%左右的患者可出现
睫状体炎、急性色素层炎、角膜-结膜
有部分患者有肝和(或)脾大，可见
害。纵隔及浅表淋巴结常受侵犯而
炎，X 线检查可见四肢、手足的短骨
起局部肿胀、疼痛等。约有 50%的
瘫痪、神经肌病、脑内占位性病变、

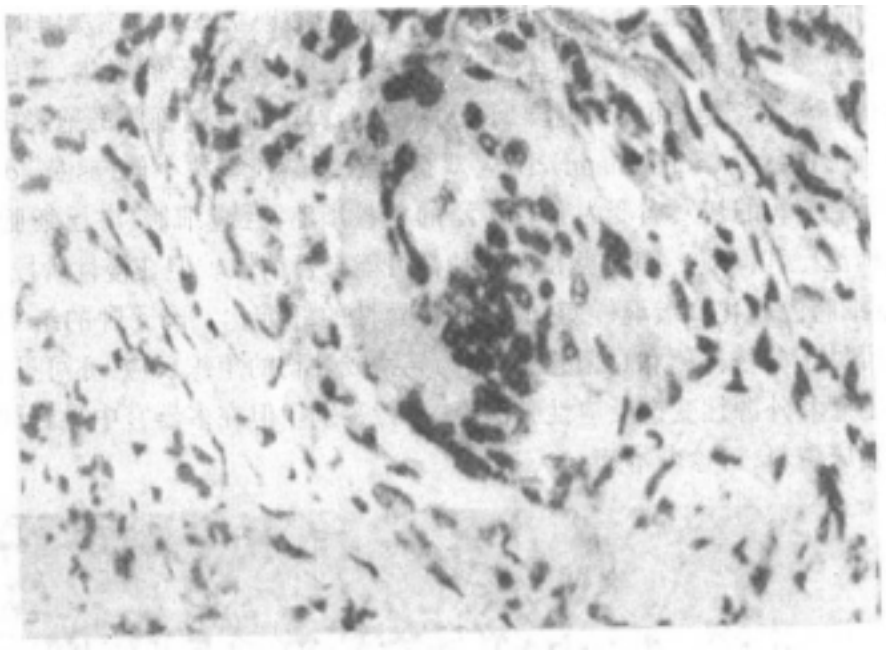


图 2-11-2 结节病肉芽肿
巨细胞内的星状小体

常，甚至心力衰竭表现，约有 5%的病例累及心脏。亦可出现心包积液。结节病可干扰钙的代谢，导致血钙、尿钙增高，引起肾钙盐沉积和肾结石。累及脑垂体时可引起尿崩症。下视丘受累时可发生乳汁过多和血清乳泌素升高。腮腺、扁桃体、喉、甲状腺、肾上腺、胰、肾、生殖系统等受累时，可引起有关的症状和体征，但较少见。结节病可以累及一个脏器，也可以同时侵犯多个脏器。

【实验室和其他检查】

一、血液检查 活动进展期可有白细胞减少、贫血、血沉增快。约有 1/2 左右的患者血清球蛋白增高，以 IgG 增高者多见，其次是 IgA，IgM 增高较少见。血浆白蛋白减少。血钙增高，血清尿酸增加，血清碱性磷酸酶增高。血清血管紧张素转换酶(SACE)活性在急性期增加(正常值为 17.6～34U/ml)，对诊断有参考意义。血清中白介素-2 受体(IL-2R)和可溶性白介素-2 受体(sIL-2R)，对结节病的诊断有较为重要的意义。也可有 α_1-抗胰蛋白酶(α_1-AT)、溶菌酶(SL)、β_2-微球蛋白(β_2-MG)、血清腺苷脱氢酶(ADA)、纤维连结蛋白(Fn)等升高，在临床上有一定参考意义。

二、结核菌素试验 约 2/3 结节患者对 100U 结核菌素的皮肤试验无反应或极弱反应。

三、结节病抗原(Kveim)试验 以急性结节病患者的淋巴结或脾组织制成 1∶10 生理盐水混悬液体为抗原。取混悬液 0.1～0.2ml 作皮内注射，10 天后注射处出现紫红色丘疹，4～6 周后扩散到 3～8mm，形成肉芽肿，为阳性反应。切除阳性反应的皮肤作组织学诊断，阳性率为 75%～85%左右。有 2%～5%假阳性反应。因无标准抗原，故应用受限制，近年逐渐被淘汰。

四、活体组织检查 取皮肤病灶、淋巴结、前斜角肌脂肪垫、肌肉等组织作病理检查可助诊断。在不同部位摘取多处组织活检，可提高诊断阳性率。

五、支气管肺泡灌洗液检查 结节病患者支气管肺泡灌洗液(BALF)检查在肺泡炎阶段淋巴细胞和多形核白细胞升高,主要是T辅助淋巴细胞增多,CD_4^+、CD_4^+/CD_8^+比值明显增高。此外B细胞的功能亦明显增强。BALF中IgG、IgA升高,特别是IgG_1、IgG_3升高更为突出。有报道若淋巴细胞在整个肺效应细胞中的百分比大于28%,提示病变活动。

六、经纤维支气管镜肺活检(TBLB) 结节病TBLB阳性率可达63%~97%,0期阳性率很低,Ⅰ期50%以上可获阳性,Ⅱ、Ⅲ期阳性率较高。

七、X线检查 异常的胸部X线表现常是结节病的首要发现,约有90%以上患者伴有胸片的改变。目前普通X线片对结节病的分期仍未统一。1961年,Scandding将结节病分为四期(1~4期),近年又将其分为五期(0,1~4期)。而目前较为常用的仍是Siltzbach分期,国内亦采用此分类方法。

(一) 0期 肺部X线检查阴性,肺部清晰。

(二) Ⅰ期 两侧肺门和(或)纵隔淋巴结肿大,常伴右气管旁淋巴结肿大,约占51%。

(三) Ⅱ期 肺门淋巴结肿大,伴肺浸润。肺部疾病广泛对称地分布于两侧,呈1~3mm的结节状、点状或絮状阴影。少数病例可分布在一侧肺或某些肺段。病灶可在一年内逐渐吸收,或发展成肺间质纤维化,约占25%。

(四) Ⅲ期 仅见肺部浸润或纤维化,而无肺门淋巴结肿大,约占15%(也有将肺进行性纤维化列为Ⅳ期)。

以上分期的表现并不说明结节病的发展顺序规律,Ⅲ期不一定从Ⅱ期发展而来。

八、胸部电子计算机层体层显像(CT) 普通X线胸片对结节病诊断的正确率仅有50%。因此,近年来CT已广泛应用于结节病的诊断。能较准确估计结节病的类型、肺间质病变的程度和淋巴结肿大情况。尤其是高分辨薄层CT,使肺间质病变的诊断更为精确,其层厚为1~2mm。

九、^{67}镓(^{67}Ga)肺扫描检查 肉芽肿活性巨噬细胞摄取^{67}Ga明显增加,肺内结节病肉芽肿性病变和肺门淋巴结可被^{67}Ga所显示,可协助诊断,但无特异性。

【诊断】 结节病的诊断决定于临床症状和体征及组织活检,并除外其他肉芽肿性疾病。其诊断标准可归纳为:①胸部影像学检查显示双侧肺门及纵隔淋巴结对称肿大,伴或不伴有肺内网格、结节状或片状阴影;②组织学活检证实有非干酪样坏死性肉芽肿,且抗酸染色阴性;③SACE或SL活性增高;④血清或BALF中sIL-2R升高;⑤旧结核菌素(OT)或PPD试验阴性或弱阳性;⑥BALF中淋巴细胞>10%,且CD_4^+/CD_8^+比值≥3;⑦高血钙、高尿钙症;⑧Kveim试验阳性;⑨除外结核病或其他肉芽肿性疾病。以上九条条件,①、②、③为主要条件,其他为次要条件。

【鉴别诊断】 应与下列疾病鉴别:

一、肺门淋巴结结核 患者较年轻,多在20岁以下,常有低度毒性症状,结核菌素试验多为阳性,肺门淋巴结肿大一般为单侧性,有时钙化。可见肺部原发病灶。

二、淋巴瘤 常见全身症状有发热、消瘦、贫血等,胸膜受累,出现胸腔积液,胸内淋巴结肿大多为单侧或双侧不对称肿大,常累及上纵隔、隆凸下和纵隔淋巴结。纵隔受

压可出现上腔静脉压迫综合征。结合其他检查及活组织检查可作鉴别。

三、肺门转移性肿瘤 肺癌和肺外癌肿转移至肺门淋巴结，皆有相应的症状和体征。对可疑的原发灶作进一步检查可助鉴别。

四、其他肉芽肿病 如外源性变应性肺泡炎、铍病、矽肺、感染性、化学性因素所致的肉芽肿，应与结节病相鉴别，结合临床资料及有关检查综合分析判断。

【治疗】 因多数患者可自行缓解，病情稳定、无症状的患者不需治疗。凡症状明显的Ⅱ、Ⅲ期患者及胸外结节病如眼部结节病、神经系统有结节病侵犯及皮肤、心肌受累，血钙、尿钙持续增高，SACE 水平明显增高等可用糖皮质激素治疗。常用泼尼松每日 30～60mg，一次口服(或分次服用)，用 4 周后逐渐减量为 15～30mg/d，维持量为 5～10mg/d 用一年或更长。长期服用糖皮质激素应严密观察其副作用。其次可选用氯喹、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤等治疗。近年有人试用吸入倍氯米松雾化剂治疗，Ⅱ、Ⅲ期患者可全部或部分替代口服糖皮质激素，取得较好效果。

凡能引起血钙、尿钙增高的药物如维生素 D 等，应列为禁忌。

【预后】 与结节病的病情有关。急性起病者，经治疗或自行缓解，预后较好；而慢性进行性，侵犯多个器官，引起功能损害，肺广泛纤维化，或急性感染等则预后较差。死亡原因常为肺源性心脏病或心肌、脑受侵犯所致。有报道平均 5 年随访中 34% 的病例完全恢复，30% 改善，20% 不变，病情恶化和死亡各占 8%。

(张珍祥)

第十二章　原发性支气管肺癌

原发性支气管肺癌(primary bronchogenic carcinoma)简称肺癌(lung cancer),肿瘤细胞源于支气管粘膜或腺体,常有区域性淋巴结转移和血行播散,早期常有刺激性咳嗽、痰中带血等呼吸道症状,病情进展速度与细胞生物特性有关。肺癌为当前世界各地最常见的恶性肿瘤之一,是一种严重威胁人民健康和生命的疾病。半个世纪以来世界各国肺癌的发病率和死亡率都有明显增高的趋势。WHO1997 年报告:肺癌居癌症死因第一位。全世界每年有 138 万肺癌新病例,其中女性 39 万,男性 99 万。全世界每年 98.9 万人死于肺癌。1999 年再次报告肺癌是癌症第一位死亡原因。全世界几乎所有国家,男性肺癌的发病率都在上升。然而,在吸烟率降低的芬兰、英国、美国,近年肺癌发病率趋于下降。

我国 1990～1992 年癌症死亡调查结果显示:70 年代肺癌死亡率为 7.17/10 万人口,90 年代为 15.19/10 万人口。20 年的变化,肺癌死亡率增加 111.85%。在我国肺癌死亡占癌症死亡病因的第三位,城市占第一位,农村为第四位。

【病因和发病机制】 病因和发病机制迄今尚未明确。一致认为肺癌的发病与下列因素有关:

一、吸烟 已经公认吸烟是肺癌的重要危险因素,1999 年 WHO 年报,几乎所有肺癌患者的发病与吸烟有关。国内的调查均证明 80%～90%的男性肺癌与吸烟有关,女性约 19.3%～40%。吸烟者肺癌死亡率比不吸烟者高 10～13 倍。吸烟量越多,吸烟年限越长,开始吸烟年龄越早,肺癌死亡率越高。戒烟使患肺癌的危险性随戒烟年份的延长而逐渐降低,戒烟持续 15 年才与不吸烟者相近。吸纸烟者比吸雪茄、烟斗者患病率高。经病理学证实,吸烟与支气管上皮细胞纤毛脱落、上皮细胞增生、鳞状上皮化生、核异形变密切相关。动物实验也证明,吸入纸烟的烟可使田鼠、狗诱发肺癌。纸烟中含有各种致癌物质,如苯并芘(benzopyrene),为致癌的主要物质。

被动吸烟也容易引起肺癌。1979 年第四届国际肺癌会议中报告女性中丈夫吸烟者肺癌危险性增加 50%,其危险度随丈夫的吸烟量增加而增高,停止吸烟则减少。上海市进行了人群中发病的 1500 对配对调查结果说明肺癌和被动吸烟的危险性只存在于 18 岁以前接触吸烟者,而 18 岁后与被动吸烟的相关不大。

二、职业致癌因子 已被确认的致人类肺癌的职业因素包括石棉、无机砷化合物、二氯甲醚、铬及其些化合物、镍冶炼、氡及氡子体、芥子体、氯乙烯、煤烟、焦油和石油中的多环芳烃、烟草的加热产物等。约 15%的美国男性肺癌和 5%女性肺癌与职业因素有关;在石棉厂工作的吸烟工人肺癌死亡率为一般吸烟者的 8 倍,是不吸烟也不接触石棉者的 92 倍。可见石棉有致癌作用,还说明吸烟与石棉有致癌的协同作用。

三、空气污染 空气污染包括室内小环境和室外大环境污染。如室内被动吸烟、燃料燃烧和烹调过程中可能产生的致癌物。有资料表明，室内用煤，接触煤烟或其不完全燃烧物为肺癌的危险因素，特别是对女性腺癌。烹调时加热所释放出的油烟雾也是致癌因素，不可忽视。

城市中汽车废气、工业废气、公路沥青都有致癌物质存在，其中主要是苯并芘。有资料统计，城市肺癌发病率明显高于农村，大城市又比中、小城市的发病率高。上海某橡胶厂12年前瞻性调查分析，表明橡胶行业的防老剂虽然是橡胶工人患肺癌增高的一个原因，但不如吸烟危害性大，吸烟和橡胶职业暴露有明显相加作用。云南锡矿中肺癌发病特别高，井下工人肺癌发病率435.44/10万，与吸烟因素平衡后，吸烟仍为致矿工患肺癌的主要因素。因此，城市大气污染应包括吸烟、职业暴露等因素。

四、电离辐射 大剂量电离辐射可引起肺癌，辐射的不同射线产生的效应也不同，如日本广岛释放的是中子和α射线，长崎则仅有α射线，前者患肺癌的危险性高于后者。美国1978年报告一般人群中电离辐射的来源约49.6%来自自然界，44.6%为医疗照射，来自X线诊断的电离辐射可占36.7%。

五、饮食与营养 动物实验证明维生素A及其衍生物β胡萝卜素能够抑制化学致癌物诱发的肿瘤。一些调查报告认为摄取食物中维生素A含量少或血清维生素A含量低时，患肺癌的危险性增高。维生素A能作为抗氧化剂直接抑制甲基亘蒽、苯并芘、亚硝酸铵的致癌作用和抑制某些致癌物和DNA的结合，拮抗促癌物的作用，因之可直接干扰癌变过程。美国纽约和芝加哥开展的前瞻性人群观察结果说明食物中天然维生素A类、β胡萝卜素的摄入量与十几年后癌症的发生呈负相关，其中最突出的是肺癌。

六、其他 美国癌症学会将结核列为肺癌发病因素之一。有结核病史，尤其是结核瘢痕者，男性患肺癌的危险是正常人群的5倍，女性患肺癌的危险是正常人群的10倍。有结核病史肺癌的主要组织学类型是腺癌。

近年研究表明，肺癌的发生与某些癌基因的活化及抗癌基因的丢失密切相关。

此外，病毒的感染、真菌毒素（黄曲霉菌）、机体免疫功能的低落、内分泌失调以及家族遗传等因素对肺癌的发生可能也起一定的综合作用。

【病理和分类】

一、按解剖学部位分类

（一）中央型肺癌 发生在段支气管以上至主支气管的癌称为中央型，约占3/4，以鳞状上皮细胞癌和小细胞未分化癌较多见。

（二）周围型肺癌 发生在段支气管以下的癌称为周围型，约占1/4，以腺癌较为多见。

二、按组织学分类 目前国内外对癌组织学分类仍不十分统一，但多数按细胞分化程度和形态特征分为鳞状上皮细胞癌、小细胞未分化癌、大细胞未分化癌和腺癌。

（一）鳞状上皮细胞癌（简称鳞癌） 包括梭形细胞癌，是最常见的类型，约占原发性肺癌40%～50%。多见于老年男性，与吸烟关系非常密切。以中央型肺癌多见，并有向管腔内生长的倾向，常早期引起支气管狭窄，导致肺不张，或阻塞性肺炎。癌组织

易变性、坏死，形成空洞或癌性肺脓肿。鳞癌生长缓慢，转移晚，手术切除的机会相对多，5年生存率较高，但对放射治疗（简称放疗）、化学药物治疗（简称化疗）不如小细胞未分化癌敏感。

由于支气管粘膜柱状上皮细胞受慢性刺激和损伤、纤毛丧失、基底细胞鳞状化生、不典型增生和发育不全，最易突变成癌。典型的鳞癌细胞大，呈多形性，胞浆丰富，有角化倾向，核畸形，染色深，细胞间桥多见，常呈鳞状上皮样排列。电镜检查，癌细胞间有大量核粒和张力纤维束相连接。

（二）小细胞未分化癌（简称小细胞癌） 包括燕麦细胞型、中间细胞型、复合燕麦细胞型。是肺癌中恶性程度最高的一种，占原发性肺癌的10%～15%。患者年龄较轻，多在40～50岁左右，多有吸烟史。多发生于肺门附近的大支气管，倾向于粘膜下层生长，常侵犯管外肺实质，易与肺门、纵隔淋巴结融合成团块。癌细胞生长快，侵袭力强，远处转移早。手术时发现60%～100%血管受侵犯，尸检证明80%～100%有淋巴结转移，常转移至脑、肝、骨、肾上腺等脏器。本型对放疗和化疗比较敏感。

癌细胞多为类圆形或棱形，胞浆少，类似淋巴细胞。燕麦细胞型和中间型可能起源于神经外胚层的Kulchitsky细胞或嗜银细胞。核细，胞浆内含有神经分泌型颗粒，具有内分泌和化学受体功能，能分泌5-羟色胺、儿茶酚胺、组胺、激肽等肽类物质，可引起副癌综合征（paraneoplastic syndrome）。

（三）大细胞未分化癌（大细胞癌） 包括巨细胞癌和透明细胞癌。可发生在肺门附近或肺边缘的支气管。细胞较大，但大小不一，常呈多角形或不规则形，呈实性巢状排列，常见大片出血性坏死；癌细胞核大，核仁明显，核分裂象常见，胞浆丰富，可分巨细胞型和透明细胞型。巨细胞型癌细胞团周围常有多核巨细胞和炎症细胞浸润。透明细胞型易被误诊为转移性肾腺癌。大细胞癌转移较小细胞未分化癌晚，手术切除机会较大。

（四）腺癌 包括腺泡状、乳头状、细支气管-肺泡癌和实体瘤伴粘液形成。女性多见，在男性亦有增多趋势。与吸烟关系不大，多生长在肺边缘小支气管的粘液腺，因此在周围型肺癌中以腺癌为最常见。腺癌约占原发性肺癌25%。腺癌倾向于管外生长，但也可循泡壁蔓延，常在肺边缘部形成直径2～4cm的肿块。腺癌富血管，故局部浸润和血行转移较鳞癌早。易转移至肝、脑和骨，更易累及胸膜而引起胸腔积液。

典型的腺癌细胞，呈腺体或乳头状结构，细胞大小比较一致，圆形或椭圆形，胞浆丰富，常含有粘液，核大，染色深，常有核仁，核膜比较清楚。

（五）其他 类癌、支气管腺体癌等。

【临床表现】 肺癌的临床表现与其部位、大小、类型、发展的阶段、有无并发症或转移有密切关系。有5%～15%的患者于发现肺癌时无症状。主要症状包括以下几方面。

一、由原发肿瘤引起的症状

（一）咳嗽 为常见的早期症状，肿瘤在气管内可有刺激性干咳或少量粘液痰。肺泡癌可有大量粘液痰。肿瘤引起远端支气管狭窄，咳嗽加重，多为持续性，且呈高音调金属音，是一种特征性的阻塞性咳嗽。当有继发感染时，痰量增加，且呈粘液脓性。

（二）咯血　由于癌组织血管丰富常引起咯血。以中央型肺癌多见，多为痰中带血或间断血痰，常不易引起患者重视而延误早期诊断。如侵蚀大血管，可引起大咯血。

（三）喘鸣　由于肿瘤引起支气管部分阻塞，约有2%的患者，可引起局限性喘鸣。

（四）胸闷、气急　肿瘤引起支气管狭窄，特别是中央型肺癌；或肿瘤转移到肺门淋巴结，肿大的淋巴结压迫主支气管或隆突；或转移至胸膜，发生大量胸腔积液；或转移至心包，发生心包积液；或有膈肌麻痹、上腔静脉阻塞以及肺部广泛受累，均可影响肺功能，发生胸闷、气促。如果原有慢性阻塞性肺疾病，或合并有自发性气胸，胸闷、气促更为严重。

（五）体重下降　消瘦为肿瘤的常见症状之一。肿瘤发展到晚期，由于肿瘤毒素和消耗的原因，并有感染、疼痛所致的食欲减退，可表现为消瘦或恶液质。

（六）发热　一般肿瘤可因坏死引起发热，多数发热的原因是由于肿瘤引起的继发性肺炎所致，抗生素药物治疗疗效不佳。

二、肿瘤局部扩展引起的症状

（一）胸痛　约有30%的肿瘤直接侵犯胸膜、肋骨和胸壁，可引起不同程度的胸痛。若肿瘤位于胸膜附近时，则产生不规则的钝痛或隐痛，疼痛于呼吸、咳嗽时加重。肋骨、脊柱受侵犯时，则有压痛点，而与呼吸、咳嗽无关。肿瘤压迫肋间神经，胸痛可累及其分布区。

（二）呼吸困难　肿瘤压迫大气道，可出现吸气性呼吸困难。

（三）咽下困难　癌侵犯或压迫食管可引起咽下困难，尚可引起支气管-食管瘘，导致肺部感染。

（四）声音嘶哑　癌直接压迫或转移至纵隔淋巴结肿大后压迫喉返神经（多见左侧），可发生声音嘶哑。

（五）上腔静脉压迫综合征　癌侵犯纵隔，压迫上腔静脉时，上腔静脉回流受阻，产生头面部、颈部和上肢水肿以及胸前部淤血和静脉曲张，可引起头痛和头昏或眩晕。

（六）Horner综合征　位于肺尖部的肺癌称上沟癌（Pancoast癌），可压迫颈部交感神经，引起病侧眼睑下垂、瞳孔缩小、眼球内陷，同侧额部与胸壁无汗或少汗。也常有肿瘤压迫臂丛造成以腋下为主、向上肢内侧放射的火灼样疼痛，在夜间尤甚。

三、由癌远处转移引起的症状

（一）肺癌转移至脑、中枢神经系统时，可发生头痛、呕吐、眩晕、复视、共济失调、脑神经麻痹、一侧肢体无力甚至半身不遂等神经系统症状。严重时可出现颅内高压的症状。

（二）转移至骨骼，特别是肋骨、脊柱骨、骨盆时，则有局部疼痛和压痛。

（三）转移至肝时，可有厌食、肝区疼痛、肝大、黄疸和腹水等。

（四）肺癌转移至淋巴结　锁骨上淋巴结常是肺癌转移的部位，可以毫无症状，患者自己发现而来就诊。典型的多位于前斜角肌区，固定而坚硬，逐渐增大、增多，可以融合。淋巴结大小不一定反映病程的早晚。多无痛感。皮下转移时可触及皮下结节。

四、癌作用于其他系统引起的肺外表现　包括内分泌、神经肌肉、结缔组织、血液系统和血管的异常改变，又称副癌综合征。有下列几种表现：

1. 肥大性肺性骨关节病(hypertrophic pulmonary osteoarthropathy)　常见于肺癌，也见于胸膜局限性间皮瘤和肺转移癌(胸腺、子宫、前列腺的转移)。多侵犯上下肢长骨远端，发生杵状指(趾)和肥大性骨关节病。前者具有发生快、指端疼痛、甲床周围环绕红晕的特点。两者常同时存在，多见于鳞癌。切除肺癌后，症状可减轻或消失，肿瘤复发又可出现。

2. 分泌促性激素　引起男性乳房发育，常伴有肥大性肺性骨关节病。

3. 分泌促肾上腺皮质激素样物　可引起 Cushing 综合征，表现为肌力减弱、浮肿、高血压、尿糖增高等。

4. 分泌抗利尿激素　引起稀释性低钠血症，表现为食欲不佳、恶心、呕吐、乏力、嗜睡、定向障碍等水中毒症状，称抗利尿激素分泌失调综合征(syndrome of inappropriate antiduretic hormone secretion, SIADHS)。

5. 神经肌肉综合征　包括小脑皮质变性、脊髓小脑变性、周围神经病变、重症肌无力和肌病等。发生原因不明确。这些症状与肿瘤的部位和有无转移无关。它可以发生于肿瘤出现前数年，也可作为一症状与肿瘤同时发生；在手术切除后尚可发生，或原有的症状无改变。它可发生于各型肺癌，但多见于小细胞未分化癌。

6. 高钙血症　肺癌可因转移而致骨骼破坏，或由异生性甲状旁腺样激素引起。高血钙可与呕吐、恶心、嗜睡、烦渴、多尿和精神紊乱等症状同时发生，多见于鳞癌。肺癌手术切除，血钙可恢复正常，肿瘤复发又可引起血钙增高。

此外在燕麦细胞癌和腺癌中还可见到因 5-羟色胺分泌过多造成的类癌综合征，表现为哮鸣样支气管痉挛、阵发性心动过速、水样腹泻、皮肤潮红等。还可有黑色棘皮症及皮肌炎、掌跖皮肤过度角化症、硬皮症，以及栓塞性静脉炎、非细菌性栓塞性心内膜炎、血小板减少性紫癜、毛细血管病性渗血性贫血等肺外表现。

【影像学及其他检查】

一、胸部X线检查　本项检查是发现肿瘤的最重要的一种方法。可通过X线透视，正、侧位胸部 X 线摄片，发现块影或可疑肿块阴影。进一步选用高电压摄片、体层摄片、CT、磁共振显像(MRI)、支气管或血管造影等检查，以明确肿块的形态、部位范围及与心脏大血管的关系，了解肺门和纵隔淋巴结的肿大情况，支气管阻塞、变形的程度以及肺癌有无转移性病灶，以提供诊断和治疗的依据。肺癌的胸部 X 线检查表现有如下几种主要形式。

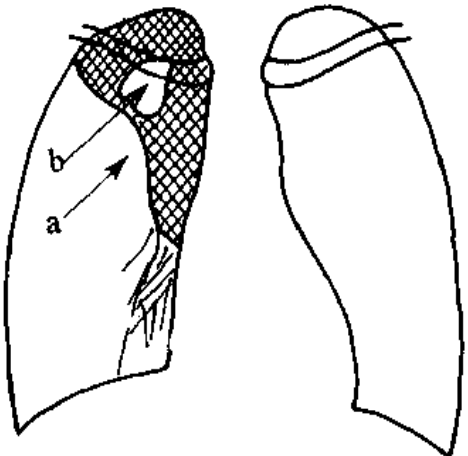


图 2-12-1　右肺上叶肺癌合并肺不张下缘呈倒"S"形(a)肺不张中有坏死空洞(b)

(一) 中央型肺癌　多为一侧肺门类圆性阴影，边缘大多毛糙，有时有分叶表现；或为单侧性不规则的肺门部肿块，癌与转移性肺门或纵隔淋巴结融合而成的表现；也可以肺不张或阻塞性肺炎并存，形成所谓"S"型的典型肺癌的 X 线征象(图 2-12-1)。肺不张、阻塞性肺炎、局限性肺气肿皆由于癌对气管完全阻塞或部分阻塞引起的间接征象。在体层摄片、支气管造影可见到

支气管不规则增厚、狭窄、中断或腔内肿物；视支气管阻塞的不同程度可见有鼠尾状、杯口状或截平状中断。肿瘤发展至晚期侵犯邻近器官和转移淋巴结肿大，可见有肺门淋巴结肿大、纵隔块状影和气管向健侧移位；隆凸下淋巴结肿大可引起左右支气管的压迹、气管分叉的角度变钝和增宽以及食管中段局部受压等；压迫膈神经引起膈麻痹，可出现膈高位和矛盾运动；侵犯心包时，可引起心包积液等晚期征象。

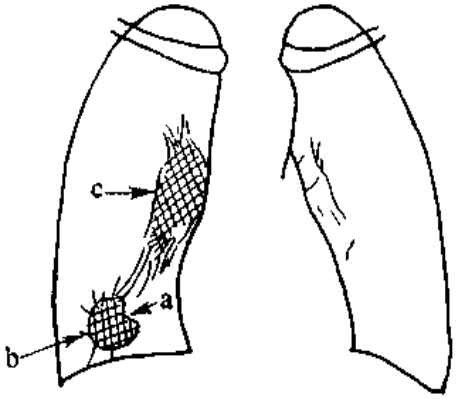
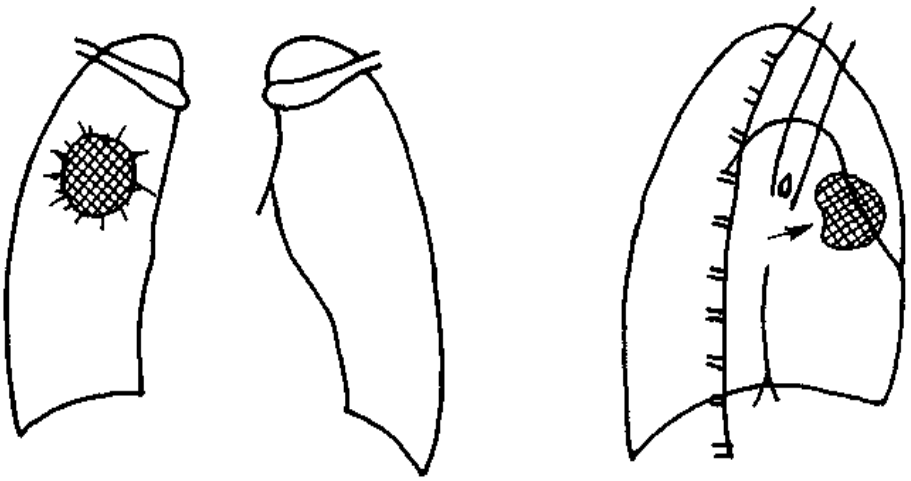


图 2-12-2　周围型肺癌有切迹(a)周围有长短不等的毛刺(b)肺门淋巴结肿大(c)

（二）周围型肺癌　早期常呈局限性小斑片状阴影，边缘不清，密度较淡，易误诊为炎症或结核。如动态观察肿块增大呈圆形或类圆形时，密度增高，边缘清楚常呈分叶状，有切迹或毛刺，尤其是细毛刺或长短不等的毛刺（图 2-12-2，2-12-3）。如癌向肺门淋巴结蔓延，可见其间的引流淋巴管增粗呈条索状，亦可引起肺门淋巴结肿大。如发生癌性空洞，其特点为空洞壁较厚，多偏心，内壁不规则，凹凸不平，也可伴有液平面（图 2-12-4）。易侵犯胸膜，引起胸腔积液，也易侵犯肋骨，引起骨质破坏。


图 2-12-3　周围型肺癌正位有毛刺，侧位见切迹

（三）细支气管-肺泡癌　有两种类型的表现。结节型与周围型肺癌的圆型病灶不易区别。弥漫型者为两肺大小不等的结节状播散病灶，边界清楚，密度较深，随病情发展逐渐增多和增大。常伴有增深的网织状阴影。表现颇似血行播散型肺结核，应予鉴别。

二、电子计算 X 线机体层显像(CT)　CT 的优点在于能发现普通 X 线检查不能显示的解剖结构，特别对于位于在心脏后、脊柱旁沟和在肺尖、近膈面下及肋骨头部位极有帮助。CT 还可以辨认有无肺门和纵隔淋巴结肿大。如纵隔淋巴结直径大于 20mm，肿瘤侵入纵隔脂肪间隙或包绕大血管，则基本不能手术。CT 还能显示肿瘤有无直接侵犯邻近器官。螺旋 CT(spiral CT)对病灶大于 3mm 者多能发现。它对转移癌的发现率比普通断层高。

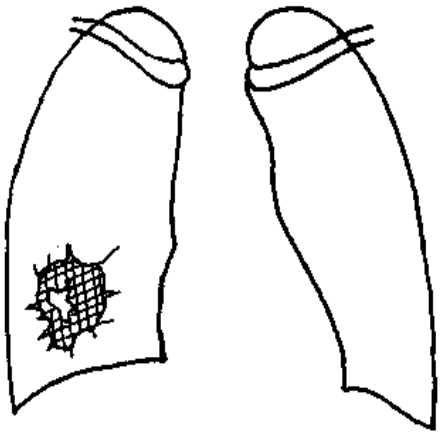


图 2-12-4 周围型肺癌呈结节状，有毛刺，中央液化呈偏心空洞

三、磁共振显像（magnetic resonance imaging，MRI） MRI 在肺癌的诊断价值基本与 CT 相似，在某些方面优于 CT，但有些方面又不如 CT。如 MRI 在明确肿瘤与大血管之间关系明显优于 CT，在发现小病灶（<5mm）方面又远不如螺旋 CT。在钙化灶显示方面也很困难，且 MRI 易受呼吸伪影干扰，一些维持生命的设施如氧气瓶、呼吸机等不能带入磁场。因此，病情危重或严重呼吸困难者，一般不宜选用 MRI 检查。有心脏起搏器者为绝对禁忌证。因此，MRI 只适用于如下几种情况：临床上确诊为肺癌，需进一步了解肿瘤部位、范围，特别是了解肺癌与心脏大血管、支气管胸壁的关系，评估手术切除可能性者；疑为肺癌而胸片及 CT 均为阴性者；了解肺癌放疗后肿瘤复发与肺纤维化的情况。

四、放射性核素扫描检查 利用肿瘤细胞摄取放射性核素的数量与正常组织之间的差异，进行肿瘤的定位、定性诊断，方法简便、无创。目前应用的方法有两种，一种是放射性核素肿瘤阳性显像，另一种是放射免疫肿瘤显像。前者以亲肿瘤的标记化合物作为显像剂进行肿瘤显像，虽性能稳定，但特异性差。后者以放射性核素标记肿瘤抗原或其相关抗原制备的特异抗体为显像剂进行肿瘤定位诊断，它的特异性高，但制备过程复杂，影响因素多，稳定性不如前者。近年发展了正电子发射计算机体层扫描技术（positron emission computed tomography，PET），采用^{18}F二脱氧葡萄糖、^{11}C乙酸等可以较准确地对<1cm 的肺癌及肺癌纵隔淋巴结有无转移进行诊断。

五、痰脱落细胞检查 当怀疑肺癌时，胸部 X 线检查之后的下一个诊断步骤，为获取组织标本进行组织学检查。痰细胞学检查的阳性率取决于标本是否符合要求、细胞学家的水平高低、肿瘤的类型以及送标本的次数（以 3～4 次为宜）等因素，非小细胞癌的阳性率较小细胞肺癌的阳性率高，一般在 70%～80%左右。

六、纤维支气管镜检查 对明确肿瘤的存在和获取组织供组织学诊断均具有重要意义。对位于近端气道内的肿瘤经纤支镜刷检结合钳夹活检阳性率为 90%～93%。对位于远端气道内而不能直接窥视的病变，可在荧光屏透视指导下经纤支镜肺活检。对于直径小于 2cm 的肿瘤组织学阳性诊断率为 25%，对于较大肿瘤阳性率为 65%。也可采用经支气管针刺吸引。对外周病灶可在多面荧光屏透视或 CT 引导下采用经胸壁穿刺进行吸引，成功率可达 90%。此外还可用血卟啉衍化物结合激光或用亚甲蓝支气管内膜染色后活检，以提高早期诊断的阳性率。有肺动脉高压、低氧血症伴有 CO_2潴留和出血体质者应列为肺活检禁忌证。纵隔镜下进行组织活检的应用，增加了肺癌的诊断率。

七、开胸肺活检 若经痰细胞学检查、支气管镜检查和针刺活检均未能确立细胞学诊断，则考虑开胸肺活检，但必须根据患者年龄、肺功能、手术并发症等仔细权衡利弊后决定。

此外在某些情况下，组织学诊断可对转移病灶施行活检而作出，如肝、淋巴结、骨骼

或骨髓等。肿瘤累及胸膜时胸腔穿刺结合胸膜活检诊断率可高达90%。

八、其他检查 癌相关抗原，如癌胚抗原，神经肽类和神经元类等检查对于发现肺癌均缺乏特异性，对判断转移或复发均无肯定的应用价值。

【诊断】 肺癌的治疗效果取决于肺癌的早期明确诊断，一般依靠详细的病史询问、体格检查和有关的辅助检查，进行综合判断，约80%～90%的患者可以得到确诊。

肺癌的早期诊断包括两方面的重要因素，其一是患者对肺癌的防治知识应得到普及，对任何可疑的肺癌症状及时进一步检查；其二是医务人员应对肺癌的早期征象提高警惕，避免漏诊、误诊。对高发癌区有高危因素的人群宜定期或有可疑征象时进行防癌或排除癌肿的有关检查。特别对40岁以上长期重度吸烟(吸烟指数>400年支)有下列情况者应作为可疑肺癌对象进行有关排癌检查：无明显诱因的刺激性咳嗽持续2～3周，治疗无效；或原有慢性呼吸道疾病，咳嗽性质改变者；持续或反复在短期内痰中带血而无其他原因可解释者；反复发作的同一部位的肺炎，特别是段性肺炎；原因不明的肺脓肿，无中毒症状，无大量脓痰，无异物吸入史，抗感染治疗效果不显著者；原因不明的四肢关节疼痛及杵状指(趾)；X线的局限性肺气肿或段、叶性肺不张；孤立性圆形病灶和单侧性肺门阴影增大者；原有肺结核病灶已稳定，而形态或性质发生改变者；无中毒症状的胸腔积液，尤以血性、进行性增加者；尚有一些上述的肺外表现的症状，若有怀疑时，需进行必要的辅助检查。影像学是发现肺癌征象的常用而有价值的方法，细胞学和病理学检查是肺癌确诊的必要手段。

【鉴别诊断】 肺癌常与某些肺部疾病共存，或其影像学形态表现与某些疾病相类似，故常易误诊或漏诊，必须及时进行鉴别，以利早期诊断。应与下列疾病鉴别。

一、肺结核

(一) 肺结核球 多见于年轻患者，多无症状，多位于结核好发部位(上叶后段和下叶背段)。病灶边界清楚，可有包膜，内容密度高，有时含有钙化点，周围有纤维结核灶，在随访观察中多无明显改变。如有空洞形成，多为中心性空洞，洞壁规则、较薄，直径很少超过3cm，常需与周围型肺癌相鉴别。

(二) 肺门淋巴结结核 易与中央型肺癌相混淆，应加以鉴别。肺门淋巴结核多见于儿童或老年，多有发热等结核中毒症状，结核菌素试验多呈强阳性。抗结核药物治疗有效。中央型肺癌其特殊的X线征象，可通过体层摄片、CT、MRI和纤支镜检查等加以鉴别。

(三) 急性粟粒型肺结核 应与弥漫性肺泡癌相鉴别。急性粟粒型肺结核发病年龄相对较轻，有发热等全身中毒症状。X线胸片上病灶为大小一致、分布均匀、密度较淡的粟粒结节。而肺泡癌两肺多有大小不等的结节状播散病灶，边界清楚，密度较深，进行性发展和扩大，且有进行性呼吸困难。根据临床、实验室等资料进行综合判断可以鉴别。

二、肺炎 应与癌性阻塞性肺炎相鉴别。肺炎起病急骤，先有寒战、高热等毒血症状，然后出现呼吸道症状，抗菌药物治疗多有效，病灶吸收迅速而完全，而癌性阻塞性肺炎炎症吸收较缓慢，或炎症吸收后出现块状阴影，且多有中央型肺癌表现，纤支镜检查、细胞学检查等有助于鉴别。

三、肺脓肿 应与癌性空洞继发感染相鉴别。原发性肺脓肿起病急，中毒症状明显，常有寒战、高热、咳嗽、咳大量脓臭痰，周围血象白细胞总数和中性粒细胞分类计数增高。X线胸片上空洞壁薄，内有液平，周围有炎症改变。癌性空洞常先有咳嗽、咯血等肿瘤症状，然后出现咳脓痰、发热等继发感染的症状。胸片可见癌肿块影有偏心空洞，壁厚，内壁凹凸不平。结合纤支镜检查和痰脱落细胞检查可以鉴别。

四、结核性渗出性胸膜炎 应与恶性胸水相鉴别。参见本篇第十三章。

【临床分期】 为了正确观察疗效和比较治疗结果，国际上已制定了统一的肺癌分期。现将国际抗癌联盟(UICC)所订的分期法(1987年)介绍如下(表2-12-1)。

表2-12-1 肺癌TNM分期标准

隐性肺癌	T_x N_0 M_0
0期	Tis 原位癌
Ⅰ期	$T_1N_0M_0$ $T_2N_0M_0$
Ⅱ期	$T_1N_1M_0$ $T_2N_1M_0$
Ⅲa期	$T_3N_0M_0$ $T_3N_1M_0$ $T_{1-3}N_2M_0$
Ⅲb期	任何 TN_3M_0；T_4任何 N，M_0
Ⅳ期	任何 T 任何 NM_1

说明：T：示原发肿瘤；T_0：无原发肿瘤证据；Tx：由支气管肺癌的分泌物中找到有诊断意义的肿瘤细胞，但X线和纤支镜检查未证实有肿瘤病灶，称隐性肺癌；Tis：示原位癌；T_1：肿瘤最大直径≤3cm，被肺组织或脏层胸膜所包裹，支气管镜检查无叶支气管近端受侵犯的表现；T_2：肿瘤最大直径＞3cm，或肿瘤侵犯脏层胸膜，或伴有阻塞性肺炎或肺不张；肿瘤可侵犯肺门，但不超过气管隆凸下2cm，未累及一侧全肺叶，且无胸腔积液；T_3：任何大小的肿瘤直接侵犯胸壁、膈、纵隔、胸膜或心包，但未累及心脏、大血管、气管、食管或椎体，也包括肺上沟肿瘤以及主支气管肿瘤距离隆凸2cm之内，但未累及隆凸的肿瘤；T_4：任何大小的肿瘤侵犯纵隔及心脏、大血管、气管、食管、椎体或隆凸或有恶性胸腔积液；N：示局部区域性淋巴结的侵犯；N_0：未发现局部淋巴结侵犯；N_1：支气管周围的或同侧肺门淋巴结，或两者均有；N_2：肿瘤转移至同侧纵隔淋巴结和隆凸下淋巴结；N_3：肿瘤转移到对侧纵隔淋巴结，对侧肺门淋巴结，同侧或对侧斜角肌淋巴结或锁骨上淋巴结；M：示远处转移；M_0：未发现远处转移；M_1：已有远处转移。

【治疗】 肺癌的治疗是根据患者的机体状况、肿瘤的病理类型、侵犯的范围和发展趋向，合理地、有计划地应用现有的治疗手段，以期较大幅度地提高治愈率和患者的生活质量。

根据肺癌的生物学特点及预后，大多数临床肿瘤学家将肺癌分为非小细胞肺癌(包括鳞癌、腺癌、大细胞癌)和小细胞肺癌两大类。非小细胞肺癌与小细胞肺癌的治疗原则不同。非小细胞肺癌治疗原则：Ⅰ～Ⅲa期采用以手术为主的综合治疗，Ⅲb期放疗为主的综合治疗，Ⅳ期化疗为主。小细胞肺癌的治疗原则：以化疗为主，辅以手术和(或)放疗。

一、手术治疗 局限性肿瘤切除术可取得相当于广泛切除者的疗效，一般推荐肺叶切除术。肺段切除术和楔形切除等范围更小的手术，一般仅用于外周性病变患者或肺功能不良者。因此，近年来有扩大手术治疗的适应证，缩小手术切除的范围以及气管隆凸成形术等技术的新进展。

非小细胞肺癌Ⅰ期和Ⅱ期患者应行以治愈为目标的手术切除治疗。对以同侧纵隔淋巴结受累为特征的Ⅲ期患者应行原发病灶及受累淋巴结手术切除治疗。Narke报告对819例N_2者采用其创造的胸内淋巴结图(LN Map)逐个清除淋巴结，术后5年生存率达高达48%。胸壁受侵犯亦行手术治疗，术后5年生存率可达17%～20%。对肺上

沟癌尚无纵隔淋巴结或全身转移者应行手术前放疗及整体手术切除。对 T_4N_2 或 M_1 认为是扩大手术的禁忌证。一般 N_0 者手术后 5 年生存率 33.7%～53.7%，N_1 者为 17.4%～31%，N_2 者为 8.9%～23%。鳞癌比腺癌和大细胞癌术后效果好，肿瘤直径小于 3.5cm 者，术后 5 年生存率为 50% 左右，淋巴结包膜完整的比穿破者效果好。

小细胞肺癌 90% 以上在就诊时已有胸内或远处转移，在确诊时 11%～47% 有骨髓转移，14%～51% 有脑转移。此外，尚有潜在性血道、淋巴道微转移灶。因此，国内主张先化疗、后手术，5 年生存率 28.9%～51%，而单一手术的 5 年生存率仅 8%～12%。

肺功能为评估患者是否应行手术治疗时需要考虑的另一重要因素。若用力肺活量超过 2L，且第一秒用力呼气量(FEV_1)占用力肺活量的 50% 以上，可考虑行手术治疗。

二、化学药物治疗(简称化疗)　小细胞肺癌对于化疗有高度的反应性，有较多的化疗药物能提高小细胞肺癌的缓解率，如依托泊苷(VP-16，足叶乙甙)、替尼泊苷(VM-26，鬼臼噻吩甙)、卡铂(CBP)及异环磷酰胺(IFO)等，其单药的缓解率约为 60%～77%；还有洛莫司汀(CCNU，环己亚硝脲)、顺铂(DDP)、长春地辛(VDS，长春花碱酰胺)、表阿霉素(EPI)、甲氨蝶呤(MTX)等亦均被认为对小细胞肺癌有效，使小细胞化疗有新的发展，缓解率提高到 50%～90%。因此，化疗成为治疗小细胞肺癌的主要方法，尤其对Ⅳ期小细胞肺癌的价值更大。

化疗获得缓解后，约 25%～50% 出现局部复发。由于小细胞肺癌有 3 个亚型，即纯化小细胞肺癌型、小细胞-大细胞型和混合型，后两种因混有非小细胞肺癌，化疗只杀伤小细胞肺癌细胞，剩下的对化疗不敏感的非小细胞肺癌是构成复发的原因之一。因此，化疗缓解后局部治疗亦很重要。

化疗结合局部治疗后，尚残存微转移灶，因此继续全身化疗有其重要性。如一组 59 例小细胞肺癌化疗缓解后作手术切除，术后 11 例未用化疗，均于 13 个月内死亡，而余 48 例术后化疗者 5 年生存率达 33.2%。

对小细胞肺癌有活力的化疗药物，要求它们对未用过化疗患者的缓解率为 20%，已治者要求＞10%，以往经常采用的环磷酰胺(CTX)＋阿霉素(ADM)＋长春新碱(VCR)组成的 CAV 方案，其缓解率高达 78.6%，也有用 CVA＋VP-16 者，对病变超过同侧胸腔和所有 N_2，即广泛期患者有较好作用。VP-16 取代 CAV 方案的 ADM，广泛期患者的中数缓解期得到改善。对未经治疗的小细胞肺癌患者 CAV＋VP-16＋顺铂(剂量 $20mg/m^2\times3\sim4$ 天)较 CAV＋VP-16 为优，二者的缓解率分别为 53% 和 48%，近年国外在研究 VM-26 或 CBP 为主的联合治疗方案。

(一) 国内几种对小细胞肺癌比较有效的治疗方案

1.EP 方案　VP-16 100mg/(m^2·d)静脉滴注第 1～3 天；DDP 100mg/(m^2·d)静脉滴注第 1～3 天。每 3 周为 1 周期。

2.CAV 方案　CTX 1000mg/m^2　第 1 天静脉注射；ADM 40～50mg/m^2 第 1 天静脉注射；VCR 1mg/m^2　第 1 天静脉注射。每 3 周为 1 周期。

3.VP-CP 方案　VP-16 120mg/m^2　静脉注射，第 1～3 天；CBP100mg/m^2　静脉注射，第 1～3 天。每 4 周为 1 周期。

4.CAVP-16 方案　CTX 1000 mg/m^2　第 1 天静脉注射；ADM 45mg/m^2　第 1 天静

脉注射；VP-16 50mg/(m^2·d)静脉注射，第1～5天。每3周为1周期。

5.NP方案　NVB长春瑞滨(去甲长春花碱) 25～30mg/(m^2·d) 第1、8天静脉注射；DDP 40mg/(m^2·d) 静脉注射，第1～3天。每3周为1周期。

(二) 非小细胞肺癌

1.CAP方案　CTX 400 mg/m^2 第1天静脉注射；ADM 40 mg/m^2第1天静脉注射；DDP 40mg/m^2第1天静脉滴注。每4周为1周期。

2.MVP方案　MMC (丝裂霉素)6～8mg/m^2第1天静脉注射；VDS 3mg/(m^2·d)第1、8天静脉注射；DDP 50mg/(m^2·d)第3、4天静脉滴注。每3周为1周期。

3.EP方案　VP-16 120mg/(m^2·d)第1、3、5天静脉滴注；DDP 60mg/m^2第1天静脉滴注。每4周为1周期。

4.NP方案　NVB 25mg/(m^2·d)第1、8、15天静脉注射；DDP 60～80mg/(m^2·d)第1天静脉滴注。每4周为1周期。

5.TP方案　TXL(紫杉醇)135mg/m^2第1天静脉滴注；DDP 60mg/(m^2·d)第3天静脉滴注。每3周为1周期。

6.ICE方案　IFO 1.2g/(m^2·d)第1～3天静脉注射；CBP 300mg/m^2第1天静脉滴注；VP-1680mg/(m^2·d)第1～3天静脉注射。每4周为1周期。

7.GC方案　吉西他滨(gemcitabine)1000mg/m^2第1、8、15天静脉滴注，DDP 100mg/m^2第二天静脉滴注。每4周为1周期。

三、放射治疗(简称放疗)　放射线对癌细胞有杀伤作用。癌细胞受照射后，射线可直接作用于DNA分子，引起断裂；射线引起的电离物质又可使癌细胞发生变性，被吞噬细胞吞噬，最后被成纤维细胞所代替。但放疗的生物效应受细胞群的增殖动力学的影响。

放疗可分为根治性和姑息性两种。根治性对于病灶局限、因解剖原因不便手术或患者不愿意手术者，有报道少部分患者5年无肿瘤复发。若辅以化疗，则可提高疗效。姑息性放疗目的在于抑制肿瘤的发展，延迟肿瘤扩散和缓解症状。对控制骨转移性疼痛、骨髓压迫、上腔静脉压迫综合征和支气管阻塞及脑转移引起的症状有肯定的疗效，可使60%～80%咯血症状和90%的脑转移症状获得缓解。

放疗对小细胞肺癌效果较好，其次为鳞癌和腺癌，其放射剂量以腺癌最大，小细胞癌最小。一般40～70Gy为宜，肺鳞癌50～65Gy，肺腺癌60～70Gy，小细胞肺癌50～60Gy，分5～7周照射。常用的放射线有直线加速器产生的高能X线和^{60}钴机产生的γ线。精心制定照射方案，严密观察病情动态变化，控制照射剂量和疗程，常可减少和防止放射反应如白细胞减少、放射性肺炎、放射性肺纤维化和放射性食管炎。

对全身情况太差，有严重心、肺、肝、肾功能不全者应列禁忌。重症阻塞性肺气肿患者，易并发放射性肺炎，使肺功能受损害，宜慎重应用。放射性肺炎可用糖皮质激素治疗。

四、其他局部治疗方法　近几年来用许多局部治疗方法来缓解患者的症状和控制肿瘤的发展。如经支气管动脉和(或)肋间动脉灌注加栓塞治疗、经纤支镜用电刀切割瘤体、激光烧灼及血卟啉衍生物(HPD)静脉注射后，用Nd:YAG激光局部照射产生光

动力反应，使瘤组织变性坏死。此外，经纤支镜引导腔内置入放疗作近距离照射也取得较好的效果。

五、生物缓解调解剂(BRM)　BRM为小细胞肺癌提供了一种新的治疗手段，如小剂量干扰素(2×10^6U)每周3次间歇疗法。转移因子、左旋咪唑、集落刺激因子(CSF)在肺癌的治疗中都能增加机体对化疗、放疗的耐受性，提高疗效。

六、中医药治疗　祖国医学有许多单方、方剂在肺癌的治疗中，可以与西药治疗起协同作用，减少患者对放疗、化疗的反应，提高机体抗病能力，在巩固疗效，促进、恢复机体功能中起到辅助作用。

【预防】　肺癌的预防一方面积极宣传和采取有效措施减少或避免吸入含有致癌物质污染的空气和粉尘，如动员戒烟，禁止公共场所吸烟，预防大气污染，加强有害粉尘作业的防护等。另一方面对高发患者群进行重点普查，早期发现及时治疗。

【预后】　肺癌的预后取决于早期发现，及早治疗。隐性肺癌早期治疗可获痊愈。一般认为鳞癌预后较好，腺癌次之，小细胞未分化癌较差。近年来采用综合治疗后小细胞未分化癌的预后有很大改善。

(张珍祥)

第十三章　胸腔积液

正常人胸腔内有3～15ml液体，在呼吸运动时起润滑作用，但胸膜腔中的积液量并非固定不变。即使是正常人，每24小时亦有500～1000ml的液体形成与吸收。胸膜腔内液体自毛细血管的静脉端再吸收，其余的液体由淋巴系统回收至血液，滤过与吸收处于动态平衡。若由于全身或局部病变破坏了此种动态平衡，致使胸膜腔内液体形成过快或吸收过缓，临床产生胸腔积液（pleural effusion，简称胸液）。

【胸腔积液与吸收的机制】 健康人的胸膜腔为负压（呼吸时平均为 $-5cmH_2O$，$1cmH_2O=98Pa$），胸液中含蛋白质，具有胶体渗透压（$8cmH_2O$）。胸液的积聚与消散亦与胸膜毛细血管中渗透压、静水压有密切关系。壁层胸膜由体循环供血，毛细血管静水压高（$30cmH_2O$）；脏层胸膜则由肺循环供血，静脉压低（$11cmH_2O$）。体循环与肺循环血管中胶体渗透压相同（$34cmH_2O$）。其结果是液体由壁层胸膜进入胸膜腔，并从脏层胸膜以相等速度被吸收（图2-13-1）。

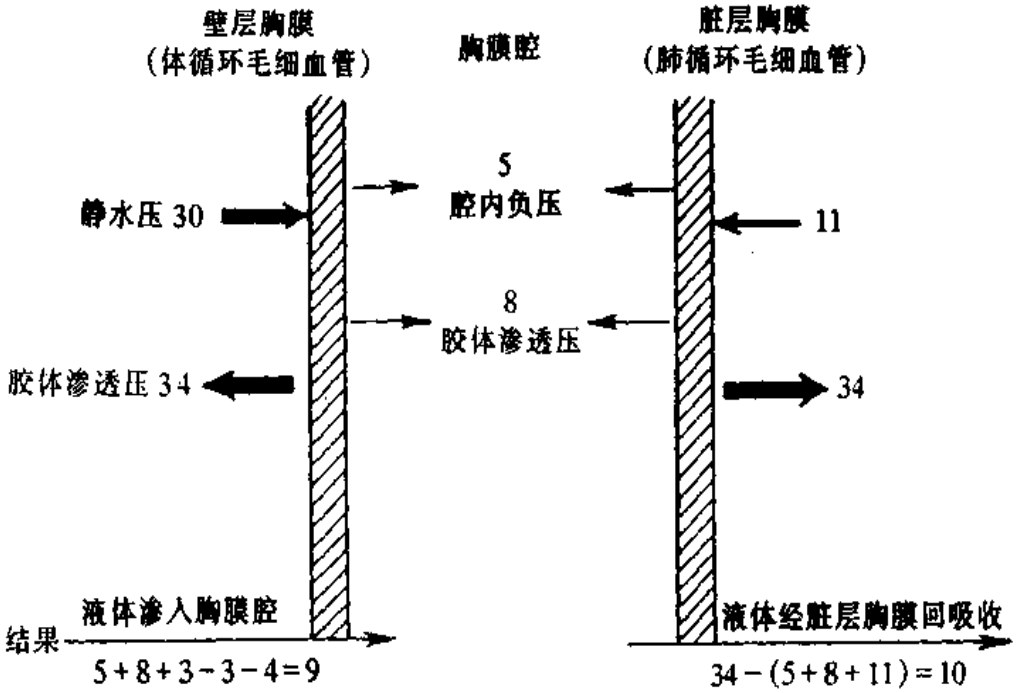


图2-13-1　胸液循环与有关压力（cmH_2O）关系示意图

根据动物实验测算，人体每天胸膜腔可有0.5～1L液体通过。胸液中的蛋白质主要经由淋巴管进入胸导管。

胸膜炎症可使管壁通透性增高，较多蛋白质进入胸膜腔，使胸液渗透压增高。肿瘤可压迫、阻断淋巴引流，致使胸液中蛋白质积累，导致胸腔积液。门静脉肝硬化常有低

蛋白血症，血浆胶体渗透压降低，可产生漏出液，当有腹水时，又可通过膈肌先天性缺损或经淋巴管而引起胸腔积液。变态反应性疾病、自身免疫病、心血管疾病或胸外伤等，均有可能产生胸腔积液。

【病因】

一、胸膜毛细血管内静水压增高 如充血性心力衰竭、缩窄性心包炎、血容量增加、上腔静脉或奇静脉受阻，产生胸腔漏出液。

二、胸膜毛细血管通透性增加 如胸膜炎症（结核病、肺炎）、结缔组织病（系统性红斑狼疮、类风湿关节炎）、胸膜肿瘤（恶性肿瘤转移、间皮瘤）、肺梗死、膈下炎症（膈下脓肿、肝脓肿、急性胰腺炎）等，产生胸腔渗出液。

三、胸膜毛细血管内胶体渗透压降低 如低蛋白血症、肝硬化、肾病综合征、急性肾小球肾炎、粘液性水肿等，产生胸腔漏出液。

四、壁层胸膜淋巴引流障碍 癌症淋巴管阻塞、发育性淋巴管引流异常等，产生胸腔渗出液。

五、损伤所致胸腔内出血 主动脉瘤破裂、食管破裂、胸导管破裂等，产生血胸、脓胸、乳糜胸。

胸腔积液的主要病因与积液性质见表 2-13-1。

表 2-13-1 胸腔积液主要病因和积液性质

	漏出液	渗出液（浆液性或血性）	脓胸	血胸	乳糜胸
感染性疾病		胸膜炎（结核病、各类肺感染）、膈下炎症	肺结核、各类肺感染	肺结核	
肿瘤、循环系统疾患	上腔静脉受阻、充血性心力衰竭、缩窄性心包炎	恶性肿瘤、胸膜间皮瘤、肺梗死		恶性肿瘤、血管瘤破裂、肺梗死	胸导管受阻
低蛋白血症	肾病综合征、肝硬化				
其他疾患	腹膜透析、粘液性水肿、药物过敏、放射反应	风湿热、系统性红斑狼疮、胸部手术后、气胸	外伤、食管瘘、气胸、胸腔穿刺术后继发化脓性感染	外伤、气胸（伴胸膜粘连带撕裂）	外伤致胸导管破裂、丝虫病

胸腔积液以渗出性胸膜炎最为常见；中青年患者中，结核病尤为常见。中老年胸腔积液（尤其是血性胸液）应慎重考虑恶性病变与恶性肿瘤（如肺癌、乳腺癌、淋巴瘤等）向胸膜或纵隔淋巴结转移，可引起胸腔积液。肿瘤累及胸膜，使其表面通透性增加，或淋巴引流受阻，或伴有阻塞性肺炎累及胸膜，均可引起渗出性胸腔积液。偶因胸导管受阻，形成乳糜胸。当心包受累而产生心包积液，或因上腔静脉受阻，使血管内静水压升高，或因恶性肿瘤所致营养不良低蛋白血症，胸腔积液可为漏出液。

【临床表现】 年龄、病史、症状及体征对诊断均有参考价值。结核性胸膜炎多见于青年人，常有发热；中年以上患者应警惕由肺癌所致胸膜转移。炎性积液多为渗出性，常伴有胸痛及发热。由心力衰竭所致胸腔积液为漏出液。肝脓肿所伴右侧胸腔积液可

为反应性胸膜炎，亦可为脓胸。积液量少于0.3L时症状多不明显；若超过0.5L，患者渐感胸闷。局部叩诊浊音，呼吸音减低。积液量增多后，两层胸膜隔开，不再随呼吸摩擦，胸痛亦渐缓解，但呼吸困难亦渐加剧；大量积液时纵隔脏器受压，心悸及呼吸困难更加明显。

【影像诊断】 胸腔积液量0.3～0.5L时，X线仅见肋膈角变钝；更多的积液显示有向外侧、向上的弧形上缘的积液影(图2-13-2)。平卧时积液散开，使整个肺野透亮度降低。液气胸时积液有液平面。大量积液时整个患侧阴暗，纵隔推向健侧。积液时常遮盖肺内原发病灶；抽液后可发现肿瘤或其他病变。包裹性积液不随体位改变而变动，边缘光滑饱满，局限于叶间或肺与膈之间，超声检查有助诊断。

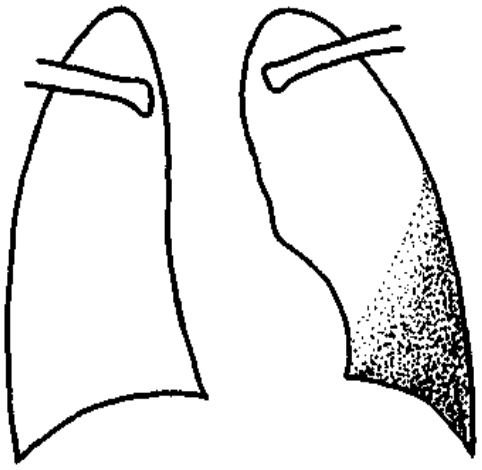


图2-13-2 渗出性胸膜炎

B超可探查胸液掩盖的肿块，协助胸腔穿刺的定位。CT检查能根据胸液的密度不同提示判断为渗出液、血液或脓液，尚可显示纵隔、气管旁淋巴结、肺内肿块以及胸膜间皮瘤及胸内转移性肿瘤。CT检查胸膜病变有较高的敏感性与密度分辨率。较易检出X线平片上难以显示的少量积液。

【实验室检查】 胸腔穿刺抽出积液作下列检查，对明确积液性质及病因诊断均至关重要。

一、外观 漏出液透明清亮，静置不凝固，比重<1.016～1.018。渗出液则多呈草黄色稍混浊，比重>1.018。脓性胸液若为大肠杆菌或厌氧菌感染常有臭味。血性胸液呈程度不同的洗肉水样或静脉血样；乳状胸液为乳糜胸；若胸液呈巧克力色应考虑阿米巴肝脓肿破溃入胸腔的可能；黑色胸液可能为曲菌感染。

二、细胞 正常胸液中有少量间皮细胞或淋巴细胞，胸膜炎症时，胸液中可见各种炎症细胞及增生与退化的间皮细胞。漏出液细胞数常少于100×10^6/L，以淋巴细胞与间皮细胞为主。渗出液的白细胞常超过500×10^9/L。脓胸时白细胞多达10000×10^6/L以上。中性粒细胞增多时提示为急性炎症；淋巴细胞为主则多为结核性或恶性；寄生虫感染或结缔组织病时嗜酸性粒细胞常增多。胸液中红细胞超过5×10^9/L时，可呈淡红色，多由恶性肿瘤或结核所致。胸腔穿刺损伤血管亦可引起血性胸液，应谨慎鉴别。红细胞超过100×10^9/L时应考虑创伤、肿瘤或肺梗死。恶性胸液中约有60%可查到恶性肿瘤细胞，反复多次检查可提高检出率。胸液中恶性肿瘤细胞常有核增大且大小不一、核畸变、核深染、核浆比例失常及异常有丝核分裂等特点，应注意鉴别。胸液中间皮细胞常有变形，易误认为肿瘤细胞。非结核性胸液中间皮细胞超过5%，结核性胸液中常低于1%。系统性红斑狼疮并发胸腔积液时，其胸液中抗核抗体滴度可达1∶160以上，且易找到狼疮细胞。

三、pH 结核性胸液pH常<7.30；pH<7.00者仅见于脓胸以及食管破裂所致胸腔积液。急性胰腺炎所致胸液的pH>7.30；若pH>7.40，应考虑恶性胸液。

四、病原体 胸液涂片查找细菌及培养，有助于病原诊断。结核性胸膜炎胸液沉

淀后作结核菌培养，阳性率仅20%，巧克力色脓液应镜检阿米巴滋养体。

五、蛋白质 渗出液的蛋白含量，胸液/血清比值大于0.5。蛋白含量30g/L时，胸液比重约为1.018(每加减蛋白1g，使比重增减0.003)。漏出液蛋白含量较低(<30g/L)，以白蛋白为主，粘蛋白试验(Rivalta试验)阴性。

癌胚抗原(CEA)：恶性胸液中CEA水平升高较血清出现得更早且更显著，若胸液CEA值>10～15μg/L或胸液/血清CEA>1，常提示为恶性胸液。恶性胸液中铁蛋白含量增高，可作为鉴别诊断的参考。联合检测多种标志物，可提高阳性检出率。

六、类脂 乳糜胸时其胸液中中性脂肪、甘油三酯含量较高(>4.52mmol/L)，呈乳状混浊，苏丹Ⅲ染成红色，但胆固醇含量不高，可见于胸导管破裂时。“乳糜样”或胆固醇性胸液(胆固醇>2.59mmol/L)，与陈旧性积液胆固醇积聚有关，可见于陈旧性结核性胸膜炎、恶性胸液或肝硬化、类风湿关节炎等。胆固醇性胸液所含胆固醇量虽高，但甘油三酯则正常，呈淡黄或暗褐色，含有胆固醇结晶、脂肪颗粒及大量退变细胞(淋巴细胞、红细胞)。

七、葡萄糖 正常人胸液中葡萄糖含量与血中葡萄糖含量相近，随血葡萄糖的升降而改变。测定胸液葡萄糖含量有助于鉴别胸腔积液的病因。漏出液与大多数渗出液的葡萄糖含量正常；而结核性、恶性、类风湿关节炎性及化脓性胸腔积液中葡萄糖含量可<3.35mmol/L。若胸膜病变范围较广，使葡萄糖及酸性代谢物难以透过胸膜，可使葡萄糖含量较低，提示肿瘤广泛浸润，其胸液中恶性肿瘤细胞发现率亦高。

八、酶 胸液乳酸脱氢酶(LDH)含量增高，大于200U/L，且胸液LDH/血清LDH比值大于0.6，提示为渗出液，胸液LDH活性可反映胸膜炎症的程度，其值越高，表明炎症越明显。LDH>500U/L常提示为恶性肿瘤或胸液已并发细菌感染。

胸液淀粉酶升高可见于急性胰腺炎、恶性肿瘤等。急性胰腺炎伴胸腔积液时，淀粉酶溢漏致使该酶在胸液中含量高于血清中含量。部分患者胸痛剧烈、呼吸困难，可能掩盖其腹部症状，此时胸液淀粉酶已升高，临床诊断应予注意。

腺苷脱氨酶(ADA)在淋巴细胞内含量较高。结核性胸膜炎时，因细胞免疫受刺激，淋巴细胞明显增多，故胸液中ADA可高于100U/L(一般不超过45U/L)。其诊断结核性胸膜炎的敏感度较高。

九、免疫学检查 随着细胞生物学与分子生物学的进展，胸液的免疫学检查受到关注，在鉴别良性与恶性胸液、研究胸腔积液的发病机制及今后开展胸腔积液的生物治疗中起一定作用。

结核性与恶性胸腔积液时，T淋巴细胞增高，尤以结核性胸膜炎为显著可高达90%，且以$T_4(CD_4^+)$为主。恶性胸腔积液中的T细胞功能受抑，其对自体肿瘤细胞的杀伤活性明显较外周血淋巴细胞为低，提示恶性胸腔积液患者胸腔局部免疫功能呈抑制状态。系统性红斑狼疮及类风湿关节炎引起的胸腔积液中补体C_3、C_4成分降低，且免疫复合物的含量增高。

十、胸膜活检 经皮胸膜活检对鉴别有无肿瘤及判定胸膜肉芽肿性病变有一定帮助。拟诊结核病时，活检标本除作病理检查外，尚可作结核菌培养。脓胸或有出血倾向者不宜作胸膜活检。必要时可经胸腔镜进行活检。

【超声检查】 可鉴别胸腔积液、胸膜增厚、液气胸等。对包裹性积液可提供较准确的定位诊断，有助于胸腔穿刺抽液。

【诊断与鉴别诊断】 胸液检查大致可确定积液性质。通常漏出液应寻找全身因素，渗出液除与胸膜本身病变有关外，亦可能由全身性疾病引起。鉴别诊断应注意起病缓急，发热、衰弱、胸痛等全身性或肺、胸膜局部症状；呼吸困难、能否平卧、有无下肢水肿；有无腹水或腹部肿块、浅表淋巴结肿大、关节或皮肤病变等，并结合相应血象、X线胸片、B超、胸液、结核菌素试验等，以及必要时作胸膜活检综合分析。

胸腔积液的诊断时，应首先鉴别渗出液与漏出液。渗出性胸液最常见的病因为结核性胸膜炎，以年轻患者为多，结核菌素试验阳性，体检除胸腔积液体征外无重要发现，胸液呈草黄色，淋巴细胞为主，胸膜活检无特殊改变。若未经有效抗结核治疗，随访5年，约有1/3可能出现肺内或肺外结核病变。漏出性胸液可能与左心衰竭、低蛋白血症等有关。

结核性与恶性胸液常需认真鉴别，两者在临床上均较常见，但治疗与预后迥然不同。恶性肿瘤侵犯胸膜引起胸腔积液称为恶性胸液，胸液多呈血性、大量、增长迅速、pH>7.4，CEA超过10～15μg/L，LDH>500U/L，常由肺癌、乳腺癌转移至胸膜所致。结核性胸膜炎多有发热，pH多低于7.3，ADA活性明显高于其他原因所致胸腔积液，CEA及铁蛋白通常并不增高。若临床难以鉴别时，可予抗结核治疗，监测病情及随访化疗效果。老年结核性胸膜炎患者可无发热，结核菌素试验亦常阴性，应予注意。若试验阴性且抗结核化疗无效，仍应考虑由肿瘤所致，结合胸液脱落细胞检查、胸膜活检、胸部影像(CT、MRI)、纤支镜及胸腔镜等，有助于进一步鉴别。CT扫描诊断胸腔积液的准确性，在于能正确鉴别支气管肺癌的胸膜侵犯或广泛转移，对恶性胸腔积液的病因诊断、肺癌分期与选择方案至关重要。MRI在胸腔积液诊断方面，尤其在恶性胸腔积液的诊断上，可补充CT扫描的不足，其特征性显然优于CT。胸膜针刺活检具有简单、易行、损伤性较小的优点，阳性诊断率为40%～75%。胸腔镜检查对恶性胸腔积液的病因诊断率最高，可达70%～100%，为拟定治疗方案提供依据。通过胸腔镜能全面检查胸膜腔、观察病变形态特征、分布范围及邻近器官受累情况，且可在直视下多处活检，故诊断率较高，肿瘤临床分期亦较准确。临床上有少数胸腔积液的病因虽经上述诸种检查仍难以确定、如无特殊禁忌，可考虑剖胸探查。

【治疗】 胸腔积液为胸部或全身疾病的一部分，病因治疗尤为重要。漏出液常在纠正病因后可吸收。渗出性胸膜炎的常见病因为结核病、恶性肿瘤和肺炎。

一、结核性胸膜炎 多数患者用抗结核药物治疗效果满意(参见本篇第九章)。少量胸液一般不必抽液或仅作诊断性穿刺，胸腔穿刺不仅有助于诊断，且可解除肺及心、血管受压，改善呼吸，防止纤维蛋白沉着与胸膜增厚，使肺功能免受损伤。抽液后可减轻毒性症状，体温下降，有助于使被压迫的肺迅速复张。大量胸液者每周抽液2～3次，直至胸液完全吸收。每次抽液量不应超过1000ml，过快、过多抽液可使胸腔压力骤降，发生肺水肿或循环障碍。此种由抽胸液后迅速产生的肺复张后肺水肿，表现为剧咳、气促、咳大量泡沫状痰，双肺满布湿啰音，PaO_2下降，X线显示肺水肿征。应立即吸氧，酌情应用糖皮质激素及利尿剂，控制入水量，严密监测病情与酸碱平衡。抽液时若发生表

现为头晕、冷汗、心悸、面色苍白、脉细、四肢发凉的"胸膜反应"时，应立即停止抽液，使患者平卧，必要时皮下注射0.1%肾上腺素0.5ml，密切观察病情，注意血压，防止休克。一般情况下，抽胸液后，没必要向胸腔内注入药物。

糖皮质激素可减轻机体的变态反应及炎症反应，改善毒性症状，加速胸液吸收，减少胸膜粘连或胸膜增厚等后遗症。但亦有一定不良反应或导致结核播散，故应慎重掌握适应证。急性结核性渗出性胸膜炎全身毒性症状严重、胸液较多者，在抗结核药物治疗的同时，可加用糖皮质激素，通常用泼尼松或泼尼松龙25～30mg/d，分3次口服。待体温正常、全身毒性症状减轻消退、胸液明显减少时，即应逐渐减量以至停用。停药速度不宜过快，否则易出现反跳现象，一般疗程约4～6周。

二、脓胸 脓胸是指由各种病原微生物引起的胸膜腔感染性炎症，同时伴有外观混浊，具有脓样特性的胸腔渗出液。细菌是脓胸的最常见病原体。大多数细菌性脓胸与细菌性胸膜炎未能有效控制有关。少数脓胸可由结核菌或真菌、放线菌、奴卡菌等所致。目前感染性胸腔积液中最常见的病原体为革兰阴性杆菌，其次为金黄色葡萄球菌及肺炎球菌。革兰阴性杆菌中以绿脓杆菌等假单胞菌及大肠杆菌较为常见。厌氧菌作为脓胸的常见病原体亦已被广泛证实。肺炎并发的脓胸常为单一菌感染。若为肺脓肿或支气管扩张并发脓胸，则多为混合菌感染。使用免疫抑制剂的患者中，真菌及革兰阴性杆菌感染甚为常见。

急性脓胸常表现为高热、消耗状态、胸胀痛等。治疗原则是控制感染、引流胸腔积液及促使肺复张，恢复肺功能。针对脓胸的病原菌尽早应用有效抗菌药物，全身及胸腔内给药。引流是脓胸最基本的治疗方法，反复抽脓或闭式引流。可用2%碳酸氢钠或生理盐水反复冲洗胸腔，然后注入适量抗生素及链激酶，使脓液变稀便于引流。少数脓胸可采用肋间切开水封瓶闭式引流。对有支气管胸膜瘘者不宜冲洗胸腔，以免引起细菌播散。

慢性脓胸有胸膜增厚、胸廓塌陷、慢性消耗、杵状指(趾)等，应考虑外科胸膜剥脱术等治疗。此外，一般支持治疗亦相当重要，应给予高能量、高蛋白及富含维生素的食物，纠正水电解质紊乱及维持酸碱平衡，必要时可予少量多次输血。

三、恶性胸腔积液 恶性胸腔积液多为恶性肿瘤进展所致，是晚期恶性肿瘤常见并发症，如肺癌伴有胸腔积液者已属晚期。影像学检查有助于了解肺内及纵隔淋巴结等病变范围。鉴于其胸液生长迅速且持续存在，常因大量积液的压迫引起严重呼吸困难，甚至导致死亡，故需反复胸腔穿刺抽液，但反复抽液可使蛋白丢失太多(1L胸液含蛋白40g)，故治疗甚为棘手，效果不理想。为此，正确诊断恶性肿瘤及组织类型，及时进行合理有效治疗，对缓解症状、减轻痛苦、提高生存质量、延长生命有重要意义。

全身化疗对于部分小细胞肺癌所致胸腔积液有一定疗效。纵隔淋巴结有转移者可行局部放射治疗。在抽吸胸液后，胸腔内注入包括阿霉素、顺铂、氟尿嘧啶、丝裂霉素、硝卡芒芥、博来霉素等在内的抗肿瘤药物，是常用的治疗方法，有助于杀伤肿瘤细胞、减缓胸液的产生，并可引起胸膜粘连。胸腔内注入生物免疫调节剂，是近年探索治疗恶性胸腔积液较为成功的方法，诸如短小棒状杆菌疫苗(CP)、IL-2、干扰素β、干扰素γ、淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK细胞)、肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)等，可抑制恶性肿瘤细

胞、增强淋巴细胞局部浸润及活性，并使胸膜粘连。为闭锁胸膜腔，可用胸腔插管将胸液引流完后，注入胸膜粘连剂，如四环素、红霉素、滑石粉，使两层胸膜发生粘连，以避免胸液的再度形成，若同时注入少量利多卡因及地塞米松，可减轻疼痛及发热等不良反应。虽经上述多种治疗，恶性胸腔积液的预后不良。

（王曾礼）

第十四章　气　　胸

胸膜腔是不含空气的密闭的潜在性腔隙。气体进入胸膜腔，造成积气状态，称为气胸(pneumothorax)。可自发地发生，亦可由疾病、外伤、手术、诊断或治疗性操作不当等引起。发生气胸后，胸膜腔内压力升高，胸内负压可变成正压，压缩肺，致使静脉回心血流受阻，产生程度不同的心、肺功能障碍。

用人工方法将滤过的空气注入胸膜腔，以便在X线下识别胸内疾病，称为人工气胸。由胸外伤、针刺治疗等引起的气胸，称外伤性气胸。较常见的气胸是因肺部疾病使肺组织及脏层胸膜破裂，或因靠近肺表面的肺大疱、细小气肿泡自发破裂，肺及支气管内空气进入胸膜腔，称为自发性气胸，为本章叙述的重点。

【病因和发病机制】 常规X线检查，肺部无显著病变，但胸膜下（多在肺尖部）可有肺大疱，一旦破裂所形成的气胸称为特发性气胸，多见于瘦高体型的男性青壮年。此种胸膜下肺大疱的原因，可能与非特异性炎症瘢痕或弹性纤维先天性发育不良有关。

自发性气胸常继发于基础肺部病变，如肺结核（病灶组织坏死；或在愈合过程中，瘢痕使细支气管半阻塞形成的肺大疱破裂），慢性阻塞性肺疾病（肺气肿泡内高压，破裂），肺癌（细支气管半阻塞，或因癌累及胸膜、阻塞性肺炎，继而脏层胸膜破裂）、肺脓肿、尘肺等。偶因胸膜上有异位子宫内膜，在月经期可以破裂而发生气胸（月经性气胸）。

自发性气胸以继发于慢性阻塞性肺疾病及肺结核最为常见，其次是特发性气胸。

脏层胸膜破裂或胸膜粘连带撕裂，其中血管破裂，可形成自发性血气胸。航空、潜水作业而无适当防护措施时，从高压环境突然进入低压环境，以及持续正压人工呼吸加压过高时，均可发生气胸。抬举重物用力过猛，剧咳、屏气，甚至大笑等，可能是促使气胸发生的诱因。

【临床类型】 根据脏层胸膜破裂情况不同及其发生后对胸腔内压力的影响，自发性气胸通常分为以下三种类型：

一、闭合性(单纯性)气胸 胸膜破裂口较小，随肺萎陷而关闭，空气不再继续进入胸膜腔。胸膜腔内压接近或略超过大气压，测定时可为正压亦可为负压，视气体量多少而定。抽气后，压力下降而不复升，表明其破裂口不再漏气。胸膜腔内残余气体将自行吸收，压力即可维持负压，肺随之复张。

二、张力性(高压性)气胸 破裂口呈单向活瓣或活塞作用，吸气时胸廓扩大，胸膜腔内压变小，呼气时胸膜腔内压升高，压迫活瓣使之关闭。每次呼吸运动均有空气进入胸膜腔而不能排出，致使胸膜腔内空气越积越多，胸膜腔内压持续升高，使肺脏受压，纵

隔向健侧移位，影响心脏血液回流。此种气胸胸膜腔内压测定常超过 10cmH_2O，甚至高达 20cmH_2O，抽气后胸膜腔内压可下降，但又迅速复升。此种气胸对机体呼吸循环的影响最大，必须紧急抢救处理。

三、交通性（开放性）气胸 破裂口较大或因两层胸膜间有粘连或牵拉，使破口持续开启，吸气与呼气时，空气自由进出胸膜腔。胸膜腔内压测压在 0 上下波动，抽气后观察数分钟，压力维持不变。

【临床表现】 气胸对呼吸和循环功能的影响与气胸发生前肺基础疾病及肺功能状态、气胸发生的速度、胸膜腔内积气量及其压力三个因素有关。若原已存在严重肺功能减退，气胸发生快、气量大、胸膜腔内压高，则对呼吸与循环的影响大，症状迅速加重。如发生于严重肺气肿仅被压缩 10%，亦可引起严重呼吸困难与发绀。少量气胸对循环功能无大影响。大量气胸，尤其是张力性气胸时，胸膜腔内正压压迫心脏与血管，致使静脉血回心受阻，心脏充盈减慢，回心血量减少，心脏排血量降低，引起心率加快，血压下降，甚至休克，心律紊乱或突然因纵隔移位或摆动而发生窒息。

起病前患者可能有持重物、屏气、剧烈体力活动等诱因，偶有在睡眠中突发气胸者。突感一侧胸痛、气促、憋气，可有咳嗽，但痰少。小量闭合性气胸通常先有气促，数小时后渐趋平稳，X 线未必显示肺压缩。若积气量大或原已有较严重的慢性肺疾病者，患者不能平卧。如果侧卧，则被迫使气胸患侧在上，以减轻呼吸困难。

张力性气胸时胸膜腔内压骤然升高，肺被压缩，纵隔移位，迅速出现严重呼吸循环障碍，患者表情紧张、胸闷、挣扎坐起、烦躁不安、发绀、冷汗、脉速、虚脱、心律失常，甚至发生意识不清、呼吸衰竭。

在原有严重哮喘或肺气肿基础上并发气胸时，其呼吸困难、胸闷等症状无显著改变，必须与原先症状仔细对比，如病情许可，可作胸部 X 线检查。体检显示气管向健侧移位，胸部有积气体征，患侧胸部隆起，呼吸运动与触觉语颤减弱，叩诊呈过度清音或鼓音，听诊呼吸音减弱或消失。右侧气胸可使肝浊音界下降。有液气胸时，可闻及胸内振水声。血气胸如失血量过多，可使血压下降，甚至发生失血性休克。

X 线胸片检查是诊断气胸的重要方法，可显示肺受压程度，肺内病变情况以及有无胸膜粘连、胸腔积液及纵隔移位等。纵隔旁出现透光带提示有纵隔气肿。气胸线以外透亮度增高，无肺纹可见。有时气胸显示不清晰，可嘱患者呼气，使肺体积缩小，密度增高，与外带积气透光带形成对比，有利于发现气胸。大量气胸时，肺脏向肺门回缩，外缘呈弧形或分叶状，应注意与中央型肺癌相鉴别。大量气胸或张力性气胸常显示纵隔及心脏移向健侧。

肺结核或肺部炎症使胸膜多处粘连，发生气胸时，多呈局限性包裹，有时气胸互相通连。气胸若延及下部胸腔，肋膈角变锐利。气胸合并胸腔积液时，则见液平面，透视下变动体位可见液面亦随之移动。局限性气胸在后前位 X 线检查时易遗漏，需在 X 线透视下转动体位方能见到气胸。

气胸的基本 CT 表现为胸膜腔内出现极低密度的气体影，伴有肺组织不同程度的压缩萎陷改变。其 MRI 上的表现为低信号，如气体量甚少偶可漏诊。

【诊断和鉴别诊断】 根据临床症状、体征及 X 线表现，气胸的诊断通常并不困难。

X线显示气胸征象是确诊依据，若病情十分危重无法搬动作X线检查时，应当机立断在患侧胸腔积气体征最明显处试穿、抽气测压，如为正压且抽出气体，表明有气胸存在，即应抽出气体以减轻胸膜腔内压、缓解症状，并观察抽气后胸膜腔内压力的变化以判断气胸类型。在此过程中，应准备好心、肺复苏抢救措施。

自发性气胸尤其是老年人，原有心、肺慢性疾病基础者，临床表现酷似其他心、肺急症，必须认真鉴别。

一、支气管哮喘与阻塞性肺气肿 两者均有不同程度的气促及呼吸困难，体征亦与自发性气胸相似，但支气管哮喘常有反复哮喘阵发性发作史，阻塞性肺气肿的呼吸困难多呈长期缓慢进行性加重。当哮喘及肺气肿患者突发严重呼吸困难、冷汗、烦躁，一般支气管舒张药、抗感染药物等治疗效果不好，且症状加剧，应考虑并发气胸的可能。X线检查有助鉴别。

二、急性心肌梗死 患者亦有突然胸痛、胸闷、甚至呼吸困难、休克等临床表现，但常有高血压、动脉粥样硬化、冠状动脉粥样硬化性心脏病史。体征、心电图、X线检查、血清酶学检查有助于诊断。

三、肺梗死 有胸痛、呼吸困难及发绀等，临床上酷似自发性气胸，但患者往往有咯血及低热，并常有下肢或盆腔栓塞性静脉炎、骨折、严重心脏病、心房颤动等病史，或发生于长期卧床的老年患者。体检、X线及放射性核素检查可助鉴别。

四、肺大疱 位于肺周边的肺大疱偶在X线下被误认为气胸。肺大疱可因先天发育形成，亦可因支气管内活瓣阻塞而形成张力性囊腔或巨型空腔。通常起病缓慢，呼吸困难并不严重。在影像学上，气胸可能与未破裂的肺大疱（尤其是COPD所致者）、肺部巨型空洞以及由其它基础疾病所致的肺囊性改变相混淆，因为若误对肺大疱抽气测压，甚易引起外伤性气胸，须认真鉴别。从不同角度作胸部透视，可见肺大疱或支气管源性囊肿为圆形透光区，在大疱的边缘看不到发丝状气胸线，疱内有细小的条纹理，为肺小叶或血管的残遗物。肺大疱向周围膨胀，将肺压向肺尖区、肋膈角及心膈角，而气胸则呈胸外侧的透光带，其中无肺纹可见。肺疱内压力与大气压相仿，抽气后，大疱容积无明显改变。

其他如消化性溃疡穿孔、胸膜炎、肺癌、膈疝等，偶可有急起的胸痛、上腹痛及气促等，亦应注意与自发性气胸鉴别。

【治疗】 自发性气胸的治疗目的是促进患侧肺复张、消除病因及减少复发。治疗具体措施有保守治疗、胸腔减压（胸腔穿刺抽气与闭式引流）、开胸手术或经胸腔镜手术等。应根据气胸的类型与病因、发生频次、肺压缩程度、病情状态及有无并发症等适当选择。部分轻症者可经保守治疗治愈，但多数需作胸腔减压以助患侧肺复张，少数（约10%～20%）患者需手术治疗。

影响肺复张的因素包括患者年龄、基础肺疾病、气胸类型、肺萎陷时间长短以及治疗措施等。老年人肺复张时间通常较长；交通性气胸较闭合性气胸需时长；有基础肺疾病及肺萎陷时间长者肺复张时间亦长；单纯卧床休息肺复张时间显然较胸腔闭式引流或胸腔穿刺抽气为长。有支气管胸膜瘘、脏层胸膜增厚、支气管阻塞者，均可妨碍肺复张，并易导致慢性持续性气胸。

一、保守治疗 气胸量小于20%，且为闭合性，症状较轻，$PaO_2>70mmHg$时，经保守治疗多可治愈，气体可在7～10天内吸收。但仍需密切监测病情改变，尤其在气胸发生后24～48小时内，有可能加重症状。自发性气胸患者年龄偏大，胸膜破裂口愈合慢，呼吸困难等症状严重，易发展为呼吸衰竭，即使气胸量较少，原则上也不主张采取保守治疗。

应严格卧床休息，酌情予镇静、镇痛等药物。吸氧可加快胸腔内气体的吸收，经鼻导管或面罩吸入40%以下的氧，可达到比较满意的疗效。

对于自发性气胸患者，不可忽视肺基础疾病的治疗。如明确因肺结核并发气胸，应予抗结核药物；由肺部肿瘤所致气胸者，可先作胸腔闭式引流，待明确肿瘤的病理学类型及有无转移等情况后，再进一步作针对性治疗。慢性阻塞性肺疾病合并气胸者应注意积极控制肺部感染，解除小气道痉挛。

自发性气胸患者肺萎缩，影响气体交换，形成右到左分流，血氧饱和度降低，肺泡-动脉血氧分压差增大。但随后因萎缩肺的血流量减少，右向左分流得以纠正，氧饱和度很快得以恢复。因气胸的存在，出现限制性通气功能障碍，肺活量及其他肺容量减少，严重者可发展至呼吸衰竭。因此在治疗进程中，必须随时监测病情，防止发生呼吸衰竭。

二、排气疗法 根据症状、体征、X线所见及胸内测压结果，判断气胸类型，是否需要立即排气治疗、如需排气，以何种方法为宜。

（一）闭合性气胸 闭合性气胸积气量少于该侧胸腔容积的20%时，气体可在2～3周内自行吸收。不需抽气，但应动态观察积气量改变。气量较多，肺压缩>20%的闭合性气胸，呼吸困难较轻、心肺功能尚好者，为加速肺复张，迅速缓解症状，可选用胸腔穿刺排气；张力性气胸，为迅速降压以避免发生严重并发症，亦需立即胸腔穿刺排气。可用人工气胸器同时测压及排气。气量较多时，可每日或隔日抽气一次，每次抽气不宜超过1L，直至肺大部分复张，余下积气常可自行吸收。肺复张能力差者，常需反复多次抽气才能使肺完全复张。

（二）高压性气胸 病情严重可危及生命，必须尽快排气。若情况十分危急，应迅速将消毒针经患侧肋间插入胸膜腔，使高度正压的胸内积气得以排出，缓解呼吸困难等症状。紧急时，亦可临时用大注射器连接三路开关抽气，或经胸壁插针，尾端用胶管连接水封瓶引流，使高压气体得以单向排出。亦可用一粗注射针，在其尾部扎上橡皮指套，指套末端剪一小裂缝，插入气胸腔作临时排气，高压气体从小裂缝排出，待胸腔内压减至负压时，套囊即行塌陷，小裂缝关闭，外界空气即不能进入胸膜腔。

张力性、交通性气胸、或心肺功能较差、自觉症状重（静息状态亦感明显呼吸困难）的闭合性气胸，无论其肺压缩多少，均应尽早行胸腔闭式引流。反复发生的气胸，亦应首选胸腔闭式引流。

为确保有效持续排气，通常应用胸腔闭式水封瓶引流。插管部位一般多取锁骨中线外侧第2肋间，或腋前线第4－5肋间，如为局限性气胸或尚需引流胸腔积液，则应在X线透视下选择适当部位进行插管排气引流。插管前，在选定部位先用气胸箱测压以了解气胸类型，然后在局麻下沿肋骨上缘平行作1.5～2cm皮肤切口，用套管针穿刺进

入胸膜腔，拔去针芯，通过套管将灭菌胶管插入胸腔。一般选用胸腔引流专用硅胶管，或外科胸腔引流管。亦可在切开皮肤后，经钝性分离肋间组织达胸膜，再穿破胸膜将导管直接送入胸膜腔。导管固定后，另端置于水封瓶的水面下 1～2cm(图 2-14-1)，使胸膜腔内压力保持在 1～2cmH_2O 以下，插管成功则导管持续逸出气泡，呼吸困难迅速缓解，压缩的肺可在几小时至数天内复张。



图 2-14-1　水封瓶闭式引流装置

未见继续冒出气泡 1～2 天后，患者并不感气急，或经透视或摄片见肺已全部复张时，可以拔除导管。有时虽见气泡冒出水面，但患者症状缓解不明显，应考虑为导管不通畅，或部分滑出胸膜腔，需及时更换导管或其他处理。

原发性自发性气胸经单管引流后，即可使肺完全复张；继发性者常因气胸分隔，需在患侧胸腔插入多根导管，单管引流效果不佳。两侧同时发生气胸者，可在双侧胸腔作插管引流。若经水封瓶引流后未能使胸膜破口愈合，肺持久不能复张，则可在胸壁其他部位插管，或在原先通畅的引流管端加用负压吸引闭式引流装置(图 2-14-2)。由于吸引机可能形成负压过大，用调压瓶可使负压不超过 -8～-12cmH_2O。如果负压超过该限，则空气由压力调节管进入调压瓶，因此患者胸腔所承受的吸引负压不会比 -8～-12cmH_2O更大，可避免过大的负压吸引对肺的损伤。

使用闭式负压吸引宜连续开动吸引机，如经 12 小时后肺仍未复张，应查找原因。如无气泡冒出，表示肺已复张，可夹住引流管，停止负压吸引，观察2～3 天，经透视证实气胸未再复发后，即可拔除引流管，用凡士林纱布覆盖手术切口。

水封瓶应放在低于患者胸部的地方(如患者床

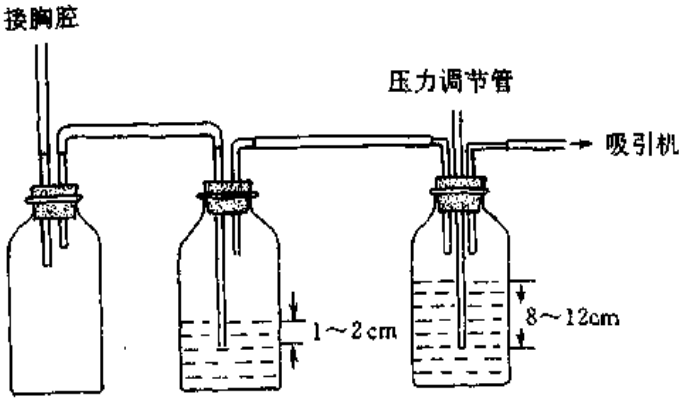


图 2-14-2　负压吸引水瓶装置

下),以免瓶内的水反流进入胸腔。应用各式插管引流排气过程中,应注意严格消毒,防止发生感染。

(三) 交通性气胸　积气量小且无明显呼吸困难者,经卧床休息及限制体力活动,或安置水封瓶引流后,有时胸膜破口可自行封闭而转变成闭合性气胸。如呼吸困难明显,或慢阻肺患者呼吸功能不全者,可试用负压吸引,在肺复张过程中,破口可能随之关闭。若破口较大,或因胸膜粘连牵扯而持续开启,患者症状明显,单纯排气难以奏效者,可经胸腔镜窥察后作粘连烙断术,促使破口关闭。如无禁忌,亦可考虑开胸修补破口,手术过程中用纱布擦拭壁胸膜,有助于促进术后胸膜粘连。若肺内原有明显病变,可考虑将受累肺作肺叶或肺段切除。

三、并发症及其处理

(一) 复发性气胸　约1/3气胸2~3年内可能同侧复发。多次复发者,可考虑作胸膜修补术;如不能耐受剖胸手术者,则作胸膜粘连疗法。可供选用的粘连剂有四环素粉针剂、灭菌精制滑石粉、50%葡萄糖等,其作用机制是通过生物、理化刺激,产生无菌性变态反应性胸膜炎症,使两层胸膜粘连,胸膜腔闭锁,达到防治气胸复发的目的。胸腔注入粘连剂前,应用负压吸引闭式引流,务必使肺完全复张。为避免药物引起的局部剧痛,先注入适量利多卡因,让患者转动体位,充分麻醉胸膜,15~20分钟后注入粘连剂。如四环素粉剂0.5~1g用生理盐水100ml溶解,经引流管注入胸腔后,再嘱患者反复转动体位,使药物均匀涂布胸膜(尤其是肺尖)。夹管观察24小时(如有气胸症状时应随时开管排气),然后吸出胸腔内多余药物。若一次无效,可重复注药。观察2~3天,经X线透视或摄片证实气胸已愈,可拔除引流管。经胸腔镜处理复发性气胸的疗效已较肯定。

(二) 脓气胸　由金黄色葡萄球菌、肺炎克雷白杆菌、绿脓杆菌、结核杆菌以及多种厌氧菌引起的坏死性肺炎、肺脓肿以及干酪样肺炎可并发脓气胸。病情多危重,常有支气管胸膜瘘形成。脓液中可查到病原菌。除积极使用抗生素(全身与局部)外,必要时尚应根据具体情况考虑手术。

(三) 血气胸　自发性气胸伴有胸膜腔内出血常与胸膜粘连带内血管裂断有关,肺完全复张后,出血多能自行停止,若继续出血不止,除抽气排液及适当输血外,应考虑开胸结扎出血的血管。

(四) 纵隔气肿与皮下气肿　由于肺泡破裂逸出的气体进入肺间质,形成间质性肺气肿。肺间质内的气体沿血管鞘可进入纵隔,甚至进入胸部或腹部皮下组织,导致皮下气肿。高压气胸抽气或安装闭式引流后,亦可沿针孔或切口出现胸壁皮下气肿,甚至蔓延到腹壁或上肢皮下,高压的气体进入肺间质,循血管鞘,经肺门进入纵隔。大多数患者并无症状,但颈部可因皮下积气而变粗。气体积聚在纵隔间隙可压迫纵隔大血管,出现干咳、呼吸困难、呕吐及胸骨后疼痛,并向双肩或双臂放射。疼痛常因呼吸运动及吞咽动作而加剧。患者发绀、颈静脉怒张、脉快而速、低血压、心浊音界缩小或消失、心音遥远、心尖部可听到清晰的与心跳同步的"卡嗒"声(Hamman征)。X线检查于纵隔旁或心缘旁(主要为左心缘)可见透明带。

皮下气肿及纵隔气肿随胸腔内气体排出减压而自行吸收。吸入浓度较高的氧可增

加纵隔内氧浓度，有利于气肿消散。若纵隔气肿张力过高影响呼吸及循环，可作胸骨上窝穿刺或切开排气。

（王曾礼）

本篇参考文献

1. 罗慰慈. 现代呼吸疾病学. 北京：人民军医出版社，1997
2. Weatherall DJ, Ledingham GG, Warrell DA. Oxford Textbook of Medicine. 3rd ed . New York: Oxford University Press Inc. 1996: 2589-2942
3. 陈灏珠. 实用内科学. 第10版. 北京：人民卫生出版社，1997: 1377～1511
4. 钟南山，府军，朱元珏. 现代呼吸病进展. 北京：中国医药科技出版社，1994

第三篇　循环系统疾病

第一章　总　　论

循环系统包括心脏、血管和调节血液循环的神经体液装置。其主要功能是为全身组织器官运输血液；通过血液将氧、营养物质和激素等供给组织，并将组织代谢废物运走，以保证人体正常新陈代谢的进行。近年发现心肌细胞和血管内皮细胞能分泌心钠素、内皮素、内皮舒张因子等活性物质，说明循环系统也具有内分泌功能。循环系统疾病包括心脏和血管病，合称心血管病，是危害人民健康和社会劳动力较大的疾病。

【心血管病与我国人口死亡率】 建国50年来我国人民生活条件逐渐改善，卫生事业不断发展，传染病得到控制，婴儿死亡率下降，人民平均期望寿命明显增长，心血管病逐渐成为常见病。这一变化和已发生在发达国家中的情况相似。

70年代后期我国24个省(市，区)居民死亡率和死因调查显示：人口总死亡率为750.67/10万，心血管病死亡率为129.11/10万列首位，在死因构成比中占17.21%。在12个城市的调查显示：50年代心血管病死亡率为47.2/10万，占6.61%列第5位；60年代为36.05/10万，占6.72%仍列第5位；70年代为115.74/10万，占19.49%升入第2位；80年代为119.34/10万，占21.49%成为第1位。1985年在36个城市的调查显示：心血管病死亡率为131.04/10万，占23.39%列首位；而在72个县的调查中显示心血管病死亡率为165.80/10万，占25.47%也列首位。可见我国城乡居民中心血管病死亡率不断上升，已成为首要的死因。

【心血管病的分类】 心血管病的分类有其特殊性，它应包括病因、病理解剖和病理生理的分类。

一、病因分类 根据致病因素分为先天性和后天性两大类：

(一) 先天性心血管病(简称先心病) 为心脏大血管在胎儿期中发育异常所致，病变可累及心脏各组织和大血管。

(二) 后天性心血管病 为出生后心脏受到外来或机体内在因素作用而致病，有以下几种类型：①动脉粥样硬化：常累及主动脉、冠状动脉、脑动脉、肾动脉、周围动脉等。冠状动脉粥样硬化引起血供障碍时，称冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)或缺血性心脏病。②风湿性心脏病(简称风心病)：急性期引起心内膜、心肌和心包炎症，称为风湿性心脏炎；慢性期主要形成瓣膜狭窄和(或)关闭不全，称为风湿性心瓣膜病。③原发

性高血压：显著而持久的动脉血压增高可影响心脏，导致高血压心脏病(高心病)。①肺源性心脏病(肺心病)：为肺、肺血管或胸腔疾病引起肺循环阻力增高而导致的心脏病。⑤感染性心脏病：为病毒、细菌、真菌、立克次体、寄生虫等感染侵犯心脏而导致的心脏病。⑥内分泌病性心脏病：如甲状腺功能亢进性、甲状腺功能减退性心脏病等。⑦血液病性心脏病：如贫血性心脏病等。⑧营养代谢性心脏病：如维生素 B_1 缺乏性心脏病等。⑨心脏神经症：为自主(植物)神经功能失调引起的心血管功能紊乱。⑩其他：如药物或化学制剂中毒、肾小球肾炎、结缔组织病、神经肌肉疾病、放射线、高原环境或其他物理因素所引起的心脏病，心脏肿瘤和原因不明的心肌病等。此外，遗传性疾病除常伴有先心病外，也可在后天发生心血管病变。

二、病理解剖分类 不同病因的心血管病可分别或同时引起心内膜、心肌、心包或大血管具有特征性的病理解剖变化，它们可反映不同病因的心血管病的特点：①心内膜病：如心内膜炎、纤维弹性组织增生、心瓣膜狭窄、关闭不全、脱垂、粘液样变性、纤维化、钙化或撕裂等。②心肌病：如心脏扩大、心肌炎症、肥厚、坏死、梗死、纤维化(硬化)、破裂或损伤、乳头肌或腱索断裂、心室壁瘤等。③心包病：如心包炎症、心包积液、积血或积脓、心包缺损等。④血管病：如动脉粥样硬化、动脉瘤、中膜囊样变性、夹层分离、血管炎症、血栓形成、栓塞等。⑤各组织结构的先天性畸形。

三、病理生理分类 不同病因的心血管病可引起相同或不同的病理生理变化：①心力衰竭：主要指心脏机械收缩和舒张功能不全。可为急性或慢性，左心、右心或全心衰竭，见于各种心血管病尤其是晚期。近年对发生于急性心肌梗死的急性心力衰竭又称为泵衰竭。此外，也有人将房室瓣狭窄和缩窄性心包炎等所引起的心室充盈机械性障碍也包括在心力衰竭的范畴内。②休克：为周围循环血液灌注不良造成的内脏和外周组织缺血、微循环障碍等一系列变化。③冠状循环功能不全：为冠状动脉供血不足造成的心肌缺血变化。④乳头肌功能不全：二尖瓣或三尖瓣乳头肌缺血或病变，不能正常调节瓣叶的开闭，引起瓣膜关闭不全。⑤心律失常：为心脏的自律、兴奋或传导功能失调，引起心动过速、过慢和心律不规则的变化。⑥高动力循环状态：为心排血量增多、血压增高、心率增快、周围循环血液灌注增多的综合状态。⑦心脏压塞：为心包腔大量积液、积血或积脓，妨碍心脏充盈和排血，并造成静脉淤血。⑧其他：体动脉或肺动脉、体静脉或肺静脉压力的增高或降低；体循环与肺循环之间、动脉与静脉之间的血液分流等。

因此诊断心血管病时，需将病因、病理解剖和病理生理分类诊断先后同时列出。例如诊断风心病时要列出：①风湿性心脏病(病因诊断)；②二尖瓣狭窄和关闭不全(病理解剖诊断)；③心力衰竭；④心房颤动(以上为病理生理诊断)等。

【各种病因的心血管病在我国的流行情况】 据 50～60 年代来自全国各地 33 组 64050 例住院心血管病患者的分析，显示心血管病占内科住院病人的 4.7%～16.3%，常见病种依次为风心病、高心病、慢性肺心病、冠心病、先心病和梅毒性心血管病(简称梅心病)等。据我国上海两个综合性大医院 4 个年代住院病人资料的分析：①50 年代心血管病占内科住院病人的 9.89%，常见病种依次为风心病、高心病、梅心病、慢性肺心病、冠心病、先心病、甲状腺性心脏病和心包炎；②60 年代心血管病占内科住院病人

的15.69%，常见病种依次为风心病、冠心病、先心病、慢性肺心病、高心病、梅心病、心律失常、心包炎和心肌病；③70年代心血管病占内科住院病人的20.90%，常见病种依次为风心病、冠心病、先心病、慢性肺心病、心肌炎、心律失常、高心病、心肌病和心包炎；④80年代心血管病占内科住院病人的23.54%，常见病种依次为冠心病、风心病、先心病、心肌炎、心律失常、高心病、心肌病、慢性肺心病和心包炎。

建国以来我国一些地区对常见的心血管病在人群中的患病率和发病率曾进行抽样调查，这些调查虽不很完备，但可大致反映常见的心血管病在我国人群中的患病情况：①风心病为4.03‰(60年代北京)、1.9‰～2.89‰(70年代江西、山西、广东)和1.99‰(80年代13个省市)，在学龄儿童中风湿热为0.39‰～0.83‰、风心病为0.25‰～1.1‰(80年代5个省市)，略高于美国60年代、日本70年代的水平；②以40岁以上人群为调查对象，冠心病患病率为2.45%～3.18%(50年代北京、上海)，6.46%(70年代22个省市)，急性心肌梗死发病率为13.2/10万～64.01/10万(80年代6个省市)，以京、津、河北地区最高，但远低于欧美国家水平；③先心病中新生儿为5.78‰、学龄前儿童为3.10‰、学龄儿童为1.51‰～2.80‰、成人为1.08‰(60～80年代一些省市)，青海省少年儿童则为8.8‰～13.7‰，远高于平原地区；④肺心病为4.7‰(70年代全国各地)、高寒农村地区达26.1‰，作为肺心病重要致病因素之一的吸烟率，20岁以上男性为69%，女性为8.20%(80年代25个省)，男性吸烟率在世界最高之列；⑤高心病患病率尚无确切资料，高血压则为5.11%(50年代全国各地)、7.73%(70～80年代)和11.88%(90年代)，逐渐接近世界水平。

可见住院病人中心血管病病人的增多、病种构成比随年代而变化和人群抽样调查心血管病患病率的情况，与人口总死亡率中心血管病构成比的增加是相平行的。

【心血管病的诊断】 诊断心血管病应根据病史、临床症状和体征、实验室检查和器械检查等资料作出综合分析。

心血管病的症状常见的有：呼吸困难、咳嗽、心悸、少尿、水肿、发绀、咯血、胸痛、头痛、头昏或晕眩、昏厥和抽搐、上腹胀痛、恶心、呕吐、声音嘶哑等。多数症状也见于其他系统的疾病，并非心血管病所特有，因此分析时要作出仔细的鉴别。

心血管病常见的体征有：心脏增大征、心脏杂音和心包摩擦音、原有心音的异常变化、额外心音、心律失常征、脉搏的异常变化、动脉上的杂音和"枪击声"、"毛细血管搏动"、静脉充盈或异常搏动、肝大或有搏动、水肿等。这些体征对诊断心血管病多数具特异性，尤其有助于诊断心脏瓣膜病、先心病、心包炎、心力衰竭和心律失常。此外，环形红斑、皮下结节等有助于诊断风湿热，两颧呈紫红色有助于诊断二尖瓣狭窄和肺动脉高压，皮肤粘膜的瘀点、Osler结节、Janeway点、脾大、杵状指(趾)等有助于诊断感染性心内膜炎，发绀和杵状指(趾)有助于诊断右至左分流的先心病。

实验室检查除常规血、尿检查外，多种生化、微生物和免疫学检查有助于诊断。如感染性心脏病时体液的微生物培养、血液的抗体检查、细胞的病毒RNA检查；风心病时有关链球菌抗体和炎症反应的血液检查；动脉粥样硬化时血液各种脂质检查；急性心肌梗死时血清心肌酶、肌红蛋白、肌钙蛋白或肌凝蛋白轻、重链的测定等。

心血管病的器械检查传统的是动脉血压测定、静脉压测定、循环时间测定，心脏X

线透视和摄片，心电图检查等。随着科学技术的发展，新的检查方法不断推出，可分为侵入性和非侵入性两大类：

一、侵入性检查 主要有心导管检查和与该检查相结合进行的选择性心血管造影（包括选择性冠状动脉造影），选择性指示剂稀释曲线测定（包括温度稀释曲线测定），心腔内心电图检查、希氏束电图检查、心内膜和外膜心电标测（以上这些检查和心脏程序起搏刺激相结合进行时称为心脏电生理检查）、心内膜心肌活组织检查以及新近发展的心脏和血管腔内超声显像、心血管内镜检查等。

这些检查对患者带来一些创伤，但可得到比较直接的诊断资料，诊断价值较大。近年采用经皮穿刺法送心导管入静脉或动脉，已使创伤性大为减少。侵入性检查亦可用作治疗手段称为介入性治疗。

二、非侵入性检查 包括通过体表进行各种类型的心电图检查（遥测心电图、动态心电图、食管导联心电图、等电位心前区标测、心电图负荷试验、心电图 QT 离散度测定、心室晚电位和心率变异性测定等），动态血压监测，超声心动图（M 型超声、二维超声、经食管超声、超声心动图三维重建、超声造影等）和超声多普勒血流图（脉冲波多普勒、连续波多普勒、彩色多普勒）检查，电子计算机 X 线体层显像（CT），数字减影法心血管造影（DSA），放射性核素心肌和血池显像，正电子发射计算机体层扫描（PET），单光子发射体层显影（SPECT），磁共振显像（MRI）等。这些检查对病人无创伤性故较易被接受，但得到的资料比较间接。随着技术的提高它们的诊断价值也在提高，例如用新的放射性核素^{99m}锝-甲氧异丁基异腈（^{99m}Tc-MIBI）可得到更高质量的核素显像。用多巴酚丁胺、腺苷或双嘧达莫（潘生丁）作核素显像或超声心动图负荷试验可提高其诊断冠心病的价值。有些检查如体表希氏束电图、心向量图、心音图、心尖搏动图、脉波图、心冲击图、心磁图、心阻抗图、收缩时间间期测定等的应用则在减少。

对心血管病作鉴别诊断时，不单要和其他系统的疾病作鉴别、在不同的病因诊断间进行鉴别，还要在不同的病理解剖和病理生理诊断间进行鉴别。

【心血管病的预后】 器质性心血管病较严重，常影响患者的劳动力，预后也较差，并有猝死可能，但不同病种间预后不一。常见的心脏病中，先心病多可手术纠治预后较好，慢性肺心病多有严重呼吸系统病变预后差，其住院病死率最高。由于风湿性心瓣膜病多数可通过外科手术治疗而使病变纠正或减轻，有效的降压药物治疗高血压可推迟高心病的发生和发展，以及对冠心病进行严密的监护、随访和给予改善心肌血供的有效治疗措施，有利于病情的减轻等，都可使这几种心脏病的预后较前改善。对心律失常、心力衰竭和休克等的治疗措施，近年来有明显改进，也使心血管病的预后有所好转。

心血管病的病程中常发生并发症使预后更为严重。它们既可发生在心血管本身，如风心病或先心病并发感染性心内膜炎，心肌梗死并发心室间隔穿孔、乳头肌功能失调或心室壁瘤，二尖瓣狭窄、间隔缺损或动脉导管未闭并发肺动脉高压等；也可发生在心血管以外的其他部位，如呼吸道感染，肺、脑、肾、脾、肠系膜等脏器的栓塞、酸碱和电解质平衡失调等。

【心血管病的防治】 预防心血管病主要在消除病因。如消除梅毒感染、维生素 B_1 缺乏和贫血，则梅心病、维生素 B_1 缺乏性和贫血性心脏病将不出现。治疗甲状腺病使

甲状腺病性心脏病减少；有效地防治慢性支气管炎，慢性肺心病可望减少；及时控制上呼吸道的急性链球菌感染和积极治疗风湿热，则风心病将会减少；防治各种有关的易患因素，可减少冠心病的发生。

治疗心血管病需针对病因、病理解剖和病理生理等几方面进行。

一、病因治疗 对病因已明确者积极治疗病因，可收到良好效果。如感染性心内膜炎和心包炎时应用抗生素治疗，贫血性心脏病时纠正贫血，维生素 B_1 缺乏性心脏病时应用维生素 B_1 治疗等。但有些病种即使积极治疗病因已不能逆转其已形成的损害，或只能预防病变的发展。如风心病时治疗风湿热已不能改变瓣膜已形成的病理解剖变化；梅心病时抗梅毒治疗也不能改变主动脉瓣关闭不全或主动脉瘤的病理改变；感染性心内膜炎已造成瓣膜损伤时，即使治愈心内膜炎也不能消除瓣膜的病损。近年用电能、冷冻或激光消融心脏异常传导路径或异位兴奋病灶的方法治疗异位快速心律失常，也起到消除病因的作用。

二、解剖病变的治疗 用介入或外科手术治疗可纠正病理解剖改变。目前大多数先心病可用外科手术或介入性治疗根治。某些心瓣膜病，可用介入性球囊扩张治疗或瓣膜交界分离、瓣膜修复或人工瓣膜置换等手术纠治。血管病变包括冠状动脉病，可施行病变部位介入性手术治疗如腔内球囊扩张(PTCA)，粥样斑块的激光或超声消融、旋切或旋磨消除、安置支架等；也可用外科手术治疗如动脉内膜剥脱术，切除病变段后端端缝合术，同种血管、自体血管或人造血管移植或旁路移植术等。并发于心肌梗死的心室壁瘤、心室间隔穿孔、乳头肌断裂等，亦可在病程的适当时机施行手术。对病变严重难以修复的心脏，可施行心脏移植或人造心脏替代的手术治疗。急性心肌梗死时经导管用药物或引入激光溶解冠状动脉内血栓也属于介入性的纠治病理解剖变化的疗法。

三、病理生理的治疗 对目前尚无法或难于根治的心血管病，主要是纠正其病理生理变化。它们有些可迅速发生并很严重如休克、急性心力衰竭、严重心律失常，需积极地紧急处理，并在处理过程中严密监测其变化，随时调整治疗措施，以取得最好的治疗效果；有些则逐渐发生且持续存在如慢性心力衰竭，需长期治疗。治疗措施多采用药物，但机械辅助循环、动力性心肌形成术则是治疗顽固性心力衰竭的可选择的措施，而人工心脏起搏、电复律以及近年采用的埋藏式自动复律除颤器(ICD)则是治疗心律失常的有效措施。

分子生物学研究的进展使基因治疗在临床中应用成为可能。基因治疗应用于循环系统疾病中可能将有：将引入组织型纤维蛋白溶酶原激活剂(t-PA)基因的内皮细胞种植在冠状动脉内支架上，置入经球囊扩张后的动脉内，以防止再发生血栓；将携带血管内皮生长因子(VEGF)的载体通过不同的途径注入心肌，促进心肌小血管的新生以治疗心肌缺血等。

四、康复治疗 根据患者的心脏病变、年龄、体力等情况，采用动静结合的办法，在恢复期尽早进行适当的体力活动，对改善心脏功能，促进身体康复有良好的作用。在康复治疗中要注意心理康复，解除患者的思想顾虑；对患者的工作、学习和生活安排提出建议，加强患者与疾病作斗争的信心。恢复了工作或学习的患者需要注意劳逸结合和生活规律化，保护心脏功能。

【心血管病研究的进展】 近年由于分子和细胞生物学的发展，阐明了器官和组织中肾素-血管紧张素系统的作用；探讨了收缩和舒张血管的内皮收缩因子（内皮素）和内皮舒张因子（NO）；认识了神经激素系统的激活、β受体密度的调节对心肌梗死和心力衰竭的利弊；深入了解细胞膜的离子通道；揭示了氧自由基和脂质过氧化反应对心肌的损害；研究了与心血管病有关的基因缺陷和克服这些缺陷的基因工程；发现了胰岛素抵抗；提出了心肌重构和血管重构的概念。这些都促进了心血管病治疗观念的改变。而生物物理学和化学的发展，提供了包括实时三维超声显像、多普勒超声血流显像、心血管内超声显像、核素体层显像、磁共振显像、血管镜检查、动态血压监测、心率变异性测定、肌钙蛋白测定、肌球蛋白重链和轻链测定、细胞和血中病毒和细菌的DNA和RNA测定等许多新的诊断手段，提高了诊断心血管病的水平。新的治疗方法不断涌现，溶血栓疗法已广泛应用；调节血脂药物、降血压药物、扩血管药物、抗心律失常药物、抗血小板药物、抗凝血药物、溶血栓药物不断有新品种问世；血管紧张素转换酶抑制剂、钙通道阻滞剂、β受体阻滞剂、血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂等的新型制剂层出不穷；用基因重组技术生产新的药物如rt-PA的问世；试用了钙通道阻滞或β受体阻滞剂治疗心室舒张功能不全；介入性疗法不断发展已用于冠状动脉病、瓣膜病、先心病和心律失常等的治疗；起搏和电复律治疗已发展到使用埋藏式的自动起搏复律除颤器；外科手术逐渐进入到心律失常的治疗领域。这些都使心血管病的治疗水平进一步提高。前瞻性大系列多中心临床试验评定各种疗法的效果，使疗效的评价更为准确可信，而以死亡率为观察终点的大系列临床试验则更能对该疗法的实际价值以及该疗法在预防该病发展的作用予以评价。

（陈灏珠）

第二章　心力衰竭

心力衰竭(heart failure)是各种心脏疾病导致心功能不全的一种综合征,绝大多数情况下是指心肌收缩力下降使心排血量不能满足机体代谢的需要,器官、组织血液灌注不足,同时出现肺循环和(或)体循环淤血的表现。很少数情况下心肌收缩力尚可使心排血量维持正常,但由于异常增高的左心室充盈压,使肺静脉回流受阻,而导致肺循环淤血。后者常见于冠心病和高血压心脏病心功能不全的早期或原发性肥厚型心肌病,称之为舒张性心力衰竭。心力衰竭时通常伴有肺循环和(或)体循环的被动性充血故又称之为充血性心力衰竭(congestive heart failure)。心功能不全或心功能障碍(cardiac dysfunction)理论上是一个更广泛的概念,心力衰竭是指伴有临床症状的心功能不全,但有心功能不全不一定全有心力衰竭。目前临床上"心功能不全"一词常用以表明经器械检查如超声心动图等提示心脏收缩或舒张功能已不正常,而尚未出现临床症状的状态。

【病因】

一、基本病因　几乎所有类型的心脏、大血管疾病均可引起心力衰竭。心力衰竭反映心脏的泵血功能障碍,也就是心肌的舒缩功能不全。从病理生理的角度来看,心肌舒缩功能障碍大致上可分为原发性心肌损害及由于心脏长期负荷过重,心肌由代偿最终发展为失代偿两大类:

(一) 原发性心肌损害

1. 缺血性心肌损害　冠心病心肌缺血和(或)心肌梗死是引起心力衰竭的最常见的原因之一。

2. 心肌炎和心肌病　各种类型的心肌炎及心肌病均可导致心力衰竭,以病毒性心肌炎及原发性扩张型心肌病最为常见。

3. 心肌代谢障碍性疾病　以糖尿病心肌病最为常见,其他如维生素 B_1 缺乏及心肌淀粉样变性等均属罕见。

(二) 心脏负荷过重

1. 压力负荷(后负荷)过重　见于高血压、主动脉瓣狭窄、肺动脉高压、肺动脉瓣狭窄等左、右心室收缩期射血阻力增加的疾病。为克服增高的阻力,心室肌代偿性肥厚以保证射血量,持久的负荷过重心肌必然发生结构和功能改变而终至失代偿,心脏排血量下降。

2. 容量负荷(前负荷)过重　见于以下两种情况:①心脏瓣膜关闭不全,血液反流,如主动脉瓣关闭不全、二尖瓣关闭不全等;②左、右心或动静脉分流性先天性心血管病如间隔缺损、动脉导管未闭等。此外,伴有全身血容量增多或循环血量增多的疾病如慢性贫血、甲状腺功能亢进症等,心脏的容量负荷也必然增加。容量负荷增加早期,心室

腔代偿性扩大，以维持正常心排血量，但超过一定限度即出现失代偿表现。

二、诱因 有基础心脏病的患者，其心力衰竭症状往往由一些增加心脏负荷的因素所诱发。常见的诱发心力衰竭的原因有：

1. 感染 呼吸道感染是最常见，最重要的诱因。感染性心内膜炎作为心力衰竭的诱因也不少见，常因其发病隐袭而易漏诊。

2. 心律失常 心房颤动是器质性心脏病最常见的心律失常之一，也是诱发心力衰竭最重要的因素。其他各种类型的快速性心律失常以及严重的缓慢性心律失常均可诱发心力衰竭。

3. 血容量增加 如摄入钠盐过多，静脉输入液体过多、过快等。

4. 过度体力劳累或情绪激动 如妊娠后期及分娩过程，暴怒等。

5. 治疗不当 如不恰当停用洋地黄类药物或降压药等。

6. 原有心脏病变加重或并发其他疾病如冠心病发生心肌梗死，风湿性心瓣膜病出现风湿活动，合并甲状腺功能亢进或贫血等。

【病理生理】 心力衰竭时的病理生理改变十分复杂，当基础心脏病损及心功能时，机体首先发生多种代偿机制。这些机制可使心功能在一定的时间内维持在相对正常的水平，但这些代偿机制也均有其负性的效应。各种不同机制相互作用衍生出更多反应。当代偿失效而出现充血性心力衰竭时病理生理变化则更为复杂。其中最重要的可归纳为以下四个方面：

一、代偿机制 当心肌收缩力减弱时，为了保证正常的心排血量，机体通过以下的机制进行代偿。

（一）Frank-Starling 机制 即增加心脏的前负荷，使回心血量增多，心室舒张末期容积增加，从而增加心排血量及提高心脏作功量。心室舒张末期容积增加，意味着心室扩张，舒张末压力也增高，相应地心房压、静脉压也随之升高。待后者达到一定高度时即出现肺的阻性充血或腔静脉系统充血，图 3-2-1 示左心室功能曲线。

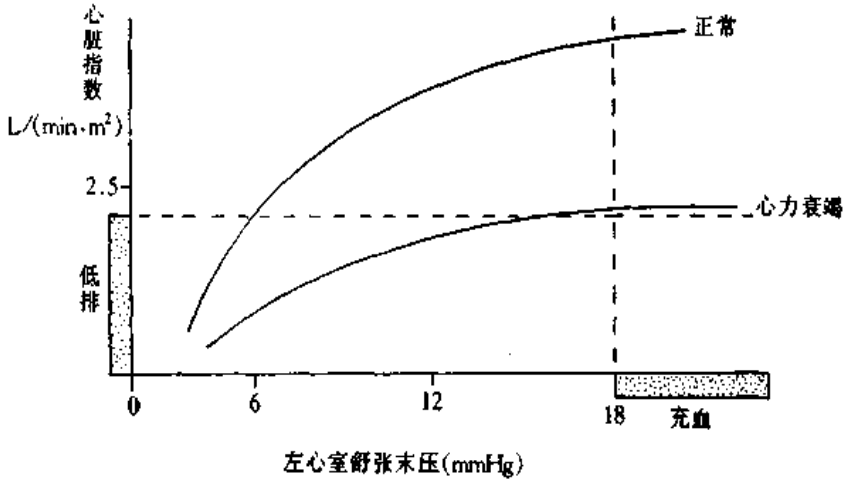


图 3-2-1 左心室功能曲线

表明在正常人和心力衰竭时左心室收缩功能（以心脏指数表示，为纵坐标）和左心室前负荷（以左心室舒张末压表示，为横坐标）的关系。在心力衰竭时，心功能曲线向右下偏移。当左心室舒张末压＞18mmHg 时，出现肺充血的症状和体征；若心脏指数＜2.2L/(min·m²)时，出现低心排血量的症状和体征

（二）心肌肥厚　当心脏后负荷增高时常以心肌肥厚作为主要的代偿机制，心肌肥厚心肌细胞数并不增多，以心肌纤维增多为主。细胞核及作为供给能源的物质线粒体也增大和增多，但程度和速度均落后于心肌纤维的增多。心肌从整体上显得能源不足，继续发展终至心肌细胞坏死。

心肌肥厚心肌收缩力增强，克服后负荷阻力，使心排血量在相当长时间内维持正常，患者可无心力衰竭症状，但这并不意味心功能正常。心肌肥厚者，心肌顺应性差，舒张功能降低，心室舒张末压升高，客观上已存在心功能障碍表现。

（三）神经体液的代偿机制　当心脏排血量不足，心房压力升高时，机体全面启动神经体液机制进行代偿，包括：

1.交感神经兴奋性增强　心力衰竭患者血中去甲肾上腺素水平升高，作用于心肌β_1肾上腺受体，增强心肌收缩力并提高心率，以提高心排血量。但与此同时周围血管收缩，增加心脏后负荷，心率加快，均使心肌耗氧量增加。

2.肾素-血管紧张素系统（RAS）激活　由于心排血量降低，肾血流量随之减低，RAS被激活。其有利的一面是心肌收缩力增强，周围血管收缩维持血压，调节血液的再分配，保证心、脑等重要脏器的血液供应。同时促进醛固酮分泌，使水、钠潴留，增加总体液量及心脏前负荷，对心力衰竭起到代偿作用。

近年的研究表明，RAS被激活后，血管紧张素Ⅱ（ATⅡ）及相应增加的醛固酮使心肌、血管平滑肌、血管内皮细胞等发生一系列变化，称之为细胞和组织的重构（remodelling）。在心肌上ATⅡ通过各种途径使新的收缩蛋白合成增加；细胞外的醛固酮刺激成纤维细胞转变为胶原纤维，使胶原纤维增多，促使心肌间质纤维化。在血管中使平滑肌细胞增生管腔变窄，同时降低血管内皮细胞分泌一氧化氮的能力，使血管舒张受影响。这些不利因素的长期作用，对慢性心力衰竭患者可导致心力衰竭的恶化，促进死亡。

二、心力衰竭时各种体液因子的改变　近年来不断发现一些新的肽类因子参与心力衰竭的发生和发展，重要的有：

（一）心钠素（心房肽，atrial natriuretic factor，ANF）　主要由心房合成和分泌，有很强的利尿作用。心力衰竭时由于心房压增高，ANF分泌增加，如合并心房颤动则血浆中ANF的浓度更高。但当心力衰竭较严重且转向慢性时，血浆ANF反而下降，推测是由于储存的ANF逐渐被耗竭，心房合成ANF的功能下降所致。心力衰竭早期ANF分泌增多，排钠利尿是机体对水、钠潴留的反馈效应。

（二）血管加压素（抗利尿激素，vasopressin）　由下丘脑分泌，心力衰竭时心排血量降低，通过神经反射作用，使血管加压素分泌增多，发挥缩血管、抗利尿、增加血容量的作用，也属于心力衰竭的代偿机制之一。但过强的作用可导致稀释性低钠血症。

（三）缓激肽（bradykinin）　心力衰竭时缓激肽生成增多与RAS激活有关。血管内皮细胞受缓激肽刺激后，产生内皮依赖性释放因子（EDRF）即一氧化氮（NO），有强大的扩血管作用，在心力衰竭时参与血管舒缩的调节。

三、关于舒张功能不全　心脏舒张功能不全的机制，大体上可分为两大类。一种是主动舒张功能障碍，其原因多为Ca^{2+}不能及时地被肌浆网回摄及泵出胞外，因为这

两种过程均为耗能过程，所以当能量供应不足时，主动舒张功能即受影响。如冠心病有明显心肌缺血时，在出现收缩功能障碍前即可出现舒张功能障碍。另一种舒张功能不全是由于心室肌的顺应性减退及充盈障碍，它主要见于心室肥厚如高血压及肥厚性心肌病时，这一类病变将明显影响心室的充盈压，当左室舒张末压过高时，肺循环出现高压和淤血，即舒张性心功能不全，此时心肌的收缩功能尚可保持较好，心排血量无明显降低。由于临床上这种情况可发生在高血压及冠心病，而目前这两种病又属多发病，因此这一类型的心功能不全日渐受到重视。但需要指出的是，当有容量负荷增加心室扩大时，心室的顺应性是增加的，此时即使有心室肥厚也不致出现此类舒张性心功能不全，见图 3-2-2。

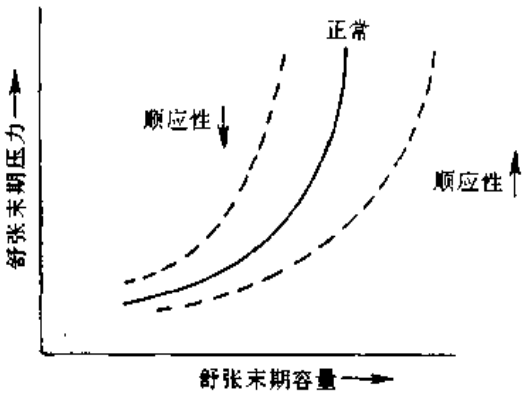


图 3-2-2　心室舒张末期压和容量的关系舒张性心力衰竭时，心室顺应性降低，心室压力-容量曲线向左上方移位，即在任何特定的舒张末期压时，心室末期容量小于正常人

四、心肌损害和心室重构　原发性心肌损害和心脏负荷过重使心脏功能受损，导致上述的心室扩大或心室肥厚等各种代偿性变化。在心腔扩大、心室肥厚的过程中，心肌细胞、胞外基质、胶原纤维网等均有相应变化，也就是心室重构过程。由于基础心脏病的性质不同，进展速度不同以及各种代偿机制的复杂作用，心室扩大及肥厚的程度与心功能的状况并不平行，有些患者心脏扩大或肥厚已十分明显，但临床上尚可无心力衰竭的表现。但如基础心脏疾病病因不能解除，随着时间的推移，心力衰竭必然会出现。从代偿到失代偿除了因为代偿能力有一定的限度、各种代偿机制的负面影响之外，心肌细胞的能量供应相对及绝对的不足及能量的利用障碍导致心肌细胞坏死、纤维化也是一个重要的因素。心肌细胞减少使心肌整体收缩力下降；纤维化的增加又使心室的顺应性下降，重构更趋明显，心肌收缩力不能发挥其应有的射血效应，为此形成恶性循环，终至不可逆转的终末阶段。

【心力衰竭（简称心衰）的类型】

一、左心衰、右心衰和全心衰　左心衰指左心室代偿功能不全而发生的心力衰竭，临床上较为常见，以肺循环淤血为特征。单纯的右心衰竭主要见于肺源性心脏病及某些先天性心脏病，以体循环淤血为主要表现。左心衰竭后肺动脉压力增高，使右心负荷加重，长时间后，右心衰竭也继之出现，即为全心衰。心肌炎心肌病患者左、右心同时受损，左右心衰可同时出现。

单纯二尖瓣狭窄引起的是一种特殊类型的心衰。它不影响左心室的功能，而是直接因左心房压力升高而导致肺循环高压，有明显的肺淤血和相继出现的右心功能不全。

二、急性和慢性心衰　急性心衰系因急性的严重心肌损害或突然加重的负荷，使心功能正常或处于代偿期的心脏在短时间内发生衰竭。临床上以急性左心衰常见，表现为急性肺水肿。

慢性心衰有一个缓慢的发展过程，一般均有代偿性心脏扩大或肥厚及其他代偿机

制参与。

三、收缩性和舒张性心衰 心脏以其收缩射血为主要功能。收缩功能障碍，心排血量下降并有阻性充血的表现即为收缩性心力衰竭，也是临床上所常见的心衰。心脏正常的舒张功能是为了保证收缩期的有效泵血。当心脏的收缩功能不全时常同时存在舒张功能障碍。单纯的舒张性(舒张期)心衰如前所述可见于高血压、冠心病的某一阶段，当收缩期射血功能尚未明显降低，而因舒张功能障碍而致左室充盈压增高导致肺的阻性充血。但其程度往往不重，患者心衰症状也不太明显。

严重的舒张期心衰见于原发性限制型心肌病、原发性梗阻性肥厚型心肌病等。

四、心功能的分级 将心脏病患者按心功能状况给以分级可大体上反映病情严重程度，对治疗措施的选择，劳动能力的评定，预后的判断等有实用价值。目前通用的是美国纽约心脏病学会(NYHA)1928年提出的一项分级方案，主要是根据患者自觉的活动能力划分为四级：

Ⅰ级：患者患有心脏病但活动量不受限制，平时一般活动不引起疲乏、心悸、呼吸困难或心绞痛。

Ⅱ级：心脏病患者的体力活动受到轻度的限制，休息时无自觉症状，但平时一般活动下可出现疲乏、心悸、呼吸困难或心绞痛。

Ⅲ级：心脏病患者体力活动明显受限，小于平时一般活动即引起上述的症状。

Ⅳ级：心脏病患者不能从事任何体力活动。休息状态下也出现心衰的症状，体力活动后加重。

这种分级方案的优点是简便易行，为此，几十年以来仍为临床医生所习用。但其缺点是仅凭患者的主观陈述，有时症状与客观检查有很大差距，同时患者个体之间的差异也较大。有鉴于此，1994年美国心脏病学会(AHA)对NYHA的心功能分级方案再次进行修订时，采用并行的两种分级方案。第一种即上述的四级方案，第二种是客观的评估，即根据客观的检查手段如心电图、负荷试验、X线、超声心动图等来评估心脏病变的严重程度，分为A、B、C、D四级：

A级：无心血管疾病的客观依据。

B级：客观检查示有轻度心血管疾病。

C级：有中度心血管疾病的客观证据。

D级：有严重心血管疾病的表现。

至于在各种不同的检查中轻、中、重的标准如何判定，方案未提出具体的规定，完全由医生作出判断，例如患者患有二尖瓣狭窄，劳动能力明显减退，检查见二尖瓣口呈中等度狭窄，则判为Ⅲ级C；又如患者无主观症状，但客观检查主动脉瓣中度反流，心脏扩大，则判为Ⅰ级C。

第一节 慢性心力衰竭

【流行病学】 慢性心力衰竭也称慢性充血性心力衰竭，是大多数心血管疾病的最终归宿，也是最主要的死亡原因。其发病率及死亡率在国内尚无确切的统计。以美国

为例，据美国心脏病学会(AHA)1996年的统计报告，全美有490万心衰患者；50～60岁成年人中心衰患者为1%；而80岁以上的老年人中心衰发生率为10%。心衰的年增长数为40万；年死亡数为25万。

我国与西方国家相比引起心衰的基础心脏病的构成比有所不同，西方国家以高血压、冠心病为主，我国过去以心瓣膜病为主，但近年来其所占比例已趋下降而高血压、冠心病的比例呈明显上升势态。

【临床表现】 临床上左心衰竭最为常见，单纯右心衰竭较少见。左心衰竭后继发右心衰竭而致全心衰者，以及由于严重广泛心肌疾病同时波及左、右心而发生全心衰者临床上更为多见。

一、左心衰竭 以肺淤血及心排血量降低表现为主。

(一) 症状

1.程度不同的呼吸困难

(1)劳力性呼吸困难：是左心衰竭最早出现的症状，系因运动使回心血量增加，左心房压力升高，加重了肺淤血。引起呼吸困难的运动量随心衰程度加重而减少。

(2)端坐呼吸：肺淤血达到一定的程度时，患者不能平卧，因平卧时回心血量增多且膈上抬，呼吸更为困难。高枕卧位、半卧位甚至端坐时方可使憋气好转。

(3)夜间阵发性呼吸困难：患者已入睡后突然因憋气而惊醒，被迫采取坐位，呼吸深快，重者可有哮鸣音，称之为"心源性哮喘"。大多于端坐休息后可自行缓解。其发生机制除因睡眠平卧血液重新分配使肺血量增加外，夜间迷走神经张力增加，小支气管收缩，膈高位，肺活量减少等也是促发因素。

(4)急性肺水肿：是"心源性哮喘"的进一步发展，是左心衰呼吸困难最严重的形式(见本章第二节急性心力衰竭)。

2.咳嗽、咳痰、咯血 咳嗽、咳痰是肺泡和支气管粘膜淤血所致，开始常于夜间发生，坐位或立位时咳嗽可减轻，白色浆液性泡沫状痰为其特点。偶可见痰中带血丝。长期慢性淤血肺静脉压力升高，导致肺循环和支气管血液循环之间形成侧支，在支气管粘膜下形成扩张的血管，此种血管一旦破裂可引起大咯血。

3.乏力、疲倦、头昏、心慌 这些是心排血量不足，器官、组织灌注不足及代偿性心率加快所致的主要症状。

4.少尿及肾功能损害症状 严重的左心衰竭血液进行再分配时，首先是肾的血流量明显减少，患者可出现少尿。长期慢性的肾血流量减少可出现血尿素氮、肌酐升高并可有肾功能不全的相应的症状。

(二) 体征

1.肺部湿性啰音 由于肺毛细血管压增高，液体可渗出到肺泡而出现湿性啰音。随着病情的由轻到重，肺部啰音可从局限于肺底部直至全肺，患者如取侧卧位则下垂的一侧啰音较多。

2.心脏体征 除基础心脏病的固有体征外，慢性左心衰的患者一般均有心脏扩大(单纯舒张性心衰除外)、肺动脉瓣区第二心音亢进及舒张期奔马律。

二、右心衰竭 以体静脉淤血的表现为主。

（一）症状

1.消化道症状　胃肠道及肝淤血引起腹胀、食欲不振、恶心、呕吐等是右心衰最常见的症状。

2.劳力性呼吸困难　继发于左心衰的右心衰呼吸困难业已存在，单纯性右心衰为分流性先天性心脏病或肺部疾患所致，也均有明显的呼吸困难。

（二）体征

1.水肿　体静脉压力升高使皮肤等软组织出现水肿，其特征为首先出现于身体最低垂的部位，常为对称性可压陷性。胸腔积液也是因体静脉压力增高所致，因胸膜静脉还有一部分回流到肺静脉，所以胸腔积液更多见于全心衰时，以双侧多见，如为单侧则以右侧更为多见，可能与右膈下肝淤血有关。

2.颈静脉征　颈静脉搏动增强、充盈、怒张，是右心衰时的主要体征，肝颈静脉反流征阳性则更具特征性。

3.肝大　肝因淤血肿大常伴压痛，持续慢性右心衰可致心源性肝硬化，晚期可出现黄疸及大量腹水。

4.心脏体征　除基础心脏病的相应体征之外，右心衰时可因右心室显著扩大而出现三尖瓣关闭不全的反流性杂音。

三、全心衰竭　右心衰继发于左心衰而形成的全心衰，当右心衰出现之后，右心排血量减少，因此阵发性呼吸困难等肺淤血症状反而有所减轻。扩张型心肌病等表现为左、右心室同时衰竭者，肺淤血征往往不很严重，左心衰的表现主要为心排血量减少的相关症状和体征。

【实验室检查】

一、X线检查

1.心影大小及外形为心脏病的病因诊断提供重要的参考资料，根据心脏扩大的程度和动态改变也间接反映心脏功能状态。

2.肺淤血的有无及其程度直接反映心功能状态。早期肺静脉压增高时，主要表现为肺门血管影增强，上肺血管影增多与下肺纹理密度相仿，甚至多于下肺。

由于肺动脉压力增高可见右下肺动脉增宽，进一步出现间质性肺水肿可使肺野模糊，Kerley B线是在肺野外侧清晰可见的水平线状影，是肺小叶间隔内积液的表现，是慢性肺淤血的特征性表现。

急性肺泡性肺水肿时肺门呈蝴蝶状，肺野可见大片融合的阴影。

二、超声心动图

1.比X线更准确地提供各心腔大小变化及心瓣膜结构及功能情况。

2.估计心脏功能

(1)收缩功能：以收缩末及舒张末的容量差计算射血分数(EF值)，虽不够精确，但方便实用。正常EF值＞50%，运动时至少增加5%。

(2)舒张功能：超声多普勒是临床上最实用的判断舒张功能的方法，心动周期中舒张早期心室充盈速度最大值为E峰，舒张晚期(心房收缩)心室充盈最大值为A峰，E/A为两者之比值。正常人E/A值不应小于1.2，中青年应更大。舒张功能不全时，E峰

下降，A 峰增高，E/A 比值降低。如同时记录心音图则可测定心室等容舒张期时间（C-D 值），它反映心室主动的舒张功能，见图 3-2-3。

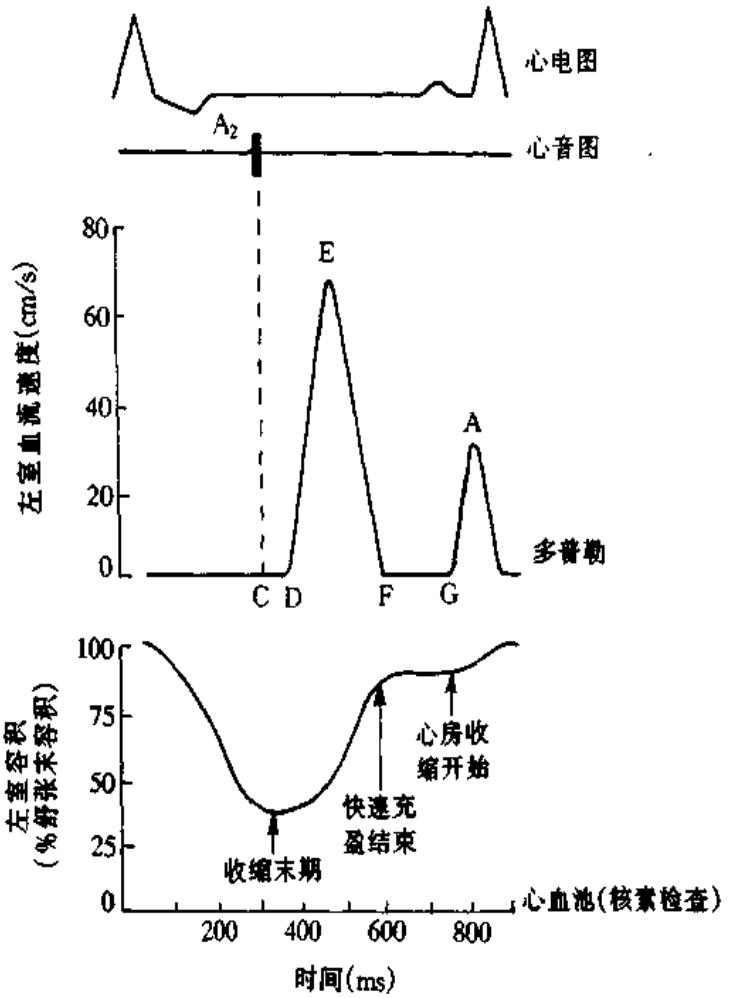


图 3-2-3　用超声多普勒测定心室舒张功能

三、放射性核素检查　放射性核素心血池显影，除有助于判断心室腔大小外，以收缩末期和舒张末期的心室影像的差别计算 EF 值，同时还可通过记录放射活性-时间曲线计算左心室最大充盈速率以反映心脏舒张功能。

四、心-肺吸氧运动试验　在运动状态下测定患者对运动的耐受量，更能说明心脏的功能状态。运动时肌肉的需氧量增高，需要心排血量相应地增加。正常人每增加 100ml/(min·m^2)的耗氧量，心排血量需增加 600ml/(min·m^2)。当患者的心排血量不能满足运动时的需要，肌肉组织就需要从流经它的单位容积的血液中提取更多的氧，结果使动-静脉血氧差增大。在氧供应绝对不足时，即出现无氧代谢，乳酸增加，呼气中 CO_2 含量增加。进行心-肺吸氧运动试验时，求得两个数据：

（一）最大耗氧量〔VO_2max，单位：ml/(min·kg)〕　即运动量虽继续增加，但耗氧量已达峰值不再增加，表明心排血量已不能增加。心功能正常时，此值应＞20，轻～中度心功能受损时为 16～20，中至重度损害时为 10～15，极重损害时则＜10。

（二）无氧阈值　即呼气中的 CO_2 的增长超过了氧耗量的增长，标志着无氧代谢的出现，以开始出现两者增加不成比例时的氧耗量作为代表值，故此值愈低说明心功能愈

差，心功能正常时此值＞14ml/(min·kg)。

五、有创性血流动力学检查 对心功能不全患者目前多采用漂浮导管在床边进行，经静脉插管直至肺小动脉，测定各部位的压力及血液含氧量，计算心脏指数(CI)及肺小动脉楔压(PCWP)，直接反映左心功能，正常时 CI＞2.5L/(min·m^2)；PCWP＜12mmHg。

【诊断及鉴别诊断】

一、诊断 心力衰竭的诊断是综合病因、病史、症状、体征及客观检查而作出的。首先应有明确的器质性心脏病的诊断。心衰的症状是诊断心衰的重要依据。疲乏、无力等由于心排血量减少的症状无特异性，诊断价值不大。而左心衰竭的肺淤血引起不同程度的呼吸困难，右心衰竭的体循环淤血引起的颈静脉怒张、肝大、水肿等是诊断心衰的重要依据。

二、鉴别诊断 心力衰竭主要应与以下疾病相鉴别。

1.支气管哮喘 左心衰竭夜间阵发性呼吸困难，常称之为"心源性哮喘"应与支气管哮喘相鉴别。前者多见于老年人有高血压或慢性心瓣膜病史，后者多见于青少年有过敏史；前者发作时必须坐起，重症者肺部有干湿性啰音，甚至咳粉红色泡沫痰，后者并不一定强迫坐起，咳白色粘痰后呼吸困难常可缓解，肺部听诊以哮鸣音为主。

2.心包积液、缩窄性心包炎时，由于腔静脉回流受阻同样可以引起肝大、下肢浮肿等表现，应根据病史、心脏及周围血管体征进行鉴别，超声心动图检查可得以确诊。

3.肝硬化腹水伴下肢浮肿应与慢性右心衰竭鉴别，除基础心脏病体征有助于鉴别外，非心源性肝硬化不会出现颈静脉怒张等上腔静脉回流受阻的体征。

【治疗】

一、治疗原则和目的 近年来大量的临床研究表明纠正心力衰竭时的血流动力学异常，缓解症状的短期治疗并不能改善患者的长期预后和降低死亡率。因此，治疗心力衰竭不能仅限于缓解症状，必须从长计议，采取综合治疗措施，包括病因治疗，调节心力衰竭的代偿机制，减少其负面效应如拮抗神经体液因子的过分激活等。除缓解症状外，还应达到以下目的：①提高运动耐量，改善生活质量；②防止心肌损害进一步加重；③降低死亡率。

二、治疗方法

(一) 病因治疗

1.基本病因的治疗 大多数心力衰竭的病因都有针对病因的治疗方法，如控制高血压目前已不困难；药物、介入及手术治疗改善冠心病心肌缺血；慢性心瓣膜病之换瓣手术以及先天畸形的纠治手术等。对于少数病因未明的疾病如原发性扩张型心肌病等则办法不多。病因治疗的最大障碍是发现和治疗过晚，很多患者常满足于短期治疗缓解症状，拖延时日终至发展为严重的心力衰竭不能耐受手术，而失去了治疗的时机。

2.消除诱因 常见的诱因为感染特别是呼吸道感染，应积极选用适当的抗菌药物治疗。对于发热持续一周以上者应警惕感染性心内膜炎的可能性。心律失常特别是心房颤动也是诱发心力衰竭的常见原因，对心室率很快的心房颤动，如不能及时复律应尽快控制心室率。潜在的甲状腺功能亢进、贫血等也可能是心力衰竭加重的原因，应注意

检查并予以纠正。

（二）减轻心脏负荷

1.休息　控制体力活动，避免精神刺激，降低心脏的负荷，有利于心功能的恢复。但长期卧床易发生静脉血栓形成甚至肺栓塞，同时也使消化功能减低，肌肉萎缩。因此，对需要静卧的患者，应帮助患者进行四肢被动活动。恢复期的患者应根据心功能状态进行适量的活动。

2.控制钠盐摄入　心衰患者血容量增加，且体内水钠潴留，因此减少钠盐的摄入有利于减轻水肿等症状，但应注意在应用强效排钠利尿剂时，过分严格限盐可导致低钠血症。

3.利尿剂的应用　利尿剂是心力衰竭治疗中最常用的药物，通过排钠排水对缓解淤血症状，减轻水肿有十分显著的效果。但是它并不能提高心肌的收缩力，不能使心排血量增加，在左室充盈压不太高的情况下，大量利尿可使心排血量下降。常用的利尿剂有：

（1）噻嗪类利尿剂：以氢氯噻嗪（双氢克尿塞）为代表，作用于肾远曲小管，抑制钠的再吸收。由于钠-钾交换也使钾的吸收降低。噻嗪类为中效利尿剂，轻度心力衰竭可首选此药，25mg 每周两次或隔日一次。这种用法不必加用钾盐。对较重的患者用量可增至每日 75～100mg 分 2～3 次服用，同时补充钾盐，否则可因低血钾导致各种心律失常。噻嗪类利尿剂可抑制尿酸的排泄，引起高尿酸血症，还可干扰糖及胆固醇代谢，长期应用应注意监测。

（2）袢利尿剂：以呋塞米（速尿）为代表，作用于 Henle 袢的升支，在排钠的同时也排钾，为强效利尿剂。口服用 20mg，2～4 小时达高峰。对重度慢性心力衰竭者用量可增至 100mg 每日 2 次。效果仍不佳者可用静脉注射，每次用量 100mg，每日两次。更大剂量不能收到更好的利尿效果。低血钾是这类利尿剂的主要副作用，必须注意补钾。

（3）保钾利尿剂：常用的有：①螺内酯（安体舒通）：作用于肾远曲小管，干扰醛固酮的作用，使钾离子吸收增加，同时排钠利尿，但利尿效果不强。在与噻嗪类或袢利尿剂合用时能加强利尿并减少钾的丢失，一般用 20mg，每日三次。②氨苯蝶啶：直接作用于肾远曲小管，排钠保钾，利尿作用不强。常与排钾利尿剂合用，起到保钾作用，一般 50～100mg，每日 2 次。③阿米诺利（amiloride）：作用机制与氨苯蝶啶相似，利尿作用较强而保钾作用较弱，可单独用于轻型心衰的患者，5～10mg，每日 2 次。保钾利尿剂，可能产生高钾血症。一般与排钾利尿剂联合应用时，发生高血钾的可能性不大，但不宜同时服用钾盐。

电解质紊乱是长期使用利尿剂最容易出现的副作用，特别是高血钾或低血钾均可导致严重后果，应随时监测。血管紧张素转换酶抑制剂有较强的保钾作用，与不同类型利尿剂合用时应特别注意。对于血钠过低者。应谨慎区别是由于血液稀释还是体内钠不足。前者又称为难治性水肿，患者水钠均有潴留，而水的潴留更多。患者尿少而比重低，严重者可出现水中毒，可试用糖皮质激素。体内钠不足多因利尿过度所致，患者血容量减低，尿少而比重高，此时应给以高渗盐水补充钠盐。

4.血管扩张剂的应用　如前所述，心力衰竭时，由于各种代偿机制的作用，周围循

环阻力增加，心脏的前负荷也增大。70 年代以后，大量的多中心临床试验结果表明扩张血管疗法能改善心力衰竭患者的血流动力学，减轻淤血症状。

(1)小静脉扩张剂：小静脉是容积血管，即使轻微扩张也能使有效循环血量减少，降低回心血量。随着回心血量的减少，左室舒张末压及肺循环压下降，肺淤血减轻。但与应用利尿剂一样，血管扩张剂不能增加心排血量。单纯扩张小静脉的药不多，临床上以硝酸盐制剂为主。硝酸甘油(nitroglycerin)0.3～0.6mg 舌下含化，2 分钟内起效，持续 15～30 分钟，可重复使用，方便快捷，重症患者可用静脉滴注，从小剂量开始，维持量 50～100μg/min。硝酸异山梨酯(isosorbide dinitrate，消心痛)2.5～5mg 舌下含化每 2 小时 1 次，临床上对慢性心衰应用更多的是口服制剂，10～20mg 每日 3～4 次，缓释剂型可减少每日用药次数。

(2)小动脉扩张剂：使周围循环阻力下降，左心室射血功能改善，EF 值及心排血量均能提高，有利于心室的负荷降低，与此同时，左室舒张末压及相应的肺血管压力也下降，肺淤血改善，恰当地用药使周围循环阻力下降的同时，心排血量增加，而血压的变化不明显。

扩张小动脉的药物很多，如 α_1受体阻断剂〔哌唑嗪、乌拉地尔(urapidil)等〕、直接舒张血管平滑肌的制剂〔双肼屈嗪(dihydralazine)〕、硝酸盐制剂、钙通道阻滞剂以及血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂等。但在临床应用中哌唑嗪由于其很快出现耐药性难以发挥疗效；钙通道阻滞剂的效果也不佳，特别是短效制剂甚至增加并发症和死亡率，可能与其负性肌力作用、肾素-血管紧张素系统激活有关。ACE 抑制剂用于治疗心力衰竭，除了其扩张血管作用外，尚有更多的有利作用(见下述)，目前已广泛用于临床。

值得注意的是，对于那些依赖升高的左室充盈压来维持心排血量的阻塞性心瓣膜病，如二尖瓣狭窄、主动脉瓣狭窄及左心室流出道梗阻的患者不宜应用强效血管扩张剂。

(三) 增加心排血量　对于已有心力衰竭的患者应用正性肌力药物可增强心肌的收缩，明显提高心排血量，是治疗心力衰竭的主要药物。

1.洋地黄类药物　洋地黄类药物用于治疗心衰已有 200 余年的历史，但直到近 20 年才有较大系列前瞻性的、有对照的临床研究报告。1997 年结束的包括 7788 例大样本，以死亡为观察终点的 DIG 研究证实在其他药物没有差别的情况下与对照组相比加用地高辛(digoxin)可明显改善症状，减少住院率，提高运动耐量，增加心排血量，但观察终期的生存率地高辛组与对照组之间没有差别。

(1)药理作用

1)正性肌力作用：洋地黄主要是通过抑制心肌细胞膜上的 Na^+-K^+ ATP 酶，使细胞内 Na^+ 浓度升高，K^+ 浓度降低，Na^+ 与 Ca^{2+} 进行交换，使细胞内 Ca^{2+} 浓度升高而使心肌收缩力增强。而细胞内 K^+ 浓度降低，成为洋地黄中毒的重要原因。

2)电生理作用：一般治疗剂量下，洋地黄可抑制心脏传导系统，对房室交界区的抑制最为明显。大剂量时可提高心房、交界区及心室的自律性，当血钾过低时，更易发生各种快速性心律失常。

3)迷走神经兴奋作用：对迷走神经系统的直接兴奋作用是洋地黄的一个独特的优

点。长期应用地高辛，即使是较小剂量也可以对抗心衰时交感神经兴奋有不利影响。

(2)洋地黄制剂的选择：常用的洋地黄制剂为地高辛(digoxin)、洋地黄毒甙(digitoxin)及毛花甙丙(lanatoside C，西地兰)、毒毛花甙 K(strophanthin K)等。

1)地高辛：口服片剂每片 0.25mg，口服后经小肠吸收 2～3 小时血浓度达高峰。4～8小时获最大效应。地高辛 85%由肾脏排出，10%～15%由肝胆系统排至肠道。本药的半衰期为 1.6 天，连续口服相同剂量 7 天后血浆浓度可达稳态，纠正了过去洋地黄制剂必须应用负荷剂量才能达到有效药浓度的错误观点。目前所采用的自开始即使用维持量的给药方法称之为维持量法。免除负荷量用药能大大减少洋地黄中毒的发生率。本制剂适用于中度心力衰竭维持治疗，每日一次 0.25mg。

2)洋地黄毒甙：口服片剂每片 0.1mg，因半衰期长达 5 天，在开始使用时必应用负荷量，否则需连续服药 3～4 周血浆浓度才能达稳态，故临床上已少用。

3)毛花甙丙：为静脉注射用制剂，注射后 10 分钟起效，1～2 小时达高峰，每次 0.2～0.4mg稀释后静注，24 小时总量 0.8～1.2mg，适用于急性心力衰竭或慢性心衰加重时，特别适用于心衰伴快速心房颤动者。

4)毒毛花甙 K：亦为快速作用类，静脉注射后 5 分钟起作用，0.5～1 小时达高峰，每次静脉用量为 0.25mg，24 小时总量 0.5～0.75mg，用于急性心力衰竭时。

(3)应用洋地黄的适应证：心力衰竭无疑是应用洋地黄的主要适应证，但对不同病因所致的心力衰竭对洋地黄的治疗反应不尽相同。

对缺血性心脏病、高血压心脏病、慢性心瓣膜病及先天性心脏病所致的慢性充血性心力衰竭效果较好。这类患者如同时伴有心房颤动则更是应用洋地黄的最好指征。对于代谢异常而发生的高排血量心衰如贫血性心脏病、甲状腺功能亢进、维生素 B_1 缺乏性心脏病以及心肌炎、心肌病等病因所致心衰洋地黄治疗效果欠佳。

肺源性心脏病导致右心衰，常伴低氧血症，洋地黄效果不好且易于中毒，应慎用。肥厚型心肌病主要是舒张不良，增加心肌收缩性可能使原有的血流动力学障碍更为加重，洋地黄属于禁用。

(4)洋地黄中毒及其处理

1)影响洋地黄中毒的因素：洋地黄轻度中毒剂量约为有效治疗量的 2 倍，这本身就表明洋地黄用药安全窗很小。心肌在缺血、缺氧情况下则中毒剂量更小。水、电解质紊乱特别是低血钾，是常见的引起洋地黄中毒的原因；肾功能不全以及与其他药物的相互作用也是引起中毒的因素；心血管病常用药物如胺碘酮、维拉帕米(异搏定)及阿司匹林等均可降低地高辛的经肾排泄率而招致中毒。在住院病人中洋地黄中毒的发生率约为 10%～20%。

2)洋地黄中毒表现：洋地黄中毒最重要的反应是各类心律失常，由心肌兴奋性过强及传导系统的传导阻滞构成，最常见者为室性期前收缩，多表现为二联律，非阵发性交界区心动过速，房性期前收缩，心房颤动及房室传导阻滞。快速性心律失常又伴有传导阻滞是洋地黄中毒的特征性表现。洋地黄可引起心电图 ST-T 改变，但不能据此诊断洋地黄中毒。

洋地黄类药物的胃肠道反应如恶心、呕吐，以及中枢神经的症状，如视力模糊、黄

视、倦怠等在应用地高辛时十分少见，特别是普及维持量给药法（不给负荷量）以来更为少见。

测定血药浓度有助于洋地黄中毒的诊断，在治疗剂量下，地高辛血浓度为1.0～2.0ng/ml，但这种测定需结合临床表现来确定其意义。

3）洋地黄中毒的处理：发生洋地黄中毒后应立即停药。单发性室性期前收缩、第一度房室传导阻滞等停药后常自行消失；对快速性心律失常者，如血钾浓度低则可用静脉补钾，如血钾不低可用利多卡因或苯妥英钠。电复律一般禁用，因易致心室颤动。有传导阻滞及缓慢性心律失常者可用阿托品0.5～1.0mg皮下或静脉注射，一般不需安置临时心脏起搏器。

2.非洋地黄类正性肌力药

（1）肾上腺能受体兴奋剂：多巴胺及多巴酚丁胺是70年代中期研究出来应用于临床的药物，可用于心衰的治疗。多巴胺是去甲肾上腺素的前体，其作用随应用剂量的大小而表现不同，较小剂量〔2μg/(kg·min)〕表现为心肌收缩力增强，血管扩张，特别是肾小动脉扩张，心率加快不明显。这些都是治疗心衰所需的作用。如果用大剂量或更大剂量〔5～10μg/(kg·min)〕则可出现于心衰不利的相反的作用。此外，患者对多巴胺的反应个体差异较大，应由小剂量开始逐渐增量，以不引起心率加快及血压升高为度。

多巴酚丁胺是多巴胺的衍生物，可通过兴奋β_1受体增强心肌收缩力，扩血管作用不如多巴胺明显，对加快心率的反应也比多巴胺小。用药剂量与多巴胺相同。

以上两种制剂均只能短期静脉应用，在慢性心衰加重时应用有助于改善心衰，起到帮助患者渡过难关的作用。

（2）磷酸二酯酶抑制剂：其作用机制是抑制磷酸二酯酶活性使细胞内的cAMP降解受阻，cAMP浓度升高，进一步使细胞膜上的蛋白激酶活性增高，促进Ca^{2+}通道膜蛋白磷酸化，Ca^{2+}通道激活使Ca^{2+}内流增加，心肌收缩力增强。临床应用的制剂有氨力农（amrinone）和米力农（milrinone），后者增加心肌收缩力的作用比前者强10～20倍，作用时间短，副作用也较少，两者均能改善心衰症状及血流动力学各参数。氨力农用量为负荷量0.75mg/kg稀释后静脉注入，再以5～10μg/(kg·min)静脉滴注，每日总量100mg。米力农用量为0.75mg/kg稀释后静注，继以0.5μg/(kg·min)静脉滴注4小时。

磷酸二酯酶抑制剂短期应用对改善心衰症状的效果是肯定的，但已有大系列前瞻性研究证明长期应用米力农治疗重症慢性心衰患者，其死亡率较不用者更高，其他的相关研究也得出同样的结论，因此，此类药物仅限于短期应用。

心衰患者的心肌处于血液或能量供应不足的状态，过度或长期应用正性肌力药物将扩大能量的供需矛盾，使心肌损害更为加重，而导致死亡率反而增高。这在理论上也是可以理解的，即使是已有200余年应用历史的洋地黄，可以改善心衰症状的事实也是公认的，但大样本研究证明它的远期结果并不能降低总死亡率。因此从心衰的总体治疗来看，单纯依靠正性肌力药物仅仅着眼于暂时的症状改善，全面考虑心衰的病理生理，是不能改善长期预后的。

（四）抗肾素-血管紧张素系统相关药物的应用

1. 血管紧张素转换酶抑制剂的应用　血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂临床应用时,多被划为血管扩张剂,但在用于心力衰竭时,其作用远非血管扩张剂所能概括。其主要作用机制为:①扩血管作用;②抑制醛固酮;③抑制交感神经兴奋性;④可改善心室及血管的重构。临床上使用 ACE 抑制剂治疗心力衰竭的疗效是肯定的,在已用洋地黄类药物、利尿剂疗效不满意时加用 ACE 抑制剂,症状可明显减轻。其副作用较少,刺激性咳嗽可能是患者不能耐受治疗的一个原因,有肾功能不全者应慎用。首次剂量宜小,以免使血压过低。近年来国外已有不少大规模临床试验均证明即使是重度心力衰竭应用 ACE 抑制剂可以明显改善远期预后,降低死亡率。

提早对心力衰竭进行治疗,从心脏尚处于代偿期而无明显症状时,即开始给予 ACE 抑制剂的干预治疗是心力衰竭治疗方面的重要进展。通过 ACE 抑制剂降低心衰患者代偿性神经-体液的不利影响,限制心肌、小血管的重构,以达到维护心肌的功能,推迟充血性心力衰竭的到来,降低远期死亡率的目的。

ACE 抑制剂目前种类很多,在选择应用时主要考虑其半衰期长短,确定用药剂量及每日用药次数。卡托普利(captopril)为最早用于临床的含巯基的 ACE 抑制剂,用量为 12.5～25mg 每日两次;贝那普利(benazepril,苯那普利)半衰期较长并有 1/3 经肝脏排泄,对有早期肾功损害者较适用,用量为 5～10mg 每日一次;培哚普利(perindopril)亦为长半衰期制剂可每日用一次 2～4mg。

2. 抗醛固酮制剂的应用　螺内酯等抗醛固酮制剂作为保钾利尿剂,在心衰治疗中的应用已有较长的历史。近年来的大样本临床研究证明小剂量(亚利尿剂量,20mg,1～2次/日)的螺内酯对抑制心血管的重构、改善慢性心力衰竭的远期预后有很好的作用。

(五) β受体阻滞剂的应用　从传统的观念来看β受体阻滞剂以其负性肌力作用而禁用于心力衰竭。但现代的观点认为心力衰竭时心脏的代偿机制虽然在早期能维持心脏排血功能,但在长期的发展过程中将对心肌产生有害的影响,加速患者的死亡。代偿机制中交感神经兴奋性的增强是一个重要的组成部分,而β受体阻滞剂可对抗这一效应。为此 80 年代以来不少学者在严密观察下审慎地进行了β受体阻滞剂治疗心衰的临床验证,其中一项较大规模的临床试验(MDC)应用美托洛尔(metaprolol)治疗扩张型心肌病心衰,与对照组相比其结果证实患者不仅可以耐受用药,还可降低致残率、住院率,提高运动耐量。其他相关试验也有类似结果。

进一步的研究是β受体阻滞剂的制剂选择问题,美托洛尔选择性阻滞 β_1受体而无血管扩张作用;卡维地洛(carvedilol)作为新的非选择性并有扩张血管作用的β受体阻滞剂,用于心力衰竭治疗,大规模临床试验其结果明显优于美托洛尔可明显降低死亡率、住院率以及提高患者的运动耐量。

由于β受体阻滞剂确实具有负性肌力作用,临床应用仍应十分慎重。待心衰情况稳定后,首先从小量开始,逐渐增加剂量,适量维持。

(六) 舒张性心力衰竭的治疗　舒张性心功能不全由于心室舒张不良使左室舒张末压(LVEDP)升高,而致肺淤血,多见于高血压和冠心病,但这两类患者也还可能同时存在收缩功能不全亦使 LVEDP 增高,何者为主有时难以区别。如果客观检查 LVEDP

增高，而心室不大，EF 值正常则表明以舒张功能不全为主。最典型的舒张功能不全见于肥厚型心肌病。治疗的原则与收缩功能不全有所差别，主要措施如下：

1. β 受体阻滞剂　改善心肌顺应性使心室的容量-压力曲线下移，表明舒张功能改善。

2. 钙通道阻滞剂　降低心肌细胞内钙浓度，改善心肌主动舒张功能，主要用于肥厚型心肌病。

3. ACE 抑制剂　有效控制高血压，从长远来看改善心肌及小血管重构，有利于改善舒张功能，最适用于高血压心脏病及冠心病。

4. 尽量维持窦性心律，保持房室顺序传导，保证心室舒张期充分的容量。

5. 对肺淤血症状较明显者，可适量应用静脉扩张剂（硝酸盐制剂）或利尿剂降低前负荷，但不宜过度，因过分的减少前负荷可使心排血量下降。

6. 在无收缩功能障碍的情况下，禁用正性肌力药物。

（七）“顽固性心力衰竭”及不可逆心力衰竭的治疗　“顽固性心力衰竭”又称为难治性心力衰竭，是指经各种治疗，心衰不见好转，甚至还有进展者，但并非指心脏情况已至终末期不可逆转者。对这类患者应努力寻找潜在的原因，并设法纠正，如风湿活动、感染性心内膜炎、贫血、甲状腺功能亢进、电解质紊乱、洋地黄类过量、反复发生的小面积的肺栓塞等。或者患者是否有与心脏无关的其他疾病如肿瘤等。同时调整心衰用药，强效利尿剂和血管扩张制剂及正性肌力药物联合应用等。对高度顽固水肿也有试用血液超滤者。

对不可逆心衰患者大多是病因无法纠正的，如扩张型心肌病、晚期缺血性心肌病患者，心肌情况已至终末状态不可逆转。其惟一的出路是心脏移植。从技术上看心脏移植成功率已很高，5 年存活率已可达 60% 以上，但限于我国目前的条件，尚无法普遍开展。

第二节　急性心力衰竭

急性心力衰竭是指由于急性心脏病变引起心排血量显著、急骤降低导致组织器官灌注不足和急性淤血综合征。急性右心衰即急性肺源性心脏病较少见，主要为大块肺梗死引起，在呼吸系统疾病篇中讲授。临床上急性左心衰较为常见，是严重的急危重症，抢救是否及时合理与预后密切相关，是本节主要讨论内容。

【病因和发病机制】 心脏解剖或功能的突发异常，使心排血量急剧降低和肺静脉压突然升高均可发生急性左心衰竭。常见的病因有：

1. 与冠心病有关的急性广泛前壁心肌梗死、乳头肌梗死断裂、室间隔破裂穿孔等。

2. 感染性心内膜炎引起的瓣膜穿孔、腱索断裂所致瓣膜性急性反流。

3. 其他，如高血压心脏病血压急剧升高，原有心脏病的基础上快速性心律失常或严重缓慢性心律失常，输液过多过快等。

主要的病理生理基础为心脏收缩力突然严重减弱，心排血量急剧减少，或左室瓣膜性急性反流，LVEDP 迅速升高，肺静脉回流不畅。由于肺静脉压快速升高，肺毛细血

二尖瓣狭窄所致肺水肿洋地黄类药物也无效。后两种情况如伴有心房颤动快速心室率则可应用洋地黄类药物减慢心室率，有利于缓解肺水肿。

7. 氨茶碱　可解除支气管痉挛，并有一定的正性肌力及扩血管利尿作用，可起辅助作用。

8. 其他　应用四肢轮流三肢结扎法减少静脉回心血量，在情况紧迫、其他治疗措施尚未奏效时，也能对缓解病情有一定的作用。

待急性症状缓解后，应着手对诱因及基本病因进行治疗。

（陆再英）

第三章　心律失常

第一节　概　　述

【心脏传导系统的解剖】 心脏传导系统由负责正常冲动形成与传导的特殊心肌组成。它分为窦房结，结间束，房室结，希氏束，左、右束支以及浦肯野纤维网等几个部分（图 3-3-1）。

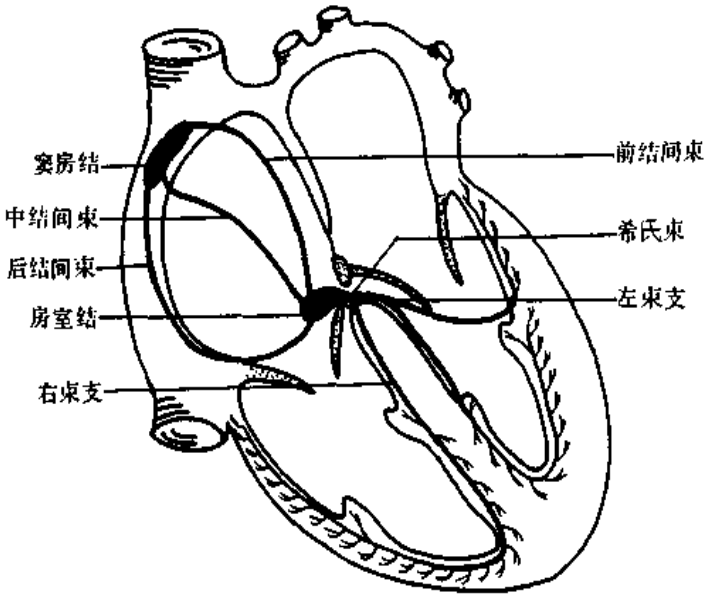


图 3-3-1　心脏传导系统示意图

窦房结是心脏正常窦性心律的起搏点，位于上腔静脉入口与右心房后壁的交界处。长 10～20mm，宽 2～3mm。主要由 P（起搏）细胞与 T（移行）细胞组成。冲动在 P 细胞形成后，通过 T 细胞传导至窦房结以外的心房组织。窦房结动脉起源于右冠状动脉者占 60%，起源于左冠状动脉回旋支者占 40%。

结间束连接窦房结与房室结，分成前、中与后三束。房室结位于房间隔的右后下部、冠状窦开口前、三尖瓣附着部的上方。长 7mm，宽 4mm。其上部为移行细胞区，与心房肌接续。中部为致密部，肌纤维交织排列，下部纤维呈纵向行走，延续至希氏束。房室结的血供通常来自右冠状动脉。

希氏束为索状结构，长 15mm，起自房室结前下缘，穿越中央纤维体后，行走于室间隔嵴上，然后分成左、右束支。左束支稍后分为前、后分支，分别进入两组乳头肌。由于左束支最先抵达室间隔左室面，遂使该区域成为心脏最早的激动部位。右束支沿室间隔右侧面行进，至前乳头肌根部再分成许多细小分支。左、右束支的终末部呈树枝状分布，组成浦肯野纤维网，潜行于心内膜下。这些组织的血液供应来自冠状动脉前降支与后降支。

冲动在窦房结形成后，随即由结间通道和普通心房肌传递，抵达房室结及左心房。冲动在房室结内传导速度极为缓慢，抵达希氏束后传导再度加速。束支与浦肯野纤维的传导速度均极为快捷，使全部心室肌几乎同时被激动。最后，冲动抵达心外膜，完成一次心动周期。

心脏传导系统接受副交感与交感神经支配。迷走神经兴奋性增加能抑制窦房结的

自律性与传导性，延长窦房结与周围组织的不应期，减慢房室结的传导并延长其不应期。交感神经则发挥与副交感神经相反的作用。

【心律失常的分类】 心律失常(cardiac arrhythmia) 是指心脏冲动的频率、节律、起源部位、传导速度与激动次序的异常。按其发生原理，区分为冲动形成异常和冲动传导异常两大类。

一、冲动形成异常

(一) 窦房结心律失常 ①窦性心动过速；②窦性心动过缓；③窦性心律不齐；④窦性停搏。

(二) 异位心律

1. 被动性异位心律 ①逸搏(房性、房室交界区性、室性)；②逸搏心律(房性、房室交界区性、室性)。

2. 主动性异位心律 ①期前收缩(房性、房室交界区性、室性)；②阵发性心动过速(房性、房室交界区性、室性)；③心房扑动、心房颤动；④心室扑动、心室颤动。

二、冲动传导异常

(一) 生理性 干扰及房室分离。

(二) 病理性 ①窦房传导阻滞；②房内传导阻滞；③房室传导阻滞；④室内传导阻滞(左、右束支及左束支分支传导阻滞)。

(三) 房室间传导途径异常 预激综合征。

目前，由于对某些心律失常的发生机制缺乏透彻认识，进行准确分类尚有困难。按照心律失常发生时心率的快慢，可将其分为快速性心律失常与缓慢性心律失常两大类。本章主要依据心律失常发生部位、同时参照心律失常时心率快慢进行分类，对常见心律失常的临床表现、心电图诊断、处理等加以讨论。

【心律失常发生机制】 心律失常的发生机制包括冲动形成的异常、冲动传导的异常或两者兼而有之。

一、冲动形成的异常 窦房结、结间束、冠状窦口附近、房室结的远端和希氏束-浦肯野系统等处的心肌细胞均具有正常自律性。自主神经系统兴奋性改变或其内在病变，均可导致不适当的冲动发放。此外，原来无自律性的心肌细胞，如心房、心室肌细胞，亦可在病理状态下出现异常自律性，诸如心肌缺血、药物、电解质紊乱、儿茶酚胺增多等均可导致异常自律性的形成。

触发活动(triggered activity)是指局部出现儿茶酚胺浓度增高、低血钾、高血钙及洋地黄中毒时，心房、心室与希氏束-浦肯野组织在动作电位后产生除极活动，被称为后除极(afterdepolarization)。若后除极的振幅增高并抵达阈值，便可引起反复激动。触发活动与自律性不同，但亦可导致持续性快速性心律失常。

二、冲动传导异常 折返是所有快速性心律失常中最常见的发生机制。产生折返的基本条件是：①心脏两个或多个部位的传导性与不应性各不相同，相互连结形成一个闭合环；②其中一条通道发生单向传导阻滞；③另一通道传导缓慢，使原先发生阻滞的通道有足够时间恢复兴奋性；④原先阻滞的通道再次激动，从而完成一次折返激动。冲动在环内反复循环，产生持续而快速的心律失常。程序刺激或快速起搏能诱发或终止

折返性心律失常，但不能诱发或终止自律性增高所致之心动过速。触发活动引起的心律失常对超速起搏的反应是令心率加速。

冲动传导至某处心肌，如适逢生理性不应期，可形成生理性阻滞或干扰现象。传导障碍并非由于生理性不应期所致者，称为病理性传导阻滞。

【心律失常的诊断】

一、病史 心律失常的诊断应从采集详尽的病史入手。尽量让患者描述发生心悸等症状时的感受。病史通常能提供对诊断有用的线索：①心律失常的存在及其类型；②心律失常的诱发因素：烟、酒、咖啡、运动及精神刺激等；③心律失常发作的频繁程度、起止方式；④心律失常对患者造成的影响。

二、体格检查 除检查心率与节律外，某些心脏体征有助心律失常的诊断。例如，完全性房室传导阻滞或房室分离时心律规则，当PR间期变化，第一心音强度亦随之变化。若心房收缩与房室瓣关闭同时发生，颈静脉可见巨大a波。由于心房收缩发生在心动周期的不同时间，有时可听到心房奔马律。左束支传导阻滞可伴随第二心音反常分裂。

颈动脉窦按摩通过提高迷走神经张力，减慢窦房结冲动发放频率和延长房室结传导时间与不应期，对某些心律失常的诊断可提供帮助。其操作方法是：患者取平卧位，尽量伸展颈部，头部转向对侧，轻轻推开胸锁乳突肌，在下颌角处触及颈动脉搏动，先以手指轻触并观察患者反应。如无心率变化，继续以轻柔的按摩手法逐渐增加压力，持续约5秒。严禁双侧同时施行。老年患者颈动脉窦按摩偶尔会引起脑梗死。因此，事前应在颈部听诊，如听到颈动脉嗡鸣音应禁止施行。窦性心动过速对颈动脉窦按摩的反应是心率逐渐减慢，停止按摩后回复至原来水平。房室结折返性心动过速或房室结参与的房室折返性心动过速的反应是心动过速突然终止或无变化。心房颤动与心房扑动的反应是心室率减慢，随后恢复原来心率，但心房颤动与扑动依然存在。

三、心电图检查 是诊断心律失常最重要的一项非侵入性检查技术。应记录12导联心电图，并记录清楚显示P波导联的心电图长条以备分析，通常选择V_1或Ⅱ导联。节律分析应包括：心房与心室节律是否规则，频率各为若干？PR间期是否恒定？P波与QRS波群形态是否正常？P波与QRS波群的相互关系等等。

四、长时间心电图记录 动态心电图(Holter ECG monitoring)检查使用一种小型便携式记录器，连续记录患者24小时的心电图，患者日常工作与活动均不受限制。这项检查便于了解心悸与晕厥等症状的发生是否与心律失常有关、明确心律失常或心肌缺血发作与日常活动的关系以及昼夜分布特征、协助评价抗心律失常药物疗效、起搏器或埋藏式心脏复律除颤器的疗效以及是否出现功能障碍等。

若患者心律失常间歇发作、且不频繁，有时难以被动态心电图检查发现。此时，可应用事件记录器(event recorder)，记录发生心律失常及其前后的心电图，通过直接回放或经电话传输图形至医院。尚有一种记录装置交由患者自行启动，便于检测症状性心律失常。

五、运动试验 患者在运动时出现心悸等症状，可作运动试验协助诊断。但应注意，正常人进行运动试验，亦可发生室性期前收缩。运动试验诊断心律失常的敏感性不

如动态心电图。

六、食管心电图 解剖上左心房后面毗邻食管，因此，插入食管电极导管并置于心房水平时，能记录到清晰的心房电位，并能进行心房快速起搏或程序电刺激。

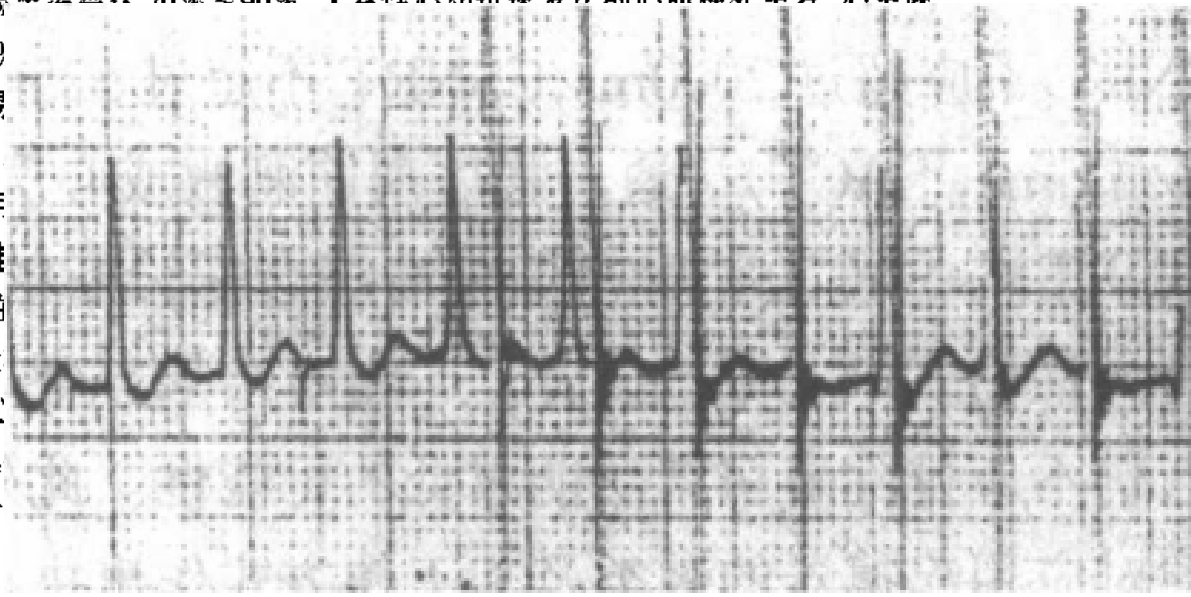
食管心电图结合电刺激技术对常见室上性心动过速发生机制的判断可提供帮助，如确定是否存在房室结双径路。房室结折返性心动过速能被心房电刺激诱发和终止。食管心电图能清晰地识别心房与心室电活动，便于确定房室分离，有助于鉴别室上性心动过速伴有室内差异性传导与室性心动过速。食管快速心房起搏能使预激图形明显化，有助于不典型的预激综合征患者确立诊断。应用电刺激诱发与终止心动过速，可协助评价抗心律失常药物疗效。食管心房刺激技术亦有助于确定病态窦房结综合征的诊断。此外，作为治疗上的应用，应用快速心房起搏，可终止药物治疗无效的某些类型室上性折返性心动过速(图 3-3-2)。

图 3-3-2 经食管快速心房起搏终止室上性心动过速
图中室上性心动过速发作，频率为 187 次/分钟。经食管电极发放心房短阵猝发性起搏(频率为 210 次/分钟)后，心动过速终止

七、信号平均技术(signal-averaging technique) 为了记录到微伏(μV)级的心电信号，首先应设法删除由骨骼肌、电源线与器械产生的杂乱电信号。应用信号平均技术可在体表检测来自窦房结、房室结、希氏束与束支等处的电活动。

临床上，信号平均技术最常应用于检测心室晚电位(late ventricular potential)。心室晚电位位于 QRS 波群终末部分，振幅 5～25μV，体表心电图无法加以识别。其产生机制与心室内传导的延迟与断续有关。心肌梗死后发生持续性室性心动过速的患者中，心室晚电位检出率高达 70%～90%。无室性心动过速发作的心肌梗死患者，心室晚电位检出率为 7[illegible]位，可作为识别易[illegible]位属高频电信号[illegible]formation)亦可用[illegible]

八、临床心电[illegible]动脉插入，放置在[illegible]支、房室旁路、冠[illegible]心室起搏，测定心[illegible]措施(如药物、起[illegible]测与评价。患者[illegible]



心律失常及其类型的诊断，了解心律失常的起源部位与发生机制；②治疗性应用：以电刺激终止心动过速发作或评价某项治疗措施能否防止电刺激诱发的心动过速；植入性电装置能否正确识别与终止电诱发的心动过速；通过电极导管，以不同种类的能量（射频、激光等）消融参与心动过速形成的心肌，以达到治愈心动过速的目的；③判断预后：通过电刺激确定患者是否易于诱发室速、有发生心脏性猝死的危险。患者进行心电生理检查的主要适应证包括：

（一）病态窦房结综合征　当患者出现发作性晕厥等症状，临床怀疑为病态窦房结综合征，但缺乏典型心电图表现，可进行心电生理检查测定窦房结功能。测定指标包括：

1．窦房结恢复时间（sinus node recovery time，SNRT）　于高位右心房起搏，频率逐级加速，随后骤然终止起搏。SNRT 是从最后一个右房起搏波至第一个恢复的窦性心房波之间的时限。如将此值减去起搏前窦性周期时限，称为校正的窦房结恢复时间（corrected SNRT，CSNRT）。正常时，SNRT 不应超过 2000ms，CSNRT 不超过 525ms。

2．窦房传导时间（sinoatrial conduction time，SACT）　通过程序期前刺激或心房起搏测定。SACT 正常值不超过 147ms。SNRT 与 SACT 对病态窦房结综合征诊断的敏感性各为 50%左右，合用时可达 65%，特异性为 88%。因此，当上述测定结果异常时，确立诊断的可能性较大。若属正常范围，仍不应排除窦房结功能减低的可能性。此外，应同时检测房室结与室内传导功能，以便对应用起搏器的种类及其工作方式作出抉择。

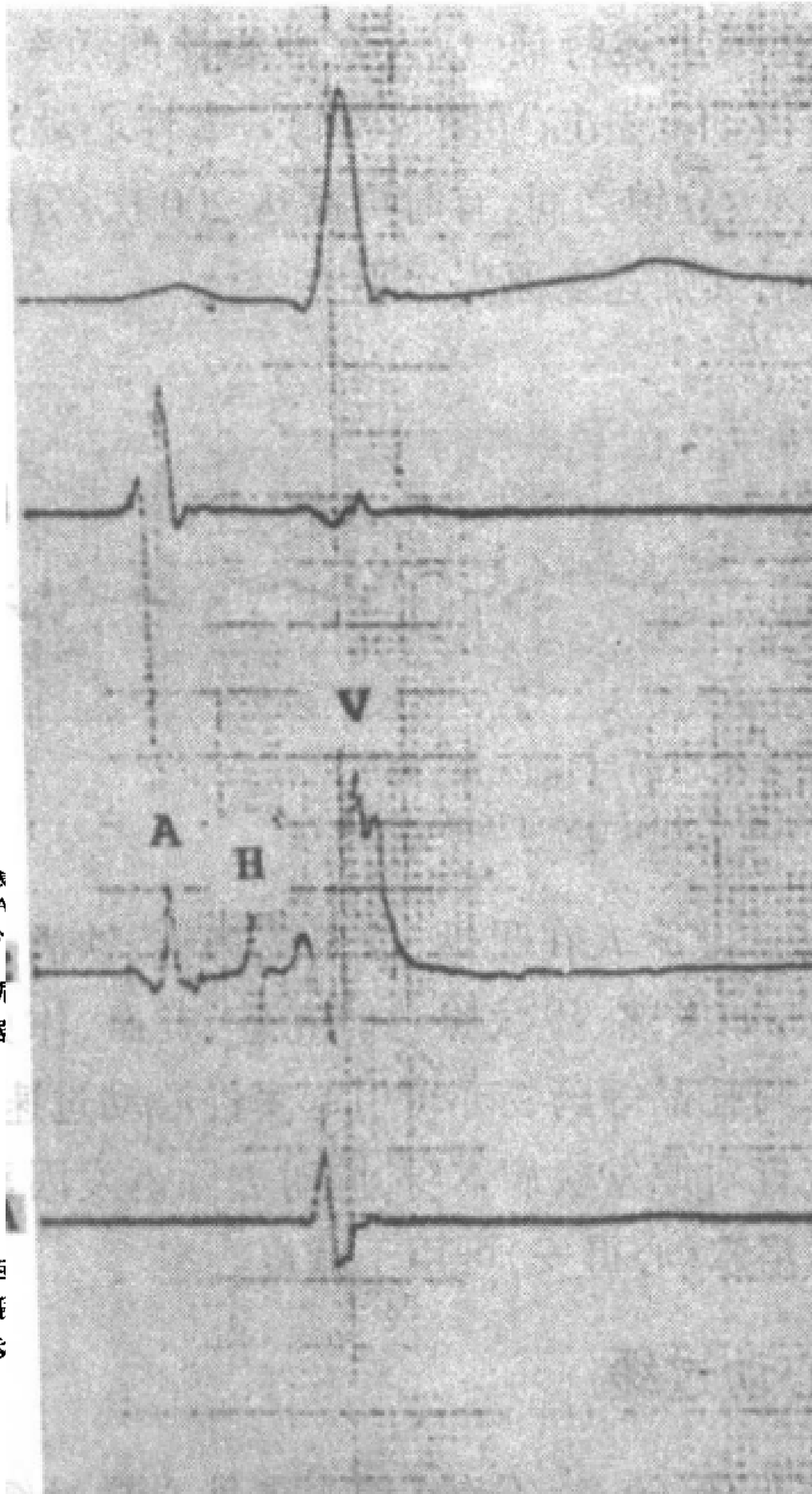
（二）房室与室内传导阻滞　体表心电图往往不能准确判断房室及室内传导阻滞的部位，当需要了解阻滞的确切部位时，可作心电生理检查。

房室传导系统心电生理检查内容包括：测定房室结维持 1∶1 传导的最高心房起搏频率（正常不小于 130 次/分钟），以程序心房刺激测定房室结与希氏束-浦肯野系统的不应期，以及各种传导间期，如 PA（反映心房内传导）、AH（反映房室结传导）、HV（反映希氏束-浦肯野系统传导）等（图 3-3-3）。

室内（希氏束分叉以下）传导阻滞时体表心电图 PR 间期可正常或延长，但 HV 间期显示延长（>55ms）。如 HV 间期显著延长（>80ms），提示患者发生完全性房室传导阻滞的危险性颇高。HV 间期延长对传导障碍诊断的特异性高（约 80%），但敏感性低（约 66%）。

（三）心动过速　当出现以下几种情况时应进行心电生理检查：①室上性或室性心动过速反复发作伴有明显症状，药物治疗效果欠佳者；②发作不频繁难以作详尽的诊断性或治疗性检测者；③鉴别室上性心动过速伴有室内差异性传导抑或室性心动过速有困难者；④进行系列的心电生理-药理学试验以确定抗心律失常药物疗效；⑤评价各种非药物治疗方法的效果；⑥心内膜标测确定心动过速的起源部位，并同时进行导管消融治疗。

（四）不明原因晕厥　晕厥的病因包括心脏性与非心脏性两大类。引起晕厥的三种常见的心律失常是：病态窦房结综合征、房室传导阻滞及心动过速。晕厥患者应首先接受详细的病史询问、体格检查、神经系统检查。非侵入性心脏检查包括体表心电图、动态心电图、信号平均技术、运动试验与倾斜试验等。如经上述检查仍未明确晕厥的病



自上而下分别为体表
右心室尖电图(RVA
波、希氏束波、心

因,患者又患有器质性心脏病
得有诊断价值的结果。非器

正常窦性心律的冲动起
律的P波在Ⅰ、Ⅱ、aVF导联
频率因年龄、性别、体力活动

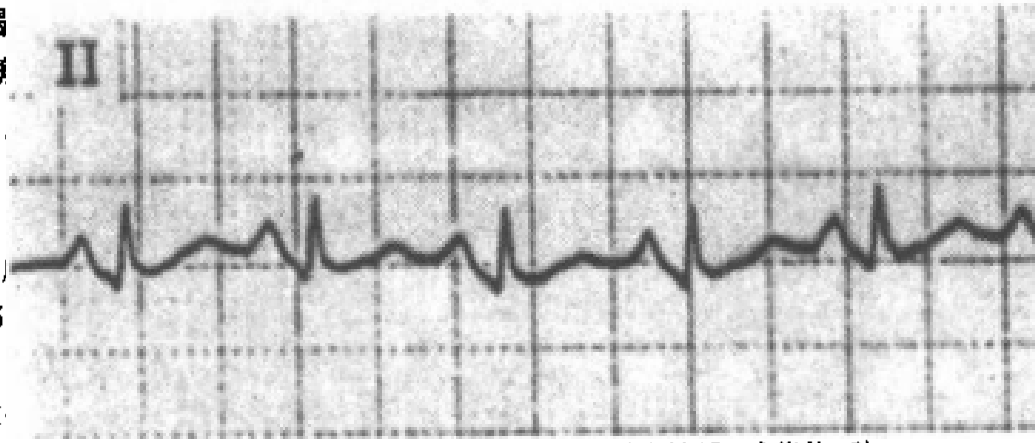
【心电图检查】 心电图符合窦性心律的上述特征，成人窦性心律的频率超过 100 次/分钟，便可诊断为窦性心动过速(sinus tachycardia)(图 3-3-4)。窦性心动过速通常逐渐开始和终止。频率大多在 100～180 次/分钟之间，有时可高达 200 次/分钟。刺激迷走神经可使其频率逐渐减慢，停止刺激后又加速至原先水平。

图 3-3-4 窦性心动过速
Ⅱ导联的 P 波正向，PR 间期 0.14s，心率 125 次/分钟

【临床意义】 窦性心动过速十分常见。健康人在吸烟、饮茶或咖啡、饮酒、体力活动及情绪激动时均可发生。某些病理状态，如发热、甲状腺功能亢进、贫血、休克、心肌缺血、充血性心力衰竭

窦性心动过速一

心力衰竭等。必要时



【心电图检查】

bradycardia)(图 3-3-5

的差异大于 0.12s)。

【临床意义】 窦

包括颅内疾患、严重缺氧、低温、甲状腺功能减退、阻塞性黄疸，以及应用拟胆碱药物、胺碘酮、β 受体阻滞剂、普罗帕酮(心律平)、钙通道阻滞剂或洋地黄等药物。窦房结病变、急性下壁心肌梗死亦常发生窦性心动过缓。

无症状的窦性心动过缓通常无需治疗。如因心率过慢，出现心排血量不足症状，可应用阿托品、麻黄碱或异丙肾上腺素等药物，但长期应用往往效果不确实，易发生严重副作用，故应考虑心脏起搏治疗。

窦性停搏

窦性停搏或窦性静止(sinus pause or sinus arrest) 是指窦房结不能产生冲动。心电图表现为在较正常 PP 间期显著长的间期内无 P 波发生，或 P 波与 QRS 波群均不出现，长的 PP 间期与基本的窦性 PP 间期无倍数关系(图 3-3-5)。长时间的窦性停搏后，下位的潜在起搏点，如房室交界处或心室，可发出单个逸搏或逸搏性心律控制心室。过长时间的窦性停搏如无逸搏发生，可令患者出现晕眩、黑蒙或短暂意识障碍，严重者可发生 Adams－Stokes 综合征甚至死亡。

迷走神经张力增高或颈动脉窦过敏均可发生窦性停搏。此外，急性心肌梗死、窦房结变性与纤维化、脑血管意外等病变、应用洋地黄类药物、奎尼丁、钾盐、乙酰胆碱等药

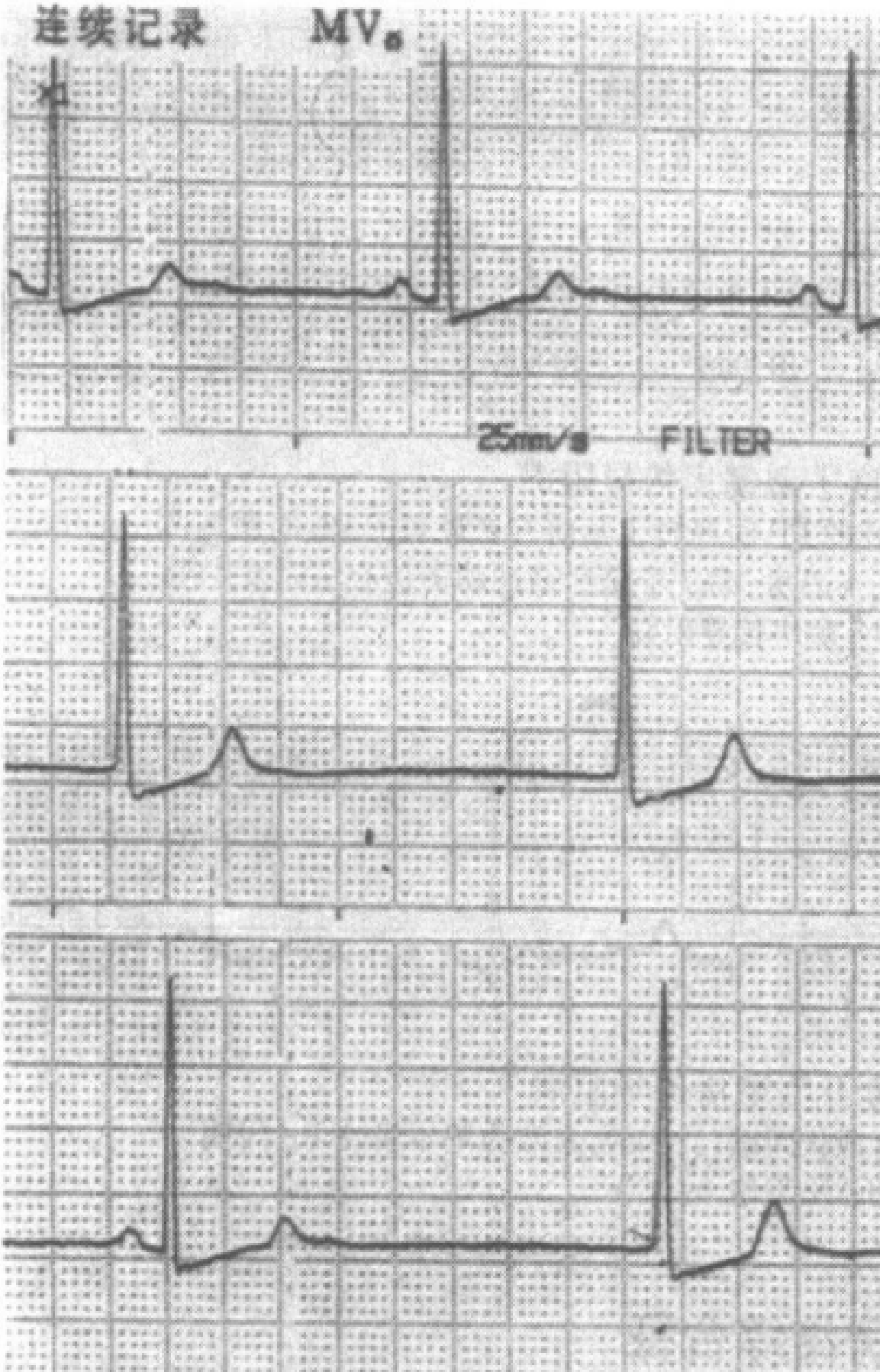


图
监护导
长达9.
界区性

物亦可引起窦性停

窦房传导阻滞
阻滞。迷走神经张
丁中毒、高血钾等

由
断。第
窦房传导阻滞分
PP间期进行性缩
两倍，此型窦房传
基本PP间期的整
3-7)。

窦房传导阻滞

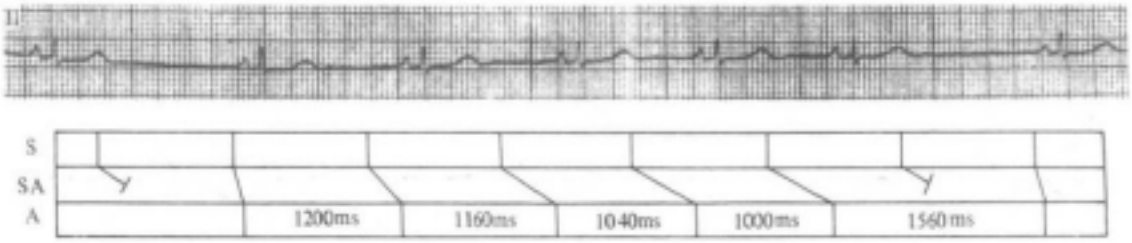


图 3-3-6　第二度Ⅰ型窦房传导阻滞
PP 间期逐渐缩短，直至出现长间歇。最长的 PP 间期短于其前方之最短的 PP 间期的两倍。下方阶梯图 S 窦房结，SA 窦房传导，A 心房，第 7 个窦房结冲动下传心房时发生阻滞，形成 6:5 窦房传导阻滞

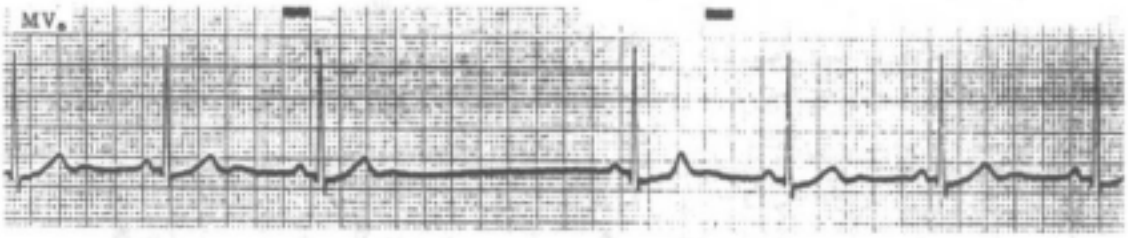


图 3-3-7　第二度Ⅱ型窦房传导阻滞
监护导联第 3 与第 4 个窦性 P 波之间出现长间歇(2.24s)，大致为基本窦性 PP 间期(1.10s)的两倍

病态窦房结综合征

病态窦房结综合征(sick sinus syndrome，简称病窦综合征)是由窦房结病变导致功能减退，产生多种心律失常的综合表现。患者可在不同时间出现一种以上的心律失常。病窦综合征经常同时合并心房自律性异常和房室传导阻滞。

【病因】 众多病变过程，如淀粉样变性、甲状腺功能减退、某些感染(布氏杆菌病、伤寒)、纤维化与脂肪浸润、硬化与退行性变等，均可损害窦房结，使窦房结与心房的联系中断。窦房结周围神经或心房肌的病变，窦房结动脉供血减少亦为病因之一。此外，迷走神经张力增高，某些抗心律失常药物抑制窦房结功能等，亦可发生窦房结功能障碍。

【临床表现】 患者出现与心动过缓有关的心、脑等脏器供血不足的症状，如发作性晕眩、黑蒙、乏力等，严重者可发生晕厥。如有心动过速发作，则可出现心悸、心绞痛等症状。

【心电图检查】 心电图主要表现包括：①持续而显著的窦性心动过缓(50 次/分钟以下)，且并非由于药物引起；②窦性停搏与窦房传导阻滞；③窦房传导阻滞与房室传导阻滞同时并存；④心动过缓-心动过速综合征(bradycardia－tachycardia syndrome)，这是指心动过缓与房性快速性心律失常交替发作，后者通常为心房扑动、心房颤动或房性心动过速。

病窦综合征的其他心电图改变为：①在没有应用抗心律失常药物下，心房颤动的心室率缓慢、或其发作前后有窦性心动过缓和(或)第一度房室传导阻滞；②房室交界区性逸搏心律等(图 3-3-5)。

根据心电图的典型表现，以及临床症状与心电图改变存在明确的相关性，便可确定诊断。为确定症状出现与心电图改变的关系，可作单次或多次动态心电图或事件记录器检查，如在晕厥等症状发作的同时记录到显著的心动过缓，即可提供有力佐证。

【心电生理与其他检查】 对于可疑为病窦综合征的患者，经上述检查仍未能确定诊断，下列试验将有助诊断：

一、固有心率(intrinsic heart rate) 其原理是：应用药物完全阻断自主神经系统对心脏的支配后，测定窦房结产生冲动的频率。方法是以普萘洛尔(0.2 mg/kg)静注后10分钟，再以阿托品(0.04 mg/kg)静注，然后检测心率。固有心率正常值可参照以下公式计算：118.1－(0.57×年龄)。病态窦房结综合征患者的固有心率低于正常值。

二、窦房结恢复时间与窦房传导时间测定 可应用心内电生理检查技术或食管心房电刺激方法，检查方法与临床意义请参阅本章第一节。

【治疗】 若患者无心动过缓有关的症状，不必接受治疗，仅定期随诊观察。对于有症状的病态窦房结综合征患者，应接受起搏器治疗。慢性持续或频繁发作之心动过缓，如不伴有房室传导障碍宜选用心房起搏器，否则宜选用双腔起搏以维持正常的房室激动顺序。

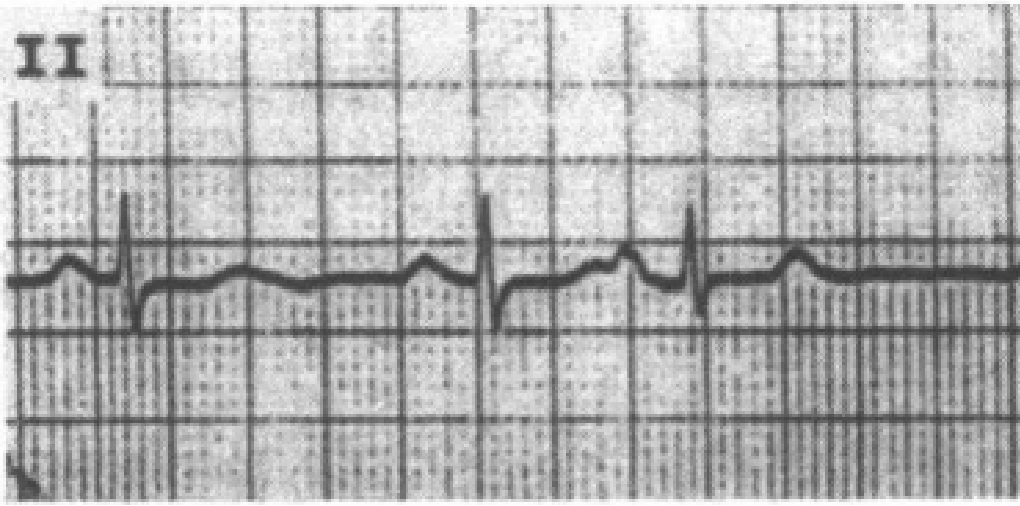
心动过缓-心动过速综合征患者发作心动过速，单独应用抗心律失常药物治疗，可能加重心动过缓。应用洋地黄治疗病窦综合征并发的房性快速性心律失常，可能加重窦性心动过缓或房室传导阻滞。具有内在交感活性的β受体阻滞剂可予试用。应用起搏治疗后，患者仍有心动过速发作，应同时应用抗心律失常药物治疗。

第三节 房性心律失常

房性期前收缩

房性期前收缩(atrial premature beats)，起源于窦房结以外心房的任何部位。正常成人进行24小时心电监测，大约60%有房性期前收缩发生。各种器质性心脏病患者均可发生房性期前收缩，并经常是快速性房性心律失常出现的先兆。

【心电图检查】 房性期前收缩的P波提前发生，与窦性P波形态各异。如发生在舒张早期，适逢房室结尚未脱离前次搏动的不应期，可产生传导中断(被称为阻滞的或未下传的房性期前收缩)或缓慢传导(下传的PR间期延长)现象。发生很早的房性期前收缩的P波可重叠于前面的T波之上，且不能下传心室，故无QRS波发生，易误认为窦性停搏或窦房传导阻滞。此时，应仔细检查T波形态是否异常加以识别。房性期前收缩使窦房结提前发生除极，因而包括期前收缩在内前后两个窦性P波的间期，短于窦性PP间期的两倍，称为不完全性代偿间歇。若房性期前收缩发生较晚，或窦房结周围组织的不应期长，窦房结的节律未被扰乱，期前收缩前后PP间期恰为窦性者的两倍，称为完全性代偿间歇。房性期前收缩发生不完全性代偿间歇居多。房性期前收缩下传的QRS波群形态通常正常，有时亦可出现宽阔畸形的QRS波群，称为室内差异性传导(图3-3-8)。



Ⅱ导联第3个
常(0.19s),QI
期延长(0.28
传导。第5个
传之房性期前

【治疗】 房性期前
性心动过速时,应给予
除或减量。治疗药物包

房性心动过速(atrial tachycardia)简称房速。根据发生机制与心电图表现的不同,可分为自律性房性心动过速(automatic atrial tachycardia)、折返性房性心动过速(reentrant atrial tachycardia)与紊乱性房性心动过速(chaotic atrial tachycardia)三种。自律性与折返性房性心动过速常可伴有房室传导阻滞,被称为伴有房室阻滞的阵发性房性心动过速(paroxysmal atrial tachycardia with AV block, PAT with block)。

一、自律性房性心动过速 大多数伴有房室传导阻滞的阵发性房性心动过速因自律性增高引起。心肌梗死、慢性肺部疾病、大量饮酒以及各种代谢障碍均为致病原因。洋地黄中毒在低血清钾、甚至正常血清钾情况下亦易发生这种心律失常。

【临床表现】 发作呈短暂、间歇或持续发生。当房室传导比率发生变动时,听诊心律不恒定,第一心音强度变化。颈静脉见到a波数目超过听诊心搏次数。

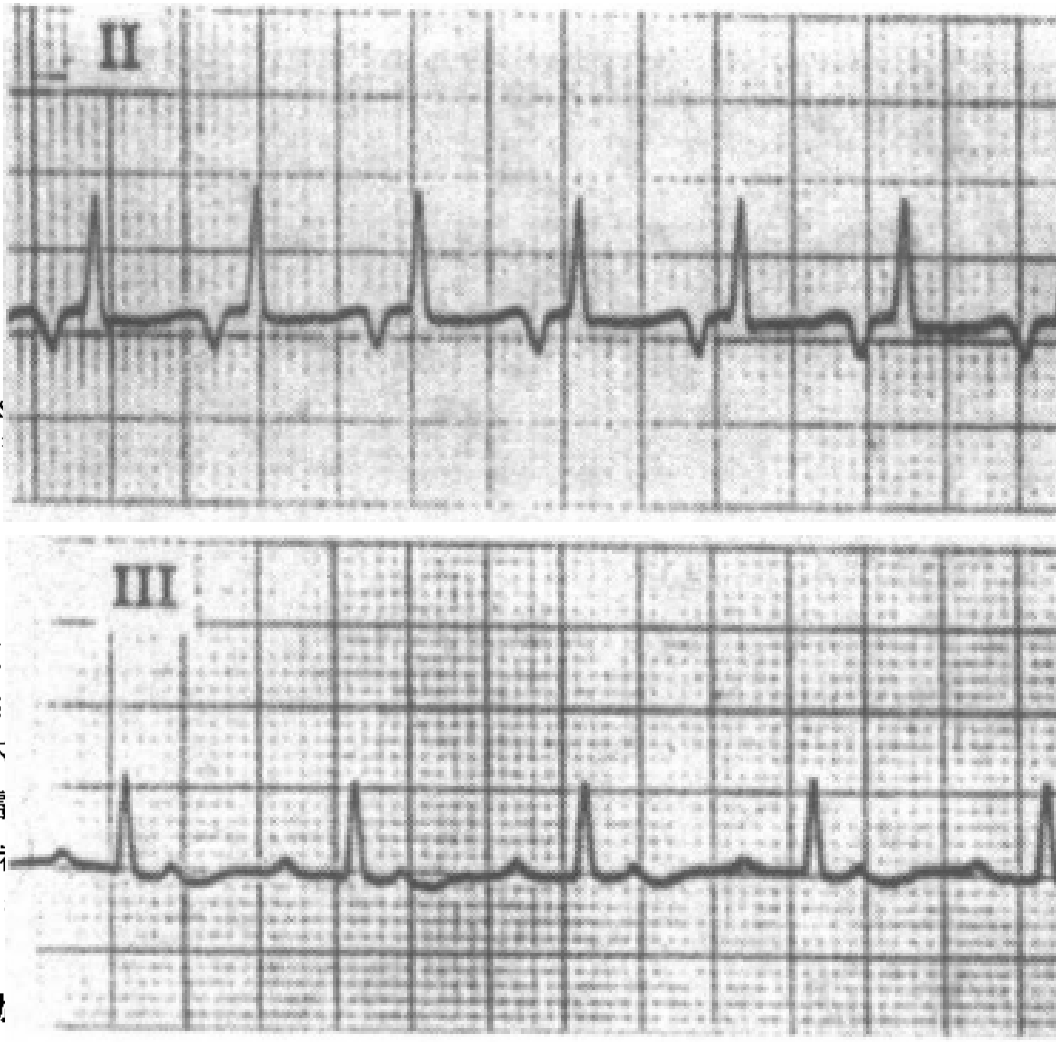
【心电图与心电生理检查】 心电图表现包括:①心房率通常为150~200次/分钟;②P波形态与窦性者不同,在Ⅱ、Ⅲ、aVF导联通常直立;③常出现二度Ⅰ型或Ⅱ型房室传导阻滞,呈现2:1房室传导者亦属常见,但心动过速不受影响;④P波之间的等电线仍存在(与心房扑动时等电线消失不同);⑤刺激迷走神经不能终止心动过速,仅加重房室传导阻滞;⑥发作开始时心率逐渐加速(图3-3-9)。

心电生理检查特征为:①心房程序刺激通常不能诱发心动过速,发作不依赖于房内或房室结传导延缓;②心房激动顺序与窦性P波不同;③心动过速的第一个P波与随后的P波形态一致,这与折返机制引起者不同;④心房超速起搏能抑制心动过速,但不能令发作终止。

【治疗】 房性心动过速合并房室传导阻滞时,心室率通常不太快,不会招致严重的血流动力学障碍,因而无需紧急处理。假如心室率达140次/分钟以上、由洋地黄中毒所致、或临床上有严重充血性心力衰竭或休克征象,应进行紧急治疗。其处理方法

A

B



A. Ⅱ导联每个 QRS
间期 0.12s,QRS
钟.P 波与 QRS 波

如下：

（一）洋地黄引起者
小时内服完 5g,如仍未恢
于 5%葡萄糖液 500ml 内
高尖);③已有高血钾或不
丁)。心室率不快者,仅需

（二）非洋地黄引起
率;②如未能转复窦性心
亦可考虑作射频消融。

二、折返性房性心动
部位。心电图显示 P 波与窦性者形态不同,PR 间期通常延长。

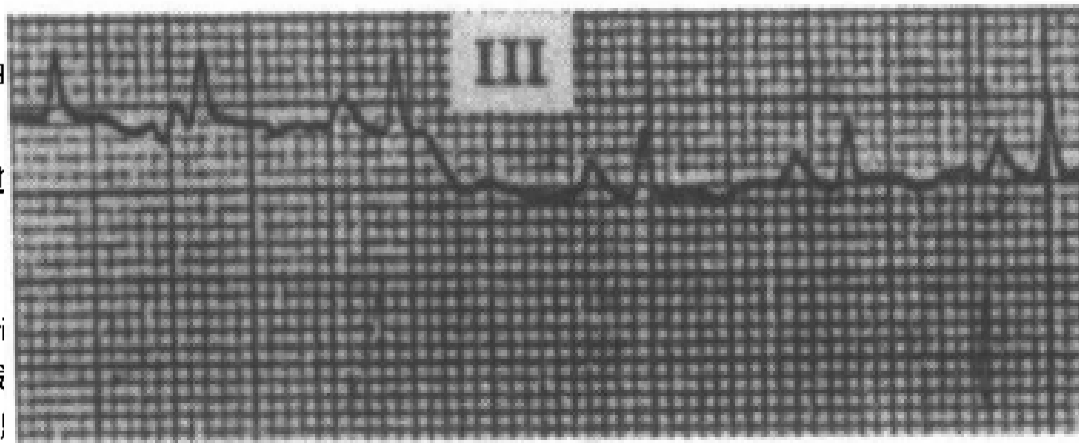
心电生理检查特征为:①心房程序电刺激能诱发与终止心动过速;②心动过速开始前必先发生房内传导延缓;③心房激动次序与窦性者不同;④刺激迷走神经通常不能终止心动过速发作,但可产生房室传导阻滞。

本型心律失常的处理可参照阵发性室上性心动过速。

三、紊乱性房性心动过速 本型亦称多源性房性心动过速(multifocal atrial tachycardia)。常发生于患慢性阻塞性肺疾病或充血性心力衰竭的老年人,亦见于洋地黄中毒与低血钾患者。

心电图表现为:①通常有 3 种或以上形态各异的 P 波,PR 间期各不相同;②心房率 100～130 次/分钟;③大多数 P 波能下传心室,但部分 P 波因过早发生而受阻,心室率不规则。本型心律失常最终可发展为心房颤动(图 3-3-10)。

治疗应针对原发疾病。肺部疾病患者应给予充足供氧、控制感染,停用氨茶碱、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、麻黄碱等药物。维拉帕米与胺碘酮可能有效。补充钾盐与



图

镁盐可抑制心动过

心房扑动(atri

【病因】 阵发

脏病者,病因包括

充血性心力衰竭、二、三尖瓣狭窄与反流等导致心房扩大,亦可出现房扑。其他病因尚有甲状腺功能亢进、酒精中毒、心包炎等。

【临床表现】 房扑往往有不稳定的倾向,可恢复窦性心律或进展为心房颤动,但亦可持续数月或数年。房扑时心房收缩功能仍得以保存,栓塞发生率较心房颤动为低。按摩颈动脉窦能突然减慢房扑的心室率,停止按摩后又恢复至原先心室率水平。令患者运动、施行增加交感神经张力或降低迷走神经张力的方法,可改善房室传导,使房扑的心室率明显加速。

心房扑动的心室率不快者,患者全不觉察。房扑伴有极快的心室率,可诱发心绞痛与充血性心力衰竭。体格检查可见快速的颈静脉扑动。当房室传导比率发生变动时,第一心音强度亦随之变化。有时能听到心房音。

【心电图检查】 心电图特征为:①心房活动呈现规律的锯齿状扑动波,扑动波之间的等电线消失,在Ⅱ、Ⅲ、aVF 或 V_1导联最为明显,常呈倒置。典型房扑的心房率通常为 250~300 次/分钟;②心室率规则或不规则,取决于房室传导比率是否恒定。当心房率为 300 次/分钟,未经药物治疗时,心室率通常为 150 次/分钟(2:1 房室传导)。使用奎尼丁等药物,心房率减慢至 200 次/分钟以下,房室传导比率可恢复 1:1,导致心室率显著加速。预激综合征、甲状腺功能亢进等并发之房扑,房室传导可达 1:1,产生极快的心室率。不规则的心室率系由于传导比率发生变动,如 2:1 与 4:1 传导交替所致。③QRS 波群形态正常,当出现室内差异传导或原先有束支传导阻滞时,QRS 波群增宽、形态异常(图 3-3-11)。

【治疗】 应针对原发疾病进行治疗。最有效终止房扑的方法是直流电复律。通常应用很低的电能(低于 50 J),便可迅速将房扑转复为窦性心律。如电复律无效,或已应用大量洋地黄不适宜电复律者,可将电极导管插至食管的心房水平,或经静脉穿刺插入电极导管至右心房处,以超越心房扑动频率起搏心房,此法能使大多数典型心房扑动转复为窦性心律或心室率较慢的心房颤动。

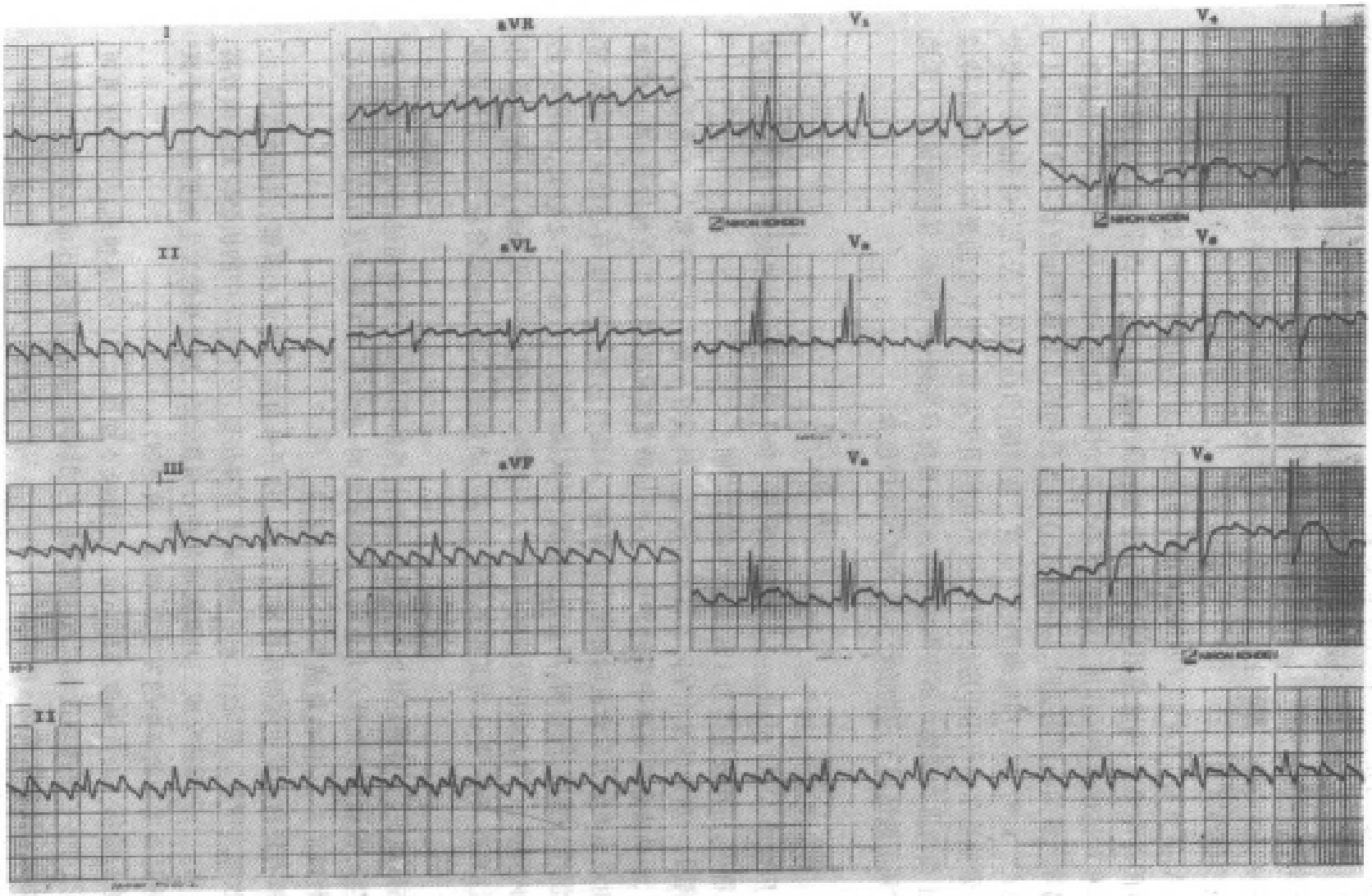


图 3-3-11　心房扑动

图中各导联均可见快速而规则的锯齿状扑动波(F波),频率 300 次/分钟。QRS 波群呈完全性右束支阻滞图形,RR 间期规则。房室传导比例为 4:1

钙通道阻滞剂维拉帕米或地尔硫䓬(硫氮䓬酮),能有效减慢房扑之心室率,静脉给药可使新发生之房扑转复窦性心律。超短效的β受体阻滞剂艾司洛尔(esmolol,200μg/(kg·min)),亦可用作减慢房扑时的心室率。

若上述治疗方法无效,或房扑发作频繁,可应用洋地黄制剂(地高辛或毛花甙丙)减慢心室率,但常需较大剂量始能达到目的。用药后,房扑通常先转变为心房颤动,停药后再恢复窦性心律。若单独应用洋地黄未能奏效,联合应用普萘洛尔或钙通道阻滞剂可有效控制心室率。

ⅠA(如奎尼丁)或ⅠC(如普罗帕酮)类抗心律失常药能有效转复房扑并预防复发。但应事前以洋地黄、钙通道阻滞剂或β受体阻滞剂减慢心室率,否则,由于奎尼丁减慢心房率和对抗迷走神经作用,反而招致心室率加快。如房扑患者合并冠心病、充血性心力衰竭等严重的心脏病变时,应用ⅠA、ⅠC类药物容易导致严重室性心律失常,甚至发生死亡。此时,以选用胺碘酮较为适宜。胺碘酮(200mg/d,5天/周)对预防房扑复发有效。索他洛尔亦可用作房扑预防,但不宜使用于左室功能不全的患者。如房扑持续发作,Ⅰ类与Ⅲ类药物均不应继续应用,治疗目标只在减慢心室率,保持血流动力学稳定。射频消融适用于药物治疗无效的顽固房扑患者。

心房颤动

心房颤动(atrial fibrillation)简称房颤,是一种十分常见的心律失常。据统计,60岁以上人群中,房颤发生率为1%,并随年龄而增加。

【病因】 房颤的发作呈阵发性或持续性。阵发性房颤可见于正常人,在情绪激动、手术后、运动或急性酒精中毒时发生。心脏与肺部疾病患者发生急性缺氧、高碳酸血症、代谢或血流动力学紊乱时亦可出现房颤。持续性房颤发生于原有心血管疾病者,常见于风湿性心脏病、冠心病、高血压心脏病、甲状腺功能亢进、缩窄性心包炎、心肌病、感染性心内膜炎、心力衰竭以及慢性肺源性心脏病等。房颤发生在无心脏病变基础者,称为孤立性房颤,有学者认为其中部分患者是心动过缓-心动过速综合征的心动过速期表现。

【临床表现】 房颤症状的轻重受心室率快慢的影响。心室率超过150次/分钟,患者可发生心绞痛与充血性心力衰竭。心室率慢时,患者甚至不觉察其存在。房颤时心房有效收缩消失,心排血量减少达25%或以上。

房颤有较高的发生体循环栓塞的危险。栓子来自左心房或心耳部,因血流淤滞、心房失去收缩力所致。据统计,无心瓣膜病者合并房颤,发生脑卒中的机会较无房颤者高出5~7倍。二尖瓣狭窄或二尖瓣脱垂合并心房颤动时,脑栓塞的发生率更高。对于孤立性房颤是否增加脑卒中的发生率,尚无一致见解。

心脏听诊第一心音强度变化不定。心律极不规则。当心室率快时可发生脉搏短绌,原因是许多心室搏动过弱以致未能开启主动脉瓣,或因动脉血压波太小,未能传导至外周动脉。颈静脉搏动a波消失。

一旦房颤患者的心室律变得规则,应考虑以下的可能性:①恢复窦性心律;②房性心动过速;③房扑及固定的房室传导比率;④发生房室交界区性心动过速或室性心动过

速。如心室律变为慢而规则(30～60 次/分钟),提示可能出现完全性房室传导阻滞。心电图检查有助确立诊断。房颤患者并发房室交界区性与室性心动过速或完全性房室传导阻滞,其最常见原因为洋地黄中毒。

【心电图检查】 心电图表现包括:①P 波消失,心房除极混乱,呈小而不规则的基线波动,形态与振幅均变化不定,称为 f 波;频率约 350～600 次/分钟,如 f 波细小,可经食管或置入右房内电极进行记录;②心室率极不规则,房颤未接受药物治疗、房室传导正常者,心室率通常在 100～160 次/分钟之间,药物(儿茶酚胺类等)、运动、发热、甲状腺功能亢进等均可缩短房室结不应期,使室率加速;相反,洋地黄延长房室结不应期,减慢心室率;③QRS 波群形态通常正常,当心室率过快,发生室内差异性传导,QRS 波群增宽变形(图 3-3-12)。

【治疗】 应积极寻找心房颤动的原发疾病和诱发因素,作出相应处理。

一、急性心房颤动 初次发作的房颤且在 24～48 小时以内,称为急性房颤。通常,发作可在短时间内自行终止。对于症状显著者,应迅速给予治疗。

最初治疗的目标是减慢快速的心室率。静脉注射洋地黄、β 受体阻滞剂或钙通道阻滞剂,使安静时心率保持在 60～80 次/分钟,轻微运动后不超过 100 次/分钟。必要时,洋地黄可与 β 受体阻滞剂或钙通道阻滞剂合用。心力衰竭与低血压者忌用 β 受体阻滞剂与维拉帕米,预激综合征合并房颤禁用洋地黄与维拉帕米。经以上处理后,房颤常在 24～48 小时内自行转复,仍未能恢复窦性心律者,可应用药物或电击复律。如患者发作开始时已呈现急性心力衰竭或血压下降明显等表现,宜紧急施行电复律。ⅠA(奎尼丁、普鲁卡因胺)、ⅠC(氟卡尼、普罗帕酮)或Ⅲ类(胺碘酮)抗心律失常药静注均能有效转复房颤,成功率可达 60%。奎尼丁可诱发致命性室性心律失常,增加死亡率,目前已很少应用。ⅠC 类药亦可致室性心律失常,严重器质性心脏病患者不宜使用。胺碘酮致心律失常发生率最低。药物复律无效时,可改用电复律。

二、慢性心房颤动 根据慢性房颤发作的持续状况,可分为阵发性、持续性与永久性三类。阵发性房颤常能自行终止,急性发作的处理如上所述。当发作频繁或伴随明显症状,可应用口服普罗帕酮、氟卡尼或胺碘酮,减少发作的次数与持续时间。

持续性房颤不能自发转复窦性心律。复律治疗成功与否与房颤持续时间的长短、左房大小和年龄有关。一般认为,应给予这些患者至少一次复律治疗机会,以便让患者能从复律治疗中获益。普罗帕酮、氟卡尼、索他洛尔与胺碘酮均可供选用。复律后复发机会仍很高,上述药物亦可用作预防复发。如选用电复律治疗,应在电复律前几天给予抗心律失常药,预防复律后房颤复发,部分患者亦可能在用药后恢复窦性心律。在各种药物中,低剂量胺碘酮(200mg/d)的疗效与患者的耐受性均较好。

慢性房颤经复律与维持窦性心律治疗无效者,称为永久性房颤。此时,治疗目的应为控制房颤过快的心室率。首选的药物为地高辛,可单独或与 β 受体阻滞剂或钙通道阻滞剂合用。但应注意这些药物的禁忌证。

三、预防栓塞并发症 慢性房颤患者有较高的栓塞发生率。过去有栓塞病史、严重瓣膜病、高血压、糖尿病、老年患者、左心房扩大、冠心病等均属发生栓塞的危险因素。存在以上任何一种情况,均应接受长期抗凝治疗。口服华法林,使凝血酶原时间国际正

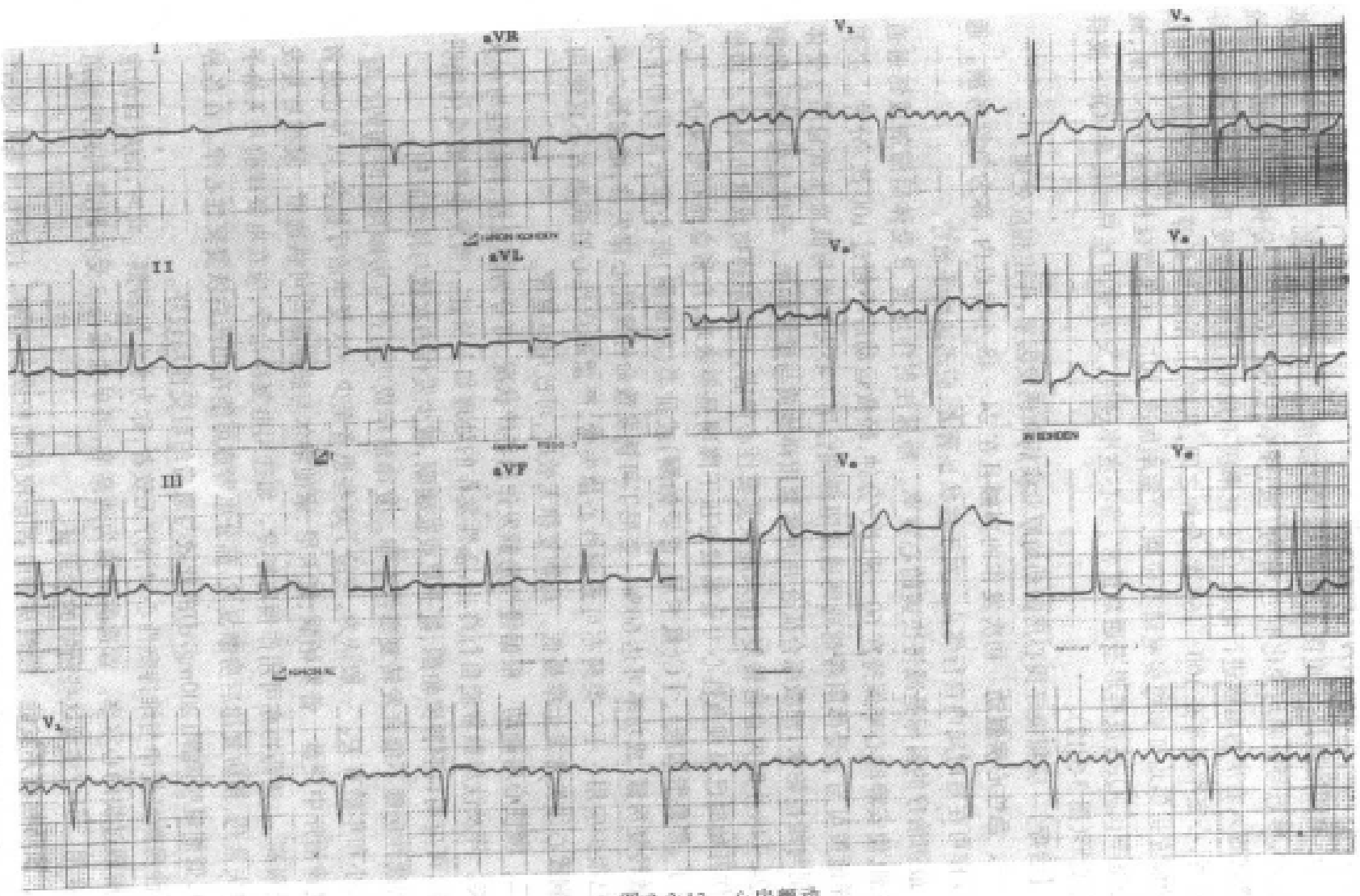


图 3-3-12　心房颤动

图中各导联 P 波消失，代之以一系列快速、大小不等、形态各异的心房颤动波（f 波），频率约为 428 次/分钟。QRS 波群形态和时限正常，RR 间期绝对不规则，频率约 72 次/分钟

常化比值(INR)维持在2.0～3.0之间,能安全而有效预防脑卒中发生。不适宜应用华法林的患者、以及无以上危险因素的患者,可改用阿司匹林(每日300mg)。施行长期抗凝治疗应考虑个体的不同状况,严密监测药物可能有潜在出血的危险。房颤持续不超过2天,复律前无需先作抗凝治疗。否则应在复律前接受3周华法林治疗,待心律转复后继续治疗3～4周。紧急复律治疗可改用静注肝素抗凝。

房颤发作频繁、心室率很快、药物治疗无效者,可施行房室结改良或消融术,并同时安置频率应答式心室按需起搏或双腔起搏器。其他治疗方法包括外科手术、植入式心房除颤器等。房颤时心室率较慢,患者耐受良好者,除预防栓塞并发症外,通常无需特殊治疗。

第四节　房室交界区性心律失常

房室交界区性期前收缩

房室交界区性期前收缩(premature atrioventricular junctional beats)简称交界性期前收缩。冲动起源于房室交界区,可作前向与逆向传导,分别产生提前发生的QRS波群与逆行P波。逆行P波可位于QRS波群之前(PR间期<0.12s)、之中或之后(RP间期<0.20s)。QRS波群形态正常,当发生室内差异性传导,QRS波群形态可有变化(图3-3-13)。

交界性期前收缩通常无需治疗。

图3-3-13　房室交界区性期前收缩呈二联律
Ⅱ导联第2、4、6个QRS波群提前发生,形态正常,其前有逆行P波,PR间期<0.12s

房室交界区性逸搏与心律

房室交界区组织在正常情况下不表现出自律性,称为潜在起搏点。仅在下列情况时,潜在起搏点可成为主导起搏点:由于窦房结发放冲动频率减慢,低于上述潜在起搏点的固有频率;由于传导障碍,窦房结冲动不能抵达潜在起搏点部位,潜在起搏点除极产生逸搏。房室交界区性逸搏(AV junctional escape beats)的频率通常为35～60次/分钟。心电图表现为在较正常PP间期长的间歇后出现一个正常的QRS波群,P波缺失,或逆行P波位于QRS波之前或之后,此外,亦可见到未下传至心室的窦性P波。

房室交界区性心律(AV junctional rhythm)指房室交界区性逸搏连续发生形成的节律。心电图显示正常下传的QRS波群,频率为35～60次/分钟。可有逆行P波或存在独立的缓慢的心房活动,从而形成房室分离。此时,心室率超过心房率(图3-3-5)。房

室交界区性逸搏或心律的出现，与迷走神经张力增高、显著的窦性心动过缓或房室传导阻滞有关，并作为防止心室停顿的生理性保护机制。

查体时颈静脉搏动呈现大的 a 波，第一心音强度变化不定。一般无需治疗。处理原则是设法提高窦房结的冲动发放频率，改善房室传导。必要时可给予起搏治疗。

非阵发性房室交界区性心动过速

非阵发性房室交界区性心动过速（nonparoxysmal atrioventricular junctional tachycardia）的发生机制与房室交界区组织自律性增高或触发活动有关。最常见的病因为洋地黄中毒。其他为下壁心肌梗死、心肌炎、急性风湿热或心瓣膜手术后，亦偶见于正常人。

心动过速发作开始与终止时心率逐渐变化，有别于阵发性心动过速，故被称为“非阵发性”。心率 70～150 次/分钟或更快，心律通常规则。QRS 波群正常。自主神经系统张力变化可影响心率快慢。如心房活动由窦房结或异位心房起搏点控制，可发生房室分离（图 3-3-14）。洋地黄过量引起者，经常合并房室交界区文氏型传导阻滞，使心室律变得不规则。

A

B

图 3-3-14　非阵发性房室交界区性心动过速

A. Ⅲ导联第 1～7 个 QRS 波群形态、时限正常，频率 120 次/分钟，RR 间期规则，逆行 P 波紧随每个 QRS 波群之后，RP 间期 0.10s。心动过速终止后恢复窦性心律。第 9 个宽阔畸形的 QRS 波群为舒张晚期室性期前收缩　B. 另一患者 V_5 导联，P 波消失，隐约可见心房颤动的 f 波。QRS 波群形态、时限正常，频率 88 次/分钟，RR 间期规则，为心房颤动合并非阵发性房室交界区性心动过速，此例由洋地黄中毒引起

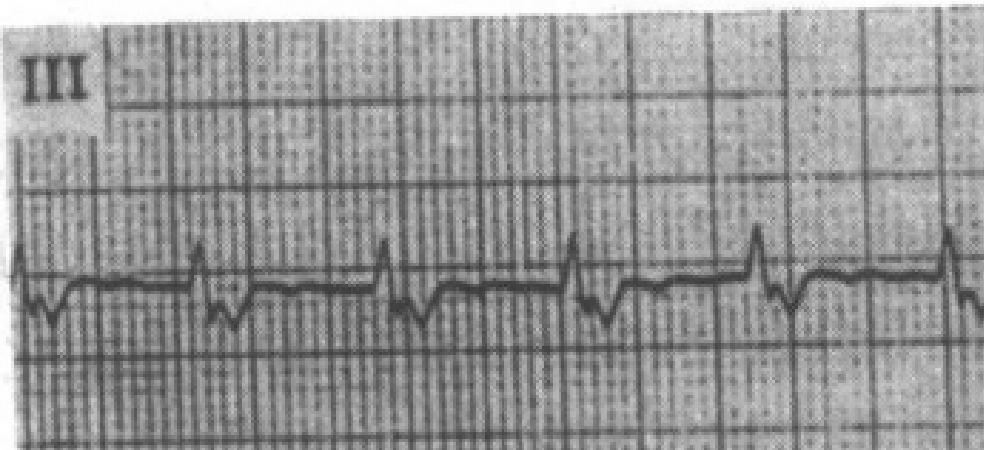
治疗主要针对基本病因。已用洋地黄者应立即停药，亦不应施行电复律。洋地黄中毒引起者，可给予钾盐

Ⅰ C 与Ⅲ类（胺碘酮）药物

密切观察和治疗原发疾病

与

阵发性室上性心动过



速。大多数心电图表现为QRS波群形态正常、RR间期规则而无心室预激表现。大部分室上速由折返机制引起，折返可发生在窦房结、房室结与心房分别称为窦房折返性心动过速、房室结内折返性心动过速与心房折返性心动过速(心房折返性心动过速已在本章第三节叙述)。此外，利用隐匿性房室旁路逆行传导的房室折返性心动过速习惯上亦归属室上速的范畴，但折返回路并不局限于房室交界区。因此，阵发性室上性心动过速这一名称，包含属于不同发病机制、解剖上并非局限于房室结以上部位不同类别的心动过速，其含义欠精确，但目前尚无被一致接受的命名代替，因此，一直沿用至今。有学者推荐"与房室交界区相关的折返性心动过速"这一描述性的名词，为本书所采用。在全部室上速病例中，房室结内折返性心动过速与利用隐匿性房室旁路的房室折返性心动过速约占90%以上。

房室结内折返性心动过速(atrioventricular nodal reentrant tachycardia)是最常见的阵发性室上性心动过速类型。

【病因】 患者通常无器质性心脏病表现，不同性别与年龄均可发生。

【临床表现】 心动过速发作突然开始与终止，持续时间长短不一。症状包括心悸、焦虑不安、晕眩、晕厥、心绞痛，甚至发生心力衰竭与休克。症状轻重取决于发作时心室率快速的程度以及持续时间，亦与原有病变的严重程度有关。若发作时心室率过快，使心搏出量与脑血流量锐减或心动过速猝然终止、窦房结未能及时恢复自律性导致心搏停顿，均可发生晕厥。体检心尖区第一心音强度恒定，心律绝对规则。

【心电图检查】 心电图表现为：①心率150～250次/分钟，节律规则；②QRS波群形态与时限均正常，但发生室内差异性传导或原来存在束支传导阻滞时，QRS波群形态异常；③P波为逆行型(Ⅱ、Ⅲ、aVF导联倒置)，常埋藏于QRS波群内或位于其终末部分，P波与QRS波群保持恒定关系；④起始突然，通常由一个房性期前收缩触发，下传的PR间期显著延长，随之引起心动过速发作(图3-3-15)。

图3-3-15 阵发性室上性心动过速
Ⅱ导联示连续快速、规则的QRS波群，其形态和时限均正常，频率212次/分钟。未见明确P波。心内电生理检查证实为房室结内折返性心动过速

【心电生理检查】 在大多数患者能证实存在房室结双路径。房室结双路径是指：①β(快)路径传导速度快而不应期长；②α(慢)路径传导速度缓慢而不应期短。正常时窦性冲动循快路径下传，PR间期正常。最常见的房室结内折返性心动过速类型是通过慢路径下传，快路径逆传。其发生机制如下：当房性期前收缩发生于适当时间，下传时受阻于快路径(因不应期较长)，遂经慢路径前向传导至心室，由于传导缓慢，使原先处于不应期的快路径获得足够时间恢复兴奋性，冲动经快路径返回心房，产生单次心房回

波，若反复折返，便可形成心动过速。由于整个折返回路局限在房室结内，故称为房室结内折返性心动过速(图 3-3-16)。

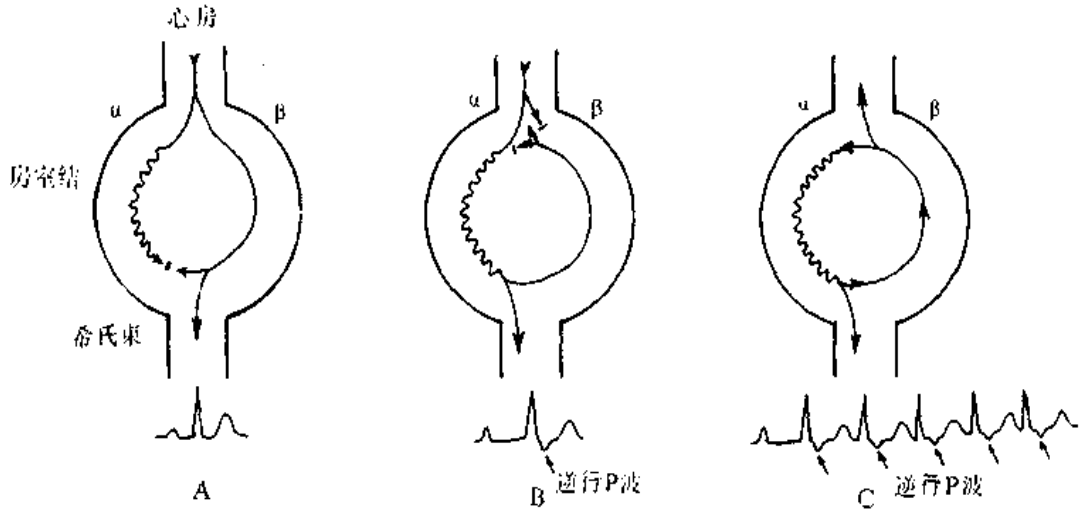


图 3-3-16 房室结内折返示意图

图示房室结内α与β路径，α路径传导速度慢，不应期短；β路径传导快，不应期长。A. 窦性心律时冲动沿β路径前传至心室，PR 间期正常。冲动同时循α路径前传，但遭遇不应期未能抵达希氏束；B. 房性期前收缩受阻于β路径，由α路径缓慢传导至心室，PR 间期延长。由于传导缓慢，β路径有足够时间恢复兴奋性，冲动经β路径逆向传导返回心房，完成单次折返，产生一个心房回波；C. 心房回波再循α路径前传，折返持续，引起房室结内折返性心动过速

其他心电生理特征包括：①心房期前刺激能诱发与终止心动过速；②心动过速开始几乎一定伴随房室结传导延缓(AH 间期延长)；③心房与心室不参与形成折返回路；④逆行心房激动顺序正常，意味着位于希氏束邻近的电极部位最早记录到经快路径逆传的心房电活动。

【治疗】

(一) 急性发作期　应根据患者原有的心脏病、既往发作的情况以及对心动过速的耐受程度作出适当处理。

如患者血压与心功能良好，可先尝试刺激迷走神经的方法。颈动脉窦按摩(患者取仰卧位，先行右侧，每次 5～10s，切莫双侧同时按摩)、Valsalva 动作(深吸气后屏息、再用力作呼吸动作)、诱导恶心、将面部浸没于冰水内等方法可使心动过速终止或减慢，但停止刺激后，有时又恢复原来心率。初次尝试失败，在应用药物后再次施行仍可望成功。

1. 腺苷与钙通道阻滞剂　首选治疗药物为腺苷(6～12mg 快速静注)，起效迅速，副作用为胸部压迫感、呼吸困难、面部潮红、窦性心动过缓、房室传导阻滞等。由于其半衰期短于 6 秒，副作用即使发生亦很快消失。如腺苷无效可改静注维拉帕米(首次 5mg，无效时隔 10 分钟再注 5mg)或地尔硫䓬(0.25～0.35mg/kg)。上述药物疗效达 90%以上。如患者合并心力衰竭、低血压或为宽 QRS 波心动过速，尚未明确室上性心动过速的诊断时，不应选用维拉帕米，宜选用腺苷静注。

2. 洋地黄与β受体阻滞剂　静注洋地黄(如毛花甙丙 0.4～0.8mg 静注，以后每 2～4小时 0.2～0.4mg，24 小时总量在 1.6mg 以内)可终止发作。目前洋地黄已较少应

用，但对心功能不全患者仍作首选。

普萘洛尔（开始0.25～0.5mg静注，按需要可增至1.0mg）能有效终止心动过速，但应避免用于心力衰竭、支气管哮喘患者。并以选用短效β受体阻滞剂如艾司洛尔50～200μg/(kg·min)较为合适。

3. ⅠA、ⅠC与Ⅲ类抗心律失常药　普鲁卡因胺、普罗帕酮、索他洛尔、胺碘酮等均能终止心动过速发作，但其疗效、起效快捷、安全性均不及腺苷与维拉帕米，临床不作常规应用。

4. 其他药物　胆碱酯酶抑制剂（如依酚氯铵）曾用于急性发作治疗，现已极少应用。合并低血压者可应用升压药物（如苯福林、甲氧明或间羟胺），通过反射性兴奋迷走神经终止心动过速。但老年患者、高血压、急性心肌梗死等均属禁忌。

5. 直流电复律　当患者出现严重心绞痛、低血压、充血性心力衰竭表现，应立即电复律治疗。急性发作经药物治疗无效亦应施行电复律。但应注意，已应用洋地黄者不应接受电复律治疗。不适宜电复律的患者，可改用经静脉心房或心室起搏，或尝试食管心房起搏，亦能有效终止心动过速。

（二）预防复发　是否需要给予患者长期药物预防，取决于发作频繁程度以及发作的严重性。药物的选择可依据临床经验或心电生理试验结果。洋地黄、长效钙通道阻滞剂或β受体阻滞剂可供首先选用。洋地黄制剂（地高辛每日0.125mg～0.25mg），长效钙通道阻滞剂（缓释维拉帕米240mg/d，长效地尔硫䓬60～120mg，每日2次），长效普萘洛尔（80～120mg/d），单独或联合应用。其他药物尚有氟卡尼、普罗帕酮、恩卡尼等。

对于反复发作或药物难于奏效的患者，可应用具备抗心动过速功能的起搏器治疗。近年导管消融技术已十分成熟，具有安全、迅速、有效且能治愈心动过速的优点，可优先考虑应用。

〔附〕 利用隐匿性房室旁路的房室折返性心动过速

此类房室折返性心动过速（atrioventricular reentrant tachycardia）也是阵发性室上性心动过速的一个较常见的原因。这类患者存在房室旁路，通常位于左室与左房之间。该旁路仅允许作逆向传导，故心电图无心室预激图形，被称为"隐匿性"旁路。本型心动过速与预激综合征患者常见的房室折返性心动过速类型（经房室结前向传导，房室旁路逆向传导，称正向房室折返性心动过速），具有相同的心电图特征：QRS波群正常，逆行P波位于QRS波群终结后，落在ST段或T波的起始部分。本型心动过速发作时心室率可超过200次/分钟，心率过快时可发生晕厥。

治疗方法与房室结内折返性心动过速相同。药物难治性病例同样适用导管消融或手术治疗。

预激综合征

预激综合征（preexcitation syndrome）又称Wolff-Parkinson-White综合征（WPW综合征），是指心电图呈预激表现，临床上有心动过速发作。心电图的预激是指心房冲动

提前激动心室的一部分或全体，或心室冲动提前激动心房的一部分或全体。发生预激的解剖学基础是，在房室特殊传导组织以外，还存在一些由普通工作心肌组成的肌束。连结心房与心室之间者，称为房室旁路(accessory atrioventricular pathways)或 Kent 束，Kent 束可位于房室环的任何部位。除 Kent 束以外，尚有三种较少见的旁路：①房-希氏束(atriohisian tracts)；②结室纤维(nodoventricular fibers)；③分支室纤维(fasciculoventricular fibers)(图 3-3-17)。这些解剖连系构成各自不尽相同的心电图表现。

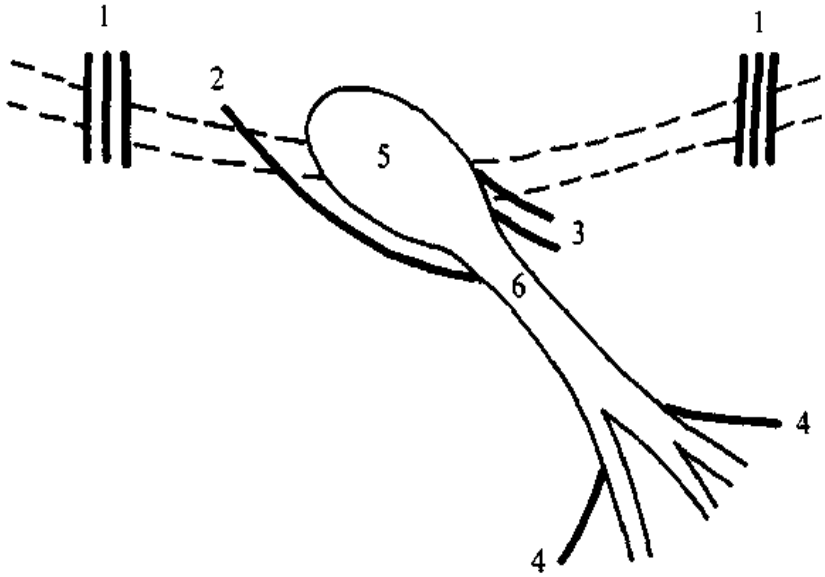


图 3-3-17 房室旁路示意图
1. Kent 束；2. 房-希氏束；3. 结室纤维；4. 分支室纤维；5. 房室结；6. 希氏束

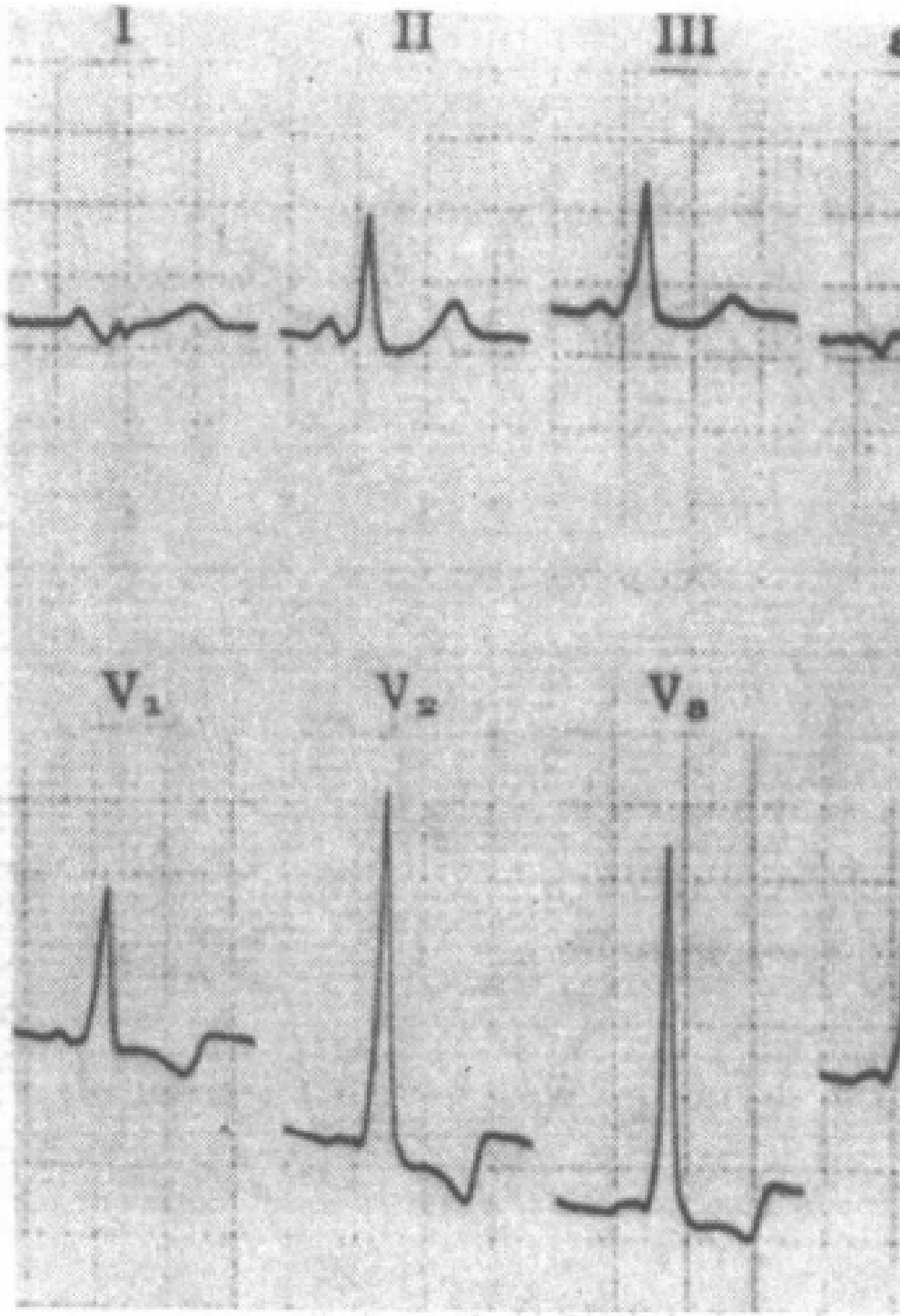
【病因】 据大规模人群统计，预激综合征的发生率平均为 1.5‰。预激综合征患者常无其他心脏异常征象。可发生于任何年龄，以男性居多。先天性心血管病如三尖瓣下移畸形、二尖瓣脱垂与心肌病等均可并发预激综合征。

【临床表现】 预激本身不引起症状。具有预激心电图表现者，心动过速的发生率为 1.8%，并随年龄增长而增加。其中大约 80%心动过速发作为房室折返性心动过速，15%～30%为心房颤动，5%为心房扑动。频率过于快速的心动过速(特别是持续发作心房颤动)，可导致充血性心力衰竭、低血压甚至死亡。

【心电图表现】 房室旁路典型预激表现为：①窦性心搏的 PR 间期短于 0.12s；②某些导联之 QRS 波群超过 0.12s，QRS 波群起始部分粗钝(称 delta 波)，终末部分正常；③ST－T 波呈继发性改变，与 QRS 波群主波方向相反。根据心前区导联 QRS 波群的形态，以往将预激综合征分成两型，A 型 QRS 波群均向上，预激发生在左室或右室后底部；B 型在 V_1 导联 QRS 波群向下，V_5、V_6 导联向上，预激发生在右室前侧壁(图 3-3-18)。

预激综合征发作房室折返性心动过速，最常见的类型是通过房室结前向传导，经旁路作逆向传导，称正向房室折返性心动过速。此型心电图表现与利用“隐匿性”房室旁路逆行传导的房室折返性心动过速相同，QRS 波群形态与时限正常(图 3-3-19)。大约 5%的患者，折返路径恰巧相反：经旁路前向传导、房室结逆向传导，产生逆向房室折返性心动过速。发生心动过速时，QRS 波群增宽、畸形，此型极易与室性心动过速混淆，

A

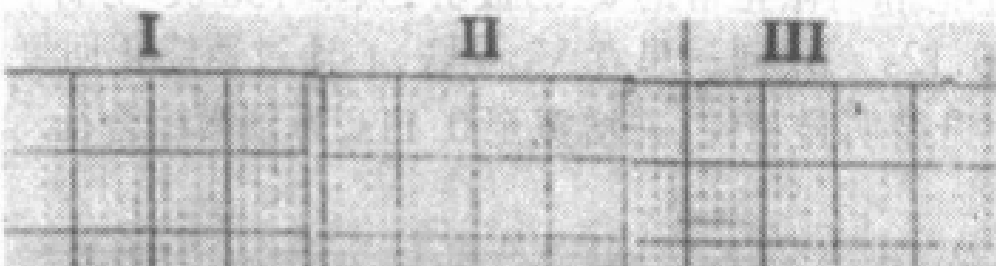


I

应小心加以鉴别。预激综合征患者亦可发生心房颤动与心房扑动，若冲动循房路下传

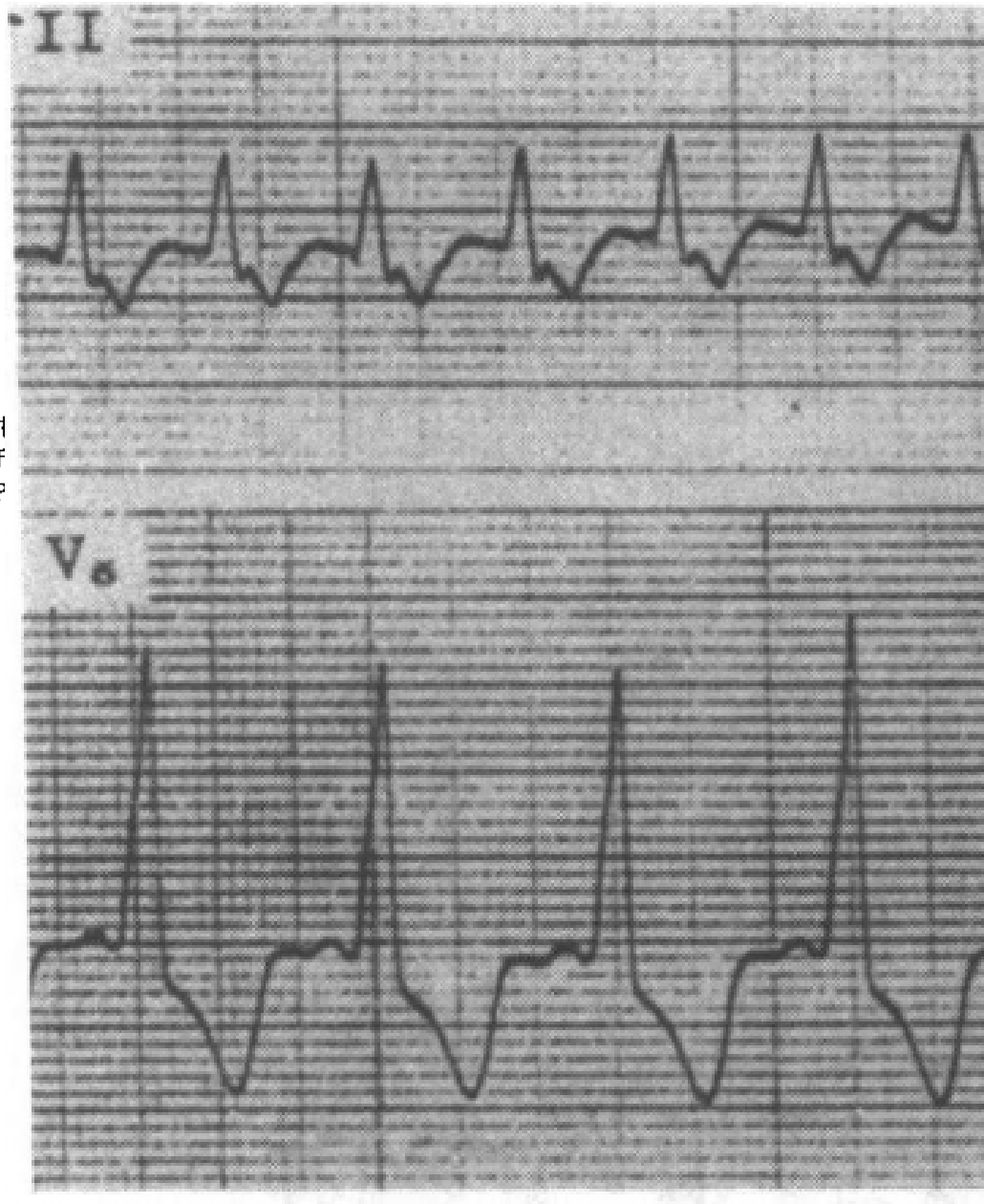
由于其不应期短，会产

(图 3-3-20)。



A

B



A. Ⅱ导联图中
逆行 P 波位于
窦性心律，P

A

B

图 3-3-20　预激综合征合并心房颤动

A. V_1、V_5 导联窦性心律。PR 间期 0.10s，QRS 时限达 0.12s，其起始部可见明显 delta 波，为预激综合征　B. 同一患者 V_1 导联。图中 P 波消失，可见一系列快速、宽阔、极不规则的 QRS 波群，为心房颤动。平均心室率 180 次/分钟，最短 RR 间期 200ms

预激综合征患者遇下列情况应接受心电生理检查:①协助确定诊断;②确定旁路位置与数目;③确定旁路在心动过速发作时,直接参与构成折返回路的一部分或仅作为"旁观者";④了解发作心房颤动或扑动时最高的心室率;⑤对药物、起搏、导管消融与外科手术等治疗效果作出评价。

【治疗】 若患者从无心动过速发作、或偶有发作但症状轻微者,无需给予治疗。如心动过速发作频繁伴有明显症状,应给予治疗。治疗方法包括药物、导管消融术、外科手术三种。

预激综合征患者发作正向房室折返性心动过速,可参照房室结内折返性心动过速处理。如迷走神经刺激无效,首选药物为腺苷或维拉帕米静脉注射,无效时改用普萘洛尔。这些药物均选择性作用于房室结,对旁路无直接影响。洋地黄缩短旁路不应期使心室率加快,因此不应单独用于曾经发作心房颤动或扑动的患者,即使房室折返性心动过速在应用洋地黄后亦有可能发生心房颤动,故亦不建议使用。宜改用ⅠA与ⅠC类药物延长旁路不应期。ⅠC类或Ⅲ类药索他洛尔与胺碘酮同时作用于房室结与旁路能有效终止预激综合征的心动过速发作。

预激综合征患者发作心房扑动与颤动时伴有晕厥或低血压,应立即施行电复律。治疗药物宜选择延长房室旁路与房室结不应期的药物合用,如普鲁卡因胺与普萘洛尔联合应用。应当注意,静注利多卡因与维拉帕米会加速预激综合征合并心房颤动患者的心室率。假如心房颤动的心室率已很快,静脉注射维拉帕米甚至会诱发心室颤动。

外科手术或经导管消融治疗预激综合征的适应证是:①心动过速发作频繁、药物未能加以充分控制者;②心房颤动或扑动经旁路快速前向传导,心室率极快者;③药物治疗未能显著减慢心动过速时的心室率者;④心电生理检查显示房颤发作时,旁路的前向传导不应期短于250ms,因药物通常无效,亦应考虑手术或消融治疗。近年来射频消融治疗本病取得极大的成功,而且死亡率很低,提供了一个治愈心动过速的途径。射频消融治疗可考虑在较早期应用,并最终取代大多数药物治疗及手术治疗。

【预防】 为了有效预防心动过速的复发,应选用两种药物同时抑制折返回路的前向与逆向传导,例如奎尼丁与普萘洛尔、或普鲁卡因胺与维拉帕米合用,可获得较好效果。此外,ⅠC类药物、胺碘酮或索他洛尔延长房室旁路与房室结的不应期,能有效预防心动过速复发。药物选择可根据临床经验,或选用心电生理检查确定为有效的药物,从而保证最佳的预防复发效果。

第五节 室性心律失常

室性期前收缩

室性期前收缩(premature ventricular beats),这是一种最常见的心律失常。

【病因】 正常人与各种心脏病患者均可发生室性期前收缩。正常人发生室性期前收缩的机会随年龄的增长而增加。心肌炎、缺血、缺氧、麻醉、手术和左室假腱索等均可使心肌受到机械、电、化学性刺激而发生室性期前收缩。洋地黄、奎尼丁、三环类抗抑郁

药中毒发生严重心律失常之前常先有室性期前收缩出现。电解质紊乱、精神不安，过量烟、酒、咖啡亦能诱发室性期前收缩。

室性期前收缩常见于冠心病、心肌病、风湿性心脏病与二尖瓣脱垂患者。

【临床表现】 患者可感到心悸不适。当室性期前收缩发作频繁或呈二联律，可导致心排出量减少。如患者已有左室功能减退，室性期前收缩频繁发作可引起晕厥。室性期前收缩发作持续时间过长，可引起心绞痛与低血压。

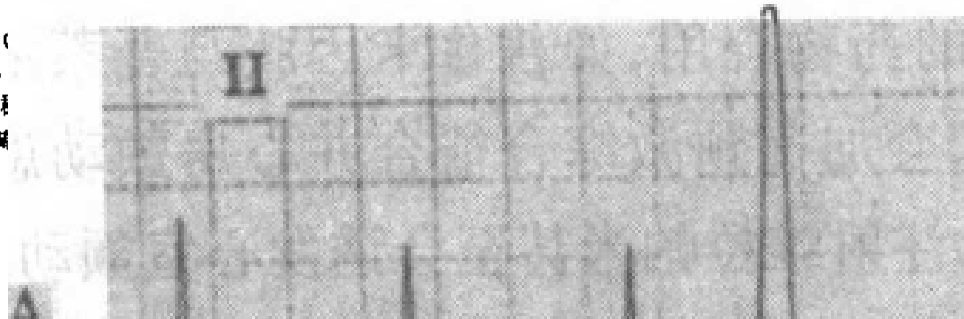
听诊时，室性期前收缩后出现较长的停歇，室性期前收缩之第二心音强度减弱，仅能听到第一心音。桡动脉搏动减弱或消失。颈静脉可见正常或巨大的 a 波。

【心电图检查】 心电图的特征如下：

1. 提前发生的 QRS 波群，时限通常超过 0.12s、宽大畸形，ST 段与 T 波的方向与 QRS 波群主波方向相反。

2. 室性期前收缩与其前面的窦性搏动之间期（称为配对间期）恒定。

3. 室性期前收缩很少能逆传心房，提前激动窦房结，故窦房结冲动发放未受干扰，室性期前收缩后出现完全性代偿间歇，即包含室性期前收缩在内前后两个下传的窦性

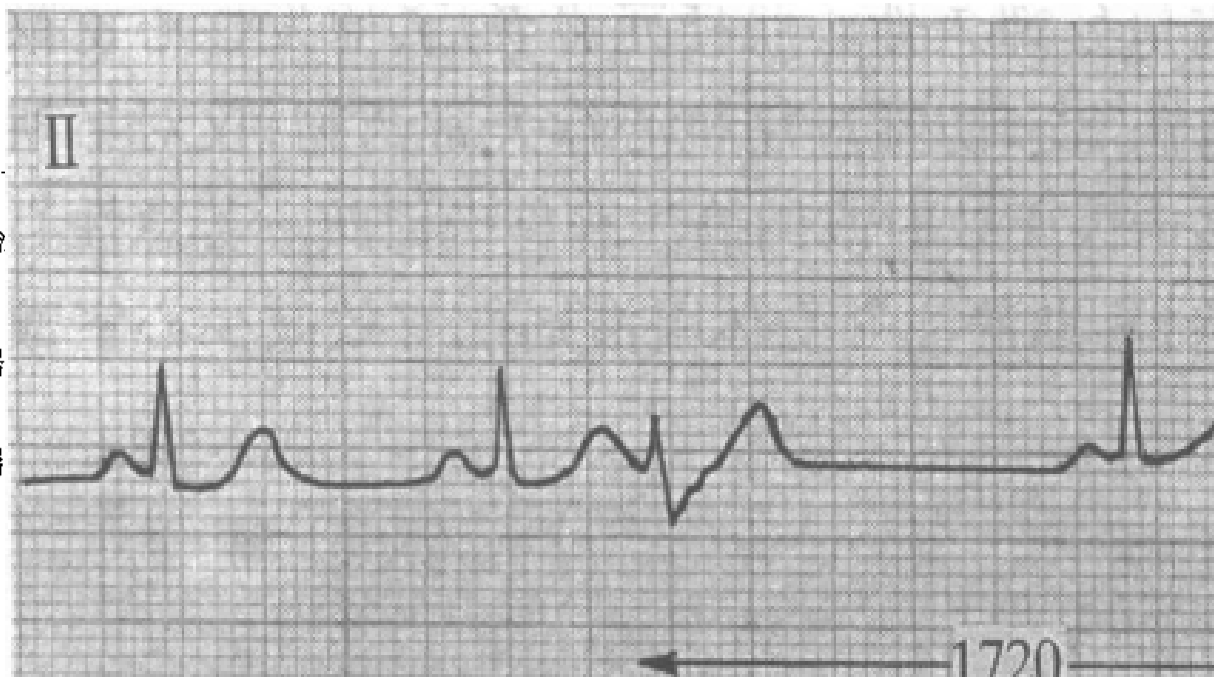


A. Ⅱ导联第 4、9 个（
间歇　B. Ⅲ导联第 3
第 2 个畸形 QRS 波
增宽畸

搏动之间期，等于两个窦性 RR 间期之和。如果室性期前收缩恰巧插入两个窦性搏动之间，不产生室性期前收缩后停顿，称为间位性室性期前收缩。

4. 室性期前收缩的类型　室性期前收缩可孤立或规律出现。二联律是指每个窦性搏动后跟随一个室性期前收缩；三联律是每两个正常搏动后出现一个室性期前收缩；如此类推。连续发生两个室性期前收缩称成对室性期前收缩。连续三个或以上室性期前收缩称室性心动过速。同一导联内，室性期前收缩形态相同者，为单形性室性期前收缩；形态不同者称多形或多源性室性期前收缩(图 3-3-21)。

5. 室性并行心律(ventricular parasystole)　心室的异位起搏点规律地自行发放冲动，并能防止窦房结冲动入侵。其心电图表现为：①异位室性搏动与窦性搏动的配对间期不恒定；②长的两个异位搏动之间距，是最短的两个异位搏动间期的整倍数；③当主导心律的冲动下传与心室异位起搏点的冲动几乎同时抵达心室，可产生室性融合波，其形态介于以上两种 QRS 波群形态之间(图 3-3-22)。



同

【治疗】

解；然后，根据

终点。

一、无器

性，如无明显症状，不必使用药物治疗。如患者症状明显，治疗以消除症状为目的。减轻患者焦虑与不安，避免诱发因素，如吸烟、咖啡、应激等。药物宜选用β受体阻滞剂，一般很少需要应用ⅠC和Ⅲ类抗心律失常药物治疗。

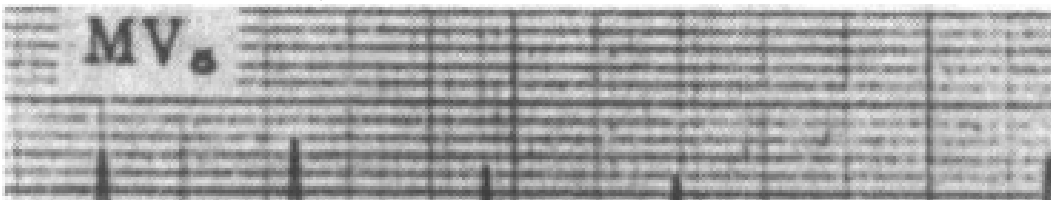
二尖瓣脱垂患者发生室性期前收缩，仍遵循上述处理原则。如患者合并二尖瓣反流及心电图异常表现，发生室性期前收缩时有一定的危险性，可首先给予β受体阻滞剂，无效时始改用Ⅰ类药物。

二、急性心肌缺血 在急性心肌梗死发病头24小时内，患者有很高的原发性心室颤动的发生率。过去认为，急性心肌梗死发生室性期前收缩是出现致命性室性心律失常的先兆，特别是在出现以下情况时：频发性室性期前收缩（每分钟超过5次）；多源（形）性室性期前收缩；成对或连续出现的室性期前收缩；室性期前收缩落在前一个心搏的T波上（R-on-T）（图3-3-23）。因而提出，所有患者均应预防性应用抗心律失常药物，首选药物为静注利多卡因。近年研究发现，原发性心室颤动与室性期前收缩的发生并无必然联系。自从开展冠心病加强监护病房处理急性心肌梗死患者后，原发性心室颤动发生率已大大下降。目前不主张在所有患者预防性应用抗心律失常药物，仅对早期出现上述类型室性期前收缩时使用。利多卡因无效时改用静注普鲁卡因胺。若急性心肌梗死发生窦性心动过速与室性期前收缩，早期静注β受体阻滞剂能有效减少心室颤动的发生。

图3-3-23 R-on-T现象及多形性室性心动过速
监护导联第5、10个QRS波群为室性期前收缩，偶联间期仅0.24s，落在前一窦性搏动的T波上（R-on-T现象）。第2个室性期前收缩引发多形性室性心动过速，QRS波群宽阔畸形，形态不一致，频率达375次/分钟

室性期前收缩发生在其他急性暂时性心肌缺血，如变异型心绞痛、溶栓治疗、经皮穿刺腔内冠状动脉成形术后的再灌注性心律失常，可静脉注射利多卡因或普鲁卡因胺。急性肺水肿或严重心力衰竭并发室性期前收缩，治疗应针对改善血流动力学障碍。

三、慢性心脏病变 心肌梗死后或心肌病患者并发室性期前收缩，有很高的心脏性猝死危险性，特别是伴随左室射血分数明显减少时，心脏性猝死的危险性将显著增加。研究表明，应用某些ⅠC类抗心律失常药物治疗心肌梗死后室性期前收缩，尽管药物能有效抑制室性期前收缩，总死亡率反而显著增加。原因是这些抗心律失常药物本身具有致心律失常作用。因此，应当避免应用Ⅰ类、特别是ⅠC类药物治疗心肌梗死后室性期前收缩。β受体阻滞剂对室性期前收缩的疗效不显著，但能降低心肌梗死后猝死发生率。低剂量胺碘酮应用于心肌梗死后合并心力衰竭伴有室性期前收缩的患者，能有效减少心律失常死亡率与心脏性死亡率。



室性心动过速

室性心动过速(ventricular tachycardia)简称室速。

【病因】 室速常发生于各种器质性心脏病患者。最常见为冠心病,特别是曾有心肌梗死的患者。其次是心肌病、心力衰竭、二尖瓣脱垂、心瓣膜病等。其他病因包括代谢障碍、药物中毒、QT间期延长综合征等。室速偶可发生在无器质性心脏病者。

【临床表现】 室速的临床症状轻重视发作时心室率、持续时间、基础心脏病变不同而异。非持续性室速(发作时间短于30s,能自行终止)的患者通常无症状(图3-3-24)。持续性室速(发作时间超过30s,需药物或电复律始能终止)常伴随明显血流动力学障碍与心肌缺血。临床症状包括低血压、少尿、晕厥、气促、心绞痛等。

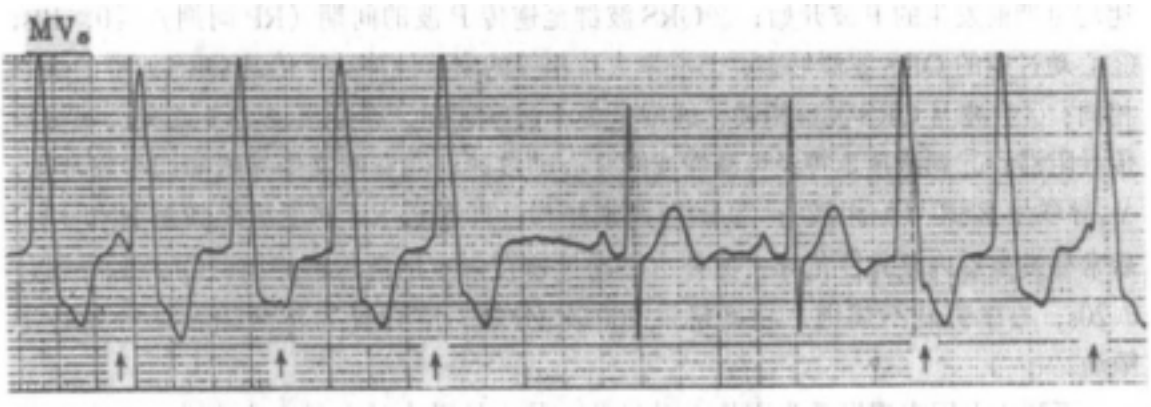


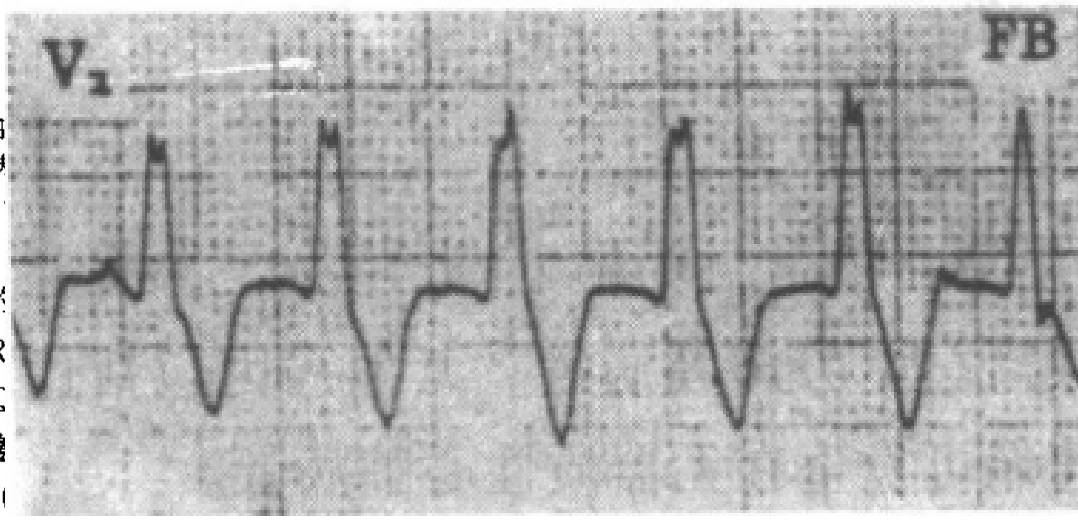
图3-3-24 非持续性室性心动过速
监护导联可见快速、明显增宽畸形的QRS波群,频率118次/分钟,RR间期轻微不规则,可见房室分离(箭头所指为窦性P波),每次发作的持续时间<30s(此处未显示发作始末)。第6、7个QRS波群为窦性搏动

听诊心律轻度不规则,第一、二心音分裂,收缩期血压可随心搏变化。如发生完全性房室分离,第一心音强度经常变化,颈静脉间歇出现巨大a波。当心室搏动逆传并持续夺获心房,心房与心室几乎同时发生收缩,颈静脉呈现规律而巨大的a波。

【心电图检查】 室速的心电图特征为:①3个或以上的室性期前收缩连续出现;②QRS波群形态畸形,时限超过0.12s;ST-T波方向与QRS波群主波方向相反;③心室率通常为100~250次/分钟;心律规则,但亦可略不规则;④心房独立活动与QRS波群无固定关系,形成房室分离;偶而个别或所有心室激动逆传夺获心房;⑤通常发作突然开始;⑥心室夺获与室性融合波,室速发作时少数室上性冲动可下传心室,产生心室夺获,表现为在P波之后,提前发生一次正常的QRS波群。室性融合波的QRS波群形态介乎窦性与异位心室搏动之间,其意义为部分夺获心室。心室夺获与室性融合波的存在是确立室性心动过速诊断的最重要依据。按室速发作时QRS波群的形态,可将室速区分为单形性室速(形态恒定不变)和多形性室速(形态多变)。QRS波群方向呈交替变换者称双向性室速。图3-3-25

室性心动过速与室上性心动过速伴有室内差异性传导的心电图表现十分相似,两者的临床意义与处理截然不同,因此应注意鉴别。

下列心电图表现支持室上性心动过速伴有室内差异性传导的诊断:①每次心动过



V_1导联图
间期略不
提前发生

速均由期前发生的
③心动过速的QR
相同；④P波与C
传导阻滞；⑤刺激
V_1导联呈RSR′

后常易发生室内差异性传导。此外，心动过速在未应用药物治疗前，QRS时限超过0.20s，心律明显不规则，心率超过200次/分钟，应怀疑为预激综合征合并心房颤动。

下列心电图表现提示为室性心动过速：①室性融合波；②心室夺获；③房室分离，若心室搏动逆传心房，P波与QRS波群相关，此时可无房室分离并出现1:1室房传导或2:1室房传导阻滞；④QRS波群电轴左偏，时限超过0.14s；⑤QRS波群形态，当表现为右束支传导阻滞时呈现以下的特征：V_1导联呈单相或双相波（R>R′）；V_6导联呈rS或QS；当呈左束支传导阻滞时：电轴右偏，V_1导联负向波较V_6深；$R_{V_1}>0.04s$；V_6导联呈qR或QS；⑥全部心前区导联QRS波群主波方向呈同向性：即全部向上或向下。

【心电生理检查】 心电生理检查对确立室速的诊断有重要价值。若能在心动过速发作时记录到希氏束波(H)，通过分析希氏束波开始至心室波(V)开始的间期(HV间期)，有助于室上速与室速的鉴别。室上速的HV间期应等于或大于窦性心律时的HV间期，室速的HV间期小于窦性HV间期或为负值(因心室冲动通过希氏束-浦肯野系统逆传)。由于导管位置不当或希氏束波被心室波掩盖，则无法测定HV间期。心动过速发作期间，施行心房超速起搏，如果随着刺激频率的增加，QRS波群的频率相应增加，且形态变为正常，说明原有的心动过速为室速。

应用程序电刺激技术，大约95%的持续性单形性室速患者能诱发出与临床相同的室速。冠心病患者的室速与持续性室速较非冠心病的室速、非持续性室速更易被诱发。程序电刺激或快速起搏可终止75%的持续性单形性室速发作，其余25%的室速发作则需直流电转复。由于电刺激技术能复制与终止持续性单形性室速，可用作选择与评价抗心律失常药物与射频消融治疗的效果。

【处理】 首先应决定哪些患者应给予治疗。目前除了β受体阻滞剂、胺碘酮以外，

尚未能证实其他抗心律失常药物能降低心脏性猝死的发生率。况且，抗心律失常药物本身亦会导致或加重原有的心律失常。目前对于室速的治疗，一般遵循的原则是：无器质性心脏患者发生非持续性室速，如无症状及晕厥发作，无需进行治疗；持续性室速发作，无论有无器质性心脏病，均应给予治疗；有器质性心脏病的非持续性室速亦应考虑治疗。

一、终止室速发作 室速患者如无显著的血流动力学障碍，首先给予静脉注射利多卡因或普鲁卡因胺，同时静脉持续滴注。奎尼丁静脉注射会引起低血压，应避免使用。静脉注射索他洛尔与普罗帕酮亦十分有效。其他药物治疗无效时，可选用胺碘酮静脉注射或改用直流电复律。如患者已发生低血压、休克、心绞痛、充血性心力衰竭或脑血流灌注不足等症状，应迅速施行直流电复律。洋地黄中毒引起的室速，不宜用电复律，应给予药物治疗。

复发性室速患者，如病情稳定，可经静脉插入电极导管至右室，应用超速起搏终止心动过速，但应注意有时会使心率加快，室速恶化转变为心室扑动与颤动。

二、预防复发 应努力寻找及治疗诱发与使室速持续的可逆性病变，例如缺血、低血压及低血钾等。治疗充血性心力衰竭有助减少室速发作。窦性心动过缓或房室传导阻滞时，心室率过于缓慢，亦有利于室性心律失常发生，可给予阿托品治疗或应用人工心脏起搏。

在药物预防效果大致相同的情况下，应选择其潜在毒副反应较少者。例如，长期应用普鲁卡因胺会引起药物性红斑狼疮。已有左室功能不全者，避免应用氟卡尼与丙吡胺。心肌梗死后患者不宜应用氟卡尼、恩卡尼和莫雷西嗪(moricizine，乙吗噻嗪)。普罗帕酮增加心脏骤停存活者的死亡率。QT间期延长的患者可优先选用ⅠB类药如美西律(慢心律)。β受体阻滞剂能降低心肌梗死后猝死发生率，其作用可能主要通过降低交感神经活性与改善心肌缺血实现。荟萃分析结果表明，胺碘酮显著减少心肌梗死后或充血性心力衰竭患者的心律失常或猝死的发生率，轻度降低心肌梗死后患者总死亡率。药物长期治疗应密切注意各种不良反应。维拉帕米对大多数室速的预防无效，但可应用于"维拉帕米敏感性室速"患者，此类患者通常无器质性心脏病基础，QRS波群呈右束支传导阻滞伴有电轴左偏。

单一药物治疗无效时，可联合应用作用机制不同的药物，各自药量均可减少。不应使用单一药物大剂量治疗，以免增加药物的不良反应。药物组合方式可依据临床经验选定。心电生理药物试验与动态心电图检查均可为临床提供选药指引与疗效判断。

抗心律失常药物亦可与埋藏式心室或心房起搏装置合用，治疗复发性室性心动过速。植入式心脏转律除颤器、外科手术、导管消融术等亦已成功应用于选择性病例。冠脉旁路移植手术对某些冠心病合并室速的患者亦可能有效。

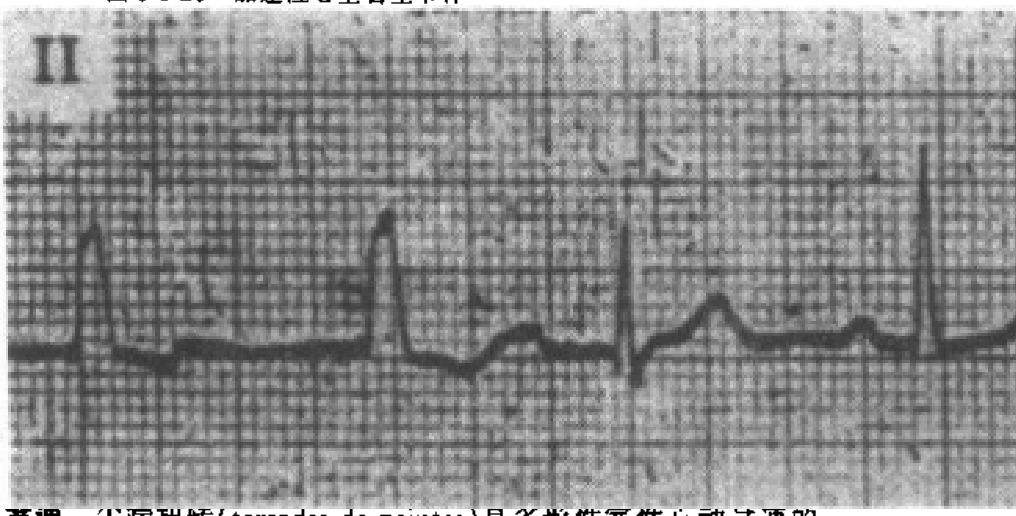
【特殊类型的室性心动过速】

一、加速性心室自主节律(accelerated idioventricular rhythm) 亦称缓慢型室速，其发生机制与自律性增加有关。心电图表现为通常连续发生3～10个起源于心室的QRS波群，心率通常为60～110次/分钟(图3-3-26)。心动过速的开始与终止呈渐进性，跟随于一个室性期前收缩之后，或当心室起搏点加速至超过窦性频率时发生。由于

心室与窦房结两个起搏点轮流控制心室节律，融合波常出现于心律失常的开始与终止，心室夺获亦很常见。

图 3-3-26　加速性心室自主节律

Ⅱ导联窦性心
分钟，为短阵加

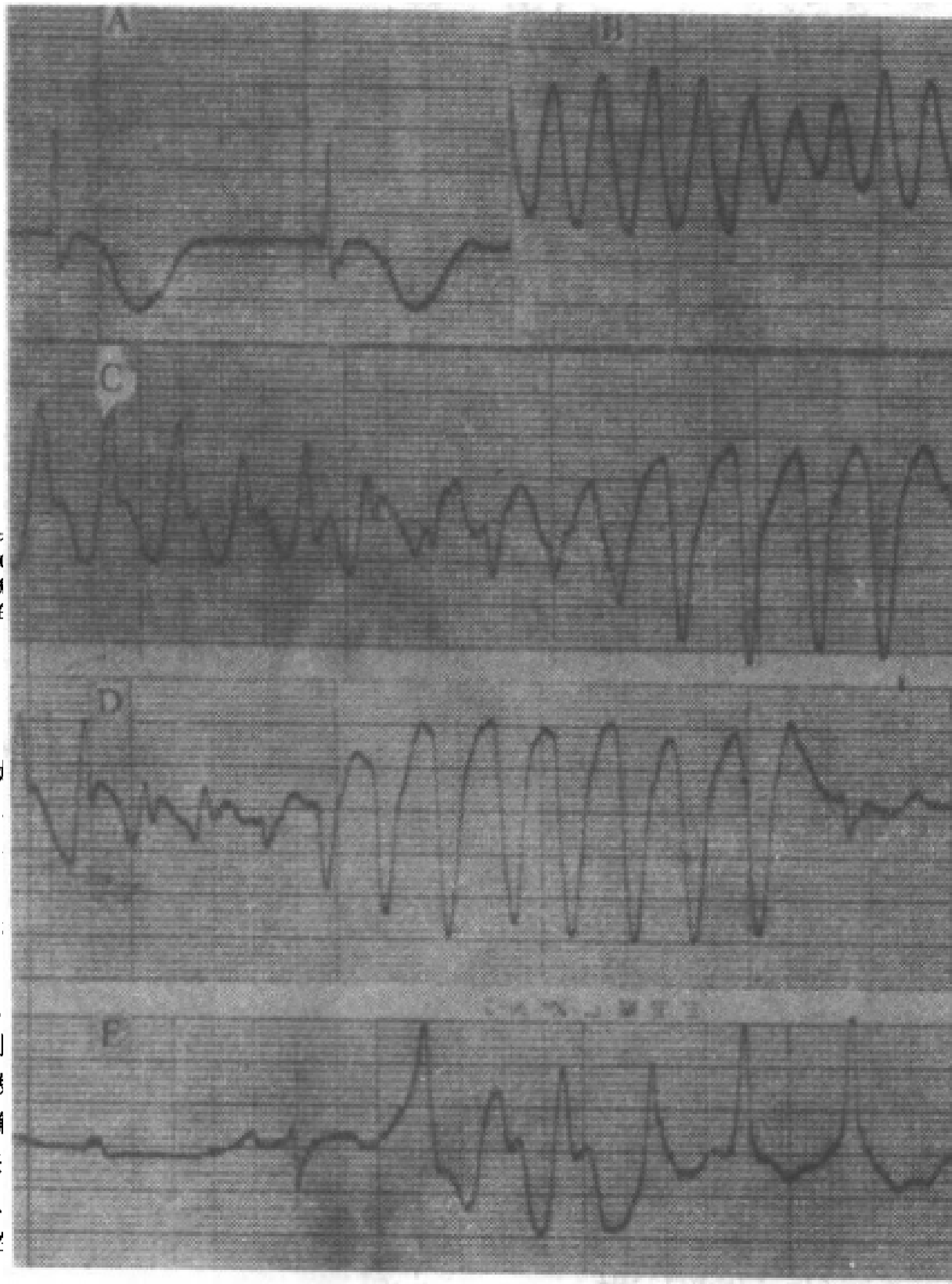


本型室速通常发
肌病、风湿热与洋地
通常无需治疗。但出
导致血流动力学障碍
发生很早，落在前面
室速的处理方法。在
性心室自主节律。

二、尖端扭转型室速　尖端扭转(torsades de pointes)是多形性室性心动过速的一个特殊类型，因发作时 QRS 波群的振幅与波峰呈周期性改变，宛如围绕等电线连续扭转而得名。频率 200～250 次/分钟。其他特征包括，QT 间期通常超过 0.5s，U 波显著。当室性期前收缩发生在舒张晚期、落在前面 T 波的终末部可以诱发室速。此外，在长-短周期序列之后亦易引发尖端扭转。当发作临近终止时，QRS 波群逐渐增宽、振幅增高、亦更有别于开始时的形态，最后发作终止，回复至基础心律，或出现短暂的心室停顿，或引起另一次发作(图 3-3-27)。尖端扭转亦可进展为心室颤动和猝死。临床上，无 QT 间期延长的多形性室速亦有类似尖端扭转的形态变化，但并非真正的尖端扭转，两者的治疗原则完全不同。

本型室速的病因可为先天性、电解质紊乱(如低钾血症、低镁血症等)、应用ⅠA 或某些ⅠC 类药物、吩噻嗪和三环类抗抑郁药、颅内病变、心动过缓(特别是第三度房室传导阻滞)等。

应努力寻找和去除导致 QT 间期延长的病变和停用有关药物。首先给予静脉注射镁盐(硫酸镁 2g，稀释至 40ml 缓慢静注，然后 8mg/min 静脉滴注)，ⅠA 类、ⅠC 类以及Ⅲ类药物可使 QT 间期更加延长，故不宜应用。亦可试用临时心房或心室起搏。起搏前可先试用异丙肾上腺素或阿托品。利多卡因、美西律或苯妥英钠亦可应用。先天性长 QT 间期综合征治疗应选用 β 受体阻滞剂，亦可施行心房、心室起搏治疗。药物治疗无效者，可考虑作颈胸交感神经切断术。对于 QRS 波群酷似尖端扭转，但 QT 间期正常的多形性室速，可按单形性室速处理，给予抗心律失常药物治疗。



患
的
和
在

心室扑动
病。此外，抗
血、预激综合
性心律失常。

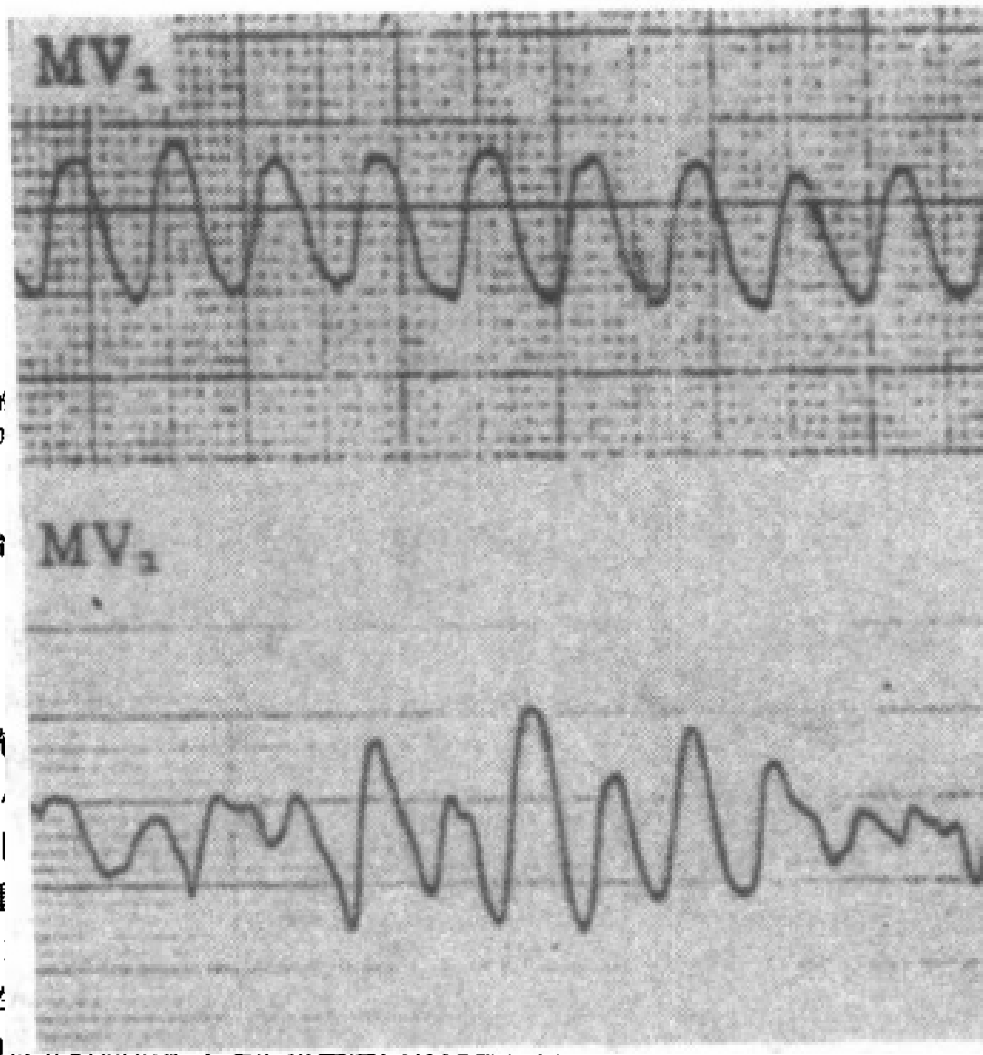
【心电图
（通常在200
规则，无法识
存活机会微小
期前收缩引发
落在T波上

【临床表
脉搏触不到、

伴随急性
反，不伴随急

A

B



A. 监护导联呈连续的
及 T 波，为心室扑动

心室扑动与颤动的治

冲动在心脏传导系统
间，称窦房传导阻滞。在
位于心室内，称室内传导
按照传导阻滞的严重
长，全部冲动仍能传导。
滞表现为传导时间进行性
导阻滞，所有传导冲动的
动均不能被传导。

窦房传导阻滞已在本章第二节内叙述。

房室传导阻滞

房室传导阻滞(atrioventricular block)又称房室阻滞，是指房室交界区脱离了生理不应期后，心房冲动传导延迟或不能传导至心室。房室阻滞可以发生在房室结、希氏束以及束支等不同的部位。

【病因】 正常人或运动员可发生文氏型房室阻滞(莫氏Ⅰ型)，与迷走神经张力增高有关。其他导致房室阻滞的病变有：急性心肌梗死、冠状动脉痉挛、病毒性心肌炎、心内膜炎、心肌病、急性风湿热、钙化性主动脉瓣狭窄、心脏肿瘤(特别是心间皮瘤)、先天性心血管病、原发性高血压、心脏手术、电解质紊乱、药物中毒、Lyme 病(螺旋体感染、可致心肌炎)、Chagas 病(原虫感染、可致心肌炎)、粘液性水肿等。Lev 病(心脏纤维支

架的钙化与硬化)与 Lenegre 病(传导系统本身的原发性硬化变性疾病)可能是成人孤立性慢性心脏传导阻滞最常见的病因。

【临床表现】 第一度房室阻滞患者通常无症状。第二度房室阻滞可引起心悸与心搏脱漏。第三度房室阻滞的症状取决于心室率的快慢与伴随病变。症状包括疲倦、乏力、晕眩、晕厥、心绞痛、心力衰竭等。如合并室性心律失常,患者可感到心悸不适。当第一、二度房室阻滞突然进展为完全性房室阻滞,因心室率过慢导致脑缺血,患者可出现暂时性意识丧失,甚至抽搐,称为 Adams-Stokes 综合征,严重者可致猝死。

第一度房室阻滞听诊时,因 PR 间期延长,第一心音强度减弱。第二度Ⅰ型房室阻滞的第一心音强度逐渐减弱并有心搏脱漏。第二度Ⅱ型房室阻滞亦有间歇性心搏脱漏,但第一心音强度恒定。第三度房室阻滞的第一心音强度经常变化。第二心音可呈正常或反常分裂。间或听到心房音及响亮清晰的第一心音(大炮音)。如心房与心室收缩同时发生,颈静脉出现巨大的 a 波。

【心电图表现】

一、第一度房室阻滞 每个心房冲动都能传导至心室,但 PR 间期超过 0.20s(图 3-3-29)。房室传导系统的任何部位发生传导缓慢,均可导致 PR 间期延长。如 QRS 波群形态与时限均正常,房室传导延缓部位几乎都在房室结,极少数在希氏束本身;QRS 波群呈现束支传导阻滞图形者,传导延缓可能位于房室结和(或)希氏束-浦肯野系统。希氏束电图记录可协助确定部位。如传导延缓发生在房室结,AH 间期延长;位于希氏束-浦肯野系统,HV 间期延长。传导延缓亦可能同时在两处发生。偶而房内传导延缓亦可产生 PR 间期延长。

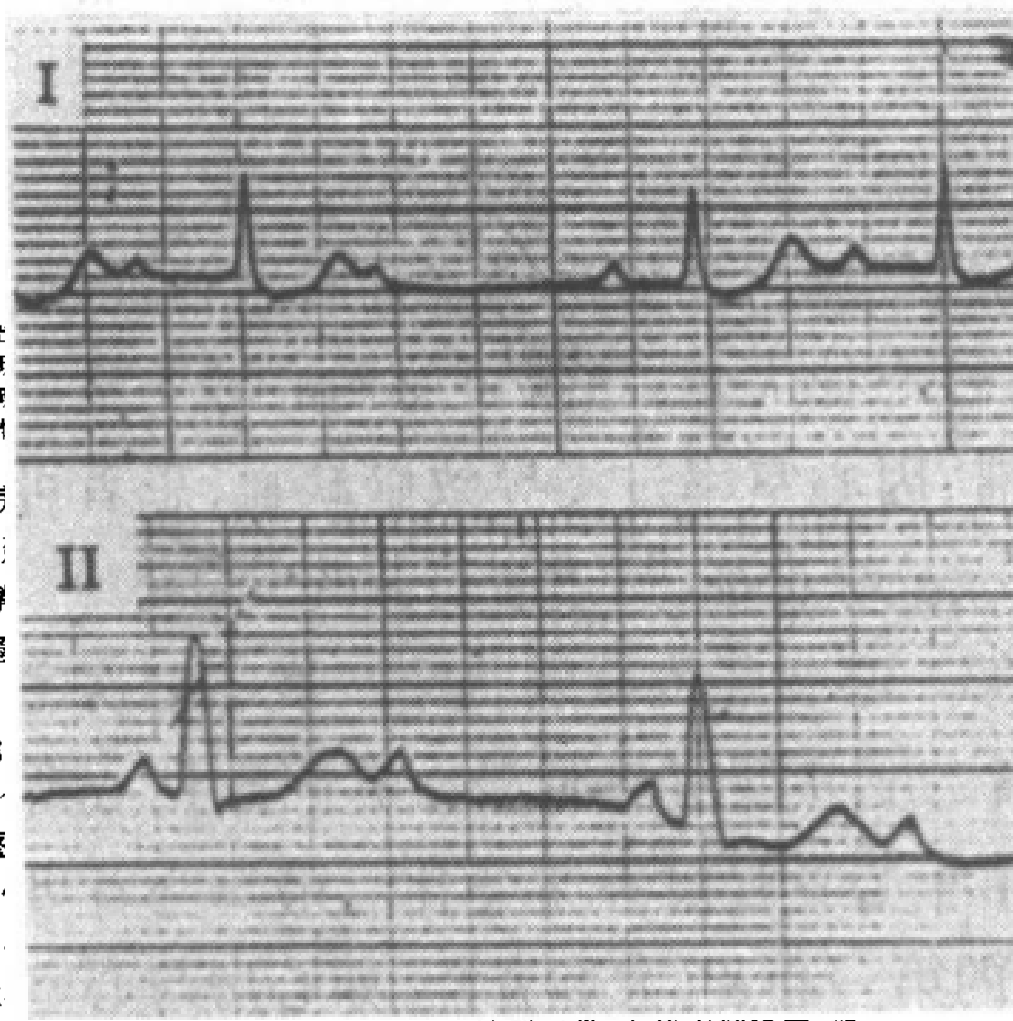
图 3-3-29 第一度房室传导阻滞
Ⅱ导联每个 P 波后均跟随 QRS 波群,PR 间期为 0.39s

二、第二度房室阻滞 通常将第二度房室阻滞分为Ⅰ型和Ⅱ型(图 3-3-30)。Ⅰ型又称文氏阻滞(Wenckebach block)。

(一) 第二度Ⅰ型房室阻滞 这是最常见的第二度房室阻滞类型。表现为:①PR 间期进行性延长、直至一个 P 波受阻不能下传心室。②相邻 RR 间期进行性缩短,直至一个 P 波不能下传心室。③包含受阻 P 波在内的 RR 间期小于正常窦性 PP 间期的两倍。最常见的房室传导比率为 3:2 或 5:4。此型阻滞可发生在任何心脏部位。在大多数情况下,可根据体表心电图作出判断。QRS 波群正常者,阻滞几乎均位于房室结,极少数可位于希氏束内。如呈束支传导阻滞图形,阻滞在房室结或希氏束-浦肯野系统。第二度Ⅰ型房室阻滞虽然可能发展为第三度房室阻滞,但并不常见。

A

B



A. Ⅰ导联 P 波规律出
一个 QRS 波群，出现
导联。P 波规律出现

（二）第二度Ⅱ型房
搏动的 PR 间期正常或
系统。若 QRS 波群正常
阿托品可加重、颈动脉窦
结阻滞呈相反的影响。

2:1 房室阻滞可能
记录到 3:2 阻滞，第二
波群呈束支传导阻滞图

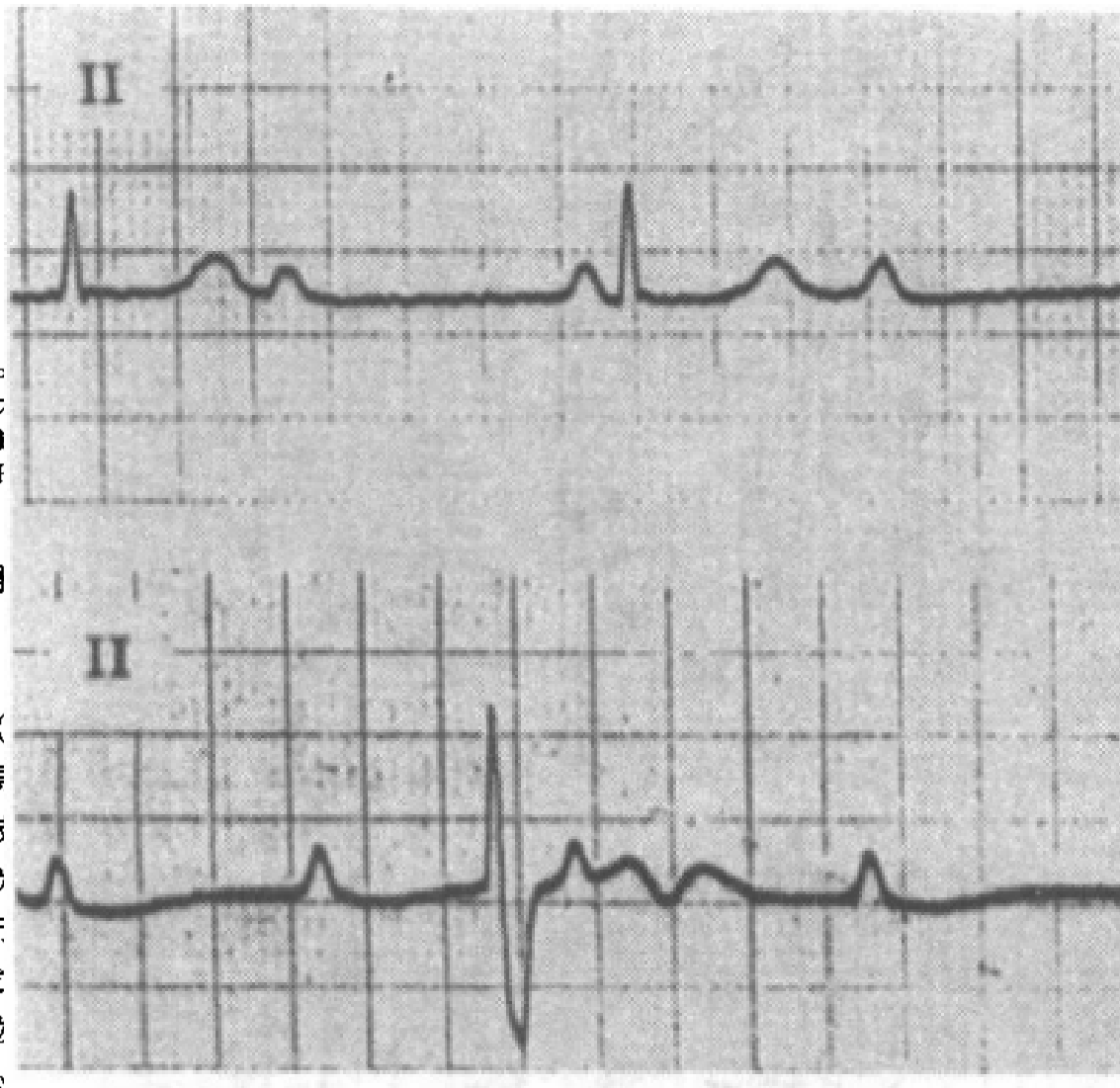
三、第三度（完全
为：①心房与心室活动
或异位心房节律（房性
如位于希氏束及其近邻，心室率约 40～60 次/分钟，QRS 波群正常，心律亦较稳定；如位于室内传导系统的远端，心室率可低至 40 次/分钟以下，QRS 波群增宽，心室律亦常不稳定（图 3-3-31）。心电生理检查如能记录到希氏束波，有助于确定阻滞部位。如阻滞发生在房室结，心房波后无希氏束波，但每一个心室波前均有一个希氏束波。如阻滞位于希氏束远端，每一个心房波后均有希氏束波，心室波前则无希氏束波。

【治疗】 应针对不同的病因进行治疗。第一度房室阻滞与第二度Ⅰ型房室阻滞心室率不太慢者，无需接受治疗。第二度Ⅱ型与第三度房室阻滞如心室率显著缓慢、伴有血流动力学障碍，甚至 Adams-Stokes 综合征发作者，应给予适当治疗。

阿托品（0.5～2.0mg，静脉注射）可提高房室阻滞的心率，适用于阻滞位于房室结的患者。异丙肾上腺素（1～4μg/min 静脉滴注）适用于任何部位的房室传导阻滞，但应用于急性心肌梗死时应十分慎重，因可能导致严重室性心律失常。以上药物使用超过数天，往往效果不佳且易发生严重的不良反应。因此，对于症状明显、心室率缓慢者，应

A

B



A. Ⅱ导联窦性P
与QRS波群互
患者Ⅱ导联。
32次/分钟。

及早给予临时性或

室内传导阻滞(
传导阻滞。室内传
统的病变可波及单
右束支阻滞较
永久性病变常发生
此外,正常人亦可发
左束支阻滞常
因胺中毒、高血压心
常见,左后分支阻滞则较为少见。

单支、双支阻滞通常无临床症状。间可听到第一、二心音分裂。完全性三分支阻滞的临床表现与完全性房室阻滞相同。

【心电图检查】

一、右束支阻滞(right bundle branch block) QRS时限达0.12s或以上。V_1导联呈rsR′,R′波粗钝。V_5、V_6导联呈qRS,S波宽阔。T波与QRS主波方向相反(图3-3-32)。不完全性右束支阻滞的图形与上述相似,但QRS时限小于0.12s。

二、左束支阻滞(left bundle branch block) QRS时限达0.12s或以上。V_5、V_6导联R波宽大,顶部有切迹或粗钝,其前方无q波。V_1、V_2导联呈宽阔的QS波或rS波形。T波与QRS主波方向相反(图3-3-33)。不完全性左束支阻滞图形与上述相似,但

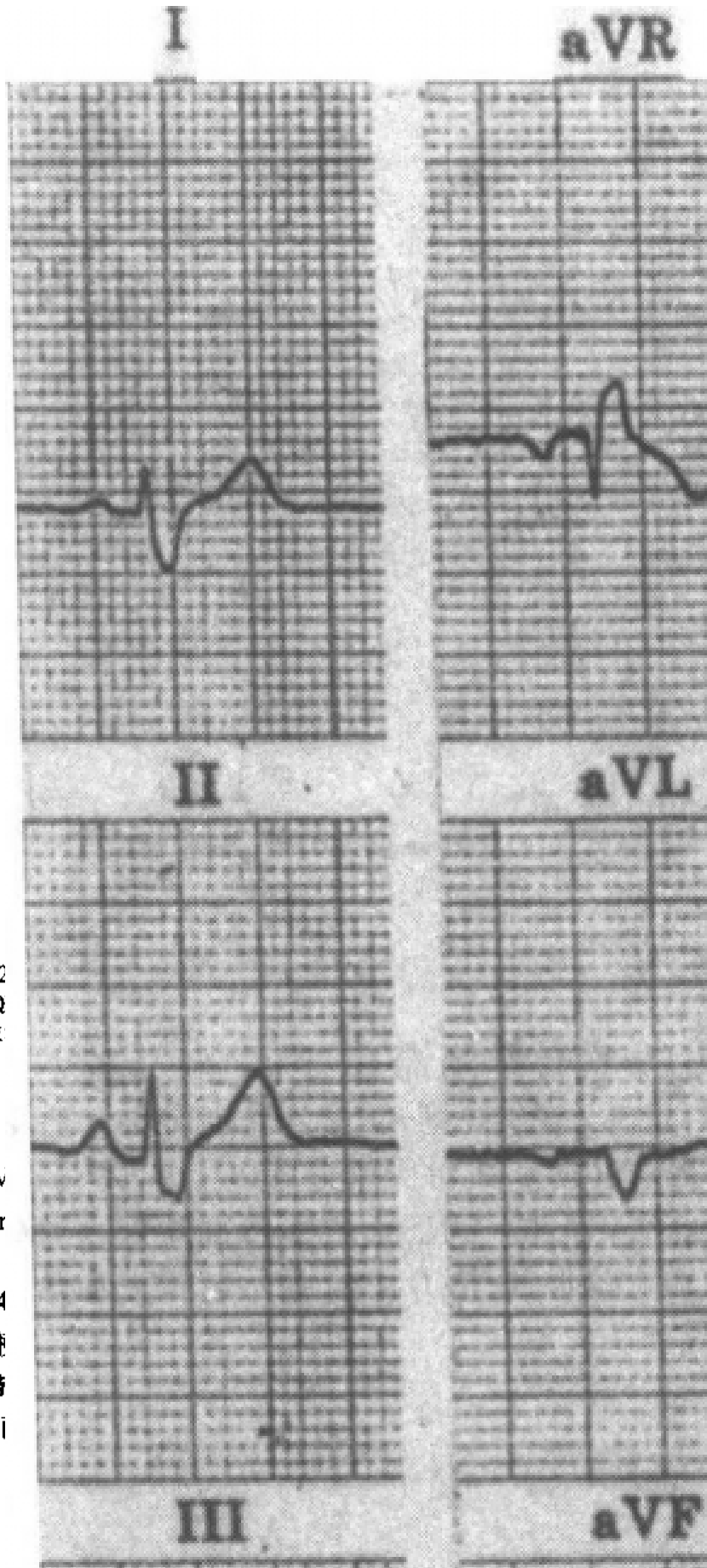


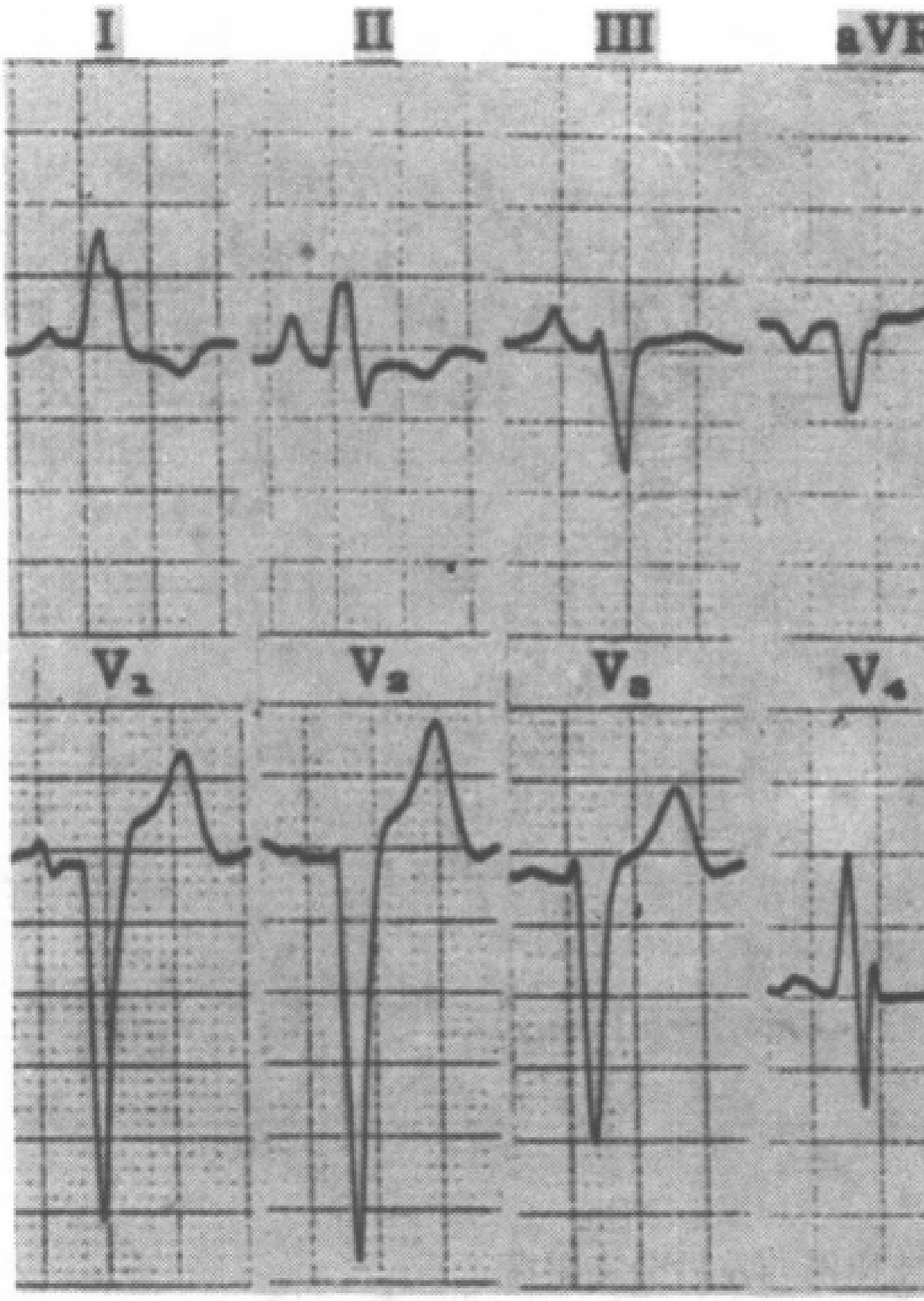
图 3-3-32
窦性心律。PR 间期 0.16s,Q
导联 S 波

QRS 时限小于 0.12s。

三、左前分支阻滞(left anterior
-90°。Ⅰ、aVL 导联呈 qR 波,Ⅱ、Ⅲ、aV

四、左后分支阻滞(left poster
+90°～+120°(或+80°～+140°)。
$R_{Ⅱ}$,QRS 时限小于 0.12s(图 3-3-34
变,如右室肥厚、肺气肿、侧壁心肌梗

五、双分支阻滞与三分支阻滞
指室内传导系统三分支中的任何



A

I II

B

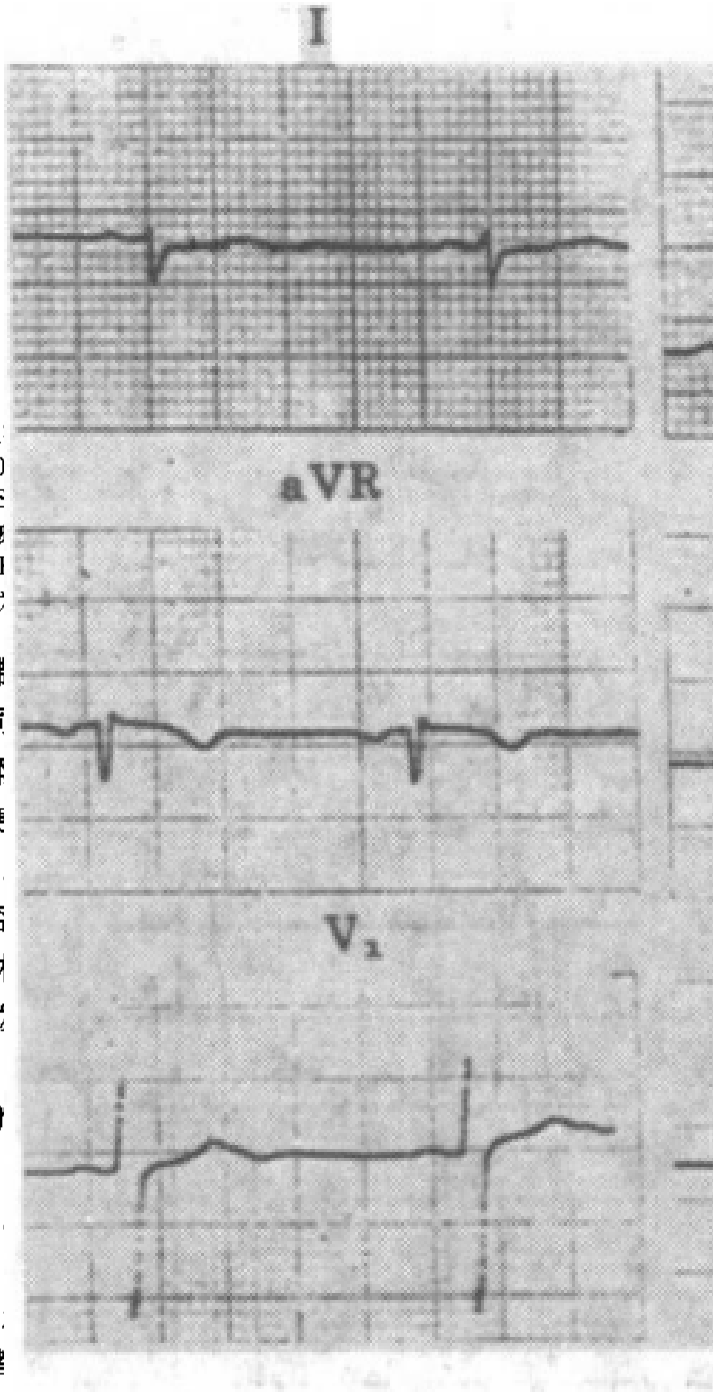


图 3-3-34 左前分支阻
A. 窦性心律。PR 间期 0.14s,QRS 波群时限 0.0
导联呈 qR 型,Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联呈 rS
B. 另一患者。窦性心律。PR 间期 0.14s,QRS 波
Ⅰ、aVL 导联呈 rS 型,Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联呈 qR 型,
下壁心肌梗死表现,

滞。如三分支 完全性房室阻滞
是否间歇发生 合,可出现不同
并左前分支阻 合并左后分支阻
阻滞两者交替出现时,双侧束支阻滞的诊断便

【治疗】 慢性束支阻滞的患者如无症状
支阻滞有可能进展为完全性房室阻滞,但是否
常规施行预防性起搏器治疗。急性前壁心肌
支、三分支阻滞,伴有 Adams－Stokes 综合征

第七节 心律失常的

心律失常的

给予心律失常患者长期药物治疗之前,应
及其严重程度。对于可能导致生命危险或患者
目前应用的抗心律失常药物中,有些能迅速终止心律失常的发作;有些显著减少心动过速的复发,从而减轻患者的症状;有些药物则通过减少心律失常而改善患者的预后。

现今临床常用的抗心律失常药物分类是 Vaughan Williams 分类法。该法将药物抗心律失常作用的电生理效应作为分类依据，药物被分成四大类，其中Ⅰ类再分为三个亚类。Ⅰ类药阻断快速钠通道。ⅠA 类药物减慢动作电位 0 相上升速度(Vmax)，延长动作电位时程，奎尼丁、普鲁卡因胺、丙吡胺等均属此类。ⅠB 类药不减慢 Vmax，缩短动作电位时程，美西律、苯妥英钠与利多卡因属此类。ⅠC 类药减慢 Vmax，减慢传导与轻微延长动作电位时程，氟卡尼、恩卡尼及普罗帕酮属此类。Ⅱ类药阻断 β 肾上腺素能受体，普萘洛尔、美托洛尔等均属此类。Ⅲ类药阻断钾通道与延长复极，包括胺碘酮、索他洛尔和溴苄胺等。Ⅳ类药阻断慢钙通道，维拉帕米、地尔硫䓬等属此类。应当指出，某类药物可兼备其他类别药物电生理特性；同类药物之间又有显著不同的特性；不同类别的药物亦可呈现相似的作用。药物在体内因作用于不同的组织、急性或慢性病变、心率、膜电位、细胞外环境离子成分等的不同而异。近年来，有学者提出新的药物分类法(西西里策略，Sicilian gambit)，按照药物作用于细胞膜通道、受体与泵的不同加以区分，临床医师可根据患者特定的心律失常(举例：房室结内折返性心动过速)的发生机制(钙通道依赖性折返活动)及其薄弱环节(传导性与兴奋性)，选用治疗药物(钙通道阻滞剂)。

抗心律失常药物治疗导致新的心律失常或使原有心律失常加重称为促心律失常作用。发生率约为 5%～10%左右。发生机制与复极延长、早期后除极导致尖端扭转型室速等有关。充血性心力衰竭、已应用洋地黄与利尿剂、QT 间期延长者更易发生。大多数促心律失常现象发生在开始治疗后数天或改变剂量时，通常表现为持续性室速、长 QT 间期与尖端扭转型室速。氟卡尼与恩卡尼致心律失常现象并不局限于治疗的开始，可均匀分布于整个治疗期间。

临床常用的抗心律失常药物的适应证、不良反应，常用剂量和药代动力学特性分别见表 3-3-1 与表 3-3-2。

表 3-3-1　常用抗心律失常药物的适应证与不良反应

药　物	适　应　证	不　良　反　应
奎尼丁 (quinidine)	房性与室性期前收缩；心房扑动与颤动，房室结内折返性心动过速，预激综合征；室性心动过速；预防上述心律失常复发	恶心、呕吐、腹泻、腹痛、厌食；视觉、听觉障碍、意识模糊；皮疹、发热、血小板减少、溶血性贫血；心脏方面：窦性停搏、房室传导阻滞、QT 间期延长与尖端扭转型室速、晕厥
普鲁卡因胺 (procainamide)	同　上	胃肠道反应较奎尼丁少见，中枢神经系统反应较利多卡因少见；发热、粒细胞减少症；药物性狼疮：长期服药者 60%～70%出现抗核抗体，同时伴随症状者 20%～30%；心脏方面：中毒浓度抑制心肌收缩力，低血压、传导阻滞、QT 间期延长与多形性室速
丙吡胺 (disopyramide)	同　上	抗胆碱能作用：尿潴留、便秘、视力模糊、青光眼、口干；心脏方面：QT 间期延长、尖端扭转型室速、抑制心肌收缩力
利多卡因 (lidocaine)	急性心肌梗死或复发性室性快速性心律失常治疗；心室颤动复苏后防止复发	晕眩、感觉异常、意识模糊、谵妄、昏迷；心脏方面：少数引起窦房结抑制、室内传导阻滞
美西律 (mexiletine)	急、慢性室性快速性心律失常(特别是 QT 间期延长者)；常用于小儿先天性心脏病与室性心律失常	恶心、呕吐、运动失调、震颤、步态障碍、皮疹；心脏方面：低血压(发生在静脉注射时)、心动过缓、心律失常加重

续表

药　物	适　应　证	不　良　反　应
妥卡胺 (tocainide)	各种室性快速性心律失常(特别是 QT 间期延长者)	运动失调、震颤、感觉异常、头晕;恶心、皮疹、偶尔引起肺纤维化;骨髓抑制、白细胞减少、再生障碍性贫血、血小板减少;引起或加重室性心律失常
苯妥英钠 (phenytoin)	洋地黄中毒引起的房性、室性心律失常;麻醉、手术引起之室性心律失常;长 QT 间期综合征	眼球震颤、共济失调、倦睡、昏睡、昏迷;恶心、上腹痛、厌食;低血糖,低血钙;巨幼细胞贫血、牙龈增生、淋巴结增生;周围性神经病、药物性狼疮
莫雷西嗪 (moricizine)	室上性期前收缩、室性期前收缩*,室性心动过速的预防	震颤、头痛、眩晕、眼球震颤;恶心、呕吐、腹泻;促心律失常
恩卡尼 (encainide)	室上性期前收缩、各种室上性心动过速与预激综合征;室性期前收缩*;难治性、致命性室性心动过速	晕眩、复视、感觉异常、腿痉挛、金属口味;心脏方面:窦性停搏、房室阻滞、加重室性快速性心律失常、多形性室速(无明显 QT 间期延长)
氟卡尼 (flecainide)	各种室上性心动过速;室性期前收缩*,难治性、致命性室性心动过速	意识模糊、不安;心脏方面:促心律失常发生率 5%～30%,心功能不全、持续性室速或应用大剂量时发生率更高;加重心力衰竭;传导阻滞;二度房室阻滞忌用,室内传导阻滞慎用,病态窦房结综合征患者可引起窦性停搏
普罗帕酮 (propafenone)	各种类型室上性心动过速;室性期前收缩,难治性、致命性室速	晕眩、味觉障碍、视力模糊;胃肠道不适;可能加重支气管痉挛;心脏方面:窦房结抑制、房室阻滞、加重心力衰竭;促心律失常较恩卡尼、氟卡尼少见
普萘洛尔 (propranolol)	甲状腺功能亢进、嗜铬细胞瘤、麻醉、运动与精神因素诱发之心律失常;心房颤动与扑动时减慢心室率,房室结内折返性心动过速,利用旁路的房室折返性心动过速;洋地黄中毒引起的房性、房室交界区性与室性心动过速、室性期前收缩等;长 QT 间期综合征和二尖瓣脱垂的室性心律失常;心肌梗死后	加剧哮喘与慢性阻塞性肺疾病;间歇性跛行、雷诺现象、精神抑郁;糖尿病患者可能引致低血糖、乏力;心脏方面:低血压、心动过缓、充血性心力衰竭、心绞痛患者突然撤药引起症状加重、心律失常、急性心肌梗死
胺碘酮 (amiodarone)	各种室上性与室性快速性心律失常,包括心房扑动与颤动、预激综合征;肥厚性心肌病,心肌梗死后室性心律失常、复苏后预防室性心律失常复发	最严重心外毒性为肺纤维化(300mg/d 以下很少发生),转氨酶升高,偶致肝硬化;光过敏,角膜色素沉着;胃肠道反应;甲状腺功能亢进与甲状腺功能减退;心脏方面:心动过缓,促心律失常很少发生,偶尔发生尖端扭转型室速
溴苄铵 (bretylium)	难治性、致命性室性心动过速或心室颤动	恶心,呕吐,腮腺痛;心脏方面:主要为低血压;开始时可有短暂高血压、心率加快、心律失常加重;忌用于严重主动脉瓣狭窄
维拉帕米 (verapamil)	各种折返性室上性心动过速,预激综合征利用房室结作为通道的房室折返性心动过速;心房扑动与颤动时减慢心室率;某些特殊类型室速	偶有肝毒性,增加地高辛血浓度;心脏方面:已应用 β 受体阻滞剂或有血流动力学障碍者易引起低血压、心动过缓、房室阻滞、心搏停顿;禁用于:严重心力衰竭,二、三度房室阻滞,心房颤动经房室旁路作前向传导,严重窦房结病变,室性心动过速,心源性休克以及其他低血压状态
腺苷 (adenosine)	房室结折返或利用房室结的房室折返性心动过速的首选药物;心力衰竭、严重低血压者及新生儿均适用;鉴别室上速伴有室内差异传导与室性心动过速	潮红,呼吸困难,胸部压迫感,通常持续短于 1 分钟

注:* 1987 年,心律失常抑制试验(cardiac arrhythmia suppression trial, CAST),选用恩卡尼、氟卡尼和莫雷西嗪,治疗心肌梗死后无症状或有轻微症状的室性期前收缩患者。研究结果显示恩卡尼、氟卡尼治疗组死亡率显著高于对照组;莫雷西嗪增加早期死亡率,对长期死亡率无影响。

表 3-3-2　抗心律失常药物剂量与药代动力学特性

药　物	常用剂量范围				有效血清(浆)浓度(μg/ml)	清除半衰期(h)	生物利用度(%)	主要排泄途径
	静脉给药		口服					
	负荷量	维持量	负荷量	维持量				
奎尼丁	6～10mg/kg,* 速度:0.3～0.5mg/(kg·min)	600～1000mg	200～400mg q6h	200～300mg q6～8h	3～6	5～9	60～80	肝
普鲁卡因胺	6～13mg/kg 速度:0.2～0.5mg/(kg·min)	2～6mg/min	500～1000mg	250～500mg q4～6h	4～10	3～5	70～85	肾
丙吡胺	1～2mg/kg,15～45min 内	0.4mg/(kg·h)		100～200mg q6～8h	2～5	8～9	80～90	肾
利多卡因	1～3mg/kg, 速度:20～50mg/min	1～4mg/min			1～5	1～2		肝
美西律	500mg**	0.5～1.0g/24h	400～600mg	150～300mg q6～8h	0.75～2	10～17	90	肝
妥卡胺	750mg**		400～600mg	400～600mg q8～12h	4～10	11	90	肝
苯妥英钠	100mg,每 5min 一次 总量≤1000mg		1000mg	100～400mg q12～24h	10～20	18～36	50～70	肝
莫雷西嗪			300mg	100～400mg q8h	0.1	1.5～3.5	35～40	肝
恩卡尼△	0.6～0.9mg/kg			25～50mg q6～8h	0.5～1.0	3～4	40	肝

续表

药物	常用剂量范围				有效血清(浆)浓度(μg/ml)	清除半衰期(h)	生物利用度(%)	主要排泄途径
	静脉给药		口服					
	负荷量	维持量	负荷量	维持量				
氟卡尼	2mg/kg**			100～200mg q12h	0.2～1.0	20	95	肝
普罗帕酮	1～1.5mg/kg		600～900mg	150～300mg q8～12h	0.2～3.0	5～8	25～75	肝
普萘洛尔	0.25～0.5mg，每5min一次 总量≤5mg			10～60mg q6～8h	0.04～0.9	3～6	30	肾
胺碘酮	5mg/kg，20～120min内	600～800mg/24h	600mg/d 8～10d	100～400mg qd	1～2.5	1200	35～65	肝
索他洛尔				40～80mg q12h，按需要渐增至320mg/d	2.5	12	90～100	肾
溴苄铵	5～10mg/kg 速度：1～2mg/(kg·min)	0.5～2mg/min		4mg/(kg·d)**	0.04～0.90	3～6	20～25	肝
维拉帕米	5mg，2～3min内，必要时10～15min后重复一次	0.005mg/(kg·min)		80～120mg q6～8h	0.10～0.15	3～8	10～35	肝
腺苷	6～12mg(快速注射)							

注：*静注有致严重低血压危险，不宜应用；** 该药物用法与剂量仍属研究阶段；△自CAST试验结果公布后，恩卡尼已在美国停用。

快速性心律失常的外科治疗

快速性心律失常的起搏器、心脏电复律与经导管射频消融治疗的讨论见本篇第五章。

外科治疗快速性心律失常的目的在于切除、隔置、离断参与心动过速生成、维持与传播的组织，保存或改善心脏功能。外科治疗方法包括直接针对心律失常本身以及各种间接的手术方法，后者包括室壁瘤切除术、冠状动脉旁路移植术和矫正瓣膜关闭不全或狭窄的手术，以改善血流动力学状况。此外，对长 QT 间期综合征并发室性心动过速，可施行心脏胸交感神经切断术等。

一、室上性快速性心律失常 患者应接受术前与术中心电生理检查，确定参与心动过速形成的部位、激动的次序和传导途径。房性心动过速异位节律点位于心房内相对局限的区域，如心耳，通过局部切除或消融可获得治愈。某些病例无法准确标测，或该部位不适宜切除或消融，或呈多个散在分布病灶，可通过手术或冷冻形成纤维化将病灶隔离（如左房隔置术），或通过手术形成特殊传导径路，将心动过速局限化，使之无法扩展到心脏其他部位，失去形成折返的条件（如心房走廊术，心房迷宫术）。此外，亦可应用手术、冷冻等方式破坏房室结-希氏束区域，形成房室阻滞，使心动过速局限于房室结以上部位，同时植入埋藏式起搏器维持适当的心室率。

房室结内折返性心动过速的手术方式有三种：①通过暴露右心房，事先确定最早的逆行心房激动部位加以切断；②在严密心电监测下，冰冻 Koch 三角区，避免发生永久性房室阻滞；③阻断房室结与右房和房间隔的联系，使之仅与左房相连。手术的成功率约 95% 左右，但可能造成房室阻滞。近年来，由于射频消融技术获得迅速发展并取得显著的成功，越来越多的患者不必接受外科手术，可选择导管消融术获得治愈。

二、预激综合征 患者术前应作电生理检查确定预激的诊断，房室旁路的数目、类型、部位、是否参与心律失常，心律失常的机制，药物和其他干预措施的效果以及正常通路和旁路的功能状况等。术中进行心外膜标测，再次核实旁路的定位。手术分为切开心脏经心内膜入路与闭式经心外膜入路两种。切断旁路后再次电生理检查，确定手术是否成功以及有无其他旁路并存。对于有经验的外科医生，两种术式的死亡率均接近为零、阻断房室旁路与治愈心动过速的成功率则接近百分之一百。由于射频消融治疗预激综合征取得极大的成功，所有准备接受手术治疗的患者都应首先考虑射频消融治疗。

三、室性心动过速 室速的主要病因为冠心病，无论体表心电图的表现如何，室速的起源点均位于左室或室间隔的左室面。间接手术方式，如心脏胸交感神经切断术，冠状动脉旁路移植术，室壁瘤或梗死病灶切除术等，可获 60% 成功率。直接手术方式包括切除与消融两种。手术成功的关键在于能否准确定位。术前与术中应作心电生理检查，发作室性心动过速时记录到最早电活动的部位，通常认为是心动过速的起源点，藉助标测引导施行心内膜切除（包括心内膜冷冻或激光技术），尽量保留心肌收缩功能，提高手术治疗的成功率。

非冠心病引起的室速的起源点可位于左室或右室，取决于原有心脏病变。例如致

心律失常型右室心肌病(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy)可引起右室心动过速。手术治疗方式包括单纯病灶切除或将右室游离壁与心脏的其余部分隔离。手术成功率较高,死亡率较低。

长QT间期综合征患者可行左侧星状神经节切除术。某些二尖瓣脱垂患者合并室速,施行瓣膜置换术后可消除发作。

(张旭明)

第四章　心脏骤停与心脏性猝死

心脏性猝死(sudden cardiac death)是指由于心脏原因引起的无法预料的自然死亡。患者过去有或无心脏病史,在急性症状开始的1小时内(亦有规定为24小时)发生心脏骤停(cardiac arrest),导致脑血流的突然中断,出现意识丧失,患者如经及时救治可获存活,否则将发生生物学死亡。心脏骤停是指心脏射血功能的突然终止。导致心脏骤停的病理生理机制最常见的是心室颤动,其次为缓慢性心律失常或心室停顿、持续性室性心动过速,较少见为无脉搏性电活动(pulseless electrical activity,PEA)。美国每年约有30万人发生心脏性猝死,占全部心血管病死亡的50%以上。减少心脏性猝死对于降低心血管病死亡率有重要意义。

【病因】 在西方国家,心脏性猝死中至少80%由冠心病及其并发症所致。25%冠心病者以心脏性猝死为首发临床表现。左室射血分数低于30%是冠心病猝死的最强的预测因素,频发性与复杂性室性期前收缩的存在,亦预示心肌梗死存活者发生猝死的危险。除冠心病以外,心肌病、充血性心力衰竭、心瓣膜病、先天性心血管病、传导系统病变、先天性与获得性QT间期延长综合征、不明原因的心室颤动、神经内分泌等因素所致的电不稳定性等均可导致猝死。

【病理】 病理解剖发现,81%心脏性猝死的主要病因是冠心病。常见的病理改变为广泛的多支冠状动脉粥样硬化。急性冠状动脉血栓形成,作为心脏性猝死的促发因素,在单支血管病、尸解发现的急性心肌梗死和有前驱症状的猝死患者中起作用。偶尔,冠状动脉痉挛引起急性缺血,也可导致心脏性猝死。

心脏性猝死尸解发现愈合的心肌梗死,发生率在40%～70%之间。急性心肌梗死的发生率较少,约20%左右。

【病理生理】 冠状动脉粥样硬化导致致命性快速性心律失常的机制尚未完全明了。冠状动脉病变时心肌血流量恒定减少,心肌代谢变化与电稳定性丧失均可引起心律失常与猝死。左室心肌因长期处于压力超负荷状态,以及缺血损伤后细胞电生理异常,也易发生心室颤动。急性缺血时心肌细胞膜被破坏,钾离子外逸、钙离子内流,酸中毒、肾上腺受体活性与自主神经调节改变,亦可致电不稳定性增加。同时,缺血增加病变与正常组织的复极弥散性,诱发部分除极组织内的慢通道触发活动,最终导致心室颤动。

心动过缓与心搏停顿引起的心脏骤停常见于严重的心脏病患者。缺氧、酸中毒、休克、肾衰竭、损伤等导致细胞外钾浓度升高,使浦肯野系统细胞部分除极、4相期自发除极速率降低,失去自律性。长时间的心搏停顿最终可演变为心室颤动或持续性心搏停顿。

无脉搏性电活动是指心脏保留心电的节律性，但丧失有效的机械功能，过去称为电机械偶联失效。原发性者常见于严重心脏病的终末期、急性缺血或长时间心脏骤停复苏后。继发性者可见于大面积肺梗死、人工心脏瓣膜急性失效、心包积血引起的突然心脏静脉回流中断。无脉搏性电活动与细胞内钙离子代谢障碍，细胞内酸中毒以及三磷酸腺苷的缺失有关。

【临床表现】 心脏性猝死的经过大抵可分为四个时期，即：前驱期、终末事件开始、心脏骤停与生物学死亡。不同患者各期表现有明显差异。在猝死前数天至数月，有些患者可出现胸痛、气促、疲乏及心悸等非特异性症状。但亦可无前驱表现，瞬即发生心脏骤停。终末事件是由心血管状态出现急剧变化导致发生心脏骤停开始，持续约 1 小时以内。此期内可出现心率加快，室性异位搏动与室性心动过速。

心脏骤停后脑血流量急剧减少，导致意识突然丧失。下列体征有助立即判断是否发生心脏骤停：意识丧失，颈、股动脉搏动消失，呼吸断续或停止，皮肤苍白或明显发绀。如听诊心音消失更可确立诊断。以上观察与检查应迅速完成，以便立即进行复苏处理。

从心脏骤停至发生生物学死亡时间的长短取决于原来病变性质，以及心脏骤停至复苏开始的时间。心室颤动发生后，患者将在 4～6 分钟内发生不可逆性脑损害，随后经数分钟过渡到生物学死亡。持续性室速引起者时间略长些，但如未能自动转复或被治疗终止，最终会演变为心室颤动或心搏停顿。心搏停顿或心动过缓导致的心脏骤停，进展至生物学死亡的时间更为短促。

【心脏骤停的处理】 大多数心脏骤停都发生在医院外的不同场合，因此，开展群众性心肺复苏知识与技术的普及教育，建立完善的社区性急救体系（如某些国家在消防部门设立紧急救援组织，配备各种必需的心肺复苏器械及由接受过急救训练的人员操作使用）显得格外重要。

一旦确诊为心脏骤停，应立刻进行下列两项处理。首先，立即尝试捶击复律（thumpversion）。方法是：从 20～25cm 高度向胸骨中下 1/3 段交界处捶击 1～2 次，部分患者可瞬即复律。若患者未能立即恢复脉搏与呼吸，不应继续捶击。捶击复律应在有监护的条件下进行，以防室速捶击后转为心室颤动。对于频率极快的心动过速，或意识未完全丧失的患者，不应施行捶击复律。如患者仍处清醒状态，嘱患者用力咳嗽，通过提高胸内压，可能终止室性心动过速，称为咳嗽复律（cough-version）。其次是清理患者呼吸道，保持气道通畅。将患者头后仰，提高颏部，寻找和清除口腔异物（包括假牙）。方法是：术者将一手置于患者前额用力加压，使头后仰，另一手的示、中两指抬起下颏，使下颌尖、耳垂与平地呈垂直，以畅通气道，并立即施行人工呼吸、维持血流等基本生命支持措施。

一、人工呼吸 估计有无自主呼吸的方法是术者将耳朵贴近患者的口鼻，倾听空气逸出的声音或感觉空气流动，同时观察胸廓起伏。若胸廓无起伏，又无气流呼出，表示患者无呼吸，必须立即开始人工通气。观察时间一般在 3～5 秒以内。

气管内插管是建立人工通气的最好方法。当时间或条件不允许时，口对口呼吸不失为一项有效而简易的人工通气方法。在保持气道畅通后，术者以置于患者前额的手的拇指与示指捏紧患者鼻孔，深吸一口气后，将自己的口唇贴紧患者的口唇作深而快的用力吹气，直至患者胸部上抬，然后让患者自然呼气（图 3-4-1）。两人进行心肺复苏时，应每 5 秒

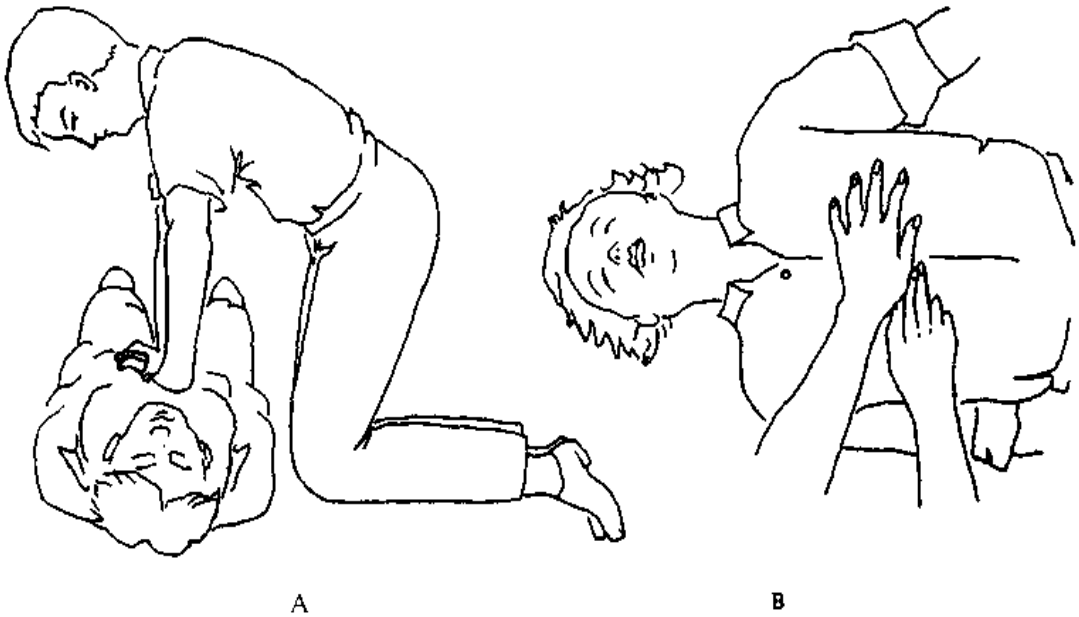
使肺扩张一次；单人同时进行口对口呼吸和胸按压时，每 15 秒使肺扩张两次。亦可以采用面罩供氧。上述口对口呼吸只是临时性紧急措施，应马上争取气管内插管，以人工气囊挤压或人工呼吸机进行辅助呼吸与输氧，纠正低氧血症。必要时可作动脉血氧分压监测。



图 3-4-1　口对口呼吸

二、胸按压　胸按压是使整个胸腔内压改变而产生抽吸作用，改善全身血流量，有利于维持重要器官的血液灌注。胸按压以剑突为定位标志，将示、中两指横放在剑突上方，手指上方的胸骨正中部位为按压区。术者将一手掌根部放在按压区，与患者胸骨长轴方向平行，另一手掌重叠放在前一手背上，并保持平行，两手指相互扣锁或伸展，但不应接触胸壁。按压时，肘应伸直，依靠肩和背部力量，垂直向下用力按压，使胸骨压低约 3～5cm，随后突然松弛（图 3-4-2）。速率约 80～100 次/分钟。按压应平稳、均匀、有规律。按压和放松时间大致相等。

胸按压的并发症主要是肋骨或胸骨骨折、心包



A　　B

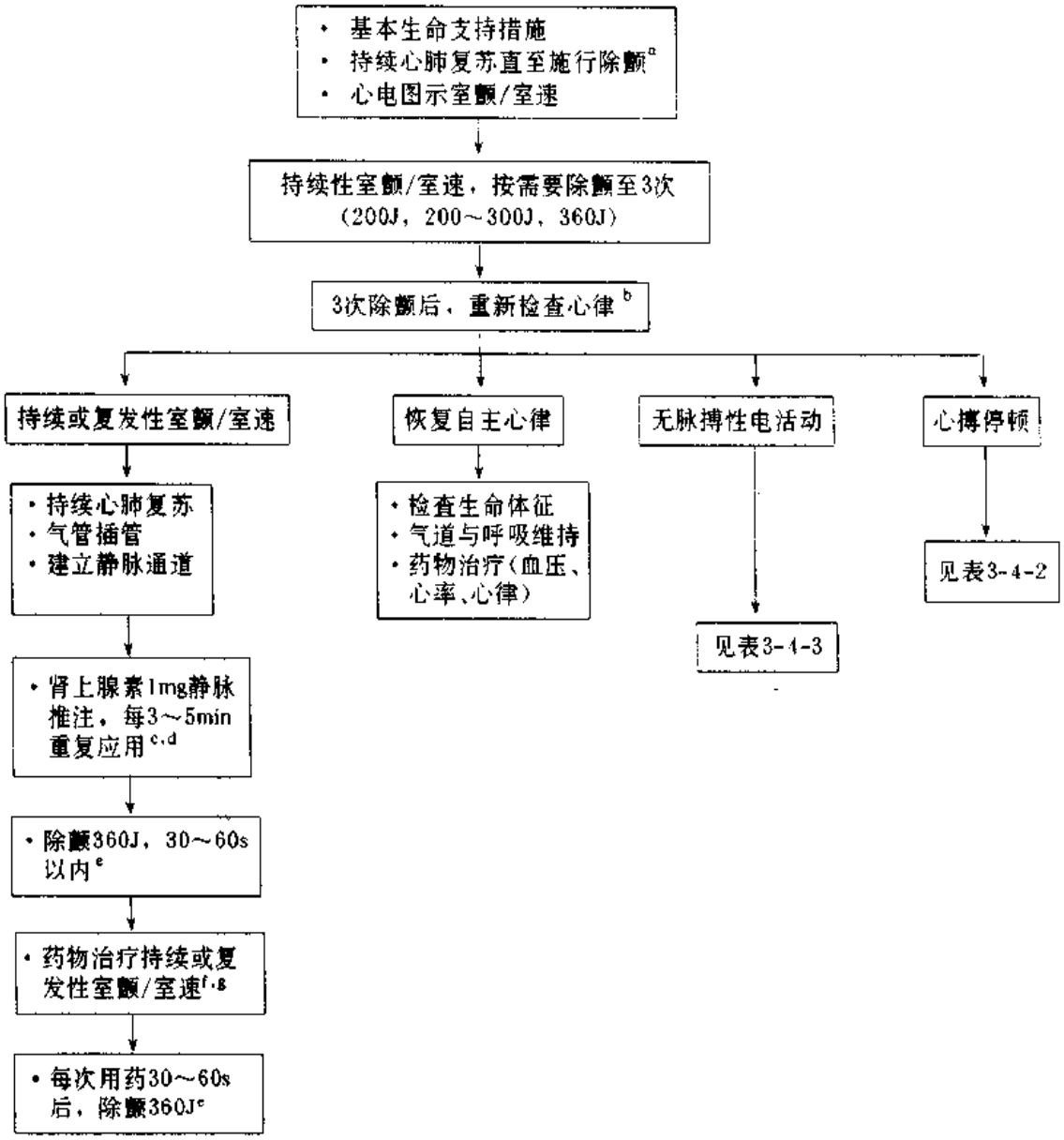
图 3-4-2　胸部按压

A. 操作者肩部正对患者胸骨上方，肘部保持不动；B. 先确定剑突，然后正确摆放手的位置

积血或填塞、血胸、气胸、肺挫伤、肝或脾撕裂以及脂肪栓塞等。应遵循正确的操作方法，尽量避免并发症的发生。应该指出，胸按压不等于对心脏实施按压，有效的胸按压仅使心脏指数接近正常低限的 40%，远较大多数患者恢复自主心室收缩后的心脏指数为少。因此，在胸按压的同时，必须设法迅速恢复有效的自主心律。

心肺复苏的下一个阶段，是给予患者加强生命支持措施。与此同时，以上基本生命支持治疗并非立即停止，而是逐步向第二阶段过渡。根据心脏骤停不同发病机制的加强生命支持处理步骤可分别参见表 3-4-1～3。

表 3-4-1　心室颤动与无脉搏的室性心动过速处理步骤



说明：

a. 胸壁捶击应用于无脉搏、除颤器未备时。

b. 低温心脏骤停处理不按照以下步骤，参阅低温处理。

c. 肾上腺素推荐剂量无效时，可考虑改用以下方法：
- 间歇注药：每3～5min静脉推注2～5mg；
- 级进增量：3min间隔，静脉推注1mg→3mg→5mg
- 大剂量：3～5min静脉推注0.1mg/kg

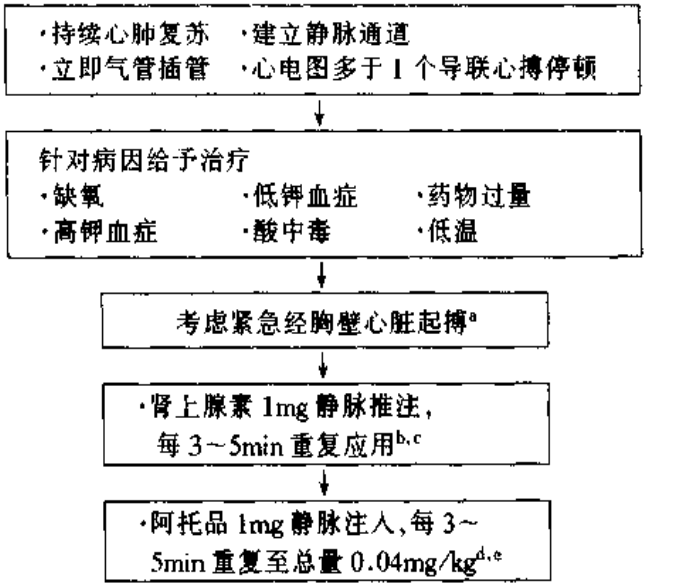
d. 碳酸氢钠：1mmol/kg，应用于高血钾症。

e. 如药物治疗延误时，可由200J起逐次增加除颤能量。

f. 药物治疗：
- 利多卡因1～1.5mg/kg静脉推注，3～5min重复至最大负荷量3mg/kg；
- 溴苄胺5mg/kg静脉推注，5min重复10mg/kg；
- 硫酸镁1～2g静脉滴注，用于尖端扭转型室速或可疑为低血镁或难治性室颤；
- 普鲁卡因胺20mg/min静滴，用于难治性室颤（最大总量17mg/kg）。

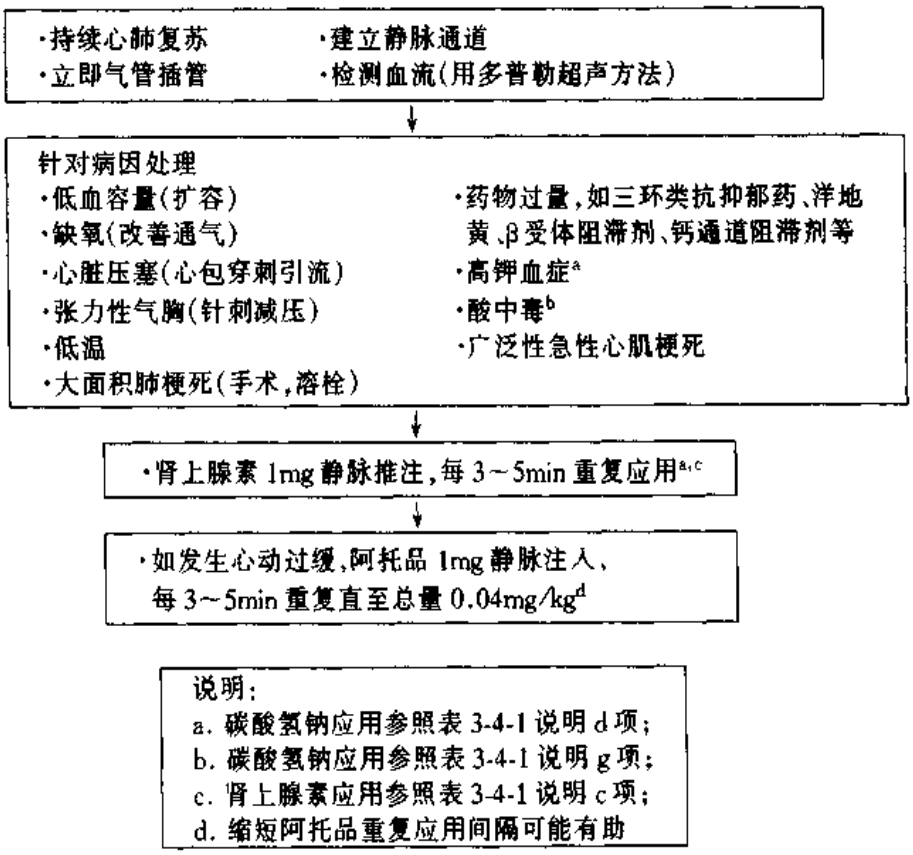
g. 碳酸氢钠1mmol/kg静脉滴注用于：
- 酸中毒（缺氧性乳酸性酸中毒禁用）；
- 三环类抗抑郁药过量；
- 药物过量时用作碱化尿液；
- 下列情况亦可能有助（气管插管与长时间停搏，长时间停搏后恢复自主循环）。

表 3-4-2　心搏停顿或严重心动过缓处理步骤



说明：
a. 经胸壁心脏起搏应尽早施行，同时应用药物，但并非常规应用于心搏停顿；
b. 肾上腺素应用可参照表 3-4-1 说明 c 项；
c. 碳酸氢钠应用可参照表 3-4-1 说明 d 项；
d. 心搏停顿时阿托品重复应用间隔可缩短；
e. 碳酸氢钠应用可参照表 3-4-1 说明 g 项

表 3-4-3　无脉搏性电活动处理步骤



说明：
a. 碳酸氢钠应用参照表 3-4-1 说明 d 项；
b. 碳酸氢钠应用参照表 3-4-1 说明 g 项；
c. 肾上腺素应用参照表 3-4-1 说明 c 项；
d. 缩短阿托品重复应用间隔可能有助

三、除颤和复律 迅速恢复有效的心律是复苏成功至关重要的一步。一旦心电监测确定为心室颤动或持续性快速室性心动过速，应立即用200J能量进行直流电除颤。如无效，改用300J或360J能量。初始一至两次电除颤失败，提示预后不良，但不应放弃复苏的努力。此时，应努力改善通气和矫正血液生化指标的异常，包括改善氧合作用，纠正酸中毒，改善心电生理状态等，以利于重建稳定的心律。对于心脏骤停引起的酸中毒的处理，除了保证足够的血液氧合以外，静脉注射碳酸氢钠有时亦是必要的，特别是电除颤难以复律的患者。碳酸氢钠剂量为1mmol/kg。在心肺复苏过程中，每10～15分钟可重复使用半量。但碳酸氢钠过量可能引起碱中毒、高钠血症和高渗状态等。应尽可能在复苏期间监测动脉血pH、氧分压和二氧化碳分压(表3-4-1)

四、药物治疗 在心肺复苏期间静脉注射利多卡因有利于心脏保持电的稳定性。应给予静脉推注利多卡因1mg/kg。如果复苏不成功或继续存在电不稳定性，两分钟后可重复此剂量。随后持续静脉滴注。经初步处理后仍维持心室颤动者，应给予静脉注射肾上腺素并重复电除颤。在整个复苏过程，必要时可每5分钟重复以上剂量一次。在缺乏或尚未建立静脉内或气管内给药途径时可考虑采用心内注射肾上腺素。

如上述处理失败，可改用其他抗心律失常药物。最常用为普鲁卡因胺和溴苄胺。对于难治性室性心动过速和心室颤动，建议应用胺碘酮。急性高钾血症引起的顽固性心室颤动、低血钙或应用钙通道阻滞剂中毒者，可给予10%葡萄糖酸钙5～10ml静脉注射(速度为2～4 ml/min)。在心肺复苏期间不应常规使用钙剂(表3-4-1)。

缓慢性心律失常或心搏停顿，无脉搏性电活动的处理不同于心室颤动。在给予患者基本生命支持下，应尽力恢复稳定的自主心律，或设法起搏心脏。常用药物为肾上腺素和阿托品静脉注射。亦可用异丙肾上腺素(15～20μg/min)静脉滴注，但效果有限。在未建立静脉通道时，由心内注入肾上腺素(1mg，稀释成1:10000溶液10ml)。心内注射的主要危险为冠状血管或心肌撕裂。若有条件，应争取施行临时性人工心脏起搏，例如体外心脏起搏、床边经左锁骨下静脉心内膜起搏等(表3-4-2与表3-4-3)。

经过心肺复苏使心脏节律恢复后，随之应着重维持稳定的心电与血流动力学状态。利多卡因或普鲁卡因胺持续静脉滴注有助维持心电稳定性。儿茶酚胺不仅能较好地稳定心脏电活动(例如，使心室颤动波从细到粗，加快缓慢性心律失常的自主心律)，而且具有良好的正性肌力和外周血管作用。其中肾上腺素列为首选药。去甲肾上腺素明显减少肾和肠系膜血流，已较少应用。当不需要肾上腺素的变时效应时，可考虑使用正性肌力作用较强的多巴胺或多巴酚丁胺。异丙肾上腺素可用于治疗原发性或电除颤后的心动过缓，以提高心率，增加心排血量。无脉搏性电活动应用儿茶酚胺类后仍不奏效，有时可试用氯化钙，2～4 mg/kg，但其疗效并不确定。

【心脏复苏后的监护】 无论是在医院内外发生的心脏骤停患者，一旦心肺复苏成功，均应送入加强监护病房继续连续密切监测至少48～72小时，对导致心脏骤停的原发疾病给予适当的处理。心脏复苏后的处理原则和措施，包括维持有效的循环和呼吸功能，预防再次心脏骤停，维持水、电解质和酸碱平衡，防治脑水肿、急性肾衰竭和继发感染等措施，对于所有心脏复苏后的患者均是适用的。以下主要讨论防治脑水肿和急性肾衰竭。

一、防治脑缺氧和脑水肿 亦称为脑复苏。心脏骤停后，脑组织急性缺血必然导致缺氧性脑损伤，其严重程度与心脏骤停的时间密切相关。部分患者虽然获心肺复苏成功，但终因不可逆性脑功能损害而致死亡或残留严重后遗症。因此，脑复苏是心肺复苏最后成败的关键。在缺氧状态下，脑血流的自主调节功能丧失，脑血流的维持主要依赖于脑灌注压(平均动脉压与颅内压之差值)。所以，通过维持平均动脉压，降低颅内压，以提高脑灌注压显得尤为重要。

主要措施包括：①降温：降低体温可降低颅内压和脑代谢，提高脑细胞对缺氧的耐受性，减轻或预防脑水肿；降温宜尽早实施，并以头部降温为主。一般以降至32℃为宜，不能低于31℃，以免诱发室颤；可用冰帽、冰袋物理降温或加用冬眠药物。②脱水：应用渗透性利尿剂配合降温处理，减轻脑组织水肿和降低颅内压，有助大脑功能恢复；通常选用20%甘露醇(1～2g)、25%山梨醇(1～2g)或30%尿素(0.5～1g)快速静脉滴注(2～4次/日)。联合使用呋塞米(首次20～40mg，必要时增加至100～200mg静脉注射)、25%白蛋白(20～40ml静滴)或地塞米松(5～10mg，每6～12小时静注)有助于避免或减轻渗透性利尿剂导致的"反跳现象"。在脱水治疗时，应注意防止过度脱水，以免造成血容量不足，难以维持血压稳定。③防治抽搐：通过应用冬眠药物控制缺氧性脑损害引起的四肢抽搐以及降温过程的寒战反应；可以选用氢麦角碱0.6mg，异丙嗪50mg稀释于5%葡萄糖液100ml内静脉滴注。亦可应用地西泮10mg静脉注射。④高压氧治疗：通过增加血氧含量及弥散，提高脑组织氧分压，改善脑缺氧，降低颅内压。有条件者应早期应用。

二、防治急性肾衰竭 如果心脏骤停时间较长或复苏后持续低血压，在心脏复苏后易发生急性肾衰竭。原有肾脏病变的老年患者尤为多见。在心肺复苏早期出现的肾衰竭多为急性肾缺血所致，其恢复时间较肾毒性者长。由于通常已使用大剂量脱水剂和利尿剂，临床可表现为尿量正常甚至增多，但血肌酐升高(非少尿型急性肾衰竭)。

防治急性肾衰竭应注意维持有效的心脏和循环功能，避免使用对肾有损害的药物。在心脏复苏后宜留置导尿管，记录尿量。如心功能和血压正常但每小时尿量少于30ml，并非由血容量不足所致者，可试用呋塞米40～100mg静脉内注射。若注射呋塞米后仍无尿或少尿，则提示急性肾衰竭。此时应按急性肾衰竭处理，详见第五篇第十章。

【心脏骤停的预后】 急性心肌梗死早期的原发性心室颤动，因并非血流动力学异常引起，经及时除颤易获复律成功。这些患者在心脏复苏后仍须应用利多卡因(2～4mg/min)静脉滴注，如无心律失常复发，24小时后即可停药。早期发生的心室颤动与室性心动过速并不是长期接受抗心律失常药物治疗的指征。急性下壁心肌梗死并发的缓慢性心律失常或心搏停顿所致的心脏骤停，预后良好。相反，急性广泛前壁心肌梗死合并房室或室内阻滞引起的心脏骤停，预后往往不良。

继发于急性大面积心肌梗死及血流动力学异常的心脏骤停，发生缓慢性心律失常或心搏停顿以及无脉搏性电活动的机会很大，即时死亡率高达59%～89%，心脏复苏往往不易成功。即使复苏成功，亦难以维持稳定的血流动力学状态。

非心脏性病变引起的心脏骤停可以分为两大类。一类是致命性或晚期疾病，例如

恶性肿瘤、败血症、器官衰竭、终末期肺部疾病和严重的中枢神经系统疾病等。此类疾病发生心脏骤停的机制，心动过缓多于心动过速。复苏的成功率极低，预后不良。另一类是急性中毒、抗心律失常药物或其他非心脏性药物的促心律失常作用、电解质紊乱（如低血钾、低血镁、低血钙等）、酸中毒、低氧血症等所致的心脏骤停。这类病变发生心脏骤停的机制包括快速性室性心动过速、尖端扭转型室性心动过速或心室颤动等。由于引起心脏骤停的因素是可以逆转的，如能消除促发因素，预后良好。

【心脏骤停的预防】 无论心肌梗死后、充血性心力衰竭、室性心动过速、心室颤动的患者或心脏骤停的存活者，均有极高的发生心脏性猝死的危险。目前用作检测心脏性猝死危险性的方法有左心室功能测定、动态心电图、信号平均心电图、心率变异性、QT间期离散度、减压反射敏感性测定与侵入性电生理试验等。单项试验阳性可预测15%～30%的患者，多项试验阳性大约可预测30%～40%的患者。长期预防致命性心律失常的方法包括药物治疗、植入性装置及外科手术。抗心律失常药物治疗主要基于两个假设：①频密的室性期前收缩作为触发机制，可引发致死性心律失常；②药物通过改善心电不稳定性预防心律失常的发生。但是，某些抗心律失常药物（如氟卡尼、恩卡尼、右旋索他洛尔等）非但未能改善患者预后，反而增加死亡率。药物的选用应依据大型临床试验研究结果。对于心肌梗死后患者，β受体阻滞剂证实能显著减少心律失常死亡与总死亡率。心肌梗死后合并左室功能不全或心律失常的患者，胺碘酮能显著减少心律失常死亡率，对总死亡率无明显影响。充血性心力衰竭患者应用兼有α_1受体阻滞作用的β受体阻滞剂卡维地洛显著改善预后。新近研究表明，β_1受体选择性阻滞剂美托尔显著降低充血性心力衰竭患者的总死亡率、猝死率与心力衰竭死亡率。胺碘酮亦适用于心力衰竭患者的抗心律失常治疗。室性心动过速、心室颤动发作或心脏骤停的存活者，胺碘酮与索他洛尔疗效优于其他常规抗心律失常药物。近年的研究已证明，埋藏式心脏复律除颤器（implantable cardioverter defibrillator，ICD）对延长此类患者的存活与降低猝死的疗效优于目前应用的抗心律失常药物，为预防心脏性猝死开辟了新的途径。此外，外科手术切除病灶、冠脉血运重建亦可应用于某些选择性患者。

（张旭明）

第五章　人工心脏起搏、心脏电复律和心血管病介入性治疗

第一节　人工心脏起搏

人工心脏起搏(artificial cardiac pacing)是通过人工心脏起搏器发放人造的脉冲电流刺激心脏,以带动心搏的治疗方法。主要用于治疗缓慢的心律失常,也用于治疗快速的心律失常。以程序刺激器起搏心脏为基础的电生理检查已成为临床上诊断心律失常的不可缺少的手段。

【人工心脏起搏的作用机制】 有起搏或传导系统功能障碍的心脏,心率极为缓慢,甚至停搏。如此时心脏仍保持兴奋、收缩以及心肌纤维间传导的功能,则以人工心脏起搏器发出一定形式微弱的脉冲电流,通过导线和电极的传导,刺激电极所接触的心肌而使之兴奋,继而兴奋沿心肌向四周传导扩散,即可使心房或心室兴奋和收缩。人工心脏起搏的作用实际是提供人造的异位兴奋灶,以代替正常的起搏点来激动心脏。对于因心肌的兴奋和收缩功能丧失所致的心脏停搏,人工心脏起搏则不起作用。

【人工心脏起搏器和类型】 人工心脏起搏器,由脉冲发生器、电极及其导线、电源3部分组成。这3部分有时又合称为起搏系统而仅将脉冲发生器称为起搏器(pacemaker)。电源供应电能,使脉冲发生器得以发放电脉冲称为起搏脉冲,经导线传到电极,电极与心肌接触而使起搏脉冲得以刺激心肌,从而引起心脏兴奋和收缩。

一、脉冲发生器 是起搏系统的主体,属精密的电子仪器。使用时埋置在患者体内的称埋藏式起搏器,放在体外的称体外式起搏器。前者近年趋于小型化,大小已小于一只怀表,重量不到40g,所有部件和电源用环氧树脂包埋并外加钛合金壳,能长期埋置体内不被组织液所腐蚀;后者近年只供临时起搏用,多数也已小型化,便于携带,又称携带式起搏器。

(一) 起搏器命名代码　为使日益增多的各种类型起搏器的命名统一,心脏病学会国际委员会(ICHD)于1974和1981年推荐了表3-5-1所示的五位字母代码起搏器命名法。

自左向右,各个位置字母代表的意义为:

第一位:表示起搏的心腔。分别由A、V和D代表心房、心室和双心腔。

第二位:表示感知的心腔。亦分别由A、V、D代表,另用O代表无感知功能。

第三位:表示起搏器感知心脏自身电活动后的反应方式。有T(触发型)、I(抑制型)、D(兼有触发和抑制型)和O(无感知反应)。

第四位:代表起搏器程序控制调节功能的程度。分别有P(1～2种简单程控功能)、M(两种以上参数的多功能程控)和O(无程控功能)。

表 3-5-1 ICHD 起搏器五位字母代码命名

位置	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
功能	起搏心腔	感知心腔	反应方式	程序控制功能	抗心动过速功能
代	V	V	T	P	B
码	A	A	I	M	N
字	D	D	D	O	S
符		O	O		E

第五位：代表抗快速心律失常的起搏治疗能力。有 B(猝发成串脉冲刺激)、N(正常频率竞争刺激)、S(频率扫描刺激)和 E(体外控制脉冲发放)。

对无后两种功能的起搏器，可只用前 3 个字母代表，此时亦称为三位字母代码起搏器命名法。

随着起搏技术的发展，1987 年北美心脏起搏电生理学会(NASPE)又和英国的相应学组 BPEG 在 ICHD 代码命名基础上，制定 NBG 代码命名(表 3-5-2)。其中第一、二、三位内容与 ICHD 者相同，第四位增加 C(遥测)和 R(频率应答)两种功能，第五位将原来字母改为 P(抗心动过速)、S(电转复)和 D(两者都有)。

表 3-5-2 NBG 起搏器五位字母代码命名

位置	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
功能	起搏心腔	感知心腔	反应方式	程控、频率应答和遥测功能	抗心动过速和除颤功能
代	O	O	O	O	O
码	A	A	I	P	P
字	V	V	T	M	S
符	D	D	D	C	D
				R	

(二) 起搏器性能分类　从血流动力学效果的角度出发将不同性能起搏器分为单腔起搏和双腔起搏两大类：

1. 单腔起搏器　只有一根导管电极置于一个心腔。

(1)固定频率起搏器：是最早应用的起搏器。起搏脉冲按固定的频率刺激心房(AOO)或心室(VOO)，不因心脏自发心搏的影响而变动(图 3-5-1,2)。故如患者出现自发心搏，将与起搏心律互相干扰，形成竞争心律，影响心脏功能，甚至引起严重心律失常，现已不用。

(2)按需型起搏器：其发放起搏脉冲的规律，可因感知患者自发心搏而自动调整，取得协调，因而不引起竞争心律，有心房或心室按需 AAI 或 VVI，AAT 或 VVT 四种类型。最常用的是 VVI 和 AAI 起搏器，前者用于刺激心室，带动心室率缓慢患者的心搏。后者用于刺激心房，带动心房率缓慢而房室传导正常患者的心搏。如患者自发的心率增快超过起搏心律时，它们能通过电极而感知，其起搏脉冲被自动抑制而不发放。

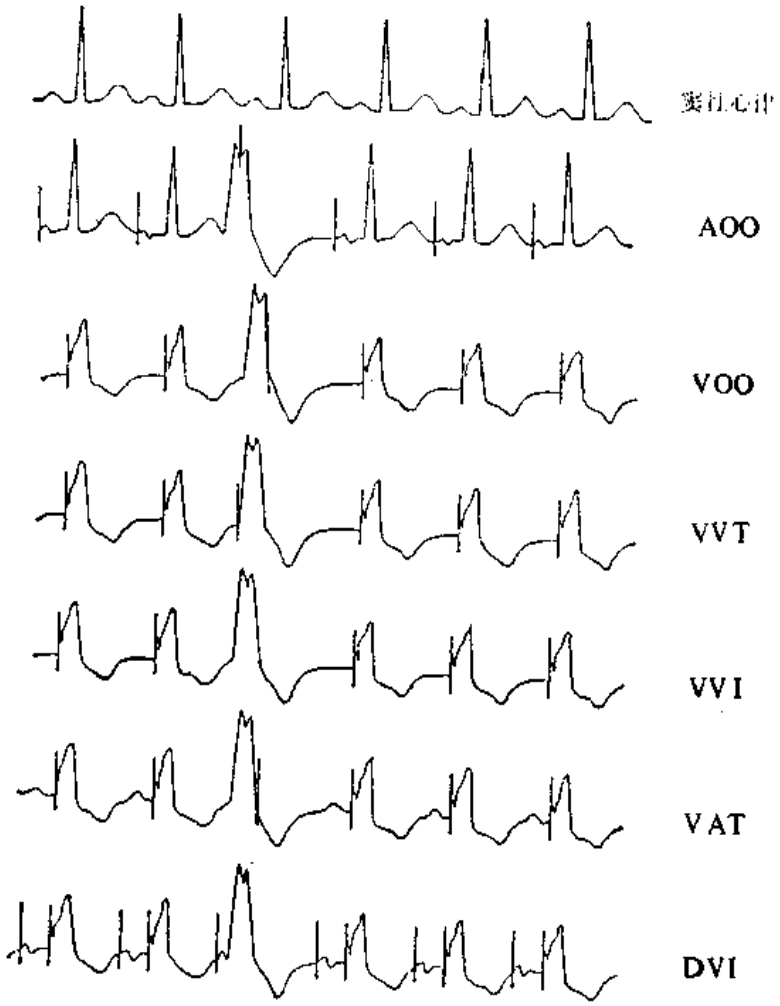


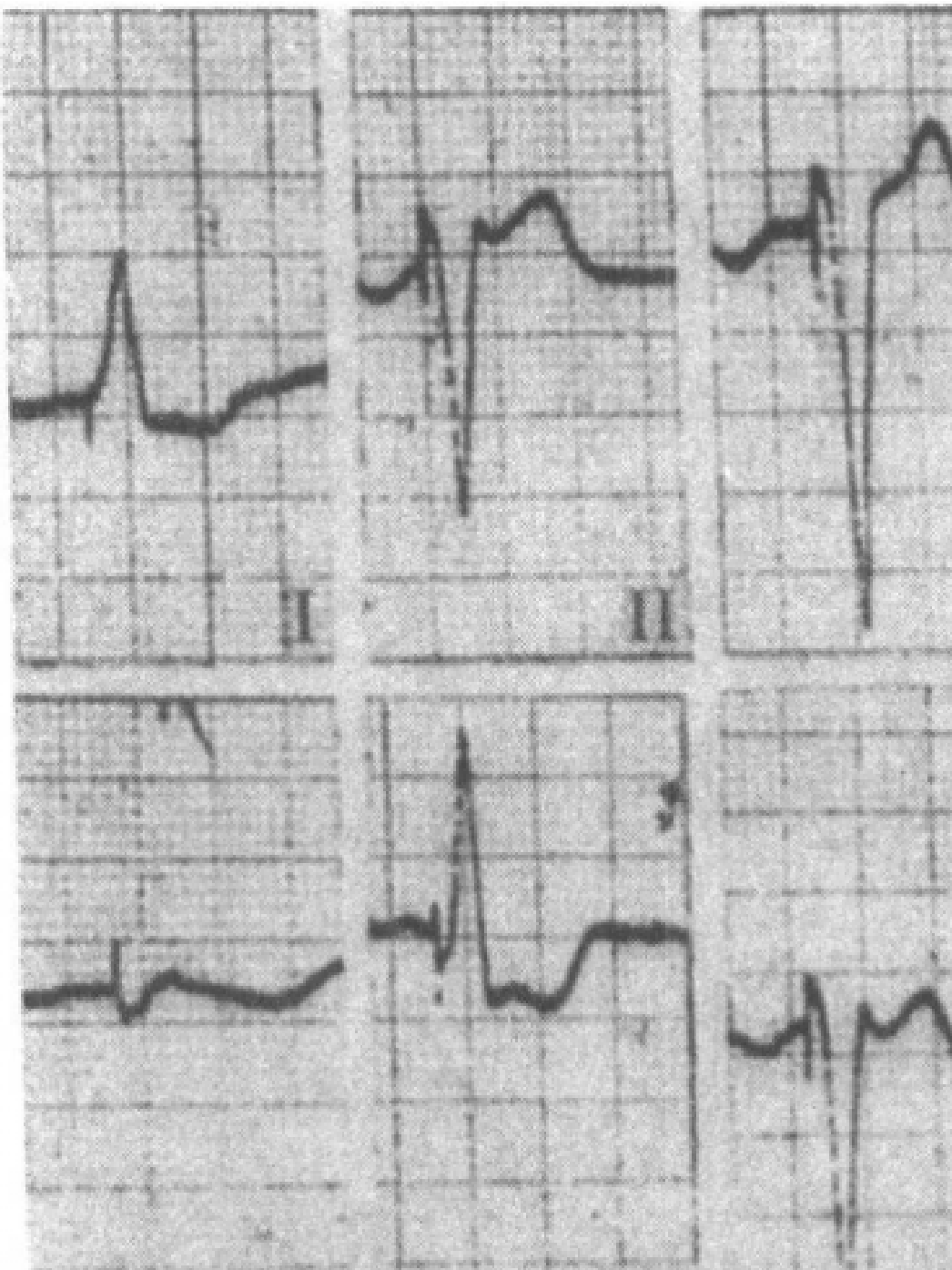
图 3-5-1　各种起搏器性能的心电图表现示意
图示起搏脉冲带动心搏时的心电图，和心脏发生自发心搏(室性期前收缩)时起搏脉冲的相应变化(说明见正文)

图 3-5-2　心房固定频率起搏器电极在右心房下部起搏时的心电图
图示起搏器以每分钟 85 次的频率发放起搏脉冲，在脉冲信号波之后立即出现异形的 P 波，在Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联中倒置，在 aVR 导联中直立，0.18s 后出现 QRS 波群　如电极置于右心房上部起搏则 P 波形态接近窦性 P 波

即使发生期前收缩，它们的起搏脉冲亦暂时受抑制而重新安排发放脉冲的间期，从而避免发生竞争心律(图 3-5-3、4、5)。AAT、VVT 起搏器，当患者自发的心率超过起搏心律时也能感知，但其起搏脉冲不是被抑制而是提前发放并落在该自发心室搏动的绝对不应期内，因而不起作用(图 3-5-6)。

2. 双腔起搏器　有两根导管电极分别置于心房和心室，其特点是心房和心室能顺序起搏，故更合乎生理要求。

(1)P 波触发心室起搏器：也称心房同步型起搏器(VAT)。适用于窦房结功能正常的房室传导阻滞患者。心房电极并不发放电脉冲而只感知患者的 P 波，在适当的延迟后，心室电极乃发放电脉冲刺激心室搏动(图 3-5-1)。



要(如 VVIP、VVI
需起搏器(VVIR)
型 DDDR 起搏器t

4. 抗快速心
DDDMP 等(图 3-
常用起搏器的
0.4～1.0ms，感知

二、电极及其导线 有缝在心外膜上的心外膜电极、植入心肌的心肌电极，但目前主要用心内膜电极。其外形类似心导管、

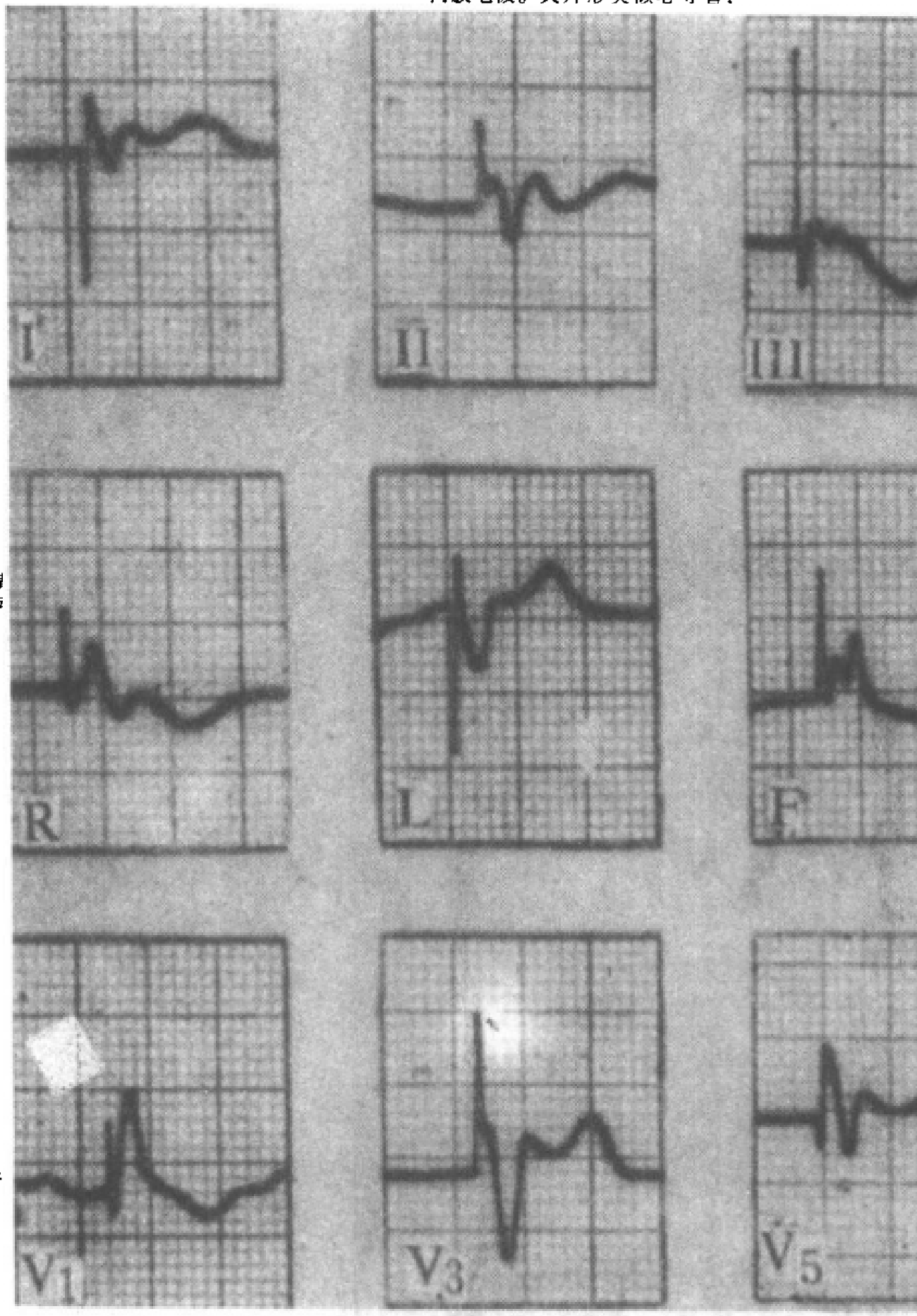


图
患
带

导阻滞

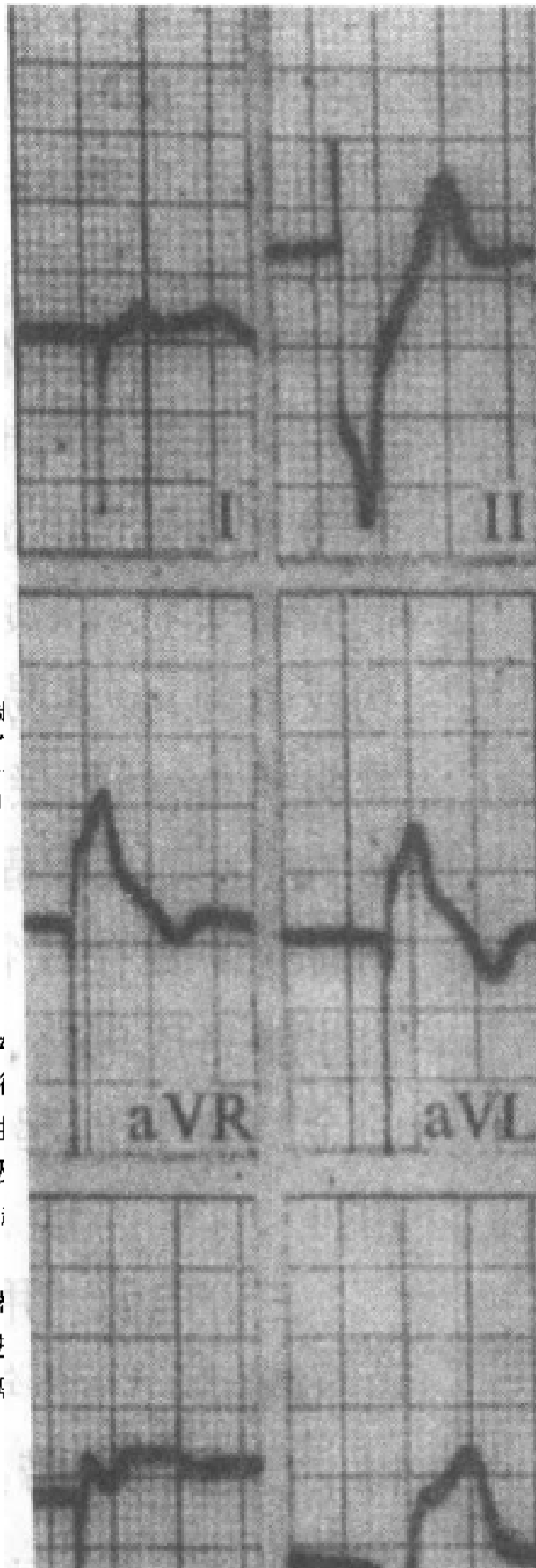


图 3-5-6　心室待用起搏器在右心室
起搏器起搏脉冲带动的心搏，QRS波群类似完全性
心电轴左偏，Ⅲ、aVF 和 V_5 导联各有患者自发心
搏而提前发放起搏脉冲，后者重叠在患者自

综合征发作或心力衰竭者。

2. 病态窦房结综合征　心率极慢引起心力衰竭
心动过缓-心动过速综合征者。

3. 反复发作的颈动脉窦性昏厥和心室停顿。

4. 异位快速心律失常药物治疗无效者，用抗心
失常时宜慎重，因有引起心室颤动的可能）或自动复

5. 外科手术前后的“保护性”应用（主要预防发生

6. 心脏病的诊断　包括快速起搏负荷试验，以及

【起搏方式】　目前常用的是两种经静脉心内膜

一、临时性经静脉心内膜起搏　用双电极导管
左锁骨下静脉）送到右心室，电极接触心内膜，起搏
当迅速，如用带气囊的漂浮电极导管还可在病床旁进
滞有可能恢复、超速抑制治疗异位快速心律失常或

不能太久(不超过1个月)以免局部发生感染。在最紧急的情况下,可用特制的穿刺针从前胸壁刺入右心室腔,再从针腔送入较细双极导管接触心内膜起搏。也可用胸壁体外电极行体外起搏。

二、永久性经静脉心内膜起搏 用单电极导管从头静脉(在锁骨外侧段下沿三角肌胸大肌沟

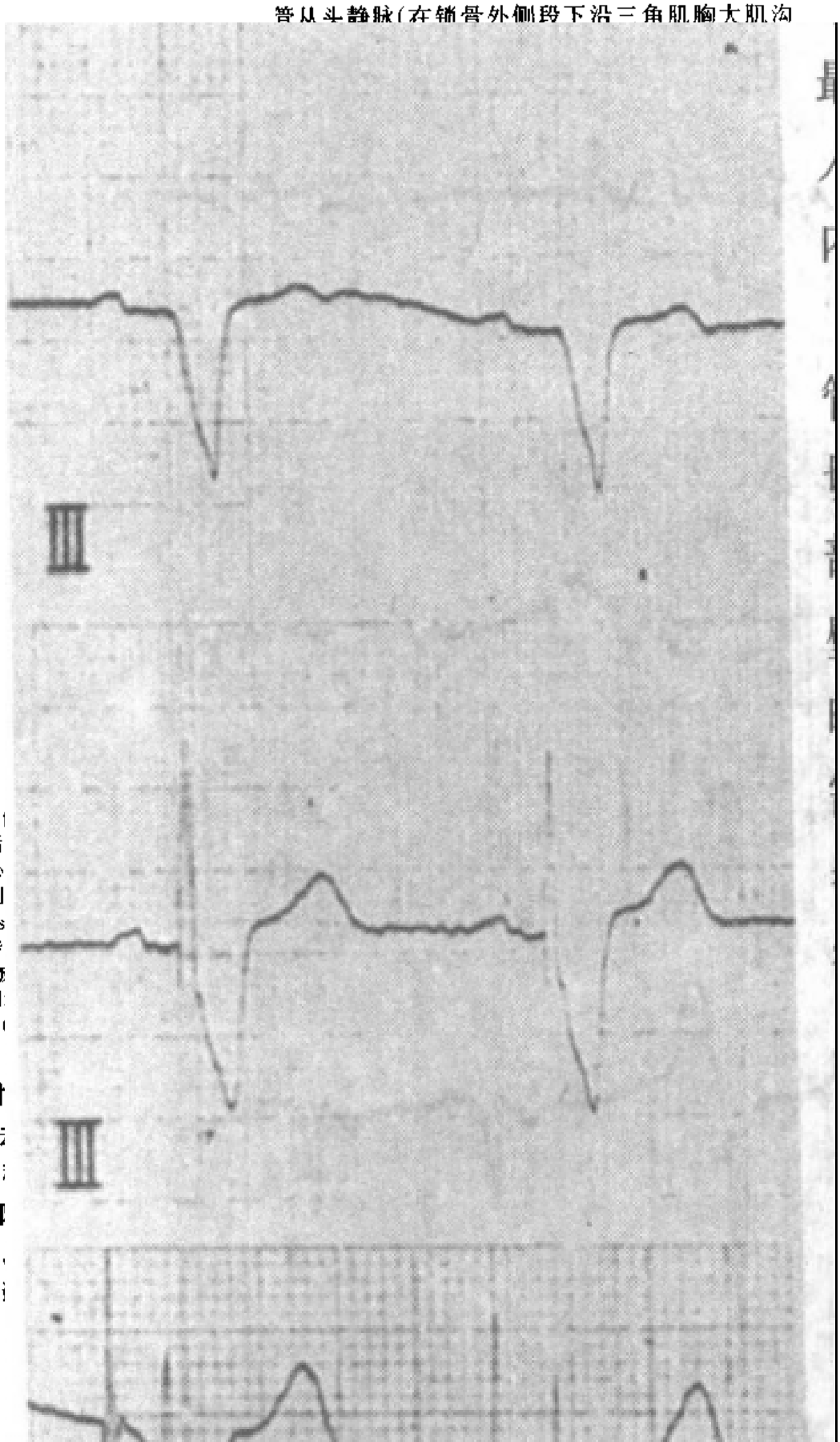


图 3-5-7

1例三分支
器(DDD)后
P波下传心
知而被抑制
限为0.14s
1度房室传
自发的P波
室。下图
0.1

减慢,此时
冲发放失
3-5-9),这
【多部
起搏技术,
过起搏器

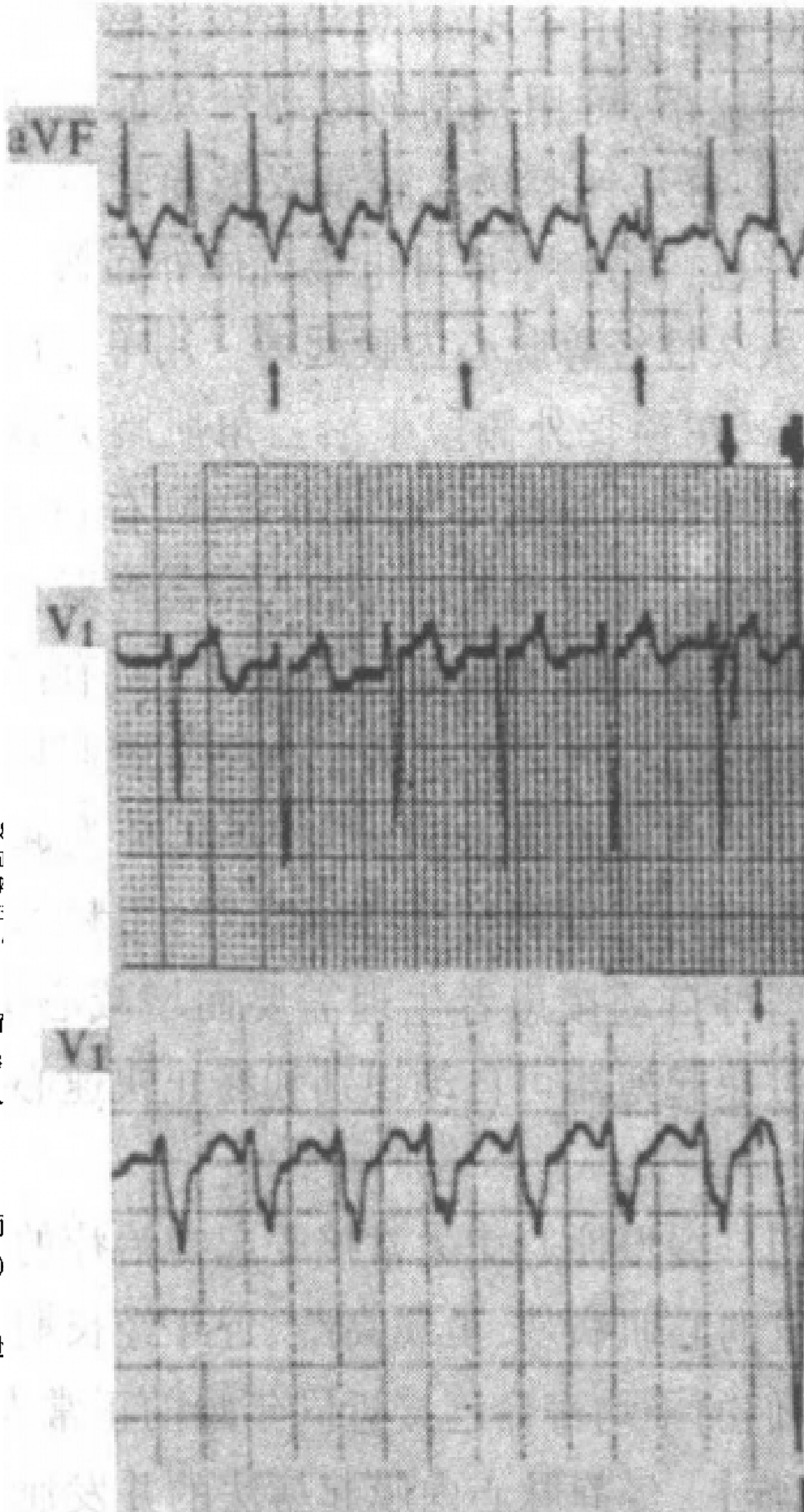


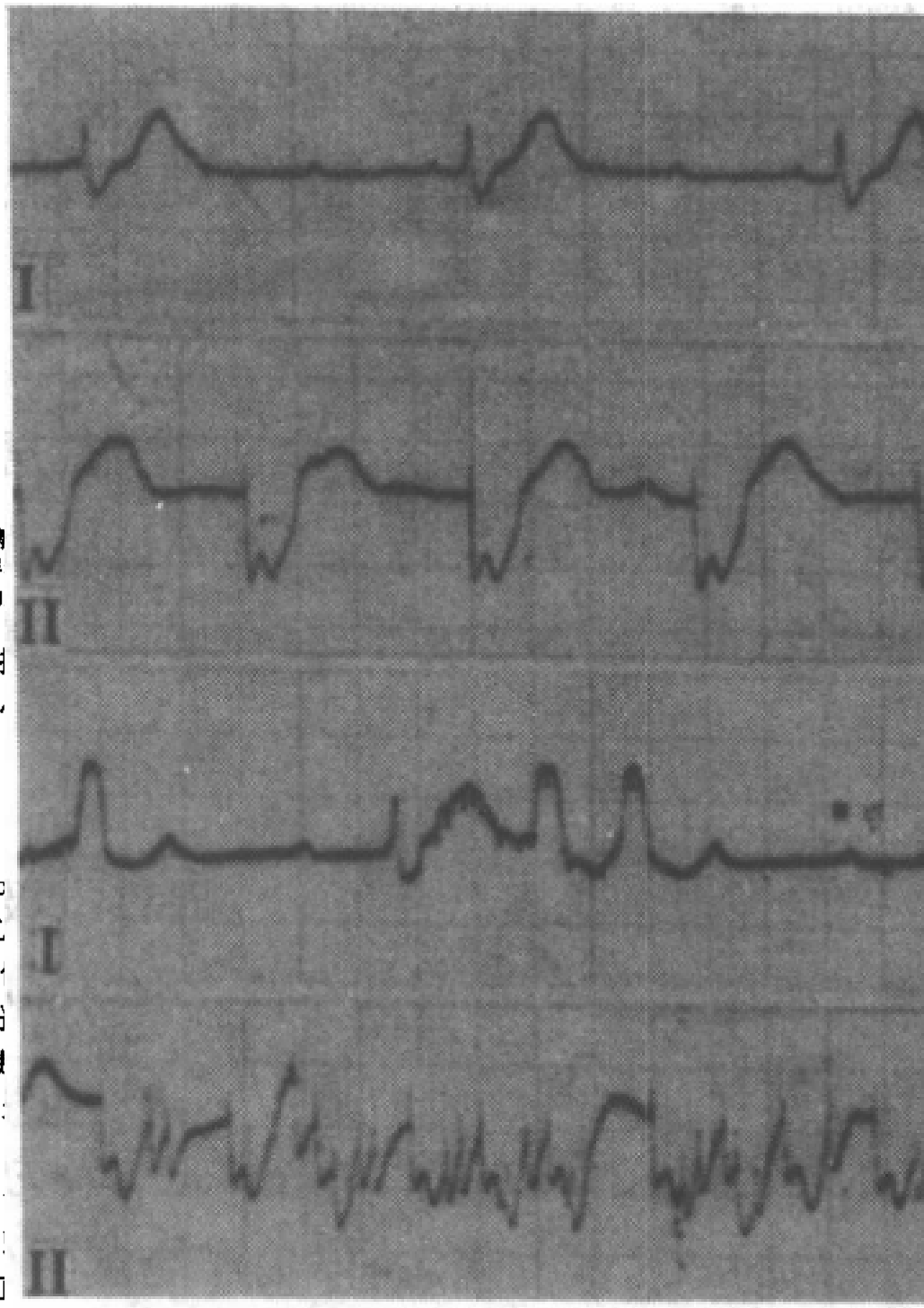
图 3-5-
第一行　起搏器以
第二行　起搏器以
心律转为窦性；第三
心动过速转为窦性

作用和血流动力学效应，
心室同时起搏称为双心房
个心腔（心房或心室）两个

一、三腔心脏起搏

（一）双房同步起搏
窦电极达左心房后壁处而
常或由它参与的 DDD(R)

（二）双室同步起搏
窦电极达左心室游离壁处



图中第一行为用起搏
第三、四行为起搏器
发的室性心动

二、四腔心脏起搏 起
性充血性心力衰竭的扩张型

心脏电复律(cardioversio
心律的方法,最早用于消除心

【作用机制】 在异位性
或折返机制等因素,造成部分
脏通以高压强电流,人为地使
心脏起搏传导系统中自律性
转复为窦性心律。

【心脏电复律器】 是用
电心脏电复律器,由电极、除
流电转变为 4~7kV 的高压
脏放电,电功率可达 360~400J。其同步触发装置能利用患者心电图中 R 波来触发放电,使电流仅在心动周期的绝对不应期中发放,避免诱发心室颤动,可用于转复心室颤动以外的各类异位性快速心律失常,称为同步电复律。不启用同步触发装置则可在任何时间放电,用于转复心室颤动,称为非同步电复律。

【适应证】 适用于转复各类异位性快速心律失常，尤其是药物治疗无效者。转复心室颤动和扑动应首选本法，心房颤动和扑动血流动力学不稳定者可首选本法；转复室性和室上性心动过速，则多先用药物或其他治疗，无效或伴有显著血流动力障碍时再应用本法。性质未明或并发预激综合征的异位性快速心律失常，选用药物常有困难，宜用同步电复律治疗。

【禁忌证】 病史已多年、心脏（尤其是左心房）明显增大、伴高度或完全性房室传导阻滞的心房颤动，伴完全性房室传导阻滞的心房扑动，反复发作而药物不能维持疗效或伴病态窦房结综合征的异位性快速心律失常，均不宜用本法复律；有洋地黄中毒和低血钾时，暂不宜用电复律。

【操作步骤】 一般用体外操作法：

一、非同步电复律 仅用于心室颤动，此时患者神志多已丧失。立即将电极板涂布导电糊或垫以生理盐水浸湿的纱布分置于胸骨右缘第2～3肋间和左背或胸前部心尖区，按充电钮充电到功率达300J左右，将电极板导线接在电复律器的输出端，按非同步放电揿钮放电，此时患者身躯和四肢抽动一下，通过心电示波器观察患者的心律是否转为窦性。

二、同步电复律 用维持量洋地黄类药物的心房颤动患者，停用洋地黄至少1天。复律前1天给以奎尼丁0.2g（普鲁卡因胺0.25～0.5g、普萘洛尔10mg或苯妥英钠100mg），每6小时1次，其目的是使这些药物在血中达到一定的浓度，转复后能预防心律失常再发和其他心律失常的发生，少数患者用药后心律即转复，可免予电复律。术前复查心电图并利用心电图示波器检测电复律器的同步性。静脉缓慢注射地西泮0.3～0.5mg/kg或氯胺酮0.5～1mg/kg麻醉，达到患者睫毛反射开始消失的深度，电极板放置方法和部位与操作程序同前，充电到150～200J（心房扑动者则100J左右），按同步放电揿钮放电。如心电图显示未转复为窦性心律，可增加电功率，再次电复律。

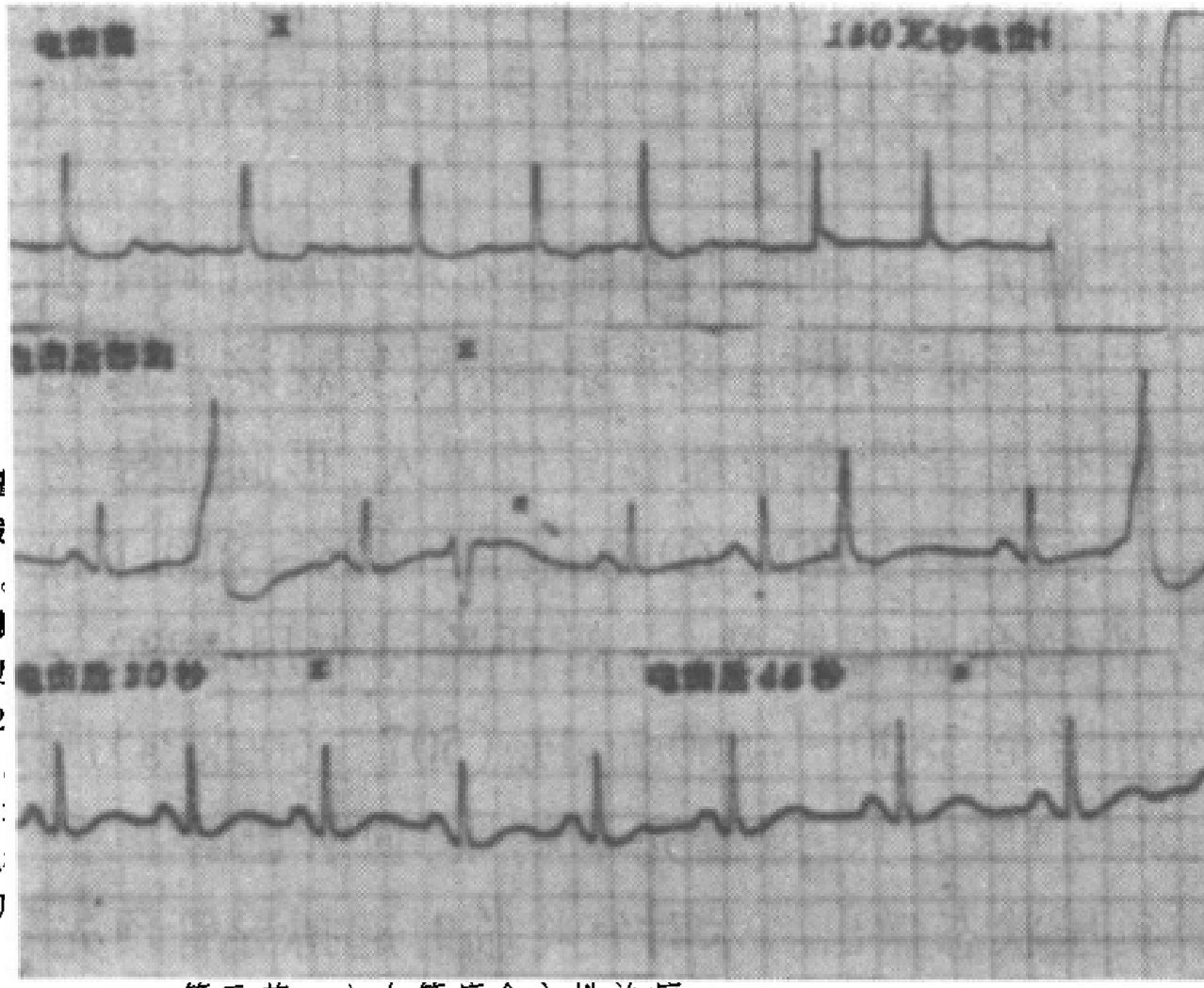
心律转复后（图3-5-10），宜密切观察患者的呼吸、心律和血压直到苏醒，必要时给予氧吸入，以后每6～8小时一次口服奎尼丁0.2g（或普鲁卡因胺、普萘洛尔、苯妥英钠）维持。有栓塞史者，术前后宜给口服香豆素类或苯茚二酮类抗凝治疗2周，以防新生成的血栓于转复时脱落。

外科开胸手术患者，用体内操作法。电极板用消毒盐水纱布包扎，置于心脏前后，直接向心脏放电。操作电复律器的过程与体外法电复律相同，但所用电功率，要较经胸壁放电时大为减少，宜在60J以下。

近年还有通过导管电极在心内进行低功率电除颤的方法，其所用电功率更低。

【疗效】 较药物好而快。即时转复成功率，在室性心动过速和心房扑动几乎达到100%，室上性心动过速和心房颤动则分别为80%和90%左右。但电复律本身无维持窦性心律的作用，后者还需依靠药物来维持。即使在药物的维持下心房颤动的复发率仍很高，能长期维持窦性心律的不及半数。故近年已趋于严格地选择转复的对象。对估计电复律后不易维持窦性心律者，尽量不作电复律治疗，因窦性心律之得而复失，反可影响患者的情绪。

心室颤动患者情况严重，一次电除颤如不成功，除应继续进行心肺复苏处理外，可加大电功率、心腔内注射肾上腺素或纠正酸中毒、低血压和电解质失调后再次电除颤。



有时电除
【并发
有肺水肿
【埋藏
tor)。是
动,能于2
次达3次
律失常的
急性心肌
物治疗,

第三节　心血管病介入性治疗

心血管病介入性治疗(interventional therapy for cardiovascular diseases)指将治疗用的器械通过各种途径送入心脏和血管内来施行的治疗。这种治疗方法通常是通过心脏导管术的操作来实现。经静脉心内膜人工心脏起搏术,是应用得最早最广泛的一种心血管病介入性治疗。其他常用的还有经皮穿刺腔内冠状动脉成形术、经皮穿刺球囊瓣膜成形术、心律失常的心导管消融治疗、冠状动脉内粥样斑块消除术、先天性心血管病的心导管介入治疗、周围血管病的导管介入治疗等。它们的治疗效果可与外科手术媲美,而对患者的创伤小,患者较易接受,故近年得到迅速发展。

经皮穿刺腔内冠状动脉成形术

经皮穿刺腔内冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty,

PTCA)是扩张冠状动脉内径，解除其狭窄，改善其对心肌血液供应的一种非外科手术方法，其缓解症状的作用迅速可靠。本法于 1977 年开始应用于临床，目前已被广泛采用并部分取代了冠状动脉旁路移植手术。

【操作过程】 与选择性冠状动脉造影术相仿。术前口服抑制血小板药物如阿司匹林或噻氯匹定(ticlopidine)，术中肝素化。先作冠状动脉造影并录像，反复观察录像明确冠状动脉的解剖并确定狭窄部位。然后用指引导管将带球囊导管置入，再通过导丝引至狭窄病灶处，以 1:1 稀释的造影剂注入球囊，用 3040～6080mmHg(405～810kPa)压力扩张球囊，每次一般持续 15～30 秒〔为避免血管撕裂，一般开始时先用 2280～3040mmHg(304～405kPa)压力，第 2、3 次可增至 3800～4560mmHg(507～609kPa)压力，不宜超过 5320～6090mmHg(710～812kPa)压力〕。球囊完全膨胀，血管已经扩张后逐渐减压，然后回抽造影剂，将球囊抽成负压状态撤出。术时宜将临时起搏导管预先放置于右心室内以备发生缓慢心律失常时作起搏治疗之用。

【适应证和禁忌证】 早期适应证比较严格：①稳定型心绞痛而药物疗效欠佳或不稳定型心绞痛患者有单支、孤立的局限性或不完全性狭窄；②心绞痛病史≤1 年者；③左心室功能良好；④病变位于冠脉近端、管腔狭窄程度大于 50%，一般应在 75%以上，病变范围长度小于 15mm 无钙化的向心性狭窄；⑤无心肌梗死史；⑥同时应是冠状动脉旁路移植手术的对象，如扩张失败或出现并发症立即作冠状动脉旁路移植术。近年来，由于技术的进步，对冠状动脉远端的狭窄、冠状动脉旁路移植术后移植血管狭窄、不稳定型心绞痛、急性心肌梗死、冠状动脉几乎完全阻塞和成形术后再狭窄者，甚至老年患者以及左心室功能和身体健康情况较差而不能耐受冠状动脉旁路移植手术者，也在考虑进行本手术之列。

冠状动脉僵硬或钙化性狭窄或偏心性狭窄、完全闭塞、多支广泛性弥漫性病变，狭窄程度小于 50%或仅有痉挛者不宜作本手术治疗。左冠状动脉主干狭窄或病变在主干分叉附近时，手术有一定的危险性；冠状动脉远端狭窄时，手术不易成功，均宜慎重从事。

【术后处理和并发症】 术后坚持长期服用阿司匹林，并控制冠心病危险因素，应特别重视调节血脂药的应用，以减少再狭窄的发生。硝酸酯类、钙通道阻滞剂等抗心肌缺血药物应酌情应用。长期随访显示再狭窄率达 40%左右。本手术的主要并发症是冠状动脉闭塞、栓塞、夹层分离或破裂，需作紧急冠状动脉旁路手术治疗。严重室性心律失常也常遇到，但经恰当处理绝大多数可即时复律。手术死亡率在有经验的医院小于 1%。

经皮穿刺冠状动脉内支架安置术

经皮穿刺冠状动脉内支架安置术(percutaneous intracoronary stent implantation)是将金属或塑料制成的支架，置入病变的冠状动脉内，支撑其管壁，以保持管腔内血流畅通。本法于 1987 年开始应用于临床，作为经皮穿刺腔内冠状动脉成形术的补充。

【操作过程】 冠状动脉内支架有借助球囊撑张和自动撑张两大类。可根据病情选用。

手术操作与经皮穿刺腔内冠状动脉成形术相仿。多数患者先行冠状动脉成形术，

然后置入导引导管使其顶端到达冠状动脉，再向导引导管腔内置入带支架的导管或带支架的球囊导管，将支架送到预定的位置。用前一种导管此时支架脱离，留在血管病变处自动撑张；用后一种导管则此时快速高压充盈球囊以扩张支架，待其完全扩张后，继续维持高压5～10秒，然后减压退出导管，支架留在病变处。支架的大小依血管直径来选择，以1:1为宜。

【适应证和禁忌证】 主要适应证为：①由冠状动脉成形术治疗引起的冠状动脉急性闭塞，由内膜撕裂所致。支架可撑开血管，粘合内膜。②冠状动脉成形术疗效不佳或术后发生狭窄。主要禁忌证为：有出血倾向者、有左主干病变而无保护措施、病变血管直径<2mm、近端血管明显扭曲、冠状动脉成形处有血栓等。

【术后处理和并发症】 术中用肝素抗凝，术后口服噻氯匹定或华法林维持抗凝治疗1～3个月。其他处理如冠状动脉成形术。并发症可有血管内膜撕裂、冠状动脉闭塞、心室颤动、心肌梗死、冠状动脉再狭窄、血栓栓塞、出血、支架脱落等。近年研究在支架上引入含有组织型纤维蛋白溶酶原激活剂基因的内皮细胞覆盖以防血栓形成。

经皮穿刺球囊肺动脉瓣成形术

经皮穿刺球囊肺动脉瓣成形术（percutaneous balloon pulmonic valvuloplasty，PBPV）1982年起用于治疗肺动脉瓣狭窄，具有不需开胸、创伤小且相对安全等优点。

【操作过程】 经皮穿刺股静脉，插入右心导管测得肺动脉瓣狭窄前后压力阶差。经另一侧股静脉将双极临时起搏导管插入右心室。然后将球囊扩张导管经前一导管路径送入，直至球囊中部恰好跨在肺动脉瓣口处，向球囊内注入以生理盐水稀释的造影剂充盈，加压至2280～3800mmHg（304～506kPa），维持6～10秒，一般需扩张3次。直至球囊被狭窄瓣口压迫形成的"腰状征"消失，表示扩张成功。

【适应证】 ①右心室与肺动脉间收缩压差大于50mmHg的单纯性肺动脉瓣狭窄；②严重先天性肺动脉瓣膜部狭窄合并并不严重的右心室流出道狭窄。术后右心室压力并不立即下降，但在随访的过程中压力可逐渐下降。此外，二叶式肺动脉瓣畸形，法洛四联症外科手术后肺动脉口再狭窄等，也可考虑应用本法治疗。

近年来还用于治疗先天性肺动脉分支发育不全或狭窄，指征：①肺动脉至少有一个分支先天性发育不全或狭窄；②狭窄段直径≤7mm；③右心室压或肺总动脉压与体循环动脉压之比≥0.5；④右心室或狭窄段近端的肺总动脉的收缩压≥60mmHg。

【术后处理和并发症】 术后处理和右心导管检查相同。并发症主要在球囊充盈的瞬间，由于右心室流出道的完全阻塞，引起血压下降和心率缓慢，抽出球囊内造影剂即可缓解。术后右心室压可因流出道痉挛而增高，可给予β受体阻滞剂治疗。

经皮穿刺股动脉逆行送入带球囊的心导管进行经皮穿刺球囊主动脉瓣成形术（PBAV），也已从1984年起在临床应用。因效果不够理想目前已少用。

经皮穿刺球囊二尖瓣成形术

经皮穿刺球囊二尖瓣成形术（percutaneous balloon mitral valvuloplasty，PBMV）是治疗风湿性单纯二尖瓣狭窄的一种非外科手术方法。1984年起在临床应用。传统用

的外科分离手术治疗风湿性二尖瓣狭窄其疗效虽好，但毕竟是开胸手术，对患者产生较大的创伤并有一定的危险性和死亡率。术后恢复时间也较长。本手术可作为一项替代外科手术的措施，对患者创伤性小，疗效也较好。

【操作过程】 用穿刺心房间隔左心导管检查相仿的操作，将带球囊的心导管送入左心房，到达二尖瓣以扩张狭窄的瓣口。加压至 760～3040mmHg(101～405kPa)，维持 3 秒左右。使用不同类型的球囊导管，操作方法略有不同。

【适应证和禁忌证】 治疗中至重度二尖瓣狭窄而瓣叶较柔软，无明显钙化，心功能Ⅱ～Ⅲ级，且左心房无血栓者最为理想。外科二尖瓣交界分离术后再狭窄者，疗效可能较差。伴有二尖瓣关闭不全和风湿活动、右心房巨大、严重心脏或大血管位置转变、升主动脉明显扩大、左心房小、脊柱畸形、在用抗凝血药治疗中和最近有体循环栓塞史者应视为禁忌。

【术后处理和并发症】 术后患者可能发生轻度二尖瓣反流，也有瓣叶撕裂或穿孔的报道。穿刺心房间隔可能刺破心壁引起心包积血而造成心脏压塞，需作紧急引流或外科手术修补。本手术死亡率文献报告为 0%～3%，国内 1994 年多中心登记(5543 例)死亡率为 0.5%。

心导管消融治疗

心导管消融(catheter ablation)治疗是通过心导管将电能、激光、冷冻或射频电流引入心脏内以消融特定部位的心肌细胞，藉以融断折返环路或消除病灶治疗心律失常的方法，主要用于治疗一些对药物治疗反应不佳的顽固性心律失常。最早用的方法是通过心导管电极引入直流电能作电击消融，取得一定疗效。但由于高能量的电击消融产生电弧和机械性损伤，造成心肌较广泛的损伤。以后改为采用低能量(10～30J)的无电弧电击消融，认为能减少心肌的损伤而仍保持其疗效。近年来采用射频电流作为消融的能量，射频电流是一种高频电磁波，导入心脏组织后，在局部产生阻抗性热效应，使局部组织细胞内外水分蒸发，导致干燥性坏死。其创伤范围小，与周围正常组织界限分明，因而并发症较少，操作时无需麻醉，故更安全有效，已取代电击消融。

【操作过程】 行电生理检查以明确诊断和所需消融的病灶所在部位。选用大头导管发放射频电流。消融左侧房室旁路时，大头导管经股动脉逆行置入；消融右侧房室旁路或改良房室结时，大头导管经股静脉置入。通过 X 线透视、心腔内心电图、希氏束电图及冠状窦电图等来判定导管顶端电极所在的位置。确定电极到位后，用 30W 放电 5～10 秒，如成功再放电 30～60 秒。

【适应证和禁忌证】 射频心导管消融目前主要用于消融房室旁路，改良房室结，消除房室折返性和房室结内折返性心动过速。常用于：①伴有心房颤动其心室率快速的预激综合征；②发作频繁和(或)药物治疗无效的房室折返性心动过速或房室结内折返性心动过速；③持续性心房扑动；④药物治疗不能满意控制心室率的心房颤动，除采用消融房室结产生完全性房室阻滞，然后安置永久性心脏起搏器外，目前有学者采用心房内迷宫消融术，但其效果尚难肯定。⑤射频消融治疗特发性左室性室性心动过速、右室流出道室性心动过速和束支折返性心动过速可达到根治效果；对心肌梗死并发的室性

心动过速效果较差。

【术后处理和并发症】 每日复查心电图，连续 3 天。作超声心动图观察有无心房内血栓形成。口服阿司匹林 3 个月。并发症有完全性房室传导阻滞、血栓形成、心脏压塞、局部动脉出血等。

冠状动脉内粥样斑块消除术

由于经皮穿刺腔内冠状动脉成形术只能扩张狭窄的冠状动脉，未能消除引起狭窄的粥样硬化病灶，因而术后有较高的再狭窄发生率。为解决这一问题，发展了一些消除粥样斑块的方法。目前常用的有：①冠状动脉内粥样斑块导管旋切或旋磨术。将可以切割或研磨粥样斑块的心导管置入冠状动脉内，此种心导管有多种类型，如一种顶端装有侧面开槽的小圆筒，槽内有一可旋转并能前后移动的环形刀刃，动脉内凸起的斑块嵌入槽内，高速旋转的刀刃，即可将嵌入的斑块切割下并经导管腔吸出体外。②冠状动脉内粥样斑块激光、射频电流、超声波消除术。经心导管将激光引入冠状动脉，可使粥样斑块迅速气化而消除，目前认为以准分子激光最好；将射频电流引入心导管顶端的金属帽，使其产生高热，也可使粥样斑块迅速气化；最近有报告经心导管引入高强度、低频率超声波，可将粥样斑块击碎，其碎片极细不妨碍血流，达到冠状动脉再通的目的。

此外，将心导管置入冠状动脉注射溶栓药物或经心导管将激光或超声波引入冠状动脉溶解血栓，虽非消除斑块，却也是使冠状动脉再通的介入性治疗。

先天性心血管病的心导管介入治疗

有些先心病适合于用心导管介入治疗，达到类似外科手术治疗的效果而减轻对病儿的创伤。常用的有：①心房间隔缺损成形术。用带球囊的心导管在心房间隔上造成缺损或使原有的缺损扩大，增加心脏左、右两侧的沟通，是治疗完全性大血管错位等先心病较好的姑息性疗法。②心房和心室间隔缺损闭合术。经心导管送入伞状或碟状补片，使其铆合在心房和心室间隔的左、右侧，而闭合缺损。③未闭动脉导管闭塞术。经心导管将聚四氟乙烯海绵塞子或其他装置送到未闭动脉导管处，使之闭塞。④肺动-静脉瘘闭塞术。经心导管将可脱落的球囊或聚四氟乙烯海绵塞子送到瘘管部位，使之闭塞。⑤主动脉缩窄球囊腔内成形术。用带球囊的心导管置入主动脉缩窄部，使之扩张，对经外科手术治疗后再狭窄者可能有效。

周围血管病的导管介入治疗

用于治疗冠状动脉粥样硬化的各种介入疗法，都适用于治疗周围动脉的粥样硬化病变。事实上这些疗法的临床应用往往先从治疗周围动脉病变开始。此外，非外科性下腔静脉阻断术防止下肢静脉血栓脱落引起肺动脉栓塞、选择性动脉阻塞术用于局部止血或使该处的肿瘤缩小、选择性注入化学药物以治疗肿瘤或注入溶栓药物以溶解血栓栓塞、以带球囊导管协助摘出动脉内血栓等，亦是较常用的介入性疗法。

（陈灏珠）

第六章　先天性心血管病

先天性心血管病（congenital cardiovascular diseases）是先天性畸形中最常见的一种，由于胎儿的心脏在母体内发育有缺陷或部分停顿所造成。病孩出生后即可发现有心血管病变，为儿科的常见病。但部分本病患儿又可自然或经治疗存活到成年，因此在成人心血管病中也占一定的比例。本章对该病仅作简要的介绍。

【病因和发病情况】

引起心脏胎儿发育畸形的原因，可能是多方面的，目前认为是在遗传缺陷（染色体异常、单基因突变等）的基础上，受到环境因素影响而形成。胎儿发育环境的变化（特别是母亲妊娠3个月左右的子宫内病毒感染、羊膜病变、早期先兆流产、酗酒和受放射线或细胞毒药物的影响等）、早产、高龄和患糖尿病的母亲、高原的缺氧环境等，都是与发病有关的环境因素。本病儿童患病率高于成人。患本病者在我国上海出生存活的婴儿中占5.78‰；在成都学龄前儿童中占3.10‰，在福建、安徽、江西、四川、内蒙古和江苏学龄儿童中占1.51‰～2.80‰；在广东成人中占1.08‰。地处高原的青海儿童中本病患病率高达13.7‰，其中动脉导管未闭和心房间隔缺损尤其多见。国外报告出生活婴中本病患病率在3.2‰～8‰。

【分类】

根据患者是否有发绀，可将本病粗分为无发绀和发绀两大类。通过血流动力学检查，用病理解剖和病理生理相结合的方法，可将本病分为：①无分流；②左至右分流（左、右两侧血液循环途径之间有异常的沟通，动脉血从左侧心腔的不同部位流入静脉血中，但如发生显著肺动脉高压，则分流亦可转变为右至左）；③右至左分流（左、右两侧血液循环途径之间的异常沟通，使静脉血从右侧心腔的不同部位分流入动脉血中）三大类。但一个患者同时有两类或两类以上的复合畸形者并不罕见。

我国常见的先天性心血管病依次为：心房间隔缺损（21.4%）、动脉导管未闭（21.2%）、心室间隔缺损（15.5%）、单纯肺动脉口狭窄（13.1%）、法洛四联症（13.1%）、艾森门格综合征（2.8%）、主动脉缩窄（1.4%）、主动脉窦动脉瘤破入右心（1.4%）、单纯肺动脉扩张（1.2%）等。

【临床表现】

临床表现的轻重与病变所引起的血流动力学改变及其严重程度密切相关。轻型的无分流和有左至右分流者，可无或仅有轻度症状，且症状出现较晚；重型者早年即可出现症状，以发育差、心悸、气急、易患呼吸道感染、易疲劳、头昏等为常见。有右至左分流者，尚常有下蹲动作、出现发绀和杵状指（趾）等。多数患者有特殊的体征，特别是典型的杂音，胸廓畸形也颇常见。

【诊断和鉴别诊断】

根据病史、体征、胸部X线、心电图和超声心动图检查，一般可作出诊断。施行心脏导管检查、选择性指示剂稀释曲线测定和选择性心血管造影可进一步确诊。近年应用X线和磁共振显像，可显示心血管的解剖病变，其中以磁共振显像诊断本病价值更大。

诊断本病时，要注意和其他心脏病，特别是心脏瓣膜病相鉴别。

【预后】

轻型的无分流和有左至右分流的先天性心血管病，常可存活到成年甚至老年，重型者预后较差。有右至左分流和复合畸形者，常难以存活到成年，有些在婴、幼儿期即夭折。

【防治】

预防在于注意妊娠卫生，防治与本病发病有关的因素。定期进行儿童健康检查，及早发现本病。

治疗主要是施行外科手术纠正畸形，宜在学龄前儿童期施行，严重的需在婴幼儿期手术，有些病儿可选用创伤性较小的介入性治疗来纠治。病变轻者亦可不必手术，少数缺损可在儿童期自行闭合。内科治疗主要在于防治心力衰竭、感染性心内膜炎、肺部感染等并发症。早产儿的动脉导管未闭亦可服药治疗。

常见的先天性心血管病

常见和较常见的先天性心血管病按上述分类，列于表3-6-1、2、3。

表 3-6-1　无分流的先天性心血管病

诊　断	病理解剖	病理生理	主要症状	主要体征	主要X线和磁共振显像发现	心电图、心向量图和超声心动图的主要表现	心导管检查和选择性指示剂稀释曲线测定	选择性心血管造影	预　后	手术治疗
单纯肺动脉口狭窄(isolated pulmonic stenosis)	有三种类型:(1)瓣膜型,三个瓣叶融合成圆锥形结构,顶部留小孔;(2)漏斗部型,右心室流出道肥厚或形成隔膜;(3)动脉型,肺动脉本身狭窄。均有右心室肥厚	右心室排血受阻,右心室压力增高,而肺动脉的压力则减低	轻者可长时间无症状,常见症状为心悸、气喘、咳嗽、乏力、胸闷,偶有胸痛或昏厥,易有肺部感染(包括肺结核),可发生右心衰竭,偶有感染性心内膜炎	胸骨左缘第2肋间有响亮的粗糙喷射性收缩期杂音,多伴有震颤,第二心音分裂并减轻,可有来自肺动脉的收缩早期喀喇音;漏斗部型者杂音在胸骨左缘第3、4肋间最响,无肺动脉收缩早期喀喇音;动脉型者杂音向两腋与背部传布	右心室增大,肺血少。瓣膜型:肺门血管影正常,肺动脉段明显凸出,心影呈葫芦形;漏斗部型:肺动脉段不凸出,偶有凹下;动脉型:偶见肺动脉阴影变小	心电图和心向量图可正常、不全性右束支传导阻滞、右心室肥厚伴有劳损,可有右心房肥大,心电轴多有右偏,额面QRS向量环的最大向量可在+90°以上。超声心动图显示右心室肥厚,肺动脉瓣增厚向肺动脉呈圆顶状凸出或右心室流出道狭窄。多普勒超声心动图有助于估计瓣口前后的压力差	右心室压力增高,肺动脉压力减低,右心室收缩压与肺动脉收缩压间压力阶差超过10mmHg,瓣膜型者只记录到右心室和肺动脉两种压力曲线;漏斗部型者还可在漏斗部记录到第三种压力曲线,其收缩压与肺动脉的收缩压相同,而舒张压则与右心室的舒张压相同	右心室造影显示瓣膜型者在心室收缩期瓣叶融合如天幕状,凸出于肺动脉内,瓣孔如鱼口状,造影剂由此喷出如窄条状,然后呈扇状散开;漏斗部型者右心室流出道狭长;动脉型者见肺动脉或其分支局部狭窄	一般较好,重型的可发生右心衰竭而死亡	直视下切开狭窄瓣膜;切除漏斗部肥厚的心肌或隔膜;切除狭窄的肺动脉再吻合,或作旁路移植手术。瓣膜型者还可考虑作球囊扩张术治疗

续表

诊　断	病理解剖	病理生理	主要症状	主要体征	主要X线和磁共振显像发现	心电图、心向量图和超声心动图的主要表现	心导管检查和选择性指示剂稀释曲线测定	选择性心血管造影	预　后	手术治疗
主动脉口狭窄（aortic stenosis）	有三种类型：(1)瓣膜型，瓣叶发育不全，常只有两瓣叶，增厚或融合成圆锥形结构，顶部留小孔；(2)瓣下型，左心室流出道肥厚或形成隔膜；(3)瓣上型，升主动脉根部有向主脉腔内突出的环或带。均有左心室肥厚	左心室排血受阻，左心室压力增高而主动脉的压力则降低	可无症状，常见症状为乏力、心悸、气喘、晕厥和心绞痛，可突然死亡。可发生心力衰竭，可并发感染性心内膜炎，发育可较差	瓣膜型胸骨右缘第2肋间有响亮的粗糙喷射性收缩期杂音，多伴有震颤，杂音向颈动脉及心尖区传布，有来自主动脉的收缩早期喀喇音第二心音减弱或兼有逆分裂；瓣下型杂音在胸骨左缘第3、4肋间向心尖区传布，瓣上型杂音在胸骨右缘第1肋间及颈动脉上，第二心音无变化。心浊音界可向左增大	左心室增大。瓣膜型：升主动脉扩张，偶见主动脉瓣瓣叶钙化阴影；瓣下型：升主动脉不扩张，主动脉瓣瓣叶无钙化；瓣上型：主动脉不扩张	心电图和心向量图可正常、左心室肥厚或兼有劳损。M型超声心动图显示：瓣膜型狭窄时心脏收缩期主动脉瓣的方盒形曲线距离变小，舒张期间其合并的曲线增宽。二维超声心动图显示左心室肥厚、流出道狭窄。多普勒超声心动图有助于估计瓣口前后的压力阶差	左心室的压力增高，主动脉压力减低，左心室收缩压与主动脉收缩压间出现压力阶差。瓣膜型者只记录到左心室与主动脉两种压力曲线；瓣下型者还可在左心室流出道记录到第三种压力曲线，其收缩压与主动脉的收缩压相同，而舒张压则与左心室的舒张压相同	左心室造影显示瓣膜、左心室流出道或瓣上主动脉的狭窄	轻者预后较好，重型的可发生心力衰竭或突然死亡	直视下切开狭窄的瓣膜，或切除瓣膜上的纤维环、瓣下的隔膜或肥厚的心肌、或行人工瓣膜置换。部分病例还可考虑作球囊扩张术治疗

续表

诊　断	病理解剖	病理生理	主要症状	主要体征	主要X线和磁共振显像发现	心电图、心向量图和超声心动图的主要表现	心导管检查和选择性指示剂稀释曲线测定	选择性心血管造影	预　后	手术治疗
主动脉缩窄（coarctation of the aorta）	主动脉局部缩窄，缩窄段可发生在从主动脉弓中部至膈主动脉分叉处之间的任何一处，而以主动脉弓的末部、降主动脉的开始部处最多。左心室肥厚	缩窄段近端的动脉内血压升高，缩窄段远端的动脉内血压降低，血供减少，缩窄段的周围出现血管侧支循环	头痛、头晕、耳鸣、失眠、鼻出血等与上身血压增高有关；下肢无力、冷感、酸痛、麻木与下肢血供不足有关。可产生脑血管意外和心力衰竭	心浊音界向左增大，沿胸骨左缘、中上腹、左侧背部有收缩中后期吹风样杂音，肩胛骨附近、腋部、胸骨旁可听到侧支循环的收缩期或连续性杂音。上肢血压增高，脉搏有力。下肢血压降低，脉搏微弱	升主动脉扩张，左心室增大，左前斜位可见缩窄的主动脉影和缩窄后主动脉段的扩大，肋骨后段的下缘有被侵蚀现象。矢面磁共振显像可显出缩窄的部位和范围	心电图和心向量图可正常，左心室肥厚，或左心室肥厚伴有劳损。二维超声心动图显示左心室肥厚，升主动脉增宽搏动强	缩窄段的近端主动脉腔内压力增高，脉压增大；缩窄段的远端主动脉腔内压力降低，脉压减低	主动脉造影显示缩窄段和该段近端远端的主动脉扩张	成年患者平均寿命40岁左右，可发生心力衰竭，脑血管意外，主动脉破裂而死亡	切除缩窄段再吻合，或移植一段同种或人造动脉，或旁路移植手术。术后再狭窄者可考虑作球囊扩张术介入治疗
单纯肺动脉扩张（idiopathic dilatation of the pulmonary artery）	肺总动脉扩大，无其他畸形	无明显病理生理变化	基本上无症状	心浊音界不增大，肺动脉瓣区有轻度收缩期吹风样杂音和收缩早期喀喇音，肺动脉瓣区第二心音分裂并略亢进	肺血流正常，肺动脉段凸出，心影不增大	心电图和心向量图多正常	无异常发现	右心室造影显示肺动脉扩张	良好	不需

续表

诊　断	病理解剖	病理生理	主要症状	主要体征	主要X线和磁共振显像发现	心电图、心向量图和超声心动图的主要表现	心导管检查和选择性指示剂稀释曲线测定	选择性心血管造影	预　后	手术治疗
原发性肺动脉高压(primary pulmonary hypertension)	肌型肺小动脉内膜增厚，有的形成垫状或瓣状物向腔内凸出，有的形成血管球结构；弹力型动脉有内膜增厚及粥样硬化：内弹力膜断裂，右心室肥厚	肺动脉高压，右心室排血受阻，右心室压力增高	气急、心悸、胸痛、咯血、晕厥，可发生右心衰竭	心浊音界增大；肺动脉瓣区有收缩早期喀喇音，收缩期杂音，第二心音亢进或兼有分裂，可有吹风样舒张期杂音；三尖瓣区可有吹风样收缩期杂音	肺血流减少，肺门血管影增粗，肺动脉段凸出，右心室增大，右心房可增大。磁共振显像可显示右心室壁明显增厚	心电图和心向量图示右心室肥厚，可有右心房增大的变化。二维超声心动图显示右心室肥厚、肺动脉增宽，搏动强	肺动脉压增高，右心室收缩压增高，肺总阻力增高而肺楔压正常	示右心室和肺动脉排空延迟，末梢肺动脉细小。但因肺动脉压力很高，一般不施行右心室造影	预后差，死于右心衰竭	不能
双侧上腔静脉(persistent left superior vena cava)	除正常的上腔静脉外，存在左侧上腔静脉，后者多引流入冠状静脉窦	引流入冠状静脉窦的左侧上腔静脉不引起明显病理生理变化	引流入冠状静脉窦的左侧上腔静脉不引起症状	引流入冠状静脉窦的左侧上腔静脉无明显的体征	半数患者主动脉弓的左上缘有新月状的血管影向上延至近左锁骨处，使上纵隔阴影呈V形增宽	心电图和心向量图无变化	心导管从左上肢静脉进入左侧上腔静脉或从右上肢静脉进入右心房和冠状静脉窦，再进入左侧上腔静脉	左上腔静脉造影显示存在左侧上腔静脉	良好	不需

续表

诊　断	病理解剖	病理生理	主要症状	主要体征	主要X线和磁共振显像发现	心电图、心向量图和超声心动图的主要表现	心导管检查和选择性指示剂稀释曲线测定	选择性心血管造影	预　后	手术治疗
右位心(单纯性)(*isolated dextrocardia*)	心脏在胸腔的位置移至右侧，其心房、心室和大血管的位置宛如正常心脏的镜中像	单纯的右位心不引起明显病理生理变化	单纯的右位心不引起症状	心尖搏动和心脏浊音界位于右胸，心音亦在右胸前听到	心影主要在右胸，其形态有如正常者的镜中像，同时有内脏错位者，胃内气泡在右侧，左侧膈肌位置高于右侧	心电图、心向量图和超声心动图均为通常的倒影。心电图Ⅰ导联P、QRS、T波均倒置；Ⅱ、Ⅲ、avR、avL导联分别相当于通常的Ⅲ、Ⅱ、avL和avR导联；左侧胸部的导联分别相当于通常右胸的相应导联的图形	无血液动力学改变	一般不需施行	良好	不需

表 3-6-2　有左至右分流的先天性心血管病

诊　断	病理解剖	病理生理	主要症状	主要体征	主要X线和磁共振显像发现	心电图、心向量图和超声心动图的主要表现	心导管检查和选择性指示剂稀释曲线测定	选择性心血管造影	预　后	手术治疗
心房间隔缺损（atrial septal defect）	有第二孔（继发孔）未闭型，第一孔（原发孔）未闭型，高位缺损型，此外，还有房间隔完全缺如和卵圆孔未闭等类型，以第二孔型为最多见	左心房血液经心房间隔缺损流入右心房，肺血流量增多。房间隔完全缺如者同时有右至左分流。卵圆孔未闭者一般无分流，但右心房压高时产生右至左分流。可发生肺动脉高压	心悸、气急、乏力、咳嗽、咯血、发育差、易患呼吸道感染，可发生心力衰竭，可有阵发性心动过速、心房颤动等，可有咽下困难、声音嘶哑。缺损小者可无症状。并发感染性心内膜炎者少，可发生肺动脉栓塞	胸骨左缘第2肋间收缩期杂音，第二心音亢进，并有固定性分裂（分裂间隙不受呼吸的影响）。有来自肺动脉的收缩早期喀喇音。三尖瓣区可有舒张期隆隆样杂音。第一孔型缺损心尖区可有收缩期杂音。胸前部可隆起并有抬举性搏动	肺血流增多，肺门血管影粗大而搏动强烈，肺动脉段明显突出，主动脉影缩小，右心室、右心房肥大。第一孔型缺损者左心室还可增大。横面磁共振显像可在不同水平显示心房间隔处的缺损	心电图常示不全性或完全性右束支传导阻滞，右心室肥厚，心房肥大，电轴右偏。第一孔型缺损P-R间期常延长，电轴左偏。心向量图示右心室肥厚，伴室上嵴处传导延滞。超声心动图示，右室增大，室间隔的活动从属于右心室，心房间隔回声失落，多普勒超声显示有左至右分流	在心房水平有左至右分流，肺血流量增多，心导管可从右心房进入左心房。第一孔型缺损时心导管可从右心房直接进入左心室。肺动脉压可增高	一般不施行。第一孔型缺损可行左心室造影观察二尖瓣反流	一般较好，平均寿命约50岁。缺损大的易发生肺动脉高压和心力衰竭，预后差。第一孔型缺损预后也较差	在学龄前后行直视下缺损修补，还可考虑经心导管置入补片闭合缺损的介入性治疗
部分性肺静脉畸形引流（partial anomalous pulmonary venous drainage）	常为右侧肺静脉畸形引流入右心房，多同时合并心房间隔缺损	肺静脉血流入右心房，肺血流量增多，可发生肺动脉高压	与心房间隔缺损相似	与心房间隔缺损相似	与心房间隔缺损相似	与心房间隔缺损相似	与心房间隔缺损相似，心导管可从右心房进入肺静脉	一般不施行	与心房间隔缺损相似	在学龄前后行肺静脉改道手术

续表

诊　断	病理解剖	病理生理	主要症状	主要体征	主要X线和磁共振显像发现	心电图、心向量图和超声心动图的主要表现	心导管检查和选择性指示剂稀释曲线测定	选择性心血管造影	预　后	手术治疗
心室间隔缺损（ventricular septal defect）	有球间隔缺损、膜部缺损、肌肉部缺损，房室共道型缺损等类型，还有一种高位的缺损造成左心室右心房瘘*	左心室血液经心室间隔缺损流入右心室，肺血流量增多。可发生肺动脉高压	心悸、气喘、乏力、咯血、咳嗽，易患呼吸道感染，发育差，可发生心力衰竭。缺损小者可无症状。可并发感染性心内膜炎	胸骨左缘第3、4肋间有响亮而粗糙的全收缩期反流性杂音、伴有震颤，肺动脉瓣区第二心音可亢进并分裂，心尖区可有舒张期隆隆样杂音（二尖瓣相对性狭窄）	肺血流增多，肺门血管影搏动明显，肺动脉段凸起，主动脉影正常或较小，左、右心室增大。缺损小的变化可不明显或表现正常。横面磁共振显像可从肌肉部到膜部显示缺损的所在和大小	缺损小者心电图和心向量图可正常。缺损大者有不全性右束支传导阻滞、左心室肥厚、双侧心室肥厚等变化。超声心动图示心室间隔的回声在某一部位消失，同时左心室内径增大，二尖瓣前瓣叶EF段下降斜率增高。多普勒超声心动图在右心室可见收缩期湍流	在心室水平有左至右分流，肺血流量增多，可有肺动脉高压	一般不施行。选择性左心室造影可见左心室显影时右心室也显影	缺损小者预后良好，缺损大者可早年出现心力衰竭，有肺动脉高压者预后差	在学龄前后行直视下缺损修补，还可考虑经心导管置入补片闭合缺损的介入性治疗

续表

诊　断	病理解剖	病理生理	主要症状	主要体征	主要X线和磁共振显像发现	心电图、心向量图和超声心动图的主要表现	心导管检查指征和选择性稀释曲线测定	选择性心血管造影	预　后	手术治疗
动脉导管未闭（patent ductus arteriosus）	有管型、窗型、多脉与或之型和漏型。主降动部脉脉管型斗类于的总肺动肺左间	血的管动血增发脉脉闭导肺，肺量可动动未脉人，肺压主经动流脉流多，生高	隔可性炎间似染膜室相感内与心损发脉并动缺	第连样并震患舒可而缘有器音有童的分,因左间机杂伴伴儿音部显,连续性。胸骨肋性亮区可隆续响数颤,杂期明呈尖期音。者张不不心舒样张杂压压水细和枪脉有毛动脉击	增血明脉,主缩大,增的小不肺血流门动动,不大,肺搏肺起,增影凸脉或心室闭管可导化。管显段动小左大。脉变显肺多,影	图可者肥室房心室主肺肺沟超右瓣速电图重室心心声心大,与左有勒至尖及心向量较心侧左超左增部或间普左二度者心常,左心右、双厚大。示径降脉脉动脉,多显流,幅加型心厚肥肥动内动总动通声分活度轻和正示	平分量脉心未管入进水右流动过导进多脉动脉至血肺高,通脉脉动脉,主动肺左流,增可动的肺动脉入降在有导闭从主	施性影脉同有闭管一般不择造动脉主动影,未导行。选脉主动见肺显见脉主可与时时的显影	较闭导可力肺高可一般未脉的心竭、动脉偶好，动大生竭裂的管发衰动压，破	切合经宜甚50都术。经送氟绵入方或缝一即行，30~间术。用管四海介疗扎断行，之手有导聚烯的治结断术，诊施至岁宜亦心入乙塞性法[*]
主动脉窦动脉瘤破裂入右心（rupture of aortic sinus aneurysm into right heart）	发可瘤右、动破室、肺脉在左主破或窦，可心房或动脉	血的入脉裂流室、或脉，量可动动破体心房动流血多，生高主经瘤右心动血肺肺增发脉	类死或继咳心头休出衰发内生梗、晕至可力并心发肌痛，痛，急绀、晕至可力并心然心胸腹气发、头甚并心可性突似的上而嗽悸痛克。现竭。染炎感膜	管似，位在第间还怒水胸充衰导脉相的缘低，左缘外脉大、侧等力动闭杂音的较骨间3、4肋外静大、侧等力与未但置胸处。此颈肝右液心表现有张肿、积性表现腔血竭	增血流门粗、凸段心室、增房肺多，影动脉右心室心大，管肺起，左心室心大，右增大，亦	向心左现，ST变动负表右的多动口心和有表有波心室的在囊团。心破流图多厚伴T波心室左重能瘤团。声到分电图肥能与T超声心室的在囊团。超光超测液心量室可段化。示过可到分图荷现，心见射勒可血反普图的	右脉右压心室、肺动至有左伴高右房或有流，增在心水分力	主可进房、肺升影剂心或室性造影心室择脉造右心脉选动见人右动	后差，命寿年，因心均一原为竭预亡要衰平约死主力	切补断定行下修诊确施视与，经即直除术，一立

续表

诊　断	病理解剖	病理生理	主要症状	主要体征	主要X线和磁共振显像发现	心电图、心向量图和超声心动图的主要表现	心导管检查和选择性指示剂稀释曲线测定	选择性心血管造影	预　后	手术治疗
主肺动脉间隔缺损(aortico-pulmonary septal defect)	心底部升主动脉与肺总动脉之间的直接通道	与动脉导管未闭类似	与动脉导管未闭类似	与动脉导管未闭类似，但杂音的位置较低，在胸骨左缘第3、4肋间处	与动脉导管未闭类似	与动脉导管未闭类似。超声心动图示升主动脉和肺总动脉扩大，它们之间有回声缺失，多普勒超声显示左至右分流	与动脉导管未闭类似，但心导管从肺动脉进入主动脉时多数进入升主动脉或无名动脉	选择性升主动脉造影可见肺总动脉同时显影	与大的未闭动脉导管相仿	直视下修补
冠状动静脉瘘(coronary arterio-venous fistula)	冠状动脉和心脏静脉窦分支间的直接沟通	冠状动脉血直接流入心脏静脉中，部分心肌缺血	多无症状，或有心悸、胸痛等	与动脉导管未闭相似，但周围血管体征不明显	变化不明显，可能有肺血流增多	心电图和心向量图多正常，可能有左或右心室肥厚，或有心肌缺血表现	在右心房水平有左至右分流	升主动脉造影或选择性冠状动脉造影可显示瘘的部位	一般较好，可能发生心肌缺血或心力衰竭	结扎术

注：* 左心室右心房瘘，使左心室血液分流到右心房，为左至右分流，其临床表现和体征与心室间隔缺损相仿，心导管检查的发现则与心房间隔缺损相仿，可在直视下手术修补治疗。

* * 早产婴儿可用抗前列腺素药物如吲哚美辛(0.3mg/kg，1次)或阿司匹林(20mg/kg，每6小时1次，共4次)治疗，动脉导管可在24～30小时内关闭。

表 3-6-3　有右至左分流的先天性心脏血管病

诊　断	病理解剖	病理生理	主要症状	主要体征	主要X线和磁共振显像发现	心电图、心向量图和超声心动图的主要表现	心导管检查和选择性指示剂稀释曲线测定	选择性心血管造影	预　后	手术治疗
法洛四联症(tetralogy of Fallot)	心室间隔缺损，肺动脉口狭窄，主动脉骑跨(右位)和右心室肥厚合并存在	右心室血液排入肺动脉有困难，右心室压增高，大部分血液排入主动脉	发绀出现在婴儿期(出生后数月间由于动脉导管未闭可无发绀)。发育差、气急、乏力、下蹲习惯、头晕、头痛、昏厥、抽搐。可有脑栓塞、脑出血和右心衰竭。可并发感染性心内膜炎、脑脓肿和肺部感染	胸骨左缘第2、3肋间喷射性收缩期杂音，历时短，高峰早，吸亚硝酸异戊酯后减轻，杂音响度与肺动脉口狭窄严重度呈反比，肺动脉瓣区第二心音呈单一音，有来自主动脉的收缩早期喀喇音。杵状指(趾)明显	肺血流减少，肺动脉段凹陷，右心室右心房增大，心尖翘起，心影呈靴状，上纵隔影可增宽，主动脉可右位，降主动脉可沿脊柱右侧下降(25%)。磁共振显像显示扩大而骑跨的升主动脉、心室间隔缺损、肺动脉总干小和右心室漏斗部狭窄	心电图和心向量图示右心室肥厚与劳损，右心房肥大，电轴右偏。超声心动图示主动脉根部扩大，其位置前移并骑跨在有回声缺失的心室间隔上，但主动脉后壁与二尖瓣保持连续，造影或多普勒超声可见右心室至主动脉的分流	在心室水平有右至左分流，右心室收缩压增高，肺动脉压减低，两者间有压力差，并有漏斗部狭窄型压力曲线。心导管可从右心室进入主动脉。右心室收缩压可与主动脉收缩压相等	右心室造影显示流出道狭窄，主动脉与肺动脉同时显影，可见肺动脉或其瓣膜狭窄	多在20岁以前死亡	直视下纠治(修补心室间隔缺损，切开狭窄的肺动脉口)，婴儿期可先作增加肺动脉血流供应的分流手术(主动脉或锁骨下动脉或上腔静脉与肺动脉吻合)

续表

诊　断	病理解剖	病理生理	主要症状	主要体征	主要X线和磁共振显像发现	心电图、心向量图和超声心动图的主要表现	心导管检查指标和选择性稀释曲线测定	选择性心血管造影	预　后	手术治疗
法洛三联症(trilogy of Fallot)	狭口肺动脉窄，隔缺圆右间房或损孔心室肥厚开放。	血室人有右压右液间或卵人心搏脉难室高房高房心缺放孔心流肺困室增大压右血房损的流房	现出发发晚期才育乏头偶惯。右可性炎和肺染膜肿染感内脓感部	骨肋喷期伴杵(趾)胸2响缩常颤	减肺血流动显心室、大肺少段出，右心房肥	向心心损，大。示病脉间缺多见心和右心动瓣劳肥图膜动房声或可左电图示与房心脉总、心间影声至流心量图厚心声动肺大、有造超房分超肺变扩隔失，音右房的	有平流，动阶斗力管进右不脉在心房水分肺力漏压导房压动右至心左室有与压无型心心房。压缩固心间，多窄狭线。右心收周压右脉差，部曲可入左室于缩心等收	影造动脉窄，影间心室肺狭房心造房心示膜心左显右显瓣右示时	心而生竭发衰亡易力死	纠开肺修修间下切的口不房视(窄脉或心直治狭动补补隔
完全性大血管错位(complete transposition of the great vessels)	右自出，左出，于前并隔房或未自位的合间心损管脉发自发脉脉常室、缺导动室动动心损隔脉主心肺右有缺间动闭	错管使与之不静右人，生房损间或管合血后环环、经排脉的心缺室损导的在大位循循互通、血室动者赖隔心缺脉闭存体肺间沟脉心主患存间、隔动未并	有即绀，食重气常内衰后发喂体慢，嗽，月力生显期难长、咳个心出明婴困增急在出绀	第全杂心心张常左缘有期二裂，舒骨间缩第有音，马指(趾)胸3收音，分可杂奔状显音尖期有杵明	血流增多，管脉心底窄，肺消影升前，动位脉见在心室、右心缘凸、置端心大，左向外侧斜，尖而心的向鸡下方。其横左面共和振显示血大位置磁可的	向心肥和沟侧左肺环大心一同脉瓣心右房环间，双或(循通声同中动脉和示心循之大大体通声位电图(肺环时)，肥肥和沟超在位主动脉心、右(肺循小)室室环间示部到肺回后心量室、大体通心心循之时)。图测测和种前们	高，动相可入流环的室压主压管进分循间而心缩收脉等。右动位体通右收从主部与沟	影造动脉室主显心示时右显同	生19死出一内均3月平后个亡	纠儿心缺形沟环环血下婴作隔成以循循的视。先间体间直治期房损术通与之流

续表

诊　断	病理解剖	病理生理	主要症状	主要体征	主要X线和磁共振显像发现	心电图、心向量图和超声心动图的主要表现	心导管检查和选择性指示剂稀释曲线测定	选择性心血管造影	预　后	手术治疗
完全性肺静脉畸形引流(total anomalous pulmonary venous drainage)	肺静脉分别或总汇成一根引流到左无名静脉、上腔静脉、右心房、左侧上腔静脉、冠状静脉窦、奇静脉或门静脉等处。右心房、右心室增大	肺静脉血完全不进入左心房，患者的生存赖心房间隔缺损的存在，右心房的血经心房间隔缺损流入左心房	发绀轻度，进行性呼吸困难，乏力，发育不良，可出现右心衰竭	无特异性杂音或胸骨左缘第2肋间有收缩期喷射性杂音，肺动脉瓣区第二心音分裂并亢进，在引流部位相对应的胸部可听到血管性杂音。杵状指(趾)轻	肺血管增多，肺动脉段凸出，右心室、右心房增大，畸形引流入左上腔静脉时上纵隔阴影增宽，心影呈"8"字形	示右心室和右心房肥大	右心房压高，其血氧含量亦高，肺血流量与肺动脉压亦增高，周围动脉血氧含量低，心导管可进入畸形引流的肺静脉	肺动脉造影显示肺静脉畸形引流的情况	多在婴幼儿期死亡	肺静脉改道术
艾森门格综合征(Eisenmenger's syndrome)	心室间隔缺损、心房间隔缺损或动脉导管未闭，伴有显著肺动脉高压，右心室肥厚	肺动脉高压，右心室压增高，右心房压增高，原来的左至右分流转为右至左分流	发绀出现晚，在6～12岁以后，其中室间隔缺损型较早，房间隔缺损型较晚(可在20岁后)，动脉导管未闭型发绀以下半身明显。气急、乏力、头晕，以后发生右心衰竭	原来左至右分流时的杂音消失，肺动脉瓣区有缩早期喀喇音，第二心音分裂亢进，可有吹风样舒张期杂音，三尖瓣区可有收缩期反流性杂音。杵状指(趾)较轻	肺血流减少，肺门血管影粗大，肺动脉段凸出，右心室、右心房增大。动脉导管未闭的类型，左心室亦增大。心室间隔缺损的类型左心室可增大。磁共振显像除显示有关缺损外还显示增厚的右心室壁	心电图和心向量图示右心室肥厚与劳损，右心房肥大。超声心动图可显示心室间隔缺损、心房间隔缺损或动脉导管未闭，造影或多普勒超声显示右至左分流	肺动脉、右心室和右心房高压，在肺动脉、右心室或右心房水平有右至左或双向分流，心导管可进从该各部位进入左侧心脏相应心腔	一般不施行。右心房、右心室或肺动脉造影显示相应的左侧心腔	易发生心力衰竭而死亡	肺动脉压已显著高于体动脉压者不宜手术。动脉导管未闭型可先试行阻断以观察肺动脉压，如下降可行切断缝合术

续表

诊　断	病理解剖	病理生理	主要症状	主要体征	主要X线和磁共振显像发现	心电图、心向量图和超声心动图的主要表现	心导管检查和选择性指示剂稀释曲线测定	选择性心血管造影	预　后	手术治疗
三尖瓣下移畸形(Ebstein's anomaly)	三尖瓣的后瓣叶和隔瓣叶下移至右心室，右心室心房化，右心房增大右心室缩小，常有心房间隔缺损	右心房压增高，右心房血液经心房间隔缺损流入左心房	发绀约占80%，约20%的患者有心悸、快速心律失常。气急、乏力、头晕、右心衰竭，可并发肺部感染	三尖瓣区有收缩期杂音，可有舒张期隆隆样杂音。第一、二心音分裂，有三音律或四音律。发绀型者有杵状指(趾)	肺血流正常或减少，右心房显著增大，心影增大如球形，搏动弱。横面磁共振显像示巨大的右心房和下移的三尖瓣	心电图和心向量图示右心房肥大，完全性或不完全性右束支传导阻滞，胸导联R波电压低。25%有B型预激综合征。超声心动图示三尖瓣前瓣叶大且动作异常，后瓣叶和隔瓣叶下移，右心房加上心房化的右心室心腔大，心室间隔的动作也异常	右心房腔甚大，压力增高，可在心房水平有右至左分流，心导管可从右心房进入左心房，在心房化的右心室内其压力曲线类似心房，但腔内心电图类似心室	右心房造影显示巨大的心房和异常的三尖瓣位置，左心房可同时显影	约70%患者在20岁前死亡	上腔静脉与右肺动脉吻合术，三尖瓣修补或人工瓣膜替换术

续表

诊　断	病理解剖	病理生理	主要症状	主要体征	主要X线和磁共振显像发现	心电图、心向量图和超声心动图的主要表现	心导管检查和选择性指示剂稀释曲线测定	选择性心血管造影	预　后	手术治疗
动脉干永存(persistent truncus arteriosus)	左右心室共同一根动脉干，肺动脉和头臂动脉都从动脉干中分出，常有心室间隔缺损	左右心室的血液喷入共同的动脉干	发绀在出生后即有。气急、乏力、肺动脉高压和心力衰竭表现。可并发肺部感染、细菌性心内膜炎和脑脓肿	胸骨左缘第3、4肋间有全收缩期杂音，可有吹风样舒张期杂音，胸骨左缘第2、3肋间可有收缩早期喀喇音，心尖可有舒张期杂音，胸骨右缘第2肋间可有收缩期杂音，第二心音响且呈单一性，杵状指(趾)	肺血流增多，肺动脉段不见，主动脉影增宽，左右心室增大。矢面磁共振显像示大的主动脉于骑跨于左、右心室之上	心电图和心向量图示左、右心室肥厚，左心房肥大。超声心动图测到心室间隔之上骑跨一个扩大的主动脉根，但只能测到主动脉瓣而测不到肺动脉瓣的回声	右心室压增高，其收缩压等于周围动脉压，左心室流出道血氧含量高，在大动脉水平有右至左分流，心导管可从右心室进入头臂动脉	右心室造影显示一根动脉干一个半月瓣位于较正常为高且前的位置	多在1岁内死亡	直视下纠治或先作肺动脉环扎术
肺动静脉瘘(pulmonary arteriovenous fistula)	肺动脉和肺静脉直接沟通，血管曲张或形成海绵状血管瘤	肺动脉血不经过肺泡的氧合而直接流入肺静脉	右至左分流量少者可无症状，分流量大者有发绀、心悸、气急、胸痛、咯血、头晕、昏厥、抽搐	动静脉瘘所在部位的胸部有连续性杂音。杵状指(趾)。皮肤粘膜可能有血管瘤	肺有单个或多个分叶结节状搏动性阴影与肺血管影相连接，可有左心室增大	心电图和心向量图无变化或左心室肥厚	动脉血氧饱和度低	肺动脉造影显示动静脉瘘	视病变多少及严重度而定	肺叶或肺段切除术，可考虑用心导管将海绵状塑料置入以闭塞瘘管

（陈灏珠）

第七章　原发性高血压

高血压(hypertension)是以体循环动脉压增高为主要表现的临床综合征,是最常见的心血管疾病。可分为原发性及继发性两大类。在绝大多数患者中,高血压的病因不明,称之为原发性高血压(primary hypertension),占总高血压患者的95%以上;在不足5%患者中,血压升高是某些疾病的一种临床表现,本身有明确而独立的病因,称为继发性高血压(secondary hypertension)。

原发性高血压,又称高血压病,患者除了可引起高血压本身有关的症状以外,长期高血压还可成为多种心血管疾病的重要危险因素,并影响重要脏器如心、脑、肾的功能,最终可导致这些器官的功能衰竭。

近年来,尽管人们对高血压的研究或认识已有很大提高,相应的诊断或治疗方法也不断进步,但它迄今仍是心血管疾病死亡的主要原因之一。

【诊断标准】 高血压的定义是指体循环动脉收缩压和(或)舒张压的持续升高。流行病学调查证明,人群中血压水平呈连续性分布,正常血压和高血压的划分并无明确界线,高血压的水平也是根据临床及流行病学资料人为界定的。目前,我国采用国际上统一的标准,即收缩压≥140mmHg 和(或)舒张压≥90mmHg 即诊断为高血压。根据血压增高的水平,可进一步分为高血压第1,2,3级(表3-7-1)。

表3-7-1　血压水平的定义和分类(WHO/ISH)

类别	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
理想血压	<120	<80
正常血压	<130	<85
正常高值	130~139	85~89
1级高血压("轻度")	140~159	90~99
亚组:临界高血压	140~149	90~94
2级高血压("中度")	160~179	100~109
3级高血压("重度")	≥180	≥110
单纯收缩期高血压	≥140	<90
亚组:临界收缩期高血压	140~149	<90

注:当收缩压和舒张压分属于不同分级时,以较高的级别作为标准。

以上诊断标准适用于男女两性任何年龄的成人,对于儿童,目前尚无公认的高血压诊断标准,但通常低于成人高血压诊断的水平。

上述高血压的诊断必须以非药物状态下二次或二次以上非同日多次重复血压测定所得的平均值为依据,偶然测得一次血压增高不能诊断为高血压,必须重复和进一步观

察。

【流行病学】 不同地区、种族及年龄高血压发病率不同。工业化国家较发展中国家高，同一国家不同种族之间也有差异，例如美国黑人的高血压约为白人的两倍。血压水平随年龄而增高，尤其是收缩期高血压、老年人较为常见。50年代以来我国进行的三次普查结果显示，高血压患病率1959年为5.11%，1979年为7.73%，1991年为11.88%，呈明显上升趋势，推算我国现有高血压患者约一亿人，但与西方国家相比（平均15%～20%），我国高血压患病率仍较低。我国流行病学调查还显示，患病率城市高于农村，北方高于南方，高原少数民族地区患病率较高。男女两性高血压患病率差别不大，青年期男性略高于女性，中年后女性稍高于男性。

【病因及发病机制】 原发性高血压的病因尚未阐明，目前认为是在一定的遗传背景下由于多种后天环境因素作用使正常血压调节机制失代偿所致。

一、血压的调节 影响因素众多，主要决定于心排血量及体循环的周围血管阻力。

平均动脉血压(BP)＝心排血量(CO)×总外周阻力(PR)

心排血量随体液容量的增加、心率的增快及心肌收缩力的增强而增加；总外周阻力则与以下因素有关：①阻力小动脉结构改变，如继发的血管壁增厚，使外周阻力持续增高。②血管壁顺应性（尤其是主动脉）降低，使收缩压升高，舒张压降低。③血管的舒、缩状态。如交感神经α受体激动、血管紧张素、内皮素-1等物质使血管收缩，阻力升高；一氧化氮、前列环素、缓激肽、心钠素等物质的作用使血管扩张，阻力降低。此外，血液粘稠度高也使阻力增加。

血压的急性调节主要通过压力感受器及交感神经活动来实现，而慢性调节则主要通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统及肾脏对体液容量的调节来完成。如上述调节机制失去平衡即导致高血压。

二、遗传学说 原发性高血压有群集于某些家族的倾向，提示其有遗传学基础或伴有遗传生化异常。双亲均有高血压的正常血压子女，以后发生高血压的比例增高。动物实验也筛选出遗传性高血压大鼠株-自发性高血压大鼠(SHR)。但是，至今尚未发现有特殊的血压调节基因组合，也未发现有早期检出高血压致病的遗传标志。

三、肾素-血管紧张素系统(RAS) 肾小球入球动脉的球旁细胞可分泌肾素，后者可作用于肝合成的血管紧张素原而生成血管紧张素Ⅰ，然后经血管紧张素转换酶(ACE)的作用转变为血管紧张素Ⅱ(ATⅡ)。ATⅡ可通过其效应受体使小动脉平滑肌收缩，外周血管阻力增加；并可刺激肾上腺皮质球状带分泌醛固酮，使水钠潴留，继而引起血容量增加；此外，ATⅡ还可通过交感神经末梢突触前膜的正反馈使去甲肾上腺素分泌增加。以上作用均可使血压升高，是参与高血压发病并使之持续的重要机制。然而，在高血压患者中，血浆肾素水平测定显示增高的仅为少数。近年来发现，很多组织，例如血管壁、心脏、中枢神经、肾脏及肾上腺中均有RAS各成分的mRNA表达，并有ATⅡ受体存在。因此，组织中RAS自成系统，在高血压形成中可能具有更大作用。

引起RAS激活的主要因素有：肾灌注减低，肾小管内液钠浓度减少，血容量降低，低钾血症，利尿剂及精神紧张，寒冷，直立运动等。

四、钠与高血压 流行病学和临床观察均显示食盐摄入量与高血压的发生密切有

关，高钠摄入可使血压升高，而低钠饮食可降低血压。但是，改变钠盐摄入并不能影响所有患者的血压水平。高钠盐摄入导致血压升高常有遗传因素参与，即高钠盐摄入仅对那些体内有遗传性钠运转缺陷的患者，才有致高血压的作用。其次，正常肾脏通过利钠作用维持血管内容量和调节血压，某些患者肾脏利钠作用被干扰，需要有较高的灌注压才能产生同等的利钠效应，因此，使血压维持在高水平上。此外，某些影响钠排出的因子，例如心钠素等也可能参与高血压的形成。

钠引起高血压的机制尚不清楚，钠潴留使细胞外液容量增加，因此心排血量增加；血管平滑肌细胞内钠水平增高又可导致细胞内钙离子浓度升高，并使血管收缩反应增强，因此外周血管阻力升高，这些均促进高血压的形成。

五、精神神经学说 动物实验证明，条件反射法可形成狗的神经精神源性高血压。人在长期精神紧张、压力、焦虑或长期环境噪音、视觉刺激下也可引起高血压，这可能与大脑皮层的兴奋、抑制平衡失调，以致交感神经活动增强，儿茶酚胺类介质的释放使小动脉收缩并继发引起血管平滑肌增殖肥大有关，而交感神经的兴奋还可促使肾素释放增多，这些均促使高血压的形成并使高血压状态维持。交感神经活动增强是高血压发病机制中的重要环节。

六、血管内皮功能异常 血管内皮通过代谢、生成、激活和释放各种血管活性物质而在血液循环、心血管功能的调节中起着极为重要的作用。内皮细胞生成血管舒张及收缩物质，前者包括前列环素(PGI_2)、内皮源性舒张因子(EDRF，Nitric Oxide，NO)等；后者包括内皮素(ET-1)、血管收缩因子(EDCF)、血管紧张素Ⅱ等。

高血压时，NO生成减少，而ET-1增加，血管平滑肌细胞对舒张因子的反应减弱而对收缩因子反应增强。

七、胰岛素抵抗 据观察，大多数高血压患者空腹胰岛素水平增高，而糖耐量有不同程度降低，提示有胰岛素抵抗(insulin resistance)现象。实验动物自发性高血压大鼠中也有类似现象。胰岛素抵抗在高血压发病机制中的具体意义尚不清楚，但胰岛素的以下作用可能与血压升高有关：①使肾小管对钠的重吸收增加。②增强交感神经活动。③使细胞内钠、钙浓度增加。④刺激血管壁增生肥厚。

八、其他 流行病学调查提示，以下因素也可能与高血压的发生有关：肥胖、吸烟、过量饮酒、低钙、低镁及低钾。

【病理】 高血压早期仅表现为心排血量增加和全身小动脉张力的增加，并无明显病理学改变。高血压持续及进展即可引起全身小动脉病变，表现为小动脉玻璃样变、中层平滑肌细胞增殖、管壁增厚、管腔狭窄(血管壁"重构"remodelling)，使高血压维持和发展并进而导致重要靶器官如心、脑、肾缺血损伤。同时，高血压可促进动脉粥样硬化的形成及发展，该病变主要累及中、大动脉。

一、心 长期周围血管阻力升高，使左心室肥厚扩大。高血压发病过程中的儿茶酚胺、血管紧张素Ⅱ等物质也可刺激心肌细胞肥大。心脏肥厚扩大，称高血压心脏病，最终可致心力衰竭。长期高血压可促使脂质在大、中动脉内膜下沉积，引起动脉粥样硬化，如冠状动脉粥样硬化。

二、脑 脑部小动脉硬化及血栓形成可致脑腔隙性梗死。脑血管结构薄弱，易形

成微动脉瘤，当压力升高时可引起破裂、脑出血。长期高血压也可导致脑中型动脉的粥样硬化，可并发脑血栓。

急性血压升高时可引起脑小动脉痉挛、缺血、渗出，致高血压脑病。

三、肾 肾小球入球动脉硬化，肾实质缺血。持续高血压致肾小球囊内压升高，肾小球纤维化、萎缩，最终致肾衰竭。恶性高血压时，入球小动脉及小叶间动脉发生增殖性内膜炎及纤维素样坏死，患者在短期内出现肾衰竭。

四、视网膜 视网膜小动脉也从痉挛到硬化，可引起视网膜出血和渗出。

【临床表现及并发症】

一、一般表现 原发性高血压通常起病缓慢，早期常无症状，可以多年自觉良好而偶于体格检查时发现血压升高，少数患者则在发生心、脑、肾等并发症后才被发现。高血压患者可有头痛、眩晕、气急、疲劳、心悸、耳鸣等症状，但并不一定与血压水平相关，且常在患者得知患有高血压后才注意到。体检时可听到主动脉瓣第二心音亢进、主动脉瓣区收缩期杂音或收缩早期喀喇音。长期持续高血压可有左心室肥厚并可闻及第四心音。

高血压病初期只是在精神紧张、情绪波动后血压暂时升高，随后可恢复正常，以后血压升高逐渐趋于明显而持久，但一天之内白昼与夜间血压水平仍可有明显的差异。

高血压病后期的临床表现常与心、脑、肾功能不全或器官并发症有关。

二、并发症 血压持久升高可有心、脑、肾、血管等靶器官损害。

(一)心 左心室长期面向高压工作可致左心室肥厚、扩大，最终导致充血性心力衰竭。高血压可促使冠状动脉粥样硬化的形成及发展并使心肌氧耗量增加，可出现心绞痛、心肌梗死、心力衰竭及猝死。

(二)脑 长期高血压可形成小动脉的微动脉瘤，血压骤然升高可引起破裂而致脑出血。高血压也促进脑动脉粥样硬化发生，可引起短暂性脑缺血发作及脑动脉血栓形成。血压极度升高可发生高血压脑病，表现为严重头痛、恶心、呕吐及不同程度的意识障碍、昏迷或惊厥，血压降低即可逆转。

(三)肾 长期持久血压升高可致进行性肾硬化，并加速肾动脉粥样硬化的发生，可出现蛋白尿、肾功能损害，但肾衰竭并不常见。

(四)血管 除心、脑、肾、血管病变外，严重高血压可促使形成主动脉夹层并破裂，常可致命。

【实验室检查】

1. 为了原发性高血压的诊断、了解靶器官的功能状态并正确选择治疗药物之目的，必需进行下列实验室检查：血、尿常规，肾功能、血尿酸、脂质、糖、电解质、心电图、胸部X线和眼底检查。早期患者上述检查可无特殊异常，后期高血压患者可出现尿蛋白增多及尿常规异常，肾功能减退，胸部X线可见主动脉弓迂曲延长、左室增大，心电图可见左心室肥大劳损。部分患者可伴有血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇的增高和高密度脂蛋白胆固醇的降低，亦常有血糖或尿酸水平增高。目前认为，上述生化异常可能与原发性高血压的发病机制有一定的内在联系。

眼底检查有助于对高血压严重程度的了解，目前采用Keith-Wagener眼底分级法，

其分级标准如下：Ⅰ级，视网膜动脉变细、反光增强；Ⅱ级，视网膜动脉狭窄、动静脉交叉压迫；Ⅲ级，上述血管病变基础上有眼底出血、棉絮状渗出；Ⅳ级，上述基础上出现视神经乳头水肿。大多数患者仅为Ⅰ、Ⅱ级变化。

2. 动态血压监测(ambulatory blood pressure monitoring，ABPM)　与通常血压测量不同，动态血压监测是由仪器自动定时测量血压，可每隔 15～30 分钟自动测压(时间间隔可调节)，连续 24 小时或更长。可测定白昼与夜间各时间段血压的平均值和离散度，能较敏感、客观地反映实际血压水平。

正常人血压呈明显的昼夜波动，动态血压曲线呈双峰一谷，即夜间血压最低，清晨起床活动后血压迅速升高，在上午 6～10 时及下午 4～8 时各有一高峰，继之缓慢下降。中、轻度高血压患者血压昼夜波动曲线与正常类似，但血压水平较高。早晨血压升高可伴有血儿茶酚胺浓度升高，血小板聚集增加及纤溶活性增高等变化，可能与早晨较多发生心脑血管急性事件有关。

血压变异性和血压昼夜节律与靶器官损害及预后有较密切的关系，即伴明显靶器官损害或严重高血压患者其血压的昼夜节律可消失。

目前尚无统一的动态血压正常值，但可参照采用以下正常上限标准：24 小时平均血压值＜130/80mmHg，白昼均值＜135/85mmHg，夜间＜125/75mmHg。夜间血压均值比白昼降低＞10%，如降低不及 10%，可认为血压昼夜节律消失。

动态血压监测可用于：诊断“白大衣性高血压(“white coat”hypertension)，即在诊所内血压升高，而诊所外血压正常；判断高血压的严重程度，了解其血压变异性和血压昼夜节律；指导降压治疗和评价降压药物疗效；诊断发作性高血压或低血压。

3. 用于对继发性高血压的鉴别诊断，所需作的相应实验室检查　参见后文和有关章节。

【原发性高血压危险度的分层】　原发性高血压的严重程度并不单纯与血压升高的水平有关，必须结合患者总的心血管疾病危险因素及合并的靶器官损害作全面的评价，治疗目标及预后判断也必须以此为基础。

高血压水平按第 1、2、3 级区分(表 3-7-1)。

心血管疾病危险因素包括：吸烟、高脂血症、糖尿病、年龄＞60 岁、男性或绝经后女性、心血管疾病家族史(发病年龄女性＜65 岁，男性＜55 岁)。

靶器官损害及合并的临床疾病包括：心脏疾病(左心室肥大、心绞痛、心肌梗死、既往曾接受冠状动脉旁路手术、心力衰竭)，脑血管疾病(脑卒中或短暂性脑缺血发作)，肾脏疾病(蛋白尿或血肌酐升高)，周围动脉疾病，高血压视网膜病变(大于等于Ⅲ级)。

危险度的分层可以血压水平结合危险因素及合并的器官受损情况将患者分为低、中、高和极高危险组。治疗时不仅要考虑降压，还要考虑危险因素及靶器官损害的预防及逆转。

低度危险组：高血压 1 级，不伴有上列危险因素，治疗以改善生活方式为主，如 6 个月后无效，再给药物治疗。

中度危险组：高血压 1 级伴 1～2 个危险因素或高血压 2 级不伴有或伴有不超过 2 个危险因素者。治疗除改善生活方式外，给予药物治疗。

高度危险组：高血压1～2级伴至少3个危险因素者，必须药物治疗。

极高危险组：高血压3级或高血压1～2级伴靶器官损害及相关的临床疾病者（包括糖尿病），必须尽快给予强化治疗。

【临床类型】 原发性高血压大多起病及进展均缓慢，病程可长达10余年至数十年，症状轻微，逐渐导致靶器官损害。但少数患者可表现为急进重危，或具特殊表现而构成不同的临床类型。

一、恶性高血压 约1%～5%的中、重度高血压患者可发展为恶性高血压，其发病机制尚不清楚，可能与不及时治疗或治疗不当有关。病理上以肾小动脉纤维样坏死为突出特征。临床特点：①发病较急骤，多见于中、青年。②血压显著升高，舒张压持续≥130mmHg。③头痛、视力模糊、眼底出血、渗出和乳头水肿。④肾脏损害突出，表现为持续蛋白尿、血尿及管型尿，并可伴肾功能不全。⑤进展迅速，如不给予及时治疗，预后不佳，可死于肾衰竭、脑卒中或心力衰竭。

二、高血压危重症

（一）高血压危象 在高血压病程中，由于周围血管阻力的突然上升，血压明显升高，出现头痛、烦躁、眩晕、恶心、呕吐、心悸、气急及视力模糊等症状。伴靶器官病变者可出现心绞痛、肺水肿或高血压脑病。血压以收缩压显著升高为主，也可伴舒张压升高。发作一般历时短暂，控制血压后病情可迅速好转，但易复发。危象发作时交感神经活动亢进，血中儿茶酚胺升高。

（二）高血压脑病 是指在高血压病程中发生急性脑血液循环障碍，引起脑水肿和颅内压增高而产生的临床征象。发生机制可能为过高的血压突破了脑血管的自身调节机制，导致脑灌注过多，液体渗入脑血管周围组织，引起脑水肿。临床表现有严重头痛、呕吐、神志改变，较轻者可仅有烦躁、意识模糊，严重者可发生抽搐、昏迷。

三、老年人高血压 年龄超过60岁达高血压诊断标准者即为老年人高血压，临床特点：①半数以上以收缩压升高为主，即单纯收缩期高血压（isolated systolic hypertension，收缩压≥140mmHg，舒张压＜90mmHg），此与老年人大动脉弹性减退、顺应性下降有关，使脉压增大。流行病学资料显示，单纯收缩压的升高也是心血管病致死的重要危险因素。②部分老年人高血压是由中年原发性高血压延续而来，属收缩压和舒张压均增高的混合型。③老年人高血压患者心、脑、肾器官常有不同程度损害，靶器官并发症如脑卒中、心衰、心肌梗死和肾功能不全较为常见。④老年人压力感受器敏感性减退，对血压的调节功能降低，易造成血压波动及体位性低血压，尤其在使用降压药物治疗时要密切观察。

【诊断和鉴别诊断】 高血压诊断有赖于血压的正确测定。通常采用间接方法在上臂肱动脉部位测量血压，可用水银柱（或电子）血压计方法或用动态血压监测方法。目前仍以规范方法下水银柱血压计测量作为高血压诊断的标准方法。

一旦诊断有高血压，必须进一步检查有无引起高血压的基础疾病存在，即鉴别是原发性还是继发性高血压。如为原发性高血压，除病史及体格检查外，尚需作有关实验室检查以评估其危险因素及有无靶器官损害、相关的临床疾病等。如为继发性高血压则针对病因治疗（参见后文）。

【治疗】 原发性高血压经过治疗使血压控制在正常范围内，可使脑卒中、心力衰竭发生率和病死率降低，使肾功能得以保持甚至改善。近年来的研究进一步提示，经降压治疗可能使冠心病病死率降低。因此，对原发性高血压治疗的目标应该是：降低血压，使血压降至正常范围；防止或减少心脑血管及肾脏并发症，降低病死率和病残率。

治疗包括非药物及药物治疗两大类。

一、非药物治疗 适用于各级高血压患者。第1级高血压如无糖尿病、靶器官损害即以此为主要治疗。非药物方法可通过干预高血压发病机制中的不同环节使血压有一定程度的降低并对减少心血管并发症有利。

（一）合理膳食

1. 限制钠盐摄入，首先要减少烹调用盐，每人每日食盐量以不超过6g为宜。

2. 减少膳食脂肪，补充适量蛋白质，多吃蔬菜和水果，摄入足量钾、镁、钙。

3. 限制饮酒 酒精摄入量与血压水平及高血压患病率呈线性相关，高血压患者应戒酒或严格限制。

（二）减轻体重 体重增高与高血压密切相关，高血压患者体重降低对改善胰岛素抵抗、糖尿病、高脂血症和左心室肥厚均有益。可通过降低每日热量及盐的摄入，加强体育活动等方法达到。

（三）运动 运动不仅可使收缩压和舒张压下降（约6～7mmHg），且对减轻体重、增强体力、降低胰岛素抵抗有利。可根据年龄及身体状况选择慢跑、快步走、太极拳等不同方式。运动频度一般每周3～5次，每次持续20～60分钟。

（四）气功及其他生物行为方法 气功是我国传统的保健方法，通过意念的诱导和气息的调整发挥自我调整作用。长期的气功锻炼可使血压控制较好、减少降压药量，并可使脑卒中发生率降低。

（五）其他 保持健康的心理状态、减少精神压力和抑郁、戒烟等对高血压患者均十分重要。

二、降压药物治疗 近年来，抗高血压药物发展迅速，根据不同患者的特点可单用或联合应用各类降压药。目前常用降压药物可归纳为六大类，即利尿剂、β受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂、α受体阻滞剂及血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂（表3-7-2）。

（一）利尿剂（diuretics） 利尿剂使细胞外液容量减低、心排血量降低，并通过利钠作用使血压下降。降压作用缓和，服药2～3周后作用达高峰，适用于轻、中度高血压，尤其适宜于老年人收缩期高血压及心力衰竭伴高血压的治疗。可单独用，并更适宜与其他类降压药合用。

有噻嗪类、袢利尿剂和保钾利尿剂三类。噻嗪类应用最普遍，但长期应用可引起血钾降低及血糖、血尿酸、血胆固醇增高，糖尿病及高脂血症患者宜慎用，痛风患者禁用；保钾利尿剂可引起高血钾，不宜与ACE抑制剂合用，肾功能不全者禁用；袢利尿剂利尿迅速，肾功能不全时应用较多，但过度作用可致低血钾、低血压。另有制剂吲达帕胺，同时具有利尿及血管扩张作用，能有效降压而较少引起低血钾。

（二）β受体阻滞剂（beta blockers） β受体阻滞剂的降压机制尚未完全明了。血

表 3-7-2　常用降压药物名称、剂量及用法

药物分类	药物名称	剂量及用法
利尿剂：	吲达帕胺(indapamide)	2.5～5mg,1 次/日
噻嗪类	氢氯噻嗪(hydrochlorthiazide)	12.5～25mg,1～2 次/日
	氯噻酮(chlorthatidone)	25～50mg,1 次/日
保钾类	螺内酯(spironolactone)	20mg,2 次/日
	氨苯蝶啶(triamterene)	50mg,1～2 次/日
	阿米洛利(amiloride)	5～10mg,1 次/日
袢利尿剂	呋塞米(furosemide)	20～40mg,1～2 次/日
血管紧张素转换酶抑制剂	卡托普利(captopril)	12.5～50mg,2～3 次/日
	依那普利(enalapril)	5～10mg,2 次/日
	贝那普利(benazapril)	10～20mg,1 次/日
	赖诺普利(lisinopril)	10～20mg,1 次/日
	雷米普利(ramipril)	1.25～10mg, 1 次/日
	福辛普利(fosinopril)	10～40mg, 1 次/日
	西拉普利(cilazapril)	2.5～5mg, 1 次/日
	培哚普利(perindopril)	4～8mg, 1 次/日
β受体阻滞剂	普萘洛尔(propranolol)	10～20mg,2～3 次/日
	美托洛尔(metoprolol)	25～50mg,2 次/日
	阿替洛尔(atenolol)	50～100mg,1 次/日
	倍他洛尔(betaxolol)	10～20mg,1 次/日
	比索洛尔(bisoprolol)	5～10mg,1 次/日
	卡维地洛 (carvedilol)	12.5～25mg,1 次/日
	拉贝洛尔(labetalol)	100mg,2～3 次/日
钙通道阻滞剂	维拉帕米(verapamil)	40～80mg,2～3 次/日
	维拉帕米*	240mg, 1 次/日
	地尔硫䓬(diltiazem)	30mg, 3 次/日
	地尔硫䓬*	90～200mg, 1 次/日
	硝苯地平(nifedipine)	5～20mg, 3 次/日
	硝苯地平*(nifedipine GIIS)	30～60mg,1 次/日
	尼卡地平(nicardipine)	40mg,2 次/日
	尼群地平(nitrendipine)	10mg,2 次/日
	非洛地平*(felodipine)	2.5～10mg,1 次/日
	氨氯地平(amlodipine)	5～10mg,1 次/日
	拉西地平(lacidipine)	4～6mg,1 次/日
血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂	洛沙坦(losartan)	25～100mg,1 次/日
	缬沙坦(valsartan)	80mg,1 次/日
	伊贝沙坦(irbesartan)	150mg,1 次/日
α_1 受体阻滞剂	哌唑嗪(prazosin)	0.5～2mg,3 次/日
	特拉唑嗪(terazosin)	0.5～6mg,1 次/日

注：有*者为控释片或缓释片。

管β受体阻滞虽可使α受体作用相对增强，周围血管阻力增加，不利于降压，但β受体阻滞后可使心排血量降低、抑制肾素释放并通过交感神经突触前膜阻滞使神经递质释放减少，从而使血压降低。

β受体阻滞剂降压作用缓慢，1～2 周内起作用，适用于轻、中度高血压，尤其是心率较快的中青年患者或合并有心绞痛、心肌梗死后的高血压患者。常用制剂不下十余种，

按其不同作用选择最常用的列表(表 3-7-3)如下：

表 3-7-3　常用β受体阻滞剂的作用比较

药　物	β_1选择性	内在拟交感性	兼有α阻滞作用
普萘洛尔(心得安)	−	−	−
美托洛尔(美多心安)	+	−	−
阿替洛尔(氨酰心安)	+	−	−
倍他洛尔(倍他心安)	+ +	−	−
比索洛尔	+ +	−	−
卡维地洛	−	−	+
拉贝洛尔(柳胺苄心安)	−	+	+ +

注：+ + 表示作用较强。

β受体阻滞剂对心肌收缩力、房室传导及窦性心律均有抑制，可引起血脂升高、低血糖、末梢循环障碍、乏力及加重气管痉挛。因此对下列疾病不宜用，如充血性心力衰竭、支气管哮喘、糖尿病、病态窦房结综合征、房室传导阻滞、外周动脉疾病。冠心病患者长期用药后不宜突然停用，因可诱发心绞痛；由于抑制心肌收缩力，也不宜与维拉帕米等合用。

（三）钙通道阻滞剂(calcium channel blocker，CCB)　由一大组不同类型化学结构的药物所组成，其共同特点是阻滞钙离子 L 型通道，抑制血管平滑肌及心肌钙离子内流，从而使血管平滑肌松弛、心肌收缩力降低，使血压下降。

CCB 有维拉帕米、地尔硫草及二氢吡啶类三组药物。前两组药物除抑制血管平滑肌外，并抑制心肌收缩及自律性和传导性，因此不宜在心力衰竭、窦房结功能低下或心脏传导阻滞患者中应用。二氢吡啶(如硝苯地平)类近年来发展迅速，其作用以阻滞血管平滑肌钙通道为主，因此对心肌收缩性、自律性及传导性的抑制少，但由于血管扩张，引起反射性交感神经兴奋，可引起心率增快、充血、潮红、头痛、下肢水肿等。上述副作用主要见于短作用制剂，其交感激活作用对冠心病事件的预防不利，因此不宜作为长期治疗药物应用。近年来二氢吡啶类缓释、控释或长效制剂不断问世，使上述副作用显著减少，可用于长期治疗。

钙通道阻滞剂降压迅速，作用稳定为其特点，可用于中、重度高血压的治疗。尤适用于老年人收缩期高血压。

（四）血管紧张素转换酶抑制剂(ACE inhibitors)　是近年来进展最为迅速的一类药物。降压作用是通过抑制 ACE 使血管紧张素Ⅱ生成减少，同时抑制激肽酶使缓激肽降解减少，两者均有利于血管扩张，使血压降低。ACE 抑制剂对各种程度高血压均有一定降压作用，对伴有心力衰竭、左室肥大、心肌梗死后、糖耐量减低或糖尿病肾病蛋白尿等合并症的患者尤为适宜。高血钾、妊娠、肾动脉狭窄患者禁用。最常见的不良反应是干咳，可发生于 10%～20%患者中，停用后即可消失。引起干咳原因可能与体内缓激肽增多有关。

（五）血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(angiotensin Ⅱ antagonist，angiotensin Ⅱ receptor

blocker) 通过对血管紧张素Ⅱ受体的阻滞，可较 ACE 抑制剂更充分有效地阻断血管紧张素对血管收缩、水钠潴留及细胞增生等不利作用。适应证与 ACE 抑制剂相同，但不引起咳嗽反应为其特点。血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂降压作用平稳，可与大多数降压药物合用(包括 ACE 抑制剂)。

(六) α 受体阻滞剂(alpha blockers) 分为选择性及非选择性两类。非选择性类如酚妥拉明，除用于嗜铬细胞瘤外，一般不用于治疗高血压。选择性 α_1 受体阻滞剂通过对突触后 α_1 受体阻滞，对抗去甲肾上腺素的动静脉收缩作用，使血管扩张、血压下降。本类药物降压作用明确，对血糖、血脂代谢无副作用为其优点，但可能出现体位性低血压及耐药性，使应用受到限制。

(七) 其他 包括中枢交感神经抑制剂如可乐定、甲基多巴；周围交感神经抑制剂如胍乙啶、利血平；直接血管扩张剂如肼屈嗪(肼苯达嗪)、米诺地尔(长压定)等。上述药物曾多年用于临床并有一定的降压疗效，但因其副作用较多且缺乏心脏、代谢保护，因此不适宜于长期服用。

我国不少中草药复方制剂其降压作用温和，价格低廉受到患者的欢迎，作为基本医疗之需要仍在一定范围内广泛使用，但有关药理、代谢及靶器官保护等作用尚缺乏深入研究，且有一定的副作用，因此未推荐为一线用药。

三、降压药物的选择和应用

(一) 用药选择 凡能有效控制血压并适宜长期治疗的药物就是合理的选择，包括不引起明显副作用，不影响生活质量等。上述六类主要降压药物中：

1. 合并有心力衰竭者，宜选择 ACE 抑制剂、利尿剂。

2. 老年人收缩期高血压者，宜选择利尿剂、长效二氢吡啶类钙通道阻滞剂。

3. 合并糖尿病、蛋白尿或轻、中度肾功能不全者(非肾血管性)，可选用 ACE 抑制剂。

4. 心肌梗死后的患者，可选择无内在拟交感作用的 β 受体阻滞剂或 ACE 抑制剂(尤其伴收缩功能不全者)。对稳定型心绞痛患者，也可选用钙通道阻滞剂。

5. 对伴有脂质代谢异常的患者可选用 α_1 受体阻滞剂，不宜用 β 受体阻滞剂及利尿剂。

6. 伴妊娠者，不宜用 ACE 抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂，可选用甲基多巴。

7. 对合并支气管哮喘、抑郁症、糖尿病患者不宜用 β 受体阻滞剂；痛风患者不宜用利尿剂；合并心脏起搏传导障碍者不宜用 β 受体阻滞剂及非二氢吡啶类钙通道阻滞剂。

(二) 降压目标及应用方法 由于血压水平与心、脑、肾并发症发生率呈线性关系，因此，有效的治疗必须使血压降至正常范围，即降到 140/90mmHg 以下，老年人也以此为标准。对于中青年患者(<60 岁)，高血压合并糖尿病或肾脏病变的患者，治疗应使血压降至 130/85mmHg 以下。

原发性高血压诊断一旦确立，通常需要终身治疗(包括非药物治疗)。经过降压药物治疗后，血压得到满意控制，可以逐渐减少降压药的剂量，但一般仍需长期用药，中止治疗后高血压仍将复发。

此外，长期服药治疗者突然停药可发生停药综合征，即出现血压迅速升高，交感神

经活性增高的表现如心悸、烦躁、多汗、心动过速等；合并冠心病者，可出现心肌缺血发作及严重心律失常。

1. 对于轻、中高血压患者宜从小剂量或一般剂量开始，2～3 周后如血压未能满意控制可增加剂量或换用其他类药，必要时可用 2 种或 2 种以上药物联合治疗。较好的联合用药方法有：利尿剂与 β 受体阻滞剂，利尿剂与 ACE 抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂，钙通道阻滞剂（二氢吡啶类）与 β 受体阻滞剂，钙通道阻滞剂与 ACE 抑制剂，α 与 β 受体阻滞剂。联合用药可减少每种用药剂量，减少副作用而降压作用增强。

2. 要求在白昼及夜间稳定降压，可用动态血压方法监测。

3. 尽可能用每日 1 片的长效制剂，便于长期治疗且可减少血压波动。

四、高血压急症的治疗 高血压急症时必需迅速使血压下降，以静脉给药最为适宜，以便随时改变药物所要使用的剂量。常用治疗方法如下：

1. 硝普钠（sodium nitroprusside） 直接扩张动脉和静脉，使血压迅速降低。开始以每分钟 10μg 静滴，密切观察血压，每隔 5～10 分钟可增加 5μg/min。硝普钠降压作用迅速，停止滴注后作用在 3～5 分钟内即消失。该药溶液对光敏感，每次应用前需临时配制，滴注瓶需用银箔或黑布包裹。硝普钠在体内代谢后产生氰化物，大剂量或长时间应用可能发生硫氰酸中毒。

2. 硝酸甘油（nitroglycerin） 以扩张静脉为主，较大剂量时也使动脉扩张。静脉滴注可使血压较快下降，剂量为 5～10μg/min 开始，然后每 5～10 分钟增加 5～10μg/min 至 20～50μg/min。停药后数分钟作用即消失。副作用有心动过速、面红、头痛、呕吐等。

3. 尼卡地平（nicardipine） 二氢吡啶类钙通道阻滞剂，用于高血压急诊治疗剂量为：静脉滴注从 0.5μg/（kg·min）开始，密切观察血压，逐步增加剂量，可用至 6μg/（kg·min）。副作用有心动过速、面部充血潮红、恶心等。

4. 乌拉地尔（urapidil） α_1 受体阻滞剂，用于高血压危象剂量为 10～50mg 静脉注射（通常用 25mg），如血压无明显降低，可重复注射，然后予 50～100mg 于 100ml 液体中静脉滴注维持，速度为 0.4～2mg/min，根据血压调节滴速。

【预防】 原发性高血压的确切病因尚不明确，因此对本病的病因预防缺乏有效方法。但某些发病因素已较为明确，如精神因素、钠摄入量、肥胖等，可针对这些因素进行预防。此外对高血压导致的靶器官损害并发症的二级预防也十分重要。可以结合社区医疗保健网，在社区人群中实施以健康教育和健康促进为主导的高血压防治，如提倡减轻体重、减少食盐摄入、控制饮酒及适量运动等健康生活方式；提高人民大众对高血压及其后果的认识，做到及早发现和有效治疗，提高对高血压的知晓率、治疗率、控制率。同时积极开展大规模人群普查，对高血压患病人群的长期监测、随访，掌握流行病学的动态变化等对本病的预防也具有十分重要意义。

继发性高血压

继发性高血压是指由一定的基础疾病引起的高血压，约占所有高血压患者的 1%～5%。其重要性在于不少继发性高血压，如原发性醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤、肾血

管性高血压、肾素分泌瘤等可通过手术或其他方法得到根治或病情明显改善。及早明确诊断可以提高治愈率或防止病情发展。继发性高血压的病因见表 3-7-4。

表 3-7-4　继发性高血压的基础疾病

1. 肾脏疾病	女性长期口服避孕药
肾小球肾炎	绝经期综合征
慢性肾盂肾炎	3. 血管病变
妊娠高血压综合征	主动脉缩窄
先天性肾脏病变(多囊肾)	多发性大动脉炎
继发性肾脏病变(结缔组织病、糖尿病肾病、肾淀粉样变等)	4. 颅脑病变
	脑肿瘤
肾血管狭窄	颅内压增高
2. 内分泌疾病	脑外伤
库欣综合征	脑干感染
嗜铬细胞瘤	5. 其他
原发性醛固酮增多症	高原病
肾上腺性变态综合征	红细胞增多症
甲状旁腺功能亢进	高血钙
垂体前叶功能亢进	药物　如糖皮质激素,拟交感神经药,甘草等

较常见的继发性高血压有:

一、肾实质病变　急性肾小球肾炎,多见于青少年,有急性起病及链球菌感染史,有发热、血尿、浮肿史,鉴别并不困难。慢性肾小球肾炎与原发性高血压伴肾功能损害者不易区别,但反复浮肿史、明显贫血、血浆蛋白低、蛋白尿出现早而血压升高相对轻、眼底病变不明显有利于慢性肾小球肾炎的诊断。糖尿病肾病,无论是 1 型或 2 型,均可发生肾损害而有高血压,肾小球硬化、肾小球毛细血管基膜增厚为主要的病理改变,早期肾功能正常,仅有微量白蛋白尿,血压也可能正常;病情发展,出现明显蛋白尿及肾功能不全时血压升高。ACE 抑制剂对肾脏有保护作用,除降低血压外,还可减少蛋白尿,延缓肾功能恶化。

二、肾动脉狭窄　可为单侧或双侧性。病变性质可为先天性、炎症性或动脉粥样硬化性,后者见于老年人,前两者主要见于青少年。凡进展迅速的高血压或高血压突然加重,呈恶性高血压表现,药物治疗无效,均应怀疑本症。本症多有舒张压中、重度升高,体检时可在上腹部或背部肋脊角处闻及血管杂音。大剂量断层静脉肾盂造影、放射性核素肾图有助于诊断,肾动脉造影可明确诊断。治疗包括手术、经皮肾动脉成形术(PTRA)和药物治疗。手术治疗包括血流重建术、肾移植术、肾切除术。经皮肾动脉成形术手术简便,疗效好,为首选治疗。不适宜上述治疗者只能用药物治疗以降低血压,ACE 抑制剂有降压效果,但可能使肾小球滤过率进一步降低,使肾功能恶化,尤其对双侧肾动脉狭窄不宜应用。钙通道阻滞剂有降压作用,并不明显影响肾功能。

三、嗜铬细胞瘤　肾上腺髓质或交感神经节等嗜铬细胞肿瘤可间歇或持续分泌过多的肾上腺素和去甲肾上腺素,出现阵发性或持续性血压升高。凡血压波动明显,阵发性血压增高伴心动过速、头痛、出汗、苍白症状,对一般降压药物无效,或高血压伴血糖升高、代谢亢进等表现者均应疑及本病。在血压增高期测定血或尿中儿茶酚胺及其代

谢产物香草基杏仁酸(VMA),如有显著增高,提示嗜铬细胞瘤。超声、放射性核素及电子计算机X线体层显像(CT)、磁共振显像可显示肿瘤的部位。大多数嗜铬细胞瘤为良性,可作手术切除,效果好。约10%嗜铬细胞瘤为恶性,肿瘤切除后可有多处转移灶,用^{131}I-MIBG可有一定疗效。

四、原发性醛固酮增多症 本症系肾上腺皮质增生或肿瘤分泌过多醛固酮所致,临床上以长期高血压伴顽固的低血钾为特征,可有肌无力、周期性麻痹、烦渴、多尿等。血压多为轻、中度增高。实验室检查有低血钾、高血钠、代谢性碱中毒、血浆肾素活性降低、尿醛固酮排泄增多等。螺内酯(安体舒通)试验阳性具有诊断价值。超声、放射性核素、CT可作定位诊断。大多数原发性醛固酮增多症是由单一肾上腺皮质腺瘤所致,手术切除是最好的治疗方法。癌也应作切除治疗,如无转移,疗效也很好。对增生病例,可作肾上腺大部切除术,但效果差,一般需用药物治疗。螺内酯是醛固酮拮抗剂,可使血压降低,血钾升高,症状减轻。

五、库欣综合征 系肾上腺皮质肿瘤或增生分泌糖皮质激素过多所致。除高血压外,有向心性肥胖、满月脸、水牛背、皮肤紫纹、毛发增多、血糖增高等特征,诊断一般并不困难。24小时尿中17-羟及17-酮类固醇增多、地塞米松抑制试验及肾上腺皮质激素兴奋试验阳性有助于诊断。颅内蝶鞍X线检查、肾上腺CT扫描及放射性碘化胆固醇肾上腺扫描可用于病变定位。

六、主动脉缩窄 多数为先天性血管畸形,少数为多发性大动脉炎所引起。特点为上肢血压增高而下肢血压不高或降低,呈上肢血压高于下肢的反常现象。在肩胛间区、胸骨旁、腋部可有侧支循环动脉的搏动和杂音或腹部听诊有血管杂音。胸部X线摄影可显示肋骨受侧支动脉侵蚀引起的切迹。主动脉造影可确定诊断。

继发性高血压有明确的病因,治疗方法与原发性者完全不同,必须熟悉上述各类继发性高血压的特征,尤其对40岁以下出现高血压的患者更要注意鉴别。

(臧文航)

第八章　动脉粥样硬化和冠状动脉粥样硬化性心脏病

第一节　动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis)是一组称为动脉硬化的血管病中常见且最重要的一种。各种动脉硬化的共同特点是动脉发生了非炎症性、退行性和增生性的病变,导致管壁增厚变硬,失去弹性和管腔缩小。动脉粥样硬化的特点是在上述病变过程中,受累动脉的病变从内膜开始,先后有多种病变合并存在,包括局部有脂质和复合糖类积聚、出血和血栓形成、纤维组织增生和钙质沉着,并有动脉中层的逐渐退变和钙化。现代细胞和分子生物学技术显示动脉粥样硬化病变都具有平滑肌细胞增生;大量胶原纤维、弹性纤维和蛋白多糖等结缔组织基质形成;以及细胞内、外脂质积聚的特点。由于在动脉内膜积聚的脂质外观呈黄色粥样,因此称为动脉粥样硬化。

其他常见的动脉硬化类型还有小动脉硬化(arteriolosclerosis)和动脉中层钙化(Mönckeberg arteriosclerosis)。前者是小型动脉弥漫性增生性病变,主要发生在高血压患者。后者多累及中型动脉,常见于四肢动脉,尤其是下肢动脉,引起管壁中层变质和钙化,多不产生明显症状,除非合并粥样硬化,其临床意义不大。

鉴于动脉粥样硬化仅是动脉硬化的一种类型,因此习惯上简称为"动脉硬化",而将说明其特点的"粥样"两字简化掉,极不妥当。

【病因和发病情况】 本病病因尚未完全确定,对常见的一种动脉粥样硬化——冠状动脉粥样硬化所进行的广泛而深入研究表明,本病是多病因的疾病,即多种因素作用于不同环节所致,这些因素称为危险因素或易患因素。主要的危险因素为:

一、年龄 本病多见于40岁以上的中、老年人,49岁以后进展较快,但在一些青壮年人的尸检中,也曾发现他们的动脉有早期的粥样硬化病变,提示这时病变已开始。

二、性别 本病男性多见,男女比例约为2:1,女性患病常在绝经期之后,此时雌激素减少,血高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL即α脂蛋白)也减少。

三、血脂 血液脂质含量异常,总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL即β脂蛋白,特别是氧化的低密度脂蛋白)或极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL即前β脂蛋白)增高,高密度脂蛋白尤其是它的亚组分Ⅱ($HDL_{Ⅱ}$)减低,载脂蛋白A(apoprotein A, ApoA)的降低和载脂蛋白B(ApoB)的增高都被认为是危险因素。新近又认为脂蛋白(α)(Lp(a))增高是独立的危险因素。

四、血压 血压增高与本病关系密切。冠状动脉粥样硬化患者60%～70%有高血压,高血压患者患本病者较血压正常者高3～4倍。收缩压和舒张压增高都与本病密切相关。

五、吸烟 吸烟者与不吸烟者比较，本病的发病率和病死率增高2～6倍，且与每日吸烟的支数呈正比。

六、糖尿病 糖尿病患者中本病发病率较无糖尿病者高2倍，本病患者糖耐量减低者颇常见。

次要的危险因素尚有：①超标准体重的肥胖者（超重＞10%为轻，＞20%为中，＞30%为重度肥胖），尤其是体重迅速增加者。②从事体力活动少，脑力活动紧张，经常有紧迫感的工作者。③西方的饮食方式：常进较高热量、含较多动物性脂肪、胆固醇、糖和盐者。④遗传因素：家族中有在较年轻时患本病者，其近亲得病的机会可5倍于无这种情况的家族。常染色体显性遗传所致的家族性高脂血症常是这些家庭成员易患本病的因素。⑤微量元素铬、锰、锌、钒、硒的摄入量减少，铅、镉、钴的摄入量增加。⑥性情急躁、进取心和竞争性强、工作专心而休息不抓紧、强制自己为成就而奋斗的A型性格者。⑦存在缺氧、抗原-抗体复合物、维生素C缺乏、动脉壁内酶的活性降低等能增加血管通透性的因素。

近年发现的危险因素还有：①饮食中缺少抗氧化剂；②体内铁贮存增多；③存在胰岛素抵抗；④血管紧张素转换酶基因过度表达；⑤血中一些凝血因子增高；⑥血中同型半胱氨酸增高等。

半个世纪以来，本病在欧美发病率逐渐明显地增高，至60年代后期成为流行性常见病，且在有些国家和地区，由冠状动脉粥样硬化引起的心脏病已成为人群中首位的死亡原因。自70年代以来，由于注意采取防治措施，其死亡率在有些国家中已有下降趋势。

以往本病在我国不多见，近年来由于人民卫生事业的发展，许多传染病得到控制，人民平均期望寿命延长，生活水平提高，本病相对和绝对增多，现已跃居于导致人口死亡的主要原因之列。

【发病机制】 对本病发病机制，曾有多种学说从不同角度来阐述。最早提出的是脂肪浸润学说，认为血中增高的脂质以低密度脂蛋白（LDL）、极低密度脂蛋白（VLDL）或其残片的形式侵入动脉壁，堆积在平滑肌细胞、胶原和弹性纤维之间，引起平滑肌细胞增生。后者与来自血液的单核细胞一样吞噬大量脂质成为泡沫细胞。脂蛋白降解而释出胆固醇、胆固醇酯、甘油三酯和其他脂质，LDL还和动脉壁的蛋白多糖结合产生不溶性沉淀，都能刺激纤维组织增生。所有这些合在一起就形成粥样斑块。其后又提出血小板聚集和血栓形成学说以及平滑肌细胞克隆学说。前者强调血小板活化因子（PAF）增多，使血小板粘附和聚集在内膜上，释出血栓素A_2（thromboxane A_2，TXA_2）、血小板源生长因子、成纤维细胞生长因子、第Ⅷ因子、血小板第4因子（PF_4）、纤溶酶原激活剂抑制物（PAI）等，促使内皮细胞损伤和增生、LDL侵入、单核细胞聚集、平滑肌细胞增生和游移、成纤维细胞增生、血管收缩、溶栓机制受抑制等，都有利于粥样硬化形成。后者强调平滑肌细胞的单克隆性繁殖使之不断增生并吞噬脂质，形成动脉粥样硬化。

近年多数学者支持“损伤反应学说”。认为本病各种主要危险因素最终都损伤动脉内膜，而粥样斑块的形成是动脉对内膜损伤作出反应的结果。本学说的内容其实涵盖了上述3种学说的一些论点。

动脉内膜受损后可表现为功能紊乱或解剖损伤。在长期高脂血症的情况下，增高的脂蛋白中主要是氧化低密度脂蛋白(ox LDL)和胆固醇对动脉内膜产生功能性损伤，使内皮细胞和白细胞表面特性发生变化。单核细胞粘附在内皮细胞上的数量增多，并从内皮细胞之间移入内膜下成为巨噬细胞，通过清道夫受体吞噬修饰的或氧化的LDL，转变为泡沫细胞。巨噬细胞至少合成和分泌4种生长因子：血小板源生长因子(platelet derived grouth factor，PDGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor，FGF)、内皮细胞生长因子样因子(EGF样因子)和转化生长因子β(TGF-β)。PDGF和FGF刺激平滑肌细胞和成纤维细胞增生和游移，也刺激新的结缔组织形成。TGF-β刺激结缔组织形成，但抑制平滑肌细胞增生。因此，平滑肌细胞增生情况取决于PDGF和TGF-β之间的平衡。PDGF中的PDGF-β蛋白不但使平滑肌细胞游移到富含巨噬细胞的脂肪条纹中，且促使脂肪条纹演变为纤维脂肪病变，再发展为纤维斑块。病变不断向前发展。

在血流动力发生变化的情况下，如血压增高、动脉分支形成特定角度、血管局部狭窄所产生的湍流和切应力，使动脉内膜发生解剖损伤，内皮细胞间的连续性中断，内皮细胞回缩，从而暴露内膜下的组织。此时血液中的血小板得以粘附、聚集于内膜，形成附壁血栓。血小板可释出包括巨噬细胞释出的上述4种因子在内的许多生长因子。这些因子进入动脉壁，对促发粥样硬化病变中平滑肌细胞增生起重要作用。

从人类动脉粥样硬化病变中取出的平滑肌细胞，在细胞培养中表达出一种PDGF基因和分泌出一种PDGF。如在体内也如此，则平滑肌细胞在增生和形成粥样硬化病变的过程中，通过释出PDGF而参与促进病变的进一步发展，形成恶性循环。

【病理解剖和病理生理】 动脉粥样硬化的病理变化主要累及体循环系统的大型弹力型动脉(如主动脉)和中型肌弹力型动脉(以冠状动脉和脑动脉罹患最多，肢体各动脉、肾动脉和肠系膜动脉次之，脾动脉亦可受累)，而肺循环动脉极少受累。病变分布多为数个组织器官的动脉同时受累。最早出现病变的部位多在主动脉后壁及肋间动脉开口等血管分支处。

正常动脉壁由内膜、中膜和外膜三层构成，如图3-8-1所示。动脉粥样硬化时先后出现脂质条纹、纤维斑块和复合病变3种类型的变化。

一、脂质条纹病变 为早期的病变，常在年轻人中发现，局限于动脉内膜，形成数毫米大小的黄色脂点或长度可达数厘米的黄色脂肪条纹。此时内膜有少数平滑肌细胞呈灶性积聚，细胞内外有脂质沉积。脂质成分主要是胆固醇和胆固醇酯，还有磷脂和甘油三酯等。它可能发展为斑块。

二、纤维斑块病变 为进行性动脉粥样硬化最具特征性的病变，突入动脉腔内引起管腔狭窄。它主要由内膜增生的结缔组织和含有脂质的平滑肌细胞所组成。脂质主要是胆固醇和胆固醇酯，细胞外周由脂质、胶原、弹性纤维和蛋白多糖围绕。病灶处纤维组织增生形成一纤维膜(纤维帽)，覆盖于深部大量脂质(脂质池)之上，脂质沉积物中混有细胞碎片和胆固醇结晶。斑块体积增大时向管壁中膜扩展，可破坏管壁的肌纤维和弹性纤维而代之以结缔组织和增生的新生毛细血管。脂质沉积较多后，其中央基底部常因营养不良发生变性、坏死而崩解，这些崩解物与脂质混合形成粥样物质，是为粥

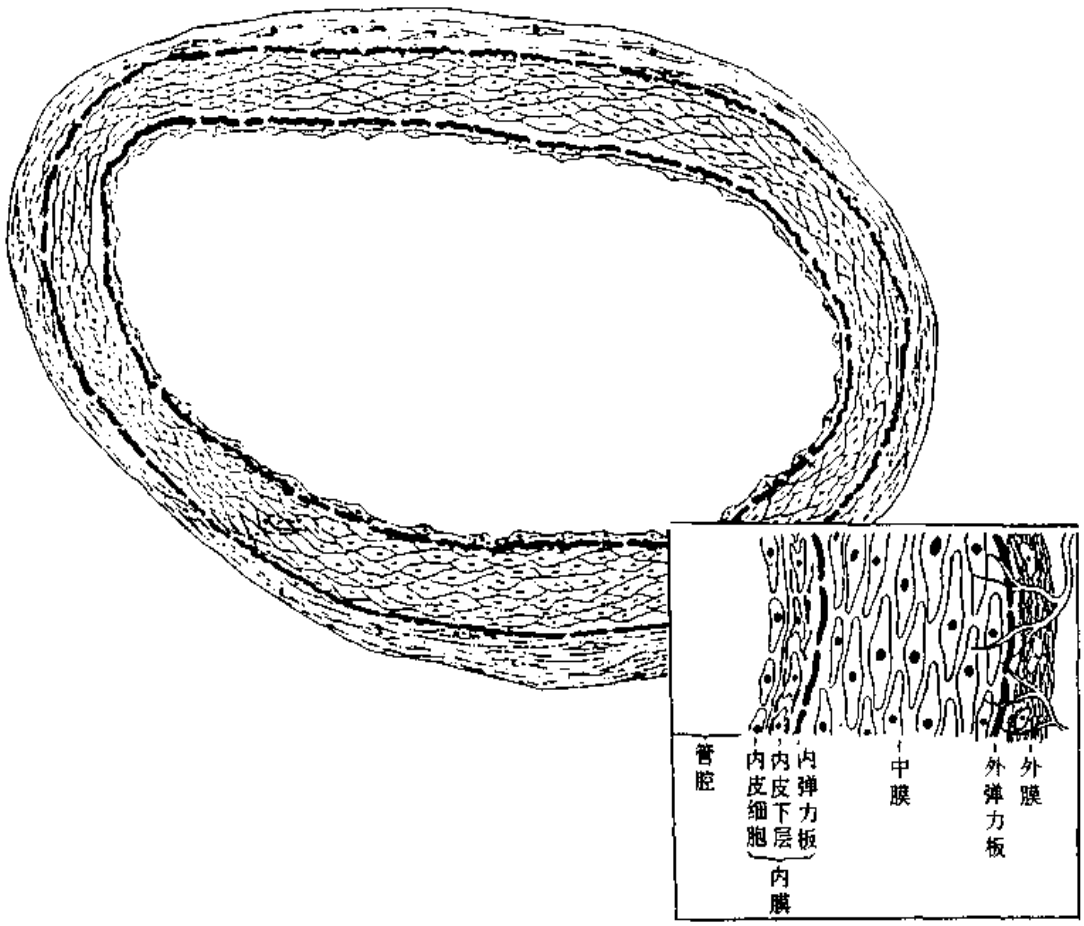


图 3-8-1　动脉壁结构示意
显示动脉壁内膜、中膜和外膜三层结构，右下角是局部再放大示意

样斑块或粥样瘤。

三、复合病变　这种病变是由纤维斑块发生出血、坏死、溃疡、钙化和附壁血栓所形成。粥样斑块可因内膜表面破溃而形成所谓粥样溃疡。破溃后粥样物质进入血流成为栓子。破溃处可引起出血，溃疡表面粗糙易产生血栓，附壁血栓形成又加重管腔的狭窄甚至使之闭塞。容易破裂的斑块为不稳定斑块或称软斑块，其覆盖的纤维帽中平滑肌细胞少、胶原含量少，因而较薄；其脂质池较大，所含脂质较多，因而较软；其外形不规则呈偏心性分布；当血压升高血流冲击或动脉痉挛时，纤维帽与正常内膜交界处易于破裂。巨噬细胞的浸润、炎症反应性 T 淋巴细胞的堆积、滋养血管破裂出血、血小板活性增强、TXA_2-PGI_2 和凝血-纤溶系统失衡等都是触发斑块破裂、出血和血栓形成的因素。此外，纤维帽钙化时，其顺应性降低也易破裂。在血管逐渐闭塞的同时，也逐渐出现来自附近血管的侧支循环，血栓机化后又可以再通，从而使局部血流得以部分恢复。复合病变还有中膜钙化的特点(图 3-8-2,3)。

受累动脉弹性减弱，脆性增加，易于破裂，其管腔逐渐变窄甚至完全闭塞，也可扩张而形成动脉瘤。视受累的动脉和侧支循环建立情况的不同，可引起整个循环系统或个别器官的功能紊乱。

1. 主动脉因粥样硬化而致管壁弹性降低，当心脏收缩时，它暂时膨胀而保留部分心脏所排出血液的作用即减弱，收缩压将升高而脉压增宽。主动脉形成动脉瘤时，管壁

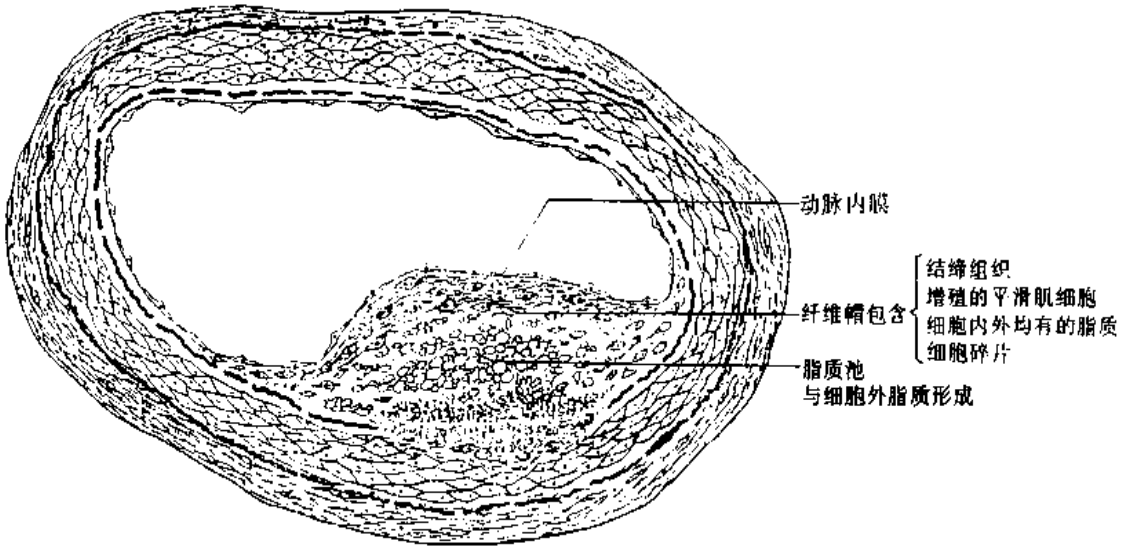


图 3-8-2　动脉粥样硬化斑块结构示意
显示粥样斑块的纤维帽和它所覆盖的脂质池示意

图 3-8-3　主动脉粥样硬化斑块透视电镜像(×4800)
图示源于平滑肌细胞的泡沫细胞,胞浆内充满脂滴

为纤维组织所取代,不但失去紧张性而且向外膨隆。这些都足以影响全身血流的调节,加重心脏的负担。

2. 内脏或四肢动脉管腔狭窄或闭塞,在侧支循环不能代偿的情况下使器官和组织的血液供应发生障碍,产生缺血、纤维化或坏死。如冠状动脉粥样硬化可引起心绞痛、心肌梗死或心肌纤维化;脑动脉硬
脏萎缩;下肢动脉粥样硬化引起间

3. 动脉壁的弹力层和肌层被
血,以脑动脉破裂引起脑血管意外

本病病理变化进展缓慢,明显



出现。据解剖资料，我国人同等程度的主动脉粥样硬化病理变化较欧美人平均晚发生10～15年，同等程度的冠状动脉粥样硬化病理变化则晚发生约15～20年。

现已有不少资料证明，实验动物的动脉粥样硬化病变，在用药物治疗和停止致动脉粥样硬化饲料一段时间后，病变甚至可完全消退。在人体经血管造影证实，控制和治疗各种危险因素一段时间后，动脉粥样硬化病变可部分消退。

【分期和分类】 本病发展过程可分为4期：

一、无症状期或称隐匿期 其过程长短不一，包括从较早的病理变化开始，直到动脉粥样硬化已经形成，但尚无器官或组织受累的临床表现。

二、缺血期 症状由于血管狭窄、器官缺血而产生。

三、坏死期 由于血管内血栓形成或管腔闭塞而产生器官组织坏死的症状。

四、纤维化期 长期缺血，器官组织纤维化萎缩而引起症状。

不少患者不经过坏死期而进入纤维化期，而在纤维化期的患者也可重新发生缺血期的表现。

按受累动脉部位的不同，本病有主动脉及其主要分支、冠状动脉、脑动脉、肾动脉、肠系膜动脉和四肢动脉粥样硬化等类别。

【临床表现】 主要是有关器官受累后出现的病象。

一、一般表现 脑力与体力衰退，触诊浅表动脉和颞动脉、桡动脉、肱动脉等可发现其增粗、变长、纡曲和变硬。

二、主动脉粥样硬化 大多数无特异性症状。叩诊时可发现胸骨柄后主动脉浊音区增宽；主动脉瓣区第二心音亢进而带金属音调，并有收缩期杂音。收缩期血压升高，脉压增宽，桡动脉触诊可类似促脉。X线检查可见主动脉结向左上方凸出，主动脉影增宽与扭曲，有时可见片状或弧状钙质沉着阴影。

主动脉粥样硬化还可形成主动脉瘤，以发生在肾动脉开口以下的腹主动脉处为最多见，其次在主动脉弓和降主动脉。腹主动脉瘤多在体检时查见腹部有搏动性肿块而发现，腹壁上相应部位可听到杂音，股动脉搏动可减弱。胸主动脉瘤可引起胸痛、气急、吞咽困难、咯血、声带因喉返神经受压而麻痹引起声音嘶哑、气管移位或阻塞、上腔静脉或肺动脉受压等表现。X线检查可见主动脉的相应部位增大；主动脉造影可显示梭形或囊样的动脉瘤。二维超声、X线或磁共振显像可显示瘤样主动脉扩张。主动脉瘤一旦破裂，可迅速致命。动脉粥样硬化也可形成动脉夹层分离，但较少见。

三、冠状动脉粥样硬化 将在下节详述。

四、脑动脉粥样硬化 脑缺血可引起眩晕、头痛和昏厥等症状，脑动脉血栓形成或破裂出血时引起脑血管意外，有头痛、眩晕、呕吐、意识丧失、肢体瘫痪、偏盲或失语等表现。脑萎缩时引起痴呆，有精神变态，行动失常，智力和记忆力减退以至性格完全变态等症状。

五、肾动脉粥样硬化 临床上不常见，可由于肾动脉狭窄而引起顽固性高血压，年龄在55岁以上而突然发生高血压者，应考虑本病的可能。如有肾动脉血栓形成，可引起肾区疼痛、少尿和发热等。长期肾脏缺血可致肾萎缩并发展为肾衰竭。

六、肠系膜动脉粥样硬化 可引起消化不良、肠道张力减低、便秘和腹痛等症状。

血栓形成时，有剧烈腹痛、腹胀和发热。肠壁坏死时，可引起便血、麻痹性肠梗阻和休克等症状。

七、四肢动脉粥样硬化 以下肢较为多见，尤其是腿部动脉，由于血供障碍而引起下肢发凉、麻木和间歇性跛行，即行走时发生腓肠肌麻木、疼痛以至痉挛，休息后消失，再走时又出现；严重者可持续性疼痛，下肢动脉尤其是足背动脉搏动减弱或消失。动脉管腔如完全闭塞时可产生坏疽。

【实验室检查】 本病尚缺乏敏感而又特异性的早期实验室诊断方法。部分患者有脂质代谢失常，主要表现为血总胆固醇增高、LDL 胆固醇增高、HDL 胆固醇降低、甘油三酯增高，ApoA 降低，ApoB 和 Lp(a)增高，其中 90%以上患者表现为Ⅱ或Ⅳ型高脂蛋白血症。X 线检查除前述主动脉粥样硬化的表现外，选择性或数字减影法动脉造影可显示冠状动脉、脑动脉、肾动脉、肠系膜动脉和四肢动脉粥样硬化所造成的管腔狭窄或动脉瘤病变，以及病变的所在部位、范围和程度，有助于确定外科治疗的适应证和选择施行手术的方式。多普勒超声检查有助于判断颈动脉、四肢动脉和肾动脉的血流情况和血管病变。肢体电阻抗图、脑电阻抗图、脑电图、X 线、CT 或磁共振显像有助于判断四肢和脑动脉的功能情况以及脑组织的病变情况。放射性核素心脏检查、超声心动图检查、心电图检查和它们的负荷试验所示的特征性变化有助于诊断冠状动脉粥样硬化。血管内超声显像和血管镜检查是最新的检查方法。

【诊断和鉴别诊断】 本病发展到相当程度，尤其是有器官明显病变时，诊断并不困难，但早期诊断很不容易。年长患者如检查发现血脂异常，动脉造影发现血管狭窄性病变，应首先考虑诊断本病。

主动脉粥样硬化引起的主动脉变化和主动脉瘤，需与梅毒性主动脉炎和主动脉瘤以及纵隔肿瘤相鉴别；冠状动脉粥样硬化引起的心绞痛和心肌梗死，需与其他冠状动脉病变所引起者相鉴别；心肌纤维化需与其他心脏病特别是原发性扩张型心肌病相鉴别；脑动脉粥样硬化所引起的脑血管意外，需与其他原因引起的脑血管意外相鉴别；肾动脉粥样硬化所引起的高血压，需与其他原因的高血压相鉴别；肾动脉血栓形成需与肾结石相鉴别；四肢动脉粥样硬化所产生的症状需与其他病因的动脉病变所引起者鉴别。

【预后】 本病预后随病变部位、程度、血管狭窄发展速度、受累器官受损情况和有无并发症而不同。脑、心、肾的动脉病变发生了脑血管意外、心肌梗死或肾衰竭者，预后不佳。

【防治】 首先应积极预防动脉粥样硬化的发生。如已发生，应积极治疗，防止病变发展并争取逆转。已发生并发症者，及时治疗，防止其恶化，延长患者寿命。

一、一般防治措施

（一）发挥患者的主观能动性配合治疗 已有客观依据证明：经过防治本病病情可得到控制，病变可能部分消退，患者可维持一定的生活和工作能力。此外，病变本身又可以促使动脉侧支循环的形成，使病情得到改善。因此说服患者耐心接受长期的防治措施至关重要。

（二）合理的膳食

1. 膳食总热量勿过高，以维持正常体重为度，40 岁以上者尤应预防发胖。正常体

重的简单计算法为：身高(cm)－105＝体重(kg数)；或体重指数BMI＝体重(kg)/身高$(m)^2$＝24为正常，可供参考。

2. 超过正常标准体重者，应减少每日进食的总热量，食用低脂(脂肪摄入量不超过总热量的30%，其中动物性脂肪不超过10%)、低胆固醇(每日不超过300mg)膳食，并限制酒和蔗糖及含糖食物的摄入。

3. 年过40岁者即使血脂无异常，也应避免经常食用过多的动物性脂肪和含胆固醇较高的食物，如：肥肉、肝、脑、肾、肺等内脏，鱿鱼、墨鱼、鳗鱼、骨髓、猪油、蛋黄、蟹黄、鱼子、奶油及其制品，椰子油、可可油等。如血总胆固醇、甘油三酯等增高，应食用低胆固醇、低动物性脂肪食物，如鱼肉、鸡肉、各种瘦肉、蛋白、豆制品等。

4. 已确诊有冠状动脉粥样硬化者，严禁暴饮暴食，以免诱发心绞痛或心肌梗死。合并有高血压或心力衰竭者，应同时限制食盐。

5. 提倡饮食清淡，多食富含维生素C(如新鲜蔬菜、瓜果)和植物蛋白(如豆类及其制品)的食物。在可能条件下，尽量以豆油、菜子油、麻油、玉米油、茶油、米糠油、红花油等为食用油。

(三) 适当的体力劳动和体育　参加一定的体力劳动和体育活动，对预防肥胖，锻炼循环系统的功能和调整血脂代谢均有裨益，是预防本病的一项积极措施。体力活动量应根据原来身体情况、原来体力活动习惯和心脏功能状态来规定，以不过多增加心脏负担和不引起不适感觉为原则。体育活动要循序渐进，不宜勉强作剧烈活动，对老年人提倡散步(每日1小时，分次进行)，作保健体操，打太极拳等。

(四) 合理安排工作和生活　生活要有规律、保持乐观、愉快的情绪，避免过度劳累和情绪激动，注意劳逸结合，保证充分睡眠。

(五) 提倡不吸烟，不饮烈性酒　虽然少量低浓度酒能提高血HDL、红葡萄酒有抗氧化的作用，但长期饮用会引起其他问题，因此不宜提倡。

(六) 积极治疗与本病有关的一些疾病　包括高血压、肥胖症、高脂血症、痛风、糖尿病、肝病、肾病综合征和有关的内分泌病等。

不少学者认为，本病的预防措施应从儿童期开始，即儿童也不宜进食高胆固醇、高动物性脂肪的饮食，亦宜避免摄食过量，防止发胖。

二、药物治疗

(一) 扩张血管药物　解除血管运动障碍，可用血管扩张剂(参阅本章第二节和第十四章第一节)。

(二) 调节血脂药　血脂异常的患者，经上述饮食调节和注意进行体力活动后，仍未正常者，可按血脂的具体情况选用下列调整血脂药物：

1. 主要降低血甘油三酯，也降低血胆固醇的药物

(1)氯贝丁酯(clofibrate)类：氯贝丁酯(安妥明)口服0.5g，3～4次/日，以后酌情减量维持。其降血甘油三酯的作用强于降总胆固醇，并使HDL增高，且可减少组织胆固醇沉积；降低血小板粘附性，增加纤维蛋白溶解活性和减低纤维蛋白原浓度，从而削弱凝血作用。与抗凝药合用时，要注意减少抗凝药的用量。少数患者有胃肠道反应、皮肤发痒和荨麻疹，以及一过性血清转氨酶增高和肾功能改变，宜定期检查肝、肾功能。长

期应用可使胆石症发病率增高。现多用其同类药物非诺贝特(fenofibrate)100mg,3 次/日,其微粒型制剂 200mg, 1 次/日;益多酯(etofylline clofibrate)250mg, 2 次/日;吉非贝齐(gemfibrozil)600mg,2 次/日;苯扎贝特(bezafibrate)200mg,2～3 次/日;环丙贝特(ciprofibrate)50～100mg, 1 次/日等。

(2)烟酸(nicotinic acid)类:烟酸口服 3 次/日,每次剂量由 0.1g 逐渐增加到最大 1.0g。有降低血甘油三酯和总胆固醇,增高 HDL 以及扩张周围血管的作用。可引起皮肤潮红和发痒、胃部不适等副作用,故不易耐受。长期应用还要注意检查肝功能。同类药物有阿西莫司(acipimox),口服 250mg,3 次/日;烟酸肌醇酯(inositol hexnicotinate),口服 0.4g, 3 次/日。副作用均较少。

2. 主要降低血胆固醇,也降低血甘油三酯的药物

(1)羟甲基戊二酸单酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂类:为新一类的调节血脂药。其部分结构与 HMG-CoA 还原酶的基质 HMG-CoA 结构相似,可和 HMG-CoA 竞争与酶的活性部位相结合,从而阻碍 HMG-CoA 还原酶的作用,后者是胆固醇合成过程中的限速酶,因而胆固醇的合成受抑制,血胆固醇水平降低。细胞内胆固醇含量减少又可刺激细胞表面 LDL 受体合成增加,从而促进 LDL、VLDL 通过受体途径代谢降低血清 LDL 含量。副作用有乏力、肌痛、胃肠道症状、皮疹等。要注意监测肝、肾功能和肌酸激酶的变化。常用制剂有洛伐他汀 (lovastatin) 20～40mg, 1～2 次/日; 普伐他汀(pravastatin)5～10mg, 1 次/日;辛伐他汀(simvastatin)5～20mg, 1 次/日;氟伐他汀(fluvastatin)20～40mg, 1 次/日;我国人用量宜从最小剂量开始,往往小剂量已经足够。

(2)弹性酶(elastase):此酶有降低血总胆固醇、甘油三酯,升高 HDL 的作用。口服 10～20mg, 3 次/日。由于经肠道的吸收率低,影响其疗效。

3. 仅降低血甘油三酯或总胆固醇的药物　仅降低血甘油三酯的药物有糖酐酯(dextran sulfate)200～400mg, 3 次/日。其作用较弱。仅降低血总胆固醇的药物有:

(1)胆酸螯合树脂(bile acid sequestering resin)类:为阴离子交换树脂,服后吸附肠内胆酸,阻断胆酸的肠肝循环,加速肝中胆固醇分解为胆酸,与肠内胆酸一起排出体外而使血总胆固醇下降。有考来烯胺(cholestyramine,消胆胺)4～5g,3 次/日;考来替泊(colestipol)4～5g,3～4 次/日等。可引起便秘等肠道反应,近年采用微粒型制剂,副作用减少,患者较易耐受。

(2)普罗布考(probucol):阻碍肝内胆固醇的乙酰乙酸酯生物合成阶段,而起降低血胆固醇和 LDL 的作用,但同时降低 HDL。口服 500mg,2 次/日。副作用有胃肠道反应、头痛、眩晕等。

其他调节血脂药还有:不饱和脂酸(unsaturated fatty acid)类,包括从植物油提取的亚油酸、亚油酸乙酯等和从鱼油中提取的多价不饱和脂酸如 20 碳 5 烯酸(EPA)和 22 碳 6 烯酸(DHA)。后两者用量为 3～4g/ d。维生素类,包括维生素 C(口服至少 1g/ d)、维生素 B_6(口服 50mg,3 次/日)、泛酸的衍生物泛硫乙胺(pantethine,口服 200mg,3 次/日)、维生素 E(口服 100mg,3 次/日)等。谷固醇(β-sitosterol)20% 混悬液 20～30ml,3 次/日,饭前服。异去氧胆酸(hyodeoxycholic acid)150～300mg, 3 次/日等。

中药中的泽泻、首乌、山楂、麦芽、茶树根、桑寄生、虎杖、参三七、葛根、黄精、决明子、灵芝、玉竹等，均认为有降血脂的作用。

调节血脂药多需长期服用，应注意掌握好用药剂量和副作用。正是由于其不良的副作用，使以往常用且有效的降血脂药物雌激素和右旋甲状腺素被淘汰。

（三）抗血小板药物　抗血小板粘附和聚集的药物，可防止血栓形成，可能有助于防止血管阻塞性病变病情发展，用于心肌梗死后预防复发和预防脑动脉血栓栓塞。可选用：①阿司匹林 0.05～0.3g，1 次/日或磺吡酮（sulfinpyrazone）0.2g，3 次/日。抑制 TXA_2 的生成，较少影响 PGI_2 的产生而起作用。②双嘧达莫（dipyridamole，潘生丁）50mg，3 次/日，可使血小板内环磷酸腺苷增高，抑制 Ca^{2+} 活性，可与阿司匹林合用。③噻氯匹定（ticlopidine）250mg，1～2 次/日或氯吡格雷（clopidogrel）75mg/d，抑制血小板内 Ca^{2+} 活性，并抑制血小板之间纤维蛋白原桥的形成。④芬氟咪唑（fenflumizole）50mg，2 次/日，抑制 TXA_2 合成酶。⑤血小板糖蛋白 Ⅱb/Ⅲa 受体阻滞剂，能使血小板聚集和功能受抑制，已开始在临床试用，口服制剂有 xemilofiban 5～20mg，2 次/日等，静脉注射制剂有阿昔单抗（abciximab）0.25mg/kg，然后静脉滴注 10μg/（kg·h），共 12 小时等。

（四）溶血栓和抗凝药　对动脉内形成血栓导致管腔狭窄或阻塞者，可用溶解血栓制剂，继而用抗凝药（参见本章第二节）。

其他尚有一些蛋白多糖制剂如硫酸软骨素 A 和 C（1.5g，3 次/日）等，通过调整动脉壁的蛋白多糖结构而起治疗作用。

三、手术治疗　包括对狭窄或闭塞的血管，特别是冠状动脉、肾动脉和四肢动脉施行再通、重建或旁路移植等外科手术，以恢复动脉的供血。用带球囊或旋转刀片的心导管进行经腔血管成形术，可将突入动脉管腔的粥样物质压向动脉壁或将之切下吸出而使血管畅通；经血管腔引入高能激光束或超声束射向阻塞血管腔的粥样物质，使之气化或振碎而再通等疗法（参见本篇第五章）。

第二节　冠状动脉粥样硬化性心脏病

冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary atherosclerotic heart disease）指冠状动脉粥样硬化使血管腔阻塞，导致心肌缺血、缺氧而引起的心脏病，它和冠状动脉功能性改变（痉挛）一起，统称冠状动脉性心脏病（coronary heart disease），简称冠心病，亦称缺血性心脏病（ischemic heart disease）。

冠状动脉粥样硬化性心脏病是动脉粥样硬化导致器官病变的最常见类型。本病多发生在 40 岁以后，男性多于女性，脑力劳动者较多。在欧美国家本病极为常见，美国占人口死亡数的 1/3～1/2，占心脏病死亡数的 50%～75%。在我国，本病不如欧美多见，约占心脏病死亡数的 10%～20%，其中以北京、天津最高。但近年有增多的趋势。70 年代北京、上海、广州本病的人口死亡率分别为 21.7/10 万、15.7/10 万和 4.1/10 万，80 年代分别增至 62.0/10 万、37.4/10 万和 19.8/10 万。此外，在住院心脏病患者中本病所占比例，也随年代不断增加，以我国上海两所综合性医院的资料为例，50 年代为

6.78%,60年代为15.71%,70年代为26.03%,80年代为26.80%。

【分型】 根据冠状动脉病变的部位、范围、血管阻塞程度和心肌供血不足的发展速度、范围和程度的不同,本病可分为五种临床类型。

一、无症状型冠心病 亦称隐匿型冠心病,患者无症状,但静息时或负荷试验后有ST段压低,T波减低、变平或倒置等心肌缺血的心电图改变;病理学检查心肌无明显组织形态改变。

二、心绞痛型冠心病 有发作性胸骨后疼痛,为一过性心肌供血不足引起。病理学检查心肌无明显组织形态改变或有纤维化改变。

三、心肌梗死型冠心病 症状严重,由冠状动脉闭塞致心肌急性缺血性坏死所致。

四、缺血性心肌病型冠心病 表现为心脏增大、心力衰竭和心律失常,为长期心肌缺血导致心肌纤维化引起。临床表现与原发性扩张型心肌病类似。

五、猝死型冠心病 因原发性心脏骤停而猝然死亡,多为缺血心肌局部发生电生理紊乱,引起严重的室性心律失常所致。

上述5种类型的冠心病可以合并出现。新近文献中常提到"急性冠状动脉综合征"一词。认为由于冠状动脉内粥样斑块破裂、表面破损或出现裂纹,继而出血和血栓形成,引起冠状动脉不完全或完全性阻塞所致。其临床表现可为不稳定型心绞痛、急性心肌梗死或心源性猝死,约占所有冠心病患者的30%。

冠状动脉不论有无病变,都可发生严重痉挛,引起心绞痛、心肌梗死甚至猝死,但有粥样硬化病变的冠状动脉更易发生痉挛。

冠状动脉的其他病变,如梅毒(主动脉炎引起冠状动脉口狭窄)、炎症、栓塞、结缔组织病、创伤、先天性畸形等,亦可使血管阻塞而引起心脏病,但它们远较冠状动脉粥样硬化少见。

根据1980年第一届全国内科学术会议的建议,诊断本病时可参考世界卫生组织制定的本病的命名及诊断标准(见附件)。

本章将重点讨论"心绞痛"和"心肌梗死"两种类型,其他类型的冠心病仅作简略介绍。

心 绞 痛

心绞痛(angina pectoris)是冠状动脉供血不足,心肌急剧的、暂时的缺血与缺氧所引起的临床综合征。其特点为阵发性的前胸压榨性疼痛感觉,主要位于胸骨后部,可放射至心前区和左上肢,常发生于劳动或情绪激动时,持续数分钟,休息或用硝酸酯制剂后消失。

本病多见于男性,多数患者在40岁以上,劳累、情绪激动、饱食、受寒、阴雨天气、急性循环衰竭等为常见诱因。除冠状动脉粥样硬化外,本病还可由主动脉瓣狭窄或关闭不全、梅毒性主动脉炎、原发性肥厚型心肌病、先天性冠状动脉畸形、风湿性冠状动脉炎等引起。

【发病机制】 对心脏予以机械性刺激并不引起疼痛,但心肌缺血缺氧则引起疼痛。当冠状动脉的供血与心肌的需血之间发生矛盾,冠状动脉血流量不能满足心肌代谢的

需要，引起心肌急剧的、暂时的缺血缺氧时，即产生心绞痛

心肌氧耗的多少由心肌张力、心肌收缩强度和心率所决定，故常用"心率×收缩压"（即二重乘积）作为估计心肌氧耗的指标。心肌能量的产生要求大量的氧供。心肌细胞摄取血液氧含量的65%～75%，而身体其他组织则仅摄取10%～25%。因此心肌平时对血液中氧的摄取已接近于最大量，氧供需再增加时，已难从血液中更多地摄取氧，只能依靠增加冠状动脉的血流量来提供。在正常情况下，冠状循环有很大的储备力量，其血流量可随身体的生理情况而有显著的变化；在剧烈体力活动时，冠状动脉适当地扩张，血流量可增加到休息时的6～7倍。缺氧时，冠状动脉也扩张，能使血流量增加4～5倍。动脉粥样硬化而致冠状动脉狭窄或部分分支闭塞时，其扩张性减弱，血流量减少，且对心肌的供血量相对地比较固定。心肌的血液供应如减低到尚能应付心脏平时的需要，则休息时可无症状。一旦心脏负荷突然增加，如劳累、激动、左心衰竭等，使心肌张力增加（心腔容积增加、心室舒张末期压力增高）、心肌收缩力增加（收缩压增高、心室压力曲线最大压力随时间变化率增加）和心率增快等而致心肌氧耗量增加时，心肌对血液的需求增加；或当冠状动脉发生痉挛（吸烟过度或神经体液调节障碍如α肾上腺素能神经兴奋、TXA_2或内皮素增多）时，冠状动脉血流量进一步减少；或在突然发生循环血流量减少的情况下（如休克、极度心动过速等），冠状动脉血流量突降，心肌血液供求之间矛盾加深，心肌血液供给不足，遂引起心绞痛。严重贫血的患者，在心肌供血量虽未减少的情况下，可因血液携氧量不足而引起心绞痛。

在多数情况下，劳累诱发的心绞痛常在同一"心率×收缩压"的水平上发生。

产生疼痛感觉的直接因素，可能是在缺血缺氧的情况下，心肌内积聚过多的代谢产物，如乳酸、丙酮酸、磷酸等酸性物质，或类似激肽的多肽类物质，刺激心脏内自主神经的传入纤维末梢，经1～5胸交感神经节和相应的脊髓段，传至大脑，产生疼痛感觉。这种痛觉反映在与自主神经进入水平相同脊髓段的脊神经所分布的区域，即胸骨后及两臂的前内侧与小指，尤其是在左侧，而多不在心脏部位。有人认为，在缺血区内富有神经供应的冠状血管的异常牵拉或收缩，可以直接产生疼痛冲动。

【病理解剖和病理生理】 冠状动脉造影显示稳定型心绞痛的患者，有1、2或3支动脉直径减少＞70%的病变者分别各有25%左右，5%～10%有左冠状动脉主干狭窄，其余约15%患者无显著狭窄。后者提示患者的心肌血供和氧供不足，可能是冠状动脉痉挛、冠状循环的小动脉病变、血红蛋白和氧的解离异常、交感神经过度活动、儿茶酚胺分泌过多或心肌代谢异常等所致。

患者在心绞痛发作之前，常有血压增高、心率增快、肺动脉压和肺毛细血管压增高的变化，反映心脏和肺的顺应性减低。发作时可有左心室收缩力和收缩速度降低、射血速度减慢、左心室收缩压下降、心搏量和心排血量降低、左心室舒张末期压和血容量增加等左心室收缩和舒张功能障碍的病理生理变化。左心室壁可呈收缩不协调或部分心室壁有收缩减弱的现象。

【临床表现】

一、症状 心绞痛以发作性胸痛为主要临床表现，疼痛的特点为：

（一）部位 主要在胸骨体上段或中段之后可波及心前区，有手掌大小范围，甚至

横贯前胸，界限不很清楚。常放射至左肩、左臂内侧达无名指和小指，或至颈、咽或下颌部。

（二）性质　胸痛常为压迫、发闷或紧缩性，也可有烧灼感，但不尖锐，不像针刺或刀扎样痛，偶伴濒死的恐惧感觉。发作时，患者往往不自觉地停止原来的活动，直至症状缓解。

（三）诱因　发作常由体力劳动或情绪激动（如愤怒、焦急、过度兴奋等）所激发，饱食、寒冷、吸烟、心动过速、休克等亦可诱发。疼痛发生于劳力或激动的当时，而不是在一天劳累之后。典型的心绞痛常在相似的条件下发生，但有时同样的劳力只在早晨而不在下午引起心绞痛，提示与晨间痛阈较低有关。

（四）持续时间　疼痛出现后常逐步加重，然后在3～5分钟内逐渐消失，一般在停止原来诱发症状的活动后即缓解。舌下含用硝酸甘油也能在几分钟内使之缓解。可数天或数星期发作一次，亦可一日内多次发作。

二、体征　平时一般无异常体征。心绞痛发作时常见心率增快、血压升高、表情焦虑、皮肤冷或出汗，有时出现第四或第三心音奔马律。可有暂时性心尖部收缩期杂音，是乳头肌缺血以致功能失调引起二尖瓣关闭不全所致，第二心音可有逆分裂或出现交替脉。

【实验室和其他检查】

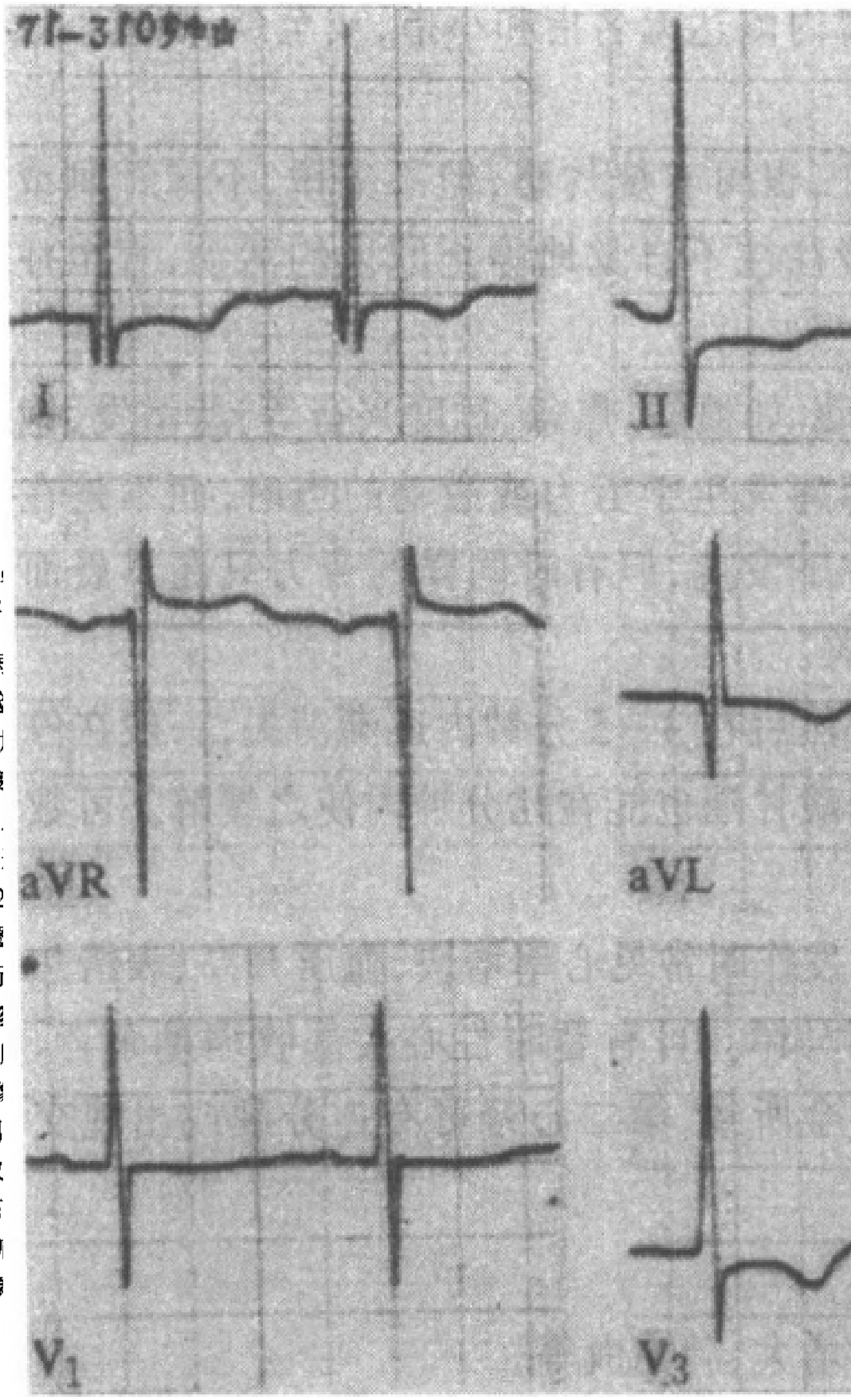
一、心脏X线检查　无异常发现或见心影增大、肺充血等。

二、心电图检查　是发现心肌缺血、诊断心绞痛最常用的检查方法。

（一）静息时心电图　约半数患者在正常范围，也可能有陈旧性心肌梗死的改变或非特异性ST段和T波异常，有时出现房室或束支传导阻滞或室性、房性期前收缩等心律失常。

（二）心绞痛发作时心电图　绝大多数患者可出现暂时性心肌缺血引起的ST段移位。心内膜下心肌容易缺血，故常见ST段压低0.1mV（1mm）以上，发作缓解后恢复。有时出现T波倒置。在平时有T波持续倒置的患者，发作时可变为直立（所谓"假性正常化"）。T波改变虽然对反映心肌缺血的特异性不如ST段，但如与平时心电图比较有明显差别，也有助于诊断。变异型心绞痛（见下文）发作时心电图上见有关导联ST段抬高（图3-8-4，5）。

（三）心电图负荷试验　最常用的是运动负荷试验，运动可增加心脏负担以激发心肌缺血。运动方式主要为分级踏板或蹬车，其运动强度可逐步分期升级，以前者较为常用，让受检查者迎着转动的平板就地踏步。目前国内常用的是以达到按年龄预计可达到最大心率（HRmax）或85%～90%的最大心率为负荷目标，前者称为极量运动试验，后者称为亚极量运动试验。运动中应持续监测心电改变，运动前、运动中每当运动负荷量增加一次均应记录心电图，运动中止后即刻及此后每2分钟均应重复心电图记录，直至心率恢复至运动前水平。进行心电图记录时应同步测定血压。心电图改变主要以ST段水平型或下斜型压低≥0.1mV（J点后60～80ms）持续2分钟作为阳性标准（图3-8-6）。运动中出现心绞痛步态不稳，室性心动过速（接连3个以上室性期前收缩）或血压下降时，应即停止运动。心肌梗死急性期，有不稳定型心绞痛，明显心力衰竭，严重心



图示Ⅰ、Ⅱ
aVR

律失常或急性疾病

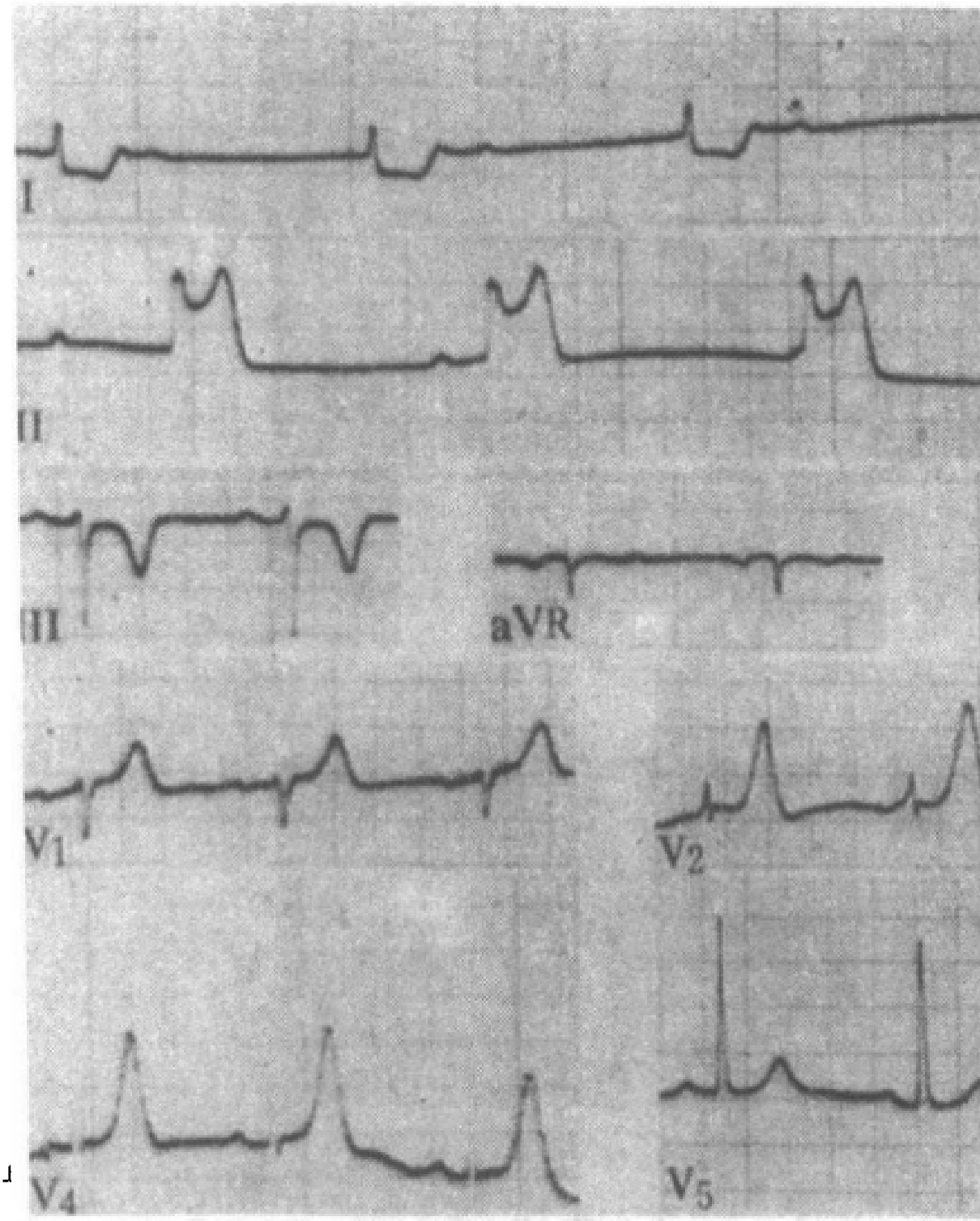
其他负荷试验
静脉滴注试验，以
窃血”；常在疑为变
血的变化，但临床

（四）心电图
胸导联连续记录2
可从中发现心电图
照。心电图中显示

三、放射性核

（一）^{201}Tl-心
取。休息时铊显像
部位的心肌，则明
试验，静脉注射双
局部心肌缺血，可
验。变异型心绞痛
MIBI作心肌显像

发作时

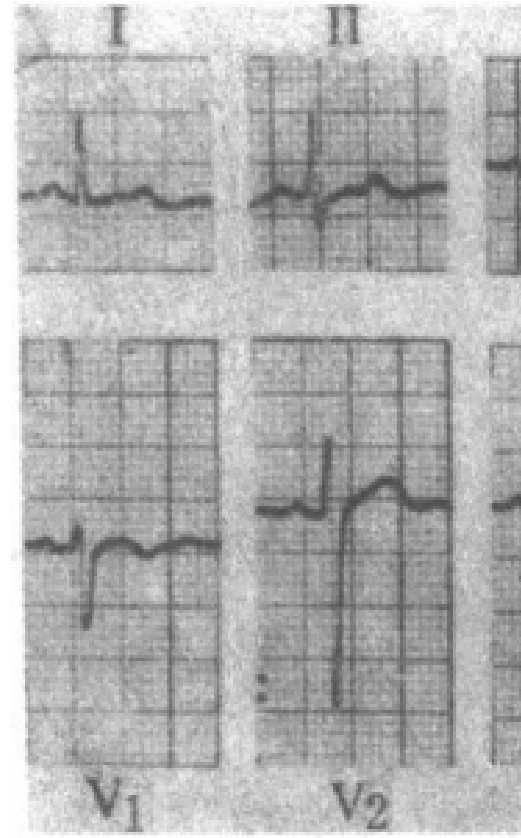


发作后

静息

运动时

运动后



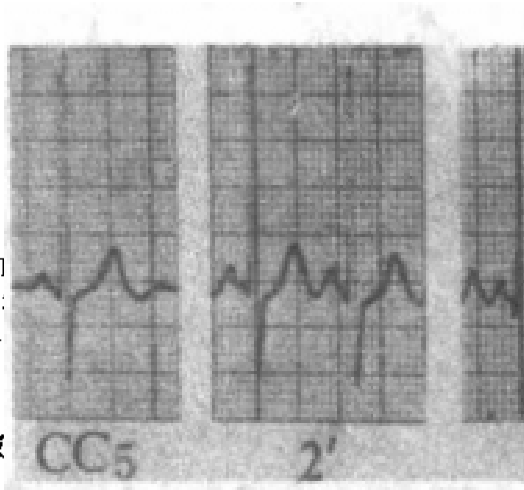
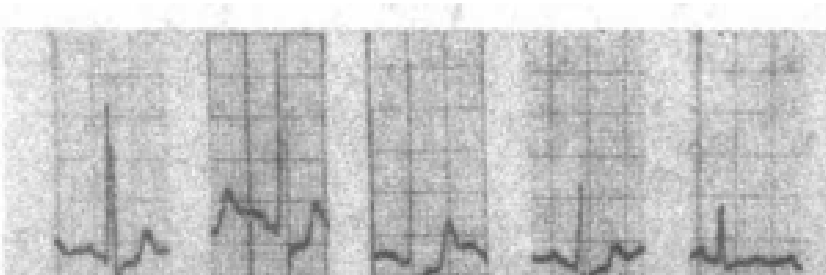


图 3-8-6　心电图踏板运动试验

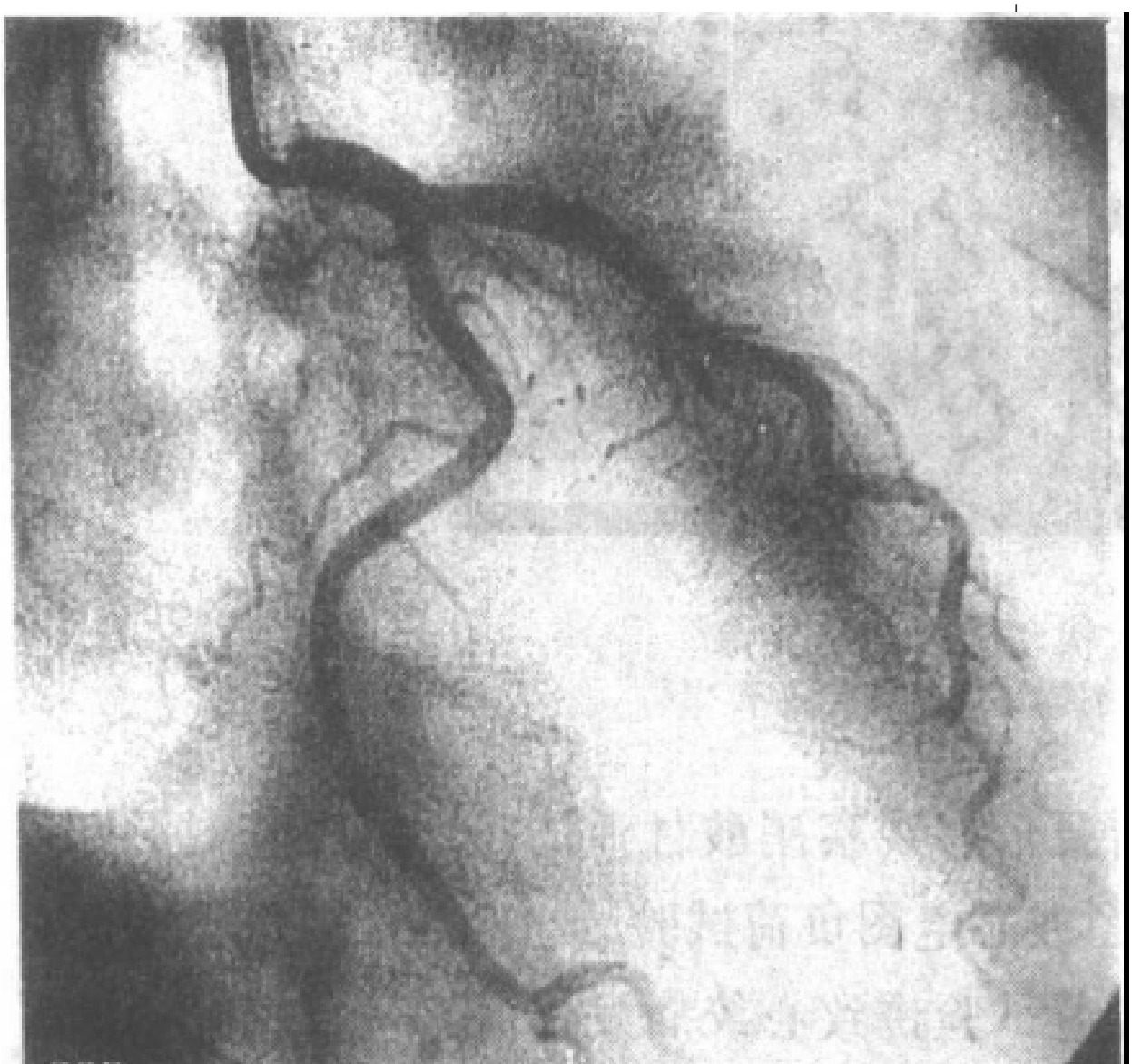
静息时心电图示Ⅲ导联 ST 段略压低 T 波双相，aVF 和 V_6 导联 ST
导联 ST 段 2min 开始压低，12min 38s 时达到 2.
运动后Ⅰ、Ⅱ、aVF、V_4、V_5、V_6 导联均出现 ST 段压低 T 波 - + 双
未恢复，运动试验阳性

（二）放射性核素心腔造影　静脉内注射焦磷酸亚锡被
即可使红细胞被标记上放射性核素，得到心腔内血池显影。可测定左心室射血分数及
显示室壁局部运动障碍。

四、冠状动脉造影　用特制的
分别插入左、右冠状动脉口，注入少



状动脉及其主要分支得到清楚的显影。以左前斜与右前斜两个平面进行电影摄影或快速连续摄片。可发现各支动脉狭窄性病变的部位并估计其程度。一般认为，管腔直径减少70%～75%以上会严重影响血供，50%～70%者也有一定意义(图3-8-7,8)。常先作左心室造影以分析左室舒缩功能。冠状动脉造影的主要指征为：①对内科治疗中心绞痛仍较重者，明确动脉病变情况以考虑介入性治疗或旁路移植手术；②胸痛似心绞痛而不能确诊者。冠状动脉造影未见异常而疑有冠状动脉痉挛的患者，可谨慎地进行麦角新碱试验。



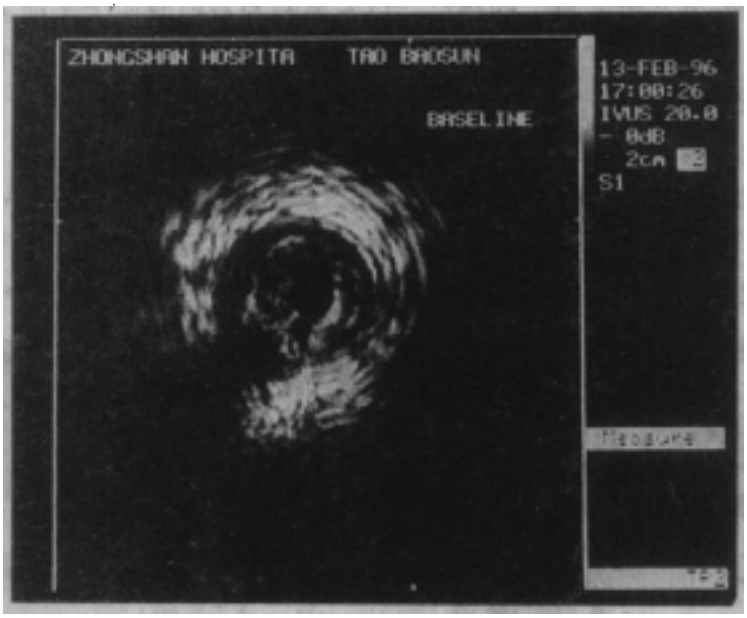


图 3-8-9 心绞痛患者冠状动脉内超声显像
图示冠状动脉内有向心性粥样斑块使管腔狭窄

考虑作心电图负荷试验。发作不典型者，诊断要依靠观察硝酸甘油的疗效和发作时心电图的改变；如仍不能确诊，可多次复查心电图或心电图负荷试验，或作 24 小时的动态心电图连续监测，如心电图出现阳性变化或负荷试验诱致心绞痛发作时亦可确诊。诊断有困难者可考虑行放射性核素检查和选择性冠状动脉造影。考虑施行介入性治疗或外科手术治疗者则必须行选择性冠状动脉造影。

一、心绞痛的分型诊断 近年对确诊的心绞痛患者主张进行仔细的分型诊断，已提出不下 10 种分型的命名。对这些不同的类型如何归类尚无一致看法。参照世界卫生组织的"缺血性心脏病的命名及诊断标准"的意见，可作如下归类：

（一）劳累性心绞痛 其特点是疼痛由体力劳累、情绪激动或其他足以增加心肌需氧量的情况所诱发，休息或舌下含用硝酸甘油后迅速消失。包括：

1. 稳定型心绞痛（stable angina pectoris）最常见，指劳累性心绞痛发作的性质在 1～3个月内并无改变，即每日和每周疼痛发作次数大致相同，诱发疼痛的劳累和情绪激动程度相同，每次发作疼痛的性质和部位无改变，疼痛时限相仿（3～5min），用硝酸甘油后，也在相同时间内发生疗效。

2. 初发型心绞痛（initial onset angina pectoris） 过去未发生过心绞痛或心肌梗死，初次发生劳累性心绞痛时间未到 1 个月。有过稳定型心绞痛的患者已数月不发生疼痛，现再次发生，时间未到 1 个月也可列入本型。

3. 恶化型心绞痛（accelerated angina peoctoris） 原为稳定型心绞痛的患者，在 3 个月内疼痛的频率、程度、时限、诱发因素经常变动，进行性恶化。可发展为心肌梗死或猝死，亦可逐渐恢复为稳定型。

（二）自发性心绞痛 其特点为疼痛发生与体力或脑力活动引起心肌需氧量增加无明显关系，与冠状动脉血流贮备量减少有关。疼痛程度较重，时限较长，不易为含用

硝酸甘油所缓解。包括：

1. 卧位型心绞痛(angina decubitus)　休息或熟睡时发生，常在半夜、偶在午睡时发作，不易为硝酸甘油所缓解。可能与做梦、夜间血压降低或发生未被察觉的左心衰竭，以致狭窄的冠状动脉远端心肌灌注不足有关。也可能由于平卧时静脉回流增加，心脏工作量和需氧量增加所引起。本型也可发展为心肌梗死或猝死。

2. 变异型心绞痛(Prinzmetal's variant angina pectoris)　临床表现与卧位型心绞痛相似，但发作时心电图示有关导联的 ST 段抬高，与之相对应的导联则 ST 段可压低。为冠状动脉突然痉挛所致，患者迟早会发生心肌梗死。

3. 急性冠状动脉功能不全(acute coronary insufficiency)　亦称中间综合征。疼痛在休息或睡眠时发生，历时较长，达 30 分钟到 1 小时或以上，但无心肌梗死的客观证据，常为心肌梗死的前奏。

4. 梗死后心绞痛(postinfarction angina pectoris)　是急性心肌梗死发生后 1 个月内又出现的心绞痛。由于供血的冠状动脉阻塞，发生心肌梗死，但心肌尚未完全坏死，一部分未坏死的心肌处于严重缺血状态下又发生疼痛，随时有再发生梗死的可能。

(三) 混合性心绞痛　其特点是患者既在心肌需氧量增加时发生心绞痛，亦可在心肌需氧量无明显增加时发生心绞痛。为冠状动脉狭窄使冠状动脉血流贮备量减少，而这一血流贮备量的减少又不固定，经常波动性地发生进一步减少所致。

近年"不稳定型心绞痛"一词在临床上被广泛应用并被认为是稳定型劳累性心绞痛和心肌梗死之间的中间状态。它包括了除稳定型劳累性心绞痛外的上述所有类型的心绞痛，还包括冠状动脉成形术后心绞痛、冠状动脉旁路术后心绞痛等新近提出的心绞痛类型。此外，恶化型心绞痛和各型自发性心绞痛又被称为"梗死前心绞痛"。

二、心绞痛严重度的分级　根据加拿大心血管病学会分类分为 4 级。Ⅰ级：一般体力活动(如步行和登楼)不受限，仅在强、快或长时间劳力时发生心绞痛。Ⅱ级：一般体力活动轻度受限。快步、饭后、寒冷或刮风中、精神应激或醒后数小时内步行或登楼；步行两个街区以上、登楼一层以上和爬山，均引起心绞痛。Ⅲ级：一般体力活动明显受限，步行 1~2 个街区，登楼一层引起心绞痛。Ⅳ级：一切体力活动都引起不适，静息时可发生心绞痛。

三、心绞痛的鉴别诊断　要考虑下列各种情况：

(一) 心脏神经症　本病患者常诉胸痛，但为短暂(几秒钟)的刺痛或持久(几小时)的隐痛，患者常喜欢不时地吸一大口气或作叹息性呼吸。胸痛部位多在左胸乳房下心尖部附近，或经常变动。症状多在疲劳之后出现，而不在疲劳的当时，作轻度体力活动反觉舒适，有时可耐受较重的体力活动而不发生胸痛或胸闷。含用硝酸甘油无效或在 10 多分钟后才"见效"，常伴有心悸、疲乏及其他神经衰弱的症状。

(二) 急性心肌梗死　本病疼痛部位与心绞痛相仿，但性质更剧烈，持续时间可达数小时，常伴有休克、心律失常及心力衰竭，并有发热，含用硝酸甘油多不能使之缓解。心电图中面向梗死部位的导联 ST 段抬高，并有异常 Q 波。实验室检查示白细胞计数、血清心肌酶、肌红蛋白、肌凝蛋白轻链或重链、肌钙蛋白 I 或 T 等增高，血沉增快。

(三) 其他疾病引起心绞痛　包括严重的主动脉瓣狭窄或关闭不全、风湿性冠状动

脉炎、梅毒性主动脉炎引起冠状动脉口狭窄或闭塞、肥厚型心肌病、X综合征(Kemp1973)等病均可引起心绞痛，要根据其他临床表现来进行鉴别。其中X综合征多见于女性，心电图负荷试验常阳性，但冠状动脉造影则阴性且无冠状动脉痉挛，预后良好，被认为是冠状动脉系统毛细血管功能不良所致。

（四）肋间神经痛　本病疼痛常累及1～2个肋间，但并不一定局限在胸前，为刺痛或灼痛，多为持续性而非发作性，咳嗽、用力呼吸和身体转动可使疼痛加剧，沿神经行径处有压痛，手臂上举活动时局部有牵拉疼痛，故与心绞痛不同。

（五）不典型疼痛　还需与食管病变、膈疝、消化性溃疡、肠道疾病、颈椎病等相鉴别。

【预后】 心绞痛患者大多数能生存很多年，但有发生急性心肌梗死或猝死的危险，在不稳定型心绞痛中更容易发生。有室性心律失常或传导阻滞者预后较差，但决定预后的主要因素为冠状动脉病变范围和心功能。左冠状动脉主干病变最为严重，据国外统计，年死亡率可高达30%左右，此后依次为三支、二支与一支病变。左前降支病变一般较其他两大支严重。据左心室造影、超声心动图检查或放射性核素心室腔显影所示射血分数降低和室壁运动障碍也有预后意义。

心电图运动试验中ST段压低≥3mm而发生于低运动量和心率每分钟不到120次时，或伴有血压下降者，常提示三支或左主干病变引起的严重心肌缺血。

【防治】 预防主要在预防动脉粥样硬化的发生和发展(参见本章第一节)。治疗原则是改善冠状动脉的血供和减轻心肌的耗氧，同时治疗动脉粥样硬化。

一、发作时的治疗

（一）休息　发作时立刻休息，一般患者在停止活动后症状即可消除。

（二）药物治疗　较重的发作，可使用作用较快的硝酸酯制剂。这类药物除扩张冠状动脉，降低阻力，增加冠状循环的血流量外，还通过对周围血管的扩张作用，减少静脉回流心脏的血量，降低心室容量、心腔内压、心排血量和血压，减低心脏前后负荷和心肌的需氧，从而缓解心绞痛。

1. 硝酸甘油(nitroglycerin)　可用0.3～0.6mg，舌下含化，迅速为唾液所溶解而吸收，1～2分钟即开始起作用，约半小时后作用消失。对约92%的患者有效，其中76%在3分钟内见效。延迟见效或完全无效时提示患者并非患冠心病或为严重的冠心病，也可能所含的药物已失效或未溶解，如属后者可嘱患者轻轻嚼碎后继续含化。长期反复应用可由于产生耐药性而效力减低，停用10小时以上，即可恢复有效。与各种硝酸酯一样，副作用有头昏、头胀痛、头部跳动感、面红、心悸等，偶有血压下降。因此第一次用药时，患者宜平卧片刻，必要时吸氧。

2. 硝酸异山梨酯(isosorbide dinitrate)　可用5～10mg，舌下含化，2～5分钟见效，作用维持2～3小时。新近还有供喷雾吸入用的制剂。

3. 亚硝酸异戊酯(amylnitrite)　为极易气化的液体，盛于小安瓿内，每安瓿0.2ml，用时以手帕包裹敲碎，立即盖于鼻部吸入。作用快而短，约10～15秒内开始，数分钟即消失。本药作用与硝酸甘油相同，其降血压的作用更明显，宜慎用。同类制剂还有亚硝酸辛酯(octyl nitrite)。此类药物目前临床上已极少应用。

在应用上述药物的同时，可考虑用镇静药。

二、缓解期的治疗 宜尽量避免各种确知足以诱致发作的因素。调节饮食，特别是一次进食不应过饱；禁绝烟酒。调整日常生活与工作量；减轻精神负担；保持适当的体力活动，以不致发生疼痛症状为度；一般不需卧床休息。在初次发作（初发型）或发作加多、加重（恶化型），或卧位型、变异型、梗死后心绞痛以及急性冠状动脉功能不全，疑为心肌梗死前奏的患者，应予以休息一段时间，并严密观察。

使用作用持久的抗心绞痛药物，以防心绞痛发作，可单独选用、交替应用或联合应用下列被认为作用持久的药物。

（一）硝酸酯制剂

1. 硝酸异山梨酯 本药口服 3 次/日，每次 5～20mg，服后半小时起作用，持续 3～5 小时；缓释制剂药效可维持 12 小时，可用 20mg，2 次/日。单硝酸异山梨酯（isosorbide 5-mononitrate），2 次/日，每次 20～40mg。

2. 戊四硝酯（pentaerythritol tetranitrate） 口服 3～4 次/日，每次 10～30mg；服后 1～1.5小时起作用，持续 4～5 小时。

3. 长效硝酸甘油制剂 服用长效片剂，硝酸甘油持续而缓缓释放，口服后半小时起作用，持续可达 8～12 小时，可每 8 小时服 1 次，每次 2.5mg。用 2% 硝酸甘油油膏或橡皮膏贴片（含 5～10mg）涂或贴在胸前或上臂皮肤而缓慢吸收，适于预防夜间心绞痛发作。

（二）β 受体阻滞剂 阻断拟交感胺类对心率和心收缩力受体的刺激作用，减慢心率、降低血压，减低心肌收缩力和氧耗量，从而缓解心绞痛的发作。此外，还减低运动时血流动力的反应，使在同一运动量水平上心肌氧耗量减少；使不缺血的心肌区小动脉（阻力血管）缩小，从而使更多的血液通过极度扩张的侧支循环（输送血管）流入缺血区。用量要大。副作用有心室射血时间延长和心脏容积增加，这虽可能使心肌缺血加重或引起心肌收缩力降低，但其使心肌氧耗量减少的作用远超过其副作用。最常用的制剂是普萘洛尔（propranolol），3～4 次/日，每次 10mg，逐步增加剂量，用到 100～200mg/d。其他还有：氧烯洛尔（oxprenolol，心得平），20～40mg，3 次/日，逐步增至 240mg/d；阿普洛尔（alprenolol，心得舒）25～50mg，3 次/日，逐步增至 400mg/d，吲哚洛尔（pindolol，心得静）5mg，3 次/日，逐步增至 60mg/d；美托洛尔（metoprolol）25～50mg，3 次/日；阿替洛尔（atenolol）12.5～25mg，2 次/日；醋丁洛尔（acebutolol，醋丁酰心安）200～400mg/d，分 2～3 次服；纳多洛尔（nadolol，康加多尔）40～80mg，1 次/日，塞利洛尔（celiprolol，塞利心安）200～400mg，1 次/日等。

本药可与硝酸酯制剂合用，但要注意：①本药与硝酸酯制剂有协同作用，因而剂量应偏小，开始剂量尤其要注意减少，以免引起体位性低血压等副作用；②停用本药时应逐步减量，如突然停用有诱发心肌梗死的可能；③心功能不全、支气管哮喘以及心动过缓者不用为宜；④我国多数患者对本药比较敏感，难以耐受大剂量。

（三）钙通道阻滞剂 本类药物抑制钙离子进入细胞内，也抑制心肌细胞兴奋-收缩耦联中钙离子的利用。因而抑制心肌收缩，减少心肌氧耗；扩张冠状动脉，解除冠状动脉痉挛，改善心内膜下心肌的供血；扩张周围血管，降低动脉压，减轻心脏负荷；还降

低血粘度，抗血小板聚集，改善心肌的微循环。常用制剂有：①维拉帕米（verapamil）80mg，3次/日或缓释剂240 mg/d，副作用有头晕、恶心、呕吐、便秘、心动过缓、PR间期延长、血压下降等，同类制剂有噻帕米（tiapamil）等；②硝苯地平（nifedipine，心痛定）10～20mg，3次/日，亦可舌下含用，其缓释制剂20～40mg，1～2次/日，副作用有头痛、头晕、乏力、血压下降、心率增快等，同类制剂有尼群地平（nitrendipine）、尼索地平（nisoldipine）、尼卡地平（nicardipine）、尼鲁地平（niludipine）、依拉地平（isradipine）、非洛地平（felodipine）、氨氯地平（amlodipine）等。对于需要长期用药的患者，目前推荐使用控释、缓释或长效剂型；③地尔硫䓬（diltiazem，硫氮䓬酮）30～90mg，3次/日，其缓释制剂45～90mg，2次/日，副作用有头痛、头晕、失眠等。其他尚有普尼拉明（prenylamine，心可定）15～60mg，3次/日，利多氟嗪（lidoflazine，利多福心）60mg，3次/日，哌克昔林（perhexiline，心舒宁）200～400mg/d，苄普地尔（bepridil）200～400mg/d等。

治疗变异型心绞痛以钙通道阻滞剂的疗效最好。本类药可与硝酸酯同服，其中硝苯地平尚可与β受体阻滞剂同服，但维拉帕米和地尔硫䓬与β受体阻滞剂合用时则有过度抑制心脏的危险。停用本类药时也宜逐渐减量然后停服，以免发生冠状动脉痉挛。

（四）冠状动脉扩张剂　能扩张冠状动脉的血管扩张剂，从理论上说能增加冠状动脉的血流，改善心肌的血供，因而都有缓解心绞痛的作用。但由于冠心病时冠状动脉病变情况较复杂，血管扩张剂可能只扩张无病变或轻度病变的动脉，增加正常心肌的供氧量，而不能扩张病变严重的动脉，因而并不改善缺氧心肌的供氧量，甚至反而加重后者的缺氧，起不到缓解心绞痛的作用。较常用的有：①双嘧达莫（dipyridamole）为常用而有争论的冠状动脉扩张剂。因它静脉注射后能减少侧支循环的血流量，引起所谓"冠状动脉窃血"现象，反而使心肌缺血加重引起心绞痛。但本药有减少血小板粘附和聚集的作用而有助于预防血栓栓塞。故口服制剂目前仍在临床上应用。25～50mg，3次/日。②吗多明（molsidomine，脉导敏）1～2mg，2～3次/日，副作用有头痛、面红、胃肠道不适等。其他尚有：奥昔非君（oxyfedrine，麻黄苯丙酮）8～16mg，3～4次/日；氨茶碱或二羟丙茶碱0.1～0.2g，3～4次/日；腺苷类如三磷腺苷（ATP）、环磷腺苷（cAMP）和双丁酰环磷腺苷（DBC）和罂粟碱类（如盐酸罂粟碱30～60mg，3次/日）等。后者属麻醉药不宜长期服用，以免成瘾。

三、中医中药治疗　根据祖国医学辨证论治采用治标和治本两法。治标，主要在疼痛期应用，以"通"为主，有活血、化瘀、理气、通阳、化痰等法；治本，一般在缓解期应用，以调整阴阳、脏腑、气血为主，有补阳、滋阴、补气血、调理脏腑等法。"活血化瘀"法（常用丹参、红花、川芎、蒲黄、郁金或丹参滴丸等）和"芳香温通"法（常用苏合香丸、苏冰滴丸、宽胸丸、保心丸、麝香保心丸等）最为常用。此外，针刺或穴位按摩治疗也有一定疗效。

四、其他治疗　右旋糖酐40（低分子右旋糖酐）或淀粉代血浆（羟乙基淀粉）注射液，250～500ml/d，静脉滴注，14～30日为一疗程，作用为改善微循环的灌流，可用于心绞痛的频繁发作。高压氧治疗增加全身的氧供应，可使顽固的心绞痛得到改善，但疗效不易巩固。体外反搏治疗可能增加冠状动脉的血供，也可考虑应用。兼有早期心力衰竭或因心力衰竭而诱发心绞痛者，宜用快速作用的洋地黄类制剂。

五、外科手术治疗 主要是施行主动脉-冠状动脉旁路移植手术，取患者自身的大隐静脉作为旁路移植材料。一端吻合在主动脉，另一端吻合在有病变的冠状动脉段的远端，或游离内乳动脉远端吻合，引主动脉的血流以改善该冠状动脉所供血心肌的血流供应。术前进行选择性冠状动脉造影，了解冠状动脉病变的程度和范围，以供制定手术计划（包括决定移植血管的根数）的参考。本手术目前在冠心病发病率高的国家中已成为最普通的择期性心脏外科手术，对缓解心绞痛有较好效果。

本手术适应证：①左冠状动脉主干病变；②冠状动脉3支病变；③稳定型心绞痛对内科治疗反应不佳，影响工作和生活；④恶化型心绞痛；⑤变异型心绞痛冠状动脉有固定狭窄者；⑥急性冠状动脉功能不全；⑦梗死后心绞痛。患者冠状动脉狭窄的程度应在管腔阻塞70%以上、狭窄段的远端管腔要畅通和心室功能要好，此三点在考虑手术时应予注意。此外，需施行心脏瓣膜替换术、室壁瘤切除术的患者有手术适应证者可同时施行本手术。

术后心绞痛症状改善者可达80%～90%，且65%～85%患者生活质量提高，但手术能否改善心功能，能否使以后不发生严重心律失常、心力衰竭或心肌梗死，能否延长患者寿命，尚无定论；加以手术本身可并发心肌梗死，有<5%的手术死亡率，术后移植的血管可栓塞，因此似应从严掌握手术的适应证。其中左冠状动脉主干病变或右冠状动脉完全阻塞兼有左冠状动脉前降支70%以上阻塞的患者，一般认为施行手术可延长其寿命，手术指征最强。近年采用微创手术操作，手术创伤减低。

六、经皮穿刺腔内冠状动脉成形术 用带球囊的心导管经周围动脉送到冠状动脉，在导引钢丝的指引下进入狭窄部位，向球囊内加压注入稀释的造影剂使之扩张，在有指征的患者中可代替外科手术治疗而收到类似的效果。其指征早年掌握较紧，近年放宽，临床上已广泛应用（参见本篇第五章第三节）。术后半年内约25%～35%患者再狭窄，用冠状动脉内支架安置术、冠状动脉内激光成形术、冠状动脉内旋切或旋磨术、冠状动脉内超声成形术等可能有助于降低再狭窄。施行本手术如不成功需作紧急主动脉-冠状动脉旁路移植手术。

七、运动锻炼疗法 谨慎安排进度适宜的运动锻炼有助于促进侧支循环的发展，提高体力活动的耐受量而改善症状。

八、不稳定型心绞痛的处理 各种不稳定型心绞痛患者均应住院卧床休息，在密切监护下进行积极的内科治疗，尽快控制症状和防止发生心肌梗死。需取血测血清心肌酶和观察心电图变化以除外急性心肌梗死，并注意胸痛发作时的ST段改变。胸痛时可先含硝酸甘油0.3～0.6mg，如反复发作可舌下含硝酸异山梨酯5～10mg，每2小时1次，必要时加大剂量，以收缩压不过于下降为度，症状缓解后改为口服。如无心力衰竭可加用β受体阻滞剂和（或）钙通道阻滞剂，剂量可偏大些。胸痛严重而频繁或难以控制者，可静脉内滴注硝酸甘油，以1mg溶于50～100ml 5%葡萄糖液中，开始时10～20μg/min，需要时逐步增加至100～200μg/min；也可用硝酸异山梨酯10mg溶于5%葡萄糖100ml中，以30～100μg/min静脉滴注。对发作时ST段抬高或有其他证据提示其发作主要由冠状动脉痉挛引起者，宜用钙通道阻滞剂取代β受体阻滞剂。鉴于本型患者常有冠状动脉内粥样斑块破裂伴血栓形成（见前文），近年主张用阿司匹林口

服和肝素皮下或静脉内注射以预防血栓形成，或用溶解血栓疗法（参见本节“心肌梗死”）。情况稳定后行选择性冠状动脉造影，考虑介入或手术治疗。

心肌梗死

心肌梗死（myocardial infarction）是心肌缺血性坏死。为在冠状动脉病变的基础上，发生冠状动脉血供急剧减少或中断，使相应的心肌严重而持久地急性缺血所致。临床表现有持久的胸骨后剧烈疼痛、发热、白细胞计数和血清心肌酶增高以及心电图进行性改变；可发生心律失常、休克或心力衰竭，属冠心病的严重类型。

本病在欧美常见，50 年代美国本病死亡率＞300/10 万人口，70 年代以后降到＜200/10万人口。美国 35～84 岁人群中年发病率男性为 71‰，女性为 22‰；每年约有 80 万人发生心肌梗死，45 万人再梗死。在我国本病远不如欧美多见，70 和 80 年代北京、河北、哈尔滨、黑龙江、上海、广州等省市年发病率仅 0.2‰～0.6‰，其中以华北地区最高。

【病因和发病机制】 基本病因是冠状动脉粥样硬化（偶为冠状动脉栓塞、炎症、先天性畸形、痉挛和冠状动脉口阻塞所致），造成管腔严重狭窄和心肌血供不足，而侧支循环未充分建立。在此基础上，一旦血供进一步急剧减少或中断，使心肌严重而持久地急性缺血达 1 小时以上，即可发生心肌梗死。这些情况是：

1. 管腔内血栓形成、粥样斑块破溃、粥样斑块内或其下发生出血或血管持续痉挛，使冠状动脉完全闭塞。

2. 休克、脱水、出血、外科手术或严重心律失常，致心排血量骤降，冠状动脉灌流量锐减。

3. 重体力活动、情绪过分激动或血压剧升，致左心室负荷明显加重，儿茶酚胺分泌增多，心肌需氧需血量猛增，冠状动脉供血明显不足。

心肌梗死往往在饱餐特别是进食多量脂肪后，晨 6 时至 12 时或用力大便时发生。这与餐后血脂增高，血粘稠度增高，血小板粘附性增强，局部血流缓慢，血小板易于集聚而致血栓形成；上午冠状动脉张力高，机体应激反应性又增强，易使冠状动脉痉挛；用力大便时心脏负荷增加等有关。

心肌梗死后发生的严重心律失常、休克或心力衰竭，均可使冠状动脉灌流量进一步降低，心肌坏死范围扩大。

【病理】

一、冠状动脉病变 冠状动脉有弥漫广泛的粥样硬化病变。北京 109 例尸检显示，1 支冠状动脉狭窄其管腔横切面减少 75%以上者占 91.7%，减少 50%～75%以下者占 8.3%；多支冠状动脉狭窄管腔横切面减少 75%以上者占 73.4%。常见的血管闭塞处和相应的心肌梗死部位依次为：

1. 左冠状动脉前降支闭塞，引起左心室前壁、心尖部、下侧壁、前间隔和二尖瓣前乳头肌梗死。

2. 右冠状动脉闭塞，引起左心室膈面（右冠状动脉占优势时）、后间隔和右心室梗死，并可累及窦房结和房室结。

3. 左冠状动脉回旋支闭塞，引起左心室高侧壁、膈面（左冠状动脉占优势时）和左心房梗死，可能累及房室结。

4. 左冠状动脉主干闭塞，引起左心室广泛梗死。

右心室和左、右心房梗死较少见。由冠状动脉痉挛引起管腔闭塞者中，个别患者可无粥样硬化病变。

二、心肌病变 冠状动脉闭塞后20～30分钟，受其供血的心肌即有少数坏死，开始了急性心肌梗死的病理过程。1～2小时之间绝大部分心肌呈凝固性坏死，心肌间质则充血、水肿，伴多量炎症细胞浸润。以后，坏死的心肌纤维逐渐溶解，形成肌溶灶，随后渐有肉芽组织形成。大块的心肌梗死累及心室壁的全层或大部分者常见，心电图上出现Q波称为有Q波心肌梗死（过去称为透壁性心肌梗死）。它可波及心包引起心包炎症；波及心内膜诱致心室腔内附壁血栓形成。心电图上不出现Q波的称为无Q波心肌梗死，较少见。它包括冠状动脉闭塞不完全或自行再通形成小范围心肌梗死呈灶性分布者，以及缺血坏死仅累及心室壁的内层，不到心室壁厚度的一半，称为心内膜下心肌梗死者；在心腔内压力的作用下，坏死心壁向外膨出，可产生心脏破裂（心室游离壁破裂、心室间隔穿孔或乳头肌断裂）或逐渐形成心室壁瘤。坏死组织1～2周后开始吸收，并逐渐纤维化，在6～8周形成瘢痕愈合，称为陈旧性或愈合性心肌梗死。

【病理生理】 主要出现左心室舒张和收缩功能障碍的一些血流动力学变化，其严重度和持续时间取决于梗死的部位、程度和范围。心脏收缩力减弱、顺应性减低、心肌收缩不协调，左心室压力曲线最大上升速度（dp/dt）减低，左心室舒张末期压增高、舒张和收缩末期容量增多。射血分数减低，心搏量和心排血量下降，心率增快或有心律失常，血压下降，静脉血氧含量降低。心室重构出现心壁厚度改变、心脏扩大和心力衰竭（先左心衰竭然后全心衰竭），可发生心源性休克。右心室梗死在心肌梗死患者中少见，其主要病理生理改变是右心衰竭的血流动力学变化，右心房压力增高，高于左心室舒张末期压，心排血量减低，血压下降。

急性心肌梗死引起的心力衰竭称为泵衰竭，按Killip分级法可分为：Ⅰ级尚无明显心力衰竭；Ⅱ级有左心衰竭；Ⅲ级有急性肺水肿；Ⅳ级有心源性休克等不同程度或阶段的血流动力学变化。心源性休克是泵衰竭的严重阶段。但如兼有肺水肿和心源性休克则情况最严重。

【临床表现】 与梗死的大小、部位、侧支循环情况密切有关。

一、先兆 50%～81.2%患者在发病前数日有乏力，胸部不适，活动时心悸、气急、烦躁、心绞痛等前驱症状，其中以新发生心绞痛（初发型心绞痛）或原有心绞痛加重（恶化型心绞痛）为最突出。心绞痛发作较以往频繁、性质较剧、持续较久、硝酸甘油疗效差、诱发因素不明显。疼痛时伴有恶心、呕吐、大汗和心动过速，或伴有心功能不全、严重心律失常、血压大幅度波动等，同时心电图示ST段一时性明显抬高（变异性心绞痛）或压低，T波倒置或增高（“假性正常化”），应警惕近期内发生心肌梗死的可能。发现先兆，及时住院处理（参见本节“心绞痛”），可使部分患者避免发生心肌梗死。

二、症状

（一）疼痛 是最先出现的症状，多发生于清晨，疼痛部位和性质与心绞痛相同，但

多无明显诱因，且常发生于安静时，程度较重，持续时间较长，可达数小时或数天，休息和含用硝酸甘油片多不能缓解。患者常烦躁不安、出汗、恐惧，或有濒死感。少数患者无疼痛，一开始即表现为休克或急性心力衰竭。部分患者疼痛位于上腹部，被误认为胃穿孔、急性胰腺炎等急腹症；部分患者疼痛放射至下颌、颈部、背部上方，被误认为骨关节痛。

（二）全身症状　有发热、心动过速、白细胞增高和血沉增快等，由坏死物质吸收所引起。一般在疼痛发生后24～48小时出现，程度与梗死范围常呈正相关，体温一般在38℃左右，很少超过39℃，持续约一周。

（三）胃肠道症状　疼痛剧烈时常伴有频繁的恶心、呕吐和上腹胀痛，与迷走神经受坏死心肌刺激和心排血量降低组织灌注不足等有关。肠胀气亦不少见。重症者可发生呃逆。

（四）心律失常　见于75%～95%的患者，多发生在起病1～2周内，而以24小时内最多见，可伴乏力、头晕、昏厥等症状。各种心律失常中以室性心律失常最多，尤其是室性期前收缩，如室性期前收缩频发（每分钟5次以上），成对出现或呈短阵室性心动过速，多源性或落在前一心搏的易损期时（R在T波上），常为心室颤动的先兆。房室传导阻滞和束支传导阻滞也较多见，严重者房室传导阻滞可为完全性。室上性心律失常则较少，多发生在心力衰竭者中。前壁心肌梗死如发生房室传导阻滞表明梗死范围广泛，情况严重。

（五）低血压和休克　疼痛期中血压下降常见，未必是休克。如疼痛缓解而收缩压仍低于80mmHg，有烦躁不安，面色苍白，皮肤湿冷，脉细而快，大汗淋漓，尿量减少（<20ml/h），神志迟钝，甚至昏厥者，则为休克表现。休克多在起病后数小时至1周内发生，见于约20%的患者，主要是心源性，为心肌广泛（40%以上）坏死，心排血量急剧下降所致，神经反射引起的周围血管扩张属次要，有些患者尚有血容量不足的因素参与。

（六）心力衰竭　主要是急性左心衰竭，可在起病最初几天内发生，或在疼痛、休克好转阶段出现，为梗死后心脏舒缩力显著减弱或不协调所致，发生率约为32%～48%。出现呼吸困难、咳嗽、发绀、烦躁等症状，严重者可发生肺水肿，随后可发生颈静脉怒张、肝大、水肿等右心衰竭表现。右心室心肌梗死者可一开始即出现右心衰竭表现，伴血压下降。

三、体征

（一）心脏体征　心脏浊音界可轻度至中度增大；心率多增快，少数也可减慢；心尖区第一心音减弱；可出现第四心音（心房性）奔马律，少数有第三心音（心室性）奔马律；10%～20%患者在起病第2～3天出现心包摩擦音，为反应性纤维性心包炎所致；心尖区可出现粗糙的收缩期杂音或伴收缩中晚期喀喇音，为二尖瓣乳头肌功能失调或断裂所致；可有各种心律失常。

（二）血压　除极早期血压可增高外，几乎所有患者都有血压降低。起病前有高血压者，血压可降至正常；起病前无高血压者，血压可降至正常以下，且可能不再恢复到起病前的水平。

（三）其他　可有与心律失常、休克或心力衰竭有关的其他体征。

【实验室和其他检查】 心电图和心向量图常有进行性的改变。对心肌梗死的诊断、定位、定范围、估计病情演变和预后都有帮助。

一、心电图

(一) 特征性改变　有Q波心肌梗死者,其心电图表现特点为:

1. 宽而深的Q波(病理性Q波),在面向透壁心肌坏死区的导联上出现;

2. ST段抬高呈弓背向上型,在面向坏死区周围心肌损伤区的导联上出现;

3. T波倒置,在面向损伤区周围心肌缺血区的导联上出现。

在背向心肌梗死区的导联则出现相反的改变,即R波增高、ST段压低和T波直立并增高。

在无Q波心肌梗死者中,心内膜下心肌梗死的特点为:无病理性Q波,有普遍性

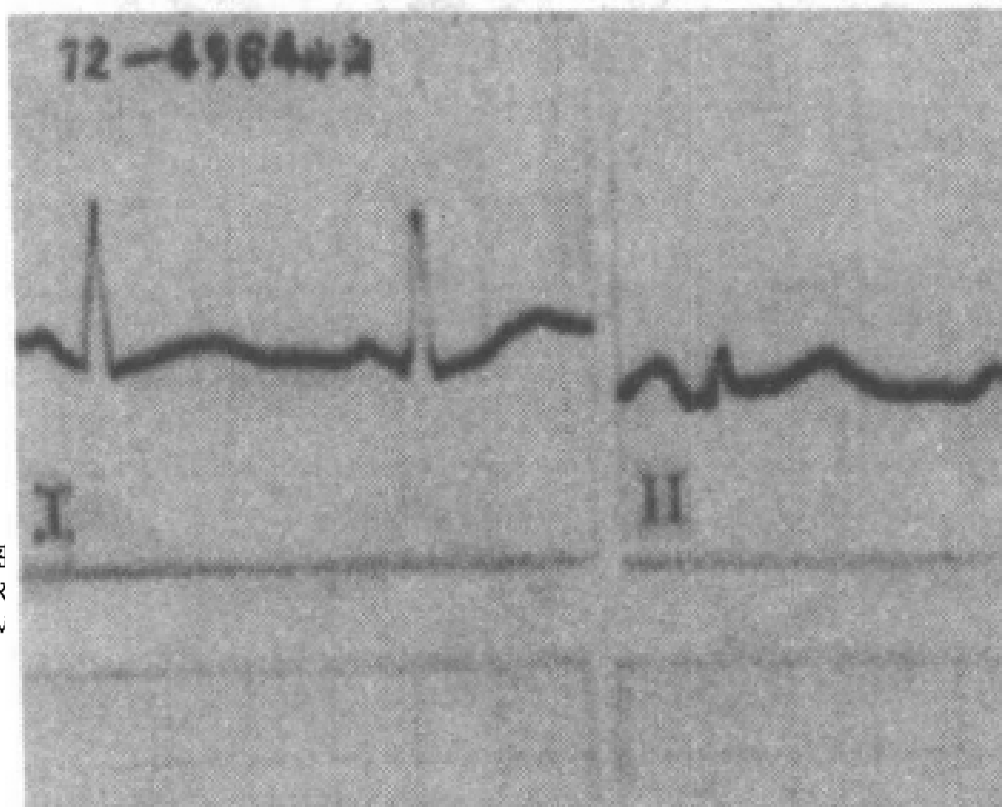


图
图示 V_3、V_4 导联 QR
ST段明显抬高,V

ST 段压低≥0.1mV，但 aVR 导联(有时还有 V_1 导联)ST 段抬高，或有对称性 T 波倒置。

（二）动态性改变　有 Q 波心肌梗死者：

1. 起病数小时内，可尚无异常或出现异常高大两肢不对称的 T 波。

2. 数小时后，ST 段明显抬高，弓背向上，与直立的 T 波连接，形成单相曲线。数小时～2 天内出现病理性 Q 波，同时 R 波减低，为急性期改变(图 3-8-10，11)。Q 波在 3～4天内稳定不变，以后 70%～80%永久存在。

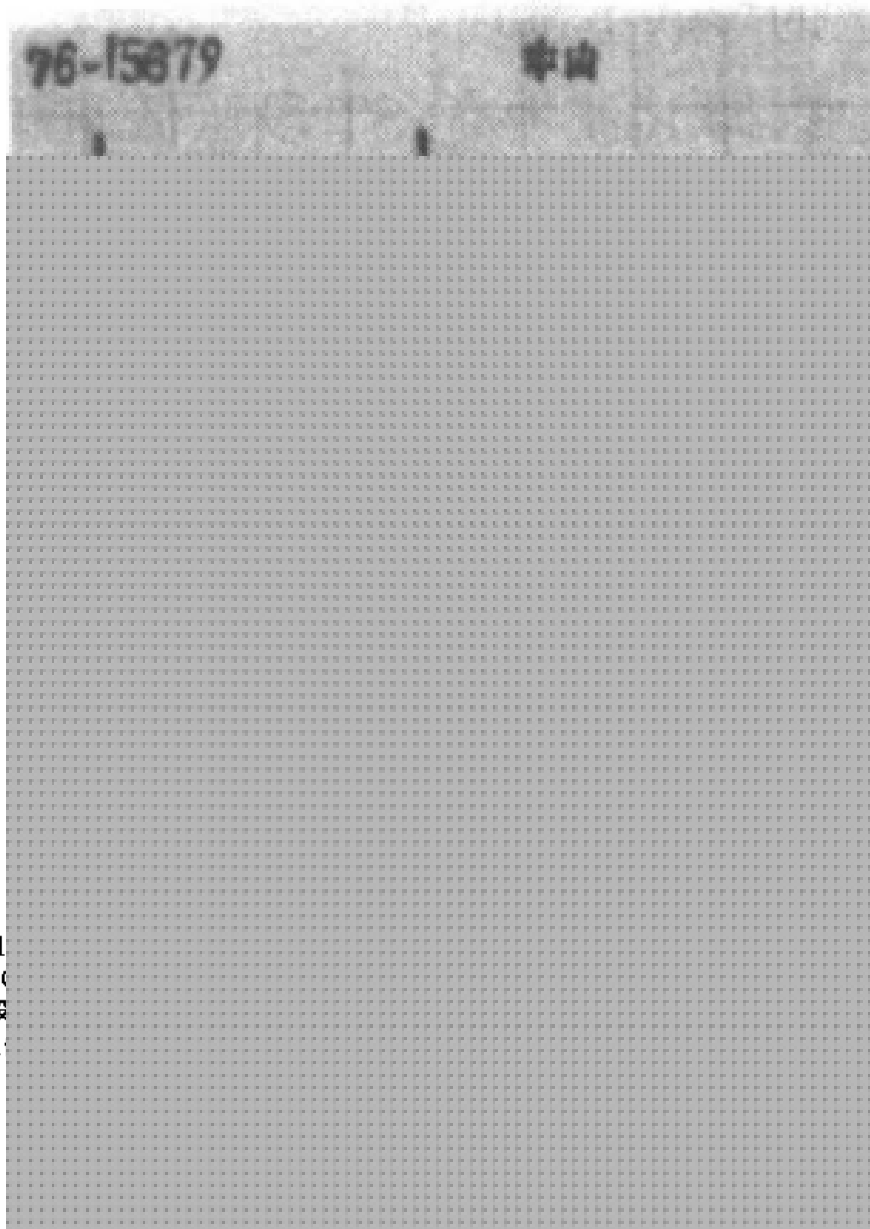


图 3-8-1
图示Ⅲ、aVF 导联 QRS 波群呈
ST 段抬高，Ⅰ、aVL 导联 ST 段
高，ST 段压

3. 如不进行治疗干预，ST 段抬高持续数日至两周左右，逐渐回到基线水平，T 波则变为平坦或倒置，是为亚急性期改变。

4. 数周至数月后，T 波呈 V 形倒置，两肢对称，波谷尖锐，为慢性期改变。T 波倒置可永久存在，也可在数月至数年内逐渐恢复。

无 Q 波心肌梗死中的心内膜下心肌梗死：先是 ST 段普遍压低（除 aVR，有时 V_1 导联外），继而 T 波倒置，但始终不出现 Q 波。ST 段和 T 波的改变持续存在 1～2 天以上。

（三）定位和定范围　有 Q 波心肌梗死的定位和定范围可根据出现特征性改变的导联数来判断（表 3-8-1）。采用 30 个以上的心前区导联进行心前区体表 ST 段等电位标测法，对急性期梗死范围的判断可能帮助更大。

表 3-8-1　心肌梗死的心电图定位诊断

导联	前间隔	局限前壁	前侧壁	广泛前壁	下壁①	下间壁	下侧壁	高侧壁②	正后壁③
V_1	+			+		+			
V_2	+			+		+			
V_3	+	+		+		+			
V_4		+		+					
V_5		+	+	+			+		
V_6			+				+		
V_7			+				+		+
V_8									+
aVR									
aVL		±	+	±	−	−	−	+	
aVF					+	+	+	−	
Ⅰ		±	+	±	−	−	−	+	
Ⅱ					+	+	+	−	
Ⅲ					+	+	+	−	

注：①即膈面。右心室心肌梗死不易从心电图得到诊断，但 CR_{4R} 或 V_{4R} 导联的 ST 段抬高，可作为下壁心肌梗死扩展到右心室的参考指标；

②在 V_5、V_6、V_7 导联高 1～2 肋处可能有改变；

③在 V_1、V_2、V_3 导联 R 波高。同理，在前侧壁梗死时，V_1、V_2 导联 R 波也增高。

"+"为正面改变，表示典型 Q 波、ST 段上抬及 T 波变化；

"−"为反面改变，表示 QRS 主波向上、ST 段下降及与"+"部位的 T 波方向相反的 T 波；

"±"为可能有改变。

二、心向量图　有 QRS 环的改变、ST 向量的出现和 T 环的变化。QRS 环的改变最有诊断价值，因坏死的心肌纤维不被激动，不能产生应有的电动力，心室除极时综合向量的方向遂向背离梗死区处进行，所形成的 QRS 环，特别是其起始向量将指向梗死区的相反方向，此起始向量的方位改变对心肌梗死的定位有重要意义。ST 向量的出现表现为 QRS 环的不闭合，其终点不回到起始点，自 QRS 环起始点至终点的连线为 ST 向量的方向，指向梗死区，ST 向量多在 1～2 周内消失。T 环的改变主要表现为最大向量与 QRS 环最大平均向量方向相反或 QRS-T 夹角增大，T 环长/宽比例＜2.6，T 环离心支与归心支运行速度相等，此种变化历时数月至数年可以消失。

用心向量图诊断心肌梗死并不比心电图更具特异性，需结合临床资料综合考虑。

三、放射性核素检查 利用坏死心肌细胞中的钙离子能结合放射性锝焦磷酸盐或坏死心肌细胞的肌凝蛋白可与其特异抗体结合的特点，静脉注射^{99m}Tc-焦磷酸盐或^{111}In-抗肌凝蛋白单克隆抗体，进行"热点"扫描或照相；利用坏死心肌血供断绝和瘢痕组织中无血管以致^{201}Tl 或^{99m}Tc-MIBI 不能进入细胞的特点，静脉注射这种放射性核素进行"冷点"扫描或照相；均可显示心肌梗死的部位和范围。前者主要用于急性期，后者用于慢性期(图 3-8-12)。用门电路 γ 闪烁照相法进行放射性核素心腔造影(常用^{99m}Tc-标记的红细胞或白蛋白)，可观察心室壁的运动和左心室的射血分数，有助于判断心室功能、诊断梗死后造成的室壁运动失调和心室壁瘤(图 3-8-13)。目前多用单光子发射计算机化体层显像(SPECT)来检查，新的方法正电子发射计算机体层扫描(PET)可观察心肌的代谢变化，判断心肌的死活可能效果更好。

四、超声心动图 切面和 M 型超声心动图也有助于了解心室壁的运动和左心室功能，诊断室壁瘤和乳头肌功能失调等。



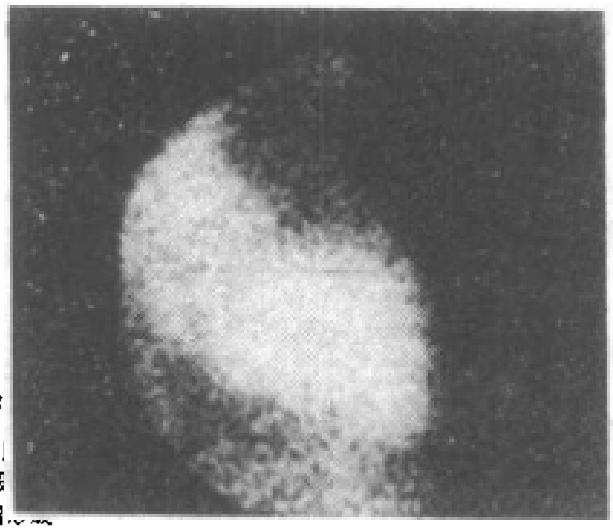
图 3-8-12 左心室心尖部陈旧性心肌梗死^{201}Tl 心肌
图示左心室心尖部运动相有巨大充盈缺损，静息时无再分
旧性心肌梗死病灶。左心室前侧壁处再分布相放射性较
少，为严重心肌缺血表现。图中运动=运动高峰时，静脉注
运动 1min、5min 后摄像。静息=停止运动后 3h 摄像示再分
指为充盈缺损区。线条图为运动相示意

五、实验室检查

1. 起病 24～48 小时后白细胞可增至 10×10^9/L～$20\times$

右前斜位

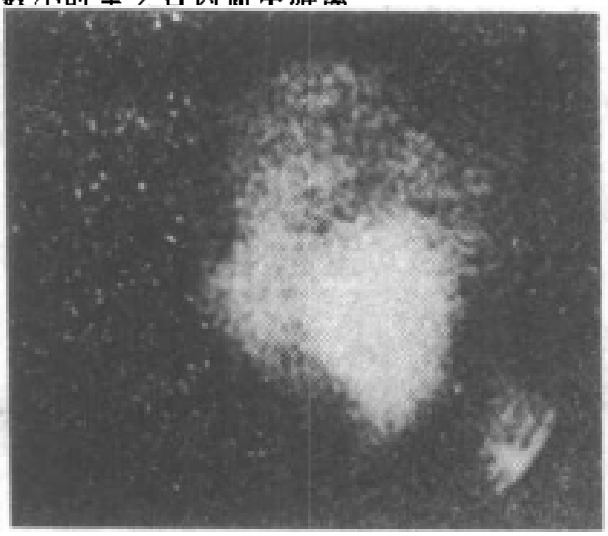
左前斜位



舒张末期　　收缩

图 3-8-13　前高侧壁心肌梗死放射性核素心脏
图示左心腔明显扩大，其前侧壁心尖部有大范围无活动
呈矛盾动作。诊断为室壁活动障碍，有心室壁瘤

酸性粒细胞减少或消失；血沉增快；均可持续 1～3 周。起病数小时至 2 日内血中游离脂肪酸增高。



2. 血清心肌酶含量增高，常作 3 种酶测定：①肌酸激酶高，24 小时达高峰，3～4 日恢复正常；②天门冬酸氨基转移酶 6～12 小时后升高，24～48 小时达高峰，3～6 日后降至正常；病 8～10 小时后升高，达高峰时间在 2～3 日，持续 1～2 周才工酶 CK-MB 和 LDH 的同工酶 LDH_1 诊断的特异性最高。高，16～24 小时达高峰，3～4 日恢复正常，其增高的程度能其高峰出现时间是否提前有助于判断溶栓治疗是否成功。

3. 血和尿肌红蛋白增高，其高峰较血清心肌酶出现早，而凝蛋白轻链或重链增高、肌钙蛋白 I 或 T 的出现和增高也是反

【诊断和鉴别诊断】 根据典型的临床表现，特征性的心电图改变以及实验室检查发现，诊断本病并不困难。对老年患者，突然发生严重心律失常、休克、心力衰竭而原因未明，或突然发生较重而持久的胸闷或胸痛者，都应考虑本病的可能。宜先按急性心肌梗死来处理，并短期内进行心电图和血清心肌酶测定、肌钙蛋白测定等的动态观察以确定诊断。无病理性 Q 波的心内膜下心肌梗死和小的透壁性心肌梗死，血清心肌酶和肌钙蛋白测定的诊断价值更大。鉴别诊断要考虑以下一些疾病：

一、心绞痛　鉴别要点列于表 3-8-2。

二、急性心包炎　尤其是急性非特异性心包炎可有较剧烈而持久的心前区疼痛。但心包炎的疼痛与发热同时出现，呼吸和咳嗽时加重，早期即有心包摩擦音，后者和疼痛在心包腔出现渗液时均消失；全身症状一般不如心肌梗死严重；心电图除 aVR 外，其余导联均有 ST 段弓背向下的抬高，T 波倒置，无异常 Q 波出现。

表 3-8-2　心绞痛和急性心肌梗死的鉴别诊断要点

鉴别诊断项目	心绞痛	急性心肌梗死
疼痛		
1. 部位	胸骨上、中段之后	相同，但可在较低位置或上腹部
2. 性质	压榨性或窒息性	相似，但更剧烈
3. 诱因	劳力、情绪激动、受寒、饱食等	不常有
4. 时限	短，1～5 分钟或 15 分钟以内	长，数小时或 1～2 天
5. 频率	频繁发作	不频繁
6. 硝酸甘油疗效	显著缓解	作用较差
气喘或肺水肿	极少	常有
血压	升高或无显著改变	常降低，甚至发生休克
心包摩擦音	无	可有
坏死物质吸收的表现		
1. 发热	无	常有
2. 血白细胞增加（嗜酸性粒细胞减少）	无	常有
3. 血沉增快	无	常有
4. 血清心肌酶增高	无	有
心电图变化	无变化或暂时性ST段和T波变化	有特征性和动态性变化

三、急性肺动脉栓塞　可发生胸痛、咯血、呼吸困难和休克。但有右心负荷急剧增加的表现如发绀、肺动脉瓣区第二心音亢进、颈静脉充盈、肝大、下肢水肿等。心电图示Ⅰ导联S波加深，Ⅲ导联Q波显著、T波倒置，胸导联过渡区左移，右胸导联T波倒置等改变，可资鉴别。

四、急腹症　急性胰腺炎、消化性溃疡穿孔、急性胆囊炎、胆石症等，均有上腹部疼痛，可伴休克。仔细询问病史、作体格检查、心电图检查和血清心肌酶测定可协助鉴别。

五、主动脉夹层　胸痛--开始即达高峰，常放射到背、肋、腹、腰和下肢，两上肢的血压和脉搏可有明显差别，可有下肢暂时性瘫痪、偏瘫和主动脉瓣关闭不全的表现等可资鉴别。二维超声心动图检查、X线或磁共振显像有助于诊断。

【并发症】

一、乳头肌功能失调或断裂（dysfunction or rupture of papillary muscle）　总发生率可高达50%。二尖瓣乳头肌因缺血、坏死等使收缩功能发生障碍，造成不同程度的二尖瓣脱垂并关闭不全，心尖区出现收缩中晚期喀喇音和吹风样收缩期杂音，第一心音可不减弱，可引起心力衰竭。轻症者，可以恢复，其杂音可消失。乳头肌整体断裂极少见，多发生在二尖瓣后乳头肌，见于下壁心肌梗死，心力衰竭明显，可迅速发生肺水肿，在数日内死亡。

二、心脏破裂（rupture of the heart）　少见，常在起病1周内出现，多为心室游离壁破裂，造成心包积血引起急性心包压塞而猝死。偶为心室间隔破裂造成穿孔，在胸骨左缘第3～4肋间出现响亮的收缩期杂音，常伴有震颤，可引起心力衰竭和休克而在数日

内死亡。心脏破裂也可为亚急性，患者能存活数月。

三、栓塞(embolism)　发生率1%~6%，见于起病后1~2周，如为左心室附壁血栓脱落所致，则引起脑、肾、脾、或四肢等动脉栓塞。由下肢静脉血栓形成部分脱落所致，则产生肺动脉栓塞。

四、心室壁瘤(cardiac aneurysm)　或称室壁瘤，主要见于左心室，发生率5%~20%。体格检查可见左侧心界扩大，心脏搏动较广泛，可有收缩期杂音。瘤内发生附壁血栓时，心音减弱。心电图ST段持续抬高。X线透视、摄影、超声心动图、放射性核素心脏血池显像以及左心室造影可见局部心缘突出，搏动减弱或有反常搏动(图3-8-14,15)

五、心肌梗死后综合征(postinfarction syndrome)　发生率约10%。于心肌梗死后数周至数月内出现，可反复发生，表现为心包炎、胸膜炎或肺炎，有发热、胸痛等症状，可能为机体对坏死物质的过敏反应。

【治疗】　及早发现，及早住院，并

图3-8-14　左心室室壁瘤的后前位X线像图示左心缘有球状突起

图3-8-15　左心室室壁瘤的选择性左心室造影
左图为右前斜位舒张期左心室腔增大　右图为右前斜位收缩期左心室前上部向外膨出

加强住院前的就地处理。治疗原则是保护和维持心脏功能，挽救濒死的心肌，防止梗死扩大，缩小心肌缺血范围，及时处理严重心律失常、泵衰竭和各种并发症，防止猝死，使患者不但能度过急性期，且康复后还能保持尽可能多的有功能的心肌。

一、监护和一般治疗

（一）休息　卧床休息1周，保持环境安静。减少探视，防止不良刺激，解除焦虑。

（二）吸氧　最初几日间断或持续通过鼻管面罩吸氧。

（三）监测　在冠心病监护室进行心电图、血压和呼吸的监测5～7天，必要时还监测肺毛细血管压和静脉压。密切观察心律、心率、血压和心功能的变化，为适时作出治疗措施、避免猝死提供客观资料。监测人员必须极端负责，既不放过任何有意义的变化，又保证患者安静和休息。

（四）护理　第一周患者卧床休息，开始数日一切日常生活由护理人员帮助进行，尽量减少患者的体力活动，然后逐渐在床上作四肢活动。进食不宜过饱，可少量多餐，食物以含必需的热量和营养，易消化、低钠、低脂肪而少产气者为宜，第1日宜只进流质饮食。保持大便通畅，便时避免用力，如便秘可给缓泻剂。第2周帮助患者逐步离床站立和在室内缓步走动。第2～3周帮助患者逐步从室内到室外走廊慢步走动。除病重者外，卧床时间不宜过长，症状控制、病情稳定者应鼓励早期活动，有利于减少并发症，及早康复。

二、解除疼痛　选用下列药物尽快解除疼痛：①哌替啶（度冷丁）50～100mg肌肉注射或吗啡5～10mg皮下注射，必要时1～2小时后再注射一次，以后每4～6小时可重复应用，注意呼吸功能的抑制。②疼痛较轻者，可用可待因或罂粟碱0.03～0.06g肌肉注射或口服。③或再试用硝酸甘油0.3mg或硝酸异山梨酯5～10mg舌下含用或静脉滴注（参见本节"心绞痛"），要注意心率增快和血压降低。④中药可用苏合香冰片滴丸、苏合香丸、冠心苏合丸、保心丸、麝香保心丸或宽胸丸含用或口服；或复方丹参注射液2～4ml加入50%葡萄糖液40ml中静脉注射，或8～16ml加入500ml 5%葡萄糖液或右旋糖酐40中静脉滴注。

心肌再灌注疗法可极有效地解除疼痛。

三、再灌注心肌　起病3～6小时内，使闭塞的冠状动脉再通，心肌得到再灌注，濒临坏死的心肌可能得以存活或使坏死范围缩小，预后改善，是一种积极的治疗措施。

1．溶解血栓疗法　先检查血常规、血小板、出凝血时间和血型，配血备用。以纤维蛋白溶酶原激活剂激活血栓中纤维蛋白溶酶原，使转变为纤维蛋白溶酶而溶解冠状动脉内的血栓。国内常用：①尿激酶30分钟内静脉滴注100万～150万U；或冠状动脉内注入4万U，继以每分钟0.6万～2.4万U的速度注入，血管再通后用量减半，继续注入30～60分钟，总量50万U左右。②用链激酶皮试阴性后以150万U静脉滴注，在60分钟内滴完；冠状动脉内给药先给2万U，继以每分钟0.2万～0.4万U注入共30分钟，总量25万～40万U。③重组组织型纤维蛋白溶酶原激活剂（recombinant tissue-type plasminogen activator，rt-PA）100mg在90分钟内静脉给予：先静脉注15mg，继而30分钟内静脉滴注50mg，其后60分钟内再滴注35mg（国内有报告用上述剂量的一半也能奏效）。冠状动脉内用药剂量减半。用rt-PA前先用肝素5000U静脉滴注，用

药后续以肝素每小时700～1000 U持续静脉滴注48小时，以后改为皮下注射7500U，每12小时1次，连用3～5天，用药期间要注意出血倾向，年过70岁或有出血倾向等（参见下文抗凝疗法的禁忌）情况不宜用。用链激酶时，宜于治疗前半小时用异丙嗪（非那根）25mg肌肉注射，并与少量的地塞米松（2.5～5mg）同时滴注可防止其引起寒战、发热的副作用。根据冠状动脉造影直接判断，或根据：①心电图抬高的ST段于2小时内回降＞50%；②胸痛2小时内基本消失；③2小时内出现再灌注性心律失常；④血清CK-MB酶峰值提前出现（14小时内），间接判断血栓溶解。除应用rt-PA必须应用肝素外，采用其他溶栓药物后也应复查凝血时间，待恢复到正常值的1.5～2倍之间时，用肝素500～1000U/h静脉滴注，以后根据凝血时间调整剂量，使保持在正常值的1.5～2倍之间，5日后停用。治疗开始后服阿司匹林每日0.3g，3日后改为75～150mg，每日1次，长期服用。

其他制剂尚有SCUPA（单链尿激酶型纤溶酶原激活剂）、SAK（葡激酶）、APSAC（甲氧苯基化纤溶酶原链激酶激活剂复合物）、rPA（reteplase）、nPA（lanoteplase）等。国内有用去纤酶、溶栓酶、蝮蛇抗栓酶等蛇毒制剂，其疗效尚未明确。

2. 经皮穿刺腔内冠状动脉成形术　经溶解血栓治疗，冠状动脉再通后又再堵塞，或虽再通但仍有重度狭窄者，如无出血禁忌可紧急施行本法扩张病变血管或随后再安置支架。近年用本法直接再灌注心肌，取得良好的再通效果，已在临床推广应用。

四、消除心律失常　心律失常必须及时消除，以免演变为严重心律失常甚至猝死（见本篇第三章心律失常）。

1. 一旦发现室性期前收缩或室性心动过速，立即用利多卡因50～100mg静脉注射，每5～10分钟重复1次，至期前收缩消失或总量已达300mg，继以1～3mg/min的速度静脉滴注维持（100mg加入5%葡萄糖液100ml，滴注1～3ml/min），情况稳定后改用口服美西律150mg或妥卡胺600mg，每6小时一次维持。

2. 发生心室颤动时，尽快采用非同步直流电除颤；室性心动过速药物疗效不满意时也应及早用同步直流电复律。

3. 对缓慢的心律失常可用阿托品0.5～1mg肌肉或静脉注射。

4. 房室传导阻滞发展到第二度或第三度，伴有血流动力学障碍者，宜用人工心脏起搏器作临时的经静脉心内膜右心室起搏治疗，待传导阻滞消失后撤除。

5. 室上性快速心律失常用洋地黄制剂、维拉帕米等药物治疗不能控制时，可考虑用同步直流电转复窦性心律或用抗快速心律失常的起搏治疗。

五、控制休克　根据休克纯属心源性，抑或尚有周围血管舒缩障碍或血容量不足等因素存在，而分别处理。

（一）补充血容量　估计有血容量不足，或中心静脉压和肺小动脉楔压低者，用右旋糖酐40或5%～10%葡萄糖液静脉滴注，输液后如中心静脉压上升＞18cmH_2O，肺小动脉楔压＞15～18mmHg，则应停止。右心室梗死时，中心静脉压的升高则未必是补充血容量的禁忌。

（二）应用升压药　补充血容量后血压仍不升，而肺小动脉楔压和心排血量正常时，提示周围血管张力不足，可在5%葡萄糖液100ml中加入多巴胺10～30mg、间羟胺

(阿拉明)10～30mg 或去甲肾上腺素 0.5～1mg 静脉滴注。前者与后两者可以合用。亦可选用多巴酚丁胺。

(三) 应用血管扩张剂　经上述处理血压仍不升,而肺小动脉楔压增高,心排血量低或周围血管显著收缩以致四肢厥冷并有发绀时,在 5% 葡萄糖液 100ml 中加入硝普钠 5～10mg、硝酸甘油 1mg、或酚妥拉明 10～20mg 静脉滴注。

(四) 其他　治疗休克的其他措施包括纠正酸中毒、避免脑缺血、保护肾功能,必要时应用糖皮质激素和洋地黄制剂等。中药可用生脉散(气阴两虚者)或四逆汤、独参汤、参附汤(亡阳者)。

上述治疗无效时,用主动脉内球囊反搏术进行辅助循环,然后作选择性冠状动脉造影,随即施行主动脉-冠状动脉旁路移植手术,可挽救一些患者的生命。

六、治疗心力衰竭　主要是治疗急性左心衰竭,以应用吗啡(或哌替啶)和利尿剂为主,亦可选用血管扩张剂减轻左心室的负荷,或用多巴酚丁胺 10μg/(kg·min)静脉滴注等治疗(参见本篇第二章"心力衰竭")。洋地黄制剂可能引起室性心律失常宜慎用。由于最早期出现的心力衰竭主要是坏死心肌间质充血、水肿引起顺应性下降所致,而左心室舒张末期容量尚不增大,因此在梗死发生后 24 小时内宜尽量避免使用洋地黄制剂。有右心室梗死的患者应慎用利尿剂。

七、其他治疗　下列疗法可能有助于挽救濒死心肌,防止梗死扩大,缩小缺血范围,加快愈合的作用,但尚未完全成熟或疗效尚有争论,可根据患者具体情况考虑选用。

(一) 促进心肌代谢药物　维生素 C(3～4g)、辅酶 A(50～100U)、肌苷酸钠(200～600mg)、细胞色素 C(30mg)、维生素 B_6(50～100mg)等加入 5%～10% 葡萄糖液 500ml 中,缓慢静脉滴注,1 次/日,两周为一疗程。辅酶 Q_{10}150～300mg/d,分次口服。1,6-二磷酸果糖 10g,稀释后静脉滴注,15 分钟滴完,2 次/日,疗程 1 周。

(二) 极化液疗法　氯化钾 1.5g、普通胰岛素 8U 加入 10% 葡萄糖液 500ml 中,静脉滴注,1～2 次/日,7～14 日为一疗程。可促进心肌摄取和代谢葡萄糖,使钾离子进入细胞内,恢复细胞膜的极化状态,以利于心脏的正常收缩,减少心律失常,并促使心电图上抬高的 ST 段回到等电位线。近年还有建议在上述溶液中再加入硫酸镁 5g。

(三) 右旋糖酐 40 或淀粉代血浆 250～500ml 静脉滴注,1 次/日,两周为一疗程。可减轻红细胞聚集,降低血粘稠度,有助于改善微循环灌流。

(四) β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂　在起病的早期即应用普萘洛尔、美托洛尔或阿替洛尔等 β 受体阻滞剂,尤其是前壁心肌梗死伴有交感神经功能亢进者,可能防止梗死范围的扩大,改善急、慢性期的预后,但应注意其对心脏收缩功能的抑制。钙通道阻滞剂中的地尔硫䓬亦有类似效果。血管紧张素转换酶抑制剂中的卡托普利有助于改善恢复期心肌的重构,降低心力衰竭的发生率,从而降低死亡率。

(五) 抗凝疗法　目前多用在溶解血栓疗法之后,单独应用者少。在梗死范围较广,复发性梗死,或有梗死先兆而又有高血凝状态者可考虑应用。有出血、出血倾向或出血既往史,严重肝肾功能不全,活动性消化性溃疡,血压过高,新近手术而创口未愈者禁用。先用肝素(见上文)维持凝血时间在正常的 2 倍左右(试管法 20～30 分钟,

APTT 法 60～80 秒)。同时口服香豆素类或苯茚二酮类抗凝剂。用双香豆素则首剂 200mg,第二日 100mg,以后 25～75mg/d 维持;华法林则首剂 15～20mg,第二日 5～10mg,以后 2.5～5mg/d 维持;苯茚二酮则开始 200～300mg,以后 50～100mg/d 维持。维持凝血酶原时间在正常的两倍左右(25～30 秒内)。疗程至少 4 周,有心力衰竭或室壁瘤引起附壁血栓的可能时则可达 6 个月。一旦发生出血,应即中止治疗。由肝素引起的,用等量鱼精蛋白静脉滴注;香豆素类或苯茚二酮类引起的,给予维生素 K_1 静脉注射,每次 20mg;必要时输血。

八、恢复期的处理 住院 3～4 周后,如病情稳定,体力增进,可考虑出院。近年主张出院前作症状限制性运动负荷心电图、放射性核素和(或)超声显像检查,如显示心肌缺血或心功能较差,宜行冠状动脉造影检查考虑进一步处理。心室晚电位检查有助于预测发生严重室性心律失常的可能性。近年又提倡急性心肌梗死恢复后,进行康复治疗,逐步作适当的体育锻炼,有利于体力和工作能力的增进。经 2～4 个月的体力活动锻炼后,酌情恢复部分或轻工作,以后部分患者可恢复全天工作,但应避免过重体力劳动或精神过度紧张。

九、并发症的处理 并发栓塞时,用溶解血栓和(或)抗凝疗法。心室壁瘤如影响心功能或引起严重心律失常,宜手术切除或同时作主动脉-冠状动脉旁路移植手术。心脏破裂和乳头肌功能严重失调都可考虑手术治疗,但手术死亡率高。心肌梗死后综合征可用糖皮质激素或阿司匹林、吲哚美辛等治疗。

十、右心室心肌梗死的处理 治疗措施与左心室梗死略有不同。右心室心肌梗死引起右心衰竭伴低血压,而无左心衰竭的表现时,宜扩张血容量。在 24 小时内可静脉滴注输液 3～6L,直到低血压得到纠治或肺毛细血管压达 15～18mmHg。如此时低血压未能纠正可用正性肌力药。不宜用利尿剂。伴有房室传导阻滞者可予以临时起搏。

十一、无 Q 波心肌梗死的处理 无 Q 波心肌梗死其住院期病死率较低,但再梗死率、心绞痛再发生率和远期病死率则较高。治疗措施与有 Q 波心肌梗死基本相同。钙通道阻滞剂中的地尔硫䓬和抗血小板的阿司匹林联合应用对降低再梗死和远期病死率有显效。

【预后】 预后与梗死范围的大小、侧支循环产生的情况以及治疗是否及时有关。急性期住院病死率过去一般为 30%左右,采用监护治疗后降至 15%左右,采用溶栓疗法后再进一步下降至 8%左右。死亡多在第一周内,尤其在数小时内,发生严重心律失常、休克或心力衰竭者,病死率尤高。无 Q 波心肌梗死即时预后虽佳,但长期预后则较差,可由于冠状动脉完全阻塞或再度阻塞以致再梗死或猝死。

【预防】 主要是预防动脉粥样硬化和冠心病。冠心病患者长期口服小剂量的阿司匹林 50～300mg/d 或双嘧达莫 50mg,3 次/日或噻氯匹定 250mg,1 次/日对抗血小板的聚集和粘附,可能有预防心肌梗死或再梗死的作用。普及有关心肌梗死的知识,可使患者和家属及早意识到本病,从而避免延误就诊。

无症状型冠心病

无症状型冠心病(latent coronary heart disease)是无临床症状,但客观检查有心

肌缺血表现的冠心病，亦称隐匿型冠心病。患者有冠状动脉粥样硬化，但病变较轻或有较好的侧支循环，或患者痛阈较高因而无疼痛症状。其心肌缺血的心电图表现可见于静息时、增加心脏负荷时、或仅在24小时的动态观察中间断出现（无痛性心肌缺血）。

【临床表现】 患者多属中年以上，无心肌缺血的症状，在体格检查时发现心电图（静息、动态或负荷试验）有ST段压低、T波倒置等，或放射性核素心肌显像（静息或负荷试验）示心肌缺血表现。

此类患者与其它类型的冠心病患者之不同，在于并无临床症状，但它又不是单纯的冠状动脉粥样硬化，因为已有心肌缺血的客观表现，即心电图或放射性核素心肌显像示心脏已受到冠状动脉供血不足的影响。可以认为是早期的冠心病（但已不一定是早期的冠状动脉粥样硬化），它可能突然转为心绞痛或心肌梗死，亦可能逐渐演变为心脏扩大，发生心力衰竭或心律失常，个别患者亦可能猝死。诊断出这类患者，可为他们提供较早期治疗的机会。

【诊断和鉴别诊断】 诊断主要根据静息、动态或负荷试验的心电图检查，和（或）放射性核素心肌显像，发现患者有心肌缺血的改变，而无其他原因，又有动脉粥样硬化的危险因素。进行选择性冠状动脉造影检查可确立诊断。

鉴别诊断要考虑下列情况。

一、自主神经功能失调 此病有肾上腺素能β受体兴奋性增高的类型，患者心肌耗氧量增加，心电图可出现ST段压低和T波倒置等改变（参见本篇第十五章），患者多表现为精神紧张和心率增快。服普萘洛尔10～20mg后2小时，心率减慢后再作心电图检查，可见ST段和T波恢复正常，有助于鉴别。

二、其他 心肌炎、心肌病、心包病、其他心脏病、电解质紊乱、内分泌和药物作用等情况都可引起ST段和T波改变，诊断时要注意摒除，但根据其各自的临床表现不难作出鉴别。

【预后】 由于本病是冠心病的早期或建立了较好的侧支循环的阶段，故预后一般较好，防治得当可防止发展为严重的类型。

【防治】 采用防治动脉粥样硬化的各种措施（见本章第一节），以防止粥样斑块加重，争取粥样斑块消退和促进冠状动脉侧支循环的建立。静息时心电图或放射性核素心肌显像示已有明显心肌缺血改变者，宜适当减轻工作，或选用硝酸酯制剂、β受体阻滞剂、钙通道阻滞剂治疗。

缺血性心肌病型冠心病

缺血性心肌病（ischemic cardiomyopathy）型冠心病的病理基础是心肌纤维化（或称硬化）。为心肌的血供长期不足，心肌组织发生营养障碍和萎缩，以致纤维组织增生所致。其临床特点是心脏逐渐扩大，发生心律失常和心力衰竭。因此与扩张型心肌病颇为相似，故称为"缺血性心肌病"。

【病理】 心脏增大，有心力衰竭者尤为明显。心肌弥漫性纤维化，病变主要累及左心室心肌和乳头肌，可波及起搏传导系统。患者的冠状动脉多呈广泛而严重的粥样硬化，管腔明显狭窄，但可无闭塞。纤维组织在心肌也可呈灶性、散在性或不规则分布，此

种情况常由于大片心肌梗死或多次小灶性心肌梗死后的瘢痕形成，心肌细胞减少而纤维结缔组织增多所造成，此时冠状动脉则可有闭塞性病变。

【临床表现】

一、心脏增大 患者有心绞痛或心肌梗死的病史，常伴有高血压，心脏逐渐增大，以左心室为主，可先肥厚，以后扩大，后期则两侧心脏均扩大。部分患者可无明显的心绞痛或心肌梗死史。

二、心力衰竭 心力衰竭多逐渐发生，大多先呈左心衰竭，然后继以右心衰竭，出现相应的症状。

三、心律失常 可出现各种心律失常，这些心律失常一旦出现将持续存在，其中以期前收缩（室性或房性）、心房颤动、病态窦房结综合征、房室传导阻滞和束支传导阻滞为多见，阵发性心动过速亦时有发现，有些患者在心脏还未明显增大前已发生心律失常。

【诊断和鉴别诊断】 诊断主要依靠动脉粥样硬化的证据和摒除可引起心脏增大、心力衰竭和心律失常的其他器质性心脏病。心电图检查除可见心律失常外，还可见到冠状动脉供血不足的变化，包括ST段压低、T波低平或倒置、QT间期延长、QRS波群电压低等。放射性核素检查示心肌缺血和室壁运动异常。二维超声心动图也可显示室壁的异常运动。如以往有心绞痛或心肌梗死病史，则有助于诊断。选择性冠状动脉造影可确立诊断。

鉴别诊断要考虑与心肌病（特别是原发性扩张型心肌病）、心肌炎、高血压心脏病、内分泌病引起的心脏病等相鉴别。

【预后】 有心力衰竭和严重心律失常的患者预后差，故在心脏增大而未发生心力衰竭的阶段中宜避免劳累，尽量保护心脏功能。

【防治】 预防在于积极防治动脉粥样硬化。治疗在于改善冠状动脉供血和心肌的营养，控制心力衰竭和心律失常。应用洋地黄时宜选作用和排泄快速的制剂，如毒毛花甙K、毛花甙丙、地高辛等。病态窦房结综合征和房室传导阻滞而有Adams-Stokes综合征发作者，宜及早安置永久性人工心脏起搏器；有心房颤动的患者，如考虑转复窦性心律，应警惕其同时存在病态窦房结综合征的可能，避免转复窦性心律后，心率极为缓慢，反而对患者不利。发生严重室性心律失常者，除药物治疗外，还可考虑用埋藏式自动复律除颤器治疗。

猝死型冠心病

猝死（sudden death）指自然发生、出乎意料的突然死亡。世界卫生组织规定发病后6小时内死亡者为猝死，多数作者主张定为1小时，但也有人将发病后24小时内死亡者也归入猝死之列。各种心脏病都可导致猝死，但心脏病的猝死中一半以上为冠心病所引起。猝死作为冠心病的一种类型，极受医学界的重视。

猝死型冠心病以隆冬为好发季节，患者年龄多不太大，在家中、工作中或公共场所中突然发病，心脏骤停而迅速死亡；半数患者生前无症状。死亡患者发病前短时间内有无先兆症状难以了解。存活患者有先兆症状常是非特异性而且是较轻的，如疲劳、胸

痛、或情绪改变等，因而未引起患者的警惕和医师的注意。实际上有些患者平素"健康"，夜间死于睡眠之中，翌晨才被发现。部分患者则有心肌梗死的先兆症状。病理检查显示患者有冠状动脉粥样硬化改变，但多数患者冠状动脉内并无血栓形成，动脉腔未完全闭塞，也见不到急性心肌坏死的病理过程。由于本型患者可以存活，故世界卫生组织认为称之为"原发性心脏骤停型冠心病"较妥。

目前认为，本型患者心脏骤停的发生是在动脉粥样硬化的基础上，发生冠状动脉痉挛或微循环栓塞，导致心肌急性缺血，造成局部电生理紊乱，引起暂时的严重心律失常（特别是心室颤动）所致。有些患者可能就要发生心肌梗死，但梗死尚未形成，患者已经猝死。这种情况是可以逆转的，及时的心脏复苏抢救措施可能挽救患者的生命（参见本篇第四章）。但有一些急性心肌梗死并发心脏破裂的患者，心肌梗死的症状极不明显，因心脏破裂而迅速死亡，其临床表现也类似猝死。

由于猝死可以随时随地发生，因此普及心脏复苏抢救知识，使基层医务人员和群众都能掌握这一抢救措施，一旦发现立即就地抢救，对挽救本型患者的生命有重大意义。对冠心病患者及时进行治疗，特别是对有可能演变为心脏骤停的心律失常及时发现，如用动态心电图连续监测来发现有发展为心室颤动可能的室性期前收缩（多源、连发、落在心室易损期T波顶峰前上、落在P波上等），或通过临床心脏电生理检查或信号平均法心电图测定发现可能导致严重室性心律失常的异位兴奋灶或心室晚电位，并及时选用抗室性心律失常药或应用埋藏式自动复律除颤器，则对预防猝死的发生会有帮助。

〔附〕 缺血性心脏病的命名和诊断标准

国际心脏病学会和协会及世界卫生组织（ISFC/WHO）临床命名标准化联合专题组的报告（1979）如下：

很久以前，流行病学家已了解到必须有一个标准化的命名及诊断标准。现今，临床医师亦认为有其必要。由于每天有新的、昂贵的内、外科治疗方法问世，需要可靠客观地评价这些方法的效果。然而，只有评价的目标标准化了，才可能将各个结果加以比较。对于缺血性心脏病，由于新的诊断和治疗方法的迅速发展，引起全世界的兴趣和探讨，因此特别迫切需要有一个公认的命名。

本组的任务是为了使各个研究可以比较而提出一个能为国际上接受的缺血性心脏病命名，并说明其所依据的概念。这些定义是根据临床观察，包括心电图、酶变化，但不包括冠状动脉造影。

缺血性心脏病

缺血性心脏病的定义是，由于冠状动脉循环改变引起冠状血流和心肌需求之间不平衡而导致的心肌损害。缺血性心脏病包括急性暂时性的和慢性的情况，可由于功能性改变或器质性病变而引起。非冠状动脉性血液动力学改变引起的缺血，如主动脉瓣狭窄则不包括在内。"缺血性心脏病"与"冠状动脉性心脏病"是同义词。其他名称不主张再沿用。缺血性心脏病的分类如下：

一、原发性心脏骤停 原发性心脏骤停是一突然事件，设想是由于心电不稳定所

引起;没有可以作出其他诊断的依据[1]。如果未作复苏或复苏失败,原发性心脏骤停归诸于猝死[2]。以往缺血性心脏病的证据可有可无,如果发生死亡时无人见到,则诊断是臆测性的。

二、心绞痛

1. 劳累性心绞痛　劳累性心绞痛的特征是由运动或其他增加心肌需氧量的情况所诱发的短暂胸痛发作,休息或舌下含服硝酸甘油后,疼痛常可迅速消失。劳累性心绞痛可分为三类:①初发劳累性心绞痛:劳累性心绞痛病程在1个月以内;②稳定型劳累性心绞痛:劳累性心绞痛病程稳定1个月以上;③恶化型劳累性心绞痛:同等程度劳累所诱发的胸痛发作次数、严重程度及持续时间突然加重。

2. 自发性心绞痛　自发性心绞痛的特征是胸痛发作与心肌需氧量的增加无明显关系。与劳累性心绞痛相比,这种疼痛一般持续时间较长,程度较重,且不易为硝酸甘油缓解。未见血清心肌酶变化。心电图常出现某些暂时性的ST段压低或T波改变。自发性心绞痛可单独发生或与劳累性心绞痛合并存在。

自发性心绞痛患者因疼痛发作频率、持续时间及疼痛程度可有不同的临床表现。有时,患者可有持续时间较长的胸痛发作,类似心肌梗死,但没有心电图及酶的特征性变化。

某些自发性心绞痛患者发作时出现暂时性的ST段抬高,常称为变异型心绞痛[3]。但在心肌梗死早期记录到这一心电图图形时,不能应用这一名称。

初发劳累性心绞痛、恶化型心绞痛及自发性心绞痛常称为"不稳定型心绞痛"。本报告则选用这些各自特异的名称。

三、心肌梗死

(一) 急性心肌梗死　急性心肌梗死的临床诊断常根据病史、心电图和血清酶的变化而作出。

病史:典型的病史是出现严重而持久的胸痛。有时,病史不典型,疼痛可以轻微甚或没有,可以主要为其他症状。

心电图:心电图的肯定性改变是出现异常、持久的Q波或QS波以及持续1天以上演进性损伤电流。当心电图出现这些肯定性变化时,仅凭心电图即可作出诊断。另一些病例,心电图示有不肯定性改变,包括:①静止的损伤电流;②T波对称性倒置;③单次心电图记录中有一病理性Q波;④传导障碍。

血清酶:①肯定性改变包括血清酶浓度的序列变化,或开始升高和继后降低。这种变化必须与特定的酶以及症状发作和采取血样的时间间隔相联系。心脏特异性同工酶的升高亦认为是肯定性变化。②不肯定改变为开始时浓度升高,但不伴有随后的降低,不能取得酶活力的曲线。

1. 肯定的急性心肌梗死　如果出现肯定性心电图改变和(或)肯定性酶变化,即可

---

[1] 发生于已证实为心肌梗死早期的死亡不包括在内,而应认为是由于心肌梗死所致的死亡。

[2] 本报告特意略去猝死的定义,因为猝死是心脏骤停的结果。

[3] 这一心电图表现也可称为Prinzmetal心绞痛,但在Prinzmetal报告以前已有其他作者报道描述这一情况,所以采用"变异型心绞痛"这一名称。

诊断为明确的急性心肌梗死，病史可典型或不典型[1]。

2. 可能的急性心肌梗死　当序列、不肯定性心电图改变持续超过 24 小时以上，伴有或不伴有酶的不肯定性变化，均可诊断为可能急性心肌梗死，病史可典型或不典型。

在急性心肌梗死恢复期，某些患者可呈现自发性胸痛，有时可伴有心电图改变，但无新的酶变化，其中某些病例可诊断为 Dressler 梗死后综合征，某些为自发性心绞痛患者，另一些则为急性心肌梗死复发或可能有扩展。其他的诊断措施可能有助于建立确切的诊断。

（二）陈旧性心肌梗死　陈旧性心肌梗死常根据肯定性心电图改变，没有急性心肌梗死病史及酶变化而作出诊断。如果没有遗留心电图改变，可根据早先的典型心电图改变或根据以往肯定性血清酶改变而诊断。

四、缺血性心脏病中的心力衰竭　缺血性心脏病可因多种原因而发生心力衰竭，它可以是急性心肌梗死或早先心肌梗死的并发症，或可由心绞痛发作或心律失常所诱发。在没有以往缺血性心脏病临床或心电图证据的心力衰竭患者（排除其他原因），缺血性心脏病的诊断乃属推测性。

五、心律失常　心律失常可以是缺血性心脏病的惟一症状。在这种情况下，除非进行冠状动脉造影证明冠状动脉阻塞，否则缺血性心脏病的诊断是臆测性的。

“梗死前心绞痛”和“中间型冠状动脉综合征”这两个名称不包括在本报告内。因为根据本组的意见，前者的诊断是回忆诊断，仅在少数病例中能得到证实；而后一诊断的所有病例均可归属于本报告所描述的缺血性心脏病分类中的一种。

（陈灏珠）

---

〔1〕当出现肯定的心电图改变时，确诊的梗死有时可为穿壁性。如仅有 ST-T 波的演变而不出现 Q 或 QS 波，但有肯定的酶变化，则称为非穿壁性或心内膜下梗死。

第九章　心脏瓣膜病

心脏瓣膜病(valvular heart disease)是由于炎症、粘液样变性、退行性改变、先天性畸形、缺血性坏死、创伤等原因引起的单个或多个瓣膜结构(包括瓣叶、瓣环、腱索或乳头肌)的功能或结构异常,导致瓣口狭窄和(或)关闭不全。心室和主、肺动脉根部严重扩张也可产生相应房室瓣和半月瓣的相对性关闭不全。二尖瓣最常受累,其次为主动脉瓣。

风湿性心脏病(rheumatic heart disease)简称风心病,是风湿性炎症过程所致的瓣膜损害,主要累及40岁以下人群。我国风心病的人群患病率在70年代成人为1.9‰～2.9‰,儿童为0.4‰～2.7‰,80年代分别为1.99‰和0.25‰,已有所下降。但风心病仍是我国常见的心脏病之一。瓣膜粘液样变性和老年人的瓣膜钙化在我国日益增多。

第一节　二尖瓣疾病

二尖瓣狭窄

【病因和病理】 二尖瓣狭窄(mitral stenosis)的最常见病因为风湿热。2/3的患者为女性。约半数患者无急性风湿热史,但多有反复链球菌扁桃体炎或咽峡炎史。急性风湿热后,至少需2年始形成明显二尖瓣狭窄,多次发作急性风湿热较一次发作后出现狭窄早。单纯二尖瓣狭窄占风心病的25%,二尖瓣狭窄伴有二尖瓣关闭不全占40%。主动脉瓣常同时受累。

罕见的其他病因有先天性畸形、累及瓣环下和瓣叶的老年人二尖瓣环钙化、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等。

风湿热导致四种形式的二尖瓣结构粘连融合,可致二尖瓣狭窄:①瓣膜交界处;②瓣叶游离缘;③腱索;④以上部位的结合。单独的交界处增厚占30%,单独瓣叶游离缘增厚占15%,单独腱索增厚占10%,其余的为一个以上的上述结构受累。上述病变导致二尖瓣开放受限,瓣口横断面积减少。狭窄的二尖瓣呈漏斗状,瓣口常呈"鱼口"状。瓣叶的钙沉积有时可延展累及瓣环,使瓣环显著增厚。钙化的严重程度和跨瓣压差大致相关。如果风湿热主要导致腱索的挛缩和粘连,而所致的瓣膜交界处的粘连很轻,则主要出现二尖瓣关闭不全。

慢性二尖瓣狭窄可导致左心房扩大及其所致的左主支气管升高,左心房壁钙化、左心房附壁血栓形成和肺血管床的闭塞性改变。

【病理生理】

一、二尖瓣狭窄对左房室跨瓣压差和左心房压影响 正常成人的二尖瓣口面积为4～6cm^2，舒张期房室间无跨瓣压差。瓣口缩小至大约2cm^{2}时为轻度二尖瓣狭窄，此时只有靠虽然尚小、但已异常的跨瓣压差的推动，血液方可自左心房流入左心室。瓣口缩小至1cm^{2}时为重度二尖瓣狭窄，跨瓣压差大约升高至20mmHg，平均左心房压约为25mmHg，方可保持静息状态的正常心排血量。

二、左心房压升高对肺循环的影响 左心房压升高依次引起肺静脉和肺毛细血管压被动性升高，导致劳力性呼吸困难。

二尖瓣狭窄患者的肺动脉高压产生于：①升高的左心房压的被动后向传递；②左心房和肺静脉高压触发肺小动脉收缩（反应性肺动脉高压）；③长期严重的二尖瓣狭窄可能导致肺血管床的器质性闭塞性改变。

三、肺动脉高压对右心室的影响 严重的肺动脉高压导致右心室扩张和右心衰竭，可继发三尖瓣和肺动脉瓣关闭不全。

二尖瓣狭窄主要累及左心房和右心室。严重二尖瓣狭窄时可有左心室的失用性萎缩。

【临床表现】

一、症状 一般在二尖瓣中度狭窄（瓣口面积＜1.5cm^2）时始有明显症状。

（一）呼吸困难 为最常见的早期症状。患者首次呼吸困难发作常以运动、精神紧张、性交、感染或心房颤动为诱因，并多先有劳力性呼吸困难，随狭窄加重，出现静息时呼吸困难、端坐呼吸和阵发性夜间呼吸困难，甚至发生急性肺水肿。

（二）咯血 有以下几种情况：①突然咯大量鲜血，通常见于严重二尖瓣狭窄，可为首发症状。支气管静脉同时回流入体循环静脉和肺静脉，当肺静脉压突然升高时，粘膜下已淤血扩张壁薄的支气管静脉破裂出血；②阵发性夜间呼吸困难或咳嗽时的血性痰或带血丝痰；③急性肺水肿时咳大量粉红色泡沫状痰；④肺梗死伴咯血。

（三）咳嗽 常见，尤其在冬季明显，有的患者在平卧时干咳，可能与支气管粘膜淤血水肿易患支气管炎或左心房增大压迫左主支气管有关。

（四）声嘶 较少见，由于扩大的左心房和肺动脉压迫左喉返神经所致。

二、体征 重度二尖瓣狭窄常有“二尖瓣面容”，双颧绀红。

（一）二尖瓣狭窄的心脏体征 ①心尖搏动正常或不明显；②心尖区可闻及第一心音亢进和开瓣音，提示前叶柔顺、活动度好；如瓣叶钙化僵硬，则第一心音减弱，开瓣音消失；③心尖区有低调的隆隆样舒张中晚期杂音，常可触及舒张期震颤。窦性心律时，由于舒张晚期心房收缩，促使血流加速，使杂音此时增强。心房颤动时，不再有杂音的舒张晚期加强。

（二）肺动脉高压和右心室扩大的心脏体征 肺动脉高压时，胸骨左下缘可扪及右心室收缩期抬举样搏动，第二心音的肺动脉瓣成分亢进。由于肺动脉扩张，在胸骨左上缘可闻及短的收缩期喷射性杂音和递减型高调叹气样舒张早期杂音（Graham Steell杂音）。右心室扩大伴三尖瓣关闭不全时，胸骨左缘第4、5肋间有全收缩期吹风样杂音，吸气时增强。

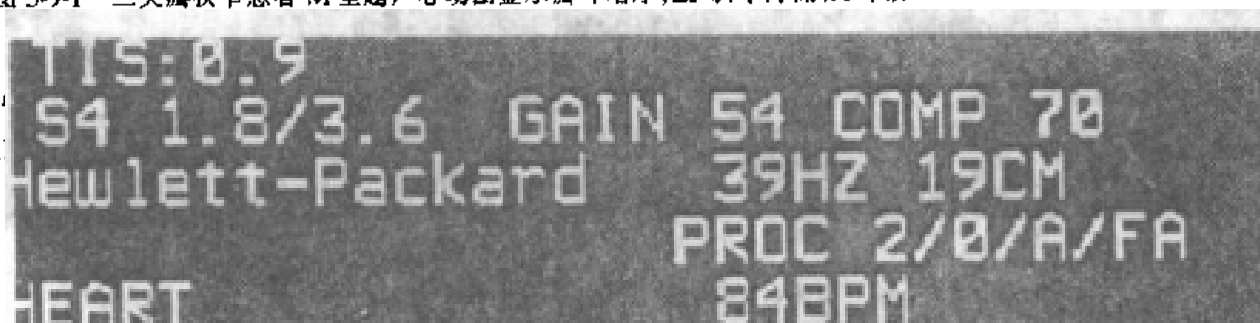
【实验室和其他检查】

一、X线检查 左心房增大,后前位见左心缘变直,右心缘有双心房影,左前斜位可见左心房使左主支气管上抬,右前斜位可见增大的左房压迫食管下段后移。其他X线征象包括右心室增大、主动脉结缩小、肺动脉干和次级肺动脉扩张、肺淤血、间质性肺水肿(如Kerley B线)和含铁血黄素沉着等征象。

二、心电图 重度二尖瓣狭窄可有"二尖瓣型p波",p波宽度>0.12s,伴切迹,Pv_1终末负性向量增大。QRS波群示电轴右偏和右心室肥厚表现。

三、超声心动图 是明确和量化诊断二尖瓣狭窄的可靠方法。M型示EF斜率降低,A峰消失,后叶前向移动和瓣叶增厚(图3-9-1)。二维超声心动图可显示狭窄瓣膜的形态和活动度,并测绘二尖瓣口面积。典型者为舒张期前叶呈圆拱状,后叶活动度减少,交界处粘连融合,瓣叶增厚和瓣口面积缩小(图3-9-2a、b)。用连续多普勒测得的二尖瓣血流速度计算跨瓣压差和瓣口面积与心导管法结果相关性良好(图3-9-3)。彩色多普勒血流显像可实时观察二尖瓣狭窄的射流,有助于连续多普勒测定的正确定向(彩图3-9-4)。经食管超声有利于左心房附壁血栓的检出。超声心动图还可对房室大小、室壁厚度和运动、心室功能、肺动脉压、其他瓣膜异常和先天性畸形等方面提供信息。

图3-9-1 二尖瓣狭窄患者M型超声心动图显示瓣叶增厚,EF斜率降低,A峰消



四、

考虑介入

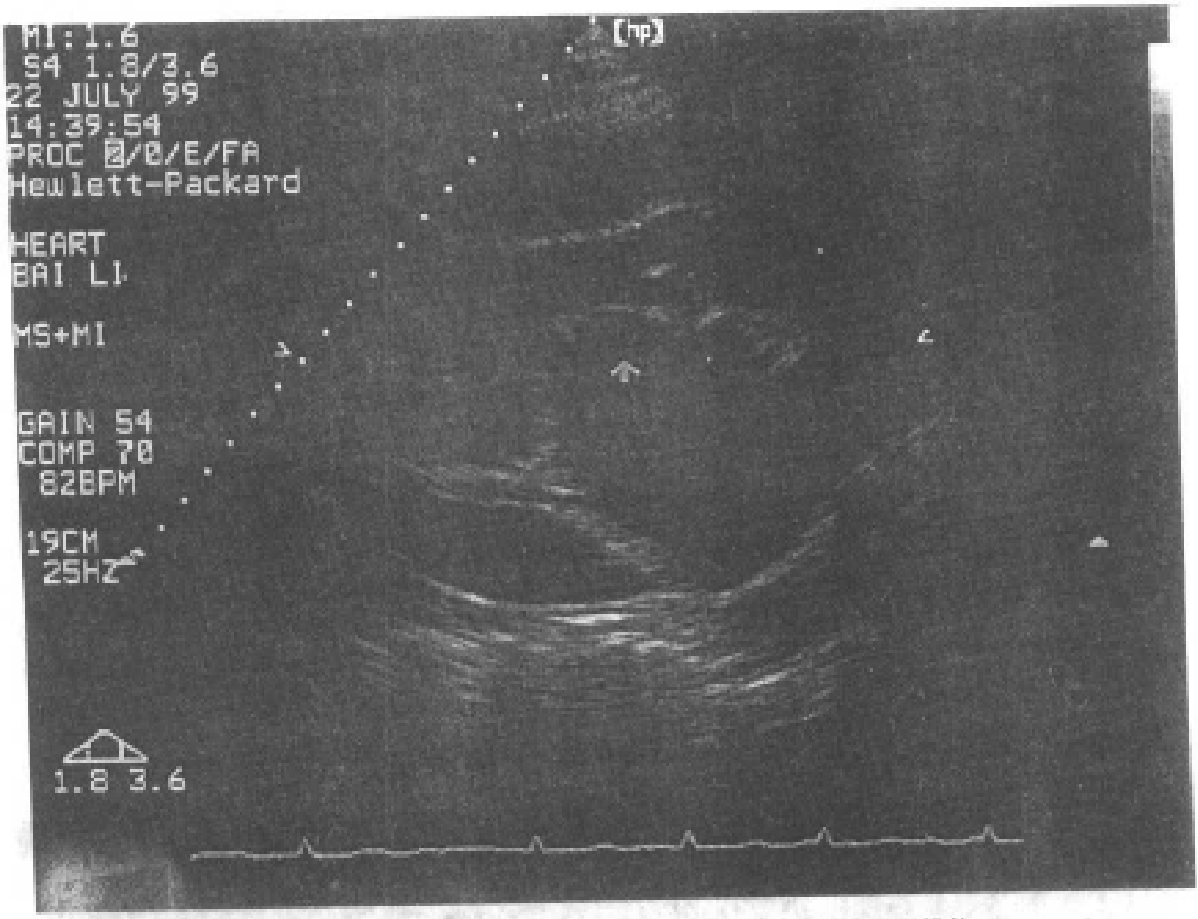
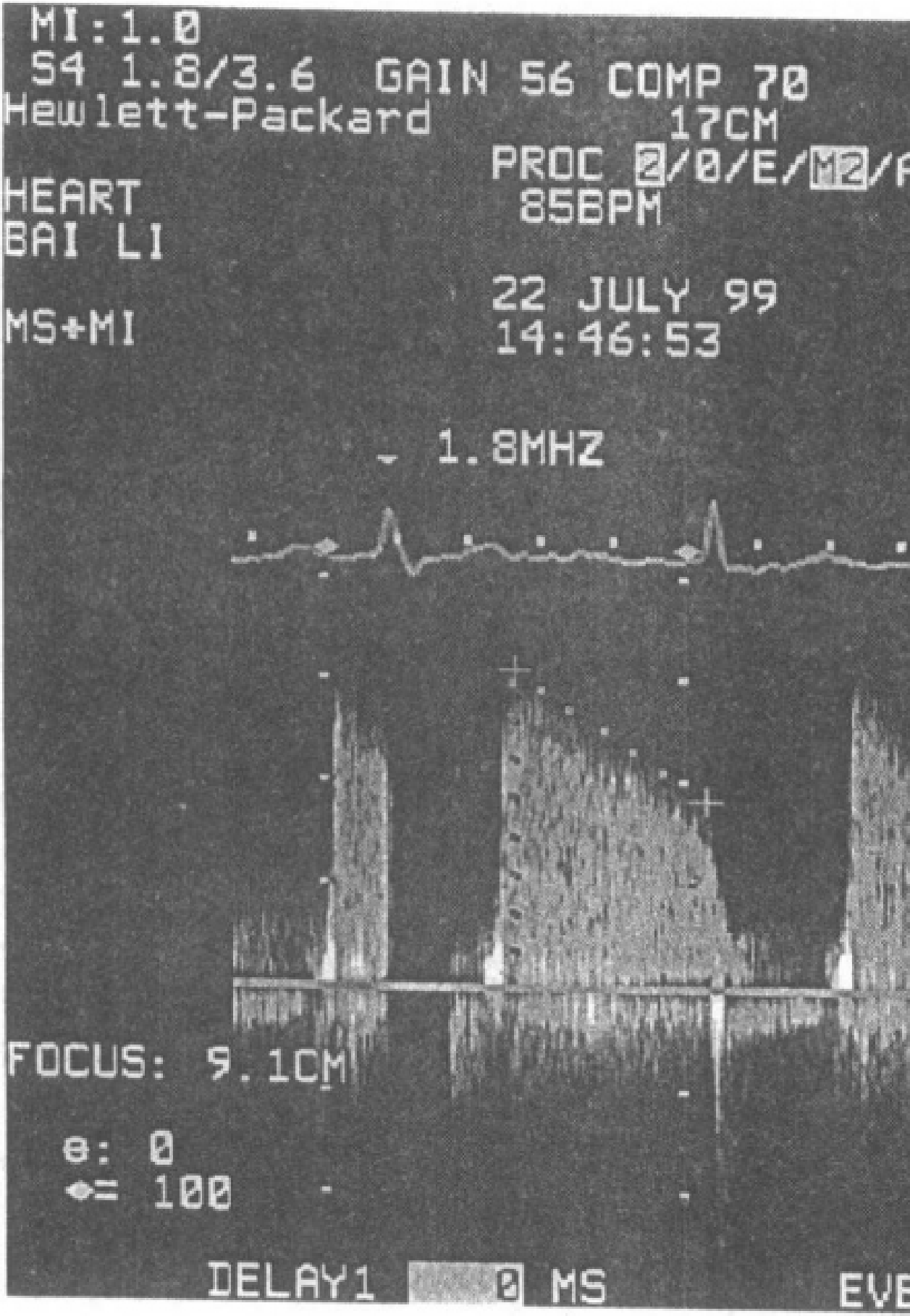


图 3-9-2a　二尖瓣前叶增厚，粘连，箭头所指处可见舒张期前叶呈圆拱状



图 3-9-2b　二维超声心动图可测量二尖瓣口面积，二尖瓣狭窄时瓣口面积减小



瓣压差和

【诊

一般可诊

可听到;

有心排血

肺气肿也

心尖

加:严重

和高动力

音,常紧

见本章第

前有肿瘤

沉增快和

【并

一、

呼吸困难

始为阵发

功能丧失

的长短，而心室率增快，使舒张期缩短。在任何一定的心排血量水平，心动过速进一步增大跨瓣压差和左心房压。这可解释事先毫无症状的二尖瓣狭窄患者一旦发生心房颤动，可突然出现严重呼吸困难，甚至急性肺水肿。此时尽快满意控制心房颤动的心室率或恢复窦性心律至关重要。

二、急性肺水肿 为重度二尖瓣狭窄的严重并发症。患者突然出现重度呼吸困难和发绀，不能平卧，咳粉红色泡沫状痰，双肺满布干湿性啰音。如不及时救治，可能致死。

三、血栓栓塞 20%的患者可发生体循环栓塞，偶尔为首发病症。心房颤动、大左心房(直径＞55mm)、栓塞史或心排血量明显降低为体循环栓塞的危险因素。80%的体循环栓塞患者有心房颤动。2/3 的体循环栓塞为脑动脉栓塞，其余依次为外周动脉和内脏(脾、肾和肠系膜)动脉栓塞。1/4 的体循环栓塞为反复发作和多部位的多发栓塞。偶尔左心房带蒂球状血栓或游离飘浮球状血栓可突然阻塞二尖瓣口，导致猝死。心房颤动和右心衰竭时，可在右心房形成附壁血栓，可致肺栓塞。

四、右心衰竭 为晚期常见并发症。并发三尖瓣关闭不全时，可有难治性腹水。右心衰竭时，右心排血量明显减少，肺循环血量减少，左心房压下降，加之肺泡和肺毛细血管壁增厚，呼吸困难可有所减轻，发生急性肺水肿和大咯血的危险减少，但这一"保护作用"的代价是心排血量降低。临床表现为右心衰竭的症状和体征(见本篇第二章)。

五、感染性心内膜炎 较少见，在瓣叶明显钙化或心房颤动患者更少发生。

六、肺部感染 常见。

【治疗】

一、一般治疗 ①预防风湿热复发。近年来风湿热的临床表现常不典型。应长期甚至终身应用苄星青霉素(benzathine penicillin)120 万 U，每 4 周肌注一次；②预防感染性心内膜炎(见本篇第十章)；③无症状者避免剧烈体力活动，定期(6～12 个月)复查；④呼吸困难者应减少体力活动，限制钠盐摄入，口服利尿剂，避免和控制诱发急性肺水肿的因素，如急性感染、贫血等。

二、并发症的处理

(一) 大量咯血 应取坐位，用镇静剂，静脉注射利尿剂，以降低肺静脉压。

(二) 急性肺水肿 处理原则与急性左心衰竭所致的肺水肿相似，但应注意：①避免使用以扩张小动脉为主、减轻心脏后负荷的血管扩张药物，应选用扩张静脉系统、减轻心脏前负荷为主的硝酸酯类药物；②正性肌力药物对二尖瓣狭窄的肺水肿无益，仅在心房颤动伴快速心室率时可静注毛花甙丙，以减慢心室率。

(三) 心房颤动 治疗目的为满意控制心室率，争取恢复和保持窦性心律，预防血栓栓塞。

急性发作伴快心室率，如血流动力学稳定，可先静注毛花甙丙，以减慢心室率，该药起效较慢，且常不能满意控制心室率，此时应联合经静脉使用地尔硫䓬、维拉帕米或 β 受体阻滞剂；如血流动力学不稳定，出现肺水肿、休克、心绞痛或晕厥时，应立即电复律，如复律失败，应尽快用药减慢心室率。

慢性心房颤动：①如心房颤动病程＜1 年，左心房直径＜60mm，无高度或完全性房

室传导阻滞和病态窦房结综合征，可行电复律或药物转复，成功恢复窦性心律后需长期口服抗心律失常药物，预防或减少复发。复律之前3周和成功复律之后4周需服抗凝药物（华法林），预防栓塞。②如患者不宜复律，或复律失败，或复律后不能维持窦性心律而心室率快，则可口服地高辛，每日0.125～0.25mg，控制休息时的心室率在70次/分钟左右，日常活动时的心率在90次/分钟左右。如心室率控制不满意，可加用地尔硫䓬、维拉帕米或β受体阻滞剂。③如无禁忌证，应长期服用华法林，预防血栓栓塞。

（四）预防栓塞　除慢性心房颤动外，有栓塞史或超声检查示有左心房附壁血栓者，无论有无心房颤动，只要无抗凝禁忌证，均应长期使用华法林。

（五）右心衰竭　限制钠盐摄入，应用利尿剂和地高辛。

三、介入和手术治疗　为治疗本病的有效方法。当二尖瓣口有效面积＜1.5cm^2，伴有症状，尤其症状进行性加重时，应用介入或手术方法扩大瓣口面积，减轻狭窄。如肺动脉高压明显，即使症状轻，也应及早干预。

（一）经皮球囊二尖瓣成形术　为缓解单纯二尖瓣狭窄的首选方法。系将球囊导管从股静脉经房间隔穿刺跨越二尖瓣，用生理盐水和造影剂各半的混合液体充盈球囊，分离瓣膜交界处的粘连融合而扩大瓣口。在瓣叶（尤其是前叶）活动度好，无明显钙化、瓣下结构无明显增厚的患者效果更好。对高龄，伴有严重冠心病，因其他严重的肺、肾、肿瘤等疾病不宜手术或拒绝手术，妊娠伴严重呼吸困难，外科分离术后再狭窄的患者也可选择该疗法。术前可用经食管超声探查有无左心房血栓，对于有血栓或慢性心房颤动的患者应在术前充分用华法林抗凝。术后症状和血流动力学立即改善，严重并发症少见，主要应注意减少二尖瓣关闭不全、脑栓塞和左心房穿孔所致的心包压塞，手术死亡率小于0.5%。其近期与远期（5年）效果与外科闭式分离术相似，基本可取代后者。

（二）闭式分离术　经开胸手术，将扩张器由左心室心尖部插入二尖瓣口分离瓣膜交界处的粘连融合，适应证和效果与经皮球囊二尖瓣成形术相似，目前临床已很少使用。

（三）直视分离术　适于瓣叶严重钙化、病变累及腱索和乳头肌、左心房内有血栓或狭窄的患者。在体外循环下，直视分离融合的交界处、腱索和乳头肌，去除瓣叶的钙化斑，清除左心房内血栓。较闭式分离术解除瓣口狭窄的程度大，因而血流动力学改善更好。手术死亡率＜2%。

（四）人工瓣膜置换术　适应证为：①严重瓣叶和瓣下结构钙化、畸形，不宜作分离术者；②二尖瓣狭窄合并明显二尖瓣关闭不全者。手术应在有症状而无肺动脉高压时考虑。严重肺动脉高压增加手术风险，但非手术禁忌，术后多有肺动脉高压减轻。人工瓣膜置换术手术死亡率（3%～8%）和术后并发症均高于分离术。术后存活者，心功能可恢复较好。

【预后】　在未开展手术治疗的年代，本病10年存活率在无症状被确诊后的患者为84%，症状轻者为42%，中、重度者为15%。从发生症状到完全致残平均7.3年。死亡原因为心力衰竭（62%）、血栓栓塞（22%）和感染性心内膜炎（8%）。抗凝治疗后，栓塞发生减少。手术治疗提高了患者的生活质量和存活率。

二尖瓣关闭不全

【病因和病理】 收缩期二尖瓣关闭依赖二尖瓣结构(瓣叶、瓣环、腱索、乳头肌)和左心室的结构和功能的完整性,其中任何部分的异常可致二尖瓣关闭不全(mitral incompetence)。

一、慢性

(一) 风心病 为我国最常见病因。男性多见。风湿性炎症引起一或二瓣叶纤维化、增厚、僵硬和缩短,心室收缩时二尖瓣叶不能紧密闭合;如有腱索和乳头肌纤维化、融合和缩短,更加重关闭不全。常伴有二尖瓣狭窄和(或)主动脉瓣病变。

(二) 二尖瓣脱垂 由于收缩期中一或二瓣叶脱垂入左心房,引起瓣膜关闭不全。病理改变为瓣叶的海绵层有过多的粘液样物质,并侵犯纤维层,使瓣叶松弛、冗长和脱垂,后叶受累较常见。腱索细长,瓣环扩大,二者亦有粘液样变性。此改变与胶原代谢异常有关,其原因不明,可能为先天性因素。大多数患者除二尖瓣脱垂外,无其他异常发现。部分二尖瓣脱垂为其他遗传性结缔组织病(如 Marfan 综合征)的临床表现之一。

(三) 冠心病 由于左心室乳头肌或其基底的左心室心肌慢性缺血或梗死后纤维化,使乳头肌功能失常,引起收缩期瓣叶脱垂入左心房(乳头肌收缩无力)或被牵拉向下(乳头肌挛缩或室壁矛盾运动)所致。

(四) 腱索断裂 多数原因不明,偶可继发于二尖瓣脱垂。后叶腱索受累较多见。

(五) 二尖瓣环和环下部钙化 为退行性改变,多见于老年女性。

(六) 感染性心内膜炎 赘生物破坏瓣叶边缘,瓣叶穿孔或炎症愈合后瓣叶挛缩畸形。

(七) 左心室显著扩大 瓣环扩张和乳头肌侧移引起继发性二尖瓣轻至中度关闭不全。

(八) 其他少见原因 先天性畸形(二尖瓣前叶裂、左侧房室瓣反流伴纠正型大血管错位)、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、梗阻性肥厚型心肌病、心内膜心肌纤维化和左房粘液瘤等。

二、急性 ①腱索断裂;②感染性心内膜炎损伤瓣叶或致腱索裂;③急性心肌梗死致乳头肌急性缺血、坏死或断裂;④创伤损害二尖瓣结构;⑤人工瓣膜损坏。

【病理生理】

一、急性 收缩期左心室射出的部分血流经关闭不全的二尖瓣口反流至左心房,与自肺静脉至左心房的血流汇总,在舒张期充盈左心室,使左心房和左心室容量负荷骤增,左心室来不及代偿,其急性扩张能力有限,左心室舒张末压急剧上升。左心房压也急剧升高,导致肺淤血,甚至肺水肿。之后可致肺动脉高压和右心衰竭。

由于左心室扩张程度有限,即使左心室收缩正常或增加,左心室总的心搏量增加不足以代偿向左心房的反流,前向心搏量和心排血量明显减少。

二、慢性 左心室对慢性容量负荷过度的代偿为左心室舒张末期容量增大,根据 Frank-Starling 机制使左心室心搏量增加;加上代偿性离心性肥大,并且左心室收缩期将部分血排入低压的左心房,室壁应力下降快,利于左心室排空。因此在代偿期左心室

总的心搏量明显增加，射血分数超正常。

左心房的顺应性增加，左心房扩大。在较长的代偿期，同时扩大的左心房和左心室可适应容量负荷增加，左心房压和左心室舒张末压不致明显上升，肺淤血不出现。

持续严重的过度容量负荷终致左心衰竭，左心房压和左心室舒张末压明显上升，导致肺淤血、肺动脉高压和右心衰竭发生。

因此，二尖瓣关闭不全主要累及左心房左心室，最终影响右心。

【临床表现】

一、症状

（一）急性　轻度二尖瓣反流仅有轻微劳力性呼吸困难。严重反流（如乳头肌断裂）很快发生急性左心衰竭，甚至出现急性肺水肿或心源性休克。

（二）慢性　轻度二尖瓣关闭不全可终身无症状。严重反流有心排血量减少，首先出现的突出症状是疲乏无力，肺淤血的症状如呼吸困难出现较晚。

1. 风心病　从首次风湿热后，无症状期远较二尖瓣狭窄长，常超过 20 年。一旦出现明显症状，多已有不可逆的心功能损害。急性肺水肿和咯血较二尖瓣狭窄少见。

2. 二尖瓣脱垂　一般二尖瓣关闭不全较轻，多无症状，或仅有胸痛、心悸、乏力、头昏、体位性晕厥和焦虑等，可能与自主神经功能紊乱有关。严重的二尖瓣关闭不全晚期出现左心衰竭。

二、体征

（一）慢性

1. 心尖搏动　呈高动力型，左心室增大时向左下移位。

2. 心音　风心病时瓣叶缩短，导致重度关闭不全时，第一心音减弱。二尖瓣脱垂和冠心病时第一心音多正常。由于左心室射血时间缩短，第二心音提前，且分裂增宽。严重反流时心尖区可闻及第三心音。二尖瓣脱垂时可有收缩中期喀喇音。

3. 心脏杂音　瓣叶挛缩所致者（如风心病），有自第一心音后立即开始、与第二心音同时终止的全收缩期吹风样高调一贯型杂音，在心尖区最响。杂音可向左腋下和左肩胛下区传导。后叶异常时，如后叶脱垂、后内乳头肌功能异常、后叶腱索断裂，杂音则向胸骨左缘和心底部传导。在典型的二尖瓣脱垂为随喀喇音之后的收缩晚期杂音。冠心病乳头肌功能失常时可有收缩早期、中期、晚期或全收缩期杂音。腱索断裂时杂音可似海鸥鸣或音乐性。反流严重时，心尖区可闻及紧随第三心音后的短促舒张期隆隆样杂音。

（二）急性　心尖搏动为高动力型。第二心音肺动脉瓣成分亢进，非扩张的左心房强有力收缩所致心尖区第四心音常见。由于收缩末左室房压差减少，心尖区反流性杂音于第二心音前终止，而非全收缩期杂音，低调，呈递减型，不如慢性者响。严重反流也可出现心尖区第三心音和短促舒张期隆隆样杂音。

【实验室和其他检查】

一、X 线检查　急性者心影正常或左心房轻度增大伴明显肺淤血，甚至肺水肿征。慢性重度反流常见左心房、左心室增大，左心衰竭时可见肺淤血和间质性肺水肿征。二尖瓣环钙化为致密而粗的 C 形阴影，在左侧位或右前斜位可见。

二、心电图 急性者心电图正常，窦性心动过速常见。慢性重度二尖瓣关闭不全主要为左心房增大，部分有左心室肥厚和非特异性 ST-T 改变，少数有右心室肥厚征，心房颤动常见。

三、超声心动图 M 型和二维超声心动图不能确定二尖瓣关闭不全。脉冲多普勒超声和彩色多普勒血流显像可于二尖瓣心房侧和左心房内探及收缩期高速射流，诊断二尖瓣关闭不全的敏感性几乎达 100%（彩图 3-9-5），且可半定量反流程度。后者测定的左心房内最大射流面积 $<4cm^2$ 为轻度反流，4～$8cm^2$ 为中度反流，$>8cm^2$ 为重度反流。二维超声可显示二尖瓣结构的形态特征（瓣叶和瓣下结构增厚、融合、缩短和钙化，瓣叶冗长、脱垂，连枷样瓣叶，瓣环扩大或钙化，赘生物等），有助于明确病因（图 3-9-6）。经食管超声较经胸超声更为准确。超声心动图还可提供心腔大小、心功能和合并其他瓣膜损害的资料。

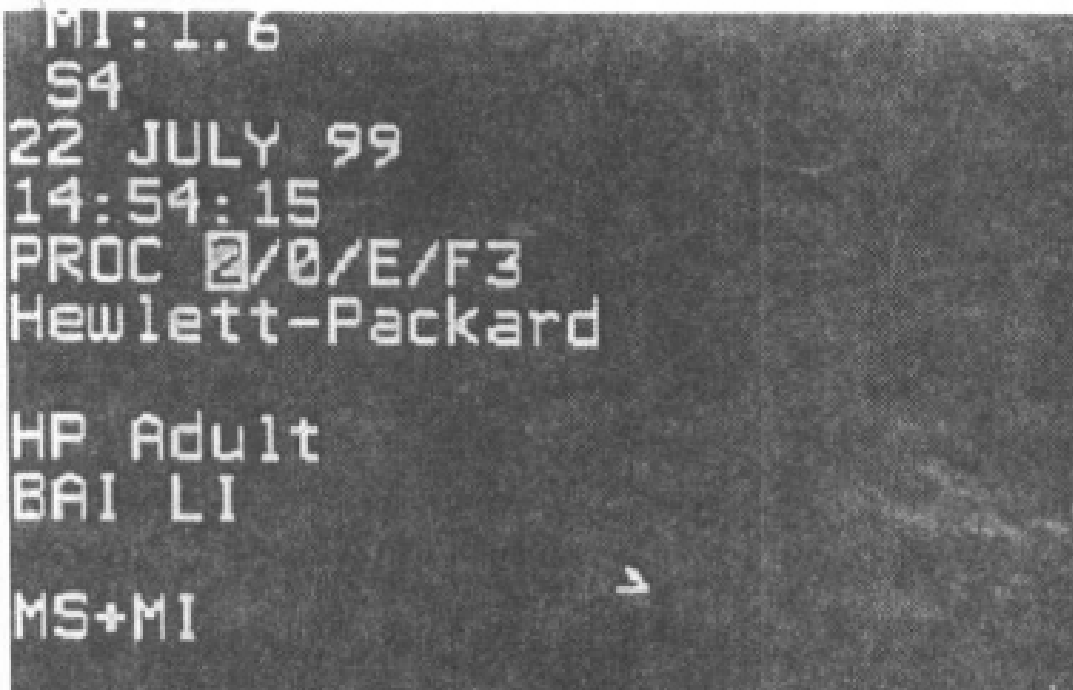


图 3-9-6

四、放射性核
数，以判断左心室
>2.5 提示严重反

五、左心室造
量，为半定量反流

【诊断和鉴别

心影不大而肺淤血明显和有病因可寻(如二尖瓣脱垂、感染性心内膜炎、急性心肌梗死、创伤和人工瓣膜置换术后),诊断不难。慢性者,心尖区有典型杂音伴左心房室增大,诊断可以成立,确诊有赖超声心动图。由于心尖区杂音可向胸骨左缘传导,应注意与以下情况鉴别。

一、三尖瓣关闭不全 为全收缩期杂音,在胸骨左缘第4、5肋间最清楚,右心室显著扩大时可传导至心尖区、杂音在吸气时增强,伴有颈静脉收缩期搏动和肝收缩期搏动。

二、室间隔缺损 为全收缩期杂音,在胸骨左缘第4、5、6肋间最清楚,不向腋下传导,常伴胸骨旁收缩期震颤。

三、胸骨左缘收缩期喷射性杂音 血流通过左或右心室流出道时产生。来自左侧者胸骨右缘第2肋间也可闻及。这些杂音见于健康人的无害性杂音;高动力循环或高心搏量时的功能性杂音;主、肺动脉根部扩张;左或右心室流出道梗阻(如主、肺动脉瓣狭窄)。杂音自收缩中期开始,于第二心音前终止,呈吹风样和递增递减型。以上情况均有赖超声心动图确诊。

【并发症】 心房颤动可见于3/4的慢性重度二尖瓣关闭不全患者;感染性心内膜炎较二尖瓣狭窄常见;体循环栓塞见于左心房扩大、慢性心房颤动的患者,较二尖瓣狭窄少见;心力衰竭在急性者早期出现,慢性者晚期发生;二尖瓣脱垂的并发症包括感染性心内膜炎、脑栓塞、心律失常、猝死、腱索断裂、严重二尖瓣关闭不全和心力衰竭。

【治疗】

一、急性 治疗目的是降低肺静脉压,增加心排血量和纠正病因。内科治疗一般为术前过渡措施,尽可能在床旁Swan-Ganz导管血流动力学监测指导下进行。静滴硝普钠通过扩张小动静脉,降低心脏前后负荷,减轻肺淤血,减少反流,增加心排血量。静注利尿剂可降低前负荷。外科治疗为根本措施,视病因、病变性质、反流程度和对药物治疗的反应,采取紧急、择期或选择性手术(人工瓣膜置换术或修复术)。部分患者经药物治疗后症状完全控制,进入慢性代偿期。

二、慢性

(一) 内科治疗

1. 预防感染性心内膜炎;风心病需预防风湿热。

2. 无症状、心功能正常者无需特殊治疗,但应定期随访。

3. 心房颤动的处理同二尖瓣狭窄,但维持窦性心律不如在二尖瓣狭窄时重要。单纯二尖瓣关闭不全的左心室充盈大多在舒张早、中期,除因心房颤动导致心功能显著恶化的少数情况需恢复窦性心律外,多数只需满意控制心室率。慢性心房颤动,有体循环栓塞史,超声检查见左心房血栓者,应长期抗凝治疗。

4. 心力衰竭者,应限制钠盐摄入,使用血管紧张素转换酶抑制剂、利尿剂和洋地黄。

(二) 外科治疗 为恢复瓣膜关闭完整性的根本措施。应在发生不可逆的左心室功能不全之前施行,否则术后预后不佳。手术方法有两种:

1. 人工瓣膜置换术 为主要手术方法。临床上常难以确定该手术的最佳时间。鉴于外科技术的发展和人工瓣膜性能的不断改进,围手术期死亡率降低,晚期手术的效果差,趋向于早期考虑手术。对于无症状左心室收缩功能正常(左心室射血分数(LVEF)

【病理生理】 成人主动脉瓣口≥3.0cm²。当瓣口面积减少一半时，收缩期仍无明显跨瓣压差。瓣口≤1.0cm²时，左心室收缩压明显升高，跨瓣压差显著。

左心室对慢性主动脉瓣狭窄所致的压力负荷增加的主要代偿是通过进行性室壁向心性肥厚以平衡左心室收缩压升高，维持正常收缩期室壁应力和左心室心排血量。左心室肥厚使其顺应性降低，引起左心室舒张末压进行性升高，因而使左心房的后负荷增加，左心房代偿性肥厚。肥厚左心房在舒张末期的强有力收缩有利于僵硬左心室的充盈，使左心室舒张末容量增加，达到左心室有效收缩时所需水平，以维持心搏量正常。左心房的有力收缩也使肺静脉和肺毛细血管免于持续的血管内压力升高。左心室舒张末容量直至失代偿的病程晚期才增加。最终由于室壁应力增高、心肌缺血和纤维化等导致左心室功能衰竭。

严重主动脉瓣狭窄引起心肌缺血。其机制为：①左心室壁增厚、心室收缩压升高和射血时间延长，增加心肌氧耗；②左心室肥厚，心肌毛细血管密度相对减少；③舒张期心腔内压力增高，压迫心内膜下冠状动脉；④左心室舒张末压升高致舒张期主动脉-左心室压差降低，减少冠状动脉灌注压。后二者减少冠状动脉血流。运动增加心肌工作和氧耗，心肌缺血加重。

【临床表现】

一、症状 出现晚。呼吸困难、心绞痛和晕厥为典型主动脉狭窄常见的三联征。

（一）呼吸困难 劳力性呼吸困难为晚期肺淤血引起的常见首发症状，见于90%的有症状患者。进而可发生阵发性夜间呼吸困难、端坐呼吸和急性肺水肿。

（二）心绞痛 见于60%的有症状患者。常由运动诱发，休息后缓解。主要由心肌缺血所致，极少数可由瓣膜的钙质栓塞冠状动脉引起。部分患者同时患冠心病，进一步加重心肌缺血。

（三）晕厥或接近晕厥 见于1/3的有症状患者。多发生于直立、运动中或运动后即刻，少数在休息时发生，由于脑缺血引起。其机制为：①运动时周围血管扩张，而狭窄的主动脉瓣口限制心排血量的相应增加；②运动致心肌缺血加重，使左心室收缩功能降低，心排血量减少；③运动时左心室收缩压急剧上升，过度激活心室内压力感受器，通过迷走神经传入纤维兴奋血管减压反应（vasodepressor response），导致外周血管阻力降低；④运动后即刻发生者，为突然体循环静脉回流减少，影响心室充盈，左心室心搏量进一步减少；⑤休息时晕厥可由于心律失常（心房颤动、房室阻滞或心室颤动）导致心排血量骤减所致。以上均引起体循环动脉压下降，脑循环灌注压降低，发生脑缺血。

二、体征

（一）心音 第一心音正常。如主动脉瓣钙化僵硬，则第二心音主动脉瓣成分减弱或消失。由于左心室射血时间延长，第二心音常为单一性，严重狭窄者呈逆分裂。肥厚的左心房强有力收缩产生明显的第四心音，并可能扪及。先天性主动脉瓣狭窄或瓣叶活动度佳者，可在胸骨右、左缘和心尖区听到主动脉瓣喷射音，不随呼吸而改变，如瓣叶钙化僵硬，喷射音消失。

（二）收缩期喷射性杂音 在第一心音稍后或紧随喷射音开始，止于第二心音前，为吹风样、粗糙、递增-递减型，在胸骨右缘第2或左缘第3肋间最响，向颈动脉、胸骨左

下缘和心尖区传导，常伴震颤。老年人钙化性主动脉瓣狭窄者，杂音在心底部粗糙，高调成分传导至心尖区，呈音乐性，在心尖区最响。狭窄越重，杂音越长。左心室衰竭或心排血量减少时，杂音消失或减弱。杂音强度随每搏间的心搏量不同而改变，长舒张期之后，如在期前收缩后的长代偿间期之后或心房颤动的长心动周期时，心搏量增加，杂音增强。

（三）其他　动脉脉搏上升缓慢、细小而持续（细迟脉，pulsus tardus）。在晚期，收缩压和脉压均下降。但在轻度主动脉瓣狭窄合并主动脉瓣关闭不全的患者以及动脉床顺应性差的老年患者，收缩压和脉压可正常，甚至升高。在严重的主动脉瓣狭窄患者，同时触诊心尖部和颈动脉可发现颈动脉搏动明显延迟。心尖搏动相对局限、持续有力，如左心室扩大，可向左下移位。

【实验室和其他检查】

一、X线检查　心影正常或左心室轻度增大，左心房可能轻度增大，升主动脉根部常见狭窄后扩张。在侧位透视下可见主动脉瓣钙化。晚期可有肺淤血征象。

二、心电图　重度狭窄者有左心室肥厚伴ST-T继发性改变和左心房大。可有房室传导阻滞、室内传导阻滞（左束支传导阻滞或左前分支阻滞）、心房颤动或室性心律失常。

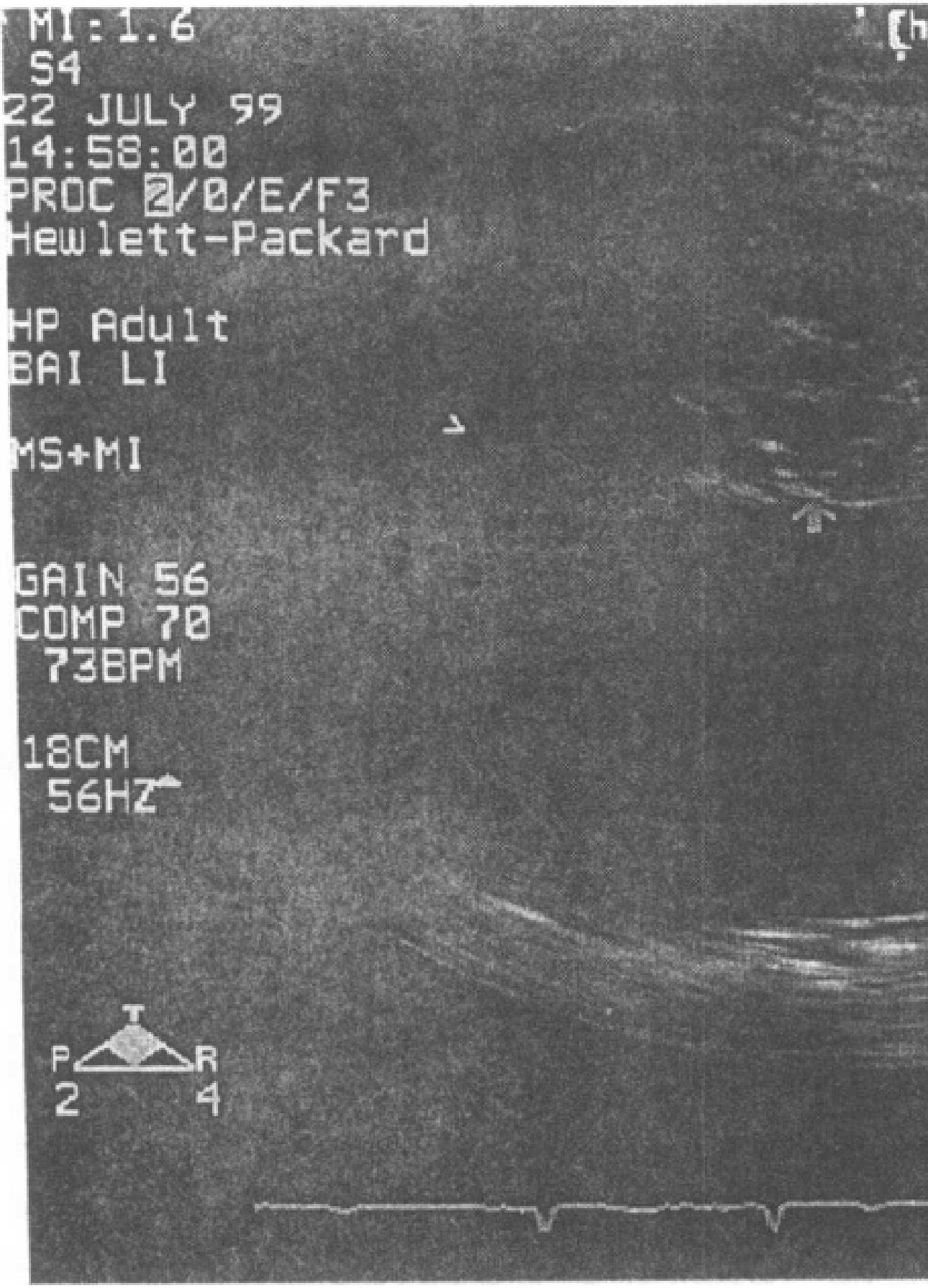
三、超声心动图　为明确诊断和判定狭窄程度的重要方法。M型诊断本病不敏感和缺乏特异性。二维超声心动图探测主动脉瓣异常十分敏感，有助于显示瓣叶数目、大小、增厚、钙化，收缩期呈圆拱状的活动度、交界处融合、瓣口大小和形状，瓣环大小等，有助于确定狭窄的病因，但不能准确定量狭窄程度（图3-9-7）。用连续多普勒测定通过主动脉瓣的最大血流速度，可计算出平均和峰跨膜压差以及瓣口面积，所得结果与心导管检查相关良好。超声心动图还提供心腔大小等多种信息。

四、心导管检查　当超声心动图不能确定狭窄程度并考虑人工瓣膜置换时，应行心导管检查。最可靠的方法为用右心导管经房间隔穿刺进入左心室，另一导管逆行置于主动脉根部，同步测左心室-主动脉收缩期峰压差。但此法有损伤心房壁，导致心包压塞的危险，应慎用。根据所得压差可计算出瓣口面积：>1.0cm^{2}为轻度狭窄，0.75～1.0cm^{2}为中度狭窄，<0.75cm^{2}为重度狭窄。如以压差判断，平均压差>50mmHg或峰压差70mmHg为重度狭窄。

【诊断和鉴别诊断】　有典型主动脉狭窄杂音时，较易诊断。如合并关闭不全和二尖瓣损害，多为风心病。单纯主动脉瓣狭窄，年龄<15岁者，以单叶瓣畸形多见；16～65岁者，以先天性二叶瓣钙化可能性大；>65岁者，以退行性老年钙化性病变多见。确诊有赖超声心动图。

主动脉瓣狭窄的杂音如传导至胸骨左下缘或心尖区时，应与二尖瓣关闭不全、三尖瓣关闭不全或室间隔缺损的全收缩期杂音区别。此外，还应与胸骨左缘的其他收缩期喷射性杂音鉴别（见本章第一、三节）。

主动脉瓣狭窄与其他左心室流出道梗阻疾病的鉴别：①先天性主动脉瓣上狭窄的杂音最响在右锁骨下，杂音和震颤明显传导至胸骨右上缘和右颈动脉，喷射音少见。约半数患者右颈动脉和肱动脉的搏动和收缩压大于左侧。②先天性主动脉瓣下狭窄难以与主动脉瓣狭窄鉴别。前者常合并轻度主动脉瓣关闭不全，无喷射音，第二心音非单一



性。③
中或晚
的鉴别
【
一
显减少
统可致
上述两
二
1%～
三
窄发生
四
血栓。
五
合并冒
止。

【治疗】

一、内科治疗 主要目的为确定狭窄程度，观察狭窄进展情况，为有手术指征的患者选择合理手术时间。治疗措施包括：①预防感染性心内膜炎；如为风心病，应预防风湿热。②无症状的轻度狭窄患者每2年复查一次，应包括超声心动图定量测定。中、重度狭窄的患者应避免剧烈体力活动，每6～12个月复查一次。③如有频发房性期前收缩，应予抗心律失常药物，预防心房颤动。主动脉瓣狭窄患者不能耐受心房颤动，一旦出现，应及时转复为窦性心律。其他可导致症状或血流动力学后果的心律失常也应积极治疗。④心绞痛可试用硝酸酯类药物。⑤心力衰竭者应限制钠盐摄入，可用洋地黄类药物和小心应用利尿剂。过度利尿可因低血容量致左心室舒张末压降低和心排血量减少，发生直立性低血压。不可使用作用于小动脉的血管扩张剂，以防血压过低。

二、外科治疗 人工瓣膜置换术为治疗成人主动脉瓣狭窄的主要方法。无症状的轻、中度狭窄患者无手术指征。重度狭窄（瓣口面积＜0.75cm^{2}或平均跨瓣压差＞50mmHg）伴心绞痛、晕厥或心力衰竭症状为手术的主要指征。无症状的重度狭窄患者，如伴有进行性心脏增大和（或）明显左心室功能不全，也应考虑手术。严重左心室功能不全、高龄、合并主动脉瓣关闭不全或冠心病，增加手术和术后晚期死亡风险，但不是手术禁忌证。手术死亡率≤5%。有冠心病者，需同时作冠状动脉旁路移植术。术后的远期预后优于二尖瓣疾病和主动脉瓣关闭不全的换瓣患者。

儿童和青少年的非钙化性先天性主动脉瓣严重狭窄，甚至包括无症状者，可在直视下行瓣膜交界处分离术。

三、经皮球囊主动脉瓣成形术 经股动脉逆行将球囊导管推送至主动脉瓣，用生理盐水与造影剂各半的混合液体充盈球囊，裂解钙化结节，伸展主动脉瓣环和瓣叶，撕裂瓣叶和分离融合交界处，减轻狭窄和症状。

尽管此技术的中期结果令人失望（操作死亡率3%，一年死亡率45%），但它主要的治疗对象为高龄、有心力衰竭和手术高危患者，因此在不适于手术治疗的严重钙化性主动脉瓣狭窄患者仍可改善左心室功能和症状。适应证包括：①由于严重主动脉瓣狭窄的心源性休克者；②严重主动脉瓣狭窄需急诊非心脏手术治疗，因有心力衰竭而具极高手术危险者，作为以后人工瓣膜置换的过渡；③严重主动脉狭窄的妊娠妇女；④严重主动脉瓣狭窄，拒绝手术治疗的患者。

与经皮球囊二尖瓣成形术不同，经皮球囊主动脉瓣成形术的临床应用范围局限。

【预后】 可多年无症状，但大部分患者的狭窄进行性加重，一旦出现症状，病情恶化，出现症状后的平均寿命仅3年左右（出现晕厥后为3年，心绞痛为5年，左心衰竭＜2年）。死亡原因为左心衰竭（70%）、猝死（15%）和感染性心内膜炎（5%）。退行性钙化性狭窄较先天性或风湿性病变发展迅速。未手术治疗的有症状患者预后较二尖瓣疾病或主动脉瓣关闭不全患者差。人工瓣膜置换术后预后明显改善，手术存活者的生活质量和远期存活率显著优于内科治疗的患者。

主动脉瓣关闭不全

【病因和病理】 由于主动脉瓣和（或）主动脉根部疾病所致。

一、慢性

(一) 主动脉瓣疾病

1. 风心病　约2/3的主动脉瓣关闭不全(aortic incompetence)为风心病所致。由于瓣叶纤维化、增厚和缩短,影响舒张期瓣叶边缘对合。风心病时单纯主动脉关闭不全少见,常因瓣膜交界处融合伴不同程度狭窄,常合并二尖瓣损害。

2. 感染性心内膜炎　为单纯性主动脉瓣关闭不全的常见病因。感染性赘生物致瓣叶破损或穿孔,瓣叶因支持结构受损而脱垂或赘生物介于瓣叶间妨碍其闭合而引起关闭不全。即使感染已被控制,瓣叶纤维化和挛缩可继续。视损害进展的快慢不同,可表现为急性、亚急性或慢性关闭不全。

3. 先天性畸形　①二叶主动脉瓣占临床单纯性主动脉瓣关闭不全的1/4。由于一叶边缘有缺口或大而冗长的一叶脱垂入左心室,在儿童期出现关闭不全;成人期多由于进行性瓣叶纤维化挛缩或继发于感染性心内膜炎,引起关闭不全。②室间隔缺损伴一瓣叶脱垂、先天性主动脉穿孔等。

4. 主动脉瓣粘液样变性　致瓣叶舒张期脱垂入左心室。偶尔合并主动脉根部中层囊性坏死,可能为先天性原因。

5. 强直性脊柱炎　瓣叶基底部和远端边缘增厚伴瓣叶缩短。

(二) 主动脉根部扩张　引起瓣环扩大,瓣叶舒张期不能对合。

1. 梅毒性主动脉炎　主动脉炎致主动脉根部扩张,30%发生主动脉瓣关闭不全。

2. Marfan综合征　为遗传性结缔组织病,通常累及骨、关节、眼、心脏和血管。典型者四肢细长,韧带和关节过伸,晶体脱位和升主动脉呈梭形瘤样扩张。后者由于中层囊性坏死所致——中层弹性纤维变性或缺如,由粘液样物质呈囊性沉着。常伴二尖瓣脱垂。只有升主动脉瘤样扩张而无此综合征的其他表现,称为此综合征的顿挫型。

3. 强直性脊柱炎　升主动脉弥漫性扩张。

4. 特发性升主动脉扩张。

5. 严重高血压和(或)动脉粥样硬化。

二、急性

1. 感染性心内膜炎。

2. 创伤　穿通或钝挫性胸部创伤致升主动脉根部、瓣叶支持结构和瓣叶破损或瓣叶急性脱垂。

3. 主动脉夹层　夹层血肿使主动脉瓣环扩大;一个瓣叶被夹层血肿压迫向下;瓣环或瓣叶被夹层血肿撕裂。通常发生于Marfan综合征、特发性升主动脉扩张、高血压或妊娠。

4. 人工瓣膜破裂。

【病理生理】

一、急性　舒张期血流从主动脉反流入左心室,左心室同时接纳左心房的充盈血流,左心室容量负荷急剧增加。如反流量大,左心室的急性代偿性扩张以适应容量过度负荷的能力有限,左心室舒张压急剧上升,导致左心房压增高和肺淤血,甚至肺水肿。如舒张早期左心室压很快上升,超过左心房压,二尖瓣可能在舒张期提前关闭,有助于

刘春晓 刘春

防止左心房压过度升高和肺水肿发生。由于急性者左心室舒张末容量仅能有限地增加，即使左心室收缩功能正常或增加，并有代偿性心动过速，心排血量仍减少。

二、慢性 左心室对慢性容量负荷过度的代偿反应为左心室舒张末容量增加，使总的左心室心搏量增加；左心室扩张，不至于因容量负荷过度而明显增加左心室舒张末压；离心性肥厚使左心室壁厚度与心腔半径的比例不变，室壁应力维持正常。另一有利代偿机制为运动时外周阻力降低和心率增快伴舒张期缩短，使反流减轻。以上诸因素使左心室能较长期维持正常心排血量和肺静脉压无明显升高。失代偿的晚期心室收缩功能降低，左心衰竭发生。

左心室心肌重量增加使心肌氧耗增多，主动脉舒张压低使冠状动脉血流减少，二者引起心肌缺血，促使左心室心肌功能恶化。

【临床表现】

一、症状

（一）急性 轻者可无症状，重者出现急性左心衰竭和低血压。

（二）慢性 可多年无症状，甚至可耐受运动。最先的主诉为与心搏量增多有关的心悸、心前区不适、头部强烈搏动感等症状。晚期始出现左心衰竭表现。心绞痛较主动脉瓣狭窄时少见。常有体位性头昏，晕厥罕见。

二、体征

（一）慢性

1. 血管 收缩压升高，舒张压降低，脉压增大。周围血管征常见，包括随心脏搏动的点头征（De Musset 征）、颈动脉和桡动脉扪及水冲脉、股动脉枪击音（Traube 征）、听诊器轻压股动脉闻及双期杂音（Duroziez 征）和毛细血管搏动征等。主动脉根部扩大者，在胸骨旁右第 2、3 肋间可扪及收缩期搏动。

2. 心尖搏动 向左下移位，常弥散而有力。

3. 心音 第一心音减弱，由于收缩期前二尖瓣部分关闭引起。第二心音主动脉瓣成分减弱或缺如；但梅毒性主动脉炎时常亢进。第二心音多为单一音。心底部可闻及收缩期喷射音，与左心室心搏量增多突然扩张已扩大的主动脉有关。由于舒张早期左心室快速充盈增加，心尖区常有第三心音。

4. 心脏杂音 主动脉关闭不全的杂音为与第二心音同时开始的高调叹气样递减型舒张早期杂音，坐位并前倾和深呼气时易听到。轻度反流时，杂音限于舒张早期，音调高；中或重度反流时，杂音粗糙，为全舒张期。杂音为音乐性时，提示瓣叶脱垂、撕裂或穿孔。由主动脉瓣损害所致者，杂音在胸骨左中下缘明显；升主动脉扩张引起者，杂音在胸骨右上缘更清楚，向胸骨左缘传导。老年人的杂音有时在心尖区最响。心底部常有主动脉瓣收缩期喷射性杂音，较粗糙，强度 2/6～4/6 级，可伴有震颤，与左心室心搏量增加和主动脉根部扩大有关。重度反流者，常在心尖区听到舒张中晚期隆隆样杂音（Austin-Flint 杂音），其产生机制目前认为系快速前向血流跨越二尖瓣口时，严重的主动脉瓣反流使左心室舒张压快速升高，导致二尖瓣已处于半关闭状态。与器质性二尖瓣狭窄的杂音鉴别要点是 Austin-Flint 杂音不伴有开瓣音和第一心音亢进。

（二）急性 收缩压、舒张压和脉压正常或舒张压稍低，脉压稍增大。无明显周围

血管征。心尖搏动正常。心动过速常见。二尖瓣舒张期提前关闭，致第一心音减低或消失。第二心音肺动脉瓣成分增强。第三心音常见。主动脉瓣舒张期杂音较慢性者短而调低，是由于左心室舒张压上升使主动脉与左心室间压差很快下降所致。如出现Austin-Flint杂音，多为舒张中期杂音。

【实验室和其他检查】

一、X线检查

（一）急性　心脏大小正常。除原有主动脉根部扩大或主动脉夹层外，无主动脉扩大。常有肺淤血或肺水肿征。

（二）慢性　左心室增大，可有左心房增大。即使为主动脉瓣的损害，由于左心室心搏量增加，升主动脉继发性扩张仍比主动脉狭窄时明显，并可累及整个主动脉弓。严重的瘤样扩张提示为Marfan综合征或中层囊性坏死。左心衰竭时有肺淤血征。

二、心电图　急性者常见窦性心动过速和非特异性ST-T改变。慢性者常见左心室肥厚劳损。

三、超声心动图　M型显示舒张期二尖瓣前叶或室间隔纤细扑动，为主动脉瓣关闭不全的可靠诊断征象，但敏感性低(43%)。急性者可见二尖瓣提前关闭，主动脉瓣舒张期纤细扑动为瓣叶破裂的特征。脉冲多普勒和彩色多普勒血流显像在主动脉瓣的心室侧可探及全舒张期高速射流，为最敏感的确定主动脉瓣反流方法，并可通过计算反流血量与搏出血量的比例，判断其严重程度(彩图3-9-8)。二维超声可显示瓣膜和主动脉根部的形态改变，有助于病因确定。经食管超声有利于主动脉夹层和感染性心内膜炎的诊断。

四、放射性核素心室造影　可测定左心室收缩、舒张末容量和休息、运动射血分数，判断左心室功能。根据左心室和右心室心搏量比值估测反流程度。

五、磁共振显像　诊断主动脉疾病如夹层极准确。可目测主动脉瓣反流射流，可靠地半定量反流程度，并能定量反流量和反流分数。

六、主动脉造影　当无创技术不能确定反流程度，并考虑外科治疗时，可行选择性主动脉造影，可半定量反流程度。

【诊断和鉴别诊断】　有典型主动脉瓣关闭不全的舒张期杂音伴周围血管征，可诊断为主动脉瓣关闭不全。急性重度反流者早期出现左心衰竭，X线心影正常而肺淤血明显。慢性如合并主动脉瓣或二尖瓣狭窄，支持风心病诊断。超声心动图可助确诊。主动脉瓣舒张早期杂音于胸骨左缘明显时，应与Graham Steell杂音鉴别。后者见于严重肺动脉高压伴肺动脉扩张所致肺动脉瓣关闭不全，常有肺动脉高压体征，如胸骨左缘抬举样搏动、第二心音肺动脉瓣成分增强等。

【并发症】　感染性心内膜炎较常见；室性心律失常常见；心脏性猝死少见；心力衰竭在急性者出现早，慢性者于晚期始出现。

【治疗】

一、急性　外科治疗(人工瓣膜置换术或主动脉瓣修复术)为根本措施。内科治疗一般仅为术前准备过渡措施，目的在于降低肺静脉压，增加心排血量，稳定血流动力学，应尽量在Swan-Ganz导管床旁血流动力学监测下进行。静滴硝普钠对降低前后负荷、

改善肺淤血、减少反流量和增加排血量有益。也可酌情经静脉使用利尿剂和正性肌力药物。血流动力学不稳定者，如严重肺水肿，应立即手术。主动脉夹层即使伴轻或中度反流，也需紧急手术。活动性感染性心内膜炎所致者，争取在完成7～10天强有力抗生素治疗后手术。创伤性或人工瓣膜功能障碍者，根据病情采取紧急或择期手术。个别患者，药物可完全控制病情，心功能代偿良好，手术可延缓。但真菌性心内膜炎所致者，无论反流轻重，几乎均需早日手术。

二、慢性

（一）内科治疗　①预防感染性心内膜炎，如为风心病应预防风湿热；②梅毒性主动脉炎应予一疗程青霉素治疗；③舒张压＞90mmHg者应用降压药；④无症状的轻或中度反流者，应限制重体力活动，并每1～2年随访一次，应包括超声心动图检查。在有严重主动脉瓣关闭不全和左心室扩张者，即使无症状，亦可使用洋地黄类药物。无症状的严重主动脉瓣关闭不全伴左心室功能正常者长期服用硝苯地平可延长无症状和心功能正常时期，推迟手术时间；⑤心力衰竭时应用血管扩张药（尤其是血管紧张素转换酶抑制剂）、利尿剂和洋地黄类药物；⑥心绞痛可试用硝酸酯类药物；⑦积极纠正心房颤动和缓慢性心律失常，主动脉瓣关闭不全患者耐受这些心律失常的能力极差；⑧如有感染应及早积极控制。

（二）外科治疗　人工瓣膜置换术为严重主动脉瓣关闭不全的主要治疗方法，应在不可逆的左心室功能不全发生之前进行，而又不过早冒手术风险。无症状（呼吸困难或心绞痛）和左心室功能正常的严重反流不需手术，但需密切随访。下列情况的严重关闭不全应手术治疗：①有症状和左心室功能不全者；②无症状伴左心室功能不全者，经系列无创检查（超声心动图、放射性核素心室造影等）显示持续或进行性左心室收缩末容量增加或静息射血分数降低者应手术；如左心室功能测定为临界值或不恒定的异常，应密切随访；③有症状而左心室功能正常者，先试用内科治疗，如无改善，不宜拖延手术时间。手术的禁忌证为LVEF≤0.15～0.20，LVEDD≥80mm或LVEDVI≥300ml/m^2。术后存活者大部分临床有明显改善，心脏大小和左心室重量减少，左心室功能有所恢复，但恢复程度不如主动脉瓣狭窄者大，术后远期存活率也低于后者。部分病例（如创伤、感染性心内膜炎所致瓣叶穿孔）可行瓣膜修复术。主动脉根部扩大者，如Marfan综合征，需行主动脉根部带瓣人工血管移植术。

【预后】 急性重度主动脉瓣关闭不全如不及时手术治疗，常死于左心衰竭。慢性者无症状期长。重度者经确诊后内科治疗5年存活率为75%，10年存活率50%。症状出现后，病情迅速恶化，心绞痛者5年内死亡50%，严重左心衰竭者2年内死亡50%。

第三节　三尖瓣和肺动脉瓣疾病

三尖瓣狭窄

【病因、病理和病理生理】 最常见病因为风心病。病理改变与二尖瓣狭窄相似，但

损害较轻。三尖瓣狭窄(tricuspid stenosis)单独存在者极少见,常伴关闭不全、二尖瓣和主动脉瓣损害。尸检风心病的15%有三尖瓣狭窄,但临床诊断者仅5%。女性多见,其他罕见病因有先天性三尖瓣闭锁和类癌综合征等。

血流动力学异常包括:①舒张期跨三尖瓣压差,运动和吸气时升高,呼气时降低。平均舒张期压差>1.9mmHg提示三尖瓣狭窄;>5mmHg时,平均右心房压升高至足以导致体循环静脉压显著升高,出现颈静脉怒张、肝大、腹水和水肿。②右心室心排血量减少,不随运动而增加,右心室容量正常或减少。

【临床表现】

一、症状 心排血量低引起疲乏,体循环淤血致腹胀。可并发心房颤动和肺栓塞。

二、体征 ①颈静脉怒张。②胸骨左下缘有三尖瓣开瓣音。③胸骨左缘第4、5肋间或剑突附近有紧随开瓣音后的,较二尖瓣狭窄杂音弱而短的舒张期隆隆样杂音,伴舒张期震颤。杂音和开瓣音均在吸气时增强,呼气时减弱。④肝大伴收缩期前搏动。⑤腹水和全身水肿。

【实验室和其他检查】

一、X线检查 心影明显增大,后前位右心缘见右心房和上腔静脉突出,右心房缘距中线的最大距离常>5cm。

二、心电图 Ⅱ和V_1导联P波振幅>0.25mV,提示右心房增大。

三、超声心动图 二维超声心动图确诊三尖瓣狭窄具有高度敏感性和特异性,心尖四腔观可见瓣叶增厚,舒张期呈圆拱形。通过连续多普勒测定的经三尖瓣口最大血流速度,可计算出跨瓣压差。彩色多普勒血流显像可见三尖瓣口右心室侧高速"火焰形"射流。

四、心导管检查 同步测定右心房和右心室压以了解跨瓣压差。

【诊断和鉴别诊断】 具典型听诊表现和体循环静脉淤血而不伴肺淤血,可诊断三尖瓣狭窄。风心病二尖瓣狭窄者,如剑突处或胸骨左下缘有随吸气增强的舒张期隆隆样杂音,无明显右心室扩大和肺淤血,提示同时存在三尖瓣狭窄。房间隔缺损如左至右分流量大,通过三尖瓣的血流增多,可在三尖瓣区听到第三心音后短促的舒张中期隆隆样杂音。以上可经超声心动图确诊。

【治疗】

一、内科治疗 限制钠盐摄入,应用利尿剂,控制心房颤动的心室率。

二、外科治疗 跨三尖瓣压差>5mmHg或瓣口面积<2.0cm^2时,应手术治疗。风心病可作瓣膜交界分离术或人工瓣膜置换术。三尖瓣置换术死亡率2~3倍于二尖瓣或主动脉瓣置换术。

三、经皮球囊三尖瓣成形术 虽易行,但适应证尚不明确。

三尖瓣关闭不全

【病因、病理和病理生理】 三尖瓣关闭不全(tricuspid incompetence)远较狭窄多见。

一、功能性三尖瓣关闭不全 常见。由于右心室扩张,瓣环扩大,收缩时瓣叶不能

闭合，多见于有右心室收缩压增高或肺动脉高压的心脏病，如风湿性二尖瓣疾病、先天性心血管病（肺动脉瓣狭窄、艾森门格综合征）和肺心病等。

二、器质性三尖瓣关闭不全 较少见。包括三尖瓣下移畸形（Ebstein 畸形）、风心病、三尖瓣脱垂、感染性心内膜炎、冠心病、类癌综合征、心内膜心肌纤维化等。

严重的三尖瓣关闭不全的血流动力学特征为体循环静脉高压和运动时右心室心搏量相应增加的能力受限，晚期出现右心衰竭。如无肺动脉高压或右心室收缩期高压，不致引起上述血流动力学异常。

【临床表现】

一、症状 重者有疲乏、腹胀等右心衰竭症状。并发症有心房颤动和肺栓塞。

二、体征

（一）血管和心脏 ①颈静脉怒张伴明显的收缩期搏动，吸气时增强，反流严重者伴颈静脉收缩期杂音和震颤。②右心室搏动呈高动力冲击感。③重度反流时，胸骨左下缘有第三心音，吸气时增强。④三尖瓣关闭不全的杂音为高调、吹风样和全收缩期，在胸骨左下缘或剑突区最响，右心室显著扩大占据心尖区时，在心尖区最明显。杂音随吸气增强，当右心衰竭，心搏量不能进一步增加时，此现象消失。⑤严重反流时，通过三尖瓣血流增加，在胸骨左下缘有第三心音后的短促舒张期隆隆样杂音。⑥三尖瓣脱垂有收缩期喀喇音。⑦可见肝脏收缩期搏动。

（二）体循环淤血征 见右心衰竭。

【实验室和其他检查】

一、X 线检查 右心房明显增大，右心室、上腔静脉和奇静脉扩大。可有胸腔积液。

二、心电图 右心房增大、不完全性右束支传导阻滞和心房颤动常见。

三、超声心动图 二维超声心动图对三尖瓣关闭不全的病因诊断有助。确诊反流和半定量反流程度有赖脉冲多普勒和彩色多普勒血流显像，后者尤为准确。

四、放射性核素心室造影 测定左心室和右心室心搏量比值，估测反流程度，<1.0提示有三尖瓣反流，比值越小，反流越大。

五、右心室造影 确定三尖瓣反流及其程度。

【诊断和鉴别诊断】 典型者诊断不难。鉴别诊断见二尖瓣关闭不全的鉴别。

【治疗】

一、内科治疗 无肺动脉高压的三尖瓣关闭不全无需手术治疗。右心衰竭者，限制钠盐摄入，用利尿剂、洋地黄类药物和血管扩张药，控制心房颤动的心室率。

二、外科治疗 ①继发于二尖瓣或主动脉瓣疾病者。在这些瓣膜的人工瓣膜置换术时，术中探测三尖瓣反流程度，轻者不需手术，中度反流可行瓣环成形术，重者行瓣环成形术或人工瓣膜置换术。②三尖瓣下移畸形、类癌综合征、感染性心内膜炎等需作人工瓣膜置换术。

肺动脉瓣狭窄

肺动脉瓣狭窄（pulmonary stenosis）的最常见病因为先天性畸形（见本篇第六章）。

风湿性极少见，且极少严重者，总是合并其他瓣膜损害，临床表现被后者掩盖。类癌综合征为罕见病因。

肺动脉瓣关闭不全

【病因、病理和病理生理】 最常见病因为继发于肺动脉高压的肺动脉干根部扩张，引起瓣环扩大，见于风湿性二尖瓣疾病、艾森门格综合征等情况。少见病因包括特发性和 Marfan 综合征的肺动脉扩张。肺动脉瓣原发性损害少见，可发生于感染性心内膜炎、肺动脉瓣狭窄或法洛四联症术后、类癌综合征和风心病。

肺动脉瓣关闭不全(pulmonary incompetence)导致右心室容量负荷过度。如无肺动脉高压，可多年无症状；如有肺动脉高压，则加速右心衰竭发生。

【临床表现】 多数病例因原发病的临床表现突出，肺动脉瓣关闭不全的表现被掩盖，仅偶然于听诊时发现。体征如下：

一、血管和心脏搏动 胸骨左缘第 2 肋间扪及肺动脉收缩期搏动，可伴收缩或舒张期震颤。胸骨左下缘扪及右心室高动力性收缩期搏动。

二、心音 肺动脉高压时，第二心音肺动脉瓣成分增强。右心室心搏量增多，射血时间延长，第二心音呈宽分裂。右心搏量增多使已扩大的肺动脉突然扩张产生收缩期喷射音，在胸骨左缘第 2 肋间最明显。胸骨左缘第 4 肋间常有第三和第四心音，吸气时增强。

三、心脏杂音 继发于肺动脉高压者，在胸骨左缘第2～4 肋间有第二心音后立即开始的舒张早期叹气样高调递减型杂音，吸气时增强，称为 Graham Steell 杂音。由于肺动脉扩张和右心搏量增加，在胸骨左缘第 2 肋间喷射音后有收缩期喷射性杂音。

【实验室和其他检查】

一、X 线检查 右心室和肺动脉干扩大。

二、心电图 肺动脉高压者有右心室肥厚征。

三、超声心动图 多普勒对确诊肺动脉瓣关闭不全极为敏感，可半定量反流程度。二维超声心动图有助于明确病因。

【诊断和鉴别诊断】 Graham Steell 杂音有时难以与主动脉瓣关闭不全的舒张早期杂音鉴别，有赖于超声心动图确诊(见本章第二节)。

【治疗】 以治疗导致肺动脉高压的原发性疾病为主，如缓解二尖瓣狭窄。仅在严重的肺动脉瓣反流导致难治性右心衰竭时，才考虑对该瓣膜进行手术治疗。

第四节 多瓣膜病

【病因】 引起多瓣膜病(multivalvular heart disease)的病因包括：

一、一种疾病同时损害几个瓣膜 最常见为风心病，约 1/2 有多瓣膜损害。粘液样变性可同时累及二尖瓣和三尖瓣，二尖瓣脱垂伴三尖瓣脱垂不少见。

二、一个瓣膜损害致心脏容量或压力负荷过度相继引起近端瓣膜功能受累 如主动脉瓣关闭不全使左心室容量负荷过度而扩大，产生继发性二尖瓣关闭不全；二尖瓣狭

窄伴肺动脉高压导致肺动脉瓣和三尖瓣继发性关闭不全。

三、不同疾病分别导致不同瓣膜损害 较少见。如先天性肺动脉瓣狭窄伴二尖瓣狭窄。

【病理生理】 血流动力学特征和临床表现取决于受损瓣膜的组合形式和各瓣膜受损的相对严重程度。

一、严重损害掩盖轻损害 各瓣膜损害程度不等时，严重者所致血流动力学异常和临床表现突出，常掩盖轻的损害，导致后者漏诊。

二、近端瓣膜损害较显著 各瓣膜损害程度大致相等时，近端（上游）瓣膜对血流动力学和临床表现的影响较远端者大。例如二尖瓣和主动脉瓣的联合病变时，二尖瓣对血流动力学和临床表现更为有影响。

三、总的血流动力学异常明显 多瓣膜受损时，总的血流动力学异常较各瓣膜单独损害者严重。两个体征轻的瓣膜损害可产生较明显的症状。

【常见多瓣膜病】

一、二尖瓣狭窄伴主动脉瓣关闭不全 常见于风心病。由于二尖瓣狭窄使心排血量减少，而使左心室扩大延缓和周围血管征不明显，易将主动脉瓣关闭不全的胸骨左缘舒张早期叹气样杂音误认为 Graham Steell 杂音，诊断为单纯二尖瓣狭窄。约 2/3 严重二尖瓣狭窄患者有胸骨左缘舒张早期杂音，其中大部分有不同程度的主动脉瓣关闭不全，并非 Graham Steell 杂音。

二、二尖瓣狭窄伴主动脉瓣狭窄 严重二尖瓣狭窄和主动脉瓣狭窄并存时，后者的一些表现常被掩盖。二尖瓣狭窄使左心室充盈受限和左心室收缩压降低，而延缓左心室肥厚和减少心肌氧耗，故心绞痛不明显。由于心排血量明显减少，跨主动脉瓣压差降低，可能导致低估主动脉瓣狭窄的严重程度。

三、主动脉瓣狭窄伴二尖瓣关闭不全 为危险的多瓣膜病，相对少见。前者增加左心室后负荷，加重二尖瓣反流，心搏量减少较二者单独存在时明显，肺淤血加重。X 线见左心房、左心室增大较二者单独存在时重。

四、主动脉瓣关闭不全伴二尖瓣关闭不全 左心室承受双重容量过度负荷，左心房和左心室扩大最为明显，这可进一步加重二尖瓣反流。

五、二尖瓣狭窄伴三尖瓣和（或）肺动脉瓣关闭不全 常见于晚期风湿性二尖瓣狭窄。

【治疗】 内科治疗同单瓣膜损害者。手术治疗为主要措施。多瓣膜人工瓣膜置换术死亡危险高，预后不良，术前确诊和明确相对严重程度对治疗决策至关重要。例如严重二尖瓣狭窄可掩盖并存的主动脉瓣疾病，如果手术仅纠正前者，将致左心室负荷剧增，引起急性肺水肿，增加手术死亡率。左心人工瓣膜置换术时，如不对明显受累的三尖瓣作相应手术，术后临床改善不佳。继发于主动脉瓣关闭不全的二尖瓣关闭不全，轻者于主动脉瓣置换术后可缓解，较重者需作瓣环成形术。因此，术前应用左、右心导管检查和心血管造影以确定诊断。有些情况，如三尖瓣损害在手术中方可确诊。

（胡大一）

第十章　感染性心内膜炎

感染性心内膜炎(infective endocarditis)为微生物感染心脏内膜面,伴赘生物形成。赘生物为大小不等、形状不一的血小板和纤维素团块,其内含大量微生物和少量炎症细胞。瓣膜为最常受累部位,但感染也可发生在间隔缺损部位或腱索与心壁内膜。动静脉瘘、动脉瘘(如动脉导管未闭)或主动脉缩窄的感染虽属动脉内膜炎,但临床与病理均类似于心内膜炎。根据病程分为急性和亚急性,并可分为自体瓣膜、人工瓣膜和静脉药瘾者的心内膜炎。

第一节　自体瓣膜心内膜炎

【病因】 链球菌和葡萄球菌分别占自体瓣膜心内膜炎(native valve endocarditis)病原微生物的65%和25%。急性者,主要由金黄色葡萄球菌引起,少数由肺炎球菌、淋球菌、A族链球菌和流感杆菌等所致。亚急性者,草绿色链球菌最常见,其次为D族链球菌(牛链球菌和肠球菌),表皮葡萄球菌和其他细菌较少见。真菌、立克次体和衣原体为自体瓣膜心内膜炎的少见致病微生物。

【发病机制】

一、亚急性　至少占据2/3的病例,发病与以下因素有关:

(一) 血流动力学因素　亚急性者主要发生于器质性心脏病,首先为心脏瓣膜病,尤其是二尖瓣和主动脉瓣;其次为先天性心血管病,如室间隔缺损、动脉导管未闭、法洛四联症和主动脉缩窄。赘生物常位于血流从高压腔经病变瓣口或先天缺损至低压腔产生高速射流和湍流的下游,如二尖瓣关闭不全的瓣叶心房面、主动脉瓣关闭不全的瓣叶心室面和室间隔缺损的间隔右心室侧,可能与这些部位的侧压下降和内膜灌注减少,有利于微生物沉积和生长有关。高速射流冲击心或大血管内膜处可致局部损伤,如二尖瓣反流面对的左心房壁、主动脉反流面对的二尖瓣前叶有关腱索和乳头肌,未闭动脉导管射流面对的肺动脉壁的内皮损伤,并易于感染。本病在压差小的部位,如房间隔缺损和大室间隔缺损或血流缓慢时,如心房颤动和心力衰竭时少见,瓣膜狭窄时较关闭不全少见。

(二) 非细菌性血栓性心内膜炎　实验研究证实,当内膜的内皮受损暴露了其下结缔组织的胶原纤维时,血小板在该处聚集,形成血小板微血栓和纤维蛋白沉着,成为结节样无菌性赘生物,称非细菌性血栓性心内膜炎,是细菌定居瓣膜表面的重要因素。无菌性赘生物偶见于正常瓣膜,但最常见于湍流区、瘢痕处(如感染性心内膜炎后)和心外因素所致内膜受损区。

（三）暂时性菌血症　各种感染或细菌寄居的皮肤粘膜的创伤（如手术、器械操作等）常导致暂时性菌血症；口腔组织创伤常致草绿色链球菌菌血症；消化道和泌尿生殖系统创伤和感染常引起肠球菌和革兰阴性杆菌菌血症；葡萄球菌菌血症见于皮肤和远离心脏部位的感染。循环中的细菌如定居在无菌性赘生物上，感染性心内膜炎即可发生。

（四）细菌感染无菌性赘生物　此取决于：①发生菌血症之频度和循环中细菌的数量，后者与创伤、感染严重程度和寄居皮肤粘膜处细菌的数量有关；②细菌粘附于血小板微血栓和纤维蛋白的能力。草绿色链球菌从口腔进入血流的机会频繁，粘附性强，因而为亚急性感染性心内膜炎的最常见致病菌；而大肠杆菌的粘附性差，虽然其菌血症常见，但极少致心内膜炎。

细菌定居后，迅速繁殖，促使血小板进一步聚集和纤维蛋白沉积，感染赘生物增大。厚的纤维蛋白层覆盖在赘生物外，阻止吞噬细胞进入，为其内细菌生存繁殖提供良好的庇护所。

二、急性　发病机制尚不清楚，主要累及正常心瓣膜。病原菌来自皮肤、肌肉、骨骼或肺等部位的活动性感染灶，循环中细菌量大，细菌毒力强，具有高度侵袭性和粘附于内膜的能力。主动脉瓣常受累。

【病理】

一、心内感染和局部扩散　①赘生物呈小疣状结节或菜花状、息肉样，小至不足1mm^2，大至可阻塞瓣口。赘生物导致瓣叶破损、穿孔或腱索断裂，引起瓣膜关闭不全。②感染的局部扩散产生瓣环或心肌脓肿、传导组织破坏、乳头肌断裂或室间隔穿孔和化脓性心包炎。

二、赘生物碎片脱落致栓塞　①动脉栓塞导致组织器官梗死，偶可形成脓肿；②脓毒性栓子栓塞动脉血管壁的滋养血管引起动脉管壁坏死；或栓塞动脉管腔，细菌直接破坏动脉壁。上述两种情况均可形成细菌性动脉瘤。

三、血源性播散　菌血症持续存在，在心外的机体其他部位播种化脓性病灶，形成转移性脓肿。

四、免疫系统激活　持续性菌血症刺激细胞和体液介导的免疫系统，引起：①脾大；②肾小球肾炎（循环中免疫复合物沉积于肾小球基膜）；③关节炎、腱鞘炎、心包炎和微血管炎（可引起皮肤、粘膜体征和心肌炎）。

【临床表现】

一、症状　从暂时性菌血症的发生至症状出现之间的时间间隔长短不一，多在2周以内，但不少患者无明确的细菌进入途径可寻。除有些老年或心、肾衰竭重症患者外，几乎均有发热。亚急性者起病隐匿，可有全身不适、乏力、食欲不振和体重减轻等非特异性症状。可有弛张性低热，一般＜39℃，午后和晚上高，伴寒战和盗汗。头痛、背痛和肌肉关节痛常见。急性者呈暴发性败血症过程，有高热寒战，常诉头、胸、背和四肢肌肉关节疼痛。突发心力衰竭者较常见。

二、体征

（一）心脏杂音　几乎所有患者均可闻及心脏杂音，可由于基础心脏病和（或）心内

膜炎所致的瓣膜损害所致。急性者要比亚急性者更易出现杂音强度和性质的变化，或出现新的杂音（尤以主动脉瓣关闭不全多见）。除心瓣膜的进行性损害之外，贫血等因素导致的心率加快和心排血量变化也可引起杂音强度的改变。

（二）周围体征　多为非特异性，近已不多见，包括：①瘀点，可出现于任何部位，以锁骨以上皮肤、口腔粘膜和结合膜常见，病程长者较多见；②指（趾）甲下线状出血；③Roth 斑，为视网膜的卵圆形出血斑，其中心呈白色，多见于亚急性感染；④Osler 结节，为指（趾）垫出现的豌豆大的红或紫色痛性结节，较常见于亚急性者；⑤Janeway 损害，为手掌和足底处直径 1～4mm 出血红斑，主要见于急性患者。引起这些周围体征的原因可能是微血管炎或微血栓。

（三）脾大　见于 30% 的病程＞6 周的患者，急性者少见。

（四）贫血　较常见，尤其多见于亚急性者，多为轻、中度贫血，晚期患者可重度贫血。主要由于感染抑制骨髓所致。

【并发症】

一、心脏　①心力衰竭为最常见并发症，主要由瓣膜关闭不全所致，主动脉瓣受损者最常发生（75%），其次为二尖瓣（50%）和三尖瓣（19%）；②心肌脓肿常见于急性患者，可发生于心脏任何部位，以瓣周组织特别在主动脉瓣环多见，可致房室和室内的传导阻滞，心肌脓肿偶可穿破；③急性心肌梗死大多由冠状动脉栓塞引起，以主动脉瓣感染时多见，少见原因为冠状动脉血栓形成或细菌性动脉瘤；④化脓性心包炎不多见，主要发生于急性患者；⑤心肌炎。

二、动脉栓塞　临床诊断出的栓塞约有 15%～35%，急性较亚急性者多见，常发生于病程晚期，也可为首发症状，或在感染控制后数周至数月发生。栓塞可发生在机体的任何部位。脑、心、脾、肾、肠系膜和四肢为临床所见的体循环动脉栓塞部位。肢体大动脉栓塞主要见于真菌性心内膜炎。在有由左向右分流的先天性心血管病或右心内膜炎时，肺循环栓塞常见。

三、细菌性动脉瘤　约占 3%～5%，多见于亚急性者。受累动脉依次为近端主动脉（包括主动脉窦）、脑、内脏和四肢，一般见于病程晚期，多无症状，为可扪及的搏动性肿块。发生于周围血管时易诊断，如发生在脑、肠系膜动脉或其他深部组织的动脉时，往往直至动脉瘤破裂出血时，方可确诊。

四、转移性脓肿　多见于急性患者，亚急性者少见，多发生于肝、脾、骨骼和神经系统。

五、神经系统　约 1/3 患者有神经系统受累的表现：①脑栓塞占其中 1/2，大脑中动脉及其分支最常受累；②脑细菌性动脉瘤，除非破裂出血，多无症状；③脑出血，由脑栓塞或细菌性动脉瘤破裂所致；④中毒性脑病，可有脑膜刺激征；⑤脑脓肿；⑥化脓性脑膜炎，不常见。后三种情况主要见于急性患者，尤其是金黄色葡萄球菌性心内膜炎。

六、肾脏　大多数患者有肾损害，包括：①肾动脉栓塞和肾梗死，多见于急性患者；②免疫复合物所致继发性肾小球肾炎，可致肾衰竭，常见于亚急性患者；③肾脓肿，不多见。

【实验室和其他检查】

一、常规检验

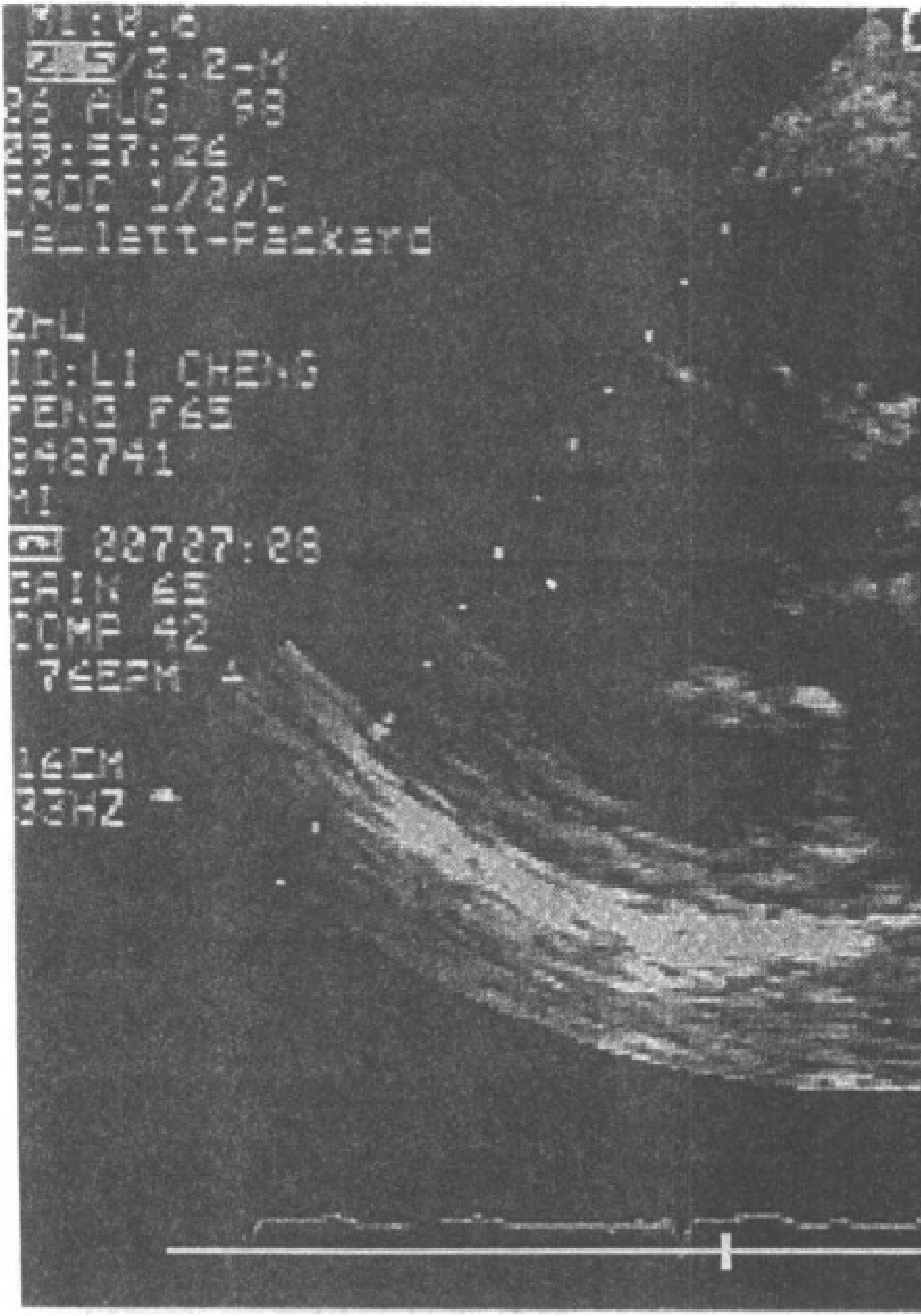
（一）尿液　常有显微镜下血尿和轻度蛋白尿。肉眼血尿提示肾梗死。红细胞管型和大量蛋白尿提示弥漫性肾小球性肾炎。

（二）血液　亚急性者正常色素型正常细胞性贫血常见，白细胞计数正常或轻度升高，分类计数轻度左移。揉耳垂后穿刺的第一滴血液涂片可见大单核细胞（"耳垂组织细胞"，为单核-吞噬细胞系统过度受刺激的表现）。急性者常有白细胞计数增高和明显核左移。血沉几乎均升高。

二、免疫学检查　25%的患者有高丙种球蛋白血症。80%的患者出现循环中免疫复合物。病程长于6周的亚急性患者中50%的类风湿因子试验阳性。血清补体降低见于弥漫性肾小球肾炎。上述异常在感染治愈后消失。

三、血培养　是诊断菌血症和感染性心内膜炎的最重要方法。在近期未接受过抗生素治疗的患者血培养阳性率可高达95%以上，其中90%以上患者的阳性结果获自入院后第一日采取的标本。对于未经治疗的亚急性患者，应在第一日间隔1小时采血1次，共3次。如次日未见细菌生长，重复采血3次后，开始抗生素治疗。已用过抗生素者，停药2～7天后采血。急性患者应在入院后3小时内，每隔1小时1次共取3个血标本后开始治疗。本病的菌血症为持续性，无需在体温升高时采血。每次取静脉血10～20ml作需氧和厌氧培养，至少应培养3周，并周期性作革兰染色涂片和次代培养。必要时培养基需补充特殊营养或采用特殊培养技术。血培养阴性率为2.5%～64%。

图3-10-1a　经胸超声心动图显示二尖瓣后叶呈团块状回声，有赘生物形成，收缩期脱向左心房



念珠菌(约
培养阴性
四、
时有肺淤
经血管造
五、
主动脉瓣
六、
食管超声
动脉栓塞
在。除非
可见的其
动脉瘤和
【诊
阳性
热伴有心
不伴栓塞

亚急性感染性心内膜炎常发生在原有心瓣膜病变或其他心脏病的基础之上，如在这些患者发现周围体征（瘀点、线状出血、Roth 点、Osler 结节和杵状指）提示本病存在，超声心动图检出赘生物对明确诊断有重要价值。

本病的临床表现涉及全身多脏器，既多样化，又缺乏特异性，需与之鉴别的疾病较多。亚急性者应与急性风湿热、系统性红斑狼疮、左房粘液瘤、淋巴瘤腹腔内感染、结核病等鉴别。急性者应与金黄色葡萄球菌、淋球菌、肺炎球菌和革兰阴性杆菌败血症鉴别。

【治疗】

一、抗微生物药物治疗 为最重的治疗措施。用药原则为：①早期应用，在连续送 3～5 次血培养（每次抽血 10ml 左右）后即可开始治疗；②充分用药，选用杀菌性抗微生物药物，大剂量和长疗程，旨在完全消灭深藏于赘生物内的致病菌；③静脉用药为主，保持高而稳定的血药浓度；④病原微生物不明时，急性者选用针对金黄色葡萄球菌、链球菌和革兰阴性杆菌均有效的广谱抗生素，亚急性者选用针对大多数链球菌（包括肠球菌）的抗生素；⑤已分离出病原微生物时，应根据致病微生物对药物的敏感程度选择抗微生物药物。有条件者应测定最小抑菌浓度（minimum inhibitory concentration，MIC）以判定致病菌对某种抗微生物药物的敏感程度，分为敏感（susceptible，S）、中介（intermediate，Ⅰ）和耐药（resistant，R），用以指导用药。目前国内较多医院采用纸片扩散法进行敏感度测定，虽不如 MIC 精确，但仍可供参考。

（一）经验治疗 在病原菌尚未培养出时，急性者采用萘夫西林（nafcillin，新青霉素Ⅲ）2g，每 4 小时静脉注射或滴注，加氨苄西林（ampicillin）2g，每 4 小时静脉注射或滴注庆大霉素（gentamycin），每日 160～240mg；亚急性者按常见致病菌的用药方案，以青霉素为主或加庆大霉素，剂量同上。

（二）已知致病微生物时的治疗

1. 对青霉素敏感的细菌（MIC＜0.1μg/ml） 草绿色链球菌、牛链球菌、肺炎球菌等多属此类。首选青霉素，400 万 U 每 6 小时静脉缓注或滴注；或用头孢曲松（ceftriaxone，头孢三嗪）肌肉注射或静脉注射，每日 2g；对青霉素过敏者可用万古霉素（vancomycin）15mg/（kg·d），分两次静脉注射。所有病例均至少用药 4 周。

2. 对青霉素的敏感性不确定者（0.1μg/ml＜MIC＜1.0μg/ml） 上列细菌或其他细菌对青霉素敏感试验测定为Ⅰ（intermediate）时，青霉素用药量应加大为 400 万 U，每 4 小时一次，同时加庆大霉素，每日 160～240mg，前者用药 4 周以上，后者一般用药不超过两周。

3. 对青霉素耐药的细菌（MIC≥1.0μg/ml） 如肠球菌族的粪链球菌等多对青霉素不敏感，青霉素的用量需高达 1800 万～3000 万 U，持续静脉滴注，或用氨苄西林 2g，每 4 小时静脉注射或滴注，加用庆大霉素 160～240mg/d，用药 4～6 周。治疗过程中酌减或撤除庆大霉素，预防其毒副作用。上述治疗效果不佳或患者不能耐受者也可改用万古霉素 1g，每 12 小时静脉滴注。

4. 金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌 ①萘夫西林或苯唑西林（oxacillin）2g，每 4 小时 1 次，静脉注射或点滴，用药 4～6 周；②如用青霉素后延迟出现皮疹，用头孢噻吩

(cephalothin)2g，每4小时1次，或头孢唑啉(先锋V)2g，每6小时1次，静脉注射或点滴，用药4～6周；③如对青霉素和头孢菌素过敏或耐甲氧西林(methicillin)菌株致病者，用万古霉素4～6周。如有严重感染播散，每一方案的初始3～5天加庆大霉素。

5. 其他细菌　用青霉素、头孢菌素或万古霉素，加或不加氨基糖苷类，用药4～6周。革兰阴性杆菌感染用氨苄西林2g，每4小时1次，或哌拉西林(peperacillin，氧哌嗪青霉素)3g，每4小时1次，或头孢噻肟(cefotaxime，头孢氨噻肟)2g，每4～6小时1次，或头孢他啶(ceftazidime，头孢羧甲噻肟)2g，每8小时1次，静脉注射或滴注，加庆大霉素160～240mg/d，静脉滴注；环丙沙星(ciprofloxacin)200mg，每12小时1次，静脉点滴也可有效。

6. 真菌感染　用静脉滴注两性霉素B，首日1mg，之后每日递增3～5mg，直至25～30mg/d。应注意两性霉素B的毒副作用。两性霉素B用够疗程后口服氟胞嘧啶100～150mg/(kg·d)，每6小时一次，用药数月。

二、外科治疗　人工瓣膜置换术的适应证为：①严重瓣膜反流致心力衰竭。②真菌性心内膜炎。③虽充分使用抗微生物药物，血培养持续阳性或反复复发。④虽充分抗微生物药物治疗，仍反复发作大动脉栓塞，超声检查证实有赘生物(≥10mm)。⑤主动脉瓣受累致房室阻滞。心肌或瓣环脓肿需手术引流。⑥手术关闭动脉导管未闭或室间隔缺损为治疗其并发的顽固性心内膜炎的重要措施。

【预后】　未治疗的急性患者几乎均在4周内死亡。亚急性者的自然史一般≥6个月。预后不良因素中以心力衰竭最为严重，其他包括主动脉瓣损害、肾衰竭、由革兰阴性杆菌或真菌致病、瓣环或心肌脓肿、老年等。死亡原因为心力衰竭、肾衰竭、栓塞、细菌性动脉瘤破裂和严重感染。除由耐药革兰阴性杆菌和真菌所致者外，大多数患者可获细菌学治愈。但本病的近期和远期病死率仍较高，治愈后的5年存活率仅60%～70%。10%在治疗后数月或数年内再次发病。

【预防】　有易患因素(人工瓣膜置换术后、感染性心内膜炎史、体-肺循环分流术后、心脏瓣膜病和先天性心血管病)的患者，接受可因出血或明显创伤而致暂时性菌血症的手术和器械操作时，应予预防感染性心内膜炎的措施。

一、口腔、上呼吸道手术或操作　预防药物应针对草绿色链球菌：①术前1小时口服阿莫西林(amoxicillin，羟氨苄青霉素)3.0g，6小时后再服1.5g；对青霉素过敏者，术前2小时口服琥乙红霉素(erythromycin ethyl succinate)800mg或依托红霉素(erythromycin estolate)1.0g，6小时后再服半量；也可术前1小时口服克林霉素(clindamycin，氯洁霉素)300mg，6小时后服150mg。②不能口服药物者，术前30分钟肌肉或静脉注射氨苄西林2g，6小时后注射1g；对青霉素过敏者，术前30分钟静脉点滴克林霉素300mg，6小时后150mg。③有主张对高危者(如人工瓣膜置换术后，体-肺循环分流术后、感染性心内膜炎史)，术前30分钟静脉或肌肉注射氨苄西林2g，加庆大霉素1.5mg/kg(不超过80mg)静脉点滴或肌肉注射，6小时后口服阿莫西林1.5g或8小时后重复以上注射用药；对青霉素过敏者，术前1小时内静脉点滴万古霉素，不重复用药。

二、泌尿、生殖和消化道手术或操作　预防用药针对肠球菌：①用药同上述③，但

对青霉素过敏者，除万古霉素外，还需在术前1小时加用庆大霉素1.5mg/kg(不超过80mg)静脉点滴或肌肉注射，8小时后可重复用药一次。②低危患者小手术时，术前1小时口服阿莫西林3.0g，6小时后再服1.5g。

第二节　人工瓣膜和静脉药瘾者心内膜炎

一、人工瓣膜心内膜炎(prothetic valve endocarditis)　发生于人工瓣膜置换术后60天以内者为早期人工瓣膜心内膜炎，60天以后发生者为晚期人工瓣膜心内膜炎。早期者，致病菌约1/2为葡萄球菌；表皮葡萄球菌明显多于金黄色葡萄球菌；其次为革兰阴性杆菌和真菌。晚期者以链球菌最常见，其中以草绿色链球菌为主；其次为葡萄球菌，以表皮葡萄球菌多见；其他有革兰阴性杆菌和真菌。除赘生物形成外，常致人工瓣膜部分破裂、瓣周漏、瓣环周围组织和心肌脓肿。最常累及主动脉瓣。早期者常为急性暴发性病程，晚期以亚急性表现常见。术后发热、出现新杂音、脾大或周围栓塞征，血培养同一种细菌阳性结果至少2次，可诊断本病。预后不良，早期与晚期者的病死率分别为40%～80%和20%～40%。

本病难以治愈。应在自体瓣膜心内膜炎用药基础上，将疗程延长为6～8周。任一用药方案均应加庆大霉素。对耐甲氧西林的表皮葡萄球菌致病者，应用万古霉素15mg/kg，每12小时1次，静脉点滴。加利福平(rifampin)300mg，每8小时1次，口服，用药6～8周，开始的2周加庆大霉素。有瓣膜再置换术的适应证者，应早期手术。明确适应证为：①因瓣膜功能不全致中至重度心力衰竭；②真菌感染；③充分抗生素治疗后持续有菌血症；④急性瓣膜阻塞；⑤X线透视发现人工瓣膜不稳定；⑥新发生的心脏传导阻滞。

二、静脉药瘾者心内膜炎(endocarditis in intravenous drug abusers)　多见于年轻男性。致病菌最常来源于皮肤，药物污染所致者较少见。主要致病菌为金黄色葡萄球菌，其次为链球菌、革兰阴性杆菌和真菌。大多累及正常心瓣膜，三尖瓣受累占50%以上，其次为主动脉瓣和二尖瓣。急性发病者多见，常伴有转移性感染灶。X线可见肺部多处小片状浸润阴影，是由三尖瓣或肺动脉瓣赘生物所致的脓毒性肺栓塞。三尖瓣受累的杂音可缺如。亚急性表现多见于有感染性心内膜炎史者。

年轻伴右心金黄色葡萄球菌感染者病死率<5%。左侧心瓣膜(尤其主动脉瓣)受累、革兰阴性杆菌或真菌感染者预后不良。对甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌所致右心感染，用萘夫西林或苯唑西林2g，每4小时1次，静脉注射或点滴，加妥布霉素(tobramycin)1mg/kg，每8小时1次，静脉点滴，用药2周。其余用药选择与方案同自体瓣膜心内膜炎的治疗。

(胡大一)

第十一章　心肌疾病

心肌疾病是指除心脏瓣膜病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压心脏病、肺源性心脏病和先天性心血管病以外的以心肌病变为主要表现的一组疾病，其中的心肌病以前被定义为“原因不明的心肌疾病”，以便与特异性心肌疾病(原因已知)相区别。近年，随着对病因学和发病学的逐步深入理解，使心肌病与特异性心肌病之间的界限变得模糊起来。

WHO/ISFC 工作组 1996 年公布了 1995 年专家委员会关于心肌病定义及分类的报告。心肌病是指伴有心肌功能障碍的心肌疾病。其分类包括扩张型心肌病、肥厚型心肌病、限制型心肌病和致心律失常型右室心肌病，共分四型。未分类心肌病仍保留，并将特异性心肌疾病(specific heart muscle disease)改称特异性心肌病(specific cardiomyopathy)。且就心肌病的定义及分类加以说明(表 3-11-1)。

克山病(地方性心肌病)曾经在我国暴发流行，且有其特点。列入特异性心肌病内介绍。心肌炎是以心肌炎症为主的心肌疾病，与心肌病的关系密切，将另节论述。

表 3-11-1　心肌病的定义和分类(1995 年 WHO/ISFC)

1. 心肌病的定义：伴有心功能障碍的心肌疾病
2. 心肌病分类：根据病理生理、病因学和发病因素把心肌病分为四种病态
   1)扩张型心肌病(DCM)：左心室或双心室扩张，有收缩障碍
   2)肥厚型心肌病(HCM)：左心室或双心室肥厚，通常伴有非对称性中隔肥厚
   3)限制型心肌病(RCM)：收缩正常，心壁不厚，单或双心室舒张功能低下及扩张容积减小
   4)致心律失常型右室心肌病(ARVD/C)：右心室进行性纤维脂肪变

第一节　心肌病(原发性)

据统计，在住院患者中，心肌病可占心血管病的 0.6%～4.3%，近年心肌病有增加趋势。在心血管病的尸体解剖中心肌病占 0.11%。

扩张型心肌病

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy，DCM) 主要特征是一侧或双侧心腔扩大，心肌收缩期泵功能障碍，产生充血性心力衰竭，以往被称为充血性心肌病。本病常伴有心律失常，病死率较高，男多于女(2.5∶1)，发病率为 5～10/10 万。

【病因】 病因尚不完全清楚，除特发性、家族遗传性外，近年认为病毒感染是其重要原因，病毒对心肌的直接损伤，或体液、细胞免疫反应所致心肌炎可导致和诱发扩张

型心肌病。此外，围生期、酒精中毒、抗肿瘤药、代谢异常等多因素亦可引起本病。

【病理】 以心腔扩张为主，肉眼可见心室扩张，室壁多变薄，纤维瘢痕形成，且常伴有附壁血栓。瓣膜、冠状动脉多无改变。组织学为非特异性心肌细胞肥大、变性，特别是程度不同的纤维化等病变混合存在。

【临床表现】 起病缓慢，多在临床症状明显时才就诊，如有气急，甚至端坐呼吸，浮肿和肝大等充血性心力衰竭的症状和体征时，才被诊断。部分患者可发生栓塞或猝死。主要体征为心脏扩大，75%的病例可听到第三或第四心音呈奔马律。常合并各种类型的心律失常。

【实验室和其它检查】

一、胸部X线检查 心影明显增大，心胸比>50%，肺淤血。

二、心电图 可见多种心电异常如心房颤动，传导阻滞等各种心律失常。其他尚有ST-T改变，低电压，R波减低，少数可见病理性Q波（图3-11-1C），多是心肌广泛纤维化的结果，但需与心肌梗死相鉴别。

三、心音图 可见第三心音和（或）第四心音及肺动脉瓣区第二心音增强，这些均为血流动力学改变的反映。有时可在心尖区或三尖瓣区记录到全收缩期杂音，是因相应瓣膜环扩大而使相应二尖瓣或三尖瓣关闭不全所致，需与风湿性心脏瓣膜病鉴别。

四、超声心动图 心脏四腔均增大而以左侧增大为著，左心室流出道也扩大，室间隔、左心室后壁运动减弱（图3-11-1A、B），提示心肌收缩力下降。二尖瓣本身无变化，但前叶舒张期活动振幅降低，瓣口开放极小，呈钻石样双峰图形。

五、心导管检查和心血管造影 可见左心室舒张末期压、左心房压和肺毛细血管楔压增高，心搏量、心脏指数减低。心室造影可见左心室扩大，弥漫性室壁运动减弱，心室射血分数低下。冠状动脉造影多无异常，有助于与冠状动脉性心脏病的鉴别。

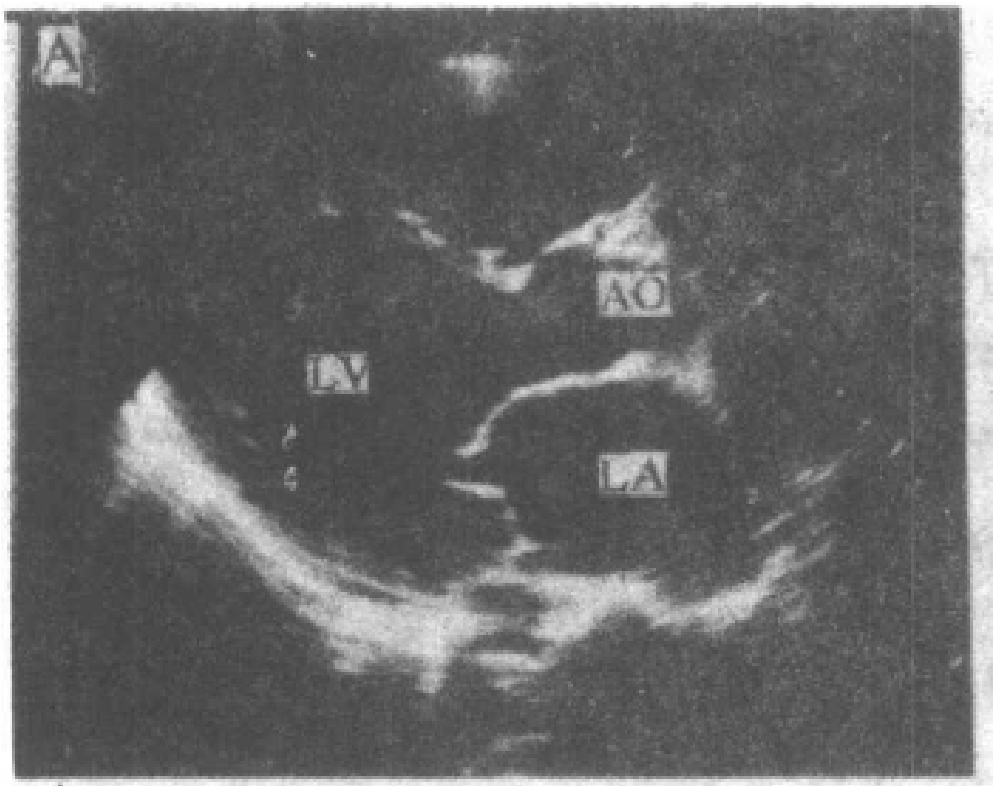
六、心内膜心肌活检 可见心肌细胞肥大、变性、间质纤维化等（图3-11-1D），虽缺乏特异性，但有时可用于病变程度及预后评价的参考。

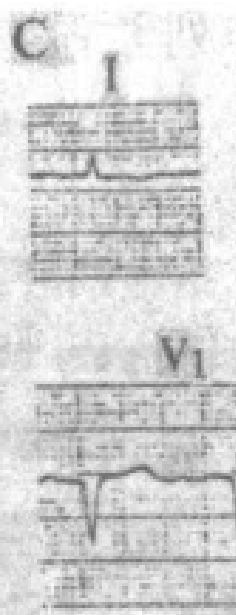
七、心脏放射性核素检查 核素血池扫描可见舒张末期和收缩末期左心室容积大，心搏量降低；核素心肌显影表现为灶性散在性放射性减低。

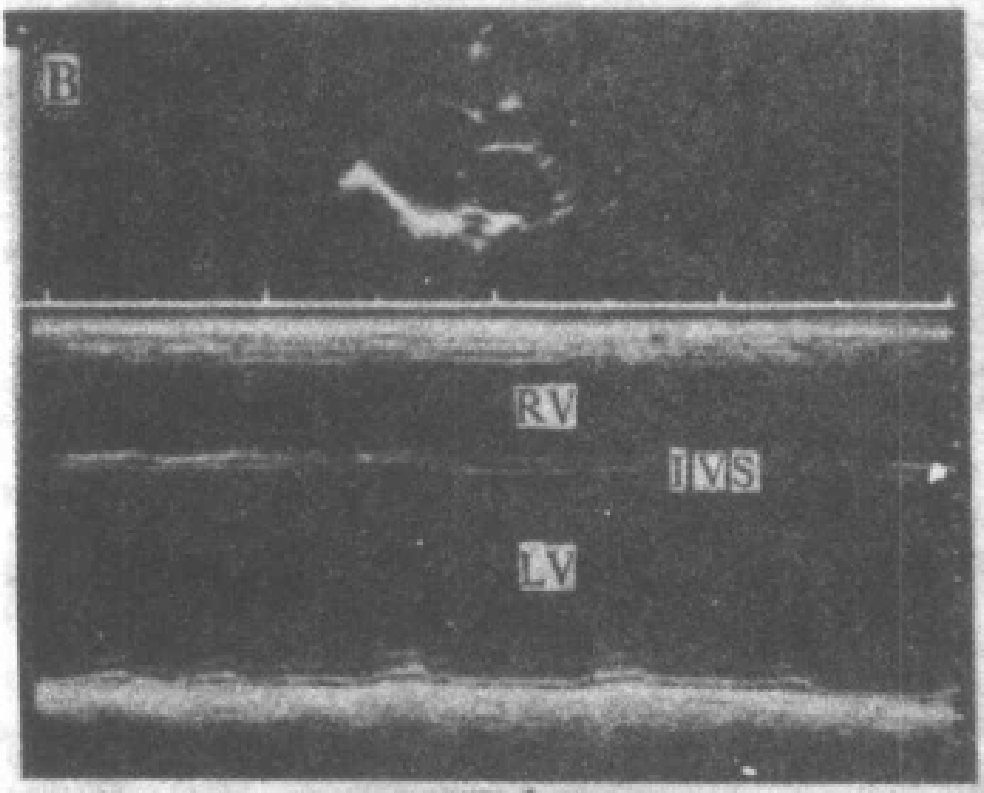
【诊断与鉴别诊断】 本病缺乏特异性诊断指标，临床上看到心脏增大、心律失常和充血性心力衰竭的患者时，如超声心动图证实有心腔扩大与心脏弥漫性搏动减弱，即应考虑有本病的可能，但应除外各种病因明确的器质性心脏病，如急性病毒性心肌炎、风湿性心脏瓣膜病、冠心病、先天性心血管病及各种继发性心肌病等后才可确立诊断。

【治疗和预后】 本病的病程长短不等，充血性心力衰竭的出现频度较高，预后不良。死亡原因多为心力衰竭和严重心律失常。一般认为症状出现后5年的存活率在40%，10年存活率在22%左右。因本病原因未明，尚无特殊的治疗方法。目前治疗原则是针对充血性心力衰竭和各种心律失常。一般是限制体力活动，低盐饮食，应用洋地黄和利尿剂。但本病较易发生洋地黄中毒，故应慎用。

近年，在洋地黄、利尿剂治疗的同时，选用β受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、血管扩张剂及血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂等，从小剂量开始，视症状、体征调整用量，长期口服。这样不但能控制心衰而且还能延长存活时间，可把5年存活率增至70%。对一些









重症晚期患
搏器，选用
血压、糖尿
的方法已得
活率和预后

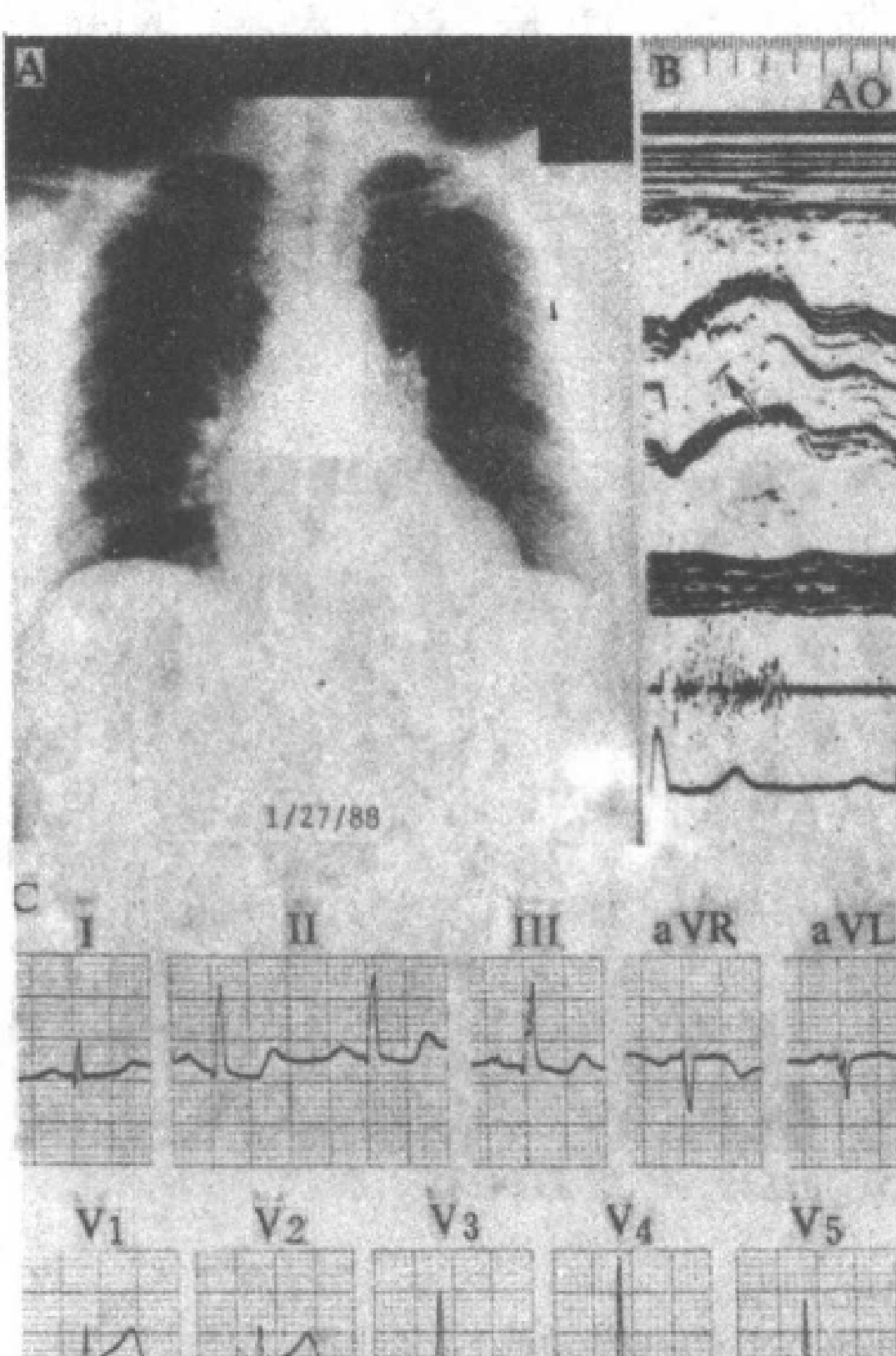
肥厚型
腔变小为特
左心室流出
主动脉瓣下
hypertrophi

【病因】
节收缩蛋白
认为儿茶酚

【病理】
为不均等的
ASH)，亦

3/27/85 A.M. 57 y.o. M

组织学特征为心肌细胞肥大，形态特异，排列紊乱。左心室间隔部的心肌细胞尤其如此（图 3-11-2D）。



超声心动图
收缩期向前

【临床表现】

心悸、胸痛、劳力性
至神志丧失等。体
在胸骨左缘第3～
音。目前认为产生
外，主要是由于收
室间隔使狭窄更为
闭不全。胸骨左缘
瓣膜器质性狭窄所
度的因素，均可使
缩力下降或使左心
使左心室容量减少

【实验室和其

一、胸部X线检查 心影增大多不明显，如有心衰则心影明显增大(图3-11-2A)。

二、心电图 最常见的表现为左心室肥大，ST-T改变，常有以V_3、V_4为中心的巨大倒置T波。病理性Q波在Ⅱ、Ⅲ、aVF、aVL或V_4、V_5上的出现为本病的一个特征(图3-11-2C)，有时在V_1可见R波增高，R/S比增大。此外，室内传导阻滞和期前收缩亦常见。APH型患者可在心前区导联出现巨大的倒置T波。

左心室舒张期顺应性下降，因而心房收缩增强，心尖搏动图可见a波增高；心音图可见第四心音；有流出道梗阻者颈动脉搏动可呈双峰型。

三、超声心动图 对本病的诊断有重要意义。可显示室间隔的非对称性肥厚，舒张期室间隔的厚度与后壁之比≥1.3，间隔运动低下。有梗阻的病例可见室间隔流出道部分向左心室内突出，二尖瓣前叶在收缩期向前方运动(systolic anterior motion，SAM)，主动脉瓣在收缩期呈半开放状态(图3-11-2B)。

四、心导管检查和心血管造影 左心室舒张末期压上升。有梗阻者在左心室腔与流出道间有压差，>20mmHg，Brockenbrough现象阳性(即在有完全代偿间歇的室性期前收缩时，期前收缩后的心搏增强，心室内压上升，但同时由于收缩力增强梗阻亦加重，所以主动脉内压反而降低)。此现象为梗阻性肥厚型心肌病的特异表现，而在主动脉瓣狭窄病例则主动脉压与左心室心内压成正比上升。心室造影显示左心室腔变形，呈香蕉状、舌状、纺锤状(心尖部肥厚时)。冠状动脉造影多无异常。

五、心内膜心肌活检 心肌细胞畸形肥大，排列紊乱(图3-11-2D)有助于诊断。

【诊断和鉴别诊断】 对临床或心电图表现类似冠心病的患者，如患者较年轻，诊断冠心病依据不充分又不能用其他心脏病来解释，则应想到本病的可能。结合心电图、超声心动图及心导管检查作出诊断。如有阳性家族史(猝死，心脏增大等)更有助于诊断。

本病通过超声心动图、心血管造影及心内膜心肌活检可与高血压心脏病、冠心病、先天性心血管病、主动脉瓣狭窄等相鉴别。

【治疗和预后】 本病的预后因人而异，可从无症状到心力衰竭、猝死。一般成人病例10年存活率为80%，小儿病例为50%。成人死亡多为猝死，而小儿则多为心力衰竭，其次为猝死。猝死在有阳性家族史的青少年中尤其多发。猝死原因多为室性心律失常，特别是室颤等。本病的治疗原则为弛缓肥厚的心肌，防止心动过速及维持正常窦性心律，减轻左心室流出道狭窄和抗室性心律失常。目前主张应用β受体阻滞剂及钙通道阻滞剂治疗。对重症梗阻性患者可作介入或手术治疗，植入DDD型起搏器、消融或切除肥厚的室间隔心肌。

近年发现，有些肥厚型心肌病患者，随年龄增长，逐渐呈扩张型心肌病的症状与体征者，称为肥厚型心肌病的扩张型心肌病相(HCM with DCM like features)。对此用扩张型心肌病伴有心力衰竭时的治疗措施进行治疗。

对患者进行生活指导，提醒患者避免激烈运动、持重或屏气等，减少猝死的发生。本病进展缓慢，应长期随访，并对其直系亲属进行心电图、超声心动图等检查，以便早期发现家族中的其他HCM患者。

限制型心肌病

限制型心肌病(restrictive cardiomyopathy，RCM)主要特征是心室的舒张充盈受

阻。以心脏间质纤维化增生(increased interstitial fibrosis)为其主要病理变化,即心内膜及心内膜下有数毫米的纤维性增厚,心室内膜硬化,扩张明显受限。本病可为特发性或与其他疾病如淀粉样变性,伴有或不伴有嗜酸粒细胞增多症的心内膜心肌疾病并存。多见于热带和温带地区,我国仅有散发病例。以发热、全身倦怠为初始症状,白细胞增多,特别是嗜酸性粒细胞增多较为特殊。以后逐渐出现心悸、呼吸困难、浮肿、肝大、颈静脉怒张、腹水等心力衰竭症状。其表现酷似缩窄性心包炎,有人称之为缩窄性心内膜炎。

心电图呈窦性心动过速,心房肥大,T 波低平或倒置。心导管检查示舒张期心室压力曲线呈现早期下陷,晚期高原波形,与缩窄性心包炎的表现相类似。左心室造影可见心内膜肥厚及心室腔缩小,心尖部钝角化。活检可见心内膜增厚和心内膜下心肌纤维化。需与缩窄性心包炎鉴别。心室腔狭小,变形和嗜酸性粒细胞的增多,心包无钙化而内膜可有钙化等有助于本病诊断。本病还应与肥厚型心肌病的扩张型心肌病相及轻症冠心病鉴别。与一些有心脏广泛纤维化的疾病如系统性硬化症、糖尿病、酒精中毒等特异性心肌病鉴别。

本病预后较差,只能对症治疗。心力衰竭对常规治疗反应不佳,往往成为难治性心力衰竭。糖皮质激素治疗也常无效。栓塞并发症较多,可考虑使用抗凝药物。近年用手术剥离增厚的心内膜,收到较好效果。肝硬化出现前可作心脏移植。

致心律失常型右室心肌病

致心律失常型右室心肌病(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC)旧称致心律失常右室发育不良(arrhythmogenic right ventricular dysplasia, ARVD),现以 ARVD/C 表示。其特征为右心室心肌被进行性纤维脂肪组织所置换,起初为局灶性,逐渐呈全心弥漫性受累。有时左心室亦可受累,而间隔相对很少受累。常为家族性发病,系常染色体显性遗传。临床常表现为心律失常、右心扩大和猝死。

根据心律失常、右心扩大,应控制室性心律失常。鉴于室壁心肌菲薄,不宜作心内膜心肌活检和消融治疗,高危患者可植入埋藏式自动心脏复律除颤器(implantable cardioverter and defibrillator, ICD)。

未分类心肌病

未分类心肌病(unclassified cardiomyopathies, UCM)是指不适合归类于上述类型的心肌病(如弹性纤维增生症、非致密性心肌病、心室扩张甚轻而收缩功能减弱、线粒体受累)。

某些疾病可以出现几种类型心肌病的特征(如淀粉样变性、原发性高血压)。已认识到心律失常和传导系统疾病可能是心肌疾病的原因,但现在尚未将其列为心肌病范畴。

第二节　特异性心肌病

特异性心肌病(specific cardiomyopathies)是指病因明确或与系统疾病相关的心肌

疾病。这些病以前称为特异性心肌疾病(specific heart disease)。

特异性心肌病,包括缺血性心肌病、瓣膜性心肌病、高血压心肌病(有左心室肥大伴扩张型或限制型心肌病心力衰竭的特点)、炎症性心肌病(有特异性自身免疫性及感染性)、代谢性心肌病(如糖原贮积症、糖脂质变性、淀粉样变性等)、内分泌性心肌病(如甲状腺功能亢进或减退)、全身疾病所致(结缔组织病、白血病等)、肌营养不良、神经肌肉病变、过敏及中毒反应(乙醇、儿茶酚胺、蒽环类药物、照射等)、围生期心肌病等。

多数特异性心肌病有心室扩张和因心肌病变所产生的各种心律失常或传导障碍,其临床表现类似扩张型心肌病。但淀粉样变性心肌病可类似限制型心肌病,而糖原贮积症类似肥厚型心肌病。

本节重点介绍酒精性心肌病、围生期心肌病和药物中毒性心肌病及克山病(地方性心肌病)。

酒精性心肌病

长期且每日大量饮酒,可呈现酷似扩张型心肌病的表现,称为酒精性心肌病(alcoholic cardiomyopathy)。目前多数学者认为乙醇可引起心肌病变。病理改变为心肌细胞及间质水肿和纤维化,线粒体变性等。临床表现与扩张型心肌病相似。X线示心影扩大,心胸比 >55%、心电图左心室肥大较多见,可有心房颤动或频发性期前收缩。超声心动图或左心室造影示心室腔扩大,射血分数降低。如能排除其它心脏病,且有大量饮酒史(纯乙醇量约 125ml/d,即每日啤酒约 4 瓶或白酒 150g),持续 10 年以上即应考虑本病。本病一经诊断,戒酒和治疗即可奏效。但不能长期持续戒酒者预后不良。同时应注意常合并的肝、脑酒精中毒病的诊治。

围生期心肌病

围生期心肌病可以在围生期首次出现,可能是一组多因素(heterogeneous)疾病。既往无心脏病的妊娠末期或产后(通常 2~20 周)女性,出现呼吸困难、血痰、肝大、浮肿等心力衰竭症状,类似扩张型心肌病者称为围生期心肌病(peripartal cardiomyopathy)。可有心室扩大,附壁血栓。本病的特点之一是体循环或肺循环栓塞的出现频率较高。本病约在每 1300~4000 次分娩中发生 1 例。也有人认为本病由于妊娠分娩使原有隐匿的心肌病显现出临床症状,故也有将之归入原发性心肌病的范畴。本病多发生在 30 岁左右的经产妇。如能早期诊断、及时治疗,一般预后良好。安静、增加营养、服用维生素类药物十分重要。针对心力衰竭,可使用洋地黄、利尿剂和血管扩张剂等。对有栓塞的病例应使用抗凝剂。应采取避孕或绝育措施预防复发。

药物性心肌病

近年,因使用阿霉素等抗癌药物、三环类抗抑郁药和其他药物等,而发生药物性心肌病(drug-induced cardiomyopathy)者日益增加。其临床表现为心律失常,室内传导阻滞,ST-T 改变,慢性心功能不全等,类似扩张型心肌病或非梗阻性肥厚型心肌病的症状和体征。这类心肌病的发生,应在用药期间定期体检或用辅酶 Q_{10} 预防发病,做到早期

诊治。

克山病(地方性心肌病)

克山病(Keshan disease,KD)亦称地方性心肌病(endemic cardiomyopathy,ECD)。本病是在中国发现的一种原因不明的心肌病。1935 年在黑龙江省克山县发现此病,因而命名为克山病。70 年代末急性克山病的发病率已由建国初期的 52/10 万下降到 0.3/10 万。1980 年农村改革开放后,本病已戏剧性地消失了。

【流行病学】 克山病的发病呈明显的地区性、时间性和人群性。本病主要发生在我国由东北到西南的一条过渡地带上,即黑、吉、辽、蒙、晋、冀、鲁、豫、陕、甘、川、滇、藏、黔、鄂等 15 个省、自治区的 309 个县、旗。

本病在时间分布上有明显的多发年和多发季节。多发年常受自然因素和社会经济因素影响。急性多发生在东北和西北地区的冬季,而亚急性多发生在西南和华东地区的夏季。

克山病在人群分布上的明显特点是,主要发生在自产自给的农业人口,特别是贫困农业户中的育龄妇女和断奶后学龄前的儿童。育龄妇女发病比同年龄组的男性多 5 倍以上,而乳儿几乎不发病。在病区生活的非农业人口,如林业、矿业、铁路、驻军等未见发病。

数年前云南病区农村诊断出许多成年扩张型心肌病,从流行病学分析和临床病理讨论,认为仍诊断为慢型克山病为宜。推测或系当年克山病流行时期的潜在型儿童患者,经过 30 余年,随着年龄增长和生活习惯的改变,而呈慢性克山病表现。

【病理】 克山病的主要病变是心肌实质的变性、坏死和纤维化交织在一起。心脏呈肌原性普遍扩张,心壁通常不增厚。20%的患者可见附壁血栓及肺、脑、肾、末梢血管的栓塞。光镜可见心肌变性和坏死。心肌变性呈弥漫性,坏死呈灶状分布。病变通常以左心室及室间隔部为重,右心室较轻。电镜主要表现为线粒体肿胀、增生和嵴及肌原纤维破坏。

【病因】 克山病的病因目前尚不清楚,可分为生物地球化学病因和生物病因。

克山病全部发生在低硒地带,患者头发和血液中的硒明显低于非病区居民,而口服亚硒酸钠可以预防克山病的发生,说明硒与克山病的发生有关。但鉴于病区虽然普遍低硒,而发病仅占居民的一小部分,且缺硒不能解释克山病的年度和季节多发,所以还应考虑克山病的发生除低硒外尚有多种其他因素参与的可能。

生物病因学说认为,克山病可能是由病毒,尤其是肠道病毒感染或食物真菌毒素中毒引起。

【临床表现】 根据心脏功能状态,临床上将克山病分为急性、亚急性、慢型和潜在型。前三者为心功能失代偿型,后者为代偿型。急性表现为急性心功能不全,常合并心源性休克和严重心律失常。亚急性主要发生在儿童,以全身浮肿和充血性心力衰竭为主。慢性可逐渐发生,也可由急性或亚急性过渡而来,主要表现为慢性充血性心力衰竭。潜在型心功能良好,多无自觉症状,偶有心律失常和心电图改变。

【实验室和其它检查】

一、X线检查、心电图检查、超声心动图检查 主要表现均与扩张型心肌病类似，为非特异性改变。

二、化验检查 急性克山病患者血清AST、CK及LDH活性增高。慢性患者AST/ALT<1，而急型患者>1，说明前者为肝淤血所致，后者以心肌损伤为主。急性患者可有白细胞增多及血沉加快。

【诊断和鉴别诊断】 根据克山病的流行病学特点，即地区、时间、人群发病特点，结合心脏扩大、心律失常、奔马律等体征和心功能不全程度，以及X线、心电图、超声心动图检查和心血管造影等，可诊断各型克山病，并可与风湿性心脏瓣膜病、先天性心血管病、冠心病、高血压心脏病、心包疾病和扩张型心肌病等鉴别。

【治疗】

一、急性型 “早期发现，早期确诊，就地早治疗”（三早）。用大量维生素C（每次5～10g）静脉推注，2小时后重复一次。用5%～10%的葡萄糖液（200ml）等静脉滴注，均有良好疗效。如治疗后6小时血压仍不回升，可用多巴胺、酚妥拉明等静脉滴注。

二、亚急性及慢性 应在病区开展家庭病床治疗。治疗主要针对充血性心力衰竭（参照扩张型心肌病治疗）。洋地黄可谨慎长期服用。

三、潜在型 不需治疗，定期体检，进行生活指导。

【预后】 急性如能早期就地合理抢救，临床治愈率可达85%以上，约20%可能转为慢性，死亡多为心源性休克或猝死。

慢性、亚急性患者心脏明显增大且有严重心律失常者预后较差。两型的5年存活率70年代为40%左右，但近年由于治疗方法的改进，5年存活率明显延长，但10年存活率仍较低。半数左右的患者死于难治性心力衰竭，其次为猝死。

【预防】 在病区建立和健全防治机构，培训农村医师，进行长年综合预防，口服亚硒酸钠（Na_2SeO_3）片对预防本病有效。通常每10天口服一次，成人每次4mg。脱贫致富，提高生活水平，乃是最根本的预防对策。

第三节 心 肌 炎

心肌炎（myocarditis）指心肌本身的炎性病变，在尸检中出现率约为4%～10%。近年来由于风湿热和白喉等所致心肌炎逐渐减少，原因不明，即所谓特发性心肌炎相对增多，其病因现在多认为是病毒感染所致。如Fiedler心肌炎认为是柯萨奇B组病毒所致的暴发型心肌炎。近年，病毒性心肌炎（VMC）与DCM之间的关系引人注目。心肌炎病毒，如某些肠道病毒，不但能引起动物VMC，而且能导致动物DCM样改变。

【病因】 感染性心肌疾病中最主要的是病毒性心肌炎（柯萨奇A、B，ECHO，脊髓灰质炎，流感和HIV病毒等），约占心肌炎的半数，其它还有细菌（如白喉等）、真菌和原虫等。另外，药物、毒物反应或中毒、放射线照射和某些全身性疾病所致的心肌损害，如系统性红斑狼疮、皮肌炎、结节病等均可导致心肌炎症性改变，本节主要介绍病毒性心肌炎。

病毒作用于心肌的方式有：病毒直接侵犯心肌及心肌内小血管；由免疫机制产生的

心肌损伤等。

【病理】 急性病毒性心肌炎的组织学特征为，心肌细胞的融解，间质水肿、炎细胞浸润等。心内膜心肌活检能直接提供心肌病变的证据。

【临床表现和诊断】 病毒性心肌炎患者约半数于发病前1～3周有病毒感染前驱症状，如发热，全身倦怠感，即所谓"感冒"样症状或恶心、呕吐等消化道症状。然后出现心悸、胸痛、呼吸困难、浮肿甚至Adams-Stokes综合征。体检可见与发热程度不平行的心动过速，各种心律失常，可听到第三心音或杂音。或有颈静脉怒张、肺部啰音、肝大等心力衰竭体征。重症可出现心源性休克。胸部X线检查可见心影扩大或正常。心电图可见ST-T改变，R波降低，病理性Q波和各种心律失常，特别是房室传导阻滞，室性期前收缩等。如合并有心包炎可有ST段上升，需与心肌梗死鉴别。超声心动图检查可示左心室壁弥漫性(或局限性)收缩幅度减低，还可有左心室增大等。血清学检查CK、AST、LDH增高，血沉加快，白细胞增多，C反应蛋白增加等有助于诊断。血清病毒中和抗体、血凝抑制抗体或补体结合抗体需反复测定。发病后3周间的两次血清抗体滴定度呈四倍增高，外周血检出肠道病毒核酸，以及血清中特异型IgM 1:32以上阳性等均是一些可能但不是肯定的病因诊断指标。反复进行心内膜心肌活检有助于本病的诊断、病情和预后判断。但病毒感染心肌的确诊有赖于心内膜、心肌或心包组织内病毒、病毒抗原或病毒基因片段的检出。

【治疗和预后】 急性心肌炎患者应安静卧床及补充营养，通常症状在数周内即可消失，而完全恢复。心电图恢复正常需要几个月。一般死亡原因多为严重心律失常和心功能不全。治疗主要是针对心力衰竭，使用利尿剂、血管扩张剂、血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂。完全性房室传导阻滞可考虑使用临时性起搏器。目前不主张早期使用糖皮质激素，但对有房室传导阻滞、难治性心力衰竭、重症患者或考虑有自身免疫的情况下则可慎用。患病时过劳或睡眠不足等，可使病情急剧恶化甚至死亡。急性期目前定为3个月，3个月后少数未能完全恢复者转为慢性病程，可见心脏增大、心电图异常、心功能低下，而常难与扩张型心肌病(DCM)鉴别，或易发展为DCM。血清学证实，柯萨奇B组病毒感染的心肌炎患者长期随访，约10%最终演变为DCM。

(于维汉)

第十二章　心包疾病

心包由脏层与壁层组成，二者之间为心包腔，呈封闭囊袋状。心包腔内含少量（约30ml）液体，起润滑作用。

心包疾病可分为急性心包炎（伴或不伴心包积液）、慢性心包积液、粘连性心包炎、亚急性渗出性缩窄性心包炎、慢性缩窄性心包炎等。临床上以急性心包炎和慢性缩窄性心包炎为最常见。据国内临床资料统计，心包疾病约占心脏疾病住院患者的1.5%～5.9%。

第一节　急性心包炎

急性心包炎为心包脏层和壁层的急性炎症，可由细菌、病毒、自身免疫、物理、化学等因素引起。心包炎常是某种疾病表现的一部分或为其并发症，故常被原发疾病所掩盖，其实际发生率可能远较被临床诊断者为高。

【病因】 急性心包炎病因见表3-12-1。过去常见病因为风湿热、结核及细菌感染。近年来，病毒感染、肿瘤及心肌梗死性心包炎发病率明显增多。

表3-12-1　急性心包炎的病因

1. 急性非特异性
2. 感染：病毒、细菌、真菌、寄生虫、立克次体
3. 自身免疫：风湿热及其他结缔组织疾病，如系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎、类风湿关节炎；心肌梗死后综合征、心包切开后综合征及药物性如肼屈嗪、普鲁卡因胺等
4. 肿瘤：原发性、继发性
5. 代谢疾病：尿毒症、痛风
6. 物理因素：外伤、放射性
7. 邻近器官疾病：急性心肌梗死、胸膜炎、主动脉夹层、肺梗死

【病理】 根据病理变化，急性心包炎可以分为纤维蛋白性和渗出性二种。在急性期，心包壁层和脏层上有纤维蛋白、白细胞及少许内皮细胞的渗出。此时尚无明显液体积聚，为纤维蛋白性心包炎；随后如液体增加，则转变为渗出性心包炎，常为浆液纤维蛋白性，液体量可由100ml至2～3L不等，多为黄而清的液体，偶可混浊不清或呈血性。积液一般在数周至数月内吸收，但可伴随发生壁层与脏层的粘连、增厚及缩窄。液体也可在较短时间内大量积聚引起心脏压塞。急性心包炎时，心外膜下心肌有不同程度的炎性变化，如范围较广可称为心肌心包炎。此外，炎症也可累及纵隔、横膈和胸膜。

【病理生理】 正常时心包腔平均压力接近于零或低于大气压。急性纤维蛋白性心包炎或少量积液不致引起心包内压力升高，故不影响血流动力学。但如液体迅速增多，

心包无法伸展以适应其容量的变化，使心包内压力急骤上升，即可引起心脏受压，导致心室舒张期充盈受阻，并使周围静脉压升高，最终使心排血量降低，血压下降，构成急性心脏压塞的临床表现。

【临床表现】

一、纤维蛋白性心包炎

（一）症状　心前区疼痛为主要症状，如急性非特异性心包炎及感染性心包炎；缓慢发展的结核性或肿瘤性心包炎疼痛症状可能不明显。疼痛性质可尖锐，与呼吸运动有关，常因咳嗽、深呼吸或变换体位而加重；位于心前区，可放射到颈部、左肩、左臂及左肩胛骨，也可达上腹部；疼痛也可呈压榨样，位于胸骨后。本病所致的心前区疼痛可能与心肌梗死疼痛类似，需注意鉴别。

（二）体征　心包摩擦音是纤维蛋白性心包炎的典型体征，因炎症而变得粗糙的壁层与脏层在心脏活动时相互摩擦而发生，呈抓刮样粗糙音，与心音的发生无相关性，往往盖过心音又较心音更接近耳边；典型的摩擦音可听到与心房收缩、心室收缩和心室舒张相一致的三个成分，但多数仅为大致与心室收缩、舒张相一致的双相性摩擦音；多位于心前区，以胸骨左缘第3、4肋间最为明显；坐位时身体前倾、深吸气或将听诊器胸件加压更容易听到。心包摩擦音可持续数小时或持续数天、数周；当积液增多将二层心包分开时，摩擦音即消失，但如有部分心包粘连则仍可闻及。心前区听到心包摩擦音就可作出心包炎的诊断。

二、渗出性心包炎　临床表现取决于积液对心脏的压塞程度，轻者仍能维持正常的血流动力学，重者则出现循环障碍或衰竭。

（一）症状　呼吸困难是心包积液时最突出的症状，可能与支气管、肺受压及肺淤血有关。呼吸困难严重时，患者呈端坐呼吸、身躯前倾、呼吸浅快、面色苍白，可有发绀；也可因压迫气管、食管而产生干咳、声音嘶哑及吞咽困难。此外，尚可有心前区或上腹部闷胀、乏力、烦躁等。

（二）体征　心脏叩诊浊音界向两侧增大，皆为绝对浊音区；心尖搏动弱，位于心浊音界左缘的内侧或不能扪及；心音低而遥远；在左肩胛骨下，可出现浊音及支气管呼吸音，称心包积液征（Ewart征），可在有大量积液时检出；少数病例中，在胸骨左缘第3、4肋间可闻及心包叩击音（见"缩窄性心包炎"）。大量积液可使收缩压降低，而舒张压变化不大，故脉压变小。按积液时心脏压塞程度，脉搏可正常、减弱或出现奇脉。大量积液可累及静脉回流，出现颈静脉怒张、肝大、皮下水肿及腹水等。

三、心脏压塞　急性心脏压塞表现为急性循环衰竭、休克等。如积液积聚较慢，可出现亚急性或慢性心脏压塞，表现为体循环静脉淤血、奇脉等。心脏压塞现象包括了在大量或急骤心包积液的基础上出现的以下表现：

（一）颈静脉怒张　静脉压显著升高。

（二）动脉压下降　脉压变小，伴明显心动过速；严重时心排血量降低，可发生休克。

（三）奇脉　奇脉是指大量心包积液患者在触诊时桡动脉搏动呈吸气性显著减弱或消失，呼气时复原的现象。也可通过血压测量来诊断，即吸气时动脉收缩压较吸气前

下降 10mmHg 或更多，而正常人吸气时收缩压仅稍有下降。

奇脉也可出现于肺气肿、支气管哮喘及大量胸腔积液时，只有与大量心包积液的其他体征同时存在，奇脉对心脏压塞的诊断才有价值。

奇脉形成机制可能与下列有关：①吸气时右心室充盈增加，使室间隔向左心室移位，使左心室充盈受限；②吸气时胸腔内压降低，血液较易流入顺应性较大的肺静脉及左心房，减少了左心室充盈；③右心室充盈增加，心包内压升高，使左心室充盈进一步减少。以上最终使吸气时心搏量减少，出现奇脉。

【实验室检查】

一、化验检查 取决于原发病，感染性者常有白细胞计数增加、血沉增快等炎症反应。

二、X 线检查 对纤维蛋白性心包炎诊断价值不大，对渗出性心包炎有一定价值；可见心脏阴影向两侧增大，心脏搏动减弱或消失；尤其是肺部无明显充血现象而心影显著增大是心包积液的有力证据，可与心力衰竭相区别。成人液体量少于 250ml、儿童少于 150ml 时，X 线难以检出其积液。

三、心电图 心包本身不产生电动力，急性心包炎时心电图异常来自心包下的心肌，主要表现为：①ST 段抬高，见于除 aVR 导联以外的所有常规导联中，呈弓背向下型，aVR 导联中 ST 段压低；②一至数日后，ST 段回到基线，出现 T 波低平及倒置，持续数周至数月后 T 波逐渐恢复正常；③心包积液时有 QRS 低电压，大量积液时可见电交替；④无病理性 Q 波，无 QT 间期延长；⑤常有窦性心动过速。

四、超声心动图 对诊断心包积液简单易行、迅速可靠。M 型或二维超声心动图中均可见液性暗区以确定诊断。可反复检查以观察心包积液量的变化。

五、心包穿刺 可证实心包积液的存在并对抽取的液体作生物学（细菌、真菌等）、生化、细胞分类的检查，包括寻找肿瘤细胞等；抽取一定量的积液也可解除心脏压塞症状；同时在必要时可经穿刺在心包腔内注入抗菌药物或化疗药物等。心包穿刺的主要指征是心脏压塞和未明病因的渗出性心包炎。

六、心包活检 有助于明确病因。

【主要病因类型】

一、急性非特异性心包炎 是一种浆液纤维蛋白性心包炎，病因不明，可能与病毒感染或过敏、自身免疫反应有关，以男性、青壮年多见。发病前数周常有上呼吸道感染史，起病急骤。临床特征为：剧烈胸痛、发热，约 70% 病例听诊有心包摩擦音；有心包积液但很少发生严重心脏压塞；化验检查常有白细胞总数增加，血沉增快；X 线示 50%～90% 患者有心影增大；早期就诊可记录到心电图 ST 段抬高。如心包下心肌受累明显，可形成急性心包心肌炎。

本病能自行痊愈，但可以多次反复发作。无特异性治疗方法，以对症治疗为主，如卧床休息、镇痛药等；糖皮质激素能有效控制症状。

二、结核性心包炎 由纵隔或肺、胸膜结核病变直接蔓延而来，也可由淋巴管传播到心包。临床表现除结核病的全身反应外，可有心包炎及心脏受压的症状。患者有长期发热、疲乏、体重减轻及心包积液体征等，但心前区疼痛及心包摩擦音少见。心包积

液为中等或大量，呈浆液纤维蛋白性或血性。早期诊断和及时抗结核治疗对防止转变为缩窄性心包炎甚为重要，糖皮质激素对积液的吸收与病情的改善有一定的作用。

三、肿瘤性心包炎 心包原发性肿瘤主要是间皮瘤，较少见。转移性肿瘤较多见，常源于支气管或乳腺的恶性肿瘤，其次，淋巴瘤和白血病也可侵犯心包。临床表现除原发疾病外可有心包摩擦音、积液等；积液多为血性，通常无明显胸痛。

凡快速增长的血性积液伴心脏压塞，尤其伴心电图电交替者应高度怀疑肿瘤性心包炎可能，心包积液中寻找肿瘤细胞可明确诊断。治疗包括除原发病外，心包穿刺或切开以解除心脏压塞或心包内注射抗肿瘤药物等。

四、心脏损伤后综合征 系某些心脏损伤后所出现的综合征，如心脏手术、心肌梗死、心脏创伤后等。临床表现相似，包括发热、心前区疼痛、干咳、肌肉关节痛及白细胞增高、血沉加速等。心包炎可以是纤维蛋白性，也可为渗出性；积液常为浆液血性，可发展为心脏压塞。症状一般在心脏损伤后 2 周或数月出现，可反复发作。本病有自限性，一般只需休息及对症治疗；糖皮质激素对消除症状甚为有效；如有心脏压塞，可行心包穿刺抽液。本综合征发病机制尚不清楚，可能是心脏损伤后的自身免疫性过程，抗原来自受损的心肌组织。

五、化脓性心包炎 由胸内感染直接蔓延、膈下或肝脓肿穿破、或心包穿透性损伤感染而来；少数也可由血行细菌（败血症）播散所致。初起时为纤维蛋白性，然后转为脓性。常见致病菌为葡萄球菌、革兰阴性杆菌和肺炎球菌。临床上有发热、白细胞增多及毒血症表现，同时可有呼吸困难、颈静脉怒张或心脏压塞。化脓性心包炎常为其原发病所掩盖而易被漏诊。心包穿刺是诊断本病的主要手段，应用有效抗生素和心包切开引流为主要治疗措施。

【诊断和鉴别诊断】 根据临床表现、X 线、心电图及超声心动图检查可作出心包炎的诊断，然后需结合不同病因性心包炎的特征及心包穿刺、活体组织检查等资料对其病因学作出诊断。

【预后】 急性心包炎的预后取决于病因，也与是否早期诊断及正确治疗有关。结核性心包炎如不积极治疗常可演变为慢性缩窄性心包炎。

第二节 缩窄性心包炎

缩窄性心包炎是指心脏被致密厚实的纤维化心包所包围，使之在心脏舒张时不能充分扩展，致使心室舒张期充盈受限而产生一系列循环障碍的病征。

【病因】 缩窄性心包炎继发于急性心包炎，其病因在我国仍以结核性为最常见，其次为化脓性或创伤性心包炎后演变而来。少数与心包肿瘤、急性非特异性心包炎及放射性心包炎等有关。也有部分患者其病因不明。

【病理】 急性心包炎后，随着积液逐渐吸收可有纤维组织增生、心包增厚粘连、壁层与脏层融合钙化，使心脏及大血管根部受限。心包增厚可为全面的，也可仅限于心包的局部。心脏大小仍正常，偶可较小；长期缩窄，心肌可萎缩。心包病理显示为透明样变性组织，为非特异性；如有结核性肉芽组织或干酪样病变，提示为结核性病因。

【病理生理】 心包缩窄使心室舒张期扩张受阻，心室舒张期充盈减少，使心搏量下降。为维持心排血量，心率必然增快；同时上、下腔静脉回流也因心包缩窄而受阻，出现静脉压升高、颈静脉怒张、肝大、腹水、下肢浮肿等。吸气时周围静脉回流增多而已缩窄的心包使心室失去适应性扩张的能力，因此静脉压反而增高，形成了吸气时颈静脉更明显扩张的现象，称 Kussmaul 征。

【临床表现】 心包缩窄多于急性心包炎后 1 年内形成，少数可长达数年。常见症状为呼吸困难、疲乏、食欲不振、上腹胀满或疼痛；呼吸困难为劳力性，主要与心搏量降低有关。

体征有颈静脉怒张、肝大、腹水、下肢浮肿、心率增快。可见 Kussmaul 征。患者腹水常较皮下水肿出现得早且明显得多，这与一般心力衰竭中所见者相反。产生这种现象的机制尚未肯定，可能与心包的局部缩窄累及肝静脉的回流以及与静脉压长期持续升高有关。心脏体检可发现：心尖搏动不明显，心浊音界不增大，心音减低，通常无杂音，可闻及心包叩击音；后者系一额外心音，发生在第二心音后 0.09～0.12 秒，呈拍击性质，系舒张期充盈血流因心包的缩窄而突然受阻并引起心室壁的振动所致。心律一般为窦性，有时可有心房颤动。脉搏细弱无力，动脉收缩压降低，脉压变小。

【实验室检查】 X 线检查示心影大小正常，左右心缘变直，主动脉弓小或难以辨认；上腔静脉常扩张，有时可见心包钙化。心电图中有 QRS 低电压、T 波低平或倒置。超声心动图对缩窄性心包炎的诊断价值远较对心包积液为低。超声检查时可见心包增厚、室壁活动减弱、室间隔矛盾运动等，但均非特异而恒定的征象。

右心导管检查的特征性表现是肺毛细血管压力、肺动脉舒张压力、右心室舒张末期压力、右心房压力均升高且都在同一高水平；右心房压力曲线呈 M 或 W 波形，右心室收缩压轻度升高，呈舒张早期下陷及高原形曲线。

【诊断】 典型缩窄性心包炎根据临床表现及实验室检查诊断并不困难。临床上常需与肝硬化、充血性心力衰竭及结核性腹膜炎相鉴别。限制型心肌病的临床表现和血流动力学改变与本病很相似，两者鉴别可能十分困难，必要时需通过心内膜心肌活检来诊断。

【治疗】 早期施行心包切除术以避免发展到心源性恶液质、严重肝功能不全、心肌萎缩等。通常在心包感染被控制、结核活动已静止即应手术，并在术后继续用药 1 年。

（戚文航）

第十三章　梅毒性心血管病

梅毒性心血管病(syphilitic cardiovascular disease)是由梅毒螺旋体侵入人体后引起的心血管病变,属晚期梅毒,绝大多数为后天性,先天性梅毒性心血管病罕见。本病主要包括梅毒性主动脉炎、梅毒性主动脉瓣关闭不全、梅毒性主动脉瘤、冠状动脉口狭窄和梅毒性心肌树胶样肿五种类型。本病进展缓慢,常在初次梅毒感染后5～25年内发病,少数可终生无症状,男女之比为5:1。

梅毒在我国曾一度基本消灭,近年来有重新抬头并有增多趋势,经过上述潜伏期后,梅毒性心血管病将会逐渐出现并增多。

【病理】 梅毒螺旋体经淋巴管引流至主动脉壁营养血管,引起主动脉中层肌肉和弹性组织广泛片状坏死、纤维瘢痕形成,呈现"树皮"样外观并可发生钙化。主动脉中层的病变使主动脉变薄、膨出,形成主动脉瘤。主动脉窦近端的梅毒病变可累及冠状动脉口,可使冠状动脉口发生狭窄。梅毒感染也可使主动脉瓣环损害并扩大,造成主动脉瓣反流。梅毒螺旋体侵犯主动脉中层,极少侵入心肌或心内膜,也不直接侵犯瓣叶。

【临床表现】

一、单纯性梅毒性主动脉炎　多发生于升主动脉,亦可累及近端降主动脉,临床上一般无症状,体征也缺乏特异性,诊断很困难。X线检查可见升主动脉增宽,线条状钙化阴影。

二、梅毒性主动脉瓣关闭不全　见于20%～30%的患者,早期无明显症状,严重者有心悸、气急。可有心绞痛发作,这是由于舒张压降低影响冠状动脉血流、左心室肥厚心肌耗氧量增加或由于伴同冠状动脉口狭窄病变等原因所造成。晚期可出现心力衰竭。

体征包括心尖搏动向左下方移位,叩诊心浊音界向左下扩大。听诊特点有:①胸骨右缘第2肋间闻及响亮、高调舒张期吹风样杂音,而风湿性主动脉瓣关闭不全杂音以胸骨左缘第3肋间最明显(后者因心脏顺时针转位)。②杂音可响亮,音乐性或海鸥音样,伴舒张期震颤。③主动脉根部扩大,经瓣环喷射血流量大以及瓣环的钙化使患者虽无主动脉瓣狭窄但可出现响亮的收缩期喷射性杂音,以胸骨右缘第2肋间最明显,向颈部传导可伴震颤;杂音以收缩早期为主,此与风湿性主动脉瓣狭窄中、晚期增强者不同。同时可闻及动脉收缩早期喷射音。④常有Austin-Flint杂音,该杂音不伴收缩期前增强及第一心音亢进等,可与风湿性二尖瓣狭窄相鉴别。⑤严重反流可出现明显周围血管征,如脉压增大、水冲脉、枪击声、毛细血管搏动征、Duroziez征、De Musset征等。

X线检查示左心室显著增大,可呈靴型;有肺淤血、升主动脉扩大。心电图示左心

室肥大、ST段压低及T波倒置。多普勒超声心动图除左心室腔径增大外，可探及主动脉瓣反流。

三、梅毒性主动脉瘤 为梅毒性主动脉瓣关闭不全发生率的1/3。其中50%发生在升主动脉，其次是主动脉弓及降主动脉，腹主动脉很少受累。动脉瘤多为囊形，也可为梭形，多为单个，少数有多个。主动脉瘤并不引起心脏增大。

主动脉瘤的症状及体征取决于其位置、大小、对邻近结构的压迫及是否发生破裂：①动脉瘤压迫或侵蚀邻近结构引起胸骨、胸壁隆起或疼痛。升主动脉瘤可在心前区触及搏动性肿块，可压迫上腔静脉、右侧支气管及肺动脉，引起上腔静脉综合征、肺不张、收缩期杂音、呼吸困难等；主动脉弓或降主动脉瘤可压迫支气管、喉返神经、食管、交感神经节，引起喘音、声音嘶哑、咳嗽、吞咽困难及Horner综合征等。②梅毒性腹主动脉瘤发生率低，主要表现为腹部搏动性肿块，可引起破裂出血。③动脉瘤破裂，可引起大出血、猝死。

胸部X线检查可发现局部主动脉膨出、搏动、线条状钙化及周围结构的压迫征等，但有时与其他原因引起的纵隔阴影鉴别困难，而主动脉造影可准确地显示主动脉瘤。超声心动图可显示扩大的动脉瘤及瘤壁的钙化。

四、冠状动脉口狭窄 病变局限在冠状动脉口，常与主动脉瓣关闭不全同时存在，主要临床表现为心绞痛；由于狭窄过程缓慢发生，侧支循环建立，故很少发生心肌梗死。心绞痛常于静息或夜间发生，硝酸甘油缓解作用相对较差。少数患者可发生猝死。

五、梅毒性心肌树胶样肿 极罕见，可引起房室或束支传导阻滞，通常只在尸解时作出诊断。

【诊断】 根据上述临床征象及冶游史、性病史，尤其是未经正规治疗者应考虑有梅毒性心血管病，可进一步作血清学检查，其中包括非特异及特异性梅毒血清试验二种。前者常用测定方法有VDRL(性病研究实验室试验)，RPR(快速血浆反应素环状卡片试验)及USR(不加热血清反应素试验)。这些试验敏感性高而特异性较低，易产生假阳性，目前一般作为筛选、观察疗效和了解其复发或再感染等用。过去常用的克氏、康氏反应已很少采用。

特异性梅毒血清试验是直接用梅毒螺旋体或其成分作抗原测定抗螺旋体抗体方法，敏感性及特异性均高，可用于确诊，即使患者经过充分的驱梅治疗仍可显示阳性，甚至终身不消失，因此不能用于疗效、复发的观察。测定费用昂贵，限制了它的临床应用。常用方法有FTA-ABS test(荧光梅毒螺旋体抗体吸收试验)及TPHA(梅毒螺旋体血凝试验)。

【治疗】

一、驱梅治疗 使梅毒性炎症病变不再进展，但对已经产生的组织损害难以阻止其进一步的加重。治疗主要用青霉素，其他抗生素疗效较差。水剂普鲁卡因青霉素60万～80万U，每日肌注一次，共20天；或用苄星青霉素240万U，肌注，每周一次共3周。青霉素过敏者可用四环素或头孢菌素类，连续30天。驱梅治疗过程中注意发生赫氏反应，即短时间内大量梅毒螺旋体死亡，产生内毒素，引起寒战、发热、头痛及冠状动脉闭塞等反应。

二、梅毒性心血管病的治疗 对严重主动脉瓣关闭不全、主动脉瘤及冠状动脉口狭窄，除相应的内科治疗外可分别考虑作主动脉瓣置换术、动脉瘤切除术或缝叠术、冠状动脉口动脉内膜切除术或旁路手术等。如不及时手术，通常预后不佳。

（臧文航）

第十四章　周围血管病

第一节　闭塞性周围动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是四肢动脉疾病的主要原因，是全身动脉粥样硬化的一部分，肢体的大、中动脉病变导致血管狭窄以致闭塞，表现为缺血性症状，多在60岁以后发病，男性明显多于女性。

【病因和发病机制】 动脉粥样硬化的病因迄今仍不清楚，与冠状动脉粥样硬化、脑动脉粥样硬化等一样，高血压、高脂血症、糖尿病及吸烟为本病的易患因素。发病机制参见本篇第八章。从上、下肢的情况来看，下肢动脉粥样硬化的发病率远远超过上肢。病变分布的节段，从临床上已出现下肢缺血性症状的患者来看，狭窄病变位于主-髂动脉者占30%；病变侵犯股-腘动脉者为80%～90%；更远端的胫、腓动脉受侵犯者为40%～50%。

【病理解剖及病理生理】

动脉内膜粥样斑块形成，逐渐发展使血管管腔狭窄以致闭塞；也可因斑块内出血，或表面血栓形成而使血流突然中断。血管壁的病变加上血流动力学的影响可形成局部瘤样扩张。肢体的缺血程度取决于病变侵犯的部位，形成狭窄的进程快慢，是否已有侧支循环形成等因素。由于由血流供血供氧与组织的耗氧之间是一对动态的矛盾，当肢体处于休息状态时，减少的血流尚能应付低耗氧需要；当肢体运动和承受负荷时，耗氧量增加，即出现氧的供求矛盾，诱发缺血症状。

【临床表现】

一、症状 最典型的症状为间歇性跛行(intermittent claudication)。这是因肢体运动而诱发的肢体局部疼痛、紧束、麻木或肌肉无力感，肢体停止运动后，症状即可缓解，重复相同负荷的运动则症状可重复出现，休息后又可缓解。如疼痛出现于臀部、股部提示狭窄病变在主-髂动脉。临床上最多见的是股-腘动脉狭窄所致的腓肠肌性间歇性跛行。病情进一步发展，动脉严重狭窄以致闭塞时，肢体在静息状态下也可出现疼痛等症状，称为静息痛。多见于夜间肢体处于平放状态时，可能与丧失了重力性血液灌注作用有关，若将肢体下垂可使症状减轻，更严重时肢体下垂也不能缓解症状，患者丧失行走能力，并可出现缺血性溃疡。

二、体征 主要体征为狭窄远端动脉搏动减弱或消失，血管狭窄部位可闻及杂音。单纯收缩期杂音提示血管狭窄，如出现连续性杂音则表明狭窄的远端舒张压很低，侧支循环形成不良。肢体缺血的体征包括肌肉萎缩，皮肤变薄、苍白、发亮，汗毛脱落，皮温降低，趾甲变厚。当肢体下垂时，可因继发性充血而发红。从肢体高位移向下垂位，到出现发红和静脉充盈所需时间与动脉狭窄程度和侧支循环状态有关。从肢体下垂到肢

体转红时间＞10 秒，表浅静脉充盈时间＞15 秒，即提示有动脉狭窄。相反，如将肢体上抬成 60°角，在≤60 秒时间内即出现明显的肢体苍白，也提示有动脉狭窄。严重缺血时因患者经常被迫使肢体处于下垂位而可出现水肿。缺血性神经炎可导致肢体麻木和腱反射减弱，晚期在骨凸出易磨损部位可见缺血性溃疡。

【实验室检查】

一、节段性血压测量 在下肢不同节段放置血压计压脉带，采用 Doppler 装置检查压力。正常情况下，各节段血压不应有压力阶差，且上下肢压力基本相等，踝部血压略高于肱动脉压。如果下肢动脉有明显狭窄，可使下肢血压明显下降，踝动脉压与肱动脉压的比值可小于 1，如果此比值小于 0.5，则表明有严重狭窄。

二、活动平板负荷试验 以患者出现肢体缺血症状为观察终点的负荷量来客观评价患肢的功能状态，由于有量化指标，适用于患者的随访观察。

三、脉搏容积描记 一般作两侧肢体的比较，记录每一次脉搏搏入肢体的血量，如有动脉狭窄则搏入血量减少，与健侧肢体比较有明显差别。

四、Doppler 血流速率曲线分析 随着动脉狭窄程度的加重，血流速率曲线进行性趋于平坦，如采用二维超声图像检查结果更可靠。

五、动脉造影 动脉造影检查可直观显示动脉闭塞的确切部位和程度以及侧支循环形成的情况。目前此项检查在国内已相当普及，对已有明显症状者宜行此检查为手术或介入治疗决策的选择作依据。

【诊断与鉴别诊断】 有间歇性跛行的症状伴有肢体脉搏减弱或消失，结合性别年龄及一些危险因素，本病的诊断并不困难，上列的实验室检查为进一步确诊定位提供可靠证据。

本病主要应与多发性大动脉炎累及腹主动脉-髂动脉者（见本书第九篇第五章第一节）及血栓闭塞性脉管炎（Buerger 病）相鉴别。后者主要见于 30 岁以下青年男性重度吸烟者，累及中、小动脉且上肢动脉亦经常同时受累，病程长，发展慢，常有浅表静脉炎和雷诺（Raynaud）现象病史。

下肢缺血性溃疡应与神经病变或下肢静脉曲张所致溃疡相鉴别。主要的鉴别点是缺血性者伴有肢体及溃疡局部剧烈疼痛，而后两者常无明显疼痛。

【治疗】

一、保守治疗 主要是对患肢的精心护理，经常保持清洁，涂敷乳膏保湿，绝对避免外伤。鞋、袜的选择也应十分注意，使之不致影响局部血流，不会造成皮肤损伤。对已有静息痛的患者，可采用抬高床头的斜坡床，以增加下肢血流灌注，减少肢痛发作。

对于有间歇性跛行发作的患者，应鼓励有规律地进行步行锻炼，坚持每日步行至出现症状为止，长此下去，可延长步行距离。其他如骑自行车或游泳等也是较好的运动。有关导致动脉粥样硬化的危险因素更应积极治疗或禁戒，如调整饮食，控制体重，治疗高血压、高脂血症、糖尿病及戒烟等。

二、药物治疗 药物治疗对肢体动脉狭窄所引起的缺血症状远不如对冠心病心绞痛有效，特别是血管扩张剂，临床上已证明对缺血性肢痛无效。肢体动脉狭窄时，在运动状态下，其狭窄的远端血管扩张而使组织的灌注压下降，而因肌肉运动所产生的组织

间的压力甚至可超过灌注压。此时使用血管扩张剂将加剧这种矛盾，除非血管扩张剂可以促进侧支循环，否则不能使运动肌肉的灌注得到改善。换言之，缺血症状不可能缓解。有些临床试验证实服用己酮可可碱(pentoxifylline)可增加间歇性跛行患者的运动耐受量，但尚未得到公认。对于严重肢体缺血的患者，长期用依前列醇(前列腺素 I_2)静脉给药，可减轻疼痛并有利于缺血性溃疡的愈合。

抗血小板药特别是阿司匹林对防止四肢动脉闭塞性病变的进展有效，但不能提高患者的运动耐受能力。噻氯匹定(ticlopidine)也可抑制血小板聚集。抗凝药肝素和华法林(warfarin)对慢性闭塞性肢体动脉粥样硬化无效。同样，尿激酶、链激酶等也只能对急性血栓性血管闭塞有效，对慢性闭塞无效。

三、血管重建(revascularization) 包括导管介入治疗和手术治疗。这类治疗仅选择性地应用于缺血性症状急剧加重，出现休息痛并有致残危险者，或由于职业的需要必须消除症状者。

1. 导管介入治疗 ①经皮血管腔内成形术(PTA)，经球囊导管对狭窄部位进行扩张。②激光血管成形术(laser angioplasty)，经导管引入激光光纤，切除粥样斑块。③支架植入(stent placement)，一般是在施行上述治疗措施后，防止再度狭窄而植入支架。

主-髂动脉的 PTA 治疗近期成功率可达 90%～95%，3 年通畅率为 60%左右。术前动脉狭窄的程度直接影响 PTA 的疗效，术前血管完全闭塞者疗效较差。斑块切除及植入支架的远期疗效仍在观察中。

2. 手术治疗 即血管旁路移植(bypass)，有几种可供选择的手术。手术的效果取决于狭窄的部位、范围和患者的一般情况。

对主-髂动脉狭窄最常用的是以编网涤纶人工血管进行主动脉-双侧股动脉旁路移植术，术后再通率为 99%，5 年及 10 年的通畅率仍分别为 90%及 80%。手术的并发症有急性心肌梗死、脑血管意外、人工血管移植处感染、远端动脉栓塞及由于盆腔自主神经的离断而造成性功能障碍等。手术死亡率为 10%～30%，绝大多数是死于缺血性心脏病。

股-腘动脉狭窄以大隐静脉作旁路移植的预后最好，1 年的通畅率约 90%，5 年通畅率达 80%。手术死亡率为 1%～3%。

腰交感神经切除术对本病无效，它只能增加患肢皮肤的供血而不能增加肌肉的供血，并不能改善预后。

【预后】 由于四肢动脉粥样硬化性疾病是全身性疾病的一部分，其预后与同时并存的冠心病、脑血管疾病密切有关。经血管造影证实约 50%有肢体缺血症状的患者同时有冠心病。间歇性跛行患者 5 年生存率为 70%，10 年生存率为 50%。患者大多死于心肌梗死或猝死，直接死于周围血管闭塞的比例甚小。伴有糖尿病及吸烟患者预后更差。本病约 5%患者需行截肢术。

第二节 雷诺综合征

雷诺综合征(Raynaud syndrome)以发作性指(趾)缺血为特征，有原发与继发之分，

常在受凉或触摸冰凉物体时发作，有时情绪激动也可诱发。典型的 Raynaud 现象发作时一个或数个指(趾)由白变紫变红，随后转暖。白色阶段为动脉痉挛所致缺血；缺血阶段静脉和毛细血管扩张，存在于这些血管中的缺氧血导致皮肤变为紫色。在皮肤呈白色和紫色时，患者常有局部发冷、麻木或感觉异常。随着局部环境转暖，血管痉挛解除，流入到扩张的小动脉及微血管内的血量急剧增加，这种反应性充血使局部皮肤呈现鲜红色，这一阶段常伴有搏动性疼痛。一般发作过程持续 10 多分钟，约 1/3 持续 1 小时以上，有时必须将患肢浸于热水中方可缓解。不典型的 Raynaud 现象可仅出现苍白、发绀，无明显充血期；另一些患者只出现发绀。

【病因及病理生理】 雷诺综合征的病因及病理生理仍不清楚。Raynaud 首先提出寒冷诱发过度反射性指(趾)血管收缩学说。在某些病例用肾上腺素阻滞剂及交感神经切除可减少 Raynaud 现象的发生频度和严重程度支持这一学说。另一种学说认为交感神经对寒冷的反应是正常的，但是血管对交感的刺激反应亢进，问题在于血管壁的肾上腺素神经效应活性增强。

【临床表现】

一、雷诺(Raynaud)病 即原发性 Raynaud 综合征，占整个 Raynaud 现象中的 50%以上，其中女性占绝对多数，女：男约为 5～10：1。发病年龄在 20～40 岁之间。手指发病多于足趾，初发时往往只是 1～2 个指尖，以后可波及全部手指。发作手指 Raynaud 现象者中约有 40%同时有足趾受累，足趾单独发作者偶而有之。耳廓及鼻尖的 Raynaud 现象少见。有偏头痛或变异性心绞痛的患者中 Raynaud 病的发生率较正常人为高，提示可能有共同的致血管过度收缩的基础。

发作间期体格检查可完全正常。发作期除肤色改变外，脉搏搏动正常，间或发现患者手、足发凉多汗，约 10%的患者指(趾)皮下组织增厚发硬。

本病预后相对良好，约 15%患者自然改善；30%逐渐加重，长期持续动脉痉挛可致动脉器质性狭窄而不可逆，但严重程度达到需要截指或截趾者极少(小于 1%)。

二、继发性 Raynaud 综合征 由已知的疾病引起动脉痉挛而伴发 Raynaud 现象者称为继发性 Raynaud 综合征，常见的病因如下：

1. 结缔组织病 系统性硬化症、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、皮肌炎、多发性肌炎等。

2. 阻塞性动脉疾病 四肢动脉粥样硬化、血栓性脉管炎、急性动脉阻塞等。

3. 原发性肺动脉高压。

4. 神经系统疾病 脊髓空洞症、椎间盘疾病、脊髓肿瘤、脊髓灰质炎、中风、腕管综合征等。

5. 血液异常 血中冷凝素增加、冷球蛋白血症、冷纤维蛋白原血症、骨髓增生性疾病、巨球蛋白血症等。

6. 损伤 震荡伤、锤击手综合征、电休克、冻伤等。

7. 药物 麦角衍化物，β受体阻滞剂，铅、铊、砷中毒，避孕药等。

各种不同病因的 Raynaud 现象发生率的差别甚大，如系统性硬化症中几乎 80%～90%均伴发此症，有时以此为首发或在多年内为惟一的症状。系统性红斑狼疮的患者

中约有20%伴发此症。动脉粥样硬化伴发此症者很少。但在50岁以上男性的Raynaud现象中，动脉粥样硬化是主要的原因。

临床表现以原发的疾病为主，其继发性Raynaud现象与Raynaud病表现相似。

【治疗】 大多数原发和继发性Raynaud综合征仅有轻度发作，一般不予特殊治疗。劝慰患者使之消除顾虑，注意全身保暖，特别是手足不要受冻。吸烟者应戒烟。

对少数病情较严重者可试用药物治疗。肾上腺素阻断剂如利血平(reserpine)0.25～0.5mg每日一次对有些患者有效。但如长期服用有不良副作用。突触后α_1受体阻滞剂哌唑嗪(prazosin)1～5mg每日3次，有较好疗效。钙通道阻滞剂特别是硝苯地平(nifedipine)每日10～30mg可减少发作次数及严重程度。其他药物如甲基多巴(methyldopa)也有报告有效者。静脉用血管扩张剂前列腺素E_1(prostaglandin E_1)仍在试验中。

交感神经切除可用于对药物治疗无效的严重病例，但效果也是暂时的。

继发性Raynaud综合征应积极治疗原发病。

第三节　血栓性静脉炎

四肢的静脉大致上可分为浅静脉和深静脉。下肢的浅静脉包括大隐静脉、小隐静脉及其分支；下肢深静脉与下肢大动脉相伴而行，深、浅静脉之间有多处穿支静脉相互连接。两叶状静脉瓣分布在整个静脉系统内，以控制血流单向流往心脏。

血栓性静脉炎(thrombophlebitis)包括深部静脉血栓形成和血栓性浅静脉炎。四肢静脉系统的疾病以静脉炎及血栓形成为主，这是静脉的解剖结构及血流动力学的特殊性质所决定的。

【病因及发病机制】 促发静脉血栓形成的因素包括：静脉淤滞、血管损伤及高凝状态。临床上很多涉及以上三方面的因素均可导致静脉血栓形成，常见者如下：①手术：特别是骨科、胸腔、腹腔及泌尿生殖系手术；②肿瘤：胰腺、肺、生殖腺、乳腺及泌尿道恶性肿瘤；③外伤：特别是脊柱、骨盆及下肢骨折；④长期卧床：如急性心肌梗死、心力衰竭、中风、手术后；⑤妊娠、雌激素的作用；⑥高凝状态：抗凝血酶Ⅲ、C蛋白或S蛋白的缺乏、循环内狼疮抗凝物质、骨髓增生性疾病、异常纤维蛋白血症、弥散性血管内凝血(DIC)；⑦静脉炎及经静脉介入诊断或治疗导致静脉损伤。以上各种病因导致静脉血栓形成的机制并非是单一的，往往是综合因素，如手术除可对局部静脉造成损伤外，术后长期卧床使静脉血液淤滞；大手术后还使血液处于高凝状态。

由于深、浅静脉血栓形成在病理、临床及预后方面均有较大差别，以下将分别叙述。

一、深静脉血栓形成　深静脉血栓形成在临床上受到重视是由于其严重的致死并发症——肺栓塞，以及遗留的慢性静脉功能不全综合征。

(一) 病理　深静脉血栓形成主要是由于血液淤滞及高凝状态所引起，所以血栓与血管壁仅有轻度粘连，容易脱落成为栓子而形成肺栓塞。同时深静脉血栓形成使血液回流受到明显的影响，导致远端组织水肿及缺氧，形成慢性静脉功能不全综合征。

(二) 临床表现　深静脉血栓形成可有以下的局部症状，但临床上有些患者可以毫

无局部症状，而以肺栓塞为首发症状，因此在临床评价时应特别注意。

髂、股深静脉血栓形成常为单侧。患肢肿胀发热，沿静脉走向可能发红有压痛，并可触及索状改变，浅静脉扩张并可见到明显静脉侧支循环。有些病例皮肤呈紫蓝色，系因静脉内淤积的还原血红蛋白所致，称之为蓝色炎性疼痛症（phlegmasia cerulean dolens）。有时腿部明显水肿使组织内压超过微血管灌注压而导致局部皮肤发白，称之为白色炎性疼痛症（phlegmasia alba dolens），并可伴有全身症状。

小腿深静脉血栓形成因有较丰富的侧支循环可无临床症状，偶有腓肠肌疼痛及压痛、发热、肿胀等。

由于锁骨下静脉穿刺及置入导管操作日益增多，上肢静脉血栓形成病例日渐增多，波及上肢其症状体征与下肢者相同。

（三）诊断　诊断一般不困难，可利用以下的诊断方法：

1. 静脉压测定　患肢静脉压升高，提示测压处近心端静脉有阻塞。

2. 超声　二维超声显像可直接见到大静脉内的血栓，配合 Doppler 测算静脉内血流速度，并观察对呼吸和压迫动作的正常反应是否存在。此种检查对近端深静脉血栓形成的诊断阳性率可达 95%；对远端者诊断敏感性仅为 50%～70%，但特异性可达 95%。

3. 放射性核素检查　^{125}I 纤维蛋白原扫描偶用于本病的诊断。与超声检查相反，本检查对腓肠肌内的深静脉血栓形成的检出率可高达 90%，而对近端深静脉血栓诊断的特异性较差。本检查的主要缺点是注入放射性核素后需要滞后 48～72 小时才能显示结果。

4. 阻抗容积描记法（impedance plethysmography，IPG）和静脉血流描记法（phleborheography，PRG）　前者应用皮肤电极，后者采用充气袖带测量在生理变化条件下静脉容积的改变。当静脉阻塞时，随呼吸或袖带充、放气而起伏的容积波幅度小。这种试验对近端深静脉血栓形成诊断的阳性率可达 90%，对远端者诊断敏感性明显降低。

5. 深静脉造影　从足部浅静脉内注入造影剂，在近心端使用压脉带，很容易使造影剂直接进入到深静脉系统，如果出现静脉充盈缺损，即可作出定性及定位诊断。

（四）治疗　治疗深静脉血栓形成的主要目的是预防肺栓塞，特别是病程早期，血栓松软与血管壁粘连不紧，极易脱落，应采取积极的治疗措施。

1. 卧床，抬高患肢超过心脏水平，直至水肿及压痛消失。

2. 使用抗凝剂防止血栓增大，并可启动内源性溶栓过程。肝素 5000～10000U 一次静脉注射，以后以 1000～1500U/h 持续静脉滴注，其滴速以激活的部分凝血活酶时间（APTT）2 倍于对照值为调整指标。肝素间断静注或皮下注射也可采用。

华法林（warfarin）在用肝素后 1 周内开始或与肝素同时开始使用，与肝素重叠用药 4～5 天。调整华法林剂量的指标为凝血酶原时间长于对照值 4～7 秒。

孤立的腓肠肌部位的深静脉血栓形成发生肺栓塞的机会甚少，可暂不用抗凝治疗，密切观察。如有向上发展趋势再考虑用药。

急性近端深静脉血栓形成抗凝治疗至少持续 6～12 个月以防复发。对复发性病例或恶性肿瘤等高凝状态不能消除的病例，抗凝治疗的持续时间可无限制。

3. 如因出血素质而不宜用抗凝治疗者，预防肺栓塞可用机械性阻隔方法。近年来已多用经皮穿刺法在下腔静脉内置入滤网的措施替代过去的下腔静脉折叠手术治疗。

4. 溶栓治疗　尿激酶等也有一定的效果，虽不能证明在预防肺栓塞方面优于抗凝治疗，但如早期应用，可加速血栓溶解，有利于保护静脉瓣，减少后遗的静脉功能不全。

（五）预防　着眼于发生肺栓塞的严重威胁，对所有有发生深静脉血栓形成的高危患者均应提前进行预防。股骨头骨折、较大的骨科或盆腔手术，中老年人如有血粘度增高等危险因素，在接受超过1小时的手术前大多采用小剂量肝素预防。术前2小时皮下注射肝素5000U，以后每8～12小时一次，直至患者起床活动。急性心肌梗死用肝素治疗也同时对预防静脉血栓形成有利。华法林和其他同类药物也可选用，对有出血倾向者可用右旋糖酐40。

阿司匹林等抗血小板药无预防作用，对于明显有抗凝禁忌者，应采用保守预防方法，包括早期起床活动，穿弹力长袜。定时充气压迫腓肠肌有较好的预防效果，但患者多难以接受。

二、浅静脉血栓形成　由于浅静脉血栓形成不致造成肺栓塞和慢性静脉功能不全，因此在临床上远不如深静脉血栓形成重要。本症常伴发于长时间或反复静脉输液，特别是输入刺激性较大的药物时。在曲张的静脉内也常可发生。静脉壁常有不同程度的炎性病变，腔内血栓常与管壁粘连而不易脱落。由于交通支的连系有时可同时形成深、浅静脉血栓。

游走性表浅静脉血栓往往是恶性肿瘤的征象，也可见于脉管炎如闭塞性血栓性脉管炎时。

浅静脉血栓形成诊断较容易，局部症状体征较明显，治疗上采取保守支持疗法，如休息、患肢抬高、热敷。非甾体抗炎药可止痛并可防止血栓发展。对大隐静脉血栓应密切观察，如发展至隐-股静脉连接处，则应考虑抗凝治疗以防止深静脉血栓形成。

（陆再英）

第十五章　心血管神经症

心血管神经症(cardiovascular neurosis)是以心血管疾病的有关症状为主要表现的临床综合征，是神经症的一种类型。大多发生在青年和壮年，以20～40岁者最多见。女性多于男性，尤其是更年期妇女更多见。病理上无器质性心脏病证据。

【病因和发病机制】 病因尚不清楚，可能与神经类型、环境因素、性格、遗传等有关。患者神经类型常为抑郁、焦虑、忧愁型，精神上受到环境刺激或工作紧张、压力时难以适应即可导致发病。发病过程中有神经和内分泌系统，尤其是自主神经功能的失调，例如交感神经张力过高，静脉滴注异丙肾上腺素时患者心率增快较一般人明显；有时可伴有高动力循环的表现，如动脉搏动增强、左心室射血速度增快、循环时间缩短等；也可出现对运动、心理学测试或疼痛刺激的异常反应。部分患者因缺乏对心脏病的认识，对已患有的疾病或疑似症状产生过度忧虑而诱发本症。

【临床表现】 主诉症状多而分散，缺乏内在联系，症状多变而客观检查无疾病证据。发病时以心血管疾病主诉症状为主，同时伴多种神经症症状。

一、心悸 自觉心脏搏动增强或感到心慌，可有心动过速或期前收缩。心悸感觉常非突发、突止，紧张、疲劳使之加重。

二、呼吸困难 主观感觉呼吸不畅或空气不够，要打开窗子甚至要求吸氧；有时需深呼吸或作叹息性呼吸来缓解症状；如发生过度换气可引起呼吸性碱中毒，使症状更为加重。

三、心前区痛 部位常不固定，可数秒或持续数小时不等；疼痛发作与劳力活动无关，且多在静息时发生，含服硝酸甘油无效。

四、疲乏无力 四肢无力，体力活动减少。

五、自主神经功能紊乱症状 多汗、手足冷、两手震颤、尿频、大便次数增多或便秘等。

六、其他症状 失眠、多梦、低热、食欲不振、头晕、头痛等。

与症状之繁多相反，体检常缺乏阳性体征。心率可能较快或偶有期前收缩。部分患者可有心音增强、短促收缩期杂音或脉压稍增大等现象。

心脏X线检查无异常。心电图可示窦性心动过速，偶有期前收缩或伴非特异性ST-T波变化等。

【诊断和鉴别诊断】 根据上述心血管系统症状多、体征少、无特异性以及未能找到相关的心脏病证据等特点，通常可以作出心血管神经症的诊断。必须注意排除器质性心脏病；也要注意勿将本病误诊为器质性心脏病，给予了不必要的检查及治疗；同时需注意器质性心脏病也可以同时伴有心血管神经症，可能混淆了对心脏疾病程度的判断。

本症主要需与下列疾病鉴别：

一、心绞痛 冠心病引起的心绞痛患者年龄一般较大，多为男性，有冠心病易患因素。心绞痛主要发生在运动或情绪激动过程中，疼痛部位较固定，持续时间不超过15分钟，含硝酸甘油常可缓解。本症心前区痛有时与心绞痛难以鉴别，必要时可作运动心电图、^{201}铊心肌显像等检查，也可作冠状动脉造影。

二、甲状腺功能亢进症 有甲状腺肿大、血管杂音、两手颤动、突眼、消瘦等表现，测定血清 T_3、T_4 一般可作出诊断。

三、心肌炎 心肌炎患者常有胸闷、心动过速以及心电图ST-T波改变，与本症不易鉴别。但心肌炎通常起病前有明确感染(病毒或细菌)病史，典型的表现有心脏扩大、心音减弱、奔马律、心电图PR间期延长，超声心动图可能有心功能减低、心室腔增大等。

四、其他 如二尖瓣脱垂综合征、嗜铬细胞瘤等，根据这些疾病的特征通常鉴别并不困难。

【治疗】 治疗措施包括：①使患者了解本症的性质以解除其顾虑；②医务人员与家属一起设法寻找可能的诱发因素，并使之尽可能解除；③鼓励患者进行运动锻炼；④心理咨询，消除思想障碍；⑤药物对症治疗，如镇静剂、β受体阻滞剂，必要时给予抗抑郁剂等。

【预后】 本症不影响人的寿命，但严重患者可长期不能正常地生活和工作。

(戚文航)

本篇参考文献

1. Braunwald, E. Heart Disease. 5th ed. Philadephia: Saunders Company, 1997
2. Hurst, JW. The Heart. 9th ed. New York: McGraw-Hill Company, 1998
3. 陈灏珠主编. 实用内科学. 第十版. 北京：人民卫生出版社，1997
4. 董承琅等主编. 实用心脏病学. 第三版. 上海：上海科学技术出版社，1993
5. Bennett JC, Plum F. Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadephia: Saunders Company, 1996

第四篇　消化系统疾病

第一章　总　　论

临床上，消化系统疾病十分常见，食管、胃、肠、肝、胆囊、胰腺，以及腹膜、肠系膜、网膜等脏器都可发生病变，但小肠疾病较为少见，腹膜、肠系膜和网膜疾病最少见。

【消化系统的生理学与病理生理学】 消化系统的基本生理功能是摄入食物，将之消化、分解成为小分子物质，并从中吸收营养成分，经肝脏加工，成为体内自身物质，供机体的需要。未被吸收的残剩物则被排出体外。这些生理功能的完成有赖于消化系统协调的运动和各种物质的分泌，最终完成吸收。

消化道的运动功能使摄入的大块食物变成细小的食糜并与消化液充分混合，将食糜不断向前推进并使之与肠道的吸收部位充分接触，以及完成排便。任何影响消化道运动功能的因素都可产生相应的临床表现，造成胃肠道动力障碍性疾病。

食物成分在胃肠道内的消化、分解，有赖于胃肠道腺体、胰腺所分泌的各类消化酶、肝脏所分泌的胆汁成分，以及肠菌酶参与的酶促反应。这些环节的障碍会造成消化、分解不良，如小肠内细菌过度生长使结合胆盐变为游离胆盐而失去消化脂肪作用（盲袢综合征）。小肠的绒毛是营养成分吸收的部位，该处面积之大和其上所具有的各种酶是营养成分被吸收的基本条件。小肠先天性和后天性酶缺乏、肠粘膜炎性和肿瘤性病变、肠段切除过多（短肠综合征）等使吸收面积大为减少，是造成消化和吸收不良的主要因素。摄入的维生素 B_{12} 需与壁细胞所分泌的内因子结合后才在回肠末端被吸收，故内因子的缺乏可造成巨幼细胞贫血。大肠则是吸收水分的主要场所，各种因素致水分吸收不完全会产生腹泻。如肠腔内残存物停留时间过长、水分吸收过多，或胃肠道本身病变或外来压迫致动力减弱或梗阻，则会出现便秘。肝是机体代谢的枢纽，被吸收的营养物质或药物等也是通过复杂的酶促反应而在肝内进行代谢、处理，故肝内各类代谢酶的缺乏、肝细胞损害超过其代偿能力、血供不足等因素可引起各种肝病，如各型肝炎、药物性肝病、肝性脑病等。胰腺兼有内外分泌功能，其所分泌的各类酶随胰液排入到十二指肠，起重要的消化、分解作用，如其分泌不足亦会出现消化不良；而若各种因素使分泌不畅，造成胰腺分泌的各种消化酶溢出胰管，会发生自身消化，产生炎症。

在中枢神经系统的直接或间接影响下，消化系统的运动、分泌功能都受自主神经系统-肠神经系统的支配，而下丘脑是自主神经的皮层下中枢，也是联络中枢神经系统与

低位神经系统的重要中间环节。精神因素与消化道间的关系密切，如精神状态的变化能影响胃肠道粘膜和肝脏等的血流动力学和分泌，也能引起胃肠道运动功能的变化，故消化系统疾病常伴忧郁、焦虑等表现。

在胃肠道和胰腺内存在多种能分泌肽类的内分泌细胞，其所分泌的肽类激素也存在于脑内，是为神经信息的传递物质，称为脑-肠肽，这提示神经系统和消化系统间可能有某种内在联系；这些激素对胃肠道的运动和分泌起十分重要的调节作用，故又称之为调节肽。胃肠激素分泌紊乱可使胃肠道的运动、分泌功能出现异常，甚而致病，如促胃液素分泌过多可致 Zollinger-Ellison 综合征，血管活性肠肽(VIP)过多可致胰性霍乱等。测定胃肠激素的血浆浓度可以帮助诊断疾病，或解释某些症状的出现。胃肠道肿瘤还常呈现某些胃肠激素受体表达的异常。寻找人工合成的激素类似物或拮抗物可能为治疗某些疾病开辟新的途径。

正常人结肠腔内寄生的细菌由相对恒定的菌群组成，具有帮助酵解其间的某些成分、制造若干维生素等作用，构成内在的微生态环境，这种微生态环境遭到破坏时会出现疾病。除结肠外，胃内还可能存在幽门螺杆菌(helicobacter pylori，Hp)，该菌与慢性活动性胃炎、消化性溃疡和胃癌的发病有关，特别是也与胃粘膜相关性淋巴样组织(mucosa-associated lymphoid tissue，MALT)淋巴瘤有关。

胃肠道有丰富的淋巴组织，肝脏有大量的诸如 Kupffer 细胞等的单核-吞噬细胞，这对机体的体液-细胞免疫功能，特别是局部的免疫功能起相当重要的作用，而当这种免疫功能受损时会出现相应的疾病状态。

消化道与外界相通，其粘膜接触病原体、致癌物质、毒性物质的机会较多，容易发生胃肠道粘膜的感染、损伤和炎症，消化系统肿瘤发病率较高可能与此有关，食管癌、胃癌、结肠癌、肝癌、胰腺癌均是常见的恶性肿瘤。

【消化系统疾病的病因和病理学】 消化系统疾病的致病因素众多，其病因学颇为复杂，某一疾病可由多种因素造成，而某一因素可以是若干疾病的病因。目前所知的常见病因有感染、理化因素、营养缺乏、代谢-吸收障碍、变态反应、自身免疫、先天性发育异常或缺陷、外伤、神经系统功能失调、遗传和医源性等因素，还有一些迄今尚未明确的病因。

从病理学而言，消化系统疾病主要有感染、炎症、溃疡、良性或恶性肿瘤、血管病变、先天性-遗传性疾病，以及目前尚未明确其发病机制的功能性疾病等。

【消化系统疾病的症状学和常见疾病】 消化系统疾病多表现为消化系统本身的症状或体征，但这些表现的特异性不强，其他系统器官的疾病也会产生类似表现，而消化系统疾病也可出现其他系统或全身性的临床表现，故理解症状发生的机制和临床意义有助于对疾病的认识和诊断。本章概述各脏器常见疾病及其可能出现的临床表现。

一、食管 常见疾病有食管炎、胃食管反流病(含 Barrett 食管)、食管癌、贲门失弛缓症，以及门静脉高压所致的食管静脉曲张等。主要表现有吞咽困难、反酸、胸骨后灼热感(烧心)、胸痛(非心源性)、反食、嗳气，以及声音嘶哑、咽喉部疼痛不适等。

二、胃、十二指肠 常见疾病有急慢性胃炎、消化性溃疡、功能性消化不良、胃癌、十二指肠炎等。主要表现有上腹部胀气不适、灼热感或疼痛、厌食或早饱、恶心、呕吐、

较松弛，可见于胃食管反流病，或胃、十二指肠、胆道疾病，而频繁嗳气多因精神神经因素、吞气或饮食习惯不良等引起。

（四）胸痛　也常是胃食管反流病或食管裂孔疝的临床表现之一，即所谓非心源性胸痛。

（五）厌食或食欲不振　不同于惧食，系由神经肌肉病变、胃肠道梗阻性病变，或消化酶缺乏等所致，多见于胃肠道肿瘤、肝炎、胰腺炎、胰腺癌以及功能性消化不良等。

（六）恶心与呕吐　常被联系起来，多在恶心后出现呕吐，但两者亦可单独发生，多系反射性或流出道受阻产生，最常见于胃癌、胃炎、幽门痉挛与梗阻，此外，肝、胆道、胰腺、腹膜的急性炎症也可引起，而管腔炎症合并梗阻者如胆总管炎、肠梗阻几乎无例外地发生呕吐。

（七）反酸　是由于酸度较高的胃内容物经功能不全的食管括约肌反流至口腔所致，若上食管括约肌功能尚佳，则也可能只出现嘈杂感，多见于消化性溃疡和胃食管反流病。

（八）黑粪和(或)呕血　上消化道和肝、胆、胰出血表现为黑粪和(或)呕血，每日出血量超过50ml才会出现柏油样黑粪，最常见于消化性溃疡、食管胃底静脉曲张破裂、急性胃粘膜病变和胃癌；出血量过大且胃肠道运动加速时，可出现血便。下消化道出血者常排出暗红色或果酱样粪便，出血部位越近肛门，粪便越呈鲜红，甚至出现血便，多见于下消化道肿瘤、血管病变、炎症性肠病、肠道感染、Meckel憩室及痔等。

（九）腹胀　可由胃肠积气、积食、胃肠道梗阻、腹水、气腹、腹内肿物、便秘以及胃肠道运动功能障碍等所致，应进行相应的检查，明确诊断。

（十）腹痛　可表现为不同性质的疼痛和腹部不适感，多由于消化器官的膨胀、肌肉痉挛、腹膜刺激、血供不足等因素牵拉腹膜，或压迫神经所致，见于消化性溃疡、阑尾炎、胃肠道感染、胆囊炎、肝癌、胰腺炎、胰腺癌、腹膜炎、缺血性肠炎等。空腔脏器痉挛常产生剧烈疼痛，即所谓腹绞痛，见于胆绞痛、肠梗阻等。腹痛亦可见于全身性疾病、泌尿-生殖道炎症或梗阻，以及肺部疾病。在功能性消化不良、肠易激综合征等胃肠道功能性疾病中，也常见腹痛。

（十一）腹泻　是由肠分泌增多和(或)吸收障碍，或肠蠕动加速所致，多见于肠道疾病。水样腹泻多提示小肠病变，或有胃肠激素如VIP明显增多；结肠炎症、溃疡或肿瘤常出现脓、血和粘液便。肠易激综合征因运动功能障碍，多出现腹泻。

（十二）里急后重　是直肠受刺激的征象，多因局部炎症或肿瘤引起。

（十三）便秘　多反映结肠平滑肌，或腹肌、膈肌及提肛肌张力减低，或是结肠痉挛而缺乏驱动性蠕动所致，也可由于直肠反射减弱或消失所致，或由于肠腔内机械性阻塞或肠腔外肿瘤等压迫造成，常见于患全身性疾病的身体虚弱者、肠梗阻、假性肠梗阻、习惯性便秘，以及结肠-直肠-肛门肿瘤或肠易激综合征等疾病。

（十四）黄疸　各种原因造成的血胆红素增高时可出现巩膜、皮肤黄染，称黄疸，病因有溶血性、肝细胞性和阻塞性之分，肝炎、肝硬化、肝癌、胆道梗阻，以及某些先天性疾病如Gilbert综合征、Crigler-Najjar综合征、Rotor综合征、Dubin-Johnson综合征都可出现黄疸。

三、体检 全面系统的体格检查非常重要。慢性萎缩性胃炎，尤其是胃体胃炎伴恶性贫血者，以及肠吸收不良等常伴有舌炎。要注意皮肤粘膜色泽、黄疸、有无出血倾向、蜘蛛痣、肝掌等。男性肝硬化患者失代偿时常有乳房发育。胃肠道恶性肿瘤在晚期常转移到左锁骨上淋巴结，即所谓 Virchow 淋巴结。发现腹壁静脉曲张多提示门静脉和体静脉间有侧支循环，届时还应检查曲张静脉的血流方向，最常见于肝硬化门静脉高压、肝静脉闭塞、Budd-Chiari 综合征，以及上腔静脉压迫综合征等。急性坏死性胰腺炎可见腹壁皮下瘀斑，称 Cullen 征。应注意腹部的轮廓，下陷者多提示有消耗性疾病，如肿瘤等；普遍胀大呈蛙状腹者提示有良性的慢性腹水；局部隆起者多为短期内出现的肿瘤性腹水。见到肠型提示胃肠道梗阻。腹部触诊时要尽可能保持柔软，对腹痛者的触诊要最后检查疼痛处，要了解压痛点（固定压痛点更有意义）、反跳痛、腹肌强直情况。腹直肌炎症也可有腹痛，但以腹肌紧张时为甚。要明了有无脏器肿大，及其质地、活动度等，触到肝脏不一定表示肝大，可能是正常肝下移，故要结合肝上界、质地、有无压痛或叩击痛等作出判断。触到腹块时，应了解其位置、深浅、大小、形状、表面情况、硬度、活动情况、压痛和搏动情况等，以判断病变的性质和所累及的器官，并再了解发现腹块的可能日期、当时的感觉、以及发展情况、有无伴随症状等。注意不要与乙状结肠内粪块、充盈的膀胱、前凸的脊柱、腹主动脉、肾脏、妊娠子宫，以及卵巢囊肿、子宫肌瘤等相混淆。此外，还要检查有无震水声、移动性浊音等。听诊时应注意肠鸣音，尤其是在活动性出血时是临床观察指标之一；在肝脏、胰腺，甚至胃窦部肿瘤者的上腹部腹主动脉前可听到血管杂音。

要强调肛门直肠指检在胃肠道疾病诊断中的重要性，尤其是对有便秘、慢性腹泻、血便、下腹痛的病例，更是必要。这能发现大多数的直肠肿瘤，及胃肠道恶性肿瘤的远处转移灶。

四、实验室和其他检查

（一）化验检查 血液常规检查可反映有无脾功能亢进、有无恶性贫血所出现的巨幼细胞贫血等。粪便常规检查可了解粪便的性状、色泽，有无红、白细胞，及有无寄生虫卵等，对肠道感染、某些寄生虫病有确诊价值。消化道的隐性出血可通过粪便隐血试验得以明确。必要时可作细菌学检查或培养，能确定致病菌，并作药物敏感试验。包括血清酶学测定在内的肝功能试验可从某一侧面反映肝损害的情况。血清胆红素定量测定可初步鉴别黄疸的性质。血清、尿液，以及胸腹水淀粉酶测定可帮助诊断急性胰腺炎。应用放射免疫测定（RIA）、酶免疫测定（EIA）、聚合酶链反应（PCR）等技术，可测出各型肝炎病毒标志物（抗原、抗体、病毒 RNA 等）以确定肝炎类型。甲胎蛋白对于原发性肝细胞癌有较特异的诊断价值，而癌胚抗原等肿瘤标志物对结肠癌和胰腺癌具有辅助诊断、估计疗效和判断预后的价值。晚近，更有以癌基因的表达、激素受体的表达等来判断恶性肿瘤者。在恶性贫血常可检出壁细胞的自身抗体，如抗壁细胞抗体、抗内因子抗体等。根据腹水中的蛋白质或蛋白质浓度、细胞数及种类、电解质浓度等可大致判断出腹水系渗出液或漏出液，对鉴别肝硬化、腹腔内恶性肿瘤，以及腹膜结核等有实用价值。十二指肠引流检查较为费时，但其对于胆道疾病，特别是感染性疾病的鉴别诊断还是有一定价值。近年来，幽门螺杆菌的检测日益受到人们的注意，常用血清抗体测定，胃粘

膜活检标本作尿素酶试验、培养、组织学检查、涂片革兰染色镜下观察以及^{13}C或^{14}C-呼气试验等。

（二）X线检查　X线检查依然是诊断胃肠道疾病的重要工具。腹部平片对于判断腹腔内有无游离气体，肝、脾或胃等脏器的轮廓，钙化的结石或组织，以及肠曲内气体和液体有意义。除疑有胃肠道穿孔、肠梗阻，或2周内有大量出血外，均适合作X线钡剂检查。包括上消化道的钡餐造影、小肠插管注钡造影、下消化道的钡剂灌肠检查。现用的气-钡双重对比造影技术能更清楚地显示粘膜表面的细小结构，可提高较微小病变的确诊率。通过这些检查可发现胃肠道的溃疡、肿瘤、炎症、静脉曲张、结构畸形以及运动异常等。对于膈疝和胃粘膜脱垂的诊断优于内镜检查。口服或静脉注射X线胆道造影剂可显示胆道结石和肿瘤、胆囊浓缩和排空功能障碍，以及其他胆道病变，但黄疸明显者显影不佳。经皮肝穿刺胆管造影术，对鉴别肝内胆汁淤积和肝外阻塞性黄疸、诊断胆管残余结石、肝外胆管狭窄或受压的定位和病因有助，尤适用于黄疸较深者。经皮肝穿刺门静脉造影术已采用多年。经皮脾穿刺门静脉造影术有助于判断肝内抑或肝外门静脉阻塞、侧支开放部位与程度、门-腔分流术的效果等，但术后脾出血率为2%～4%，故只宜在剖腹术前进行。选择性腹腔动脉造影主要用于腹内肿瘤，特别是肝脏和胰腺肿瘤的诊断和鉴别诊断，以及判断肿瘤切除的可能性与范围，也可用于消化道出血的定位和定性诊断，尤其适用于其他方法难以确定的小肠出血性病变，如平滑肌瘤出血。

电子计算机X线体层显像(CT)因其敏感度和分辨率高，可反映轻微的密度改变，对病灶的定位和定性效果较佳。对肝、胰腺等实质脏器的占位性病变如肿瘤、囊肿、脓肿，以及弥漫性病变如脂肪肝、肝硬化、胰腺炎等有较高的诊断价值。对于空腔脏器的恶性肿瘤性病变，CT能发现其壁内病变与腔外病变，及明确有无转移病灶，对肿瘤分期也有一定价值。此外，还可诊断胆结石等疾病。

（三）内镜检查　应用内镜可直接观察消化道腔内的各类病变，甚至色泽上的改变，并可取活组织作病理学检查，还可将之摄影、录像，留存备分析、对比用。上消化道内镜检查可检出食管、胃、十二指肠的肿瘤、溃疡、炎症和血管病变等，经内镜导入超声探头，即超声内镜检查，可了解粘膜下病变的深度、性质、大小，及周围情况。纤维结肠镜可深达回盲部，检出结肠的病变。对于小肠病变，可借助小肠镜观察，但小肠镜操作较困难，即使是新型小肠镜也只能插至空肠上段50～160cm(平均112.8cm)，有其局限性。胆管镜可直接观察胆道情况。腹腔镜则可观察肝、脾及腹膜、网膜、肠系膜，了解腹腔肿物的性质，确定腹水的病因，发现病变。经十二指肠镜逆行胰胆管X线造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography，ERCP)可观察胆道、胰管的情况。

（四）超声显像　可显示肝、脾、胆囊、胰腺的大小和轮廓等，对肝癌和肝脓肿、胰腺癌、胆道结石等有较大诊断价值，对了解有无腹水及腹水量，以及腹腔内实质性肿块的定位、大小、性质等也有一定价值。此外，还能监视或引导各种经皮肝、脾穿刺，进而进行诊断和治疗等。

（五）活组织检查和脱落细胞检查

1. 活组织检查　取活组织作组织病理学检查是最可靠的诊断方法，对诊断有疑问

者尤应尽可能作活检。消化系统的活组织检查主要是内镜窥视下直接取材，如对食管、胃、结肠、直肠粘膜病变组织，或腹腔镜下对病灶取材作组织病理学检查；或较盲目地穿刺取材，如采用一秒钟穿刺吸取法作肝穿刺活检、超声或CT引导下细针胰腺穿刺取材等。此外，对小肠的病灶，除小肠镜或可直视下取材外，还可经口导入活检囊盲目钳取小肠粘膜。手术标本的组织学检查也属此范畴。

2. 脱落细胞检查　冲洗或擦刷胃肠道，尤其是食管和胃的管腔粘膜，最好在内镜直视下进行，检查所收集的脱落细胞，有利于发现该处的肿瘤。

（六）放射性核素检查　借助放射性核素的特性，可用于胃肠道疾病的诊断。一是作脏器显像，其中肝脏显像使用最广，可对肝内占位性病变进行定位和定性诊断，肝胆系统的动态显影，可以评价肝功能，了解胆道通畅程度，对诊断急性胆囊炎和鉴别阻塞性黄疸有较大价值；二是进行胃肠道的运动功能检查，如观察胃食管反流、胃排空等。此外，还可用于进行肝肿瘤的鉴别诊断、测定门体侧支循环的存在等。

（七）磁共振显像（MRI）　MRI原理系质子和原子在自转时产生的电，在强磁场内使之排列成行而转为影像。人体组织的氢原子核（即质子）属敏感的核子，是MRI成像的主要因素。MRI不含放射线，所显示的图像反映组织的结构而不仅是密度的差别，清晰而层次感强，对占位性病变的定性诊断尤佳，多用于肝、胰腺、脾等实质性脏器疾病的诊断。磁共振胰胆管成像（MRCP）则是借助MRI进行胰胆管检查的一种技术，主要了解外部形态。

（八）仿真内镜检查术（virtual endoscopy）　这是医学影像诊断技术的一项新发展。此以螺旋CT或MRI容积数据为成像资料，在配有特殊软件的计算机上作一系列处理后，可获得类似于内镜检查所观察到的体内管腔的三维或动态影像。这对内镜难以到达的小肠的检查尤有价值。该技术可发现整个消化道内的溃疡、息肉、肿瘤及其浸润，甚至炎症性病变。

（九）脏器功能试验　临床上常用五肽促胃液素刺激胃液分析测定壁细胞的泌酸功能，对消化性溃疡、Zollinger-Ellison综合征的诊断与鉴别诊断有重要价值。D-木糖试验、脂肪平衡试验、维生素B_{12}吸收试验、氢呼吸试验等可测定小肠吸收功能。Lundh试验、胰泌素和胰酶泌素刺激试验、苯甲酰酪氨酸-对氨苯甲酸（BT-PABA）试验可测定胰腺外分泌功能。这些试验都从某一角度提供有关脏器疾病诊断和鉴别诊断的线索。

（十）胃肠运动功能检查　这是诊断胃肠道动力障碍性疾病的重要手段。目前临床上常作的有包括食管、胃、胆道、直肠等处的压力测定，食管下端和胃内pH测定或24小时持续监测，胃排空测定，胃肠经过时间测定等。

（十一）剖腹探查　对疑及重症器质性疾病而各项检查又不能肯定诊断者可考虑剖腹探查。

【消化系统疾病的防治原则】　某些消化系统疾病的病因较为明确且可避免，如胃肠道感染性疾病的发生与摄入致病原或细菌毒素有关，故要贯彻预防为主的方针，尽可能避免疾病的发生。为此，还需进行广泛的宣教工作。对于疾病应采取各种积极措施，尽早治疗，并应预防复发，防止并发症和后遗症的发生。

消化系统疾病的治疗多采取综合措施，要使患者及其家属了解疾病的有关知识，消

除患者的紧张心理，树立信心，配合治疗，对某些患者需予心身治疗。要考虑消化系统疾病与全身间的关系，应进行局部和整体相结合的治疗。对某些疾病，可给予中西医结合治疗。要注意适当的休息，合理的饮食习惯和食谱组成，节制甚或戒除烟酒和避免辛辣等刺激性饮食。患有其他疾病时应谨慎或避免使用可引起消化系统疾病或不良反应的药物，如消化性溃疡，尤其是并发消化道出血时应避免使用糖皮质激素类药物、阿司匹林、吲哚美辛（消炎痛）等非甾体抗炎药，肝病时应慎用或不用异烟肼、双醋酚汀、氯丙嗪、甲睾酮（甲基睾丸素）等可引起肝损害的药物。对有原因可究的，应积极去除病因、消除诱因，如对胃肠道感染之抗菌治疗、肿瘤之手术切除和化疗、肝性脑病之减少蛋白质摄入等。对症治疗是消化系统疾病治疗的重要组成部分，为此，必须了解各种药物的药理、适应证、用药时间、不良反应和禁忌证，并随病情变化和患者个体情况而取舍。要选择疗效高、经济、简便而不良反应少的药物，特别是需较长时间用药者。要认识到某些药物虽能减轻、缓解症状，但亦可掩盖症状、影响临床判断，甚至延误病情，如急腹症者用强力镇痛药，结肠癌者用止泻药常会掩盖主要症状，导致漏诊。急性疾病或病情危重者还应予支持治疗，如消化道大量出血者需输血等。借助简单器械作非手术治疗是一门新兴学科，如内镜下食管胃底静脉曲张的硬化治疗或套扎治疗、上消化道出血的内镜下止血、内镜下 Oddi 括约肌切开取石、腹腔镜下胆囊摘除、早期胃癌的内镜下切除、超声显像指引下注射乙醇治疗肝癌、介入疗法治疗肝癌及脾栓塞治疗门静脉高压，和经颈静脉肝内门体分流术（TIPS）治疗门静脉高压症。但对于某些不能内科治疗或疗效不佳的疾病必须尽早进行手术治疗，如肿瘤的切除等。

（萧树东）

第二章　胃食管反流病

胃食管反流病(gastroesophageal reflex disease, GERD)是指过多胃、十二指肠内容物反流入食管引起烧心等症状,并可导致食管炎和咽、喉、气道等食管以外的组织损害。胃食管反流病在西方国家十分常见,人群中约7%～15%有胃食管反流症状,发病随年龄增加而增加,40～60岁为高峰发病年龄,男女发病无差异,但有反流性食管炎者,男性多于女性(2:1至3:1)。与西方国家比较,胃食管反流病在我国发病率较低,病情亦较轻。

约半数胃食管反流病患者内镜下见食管粘膜糜烂、溃疡等炎症病变,称反流性食管炎;但相当部分胃食管反流病患者内镜下可无反流性食管炎表现,这类胃食管反流病称为内镜阴性的胃食管反流病。

【病因和发病机制】 胃食管反流病是由多种因素造成的消化道动力障碍性疾病,存在酸或其他有害物质如胆酸、胰酶等的食管反流。正常情况下食管有防御胃酸及十二指肠内容物侵袭的功能,包括抗反流屏障、食管廓清功能及食管粘膜组织抵抗力。胃食管反流病的发病是抗反流防御机制下降和反流物对食管粘膜攻击作用的结果。

一、食管抗反流屏障 是指在食管和胃连接处一个复杂的解剖区域,包括食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)、膈肌脚、膈食管韧带、食管与胃底间的锐角(His角)等,上述各部分的结构和功能上的缺陷均可造成胃食管反流,其中最主要的是LES的功能状态。

(一) LES和LES压　LES是指食管末端约3～4cm长的环形肌束。正常人休息时LES压为10～30mmHg,为一高压带,防止胃内容物反流入食管。LES部位的结构受到破坏时可使LES压下降,如贲门失弛缓症手术后易并发反流性食管炎。一些因素可影响LES压降低,如某些激素(如胆囊收缩素、胰升糖素、血管活性肠肽等)、食物(如高脂肪、巧克力等)、药物(如钙通道阻滞剂、地西泮)等。腹内压增高(如妊娠、腹水、呕吐、负重劳动等)及胃内压增高(如胃扩张、胃排空延迟等)均可影响LES压相应降低而导致胃食管反流。

(二) 一过性LES松弛(transit lower esophageal sphincter relaxation, TLESR)　正常情况下当吞咽时,LES即松弛,食物得以进入胃内。TLESR与吞咽时引起的LES松弛不同,它无先行的吞咽动作和食管蠕动的刺激,松弛时间更长,LES压的下降速率更快、LES的最低压力更低。正常人虽也有TLESR,但较少,而胃食管反流病患者TLESR较频繁。目前认为TLESR是引起胃食管反流的主要原因。

(三) 裂孔疝　可加重反流并降低食管对酸的清除,可导致胃食管反流病。

二、食管酸清除　正常情况时食管内容物通过重力作用,一部分排入胃内,大部分

通过食管体部的自发和继发性推进蠕动将食管内容物排入胃内，此即容量清除（volume clearance），是食管廓清的主要方式。吞咽动作诱发自发性蠕动，反流物反流入食管引起食管扩张并刺激食管引起继发性蠕动，容量清除减少了食管内酸性物质的容量，剩余的酸由咽下的唾液中和。

三、食管粘膜防御 在胃食管反流病中，仅有48%～79%的患者发生食管炎症，另一部分患者虽有反流症状，却没有明显的食管粘膜损害，提示食管粘膜对反流物有防御作用，这种防御作用称之为食管粘膜组织抵抗力。包括食管上皮表面粘液、不移动水层和表面HCO_3^-、复层鳞状上皮结构和功能上的防御能力及粘膜血液供应的保护作用等。

四、胃排空延迟 胃食管反流餐后发生较多，其反流频率与胃内容物的含量、成分及胃排空情况有关。胃排空延迟者可促进胃食管反流。

【病理】 在有反流性食管炎的胃食管反流病患者，其病理组织学改变可有：①复层鳞状上皮细胞层增生；②乳头向上皮腔面延长；③固有层内炎性细胞主要是中性粒细胞浸润；④鳞状上皮气球样变；⑤糜烂及溃疡。内镜下不同程度的食管炎则表现为水肿、潮红、糜烂、溃疡、增厚转白、瘢痕狭窄。Barrett食管是指食管与胃交界的齿状线2cm以上出现柱状上皮替代鳞状上皮。组织学表现为特殊型柱状上皮、贲门型上皮或胃底型上皮。内镜下典型表现为粉红带灰白的食管粘膜呈现胃粘膜的橘红色，分布可为环形、舌形或岛状。

【临床表现】 胃食管反流病的临床表现多样，轻重不一，有些症状较典型，如烧心和反酸，有些症状则不易被认识，从而忽略了对本病的诊治。不少患者呈慢性复发的病程。

一、烧心和反酸 是胃食管反流病最常见症状。烧心是指胸骨后或剑突下烧灼感，常由胸骨下段向上伸延。常在餐后1小时出现，卧位、弯腰或腹压增高时可加重。胃内容物在无恶心和不用力的情况下涌入口腔统称为反胃。本病反流物多呈酸性，此时称为反酸。反酸常伴有烧心。

二、吞咽困难和吞咽痛 部分患者有吞咽困难，可能是由于食管痉挛或功能紊乱，症状呈间歇性，进食固体或液体食物均可发生。少部分患者吞咽困难是由食管狭窄引起，此时吞咽困难可呈持续性进行性加重。有严重食管炎或并发食管溃疡，可伴吞咽疼痛。

三、胸骨后痛 疼痛发生在胸骨后或剑突下。严重时可为剧烈刺痛，可放射到后背、胸部、肩部、颈部、耳后，此时酷似心绞痛。多数患者由烧心发展而来，但亦有部分患者可不伴有胃食管反流病的烧心和反酸的典型症状，给诊断带来困难。

四、其他 一些患者诉咽部不适，有异物感、棉团感或堵塞感，但无真正吞咽困难，称为癔球症，可能与酸反流引起食管上段括约肌压力升高有关。反流物刺激咽喉部可引起咽喉炎、声嘶。反流物吸入气管和肺可反复发生肺炎，甚至出现肺间质纤维化；有些非季节性哮喘也可能与反流有关。上述情况，如伴随的反流症状不明显或被忽略，则会因治疗不当而经久不愈。

五、并发症

（一）上消化道出血　有反流性食管炎者，因食管粘膜炎症、糜烂及溃疡所致，可有呕血和（或）黑粪。

（二）食管狭窄　食管炎反复发作使纤维组织增生，最终导致瘢痕狭窄，是严重食管炎表现。

（三）Barrett 食管　在食管粘膜修复过程中，鳞状上皮被柱状上皮取代称之为 Barrett 食管。Barrett 食管可发生消化性溃疡，又称 Barrett 溃疡。Barrett 食管是食管腺癌的主要癌前病变，其腺癌的发生率较正常人高 30～50 倍。

【实验室及其他检查】

一、内镜检查　内镜检查是诊断反流性食管炎最准确的方法，并能判断反流性食管炎的严重程度和有无并发症，结合活检可与其他原因引起的食管炎和其他食管病变（如食管癌等）作鉴别。内镜见到有反流性食管炎可以确立胃食管反流病的诊断，但无反流性食管炎不能排除胃食管反流病。根据内镜下所见食管粘膜的损害程度进行反流性食管炎的分级，有利于病情判断及指导治疗。所提出的分级标准很多，沿用已久的 Savary-Miller 分级法将反流性食管炎分为 4 级：Ⅰ级为单个或几个非融合性病变，表现为红斑或浅表糜烂；Ⅱ级为融合性病变，但未弥漫或环周；Ⅲ级病变弥漫环周，有糜烂但无狭窄；Ⅳ级呈慢性病变，表现为溃疡、狭窄、食管缩短及 Barrett 食管。

二、24 小时食管 pH 监测　应用便携式 pH 记录仪在生理状态下对患者进行 24 小时食管 pH 连续监测，可提供食管是否存在过度酸反流的客观证据，目前已被公认为诊断胃食管反流病的重要诊断方法，尤其在患者症状不典型、无反流性食管炎及虽症状典型但治疗无效时更具重要诊断价值。

一般认为正常食管内 pH 为 5.5～7.0，当 pH＜4 时被认为是酸反流指标，24 小时食管内 pH 监测的各项参数均以此作基础。常用以下 6 个参数作为判断指标：①24 小时内 pH＜4 的总百分时间；②直立位 pH＜4 的百分时间；③仰卧位 pH＜4 的百分时间；④反流次数；⑤长于 5 分钟的反流次数；⑥持续最长的反流时间。6 个诊断病理反流参数中，以 pH＜4 的总百分时间阳性率最高，亦可综合各参数按 Demeester 评分法算出总评分。将上述参数与正常值比较，可评价食管是否存在过度酸反流。

三、食管吞钡 X 线检查　该检查对诊断反流性食管炎敏感性不高，对不愿接受或不能耐受内镜检查者行该检查，其目的主要是排除食管癌等其他食管疾病。严重反流性食管炎可发现阳性 X 线征。

四、食管滴酸试验　在滴酸过程中，出现胸骨后疼痛或烧心的患者为阳性，且多于滴酸的最初 15 分钟内出现，表明有活动性食管炎存在。

五、食管测压　可测定 LES 的长度和部位、LES 压、LES 松弛压、食管体部压力及食管上括约肌压力等。LES 静息压为 10～30mmHg，如 LES 压＜6mmHg 易导致反流。当胃食管反流病内科治疗效果不好时可作为辅助性诊断方法。

【诊断与鉴别诊断】　胃食管反流病的诊断应基于：①有明显的反流症状；②内镜下可能有反流性食管炎的表现；③过多胃食管反流的客观证据。如患者有典型的烧心和反酸症状，可作出胃食管反流病的初步临床诊断。内镜检查如发现有反流性食管炎并能排除其他原因引起的食管病变，本病诊断可成立。对有典型症状而内镜检查阴性者，

用质子泵抑制剂作试验性治疗(如奥美拉唑每次 20mg,每天 2 次,连用 7 天),如有明显效果,本病诊断一般可成立。有条件可行 24 小时食管 pH 监测,如证实有食管过度酸反流,诊断可成立。对症状不典型患者,常需结合内镜检查、24 小时食管 pH 监测和试验性治疗进行综合分析来作出诊断。

虽然胃食管反流病的症状有其特点,临床上尚应与其他病因的食管炎、消化性溃疡、各种原因的消化不良、胆道疾病以及食管动力疾病等相鉴别。胸痛为主时,应与心源性、非心源性胸痛的各种病因进行鉴别,如怀疑心绞痛,应作心电图和运动试验,在除外心源性胸痛后,再行有关食管性胸痛的检查。对有吞咽困难者,应与食管癌和食管贲门失弛缓症相鉴别。对有吞咽疼痛,同时内镜显示有食管炎的患者,应与感染性食管炎(如真菌性食管炎)、药物性食管炎等鉴别。

【治疗】 胃食管反流病的治疗目的是控制症状、治愈食管炎、减少复发和防止并发症。

一、一般治疗 为了减少卧位及夜间反流可将床头端的床脚抬高 15～20cm,以患者感觉舒适为度。餐后易致反流,故睡前不宜进食,白天进餐后亦不宜立即卧床。注意减少一切影响腹压增高的因素,如肥胖、便秘、紧束腰带等。应避免进食使 LES 压降低的食物,如高脂肪、巧克力、咖啡、浓茶等。应戒烟及禁酒。避免应用降低 LES 压的药物及影响胃排空延迟的药物。如一些老年患者因 LES 功能减退易出现胃食管反流,如同时合并有心血管疾患而服用硝酸甘油制剂或钙通道阻滞剂可加重反流症状,应适当避免。一些支气管哮喘患者如合并胃食管反流可加重或诱发哮喘症状,尽量避免应用茶碱及 β_2受体激动剂,并加用抗反流治疗。

二、药物治疗

(一) H_2受体拮抗剂(H_2 receptor antagonists,H_2RA) 如西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁等(详见本篇第五章)。H_2RA 能减少 24 小时胃酸分泌 50%～70%,但不能有效抑制进食刺激的胃酸分泌,因此适用于轻、中症患者。可按治疗消化性溃疡常规用量,但宜分次服用,增加剂量可提高疗效,但增加不良反应,疗程 8～12 周。

(二) 促胃肠动力药 这类药物的作用是增加 LES 压力、改善食管蠕动功能、促进胃排空,从而达到减少胃内容物食管反流及减少其在食管的暴露时间。尽管这类药物种类很多,但根据大量临床研究结果,推荐作为本病治疗的药物目前主要是西沙必利。西沙必利的疗效与 H_2RA 相仿,同样适用于轻、中症患者。常用量为每次 5～15mg,每天 3～4 次,疗程 8～12 周。

(三) 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor,PPI) 包括奥美拉唑、兰索拉唑、潘妥拉唑等(详见本篇第五章)。这类药物抑酸作用强,因此对本病的疗效优于 H_2RA 或西沙必利,特别适用于症状重、有严重食管炎的患者。一般按治疗消化性溃疡的常规用量,疗程 8～12 周。对个别疗效不佳者可倍量或与西沙必利同用。

(四) 抗酸药 仅用于症状轻、间歇发作的患者作为临时缓解症状用。

胃食管反流病具有慢性复发倾向,据西方国家报道停药后半年复发率高达 70%～80%。为减少症状复发、防止食管炎反复复发引起的并发症,有必要考虑给予维持治疗,停药后很快复发而症状持续者,往往需要长程维持治疗,有食管炎并发症如食管溃

疡、食管狭窄、Barrett 食管者，肯定需要长程维持治疗。H_2RA、西沙必利、PPI 均可用于维持治疗，其中以 PPI 效果最好。维持治疗的剂量因个别患者而异，以调整至患者无症状之最低剂量为最适剂量。

三、抗反流手术治疗 抗反流手术是不同术式的胃底折叠术，目的是阻止胃内容物反流入食管。抗反流手术指征为：①严格内科治疗无效；②虽经内科治疗有效，但患者不能忍受长期服药；③经扩张治疗后仍反复发作的食管狭窄，特别是年轻人；④确证由反流引起的严重呼吸道疾病。除第 4 项为绝对指征外，近年由于 PPI 的使用，其余均已成为相对指征。

四、并发症的治疗

（一）食管狭窄 除极少数严重纤维狭窄需行手术切除外，绝大部分狭窄可行内镜下食管扩张术治疗。扩张术后予长程 PPI 维持治疗可防止狭窄复发，对年轻患者亦可考虑抗反流手术。

（二）Barrett 食管 Barrett 食管常发生在严重食管炎基础上，故积极药物治疗基础病是预防 Barrett 食管发生和发展的重要措施，此时必须使用 PPI 治疗及长程维持治疗，有指征者亦可考虑抗反流手术。Barrett 食管发生食管腺癌的危险性大大增高，尽管有各种清除 Barrett 食管方法的报道，但均未获肯定，因此加强随访是目前预防 Barrett 食管癌变的惟一方法。重点是早期识别异型增生，发现重度异型增生或早期食管癌及时手术切除。

（张 正）

第三章　食　管　癌

食管癌(carcinoma of the esophagus)是食管鳞状上皮的恶性肿瘤,进行性吞咽困难为其最典型的临床症状。本病是世界一些国家和地区常见的恶性肿瘤。中国是世界上食管癌的高发国家,也是目前世界上食管癌死亡率最高的国家之一,年平均死亡率为14.59/10万。其世界标化死亡率为23.40/10万。据1990年我国部分城市恶性肿瘤死亡率资料,食管癌仅次于肺癌、胃癌和肝癌,列第四位。可见食管癌是中国最常见的严重危害人民生命健康的恶性肿瘤之一。

【流行病学】 我国食管癌的流行病学有六个特点:①地区性分布,如在河南、河北、江苏、山西、陕西、安徽、湖北和四川等省,其发病率、死亡率在各种肿瘤中高居首位,并且在同一省的不同地区存在迥然不同的发病情况,如河南林县、河北磁县、江苏相中、山西阳城和四川盐亭等高发地区年平均死亡率达到69~166.22/10万,与低发区之间的发病率相差数十倍到二三百倍。②本病的男女之比为1.3~2.7:1,高发区的男女性比例则有所降低。③食管癌的发病随年龄增加,80%的患者发病在50岁以后,死亡构成最高是50~69岁组,占全部的60%以上。高发区的患病年龄约比低发区提前10年。④种族差异,如新疆哈萨克族居民食管癌的死亡率比其他少数民族地区高2~31倍,比全国平均死亡率高2.3倍。⑤高发区一般位于较贫困、经济水平低、饮食缺乏营养的地区。⑥食管癌具有阳性家族史和家族聚集性的特点。

【病因】 食管癌的发生与该地区的生活条件、饮食习惯、存在强致癌物、缺乏一些抗癌因素及有遗传易感性等有关,目前认为食管癌的发病因素极为复杂,具有多种多样的病因,有待深入探索。

一、亚硝胺类化合物和真菌毒素

(一) 亚硝胺　是被公认的化学致癌物,其前体包括硝酸盐、亚硝酸盐、二级或三级铵等,普遍存在于高发区的粮食和饮水中,含量显著增高,且与当地食管癌和食管上皮重度增生的患病率呈正相关。这些物质在胃内酸性条件下,特别是在维生素C摄入不足时,胺类和亚硝酸盐易合成亚硝胺。国内已成功用甲苄亚硝胺、肌胺酸乙酯亚硝胺、甲戊亚硝胺和二乙基亚硝胺素诱发大鼠的食管癌,并证实亚硝胺能诱发人食管鳞状上皮癌。

(二) 真菌毒素的致癌作用　各种霉变食物能产生致癌物质。镰刀菌、白地霉菌、黄曲霉菌和黑曲霉素等真菌不但能还原硝酸盐为亚硝酸盐,并能增加二级胺的含量,促进亚硝胺的合成。在邻近真菌感染侵犯部位的食管上皮细胞,可呈现单纯性增生、轻度至重度的不典型增生,甚至明显的癌变。在食管原位癌旁增生上皮内可分离出白色念珠菌的纯株。故食管真菌病可能是食管癌的癌前病变之一。

二、饮食刺激与食管损伤、食管疾病 一般认为食物粗糙、进食过烫，咀嚼槟榔或烟丝等习惯，造成对食管粘膜的慢性理化刺激，可致局限性或弥漫性上皮增生，形成食管癌的癌前期病变。食管损伤和某些慢性食管疾病如腐蚀性食管灼伤和狭窄、胃食管反流病、食管贲门失弛缓症或食管憩室等，由于食管内容物滞留而致长期的慢性炎症、溃疡、或慢性刺激，引起食管上皮增生，导致癌变。

三、营养不良和微量元素缺乏 无论国内外，食管癌高发区都在贫困不发达地区，自然条件差，水资源少，物产不丰，食品匮缺。饮食缺乏动物蛋白、脂肪、新鲜蔬菜和水果。摄入的维生素 A、B_2和 C 缺乏。流行病学调查表明，食物、饮水和土壤内的元素钼、铜、硼、锌、镁和铁含量较低。这些都可能与食管癌的发生间接相关。如微量元素钼是某些氧化酶和硝酸盐还原酶的重要组成成分，钼缺乏可以引起植物中硝酸盐的积聚。

四、遗传因素 食管癌的发病常表现家族性聚集现象。在我国高发地区，本病有阳性家族史者达 25%～50%，其中父系最高，母系次之，旁系最低。食管癌高发家族的外周血淋巴细胞染色体畸变率较高，可能是决定高发区的食管癌易感性的遗传因素。调查还发现林县高发区居民迁至他县后，食管癌发病率与死亡率仍保持较高水平。这些现象说明遗传与食管癌有一定的关系。

【病理】 食管癌的病变部位以中段居多，下段次之，上段最少。部分的食管下段癌肿由胃贲门延伸所致，常与食管下段原位癌在临床上不易区别，故又称食管贲门癌。组织发生学认为食管癌的发生由基底开始，上皮细胞增生和不典型增生可进而发展为原位癌，故目前多主张食管上皮增生尤其是不典型增生是食管癌癌前病变。

一、临床病理分期 食管癌的临床病理分期，对治疗方案的选择和治疗效果的评估有重要意义。1976 年全国食管癌工作会议制定的临床病理分期标准如表 4-3-1。

表 4-3-1 食管癌临床病理分期

分 期		病变长度	病变范围	转移情况
早期	0	不规则	限于粘膜(原位癌)	(－)
	Ⅰ	＜3cm	侵及粘膜下层(早期浸润)	(－)
中期	Ⅱ	3～5cm	侵犯部分肌层	(－)
	Ⅲ	＞5cm	侵透肌层或外侵	局部淋巴结(＋)
晚期	Ⅳ	＞5cm	明显外侵	局部淋巴结或器官转移(＋)

二、病理形态分型

(一) 早期食管癌的病理形态分型 早期食管癌一般根据内镜或手术切除标本所见，可分为隐伏型、糜烂型、斑块型和乳头型。其中以斑块型为最多见，癌细胞分化较好，糜烂型次之，癌细胞分化较差。隐伏型病变最早，均为原位癌。乳头型病变较晚，虽癌细胞分化一般较好，但手术所见属原位癌却较少。

(二) 中晚期食管癌的病理形态分型 可分为髓质型、蕈伞型、溃疡型、缩窄型、腔内型和未定型。髓质型呈坡状隆起，侵及食管壁各层及周围组织，切面灰白色如脑髓，本型多见，恶性程度最高；蕈伞型多呈圆形或卵圆形，向食管腔内突起，边缘外翻如蕈伞状，表面常有溃疡，属高分化癌，预后较好；溃疡型表面常有较深的溃疡，边缘稍隆起，出

血和转移较早，而发生梗阻较晚；缩窄型呈环形生长，质硬，涉及食管全周，食管粘膜呈向心性收缩，出现梗阻较早，而出血和转移发生较晚，本型较少见；腔内型突向食管腔内，呈圆形或卵圆形突起，其有蒂与管壁相连，表面常有糜烂或溃疡，肿瘤可侵入肌层，但较上述各型为浅，比较少见；少数中、晚期食管癌不能归入上述各型者，称未定型。

三、组织学分类 绝大多数为鳞状细胞癌，在我国约占90%。少数为腺癌，来自Barrett食管或食管异位胃粘膜的柱状上皮。另有少数为恶性程度高的未分化癌。

四、食管癌的扩散和转移方式 食管癌的食管壁内扩散较常见，食管癌旁上皮的底层细胞癌变，是其扩散方式之一。癌细胞还常沿食管固有膜或粘膜下层的淋巴管浸润。也可直接浸润邻近器官，侵犯肺、胸膜、气管及支气管、脊柱、心及心包、主动脉、甲状腺及咽喉等处。亦可经淋巴管转移，累及纵隔、腹部、气管及气管旁、肺门及支气管等；血行转移多见于晚期患者，常转移至肝、肺、骨、肾、肾上腺、脑等处。

【临床表现】

一、食管癌的早期症状

1. 吞咽时胸骨后烧灼感、针刺样或牵拉样痛，以咽下粗糙、过热或有刺激性食物时为著。疼痛多可被解痉药缓解，间歇反复发作。当癌侵及附近组织或有穿透时，可有剧烈而持续的疼痛。疼痛部位常不完全与食管病变部位相一致。

2. 咽下食物或饮水时，有食物通过缓慢并滞留的感觉，或有胸骨后紧缩感或异物附在食管壁上的感觉，食毕消失。症状发生的部位多与食管内病变部位一致。

3. 轻度咽下哽噎感，时轻时重。可自行消失和复发，不影响进食，可在情绪波动时发生或加重。

4. 咽部干燥和紧缩感，胸骨后闷胀，背痛和嗳气等。

二、食管癌的中晚期症状

（一）进行性咽下困难 是绝大多数患者就诊时的主要症状，但却是本病的较晚期表现。因为食管壁富有弹性和扩张能力，只有当约2/3的食管周径被癌浸及时，才出现咽下困难。随着癌块破坏肌壁、侵犯食管周径、堵塞管腔，病变段食管失去弹性且形成不规则狭窄通道，咽下困难日趋严重，由不能咽下固体食物发展至液体食物亦不能咽下。如癌伴有食管壁炎症、水肿、痉挛等，可加重咽下困难。阻塞感的部位，符合癌梗阻的部位。

（二）食物反流 因食管梗阻的近段有扩张与潴留，可发生食物反流，反流物含粘液，混杂宿食，可呈血性或可见坏死脱落组织块。

（三）咽下疼痛 系由癌糜烂、溃疡、外侵或近段伴有食管炎所致，进食时尤以进食热或酸性食物后更明显，疼痛可涉及颈、肩胛、前胸和后背等处。

（四）其他症状 长期摄食不足导致明显的慢性脱水、营养不良、消瘦与恶病质。有左锁骨上淋巴结肿大，或因癌肿扩散转移引起的其他表现，如压迫喉返神经所致声嘶，骨转移引起疼痛，肝转移引起黄疸等。当肿瘤侵及相邻器官并发生穿孔时，可发生食管支气管瘘、纵隔脓肿、肺炎、肺脓肿及主动脉穿破大出血，导致死亡。

三、体征 早期体征可缺如。晚期则可出现消瘦、贫血、营养不良、失水或恶病质等体征。当癌转移时，可触及肿大而坚硬的浅表淋巴结，或肿大而有结节的肝脏等。

【实验室和其他检查】

一、食管粘膜脱落细胞检查 用双腔塑料管线套网气囊细胞采集器吞入食管内，通过病变处后充气膨胀气囊，再缓缓拉出气囊。取套网擦取物涂片作细胞学检查，阳性率可达90%以上，常能发现一些早期病例。

二、食管X线检查 早期食管癌X线钡餐造影的征象有：粘膜皱襞增粗，迂曲如虚线状中断，或食管边缘毛刺状；小充盈缺损；小溃疡龛影；局限性管壁僵硬或有钡剂滞留。中晚期病例可见病变处管腔不规则狭窄、充盈缺损、管壁蠕动消失、粘膜紊乱、软组织影以及腔内型的巨大充盈缺损而管腔变宽的矛盾现象，其近端有轻至中度的扩张和钡剂潴留。

三、食管CT扫描检查 可清晰显示食管与邻近纵隔器官的关系。如食管厚度＞5mm，与周围器官分界模糊，表示有食管病变存在。CT扫描可充分显示食管癌病灶大小，肿瘤外侵范围及程度，有助于确定外科手术方式，放疗的靶区及放疗计划。但CT扫描难以发现早期食管癌。

四、内镜检查 可直接观察病灶的形态，并可在直视下作活组织病理学检查，以确定诊断。还可合用活体染色法，提高检出率。用甲苯胺蓝染色，食管粘膜不着色，但癌组织可染成蓝色；用Lugol碘液，正常鳞状细胞因含糖原而着棕褐色，病变粘膜则不着色。

【诊断和鉴别诊断】 食管癌的早期发现和早期诊断十分重要。凡年龄在50岁以上(高发区在40岁以上)，出现进食后胸骨后停滞感或咽下困难者，应及时作有关检查，以明确诊断。通过详细的病史询问、症状分析和实验室等检查，确诊一般无困难。

鉴别诊断包括下列疾病：

一、食管贲门失弛缓症 是由食管神经肌肉功能障碍所致的疾病，其主要特征是食管缺乏蠕动，食管下括约肌高压和对吞咽动作的松弛反应减弱，使食物不能正常通过贲门。临床表现为间歇性咽下困难、食物反流和下端胸骨后不适或疼痛，病程较长，无进行性发展。食管反流常见，反流量较大，不含血性粘液。X线吞钡检查见贲门梗阻呈梭状或鸟嘴状，边缘光滑，食管下段明显扩张，吸入亚硝酸异戊酯或口服、舌下含化硝酸异山梨酯5～10mg可使贲门弛缓，钡剂随即通过。

二、胃食管反流病 是指胃十二指肠内容物反流入食管引起的病症。表现为反胃、烧心、吞咽性疼痛及吞咽困难。反流物经常进入食管可导致粘膜慢性炎症。内镜检查可有粘膜炎症、糜烂或溃疡，但无肿瘤证据。

三、食管良性狭窄 一般由腐蚀性或反流性食管炎所致，也可因长期留置胃管、食管损伤或食管胃手术引起。X线吞钡可见食管狭窄、粘膜消失、管壁僵硬，狭窄与正常食管段逐渐过渡、边缘整齐、无钡影残缺征。内镜检查可确定诊断。

四、其他 尚需与食管平滑肌瘤、食管裂孔疝、食管静脉曲张、纵隔肿瘤、食管周围淋巴结肿大、左心房明显增大、主动脉瘤外压食管造成狭窄而产生的吞咽困难相鉴别。癔球症患者多为女性，时有咽部球样异物感，进食时消失，常有精神因素诱发，无器质性食管病变。

【治疗】 本病的根治关键在于对食管癌的早期诊断。治疗方法目前比较有肯定疗

效的是手术和放射治疗两种。我国食管外科手术切除率已达80%～90%，术后5年存活率已达30%以上，而早期切除常可达到根治效果。

放射治疗主要适用于手术难度大的上段食管癌和不能切除的中、下段食管癌。上段食管癌放疗效果不亚于手术，故放疗作为首选。^{60}钴治疗的适宜剂量为30～40Gy（3000～4000rad）。手术前放疗可使癌块缩小，提高切除率和存活率。化疗一般用于食管癌切除术后，选用药物与剂量参阅本篇第六章。单独用化疗效果很差。为提高疗效，以顺铂配平阳霉素（或博来霉素）、氟尿嘧啶（5-氟尿嘧啶）、甲氨蝶呤、长春地辛（长春花碱酰胺）或丝裂霉素等二联或四联等组合，相继用于临床。联合化疗比单药疗效有所提高，但总的化疗现状是不令人满意的。内镜下食管支架置放术是在内镜直视下放置内支撑管治疗食管癌性狭窄的一种非创伤性姑息治疗术，可达到缓解梗阻，延长生存期的目的。

【预后】 症状出现后未经治疗的食管癌患者一般在一年内死亡。随着我国对本病高发区的普查工作的开展，为早期发现、早期诊断与早期手术创造了条件，且在手术和放射治疗方面积累了丰富经验，预后显著改善。食管癌位于食管上段、病变长度超过5cm，已侵犯食管肌层、癌细胞分化程度差及已有转移者，预后不良。

【预防】 我国不少地区特别在食管癌高发区建立了防治基地，进行了肿瘤一级预防（病因学预防），包括：①加强粮食保管，防霉去毒，吃新鲜蔬菜水果，改变不良的传统饮食习惯；②应用适当的漂白粉处理饮水，可降低水中亚硝胺含量，常服用维生素C以减少胃内亚硝胺形成；③施用钼酸氯肥料，避免蔬菜中亚硝酸盐的积聚；④对食管上皮中度或重度增生者给粗制维生素B_2（核黄素）、维生素A和B族维生素。对高危人群定期实施食管脱落细胞学检查，则是肿瘤二级预防（早查、早诊、早治）的重要措施，在食管癌应重视。

（张　正）

第四章　胃　　炎

胃炎(gastritis)是指任何病因引起的胃粘膜炎症。按临床发病的缓急,一般可分为急性和慢性胃炎两大类型。另有其他特殊型胃炎。

第一节　急性胃炎

急性胃炎(acute gastritis)是指胃粘膜的急性炎症,有充血、水肿、糜烂、出血等改变,甚至一过性浅表溃疡形成。若主要病损是糜烂和出血,则称之为急性糜烂出血性胃炎(acute erosive and hemorrhagic gastritis)。因这类炎症多由药物、急性应激造成,故亦称急性胃粘膜损害。糜烂是指粘膜破损不穿过粘膜肌层,出血是指粘膜下或粘膜内血液外渗而无粘膜上皮破坏。病变可局限于胃窦、胃体或弥漫分布于全胃。组织学特点是粘膜固有层有中性粒细胞和单个核细胞浸润,而以中性粒细胞为主;有不同程度的上皮细胞丧失,并见血液渗入;腺体歪曲,渗出物含蛋白质样物质和中性粒细胞。

【病因和发病机制】 病因多样,包括急性应激、药物、缺血、胆汁反流和感染。

一、急性感染及病原体毒素 某些细菌、病毒,甚至寄生虫,或它们的毒素都可造成胃粘膜的急性炎症,其中大多已归为传染病学范畴。急性蜂窝织炎或急性化脓性胃炎(acute phlegmonous gastritis)也可累及胃粘膜,是胃壁细菌感染引起的化脓性疾病,常发生于有免疫缺陷的患者。本病严重,但自广泛应用抗生素以来,则已极为少见。最常见的致病菌是α链球菌、葡萄球菌或大肠杆菌。化脓性炎症常源于粘膜下层,可使粘膜坏死、脱落,甚或扩展致胃壁坏死,发生穿孔和腹膜炎。全身性衰弱、营养不良、感染、胃手术甚至胃息肉摘除术为其诱因。幽门螺杆菌(Hp)感染也可引起急性胃炎。

二、理化因素 化学物,特别是药物造成的胃粘膜炎症是常见的,其中最常引起胃炎的药物是非甾体抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drug,NSAID)如阿司匹林、吲哚美辛(消炎痛)等。机制可能是抑制环氧化酶活性,阻碍前列腺素的合成,削弱对胃粘膜的保护作用,这将在本篇第五章中讨论。这类药物可引起浅表粘膜损伤和粘膜下出血。除胃部外,也见于十二指肠球部。其他如乙醇、铁剂、氯化钾口服液、抗肿瘤药及抗生素等均可刺激粘膜引起浅表损伤。乙醇系由于其亲脂性和溶脂性能,破坏粘膜屏障,引起上皮细胞损害、粘膜内出血和水肿。胆汁反流性胃炎可谓是内源性化学性炎症,常见于 Billroth Ⅱ式胃切除术后。胆汁和胰液中的胆盐、磷脂酶 A 和其他胰酶可破坏残胃粘膜,产生多发性糜烂。留置胃管、胃内异物,以及胰腺癌放疗后都可造成物理性的胃粘膜损害,导致炎症。

三、应激 急性应激可由严重的脏器疾病、大手术、大面积烧伤、休克或颅内病变,

甚至精神心身因素引起。虽其确切机制尚未全明，但认为胃粘膜缺血和 H^+ 反弥散进入粘膜为主要的发病因素，有些还有反流入胃的胆汁和胰液参与。在上述严重情况下，应激的生理性代偿功能不足以维持胃粘膜微循环正常运行，形成粘膜的相对缺氧、粘液分泌减少、局部前列腺素合成不足，导致粘膜屏障破坏和 H^+ 反弥散，粘膜 pH 下降，进一步损伤血管和粘膜，引起糜烂和出血。急性应激能强烈刺激血小板活化因子活性，导致血管强力收缩。病变多见于近端胃，也可发生于其他胃部。胃腔内渗血常见，约 20% 发生较大量的出血，少数可发生急性溃疡，烧伤所致者特称 Curling 溃疡，中枢神经病变所致者特称 Cushing 溃疡。

四、血管因素 见于老年的动脉硬化患者，或者腹腔动脉栓塞治疗后，是由血管闭塞所致。

【临床表现和诊断】 不同原因所致者临床表现不尽一致。急性糜烂性胃炎轻者大多无症状，仅少数有上腹部疼痛、胀满不适、食欲减退等消化不良的表现。胃部出血常见，一般为少量、间歇性、可自止，但也可发生大出血引起呕血和(或)黑粪。持续少量渗血可致贫血。体检或可有上腹部轻压痛。应详细询问服药史等，多数患者可确定病因，确诊则有赖于急诊胃镜检查，一般应在大出血后 24～48 小时内进行，可见以多发性糜烂、出血灶和粘膜水肿为特征的急性胃粘膜损害。应激造成的急性胃炎多有应激病史，常以上消化道出血为主要表现，亦有赖于内镜检查确诊。

有全身细菌性感染而突发上腹痛，恶心，呕吐，且呕吐物呈脓样或含坏死粘膜，发热，胃扩张并有明显压痛和局部肌卫等腹膜炎征象时，应考虑急性化脓性胃炎的可能。

【防治】 应针对原发疾病和病因采取防治措施。对上述严重原发病而高度疑有急性胃粘膜损害的危险者，可预服抑制胃酸分泌药物(详见本篇第五章)以防范于未然。如由非甾体抗炎药引起，应即中止服药并用抑制胃酸分泌药物来治疗。如患者必须常用这类药物，则宜同时给服抑制胃酸分泌药物。嗜酒者宜戒酒。硫糖铝和米索前列醇等保护胃粘膜药物亦有效。一旦发生大出血，应先止血(参阅本篇第二十章)，并接着采用上述治疗。

一旦确诊为化脓性胃炎并经抗生素等积极治疗无效时，应手术切除，否则几乎均死亡。

第二节 慢性胃炎

慢性胃炎(chronic gastritis)系胃粘膜的慢性炎症性病变，以淋巴细胞和浆细胞的浸润为主，嗜中性粒细胞和嗜酸性粒细胞可存在，但量少。病变分布并不均匀。

【病理】 慢性胃炎是从浅表逐渐向深扩展至腺区，继之腺体破坏和减少(萎缩)的过程。浅表性胃炎的炎性细胞浸润局限于胃小凹和粘膜固有层的表层，腺体则完整无损。全层粘膜炎是指炎性细胞向深处发展累及腺体区，但腺体基本上还保持其完整状态。进一步发展时腺体破坏、萎缩、消失，粘膜变薄。随着腺体的萎缩，炎性细胞亦逐渐消失，表面上皮细胞萎缩并失去分泌粘液能力。

在慢性胃炎的进展中，胃腺细胞发生形态变化。肠腺化生(intestinal metaplasia)是

指胃腺转变成肠腺样，含杯状细胞。假性幽门腺化生是指胃体腺转变成胃窦幽门腺的形态，假性幽门腺化生常沿胃小弯向上移行，此不但见于萎缩性胃炎，亦见于老年人，使胃的两种粘膜交界上移。假性幽门腺化生也可下移至十二指肠球部，为幽门螺杆菌在那里寄居创造条件。胃小凹处上皮常可发生增生，增生的上皮和肠化上皮可发生发育异常，形成所谓不典型增生(dysplasia)，表现为不典型的上皮细胞，核增大失去极性，增生的细胞拥挤而有分层现象，粘膜结构紊乱，有丝分裂象增多。中度以上不典型增生被认为是癌前病变。

炎症静息时浸润的炎性细胞主要是淋巴细胞和浆细胞，活动时见中性粒细胞增多。

【病因和发病机制】 慢性胃炎的病因学虽众说纷纭而未完全阐明，主要病因有以下若干方面：

一、幽门螺杆菌(helicobacter pylori，Hp)**感染** 目前认为Hp感染是慢性胃炎最主要的病因。Hp有鞭毛(图4-4-1)，在胃内穿过粘液层，移向胃粘膜，因其有粘附素能贴紧上皮细胞而长期定居于胃窦粘膜小凹处及其邻近上皮表面繁衍，不易去除。由于其有尿素酶，能分解尿素产生NH_3，既能保持细菌周围的中性环境，又能损伤上皮细胞膜；加上其空泡毒素(VagA)蛋白，使上皮细胞受损；其细胞毒素相关基因(CagA)蛋白能引起强烈的炎症反应；其菌体胞壁还可作为抗原产生免疫反应。这些因素的长期存在导致胃粘膜的慢性炎症。

图4-4-1 胃粘膜表面的幽门螺杆菌
(扫描电镜×15000)

二、自身免疫 壁细胞损伤后其能作为自身抗原刺激机体的免疫系统而产生相应的壁细胞抗体和内因子抗体，终致壁细胞数减少，胃酸分泌减少乃至缺失，以及维生素B_{12}吸收不良，导致恶性贫血。

三、十二指肠液反流 由幽门括约肌松弛等因素造成的十二指肠液反流，因其内

的胆汁和胰液等会削弱胃粘膜屏障功能，使易受胃液-胃蛋白酶的损害作用，这种称为胆汁反流性胃炎，发生于胃窦部。

四、其他因素 老年人易发生慢性萎缩性胃炎，甚至有人认为慢性萎缩性胃炎是一种老年性改变。这可能与胃粘膜一定程度的退行性变、血供不足致营养不良、分泌功能低下，以及粘膜屏障功能减退等因素有关。此外，胃粘膜的营养因子如促胃液素、表皮生长因子等的减少也是慢性胃炎发病因素之一，残胃易发生炎症也可能与G细胞数量减少，使促胃液素营养作用缺乏等有关。胃腔内H^+浓度明显增高会使其反弥散增多，有损于胃粘膜屏障，并使上皮细胞修复受到影响。慢性右心衰竭、肝硬化门静脉高压，以及尿毒症等疾病时也使胃粘膜易于受损。

理化因子如饮酒和生物性因子长期反复作用于胃粘膜也会使之发生炎症并持续不愈。

【临床分类】 本病是一种非常多见的疾病。男性稍多见于女性。任何年龄都可发病，但随年龄增长发病率亦见增高。按病变的解剖部位来分类，简单而实用，并能反映其病因。

一、慢性胃窦炎(B型胃炎) 十分常见。此型胃炎已明确绝大多数(90%)由Hp感染所引起，仅少数由于其他病因包括胆汁反流、非甾体抗炎药、吸烟和酒癖等所致。

二、慢性胃体炎(A型胃炎) 少见。主要由自身免疫反应引起。病变主要累及胃体和胃底。本型常有遗传素质参与发病，约20%可伴有甲状腺炎、Addison病或白斑病(vitiligo)。

慢性胃炎有时累及全胃。常由慢性胃窦炎向上蔓延所致。

【临床表现】 慢性胃炎病程迁延，大多无明显症状，而部分有消化不良的表现。可有上腹饱胀不适，以进餐后为甚，和无规律性隐痛、嗳气、反酸、烧灼感、食欲不振、恶心、呕吐等。少数可有上消化道出血表现，一般为少量出血。A型胃炎可出现明显厌食和体重减轻，可伴有贫血。在有典型恶性贫血时，可出现舌炎、舌萎缩和周围神经病变如四肢感觉异常，特别是在两足。

【实验室和其他检查】

一、胃液分析 A型胃炎均有胃酸缺乏，病变弥漫而严重者，用五肽促胃液素试验无胃酸分泌。B型胃炎不影响胃酸分泌，有时反增多，但如有大量G细胞丧失，则胃酸分泌降低。

二、血清学检查 A型胃炎时血清促胃液素水平常明显升高，在有恶性贫血时更甚。血清中可测得抗壁细胞抗体(约90%)和抗内因子抗体(约75%)，维生素B_{12}水平明显低下。B型胃炎时血清促胃液素水平之下降，视G细胞的破坏程度而定。血清中也可有抗壁细胞抗体的存在(约30%)，但滴度低。

三、胃镜及活组织检查 胃镜检查并作活组织病理学检查是最可靠的诊断方法。目前胃镜诊断按悉尼标准分类有：充血渗出性胃炎、平坦糜烂性胃炎、隆起糜烂性胃炎、萎缩性胃炎、出血性胃炎、反流性胃炎和皱襞增生性胃炎七种。

浅表性胃炎时见粘膜充血，色泽较红，还可有粘膜水肿，两者共存呈红白相间，以红为主，粘液分泌增多，表面常见白色渗出物，有时见出血点和少量糜烂。活检示浅表性

胃炎的改变(彩图 4-4-2);萎缩性胃炎时粘膜多呈苍白色或灰白色,弥漫性或呈灶性分布,也可有红白相间,以白为主;皱襞变细而平坦,外观粘膜薄而可透见紫蓝色血管纹;粘液湖缩小或干枯(彩图 4-4-3);有些地方因小凹上皮增生而显示颗粒状小结节。萎缩粘膜易发生糜烂和出血。A 型胃炎时病变主要见于胃体,胃窦可完整或仅示少量散在病灶。

四、Hp 检测 对慢性胃炎患者作 Hp 检测是必要的。目前临床上可作血清 Hp 抗体测定、活检标本快速尿素酶试验、取活检标本作微氧环境下培养、活检标本涂片或常规病理切片中寻找 Hp,必要时应作 Giemsa 染色或特殊染色(Warthin-Starry)寻找 Hp。

此外,可作^{13}C-或^{14}C-尿素呼气试验,敏感度和特异性均高。如胃粘膜上有 Hp,则口服标记的尿素会被尿素酶水解成$^{13}CO_2$或$^{14}CO_2$,从肺排出。这个试验为非侵入性,易为人们接受,便于作筛选及治疗后复查用。

五、X 线检查 由于胃镜检查的广泛应用,临床上已较少使用 X 线检查来诊断胃炎。相当一部分患者作气钡双重对比造影时并无异常改变,或在萎缩性胃炎时见有粘膜皱襞相对平坦和减少;胃窦炎症时可见局部痉挛性收缩、皱襞增粗、迂曲等。

六、维生素 B_{12} 吸收试验 在使体内维生素 B_{12} 库饱和后,给口服分别装有^{58}Co-维生素 B_{12},以及^{57}Co-维生素 B_{12} 内因子复合物的胶囊,并同时开始收集 24 小时尿液,分别测定尿中^{58}Co 和^{57}Co 的排出率。正常人两者的排出率都超过 10%,若内因子缺乏,则尿中^{58}Co 低于 5%,而^{57}Co 仍正常。

【诊断】 确诊主要依赖胃镜检查和胃粘膜活检。应用上述各种方法检测有无 Hp 感染。如怀疑为 A 型胃炎,应检测血中抗壁细胞抗体、内因子抗体,并有恶性贫血时可发现巨幼细胞贫血,应作血清维生素 B_{12} 测定和维生素 B_{12} 吸收试验。

【治疗】 对 Hp 感染引起的慢性胃炎,特别在有活动性者,应予根除治疗。目前根除方案甚多,但可归纳为以胶体铋剂为基础和以质子泵抑制剂为基础的两大类,即一种胶体铋剂或一种质子泵抑制剂加上若干种抗菌药物,具体根除方案详见本篇第五章。在细菌根除后,胃粘膜炎症改善,甚至消退,部分患者症状得以改善。

对未能检出 Hp 的慢性胃炎,应分析其病因。如因非甾体抗炎药引起,应即停服并用抗酸药或硫糖铝来治疗;如因胆汁反流,可用铝碳酸镁或氢氧化铝凝胶来吸附,硫糖铝也可能有一定作用。如有胃动力学的改变,可服多潘立酮(domperidone)或西沙必利(cisapride)作对症处理。有烟酒嗜好者,应嘱戒除。

饮食应避免粗糙、浓烈香辛和过热,以减轻对胃粘膜的刺激。多吃新鲜蔬菜、水果,尽可能少吃不吃烟熏、腌制食物,减少食盐的摄入量。对 B 型萎缩性胃炎患者不宜提倡摄入醋类酸性饮食,甚至应使用抗酸药以减少 H^+ 的反弥散。

A 型胃炎无特异治疗。有恶性贫血时,注射维生素 B_{12} 后可很快获得纠正。

对于胃粘膜之肠化和不典型增生,应给患者作耐心解释,消除其恐癌心理。β 胡萝卜素、维生素 C、维生素 E 和叶酸等抗氧化维生素,以及锌、硒等微量元素或可帮助其逆转。但对较重度的病变,应予重视,定期作内镜检查随访。对重度不典型增生则宜手术治疗。

【预后】 总体来说,慢性胃炎的预后较为良好。绝大多数浅表性胃炎经积极的治

疗多能痊愈，仅少数发展为萎缩性胃炎。按目前的概念，一旦粘膜的腺体发生萎缩，则难以恢复。然而，萎缩性胃炎时所出现的肠化和轻、中度不典型增生经适当的治疗后可望改善，甚至逆转，而重度不典型增生是为癌前病变，需予预防性手术切除。据报道，约1%未作治疗的萎缩性胃炎可能发展为胃癌，而A型萎缩性胃炎伴恶性贫血的患者胃癌发生率则较高。

第三节　其他特殊型胃炎

一、巨大肥厚性胃炎　本病特点是胃体粘膜皱襞肥厚巨大，实际上不应称胃炎，因为炎性细胞浸润很少。它包括两个主要综合征，即Ménétriér病和肥厚性高酸分泌性胃病(hypertrophic hypersecretory gastropathy)。

Ménétriér病的特点是胃体粘膜皱襞巨大扭曲像脑回，是表层和腺体的粘液细胞增生所致，使胃小凹延长扭曲，在深处有囊样扩张并伴有壁细胞和主细胞的减少。胃窦一般正常。临床特点是胃粘液分泌增多，胃酸分泌减少，有蛋白质从胃液中丢失，故引起低蛋白血症。此症多见于50岁以上男性，病因不明。无特效治疗。有称用抗胆碱药物和H_2受体拮抗剂可减少蛋白质的丢失，但效果不肯定。如在肥厚粘膜上发生溃疡，可按胃溃疡处理。蛋白质丢失如持续而加重，可能需要全胃切除。

肥厚性高胃酸分泌性胃病的特点是胃体粘膜全层肥厚增大包括胃腺体在内，壁细胞和主细胞显著增多，引起高胃酸分泌，常同时伴有十二指肠溃疡。此症或许不是一种独立的疾病，只是十二指肠溃疡的一种类型。

二、痘疮样胃炎　本病在内镜下见胃体或胃窦都可出现多发的、伴或不伴中心洼陷或糜烂的小隆起；组织学表现为淋巴细胞性胃炎。病变可能在数月后消退，或长期存在。临床上可有恶心、呕吐或腹痛，偶有贫血、低蛋白血症等。有症状者按溃疡病治疗。也需定期复查内镜。

三、残胃炎　作胃大部分切除后，特别是作Billroth Ⅱ式手术者，易发生残胃和吻合口的炎症。这可能是胆汁反流、缺乏促胃液素的细胞营养作用等因素造成。内镜下，多数呈现充血、水肿，或有渗出、糜烂等，少数见息肉样隆起。部分患者在这基础上可并发残胃癌。治疗一般予以胃动力药如西沙必利、多潘立酮等，及硫糖铝、铝碳酸镁。反流严重者需改作Roux-en-Y转流术。

四、腐蚀性胃炎　自服或误服强酸如盐酸、硫酸、硝酸、石炭酸、甲酚皂溶液(来苏)，强碱如苛性碱、氨等，可造成胃粘膜及粘膜以下组织的损害，特别是在幽门前区，称急性腐蚀性胃炎(acute corrosive gastritis)。这类患者都有腐蚀性食管炎。强碱所致损伤，食管比胃严重，而强酸则相反。胃壁损伤程度与吞服的腐蚀剂剂量、浓度，以及胃内所含食物量有关。强碱引起组织的液化性坏死；强酸凝固蛋白质，故引起凝固性坏死，有灼痂。胃部病变轻者仅有充血、水肿和糜烂，常有粘膜内出血；重者可有急性溃疡，胃壁坏死甚至穿孔引起腹膜炎。如患者幸存，则常遗留食管或幽门前区瘢痕性狭窄。

腐蚀性胃炎的诊断有赖于询问吞服腐蚀剂的病史和仔细的体检，吞服后患者即感口腔、咽喉及胸骨后有烧灼感、上腹剧痛，并常有恶心呕吐。强酸可在口、唇及咽部粘膜

产生不同颜色的灼痂：硫酸致黑色痂，盐酸致灰棕色痂，硝酸致黄色痂，醋酸致白色痂。强碱则致粘膜的透明肿胀。在本病，内镜检查属绝对禁忌。

本病是一种严重的内科急诊，应立即给鸡蛋清液或牛乳稀释。如发现得早、吞食量少，也可在稀释的基础上试插小口径胃管抽除腐蚀剂，但要谨慎。对强碱禁用酸中和，因酸碱反应产生之热量可加剧损害，对强酸在牛乳稀释后可口服抗酸药。应即给静脉输液、镇静药和镇痛药以及广谱抗生素，并维持呼吸道通畅，严密监视病情变化。剧痛时慎用吗啡类制剂，以防掩盖穿孔的表现。如发现穿孔，应即急诊手术。急性期过后遗留的瘢痕性狭窄往往须手术治疗。对腐蚀性胃炎的预防在于重视腐蚀剂之严格保管制度，以免误服或被随意取用。

（萧树东）

第五章　消化性溃疡

消化性溃疡(peptic ulcer)主要指发生在胃和十二指肠的慢性溃疡,即胃溃疡(gastric ulcer,GU)和十二指肠溃疡(duodenal ulcer,DU),因溃疡的形成与胃酸-胃蛋白酶的消化作用有关而得名。溃疡的粘膜缺损超过粘膜肌层,不同于糜烂。

【流行病学】 消化性溃疡是人类的常见病,呈世界性分布,估计约有10%的人口一生中患过此病。据西方记载,19世纪时本病少见,且GU多于DU。进入20世纪后,发病率逐步上升,到50年代达高峰,主要是男性DU的增多,但70年代以后,有下降趋势。据胃镜检查发现率我国南方高于北方,城市高于农村。北京某医院统计,近二十多年来GU患病率无改变,但DU见上升趋势。临床上DU较GU为多见,两者之比约为3:1。DU好发于青壮年,GU的发病年龄较迟,平均晚十年。消化性溃疡的发作有季节性,秋冬和冬春之交远比夏季常见。

【病因和发病机制】 胃十二指肠粘膜除了经常接触高浓度胃酸外,还受到胃蛋白酶、微生物、胆盐、乙醇、药物和其他有害物质的侵袭。但在正常情况下,胃十二指肠粘膜能够抵御这些侵袭因素的损害作用,维护粘膜的完整性。这是因为胃十二指肠粘膜具有一系列防御和修复机制,包括粘液/碳酸氢盐屏障、粘膜屏障、粘膜血流量、细胞更新、前列腺素和表皮生长因子等。消化性溃疡的发生是由于对胃十二指肠粘膜有损害作用的侵袭因素与粘膜自身防御-修复因素之间失去平衡的结果。这种失平衡可能是由于侵袭因素增强,亦可能是防御-修复因素减弱,或两者兼有之。GU和DU在发病机制上有不同之处,前者主要是防御、修复因素减弱,后者主要是侵袭因素增强。消化性溃疡是由多种病因所致的疾病,即患者之间的病因、发病机制可能并不相同,只是临床表现相似而已。

一、幽门螺杆菌感染　近十多年来的大量研究充分证明,幽门螺杆菌(Hp)感染是消化性溃疡的主要病因。

(一) 消化性溃疡患者中Hp感染率高　如能排除检测前患者服用过抗生素、铋剂或非甾体抗炎药(NSAID)等因素,DU患者的Hp感染率为90%～100%,GU为80%～90%。同样Hp感染者中发生消化性溃疡的危险性亦显著增加。前瞻性研究显示,Hp感染者中大约15%～20%的人可发生消化性溃疡。

(二) 根除Hp可促进溃疡愈合和显著降低溃疡复发率　根除Hp而无抑制胃酸分泌作用的治疗方案可有效愈合溃疡;用常规抑制胃酸分泌药物治疗疗效不理想的所谓难治性溃疡,在有效根除Hp治疗后,得到痊愈;应用高疗效抗Hp方案治疗1周,随后不再给予抗溃疡治疗,疗程结束后4周复查,溃疡的愈合率高于或等于应用常规抑制胃酸分泌药连续治疗4～6周的愈合率。这些结果从不同的角度证明了根除Hp可促进

溃疡愈合。

溃疡频繁复发曾是消化性溃疡自然史的主要特点之一。用常规抑制胃酸分泌药物治疗后愈合的溃疡，停药后溃疡的年复发率为50%～70%。根除Hp可使DU、GU的年复发率降至5%以下，从而使绝大多数溃疡患者得到彻底治愈。此外，根除Hp还可显著降低消化性溃疡出血等并发症的发生率。

（三）Hp感染改变了粘膜侵袭因素与防御因素之间的平衡　Hp凭借其毒力因子的作用，在胃型粘膜（胃和有胃化生的十二指肠）定植，诱发局部炎症和免疫反应，损害局部粘膜的防御/修复机制；另一方面，Hp感染可增加促胃液素和胃酸的分泌，增强了侵袭因素。这两方面的协同作用造成了胃十二指肠粘膜损害和溃疡形成。

Hp的毒力因子包括使Hp能够在胃型粘膜定植的因子和诱发组织损害的因子两大类，一些因子兼有两方面的作用。Hp的定植部位在胃粘膜上皮表面和粘液底层；一般胃窦Hp数量较多，胃体和胃底较少，亦可栖居于十二指肠胃化生粘膜。Hp在胃内定植，除要抵抗胃酸杀灭作用外，还要依靠其运动穿过粘液层。Hp菌体呈螺旋形，一端有鞭毛，为其运动提供了动力。Hp产生的尿素酶水解尿素成为氨和二氧化碳，氨在Hp周围形成"氨云"，中和周围胃酸，从而保护Hp。Hp特异地粘附于胃上皮，使其毒素容易作用于上皮细胞。Hp的粘附特异性反映了它存在粘附因子，而胃上皮细胞存在粘附因子的特异性受体。

Hp的毒素、有毒性作用的酶和Hp诱导的粘膜炎症反应均能造成胃十二指肠粘膜屏障损害。空泡毒素（VacA）蛋白和细胞毒素相关基因（CagA）蛋白是Hp毒力的主要标志。VacA蛋白可使培养的细胞产生空泡；CagA蛋白的确切功能尚不清楚。尿素酶分解尿素产生的氨除了对Hp本身有保护作用外，还能直接和间接造成粘膜屏障损害。Hp的粘液酶降解粘液，促进H^+反弥散；Hp脂多糖具有内毒素的特性，可刺激细胞因子的释放，干扰胃上皮细胞与层粘素的互相作用而使粘膜丧失完整性。Hp的酯酶和磷脂酶A降解脂质和磷脂，破坏细胞膜完整性。Hp产生的一些低分子蛋白可趋化和激活炎症细胞，后者释放多种细胞因子和产生有毒性的氧自由基。Hp的某些组分抗原与胃粘膜某些细胞成分相似，即所谓抗原模拟（antigenic mimicry），Hp激发机体产生的抗体，可与宿主胃粘膜细胞成分起交叉反应，导致胃粘膜细胞损伤。

Hp感染可引起高促胃液素血症，其机制包括：①Hp感染引起的炎症和组织损伤使胃窦粘膜中D细胞数量减少，影响生长抑素产生，使后者对G细胞释放促胃液素的抑制作用减弱；②Hp尿素酶水解尿素产生的氨使局部粘膜pH升高，破坏了胃酸对G细胞释放促胃液素的反馈抑制。

Hp感染对胃酸影响的报道不尽一致。多数报道显示，Hp阳性DU患者的基础、进餐和促胃液素等刺激的胃酸分泌高于Hp阴性的健康志愿者；Hp根除后，多数患者的高胃酸分泌可恢复正常。Hp阳性健康志愿者的基础胃酸和刺激的胃酸分泌亦高于Hp阴性的对照者，但升高的幅度小于Hp阳性的DU患者。Hp感染所致的高促胃液素血症是引起高胃酸分泌的原因之一。

Hp感染引起消化性溃疡的机制有多种假说。"漏屋顶"假说把胃粘膜屏障比喻为"屋顶"，保护其下方粘膜组织免受胃酸（"雨"）的损伤。当粘膜受到Hp损害时（形成

"漏屋顶"),就会造成"泥浆水"(H^+反弥散),导致粘膜损伤和溃疡形成。这一假说强调了 Hp 感染所致的防御因素减弱,可解释 Hp 相关 GU 的发生。六因素假说将胃酸-胃蛋白酶、胃化生、十二指肠炎、Hp 感染、高促胃液素血症和碳酸氢盐分泌六个因素综合起来,解释 Hp 在 DU 发病中作用。胃窦部 Hp 感染、遗传因素等引起高胃酸分泌,高酸直接损伤上皮或引起继发炎症使十二指肠粘膜发生胃化生,为 Hp 在十二指肠粘膜定植创造条件。十二指肠 Hp 感染加重了局部炎症(十二指肠炎),炎症又促进胃化生。这一恶性循环使十二指肠粘膜持续处于炎症和损伤状态,局部碳酸氢盐分泌减少,削弱了十二指肠粘膜的防御因素。而 Hp 感染所致的高促胃液素血症刺激胃酸分泌,增强了侵袭因素。侵袭因素的增强和防御因素的削弱导致溃疡形成。

二、胃酸和胃蛋白酶 消化性溃疡的最终形成是由于胃酸-胃蛋白酶自身消化所致,这一概念在"Hp 时代"仍未改变。胃蛋白酶是主细胞分泌的胃蛋白酶原经盐酸激活转变而来,它能降解蛋白质分子,所以对粘膜有侵袭作用。胃蛋白酶的生物活性取决于胃液 pH,这是因为不但胃蛋白酶原激活需要盐酸,而且胃蛋白酶活性是 pH 依赖的,当胃液 pH 升高到 4 以上时,胃蛋白酶就失去活性。由于胃蛋白酶的活性受到胃酸制约,因而在探讨消化性溃疡发病机制和治疗措施时,主要考虑胃酸的作用。在无酸的情况下罕有溃疡的发生,抑制胃酸分泌的药物促进溃疡愈合,因此胃酸的存在是溃疡发生的决定因素。

DU 患者的平均基础酸排量(BAO)和五肽促胃液素等刺激后的最大酸排量(MAO)常大于正常人,MAO 低于 10mmol/h 者甚少发生 DU。但 DU 患者的 MAO 变异范围很大,与正常人之间有明显重叠,仅 20%～50%患者高于正常。GU 患者的基础和刺激后的胃酸排出量多属正常或甚至低于正常,仅发生于幽门前区或伴有 DU 者的 GU 患者的胃酸排出量可高于正常,与 DU 相比 GU 中胃酸分泌量改变似乎不很显著。

DU 患者胃酸分泌增多,主要与下列因素有关:①壁细胞总数增多:胃酸分泌量与壁细胞总数(parietal cell mass,PCM)相平行,DU 患者的平均 PCM 可达正常人之 1.5～2 倍。壁细胞数量增加可能受遗传因素影响和(或)是高促胃液素血症(如在促胃液素瘤、Hp 感染)长期刺激的结果。②壁细胞对刺激物敏感性增强:DU 患者对食物或五肽促胃液素刺激后的胃酸分泌反应多大于正常人,这可能是患者壁细胞上促胃液素受体的亲和力增加或体内对促胃液素刺激胃酸分泌有抑制作用的物质如生长抑素减少(如 Hp 感染)所致。③胃酸分泌的正常反馈抑制机制发生缺陷:正常人胃窦部 G 细胞分泌促胃液素的功能受到胃液 pH 负反馈调节,当胃窦部 pH 降至 2.5 以下时,G 细胞分泌促胃液素的功能就受到抑制。此外,当食糜进入十二指肠后,胃酸和食糜刺激十二指肠和小肠粘膜释放胰泌素、胆囊收缩素、肠抑胃肽(GIP)和血管活性肠肽(VIP)等,这些激素具有抑制胃酸分泌的作用。所以正常情况下,胃酸分泌具有自身调节作用。部分 DU 患者的这一反馈抑制机制存在缺陷,遗传、Hp 感染等是可能的影响因素。④迷走神经张力增高:迷走神经释放乙酰胆碱,后者兼有直接刺激壁细胞分泌盐酸和刺激 G 细胞分泌促胃液素的作用。

三、非甾体抗炎药 一些药物对胃十二指肠粘膜具有损伤作用,其中以 NSAID 最为显著。长期摄入 NSAID 可诱发消化性溃疡、妨碍溃疡愈合、增加溃疡复发率和出血、

穿孔等并发症的发生率。由于摄入 NSAID 后接触胃粘膜的时间较十二指肠长，因而与 GU 的关系更为密切。长期服用 NSAID 者中，约 50% 的患者内镜观察有胃十二指肠粘膜糜烂和(或)出血点，5%～30% 的患者有消化性溃疡。溃疡发生的危险性除与服用 NSAID 的种类、剂量大小和疗程长短有关外，还可能与患者年龄、Hp 感染、吸烟、同时服用糖皮质激素等因素有关。NSAID 损伤胃十二指肠粘膜的原因除药物直接作用外，主要通过抑制前列腺素合成，削弱后者对胃十二指肠粘膜的保护作用。在美国约 5% 的 DU 和 25% 的 GU 与长期服用 NSAID 有关。

四、遗传因素 随着 Hp 在消化性溃疡发病中重要作用得到认识，遗传因素的重要性受到了挑战。首先，消化性溃疡的家庭群集现象究竟是遗传因素还是环境因素起主要作用？流行病学调查显示，Hp 感染有“家庭聚集”现象，家庭成员中分离到的 Hp 多为同一种菌株，提示 Hp 在家庭内人与人之间传播。因此消化性溃疡的家庭群集现象可能主要是由于 Hp 感染在家庭内传播所致。第二，曾被认为与遗传有关的消化性溃疡亚临床标志，即高胃蛋白酶原血症Ⅰ和家族性高促胃液素血症，在根除 Hp 后大多可恢复正常，提示 Hp 感染而不是遗传起主要作用。第三，O 型血者发生 DU 的危险性较其他血型者高，曾被视为间接“遗传标志”。近年发现 Hp 在胃型上皮特异定植是由于其粘附因子与胃上皮细胞受体特异结合，$Lewis^b$血型抗原就是一种特异受体，O 型血者细胞表面表达更多粘附受体，提示 O 型血者易得 DU 还是与 Hp 感染有关。但遗传因素的作用不能就此否定。孪生儿观察表明，单卵双胎同胞发生溃疡的一致性都高于双卵双胎；在一些罕见的遗传综合征中，如多内分泌腺瘤病Ⅰ型、系统性肥大细胞增多症等，消化性溃疡为其临床表现的一部分。

五、胃十二指肠运动异常 部分 DU 患者的胃排空比正常人快，特别是液体排空。胃液体排空加快使十二指肠球部的酸负荷量增大，粘膜易遭损伤。少部分此异常者有家族史。部分 GU 患者存在胃运动障碍，表现为胃排空延缓和十二指肠-胃反流。前者使胃窦部张力增高，刺激胃窦粘膜中的 G 细胞分泌促胃液素，进而增加胃酸分泌；后者主要由于胃窦-十二指肠运动协调和幽门括约肌功能障碍所致。反流液中的胆汁、胰液和溶血磷脂酰胆碱(卵磷脂)对胃粘膜有损伤作用。胃运动障碍本身不大可能是 GU 的原发病因，但可加重 Hp 感染或摄入 NSAID 对胃粘膜的损伤。

六、应激和心理因素 急性应激可引起应激性溃疡已是共识。但在慢性溃疡患者，情绪应激和心理矛盾的致病作用一直有争论。临床观察表明长期精神紧张、焦虑或情绪波动的人易患消化性溃疡；DU 愈合后在遭受精神应激时，溃疡容易复发或发生并发症；战争期间，本病发生率升高。上述事实提示：心理因素对消化性溃疡特别是 DU 的发生有明显影响。但心理分析未能发现消化性溃疡患者有何特殊个性。应激和心理因素可通过迷走神经机制影响胃十二指肠分泌、运动和粘膜血流的调控。

七、其他危险因素

(一) 吸烟 吸烟者消化性溃疡的发生率比不吸烟者高，吸烟影响溃疡愈合、促进溃疡复发和增加溃疡并发症发生率。吸烟影响溃疡形成和愈合的确切机制不明，可能与吸烟增加胃酸、胃蛋白酶分泌，抑制胰腺分泌碳酸氢盐，降低幽门括约肌张力和影响胃粘膜前列腺素合成等因素有关。

（二）饮食　饮食与消化性溃疡的关系不十分明确。酒、浓茶、咖啡和某些饮料能刺激胃酸分泌，摄入后易产生消化不良症状，但尚无充分证据表明长期饮用会增加溃疡发生的危险性。据称，必需脂肪酸摄入增多与消化性溃疡发病率下降相关，前者通过增加胃十二指肠粘膜中前列腺素前体成分而促进前列腺素合成。高盐饮食被认为可增加GU发生的危险性，这与高浓度盐损伤胃粘膜有关。

（三）病毒感染　很少部分溃疡患者的胃窦溃疡或幽门前区溃疡边缘可检出Ⅰ型单纯疱疹病毒(HSV-1)，而离溃疡较远的组织中则阴性，这些患者亦无全身性HSV-1感染或免疫缺陷的证据，提示HSV-1局部感染可能与"消化性溃疡"的形成有关。在肾移植或免疫缺陷的患者中，亦可能有巨细胞病毒感染。

【病理】 DU多发生在球部，前壁比较常见；GU多在胃角和胃窦小弯。组织学上，GU大多发生在幽门腺区(胃窦)与泌酸腺区(胃体)交界处的幽门腺区一侧。幽门腺区粘膜可随年龄增长而扩大[假幽门腺化生和(或)肠化生]，使其与泌酸腺区粘膜之交界线上移，故老年患者GU的部位多较高。溃疡一般为单个，也可多个，呈圆形或椭圆形。DU直径多小于10mm，GU要比DU稍大。亦可见到直径大于2cm的巨大溃疡。溃疡边缘光整、底部洁净，由肉芽组织构成，上面覆盖有灰色或灰黄色纤维渗出物。活动性溃疡周围粘膜常有炎症水肿。溃疡浅者累及粘膜肌层，深者达肌层甚至浆膜层，溃破血管时引起出血，穿破浆膜层时引起穿孔。溃疡愈合时周围粘膜炎症、水肿消退，边缘上皮细胞增生覆盖溃疡面(粘膜重建)，其下的肉芽组织纤维化转变为瘢痕，瘢痕收缩使周围粘膜皱襞向其集中。

【临床表现】 本病的临床表现不一，部分患者可无症状，或以出血、穿孔等并发症作为首发症状。多数消化性溃疡有以下一些特点：①慢性过程呈反复发作，病史可达几年甚或十几年。②发作呈周期性，与缓解期相互交替。缓解期长短不一，短的只是几周或几月，长的可几年。发作有季节性，多在秋冬和冬春之交发病，可因精神情绪不良或服NSAID诱发。③发作时上腹痛呈节律性。

一、症状　上腹痛为主要症状，可为钝痛、灼痛、胀痛或剧痛，但也可仅有饥饿样不适感。典型者有轻度或中等度剑突下持续疼痛，可被抗酸药或进食所缓解。DU患者约有2/3的疼痛呈节律性：早餐后1～3小时开始出现上腹痛，如不服药或进食则要持续至午餐才缓解。食后2～4小时又痛，也需进食来缓解，约半数有午夜痛，患者常被痛醒。GU也可发生规律性疼痛，但餐后出现较早，约在餐后1/2～1小时出现，至下次餐前自行消失。午夜痛也可发生，但不如DU多见。

部分病例无上述典型疼痛，而仅表现为无规律性的较含糊的上腹隐痛不适，伴胀满、厌食、嗳气、反酸等症状，多见于GU病例。随着病情发展，可因并发症的出现而发生症状改变。溃疡痛是一种内脏痛，具有上腹痛而部位不很确定的特点。如果疼痛加剧而部位固定，放射至背部，不能被抗酸药缓解，常提示有后壁慢性穿孔；突然发生上腹剧痛迅速延及全腹时应考虑有急性穿孔；有突发眩晕者说明可能并发出血。

二、体征　溃疡活动时剑突下可有一固定而局限的压痛点，缓解时无明显体征。

三、特殊类型的消化性溃疡

（一）无症状性溃疡　约15%～35%消化性溃疡患者可无任何症状。这部分患者

多在因其他疾病作内镜或X线钡餐检查时被发现，或当发生出血、穿孔等并发症时，甚至于尸体解剖时始被发现。这类消化性溃疡可见于任何年龄，但以老年人为多见。用H_2受体拮抗剂(H_2RA)维持治疗中复发的溃疡半数以上无症状。

（二）老年人消化性溃疡　近十多年来，消化性溃疡者中老年人的比率呈增高趋势。老年人消化性溃疡临床表现多不典型，无症状或症状不明显者比率较高，疼痛多无规律，食欲不振、恶心、呕吐、体重减轻、贫血等症状较突出。老年人中位于胃体上部或高位的溃疡以及胃巨大溃疡较多见，需与胃癌鉴别。

（三）复合性溃疡　指胃和十二指肠同时发生的溃疡，检出率约占全部消化性溃疡的5%。DU往往先于GU出现。复合性溃疡幽门梗阻的发生率较单独GU或DU为高。一般认为，GU如伴随DU，则其恶性机会较少，但这只是相对而言。

（四）幽门管溃疡　病理生理与DU相似，胃酸一般增多。幽门管溃疡常缺乏典型溃疡的周期性和节律性疼痛，餐后上腹痛多见，对抗酸药反应差，容易出现呕吐或幽门梗阻，穿孔或出血等并发症也较多。

（五）球后溃疡　指发生于十二指肠球部以下的溃疡，多发生于十二指肠乳头的近端，X线和胃镜检查易漏诊。球后溃疡多具有十二指肠球部溃疡的临床特点，但夜间疼痛和背部放射痛更为多见，对药物治疗反应较差，较易并发出血。球后溃疡超越十二指肠第二段者，常表示有促胃液素瘤存在。

【实验室检查】

一、幽门螺杆菌检测　Hp感染的诊断已成为消化性溃疡的常规检测项目，其方法可分为侵入性和非侵入性两大类，前者需作胃镜检查和胃粘膜活检，可同时确定存在的胃十二指肠疾病，后者仅提供有无Hp感染的信息。目前常用的侵入性试验包括快速尿素酶试验、组织学检查、粘膜涂片染色镜检、微需氧培养和聚合酶链反应(PCR)等；非侵入性试验主要有^{13}C-或^{14}C-尿素呼气试验（^{13}C- UBT或^{14}C-UBT)和血清学试验等。

快速尿素酶试验是侵入性试验中诊断Hp感染的首选方法，操作简便、费用低。组织学检查可直接观察Hp，与常规HE染色相比，Warthin-Starry等特殊染色能提高检出率。胃粘膜涂片后染色镜检方法较简便，但细菌数量少时，易漏检。Hp培养和PCR检测技术要求和费用相对较高，主要用于科研。非侵入性试验中^{13}C-UBT或^{14}C-UBT检测Hp感染的敏感性和特异性高，可作为根除治疗后复查的首选方法。定性检测抗Hp抗体IgG的血清学试验不宜作为治疗后Hp是否根除的证实试验。

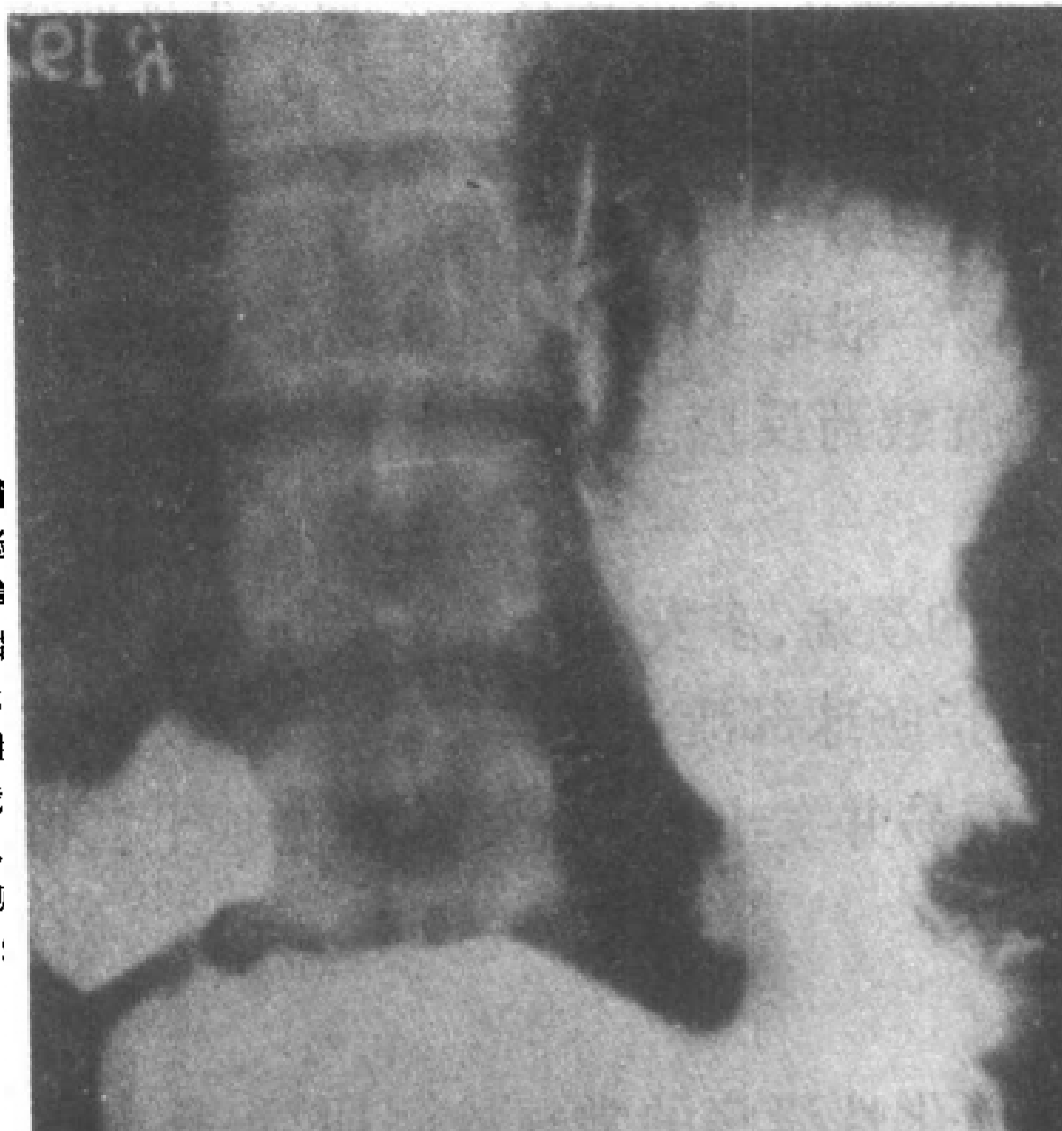
二、胃液分析　GU患者的胃酸分泌正常或低于正常，部分DU患者则增多，但与正常人均有很大重叠，故胃液分析对消化性溃疡诊断和鉴别诊断价值不大。目前主要用于促胃液素瘤的辅助诊断，如果BAO>15mmol/h、MAO>60mmol/h，BAO/MAO比值>60%，提示有促胃液素瘤之可能。

三、血清促胃液素测定　消化性溃疡时血清促胃液素较正常人稍高，但诊断意义不大，故不应列为常规。但如怀疑有促胃液素瘤，应作此项测定。血清促胃液素值一般与胃酸分泌呈反比，胃酸低，促胃液素高；胃酸高，促胃液素低；促胃液素瘤时则两者同时升高。

【诊断】　病史分析很重要，典型的周期性和节律性上腹部疼痛是诊断消化性溃疡的主要线索。但必须指出，有溃疡症状者不一定患有消化性溃疡，而相当部分消化性溃

疡患者的上腹疼痛常不典型，更有一部分患者可无疼痛症状。因而单纯依靠病史难以作出可靠诊断。确诊需要依靠X线钡餐检查和(或)内镜检查，后者尤有诊断价值。

一、X线钡餐检查 气钡双重对比造影能更好地显示粘膜象。溃疡的X线征象有直接和间接两种：龛影是直接征象，对溃疡诊断有确诊价值。良性溃疡凸出于胃、十二指肠钡剂轮廓之外，在其周围常见一光滑环堤，其外为辐射状粘膜皱襞(图4-5-1)。间接征象包括局部压痛、胃大弯侧痉挛性切迹、十二指肠球部激惹和球部畸形等(图4-5-2)，间接征象仅提示有溃疡。



二、胃镜检查
可在直视下取活检
别诊断的准确性高
检查发现的十二指
查的禁忌证，内镜
约5%实际是恶性
鉴别。此外，内镜
呈圆形或椭圆形，
充血、水肿，有时
期(H)和瘢痕期(

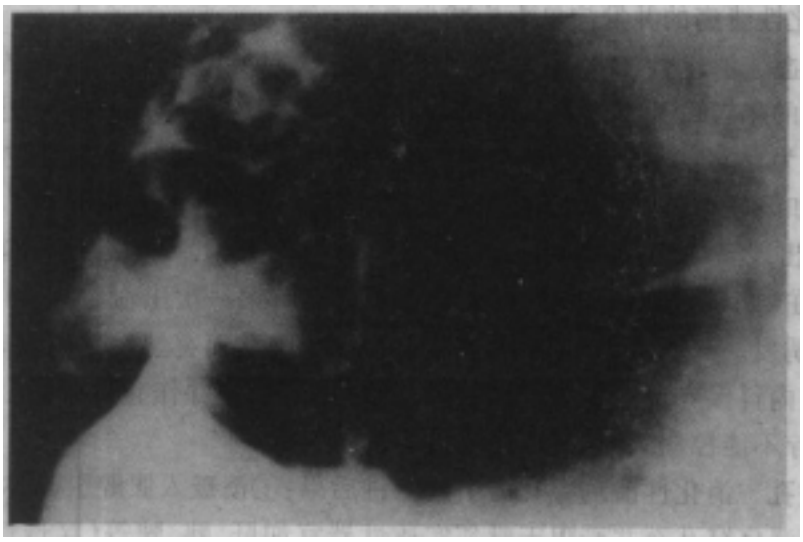


图 4-5-2　十二指肠球部畸形的 X 线表现
球部呈分叶之花瓣状

【鉴别诊断】 本病的主要临床表现为上腹疼痛，所以需与其他有上腹疼痛症状的疾病鉴别。此外，亦需与有胃、十二指肠溃疡的促胃液素瘤鉴别。

一、功能性消化不良　指有消化不良的症状而无溃疡及其他器质性疾病（如肝胆胰腺疾病）者而言，检查可完全正常或只有轻度胃炎。此症颇常见，多见于年轻妇女。表现为餐后上腹饱胀、嗳气、反酸、恶心和食欲减退等，有时症状酷似消化性溃疡。与消化性溃疡的鉴别有赖于 X 线和胃镜检查。

二、慢性胆囊炎和胆石症　疼痛与进食油腻有关，疼痛位于右上腹、并放射至背部，伴发热、黄疸的典型病例不难与消化性溃疡作出鉴别。对不典型的患者，鉴别需借助 B 型超声检查或内镜下逆行胆道造影检查。

三、胃癌　GU 与胃癌很难从症状上作出鉴别，必须依赖钡餐检查和内镜检查，特别是后者可在直视下取组织作病理检查。Ⅲ型（溃疡型）早期胃癌的内镜和 X 线表现易与胃良性溃疡相混淆，活检可帮助澄清。胃癌如属晚期，则钡餐和内镜检查一般容易与良性溃疡鉴别。恶性溃疡 X 线钡餐检查示龛影位于胃腔之内，边缘不整，龛影周围胃壁强直，呈结节状，向溃疡聚集的皱襞有融合中断现象；内镜下恶性溃疡形状不规则，底凹凸不平，苔污秽，边缘呈结节状隆起。需要强调的是：①对于怀疑恶性溃疡而一次活检阴性者，必须在短期内复查胃镜并再次活检。②强力抑制胃酸分泌药物治疗后，溃疡缩小或部分愈合不是判断良、恶性溃疡的可靠依据，对 GU 患者要加强随访。

四、促胃液素瘤　亦称 Zollinger-Ellison 综合征，是胰腺非 β 细胞瘤能分泌大量促胃液素者所致。肿瘤往往很小（＜1cm），生长缓慢，半数为恶性，大量促胃液素可刺激壁细胞增生，分泌大量胃酸，使上消化道经常处于高酸环境，导致胃、十二指肠球部和不典型部位（十二指肠降段、横段、甚或空肠近端）发生多发性溃疡。与常见消化性溃疡的鉴别要点是溃疡发生于不典型部位，具难治性特点，有过高胃酸分泌及空腹血清促胃液素＞200pg/ml（常＞500pg/ml）。

【并发症】 近十多年来，有效治疗消化性溃疡药物的不断问世和抗 Hp 治疗的普

遍开展，消化性溃疡的并发症已大为减少。

一、出血 消化性溃疡是上消化道出血最常见的病因，约占所有病因之50%。15%～25%的患者可并发出血，DU似比GU容易发生。约有10%～25%的患者以上消化道出血为首发表现。出血量与被侵蚀的血管大小有关，毛细血管破裂只引起渗血、出血量小；如溃破动脉则出血急而多；轻者表现为黑粪，重者出现呕血。一般出血50～100ml即可出现黑粪，超过1000ml时就可引起循环障碍，发生眩晕、出汗、血压下降和心率加速，在半小时内超过1500ml时会发生休克。第一次出血后约40%可以复发，易为NSAID诱发。与NSAID相关的溃疡可以毫无症状而突然发生出血。

一般对内科保守治疗有效，有时需行急诊胃镜检查并作止血处理。如出血急而量大，内科治疗不能控制病情时，应作急诊手术。

二、穿孔 消化性溃疡穿孔可引起三种后果：①溃破入腹腔引起弥漫性腹膜炎（游离穿孔）；②溃疡穿孔至并受阻于毗邻实质性器官如肝、胰、脾等（穿透性溃疡）；③溃疡穿孔入空腔器官形成瘘管。

约1%～5%的DU和GU可发生游离穿孔。DU的游离穿孔多发生于前壁、后壁溃疡一般多并发出血或穿透入实质器官，但偶也可溃穿入小网膜囊引起局限性腹膜炎甚或脓肿，此时有剧烈背痛。GU的游离穿孔多发生于小弯，主要表现为突发剧烈腹痛，持续而加剧，先出现于上腹，再逐步延及满腹，腹壁呈板样僵直，有压痛和反跳痛，半数有气腹征，肝浊音区消失，部分出现休克状态。约10%在穿孔时伴发出血。

后壁穿孔发生较缓慢，与相邻的实质器官（肝、胰）相粘连。这种穿透性溃疡改变了腹痛规律，变得顽固而持续。如穿透入胰，则腹痛放射至背部，血清淀粉酶显著升高。

溃疡穿透形成瘘管者少见。DU可穿破入胆总管，GU则可穿入十二指肠或横结肠。

三、幽门梗阻 约见于2%～4%的病例，主要由DU或幽门管溃疡引起。溃疡急性发作时可因炎症水肿和幽门部痉挛而引起暂时性梗阻，可随炎症的好转而缓解，慢性梗阻主要由于瘢痕收缩而呈持久性。幽门梗阻使胃排空延迟，上腹胀满不适，疼痛于餐后加重，常伴蠕动波，并有恶心、呕吐，大量呕吐后症状可暂缓解，呕吐物含发酵酸性宿食。严重呕吐可致失水和低氯低钾性碱中毒。常发生营养不良和体重减轻。如果清晨空腹时检查胃内有震水声，插胃管抽液量>200ml，则应考虑本症之存在，应进一步作X线或胃镜检查。

四、癌变 少数GU可发生癌变，DU则否。GU癌变发生于溃疡边缘，癌变率估计在1%以下。对长期慢性GU病史、年龄在45岁以上、溃疡顽固不愈者应提高警惕。在胃镜下取多点活检作病理检查，并在积极治疗后复查胃镜，直到溃疡完全愈合，必要时定期随访复查。

【治疗】 治疗目的在于消除病因、解除症状、愈合溃疡、防止复发和避免并发症。消化性溃疡在不同的患者病因不尽相同，发病机制亦各异，所以对每一病例应分析其可能涉及的致病因素及病理生理，给以适当的处理。

一、一般治疗 生活要有规律，工作宜劳逸结合，要避免过度劳累和精神紧张，如有焦虑不安，应予开导，必要时可给镇静药。原则上需强调进餐要定时，避免辛辣、过咸

食物及浓茶、咖啡等饮料。牛乳和豆浆虽能一时稀释胃酸，但其所含钙和蛋白质能刺激胃酸分泌，故不宜多饮。

如有烟酒嗜好而确认与溃疡的发病有关者，应即戒除。服用 NSAID 者，应尽可能停服；即使患者未服此类药物，亦应告戒其今后慎用。

二、药物治疗 70 年代以前本病的治疗主要依赖抗酸药和抗胆碱药，H_2RA 的问世在治疗上引起第一次变革；近年倡导的根除 Hp 是治疗上的重大里程碑。

（一）根除 Hp 治疗 根除 Hp 可使大多数 Hp 相关性溃疡患者完全达到治疗目的。国际已对 Hp 相关性溃疡的处理达成共识，即不论溃疡初发或复发，不论活动或静止，不论有无并发症史，均应该抗 Hp 治疗。

1. 根除 Hp 的治疗方案 由于大多数抗菌药物在胃内低 pH 环境中活性降低和不能穿透粘液层到达细菌，因此 Hp 感染不易根除。迄今为止，尚无单一药物能有效根除 Hp，因而发展了将抑制胃酸分泌药、抗菌药物或起协同作用的胶体铋剂联合应用的治疗方案。根除 Hp 的治疗方案大体上可分为质子泵抑制剂（PPI）为基础和胶体铋剂为基础的方案两大类。一种 PPI 或一种胶体铋剂加上克拉霉素（clarithromycin，甲红霉素）、阿莫西林（或四环素）、甲硝唑（或替硝唑）3 种抗菌药物中的 2 种，组成三联疗法（表 4-5-1）。

表 4-5-1 根除 Hp 三联疗法方案

PPI 或胶体铋剂	抗菌药物
奥美拉唑 40mg/d	克拉霉素 500～1000mg/d
兰索拉唑 60mg/d	阿莫西林 1000～2000mg/d
枸橼酸铋钾（胶体次枸橼酸铋）480mg/d	甲硝唑 800mg/d
选择一种	选择两种
上述剂量分 2 次服，疗程 7 天	

Hp 菌株对甲硝唑耐药率正在迅速上升。呋喃唑酮抗 Hp 作用强，Hp 不易产生耐药性，可用呋喃唑酮替代甲硝唑，剂量为 200mg/d，分两次服。可用 H_2RA 替代 PPI，以降低费用，但疗效亦有所降低。初次治疗失败者，可用 PPI、胶体铋剂合并两种抗菌药物的四联疗法。

2. 根除 Hp 治疗结束后是否需继续抗溃疡治疗 对此尚未统一。治疗方案疗效高而溃疡面积又不很大时，单一抗 Hp 治疗 1～2 周就可使活动性溃疡有效愈合。若根除 Hp 方案疗效稍低、溃疡面积较大、抗 Hp 治疗结束时患者症状未缓解或近期有出血等并发症史，应考虑在抗 Hp 治疗结束后继续用抑制胃酸分泌药治疗 2～4 周。

3. 抗 Hp 治疗后复查 抗 Hp 治疗后，确定 Hp 是否根除的试验应在治疗完成后不少于 4 周时进行。接受高效抗 Hp 方案（根除率≥90%）治疗的大多数 DU 患者无必要进行证实 Hp 根除的试验。难治性溃疡或有并发症史的 DU，应确立 Hp 是否根除。因 GU 有潜在恶变的危险，原则上应在治疗后适当时间作胃镜和 Hp 复查。对经过适当治疗仍有顽固消化不良症状的患者，亦应确立 Hp 是否根除。

（二）抑制胃酸分泌药治疗 溃疡的愈合特别是 DU 的愈合与抗酸治疗强度和时

间成正比。碱性抗酸药(如氢氧化铝、氢氧化镁及其复方制剂)中和胃酸(兼有一定细胞保护作用),对缓解溃疡疼痛症状有较好效果,但要促使溃疡愈合则需大剂量多次服用才能奏效。多次服药的不便和长期服用大剂量抗酸药可能带来的不良反应限制了其应用。目前已很少单一应用抗酸药来治疗溃疡,可作为加强止痛的辅助治疗。抗胆碱药哌仑西平(哌吡氮平)和促胃液素受体拮抗剂丙谷胺治疗溃疡疗效不够理想,已很少用于治疗溃疡。

目前临床上常用的抑制胃酸分泌药有 H_2RA 和 PPI 两大类。几种常用 H_2RA 的抑酸强度、常用剂量见表 4-5-2。PPI 作用于壁细胞胃酸分泌终末步骤中的关键酶——H^+-K^+-ATP 酶,使其不可逆地失去活性,导致壁细胞内的 H^+ 不能转移至胃腔中而抑制胃酸分泌。待新的 H^+-K^+-ATP 酶生成时,壁细胞才恢复泌酸功能。因此 PPI 抑制胃酸分泌作用比 H_2RA 更强,且作用持久。目前至少有四种 PPI 已用于临床,分别为奥美拉唑(omeprazole)、兰索拉唑(lansoprazole)、潘托拉唑(pantoprazole)和拉贝拉唑(rabeprazole)。一般剂量为奥美拉唑 20mg、兰索拉唑 30mg、潘托拉唑 40mg 和拉贝拉唑 10mg,每天一次口服;根除 Hp 治疗时剂量需加倍。

表 4-5-2　几种常用的 H_2 受体拮抗剂抑酸作用比较

药　物	抑酸相对强度	抑酸等效剂量(mg)	每日常用剂量(mg)		维持剂量(mg)
西米替丁(甲氰咪胍)	1	600～800	800hs	(400 bid)	400 hs
雷尼替丁(呋喃硝胺)	4～10	150	300hs	(150 bid)	150 hs
法莫替丁	20～50	20	40hs	(20 bid)	20hs
尼扎替丁	4～10	150	300hs	(150 bid)	150 hs

注:hs:睡前服;bid:每日 2 次。

(三) 保护胃粘膜治疗　胃粘膜保护剂主要有三种,即硫糖铝、枸橼酸铋钾和前列腺素类药物米索前列醇(misoprostol)。这些药物治疗 4～8 周的溃疡愈合率与 H_2RA 相似。硫糖铝抗溃疡作用的机制主要与其粘附覆盖在溃疡面上阻止胃酸和胃蛋白酶继续侵袭溃疡面、促进内源性前列腺素合成和刺激表皮生长因子分泌等有关。硫糖铝不良反应少,便秘是其主要不良反应。枸橼酸铋钾除了具有硫糖铝类似的作用机制外,尚有较强的抗 Hp 作用。短期服用枸橼酸铋钾者除了舌苔发黑外,很少出现不良反应;为避免铋在体内过量积蓄,不宜连续长期服用。米索前列醇具有抑制胃酸分泌、增加胃十二指肠粘膜粘液/碳酸氢盐分泌和增加粘膜血流的作用。腹泻是其主要不良反应,因可引起子宫收缩,孕妇忌服。

(四) NSAID 溃疡的治疗和预防　对 NSAID 相关性溃疡,应尽可能暂停或减少 NSAID 剂量,并检测 Hp 感染和进行根除治疗。用 PPI 治疗,GU 或 DU 的愈合可能不受或较少受到继续服用 NSAID 的影响,故当未能中止 NSAID 治疗时,应选用 PPI 进行治疗。既往有消化性溃疡病史或有严重疾病、高龄等因素对溃疡及其并发症不能承受者,可预防性地同时服用抗消化性溃疡病药。米索前列醇可预防 NSAID 诱发的 GU 和 DU。PPI 亦能起到预防作用,但标准剂量的 H_2RA 则否。

(五) 溃疡复发的预防　Hp 感染、服用 NSAID、吸烟等是影响溃疡复发的可除去

的危险因素，应尽量除去；溃疡复发频繁时，不要忘记排除促胃液素瘤。由于极大多数消化性溃疡是 Hp 相关性溃疡，而 Hp 真正根除后，溃疡的复发率可显著降低，因此确定有无 Hp 感染非常重要。需要指出的是，Hp 感染"根除"后，或初次检测阴性者，仍有阳性可能。出现这种情况大多是由于检测当时未排除干扰因素，Hp 暂时受到抑制而未能检出，或由于检测方法不够可靠。Hp 真正根除后成人的再感染率很低，约为每年1%～3%。在根除 Hp 治疗中，由于耐药菌株的出现、抗菌药物不良反应、患者依从性差等因素，在一个甚至两个疗程治疗后仍有部分患者的 Hp 未能得到根除。有并发症的溃疡和难治性溃疡容易复发，高龄或伴有严重疾病者对溃疡及其并发症不能承受，这些都是预防复发的重点对象。

维持治疗曾是预防溃疡复发的主要措施，但与根除 Hp 治疗相比，维持治疗需长期服药，停药后溃疡仍会复发，疗效也不如前者，因此需对维持治疗的地位作重新评价。由于存在 Hp 阴性溃疡、根除 Hp 后仍有少部分溃疡会复发、目前根除治疗方案的疗效尚难达到百分之百以及 Hp 根除后仍有一定再感染率等原因，维持治疗仍有一定地位。实际上，根除 Hp 治疗与维持治疗互补，才能最有效地减少溃疡复发和并发症。

维持治疗一般多用 H_2RA 体括抗剂，常用方案为标准剂量半量睡前顿服，也可用奥美拉唑 10mg/d 或 20mg 每周 2～3 次口服进行维持治疗。维持治疗的时间长短，需根据具体病情决定，短者 3～6 个月，长者 1～2 年，甚至更长时间。

三、消化性溃疡治疗的策略 对胃镜或 X 线检查诊断明确的 DU 或 GU，首先要区分 Hp 阳性还是阴性。如果阳性，则应首先抗 Hp 治疗，必要时在抗 Hp 治疗结束后再给予 2～4 周抑制胃酸分泌治疗。对 Hp 阴性的溃疡包括 NSAID 相关性溃疡，可按过去的常规治疗，即服任何一种 H_2RA 或 PPI，DU 疗程为 4～6 周，GU 为 6～8 周。也可用粘膜保护剂替代抑制胃酸分泌药治疗 GU。至于是否进行维持治疗，应根据溃疡复发频率、患者年龄、服用 NSAID、吸烟、合并其他严重疾病、溃疡并发症史等危险因素的有无，综合考虑后作出决定。至于外科治疗，由于内科治疗的进展，目前仅限少数有并发症者。手术适应证为：①大量出血经内科紧急处理无效时；②急性穿孔；③瘢痕性幽门梗阻；④内科治疗无效的顽固性溃疡；⑤胃溃疡疑有癌变。

【预后】 内科有效治疗的发展，预后远较过去为优，已使消化性溃疡的死亡率显著下降至 1%以下。30 岁以下患者的病死率几乎等于零；年长患者的死亡主要由于并发症，特别是大出血和急性穿孔。

（萧树东）

第六章　胃　　癌

胃癌(gastric cancer)是最常见的胃肿瘤,系源于上皮的恶性肿瘤,即胃腺癌(gastric adenocarcinoma)。在胃的恶性肿瘤中,腺癌占95%。这也是最常见的消化道恶性肿瘤,乃至名列人类所有恶性肿瘤之前茅。胃癌虽然是全球性疾病,但两性间、不同年龄间、各国家地区间、各种族间、甚至同一地区不同时期的发病率都有较大差异。男性居多,男女之比约为2~3:1。发病年龄多属中老年,青少年较少;大致在40~60岁间者占2/3,40岁以下占1/4,余者在60岁以上。大致上,有色人种比白种人易罹患本病。北美、西欧、澳大利亚和新西兰的发病率较低,而日本、智利、俄罗斯和冰岛则为高发区。我国的发病率也较高,且不同地区间也还有较大差别,一般北方比南方高,沿海比内地高,以西北地区的甘肃、青海、宁夏等省、自治区最高,其次为东北及内蒙古,再次为华北及华东,而以中南的湖南、广东及广西等省、自治区,以及西南的四川、云南、贵州等省最低。全国平均年死亡率约为16/10万(男性21/10万,女性10/10万),高发区可达60~100/10万,低发区则在5/10万以下。随着社会经济的不断发展,胃癌的发病率呈现下降的趋势,美国在20世纪50年代年死亡率约为22/10万,1990年下降至3.7/10万以下;日本近年来亦有明显下降趋势,我国某些地区也有一定的变化。上海市区1972年男性胃癌的世界人口标化发病率为62/10万,女性为23.9/10万;1990年男性胃癌发病率下降到45/10万;而1995年男女发病率分别达36/10万和18/10万。在近25年中,上海市区的胃癌发病率逐年下降,尤以男性为明显。

【病因和发病机制】 与人体所有组织一样,在正常情况下,胃粘膜上皮细胞增殖和凋亡间保持动态平衡,这是其结构完整和功能健全的基础。这种平衡有赖于癌基因-抑癌基因,以及某些调节肽等的调控,一旦失控,多个癌基因被激活而抑癌基因被抑制,使增殖加快,并由此增加DNA损伤但得不到修复,产生非整倍体,而又启动不了凋亡机制使之自行死亡,则可能逐渐进展到癌。虽然胃癌的病因迄未阐明,但已认识到多种因素会影响上述的调控作用,共同参与胃癌的发病。

一、幽门螺杆菌感染 随着研究的深入,幽门螺杆菌感染(Hp)被认为与胃癌的发生有一定的关系。1994年世界卫生组织属下的国际癌肿研究机构(IARC)宣布Hp是人类胃癌的Ⅰ类(即肯定的)致癌原。大量流行病学资料提示Hp是胃癌发病的危险因素,在实验室中,也已成功地以Hp直接诱发蒙古沙鼠发生胃癌。Hp具有粘附性,其分泌的毒素有致病性,导致胃粘膜病变,自活动性浅表性炎症发展为萎缩、肠化与不典型增生,在这基础上易发生癌变。Hp还是一种硝酸盐还原剂,具有催化亚硝化作用而起致癌作用。Hp感染后若干年,甚或二三十年后可能诱发胃癌。

二、环境因素 观察发现,从高发区移民到低发区定居的,第一代仍保持对胃癌的

高易感性，第二代则有显著的下降趋势，而至第三代发生胃癌危险性基本接近当地的居民。这提示胃癌的发病与环境因素有关，而最可能是饮食中的致癌物质。流行病学家指出，多吃新鲜蔬菜、水果、乳品和蛋白质，可降低胃癌发生的危险性，而多吃霉粮、霉制食品、咸菜、烟薰及腌制鱼肉，以及过多摄入食盐，则可增加危险性。如长期吃含高浓度硝酸盐的食物（如烟薰和腌制烟薰鱼肉、咸菜等）后，硝酸盐可在胃内被细菌的还原酶转变成亚硝酸盐，再与胺结合成致癌的亚硝胺。细菌可伴随部分腐败的不新鲜食物进入胃内，慢性胃炎或胃部分切除术后胃酸分泌低下也可有细菌大量繁殖。老年人因胃酸分泌腺的萎缩也常引起胃酸分泌低而利于细菌的生长。正常人胃内细菌少于 10^3/ml，在上述情况下细菌可增殖至 10^6/ml 以上，这样就会产生大量的亚硝酸盐类致癌物质。致癌物质长期作用于胃粘膜可致癌变。

流行病学调查显示胃癌好发于较低的社会经济阶层，这更支持环境因素的重要性。

三、遗传因素 遗传素质对胃癌的发病亦很重要。胃癌的家族聚集现象，以及可发生于同卵同胞，支持了这种看法。而更多学者认为遗传素质使致癌物质对易感者更易致癌。

四、癌前病变和癌前状态 癌前病变是指易恶变的全身性或局部的疾病或状态，而癌前状态则是指较易转变成癌组织的病理组织学变化。据长期临床观察，胃癌的癌前病变有：①慢性萎缩性胃炎；②胃息肉，增生型者不发生癌，但腺瘤型者则能，广基腺瘤型息肉＞2cm 者易癌变；③残胃炎，特别是行 Billroth Ⅱ式胃切除术后者，癌变常在术后 15 年以上才发生；④恶性贫血胃体有显著萎缩者；⑤少数胃溃疡患者。而肠化与不典型增生被视为胃癌的癌前状态，胃粘膜可被肠型粘膜所替代，即所谓胃粘膜的肠化。肠化有小肠型和大肠型。大肠型又称不完全肠化，推测其酶系统不健全而使被吸收的致癌物质在局部累积，导致细胞的不典型增生而可发生突变成癌。故对上述癌前病变而又并发不典型增生者尤应密切随访。

【病理】 根据上海、北京等城市 1686 例的统计，胃腺癌的好发部位依次为胃窦（58%）、贲门（20%）、胃体（15%）、全胃或大部分胃（7%）。可分为早期和进展期。早期胃癌是指局限而深度不超过粘膜下层的胃癌，且不论其有无局部淋巴结转移。进展期胃癌深度超过粘膜下层，已侵入肌层者称中期，已侵及浆膜层或浆膜层外组织者称晚期。

一、早期胃癌 这类胃癌主要经由胃镜发现，在日本多见，可占胃镜检出胃癌总数的 50% 以上，经内镜学者的努力，我国的早期胃癌检出率亦有所提高。病理上以肠型和浸润型形式出现，后者大多为低分化及未分化癌。其形态特点分型见本章“胃镜检查”。

二、进展期癌 临床上较早期胃癌多见，形态类型仍沿用 Borrmann 分型法：① Ⅰ型，又称息肉型，肿瘤向胃腔内生长隆起，不多见；② Ⅱ型，又称溃疡型，单个或多个溃疡，边缘隆起，与粘膜分界清晰，常见；③ Ⅲ型，又称溃疡浸润型，隆起而有结节状的边缘向四周浸润，与正常粘膜无清晰的分界，最常见；④ Ⅳ型，又称弥漫浸润型，癌发生于粘膜表层之下，向四周浸润扩散，伴纤维组织增生，少见，如主要在胃窦，可造成狭窄，如累及整个胃，则使胃变成一固定而不能扩张的小胃，称皮革状胃（linitis plastica）。除上述

四型外，后来还发现另一类型，即浅表扩散型，癌沿粘膜大面积扩散，主要位于粘膜和粘膜下层，但有局部病灶向肌层甚或浆膜层扩散。

三、组织病理学 从不同的角度有各种分类的方法。按癌细胞的分化程度可将之分为分化良好、分化中等和分化差的组织学类型。按腺体的形成及粘液分泌能力，又可将之分为：①管状腺癌，分化良好，如向胃腔呈乳突状，称乳突状腺癌；②粘液腺癌，一般分化好，如所分泌粘液在间质大量积聚，称胶质癌；如果癌细胞含大量粘液而把细胞核挤在一边，称印戒细胞癌；③髓质癌，癌细胞堆集成索条状或块状，腺管少，一般分化差；④弥散型癌，癌细胞呈弥散分布，不含粘液也不聚集成团块，分化极差。Lauren 按肿瘤起源，将之分成肠型和弥散型。肠型源于肠腺化生，肿瘤含管状腺体；弥散型源于粘膜上皮细胞，与肠腺化生无关，无腺体结构，呈散在分布。因有 15% 的癌不能按此定型，Ming 按肿瘤生长方式分成膨胀型和浸润型。膨胀型癌细胞间有粘附分子，故以团块形式生长，相当于 Lauren 的肠型；浸润型癌细胞以分散形式向纵深扩散，癌细胞间无粘附分子，相当于 Lauren 的弥散型。在同一癌中，这两种生长方式可同时存在。

四、转移 胃癌有四种扩散形式：①直接蔓延扩散至相邻器官；②淋巴转移，先及局部继及远处淋巴结，最为常见，胃的淋巴系统与左锁骨上淋巴结相连接，转移到该处时特称 Virchow 淋巴结；③血行播散，常转移到肝脏，其次可累及腹膜、肺及肾上腺、肾脏、脑，也可累及卵巢、骨髓及皮肤，较为少见；④腹腔内种植，癌细胞从浆膜层脱落入腹腔，移植于肠壁和盆腔，多见的有在直肠周围形成一结节性架板样肿块（blumer shelf），如移植于卵巢，则称 Krukenberg 瘤。

【临床表现】 早期胃癌多无症状，也无体征。有些患者出现轻度非特异性消化不良症状，但很难归咎于癌所引起。

进展期胃癌最早出现的症状是上腹痛，常同时有胃纳差，食无味，体重减轻。腹痛可急可缓，开始可仅有上腹饱胀不适，餐后更甚，继之有隐痛不适，偶呈节律性溃疡样胃痛，最后疼痛持续而不能缓解。这些症状多见于小弯溃疡型癌。患者常有易饱感和软弱无力。易饱感是指患者虽感饥饿，但稍一进食即感饱胀不适，是胃壁受累的表现，皮革状胃时这种症状尤为突出。

发生并发症或转移时可出现一些特殊的症状。贲门癌累及食管下端时可出现咽下困难。胃窦癌引起幽门梗阻时可有恶心呕吐，溃疡型癌有出血时可引起黑粪甚或呕血，继之发生贫血。如转移至肺并累及胸膜产生积液时可有咳嗽和呼吸困难。转移至肝及腹膜而产生腹水时则有腹胀满不适。转移至骨骼时，会有全身骨骼剧痛。剧烈而持续性上腹痛放射至背部时表示肿瘤已穿透入胰腺。

主要体征为腹部肿块，多在上腹部偏右相当于胃窦处，可触及坚实而移动的结节状肿块，有压痛。胃体肿瘤有时可触及，但在贲门者则不能扪到。转移到肝脏可使之肿大并可扪到坚实结节，腹膜有转移时可发生腹水，出现移动性浊音。有远处淋巴结转移时可摸到 Virchow 淋巴结，质硬而不能移动。肛门指检在直肠膀胱间凹陷可摸到一架板样肿块。在脐孔处也可扪到坚硬结节，并发 Krukenberg 瘤时阴道指检可扪到两侧卵巢肿大，常伴阴道出血。

某些胃癌患者可出现伴癌综合征，包括反复发作性血栓性静脉炎（Trousseau 征）、

黑棘皮病(皮肤皱褶处有色素沉着,尤其在两腋)、皮肌炎、膜性肾病、微血管病性溶血性贫血等,这些有时可在胃癌被察觉之前出现。

【实验室检查】 贫血常见,约50%有缺铁性贫血,是长期失血所致;或由营养缺乏造成。如并有恶性贫血,则见巨幼细胞贫血。

粪便隐血试验常呈持续阳性,检测方便,有辅助诊断的意义。有学者将之作为胃癌筛检的首选方法。

胃液分析意义不大,虽进展期胃癌可因累及泌酸区而呈无酸或低胃酸分泌,但这种低胃酸分泌状况可与正常人者重叠,故已不列为常规检查。

目前临床所用胃癌标志物特异性不强。血清癌胚抗原(CEA)对诊断意义不大,虽半数患者的胃液中CEA有明显升高,超过100ng/ml,但也与慢性萎缩性胃炎的胃液中含量有重叠。晚近所用的胃癌相关抗原,据称有半数以上的阳性率,但还有一定比例的假阳性。

【X线钡餐检查】 X线检查对胃癌的诊断依然有较大的价值。近年来更是应用气钡双重对比法、压迫法和低张造影技术,并采用高密度钡粉,能清楚地显示粘膜的精细结构,有利于发现微小的病变。早期胃癌可表现为局限性浅洼的充盈缺损(Ⅰ、Ⅱa),基底广,表面呈颗粒状;或呈现一龛影(Ⅱc、Ⅲ),边缘不规则呈锯齿状,向其集中的粘膜纹有中断、变形或融合现象;或粘膜有灶性积钡、胃小区模糊不清等征象。对怀疑患早期胃癌者,应从不同角度多摄X线片,进行仔细分析,不放过微小的改变。进展期胃癌的X线诊断率可达90%以上。凸入胃腔的肿块,表现为较大而不规则的充盈缺损(图4-6-1)。溃疡型癌主要发生在肿块之上,故其龛影位于胃轮廓之内,龛影直径常大于2.5cm,边缘不整齐,可示半月征(图4-6-2);龛影周围因癌性浸润而使边缘不整齐,并为一圆形较透明带所环绕,称环堤征,邻近粘膜僵直,蠕动消失,无皱襞聚合或见皱襞中断。胃壁僵直失去蠕动是浸润型癌的X线特点。浸润广泛仅累及胃窦时,则胃窦狭窄、固定、呈漏斗状,或有肩胛征;如累及全胃,则呈固定、腔小无蠕动的皮革状胃。胃癌必须与胃淋巴瘤相鉴别。胃淋巴瘤的特点是,病变常广泛累及胃及十二指肠,X线示粗

图4-6-1 进展期胃癌的X线征
胃窦处见巨大充盈缺损,有腔内壁龛

大皱襞伴多发性息肉样充盈缺损和多发性浅龛影。

【胃镜检查】 胃镜检查结合粘膜活检，是目前最可靠的诊断手段。有经验的内镜医

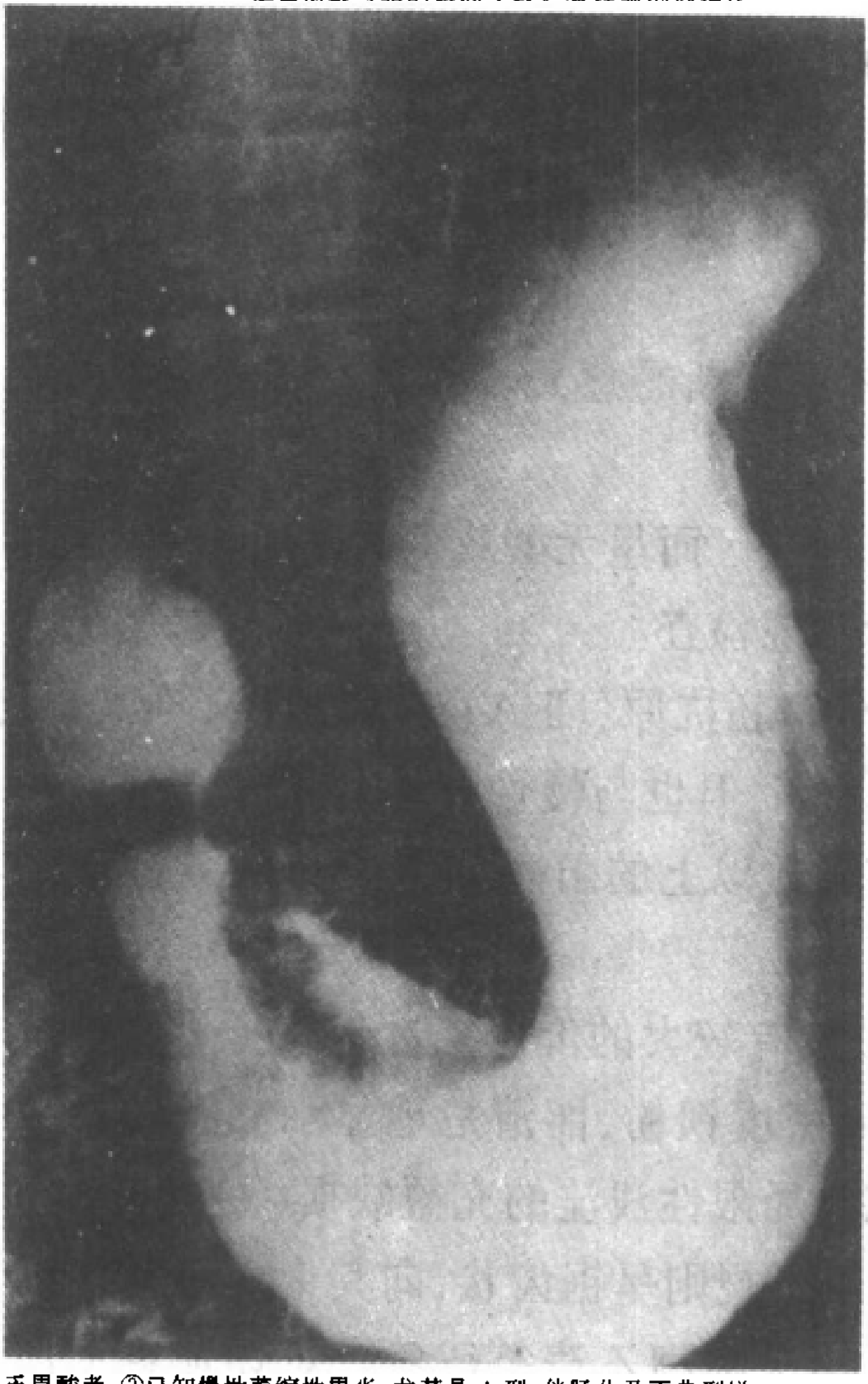


图 4-6-2 进
胃窦部见腔内

Ⅱa 型(隆起浅
(彩图 4-6-5)。

Ⅱb 型(平坦浅

Ⅱc 型(浅表凹
或融合。

Ⅲ型(溃疡型)
周围聚合，皱襞有中

早期胃癌有时
活检部位。目前已

进展型胃癌大
常见渗血及溃烂；或
常呈结节状隆起，无

自胃镜引入超
侵入的深度，以及

【诊断】 诊断
提。要达到此目的
性，近期内出现消化
液素刺激试验示缺乏胃酸者；③已知慢性萎缩性胃炎，尤其是 A 型，伴肠化及不典型增

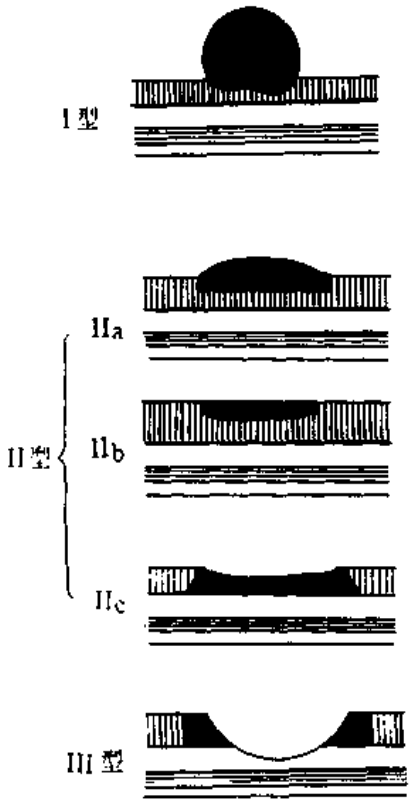


图 4-6-3 早期胃癌分类示意图
Ⅰ型 息肉样型 Ⅱ型 表浅型
$Ⅱ_a$ 隆起表浅型 $Ⅱ_b$ 平坦表浅型 $Ⅱ_c$ 表浅凹陷型
Ⅲ型 溃疡型

生者，应制订定期随访计划；④胃溃疡经两个月治疗无效，X线检查显示溃疡反而增大者，应即行胃镜检查；⑤X线检查发现胃息肉大于2cm者，应作胃镜检查；⑥胃切除术后15年以上，应每年定期随访。

溃疡型胃癌需与良性胃溃疡相区别，详见本篇第五章。

【并发症】

一、出血 约5%患者可发生大出血，表现为呕血和(或)黑粪，偶为首发症状。

二、幽门或贲门梗阻 决定于胃癌的部位。

三、穿孔 比良性溃疡少见，多发生于幽门前区的溃疡型癌。

【治疗】

一、手术治疗 是目前惟一有可能根治胃癌的手段。手术效果取决于胃癌的病期、癌侵袭深度和扩散范围。对早期胃癌，胃部分切除术属首选，如已有局部淋巴结转移，亦应同时加以清扫，仍有良好效果。对进展期患者，如未发现有远处转移，应尽可能手术切除，有些需作扩大根治手术。对已有远处转移者，一般不作胃切除，仅作姑息手术(如胃造瘘术、胃-空肠吻合术)以保证消化道通畅和改善营养。

二、内镜下治疗 对早期胃癌还有在内镜下用电灼、激光，或微波作局部灼除，或作剥离活检切除者(癌灶处粘膜下注生理盐水使病灶与肌层隔开上浮，然后电灼)，但因早期胃癌可有局部淋巴结转移，故不如手术可靠。

中、晚期癌不能手术者亦可在内镜下作激光、微波或局部注射抗肿瘤药、无水乙醇或免疫增强剂等治疗；对贲门部肿瘤而有梗阻者还可在内镜下放置内支架，重建通道。

三、化学治疗 抗肿瘤药常用以辅助手术治疗，在术前术中及术后使用，以抑制癌细胞的扩散和杀伤残存的癌细胞，从而提高手术效果，一般早期癌术后不给化疗，中晚期癌能被手术切除者必须给化疗，常在术后2~4周开始，按情况单一给氟尿嘧啶(fluorouracil，5-FU)，丝裂霉素(mitomycin，MMC)，或替加氟(tegafur，FT-207)，或采用联合化疗。

凡未作根治性切除的患者或不能施行手术者，可试用联合化疗。胃肠道肿瘤对化疗的效应差，胃癌相对而言比其他要好些。常用的化疗剂有5-FU、MMC、阿霉素(adriamycin，ADM)、亚硝脲类(如CCNU，MeCCNU)，和顺铂(cisplatin，DDP)、依托泊苷(足叶乙甙，VP-16)，以及用羟喜树碱等。这些药物，单用效果差，有效率(瘤体至少缩小50%)仅10%~20%，联合应用则稍佳。联合应用方案繁多，迄今尚无理想的配伍。常用的几种方案见表4-6-1。

还有经股动脉插管到相应动脉支进行介入性动脉化疗者，药物的不良反应较全身

用药者为小，但为侵入性治疗，且操作较繁。

表 4-6-1　常用化学治疗方案

方　案	内　　容	疗程(周)	有效率(%)
MF	MMC，6～8mg，静脉滴注(静滴)，1 次/周 FT-207，200mg，3 次/d，口服	6	35
FAM	5-Fu，400～600mg/m^2，静滴，1 次/周 MMC，10mg/m^2，静滴，1 次/周 ADM，30～40mg/m^2，静滴第 1、4 周各 1 次	6～8	60
FAMeC	FAM 中 MMC 用 MeCCNU 替代，125mg/m^2，1 次/日，口服	6～8	60
EAP	VP-16，120mg/m^2，静滴，第 4、5、6 天 ADM，20mg/m^2，静滴，第 1、7 天 DDP，40mg/m^2，静滴，第 2、8 天	8 天， 1 个月后重复 1 次	57 (15%肿瘤消失)

注：注意化疗对造血系统的抑制，必要时停药。

四、其他疗法　高能量静脉营养疗法亦常用作辅助治疗，术前及术后应用可提高患者体质，使更能耐受手术和化疗。可用免疫增强剂如卡介苗(BCG)、左旋咪唑、溶链菌制剂(OK-432，picibanil)等来提高患者的免疫力，但效果不肯定。目前，还有试用微小病毒来治疗胃癌的研究报告。

中药扶正抗癌方(黄芪、党参、生白术、仙鹤草，生苡仁、白花蛇舌草、石英、七叶一枝花、石见穿、炙甘草)是我国所独有，可以配合应用。

目前，对 Hp 在胃癌发生发展中的作用相当重视，对早期胃癌患者可在术后进行抗 Hp 治疗。

【预后】　进展期胃癌如任其发展，一般从症状出现到死亡，平均约一年。早期胃癌发展慢，有时可长期(甚至几年)停留在粘膜而不向深处发展。早期胃癌转变为晚期胃癌的规律，目前尚不清楚。

胃癌在根治手术后 5 年存活率取决于胃壁受侵深度、淋巴结受累范围和肿瘤生长方式。早期胃癌只累及粘膜层者预后佳，术后 5 年存活率可达 95%以上，如已累及粘膜下层，因常有局部淋巴结转移，预后稍差，5 年存活率约 80%。肿瘤以团块形式出现者，切除率高，较弥散型有早期出现转移者的预后为佳。皮革状胃预后很差。如肿瘤已侵及肌层但手术时未发现有淋巴结转移者，5 年存活率仍可达 60%～70%；如已深达浆膜层而有局部淋巴结转移者，则预后不佳，术后 5 年存活率平均只有 20%；已有远处播散的病例，5 年存活率为 0。

【预防】　由于病因未明，故尚缺乏有效的一级预防(去除病因)措施。但据流行病学调查，多吃新鲜蔬菜、水果，多吃肉类和多饮乳品，少进咸菜和腌腊食品，减少食盐摄入，食物用冰箱贮藏，似有一定预防作用。每日进服维生素 C，可减少胃内亚硝胺的形成。积极根除 Hp 也是重要的可能预防胃癌发生的手段之一。

对于慢性萎缩性胃炎的患者，尤其是有肠化和不典型增生者除给予积极治疗外，还应定期进行内镜随访检查；对中度不典型增生者经治疗而长期未好转，以及重度不典型

增生者宜予预防性手术治疗。

普查发现早期胃癌，及时予以切除(二级预防)，仍是一个重要的课题，我国幅员广大，人口众多，全面普查不可能。在高发区选择高危人群定期进行筛检，是一个变通的可行办法，故应在高发区建立胃癌防治网，大力培养内镜医师队伍，广泛展开高危人群的普筛。

(萧树东)

第七章　肠　结　核

肠结核(intestinal tuberculosis)是结核杆菌侵犯肠道引起的慢性特异性感染,过去在我国比较常见。由于人民生活水平的提高、卫生保健事业的发展及结核患病率的下降,本病已逐渐减少。但由于肺结核目前在我国仍然常见,故在临床上对本病必须继续提高警惕。

【病因和发病机制】 肠结核主要由人型结核杆菌引起。有报道,世界部分地区至今仍有因饮用未经消毒的带菌牛奶或乳制品,而发生牛型结核杆菌肠结核者。

结核杆菌侵犯肠道主要是经口感染。患者多有开放性肺结核或喉结核,因经常吞下含结核杆菌的痰液而引起本病。或经常和开放性肺结核患者共餐,忽视餐具消毒隔离,也可致病。

结核杆菌进入肠道后,多在回盲部引起结核病变,可能和下列因素有关:①含结核杆菌的肠内容物在回盲部停留较久,结核杆菌有机会和肠粘膜密切接触,增加了肠粘膜的感染机会;②回盲部有丰富的淋巴组织,而结核杆菌容易侵犯淋巴组织,因此回盲部成为肠结核的好发部位。但其他肠段有时亦可受累。

肠结核也可由血行播散引起,见于粟粒性肺结核;或由腹腔内结核病灶如女性生殖器结核直接蔓延引起。

结核病的发病是人体和结核杆菌相互作用的结果。经上述途径而获得感染仅是致病的条件,只有当入侵的结核杆菌数量较多、毒力较大,并有人体免疫功能低下、肠功能紊乱引起局部抵抗力削弱时,才会发病。

【病理】 肠结核主要位于回盲部,其他部位依次为升结肠、空肠、横结肠、降结肠、阑尾、十二指肠和乙状结肠等处,少数见于直肠。偶有胃结核、食管结核的报道。

本病的病理变化随人体对结核杆菌的免疫力与过敏反应的情况而定。如果人体的过敏反应强,病变以渗出性为主;当感染菌量多、毒力大,可有干酪样坏死,形成溃疡,称为溃疡型结核。如果机体免疫状况良好,感染较轻,则表现为肉芽组织增生,进一步可纤维化,成为增生型肠结核。实际上,兼有这两种病变者并不少见,称为混合型或溃疡增生型肠结核,其病理所见是两型的综合。

一、溃疡型肠结核　肠壁的集合淋巴组织和孤立淋巴滤泡呈充血、水肿等渗出性病变,进一步发展为干酪样坏死,随后形成溃疡,常围绕肠周径扩展,其边缘不规则,深浅不一,有时可深达肌层或浆膜层,并累及周围腹膜或邻近肠系膜淋巴结。溃疡边缘与基底多有闭塞性动脉内膜炎,故引起出血的机会较少。在慢性发展过程中,病变肠曲和附近肠外组织紧密粘连,所以溃疡一般不发生急性穿孔。晚期患者常有慢性穿孔,形成腹腔内包裹性脓肿或肠瘘。在病变修复过程中,因大量纤维组织增生和瘢痕形成,使肠

段收缩变形，回肠与盲肠失去正常的解剖关系，或有结缔组织所致肠管环形狭窄。

二、增生型肠结核 病变多局限在盲肠，有时可累及升结肠近段或回肠末段，有大量结核肉芽肿和纤维组织增生，使肠壁局限性增厚与变硬。往往可见瘤样肿块突入肠腔，使肠腔变窄，引起梗阻。

【临床表现】 本病一般见于青壮年，女性略多于男性。

一、腹痛 多位于右下腹，反映肠结核好发于回盲部。常有上腹或脐周疼痛，是回盲部病变引起的牵涉痛，经仔细检查可发现右下腹压痛点。疼痛性质一般为隐痛或钝痛。有时在进餐时诱发，这是由于回盲部病变使胃回肠反射或胃结肠反射亢进，进食促使病变肠曲痉挛或蠕动加强，从而出现腹痛与排便，便后即有不同程度缓解。在增生型肠结核或并发肠梗阻时，有腹绞痛，常位于右下腹或脐周，伴有腹胀、肠鸣音亢进、肠型与蠕动波。

二、腹泻与便秘 腹泻是溃疡型肠结核的主要临床表现之一。每日排便2～4次不等，粪便呈糊样，不含粘液或脓血，不伴里急后重。在病变严重、范围广泛的患者，腹泻次数增多，甚至每日达10余次，有时粪便中含少量粘液、脓液，但便血极少见。此外，可间有便秘，大便呈羊粪状，隔数日再有腹泻。腹泻与便秘交替在过去常被强调是本病的临床特征，实际上是胃肠功能紊乱的一种表现，也可见于其他肠道器质性病变或肠易激综合征。在增生型肠结核多以便秘为主要表现。

三、腹部肿块 主要见于增生型肠结核。当溃疡型肠结核合并有局限性腹膜炎，病变肠曲和周围组织粘连，或同时有肠系膜淋巴结结核，也可出现腹部肿块。腹部肿块常位于右下腹，一般比较固定，中等质地，伴有轻度或中度压痛。

四、全身症状和肠外结核表现 溃疡型肠结核常有结核毒血症，表现为午后低热、不规则热、弛张热或稽留高热，伴有盗汗。患者倦怠、消瘦、苍白，随病程发展而出现维生素缺乏、脂肪肝、营养不良性水肿等表现。此外，可同时有肠外结核特别是活动性肺结核的临床表现。增生型肠结核病程较长，全身情况一般较好，无发热或有时低热，多不伴有活动性肺结核或其他肠外结核证据。

并发症见于晚期患者，常有肠梗阻，慢性穿孔时可有瘘管形成，肠出血较少见，偶有急性肠穿孔。可因合并结核性腹膜炎而出现其有关并发症。

【实验室和其他检查】

一、常规检查 溃疡型肠结核可有中度贫血，在无并发症的患者白细胞计数一般正常。血沉多明显增快，可作为随访中估计结核病活动程度的指标之一。结核菌素试验呈强阳性对本病的诊断有帮助。溃疡型肠结核的粪便多为糊样，一般不混有粘液脓血。显微镜下可见少量脓细胞与红细胞。

二、X线检查 X线胃肠钡餐造影或钡剂灌肠检查对肠结核的诊断具有重要意义。对有并发肠梗阻者，钡餐检查要慎重，因为钡剂可加重肠梗阻，往往促使不完全性肠梗阻演变为完全性肠梗阻，可试行钡剂灌肠显示下段小肠病变，必要时可用稀钡作胃肠钡餐检查；对病变累及结肠的患者，除进行钡餐检查外，宜加钡剂灌肠检查。

在溃疡型肠结核，钡剂于病变肠段呈现激惹征象，排空很快，充盈不佳，而在病变的上、下肠段则钡剂充盈良好，称为X线钡影跳跃征象(stierlin sign)。回肠末段可见钡剂

积滞。病变肠段如能充盈，显示粘膜皱襞粗乱、肠壁边缘不规则，有时呈锯齿状。也可见肠腔变窄、肠段缩短变形、回肠盲肠正常角度丧失(图 4-7-1,2)。

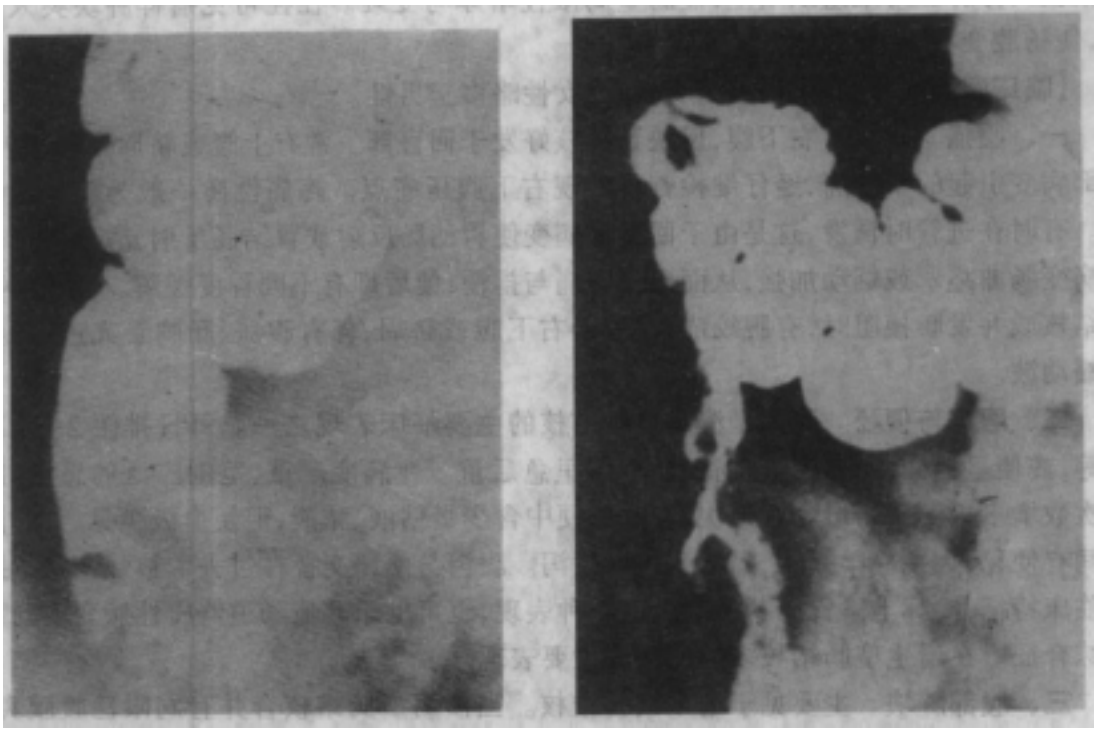


图 4-7-1 溃疡型肠结核的 X 线征
回肠末段与盲肠粘膜皱襞粗乱，
肠壁边缘不规则

图 4-7-2 溃疡型肠结核的 X 线征
盲肠与升结肠收缩、畸形，
回肠盲肠正常角度丧失

三、结肠镜检查 结肠镜可以对全结肠和回肠末段进行直接观察，如能发现病变，对本病诊断有重要价值。病变主要在回盲部，内镜下见病变肠粘膜充血、水肿，溃疡形成(环形溃疡、溃疡边缘呈鼠咬状有一定特征性)，大小及形态各异的炎症息肉，肠腔变窄等。活检如能找到干酪样坏死性肉芽肿或结核杆菌具确诊意义。

【诊断和鉴别诊断】 如有下列各点应考虑本病：①青壮年患者有肠外结核，主要是肺结核；②临床表现有腹泻、腹痛、右下腹压痛，也可有腹部肿块、原因不明的肠梗阻，伴有发热、盗汗等结核毒血症状；③X 线钡餐检查发现回盲部有激惹、肠腔狭窄、肠段缩短变形等征象；④结核菌素试验强阳性。对高度怀疑肠结核的病例，如抗结核治疗(2～6周)有效，可作出肠结核的临床诊断。如病变在回肠末段及结肠者，结肠镜检查有助诊断和鉴别诊断。对诊断有困难病例，主要是增生型肠结核，有时需剖腹探查才能确诊。

鉴别诊断需考虑下列有关疾病：

一、Crohn 病 本病的临床表现与 X 线及内镜发现常和肠结核酷似，需仔细鉴别。鉴别要点包括：①不伴有肺结核或其他肠外结核证据；②病程一般比肠结核更长，有缓解与复发趋势；③X 线发现病变以回肠末段为主，可有其他肠段受累，并呈节段性分布；④瘘管等并发症比肠结核更为常见，可有肛门直肠周围病变；⑤抗结核药物治疗无效；⑥临床鉴别诊断有困难而需剖腹探查者，切除标本及周围肠系膜淋巴结无结核证据，有肉芽肿病变而无干酪样坏死，镜检与动物接种均无结核杆菌发现。

二、右侧结肠癌 本病比肠结核发病年龄大，常在40岁以上。一般无发热、盗汗等结核毒血症表现。X线检查主要有钡剂充盈缺损，涉及范围较局限，不累及回肠。结肠镜检查常可确定结肠癌诊断。

三、阿米巴病或血吸虫病性肉芽肿 病变涉及盲肠者常和肠结核表现相似，但既往有相应的感染史，脓血便常见，可从粪便常规或孵化检查发现有关病原体，结肠镜检查多有助于鉴别诊断，相应特效治疗有明显疗效。

四、其他 肠结核有时还应与肠道恶性淋巴瘤、耶尔森菌肠炎及一些少见的感染性肠病如非典型分枝杆菌(多见于艾滋病患者)、性病性淋巴肉芽肿、梅毒侵犯肠道、肠放线菌病等鉴别。发热需与伤寒等长期发热性疾病鉴别。

【治疗】 肠结核的治疗目的是消除症状、改善全身情况、促使病灶愈合及防治并发症。肠结核早期病变是可逆的，因此需强调早期治疗；如果病程已至后期，即使给予合理、规范的抗结核药物治疗，尚难完全避免并发症的发生。

一、休息与营养 休息与营养可加强患者的抵抗力，是治疗的基础。活动性肠结核须卧床休息，积极改善营养，必要时可给静脉内高营养治疗。

二、抗结核化学药物治疗 是本病治疗的关键。抗结核化学药物的选择、用法、疗程详见第二篇第九章。

三、对症治疗 腹痛可用阿托品或其他抗胆碱药物。摄入不足或腹泻严重者应注意纠正水、电解质与酸碱平衡紊乱。对不完全性肠梗阻的患者，除按上述对症治疗外，需进行胃肠减压，以缓解梗阻近段肠曲的膨胀与潴留。

四、手术治疗 适应证包括：①完全性肠梗阻；②急性肠穿孔，或慢性肠穿孔粪瘘经内科治疗而未能闭合者；③肠道大量出血经积极抢救不能满意止血者。

【预后】 本病的预后取决于早期诊断与及时治疗。当病变尚在渗出性阶段，经治疗后可以完全痊愈，预后良好。合理选用抗结核药，保证充分剂量与足够疗程，也是决定预后的关键。

【预防】 肠结核的预防应着重肠外结核特别是肺结核的早期诊断与积极治疗，使痰菌尽快阴转。必须强调有关结核病的卫生宣传教育。肺结核患者不可吞咽痰液，应保持排便通畅，并提倡用公筷进餐。牛奶应经过灭菌消毒。

(胡品津)

第八章　Crohn　病

Crohn病过去又称肉芽肿性肠炎、节段性肠炎或局限性肠炎，是病因未明的胃肠道慢性炎性肉芽肿性疾病，本病与溃疡性结肠炎统称为炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）。病变多见于末段回肠和邻近结肠，但从口腔至肛门各段消化道均可受累，呈节段性或跳跃式分布。临床上以腹痛、腹泻、腹块、瘘管形成和肠梗阻为特点，可伴有发热、贫血、营养障碍以及关节、皮肤、眼、口腔粘膜、肝脏等肠外损害。本病有终生复发倾向，重症患者迁延不愈，预后不良。发病年龄多在15～30岁，但首次发作可出现在任何年龄组，无性别差异。本病在欧美多见，且有增多趋势，国内以往认为少见，但近年各地屡有报道。

【病因和发病机制】 本病病因迄今未明，发病机制亦不甚清楚，目前认为本病由多因素相互作用所致，主要包括感染、遗传、免疫等因素。

一、感染因素 副结核分枝杆菌（mycobacterium paratuberculosis）在Crohn病中的致病作用一直受到重视，这是因为Crohn病呈慢性肉芽肿性炎症，与分枝杆菌在反刍类动物引起的Johne病的病理改变很相似，且有人曾从Crohn病患者病变组织中分离出分枝杆菌。近年采用聚合酶链反应直接在病变肠组织中检出该菌DNA的报道越来越多，然而报道的研究结果很不一致，且目前尚未能证实抗分枝杆菌药物治疗对Crohn病有效，因此尚待进一步研究。麻疹病毒是另一个曾备受注意的病原微生物，有流行病学资料显示妊娠期患过麻疹母亲所生子女Crohn发病率增高。用透射电镜、免疫组化及分子生物学方法可在部分患者病变组织中证明麻疹病毒的存在，但近年相反的报道亦不少，故尚需进一步研究。近年发现用转基因方法造成免疫缺陷的动物模型，在无菌状态下不能诱发与炎症性肠病相似的肠道病变，提示细菌与Crohn病发生存在一定关系。一般认为病原微生物、食物及其他抗原均可作为Crohn病的促发因素，而其中病原微生物最为重要，至于是否存在特异性病原微生物及其作用如何，则尚待进一步研究。

二、遗传因素 大量研究资料表明，Crohn病患者亲属发病率高于普通人群，而该病患者配偶发病率并不增高。瑞典通过大系列双胎登记统计，发现单卵双胎同胞Crohn病发病率远高于双卵双胎同胞。在同一国家不同种族间发病率有明显差异。上述资料提示该病发生可能与遗传因素有关。目前，多数学者认为Crohn病符合多基因病的遗传规律，是由许多对等位基因共同作用的结果，在一定环境因素作用下由于遗传易感性而发病。

三、免疫因素 认为Crohn病与免疫反应异常有关的理由是：①炎症病变中淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞和肥大细胞增加；②患者外周血和肠粘膜的T细胞活性增强及免疫反应增高，可检出自身抗体和循环免疫复合物；③本病有多种肠外表现，说明它是

一个系统性疾病;④应用免疫抑制剂或糖皮质激素可缓解疾病。在本病免疫炎症反应中,免疫系统释放的细胞因子起着重要作用,已知参与本病免疫炎症反应的主要细胞因子有 IL-1、IL-2、IL-8、TNF 等。IL-10 属抑炎细胞因子,剔除 IL-10 基因的动物模型可产生类似 Crohn 病的肠道病变,提示免疫反应下调机制异常可能在本病发病中起重要作用。研究认为,这与本病免疫反应中 T_H 细胞占优势,引起免疫反应上调有关。

总的来说,Crohn 病的发病机制假设为环境因素(特别是感染因素)作用于遗传易感者,促发免疫反应亢进。但目前还不清楚这种过度亢进的免疫反应是抗原持续刺激抑或免疫调节异常所致,一般认为以后者为主。

【病理】 本病有淋巴管闭塞、淋巴液外漏、粘膜下水肿、肠壁肉芽肿性炎症等一系列病理特征。病变同时累及回肠末段与邻近右侧结肠者为最多见,略超过半数;只涉及小肠者占其次,主要在回肠,少数见于空肠;局限在结肠者约占 10%,以右半结肠为多见,但可涉及阑尾、直肠、肛门。病变在口腔、食管、胃、十二指肠者少见。受累肠的病变分布呈节段性,与正常肠曲的分界清楚。

在病变早期,受累肠段有粘膜充血、水肿,肠系膜淋巴结肿大,组织学所见为全壁性炎症,肠壁各层水肿,以粘膜下层为最明显,有充血、炎性细胞浸润、淋巴管内皮细胞增生与淋巴管扩张。

随着病变的发展,本病表现为全壁性肠炎。肠粘膜面有多数匐行沟槽样或裂隙状纵行溃疡,可深达肌层,并融合成窦道。有时见散在的炎性息肉。由于粘膜下层水肿与炎性细胞浸润,使粘膜隆起呈铺路卵石状。受累肠段因浆膜有纤维素性渗出,常和邻近肠段、其他器官或腹壁粘连。肠壁的肉芽肿性病变及纤维组织增生使肠壁皮革样增厚、肠腔狭窄,其近端肠腔有明显扩张。肠系膜也增厚,淋巴结肿大变硬,腹膜粘连并有不规则肿块。溃疡可穿孔引起局部脓肿,或穿透至其他肠段、器官、腹壁而形成内瘘或外瘘。组织学改变为肠壁各层细胞浸润,以淋巴细胞、浆细胞为主;肠壁或肠系膜淋巴结可见有诊断意义的非干酪性肉芽肿,其中心是类上皮细胞、多核巨细胞及纤维结构,但无干酪样坏死,与典型的结核结节不同。

【临床表现】 起病大多隐匿、缓渐,从发病至确诊往往需数月至数年。病程呈慢性,长短不等的活动期与缓解期交替,有终生复发倾向。少数急性起病,可表现为急腹症,酷似急性阑尾炎或急性肠梗阻。本病临床表现在不同病例差异较大,多与病变部位、病期及并发症有关。

一、消化系统表现

(一) 腹痛 为最常见症状。多位于右下腹或脐周,间歇性发作,常为痉挛性阵痛伴腹鸣。常于进餐后加重,排便或肛门排气后缓解。腹痛的发生可能与肠内容物通过炎症、狭窄肠段,引起局部肠痉挛有关。腹痛亦可由不完全性或完全性肠梗阻引起,此时伴有肠梗阻症状。出现持续性腹痛和明显压痛,提示炎症波及腹膜或腹腔内脓肿形成。全腹剧痛和腹肌紧张,可能是病变肠段急性穿孔所致。

(二) 腹泻 亦为本病常见症状之一,主要由病变肠段炎症渗出、蠕动增加及继发性吸收不良引起。腹泻先是间歇发作,病程后期可转为持续性。粪便多为糊状,一般无脓血或粘液。病变涉及下段结肠或肛门直肠者,可有粘液血便及里急后重。

（三）腹部肿块　约见于10%～20%患者，由于肠粘连、肠壁增厚、肠系膜淋巴结肿大、内瘘或局部脓肿形成所致。多位于右下腹与脐周。固定的腹部肿块提示有粘连，多已有内瘘形成。

（四）瘘管形成　因透壁性炎性病变穿透肠壁全层至肠外组织或器官而成。瘘管形成是Crohn病临床特征之一，往往作为与溃疡性结肠炎鉴别的依据。瘘分内瘘和外瘘，前者可通向其他肠段、肠系膜、膀胱、输尿管、阴道、腹膜后等处，后者通向腹壁或肛周皮肤。肠段之间内瘘形成可致腹泻加重及营养不良。肠瘘通向的组织与器官因粪便污染可致继发性感染。外瘘或通向膀胱、阴道的内瘘均可见粪便与气体排出。

（五）肛门直肠周围病变　包括肛门直肠周围瘘管、脓肿形成及肛裂等病变，见于部分患者，有结肠受累者较多见。有时这些病变可为本病的首发或突出的临床表现。

二、全身表现　本病全身表现较多且较明显，主要有：

（一）发热　为常见的全身表现之一，与肠道炎症活动及继发感染有关。间歇性低热或中度热常见，少数呈弛张高热伴毒血症。少数患者以发热为主要症状，甚至较长时间不明原因发热之后才出现消化道症状。

（二）营养障碍　因慢性腹泻、食欲减退及慢性消耗等因素所致。表现为消瘦、贫血、低蛋白血症和维生素缺乏等。青春期前患者常有生长发育迟滞。

三、肠外表现　本病可全身多个系统损害，因而伴有一系列肠外表现，包括：杵状指(趾)、关节炎、结节性红斑、坏疽性脓皮病、口腔粘膜溃疡、虹膜睫状体炎、葡萄膜炎、小胆管周围炎、硬化性胆管炎、慢性肝炎等，淀粉样变性或血栓栓塞性疾病亦偶有所见。

【并发症】　肠梗阻最常见，其次是腹腔内脓肿，可出现吸收不良综合征，偶可并发急性穿孔或大量便血。中毒性结肠扩张罕见。直肠或结肠粘膜受累者可发生癌变。肠外并发症有胆石症，系胆盐的肠内吸收障碍引起；可有尿路结石，可能与脂肪吸收不良使肠内草酸盐吸收过多有关。脂肪肝颇常见，与营养不良及毒素作用等因素有关。

【实验室和其他检查】

一、实验室检查　贫血常见；活动期周围血白细胞增高，血沉加快；血清白蛋白常有降低；粪便隐血试验常呈阳性；有吸收不良综合征者粪脂含量增加并可有相应吸收功能改变。

二、X线检查　小肠病变作胃肠钡餐检查，结肠病变作钡剂灌肠检查。X线表现为肠道炎性病变，可见粘膜皱壁粗乱、纵行性溃疡或裂沟、鹅卵石征、假息肉、多发性狭窄、瘘管形成等X线征象，病变呈节段性分布。由于病变肠段激惹及痉挛，钡剂很快通过而不停留该处，称为跳跃征；钡剂通过迅速而遗留一细线条状影，称为线样征，该征亦可能由肠腔严重狭窄所致。由于肠壁深层水肿，可见填充钡剂的肠袢分离(图4-8-1)。

三、结肠镜检查　结肠镜作全结肠及回肠末段检查，可见病变呈节段性(非连续性)分布，见纵行或匐行性溃疡，溃疡周围粘膜正常或增生呈鹅卵石样，肠腔狭窄，炎性息肉，病变肠段之间粘膜外观正常。病变处多部位深凿活检有时可在粘膜固有层发现非干酪坏死性肉芽肿或大量淋巴细胞聚集。

因为Crohn病为肠壁全层性炎症、累及范围广，故其诊断往往需要X线与结肠镜检查的相互配合。结肠镜直视下观察病变，对Crohn病的早期识别、病变特征的判断、

病变范围及严重程度的估计较为准确，且可取活检，但只能观察至回肠末段，遇肠腔狭窄或肠粘连时观察范围会进一步受限。X线检查可观察全胃肠道，显示肠壁及肠



图 4-8-1

鉴别诊断

意，急性发作

者与溃疡结肠

一、肠结

近结肠，但不

助与 Crohn 病

者可行手术探

确诊。

二、小肠

邻近肠系膜淋

如 X 线检查

利于 Crohn 病

型超声或 CT

肠恶性淋巴瘤

三、溃

四、急

计数增高更

五、其

肠结肠炎杆菌、空肠弯曲菌、艰难梭状芽胞杆菌等感染）、出血坏死性肠炎、缺血性肠炎、放射性肠炎、胶原性结肠炎、白塞病、大肠癌以及各种原因引起的肠梗阻，在鉴别诊断中

亦需考虑。

【治疗】 治疗目的是控制病情活动、维持缓解及防治并发症。

一、一般治疗 强调饮食调理和营养补充，一般给高营养低渣饮食，适当给予叶酸、维生素 B_{12} 等多种维生素及微量元素。研究表明应用要素膳饮食（完全胃肠内营养），在给患者补充营养同时，还能控制病变的活动性，特别适用于无局部并发症的小肠 Crohn 病。完全胃肠外营养仅用于严重营养不良、肠瘘及短肠综合征者，应用时间不宜太长。

腹痛、腹泻必要时可酌情使用抗胆碱药或止泻药，合并感染者静脉途径给予广谱抗生素。

二、糖皮质激素 是目前控制病情活动最有效的药物，适用于本病活动期。一般主张使用时初量要足、疗程偏长、维持因人而异。剂量为泼尼松 30～40mg/d，重者可达 60mg/d，病情缓解后一般以每周递减 5mg 的速度将剂量逐渐减少至停用。虽然使用激素作维持治疗可延长缓解期，但临床研究证明并不能减少复发，且长期应用不良反应太大，因此目前多不主张应用糖皮质激素作长期维持治疗。但有相当部分患者表现为糖皮质激素依赖，每于停药而复发，故对此类患者糖皮质激素维持治疗需用多久，尚无统一意见，需视患者具体情况而定。对于活动性强的患者可试加用氨基水杨酸制剂或免疫抑制剂，然后逐步过渡到用上述药物作维持治疗。布地奈德（budesonide）口服主要在肠道起局部作用，吸收后首次经肝迅速灭活，故全身不良反应大大减少，近年国外报道对本病有良好疗效。病情严重者可用氢化可的松或地塞米松静脉给药，病变局限在左半结肠者可用糖皮质激素保留灌肠。

三、氨基水杨酸制剂 柳氮磺吡啶对控制轻、中型患者的活动性有一定疗效，但主要适用于病变局限在结肠者。近年报道美沙拉嗪对病变在回肠和结肠者均有效，且可作为缓解期的维持治疗用药。有关作用机制及用法参考本篇第九章。

四、免疫抑制剂 肯定免疫抑制剂在 Crohn 病的应用价值是近年研究的一大进展。硫唑嘌呤或巯嘌呤适用于对糖皮质激素治疗效果不佳或对糖皮质激素依赖的慢性活动性病例，加用这类药物后可逐渐减少糖皮质激素用量乃至停用。剂量为硫唑嘌呤 2mg/(kg·d)或巯嘌呤 1.5mg/(kg·d)，该类药显效时间约需 3～6 个月，维持用药一般 1～2 年。现在认为上述剂量硫唑嘌呤的安全性是可以接受的。严重不良反应主要是白细胞减少等骨髓抑制表现，发生率约 4%。甲氨蝶呤用于对上述二药无效的病例。环孢素的应用有报道，但疗效未肯定。

五、其他 某些抗菌药物如甲硝唑、环丙沙星等应用于本病有一定疗效，甲硝唑对有肛周瘘管者疗效较好。新近有临床研究报道某些促炎细胞因子的拮抗剂如 TNF-α 嵌合体单克隆抗体或抑炎细胞因子如 IL-10 用于本病活动期，有显著疗效而不良反应很少。

六、手术治疗 手术后复发率高，故手术适应证主要是针对并发症，包括：完全性肠梗阻、瘘管与脓肿形成、急性穿孔或不能控制的大量出血。注意，对肠梗阻要区分炎症活动引起的功能性痉挛与纤维狭窄引起的机械梗阻，前者经禁食、积极内科治疗多可缓解而不需手术；对没有合并脓肿形成的瘘管积极内科保守治疗亦可使其闭合，合并脓

肿形成或内科治疗失败的瘘管才是手术指征。手术方式主要是病变肠段切除。术后复发的预防至今仍是难题，美沙拉嗪或甲硝唑可减少复发。

【预后】 本病可经治疗好转，也可自行缓解。但多数患者反复发作，迁延不愈，其中相当部分患者在其病程中会出现1次以上并发症而手术治疗，预后不佳。

（胡品津）

第九章　溃疡性结肠炎

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)又称非特异性溃疡性结肠炎,是一种病因不明的直肠和结肠炎性疾病。病变主要限于大肠粘膜与粘膜下层。临床表现为腹泻、粘液脓血便、腹痛。病情轻重不等,多呈反复发作慢性病程。本病可发生在任何年龄,多见于20~40岁,亦可见于儿童或老年。男女发病率无明显差别。本病在我国较欧美少见,且病情一般较轻,但近年患病率似有增加,重症也常有报道。

【病因和发病机制】 多数学者认为溃疡性结肠炎与Crohn病实际上是同一疾病的不同亚类,均属肠道免疫炎症性疾病。组织损伤的基本病理过程相似,但可能由于病因不同,发病过程的具体环节不同,最终导致组织损伤的表现不同。因此,与Crohn病相似,溃疡性结肠炎病因和发病机制至今尚未明确,研究的热点同样集中在感染、遗传及免疫三大因素及其相互作用上。

一、感染因素 至今未找到某一特异微生物病原与本病有恒定关系,故认为病原微生物乃至食物抗原可能是本病的非特异性促发因素。有人提出大肠杆菌某些菌株释出损伤肠粘膜的有害物质,可引起本病,有待进一步证实。

二、遗传因素 本病发病率在种族间有明显差异,欧美文献统计患者直系血缘亲属中有10%~20%的人发病,均提示本病可能与遗传因素有关。日本和我国学者分别报道本病患者HLA-DR_2频率显著高于当地普通人群。最近在动物中用转基因方法导入与人自身免疫病有关的HLA-B_{27}基因已成功地制造出与人溃疡性结肠炎相似的模型。这些资料为遗传因素与本病的关系提供了新的证据。

三、免疫因素 与Crohn病相似,一般认为本病亦为促发因素作用于易感者,激发肠粘膜亢进的免疫炎症反应。参与的细胞成分有中性粒细胞、巨噬细胞、肥大细胞、T和B淋巴细胞、自然杀伤细胞等,这些效应细胞释出的抗体、细胞因子(白细胞介素、干扰素γ、TNF、TGF等)及炎症介质(白细胞三烯、血栓素、组胺、前列腺素等)引起组织破坏与炎性病变。值得一提的是,在疾病炎症过程中有大量氧自由基形成,其在肠粘膜的损害中起着重要作用。对本病免疫炎症反应的促发及持续的原因,有各种解释。有研究提出,本病患者结肠粘膜可能存在与遗传有关的原发性的上皮细胞的异常,这种异常的上皮细胞分泌异常的粘液糖蛋白,改变了正常结肠粘膜的通透性,使一般不易通过正常肠粘膜、对正常人无害的肠道共生菌群及食物等抗原,可以进入肠粘膜,从而激发一系列抗原特异性免疫反应。也有认为本病属自身免疫病,因发现某些侵犯肠壁的病原体与结肠上皮细胞抗原簇之间存在共同抗原性,从而推论患者经病原体重复感染后可诱导机体对自身结肠上皮的交叉免疫反应。新近的研究为这一假设提供了新的证据,研究发现正常结肠上皮有一种40KD抗原,在溃疡性结肠炎患者中可检出该抗原的特

异性抗体而在 Crohn 病患者中则否。该抗原只存在于结肠、皮肤和胆道，而后两个部位正好是溃疡性结肠炎肠外表现的好发部位。

四、精神因素 其在本病发病中的作用尚有争论。临床上可见本病因紧张、劳累而诱发发作，患者常有精神抑郁和焦虑表现。一般认为精神因素可以是诱发本病发作的诱因，也可以是本病反复发作的继发性表现。

【病理】 病变位于大肠，呈连续性非节段分布。多数在直肠、乙状结肠，可扩展至降结肠、横结肠，少数可累及全结肠。偶见涉及回肠末段，有称为"倒灌性回肠炎"。

病变早期有粘膜弥漫性炎症，可见水肿、充血与灶性出血，粘膜面呈弥漫性细颗粒状，组织变脆，触之易出血。粘膜与粘膜下层有淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性及中性粒细胞浸润。以后因肠腺隐窝底部聚集大量中性粒细胞，即形成小的隐窝脓肿。当隐窝脓肿融合溃破，粘膜即出现广泛的浅小溃疡，并可逐渐融合成不规则的大片溃疡。由于结肠病变一般限于粘膜与粘膜下层，很少深达肌层，所以并发结肠穿孔、瘘管形成或结肠周围脓肿者少见。少数暴发型或重症患者的病变涉及全结肠，可发生中毒性结肠扩张，肠壁重度充血，肠腔膨大，肠壁变薄，溃疡累及肌层甚至浆膜层，常并发急性穿孔。

结肠炎症在反复发作的慢性过程中，大量新生肉芽组织增生，常出现炎性息肉。粘膜因不断破坏和修复，其正常结构丧失，纤维组织增加，有腺体变形、排列紊乱、数目减少等萎缩性改变。由于溃疡愈合而瘢痕形成，粘膜肌层与肌层肥厚，使结肠变形缩短、结肠袋消失，甚至有时肠腔变窄。少数患者有结肠癌变，以未分化型为多见，恶性程度高，预后较差。

【临床表现】 起病多数缓慢，少数急性起病，偶见急性暴发起病。病程呈慢性经过，多表现为发作期与缓解期交替，少数症状持续并逐渐加重。部分患者在发作间歇期可因饮食失调、劳累、精神刺激、感染等诱发发作或加重症状。临床表现与病变范围、病型及病期等有关。

一、消化系统表现

（一）腹泻 见于绝大多数患者，腹泻主要与炎症导致大肠粘膜对水钠吸收障碍以及结肠运动功能失常有关，粪便中的粘液脓血则为炎症渗出和粘膜糜烂及溃疡所致。粘液血便是本病活动期的重要表现。大便次数及便血的程度反映病情轻重，轻者每日排便 2～4 次，便血轻或无；重者每日 10 次以上，脓血显见，甚至大量便血。粪质亦与病情轻重有关，多数为糊状，重可至稀水样。病变局限在直肠者，鲜血附于粪便表面；病变扩展至直肠以上者，血混于粪便之中。病变限于直肠或及乙状结肠患者，除可有腹泻、便血外，偶尔反有便秘，这是病变直肠排空功能障碍所致。

（二）腹痛 轻型患者或在病变缓解期可无腹痛或仅有腹部不适。一般诉有轻度至中度腹痛，系左下腹或下腹的阵痛，亦可涉及全腹。有疼痛-便意-便后缓解的规律。若并发中毒性结肠扩张或炎症波及腹膜，有持续性剧烈腹痛。

（三）其他症状 可有腹胀，严重病例有食欲不振、恶心、呕吐。

（四）体征 轻、中型患者仅有左下腹轻压痛，有时可触及痉挛的降结肠或乙状结肠。重型和暴发型患者常有明显压痛和鼓肠。若有腹肌紧张、反跳痛、肠鸣音减弱应注意中毒性结肠扩张、肠穿孔等并发症。

二、全身症状 一般出现在中、重型患者。中、重型患者活动期常有低度至中度发热，高热多提示合并症或见于急性暴发型。重症或病情持续活动可出现衰弱、消瘦、贫血、低蛋白血症、水与电解质平衡紊乱等表现。

三、肠外表现 与Crohn病相似，本病可伴有多种肠外表现，包括：外周关节炎、结节性红斑、坏疽性脓皮病、巩膜外层炎、前葡萄膜炎、口腔复发性溃疡等，这些肠外表现在结肠炎控制或结肠切除后可以缓解或恢复；骶髂关节炎、强直性脊柱炎、原发性硬化性胆管炎及少见的淀粉样变性等，可与溃疡性结肠炎共存，但与溃疡性结肠炎本身的病情变化无关。国内报道肠外表现的发生率低于国外。

四、临床分型 按本病的病程、程度、范围及病期进行综合分型。

（一）根据病程经过分型 ①初发型，指无既往史的首次发作；②慢性复发型，临床上最多见，发作期与缓解期交替；③慢性持续型，症状持续，间以症状加重的急性发作；④急性暴发型，少见，我国甚少报道，急性起病，病情严重，全身毒血症状明显，可伴中毒性结肠扩张、肠穿孔、败血症等并发症。上述各型可相互转化。

（二）根据病情程度分型 参考Edwards和Truelove综合分类法，分型的标准为：①轻型，腹泻每日4次以下，便血轻或无，无发热、脉快，贫血无或轻，血沉正常；②中型，介于轻型与重型之间，一般指腹泻每日在4次及以上，仅伴有轻微全身表现；③重型，腹泻每日6次以上，有明显粘液血便，体温＞37.7℃至少持续2天以上，脉搏＞90次/分，血红蛋白≤75g/L，血沉＞30mm/h，血清白蛋白＜30g/L，体重短期内明显减轻。

（三）根据病变范围分型 可分为直肠炎、直肠乙状结肠炎、左半结肠炎（结肠脾曲以下）、广泛性或全结肠炎（病变扩展至结肠脾曲以上或全结肠）。病变并非从直肠连续扩展而呈区域性分布者称区域性结肠炎，罕见。

（四）根据病期可分为活动期和缓解期。

【并发症】

一、中毒性结肠扩张 在国外可见于高达15%的患者，国内则少见，有报告约占2.5%。多发生在暴发型或重症患者。结肠病变广泛而严重，累及肌层与肠肌神经丛，肠壁张力减退，结肠蠕动消失，肠内容物与气体大量积集，引起急性结肠扩张，一般以横结肠为最严重。常因低钾、钡剂灌肠、使用抗胆碱药或鸦片酊而诱发。临床表现为病情急剧恶化，毒血症明显，有脱水与电解质平衡紊乱，出现鼓肠、腹部压痛，肠鸣音消失。血常规白细胞计数显著升高。X线腹部平片可见结肠扩大，结肠袋形消失。本并发症预后很差，易引起急性肠穿孔。

二、直肠结肠癌变 国外报道本病有5%～10%发生癌变，国内报道发生率较低。多见于全结肠炎、幼年起病而病程漫长者。

三、其他并发症 肠大出血在本病发生率约3%。肠穿孔多与中毒性结肠扩张有关。其他如肠梗阻、肛门直肠周围病变少见，发生率远低于Crohn病。

【实验室和其他检查】

一、血液检查 血红蛋白在轻型病例多正常或轻度下降，中、重型病例有轻或中度下降，甚至重度下降。白细胞计数在活动期可有增高。血沉和C反应蛋白增高是活动

期的标志。严重或病情持续病例可有血清白蛋白下降、电解质平衡紊乱、凝血酶原时间延长。

二、粪便检查 粪便常规检查肉眼观常有粘液脓血便，显微镜检见红细胞和脓细胞，急性发作期可见巨噬细胞。粪便的病原学检查目的是要排除感染性结肠炎，是本病诊断的一个重要步骤，需反复多次进行（至少连续3次），检查内容包括：①常规致病菌培养排除痢疾杆菌和沙门菌等感染，根据情况选择特殊细菌培养以排除空肠弯曲菌、艰难梭状芽胞杆菌、耶尔森菌、真菌等感染；②取新鲜粪便，注意保温，找溶组织阿米巴滋养体及包囊；③有血吸虫疫水接触史者作粪便集卵和孵化以排除血吸虫病。

三、 结肠镜检查 一般用结肠镜作全直肠结肠检查，必要时作回肠末段检查。该检查是本病诊断与鉴别诊断的最重要手段之一，可直接观察肠粘膜变化，取活组织检查，并准确了解病变范围。本病病变呈连续性分布，绝大部分从肛端直肠开始逆行向上扩展，内镜下所见特征性病变有：①粘膜上有多发性浅溃疡，其大小及形态不一，散在分布，亦可融合，附有脓血性分泌物，粘膜弥漫性充血、水肿；②粘膜粗糙呈细颗粒状，粘膜血管模糊，质脆易出血，可附有脓血性分泌物；③假息肉（炎性息肉）形成，息肉形态、大小、色泽呈多样性，有时呈桥状增生，结肠袋往往变钝或消失。结肠镜下粘膜活检组织学见炎症性反应，可有糜烂、溃疡、隐窝脓肿、腺体排列异常、杯状细胞减少及上皮变化。

四、X线钡剂灌肠检查 所见X线征主要有：①多发性浅溃疡，表现为管壁边缘毛糙呈毛刺状或锯齿状(图4-9-1)以及见小龛影或条状存钡区，亦可有炎症息肉而表现

图4-9-1 早期溃疡性结肠炎的X线征
结肠边缘不规则，呈锯齿状

为多个小的圆或卵圆形充盈缺损;②粘膜粗乱或有细颗粒改变;③结肠袋消失,肠壁变硬,肠管缩短、变细,可呈铅管状(图 4-9-2)。结肠镜检查比 X 线钡剂灌肠检查准确,有条件宜作结肠镜全结肠检查,检查有困难时辅以钡剂灌肠检查。重型或暴发型病例一般不宜作钡剂灌肠检查,以免加重病情或诱发中毒性结肠扩张。



图 4-9-2 晚期溃疡性结肠炎的 X 线征
结肠袋消失,肠腔狭窄

【诊断和鉴别诊断】

具有持续或反复发作腹泻和粘液血便、腹痛,伴有(或不伴)不同程度全身症状者,在排除细菌性痢疾、阿米巴痢疾、慢性血吸虫病、肠结核等感染性肠炎及 Crohn 病、缺血性肠炎、放射性肠炎等基础上,具有上述结肠镜检查特征性改变中至少 1 项及粘膜活检或具有上述 X 线钡剂灌肠检查征象中至少 1 项,可以诊断本病;临床表现不典型而有典型结肠镜检查表现或典型 X 线钡剂灌肠检查表现者也可诊断本病;有典型临床表现或典型既往史而目前结肠镜检查或 X 线钡剂灌肠检查无典型改变,应列为"疑诊"随访。应强调,本病并无特异性改变,各种病因均可引起类似的肠道炎症改变,故只有在认真排除各种可能有关病因后才能作出本病诊断。一个完整的诊断应包括其临床病程、病情程度、病变范围及疾病分期。

鉴别诊断:

一、慢性细菌性痢疾 常有急性菌痢病史,粪便检查可分离出痢疾杆菌,结肠镜检查时取粘液脓性分泌物培养的阳性率较高,抗菌药物治疗有效。

二、阿米巴肠炎 病变主要侵犯右侧结肠,也可累及左侧结肠,结肠溃疡较深,边缘潜行,溃疡间的粘膜多属正常。粪便检查可找到溶组织阿米巴滋养体或包囊,通过结肠镜取溃疡渗出物作镜检更易找到阿米巴滋养体。抗阿米巴治疗有效。

三、血吸虫病 有疫水接触史,常有肝脾大,粪便检查可发现血吸虫卵,孵化毛蚴阳性,直肠镜检查在急性期可见粘膜黄褐色颗粒,活检粘膜压片或组织病理检查发现血吸虫卵。

四、Crohn 病 溃疡性结肠炎需与单纯累及结肠的 Crohn 病鉴别,鉴别要点见表 4-9-1。

五、大肠癌 多见于中年以后,经直肠指检常可触到肿块,结肠镜与 X 线钡剂灌肠检查对鉴别诊断有价值,需注意和溃疡性结肠炎引起的结肠癌变区别。

六、肠易激综合征 粪便有粘液但无脓血,显微镜检正常或仅见少许白细胞,结肠镜检查无器质性病变证据。

表 4-9-1　溃疡性结肠炎与结肠 Crohn 病的鉴别

项　目	结肠 Crohn 病	溃疡性结肠炎
症状	有腹泻但脓血便少见	脓血便多见
病变分布	呈节段性	病变连续
直肠受累	少见	绝大多数受累
末段回肠受累	多见	少见
肠腔狭窄	多见、偏心性	少见，中心性
瘘管形成	多见	罕见
内镜表现	纵行或阎行溃疡，伴周围粘膜正常或鹅卵石样改变	溃疡浅，粘膜弥漫性充血水肿、颗粒状，脆性增加
病理改变	节段性全壁炎，有裂隙状溃疡、非干酪性肉芽肿等	病变主要在粘膜层，有浅溃疡、隐窝脓肿、杯状细胞减少等

七、其他　其他感染性肠炎（如肠结核、沙门菌结肠炎、耶尔森菌肠炎、空肠弯曲菌肠炎、抗菌药物相关性肠炎、真菌性肠炎等）、缺血性结肠炎、放射性肠炎、胶原性结肠炎、白塞病、结肠息肉病、结肠憩室炎等应和本病鉴别。

【治疗】　主要采用内科治疗，治疗目的是控制急性发作，维持缓解，减少复发，防治并发症。

一、一般治疗　强调休息、饮食和营养。对活动期患者应有充分休息，以减少精神和体力负担，并予流质饮食，待病情好转后改为富营养少渣饮食。部分患者发病可能与牛乳过敏或不耐受有关，故宜询问有关病史并限制乳制品摄入。重症或暴发型患者应入院治疗，及时纠正水、电解质平衡紊乱，贫血者可输血，低蛋白血症者输注人血清白蛋白。病情严重应禁食，并予完全胃肠外营养治疗。患者的情绪对病情会有影响，可予心理治疗。

对腹痛、腹泻的对症治疗，要权衡利弊，使用抗胆碱药或止泻药如复方地芬诺酯（苯乙派啶）或洛哌丁胺宜慎重，特别是大剂量，在重症患者有诱发中毒性结肠扩张的危险。

抗生素治疗对一般病例并无指征。但对重症有继发感染者，应积极抗菌治疗，给予广谱抗生素，静脉给药，合用甲硝唑对厌氧菌感染有效。

二、药物治疗

（一）氨基水杨酸制剂　柳氮磺吡啶（简称 SASP）是治疗本病的常用药物。该药口服后大部分到达结肠，经肠菌分解为 5-氨基水杨酸（简称 5-ASA）与磺胺吡啶，前者是主要有效成分，其滞留在结肠内与肠上皮接触而发挥抗炎作用。其作用机制尚未完全清楚，可能是综合作用，通过影响花生四烯酸代谢的一个或多个步骤，而抑制前列腺素合成；清除氧自由基而减轻炎症反应；抑制免疫细胞的免疫反应等。该药适用于轻型、中型或重型经糖皮质激素治疗已有缓解者。用药方法 4g/d，分 4 次口服；用药 3～4 周病情缓解后可减量使用 3～4 周，然后改为维持量 2g/d，分次口服，维持 1～2 年。副作用分为两类，一是剂量相关副作用如恶心、呕吐、食欲减退、头痛、可逆性男性不育等，餐后服药可减轻消化道副作用。另一类副作用属于过敏，有皮疹、粒细胞减少、自身免疫性溶血、再生障碍性贫血等，因此服药期间必须定期复查血象，一旦出现此类副作用应

改用其他药物。直接口服5-ASA由于在小肠近段已大部分被吸收，不能达到结肠有效药物浓度，近年已研制成5-ASA的特殊制剂，如采用高分子材料膜包裹5-ASA微粒制成的缓释片或控释片，使能到达远端回肠和结肠发挥药效，此类制剂统称为美沙拉嗪(mesalazine)，因包裹材料不同而有asacol、pentasa、salofalk等；或用偶氮键结合5-ASA而制成的奥沙拉嗪(olsalazine)和巴柳氮(balsalazide)，这类制剂在结肠内经细菌作用打断偶氮键释出5-ASA。5-ASA新型制剂疗效与SASP相仿，优点是副作用明显减少，缺点是价昂，因此其最适用于对SASP不能耐受者。现已有5-ASA的灌肠剂(如salofalk灌肠剂)，适用于病变局限在直肠者，用法为1g，1次/日，睡前保留灌肠。

(二) 糖皮质激素　已公认对急性发作期有较好疗效。基本作用机制为非特异性抗炎和抑制免疫反应。适用于对氨基水杨酸制剂疗效不佳的轻、中型患者，特别适用于重型活动期患者及暴发型患者。一般给予泼尼松口服40mg/d重症患者先予较大剂量静脉滴注，氢化可的松200～300mg/d或地塞米松10mg/d，7～14天后改为泼尼松口服60mg/d，病情缓解后逐渐减量至停药。注意减药速度不要太快以防反跳，减量期间加用氨基水杨酸制剂逐渐接替激素治疗。

病变局限在直肠、乙状结肠患者，可用琥珀酸钠氢化可的松(不能用氢化可的松醇溶制剂)100mg、泼尼松龙20mg或地塞米松5mg加生理盐水100ml，作保留灌肠，1次/日，病情好转后改为每周2～3次，疗程1～3个月。近年国外已推出多种新型激素灌肠剂或栓剂，这类制剂使用较方便。

(三) 免疫抑制剂　硫唑嘌呤或巯嘌呤可试用于对糖皮质激素治疗效果不佳或对糖皮质激素依赖的慢性活动性病例，加用这类药物后可逐渐减少糖皮质激素用量甚至停用，使用方法及注意事项详见本篇第八章。近年国外报道对严重溃疡性结肠炎急性发作静脉用糖皮质激素治疗无效的病例，应用环孢素4mg/(kg·d)静脉滴注可取得缓解而避免紧急手术。

三、手术治疗　紧急手术指征为：并发大出血、肠穿孔、重型患者特别是合并中毒性结肠扩张经积极内科治疗无效且伴严重毒血症者。择期手术指征：①并发结肠癌变；②慢性活动性病例内科治疗效果不理想而严重影响生活质量，或虽然用糖皮质激素可控制病情但副作用太大不能耐受者。一般采用全结肠切除加回肠造瘘术。为避免回肠造瘘缺点，近年采用回肠肛门小袋吻合术，既切除全结肠及剥离直肠粘膜和粘膜下层，又保留了肛门排便功能，大大改善了患者的术后生活质量。

本病活动期治疗方案的选择主要根据病情和病变部位，结合治疗反应来决定。缓解期主要以氨基水杨酸制剂作维持治疗。

【预后】　本病一般呈慢性过程，大部分患者反复发作；少部分患者一次发作后即停止；少部分患者病情呈慢性持续活动。严重发作特别是有并发症及年龄超过60岁者预后不良，但近年由于治疗水平提高，病死率已明显下降。慢性持续活动或反复发作频繁，预后较差，但如能合理选择手术治疗，亦可望恢复。病程漫长者病变危险性增加，应注意随访。

(胡品津)

第十章　大　肠　癌

大肠癌包括结肠癌与直肠癌(carcinoma of the colon and rectum)，是常见的恶性肿瘤。其发病率在世界不同地区差异很大，以北美、大洋洲最高，约 24～34/10 万；欧洲居中，约 17～23/10 万；亚非地区较低，香港为 12～15/10 万、日本为 10/10 万；印度为 3/10万；我国南方，特别是东南沿海明显高于北方。近 20 多年来，世界上多数国家大肠癌发病率呈上升趋势。可能与生活水平改善、饮食结构西化有关，我国大肠癌发病率上升趋势亦十分明显。

【病因和发病机制】 大肠癌的病因尚未完全清楚，目前认为主要是环境因素与遗传因素综合作用的结果。

一、环境因素 中国和日本人的大肠癌发病率虽明显低于美国，但移民到美国的第一代即见大肠癌发病率上升，第二代已接近美国人的发病率。由此移民流行病学特点，可见大肠癌的发病和环境、生活习惯，尤其是饮食方式有关。一般认为高脂肪食谱与食物纤维不足是主要发病原因，这已为流行病学和动物实验所证明。高脂肪饮食，特别是含有饱和脂肪酸的饮食，可促进肝中胆固醇和胆酸的合成，而进入肠腔增加，结肠细菌作用使之转变成胆固醇代谢物及次级胆酸，有致癌作用。食物纤维具有吸收水分性能，可增加粪便量，稀释肠内残留物浓度，并因缩短粪便通过大肠的时间而减少致癌物质和大肠粘膜接触的机会；反之，食物纤维不足，即成为大肠癌的发病因素之一。此外，实验证明饮食中维生素 A、C、E 及硒、钙均有防癌作用，其中膳食中钙的防癌作用，近年受到特别重视。

二、遗传因素 近年来对大肠癌的遗传因素有了进一步了解。从遗传学观点，可将大肠癌分为遗传性(家族性)和非遗传性(散发性)。前者的典型例子如家族性结肠息肉综合征和家族遗传性非息肉病大肠癌。后者主要是由环境因素引起基因突变(见下述)。

三、其他高危因素

(一) 大肠息肉(腺瘤性息肉) 一般认为绝大部分大肠癌均起源于腺瘤，故将腺瘤样息肉看做是癌前病变。一般腺瘤越大、形态越不规则、绒毛含量越高、上皮异型增生越重，癌变机会越大。对腺瘤-癌的序列演变过程已有了比较深入的了解，大肠癌的发生是正常肠上皮→增生改变/微小腺瘤→早期腺瘤→中期腺瘤→后期腺瘤→癌→癌转移的演变过程，在这一演变过程的不同阶段中所伴随的癌基因和抑癌基因的变化已经比较明确，癌基因和抑癌基因复合突变的累积过程被看做是大肠癌发生过程的分子生物学基础。基因的突变则是环境因素与遗传因素综合作用的结果。

(二) 炎症性肠病 国外报道，溃疡性结肠炎大肠癌发生率为普通人群的 5～10

倍，多见于幼年起病、病变范围广而病程长者，其癌变特点是发生在扁平粘膜，恶性程度高。Crohn病有结肠、直肠受累者也可发生癌变。

（三）血吸虫病　我国南方血吸虫病流行区12个省市流行病学调查表明，血吸虫病发病率与大肠癌标化死亡率之间有显著正相关。推测血吸虫卵沉积在结肠粘膜下引起慢性炎症和息肉样增生，诱发癌变。血吸虫诱发的大肠癌发病年龄较轻，好发于虫卵沉积较多的直肠、乙状结肠部。

（四）有报道胆囊切除术后大肠癌发病率增高，认为与次级胆酸进入大肠增加有关。

【病理】 据我国有关资料分析，国人大肠癌发生部位约半数以上位于直肠（比欧美为高），1/5位于乙状结肠，其余依次为盲肠、升结肠、降结肠、横结肠。但近年国内外资料均提示右半结肠癌发病率有增高而直肠癌发病率下降，这一倾向可能与饮食及生活习惯改变有关，有人认为二者在发生学和生物学特征上有所不同。

一、病理形态

（一）早期大肠癌　是指肿瘤局限于大肠粘膜及粘膜下层，无淋巴结转移。分为下述3型：①息肉隆起型（Ⅰ型），肿瘤向肠粘膜表面突出形成有蒂、短蒂或广基型之隆起，故可分为有蒂型（Ⅰp），亚蒂型（Ⅰs）及广基型；②扁平隆起型（Ⅱ型），大体呈分币状微隆起于表面；③扁平隆起伴溃疡型（Ⅲ型），肉眼观如小盘状，中央微凹形成溃疡，边缘略隆。其中以Ⅰp型最常见，其次为Ⅰs型。

（二）进展期大肠癌　肿瘤已侵入固有肌层者，可分4大类型：①隆起型，肿瘤主体向肠腔突入，呈结节状、息肉状或菜花状隆起，表面糜烂或小溃疡，境界清楚，有蒂或广基；②溃疡型，肿瘤表面形成较深的溃疡，底部深达肌层或浆膜层，边缘呈堤围状隆起与周围肠粘膜境界较清者称单纯溃疡型，而边缘呈浸润生长者称浸润溃疡型；③浸润型，肿瘤向肠壁内弥漫浸润，常累及肠壁大部或全周，肠壁局部增厚但表面无明显溃疡或隆起，因纤维组织增生收缩，肠管形成环形狭窄；④胶样型，肿瘤外观呈半透明胶冻状，质软，肿瘤界限不清，镜下多为粘液腺癌或印戒细胞癌。

二、组织学分类　绝大部分是腺癌，包括管状腺癌、粘液腺癌、乳头状腺癌等，以前者最多见。其余部分有未分化癌、腺鳞癌、鳞状细胞癌等。

三、临床病理分期　大肠癌的不同病理分期，预后不同。临床习惯上使用简明实用的Dukes大肠癌临床病理分期法：A期（癌局限于肠壁），B期（癌穿透浆膜），C期（有局部淋巴结转移），D期（有远处转移）。我国又将A期分为A_1期（癌限于粘膜及粘膜下层），A_2期（侵入浅肌层），A_3期（侵入深肌层）。

四、转移途径　本病的转移途径包括：①直接蔓延：肠壁的癌浸润可直接蔓延到邻近组织或器官，如膀胱、子宫、输尿管、小肠、肠系膜、腹膜、腹膜后等处，并可形成癌性腹水或内瘘。脱落的癌细胞可种植到所接触的组织，如手术的肠吻合或皮肤切口处。②淋巴转移：先转移到结肠旁淋巴结，然后至肠系膜血管周围淋巴结及肠系膜根部淋巴结。淋巴结转移不一定呈连续性，可为跳跃式，因此手术中应广泛清扫有关部位的淋巴结，以减少术后复发机会。大肠癌晚期常有直肠前凹、腹股沟或锁骨上淋巴结转移。③血行播散：癌栓易通过门静脉转移到肝，也可经体循环转移到肺、脑、肾、骨及肾上腺

等处。

【临床表现】 国外报道本病男女差别不大，但在我国则以男性较多见，男女之比约2:1。我国发病年龄多在40～60岁，发病高峰在50岁左右，但30岁以下的青年大肠癌并不少见。大肠癌的中位发病年龄在我国比欧美提前约十年，且青年人患大肠癌比欧美多见，这是本病在我国的一个特点。大肠癌出现在家族性多发性肠息肉患者基础上者，其发病年龄也较早。

大肠癌起病隐匿，早期常仅见粪便隐血阳性，随后出现下列临床表现。

一、排便习惯与粪便性状改变 常以血便为突出表现，或有痢疾样脓血便、里急后重，系因结肠下段或直肠癌糜烂坏死造成。有时表现为顽固性便秘，大便形状变细，是由大肠远段癌引起的肠腔狭窄所致。也可表现为腹泻与糊状大便，或腹泻与便秘交替，粪质无明显粘液脓血，多因癌位于结肠上段，表面糜烂、炎症可导致肠功能紊乱。

二、腹痛 癌常有糜烂、坏死与继发感染，使相应的肠段蠕动增加、肠曲痉挛，多引起不同性质与程度的腹痛。一般见于右侧大肠癌，表现为右腹钝痛，或同时涉及右上腹、中上腹。因病变可使胃结肠反射加强，则出现餐后腹痛。左侧大肠癌常并发肠梗阻，有腹绞痛，伴有腹胀、肠鸣音亢进及肠形。晚期患者因有腹膜后转移，可浸润腰骶神经丛，常有腰骶部持续性疼痛。

三、腹部肿块 多见于右腹，是右侧结肠癌的表现之一，提示已届中晚期，癌体积较大，已有肠壁外局部转移。肿块位置取决于癌的部位，盲肠、升结肠、结肠肝曲癌的肿块分别位于右下、右中、右上腹，横结肠癌的肿块可在脐周扪到。肿块质坚，大小不等，表面呈结节感，一般可以推动，但至后期则固定。合并感染者可有压痛。

四、直肠肿块 因大肠癌位于直肠者占半数以上，故直肠指检是临床上不可忽视的诊断方法。多数直肠癌患者经指检可以发现直肠肿块，质地坚硬，表面呈结节状，有肠腔狭窄。常见直肠指检后的指套上有血性粘液。

五、全身情况 可出现进行性贫血，系癌糜烂而有小量慢性出血所致。癌坏死或有继发感染，可出现低热。以上表现多见于右侧大肠癌。如临床上以贫血与低热为主要表现，而腹泻轻，腹痛不明显，易被误诊为全身性疾病。晚期患者有进行性消瘦、恶病质、黄疸和腹水等。

因右侧大肠的周径较大、粪便稀薄、以吸收水分功能为主，而左侧大肠的周径渐小、粪便成形、以储存粪便的功能为主；又因隆起型癌好发于右侧大肠，而引起环形狭窄的癌多在左侧大肠；根据上述临床表现按右侧、左侧将大肠癌大致归纳为两组（表4-10-1）。

表4-10-1 右侧大肠癌与左侧大肠癌主要临床表现的比较

右侧大肠癌	左侧大肠癌
肠功能紊乱，腹钝痛，粪便糊状，隐血阳性，右腹肿块，贫血	肠梗阻，腹胀，腹绞痛，粪便形状变细，血便或脓血便，直肠指检多可扪到肿块

并发症见于晚期，主要有肠梗阻、肠出血或穿孔、化脓性腹膜炎、结肠周围脓肿、直

肠膀胱瘘等。

【实验室和其他检查】

一、粪便隐血检查 粪便隐血试验对本病的诊断虽无特异性，但方法简便易行，可作为普查筛检或早期诊断的线索。一般用愈创木脂或联苯胺化学法；应用抗人血红蛋白抗体免疫法作隐血试验，不受食物中动物血或铁剂等药物干扰，减少假阳性结果。

二、结肠镜检查 是大肠癌确诊的最好方法。通过结肠镜能直接观察全结肠的肠壁、肠腔的改变，并确定肿瘤部位、大小及浸润范围，取活检可获确诊。一般采用中、长型结肠镜进行详细检查，因为结肠癌可以表现为多发性，或者伴有有癌变危险的腺瘤性息肉。60cm 纤维结肠镜方便安全，多用于普查，因约 2/3 大肠癌在直肠、乙状结肠。

三、X 线钡剂灌肠 最好采用气钡双重造影，可发现充盈缺损、肠腔狭窄、粘膜皱襞破坏等征象，显示癌的部位和范围。对结肠镜检查因肠腔狭窄等原因未能继续进镜者，钡剂灌肠检查对肠镜未及肠段尤为重要。钡剂灌肠对肿瘤定位较肠镜准确，但对小的病变较易漏诊，故两种检查方法有互补作用。

四、其他影像学检查 CT 主要用于了解大肠癌肠外浸润及转移情况，有助于进行临床病理分期，以制定治疗方案，对术后随访亦有价值。近年超声结肠镜应用，可观察大肠癌在肠壁浸润深度及周围淋巴结转移情况，对术前癌的分期颇有帮助。

五、其他检查 血清癌胚抗原(carcino-embryonic antigen，CEA)对本病的诊断不具有特异性，但定量动态观察，对大肠癌手术效果的判断与术后复发的监视，均有价值。大肠癌经手术将癌完全切除后，血清 CEA 逐渐下降，如有复发可再度升高。有人根据大肠癌与癌前病变的结肠分泌粘液可出现 T-抗原表达这一特征，提出了直肠粘液 T-抗原试验，方法简便，可作为筛检大肠癌的一种方法。

【诊断和鉴别诊断】 要求做到早期诊断本病。首先应做到对有症状就诊者不漏诊大肠癌的诊断，认识大肠癌的有关症状如排便习惯与粪便性状改变、腹痛、贫血等，提高对大肠癌的警惕性，及时进行相关检查，是早期诊断的关键。例如，对中年或中年以上患者，近期出现排便习惯改变或血便，应即予直肠指检、结肠镜检查；对原因不明缺铁性贫血或原因不明的腹痛，粪便隐血试验呈持续阳性，应考虑大肠癌的可能，及早进行 X 线钡剂灌肠或结肠镜检查。鉴于早期大肠癌并无症状，如何早期发现这类患者则是目前研究的重要课题。对有高危因素者(大肠腺瘤、有家族性病史如大肠息肉综合征或家族遗传性非息肉大肠癌或第一血缘亲属中有大肠癌、血吸虫病、溃疡性结肠炎等)应进行长期随访，可定期肠镜检查。对癌高发区人群普查的策略，目前我国尚未解决，有人提出用免疫粪隐血试验、高危因素分析、直肠粘液 T-抗原试验进行综合筛检，任何一项阳性者进行结肠镜检查的最终检测，但其对早期大肠癌诊断的价值、费用-效益测算等尚有待研究。

鉴别诊断：一般按右侧或左侧大肠癌的临床表现，考虑和各有关疾病进行鉴别。右侧大肠癌应注意和肠阿米巴病、肠结核、血吸虫病、阑尾病变、Crohn 病等鉴别。左侧大肠癌则需和痔、功能性便秘、慢性细菌性痢疾、血吸虫病、溃疡性结肠炎、Crohn 病、直肠结肠息肉、憩室炎等鉴别。结肠镜检查可资鉴别。还要注意，对年龄较大者近期出现症状或症状发生改变，勿未经检查而轻易下肠易激综合征的诊断，以免漏诊大肠癌。

【治疗】 大肠癌的治疗关键在早期发现与早期诊断，从而能有根治机会。

一、外科治疗 大肠癌的惟一根治方法是癌的早期切除。探查中如发现癌已转移，但病变肠曲尚可游离时，原则上仍应将大肠癌切除，以免日后发生肠梗阻；另因癌多有糜烂、渗血或伴继发感染，切除后能使全身情况获得改善。对有广泛癌转移者，如病变肠段已不能切除，则应进行捷径、造瘘等姑息手术。

二、经结肠镜治疗 结肠腺瘤癌变和粘膜内的早期癌可经结肠镜用高频电凝切除。切除后的息肉回收作病理检查，如癌未累及基底部则可认为治疗完成；如累及根部，需追加手术，彻底切除有癌组织的部分。

对晚期结、直肠癌形成肠梗阻，患者一般情况差不能手术者，可用激光打通肿瘤组织，作为一种姑息疗法。

三、化学药物治疗 大肠癌对化学药物一般不很敏感，是一种辅助疗法。早期癌根治后一般不需化疗。Dukes B 期结肠癌局部无淋巴结转移者，术后是否需用化疗尚无定论。目前化疗主要用于下列情况：①术前或术中，以利于肿瘤的切除并减少癌扩散的机会。②对于 Dukes C 期结肠癌和 Dukes B 期直肠癌（有时不易根除），为防止癌灶未切除干净，术后辅以化疗。③对于晚期不能切除或已有远处转移的大肠癌，作为姑息治疗。

氟尿嘧啶（5-FU）至今仍是大肠癌化疗的首选药物，常与其他化疗药联合应用（如 MOF 方案：5-FU + 长春新碱 + 司莫司汀），亦可联合细胞毒或非细胞毒药物通过生化调节来提高其抗肿瘤活性（如甲氨蝶呤 5-FU 序贯给药），亦可与生物反应调节剂联合应用即化学-免疫疗法（如 5-FU 与左旋咪唑合并使用）。用药方案的选择、用药剂量与疗程可根据肿瘤类型、病期、个体情况及疗效反应而定。

四、放射治疗 多用于直肠癌有局部淋巴结转移，或肿瘤体积较大、与盆腔器官粘连。术前放疗有助于切除肿瘤，防止扩散；术后继续放疗或与化疗合用可减少复发。对晚期直肠癌患者可用于止痛、止血等姑息性治疗。但放疗有发生放射性直肠炎的可能。

五、手术后的结肠镜随访 近年强调大肠癌的多原发性及术后结肠镜随访的重要。上海一组报道多原发癌占手术根治大肠癌 949 例的 4.3%，鉴于术后可发生第二处原发大肠癌（异时癌），术中可能漏掉同时存在的第二处癌，故主张在术后 3～6 个月即行首次结肠镜检查。

【预后】 本病预后取决于早期诊断与手术根治，影响预后的因素很多，其中与癌组织学分化程度和临床病理分期（癌浸润范围及转移情况）关系最为密切。

【预防】 应积极防治大肠癌的前期病变。对结肠腺瘤性息肉，特别是家族性多发性肠息肉病，必须及早切除病灶。积极治疗炎症性肠病与其他原因引起的结肠炎，对本病的预防有一定意义。应避免高脂肪饮食，多进富有纤维的食物，注意保持排便通畅。

（胡品津）

第十一章　功能性胃肠病

功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders)又称胃肠道功能紊乱,是一组胃肠综合征的总称,多伴有精神因素的背景,以胃肠道运动功能紊乱为主,而经检查排除器质性病因。临床表现主要是胃肠道(包括咽、食管、胃、胆道、小肠、大肠、肛门)的有关症状,因症状特征而有不同命名。常伴有失眠、焦虑、抑郁、头昏、头痛等其他功能性症状。

第一节　功能性消化不良

功能性消化不良(functional dyspepsia,FD)是指具有上腹痛、上腹胀、早饱、嗳气、食欲不振、恶心、呕吐等上腹不适症状,经检查排除引起这些症状的器质性疾病的一组临床综合征,症状可持续或反复发作,病程一般规定为超过1个月。FD是临床上最常见的一种功能性胃肠病。欧美的流行病学调查表明,普通人群中有消化不良症状者占19%~41%,我国某市一份调查报道,FD占该院胃肠病专科门诊患者的50%。FD不仅影响患者的生活质量,而且构成相当高的医疗费用,因此已逐渐成为现代社会中一个重要的医疗保健问题。

【病因和发病机制】 尽管已进行了大量的研究工作,但病因和发病机制至今尚未清楚,可能与多种因素有关。胃镜检查发现约半数FD患者有幽门螺杆菌(Hp)感染及由此而引起的慢性胃炎,但研究至今未发现Hp感染及慢性胃炎与FD症状有明确的相关性;且长期随访证明,经治疗Hp被根除并伴慢性胃炎病理组织学改善之后,大多数患者症状并未得到改善,因此目前多数学者认为Hp感染及慢性胃炎在FD发病中不起主要作用。一般认为,上胃肠道动力障碍是FD的主要病理生理学基础,证据是:研究发现,在过半数FD患者有胃固体排空延缓、近端胃及胃窦运动异常、幽门十二指肠运动协调失常、消化间期Ⅲ相胃肠运动异常等胃肠动力障碍的表现;近年研究还发现胃肠动力障碍常与胃电活动异常并存;促胃肠动力药治疗可使大部分患者取得不同程度的症状改善。近年来,内脏感觉受到重视,早有研究证明FD患者胃的感觉容量明显低于正常人,表明患者存在胃感觉过敏。近年研究提示,这种感觉过敏与感觉传入通道异常有关,即正常的内脏传入信号在脊髓、脑的水平被放大,产生过强反应。这就可以解释,FD的症状在有胃排空延迟者是通过机械感受器产生,而在胃排空正常者,则由于中枢信号放大同样可以产生。精神因素和应激因素一直被认为与FD的发病有密切关系。调查表明,FD患者存在个性异常,焦虑、抑郁积分显著高于正常人和十二指肠溃疡组。有调查报道在FD患者生活中,特别是童年期应激事件的发生频率高于正常人和十二

指肠溃疡组。但精神因素的确切致病机制尚未阐明。

【临床表现】 并无特征性的临床表现，主要有上腹痛、上腹胀、早饱、嗳气、食欲不振、恶心、呕吐等。常以某一个或某一组症状为主，在病程中症状也可发生变化。起病多缓慢，病程常经年累月，呈持续性或反复发作，不少患者有饮食、精神等诱发因素。

上腹痛为常见症状，部分患者以上腹痛为主要症状，伴或不伴有其他上腹部症状。上腹痛多无规律性，在部分患者上腹痛与进食有关，表现为饥饿痛、进食后缓解，或表现为餐后 0.5～3 小时之间腹痛持续存在。

早饱、腹胀、嗳气亦为常见症状，可单独或以一组症状出现，伴或不伴有腹痛。早饱是指有饥饿感，但进食后不久即有饱感，致摄入食物明显减少。上腹胀多发生于餐后，或呈持续性进餐后加重。早饱和上腹胀常伴有嗳气。恶心、呕吐并不常见，往往发生在胃排空明显延迟的患者，呕吐多为当餐胃内容物。

不少患者同时伴有失眠、焦虑、抑郁、头痛、注意力不集中等精神症状，这些症状在部分患者与"恐癌"心理有关。

根据临床特点，可将本病分为溃疡型（上腹痛为主）、动力障碍型和非特异型。

【诊断和鉴别诊断】 诊断标准：①有上腹痛、上腹胀、早饱、嗳气、恶心、呕吐等上腹不适症状，至少持续 4 周；②内镜检查未发现胃及十二指肠溃疡、糜烂、肿瘤等器质性病变，未发现食管炎，也无上述疾病病史；③实验室、B 超、X 线检查排除肝胆胰疾病；④无糖尿病、肾脏病、结缔组织病及精神病；⑤无腹部手术史。对科研病例选择还需将同时伴有肠易激综合征者除外，以免影响研究的可比性；经定期随访未发现新的器质性病变，随访时间 1 年以上。

诊断程序：FD 为一排除性诊断，在临床实际工作中，既要求不漏诊器质性疾病，又不应该无选择性地对每例患者进行全面的实验室及特殊检查。为此，在全面病史采集和体格检查的基础上，应先判断患者有无下列提示器质性疾病的"报警症状和体征"：45 岁以上，近期出现消化不良症状；有消瘦、贫血、呕血、黑粪、吞咽困难、腹部肿块、黄疸等；消化不良症状进行性加重。对有"报警症状和体征"者，必须进行彻底检查直至找到病因。对年龄在 45 岁以下且无"报警症状和体征"者，可选择基本的检查如血、尿常规、粪隐血试验、血沉、肝功能试验、胃镜、腹部 B 超（肝、胆、胰），或先予经验性治疗 2～4 周观察疗效，对诊断可疑或治疗无效者有针对性地选择进一步检查。

鉴别诊断：需要鉴别的疾病见诊断标准所列。其中要特别指出的是，以往将有烧心、反酸症状而胃镜检查未见有反流性食管炎者列为反流型的 FD，现已将这部分患者归为内镜检查阴性的胃食管反流病，进一步的检查及鉴别诊断见本篇第二章。

【治疗】 主要是对症治疗，遵循综合治疗和个体化治疗的原则。

一、一般治疗 建立良好的生活习惯，避免烟、酒及服用非甾体抗炎药。无特殊食谱，避免个人生活经历中会诱发症状的食物。注意根据患者不同特点进行心理治疗。失眠、焦虑者可适当予镇静药。

二、药物治疗 无特效药，主要是经验性治疗。

（一）抑制胃酸分泌药 一般适用以上腹痛为主要症状的患者，可选择 H_2 受体拮抗剂或质子泵抑制剂。

（二）促胃肠动力药　一般适用于以上腹胀、早饱、嗳气为主要症状患者。多潘立酮10mg，3次/日；或西沙必利5～10mg，3次/日，均在餐前15～30分钟服用，疗程2～8周。据报道西沙必利疗效略优于多潘立酮，但因有促进小肠运动作用，小部分患者有腹鸣、稀便或腹泻、腹痛等副作用，减少剂量或使用一段时间后，副作用可减轻至消失。甲氧氯普胺（胃复安）因长期服用副作用大，现已少用于FD治疗。

对疗效不佳者，抑制胃酸分泌药和促胃肠动力药可换用或合用。

（三）根除幽门螺杆菌治疗　对小部分有幽门螺杆菌感染的FD患者可能有效，可试用，用法见本篇第五章。

（四）抗抑郁药　上述治疗疗效欠佳而伴随精神症状明显者可试用。常用的有三环类抗抑郁药如阿米替林，具有抗5-羟色胺作用的抗抑郁药如氟西汀等，宜从小剂量开始，注意药物副作用。

第二节　肠易激综合征

肠易激综合征（irritable bowel syndrome，IBS）指的是一组包括腹痛、腹胀、排便习惯改变和大便性状异常、粘液便等表现的临床综合征，持续存在或反复发作，经检查排除可引起这些症状的器质性疾病。本病是最常见的一种功能性肠道疾病，在普通人群进行问卷调查，有IBS症状者欧美报道为10%～20%，我国北京一组报道为8.7%。患者以中青年居多，50岁以后首次发病少见。男女比例约1∶2。

【病因和发病机制】　尚未清楚，可能与多种因素有关。目前认为，IBS的病理生理学基础主要是胃肠动力学异常和内脏感觉异常，而造成这些变化的机制则尚未阐明。据认为精神心理障碍是IBS发病的重要因素。

一、胃肠动力学异常　在生理状况下，结肠的基础电节律为慢波频率6次/分钟，而3次/分钟的慢波频率则与分节收缩有关，IBS以便秘、腹痛为主者3次/分钟慢波频率明显增加。正常人结肠高幅收缩波主要出现在进食或排便前后，与肠内容物长距离推进性运动有关，腹泻型IBS高幅收缩波明显增加。使用放射性核素显像技术显示腹泻型IBS口-盲肠通过时间较正常人明显增快，而便秘型正好相反。

二、内脏感知异常　直肠气囊充气试验表明，IBS患者充气疼痛阈明显低于对照组。回肠运动研究发现，回肠推进性蠕动增加可使60% IBS患者产生腹痛，而在健康对照组仅17%。

三、精神因素　心理应激对胃肠运动有明显影响。大量调查表明，IBS患者存在个性异常，焦虑、抑郁积分显著高于正常人，应激事件发生频率亦高于正常人。但研究还发现，因症状而求医与有症状而不求医者相比，有更多的精神心理障碍，对应激反应更敏感和强烈。因此，有关精神因素在IBS发病学上有两种观点，一种认为IBS是机体对各种应激的超常反应，另一种认为精神因素并非直接病因，但可诱发或加重症状，而使患者就医。

四、其他　约1/3患者对某些食物不耐受而诱发症状加重。部分患者IBS症状发生于肠道感染治愈之后。近年研究还发现某些胃肠激素如胆囊收缩素等可能与IBS症

状有关。

【临床表现】 起病隐匿，症状反复发作或慢性迁延，病程可长达数年至数十年，但全身健康状况却不受影响。精神、饮食等因素常可诱使症状复发或加重。最主要的临床表现是腹痛与排便习惯和粪便性状的改变。

一、腹痛 几乎所有IBS患者都有不同程度的腹痛。部位不定，以下腹和左下腹多见。多于排便或排气后缓解。极少睡眠中痛醒者。

二、腹泻 一般每日3～5次左右，少数严重发作期可达十数次。大便多呈稀糊状，也可为成形软便或稀水样。多带有粘液，部分患者粪质少而粘液量很多，但绝无脓血。排便不干扰睡眠。部分患者腹泻与便秘交替发生。

三、便秘 排便困难，粪便干结、量少，呈羊粪状或细杆状，表面可附粘液。

四、其他消化道症状 多伴腹胀或腹胀感，可有排便不尽感、排便窘迫感。部分患者同时有消化不良症状。

五、全身症状 相当部分患者可有失眠、焦虑、抑郁、头昏、头痛等精神症状。

六、体征 无明显体征，可在相应部分有轻压痛，部分患者可触及腊肠样肠管，直肠指检可感到肛门痉挛、张力较高，可有触痛。

七、分型 根据临床特点可分为腹泻型、便秘型和腹泻便秘交替型。

【诊断和鉴别诊断】 诊断标准：1986年我国制定的IBS临床诊断参考标准为：①以腹痛、腹胀、腹泻或便秘为主诉，伴有全身性神经症症状（编者注：症状持续或反复超过3个月）；②一般情况良好，无消瘦及发热，系统体检仅发现腹部压痛；③多次粪常规及培养（至少3次）均阴性，粪隐血试验阴性；④X线钡剂灌肠检查无阳性发现，或结肠有激惹征象；⑤结肠镜示部分患者运动亢进，无明显粘膜异常，组织学检查基本正常；⑥血、尿常规正常，血沉正常；⑦无痢疾、血吸虫等寄生虫病史，试验性治疗无效（编者注：指甲硝唑试验治疗和停用乳制品）。符合上述标准者，一般可作出临床诊断。但要注意与一些表现隐匿或症状不典型的其他疾病鉴别，对诊断有怀疑者可选择有关的进一步检查。定期随访可以减少漏诊。

鉴别诊断：腹痛为主者应与引起腹痛的疾病鉴别。腹泻为主者应与引起腹泻的疾病鉴别，其中乳糖不耐受症常见且鉴别困难，要注意鉴别。以便秘为主者应与引起便秘的疾病鉴别，其中习惯性便秘及药物不良反应引起的便秘常见，应注意详细询问病史。

【治疗】 治疗主要是积极寻找并祛除促发因素和对症治疗，强调综合治疗和个体化治疗的原则。

一、一般治疗 详细的病史询问以求发现促发因素并设法予以祛除。耐心的解释工作和心理辅导以消除患者顾虑、提高对治疗的信心。教育患者建立良好的生活习惯。饮食上避免诱发症状的食物，因各人而异，一般而言宜避免产气的食物如乳制品、大豆等。高纤维食物有助改善便秘。对失眠、焦虑者可适当予镇静药。

二、药物治疗

（一）胃肠解痉药 抗胆碱药物可作为症状重的腹痛的短期对症治疗。钙通道阻滞剂如硝苯地平（nifedipine）对腹痛、腹泻有一定疗效，匹维溴胺（pinaverium bromide）为选择性作用于胃肠道平滑肌的钙通道阻滞剂，故副作用少，用法为50mg，3次/日。

（二）止泻药　洛哌丁胺(loperamide)或复方地芬诺酯止泻效果好，适用于腹泻症状较重者，但不宜长期使用。一般的腹泻宜使用吸附止泻药如思密达、药用炭等。

（三）泻药　对便秘型患者酌情使用泻药，但不宜长期使用。半纤维素或亲水胶体，在肠内不被消化和吸收，而具强大亲水性，在肠腔内吸水膨胀增加肠内容物水分及容积，起到促进肠蠕动、软化大便的作用，被认为是治疗 IBS 便秘比较理想的药物。目前国内已有这类药物供应，如欧车前子制剂和天然高分子多聚糖等。

（四）抗抑郁药　对腹痛、腹泻症状重而上述治疗无效且精神症状明显者可试用，临床研究表明这类药物甚至对不伴有明显精神症状者亦有一定疗效。用法详见本章第一节。

（五）其他　肠道菌群调节药如双岐杆菌、乳酸杆菌、酪酸菌等制剂，可纠正肠道菌群失调，据报道对腹泻、腹胀有效。促胃肠动力药如西沙必利，据报道有助便秘改善。上述药物多与其他药物合用，确切临床疗效尚待证实。

三、心理和行为疗法　包括心理治疗、催眠术、生物反馈疗法，国外报道有一定疗效。

（胡品津）

第十二章　慢性腹泻

正常人大便次数差异较大，自每日2～3次至每周2～3次不等，一般重量为150～200g/d，含水量60%～80%。腹泻指排便次数增多（如每日超过3次），排粪量增加（如超过200g/d），粪质稀薄（如含水量超过85%）。腹泻病史短于3周者为急性腹泻，超过3周为慢性腹泻（chronic diarrhea）。

【发病机制】 正常人每24小时有大量液体和电解质进入小肠，来自饮食的约2L，来自唾液腺、胃、肝、胰分泌的约7L，总计在9L以上，主要由小肠吸收，而随粪便排出体外的水分不到200ml，这是水在肠道分泌和吸收过程动态平衡的结果。如平衡失调，每日肠道内只要增加数百毫升水分就足以引起腹泻。

肠道水的分泌和吸收一般伴随和继发于电解质的分泌和吸收。肠道通过3种机制进行腔内电解质的转运：①被动扩散：主要发生在空肠，电解质只能顺着浓度梯度转运，不能逆浓度梯度转运；②主动转运：主要发生在回肠和结肠。此时钠离子在Na^+-K^+-ATP酶（即钠泵）作用下，由侧基底膜向细胞外间隙转运，形成肠上皮细胞内钠离子的低浓度（150mmol/L）和低电位（-35mV），肠腔内Na^+因而被动进入肠上皮细胞，并被钠泵持续不断地转运到细胞外间隙；③溶质牵拉作用：指继发于水运动的溶质转运。如葡萄糖的吸收刺激水的吸收，水吸收后又通过溶质牵拉作用促进钠的吸收。在空肠，相当多的Na^+转运是继发于水的吸收。在正常情况下，肠道水与电解质的吸收和分泌，受着许多生理因素的调节，包括神经、激素和渗透压等的调节。

从病理生理的角度，可将腹泻发病机制分为：①肠腔内存在大量不能吸收、有渗透活性的溶质；②肠腔内电解质的过度分泌；③炎症所致病理渗出物大量渗出；④肠道运动功能失调而致肠蠕动亢进。据此，可将腹泻分为渗透性、分泌性、渗出性和胃肠道运动功能异常等4种类型。但在临床上，不少腹泻往往并非由某一机制引起，而是在多种机制共同作用下发生的。

一、渗透性腹泻 是指由于食人大量不能吸收的溶质，使肠腔内渗透压升高，大量液体被动进入肠腔而引起的腹泻。

临床上，渗透性腹泻主要由糖类吸收不良引起，而糖类吸收不良的主要病因则是双糖酶缺乏。如先天性的乳糖酶缺乏所引起的乳糖不耐受性腹泻，在我国相当常见。而各种疾病引起的小肠粘膜萎缩和刷状缘病变也常伴有双糖酶的缺乏（如成人乳糜泻，细菌、病毒性肠炎后，某些肠道寄生虫感染等）。由于在糖的消化过程中，大分子糖类最终被分解为小分子的单糖或双糖，在双糖酶或单糖转运机制缺乏时，这些小分子糖不能被吸收而积存在肠腔内，使渗透压明显升高，形成一个渗透梯度，使大量水分被动进入肠腔而引起腹泻。

渗透性腹泻与小肠疾病引起的吸收不良常有密切关系，但两者并不相同。吸收不良除了因糖吸收不良导致渗透性腹泻外，还可伴有脂肪和蛋白质吸收不良，此时脂肪吸收不良也是腹泻的重要原因。临床表现为粪便含有大量脂肪，常伴有多种物质吸收障碍所致的营养不良综合征。这类病因包括：①腔内因素（脂肪消化不良），见于慢性胰腺炎等；②粘膜因素，见于成人乳糜泻、Whipple 病等；③粘膜后脂肪吸收不良，如广泛的小肠淋巴瘤、肠结核、Crohn 病，或小肠淋巴管扩张症等。

至于外源性泻药和其他一些药物如硫酸镁、甘露醇、乳果糖、考来烯胺等所致的渗透性腹泻，则与吸收不良无关。

渗透性腹泻有两大特点：①禁食 48 小时后腹泻停止或显著减轻；②血浆-粪便溶质差扩大。所谓溶质差（solute gap），是指粪便渗透压与粪便电解质摩尔浓度之差。由于粪便在排出体外时，渗透压一般与血浆渗透压相等，因此，可用血浆渗透压代替粪便渗透压。计算公式为：溶质差＝血浆渗透压－2×（粪[Na^+]＋粪[K^+]）。正常人的血浆-粪便溶质差＜50mmol/L H_2O，渗透性腹泻患者由于粪便渗透压增高，溶质差往往＞100mmol/LH_2O。

二、分泌性腹泻 是由于胃肠道水与电解质分泌过多或吸收受抑制所引起的腹泻。正常人肠道水和电解质的分泌发生于肠粘膜上皮隐窝细胞，而吸收则发生于肠绒毛细胞。当肠细胞分泌功能增强、吸收减弱或二者并存时，均可引起水和电解质的净分泌增加而引起分泌性腹泻。能引起分泌性腹泻的促分泌物很多，可分为三类：

（一）细菌肠毒素 这类肠毒素的特点是只促进肠上皮细胞主动分泌，并不引起肠粘膜组织的明显损伤。肠毒素可先在体外产生，然后被摄入（如食物中毒），也可由细菌在体内产生。肠毒素的作用通常不依赖于细菌的存在，故症状可具自限性。见于急性食物中毒或肠道感染，最典型的例子是霍乱。

（二）内源性促分泌物引起的分泌性腹泻 体内产生的某些肽、胺和前列腺素等物质均具有促进肠道分泌的作用。在病理情况下，特别是在摄取胺前体脱羧细胞（amine precursor uptake and decarboxylation，APUD）肿瘤时，常可产生大量促分泌物而引起分泌性腹泻。典型例子是血管活性肠肽瘤（VIP 瘤），或称弗-莫综合征（Verner-Morrison 综合征），亦称胰性霍乱。这是由于 VIP 瘤产生大量 VIP 而引起的疾病，临床上以水泻、低血钾、无胃酸（或低胃酸）为特征，故又称水泻低血钾无胃酸综合征（WDHA 综合征）。VIP 促进空肠、回肠和结肠的水和 Na^+、K^+、Cl^- 等电解质分泌增加导致水样腹泻。促胃液素瘤、类癌综合征和甲状腺髓样癌也都是伴有分泌性腹泻的 APUD 肿瘤，它们分泌的促胃液素、5-羟色胺、前列腺素、P 物质、降钙素等激素或介质均能刺激胃肠道过度分泌而引起分泌性腹泻，其中有些物质还能促进肠道运动。

（三）内源或外源性导泻物质所引起的分泌性腹泻 如胆酸、脂肪酸、某些泻药等。正常人的胆酸在肝内合成后，随胆汁进入肠腔，大部分在回肠被吸收而回到肝（肠肝循环），每日由粪便排出的胆酸仅 500mg 左右。在广泛回肠病变、回肠切除或旁路时，胆酸重吸收发生障碍而大量进入结肠，刺激结肠分泌而引起分泌性腹泻。过量脂肪酸对结肠的刺激也是分泌性腹泻的原因之一。引起肠腔内脂肪酸增加的病理情况有短肠综合征及胰腺、小肠病变导致的脂肪吸收不良等。其他原因引起的分泌性腹泻，有分泌性

直肠或乙状结肠绒毛腺瘤，肠道淋巴引流障碍性腹泻（包括广泛小肠淋巴瘤、肠结核、Crohn病等），先天性氯化物腹泻（为$Cl^-:HCO_3^-$交换机制缺陷）和先天性钠腹泻（为$Na^+:H^+$交换机制缺陷）等。

分泌性腹泻具有如下特点：①每日大便量超过1L（可多达10L以上）；②大便为水样，无脓血；③血浆-粪质溶质差一般小于50mmol/L H_2O，这是由于粪便主要来自肠道过度分泌，其电解质组成和渗透压与血浆十分接近；④粪便的pH或偏碱性，或为中性，因粪便液体与血浆相似且常伴HCO_3^-大量分泌之故；⑤禁食48小时后腹泻仍持续存在，大便量仍大于500ml/24h。

三、渗出性腹泻 是肠粘膜的完整性因炎症、溃疡等病变而受到破坏，造成大量渗出引起的腹泻。此时炎症渗出虽占重要地位，但因肠壁组织炎症及其他改变而导致肠分泌增加、吸收不良和运动加速等病理生理过程在腹泻发病中亦起很大作用。渗出性腹泻可分为感染性和非感染性两类。

（一）感染性渗出性腹泻 感染是渗出性腹泻最常见的病因，包括细菌、病毒、寄生虫、真菌感染等。

（二）非感染性渗出性腹泻 某些非感染性因素也可造成肠粘膜损伤，引起炎症渗出而导致腹泻，如免疫因素、肿瘤、物理化学因素及血管性疾病等。①炎症性肠病（溃疡性结肠炎和Crohn病）是非感染性炎性腹泻的重要原因，大多表现为脓血便或血性便，常伴发热、营养不良等症状和相应的腹部症状和体征；②肠道肿瘤常可因肠粘膜破坏、肿瘤坏死和继发感染引起炎症渗出而导致腹泻；③放射性肠炎系由于放射线所致的肠道损伤，引起炎性渗出而导致腹泻；④免疫和变态反应所致的腹泻，如嗜酸细胞性胃肠炎、食物过敏等；⑤某些维生素缺乏，如烟酸缺乏，可引起广泛的胃肠道炎症而导致腹泻。

渗出性腹泻的特点是粪便含有渗出液和血。结肠特别是左半结肠病变多有肉眼脓血便。小肠病变渗出物及血均匀地与粪便混在一起，除非有大量渗出或蠕动过快，一般无肉眼脓血，需显微镜检查发现。

四、胃肠运动功能异常性腹泻 胃肠道运动关系到肠腔内水和电解质与上皮细胞接触的时间，直接影响水分的吸收。

引起肠道运动加速的原因有：①某些促动力性激素或介质的释放，如5-羟色胺、P物质、前列腺素等；②肠腔内容量增大引起对肠运动的反射性刺激作用；③肠神经病：如糖尿病患者的交感神经退化或消失。

在临床上，因肠运动增强引起的或含有肠运动增强因素的腹泻有：肠易激综合征、类癌综合征、甲状腺功能亢进症、甲状腺髓样癌、胃部分切除或迷走神经切除后、回盲瓣切除后、糖尿病性神经病等。上述疾病中，有的也合并有分泌增多或吸收不良等因素。

单纯胃肠运动功能异常性腹泻的特点是粪便多稀烂但不带渗出物，往往伴有肠鸣音亢进，而腹痛可有可无。应注意，要确定患者为单纯胃肠运动功能异常性腹泻往往并不容易，必须先除外渗透性、分泌性和渗出性腹泻。

【病因分类】 慢性腹泻症状按病因分类有助于原发疾病的诊断和治疗。国内一组433例慢性腹泻的病因分析中，感染性肠道疾病占36.7%，肠道肿瘤29.6%，原因未明

20.6%，小肠吸收不良6.4%，非感染性肠道炎症3.3%，其他少见。本文按病因性质进行分类如下：

一、肠道感染性疾病 ①慢性阿米巴痢疾；②慢性细菌性痢疾；③慢性血吸虫病；④肠结核；⑤其他寄生虫病：梨形鞭毛虫、肠道滴虫、钩虫、姜片虫和鞭虫感染；⑥肠道真菌病：肠道念珠菌、胃肠型毛霉菌病。

二、肿瘤 ①大肠癌；②结肠腺瘤病(息肉)；③小肠淋巴瘤；④摄取胺前体脱羧细胞瘤(APUD瘤)：促胃液素瘤、类癌、VIP瘤等。

三、小肠吸收不良

(一) 原发性小肠吸收不良(吸收不良综合征) ①热带性口炎性腹泻；②成人乳糜泻(非热带性口炎性腹泻)。

(二) 继发性小肠吸收不良

1. 消化不良 ①胰消化酶缺乏，如慢性胰腺炎、胰腺癌、胰瘘等；②双糖酶缺乏，如乳糖不耐受症等；③胆汁排出受阻和结合胆盐不足，如肝外胆道梗阻，肝内胆汁淤积、小肠内细菌过度生长(盲袢综合征)等。

2. 小肠吸收面积减少 ①小肠切除过多(短肠综合征)；②近段小肠-结肠吻合术或瘘道等。

3. 小肠浸润性疾病 Whipple病、α-重链病、系统性硬化症等。

四、非感染性炎症 ①炎症性肠病：Crohn病和溃疡性结肠炎；②放射性肠炎；③缺血性结肠炎；④憩室炎；⑤尿毒症性肠炎。

五、功能性腹泻 为肠蠕动紊乱引起的运动性腹泻，如肠易激综合征、胃大部切除术后、迷走神经切断后、不完全性肠梗阻、甲状腺功能亢进症、肾上腺皮质功能减退等。

六、药源性腹泻 ①泻药如酚酞、番泻叶等；②抗生素如林可霉素、氯林可霉素、新霉素等；③降压药如利血平、胍乙啶等；④肝性脑病用药如乳果糖、乳山梨醇等。

【诊断】 慢性腹泻是一种病因很广泛的症状，必须进行全面详细的病史询问和检查，才能得出正确的诊断。

一、病史和临床表现

(一) 年龄、性别、籍贯、职业等一般资料很重要。如乳糖酶缺乏多从儿童期起病，功能性腹泻、肠结核和炎性肠病多见于青壮年，结肠癌多见于男性中老年人，甲状腺功能亢进症多见于女性，血吸虫病见于流行区的农民和渔民等。要注意询问接触史、服药史、过敏史、饮食习惯(牛奶和糖类)、家族史(特别是糖尿病、遗传性息肉病等)、旅行情况、腹部手术史和放射治疗史。患者的性关系史也应考虑，如腹泻可能是艾滋病患者的主诉。

(二) 起病和病程 起病急伴有发热，腹泻次数频繁者应多考虑肠道感染性疾病。炎症性肠病、吸收不良综合征、肠易激综合征等引起的腹泻，可长达数年至数十年，且常呈间歇性发作。结肠癌引起的腹泻很少超过2年。

(三) 排便情况、粪便外观与腹痛性质 病变在直肠和(或)乙状结肠的患者多有便

意频繁和里急后重，每次排粪量少，或只排出少量气体和粘液，粪色较深，多呈粘冻状，可混有脓血，腹痛位于下腹或左下腹，便后可稍减轻。小肠病变的腹泻每次粪便量较多，腹泻次数相对较少，无里急后重，粪便稀烂呈液状，色较淡，腹痛位于脐部，多为间歇性阵发性绞痛伴肠鸣音亢进。小肠吸收不良者，粪呈油腻状，多泡沫，含食物残渣，有恶臭。慢性痢疾、血吸虫病、溃疡性结肠炎、直肠癌等病引起的腹泻，每日排便次数不多，粪便常带脓血。肠结核常有腹泻和便秘交替现象。大便量大于每日 5L，应考虑霍乱（米汤样大便）或内分泌性肿瘤引起的腹泻。肠易激综合征的功能性腹泻多在清晨起床后和餐后发生（每日 2～3 次），粪便有时含大量粘液。影响睡眠的夜间腹泻多系器质性疾病所致。

（四）伴随症状　慢性腹泻伴发热时，要考虑 Crohn 病、溃疡性结肠炎、阿米巴病、肠结核和淋巴瘤。显著消瘦和（或）营养不良要考虑引起小肠吸收不良的各种疾病、胃肠道恶性肿瘤和甲状腺功能亢进症等。有关节炎症状者要考虑炎症性肠病、Whipple 病。肠易激综合征常伴情绪改变、头晕、失眠、健忘等。腹泻伴严重消化性溃疡表现者要排除 Zollinger-Ellion 综合征。

（五）体征　①腹部：应注意胀气、腹部肿块、压痛、肠鸣音、肠蠕动等，肛门指检不可省略。②全身状况：包括生命体征、脱水、营养状况、贫血、恶病质、淋巴结肿大等。③皮肤应观察黄疸、潮红、结节性红斑、色素沉着、出血倾向等。④注意有无突眼、虹膜炎和口炎等表现。⑤心脏的三尖瓣、肺动脉瓣病变（类癌）。⑥神经肌肉骨骼系统的震颤、周围神经病、关节炎、脊椎炎等。

二、实验室检查

（一）粪便检查　外观、隐血、镜检细胞、原虫、虫卵等常规检查。粪便脂肪的定性和定量检查。涂片染色检查菌群或粪培养。必要时行粪便电解质浓度和 24 小时排量测定，粪便渗透压和血浆-粪便溶质差测定，及粪便滤液 pH 测定。

（二）血液检查　血红蛋白、白细胞及其分类（嗜酸性粒细胞）、血浆蛋白、血电解质检查（钾、钠、钙、氯、磷、铁、微量元素）、血浆叶酸和维生素 B_{12} 浓度、尿素氮和肌酐、动脉血气分析等。

（三）小肠吸收功能试验

1. 粪脂测定　粪涂片用苏丹Ⅲ染色在镜下观察红色脂肪滴是最简单的定性检查方法。脂肪平衡试验是用化学方法测定每日粪脂含量，结果最可靠。^{131}碘-甘油三酯和^{131}碘-油酸吸收试验较简便，但可靠性不及平衡试验。粪脂量超过正常时反映小肠吸收不良，可因小肠粘膜病变，小肠内细菌过度生长或胰腺外分泌不足等原因引起。

2. D-木糖吸收试验　阳性者反映空肠疾病或小肠细菌过度生长引起的吸收不良。在仅有胰腺外分泌不足或仅累及回肠的疾病，木糖试验正常。

3. 维生素 B_{12} 吸收试验（Schilling 试验）　在回肠功能不良或切除过多，小肠细菌过度生长及恶性贫血时，维生素 B_{12} 尿排泄量低于正常。

4. 胰功能试验　功能异常时表明小肠吸收不良由胰腺疾病引起。参阅本篇第十七章第二节。

5. 呼气试验　①氢呼气试验，诊断乳糖或其他双糖吸收不良，小肠内细菌过度生

长或小肠传递过速有价值。②^{14}C-甘氨酸呼气试验，在回肠功能不良或切除过多及小肠细菌过度生长时，肺呼出的$^{14}CO_2$和粪排出的$^{14}CO_2$明显增多。

6. 乳糖耐量试验　给50g乳糖，测定2小时血糖浓度，正常人应提高1.1mmol/L(20mg/dl)，乳糖酶缺乏者低于此值。

（四）血浆激素和介质测定　对分泌性腹泻的诊断有重要或决定性意义。包括血浆血管活性肠肽(VIP瘤)、促胃液素(Zollinger-Ellion综合征)、5-羟色胺、P物质、组胺、前列腺素(类癌)、降钙素(甲状腺髓样癌)、甲状腺激素(甲状腺功能亢进症)、尿5-羟吲哚乙酸(类癌)等。

（五）B超显像　为无创和无放射性方法，应优先选用。

（六）X线检查　根据病情需要，选择腹部平片、X线钡餐、钡灌肠检查等。可以观察胃肠道粘膜的形态，胃肠道肿瘤，小肠的吸收分泌功能状态，胃肠动力功能，胆石，胰腺或淋巴结钙化。CT和选择性血管造影检查以发现原发和转移瘤。

（七）内镜检查　结肠镜检查和活检可以发现结肠肿瘤、炎症性肠病、放射性肠炎、缺血性肠炎和肠道特异性炎症等。小肠镜可观察十二指肠和空肠近端病变并作活检。空肠液做需氧菌及厌氧菌培养，细菌计数，70%正常人的空肠液细菌集落单位(CFU)<10^2/ml，需氧菌多于厌氧菌。当CFU大于10^5/ml，可诊断小肠细菌过度生长。怀疑胆道和胰腺疾病时，ERCP有重要价值。

（八）小肠粘膜活检　通过特制的吸引式活检钳进行。小肠粘膜绒毛萎缩变平可见于多种原因引起的小肠吸收不良，但常不能提供病因方面的确切线索。如果无麦胶饮食治疗后萎缩的绒毛恢复正常，则可作为诊断成人乳糜泻的依据。小肠粘膜活检有助于以下疾病的诊断：热带性乳糜泻、胶原性乳糜泻、嗜酸细胞性肠炎、某些寄生虫感染、Whipple病、Crohn病、小肠淋巴瘤、放射性肠炎、β脂蛋白缺乏症等。

【治疗】　腹泻是症状，根本治疗要针对病因，认识腹泻的发病机制有助于掌握治疗原则。但目前引起许多患者腹泻的疾病过程并不能得到满意的控制，也缺乏特异性治疗，此时需要支持疗法和对症治疗。

一、病因治疗　肠道感染引起的腹泻必须抗感染治疗，以针对病原体的抗菌治疗最为理想。针对发病机制，如治疗乳糖不耐受症和麦胶性乳糜泻所致的腹泻须在饮食中分别剔除乳糖或麦胶类成分。高渗性腹泻应停食或停用造成高渗的食物或药物。分泌性腹泻应同时补葡萄糖才能保证热量吸收。可乐定(clonidine，氯压定)兴奋肠道α_2受体，使细胞内cAMP下降，抑制肠液及阴离子分泌。短肠综合征患者，最好用多聚体形式的葡萄糖。胆盐重吸收障碍引起的结肠腹泻可用考来烯胺吸附胆汁酸而止泻。胆盐缺乏性的腹泻，用中链脂肪酸不经胆盐水解即可吸收。

二、对症治疗

（一）纠正腹泻所引起的失水、电解质紊乱和酸碱平衡失调。

（二）止泻药　使用止泻药的原则是：①严格掌握指征，以免影响腹泻对机体保护作用的一面；②诊断不明不能排除感染时慎用；③避免成瘾及副作用。必要时短期使用，主要对严重失水者、非感染性腹泻适宜。

常用止泻药有：①吸附药：白陶土、药用炭、果胶，对轻度腹泻安全有效；②抗

胆碱药：对功能性及痉挛性腹痛者可用，与镇静药合用更好；③粘膜保护药：如碱式碳酸铋（次碳酸铋）、鞣酸蛋白；④洛哌丁胺（loperamide，苯丁哌胺）较复方地芬诺酯（苯乙哌啶）作用更强，抑制肠蠕动，初服4mg，以后再调整剂量至大便正常，不超过8mg/d。

（张　正）

第十三章　慢性肝炎

肝发生炎症及肝细胞坏死持续6个月以上称为慢性肝炎。慢性肝炎可由各种不同原因引起，因此不是一个单一的疾病，而是一个临床和病理学的综合征。慢性肝炎的临床表现轻重不一，可毫无症状、有轻微不适直至严重肝功能衰竭。实验室检查可表现为轻度肝功能损害直至各项生化指标的明显异常。肝经组织学检查可显示不同程度的肝细胞坏死及炎症，主要在汇管区、汇管区周围及肝小叶，病变严重时可有肝实质的塌陷、肝小叶结构破坏、纤维化及结节再生而形成肝硬化。临床表现与实验室检查的结果与肝脏病理变化不一定平行，故不能以临床表现或实验室检查结果判断慢性肝炎的严重程度。

慢性肝炎根据病因及组织病理表现进行分类。

【病因学分类】

一、慢性病毒感染　慢性肝炎可由乙型、丙型及丁型肝炎病毒感染引起。在我国约有1.2亿人口为乙型肝炎病毒携带者，其中约10%发展为慢性肝炎，如重叠感染丁型肝炎病毒则病情往往严重。近年来由于开展丙型肝炎病毒标志的检测，发现我国慢性肝炎由丙型肝炎病毒引起者亦不少见。

二、自身免疫　病因不明，伴有各种自身抗体，如自身免疫性肝炎。

三、药物和毒物　许多药物可引起慢性肝炎，如异烟肼、甲基多巴、双醋酚汀、苯妥英钠、对乙酰氨基酚、胺碘酮、磺胺类、阿司匹林等。

四、乙醇　大量饮酒可致酒精性肝炎。

五、代谢障碍　肝豆状核变性(Wilson病)、α_1-抗胰蛋白酶缺乏等。

六、其他　病因不详。

【病理学分类】 1994年世界消化病大会提出对肝炎的命名应尽量按病因命名，如慢性乙型病毒性肝炎、慢性丙型病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、药物性肝炎等。曾经在病理学上长期使用的慢性活动性肝炎(CAH)、慢性迁延性肝炎(CPH)及慢性小叶性肝炎(CLH)等名称不再应用，代之以组织学活动指数(histological activity index，HAI)予以分级(grade)和分期(stage)。表4-13-1～3为HAI积分法及分级、分期法。

表4-13-1　HAI积分法内容及积分范围

组织学表现	积分范围
1. 伴或不伴桥接坏死的汇管区周围坏死	0～10
2. 小叶内变性及灶性坏死	0～4
3. 汇管区炎症	0～4
4. 纤维化	0～4

注：1～3项反映炎症病变程度，用于炎症的分级，第4项纤维化则用于分期。

表 4-13-2　慢性肝炎的炎症活动度分级

分级(G)	汇管区及周围	小叶内	HAI 积分(1～3 项)
0	无炎症	无炎症	0
1	汇管区炎症	变性及少数坏死灶	1～3
2	轻度碎屑样坏死	变性,点、灶状坏死或嗜酸性小体	4～8
3	中度碎屑样坏死	变性、坏死重,或见桥接坏死	9～12
4	重度碎屑样坏死	桥接坏死范围广,累及多个小叶,小叶结构失常	13～18

表 4-13-3　慢性肝炎的纤维化程度分期

分期(S)	纤维化程度	HAI 积分(前 4 项)
0	无纤维化	0
1	汇管区扩大,纤维化	1
2	汇管区周围纤维化或纤维隔形成,小叶结构保留	2
3	纤维隔伴小叶结构紊乱,无肝硬化	3
4	肝硬化	4

根据慢性肝炎的分期、分级可将慢性肝炎分为轻、中、重三度。轻度慢性肝炎为 G1～2,S 0～2,包括原 CPH、CLH 及轻度 CAH;中度慢性肝炎为 G3,S 2～3,相当于原中度 CAH;重度慢性肝炎为 G4,S3～4,相当于原重度 CAH。

第一节　慢性病毒性肝炎

乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)是慢性病毒性肝炎的主要病因。此外,尚有少数 HBV 重叠丁型肝炎病毒(HDV)感染,使慢性肝炎加重。甲型肝炎病毒(HAV)和戊型肝炎病毒(HEV)感染不演变为慢性病毒性肝炎。

慢性乙型病毒性肝炎

【发病机制】 HBV 感染后主要通过机体对病毒的免疫应答而导致肝细胞的损害。肝细胞可以表达多种辅助因子,加强 T 细胞受体与抗原的结合。肝细胞表面有主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex,MHC)的表达,其中Ⅱ级 MHC 具有抗原递呈作用。表达 CD_4 和 CD_8 的细胞毒 T 细胞(Tc 细胞),在杀伤体内受病毒感染的肝细胞时,受自身Ⅰ级 MHC 的制约,即在识别非己抗原(病毒抗原 HBsAg)时,还要识别自身的Ⅰ级 MHC 抗原,否则不能发挥杀伤作用。这个免疫反应还需要辅助性 T 细胞(T_H)的协助,而 T_H 细胞对肝细胞的识别又需要同时有Ⅱ级 MHC 和病毒的表达,否则不能发挥其辅助的作用。由此可见,如果Ⅰ级和Ⅱ级 MHC 抗原的表达不足,Tc 细胞就不能全部、彻底清除病毒。HBV 从一部分被破坏的肝细胞中释出,再感染其他的肝细胞,如此往复使病变经久不愈。

肝细胞被病毒感染后，细胞膜的抗原性发生改变，同时由于 T_H 细胞不断激活或抑制性 T 细胞(Ts)功能降低而使自身反应性 B 细胞激活，导致产生针对肝特异性蛋白(LSP)和肝细胞膜抗原(LMAg)的自身抗体，通过抗体依赖性细胞毒(ADCC)也可破坏肝细胞。肝内的各种细胞在被激活后可产生 IL-2、IL-6、TNF-α 等细胞因子，对肝造成损伤。近年来细胞凋亡(apoptosis)在慢性乙型病毒性肝炎的发病机制中受到重视。肝内的痕迹细胞(pit cell)和 Tc 细胞可释放穿孔素、颗粒酶及 Fas 系统等，导致肝细胞凋亡或坏死。

由于慢性 HBV 抗原持续存在，机体产生相对应的抗体，循环中免疫复合物(CIC)不断形成，沉积于器官小血管和毛细血管壁，激活补体和吸引炎症细胞趋化，引起关节炎、血管炎、肾小球肾炎等肝外表现。CIC 并不造成肝细胞损害。

【病理】 轻度表现为汇管区的炎症，有中量淋巴细胞和浆细胞浸润，肝小叶保持完整，小叶内可有轻度肝细胞变性，或点状坏死。中度炎症可见汇管区扩大，有大量淋巴细胞和浆细胞浸润，炎症浸润至肝门静脉周围，使肝界板破坏，侵入肝小叶，称碎屑样坏死。肝细胞可有嗜酸性变、气球样变、嗜酸性小体形成等改变，小叶受累的范围和程度不均匀，常成灶性分布。结缔组织增生，一般无明显的再生结节。病变严重时，肝细胞坏死可融合成带，使汇管区与中央静脉、两个汇管区、两个中央静脉之间连接起来，称为桥接坏死，这种病变易发展成为肝硬化。

在非活动性或缓解期，炎症消退但不完全，汇管区可残留轻度炎症反应，肝细胞坏死轻微，肝小叶界板不整齐，小叶结构未完全恢复，汇管区及小叶内遗留纤维组织。

【临床表现】 青壮年男性居多，起病缓慢或隐匿，多数无明显急性肝炎史，常在婴幼儿时期感染引起。少数急性起病而持久不愈。

轻度患者可无明显症状，仅在体检时发现肝大或肝功能异常。常见症状为乏力，全身不适，食欲减退，肝区不适或疼痛，腹胀，失眠，低热。体检发现面部颜色往往晦暗，巩膜常黄染，可有蜘蛛痣及肝掌。肝大，质地中等或充实感，有压痛及叩痛。多有脾大。病情严重者可有黄疸加深、腹水、下肢浮肿、出血倾向及肝性脑病。

慢性肝炎的肝外表现可有多种皮肤病变、关节炎、胸膜炎、肾小球肾炎、结肠直肠炎、血管炎，可有停经或月经改变、男性乳房发育、睾丸萎缩或阳痿等内分泌紊乱。少数患者可出现肝源性糖尿病，桥本甲状腺炎，甲状腺功能亢进或减退等。

【实验室检查】 肝功能异常的程度随慢性肝炎病情起伏而变化，活动期血清转氨酶和胆红素升高，血清白蛋白降低，球蛋白升高，凝血酶原时间延长，血清碱性磷酸酶(ALP)和 γ-谷氨酰转移酶(γ-GT)有不同程度的升高，吲哚菁绿(ICG)排泄试验有明显潴留，有肝内胆汁郁积时胆红素明显升高，血清学检查可有贫血、白细胞及血小板减少，凝血因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ均可减少。

【免疫学检查】 血清中 HBsAg、抗 HBc 持续阳性，活动期抗 HBc-IgM 可阳性。在病毒复制时，HBV-DNA、DNA 聚合酶及 HBeAg 常阳性，一般测不出抗 HBs。免疫球蛋白常增高，特别是 IgG。活动期患者抗 LSP 抗体、LM 抗体、类风湿因子可阳性，偶尔测到低滴度的自身抗体，如抗核抗体(ANA)等。总补体和 C_3 常下降，有时可测出 CIC、Ts 细胞及 NK 细胞活力降低。

【诊断和鉴别诊断】 根据临床表现、肝功能、肝穿刺活检和病原学检查不难诊断。病理的分级、分期，有助于帮助治疗和了解预后。

本病应与急性病毒性肝炎、慢性丙型病毒性肝炎、酒精性肝炎、自身免疫性肝炎、药物性肝炎、肝硬化等鉴别。

【治疗】 由于本病的肝损害较严重，并有可能进展至肝硬化，故确诊的患者应及早予以治疗。

一、一般治疗 活动期住院治疗，卧床休息，给予多种维生素，严禁饮酒，妇女应避免妊娠。

二、抗病毒治疗

（一）干扰素 重组 DNA 白细胞干扰素（IFN-α）可抑制 HBV 的复制，隔日肌注 300 万～500 万 U，连续 6 个月。约有 30%～50% 患者获得较持久的效果，患者 DNA 聚合酶活力和 HBeAg 及 HBV-DNA 可相继转阴，转氨酶趋于正常，肝组织学变化获得改善，但要使 HBsAg 持续转阴较难，部分患者停药后 DNA 聚合酶又上升，疗效不能巩固。干扰素的副作用可有发热、寒战、全身不适、恶心、呕吐、腹泻、低血压、肌痛、头痛、脱发、骨髓抑制等。

（二）阿糖腺苷（vidarabine，Vira-A）和单磷酸阿糖腺苷（Vira -AMP） Vira-A 的水溶性低，需与 5% 葡萄糖液稀释后静脉滴注；Vira-AMP 溶解度高，可作肌注、静注或静脉滴注。但由于副作用大，疗效不显著，近年使用较少。

（三）拉咪夫定（lamivudine） 是一种合成的二脱氧胞嘧啶核苷类药物。口服拉咪夫定 100mg/d 2～4 周，血清 HBV-DNA 水平可明显下降，服药 12 周 HBV-DNA 阴转率可达 90% 以上。长期用药可降低丙氨酸氨基转移酶（ALT），改善肝脏炎症，然而 HBeAg 的阴转率仅 16%～18%。拉咪夫定治疗 6 个月以上可发生 HBV 的变异，服药 1 年者约有 15%～25% 发生变异，出现变异株后仍可继续使用。本药副作用轻。

（四）法昔洛韦（famciclovir） 是一种鸟苷类似物。它的半衰期长，在细胞内的浓度高，可以抑制 HBV-DNA 的复制。其剂量为 500mg，3 次/日，共 16 周。本药副作用轻，但抗 HBV 作用不如拉咪夫定。可与拉咪夫定、干扰素等合用提高疗效。

（五）其他抗病毒药物 如阿昔洛韦、脱氧阿昔洛韦、膦甲酸钠等均有一定抑制 HBV 效果，但临床应用不多。

（六）免疫调节剂 免疫核糖核酸、聚肌胞、转移因子、胸腺肽、左旋咪唑疗效均不肯定。

三、护肝药物 水飞蓟宾（silibinin；水飞蓟素）具有保护肝细胞膜作用，可口服 3～6 个月。

免疫抑制剂如糖皮质激素和硫唑嘌呤等可改善症状及生化反应，但由于可促进 HBV 复制及不良反应和并发症多而不应使用。

四、中医药 辨证治疗对改善症状及肝功能有较好疗效，对病毒的作用尚未肯定。

【预后】 轻度患者预后较好，而中度以上者预后差，虽然部分患者病情可缓解或相对稳定，但大多数患者呈慢性进行性发展，间有反复急性发作，可由过劳或间发感染而引起，但多数是自发的，随着病情进展而逐渐演变为肝硬化或肝功能衰竭。

【预防】 积极防止病毒性肝炎，严格掌握输血及血制品应用，所有供血者均应经严格筛选，如发现或怀疑有伤口或针刺感染可能时，可应用高效价乙肝免疫球蛋白。

慢性丙型病毒性肝炎

【病因与发病机制】 丙型肝炎病毒(HCV)主要通过输血或使用血制品感染。静脉毒瘾者通过污染的注射用具感染者亦不少。

HCV 可直接造成肝损害，并与病毒量呈正比，机体对 HCV 的免疫反应较弱，与肝小叶内的 Tc 细胞有关。受 HLA-1 限制的 CD_8^+ T 细胞介导的细胞毒作用较明显。

【病理】 组织病理学改变与慢性乙型病毒性肝炎基本相同。肝细胞有变性坏死，汇管脉区炎症细胞浸润及淋巴样细胞聚集，纤维化胆小管病变明显，严重的亦可有桥接坏死，并进展至肝硬化。

【临床表现】 与慢性乙型病毒性肝炎相似。大多数急性感染没有症状，仅 25% 出现黄疸。大多临床症状轻微。HCV 感染可伴有一些肝外表现，包括关节炎、巩膜结合膜干燥症、扁平苔藓、灶性淋巴细胞性涎腺炎、原发性混合性冷球蛋白血症、系膜毛细血管性肾小球肾炎等。

【实验室检查】 抗 HCV 和 HCV-RNA(PCR)阳性，转氨酶持续或反复增高。可出现类风湿因子、抗核抗体、抗甲状腺球蛋白抗体及抗肝肾微粒体抗体。

【诊断与鉴别诊断】 主要根据抗 HCV 测定排除其他病毒和导致肝病的原因。

【治疗】 首选的药物为干扰素，剂量为 300 万 U，每周 3 次，疗程 12 个月，联合用药可提高疗效，一般为干扰素 α 与利巴韦林(病毒唑，ribavirin)联合，后者连续服用 3～6 个月，1000mg/d，口服。

【预后】 约 85% 患者发展为慢性肝炎，但进展缓慢，约 1/3 患者经过 20～30 年进展为肝硬化，但仍有不少患者处于轻微病变状态。肝硬化的患者有可能发生肝癌。

[附] 酒精性肝病

酒精性肝病(alcoholic liver disease)是因长期、大量饮用各种含乙醇的饮料所致的肝脏损害性病变。主要表现为三种形式：酒精性脂肪肝、酒精性肝炎和酒精性肝硬化，这三种形式可单独或混合存在。本病在欧美等国多见，近年我国亦有上升之趋势。

【病因和发病机制】 酒精性肝病与饮酒的时间长短、量的多少和酒的品种有关。每克乙醇相当于 3ml 威士忌、10ml 葡萄酒或 25ml 啤酒。长期饮酒可导致酒精性脂肪肝，短期反复大量饮酒可导致酒精性肝炎，如每日摄入乙醇量在 80g 以上，持续10～15 年即有可能导致酒精性肝硬化。

饮酒后有 80% 的乙醇迅速被吸收，其中 90% 在肝内代谢。肝细胞的乙醇脱氢酶把乙醇分解为乙醛，再通过乙醛脱氢酶转化为乙酸，最终代谢为二氧化碳和水。在上述过程中产生大量的氢离子可把辅酶Ⅰ转为还原型辅酶Ⅰ，后者又可把丙酮酸还原为乳酸。因此乙醇的代谢使得正常的肝脏氧化还原失调。还原型辅酶Ⅰ的作用可使脂肪酸的氧化减少，合成增多，促进了甘油三酯的形成，使其在肝细胞内堆积而形成酒精性脂肪肝。大量饮酒可使乙醛明显增多，乙醛对肝细胞有多种毒性，如抑制谷胱甘肽的合成，使清

除自由基的功能减退，影响蛋白合成等，可促进肝细胞的变性、坏死和炎症细胞浸润而形成酒精性肝炎。在以上两种病变的基础上，长期的乳酸增多可使脯氨酸增加，促进胶原的合成和纤维化，最终导致酒精性肝硬化。免疫紊乱亦参与了酒精性肝病的形成。在肝窦壁上有 IgA 的沉积，CD_4^+ 和 CD_8^+ 的淋巴细胞、主要组织相容复合物表达于肝细胞上与酒精性透明小体和坏死有关，提示细胞毒 T 细胞和肝细胞的相互作用在发病机制中起重要作用。

【病理】 酒精性脂肪肝表现为肝细胞肿胀，充满脂滴，胞核被挤向一边。酒精性肝炎表现为肝细胞坏死，炎症细胞浸润，肝细胞周围有嗜酸性蛋白样物质的沉积称为酒精性透明小体或 Mallory 小体。酒精性肝硬化除了有纤维化和假小叶形成外，还伴有酒精性脂肪肝和酒精性肝炎的某些改变。

【临床表现】 酒精性脂肪肝为最常见和最轻的类型。通常无症状或症状轻微，有肝区不适、易疲倦等，肝大，质地柔软，并有压痛。酒精性肝炎表现为食欲不振、恶心、呕吐、乏力等，类似病毒性肝炎。重症患者可有腹水、肝性脑病。酒精性肝硬化亦与病毒性肝硬化相似，有肝功能减退和门静脉高压两大表现，但贫血、营养不良、肝掌、蜘蛛痣和男性乳房发育等更常见。腹水出现较早，但脾大不明显。

【实验室和其他检查】 血清胆红素和天门冬酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)在酒精性脂肪肝和肝硬化中正常或轻度升高，在酒精性肝炎中则明显升高，以 AST 更为明显，AST/ALT>2。γ-GT 和 ALP 亦显著升高，以 γ-GT 更为明显。此外还有血清 IgA、尿酸、乳酸盐、甘油三酯的升高，血糖和血镁的下降。酒精性脂肪肝的超声显像表现为肝实质弥漫性细点回声，深部肝组织回声递减。

【诊断】 根据饮酒史、相应的临床表现和实验室检查不难作出诊断，必要时可作肝穿刺活检。应与非酒精性脂肪性肝炎、病毒性肝炎和其他原因的肝硬化相鉴别。

【治疗】 最重要的措施是立即戒酒。如发生戒酒综合征(表现为谵妄、震颤)可给予氯美噻唑(clormethiazole)或氯氮䓬(chlordiazepoxide，利眠宁)。酒精性脂肪肝无特殊治疗，酒精性肝炎应高蛋白饮食并补充多种维生素，必要时可静脉使用 B 族、C、K 等维生素。还应注意补钾、补镁、补锌。糖皮质激素的使用尚有争议，可试用于轻至中度酒精性肝炎，但重症不宜使用。酒精性肝硬化的治疗同病毒性肝硬化。

【预后】 酒精性脂肪肝在戒酒 3～6 周后可完全恢复。酒精性肝炎的预后较差，尤其是重症患者死亡率很高，存活者可发展为酒精性肝硬化。如坚持戒酒，酒精性肝硬化的预后优于其他原因的肝硬化。

第二节　自身免疫性肝炎

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis，AIH)是一种病因不明的以高球蛋白血症、有多种自身抗体和汇管区呈碎屑样坏死为特征的肝脏炎症性病变。1992 年国际自身免疫性肝炎小组会议提出以自身免疫性肝炎这一新名称取代以前的自身免疫性肝病和自身免疫性慢性活动性肝炎。自身免疫性肝炎在西方国家发病较多，我国及东南亚国家较少见。

【病因和发病机制】 自身免疫性肝炎的发病机制尚不明。目前认为遗传是AIH的主要因素，遗传易感性可影响机体自身抗原的免疫反应性及其临床表现。人类白细胞抗原(HLA)DR_3和DR_4是AIH独立的危险因子。此外，病毒感染、药物和环境可作为促发因素，促使AIH发病。

体液免疫和细胞免疫反应均参与AIH的自身免疫，病毒的分子模拟亦可能是自身免疫的发病机制之一。①体液免疫反应：抑制性T细胞功能缺陷可导致B细胞功能失调，继而产生针对肝细胞膜的自身抗体IgG，在肝细胞膜表面形成抗原抗体复合物。②细胞免疫反应：抗原递呈细胞、抗原抗体系统、细胞毒T细胞等参与了细胞免疫反应。抗肝肾微粒体抗体(liver-kidney microsomal antibodies，LKM1)可识别肝细胞表面表达的细胞色素P450Ⅱ D6等特异性自身抗原。在碎屑样坏死区域以抑制性淋巴细胞和细胞毒淋巴细胞为主，而B细胞和NK细胞减少，提示细胞毒T细胞是主要的致病因素。③病毒的分子模拟：在急性感染HAV和HBV之后可发生AIH，说明病毒感染可促发AIH，这可能与分子模拟有关。如HCV的基因组与AIH患者的自身抗原P450Ⅱ D6、GOR-47有同源性(分子模拟)，这些有分子模拟的病毒可增加遗传易感者的自身抗原负荷，从而激发自身免疫。病毒感染后所产生的内源性干扰素可增加肝细胞表面表达的HLA，损害抑制性T细胞功能，促进自身抗体的产生。

【病理】 主要表现为汇管区中至重度碎屑样坏死、中至重度浆细胞浸润和小叶性肝炎。无胆管损害、脂肪变和汇管区淋巴样聚集等病变。但这些特征无特异性，与慢性病毒性肝炎、药物性肝炎难以鉴别。AIH与慢性丙型病毒性肝炎的不同之处为：通常AIH表现为汇管区、界板、实质的炎症，淋巴细胞和浆细胞浸润，而慢性丙型病毒性肝炎表现为汇管区淋巴样聚集和脂肪变。AIH和丙型病毒性肝炎共同的病理特征为胆管损害轻微、嗜酸性小体、玫瑰花结形成和肝实质塌陷。

【临床表现】 女性多见，起病缓慢，亦有急性起病者。病程一般超过6个月，但不满6个月者亦可诊断AIH。症状轻重不一，轻者可无症状，一般表现为不适、黄疸。约有1/4患者表现类似于急性病毒性肝炎。早期肝大，但后期缩小，不能触及，通常有蜘蛛痣、脾大。晚期可有腹水、水肿、肝性脑病。

肝外表现可有持续发热伴急性、复发性、游走性大关节炎；女性患者通常有闭经；可有牙龈出血、鼻出血；Cushing样面容、痤疮、多体毛、皮肤紫纹；还可有桥本甲状腺炎等甲状腺异常。

【实验室检查】 肝功能检查主要表现为血清胆红素、ALT、AST升高和凝血酶原时间延长。免疫学检查血清抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(SMA)、LKM1等自身抗体阳性，球蛋白、γ-球蛋白或IgG为正常上限的1.5倍。

【诊断】 根据临床表现、实验室检查和肝穿刺活检可诊断AIH。在诊断AIH时要排除活动性病毒感染(包括巨细胞病毒和EB病毒)，无输血及血制品应用史，无过量饮酒史，无肝毒性药物应用史，并要排除胆道疾病、肝肉芽肿、肝脏铁或铜沉积。AIH根据血清免疫学检查可分为三型。

Ⅰ型：又称为经典型，占AIH的绝大部分。70%为女性，年龄主要分布于10～20岁和45～70岁两个阶段。特征为血清SMA和ANA阳性，部分有抗肌动蛋白抗体，其

中聚合 F-肌动蛋白的自身抗体具有高度特异性。

Ⅱ型：西欧高发，儿童中多见，仅占 AIH 的 4%。其特征为抗 LKM1 和(或)肝细胞浆Ⅰ和(或)肝细胞浆Ⅰ型抗体(liver cytosol type 1，LC1)阳性，而 ANA 和 SMA 阴性。Ⅱ型中又根据 HCV 阳性情况分为 2 个亚型，即Ⅱa 及Ⅱb。Ⅱa 型 HCV 阴性以年轻女性多见，AST 升高明显，抗 P450Ⅱ D6 和抗肝细胞浆(LC1)抗体阳性，对糖皮质激素治疗反应好；ⅡB 型 HCV 阳性多为老年男性，AST 稍高，无或非特异性 P450Ⅱ D6 反应，抗 GOR-47 阳性，需抗病毒治疗。

Ⅲ型：多见于 30～50 岁的女性，特征为抗可溶性肝细胞抗原(antibodies to soluble liver antigen，anti-SLA)和抗肝胰抗体(anti liver-pancreas，anti LP)阳性，一般 ANA 和 LKM1 阴性，但 SMA 可阳性。由于 11%的Ⅰ型 AIH 亦有抗 SLA 阳性，故有人认为Ⅲ型可能为Ⅰ型的一种亚型。

此外，尚有人将自身抗体阴性的 AIH 称为Ⅳ型，其临床表现与Ⅰ型相似，可能存在目前尚不能检测的某些抗体。Ⅳ型 AIH 与慢性隐匿性肝病的区别是它对糖皮质激素治疗有效，而后者无效。

【治疗】 主要应用免疫抑制剂，以糖皮质激素(简称激素)为首选。多数患者用泼尼松龙 30mg/d，一个月病情可缓解，但 9%的患者无效。在使用激素时可合用硫唑嘌呤，以减少激素的用量及不良反应。此外，环孢素和 FK506 可用于激素无效或因激素不良反应而停药者，但这两种药存在肾毒性。熊去氧胆酸具有免疫调节、保护肝细胞和去除脂溶性胆盐的作用，亦可试用。晚期患者可行肝移植术。

【预后】 平均生存期为 12 年左右。在起始 2 年的激素治疗中 1/3 可达到 5 年缓解，2/3 复发需要再治疗。早期诊断和合适的免疫抑制剂治疗可获得持续缓解，延长生存期，但多数患者最终仍发展为肝硬化。AIH 的预后还与 HLA 表型相关，$HLADR_3$阳性患者用激素治疗不易缓解，而 $HLADR_4$阳性患者则较易缓解。

(刘厚钰)

第十四章　肝　硬　化

肝硬化(cirrhosis of liver)是一种以肝组织弥漫性纤维化、假小叶和再生结节形成为特征的慢性肝病。临床上有多系统受累,以肝功能损害和门静脉高压为主要表现,晚期常出现消化道出血、肝性脑病、继发感染等严重并发症。肝硬化是我国常见疾病和主要死亡病因之一。肝硬化占内科总住院人数的4.3%～14.2%,发病高峰年龄在35～48岁,男女比例约为3.6～8:1。

【病因】 引起肝硬化的病因很多,在我国以病毒性肝炎所致的肝硬化为主,国外以酒精中毒多见。①病毒性肝炎:主要为乙型、丙型和丁型病毒重叠感染,通常经过慢性肝炎阶段演变而来,甲型和戊型病毒性肝炎不发展为肝硬化。②酒精中毒:长期大量饮酒(每日摄入乙醇80g达10年以上)时,乙醇及其中间代谢产物(乙醛)的毒性作用,引起酒精性肝炎,继而发展为肝硬化。③胆汁淤积:持续肝内淤胆或肝外胆管阻塞时,可引起原发性或继发性胆汁性肝硬化。④循环障碍:慢性充血性心力衰竭、缩窄性心包炎、肝静脉和(或)下腔静脉阻塞,可致肝细胞长期淤血缺氧、坏死和结缔组织增生,最终变成淤血性(心源性)肝硬化。⑤工业毒物或药物:长期接触四氯化碳、磷、砷等或服用双醋酚汀、甲基多巴、四环素等,可引起中毒性肝炎,最终演变为肝硬化。⑥代谢障碍:由于遗传或先天性酶缺陷,致其代谢产物沉积于肝,引起肝细胞坏死和结缔组织增生,如肝豆状核变性(铜沉积)、血色病(铁质沉着)、α_1-抗胰蛋白酶缺乏症和半乳糖血症。⑦营养障碍:慢性炎症性肠病、长期食物中缺乏蛋白质、维生素、抗脂肪肝物质等,可引起吸收不良和营养失调、肝细胞脂肪变性和坏死、以及降低肝对其他致病因素的抵抗力等。⑧免疫紊乱:自身免疫性肝炎可进展为肝硬化。⑨原因不明:发病原因一时难以肯定,称为隐源性肝硬化。长期或反复感染血吸虫病者,虫卵主要沉积于汇管区,虫卵及其毒性产物可引起大量结缔组织增生,但再生结节不明显故称血吸虫病性肝纤维化。

【发病机制】 肝硬化的演变发展过程包括以下4个方面:①广泛肝细胞变性坏死、肝小叶纤维支架塌陷。②残存肝细胞不沿原支架排列再生,形成不规则结节状肝细胞团(再生结节)。③自汇管区和肝包膜有大量纤维结缔组织增生,形成纤维束,自汇管区-汇管区或自汇管区-肝小叶中央静脉延伸扩展,即所谓纤维间隔,包绕再生结节或将残留肝小叶重新分割,改建成为假小叶,这就是肝硬化已经形成的典型形态改变。④由于上述病理变化,造成肝内血循环的紊乱,表现为血管床缩小、闭塞或扭曲,血管受到再生结节挤压;肝内门静脉、肝静脉和肝动脉小支三者之间失去正常关系,并相互出现交通吻合支等,这些严重的肝血循环障碍,不仅是形成门静脉高压症的病理基础,且更加重肝细胞的营养障碍,促进肝硬化病变的进一步发展。

近年来对肝纤维化的形成有较为深入的研究。正常时肝的纤维组织形成和降解保

持平衡，如果形成增多而降解减少则可导致肝纤维化。早期的纤维化是可逆的，但到后期有再生结节形成时则不可逆。肝星状细胞是形成纤维化的主要细胞，在肝受到损伤时，它们会变成纤维细胞，产生胶原合成过多。此外，Kupffer 细胞、肝细胞亦有合成胶原的功能。肝纤维化时胶原含量可增加 4～7 倍，以Ⅰ、Ⅲ型胶原增加为主，Ⅳ、Ⅴ型胶原亦有所增多。除胶原外，其他细胞外基质如蛋白多糖、纤维连接蛋白、透明质酸等亦明显增多。

【病理】 在大体形态上，肝脏变形，早期肿大、晚期明显缩小，质地变硬、重量减轻，外观呈棕黄色或灰褐色，表面有弥漫性大小不等的结节和塌陷区，边缘较薄而硬，肝包膜增厚。切面可见肝正常结构消失，被圆形或近圆形的岛屿状结节代替，结节周围有灰白色的结缔组织间隔包绕。

在组织学上，正常肝小叶结构消失或破坏，全被假小叶所取代。有的假小叶由几个不完整的肝小叶构成，内含二三个中央静脉或一个偏在边缘部的中央静脉，甚至没有中央静脉；有的假小叶则由再生肝细胞结节构成，肝细胞的排列和血窦的分布极不规则。假小叶内肝细胞常有不同程度的浊肿变性、脂肪浸润，以至坏死和再生。汇管区因结缔组织增生而显著增宽，其中可见程度不等的炎性细胞浸润，并有小胆管样结构（假胆管）。

根据结节形态，肝硬化可分为 4 型。①小结节性肝硬化：最为常见。结节大小相仿，直径一般在 3～5mm，最大不超过 1cm，纤维间隔较细，假小叶大小亦一致。②大结节性肝硬化：由大片肝坏死引起，结节粗大，大小不均，直径在 1～3cm，最大可达 5cm，结节由多个小叶构成，纤维间隔宽窄不一，假小叶大小不等。③大小结节混合性肝硬化：为上述二型的混合型，即肝内同时存在大、小结节两种病理形态，实际上此型肝硬化亦很常见。

肝硬化时其他器官亦发生相应的病理改变。门静脉压力增高至一定程度，即可形成门体侧支循环开放，以食管、胃底静脉曲张和腹壁静脉曲张最为重要。脾因长期阻性充血而肿大，脾髓增殖和大量结缔组织形成。胃粘膜可见淤血、水肿和糜烂呈马赛克或蛇皮状改变，称为门脉高压性胃病。由于门体分流及血管活性物质增加，肺内毛细血管扩张，肺动静脉分流，通气/血流比例失调引起低氧血症称为肝肺综合征。睾丸或卵巢、甲状腺、肾上腺皮质等常有萎缩和退行性变。

【临床表现】 通常肝硬化的起病隐匿，病程发展缓慢，病情亦较轻微，可潜伏 3～5 年或 10 年以上，少数因短期大片肝坏死，3～6 个月便发展成肝硬化。目前，临床上仍将肝硬化分为肝功能代偿期和失代偿期，但两期界限常不清楚。

一、代偿期 症状较轻，缺乏特异性。以乏力、食欲减退出现较早，且较突出，可伴有腹胀不适、恶心、上腹隐痛、轻微腹泻等。上述症状多呈间歇性，因劳累或伴发病而出现，经休息或治疗后可缓解。患者营养状态一般，肝轻度大，质地结实或偏硬，无或有轻度压痛，脾轻或中度大。肝功能检查结果正常或轻度异常。

二、失代偿期 症状显著，主要为肝功能减退和门静脉高压症两大类临床表现，同时可有全身多系统症状。

（一）肝功能减退的临床表现

1. 全身症状　一般情况与营养状况较差，消瘦乏力，精神不振，严重者衰弱而卧床不起。皮肤干枯，面色黝暗无光泽（肝病面容），可有不规则低热、夜盲及浮肿等。

2. 消化道症状　食欲不振，甚至厌食，进食后常感上腹饱胀不适、恶心或呕吐，对脂肪和蛋白质耐受性差，稍进油腻肉食，易引起腹泻，患者因腹水和胃肠积气终日腹胀难受。上述症状的产生与肝硬化门静脉高压时胃肠道淤血水肿、消化吸收障碍和肠道菌丛失调等有关。半数以上患者有轻度黄疸，少数有中、重度黄疸，提示肝细胞有进行性或广泛坏死。

3. 出血倾向和贫血　常有鼻出血、牙龈出血、皮肤紫癜和胃肠出血等倾向，与肝合成凝血因子减少、脾功能亢进和毛细血管脆性增加有关。患者常有不同程度的贫血，是由营养不良、肠道吸收障碍、胃肠失血和脾功能亢进等因素引起。

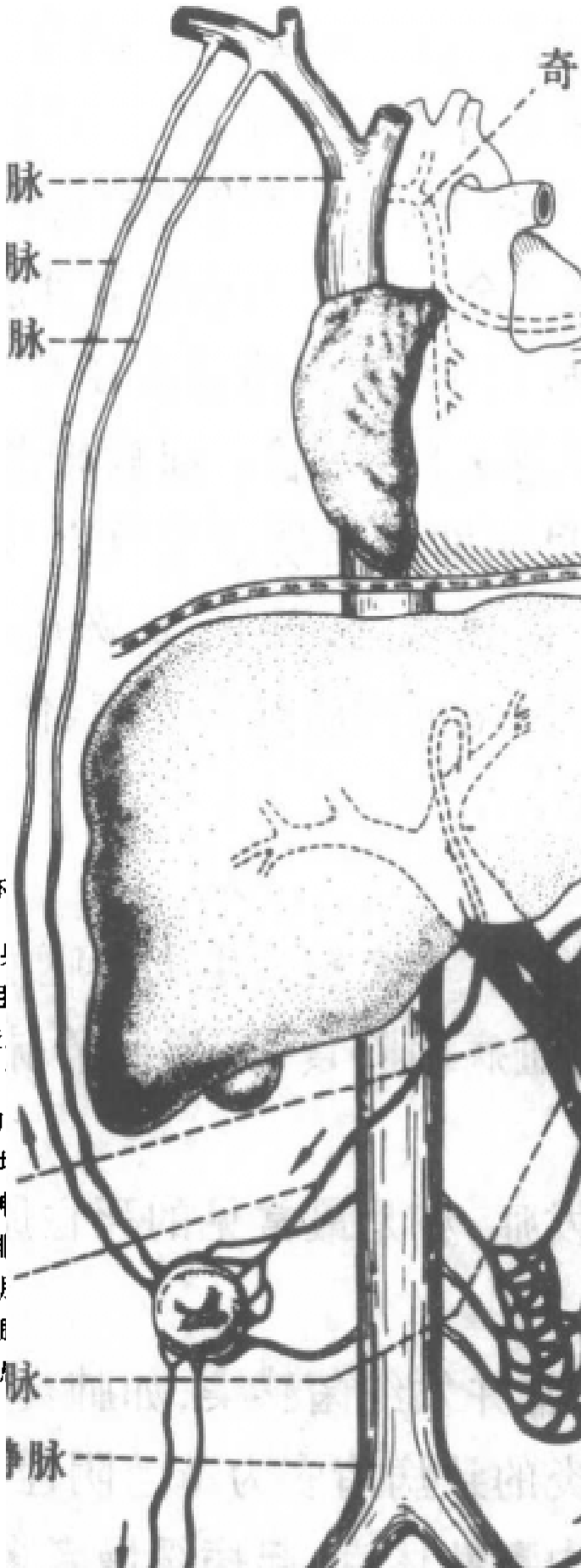
4. 内分泌紊乱　主要有雌激素增多，雄激素减少，有时糖皮质激素亦减少。肝功能减退时对雌激素的灭能作用减弱，致雌激素在体内蓄积，通过负反馈抑制腺垂体的分泌功能，从而影响垂体-性腺轴或垂体-肾上腺皮质轴的功能，致雄激素减少，糖皮质激素亦减少。由于雄、雌激素平衡失调，在男性患者常有性欲减退、睾丸萎缩、毛发脱落及乳房发育等；女性有月经失调、闭经、不孕等。患者面部、颈、上胸、肩背和上肢等上腔静脉引流区域出现蜘蛛痣和（或）毛细血管扩张；在手掌大鱼际、小鱼际和指端腹侧部位有红斑，称为肝掌，认为均与雌激素增多有关。当肝功能损害严重时，蜘蛛痣数目增多、增大，肝功能好转后则减少或缩小。在肝功能减退时，肝对醛固酮和抗利尿激素灭能作用减弱，致继发性醛固酮增多和抗利尿激素增多。前者作用于远端肾小管，使钠重吸收增加，后者作用于集合管，致水的吸收也增加。钠水潴留使尿量减少和浮肿，对腹水的形成和加重亦起重要的促进作用。由于肾上腺皮质功能减损，患者面部（尤其眼眶周围）和其他暴露部位，可见皮肤色素沉着。

（二）门静脉高压症　门静脉系统阻力增加和门静脉血流量增多，是形成门静脉高压的发生机制。脾大、侧支循环的建立和开放、腹水是门静脉高压症的三大临床表现。尤其侧支循环开放，对门静脉高压症的诊断有特征性意义。

1. 脾大　脾因长期淤血而大，多为轻、中度大，部分可达脐下。上消化道大出血时，脾可暂时缩小，甚至不能触及。晚期脾大常伴有白细胞、血小板和红细胞计数减少，称为脾功能亢进。

2. 侧支循环的建立和开放　门静脉压力增高，超过 200mmH_2O 时，正常消化器官和脾的回心血液流经肝受阻，导致门静脉系统许多部位与腔静脉之间建立门-体侧支循环（图 4-14-1）。临床上有三支重要的侧支开放：①食管和胃底静脉曲张，系门静脉系的胃冠状静脉和腔静脉系的食管静脉、肋间静脉、奇静脉等开放沟通。②腹壁静脉曲张，门静脉高压时脐静脉重新开放，与副脐静脉、腹壁静脉等连接，在脐周和腹壁可见迂曲的静脉，以脐为中心向上及下腹延伸，脐周静脉出现异常明显曲张者，外观呈水母头状。③痔静脉扩张，系门静脉系的直肠上静脉与下腔静脉系的直肠中、下静脉沟通，有时扩张形成痔核。此外，肝与膈、脾与肾韧带、腹部器官与腹膜后组织间的静脉，也可相互连接。

3. 腹水　是肝硬化最突出的临床表现；失代偿期患者 75% 以上有腹水。腹水形成



上腔静
胸腹壁静
胸廓内静

肝门静脉
副脐静脉
肠系膜上静
下腔静

腹壁浅静
腹壁下静

髂内
静脉 直肠(痔)静脉丛

图 4-14-1 肝门静脉回流受阻时，侧支循环

的机制为钠、水的过量潴留，与下列腹腔局部因素和全
超过 300mmH_2O 时，腹腔内脏血管床静水压增高，组
②低白蛋白血症：白蛋白低于 30g/L 时，血浆胶体渗透
巴液生成过多：肝静脉回流受阻时，血浆自肝窦壁渗透
多(每日约 7～11L，正常为 1～3L)，超过胸导管引流的
巴管渗出至腹腔。④继发性醛固酮增多致肾钠重吸收
水的重吸收增加。⑥有效循环血容量不足：致肾交感神
以及激肽释放酶-激肽活性降低，从而导致肾血流量、排
素，在腹水形成和持续阶段所起的作用有所侧重，其中
个过程。腹水出现前常有腹胀，大量腹水使腹部膨隆、
走困难，有时膈显著抬高，出现端坐呼吸和脐疝。部分
水通过膈淋巴管或经瓣性开口进入胸腔所致。

（三）肝触诊　肝大小与肝内脂肪浸润、再生结节和纤维化的程度有关。质地坚硬，边缘较薄，早期表面尚平滑，晚期可触及结节或颗粒状，通常无压痛，但在肝细胞进行性坏死或炎症时则可有轻压痛。以上为各型肝硬化的共同临床表现，由于病因和病理类型不一，其起病方式与临床表现并不完全相同。如小结节性肝硬化起病多隐匿，进展较缓慢，在肝硬化形成后数年，可无明显症状，其门静脉高压症不如血吸虫病性肝纤维化突出，肝功能减退亦不如大结节性肝硬化显著；后者起病较急进展较快，门静脉高压症相对较轻，但肝功能损害则较严重，早期即可出现中度以上黄疸；血吸虫病性肝纤维化的临床表现则以门静脉高压症为主，巨脾多见，黄疸、蜘蛛痣、肝掌少见，肝功能损害较轻，肝功能试验多基本正常。各型肝硬化可因出现并发症、伴发病、大量饮酒、手术等因素，促进病情加重和发展。

【并发症】

一、上消化道出血　为最常见的并发症，多突然发生大量呕血或黑粪，常引起出血性休克或诱发肝性脑病，病死率很高。出血病因除食管、胃底静脉曲张破裂外，部分为并发急性胃粘膜糜烂或消化性溃疡所致。

二、肝性脑病　是本病最严重的并发症，亦是最常见的死亡原因（详见本篇第十六章）。

三、感染　肝硬化患者抵抗力低下，常并发细菌感染，如肺炎、胆道感染、大肠杆菌败血症和自发性腹膜炎等。自发性腹膜炎的致病菌多为革兰阴性杆菌，一般起病较急，表现为腹痛、腹水迅速增长，严重者出现中毒性休克，起病缓慢者多有低热、腹胀或腹水持续不减；体检发现轻重不等的全腹压痛和腹膜刺激征。

四、肝肾综合征　失代偿期肝硬化出现大量腹水时，由于有效循环血容量不足及肾内血液重分布等因素，可发生肝肾综合征，又称功能性肾衰竭。其特征为自发性少尿或无尿、氮质血症、稀释性低钠血症和低尿钠，但肾却无重要病理改变。引起肝肾综合征的关键环节是肾血管收缩，导致肾皮质血流量和肾小球滤过率持续降低。参与这种功能性改变的因素甚多，有：①交感神经兴奋性增高，去甲肾上腺素分泌增加；②肾素-血管紧张素系统活动增强，致肾血流量与肾小球滤过率降低；③肾前列腺素（PGs）合成减少，血栓素 A_2（TXA_2）增加，前者有扩张肾血管和增加肾血流量作用，后者作用则相反，肝硬化患者使用 NSAID 类药物时由于 PGs 受到抑制可诱发肝肾综合征；④失代偿期肝硬化常有内毒素血症，已知内毒素有增加肾血管阻力作用；⑤白细胞三烯产生增加，因具有强烈的收缩血管作用，在局部引起肾血管收缩。

五、原发性肝癌　并发原发性肝癌者多在大结节性或大小结节混合性肝硬化基础上发生。如患者短期内出现肝迅速增大、持续性肝区疼痛、肝表面发现肿块或腹水呈血性等，应怀疑并发原发性肝癌，并作进一步检查。

六、电解质和酸碱平衡紊乱　肝硬化患者常见的电解质紊乱有：①低钠血症：长期钠摄入不足（原发性低钠）、长期利尿或大量放腹水导致钠丢失、抗利尿激素增多致水潴留超过钠潴留（稀释性低钠）；②低钾低氯血症与代谢性碱中毒：摄入不足、呕吐腹泻、长期应用利尿剂或高渗葡萄糖液、继发性醛固酮增多等，均可促使或加重血钾和血氯降低；低钾低氯血症可导致代谢性碱中毒，并诱发肝性脑病。

【实验室和其他检查】

一、血常规 在代偿期多正常，失代偿期有轻重不等的贫血。脾功能亢进时白细胞和血小板计数减少。

二、尿常规 代偿期一般无变化，有黄疸时可出现胆红素，并有尿胆原增加。有时可见到蛋白、管型和血尿。

三、肝功能试验 代偿期肝硬化的肝功能试验大多正常或有轻度异常，失代偿期患者多有较全面的损害，重症者血清胆红素有不同程度增高。转氨酶常有轻、中度增高，一般以 ALT(GPT)增高较显著，肝细胞严重坏死时则 AST(GOT)活力常高于 ALT，胆固醇酯亦常低于正常。血清总蛋白正常、降低或增高，但白蛋白降低、球蛋白增高，在血清蛋白电泳中，白蛋白减少，γ-球蛋白增高。凝血酶原时间在代偿期可正常，失代偿期则有不同程度延长，经注射维生素 K 亦不能纠正。因纤维组织增生所引起的血清Ⅲ型前胶原肽(PⅢP)、透明质酸、板层素等浓度常显著增高。肝储备功能试验如氨基比林、吲哚菁绿(ICG)清除试验，随肝细胞受损情况而有不同程度的潴留。

四、免疫功能检查 肝硬化时可出现以下免疫功能改变：①细胞免疫检查可发现半数以上的患者 T 淋巴细胞数低于正常，CD_3、CD_4和 CD_8细胞均有降低；②体液免疫发现免疫球蛋白 IgG、IgA 均可增高，一般以 IgG 增高最为显著，与 γ-球蛋白的升高相平行；③部分患者还可出现非特异性自身抗体，如抗核抗体、抗平滑肌抗体、抗线粒体抗体等；④病因为病毒性肝炎者，乙型、丙型或乙型加丁型肝炎病毒标记呈阳性反应。

五、腹水检查 一般为漏出液，如并发自发性腹膜炎，则腹水透明度降低，比重介于漏出液和渗出液之间，白细胞数增多，常在 500×10^6/L 以上，其中多形核白细胞(PMN)计数大于 250×10^6/L。并发结核性腹膜炎时，则以淋巴细胞为主。腹水呈血性应高度怀疑癌变，宜作细胞学检查。当疑诊自发性腹膜炎时，需床边用血培养瓶作腹水细菌培养，可提高阳性率，并以药物敏感试验作为选用抗生素的参考。

六、影像学检查 食管静脉曲张时行食管吞钡 X 线检查显示虫蚀样或蚯蚓状充盈缺损，纵行粘膜皱襞增宽，胃底静脉曲张时可见菊花样充盈缺损。CT 和 MRI 检查可显示早期肝大，晚期肝左、右叶比例失调，右叶萎缩，左叶增大，肝表面不规则，脾大，腹水。超声显像亦可显示肝大小、外形改变和脾大，门静脉高压者门静脉主干内径＞13mm，脾静脉内径＞8mm，超声多普勒检查尚能检测门静脉的血流速度、方向和血流量。放射性核素检查可见肝摄取核素稀疏，肝左右叶比例失调，脾脏核素浓集。

七、内镜检查 可直接看见静脉曲张及其部位和程度，阳性率较 X 线检查为高；在并发上消化道出血时，急诊胃镜检查可判明出血部位和病因，并可进行止血治疗。

八、肝穿刺活组织检查 若见有假小叶形成，可确诊为肝硬化。

九、腹腔镜检查 可直接观察肝外形、表面、色泽、边缘及脾等改变，亦可用拨棒感触其硬度，直视下对病变明显处作穿刺活组织检查，对鉴别肝硬化、慢性肝炎和原发性肝癌以及明确肝硬化的病因很有帮助。

【诊断与鉴别诊断】

一、诊断 主要根据为：①有病毒性肝炎、长期饮酒等有关病史；②有肝功能减退和门静脉高压症的临床表现；③肝脏质地坚硬有结节感；④肝功能试验常有阳性发现；

⑤肝活组织检查见假小叶形成。

二、鉴别诊断

（一）与表现为肝大的疾病鉴别　主要有慢性肝炎、原发性肝癌、血吸虫病、华支睾吸虫病、肝包虫病，某些累及肝的代谢疾病和血液病等。

（二）与引起腹水和腹部胀大的疾病鉴别　如结核性腹膜炎、缩窄性心包炎、慢性肾小球肾炎、腹腔内肿瘤和巨大卵巢囊肿等。

（三）与肝硬化并发症的鉴别　①上消化道出血：应与消化性溃疡、糜烂出血性胃炎、胃癌等鉴别；②肝性脑病：应与低血糖、尿毒症、糖尿病酮症酸中毒等鉴别；③肝肾综合征：应与慢性肾小球肾炎、急性肾小管坏死等鉴别。

【治疗】 本病无特效治疗，关键在于早期诊断，针对病因和加强一般治疗，使病情缓解及延长其代偿期；对失代偿期患者主要是对症治疗、改善肝功能和抢救并发症。

一、一般治疗

（一）休息　代偿期患者宜适当减少活动，可参加轻工作；失代偿期患者应卧床休息为主。

（二）饮食　以高热量、高蛋白质和维生素丰富而易消化的食物为宜。肝功能显著损害或有肝性脑病先兆时，应限制或禁食蛋白质；有腹水时饮食应少盐或无盐。禁酒及避免进食粗糙、坚硬食物，禁用损害肝脏的药物。

（三）支持治疗　失代偿期患者食欲缺乏、进食量少，且多有恶心、呕吐，宜静脉输入高渗葡萄糖液以补充热量，输液中可加入维生素 C、胰岛素、氯化钾等；应特别注意维持水、电解质和酸碱平衡，病情较重者应用复方氨基酸、白蛋白或鲜血。

二、药物治疗　目前尚无特效药，平日可用维生素和消化酶。水飞蓟宾有保护肝细胞膜作用，每次 2 片，3 次/日。秋水仙碱有抗炎症和抗纤维化作用，对肝储备功能尚好的代偿期肝硬化有一定疗效。剂量 1mg/d，分 2 次服，每周服药 5 天。由于需长期服用，应注意胃肠反应及粒细胞减少的副作用。

中医药治疗肝硬化历史悠久，确能改善症状和肝功能。一般常用活血化瘀药为主，按病情辨证施治。

三、腹水的治疗　在上述一般治疗的基础上，腹水的治疗可采取以下方法，以利尿剂的使用最为广泛。

（一）限制钠、水的摄入　腹水患者必须限钠，给无盐或低盐饮食，每日摄入钠盐 500～800mg（氯化钠 1.2～2.0g）；进水量限制在 1000ml/d 左右，如有显著低钠血症，则应限制在 500ml 以内。约有 15% 患者通过钠、水摄入的限制，可产生自发性利尿，使腹水减退。腹水减退后，仍需限制钠的摄入，防止腹水再次出现。

（二）利尿剂　主要使用螺内酯（spironolactone，安体舒通）和呋塞米（furosemide，速尿）。螺内酯为潴钾利尿剂，单独使用可导致高钾血症，尚有性激素样副作用，如有男性乳房发育，可改用氨苯蝶啶（triamterene）或阿米洛利（amiloride）。呋塞米为排钾利尿剂，单独使用时应同时服用氯化钾。目前主张螺内酯和呋塞米联合应用，可起协同作用，并减少电解质紊乱。使用螺内酯和呋塞米的剂量比例为 100mg∶40mg。开始用螺内酯 100mg/d，数天后加用 40mg/d 的呋塞米，如效果不明显，可逐渐按比例加大两种

药的剂量，最大剂量为400mg/d的螺内酯和160mg/d的呋塞米。利尿治疗以每一天减轻体重不超过0.5kg为宜，剂量不宜补充过大，利尿速度不宜过猛，以免诱发肝性脑病、肝肾综合征等，腹水渐消退者可将利尿剂逐渐减量。

（三）放腹水加输注白蛋白　单纯放腹水只能临时改善症状，2～3天内腹水迅速复原；可放腹水加输注白蛋白治疗难治性腹水，每日或每周3次放腹水，每次在4000～6000ml，亦可一次放10000ml，同时静脉输注白蛋白40g，比大剂量利尿剂治疗效果好，可缩短住院时间，且并发症少。

（四）提高血浆胶体渗透压　每周定期少量、多次静脉输注鲜血或白蛋白，对改善机体一般情况、恢复肝功能、提高血浆渗透压、促进腹水的消退等甚有帮助。

（五）腹水浓缩回输　是治疗难治性腹水的较好办法。可放腹水5000～10000ml，通过浓缩处理（超滤或透析）成500ml，再静脉回输，除可清除部分潴留的钠和水分外，可提高血浆清蛋白浓度和有效血容量、改善肾血液循环，从而减轻或消除腹水。不良反应和并发症有发热、感染、电解质紊乱等。注意有感染的腹水不可回输。

（六）腹腔-颈静脉引流　又称Le Veen引流法。采用装有单向阀门的硅管，一端留置于腹腔，硅管另端自腹壁皮下朝向头颈，插入颈内静脉，利用腹-胸腔压力差，将腹水引向上腔静脉。腹水感染或疑为癌性腹水者，不能采用本法。并发症有腹水漏、肺水肿、低钾血症、弥散性血管内凝血、感染和硅管堵塞等。

近年来开展的经颈静脉肝内门体分流术（trans-jugular intrahepatic portosystemic shunt，TIPS）是一种以介入放射学的方法在肝内的门静脉与肝静脉的主要分支间建立分流通道。此方法能有效降低门静脉压力，创伤小，安全性高，适用于食管静脉曲张大出血和难治性腹水，但易诱发肝性脑病。

四、门静脉高压症的手术治疗　手术治疗的目的主要是降低门静脉系压力和消除脾功能亢进，有各种分流、断流术和脾切除术等，手术治疗效果与慎重选择病例和手术时机密切相关。一般而言，在无黄疸或腹水、肝功能损害较轻和无并发症者，手术效果较好；大出血时急诊手术、机体一般状况差、肝功能损害显著者，手术效果差。

五、并发症治疗

（一）上消化道出血　应采取急救措施，包括：禁食、静卧、加强监护、迅速补充有效血容量（静脉输液、鲜血）以纠正出血性休克和采用有效止血措施（详见本篇第二十章）及预防肝性脑病等。预防食管曲张静脉出血经止血后再发生出血，可采用定期通过内镜对曲张静脉注射硬化剂或静脉套扎术及长期服用普萘洛尔、单硝酸异山梨酯等降低门静脉压力的药物。

（二）自发性腹膜炎　并发自发性腹膜炎和败血症后，常迅速加重肝的损害，应积极加强支持治疗和抗菌药物的应用。强调早期、足量和联合应用抗菌药物，一经诊断就立即进行，不能等待腹水（或血液）细菌培养报告后才开始治疗；选用主要针对革兰阴性杆菌并兼顾革兰阳性球菌的抗菌药物，如氨苄西林、头孢噻肟钠、头孢他定、头孢曲松钠（头孢三嗪）、环丙沙星等，选择2～3种联合应用，然后根据治疗的反应和细菌培养结果，考虑调整抗菌药物；开始数天剂量宜大，病情稳定后减量；由于本并发症容易复发，用药时间不得少于2周。

（三）肝性脑病　详见本篇第十六章。

（四）肝肾综合征　目前无有效治疗。在积极改善肝功能前提下，可采取以下措施：①迅速控制上消化道大量出血、感染等诱发因素；②严格控制输液量，量出为入，纠正水、电解质和酸碱失衡；③输注右旋糖酐、白蛋白或浓缩腹水回输，以提高循环血容量，改善肾血流，在扩容基础上应用利尿剂；④血管活性药如多巴胺、依前列醇（前列腺素 I_2）可改善肾血流量，增加肾小球滤过率；⑤重在预防，避免强烈利尿、单纯大量放腹水及服用损害肾功能的药物等。

六、肝移植手术　这是近代对晚期肝硬化的治疗新进展，可提高患者的存活率。

【预后】　肝硬化的预后与病因、病变类型、肝功能代偿程度及有无并发症而有所不同。酒精性肝硬化、肝淤血引起的肝硬化、胆汁性肝硬化等，如未进展至失代偿期，在消除病因及积极处理原发疾病后，病变可趋静止，相对地较病毒性肝硬化预后为好。Child-pugh 分级（表 4-14-1）有助于判断预后，Child-pugh A 级预后最好，而 C 级预后最差。死亡原因常为肝性脑病、上消化道出血、继发感染和肝肾综合征等。

表 4-14-1　Child-pugh 分级

项目	分数		
	1	2	3
肝性脑病（期）	无	Ⅰ～Ⅱ	Ⅲ～Ⅳ
腹水	无	易消退	难消退
胆红素（μmol/L）	＜34	34～51	＞51
白蛋白（g/L）	≥35	28～35	≤28
凝血酶原时间（秒）	≤14	15～17	≥18

注：根据 5 项的总分判断分级，A 级 5～8 分，B 级 9～11 分，C 级 12～15 分。

［附］　原发性胆汁性肝硬化

原发性胆汁性肝硬化（primary biliary cirrhosis）是一种原因未明的胆汁性肝硬化，较为少见。其病变主要为肝内细小胆管的慢性非化脓性破坏性炎症，有长期持续性肝内胆汁淤积，最终演变为再生结节不明显性肝硬化。

【病因和发病机制】　病因迄今尚未明了，一般认为本病是一种自身免疫病。细胞毒 T 细胞浸润胆小管上皮，并造成胆道上皮损害，激活的 T 细胞可释放细胞因子对肝细胞造成损害。Ⅰ类 HLA 的上调和Ⅱ类 HLA 的再表达与免疫介导的胆小管损伤相一致。病毒、细菌、某些新抗原可能促发这些免疫反应，某些细菌与哺乳类的线粒体组分有相似之处。

【病理】　肝呈中度或显著大，表面平滑或细颗粒状，呈深绿色，质地坚硬，肝内有铜沉积。病理组织学改变分为四期，常可见两期病变重叠在一起。第一期为胆小管炎期：特征为小叶间胆管或中隔胆管的慢性非化脓性炎症，胆小管管腔、管壁及其周围有淋巴细胞、浆细胞、成纤维细胞浸润，汇管区因炎性细胞浸润而扩大，肝细胞界板正常。第二期为胆小管增殖期：小叶间胆管因慢性炎症的进行性破坏而消失，代之以纤维组织及不典型小胆管增生，病变累及汇管区周围的肝细胞，可见毛细胆管极度扩张，内含浓缩胆

栓，或破裂后形成胆潮，胆潮周围的肝细胞肿胀，胞浆疏松呈透亮的网状，称为羽毛样变性。第三期为瘢痕形成期：汇管区的瘢痕组织向另一汇管区扩展和（或）向肝小叶内延伸，小叶周边淤胆更显著，并可见肝细胞坏死。第四期为肝硬化期：汇管区间的纤维间隔相互连接，分割肝小叶形成假小叶，也可见再生结节。

【临床表现】 本病绝大多数见于中年女性，男女发病率之比为1:9，40～60岁患者占85%～90%。起病隐匿、缓慢，早期症状较轻，瘙痒为本病最常见的初发症状，常在黄疸发现前数月至2年左右出现，少数患者瘙痒与黄疸同时出现，先有黄疸后出现瘙痒者少见。黄疸出现后尿色深黄，粪色变浅，皮肤渐有色素沉着。

因长期肝内胆汁淤积致胆汁酸分泌和排泄至肠腔减少，影响脂肪的消化吸收，可有脂肪泻和脂溶性维生素吸收障碍，出现皮肤粗糙和夜盲症（维生素A缺乏）、骨软化和骨质疏松（维生素D缺乏）、出血倾向（维生素K缺乏）等。由于胆小管阻塞，血中脂类总量和胆固醇持续增高，可形成黄瘤，为组织细胞吞噬多量胆固醇所致；黄瘤为黄色扁平斑块，常见于眼睑内眦附近和后发际。当肝功能衰竭时，血清脂类下降，黄瘤亦逐渐消散。

肝中度或显著大，常在肋下4～10cm，质硬，表面平滑，压痛不明显，脾也中度以上大，晚期出现腹水、门静脉高压与肝功能衰竭。此外，还可伴有干燥综合征、甲状腺炎、类风湿关节炎等自身免疫病的临床表现。

【实验室检查】

一、尿、粪检查 尿胆红素阳性，尿胆原正常或减少，粪色变浅。

二、肝功能试验 主要为胆汁淤积性黄疸的改变。血清胆红素一般中度增高，以直接胆红素增高为主；血清胆固醇、碱性磷酸酶在疾病早期、甚至在胆红素增高前即有显著增高，γ-谷氨酰转移酶、5′-核苷酸酶等亦明显增高；血清胆酸浓度增高，凝血酶原时间延长，早期患者注射维生素K后可恢复正常，至晚期则不能纠正；血清白蛋白含量在早、中期正常，晚期则减少，球蛋白增加，主要为α_2和β球蛋白增加（与高脂血症有关）；因肝内胆汁淤积，肝铜排泄障碍，致血清铜水平增高。

三、免疫学检查 免疫球蛋白IgM显著增加，80%以上患者血清抗线粒体抗体阳性，且滴度很高，常在1:128以上，以M_2型的特异性最好，可用以和其他胆汁淤积性黄疸的鉴别。其他如抗胆管上皮细胞抗体、抗平滑肌抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体、抗核抗体和类风湿因子约1/3～1/2患者阳性。

【诊断和鉴别诊断】 诊断的依据为：①中年以上女性，有显著皮肤瘙痒、肝大、出现黄瘤；②有显著胆汁淤积性黄疸的生化改变；③IgM明显增高、抗线粒体抗体阳性，且滴度很高。确诊靠肝穿刺活组织病理检查。

鉴别诊断：首先应排除肝外胆管阻塞引起的继发性胆汁性肝硬化，可采用各种影像学检查如超声、经皮肝穿刺胆管造影、ERCP等，明确肝外胆管有无阻塞。此外，还要和慢性肝炎、药物性肝内胆汁淤积、硬化性胆管炎以及其他类型肝硬化等鉴别。

【治疗】 本病无特效治疗，主要是对症和支持疗法。饮食以低脂肪、高热量、高蛋白为主，有脂肪泻时可给予中链甘油三酯。针对脂溶性维生素缺乏，可肌注维生素A、D_3、K。熊去氧胆酸（ursodeoxycholic acid，UDCA）可减少内源性胆汁酸的肝毒性，保护

肝细胞膜，增加内源性胆汁酸的分泌，降低血胆红素并抑制免疫球蛋白及 IL-2 和 IL-4 的产生，故有免疫调节作用而改善症状。免疫抑制剂如泼尼松、硫唑嘌呤、环孢素等，可改善一些症状，使生化指标好转，但组织学无改善。青霉胺和秋水仙碱可减少肝铜含量和减轻纤维化，宜注意其不良反应。晚期患者施行肝移植手术，可提高患者存活率。

【预后】 无症状或症状轻微者可存活 10 年以上，黄疸加深、出现腹水、黄瘤消失者预后不佳，常见的死因为肝性脑病、上消化道出血等。

（刘厚钰）

第十五章　原发性肝癌

原发性肝癌(primary carcinoma of the liver)是指自肝细胞或肝内胆管细胞发生的癌,为我国常见恶性肿瘤之一,其死亡率在消化系统恶性肿瘤中列第三位,仅次于胃癌和食管癌。我国每年约有11万人死于肝癌,占全球肝癌死亡数的45%,其中江苏启东和广西扶绥的发病率最高。在国外,非洲撒哈拉以南和亚洲太平洋沿岸地区的发病率明显高于其他地区,而欧、美、大洋洲发病率较低。值得注意的是,世界各地原发性肝癌发病率有上升趋势。本病可发生于任何年龄,以40～49岁为最多,男女之比为2～5:1。

【病因和发病机制】 原发性肝癌的病因和发病机制尚未完全肯定,可能与多种因素的综合作用有关。

一、病毒性肝炎 原发性肝癌患者中约1/3有慢性肝炎史,流行病学调查发现肝癌高发区人群的HBsAg阳性率高于低发区,而肝癌患者血清HBsAg及其他乙型病毒性肝炎标志的阳性率可达90%,显著高于健康人群,提示乙型肝炎病毒与肝癌高发有关。免疫组化方法显示HBV-DNA可整合到宿主肝细胞的DNA中,HBV的X基因可改变肝细胞的基因表达。近年来的研究表明,肝细胞癌中5%～8%患者抗HCV阳性,提示丙型病毒性肝炎与肝癌的发病密切有关。乙型和丙型肝炎病毒作为肝癌的直接病因目前尚未得到证实,但肯定是促癌因素之一。

二、肝硬化 原发性肝癌合并肝硬化者占50%～90%,病理检查发现肝癌合并肝硬化多为乙型病毒性肝炎后的大结节性肝硬化。近年发现丙型病毒性肝炎发展成肝硬化的比例并不低于乙型病毒性肝炎。肝细胞恶变可能在肝细胞再生过程中发生,即经肝细胞损害引起再生或不典型增生。在欧美国家,肝癌常发生在酒精性肝硬化的基础上。一般认为血吸虫病性肝纤维化、胆汁性和淤血性肝硬化与原发性肝癌的发生无关。

三、黄曲霉毒素 动物实验证明,被黄曲霉菌污染产生的霉玉米和霉花生能致肝癌,这是因为黄曲霉素的代谢产物黄曲霉毒素B_1有强烈的致癌作用。流行病学调查发现在粮油、食品受黄曲霉毒素B_1污染严重的地区,肝癌发病率也较高,提示黄曲霉毒素B_1可能是某些地区肝癌高发的因素,但迄今尚无致人类肝癌的直接证据。

四、饮用水污染 肝癌高发地区启东报道,饮池塘水的居民与饮井水的居民肝癌死亡率有明显差别,饮地面水的发病率高。近年发现池塘中生长的蓝绿藻产生的藻类毒素可污染水源,可能与肝癌有关。

五、其他 一些化学物质如亚硝胺类、偶氮芥类、有机氯农药等均是可疑的致癌物质。肝小胆管中的华支睾吸虫感染可刺激胆管上皮增生,为导致原发性胆管细胞癌的原因之一。

【病理】

一、分型

（一）大体形态分型

1. 块状型　最多见。癌块直径在5cm以上，大于10cm者称巨块，可呈单个、多个或融合成块，多为圆形、质硬，呈膨胀性生长。肿块边缘可有小的卫星灶。此类癌组织容易发生坏死，引起肝破裂（图4-15-1）。

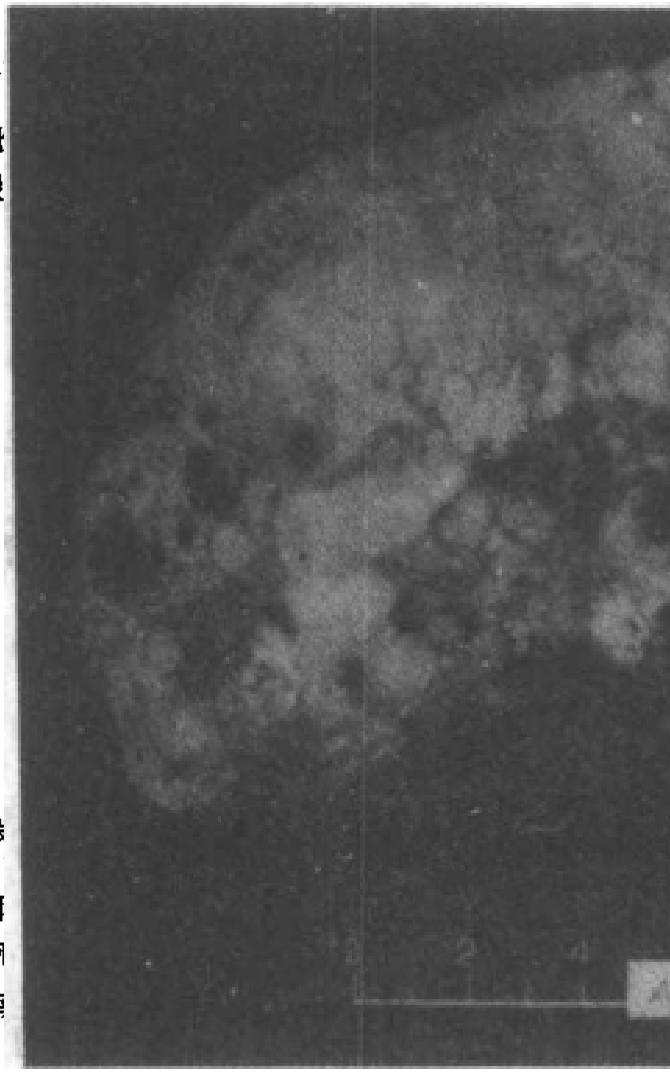


图4-15-1　巨块型原发

2. 结节型　为大小和数目不等的癌结节，一般结节多数在肝右叶，与四周组织的分界不如巨块型

图4-15-2　结节型原发

3. 弥漫型　有米粒至黄豆大小的癌结节散布不明显，甚至反可缩小。患者往往因肝功能衰竭死

4. 小癌型　孤立的直径小于3cm的癌结节或者称为小肝癌（图4-15-3）。



图 4-15-3 小肝

（二）细胞分型

1. 肝细胞型　癌细胞由肝细胞发展而来，此
或圆形，排列成巢或索间有丰富的血窦而无间质

2. 胆管细胞型　由胆管细胞发展而来，此型
成腺体，纤维组织较多，血窦较少。

3. 混合型　上述二型同时存在，或呈过渡形
管细胞，此型更少见。

二、转移途径

（一）血行转移　肝内血行转移发生最早，
癌栓，脱落后在肝内引起多发性转移灶，如门静
压和顽固性腹水。在肝外转移中，转移至肺的几
巴结、锁骨上淋巴结、肾、脑。

（二）淋巴转移　转移至肝门淋巴结的最多
上淋巴结。

（三）种植转移　少见，从肝脱落的癌细胞可种植在腹膜、膈、胸腔等处引起血性腹水、胸水。如种植在盆腔，可在卵巢形成较大的肿块。

【临床表现】 原发性肝癌起病隐匿，早期缺乏典型症状。经甲胎蛋白(AFP)普查检出的早期病例可无任何症状和体征，称为亚临床肝癌。自行就诊患者多属于中晚期，常有肝区疼痛、食欲减退、乏力、消瘦和肝大等症状，其主要特征如下：

一、肝区疼痛　半数以上患者有肝区疼痛，多呈持续性肿痛或钝痛。肝痛是由于肿瘤增长快速，肝包膜被牵拉所引起。如病变侵犯膈，痛可牵涉右肩，如肿瘤生长缓慢，则可完全无痛或仅有轻微钝痛。当肝表面的癌结节破裂，坏死的癌组织及血液流入腹腔时，可突然引起剧痛，从肝区开始迅速延至全腹，产生急腹症的表现。如出血量大，则引起昏厥和休克。

二、肝大 肝呈进行性大，质地坚硬，表面凹凸不平，有大小不等的结节或巨块，边缘钝而不整齐，常有不同程度的压痛。肝癌突出于右肋弓下或剑突下时，上腹可呈现局部隆起或饱满，如癌位于膈面，则主要表现为膈抬高而肝下缘可不大。位于肋弓下的癌结节最易被触到，有时因患者自己发现而就诊。

三、黄疸 一般在晚期出现，可因肝细胞损害而引起，或由于癌块压迫或侵犯肝门附近的胆管，或癌组织和血块脱落引起胆道梗阻所致。

四、肝硬化征象 肝癌伴有肝硬化门静脉高压者可有脾大、腹水、静脉侧支循环形成等表现。腹水很快增多，一般为漏出液。血性腹水多因癌侵犯肝包膜或向腹腔内破溃而引起，偶因腹膜转移癌所致。

五、恶性肿瘤的全身性表现 有进行性消瘦、发热、食欲不振、乏力、营养不良和恶病质等，少数肝癌患者由于癌本身代谢异常，进而影响宿主机体而致内分泌或代谢异常，可有特殊的全身表现，称为伴癌综合征，以自发性低血糖症、红细胞增多症较常见，其他罕见的有高血钙、高血脂、类癌综合征等。对肝大且伴有这类表现的患者，应警惕肝癌的存在。

六、转移灶症状 如发生肺、骨、胸腔等处转移，可产生相应症状。胸腔转移以右侧多见，可有胸水征。骨骼或脊柱转移，可有局部压痛或神经受压症状，颅内转移癌可有神经定位体征。

【肝癌的分型、分期】 分型分期是估计肝癌预后和选择治疗方法的重要参考依据。1977年全国肝癌防治研究协作会议通过了将肝癌分3型、3期的方案。

3型：①单纯型：临床和化验检查无明显肝硬化表现者；②硬化型：有明显肝硬化的临床和化验表现者；③炎症型：病情发展迅速，并伴有持续性癌性高热或丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高一倍以上者。

3期：Ⅰ期，无明确肝癌症状与体征者亦称亚临床期；Ⅱ期，介于Ⅰ期与Ⅲ期之间者；Ⅲ期，有黄疸、腹水、远处转移或恶病质之一者。

国际抗癌联盟(UICC)1987年公布的肝癌TNM分期方案，即按肝细胞肝癌结节数目和有无侵犯血管(T)、淋巴结转移(N)和远处转移情况(M)分为4期。基本上是按病理分期。

【并发症】

一、肝性脑病 通常是肝癌终末期的并发症，约1/3的患者因此死亡。

二、上消化道出血 出血约占肝癌死亡原因的15%。肝癌常因有肝硬化基础或有门静脉、肝静脉瘤栓而发生门静脉高压、食管胃底静脉曲张或小肠静脉淤血等一系列改变，一旦血管破裂，则发生呕血和黑粪。晚期患者可因胃肠道粘膜糜烂合并凝血功能障碍而有广泛出血。

三、肝癌结节破裂出血 约10%的肝癌患者因癌结节破裂致死。肿瘤增大、坏死或液化时可自发破裂，或因外力而破裂。破裂可限于肝包膜下，产生局部疼痛；如包膜下出血迅速增多则形成压痛性块物；也可破入腹腔引起急性腹痛和腹膜刺激征。大量出血导致休克和死亡，小破口出血则表现为血性腹水。

四、继发感染 本病患者在长期消耗或因放射、化学治疗而致白细胞减少的情况

下，抵抗力减弱，再加长期卧床等因素，容易并发各种感染如肺炎、败血症、肠道感染等。

【实验室和其他检查】

一、肿瘤标记物的检测 肿瘤标记物是癌细胞产生和释放的某种物质，常以抗原、酶、激素、代谢产物的形式存在于肿瘤细胞内或宿主体液中，根据其生化或免疫特性可以识别或诊断肿瘤。理想的肿瘤标记物应具有高特异性，适于人群普查。就肝癌而言，甲胎蛋白仍是特异性最强的标记物和诊断肝癌的主要指标。

（一）甲胎蛋白(AFP) 现已广泛用于肝细胞癌的普查、诊断、判断治疗效果、预测复发。普查中阳性发现可早于症状出现8～11个月。肝细胞癌AFP阳性率为70%～90%。在生殖腺胚胎瘤、少数转移性肿瘤如胃癌，以及孕妇、肝炎、肝硬化，AFP可呈假阳性，但升高不如肝癌明显。目前多用放射免疫法(RIA)或AFP单克隆抗体酶免疫(EIA)快速测定法检测。两者方法灵敏、准确、便捷，无需特殊设备，适于普查。AFP浓度通常与肝癌大小呈正相关。在排除妊娠和生殖腺胚胎瘤的基础上，AFP检查诊断肝细胞癌的标准为：①AFP大于500μg/L持续4周；②AFP由低浓度逐渐升高不降；③AFP在200μg/L以上的中等水平持续8周。

活动性慢性肝炎和肝硬化病例有20%～45%的AFP呈低浓度阳性，多不超过200μg/L，常先有血清ALT(GPT)明显升高，AFP呈同步关系，一般在1～2个月内随病情好转、ALT下降而下降。如AFP呈低浓度阳性持续达2个月或更久，ALT正常，应特别警惕亚临床肝癌的存在。

AFP异质体，临床上常遇到良性肝病的AFP值明显升高(>400μg/L)或原发性肝癌的AFP值偏低(<400μg/L)，因此根据血清AFP浓度难以鉴别良恶性肝病。近年采用扁豆凝集素LCA亲和双向放射免疫电泳方法检测，显示人体血清AFP可分成LCA结合型和LCA非结合型两种AFP异质体。两者同时存在但各占总量的比值因病而异。在肝癌血清中结合型比值高于25%，而在良性肝病中，结合型比值均低于25%。根据两型异质体的比值可鉴别良恶性肝病，对肝癌的诊断率为87.2%，假阳性仅2.5%，且诊断不受AFP浓度、肿瘤大小和病期早晚的影响。

AFP单克隆抗体，选用针对LCA结合型AFP的单克隆抗体建立特异性强、灵敏度高的方法，或将抗体用核素标记，可有助于鉴别肝癌和良性肝病以及肝癌的定位。

（二）γ-谷氨酰转移酶同工酶Ⅱ(γ-GT_2) 用聚丙烯酰胺凝胶电泳可将血清γ-谷氨酰转移酶(γ-GT)分出同工酶各条带，其中γ-GT_2在原发性和转移性肝癌的阳性率可提高到90%，特异性达97.1%。非癌肝病和肝外疾病假阳性率低于5%。γ-GT_2与AFP无关，在低浓度AFP肝癌及假阴性肝癌中，也有较高的阳性率。在小肝癌中γ-GT_2阳性率为78.6%。

（三）异常凝血酶原(AP) 有称γ-羧基凝血酶原。肝癌细胞本身有合成和释放谷氨酸羧化不全的异常凝血酶原的功能，用放免法测定AP，以≥250μg/L为阳性，则肝细胞癌患者的阳性率为67%，而良性肝病、转移性肝癌时仅少数呈阳性，因此对亚临床肝癌有早期诊断价值。

（四）α-L-岩藻糖苷酶(AFU) 肝细胞癌的血清AFU活性升高，超过110nKat/L时应考虑为肝细胞癌，诊断敏感性为75%，特异性为90%。对AFP阴性肝癌及小肝

癌，AFU 的阳性率均在 70%以上。

（五）其他　酸性同工铁蛋白（AIF）、醛缩酶 A（ALD-A）、5′-核苷酸磷酸二酯酶同工酶Ⅴ（5′-NPDV）等在肝癌时增高，特异性强，AFP 阴性时也升高，肝癌时阳性率均在 70%以上。碱性磷酸酶同工酶Ⅰ（ALP-Ⅰ）几乎仅见于肝细胞癌，特异性强，但阳性率低，仅 24.8%。

纵观上述 AFP 以外的肝癌标记物虽然对原发性肝癌尤其是 AFP 阴性肝癌的诊断有辅助意义，但仍不能取代 AFP 在肝癌诊断中的地位。遇诊断困难的病例，联合检测 2～3 种标记物可显著提高肝癌的诊断率。

二、超声显像　实时 B 型超声显像可显示癌实质性暗区或光团。当癌坏死液化时，相应部位可出现液性暗区。超声检查可显示直径为 2cm 以上的肿瘤，对早期定位诊断有较大价值，但需重复检查并结合其他指标进行诊断，如结合 AFP 检测，已广泛用于普查肝癌，有利于早期诊断。对 AFP 阴性病例的诊断，除结合其他肿瘤标记物检测外，超声检查尤为重要。最近发展的彩色多普勒血流成像可分析测量进出肿瘤的血液，根据病灶的血供情况，有助于鉴别病变的良恶性质。

三、电子计算机 X 线体层显像（CT）　肝肿瘤的 CT 图像通常表现为局灶性周界比较清楚的密度减低区，但也可呈边缘模糊、大小不等的多发阴影，阳性率在 90%以上。CT 可显示直径 2cm 以上的肿瘤。如结合肝动脉造影（CTA）或注射碘油的肝动脉造影（lipoidol-CTA），对 1cm 以下肿瘤的检出率可达 80%以上，因此是目前诊断小肝癌和微小肝癌的最佳方法。

四、X 线肝血管造影　由于肝癌区的血管一般较丰富，选择性腹腔动脉和肝动脉造影能显示直径在 1cm 以上的癌结节，阳性率达 87%，结合 AFP 检测的阳性结果，常用于诊断小肝癌。手术前造影可明确肿瘤部位，估计切除范围，因而可减少盲目探查。但这项检查对少血管型和肝左叶病灶显示较差。检查有一定的创伤性，一般在超声显像或 CT 检查不满意时进行。数字减影肝动脉造影（DSA）是近年用于临床的血管造影新方法。通过电子计算机进行一系列图像数据处理，将影响清晰度的脊柱、肋骨等阴影减除，使图像对比度增强，可清楚显示 1.5cm 直径的小肝癌。

五、放射性核素肝显像　用^{99m}锝-植酸钠等制剂进行肝 γ 照相能显示直径在 3～5cm 以上的肿瘤。用^{99m}锝-红细胞作肝血池显影有助于肝癌与肝脓肿、囊肿、血管瘤等良性占位性病变的鉴别。应用趋肿瘤的放射性核素^{67}镓或^{169}镱，或核素标记的特异性抗体也有助于肿瘤性质的鉴别诊断。^{99m}锝-吡多醛-5 甲基色氨酸（^{99m}Tc-PMT）是肝胆显像剂，很快随胆汁经胆道排泄。肝癌和肝腺瘤细胞摄取此药后，因肿瘤内无胆管系统供胆汁排泄，故^{99m}Tc-PMT 在肿瘤内浓缩时间延长，瘤内放射性远高于周围正常组织而有重要的诊断和鉴别诊断价值。

六、磁共振显像（MRI）　应用 MRI 能清楚显示肝细胞癌内部结构特征，对显示子瘤和瘤栓有价值。肝癌时 T_1 和 T_2 弛张时间延长，T_1 加权图表现为低信号或等信号，T_2 加权图为高信号。

七、肝穿刺活检　肝穿刺活检有一定的局限性和危险性。近年来在超声或 CT 引导下用细针穿刺癌结节，吸取癌组织检查癌细胞，阳性者即可确诊，比盲目穿刺提高了

安全性和准确性。

八、剖腹探查 在疑为肝癌的病例，经上述检查仍不能证实或否定，如患者情况许可，应进行剖腹探查以争取早期诊断和手术治疗。

【诊断】 具有典型临床表现的病例不难诊断，但往往已到晚期。因此，对凡有肝病史的中年、尤其是男性患者，如有不明原因的肝区疼痛、消瘦、进行性肝大者，应作 AFP 测定和选作上述其他检查，争取早期诊断。国内资料表明，对高危人群（肝炎史 5 年以上，乙型或丙型肝炎病毒标记阳性，35 岁以上）进行肝癌普查，其检出率是自然人群普查的 34.3 倍。对高危人群检测 AFP 结合超声显像检查每年 1～2 次是发现早期肝癌的基本措施。AFP 持续低浓度增高但转氨酶正常，往往是亚临床肝癌的主要表现（前文已详述）。

【鉴别诊断】 原发性肝癌常需与继发性肝癌、肝硬化、活动性肝病、肝脓肿等鉴别。

一、继发性肝癌 原发于胃肠道、呼吸道、泌尿生殖道、乳房等处的癌灶常转移至肝。这类继发性肝癌与原发性肝癌比较，病情发展较缓慢，症状较轻，AFP 检测除少数原发癌在消化道的病例可呈阳性外，一般为阴性，少数继发性肝癌很难与原发者鉴别，确诊的关键在于病理检查和找到肝外原发癌的证据。

二、肝硬化 原发性肝癌多发生在肝硬化的基础上，二者的鉴别常有困难。若肝硬化病例有明显的肝大、质硬的大结节，或肝萎缩变形而影像检查又发现占位性病变，则肝癌的可能性很大，反复检测 AFP 或 AFP 异质体，密切随访病情，最终能作出正确诊断。

三、活动性肝病（急性肝炎、慢性肝炎） 肝病活动时血清 AFP 往往呈短期升高，提示肝癌的可能性，定期多次随访测定血清 AFP 和 ALT，或联检 AFP 异质体及其他肝癌标志物并进行分析，如：①AFP 和 ALT 动态曲线平行或同步升高，或 ALT 持续增高至正常的数倍，则活动性肝病的可能性大；②二者曲线分离，AFP 升高而 ALT 正常或由高降低，则应多考虑原发性肝癌。

四、肝脓肿 一般有明显炎症的临床表现，肿大的肝脏表面平滑无结节，触痛明显。邻近脓肿的胸腹壁常有水肿、右上腹肌紧张。白细胞计数升高。超声检查可探得肝内液性暗区。但当脓液稠厚，尚未形成液性暗区时，诊断颇为困难，应反复作超声检查，必要时在超声导引下作诊断性穿刺。

五、邻近肝区的肝外肿瘤 腹膜后的软组织肿瘤，来自肾、肾上腺、胰腺、结肠等处的肿瘤也可在上腹部呈现腹块，造成混淆。超声检查有助于区别肿块的部位和性质，AFP 检测应为阴性，鉴别困难时，需剖腹探查方能确诊。

六、肝非癌性占位性病变 肝血管瘤、多囊肝、包虫病等可用 CT、放射性核素血池扫描、MRI 和超声检查帮助诊断，有时需剖腹探查才能确定。

【治疗】 随着诊断技术的进步以及高危人群的普查和重点随访，早期肝癌和小肝癌的检出数和手术根治切除率逐年增加，加上手术方法的改进和多种治疗措施的综合运用，肝癌的治疗效果明显提高。

一、手术治疗 手术切除仍是目前根治原发性肝癌的最好方法，凡有手术指征者均应不失时机争取手术切除。普查发现血清 AFP 浓度持续升高并得到定位诊断者，应

及时进行手术探查。手术适应证为:①诊断明确、估计病变局限于一叶或半肝者;②肝功能代偿良好,凝血酶原时间不低于正常的50%,无明显黄疸、腹水或远处转移者;③心、肺和肾功能良好,能耐受手术者。

严重肝硬化者不能作肝叶切除。肝切除量在肝功能正常患者不超过70%,中度肝硬化者不超过50%,或仅能作右半肝切除。据国内资料,即使是小肝癌根治切除,术后5年复发率也达43.5%,因此术后宜加强综合治疗与随访。近年对小肝癌采取局部切除代替肝叶切除,使多数合并肝硬化者能耐受手术。对术后复发或有转移灶的患者要积极进行再手术,对大肝癌可采用二步切除术。这些措施为提高切除率,延长生存期起了重要作用。

如剖腹探查发现肿瘤已不适于切除,术中可考虑作肝动脉插管进行局部化学药物灌注治疗,效果优于全身治疗;还可考虑作肝血流阻断术(即肝动脉结扎或门静脉分支结扎)以减少肝癌的血液供应,手术结扎肝动脉加插管化疗效果较好,有时可获得缩小肿瘤和延长生命的近期效果,并使部分患者获得第二步手术切除的机会。

此外,对手术不能切除的病例可采用液氮冷冻或激光治疗。前者可使肿瘤细胞在-196℃低温下产生不可逆的凝固性坏死;高功率激光可气化或切割肿瘤组织。两者适用于肿瘤范围不大,或有严重肝硬化而不能耐受半肝切除者。

二、放射治疗 原发性肝癌对放射治疗不甚敏感,而临近肝的器官却易受放射损害,因此过去的治疗效果常不够满意。近年由于定位方法的改进,常用放射能源为^{60}Co和直线加速器,技术上采用局部或半肝移动条野照射,一些病灶较为局限、肝功能较好的早期病例,如能耐受40Gy(4000rad)以上的放射剂量,疗效可显著提高。目前趋向于用放射治疗合并化疗,如同时结合中药或其他支持治疗,效果更好。国内外正试用肝动脉内注射Y-90微球、^{131}I-碘化油或放射性核素标记的单克隆抗体或其他导向物质作导向内放射治疗,疗效必将继续提高。

三、化学抗肿瘤药物治疗 现已证明,除阿霉素(ADM)、顺铂(DDP)、替加氟(FT-207)等少数对肝癌有明确效果的药物外,其他单一药物的全身治疗大多无效。联合应用多种药物作全身治疗也无肯定的疗效。近年开展的肝动脉栓塞化疗(TAE)对肝癌有很好的疗效,可明显提高患者的3年生存率,已成为肝癌非手术疗法中的首选方法。TAE的步骤是经皮穿刺股动脉,在X线透视下将导管插至肝固有动脉或其分支,注射抗肿瘤药和栓塞剂。常用栓塞剂有明胶海绵碎片和碘化油。碘化油能栓塞0.05mm口径血管,甚至可填塞肝血窦,发挥持久的阻断血流的作用。现在多将抗肿瘤药和碘化油混合后注入肝动脉,发挥持久的抗肿瘤作用。一般每4~6周重复TAE一次,经2~5次治疗,许多肝癌明显缩小,可进行手术切除。

经皮穿刺乙醇注射疗法(PEI),是用无水乙醇(酒精)直接注射到肿瘤中,使癌细胞脱水和变性,肿瘤血管凝固栓塞而产生疗效。对较小的肝癌可能有根治效果。

四、中医治疗 多采用辨证施治、攻补兼施的方法,治则为活血化瘀、软坚散结、清热解毒等。中药与化疗、放疗合用时,以扶正、健脾、滋阴为主,可改善症状,调动机体免疫功能,减少副反应,从而提高疗效。

五、生物和免疫治疗 在手术切除或化疗、放疗杀灭大量癌细胞后,应用生物和免

疫治疗可起巩固和增强疗效的作用。国内外现在多用细胞因子和细胞因子激活的细胞进行过继免疫治疗，如用干扰素、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素 2(IL-2)进行治疗。这些都是通过激活体内杀伤细胞起攻击肿瘤细胞的作用。近年来探索的基因治疗为肝癌的治疗提供新的方法。

六、综合治疗 对中期大肝癌进行综合治疗有时可使大肝癌缩小变得可以切除。一般以 TAE 为基础，加上放射治疗和免疫治疗，肿瘤缩小后再手术治疗。

七、并发症的治疗 肝癌结节破裂时，应考虑肝动脉结扎、大网膜包裹填塞、喷洒止血药或紧急肝动脉栓塞等治疗。对不耐受手术的病例，只宜作补液、输血、止痛、止血等对症处理。其他并发症如上消化道出血、肝性脑病、感染等并发症的治疗，可参考有关章节。

【预后】 近 20 多年由于诊断和治疗方法进步，本病患者得到早诊早治的增多，早期肝癌的根治切除率和术后 5 年生存率明显提高。近年无症状、直径小于 4.5cm 的小肝癌切除后的 5 年生存率已高达 69.4%。

下述各点有助于预后的估计：①瘤体小于 5cm，能早期手术者则预后好；②癌肿包膜完整，尚无癌栓形成者预后好；③机体免疫状态良好者预后好；④合并肝硬化或有肝外转移者预后较差；发生消化道出血、肝癌破裂者预后很差；⑤ALT 显著升高者预后差。

【预防】 积极防治病毒性肝炎、肝硬化；注意食物和饮水卫生，做好粮食保管，防霉去毒，保护水源，防止污染是目前应采取的措施。应用病毒性肝炎疫苗(乙型和丙型)预防肝炎，对原发性肝癌的预防也起积极作用。

(刘厚钰)

第十六章　肝性脑病

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)过去称肝性昏迷(hepatic coma),是严重肝病引起的、以代谢紊乱为基础、中枢神经系统功能失调的综合征,其主要临床表现是意识障碍、行为失常和昏迷。门体分流性脑病(porto-systemic encephalopathy, PSE)强调门静脉高压,肝门静脉与腔静脉间有侧支循环存在,从而使大量门静脉血绕过肝流入体循环,是脑病发生的主要机制。亚临床或隐性肝性脑病(subclinical or latent HE)指无明显临床表现和生化异常,仅能用精细的心理智能试验和(或)电生理检测才可作出诊断的肝性脑病。

【病因】 大部分肝性脑病是由各型肝硬化(病毒性肝硬化最多见)引起,也可由改善门静脉高压的门体分流手术引起,如果连亚临床肝性脑病也计算在内,则肝硬化发生肝性脑病者可达70%。小部分肝性脑病见于重症病毒性肝炎、中毒性肝炎和药物性肝病的急性或暴发性肝功能衰竭阶段。更少见的病因有原发性肝癌、妊娠期急性脂肪肝、严重胆道感染等。

肝性脑病特别是门体分流性脑病常有明显的诱因,常见的有上消化道出血、大量排钾利尿、放腹水、高蛋白饮食、催眠镇静药、麻醉药、便秘、尿毒症、外科手术、感染等。

【发病机制】 肝性脑病的发病机制迄今未完全明了。一般认为产生肝性脑病的病理生理基础是肝细胞功能衰竭和门腔静脉之间有手术造成的或自然形成的侧支分流。主要是来自肠道的许多毒性代谢产物,未被肝解毒和清除,经侧支进入体循环,透过血脑屏障而至脑部,引起大脑功能紊乱。血吸虫病性肝纤维化虽有侧支循环,但由于肝功能较好,很少发生肝性脑病。有关肝性脑病发病机制有许多学说,其中以氨中毒理论的研究最多,最确实有据。

一、氨中毒学说　氨代谢紊乱引起的氨中毒是肝性脑病,特别是门体分流性脑病的重要发病机制。

(一) 氨的形成和代谢　血氨主要来自肠道、肾和骨骼肌生成的氨,但胃肠道是氨进入身体的主要门户。正常人胃肠道每日可产氨4g,大部分是由尿素经肠菌的尿素酶分解产生,小部分是食物中的蛋白质被肠菌的氨基酸氧化酶分解产生。氨在肠道的吸收主要是以非离子型氨(NH_3)弥散进入肠粘膜,其吸收率比离子型氨(NH_4^+)高得多。游离的NH_3有毒性,且能透过血脑屏障;NH_4^+呈盐类形式存在,相对无毒,不能透过血脑屏障。NH_3与NH_4^+的互相转化受pH梯度改变的影响。当结肠内pH>6时,NH_3大量弥散入血;pH<6时,则NH_3从血液转至肠腔,随粪排泄。肾产氨是通过谷氨酰胺酶分解谷氨酰胺为氨,亦受肾小管液pH的影响。此外,骨骼肌和心肌在运动时也能产氨。

机体清除血氨的主要途径为：①尿素合成，绝大部分来自肠道的氨在肝中经鸟氨酸代谢环转变为尿素；②脑、肝、肾等组织在三磷腺苷(ATP)的供能条件下，利用和消耗氨以合成谷氨酸和谷氨酰胺(α-酮戊二酸 + $NH_3 \xrightarrow{ATP}$ 谷氨酸，谷氨酸 + $NH_3 \xrightarrow{ATP}$ 谷氨酰胺)；③肾是排泄氨的主要场所，除排出大量尿素外，在排酸的同时，也以 NH_4^+ 的形式排除大量的氨；④血氨过高时可从肺部呼出少量。

(二) 肝性脑病时血氨增高的原因　血氨增高主要是由于生成过多和(或)代谢清除过少。在肝功能衰竭时，肝将氨合成为尿素的能力减退，门体分流存在时，肠道的氨未经肝解毒而直接进入体循环，使血氨增高。许多诱发肝性脑病的因素能影响血氨进入脑组织的量，和(或)改变脑组织对氨的敏感性。

1. 摄入过多的含氮食物(高蛋白饮食)或药物，或上消化道出血(每 100ml 血液约含 20g 蛋白质)时肠内产氨增多。

2. 低钾性碱中毒　进食少、呕吐、腹泻、利尿排钾、放腹水、继发性醛固酮增多症等均可导致低钾血症。低钾血症时，尿排钾量减少而氢离子排出量增多，导致代谢性碱中毒，因而促使 NH_3 透过血脑屏障，进入细胞产生毒害。

3. 低血容量与缺氧　见于上消化道出血、大量放腹水、利尿等情况。休克与缺氧可导致肾前性氮质血症，使血氨增高。脑细胞缺氧可降低脑对氨毒的耐受性。

4. 便秘　使含氨、胺类和其他有毒衍生物与结肠粘膜接触的时间延长，有利于毒物吸收。

5. 感染　增加组织分解代谢从而增加产氨，失水可加重肾前性氮质血症，缺氧和高热增加氨的毒性。此外，肝病患者肠道细菌生长活跃，使肠道产氨增多。

6. 低血糖　葡萄糖是大脑产生能量的重要燃料，低血糖时能量减少，脑内去氨活动停滞，氨的毒性增加。

7. 其他　镇静、催眠药可直接抑制大脑和呼吸中枢，造成缺氧。麻醉和手术增加肝、脑、肾的功能负担。

(三) 氨对中枢神经系统的毒性作用　脑细胞对氨极敏感。一般认为氨对大脑的毒性作用是干扰脑的能量代谢，引起高能磷酸化合物浓度降低。血氨过高可能抑制丙酮酸脱氢酶活性，从而影响乙酰辅酶 A 的生成，干扰脑中三羧酸循环。另一方面，氨在大脑的去毒过程中，氨与 α-酮戊二酸结合成谷氨酸，谷氨酸通过星形细胞中的谷氨酰胺合成酶的作用与氨结合成谷氨酰胺，这些反应需消耗大量的辅酶、ATP、α-酮戊二酸和谷氨酸，并生成大量的谷胺酰胺。谷胺酰胺是一种有机渗透质，合成过多可导致星形细胞肿胀，造成脑水肿。α-酮戊二酸是三羧酸循环中的重要中间产物，缺少时则使大脑细胞的能量供应不足，致不能维持正常功能。谷氨酸是大脑的重要兴奋性神经递质，缺少则大脑抑制增加。氨还可直接干扰神经传导而影响大脑的功能。

二、γ-氨基丁酸/苯二氮䓬(GABA/BZ)复合体学说　GABA 是哺乳动物大脑的主要抑制性神经递质，由肠道细菌产生，在门体分流和肝功能衰竭时，可绕过肝进入体循环。近年在暴发性肝功能衰竭和肝性脑病的动物模型中发现 GABA 血浓度增高，血脑屏障的通透性也增高，大脑突触后神经元的 GABA 受体显著增多。这种受体不仅能与

GABA结合，在受体表面的不同部位也能与巴比妥类和苯二氮䓬类（benzodiazepines，BZ）药物结合，故称为GABA/BZ复合体。上述三者的任何一种与受体结合后，都能促进氯离子传导进入突触后神经元，并引起神经传导抑制，此时用仪器记录的视觉诱发电位（VEP）与半乳糖胺造成的脑病动物模型的VEP相同。肝硬化患者体内存在内源性或天然的BZ样物质。肝性脑病患者的血浆GABA浓度与脑病程度平行。部分患者经BZ受体拮抗剂治疗后，症状有所减轻，VEP恢复正常，证明肝性脑病是由于抑制性GABA/BZ受体增多所致。

三、胺、硫醇和短链脂肪酸的协同毒性作用 甲基硫醇是蛋氨酸在胃肠道内被细菌代谢的产物，甲基硫醇及其衍变的二甲基亚砜，二者均可在实验动物引起意识模糊、定向力丧失、昏睡和昏迷。肝臭可能是甲基硫醇和二甲基二硫化物挥发的气味。在严重肝病患者中，甲基硫醇的血浓度增高，伴脑病者增高更明显。短链脂肪酸（主要是戊酸、己酸和辛酸）是长链脂肪酸被细菌分解后形成的，能诱发实验性肝性脑病，在肝性脑病患者的血浆和脑脊液中也明显增高。

在肝功能衰竭的实验动物中，单独使用胺、硫醇和短链脂肪这三种毒性物质的任何一种，如用量较小，都不足以诱发肝性脑病，如果联合使用，即使剂量不变也能引起脑部症状。为此有学者提出胺、硫醇、短链脂肪酸对中枢神经系统的协同毒性作用，可能在肝性脑病的发病机制中有重要地位。

四、假神经递质学说 神经冲动的传导是通过递质来完成的。神经递质分兴奋和抑制两类，正常时两者保持生理平衡。兴奋性神经递质有儿茶酚胺中的多巴胺和去甲肾上腺素，乙酰胆碱，谷氨酸和门冬氨酸等；抑制性神经递质只在脑内形成。

食物中的芳香族氨基酸，如酪氨酸、苯丙氨酸等，经肠菌脱羟酶的作用分别转变为酪胺和苯乙胺。正常时这两种胺在肝内被单胺氧化酶分解清除，肝功能衰竭时，清除发生障碍，此二种胺可进入脑组织，在脑内经β羟化酶的作用分别形成鲎胺（β-羟酪胺）和苯乙醇胺。后二者的化学结构与正常神经递质去甲肾上腺素相似，因此称为假神经递质。当假神经递质被脑细胞摄取并取代了突触中的正常递质，则神经传导发生障碍，兴奋冲动不能正常地传至大脑皮质而产生异常抑制，出现意识障碍与昏迷。

五、氨基酸代谢不平衡学说 肝硬化失代偿患者血浆芳香族氨基酸（如苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸）增多而支链氨基酸（如缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸）减少。正常人的芳香族氨基酸在肝中代谢分解，肝功能衰竭时分解减少，故血浓度增高。正常时支链氨基酸主要在骨骼肌而不在肝代谢分解，但胰岛素有促使这类氨基酸进入肌肉的作用。肝功能衰竭时由于胰岛素在肝内的灭活作用降低，血浓度升高，因而促使支链氨基酸大量进入肌肉组织，故血浓度降低，最后使支链氨基酸与芳香族氨基酸的克分子比值由正常的3～3.5降至1或更低。上述两组氨基酸是在互相竞争和排斥中通过血脑屏障进入大脑，进入脑中的芳香族氨基酸增多，可进一步形成假神经递质。肝硬化患者由于肝代谢障碍和血浆白蛋白含量减低，致血清游离色氨酸增多，脑中增多的色氨酸可衍生为5-羟色胺，后者是中枢神经某些神经元的抑制性递质，有拮抗去甲肾上腺素的作用，也可能与昏迷有关。精氨酸、谷氨酸与门冬氨酸本身或其衍生物对氨中毒所致的实验性肝性脑病的逆转作用，对肝硬化昏迷患者有催醒作用。

【病理】 急性肝功能衰竭所致的肝性脑病患者的脑部常无明显的解剖异常，但大多有脑水肿，可能是本症的继发性改变。慢性肝性脑病患者可能出现大脑和小脑灰质以及皮质下组织的原浆性星形细胞肥大和增多，形成2型Alzheimer星形细胞，病程较长者则大脑皮质变薄，神经元及神经纤维消失，皮质深部有片状坏死，甚至小脑和基底部也可累及。

【临床表现】 肝性脑病的临床表现往往因原有肝病的性质、肝细胞损害的轻重缓急以及诱因的不同而很不一致。急性肝性脑病常见于暴发性肝炎所致的急性肝功能衰竭，诱因不明显，患者在起病数周内即进入昏迷直至死亡，昏迷前可无前驱症状。慢性肝性脑病多是门体分流性脑病，由于大量门体侧支循环和慢性肝功能衰竭所致，多见于肝硬化患者和(或)门腔分流手术后，以慢性反复发作性木僵与昏迷为突出表现，常有摄入大量蛋白食物、上消化道出血、感染、放腹水、大量排钾利尿等诱因。在肝硬化终末期所见的肝性脑病起病缓慢，昏迷逐步加深，最后死亡。

根据意识障碍程度、神经系统表现和脑电图改变，将肝性脑病自轻微的精神改变到深昏迷分为四期。

一期(前驱期) 轻度性格改变和行为失常，如欣快激动或淡漠少言，衣冠不整或随地便溺。应答尚准确，但吐词不清且较缓慢。可有扑翼(击)样震颤(flapping tremor或asterixis)，亦称肝震颤，即嘱患者两臂平伸，肘关节固定，手掌向背侧伸展，手指分开时，可见到手向外侧偏斜，掌指关节、腕关节、甚至肘与肩关节急促而不规则地扑击样抖动。嘱患者手紧握医生手一分钟，医生能感到患者抖动。脑电图多数正常。此期历时数日或数周，有时症状不明显，易被忽视。

二期(昏迷前期) 以意识错乱、睡眠障碍、行为失常为主。前一期的症状加重。定向力和理解力均减退，对时、地、人的概念混乱，不能完成简单的计算和智力构图(如搭积木、用火柴杆摆五角星等)，言语不清、书写障碍、举止反常也很常见。多有睡眠时间倒错，昼睡夜醒，甚至有幻觉、恐惧、狂躁而被看成一般精神病。此期患者有明显神经体征，如腱反射亢进、肌张力增高、踝阵挛及Babinski征阳性等。此期扑翼样震颤存在，脑电图有特征性异常。患者可出现不随意运动及运动失调。

三期(昏睡期) 以昏睡和精神错乱为主，各种神经体征持续或加重，大部分时间患者呈昏睡状态，但可以唤醒。醒时尚可应答问话，但常有神志不清和幻觉。扑翼样震颤仍可引出。肌张力增加，四肢被动运动常有抵抗力。锥体束征常呈阳性，脑电图有异常波形。

四期(昏迷期) 神志完全丧失，不能唤醒。浅昏迷时，对痛刺激和不适体位尚有反应，腱反射和肌张力仍亢进；由于患者不能合作，扑翼样震颤无法引出。深昏迷时，各种反射消失，肌张力降低，瞳孔常散大，可出现阵发性惊厥、踝阵挛和换气过度。脑电图明显异常。

以上各期的分界不很清楚，前后期临床表现可有重叠，病情发展或经治疗好转时，程度可进级或退级。少数慢性肝性脑病患者由于中枢神经不同部位有器质性损害而出现智能减退、共济失调、锥体束征阳性或癫痫，这些表现可能暂时存在，也有成为永久性的。

亚临床或隐性肝性脑病患者，由于没有任何临床表现而被视为健康人，参加正常的社会活动。在驾驶各种交通工具时，有发生交通事故的危险，因此西方国家近年十分重视。

肝功能损害严重的肝性脑病有明显黄疸、出血倾向和肝臭，易并发各种感染、肝肾综合征和脑水肿等情况，使临床表现更为复杂。

【实验室和其他检查】

一、血氨 正常人空腹静脉血氨为 40～70μg/dl，动脉血氨含量为静脉血氨的 0.5～2 倍。空腹动脉血氨比较稳定可靠。慢性肝性脑病尤其是门体分流性脑病患者多有血氨增高。急性肝功能衰竭所致脑病的血氨多正常。

二、脑电图检查 脑电图不仅有诊断价值，且有一定的预后意义。典型的改变为节律变慢；主要出现普遍性每秒 4～7 次的 θ 波或三相波，有的也出现每秒 1～3 次的 δ 波。

三、诱发电位 是体外可记录的电位，由各种外部刺激经感觉器传入大脑神经元网络后产生的同步放电反应。根据刺激的不同，可分为视觉诱发电位(VEP)、听觉诱发电位(AEP)和躯体感觉诱发电位(SEP)。诱发电位检查可用于亚临床或临床肝性脑病的诊断。目前研究指出 VEP、AEP 检查在不同人、不同时期变化太大，缺乏特异性和敏感性，不如简单的心理智能测验，但 SEP 诊断亚临床肝性脑病价值较大。

四、心理智能测验 目前认为心理智能测验对于诊断早期肝性脑病包括亚临床肝性脑病最有用。常规使用的是数字连接试验和符号数字试验，其结果容易计量，便于随访。

【诊断和鉴别诊断】 肝性脑病的主要诊断依据为：①严重肝病(或)广泛门体侧支循环；②精神紊乱、昏睡或昏迷；③肝性脑病的诱因；④明显肝功能损害或血氨增高。扑翼(击)样震颤和典型的脑电图改变有重要参考价值。

对肝硬化患者进行常规的心理智能测验可发现亚临床肝性脑病。

以精神症状为惟一突出表现的肝性脑病易被误诊为精神病，因此凡遇精神错乱患者，应警惕肝性脑病的可能性。肝性脑病还应与可引起昏迷的其他疾病，如糖尿病、低血糖、尿毒症、脑血管意外、脑部感染和镇静剂过量等相鉴别。进一步追问肝病病史，检查肝脾大小、肝功能、血氨、脑电图等将有助于诊断与鉴别诊断。

【治疗】 肝性脑病尚无特效疗法，治疗应采取综合措施。

一、消除诱因 某些因素可诱发或加重肝性脑病。肝硬化时，药物在体内半衰期延长，如使用麻醉、镇痛、催眠、镇静等类药物，可出现昏睡，直至昏迷。当患者狂躁不安或有抽搐时，禁用吗啡及其衍生物、副醛、水合氯醛、哌替啶(度冷丁)及速效巴比妥类，可减量使用(常量的 1/2 或 1/3)地西泮(安定)、东莨菪碱，并减少给药次数。异丙嗪(非那根)、氯苯那敏(扑尔敏)等抗组胺药有时可作镇静药代用。必须及时控制感染和上消化道出血，避免快速和大量的排钾利尿和放腹水。注意纠正水、电解质和酸碱平衡失调。

二、减少肠内毒物的生成和吸收

(一) 饮食 开始数日内禁食蛋白质。每日供给热量 5.0～6.7kJ 和足量维生素，

以碳水化合物为主要食物，昏迷不能进食者可经鼻胃管供食。脂肪可延缓胃的排空宜少用。鼻饲液最好用25%的蔗糖或葡萄糖溶液，每毫升产热量4.2J。每日可加进3～6g必需氨基酸。胃不能排空时应停鼻饲，改用深静脉插管滴注25%葡萄糖溶液维持营养。在大量输注葡萄糖的过程中，必须警惕低钾血症、心力衰竭和脑水肿。神志清楚后，可逐步增加蛋白质至40～60g/d。植物蛋白最好。植物蛋白含蛋氨酸、芳香族氨基酸较少，含支链氨基酸较多，且能增加粪氮排泄。此外，植物蛋白含非吸收性纤维，被肠菌酵解产酸有利于氨的排除，且有利通便，故适用于肝性脑病患者。

（二）灌肠或导泻　清除肠内积食、积血或其他含氮物质，可用生理盐水或弱酸性溶液（如稀醋酸液）灌肠，或口服或鼻饲33%硫酸镁30～60ml导泻。对急性门体分流性脑病昏迷患者用66.7%乳果糖500ml灌肠作为首选治疗特别有用。

（三）抑制细菌生长　口服新霉素2～4g/d或选服巴龙霉素、去甲万古霉素、利福昔明（rifaximin）均有良效。长期服新霉素的患者中少数出现听力或肾功能减损，故服用新霉素不宜超过一个月。口服甲硝唑0.2g，4次/日，疗效和新霉素相同，适用于肾功能不良者。

乳果糖（lactulose）口服后在结肠中被细菌分解为乳酸和醋酸，使肠腔呈酸性，从而减少氨的形成和吸收。对忌用新霉素或需长期治疗的患者，乳果糖或乳梨醇（lactitol，beta-galactosidosorbitol）为首选药物。乳果糖的剂量为30～60g/d，分3次口服，从小剂量开始，以调节到每日排粪2～3次，粪pH5～6为宜。副作用为饱胀、腹绞痛、恶心、呕吐等。乳梨醇是和乳果糖类似的双糖，制成结晶、片剂或糖浆剂，易保存，代谢方式和疗效与乳果糖相同，剂量为30～45g/d，分3次口服。近年发现乳糖在乳糖酶缺乏人群的结肠中，经细菌发酵产酸后也降低粪便pH，减少氨含量，用以治疗肝性脑病，效果和乳果糖一样，且价格较便宜。

三、促进有毒物质的代谢清除，纠正氨基酸代谢的紊乱

（一）降氨药物　①谷氨酸钾（每支6.3g/20ml，含钾34mmol）和谷氨酸钠（每支5.75g/20ml，含钠34mmol），每次用4支，加入葡萄糖液中静脉滴注，1～2次/日。谷氨酸钾、钠比例视血清钾、钠浓度和病情而定，尿少时少用钾剂，明显腹水和水肿时慎用钠剂。②精氨酸10～20g加入葡萄糖液中静滴1次/日，此药可促进尿素合成，药呈酸性，适用于血pH偏高的患者。降氨药对慢性反复发作的门体分流性脑病的疗效较好，对重症肝炎所致的急性肝性脑病无效。③苯甲酸钠可与肠内残余氮质如甘氨酸或谷氨酰胺结合，形成马尿酸，经肾排出，因而降低血氨。治疗急性门体分流性脑病的效果与乳果糖相当。剂量为每次口服5g，2次/日。④苯乙酸与肠内谷氨酰胺结合，形成无毒的苯乙酰谷氨酰胺经肾排泄，也能降低血氨浓度。⑤鸟氨酸-α-酮戊二酸和鸟氨酸门冬氨酸均有显著的降氨作用，已受到重视。鸟氨酸门冬氨酸的剂量为20g/d。

（二）支链氨基酸　口服或静脉输注以支链氨基酸为主的氨基酸混合液，在理论上可纠正氨基酸代谢的不平衡，抑制大脑中假神经递质的形成，但对门体分流性脑病的疗效尚有争议。对于不能耐受蛋白食物者，摄入足量富含支链氨基酸的混合液对恢复患者的正氮平衡是有效和安全的。

（三）GABA/BZ复合受体拮抗药　GABA受体的拮抗剂已有荷包牡丹碱（bicu-

culline),BZ 受体的拮抗剂为氟马西尼(flumazenil)。氟马西尼剂量为 1～2mg 静脉注射,可迅速改善肝性脑病的症状,如昏睡、昏迷等,但时间很短,通常少于 4 小时。荷包牡丹碱因副作用大,不能用于临床。

(四) 人工肝　用活性炭、树脂等进行血液灌流或用聚丙烯腈进行血液透析可清除血氨和其他毒性物质,对于急、慢性肝性脑病有一定疗效。

四、肝移植　正位肝移植是治疗各种终末期肝病的有效方法,各种顽固、严重的肝性脑病在肝移植术后能得到显著的改善。

五、其他对症治疗

1. 纠正水、电解质和酸碱平衡失调　每日入液总量以不超过 2500ml 为宜。肝硬化腹水患者的入液量应加控制(一般约为尿量加 1000ml),以免血液稀释、血钠过低而加重昏迷。及时纠正缺钾和碱中毒,缺钾者补充氯化钾;碱中毒者可用精氨酸溶液静脉滴注。

2. 保护脑细胞功能　用冰帽降低颅内温度,以减少能量消耗,保护脑细胞功能。

3. 保持呼吸道通畅　深昏迷者,应作气管切开排痰给氧。

4. 防治脑水肿　静脉滴注高渗葡萄糖、甘露醇等脱水剂以防治脑水肿。

【预后】　诱因明确且容易消除者(例如出血、缺钾等)的预后较好。肝功能较好,分流手术后由于进食高蛋白而引起门体分流性脑病者预后较好。有腹水、黄疸、出血倾向的患者提示肝功能很差,其预后也差。暴发性肝功能衰竭所致的肝性脑病预后最差。

【预防】　积极防治肝病。肝病患者应避免一切诱发肝性脑病的因素。严密观察肝病患者,及时发现肝性脑病的前驱期和昏迷前期的表现并进行适当治疗。

(刘厚钰)

第十七章　胰　腺　炎

第一节　急性胰腺炎

急性胰腺炎(acute pancreatitis)是胰酶在胰腺内被激活后引起胰腺组织自身消化的化学性炎症。临床以急性上腹痛、恶心、呕吐、发热、血与尿淀粉酶增高为特点。病变轻重不等,轻者以胰腺水肿为主,病情有自限性,数日后可完全恢复,预后良好。少数病情严重,胰腺出血坏死,伴腹膜炎、休克等各种并发症,病死率高。

【病因和发病机制】 引起急性胰腺炎的病因较多,存在地区差异。常见的病因有胆道疾病、大量饮酒和暴饮暴食。

一、胆道疾病 急性胰腺炎常伴有胆道系统疾病包括胆石症、胆道感染或胆道蛔虫等。胆道疾病是急性胰腺炎最常见的病因。急性胰腺炎与胆道疾病关系密切,过去多用共同通道假说来解释。解剖上大约有80%的胰管与胆总管汇合成共同通道开口于十二指肠壶腹部,但如何通过共同通道引起胰腺炎还不清楚。下列因素可能与胆源性胰腺炎有关:①胆石、蛔虫、胆道感染致壶腹部狭窄或(和)Oddi括约肌痉挛,胆道内压力超过胰管内压力(正常胰管内压高于胆管内压),造成胆汁逆流入胰管,胆盐改变胰管粘膜的完整性,使消化酶易于进入胰实质,引起急性胰腺炎。②胆石移行中损伤胆总管、壶腹部或胆道炎症引起暂时性Oddi括约肌松弛,使富含肠激酶的十二指肠液反流入胰管,激活胰酶,引起急性胰腺炎。③胆道炎症时细菌毒素、游离胆酸、非结合胆红素、溶血磷脂酰胆碱等,也可能通过胆胰间淋巴管交通支扩散到胰腺,激活胰酶,引起急性胰腺炎。

二、胰管阻塞 胰管结石或蛔虫、胰管狭窄、肿瘤等均可引起胰管阻塞,当胰液分泌旺盛时胰管内压增高,使胰管小分支和胰腺泡破裂,胰液与消化酶渗入间质,引起急性胰腺炎。少数胰腺分离(系胰腺胚胎发育异常)时主胰管和副胰管分流且引流不畅,也可能与急性胰腺炎有关。

三、大量饮酒和暴饮暴食 乙醇可致胰外分泌增加,且大量饮酒刺激Oddi括约肌痉挛、十二指肠乳头水肿,胰液排出受阻,使胰管内压增加,排出受阻,引起急性胰腺炎。慢性酒癖者常有胰液蛋白沉淀、形成蛋白栓堵塞胰管,致胰液流出不畅。暴饮暴食使短时间内大量食糜进入十二指肠,刺激乳头水肿,Oddi括约肌痉挛,同时引起大量胰液分泌。

四、手术与创伤 腹腔手术,特别是胰胆或胃手术,腹部钝挫伤,可直接或间接损伤胰组织与血液循环供应引起胰腺炎。ERCP检查后,可因重复注射造影剂或注射压力过高,产生胰腺炎。

五、内分泌与代谢障碍 任何引起高钙血症的原因,如甲状旁腺肿瘤、维生素D

过多等，均可产生胰管钙化，增加胰液分泌和促进胰蛋白酶原激活。家族性高脂血症可使胰液内脂质沉着。妊娠、糖尿病昏迷和尿毒症也偶可发生急性胰腺炎。

六、感染 急性胰腺炎继发于急性传染性疾病者多数较轻，随感染痊愈而自行消退，如急性流行性腮腺炎、传染性单核细胞增多症、柯萨奇病毒、Echo病毒和肺炎衣原体感染等。同时可伴有特异性抗体浓度升高。沙门菌或链球菌败血症时可出现胰腺炎。

七、药物 已知应用某些药物如噻嗪类利尿剂、硫唑嘌呤、糖皮质激素、四环素、磺胺类等可能损伤胰腺组织，使胰液分泌或粘稠度增加，引起急性胰腺炎。

八、其他 少见因素有十二指肠球后穿透性溃疡、邻近乳头的十二指肠憩室炎、输入袢综合征、肾或心脏移植术后、血管性疾病及遗传因素等。尽管胰腺炎病因很多，多数可找到致病因素，但仍有8%～25%的急性胰腺炎病因不明。

上述各种病因可分别或同时引起胰腺分泌过度旺盛、胰液排泄障碍、胰腺血液循环紊乱与生理性胰蛋白酶抑制物质减少等发病基础，虽然致病途径不同，但具有相同的病理生理过程，包括一系列胰腺消化酶激活所致的胰腺自身消化。正常胰腺分泌的消化酶有两种形式：一种是有生物活性的酶如淀粉酶、脂肪酶和核糖核酸酶等；另一种是以前体或酶原形式存在的无活性的酶，如胰蛋白酶原、糜蛋白酶原、前磷脂酶、前弹性蛋白酶、激肽释放酶原和前羟肽酶等。正常情况下，胰液进入十二指肠后，在肠激酶作用下，首先激活胰蛋白酶原，形成胰蛋白酶，胰蛋白酶启动各种酶原活化的级联，使各种胰消化酶原被激活，对食物进行消化。在正常情况下，胰腺血液循环充沛，合成的胰酶是无活性的酶原，酶原颗粒与细胞质是隔离的，胰腺腺泡的胰管内含有胰蛋白酶抑制物质，使胰腺分泌的各种酶原进入十二指肠前，不致被激活，这是胰腺避免自身性消化的生理性防御机制。

胰腺在各种病因作用下，其自身防御机制中某些环节破坏后，才会发生胰腺自身消化的连锁反应。其中起主要作用的活化酶有磷脂酶A、激肽释放酶或胰舒血管素、弹性蛋白酶和脂肪酶。磷脂酶A_2在小量胆酸参与下分解细胞膜的磷脂，产生溶血磷脂酰胆碱和溶血脑磷脂，其细胞毒作用引起胰实质凝固性坏死和脂肪组织坏死及溶血。激肽释放酶可使激肽酶原变为缓激肽和胰激肽，使血管舒张和通透性增加，引起水肿和休克。弹性蛋白酶可溶解血管弹性纤维引起出血和血栓形成。脂肪酶参与胰腺及周围脂肪坏死和液化作用。上述消化酶共同作用，造成胰腺实质及邻近组织的病变，细胞的损伤和坏死又促使消化酶释出，形成恶性循环。消化酶和坏死组织液又可通过血液循环和淋巴管途径，输送到全身，引起多脏器损害，成为急性胰腺炎的多种并发症和致死原因。

近年的研究揭示急性胰腺炎时，胰腺组织的损伤过程中一系列炎性介质，如氧自由基、血小板活化因子、前列腺素、白细胞三烯等起着重要介导作用，这些炎性介质和血管活性物质如一氧化氮(NO)、血栓素(TXA_2)等还导致胰腺血液循环障碍，导致急性胰腺炎发生和发展。

【病理】 急性胰腺炎的病理变化一般分为两型。

一、水肿型(间质型) 大体上见胰腺肿大、水肿、分叶模糊，质脆，病变累及部分或

整个胰腺、胰腺周围有少量脂肪坏死。组织学检查见间质水肿、充血和炎症细胞浸润，可见散在点状脂肪坏死，无明显胰实质坏死和出血。

二、出血坏死型 大体上表现为红褐色或灰褐色，并有新鲜出血区，分叶结构消失。有较大范围的脂肪坏死灶和钙化斑，包括胰腺内及胰腺周围、大网膜、肠系膜等处。病程稍长者可并发脓肿、假性囊肿或瘘管形成。显微镜下胰腺组织的坏死主要为凝固性坏死，细胞结构消失。坏死灶周围有炎性细胞浸润包绕。常见静脉炎、淋巴管炎、血栓形成及出血坏死。

由于胰液外溢和血管损害，部分病例可有化学性腹水、胸水和心包积液，并易继发细菌感染。发生急性呼吸窘迫综合征时，肺水肿、肺出血和肺透明膜形成。并可见肾小球病变、肾小管坏死、脂肪栓塞和弥散性血管内凝血等病理变化。

【临床表现】 急性胰腺炎常在饱食、脂餐或饮酒后发生。部分患者无诱因可查。其临床表现和病情轻重取决于病因、病理类型和诊治是否及时。

一、症状

（一）腹痛 为本病的主要表现和首发症状，突然起病，常在饮酒和饱餐后发生，程度轻重不一，可为钝痛、刀割样痛、钻痛或绞痛，呈持续性，可有阵发性加剧，可向腰背部呈带状放射，取弯腰抱膝位可减轻疼痛，不能为一般胃肠解痉药缓解，进食可加剧。疼痛部位多在中上腹。水肿型腹痛3～5天即缓解。出血坏死型病情发展较快，腹部剧痛延续较长，由于渗液扩散，可引起全腹痛。极少数患者可无腹痛或腹痛极轻微。腹痛的机制主要是：①胰腺的急性水肿，炎症刺激和牵拉其包膜上的神经末梢；②胰腺的炎性渗出液和胰液外溢刺激腹膜和腹膜后组织；③胰腺炎症累及肠道，肠充气，肠麻痹；④胰管阻塞或伴胆囊炎、胆石症引起疼痛。

（二）恶心、呕吐及腹胀 多在起病后出现恶心、呕吐，有时颇频繁，吐出食物和胆汁，呕吐后腹痛并不减轻。同时有腹胀，甚至出现麻痹性肠梗阻。酒精性胰腺炎患者的呕吐常在腹痛时出现，胆源性胰腺炎患者的呕吐常在腹痛后发生。

（三）发热 多数患者有中度以上发热，持续3～5天。持续发热一周以上不退或逐日升高、白细胞升高应怀疑有继发感染，如胰腺脓肿或胆道感染等。

（四）低血压或休克 仅见于出血坏死型胰腺炎，有极少数休克可突然发生，甚至发生猝死。亦可逐渐出现，或在有并发症时发生。主要原因为有效血容量不足，缓激肽类致周围血管扩张，胰腺坏死释放心肌抑制因子使心肌收缩不良，并发感染或消化道出血。

（五）水电解质及酸碱平衡紊乱 多有轻重不等的脱水，呕吐频繁可有代谢性碱中毒。重症者尚有明显脱水与代谢性酸中毒，伴血钾、血镁、血钙降低。

（六）其他 如急性呼吸衰竭或急性呼吸窘迫综合征，患者突然发生进行性呼吸窘迫，过度换气、发绀、焦虑、出汗等，常规氧疗法不能缓解；急性肾衰竭；心力衰竭与心律失常；胰性脑病表现为精神异常、定向力缺乏、精神混乱，伴有幻想、幻觉、躁狂状态等。

二、体征 急性水肿型胰腺炎患者腹部体征较轻，多数有上腹压痛，但常与主诉腹痛程度不相符，可有腹胀和肠鸣音减少，无肌紧张和反跳痛。急性出血坏死型患者出现急性腹膜炎体征，腹肌紧张，全腹显著压痛和反跳痛。伴麻痹性肠梗阻而有明显腹胀

者，肠鸣音弱或消失。可出现腹水征，腹水多呈血性，其中淀粉酶明显增高。少数患者因胰酶、坏死组织及出血沿腹膜间隙与肌层渗入腹壁下，致两侧胁腹部皮肤呈暗灰蓝色，称 Grey-Turner 征；可致脐周围皮肤青紫，称 Gullen 征。起病后 2～4 周发生胰腺及周围脓肿或假囊肿时，上腹可能触及肿块。在胆总管或壶腹部结石、胰头炎性水肿压迫胆总管时，可出现黄疸。后期出现黄疸应考虑并发胰腺脓肿或假囊肿压迫胆总管或由于肝细胞损害所致。患者因低血钙引起手足搐搦者，为预后不佳表现，系大量脂肪组织坏死分解出的脂肪酸与钙结合合成脂肪酸钙，大量消耗钙所致，与胰腺炎时胰升糖素释放而刺激甲状腺分泌降钙素也有关。

【并发症】

一、局部并发症 出血坏死型胰腺炎起病 2～3 周后，因胰腺及胰周坏死继发感染而形成脓肿，此时高热、腹痛、出现上腹肿块和中毒症状。假性囊肿常在病后 3～4 周形成，系由胰液和液化的坏死组织在胰腺内或其周围包裹所致。多位于胰体尾部，大小几毫米至几十厘米，可压迫邻近组织引起相应症状。囊壁无上皮，仅见坏死肉芽和纤维组织，囊肿穿破可致胰源性腹水。

二、全身并发症

（一）消化道出血 上消化道出血多由于应激性溃疡或粘膜糜烂所致，下消化道出血，可由胰腺坏死穿透横结肠所致。

（二）败血症及真菌感染 因机体防御功能失调，局部感染扩散，引起败血症，早期以革兰阴性杆菌为主，后期常为混合菌，且败血症常与胰腺脓肿同时存在。严重病例机体的抵抗力极低，加上大量使用抗生素，极易产生真菌感染。

三、多器官功能衰竭 出血坏死型胰腺炎的死因中，多与并发多器官功能衰竭有关，如并发急性肾衰竭、急性呼吸窘迫综合征、心力衰竭、消化道出血、胰性脑病、弥散性血管内凝血、肺炎、败血症、血栓性静脉炎、皮下及骨髓脂肪坏死等。

四、慢性胰腺炎和糖尿病

【实验室和其他检查】

一、白细胞计数 多有白细胞增多及中性粒细胞核左移。

二、淀粉酶测定 血清淀粉酶在起病后 6～12 小时开始升高，48 小时开始下降，持续 3～5 天。血清淀粉酶超过正常值 5 倍即可确诊为本病。淀粉酶的高低不一定反映病情轻重，出血坏死型胰腺炎淀粉酶值可正常或低于正常。其他急腹症如消化性溃疡穿孔、胆石症、胆囊炎、肠梗阻等都可有血清淀粉酶升高，但一般不超过正常值 2 倍。

尿淀粉酶升高较晚，在发病后 12～14 小时开始升高，下降较慢，持续 1～2 周。但尿淀粉酶值受患者尿量的影响。

胰源性腹水和胸水中的淀粉酶值亦明显增高。

正常人血中以唾液淀粉酶为主，胰腺炎时升高的淀粉酶主要为胰型，目前临床所用快速试纸法将血中的唾液淀粉酶抑制，所测为胰型淀粉酶，诊断特异性更大。

三、淀粉酶、内生肌酐清除率比值（Cam/Ccr%） 急性胰腺炎时，可能由于血管活性物质增加使肾小球的通透性增加，肾对淀粉酶清除增加而对肌酐清除未变。Cam/Ccr 的正常值为 1%～4%，胰腺炎时可增加 3 倍，而其他原因所致的高血清淀粉酶症则

正常或低于正常。但糖尿病酮症、烧伤、肾功能不全时可升高。计算方法为：

$$Cam/Ccr\% = \frac{尿淀粉酶(Somogyi)}{血淀粉酶(Somagyi)} \times \frac{血肌酐}{尿肌酐} \times 100\%$$

四、血清脂肪酶测定 血清脂肪酶常在病后 24～72 小时开始上升，升高超过 1.5U(Cherry-Crandall)，持续 7～10 天，对病后就诊较晚的急性胰腺炎患者有诊断价值，且特异性也较高。

五、血清正铁血白蛋白 当腹腔内出血时，红细胞破坏释放血红素，经脂肪酸和弹力蛋白酶作用，能变为正铁血红素，后者与白蛋白结合成正铁血白蛋白。在重症胰腺炎起病 72 小时内常为阳性，有助于判断急性胰腺炎的病情和预后。

六、生化检查 暂时性血糖升高常见，可能与胰岛素释放减少和胰升糖素释放增加有关。持久的空腹血糖高于 10mmol/L 反映胰腺坏死，表示预后严重。高胆红素血症可见于少数患者，多于发病后 4～7 天恢复正常。血清 AST、LDH 可增加。血清白蛋白降低，病死率也高。暂时性低钙血症常见于急性胰腺炎，低血钙程度与临床严重程度平行，血钙低于 1.75mmol/L 以下见于出血坏死型胰腺炎。急性胰腺炎时可出现高甘油三酯血症，这种情况可能是病因或是后果，后者在急性期过后可恢复正常。若有低氧血症，PaO_2低于 60mmHg，则需注意急性呼吸窘迫综合征。

七、X 线腹部平片 可排除其他急腹症，如内脏穿孔等。“哨兵攀”和“结肠切割征”为胰腺炎的间接指征。弥漫性模糊影、腰大肌边缘不清，提示存在腹水。可发现肠麻痹或麻痹性肠梗阻征。

八、腹部 B 超与 CT 显像 B 超对胰腺肿大、脓肿及假性囊肿有诊断意义，亦可了解胆囊、胆道情况。CT 对急性胰腺炎的严重程度，附近器官是否累及，可提供详细资料。对鉴别水肿型和出血坏死型，CT 亦有较大价值，水肿型时可见胰腺非特异性增大和增厚，胰周围边缘不规则；出血坏死型可见肾周围区消失，网膜囊和网膜脂肪变性，密度增加，胸腹膜腔积液，在静脉注入造影剂后，密度减低区域改变不明显。

【诊断和鉴别诊断】 根据典型的临床表现和实验室检查，常可作出诊断。水肿型患者有剧烈而持续的上腹部疼痛，恶心，呕吐，轻度发热，上腹部压痛，但无腹肌紧张，同时有血清和(或)尿淀粉酶显著升高及 Cam/Ccr% 比值增高，据此可以诊断。出血坏死型患者早期诊断不无困难，有以下表现应当拟诊：①全腹剧痛及出现腹肌强直、腹膜刺激征时；②烦躁不安、四肢厥冷、皮肤呈斑点状等休克症状时；③血钙显著下降到 2mmol/L 以下；④腹腔诊断性穿刺有高淀粉酶活性的腹水；⑤与病情不相适应的血尿淀粉酶突然下降；⑥肠鸣音显著降低、肠胀气等麻痹性肠梗阻；⑦Grey-Turner 征或 Cullen 征；⑧正铁血白蛋白阳性；⑨肢体出现脂肪坏死；⑩消化道大量出血；⑪低氧血症；⑫白细胞＞18×10^9/L 及血尿素氮＞14.3mmol，血糖＞11.2mmol/L(无糖尿病史)。

鉴别诊断主要包括下列疾病：

一、消化性溃疡急性穿孔 有较典型的溃疡病史，腹痛突然加剧，腹肌紧张，肝浊音界消失，X 线透视见膈下有游离气体等可资鉴别。

二、胆石症和急性胆囊炎 常有胆绞痛史，疼痛位于右上腹，常放射到右肩部，Murphy 征阳性，血及尿淀粉酶轻度升高。B 超及 X 线胆道造影可明确诊断。

三、急性肠梗阻 腹痛为阵发性，腹胀，呕吐，肠鸣音亢进，有气过水声，无排气，可见肠形。腹部X线可见液气平面。

四、心肌梗死 有冠心病史，突然发病，有时疼痛限于上腹部。心电图显示心肌梗死图像，血清心肌酶学升高。血、尿淀粉酶正常。

【治疗】 大多数急性水肿型胰腺炎经3～5天积极治疗常可治愈。出血坏死型胰腺炎必须采取综合性措施、积极抢救治疗。

一、内科治疗

（一）监护 密切观察体温、呼吸、脉搏、血压和尿量；动态进行腹部检查，了解有无腹肌紧张、压痛程度及范围、腹水；检查白细胞计数、血和尿淀粉酶值、电解质与血气情况变化，需要时急诊作胸腹部X线、CT或超声检查。

（二）维持水、电解质平衡，保持血容量 应积极补充体液及电解质（钾、钠、钙、镁离子等），维持有效血容量。重型患者常有休克，应给予白蛋白、鲜血及血浆代用品。并应早期给予营养支持治疗。

（三）解痉镇痛 阿托品或山莨菪碱（654-2）肌注，2～3次/日。疼痛剧烈者可同时加用哌替啶（50～100mg）。吲哚美辛可镇痛退热，亦可同时或早期应用前列腺素改善胰腺微血管通透性。

（四）减少胰腺外分泌 可采用：①禁食及胃肠减压以减少胃酸与食物刺激胰液分泌，并减轻呕吐和腹胀；②抗胆碱药，如阿托品、山莨菪碱等，疗效有争议，对肠麻痹者尤不宜用；③H_2受体拮抗剂或质子泵抑制剂静脉给药，抑制胃酸分泌，还可预防应激性溃疡的发生；④胰升糖素、降钙素和生长抑素能抑制胰液分泌。以生长抑素类似物奥曲肽（octreotide）疗效较好，它能抑制各种因素引起的胰酶分泌，抑制胰酶合成，降低Oddi括约肌痉挛，减轻腹痛，减少局部并发症，缩短住院时间。首剂100μg静脉注射，以后每小时用250μg持续静脉滴注，持续3～7天，并应尽早应用。

（五）抗菌药物 水肿型胰腺炎以化学性炎症为主，抗菌药物并非必要，但因多数急性胰腺炎与胆道疾病有关，故多应用抗菌药物。出血坏死型患者常有胰腺坏死组织继发感染或合并胆道系统感染，应及时、合理给予抗菌药物：①氧氟沙星，每次200～400mg，2～3次/日，口服；静脉给药400mg/d；②环丙沙星，每次250～500mg，2～3次/日，口服；静脉给药400mg/d；③克林霉素（氯洁霉素），0.6g/d，静滴；④亚胺培南-西拉司丁钠（imipenem），对革兰阳性、阴性菌及厌氧菌均有效，1.0g/d，静滴；⑤头孢噻肟钠、头孢唑肟、哌拉西林钠可作为二线药物选用。并应联合应用甲硝唑或替硝唑，两者对各种厌氧菌均有强大杀菌作用。

（六）抑制胰酶活性 适用于出血坏死型胰腺炎的早期，如抑肽酶（aprotinin）可抗胰血管舒缓素，使缓激肽原不能变为缓激肽，尚可抑制蛋白酶、糜蛋白酶和血清素，20万～50万U/d，分2次溶于葡萄糖液静脉滴注；Iniprol有抗弹性纤维酶的作用，每次2万～4万U，静脉点滴。可产生抗体，有过敏可能。氟尿嘧啶可抑制DNA和RNA合成，减少胰液分泌，对磷脂酶A和胰蛋白酶有抑制作用，每日500mg，加入5%葡萄糖液500ml中静滴。叶绿素a（chlorophyll a）在体内代谢后产生的叶绿酸对蛋白酶有强烈抑制作用，每日20～30mg静脉点滴。加贝酯（Foy）可抑制蛋白酶、血管舒缓素、凝血酶

原、弹力纤维酶等，根据病情，开始每日 100～300mg 溶于 500～1500ml 葡萄糖盐水，以 2.5mg/(kg.h)速度静滴。2～3 日后病情好转，可逐渐减量。

（七）腹膜透析　适用于出血坏死型胰腺炎伴腹腔内大量渗液者，或伴急性肾衰竭者，透析可将腹腔内大量有毒性作用的酶、肽类连同渗液一起排出体外。早期进行效果较好。

（八）处理多器官功能衰竭　如急性呼吸窘迫综合征的呼吸监护和治疗，高血糖或糖尿病时的胰岛素治疗等相关措施。

二、内镜下 Oddi 括约肌切开术(EST)　对胆源性胰腺炎，可用于胆道紧急减压、引流和去除胆石梗阻，作为一种非手术疗法，起到治疗和预防胰腺炎发展的作用，适用于老年人不宜手术者，需由内镜专家施行。

三、中医中药　对急性胰腺炎效果良好。主要有：柴胡、黄连、黄芩、积实、厚朴、木香、白芍、芒硝、大黄(后下)等，随症加减。

四、外科治疗　手术适应证有：①诊断未明确与其他急腹症如胃肠穿孔难于鉴别时；②出血坏死型胰腺炎经内科治疗无效；③胰腺炎并发脓肿、假囊肿、弥漫性腹膜炎、肠麻痹坏死时；④胆源性胰腺炎处于急性状态，需外科手术解除梗阻时。

【预后】　急性胰腺炎的病程经过及预后取决于病变程度以及有无并发症。水肿型常在一周内恢复，不留后遗症；出血坏死型病情重而凶险，预后差，病死率在 50%左右。经积极抢救后幸免于死者多遗留不同程度的胰功能不全，极少数演变为慢性胰腺炎。影响预后的因素包括：年龄大、低血压、低白蛋白、低氧血症、低血钙及各种并发症。

【预防】　积极治疗胆道疾病、戒酒及避免暴饮暴食。

第二节　慢性胰腺炎

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis)是指胰实质的反复性或持续性炎症，胰腺体有部分或广泛纤维化或钙化，腺泡萎缩，胰导管内结石形成，假囊肿形成，有不同程度的胰腺外、内分泌功能障碍。临床表现为消化不良症状、腹痛、腹部包块、腹泻、消瘦、黄疸、糖尿病等。

慢性胰腺炎无规律性的分布于世界各地区。其发病率尚无很完整确切的资料。我国对慢性胰腺炎的发病率报道很少，但较欧美国家和日本为低，可能与我国酒精中毒者较少有关。随着近年来对本病认识的加深，检查手段的增多和诊断水平的提高，发现的病例明显增多。慢性胰腺炎多见于中老年人，以 40～60 岁多见。我国北京某大医院统计男女之比为 2.7∶1，诊断时平均年龄为 50 岁，与欧洲情况相似。

【病因和发病机制】　欧美国家的慢性胰腺炎中 3/4 与长期(10 年以上)嗜酒有关。酒精直接和间接引起胰液粘稠、蛋白质沉淀、胰管梗阻和结石形成，损伤胰腺实质，发生炎症和纤维化。在我国以胆道疾病(结石、炎症、蛔虫)的长期存在为主要原因，炎症感染或结石引起胆总管开口部或胰胆管交界处狭窄或梗阻，使胰管胰液流出受阻，胰管内压力增高，导致胰腺腺泡、胰腺小导管破裂，损伤胰腺组织及胰管系统。胆道疾病引起的慢性胰腺炎的病变主要在胰头部，胰头部增大，纤维化，引起胰腺钙化少见，但合并阻

塞性黄疸的较多见，腹痛常在中上腹或右上腹，为我国慢性胰腺炎的特点。急性胰腺炎、胰腺外伤和胰腺分裂也与慢性胰腺炎有关。代谢障碍如高钙血症、高脂血症、遗传因素、免疫疾病也可发生慢性胰腺炎，热带地区重度营养不良，也与慢性胰腺炎有直接关系。还有少数原因不明的特发性慢性胰腺炎。

【病理】 慢性胰腺炎的病变程度和范围可有较大不同。胰腺变硬，表面苍白呈不规则结节状。腺泡萎缩，有弥漫性纤维化或钙化。腺管有多发性狭窄和囊状扩张，管内有结石或钙化。腺管阻塞发生局灶性水肿、炎症和坏死，也可合并假性囊肿。胰岛亦可萎缩。慢性胰腺炎按病理形态、病因、临床表现等各有不同的分类方法。临床常分为慢性复发性胰腺炎与慢性无痛性胰腺炎，前者是指慢性胰腺炎呈反复急性型的发作，具有上腹痛的特点，反复发作者胰腺遭受不同程度破坏，可出现脂肪泻和糖尿病，是我国慢性胰腺炎的常见类型。后者很少有发作性严重腹痛，而出现不同程度的胰腺内、外分泌功能不足，或发生胰腺假性囊肿，或有腹水，或有胰腺钙化，此类型在我国则甚少见。

【临床表现】 慢性胰腺炎的病程常超过数年，临床表现为无症状期与症状轻重不等的发作期的交替出现，也可无明显症状而发展为胰腺功能不全的表现。

一、腹痛 是慢性胰腺炎最突出的症状，60%～90%的患者有程度不等的腹痛。初为间歇性后转为持续性腹痛，性质可为隐痛、钝痛、钻痛甚至剧痛，多位于上腹或左、右上腹，可放射至后背、两胁部。患者取坐位，膝屈曲位时疼痛可有所缓解，但躺下或进食时疼痛加剧。

二、胰腺功能不全表现 慢性胰腺炎的后期，可出现吸收不良综合征和糖尿病的表现。由于胰腺外分泌功能障碍引起腹胀、食欲减退、恶心、嗳气、厌食油腻、乏力、消瘦、腹泻甚至脂肪泻。常伴有维生素A、D、E、K缺乏症，如夜盲症、皮肤粗糙、肌肉无力和出血倾向等。约半数的慢性胰腺炎患者可因胰腺内分泌功能不全发生糖尿病。

三、其他 腹部压痛与腹痛不相称，多仅有轻度压痛。当并发假性囊肿时，腹部可扪及表面光整的包块。当胰头肿大和纤维化肿块及胰腺囊肿压迫胆总管，可出现黄疸。少数患者可出现腹水和胸水、消化性溃疡和上消化道出血、多发性脂肪坏死、血栓性静脉炎或静脉血栓形成及精神症状。

慢性胰腺炎症状繁多而无特异性，典型病例可出现五联征：上腹疼痛、胰腺钙化、胰腺假性囊肿、糖尿病及脂肪泻。但同时具五联征者不多，临床上常以某一些症状为主要特征。

【实验和其他检查】

一、胰腺外分泌功能试验

（一）直接刺激试验 胰泌素可刺激胰腺腺泡分泌胰液和碳酸氢钠。静脉注射胰泌素1U/kg，其后收集十二指肠内容物，测定胰液分泌量及碳酸氢钠浓度。慢性胰腺炎患者80分钟内胰液分泌＜2ml/kg(正常＞2ml/kg)，碳酸氢钠浓度＜90mmol/L(正常＞90mmol/L)。

（二）间接刺激试验 ①Lundh试验：餐后十二指肠液中胰蛋白酶浓度＜6IU/L为胰功能不全。②胰功肽试验(N-苯甲酰-L-酪氨酰对氨苯甲酸，简称BT-PABA)：试验的原理是胰分泌的糜蛋白酶能分解BT-PABA而释出PABA，后者经尿排出，根据尿中

PABA 排出率可反映胰腺泡功能。在口服 BT-PABA0.5g 后，收集 6 小时内全部尿液，正常人回收率 72.9% ± 6.9%，慢性胰腺炎为 51.4% ± 11.3%，胰腺癌时为 31.7% ± 5.5%。

二、吸收功能试验

（一）粪便脂肪和肌纤维检查　慢性胰腺炎患者因胰酶分泌不足，脂肪和肌肉的消化不良，粪便中性脂肪、肌纤维和氮含量增高。正常人每天进食 100g 脂肪的食物后，72 小时粪便的脂肪排泄量应＜6g/d。每天进食含 70g 蛋白质的食物后，正常人粪便中含氮量＜2g/d。

（二）维生素 B_{12} 吸收试验　应用 ^{58}Co 维生素 B_{12} 吸收试验显示不正常时，口服碳酸氢钠和胰酶片后被纠正者，提示维生素 B_{12} 的吸收障碍与胰分泌不足有关。

三、淀粉酶测定　慢性胰腺炎急性发作时，血、尿淀粉酶和 Cam/Ccr% 比值可一过性增高。严重的胰外分泌功能不全时，血清型淀粉酶同工酶大多降低。

四、胰腺内分泌测定

（一）血清胆囊收缩素（CCK）　正常为 30～300pg/ml，慢性胰腺炎可高达 8000pg/ml，因胰外分泌减少，对 CCK 的反馈抑制作用减弱有关。

（二）血浆胰多肽　主要由胰腺 PP 细胞分泌，空腹血浓度正常为 8～313pmol/L，餐后血浆中其浓度迅速增高，而慢性胰腺炎患者血浆胰多肽明显下降。

（三）空腹血浆胰岛素水平　大多正常，口服葡萄糖、甲苯磺丁脲（D_{860}）或静注胰升糖素后血浆胰岛素不上升者，反映胰腺内胰岛素储备减少。

五、影像学检查

（一）X线腹部摄片　观察位于第 1～3 腰椎左侧胰腺区钙化或结石，对诊断有价值。

（二）B 超显像和 CT 检查　可见胰腺增大或缩小、边缘不清、密度异常、钙化斑或结石、囊肿等改变。

（三）经十二指肠镜逆行胰胆管造影（ERCP）　对诊断慢性胰腺炎有重要价值。可显示主胰管口径增大而不规则，可呈串珠状，胰管扭曲变形，可有胰管不规则狭窄或胰管中断，胰管小分支有囊性扩张。并可显示胆管系统病变。

六、经超声引导或手术探查作细针穿刺活检，或经 ERCP 收集胰管分泌液作细胞学染色检查　对慢性胰腺炎及胰腺癌的鉴别有重要价值。

【诊断和鉴别诊断】　慢性胰腺炎临床表现变化多且无特异性，诊断有一定困难。有胆道疾病或长期饮酒史，出现持续性上腹痛、体重减轻应疑及本病。结合实验室及影像学检查后才能肯定。传统的五联征即上腹疼痛、胰腺钙化、胰腺假性囊肿、糖尿病及脂肪泻可作为诊断依据，但同时具备五联征者并不多。日本胰腺病研究会曾提出慢性胰腺炎的诊断标准：①胰组织学诊断明确；②X 线检查确实发现胰腺有钙化；③有显著的胰腺外分泌功能降低；④胆道或胰实质造影显示特征性损害；⑤上腹痛、压痛持续 6 个月以上。

对慢性胰腺炎最重要也最困难的是与胰腺癌鉴别。二者的临床表现、胰功能检查与影像学检查可以十分相似，但胰腺癌呈进行性经过，胰腺组织穿刺检查，胰液细胞学

检查，可提供重要鉴别资料。

【治疗】

一、内科治疗 包括去除病因，如戒酒，积极治疗胆道疾病。防止急性发作，宜进低脂肪、高蛋白食物，避免饱食。治疗胰腺外分泌功能不全症状，可用足量的胰酶制剂替代，包括胰酶及多酶片；为防止胃酸影响胰酶活性，可用抗酸药或 H_2 受体拮抗剂抑制胃酸分泌。处理腹痛应合理应用麻醉镇痛药，尽量先用小剂量非成瘾性镇痛药，配合口服胰酶和抗酸药，对顽固性疼痛进行腹腔神经丛阻滞或内脏神经切除术，及内镜下胰管排除蛋白栓子或结石。对合并糖尿病者可给胰岛素治疗。营养不良者应注意补充营养、脂溶性维生素及维生素 B_{12}、叶酸、铁剂、钙剂及多种微量元素。严重吸收不良应考虑要素饮食或全胃肠外营养。

二、手术治疗 手术适应证为：①内科治疗不能缓解腹痛，发生营养不良者；②合并胰腺脓肿或胰腺假性囊肿者；③不能排除胰腺癌者；④瘘管形成者；⑤胰腺肿大压迫胆总管引起阻塞性黄疸者；⑥有脾静脉血栓形成和门静脉高压症引起出血者。

手术方式可采用：①胰切除术；②胰管减压及引流术；③迷走神经、腹腔神经节切除术；④针对胆道疾病和门静脉高压的手术。手术的目的是减轻疼痛、促进胰液流向肠道。

【预后和预防】 积极治疗可缓解症状，不易根治。晚期多死于并发症。极少数转变为胰腺癌。预防与急性胰腺炎相同。

（张 正）

第十八章　胰　腺　癌

胰腺癌(carcinoma of the pancrease)主要指胰外分泌腺腺癌,是一种最常见的胰腺肿瘤,约占消化道恶性肿瘤的10%,发病率近年来明显上升,恶性程度高、发展较快、预后较差。临床上主要表现为腹痛、食欲不振、消瘦和黄疸等。发病年龄以45～65岁最多见,男女之比为1.8:1。

【临床流行病学】 胰腺癌发病率的迅速增加与人口平均寿命增加、老年人群增多、诊断技术进步、检出率提高有关,也不能忽视某些致病因素的作用。过去10年来,在英国和威尔士增高2倍,美国3倍,日本4倍。据上海统计,1963年为1.16/10万人口,1977年为3.8/10万人口,1982年为6.92/10万人口,1986年为7.6/10万人口。23年来发病率升高了6.6倍,居全身恶性肿瘤的第7位。早期诊断十分困难,治疗效果也不理想,死亡率很高,各国统计五年生存率仅2%～10%。

【病因】 病因至今未明。临床资料分析表明,可能由于多种因素长期共同作用的结果,似以长期大量吸烟、饮酒、饮咖啡者,糖尿病患者,慢性胰腺炎患者发病率较高。胰腺癌的发生也可能与内分泌有关,其根据是男性发病率较绝经期前的女性为高,女性在绝经期后则发病率上升。长期接触某些化学物质如β-奈酸胺、联苯胺、烃化物等可能对胰腺有致癌作用。遗传因素与胰腺癌的发病也似有一定关系。

【病理】 胰腺癌可发生于胰腺任何部位,胰头癌约占60%,胰体尾癌约20%,弥漫性的约占10%,还有少数部位不明者。

胰腺癌多属腺癌,大多起源于腺管上皮细胞,为白色多纤维易产生粘连的硬癌;少数是起源于胰腺腺泡细胞的髓样癌,质地较软,易出血坏死。其他如腺样鳞状细胞癌、胰腺囊腺癌、胰岛细胞癌等甚少见。

胰头癌可压迫并侵犯胆总管与壶腹,引起胆汁淤积、胆管扩张、胆囊膨胀和脾大。如压迫和浸润十二指肠,常使其移位或梗阻。胰体尾癌可破坏胰岛组织而产生糖尿病。也可发生门静脉、脾静脉或周围静脉血栓形成。

胰腺癌发展较快,确诊时大多已有转移和扩展。胰体尾癌较胰头癌转移更广泛。癌可直接蔓延至胆总管末端、胃、十二指肠、左肾、脾及邻近大血管;经淋巴管转移至邻近器官、肠系膜及主动脉周围等处淋巴结;血循环转移至肝、肺、骨、脑和肾上腺等器官;也常沿神经鞘浸润或压迫腹腔神经丛,引起顽固剧烈的腹痛和腰背痛。

【临床表现】 取决于癌的部位、胆管或胰管梗阻情况、胰腺破坏程度及转移等情况。起病隐匿,早期无特殊表现,可诉上腹不适,食欲减退,乏力等,数月后出现明显症状时,病程多已进入晚期。整个病程短、病情发展快、迅速恶化。

一、症状

（一）腹痛　多数患者有腹痛并常为首发症状，早期腹痛较轻或部位不清，以后逐渐加重且腹痛部位相对固定。典型的胰腺癌腹痛为：①位于中上腹深处，胰头癌略偏右、体尾癌则偏左；②常为持续性进行性加剧的钝痛或钻痛，可有阵发性绞痛，餐后加剧，用解痉止痛药难以奏效，常需用麻醉药，甚至成瘾；③夜间和（或）仰卧与脊柱伸展时加剧，俯卧、蹲位、弯腰坐位或蜷膝侧卧位可使腹痛减轻；④腹痛剧烈者常有持续腰背部剧痛，当癌累及腹腔内脏或腹膜时，则有脐周和全腹痛。

（二）体重减轻　90%的患者有迅速而明显的体重减轻，其中部分患者可不伴腹痛和黄疸。晚期常呈恶病质状态。消瘦原因包括癌的消耗、食欲不振、焦虑、失眠、消化和吸收功能障碍等。

（三）黄疸　为本病突出症状，病程中约90%出现黄疸，但以黄疸为首发症状者不多。黄疸可与腹痛同时或在疼痛发生后不久出现。大多数病例的黄疸因胰头癌压迫或浸润胆总管引起，少数由于胰体尾癌转移至肝内或肝门、胆总管淋巴结所致。黄疸的特征为肝外阻塞性黄疸，持续进行性加深，伴皮肤瘙痒，尿色如浓茶，粪便呈陶土色，少数可因癌溃烂或炎症水肿暂时消退，黄疸暂时减轻或消退。

（四）其他症状　胰腺癌有不同程度的各种消化道症状，最常见的是食欲不振和消化不良，与胆总管下端和胰腺导管被肿瘤阻塞，胆汁和胰液不能进入十二指肠有关。患者常有恶心、呕吐与腹胀。因胰腺外分泌功能不全，可致腹泻，脂肪泻则为晚期表现。少数胰腺癌患者可因病变侵及胃、十二指肠壁而发生上消化道出血。多数患者有持续或间歇性低热。有精神忧郁、焦虑、个性改变等精神症状，可能与腹痛、失眠有关。少数可出现胰源性糖尿病或原有糖尿病加重。有时出现血栓性静脉炎的表现。

二、体征　早期一般无明显体征，典型胰腺癌可见消瘦，上腹压痛和黄疸。出现黄疸时，常因胆汁淤积而有肝大，其质硬、表面光滑。可扪及囊状、无压痛、表面光滑并可推移的胀大胆囊，称 Courvoisier 征，是诊断胰腺癌的重要体征。胰腺肿块多见于上腹部，呈结节状或硬块，肿块可以是肿瘤本身，也可是腹腔内转移的淋巴结。胰腺癌的肿块一般较深，不活动，而肠系膜或大网膜的转移癌则有一定活动性。部分胰体尾癌压迫脾动脉或主动脉时，在左上腹或脐周听到血管杂音，可提示胰体尾癌的诊断。晚期患者可有腹水，多因腹膜转移所致。少数患者可有锁骨上淋巴结肿大，或直肠指检触及盆腔转移癌。

【实验室和其他检查】

一、血液、尿、粪检查　黄疸时血清胆红素升高，以结合胆红素为主。血清碱性磷酸酶、γ-GT、LDH、亮氨酸氨基肽酶、乳铁蛋白、血清核糖核酸、5′-核苷酸酶等可增高。胰管梗阻或并发胰腺炎时，血清淀粉酶和脂肪酶可升高。葡萄糖耐量不正常或有高血糖和糖尿。重度黄疸时尿胆红素阳性，尿胆原阴性，粪便可呈灰白色，粪胆原减少或消失。有吸收不良时粪中可见脂肪滴。胆囊收缩素-胰酶泌素（CCK-PZ）和胰泌素试验，胰腺癌患者的淀粉酶值和碳酸氢盐浓度均显著减低。

二、肿瘤标记检测　为寻找能筛选出无症状的早期患者，胰腺癌肿瘤标记物的研究近年有较大进展，如血清癌胚抗原（CEA）、胰腺胚胎抗原（POA）、胰癌相关抗原（PCAA）、半乳糖转移酶同工酶Ⅱ（GT-Ⅱ）、组织多肽抗原（PTA）、胰腺特异性抗原

(PaA)、血清弹力蛋白酶(HE)与糖抗原(CA_{19-9}、CA_{50}、$Du\text{-}P_{an\text{-}2}$)等,其中 CA_{19-9}、$Du\text{-}P_{an\text{-}2}$ 和 POA,为目前较有希望的标志物,但特异性和敏感性仍不理想。因此,联合检测 CA_{19-9}等多种肿瘤标志物,能为诊断胰腺癌提供较好的辅助资料。K-ras 基因检测为胰腺癌的诊断提供了新的前景。

三、影像学检查

(一) B 型超声显像　为理想的首选检查方法。B 超对胰腺癌的诊断阳性率可达 90%,可显示>2cm 的胰腺肿瘤。可显示胰腺局限性增大,边缘回声不整齐,典型病变边缘呈火焰状,回声光点减弱、增加或不均匀,声影衰减明显,胰管不规则狭窄、扩张或中断,胆囊肿大,侵及周围大血管时表现血管边缘粗糙及被肿瘤压迫等现象。

(二) X 线钡餐造影　可间接反映癌的位置、大小及胃肠受压情况,胰头癌可见十二指肠曲扩大或十二指肠降段内侧呈反"3"形等征象。如用十二指肠低张造影则观察更满意。

(三) 经十二指肠镜逆行胰胆管造影(ERCP)　除能直接观察十二指肠壁和壶腹有无癌肿浸润情况外,插管造影的主要表现为胰胆管受压,胰管阻塞,突然变细或中断,断端变钝或呈鼠尾状、杯口状,狭窄处管壁僵硬,不规则的部位和范围等。还能显示主胰管充盈缺损、移位、瘤腔形成等。诊断正确率可达 90%。直接收集胰液做细胞学检查及壶腹部活检作病理检查,可提高诊断率。ERCP 检查有损伤性,少数病例在检查后可发生急性胰腺炎和胰胆管感染。

(四) 经皮肝穿刺胆道造影(PTC)　ERCP 插管失败或胆总管下段梗阻不能插管时,可以通过 PTC 显示胆管系统。胰头癌累及胆总管,引起胆总管梗阻、扩张和阻塞,梗阻处可见偏心性压迫性狭窄。还常见胆总管的围管性浸润,造成对称性胆总管狭窄或不规则胰管。PTC 还用于术前插管引流减轻黄疸。

(五) CT　CT 检查可显示>2cm 的肿瘤,可见胰腺形态变异、局限性肿大、胰周脂肪消失、胰管扩张或狭窄、大血管受压、淋巴结或肝转移等,诊断准确率可达 80%以上。MRI 并不比 CT 优越。

(六) 选择性动脉造影　经腹腔动脉作肠系膜上动脉、肝动脉、脾动脉选择性动脉造影,对显示胰体尾癌可能比 B 超和 CT 更有效。其显示胰腺肿块和血管推压移位征象,有助于判断病变范围和手术切除的可能性。国内诊断阳性率约为 70%。

(七) 超声内镜检查　超声胃镜在胃内检查,可见胃后壁外有局限性低回声区,凹凸不规整的边缘,内部回声的不均匀;超声腹腔镜的探头可置于肝左叶与胃小弯处或直接通过小网膜置于胰腺表面探查。结合腹腔镜在网膜腔内直接观察胰腺或胰腺的间接征象,并行穿刺活检,胰腺癌检出率将近 100%。

四、十二指肠引流　胰头癌阻塞壶腹时,引流液中无胰液和胆汁,若引流液中有较多血液,提示癌侵及胆管、壶腹或十二指肠壁。引流液作脱落细胞学检查,可能找到癌细胞。采用促胰液素、CCK-PZ 作胰腺刺激试验,可了解胰腺外分泌功能受损情况。

五、组织病理学和细胞学检查　在 CT、B 超定位和引导下,或在剖腹探查中用细针穿刺作多处细胞学或活体组织检查,确诊率高。

【诊断和鉴别诊断】 本病的早期诊断困难，应重视各种首发症状，其初期临床表现主要为：①起病多无明显诱因；②上腹不适的部位较深，范围较广；③不适的性质较模糊；④不适与饮食的关系不一，有的初期感到餐后不适，随后逐渐转为持续存在，也可能与饮食无关；⑤无消化性溃疡的周期性，却有进行性加重，出现隐痛、胀痛和腰背痛；⑥伴有乏力和进行性消瘦；⑦不能解释的糖尿病。一般认为40岁以上患者近期出现下例临床表现时，应考虑本病，但此时往往已属晚期：①进行性胆汁淤积性黄疸；②原因不明的顽固性上腹痛、腰背痛；③不能解释的进行性体重减轻；④近期出现的脂肪泻、糖尿病或糖尿病突然加重者。应尽快根据客观条件进行上述有关检查。如诊断仍不能明确，应考虑剖腹探查，争取手术切除肿瘤。Harbrich等提出剖腹探查的指征为：①近期内发生消瘦伴无法解释的上腹痛，尤其是老年的糖尿病患者；②疼痛放射至背部，尤以夜间为甚，需膝屈曲、前俯坐位或取胎儿样屈曲位始得缓解者；③原来精神正常的老年人发生严重精神抑郁综合征者；④不能以其他原因解释的持续不退的阻塞性黄疸，并伴有持续性腰痛或背痛者；⑤老年人近期内发生持续性腰痛和背痛，伴有多发性静脉血栓形成，或游走性血栓性静脉炎者。

当胰腺癌以上腹饱胀、隐痛、胀痛不适等症状起病时，易误诊为慢性胃炎和消化性溃疡等慢性胃部疾患，但后两者临床经过为非进行性，多无体重减轻和食欲减退，胃镜检查对诊断常有决定性意义。在胰腺癌初期黄疸出现前，常有上腹饱胀、隐痛、不适等前驱症状，与病毒性肝炎的一些表现颇相似，易被误诊为肝炎，但肝炎早期出现的病毒感染标记物(HBsAg、HBeAg)，血清转氨酶明显上升与胰腺癌不同；而当胰腺癌出现阻塞性黄疸时，可被误诊为胆汁淤积性肝炎，但后者在B超上无肝内外胆管扩张。胰腺癌与慢性胰腺炎易混淆，有时临床表现、B超和CT检查均很相似，如X线腹部平片、超声或CT发现胰腺部位有钙化斑点，则对慢性胰腺炎的诊断有帮助。经CT、B超引导或手术下胰腺细针穿刺细胞学检查可确定诊断。胆管癌、Vater壶腹癌与胰头癌的解剖位置邻近，三者的临床表现十分相近，但手术疗效和预后不同，应注意鉴别。

【治疗】 胰腺癌的治疗仍以争取手术根治为主。对不能手术者常作姑息性短路手术、化学疗法、放射治疗。

一、外科治疗 应争取早期切除癌，但因早期诊断困难，一般手术切除率不高。国内报告手术根治率为21.2%～55.5%，且手术死亡率较高，五年生存率亦较低。

二、内科治疗 晚期或手术前后病例均可进行化疗、放疗和各种对症支持治疗。化疗常选用氟尿嘧啶、丝裂霉素、阿霉素、卡莫司汀(卡氮芥)、洛莫司汀(环己亚硝脲，CCNU)、链脲霉素、甲氨蝶呤等联合化疗，但疗效不高。随着放疗技术不断改进，胰腺癌的放疗效果有所提高，常可使症状明显改善，存活期延长。可进行术中、术后放疗，佐以化疗。对无手术条件的患者可作高剂量局部照射及放射性核素局部植入照射等。术前放疗可使切除困难的肿瘤局限化，提高胰腺癌的切除率。联合放疗和化疗，可延长存活期。对有顽固性腹痛者可给予镇痛及麻醉药，必要时可用50%乙醇或神经麻醉剂作腹腔神经丛注射或行交感神经节阻滞疗法，腹腔神经切除术。也可硬膜外应用麻醉药缓解腹痛。此外，应用各种支持疗法对晚期胰腺癌及术后患者均十分重要，可选用静脉

高营养和氨基酸液输注，改善营养状况；可给予胰酶或多酶片治疗吸收不良；有阻塞性黄疸时补充维生素 K；治疗并发的糖尿病或精神症状等。

【预后】 本病预后甚差。在症状出现后平均寿命约一年左右，扩大根治术治疗的5年存活率为4%，近来采用全胰切除术生存期有所延长。

（张 正）

第十九章　结核性腹膜炎

结核性腹膜炎(tuberculous peritonitis)是由结核杆菌引起的慢性、弥漫性腹膜感染。在我国,本病患病率虽比解放初期有明显减少,但仍不少见。本病可见于任何年龄,以青壮年最多见,多数在40岁以下,但60岁以上者也非罕见。本病以女性为多,男女之比约为1:2。

【病因和发病机制】 本病由结核杆菌感染腹膜引起,主要继发于肺结核或体内其他部位结核病,相当部分本病患者可同时发现结核原发病灶。结核菌感染腹腔的途径以腹腔内的结核病灶直接蔓延为主,肠系膜淋巴结结核、输卵管结核、肠结核等为常见的直接原发病灶。有时,腹腔内干酪样坏死病灶破溃,可引起急性弥漫性腹膜炎。少数病例由血行播散引起,常可发现活动性肺结核(原发感染或粟粒型肺结核)、关节、骨、睾丸结核,并可伴结核性多浆膜炎、结核性脑膜炎等。

【病理】 根据本病的病理解剖特点,可分为渗出、粘连、干酪三型,以前两型为多见。在本病发展的过程中,上述二种或三种类型的病变可并存,称为混合型。

一、渗出型 腹膜充血、水肿,表面覆有纤维蛋白渗出物,有许多黄白色或灰白色细小结节,可融合成较大的结节或斑块。腹腔内有浆液纤维蛋白渗出物积聚,腹水少量至中等量,呈草黄色,有时可为淡血性,偶见乳糜性腹水。

二、粘连型 有大量纤维组织增生,腹膜、肠系膜明显增厚。肠袢相互粘连并和其他脏器紧密缠结在一起,肠曲常因受到压迫与束缚而发生肠梗阻。大网膜也增厚变硬,卷缩成团块。严重者腹腔完全闭塞。本型常由渗出型在腹水吸收后逐渐形成,但也可因起病隐袭,病变发展缓慢,病理变化始终以粘连为主。

三、干酪型 以干酪样坏死病变为主,肠曲、大网膜、肠系膜或腹腔内其他脏器之间相互粘连,分隔成许多小房,小房腔内有混浊积液,干酪样坏死的肠系膜淋巴结经常参与其中,形成结核性脓肿。小房可向肠曲、腹腔或阴道穿破而形成窦道或瘘管。本型多由渗出型或粘连型演变而来,是本病的重型,并发症常见。

【临床表现】 结核性腹膜炎随原发病灶、感染途径、病理类型和机体反应性的不同,临床表现各异。一般起病缓慢,症状较轻,常在发病后数周以至数月才就医诊治;少数起病急骤,以急性腹痛或骤起高热为主要表现;有时起病隐匿,无明显症状,仅从和本病无关的腹部疾病在手术进入腹腔时,才被意外地发现。

结核性腹膜炎的临床表现是多种多样的,可以归纳如下:

一、全身症状 结核病毒血症常见,主要是发热与盗汗。热型以低热与中等热为最多,约1/3患者有弛张热,少数可呈稽留热。高热伴有明显毒血症者,主要见于渗出型、干酪型,或见于伴有粟粒型结核、干酪样肺炎等严重结核病的患者。后期有营养不

良，表现为消瘦、浮肿、苍白、舌炎、口角炎、维生素A缺乏症等。

二、腹痛 早期腹痛不明显，以后可出现持续性隐痛或钝痛，或可始终没有腹痛。疼痛多位于脐周、下腹，有时在全腹。腹痛除由腹膜炎本身引起外，常和伴有的活动性肠结核、肠系膜淋巴结结核或盆腔结核有关。当并发不完全性肠梗阻时，有阵发性腹痛。偶可表现为急腹症，系因肠系膜淋巴结结核或腹腔内其他结核的干酪样坏死病灶溃破引起，也可由肠结核急性穿孔所致。

三、腹部触诊 一般认为腹壁柔韧感是结核性腹膜炎的临床特征。应该指出，腹壁柔韧感系腹膜遭受轻度刺激或有慢性炎症的一种表现，因此除见于本病的各型患者外，在有血腹或腹膜癌的患者也可出现这一体征。故不可仅凭腹壁柔韧感来诊断结核性腹膜炎。

腹部压痛一般轻微；少数压痛严重，且有反跳痛，常见于干酪型结核性腹膜炎。

四、腹水 患者常有腹胀感，可由结核毒血症或腹膜炎伴有肠功能紊乱引起，不一定有腹水。少量腹水在临床检查中不易发现，一般在腹水量超出1000ml时才可经仔细检查发现转移性浊音；结核性腹膜炎的腹水以少量至中量者为多，因此必须认真检查。

五、腹部肿块 多见于粘连型或干酪型，常位于脐周，也可见于其他部位。肿块多由增厚的大网膜、肿大的肠系膜淋巴结、粘连成团的肠曲或干酪样坏死脓性物积聚而成，其大小不一，边缘不整，表面不平，有时呈结节感，不易推动，容易误诊为肿瘤或肿大的腹部脏器。

六、其他 腹泻常见，一般每日不超过3～4次，粪便多呈糊样。腹泻有多种原因，除腹膜炎所致的肠功能紊乱外，可能由伴有的溃疡型肠结核导致的吸收不良、不完全性肠梗阻、干酪样坏死病变引起的肠管内瘘等引起。有时腹泻与便秘交替出现。肝大并不少见，可由营养不良所致脂肪肝或肝结核引起。

并发症以肠梗阻为常见，多发生在粘连型结核性腹膜炎。梗阻近端的肠段可发生急性穿孔。肠瘘一般多见于干酪型，往往同时有腹腔脓肿形成。

【实验室和其他检查】

一、血象、血沉与结核菌素试验 部分患者有轻度至中度贫血，后者多见于病程较长而有活动性病变的患者。白细胞计数多正常或稍偏高，少数偏低。有腹腔结核病灶急性扩散或在干酪型患者，白细胞计数可增高。血沉可作为活动性病变的简易指标，一般增快，病变趋于静止时逐渐正常。结核菌素试验呈强阳性者对诊断本病有帮助，但在粟粒型肺结核或重症患者反而可呈阴性。

二、腹水检查 对鉴别腹水性质有重要价值。腹水为草黄色渗出液，静置后有自然凝固块，少数为淡血色，偶见乳糜性，比重一般超过1.016，蛋白质含量在30g/L以上，白细胞计数超过500×10^6/L，以淋巴细胞为主。但有时因低白蛋白血症，或在合并肝硬化的患者，腹水性质可接近漏出液，必须结合全面资料进行分析。为判断腹水的性质可增加腹水检查项目，如果腹水葡萄糖＜3.4mmol/L、pH＜7.35，提示细菌感染；腹水腺苷脱氨酶活性增高时，可能是结核性腹膜炎。本病的腹水一般细菌培养结果为阴性，腹水浓缩找结核杆菌的阳性机会很少，结核杆菌培养的阳性率也低，腹水动物接种阳性率则可达50%以上，但费时较长。腹水细胞学检查目的是排除癌性腹水，宜作为

常规检查。

三、腹部B型超声显像 少量腹水需靠B型超声发现，并可提示穿刺抽腹水的准确位置。对腹部肿块性质鉴别有一定帮助。

四、X线检查 应作腹部X线平片检查，有时可见到钙化影，提示钙化的肠系膜淋巴结结核。胃肠X线钡餐检查可发现肠粘连、肠结核、腹水、肠瘘、肠腔外肿块等征象，对本病诊断有辅助价值。必要时可进行腹部CT检查，结合钡餐检查所见，有一定帮助。

五、腹腔镜检查 对诊断困难者有确诊价值。一般适用于有游离腹水的患者，可窥见腹膜、网膜、内脏表面有散在或集聚的灰白色结节，浆膜失去正常光泽，呈混浊粗糙。活组织检查有确诊价值。腹腔镜检查在腹膜有广泛粘连者应属禁忌。

【诊断和鉴别诊断】 结核性腹膜炎的诊断依据是：①青壮年患者，有结核病史，伴有其他器官结核病证据；②发热原因不明2周以上，伴有腹痛、腹胀、腹水（少量腹水需借助B超检查）或（和）腹部肿块、腹部压痛或（和）腹壁柔韧感；③腹腔穿刺获得腹水，为渗出液性质，以淋巴细胞为主，一般细菌培养阴性，腹水细胞学检查未找到癌细胞；④X线胃肠钡餐检查发现肠粘连等征象；⑤结核菌素试验呈强阳性。

典型病例可作出临床诊断，给予抗结核治疗（2周以上）有效可确诊。不典型病例，主要是有游离腹水病例，行腹腔镜检查并作活检，符合结核改变可确诊。有广泛腹膜粘连者腹腔镜检查属禁忌，需结合B超、CT等检查排除腹腔肿瘤，有手术指征者剖腹探查。

鉴别诊断：

一、以腹水为主要表现者

（一）腹腔恶性肿瘤 包括腹膜转移癌、恶性淋巴瘤、腹膜间皮瘤等。临床不时会见到肿瘤原发灶相当隐蔽而已有广泛腹膜转移的病例，此时与结核性腹水鉴别有相当困难。腹水细胞学检查如果方法得当阳性率相当高且假阳性少，是鉴别良恶性腹水的主要方法，如腹水找到癌细胞，腹膜转移癌可确诊，并可同时通过B超、CT、内镜等检查寻找原发癌灶（一般以肝、胰、胃肠道及卵巢癌常见）。原发性肝癌或肝转移癌、恶性淋巴瘤在未有腹膜转移时，腹水细胞学检查为阴性，此时主要靠B超、CT等检查寻找原发灶。腹膜间皮瘤少见，但诊断和鉴别诊断往往比较困难，需仔细鉴别。对腹水细胞学检查未找到癌而结核性腹膜炎与腹腔肿瘤鉴别有困难者，腹腔镜检查多可明确诊断。

（二）肝硬化腹水 肝硬化腹水为漏出液且伴失代偿期肝硬化典型表现，鉴别无困难。问题是肝硬化腹水合并结核性腹膜炎时，因结核性腹膜炎的临床不典型且腹水可接近漏出液，则容易漏诊或不易与原发性细菌性腹膜炎鉴别。如患者腹水以淋巴细胞为主，一般细菌培养阴性，特别是有结核病史或接触史或伴其他器官结核病灶，应注意肝硬化合并结核性腹膜炎的可能，必要时行腹腔镜检查。

（三）其他疾病引起的腹水 如结缔组织病、Meigs综合征、Budd-Chiari综合征、缩窄性心包炎等。

二、以腹部肿块为主要表现者 腹部出现肿块应与腹部肿瘤、Crohn病等鉴别。干酪型肿块B超检查为非实质性包块，穿刺见干酪样坏死物，鉴别较易。粘连型发病

年轻、病程长而一般情况较好、包块质地不甚硬，提示结核性腹膜炎可能性大，结合进一步检查一般可鉴别，必要时行剖腹探查确诊。

三、以发热为主要表现者 结核性腹膜炎有时以发热为主要症状而腹部症状体征不明显，需与引起长期发热的其他疾病鉴别。

四、以急性腹痛为主要表现者 结核性腹膜炎可因干酪样坏死灶溃破而引起急性腹膜炎，或因肠梗阻而发生急性腹痛，此时应与常见外科急腹症鉴别。注意询问结核病史，寻找腹膜外结核病灶，分析有否结核毒血症等，有可能避免误诊。

【治疗】 本病治疗的关键是及早给予规则、全程抗结核化学药物治疗，以达到早日康复、避免复发和防止并发症的目的。治疗中注意休息和营养，以调整全身情况和增强抗病能力是重要的辅助治疗措施。

一、抗结核化学药物治疗 抗结核化学药物的选择、用法、疗程详见第二篇第九章。在结核性腹膜炎的应用中应注意：对一般渗出型病例，由于腹水及症状消失常不需太长时间，患者可能会自行停药，而导致复发，故必须强调全程规则治疗；对粘连型或干酪型病例，由于大量纤维增生，药物不易进入病灶达到应有浓度，病变不易控制，故应加强抗结核化疗的联合应用，并适当延长抗结核的全疗程。

二、如有大量腹水，可适当放腹水以减轻症状

三、手术治疗 手术适应证包括：①并发完全性、急性肠梗阻，或有不完全性、慢性肠梗阻经内科治疗而未见好转者；②肠穿孔引起急性腹膜炎，或局限性化脓性腹膜炎经抗生素治疗而未见好转者；③肠瘘经加强营养与抗结核化疗而未能闭合者；④当本病诊断有困难，和腹内肿瘤或某些原因引起的急腹症不能鉴别时，可考虑剖腹探查。

【预防】 预防措施参见第二篇第九章。对肺、肠、肠系膜淋巴结、输卵管等结核病的早期诊断与积极治疗，是预防本病的重要措施。

（胡品津）

第二十章　上消化道大量出血

上消化道出血(upper gastrointestinal hemorrhage)系指 Treitz 韧带以上的消化道，包括食管、胃、十二指肠或胰胆等病变引起的出血；胃空肠吻合术后的空肠病变出血亦属此范围。

大量出血一般指在短期内的失血量超出 1 000ml 或循环血容量的 20%。上消化道大量出血为一临床常见急症，其主要临床表现为呕血和(或)黑粪，常伴有血容量减少引起的急性周围循环衰竭。病情严重者，如不及时抢救，可危及生命。

【病因】 上消化道疾病及全身性疾病均可引起上消化道大量出血。临床上最常见的病因是消化性溃疡、食管胃底静脉曲张破裂、急性胃粘膜损害和胃癌。食管贲门粘膜撕裂综合征引起的出血亦不少见。血管异常引起的出血虽少见，但诊断有时比较困难，值得注意。兹将上消化道出血的病因归纳列述如下。

一、上胃肠道疾病

(一) 食管疾病　食管炎(反流性食管炎、食管憩室炎)、食管癌、食管消化性溃疡、食管损伤(物理损伤：食管贲门粘膜撕裂综合征又称 Mallory-Weiss 综合征、器械检查、异物或放射性损伤；化学损伤：强酸、强碱或其他化学剂引起的损伤)。

(二) 胃十二指肠疾病　消化性溃疡，Zollinger-Ellison 综合征，急性胃粘膜损害，胃癌，胃血管异常(血管瘤、动静脉畸形、胃粘膜下恒径动脉破裂又称 Dieulafoy 病等)，其他肿瘤(平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、息肉、淋巴瘤、神经纤维瘤、壶腹周围癌)，胃粘膜脱垂，急性胃扩张，胃扭转，膈裂孔疝，十二指肠憩室炎，急性糜烂性十二指肠炎，胃手术后病变(吻合口溃疡、吻合口或残胃粘膜糜烂、残胃癌)，其他病变(如重度钩虫病、胃血吸虫病、胃或十二指肠 Crohn 病、胃或十二指肠结核、嗜酸性胃肠炎、胃或十二指肠异位胰腺组织等)。

二、门静脉高压引起的食管胃底静脉曲张破裂或门脉高压性胃病。

三、上胃肠道邻近器官或组织的疾病

(一) 胆道出血　胆管或胆囊结石，胆道蛔虫病，胆囊或胆管癌，术后胆总管引流管造成的胆道受压坏死，肝癌、肝脓肿或肝动脉瘤破入胆道。

(二) 胰腺疾病累及十二指肠　胰腺癌，急性胰腺炎并发脓肿溃破。

(三) 动脉瘤破入食管、胃或十二指肠　主动脉瘤，肝或脾动脉瘤破裂。

(四) 纵隔肿瘤或脓肿破入食管。

四、全身性疾病

(一) 血管性疾病　过敏性紫癜，遗传性出血性毛细血管扩张(Rendu-Qsler-Weber 病)，弹性假黄瘤(Grönblad-Strandberg 综合征)，动脉粥样硬化等。

（二）血液病　血友病，血小板减少性紫癜，白血病，弥散性血管内凝血及其他凝血机制障碍。

（三）尿毒症。

（四）结缔组织病　结节性多动脉炎，系统性红斑狼疮或其他血管炎。

（五）急性感染　流行性出血热，钩端螺旋体病等。

（六）应激性溃疡　各种严重疾病引起的应激状态下产生的应激性溃疡与由药物、乙醇、应激引起的急性糜烂出血性胃炎统称为急性胃粘膜损害，已见前述。

【临床表现】　上消化道大量出血的临床表现一般取决于病变性质、部位、出血量与速度。

一、呕血与黑粪　是上消化道出血的特征性表现。

上消化道大量出血之后，均有黑粪。出血部位在幽门以上者常伴有呕血。若出血量较少、速度慢亦可无呕血。反之，幽门以下出血如出血量大、速度快，可因血反流入胃内引起恶心、呕吐而表现为呕血。

呕血多棕褐色呈咖啡渣样，这是血液经胃酸作用形成正铁血红素所致。如出血量大，未经胃酸充分混合即呕出，则为鲜红或有血块。黑粪呈柏油样，粘稠而发亮，系血红蛋白的铁经肠内硫化物作用形成硫化铁所致。当出血量大，血液在肠内推进快，粪便可呈暗红甚至鲜红色，酷似下消化道出血；相反，空肠、回肠出血如出血量不大，在肠内停留时间较久，也可表现为黑粪，而被误诊为上消化道出血。

呕吐物及黑粪隐血试验呈强阳性。

二、失血性周围循环衰竭　急性大量失血由于循环血容量迅速减少而导致周围循环衰竭。一般表现为头昏、心悸、乏力，突然起立可产生晕厥、口渴、肢体冷感、心率加快、血压偏低等。严重者呈休克状态，表现为烦躁不安或神志不清、面色苍白、四肢湿冷、口唇发绀、呼吸急促等，血压下降（收缩压＜80mmHg）、脉压差变窄（＜25～30mmHg）及心率加快（＞120次/分钟）。若处理不当，可导致死亡。休克未改善时尿量减少，若补充血容量后尿量仍不增加甚至无尿，则要警惕并发急性肾衰竭。

三、血象变化　上消化道大量出血后均有急性失血后贫血。在出血的早期，血红蛋白浓度、红细胞计数及血细胞比容可无变化，因此血象检查不能作为早期诊断和病情观察的依据。出血后，组织液渗入血管内，使血液稀释，一般需经3～4小时以上才出现贫血，其程度除取决于失血量外，还和出血前有无贫血基础、出血后液体平衡状况等因素有关。

患者有正细胞型正色素性贫血。在出血后骨髓有明显代偿性增生，可暂时出现大细胞性贫血，周围血片可见晚幼红细胞与嗜多染性红细胞。出血24小时内网织红细胞即见增高，至出血后4～7天可高达5%～15%，以后逐渐降至正常。如出血未止，网织红细胞可持续升高。

上消化道大量出血2～5小时，白细胞计数升达$10\sim20\times10^9$/L，血止后2～3天才恢复正常。但在肝硬化患者，如同时有脾功能亢进，则白细胞计数可不增高。

四、发热　上消化道大量出血后，多数患者在24小时内出现低热，但一般不超过38.5℃，持续3～5天降至正常。引起发热原因尚不清楚，可能与循环血容量减少，周围

循环衰竭，导致体温调节中枢的功能障碍，再加以贫血的影响等因素有关。

五、氮质血症 在上消化道大量出血后，血中尿素氮浓度增高，称为肠性氮质血症。一般于一次出血后数小时血尿素氮开始上升，约 24～48 小时可达高峰，大多不超出 6.7mmol/L，3～4 日后降至正常。肠性氮质血症主要是由于大量血液进入肠道，其蛋白质消化产物被吸收引起。

对血尿素氮持续升高超过 3～4 天者，若出血前肾功能正常且血容量已基本纠正，可提示上消化道继续出血或有再出血；若无活动性出血证据，且血容量已基本纠正而尿量仍少，则应考虑由于休克时间过长或原有肾脏病变基础而发生肾衰竭。

【诊断】

一、上消化道大量出血诊断的确立 根据呕血、黑粪和失血性周围循环衰竭的临床表现，呕吐物或黑粪隐血试验呈强阳性、血红蛋白浓度、红细胞计数及血细胞比容下降的实验室证据，可作出上消化道出血的诊断。下面几点在临床上值得注意。

（一）上消化道大量出血的早期识别 呕血和黑粪是消化道出血的特征性表现，但应注意少部分患者因出血速度快，可在呕血及黑粪前即出现急性周围循环衰竭的征象，应与内出血及其他原因引起的休克鉴别。及时进行直肠指检，可较早发现尚未排出的黑粪，有助于早期诊断。

（二）排除消化道以外的出血因素

1. 排除来自呼吸道出血 咯血与呕血的鉴别诊断可参阅《诊断学》有关章节。

2. 排除口、鼻、咽喉部出血 注意病史询问和局部检查。

3. 排除进食引起的黑粪 如动物血、炭粉、含铁剂的治疗贫血药或含铋剂的治疗胃病药物等。注意询问病史可鉴别。

二、出血量的估计 据研究，成人每日消化道出血＞5～10ml 粪便隐血试验出现阳性，每日出血量 50～100ml 可出现黑粪。胃内储积血量在 250～300ml 可引起呕血。一次出血量不超过 400ml 时，因轻度血容量减少可由组织液及脾储血所补充，一般不引起全身症状。出血量超过 400～500ml，可出现全身症状，如头昏、心悸、乏力等。短期内出血量超过 1000ml，可出现周围循环衰竭表现。

治疗上消化道大量出血需补充多少血容量需参考估计的出血量来决定。而出血量的估计最有价值的标准则是血容量减少所导致的周围循环衰竭的临床表现。应对患者的血压和心率作动态观察，结合患者接受的输血量对血压和心率恢复与稳定的效果加以判断。如果患者由平卧位改为坐位时出现血压下降（下降幅度大于 15～20mmHg）、心率加快（上升幅度大于 10 次/分），已提示血容量明显不足，是紧急输血的指征。如收缩压低于 80mmHg，心率大于 120 次/分，即已进入休克状态，属严重大量出血，需积极抢救。

应该指出，呕血与黑粪的频度与量，对出血量的估计虽有一定帮助，但由于出血大部分积存于胃肠道，且呕血与黑粪分别混有胃内容物与粪便，因此不可能据此对出血量作出精确的估计。此外，从患者的血常规检验包括血红蛋白浓度、红细胞计数及血细胞比容虽可估计失血的程度，但并不能在急性失血后立即反映出来，且还受到出血前有无贫血存在的影响，因此也只能供估计出血量的参考。

三、出血是否停止的判断 上消化道大量出血经过恰当治疗，可于短时间内停止出血。由于肠道内积血需经数日（一般约3日）才能排尽，故不能以黑粪作为继续出血的指标。临床上出现下列情况应考虑继续出血或再出血：①反复呕血，或黑粪次数增多、粪质稀薄，甚至呕血转为鲜红色、黑粪变成暗红色，伴有肠鸣音亢进；②周围循环衰竭的表现经补液输血而未见明显改善，或虽暂时好转而又恶化，经快速补液输血中心静脉压仍有波动，稍稳定又再下降；③血红蛋白浓度、红细胞计数与血细胞比容继续下降，网织红细胞计数持续增高；④在补液与尿量足够的情况下，血尿素氮持续或再次增高。

一般来说，一次出血后48小时以上未再出血，再出血的可能性小。而过去有多次大量出血史、本次出血量大、24小时内反复大量出血、出血原因为食管胃底静脉曲张出血、有原发性高血压或明显动脉硬化者，再出血的可能性较大，应提高警惕，密切观察。

四、出血的病因诊断 过去病史、症状与体征可为出血的病因提供重要线索，但确诊出血的原因与部位需靠器械检查。

（一）临床与实验室检查提供的线索 慢性、周期性、节律性上腹痛多提示出血来自消化性溃疡，特别是在出血前疼痛加剧、出血后减轻或缓解，更有助于消化性溃疡的诊断。有服用非甾体抗炎药等损伤胃粘膜的药物、酗酒史或应激状态者，可能为急性胃粘膜损害。过去有病毒性肝炎、血吸虫病或慢性酒精中毒病史，并有肝病与门静脉高压的临床表现者，可能是食管胃底静脉曲张破裂出血，但由于脾常在上消化道出血后暂时收缩，诊断时不应过分强调脾大作为依据。还应指出，上消化道出血的患者即使确诊为肝硬化，不一定都是食管胃底静脉曲张破裂的出血，约有1/3患者出血实系来自消化性溃疡、急性胃粘膜损害或其他原因，故应作进一步检查，以确定病因诊断。此外，对中年以上的患者近期出现上腹痛，伴有厌食、消瘦者，应警惕胃癌的可能性。

肝功能试验结果异常、血常规白细胞及血小板减少等有助于肝硬化诊断。

（二）胃镜检查 是目前诊断上消化道出血病因的首选检查方法。胃镜检查在直视下顺序观察食管、胃、十二指肠球部直至降段，从而判断出血病变的部位、病因及出血情况，必要时取活检进一步明确诊断。多主张检查在出血后24～48小时内进行，称急诊胃镜检查。一般认为这可大大提高出血病因诊断的准确性，因为有些病变如急性胃粘膜损害可在短短几天内愈合而不留痕迹，有些病变如血管异常在活动性出血或近期出血期间才易于发现，对同时存在2个或多个病变者可确定其出血所在。急诊胃镜检查还可根据病变的特征判断是否继续出血或估计再出血的危险性，并同时进行内镜止血治疗。在急诊胃镜检查前需先纠正休克、补充血容量、改善贫血。如有大量活动性出血，可先插胃管抽吸胃内积血，并用生理盐水灌洗，以免积血影响观察。

（三）X线钡餐检查 上消化道大量出血患者何时进行钡餐检查仍有争论。延迟检查诊断阳性率下降，而早期活动性出血胃内积血与血块影响观察，且患者处于危急状态，需输血、补液而难以配合检查，加之早期钡餐检查还有引起再出血之虑。因此，目前多主张检查以在出血停止和病情基本稳定数天后进行为宜。X线钡餐检查一般多为胃镜检查所代替，故主要适用于患者有胃镜检查禁忌证或不愿进行胃镜检查者，但对经胃镜检查出血原因未明，疑病变在十二指肠降段以下小肠段，则有特殊诊断价值。

（四）其他检查 选择性动脉造影、放射性核素^{99m}锝标记红细胞扫描、吞棉线试验

及小肠镜检查等主要适用于不明原因的小肠出血。由于胃镜检查已能彻底搜寻十二指肠降段以上消化道病变，故上述检查很少应用于上消化道出血的诊断。但在某些特殊情况，如患者处于上消化道持续严重大量出血紧急状态，以至胃镜检查无法安全进行或因积血影响视野而无法判断出血灶，而患者又有手术禁忌，此时行选择性肠系膜动脉造影可能发现出血部位，并同时进行介入治疗。

【治疗】 上消化道大量出血病情急、变化快，严重者可危及生命，应采取积极措施进行抢救。抗休克、迅速补充血容量应放在一切医疗措施的首位。

一、一般急救措施 患者应卧位休息，保持呼吸道通畅，避免呕血时血液吸入引起窒息，必要时吸氧。活动性出血期间禁食。

严密监测患者生命体征，如心率、血压、呼吸、尿量及神志变化。观察呕血与黑粪情况。定期复查血红蛋白浓度、红细胞计数、血细胞比容与血尿素氮。必要时行中心静脉压测定。对老年患者根据情况进行心电监护。

二、积极补充血容量 立即配血，尽快建立有效的静脉输液通道，尽快补充血容量。在配血过程中，可先输平衡液或葡萄糖盐水，开始时输液宜快。遇血源缺乏，可用右旋糖酐或其他血浆代用品暂时代替输血。改善急性失血性周围循环衰竭的关键是要输足量全血。下列情况为紧急输血指征：①患者改变体位出现晕厥、血压下降和心率加快；②收缩压低于90mmHg(或较基础压下降25%)；③血红蛋白低于7g/L或血细胞比容低于25%。输血量视患者周围循环动力学及贫血改善而定，尿量是有价值的参考指标。应注意避免因输液、输血过快、过多而引起肺水肿，原有心脏病或老年患者必要时可根据中心静脉压调节输入量。肝硬化患者宜用新鲜血。

三、止血措施

(一) 食管胃底静脉曲张破裂大出血的止血措施 本病往往出血量大、再出血率高、死亡率高，在止血措施上有其特殊性，兹介绍如下：

1. 药物止血 血管加压素(vasopressin)为常用药物，作用机制是通过对内脏血管的收缩作用，减少门静脉血流量，降低门静脉及其侧支循环的压力，从而控制食管胃底静脉曲张出血。目前国内所用垂体后叶素含等量加压素与缩宫素。血管加压素的推荐疗法是0.2U/min静脉持续滴注，视治疗反应，可逐渐增加剂量至0.4U/min。大量临床研究证明，只有达到上述较大剂量，该药才能发挥止血效果。但此剂量不良反应大，常见的有腹痛、血压升高、心律失常、心绞痛，严重者可发生心肌梗死。目前主张同时使用硝酸甘油，以减少血管加压素引起的不良反应，同时硝酸甘油还有协同降低门静脉压作用。用法为硝酸甘油静脉滴注，根据患者血压来调整剂量。也可舌下含服硝酸甘油0.6mg，每30分钟1次。有冠状动脉粥样硬化性心脏病者禁忌使用血管加压素。

生长抑素(somatostatin)近年用于治疗食管胃底静脉曲张出血。其作用机制尚未完全阐明，研究证明可明显减少内脏血流量，并见奇静脉血流量明显减少，后者是食管静脉血流量的标志。该类药物止血效果肯定，因不伴全身血流动力学改变，故短期使用几乎没有严重不良反应，但价格昂贵。目前用于临床有14肽天然生长抑素，用法为首剂250μg静脉缓注，继以250μg/h持续静脉滴注。本品半衰期极短，应注意滴注过程中不能中断，若中断超过5分钟，应重新注射首剂。8肽的生长抑素同类物奥曲肽(oc-

treotide)半衰期较长，常用量为首剂 100μg 静脉缓注，继以 25～50μg/h 持续静脉滴注。

2. 气囊压迫止血　经鼻腔或口插入三腔二囊管，进入胃腔后先抽出胃内积血，然后注气入胃囊(囊内压 50～70mmHg)，向外加压牵引，用以压迫胃底，若未能止血，再注气入食管囊(囊内压为 35～45mmHg)，压迫食管曲张静脉。用气囊压迫过久会导致粘膜糜烂，故持续压迫时间最长不应超过 24 小时，放气解除压迫一段时间后，必要时可重复充盈气囊恢复牵引。气囊压迫止血效果肯定，但缺点是患者痛苦大、并发症多(如吸入性肺炎、窒息、食管炎、食管粘膜坏死、心律失常等)，由于不能长期压迫，停用后早期再出血率高。鉴于近年药物治疗和内镜治疗的进步，目前已不推荐气囊压迫作为首选止血措施。其应用宜限于药物不能控制出血时作为暂时止血用，以赢得时间去准备其他更有效的治疗措施。

3. 内镜治疗　内镜直视下注硬化剂至曲张的静脉，或用皮圈套扎曲张静脉，或两种方法同时使用，不但能达到止血目的，而且可有效防止早期再出血，是目前治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的重要手段。一般经药物治疗(必要时加气囊压迫)大出血基本控制，患者基本情况稳定，在进行急诊内镜检查同时进行治疗。并发症主要有局部溃疡、出血、穿孔、瘢痕狭窄等，注意操作及术后处理可使这些并发症大为减少。

4. 外科手术或经颈静脉肝内门体静脉分流术　急症外科手术并发症多、死亡率高，因此应尽量避免。但在大量出血上述方法治疗无效时惟有进行外科手术。有条件的单位亦可用经颈静脉肝内门体静脉分流术治疗，该法尤适用于准备作肝移植的患者。

(二) 其他病因所致上消化道大量出血的止血措施　除食管胃底静脉曲张破裂出血之外的其他病因引起的上消化道出血，习惯上又称为非曲张静脉上消化道出血，其中以消化性溃疡所致出血最为常见，止血措施主要有：

1. 抑制胃酸分泌药　血小板聚集及血浆凝血功能所诱导的止血作用需在 pH＞6.0 时才能有效发挥，相反，新形成的凝血块在 pH＜5.0 的胃液中会迅速被消化。因此，抑制胃酸分泌，提高胃内 pH 在理论上有止血作用，但实际临床效果至今尚无定论。临床上，对消化性溃疡和急性胃粘膜损害所引起的出血，常规给予 H_2 受体拮抗剂或质子泵抑制剂，后者在保持胃内持续高 pH 优于前者。急性出血期静脉途径给药，如西米替丁每次 200～400mg，每 6 小时 1 次；雷尼替丁每次 50mg，每 6 小时 1 次；法莫替丁每次 20mg，每 12 小时 1 次；奥美拉唑每次 40mg，每 12 小时 1 次，可静脉推注或滴注。

2. 内镜治疗　消化性溃疡出血约 80% 不经特殊处理可自行止血，其余部分患者则会持续出血或再出血。内镜如见有活动性出血或暴露血管的溃疡应进行内镜止血。证明有效的方法包括激光、热探头、高频电灼、微波及注射疗法，可视各单位的设备及医师的经验选用。注射疗法是在出血部位注射药物，由于简易有效而为多数单位采用。注射的药物有 1/万肾上腺素、生理盐水、组织胶或硬化剂，其中以 1/万肾上腺素使用较广。有报道先用肾上腺素注射控制出血，看清出血点后再加用热探头凝固来处理溃疡出血，止血效果更理想。其他原因引起的出血，也可视情况选择上述方法进行内镜止血。

3. 手术治疗　不同病因所致的上消化道大量出血手术指征和手术方式各有不同，详见有关章节。

4. 介入治疗　患者严重消化道大量出血在少数特殊情况下，既无法进行内镜治疗，又不能耐受手术，可考虑在选择性肠系膜动脉造影找到出血灶的同时进行血管栓塞治疗，如出血部位局限在某一小动脉有时可取得良好止血效果。

（胡品津）

本篇参考文献

1. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1998
2. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System. 10th ed. London: Blackwell Science Ltd, 1997
3. 潘国宗，曹世植. 现代胃肠病学. 北京：科学出版社，1994

第五篇　泌尿系统疾病

第一章　总　　论

【肾脏生理功能】 肾脏的生理功能主要是排泄代谢废物及调节水、电解质酸碱平衡，以维持机体内环境恒定。肾是通过制造不同成分的尿液方式而实现上述功能的。随着机体代谢情况的改变，肾可以通过改变尿液的量、渗透浓度、各种电解质（包括H^+、HCO_3^-）浓度，以及其他代谢产物的排泄数量，将异常的内环境加以调节，以求达到平衡。上述这种强大的调节能力，是基于肾小球有巨大滤过面积，充足的血流供应及灵活的滤过调节能力，加上伸延甚长的肾小管各段强大的重吸收及分泌的能力而完成的。在这过程中，还有赖于肾内部及肾外部的众多神经、体液因子对肾单位各部位的调节作用而实现。上述这些神经、体液因子的调节，则又紧密地和内环境状态，包括血流动力学、离子浓度等相联系。

肾小球滤过功能依靠调节出球和入球小动脉平滑肌以改变肾小球跨毛细血管滤过压；依靠对肾小球系膜细胞上许多血管活性物质受体作用改变滤过面积；此外，小球滤过膜上电荷情况也影响滤过功能。

含氮类废物如尿素、肌酐等主要由肾小球滤过排出，部分有机酸如马尿酸、苯甲酸、各种胺类及尿酸等，也有一部分经肾小球滤过，但主要是由肾小管分泌排出。

近端肾小管主要负责滤过液的重吸收，其中滤过的葡萄糖、氨基酸100%被重吸收，HCO_3^- 90%，水、NaCl约70%被重吸收。

髓袢（Henle袢）也重吸收水和各种电解质，但各段对水和NaCl的重吸收并不呈比例。加上直小血管排列与髓袢平行走向，以及逆流交换机制，使髓质到皮质形成由高到低的渗透梯度，在抗利尿激素的调节下，调节尿液浓缩稀释状态。远曲小管，特别是集合管是尿液最终成分的主要调节场所。这些小管上皮细胞可重吸收Na^+，排出K^+，以及分泌H^+和NH_4^+，醛固酮对上述有加强作用。

肾可产生许多内分泌激素，肾素是其中之一。肾素绝大部分由近球旁器（juxtaglomerular apparatus）所产生。其分泌主要是受压力感受器调节。肾素是一种酶，在它的作用下，从肝分泌的血管紧张素原（含12肽）转化为血管紧张素Ⅰ（含10肽），后者在血管紧张素转换酶作用下进一步转化为血管紧张素Ⅱ（含8肽）及血管紧张素Ⅲ。血管紧张素转换酶除转化血管紧张素Ⅰ为血管紧张素Ⅱ外，还可将缓激肽降解成无活性的

缓激肽片段。血管紧张素Ⅱ通过Ⅰ型(AT_1)和Ⅱ型(AT_2)受体起作用。

血管紧张素Ⅱ的生物作用主要有:①作用于全身血管平滑肌使血管收缩;②刺激肾上腺小球带产生醛固酮,后者作用于远端肾小管促使 Na^+ 重吸收、K^+ 排泄;③作用于中枢神经系统使口渴中枢兴奋,饮水增加,同时也刺激盐欲,使摄盐增加;④刺激中枢及周围交感神经系统,使交感神经兴奋性增加,心率增快、心脏收缩力加强,周围血管平滑肌收缩,最终使周围血管阻力增加,心搏出量增加,血压上升。血管紧张素Ⅱ对肾的作用包括:①促使肾内血管收缩,使肾血流量减少,肾小球滤过率降低;②收缩肾小球入球及出球小动脉,在一般情况下,对出球小动脉的收缩作用大于入球小动脉,因此滤过分数增加;③肾血流量重新分布:使皮质部血流量减少,髓质部血流量增加,从而造成近髓部单位对 NaCl 重吸收增加;④刺激肾小管 Na^+、H^+ 交换,使 Na^+ 重吸收及 HCO_3^- 重吸收增加,该作用主要在近端肾小管;⑤刺激肾间质 NH_4^+ 的生成及分泌。

血管紧张素Ⅱ除上述作用外,还可以刺激许多生长因子,包括血小板源性生长因子(PDGF)等,促使细胞增生、肥大。该作用通过一些原癌基因,包括 c-fos、c-jun 等而诱发。

交感神经兴奋是肾素分泌的另一重要刺激,它是通过作用于颗粒细胞表面的β肾上腺素受体,从而使细胞内 Ca^{2+} 浓度下降,后者促使肾素分泌。

前列腺素族是一组由花生四烯酸经氧化酶氧化而来的代谢产物,包括前列腺素(PG)E_1、E_2、A_2、I_2、$F_{2\alpha}$和血栓素 A_2(TXA_2)等。前列腺素族对肾脏功能的影响主要为:①影响血管平滑肌及系膜细胞功能:由系膜细胞合成及释放的 PGE_2、PGI_2 可以对抗由血管紧张素Ⅱ、去甲肾上腺素及血管加压素所诱致的系膜细胞收缩作用;②影响水、钠代谢:部分前列腺素族代谢产物可以直接作用于肾小管上皮细胞而影响水钠代谢,其中又以 PGE_2 对集合管上皮细胞作用为主、后者可以抑制 Na^+ 在该处重吸收而使排钠增加。PGE_2 还能抑制细胞对由抗利尿激素(AVP)所诱发致水通透性增高的反应,因此参与了尿液稀释和浓缩功能过程。

肾乳头部是血管舒缓素-激肽系统的主要作用部位,其结果为扩张肾脏血管以及促使水、钠排泄。

红细胞生成激素(erythropoietin,EPO)由肾脏产生,它可以促使骨髓红细胞集落形成单位(CFU-E)分化成熟为红细胞。

肾脏有 1α 羟化酶,可将 25-羟维生素 D_3 转变为高度活性的 1,25-二羟维生素 D_3($1,25(OH)_2D_3$)。$1,25(OH)_2D_3$ 产生后与血中的一种特殊转运蛋白相结合,而后被携带到各组织,进而与维生素 D 的受体相结合。维生素 D 主要对矿盐代谢起调节作用。可以促进 Ca^{2+} 重吸收,维持骨骼发育和矿化。促进破骨细胞的活性从而使骨质吸收。甲状旁腺素与 $1,25(OH)_2D_3$ 交互作用以维持 Ca^{2+} 代谢的平衡。前者可以刺激肾 1α 羟化酶的活力,而 $1,25(OH)_2D_3$ 则又可抑制甲状旁腺素的合成。

【肾脏疾病的症状】

一、急性肾炎综合征 以突起的血尿、蛋白尿、少尿、高血压及肾功能减退为表现,其中血尿为必备。严重少尿、高血压、肾功能减退者可以伴发充血性心力衰竭、浮肿、水钠潴留及酸碱平衡失调,以及中枢神经系统等症状。如上述症状持续 4~8 周以上,病

情不断恶化，则可能为急进性肾小球肾炎。

二、肾病综合征 主要表现为浮肿，大量蛋白尿（＞3.5g/d）、低蛋白血症（＜30g/L）、水肿及高脂血症等。

三、高血压 为常见症状之一，可以隐匿存在而直至肾衰竭才被发现，也可以发生急性症状，包括头痛、视力模糊、抽搐、心力衰竭等。高血压严重程度与肾脏疾病的严重程度及预后密切相关。肾脏疾病引致高血压有两大类：①肾血管病变所致，可发生于单侧或双侧，主干或分支。血压常甚高，主要因狭窄肾动脉分泌过多肾素所致。②肾实质性高血压（详见本篇第二章）。

四、无症状性尿异常 常表现为持续性蛋白尿和（或）血尿。无高血压、水肿或氮质血症。不少患者以后出现高血压，肾功能也逐渐减退，最终出现慢性肾衰竭。

五、慢性肾功能衰竭 通常指在相当长的时间内肾小球滤过率已有下降，表现为贫血，夜尿，血肌酐、血尿素氮、血磷升高，血钙下降和双肾体积缩小等。

六、尿频-排尿不适综合征 有尿频、尿急、尿痛等尿路刺激征，可伴脓尿或菌尿等。

【肾脏疾病的检查】

一、尿常规检查 非常重要，常为诊断有无肾脏疾病的主要依据。

（一）蛋白尿 产生蛋白尿原因有多种：如滤过膜的损害和所带电荷的改变、血流动力学变化等。在正常人尿液中每日蛋白质排泄量不超过100mg，若高于150mg，则称为蛋白尿。根据蛋白尿的发生机制，一般可分为下列五类：

1. 肾小球性蛋白尿 多是由于肾小球滤过膜的损伤，导致通透性改变及负电荷丧失。蛋白尿以此类最常见，以分子量较小的白蛋白为主，若滤过膜损害较重，则球蛋白及其他大分子蛋白漏出也增多。

2. 肾小管性蛋白尿 在正常情形下经肾小球滤出的小分子蛋白质，几乎被肾小管完全吸收。当肾小管疾病时，蛋白质重吸收障碍，小分子蛋白质遂自尿中排出，包括β_2微球蛋白、溶菌酶、核糖核酸酶等。由于血内小分子蛋白质浓度很低，故此类患者尿蛋白总量一般不超过2g，有时仅数百毫克。

3. 溢出性蛋白尿 血内小分子蛋白，如本周蛋白、血红蛋白、肌红蛋白等，当浓度过高时上述滤液中浓度超过肾吸收阈值，可从尿中排出，见于多发骨髓瘤、血管内溶血性疾病等。

4. 分泌性蛋白尿 主要为尿中IgA排泄增多，见于肾小管-间质疾病。

5. 组织性蛋白尿 因组织遭受破坏后而释出胞质中各种酶及蛋白质，在肾小球滤液中浓度超过肾小球吸收阈值，而自尿中排出。

临床上蛋白尿可分为生理性及病理性两种，生理性者可见于以下情况：①体位性（直立性）蛋白尿：可在2%～5%青年中出现，保持直立或脊柱前凸位置时发生机会较多，可能与静脉淤血有关，平卧可使蛋白尿减轻或消失，尿蛋白总量一般不超过1g/d。②功能性蛋白尿：包括运动、发热、过冷、过热、交感神经兴奋等因素引起的蛋白尿，诱因去除后常可消失。

（二）血尿 正常人尿常规检查沉渣中每高倍视野（HP）不超过3个红细胞，若超

过则为显微镜下血尿。尿沉渣 Addis 计数，12 小时排出的红细胞应少于 50 万。

引起血尿的原因大致可分为三组：

(1)全身性疾病：包括血液病(如白血病)、感染性疾病(如流行性出血热)、心血管疾病(如充血性心力衰竭)、结缔组织病(如系统性红斑狼疮)、药物(如磺胺药、水杨酸类及抗凝药)等。

(2)尿路邻近器官疾病：如急性阑尾炎、急或慢性盆腔炎、结肠或直肠憩室炎症、恶性肿瘤以及其他疾病侵及或刺激尿路时，有时可产生血尿，但并不常见。

(3)肾及尿路疾病：如各型肾炎、肾基底膜病、肾盂肾炎、多囊肾、肾下垂、泌尿道结石、结核、肿瘤以及血管病变等。

用相差显微镜观察新鲜尿液内红细胞形态可大致判断其来源，详细参阅本篇第二章。

(三) 管型尿　管型是由于蛋白质在肾小管内凝固，其形成与尿蛋白的性质、浓度、尿液酸碱度以及尿量有密切关系，宜采集清晨标本作检查。管型不一定代表肾小球有病变，尤其在发热及运动后出现少量透明及颗粒管型。但若有细胞管型或较多的颗粒管型与蛋白尿同时出现，则临床意义较大。一般认为白细胞管型是活动性肾盂肾炎的特征，红细胞管型则常见于急性肾小球肾炎的急性活动期，上皮细胞管型主要见于肾病综合征；在肾衰竭时，可见到在集合管中形成的宽而短的管型，称为肾衰管型。

(四) 白细胞尿　一般在尿沉渣检查时，白细胞超过 5/HP 为异常，在各种泌尿系统器官炎症时均可出现，且可受邻近组织的影响。

二、肾功能测定　临床上常用的肾功能测定如下：

(一) 清除率测定　系指肾在单位时间内清除血浆中某一物质的能力。一般认为菊粉清除率比较准确，但操作较繁，临床上常用者为内生肌酐清除率。

内生肌酐清除率测定，可反映肾小球滤过率(GFR)。由于测定方法简便，干扰因素较少，又不需多次抽血，因此目前成为常用的指标，并可用来粗略估计有效肾单位数量。正常值平均在 90±10ml/min 左右，女性较男性略低。当血浆肌酐浓度显著增高时，肾小管排泄肌酐可以增加，因此测得结果较实际肾小球滤过率为高。血肌酐实际上也可反映肾功能，一般如肌酐浓度在 110μmol/L 以下时，清除率大多正常。

(二) 肾血流量测定　临床上常应用对氨马尿酸法，肾血流中对氨马尿酸除自肾小球滤出外，其余几乎全部可被近曲小管分泌，目前多以放射性核素邻^{131}I 马尿酸钠测定肾血浆流量，正常值为 600～800ml/min。

(三) 其他辅助检查　为进一步明确泌尿系统疾病的诊断，可以根据病情需要作尿液培养，尿路平片，静脉和(或)逆行肾盂造影，膀胱镜检查等。放射性核素肾图及肾脏扫描，对分侧排泄功能测定和诊断肾脏肿瘤、梗死及尿路梗阻等均有帮助。超声检查在诊断肾囊肿、肿瘤、尿路梗阻、泌尿道畸形以及鉴别急、慢性肾衰竭等甚有帮助，应用日见广泛。磁共振显像，综合了超声和 CT 技术的无电离无损伤优点，不需要造影剂，显像清晰，分辨率高，但价格昂贵。经皮肾活检可以提高了肾实质疾病诊断的正确性，也有利于选择合适的治疗方案。

【肾脏疾病的诊断与防治原则】　根据患者的病史、症状及体征，并辅以实验室检查

和特殊检查，可以作出正确诊断，除病因诊断外，尚需作出病理、部位、功能诊断，以全面确定肾脏受损的情况及程度。症状的严重程度不一定与肾功能损害程度相符，如在肾病综合征中，浮肿、蛋白尿明显而肾功能可基本正常；反之，在肾硬化时，患者可无明显症状而肾功能已受严重损害。

【肾脏疾病的研究进展】 随着免疫学、分子遗传学和分子细胞学研究的进展，对许多肾脏疾病发病机制认识有了迅速的进展。在各种原发性肾小球疾病中 T 淋巴细胞，单核-吞噬细胞，以及它们所产生的各种细胞因子、生长因子、化学趋化因子等，不仅对肾单位的各处固有细胞产生损伤，同时还可使固有细胞对各种刺激产生增殖反应，以致放大了炎症反应，加重了损伤。在上述反应中还包括了许多血管活性物质的释放，它们一方面是对炎症刺激产生的反应，同时又是参与细胞损伤、修复的主要成分。对上述机制的认识，为肾炎的治疗建立了更加清晰的概念。肾小球基底膜、肾小管许多转运蛋白、离子通道等分子遗传学认识的进展，使人们对于一些与遗传密切相关的疾病，如各型 Alport 综合征、Bartter 综合征、Liddle 综合征、肾性尿崩症等有了清晰认识，从而为基因治疗打下了坚实的基础。对于各种肾脏疾病慢性进展机制的研究，特别是细胞外基质的过度积聚机制的认识，肾内局部肾素-血管紧张素系统，脂质代谢紊乱在肾病进展中地位的重要性等等的大量研究，以及据此引出的各种临床药物干预的方法，已使肾病的治疗大大改观。各种血液净化技术的进步，已大大延长了尿毒症患者的寿命，同时还能对内科领域许多疾病，包括严重感染导致的多器官功能衰竭、严重水肿等开辟了治疗新途径。人工重组红细胞生成素以及骨化三醇($1,25(OH)_2D_3$)的应用，大大提高了肾衰竭患者生活质量，中西医药结合治疗可以改善许多患者症状及治疗中的不良反应，有不少研究证实对一些肾炎的治疗有疗效。我国学者应用现代医学手段对一些中药，包括大黄、川芎、田三七、丹参、雷公藤等作用机制进行了不少研究，并已逐步用于临床。

（林善锬）

第二章　肾小球病概述

肾小球病系指一组有相似的临床表现(如血尿、蛋白尿、高血压等),但病因、发病机制、病理改变、病程和预后不尽相同,病变主要累及双肾肾小球的疾病。可分原发性、继发性和遗传性;原发性肾小球病常病因不明,继发性肾小球病系指全身性疾病(如系统性红斑狼疮、糖尿病等)中的肾小球损害,遗传性肾小球病为遗传变异基因所致的肾小球病(如 Alport 综合征等)。

本章着重介绍原发性肾小球病,它占肾小球病中的大多数,是我国引起慢性肾衰竭最主要的原因。

【原发性肾小球病的分类】 原发性肾小球病可作临床及病理分型。

一、原发性肾小球病的临床分型

(一) 急性肾小球肾炎(acute glomerulonephritis)。

(二) 急进性肾小球肾炎(rapidly progressive glomerulonephritis)。

(三) 慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis)。

(四) 隐匿型肾小球肾炎[无症状性血尿或(和)蛋白尿,latent glomerulonephritis]。

(五) 肾病综合征(nephrotic syndrome)。

二、原发性肾小球病的病理分型 依据世界卫生组织(WHO)1982 年制定的肾小球病病理学分类标准:

(一) 轻微病变性肾小球肾炎(minimal change glomerulonephritis)。

(二) 局灶性节段性病变(focal segmental lesions)。

(三) 弥漫性肾小球肾炎(diffuse glomerulonephritis)。

1. 膜性肾病(membranous nephropathy)。

2. 增生性肾炎(proliferative glomerulonephritis) ①系膜增生性肾小球肾炎(mesangial proliferative glomerulonephritis);②毛细血管内增生性肾小球肾炎(endocapillary proliferative glomerulonephritis);③系膜毛细血管性肾小球肾炎(mesangial capillary glomerulonephritis);④致密沉积物性肾小球肾炎(dense deposit glomerulonephritis);⑤新月体肾小球肾炎(crescentic glomerulonephritis)。

3. 硬化性肾小球肾炎(sclerosing glomerulonephritis)。

(四) 未分类的肾小球肾炎(unclassified glomerulonephritis)。

本篇第三、四章所提及的病理类型中,微小病变型肾病隶属于轻微病变性肾小球肾炎,局灶性节段性肾小球肾炎和局灶性节段性肾小球硬化均隶属于局灶性节段性肾小球病变。

肾小球病的临床和病理类型之间有一定联系,并随着认识的深化可找到更多的规

律。但二者之间又常难以有肯定的对应关系，同一病理类型可呈现多种不同的临床表现，而相同的一种临床表现可来自多种不同的病理类型。因此，肾活检是确定肾小球病病理类型和病变程度的必须手段，而正确的病理诊断又必须与临床密切结合。

【发病机制】 多数肾小球肾炎是免疫介导性炎症疾病。一般认为，免疫机制是肾小球病的始发机制，在此基础上炎症介质（如补体、白细胞介素、活性氧等）参与下，最后导致肾小球损伤和产生临床症状。在慢性进展过程中也有非免疫非炎症机制参与。

遗传和免疫遗传因素在肾小球肾炎的易感性、疾病的严重性和治疗反应上的重要性，近年来已受到关注。此外，自身免疫导致或参与各种肾炎的证据也引起了广泛重视。

一、免疫反应 体液免疫主要指循环免疫复合物（CIC）和原位免疫复合物，在肾炎发病机制中作用已得到公认，细胞免疫在某些类型肾炎中的重要作用也得到肯定。

（一）体液免疫 可通过下列两种方式形成肾小球内免疫复合物（IC）。

1. 循环免疫复合物沉积 某些外源性抗原（如致肾炎链球菌的某些成分）或内源性抗原（如天然 DNA）可刺激机体产生相应抗体，在血循环中形成 CIC，CIC 在某些情况下沉积或为肾小球所捕捉，并激活炎症介质后导致肾炎产生。多个抗原、抗体分子（$>Ag_2Ab_2$）交叉连结所构成的网络样 IC，单核-吞噬细胞系统吞噬功能和（或）肾小球系膜清除功能降低及补体成分或功能缺陷等原因使 CIC 易沉积于肾小球而致病。一般认为肾小球系膜区和（或）内皮下 IC 常为 CIC 的发病机制。

2. 原位免疫复合物形成 系指血循环中游离抗体（或抗原）与肾小球固有抗原（如肾小球基底膜抗原或脏层上皮细胞糖蛋白）或已种植于肾小球的外源性抗原（或抗体）相结合，在肾脏局部形成 IC，并导致肾炎。一般认为肾小球基底膜上皮细胞侧 IC 主要是由于原位 IC 发病机制。

原位 IC 形成或 CIC 沉积所致的肾小球免疫复合物，如为肾小球系膜所清除，或被单核-吞噬细胞、局部浸润的中性粒细胞吞噬，病变则多可恢复。若肾小球内 IC 持续存在或继续沉积和形成，或机体针对肾小球内免疫复合物中免疫球蛋白产生自身抗体，则可导致病变持续和进展。

（二）细胞免疫 微小病变型肾病肾小球内无 IC 证据，但研究显示患者淋巴细胞在体外培养可释放血管通透性因子。急进性肾小球肾炎早期肾小球内常可发现较多的单核细胞。近年来有肾炎动物模型提供了细胞免疫证据，故细胞免疫在某些类型肾炎发病机制中的重要作用得到认可。但细胞免疫可否直接诱发肾炎，长期以来一直未得到肯定回答，其主要原因有：①缺乏为大家公认的应用致敏的 T 细胞传输诱发的肾小球肾炎模型；②用单克隆抗体检查人类多数不同类型肾小球肾炎的肾小球，往往不能发现或仅有数量甚微、一过性的 T 淋巴细胞。

二、炎症反应 临床及实验研究显示始发的免疫反应需引起炎症反应，才能导致肾小球损伤及其临床症状。炎症介导系统可分成炎症细胞和炎症介质两大类，炎症细胞可产生炎症介质，炎症介质又可趋化、激活炎症细胞，各种炎症介质间又相互促进或制约，形成一个十分复杂的网络关系。

（一）炎症细胞 主要包括单核-吞噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞及血小板

等。炎症细胞可产生多种炎症介质，造成肾小球炎症病变。此外，有些炎症细胞如激活的巨噬细胞还可直接分泌细胞外基质(ECM)成分，产生抑制 ECM 分解的蛋白酶和激活成纤维细胞等，故与肾小球、间质慢性进展性损害相关。近年来，人们进一步认识到肾小球固有细胞(如系膜细胞、内皮细胞和上皮细胞)具有多种免疫球蛋白和炎症介质受体，能分泌多种炎症介质和细胞外基质，它们在肾小球免疫介导性炎症中并非单纯的无辜受害者，而有时是主动参加者，肾小球细胞自分泌、旁分泌在肾小球病发生、发展中具有重要意义。肾小球固有细胞其本身有时就是炎细胞。

(二) 炎症介质　以往着重研究了补体、凝血纤溶因子、血管活性胺、白细胞三烯和激肽等炎症介质在肾小球损伤中作用。近年来，一系列具有重要致炎作用的炎症介质被认识，并已证实在肾炎发病机制的重要作用(表 5-2-1)。

表 5-2-1　与肾炎相关的炎症介质

生物活性肽
血管活性肽：内皮素，心房肽，血管紧张素Ⅱ，加压素，缓激肽
生长因子：表皮生长因子(EGF)，血小板源生长因子(PDGF)，胰岛素样生长因子(IGF)，转化生长因子(TGF)，成纤维细胞生长因子(FGF)，集落刺激因子(CSF)，白细胞介素(IL)
其他细胞因子：肿瘤坏死因子(TNF)，干扰素(IFN)
生物活性酯
前列腺素类：环氧化酶产物(PGI_2，PGE_2，PGF_{2a}，TXA_2)，酯氧化酶产物(白细胞三烯)，血小板活化因子(PAF)
血管活性胺
组胺，5-羟色胺，儿茶酚胺
补体
C_{3a}(过敏毒素作用)，C_{5a}(中性粒细胞趋化作用)，C_{5b-9}(膜攻击复合物)等
酶
各种中性蛋白酶，胶原酶
凝血及纤溶系统因子
细胞粘附分子(糖蛋白)
选择素家族(selectins)，免疫球蛋白超家族，细胞间粘附分子(ICAM)，血管细胞粘附分子(VCAM)等
活性氧
超氧阴离子(O_2^-)，过氧化氢(H_2O_2)，羟自由基(OH^-)，单线态氧($^1O_2$)
活性氮
一氧化氮(NO)

三、非免疫机制的作用　免疫介导性炎症在肾小球病致病中起主要作用和(或)启始作用，在慢性进展过程中存在着非免疫机制参与，有时成为病变持续、恶化的重要因素。剩余的健存肾单位可产生血流动力学改变，促进肾小球硬化。另外，大量蛋白尿可作为一个独立的致病因素参与肾脏的病变过程。此外，高脂血症是加重肾小球损伤的重要因素之一(详见本篇第十一章)。

【临床表现】

一、蛋白尿　正常的肾小球滤过膜允许小于 2 万～4 万 Da 的蛋白质顺利通过，因此，肾小球滤过的原尿中主要为小分子蛋白(如溶菌酶、β_2 微球蛋白、轻链蛋白等)，白

蛋白(6.9万Da)及分子量更大的免疫球蛋白含量较少。经肾小球滤过的原尿中95%以上的蛋白质被近曲小管所重吸收,故正常人终尿中蛋白含量极低(小于150mg/d),其中约一半蛋白成分来自远端肾小管和髓袢升支分泌的蛋白(Tamm-Horsfall蛋白)和尿道组织蛋白(如分泌型IgA)等。正常人尿中因蛋白含量低,临床上尿常规的定性试验不能测出。当尿蛋白超过150mg/d,尿蛋白定性阳性,称为蛋白尿。若尿蛋白量大于3.5g/d,则称为大量蛋白尿。

肾小球滤过膜由肾小球毛细血管内皮细胞、基底膜和脏层上皮细胞所构成,滤过膜屏障作用包括:①分子屏障:肾小球滤过膜仅允许一定大小的蛋白分子通过;②电荷屏障:内皮及上皮细胞膜含涎蛋白,而基底膜含硫酸类肝素,共同组成了肾小球滤过膜带负性电荷,通过同性电荷相斥原理,阻止含负性电荷的血浆蛋白(如白蛋白)滤过。上述任一屏障的损伤均可引起蛋白尿,光镜下肾小球结构正常的微小病变型肾病患者大量蛋白尿主要为电荷屏障损伤所致;当分子屏障被破坏时,尿中往往出现较多除白蛋白以外更大分子的血浆蛋白,如免疫球蛋白、C_3和α巨球蛋白等,提示肾小球滤过膜呈较严重的结构损伤。

二、血尿 离心后尿沉渣镜检每高倍视野红细胞超过3个为血尿,1L尿含1ml血即呈现肉眼血尿。肾小球病特别是肾小球肾炎,其血尿常为无痛性、全程性血尿,可呈镜下或肉眼血尿,持续性或间发性。血尿可为单纯性血尿,也可伴蛋白尿、管型尿,如血尿患者伴较大量蛋白尿和(或)管型尿(特别是红细胞管型),多提示肾小球源性血尿。

可用以下两项检查帮助区分血尿来源:①新鲜尿沉渣相差显微镜检查。变形红细胞血尿为肾小球源性,均一形态正常红细胞尿为非肾小球源性。②尿红细胞容积分布曲线。肾小球源性血尿呈非对称曲线,其峰值红细胞容积小于静脉红细胞分布曲线的红细胞容积峰值;非肾小球源性血尿呈对称曲线,其峰值的红细胞容积大于静脉红细胞分布曲线的红细胞容积峰值;混合性血尿同时具备以上两种曲线特征,呈双峰(图5-2-1)。以上两种鉴别血尿来源的方法有一定互补性,临床上可配合使用。

肾小球源性血尿产生的主要原因为肾小球基底膜(GBM)断裂,红细胞通过该裂缝时受血管内压力挤出时受损,受损的红细胞其后通过肾小管各段又受不同渗透压和pH作用,呈现变形红细胞血尿,红细胞容积变小、甚至破裂。

三、水肿 肾性水肿的基本病理生理改变为水钠潴留。肾小球病时水肿可基本分为两大类:①肾病性水肿:主要由于长期、大量蛋白尿造成血浆蛋白过低,血浆胶体渗透压降低,液体从血管内渗入组织间隙,产生水肿;此外,部分患者因有效血容量减少,刺激肾素-血管紧张素-醛固酮活性增加和抗利尿激素分泌增加等,可进一步加重水钠潴留、加重水肿。近年的研究提示,某些原发于肾内的钠、水潴留因素在肾病性水肿上起一定作用,这种作用与血浆肾素-血管紧张素-醛固酮水平无关。②肾炎性水肿:主要是由于肾小球滤过率下降,而肾小管重吸收功能基本正常造成"球-管失衡"和肾小球滤过分数(肾小球滤过率/肾血浆流量)下降,导致水钠潴留。肾炎性水肿时,血容量常为扩张,伴肾素-血管紧张素-醛固酮活性抑制、抗利尿激素分泌减少,因毛细血管通透性增加、高血压等因素而使水肿持续和加重。肾病性水肿组织间隙蛋白含量低,小于1g/L,水肿多从下肢部位开始;而肾炎性水肿(如急性肾小球肾炎)组织间隙蛋白含量高,最高

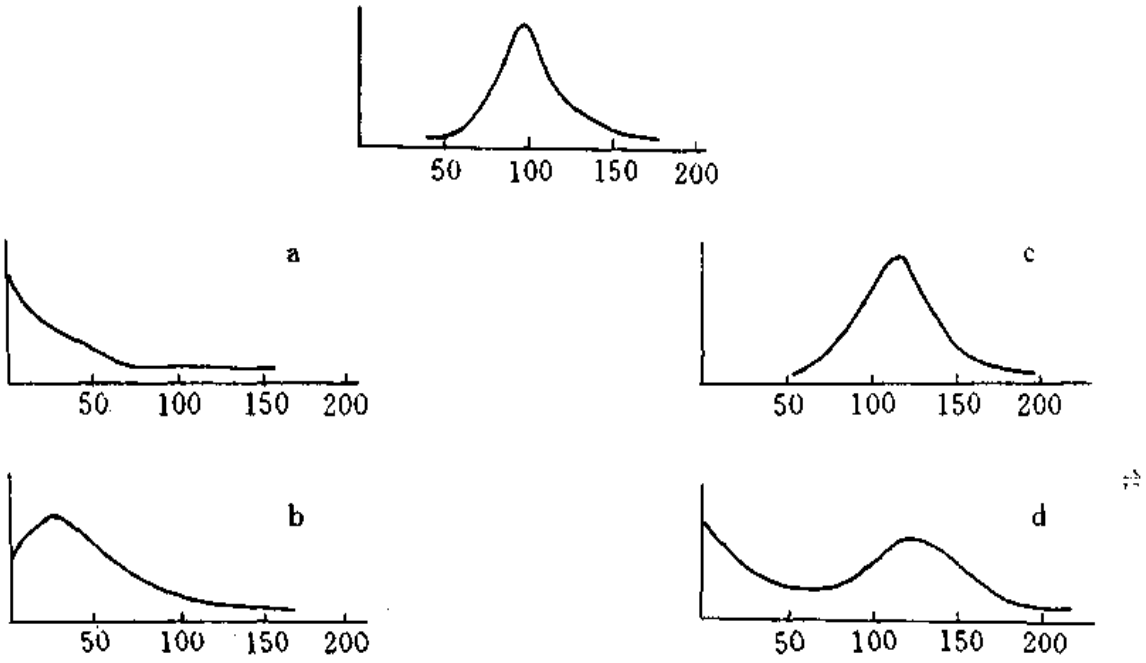


图 5-2-1 尿红细胞容积分布曲线

上图静脉血红细胞容积分布曲线；下图 a～d 尿红细胞容积分布曲线（图 a 及 b 肾小球源性血尿；图 c 非肾小球源性血尿；图 d 混合性血尿），横坐标为红细胞容积（μm^3），纵坐标为相对细胞数量

可达 10g/L，水肿多从眼睑、颜面部开始。

四、高血压 肾小球病常伴高血压，慢性肾衰竭患者 90% 出现高血压。持续存在的高血压会加速肾功能恶化。肾小球病高血压的发生机制：①钠、水潴留：由于各种因素导致钠、水潴留，使血容量增加，引起容量依赖性高血压；②肾素分泌增多：肾实质缺血刺激肾素-血管紧张素分泌增加，小动脉收缩，外周阻力增加，引起肾素依赖性高血压；③肾实质损害后肾内降压物质分泌减少：肾内激肽释放酶-激肽生成减少，前列腺素生成减少，也是肾性高血压的原因之一。肾小球病所致的高血压多数为容量依赖型，少数为肾素依赖型。但两型高血压常混合存在，有时很难截然分开。

五、肾功能损害 急进性肾小球肾炎常导致急性肾衰竭，部分急性肾小球肾炎患者可有一过性肾功能损害，慢性肾小球肾炎及蛋白尿控制不好的肾病综合征患者随着病程进展至晚期常发展为慢性肾衰竭。

（章友康）

第三章　肾小球肾炎

第一节　急性肾小球肾炎

急性肾小球肾炎(acute glomerulonephritis)简称急性肾炎(AGN),是以急性肾炎综合征为主要临床表现的一组疾病。其特点为急性起病,患者出现血尿、蛋白尿、水肿和高血压,并可伴有一过性氮质血症。多见于链球菌感染后,而其他细菌、病毒及寄生虫感染亦可引起。本节主要介绍链球菌感染后急性肾炎。

【病因和发病机制】 本病常因β-溶血性链球菌"致肾炎菌株"(常见为A组12型等)感染所致,常见于上呼吸道感染(多为扁桃体炎)、猩红热、皮肤感染(多为脓疱疮)等链球菌感染后。感染的严重程度与急性肾炎的发生和病变轻重并不完全一致。本病主要是由感染所诱发的免疫反应引起,链球菌的致病抗原从前认为是胞壁上的M蛋白,而现在多认为胞浆或分泌蛋白的某些成分可能为主要致病抗原,导致免疫反应后可通过循环免疫复合物沉积于肾小球致病,或抗原种植于肾小球后再结合循环中的特异抗体形成原位免疫复合物而致病。肾小球内的免疫复合物导致补体激活、中性粒细胞及单核细胞浸润,导致肾脏病变。

【病理】 肾脏体积可较正常增大,病变主要累及肾小球。病理类型为毛细血管内增生性肾小球肾炎。光镜下通常为弥漫性肾小球病变,以内皮细胞及系膜细胞增生为主要表现,急性期可伴有中性粒细胞和单核细胞浸润。病变严重时,增生和浸润的细胞可压迫毛细血管袢使管腔狭窄或闭塞。肾小管病变多不明显,但肾间质可有水肿及灶状炎性细胞浸润。免疫病理检查可见IgG及C_3呈粗颗粒状沿毛细血管壁和(或)系膜区沉积。电镜检查可见肾小球上皮细胞下有驼峰状大块电子致密物沉积(图5-3-1)。

【临床表现和实验室检查】 急性肾炎多见于儿童,男性多于女性。通常于前驱感染后1~3周(平均10天左右)起病,潜伏期相当于致病抗原初次免疫后诱导机体产生免疫复合物所需的时间,呼吸道感染者的潜伏期较皮肤感染者短。本病起病较急,病情轻重不一,轻者呈亚临床型(仅有尿常规及血清C_3异常);典型者呈急性肾炎综合征表现,重症者可发生急性肾衰竭。本病大多预后良好,常可在数月内临床自愈。

本病典型者具有以下表现:

一、尿异常 几乎全部患者均有肾小球源性血尿,约40%患者可有肉眼血尿,常为起病首发症状和患者就诊原因。可伴有轻、中度蛋白尿,少数患者(<20%患者)可呈肾病综合征范围的大量蛋白尿。尿沉渣除红细胞外,早期尚可见白细胞和上皮细胞稍增多,并可有颗粒管型和红细胞管型等。

二、水肿 80%以上患者均有水肿,常为起病的初发表现,典型表现为晨起眼睑水肿或伴有下肢轻度可凹性水肿,少数严重者可波及全身。

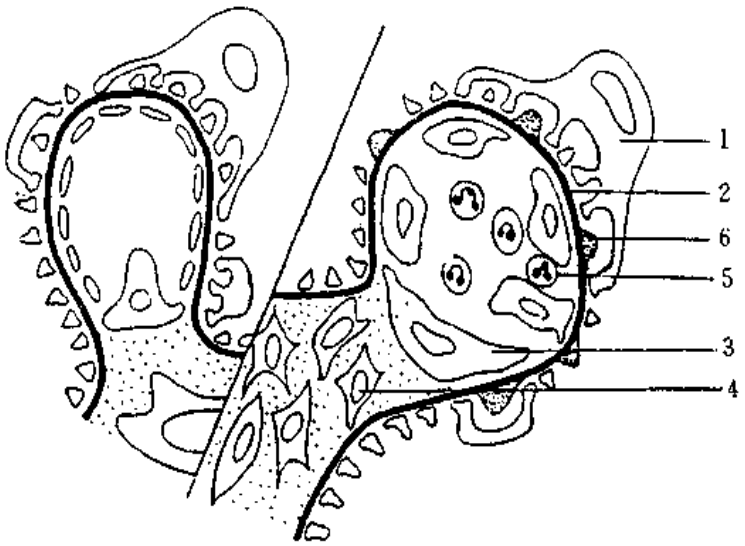


图 5-3-1 毛细血管内增生性肾小球肾炎

左:正常肾小球　　右:病变肾小球

1. 上皮细胞　　2. 基底膜

3. 内皮细胞　　4. 系膜细胞

5. 中性粒细胞　　6. 免疫复合物

三、高血压 约80%患者出现一过性轻、中度高血压,常与其钠水潴留有关,利尿后血压可逐渐恢复正常。少数患者可出现严重高血压,甚至高血压脑病。

四、肾功能异常 患者起病早期可因肾小球滤过率下降、钠水潴留而尿量减少(常在400~700ml/d),少数患者甚至少尿(<400ml/d)。肾小球功能可一过性受损,表现为轻度氮质血症。多于1~2周后尿量渐增,肾小球功能于利尿后数日可逐渐恢复正常。仅有极少数患者可表现为急性肾衰竭,易与急进性肾炎相混淆。

五、免疫学检查异常 起病初期血清 C_3 及总补体下降,于8周内渐恢复正常,对诊断本病意义很大。患者血清抗链球菌溶血素"O"滴度可升高,提示近期内曾有过链球菌感染。另外,部分患者起病早期循环免疫复合物及血清冷球蛋白可呈阳性。

【诊断和鉴别诊断】 于链球菌感染后1~3周发生血尿、蛋白尿、水肿和高血压,甚至少尿及氮质血症等急性肾炎综合征表现,伴血清 C_3 下降,病情于发病8周内逐渐减轻至完全恢复正常者,即可临床诊断为急性肾炎。若肾小球滤过率进行性下降或病情于1~2个月尚未见全面好转者应及时作肾活检,以明确诊断。

一、以急性肾炎综合征起病的肾小球疾病

(一) 其他病原体感染后急性肾炎 许多细菌、病毒及寄生虫感染均可引起急性肾炎。目前较常见于多种病毒(如水痘-带状疱疹病毒、EB病毒、流感病毒等)感染极期或感染后3~5天,病毒感染后急性肾炎多数临床表现较轻,常不伴血清补体降低,少有水肿和高血压,肾功能一般正常,临床过程自限。

(二) 系膜毛细血管性肾小球肾炎 又称膜增生性肾小球肾炎,临床上除表现急性肾炎综合征外,经常伴肾病综合征,病变持续无自愈倾向。50%~70%患者有持续性低补体血症,8周内不恢复。

(三) 系膜增生性肾小球肾炎(IgA肾病及非IgA系膜增生性肾小球肾炎) 部分

患者有前驱感染可呈现急性肾炎综合征、患者血清 C_3 正常，病情无自愈倾向。IgA 肾病患者疾病潜伏期短，可在感染后数小时至数日内出现肉眼血尿，血尿可反复发作，部分患者血清 IgA 升高。

二、急进性肾小球肾炎 起病过程与急性肾炎相似，但除急性肾炎综合征外，常早期出现少尿、无尿及肾功能急剧恶化为特征。重症急性肾炎呈现急性肾衰竭者与该病相鉴别困难时，应及时作肾活检以明确诊断。

三、全身系统性疾病肾脏受累 系统性红斑狼疮肾炎及过敏性紫癜肾炎等可呈现急性肾炎综合征，但伴有其它系统受累的典型临床表现和实验室检查，可资鉴别。

当临床诊断困难时，急性肾炎综合征患者需考虑进行肾活检以明确诊断、指导治疗。肾活检的指征为：①少尿一周以上或进行性尿量减少伴肾功能恶化者；②病程超过两个月而无好转趋势者；③急性肾炎综合征伴肾病综合征者。

【治疗】 本病治疗以休息及对症治疗为主。急性肾衰竭病例应予透析，待其自然恢复。不宜应用激素及细胞毒药物。

一、一般治疗 急性期应卧床休息，待肉眼血尿消失、水肿消退及血压恢复正常后逐步增加活动量。急性期应予低盐（每日 3g 以下）饮食。肾功能正常者不需限制蛋白质入量，但氮质血症时应限制蛋白质摄入，并以优质动物蛋白为主。明显少尿的急性肾衰竭者需限制液体入量。

二、治疗感染灶 以往主张病初注射青霉素 10～14 天，但其必要性现有争议。反复发作的慢性扁桃体炎，待病情稳定后（尿蛋白少于 +，尿沉渣红细胞少于 10 个/HP）应考虑作扁桃体摘除，术前、术后两周需注射青霉素。

三、对症治疗 包括利尿消肿、降血压，预防心脑合并症的发生。通常利尿治疗有效（具体用药参见本篇第四章）。利尿后高血压控制仍不满意时，可加用降压药物（参见本章第三节）。

四、透析治疗 少数发生急性肾衰竭而有透析指征时（参见本篇第十章），应及时给予透析治疗以帮助患者渡过急性期。由于本病具有自愈倾向，肾功能多可逐渐恢复，一般不需要长期维持透析。

五、中医药治疗 本病多属实证。根据辨证可分为风寒、风热、湿热，分别予以宣肺利尿，凉血解毒等疗法。本病恢复期仍以清热利湿为主，佐以养阴，不可温补。

【预后】 绝大多数患者于 1～4 周内出现利尿、消肿、降压，尿化验也常随之好转。血清 C_3 在 4～8 周内恢复正常，病理检查亦大部分恢复正常或仅遗留系膜细胞增生。但少量镜下血尿及微量尿蛋白有时可迁延半年至一年才消失。仅有＜1%的患者可因急性肾衰竭救治不当而死亡，且多为高龄患者。

本病的远期预后各家报道不一，但均认为多数病例预后良好，可完全治愈，约 6%～18%病例遗留尿异常和（或）高血压而转为慢性，或于“临床痊愈”多年后又出现肾小球肾炎表现。一般认为老年患者，有持续性高血压、大量蛋白尿或肾功能损害者预后较差，散发者较流行者预后差；肾组织增生病变重，伴有较多新月体形成者预后差。

第二节　急进性肾小球肾炎

急进性肾小球肾炎(rapidly progressive glomerulonephritis)是临床以急性肾炎综合征、肾功能急剧恶化、早期出现少尿性急性肾衰竭为特征,病理呈新月体肾小球肾炎表现的一组疾病。

【病因和发病机制】 由多种原因所致的一组疾病,包括:①原发性急进性肾小球肾炎;②继发于全身性疾病(如系统性红斑狼疮肾炎)的急进性肾小球肾炎;③由原发性肾小球病(如系膜毛细血管性肾小球肾炎)的基础上形成广泛新月体,即病理类型转化而来的新月体肾小球肾炎。本文着重讨论原发性急进性肾小球肾炎(以下简称急进性肾炎)。

急进性肾炎根据免疫病理可分为三型,其病因及发病机制各不相同:① Ⅰ型又称抗肾小球基膜型肾小球肾炎,由于抗肾小球基底膜抗体与肾小球基底膜(GBM)抗原相结合激活补体而致病。② Ⅱ型又称免疫复合物型,因肾小球内循环免疫复合物的沉积或原位免疫复合物形成,激活补体而致病。此型患者常有前驱上呼吸道感染史,提示其致病抗原可能为某些病原体(病毒或细菌)。③ Ⅲ型为非免疫复合物型,以往认为发病机制与细胞免疫相关。现已证实 50%～80%该型患者为肾微血管炎(原发性小血管炎肾损害),肾脏可为首发、甚至惟一受累器官或与其他系统损害并存。原发性小血管炎患者血清抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)常呈阳性。近年来,根据患者血清 ANCA 的检测又可进一步将本病分为五型:在原Ⅰ型中约有 30%患者发现 ANCA 呈阳性,被归为Ⅳ型;在原Ⅲ型中有 20%～50%患者的 ANCA 呈阴性,被归为Ⅴ型。

【病理】 肾脏体积常较正常增大。病理类型为新月体肾小球肾炎。光镜下通常以广泛(50%以上)的肾小球囊腔内有大新月体形成(占据肾小球囊腔 50%以上)为主要特征,病变早期为细胞新月体,后期为纤维新月体(图 5-3-2)。另外,Ⅱ型常伴有肾小球内皮细胞和系膜细胞增生,Ⅲ型常可见肾小球节段性纤维素样坏死。可伴有不同程度的肾间质细胞浸润和纤维化。免疫病理学检查是分型的主要依据,Ⅰ型 IgG 及 C_3 呈光滑线条状沿肾小球毛细血管壁分布;Ⅱ型 IgG 及 C_3 呈颗粒状沉积于系膜区及毛细血管壁;Ⅲ型肾小球内无或仅有微量免疫沉积物。电镜下可见Ⅱ型电子致密物在系膜区

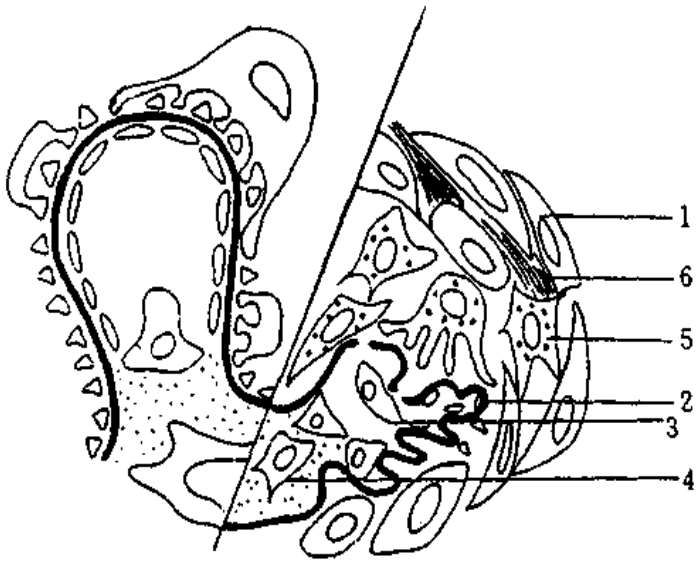


图 5-3-2　新月体肾小球肾炎

左:正常肾小球　　右:病变肾小球

1. 上皮细胞　　2. 基底膜

3. 内皮细胞　　4. 系膜细胞

5. 单核细胞　　6. 纤维素

和内皮下沉积，Ⅰ和Ⅲ型无电子致密物。

【临床表现和实验室检查】 我国以Ⅱ型多见，Ⅰ型好发于青、中年，Ⅱ及Ⅲ型常见于中、老年患者，男性居多。

可有呼吸道前驱感染，起病多较急，病情急骤进展。临床表现为急进性肾炎综合征，进行性少尿或无尿，肾功能于数周内进行性恶化并发展至尿毒症。常伴有中度贫血。Ⅱ型患者常伴肾病综合征，Ⅲ型患者可有不明原因的发热、乏力、关节痛或咯血等系统性血管炎的表现。

免疫学检查异常主要有抗 GBM 抗体阳性(Ⅰ型)、ANCA 阳性(Ⅲ型)。此外，Ⅱ型患者的血循环免疫复合物及冷球蛋白可呈阳性，并可伴血清补体 C_3 降低。B 型超声等影像学检查显示双肾增大。

【诊断和鉴别诊断】 凡急性肾炎综合征伴肾功能急剧恶化，无论是否已达到少尿性急性肾衰竭，应疑及本病并及时进行肾活检。若病理证实为新月体肾小球肾炎，根据临床和实验性检查能除外系统性疾病，诊断可成立。

原发性急进性肾炎应与下列疾病鉴别：

一、引起少尿性急性肾衰竭的非肾小球病

(一) 急性肾小管坏死　常有明确的肾缺血(如休克、脱水)或肾毒性药物(如肾毒性抗生素)或肾小管堵塞(如异型输血)等诱因，临床上肾小管损害为主(尿钠增加、低比重尿及低渗透压尿)，一般无急性肾炎综合征表现。

(二) 急性过敏性间质性肾炎　常有明确的用药史及药物过敏反应(低热、皮疹等)、血和尿嗜酸性粒细胞增加等，可资鉴别，必要时依靠肾活检确诊。

(三) 梗阻性肾病　患者常突发或急骤出现无尿，但无急性肾炎综合征表现，B 超、膀胱镜检查或逆行尿路造影可证实尿路梗阻的存在。

二、引起急进性肾炎综合征的其他肾小球病

(一) 继发性急进性肾炎　肺出血-肾炎综合征(Goodpasture 综合征)、系统性红斑狼疮肾炎、过敏性紫癜肾炎均可引起新月体肾小球肾炎，依据系统受累的临床表现和实验室特异检查，鉴别诊断一般不难。

(二) 原发性肾小球病　有的病理改变并无新月体形成，但病变较重和(或)持续，临床上呈现急进性肾炎综合征，如重症毛细血管内增生性肾小球肾炎或重症系膜毛细血管性肾小球肾炎等。临床上鉴别常较为困难，常需作肾活检协助诊断。

【治疗】 包括针对急性免疫介导性炎症病变的强化治疗以及针对肾脏病变后果(如钠水潴留、高血压、尿毒症及感染等)的对症治疗两方面。尤其强调在早期作出病因诊断和免疫病理分型的基础上尽快进行强化治疗。

一、强化疗法

(一) 强化血浆置换疗法　应用血浆置换机分离患者的血浆和血细胞，弃去血浆以等量正常人的血浆(或血浆白蛋白)和患者血细胞重新输入体内。通常每日或隔日 1 次，每次置换血浆 2～4L，直至血清抗体(如抗 GBM 抗体、ANCA)或免疫复合物转阴、病情好转，一般需置换约 10 次左右。该疗法需配合糖皮质激素〔口服泼尼松 1mg/(kg·d)，2～3 月后渐减〕及细胞毒药物〔环磷酰胺 2～3mg/(kg·d)口服，累积量不超过 6～

8g],以防止在机体大量丢失免疫球蛋白后大量合成而造成反跳。该疗法适用于各型急进性肾炎,但主要适用于Ⅰ型;对于 Goodpasture 综合征和原发性小血管炎所致急进性肾炎(Ⅲ型)伴有威胁生命的肺出血作用较为肯定、迅速,应首选。

(二) 甲泼尼龙冲击伴环磷酰胺治疗　为强化治疗之一。甲泼尼龙 0.5~1.0g 溶于 5% 葡萄糖中静脉点滴,每日或隔日 1 次,3 次为一疗程。必要时间隔 3~5 天可进行下一疗程,一般不超过 3 个疗程。甲泼尼龙冲击疗法也需辅以泼尼松及环磷酰胺常规口服治疗,方法同前。近年有人用环磷酰胺冲击疗法(1g 溶于 5% 葡萄糖静脉点滴,每月 1 次),替代常规口服,其确切优缺点和疗效尚待总结。该疗法主要适用Ⅱ、Ⅲ型,Ⅰ型疗效较差。用甲泼尼龙冲击治疗时,应注意继发感染和钠、水潴留等不良反应。

以往将糖皮质激素、细胞毒药物、抗凝药(肝素或香豆素类)及抗血小板药物(双嘧达莫等)联合治疗(称为四联疗法)急进性肾炎。因其疗效较差,现已少用。

二、替代治疗　凡急性肾衰竭已达透析指征者(见本篇第十章),应及时透析。对强化治疗无效的晚期病例或肾功能已无法逆转者,则有赖于长期维持透析。肾移植应在病情静止半年至一年(Ⅰ型患者血中抗 GBM 抗体需转阴)后进行。

对钠水潴留、高血压及感染等需积极采取相应的治疗措施(参见本篇第四章)。

【预后】　患者若能得到及时明确诊断和早期强化治疗,预后可得到显著改善。早期强化治疗可使部分患者得到缓解,避免或脱离透析,甚至少数患者肾功能能得到完全恢复。若诊断不及时,早期没有强化治疗,患者多于数周至半年内进展至不可逆肾衰竭。影响患者预后的主要因素有:①免疫病理类型:Ⅲ型较好,Ⅰ型差,Ⅱ型居中;②强化治疗是否及时:临床无少尿、血肌酐<530μmol/L 或肌酐清除率>5ml/min,病理尚未显示广泛不可逆病变(纤维性新月体、肾小球硬化或间质纤维化)时,即开始治疗者预后较好,否则预后差;③老年患者预后相对较差。

本病缓解后的长期转归,以逐渐转为慢性病变并发展为慢性肾衰竭较为常见,故应特别注意采取措施保护残存肾功能,延缓疾病进展和慢性肾衰竭的发生。部分患者可长期维持缓解。仅少数患者可复发,必要时需重复肾活检,部分患者强化治疗仍可有效。

第三节　慢性肾小球肾炎

慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis)简称慢性肾炎,系指蛋白尿、血尿、高血压、水肿为基本临床表现,起病方式各有不同,病情迁延,病变缓慢进展,可有不同程度的肾功能减退,最终将发展为慢性肾衰竭的一组肾小球病。由于本组疾病的病理类型及病期不同,主要临床表现可各不相同,疾病表现呈多样化。

【病因和发病机制】　仅有少数慢性肾炎是由急性肾炎发展所致(直接迁延或临床痊愈若干年后再发)。绝大多数慢性肾炎的确切病因尚不清楚,起病即属慢性。慢性肾炎的病因、发病机制和病理类型不尽相同,但起始因素多为免疫介导炎症。导致病程慢性化的机制除免疫因素外,非免疫非炎症因素占有重要作用(参见本篇第十一章)。

【病理】　慢性肾炎可由多种病理类型引起,常见类型有系膜增生性肾小球肾炎(包

括 IgA 肾病和非 IgA 系膜增生性肾小球肾炎)、系膜毛细血管性肾小球肾炎、膜性肾病及局灶性节段性肾小球硬化等,其中少数非 IgA 系膜增生性肾小球肾炎可由毛细血管内增生性肾小球肾炎(临床上急性肾炎)转化而来。

病变进展至后期,所有上述不同类型病理变化均可转化为程度不等的肾小球硬化,相应肾单位的肾小管萎缩、肾间质纤维化。疾病晚期肾脏体积缩小、肾皮质变薄,病理类型均可转化为硬化性肾小球肾炎。

【临床表现和实验室检查】 慢性肾炎可发生于任何年龄,但以青中年为主,男性多见。多数起病缓慢、隐袭。临床表现呈多样性,蛋白尿、血尿、高血压、水肿为其基本临床表现,可有不同程度肾功能减退,病情时轻时重、迁延,渐进性发展为慢性肾衰竭。

早期患者可有乏力、疲倦、腰部疼痛、纳差;水肿可有可无、一般不严重。有的患者可无明显临床症状。实验室检查多为轻度尿异常,尿蛋白常在 1~3g/d,尿沉渣镜检红细胞可增多,可见管型。血压可正常或轻度升高。肾功能正常或轻度受损(内生肌酐清除率下降或轻度氮质血症),这种情况可持续数年,甚至数十年,肾功能逐渐恶化并出现相应的临床表现(如贫血、血压增高等),进入尿毒症。有的患者除上述慢性肾炎的一般表现外,血压(特别是舒张压)持续性中等以上程度升高,患者可有眼底出血、渗血,甚至视乳头水肿,如血压控制不好,肾功能恶化较快,预后较差。另外,部分患者因感染、劳累呈急性发作,或用肾毒性药物后病情急骤恶化,经及时去除诱因和适当治疗后病情可一定程度缓解,但也可能由此而进入不可逆慢性肾衰竭。多数慢性肾炎患者肾功能呈慢性渐进性损害,肾功能进展快慢主要与病理类型相关(如系膜毛细血管性肾小球肾炎进展较快,膜性肾病进展慢),但也与是否合理治疗和认真保养等相关。

慢性肾炎临床表现呈多样性,个体间差异较大,故要特别注意因某一表现突出,而易造成误诊。如慢性肾炎高血压突出而易误诊为原发性高血压,增生性肾炎(如系膜毛细血管性肾小球肾炎、IgA 肾病等)感染后急性发作时易误诊为急性肾炎,应予以注意。

【诊断和鉴别诊断】 凡尿化验异常(蛋白尿、血尿、管型尿)、水肿及高血压病史达一年以上,无论有无肾功能损害均应考虑此病,在除外继发性肾小球肾炎及遗传性肾小球肾炎后,临床上可诊断为慢性肾炎。

慢性肾炎主要应与下列疾病鉴别:

一、继发性肾小球肾炎 如狼疮肾炎、过敏性紫癜肾炎等,依据相应的系统表现及特异性实验室检查,一般不难鉴别。

二、Alport 综合征 常起病于青少年(多在 10 岁之前),患者有眼(球形晶状体等)、耳(神经性耳聋)、肾(血尿,轻、中度蛋白尿及进行性肾功能损害)异常,并有阳性家族史(多为性连锁显性遗传)。

三、其他原发性肾小球病 ①隐匿型肾小球肾炎:临床上轻型慢性肾炎应与隐匿型肾小球肾炎相鉴别,后者主要表现为无症状性血尿和(或)蛋白尿,无水肿、高血压和肾功能减退。②感染后急性肾炎:有前驱感染并以急性发作起病的慢性肾炎需与此病相鉴别。二者的潜伏期不同,血清 C_3 的动态变化有助鉴别;此外,疾病的转归不同,慢性肾炎无自愈倾向,呈慢性进展,可资区别。

四、原发性高血压肾损害 呈血压明显增高的慢性肾炎需与原发性高血压继发肾

损害(即良性小动脉性肾硬化症)鉴别,后者先有较长期高血压,其后再出现肾损害,临床上远端肾小管功能损伤(如尿浓缩功能减退、夜尿增多)较肾小球功能损伤早,尿改变轻微(微量至轻度蛋白尿,可有镜下血尿及管型),常有高血压的其他靶器官(心、脑)并发症。

【治疗】 慢性肾炎的治疗应以防止或延缓肾功能进行性恶化、改善或缓解临床症状及防治严重合并症为主要目的,而不以消除尿蛋白及尿红细胞为目标。因此,一般不宜给糖皮质激素及细胞毒药物,可采用下列综合治疗措施。

一、积极控制高血压 高血压是加速肾小球硬化、促进肾功能恶化的重要因素,积极控制高血压是十分重要的环节。治疗原则:①力争把血压控制在理想水平:蛋白尿≥1g/d,血压应控制在125/75mmHg以下;尿蛋白<1g/d,血压控制可放宽到130/80mmHg以下;②选择能延缓肾功能恶化、具有肾脏保护作用的降压药物。

高血压患者应限盐(<3g/d);有钠水潴留容量依赖性高血压患者可选用噻嗪类利尿剂,如氢氯噻嗪12.5~50mg/d,1次或分次口服。对肾素依赖性高血压则首选血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂,如贝那普利(benazepril)5~20mg,每日1次或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂,如洛沙坦(losartan)50~100mg,每日1次;其次也可选用β受体阻滞剂,如阿替洛尔(atenolol)12.5~25mg,每日2次。此外,还常用钙通道阻滞剂,如氨氯地平5mg,每日1次及血管扩张剂,如肼屈嗪(hydralazine,肼苯达嗪)10~25mg,每日3次。顽固性高血压可选用不同类型降压药联合应用。

近年研究证实,ACE抑制剂具有降低血压、减少尿蛋白和延缓肾功能恶化的肾脏保护作用。后两种作用除通过对肾小球血流动力学的特殊调节作用(扩张入球小动脉和出球小动脉,但对出球小动脉扩张作用强于入球小动脉)降低肾小球内高压力、高灌注和高滤过外,并能通过其非血流动力学作用(抑制细胞因子、减少蛋白尿和细胞外基质的蓄积)达到减缓肾小球硬化的发展和肾脏保护作用。但肾功能不全患者应用ACE抑制剂要防治高血钾,血肌酐大于350μmol/L的非透析治疗患者则不宜再应用。血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂的实验研究和已有的临床观察结果显示它具有与ACE抑制剂相似的肾脏保护作用。最近有报道认为长效二氢吡啶类钙通道阻滞剂,如氨氯地平(amlodipine)和非二氢吡啶类钙通道阻滞剂,如维拉帕米(verapamil)具有一定的延缓肾功能恶化的肾脏保护作用,值得进一步验证。

二、限制食物中蛋白及磷入量 肾功能不全氮质血症患者应限制蛋白及磷的入量(见本篇第十一章)。

三、应用抗血小板药 大剂量双嘧达莫(300~400mg/d)、小剂量阿司匹林(40~300mg/d)有抗血小板聚集作用,以往有报道长期服用能延缓肾功能衰退,目前的研究结果仅显示对系膜毛细血管性肾小球肾炎有一定疗效。

四、避免加重肾脏损害的因素 感染、劳累、妊娠及应用肾毒性药物(如氨基糖苷类抗生素等),均可能损伤肾脏,导致肾功能恶化,应予以避免。近年来发现有些中药(如关木通等)也可能导致肾小管间质损害,故应避免过多、过量服用。

【预后】 慢性肾炎病情迁延,病变均为缓慢进展,最终将至慢性肾衰竭。病变进展速度个体差异很大,主要取决于其病理类型,但也与是否重视保护肾脏及治疗是否恰当有关。

第四节　隐匿型肾小球肾炎

隐匿型肾小球肾炎也称为无症状性血尿或(和)蛋白尿(asymptomatic hematuria and/or proteinuria),患者无水肿、高血压及肾功能损害,而仅表现为蛋白尿或(和)肾小球性血尿的一组肾小球病。

本组疾病由多种病理类型的原发性肾小球病所致,但病理改变多较轻。如可见于轻微病变性肾小球肾炎(肾小球中仅有节段性系膜细胞及基质增生)、轻度系膜增生性肾小球肾炎及局灶性节段性肾小球肾炎(局灶性肾小球病,病变肾小球内节段性内皮及系膜细胞增生)等病理类型。根据免疫病理表现,又可将系膜增生性肾小球肾炎分为IgA肾病和非IgA系膜增生性肾小球肾炎(参见本篇第五章)。

对单纯性血尿患者(仅有血尿而无蛋白尿),需作相差显微镜尿红细胞形态检查和(或)尿红细胞容积分布曲线测定,以鉴别血尿来源。此外,应除外由于尿路疾病(如尿路结石、肿瘤或炎症)所致血尿。确属肾小球源性血尿,又无水肿、高血压及肾功能减退时,即应考虑此病。以反复发作的单纯性血尿为表现者多为IgA肾病。诊断本病前还必须小心除外其他肾小球病的可能,如:系统性疾病(狼疮肾炎、过敏性紫癜肾炎)、Alport综合征早期和薄基底膜肾病(参见本篇第五章)及非典型的急性肾炎恢复期等。应依据临床表现、家族史和实验室检查予以鉴别,必要时需依赖肾活检方能确诊。

对无症状蛋白尿患者,需作尿蛋白定量和尿蛋白电泳以区分蛋白尿性质,并详细作离心后尿沉渣镜检,必要时应作尿本周蛋白检查或尿蛋白免疫电泳。只有确为肾小球性蛋白尿,且患者无水肿、高血压及肾功能减退时,才能考虑本病诊断。在作出诊断前还必须排除功能性蛋白尿(仅发生于剧烈运动、发热或寒冷时)、体位性蛋白尿(见于青少年,直立时脊柱前凸所致,卧床后蛋白尿消失)等生理性蛋白尿,也需小心排除其他原发性或继发性肾小球病的早期或恢复期。必要时需肾活检确诊。

尿蛋白定量$<1.0g/d$,以白蛋白为主,而无血尿者,称为单纯性蛋白尿,一般预后良好,很少发生肾功能损害。但尿蛋白量在$1.0\sim3.5g/d$之间者,虽尚无水肿、高血压及肾功能损害的临床表现,但肾活检常显示病理改变并不轻,临床呈慢性肾炎转归的可能性很大。

隐匿型肾小球肾炎无特殊疗法。但应采取以下措施:①对患者应定期(至少每3~6个月1次)检查,监测尿沉渣、肾功能和血压的变化,女患者在妊娠前及其过程中更需加强监测;②保护肾功能、避免肾损伤的因素(参见本章第三节);③对反复发作的慢性扁桃体炎与血尿、蛋白尿发作密切相关者,可待急性期过后行扁桃体摘除术;④可用中医药辨证施治。

隐匿型肾小球肾炎可长期迁延,也可呈间歇性或时轻时重。大多数患者的肾功能可长期维持正常,仅少数患者疾病转归可表现为自动痊愈或尿蛋白渐多、出现水肿和肾功能减退转成慢性肾炎。

(董友康)

第四章　肾病综合征

肾病综合征(nephrotic syndrome)诊断标准是:①尿蛋白超过 3.5g/d;②血浆白蛋白低于 30g/L;③水肿;④血脂升高。其中①②两项为诊断所必需。

【病因】 肾病综合征可分为原发性及继发性两大类,可由多种不同病理类型的肾小球病所引起(表 5-4-1)。

表 5-4-1　肾病综合征的分类和常见病因

分类	儿　童	青 少 年	中 老 年
原发性	微小病变型肾病	系膜增生性肾小球肾炎 系膜毛细血管性肾小球肾炎 局灶性节段性肾小球硬化	膜性肾病
继发性	过敏性紫癜肾炎 乙型肝炎相关性肾小球肾炎 先天性肾病综合征	系统性红斑狼疮肾炎 过敏性紫癜肾炎 乙型肝炎相关性肾小球肾炎	糖尿病肾病 肾淀粉样变性 骨髓瘤性肾病 淋巴瘤或实体肿瘤性肾病

【病理生理】

一、大量蛋白尿　在正常生理情况下,肾小球滤过膜具有分子屏障及电荷屏障作用,当这些屏障作用、特别是电荷屏障受损时,肾小球滤过膜对血浆蛋白(多以白蛋白为主)的通透性增加,致使原尿中蛋白含量增多,当远超过近曲小管回吸收量时,形成大量蛋白尿。在此基础上,凡增加肾小球内压力及导致高灌注、高滤过的因素(如高血压、高蛋白饮食或大量输注血浆蛋白)均可加重尿蛋白的排出。

二、血浆蛋白减低　白蛋白从尿中丢失,同时原尿中部分白蛋白在近曲肾小管上皮细胞中被分解(每日可达 10g);肝脏需代偿性增加白蛋白的合成,当其合成不足以克服丢失和分解时,则出现低白蛋白血症。此外,肾病综合征患者因胃肠道粘膜水肿导致饮食减退、蛋白质摄入不足、吸收不良或丢失,也是加重低白蛋白血症的原因。

除血浆蛋白减少外,血浆的某些免疫球蛋白(如 IgG)和补体成分、抗凝及纤溶因子、金属结合蛋白及内分泌素结合蛋白也可减少,尤其是大量蛋白尿,肾小球病理损伤严重和非选择性蛋白尿时更为显著,患者则易产生感染、高凝、微量元素缺乏、内分泌素乱和免疫功能低下等并发症。

三、水肿　肾病性水肿发生机制详见本篇第二章。肾病综合征时低白蛋白血症、血浆胶体渗透压下降,使水分从血管腔内进入组织间隙,是造成肾病综合征水肿的基本原因。近年的研究表明,约 50%患者血容量正常甚或增加,血浆肾素水平正常或下降,

提示某些原发于肾内钠、水潴留因素在肾病综合征水肿发生机制中起一定作用。

四、高脂血症 高胆固醇和(或)高甘油三酯血症、血清中低和极低密度脂蛋白浓度增加，常与低蛋白血症并存。其发生与肝脏合成脂蛋白增加，及脂蛋白分解和外周利用减弱所致(与某种参与脂蛋白分解代谢及外周利用的调节因子从尿中丢失相关)。

【原发性肾病综合征的病理类型及其临床特征】 引起原发性肾病综合征的肾小球病主要病理类型有微小病变型肾病、系膜增生性肾小球肾炎、系膜毛细血管性肾小球肾炎、膜性肾病及局灶性节段性肾小球硬化。它们的病理及临床特征如下：

一、微小病变型肾病 光镜下肾小球基本正常，近端肾小管上皮细胞可见脂肪变性。免疫病理检查阴性。特征性改变和本病的主要诊断依据为电镜下有广泛的肾小球脏层上皮细胞足突融合(图 5-4-1)。

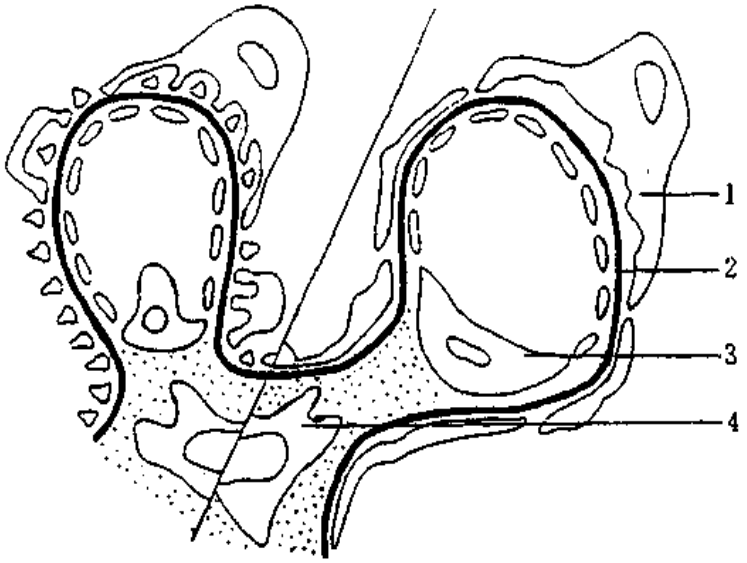


图 5-4-1 微小病变型肾病

左：正常肾小球　　右：病变肾小球

1. 上皮细胞足突广泛融合　　2. 基底膜

3. 内皮细胞　　4. 系膜细胞

本病男性多于女性，好发于儿童，成人发病率较低，但老年人发病率又呈增高趋势。典型的临床表现为肾病综合征，仅 15%左右患者伴有镜下血尿，一般无持续性高血压及肾功能减退。可因严重钠水潴留导致一过性高血压及氮质血症，通常于利尿后即可消失。

本病约 50%病例可能在发病后数月内自发缓解。90%病例对糖皮质激素治疗敏感，治疗后两周左右开始利尿，尿蛋白可在数周内迅速减少至阴性，血浆白蛋白逐渐恢复正常水平，最终可达临床完全缓解。但本病复发率高达 60%，若反复发作或长期大量蛋白尿未得到控制，本病可能转变为系膜增生性肾小球肾炎，进而为局灶性节段性肾小球硬化。一般认为，成人的治疗缓解率和缓解后复发率均较儿童低。

二、系膜增生性肾小球肾炎 光镜下可见肾小球系膜细胞和系膜基质弥漫增生，依其增生程度可分为轻、中、重度。免疫病理检查可将本组疾病分为 IgA 肾病及非 IgA 系膜增生性肾小球肾炎。前者以 IgA 沉积为主，后者以 IgG(我国多见)或 IgM 沉积为主，均常伴有 C_3，于肾小球系膜区、或系膜区及毛细血管壁呈颗粒样沉积。电镜下在系

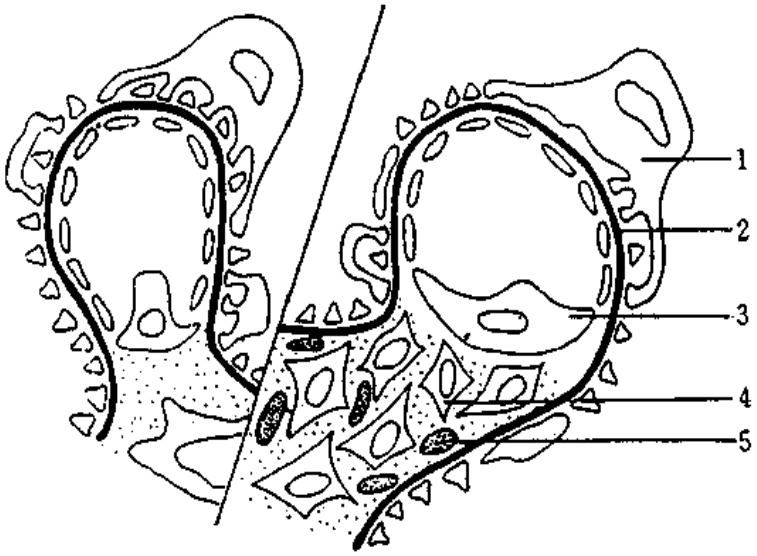


图 5-4-2 系膜增生性肾小球肾炎
左:正常肾小球 右:病变肾小球
1. 上皮细胞 2. 基底膜
3. 内皮细胞 4. 系膜细胞
5. 免疫复合物

膜区,有时还可在内皮下见到电子致密物(图 5-4-2)。

本组疾病在我国的发病率很高,约占肾活检病例的 50%,在原发性肾病综合征中约占 30%,显著高于西方国家。本病男性多于女性,好发于青少年。约 50%患者有前驱感染,可于上呼吸道感染后急性起病,甚至表现为急性肾炎综合征。部分患者为隐匿起病。本组疾病中,非 IgA 系膜增生性肾小球肾炎者约 30%患者表现为肾病综合征,约 70%患者伴有血尿;而 IgA 肾病者几乎均有血尿,约 15%出现肾病综合征。随肾脏病变程度由轻至重,肾功能不全及高血压的发生率逐渐增加。

本组疾病呈肾病综合征者,对糖皮质激素及细胞毒药物的治疗反应与其病理改变轻重相关,轻者疗效好,重者疗效差。

三、系膜毛细血管性肾小球肾炎 又称为膜增生性肾小球肾炎。光镜下较常见的病理改变为系膜细胞和系膜基质弥漫重度增生,可插入到肾小球基底膜和内皮细胞之间,使毛细血管袢呈现"双轨征"。免疫病理检查常见 IgG 和 C_3 呈颗粒状系膜区及毛细血管壁沉积。电镜下系膜区和内皮下可见电子致密物沉积(图 5-4-3)。

本病男性多于女性,好发于青壮年。约 70%患者有前驱感染,发病较急,近 30%可表现为急性肾炎综合征。部分为隐匿起病。60%本病患者表现为肾病综合征,常伴有肾炎综合征,几乎所有患者均有血尿,并常有肉眼血尿。肾功能损害、高血压及贫血出现早,病情多持续进展。50%～70%病例的血清 C_3 持续降低,对提示本病有重要意义。

本病所致肾病综合征治疗困难,糖皮质激素及细胞毒药物治疗可能仅对部分儿童病例有效,多数成人疗效差。病变进展较快,发病 10 年后约有 50%的病例将进展至慢性肾衰竭。

四、膜性肾病 光镜下可见肾小球弥漫性病变,早期仅于肾小球基底膜上皮侧见

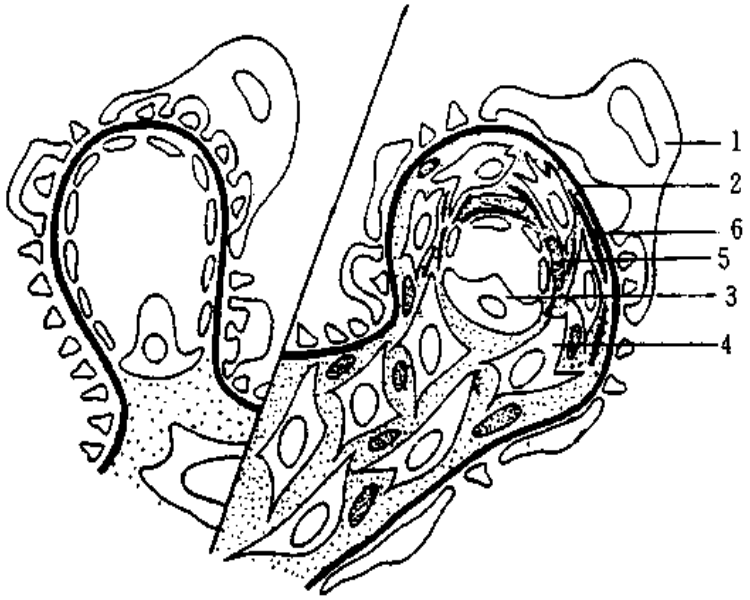


图 5-4-3　系膜毛细血管性肾小球肾炎

左:正常肾小球　　右:病变肾小球

1. 上皮细胞　　2. 基底膜

3. 内皮细胞　　4. 系膜细胞

5. 免疫复合物　　6. 基底膜样物质

到多数排列整齐的嗜复红小颗粒(Masson 染色);进而有钉突形成(嗜银染色),基底膜逐渐增厚。免疫病理显示 IgG 和 C_3 呈细颗粒状在肾小球毛细血管壁沉积。电镜下早期可见基底膜上皮侧有排列整齐的电子致密物,常伴有广泛足突融合(图 5-4-4)。

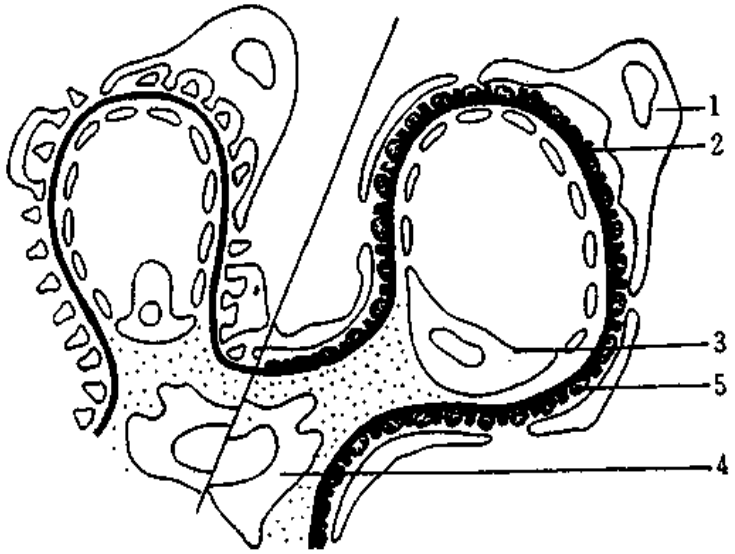


图 5-4-4　膜性肾病

左:正常肾小球　　右:病变肾小球

1. 上皮细胞　　2. 基底膜

3. 内皮细胞　　4. 系膜细胞

5. 免疫复合物

本病男性多于女性,好发于中老年。通常起病隐匿,约 80% 表现为肾病综合征,约 30% 可伴有镜下血尿,一般无肉眼血尿。常在发病 5～10 年后逐渐出现肾功能损害。本病极易发生血栓栓塞并发症,肾静脉血栓发生率可高达 40%～50%。

本病变常呈缓慢进展。约有20%～35%患者的临床表现可自发缓解。约60%～70%的早期膜性肾病患者(尚未出现钉突)经糖皮质激素和细胞毒药物治疗后可达临床缓解。但随疾病逐渐进展,病理变化加重,治疗疗效较差,常难以减少尿蛋白。

五、局灶性节段性肾小球硬化 光镜下可见病变呈局灶、节段分布,主要表现为受累节段的硬化(系膜基质增多,毛细血管闭塞、球囊粘连等),相应的肾小管萎缩、肾间质纤维化。免疫病理检查显示IgM和C_3在肾小球受累节段呈团块状沉积。电镜下可见肾小球上皮细胞足突广泛融合。

本病好发于青少年男性,多为隐匿起病,部分病例可由微小病变型肾病转变而来。临床上以肾病综合征为主要表现,其中约3/4患者伴有血尿,约20%可见肉眼血尿。本病确诊时患者常已有高血压和肾功能减退,多数患者可伴有肾性糖尿、氨基酸尿及磷酸盐尿等近曲肾小管功能障碍。

本病对糖皮质激素和细胞毒药物治疗反应较差,大多数疗效不佳,逐渐发展至肾衰竭。但约25%轻症病例(受累肾小球较少)或继发于微小病变型肾病者经治疗仍有可能得到临床缓解,病情可比较稳定。

【并发症】

一、感染 与蛋白质营养不良、免疫功能紊乱及应用糖皮质激素治疗有关。常见感染部位顺序为呼吸道、泌尿道、皮肤。感染是肾病综合征的常见并发症,由于应用糖皮质激素,其感染的临床征象常不明显,尽管目前已有多种抗生素可供选择,但若治疗不及时或不彻底,感染仍是导致肾病综合征复发和疗效不佳的主要原因之一,甚至患者死亡,应予以高度重视。

二、血栓、栓塞并发症 由于血液浓缩(有效血容量减少)及高脂血症造成血液粘稠度增加;此外,因某些蛋白质丢失,及肝代偿性合成蛋白增加,引起机体凝血、抗凝和纤溶系统失衡。另由于肾病综合征时血小板功能亢进、应用利尿剂和糖皮质激素等均可能加重高凝。因此,肾病综合征时容易发生血栓、栓塞并发症,其中以肾静脉血栓最为常见(发生率约10%～40%,其中3/4病例因慢性形成,临床并无症状);此外,肺血管血栓、栓塞,下肢静脉、下腔静脉、冠状血管血栓和脑血管血栓也不少见。血栓、栓塞并发症是直接影响肾病综合征治疗效果和预后的重要原因。

三、急性肾衰竭 肾病综合征患者可因有效血容量不足而致肾血流量下降,诱发肾前性氮质血症。经扩容、利尿后可得到恢复。少数病例可出现急性肾衰竭,其机制可能是因肾间质高度水肿压迫肾小管以及大量蛋白管型阻塞肾小管所致。由于肾小管腔内高压,间接引起肾小球滤过率骤然减少,导致急性肾实质性肾衰竭。常见于50岁以上患者(尤以微小病变型肾病者居多),发生多无明显诱因,表现为少尿甚或无尿,扩容利尿无效。肾活检病理检查显示肾小球病变轻微,肾间质弥漫重度水肿,肾小管可为正常或有少数细胞变性、坏死,肾小管腔内有大量蛋白管型。

四、蛋白质及脂肪代谢紊乱 长期低蛋白血症可导致营养不良、小儿生长发育迟缓;免疫球蛋白减少造成机体免疫力低下、易致感染;金属结合蛋白丢失可使微量元素(铁、铜、锌等)缺乏;内分泌素结合蛋白不足可诱发内分泌紊乱(如低T_3综合征等);药物结合蛋白减少可能影响某些药物的药代动力学(使血浆游离药物浓度增加、排泄加

速),影响药物疗效。高脂血症增加血液粘稠度,促进血栓、栓塞并发症的发生,还将增加心血管系统并发症,并可促进肾小球硬化和肾小管-间质病变的发生,促进肾脏病变的慢性进展。

【诊断和鉴别诊断】 诊断包括三个方面:①确诊肾病综合征;②确认病因:必须首先除外继发性病因和遗传性疾病(参见表 5-4-1),才能诊断为原发性肾病综合征;最好能进行肾活检,作出病理诊断;③判定有无并发症。

需进行鉴别诊断的继发性肾病综合征病因主要包括以下疾病:

一、过敏性紫癜肾炎 好发于青少年,有典型的皮肤紫癜,可伴关节痛、腹痛及黑粪,多在皮疹出现后 1~4 周左右出现血尿和(或)蛋白尿,典型皮疹有助于鉴别诊断。

二、系统性红斑狼疮肾炎 好发于青、中年女性,依据多系统受损的临床表现和免疫学检查可检出多种自身抗体,一般不难明确诊断。

三、糖尿病肾病 好发于中老年,肾病综合征常见于病程 10 年以上的糖尿病患者。早期可发现尿微量白蛋白排出增加,以后逐渐发展成大量蛋白尿、肾病综合征。糖尿病病史及特征性眼底改变有助于鉴别诊断。

四、肾淀粉样变性 好发于中老年,肾淀粉样变性是全身多器官受累的一部分。原发性淀粉样变性病因不清,主要累及心、肾、消化道(包括舌)、皮肤和神经;继发性淀粉样变性常继发于慢性化脓性感染、结核、恶性肿瘤等疾病,主要累及肾脏、肝和脾等器官。肾受累时体积增大,常呈肾病综合征。肾淀粉样变性常需肾活检确诊。

五、骨髓瘤性肾病 好发于中老年,男性多见,患者可有多发性骨髓瘤的特征性临床表现,如骨痛、血清单株球蛋白增高、蛋白电泳 M 带及尿本周蛋白阳性,骨髓象显示浆细胞异常增生(占有核细胞的 15%以上),并伴有质的改变。部分骨髓瘤性肾病患者可出现肾病综合征。多发性骨髓瘤的特征性临床表现和确诊有利于鉴别诊断。

【治疗】

一、一般治疗 凡有严重水肿、低蛋白血症者需卧床休息。水肿消失、一般情况好转后,可起床活动。

给予正常量 1.0g/(kg·d)的优质蛋白(富含必需氨基酸的动物蛋白)饮食。热量要保证充分,每日每公斤体重不应少于 126~147kJ(30~35kcal)。尽管患者丢失大量尿蛋白,但由于高蛋白饮食增加肾小球高滤过,可加重蛋白尿并促进肾脏病变进展,故目前一般不再主张应用。

水肿时应低盐(<3 g /d)饮食。为减轻高脂血症,应少进富含饱和脂肪酸(动物油脂)的饮食,而多吃富含多聚不饱和脂肪酸(如植物油、鱼油)及富含可溶性纤维(如燕麦、米糠及豆类)的饮食。

二、对症治疗

(一) 利尿消肿

1. 噻嗪类利尿剂 主要作用于髓袢升支厚壁段和远曲小管前段,通过抑制钠和氯的重吸收,增加钾的排泄而利尿。常用氢氯噻嗪 25mg,每日 3 次口服。长期服用应防止低钾、低钠血症。

2. 潴钾利尿剂 主要作用于远曲小管后段,排钠、排氯,但潴钾,适用于有低钾血

症的患者。单独使用时利尿作用不显著，可与噻嗪类利尿剂合用。常用氨苯蝶啶50mg，每日3次，或醛固酮拮抗剂螺内酯20mg，每日3次。长期服用需防止高钾血症，对肾功能不全患者应慎用。

3. 袢利尿剂　主要作用于髓袢升支，对钠、氯和钾的重吸收具有强力抑制作用。常用呋塞米（速尿）20～120mg/d，或布美他尼（丁尿胺）1～5mg/d（同等剂量时作用较呋塞米强40倍），分次口服或静脉注射。在渗透性利尿药物应用后随即给药效果更好。应用袢利尿剂时需谨防低钠血症及低钾、低氯血症性碱中毒发生。

4. 渗透性利尿剂　通过一过性提高血浆胶体渗透压，可使组织中水分回吸收入血，同时造成肾小管内液的高渗状态，减少水、钠的重吸收而利尿。常用不含钠的右旋糖酐40（低分子右旋糖酐）或淀粉代血浆（706代血浆）（分子量均为2.5万～4.5万Da），250～500ml静脉点滴，隔日1次。随后加用袢利尿剂可增强利尿效果。但对少尿（尿量＜400ml/d）患者应慎用此类药物，因其易与肾小管分泌的Tamm-Horsfall蛋白和肾小球滤过的白蛋白一起形成管型，阻塞肾小管，并由于其高渗作用导致肾小管上皮细胞变性、坏死，诱发"渗透性肾病"，导致急性肾衰竭。

5. 提高血浆胶体渗透压　血浆或血浆白蛋白等静脉输注均可提高血浆胶体渗透压，促进组织中水分回吸收并利尿，如接着用呋塞米120mg加于葡萄糖溶液中缓慢静脉滴注，每能获得良好的利尿效果。当患者低蛋白血症及营养不良严重时亦可考虑应用，但由于输入的蛋白均将于24～48小时内由尿中排出，故血浆制品不可输注过多过频，否则因肾小球高滤过及肾小管高代谢可能造成肾小球脏层及肾小管上皮细胞损伤，轻者影响糖皮质激素疗效，延迟疾病缓解，重者可损害肾功能。对伴有心脏病的患者应慎用此法利尿，以免因血容量急性扩张而诱发心力衰竭。

6. 其他　对严重顽固性水肿患者，上述治疗无效者可试用短期血液超滤脱水，严重腹水患者还可考虑在严格无菌操作条件下放腹水，体外浓缩后自身静脉回输。

对肾病综合征患者利尿治疗的原则是不宜过快过猛，以免造成血容量不足、加重血液高粘倾向，诱发血栓、栓塞并发症。

（二）减少尿蛋白　持续性大量蛋白尿本身可导致肾小球高滤过、加重肾小管-间质损伤、促进肾小球硬化，是影响肾小球病预后的重要因素。已证实减少尿蛋白可以有效延缓肾功能的恶化。

血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂及其它降压药物，ACE抑制剂（如贝那普利5～20mg，每日1次，或卡托普利每次6.25mg开始，渐增至每次25mg，每日3次）、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（如洛沙坦50～100mg，每日1次）、长效二氢吡啶类钙通道阻滞剂（如氨氯地平5mg，每日1次）或利尿剂等，均可通过其有效的控制高血压作用而显示不同程度地减少尿蛋白。

此外，ACE抑制剂通过直接影响肾小球基底膜对大分子的通透性和降低肾小球内压，可有不依赖于降低全身血压的减少尿蛋白作用。血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂也可能具有这种作用。

三、主要治疗——抑制免疫与炎症反应

（一）糖皮质激素（简称激素）　可能是通过抑制炎症反应、抑制免疫反应、抑制醛

固酮和抗利尿激素分泌，影响肾小球基底膜通透性等综合作用而发挥其利尿、消除尿蛋白的疗效。使用原则和方案一般是：①起始足量：常用药物为泼尼松 1mg/(kg·d)，口服 8 周，必要时可延长至 12 周；②缓慢减药：足量治疗后每 1～2 周减原用量的 10%，当减至 20mg/d 左右时症状易反复，应更加缓慢减量；③长期维持：最后以最小有效剂量(10mg/d)作为维持量，再服半年至一年或更长。激素可采取全日量顿服或在维持用药期间两日量隔日一次顿服，以减轻激素的副作用。水肿严重、有肝功能损害或泼尼松疗效不佳时，可更换为泼尼松龙(等剂量)口服或静脉滴注。

根据患者对糖皮质激素的治疗反应，可将其分为“激素敏感型”(用药 8 周内肾病综合征缓解)、“激素依赖型”(激素减药到一定程度即复发)和“激素抵抗型”(激素治疗无效)三类，各自的进一步治疗措施有所区别。

长期应用激素的患者易出现感染、药物性糖尿、骨质疏松等副作用，少数病例还可能发生股骨头无菌性缺血性坏死，需加强监测，及时处理。

(二) 细胞毒药物　这类药物可用于“激素依赖型”或“激素抵抗型”的患者，协同激素治疗。若无激素禁忌，一般不作为首选或单独治疗用药。

1. 环磷酰胺　是国内外最常用的细胞毒药物，在体内被肝细胞微粒体羟化，产生有烷化作用的代谢产物而具有较强的免疫抑制作用。应用剂量为每日每公斤体重 2mg，分 1～2 次口服；或 200mg 加入生理盐水注射液 20ml 内，隔日静脉注射。累积量达 6～8g 后停药。主要副作用为骨髓抑制及中毒性肝损害，并可出现性腺抑制(尤其男性)、脱发、胃肠道反应及出血性膀胱炎。

2. 氮芥　为最早用于治疗肾病综合征的药物，治疗效果较佳。但因较强的局部组织刺激作用，严重的胃肠道反应和甚强的骨髓抑制作用，目前临床上应用较少。在其他细胞毒药物无效时，仍应推荐使用。此药多在睡前从静脉点滴的三通头中推注，给药前可先用镇静止吐药，如异丙嗪；注毕续滴 5% 葡萄糖 100～200ml 冲洗血管以防静脉炎。一般常由 1mg 开始，隔日注射一次，每次加量 1mg，至 5mg 后每周注射 2 次，累积量达每公斤体重 1.5～2.0mg(约 80～100 mg)后停药。

3. 其他　苯丁酸氮芥 2mg，每日 3 次口服，共服用 3 个月，毒性较氮芥小，疗效亦较差。此外，硫唑嘌呤、长春新碱及塞替派亦有报道使用，但疗效均较弱。

(三) 环孢素　能选择性抑制 T 辅助细胞及 T 细胞毒效应细胞，已作为二线药物用于治疗激素及细胞毒药物无效的难治性肾病综合征。常用量为每日每公斤体重 5mg，分两次口服，服药期间需监测并维持其血浓度谷值为 100～200ng/ml。服药 2～3 个月后缓慢减量，共服半年左右。主要副作用为肝肾毒性，并可致高血压、高尿酸血症、多毛及牙龈增生等。该药价格昂贵，有上述较多副作用及停药后易复发，使其广泛应用受到限制。

应用激素及细胞毒药物治疗肾病综合征可有多种方案，原则上应以增强疗效的同时最大限度地减少副作用为宜。最近，国外学者根据对以往临床研究的总结，认为应用激素治疗与否、应用的时间与疗程等应结合患者的年龄、肾小球病病理类型、蛋白尿以及肾功能损害等情况而有所区别，并已提出了一些新的推荐治疗方案。我国还需结合自己的经验进一步实践并总结。

目前，国内外对不同肾小球病病理类型引起的肾病综合征常采取以下治疗方法：

1. 微小病变型肾病及轻度系膜增生性肾小球肾炎　常对激素治疗敏感，初治者可单用激素治疗。因感染、劳累而短期复发者可再使用激素，疗效差或反复发作者应并用细胞毒药物。应力争达到完全缓解。

2. 膜性肾病　早期膜性肾病约60%患者经治疗可缓解，故应该给予激素及细胞毒药物积极治疗，有研究认为单纯激素疗效不佳。钉突形成后的膜性肾病治疗较困难，是否仍用激素及细胞毒药物正规治疗看法不一。若治疗，则疗程完成后，无论尿蛋白是否减少也应果断减撤药，因为这类患者多属中老年，一味盲目延长用药，易发生严重副作用，甚至导致患者死亡。另外，膜性肾病易发生血栓、栓塞并发症，应予积极防治。

3. 系膜毛细血管性肾小球肾炎、局灶节段性肾小球硬化和重度系膜增生性肾小球肾炎常较快地发生肾功能不全，预后差。通常对已发生肾功能不全者，不再给予激素及细胞毒药物治疗，而按慢性肾功能不全处理。肾功能正常者，可参考应用下列治疗方案：先给足量激素及细胞毒药物（或可同时加用抗凝药及抗血小板药）积极治疗；疗程完成后无论疗效如何均及时减撤药，以避免严重副作用；随后保持维持量激素及抗血小板药长期服用。如此治疗后，少数病例可能缓解，多数患者肾病综合征虽未缓解，但仍有可能延缓肾功能减退。

四、中医药治疗　单纯中医、中药治疗肾病综合征疗效出现较缓慢，一般主张与激素及细胞毒药物联合应用。

（一）辨证施治　肾病综合征患者多被辨证为脾肾阳虚，可给予健脾温肾的方剂（如真武汤）治疗。

（二）拮抗激素及细胞毒药物副作用　久用大剂量激素常出现阴虚内热，可给予滋阴降火的方剂，常可减轻激素副作用；激素减量过程中辅以中药补肾温阳及补益气血方剂，常可减少病情反跳、巩固疗效；应用细胞毒药物时配合给予补益气血中药，可减轻骨髓抑制的副作用。

（三）雷公藤总甙20mg，每日3次口服，有降尿蛋白作用，可配合激素应用。国内研究显示该药具有抑制免疫、抑制肾小球系膜细胞增生的作用，并能改善肾小球滤过膜通透性。主要副作用为性腺抑制、肝功能损害及外周血白细胞减少等，及时停药后每可恢复。本药毒副作用较大，甚至可引起急性肾衰竭，用时要小心监护。

五、并发症防治　肾病综合征的并发症是影响患者疗效和长期预后的重要因素，应积极防治。

（一）感染　通常在激素治疗时无需应用抗生素预防感染，不但达不到预防目的，反而可能诱发真菌二重感染。免疫增强剂（如胸腺肽、转移因子及左旋咪唑等）能否预防感染尚不完全肯定。一旦发现感染，应及时选用对致病菌敏感、强效且无肾毒性的抗生素积极治疗，有明确感染灶者应尽快去除。严重感染难控制时是否减少或停用激素，应视患者具体情况决定。

（二）血栓及栓塞并发症　一般认为，当血浆白蛋白浓度低于20g/L时，提示存在高凝状态，即应开始预防性抗凝治疗。可给予肝素钠1875～3750U皮下注射，每6小时1次，或可选用低分子肝素制剂，维持凝血时间于正常一倍；也可服用华法林或其它

香豆素类药物，维持凝血酶原时间于正常水平的一倍。抗凝同时可辅以抗血小板药，如双嘧达莫 300～400mg/d，分 3～4 次服，或阿司匹林 40～300mg/d 口服。对已发生血栓、栓塞者应尽早(6 小时内效果最佳，但 3 天内仍可望有效)给予尿激酶或链激酶全身或局部溶栓，同时配合抗凝治疗，抗凝药一般应持续应用半年以上。抗凝及溶栓治疗时均应避免药物过量导致出血。

(三) 急性肾衰竭　肾病综合征并发急性肾衰竭如处理不当可危及生命，若及时给予正确处理，大多数患者可望恢复。可采取以下措施：①袢利尿剂：对袢利尿剂仍有效者应予以较大剂量，以冲刷阻塞的肾小管管型；②血液透析：利尿无效，并已达到透析指征者，应给血液透析以维持生命，并在补充血浆制品后适当脱水，以减轻肾间质水肿；③原发病治疗。因其病理类型多为微小病变型肾病，应予以积极治疗；④碱化尿液：可口服碳酸氢钠碱化尿液，以减少管型形成。

(四) 蛋白质及脂肪代谢紊乱　在肾病综合征缓解前常难以完全纠正代谢紊乱，但应调整蛋白和脂肪饮食结构(如前所述)，力争将代谢紊乱的影响减少到最低限度。目前，已有药物可用于治疗蛋白质及脂肪代谢紊乱。如：ACE 抑制剂及部分降压药均可减少尿蛋白；有研究提示，中药黄芪(30～60g/ d 煎服)可明显促进肝的白蛋白合成，并可能兼有减轻高脂血症的作用。降脂药物可选择降胆固醇为主的羟甲戊二酸单酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂，如洛伐他汀(lovastatin)、普伐他汀(pravastatin)或辛伐他汀(simvastatin)等他汀类药物；或降甘油三酯为主的氯贝丁酯类，如非诺贝特(fenofibrate)、苯扎贝特(bezafibrate)等。肾病综合征缓解后高脂血症可自然缓解，则无需再继续药物治疗。

【预后】 肾病综合征预后的个体差异很大。决定预后的主要因素包括：①病理类型。一般说来，微小病变型肾病和轻度系膜增生性肾小球肾炎的预后好。微小病变型肾病部分患者可自发缓解，治疗缓解率高，但缓解后易复发；早期膜性肾病仍有较高的治疗缓解率，晚期虽难以达到治疗缓解，但病情进展缓慢，发生肾衰竭较晚；系膜毛细血管性肾小球肾炎、局灶性节段性肾小球硬化及重度系膜增生性肾小球肾炎预后差，疗效不佳，病情较快进入慢性肾衰竭。②临床因素。大量蛋白尿、高血压和高血脂均可促进肾小球硬化，上述因素如长期得不到控制，则成为预后不良的重要因素。③存在反复感染、血栓栓塞并发症者常影响预后。

(章友康)

第五章　IgA　肾　病

IgA 肾病(IgA nephropathy)指肾小球系膜区以 IgA 或 IgA 沉积为主的原发性肾小球病。IgA 肾病是肾小球源性血尿最常见的病因。亚太地区(中国、日本、东南亚和澳大利亚等)和西欧地区(法国、意大利、西班牙等)该病分别占原发性肾小球疾病的 20%～40%和 10%～30%。十年内约 10%～20% IgA 肾病患者进入尿毒症,在欧洲和澳洲,慢性透析和肾移植患者 IgA 肾病各占 7%和 20%。

【发病机制】 不少 IgA 肾病患者常在呼吸道或消化道感染后发病或出现肉眼血尿,故推测粘膜免疫与发病机制相关。应用肠道粘膜免疫方法成功制作了系膜 IgA 沉积的动物模型,IgA 肾病患者血清中可检测到抗麦胶蛋白(anti-gliadin)、酪蛋白等多种抗食物抗体,有研究报道 IgA 肾病患者肾小球内可测得有呼吸道病毒如巨细胞病毒 DNA,多数报道肾小球内沉积的为多聚 IgA,上述研究结果支持粘膜免疫参与 IgA 肾病发病机制的观点。但至今未证实 IgA 肾病肾活检标本中有分泌型 IgA 的分泌片,系膜区沉积的 IgA 几乎均为 IgA1(相似于血清型 IgA 的特点);此外,IgA 肾病患者血清 IgA1 和 IgA1 免疫复合物较正常人显著性增高。故目前不少学者对原发性 IgA 肾病与粘膜免疫的关系仍持不同观点,认为肾小球系膜区沉积的 IgA 来自血清。此外,因单核-吞噬细胞系统清除多聚 IgA 或 IgA 免疫复合物(IgAIC)功能下降,补体溶解 IgAIC 的功能受损或 IgA 因其本身结构异常(如半乳糖缺乏)等原因可引起 IgAIC 或 IgA 多聚体清除受损、体内蓄积,继而沉积于肾小球系膜区,激活炎症介质,可导致 IgA 肾病及其临床症状。

病变严重和新月体形成的 IgA 肾病,肾小球内可有较多淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞浸润。IgA 特异性 T 辅助细胞增加和 T 抑制细胞减少,导致 B 细胞 IgA 分泌增加。提示细胞免疫在 IgA 肾病发病机制中具有一定作用。

【病理】 主要病变特点是弥漫性肾小球系膜细胞和基质增生,故 IgA 肾病的病理类型主要为系膜增生性肾小球肾炎,病变程度可轻重不一。此外,可呈现轻微病变性肾小球肾炎、局灶增生性肾小球肾炎、毛细血管内增生性肾小球肾炎、系膜毛细血管性肾小球肾炎、新月体肾小球肾炎、局灶性节段性肾小球硬化和增生硬化性肾小球肾炎等多种类型。

免疫病理以 IgA 为主呈颗粒样或团块样在系膜区或伴毛细血管壁分布,常伴有 C_3 沉积,部分(40%)可有备介素沉积,一般无 C1q、C4 沉积。也可有 IgG、IgM 相似于 IgA 的分布,但强度较弱,单独 IgA 沉积者约占 15%。

电镜下可见电子致密物主要沉积于系膜区,有时呈巨大团块样,具有重要辅助诊断价值。

【临床表现】 可包括原发性肾小球病的各种临床表现，但几乎所有患者均有血尿。

好发于青少年，男性多见。起病前多有感染，常见的为上呼吸道感染（咽炎、扁桃体炎），其次为消化道、肺部和泌尿道感染。典型患者常在上呼吸道感染后（24～72小时，偶可更短）出现突发性肉眼血尿，持续数小时至数日。肉眼血尿发作后，尿红细胞可消失，也可转为镜下血尿。肉眼血尿有反复发作特点。肉眼血尿发作时可有全身轻微症状，如低热、腰痛、全身不适等，尿痛有时很显著。另一类患者起病隐匿，主要表现为无症状性尿异常，常在体检时偶然发生，呈持续性或间发性镜下血尿，可伴或不伴轻度蛋白尿；其中少数患者病程中可有间发性肉眼血尿。IgA肾病是原发性肾小球病中呈现单纯性血尿的最常见病理类型，约占60%～70%。

10%～15%患者呈现血尿、蛋白尿、高血压、尿量减少、轻度浮肿等急性肾炎综合征的表现。

国内报道IgA肾病呈现肾病综合征者较国外明显高，约为10%～20%。治疗反应及预后与病理改变程度有关。

少数IgA肾病患者（<10%）可合并急性肾衰竭（ARF），其中多数患者伴肉眼血尿发作，常有严重腰痛，肾活检可显示急性肾小管坏死、广泛的红细胞管型和部分的小新月体形成（<50%肾小球），上述患者ARF多为可逆；少数呈弥漫性新月体形成者肾功能进行性恶化，则常需透析治疗，肾功能多难恢复。

IgA肾病早期高血压并不常见（<5%～10%），随着病程延长高血压发生率增高，年龄超过40岁IgA肾病患者高血压发生率为30%～40%。少数患者可呈恶性高血压，持续高血压者预后差。

十年内有10%～20% IgA肾病患者发展为慢性肾衰竭（CRF），也可粗略估计从IgA肾病诊断确立后每年约有1%～2%患者发展为CRF。

【实验室检查】 尿沉渣检查常显示尿红细胞增多，相差显微镜显示变形红细胞为主，提示肾小球源性血尿，但有时可见到混合性血尿。尿蛋白可阴性，少数患者呈大量蛋白尿（>3.5g/d）。

多次查血IgA，水平升高者可达30%～50%。近年的研究显示IgA肾病和过敏性紫癜患者一次性检测血清IgA-纤维连结蛋白（fibronectin）聚合物，升高者可达60%左右，并有较好的特异性。

【诊断与鉴别诊断】 本病诊断依靠肾活检标本的免疫病理学检查，即肾小球系膜区或伴毛细血管壁IgA为主的免疫球蛋白呈颗粒样沉积。诊断原发性IgA肾病时，必须排除肝硬化、过敏性紫癜、系统性红斑狼疮等所致继发性IgA沉积的疾病后方可成立。

【鉴别诊断】

一、链球菌感染后急性肾小球肾炎 应与呈现急性肾炎综合征的IgA肾病相鉴别，前者潜伏期长，自愈倾向；后者潜伏期短，病情反复，并结合实验室检查（如C_3、ASO）可资区别。

二、薄基底膜肾病 常为持续性镜下血尿，多数有阳性血尿家族史，肾活检病理示

IgA 阴性，电镜下弥漫性肾小球基底膜变薄。一般不难鉴别。

三、继发性 IgA 沉积为主的肾小球病

（一）过敏性紫癜肾炎　肾脏病理及免疫病理与 IgA 肾病相同，但前者常有典型的肾外表现，如皮肤紫癜、关节肿痛、腹痛和黑粪等，可鉴别。

（二）慢性酒精性肝硬化　50%～90%的酒精性肝硬化患者肾组织可显示以 IgA 为主的免疫球蛋白沉积，但仅很少数患者有肾脏受累的临床表现。与 IgA 肾病鉴别主要依据肝硬化存在。

（三）狼疮肾炎　免疫荧光多呈满堂亮（IgG、IgA、IgM、C_3、C1q、纤维蛋白相关抗原均阳性）。此外，系统性红斑狼疮多系统受累的临床特征及免疫学检查有助于鉴别。

【治疗与预后】 IgA 肾病是肾脏免疫病理相同，但临床表现、病理改变和预后变异甚大的原发性肾小球病，其治疗则应根据不同的临床、病理综合给予合理治疗。

一、单纯性血尿或（和）轻度蛋白尿　一般无特殊治疗，避免劳累、预防感冒和避免使用肾毒性药物。对于扁桃体反复感染者应作手术摘除，可减少肉眼血尿发生，降低血 IgA 水平，部分患者可减少尿蛋白。但手术应在感染控制后和病情稳定情况下进行。此类患者一般预后较好，肾功能可望较长期地维持在正常范围。

二、大量蛋白尿或肾病综合征　病理改变轻微者（如轻微病变性肾小球肾炎、轻度系膜增生性肾小球肾炎等），糖皮质激素和细胞毒药物可获得较好疗效。如病理变化重者则常无效。大量蛋白尿长期得不到控制者，肾功能常进展至肾衰竭，预后较差。

三、急进性肾小球肾炎　肾活检病理学检查显示以 IgA 沉积为主的新月体肾小球肾炎，临床上常呈肾功能急剧恶化。该类患者应按急进性肾炎处理原则，如病理显示主要为细胞性新月体者应给予强化治疗，如甲泼尼龙冲击治疗、环磷酰胺冲击治疗等。若患者已发生肾衰竭应配合透析治疗。该类患者预后差，多数患者肾功能不能恢复。

四、慢性肾小球肾炎　可参照一般慢性肾炎治疗原则，以延缓肾功能恶化为主要治疗目的。合并高血压者，积极控制高血压对保护肾功能极为重要。血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂有较好地控制血压和延缓肾功能恶化的作用，并且有减少尿蛋白作用。但血肌酐大于 350μmol/L 时，一般不主张再应用 ACE 抑制剂。近年临床研究显示，富含长链 ω-3 多聚不饱和脂肪酸的鱼油（每天 12g，共二年），有较好延缓 IgA 肾病患者肾功能恶化作用，值得进一步验证。

晚近，国内外不少研究显示 ACE 基因多态性与 IgA 肾病的进展与预后有相关，ACE 基因 DD 型是 IgA 肾病肾功能恶化和进展为慢性肾衰竭的重要危险因素。但目前也存在某些不同的看法。

（章友康）

第六章　间质性肾炎

第一节　急性间质性肾炎

急性间质性肾炎(acute interstitial nephritis,AIN)又称为急性肾小管-间质性肾炎,是一组以肾间质(炎细胞浸润)及小管(退行性变)急性病变为主要表现的疾病。据其病因可分为药物过敏性 AIN、感染相关性 AIN 及原因不明的特发性 AIN。下文仅着重讨论药物过敏性 AIN。

【病因及发病机制】 能引起 AIN 的药物种类很多,以抗生素及非甾体抗炎药最常见。药物作为半抗原与体内蛋白质(载体)结合,引起机体超敏反应(包括细胞及体液免疫反应),致成肾间质及小管病变。由非甾体抗炎药引起者,还可能同时导致肾小球微小病变型肾病。

【病理】 光镜下病变主要在肾间质及肾小管。肾间质水肿,弥漫性淋巴及单核细胞浸润、嗜酸性粒细胞浸润,并偶见肉芽肿。肾小管上皮细胞退行性变,而肾小球及肾血管正常。免疫荧光多阴性,偶见 IgG 及补体 C_3 沿肾小管基底膜呈线样沉积。电镜可进一步证实肾间质及肾小管病变。当非甾体抗炎药同时引起肾小球微小病变型肾病时,还可见肾小球脏层上皮细胞足突广泛融合。

【临床表现】

一、全身过敏表现 常见药疹、药物热及外周血嗜酸性粒细胞增多,有时还可见关节痛及淋巴结肿大。但是由非甾体抗炎药引起者常无全身过敏表现。

二、尿化验异常 常出现无菌性白细胞尿、血尿及蛋白尿。蛋白尿多呈轻度,但当非甾体抗炎药引起肾小球微小病变型肾病时却常见大量蛋白尿(>3.5g/d),并可由此引起肾病综合征。

三、肾功能损害 常出现急性肾衰竭,伴或不伴少尿。并常因肾小管功能损害,出现肾性糖尿、低比重及低渗透压尿。

【诊断】 典型病例常有:①近期用药史;②全身过敏表现;③尿化验异常;④肾小管及肾小球功能损害。一般认为若有上述表现的前两条,再加上后两条中任何一条,临床 AIN 诊断即可成立。但非典型病例(尤其由非甾体抗炎药引起者)常无第二条,必须依靠肾穿刺病理检查确诊。

【治疗】

一、停用致敏药物 去除过敏原后,多数轻症 AIN 即可逐渐自行缓解。

二、免疫抑制治疗 重症病例宜服用糖皮质激素(如泼尼松每日 30～40mg,病情好转后逐渐减量,共服 2～3 个月),能够加快疾病缓解。很少需并用细胞毒药物。

三、透析治疗 急性肾衰竭病例应及时进行透析治疗(透析指征见本篇第十章)。

第二节　慢性间质性肾炎

慢性间质性肾炎(chronic interstitial nephritis,CIN)又称慢性肾小管-间质性肾炎,是一组以肾间质(纤维化及炎症)及小管(萎缩)慢性病变为主要表现的疾病。

【病因及发病机制】 CIN病因多种多样,说明它可通过不同机制致病。常见病因有:①微生物感染,如细菌、病毒、真菌感染所致CIN;②理化因素损伤,如药物(镇痛药、环孢素等)、重金属或放射线照射所致CIN;③免疫性疾病引起,如干燥综合征所致CIN;④代谢性疾病引起,如高尿酸血症、高草酸血症或高钙血症所致CIN;⑤病因不明,如巴尔干肾病等。近年发现某些含马兜铃酸的中药,如关木通、木防己及马兜铃可引起CIN。

【病理】 双肾缩小,肾实质萎缩。光镜下弥漫性肾间质纤维化伴炎细胞(淋巴及单核细胞)浸润,肾小管萎缩,严重时尚可见肾小球周纤维化及肾小球缺血性硬化。

【临床表现】 本病多缓慢隐袭进展。患者常首先呈现肾小管功能障碍。近端肾小管重吸收功能障碍导致肾性糖尿,乃至Fanconi综合征(见本篇第八章);远端肾小管浓缩功能障碍导致夜尿多,尿比重及渗透压减低;肾小管酸化功能障碍导致肾小管性酸中毒(见本篇第八章)。随后亦将出现肾小球功能损害,血肌酐逐渐增高,直至进入尿毒症。与肾损害同时常伴随出现高血压及贫血。患者尿常规一般仅轻度异常,呈现轻度蛋白尿,少量红、白细胞及管型。

【诊断】 本病确诊主要靠病理检查,临床疑诊时即应尽早进行肾穿刺。

【治疗】 对CIN早期病例,应积极去除致病病因,以延缓肾功能损害进展。对肾小管性酸中毒、高血压及肾性贫血应予相应处理。病情进入尿毒症后应予透析或肾移植治疗(见本篇第十一章)。

(谌贻璞)

第七章　尿路感染

尿路感染(urinary tract infection,简称尿感)可分为上尿路感染(主要是肾盂肾炎)和下尿路感染(主要是膀胱炎),有些肾盂肾炎与急性膀胱炎临床表现极相似,鉴别不容易,故临床上统称为尿路感染。很多微生物侵入尿路均可以引起尿感,如结核杆菌、真菌、衣原体、支原体和某些病毒等,但本章所述的是由细菌感染引起的尿路炎症。尿感是常见病,发病率约占人口的2%。

【病因】 最常见的致病菌是肠道革兰阴性杆菌。其中以大肠杆菌最常见,占尿感的70%以上,其他依次是变形杆菌、克雷白杆菌、产气杆菌、沙雷杆菌、产碱杆菌、粪链球菌、绿脓杆菌和葡萄球菌。其中绿脓杆菌常发生于尿路器械检查后。变形杆菌、克雷白杆菌常见于尿路结石病患者;至于凝固酶阴性的葡萄球菌(柠檬色和白色葡萄球菌)则多见于性生活活跃妇女。致病菌常为一种,极少数为两种以上细菌混合感染。厌氧菌感染罕见,偶可发生于复杂性尿路感染。

【发病机制】

一、感染途径 通常尿感是上行感染引起的,即细菌沿尿道上行至膀胱、输尿管乃至肾脏引起感染。正常妇女尿道口周围有细菌寄居,这些细菌是来自粪便污染。由于种种原因,这些细菌可侵入膀胱,如在性交时可将女性尿道口周围的细菌挤进膀胱。上行感染的证据为:①尿感的常见致病菌,大都为大肠内平时存在的菌群。女性尿道口接近肛门,且尿道短而宽,较易发生尿路感染。②尿路感染再发者,其尿道口周围的细菌较对照组多,且经常存在,其菌株与引起尿路感染者同。③女性性交后,如即作膀胱穿刺尿培养,每能培养出与尿道口寄生菌相同的菌种。细菌进入膀胱后,经过输尿管上行,引起肾盂肾炎。其机制可能与输尿管反流有关。然而,即使没有反流的情况,膀胱和肾脏之间存在着尿液相连,亦可因致病菌的纤毛与尿路粘膜附着,而上行到肾。

细菌从体内感染灶侵入血流,到达肾脏引起肾盂肾炎,称为血行感染,很少见,如果发生,绝大多数发生于原先已有严重尿路梗阻者或机体免疫能力极差者,多为金黄色葡萄球菌菌血症所致。

二、机体抗病能力 虽然细菌常可进入膀胱,但并不都引起尿感。这主要是人体对细菌入侵尿路有自卫能力:①在尿路通畅时,尿液可冲走绝大部分细菌;②男性在排尿终末时,前列腺收缩,排泄前列腺液于后尿道,有杀菌作用;③尿路粘膜有杀菌能力,可分泌有机酸和IgG、IgA及通过吞噬细胞的作用来杀菌;④尿液pH低,内含高浓度尿素及有机酸,尿过于低张或高张,均不利于细菌生长。

三、易感因素 在各种易感因素影响下,尿路抵抗力会削弱,容易发生尿感:①尿路有复杂情况,而致尿流不通畅,是最主要的易感因素,其尿感的发生率较正常者高12

倍，有这种情况的尿感称为复杂性尿感，常见于尿路有器质性梗阻（如结石梗阻）或功能性梗阻（如膀胱-输尿管反流）；尿路有异物存在（如结石、停留导尿管）；或有肾实质病变（如糖尿病肾病、多囊肾等）者。②泌尿系统畸形和结构异常，如肾发育不良，肾盂及输尿管畸形，特别是后尿道瓣膜病，均易发生尿感。③尿路器械的使用，不但会将细菌带入尿路，而且常使尿路粘膜损伤，因而易引起尿感。一次导尿后，尿感的发生率为1%～3%，留置导尿管3天以上，尿感的发生率超过90%，膀胱镜检查也易引起尿感。④尿道内或尿道口周围有炎症病灶，如妇科炎症、细菌性前列腺炎等均易引起尿感。细菌性前列腺炎是青年男性尿感患者最常见的易感因素。⑤机体抵抗力差，如长期卧床的严重慢性病、长期使用免疫抑制剂（如肿瘤化疗、肾移植后等），易发生尿感。⑥有些人因遗传关系而致尿路粘膜局部防御尿感的能力缺陷（如尿路上皮细胞菌毛受体的数目多），易于发生尿感。

四、细菌的致病力 细菌进入膀胱后，能否引起尿感，和它的致病力有很大关系。以大肠杆菌为例，并不是它的所有菌株均能引起症状性尿感，能引起者仅为其中的少数菌株，如O、K和H血清型菌株，它们具有特殊的致病力。细菌对尿路上皮细胞的吸附能力，是引起尿感的重要致病力。细菌表面有菌毛，是由蛋白质组成的头发样物，能与尿路上皮细胞的特殊受体吸附。例如能引起急性非复杂性尿感的大肠杆菌的某些菌株，都具有特殊的菌毛（P菌毛），它可吸附于尿路上皮细胞的含糖基团脂类的受体上。此外，这些菌株能产生溶血素等毒素，以及对人类血清的杀菌能力有抵抗性。目前认为，只有少数致病能力强的细菌才能引起急性非复杂性尿感，相反，急性复杂性尿感，则不一定都由致病力强的细菌引起。

【流行病学】 尿感以女性居多，未婚少女发病率为2%，已婚女性发病率增加至5%，这与性生活有关。孕妇细菌尿发生率约为7%。男性极少发生尿感，50岁以后因前列腺肥大，才较多发生。老年女性和男性的尿感发病率可高达10%，多为无症状性细菌尿。有临床症状的尿感，仍以生育年龄的已婚女性为最多见。

【病理解剖】 急性膀胱炎的病理改变是粘膜充血、潮红、上皮细胞肿胀，粘膜下组织充血、水肿和白细胞浸润。较重者有点状或片状充血，并可出现粘膜溃疡。急性肾盂肾炎可侵犯单侧或双侧肾脏，肾盂肾盏粘膜充血、水肿、表面有脓性分泌物，粘膜下可有细小的脓肿，于一个或几个肾乳头可见大小不一、尖端指向肾乳头、基底伸向肾皮质的楔形炎症病灶。病灶内肾小管腔中有脓性分泌物，小管上皮细胞肿胀、坏死、脱落。间质内有白细胞浸润和小脓肿形成，炎症剧烈时可有广泛性出血。较大的炎症病灶愈合后可留下瘢痕。肾小球一般无形态改变。合并有尿路梗阻者，炎症范围常很广泛。

【临床表现】 尿感的临床表现可轻可重，分述如下：

一、膀胱炎 占尿路感染中的60%。主要表现为尿频、尿急、尿痛、耻骨弓上不适等，但一般无明显的全身感染症状。常有白细胞尿，约30%有血尿，偶可有肉眼血尿。其致病菌多为大肠杆菌，约占75%以上，已婚妇女则可为凝固酶阴性葡萄球菌，约占15%。

二、急性肾盂肾炎 临床表现除可有尿路刺激征外，还可有腰痛、肋脊角压痛或（和）叩痛和全身感染性症状如寒战、发热、头痛、恶心、呕吐、血白细胞数升高等。血培

养可能阳性。一般无高血压及氮质血症。致病菌多为大肠杆菌，其他较常见的是变形杆菌、克雷白杆菌、产气杆菌、沙雷杆菌等肠杆菌科细菌引起，仅约5%为粪链球菌等球菌引起。肾浓缩功能可下降，但治疗后可恢复正常。必须指出不少肾盂肾炎的临床表现可以与膀胱炎相同，仅凭临床表现很难鉴别。

三、无症状细菌尿 是一种隐匿型尿感，即患者有菌尿而无任何尿感症状，常在健康人群中进行筛选时，或因其他慢性肾脏病作常规尿细菌学检查时发现。其发病率随年龄增长而增加，超过60岁的妇女，可达10%。菌尿可来自膀胱或肾，其致病菌多为大肠杆菌。目前认为，是由于老人健康不好，才会发生无症状性细菌尿，细菌尿本身不会影响老人的寿命。孕妇有无症状细菌尿者约占7%，如不治疗，有约20%以后会发生急性肾盂肾炎，故产前检查应包括尿细菌定量培养。

【实验室和其他检查】

一、尿常规检查 尿蛋白常为阴性或微量，尿沉渣内白细胞多显著增加，如发现白细胞管型，有助于肾盂肾炎的诊断。尿红细胞可增加，仅少部分患者有较明显的镜下血尿，极少数(<5%)可有肉眼血尿。

二、尿白细胞 有症状的尿感常有脓尿(又称白细胞尿)，即清洁尿标本尿沉渣的白细胞≥5个/高倍视野，更为准确的是用血细胞计数板计算，≥8×10^6/L。如标本不清洁，尤其是混进白带，可严重影响检查结果。白细胞酯酶试纸也可测出脓尿，但敏感性较镜检差一些。脓尿对尿感的诊断有一定帮助。但绝不能单纯依靠脓尿确诊尿感，因除白带污染外，泌尿生殖系非感染性炎症(如间质性肾炎)、结核菌、真菌和衣原体感染等均可以出现脓尿。

三、尿细菌学检查 尿感诊断的确立，主要依靠尿细菌学检查。

(一) 尿标本的收集 清洁中段尿和导尿，均不能避免污染，故单纯作细菌培养，而不加以作含菌量计数(尿细菌定量培养)，结果是很不可靠的。绝不能依靠中段尿或导尿的定性培养有细菌生长，就作出尿感的诊断。但膀胱穿刺尿作细菌定性培养，却很可靠，不会有假阳性。如能作尿细菌定量培养，则用清洁中段尿便可，没有必要作导尿培养。但必须按操作规程收集尿标本，特别要避免白带污染，其结果才可靠。

(二) 尿细菌定量培养 尿感的确诊只能确立在尿细菌定量培养(尿含菌量计算)的基础上。尿细菌定量培养的临床意义为：尿含菌量≥10^5/ml，为有意义的细菌尿，常为尿感；$10^4\sim10^5$/ml者为可疑阳性，需复查；如为<10^4/mL，则可能是污染。如果2次中段尿培养均为10^5/ml，且为同一菌种，虽则全无感染症状，都应诊断为尿感。

(三) 尿涂片镜检细菌 是一种快速诊断有意义细菌尿的方法。可采用未经沉淀清洁中段尿一滴，涂片作革兰染色，用油镜找细菌，如平均每个视野≥1个细菌，即为有意义的细菌尿(表示尿细菌定量培养≥10^5/ml)。其符合率可达90%以上。可以迅速获得结果，按致病菌情况选用恰当的抗菌药物。

(四) 化学性检查 目前常用的是亚硝酸盐试验，其原理是基于细菌消耗尿中的硝酸盐产生亚硝酸盐，其诊断尿感的敏感性是70.4%，特异性是99.5%。假阴性常是由于肠球菌感染。临床上较常采用浸试条法(亚硝酸盐试验加上白细胞酯酶测定)，作为尿感的筛选试验。

（五）细菌学检查的假阳性和假阴性　上述培养、镜检和化学性检查等几种细菌学检查法，都可有假阳性和假阴性。

假阳性可见于：①中段尿的收集不合标准，尿标本被白带污染；②尿标本在室温放置超过1小时才接种和检查；③接种和检查的技术有错误。

假阴性主要可见于：①患者在近7天内用过抗菌药；②尿液在膀胱内停留不足6小时，细菌没有足够的时间繁殖；③收集中段尿时，消毒药不慎混入尿标本内。如能除外上述假阴性因素，尿多次培养均阴性，则可认为不是尿感。

四、其他实验室检查　急性肾盂肾炎血白细胞升高，并有中性粒细胞核左移。血沉可增快。肾浓缩功能有轻度障碍，但治疗后常可恢复。

五、影像学检查　尿感急性期不宜作X线静脉肾盂造影检查(IVP)，如有需要，可作B超检查(确定有否梗阻、结石)。女性IVP的适应证为：①再发的尿感；②疑为复杂性尿感；③有肾盂肾炎的临床证据；④少见细菌，如变形杆菌等感染；⑤妊娠期曾有无症状细菌尿或尿感者；⑥感染持续存在，对治疗反应差。男性首次尿感亦应作IVP。IVP的目的是找寻有否能用外科手术纠正的易感因素。有反复发作史者，还应作有否排尿期膀胱-输尿管反流检查。个别尿感患者在很有必要时，还需作逆行肾盂造影。

【诊断】　尿感的诊断，常不能单纯依靠临床症状和体征，而要依靠实验室检查，特别是细菌学检查。尿感的诊断应以真性细菌尿为准绳，凡是有真性细菌尿者，都可诊断为尿感。根据国际细菌尿研究协会的建议，真性细菌尿的定义为：在排除假阳性的前提下，①膀胱穿刺尿定性培养有细菌生长；②清洁中段尿定量培养≥10^5/ml，但如临床上无尿感症状，则要求二次清洁中段尿培养的细菌菌落均≥10^5/ml，且为同一菌种，才能确定为真性细菌尿。

若女性尿急、尿频、尿痛严重，再加上尿白细胞增多，便可疑为尿感，如尿细菌定量培养≥10^2/ml，致病菌为大肠杆菌、克雷白杆菌、变形杆菌、凝固酶阴性葡萄球菌等则可拟诊为尿感。

【尿感的定位诊断】　真性细菌尿只表明有尿感存在，但感染在上尿路(肾盂肾炎)或下尿路(膀胱炎)，则需作定位诊断。表现为膀胱炎的患者，约有1/3是亚临床型的肾盂肾炎。故多不能依靠临床症状和体征定位。尿感的定位有下述方法：①膀胱冲洗后尿培养法：目前本法已代替有损伤而痛苦的输尿管导管法作定位。后者准确性高，前者虽稍逊，其准确性亦超过90%。但此法操作复杂和费时，只用于科学研究。②免疫荧光技术检查尿沉渣中抗体包裹细菌(ACB)：因其特异性和敏感性并不理想，现认为对临床上鉴别某一具体患者是上或下尿路感染，并无重要价值。③其他：尿渗透压、尿内β_2微球蛋白排出量和白细胞管型等实验室检查对定位诊断的帮助不大。综上所述，目前还没有一种令人满意的实验室定位方法。临床上如患者全身感染性症状较明显，发热>38℃，有明显的肋脊角疼痛和压痛、叩痛，血白细胞增加者，可诊断为肾盂肾炎。此外，致病菌为变形杆菌、绿脓杆菌等较少见致病菌和复杂性尿感，应多考虑肾盂肾炎的可能。但要知道，不少肾盂肾炎并没有上述的典型临床表现，故临床上，外表上看来健康的妇女，以下尿路症状群为主诉者，可先给3天抗菌疗法，如能治愈，则常为膀胱炎，如复发，则多为肾盂肾炎(详下述)。

【鉴别诊断】 尿路感染要与下列疾病鉴别：

一、全身性感染疾病 有些尿路感染的局部症状不明显，而全身急性感染症状较突出，易误诊为流行性感冒、疟疾、败血症、伤寒等发热性疾病。如能详细询问病史，注意尿感的下尿路症状及肾区叩痛，并作尿沉渣和细菌学检查，不难鉴别。

二、慢性肾盂肾炎 需与反复发作尿感作鉴别诊断，目前认为影像学检查发现有局灶粗糙的肾皮质瘢痕，伴有相应的肾盏变形者，才能诊断为慢性肾盂肾炎，否则尿感病史虽长，亦不能诊断为本病。本病常有一般慢性间质性肾炎表现，并有间歇的尿感发作病史，在尿路无复杂情况时，极少发生慢性肾盂肾炎，在尿路有功能性或器质性梗阻时，才会发生。尿路功能性梗阻常见于膀胱-输尿管反流，而器质性者多见于肾结石。

三、肾结核 本病尿频、尿急、尿痛每更突出，一般抗菌药物治疗无效，晨尿培养结核杆菌阳性，尿沉渣可找到抗酸杆菌，而普通细菌培养为阴性。结核菌素试验阳性，血清结核菌抗体测定阳性。静脉肾盂造影可发现肾结核病灶X线征，部分患者可有肺、附睾等肾外结核，可资鉴别。但要注意肾结核常可与尿感并存。尿感经抗菌药物治疗后，仍残留有尿感症状或尿沉渣异常者，应高度注意肾结核的可能性。

四、尿道综合征 患者虽有尿频、尿急、尿痛，但多次检查均无真性细菌尿，可资鉴别。尿道综合征分为：①感染性尿道综合征：占约75%，患者有白细胞尿，是由致病的微生物引起，如衣原体、支原体感染等。是一种性病，患者常有不洁性交史，沙眼衣原体或支原体检查阳性，夫妇同时给予米诺环素（minocycline，二甲胺四环素）0.1g，一日2次，治疗2周，会取得疗效。②非感染性尿道综合征：约占25%，无白细胞尿，病原体检查亦阴性，其病因未明，有人认为可能是焦虑性精神状态所致。

【治疗】 在未有药物敏感试验结果时，应选用对革兰阴性杆菌有效的抗菌药物，常用的是复方磺胺甲噁唑（SMZ-TMP，复方新诺明）或喹诺酮类。膀胱炎仅要求抗菌药物尿浓度高便可；肾盂肾炎是肾实质疾病，除尿外，血浓度亦需高，而且，最好能用杀菌药，用复方磺胺甲噁唑、喹诺酮类、氨基糖苷类抗生素、头孢菌素类、阿莫西林等药能达到上述目的。尿感疗效的评定标准为：①见效：治疗后复查细菌尿阴转；②治愈：完成抗菌药物疗程后，细菌尿阴转，在停止抗菌药物后1周和1个月再追踪复查1次，如没有细菌尿，或虽有细菌尿，但仅为重新感染，则可认为原先的尿感已治愈；③治疗失败：在治疗后仍持续有细菌尿或在追踪期间内复发。

应根据尿路感染的部位和类型分别给予不同的治疗。

一、急性膀胱炎 外表似乎很"健康"而仅主诉为尿频、尿急、尿痛等下尿路刺激征的妇女，可采用下述治疗方案，不但疗效较理想，医疗费用较低，药物副作用较少，而且也有助于诊断。对这种患者，多数学者认为可不作尿细菌培养，而先给予治疗。在临床上，此类型尿感最为常见。

（一）初诊用药 抗菌药物短期疗程对非复杂性膀胱炎通常能治愈。①可用单剂疗法：服一次较大剂量的抗菌药物。例如复方磺胺甲噁唑6片（每片含SMZ 0.4g，TMP 0.08g）顿服；甲氧苄啶（TMP，甲氧苄氨嘧啶）0.4g、或氧氟沙星0.6g顿服。单剂疗法的缺点是较容易再发，可能是因为未能清除掉阴道口周围细菌，故目前多采用3天疗法。②3天疗法：为用药3天，给予复方磺胺甲噁唑2片，1日2次，或氧氟沙星

0.2g,1日2次。为了确知细菌尿已被肃清,应嘱患者于疗程完毕后1周复查尿细菌定量培养。用短期疗程,约90%尿感可治愈。但应指出:在男性患者、孕妇、复杂性尿感,或拟诊为肾盂肾炎者均不宜用单剂疗法或3天疗法。

(二) 复诊时处理　停服抗菌药物7天后,复诊时患者可能表现为下述两种情况:

1. 患者已没有尿急、尿频、尿痛,但仍需作清洁中段尿细菌定量培养。①结果如为阴性,则表示患者原先患的是细菌性膀胱炎,且已治愈,如有可能,应嘱患者1个月后再来复诊1次,虽然复发绝大多数发生于停药后1周内,但有很少数病例,可在停药后1周至1个月之间才复发。②如果清洁中段尿细菌定量培养的结果是阳性($\geq 10^5$/ml),且为同一样的致病菌,则表示尿感复发,患者患的是隐匿性肾盂肾炎,这时,应给予14天抗菌药物的常规疗程,可按致病菌的药物敏感试验选用抗菌药物。

2. 如复诊时仍有尿急、尿频、尿痛,则需要作清洁中段尿细菌定量培养和尿常规。①如仍有细菌尿且有白细胞尿,则可诊为症状性肾盂肾炎。如果经14天抗菌药物常规疗程,仍未能使细菌尿转阴,必须按药物敏感试验选用强有力的抗生素,使用允许范围内的最大剂量,口服治疗6周,同时,应作IVP,以了解尿路有否解剖上的异常,如果有(如尿路结石),则应设法解除之,否则肾盂肾炎极难治愈。②如已无细菌尿,但患者仍有白细胞尿,可拟诊为感染性尿道综合征。③如患者没有细菌尿,也没有白细胞尿,但仍有尿频和排尿不适,则很可能为非感染性尿道综合征。

二、急性肾盂肾炎

(一) 轻型急性肾盂肾炎　经单剂或3天疗法治疗失败的尿路感染,或有轻度发热和(或)肋脊角叩痛的肾盂肾炎,宜口服有效抗菌药物14天疗程,常用的抗菌药物如3天疗程所述。一般用药72小时即显效,如有效则不需按药物敏感试验结果换药,因体内药物敏感试验最准确。如用药72小时仍未显效,应按药物敏感试验结果更改抗菌药物。

(二) 较严重的肾盂肾炎　发热超过38.5℃、血白细胞升高等全身感染中毒症状较明显者,患者多是复杂性肾盂肾炎,致病菌多为耐药革兰阴性杆菌,宜采用肌肉或静脉注射抗菌药物,在未有药物敏感试验结果之前,可暂时使用庆大霉素或妥布霉素1.5mg/kg,每8小时1次或头孢唑林钠0.5g,每8小时1次,必要时可加用或改用头孢噻肟钠2g,每8小时1次。在获得药物敏感试验报告后,可酌情改用肾毒性小且比较便宜的抗菌药物。注射用药至患者退热72小时后,可改用口服有效抗菌药物,完成2周疗程。

(三) 重症肾盂肾炎　有寒战、高热,血白细胞显著增高、核左移等严重的全身感染中毒症状,甚或出现低血压、呼吸性碱中毒,疑为革兰阴性细菌败血症者,这些患者多是复杂性肾盂肾炎,致病菌常为耐药革兰阴性杆菌,在未能获得致病菌的药物敏感试验结果之前,可选用下述抗菌药物联合治疗:①半合成的广谱青霉素,本品毒性低,价格较第3代头孢菌素便宜,如哌拉西林3g,每6小时静滴1次;②氨基糖苷类抗生素,如妥布霉素或庆大霉素,剂量均为1.7mg/kg,每8小时静滴1次。③第3代头孢菌素类,较常用的是:头孢曲松钠(ceftriaxone)静脉滴注,每次1g,每12小时1次,或头孢哌酮钠(cefoperazone)静脉滴注,每次2g,每8小时1次。通常使用一种氨基糖苷类,再加一种半合

成广谱青霉素或第3代头孢菌素类。后两者和氨基糖苷类联用，有协同作用。如未能排除革兰阳性球菌感染，可加用氨苄西林30mg/kg，每6小时静滴1次。

在病情允许时，应尽快作有关尿路影像学检查，以确定有无尿路梗阻，特别是尿路结石引起的梗阻。如不纠正尿液引流不畅，复杂性肾盂肾炎是很难彻底治好的。

三、再发性尿路感染的处理 再发性尿感是指尿感经治疗后，细菌尿阴转，但以后再次发生真性细菌尿。再发可分为复发和重新感染。复发是由原先的致病菌再次引起尿感，通常是在停药1个月内发生。重新感染则是另外一种新的致病菌侵入尿路引起的感染。是否为同一种致病菌，可由尿细菌的种类和菌株来确定，而菌株可由尿细菌的血清型来鉴别。如无条件测定，临床上可用下述方法推断：重新感染者致病菌的药物敏感试验的抗菌谱，与上次致病菌不相同，且常于停用抗菌药物后1个月以后才发病。对于常再发的尿感（即每年发作超过2次者，再发包括复发和重新感染），现在又发作来诊，则应予以短程抗菌药物疗法（如上述），在疗程完毕后7天复查。

1. 如症状消失，细菌尿转阴，没有白细胞尿，则可认为治疗成功，并说明此次尿路感染的再发是重新感染，而不是复发。事实上，重新感染占尿感再发的80%。重新感染表示尿路防御尿感的能力差，并不是因治疗不恰当而失败，故对常再发者应考虑用长疗程低剂量抑菌疗法作预防性治疗。可用下述药物之一，在每晚临睡前排尿后服用1次。如复方磺胺甲噁唑半片或一片、TMP 50mg、呋喃妥因50mg或氧氟沙星100mg。通常使用半年，如停药后仍再发频繁，则再给予此疗法1～2年或更长些。

2. 如用短程疗法后治疗失败，即复查时仍有细菌尿，甚或有白细胞尿和尿频、尿急、尿痛，此时，应查对一下原先用的抗菌药物是否对致病菌敏感，如不敏感，则应按药物敏感试验改用敏感抗菌药物作短程疗法。①如换药后治疗成功，则诊为重新感染，其处理与上述相同；②如换药后治疗仍失败，则此次是复发，且为肾盂肾炎，应按药物敏感试验选用有效的强有力的杀菌性抗菌药物，在允许的范围内用最大的剂量，治疗6周，希望能达到治愈目的。如不成功，可考虑延长疗程或改为注射用药。

四、妊娠期尿路感染 应积极治疗。妊娠期尿路感染与一般尿路感染的治疗相同。宜选用毒性较小的抗菌药物，如呋喃妥因、阿莫西林或头孢菌素类等。但四环素类、氯霉素不宜用，喹诺酮类、复方磺胺甲噁唑、氨基糖苷类慎用。

五、男性尿路感染 50岁以后，由于前列腺增生，易发生尿路感染，其治疗方法与复杂性尿感相同。50岁以前男性尿路感染少见，常伴有慢性细菌性前列腺炎，可用复

七、无症状性细菌尿 ①非妊娠妇女的无症状细菌尿一般不予治疗，因长期观察未见不良后果。对妊娠妇女的无症状细菌尿者必须治疗，因治疗对于保护母亲(后期会发生急性肾盂肾炎，且发生子痫的危险性增加)和胎儿(出生后体重不足或早产)都有好处。其治疗与前文所述的妊娠期尿路感染相同，如经治疗后仍有细菌尿，则应进行长疗程低剂量抑菌疗法(如上述)。②学龄前儿童的无症状细菌尿，要予以治疗。③老年人无症状细菌尿不予治疗，因治疗与否与寿命无关。④尿路有复杂情况的患者，不少伴有无症状细菌尿，因常不能根治，故一般不宜给予治疗。

【尿路感染的并发症】

一、肾乳头坏死 是肾盂肾炎的严重并发症之一，常发生于严重的肾盂肾炎伴有糖尿病或尿路梗阻时，可并发革兰阴性杆菌败血症，或导致急性肾衰竭。主要表现为高热、剧烈腰痛和血尿等，可有坏死组织脱落从尿排出，发生肾绞痛。静脉肾盂造影可见肾乳头区有"环形征"。宜加强抗菌药物治疗和解除尿路梗阻。

二、肾周围脓肿 常由严重肾盂肾炎直接扩展而来，致病菌常为革兰阴性杆菌，多有糖尿病、尿路结石等易感因素。除原有肾盂肾炎症状加剧外，常出现明显的单侧腰痛，向健侧弯腰时疼痛加剧。凡是严重的肾盂肾炎，治疗后病情仍加重者，应考虑有本病的可能。超声显像、X线腹部平片、CT等检查有助于诊断。宜使用强有力的抗菌药物治疗，加强支持疗法，必要时考虑切开引流。

【预后】 ①急性非复杂性尿感经治疗后，90%以上可治愈。②急性复杂性尿感治愈率低，除非纠正了易感因素，否则很难治愈，超过半数于治疗后仍持续有细菌尿或经常复发。③演变为慢性肾盂肾炎，可发生于复杂性尿路感染，发生于非复杂性尿感者罕见。

【预防】 ①多饮水、勤排尿(2～3小时排尿1次)，是最实用和有效的预防方法。②经常注意阴部的清洁。③尽量避免使用尿路器械，如必要留置导尿管，必须严格执行有关护理规定。④与性生活有关的反复发作的尿感，于性交后即排尿，并按常用量服一次抗菌药物作预防，能有较好效果。⑤膀胱-输尿管反流患者，要养成"二次排尿"的习惯，即每一次排尿后数分钟，再重复排尿一次。

(叶任高)

第八章　肾小管疾病

第一节　肾小管性酸中毒

因远端肾小管管腔与管周液间氢离子(H^+)梯度建立障碍,或(和)近端肾小管对碳酸氢盐离子(HCO_3^-)重吸收障碍而引起的酸中毒,即为肾小管性酸中毒(renal tubular acidosis, RTA)。部分患者虽已有肾小管酸化功能障碍,但临床尚无酸中毒表现,此时则称为不完全性 RTA。

依据病变部位及发病机制的不同,RTA 常被分为 4 型,现简述如下。

远端肾小管性酸中毒(Ⅰ型)

【病因和发病机制】 本型 RTA 系由远端肾小管酸化功能障碍引起,主要表现为管腔液与管周液间无法形成高 H^+ 梯度。致成此障碍的可能机制有:①肾小管细胞 H^+ 泵衰竭,主动泌 H^+ 入管腔减少。②肾小管管腔负电位下降,泌 H^+ 入管腔速率减慢(电压依赖型)。泌入管腔的 H^+ 减少或减慢均使 H^+ 梯度难以建立。③肾小管细胞膜通透性变化,泌于腔内的 H^+ 又被动扩散至管周液,使 H^+ 梯度无法维持(梯度缺陷型)。

能引起远端 RTA 的病因很多,可分为原发性及继发性两大类,前者多为先天性肾小管功能缺陷,常与遗传相关,后者由各种肾小管-间质疾病继发,尤常见于慢性间质性肾炎(见本篇第六章)。

【临床表现】

一、高血氯性代谢性酸中毒 由于肾小管泌 H^+ 或 H^+ 梯度形成障碍,故患者尿中可滴定酸及铵离子(NH_4^+)减少,尿 pH 上升(>6.0),血 pH 下降,血清氯离子(Cl^-)增高。但是,阴离子间隙(AG)正常,此与其他代谢性酸中毒不同。

二、低钾血症 管腔内 H^+ 减少,从而钾离子(K^+)替代 H^+ 与钠离子(Na^+)交换,使 K^+ 从尿中大量排出,致成低钾血症。重者可引起低钾性麻痹、心律失常及低钾血症肾病(呈现多尿及尿浓缩功能损害)。

三、钙磷代谢障碍 酸中毒能抑制肾小管对钙的重吸收,并使 $1,25(OH)_2D_3$ 生成减少,因此患者呈现高尿钙、低血钙,进而继发甲状旁腺功能亢进,导致高尿磷、低血磷。严重的钙磷代谢紊乱常引起骨病(骨痛、骨质疏松及骨畸形)、肾结石及肾钙化。

【诊断】 出现 AG 正常的高血氯性代谢性酸中毒、低钾血症,化验尿中可滴定酸或(和)NH_4^+ 减少,尿 pH>6.0,远端 RTA 诊断即成立。如出现低血钙、低血磷、骨病、肾结石或肾钙化,则更支持诊断。

对不完全性远端 RTA 患者,可进行氯化铵负荷试验(有肝病者可用氯化钙代替),若获阳性结果(尿 pH 不能降至 5.5 以下)则本病成立。另外,尿与血二氧化碳分压比

值(尿 PCO_2/血 PCO_2)测定 、中性磷酸盐试验、硫酸钠试验及呋塞米试验等,尚能帮助判断本病发病机制。

【治疗】 病因明确的继发性远端 RTA,应设法治疗去除病因。针对 RTA 应予下列对症治疗:

一、纠正酸中毒 应补充碱剂,常用枸橼酸合剂(枸橼酸 100g,枸橼酸钠 100g,加水至 1000ml)治疗,亦可服用碳酸氢钠。

二、补充钾盐 多服用枸橼酸钾(常与枸橼酸或枸橼酸钠配成合剂)。

三、防治肾结石、肾钙化及骨病 服枸橼酸合剂后,尿钙将主要以枸橼酸钙形式排出,其溶解度高,可预防肾结石及钙化。对已发生骨病而无肾钙化的患者,可小心试用钙剂及骨化三醇〔$1,25(OH)_2D_3$〕治疗。

近端肾小管性酸中毒(Ⅱ型)

【病因和发病机制】 本型 RTA 系由近端肾小管酸化功能障碍引起,主要表现为 HCO_3^- 重吸收障碍。致此障碍的可能机制有:①肾小管细胞腔侧 H^+-Na^+ 交换(泌 H^+ 重吸收 Na^+)障碍。细胞泌 H^+ 功能受损时可引起此障碍;细胞 K^+-Na^+-ATP 酶活性下降或(和)胞膜 Na^+ 通透性增加,致成胞内高 Na^+ 浓度时亦可引起此障碍。②肾小管细胞或管腔内碳酸酐酶活性减低,HCO_3^- 生成减少。③肾小管细胞基底侧 Na^+-HCO_3^- 协同转运(从胞内转运入血)障碍。为此,可造成肾小管细胞泌 H^+ 不足,HCO_3^- 生成及入血障碍,从而导致酸中毒。

近端 RTA 的病因也可分为原发性及继发性两大类,前者常与遗传相关,后者致病疾病很多,它们能通过损害肾小管-肾间质诱发本病。近端 RTA 常伴发复合性近端肾小管功能缺陷,构成 Fanconi 综合征。

【临床表现】 常发病于幼年期,可致儿童生长发育迟缓。与远端 RTA 比较它有如下特点:①均表现为 AG 正常的高血氯性代谢性酸中毒,但患者尿中 HCO_3^- 增多,可滴定酸及 NH_4^+ 正常,由于尿液仍能在远端肾小管酸化,故尿 pH 常在 5.5 以下。②低血钾常较明显,但低血钙及低血磷远比远端 RTA 轻,极少出现肾结石及肾钙化。近端 RTA 并发肾性糖尿、氨基酸尿及磷酸盐尿时,提示已并发 Fanconi 综合征。

【诊断】 出现 AG 正常的高血氯性代谢性酸中毒、低钾血症,化验尿中 HCO_3^- 增多,近端 RTA 诊断即可成立。对疑诊病例可作碳酸氢盐重吸收试验,患者口服或静脉滴注碳酸氢钠后,HCO_3^- 排泄分数>15%即可确诊。

【治疗】 能进行病因治疗者应予治疗。纠正酸中毒及补充钾盐与治疗远端 RTA 相似,但碳酸氢钠用量要大(6~12g/d)。重症病例尚应服氢氯噻嗪,进低钠饮食,以减少细胞外容积,促进肾小管对 HCO_3^- 重吸收。

混合型肾小管性酸中毒(Ⅲ型)

混合型 RTA 患者远端及近端 RTA 表现均存在,尿中可滴定酸及 NH_4^+ 减少,伴 HCO_3^- 增多,临床症状常较重。治疗与远端及近端 RTA 治疗相同。

高血钾型肾小管性酸中毒(Ⅳ型)

本型RTA多见于老人,大多数患者具有肾脏病(以糖尿病肾病及慢性间质性肾炎最常见),并已发生轻、中度肾功能不全(GFR>20ml/min)。临床上本病以高血氯性代谢性酸中毒(AG正常)及高钾血症为主要特征,其酸中毒及高血钾严重,与肾功能不全程度不成比例。

本病发病机制尚未完全清楚。醛固酮分泌减少(部分患者可能与肾实质病变致肾素合成障碍有关)或远端肾小管对醛固酮反应减弱,可能起重要致病作用,这就将损害肾小管Na^+重吸收及H^+、K^+排泄,故而致成酸中毒及高钾血症。虽然该型RTA患者远端肾小管泌H^+障碍可使尿NH_4^+排泄减少,但是患者尿pH一般仍能达5.5以下。

除病因治疗外,针对此型RTA应予如下措施:①纠正酸中毒:服用碳酸氢钠。纠正酸中毒亦将有助于降低高血钾。②降低高血钾:应进低钾饮食,口服离子交换树脂,并口服利尿剂呋塞米(furosemide)。出现严重高血钾(>6.5mmol/L)时应及时进行透析治疗。③肾上腺盐皮质激素治疗:可口服氟氢可的松(fludrocortisone),低醛固酮血症患者每日服0.1mg,而肾小管抗醛固酮患者应每日服0.3~0.5mg。

第二节 Fanconi综合征

Fanconi综合征(Fanconi syndrome,范科尼综合征)是近端肾小管复合性功能缺陷疾病。

【病因】 儿童病例多为遗传病致成,而成人病例多为后天获得性疾病,常继发于慢性间质性肾炎、移植肾、骨髓瘤性肾病、肾淀粉样变性、干燥综合征及重金属(汞、铅、镉等)或药物(过期四环素等)肾损害。

【临床表现】 由于近端肾小管对多种物质重吸收障碍,临床上出现肾性糖尿、全氨基酸尿、磷酸盐尿、尿酸盐尿、碳酸盐尿及近端肾小管性酸中毒(见本章第一节)。由此致成的低钾血症可引起低钾性麻痹、心律失常及低钾血症肾病(呈现多尿及尿浓缩功能损害),低磷血症及低钙血症可引起骨病(骨痛、骨质疏松及骨畸形)。

【诊断】 根据上述典型表现即可诊断,其中肾性糖尿、氨基酸尿及磷酸盐尿为基本诊断指标。

【治疗】 除病因治疗外,针对酸中毒应补充碱剂(碳酸氢钠、枸橼酸合剂),低血钾应补充钾盐(枸橼酸钾),低血磷及低血钙应补充中性磷酸盐及骨化三醇。

(谌贻璞)

第九章　肾血管疾病

第一节　肾动脉狭窄

【病因】 肾动脉狭窄(renal artery stenosis)　常由动脉粥样硬化、纤维肌性发育不良及大动脉炎引起。青年患者多见后两种病,而老年患者以动脉粥样硬化为主;西方国家常见前两种病,而中国大动脉炎发病率高。

【发病机制】 肾动脉狭窄患者常呈现肾血管性高血压(renal vascular hypertension)。这是由于肾脏缺血后肾素分泌增加,体内肾素-血管紧张素-醛固酮系统活化,致使外周血管收缩、阻力增高,钠水潴留、血容量扩张,而形成高血压。但是,部分动脉粥样硬化所致肾动脉狭窄患者却血压正常,仅呈现缺血性肾脏病(ischemic nephropathy),缺血逐渐导致肾小球硬化、肾小管萎缩及肾间质纤维化。

【临床表现】

一、肾血管性高血压　高血压进展迅速,舒张压升高明显(常超过 110～120mmHg)为本病特点,并可表现为加速性或恶性高血压。有些患者腹部(或腰部)可闻及血管杂音,为高调、粗糙收缩期杂音或双期杂音。约 15% 患者因血浆醛固酮增多而出现低钾血症。患者尿常规检查可有轻度异常(轻度蛋白尿、少量红细胞及管型)。单侧肾动脉狭窄后期高血压已致对侧肾实质损害时,或双侧肾动脉均狭窄时,肾功能常渐进减退。此外,本病由大动脉炎或动脉粥样硬化引起者,还常有原发病的肾外表现,如无脉症或冠心病。

二、缺血性肾脏病　主要见于由动脉粥样硬化引起的肾动脉狭窄。本病缺乏临床特异表现,加之从前对其认识不足,常致误、漏诊。具有动脉粥样硬化的老年人出现夜尿多,轻度尿异常(尿蛋白少于 1g/d,有少量红细胞及管型)及不明原因肾功能渐进减退时,即应考虑此病,而予进一步检查。

【诊断及鉴别诊断】

一、超声检查　B 超发现两肾长径相差 1.5cm 以上时,小肾可能存在肾动脉狭窄。若与彩色多普勒超声检查配合,发现肾动脉狭窄处血流加速,则提示本病意义更大。

二、血浆肾素活性测定　部分肾血管性高血压患者外周血血浆肾素活性(PRA)增高。有条件时还应做卡托普利(巯甲丙脯酸)试验(服卡托普利 25～50mg, 测定服药前及服药 1 小时后外周血 PRA,服药后 PRA 明显增高为阳性)或(和)两肾肾静脉血 PRA 测定(插导管分别取两侧肾静脉血化验,两侧 PRA 差别大时为阳性),对诊断意义更大。

三、放射性核素肾显像检查　单用邻^{131}I 马尿酸钠(测量肾血流量)及^{99m}Tc-二乙烯三胺(测量肾小球滤过率)做核素肾显像,对本病诊断意义不大,阳性率低,特异性差。现常做卡托普利肾显像检查(服卡托普利 25～50mg,比较服药后两肾肾显像、或比较每

肾服药前后肾显像来判断结果),患侧肾脏对邻^{131}I 马尿酸钠及^{99m}Tc-二乙烯三胺摄入减少,排泄延迟,而提示本病。

四、磁共振或螺旋 CT 血管造影 近年开始应用于本病诊断,对肾动脉主干狭窄检出率高,但分支狭窄检出率低。

五、肾动脉造影 能准确显示肾动脉狭窄部位、范围、程度及侧支循环形成情况,是诊断肾动脉狭窄的"金指标"。肾功能不全患者宜选用非离子化造影剂,并用数字减影血管造影术(DSA),以减轻造影剂对肾的损害。

对于缺血性肾脏病诊断,前 1～3 项检查帮助不大,磁共振及螺旋 CT 血管造影尚缺经验,故目前仍主要依靠肾动脉造影。

表现为肾血管性高血压者,应与高肾素性原、继发性高血压鉴别。表现为缺血性肾脏病者应与各种原因导致的慢性肾功能不全鉴别。

【治疗】 肾动脉狭窄确诊后,可考虑血管成形术治疗或外科手术治疗,若治疗及时,对控制肾血管性高血压及阻止缺血性肾脏病进展均很有帮助。不宜做上述治疗或上述治疗失败的肾血管性高血压患者,可应用药物控制血压。

一、血管成形术治疗 常作经皮肾动脉腔内球囊扩张术,此治疗尤适用于纤维肌性发育不良患者。由于动脉粥样硬化及大动脉炎患者在扩张术后易发生再狭窄使治疗失败,因此,这些患者现在常在扩张术后还放置血管支架。

二、外科手术治疗 包括动脉内膜切除术、旁路搭桥术及自身肾移植术使病肾重新获得血供,无法进行上述治疗时可切除病肾。

三、内科药物治疗 药物治疗不能改善肾动脉狭窄导致的患肾缺血,仅能帮助控制高血压。单侧肾动脉狭窄呈高肾素者,现常首选血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂,但必须从小量开始,逐渐加量,以免血压下降过快过低,及血肌酐增高(尤其已有肾功能不全者)。双侧肾动脉狭窄者应禁服 ACE 抑制剂。为有效控制血压,常需多种降压药配伍应用,血容量增高者尚需应用利尿剂。近年血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂已问世,它很可能与 ACE 抑制剂具有同等疗效。

第二节 肾动脉栓塞和血栓形成

本病较少见,主要引起肾缺血及梗死。

【病因】 肾动脉栓塞(renal artery embolism)的栓子主要来源于心脏(如心房纤颤或心肌梗死后附壁血栓、换瓣术后血栓、心房粘液瘤等),但也可来源于心脏外(如脂肪栓子、肿瘤栓子等)。

肾动脉血栓(renal artery thrombosis)可在肾动脉病变(如粥样硬化、炎症、动脉瘤等)或血液病变(凝固性增高)基础上发生,但更常由动脉创伤(如经皮肾动脉造影或肾动脉腔内球囊扩张术)引起。

【临床表现】 临床上是否出现症状及症状轻重,主要取决于肾动脉阻塞程度及范围。肾动脉小分支阻塞可无症状,而主干或大分支阻塞却常诱发肾梗死,引起患侧剧烈腰痛、脊肋角叩痛、蛋白尿及血尿。约 60% 患者可因肾缺血肾素释放出现高血压。而

双肾动脉广泛阻塞时，常致无尿及急性肾衰竭。

【诊断】 可疑病例应作放射性核素肾显像检查，若呈现节段性肾灌注缺损（分支阻塞）或肾灌注完全缺如（肾动脉主干完全阻塞），则能提示本病。当然，最直接又可靠的诊断手段仍为选择性肾动脉造影。

【治疗】 肾动脉栓塞或血栓形成后应尽早治疗，包括肾动脉插管局部灌注纤溶酶原激活剂溶栓，全身抗凝，及外科手术取栓等。

第三节 小动脉性肾硬化症

本病常见，为西方国家导致终末肾衰竭的第二位疾病（约占25%），我国发病率也在日趋增多。本病可分为良性小动脉性肾硬化症（benign arteriolar nephrosclerosis）及恶性小动脉性肾硬化症（malignant arteriolar nephrosclerosis）两种。

良性小动脉性肾硬化症

【病因】 由长期未控制好的良性高血压引起，高血压持续5～10年即可能出现良性小动脉肾硬化症的病理改变，10～15年即可出现临床症状。

【病理】 本病主要侵犯肾小球前小动脉，导致入球小动脉玻璃样变，小叶间动脉及弓状动脉肌内膜增厚。如此将造成这些小动脉管腔狭窄，供血减少，而继发缺血性肾实质损害，致成肾小球硬化、肾小管萎缩及肾间质纤维化。

【临床表现】 肾小管对缺血敏感，故临床常首先出现夜尿多及肾小管浓缩功能减退。肾小球缺血病变发生后，尿常规可呈现轻度异常（尿蛋白常少于1g/d，有少量红细胞及管型），进而肾小球功能受损，逐渐进展至终末肾衰竭。与肾损害同时，也常出现高血压眼底病变及心、脑并发症。

【防治】 本病应重在预防，积极治疗高血压是关键。现在认为需将平均动脉压控制达100mmHg以下，才能有效预防高血压肾损害发生。良性小动脉肾硬化症发生后，控制高血压仍是延缓肾损害进展的关键。如肾功能已减退，则按慢性肾功能不全予以处理（见本篇第十一章）。

恶性小动脉性肾硬化症

【病因】 由急进性或恶性高血压（见第三篇第七章）引起。

【病理】 本病也主要侵犯肾小球前小动脉，但是病变性质及程度与良性小动脉性肾硬化症不同。可见入球小动脉、小叶间动脉及弓状动脉纤维素样坏死，及小叶间动脉和弓状动脉高度肌内膜增厚（高度增生的基质及细胞成同心圆排列，使血管切面呈"洋葱皮"样外观），故动脉管腔高度狭窄，乃至闭塞。

本病肾小球有两种病变：一为缺血性病变，与良性小动脉性肾硬化症相似；另一为节段坏死增生性病变（节段性纤维素样坏死、微血栓形成、系膜细胞增生、乃至出现新月体），在良性小动脉性肾硬化症见不到。恶性高血压的肾实质病变进展十分迅速，很快导致肾小球硬化、肾小管萎缩及肾间质纤维化。

【临床表现】 急进性或恶性高血压肾脏病变的表现，同肾外表现一样均十分险恶。患者出现血尿（约1/5患者出现肉眼血尿）、蛋白尿（约1/3患者出现大量蛋白尿）、管型尿及非感染性白细胞尿，肾功能进行性恶化，常于发病数周至数月后出现少尿，进入终末肾衰竭。

【治疗】 恶性高血压是内科急症，患者常因高血压心、脑并发症或肾衰竭死亡，故应积极抢救。降低严重高血压是治疗关键，常需首先静脉用药，而后口服药物巩固疗效（见第三篇第七章）。但是，血压亦不宜下降过快、过低，以免影响肾灌注，加重肾缺血。推荐方案是在治疗初2～3小时，将舒张压降到100～110mmHg，然后继续在12～36小时内，将血压降到90mmHg。高血压若能被及时控制，肾功能损害进展有可能被阻止。已发生肾衰竭的患者应及时给予透析治疗。

第四节 肾静脉血栓形成

【病因和发病机制】 肾静脉血栓（renal vein thrombosis，RVT）常在下列情况下发生：①血液高凝状态：约20%～50%肾病综合征患者（尤其膜性肾病）并发RVT，即与肾病综合征时血液高凝状态相关。另外，婴儿脱水亦可诱发RVT。②肾静脉受压、血流淤滞：主要见于腹膜后纤维化、肿瘤、主动脉瘤、血（脓）肿等压迫。③肾静脉血管壁受损：如肿瘤侵犯肾静脉。

【临床表现】 RVT的临床表现取决于血栓形成快慢、被阻塞静脉大小及血流阻断程度。约3/4肾病综合征并发的RVT（尤其在小分支时）并无临床症状。急性RVT的典型表现包括：①腰胁痛或腹痛；②尿异常，出现血尿（镜下或肉眼血尿）及蛋白尿；③肾功能异常，双肾静脉主干急性大血栓可致少尿性急性肾衰竭；④病肾增大（影像学检查证实）。慢性RVT有时还可引起肾小管功能异常，呈现肾性糖尿、肾小管性酸中毒，乃至Fanconi综合征。另外，RVT常可脱落引起肺栓塞。

【诊断】 确诊RVT必须依靠选择性肾静脉造影检查（包括应用数字减影血管造影术），若发现血管腔内充盈缺损或静脉分支不显影即可确诊。非创性影像学检查（如MRI、CT、B型超声及多普勒超声等）对发现RVT均欠敏感，仅可能对肾静脉主干大血栓诊断有一定帮助。

【治疗】 RVT确诊后应尽早开始溶栓及抗凝治疗。肾静脉主干血栓溶栓无效且反复导致肺栓塞时，还可考虑手术取栓。

（谌贻璞）

第十章　急性肾衰竭

急性肾衰竭(acute renal failure)是指由于各种病因引起肾功能在短期内(数小时或数天)急剧下降的临床综合征,其血肌酐平均每日增加≥44.2μmol/L。本综合征包括肾前性、肾后性和肾实质性急性肾衰竭,本章叙述的主要是狭义的急性肾衰竭,即急性肾小管坏死。

【病因】 急性肾小管坏死主要有缺血和肾毒素两大类,后者包括外源性毒素(生物毒素、化学毒素、抗菌药物、造影剂等)和内源性毒素(血红蛋白、肌红蛋白等)。前者以各种原因导致心脏搏出量急剧减少,细胞外液特别是血管内液严重不足,使肾脏灌注不足为主。心、肺、肝、肾严重疾病,感染以及影响肾脏血流动力学的药物如非甾体抗炎药物的不合理应用等常为诱因。

【发病机制】 不同病因、不同的病理损害类型的急性肾小管坏死可以有不同的始动机制和持续发展因素。中毒引致的急性肾小管坏死,也大多发生在多种因素综合基础之上,如年龄、有否糖尿病等。由毒物所致的肾脏损害,大多也有缺血因素参与。

目前对于缺血所致急性肾小管坏死的发病机制,主要有以下解释:

一、肾血流动力学异常 主要为肾血浆流量下降,肾内血流重新分布表现为肾皮质血流量减少,肾髓质充血等。造成上述血流动力学障碍的原因众多,主要有:①交感神经过度兴奋;②肾内肾素-血管紧张素系统兴奋;③肾内舒张血管性前列腺素(主要为PGI_2、PGE_2)合成减少,缩血管性前列腺素(血栓素A_2)产生过多;④由于血管缺血,导致血管内皮损伤,血管收缩因子(内皮素)产生过多,舒张因子(一氧化氮)产生相对过少,目前认为本机制可能为最主要机制;⑤管-球反馈过强,造成肾血流及肾小球滤过率进一步下降。

二、肾小管上皮细胞代谢障碍 主要为缺氧所致,表现为:①ATP含量明显下降,Na^+-K^+-ATP酶活力下降,使细胞内Na^+、Cl^-浓度上升,K^+浓度下降,细胞肿胀;②Ca^{2+}-ATP酶活力下降,使胞浆中Ca^{2+}浓度明显上升,线粒体肿胀,能量代谢失常;③细胞膜上磷脂酶因能量代谢障碍而大量释放,进一步促使线粒体及细胞膜功能失常;④细胞内酸中毒等。

三、肾小管上皮脱落,管腔中管型形成 肾小管管腔堵塞造成压力过高,一方面妨碍了肾小球滤过,另一方面积累于被堵塞管腔中的液体沿受损的细胞间隙进入组织间隙,加剧了已有的组织水肿,进一步降低了肾小球滤过及肾小管间质缺血性障碍。

【病理】 病理损害部位和程度随病因和疾病严重程度不同而异。一般肉眼检查见肾肿大、苍白、重量增加;切面皮质苍白,髓质呈暗红色。光镜检查见肾小管上皮细胞变性、脱落,管腔内充满坏死细胞、管型和渗出物。肾毒性物质引起者,肾小管病变主要分

布在近曲小管，上皮细胞的变性、坏死多累及细胞本身，分布均匀，肾小管基底膜完整。一般至病期一周左右，坏死的肾小管上皮细胞开始再生，并很快重新覆盖于基底膜上，肾小管的形态逐渐恢复正常。肾缺血所致者，小叶间动脉末梢部分最早受累且程度严重，故皮质区小管，特别是小管髓袢升段和远端小管的病变最为明显，上皮细胞呈灶性坏死，且随缺血程度加重，病变发展累及肾小管各段和集合管，故病变分布甚不均匀。上皮细胞坏死、脱落和脂肪变性，受损严重部位的小管基底膜也可发生断裂、溃破，以致管腔内容物进入间质，引起间质水肿、充血和炎性细胞浸润。若病变累及邻近小静脉，可引起血栓形成或间质出血，出现血尿。肾小管上皮细胞基底膜损害严重者，细胞往往不能再生，该部位为结缔组织增生所代替，故缺血型损害恢复时间较长。

【临床表现】 根据引致本病的基本病因、病情轻重及病期等而有不同。通常可因发现患者血肌酐(Cr)或尿素氮(BUN)在严重疾病过程中突然明显上升、尿量明显减少或出现其他有关肾功能急性减退的症状，如神经、心血管或肺部等相应症状而被注意。传统上，为叙述方便常将急性肾衰竭分为少尿期、多尿期以及恢复期等三个时期，但在许多病例中该三个时期并不一定均出现。另外，有相当一部分急性肾衰竭患者尿量并不减少，24小时尿量可在500ml以上，称之为非少尿型急性肾衰竭，后者大多病情相对较轻，预后也相对较好。

一、少尿期 一般持续5～7天，有时可达10～14天，个别甚至可持续3～4周。主要症状如下：

(一) 尿量常明显减少 每日尿量少于400ml称为少尿，少于100ml称为无尿。非少尿型急性肾衰竭患者尿量虽不少，但肾功能指标之一血肌酐每日仍可上升44.2～88.4μmol/L(0.5～1.0mg/dl)以上。

(二) 系统症状 根据病情、脏器损害及合并水、电解质、酸碱平衡紊乱严重程度而异。由于肾功能损害突然出现，机体对内环境稳定失调未能及时代偿，因此尿毒症症状较慢性肾衰竭更为明显。①消化系统症状出现最早，常有厌食、恶心、呕吐，严重者消化道出血，少数可出现肝功能衰竭、黄疸等，为预后不良征象。②心血管系统征象根据体液平衡状况而异。由于少尿，如未控制饮水，可使体内水分严重过多，出现气促、端坐呼吸、肺部湿性啰音等心力衰竭表现，年龄大者发生心力衰竭机会更多。血压依基本病因而异，由感染、中毒、失水等引起者多偏低，但当上述诱因去除后，肾功能仍未能恢复、尿量仍少者可以较高。③肺部症状常因感染、过度容量负荷等而致，部分病例可发生急性呼吸窘迫综合征，亦为预后严重不良的征象。④神经系统症状表现为性格改变、神志模糊、定向障碍、昏迷、抽搐等。⑤严重急性肾衰竭可有出血倾向，可表现为弥散性血管内凝血。上述各系统症状在急性肾衰竭时表现突出，从而显示该脏器功能衰竭与肾衰竭同时存在时，称为多器官功能衰竭。

(三) 生化及电解质异常 除血肌酐、血尿素氮上升外，酸中毒、高钾血症最为常见。酸中毒主要因为肾脏排酸能力减低，同时又因急性肾衰竭常合并高分解代谢状态，使酸性产物明显增多。高钾原因除肾排泄过少外，酸中毒、组织分解过快也是主要原因。在严重创伤、烧伤等所致横纹肌溶解(rhabdomyolysis)引起的急性肾衰竭，有时每日血钾可上升1.0～2.0mmol/L以上。低钠血症主要由水潴留过多引起；血钙下降、血

磷升高在少尿期也常见，但程度远不如慢性肾衰竭时明显。

二、多尿期 指尿量从少尿逐渐进行性增加以至超过正常量的时期，此期通常持续1～3周。此时肾小管上皮细胞功能已有某种程度恢复，肾小管内阻塞的滤过液从小管细胞反漏基本停止，但由于近端肾小管细胞对水钠重吸收尚未完全正常，因此滤过液无法充分重吸收，从尿中大量丢失；再加上此时肾小球滤过功能已有一定程度好转，少尿期在体内积聚的代谢产物，在通过肾单位时产生渗透性利尿，尿量可以增多，每日达3000～5000ml，有报告可以更多。尿比重常偏低。多尿期早期血肌酐、血尿素氮仍可继续上升，但一般为期不长。由于尿量过多，少部分患者可出现脱水、血压下降等。系统症状大多逐渐减轻，但如有明显失水，可造成高钠血症，而使中枢神经系统症状继续恶化。如果其他器官功能衰竭在多尿期出现，则又可能使尿量减少，病情继续恶化。不少患者在本期出现各种感染并发症，因此仍需注意。

三、恢复期 指肾功能恢复或基本恢复正常，尿量正常或正常偏多，大多数患者体力有所改善。由于在少尿期及多尿期限制饮食、合并感染及应用广谱抗生素、透析治疗等，患者普遍有不同程度营养不良，老年患者体内还可能残留有某些感染病灶，如腹膜透析或血液透析导致的腹腔或皮肤瘘管感染以及褥疮、尿路感染等。尿比重有所提高，内生肌酐清除率常偏低。有报告半年以后肾活检仍大多有不同程度病变存在。

【诊断和鉴别诊断】 一旦发现患者尿量突然明显减少，肾功能急剧恶化（血肌酐每日升高≥44.2μmol/L）时，即应考虑急性肾衰竭的可能，特别是有心力衰竭、失钠失水、感染、休克或应用对肾脏有毒性的药物等情况时，更应高度警惕。在确定为急性肾衰竭后，应按下面次序鉴别其为：肾前性、肾实质性、肾后性。

一、病史与体征 发病前当有摄入过少、体液丢失，或有心脏、肝脏疾病基础，或有休克、交感神经过度兴奋等背景时，并且体检发现皮肤、粘膜干燥，体位性低血压，颈静脉充盈不明显，应首先考虑为肾前性急性肾衰竭（肾前性氮质血症）。如果高度怀疑，又不能确诊时，可试用输液（5%葡萄糖水200～500ml）和注射利尿剂（呋塞米40～100mg）观察反应情况再确定之。但应仔细观察输液后循环系统负担情况，如测定中心静脉压或肺部毛细血管楔压、留置导尿管等。如果已补足血容量，血压恢复正常，而尿量增加，氮质血症改善，则支持肾前性急性肾衰竭诊断。低血压时间过长，特别是老年患者伴心脏功能欠佳时，应怀疑过长时间肾前性氮质血症已过渡至急性肾小管坏死。

有肌肉挤压、明显抽搐史者，应注意横纹肌溶解引起的急性肾小管坏死。有皮疹、发热、关节痛等常提示药物过敏引起急性间质性肾炎（肾实质性急性肾衰竭的一种）。有明显全身系统症状，例如出现皮肤、肺、关节、中枢神经、胃肠道症状等，应高度怀疑系统性疾病引起的急性肾衰竭，包括系统性红斑狼疮、Wegener肉芽肿或系统性血管炎而致的肾实质性急性肾衰竭。突然而起的浮肿、血尿、高血压，眼底有出血、渗出、严重动脉痉挛，应提示因急进性肾炎或恶性高血压引起的肾实质性急性肾衰竭。突然无尿、腰痛、血尿，提示尿路结石梗阻引起肾后性急性肾衰竭。提示肾后性急性肾衰竭还有尿频、尿急、尿痛或尿流不畅；无尿与多尿交替出现；有腹内、前列腺或子宫颈、后腹膜、盆腔肿瘤史；既往接受过腹腔放射治疗等。配合直肠、阴道检查，可以确诊。

二、尿液检查 常可得到重要提示。肾前性者，尿比重多大于1.020，肾后性或急

性肾小管坏死，则呈等渗性尿。尿蛋白在肾小球病中最多，其他急性肾衰竭时常较少。尿中有红细胞管型则有利于考虑由肾小球肾炎或血管炎引起。而棕色尿，离心后可看到含多数肾小管上皮细胞时，对诊断急性肾小管坏死有重要帮助。尿中有较多嗜酸性粒细胞，提示间质性肾炎。大量尿酸结晶，结合血尿酸水平过高，则多可确诊为急性高尿酸血症肾病引起。有色素管型，提示血红蛋白或肌红蛋白尿引起。

三、尿液诊断指标检查 包括比重、尿渗透浓度、尿渗透浓度/血渗透浓度、尿钠、尿/血尿素氮或尿/血肌酐、肾衰指数以及钠排泄分数等，对肾前性急性肾衰竭和急性肾小管坏死的诊断及鉴别诊断有帮助。由血容量绝对或相对过少，导致肾脏灌注不足所引起的肾前性急性肾衰竭，肾小管功能正常，同时血中抗利尿激素水平甚高，因此尿液浓缩，比重高（>1.020），尿渗透浓度[>500mOsm/(kg·H_2O)]明显高于血渗透浓度，大多数滤过 Na^+ 在肾小管被重吸收，尿钠浓度较低（<20mmol/L）。尿中尿素氮仍能较多排泄，而血尿素氮一般不升高，故比值常>8；同样，两者肌酐比值也常>40。肾衰指数及钠排泄分数的计算均将肾小球滤过和肾小管对钠重吸收的情况一并考虑在内，两者在肾前性急性肾衰竭时均<1，急性肾小管坏死时>1。

尿指标检查必须在输液、使用甘露醇或者其他肾血管扩张剂之前进行，否则结果不可靠。使用造影剂、袢利尿剂或使用大量羧苄西林等也影响结果。一般同时检查几种指标，全面综合病情，才可确定诊断。

四、影像学检查 包括B超、肾区腹部平片、CT、尿路造影、放射性核素扫描等，应结合患者具体情况，权衡检查本身对病情影响后选择进行。B超可观察到肾脏的大小、肾脏结石，同时提示有无肾盂积水。但如果检查肾大小正常，有轻度肾盂积水，也可能仅反映为输尿管或肾盂蠕动无力。反流性肾病或者尿崩症尿量过多伴失水而致的肾前性肾衰竭，有时也能观察到肾盂积水，必须予以注意。腹部平片也可观察到肾脏大小，同时能发现阳性结石。CT对判断结石、肾盂积水、有无梗阻及梗阻原因，特别是对确定有无后腹膜病变引起急性肾衰竭等有帮助。有时常需配合膀胱镜、逆行肾盂造影或静脉肾盂造影等检查结果来判断。

五、肾穿刺 使用于可以完全排除肾前、肾后性引起的急性肾衰竭，而肾内病变不能明确者，特别是各型急进性肾炎、血管炎、溶血尿毒症综合征以及急性间质性肾炎等。

【治疗】

一、少尿期的治疗

（一）预防及治疗基础病因 主要采取纠正全身循环血流动力学障碍，以及避免应用和处理各种外源性或内源性肾毒性物质两大类措施。在任何急性失血、大量液体丢失，致使有效血容量降低，心脏前负荷或后负荷过重，严重感染，交感神经过度兴奋以及血管收缩药物过度应用等情况下，即应及时采取措施，包括补液、输注血浆或白蛋白、应用洋地黄、控制感染等，并密切观察血压、尿量变化等。在有心、肝、肾疾病，特别在老年人、手术后患者等更应特别注意监护。

外源性肾毒性物质主要为抗生素、磺胺类药、非甾体抗炎药、造影剂、重金属以及顺铂等。对肝硬化腹水、肾病综合征、糖尿病、多发性骨髓瘤、老年人合并心力衰竭等患者，在使用以上药物时应特别注意。预防方法为严格掌握用药适应证，根据肾脏功能调

整剂量以及密切观察肾功能、尿量等改变。产生内源性肾毒性物质的疾病主要为高尿酸血症、肌红蛋白尿、血红蛋白尿以及高钙血症等。高尿酸血症可由原发性痛风，或淋巴瘤、白血病在放疗或化疗后体内核苷酸大量转化为尿酸，尿酸结晶在肾小管中沉着导致肾内梗阻。肌红蛋白尿是由各种原因导致横纹肌代谢失常所致，大量肌细胞死亡、裂解后，形成的肌红蛋白从肾小球滤过到达近端肾小管，引起阻塞而导致肾衰竭。肌红蛋白色素结晶也可阻塞肾小管造成肾内阻塞。

小剂量多巴胺(每分钟 1.5μg/kg)可扩张血管，提高肾血流量，增加肾小球滤过率，使用后部分患者可以产生利尿效应，在少尿型肾衰患者中可以试用，但仅可缩短少尿期，且仅在发病后 24 小时内应用效果较好，袢利尿剂(呋塞米)对少尿型急性肾衰竭可以试用，如有利尿反应，可减少少尿期时间，但并不能降低死亡率。静脉滴注甘露醇少部分患者(特别是低血容量者)可以有利尿作用，但此药本身有肾毒性，大剂量使用可致急性肾衰竭，不宜常规应用。

(二) 营养疗法　口服补充营养成分是营养疗法最安全的途径。对于不能口服的患者，可采用鼻饲和胃肠道外营养疗法。

急性肾衰竭需要能量一般为每日每公斤体重 126～188kJ(30～45kcal)左右。补充时应注意水过多等并发症。葡萄糖最好采用高渗制剂。每日摄入量应不少于 100g。使用英特利匹特(脂肪乳剂)可以提供足够的必需脂肪酸和总热量。一般肾衰竭蛋白质每天需要量为 0.6g/kg。同时，在补充的蛋白质中至少需一半为优质蛋白(如动物蛋白质)。对于高分解代谢或营养不良以及需接受透析治疗的患者，营养支持疗法需要时间往往较长，最好每天每公斤体重给予 1.0～1.2g 的蛋白质或氨基酸(包括必需或非必需氨基酸)。

(三) 控制水、钠摄入　应按照"量出为入"的原则补充入液量。在有透析支持的情况下，可适当放宽入液量。少尿期患者应严格计算 24 小时出入液量。24 小时补液量为显性失液量之和减去内生水量。显性失液量的总和为：前一日 24 小时内的尿量、粪、呕吐物、出汗、引流液及创面渗液等丢失液量的总和；不显性失液量系指每日从呼吸道失去水分(约 400～500ml)和从皮肤蒸发的水分(约 300～400ml)，需参考体温、气温和湿度等情况而估计决定。

(四) 高钾血症的处理　血钾轻度升高(5.2～6.0mmol/L)仅需密切随访，严格限制含钾药物和食物的摄入。并使用离子交换树脂(15～20g，每日 3 次口服)，当血钾超过 6.5mmol/L，心电图表现为 QRS 波增宽等明显的变化时，则需马上采取紧急措施。具体包括：①在心电图监护下，予 10%葡萄糖酸钙 10～20ml 稀释静脉慢推注(5 分钟)，可对抗钾的心脏毒性，但持续时间较短；②5%碳酸氢钠 100～200ml 静脉滴注，可在数分钟内起效，维持数小时，尤其适用于伴有酸中毒的患者，缺点是有水钠负荷增加的危险；③静脉注射 50%葡萄糖水 50ml 加普通胰岛素 10U，可使钾离子向细胞内转移，持续时间 4～6 小时；④11.2%乳酸钠 40～200ml 静脉注射，其作用机制和优缺点类似碳酸氢钠；⑤透析疗法是治疗高钾血症最有效的方法，适用于以上措施无效和伴有高分解代谢的急性肾衰竭患者，后者尤以血液透析治疗为宜。由于透析常引起血钾浓度大幅度变化，甚至引起低钾血症，使用洋地黄者需警惕中毒。此外，积极控制感染，清除病灶

及坏死组织，均为防治高钾血症的重要措施。

（五）低钠血症的处理　绝大部分为稀释性，故一般仅需控制水分摄入即可。如出现定向力障碍、抽搐、昏迷等水中毒症状，则需予高渗盐水滴注或透析治疗。如出现高钠血症，应适当放宽水分的摄入。

（六）代谢性酸中毒的处理　对非高分解代谢型肾小管坏死，在少尿期，补充足够热量，减少体内组织分解，一般代谢性酸中毒并不严重。但高分解代谢型往往酸中毒发生早，程度严重。如血浆 HCO_3^- 低于 15mmol/L，可根据情况选用 5% 碳酸氢钠治疗，剂量可自 100ml 开始，以后酌情加量。对于顽固性酸中毒患者，宜立即进行透析治疗。酸中毒纠正后，常有血中游离钙浓度降低，可致手足抽搐，可予 10% 葡萄糖酸钙 10～20ml 稀释后静脉注射。

（七）低钙血症、高磷血症的处理　对于无症状性低钙血症，不需要处理，如出现症状性低钙血症，可临时予静脉补钙。中重度高磷血症可给予氢氧化铝凝胶 30ml，每日 3 次口服。

（八）心力衰竭的治疗　最主要原因是钠水潴留，致心脏前负荷增加。由于此时肾脏对利尿剂的反应很差，同时心脏泵功能损害不严重，故洋地黄制剂疗效常不佳，合并的电解质紊乱和肾脏排泄减少，则使洋地黄剂量调整困难，易于中毒，应用时应谨慎。内科保守治疗以扩血管为主，尤以扩张静脉、减轻前负荷的药物为佳。透析疗法在短时间内可通过超滤清除大量体液，疗效确实，应尽早施行。

（九）贫血和出血的处理　急性肾衰竭的贫血往往较慢性肾衰竭为轻，血红蛋白一般在 80～100g/L 之间，可不予特殊处理。中重度贫血应注意引起肾衰竭原发病的诊断和肾衰竭合并出血的可能。治疗以输血为主。急性肾衰竭时消化道大量出血的治疗原则和一般消化道大量出血的处理原则相似，但通过肾脏排泄的抑制胃酸分泌药（如西咪替丁、雷尼替丁等）在较长期应用时，需减量使用。

（十）感染的预防和治疗　自广泛应用透析以来，感染已成为少尿期的主要死亡原因。常见感染部位为呼吸道、尿路、血液、胆道、皮肤等，需根据细菌培养和药物敏感试验，合理选用对肾脏无毒性的抗菌药物治疗，如第二或第三代头孢菌素、各种青霉素制剂、大环内酯类、氟喹诺酮类等。原则上氨基糖苷类、某些第一代头孢菌素及肾功能减退时易蓄积而对其他脏器造成毒性的抗生素，应慎用或不用。但近年来，耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、肠球菌、假单孢菌属、不动杆菌属等耐药菌的医院内感染渐增多，故有时也需权衡利弊，选用万古霉素等抗生素，但需密切观察临床表现。有条件时，应监测血药浓度。许多药物可被透析清除，透析后应及时补充，以便维持有效血药浓度。

（十一）透析疗法　凡保守疗法无效，出现下列情况者，应进行透析治疗：①急性肺水肿；②高钾血症，血钾在 6.5mmol/L 以上；③血尿素氮 21.4mmol/L 以上或血肌酐 442μmol/L 以上；④高分解代谢状态，血肌酐每日升高超过 176.8μmol/L 或血尿素氮每日超过 8.9mmol/L，血钾每日上升 1mmol/L 以上；⑤无明显高分解代谢，但无尿 2 天以上或少尿 4 天以上；⑥酸中毒，二氧化碳结合力低于 13mmol/L，pH＜7.25；⑦少尿 2 天以上，伴有下列情况任何一项者：体液潴留，如眼结膜水肿、心音呈奔马律、中心静脉压增高；尿毒症症状，如持续呕吐、烦躁、嗜睡；高血钾，血钾＞6.0mmol/L，心电图有高

钾改变。

目前尚无结论性证据说明透析疗法能改变急性肾衰竭的病程，降低急性肾衰竭的死亡率。但透析可使患者渡过少尿期，对纠正氮质血症、高钾血症、水中毒所致肺水肿、脑水肿及高血压、纠正酸中毒和改善症状均有显效。

常用的透析技术包括血液透析、腹膜透析、连续动静脉血液滤过三种。具体选择时，应根据各种技术的可行性、医疗单位的技术能力、患者的经济条件、血流动力学状态、有无合并高分解代谢、血管条件、患者是否可搬动、是否采取营养疗法等决定。

二、多尿期的治疗 多尿期开始，威胁生命的并发症依然存在，治疗重点仍为维持水、电解质和酸碱平衡，控制氮质血症，治疗原发病和防治各种并发症。多尿期约1周左右，可见血尿素氮、肌酐逐渐降至接近于正常范围，此时可适当增加蛋白质摄入，以利于患者肾脏细胞的修复和再生，并逐渐减少透析次数直至停止透析。部分肾小管坏死病例多尿期持续较长，每日尿量在4L以上，补充液体应逐渐减少（比出量少500～1000ml），并尽可能经胃肠道补充，以缩短多尿期。

三、恢复期的治疗 一般无需特殊处理，定期随访肾功能，避免使用肾毒性药物。对从肾脏排泄的药物应根据内生肌酐清除率进行调整，以防其毒副反应。肾细胞结构和功能完全恢复约需半年。但也有个别患者长期遗留肾小管或肾小球功能受损，渐进展至慢性肾衰竭。

【预后】 急性肾小管坏死是临床重危病。其预后与原发病性质、患者年龄、原有慢性疾病、肾功能损害的严重程度、早期诊断和早期治疗透析与否、有无多器官功能衰竭和并发症等因素有关。目前，随着透析疗法的不断改进和早期预防性透析的广泛开展，直接死于肾衰竭本身的病例显著减少，而主要死于原发病和并发症，尤其是多器官功能衰竭。据统计，内科病因和产科病因者死亡率明显下降，但严重创伤、大面积烧伤、大手术等外科病因和败血症所致急性肾小管坏死的死亡率仍高达50%以上，其中很大一部分合并多器官功能衰竭。急性肾小管坏死发展为慢性肾功能不全者不足5%，主要见于严重的原发病、原有慢性肾脏疾病、高龄（>60岁）和诊断治疗不及时者。

【预防】 积极治疗引起急性肾小管坏死的原发病，如及时纠正血容量不足、肾血流量不足、缺氧和控制感染等，彻底清除创伤坏死组织，并密切观察肾功能和尿量，早期解除肾血管痉挛，合理使用氨基糖苷类抗生素和利尿剂；对老年、原有肾脏疾病、糖尿病患者等，施行静脉肾盂造影检查，特别是造影剂大剂量应用尤应慎重。

（林善锬）

第十一章　慢性肾衰竭

慢性肾衰竭(chronic renal failure，简称慢肾衰)是一个临床综合征。它发生在各种慢性肾实质疾病的基础上，缓慢地出现肾功能减退而至衰竭。肾脏有强大的贮备能力，当肾小球滤过率(GFR)减少至正常的35%～50%(临床上常用内生肌酐清除率来代表GFR)，患者尚能保持无症状，血肌酐正常。随着病情的进展，当GFR降至正常的20%～35%时，才发生氮质血症，是为慢肾衰的早期，其时血肌酐已升高，但无临床症状。当肾单位进一步破坏，GFR低至正常的10%～20%时，患者血肌酐显著升高(约为450～707μmol/L)，贫血较明显，夜尿增多及水电解质失调，并可有轻度胃肠道、心血管和中枢神经系统症状，此阶段称为肾衰竭期。尿毒症是在这不断发展过程中的最后阶段，是慢肾衰的晚期，其GFR＜10ml/min，血肌酐＞707μmol/L，此时慢肾衰的临床表现和血生化异常已十分显著。据统计，每1万人口中，每年约有1人发生慢肾衰。

【病因】 任何泌尿系统病变能破坏肾的正常结构和功能者，均可引起慢肾衰。如原发和继发性肾小球病、梗阻性肾病、慢性间质性肾病、肾血管疾病、先天性和遗传性肾脏病等，都可发展至慢肾衰。近年国外不少学者认为，最常见的病因依顺序是：糖尿病肾病、高血压肾病、肾小球肾炎、多囊肾等，然而在我国则为：原发性慢性肾炎、梗阻性肾病、糖尿病肾病、狼疮肾炎、高血压肾病、多囊肾等。有些患者由于起病隐匿，到慢肾衰晚期才来就诊，此时双侧肾已固缩，往往不能确定其病因。

【发病机制】

一、慢性肾衰竭进行性恶化的机制 慢肾衰发病机制复杂，目前尚未完全弄清楚，有下述主要学说：

(一) 健存肾单位学说和矫枉失衡学说 肾实质疾病导致相当数量肾单位破坏，余下的健存肾单位为了代偿，必须增加工作量，以维持机体正常的需要。因而，每一个肾单位发生代偿性肥大，以便增强肾小球滤过功能和肾小管处理滤液的功能。但如肾实质疾病的破坏继续进行，健存肾单位越来越少，终于到了即使倾尽全力，也不能达到人体代谢的最低要求时，就发生肾衰竭，这就是健全肾单位学说。当发生肾衰竭时，就有一系列病态现象。为了矫正它，机体要作相应调整(即矫枉)，但在调整过程中，却不可避免地要付出一定代价，因而发生新的失衡，使人体蒙受新的损害。举例说明：当健存肾单位有所减少，余下的每个肾单位排出磷的量代偿地增加，从整个肾来说，其排出磷的总量仍可基本正常，故血磷正常。但当后来健存肾单位减少至不能代偿时，血磷乃升高。人体为了矫正磷的潴留，甲状旁腺功能亢进，以促进肾排磷，这时高磷血症虽有所改善，但甲状旁腺功能亢进却引起了其他症状，如由于溶骨作用而发生广泛的纤维性骨炎及神经系统毒性作用等，给人体造成新的损害。这就是矫枉失衡学说，它是健全肾单

位学说的发展和补充。

（二）肾小球高滤过学说　当肾单位破坏至一定数量，余下的每个肾单位代谢废物的排泄负荷增加，因而代偿地发生肾小球毛细血管的高灌注、高压力和高滤过。而上述肾小球内"三高"可引起：①肾小球上皮细胞足突融合，系膜细胞和基质显著增生，肾小球肥大，继而发生硬化；②肾小球内皮细胞损伤，诱发血小板聚集，导致微血栓形成，损害肾小球而促进硬化；③肾小球通透性增加，使蛋白尿增加而损伤肾小管间质。上述过程不断进行，形成恶性循环，使肾功能不断进一步恶化。这种恶性循环是一切慢性肾脏病发展至尿毒症的共同途径，而与肾实质疾病的破坏继续进行是两回事。本学说认为肾小球高滤过是促使肾功能恶化的重要原因。

（三）肾小管高代谢学说　慢肾衰时，健存肾单位的肾小管呈代偿性高代谢状态，耗氧量增加，氧自由基产生增多，以及肾小管细胞产生铵显著增加，可引起肾小管损害、间质炎症及纤维化，以至肾单位功能丧失。现已明确，慢性肾衰竭的进展和肾小管间质损害的严重程度密切相关。

（四）其他　有些学者认为慢肾衰的进行性恶化机制与下述有关：①在肾小球内"三高"情况下，肾组织内血管紧张素Ⅱ水平增高，转化生长因子β等生长因子表达增加，导致细胞外基质增多，而造成肾小球硬化；②过多蛋白从肾小球滤出，会引起肾小球高滤过，而且近曲小管细胞通过胞饮作用将蛋白吸收后，可引起肾小管和间质的损害，导致肾单位功能丧失；③脂质代谢紊乱，低密度脂蛋白可刺激系膜细胞增生，继而发生肾小球硬化，促使肾功能恶化。

二、尿毒症各种症状的发生机制　有些与水、电解质和酸碱平衡失调有关。但有不少症状，可能与尿毒症毒素有关。尿毒症毒素是由于绝大部分肾实质破坏，因而不能排泄多种代谢废物和不能降解某些内分泌激素，致使其积蓄在体内而起毒性作用，引起某些尿毒症症状。尿毒症毒素包括：①小分子含氮物质，如胍类、尿素、尿酸、胺类和吲哚类等蛋白质的代谢废物；②中分子毒性物质：包括血内潴留过多的激素（如甲状旁腺素等）；正常代谢时产生的中分子产物，细胞代谢紊乱产生的多肽等；③大分子毒性物质：由于肾降解能力下降，因而使激素、多肽和某些小分子蛋白积蓄，如胰升糖素、β_2微球蛋白、溶菌酶等。上述各种小、中、大分子物质，有些对人体有毒性，有些在浓度正常时，对人体无害，但血内水平过高，亦可能会有毒性作用，引起尿毒症的各种症状。此外，肾的内分泌功能障碍，也可产生某些尿毒症症状。

【临床表现】　慢肾衰的早期，除氮质血症外，往往无临床症状，而仅表现为基础疾病的症状，到了病情发展到残余肾单位不能调节适应机体最低要求时，尿毒症症状才会逐渐表现出来。

一、水、电解质和酸碱平衡失调

（一）钠、水平衡失调　慢肾衰时常有钠、水潴留，如果摄入过量的钠和水，易引起体液过多，而发生水肿、高血压和心力衰竭。水肿时常有低钠血症，这是由于摄入水过多的结果（稀释性低钠血症），透析患者也常有轻度低钠血症。慢肾衰很少有高钠血症。慢肾衰时，肾脏对于调节钠水的功能已很差，当有体液丧失时，如呕吐、腹泻等，患者易发生血容量不足，导致体位性低血压和引起残存肾功能恶化，可使无症状的早期慢肾衰

患者，出现明显的尿毒症表现，补液使血容量恢复正常，肾功能会恢复至以前水平，尿毒症症状消失（可逆性尿毒症）。

（二）钾的平衡失调　慢肾衰时残余的每个肾单位的远端小管排钾都增加。此外，肠道也能增加钾的排泄。上述调节机制较强，故即使慢肾衰发展，大多数患者的血钾正常，一直到尿毒症时才会发生高钾血症。酸中毒、输库存血或摄入钾增加（包括含钾的药物）、或使用抑制尿中排钾的药物，如螺内酯（安体舒通）等，均可加重高钾血症。高钾血症可导致严重心律失常，有些患者可无症状而突然出现心脏骤停。部分患者有肌无力或麻痹。心电图是监测高钾血症的快速而准确的方法，包括T波高尖、PR间期延长及QRS波增宽。慢肾衰时低钾血症者罕见，主要发生于其基础疾病是肾小管-间质疾病者。

（三）酸中毒　慢肾衰时，代谢产物如磷酸、硫酸等酸性物质因肾的排泄障碍而潴留，肾小管分泌氢离子的功能缺陷和小管制造 NH_4^+ 的能力差，因而造成血阴离子间隙增加，而血 HCO_3^- 浓度下降，这就是尿毒症酸中毒的特征。多数患者能耐受轻度的慢性酸中毒。但如二氧化碳结合力＜13.5mmol/L，则可有较明显症状，如呼吸深长、食欲不振、呕吐、虚弱无力，严重者可昏迷、心力衰竭或（和）血压下降。上述症状可能是因酸中毒时，体内多种酶的活性受抑制有关。如能排除呼吸性因素，二氧化碳结合力下降可作为酸中毒的简便诊断指标。酸中毒是尿毒症最常见的死因之一。

（四）钙和磷的平衡失调　本病血钙常降低，但通常不会引起症状。由于肾组织不能生成 $1,25(OH)_2D_3$，钙从肠道吸收减少所致。慢肾衰时血磷浓度升高，高磷血症可使：①血钙磷乘积升高（≥70），使钙沉积于软组织，引起软组织钙化；②血钙浓度进一步降低。血钙浓度下降刺激甲状旁腺素（PTH）分泌增加，而肾脏是PTH降解的主要场所，因而慢肾衰常有继发性甲状旁腺功能亢进（简称继发性甲旁亢）。有些慢肾衰患者透析数月后出现高钙血症，是由于甲状旁腺持续分泌高水平的PTH所致。

血磷的浓度由肠道对磷的吸收及肾脏的排泄来调节。当残余肾单位进行性减少，排磷随之减少，血磷乃升高，血钙随之相应降低。低钙血症使PTH分泌增加，令肾小管对磷重吸收减少，于是尿磷排出增加。由于有此种应变机制，故血磷仍能维持在正常范围，直到GFR＜20ml/min时，才不能代偿而血磷恒定地升高。及早防止高磷血症有利于防止继发性甲旁亢。

（五）高镁血症　当GFR＜20ml/min时，常有轻度高镁血症。这是由于肾脏排镁减少。患者常无任何症状，然而，仍不宜使用含镁的药物，如含镁的抗酸药、泻药等。透析是最佳的解决办法。

二、各系统症状

（一）心血管和肺症状

1. 高血压　大部分患者有不同程度高血压。如无高血压，应注意有否体液缺失，常是由于胃肠液丢失，过度的使用利尿剂或失盐性肾病（如成人型多囊肾，慢性肾小管-间质疾病等）。高血压多是由于钠水潴留，清除钠、水潴留后，血压仍高者，大都是由于肾素增高所致。高血压可引起左心室扩大、心力衰竭、动脉硬化以及加重肾损害。有少数患者可发生恶性高血压。

2. 心力衰竭　是常见死亡原因之一。其原因大都与钠、水潴留及高血压有关，但亦有部分病例可能与尿毒症心肌病有关。在尿毒症时常有心肌病表现，如心脏扩大、持续性心动过速、奔马律、心律失常等。经透析后上述心脏改变可恢复正常。尿毒症心肌病的病因可能与代谢废物的潴留和贫血等因素有关。心力衰竭的临床表现与一般心力衰竭相同。但亦有部分病例症状很不典型，仅表现为尿量突然减少或水肿加重，故对确定其是否有心力衰竭颇不容易。

3. 心包炎　可分为尿毒症性或透析相关性。前者已极少见，后者可见于透析不充分者，其临床表现与一般心包炎相同，惟心包积液多为血性，可能是毛细血管破裂所致。加强透析治疗可有疗效。当有可疑的心包压塞征时，应急作超声心动图，它能准确反映心包积液量及心脏舒缩功能。

4. 动脉粥样硬化　本病动脉粥样硬化进展迅速，血液透析患者更甚于未透析者。冠心病是主要死亡原因之一。脑动脉和全身周围动脉亦同样发生动脉粥样硬化。主要是由高脂血症和高血压所致。有学者认为与血 PTH 增高也有关。

5. 呼吸系统症状　酸中毒呼吸深而长。体液过多可引起肺水肿。尿毒症毒素可引起尿毒症肺炎。后者由于肺泡毛细血管渗透压增加，肺部 X 线检查出现“蝴蝶翼”征，透析可迅速改善上述症状。

（二）血液系统表现

1. 贫血　慢肾衰常有贫血，并可引起许多症状，它是正常色素性正细胞性贫血。有冠心病者可因贫血而诱发心绞痛。慢肾衰贫血的主要原因是肾脏产生红细胞生成素（EPO）减少。此外，铁的摄入减少，血液透析过程失血或频繁的抽血化验，使不少慢肾衰患者发生缺铁性贫血。慢肾衰时红细胞生存时间缩短也会加重贫血。叶酸缺乏、体内缺乏蛋白质、尿毒症毒素对骨髓的抑制等，也是引起贫血的原因之一。

2. 出血倾向　患者常有出血倾向，可表现为皮肤瘀斑、鼻出血、月经过多、外伤后严重出血、消化道出血等。出血倾向是由于出血时间延长，血小板第 3 因子的活力下降，血小板聚集和粘附能力异常等引起凝血障碍所致。其病因可能是能透析出的某些尿毒症毒素引起的，因透析常能迅速纠正出血倾向。

3. 白细胞异常　部分病例可减少。白细胞趋化、吞噬和杀菌的能力减弱，容易发生感染，透析后可改善。

（三）神经、肌肉系统症状　疲乏、失眠、注意力不集中是慢肾衰的早期症状之一。其后会出现性格改变、抑郁、记忆力减退、判断错误，并可有神经肌肉兴奋性增加，如肌肉颤动、痉挛和呃逆等。尿毒症时常有精神异常、对外界反应淡漠、谵妄、惊厥、幻觉、昏迷等。

慢肾衰晚期常有周围神经病变，感觉神经较运动神经显著，尤以下肢远端为甚。患者可诉肢体麻木，有时为烧灼感或疼痛感、不宁腿综合征、深反射迟钝或消失、肌肉无力、感觉障碍，但最常见的是肢端袜套样分布的感觉丧失。患者常有肌无力，以近端肌受累较常见。多种神经肌肉系统症状在透析后可消失或改善。

（四）胃肠道症状　慢肾衰患者常有胃肠道症状。食欲不振是慢肾衰常见的最早期表现。尿毒症时多有恶心、呕吐，其确切病因未明。限制蛋白饮食对减少胃肠道症状

有效。患者常因厌食而致热量摄入不足，体重下降。尿毒症时口气常有尿味。透析能很快缓解上述症状。消化道出血在尿毒症患者中也很常见，多是由于胃粘膜糜烂或消化性溃疡，尤以前者为最常见。慢肾衰患者的消化性溃疡发生率比正常人高。透析患者的病毒性肝炎抗原血症的发病率较高，在肾移植后，这些患者发生慢性肝炎和肝硬化的比较多。

（五）皮肤症状　皮肤瘙痒是常见症状，有时难以忍受，可能与钙盐在皮肤以及神经末梢沉积和继发性甲状旁腺功能亢进有关。尿毒症患者面部肤色常较深并萎黄，有轻度浮肿感，称为尿毒症面容。这是由于贫血，尿色素沉着于皮肤，再加上面部有些浮肿而形成。

（六）肾性骨营养不良症　是指尿毒症时骨骼改变的总称。依常见顺序排列包括：纤维性骨炎、肾性骨软化症、骨质疏松症和肾性骨硬化症。对于长期透析的患者来说，肾性骨营养不良症是一个重要问题，因为纤维性骨炎、骨软化症等可引起自发性骨折。虽然肾性骨营养不良症在临床上有症状者不多，尿毒症患者有骨酸痛、行走不便等不及10%，但骨X线片有约40%发现异常，而骨活体组织检查约90%可发现异常。早期诊断依靠骨活检。肾性骨营养不良症的病因为$1,25(OH)_2D_3$缺乏、继发性甲旁亢、营养不良、铝中毒及铁负荷过重。①纤维性骨炎：由于继发性甲旁亢，使破骨细胞活性增强、引起骨盐溶化，骨质重吸收，骨的胶原基质破坏，而代以纤维组织，形成纤维性骨炎，严重者可发生囊肿样损害。X线有纤维性骨炎的表现。最早见于末端指骨，可并发转移性钙化。②肾性软化症（小儿为肾性佝偻病）：由于$1,25(OH)_2D_3$不足，使骨组织钙化障碍。患者血钙低，甲状旁腺轻度增生，X线有骨软化症的表现，成人以脊柱和骨盆表现最早且突出，可有骨骼变形。③骨质疏松症：由于代谢性酸中毒，需动员骨中的钙到体液中进行缓冲，导致骨质脱钙和骨质疏松症。X线片有骨质疏松症的表现，常见于脊柱、骨盆、股骨等处。④肾性骨硬化症：其发生机制未明，偶可见于长期透析的患者。骨皮质增厚、骨小梁增多、变粗，并互相融合。有骨硬化的特殊X线征象。多见于腰椎。不少学者认为肾性骨营养不良症应包括由长期透析引起的铝中毒性软骨病、再生障碍性骨病、透析相关性淀粉样变骨病（DRA，β_2微球蛋白淀粉样变沉积于骨所致）等。铝中毒性软骨病及再生障碍性骨病主要由骨活检诊断。DRA只发生于透析多年以后，X线片在腕骨和股骨头有囊肿性变。铝中毒性软骨病和DRA可发生自发性股骨头骨折。

（七）内分泌失调　慢肾衰时，内分泌功能可出现紊乱。通常垂体、甲状腺、肾上腺功能是相对正常的。有些患者在感染时，可发生肾上腺皮质功能不全。慢肾衰的血浆肾素可正常或升高，血浆$1,25(OH)_2D_3$则降低，血浆红细胞生成素降低。肾脏是多种激素的降解场所，如胰岛素、胰升糖素及甲状旁腺素等，慢肾衰时其作用延长。本病性功能常障碍，小儿性成熟延迟，甚至透析亦不能改善。女患者的雌激素水平降低，性欲较差，慢肾衰晚期可闭经、不孕，个别早期慢肾衰患者即使怀孕，胎儿多发育不良，流产率高，透析后多可恢复月经来潮。男患者性欲缺乏和阳痿，透析后可部分改善，本病血浆睾丸素水平下降，促性腺激素水平可稍增高，但患者的阳痿使用睾丸素治疗常无疗效，患者的精液减少，精子数减少，其活动力也较差。

（八）易于并发感染　尿毒症患者易并发严重感染，为主要死因之一。它与机体免

疫功能低下、白细胞功能异常等因素有关。患者细胞免疫功能下降，而体液免疫基本正常。单核细胞、淋巴细胞和中性粒细胞功能障碍，造成对急性炎症的反应障碍和迟发性变态反应减弱。免疫功能下降，可能与尿毒症毒素、酸中毒、营养不良等因素有关，血液透析患者的透析膜生物相容性亦会影响白细胞的功能。尿毒症常见的感染是肺部和尿路感染。透析患者可发生动静脉瘘感染、肝炎病毒感染。

（九）代谢失调及其他

1. 体温过低　本病基础代谢率常下降，患者体温常低于正常人约1℃，故在估计患者的发热程度时，这点要估计在内。体温与氮质血症程度呈负相关，透析后体温可恢复正常。

2. 碳水化合物代谢异常　空腹血糖正常或轻度升高。许多患者糖耐量减低，通常不需处理，可能是由于尿毒症毒素使外周组织对胰岛素的应答受损，因而糖利用率下降。慢肾衰时原有的糖尿病需胰岛素量会减少，因为胰岛素平时在远端小管降解，慢肾衰时降解减少。

3. 高尿酸血症　尿酸主要由肾清除。当GRF＜20ml/min时，则有持续性高尿酸血症。发生痛风性关节炎者少见。

4. 脂代谢异常　尿毒症患者常有高甘油三酯血症，高密度脂蛋白血浆水平降低，极低及低密度脂蛋白升高，而胆固醇水平正常。其原因仍未明，可能与尿毒症毒素、胰岛素的代谢异常等因素有关，透析不能纠正脂代谢异常，慢性透析患者多过早地发生动脉硬化。

【诊断】　慢性肾衰竭诊断通常不难，在有些过去病史不明的，有时需要和急性肾衰竭鉴别，必要时可作肾活检。对于慢肾衰患者，应尽可能地查出其基础疾病。

一、基础疾病的诊断　早期的慢肾衰的基础疾病诊断较易，这主要是肾脏影像学检查和肾活检危险性较小，而诊断意义较大。晚期的慢肾衰则诊断较困难，但仍是重要的，因有一些原发病，可能仍然有治疗价值，如狼疮肾炎、肾结核、高钙血症肾病等。

二、寻找促使肾衰竭恶化的因素　肾脏有强大的贮备能力，当肾功能只有正常肾功能的25%～35%时，在通常情况下，患者仍可无慢肾衰的症状。但在此时如稍加重其损害，则患者即可迅速出现慢肾衰的症状。促使肾功能恶化的因素有：①血容量不足：可使肾小球滤过率下降，加重慢肾衰，常见于有钠水丢失的患者。有体位性低血压、心动过速等表现者，则血容量不足的可能性极大；②感染：常见的是呼吸道感染，败血症伴低血压时对慢肾衰影响尤大；③尿路梗阻：最常见的是尿路结石；④心力衰竭和严重心律失常；⑤肾毒性药物：如使用氨基糖苷类抗生素、X线造影剂等；⑥急性应激状态：如严重创伤、大手术；⑦高血压：如恶性高血压或高血压的降压过快过剧；⑧高钙血症、高磷血症或转移性钙化。

【治疗】

一、治疗基础疾病和使肾衰竭恶化的因素　有些引起慢肾衰的基础疾病在治疗后有可逆性，哪怕是肾病变有轻微改善，也可望肾功能有不同程度的改善。如狼疮肾炎的尿毒症，若肾活检示病变中度慢性化而活动性指数高者，经治疗后肾功能会有所改善。此外，纠正某些使肾衰竭加重的可逆因素，亦可使肾功能获得改善。如纠正水、电解质

和酸碱平衡失调，特别是水钠缺失；及时地控制感染；解除尿路梗阻；治疗心力衰竭；停止肾毒性药物的使用等。

二、延缓慢性肾衰竭的发展 应在慢肾衰的早期进行。

（一）饮食治疗 合适的饮食治疗方案，是治疗慢肾衰的重要措施，因为饮食控制可以缓解尿毒症症状，延缓肾单位的破坏速度。

1. 限制蛋白饮食 减少饮食中蛋白质含量能使血尿素氮(BUN)水平下降，尿毒症症状减轻。还有利于降低血磷和减轻酸中毒，因为摄入蛋白常伴有磷及其他无机酸离子的摄入。每天给予 0.6g/kg 的蛋白质尚可满足机体生理的基本需要，而不致于发生蛋白质营养不良。蛋白质摄入量，宜根据 GFR 作适当调整，GFR 为 10～20ml/min 者，每日用 0.6g/kg；大于 20ml/min 者，可加 5g；小于 5ml/min 者，仅能每日用约 20g。一般认为，GFR 已降至 50ml/min 以下时，便必须进行适当的蛋白质限制。但其中 60% 以上的蛋白质必须是富含必需氨基酸的蛋白质(即高生物价优质蛋白)，如鸡蛋、鱼、瘦肉和牛奶等，尽可能少食富含植物蛋白的物质，如花生、黄豆及其制品等，因其含非必需氨基酸多。为了限制植物蛋白摄入，可部分采用麦淀粉（澄面）作主食，以代替大米、面粉。

2. 高热量摄入 摄入足量的碳水化合物和脂肪，以供给人体足够的热量，这样就能减少蛋白质为提供热量而分解，故高热量饮食可使低蛋白饮食的氮得到充分的利用，减少体内蛋白库的消耗。热量每日约需 125.6J/kg(30kcal/kg)，消瘦或肥胖者宜酌情予以加减。为了能摄入足够的热量，可多食用植物油和食糖。如觉饥饿，可食甜薯、芋头、马铃薯、苹果、马蹄粉、淮山药粉、莲藕粉等。食物应富含 B 族维生素、维生素 C 和叶酸。亦可给予片剂口服补充。

3. 其他 ①钠的摄入：除有水肿、高血压和少尿者要限制食盐外，一般不宜加以严格限制。因为在 GFR＜10ml/min 前，患者通常能排出多余的钠，但在钠缺乏时，却不能相应地减少钠的排泄。②钾的摄入：只要尿量每日超过 1L，一般无需限制饮食中的钾。③给予低磷饮食，每日不超过 600mg。④饮水：有尿少、水肿、心力衰竭者，应严格控制进水量。但对尿量＞1000ml 而又无水肿者，则不宜限制水的摄入。

使用上述饮食治疗方案，大多数患者尿毒症症状可获得改善。对已开始透析的患者，应改为透析时的饮食疗法。

（二）必需氨基酸的应用 如果 GFR≤5ml/min，则要将每日蛋白质摄入量减至约 20g，这虽可进一步降低血中含氮的代谢产物，惟由于摄入蛋白质太少，如超过 3 周，则会发生蛋白质营养不良症，必须加用必需氨基酸(EAA)或必需氨基酸及其 α-酮酸混合制剂，才可使尿毒症患者长期维持较好的营养状态。α-酮酸在体内与氨结合成相应的 EAA，EAA 在合成蛋白过程中，可以利用一部分尿素，故可减少血中的尿素氮水平，改善尿毒症症状。α-酮酸本身不含氮，不会引起体内代谢废物增多，但价格昂贵。EAA 的适应证仅为肾衰竭患者。一般用量为每日 0.1～0.2g/kg，分 3 次口服。

（三）控制全身性和(或)肾小球内高压力 全身性高血压会促使肾小球硬化，故必须控制，首选 ACE 抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(如洛沙坦，losartan)。肾小球内高压力亦会促使肾小球硬化，故虽无全身性高血压，亦宜使用上述药，以延缓肾功能减

退。如可选用依那普利，在无全身性高血压患者，可每日仅服 5～10mg。然而，在血肌酐＞350μmol/L 者，可能会引起肾功能急剧恶化，故应慎用(参看本篇第三章第三节)。

(四) 其他　高脂血症的治疗与一般高血脂者相同，但用不用调节血脂药仍未有定论。高尿酸血症通常不需治疗，但如发生痛风，则予以别嘌醇 0.1g，每日口服一次。

(五) 中医药疗法　在西医治疗基础上，进行辨证论治地加用中药，有一定疗效。主证为脾肾气虚者，可用参苓白术散合右归丸加减；肝肾阴虚者，可用知柏地黄丸加减；气阴俱虚者，可用大补元煎加减；阴阳俱虚者，可用济生肾气丸加减。兼证有湿浊者，在治本方中加化湿泄浊药；有瘀血者，加活血化瘀药。但在上述所有方剂中，均一律加入大黄(后下)9～12g，并随患者的个体差异性进行剂量调节，务使每日排软便 2 次为度，每日 1 剂，水煎服。研究表明大黄能延缓尿毒症的发生。

三、并发症的治疗

(一) 水、电解质失调

1. 钠、水平衡失调　没有水肿的患者，不需禁盐，低盐就可以了。有水肿者，应限制盐和水的摄入。如水肿较重，可试用呋塞米(速尿)20mg，每日三次。已透析者，应加强超滤。如水肿伴有稀释性低钠血症，则需严格限制水的摄入，每日宜为前一日的尿量再加水 500ml。如果钠、水平衡失调而造成严重情况，对常规的治疗方法无效时，应紧急进行透析治疗。

2. 高钾血症　应首先判断该高钾血症是否由于某些加重因素所致，如酸中毒，药物(如螺内酯、含钾药物、ACE 抑制剂等)或(和)钾摄入过多。如血钾仅中度升高，应首先治疗引起高血钾的原因和限制从饮食摄入钾。如果高钾血症＞6.5mmol/L，出现心电图高钾表现，甚至肌无力，必须紧急处理。首先用 10% 葡萄糖酸钙 20ml，稀释后缓慢静脉注射；继之用 5% 碳酸氢钠 100ml 静脉推注，5 分钟注射完；然后用 50% 葡萄糖 50～100ml 加普通胰岛素 6～12U 静脉注射。经上述处理后，应即作透析。

3. 代谢性酸中毒　如酸中毒不严重，可口服碳酸氢钠 1～2g，每日 3 次。二氧化碳结合力低于 13.5mmol/L，尤其伴有昏迷或深大呼吸时，应静脉补碱，一般先将二氧化碳结合力提高到 17.1mmol/L。每提高二氧化碳结合力 1mmol/L，需要 5% 碳酸氢钠 0.5ml/kg。如因纠正酸中毒而引起低血钙，发生手足搐搦，可给予 10% 葡萄糖酸钙 10ml 稀释后缓慢静脉注射。

4. 钙磷平衡失调　应于慢肾衰的早期便防治高磷血症，积极使用肠道磷结合药，如进餐时口服碳酸钙 2g，一日 3 次，既可降低血磷，又可供给钙，同时还可纠正酸中毒。氢氧化铝凝胶也可用作磷结合剂，但长期服用可发生铝中毒，引起痴呆、贫血、骨病等。在血磷不高时，血钙过低可口服葡萄糖酸钙 1g，每日 3 次。宜经常监测血清磷、钙水平。保持血清磷、钙于正常水平，可防止继发性甲旁亢和某些肾性骨营养不良症。如血磷正常、血钙低、继发性甲旁亢明显者(血 PTH 高、碱性磷酸酶活力高、有骨质破坏)，应给予骨化三醇(详见以下肾性骨营养不良症)。如磷钙乘积升高≥70，则易发生转移性钙化，不仅会引起内脏、皮下、关节和血管钙化，而且是肾功能恶化的诱因之一。

(二) 心血管和肺并发症

1. 慢肾衰患者的高血压多数是容量依赖性，清除钠水潴留后，血压可恢复正常或

变得容易治疗。患者宜减少水盐的摄入。如尿量仍较多，可慎重地使用利尿剂，宜用较大剂量的呋塞米，如40mg，每日3次，必要时静脉注射。如果利尿效果不理想可用透析疗法脱水。因在钠水潴留的情况下，降压药不能发挥应有的作用使高血压下降（假性抗药性）。降压药的使用与一般高血压患者相同。用ACE抑制剂时，应慎防引起高钾血症。少数患者发生恶性高血压，其治疗方法与一般恶性高血压相同，但特别要注意同时清除钠水潴留。

2. 尿毒症心包炎应积极透析，每天1次，透析约一周后，可望改善。如出现心包压塞征象时，应急作心包穿刺或心包切开引流。

3. 心力衰竭　其治疗方法与一般心力衰竭的治疗相同，但疗效常不佳。特别应注意的是要强调清除钠、水潴留，使用较大剂量呋塞米，必要时作透析超滤。可使用洋地黄类药物，宜选用洋地黄毒甙，但疗效常不佳。

4. 尿毒症肺炎可用透析疗法，能迅速获得疗效。

（三）血液系统并发症　维持性慢性透析，能改善慢肾衰的贫血。在没有条件使用EPO者，如果血红蛋白小于60g/L，则应予小量多次输血。输血有感染肝炎等的危险，且能抑制骨髓生成红细胞等不良反应。证实有缺铁者应补充铁剂，血液透析者较常有缺铁，可给予口服硫酸亚铁0.3g，每日3次。补充叶酸10mg，一日3次。

红细胞生成素（重组人红细胞生成素，rHuEPO，简称EPO）治疗肾衰竭贫血，其疗效显著。可用于已作透析和还未作透析的患者。贫血改善后，心血管功能、精神状态和精力等均会改善，能提高患者生活质量。为使EPO充分发挥作用，应补足造血原料，如铁和叶酸。开始时，EPO每次用量为50U/kg，每周用3次，除血液透析患者静脉注射较方便外，其它患者均应皮下注射。每月查一次血红蛋白（Hb）和血细胞比容（HCT），如每月Hb增加少于10g/L或HCT少于0.03，则须增加EPO的每次剂量25U/kg，直至Hb上升至120g/L或HCT上升至0.35。此时EPO剂量可逐渐减少，在维持上述水平的前提下，每个月调整1次，每次减少EPO量约25U/kg。该水平一般足以维持良好的生活素质。但如不用维持量EPO，停药后不久，患者又会再发生贫血。EPO的副作用主要是高血压，头痛和偶有癫痫发作。严格控制Hb或HCT上升速度和水平，可减少EPO的副作用。

（四）肾性骨营养不良症　在慢肾衰早期时就注意纠正钙磷平衡失调，便可防止大部分患者发生继发性甲旁亢和肾性骨营养不良症。骨化三醇[$1,25(OH)_2O_3$]的使用指征是肾性骨营养不良症，多见于长期作透析的患者。本药可使小肠吸收钙增加，并调节骨质的矿化。对骨软化症疗效颇佳，对肾性骨营养不良症所伴发的肌病性肌无力以及纤维性骨炎也有一定疗效。本药口服每日0.25μg，在2～4周内按需要可增至0.5～1μg，在治疗中，要密切监测血磷和血钙，防止钙磷乘积>70，以免发生异位钙化。甲状旁腺次全切除术对转移性钙化和纤维性骨炎有效。

（五）感染　尿毒症患者较之常人更易发生感染，抗生素的选择和应用的原则，与一般感染相同。若抗生素是经由肾排泄的，可给予一次负荷剂量后，按GFR下降的情况调整其剂量。一些抗生素有较强的肾毒性，如氨基糖苷类抗生素等，在慢肾衰时肾毒性会增强。在疗效相近的情况下，应选用肾毒性最小的药物。

（六）神经精神和肌肉系统症状　充分地透析可改善神经精神和肌肉系统症状。成功的肾移植后，周围神经病变可显著改善。骨化三醇和加强补充营养可改善部分患者肌病的症状。使用 EPO 可能对肌病亦有效。

（七）其他　①糖尿病肾衰竭患者随着 GFR 不断下降，必须相应调整胰岛素用量，一般应逐渐减少。②皮肤瘙痒：外用乳化油剂，口服抗组胺药，控制磷的摄入及强化透析，有部分患者有效。甲状旁腺次全切除术有时对顽固性皮肤瘙痒症有效。

四、药物的使用　需经肾排泄的药物，肾衰竭时会在体内潴留，增加其副作用。因此，应根据药物代谢与排泄途径、内生肌酐清除率及透析对其影响等因素，而决定药物使用的剂量。在临床上首次使用时可给予一次正常人的药物量，作为负荷量，以后按内生肌酐清除率查肾衰竭患者用药方法表，可查出其维持剂量。内生肌酐清除率一般可由血肌酐值计出，其公式为：内生肌酐清除率(ml/min)＝[(140－岁数)×体重(kg)]÷[72×血肌酐(mg/dl)]。女性需乘以 0.85。

五、追踪随访　患者必须定期随访以便对病情发展进行监测。就诊的频度应按病情决定，如有否高血压、心力衰竭及残余肾功能恶化的速度等。所有的患者至少需每三个月就诊一次，就诊时必须询问病史，体检，同时作必要的实验室检查如血常规、尿常规、血尿素氮、肌酐浓度以及电解质情况检测。内生肌酐清除率可监测肾功能减退的进展速度。

六、透析疗法　透析疗法可替代肾脏的排泄功能，但不能代替内分泌和代谢功能。血液透析和腹膜透析的疗效相近，但各有其优缺点，在临床应用上可互为补充。慢肾衰当血肌酐高于 707μmol/L，且患者开始出现尿毒症症状时，便应透析治疗。

1. 血液透析　血液透析前数周，应预先作动静脉内瘘，位置一般在前臂，在长期间歇作血液透析时，易于用针头穿刺做成血流通道。一般每周作血液透析 3 次，每次 4～6 小时。每次透析时间长短，视透析膜性能及临床病情综合决定。在开始血液透析 6 周内，尿毒症症状逐渐好转，然而，血肌酐和尿素氮不会下降到正常水平。贫血虽有好转，但依然存在。肾性骨营养不良症可能在透析后仍会有所发展。许多血液透析患者能过着比较正常的生活，如能坚持合理的透析，不少患者能存活 20 年以上。

2. 腹膜透析　持续性不卧床腹膜透析疗法(CAPD)设备简单，操作易掌握，安全有效，可在家中自行操作，故近十年来，采用者与年俱增。用一医用硅胶透析管永久地插植入腹腔内，透析液通过它输入腹腔，每次约 2L，6 小时交换一次，一天换 4 次透析液，每次花费时间约半小时，可在休息时作，不会影响工作。CAPD 是持续地进行透析，对中分子物质及磷清除更佳，且尿毒症毒素持续地被清除，不似血液透析那么波动。因而，患者也感觉比较舒服。对尿毒症的疗效与血液透析相同。CAPD 的装置和操作近年已有很大的改进，例如使用 O 型或 Y 型管道，腹膜炎等并发症已大为减少。很多作 CAPD 的患者到现在已存活超过 10 年，疗效相当满意。CAPD 医疗费用较血液透析低。CAPD 特别适用于儿童、心血管情况不稳定的老年人、糖尿病肾病患者或作动静脉内瘘有困难者。

七、肾移植　成功的肾移植会恢复正常的肾功能(包括内分泌和代谢功能)。移植肾可由尸体或亲属供肾(由兄弟姐妹或父母供肾)。亲属肾移植的效果较好。肾移植后

长期需用免疫抑制药，以防排斥反应，常用的药物为糖皮质激素、环孢素和(或)硫唑嘌呤等。要在ABO血型配型和HLA配型合适的基础上，选择供肾者。近年肾移植的疗效改善了很多，特别是尸体肾，在应用环孢素后，移植肾的存活率有较大的提高，据文献报告，移植肾的1年存活率约为85%，5年存活率约为60%。HLA配型佳者，移植肾的存活时间较长。接受肾移植患者，第1年死亡率约为5%。肾移植后要使用大量免疫抑制剂，因而并发感染者增加，恶性肿瘤发病率也增加。

(叶任高)

本篇参考文献

1. Brenner BM. The Kidney. 6th. ed. Philadelphia: Saunders Company, 1999

2. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill Company, 1998: 1419-1578

3. Brady HR, Wilcox CS. Therapy in Nephrology and Hypertension. Philadelphia: Saunders Company, 1999

4. 王海燕. 肾脏病学. 第二版. 北京：人民卫生出版社，1996

5. 叶任高，沈清瑞. 肾脏病诊断与治疗学. 北京：人民卫生出版社，1995

第六篇　血液系统疾病

第一章　总　　论

血液系统由血液与造血器官组成。血液由血浆及悬浮其中的血细胞(红细胞、白细胞及血小板)组成。出生后,主要造血器官是骨髓、胸腺、脾和淋巴结。

血液系统疾病指原发(如白血病)或主要累及(如缺铁性贫血)血液和造血器官的疾病。血液学(hematology),除了血液系统疾病外还包括输血医学(transfusion medicine),所以本篇也有输血与输血反应这一章。

血液系统疾病可分为以下几类:

一、红细胞疾病　如各类贫血和红细胞增多症等。

二、粒细胞疾病　如白细胞减少和粒细胞缺乏症,中性粒细胞分叶功能不全(Pelger-Huët 畸形),惰性白细胞综合征及类白血病反应等。

三、单核细胞和巨噬细胞疾病　如反应性组织细胞增多症、恶性组织细胞病等。

四、淋巴细胞和浆细胞疾病　如各类淋巴瘤、急慢性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤等。

五、造血干细胞疾病　如再生障碍性贫血,阵发性睡眠性血红蛋白尿,骨髓增生异常综合征,急性非淋巴细胞白血病以及骨髓增生性疾病(慢性粒细胞白血病,真性红细胞增多症,原发性血小板增多症以及骨髓纤维化)等。

六、脾功能亢进

七、出血性及血栓性疾病　如血管性紫癜、血小板减少性紫癜、凝血功能障碍、弥散性血管内凝血以及血栓性疾病等。

【造血干细胞】　造血干细胞(hemapoietic stem cell,HSC)是各种血细胞与免疫细胞的起源细胞,可以增殖分化成为各种淋巴细胞、浆细胞、红细胞、血小板、单核细胞及各种粒细胞等。

在胚胎 9~10 天,中胚层开始出现造血位点,以后逐步发育成卵黄囊中的血岛。胚胎成形后 HSC 主要在胎肝,胎肝是主要的造血器官。出生后 4 周,骨髓成为主要造血器官。外周血含少量 HSC。脐带血、胎盘血是胎儿期外周血一部分,含有较多的 HSC。

HSC 具有不断自我更新(renew)与多向分化增殖的能力。HSC 在体内形成 HSC 池,其自我更新与多向分化之间保持动态平衡,因此 HSC 数量是稳定的。干细胞池数

量不足可引起血液系统再生障碍。动态平衡的实现可能与 HSC 不对称分裂或细胞因子调节有关。即干细胞一分为二时，一方面仍保持干细胞特性，而另一方面则具备相对成熟的特性，能够向各系细胞分化。此种特性差异可能与造血调节因子作用有关。HSC 进入分化增殖时，其自我更新能力即下降，而多向分化能力也向定向分化发展，此时多能 HSC 已过渡成为定向干细胞，即祖细胞(progenitor)。由于祖细胞自我更新能力减弱，因此只能短期维持造血，长期造血维持依赖多能 HSC。

由于多能造血干细胞与定向造血干细胞很难区分，以往文献上称之为造血干/祖细胞。随着细胞表面抗原的研究进展，现在我们可以根据 HSC 表面抗原的特征来识别。髓系的祖细胞有 CD_{34}、CD_{33}等抗原，而淋巴系的祖细胞除 CD_{34}外还有 CD_{38}和 HLA-DR 等抗原。HSC 的表面有 CD_{34}抗原，但属于各系细胞特有的抗原(Lin 抗原)均缺乏。如果我们用 CD 系列单抗来检测细胞的表型时，HSC 应为 CD_{34}^{+}、CD_{33}^{-}、CD_{38}^{-}、HLA-DR^{-}、Lin^{-}。现在了解到 CD_{34}^{+}的细胞占骨髓有核细胞的 1%，在外周血中这一数字大约是 0.05%。

骨髓是出生后的主要造血器官，HSC 主要存在于其中。骨髓造血微环境由基质细胞、细胞因子及细胞外基质组成。基质细胞指骨髓中的网状细胞、内皮细胞、纤维母细胞、吞噬细胞和脂肪细胞。这些细胞产生细胞因子，调节 HSC 的增殖与分化，而且提供 HSC 以营养和粘附的场所。HSC 能保持自我更新与多向分化增殖能力，与细胞因子调控分不开。这种调控又与造血因子种类与数量有关。各种细胞因子相互作用也影响了分化与增殖。一般认为分化后期细胞的受体特异性较强，只接受专一细胞因子作用。如粒系集落刺激因子(G-CSF)促进中性粒细胞分化、成熟，粒-单系集落刺激因子(GM-CSF)促进粒-单系祖细胞分化成熟为粒细胞及单核细胞。但早期 HSC 上的细胞因子受体特异性较差，为细胞因子竞争受体创造了条件。有人认为大剂量使用红细胞生成素(erythropoietin，EPO)造成的白细胞减少即与此有关。因为大量 EPO 与受体结合，使较多的 HSC 向红系分化而造成白细胞减少。细胞外基质指骨髓中胶原、蛋白多糖及糖蛋白。胶原形成支架，构筑造血空间。蛋白多糖粘于细胞表面，选择性结合细胞因子。糖蛋白促进细胞粘附，控制细胞移动。保证 HSC 在骨髓增殖池中分化、增殖、成熟。

我们通常通过细胞培养的方法来研究 HSC。对比较成熟的祖细胞，我们可以通过观察集落形成细胞(CFC)来了解。体外半固体培养时可形成粒-单系集落形成单位(CFU-GM)、红系爆式集落形成单位(BFU-E)、红系集落形成单位(CFU-E)和混合集落形成单位(CFU-Mix 或 CFU-GEMM)。对于比较早期祖细胞，体外培养可观察原始细胞集落形成单位(CFU-Blast cell)、高度增殖能力的集落形成细胞(high proliferative potetial-CFC，HppCFC)以及长期培养起始细胞(long term culture-initiating cell，LT-CIC)。可以通过人 HSC 在鼠脾内集落形成(CFU-S)或重建造血的异种移植来观察多能 HSC 造血功能。

一旦 HSC 受到致病因素的作用形成损害时，造血系统将发生严重的疾病。通常认为以下疾病与 HSC 受损有关：再生障碍性贫血，阵发性睡眠性血红蛋白尿，骨髓增生异常综合征，急性非淋巴细胞白血病，骨髓增生性疾病包括真性红细胞增多症、慢性粒细胞白血病、原发性血小板增多症及骨髓纤维化等。

【淋巴和单核-吞噬细胞系统】 淋巴系统包括淋巴结、脾、胸腺、扁桃体等淋巴器官及肠、支气管等所含淋巴组织。中枢淋巴器官包括胸腺、胚胎肝及出生后骨髓。胸腺淋巴细胞为T淋巴细胞，负责细胞免疫。骨髓内则分化成B淋巴细胞，先进入血流，再至周围淋巴器官的B细胞区，包括淋巴结滤泡及脾白髓的生发中心。B细胞又称抗体形成细胞。除少数成为长命的记忆细胞外，其他的寿命均很短。淋巴结、脾及沿消化道、呼吸道分布的淋巴组织均为周围淋巴器官。在免疫应答过程中，周围淋巴器官中的淋巴细胞将增殖和分化成形态与功能特殊的免疫细胞如浆细胞、免疫母细胞及具有免疫功能的淋巴细胞亚群等。多数淋巴细胞并非静止于某一部位，而以特定方式循环于体内。

单核-吞噬细胞系统　单核-吞噬细胞系统相当于以往 Aschoff 所称的网状内皮系统。单核-吞噬细胞来源于骨髓粒、单系祖细胞，在血中为单核细胞，游走至组织即成为巨噬细胞，又称组织细胞。单核-吞噬细胞系统包括骨髓内的原、幼单核细胞，血液单核细胞，淋巴结、脾和结缔组织的固定和游走巨噬细胞，肺泡巨噬细胞，肝的 Kupffer 细胞以及神经系统的小神经胶质细胞等。它们都有共同结构，活跃的吞噬功能，体外粘附玻璃能力以及细胞膜上有免疫球蛋白和补体的受体。该系统参与免疫过程以及铁、脂肪和蛋白质代谢，并通过清除被激活的凝血因子成为抗凝系统重要组成部分。

【血液系统疾病的诊断方法】 虽然血液病中诊断的最后明确有赖于实验室检查，但详细的病史询问和体格检查仍然是血液病诊断的重要线索，不容忽视。例如溶血时临床出现发热、腰痛及黄疸；反复感染不易控制者，常应考虑粒细胞缺乏或功能缺陷；鼻出血、牙龈渗血或月经过多，常可能是出血性疾病的首见表现。个人史中必须了解服用药物及有无毒物或放射性核素接触史。遗传性疾病不仅要检查直系亲属，有时还需作家系调查。

体格检查除全面检查外，必须注意与造血系统疾病相关的体征。如淋巴瘤可引起肝脾及淋巴结肿大；原发性骨髓纤维化症有明显脾大；特发性血小板减少性紫癜常呈四肢皮肤及口腔粘膜瘀点和瘀斑；血友病患者常有关节或深部肌肉血肿。此外还应注意纵隔宽度、胸骨压痛、眼球突出、牙龈肿胀、舌面绛红等。

实验室检查是血液系统疾病诊断的重要环节。正确的血细胞计数、血红蛋白测定以及血细胞形态学的详细观察仍然是最基本诊断方法。骨髓穿刺液涂片是血液病诊断中必不可少的步骤，用以了解造血细胞生成的质和量的变化。对于急性白血病、巨幼细胞贫血和粒细胞缺乏症，骨髓形态学结论常可起决定作用。淋巴结和肿块的穿刺涂片、印片及病理切片检查，则是另一些疾病确诊的依据。用化学方法可将细胞内核酸、糖原、脂类、各种酶作半定量染色，以确定细胞性质。由于高分辨率透射电镜及扫描电镜应用，对病变血细胞的超微结构可有更深入了解。

其它实验室检查包括：①各种凝血试验以测定血浆凝血因子、纤溶及抗凝系统活力；②溶血试验及血红蛋白电泳可以诊断各种溶血性贫血；③各种红细胞酶（如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶）测定可诊断酶缺陷所致的溶血性贫血；④血清铁蛋白及血清铁测定可了解体内贮铁和铁代谢情况；⑤血液免疫学检查计有抗人球蛋白试验、红细胞血型、免疫蛋白电泳检查、单克隆抗体检测细胞表面标记及酶标法测定各细胞因子；⑥染色体分带

检查、PCR 检测 bcr/abl 等融合基因以确定某些类型的白血病及淋巴瘤。

影像诊断如超声显像、电子计算机体层显像(CT)、磁共振显像(MRI)及正电子发射计算机体层显像(PET)等对血液病的诊断也有很大的帮助。放射性核素红细胞寿命测定、脾及淋巴系统扫描、骨扫描等对不同血液病都有其相应的重要诊断意义,将在以后有关疾病章节中具体讨论其应用原理和诊断重要性。

【血液系统疾病的治疗】 治疗血液系统疾病时,为恢复其正常的功能,通常可从下列三方面进行。

一、去除病因 应使患者脱离致病因素的作用,但部分血液系统疾病的病因难以明确或无法避免,致使治疗效果受到影响。因此应该加强病因方面的研究。

二、保持正常血液成分及其功能

(一) 补充造血所需营养 如营养性巨幼细胞贫血时,补充叶酸或维生素 B_{12};缺铁性贫血时补充铁剂;维生素 K 缺乏症时补充维生素 K,促使肝脏合成因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ等。

(二) 刺激造血 如慢性再生障碍性贫血时应用雄激素刺激造血。

(三) 细胞因子 如 EPO 治疗肾性贫血,粒系集落刺激因子(G-CSF)或粒-单系集落刺激因子(GM-CSF)加速化疗后白细胞减少的恢复等。

(四) 切脾 去除体内最大的单核-吞噬细胞系统的器官,可减少血细胞的破坏与阻留,从而延长血细胞的寿命。切脾对遗传性球形细胞增多症所致的溶血性贫血有确切的疗效。

(五) 过继免疫 如给予干扰素或在异基因造血干细胞移植后给予供者的淋巴细胞,通过过继免疫,使患者的免疫功能有所增强。

(六) 成分输血及抗感染药物的使用 血液成分减少影响其生理功能时应针对缺少的成分予以补充。严重贫血或失血时应输注红细胞,血小板减少有出血危险时应补充血小板,血友病 A 有活动性出血时应补充Ⅷ因子。白细胞减少有感染可能时应予以有效的抗感染药物治疗,并同时使用细胞因子促使其恢复。

三、去除异常的血液成分和抑制异常功能

(一) 化疗 使用各种化学合成药杀灭白血病或淋巴瘤细胞。由于化疗药物并非特异性杀灭肿瘤细胞,所以对正常细胞及脏器功能也带来伤害作用。此外化疗药物不仅是抗肿瘤药,而且也是诱变剂及致癌剂,长期使用不可不慎。

(二) 放疗 利用 γ 射线、X 射线等电离辐射杀灭白血病及淋巴瘤细胞。同化疗药一样具有损害正常组织及功能的副作用,且有诱导继发性肿瘤的危险。通常仅用局部放疗形式治疗各种实体瘤。全身放疗或全淋巴结照射对机体影响较大,故仅在造血干细胞支持或移植的情况下才用于白血病及播散性淋巴瘤的治疗。

(三) 诱导分化 最近我国科学家发现维 A 酸(全反式维甲酸)、三氧化二砷对急性早幼粒细胞白血病有肯定的疗效。通过治疗,早幼粒细胞可加速凋亡或被诱导分化成正常成熟的粒细胞。是特异性去除白血病细胞的新途径。

(四) 治疗性血液成分单采 通过专用设备,选择性地去除血液中某一成分,为使用机械方法治疗血液成分异常增生提供了可能。可试用于骨髓增生性疾病、白血病、巨

球蛋白血症、某些自身免疫病、同种免疫性疾病及血栓性血小板减少性紫癜等。

（五）免疫抑制　使用糖皮质激素、环孢素及抗淋巴细胞球蛋白(ALG)等可减少具有异常免疫功能的淋巴细胞数量，抑制其异常功能以治疗自身免疫性溶血性贫血、再生障碍性贫血及异基因造血干细胞移植时发生的移植物抗宿主病等。

（六）抗凝及溶栓治疗　如弥散性血管内凝血时为防止凝血因子进一步消耗，采用肝素抗凝。血小板过多时为防止血小板异常聚集，可使用双嘧达莫等药物。一旦血栓形成，可使用尿激酶、t-PA 等溶栓，以恢复血流通畅。

四、造血干细胞移植　去除异常的骨髓造血组织，然后植入健康的造血干细胞，使之重建造血与免疫系统。这是一种可能根治血液系统恶性肿瘤疾病等的综合性治疗方法。如异基因造血干细胞移植就包括了 HLA 相配的供者的准备，造血干细胞的动员、单采、净化及回输；大剂量的化疗、放疗；免疫抑制及过继免疫；细胞因子、抗感染及成分输血等治疗方法。

【血液学的进展和重要性】　血液学是一门进展较快的医学学科。随着近年基础学科的迅速发展，进一步促进血液学研究和丰富了血液学内容。血液学的提高又促进整个医学科学进步。20 世纪初红细胞血型的发现，解决了输血的安全问题。1936 年人工生产放射性核素^{32}P后，首先用于慢性粒细胞白血病，接着又用于真性红细胞增多症的治疗，为放射性核素用于临床开创了先例。1948 年血液病学者首创用化学药物治疗淋巴瘤、多发性骨髓瘤和急性淋巴细胞白血病，促进了抗肿瘤化学疗法的应用。近 20 年来化学治疗已能使部分急性白血病和淋巴瘤取得长期无病存活，为化疗治疗肿瘤树立了榜样。血细胞化学染色和电镜检查扩大了细胞学眼界。40 年代对镰状细胞贫血的研究，发现其血红蛋白成分与正常血红蛋白不同，至今已明确血红蛋白分子结构及其与生理功能关系。近年来对血细胞染色体和基因的研究，使现代分子生物学进入了血液病临床实践。用 PCR 方法检测染色体易位形成的特殊融合基因，已用于白血病诊断。白细胞或淋巴细胞抗原(HLA)的研究，为骨髓移植和其他器官移植的成败，找到了关键所在。部分的急性白血病、慢性粒细胞白血病及重型再生障碍性贫血通过异基因骨髓移植而取得痊愈，促进了器官移植工作的积极开展。由于重组 DNA 技术成功，使 EPO、G-CSF、GM-CSF 及干扰素广泛用于血液病临床，提高了治疗效果。此外凝血和止血方面研究，红细胞膜结构、成分和功能研究近年来都卓有成效。现代血液学与细胞学、生物化学、分子生物学、生物物理学、免疫学和遗传学等学科的关系，已越来越密切。

1986 年我国首先应用维 A 酸(ATRA)诱导分化治疗急性早幼粒细胞白血病，缓解率很高。此后，1992 年又发现三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病，缓解率也很高。并发现经 ATRA 治疗取得缓解的急性早幼粒细胞白血病患者，复发后使用三氧化二砷治疗可获得很高疗效。进一步研究发现 ATRA 和三氧化二砷主要通过诱导分化并促进白血病细胞凋亡发挥治疗作用。这样就为肿瘤治疗开辟了一条新的途径，通过诱导分化及促使凋亡来消除肿瘤细胞而不影响正常组织和细胞，这是我国血液学家对根治恶性肿瘤作出的新贡献。这一成果已引起国际血液及肿瘤学界重视并给予很高的评价。

（谢　毅）

第二章　贫血概述

贫血是临床上常见的由多种不同原因或疾病引起的一种症状，故诊断贫血时应找出病因，针对造成贫血的不同病因进行诊治，才能取得较好的效果。

【定义】 贫血是指外周血中单位容积内血红蛋白浓度(Hb)、红细胞计数(RBC)和(或)血细胞比容(HCT)低于相同年龄、性别和地区的正常标准。一般认为在平原地区，成年男性 Hb<120g/L、RBC<4.5×10^{12}/L 及(或)HCT<0.42，女性 Hb<110g/L、RBC<4.0×10^{12}/L 及(或)HCT<0.37 就可诊断为贫血。其中以 Hb 浓度降低最为重要，因为红细胞计数不一定能准确地反映贫血的存在及贫血的程度。如在小细胞低色素性贫血时，红细胞数的减少往往比血红蛋白的降低程度轻；相反，在大细胞性贫血时，红细胞的减少比血红蛋白降低的程度显著。婴儿、儿童及妊娠妇女的血红蛋白浓度较成人低。久居高原地区居民的血红蛋白正常值较海平面居民为高。同时应该注意，上述正常值是指正常血容量时而言，在妊娠、低蛋白血症、充血性心力衰竭、脾大及巨球蛋白血症时，血浆容量增加，血液被稀释，血红蛋白浓度降低，容易被误诊为贫血；在脱水或循环血容量减少时，由于血液浓缩，血红蛋白浓度增高，即使有贫血也不容易表现出来。因此，在诊断贫血时，应考虑上述的影响因素。

【分类】 贫血的分类通常是根据红细胞形态或引起贫血的原因和发生贫血的病理生理而分类的。

一、根据红细胞形态特点分类 主要根据患者的红细胞平均体积(MCV)及红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)将贫血分为三类(表 6-2-1)。

表 6-2-1　贫血的细胞学分类

类　型	MCV(fl)	MCHC(%)	常见疾病
大细胞性贫血	>100	32～35	巨幼细胞贫血
正常细胞性贫血	80～100	32～35	再生障碍性贫血、溶血性贫血 急性失血性贫血
小细胞低色素性贫血	<80	<32	缺铁性贫血
			铁粒幼细胞贫血
			珠蛋白生成障碍性贫血

(一) 大细胞性贫血　MCV>100fl。属于此类贫血的主要有叶酸或维生素 B_{12}缺乏引起的巨幼细胞贫血、溶血性贫血网织红细胞大量增多时、肝病及甲状腺功能减退症的贫血。

(二) 正常细胞性贫血　MCV=80～100fl、MCHC=32%～35%。此类贫血大多

数为正常色素性，少数可有低色素性。属于此类贫血的主要为再生障碍性贫血、溶血性贫血及急性失血性贫血。

（三）小细胞低色素性贫血　MCV＜80fl、MCHC＜32%。属于此类贫血的有缺铁性贫血、珠蛋白生成障碍性贫血、铁粒幼细胞贫血及某些慢性病贫血。

二、根据贫血的病因和发病机制分类　红细胞的寿命约为120天，人体每天破坏及生成的红细胞和血红蛋白大致相等，这样才能维持一个动态的平衡。人体有各种代偿功能来维持这种平衡，如当贫血时，体内组织缺氧，红细胞生成素（EPO）生成增加，促使骨髓红系细胞增生来补偿。根据贫血的病因和发病机制可将贫血分为：①红细胞生成减少：包括缺乏造血原料（铁、叶酸及维生素 B_{12} 等）及骨髓疾病影响了造血；②红细胞破坏过多：由于过度的红细胞破坏，体内的代偿能力不足以弥补和维持红细胞生成与破坏之间的平衡；③失血性（表6-2-2）。

表6-2-2　贫血的病因及发病机制分类

病因及发病机制	临　床　疾　病
一、红细胞生成减少	
1. 造血干细胞增生和分化异常	再生障碍性贫血 纯红细胞再生障碍性贫血 骨髓增生异常综合征 甲状腺功能减退症及肾衰竭时的贫血
2. 骨髓被异常组织浸润	白血病、骨髓瘤、转移癌等 骨髓纤维化 恶性组织细胞病
3. 细胞成熟障碍	
(1)DNA合成障碍	巨幼细胞贫血
(2)Hb合成障碍	缺铁性贫血 铁粒幼细胞贫血
二、红细胞破坏过多	
1. 红细胞内在缺陷	红细胞膜异常（遗传性球形细胞增多症、遗传性椭圆形细胞增多症、阵发性睡眠性血红蛋白尿） 红细胞酶缺陷（葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏、丙酮酸激酶缺乏） 血红蛋白异常（血红蛋白病-珠蛋白生成障碍性贫血） 卟啉代谢异常（遗传性红细胞生成性卟啉病、红细胞生成性原卟啉病）
2. 红细胞外因素	免疫性溶血性贫血（自身免疫性、新生儿免疫性、血型不合输血、药物性） 机械性溶血性贫血（人工心脏瓣膜、微血管病性、行军性血红蛋白尿） 其他（化学、物理、生物因素及脾功能亢进等）
三、失血	急性失血后贫血 慢性失血性贫血

上述两种分类法各有其优缺点。临床上常将二者结合起来应用。红细胞形态分类法对贫血的诊断能提供一些线索，特别是对缺铁性贫血和巨幼细胞贫血，有一定的实用价值，但对正常细胞性贫血的诊断帮助不大。病因及发病机制分类法对贫血的发病机制有所说明，但对多种因素或发生机制较为复杂的贫血，如慢性系统疾病（如肝硬化、尿毒症）所致的贫血及慢性病贫血就无法进行简单的归类。

【临床表现】 贫血的病理生理学基础是血液携氧能力的降低。贫血的临床表现取决于:①贫血的程度;②贫血的速度;③机体对缺氧的代偿能力和适应能力;④患者的体力活动程度。此外,患者的年龄,有无心、脑血管基础疾病亦会有影响。如果贫血发生较迅速,血容量明显减少,患者年龄较大,伴有心血管及肺部疾病,临床症状会较为严重。如果贫血是缓慢发生的,机体有足够的时间适应低氧的状态,红细胞内的2,3-二磷酸甘油酸(2,3-DPG)的产生和浓度增高,使红细胞在组织内释放的氧增多,减轻了缺氧的状态,即使贫血较为严重(Hb<60g/L),缺氧的症状可以较为轻微。

贫血的临床症状和体征表现如下:

一、一般表现 疲乏、困倦、软弱无力是贫血最常见和最早出现的症状。贫血严重时,部分患者可出现低热。皮肤粘膜苍白是贫血的主要体征,需注意环境的温度、个人皮肤色素及水肿等因素会影响皮肤的颜色。一般以观察甲床、口腔粘膜、睑结膜及舌质较为可靠。

二、心血管系统表现 活动后心悸、气短最为常见。部分严重贫血患者可以出现心绞痛、心力衰竭。患者可有心率过快、心搏有力、脉压增加。部分患者可有心脏扩大,心尖部或心底部出现轻柔的收缩期杂音,下肢水肿,心电图出现ST段降低,T波平坦或倒置。在贫血得到纠正后,这些症状和体征均会消失。

三、中枢神经系统表现 头痛、头晕、目眩、耳鸣、注意力不集中及嗜睡等都是常见的症状。严重贫血患者可出现晕厥,老年患者可有神志模糊及精神异常的表现。维生素B_{12}缺乏者可有肢体麻木、感觉障碍。

四、消化系统表现 食欲减退、腹胀、恶心等症状较为常见。舌乳头萎缩见于营养性贫血;黄疸及脾大见于溶血性贫血。

五、泌尿生殖系统表现 严重贫血患者可有轻度的蛋白尿及尿浓缩功能减退,表现为夜尿增多。性欲改变及女性患者月经失调亦较为常见。

六、其他 皮肤干燥,毛发枯干,创口愈合较慢。眼底苍白及视网膜出血偶见。

【诊断】 贫血的诊断包括了解贫血的程度、类型及查明贫血的原因。贫血的病因诊断最为重要,只有查明病因,才能合理和有效地治疗贫血。

诊断贫血的手段主要有:详细地询问病史、仔细地体格检查及进行必要的实验室检查。

一、病史询问 应该询问贫血发生的时间、病程及贫血的症状,包括:有无出血史、黑便、酱油色尿;妇女月经是否过多,营养状况及有无偏食习惯;有无化学毒物、放射线物质或特殊药物接触史;家族中有无类似的贫血患者及有无慢性炎症、感染、肝肾疾患、结缔组织病及恶性肿瘤的病史。

二、体格检查 应该特别注意皮肤、巩膜有无黄染,淋巴结、肝、脾是否大及心脏是否有杂音。肛门指检是否有指套染血等。指甲变平或凹陷常见于缺铁性贫血。舌乳头萎缩及神经系统深层感觉障碍见于维生素B_{12}缺乏。

三、实验室检查 实验室检查是诊断贫血的主要依据。

(一) 血常规检查 血红蛋白及红细胞计数是确定贫血的可靠指标。根据血红蛋白浓度、红细胞计数和血细胞比容计算出MCV及MCHC有助于贫血的诊断及分

类。

如系小细胞低色素性贫血，应进一步测血清铁蛋白、血清铁、总铁结合力及红细胞游离原卟啉，以确定是否为缺铁性贫血，并进一步寻找缺铁的病因。如为非缺铁性低色素性贫血，则应测血红蛋白电泳及碱变性试验等，以证实是否为珠蛋白生成障碍性贫血或进一步作骨髓穿刺涂片及铁染色检查，看是否为铁粒幼细胞贫血。

如系大细胞性贫血，必须作骨髓检查。如证实是巨幼细胞贫血，应测叶酸及维生素B_{12}水平，以确定是叶酸缺乏还是维生素B_{12}缺乏，并进一步寻找造成上述两类维生素缺乏的原因。如果骨髓检查不是巨幼细胞贫血，应从肝病或内分泌疾病方面进行检查。

如系正常细胞性贫血，同时伴网织红细胞增多，则有溶血的可能，可进行溶血的实验室检查(详见本篇第六章第一节)，以明确溶血的性质。如果网织红细胞不增多，且伴有白细胞及血小板减少，应作骨髓穿刺涂片及活检，以确定是否为再生障碍性贫血。

(二) 血涂片检查　外周血涂片检查可观察红细胞、白细胞及血小板数量及形态方面的改变，有无异常细胞及疟原虫等，可对贫血的性质、类型提供诊断线索。如红细胞大小不等，中心淡染区扩大见于缺铁性贫血；球形红细胞增多见于遗传性球形细胞增多症；红细胞嗜碱性点彩见于铅中毒；镰状细胞出现要考虑镰状细胞贫血；靶形红细胞常见于珠蛋白生成障碍性贫血；泪滴样红细胞见于骨髓纤维化；红细胞呈缗钱状排列见于多发性骨髓瘤；各种异形红细胞或有红细胞碎片常提示微血管病性溶血的可能；出现晚幼红细胞提示红细胞的增生加速，有骨髓病性贫血或髓外造血等。

(三) 网织红细胞计数　网织红细胞计数可以帮助了解红细胞的增生情况以及作为贫血疗效的早期指标，在贫血患者中应作为常规检查。正常成年人的网织红细胞在外周血中占0.002～0.015，绝对值为$(77\pm23)\times10^9$/L。网织红细胞增多见于大出血后、贫血的有效治疗后或溶血性贫血。网织红细胞减少见于再生障碍性贫血。

(四) 骨髓检查　任何不明原因的贫血都应作骨髓穿刺，必要时还应作骨髓活检。检查骨髓标本先用肉眼观察骨髓颗粒是否丰富，脂肪滴是否过多；在显微镜下，要注意观察有核细胞的增生情况，各系列细胞间的比例，分类计数及有无异常细胞或寄生虫等。根据骨髓的增生情况，也可将贫血分为增生性贫血(包括营养性贫血、溶血性贫血、珠蛋白生成障碍性贫血及失血性贫血)及增生不良性贫血(如再生障碍性贫血)。骨髓检查结果应该结合周围血象和临床表现加以综合考虑，才能得出正确的诊断。对某些贫血还需借助活检或组织化学染色及染色体检查才能下结论。

(五) 病因检查　根据患者的不同情况选择病因检查项目。

【治疗】

一、病因治疗　消除贫血的病因是治疗贫血的首要原则。贫血病因的性质决定了贫血的治疗效果。如急、慢性失血而致的贫血，在采取相应的治疗措施使失血停止后，贫血可以得到纠正。某些药物诱发的溶血性贫血或血型不合输血引起的溶血反应所致的贫血，在停用药物或停止输血后，贫血也会很快恢复正常。对营养不良性贫血患者除补充铁剂、叶酸或维生素B_{12}外，还应对造成缺乏的原因进行纠正或治疗，否则贫血还会复发。某些贫血由于原发病的疗效差，贫血常不能得到彻底的治疗。

二、药物治疗　在贫血原因明确之前，不应随便用药，否则反会使情况复杂化，造

成诊断上的困难，延误了治疗。常用治疗贫血的药物有下列几种：

（一）铁剂　常用的亚铁制剂（如琥珀酸亚铁、富马酸亚铁及葡萄糖酸亚铁等）仅对缺铁性贫血有效，对非缺铁性贫血长期应用是有害的。体内铁负荷过重可引起心、肝、胰等重要器官的损害并影响其功能。

（二）叶酸和维生素 B_{12}　仅对缺乏这两种维生素的巨幼细胞贫血有效，对其他贫血无效。溶血性贫血时由于叶酸消耗过多，也可补充叶酸。对单纯维生素 B_{12} 缺乏的巨幼细胞贫血或恶性贫血，不能单用叶酸治疗，否则会加重病情。

（三）维生素 B_6（吡哆辛）　大剂量服用（100mg 每日 2～3 次）对部分铁粒幼细胞贫血有效。

（四）糖皮质激素　对自身免疫性溶血性贫血有较好的疗效。亦可用于再生障碍性贫血或阵发性睡眠性血红蛋白尿的发作期，特别是有出血倾向时。

（五）雄激素　常用的是睾丸素的合成衍生物司坦唑醇（康力龙），长期（＞3～6月）应用于再生障碍性贫血，可使贫血减轻。对一些慢性疾病伴发的贫血也有一定的疗效。应用过程要监测肝功能，或加用保肝药物。

（六）红细胞生成素（EPO）　人基因重组的 EPO 可纠正肾性贫血，常与血液透析同时应用，改善患者的生活质量。

三、输血　输血能迅速减轻或纠正贫血，是对症治疗的主要措施。由于输血可能发生严重的输血反应，增加肝炎、疟疾、梅毒及艾滋病（AIDS）感染的机会，因此，必须严格掌握输血的适应证。在急性大量失血时，输血可迅速恢复血容量及纠正贫血。对慢性贫血有明显缺氧症状者，输血可使其减轻症状。但是，长期多次输血有引起铁负荷过重或出现继发性血色病之虑，应尽量少输血。为了减轻输血对心血管系统的负荷和多次输血引起的输血反应，应该尽量不输全血，而采用红细胞成分输血。

四、脾切除　脾是破坏红细胞的主要场所，与抗体的产生也有关系。脾切除可使遗传性球形细胞增多症及脾功能亢进患者的红细胞破坏减少，减轻贫血。对用糖皮质激素难以维持疗效的自身免疫性溶血性贫血患者，脾切除也有一定的疗效。

五、骨髓移植　骨髓移植主要用于重型再生障碍性贫血，最近亦用于部分重型珠蛋白生成障碍性贫血和骨髓增生异常综合征患者。由于骨髓移植要求技术条件高，患者年龄不超过 45 岁，需要有 HLA 配型的供髓者，且医药费用昂贵，限制了骨髓移植的广泛应用，目前尚难普遍开展。

（陆道培）

第三章　缺铁性贫血

缺铁性贫血是由于体内贮存铁(包括骨髓、肝、脾及其他组织内)消耗殆尽,不能满足正常红细胞生成的需要而发生的贫血。属小细胞低色素性贫血。在出现贫血之前的阶段称为缺铁。铁是人体必需的微量元素,除了参加血红蛋白的合成外,还参加体内的一些生物化学过程。故当缺铁时,除了贫血的症状外,还会有一些非贫血的症状。

【发病情况】 缺铁性贫血是世界上最常见的贫血。在育龄妇女和婴幼儿中的发病率很高。全球约有6亿~7亿人患有缺铁性贫血。在多数发展中国家里,约2/3的儿童和育龄妇女缺铁,其中1/3患缺铁性贫血。在发达国家中,亦有约20%的育龄妇女及40%左右的孕妇患缺铁性贫血。

【铁的代谢】

一、铁的分布 正常成年男性体内铁的总量约为50~55mg/kg,女性约为35~40mg/kg。体内铁的2/3在血红蛋白内,约15%在肌红蛋白中。血浆中与转铁蛋白结合的铁仅为3~4mg。细胞中各种酶所含的铁不到10mg,但其功能极为重要。其余的为贮存铁,正常男性的贮存铁约为1000mg,女性仅为300~400mg。

体内的铁大致上可分成两大部分:①功能状态铁,包括血红蛋白、肌红蛋白、酶和辅因子、转铁蛋白和乳铁蛋白结合的铁。②贮存铁,以铁蛋白和含铁血黄素形式贮存于单核-吞噬细胞系统中。

二、铁的来源和吸收 正常人体每天制造新鲜红细胞所需的铁约20~25mg,大部分来自衰老的红细胞破坏后释放的铁。每天从食物中摄取1~1.5mg的铁即可维持体内铁的平衡(孕妇和哺乳的妇女铁的需要量为2~4mg)。多数食物中都含有铁,以海带、发菜、紫菜、木耳、香菇以及动物的肝、肉、血中铁的含量较丰富。肉类食品中的肌红蛋白所含的铁可完整地直接被吸收,吸收率约为20%。植物中的铁吸收率仅为1%~7%,这是因为植物铁多为三价的胶状氢氧化铁,需要还原成二价的亚铁或与铁螯合物结合后才易被吸收,否则容易与植物中的植酸、丹宁酸等结合成不溶解的铁复合物,不容易被吸收。维生素C及其他还原剂能使高铁还原成亚铁;蛋白质分解后的氨基酸、酰胺及胺类可促使铁成为溶解状态,均可促进铁的吸收。体内铁贮存量的多少对铁的吸收亦有影响。当贮存量多时,幼红细胞上的转铁蛋白受体减少,血浆铁的转运率降低,铁的吸收减少。铁贮存量减少时则相反,幼红细胞上的转铁蛋白受体增多,铁的吸收增多。正常人铁的吸收率约为10%,当缺铁时,吸收率可增至30%~40%。

铁的吸收部位主要在十二指肠及空肠的上段。小肠上皮细胞根据体内铁的贮存及红细胞生成状态调节铁的吸收。当大量口服铁剂时,铁亦可被动地弥散进入肠粘膜细胞。

三、铁的运输 进入血浆中的铁(Fe^{2+})经铜蓝蛋白氧化成高铁(Fe^{3+})后,与血浆

中的转铁蛋白结合，被运到各组织中去。转铁蛋白是一种球蛋白，体内仅1/3的转铁蛋白呈铁饱和状态。每一分子的转铁蛋白可与两个Fe^{3+}结合。带铁的转铁蛋白在幼红细胞表面与转铁蛋白受体结合，通过胞饮作用进入细胞内。在细胞内铁与转铁蛋白分离，再次还原成Fe^{2+}，在线粒体上与原卟啉、珠蛋白结合成血红蛋白。

四、铁的再利用和排泄 红细胞的正常寿命约为120天，故人体每天约有0.8%的红细胞老化而破坏。红细胞破坏后的血红素铁几乎全部被利用于制造相等数量的新生红细胞的血红素。如此周而复始地循环维持体内铁的动态平衡。

在正常情况下，人体每天铁的排泄量不超过1mg。主要是随肠粘膜脱落细胞从粪便中排出，少数由尿中排泄，随皮肤、汗液排出的铁量极少。哺乳的妇女每天从乳汁中排出的铁约1mg。

五、铁的贮存 体内多余的铁是以铁蛋白和含铁血黄素的形式贮存于肝、脾、骨髓等器官的单核-吞噬细胞系统中。铁蛋白是以磷酸氧化高铁的形式存在，能溶于水。当身体对铁需要增加时，可再被动用。含铁血黄素是铁蛋白部分变性，部分被溶酶体作用分解的降解物，可被亚铁氰化钾染成蓝色，不溶于水，不容易再被利用。

【病因和发病机制】 在正常情况下，铁的吸收和排泄维持动态平衡。体内的铁呈封闭式的循环，人体一般不会缺铁，只有在需要增加、铁的摄入不足及慢性失血等情况下，才会导致缺铁。造成缺铁的病因可分为：铁摄入不足及慢性失血两大类。

一、铁摄入不足 成年人每天铁需要量约为1～2mg，育龄妇女、婴儿和生长发育时期的儿童、青少年的需要量增加。如食物中铁的含量不足或吸收不良，就容易发生缺铁。肉类食物中的血红素铁易于被吸收，蔬菜、谷类、茶叶中的磷酸盐、植酸、丹宁酸等可影响铁的吸收，故食物的组成，对铁的摄入是否充足有较大的影响。

药物或胃、十二指肠疾病亦可影响铁的吸收。如金属（镓、镁）的摄入，抗酸药（碳酸钙和硫酸镁）以及H_2受体拮抗剂等药物均可抑制铁的吸收。萎缩性胃炎、胃及十二指肠术后亦会减少铁的吸收。

二、慢性失血 慢性失血是缺铁性贫血常见的原因。尤以消化道慢性失血或妇女月经过多更为多见。如消化性溃疡、消化道肿瘤、钩虫病、食管静脉曲张出血、痔出血及服用阿司匹林后出血等。子宫肌瘤或功能性出血会导致月经过多（每月出血量＞40ml）。此外，反复发作的阵发性睡眠性血红蛋白尿亦可因血红蛋白由尿中排出而致缺铁。

当体内铁缺乏时，除可因血红蛋白合成降低而致贫血外，还可引起：①含铁酶的活性下降，影响细胞线粒体的氧化酵解循环；②运动后骨骼肌中的乳酸堆积较正常人多，使肌肉功能及体力下降；③单胺氧化酶的活性降低，使患儿神经及智力发育受到影响；④上皮蛋白质角化变性，胃酸分泌减少。

【临床表现】 缺铁性贫血的临床症状是由贫血、组织缺铁及发生缺铁的基础疾病所组成。

一、贫血的表现 贫血的发生较为缓慢，患者常能较好地适应，早期没有症状或症状很轻。常见的症状为头晕、头痛、面色苍白、乏力、易倦、心悸、活动后气短、眼花及耳鸣等。

二、组织缺铁的表现 儿童、青少年发育迟缓、体力下降、智商低、容易兴奋、注意力不集中、烦躁、易怒或淡漠、异食癖和吞咽困难(Plummer-Vinson 综合征)。

三、体征 除皮肤粘膜苍白外,毛发干燥、指甲扁平、失光泽、易碎裂,部分患者呈勺状(反甲)或脾脏轻度大。

【实验室检查】

一、血象 呈现典型的小细胞低色素性贫血(MCV<80fl,MCHC<32%)。血片中可见红细胞染色浅淡,中心淡染区扩大。网织红细胞大多正常或有轻度增多。白细胞计数正常或轻度减少。血小板计数高低不一。

二、骨髓象 骨髓涂片呈现增生活跃。幼红细胞常数量增多,早幼红细胞和中幼红细胞比例增高,染色质颗粒致密,胞浆少。粒细胞系统和巨核细胞系统常为正常。骨髓涂片作铁染色后,铁粒幼细胞极少或消失,细胞外铁亦缺少。

三、生化检查

(一) 血清铁及转铁蛋白饱和度测定 血清铁降低,<8.95μmol/L (50μg/dl);总铁结合力增高,>64.44μmol/L(360μg/dl),故转铁蛋白饱和度降低(<15%)。

(二) 铁蛋白测定 缺铁时血清铁蛋白降低(<12μg/L)。如遇炎症、肿瘤或肝病时,铁蛋白增高会掩盖了缺铁的表现。应结合临床或骨髓铁染色加以判断。

(三) 红细胞游离原卟啉(FEP)测定 FEP 的增高表示血红素的合成有障碍。缺铁或铁利用障碍(如慢性疾病)时,FEP 都会增高(>4.5μg/gHb),应结合临床及其他生化检查鉴别。

【诊断与鉴别诊断】

一、诊断 应包括缺铁性贫血的诊断及明确缺铁性贫血的病因或原发病。

临床上将缺铁及缺铁性贫血分为:缺铁、缺铁性红细胞生成及缺铁性贫血三个阶段。其诊断标准分别如下:

(一) 缺铁 或称潜在性缺铁期。此时仅有体内贮存铁的消耗,血清铁蛋白<12μg/L 或骨髓铁染色显示铁粒幼细胞<10%或消失,细胞外铁缺如。但此时血红蛋白及血清铁等指标是正常的。

(二) 缺铁性红细胞生成 此时红细胞摄入铁较正常时为少,除血清铁蛋白<12μg/L 外,转铁蛋白饱和度<15%,FEP>4.5μg/gHb,但血红蛋白的含量并不减少,故血红蛋白是正常的。

(三) 缺铁性贫血 此时红细胞内血红蛋白明显减少,呈现小细胞低色素性贫血。除上述各项指标外,Hb<120g/L(女性<110g/L)。

为明确及查明引起缺铁性贫血的原因或原发病,还需进一步根据病史、体检中发现的线索,作某些针对性的检查,如大便隐血试验,尿常规检查,肝、肾功能,胃肠 X 线或胃镜检查,以及相应的生化、免疫学检查等。

二、鉴别诊断 主要与其他小细胞性贫血相鉴别。

(一) 珠蛋白生成障碍性贫血 常有家族史,血片中可见多数靶形红细胞,血红蛋白电泳常有异常。血清铁、转铁蛋白饱和度及骨髓铁染色不降低。

(二) 慢性病性贫血 常伴有肿瘤或感染疾病。转铁蛋白饱和度正常或稍有增加,

血清铁蛋白增多，骨髓中铁粒幼细胞数量减少，含铁血黄素颗粒增加。

（三）铁粒幼细胞贫血　主要是由于先天或后天获得的铁利用障碍而致的贫血，好发于老年人，转铁蛋白饱和度、铁蛋白及骨髓中铁粒幼细胞或环形铁粒幼细胞增多。

【治疗】

一、病因治疗　应尽可能地除去导致缺铁的病因。应注意虽然单纯的铁剂补充可能使血象暂时恢复，但不能使贫血得到彻底的治疗。

二、补充铁剂　铁剂的补充以口服制剂为首选。目前常用的有琥珀酸亚铁和富马酸亚铁等，每天服元素铁150～200mg即可。于餐后服用，以减少药物对胃肠道的刺激。铁剂忌与茶同时服用，否则铁不易被吸收。患者服用铁剂后，自觉症状可以很快地恢复。网织红细胞于服用后逐渐上升，7天左右达高峰。血红蛋白于2周后应该上升，1～2个月后可恢复正常。在血红蛋白完全正常后，仍需继续补充铁剂3～6个月，或待血清铁蛋白＞50μg/L后再停药。

如果患者对口服铁剂不能耐受，可改用胃肠外给药。常用的是右旋糖酐铁或山梨醇铁肌肉注射。用药总剂量的计算方法是：所需补充铁(mg)＝[150－患者Hb(g/L)]×体重(kg)×0.33。首次注射量为50mg，如无不良反应，第2次可增加到100mg，以后每周注射2～3次，直到总量注射完。

【预防】　主要为重视营养知识的教育及妇幼保健工作，如改进婴幼儿的喂养，提倡母乳喂养和及时添加辅食，妊娠期及哺乳期妇女应予铁剂补充。在钩虫流行地区应大规模地进行防治工作，及时治疗各种慢性出血性疾病等。

【预后】　缺铁性贫血的预后取决于原发病是否能治疗彻底。治疗原发病或纠正饮食的偏食习惯及制止出血后，补充铁剂可使血红蛋白较快地恢复正常。

（陆道培）

第四章　巨幼细胞贫血

巨幼细胞贫血是由于叶酸和(或)维生素 B_{12}缺乏或其他原因引起细胞核 DNA 合成障碍所致的贫血。其特点是骨髓呈现典型的"巨幼变"。由于骨髓红细胞、粒细胞和巨核细胞三系细胞及上皮细胞均可受累,严重者可表现为全血细胞减少。维生素 B_{12}缺乏者还可有各种神经系统和精神方面的异常。

在我国,因叶酸缺乏所致的巨幼细胞贫血较为多见,以山西、陕西、河南及山东等地多发。维生素 B_{12}缺乏者较少,恶性贫血极为罕见。而在欧美,维生素 B_{12}缺乏及体内产生内因子抗体所致的恶性贫血较多见。

【叶酸和维生素 B_{12}的代谢】

一、叶酸的代谢　叶酸亦称蝶酰谷氨酸,是由蝶啶、对氨基苯甲酸和谷氨酸组成。属水溶性 B 族维生素,其性质极不稳定,容易被光及热分解破坏。人体必须从食物中获得所需的叶酸。食物中的叶酸为多谷氨酸盐与蝶酰结合的化合物,溶解度较低,需先经小肠分泌的谷氨酰胺羧基肽酶分解为单谷氨酸盐后,才能在空肠近端被吸收。人工合成的叶酸约 80%可被吸收。叶酸在肠道吸收的过程中转变为 N_5-甲基四氢叶酸,通过维生素 B_{12}的作用,去甲基后成为四氢叶酸进入细胞内。单谷氨酸的四氢叶酸通过 ATP 合成酶的作用,再形成多谷氨酸盐,在肝细胞内贮存。人体内叶酸的贮存量约为 5～10mg,每天叶酸的需要量为 200μg。故当食物中缺乏叶酸时,短时间极易导致叶酸缺乏。叶酸及其代谢产物主要是从尿中排泄,胆汁及粪便中可有少量叶酸排出。胆汁中的叶酸浓度为血液中的 2～10 倍,排出后大部分可由空肠再吸收。

二、维生素 B_{12}的代谢　维生素 B_{12}又名氰钴胺,亦属水溶性 B 族维生素。维生素 B_{12}在血液中的主要形式是甲基钴胺,在肝脏及其他组织内主要以腺甙钴胺的形式存在。人体维生素 B_{12}的来源亦靠食物。动物的肝、肾、心、肌肉组织及蛋类、乳制品中维生素 B_{12}含量丰富。食物中的维生素 B_{12}在胃内先与 R-蛋白结合,到十二指肠后,在胰蛋白酶的参与下,与胃壁细胞分泌的内因子(IF)结合成维生素 B_{12}-内因子复合体,在回肠末端进入肠上皮细胞,由转钴蛋白Ⅱ转送到各组织,大部贮存在肝细胞内。成年人体内约有 4～5mg 的维生素 B_{12},每天的需要量仅为 2～5μg。每天由尿中排泄的维生素 B_{12}约为 30ng。大量摄入维生素 B_{12}时,由尿中排出的量增多(约有 70%)。在泪液、唾液及乳汁中亦会有少量维生素 B_{12}排出。少量维生素 B_{12}亦由胆汁排出,其中 2/3 由内因子自肠中再吸收。故除非是绝对的素食者或维生素 B_{12}吸收有障碍者,一般不容易发生维生素 B_{12}缺乏症。

【病因及发病机制】

一、病因　巨幼细胞贫血的病因主要是由于叶酸或(和)维生素 B_{12}缺乏。

（一）叶酸缺乏的病因　①摄入量不足：如食物中缺少新鲜蔬菜，过度烹煮或腌制食物可使叶酸丢失。乙醇可干扰叶酸的代谢，酗酒者常会有叶酸缺乏。小肠（尤其是空肠段）炎症、肿瘤、手术切除后，热带口炎性腹泻均可导致叶酸的吸收不足。②需要量增加：妊娠、哺乳、慢性反复溶血、慢性炎症、感染、甲状腺功能亢进症及白血病、恶性肿瘤等，叶酸的需要量都会增加，如补充不足就会发生叶酸缺乏。③药物：甲氨蝶呤、乙胺嘧啶、苯妥英钠、苯巴比妥及柳氮磺吡啶等均可影响叶酸吸收。

（二）维生素B_{12}缺乏的病因　维生素B_{12}的缺乏多与胃肠道疾病或功能紊乱有关。①摄入减少：绝对素食者和老年人、萎缩性胃炎容易有维生素B_{12}摄入减少。由于维生素B_{12}每天的需要量极少且可由肠肝循环再吸收，维生素B_{12}缺乏的发生常需若干年后才出现。故由于膳食中摄入不足而致贫血者较叶酸为少。②内因子缺乏：主要见于恶性贫血患者和全胃切除术后。恶性贫血患者常有特发性胃粘膜萎缩和内因子抗体存在，对食物中的维生素B_{12}及胆汁中维生素B_{12}的重吸收均有障碍，故易导致维生素B_{12}缺乏。③回肠疾病或细菌、寄生虫感染、外科手术后的盲袢综合征等均可影响维生素B_{12}的吸收。④其他：如先天性转钴蛋白Ⅱ缺乏、长期接触氧化亚氮（N_2O）均可影响维生素B_{12}的血浆转运和细胞内的转变、利用。

二、发病机制　叶酸和维生素B_{12}都是DNA合成过程中的重要辅酶，如果缺乏，会导致DNA合成障碍。在脱氧尿嘧啶核苷（dUMP）转变成脱氧胸腺嘧啶核苷（dTMP）时，需要亚甲基四氢叶酸提供一个亚甲基和两个氢原子。如果叶酸缺乏，会影响上述生化反应的进行，影响DNA的合成。

维生素B_{12}在使高半胱氨酸转变成甲硫氨酸的过程中，促使甲基四氢叶酸去甲基，转变成四氢叶酸、亚甲基四氢叶酸，还可促使甲基四氢叶酸进入细胞内。四氢叶酸是叶酸参与体内各种生化活动的主要形式。亚甲基四氢叶酸是DNA合成过程中的重要辅酶。故维生素B_{12}缺乏直接影响叶酸进入细胞和各种生化反应。

维生素B_{12}的第二个作用是：腺甙钴胺能使甲基丙二酰辅酶A转变成琥珀酰辅酶A。如果维生素B_{12}缺乏，大量的丙二酰辅酶A堆积，影响神经髓鞘形成，出现神经系统症状。

当叶酸或维生素B_{12}缺乏时，细胞核中的DNA合成速度减慢，胞浆内的RNA仍继续成熟，RNA与DNA的比例失调，造成细胞核浆发育不平衡，细胞体积大而核发育较幼稚。这种巨幼变也可发生在粒细胞和巨核细胞。巨幼变的细胞大部分在骨髓内未成熟就被破坏，称为无效性造血。

【临床表现】

一、贫血　起病大多缓慢，特别是维生素B_{12}缺乏者。由于叶酸在体内的贮存量少，当有胃肠道疾病、孕妇或长期胃肠道外营养的患者，也会急性发作。临床上表现为中度至重度贫血。除一般慢性贫血的症状，如乏力、头晕、活动后心悸、气短外，部分患者可出现轻度黄疸。

二、胃肠道症状　常有食欲不振、腹胀、便秘或腹泻。舌质红，舌乳头萎缩而致表面光滑（牛肉舌）。

三、神经系统　维生素B_{12}缺乏患者可出现神经系统症状。主要是由于周围神经、

脊髓后侧束联合变性或脑神经受损，表现为手足对称性麻木、深感觉障碍、共济失调，部分腱反射消失及锥体束征阳性，特别是老年患者可表现出精神异常、无欲、抑郁、嗜睡等，有时神经系统症状可于贫血之前出现。

【实验室检查】

一、血象 属大细胞性贫血，MCV＞100fl。可呈现全血细胞减少。血涂片中红细胞大小不等和大卵圆形红细胞为主。中性粒细胞分叶过多，可有6叶或更多的分叶。网织红细胞数正常或轻度增多。

二、骨髓象 骨髓增生活跃，以红系细胞最为显著。各系细胞均可见到"巨幼变"，细胞体积增大，核发育明显落后于胞浆。巨核细胞减少，亦可见体积增大及分叶过多。骨髓铁染色增多。

三、生化检查 血清胆红素可稍增高，血清叶酸及维生素 B_{12} 水平均可下降，分别低于6.81nmol/L(3ng/ml)及低于74pmol/L(100ng/ml)；红细胞叶酸水平降低，低于227nmol/L(100ng/ml)。血清铁及转铁蛋白饱和度正常或高于正常。

如果怀疑恶性贫血，还应进行内因子抗体测定，如内因子抗体(IF Ⅱ型抗体)为阳性，还应作维生素 B_{12} 吸收试验(Schilling test)来证实。

【诊断及鉴别诊断】 根据病史及临床表现，血象呈现大细胞性贫血，嗜中性粒细胞分叶过多(5叶者占5%以上或有6叶者)就考虑有巨幼细胞贫血的可能，骨髓细胞呈现典型的"巨幼变"就可肯定诊断。

为进一步明确是叶酸缺乏还是维生素 B_{12} 缺乏(表6-4-1)，尚需结合临床及进一步做下列各项检查：

1. 血清叶酸＜6.81nmol/L、红细胞叶酸＜227nmol/L 应考虑为叶酸缺乏。血清维生素 B_{12}＜74pmol/L、红细胞叶酸＜227nmol/L 应考虑为维生素 B_{12} 缺乏。

2. 血清甲基丙二酸水平(正常值为70～270μmol/L)升高仅在维生素 B_{12} 缺乏时。

表6-4-1 叶酸缺乏与维生素 B_{12} 缺乏的鉴别

病史体征	叶酸缺乏	维生素 B_{12} 缺乏
缺乏原因	摄入不足、需要增加而补充不足	胃肠道疾病、内因子抗体
神经系统症状及体征	少见，多为末梢神经炎	多见，为脊髓后侧束联合病变
血清叶酸	↓	正常或↑
血清维生素 B_{12}	正常	↓
红细胞叶酸	↓	↓
血清甲基丙二酸	无	↑
维生素 B_{12} 吸收试验	正常	↓

临床上有些疾病的骨髓中亦会出现巨幼型细胞，如急性红白血病、骨髓增生异常综合征等。这些疾病与巨幼细胞贫血不同的是除巨幼细胞外，还会有过多的原始粒细胞和病态造血的表现，血清叶酸及维生素 B_{12} 水平均不降低。

【治疗】

一、治疗基础疾病，去除病因

二、补充叶酸或维生素 B_{12} 原则上应该是缺什么补什么。

（一）叶酸的补充 口服叶酸 5～10mg，每天 3 次。胃肠道不能吸收者可肌肉注射亚叶酸钙（四氢叶酸钙）5～10mg，每天 1 次，直到血红蛋白恢复正常。如果同时有维生素 B_{12} 缺乏，不宜单用叶酸治疗，否则会加重维生素 B_{12} 缺乏的症状，容易导致神经系统症状的发生或加重。

（二）维生素 B_{12} 的补充 维生素 B_{12} 100μg 肌肉注射，每天 1 次。直到血红蛋白恢复正常。对恶性贫血或全胃切除的患者需终生用维生素 B_{12} 维持治疗（每月注射 1 次）。用维生素 B_{12} 治疗后，患者的神经系统症状不易完全消失，特别是有严重的神经系统症状者。

（三）叶酸及维生素 B_{12} 补充治疗后，应注意钾盐及铁剂的补充。部分老年有心脏疾病者对血红蛋白恢复后血清钾降低不能耐受，特别是进食较差者，应注意及时补充。营养性叶酸或（和）维生素 B_{12} 缺乏的患者往往会同时有缺铁，如果补充治疗后血象开始改变显著，以后改变缓慢或无改变，要考虑有缺铁的可能，应及时予以补充。

【预后】 营养性巨幼细胞性贫血的预后良好。补充治疗及改善营养后，均能恢复。恶性贫血患者无法根治，需终生维持治疗。维生素 B_{12} 缺乏合并神经系统症状者常不能完全恢复正常。

【预防】 加强营养知识教育，纠正偏食及不恰当的烹调习惯，可预防叶酸或维生素 B_{12} 缺乏，特别是对需要量多的生长发育时期的儿童、青少年及孕妇、哺乳期妇女。有慢性溶血疾病、慢性炎症、感染及恶性肿瘤、骨髓增生性疾病者，应予补充叶酸。

（陆道培）

第五章　再生障碍性贫血

再生障碍性贫血(简称再障)是一组由于化学、物理、生物因素及不明原因引起的骨髓造血功能衰竭,以造血干细胞损伤,外周血全血细胞减少为特征的疾病。临床上常表现为较严重的贫血、出血和感染。

再障在我国发病不多,每年0.74/10万人口,其中每年有0.14/10万人口为重型再障。

【病因和发病机制】

约半数以上的患者找不到明确的病因。

(一) 化学因素　包括各类可以引起骨髓抑制的药物(氯霉素、合霉素及抗肿瘤药、磺胺类)和工业用化学物品(苯)。这类化学物质中一部分对骨髓的抑制作用与其剂量有关(如苯及各种抗肿瘤药),只要接受了足够的剂量,任何人都能发生再生障碍性贫血。抗生素、磺胺药及杀虫剂等引起再障与剂量关系不大,而和个人的敏感性有关。后者的后果往往较为严重。

(二) 物理因素　X线、镭、放射性核素等可因阻扰DNA的复制而抑制细胞的有丝分裂,从而使造血干细胞数量减少,干扰骨髓细胞的生成。

(三) 生物因素　包括病毒性肝炎及各种严重感染也能影响骨髓造血。

关于再障的发病机制,目前尚没有较全面的阐明。大量的临床及实验研究表明,再障是一组异质性(heterogeneous)疾病。可能的发病机制包括:

1. 造血干(祖)细胞内在的缺陷　造血干(祖)细胞内在的缺陷包括量和质的改变。再障患者CD_{34}^{+}细胞中的具有自我更新能力的细胞及长期培养起始的细胞(LTCIC)明显减少或缺如,且CD_{34}^{+}细胞减少的程度与病情的严重性呈正相关。再障患者的造血干(祖)细胞在长期骨髓培养体系的正常基质上不能增殖或增殖能力显著降低。

2. 异常免疫反应损伤造血干(祖)细胞　部分再障患者骨髓衰竭的发生与T淋巴细胞及其分泌的某些造血负调控因子所致的造血干(祖)细胞增殖及分化损伤有着密切的关系。

3. 造血微环境支持功能缺陷　骨髓的基质细胞通过直接分泌细胞外基质及释放造血因子支持和调节造血细胞的生长与发育。实验证明,再障患者基质细胞分泌造血因子的能力与正常人不同。也有人证实给再障患者行骨髓移植治疗时,加用骨髓基质细胞及其幼稚细胞可以使患者的骨髓恢复正常。故认为患者的发病可能与造血微环境缺陷有关。

4. 遗传倾向　再障不是遗传性疾病。但临床资料显示具有某些HLA-Ⅱ型抗原的患者对免疫抑制治疗〔如ALG或抗胸腺细胞球蛋白(ATG)、环孢素〕的反应较好,某些

再障患者对氯霉素及某些病毒具有易感性，均说明再障的发病可能与遗传因素有关。

【临床表现】 主要的临床表现为贫血、出血和感染。根据症状发生的急缓、贫血的严重程度可分为重型再障及慢性再障。

一、重型再生障碍性贫血 往往起病急，进展迅速。贫血进行性加重，伴明显的乏力、头晕及心悸等。出血部位广泛，除皮肤、粘膜外，还常有深部出血，如便血、血尿、子宫出血或颅内出血，危及生命。皮肤感染、肺部感染多见，严重者可发生败血症，病情险恶，一般常用的对症治疗不易奏效。

二、慢性再生障碍性贫血 起病及进展较缓慢。贫血往往是首发和主要表现。出血较轻，以皮肤、粘膜为主。除妇女易有子宫出血外，很少有内脏出血。感染以呼吸道多见，合并严重感染者少。

【实验室检查】

一、血象 全血细胞减少。三种细胞减少的程度不一定平行，重型再障的血象降低程度更为严重。网织红细胞计数降低明显。

二、骨髓象 骨髓穿刺物中骨髓颗粒很少，脂肪滴增多。大多数患者多部位穿刺涂片呈现增生不良，粒系及红系细胞减少，淋巴细胞、浆细胞、组织嗜碱细胞相对增多。巨核细胞很难找到或缺如。

【诊断和鉴别诊断】

一、诊断 临床上有严重贫血、伴有出血、感染和发热的患者，血象表现为全血细胞减少，网织红细胞绝对值减少，脾不大，骨髓示增生低下，骨髓小粒非造血细胞增多，能除外其他全血细胞减少的疾病（如阵发性睡眠性血红蛋白尿、骨髓增生异常综合征、恶性组织细胞病等），可诊断为再障。

重型再障的血象诊断标准是：①网织红细胞<0.01，绝对值<15×10^9/L；②中性粒细胞绝对值<0.5×10^9/L；③血小板<20×10^9/L。

二、鉴别诊断

（一）阵发性睡眠性血红蛋白尿（PNH） 酸溶血试验（Ham 试验）、糖水试验及尿含铁血黄素试验（Rous 试验）均为阳性。临床上常有反复发作的血红蛋白尿（酱油色尿）及黄疸、脾大。

（二）骨髓增生异常综合征（MDS） 血象呈现一项或两项减少，不一定是全血细胞减少。骨髓象呈现增生明显活跃，三系细胞有病态造血现象。

（三）恶性组织细胞病 多有高热，出血严重，晚期可有肝大、黄疸。骨髓中有异常的组织细胞。

【治疗】

一、支持及对症治疗

（一）注意个人卫生 特别是皮肤及口腔卫生。血象过低（中性粒细胞<0.5×10^9/L）时，应采取保护隔离。

（二）对症治疗 包括成分输血、止血及控制感染。

二、雄激素 大剂量雄激素可以刺激骨髓造血，对慢性再障疗效较好，其发生疗效时间往往在服药 2～3 个月后，故对重型再障无效。目前常用的是睾丸酮衍生物司坦唑

醇(康力龙)。

三、免疫抑制剂 抗淋巴细胞球蛋白(ALG)或抗胸腺细胞球蛋白(ATG)是目前治疗重型再障的主要药物。可单用,也可与其他免疫抑制剂(环孢素)同时用。除环孢素以外,临床上还常用大剂量甲泼尼龙、大剂量静脉丙种球蛋白治疗重型再障。应根据患者不同情况分别采用或联合应用。环孢素亦可用于慢性再障。

四、造血细胞因子 主要用于重型再障,用于免疫抑制剂同时或以后,有促进血象恢复的作用,是必不可少的支持治疗。包括粒系集落刺激因子(G-CSF)、粒-单系集落刺激因子(GM-CSF)及红细胞生成素(EPO)等。

五、骨髓移植 主要用于重型再障。最好在患者未被输血、没有发生感染前早期应用。患者年龄不应超过40岁,有合适的供髓者。

【预后】 再障的预后依分型、骨髓衰竭的程度、患者的年龄及治疗的早晚而定。重型再障近年来已有多种治疗方法,总的效果还不够满意,约1/3~1/2患者于数月至1年内死亡。死亡原因为脑出血和严重感染。慢性再障治疗后约有80%的患者病情缓解,但仍有不少患者病情迁延不愈,少数患者能完全恢复。

【预防】 再障中有些病例是可以预防的。如在有关化学和放射性物质的工业、农业生产中,加强防护措施,严格操作规程。对某些损害造血系统的药物认识其严重性,慎用或不用。防止有害物质污染环境,防御化学战争及核爆炸等。

(陆道培)

第六章　溶血性贫血

第一节　概　　述

溶血指红细胞非自然衰老而提前遭受破坏的过程。因骨髓有相当于正常造血能力6~8倍的代偿潜力，所以发生溶血而骨髓能够代偿时，可以不出现贫血（称为溶血性疾病）。仅当溶血程度超过造血代偿能力时，才发生溶血性贫血。溶血伴有的黄疸称溶血性黄疸，黄疸的有无除决定于溶血程度外，还和肝处理胆红素的能力有关，因此溶血性贫血不一定都有黄疸。

【临床分类】 溶血性贫血可分为先天性（或遗传性）和后天获得性两大类。临床上多按发病机制分类如下。

一、红细胞内部异常所致的溶血性贫血

（一）遗传性红细胞膜结构与功能缺陷　遗传性球形细胞增多症，遗传性椭圆形细胞增多症，遗传性棘细胞增多症，遗传性口形细胞增多症等。

（二）遗传性红细胞内酶缺乏　葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏，丙酮酸激酶缺乏等。

（三）遗传性血红蛋白病　珠蛋白肽链量的异常—海洋性贫血；珠蛋白肽链质的异常——异常血红蛋白病。

（四）获得性细胞膜锚连膜蛋白（GPI）异常　阵发性睡眠性血红蛋白尿。

二、红细胞外部因素所致的溶血性贫血

（一）物理与机械因素　大面积烧伤、心瓣膜钙化狭窄、心脏人工瓣膜、微血管病性溶血性贫血、行军性血红蛋白尿等。

（二）化学因素　苯肼、蛇毒等。

（三）感染因素　见于疟疾、支原体肺炎及传染性单核细胞增多症等。

（四）免疫因素　新生儿溶血性贫血，血型不符的输血反应，自身免疫性溶血性贫血（温抗体或冷抗体型），药物性免疫性溶血性贫血（奎尼丁、青霉素、甲基多巴等）。

【发病机制】

一、红细胞易于破坏寿命缩短

（一）红细胞膜的异常　红细胞膜主要由双层脂质及蛋白质两大部分组成。膜蛋白质包括收缩蛋白、肌动蛋白、锚连蛋白、载体及各种酶等，形成膜支架；脂类中则以胆固醇和磷脂为主。细胞膜结构的正常，是保持红细胞的可变性和柔韧性的重要条件，而红细胞膜的完整性则又和红细胞酶及能量代谢有密切关系。红细胞膜的异常可有以下4种：

1. 红细胞膜支架异常，使红细胞形态发生改变，如遗传性球形细胞或椭圆形细胞增多症等。此类异形红细胞易在单核-吞噬细胞系统内遭到破坏。

2. 红细胞膜对阳离子的通透性发生改变，如丙酮酸激酶缺乏症有红细胞内 K^+ 漏出和 Na^+ 增加等，从而使红细胞的稳定性发生破坏。

3. 红细胞膜吸附有凝集抗体、不完全抗体或补体，使红细胞易在单核-吞噬细胞系统破坏，如自身免疫性溶血性贫血等。

4. 红细胞膜化学成分的改变，如无 β 脂蛋白血症，因红细胞胆固醇含量增加而磷脂酰胆碱含量较低，从而使红细胞呈棘状。

（二）血红蛋白的异常　由于血红蛋白分子结构的异常（如 HbS 等），使分子间易发生聚集或形成结晶，导致红细胞硬度增加，无法通过直径比它小的微循环而被单核-吞噬细胞所吞噬。不稳定血红蛋白病和磷酸戊糖旁路的酶缺陷等，由于氧化作用破坏血红蛋白，导致海因小体（Heinz bodies）形成。这种含有坚硬珠蛋白变性小体的红细胞，极易被脾索阻滞而清除。

（三）机械性因素　如病理性瓣膜（钙化性主动脉瓣狭窄等）、人工机械瓣膜等对红细胞的机械性损伤。弥散性血管内凝血在微血管内形成纤维蛋白条索，当循环的红细胞被粘附到网状结构的纤维蛋白条索上以后，由于血流不断冲击，引起破裂。如红细胞强行通过纤维蛋白条索间的网孔时，也可受到机械性损伤而溶血，临床称为微血管病性溶血性贫血。

二、异常红细胞破坏的场所

（一）血管内溶血　见于血型不合输血、输注低渗溶液、阵发性睡眠性血红蛋白尿等。此时红细胞在循环血流中遭到破坏，血红蛋白释放而引起症状。血管内溶血起病比较急，常有全身症状，如腰背酸痛、血红蛋白血症和血红蛋白尿。慢性血管内溶血可有含铁血黄素尿。

（二）血管外溶血　即由单核-吞噬细胞系统，主要是脾破坏红细胞，见于遗传性球形细胞增多症和温抗体自身免疫性溶血性贫血等。血管外溶血起病比较缓慢，可引起脾大，血清游离胆红素增高，多无血红蛋白尿。

在巨幼细胞贫血及骨髓增生异常综合征等疾病时，骨髓内的幼红细胞在释入血循环之前已在骨髓内破坏，称为原位溶血，或称为无效性红细胞生成（ineffective erythropoiesis）。其本质也是一种血管外溶血，严重时可伴有黄疸。

三、异常红细胞的清除　血管内溶血时血红蛋白可以从肾排出，形成血红蛋白尿。血管外溶血时红细胞如被单核-吞噬细胞系统所吞噬裂解，释出的血红蛋白可分解为铁、珠蛋白和卟啉。卟啉则分解为游离胆红素，后者在肝细胞中形成结合胆红素从胆汁中排出。胆汁中结合胆红素，经肠道细菌作用，被还原为粪胆原，大部随粪便排出。少量粪胆原又被肠道重吸收后进入血循环，其中大多通过肝重新随胆汁排泄到肠腔中去，形成所谓“粪胆原的肠肝循环”。小部分粪胆原通过肾随尿排出，称之为尿胆原。正常成人每天排出尿胆原量小于 4mg。血管外溶血时，临床出现黄疸，血清游离胆红素增高，大便粪胆原排出增多，尿中尿胆原增多呈强阳性而胆红素阴性。

【临床表现】　急性溶血性贫血与慢性溶血性贫血临床表现不一样。

急性溶血常起病急骤。如见于异型输血时，短期大量溶血可有严重的腰背及四肢酸痛，伴头痛、呕吐、寒战，随后出现高热、面色苍白、血红蛋白尿和黄疸。严重者出现周

围循环衰竭。由于溶血产物引起肾小管阻塞及肾小管细胞坏死，最终导致急性肾衰竭。

慢性溶血起病缓慢，症状轻微，有贫血、黄疸、肝脾大三个特征。慢性溶血患者由于长期的高胆红素血症可并发胆石症和肝功能损害等表现。

【实验室检查】 可以帮助提供溶血的证据，确定溶血部位，提示溶血的原因。下述为一般性溶血实验室检查项目，特殊病因学检查方法将在有关疾病章节中讨论。

一、提示红细胞破坏的实验室检查

（一）血管外溶血时提示红细胞破坏的检查

1. 高胆红素血症　大量溶血时，血清游离胆红素增高为主。结合胆红素常少于总胆红素的15%。由于肝清除胆红素能力极强，黄疸常中度或轻度，即使急性大量溶血，血清总胆红素也不超过85.5μmol/L(5mg/dl)。必须强调，血清总胆红素浓度除取决于血红蛋白分解的程度外，还和肝清除胆红素的能力有关。因此，血清总胆红素的高低和肝功能密切有关。慢性溶血性贫血患者由于长期高胆红素血症，导致肝功能损害。因此，可合并肝细胞性黄疸。

2. 粪胆原排出增多　正常人每日粪便内排出粪胆原量为40～280mg。当血红蛋白大量分解时，每日粪胆原排泄量可增至400～1000mg，甚至可高达1500mg。应注意约10%～20%粪胆原可能来自骨髓中红细胞无效生成和非血红蛋白血红素在肝内转换所致。此外，排出量易受腹泻、便秘、抗生素等药物的影响，所以波动较大。

3. 尿胆原排出增多　正常人24小时从尿中排出的尿胆原为0～5.9μmol/L。急性大量溶血时，尿胆原排出量可明显增加。慢性溶血患者尿胆原量并不增多，仅在肝功能减退不能利用从肠道重吸收的粪胆原时，尿中尿胆原才会增多。

（二）血管内溶血时提示红细胞破坏的检查

1. 血红蛋白血症　正常血浆仅有微量的游离血红蛋白，约1～10mg/L。当大量溶血时，主要是急性血管内溶血，可高达1000mg/L以上。

2. 血清结合珠蛋白降低　血清结合珠蛋白是血液中一组糖蛋白，作用似血红蛋白的转运蛋白，在肝内产生，正常血清中含量为0.5～1.5g/L。血管内溶血后，1分子的结合珠蛋白可结合1分子的游离血红蛋白，这种结合体能很快地从血中被肝实质细胞所清除，其清除速度每小时大约为0.13g/L。急性溶血停止约3～4天后，血浆中结合珠蛋白才复原。

3. 血红蛋白尿　游离血红蛋白和结合珠蛋白相结合的产物，由于分子量大，不能通过肾小球排出，但当血浆中游离血红蛋白超过结合珠蛋白所能结合的量时，多余的血红蛋白即可从肾小球滤出。经肾小球滤出的游离血红蛋白，在近端肾小管中可被重吸收。所以，所谓血红蛋白的"肾阈"，实际上代表结合珠蛋白结合血红蛋白的能力和肾小管重吸收功能的综合。一般血浆中游离血红蛋白量大于1300mg/L时，临床出现血红蛋白尿。个别患者结合珠蛋白的表型与血红蛋白结合很差，结合量甚至低达0.025g/L，因而很容易出现血红蛋白尿。发生血红蛋白尿时进行尿常规检查尿中无红细胞但显示隐血与尿蛋白阳性。

4. 含铁血黄素尿　被肾小管重吸收的游离血红蛋白，在肾曲小管上皮细胞内被分解为卟啉、铁及珠蛋白。超过肾小管上皮细胞所能输送的铁，以铁蛋白或含铁血黄素形

式沉积在上皮细胞内。当细胞脱落随尿排出，即成为含铁血黄素尿。含铁血黄素尿主要见于慢性血管内溶血。急性血管内溶血，必须几天以后含铁血黄素尿测定才能阳性，并可持续一阶段。

二、提示骨髓幼红细胞代偿性增生的实验室检查

（一）网织红细胞增多　溶血性贫血时，因血红蛋白的分解产物刺激造血系统，导致骨髓幼红细胞代偿增生，网织红细胞一般可达0.05～0.2。

（二）周围血液中出现幼红细胞　约1%左右，主要是晚幼红细胞。此外在严重溶血时尚可见豪-胶(Howell-Jolly)小体和幼粒细胞。

（三）骨髓幼红细胞增生　溶血性贫血时，幼红细胞显著增生，以中幼和晚幼细胞最多。形态多正常。骨髓增生情况也可经X线检查显示颅骨和其他扁平骨，严重时甚至长骨有髓腔的扩大和骨皮质变薄。这类变化常见于海洋性贫血、镰形细胞性贫血，有时可见于遗传性球形细胞增多症。

三、提示红细胞寿命缩短的实验室检查

（一）红细胞的形态改变　血片中可见畸形红细胞增多。球形红细胞的直径较正常红细胞小但厚度增加，体积相似而表面面积减少，所以球形细胞不能变形，当通过脾索时，易被阻滞而破坏。引起球形细胞增多的原因有红细胞遗传性缺陷或后天获得的损害，如化学中毒、烧伤、自身免疫等。其他红细胞畸形尚有靶形、镰形、椭圆形、口形、棘形、短锯齿形、碎裂细胞等。

（二）吞噬红细胞现象及自身凝集反应　自身抗体、补体等吸附在红细胞膜上后可引起吞噬细胞吞噬红细胞现象。当血液内发生冷凝集时有红细胞自身凝集现象。红细胞被吞噬和凝集反应均提示有溶血可能。

（三）海因(Heinz)小体　经体外活体染色(甲基紫或煌焦油蓝)后，在光学显微镜下见红细胞内的1～2μm大小颗粒折光小体，即为海因小体，大多分布在红细胞膜上。海因小体是受损红细胞内的一种包涵体，是红细胞内变性血红蛋白的沉淀物，见于不稳定血红蛋白病、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症及芳香族的苯胺或硝基类化合物中毒所致的溶血性贫血。

（四）红细胞渗透性脆性增加　红细胞渗透性脆性表示红细胞面积和体积的比例关系，如红细胞面积/体积比例缩小则脆性增加，比例增大则脆性减低。球形细胞渗透性脆性增加导致对低渗盐水的抵抗力减低。靶形和镰形红细胞则相反，导致对低渗盐水的抵抗力增强。无论抵抗力减低或增强都提示有溶血。

（五）红细胞寿命缩短　红细胞的寿命缩短是溶血的最可靠指标。^{32}P-DFP或^{3}H-DFP(二异丙基氟代磷酸酯)和红细胞膜上乙酰胆碱紧密结合，可用以测定红细胞寿命。

【诊断和鉴别诊断】

一、诊断　贫血患者如有溶血性贫血的临床表现，实验室检查提示有红细胞破坏，骨髓中幼红细胞代偿性增生及红细胞寿命缩短的证据，此时可以肯定溶血性贫血的诊断。

二、鉴别诊断　下列各情况易与溶血性疾病相混淆：①有贫血及网织红细胞增多者，如失血性、缺铁性或巨幼细胞贫血的恢复早期；②兼有贫血及非胆红素尿性黄疸者，

如无效性红细胞生成;③患有非胆红素尿性黄疸而无贫血者,如家族性非溶血性黄疸(Gilbert综合征);④有幼粒-幼红细胞性贫血、成熟红细胞畸形、轻度网织红细胞增多,如骨髓转移瘤等。

确定溶血性贫血的原因,下列几点可供参考:

1. 如有肯定的化学、物理因素的接触史或明确的感染史,一般病因诊断较易肯定。

2. 抗人球蛋白试验阳性者,应考虑免疫性溶血性贫血,并进一步确定原因。

3. 抗人球蛋白试验阴性,血中发现大量球形红细胞,患者很可能为遗传性球形细胞增多症,可进一步检查红细胞渗透性脆性试验及自体溶血试验。

4. 周围血片发现有特殊红细胞畸形者,如椭圆形细胞、大量红细胞碎片、靶形及低色素细胞,可相应考虑遗传性椭圆形细胞增多症、微血管病性溶血性贫血及海洋性贫血,并进行有关的各项检查以肯定之。

5. 患者无红细胞畸形而抗人球蛋白试验阴性,可进行血红蛋白电泳以除外血红蛋白病及高铁血红蛋白还原试验以除外红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症。

6. 有血红蛋白尿者要作酸溶血试验等,排除阵发性睡眠性血红蛋白尿的可能。

【治疗】 治疗溶血性贫血最合理的方法是纠正贫血的原因,如无法纠正病因则针对发病机制进行治疗。

一、去除病因 如药物诱发的溶血性贫血,停用药物后,溶血很快停止,血红蛋白也迅速恢复正常。

二、药物治疗 糖皮质激素及免疫抑制剂可用于自身免疫性溶血性贫血,糖皮质激素还可用于阵发性睡眠性血红蛋白尿。

三、输血 虽可暂时改善患者情况,但可能加重自身免疫性溶血性贫血或诱发阵发性睡眠性血红蛋白尿发作。所以输血指征宜从严掌握。较重的海洋性贫血需要长期依赖输血,但过多输血可造成血色病,必要时应使用去铁胺以减轻身体的铁负荷。

四、脾切除术 对遗传性球形细胞增多症最有价值,贫血可能永久消失。需要较大剂量糖皮质激素维持治疗的自身免疫性溶血性贫血、丙酮酸激酶缺乏所致的贫血及部分海洋性贫血,脾切除后红细胞寿命延长,贫血将有所减轻。

第二节 遗传性球形细胞增多症

遗传性球形细胞增多症(hereditary spherocytosis)是红细胞膜异常引起的溶血性贫血。血中球形细胞明显增多和红细胞渗透性增加是主要特征。患者有不同程度黄疸和脾大,脾切除疗效较好。

【病因和发病机制】 本病大部分通过常染色体显性遗传。患者红细胞膜支架蛋白异常,通透性增加,引起被动性钠盐流入细胞内。凹盘形细胞增厚,表面积减少接近球形,表面积储备减少,使变形性减退。这类球形细胞需要消耗更多的ATP以加速钠的排出才能避免球形细胞破裂。其无氧糖酵解较正常红细胞增加20%～30%才能补偿ATP的消耗。故球形细胞内ATP相对缺乏,其膜上Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATP酶受到抑制。钙沉积在膜上,使膜的柔韧性降低。变形性和柔韧性减退的红细胞大量阻留在脾索内,并

处于氧、糖和 pH 均较低的环境，易于破坏溶解。

【临床表现】 2/3 为成年发病，贫血、黄疸和脾大为主要临床表现，程度轻重不一。感染可加重临床症状。青少年者生长迟缓并伴有巨脾。

本症患者可并发再障危象(aplastic crisis)，常是短小病毒(parvovirus)感染或叶酸缺乏引起。患者表现为发热、腹痛、呕吐、网织红细胞减少，严重时全血细胞减少，一般持续 10～14 天。贫血加重时并不伴黄疸加深。其他较多的并发症(约 50%)是胆囊结石，其次是踝部以上腿部慢性溃疡，常迁延不愈。此外尚有先天性畸形，如塔形头、鞍状鼻及多指(趾)等。

【实验室检查】 正常细胞性贫血及外周血片中胞体小、染色深、中心淡染区消失的球形细胞增多(10%以上)是本症的实验室特征。网织红细胞增高，常达 0.05～0.2。骨髓呈幼红细胞增生象，渗透性脆性试验增高，0.5%时已开始溶血。

【诊断】 根据脾大、黄疸、贫血、球形细胞增多大于 10%，网织红细胞增高，骨髓幼红细胞增生，与红细胞渗透性脆性增高等临床特征，同时伴有家族史者，诊断容易确立。红细胞于 37℃温育 24 小时后再作渗透性脆性试验有助于轻型病例的发现。应与自身免疫性溶血性贫血所致的继发性球形细胞增多相鉴别，后者抗人球蛋白试验阳性。

【治疗】 脾切除对本病有显著疗效。术后数天黄疸及贫血即可改善，但球形细胞依然存在。所以诊断一旦肯定，年龄在 6 岁以上，若无手术禁忌证，即可考虑切脾治疗。溶血或贫血严重时，可加用叶酸，以防叶酸缺乏而加重贫血或诱发再障危象。贫血严重需输血。

第三节　葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症

红细胞内磷酸戊糖旁路的多种酶均可有遗传性缺陷，临床上最多见最重要的是葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase，简称 G6PD)缺乏。G6PD 缺乏症指因 G6PD 缺乏所致的溶血性贫血。临床上可分为无诱因的溶血性贫血，蚕豆病、药物诱发和感染诱发的溶血性贫血以及新生儿黄疸五种类型。

遗传性红细胞 G6PD 缺乏症患者遍及世界各大洲，估计在 2 亿人以上。各民族间发生率有很大差异，最高者为土耳其东南部的犹太人(58.2%)。国内以广西壮族自治区某些地区(15.7%)、海南岛黎族(13.7%)、云南省傣族为最多，淮河流域以北比较少见。

【发病机制】 本症是一种伴性不完全显性遗传，突变基因位于 X 染色体上。患者男性多于女性。杂合子女性 G6PD 活性偏低但无溶血。纯合子女性可以发病，但很少见。

G6PD 活性降低的机制各不相同，可由于结构变异合成量减少、G6PD 与其底物(G6P)或辅酶(NADP)亲和力降低等原因引起。G6PD 酶活性减低后还原型谷胱甘肽缺乏，过氧化氢不能被还原为水而将血红蛋白 β 链半胱氨酸中的 SH 氧化成二硫键，导致血红蛋白变性，形成海因小体，附着在红细胞膜上，致使膜变僵硬而影响其可塑性，最终在脾内破坏。所以 G6PD 缺乏时红细胞不能形成足够的还原物质，一旦遇氧化剂等

作用，红细胞即被破坏而溶血。

【实验室检查】

一、高铁血红蛋白还原试验 由于G6PD缺乏，红细胞不能生成足够的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)，试管中加入美蓝(作用如氢离子传递物，在还原型高铁血红蛋白还原酶及NADPH的作用下可使高铁血红蛋白还原为正铁血红蛋白)时，高铁血红蛋白还原少于正常值(75%以上)。本法简便，适用于过筛试验或群体普查。缺点是有假阳性。

二、荧光斑点试验 NADPH在长波紫外线照射能显示荧光。G6PD缺乏的红细胞内NADPH少，所以荧光出现延迟。G6PD正常者10分钟内出现荧光。可依此推测G6PD活性，试验操作方便，采血少，特异性也高。

三、硝基四氮唑蓝纸片法 红色滤纸片被G6PD正常红细胞还原成紫蓝色，严重G6PD缺乏者滤纸仍为红色。

四、红细胞海因小体计数 在所采血中先加入乙酰苯肼，37℃温育后再作甲基紫活体染色。G6PD缺乏的红细胞内可见海因小体。计数大于5%有诊断意义。

五、G6PD活性测定 最为可靠，是主要诊断依据。但在溶血高峰期及恢复期，酶活性可以正常或接近正常。Zinkham法的正常值为(12.1±2.09)IU/g Hb(37℃)。

【诊断】 如有G6PD缺乏及因此而引起的溶血性贫血的实验室证据即可诊断G6PD缺乏所致的溶血性贫血。然后根据诱因、发病情况进一步作分类诊断。

【临床类型和防治】

一、无诱因的溶血性贫血 某些G6PD严重缺乏型患者可在无任何诱因下发生慢性溶血性贫血，是属于先天性非球形细胞性溶血性贫血的一种。G6PD活性可低到0。大多有以下一些特征：①温育后红细胞渗透性脆性仍正常；②温育后自体溶血试验阳性，加入葡萄糖及ATP后，溶血可部分被纠正；③无血红蛋白病，抗人球蛋白试验阴性；④铁粒幼细胞较多见，尤在切脾后；⑤切脾效果不理想。

患者自幼儿时期即可有轻至中度贫血，溶血可因感染、服药而加重。脾常大，血中球形细胞不增多。输血及使用糖皮质激素可改善病情。切脾要慎重。

二、蚕豆病(favism) 是由于进食蚕豆后所引起的溶血性贫血。在广东、广西、湖南、江西等地已列入农村常见血液病。本病系蚕豆中何种物质引起，尚无定论。同一地区G6PD缺乏者仅部分人发病。患者并非每年食蚕豆都发病，且发病程度与食蚕豆的量并不一定成比例。成年人发病低于小儿。

患者绝大多数为儿童，3岁以上占病例的70%左右。男性显著多于女性。乳儿可通过吮奶而发病，均发生于每年的3～5月间蚕豆成熟季节。起病多急骤，均在食新鲜蚕豆后几小时(最短2小时)至几天(一般1～2天，最长15天)突然发作，其严重程度与食蚕豆量无关。患者贫血严重，黄疸显著，伴有血红蛋白尿。重症患者尚有酸中毒及氮质潴留。患者G6PD活性仅为正常值10%以下，出现海因小体系本类溶血特征，食蚕豆后半月内出现急性溶血，并有G6PD缺乏的实验证据即可诊断蚕豆病。

患者应禁食生熟蚕豆。治疗以反复输血及用糖皮质激素为主。严重病例应积极纠正酸中毒。从发病到溶血停止、尿隐血转阴约7天，至血象恢复约14天。溶血自限为

本病特点。

三、药物诱发的溶血性贫血 也称为伯氨喹啉型药物溶血性贫血。可引起溶血药物有氨基喹啉类(如伯氨喹等)、砜类(氨苯砜等)、磺胺类(如磺胺异噁唑、柳氮磺吡啶等)、硝基呋喃类(如呋喃妥因、呋喃唑酮等)、镇痛药(如阿司匹林、乙酰苯胺等)及维生素K、丙磺舒、对氨基水杨酸、奎尼丁、氯霉素等。除G6PD缺乏外,溶血与药物或其代谢产物的氧化作用有关。真正机制尚未完全阐明。G6PD缺乏红细胞不能维持足够量还原型谷胱甘肽,所以氧化剂药物得以在红细胞内形成过氧化氢、氧化谷胱甘肽,使血红蛋白发生氧化及变性,在细胞内沉淀成海因小体。G6PD活力约为正常值10%~60%。

溶血程度与酶缺陷程度及药物剂量有关。急性溶血可伴血红蛋白尿等血管内溶血征象。服药后2~3天有发热、腰痛和腹痛,检查有黄疸,持续约7天左右。溶血有自限性,20天后即使继续用药,溶血也有缓解趋势,这是由于溶血后骨髓代偿增生,大量新生红细胞具有较强G6PD活力之故。如果药物剂量不断增加,可发生第二次溶血。反复和持续用药可发生慢性溶血性贫血。服用可疑药物2天内出现急性溶血并有G6PD缺乏的证据即可诊断为药物诱发的溶血性贫血。

停服有关药物是治疗关键。糖皮质激素或反复输血可能有效。

四、感染等诱发的溶血性贫血 肺炎、肝炎、伤寒及流感等感染、糖尿病酮症酸中毒或肾功能不全可诱发或加重溶血。

应迅速控制感染或纠正酸中毒。

五、新生儿黄疸 G6PD缺乏的新生儿可发生溶血性贫血伴黄疸,症状可因注射维生素K或接触樟脑丸而加重。症状大多出现于婴儿出生24小时后,需与新生儿同种免疫性溶血鉴别。如处理不当可发生核黄疸,后果严重。治疗除换血疗法外,目前多用光照疗法或苯巴比妥注射。

第四节 血红蛋白病

血红蛋白病(hemoglobinopathy)是一组珠蛋白生成障碍性贫血,包括珠蛋白肽链分子结构异常(异常血红蛋白病)或珠蛋白肽链量的不正常(海洋性贫血 thalassemia)所引起的一组遗传性疾病。

异常血红蛋白病

血红蛋白是一种结合蛋白,由血红素和珠蛋白合成。每一个珠蛋白分子有二对肽链,一对是α链,由141个氨基酸残基构成;另一对是非α链(β、γ及δ链),各有146个氨基酸残基。各种多肽链按固有氨基酸顺序排列。每一条肽链和一个血红素连接,构成一个血红蛋白单体。人类血红蛋白是由两对(4条)血红蛋白单体聚合而成。

大多数异常血红蛋白病系一种珠蛋白链中一个氨基酸发生替代所致。少数可发生氨基酸缺失、链延伸、链融合或2~3个氨基酸替代。异常血红蛋白迄今已发现500多种,但多数异常血红蛋白不伴生理功能改变。我国异常血红蛋白病的发生率约为

0.29%。我国各地和海外华侨中发现异常血红蛋白已有70余种，分布于几十个民族中，但仅1/5异常血红蛋白有生理功能改变，并产生症状。

一、镰状细胞贫血 是β珠蛋白链第6位谷氨酸被缬氨酸替代所致的血红蛋白S病。本病主要见于非洲及美洲黑人。我国曾有报道，但其亲代系非洲黑人。红细胞内HbS浓度较高时(纯合子状态)，对氧亲和力显著降低，加速氧的释放。患者虽能耐受严重缺氧，但在脱氧情况下HbS分子间相互作用，成为溶解度很低的螺旋形多聚体，使红细胞扭曲成镰形细胞(镰变)。这类细胞很僵硬，变形性差，在微循环内易被淤滞而破坏，发生溶血性贫血。患者出生后3～4个月即有黄疸、贫血及肝脾大，发育较差。由镰状细胞阻塞微循环而引起的脏器功能障碍可表现为腹痛、气急、肾区痛和血尿。患者常因再障危象、贫血加重，并发感染而死亡。体外重亚硫酸钠镰变试验可见大量镰状红细胞，有助诊断。HbS杂合子者，由于红细胞内HbS浓度较低，除在缺氧情况下一般不发生镰变，也不发生贫血。临床无症状或偶有血尿、脾梗死等表现。本病无特殊治疗，宜预防感染和防止缺氧。溶血发作时可予供氧、补液和输血等支持疗法。

二、不稳定血红蛋白 由于α或β珠蛋白肽链与血红素紧密结合的氨基酸发生替代或缺失，损害肽链结构并影响其与血红素的结合力。不稳定血红蛋白易受氧化作用而丢失血红素，珠蛋白链在细胞内发生沉淀，形成海因小体，附着于细胞膜，使红细胞僵硬而易遭脾破坏。目前发现的不稳定血红蛋白病约有120余种，但总发病率较低。本症患者贫血轻重不一，也可无贫血及其他临床症状。实验室检查血红蛋白电泳的检出率不高，仅少数病例可与HbA分开而被检出。海因小体生成试验阳性，异丙醇试验及热变性试验阳性，是必要的诊断条件。本症应与G6PD缺乏及其他血红蛋白病鉴别。对患者应强调防治感染和避免服用磺胺类及其他氧化药物。脾切除可使红细胞生命延长，溶血减轻，但对重型患者可能无效。

三、血红蛋白M HbM共发现5种，其中四种的α或β肽链中的近端或远端组氨酸由酪氨酸替代，酪氨酸的酚侧链与血红素铁相结合，铁被氧化为三价铁。本病发病率很低，迄今约有200多例报道，仅发现杂合子型。患者可有发绀，但高铁血红蛋白一般不超过30%。溶血多不明显，红细胞内也不形成海因小体。有异常血红蛋白吸收光谱，高铁血红蛋白增高。本症必须与获得性高铁蛋白血症及由NADH(还原型辅酶Ⅰ)-高铁血红蛋白还原酶缺乏引起的先天性高铁血红蛋白症相区别。患者不需治疗。

四、氧亲和力异常的血红蛋白 当珠蛋白异常影响血红蛋白分子四级结构时，异常血红蛋白氧亲和力可比HbA增高4～6倍，氧解离曲线左移。重者可引起组织缺氧和代偿性红细胞增多症，白细胞和血小板均不增多，家族中有同样疾病患者。上述各点可与真性红细胞增多症相区别。

五、其他 尚有HbE、HbC、HbD-Punjab、Hb Constant Spring等。这些异常血红蛋白的纯合子状态均可发生轻度溶血性贫血和脾大，但杂合子状态不发生贫血。HbE多见于东南亚，为我国各族人民中最常见的异常血红蛋白病，遍布南北16个省、区，以广东及云南省多见。HbE纯合子伴有轻度溶血性贫血，呈小细胞低色素性，靶形细胞可达25%～75%。感染时贫血加重。血红蛋白电泳，HbE高达90%。HbE对氧化剂不稳定，异丙醇试验多呈阳性，热变性试验也轻度阳性，部分患者海因小体生成率略增

高。

海洋性贫血

海洋性贫血(亦称地中海贫血)是由于血红蛋白的珠蛋白链有一种或几种的合成受到部分或完全抑制所引起的一组遗传性溶血性贫血。

正常人出生后有三种血红蛋白:①血红蛋白 A(HbA),为成人主要血红蛋白,占总量的95%以上,由一对α链和一对β链组成($\alpha_2\beta_2$);②血红蛋白 A_2(HbA_2),由一对α链和一对δ链组成(α_2和δ_2),自出生6~12个月起,占血红蛋白的2%~3%;③胎儿血红蛋白(HbF),由一对α链和一对γ链组成(α_2和γ_2),出生6个月后含量仅占总量的1%左右。血红蛋白不同肽链是由不同的遗传基因控制的。α链基因位于16号染色体,β、δ、γ链基因位于11号染色体,呈连锁关系。

α珠蛋白基因缺失或缺陷,导致α珠蛋白链合成减少或缺乏,称为α海洋性贫血。α海洋性贫血主要分布在东南亚,特别是泰国以及意大利、希腊等地中海地区,我国仅限于西南及华南一带。

β珠蛋白基因缺陷导致β珠蛋白链合成减少或缺乏,称为β海洋性贫血。β海洋性贫血遍布世界各地,最多见于地中海区域,土耳其、中东各国和东南亚。在我国β海洋性贫血最多见于西南和华南一带,在苗、瑶、黎、壮等少数民族中尤为多见,其次为长江以南各地,北方很少见。

【遗传和发病机制】 β海洋性贫血是常染色体显性遗传。如果父母双方均为β海洋性贫血杂合子,子女的1/4从双亲均遗传到β海洋性贫血基因,表现为纯合子(重型),2/4从父母一方遗传到β海洋性贫血基因,表现为杂合子(轻型),另1/4正常。β链合成减少或缺乏的直接原因是β链的信使 RNA(mRNA)缺乏或没有活性,α链相对增多,未结合的α链自聚成不稳定的α聚合体,在幼红细胞内沉淀,形成包涵体,引起膜的损害而致溶血。β链合成受抑制,γ链代偿合成,致 HbF($\alpha_2\gamma_2$)增多,HbF 的氧亲和力高,将加重组织缺氧。

α海洋性贫血是由于基因组中 DNA 发生不同程度缺失和缺陷,累及α_1或α_2基因,于是发生不同程度和类型的α海洋性贫血。如果4个α基因仅缺失1个,仅表现为静止型α海洋性贫血;如缺失2个则为标准型α海洋性贫血,具有轻度临床表现;如缺失3个则为 HbH 病;如4个全部缺失则形成极严重的血红蛋白 Bart 胎儿水肿综合征。此时α链绝对缺乏,γ链可自相聚合成 Hb Bart(γ_4)。婴儿出生后γ链的合成转为β链,未结合β链聚合成 HbH(β_4),HbH 的溶解度高,对幼红细胞损伤较轻。Hb Bart 的氧亲和力高,胎儿常窒息死亡,引起流产。

【临床表现和实验室检查】

一、β海洋性贫血

(一) 轻型　临床可无症状,或仅轻度贫血,偶有轻度脾大。血片中可见少量靶形细胞,红细胞呈小细胞低色素性。本病特征表现为 HbA_2升高大于3.5%(4%~8%)。HbF 正常或轻度增加(小于5%)。父或母为β海洋性贫血杂合子。

(二) 中间型　贫血中度,血红蛋白维持在60~70g/L以上。少数有轻度骨骼改

变，性发育延迟。

除上述红细胞形态改变外，HbF 可达 10%。

（三）重型(Cooley 贫血） 患儿产时正常，出生后半年逐渐苍白。重度贫血，有黄疸及肝脾大。生长发育迟缓，骨质疏松，甚至发生病理性骨折。颅骨增厚。额部隆起，鼻梁凹陷，眼距增宽，呈特殊面容。X 线检查见颅骨板障增厚，皮质变薄，骨小梁条纹清晰，似短发直立状。血红蛋白低于 60g/L，呈小细胞低色素性。血中靶形细胞占10%～35%，网织红细胞 0.02～0.15。骨髓涂片红系细胞极度增生，髓外铁及细胞内铁增多。血红蛋白分析显示 HbF 占 30%～90%。HbA 多低于 40%或甚至 0%。红细胞渗透性脆性明显减低。根据父母双方都有 β 海洋性贫血，结合典型临床表现，诊断不难确立。

二、α 海洋性贫血

（一）标准型 α 海洋性贫血 新生儿期 Hb Bart 可达 5%～15%，几个月后消失。一般患者无贫血或任何症状，可有轻度红细胞形态变化。红细胞渗透性脆性轻度减低。经煌焦蓝温育后，少数红细胞内有 H 包涵体。血红蛋白电泳无异常发现。

（二）血红蛋白 H 病 多数贫血较轻或有中度贫血。感染或服用氧化剂药物后，贫血加重并出现黄疸。红细胞低色素性明显，靶形细胞可见，多少不一。红细胞渗透性脆性降低。网织红细胞在 0.05 左右。煌焦油蓝温育后可见大量 H 包涵体。HbH 在 pH8.6 或 8.8 电泳时，向阳极方向移动，泳速快于 HbA；pH6.5 电泳时，仍向阳极方向移动。

（三）血红蛋白 Bart 胎儿水肿综合征 α 海洋性贫血中最严重类型。Hb Bart 氧亲和力高，致使组织严重缺氧。胎儿多在妊娠 30～40 周在宫内死亡或产后数小时死亡。胎儿明显苍白，全身水肿伴腹水，肝脾显著大；血红蛋白多在 60g/L 左右，外周血靶细胞、幼红细胞及网织细胞明显增多。血红蛋白电泳分析 Hb Bart 占 80%～100%，可有少量 HbH。HbA、A_2及 F 均缺如。父母双方均为 α 海洋性贫血。

【治疗和预防】 无贫血或仅有轻度贫血的轻型 β 海洋性贫血一般不需治疗。本病尚无根治方法。对诱发溶血的因素如感染等应积极防治。近年主张高输血疗法，经常保持血红蛋白在 100g/L。为了减少白细胞或血小板组织配型不合而引起的输血反应，可使用洗涤后的浓集红细胞或冰冻保存的红细胞。脾切除适用于重型 β 海洋性贫血伴脾功能亢进及明显压迫症状者。反复输血，铁负荷过重，患者可能死于心肌含铁血黄素沉着症。近年推荐铁螯合剂治疗，促进铁的排泄。如去铁胺(deferoxamine)12～13mg/(kg·d)肌注，每月 4～6 次，因副作用少，可长期应用。已有应用异基因骨髓移植治疗 β 海洋性贫血获得成功的报道。

α 海洋性贫血的防治方法可参照 β 海洋性贫血。但 HbH 病因骨髓内溶血较轻，脾切除效果较重型 β 海洋性贫血为佳。

第五节 自身免疫性溶血性贫血

自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia，AIHA)系免疫功能调节紊乱，产生自身抗体，吸附于红细胞表面而引起的一种溶血性贫血。抗人球蛋白试验大多

阳性。

根据抗体作用于红细胞时所需温度不同可分为温抗体型和冷抗体型两种。

一、温抗体型 AIHA 温抗体一般在 37℃时最活跃，主要是 IgG，少数为 IgM，为不完全抗体。按其病因可分为原因不明（特发性）及继发性二种。55%温抗体型 AIHA 可继发于：①造血系统肿瘤如慢性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、骨髓瘤等；②结缔组织病如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等；③感染性疾病，特别是儿童病毒感染；④免疫缺陷性疾病如低丙种球蛋白血症及免疫缺陷综合征；⑤胃肠系统疾病如溃疡性结肠炎等；⑥良性肿瘤如卵巢皮样囊肿。

二、冷抗体型 AIHA 冷抗体在 20℃时最活跃，主要是 IgM。凝集素性 IgM 较多见于冷凝集素综合征，可直接在血循环发生红细胞凝集反应，所以是完全抗体。另有一种特殊冷抗体（17S，IgG），称为 D-L 抗体，见于阵发性冷性血红蛋白尿。冷凝集素综合征可继发于支原体肺炎及传染性单核细胞增多症；阵发性冷性血红蛋白尿可继发于病毒或梅毒感染。

本病发生机制尚未阐明，有多种学说。近年多强调免疫功能遭受破坏（如淋巴组织感染或恶性病变）而失去免疫识别功能，导致了自身抗体的产生，部分患者不能排除先天性免疫缺陷的可能。

温抗体型自身免疫性溶血性贫血

本病发生无性别差异，成人多见。原发性仅占 45%，多数病例均继发于各种疾病。

患者红细胞通常认为是正常的，但其表面常吸附有不完全抗体——IgG 和（或）C_3。被致敏的红细胞并不在血管内溶血，而在单核-吞噬细胞系统内为吞噬细胞所破坏。如部分膜被破坏，由于膜的丧失，终至成为球形细胞，在脾索内被阻留而吞噬。如果膜上同时存在 IgG 和 C_3，可加速致敏红细胞被脾破坏。吞噬细胞对致敏细胞的破坏决定于“附着”及“摄入”两种作用。C_3受体与“附着”有关，而“摄入”则依赖于 IgG-Fc 受体。两种受体有相互协同作用。如果单独 C_3 附着，溶血并不严重。吸附 C_3 的红细胞多在肝内被阻留破坏，是由于肝内血流丰富，具有更多的吞噬细胞。

【临床表现】 本病临床表现多样化，轻重不一。一般起病缓慢，数月后才发现有贫血，表现为全身虚弱及头昏；以发热和溶血为起始症状者相对较少。急性型多发生于小儿，特别伴有病毒感染者，偶也见于成人患者，起病急骤，有寒战、高热、腰背痛、呕吐、腹泻。溶血性贫血严重时可有休克及神经系统表现如头痛、烦躁以至昏迷。

皮肤粘膜苍白，黄疸见于 1/3 患者。半数以上有脾大，一般为轻中度，质较硬，无压痛。原发性病例中 1/3 有中度肝大，肝质地硬但无压痛，明显大者极少见。部分患者有淋巴结肿大。温抗体型 AIHA 患者中约 26%患者既无肝脾大，也无淋巴结肿大。

【实验室检查】 贫血程度不一，有时很严重，血红蛋白甚至可少于 50g/L。在极严重患者，偶见体外红细胞自凝现象，凝块细小但肉眼可见。典型血象为正常细胞性贫血，周围血片可见球形细胞。1/3 患者血片中可见数量不等幼红细胞及少量铁粒幼细胞。血片中偶见红细胞被吞噬现象。网织红细胞多增高，个别可高达 0.5。急性溶血阶段白细胞增多。血小板数多数正常。约 10%～20%患者在病程中表现血小板减少，

称为 Evans 综合征。溶血和血小板减少两者发病可先后不一，对糖皮质激素及切脾效果也不一致。

骨髓呈增生性反应，以幼红细胞增生为主。在病程中约 15% 患者幼红细胞呈巨幼变。

直接抗人球蛋白试验(Coombs test)是测定吸附在红细胞膜上不完全抗体和(或)补体的较敏感方法，为诊断 AIHA 的重要指标。在生理盐水介质内经抗体或补体致敏的红细胞并无凝集现象，因为不完全抗体是单价的。如果用正常人血清免疫家兔，取得抗人球蛋白血清，即可在体外使致敏红细胞产生凝集现象。抗人球蛋白抗体是完全、多价抗体，与不完全抗体 Fc 段相结合起搭桥作用，最后导致致敏红细胞相互凝集。如果分别以人的 IgG 或 C_3 免疫家兔则可获得各自较为特异的抗血清，可用以鉴定使红细胞致敏的抗体类型是 IgG 还是 C_3。间接抗人球蛋白试验测定血清中游离的 IgG 或 C_3。

其他有免疫球蛋白增多，抗核抗体阳性，循环免疫复合物增多及 C_3 低于正常。

【诊断】 获得性溶血性贫血患者如直接 Coombs 试验阳性，IgG 或 C_3 型；近 4 个月内无输血或可疑药物(如奎尼丁、青霉素、甲基多巴等)服用史；冷凝集素效价在正常范围内，可以考虑为温抗体型 AIHA。Coombs 试验阴性，但临床表现较符合，糖皮质激素或切脾有效，如除外其它溶血性贫血(特别是遗传性球形细胞增多症)，也可诊断为 Coombs 试验阴性的自身免疫性溶血性贫血。继发性 AIHA 必须依靠原发病的临床表现和有关实验室检查加以鉴别。

【治疗】

一、病因治疗 积极寻找病因，治疗原发病最为重要。

二、糖皮质激素 为治疗温抗体型 AIHA 的主要药物。开始剂量要用足，泼尼松 1～1.5mg/(kg·d)分次口服。约 1 周后红细胞迅即上升。如治疗 3 周无效，更换其他疗法。红细胞数恢复正常后维持治疗剂量 1 个月。每周减少日服量 10～15mg；待每日量达 30mg，每周或每 2 周再减少日服量 5mg；至每日量仅 15mg 后，每 2 周减少日服量 2.5mg。小量泼尼松(5～10mg)持续至少 3～6 个月。82% 患者可获早期全部或部分缓解，但仅有 13%～16% 患者在撤除泼尼松后能获长期缓解。如至少需泼尼松 15mg/d 才能维持血象缓解者应考虑改换其他疗法。

糖皮质激素作用机制可能有：①作用于淋巴细胞及浆细胞，抑制抗体产生；②改变抗体对红细胞膜上抗原的亲和力；③减少巨噬细胞上的 IgG 及 C_3 受体，或抑制这些受体与红细胞相结合。

三、脾切除 脾是产生抗体的器官，又是致敏红细胞的主要破坏场所。切脾后即使红细胞仍被致敏，但抗体对红细胞生命期的影响却减小。根据 316 例切脾患者随访统计，术后有效率为 60%。预测手术效果仍缺乏有效方法。间接抗人球蛋白试验阴性，或抗体为 IgG 型者，切脾疗效可能较好。术后复发病例再用糖皮质激素治疗，仍可有效。

四、免疫抑制剂 指征如下：①糖皮质激素和脾切除都不缓解者；②脾切除有禁忌；③泼尼松量需 10mg/d 以上才能维持缓解者。硫唑嘌呤、环磷酰胺、甲氨蝶呤及丙卡巴肼(甲基苄肼)等均为常用免疫抑制剂。每日剂量硫唑嘌呤为 1.5～2mg/kg。免疫

抑制可与糖皮质激素同用，待血象缓解后，可先将糖皮质激素减量停用。免疫抑制剂如硫唑嘌呤可用25mg隔日一次或每周2次维持。总疗程约需半年左右。在减量过程中如疾病复发，可恢复至原来剂量；停用免疫抑制剂后患者又复发，可重新用糖皮质激素。任何一种免疫抑制剂试用4周如疗效不佳，可稍加大剂量，或改用其他制剂。疗程中必须密切观察药物的不良反应。

五、其他疗法 大剂量丙种球蛋白静脉注射、环孢素或血浆置换术都可取得一定疗效，但作用不持久，有待进一步观察。

第六节 阵发性睡眠性血红蛋白尿

阵发性睡眠性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria，PNH)是红细胞的获得性缺陷引起的对激活补体异常敏感的一种慢性血管内溶血。临床表现以与睡眠有关的、间歇发作的血红蛋白尿为特征，可伴有全血细胞减少或反复血栓形成。

【病因和发病机制】 近年有人提出PNH是由于骨髓损伤，致使造血干细胞基因突变，在红细胞膜上缺乏抑制补体激活及膜反应性溶解的蛋白质。PNH细胞对补体敏感性增高相关的膜蛋白都是通过糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol，GPI)锚连细胞膜上，共有十余种，统称为GPI锚连膜蛋白。该类膜蛋白缺陷与PNH发病有关，其中以CD_{55}及CD_{59}最重要，CD_{55}又称为衰变加速因子(DAF)，在补体激活的C_3、C_5转化酶水平起抑制作用，CD_{59}可以阻止液相的补体C_9转变成膜攻击复合物。用CD_{59}抗体抑制其作用可使正常红细胞对补体的敏感性类似PNH细胞。PNH患者的GPI锚连膜蛋白部分或全部丧失可发生在红细胞、粒细胞、单核细胞及淋巴细胞上，提示PNH可能是一种造血干细胞水平的基因突变所致的疾病。患者体内红细胞分二群：一群正常，一群是对补体敏感的PNH细胞。PNH细胞数量决定了临床表现及血红蛋白尿的发作的频度。

【临床表现】 发病隐匿，病程迁延，病情轻重不一。发病高峰年龄在20～40岁之间，个别发生于儿童或老年，男性显著多于女性。

一、血红蛋白尿 多数患者在病程不同时期可发生肉眼血红蛋白尿，而以血红蛋白尿为首发症状者占1/4，尿液外观为酱油或红葡萄酒样，伴乏力、胸骨后及腰腹疼痛、发热等，腹痛为痉挛性，持续1～2天。轻型血红蛋白尿仅表现为尿隐血试验阳性，可无任何不适。血红蛋白尿一般在早晨较重，下午较轻，常与睡眠有关。睡眠时呼吸中枢敏感性降低，酸性代谢物积聚。血pH下降诱发溶血，因为补体作用最适宜的pH是6.8～7.0。此外，感染、月经、输血、手术、情绪波动、饮酒、疲劳或服用铁剂、维生素C、阿司匹林、氯化铵、苯巴比妥或磺胺药等也都可诱发血红蛋白尿。

二、贫血、感染与出血 几乎所有患者都有不同程度贫血。感染较常见，如支气管、肺、泌尿生殖道等感染，与中性粒细胞减少及功能缺陷有关。可因血小板减少而出现出血倾向。

三、血栓形成 患者易有血栓形成，可涉及肝静脉、肠系膜静脉、脑和肢体末梢血管。血栓形成与溶血后红细胞释放促凝物质及补体同时作用于血小板膜，促进血小板

聚集有关。肝静脉血栓形成所致的 Budd-Chiari 综合征较常见，出现肝大、黄疸、腹水等。有时超声显像可发现肝静脉血栓而无临床表现(亚临床型)。

【实验室检查】

一、血象 多数贫血是严重的，常低于 60g/L。如血红蛋白尿频繁发作，尿铁丢失过多，可呈小细胞低色素性贫血。合并血管内血栓形成时，血片中可见红细胞碎片。粒细胞通常减少，血小板中度减少，约半数有全血细胞减少。

二、骨髓象 半数以上患者骨髓象三系细胞增生活跃，尤以幼红细胞为甚。在不同患者或同一患者不同时期内，增生程度可有差异。再障危象时呈增生低下或再生障碍。

三、血管内溶血的实验室检查 可阳性(参见本章第一节)。

四、尿液 血红蛋白尿发作期，尿隐血试验阳性，多数患者尿含铁血黄素(Rous 试验)呈持续阳性。发作期有轻度蛋白尿。

五、特异性血清学试验

(一) 酸溶血试验(Ham 试验) 特异性高，是诊断的重要依据，但有假阴性和假阳性。方法是把患者红细胞同含有 5% 盐酸的 ABO 同型正常人血清混合，酸化至 pH6.4，置 37℃ 温箱中孵育 1～2 小时。PNH 患者红细胞溶血明显而正常人红细胞则无溶血。

(二) 蔗糖溶血试验 根据在低离子强度溶液中补体活性增强的机制，取患者血与 10% 蔗糖水溶液以 1:9 比例混合，置 37℃ 孵育 30 分钟后离心，PNH 患者红细胞即被溶解破坏，而正常红细胞不发生溶解。本试验较酸溶血试验敏感但特异性较差，可用作初步筛选。

(三) 热溶血试验 患者红细胞在自身血清中(含补体)于 37℃ 孵育下 6～24 小时，由于葡萄糖分解，使血清酸化，导致溶血。本法可作为简单的筛选方法，但特异性不强。

(四) 蛇毒因子溶血试验 蛇毒因子能通过补体交替途径，使补体敏感的红细胞发生溶血。本试验特异性强，敏感性优于酸溶血试验。

【诊断】 如临床表现符合 PNH，酸溶血、蔗糖溶血、蛇毒因子溶血或含铁血黄素试验中有任何两项阳性；或以上试验仅一项阳性，但有肯定的溶血实验依据，即可诊断。本病尚须与自身免疫性溶血性贫血，尤其是阵发性冷性血红蛋白尿或冷凝集素综合征相区别。有小细胞低色素性贫血时应与缺铁性贫血及血红蛋白病相区别。全血细胞减少时必须除外再生障碍性贫血的可能性。

【治疗】 尚缺乏特效治疗方法，主要是对症及支持疗法，尽量避免感染等诱发因素。

一、输血 输血能提高血红蛋白，维持组织需氧，抑制红细胞生成，间接减少补体敏感的红细胞。但输入血浆中含有促进溶血的补体成分，故输血常可加重溶血，所以必须严格掌握适应证。目前主张采用去除血浆并经盐水洗涤 3 次的红细胞输注。

二、控制溶血发作

1. 右旋糖酐在体内外均有抑制 PNH 红细胞溶血作用，输入 500～1000ml 6% 右旋

糖酐 70(中分子右旋糖酐)足以阻止血红蛋白尿的发作,适用于伴有感染、外伤、输血反应和腹痛危象者。

2. 急性溶血可经服用或静脉滴注 5%碳酸氢钠而减轻。

3. 糖皮质激素仅对少数患者有效,可使溶血减轻。一般需泼尼松 20~30mg/d;病情缓解后减量并维持用药 2~3 个月。

三、促使红细胞生成

(一) 雄激素　刺激红细胞生成,减少输血次数。丙酸睾酮、司坦唑醇等蛋白同化激素均可应用,但不能改变红细胞基本缺陷。

(二) 铁剂　长期血红蛋白尿导致缺铁。但铁剂可促使活性氧产生,PNH 细胞对氧化损伤很敏感,易诱发血红蛋白尿。肯定缺铁者应用小剂量铁治疗(常规量的 1/3~1/10)。如有溶血应停用。

四、血管栓塞防治　口服华法林有防止血栓作用,但有出血危险,应谨慎。

五、骨髓移植　由于 PNH 是干细胞疾病,尤其是在骨髓功能衰竭时,可考虑异基因骨髓移植。文献报告少数病例移植异基因骨髓后,观察 5 年以上,无复发。

【预后】　本病是慢性病,若能防止严重并发症,可存活多年。中数存活期约 10 年,也有存活 20 年或更长。预后取决于:①对补体敏感的细胞数量;②骨髓增生不良程度;③血栓形成的程度和频度。死亡原因有脑血管意外、肾衰竭,也可因转变成急性白血病或再生障碍性贫血而死亡。少数患者可转化为骨髓纤维化或疾病随着时间而减轻,达到不同程度缓解。

(谢　毅)

第七章　白细胞减少和粒细胞缺乏症

外周血白细胞数持续低于正常值(成人 4×10^9/L)时称为白细胞减少(leukopenia)。当中性粒细胞绝对数低于 2×10^9/L 时称为粒细胞减少症(granulocytopenia);低于 0.5×10^9/L时称为粒细胞缺乏症(agranulocytosis)。中性粒细胞数减少的程度常与感染的危险性有明显相关:中性粒细胞在 1.0×10^9/L～2.0×10^9/L 时,容易感染;低于 0.5×10^9/L 时具有很大的感染危险性。

【病因和发病机制】

一、粒细胞生成障碍　电离辐射如放疗、化学毒物如苯等及药物如抗肿瘤药等可直接损伤造血干细胞或干扰粒细胞增殖周期。其损伤作用与剂量有关。由于粒细胞更新较快,故粒细胞减少常先于红细胞和血小板减少而出现。某些药物仅使易感患者的粒细胞减少,与剂量大小无关,如吩噻嗪类药物、氯霉素、磺胺类、保泰松、抗甲状腺药、降血糖药及抗癫痫药(表 6-7-1)。

表 6-7-1　可引起白细胞减少的常用药物

类　别	药　　物
抗肿瘤药	氮芥、白消安、环磷酰胺、巯嘌呤(6-巯基嘌呤)、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、塞替派、柔红霉素、阿霉素、美法仑(L-苯丙氨酸氮芥)等
解热镇痛药	保泰松、安乃近、吲哚美辛、吡罗昔康(炎痛喜康)、布洛芬等
镇静药	地西泮、甲丙氨酯(眠尔通)等
抗甲状腺药	甲(丙)硫氧嘧啶、甲巯咪唑(他巴唑)、卡比马唑(甲亢平)等
抗癫痫药	苯妥英钠、三甲双酮、巴比妥类、卡马西平(酰胺咪嗪)
磺胺类药	磺胺噻唑、磺胺嘧啶、磺胺异噁唑等
抗生素	氯霉素、头孢菌素类、氨苄西林等
抗结核药	异烟肼、对氨基水杨酸、氨硫脲、利福平、乙胺丁醇等
抗疟药	伯氨喹、乙胺嘧啶、氯喹等
抗组胺药	苯海拉明、氯苯那敏(扑尔敏)、西咪替丁、法莫替丁等
降血糖药	甲苯磺丁脲(D_{860})、氯磺丙脲
心血管病药	普鲁卡因胺、普奈洛尔、甲基多巴、利血平、奎尼丁、安搏律定(茚丙胺)
利尿药	依他尼酸(利尿酸)、乙酰唑胺(醋唑磺胺)、氢氯噻嗪等
吩噻嗪类药	氯丙嗪、氟奋乃静等
其他	铋、锑、金、有机砷、山道年、青霉胺、左旋咪唑、别嘌醇

维生素 B_{12}或叶酸缺乏所致的巨幼细胞贫血,骨髓粒细胞成熟及释放障碍,出现

无效性造血。甲氨蝶呤、苯妥英钠也可引起类似改变。

骨髓增生异常综合征(MDS)、恶性肿瘤骨髓转移、白血病等累及造血系统的疾病使正常造血受抑制。病毒性肝炎等感染也可引起粒细胞减少。此外,周期性粒细胞减少症、慢性增生低下性粒细胞减少症、家族性良性粒细胞减少症均属于粒细胞生成减少的类型。

二、粒细胞破坏或消耗过多,超过骨髓代偿能力 粒细胞生存时间缩短。外周血偶见幼粒细胞。本型包括以下两类:

(一)与免疫有关的疾病 ①药物所致的免疫性粒细胞减少。例如布洛芬等药物进入体内成为半抗原,与粒细胞蛋白结合后形成全抗原,在体内产生抗体。当再次用药时,大量粒细胞被凝集破坏。粒细胞减少程度与药物剂量无关。②自身免疫性粒细胞减少。如系统性红斑狼疮、Felty综合征可能存在抗白细胞的自身抗体,还可能有细胞介导的免疫机制参入(如NK细胞等)。③新生儿同种免疫性粒细胞减少症是因胎儿的白细胞进入母亲血液中,刺激母体产生抗婴儿白细胞抗体而引起。

(二)其他疾病 恶性组织细胞病时大量白细胞被吞噬;脾功能亢进时大量粒细胞被脾滞留;某些病毒、细菌感染及严重的败血症可使粒细胞减少。血液透析时可致暂时性粒细胞减少。

三、粒细胞分布紊乱 大量粒细胞转移至边缘池,而循环池的粒细胞减少,称为转移性或假性粒细胞减少。见于异体蛋白反应及内毒素血症。

四、释放障碍 粒细胞不能从骨髓向血内释放。此类型十分罕见,见于惰性白细胞综合征(lazy leukocyte syndrome)等。

【临床表现】

一、粒细胞缺乏症 大多由药物或化学毒物通过免疫反应引起。起病多急骤,可突然畏寒、高热、周身不适。2~3天后临床上缓解,仅有极度疲乏感,易被忽视。6~7天后粒细胞已极度低下,出现严重感染,再度骤然发热。咽部疼痛、红肿、溃疡和坏死,颌下及颈部淋巴结肿大,可出现急性咽峡炎。此外,口腔、鼻腔、食管、肠道、肛门、阴道等处粘膜可出现坏死性溃疡。严重的肺部感染、败血症、脓毒血症等往往导致患者死亡。

二、白细胞减少症 起病较缓慢,少数患者可无症状,检查血象时才被发现。多数患者可有头晕、乏力疲困、食欲减退及低热等表现。有的患者可反复感染,如口腔炎、上呼吸道感染、支气管炎、肺炎、中耳炎或皮肤感染等;但有的患者却无反复感染的表现。许多粒细胞减少症难于查出病因,有的有家族史,如家族性良性慢性粒细胞减少症。周期性粒细胞减少症表现为每隔3周左右发生一次粒细胞减少,每次约3~5天,发作时有粒细胞减少症的症状。

【实验室检查】

一、白细胞减少症 外周血白细胞计数$<4.0\times10^9$/L。粒细胞减少时,外周血中性粒细胞绝对值$<2.0\times10^9$/L,淋巴细胞相对增多,粒细胞核左移或核分叶过多,胞浆内常有中毒颗粒及空泡等变性。红细胞及血小板大致正常。骨髓象可以呈幼粒细胞不少而成熟粒细胞减少的"成熟障碍"表现,或者呈代偿性增生改变。

二、粒细胞缺乏症 外周血中性粒细胞，绝对值低于0.5×10^9/L，甚至消失。粒细胞胞浆中有中毒颗粒、空泡，核可固缩。淋巴细胞相对增多。有时单核细胞稍增多。红细胞及血小板一般正常。骨髓中各阶段的粒细胞几乎消失。骨髓恢复阶段，早幼粒细胞增加，呈现类白血病象，随后幼粒细胞增生，接近正常骨髓象。

【诊断和鉴别诊断】 由于白细胞生理性变异较大，必须反复定期查血象方能确定有无白细胞减少症。详细询问病史，特别是服药史、化学品或放射线接触史、感染史等。阳性体征的发现（如肿瘤，感染和肝脾大等）有助于寻找病因。骨髓检查可观察粒细胞增生程度，也可除外其他血液病。白细胞凝集素测定及肾上腺素试验，特异性不强，对诊断和鉴别诊断意义不大。

急性粒细胞缺乏症常有肯定病因，结合临床表现、血象和骨髓象改变一般不难确诊，但应与白细胞不增多的白血病、急性再生障碍性贫血鉴别。后二者常伴有贫血及血小板减少，骨髓检查最具有鉴别价值。

【治疗】 若病因已明确，如药物引起者立即停药，感染引起者积极控制感染。继发于其他疾病者，积极治疗原发病。

一、粒细胞缺乏症 有条件应安置患者于"无菌室"中，采取严密消毒隔离措施。室内用具、食品等均需灭菌。加强皮肤、口腔、肛门、阴道护理，以防交叉感染。发生感染时应进行胸部X线检查，反复做咽拭子，血、尿、大便等培养及药物敏感试验，以便明确感染的性质和部位。即使病因未明亦应以足量的广谱抗菌药物作经验性治疗。待病原体及药物敏感明确后再调整抗菌药物。对病因未明的感染常用氨基糖苷类（如庆大霉素、阿米卡星等）加β-内酰胺类药物（如哌拉西林等）或氧氟沙星；如果疑有革兰阳性球菌感染，则氨基糖苷类改为万古霉素。使用3天后如无效应改用第三代头孢菌素（如头孢他啶、头孢哌酮等），或其它强有力的广谱抗菌药物。抗菌药物无效者应考虑真菌感染的可能性，可用氟康唑或两性霉素B等。如有病毒感染，可用阿昔洛韦或干扰素α（IFN-α）等。

重组人粒系集落刺激因子[G-CSF 2～5μg/(kg·d)，皮下注射]或粒-单系集落刺激因子[GM-CSF 3～10μg/(kg·d)，皮下注射]用于粒细胞缺乏者，疗效良好。浓缩白细胞输注疗效不肯定，且有明显的副作用，已很少应用。严重者可予大剂量静脉注射丙种球蛋白和输新鲜全血等支持治疗。

二、白细胞减少症 原因不明的白细胞减少症，有反复感染者应及时控制感染，并注意预防感染。定期随诊，解除思想顾虑，不必过多依赖药物。多数患者呈良性过程。

碳酸锂有刺激骨髓粒细胞生成作用。剂量为0.6～0.9g/d，分3次口服，显效后改为0.4g/d，分2次口服，维持2～4周为一疗程。其副作用有轻度胃灼热感、恶心、乏力，停药后会消失。肾病者慎用。此外，维生素B_4、鲨肝醇、利血生等也可应用。

【预防】 在服用可能引起粒细胞减少的药物及密切接触放射线、苯或其他有害物质时应定期进行血液检查，以便及时诊断和治疗。

【预后】 急性粒细胞缺乏症死亡率高达75%～90%。抗菌药物广泛应用以后，死

亡率已降至25%以下。年老、全身衰竭、黄疸或合并严重感染者死亡率高。虽积极治疗10天仍无明显好转者预后较差。骨髓中尚保留少量幼稚细胞比完全缺乏者恢复较快。外周血单核细胞持续存在并有增多趋势，提示疾病的好转。

（曹　萍）

第八章　骨髓增生异常综合征

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome,MDS)是一种造血干细胞克隆性疾病。骨髓出现病态性造血,外周血血细胞减少,患者主要表现为贫血,常伴有感染或(和)出血,部分患者最后发展成为急性白血病。男女均可发病,男性多于女性。过去对该综合征的名称有白血病前期、冒烟性白血病、难治性贫血、铁失利用性贫血等,现已很少使用。

【病因和发病机制】 原因不明的 MDS 多发生在 50 岁以上。年轻人多系继发性 MDS,常与烷化剂、放射性核素及含苯有机溶剂等密切接触有关。此外,淋巴瘤或浆细胞瘤等可伴发 MDS。

MDS 病变累及多能干细胞,由此形成的异常克隆细胞,不能分化成熟,在骨髓形成病态造血导致血细胞无效生成。MDS 的骨髓微环境发生改变,如基质纤维化、网硬蛋白增多、水肿、血管周围纤维化、炎症反应以及所谓的未成熟前体细胞骨髓位置异常(abnormal localization of immature precursor,ALIP)等。原癌基因突变(如 N-ras 突变)和染色体异常(如 $5q^-$)等均可能为 MDS 发病机制的一部分。

【分型和临床表现】 MDS 分为 5 个类型,即难治性贫血(RA)、环形铁粒幼细胞性难治性贫血(RAS)、难治性贫血伴原始细胞增多(RAEB)、难治性贫血伴原始细胞增多-转变型(RAEB-T)及慢性粒-单核细胞白血病(CMML)。MDS 分型特点及病态造血见表 6-8-1,2。

表 6-8-1　骨髓增生异常综合征的分型特点

分　型	RA	RAS	RAEB	RAEB-T	CMML
血液原始细胞(%)	<1	<1	<5	≥5	<5
骨髓原始细胞(%)	<5	<5	5~20	20~30	5~20
其他特点		环形铁粒幼细胞占全骨髓有核细胞 15%以上		幼粒细胞可有 Auer 小体	血象中单核细胞增多(>1×10^9/L)

注:若 RAEB 幼粒细胞出现 Auer 小体,则应归入 RAEB-T。

RA 及 RAS 以贫血为主,呈慢性过程。病情可长期变化不大(中数生存期分别为 70 及 65 个月),RAS 有环形铁粒幼细胞增多。

RAEB 及 RAEB-T 则常有全血细胞减少,明显贫血、出血或(和)感染,可伴有肝脾大。病情呈进行性发展(中数生存期分别为 10、5 个月)。多在短期内转变成急性白血病(分别占 40%及 60%)。有的患者虽未发展成白血病,但可因感染、出血而死亡。

表 6-8-2 骨髓增生异常综合征的病态造血表现

	红　系	粒-单系	巨核系
骨髓	幼红细胞核分叶或多核或核碎裂或核形状异常、巨幼变、点彩、多嗜性。可有环形铁粒幼细胞增多(RAS)	原幼细胞比率增多，成熟粒细胞浆嗜碱性，核分叶过多或过少。另外，中幼粒细胞有分叶功能不全(Pelger-Huët异常)，核浆发育不平衡	淋巴样小巨核细胞、单圆核小巨核细胞、大单核巨核细胞、多圆核巨核细胞
血液	有幼红、巨大红细胞或其它形态异常	幼稚粒细胞或有与骨髓相同的改变	巨大血小板

CMML以贫血为主，可伴感染或出血，常有脾大。血中单核细胞常$>1\times10^9$/L，骨髓有病态造血，Ph染色体阴性，bcr/abl基因阴性可与慢性粒细胞白血病相区别。中数生存期为20个月。30%转变为急性白血病。

【实验室检查】

一、血象和骨髓象 患者血象常为全血细胞减少，亦可为一个系列或两个系列血细胞减少。骨髓多增生活跃或明显活跃，少数病例可增生减低。血象和骨髓象有病态造血表现。

二、细胞遗传学异常 近40%的患者有染色体异常；常见者有-5、$5q^-$、-7、$7q^-$、三体8、20q+等。

三、病理学改变 在骨小梁旁区或小梁间区出现3～5个或更多原粒、早幼粒细胞的集簇(ALIP)。而正常骨髓粒细胞贴近骨小梁内膜表面，不成集簇。此外可出现处于同一阶段的幼红细胞岛或原红细胞增多的造血灶，骨髓网硬蛋白纤维增多等改变。

四、粒-单系祖细胞(CFU-GM)半固体培养 常表现为CFU-GM集落减少，而集簇增多。集簇/集落比值增大，预示向白血病转化。

【诊断】 临床上患者主要表现贫血，常伴有出血或(和)感染。外周血有一系、二系或全血细胞减少，骨髓常有两个或三个细胞系列病态造血。病理活检可见ALIP和骨髓网硬蛋白纤维增多等改变。MDS常有染色体畸变。细胞培养有CFU-GM集落少而集簇多等特点。但应除外再生障碍性贫血等全血细胞减少性疾病和其他病态造血的疾病，如急性红白血病、原发性骨髓纤维化症以及巨幼细胞贫血等。CMML与慢性粒细胞白血病亦需鉴别。

【治疗】 近年来对MDS治疗包括下列几个方面：

一、一般治疗 严重贫血者可输红细胞或全血，严重血小板减少并有出血者可输血小板。有感染者应用广谱抗生素积极控制感染。RAS者可用大剂量维生素B_6(200mg/d)，少数患者有效，表现网织红细胞增多，减少了输血的需要，但不能纠正形态学上的异常。雄激素、糖皮质激素及环孢素对少数患者有效。

二、化疗 RAEB、RAEB-T均需化疗。对于年老、体质差者常采用小剂量阿糖胞苷方案：Ara-c 20mg/m^2，24小时持续静脉滴注，7～21天为一疗程，或10～30mg/m^2，皮下注射，每12小时一次，14～21天为一疗程，间歇1～2周后重复使用。其有效率为20%～50%，中数生存期仅10个月。即使小剂量阿糖胞苷，仍有细胞毒作用，可出现骨

髓抑制，应加以注意。此外尚有用小剂量高三尖杉酯碱和阿克拉霉素等方案者。对于＜50岁、体质较好的患者，可参照治疗急性白血病的标准联合化疗方案用药。

三、诱导分化剂 维A酸(ATRA)20～40mg/d和1,25$(OH)_2$ $D_3$0.25～0.5μg/d均可使少数患者粒细胞及血小板稍有回升，输血量减少。

四、细胞因子 可试用干扰素α(IFN-α)，EPO，G-CSF及GM-CSF。然而部分患者用G-CSF或GM-CSF后，原始细胞增加，以后者尤甚，应慎用。

五、骨髓移植 据一组93例异基因骨髓移植治疗结果表明，4年无病生存率为41%，4年内复发率为28%。

（雷 萍）

第九章　白　血　病

第一节　概　　述

白血病(leukemia)是一类造血干细胞的克隆性恶性疾病。其克隆中的白血病细胞失去进一步分化成熟的能力而停滞在细胞发育的不同阶段。在骨髓和其他造血组织中白血病细胞大量增生积聚,并浸润其他器官和组织,而正常造血受抑制。

根据白血病细胞的成熟程度和自然病程,白血病可分为急性和慢性两大类。急性白血病的细胞分化停滞在较早阶段,多为原始细胞及早期幼稚细胞,病情发展迅速,自然病程仅数个月。慢性白血病的细胞分化停滞在较晚阶段,多为较成熟幼稚细胞和成熟细胞,病情发展慢,自然病程为数年。其次根据主要受累的细胞系列可将急性白血病分为急性淋巴细胞白血病(简称急淋白血病,ALL)和急性非淋巴细胞白血病(简称急非淋白血病,ANLL)。慢性白血病分为慢性粒细胞白血病(简称慢粒白血病),慢性淋巴细胞白血病(简称慢淋白血病)及少见的多毛细胞白血病、幼淋巴细胞白血病等。

【发病情况】 我国白血病发病率为2.76/10万。恶性肿瘤死亡率中,白血病居第6位(男性)和第8位(女性),在儿童及35岁以下成人中则居第1位。

我国急性白血病比慢性白血病多见(约5.5:1),其中急非淋白血病最多(1.62/10万),其次为急淋白血病(0.69/10万)、慢粒白血病(0.36/10万),慢淋白血病少见(0.05/10万)。男性发病率略高于女性(1.81:1)。成人急性白血病中以急性粒细胞白血病(简称急粒白血病,AML)最多见。儿童中以急淋白血病较多见。慢粒白血病随年龄增长而发病率逐渐升高。慢淋白血病发病在50岁以后,才明显增多。

我国白血病发病率与亚洲国家相近,低于欧美国家。我国慢淋白血病少见,而欧美国家则较常见(占白血病的25%)。

【病因和发病机制】 人类白血病的病因尚不完全清楚。

一、病毒 成人T细胞白血病(ATL)是由人类T淋巴细胞病毒-I(human T lymphocytotrophic virus-Ⅰ,HTLV-Ⅰ)所引起。日本西南部、加勒比海地区及中部非洲为ATL的高发区。已从ATL的恶性T细胞中分离出了HTLV-Ⅰ病毒——一种C型逆转录RNA病毒,发现患者白血病细胞染色体DNA中含有HTLV-I前病毒,将正常脐血淋巴细胞与受感染细胞中提出的HTLV-Ⅰ培养后,淋巴细胞发育成为具有ATL细胞特有的细胞形态。此外ATL患者的血清均可检出HTLV-Ⅰ抗体。从而证实了HTLV-Ⅰ是ATL的病因。在ATL高发区内40岁以上健康人群中HTLV-Ⅰ抗体阳性率达6%～37%,而非流行区人群中抗体阳性率仅0%～0.015%。HTLV-Ⅰ可以通过哺乳、性生活及输血而传播。

1984～1990年我国发现ATL患者11例,多在沿海地区。

二、电离辐射 日本广岛及长崎受原子弹袭击后，幸存者中白血病发病率比未受照射的人群高30倍和17倍，照射剂量(100～900cGy)与白血病发病率密切相关。多为急淋、急粒或慢粒白血病。此外，过去对强直性脊椎炎用放射治疗，真性红细胞增多症用^{32}P治疗，这些患者中白血病发病率也较对照组高。研究表明全身或大面积照射，可使骨髓抑制和机体免疫力缺陷，染色体发生断裂和重组，染色体双股DNA有可逆性断裂。

三、化学因素 苯的致白血病作用已经肯定。如早年制鞋工人(接触含苯胶水)的发病率高于正常人群的3～20倍。抗肿瘤药中的烷化剂可引起继发性白血病，特别在淋巴瘤或免疫系统缺陷的肿瘤中多见。乙双吗啉致白血病作用近年报道甚多，该药是亚乙胺的衍生物，具有极强的致染色体畸变的作用。氯霉素、保泰松亦可能有致白血病作用。化学物质所致的白血病，多为急非淋白血病。在出现白血病之前，往往先有一个白血病前期阶段，常表现为全血细胞减少。

四、遗传因素 家族性白血病约占白血病的7‰。单卵孪生子，如果一个人发生白血病，另一人的发病率达1/5，比双卵孪生子者高12倍。Down综合征(唐氏综合征)有21号染色体3体改变，其白血病发病率达50/10万，比正常人群高20倍。此外，先天性再生障碍性贫血(Fanconi贫血)、Bloom综合征及先天性丙种球蛋白缺乏症等白血病发病率均较高，前二者尚伴有染色体异常。染色体断裂和易位可使原癌基因的位置发生移动和被激活，最明显的例子是慢粒白血病ph染色体即t(9;22)(q34;q11)，9号染色体上的原癌基因abl易位至22号染色体的断裂集中区(bcr)，形成bcr/abl融合基因，此基因产生一种新的mRNA，由此再产生一种具有酪氨酸激酶活性的蛋白P_{210}。现认为P_{210}对白血病发病有重要作用。此外，癌基因的点突变、活化和抑癌基因失活、丢失也是重要的发病机制。

五、其他血液病 某些血液病最终可能发展为急性白血病，如慢粒白血病、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓纤维化、骨髓增生异常综合征、阵发性睡眠性血红蛋白尿、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等。

第二节 急性白血病

急性白血病(acute leukemia)是造血干细胞的克隆性恶性疾病，发病时骨髓中异常的原始细胞(白血病细胞)大量增殖并浸润各种器官、组织，正常造血受抑制。主要表现为肝脾和淋巴结肿大、贫血、出血及继发感染等。

【分类】 急性白血病可分为急性淋巴细胞白血病及急性非淋巴细胞白血病两大类。这两类还可分成多种亚型。

急性非淋巴细胞白血病共分8型如下：

M_0(急性髓细胞白血病微分化型) 原始细胞在光镜下类似L_2型细胞，核仁明显，胞浆透明，嗜碱性，无嗜天青颗粒及Auer小体，髓过氧化酶(MPO)及苏丹黑B阳性细胞<3%；在电镜下，MPO(+)；CD_{33}或CD_{13}等髓系标志可呈(+)，淋巴系抗原通常为(-)，但有时CD_7^+、TdT^+；部分急非淋白血病可表现CD_7^+、TdT^+。

M_1(急性粒细胞白血病未分化型)　未分化原粒细胞(Ⅰ型+Ⅱ型)占骨髓非幼红细胞的90%以上,至少3%细胞为过氧化物酶染色(+)。原粒细胞浆中无颗粒为Ⅰ型,出现少数颗粒为Ⅱ型。

M_2(急性粒细胞白血病部分分化型)　原粒细胞占骨髓非幼红细胞的30%~89%,单核细胞<20%,其他粒细胞>10%。

M_3(急性早幼粒细胞白血病)　骨髓中以多颗粒的早幼粒细胞为主,此类细胞在非红系细胞中≥30%。

M_4(急性粒-单核细胞白血病)　骨髓中原始细胞占非红系细胞的30%以上,各阶段粒细胞占30%~<80%,各阶段单核细胞>20%。

M_4Eo　除M_4型各特点外,嗜酸性粒细胞在非红系细胞中≥5%。

M_5(急性单核细胞白血病)　骨髓非红系细胞中原单核、幼单核及单核细胞≥80%。如果原单核细胞≥80%为M_{5a},<80%为M_{5b}。

M_6(急性红白血病)　骨髓中幼红细胞≥50%,非红系细胞中原始细胞(Ⅰ型+Ⅱ型)≥30%。

M_7(急性巨核细胞白血病)　骨髓中原始巨核细胞≥30%。

我国将M_2型又分为M_{2a}和M_{2b}两型。M_{2a}型即M_2型,M_{2b}系我国提出的一个亚型,其特点为骨髓中原始及早幼粒细胞明显增多,但以异常的嗜中性中幼粒细胞为主,其核常有核仁,有明显的核浆发育不平衡,此类细胞>30%。

急性淋巴细胞白血病,共分3型如下:

L_1:原始和幼淋巴细胞以小细胞(直径≤12μm)为主。

L_2:原始和幼淋巴细胞以大细胞(直径>12μm)为主。

L_3:原始和幼淋巴细胞以大细胞为主,大小较一致,细胞内有明显空泡,胞浆嗜碱性,染色深。

因光镜下形态学观察和细胞化学方法对细胞识别能力有限,少数病例难以准确分型。随着单克隆抗体的应用,可使90%的急淋和急非淋白血病得到正确分型诊断。此外,应用高分辨分带技术,发现80%患者有染色体组型异常,且与分型有关。因而有条件的实验室采用了形态学(morphology)、免疫学(immunology)、细胞遗传学(cytogenetics)结合的分型,即MIC分型。

【临床表现】　起病急缓不一。急者可以是突然高热,类似"感冒",也可以是严重的出血倾向。缓慢者常为脸色苍白、皮肤紫癜,月经过多或拔牙后出血难止而就医才发现。主要表现如下:

一、贫血　贫血往往是首起表现,呈进行性发展。半数患者就诊时已有重度贫血。

二、发热　半数的患者以发热为早期表现。可低热,亦可高达39℃~40℃以上,伴有畏寒、出汗等。虽然白血病本身可以发热,但较高发热往往提示有继发感染。感染可发生在各个部位,口腔炎、牙龈炎、咽峡炎最常见,可发生溃疡或坏死;肺部感染、肛周炎、肛旁脓肿亦常见,严重时可致败血症。最常见的致病菌为革兰阴性杆菌,如肺炎克雷白杆菌、绿脓杆菌、产气杆菌等;其他有金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、粪链球菌等。

长期应用抗生素者，可出现真菌感染，如念珠菌、曲霉菌、隐球菌等。因伴免疫功能缺陷，可有病毒感染，如带状疱疹等。偶见卡氏肺孢子虫病。

三、出血 急性白血病以出血为早期表现者近40%。出血可发生在全身各部，以皮肤瘀点、瘀斑、鼻出血、牙龈出血、月经过多为多见。眼底出血可致视力障碍。急性早幼粒白血病易并发弥散性血管内凝血(DIC)而出现全身广泛性出血。颅内出血时有头痛、呕吐、瞳孔不对称，甚至昏迷而死亡。有资料表明急性白血病死于出血者占62.24%，其中87%为颅内出血。

四、器官和组织浸润的表现

(一) 淋巴结和肝脾大 淋巴结肿大以急淋白血病较多见。纵隔淋巴结肿大常见于T细胞急淋白血病。白血病患者可有轻至中度肝脾大，除非慢粒白血病急性变，巨脾很罕见。

(二) 骨骼和关节 患者常有胸骨下端局部压痛，提示髓腔内白血病细胞过度增生。患者可出现关节、骨骼疼痛，尤以儿童多见。发生骨髓坏死时，可以引起骨骼剧痛。

(三) 眼部 粒细胞白血病形成的粒细胞肉瘤(granulocytic sarcoma)或称绿色瘤(chloroma)常累及骨膜，以眼眶部位最常见，可引起眼球突出、复视或失明。

(四) 口腔和皮肤 急单和急性粒-单细胞白血病时，白血病细胞浸润可使牙龈增生、肿胀；可出现蓝灰色斑丘疹或皮肤粒细胞肉瘤，局部皮肤隆起、变硬，呈紫蓝色皮肤结节。

(五) 中枢神经系统白血病(CNS-L) 由于化疗药物难以通过血脑屏障，隐藏在中枢神经系统的白血病细胞不能有效被杀灭，因而引起CNS-L。CNS-L可发生在疾病各个时期，但常发生在缓解期。以急淋白血病最常见，儿童患者尤甚。临床上轻者表现头痛、头晕，重者有呕吐、颈项强直，甚至抽搐、昏迷。

(六) 睾丸 睾丸受浸润，出现无痛性肿大，多为一侧性，另一侧虽不肿大，但活检时往往也有白血病细胞浸润。睾丸白血病多见于急淋白血病化疗缓解后的男性幼儿或青年，是仅次于CNS-L的白血病髓外复发的根源。

此外，白血病可浸润其他各器官，如肺、心、消化道、泌尿系统等均可受累，但并不一定有临床表现。

【实验室检查】

一、血象 大多数患者白细胞数增多，疾病晚期增多更显著。最高者可超过100×10^9/L，称为高白细胞性白血病。也有不少患者的白细胞计数在正常水平或减少，低者可$<1.0\times10^9$/L，称为白细胞不增多性白血病。血片分类检查原始和(或)幼稚细胞一般占30%～90%，甚至可高达95%以上，但白细胞不增多型病例血片上很难找到原始细胞。白血病患者有不同程度的正常细胞性贫血，少数患者血片上红细胞大小不等，可找到幼红细胞。约50%的患者血小板低于60×10^9/L，晚期血小板往往极度减少。

二、骨髓象 多数病例骨髓象有核细胞显著增多，主要是白血病性原始细胞，占非红系细胞的30%以上，而较成熟中间阶段细胞缺如，并残留少量成熟粒细胞，形成所谓"裂孔"现象。正常的幼红细胞和巨核细胞减少。约有10%急非淋白血病骨髓增生低下称为低增生性急性白血病。虽然骨髓中有核细胞增生低下，但白血病性原始细胞仍

占非红系细胞的30%以上。白血病性原始细胞形态常有异常改变，如胞体较大、核浆比例增加、核的形态异常(如切迹、凹陷、分叶等)、染色质粗糙、排列紊乱、核仁明显等。Auer小体较常见于急粒白血病细胞浆中，急性单核细胞白血病和急性粒-单核细胞白血病细胞浆中有时亦可见到，但不见于急淋白血病。因而Auer小体有助于鉴别急淋和急非淋白血病。

三、细胞化学 主要用于协助形态学鉴别各类白血病。常见白血病的细胞化学反应见表6-9-1。糖原染色(PAS)除可用于鉴别上述三种细胞外，尚可用于鉴别急性红白血病(M_6型)与巨幼细胞贫血，前者往往呈强阳性反应，后者反应不明显。

四、免疫学检查 根据白血病细胞免疫学标志，不仅可将急淋与急非淋白血病区别；而且可将T细胞和B细胞急淋白血病加以区别(表6-9-2)。单克隆抗体还可将急淋白血病分为若干亚型。

表6-9-1 常见急性白血病类型鉴别

	急淋白血病	急粒白血病	急性单核细胞白血病
过氧化物酶	(-)	分化差的原始细胞 (-)~(+) 分化好的原始细胞 (+)~(卅)	(-)~(+)
糖原PAS反应	(+)成块或颗粒状	(-)或(+)，弥漫性淡红色	(-)或(+)呈弥漫性淡红色或颗粒状
非特异性酯酶	(-)	(-)~(+)，NaF抑制不敏感	(+)能被NaF抑制
中性粒细胞碱性磷酸酶	增加	减少或(-)	正常或增加

表6-9-2 各类急性白血病的免疫学鉴别

	CD_{10}	CD_{19}	CD_{22} (c/m*)	TdT	HLA-DR	CD_3 (c/m)	CD_7	CD_{13}	CD_{33}	MPO
B-淋	+①	+/-	+/-	+②	+	-	-	-	-	-
T-淋	-	-	-	+	-⑤	+/-	+/-	-	-	-
急非淋	-	-	-	-④	+⑤	-	-⑥	+/-	+/-	+⑦

注：*c/m为胞质或细胞膜。

①急性早期B前体细胞白血病CD_{10}为阴性；②急性B细胞白血病TdT为阴性(SmIg阳性)；③少于10%的T-ALL具有HLA-DR表达；④某些AML-M_1型可有TdT阳性；⑤AML-M_3型HLA-DR阴性；⑥少部分(小于10%)AML可有CD_7阳性；⑦AML-M_7型MPO阴性。

五、染色体和基因改变 白血病常伴有特异的染色体和基因改变。例如M_3t(15;17)(q22;q21)系15号染色体上的PML(早幼粒白血病基因)与17号染色体上RARa(维A酸受体基因)形成PML/RARa融合基因。这是M_3发病及用维A酸治疗有效的分子基础。其他常见的异常见表6-9-3。此外，某些急性白血病尚有N-ras癌基因点突变、活化。抑癌基因p53、Rb失活。

六、粒-单系祖细胞(CFU-GM)半固体培养 急非淋白血病骨髓CFU-GM集落不生成或生成很少，而集簇数目增多；缓解时集落恢复生长，复发前集落又减少。

表 6-9-3　白血病常见的染色体和基因特异改变

类　型	染色体改变	基因改变
M_2	t(8;21)(q22;q22)	AML1/ETO
M_3	t(15;17)(q22;q21)	PML/RARa, RARa/PML
M_4E_0	inv/del(16)(q22)	CBFB/MYH11
M_5	t/del(11)(q23)	MLL/ENL
L_3(B-ALL)	t(8;14)(q24;q32)	MYC 与 IgH 并列
ALL(5%～20%)	t(9;22)(q34;q11)	bcr/abl, m-bcr/abl

七、血液生化改变　特别在化疗期间，血清尿酸浓度增高。尿中尿酸排泄量增加，甚至出现尿酸结晶。患者发生 DIC 时可出现凝血机制障碍(见本篇第十九章)。急性单核细胞白血病血清和尿溶菌酶活性增高，急粒白血病不增高，而急淋白血病常降低。

出现中枢神经系统白血病时，脑脊液压力增高，白细胞数增多($>0.01\times10^9$/L)，蛋白质增多(>450mg/L)。而糖定量减少。涂片中可找到白血病细胞。脑脊液清浊度随所含的细胞数而异。

【诊断和鉴别诊断】　根据临床表现、血象和骨髓象特点，诊断一般不难。由于白血病类型不同，治疗方案及预后亦不尽相同，因此诊断成立后，应进一步分型。还应与下列疾病作鉴别。

一、骨髓增生异常综合征　该病的 RAEB 及 RAEB-T 型除病态造血外，外周血中有原始和幼稚细胞，全血细胞减少和染色体异常，易与白血病相混淆。但骨髓中原始细胞不到 30%。

二、某些感染引起的白细胞异常　如传染性单核细胞增多症，血象中出现异形淋巴细胞，但形态与原始细胞不同，血清中嗜异性抗体效价逐步上升，病程短，可自愈。百日咳、传染性淋巴细胞增多症、风疹等病毒感染时，血象中淋巴细胞增多，但淋巴细胞形态正常，病程良性，多可自愈。

三、巨幼细胞贫血　巨幼细胞贫血有时可与急性红白血病混淆。但前者骨髓中原始细胞不增多，幼红细胞 PAS 反应常为阴性。

四、再生障碍性贫血及特发性血小板减少性紫癜　血象与白细胞不增多性白血病可能混淆，但骨髓象检查可明确鉴别。

五、急性粒细胞缺乏症恢复期　在药物或某些感染引起的粒细胞缺乏症的恢复期，骨髓中早幼粒细胞明显增加。但该症多有明确病因，血小板正常，早幼粒细胞中无 Auer 小体。短期内骨髓成熟粒细胞恢复正常。

【治疗】　近些年来急性白血病治疗已有显著进展。化学治疗使成人急非淋白血病和急淋白血病完全缓解率分别达 60%～85% 和 72%～77%；5 年无病生存率分别达 30%～40% 和 50%。

一、一般治疗

(一) 防治感染　白血病患者常伴有粒细胞减少，特别在化疗、放疗期间出现的粒细胞缺乏持续相当长时间。治疗详见本篇第七章。

（二）纠正贫血　严重贫血可输浓集红细胞或全血；然而积极争取白血病缓解是纠正贫血最有效的方法。

（三）控制出血　如果因血小板计数过低而引起出血，输注浓集血小板悬液是较有效措施，可使周围血小板数维持在 30×10^9/L 左右。如果出血系 DIC 所引起（如 M_3），应立即给以适当的抗凝治疗，参阅本篇第十九章。鼻及牙龈出血可用填塞或明胶海绵局部止血。

（四）防治高尿酸血症肾病　由于白血病细胞大量破坏，特别在化疗时更甚，血清和尿中尿酸浓度增高，积聚在肾小管，引起阻塞而发生高尿酸血症肾病。临床有少尿、无尿和急性肾衰竭。应鼓励患者多饮水并碱化尿液。高白细胞性白血病在化疗同时给予别嘌醇每次 100mg，每日 3 次，以阻断次黄嘌呤和黄嘌呤代谢，从而抑制尿酸合成。对少尿和无尿，应按急性肾衰竭处理。

（五）维持营养　白血病系严重消耗性疾病，特别是化、放疗的副作用引起患者消化道功能紊乱。应注意补充营养，维持水、电解质平衡，给患者高蛋白、高热量、易消化食物，必要时经静脉补充营养。

二、化学治疗

（一）化学治疗的策略　目的是达到完全缓解并延长生存期。所谓完全缓解，即白血病的症状和体征消失，血象 Hb≥100g/L（男）或 90g/L（女及儿童），中性粒细胞绝对值≥1.5×10^9/L，血小板≥100×10^9/L，外周血白细胞分类中无白血病细胞；骨髓象：原粒细胞＋早幼粒细胞（原单核＋幼单核细胞或原淋巴＋幼淋巴细胞）≤5%，红细胞及巨核细胞系列正常。

目前多采用联合化疗，药物组合应符合以下各条件：①作用于细胞周期不同阶段的药物；②各药物间有相互协同作用，以最大程度地杀灭白血病细胞；③各药物副作用不重叠，对重要脏器损伤较小。目前常用的化疗药物及联合化疗方案参阅表 6-9-4 及表 6-9-5。

白血病细胞增殖周期大致为 5 天左右。有些抗白血病药物作用于周期中的特定阶段。所以每一疗程化疗需持续 7～10 天，致使各增殖期的白血病细胞都有机会被药物杀灭。每一疗程结束后，间歇 2 周再用第二疗程，其目的是使正常造血恢复，且诱使休止期（G_0 期）白血病细胞进入增殖周期，有利于下一疗程化疗药物的杀灭。

急性白血病未治疗时体内白血病细胞的数量估计为 $10^{10}\sim10^{13}$，经诱导缓解阶段治疗达到完全缓解标准时体内白血病细胞估计在 $10^8\sim10^9$，且在髓外某些隐蔽之处仍可有白血病细胞浸润。因此，完全缓解后应实施巩固强化阶段的治疗 4～6 疗程。然后进入维持阶段，化疗将持续较长时间，以便进一步消灭残存白血病细胞，防止复发，延长缓解和无病生存期。

（二）急淋白血病的化学治疗　急淋患者的诱导缓解治疗，常用长春新碱加泼尼松（VP 方案），儿童完全缓解率高达 80%～90%，成人的完全缓解率仅 50%，而且容易复发。因此成人急淋常需在 VP 方案上加门冬酰胺酶（VLP 方案）或柔红霉素（VDP 方案）或四种药物同时应用（VLDP 方案），可使完全缓解率提高到 72%～77.8%。一般认为对成人急淋完全缓解后应予早期巩固强化治疗，然后再继续维持治疗 3～4 年。

表 6-9-4　急性白血病化疗药物用法和毒性

药　名	给药途径	常用剂量(mg)	给药期	毒性作用
环磷酰胺(CTX)	口服 静脉注射	100 400～600	每日1次 每周2次	骨髓抑制,恶心呕吐,脱发,出血性膀胱炎,肝损害
巯嘌呤(6-MP)	口服	100～150	每日1次	骨髓抑制,肝损害
巯鸟嘌呤(6-TG)	口服	100～150	每日1次	骨髓抑制,肝损害
甲氨蝶呤(MTX)	口服 静脉注射 鞘内注射	5 10～20 5～10	每周2次 每3～5日1次 每3～5日1次	口腔及胃肠道粘膜溃疡,恶心,呕吐,肝损害,骨髓抑制,巨幼变
阿糖胞苷(Ara-C)	静脉滴注或皮下注射 鞘内注射	100～150 50	每日分2次共5～7日 每3～5日1次	口腔溃疡、消化道反应、脱发、骨髓抑制、巨幼变
环胞苷	静脉注射	200～400	每日1次,共5～7日	同Ara-C
羟基脲	口服	2000～3000	每日或每3～5日一次	胃肠道反应、口腔溃疡、骨髓抑制、巨幼变
长春新碱(VCR)	静脉注射	1～2	每7日一次	末梢神经炎、消化道反应
高三尖杉酯碱(H)	静脉滴注 肌肉注射	2～6 1～2	每日1次,共5～7日 每日1次,共5～7日	骨髓抑制、消化道反应、心脏毒性
柔红霉素(DAUN)	静脉注射	40～60	每日1次,共2～4日	骨髓抑制、心肌损害、消化道反应、局部刺激
阿霉素(ADM)	静脉注射	40～60	每日1次,共2～4日	骨髓抑制、心肌损害、胃肠道反应、口腔粘膜炎、脱发
阿克拉霉素	静脉注射	20～40	每日1次,共3日	同ADM
米托蒽醌	静脉注射	10～15	每日1次,共3日	骨髓抑制、期前收缩、肝功能损害
依托泊苷(VP-16)	静脉注射	100～150	每日1次,共5～7日	骨髓抑制、消化道反应
安吖啶(AMSA)	静脉注射	100～150	每日1次,共5～7日	骨髓抑制、消化道反应、肝功能损害
门冬酰胺酶(L-ASP,左旋门冬酰胺酶)	静脉滴注	5000～10000(u)	每日或隔日1次,共1～16次	发热等过敏反应、高尿酸血症、低血浆蛋白、出血、白细胞少、高血糖、胰腺炎、氮质血症
泼尼松(P)	口服	40～60	每日分次	类库欣综合征、高血压、高尿酸血症、糖尿病
维A酸(ATRA)	口服	60～100	每日分3～4次	皮肤干燥、脱屑、口角破裂、恶心呕吐、肝功能损害

全国白血病学术讨论会曾建议用下列方案:即完全缓解后巩固强化6个疗程。第1、4疗程用原诱导方案;第2、5疗程用依托泊苷(Etoposide,VP-16,75mg/m^2体表面积,静注,第1～3日)及阿糖胞苷(100～150mg/m^2静注,第1～7日);第3、6疗程用大剂量甲氨蝶呤,1～1.5g/m^2,第1日静脉滴注,维持24小时,停药后12小时以亚叶酸钙(四氢叶酸钙)解救(6～9mg/m^2,肌注每6小时1次,共8次)。一般主张成人急淋巩固强化间歇期尚需用巯嘌呤和甲氨蝶呤交替长期口服。维持治疗阶段可选用上述方案,逐步延长间歇期,治疗3～5年。

在缓解前或至少缓解开始时需作中枢神经系统白血病预防性治疗,可以单独鞘内注射甲氨蝶呤或甲氨蝶呤加阿糖胞苷。

(三) 急非淋白血病的化学治疗　目前常用标准的诱导缓解方案是DA方案,缓解

表 6-9-5　成人急性白血病诱导缓解的几种联合化疗方案

方案简称	药　物	剂量(mg)	用　法	备　注
急性淋巴细胞白血病				
VP	VCR	1～2	第1天,每周1次,静脉注射	CR50%,至少2～3周,如病情未改善,改用下列方案 小儿CR 92%,成人CR 77.8%
	P	40～60	每日分次,口服	
VLDP	VCR	1～2	第1天,每2周3次,静脉注射	
	DAUN	45	第1～3天,每周3次,静脉注射	
	L-ASP	5000～10000(U)	第16天开始,每天1次,静脉注射	
	P	40～60	每日分次,共35日,口服	
MVLD	MTX	50～100	第1天1次,静脉注射	每一疗程共10日,至少5个疗程;如病情许可,MTX可渐加量,对难治性及复发病例的CR为79%
	VCR	1～2	第2天1次,静脉注射	
	L-ASP	20000(U)	第2天1次,静脉滴注	
	DXM	6.75	每日分次,共10日,口服	
急性非淋巴细胞白血病				
DA	DAUN或ADM	40	第1～3天,每日1次,静脉注射	每一疗程为7日,间歇1～2周,CR为35%～85%
	Ara-C	150	第1～7天,每日1次,静脉滴注	
HOAP	H	4～6	第1～5或7天,静脉滴注	每一疗程5～7日,间歇1～2周,国内报告CR为60%
	VCR	2	第1天,静脉注射	
	Ara-C	150	第1～5或7天,静脉滴注	
	P	40～60	每日分次,口服	
DAVP-16	DAUN	40	第1～3天,每日1次,静注	
	Ara-C	150	第1～7天,每日1次,静滴	
	VP-16	75/(m^2·d)	第1～5天或第1～7天,静滴	

注:上述各项药物简称的全名参阅表6-9-4;CR:完全缓解率;DXM:地塞米松

率可达85%。国内常用方案之一是HOAP,平均缓解率约60%。HOAP方案中不用VCR及泼尼松即成HA方案,缓解率可接近DA方案。但总的缓解率不如急淋白血病,且诱导过程中一定要通过粒细胞极度缺乏时期后,才有可能进入缓解期。

临床验证维A酸可使M_3白血病诱导缓解,其缓解率可达85%。缓解后单用维A酸巩固强化治疗易复发,故宜与其他化疗联合治疗或交替维持治疗。此外,据报道临床试用含砷中药(或砷制剂)对M_3型诱导完全缓解率可达65%～98%。

缓解后急非淋白血病治疗方法很不一致。近年来发现长期治疗并不能明显延长急非淋白血病患者无病生存期,因而趋向于缓解后早期强化治疗,定期巩固,毋需长期维持。

巩固强化治疗方法有:①原诱导方法巩固4～6疗程。②以中剂量阿糖胞苷为主的强化治疗。阿糖胞苷可单用,也可加其他药物(如柔红霉素、安吖啶、米托蒽醌等)。③用与原诱导治疗方案无交叉耐药的新方案(如VP16+米托蒽醌等)。每1～2个月化疗1次,共计1～2年。以后停用化疗,密切随访,如有复发再行治疗。

(四) 其他　老年患者对化疗耐受差,常规化疗方案中剂量应减少。过度虚弱患者,无法接受联合化疗,宜用小剂量阿糖胞苷(或高三尖杉酯碱)静滴治疗,直至缓解。

小剂量阿糖胞苷(12.5～25mg 静脉滴注或肌注每日 1 次)也可用于治疗由 MDS 转化的白血病、低增生性白血病及继发性白血病。高白细胞性白血病,病情危重,应立即用血细胞分离机清除血中过多的白细胞,然后再用化疗;对急非淋白血病者也有在化疗前先服别嘌醇并碱化尿液,然后用羟基脲 4～6g/d,连续 3 天,使粒系细胞迅速减少。在用羟基脲的第二天开始化疗。对难治及复发病例可采用中剂量阿糖胞苷(1～2g/m^2,每 12 小时 1 次,连续 4～12 次)加用其他药物(如安吖啶、柔红霉素、米托蒽醌及依托泊苷等)。

三、中枢神经系统白血病的治疗 常为髓外白血病复发的根源,以急淋白血病尤为突出。在预防方面,通常在缓解后开始鞘内注射甲氨蝶呤每次 10mg,每周 2 次,共 3 周。如中枢神经系统白血病诊断已肯定,用甲氨蝶呤每次 10～15mg,缓慢鞘内注射,每周 2 次,直到脑脊液细胞数及生化检查恢复正常,然后改用每次 5～10mg,鞘内注射,每 6～8 周 1 次,随全身化疗结束而停用。甲氨蝶呤鞘内注射可引起急性化学性蛛网膜炎,患者有发热、头痛及脑膜刺激征。因此甲氨蝶呤鞘内注射时宜加地塞米松 5～10mg,可减轻不良反应。若甲氨蝶呤疗效欠佳,可也改用阿糖胞苷 30～50mg/m^2(或环胞苷 25mg/m^2)鞘内注射,每周 2 次。同时可考虑颅部放射线照射(2400～3000cGy)和脊髓照射(1200～1800cGy),但对骨髓抑制较严重。

四、睾丸白血病治疗 药物对睾丸白血病疗效不佳,必须放射治疗(总剂量约 2000cGy),即使一侧睾丸肿大,也需采用两侧放射。

五、骨髓移植 据国际骨髓移植登记处 1991 年报告,用 HLA 匹配的同胞异基因骨髓移植治疗急淋白血病 1193 例,其中在第一次缓解后移植的 5 年无病生存率为 50%,急粒白血病 1517 例为 51%。认为除儿童标危组急淋白血病因化疗效果较好,不必在第一次缓解后进行骨髓移植治疗外,所有急性白血病只要有 HLA 匹配的同胞供髓者都应在第一次缓解期内进行异基因骨髓移植。患者年龄对骨髓移植的疗效有影响,总结认为应控制在 50 岁以下较妥当。

自身骨髓移植是在白血病获得缓解后利用自己骨髓在大剂量放、化疗后进行移植。据欧洲自身骨髓移植协作组 1990 年报告急淋白血病 571 例及急粒白血病 867 例,在第一次缓解后移植效果较好。7 年无病生存率,急淋白血病为 48% ±2%,急非淋白血病为 44% ±5%。报告认为应争取在第一次缓解期进行。从完全缓解到自身骨髓移植的间隔时间以 6 个月以上为佳。曾有学者建议凡无适宜供髓者的急性白血病患者均应采集其第一次缓解期骨髓加以冻存,以便在必要时为患者进行自身骨髓移植。存在的问题是移植后复发率较高,骨髓体外净化的问题尚未完全解决。自体外周血干细胞移植,系先用药物动员患者的干细胞加速释放至周围血中,然后利用血细胞分离机采集外周血中干细胞保存。在患者大剂量放、化疗后,再回输给患者。与自身骨髓移植比较,此法简便、混入的肿瘤细胞较少,骨髓的造血功能恢复较快。脐血中含大量造血干细胞,采集正常脐血,冷冻储存,可输给 MHC(主要组织相容性复合体)相同的患者,使之重建造血。由于受脐血采集量的限制,目前主要用于治疗儿童患者。由于移植治疗白血病的费用昂贵,风险大,目前推广使用有困难。

【预后】 未经治疗的急性白血病患者平均生存期仅 3 个月左右。经过现代治疗方法,已有不少患者取得疾病缓解以至长期存活。急淋白血病 1～9 岁患者预后较好,1

岁以下及9岁以上儿童、中青年和成年预后较差，60岁以上更差，急非淋白血病亦然，随年龄增长而愈后差。治疗前外周血白细胞$>50\times10^9$/L或(和)血小板$<30\times10^9$/L者预后较差。M_3型经维A酸治疗，预后较好。染色体异常：急非淋者有5-、7-、$5q^-$、$7q^-$及超二倍体者预后较差，而t(8;21)、Inv(16)或21号为三染色体者预后较好，急淋者有t(9;22)者预后较差。此外，继发于放、化疗后的白血病或MDS后的白血病、有多药耐药性者以及化疗后白血病细胞下降缓慢或需较长时间化疗才能缓解者，预后较差。

第三节　慢性粒细胞白血病

慢性粒细胞白血病(chronic granulocytic leukemia，简称慢粒白血病)也是一种造血干细胞恶性疾病。病程发展较缓慢，脾大可达到巨脾程度。周围血粒细胞显著增多并有不成熟性。在受累的细胞系中可找到Ph标记染色体或(和)bcr/abl基因重排。大多数患者因急性变而死亡。

【临床表现】 各种年龄均可发病，以中年最多见，男性略多于女性。起病缓慢，早期常无自觉症状。患者可因健康检查或因其他疾病就医时才发现血象异常或脾大而被确诊。随着病情发展，可出现乏力、低热、多汗或盗汗、体重减轻等代谢亢进的表现。由于脾大而感左上腹坠胀。脾大常最为突出，往往就医时已达脐或脐以下，质地坚实、平滑，无压痛。如果发生脾梗死则压痛明显，并有摩擦音。治疗后病情缓解时，脾往往缩小，但病变发展会再度增大。约半数患者有肝大。部分患者有胸骨中下段压痛。当白细胞显著增高时可有眼底静脉充血及出血。白细胞极度增高时(如$>200\times10^9$/L)可发生"白细胞淤滞症"，表现为呼吸窘迫、头晕、言语不清、中枢神经系统出血、阴茎异常勃起等表现，慢性期一般约1～4年，以后逐渐进入到加速期，以至急性变期。

【实验室检查】

一、血象 白细胞数明显增高，常超过20×10^9/L，疾病早期多在50×10^9/L以下，晚期增高明显，可达100×10^9/L以上。血片中粒细胞显著增多，可见各阶段粒细胞，以中性中幼、晚幼和杆状核粒细胞居多；原始细胞一般为1%～3%，不超过10%；嗜酸、嗜碱性粒细胞增多，后者有助于诊断。疾病早期血小板多在正常水平，部分患者增多。晚期血小板渐减少，并可出现贫血。

二、骨髓 骨髓增生明显至极度活跃，以粒细胞为主，粒∶红比例可增至10～50∶1，其中中性中幼、晚幼及杆状核粒细胞明显增多；原粒细胞不超过10%。嗜酸、嗜碱性粒细胞增多。红系细胞相对减少。巨核细胞正常或增多，晚期减少。偶见Gaucher样细胞(系吞噬细胞，吞噬大量粒细胞膜的分解产物而形成的)。

中性粒细胞碱性磷酸酶(NAP)活性减低或呈阴性反应。治疗有效时NAP活性可以恢复，疾病复发时又下降，合并细菌性感染时可稍升高。

三、细胞遗传学及分子生物学改变 90%以上的慢粒白血病患者的血细胞中出现Ph染色体，t(9;22)(q34;q11)，9号染色体长臂上C-abl原癌基因易位至22号染色体长臂的断裂点集中区(bcr)形成bcr/abl融合基因。其编码的蛋白为P_{210}。P_{210}具有增强酪氨酸激酶的活性，导致粒细胞转化和增殖。现在认为P_{210}在慢粒白血病发病中起

着重要作用。Ph染色体可见于粒、红、单核及巨核细胞中。PCR查bcr/abl融合基因灵敏度达$1/10^5$,对微小残留病灶的检测很有帮助。慢粒白血病急变过程中,尚可有其他异常,例如8号染色体三体性(+8)、额外的Ph染色体或17号染色体长臂的等臂染色体等。

四、血液生化 血清及尿中尿酸浓度增高,主要是化疗后大量白细胞破坏所致。血清维生素B_{12}浓度及维生素B_{12}结合力显著增加,且与白血病细胞增多程度呈正比。其原因与白血病粒细胞和正常粒细胞产生过多的运输维生素B_{12}的钴胺传递蛋白Ⅰ、Ⅲ有关。

【诊断和鉴别诊断】 根据脾大、血液学改变、Ph染色体阳性可作出诊断。对于临床上符合慢粒白血病条件而Ph染色体阴性者,应进一步作bcr/abl融合基因检测。Ph染色体虽为慢粒白血病标记染色体,但在2%急粒白血病、5%儿童急淋白血病及20%成人急淋白血病中也可出现,应注意鉴别。其他需鉴别者有:

一、其他原因引起的脾大 血吸虫病、慢性疟疾、黑热病、肝硬化、脾功能亢进等均有脾大。但各病均有原发病的临床特点,血象及骨髓象无慢粒白血病的改变。Ph染色体阴性等。

二、类白血病反应 类白血病反应常并发于严重感染、恶性肿瘤等疾病。白细胞数可达50×10^9/L。但类白血病反应有各自的病因和临床表现。原发病控制后,类白血病反应亦随之消失。此外,脾大常不如慢粒白血病显著。粒细胞胞浆中常有中毒颗粒和空泡。嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞不增多。NAP反应强阳性。细胞中Ph染色体阴性。血小板和血红蛋白量大多正常。

三、骨髓纤维化 原发性骨髓纤维化症脾大显著,血象中白细胞增多,并出现幼粒细胞等,可与慢粒白血病混淆。但骨髓纤维化外周血白细胞数一般比慢粒白血病少,多不超过30×10^9/L,且波动不大。NAP阳性。此外,幼红细胞持续出现于血中,红细胞形态异常,特别是泪滴状红细胞易见。Ph染色体阴性。病程较长。

【病程演变】 慢粒白血病的整个病程常可分为三期,慢性期(稳定期),加速期(增殖期)和急性变期。慢性期可持续1~3年,进入加速期后患者常有发热、虚弱、体重下降,脾迅速肿大,胸骨和骨骼疼痛,逐渐出现贫血和出血。对原来有效的药物变得失效。实验室检查可有以下改变:①血或骨髓原始细胞>10%;②外周血嗜碱性粒细胞>20%;③不明原因的血小板进行性减少或增高;④除Ph染色体外又出现其他染色体异常;⑤粒-单系祖细胞(CFU-GM)培养,集簇增加而集落减少。加速期可维持几个月到数年。急性变期为慢粒白血病的终末期,临床表现与急性白血病类似。实验室可有下列表现:①骨髓中原始细胞或原淋+幼淋或原单+幼单≥20%,一般为30%~80%;②外周血中原粒+早幼粒细胞>30%;③骨髓中原粒+早幼粒细胞>50%;④出现髓外原始细胞浸润。多数病例的急性变向急粒变发展,20~30%为急淋变,偶有单核细胞、巨核细胞及红细胞等类型的急性变。急性变预后极差,往往在数月内死亡。

【治疗】 化疗虽可使大多数慢粒白血病患者血象得到控制,但患者的中数生存期(40个月左右)并未改善。

一、化学治疗

（一）羟基脲(hydroxycarbamide)　为周期特异性抑制 DNA 合成的药物，起效快，但持续时间较短。用药后两三天白细胞就迅速下降，停药后又很快回升。常用剂量为 3g/d，分 2 次口服，待白细胞减至 20×10^9/L 左右时，剂量减半。降至 10×10^9/L 时，改为小剂量(0.5～1g/d)维持治疗。需经常检查血象，以便调节药物剂量。副作用较少，与烷化剂无交叉耐药性。用该药治疗慢粒白血病其中数生存期比用白消安者长些，且急性变率也低些。为当前首选化疗药物。

（二）白消安(busulfan，马利兰)　用药 2～3 周后外周血白细胞才开始减少，停药后白细胞减少可持续 2～4 周。故应掌握剂量。初始剂量为 4～6mg/d，口服。当白细胞降至 20×10^9/L 时宜暂停药，待稳定后改小剂量(每 1～3 天 2mg)，使白细胞保持在 7×10^9～10×10^9/L。用药过量往往造成严重的骨髓抑制，且恢复较慢。个别患者即使剂量不大也可出现骨髓抑制，应提高警惕。长期用药可出现皮肤色素沉着，类似慢性肾上腺皮质功能减退的表现，精液缺乏及停经，此外还有促使急性变的可能。

（三）靛玉红(indirubin)　中药中提取的药品。剂量为 150～300mg/d，分 3 次口服，用药后 20～40 天白细胞下降，约 2 个月可降至正常水平。副作用有腹泻、腹痛等。

（四）小剂量 Ara-C[15～30mg/(m^2·d)，静滴]，不仅可控制病情发展，且可使 Ph 染色体阳性细胞减少甚或转阴。

（五）干扰素 α(interferon-α，IFN-α)　剂量为 300～900 万 U/d，皮下或肌肉注射，每周 3～7 次，持续用数月至 2 年不等。药物起效慢。对白细胞过多者，宜在第 1～2 周并用羟基脲或白消安。约 1/3 患者 Ph 染色体阳性细胞减少。该药与小剂量阿糖胞苷联合应用，可提高疗效。

（六）其他药物　6-MP、苯丁酸氮芥(瘤可宁)、环磷酰胺及其他联合化疗亦有效。但只有在上述药物无效时才考虑。

化疗时宜加用别嘌醇(100mg，每 6 小时 1 次)。并保持每日尿量在 1500ml 以上和尿碱化，防止高尿酸血症肾病。待白细胞下降后停药。

二、骨髓移植　移植应在慢粒白血病慢性期缓解后尽早进行。其 3～5 年无病存活率 60%。以 45 岁以下为宜。慢粒白血病自身骨髓移植或外周干细胞移植主要困难是骨髓体外净化尚未彻底解决，因而移植后复发率较高。

三、白细胞单采　采用血细胞分离机可除去大量白细胞，减少体内白细胞数量。主要用于白细胞淤滞症，也可用于急需治疗的孕妇。

四、脾放射和脾切除　目前脾区放射偶用于伴有胀痛的巨脾以缓解症状。曾研究脾切除作为治疗方法之一，但脾切除后既对慢性期无作用，也不能阻止急性变，更不能延长生存期，故目前多已弃用。

五、慢粒白血病急性变的治疗　慢粒白血病急性变可按急性白血病化疗方法治疗，但患者对药物耐受性差，缓解率低且缓解期很短。取慢性期缓解时骨髓低温保存，作为急性变时自身骨髓移植应用，虽部分患者可进入第二次慢性期，但维持时间短，多不超过 3 个月。

【预后】　慢粒白血病化疗后中数生存期约 39～47 个月。5 年生存率 25%～50%，个别可生存 10～20 年。与预后有关因素有：①脾大小；②血中原粒细胞数；③嗜碱及嗜

酸性粒细胞数。所谓 Ph 染色体阴性者预后较差。

第四节　慢性淋巴细胞白血病

慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia,简称慢淋白血病)是由于单克隆性小淋巴细胞扩增、蓄积浸润骨髓、血液、淋巴结和其他器官,最终导致正常造血功能衰竭的恶性疾病。这类细胞形态上类似成熟淋巴细胞,然而是一种免疫学不成熟的、功能不全的细胞。慢淋白血病绝大多数为 B 细胞性,T 细胞性者较少。本病在欧美各国较常见,在我国及亚洲地区较少见。

【临床表现】 患者多系老年,男性略多于女性。90%的患者在 50 岁以上发病。起病十分缓慢,往往无自觉症状。许多患者因其他疾病至医院就诊,才被确诊。早期症状可能有乏力疲倦,后期出现食欲减退、消瘦、低热、盗汗及贫血等症状。淋巴结肿大常首先引起患者注意,以颈部、腋部、腹股沟等处淋巴结肿大为主。肿大的淋巴结无压痛,较坚实,可移动。CT 扫描可发现腹膜后、肠系膜淋巴结肿大。偶因肿大的淋巴结压迫胆道或输尿管而出现阻塞症状。50%～70%患者有轻至中度脾大。晚期患者可出现贫血、血小板减少、皮肤粘膜紫癜。T 细胞慢淋白血病可出现皮肤增厚、结节以至全身红皮病等。由于免疫功能减退,常易感染。约 8%患者可并发自身免疫性溶血性贫血。

【实验室检查】

一、血象 持续性淋巴细胞增多。白细胞$>10\times10^9$/L,超过 100×10^9/L 者不少。淋巴细胞占 50%以上,绝对值$\geq5\times10^9$/L(持续 4 周以上),以小淋巴细胞增多为主。可见少数幼淋巴细胞或不典型淋巴细胞,破碎细胞易见。中性粒细胞比值降低。随病情发展,血小板减少,贫血逐渐明显。如有自身免疫性溶血性贫血,抗人球蛋白试验多呈阳性。

二、骨髓 显示有核细胞增生活跃,淋巴细胞≥40%,以成熟淋巴细胞为主。红系、粒系及巨核系细胞均减少,有溶血时,幼红细胞可代偿性增生。

三、免疫分型 淋巴细胞具有单克隆性。B 细胞性者,其轻链只有 κ 或 λ 链中的一种,小鼠玫瑰花结试验阳性,SIg 弱阳性,CD_5、CD_{19}、CD_{20}阳性;CD_{10}、CD_{22}阴性。T 细胞性的绵羊玫瑰花结试验阳性,CD_2、CD_3、CD_8(或 CD_4)阳性,CD_5阴性。20 %患者抗人球蛋白试验阳性,但有明显溶血性贫血者仅 8%。

四、染色体 约 50%患者有染色体异常。B 细胞慢淋白血病以 +12 、14q+ 等常见,T 细胞慢淋白血病以 inv(14)等常见。

【诊断与鉴别诊断】 结合临床表现,外周血中持续性单克隆性淋巴细胞大于 5×10^9/L,骨髓中小淋巴细胞≥40%,以及根据免疫学表面标志,可以作出诊断和分类。但需与下列疾病相鉴别:①病毒感染引起的淋巴细胞增多,是多克隆性和暂时性的,随感染控制,淋巴细胞数恢复正常;②淋巴瘤转化为淋巴细胞白血病,具有原发病淋巴瘤的病史,病理活检可帮助诊断,病情严重,缓解率很低;③幼淋巴细胞白血病发生于老年人,但病程较慢淋白血病为急,脾大明显,白细胞数往往很高,血和骨髓涂片上有较多的带核仁的幼淋巴细胞。此外其细胞表面免疫学标志与慢淋白血病不同。

【临床分期】 分期之目的在于选择治疗方案及估计预后，常将慢淋分为三期(表6-9-6)。

表6-9-6 慢性淋巴细胞白血病临床分期

分期	标准	中数存活期(年)
A	血和骨髓中淋巴细胞增多，可有少于3个区域的淋巴组织肿大*	>7
B	血和骨髓中淋巴细胞增多，有3个或3个以上区域的淋巴组织肿大	<5
C	与B期相同外，尚有贫血(Hb：男性<110g/L，女性<100g/L)或血小板减少(100×10^9/L)	<2

注* 不论一侧或双侧颈、腋下、腹股沟淋巴结各作为一个区域，肝、脾各作为一个区域，共计5个区域。

【治疗】 根据临床分期和患者全身情况而定。

一、化学治疗 慢淋白血病细胞绝大多数处于休止期(G_0期)，因此用细胞周期非特异性药物为佳。一般A期患者无需治疗，定期复查即可。B及C期患者应予化学治疗。①最常用的药物为苯丁酸氮芥，剂量为6～10mg/d口服，1～2周后减量至2～6mg/d。每周检查血象，调整药物剂量，以防骨髓过分抑制。一般用药2～3周后开始显效，2～4个月时疗效较明显。维持半年可停药，复发后再用药，有效率约50%，完全缓解率约15%～25%。对C期患者合用泼尼松(10～20mg/d)，疗效较单用苯丁酸氮芥为好。②环磷酰胺(50～100mg/d)口服，疗效与苯丁酸氮芥相似。③氟达拉滨(fludarabine)有抑制腺苷脱氨酶作用，完全缓解率50%～90%。剂量为25～30mg/(m^2·d)，5天，静滴。每隔4周重复一次。也可采用联合化疗，方案有COP、CHOP等(详见本篇第十章)。

二、放射治疗 仅用于淋巴结肿大发生压迫症状或化疗后淋巴结、脾、扁桃体缩小不满意者。

三、并发症治疗 由于低丙球蛋白血症、中性粒细胞缺乏以及患者年老，极易感染。严重感染常为致死原因，应积极用抗生素控制感染。反复感染者可用静脉注射丙种球蛋白，每日3～5g，连续3～5天。并发自身免疫性溶血性贫血或血小板减少性紫癜者可用糖皮质激素，疗效尚好。若仍无效且脾大明显者，可考虑切脾手术，手术后红细胞、血小板可能回升。但血中淋巴细胞变化不大。

【预后】 病程长短不一，可长达10余年，平均为3～4年。主要死亡原因为骨髓衰竭导致严重贫血、出血或感染。

(雷 萍)

第十章　淋　巴　瘤

淋巴瘤(lymphoma)与淋巴组织的免疫应答反应中增殖分化产生的各种免疫细胞有关,是免疫系统的恶性肿瘤。淋巴组织遍布全身且与单核-吞噬系统、血液系统关系密切,所以淋巴瘤可发生在身体的任何部位。淋巴瘤通常以实体瘤形式生长于淋巴组织丰富的组织器官中,淋巴结、扁桃体、脾及骨髓是最易受到累及的部位。淋巴瘤如累及血液及骨髓时可形成淋巴细胞白血病,如累及皮肤时可表现蕈样肉芽肿病或红皮病。

组织病理学上淋巴瘤分为霍奇金病(Hodgkin disease,HD)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma,NHL)两大类。共同的临床表现是无痛性的淋巴结肿大,可伴发热、消瘦、盗汗及瘙痒等全身症状。晚期因全身组织器官受到浸润,可见到肝、脾大及各系统受浸润的临床表现,最后可出现恶病质。

我国淋巴瘤的死亡率为1.5/10万,居恶性肿瘤死亡的第11～13位。城市的发病率高于农村。经标化后淋巴瘤的总发病率男性为1.39/10万,女性为0.84/10万,均明显低于欧美各国及日本。发病年龄最小3个月,最大82岁,以20～40岁为多见,约占50%左右。HD仅占淋巴瘤的8%～11%,与国外HD占25%显然不同。

【病因和发病机制】 迄今尚不清楚。病毒病因学说颇受重视。1964年Epstein等首先从非洲儿童Burkitt淋巴瘤组织传代培养中分离出Epstein-Barr (EB)病毒,系DNA疱疹病毒。Burkitt淋巴瘤有明显地方性流行发病规律。这类患者80%以上的血清中EB病毒抗体滴定度明显增高,而非Burkitt淋巴瘤者滴定度增高者仅14%。滴定度高者发生Burkitt淋巴瘤的机会也明显增多。用荧光免疫法检查部分HD患者血清,也可发现高价抗EB病毒抗体。HD患者淋巴结连续组织培养,在电镜下可见EB病毒颗粒。在20%HD的R-S(Reed-Sternberg,R-S)细胞中也可找到EB病毒。均提示EB病毒可能是淋巴瘤的病因。

70年代后期提出逆转录病毒与淋巴瘤发病有密切关系。日本发现成人T细胞淋巴瘤/白血病有明显的家族集中趋势,且呈地区性流行。人类T细胞白血病/淋巴瘤病毒(HTLV-Ⅰ)被证明是这类T细胞淋巴瘤的病因(见本篇第九章)。另一逆转录病毒HTLV-Ⅱ近来被认为与T细胞皮肤淋巴瘤——蕈样肉芽肿病的发病有关。

宿主的免疫功能也与淋巴瘤的发病有关。近年来发现遗传性或获得性免疫缺陷患者伴发淋巴瘤者较正常人为多;器官移植后长期应用免疫抑制剂而发生恶性肿瘤者,其中1/3为淋巴瘤。干燥综合征患者中淋巴瘤发病数比一般人为高。

【病理和分类】

一、霍奇金病 以在多形性、炎症浸润性背景上找到R-S细胞为特征,伴毛细血管增生和不同程度纤维化。目前较普遍采用1965年Rye会议的分类方法(表6-10-1)。

表 6-10-1 霍奇金病组织学分型(1965 年 Rye 会议)

	病理组织学特点	临床特点
1.淋巴细胞为主型	结节性漫润,主要为中小淋巴细胞,R-S 细胞少见	病变局限,预后较好
2.结节硬化型	交织的胶原纤维,将漫润细胞分隔成明显结节,R-S 细胞较大,呈腔隙型。淋巴细胞、浆细胞、中性及嗜酸性粒细胞多见	年轻发病,诊断时多Ⅰ、Ⅱ期,预后相对好
3.混合细胞型	纤维化伴局限坏死,浸润细胞明显多形性,伴血管增生和纤维化。淋巴细胞、浆细胞、中性及嗜酸性粒细胞与较多的 R-S 细胞混同存在	有播散倾向,预后相对较差
4.淋巴细胞消减型	主要为组织细胞浸润,弥漫性纤维化及坏死,R-S 细胞数量不等,多形性	多为老年,诊断时已Ⅲ、Ⅳ期,预后极差

国内以混合细胞型为最常见,结节硬化型次之,其他各型均较为少见。各型并非固定不变,尤以淋巴细胞为主型,2/3 可向其他各型转化,仅结节硬化型较为固定。

二、非霍奇金淋巴瘤 1982 年美国国立癌症研究所制订了一个国际工作分类(IWF)(表 6-10-2),依据 HE 染色的形态学特征,与病程、疗效及预后等临床规律有一定的相关性,十多年来逐渐被各国学者认同与采纳。但 IWF 未能反映肿瘤细胞免疫表型(B 细胞或 T 细胞来源),也未能将近年来应用单克隆抗体、细胞遗传和基因探针等新技术而确定的新的病种包括在内。所以当前 NHL 的病理分类以 IWF 为基础,再加以免疫分类,如"弥漫型大细胞淋巴瘤,B 细胞性"。如应用新技术,发现符合新的淋巴瘤类型,则直接给予诊断,如诊断为"外套细胞淋巴瘤"。

表 6-10-2 非霍奇金淋巴瘤的国际工作分类(IWF)(1982 年)

低度恶性	A. 小淋巴细胞型(可伴浆细胞样改变)
	B. 滤泡性小裂细胞型
	C. 滤泡性小裂细胞与大细胞混合型
中度恶性	D. 滤泡性大细胞型
	E. 弥漫性小裂细胞型
	F. 弥漫性小细胞与大细胞混合型
	G. 弥漫性大细胞型
高度恶性	H. 免疫母细胞型
	I. 淋巴母细胞型(曲折核或非曲折核)
	J. 小无裂细胞型(Burkitt 或非 Burkitt 淋巴瘤)
其它	毛细胞型、皮肤 T 细胞型、组织细胞型、髓外浆细胞瘤、不能分型及其他

国际工作分类未列入的淋巴瘤类型:

(1)边缘带淋巴瘤(marginal zone lymphoma):边缘带系指淋巴滤泡及滤泡外套(mantle)之间的地带,从此部位发生的边缘带淋巴瘤系 B 细胞来源,CD_5^+,表达 bcl-2。临床经过较缓慢,属于"惰性淋巴瘤"的范畴。

本型从淋巴结发生者,由于其细胞形态类似单核细胞,亦称为"单核细胞样 B 细胞淋巴瘤(monocytoid B-cell lymphoma)。结外淋巴组织发生的边缘带淋巴瘤,亦被称为"粘膜相关性淋巴组织淋巴瘤"(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALT

lymphoma)。

(2)皮肤T细胞淋巴瘤(cutaneous T-cell lymphoma):常见者为蕈样肉芽肿病(mycosis fungoides),侵及末梢血液者称为Sezary综合征,临床经过缓慢,属惰性淋巴瘤类型。增生的细胞为成熟的辅助性T细胞,呈CD_3^+、CD_4^+、CD_8^-。

(3)外套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma):曾被称为外套带淋巴瘤(mantle zone lymphom)或中介淋巴细胞淋巴瘤(intermediate cell lymphocytic lymphoma)。系来自滤泡外套的B细胞(CD_5^+细胞),常有t(11;4)。临床上,本型发展稍迅速,中位存活期2—3年,应属于侵袭性淋巴瘤范畴,化疗完全缓解率较低。

(4)周围性T细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma):所谓"周围性",指T细胞已向辅助T或抑制T分化,故或表现为CD_4^+,或表现为CD_8^+。本型为侵袭性淋巴瘤的一种,化疗效果可能比B细胞型大细胞淋巴瘤较差。

(5)血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(angio-immunoblastic T-cell lymphoma):过去曾被认为系一种非恶性免疫性疾病,称作"血管免疫母细胞淋巴结病"(angio-immunoblastic lymphadenopathy, AILD),近年来的研究确定为侵袭性T细胞淋巴瘤的一种,为中高度恶性,应使用含阿霉素的化疗方案治疗。

(6)血管中心性淋巴瘤(angiocentric lymphoma):此型较少见。

(7)小肠T细胞性淋巴瘤:为周围性T细胞淋巴瘤的一种特殊类型,临床可表现为腹痛及空肠穿孔。主张手术治疗。

(8)间变性大细胞型淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma):亦称Ki-1淋巴瘤。细胞形态特殊,类似R-S细胞,有时可与霍奇金病混淆。细胞呈CD_{30}^+,亦即Ki-1(+),常有t(2;5)染色体异常,临床常有皮肤侵犯,伴或不伴淋巴结及其他结外部位病变。免疫表型可为T细胞型或N细胞型。临床发展迅速,治疗同大细胞型淋巴瘤。

(9)成人T细胞白血病/淋巴瘤:这是周围性T细胞淋巴瘤的一个特殊类型,已知与HTLV-Ⅰ病毒感染有关,具有地区流行性,主要见于日本及加勒比海地区。肿瘤或白血病细胞具有特殊形态。临床常有皮肤、肺及中枢神经系统受累,伴血钙升高,通常伴有免疫缺陷。预后恶劣,本型在我国很少见。

【临床分期和分组】 Ann Arbor临床分期方案现主要用于HD,NHL也参照使用。

Ⅰ期　病变仅限于一个淋巴结区(Ⅰ)或单个结外器官局限受累(ⅠE)。

Ⅱ期　病变累及横膈同侧二个或更多的淋巴结区(Ⅱ),或病变局限侵犯淋巴结以外器官及横膈同侧一个以上淋巴结区(ⅡE)。

Ⅲ期　横膈上下均有淋巴结病变(Ⅲ),可伴脾累及(ⅢS),结外器官局限受累(ⅢE),或脾与局限性结外器官受累(ⅢSE)。

Ⅳ期　一个或多个结外器官受到广泛性或播散性侵犯,伴或不伴淋巴结肿大。如肝或骨髓受累,即使局限性也属Ⅳ期。

各期按全身症状有无分为A、B两组。无症状者为A,有症状者为B。全身症状包括三个方面:①发热38℃以上,连续三天以上,且无感染原因;②6个月内体重减轻10%以上;③盗汗,即入睡后出汗。

【临床表现】 由于病变部位和范围不相同,临床表现很不一致。原发部位可在淋

巴结，也可在结外的淋巴组织，如扁桃体、鼻咽部、胃肠道、脾、骨骼或皮肤等。结外淋巴组织原发病变多见于 NHL。疾病播散方式有从原发部位向邻近淋巴结依此转移如 HD，也有越过邻近而向远处淋巴结转移者，常见于 NHL。NHL 还可以多中心起源，在临床确诊时已播散全身。

一、霍奇金病 多见于青年，儿童少见。首见症状常是无痛性的颈部或锁骨上的淋巴结肿大（占 60%～80%），左多于右，其次为腋下淋巴结肿大。肿大的淋巴结可以活动，也可互相粘连，融合成块，触诊有软骨样感觉。如淋巴结压迫神经，可引起疼痛。少数患者仅有深部淋巴结肿大。深部淋巴结肿大可压迫邻近器官，引起相应压迫症状，如纵隔淋巴结肿大可致咳嗽、胸闷、气促、肺不张及上腔静脉压迫综合征等；腹膜后淋巴结肿大可压迫输尿管，引起肾盂积水；硬膜外肿块导致脊髓压迫症等。

另有一些 HD 患者（30%～50%）以原因不明的持续或周期性发热为主要起病症状。这类患者一般年龄稍大，男性较多，病变较为弥散，常已有腹膜后淋巴结累及。发热后部分患者有盗汗、疲乏及消瘦等全身症状。周期性发热（Pel-Ebstein 热）约见于1/6患者。部分患者可有局部及全身皮肤瘙痒，多为年轻患者，特别是女性。全身瘙痒可为 HD 的惟一全身症状。饮酒后引起淋巴结疼痛，这是 HD 特有的，但并不是每一个 HD 患者都是如此。

体检脾大者并不常见，约 10% 左右，肝实质受侵引起肿大和肝区压痛，少数有黄疸。

HD 尚可侵犯各系统或器官：如肺实质浸润、胸腔积液、骨痛、腰椎或胸椎破坏，以及脊髓压迫症等。带状疱疹好发于 HD，约占 5%～16%。

二、非霍奇金淋巴瘤 可见于各年龄组，但随年龄增长而发病增多。男较女为多。大多也以无痛性颈和锁骨上淋巴结肿大为首发表现，但较 HD 为少。易侵犯纵隔。肿大的淋巴结也可引起相应压迫症状。发热、消瘦、盗汗等全身症状仅见于晚期或病变较弥散者。全身瘙痒很少见。除淋巴细胞分化良好型外，NHL 一般发展迅速，易发生远处播散。

咽淋巴环病变通常占恶性淋巴瘤的 10%～15%，发生部位最多在软腭、扁桃体，其次为鼻腔及鼻窦，临床有吞咽困难、鼻塞、鼻出血及颌下淋巴结大。NHL 较 HD 更有结外侵犯倾向。结外累及以胃肠道、骨髓及中枢神经系统为多。NHL 累及胃肠道部位以小肠为多，其中半数以上为回肠，其次为胃，结肠很少受累。临床表现有腹痛、腹泻和腹部包块，症状可类似消化性溃疡、肠结核或脂肪泻等，因肠梗阻或大量出血施行手术而确诊。肝经活体组织检查证实约 1/4～1/2 受累，脾大仅见于较后期病例。胸部以肺门及纵隔受累最多，半数有肺部浸润或（和）胸腔积液。尸解中近 1/3 可有心包及心脏受侵。中枢神经系统病变多在疾病进展期，以累及脑膜及脊髓为主。骨髓累及者约1/3～2/3。骨骼损害以胸椎及腰椎最常见，股骨、肋骨、骨盆及头颅骨次之。皮肤表现较 HD 为常见，多为特异性损害，如肿块、皮下结节、浸润性斑块、溃疡等。肾脏损害尸解有 33.5%，但临床表现仅 23%，主要为肾肿大、高血压、氮质血症及肾病综合征。

【实验室检查】

一、霍奇金病

（一）血液 常有轻或中等贫血，偶伴抗人球蛋白试验阳性。少数白细胞轻度或明

显增加，伴中性粒细胞增多。约1/5患者嗜酸性粒细胞升高。骨髓被广泛浸润或发生脾功能亢进时，可有全血细胞减少。

（二）骨髓　大多为非特异性。如能找到R-S细胞对诊断有助。R-S细胞大小不一，约20μm～60μm，多数较大，形态极不规则。胞浆嗜双色性，核外形不规则，可呈"镜影"状，也可多叶或多核，偶有单核，核染质粗细不等，核仁可大达核的1/3。结节硬化型HD中R-S细胞由于变形、浆浓缩，两细胞核间似有空隙，称为腔隙型R-S细胞。骨髓浸润大多由血源播散而来，骨髓穿刺涂片阳性率仅3%，但活检法可提高至9%～22%。

（三）其他化验　疾病活动期有血沉增速，血清乳酸脱氢酶活力增高。乳酸脱氢酶升高提示预后不良。当血清碱性磷酸酶活力或血钙增加，提示骨骼累及。

二、非霍奇金淋巴瘤

（一）血液和骨髓　白细胞数多正常，伴有淋巴细胞绝对和相对增多。约20% NHL患者在晚期并发急性淋巴细胞白血病。

（二）其他　可并发抗人球蛋白试验阳性的溶血性贫血。可有多克隆球蛋白增多，少数可出现单克隆IgG或IgM，以后者为多见。染色体易位t(14;18)和t(8;14)是NHL最常见的染色体标志。还可应用PCR技术检测bcl-2或T细胞受体的基因重排。

【诊断和鉴别诊断】 对慢性、进行性、无痛性淋巴结肿大要考虑本病的可能，应作淋巴结穿刺物涂片、淋巴结印片及病理切片检查。当有皮肤损害可作皮肤活检及印片。如有血细胞减少、血清碱性磷酸酶增高或有骨骼病变时，可作骨髓活检和涂片以寻找R-S细胞或淋巴瘤细胞。近年报道R-S细胞可见于传染性单核细胞增多症、结缔组织病及其他恶性肿瘤。因此在缺乏HD其他组织学改变时，单独见到R-S细胞，不能确诊HD。

淋巴瘤需与其他淋巴结肿大疾病相区别。结核性淋巴结炎多局限于颈两侧，可彼此融合，与周围组织粘连，晚期由于软化、溃破而形成窦道。以发热为主要表现的淋巴瘤，需和结核病、败血症、结缔组织病等鉴别。结外淋巴瘤需和相应器官的其他恶性肿瘤相鉴别。

为做好临床分期和分组的诊断，宜详细记录病史，确定有无全身症状存在；全面体检时应注意浅表淋巴结及肝、脾大情况，对腹部肿块、睾丸肿大不应疏漏。可结合放射性核素扫描、B超、CT、MRI等辅助检查确定淋巴瘤分布范围。

浅表肿大淋巴结分布的确定除了体检对肿大淋巴结肿大程度、分布情况、质地、活动度及压痛作出描写外，B超、放射性核素淋巴显像等可以补充体检遗漏。在病理确认淋巴瘤的患者，其它肿大淋巴结可作穿刺细胞学检查以提高临床判断的准确性。

纵隔受累的检查：胸部X线摄片了解纵隔增宽、肺门增大及肺部病灶情况，胸部CT可确定纵隔与肺门淋巴结肿大。

腹腔、盆腔、淋巴结检查：剖腹探查病理检查结果表明淋巴造影阳性符合率98%，阴性符合率97%；CT阳性符合率65%，阴性符合率92%。因为淋巴造影能显示结构破坏，而CT仅从淋巴结肿大程度上来判断；但CT不仅能显示腹主动脉旁淋巴结，而

且还能显示淋巴结造影所不能检查到脾门、肝门和肠系膜淋巴结等受累情况，同时还显示肝、脾、肾受累的情况，所以CT是腹部检查首选的方法。CT阴性而临床上有怀疑才考虑作下肢淋巴造影。B超检查准确性不及CT，重复性差，受肠气干扰较严重，但在无CT设备时仍不失为一种较好的检查方法。

肝脾受累的检查：CT、B超、放射性核素扫描及MRI只能查出单发或多发结节，对弥漫浸润或粟粒样小病灶难以发现。一般认为有两种以上影像诊断同时显示实质性占位病变时才能确定肝脾受累。

剖腹探查，一般不易接受。但当必须为诊断及临床分期提供可靠依据时，如发热待查病例，临床高度怀疑淋巴瘤，但无浅表淋巴结或病灶可供活检、B超发现有腹腔淋巴结肿大的情况下，或准备单用扩大照射治疗HD前，为肯定诊断及分期诊断，有时需要剖腹探查，同时切除脾并作活检。

【治疗】 由于放射疗法的合理应用和联合化疗的积极推广，淋巴瘤的疗效有较快提高。大多早期HD病例都能长期无病存活。NHL的疗效虽较HD为差，但长期缓解或无病存活者也逐渐增多。

一、霍奇金病 高能射线治疗HD的ⅠA及ⅡA用扩大淋巴结照射法。扩大照射除被累及的淋巴结及肿瘤组织外，尚需包括附近可能侵及的淋巴结构，如病变在膈上采用斗篷式，照射部位包括两侧从乳突端至锁骨上下、腋下、肺门、纵隔的淋巴结。要保护肱骨头、喉部及肺部免受照射。膈下倒"Y"字照射包括从膈下淋巴结到腹主动脉旁、盆腔及腹股沟淋巴结，同时照射脾区。剂量为30～40Gy，3～4周为一疗程。现把HD的放射治疗指征列表6-10-3。

表6-10-3 霍奇金病治疗方法的选择

临床分期	主要疗法
1. ⅠA ⅡA	扩大照射：膈上用斗篷式，膈下用倒"Y"字式
2. ⅠB ⅡB ⅢA ⅢB Ⅳ	联合化疗＋局部照射

如HD有B组症状、纵隔大肿块、属淋巴细胞消减型，分期Ⅲ～Ⅳ者，均应以化疗为主，必要时再局部放疗。化疗采用MOPP方案，初治者的完全缓解率达85%。MOPP的组成内容可见表6-10-4，至少用6疗程，或一直用至完全缓解，再额外给2疗程。对MOPP方案耐药者，可采用ABVD方案（表6-10-4），75%～80%可以缓解。也有用MOPP与ABVD交替治疗，取得了更高的缓解率，而且减少了耐药。用MOPP治疗缓解后复发的病例可再用MOPP，59%获得第二次缓解。第一次缓解期超过一年，则93%有二次缓解希望。MOPP主要副作用是对生育功能的影响及引起继发性肿瘤的可能。ABVD方案对生育功能影响小，不引起继发性肿瘤，而且ABVD方案疗效与MOPP方案相同。故是一个有前途的方案。

由于联合化疗对HD的疗效不逊于放疗，且不像放疗会影响儿童发育，也避免了剖腹探查病理分期对患者的损害，所以目前治疗HD的策略是化疗为主的放化疗综合治疗。

表 6-10-4 霍奇金病的主要联合化疗方案

方案简称	药 物	一般剂量用法	说 明
MOPP	(M)氮芥	4mg/m²静注第 1 天及第 8 天	如氮芥改用环磷酰胺
	(O)长春新碱	1～2mg 静注第 1 天及第 8 天	600 mg/m² 静注，即
	(P)丙卡巴肼(甲基苄肼)	70mg/(m²·d)口服第 1～14 天	为 COPP 方案
	(P)泼尼松	40mg/d 口服第 1～14 天	
		两疗程间可间歇 1 周	
ABVD	(A)阿霉素	25 mg/m² 均在第 1 及第 15 天	每 4 周重复 1 次
	(B)博来霉素	10 mg/m² 静脉用药 1 次	
	(V)长春碱(长春花碱)	6mg/m²	
	(D)甲氮咪胺	375mg/m²	

二、非霍杰金淋巴瘤 疗效决定于病理组织类型，而临床分期的重要性不如 HD。

1. 低度恶性组(表 6-10-2) 该组Ⅰ及Ⅱ期放疗后可无复发，存活达 10 年。Ⅲ及Ⅳ期患者中数生存时间也可达 10 年，而且部分患者有自发性肿瘤消退。所以主张尽可能推迟化学治疗，定期密切观察。如有全身症状可单独给以苯丁酸氮芥(4～12mg，每日口服)或环磷酰胺(每日口服 100mg)。如病情有进展或发生并发症者，可给 COP 或 CHOP 方案治疗。

2. 中、高度恶性组 根据 NHL 跳跃性播散并有较多结外侵犯的特点，治疗策略应以化疗为主。NHL 蔓延途径不是沿淋巴结区依次转移，所以扩大照射的作用远不如 HD，所以中、高度恶性淋巴瘤患者即使临床分期在Ⅰ～Ⅱ期也应化疗，仅在必要时补充局部照射。CHOP 方案的疗效与其它治疗 NHL 的化疗方案相比，疗效类似而毒性较低。因此，该方案为中、高度恶性 NHL 的标准治疗方案。CHOP 方案(表 6-10-5)每月一疗程，计 6～9 个月，可使 70%获得完全缓解，而 35%～45%可有较长缓解期。新一代化疗方案尚有 m-BACOB(表 6-10-5)，可使长期无病存活期患者增加到 55%～60%。新方案中加入中等剂量甲氨蝶呤，目的是防治中枢神经系统淋巴瘤。更强烈的治疗方案有 MACOP-B，可使长期无病存活期患者增加至 60%～70%，但因毒性过大，不适于老年及体弱者。MACOP-B 的特点是骨髓抑制药与非抑制药交替使用，所以缓解率(84%)较高。

高度恶性组的淋巴母细胞型及 Burkitt 淋巴瘤进展较快，如不积极治疗，几周或几个月内即会死亡。应采用强烈的化疗方案予以治疗。

三、骨髓移植 55 岁以下，重要脏器功能正常的患者，如属中、高度恶性或缓解期短，难治易复发的淋巴瘤，可考虑全淋巴结放疗(即斗篷式合并倒 Y 式扩大照射)及大剂量联合化疗，结合异基因或自身骨髓移植，以期取得较长期缓解和无病存活期。目前国内外用自身骨髓移植治疗弥漫性、进展性淋巴瘤取得令人鼓舞的结果，其中 40%～50%以上获得肿瘤负荷缩小，18%～25%复发病例被治愈，比常规化疗增加长期生存率 30%以上。自身骨髓移植应作移植骨髓体外净化处理。自体外周血干细胞移植用于淋巴瘤治疗时移植物肿瘤细胞污染机会小，造血功能恢复快，并适用于骨髓受累或经过盆腔照射的患者。

四、手术 仅限于活体组织检查；合并脾功能亢进者如有切脾指征，可行切脾术以

提高血象，为以后化疗创造有利条件。

五、干扰素 有生长调节及抗增殖效应。对蕈样肉芽肿病和滤泡性小细胞型有部分缓解作用。

表 6-10-5 非霍奇金淋巴瘤常用联合化疗方案

方案简称	药物	剂量和用法
COP	环磷酰胺	400mg/m^2，每日口服，第 1～5 天
	长春新碱	1.4mg/m^2，静注，第 1 天
	泼尼松	100 mg/m^2，每日口服，第 1～5 天
		（每 3 周为一周期）
CHOP	环磷酰胺	750 mg/m^2，静注，第 1 天
	阿霉素	50 mg/m^2，静注，第 1 天
	长春新碱	1.4mg/m^2，静注，第 1 天
	泼尼松	100 mg/m^2，每日口服（第 1～5 天）
		（每 3 周为一周期）
m-BACOB	博来霉素	4 mg/m^2，静注，第 1 天
	阿霉素	45 mg/m^2，静注，第 1 天
	环磷酰胺	600 mg/m^2，静注，第 1 天
	长春新碱	1 mg/m^2，静注，第 1 天
	地塞米松	6 mg/m^2，每日口服，第 1～5 天
	甲氨蝶呤	200 mg/m^2，静注，第 8 及 15 天
	亚叶酸钙（四氢叶酸）	10 mg/m^2，口服，每 6 小时一次，共 6 次，在甲氨蝶呤注射后 24 小时开始
		（每 3 周为一周期）
MACOP-B	甲氨蝶呤	400mg/m^2，静注，第 8 天
	亚叶酸钙	15mg，口服，每 6 小时 1 次，共 6 次，在氨甲蝶呤注射后 24 小时开始
	阿霉素	50 mg/m^2，静注，第 1 及 15 天
	环磷酰胺	350mg/m^2，静注，第 1 及 15 天
	长春新碱	1.4 mg/m^2，静注，第 8 及 22 天
	泼尼松	75mg，每天口服，共 4 周
	博来霉素	10 mg/m^2 静注，第 22 天
		（每 4 周为一周期，共 3 个周期，或连续应用 12 周）
ESHAP（用于复发淋巴瘤）	依托泊苷	40mg/m^2，静脉滴注 2 小时，第 1～4 天
	甲泼尼龙	500mg/m^2，静脉滴注，第 1～4 天
	阿糖胞苷	2 g/m^2，静脉滴注 3 小时，第 5 天
	顺铂	25 mg/m^2，静脉滴注，第 1～4 天
		（每 3 周为一周期）

注：上述方案中药物剂量摘自文献，仅供参考，实际应用需按具体情况酌情增减。

【预后】 HD 是可治愈的肿瘤之一，其预后与组织类型及临床分期紧密相关。淋巴细胞为主型预后最好，5 年生存率为 94.3%；而淋巴细胞消减型最差，5 年生存率仅为 27.4%。HD 临床分期，Ⅰ期与Ⅱ期 5 年生存率在 90%以上，Ⅳ期为 31.9%；有全身症状较无全身症状为差；儿童及老年预后一般比中青年为差；女性治疗后较男性为好。

NHL 的预后，病理类型较为重要。弥漫性淋巴细胞分化好者，6 年生存率为 61%，弥漫性淋巴细胞分化差，6 年生存率为 42%，淋巴母细胞型淋巴瘤 4 年生存率仅为 30%。低度恶性组呈慢性过程而伴多次复发；也有因转化至其他类型，对化疗产生耐药而致死亡。但低度恶性组如发现较早，经合理治疗可争取 5～10 年甚至更长存活期。

NHLⅢ、Ⅳ期患者，采用化疗或放疗或两者综合治疗均不能达到治愈目的。如 NHL 早期即出现结外侵犯或血源性播散，预后也很差。临床出现 B 组症状，肿块最大径＞10cm，LDH＞500U/L，结外病变部位在 2 处以上时，均提示预后不良。

（谢　毅）

第十一章　浆细胞病

浆细胞病(plasma cell dyscrasia)系指浆细胞或产生免疫球蛋白的B淋巴细胞过度增殖所引起的一组疾病，血清或尿中出现过量的单克隆免疫球蛋白或其轻链或重链片段为其特征。

正常免疫球蛋白由多株(克隆)浆细胞所产生，所以血清蛋白电泳显示不均一性的波形。发生浆细胞病时，异常浆细胞克隆增殖，产生单克隆免疫球蛋白或其轻链或重链片段。因此绝大多数浆细胞病的血清或尿液中可找到结构单一、在蛋白电泳时呈现基底较窄的单峰，称为M蛋白(monoclonal protein)。M蛋白有以下三种类型：①免疫球蛋白分子，其分子结构均相同，其轻链也仅具一种抗原性，不是κ链即是λ链；②游离的κ或λ链，即本周蛋白(Bence Jones protein)；③某种重链的片段。

本组疾病包括：①骨髓瘤(孤立性、多发性、髓外骨髓瘤、浆细胞白血病)；②原发性巨球蛋白血症；③重链病(γ、α及μ)；④原发性淀粉样变性；⑤意义未明的单克隆免疫球蛋白血症。后者除有M蛋白外，并无临床表现。病情可能是良性的，也有个别多年后转化为骨髓瘤或巨球蛋白血症。

多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤(multiple myeloma)是浆细胞异常增生的恶性肿瘤。骨髓内有异常浆细胞(或称骨髓瘤细胞)的增殖，引起骨骼破坏，血清出现单克隆免疫球蛋白，正常的多克隆免疫球蛋白合成受抑，尿内出现本周蛋白，最后导致贫血和肾功能损害。我国骨髓瘤发病率约为1/10万，低于西方发达国家(约4/10万)。发病年龄大多在50～60岁之间，40岁以下者较少见，男女之比为3:2。

【病因和发病机制】 病因尚不明确。目前认为骨髓瘤细胞起源于前B细胞或更早阶段。近年研究发现C-myc基因重组，部分有高水平的N-ras基因蛋白质表达。被激活的癌基因蛋白质产物可能促使一株浆细胞无节制地增殖。淋巴因子中白细胞介素6(IL-6)是促进B细胞分化成浆细胞的调节因子。进展性骨髓瘤患者骨髓中IL-6异常升高，提示以IL-6为中心的细胞因子网络失调可引起骨髓瘤细胞增生。

【病理生理和临床表现】

一、骨髓瘤细胞对骨骼和其他组织器官的浸润与破坏所引起的临床表现

(一) 骨骼破坏　骨髓瘤细胞在骨髓腔内大量增生的同时，由基质细胞衍变而来的成骨细胞过度表达IL-6，激活破骨细胞，导致骨质疏松，甚至溶骨性破坏。骨痛常为早期主要症状，随病情发展而加重。疼痛部位多在骶部，其次是胸廓和肢体。活动或扭伤后骤然剧痛者有自发性骨折可能，多发生在肋骨、锁骨、下胸椎和上腰椎。多处肋骨或

脊柱骨折可引起胸廓或脊柱畸形。骨髓瘤细胞浸润骨骼时，可引起局部肿块，多见于肋骨、锁骨、胸骨及颅骨。胸、肋、锁骨连接处发生串珠样结节者为本病特征。少数病例仅有单个骨骼损害，称为孤立性骨髓瘤。

（二）髓外浸润　经尸解证实，约70%患者有髓外骨髓瘤细胞浸润。病程长者，机会更多。①肝、脾、淋巴结及肾脏等受累器官肿大。临床发现肝大者约40%，半数有脾大。②孤立性骨髓瘤可见于软组织，如口腔及呼吸道等，称之为髓外骨髓瘤。③神经浸润，并不很少，以胸腰椎破坏压缩、压迫脊髓所导致截瘫为多见，其次为神经根损害。脑膜如有瘤细胞浸润可致脑神经瘫痪，但较少见。④多发性骨髓瘤也可发展为浆细胞白血病，大多为IgA型，症状同其他急性白血病。

二、血浆蛋白异常引起的临床表现

（一）感染　正常多克隆免疫球蛋白减少及中性粒细胞减少者容易发生细菌性肺炎和尿路感染，甚至败血症。病毒感染以带状疱疹多见。

（二）高粘滞综合征　血清中M蛋白增多，尤以IgA易聚合成多聚体，可使血液粘滞性过高，引起血流缓慢，组织淤血和缺氧，在视网膜、中枢神经和心血管系统尤为显著。症状有头昏、眩晕、眼花、耳鸣，并可突然发生意识障碍、手指麻木、冠状动脉供血不足、慢性心力衰竭等症状。

（三）出血倾向　以鼻出血和牙龈出血为多见，皮肤紫癜也可发生。出血原因有：①血小板减少，且M蛋白包在血小板表面，影响血小板功能；②凝血障碍，M蛋白与纤维蛋白单体结合，影响纤维蛋白多聚化。M蛋白尚可直接影响因子Ⅷ活性；③血管壁因素，高丙球蛋白血症和淀粉样变性对血管壁也有损伤。

（四）淀粉样变性和雷诺现象　少数患者，尤其是IgD型，可发生淀粉样变性，主要见于舌、心脏、骨骼肌、韧带、胃肠道、皮肤、外周神经以及其他内脏。如果M蛋白为冷球蛋白，可引起雷诺现象。

三、肾功能损害　为本病重要表现之一。临床表现有蛋白尿、管型尿甚至急性肾衰竭，为仅次于感染的致死原因。发病机制有以下几方面：①游离轻链（本周蛋白）被近曲肾小管吸收后沉积在上皮细胞浆内，使肾小管细胞变性，功能受损；如蛋白管型阻塞，则导致肾小管扩张；②高血钙引起多尿以及少尿；③尿酸过多，沉积在肾小管，导致高尿酸血症肾病。国内报道130例患者中发生慢性肾衰竭者有24.6%。急性肾衰竭多因脱水、感染、静脉肾盂造影等引起。

【实验室和其他检查】

一、血象　贫血可为首见征象，多属正常细胞、正常色素性。红细胞在血片上排列成钱串状，可伴有少数幼粒-幼红细胞。血沉显著增快。晚期有全血细胞减少，并可发现骨髓瘤细胞在血中大量出现，超过2.0×10^9/L者，称为浆细胞白血病。

二、骨髓　主要为浆细胞系异常增生（至少占有核细胞数的15%），并伴有质的改变。骨髓瘤细胞大小形态不一，成堆出现。细胞浆呈灰蓝色，有时可见多核（2～3个核），核内有核仁1～4个，核旁淡染区消失，胞浆内可有少数嗜苯胺蓝颗粒，偶见嗜酸球状包涵体（Russel小体）或大小不等空泡（mott cell）。核染色质稍疏松，有时凝集成大块，但不成车轮状排列。鉴于浆细胞瘤灶呈散在分布，最好自骨压痛处或多部位穿刺，

可提高阳性率。电镜下骨髓瘤细胞有发达的高尔基复合体和扩张的粗面内质网，后者常呈板层状或囊泡状。

三、血液生化检查

（一）异常球蛋白血症　血清异常球蛋白增多，正常免疫球蛋白减少。约75%患者血清电泳可见一染色浓而密集，单峰突起的M蛋白。按M蛋白性质不同，可把骨髓瘤分为不同类型。据国外统计IgG型约占52%，IgA型占21%，极个别为IgD型，IgE及IgM均极罕见；M蛋白为轻链者占11%。此外，尚有极少数患者血清或尿中不能分离出M蛋白（约1%），称为不分泌型骨髓瘤。少数患者血中尚存在冷球蛋白。

（二）血钙、磷测定　因骨质广泛破坏，出现高钙血症。晚期肾功能减退，血磷也增高。由于本病主要为溶骨性改变而无新骨形成，所以血清碱性磷酸酶一般正常或轻度增加。

（三）血清β_2微球蛋白及血清乳酸脱氢酶活力　两者均高于正常。β_2微球蛋白是由浆细胞分泌的，与全身瘤细胞总数有显著相关性。血清乳酸脱氢酶也可反映肿瘤负荷，所以可用以提示预后和预测治疗效果。

（四）尿和肾功能检查　90%以上患者有蛋白尿。血清尿素氮和肌酐可以增高。约半数患者尿中出现本周蛋白；当尿液逐渐加温至45～60℃时，本周蛋白开始凝固，继续加热至沸点时重新溶解，再冷至60℃以下，又出现沉淀。尿蛋白电泳时在β区或β区与γ区之间出现浓集区带。本周蛋白系多余轻链所构成，分子量小，可在尿中大量排出，故血清中常不能发现。

四、X线检查　本病骨骼病变可有以下三种X线表现：①早期为骨质疏松，多在脊柱、肋骨和盆骨；②典型病变为圆形、边缘清楚如凿孔样的多个、大小不等溶骨性损害，常见于颅骨、盆骨、脊柱、股骨、肱骨等处；③病理性骨折，常发生于肋骨、脊柱、胸骨。少数早期患者可无骨骼X线表现。为避免诱发肾衰竭，应避免作静脉肾盂造影。近年来应用^{99m}锝-亚甲基二磷酸盐（^{99m}Tc-MDP）进行γ骨显像，可早期发现骨病变，较X线提前3～6个月。

【诊断和鉴别诊断】　诊断多发性骨髓瘤依据：①骨髓中浆细胞＞15%，且有形态异常；②血清有大量的M蛋白（IgG＞35g/L，IgA＞20g/L，IgM＞15g/L，IgD＞2g/L，IgE＞2g/L）或尿中本周蛋白＞1g/24h；③溶骨病变或广泛的骨质疏松。诊断IgM型时一定要具备3项。仅有①、③两项者属不分泌型。如仅有①、②两项者须除外反应性浆细胞增多及意义未明单克隆免疫球蛋白血症。

本病须与下列病症鉴别：①反应性浆细胞增多，可由慢性炎症、伤寒、系统性红斑狼疮、肝硬化、转移瘤等引起。浆细胞一般不超过15%且无形态异常；②意义未明单克隆免疫球蛋白血症，无骨骼病变，骨髓中浆细胞增多不明显，单克隆免疫球蛋白一般少于10g/L，且历数年而无变化；③单克隆免疫球蛋白也偶见于慢性肝炎、结缔组织病、淋巴瘤、白血病等；蛋白尿也偶见于淋巴瘤、白血病和恶性肿瘤患者；④本病的骨病变需与骨转移瘤、老年性骨质疏松、肾小管酸中毒及甲状旁腺功能亢进症相鉴别。

【治疗】

一、化学治疗　抗骨髓瘤的化学治疗的疗效标准是以M蛋白减少75%以上（浓

度降至25g/L以下)或尿中本周蛋白排出量减少90%以上(24小时尿本周蛋白排出量减少到小于0.2g),即认为治疗显著有效。

初治病例可先选用MP方案(表6-11-1)。如果MP无效或缓解后又复发者,应作为难治性病例,可使用VAD或M_2方案。MP对90%左右患者有效,其中40%达上述疗效标准,中数存活期为21～30个月。VAD对45%～66%的难治病例有效,中数存活期11～16个月。M_2的有效率为80%,中数存活期为48月,但各家报告很不一致。

二、干扰素α 用法为300万～500万U皮下或肌肉注射,每周3次,至少2～3个月以上。宜与MP、VAD或M_2合并使用。此外干扰素也可用于化疗后维持治疗。不良反应有发热、恶心、厌食、嗜睡及骨髓抑制。

表6-11-1 骨髓瘤常用联合治疗方案

方案简称	药物	一般剂量	用法	说明
MP	美法仑	10mg/(m^2·d)	口服共4天	每4～6周重复一次,
	泼尼松	2mg/(m^2·d)	口服共4天	少至一年
VAD	长春新碱	0.4 mg/d	静滴共4天	每4周重复给药
	阿霉素	10mg/d	静滴共4天	
	地塞米松	40mg/d	口服共4天	
M_2	卡莫司汀**	20mg/m^2	静注第1天	共21天为1疗程,二疗
	环磷酰胺	400mg/m^2	静注第1天	程间歇14天,共6疗程,
	美法仑*	4 mg/(m^2·d)	口服第1～7天	泼尼松在第3或第4疗
		[10mg/(m^2·d)	口服第1～4天]	程逐渐停用
	泼尼松	40mg/d	口服第1～7天	
		20mg/d	口服第8～14天	
	长春新碱	2mg	静注第21天	

注:*美法仑(melphalan,马法仑);**卡莫司汀(carmustine,卡氮芥)。

三、骨髓移植 80年代起试用异基因骨髓移植治疗,有较大进展。预处理一般多采用大剂量美法仑(140～200mg/m^2)和分次全身放射治疗。欧洲骨髓移植协作组报告异基因骨髓移植治疗50例,总有效率为72%,其中达完全缓解有42%,中数存活期27个月,死于骨髓移植相关并发症者约28%。现有经验表明应争取早期治疗,先用化疗诱导缓解,然后移植,效果较好。疗效与年龄、性别无关。为控制移植物抗宿主病(GVHD)的发生率,应严格选择供髓者或对移植物作去T细胞处理。如无合适的供者可作自身外周血干细胞移植。如能进行纯化的自身CD_{34}^{+}细胞移植,则可消除骨髓瘤细胞污染的可能,提高疗效。

【预后】 MP治疗可控制骨髓瘤生长,使病程从6～12个月延长到3年左右。此后骨髓细胞可能急速地扩增,病情迅速恶化;或者因反复使用烷化剂致骨髓衰竭,有时可发展成MDS或急性髓细胞白血病。

经MP治疗,约5%患者可达到完全缓解,即不能查到M蛋白,骨髓恢复正常。缓解期一般不超过18个月,生存期约30～36个月。低肿瘤负荷且对MP治疗反应良好的患者也占5%左右,生存可达10～15年。

骨髓移植或造血干细胞移植的临床试验已表明这是一种可以减少肿瘤负荷、延长生存的治疗方法。如果能加强其移植物抗肿瘤的作用，减轻移植物抗宿主病的发生，则疗效可能会更好。

（谢　毅）

第十二章　恶性组织细胞病

恶性组织细胞病(简称恶组)是异常组织细胞增生所致的恶性疾病,临床有高热,肝、脾、淋巴结肿大,全血细胞减少及进行性衰竭,病情凶险,预后不良。

【病理】 异常组织细胞浸润是本病的基本特点,累及范围广泛,除常见肝、脾、淋巴结等处外,也可侵及肺、皮肤、肾、消化道粘膜下肌层及浆膜层。恶组的主要病理改变为异常组织细胞呈斑片状浸润,有时也可形成粟粒、肉芽肿样或结节状改变,一般不形成肿块,也无所谓原发或转移病灶,与实体瘤有明显区别。上述器官不一定每个都被累及,如有病变存在,其分布也不均匀。

【临床表现】 由于病理改变多样性,临床表现也错综复杂。任何年龄均可发病,15~40岁占多数(68.4%),男女之比约为3:1。

一、发热 系首发及常见症状,多为不规则高热,少数为低热或中度发热。发热常持续不退,并随病程进展而升高。可伴畏寒或寒战。

二、血液系统受累的表现 贫血、感染和出血症状可同时存在。脾与淋巴结因组织细胞浸润而肿大。脾大可达肋缘下3~5cm,质地中至硬,可有触痛,时有隐痛。淋巴结黄豆至蚕豆大,颈及腋下常见,少数表现为腹块。

三、其他系统浸润的表现 肝大常见,可达肋下3~5cm, 质软至中,可有压痛。病程后期出现黄疸,主要与肝损害有关,少数系肝门淋巴结压迫胆总管所致。胃肠道受浸润可引起腹痛、腹泻、消化道出血、肠梗阻或肠穿孔。有的患者可出现腹水。

肺部浸润时出现咳嗽、咯血,X线胸片示片状模糊阴影。半数患者尸解时发现有胸腔积液和心包积液而临床未发现。鼻咽部肉芽肿可致呼吸困难。

恶组细胞浸润的特异性皮肤损害表现为浸润性斑块、结节、丘疹或溃疡,偶有剥脱性红皮病或大疱等。皮损多见于四肢,有的呈向心性分布。同一患者可合并存在两种皮损。

如脑部受累,可出现脑膜炎、失眠、截瘫、尿崩症及眼球突出。心脏累及时,心电图有心肌损害和(或)心律失常的表现。有的患者可有局部软组织肿块及骨骼损害。

【实验室检查】

一、周围血象 大多呈全血细胞减少。早期即有贫血,多为中度。半数以上白细胞计数少于4×10^9/L。血片边缘和末梢可见异常组织细胞,国内报告阳性率仅17.7%。当大量异常组织细胞在周围血中出现,白细胞数可升至10×10^9/L以上,称白血性恶性组织细胞病。血小板通常减少。

二、骨髓象 多数增生活跃,增生度与异常组织细胞浸润度有关。增生差者示病情已严重。多数病例骨髓中找到数量不等、散在或成堆的异常组织细胞。一般分为以

下三型：①异形组织细胞：细胞体积较大、畸形，胞浆染蓝色比一般原始细胞为丰富、可有伪足，并有空泡、核不规则，有时呈分叶状，偶有双核，核仁隐显不一、有时较大；②多核巨组织细胞：大小似巨核细胞，外形不规则，通常含核3～6个，彼此贴近或呈分叶状，核仁清晰；③吞噬性组织细胞：其形态与正常巨噬细胞类同，浆内常吞噬大量血细胞，包括幼红细胞、成熟红细胞碎片、血小板、偶有少数中幼粒细胞。异形组织细胞和(或)多核巨组织细胞对恶组有诊断意义。吞噬性组织细胞在其他疾病也可出现，因此缺乏特异性诊断价值。

异常组织细胞酸性磷酸酶及非特异性酯酶均为阳性，中性粒细胞碱性磷酸酶阳性率及积分均明显低于正常值。这有助于感染性疾病引起的反应性组织细胞增多的鉴别。与5q35有关的染色体易位已在较多的儿童与青年患者发现，这可能是一种与本病有关的重要标志。

三、组织活检 肝、脾、淋巴结及其他受累组织病理切片中可见各种异常组织细胞的浸润。

【诊断和鉴别诊断】 对不明原因的长期发热而不能以感染性疾病解释者，尤其是伴有全血细胞减少和肝、脾、淋巴结肿大，应考虑本病的可能性；结合血象、骨髓象或淋巴结活检中找到大量异形或多核巨组织细胞，可以确立诊断。

本病临床表现多样化，缺乏特异性，应密切结合实验室检查综合诊断。实验室检查仍以骨髓涂片为首选方法。一般认为异常组织细胞质的改变比量更重要，单纯发现吞噬性组织细胞增多，不能确定诊断，应继续追踪。由于病变呈局灶性，必须反复多部位骨髓穿刺。有报告胸骨穿刺阳性率较高。外周血片异常组织细胞检出率不高，但血液离心后的白细胞层涂片观察，可提高阳性率。淋巴结的病理学改变显著，浅表淋巴结活检又较方便，但必要时仍需多部位病理检查，以免漏诊。

应注意与感染性疾病所致的反应性组织细胞增多相鉴别。反应性组织细胞增多呈良性过程，骨髓中所见到的组织细胞多为正常形态，大小较为一致。原发病如伤寒、粟粒性结核、病毒性肝炎及疟疾等治愈后组织细胞增生将会消退，且中性粒细胞碱性磷酸酶活性大多正常或升高。噬血细胞性组织细胞增多症骨髓中可见到吞噬红细胞、粒细胞或血小板的组织细胞。但噬血活性不是异常组织细胞的特点。淋巴瘤特别是CD_{30}^{+}的间变性大细胞型淋巴瘤(Ki-1阳性的T细胞淋巴瘤)与恶性组织细胞病在临床上、组织病理上易发生混淆，此时除了联合多种组织化学及免疫组化染色检查外，还应进行染色体易位t(2;5)检查以对肿瘤克隆性质予以明确。

【治疗】 大部分患者可用治疗大细胞型淋巴瘤的化疗方案达到一定的疗效。可以联合使用环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松(CHOP方案)，获得较高的缓解率。依托泊苷与阿糖胞苷的联合治疗也较有效。

本病如不予治疗，进展迅速，100%死亡。包括蒽环类抗生素在内的联合化疗缓解率在50%以上，但缓解期短。大部分患者在一年内死亡，仅少数可以生存数年。年轻患者可试用骨髓移植。

(谢 毅)

第十三章　骨髓增生性疾病

骨髓增生性疾病(myeloproliferative disorders)是某一系或多系骨髓细胞不断地异常增殖所引起的一组疾病的统称,属于肿瘤或克隆性增殖,病因和发病机制不明。

本组疾病主要有以下几种:①以红细胞增生为主的真性红细胞增多症(polycythemia vera);②以粒细胞增生为主的慢性粒细胞白血病等;③以巨核细胞系增生为主的原发性血小板增多症(primary thrombocythemia);④以原纤维细胞及成骨细胞增生为主的原发性骨髓纤维化症(primary myelofibrosis)、骨硬化症等。

本组疾病的共同特点是:①病变发生在多能干细胞;②各症常伴有一种或两种其他细胞的增生,如真性红细胞增多症可伴有粒细胞和血小板增生;③各症之间可以转化,如真性红细胞增多症可转变为骨髓纤维化症,有时还可见到过渡型;④细胞增生也可发生于脾、肝、淋巴结等髓外组织,称髓外化生。

第一节　真性红细胞增多症

真性红细胞增多症是一种克隆性红细胞增多为主的骨髓增生性疾病。

【临床表现】 患者多为中年或老年,男性多于女性。起病缓慢,可在病变若干年后才出现症状。有的在偶然查血时才被发现。因血容量增多,血液粘滞度增高,导致全身各脏器血流缓慢和组织缺血。早期可出现头痛、眩晕、疲乏、耳鸣、眼花、健忘等类似神经症症状。以后有肢端麻木与刺痛、多汗、视力障碍、皮肤瘙痒及消化性溃疡症状。本病嗜碱性粒细胞也增多,嗜碱颗粒富有组胺,大量释放刺激胃腺壁细胞,可导致消化性溃疡;刺激皮肤有明显瘙痒。由于血管充血,内膜损伤,以及血小板第3因子减少、血块回缩不良等原因,可有出血倾向。约半数病例有高血压。Gaisbock综合征指本症合并高血压而脾不大。当血流显著缓慢,尤伴血小板增多时,可有血栓形成和梗死。血栓形成最常见于四肢、肠系膜、脑及冠状血管。严重时出现瘫痪症状。

患者皮肤和粘膜显著红紫,尤以面颊、唇、舌、耳、鼻、颈部和四肢末端(指趾及大小鱼际)为甚。眼结膜显著充血。患者常有肝大,大多为轻度,后期可导致肝硬化,称Mosse综合征。患者多有脾大,大多较明显,可发生脾梗死,引起脾周围炎。

高尿酸血症可产生继发性痛风、肾结石及肾功能损害。

【实验室检查】

一、血液 血液色深而稠,粘滞性约为正常的5~8倍。放射性核素测定血容量增多,系红细胞容量增加所致,而血浆容量正常。红细胞计数$6\sim10\times10^{12}$/L,血红蛋白可高达170~240g/L。为小细胞低色素性红细胞增多(由于缺铁)。网织红细胞计数大

多正常，偶尔血中可有少数幼红细胞。约3/4患者有白细胞增多，大多在10～30×10^9/L，个别可高达50×10^9/L，核左移，常有1%～2%中幼及晚幼粒细胞。多数患者中性粒细胞碱性磷酸酶活性显著增高。2/5患者有血小板增多，大多为300～1000×10^9/L，有巨型和畸形血小板。白细胞及血小板均增高者多见。出、凝血时间正常，血小板对ADP、肾上腺素和胶原的聚集反应异常。

二、骨髓 各系造血细胞都显著增生，脂肪组织减少，巨核细胞增生常较明显。粒红比例常下降。铁染色显示贮存铁减少。

三、血液生化 多数患者的血尿酸增加。约2/3患者有高组胺血症和高组胺尿症。血清维生素B_{12}及维生素B_{12}结合力增加。血清铁降低。血液和尿中红细胞生成素减少。动脉血氧饱和度在正常范围。

【诊断与鉴别诊断】 本症主要诊断标准有：①红细胞容量增多（男＞36ml/kg，女＞32ml/kg，^{51}Cr标记红细胞法）；②动脉血氧饱和度≥92%；③脾大。如仅符合上述二项者则必须具备下列任何二条次要诊断指标：①白细胞增多；②血小板增多；③中性粒细胞碱性磷酸酶活性增高；④血清维生素B_{12}增高（666pmol/L）或未饱和维生素B_{12}结合力增高（＞1628pmol/L）。

红细胞生成素测定及自发性CFU-E生成对鉴别有较大帮助。红细胞异常增多而红细胞生成素偏低，CFU-E自发生成，提示真性红细胞增多症的可能。红细胞生成素偏高，无CFU-E自发生成，则提示继发性红细胞增多症的可能。

表6-13-1 各类红细胞增多症的鉴别要点

	真性红细胞增多症	继发性红细胞增多症	相对性红细胞增多症
红细胞容量	增加	增多	正常
血容量	增加	正常或增多	减少
脾大	有	无	无
动脉血氧饱和度	正常	减低或正常	正常
白细胞增多	有	无	无
血小板增多	有	无	无
骨髓涂片检查	全血细胞增生	红系细胞增生或正常	正常
中性粒细胞碱性磷酸酶活性	增高	正常	正常
红细胞生成素	减低	增多	正常
血清铁或骨髓细胞外铁	减低	正常	正常

相对性红细胞增多症是因血浆容量减少，血液浓缩而红细胞增多；发生于严重脱水、大面积烧伤、慢性肾上腺皮质功能减退等。继发性红细胞增多症出现于慢性缺氧状态，如高山居住、肺气肿和肺部疾病、发绀性先天性心血管病、肺源性心脏病、慢性风湿性心瓣膜病等；也可出现于肾脏病变，例如肾囊肿、肾盂积水、肾动脉狭窄等；各种肿瘤如肝癌、肺癌、小脑血管母细胞瘤、子宫平滑肌瘤等也可引起。由精神紧张或用肾上腺素后脾收缩所致的，称为应激性红细胞增多症。异常血红蛋白病时因氧离子亲和曲线左移，血红蛋白亲和力增高4～6倍，重者可引起组织缺氧和代偿性红细胞增多症。大量吸烟使碳氧血红蛋白高达4%以上时也可产生红细胞增多。各类红增多症鉴别见表

6-13-1。

【治疗】 现有治疗目的是尽快使血容量及红细胞容量接近正常，抑制骨髓造血功能，从而缓解病情，减少并发症。

一、静脉放血 使红细胞容量降低，症状减轻，每隔2～3天放血200～400ml，直至红细胞数在6.0×10^{12}/L以下，血细胞比容在0.5以下。较年轻的患者如无血栓并发症，可单独放血治疗。但放血后有引起红细胞及血小板反跳性增高的可能。反复放血又有加重缺铁倾向，宜加注意。对老年及有心血管疾病者，放血后有诱发血栓形成的可能。使用血细胞分离机单采大量红细胞时，应以同样速率补充与单采红细胞等容积的同型血浆或代血浆，以保持血容量并降低血粘滞性，避免放血后血栓形成的危险。通常放血治疗后，可用化学治疗维持红细胞在接近正常的水平。

二、化学治疗

1.羟基脲 系一种核糖核酸还原酶抑制剂，对真性红细胞增多症有良好治疗作用，每日剂量为15～20mg/kg，白细胞维持在$3.5\sim5\times10^{9}$/L，可长期间歇应用羟基脲。

2.烷化剂 有效率80%～85%。环磷酰胺及美法仑作用较快，缓解期则以白消安及苯丁酸氮芥为长，疗效可持续半年左右。苯丁酸氮芥副作用较少，不易引起血小板减少，为其优点。烷化剂可引起白血病，但较放射性核素为少。开始剂量环磷酰胺为100～150mg/d，白消安、美法仑及苯丁酸氮芥为4～6mg/d；缓解后停用4周然后可给维持剂量，环磷酰胺为每日50mg，白消胺等为每日或隔日2mg。

3.高三尖杉酯碱 国内报告应用本品2～4mg，加于10%葡萄糖液中静脉滴注每日一次，连续或间歇应用到血细胞比容及血红蛋白降到正常为止。达到缓解时间平均为60天，中数缓解期超过18个月。

三、干扰素α 有抑制细胞增殖作用，近年也已开始试用于本病治疗，剂量为300万U/m^2，每周3次，皮下注射。

【预后】 如无严重并发症，病程发展缓慢，患者可生存10～15年以上。病程进展可分为三期：①红细胞及血红蛋白增多期，可持续数年；②骨髓纤维化期，此期血象处于正常代偿阶段，通常在诊断后5～13年发生；③贫血期，有巨脾、髓外化生和全血细胞减少，大多在2～3年内死亡，个别病例可演变为急性白血病。

并发症中以出血、血栓形成和栓塞最多见，常是主要死因。

第二节 原发性血小板增多症

原发性血小板增多症，也称出血性血小板增多症，为多能干细胞克隆性疾病；其特征为血小板显著增多，伴有出血及血栓形成，脾常大。

【临床表现】 起病缓慢，表现多不一致。轻者除疲劳、乏力外，无其他症状。偶尔发现血小板增多或脾大而被确诊。80%患者有出血或血栓形成，其中胃肠道及鼻出血较常见，皮肤、粘膜瘀斑则少见。有时因手术后出血不止而被发现。国内报道1/3患者有静脉血栓形成，多见于肢体，表现为手足发麻、发绀、肿胀、趾溃疡及坏疽。静脉血栓形成有时发生在肝、脾、肠系膜、肾及门静脉。20%可有无症状脾栓塞，导致脾萎缩。一

般肝、脾都有轻至中度大。

【实验室检查】

一、血液 血小板多在 $1000\sim3000\times10^9$/L，涂片中血小板聚集成堆，大小不一，有巨型血小板，偶见巨核细胞碎片。血小板聚集试验异常，三分之一患者的血小板对胶原、ADP 及花生四烯酸诱导的聚集反应下降。对肾上腺素反应消失是原发性血小板增多症的特征性表现。血小板第 3 因子活性异常。白细胞增多，常在 $10\sim30\times10^9$/L 之间。中性粒细胞碱性磷酸酶活性增高。出血时间、凝血酶原消耗试验及血块回缩等可异常。

二、骨髓 各系细胞均明显增生，以巨核细胞增生为主，原及幼巨核细胞均增多，并有大量血小板形成。

【诊断和鉴别诊断】 本病应与继发性血小板增多症相区别，后者见于慢性炎症疾病、急性感染恢复期、大量出血后、溶血性贫血、恶性肿瘤、脾切除后及肾上腺药物反应等。继发性患者血小板仅轻至中度增多，血小板功能正常，如能去除病因，可短期内恢复。本病尚须与慢性粒细胞白血病、真性红细胞增多症及其他骨髓增生性疾病相鉴别。凡临床表现与本病符合，血小板大于 1000×10^9/L，又能除外前述的继发性血小板增多症与其它骨髓增生性疾病者，即可诊断本病。

【治疗】

一、骨髓抑制药 血小板在 1000×10^9/L 以上者，羟基脲(每日 15mg/kg)、白消安(每日 4～8mg)、苯丁酸氮芥(每日 4～8mg)均有一定疗效，约需 3～4 周或更长时间以获得缓解。血小板再度增多时可重复用药。

二、干扰素 α 对本症也有效，但停药后会复发。用法参阅“真性红细胞增多症”节。

三、血小板单采术(plateletpheresis) 可迅速减少血小板量，改善症状，常用于急性胃肠道出血的老年患者、分娩前、手术前准备以及当骨髓抑制性药物不能奏效时。每次循环血量约为患者的 1.5 倍血容量，如能连续 3 天，每天一次单采效果更好。

四、抗凝和溶栓治疗 若已有血栓形成，可用纤溶激活剂。阿司匹林等有对抗血小板自发凝集作用，可用以防止血栓形成。

【预后】 大多进展缓慢，多年保持良性过程，年轻无血栓及出血史患者，骨髓抑制药不一定需用。有反复血栓及出血的老年患者应积极治疗，一般预后较差。约 10% 患者有可能转化为其他类型骨髓增生性疾病。

第三节 原发性骨髓纤维化症

原发性骨髓纤维化症(primary myelofibrosis)为病因不明的骨髓弥漫性纤维组织增生，常伴有髓外造血(或称髓外化生)，主要在脾，其次在肝、淋巴结等。脾显著增大，幼粒-幼红细胞性贫血，出现泪滴样红细胞以及不同程度的骨质硬化，骨髓常干抽，骨髓活检证实纤维组织增生是其特点。

【发病机制】 正常血细胞有的含 G6PD 同工酶 A，有的含同工酶 B。但骨髓纤维

化时血细胞只含有一种 G6PD 同工酶，提示骨髓纤维化时血细胞来自一个干细胞克隆。增生血细胞引起骨髓功能紊乱时，胶原纤维与巨核细胞及血小板相接触，导致血小板衍生的生长因子(PDGF)及转化生长因子 β(TGF-β)的释放，后两者均可刺激原纤维细胞的分裂和增殖。现认为肝、脾、淋巴结内髓外化生不是骨髓纤维化的代偿作用，而是骨髓增生性疾病的特有的表现。

【临床表现】 多见于 40 岁以上，起病缓慢，开始多无症状或症状不典型，如乏力、体重下降、食欲减退及左上腹疼痛等。偶然发现脾大而确诊。主要症状为贫血和由脾大而引起的压迫症状。此外可有由代谢增高所致的低热、出汗、心动过速。少数有骨骼疼痛和出血。严重贫血和出血为本病晚期表现。少数病例可因高尿酸血症并发痛风及肾结石，也有合并肝硬化者。巨脾是本病特征，质多坚硬，表面光滑，无触痛。因肝及门静脉血栓形成，可导致门静脉高压症。

【实验室和其他检查】

一、血液 贫血属正常细胞、正常色素型，外周血有少量幼红细胞。成熟红细胞形态大小不一，有畸形，常发现泪滴形或椭圆形细胞，有辅助诊断价值。网织红细胞通常在 0.02～0.05 之间，白细胞数增多或正常，但很少超过 50×10^9/L 以上，以成熟粒细胞为主，中幼及晚幼粒细胞可达 10%～20%，甚至出现少数原粒及早幼粒细胞。贫血明显者可伴有白细胞减少，可见巨核细胞碎片和巨型血小板，血小板功能也不正常。约 70%患者的中性粒细胞碱性磷酸酶活性增高。

血尿酸增高，无 Ph 染色体。

二、骨髓 因骨质坚硬，多部位穿刺常告失败。疾病早期，骨髓造血细胞仍可增生，特别是粒和巨核细胞，但后期显示再生低下，有时可获得局灶性增生象。骨髓活组织病理切片可显示非均匀一致的纤维组织增生。

三、脾穿刺 除淋巴细胞外，粒、红及巨核三系细胞均增生，类似骨穿刺涂片，尤以巨核细胞增多最为明显。

四、肝穿刺 与脾相似，有髓外造血象，特别在窦中有巨核及幼稚细胞增生。

五、X 线检查 约 30%～50%患者有骨质硬化征象，骨质密度增高，小梁变粗和模糊，并有不规则透亮区，骨干骨内膜可有不规则增厚，也可见有骨质疏松。病变好发于盆骨、脊柱、长骨近端和肋骨，一般膝关节以下病变较少见。颅骨仅偶尔累及。

【诊断和鉴别诊断】 中年以上患者有巨脾，外周血象有泪滴样红细胞及幼粒-幼红细胞贫血。如果多次骨髓“干抽”，穿刺失败，必须进一步作骨髓活检，如发现纤维组织增生，有利诊断。肝、脾及淋巴结穿刺有造血灶。本病必须与各种原因引起的脾大相鉴别。中性粒细胞碱性磷酸酶活性不减低及 Ph 染色体不存在，可与慢性粒细胞白血病鉴别。此外，慢性放射病、苯中毒、播散型结核、系统性红斑狼疮、甲状旁腺功能减退或亢进、维生素 D 缺乏症、肾病性佝偻病、恶性肿瘤尤其是有骨髓转移者以及血液系统肿瘤如慢性粒细胞白血病、淋巴瘤、骨髓瘤等均有可能引起继发性骨髓纤维组织局部增生，应与本病鉴别。

【治疗】

一、纠正贫血 严重贫血可输红细胞，要求血细胞比容保持在 0.25 以上。雄激素

等可加速幼红细胞的成熟及释放，但改善贫血的效果不肯定。如合并溶血，可用较大剂量泼尼松，病情稳定后逐渐减量。

二、化学治疗 当白细胞和血小板明显增多，有显著脾大而骨髓造血障碍不很明显时可用烷化剂治疗。一般采用小剂量羟基脲或白消安口服。

三、脾切除 指征有：①有脾或脾梗死引起的压迫和疼痛症状，患者难以忍受；②无法控制的溶血症状；③并发食管静脉曲张破裂出血。切脾后有使肝迅速增大或血小板增多，加重血栓形成可能，因而对脾切除应权衡利弊，慎重考虑。

四、维生素 D_3 的活性代谢物骨化三醇(calcitriol) 有抑制巨核细胞增殖，并诱导干细胞向单核及巨噬细胞转化作用。曾试用该药治疗本病，每日 0.5～1.0μg 口服，个别病例有效。

【预后】 病程 1～20 年，肯定诊断后中数生存期为 5 年。本病近 20% 患者最后演变为急性白血病。死因多为严重贫血、心力衰竭、出血或反复感染。

(谢 毅)

第十四章　脾功能亢进

脾功能亢进(hypersplenism)是一种综合征,临床表现为脾大,一种或多种血细胞减少而骨髓造血细胞相应增生;脾切除后血象正常或接近正常,症状缓解。

【病因与发病机制】

脾大的病因如下:

一、感染性疾病　传染性单核细胞增多症,亚急性感染性心内膜炎,粟粒性肺结核,布鲁菌病,血吸虫病,黑热病及疟疾等。

二、免疫性疾病　特发性血小板减少性紫癜、自身免疫性溶血性贫血、Felty 综合征、系统性红斑狼疮及结节病等。

三、淤血性疾病　充血性心力衰竭、缩窄性心包炎、Budd-Chiari 综合征、肝硬化、门静脉或脾静脉血栓形成等。

四、血液系统疾病　①溶血性贫血:遗传性球形细胞增多症和椭圆形细胞增多症,地中海贫血及镰形细胞贫血等。②浸润性脾大:各类急慢性白血病、淋巴瘤、骨髓增生性疾病及脂质贮积病,恶性组织细胞病及淀粉样变性等。

五、脾脏疾病　脾淋巴瘤、脾囊肿及脾血管瘤等。

六、原发性脾大　发病原因不明。

脾是单核-吞噬细胞系统的重要组成部分。脾的主要功能为过滤血液,通常脾血流的 5%～10%缓慢地流经红髓。在红髓中分布了较多的巨噬细胞,形成网状的过滤床。缓慢通过红髓的血流,如含有细菌、异物或表面覆盖抗体及补体的细胞将充分地与巨噬细胞接触,并被其吞噬。大部分脾血流迅速地从小动脉,经内皮细胞形成的微血管进入静脉窦。静脉窦内皮细胞形成许多 1～3μm 的裂孔,血液通过裂孔才回流到小静脉。红细胞与白细胞直径约 7～12μm,要变形后才能通过静脉窦的裂孔。所以血流中衰老、受损、变形能力差的细胞往往不能通过裂孔,从而被机械地阻留下来。脾通过吞噬与阻留的机制过滤血液,使血液净化,保证循环中的血细胞的质量。脾还有一定的储血作用。但由于脾包膜的收缩性很差,其调节血容量的作用是有限的。不过循环中大部分中性粒细胞及 1/3 左右的血小板储存在脾脏中。

各种原因引起脾大时,经过红髓的血流比例将会增加,从而使正常或异常的血细胞在脾中阻留或破坏增加。脾大时对白细胞及血小板阻留作用增大,全血 90%的血小板可阻留在脾脏。阻留在脾的白细胞、血小板生存时间大致正常。当机体的血管受损或出现感染时,这些白细胞、血小板仍能发挥作用,但作用发挥较为缓慢。红细胞在脾脏环境中代谢较差,产生的能量不够红细胞使用,因而阻留的红细胞寿命缩短,提前在脾中破坏。因为循环中血细胞减少,甚至可引起骨髓造血代偿性加强。

各种原因引起的脾大，其脾功能亢进（简称脾亢）程度是不一样的。通常淤血性脾大，如门静脉高压时，因过滤床增大，阻留作用较为明显。浸润所致的脾大，如白血病时，脾亢作用往往不太明显。

脾大往往伴随血浆容量增加，形成对全身血液的稀释。脾亢时出现贫血，除红细胞阻留破坏增加外，这也是机制之一。脾血流增加，使脾静脉超负荷，从而引起门静脉压增高。后者又可使脾进一步肿大，使脾血流量增大，形成恶性循环。某些病例实施切脾不仅可以减轻脾功能亢进，而且可以打断疾病发展的环节。

【临床表现和实验室检查】 脾大、血细胞减少及骨髓增生是脾亢特征性的临床表现。

脾大通常无症状，往往在体检时发现。有时巨脾症状也很轻微，患者可感到腹部不适，胃纳减小或向一侧睡时感到不舒服。如有左季肋部与呼吸相关的疼痛及摩擦感往往提示脾梗死的可能。临床上脾大程度与脾亢程度不一定平行。

脾亢时伴血细胞减少，但细胞形态通常是正常的。脾亢早期以白细胞及血小板减少为主，重度脾亢时，可出现三系明显减少。淤血性脾大，脾亢表现较为明显。

骨髓检查呈增生象，部分病例还可同时出现成熟障碍，这是因外周血细胞大量破坏，促使成熟细胞释放过多所造成的类似成熟障碍象。

【诊断】 诊断的依据如下，其中以前三条最重要。

1. 脾大，对于肋下未触及脾者，脾区B型超声显像检查可供临床参考。

2. 血细胞减少，红细胞、白细胞或血小板可以单一或同时减少。

3. 增生性骨髓象。

4. 脾切除后可以使血细胞数接近或恢复正常。

【治疗】 对脾亢患者，首先应治疗原发病。若不能收效而原发病允许，可以考虑切脾。脾亢切脾指征有以下各点：

1. 脾大显著，造成明显压迫症状。

2. 严重溶血性贫血。

3. 相当程度的血小板减少及出血症状。

4. 粒细胞极度减少并有反复感染史。

但切脾后可引起继发性血小板增多症，对于卧床或老年患者有引起血栓并发症的危险。切脾后，因去除了保护性血液过滤器官，幼年患者易发生血源性感染。所以对幼年、老年及长期卧床的患者要特别慎重。

（谢 毅）

第十五章　出血性疾病概述

人体血管受到损伤时，血液可自血管外流或渗出。此时，机体将通过一系列生理性反应使出血停止，此即止血。止血过程有多种机制参与，并包含一系列复杂的生理、生化反应。因止血机制异常而引起、以自发性出血或血管损伤后出血不止为特征的疾病，称为出血性疾病。

【正常止血机制】

一、血管机制　血管受损时人体对出血最早的生理性反应是局部血管发生收缩，管腔变窄，破损伤口缩小或闭合。血管收缩通过神经反射及多种介质调控完成。此过程持续约15～30秒。

血管受损后基底胶原暴露，激活因子Ⅻ（FⅫ），启动内源性凝血；内皮细胞同时：①表达并释放血管性血友病因子（vWF），导致血小板在损伤部位粘附和聚集；②表达并释出组织因子（TF），启动外源性凝血；③释放组织型纤维蛋白溶酶原激活剂（t-PA），激活纤维蛋白溶解系统。

二、血小板机制　血管受损时，内皮细胞多种内含物分泌或释放，内皮下成分暴露，血小板膜糖蛋白Ⅰb（GPⅠb）作为受体，通过vWF的桥梁作用，粘附于受损内皮下的胶原纤维；同时，在胶原、凝血酶等作用下，血小板膜糖蛋白Ⅱb、Ⅲa（GPⅡb、Ⅲa）形成复合物（GPⅡb/Ⅲa），血小板以其为受体，通过纤维蛋白原互相连结而聚集；聚集后的血小板发生变形、活化、分泌或释放一系列活性物质。

血小板在止血过程中：①形成血小板血栓，机械性修复受损血管；②通过花生四烯酸代谢形成血栓素A_2（TXA_2）等具有强烈收缩血管、诱导血小板聚集的介质；③释放血小板第3因子（PF_3）直接参与凝血反应；④活化血小板在前激肽释放酶及高分子量激肽原存在的条件下，直接激活FⅫ及FⅪ。

三、凝血机制　血管内皮损伤，启动外源及内源性凝血。凝血是无活性凝血因子被有序地逐级放大激活，转变为有蛋白降解活性之凝血因子的系列性酶反应过程。目前已知参与人体凝血过程的凝血因子有12个，以罗马数字Ⅰ～Ⅴ及Ⅶ～Ⅻ表示。在PF_3等的参与下，经过一系列酶反应，形成纤维蛋白血栓。血栓填塞于血管破损部位，使出血停止。

凝血过程分三个阶段

（一）第一阶段　凝血活酶生成。

1.外源性途径　血管损伤，其内皮细胞表达TF并释入血流。TF与FⅦ或FⅦa在钙离子（Ca^{2+}）存在的条件下，形成TF/FⅦ或TF/FⅦa复合物，这两种复合物均可激活FⅩ。后者的激活作用远远大于前者，同时还有激活FⅨ的作用。

2.内源性途径　血管损伤时，内皮完整性被破坏，内皮下胶原暴露，FⅫ与带负电荷之胶原接触而被激活，转变为 FⅫa。FⅫa 激活 FⅪ。在 Ca^{2+} 存在的条件下，FⅪa激活 FⅨ。FⅨa、FⅧ:C 及 PF-3 在 Ca^{2+} 的参与下形成复合物，激活 FⅩ。

上述两种途径激活 FⅩ后，凝血过程即进入共同途径。在 Ca^{2+} 存在的条件下，FⅩa、FⅤ与 PF-3 形成复合物，此即凝血活酶。

在生理性凝血过程中，外源性途径与内源性途径具有同等重要性，在某些病理情况下，外源性途径可能是凝血的重要始动机制。

（二）第二阶段　凝血酶生成。血浆中无活性的凝血酶原在凝血活酶的作用下，转变为蛋白分解活性极强的凝血酶。凝血酶形成是凝血连锁反应中的关键，它除参与第三阶段凝血反应外，还有如下多种作用：①反馈性加速凝血酶原向凝血酶的转变，此种作用远远强于凝血活酶；②诱导血小板的不可逆性聚集，加速其活化；③激活因子Ⅺ；④激活因子Ⅷ，加速稳定性纤维蛋白形成；⑤激活纤溶酶原，增强纤溶活性。

（三）第三阶段　纤维蛋白生成。在凝血酶作用下，纤维蛋白原依次裂解，释出肽A、肽B，形成纤维蛋白单体，单体自动聚合，形成不稳定性纤维蛋白，再经FⅩⅢa的作用，形成稳定性交联纤维蛋白。

【抗凝与纤维蛋白溶解机制】　除止血机制外，人体还存在完善的抗凝及纤维蛋白溶解（简称纤溶）机制。体内凝血与抗凝、纤维蛋白形成与纤溶维持着动态平衡，以保持血流的通畅。

一、抗凝系统的组成及作用　广义上讲，正常的血管内皮防止血栓形成和单核-吞噬细胞系统清除激活的凝血因子也是抗凝系统的一部分，但抗凝系统主要有以下几个方面：

（一）抗凝血酶-Ⅲ（AT-Ⅲ）　是人体内最重要的抗凝物质，约占血浆生理性抗凝活性的75%。AT-Ⅲ生成于肝脏及血管内皮细胞，主要功能是灭活 FⅩa 及凝血酶，对其他丝氨酸蛋白酶如 FⅨa、Ⅺa、Ⅶa 等亦有一定灭活作用，其抗凝活性与肝素密切相关。

（二）蛋白C系统　蛋白C系统由蛋白C（PC）、蛋白S（PS）及凝血酶调节蛋白（TM）等组成。PC、PS为维生素K依赖性因子，在肝内合成。TM则主要存在于血管内皮细胞表面，现证实它是内皮细胞表面的凝血酶受体。凝血酶与内皮细胞表面的TM以1:1形成复合物，裂解PC，使之活化（APC），APC以PS为辅助因子，通过灭活因子Ⅴ及因子Ⅷ而发挥抗凝作用。

（三）组织因子途径抑制物（TFPI）　为一种对热稳定的糖蛋白。内皮细胞可能是其主要生成部位。TFPI的抗凝机制：①有直接抗 FⅩa 作用；②在 Ca^{2+} 存在的条件下，有抗 TF/FⅦa 复合物作用。

（四）肝素　为硫酸粘多糖类物质。主要由肺或肠粘膜肥大细胞合成。抗凝作用主要表现为抗 FⅩa 及凝血酶。抗凝机制与 AT-Ⅲ密切相关：肝素与 AT-Ⅲ结合，致 AT-Ⅲ构型变化，活性中心暴露，变构之 AT-Ⅲ与因子Ⅹa或凝血酶以1:1结合成复合物，使上述两种丝氨酸蛋白酶灭活。此外，肝素还有促进内皮释放 t-PA，增强纤溶活性等作用。

二、纤维蛋白溶解系统组成与激活 纤溶系统主要组成包括：①纤溶酶原(PLG)：为一种单链糖蛋白，主要生成于脾、嗜酸性粒细胞及肾脏等部位，血管内皮细胞也有纤溶酶原表达。②t-PA：为人体内主要的纤溶酶原激活剂，主要在内皮细胞合成。③尿激酶型纤溶酶原激活剂(u-PA)：因其最先由尿中分离而得名，亦称尿激酶(UK)，主要存在形式为前尿激酶(pro-UK)和双链尿激酶(tcu-PA)。④纤溶酶相关抑制物：主要包括α_2-纤溶酶抑制剂(α_2-PI)、α_1-抗胰蛋白酶及α_2-巨球蛋白(α_2-AP)等数种。有抑制t-PA、纤溶酶等作用。

纤溶系统通过两条途径激活：①内源性途径：这一激活途径与内源性凝血过程密切相关。当FⅫ被激活时，前激肽释放酶经FⅫa作用转化为激肽释放酶，后者使纤溶酶原转变为纤溶酶，致纤溶过程启动。②外源性途径：血管内皮及组织受损伤时，t-PA或u-PA释入血流，裂解纤溶酶原，使之转变为纤溶酶，导致纤溶系统激活。

作为一种丝氨酸蛋白酶，纤溶酶作用于纤维蛋白(原)，使之降解为小分子多肽A、B、C、D及一系列碎片，称之为纤维蛋白(原)降解产物(FDP)。

【出血性疾病分类】 按病因及发病机制，可分为：

一、血管壁异常

(一) 先天性或遗传性 如遗传性出血性毛细血管扩张症，家族性单纯性紫癜、先天性结缔组织病等。

(二) 获得性 如败血症、过敏性紫癜、药物性紫癜、维生素C及P缺乏症、糖尿病、库欣病、结缔组织病、动脉硬化、机械性紫癜和体位性紫癜等。

二、血小板异常

(一) 血小板数量异常 ①血小板减少：生成减少，如再生障碍性贫血、白血病、放疗及化疗后的骨髓抑制；破坏过多，如特发性血小板减少性紫癜(ITP)；消耗过度，如弥散性血管内凝血(DIC)、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)以及分布异常，如脾功能亢进。②血小板增多：如原发性出血性血小板增多症、继发于脾切除术后。

(二) 血小板质量异常 ①遗传性：如血小板无力症、巨大血小板综合征、血小板病；②获得性：由抗血小板药物、感染、尿毒症、异常球蛋白血症等引起。

三、凝血异常

(一) 先天性或遗传性 血友病A、B及遗传性FⅪ缺乏症，遗传性凝血酶原缺乏症，FⅤ、Ⅶ、Ⅹ缺乏症，遗传性纤维蛋白原缺乏，遗传性FⅫ缺乏。

(二) 获得性 肝病性凝血障碍，维生素K缺乏症，尿毒症性凝血异常。

四、抗凝及纤维蛋白溶解异常 主要为获得性疾病。如肝素使用过量，香豆素类药物过量及敌鼠钠中毒，抗因子Ⅷ、Ⅸ抗体形成，蛇咬伤，水蛭咬伤和溶栓药物过量等。

五、复合性止血机制异常

(一) 先天性或遗传性 血管性血友病(vWD)。

(二) 获得性 弥散性血管内凝血(DIC)。

【出血性疾病诊断】

一、病史 应注意出血特征，如出血发生的年龄、部位、持续时间、出血量、有否出生时脐带出血及迟发性出血、有否同一部位反复出血等。出血诱因，如是否为自发性，

与手术、创伤及药物的关系等。基础疾病，如肝病、肾病、消化系统疾病、糖尿病、感染等；家族史，如父系、母系及近亲家族成员有否类似疾病或出血病史；以及饮食、营养状况等。

二、体格检查 应注意出血范围、部位、渗血及分布是否对称等；是否伴有贫血，肝、脾、淋巴结肿大，黄疸，蜘蛛痣，腹水，水肿，关节畸形，皮肤异常扩张的毛细血管团等；同时应注意心率、呼吸、血压、末梢循环状况等。

病史及体检对出血性疾病的诊断意义见表6-15-1。

表6-15-1 常见出血性疾病的临床鉴别

项 目	血管性疾病	血小板疾病	凝血障碍性疾病
性别	女性多见	女性多见	男性相对多见
阳性家族史	较少见	罕见	多见
皮肤紫癜	常见	多见	罕见
皮肤大块瘀斑	罕见	多见	可见
血肿	罕见	可见	常见
关节腔出血	罕见	罕见	多见
内脏出血	偶见	常见	常见
眼底出血	罕见	常见	少见
月经过多	少见	多见	少见
手术或外伤后渗血不止	少见	可见	多见

三、实验室检查

（一）筛选试验 包括出血时间(BT)，毛细血管脆性试验，血小板计数，血块收缩试验，凝血时间(CT)，部分激活的凝血活酶时间(APTT)或白陶土部分激活的凝血活酶时间(KPTT)，凝血酶原时间(PT)，凝血酶原消耗时间(PCT)，凝血酶时间(TT)等。

（二）确诊试验

1.血管异常 毛细血管镜，血 vWF，内皮素-1(ET-1)及 TM 测定等。

2.血小板异常 血小板形态，平均体积，血小板粘附、聚集功能，PF_3 有效性测定，血小板相关抗体(PAIg)及 TXB_2 测定等。

3.凝血异常 ①凝血第一阶段：因子Ⅻ、Ⅺ、Ⅹ、Ⅸ、Ⅷ、Ⅶ、Ⅴ及 TF 等抗原及活性测定，凝血活酶生成及纠正试验。②凝血第二阶段：凝血酶原抗原及活性，凝血酶原碎片 1+2(F_{1+2})测定。③凝血第三阶段：纤维蛋白原、异常纤维蛋白原、血(尿)纤维蛋白肽 A(FPA)测定，因子Ⅻ抗原及活性测定等。

4.抗凝异常 ①AT-Ⅲ抗原及活性或凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)测定；②PC 及相关因子测定；③因子Ⅷ:C 抗体测定；④狼疮抗凝物或心磷脂类抗凝因子测定。

5.纤溶异常 ①鱼精蛋白副凝(3P)试验；②血、尿 FDP 测定；③D 二聚体(D-dimer)测定；④纤溶酶原测定；⑤t-PA 测定。

（三）特殊试验 对某些遗传性疾病及一些特殊、少见的出血性疾病，在上述实验基础上，可能还需要进行一些特殊检查，始能确定诊断。如蛋白质结构分析、氨基酸测

序、基因分析及免疫病理学检查等。

某些常用的出、凝血实验在出血性疾病诊断中的意义见表 6-15-2。

表 6-15-2 常用的出、凝血实验在出血性疾病诊断中的意义

项　目	血管性疾病	血小板疾病	凝血异常性疾病		
			凝固异常	纤溶亢进	抗凝物增多
BT	±	±	±	−	−
CT	−	±	+	+	+
毛细血管脆性试验	+	±	−	−	−
血小板计数	−	±	−	−	−
血块收缩	−	+	−	−	−
PT	−	−	±	−	±
KPTT(或 APTT)	−	−	+	+	+
TT	−	−	±	+	+
PCT	−	−	+	−	±
纤维蛋白原	−	−	±	+	−
FDP	−	−	−	+	−
纤溶酶原	−	−	−	+	−

四、诊断步骤 按照先常见病后少见病及罕见病、先易后难、先普通后特殊的原则，逐层深入进行程序性诊断。①确定是否属出血性疾病范畴；②大致区分是血管、血小板异常，抑或为凝血障碍或其他疾病；③判断是哪一环节数量异常或质量缺陷；④通过病史及家系调查等，初步确定为先天性、遗传性或获得性；⑤如为先天或遗传性疾病，应进行基因及其他分子生物学检测，以确定其病因的准确性质及部位。

【出血性疾病的防治】

一、病因防治 主要适用于获得性出血性疾病。

(一) 防治基础疾病 如控制感染，积极治疗肝、胆疾病，抑制变态反应等。

(二) 避免接触、使用可加重出血的物质及药物 如为血管性血友病、血小板质量异常等，应避免使用阿司匹林、复方阿司匹林(解热止痛片，APC)、保泰松、吲哚美辛、噻氯匹定等抗血小板药。如为血友病等，应慎用华法林、肝素等抗凝药。

二、止血治疗

(一) 补充血小板和(或)相关凝血因子 在紧急情况下，输入新鲜血浆或新鲜冷冻血浆是一种可靠的补充或替代疗法，因其含有除 TF、Ca^{2+} 以外的全部凝血因子。此外，如血小板悬液、纤维蛋白原、凝血酶原复合物、冷沉淀物、因子Ⅷ等，亦可根据病情予以补充。

(二) 止血药物 ①收缩血管，增加毛细血管致密度，改善其通透性的药物如卡巴克络(安络血)、曲克芦丁(芦丁)、垂体后叶素、维生素 C 及糖皮质激素等。②合成凝血因子所需药物，如维生素 K_1、K_3、K_4等。③抗纤溶药物，如氨基己酸(EACA)、氨甲苯酸(PAMBA，止血芳酸)、氨甲环酸(止血环酸，AMCHA)等，可抑制纤溶酶生成。抑肽酶可抑制纤溶酶活性。④促进凝血因子释放的药物，如 1-去氨基-8-D-精氨酸血管加压素

(1-deamino-8-d-arginine-vasopressin,DDAVP),有促进血管内皮释放 vWF,改善血小板粘附、聚集功能,并稳定血浆 FⅧ:C 之作用,可提高 FⅧ:C 水平。⑤局部止血药物,如凝血酶、立止血及明胶海绵等。

(三) 局部处理　包括局部加压包扎、固定及手术结扎局部血管等。

三、其他治疗

(一) 抗凝及抗血小板药物治疗　DIC 和 TTP 时可用肝素等抗凝药终止异常凝血过程,减少凝血因子、血小板的消耗,可发挥一定的止血作用。

(二) 血浆置换　可去除抗体或毒素。

(三) 手术治疗　包括脾切除、血肿清除、关节成形术等。

(宋善俊)

第十六章　血管性紫癜

血管性紫癜(vascular purpura)是由血管壁结构或功能异常所引起的出血性疾病。多见于内皮细胞或内皮下基底膜及胶原纤维等内皮下组织的病变。少数情况下,血管周围支持组织的病变亦可导致血管性紫癜,如恶病质性紫癜等。临床上血管性紫癜甚为常见,约占出血性疾病总数的三分之一。

第一节　过敏性紫癜

过敏性紫癜(allergic purpura),为一种常见的血管变态反应性疾病,因机体对某些致敏物质发生变态反应,导致毛细血管脆性及通透性增加,血液外渗,产生皮肤紫癜、粘膜及某些器官出血。可同时出现皮肤水肿、荨麻疹等其他过敏表现。

本病多见于青少年,男性发病略多于女性,春、秋季发病较多。

【病因】

一、感染　细菌如β溶血性链球菌引起的呼吸道感染、扁桃体炎、猩红热及其他局灶性感染。病毒如麻疹、水痘、风疹等。其他如寄生虫感染等。

二、食物　系人体对异性蛋白过敏所致,如鱼、虾、蟹、蛋、鸡、牛奶及其他类食物。

三、药物　抗生素类如青霉素(包括半合成青霉素如氨苄西林等)、链霉素、金霉素、氯霉素及近年来广泛使用的一些头孢菌素类抗生素等。解热镇痛药如水杨酸类、保泰松、吲哚美辛及奎宁类等。其他如磺胺类、阿托品、异烟肼及噻嗪类利尿药等。

四、其他　花粉、尘埃、菌苗或疫苗接种、虫咬、受凉及寒冷刺激等。

【发病机制】

1.蛋白质及其他大分子变应原作为抗原,刺激人体产生抗体(主要为 IgG),后者与抗原结合成抗原-抗体复合物,沉积于血管内膜,激活补体,导致中性粒细胞的游走、趋化及一系列炎性介质的释放,引起血管炎症反应。此种炎性反应除见于皮肤、粘膜小动脉及毛细血管外,尚可累及肠道、肾脏及关节腔等部位小血管。

2.小分子变应原作为半抗原,与人体内某些蛋白质结合构成抗原,刺激机体产生抗体,此类抗体吸附于血管及其周围的肥大细胞,当上述半抗原再度进入体内时,即与肥大细胞上的抗体产生免疫反应,致肥大细胞释放一系列炎性介质,引起血管炎性反应。

【临床表现】　多数患者发病前1~2周有全身不适、低热、乏力及上呼吸道感染等前驱症状,随之出现典型临床表现。依其症状、体征不同,可分为如下几种类型。

一、单纯型(紫癜型)　为最常见类型。主要表现为皮肤紫癜。紫癜大小不一,可融合成片,形成瘀斑。主要局限于四肢,尤其是下肢及臀部,躯干极少受累及。紫癜常

有成批反复发生、对称分布等特点，可同时伴有皮肤水肿、荨麻疹。紫癜大小不等，初呈深红色，按之不褪色，可融合成片或略高出皮肤表面，呈出血性丘疹或小型荨麻疹，严重者可融合成大血泡，中心呈出血性坏死。随后数日内紫癜渐变成紫色、黄褐色、淡黄色，经7～14日逐渐消退。

二、腹型(Henoch型) 除皮肤紫癜外，因消化道粘膜及腹膜脏层毛细血管受累，而产生一系列消化道症状及体征，如恶心、呕吐、呕血、腹泻及粘液便、便血等。其中腹痛最为常见，常为阵发性绞痛，多位于脐周、下腹或全腹，发作时可因腹肌紧张及明显压痛、肠鸣音亢进而误诊为外科急腹症。在幼儿可因肠壁水肿、蠕动增强等而致肠套叠。

腹部症状、体征多与皮肤紫癜同时出现，偶可发生于紫癜之前。

三、关节型(Schönlein型) 除皮肤紫癜外，因关节部位血管受累出现关节肿胀、疼痛、压痛及功能障碍等表现。多发生于膝、踝、肘、腕等大关节，呈游走性、反复性发作，经数日而愈，不遗留关节畸形。

四、肾型 病情最为严重，发生率可高达12%～40%。在皮肤紫癜基础上，因肾小球毛细血管炎性反应而出现血尿、蛋白尿及管型尿，偶见水肿、高血压及肾衰竭等表现。肾损害多发生于紫癜出现后一周，亦可延迟出现。多在3～4周内恢复，少数病例因反复发作而演变为慢性肾炎或肾病综合征。

五、混合型 皮肤紫癜合并其它临床表现。

六、其他 除以上常见类型外，少数本病患者还可因病变累及眼部、脑及脑膜血管，而出现视神经萎缩、虹膜炎、视网膜出血及水肿、中枢神经系统相关症状、体征。

【实验室检查】

一、毛细血管脆性试验 半数以上阳性。毛细血管镜检查可见毛细血管扩张，扭曲及渗出性炎性反应。

二、尿常规检查 肾型或混合型者可有血尿、蛋白尿、管型尿。

三、血小板计数、功能及凝血检查 均正常。BT可能延长。

【诊断与鉴别诊断】

一、诊断 主要诊断依据如下：①发病前1～3周有低热、咽痛、全身乏力或上呼吸道感染史；②典型四肢皮肤紫癜，可伴腹痛、关节肿痛和(或)血尿；③血小板计数、功能及凝血检查正常；④排除其他原因所致之血管炎及紫癜。

二、鉴别诊断 本病需与下列疾病进行鉴别：①血小板减少性紫癜；②风湿性关节炎；③肾小球肾炎、系统性红斑狼疮；④外科急腹症等。由于本病的特殊临床表现及绝大多数实验室检查正常，鉴别一般无特别困难。

【防治】

一、消除致病因素 防治感染，清除局部病灶(如扁桃体炎等)，驱除肠道寄生虫，避免可能致敏的食物及药物等。

二、一般治疗

(一) 抗组胺药 异丙嗪、氯苯那敏(扑尔敏)、阿司咪唑、去氯羟嗪(克敏嗪)及静脉注射钙剂等。

(二) 改善血管通透性药物 维生素C、曲克芦丁等。维生素C以大剂量(5～10g/

d)静脉注射疗效较好,持续用药5~7天。

三、糖皮质激素 糖皮质激素有抑制抗原-抗体反应、减轻炎性渗出、改善血管通透性等作用。一般用泼尼松30mg/d,顿服或分次口服。重症者可用氢化可的松100~200mg/d,或地塞米松5~15mg/d,静脉滴注。症状减轻后改口服。糖皮质激素疗程一般不超过30天,肾型紫癜者可酌情延长。

四、对症治疗 腹痛较重者可予阿托品或山莨菪碱口服或皮下注射;关节痛可酌用止痛药;呕吐严重者可用止吐药;伴发呕血、血便者,可用抑制胃酸分泌药等治疗。

五、其他 上述治疗效果不佳或近期内反复发作者可酌情使用:①免疫抑制剂,如硫唑嘌呤、环孢素、环磷酰胺等;②抗凝疗法,适用于肾型紫癜患者,初以标准肝素钠100~200U/(kg·d),静脉滴注,4周后改用华法林4~15mg/d,2周后改用维持量2~5mg/d,2~3个月;③中医中药,以凉血解毒、活血化瘀为主,适用于慢性反复发作或肾型紫癜患者。

【病程及预后】 本病病程一般在2周左右。多数预后良好,少数肾型患者可转为慢性肾炎或肾病综合征。

第二节 遗传性出血性毛细血管扩张症

遗传性出血性毛细血管扩张症(hereditary hemorrhagic telangiectasis)是一种常染色体显性遗传的血管结构异常性疾病。基本病变是小血管缺乏弹性纤维及平滑肌,毛细血管、小动脉、小静脉管壁变薄,仅由单层内皮细胞构成,缺乏收缩能力,致局部血管扩张、迂曲、易破裂、出血。

【临床表现】 某些固定部位自发性或轻度外伤后反复出血为其临床特点。多表现为鼻出血、牙龈出血、皮肤出血,少数可为反复呕血、黑粪、咯血、血尿、月经过多、眼底或颅内出血。

体检可见皮肤或粘膜有鲜红或暗紫色团状毛细血管扩张,直径约1~3mm,按之可退色。偶可呈血管痣或血管瘤样改变,常高出皮面,加压后可消失,以玻片轻压可见毛细血管搏动。病变多见于口腔(特别是舌系带处)、鼻粘膜、耳下、手掌、甲床、阴囊及消化道粘膜等部位。

【辅助检查】

一、实验室检查

1. 血小板计数、血小板功能、凝血检查,多在正常范围,少数可合并血小板粘附或聚集功能异常,或有F Ⅷ:C或vWF水平降低。

2. 约半数病例有BT延长及毛细血管脆性试验阳性。

二、毛细血管镜 病变部位小动脉、小静脉及毛细血管变薄、迂曲并聚集成团,刺激缺乏收缩反应。

三、内镜 对反复呕血、黑粪或咯血、血尿者,相应内镜检查可见局部粘膜毛细血管呈瘤样扩张,触之易出血且不易止血。其他特征如皮肤病变的肉眼及毛细血管镜所见。

【防治】 本病缺乏根治手段。

一、手术治疗 对反复出血且出血量较大的局部病变，特别是造成大量反复呕血、黑粪及咯血、血尿的患者，可考虑用手术或激光等切除局部病灶，但应慎重作好术前准备。

二、止血处理 局部出血的治疗见本篇第十五章。一般止血药物疗效不佳。有报道炔雌醇(乙炔雌二醇)0.5~1 mg/d，口服，可减轻鼻出血。机制可能与药物促进鼻粘膜鳞状化生有关。

第三节 单纯性紫癜

单纯性紫癜(simple purpura)是一种病因不明的血管性出血性疾病。临床常具有以下特点：①多见于青年女性；②紫癜局限于四肢，主要为下肢及臀部，有反复发生及自愈倾向；③病情多于月经期加重；④除约90%患者毛细血管脆性试验阳性外，有关血小板、凝血检查均正常；⑤预后良好，一般无需治疗。

少数患者可有阳性家族史，呈常染色体显性遗传，多见于女性，称之为家族遗传性紫癜。

(宋善俊)

第十七章　血小板减少性紫癜

血小板减少性紫癜(thrombocytopenia purpura)是一组因外周血中血小板减少而导致皮肤、粘膜或内脏出血的疾病,临床约占出血性疾病总数的30%。特发性者在血小板减少性紫癜中发病率最高。

特发性血小板减少性紫癜

特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenia purpura,ITP)系血小板免疫性破坏,外周血中血小板减少的出血性疾病。以广泛皮肤、粘膜或内脏出血,血小板减少,骨髓巨核细胞发育、成熟障碍,血小板生存时间缩短及抗血小板自身抗体出现为特征。

临床可分为急性型和慢性型,前者多见于儿童,后者好发于40岁以下之女性,女:男约为4:1。

【病因与发病机制】 ITP发病相关的因素如下。

一、感染 细菌或病毒感染与ITP发病有密切关系,其佐证有:①约80%的急性ITP患者,在发病前2周左右有上呼吸道感染史;②慢性ITP患者,常因感染而致病情加重;③病毒感染后发生的ITP患者,血中可发现抗病毒抗体或免疫复合物(IC),并证实抗体滴度及IC水平与血小板计数及寿命呈负相关。

二、免疫因素 感染不能直接导致ITP发病。免疫因素的参与可能是ITP发病的重要原因:①正常血小板输入ITP患者体内,其生存期明显缩短(12～24小时),而ITP患者血小板在正常血清或血浆中,存活时间正常(8～10日),提示患者血浆中可能存在破坏血小板的抗体;②80%以上ITP患者血小板表面可检测到抗体,称为血小板相关抗体(PAIg),多为IgG;③糖皮质激素及近年开展的血浆置换、静注丙种球蛋白等治疗对ITP有肯定疗效,亦提示本病发病与免疫因素有密切关系。

三、肝、脾的作用 ①体外培养证实,脾是ITP患者PAIg的产生部位;②与PAIg或IC结合之血小板,其表面性状发生改变,在通过脾时易在脾窦中被滞留,增加了血小板在脾的滞留时间及被单核-吞噬细胞系统吞噬、清除的可能性。肝在血小板的破坏中有与脾类似的作用。

四、遗传因素 HLA-DRW_9及HLA-DQW_3阳性与ITP密切相关的事实表明,ITP的发生可能受基因调控。

五、其他因素 鉴于ITP在女性多见,且多发于40岁以前,推测本病发病可能与雌激素有关。现已发现,雌激素可能有抑制血小板生成和(或)增强单核-吞噬细胞系统对与抗体结合之血小板吞噬的作用。

【临床表现】

一、急性型 半数以上发生于儿童。80%以上在发病前1~2周有上呼吸道感染史，特别是病毒感染史。起病急骤，部分患者可有畏寒、寒战、发热。全身皮肤瘀点、紫癜、瘀斑，可有血疱及血肿形成。鼻出血、牙龈出血、口腔粘膜及舌出血常见，损伤及注射部位可渗血不止或形成大片瘀斑。当血小板低于20×10^9/L时，可有内脏出血，如呕血、黑粪、咯血、血尿、阴道出血等。颅内出血可致意识障碍、瘫痪及抽搐，是致死的主要原因。出血量过大或范围过于广泛者，可出现程度不等的贫血，血压降低甚至失血性休克。

二、慢性型 主要见于40岁以下之青年女性。起病隐袭，一般无前驱症状，较难确定发病时间。多为皮肤、粘膜出血，如瘀点、瘀斑及外伤后出血不止等，鼻出血、牙龈出血亦甚常见。严重内脏出血较少见，但月经过多甚常见，在部分患者可为惟一临床症状。部分患者病情可因感染等而骤然加重，出现广泛、严重内脏出血。长期月经过多者，可出现失血性贫血。部分病程超过半年者，可有轻度脾大。

【实验室检查】

一、血小板 ①急性型血小板多在20×10^9/L以下，慢性型常在50×10^9/L左右；②血小板平均体积偏大，易见大型血小板；③出血时间延长，血块收缩不良；④血小板功能一般正常。

二、骨髓象 ①急性型骨髓巨核细胞数量轻度增加或正常，慢性型骨髓巨核细胞显著增加；②巨核细胞发育成熟障碍，急性型者尤甚，表现为巨核细胞体积变小，胞浆内颗粒减少，幼稚巨核细胞增加；③有血小板形成的巨核细胞显著减少(<30%)。

三、PAIg及血小板相关补体(PAC_3) 80%以上ITP患者PAIg及PAC_3阳性，主要抗体成分为IgG，亦可为IgM，偶有两种以上抗体同时出现。

四、其他 90%以上患者血小板生存时间明显缩短。可有程度不等的正常红细胞或小细胞低色素性贫血，少数可发现溶血证据(Evans综合征)。

【诊断与鉴别诊断】

一、诊断 ①广泛出血累及皮肤、粘膜及内脏；②多次检查血小板计数减少；③脾不大或轻度大；④骨髓巨核细胞增多或正常，有成熟障碍；⑤具备下列五项中任何一项：a.泼尼松治疗有效；b.脾切除治疗有效；c.PAIg阳性；d.PAC_3阳性；e.血小板生存时间缩短。

二、鉴别诊断 本病确诊需排除继发性血小板减少症，如再生障碍性贫血、白血病、系统性红斑狼疮、药物性免疫性血小板减少等。本病与过敏性紫癜不难鉴别。

【治疗】

一、一般治疗 出血严重者应注意休息。血小板低于20×10^9/L者，应严格卧床，避免外伤。止血药物的应用及局部止血见本篇第十五章。

二、糖皮质激素 一般情况下为首选治疗，近期有效率约为80%。

(一) 作用机制 ①减少PAIg生成及减轻抗原抗体反应；②抑制单核-吞噬细胞系统对血小板的破坏；③改善毛细血管通透性；④刺激骨髓造血及血小板向外周血的释放。

（二）剂量与用法　常用泼尼松 30～60mg/d，分次或顿服，病情严重者用等效量地塞米松或甲泼尼龙静脉滴注，好转后改口服。待血小板升至正常或接近正常后，逐步减量（每周减 5mg），最后以 5～10mg/d 维持治疗，持续 3～6 个月。

三、脾切除

（一）适应证　①正规糖皮质激素治疗 3～6 个月无效；②泼尼松维持量每日需大于 30mg；③有糖皮质激素使用禁忌证；④^{51}Cr 扫描脾区放射指数增高。

（二）禁忌证　①年龄小于 2 岁；②妊娠期；③因其他疾病不能耐受手术。

切脾治疗有效率约为 70%～90%，无效者对糖皮质激素的需要量亦可减少。近年有学者以脾动脉栓塞替代脾切除，亦有良效。

四、免疫抑制剂治疗　不宜作为首选。

（一）适应证　①糖皮质激素或切脾疗效不佳者；②有使用糖皮质激素或切脾禁忌证；③与糖皮质激素合用以提高疗效及减少糖皮质激素的用量。

（二）常用药物　①长春新碱为最常用者。除免疫抑制外，还可能有促进血小板生成及释放的作用。每次 1 mg，每周一次，静脉注射，4～6 周一疗程。有人报道静脉滴注疗效更佳。②环磷酰胺 50～100mg/d，口服，3～6 周一疗程，出现疗效后渐减量，维持 4～6 周，或 400～600mg/d 静脉注射，每 3～4 周一次。③硫唑嘌呤 100～200mg/d，口服，3～6 周一疗程，随后以 25～50mg/d，维持 8～12 周。本药副反应小，相对安全。④环孢素主要用于难治性 ITP 治疗。250～500 mg/d，口服，3～6 周一疗程，维持量 50～100mg/d，可持续半年以上。

五、其他治疗　达那唑为合成雄性激素，300～600mg/d，口服，2～3 个月一疗程，与糖皮质激素有协同作用。作用机制与免疫调节及抗雌激素有关。氨肽素 1g/d，分次口服，8 周一疗程。报道有效率可达 40%。中医药也有一定疗效。

六、急症处理　适用于：①血小板低于 20×10^9/L 者；②出血严重、广泛者；③疑有或已发生颅内出血者；④近期将实施手术或分娩者。

（一）血小板悬液输注　根据病情可重复使用。

（二）静脉注射丙种球蛋白　0.4g/kg，静脉滴入，4～5 日为一疗程，1 个月后可重复。作用机制与 Fc 受体封闭、单核-吞噬细胞系统免疫廓清干扰及免疫调节等有关。

（三）血浆置换　3～5 日内，连续 3 次以上，每次置换 3000 ml 血浆，可有效清除患者血浆中的 PAIg。

（四）大剂量甲泼尼龙　1.0g/d，静脉注射，3～5 日一疗程，可通过抑制单核-吞噬细胞系统对血小板的破坏而发挥治疗作用。

（宋善俊）

第十八章　凝血功能障碍性疾病

凝血功能障碍性疾病是凝血因子缺乏或功能异常所致的出血性疾病。其病种繁多，分类复杂，多需借助于较特殊的实验室检查确诊。

凝血功能障碍性疾病大致可分为先天性和获得性两类。前者与生俱来，多为单一性凝血因子缺损，如血友病等；后者发病于出生后，常存在明显基础疾病，多为复合性凝血因子减少，如肝病性出血等。

第一节　血　友　病

血友病(hemophilia)是一组因遗传性凝血活酶生成障碍引起的出血性疾病。包括血友病A、血友病B及遗传性FⅪ缺乏症。其中以血友病A最为常见，约占先天性出血性疾病的85%。以阳性家族史、幼年发病、自发或轻度外伤后出血不止、血肿形成及关节出血为特征。血友病的社会人群发病率为5～10/10万，出生婴儿发生率约1/5000。血友病A、B及遗传性FⅪ缺乏的比较发病率为16∶3∶1。

【病因与遗传规律】

一、病因　血友病A又称遗传性抗血友病球蛋白缺乏或FⅧ∶C缺乏症。FⅧ∶C和vWF两者以复合物形式存在血浆中，前者具有凝血活性，被激活后参与因子Ⅹ的内源性激活；后者作为一种粘附分子，参与血小板与内皮的粘附，并有稳定及保护FⅧ∶C之作用。FⅧ∶C基因位于X染色体长臂末端，当其因遗传或突变而发生缺陷时，人体不能合成足够量FⅧ∶C，导致内源性凝血途径障碍及出血倾向的发生。

血友病B又称遗传性FⅨ缺乏症。FⅨ为一种单链糖蛋白，被Ⅺa等激活后参与内源性因子Ⅹ的激活。FⅨ基因亦位于X染色体长臂末端。当其因遗传或突变而发生缺陷时，不能合成足够量的因子Ⅸ，造成内源性凝血途径障碍及出血倾向。

遗传性FⅪ缺乏症又称Rosenthal综合征，也属于遗传性凝血活酶生成障碍所致的出血性疾病。

二、遗传规律　血友病A、B均属X连锁隐性遗传性疾病。遗传性FⅪ缺乏症为常染色体隐性遗传性疾病，双亲均可遗传，子女均能发病。血友病遗传规律见图6-18-1。

【临床表现】

一、出血　出血轻重与血友病类型及相关因子缺乏程度有关。血友病A出血较重，血友病B则较轻。按血浆FⅧ∶C的活性可将血友病A分为轻、中、重三型：①重型FⅧ∶C活性低于正常人之1%；②中型FⅧ∶C活性相当于正常人之1%～5%；③轻型

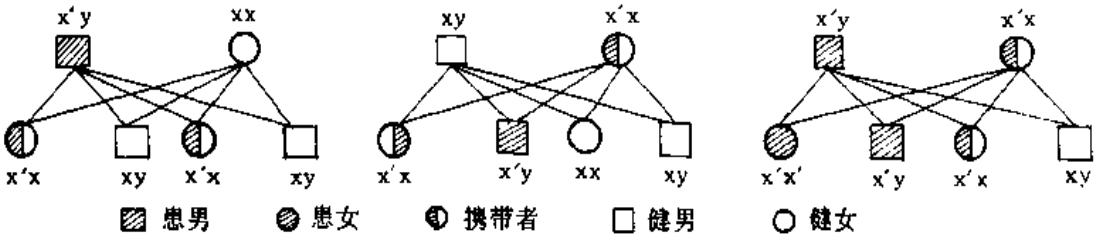


图 6-18-1　血友病遗传规律

FⅧ:C活性相当于正常人之 5%～25%。

血友病出血多为自发性或轻度外伤后出血不止，且具备下列特征：①生之具有，伴随终身；②常表现为软组织或深部肌肉内血肿；③负重关节如膝、踝关节等反复出血甚为突出，最终可致关节肿胀、僵硬、畸形，可伴骨质疏松、关节骨化及相应肌肉萎缩(血友病关节)。

重症患者可发生呕血、咯血、甚至颅内出血。但皮肤紫癜极罕见。

二、压迫症状及体征　血肿压迫周围神经可致局部疼痛、麻木及肌肉萎缩；压迫血管可致相应供血部位缺血性坏死或淤血、水肿；口腔底部、咽后壁、喉部及颈部出血可致呼吸困难甚至窒息。

【实验室检查】

一、筛选试验　CT 正常或延长，APTT 延长、凝血酶原消耗(PCT)不良及简易凝血活酶生成试验(STGT)异常有助于血友病 A 的诊断及分型，见表 6-18-1。

二、确诊试验　通过凝血活酶生成试验(TGT)及纠正试验可确定三种血友病的诊断与鉴别诊断，见表 6-18-2。

表 6-18-1　血友病 A 各型筛选试验结果

类　型	APTT	PCT	STGT
轻	可延长	可正常	多异常
中	延长	缩短	异常
重	延长	缩短	异常

表 6-18-2　三种血友病的 TGT 试验结果

血浆种类	血友病 A	血友病 B	遗传性 FⅪ缺乏症
患者血浆	延长	延长	延长
患者血浆＋正常血清	不能纠正	纠正	纠正
患者血浆＋钡吸附正常血浆	纠正	不能纠正	纠正

三、特殊检查　从临床观点，上述检查已可满足血友病的诊断要求，但在某些特殊病例或鉴定携带者，尚需进行下列特殊实验室检查：①FⅧ:C、FⅨ、FⅪ抗原及活性测定。②vWF 抗原(vWFAg)测定。

【诊断与鉴别诊断】

一、血友病 A

（一）临床表现　①男性患者，有或无家族史，有家族史者符合 X 连锁隐性遗传规律；②关节、肌肉、深部组织出血，可呈自发性，或发生于轻度损伤、小型手术后，易引起关节畸形及血友病囊肿。

（二）实验室检查　①CT 正常或延长；②APTT 多数延长，PCT、STGT 多数异常；③TGT 异常并能被钡吸附正常血浆纠正；④FⅧ:C 水平明显低下；⑤vWFAg 正常，FⅧ:C/vWFAg比值降低。

二、血友病 B

（一）临床表现　基本同血友病 A。

（二）实验室检查　①APTT 延长，PCT 缩短；②TGT 延长，能被正常血清纠正；③FⅨ抗原及活性明显减低。

三、携带者及胎儿产前诊断　采用 PCR 等基因诊断技术，可对携带者及胎儿作出诊断，以利优生优育。

主要应与血管性血友病鉴别，见本章第二节。

【治疗与预防】

一、一般治疗　止血处理见出血性疾病概述（本篇第十五章）。

二、补充凝血因子　是防治血友病出血的最重要措施。主要制剂有新鲜全血，新鲜血浆或新鲜冷冻血浆（所含成分同全血，凝血因子较全血高一倍），冷沉淀物（主要含FⅧ、XⅢ、vWF 及纤维蛋白原等，但 FⅧ浓度较血浆提高 5～10 倍），凝血酶原复合物（含凝血 FⅩ、Ⅸ、Ⅶ、Ⅱ），FⅧ浓缩剂，或克隆纯化 FⅧ等。

FⅧ:C 及Ⅸ半衰期分别为 8～12 小时及 18～30 小时，故 FⅧ补充需连续静脉滴注或每日二次；FⅨ每日一次即可。

FⅧ:C 及Ⅸ剂量：正常人每毫升新鲜血浆中所含 FⅧ或Ⅸ为 1 个国际单位（IU）。按患者体重计算，每输入 1ml/kg 正常人血浆，估计可提高患者 FⅧ:C 或 FⅨ水平 2%。最低止血水平要求达 20%以上，出血严重或欲行中型以上手术者，应使 FⅧ或Ⅸ活性水平达 40%以上。

凝血因子的补充一般可采取下列公式计算：首次输入 FⅧ:C 剂量（IU）＝体重（kg）×所需提高的活性（%）÷2。FⅨ的补充可参照此公式进行。

三、药物治疗

（一）DDAVP　本药具有促内皮细胞等释放 FⅧ:C 之作用，或因促进 vWF 释放而增加 FⅧ:C 稳定性，致其活性升高。常用剂量 16～32μg/次，置于 30ml 生理盐水内快速滴入，每 12 小时 1 次，亦可分次皮下注射或鼻腔滴入。

（二）达那唑（danazol）　300～600mg/d，顿服或分次口服，对轻、中型者疗效较好，其作用机制不明。

（三）糖皮质激素　通过改善血管通透性及减少抗 FⅧ:C 抗体产生发挥作用。特别是对曾反复接受 FⅧ:C 治疗而疗效渐差之患者，疗效更佳。

（四）抗纤溶药物　通过保护已形成纤维蛋白凝块不被溶解而发挥止血作用。药物种类见本篇第十五章。

四、外科治疗 关节出血者应在替代治疗的同时，进行固定及理疗等处理。对反复关节出血而致关节强直及畸形患者，可在补充足量FⅧ:C或FⅨ的前提下，行关节成形或置换术。

【预防】 由于本病目前尚无根治方法，因此预防甚为重要。避免剧烈的或易致损伤的活动、运动及工作可减少出血的危险；建立遗传咨询，严格婚前检查、加强产前诊断是减少血友病发生的重要方法。

第二节 血管性血友病

血管性血友病(von Willebrand disease，vWD)是一种常染色体遗传性出血性疾病，多为显性遗传。以自幼发生的出血倾向、出血时间延长、血小板粘附性降低、瑞斯托霉素诱导的血小板聚集缺陷及血浆vWF抗原缺乏或结构异常为其特点。在遗传性出血性疾病中，其发病率可能仅次于血友病，约为4～10/10万，但在我国本病发生率较低。

【病因与发病机制】 vWF主要存在于内皮细胞、巨核细胞及血小板。其生理功能主要有：①与FⅧ:C以非共价键结合成vWF-FⅧ:C复合物。其中vWF作为FⅧ:C的载体，对后者有增加其稳定性，防止降解的作用，并促进其生成及释放；②vWF作为一种粘附分子，在血小板与血管壁的结合中起着重要的桥梁作用。血小板活化时，vWF之一端与作为其受体的血小板膜糖蛋白Ib结合，另一端则与血管壁的纤维连接蛋白及胶原结合，使血小板能牢固地粘附于血管内皮。③vWF、纤维连接蛋白等可与血小板膜糖蛋白ⅡⅡb/Ⅲa结合，诱导血小板聚集。

vWF基因定位于12号染色体短臂末端，当其发生缺陷时，vWF生成减少或功能异常，伴随FⅧ:C减少，血小板粘附、聚集功能障碍。

【临床表现】 出血倾向是本病的突出表现。与血友病比较，其出血在临床上有以下特征：①出血以皮肤粘膜为主，如鼻出血、牙龈出血、瘀斑等，外伤或小手术(如拔牙)后的出血不止也较常见；②男女均可发病，女性青春期患者可有月经过多及分娩后大出血；③出血可随年龄增长而减轻，此可能与随着年龄增长而vWF活性增高有关；④自发性关节、肌肉出血相对少见，以此致残者亦少。

【实验室检查】

一、出血时间 BT延长是vWD最常见实验异常。阿司匹林耐量试验多呈阳性。即服用阿司匹林0.6g后2小时及4小时测BT比服药前延长2分钟以上。

二、血小板粘附试验 多数患者粘附功能减低。

三、瑞斯托霉素血小板聚集试验(RIPA) 患者血小板对瑞斯托霉素诱导不产生聚集。

四、vWF抗原(vWFAg)测定 多数vWD患者降低，但少数因vWF结构或功能异常致病者可正常。

五、Ⅷ:C活性测定 多数患者Ⅷ:C活性中度降低，介于10%～49%之间。

【诊断】

一、诊断要点 ①有或无家族史，有家族史者多数符合常染色体显性遗传规律；

②血小板计数和形态正常；出血时间延长或阿司匹林耐量试验阳性，血小板粘附性减低或正常，瑞斯托霉素诱导聚集障碍；③vWF:Ag、Ⅷ:C活性减低；④排除血小板功能缺陷性疾病。

二、鉴别诊断 本病需与血友病及巨血小板综合征鉴别。

【治疗】

一、一般治疗 同血友病。

二、替代治疗 新鲜全血、新鲜血浆、新鲜冰冻血浆及冷沉淀物、FⅧ浓缩制剂等，均含有vWF，适量补充可有效提高vWF水平，部分制剂还可同时补充FⅧ:C，有良好治疗作用。一般止血，冷沉淀物按10IU/kg，或Ⅷ:C 15～20IU/kg计算，静脉滴入，每日一次。如需行大型手术，则剂量应酌情增加，且最好在术前24小时输入。反复vWF制剂输入后，抗vWF抗体发生率为5%～20%，此时中等剂量糖皮质激素可能有一定治疗作用。

三、DDAVP 可促进vWF由内皮细胞释放并提高Ⅷ:C活性，因此对大多数vWD治疗有效。剂量0.4μg/kg，溶于30ml生理盐水，30分钟内静脉滴入，每8～12小时一次。轻度出血者可皮下注射或鼻腔滴入给药。

第三节 维生素K缺乏症

生成与维生素K(维生素K)密切相关的凝血因子主要有FⅡ、FⅨ、FⅦ、凝血酶原及其调节蛋白PC、PS等。生理条件下，上述因子在肝内合成过程中，其N端的谷氨酸残基需进行加羧基化反应，此反应需羧基化酶催化，维生素K则是此酶促反应不可缺少的辅酶。一旦维生素K缺乏，则肝脏只能合成一些凝血活性低或无活性的结构异常(未羧基化)的蛋白质，导致凝血障碍。

维生素K缺乏症(vitamin K deficiency)是一种获得性、复合性出血性疾病，存在引起维生素K缺乏的基础疾病，出血倾向、上述凝血因子缺乏或减少为其特征。

【病因】

一、摄入不足 食物特别是绿色蔬菜富含维生素K，且肠道细菌又可合成内源性维生素K。因此一般不会发生维生素K缺乏。但下列条件下仍可发病：①长期进食过少或不能进食；②长期低脂饮食，维生素K为脂溶性，其吸收有赖于适量脂质；③胆道疾病，如阻塞性黄疸、胆道术后引流或瘘管形成等，因胆盐缺乏导致维生素K吸收不良；④肠瘘、广泛小肠切除、慢性腹泻等所致的吸收不良综合征；⑤长期使用(口服)抗生素，导致肠道菌群失调，内源性合成减少。

二、肝脏疾病 重症肝炎，失代偿性肝硬化及晚期肝癌等，由于肝脏功能受损，加之维生素K摄取、吸收、代谢及利用障碍，肝脏不能合成正常量维生素K依赖性凝血因子。

三、口服维生素K拮抗剂 如香豆素类等。它们具有与维生素K类似的结构却无其功能，通过竞争性抑制干扰维生素K依赖性凝血因子的合成。

四、新生儿出血症 出生后2～7日的新生儿，可因体内维生素K贮存消耗、摄入不足及内生不能等，致维生素K缺乏而引起出血。

【临床表现】 除原发病的症状、体征外，本病主要表现为出血。

皮肤粘膜出血如皮肤紫癜、瘀斑、鼻出血、牙龈出血等。内脏出血如呕血、黑粪、血尿及月经过多等。外伤或手术后伤口出血。新生儿出血症：出血多见于出生后 2～3 天，常表现为脐带出血、胃肠道出血等。

本病出血一般较轻，罕有肌肉、关节及其他深部组织出血发生。

【实验室检查】

一、筛选试验 PT 延长、APTT 延长。

二、确诊试验 FⅨ、FⅨ、FⅦ及凝血酶原抗原及活性降低。

【诊断】 诊断参考标准：①存在引起维生素 K 缺乏的基础疾病；②临床有皮肤、粘膜及内脏轻、中度出血；③PT、APTT 延长，FⅨ、Ⅸ、Ⅶ及凝血酶原抗原及活性降低；④维生素 K治疗有效。

【治疗】

一、治疗相关基础疾病

二、饮食治疗 多食富含维生素 K 的食物，如新鲜蔬菜等绿色食品。

三、补充维生素 K ①出血较轻者，维生素 K_4 25～50 mg/d，分次口服，持续半月以上；②出血严重或有胆道疾病者，维生素 K_1 20～40 mg/d，加入 250～500ml 葡萄糖液中静脉滴注，3～5 日后改用口服剂。

四、凝血因子补充 本病如出血严重，维生素 K 难以快速止血。可用冷沉淀物 10～20IU/kg，静脉滴注，每 4 小时一次，连用 2～3 天。亦可输注新鲜血浆、新鲜冰冻血浆。

第四节 严重肝病与出血

除 Ca^{2+} 及 TF 外，其它凝血因子几乎都在肝脏合成。多种抗凝因子、纤溶酶原及其抑制剂，也由肝脏生产，肝脏还是上述多种因子的灭活部位。重症肝病时，血小板减少、DIC 等也甚常见。因此，严重肝病时可产生复杂的止血功能紊乱，出血也成为其常见而重要的临床表现。

【病因与发病机制】 重症肝病引起出血的原因及发病机制十分复杂，现归纳如表 6-18-3。

【临床表现】 除肝病本身表现外，主要有皮肤、粘膜出血，如紫癜、瘀斑、鼻出血、牙龈出血等。严重者可因食管静脉曲张破裂而出现呕血、黑粪，少数患者可有月经过多及血尿等。

【实验室检查】 有关内皮、血小板质与量、凝血、抗凝、纤溶等方面的检查均可能出现异常。

【治疗】

一、治疗肝病

二、一般止血治疗 维生素 K_1 静脉滴注等。

三、补充凝血因子 由于肝病出血涉及血小板及多种凝血因子缺乏，以补充新鲜血浆最佳。

表 6-18-3　重症肝病出血的原因及发病机制

出血原因	发病机制
1.内皮损伤	毒素作用(肝脏解毒能力下降)
	内毒素血症(肠内毒素经侧支循环直接入血)
2.血小板减少	脾功能亢进,DIC
	血小板功能异常
3.凝血因子减少	原料不足(蛋白质、维生素 K 等)
	肝合成能力下降
	消耗增加(DIC)等
	降解加速(纤溶酶激活等)
	异常凝血因子生成
	毒素作用(肝脏解毒功能下降)
4.纤溶亢进	DIC、纤溶酶灭活减慢,FDP 增多,异常纤维蛋白原形成
5.肝素样物质增多	肥大细胞产生肝素增多
	肝素酶产生减少,对肝素灭活能力下降

四、其他治疗

1.有纤溶亢进者,行纤溶抑制治疗。

2.有肝素样物质过多者,可用鱼精蛋白静脉注射。

3.并发 DIC 者,应行相关治疗,但肝素抗凝治疗需慎用。

(宋善俊)

第十九章　弥散性血管内凝血

弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation,DIC)是一种发生在许多疾病基础上,由致病因素激活凝血系统,导致全身微血栓形成,凝血因子被大量消耗并继发纤溶亢进,引起全身出血的综合征。

【病因】

一、感染性疾病　占DIC发病数31%～43%。

(一) 细菌感染　革兰阴性菌感染如脑膜炎球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌感染等,革兰阳性菌如金黄色葡萄球菌等。

(二) 病毒感染　流行性出血热、重症肝炎、麻疹等。

(三) 立克次体感染　斑疹伤寒、恙虫病。

(四) 其他感染　脑型疟疾、钩端螺旋体病、组织胞浆菌病等。

二、恶性肿瘤　占DIC患者的24%～34%。常见者如急性白血病、淋巴瘤、前列腺癌、胰腺癌、肝癌、绒毛膜上皮癌、肾癌、肺癌、脑肿瘤、恶性血管内皮瘤、神经母细胞瘤、平滑肌肉瘤等。

三、病理产科　占DIC的4%～12%。常见病因有羊水栓塞、感染性流产、死胎滞留、重症妊娠高血压综合征、子宫破裂、胎盘早剥、前置胎盘等。

四、手术及创伤　占DIC的1%～5%。富含组织因子的器官如脑、前列腺、胰腺、子宫及胎盘等,可因手术及创伤等释放组织因子,诱发DIC。大面积烧伤、严重挤压伤、骨折及蛇咬伤也易致DIC。

五、全身各系统疾病　几乎涉及各系统疾病,如:恶性高血压、肺心病、巨大血管瘤、ARDS、急性胰腺炎、肝功能衰竭、溶血性贫血、血型不合输血、急进性肾炎、糖尿病酮症酸中毒、系统性红斑狼疮、中暑、脂肪栓塞、GVHD(移植物抗宿主病)等。

【发病机制】

1.组织损伤,组织因子(TF)释放入血,激活外源性凝血途径。

2.血管内皮损伤,FⅫ激活,启动内源性凝血途径。

3.血小板活化,多部位促进凝血反应。

4.纤溶酶激活,致凝血-纤溶进一步失调。

DIC发生过程中,凝血酶与纤溶酶的形成是两大关键因素,为血管内微血栓形成、凝血因子减少及纤溶亢进等改变的重要机制。

下列因素将促进DIC发生:①单核-吞噬细胞系统受抑制,见于重症肝炎、大剂量使用糖皮质激素等;②纤溶系统活性降低;③高凝状态,如妊娠等;④其他因素如缺氧、酸中毒、脱水、休克等。

【病理及病理生理】

一、微血栓形成 微血栓形成是DIC的基本和特异性病理变化。其发生部位广泛，多见于肺、肾、脑、肝、心、肾上腺、胃肠道及皮肤、粘膜等部位。主要为纤维蛋白血栓及纤维蛋白-血小板血栓。

二、凝血功能异常 ①初发性高凝期：为DIC的早期改变。②消耗性低凝期：出血倾向显著，PT显著延长，血小板及多种凝血因子水平低下。此期持续时间较长，常构成DIC的主要临床特点及实验室检查异常。③继发性纤溶亢进期：多出现在DIC后期。

三、微循环障碍 毛细血管微血栓形成、血容量减少、血管舒缩功能失调、心功能受损等因素造成微循环障碍。

【临床表现】 DIC的临床表现可因原发病、DIC类型、分期不同而有较大差异。最常见的表现有出血倾向、休克、栓塞及微血管病性溶血等。

一、出血倾向 发生率为84%～95%。特点为自发性、多发性出血，部位可遍及全身，多见于皮肤、粘膜、伤口及穿刺部位；其次为某些内脏出血，如咯血、呕血、血尿、便血、阴道出血，重者可发生颅内出血。

二、休克或微循环衰竭 发生率约为30%～80%。为一过性或持续性血压下降，早期即出现肾、肺、大脑等器官功能不全，表现为肢体湿冷、少尿、呼吸困难、发绀及神志改变等。

三、微血管栓塞 微血管栓塞分布广泛，发生率40%～70%。可为浅层栓塞，表现为皮肤发绀，进而发生坏死、脱落，多见于眼睑、四肢、胸背及会阴部，粘膜损伤易发生于口腔、消化道、肛门等部位，呈灶性或斑块状坏死或溃疡形成。栓塞也常发于深部器官，多见于肾、肺、脑等脏器，可表现为急性肾衰竭、呼吸衰竭、意识障碍、颅内高压综合征等。

四、微血管病性溶血 约见于25%的患者。可表现为进行性贫血，贫血程度与出血量不成比例，偶见皮肤、巩膜黄染。

五、原发病临床表现

【实验室检查】 DIC实验室检查异常见下述诊断标准。

【诊断与鉴别诊断】

一、诊断标准

（一）临床表现

1.存在易引起DIC的基础疾病。

2.有下列二项以上临床表现 ①多发性出血倾向；②不易用原发病解释的微循环衰竭或休克；③多发性微血管栓塞的症状、体征，如皮肤、皮下、粘膜栓塞性坏死及早期出现的肺、肾、脑等脏器功能衰竭；④抗凝治疗有效。

（二）实验室检查指标 同时有下列三项以上异常：

1.血小板$<100\times10^9$/L或进行性下降（但肝病、白血病则要求血小板$<50\times10^9$/L），或有下述二项以上血浆血小板活化产物升高：①β血小板球蛋白（β-TG）；②PF_4；③TXB_2；④GMP-140（P-选择素）。

2. 血浆纤维蛋白原含量<1.5g/L或进行性下降(但白血病及其他恶性肿瘤<1.8 g/L,肝病<1.0 g/L),或>4 g/L。

3. 3P试验阳性或血浆FDP>20mg/L(肝病时FDP>60 mg/L),或D二聚体水平升高或阳性。

4. PT缩短或延长3秒以上或呈动态性变化(肝病时延长5秒以上)。

5. 纤溶酶原含量及活性降低。

6. AT-Ⅲ含量及活性降低(不适用于肝病)。

7. 血浆FⅧ:C活性<50%(肝病必备)。

疑难病例应有下列一项以上异常:①FⅧ:C降低,vWF:Ag升高,Ⅷ:C/vWF:Ag比值降低;②血浆TAT浓度升高或F_{1+2}水平升高;③血浆纤溶酶与纤溶酶抑制物复合物(PIC)浓度升高;④血(尿)FPA水平增高。

二、鉴别诊断

1. 重症肝炎　鉴别要点见表6-19-1。

2. 血栓性血小板减少性紫癜(TTP)　鉴别要点见表6-19-2。

表6-19-1　DIC与重症肝炎的主要鉴别

项　目	DIC	重症肝炎
微循环衰竭	早、多见	晚、少见
黄疸	轻、少见	重、极常见
肾功能损伤	早、多见	晚、少见
红细胞破坏	多见(50%～90%)	罕见
FⅧ:C	降低	正常
血小板活化及代谢产物	增加	多数正常
FPA	明显增加	正常或轻度增加
D-dimer	增加	正常或轻度增加

表6-19-2　DIC与TTP鉴别要点

项　目	DIC	血栓性血小板减少性紫癜(TTP)
起病及病程	多数急骤、病程短	可急可缓、病程长
微循环衰竭	多见	少见
黄疸	轻、少见	极常见、较重
FⅧ:C	减少	正常
蛋白C含量及活性	减低	正常
FPA	增加	正常
F_{1+2}	增加	正常
D-dimer	增加	正常
血栓性质	纤维蛋白血栓为主	血小板血栓为主

【治疗】

一、治疗基础疾病及消除诱因　如控制感染,治疗肿瘤,产科及外伤处理,纠正缺

氧、缺血及酸中毒等。

二、抗凝治疗 抗凝治疗是终止DIC病理过程、减轻器官功能损伤、重建凝血-抗凝平衡的重要措施。

（一）肝素治疗 肝素钠：急性DIC 10000～30000U/d，一般15000U/d左右，每6小时用量不超过5000U，静脉点滴，根据病情可连续使用3～5天。

低分子肝素：与肝素钠相比，其抑制FⅩa作用较强，较少依赖AT-Ⅲ，较少引起血小板减少，出血并发症较少，半衰期较长。近年来逐渐得到广泛应用。常用剂量为75～150IUAⅩa（抗活化X因子国际单位）/（kg·d），皮下注射，连用3～5天。

下列情况应慎用肝素：①手术后或损伤创面未经良好止血者；②近期有大咯血之结核病或有大量出血之活动性消化性溃疡；③蛇毒所致DIC；④DIC晚期，患者有多种凝血因子缺乏及明显纤溶亢进。

肝素监护最常用者为APTT，正常值为（40±5）秒，肝素治疗使其延长60%～100%为最佳剂量。如用凝血时间（CT），不应超过30分钟。肝素过量可用鱼精蛋白中和，鱼精蛋白1mg可中和肝素100U。

（二）其他抗凝及抗血小板药物

1.复方丹参注射液 可单独应用或与肝素联合应用，具有疗效肯定、安全，无须严密血液监护等优点。剂量：复方丹参20～40ml，加入100～200ml葡萄糖液中静脉滴注，每日2～3次，连用3～5日。

2.右旋糖酐40 500～1000ml/d，3～5天。有辅助治疗价值。

3. AT-Ⅲ 与肝素合用，可减少肝素用量，增强疗效，降低肝素停用后的血栓发生率。用量：每次1500～3000U，静脉滴注，每天2～3次，可连用5～7天。

4.噻氯匹定（ticlopidine） 为抗血小板药物，通过稳定血小板膜抑制ADP诱导的血小板聚集。因血小板激活在DIC中有着重要作用，故可用于急性及慢性DIC治疗。用法：250 mg，口服，每天2次，连续5～7天。双嘧达莫500mg/d，置入200ml液体，静脉滴注，每天1次，3～5天。

三、补充血小板及凝血因子 适用于有明显血小板或凝血因子减少的证据和已进行病因及抗凝治疗，DIC未能得到良好控制者。

1.新鲜全血 每次800～1500ml（20～30ml/kg），每毫升加入肝素5～10U。全血输注近已少用。

2.新鲜血浆 优于全血，凝血因子含量较全血增加一倍。

3.血小板悬液 血小板计数低于20×10^9/L，疑有颅内出血或其他危及生命之出血者，需输入血小板悬液。

4.纤维蛋白原 首次剂量2.0～4.0g，静脉滴注。24小时内给予8.0～12.0g，可使血浆纤维蛋白原升至1.0g/L。纤维蛋白原半衰期较长，一般每3天用药一次。

5.Ⅷ及凝血酶原复合物 偶在严重肝病合并DIC时考虑应用。

四、纤溶抑制药物 一般宜与抗凝剂同时应用，适用于：① DIC的基础病因及诱发因素已经去除或控制；②有明显纤溶亢进的临床及实验室证据；③DIC晚期，继发性纤溶亢进已成为迟发性出血的主要原因。常用药物见本篇第十五章。

五、溶栓疗法 主要用于DIC后期、脏器功能衰竭明显及经上述治疗无效者。可试用尿激酶或t-PA。

六、其他治疗 糖皮质激素不作常规应用，但下列情况可予以考虑：①基础疾病需糖皮质激素治疗者；②感染-中毒性休克并DIC已经抗感染治疗者；③并发肾上腺皮质功能不全者。山莨菪碱有助于改善微循环及纠正休克，DIC早、中期可应用，每次10～20mg，静脉滴注，每天2～3次。

（宋誉俊）

第二十章　血栓性疾病

血栓形成(thrombosis)是指在一定条件下,血液有形成分在血管或心脏内膜局部形成栓子的过程。依血栓组成成分可分为血小板血栓、红细胞血栓、纤维蛋白血栓、混合血栓等四种。

血栓栓塞(thromboembolism)是血栓由形成部位脱落,在随血流移动的过程中,部分或全部堵塞某些血管,引起相应器官或系统缺血、缺氧、坏死(动脉血栓)及淤血、水肿(静脉血栓)的病理现象。

以上两种病理过程所引起的疾病,临床上称之为血栓性疾病。

血栓性疾病严重威胁人类生命健康,其发病率高居各种疾病之首,且近年来还有渐增之势,是当代医学研究的重点和热点之一。

【病因与发病机制】

一、血管内皮损伤　当血管内皮细胞因机械、感染、免疫及血管自身病变等因素受损伤时,即可通过止血机制促使血栓形成。

二、抗凝活性减低　人体生理性抗凝活性减低是血栓形成的重要条件。引起人体抗凝活性减低的常见原因有:①AT-Ⅲ减少或缺乏;②PC 及 PS 缺乏症;③由 FV 等结构异常而引起的抗蛋白 C 现象(APC-R);④肝素辅因子Ⅱ(HC-Ⅱ)缺乏症等。

三、纤溶活力低下　临床常见者有:①纤溶酶原结构或功能异常,如异常纤溶酶原血症等;②纤溶酶原激活剂(PA)释放障碍;③纤溶酶活化剂抑制物过多。这些因素导致人体对纤维蛋白清除能力下降,有利于血栓形成及扩大。

四、血流异常　各种原因引起的全身或局部血流淤滞、缓慢是血栓形成的重要因素,如高纤维蛋白原血症、高脂血症、脱水、红细胞增多所致的高粘滞综合征及循环障碍等。它可通过以下机制促进血栓形成:①红细胞聚集成团,形成红色血栓;②促进血小板与内皮的粘附及聚集、释放反应;③损伤血管内皮,启动凝血过程。

【临床表现】　因血栓形成的血管类型、部位、血栓形成速度、血流堵塞程度及有无侧支循环而异。

一、静脉血栓形成　最为多见。常见于深静脉如腘静脉、股静脉、肠系膜静脉及肝门静脉等。多为红细胞血栓或纤维蛋白血栓。主要表现:①血栓局部肿胀、疼痛;②血栓远端血液回流障碍所致的表现,如下肢水肿、胀痛、皮肤颜色改变、腹水等;③血栓脱落引起肺梗死等。

二、动脉血栓形成　多见于冠状动脉、脑动脉、肠系膜动脉及肢体动脉等,血栓类型早期多为血小板血栓,随后为纤维蛋白血栓。临床表现有:①发病多较突然,可有局部剧烈疼痛,如心绞痛、腹痛、肢体剧烈疼痛等;②供血部位组织缺血、缺氧所致的功能

异常，如心力衰竭、心源性休克、心律失常、意识障碍及偏瘫等；③血栓脱落引起脑栓塞、心肌梗死、肾栓塞、脾栓塞等相关症状及体征；④供血组织缺血性坏死所引发的表现，如发热等。

三、毛细血管血栓形成 常见于DIC、TTP及溶血尿毒症综合征(HUS)等。表现往往缺乏特异性，主要为皮肤、粘膜栓塞性坏死及器官功能障碍，详见本篇第十九章。

【诊断】 本病诊断要点：

一、存在高凝或血栓前状态的基础疾病 如动脉粥样硬化、糖尿病、肾病、妊娠、易栓症、近期手术及创伤、长期使用避孕药等。

二、各类血栓形成及栓塞的症状、体征

三、影像学检查 如血管造影、多普勒血管超声、CT、MRI、电阻抗体积描记法等。

四、血液学检查 可根据上述血栓形成四个主要因素，结合患者病情，选择相关项目进行检查，详见本篇第十五章。

【治疗】

一、治疗基础疾病 如防治动脉硬化，控制糖尿病等。

二、一般治疗 卧床休息，静脉血栓患者抬高患肢。

三、对症治疗 包括止痛、纠正器官功能衰竭等。

四、抗血栓药物

(一) 抗凝治疗

1.肝素钠及低分子肝素 主要用于近期发生之血栓性疾病治疗。肝素钠初始剂量为10000～20000U/d，分3次静脉滴注，以后以APTT作为监测指标调整剂量，以使APTT延长1～2倍为宜。总疗程不宜超过10日。近年推出的低分子肝素具有抗因子Xa作用较强、抗凝血酶作用较弱、对AT-Ⅲ依赖性较小，较少引起血小板减少、皮下注射生物利用度高(80%)及半衰期较长(24小时)等优点，已在临床上广泛应用。剂量3000IUAXa/d，皮下注射，每日1～2次。

2.AT-Ⅲ 主要用于AT-Ⅲ水平低下者，可增强肝素的抗凝效果，减少肝素的出血并发症。常用剂量1500U/d，静脉滴注，3～5日一疗程。

3.香豆素类 通过与Vit K竞争，阻断Vit K依赖性因子的生物合成。主要用于血栓病的预防及肝素抗凝治疗后的维持治疗。常用者为华法林，首剂10～15mg/d，分次口服，随之5～10mg/d，以PT作为监测指标以调节用药量，使PT延长1.5～2.0倍或国际正常化比值(INR)=2～3为最佳治疗剂量。

(二) 抗血小板药物治疗

1.阿司匹林 通过抑制环氧化酶、阻断花生四烯酸代谢，减少TXA_2的生成而发挥抗血小板聚集作用。主要用于血栓性疾病的预防及肝素应用后的维持治疗。常用剂量150～300 mg/d，分次服用。

2.双嘧达莫 通过抑制磷酸二酯酶，或增加腺苷环化酶活性而提高血小板内cAMP水平而抑制血小板聚集，还有增加血管前列环素(PGI_2)生成及抑制血小板TXA_2生成的作用。剂量、用法见本篇第十九章。

3.噻氯匹定 为特异性抗血小板聚集剂。作用机制为：①阻滞血小板纤维蛋白原

受体(GPIb)与纤维蛋白结合;②增强腺苷环化酶活性,提高血小板内 cAMP 水平;③稳定血小板膜;④减少 TXA_2 合成。常用剂量 250～500 mg/d,顿服或分次口服,可连用 5～7 日或更长时间。

(三) 溶栓疗法　主要用于新近血栓形成或血栓栓塞治疗。动脉血栓最好在发病 3 小时内进行,最晚不超过 6 小时;静脉血栓亦应在发病 24 小时内实施,最晚不超过 5 日。

1. 尿激酶(UK)　通过激活纤溶酶原而发挥溶栓作用。由于被其激活的纤溶酶可同时降解血中纤维蛋白原,故限制了其临床应用。剂量及用法:首剂 4000U/kg,静脉注射,随之以 4000U/h,持续静脉滴注,1～3 日一疗程。

2. t-PA　由于其二个环状结构对纤维蛋白具有强大亲和力,故用药后可选择性激活血栓中的纤溶酶原,进而发挥溶栓作用。剂量及用法:首剂 100mg,先 10mg 静脉注射,随之余下剂量持续静脉滴注,共 2 小时,第 2～3 日可酌情减量。

五、介入疗法及手术治疗　合适的患者可通过手术取出血栓。

(宋善俊)

第二十一章　输血和输血反应

输血是重要治疗方法。我国已在1998年10月起正式实施"中华人民共和国献血法"。这是为保障献血者和受血者的健康,保障输血本身的安全性和血液质量而通过的法律。本章虽未列出献血法,但是我国医务人员必须学习与遵循献血法。

按血液的来源,输血可分为自体输血(autologous blood transfusion)与一般的输血。一般的输血血源为血型相同的志愿者。

自体输血可避免供者血液的感染,并且没有输血反应,适用于非紧急手术的患者。亦可指手术中采集患者自体所出的血液,应用器械将之洗涤后再回输红细胞给患者。非紧急手术患者可以视手术大小采集一次或多次血液。多次采血可以在4周前就开始,先开始采血400ml,储存于4℃,第2周回输此血液,并采血600ml,第3周再回输此600ml血液并可采集800ml,储于4℃备第4周手术时应用。每次采血过程宜先输液扩增血容量。实施自体输血的"患者"要像一般献血的供者一样无心脏病或其它脏器的严重疾病。

【对供血者单位与献血者的要求】 我国国家规定从事的采集、储存、发送等业务的服务机构应是当地政府部门和医疗指导部门审查批准的血站或个别特许单位。凡献血有可能危害本人或受血者健康和安全者,不应参加献血。所以要对献血员详细询问有关情况,并作系统的体格检查与化验。凡有病毒性肝炎或有艾滋病可能者不应参加献血。有的国家规定必须与献血者进行私人对话以排除可能漏检的艾滋病。我国规定必须事先反复核对献血者的身份证与姓名,还必须对献血者作胸腹部与其它部位体检,以除外不宜献血的疾病。必须强调的是每位献血者必须应用审批合格的试剂在合格的实验室经合格的技术人员作血型、肝功能、乙型肝炎病毒以及丙型肝炎病毒、艾滋病病毒(HIV)等的一系列检查。采集的血液经审核合格方可发放到负责临床输血的单位或血库。国家对血液与血液成分的包装、标签与说明书都有严格标准。

【临床血库】 医院的输血委员会和血库负责全院的临床用血。血库除有专业人员负责外,还必须有假日与夜间值班人员。血液制品的储存冰箱要能够在断电或温度不合要求时报警,以确保血液制品与血液样品的质量。血库要做好试剂、血液制品与其出入库多项指标的逐项的质量控制与核对工作。

【红细胞的血型】 红细胞的血型已知数百种,根据红细胞表面抗原决定簇的结构类型分别属于15种以上的不同的血型系统,其中最重要的为1900年发现的ABO血型系统与Rh系统。

ABO血型系统可分为A、B、AB与O型四种血型。其中O型红细胞不含A和B抗原,而血浆中则含抗A与抗B抗体;A型红细胞膜上有A型抗原,而血浆中含抗B抗

体;B型红细胞膜上有B型抗原,而血浆中含抗A抗体。这些抗体生来就有或"天然"产生的,主要为IgM。但是Rh系统的抗体则是需经过输血、妊娠等免疫过程才产生的,属IgG型。AB型受者可接受任何ABO血型系统的红细胞。O型红细胞则可输给任何ABO血型系统的受者。但由于O型血浆中含有抗A及抗B抗体,有时这种抗体滴度很高。因此,除非在紧急情况,而且先经测定并无高滴度的抗A及抗B抗体,否则不许用O型血输给非O型受血者。而AB型红细胞上有A和B抗原,大量接受非AB型血时也会有输血反应。A与B表型由染色体9p上基因决定,属显性遗传。有时可根据血型初步判定血缘关系。

虽然已知Rh系统有40余种抗原,但是常见的是5种抗原,即C、c、D、E、e。含D抗原者称之为Rh阳性,不含D者即Rh阴性。D抗原具有很强的抗原性,即使是很少量的Rh阳性红细胞就可使Rh阴性者产生抗D抗体。这种因异体免疫反应所产生的抗体称异基因抗体(allo-antibody)。Rh阴性者在妊娠时就可因为胎儿少量Rh阳性红细胞而致敏,亦可因输血而致敏。当已致敏者接受Rh阳性红细胞时就可能因过敏反应而死亡,或可能引起严重的溶血反应。当已致敏者怀孕Rh阳性胎儿时,其抗Rh IgG抗体就会通过胎盘引起严重的新生儿溶血病。西方人Rh阴性者占15%,我国汉族阴性者占0.3%。除上述血型外,Lewis、Kell、Duffy、Kidd、I/i、MNSsU血型系统亦可引起异基因抗体,从而导致新生儿溶血病、溶血性输血反应。

【输血前试验】 先要对受血者的红细胞应用供试验用的抗A、B血清,必要时用抗D血清作血型测定(称forward type)。随后应用已知血型的红细胞检测受者血清中的抗A、B抗体,血清中的抗体种类应符合受者的红细胞的ABO血型(称reverse type)。随后再用含已知其他血型物质的标准"O"型红细胞以检测受者血清中可能存在的因致敏而致的异基因抗体。供、受者的红细胞与血清要互相混合以观察是否发生凝集反应(交叉配血,cross matching)。当血清中有异常的冷凝集素或室内温度过低时可发生非特异性的冷凝集反应,此时应注意将试验玻片放置于带有钨丝灯泡与毛玻璃面上。抗Rh等的IgG抗体很不容易用盐水介质和普通红细胞来测定。比较可靠的是蛋白酶试验或抗人球蛋白试验(Coombs test)。前者是应用蛋白酶溶液先作用于红细胞,使之在IgG抗体作用下发生凝集。

【血液成分与成分输血】 随着医学的进步,人们已日益增多地应用血液中的某一成分输注以代替全血输注。血液可分为下列几种成分,由血液中心发放到临床应用。这包括浓缩红细胞(packed red blood cells,PRBC)、血小板悬液、新鲜冷冻血浆(fresh frozen plasma,FFP)及冷沉淀物。全血先经低速离心沉淀分为PRBC与富含血小板的血浆,后者再经高速离心分离血小板与血浆作FFP。FFP经慢速溶化后即可得冷沉淀物。冷沉淀物中富含纤维蛋白原、FⅧ、vWF。

血液单采技术(apheresis technique)与血液单采机的逐步推广,已经可以从供者的循环血液中采集到大量的浓缩血小板,亦可以单采血浆与红细胞。一次单采血小板数为$\geqslant 3\times 10^{11}$/L。输血小板的适应证因患者而异。血小板数低于$15\times 10^{9}$/L为自发出血的警界线,可作为临床输血小板的指标。老年患者由于动脉硬化本身就有颅内出血、眼底出血等的可能性,可适当放宽。此外,临床上是否有出血倾向亦是重要参考指标。

外科手术时要求的血小板数则以不低于 40×10^9/L 为临界，否则术前或术中就应输注血小板。凡应用水杨酸类药物或其他影响血小板功能的药物者都应在手术前测定血小板功能，凡血小板功能受水杨酸类药影响者应输注血小板悬液。

除上述血液成分外，尚有血浆、白蛋白、丙种球蛋白、凝血酶原复合物、纤维蛋白原、FⅧ等血液制品。但这些成分应由生物/血液制品生产厂供应，各有其特殊的适应证。

【急性失血的输血问题】 急性失血见于外伤、手术失血、消化道出血、腹腔内出血(如宫外孕)或采血、骨髓移植采骨髓血等情况。失血性休克的早期表现为患者烦躁不安、心率减缓或加快、脉压缩小。急性失血的抢救措施应首先是快速输液，液体成分可由乳酸钠林格液与等容量淀粉代血浆(羟乙基淀粉)液体组成或由双输液通道输入。输液量应是估计的出血量的2.5倍至3倍。输血宜放在第二步进行。这样做有利于循环的恢复。

【免疫低下患者的输血问题】 凡白细胞数因化疗、放疗、器官移植而低于 $1\sim2\times10^9$/L 的患者，所输 PRBC、血小板悬液或全血，都应经放射线 20～40Gy 照射以灭活其中的淋巴细胞。避免可能输入的淋巴细胞在免疫低下的患者体内不被排斥而植活，引起输血相关性移植物抗宿主病(transfusion associated GVHD)，严重时有生命危险。

【贫血患者的输血问题】 贫血患者的代偿能力与症状因贫血发生的速度而异。贫血发生较慢或已持续存在者，当血红蛋白水平低于 70g/L 时，心与肝等重要脏器常可因供血不足而导致病理与功能上的改变，严重者可发生心力衰竭。因此，血红蛋白水平低于 70g/L 时就是输注红细胞的适应证。有的慢性贫血患者身体已对贫血有适应与代偿的能力，症状可不明显，是否输血可等观察后再决定。血红蛋白低于 50g/L 的患者则是输注红细胞的绝对适应证。有的患者已合并有贫血性心脏病伴心力衰竭，此时，应注意缓慢滴入浓缩红细胞以免加重心力衰竭。某些特殊的获得性溶血性贫血患者必要时需用洗涤红细胞，否则血液成分中的补体可能加重溶血。

【临床的输血规范操作】 不规范的输血操作容易导致错误输血，包括输错误血型等致命性事故。输血前不但医务人员要与血库发放者核对，工作人员也互相核对。要强调的是：如果受者意识清楚，应在临输前向受者指示所输血的血型标志。输血后所剩的血袋应保留短时间，以便万一发生严重输血反应时核查血袋所残留血液的血型或病原体。

【输血相关的合并症】 虽然从血液采集起有各种严格的要求。但是临床上仍可能发生各种合并症。实际上，绝对安全的血液估计只占所输血液的40%左右。因此，临床上严格掌握输血适应证，避免不必要的输血是重要的(表6-21-1)。

一、溶血反应 ABO血型不合的输血是引起急性溶血反应的主要原因。Rh血型致敏亦可引起致命的溶血反应。急性溶血反应以血管内溶血后果最严重。由于红细胞溶解后释放的物质具有促使血液凝固作用，所以血管内溶血常伴有DIC，而急性DIC可导致低血压、肾衰竭、呼吸窘迫、心动过速、昏迷。急性溶血亦常伴有寒战、发热、腰酸、肌痛。部分为抗原抗体反应与免疫复合物所致。血管内溶血反应患者的血浆内游离血红蛋白增多，血浆呈红色，当血浆内血红蛋白超过一定限度时即出现血红蛋白尿，含血红蛋白的红色血浆与尿隐血反应阳性可作为诊断急性血管内溶血反应的佐证。溶

血反应的程度与输入不合血型的血液量有一定关系。当输入的血量少于10ml时并不致有临床症状。有时配型不合的血液输入量达到800ml时亦不伴急性溶血症状，这是由于大量的红细胞已吸尽了受者血浆中的抗体，而每个红细胞上的抗体与补体量又少得不致引起即刻的溶血反应。这在试管内试验可得到证明。但这种患者仍可发生缓慢的溶血和贫血。当怀疑为急性溶血反应时，应立即停止输血，向血库与领导报告。送检剩余的血液，并保持一条输液通道的畅通。

治疗措施包括下述几点：①尚无肾衰竭的患者可输注较多的含碳酸氢钠的液体并予袢利尿剂。目的为碱化尿液，增加肾血流量，不使血红蛋白损伤肾脏，并加速其排泄。②早期的血浆或血液置换，适用于重症患者。应用合格的血液成分分离机或血浆交换机，一次血浆交换量可达3000ml，需应用新鲜血浆。③肾衰竭患者则需限制入量，并作透析或血浆置换等治疗。④肝素可用于防治DIC。

表6-21-1 输血的合并症

输血反应
发热(非溶血性输血反应)
过敏
急性溶血
迟发性溶血
超过敏反应
感染
乙型、丙型与其他类型(庚型)病毒性肝炎
HIV-1,2
HTLV-Ⅰ(Ⅱ)
HCMV(人类巨细胞病毒)
疟疾
其他病原体
其他合并症
红细胞致敏
HLA致敏
移植物抗宿主病
血容量过多
铁负荷过量
大量输血综合征

二、非溶血性发热输血反应(febrile nonhemolytic transfusion reaction，FNHTR) FNHTR是输血时最常见的反应。其原因多半是由所输血液中白细胞的各种抗原与已致敏受者的抗体反应所引起的。最有效的方法是采用白细胞清除过滤器，可清除血液中99%以上的白细胞。此外，有的单采血液成分的管道中有特殊的装置亦可用于清除血小板悬液中的白细胞。反复发生FNHTR的患者可在输血前给予糖皮质激素类药物。

三、过敏反应 表现为瘙痒的荨麻疹。可予抗组胺药治疗。有输血过敏史的患者亦可预先给抗组胺药预防。

(陆道培)

本篇参考文献

1. 张之南. 血液病诊断及疗效标准. 第二版. 北京：科学出版社，1998
2. 王振义，李家增，阮长庚. 血栓与止血基础理论与临床. 第二版. 上海：上海科学技术出版社，1996
3. Ernest B. William's Hematology. 5th ed. New York: McGraw-Hill Company, 1995

第七篇　内分泌系统疾病

第一章　总　　论

为了适应不断改变着的外界环境并保持机体内环境的相对稳定性，人体必须依赖于神经系统、内分泌系统和免疫系统的相互配合和调控，使全身各器官系统的活动协调一致，共同担负起机体的代谢、生长、发育、生殖、运动、衰老和病态等生命现象。内分泌系统除其固有的内分泌腺（垂体、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、性腺和胰岛）外，尚有分布在心、肺、肝、胃肠、肾、脑的内分泌组织和细胞。它们所分泌的激素，可通过血液传递（内分泌），也可通过细胞外液局部或邻近传递（旁分泌），乃至所分泌的物质直接作用于自身细胞（自分泌），更有细胞内的化学物直接作用在自身细胞称为胞内分泌（intracrine）。内分泌系统辅助神经系统将体液性信息物质传递到全身各细胞组织，包括远处的和相近的靶细胞，发挥其对细胞的生物作用。激素要在细胞发挥作用必须具有识别微量激素的受体，并在与激素结合后，改变受体的立体构象，进而通过第二信使在细胞内进行信号放大和转导，促进蛋白合成和酶促反应，表达其生物学活性。

我国古代医书早有关于糖尿病（消渴）、甲状腺肿（瘿瘤）、性腺功能减退症（睾丸阉割）、侏儒等详细记载，但是对内分泌学的深入认识，始于内分泌腺的解剖、组织、生理、生化和临床医疗，经历了三个阶段：

1. 腺体内分泌学研究　即将内分泌腺切除，观察切除前、后的生理生化改变，再将该内分泌腺中提取的有效成分补充给所切除的动物，观察激素补充后的恢复情况。从内分泌腺提取激素，分析其有效成分，了解其化学结构，进而制备各种类同物和拮抗物，丰富了对各个内分泌腺的认识。

2. 组织内分泌学研究　此方面研究推动了细胞生物学的发展，激素的提纯及其抗体制备，激素的放射性核素标记，创建了放射免疫测定，奠定了微量激素测定的特异性和高度敏感性，由此又推动了放射受体测定，酶联免疫化学和发光免疫测定等，对微量激素可精确测定。免疫荧光显微技术利用抗体与细胞表面或内部高分子（抗原）的特异性结合，进行定位研究，了解激素分布情况，通过光镜、电镜可以识别各种激素分泌细胞，加深对分泌激素或类激素的恶性肿瘤的认识。应用冷冻割断法可通过电镜看到细胞内部各种细胞器及细胞核的立体形象；应用冷冻蚀刻复型法，可显示不同层次的结构图像，例如胰岛 B 细胞分泌颗粒的胞吐（exocytosis）。

3. 分子内分泌学研究　内分泌学的研究日益深化，从细胞水平已进入分子水平研究，激素基因、受体克隆、基因表达、转录和翻译的调控、基因点突变、基因缺失和敲除、基因插入、激素作用机制探讨、细胞内信号放大与转录以及细胞代谢、细胞增生、分化、凋亡等已成为研究的热点。科学研究势必推动生产力的发展，国内应用基因重组技术已能人工合成人胰岛素、人生长激素等等，广泛应用于临床，造福人类。

【激素分类与生化】

一、激素分类　已知的激素和化学介质达150种，根据其化学特性可将激素分为四类：

（一）肽类激素　蛋白质和肽类激素都是由DNA相应基因编码，先转录出mRNA，然后以此为模板由细胞质核糖体翻译出蛋白质和肽类激素前体，经裂解和(或)加工形成具有活性的物质，在靶细胞发挥作用，如前甲状旁腺素原可转变为甲状旁腺素原，再转变为甲状旁腺素；类似转变见于胰岛素，由一条长链多肽经蛋白酶水解而成。激素原如鸦片-黑素-促皮质素原(proopiomelanocortin，POMC)在不同细胞可降解为多种激素。降钙素基因在不同组织的mRNA，可翻译出不同的肽，如在神经细胞内转变为降钙素基因相关肽(calcitonin-gene-related peptide，CGRP)，而在甲状腺透明细胞内转变为降钙素。

（二）氨基酸类激素　甲状腺素(T_4)和三碘甲状腺原氨酸(T_3)系在甲状腺球蛋白分子中经酪氨酸碘化和偶联而成，T_4、T_3在甲状腺滤泡细胞内经多个步骤而合成并贮存于滤泡胶质，然后再由滤泡上皮细胞所释放。

（三）胺类激素　如肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺可由酪氨酸转化而来，需要多个酶的参与。5-羟色胺(血清素)则来自色氨酸，经过脱羧和羟化而成。褪黑素(melatonin)也来自色氨酸。

（四）类固醇激素　核心为环戊烷多氢菲，肾上腺和性腺可将胆固醇经过多个酶(如链裂酶、羟化酶、脱氢酶、异构酶等)的参与和作用，转变成为糖皮质激素(皮质醇)、盐皮质激素(醛固酮)、雄性激素(脱氢表雄酮、雄烯二酮、睾酮)。睾丸主要产生睾酮和二氢睾酮，卵巢主要产生雌二醇和孕酮。从胆固醇合成雌二醇需要6个酶的参与。维生素D_3由皮肤7-脱氢胆固醇在紫外线和一定温度下合成，然后需在肝内经25羟化，在肾内经1α羟化，才成为具有生物活性的1,25-二羟维生素D_3($1,25(OH)_2D_3$)。

二、激素降解与转换　激素通过血液、淋巴液和细胞外液而转运到靶细胞部位发挥作用，并经肝肾和靶细胞代谢降解而灭活。血液中肽类激素的半衰期仅3～7分钟，而非水溶性激素，如甲状腺激素、类固醇激素与转运蛋白(甲状腺素结合球蛋白、性激素结合球蛋白、白蛋白)结合其半衰期可延长。激素浓度和转运蛋白结合量、亲和性均可影响其结合型和游离型激素的比值。游离型激素可进入细胞内发挥其生物作用并参与激素合成的反馈调节。

血浆激素浓度(PL)依赖于激素分泌率(SR)及其代谢率和排出率，即代谢清除率(MCR)，PL＝SR/MCR。肽类激素经蛋白酶水解；甲状腺激素经脱碘、脱氨基、解除偶联；而类固醇激素经还原、羟化并转变为与葡萄糖醛酸结合的水溶性物质由胆汁和尿中排出。激素的分泌，在血中与蛋白结合及其最终降解使激素水平保持动态平衡，而其中

最主要决定于激素的生成和分泌率。

三、激素的作用机制 激素要发挥作用，首先必须转变为具有活性的激素，如 T_4 转变为 T_3，以便与其特异性受体结合。根据激素受体所在部位不同，可将激素作用机制分为二类：①肽类激素、胺类激素、细胞因子、前列腺素作用于细胞膜受体；②类固醇激素、T_3、维生素 D、视黄酸作用于细胞质或核内受体（表 7-1-1）。受体有两个主要功能，一是识别微量的激素，二是与激素结合后可将信息在细胞内转变为生物活性作用。

表 7-1-1 激素受体分类

类　　型	相 关 激 素
细胞膜受体	
7 次穿膜受体（与 G 蛋白偶联受体）	促卵泡素、黄体生成素、促肾上腺皮质激素、促甲状腺激素、甲状旁腺素、降钙素、肾上腺素、生长抑素、胰升糖素、血管加压素、血管紧张素Ⅱ、前列腺素
1 次穿膜受体（含内在激酶）	
酪氨酸激酶	胰岛素、胰岛素样生长因子-1、血小板源生长因子、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子
丝/苏氨酸激酶	抑制素、激活素、转化生长因子 β
鸟苷酸环化酶	心房利尿钠肽
1 次穿膜受体（不含内在激酶）	生长激素、催乳素、细胞因子、神经生长因子
4 次穿膜受体（配基把闸离子通道）	均系神经递质、乙酰胆碱、5-羟色胺、氨酪酸
细胞内受体	
细胞质受体	糖皮质激素、盐皮质激素、雌二醇、孕酮雄激素、三碘甲状腺原氨酸、1,25-二羟维生素 D_3、视黄酸（维 A 酸）
细胞核受体	

（一）细胞膜受体 细胞膜受体有四类。作用于细胞膜受体的激素种类很多，作用机制比较复杂，可以通过磷酸化和非磷酸化途径介导各种生物反应（图 7-1-1）。激素与受体结合形成的复合物，可使 Gs（兴奋性 G 蛋白）或 Gi（抑制性 G 蛋白）的 α、β、γ 亚单位三者中的 α 亚单位与鸟苷三磷酸（GTP）结合到激素-受体复合物，从而作用于腺苷酸环化酶促使（或抑制）ATP 转变为 cAMP（第二信使），cAMP 与 cAMP 依赖性调节蛋白激酶的调节亚单位结合，从而激活蛋白激酶，进入细胞核后，使转录因子磷酸化并激活，促进 mRNA 和蛋白合成，产生相应生物反应。

激素-受体复合物可使受体变构，使钙通道开放，钙离子向细胞内流，并使细胞内钙离子由细胞器释放，从而使细胞内 Ca^{2+} 浓度增加，激活蛋白激酶，继而使蛋白磷酸化而发挥生物作用。钙离子可通过钙调蛋白而改变蛋白构型，增强酶的催化作用。

某些激素可以通过受体而兴奋 G 蛋白，使细胞膜磷脂酶（phospholipase）C 激活，继而使磷脂酰肌醇裂解为三磷酸肌醇（IP_3）和二脂酰甘油（DAG），后二者均为第二信使，DAG 可激活蛋白激酶（protein kinase）C，使蛋白磷酸化。IP_3 可使细胞内质网和线粒体释放 Ca^{2+}。蛋白激酶 C 与 Ca^{2+} 偶联可使激素作用充分发挥。

激素-受体复合物可使受体发生构象改变，从而产生第二信使，如 cAMP、cGMP、Ca^{2+}、IP_3、DAG，PKC 使细胞质蛋白磷酸化，并可通过细胞核内转录因子磷酸化，使 DNA 和 mRNA 表达，从而引起细胞代谢改变和细胞生长与分化。

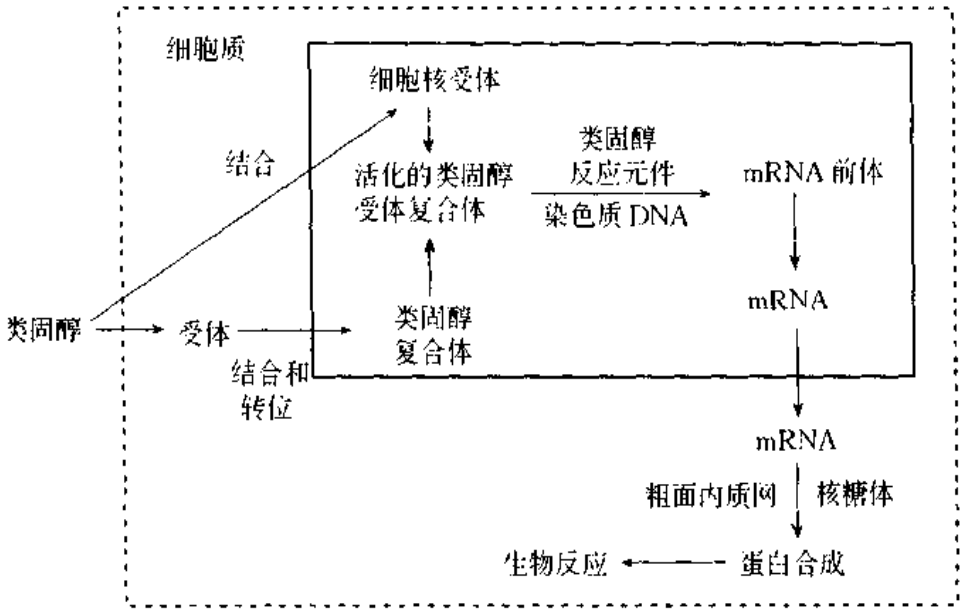


图 7-1-2 类固醇激素的作用机制

体，贮存并由此向血液释放激素。通过腺垂体所分泌的激素对靶腺如肾上腺、甲状腺和性腺进行调控，亦可直接对靶器官、靶细胞进行调节。下丘脑是联系神经系统和内分泌系统的枢纽，也受中枢神经系统其他各部位的调控。神经细胞具有传导神经冲动的能力，它们可分泌各种神经递质，如去甲肾上腺素、乙酰胆碱、5-羟色胺、多巴胺、酪氨酸等，通过突触后神经细胞表面的膜受体，影响神经分泌细胞。一个神经细胞可接受来自多个突触不同的神经递质，对该神经细胞起到兴奋、抑制、协同和拮抗作用，从而达到综合的应答反应。下丘脑与垂体之间已构成一个神经内分泌轴(表 7-1-2)，以调整周围内分泌腺及靶组织。

表 7-1-2 下丘脑、垂体激素及其靶器官(组织)

下丘脑激素	腺垂体细胞	垂体激素	靶腺(组织)	靶腺(组织)激素
生长激素释放激素(GHRH)	生长激素分泌细胞	生长激素(GH)	肝	胰岛素样生长因子 1(IGF-1)
促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)	促肾上腺皮质激素分泌细胞	促肾上腺皮质激素(ACTH)	肾上腺皮质	皮质醇
促甲状腺激素释放激素(TRH)	促甲状腺激素分泌细胞	促甲状腺激素(TSH)	甲状腺	甲状腺激素(T_3、T_4)
促性腺激素释放激素(GnRH)	促性腺激素分泌细胞	黄体生成素(LH) 促卵泡素(FSH)	性腺(睾丸、卵巢)	睾酮(男性)、雌二醇、孕酮(女性)、抑制素
生长抑素(SS，SRIF)	生长激素分泌细胞	生长激素	多种细胞	
多巴胺(DA)	催乳素分泌细胞	催乳素(PRL)		

内分泌系统对中枢神经系统包括下丘脑也有直接调整其功能的作用，一个激素可作用于多个部位，而多种激素也可作用在同一器官组织，包括神经组织，发挥不同的作用。在应激情况下，促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)-促肾上腺皮质激素(ACTH)-皮

质醇分泌增加，加强血糖的调节，提高血管对去甲肾上腺素的反应性，限制血容量丢失，减少组织损伤和炎症反应，CRH 和皮质醇还可直接作用于中枢神经和交感神经系统。

二、内分泌系统的反馈调节 下丘脑、垂体与靶腺（甲状腺、肾上腺皮质和性腺）之间存在反馈调节，如 CRH 通过垂体门静脉而刺激垂体促肾上腺皮质激素分泌细胞分泌 ACTH，而 ACTH 水平增加又可兴奋肾上腺皮质束状带分泌皮质醇，使血液皮质醇浓度升高，而升高的皮质醇浓度反过来可作用于下丘脑，抑制 CRH 的分泌，并在垂体部位抑制 ACTH 的分泌，从而减少肾上腺分泌皮质醇，维持三者之间的动态平衡，这种通过先兴奋后抑制达到相互制约保持平衡的机制，称为负反馈。但在月经周期中除了有负反馈调节，还有正反馈机制，如促卵泡素刺激卵巢使卵泡生长，通过分泌雌二醇，它不仅使促卵泡素分泌增加，而且还可促进黄体生成素及其受体数量增加，以便达到共同兴奋，促进排卵和黄体形成，这是一种相互促进，为完成一定生理功能所必需。反馈控制是内分泌系统的主要调节机制，使相处较远的腺体之间相互联系，彼此配合，保持机体内环境的稳定性，并克服各种病理状态。反馈调节现象也见于内分泌腺和体液代谢物质之间，例如胰岛 B 细胞的胰岛素分泌与血糖浓度之间呈正相关，血糖升高可刺激胰岛素分泌，而血糖过低可抑制胰岛素分泌；甲状旁腺所分泌甲状旁腺素也受血钙浓度所调节，低血钙可刺激甲状旁腺分泌，高血钙可抑制甲状旁腺素的分泌；血浆渗透压增高可以促进抗利尿激素分泌，使肾小管对水重吸收增加，以降低血浆渗透压到正常范围。应激时，血管加压素可促使 ACTH、GH 和 PRL 分泌增加，而全身性疾病时则可抑制下丘脑-垂体-甲状腺系统，减少甲状腺激素的分泌，产生低 T_3、低 T_4综合征。

三、免疫系统和内分泌功能 内分泌、免疫和神经三个系统之间可通过相同的肽类激素和共有的受体相互作用，形成一个完整的调节环路。神经内分泌系统对机体免疫有调节作用，淋巴细胞膜表面有多种神经递质及激素的受体，表明神经内分泌系统通过其递质或激素与淋巴细胞膜表面受体结合介导免疫系统的调节。如糖皮质激素、性激素、前列腺素 E 等可抑制免疫应答，而生长激素、甲状腺激素和胰岛素能促进免疫应答。乙酰胆碱、肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺、内啡肽以及 5-羟色胺等神经递质对免疫应答的影响因免疫细胞的种类不同而作用各异。ACTH 既可由垂体产生，又可由淋巴细胞产生。ACTH 既可刺激肾上腺皮质产生和释放糖皮质激素，又可作用于免疫系统，抑制抗体的生成。内啡肽与淋巴细胞的相应受体结合，增强淋巴细胞的有丝分裂和非杀伤活性，促进单核细胞和中性粒细胞的趋化性，抑制抗体的产生。下丘脑分泌的促肾上腺皮质激素释放激素（CRF）不仅作用于脑垂体细胞，调节 ACTH 及内啡肽的分泌，也作用于免疫细胞，影响肾上腺皮质功能和免疫功能。

免疫系统在接受神经内分泌系统调节的同时，亦有反向调节作用。近年发现，神经内分泌细胞膜上有免疫反应产物如白细胞介素（IL-1、IL-2、IL-3、IL-6 等）、胸腺肽等细胞因子的受体，免疫系统也可通过细胞因子对神经内分泌系统的功能发生影响。例如，在下丘脑神经元上有 IL-1 特异的结合受体，IL-1 通过受体作用于下丘脑的 CRH 合成神经元，促进 CRH 的分泌。将 IL-1 注入侧脑室可增强动物慢波睡眠，抑制动物摄食活动。IL-2 可通过增强基因表达影响细胞的增殖和分化，促进 PRL、TSH、ACTH 或 LH、FSH、GH 等激素的释放。

内分泌系统不但调控正常的免疫反应，在自身免疫反应中也起作用。内分泌系统常见的自身免疫病有桥本(Hashimoto)甲状腺炎、Graves 病、1 型糖尿病、Addison 病等。在人类，自身免疫病好发于育龄女性，用糖皮质激素治疗有效，也说明内分泌激素与自身免疫病的发病有关。

【内分泌系统的疾病】 内分泌疾病相当常见，可因多种原因引起病理和病理生理改变，表现为功能亢进、功能减退或功能正常。根据其病变发生在下丘脑、垂体或周围靶腺而有原发性和继发性之分。内分泌腺或靶组织对激素的敏感性或应答反应降低可导致疾病。非内分泌组织恶性肿瘤可异常地产生过多激素。此外，因医疗预防而应用药物或激素可以导致医源性内分泌疾病。

一、功能减低的原因 ①内分泌腺破坏：可因自身免疫病(如 1 型糖尿病、桥本甲状腺炎、Addison 病、卵巢功能早衰、多内分泌腺衰竭综合征)、肿瘤、出血、梗死、炎症、坏死、手术切除、放射损伤等；②内分泌腺激素合成缺陷，如生长激素、生长激素释放激素基因缺失或突变、胰岛素基因突变、甲状腺激素和类固醇激素合成过程中的酶基因缺陷均可使激素的正常合成障碍；③内分泌腺以外的疾病，如肾脏破坏性病变，不能对 25-羟维生素 D_3 进行 1α 羟化，转变为具有活性的 $1,25(OH)_2D_3$，不能合成红细胞生成素。

二、功能亢进的原因 ①内分泌腺肿瘤如垂体各种肿瘤：ACTH 瘤、GH 瘤、PRL 瘤、TSH 瘤、促性腺激素(Gn)瘤、甲状腺瘤、甲状旁腺瘤、胰岛素瘤、胰升糖素瘤、醛固酮瘤、嗜铬细胞瘤、多囊卵巢综合征等；②多内分泌腺瘤 1 型、2A 型、2B 型；③异位内分泌综合征乃由非内分泌组织肿瘤分泌过多激素或类激素所致；④激素代谢异常，如严重肝病患者血中雌激素水平增加，雄烯二酮在周围组织转变为雌二醇增多；⑤医源性内分泌紊乱，见于应用糖皮质激素治疗结缔组织病，出现库欣综合征。

三、激素的敏感性缺陷 表现为对激素发生抵抗，主要有受体和(或)受体后缺陷，使激素不能发挥正常作用。涉及的激素很多，有糖皮质激素、甲状腺激素、甲状旁腺素、生长激素、雄激素、胰岛素等，临床上大多表现功能减退或正常，但血中激素水平异常增高；也有表现功能亢进者。

【内分泌疾病诊断原则】 完整的内分泌疾病的诊断应包括功能诊断、病理诊断和病因诊断三个方面。一些典型的患者具有特殊的面容(如甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症、肢端肥大症、库欣综合征等)和病理性特征(如甲状腺肿大、眼部特征、黑棘皮病、异常毛发分布、生殖器幼稚等)，对于诊断可提供一定的线索，但是轻症不典型患者因缺乏症状和(或)体征，早期识别并非易事，必须配合实验室检查，才能早期诊断、早期防治。

一、功能诊断

1. 典型症状和体征对诊断内分泌疾病有重要参考价值，而有些表现与内分泌疾病关系比较密切，如闭经、月经过少、性欲和性功能改变、毛发改变、生长障碍或过度、体重减轻或增加、头痛、视力减退、精神兴奋、抑郁、软弱无力、皮肤色素改变、紫纹、多饮多尿、多血质、贫血、消化道症状(食欲减退、呕吐、腹痛、便秘、腹泻)等。应注意从非特异性临床表现中寻找内分泌功能紊乱和内分泌疾病的诊断线索。

2. 实验室检查及其资料分析，需要临床医师掌握各种内分泌疾病的病理生理学。

(1)代谢紊乱证据：各种激素可以影响不同的物质代谢，包括糖、脂质、蛋白质、电解质和酸碱平衡，可测定基础状态下有关血糖，血脂谱，血钠、钾、钙、磷、碳酸氢根等。

(2)激素分泌情况：可由空腹 8～12 小时后血中激素和 24 小时尿中激素及其代谢产物测定(如 GH、PRL、ACTH、TSH、LH/FSH、总 T_3、总 T_4、游离 T_3、游离 T_4、皮质醇、睾酮、雌二醇、孕酮、甲状旁腺素、胰岛素、C 肽、醛固酮、儿茶酚胺等)，但因激素呈脉冲性分泌，尤其是促性腺激素和性腺激素，最好相隔 15～30 分钟抽一次血，共 3 次并等量混合后，测定其值。测定 24 小时尿游离皮质醇(UFC)，17 羟、17 酮类固醇，醛固酮，香草基杏仁酸(VMA)等，应同时测定肌酐量，使测定结果具有可比性。

(3)动态功能测定主要有下列两类

1)兴奋试验：多适用于分泌功能减退的情况，可估计激素的贮备功能，应用促激素试验探测靶腺的反应，如 ACTH、TSH、HCG、TRH、GnRH、CRH 试验，胰岛素低血糖兴奋试验，胰升糖素兴奋试验，左旋多巴、精氨酸兴奋试验等。

2)抑制试验：多适用于分泌功能亢进的情况，观察其正常反馈调节是否消失，有无自主性激素分泌过多，是否有功能性肿瘤存在，如地塞米松抑制试验。葡萄糖耐量试验既可作为兴奋试验(胰岛素、C 肽)又可作为抑制试验(GH)。可乐定抑制试验观察儿茶酚胺(CA)分泌情况。

二、病理诊断 包括病变性质和病变部位的确定，现有多种检查方法可帮助明确微小病变。

1. 影像学检查 蝶鞍 X 线平片、分层摄影、CT、MRI，属非侵袭性内分泌腺检测法，可鉴定下丘脑-垂体疾病、肾上腺肿瘤、胰岛肿瘤等。意外瘤(incidentaloma)为无症状的肾上腺肿瘤，直径＜3.5cm 者，若不愿探查，可用 CT 随访；较大肿块可在超声引导下进行穿刺活检或作探查手术。

2. 放射性核素检查 甲状腺扫描(采用 ^{131}I、^{251}I)；肾上腺皮质扫描采用 ^{131}I-胆固醇；^{131}I 间碘苄胍(^{131}I-MIBG)扫描用于嗜铬细胞瘤的诊断。

3. 超声检查 适用于甲状腺、肾上腺、胰腺、性腺(卵巢和睾丸)。

4. 细胞学检查 细针穿刺细胞病理活检，免疫细胞化学技术，精液检查，激素受体检测。

5. 静脉导管检查 选择性静脉导管在不同部位取血测定激素以明确垂体、甲状腺、肾上腺，胰岛病变部位，如下岩窦(左、右)取血测定垂体激素对于判断垂体病变有价值。

三、病因诊断

1. 自身抗体检测 甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)又称甲状腺微粒体抗体(TMAb)、促甲状腺激素受体抗体(TRAb)、胰岛素抗体、胰岛细胞抗体(ICA)、谷氨酸脱羧酶抗体(GADAb)等，抗体测定有助于明确内分泌疾病的性质以及自身免疫病的发病机制，甚至可作为早期诊断和长期随访的依据。

2. 白细胞染色体检查有无畸变、缺失、增多等。

3. HLA 鉴定。

【内分泌疾病防治原则】 从下丘脑-垂体-靶腺(甲状腺、肾上腺、睾丸、卵巢)疾病，胃肠胰岛内分泌病，甲状旁腺素-降钙素-维生素D系统，到肾素-血管紧张素-醛固酮系统内分泌疾病与功能失常；从单个内分泌腺疾病到多个内分泌腺疾病包括功能亢进、功能减退和功能正常；从正位内分泌疾病到异位内分泌综合征；对内分泌系统和内分泌疾病的认识已有了很大的发展，研究正在不断深入，防治内分泌疾病已成为可能，不少内分泌疾病是可防可治的，如缺碘性甲状腺肿是可用碘化食盐达到防治目的；希恩综合征(Sheehan syndrome)可以通过加强围生期医疗保健来防治；一些内分泌疾病的危象只要加强对患者及其家属的教育，尽早诊断，遵循治疗，消除诱发因素等，防治其发生是完全可能的。

前已述及，功能诊断、病理诊断和病因诊断是为正确和合理治疗内分泌疾病打下基础，功能亢进类和功能减退类内分泌疾病主要是采用各种措施使其功能转正常。一般对功能亢进者采用：①手术切除导致功能亢进的肿瘤或增生组织；②放射治疗毁坏肿瘤或增生组织，减少激素的分泌；③药物治疗，抑制激素的合成和释放，如奥曲肽抑制多种激素(GH、PRL、胰岛素等)的分泌；溴隐亭抑制PRL、GH的分泌并有缩小肿瘤的作用；赛庚啶和酮康唑治疗库欣综合征。咪唑类和硫脲类药物抑制甲状腺碘的氧化和有机结合，减少甲状腺激素的合成，治疗Graves病。米非司酮(mifepristone，RU486)可以阻断糖皮质激素受体，缓解库欣综合征患者的症状；肾上腺素能受体阻断剂普萘洛尔可以缓解甲状腺激素过多引起的肾上腺素能受体活性增强，酚妥拉明和酚苄明可选择性阻断α肾上腺素能受体，从而缓解嗜铬细胞瘤分泌过多去甲肾上腺素所致高血压等。采用化疗治疗恶性内分泌肿瘤从而缓解症状亦是可取的，如双氯苯二氯乙烷(米托坦)治疗肾上腺皮质癌。三种主要治疗可以相互配合以提高疗效。

对于功能减退类，主要采用：①有关缺乏激素的替代治疗(replacement therapy)或补充治疗(substitution therapy)，如甲状腺功能减退者补充甲状腺激素(左甲状腺素、干甲状腺)；肾上腺皮质功能减退者补充皮质醇(氢化可的松)；男性性腺功能减退者补充睾酮类制剂；甲状旁腺功能减退者主要补充钙与维生素D；垂体性侏儒症患者则补充人生长激素制剂。②内分泌腺组织移植，提供身体的需要，如胰岛细胞或胰腺移植、甲状旁腺组织移植等。

病理和病因治疗往往是联系在一起的，有些病理如肿瘤发生的机制仍不清楚，目前尚无有效的针对病因和发病机制的防治措施，主要还是手术、放疗与化疗为主。虽已知多内分泌腺瘤与ret酪氨酸激酶受体基因突变而激活蛋白磷酸化和DNA转录、mRNA翻译过程，致使细胞不断生长和功能增强有关，但尚未能从基因水平进行干预治疗。一些自身免疫性内分泌疾病的发病机制已有所阐明，针对自身免疫进行干预治疗仍在尝试之中，但尚未能肯定其治疗效果。对于由结核所致肾上腺皮质功能减退症患者可采用抗结核治疗，但仍不能疏忽皮质类固醇激素的替代治疗。

(陈家伟)

第二章　垂　体　瘤

垂体瘤相当常见。生前并无任何表现而尸检时才发现有垂体瘤并非少见，约11%。应用敏感而特异的免疫技术为垂体瘤的细胞病理学和病理生理提供重要资料并为深入研究与认识提供新的线索。腺垂体的每一种分泌细胞与其推定的原始干细胞均可发生肿瘤性病变。从增生、腺瘤到腺癌，可以是一种细胞演变而成，亦可以是几种细胞演变而来，一种细胞分泌一种激素或几种激素，或几种细胞产生几种激素。在手术切除的垂体瘤中以分泌生长激素、催乳素和鸦片-黑素-促皮质素原(POMC)的腺瘤占绝大多数；催乳素瘤占三分之一以上，促性腺激素瘤和促甲状腺激素瘤仅占不到5%。所谓无功能垂体瘤不分泌具有生物学活性的激素，但仍有合成和分泌糖蛋白激素的α亚单位，血中有过多α亚单位可作为肿瘤的标志物。

垂体瘤的分类根据：①激素分泌细胞的起源，如PRL、GH、ACTH、TSH、Gn/α亚单位，可为单一激素性或多激素性；②肿瘤大小，可分为微腺瘤（直径＜10mm）、大腺瘤（直径＞10mm），大腺瘤可向鞍外伸展；③有无侵袭周围组织；④免疫组化和电镜特征。无功能垂体瘤和促性腺激素瘤均为大腺瘤；垂体瘤手术切除标本用免疫染色法，发生率依次为PRL瘤、无功能瘤、GH瘤、GH-PRL瘤、ACTH瘤、Gn瘤、多激素腺瘤、TSH瘤，绝大多数为微腺瘤。GH分泌瘤所致肢端肥大症为大腺瘤。转移瘤多来自乳腺癌、肺癌和胃肠道恶性肿瘤。

下丘脑位于垂体上方，有垂体柄将下丘脑正中隆起与垂体相连，下丘脑前方为视交叉，后方为乳头体，下底部为灰结节，以正中隆起为中心，上方为下丘脑沟与丘脑及第三脑室相邻，侧方为海绵窦。下丘脑可分泌多种释放激素(因子)和抑制激素(因子)，影响垂体的功能，在垂体瘤发生上起辅助作用，促进瘤细胞增殖和分化；但垂体瘤主要是单克隆生长，未见腺瘤有细胞增生，腺瘤切除后症状可完全消失，完全切除后无激素分泌动态异常；复发与未切除或余瘤有关。

【临床表现】 垂体瘤尤其是具有功能的激素分泌瘤可有两种表现：一为占位病变的扩张作用，二是激素的异常分泌，或分泌过多，或肿瘤增大压迫正常垂体组织而使激素分泌减少，表现为继发性性腺、肾上腺皮质、甲状腺功能减退症(表7-2-1)。

垂体瘤的占位性病变可影响局部和邻近组织，垂体瘤直径大于1cm者可因压迫鞍膈而有严重头痛；若向前上方发展可压迫视神经交叉出现视力减退，视野缺损，主要为颞侧偏盲或双颞侧上方偏盲；向上方发展可以影响下丘脑而有尿崩症、睡眠异常、食欲亢进或减退、体温调节障碍、自主神经功能失常、性早熟、性腺功能减退、性格改变；向侧方发展则可影响海绵窦，压迫第3、4、6对脑神经而引起睑下垂、眼外肌麻痹和复视，还可影响第5对脑神经的眼支和上颌支而有神经麻痹、感觉异常、麻木、减退等。在肿瘤

发展的基础上可发生垂体瘤内出血，称为垂体卒中，引起严重头痛、视力急剧减退、眼外肌麻痹、昏睡、昏迷、脑膜刺激征和颅内压增高。

表 7-2-1 垂体内分泌细胞瘤所分泌的激素及临床表现

肿瘤名称	分泌激素	临床表现
GH 分泌细胞瘤	GH 和 PRL	肢端肥大症、巨人症
PRL 分泌细胞瘤	PRL	女：闭经-溢乳综合征，不育 男：性腺功能减退症，阳痿
POMC 分泌细胞瘤	ACTH	库欣病
	αMSH（黑素细胞刺激素）	Nelson 综合征
Gn 分泌细胞瘤	FSH/LH、α 亚单位	性腺功能减退症

【诊断】 详细病史询问和仔细的体格检查，包括神经系统、眼底、视力、视野检查，对于垂体瘤的诊断提供重要依据，除垂体大腺瘤破坏蝶鞍骨结构，一般头颅 X 线检查缺乏特异性和灵敏度，已被一些先进技术所取代。垂体瘤的诊断主要采用影像技术如 CT、MRI，其优点已超越多方向多体层 X 线摄片（multidirectional polytomography）、血管造影和气脑造影等，无创伤性，费用低。MRI 不仅可发现直径 3mm 的微腺瘤，而且可显示下丘脑结构，对于临床判断某些病变有肯定价值。

各种垂体激素（GH、PRL、TSH、ACTH、FSH/LH）及其动态功能试验对诊断和鉴别诊断可提供一定的参考和疗效的判断。最终诊断决定于病理检查。

【治疗】 垂体瘤的治疗目标：①减轻或消除肿瘤占位病变的影响；②纠正肿瘤分泌过多激素；③尽可能保留垂体功能；④防止肿瘤对邻近结构的损毁；⑤激素的替代治疗。应从肿瘤的解剖、病理生理和患者的全身情况来研究具体治疗措施。

1. 手术治疗　除催乳素瘤一般首先采用药物治疗外，所有垂体瘤尤其大腺瘤和功能性肿瘤均宜考虑手术治疗，除非大腺瘤已向鞍上和鞍旁伸展，要考虑开颅经额途径切除肿瘤，鞍内肿瘤一般均采取经蝶显微外科手术切除微腺瘤。手术治愈率为 70%～80%，复发率 5%～15%，术后并发症如暂时性尿崩症、脑脊液鼻漏、感染发生率较低，死亡率很低。大腺瘤尤其是向鞍上或鞍旁发展的肿瘤，手术治愈率降低，术后并发症增加，较多发生尿崩症和腺垂体功能减退症，死亡率也相对增加，可达 10%。

2. 放射治疗　垂体瘤采用常规放射治疗，外照射时缩小肿瘤、减少激素分泌作用的疗效不等；对于需要迅速解除对邻近组织结构的压迫方面并不满意。放疗后随着时间的迁延，腺垂体的功能减退在所难免，依次有 GH、Gn、ACTH、TSH 缺乏，尤其配合手术治疗后进行放疗更为明显。放射剂量＜45Gy 一般比较安全。

3. 药物治疗　随着药物治疗的长期深入研究，现已知催乳素瘤首先考虑用溴隐亭（bromocriptine），可使血中催乳素水平降至正常，肿瘤缩小，疗效优于手术，但停药后可以再现高催乳素血症和肿瘤增大，故需长期服用。溴隐亭应用迄今未发现胎儿畸形，故对妊娠影响较小，但为安全计，妊娠期仍宜停止应用。生长激素分泌瘤可应用奥曲肽，可使半数患者的血浆 GH 和胰岛素样生长因子-1（IGF-1）恢复正常。

奥曲肽亦适用于 TSH 分泌瘤，可降低血清 TSH 值并缩小肿瘤。对于库欣病药物治疗可采用酮康唑、美替拉酮（甲吡酮）、双氯苯二氯乙烷（米托坦）抑制皮质类固醇的合成，缓解症状。赛庚啶、丙戊酸钠也可试用。伴有腺垂体功能减退者可用靶腺激素替代治疗，详见本篇第四章。

［附］ 催 乳 素 瘤

催乳素(PRL)分泌细胞占腺垂体细胞总数的 15%～20%，妊娠期雌激素可使催乳素细胞增加到 70%。PRL 基因位于第 6 号染色体，PRL 是由 198 个氨基酸组成的单个多肽链，有 3 个二硫键。PRL 分泌抑制因子为多巴胺，而多巴胺是由弓状核和脑室旁核所分泌，多巴胺对 PRL 细胞起着张力性抑制作用。吮吸、应激、睡眠可增加 PRL 分泌；原发性甲状腺功能减退症可使 TRH 增加，刺激 PRL 细胞分泌 PRL；鸦片可刺激 PRL 分泌而鸦片拮抗剂纳洛酮可阻断应激、吮吸和吗啡引起的 PRL 分泌增加。尸检中垂体微腺瘤的发生率为 6%～24%，而其中 40% 应用免疫细胞染色法证明为催乳素瘤，过去认为无功能的垂体大腺瘤中 70% 实为催乳素瘤，瘤体较大者血中催乳素水平也较高。10%～40% 闭经妇女有高催乳素血症，30%～75% 闭经-溢乳妇女有催乳素瘤。大约 8% 阳痿患者和 5% 不育男性可有高催乳素血症。

【临床表现】 催乳素瘤为最常见的垂体肿瘤，术后复发率高提示其发生与下丘脑功能异常有关。PRL 瘤多见于女性且多为微腺瘤，而在男性多为大腺瘤，肿瘤侵袭性较强，男性表现为性欲减退和阳痿，往往比妇女表现月经紊乱要晚 15～20 年。因而发现时肿瘤生长已较大，并可压迫正常垂体组织而有甲状腺、肾上腺、性腺功能减退。高催乳素血症可以抑制排卵或缩短黄体期，引起不育，甚至有的以原发性闭经为表现。妊娠可促使催乳素瘤生长，故部分催乳素瘤患者在产后才能诊断。高催乳素血症可抑制下丘脑及垂体促性腺激素的周期性分泌，并阻断促性腺激素作用于性腺，可有雌激素减少和骨量减少。在男性高催乳素血症可在周围抑制睾酮转化为二氢睾酮，使阴茎不能勃起。催乳素瘤尤其是大腺瘤可以压迫邻近组织而有视力减退、视野缺损、眼外肌麻痹等，甚至有颅内高压、头痛、呕吐等。

【诊断】 催乳素瘤患者血清 PRL 一般＞200μg/L，若＞300μg/L 则可肯定，但＜200μg/L 时应检查有无药物的作用、甲状腺功能减退症、肾衰竭和下丘脑病变等。应用 CT、MRI 扫描下丘脑-垂体区有助于发现微小病变，鞍外肿瘤有脑膜瘤、颅咽管瘤。

【治疗】 催乳素瘤除了占位性病变的影响外，主要临床表现与高催乳素血症是密切相关的，通过增强多巴胺的抑制作用可以减少催乳素的分泌。溴隐亭为多巴胺受体激动剂，可减少催乳素分泌，恢复下丘脑-垂体促性腺激素的周期性分泌，恢复卵巢对促性腺激素的反应性，消除闭经和不育。剂量可从每日 2.5mg 开始，分 2 次，进食时服，剂量宜逐渐增加，每周不超过 1.25～2.5mg/d，直到临床奏效。一般每日剂量为 2.5～15mg，分 2～3 次服用，若月经已恢复后又出现停经 3 天以上，即应检查有否怀孕，并考虑停药。溴隐亭可以缩小垂体瘤达二分之一，术前应用可便于手术切除，而术后长期应用可以预防肿瘤复发和高催乳素血症，应用 4～6 年以上并无不良

反应，但单独应用药物治疗者，停药后垂体肿瘤可恢复到原来大小。催乳素瘤的自然发展过程尚不清楚，大多数（90%－95%）微腺瘤并不发展成为大腺瘤，但需要长期随访。

（陈家伟）

第三章　巨人症和肢端肥大症

生长激素(GH)分泌过多，在骨骺闭合之前引起巨人症(gigantism)(图 7-3-1)，而在骨骺闭合之后导致肢端肥大症(acromegaly)(图 7-3-2,3)。同一患者可兼有巨人-肢端肥大症。

【病因】 生长激素分泌过多的原因主要有垂体性和垂体以外的原因。①垂体性：如发生在垂体部位的致密颗粒型或稀疏颗粒型 GH 细胞腺瘤或增生、GH 和 PRL 混合细胞腺瘤、促催乳生长激素细胞(mammosomatotroph cell)腺瘤、嗜酸干细胞腺瘤、多激素分泌细胞腺瘤，偶可为多内分泌腺瘤病 1 型的组成部分；②垂体外性：异位 GH 分泌瘤(胰腺癌、肺癌)、GHRH 分泌瘤(下丘脑错构瘤、胰岛细胞瘤、支气管和肠道类癌等)。绝大多数由垂体瘤分泌过多 GH 所致，统称为生长激素分泌瘤。



瘤如类癌、甲
瘤高度恶性、
以刺激垂体分
向鞍外，约三
如 PRL、TSH

【临床表

一、巨人

骺闭合，身高

可持续加速长高，软组织可表现为面部粗糙、手脚增厚增大，心肺、内脏增大。若垂体瘤发展，迫使其他激素分泌减少，可导致腺垂体功能减退，精神不振，全身无力，毛

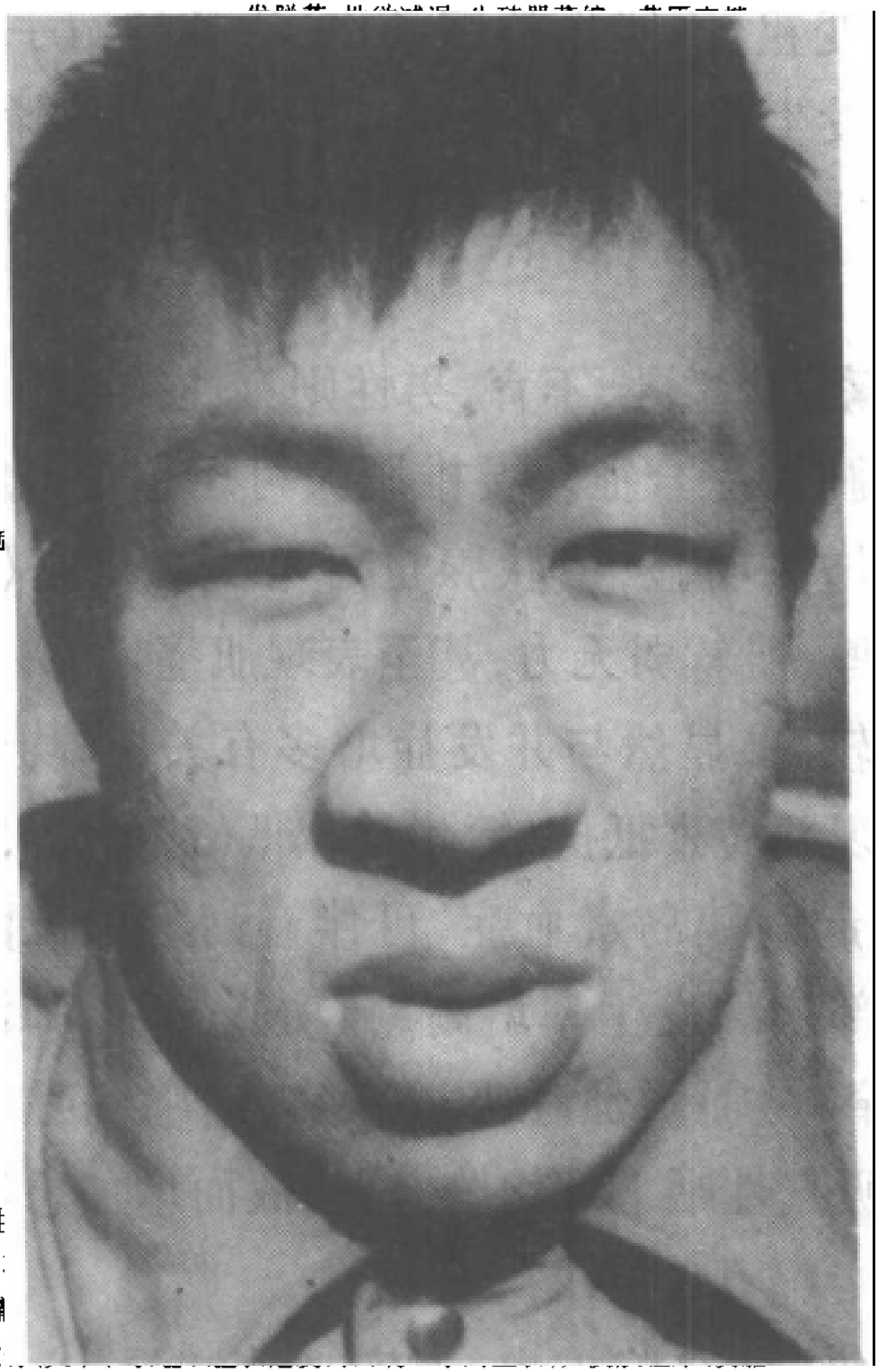


图 7-3-2　肢端肥大症

响。肢端肥大症既有生
皮质激素分泌不足，使

垂体瘤可引起头痛
分泌过多而引起骨、软

腺分泌过亢（油质感），汗腺分泌亢进而有多汗，头面部表现尤为突出，唇肥厚，鼻唇沟皮褶隆起，头颅皮肤明显增厚褶叠呈脑回状，额部皮肤皱褶肥厚，鼻增宽，舌大。头围增大，下颌增大前突，齿距增宽，咬合困难，可有颞颌关节炎，眉弓和颧骨过长，鼻窦增大，

声带变粗厚，发音低沉。手脚粗大、肥厚、手指变粗，不能作精细动作，所备鞋帽手套嫌小，成年后仍需增大尺码。骨关节病和关节痛发生率较高，累及肩、髋、膝关节、腰骶椎，关节活动障碍，关节僵硬，脊柱后突并有桶状胸，换气功能障碍，可促使肺部疾病的发生。

患者可伴有催乳素分泌过多，而表现月经紊乱、溢乳、不育，男性则有性欲减退和阳痿。腕部软组织增生而可压迫正中神经，引起腕管综合征。腰椎肥大可压迫神经根而有剧烈疼痛。内脏亦可增大，尤其心脏、肾脏增大明显，甲状腺也可增大。皮垂(skin tags)与结肠息肉增多。足跟垫(heel pad)可增厚，肌软弱无力，甚至表现肌痛。

肢端肥大症患者预后较差，病残和死亡率较高，显然与并发症增多有关，平均寿命减少 10 年。患者可有生长激素分泌过多而表现胰岛素抵抗，糖耐量减低(29%～45%)乃至糖尿病(10%～20%)，胰岛素分泌增多引起高胰岛素血症，可伴有高甘油三酯血症，脂蛋白酯酶和肝甘油三酯酶活性降低。肺部疾病发生率增高，肺功能异常，肺活量降低，总肺量增加，可有上呼吸道和小气道狭窄，从而增加呼吸道感染、喘鸣和呼吸困难，可有睡眠呼吸停顿综合征，与舌大后脱垂、吸气性咽下部塌陷有关，故而增加患者死亡率。

心血管疾病主要表现为心肌肥大，间质纤维化，心脏扩大，左室功能减退，心力衰竭，冠心病，动脉粥样硬化。高血压与钠潴留、细胞外容量增加、肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性降低、交感神经系统兴奋性增加有关。心血管病变与 GH 升高和漫长病程有关系。

肢端肥大症患者可有 $1,25(OH)_2D_3$ 水平增高，而有肠钙吸收增加和高尿钙、尿结石增加。高磷血症与肾小管磷再吸收增加有关。此外，骨转换增加，有助于骨质疏松的发生。结肠息肉发生率高且结肠、直肠癌发生率增高，与皮垂增多相关。

【诊断】 诊断主要根据身高、典型面貌、肢端肥大、内分泌代谢紊乱证据和影像学检查异常做出。肢端肥大症为缓慢进展，累及心血管、代谢和骨骼关节肌肉的疾病，早期诊断有一定困难。血浆(清)GH 升高，24 小时 GH 水平总值较正常人高 10～15 倍，GH 分泌脉冲数增加 2～3 倍，基础 GH 水平增加达 16～20 倍；IGF-1 升高可反映 24 小时 GH 分泌总体水平，可作为筛选和疾病活动性指标，也可作为肢端肥大症治疗是否有效的指标。TRH、LHRH 兴奋试验可有 GH 反常升高；GHRH、生长抑素不能改变 GH 水平；左旋多巴试验可正常或升高。葡萄糖负荷(100g)后 GH 不能降低到正常值(0～5μg/L)，可反而升高。下丘脑垂体区 CT、MRI 对诊断有较大帮助；CT、MRI 不仅适用于颅脑病变而且亦可探查胸腔、腹腔等部位的病变。为确定肢端肥大症患者是否还有腺垂体其它功能改变需要做整个垂体的功能检测如 PRL、FSH/LH、TSH、ACTH 及其相应靶腺功能测定。

【治疗】 治疗生长激素分泌瘤，一是解决占位性病变所引起的体征和症状，如头痛、视力改变；二是将生长激素分泌转为正常，尽可能保存腺垂体功能，具体指标是血清 IGF-1 降为正常，葡萄糖负荷后血 GH 可转为正常(<10μg/L 甚至 5μg/L)。治疗主要措施有三种。

一、手术治疗 应作为首选，经蝶途径、在显微外科操作下，可直接看到肿瘤组织，

并避开视交叉和视神经，将肿瘤完全切除；蝶鞍内微腺瘤（<10mm）最适宜手术切除，而大腺瘤（>10mm）尤其向鞍上发展或伸向海绵窦者手术治愈率降低。术后基础血浆GH应<5μg/L，葡萄糖负荷后血浆GH应<2μg/L可作为治愈标准。手术并发症有尿崩症、脑脊液鼻漏、脑膜炎、鼻窦炎、腺垂体功能减退症。

二、放射疗法 作为术后仍有残余肿瘤的辅助治疗，防止肿瘤细胞生长，减少激素合成和分泌。放疗的缺点是不能使肿瘤迅速缩小，改善视力，并减少GH分泌。放疗包括常规高电压照射，总量45～50Gy，每周5次，共4～5周，疗效一般需要2～10年才能显示。放疗经5～10年可导致腺垂体功能减退，尤其原先已经垂体手术者。α粒子照射需要有回旋加速器，提供90Gy，可使小腺瘤和大腺瘤分别经3年和5年才使血浆GH<5μg/L，腺垂体功能减退症见于三分之一患者。质子束放疗可提供120Gy，三分之一患者可在2年内血浆GH<5μg/L，但在平均2～8年后可发生腺垂体功能减退症。伽玛刀适用于垂体小病变，可防止视交叉、视神经和海绵窦结构的损伤。

三、药物治疗 溴隐亭可降低血GH、PRL，改善临床症状，改善视野，有利于糖尿病控制，剂量一般偏大，20～40mg/d，分3次口服，但三分之一患者无效。由于此药对GH的抑制不完全，停药后可复发，故宜在术后、放疗尚未达效前应用以缓解临床症状。副作用有头晕、乏力、恶心、呕吐、便秘、体位性低血压、幻觉、随意运动障碍等。奥曲肽为长效生长抑素同类物，半衰期约90分钟，可抑制生长激素脉冲式分泌达8小时，可降低血浆GH<5μg/L和IGF-1水平。奥曲肽100μg，一日3次，皮下注射，经数周后可迅速改善临床症状，如多汗、头痛、乏力、感觉异常等；较长时期治疗后软组织肿胀消失，亦可减轻心血管并发症如心力衰竭、高血压、心律失常等。长期奥曲肽治疗可缩小腺瘤，以便经蝶鞍手术，有较好的效果。副作用为胆石症和肠道吸收不良等。也可合用溴隐亭和奥曲肽。

肢端肥大症患者为达到完满治疗往往需要一种以上治疗途径的相互配合，以提高治疗效果。关于异位GHRH综合征治疗，应作有关肿瘤切除和（或）化疗等。

（陈家伟）

第四章　腺垂体功能减退症

腺垂体功能减退症指腺垂体激素分泌减少，可以是单个激素减少如生长激素(GH)、催乳素(PRL)缺乏或多种激素如促性腺激素(Gn)、促甲状腺激素(TSH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)同时缺乏。由于腺垂体分泌细胞是在下丘脑各种激素(因子)直接影响之下，腺垂体功能减退可原发于垂体病变，或继发于下丘脑病变，表现为甲状腺、肾上腺、性腺等功能减退和(或)鞍区占位性病变。临床症状变化较大，可长期延误诊断，但补充所缺乏的激素治疗后症状可迅速缓解。

【病因和发病机制】

一、垂体瘤　为成人最常见原因，腺瘤可分为功能性(PRL瘤、GH瘤、ACTH瘤)和无功能性(无生物作用，但可有激素前体产生)。腺瘤增大可压迫正常垂体组织，使其功能减退。颅咽管瘤可压迫邻近神经血管组织，导致生长迟缓、视力减退、视野缺损、尿崩症等。

二、下丘脑病变　如肿瘤、炎症、浸润性病变(如淋巴瘤、白血病)、肉芽肿(如结节病)等，可直接破坏下丘脑神经分泌细胞，使释放激素分泌减少，从而减少腺垂体分泌各种促靶腺激素、生长激素和催乳素等。

三、垂体缺血性坏死　妊娠期腺垂体增生肥大，血供丰富。若围生期因前置胎盘、胎盘早期剥离、胎盘滞留、子宫收缩无力等引起大出血、休克、血栓形成，使腺垂体大部缺血坏死和纤维化，临床称为希恩(Sheehan)综合征。

四、蝶鞍区手术、放疗和创伤　垂体瘤切除也损伤了正常垂体组织，术后放疗更加重垂体损伤。严重头部损伤可引起颅底骨折、损毁垂体柄和垂体门静脉血液供应。鼻咽癌放疗也可损坏下丘脑和垂体，引起垂体功能减退。

五、感染和炎症　如病毒、细菌、真菌感染引起脑炎、脑膜炎、流行性出血热、结核、梅毒等，损伤下丘脑和垂体。

六、糖皮质激素长期治疗　可抑制下丘脑CRH和垂体ACTH，突然停用糖皮质激素后可出现医源性腺垂体功能减退，表现为肾上腺皮质功能减退。

七、垂体卒中　可见于垂体瘤内突然出血、瘤体突然增大，压迫正常垂体组织和邻近神经组织，呈现急症危象。

八、其他　淋巴细胞性垂体炎、空泡蝶鞍、海绵窦处颈内动脉瘤也可压迫垂体引起本病。

【临床表现】　据估计，约50%以上腺垂体组织破坏后才有症状，75%破坏时才有明显临床症状，待破坏达95%可有严重垂体功能减退。促性腺激素、生长激素和催乳素缺乏为最早表现；促甲状腺激素缺乏次之；然后可伴有ACTH缺乏。希恩综合征患

者往往有全垂体功能减退症，即所有垂体激素均缺乏，但无占位性病变表现；垂体及鞍上肿瘤引起者则除有垂体功能减退外，还伴占位性病变的体征如视野缺损、眼外肌麻痹、视力减退、头痛、嗜睡、多饮多尿、多食等下丘脑综合征。生长激素缺乏可引起侏儒症（见本篇第五章）。

腺垂体功能减退主要表现为各靶腺（性腺、甲状腺、肾上腺）功能减退。

一、性腺（卵巢、睾丸）功能减退 女性有产后大出血、休克、昏迷病史，产后无乳、乳腺不胀、月经不再来潮、性欲减退、不育、阴道分泌物减少、外阴、子宫和阴道萎缩、阴道炎、性交痛、毛发脱落，尤以阴毛、腋毛为甚。成年男子性欲减退、阳痿、睾丸松软缩小、缺乏弹性，胡须和阴毛、腋毛稀少，无男性气质、肌力减弱、皮脂分泌减少。

二、甲状腺功能减退 患者怕冷、思睡、思维迟钝、精神淡漠、皮肤干燥变粗、少汗、食欲不振、便秘、心率减慢，心电图示低电压、T 波平坦。严重者可有粘液性水肿面容、精神失常、幻觉、妄想等。

三、肾上腺皮质功能减退 由于 ACTH 缺乏，皮质醇分泌减少，患者常有明显疲乏、软弱无力、体重减轻，食欲不振、恶心、呕吐、血压偏低。对胰岛素敏感可有血糖降低，生长激素缺乏可加重低血糖发作。由于缺乏黑素细胞刺激素，故有皮肤色素减退，面色苍白，乳晕色素浅淡，有别于原发性慢性肾上腺皮质功能减退症。

值得引起注意的是垂体功能减退性危象（简称垂体危象）。在全垂体功能减退症基础上，各种应激如感染、败血症、腹泻、呕吐、失水、饥饿、寒冷、急性心肌梗死、脑血管意外、手术、外伤、麻醉及使用镇静药、安眠药、降糖药等均可诱发垂体危象。临床呈现：①高热型（＞40℃）；②低温型（＜30℃）；③低血糖型；④低血压、循环虚脱型；⑤水中毒型；⑥混合型。各种类型可伴有相应的症状，突出表现为消化系统、循环系统和神经精神方面的症状，如高热、循环衰竭、休克、恶心、呕吐、头痛、神志不清、谵妄、抽搐、昏迷等严重垂危状态。

【实验室和其他检查】 腺垂体功能情况可通过对其所支配的靶腺功能状态来反映。

一、性腺功能测定 女性有血雌二醇水平降低，没有排卵和基础体温改变，阴道涂片未见雌激素作用的周期性改变，男性见血睾酮水平降低或正常低值，精液检查精子数量减少，形态改变，活动度差，精液量少。

二、肾上腺皮质功能 24 小时尿 17 羟皮质类固醇及游离皮质醇排量减少，血浆皮质醇浓度降低，但节律正常，葡萄糖耐量试验示血糖低平曲线。

三、甲状腺功能测定 血清总 T_4、游离 T_4均降低，而总 T_3、游离 T_3可正常或降低。腺垂体分泌的激素如 FSH、LH、TSH、ACTH、GH、PRL 均减少，但因垂体激素呈脉冲式分泌，故宜相隔 15～20 分钟连续抽取等量血液 3 次，相混后送检测。

同时测定垂体促激素和靶腺激素水平，可以更好地判断靶腺功能减退为原发性或继发性。对于腺垂体内分泌细胞的贮备功能可采用兴奋试验，如 GnRH、TRH、CRH、GHRH 等下丘脑激素来探测垂体激素的分泌反应。兴奋试验结果若低于正常，有判断

意义，但正常低值也属异常。应当指出，有时结果可与正常重叠，ACTH 试验对于判别原发性或继发性肾上腺皮质功能减退症有重要意义。胰岛素低血糖激发试验忌用于老年人、冠心病、有惊厥和粘液性水肿患者。

对于腺垂体-下丘脑的病变可用 CT、MRI 辨别，较蝶鞍 X 线和断层摄片更为精确，尽可能通过无创检查，了解病变部位、大小、性质及其对邻近组织的侵犯程度。对于非颅脑病变也可通过胸部 X 线片、腹胸部 CT、MRI、肝、骨髓和淋巴结等活检，用于判断原发性疾病的原因。

【诊断和鉴别诊断】 本病诊断需根据病史、症状、体检，结合实验室资料和影像学发现进行全面的分析，排除其他影响因素和疾病后才能明确。应与下列疾病相鉴别：①多发性内分泌腺功能减退症，如 Schmidt 综合征；②神经性厌食，有精神症状和恶病质，闭经，但无阴毛、腋毛脱落，可伴有神经性贪食交替出现；③失母爱综合征，与心理、社会因素有关，生长障碍与营养不良、情绪紊乱有关，改变环境、得到关怀和改善营养后可显著恢复生长，有认为其垂体功能改变为暂时性，与中枢神经递质作用异常有关。

【治疗】 腺垂体功能减退症可由多种原因所引起，治疗应针对病因治疗，尤其肿瘤患者可通过手术、放疗和化疗等措施，对于颅内占位性病变，首先必须解除压迫及破坏作用，减轻和缓解颅内高压症状，提高生活质量。

对于出血、休克而引起缺血性垂体坏死，关键在于预防，加强产妇围生期的监护，及时纠正产科病理状态，国内自采用新法接生及重视围生医学、加强产前保健后，现因分娩大出血已明显减少，产后垂体坏死已大为减少。

腺垂体功能减退症采用相应靶腺激素替代治疗能取得满意的效果，如改善精神和体力活动，改善全身代谢及性功能，防治骨质疏松，但需要长期、甚至终身维持治疗。应激情况下需要适当增加糖皮质激素剂量。所有替代治疗宜经口服给药，下述药物剂量为生理剂量供参考：左甲状腺素 50～150μg/d；干甲状腺 40～120mg/d，氢化可的松 20～30mg/d；泼尼松 5～7.5mg/d；炔雌醇 5～20μg/d；妊马雌酮（结合型雌激素）0.625～1.25mg/d（月经周期第 1～25 天），甲羟孕酮（安宫黄体酮）5～10mg/d（月经周期第 12～25 天）以达到人工周期性月经。丙酸睾酮 200mg/3 周，肌注，对男子性腺功能减退症有效，十一酸睾酮 40mg，每日 3 次口服，但应防治前列腺癌。

治疗过程中应先补给糖皮质激素，然后再补充甲状腺激素，以防肾上腺危象的发生。对于老年人、冠心病、骨密度低的患者，甲状腺激素宜从小剂量开始，并缓慢递增剂量为原则。由于垂体功能减退症患者的肾上腺皮质球状带保持完整，肾素-血管紧张素-醛固酮系统仍能正常工作，故一般不必补充盐皮质激素。除儿童垂体性侏儒症外，一般不必应用人生长激素。生长激素可使骨骼肌肉生长，减少体内脂肪量，但应防止肿瘤生长。

垂体危象处理：首先给予静脉推注 50% 葡萄糖液 40～60ml 以抢救低血糖，继而补充 10% 葡萄糖盐水，每 500～1000ml 中加入氢化可的松 50～100mg 静脉滴注，以解除急性肾上腺功能减退危象。有循环衰竭者按休克原则治疗。有感染败血症者应积极抗

感染治疗。有水中毒者主要应加强利尿，可给予泼尼松或氢化可的松。低温与甲状腺功能减退有关，可给予小剂量甲状腺激素，并用保暖毯逐渐加温。禁用或慎用麻醉剂、镇静药、催眠药或降糖药等。

（陈家伟）

第五章　生长激素缺乏性侏儒症

生长激素缺乏性侏儒症(growth hormone deficiency dwarfism)又称垂体性侏儒症，是指自儿童期起病的腺垂体生长激素(GH)缺乏而导致生长发育障碍。其病因可分为特发性和继发性两类，可由垂体本身疾病所致(垂体性)，也可由下丘脑功能障碍导致生长激素缺乏(下丘脑性)。可为单一性 GH 缺乏，也可伴有腺垂体其他激素缺乏。本病多见于男性。

【病因及发病机制】 约 2/3 生长激素缺乏性侏儒症为特发性，临床上无明显病因。病理检查偶可发现垂体萎缩与纤维化。近年发现本病患者接受生长激素释放素(GHRH)治疗以后，2/3 的患者 GH 水平升至正常，生长加速。因此大部分病例下丘脑是原发病变部位，缺的是 GHRH。至今未见 GHRH 基因突变的报道。下丘脑和垂体之间解剖和功能的联系失常是引起 GH 不足的重要原因，多种神经递质和神经肽参与此调节。GH 作用于肝、肾等靶器官产生生长介素，因其结构与胰岛素相似，故又称胰岛素样生长因子(IGF)，IGF-1 的结构和功能同生长介素 C，是骨骼生长的主要介质。IGF-2 是另一种对 GH 依赖较小，对软骨生长和增殖影响较小的介质。

少数病例有家族史，多为常染色体隐性遗传，少数为常染色体显性遗传或伴性遗传。现已证实遗传性 GH 缺乏性侏儒症有 7 种，其中 4 种为单缺 GH，目前了解稍多的是 hGH 基因缺失或突变而引起的ⅠA 型单缺 GH 的垂体性侏儒症，少数为多种垂体激素缺乏，最多见者为合并促性腺激素缺乏。

本病也可由下丘脑-垂体肿瘤引起，最常见者为颅咽管瘤，其他如感染(脑炎、脑膜炎)、创伤、放射损伤等均可影响腺垂体-下丘脑功能，引起继发性生长激素缺乏性侏儒症。

极少数患者为原发性 GH 不敏感综合征(又称 Laron 侏儒症)，患者有严重 GH 缺乏的临床表现，但血浆 GH 水平并不降低或反而升高，对外源性 GH 有抵抗，血清 IGF-1 降低，几乎无生长激素结合蛋白(GHBP)。本病与 GH 受体功能异常相关，可能因肝 GH 受体基因缺陷而不能产生 IGF 所致。

【临床表现】 特发性 GH 缺乏性侏儒症患者出生时身长体重往往正常，数月后躯体生长迟缓，但常不被发觉，多在 2～3 岁后和同龄儿童的差别愈见显著，但生长并不完全停止，只是生长速度极为缓慢，即 3 岁以下低于每年 7cm，3 岁至青春期不超过每年 4～5cm。体态一般尚匀称，成年后多仍保持童年体形和外貌，皮肤较细腻，有皱纹，皮下脂肪有时可略丰满，营养状态一般良好。成年身高一般不超过 130cm(图 7-5-1)。

患者至青春期，性器官仍不发育，第二性征缺如。男性生殖器小，与幼儿相似，睾丸细小，多伴隐睾症，无胡须；女性表现为原发性闭经，乳房不发育。单一性 GH 缺乏者可



图 7-5-1 生长激素缺乏性侏儒症
（患者与正常人对比）

出现性器官发育与第二性征，但往往明显延迟。

智力发育一般正常，学习成绩与同年龄者无差别，但年长后常因身材矮小而抑郁寡欢，不合群，有自卑感。

继发性 GH 缺乏性侏儒症除上述表现外，可伴有原发病的各种症状。由下丘脑-垂体部位肿瘤引起者可出现视力减退，视野缺损，后期可出现颅内压增高的表现，以及嗜睡、抽搐等。

X线摄片可见长骨短小，骨龄幼稚，骨骺久不融合。

【诊断和鉴别诊断】 GH 缺乏性侏儒症的诊断主要根据身材矮小、童年体形和外貌、生长速度缓慢以及无性的发育等临床特征；血清 GH 基值明显降低或测不出，结合兴奋试验，以及 IGF-1 测定等作出诊断。由于 GH 的释放呈脉冲性，其正常基值仅 0～5μg/L，故不能依靠此值作出诊断，需作兴奋试验包括胰岛素低血糖兴奋试验、精氨酸兴奋试验、左旋多巴兴奋试验、可乐定兴奋试验等。本病患者经兴奋后血清 GH 无明显升高（常低于 5μg/L），而正常人则可超过 10μg/L。为了鉴别特发性生长激素缺乏性侏儒症为垂体性或下丘脑性，可作生长激素释放素（GHRH）兴奋试验。兴奋后血清 GH 峰值超过 5μg/L 者为下丘脑性，低于 5μg/L 者为垂体性。但严重 GH 缺乏时，一次 GHRH 注射常不足以兴奋垂体释放 GH，需多次注射才能启动垂体释放 GH。

血清 IGF-1 水平测定有助于诊断。有报告认为 1～8 岁儿童血清 IGF-1 浓度＜0.15IU/L、9～17 岁青少年＜0.45IU/L 者应高度怀疑有 GH 缺乏性侏儒症。

生长激素缺乏性侏儒症确诊后，尚需进一步寻找致病原因。应作视野检查、蝶鞍 X 线摄片等，必要时可作头颅 CT、MRI 等以除外垂体瘤。特发性者临床上无明显原因可找到。

GH 缺乏性侏儒症需与下列疾病鉴别：

一、全身性疾病所致的侏儒症 儿童期心、肝、肾、胃肠道等脏器的慢性疾病和各种慢性感染如结核、血吸虫病、钩虫病等，均可导致生长发育障碍，可根据其原发病的临床表现加以鉴别。

二、青春期延迟 生长发育较同龄儿童延迟，十六七岁尚未开始发育，因而身材矮小，但智力正常，无内分泌系统或全身性慢性疾病的证据。一旦开始发育，骨骼生长迅速，性成熟良好，最终身高可达正常人标准。

三、呆小病 甲状腺功能减退发生于胎儿或新生儿，可引起明显生长发育障碍，称为呆小病。患者除身材矮小外，常伴有甲状腺功能减退的其他表现，智力常迟钝低下，鉴别不难。

四、性腺发育障碍症(Turner综合征) 为一先天性性分化异常疾病，患者表型为女性，体格矮小，性器官发育不全，常有原发性闭经，伴有颈蹼、肘外翻等先天性畸形。血清GH水平不低。典型病例核型为45，X(即缺少第二个性染色体)。

【治疗】

一、生长激素 有种属特异性，动物GH对人类无效。近年来基因重组人生长激素(hGH)制剂有两种，第一代的hGH是大肠杆菌合成的蛋氨酸hGH，有一定抗原性。第二代hGH是无蛋氨酸的单聚体，比蛋氨酸hGH的抗原性小，但价格昂贵。治疗剂量一般为每周0.5～0.7U/kg，分6～7次肌注或皮下注射，初用时，身高增长速度可达每年10cm，以后疗效渐减。注射hGH的局部及全身副作用极少，偶有报告股骨头滑脱者。

如伴有甲状腺功能减退，需先给予甲状腺激素。对下丘脑性特发性GH缺乏性侏儒症还可采用人工合成的生长激素释放素(GHRH1-44)治疗，24μg/kg，每晚睡前皮下注射，连续6个月，可使生长速度明显增加，疗效与hGH相似。

二、同化激素 睾酮有促进蛋白质合成作用，对GH缺乏性侏儒症虽能于使用初期身高增加，但因同时有促进骨骺提早融合而致生长停止，患者最终身材仍然明显矮小，疗效很不理想。人工合成的同化激素有较强的促进蛋白质合成作用而雄激素作用较弱，故可促进生长，并可减轻骨骺融合等副作用。临床上常用者为苯丙酸诺龙，一般可在12岁后小剂量间歇应用，每周1次，每次10～12.5mg，肌肉注射，疗程以1年为宜。有时第1年内可长高10cm左右，但以后生长减慢，身材仍矮小。

三、绒促性素(HCG，人绒毛膜促性腺素) 能促使黄体的形成与分泌，或促进睾丸间质细胞分泌睾酮，只适用于年龄已达青春发育期、经上述治疗身高不再增长者，每次500～1000U，肌肉注射，每周2～3次，每2～3个月为一疗程，间歇2～3个月，可反复应用1～2年。过早应用可引起骨骺融合，影响生长。而男孩可引起乳腺发育。

继发性GH缺乏性侏儒症应针对原发病进行治疗。

(张素华)

第六章　尿　崩　症

尿崩症(diabetes insipidus)是指精氨酸加压素(arginine vasopressin,AVP)又称抗利尿激素(antidiuretic hormone,ADH)严重缺乏或部分缺乏(称中枢性尿崩症),或肾脏对AVP不敏感(肾性尿崩症),致肾小管吸收水的功能障碍,从而引起多尿、烦渴、多饮与低比重尿和低渗尿为特征的一组综合征。尿崩症可发生于任何年龄,但以青少年为多见。男性多于女性,男女之比为2:1。本章着重介绍中枢性尿崩症。

【病因与发病机制】

一、继发性尿崩症　约50%患者为下丘脑-神经垂体部位的肿瘤,如颅咽管瘤、松果体瘤、第三脑室肿瘤、转移性肿瘤、白血病等所引起。10%由头部创伤所致(严重脑外伤、垂体下丘脑部位的手术)。创伤性尿崩症有暂时性、永久性或三相性三种形式,术后尿崩症常为暂时性;神经垂体或下丘脑严重受损可引起永久性尿崩症;神经垂体受损引起三相性,即急性期(4～5天)尿量明显增加,尿渗透压下降,中间阶段尿量迅速减少,尿渗透压上升,第三阶段为永久性尿崩症。此外,少数中枢性尿崩症由脑部感染性疾病(脑膜炎、结核、梅毒)、朗格汉斯细胞组织增生症或其他肉芽肿病变、血管病变等影响该部位时均可引起尿崩症。任何病变破坏下丘脑正中隆突(漏斗部)以上部位,常引起永久性尿崩症。若病变在正中隆突以下的垂体柄至神经垂体,可引起暂时性尿崩症。

二、特发性尿崩症　约占30%,临床找不到任何病因,部分患者尸解时发现下丘脑视上核与室旁核神经细胞明显减少或几乎消失,这种退行性病变的原因未明,近年有报告患者血中存在下丘脑室旁核神经核团抗体。

三、遗传性尿崩症　少数中枢性尿崩症有家族史,呈常染色体显性遗传。近来研究发现,AVP和神经垂体素(neurophysin)是由同一基因编码的前体蛋白质,在沿垂体束轴突流向神经垂体过程中通过酶的水解作用而产生的,现已发现AVP-神经垂体素前体基因的多个突变位点,已知的突变位点不在AVP基因编码区而是在信号肽区或神经垂体素Ⅱ基因区(neuophysin Ⅱ,NPⅡ)突变引起NPⅡ蛋白质二级结构破坏,继而影响前体蛋白的水解、AVP与NPⅡ的结合以及AVP-NPⅡ复合物在细胞内的转运,而且,异常AVP-NPⅡ前体的积聚对神经元具有细胞毒性作用,从而引起下丘脑合成AVP神经细胞的减少。

此外,本症可以是DIDMOAD综合征的一部分(可表现为尿崩症、糖尿病、视神经萎缩、耳聋,又称为Wolfram综合征)。

根据AVP缺乏的程度,又可分为完全性尿崩症和部分性尿崩症。

【临床表现】　尿崩症的主要临床表现为多尿、烦渴和多饮,起病常较急,一般起病日期明确。24小时尿量可多达5～10L,最多不超过18L,但也有报道达40L/d者。尿

比重常在1.005以下，尿渗透压常为50～200mmol/L，尿色淡如清水。部分患者症状较轻，24小时尿量仅为2.5～5L，如限制饮水，尿比重可超过1.010，尿渗透压可超过血浆渗透压，可达290～600mmol/L，称为部分性尿崩症。

由于低渗性多尿，血浆渗透压常轻度升高，因而兴奋口渴中枢，患者因烦渴而大量饮水，喜冷饮。如有足够的水分供应，患者一般健康可不受影响。但当病变累及下丘脑口渴中枢时，口渴感消失，或由于手术、麻醉、颅脑外伤等原因，患者处于意识不清状态，如不及时补充大量水分，可出现严重失水，血浆渗透压与血清钠浓度明显升高，出现高钠血症，表现极度软弱、发热、精神症状、谵妄甚至死亡，多见于继发性尿崩症。当尿崩症合并垂体前叶功能不全时，尿崩症症状反而会减轻，糖皮质激素替代治疗后症状再现或加重。

长期多尿可导致膀胱容量增大，因此排尿次数相应有所减少。

继发性尿崩症除上述表现外，尚有原发病的症状与体征。

【诊断和鉴别诊断】 对任何一个持续多尿、烦渴、多饮、低比重尿者均应考虑尿崩症的可能性，利用血浆、尿渗透压测定可以诊断尿崩症，方法可靠、安全。下列试验有助于诊断和鉴别诊断。

一、禁水试验 正常人禁止饮水一定时间后，体内水分减少，血浆渗透压升高，AVP大量分泌，因而尿量减少，尿液浓缩，尿比重及渗透压升高。尿崩症患者由于AVP缺乏，禁水后尿量仍多，尿比重及渗透压仍低。

方法：本试验应在严密观察下进行。禁水前测体重、血压、尿量与尿比重或渗透压。禁水时间为8～12小时，禁水期间每2小时排尿一次，测尿量、尿比重或渗透压，每小时测体重与血压。如患者排尿较多、体重下降3%～5%或血压明显下降，应立即停止试验，让患者饮水。

结果和分析：正常人禁水后尿量明显减少，尿比重超过1.020，尿渗透压超过800mmol/L，不出现明显失水。尿崩症患者禁水后尿量仍多，尿比重一般不超过1.010，尿渗透压不超过血浆渗透压。部分患者体内尚有一定量AVP分泌，但不足以维持正常调节，禁水后尿比重可超过1.015，但小于1.020，渗透压可超过血浆渗透压，但与正常人相比，仍显不足，属部分性尿崩症。本法简易可行，对诊断尿崩症有一定帮助。但禁水后尿最大浓缩能力除AVP外，还取决于肾髓质高渗状态，因此，仅根据禁水后能达到的最大尿比重或渗透压来诊断尿崩症，有时不可靠。

二、禁水-加压素试验 禁水一定时间，当尿浓缩至最大渗透压而不能再上升时，注射加压素。正常人禁水后体内已有大量AVP释放，注射外源性AVP后，尿渗透压不再升高，而尿崩症患者体内AVP缺乏，注射外源性AVP后，尿渗透压进一步升高。

方法：禁水时间视患者多尿程度而定，重者数小时即可，轻者需十几小时或更长，当尿渗透压达到高峰平顶，即连续两次尿渗透压之差＜30mmol/L，而继续禁水尿渗透压不再增加时，抽血测血浆渗透压，然后皮下注射加压素5U，注射后1小时和2小时测尿渗透压，对比注射前后的尿渗透压。

结果和分析：禁水后注射加压素，正常人尿渗透压一般不升高，仅少数人稍升高，但不超过5%。精神性烦渴者接近或与正常相似。尿崩症患者禁水后注射加压素，尿渗

透压进一步升高，较注射前至少增加9%以上。AVP缺乏程度越重，增加的百分比越多。肾性尿崩症在禁水后尿液不能浓缩，注射加压素水剂后仍无反应。本法简单、可靠，但也需在严密观察下进行，以免在禁水过程中出现严重脱水。

三、血浆精氨酸加压素测定(放射免疫法)　正常人血浆AVP(随意饮水)为2.3~7.4pmol/L，禁水后可明显升高。但本病患者则低于正常水平，禁水后也不增加或增加不多。

四、其他检查　高渗盐水试验曾用于尿崩症的诊断和鉴别诊断，主要是与精神性烦渴作鉴别。目前临床诊断上已极少应用，在尿崩症的研究和个别难以诊断的患者，高渗盐水试验同时测定AVP水平，结合血浆和尿渗透压测定，有助于诊断。

五、中枢性尿崩症的病因诊断　尿崩症诊断确定之后，必须尽可能明确病因。应进行蝶鞍X线摄片、视野检查、CT或MRI等检查以明确或除外有无垂体或附近的肿瘤。

尿崩症应和下列以多尿为主要表现的疾病鉴别：

一、精神性烦渴　主要表现为烦渴、多饮、多尿、低比重尿，与尿崩症极相似，但AVP并不缺乏，主要由于精神因素引起烦渴、多饮，因而导致多尿与低比重尿。这些症状可随情绪而波动，并伴有其他神经症的症状。上述诊断性试验均在正常范围内。

二、肾性尿崩症　是一种家族性X连锁遗传性疾病，其肾小管对AVP不敏感。临床表现与尿崩症极相似。往往出生后即出现症状，多为男孩，女性只表现为轻症，注射加压素后尿量不减少，尿比重不增加，血浆AVP浓度正常或升高，易与中枢性尿崩症鉴别。

三、慢性肾脏疾病　多种疾病包括慢性肾脏疾病、尤其是肾小管疾病，低钾血症，高钙血症等均可影响肾脏浓缩功能而引起多尿、口渴等症状，但有相应原发疾病的临床特征，且多尿的程度也较轻。

【治疗】

一、激素替代疗法

(一) 加压素水剂　作用仅能维持3~6小时，每日需多次注射，长期应用不便。主要用于脑损伤或手术时出现的尿崩症，每次5~10U，皮下注射。

(二) 鞣酸加压素注射液　即长效尿崩停(5U/ml)，开始时每次0.2~0.3ml，肌肉注射，以后根据每日尿量逐步增加，可达每次0.5~0.7ml，作用一般可维持3~4天，具体剂量因人而异，用时应摇匀。慎防用量过大引起水中毒。

(三) 去氨加压素(desmopressin)　为人工合成的加压素类似药，鼻腔喷雾或滴入，每次5~10μg。作用可维持8~20小时，每日用药2次。此药抗利尿作用强，副作用少，为目前治疗尿崩症比较理想的药物。该药也有针剂可供皮下注射，近年来还有口服制剂，使用更为方便。

二、其他抗利尿药物

(一) 氢氯噻嗪　每次25mg，每日2~3次，可使尿量减少一半。其作用机制可能是由于尿中排钠增加，体内缺钠，肾近曲小管重吸收增加，到达远曲小管原尿减少，因而尿量减少。长期服用氢氯噻嗪可能引起低钾、高尿酸血症等，应适当补充钾盐。

（二）卡马西平　能刺激 AVP 分泌，使尿量减少，每次 0.2g，每日 2～3 次。但作用不及氯磺丙脲。

（三）氯磺丙脲　刺激 AVP 从神经垂体释放和增强不足量的 AVP 对肾小管的作用。服药后可使尿量减少，尿渗透压增高，每日剂量不超过 0.2g，晨一次口服。本药可引起严重低血糖，也可引起水中毒，应加注意。

三、病因治疗　继发性尿崩症应尽量治疗其原发病。

【预后】　预后取决于基本病因。轻度脑损伤或感染引起的尿崩症可完全恢复，颅内肿瘤或全身性疾病，预后不良。特发性尿崩症常属永久性，在充分的饮水供应和适当的抗利尿治疗下，通常可以基本维持正常的生活，对寿命影响不大。一些女患者，妊娠和生育也能安全度过。

（张震华）

第七章　抗利尿激素分泌失调综合征

抗利尿激素分泌失调综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion,SIADH)是指内源性抗利尿激素(ADH,即精氨酸加压素 AVP)分泌异常增多(即使在体液低渗或有效血容量扩张的情况下),从而导致水潴留、尿排钠增多以及稀释性低钠血症等有关临床表现的一组综合征。可由多种原因引起。

【病因和病理生理】 肿瘤所致异位 AVP 分泌,以及药物或疾病导致 AVP 释放过多均可引起 SIADH。

1. 恶性肿瘤　某些肿瘤组织合成并自主性释放 AVP。最多见者为肺燕麦细胞癌,约 80% SIADH 患者由此引起。约半数以上燕麦细胞癌患者的血浆 AVP 增高,水排泄有障碍,但不一定都有低钠血症,是否出现 SIADH 取决于水负荷的程度。其他肿瘤如胰腺癌、淋巴肉瘤、网状细胞肉瘤、十二指肠癌、霍奇金病、胸腺瘤等也可引起 SIADH。

2. 肺部感染　如肺结核、肺炎等有时也可引起 SIADH,可能由于肺组织合成与释放 AVP。在有结核病变的肺组织中曾发现有 AVP,但在正常肺组织中则无。

3. 中枢神经病变　包括外伤、炎症、出血、肿瘤等可影响下丘脑-神经垂体功能,促使 AVP 释放而不受渗透压等正常调节机制的控制,从而引起 SIADH。

4. 药物　如氯磺丙脲、长春新碱、环磷酰胺、卡马西平、氯贝丁酯、三环类抗抑郁药等可刺激 AVP 释放,从而产生 SIADH。

5. 其他　如二尖瓣狭窄分离术后,因左心房压力骤减刺激容量感受器,可反射性地使 ADH 分泌增多。少数患者找不到明确的病因,可能是肾小管对 ADH 的敏感性增加所致。

由于 AVP 释放过多,且不受正常调节机制所控制,肾远曲小管与集合管对水的重吸收增加,尿液不能稀释,游离水不能排出体外。如摄入水量过多,水分在体内潴留,细胞外液容量扩张,血液稀释,血清钠浓度与渗透压下降。细胞内液也处于低渗状态,当影响脑细胞时,可出现神经系统症状。本综合征一般不出现水肿,因为当细胞外液容量扩张到一定程度,可抑制近曲小管对钠的重吸收,使尿钠排出增加,同时,心房肽释放增加,使尿钠排出增加,因而水分不致在体内潴留过多,但会进一步加重低钠血症。同时,由于扩容,肾小球滤过率增加以及醛固酮分泌可能降低,均有利于尿钠的排出。由于 AVP 的持续分泌,虽然细胞外液已处于低渗状态,但尿渗透压仍高于血浆渗透压。

【临床表现和实验室检查】 临床症状的轻重与 ADH 分泌量有关,同时取决于水负荷的程度。多数患者在限制水分时,可不表现典型症状。但如予以水负荷,即可出现水潴留及低钠血症表现。患者血清钠一般低于 130mmol/L,尿钠排出相对增高,一般超过 30mmol/L。当血清钠浓度低于 120mmol/L 时,可出现软弱无力、嗜睡,甚而精神

错乱、惊厥与昏迷，如不及时处理，可导致死亡。当体内钠缺失过多时，尿钠浓度也可减少。血浆渗透压常低于 270mmol/L，而尿渗透压常高于血浆渗透压。血清尿素氮、肌酐、尿酸等浓度常降低。血浆 AVP 常升高。本症一般无水肿。

【诊断和鉴别诊断】 SIADH 的主要诊断依据为：①血清钠降低（常低于 130mmol/L）；②尿钠增高常超过 30mmol/L；③血浆渗透压降低（常低于 270mmol/L）；④尿渗透压超过血浆渗透压；⑤有关原发病或用药史；⑥血浆 AVP 测定对 SIADH 的诊断有重要意义。在正常情况下，当细胞外液处于低渗状态，AVP 的释放被抑制，血浆 AVP 常明显降低或不能测得，但在 SIADH 患者，血浆 AVP 常不适当地增高；⑦肾功能、肾上腺皮质功能正常。

必须除外由于肾脏失钠所致的低钠血症，特别是肾上腺皮质功能减退症、失盐性肾炎、利尿剂治疗等。由于失钠所致的低钠血症常有失水表现，血尿素氮常升高。而 SIADH 患者血容量常正常或增高，血尿素氮常降低。对可疑病例，可作诊断性治疗，将每日水摄入量限制到 0.6～0.8L，如在 2～3 天内体重下降 2～3kg，低钠血症与低渗血症被纠正，尿钠排出明显降低，对 SIADH 有诊断意义。如体重减轻而低钠血症未被纠正，尿钠排出仍多，则符合由于肾失钠所致低钠血症。由肾外途径所致低钠血症，常有原发疾病史，且尿钠常低于 30mmol/L。

甲状腺功能减退症有时也可出现低钠血症，可能由于 AVP 释放过多或由于肾不能排出稀释尿所致。但甲状腺功能减退症严重者伴有粘液性水肿等表现，结合甲状腺功能检查不难诊断。顽固性心力衰竭、晚期肝硬化伴腹水或肾病综合征等可出现低钠血症，但这些患者各有相应原发病的特征，且常伴明显水肿、腹水，尿钠常降低。精神性烦渴患者由于饮水过多，也可引起低钠血症与血浆渗透压降低，但尿渗透压明显降低。

SIADH 诊断确定后，尚需进一步明确其病因。首先考虑恶性肿瘤的可能性，特别是肺燕麦细胞癌，有时可先出现 SIADH，以后再出现肺癌的 X 线表现。其次应除外中枢神经系统疾病、肺部感染，药物等因素。

【治疗】

一、病因治疗 及早治疗原发病。药物引起者需立即停药，停药后 SIADH 可迅速消失。中枢神经系统疾病所致的 SIADH 常为一过性，随着基础疾病的好转而消失。肺结核或肺炎经治疗好转，SIADH 常随之恢复。由恶性肿瘤所致的 SIADH 患者，经手术切除、放射治疗或化学治疗后，SIADH 可减轻或消失。SIADH 是否消失也可作为肿瘤治疗是否彻底的佐证。

二、纠正水负荷过多和低钠血症 限制水摄入对控制症状十分重要，轻度 SIADH 患者每天水摄入量限制到 0.8～1.0L，症状即可好转，体重下降，血清钠与渗透压随之增加，尿钠排出随之减少。严重患者伴有神志错乱、惊厥或昏迷时，可静脉输注 3%～5%氯化钠溶液 200～300ml，使血清钠上升，症状改善。但血清钠上升不宜过速，一般初步恢复至 120mmol/L，以免引起中枢性脑桥脱髓鞘病变。有严重水中毒者，可同时注射呋塞米 20～40mg，排出水分，以免心脏负荷过重，但必须纠正因呋塞米引起的低钾或其他电解质的丧失。低钠血症改善后，仍应注意限制水分以免再发生水中毒。

三、抗利尿激素分泌抑制和（或）活性拮抗药物 地美环素（demeclocycline，去甲金

霉素)可阻碍AVP对肾小管的水回吸收作用。曾在肺癌所致的SIADH患者中试用,每日900～1200mg,分次口服,可引起等渗性或低渗性利尿,低钠血症改善。该药可引起氮质血症,但停药后即可消失,对限制水分难以控制者,可采用本药治疗。锂盐也可阻碍AVP对肾小管的作用,但毒性较大,应用时应慎重。

【预后】 SIADH的预后取决于基础疾病。由药物、肺部感染、中枢神经系统等可逆性疾病所致者,常为一过性,预后良好。由恶性肿瘤如肺癌、胰腺癌等所致者,预后较差。

(张素华)

第八章　单纯性甲状腺肿

单纯性甲状腺肿(simple goiter)是由于多种原因引起的非炎症性或非肿瘤性甲状腺肿大,不伴甲状腺功能减退或亢进表现。呈地方性分布者,多属缺碘所致,称为地方性甲状腺肿;因甲状腺激素(TH)合成障碍或致甲状腺肿物质等引起者,常呈散发性分布,称为散发性甲状腺肿(图 7-8-1)。

【病因和发病机制】 单纯性甲状腺肿的病因很多,可归纳为三类:①合成 TH 的必需原料——碘缺乏;②TH 合成或分泌障碍;③机体对 TH 的需要量增加。

一、碘缺乏 是地方性甲状腺肿的最常见原因。一般正常成人碘的需要量范围为 200～500μg/d。因海风(碘含量为内陆风的 100 倍左右)不易到达高原山区,土壤中的碘盐被雨水冲洗流失,以致饮水和食物中碘含量不足。我国的地方性甲状腺肿流行地区较广,多山及高原地区的发病率较高,特别在青春发育、妊娠、哺乳期,TH 需要量增加,碘缺乏更易导致甲状腺肿(缺碘性甲状腺肿,iodine deficiency goiter)。Na^+/I^- 同向转运蛋白(sodium-iodide symporter)基因突变致甲状腺不能浓聚碘,其病因虽不是外源性碘缺乏,但 TH 合成不足的根本原因仍为缺碘。

图 7-8-1　单



多种原因引起。主要
期服用含碘药物(如
障碍,竞争过氧化物
效应)和释放,并可
物质。某些物质可
酸锂等。如硫脲类
氰基甙在肠道内分
疗精神性疾病亦常
散发性,但也可呈地

酶的缺陷而影响碘的有机化、碘化酪氨酸偶联、甲状腺球蛋白水解及碘化酪氨酸脱碘等，TH 合成或分泌障碍引起甲状腺肿。

三、甲状腺激素需要量增加 在青春发育、妊娠、哺乳期，机体对 TH 的需要量增加，可出现相对性缺碘而致生理性甲状腺肿。

甲状腺增生肿大的机制未明。一般认为，由于上述一种或多种因素阻碍 TH 合成，TH 分泌减少，导致 TSH 分泌增加，甲状腺呈代偿性增生肥大。但部分患者的血 TSH 并不升高，这可能是由于在缺碘或 TH 合成障碍时，甲状腺组织对 TSH 的反应性增强，血 T_3/T_4 比值升高，T_3 相对增多，代谢率可维持在正常范围内，并足以抑制 TSH 的过度分泌。另外，也可能与甲状腺生长免疫球蛋白(thyroid growth immunoglobulins，TGIs)、细胞生长因子等不依赖 TSH 而具有局部促增生作用有关。过度增生可形成有或无自主功能性结节，病变进展或遇机体对 TH 需要量增加时，可发展为甲状腺功能减退症。

【病理】 组织病理改变取决于原发疾病的病情与病程。疾病早期，甲状腺滤泡上皮细胞增生、肥大，血管丰富；甲状腺呈均匀、弥漫性增大，但仍维持原来的轮廓。随着病程的延长，病变反复加重与缓解，滤泡腔内充满胶质，滤泡细胞呈扁平状。后期，甲状腺组织出现不规则增生并形成结节，表现为多结节性甲状腺肿，可出现自主功能，也可发生结节内出血、钙化或因结节退行性变而形成囊肿。

【临床表现】 除甲状腺肿大外，往往无其他症状。甲状腺常呈轻度或中度弥漫性肿大，表面平滑，质地较软，无压痛。随着病情的发展，甲状腺可进一步增大，并可扪及多个(或单个)结节，甚至引起压迫症状。出现咳嗽、气促、吞咽困难、声音嘶哑等症状。胸骨后甲状腺肿可使头部、颈部、上肢静脉回流受阻，表现为面部青紫、浮肿，颈部与胸部浅表静脉扩张。抬高手臂，阻塞表现加重(Pemberton 征)。病程较长者，甲状腺内形成的结节可有自主 TH 分泌功能。如结节内出血，则出现疼痛，结节迅速增大，并可加重压迫症状。

在地方性甲状腺肿流行地区，如自幼碘缺乏严重，可出现地方性呆小病；如患者(尤其当出现自主结节时)摄入碘过多，可诱发碘甲状腺功能亢进症(简称碘甲亢)。

甲状腺功能一般正常，血 T_4 正常或偏低，T_3 正常或偏高，TSH 偏高或正常。缺碘性甲状腺肿者的尿碘排出量明显降低。甲状腺摄 ^{131}I 率大多增高，但高峰不提前，可被 T_3 抑制；但当甲状腺结节有自主功能时，可不被 T_3 抑制。放射性核素扫描可见弥漫性甲状腺肿大，核素分布均匀，但亦可呈现有或无功能性结节图像。

【诊断和鉴别诊断】 诊断的主要依据是患者有甲状腺肿大而甲状腺功能基本正常。地方性甲状腺肿地区的流行病史有助于本病的诊断。

单纯性甲状腺肿应与慢性淋巴细胞性甲状腺炎(如有些“青春期甲状腺肿”患者)鉴别，因后者也可仅表现为甲状腺肿大，但甲状腺球蛋白抗体(TGAb)与甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)常明显增高，可资鉴别。出现结节时，特别当结节内出血、迅速增大、扫描显示“冷”结节时，可误诊为甲状腺癌，应注意鉴别。必要时可作甲状腺细针活检。

【治疗】 主要取决于病因。由缺碘所致者，应多进食含碘丰富的食物，并应补充碘盐。在地方性甲状腺肿流行地区可采用碘化食盐防治。一般可使肿大的甲状腺明显缩小，甲状腺肿与呆小病的发生率下降。成年人，特别是结节性甲状腺肿患者，应避免大

剂量碘治疗，以免诱发碘甲亢。由于摄入致甲状腺肿物质所致者，在停用后甲状腺肿一般可自行消失。

多数患者可用 TH 治疗，以补充内源性 TH 之不足，抑制 TSH 分泌。一般用左甲状腺素($L\text{-}T_4$)口服，先从小剂量开始，25～50μg/d，每隔 2～3 周增加 25μg/d，维持量约 75～150μg/d；或干甲状腺，由 15～30mg/d 逐渐增至 60～120mg/d，分次口服 3～6 个月，可使甲状腺肿明显缩小或消失，但停药后易复发，应长期使用。病程长的多结节性甲状腺肿患者，应作 TRH 兴奋试验，如 TSH 反应降低或无反应，提示结节已有自主功能，不宜用 TH 治疗。老年人的 TH 剂量应酌减，以免加重心脏负荷。

单纯性甲状腺肿一般不宜手术治疗。但当出现压迫症状、药物治疗无改善、或疑有甲状腺结节癌变时，应手术治疗，且术后常需长期用 TH 替代治疗。

（廖二元）

第九章　甲状腺功能亢进症

甲状腺功能亢进症(hyperthyroidism,简称甲亢)系指由多种病因导致甲状腺激素(TH)分泌过多引起的临床综合征。甲亢的病因较复杂(表 7-9-1),其中以 Graves 病(GD)最多见。

表 7-9-1　甲亢的分类

一、甲状腺性甲亢
　(一) Graves 病
　(二) 多结节性毒性甲状腺肿(多结节性甲状腺肿伴甲亢)
　(三) 毒性腺瘤(单发或多发,Plummer 病)
　(四) 多发性自身免疫性内分泌综合征伴甲亢
　(五) 甲状腺癌(滤泡型腺癌)
　(六) 新生儿甲亢
　(七) 碘甲亢(Iod-Basedow 病)
　(八) TSH 受体基因突变致甲亢
二、垂体性甲亢(TSH 甲亢)
　(一) 垂体 TSH 瘤或 TSH 细胞增生致甲亢
　(二) 垂体型 TH 不敏感综合征
三、伴瘤综合征和(或)HCG 相关性甲亢
　(一) 恶性肿瘤(肺、胃、肠、胰、绒毛膜等)伴甲亢(分泌 TSH 类似物)
　(二) HCG 相关性甲亢(绒毛膜癌、葡萄胎、侵蚀性葡萄胎、多胎妊娠等)
四、卵巢甲状腺肿伴甲亢
五、医源性甲亢
六、暂时性甲亢
　(一) 亚急性甲状腺炎
　　1. 亚急性肉芽肿性甲状腺炎(de Quervain 甲状腺炎)
　　2. 亚急性淋巴细胞性甲状腺炎(产后甲状腺炎、干扰素 α、白介素-2、锂盐等)
　　3. 亚急性损伤性甲状腺炎(手术、活检、药物等)
　　4. 亚急性放射性甲状腺炎
　(二) 慢性淋巴细胞性甲状腺炎

Graves 病

Graves 病(简称 GD),又称毒性弥漫性甲状腺肿或 Basedow 病,是一种伴甲状腺激素(TH)分泌增多的器官特异性自身免疫病。临床表现除甲状腺肿大和高代谢症候群外,尚有突眼以及较少见的胫前粘液性水肿或指端粗厚等。上述表现可次第或单独出现,如甲亢不伴突眼,或严重突眼而缺乏甲亢症状。

【病因和发病机制】 GD 为自身免疫性甲状腺疾病的一种特殊类型,但与其他自

身免疫性甲状腺病，如慢性淋巴细胞性甲状腺炎、特发性粘液性水肿等有较密切联系。例如，部分GD患者未经治疗，可逐渐缓解，甚至发生甲状腺功能减退症（简称甲减）。本病患者还可伴有其他自身免疫病，如重症肌无力、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、特发性血小板减少性紫癜、恶性贫血、萎缩性胃炎等。如GD与1型糖尿病、慢性特发性肾上腺皮质功能减退症等并存或先后发生，则属Ⅱ型多发性自身免疫性内分泌综合征的表现之一。

GD有一定的家族倾向，并与一定的HLA类型有关，但不同地区和人种的HLA易感类型并不相同。一般认为，本病以遗传易感为背景，在感染、精神创伤等因素作用下，诱发体内的免疫功能紊乱。免疫耐受、识别和调节功能减退，抗原特异或非特异性抑制性T淋巴细胞（Ts细胞）功能缺陷，机体不能控制针对自身组织的免疫反应，减弱了Ts细胞对辅助性T淋巴细胞（Th细胞）的抑制，特异B淋巴细胞在特异Th细胞辅助下，产生异质性免疫球蛋白（自身抗体）。甲状腺自身组织抗原或抗原成分主要有TSH、TSH受体、甲状腺球蛋白（TG）、甲状腺过氧化物酶（TPO）及Na^+/I^-同向转运蛋白等。

GD的发病与甲状腺兴奋性自身抗体的关系十分密切。TSH受体为G蛋白偶联受体家族中的一种，由744个氨基酸残基组成。TSH和TSH受体抗体（TRAb）均可与TSH受体结合。TRAb可分为两类，即甲状腺兴奋性抗体（thyroid stimulating antibody，TSAb）和TSH阻断（结合）性抗体（TSH-binding antibody，TBAb）。TSAb与TSH受体结合后，主要通过腺苷酸环化酶-cAMP和（或）磷脂酰肌醇-Ca^{2+}两个级联反应途径产生与TSH一样的生物学效应，T_3、T_4合成和分泌增加导致GD。TBAb与TSH受体结合则阻滞TSH与TSH受体结合，并抑制TSH受体后的信息传递。GD患者可同时存在TSAb和TBAb两种或更多种自身抗体，提示除TSAb外，其他自身抗体也在GD的发病和病情演变中起着一定作用，不同浓度的TSAb和其他自身抗体（尤其是TBAb）及其相互作用导致GD的多种病理生理变化。

TSAb的免疫学来源和本质未明，可能是一种直接抗TSH受体的自身抗体，也有人认为是属于独特型-抗独特型免疫反应的一种产物。所谓独特型（Id）是指由于免疫球蛋白V区的抗原特异性引起免疫系统对其的识别与反应，产生抗独特型抗体（AId）。Id与AId构成了不依赖于外来抗原刺激的免疫网络系统。由于机体免疫系统功能缺陷使TSH成为自身抗原，产生抗TSH自身抗体；继之，TSH自身抗体V区具有的Id又诱导出相应的AId，其中一部分AId具有与TSH相似或相同的分子构象，与TSH受体结合后，产生与TSH一样的生物学作用；也就是说，TSAb是一种由Id-AId免疫网络系统产生的针对TSH自身抗体独特型的具有与TSH相同效应的自身抗体。

GD浸润性突眼主要与细胞免疫有关。血循环中针对甲状腺滤泡上皮细胞抗原的T细胞识别球后成纤维细胞或眼外肌细胞上的抗原，浸润眶部。被激活的T细胞与局部成纤维细胞或眼肌细胞作用，释放出淋巴因子，如IFN-γ、IL-1α、TNF-β等，刺激球后成纤维细胞或眼肌细胞表达免疫调节蛋白（如热休克蛋白及细胞间粘附分子等），增强眶部结缔组织的自身免疫反应，刺激成纤维细胞增殖；分泌的大量糖胺聚糖（glycosaminoglycan，GAG）聚积于球后，继之水肿。此外，TRAb或其它自身抗体亦可作用

于成纤维细胞或肌细胞，最后导致结缔组织容量增加，眼外肌功能障碍等一系列 GD 眼病表现。

【病理】

一、甲状腺 多呈不同程度的弥漫性、对称性肿大，或伴峡部肿大。质软至韧，包膜表面光滑、透亮，也可不平或呈分叶状。甲状腺内血管增生、充血，使其外观呈鲜牛肉色或猪肝色。滤泡增生明显，呈立方形或高柱状，并可形成乳头状皱折突入滤泡腔内，腔内胶质常减少或消失。细胞核位于底部，可有分裂象。高尔基器肥大，内质网发育良好，有较多核糖体，线粒体常增多。凡此均提示滤泡上皮功能活跃，处于 TH 合成和分泌功能亢进状态。滤泡间的淋巴样组织呈现不同程度增生，从弥漫性淋巴细胞浸润至形成淋巴滤泡、或出现淋巴组织生发中心。

二、眼 浸润性突眼者的球后组织中常有脂肪浸润，纤维组织增生，粘多糖和 GAG 沉积，透明质酸增多，淋巴细胞及浆细胞浸润。眼肌纤维增粗、纹理模糊，肌纤维透明变性、断裂及破坏，肌细胞内粘多糖亦增多。

三、胫前粘液性水肿 病变皮肤切片在光镜下可见粘蛋白样透明质酸沉积，伴多数带颗粒的肥大细胞、吞噬细胞和内质网粗大的成纤维细胞浸润；电镜下见大量微纤维伴糖蛋白及酸性 GAG 沉积。

四、其他 骨骼肌、心肌有类似上述眼肌的改变，但较轻。久病者肝内可有脂肪浸润、灶状或弥漫性坏死、萎缩，门静脉周围纤维化乃至肝硬化。颈部、支气管及纵隔淋巴结增大较常见，脾亦可增大。少数病例可有骨质疏松。

【临床表现】 女性多见，男女之比为 1:4～6，各年龄组均可发病，以 20～40 岁为多。多数起病缓慢，少数在精神创伤或感染等应激后急性起病。临床表现不一，典型表现有高代谢症候群、甲状腺肿及眼征。老年和小儿患者的临床表现常不典型。

一、甲状腺激素分泌过多症候群

（一）高代谢症候群 由于 T_3、T_4 分泌过多和交感神经兴奋性增高，促进物质代谢，氧化加速使产热、散热明显增多。患者常有疲乏无力、怕热多汗、皮肤温暖潮湿、体重锐减和低热，危象时可有高热。TH 促进肠道糖吸收，加速糖的氧化利用和肝糖原分解，可致糖耐量减低或使糖尿病加重。TH 促进脂肪合成、分解与氧化，胆固醇合成、转化及排泄均加速，常致血总胆固醇降低。蛋白质分解增强致负氮平衡，体重下降，尿肌酸排出增多。

（二）精神、神经系统 神经过敏、多言好动、紧张忧虑、焦躁易怒、失眠不安，思想不集中，记忆力减退。有时有幻想，甚而表现为亚躁狂症或精神分裂症。偶尔表现为寡言抑郁，神情淡漠，也可有手、眼睑和（或）舌震颤，腱反射亢进。

（三）心血管系统 可有心悸、胸闷、气短，严重者可发生甲亢性心脏病。体征可有：①心动过速，常为窦性，休息和睡眠时心率仍快；②心尖区第一心音亢进，常有Ⅰ～Ⅱ级收缩期杂音；③心律失常，尤其以房性期前收缩多见，也可为室性或交界性；还可发生阵发性或持久性心房纤颤或心房扑动，偶见房室传导阻滞；④心脏增大，遇心脏负荷增加时易发生心力衰竭；⑤收缩压上升，舒张压下降，脉压差增大，有时出现周围血管征。

（四）消化系统　常有食欲亢进，多食消瘦。老年患者可有食欲减退、厌食。由于胃肠蠕动加快，消化吸收不良而排便次数增多、含较多不消化食物。重者可有肝大及肝功能异常，偶有黄疸。

（五）肌肉骨骼系统　部分患者有甲亢性肌病、肌无力及肌萎缩，多见于肩胛与骨盆带肌群。周期性瘫痪多见于青年男性患者，原因不明。发作时血钾降低，但尿钾不高，可能由于钾转移至肝及肌细胞内所致。重症肌无力可发生在甲亢前、后，或同时起病；二者同属自身免疫病，可发生于同一有自身免疫缺陷的患者。

本病可致骨质疏松，尿钙、磷及羟脯氨酸增多，血钙、磷一般正常。亦可发生增生性骨膜下骨炎（Graves 肢端病），外形似杵状指或肥大性骨关节病，但循环血量并不增加；X 线检查在病变区可发现广泛性、对称性骨膜下新骨形成，形状不规则。有多发性肥皂泡样粗糙突起，呈圆形或梭状（“气泡样”花边现象），分布于指骨或掌骨；与肥大性肺性骨关节病的区别在于后者的新生骨多呈线状分布。

（六）生殖系统　女性常有月经减少或闭经。男性有阳痿，偶有乳腺发育，血催乳素及雌激素增高。性腺激素代谢加快，性激素结合球蛋白常增高。

（七）内分泌系统　早期血 ACTH 及 24 小时尿 17-羟皮质类固醇（17-羟）升高，继而受过高 T_3、T_4 抑制而下降。皮质醇半衰期缩短。

（八）造血系统　周围血淋巴细胞绝对值和百分比及单核细胞增多，但白细胞总数偏低。血容量增大，可伴紫癜或贫血，血小板寿命缩短。

二、甲状腺肿　绝大多数患者有程度不等的弥漫性、对称性甲状腺肿大，随吞咽动作上下移动；质软、无压痛、久病者较韧；肿大程度与甲亢轻重无明显关系；左右叶上下极可有震颤，常可听到收缩期吹风样或连续性收缩期增强的血管杂音，为诊断本病的重要体征。极少数无甲状腺肿大或甲状腺位于胸骨后纵隔内者，需用放射性核素扫描或 X 线检查确定。

三、眼征　GD 患者中，约有 25%～50% 伴有眼征，其中突眼为重要而较特异的体征之一。突眼多与甲亢同时发生，但亦可在甲亢症状出现前或甲亢经药物治疗后出现，少数仅有突眼而缺少其他临床表现。按病变程度可分为单纯性（干性、良性、非浸润性）和浸润性（水肿性、恶性）突眼两类。

单纯性突眼的常见眼征有：①眼球向前突出，突眼度一般不超过 18mm；②瞬目减少（Stellwag 征）；③上眼睑挛缩、睑裂宽，向前平视时，角膜上缘外露；④双眼向下看时，上眼睑不能随眼球下落或下落滞后于眼球（von Graefe 征）；⑤向上看时，前额皮肤不能皱起（Joffroy 征）；⑥两眼看近物时，眼球辐辏不良（Mobius 征）。以上眼征主要与交感神经兴奋和 TH 的 β 肾上腺素能样作用致眼外肌和提上睑肌张力增高有关，球后及眶内软组织的病理改变较轻，经治疗常可恢复，预后良好。

浸润性突眼较少见，多发生于成年患者，预后较差。除上述眼征更明显外，往往伴有眼睑肿胀肥厚，结膜充血水肿。眶内软组织肿胀、增生和眼肌的明显病变使眼球明显突出（有时可达 30mm），活动受限。患者诉眼内异物感、眼部胀痛、畏光、流泪、复视、斜视、视野缩小及视力下降等。严重者眼球固定，且左右突眼度不等（相差＞3mm），眼睑闭合不全，角膜外露可形成溃疡或全眼球炎，甚至失明。

【特殊临床表现及类型】

一、甲状腺危象 一般认为，其发病主要与下列因素有关：①血 TH 明显升高，其中游离 T_3、游离 T_4的升高速度比其浓度更重要；②机体内环境紊乱时，机体对 TH 的耐受性下降；③肾上腺素能神经兴奋性增高。过多的 TH 使β肾上腺素能受体数目增加，或作用于受体后的某些环节，致儿茶酚胺的反应性增强，后者又可刺激 TH 合成和释放。主要诱因有：①应激状态，如感染、手术、放射性碘治疗等；②严重躯体疾病，如充血性心力衰竭、低血糖症、败血症、脑血管意外、急腹症或重症创伤等；③口服过量 TH 制剂；④严重精神创伤；⑤手术中过度挤压甲状腺。

甲状腺危象属甲亢恶化时的严重表现。早期表现为原有甲亢症状的加重，继而有高热(39℃以上)，心率快(140～240 次/分)，可伴心房纤颤或心房扑动、体重锐减、烦躁不安、呼吸急促、大汗淋漓、厌食、恶心、呕吐、腹泻等，终至虚脱、休克、嗜睡、谵妄或昏迷。部分患者可伴有心力衰竭或肺水肿，偶有黄疸。白细胞总数及中性粒细胞常升高。血游离 T_3(FT_3)、游离 T_4(FT_4)、总 T_3(TT_3)、总 T_4(TT_4)升高，但病情轻重与血 TH 浓度无平行关系。血 TSH 显著降低。

二、甲状腺功能亢进性心脏病(简称甲亢性心脏病) 约占甲亢的 10%～22%，随年龄增长而增加，多见于男性结节性甲状腺肿伴甲亢者。表现为心脏增大、严重心律失常或心力衰竭。排除冠心病等器质性心脏病，并在甲亢控制后，心律失常、心脏增大和心绞痛等均得以恢复者才可诊断为本病。

三、淡漠型甲状腺功能亢进症 多见于老年患者。起病隐袭，高代谢症候群、眼征及甲状腺肿均不明显。主要表现为神志淡漠、乏力、嗜睡、反应迟钝、明显消瘦。有时仅有腹泻、厌食等消化系症状，或仅表现为原因不明的阵发性或持续性心房纤颤，年老者可合并心绞痛、心肌梗死，更易与冠心病相混淆。由于甲亢长期未能得到及时诊治而易发生甲状腺危象。

四、三碘甲状腺原氨酸(T_3)型和甲状腺素(T_4)型甲状腺功能亢进症 T_3型甲亢多见于弥漫性、结节性或混合性甲状腺肿患者的早期、治疗中或治疗后复发期以及缺碘地区的甲亢患者。临床表现与寻常型甲亢相同，但症状较轻。特征为血 TT_3与 FT_3均增高，而 TT_4、FT_4正常。甲状腺摄^{131}I率正常或偏高，但不受外源性 T_3抑制。发病原因可能因缺碘时发生甲亢，或在病情进展中 T_3升高较多、较快，而治疗时 T_4下降较多、较快所致。T_4型甲亢以血 TT_4、FT_4升高，TT_3、FT_3正常或偏低为特征，主要见于 GD 伴严重躯体性疾病或碘甲亢等病例，可能与 T_4转换为 T_3减少有关。T_4型甲亢需与甲状腺激素结合球蛋白(TBG)升高致 TT_4增高及脱碘酶受抑制致 T_3减少等鉴别。

五、亚临床型甲状腺功能亢进症 其特点是血 T_3、T_4正常，TSH 降低。本症可能是发生于 GD 早期或 GD 经药物、手术或放射碘治疗后的暂时性临床现象；但也可持续存在(如甲状腺功能"正常"的 GD 眼病)，并成为甲亢(包括 GD)的一种特殊临床类型；少数可进展为典型甲亢。除 GD 外，其他病因所致甲亢均可以亚临床甲亢的表现存在，尤其多见于多结节性甲状腺肿、甲状腺毒性腺瘤早期、各种甲状腺炎恢复期、甲状腺癌术后用 L-T_4治疗后等情况。患者无症状或有甲亢的某些表现，并可导致心血管、肌肉或骨骼损害。排除下丘脑-垂体疾病、非甲状腺疾病等所致的低 TSH 等情况后可诊断

为本症，并需作出相应的病因诊断。亚临床型甲亢一般不需治疗，但应定期追踪病情变化。如患者的年龄较大、症状较明显、有甲状腺肿大或结节时应予治疗。

六、妊娠期甲状腺功能亢进症 主要有两种临床情况：①妊娠合并甲亢：妊娠期的生理变化，如心悸、多汗、不耐热、胃纳增加等高代谢症候群甚至生理性甲状腺肿均与甲亢极为相似；甲亢所致的体重下降被妊娠体重增加掩盖；孕妇的高雌激素血症使 TBG 升高，血 TT_3、TT_4亦相应增高；这些均给甲亢的诊断带来困难。如体重不随妊娠月数而相应增加，或四肢近端肌肉消瘦，或休息时心率在 100 次/分以上应疑及甲亢。如血 FT_3、FT_4升高，TSH<0.5mU/L 可诊断为甲亢。如同时伴有眼征、弥漫性甲状腺肿、甲状腺区震颤或血管杂音、血 TSAb 阳性，在排除其他原因所致甲亢后，可诊断为 GD。②HCG相关性甲亢：HCG 与 TSH 的 α 亚基相同，两者的受体分子十分类似，故 HCG 和 TSH 与 TSH 受体结合存在交叉反应。当 HCG 分泌显著增多（如绒毛膜癌、葡萄胎或侵蚀性葡萄胎、多胎妊娠等）时，可因大量 HCG（或 HCG 类似物）刺激 TSH 受体而出现甲亢（亦称妊娠剧吐性甲亢，HHG）。患者的甲亢轻重不一，血 FT_3、FT_4升高，TSH 降低，TSAb 和其他甲状腺自身抗体阴性，但血 HCG 显著升高。HCG 相关性甲亢往往随血 HCG 的变化而消长，中止妊娠或分娩后消失。

七、胫前粘液性水肿 也属自身免疫性病变。在 GD 中约占 5%，常与浸润性突眼同时或先后发生，有时不伴甲亢而单独存在。多见于胫骨前下 1/3 部位，也见于足背、踝关节、肩部、手背或手术瘢痕处，偶见于面部。皮损大多为对称性。早期皮肤增厚、变粗，有广泛大小不等的棕红色或红褐色或暗紫红色突起不平的斑块或结节，边界清楚，直径 5～30mm 不等，连片时可更大；皮损周围的表皮稍发亮、薄而紧张，有时有脱屑；病变表面及周围可有毳毛增生、变粗，毛囊角化。可有感觉过敏或减退，或伴痒感。后期皮肤粗厚如橘皮或树皮样，皮损融合、有深沟，覆以灰色或黑色疣状物，下肢粗大似象皮腿。

八、甲状腺功能"正常"的 Graves 眼病 少见，约占 5%以下，以双侧或单侧突眼为主，无甲亢的临床表现，也不伴胫前粘液性水肿。这种病例可能在突眼数月或数年后出现其他甲亢表现。其中大多数患者可有甲状腺功能紊乱（如 TRH 兴奋试验或 T_3抑制试验异常、sTSH 或 uTSH 降低或 TSAb、TGAb、TPOAb 阳性等）的表现。

九、甲状腺功能亢进性周期性瘫痪 可见于 GD、多结节性毒性甲状腺肿、慢性淋巴细胞性甲状腺炎或使用过量 TH 患者。多见于亚洲成年男性，甲亢症状轻重不一，常以双侧对称性肌无力起病，活动后加重，伴肌痛或肌僵硬感，双下肢最易受累。劳累、进食高钠或富含碳水化合物饮食以及应用胰岛素可诱发或加重。发作时血钾降低，尿钾正常。本病多呈自限性，休息或补钾后缓解，甲亢控制后多明显减轻，但亦可在控制甲亢后发病或病情加重。

【实验室及其他检查】 甲状腺功能检查结果除固有的实验误差外，还因地区、年龄、测定方法等的不同而有差异。各实验室应根据自己的正常参考范围和其他有关资料判断结果的临床意义。

一、血清甲状腺激素测定

1. 血清游离甲状腺素（FT_4） 与游离三碘甲状腺原氨酸（FT_3） FT_3、FT_4不受血

TBG影响，直接反映甲状腺功能状态。其敏感性和特异性均明显高于总 T_3(TT_3)和总 T_4(TT_4)。成人正常值：放射免疫(RIA)法为 FT_4 9～25pmol/L(0.7～1.9ng/dl)，FT_3 3～9pmol/L(0.19～0.58ng/dl)；免疫化学发光法(immunochemiluminometric assay，ICMA)为 FT_4 9.0～23.9pmol/L(0.7～1.8ng/dl)，FT_3 2.1～5.4pmol/L(0.14～0.35ng/dl)。

2. 血清总甲状腺素(TT_4)　是判定甲状腺功能最基本的筛选指标。血清中99.95%以上的 T_4 与蛋白结合，其中80%～90%与甲状腺激素结合球蛋白(thyroxine-binding globulin，TBG)结合。TT_4 是指 T_4 与蛋白结合的总量，受TBG等结合蛋白量和结合力变化的影响；TBG又受妊娠、雌激素、病毒性肝炎等的影响而升高；受雄激素、低蛋白血症(严重肝病、肾病综合征)、泼尼松等的影响而下降。成人正常值：RIA法为65～156nmol/L(5～12μg/dl)；ICMA法为58.1～154.8nmol/L(4.5～11.9μg/dl)。

3. 血清总三碘甲状腺原氨酸(TT_3)　血清中 T_3 与蛋白结合的量达99.5%以上，故 TT_3 亦受TBG的影响。TT_3 浓度常与 TT_4 的改变平行，但在甲亢初期与复发早期，TT_3 上升往往很快，约4倍于正常；TT_4 上升较缓，仅为正常的2.5倍。故 TT_3 为早期GD、治疗中疗效观察及停药后复发的敏感指标，亦是诊断 T_3 型甲亢的特异指标。但应注意老年淡漠型甲亢或久病者 TT_3 可不高。成人正常值：RIA法为1.8～2.9nmol/L(115～190ng/dl)；ICMA法为0.7～2.1nmol/L(44.5～136.1ng/dl)。

4. 血清反 T_3(reverse T_3，rT_3)　rT_3 无生物活性，是 T_4 在外周组织的降解产物，其血浓度的变化与 T_4、T_3 维持一定比例，尤其与 T_4 的变化一致，可作为了解甲状腺功能的指标。GD初期或复发早期可仅有 rT_3 升高。在重症营养不良或某些全身性疾病时 rT_3 明显升高，而 TT_3 明显降低。成人正常值RIA法为0.2～0.8nmol/L(13～53ng/dl)。

二、促甲状腺激素(TSH)测定　甲状腺功能改变时，TSH的波动较 T_3、T_4 更迅速而显著，故血中TSH是反映下丘脑-垂体-甲状腺轴功能的敏感指标，尤其对亚临床型甲亢和亚临床型甲减的诊断有重要意义。其测定方法较多。RIA的灵敏度有限，无法区别甲亢者和正常人，如作TRH兴奋试验，则可间接判断甲状腺功能状态及TRH-TSH-TH的调节关系。用免疫放射法(immunoradiometric assay，IRMA)测定TSH(高敏TSH，sTSH)，正常值为0.4～3.0或0.6～4.0mU/L，本法的最低检出值为0.04mU/L，约有96%以上的甲亢患者低于正常低值。故一般可取代TRH兴奋试验。ICMA的敏感性进一步提高，方法简便，快速可靠，且无需担心放射污染。时间分辨免疫荧光法(time-resolved immunofluorometric assay，TRIFMA)克服了酶标记物不稳定、化学发光标记仅能一次发光及荧光标记受干扰因素多等缺点，非特异性信号降到了可以忽略的程度，其分析检测限和功能检测限分别为0.001mU/L和0.016mU/L。ICMA和TRIFMA较IRMA的灵敏度又提高了很多倍，故又称为超敏TSH(ultrasensitive TSH，uTSH，正常范围0.5～5.0mU/L)。一般血uTSH<0.5mU/L可确诊为甲亢。但必须指出，不论TSH测定的灵敏度多高，都必须结合临床和其他甲状腺功能检查才能作出正确诊断、预后判断或治疗决策。

三、促甲状腺激素释放激素(TRH)兴奋试验　GD时血 T_3、T_4 增高，反馈抑制

TSH,故 TSH 细胞不被 TRH 兴奋。如静脉注射 TRH 400μg 后 TSH 有升高反应,可排除本病;如 TSH 不增高(无反应)则支持甲亢的诊断。应注意 TSH 无反应还可见于单纯性甲状腺肿伴自主功能性结节、甲状腺功能"正常"的 GD 眼病、垂体疾病伴 TSH 分泌不足、TH 不敏感综合征、TSH 瘤等。本试验副作用少,对冠心病或甲亢性心脏病患者较 T_3抑制试验安全。由于 TSAb、uTSH 等检测方法的推广,TRH 兴奋试验已渐少用。

四、甲状腺摄^{131}I 率 本法诊断甲亢的符合率达 90%,缺碘性甲状腺肿也可升高,但一般无高峰前移,必要时,可作 T_3抑制试验鉴别。本法不能反映病情严重程度与治疗中的病情变化,但可用于鉴别不同病因的甲亢,如摄^{131}I 率降低可能为甲状腺炎伴甲亢、碘甲亢或外源 TH 引起的甲亢症。应注意本法受多种食物及含碘药物(包括中药)的影响,如抗甲状腺药物、ACTH、泼尼松、溴剂、利血平、保泰松、对氨基水杨酸、甲苯磺丁脲(D-860)等均使之降低;长期使用女性避孕药使之升高,故测定前应停用药物 1~2 个月。甲状腺摄^{131}I 率还受许多疾病的影响,如肾病综合征时增高;应激状态、吸收不良综合征、腹泻时降低。孕妇和哺乳期禁用此项检查。正常值(盖革计数管测定):3 小时及 24 小时值分别为 5%~25% 和 20%~45%,高峰在 24 小时出现。甲亢者:3 小时>25%,24 小时>45%,且高峰前移。

五、三碘甲状腺原氨酸抑制试验(T_3抑制试验) 主要用于鉴别甲状腺肿伴摄^{131}I 率增高系由甲亢抑或单纯性甲状腺肿所致;亦曾用于长期抗甲状腺药物治疗后,预测停药后复发可能性的参考。方法:先测基础摄^{131}I 率后,口服 $T_3$20μg,每日 3 次,连续 6 日(或干甲状腺 60mg,每日 3 次,连服 8 日),然后再测摄^{131}I 率。对比二次结果,正常人及单纯甲状腺肿患者摄^{131}I 率下降 50% 以上;甲亢患者不能被抑制,故摄^{131}I 率的下降小于 50%。伴有冠心病、甲亢性心脏病或严重甲亢者禁用本项试验,以免诱发心律失常、心绞痛或甲状腺危象。

六、甲状腺自身抗体测定 未经治疗的 GD 患者血 TSAb 阳性检出率可达 80%~100%,有早期诊断意义,对判断病情活动、是否复发亦有价值;还可作为治疗后停药的重要指标。50%~90% 的 GD 患者血中可检出 TGAb 和(或)TPOAb,但滴度较低。如长期持续阳性,且滴度较高,提示患者有进展为自身免疫性甲减的可能。

七、影像学检查 超声、放射性核素扫描、CT、MRI 等有助于甲状腺、异位甲状腺肿和球后病变性质的诊断,可根据需要选用。

【诊断和鉴别诊断】

一、功能诊断 典型病例经详询病史,依靠临床表现即可诊断。不典型病例,尤其是小儿、老年或伴有其他疾病的轻型甲亢(或亚临床型甲亢)病例易被误诊或漏诊。在临床上,遇有病程较长的不明原因体重下降、低热、腹泻、手抖、心动过速、心房纤颤、肌无力、月经紊乱、闭经等均应考虑甲亢的可能;对疗效不满意的糖尿病、结核病、心力衰竭、冠心病、肝病等,也要排除合并甲亢的可能性。不典型甲亢的确诊有赖于甲状腺功能检查和其他必要的特殊检查。血 FT_3、FT_4(或 TT_3、TT_4)增高及 sTSH 降低(<0.5mU/L)者符合甲亢;仅 FT_3或 TT_3增高而 FT_4、TT_4正常者可考虑为 T_3型甲亢;仅有 FT_4或 TT_4增高而 FT_3、TT_3正常者为 T_4型甲亢;血 TSH 降低,FT_3、FT_4正常,符合亚临床型甲亢。必要时可进一步作 sTSH(或 uTSH)测定和(或)下丘脑-垂体-甲状腺轴

动态试验。

二、病因诊断 在确诊甲亢的基础上，应先排除其他原因所致的甲亢，再结合患者有眼征、弥漫性甲状腺肿、血 TSAb 阳性等，可诊断为 GD。有结节者需与自主性高功能甲状腺结节、多结节性甲状腺肿伴甲亢、毒性腺瘤、甲状腺癌等相鉴别。多结节毒性甲状腺肿和毒性腺瘤患者一般无突眼，甲亢症状较轻，甲状腺扫描为"热"结节，结节外甲状腺组织的摄碘功能受抑制。亚急性甲状腺炎伴甲亢者，甲状腺摄^{131}I 率减低。慢性淋巴细胞性甲状腺炎伴甲亢症状者，血 TGAb 和 TPOAb 阳性且滴度较高。HHG 患者，血 HCG 显著升高。碘甲亢者有过量碘摄入史，甲状腺摄^{131}I 率降低，可有 T_4、rT_3升高而 T_3不高的表现。其他如少见的异位甲状腺肿伴甲亢、TSH 甲亢及伴瘤综合征性甲亢等均应逐一排除。

三、鉴别诊断

（一）单纯性甲状腺肿 无甲亢症状。甲状腺摄^{131}I 率可增高，但高峰不前移。T_3抑制试验可被抑制。T_4正常或偏低，T_3正常或偏高，TSH(sTSH 或 uTSH)正常或偏高。TRH 兴奋试验正常。血 TSAb、TGAb 和 TPOAb 阴性。

（二）嗜铬细胞瘤 本病的高代谢症候群、心动过速、神经精神症状、眼睑挛缩、手抖、多汗、多食消瘦和糖尿等均酷似 GD，但嗜铬细胞瘤患者无甲状腺肿、甲状腺功能正常，而常有高血压(尤其是舒张压)，血和尿儿茶酚胺及其代谢物升高，肾上腺影像检查异常等，均有助于鉴别。

（三）神经症 可有相似的神经、精神症候群，但无高代谢症候群、甲状腺肿及突眼。甲状腺功能正常。

（四）其他 以消瘦、低热为主要表现者，应与结核、恶性肿瘤相鉴别；腹泻者应与慢性结肠炎相鉴别；心律失常应与风湿性心脏病、冠心病相鉴别；突眼应与眶内肿瘤、慢性肺心病等相鉴别。

【治疗】

一、一般治疗 适当休息。注意补充足够热量和营养，包括糖、蛋白质和 B 族维生素等。精神紧张、不安或失眠较重者，可给予苯二氮䓬类镇静药。

二、甲状腺功能亢进症的治疗 包括药物治疗、放射性碘治疗及手术治疗三种，各有其优缺点。治疗前应根据患者年龄、性别、病情轻重、病程长短、甲状腺病理、有无其他并发症或伴发病，以及患者的意愿、医疗条件和医师的经验等多种因素慎重选用适当的治疗方案。药物疗法应用最广，但仅能获得 40%～60% 治愈率；其余二者均为创伤性措施，治愈率较高，但也有一些缺点。

（一）抗甲状腺药物治疗 其优点是：①疗效较肯定；②一般不引致永久性甲减；③方便、经济、使用较安全。其缺点是：①疗程长，一般需 1～2 年，有时长达数年；②停药后复发率较高，并存在继发性失效可能；③少数病例可发生严重肝损害或粒细胞缺乏症等。常用的抗甲状腺药物分为硫脲类和咪唑类两类。硫脲类有甲硫氧嘧啶(methylthiouracil，MTU)及丙硫氧嘧啶(propylthiouracil，PTU)；咪唑类有甲巯咪唑(methimazole，MM，他巴唑)和卡比马唑(carbimazole，CMZ，甲亢平)。其作用机制相同，都可抑制 TH 合成，如抑制甲状腺过氧化物酶活性，抑制碘化物形成活性碘，影响酪

氨酸残基碘化，抑制单碘酪氨酸碘化为双碘酪氨酸及碘化酪氨酸偶联形成各种碘甲状腺原氨酸。近年发现此组药物可抑制免疫球蛋白生成，抑制淋巴因子和氧自由基的释放，使甲状腺中淋巴细胞减少，血 TSAb 下降。其中 PTU 还在外周组织抑制 5′-脱碘酶而阻抑 T_4转换成 T_3，故首选用于严重病例或甲状腺危象。

1. 适应证　①病情轻、甲状腺呈轻至中度肿大者；②年龄在 20 岁以下，或孕妇、年迈体弱或合并严重心、肝、肾疾病等而不宜手术者；③术前准备；④甲状腺次全切除后复发而不宜用^{131}I治疗者；⑤作为放射性^{131}I治疗前后的辅助治疗。

2. 剂量与疗程　长程治疗分初治期、减量期及维持期，按病情轻重决定剂量。初治期：MTU 或 PTU 300～450mg/d，或 MM，或 CMZ 30～40mg/d，分 2～3 次口服。至症状缓解或血 TH 恢复正常时即可减量。减量期：约每 2～4 周减量一次，MTU 或 PTU 每次减 50～100mg，MM 或 CMZ 每次减 5～10mg，待症状完全消除，体征明显好转后再减至最小维持量。维持期：MTU 或 PTU 50～100mg/d，MM 或 CMZ 5～10mg/d，如此维持 1.5～2 年。必要时还可在停药前将维持量减半。疗程中除非有较严重反应，一般不宜中断，并定期随访疗效。治疗中如症状缓解而甲状腺肿或突眼反而恶化时，抗甲状腺药可酌情减量，并可加用左甲状腺素（L-T_4）25～50μg/d 或干甲状腺 20～60mg/d。长程（>1 年半）治疗对轻、中度患者的治愈率约为 60%；短程（< 6 个月）治疗的治愈率约为 40%。其余在停药后 1 年内复发。

3. 副作用　主要有粒细胞减少（MTU 多见，MM 次之，PTU 最少），严重时可致粒细胞缺乏症。前者多发生在用药后 2～3 个月内，也可见于任何时期。如外周血白细胞低于 3×10^9/L 或中性粒细胞低于 1.5×10^9/L，应考虑停药，并应严密观察病情变化。试用促进白细胞增生药如维生素 B_4、鲨肝醇、利血生、脱氧核糖核酸等，必要时给予泼尼松 30mg/d 口服。如仍无效或病情严重，外周血粒细胞呈进行性下降时，可试用粒系集落刺激因子（granulocyte colony stimulating factor，G-CSF）治疗。此外，药疹较常见，可用抗组胺药控制，不必停药。如皮疹加重，应立即停药，以免发生剥脱性皮炎。如发生中毒性肝炎、肝坏死、精神病、胆汁淤滞综合征、狼疮样综合征、味觉丧失等应立即停药。

4. 复发与停药问题　复发系指甲亢完全缓解，停药半年后又有反复者，主要发生于停药后的第 1 年，3 年后则明显减少。用抗甲状腺药控制症状，恢复血 TH 和 TSH 水平的所需时间一般约 1～2 个月，但 GD 的治愈更有赖于恢复下丘脑-垂体-甲状腺轴和自身免疫系统的正常功能。如患者经治疗后，临床症状全部消失，甲状腺肿变小，血管杂音消失，所需的药物维持量小（如 PTU 25～50mg/d），抗甲状腺自身抗体（主要是 TSAb）转为阴性，血 T_3、T_4、TSH 长期稳定在正常范围内，T_3抑制试验或 TRH 兴奋试验恢复正常等，均提示停药后复发的可能性较小。对药物有严重的过敏反应或其他副作用或经长期药物治疗仍疗效不佳者，应考虑改用其他方法治疗。

（二）其他药物治疗

1. 复方碘口服溶液　仅用于术前准备和甲状腺危象。其作用为减少甲状腺充血，阻抑 TH 释放，也抑制 TH 合成和外周 T_4向 T_3转换，但属暂时性。于给药后 2～3 周内症状渐减轻，但继而又可使甲亢症状加重，并延长药物控制甲亢症状所需的时间。

2. β受体阻滞剂　有多种制剂可供选择。除阻滞β受体外，还可抑制T_4转换为T_3，用于改善甲亢初治期的症状，近期疗效显著（如普奈洛尔10～40mg，每日3～4次）。此药可与碘剂合用于术前准备，也可用于^{131}I治疗前后及甲状腺危象时。支气管哮喘或喘息型支气管炎患者禁用，此时可用选择性β_1受体阻滞剂，如阿替洛尔（atenolol）、美托洛尔（metoprolol）等。

（三）放射性^{131}I治疗　利用甲状腺高度摄取和浓集碘的能力及^{131}I释放出β射线对甲状腺的毁损效应（β射线在组织内的射程约2mm，电离辐射仅限于甲状腺局部而不累及毗邻组织），破坏滤泡上皮而减少TH分泌。另外，也抑制甲状腺内淋巴细胞的抗体生成，加强了治疗效果。因而，放射性碘治疗具有简便、安全、疗效明显等优点。

1. 适应证　①中度甲亢、年龄在25岁以上者；②对抗甲状腺药有过敏等反应而不能继用，或长期治疗无效，或治疗后复发者；③合并心、肝、肾等疾病不宜手术，或术后复发，或不愿手术者；④某些高功能结节者；⑤非自身免疫性家族性毒性甲状腺肿者。

2. 禁忌证　①妊娠、哺乳期妇女（^{131}I可透过胎盘和进入乳汁）；②年龄在25岁以下者；③严重心、肾、肝功能衰竭或活动性肺结核者；④外周血白细胞在3×10^9/L以下或中性粒细胞低于1.5×10^9/L者；⑤重症浸润性突眼症；⑥甲状腺危象；⑦甲状腺不能摄碘者。

3. 剂量及疗效　根据估计的甲状腺重量及最高摄^{131}I率推算剂量。一般主张每克甲状腺组织一次给予^{131}I 2.6～3.7MBq（70～100μCi）放射量。病情较重者先用抗甲状腺药治疗3个月左右，待症状减轻后，停药3～5日，然后服^{131}I。治后2～4周症状减轻，甲状腺缩小，体重增加，3～4个月后约60%以上患者可治愈。如半年后仍未缓解可进行第二次治疗，且于治前先用抗甲状腺药控制甲亢症状。

4. 并发症　①甲状腺功能减退。国内报告第1年发生率为4.6%～5.4%，以后每年递增1%～2%，较国外低。分暂时性和永久性甲减两种。早期由于腺体破坏，后期由于自身免疫反应所致。一旦发生均需用TH替代治疗。②放射性甲状腺炎。见于治后7～10日，个别可诱发危象。故必须在^{131}I治疗前先用抗甲状腺药治疗。放射性碘治疗可引起甲状腺自身抗原的大量释放，应用糖皮质激素有助于抑制免疫反应。③突眼的变化不一。多数患者的突眼有改善；部分患者无明显变化；极少数患者的突眼恶化。导致不同结果的原因未明。

（四）手术治疗　甲状腺次全切除术的治愈率可达70%以上，但可引起多种并发症，有的病例于术后多年仍可复发或出现甲状腺功能减退症。

1. 适应证　①中、重度甲亢，长期服药无效，停药后复发，或不愿长期服药者；②甲状腺巨大，有压迫症状者；③胸骨后甲状腺肿伴甲亢者；④结节性甲状腺肿伴甲亢者。

2. 禁忌证　①较重或发展较快的浸润性突眼者；②合并较重心、肝、肾、肺疾病，不能耐受手术者；③妊娠早期（第3个月前）及晚期（第6个月后）；④轻症可用药物治疗者。

3. 术前准备　术前必须用抗甲状腺药充分治疗至症状控制，心率＜80次/分，T_3、T_4正常。于术前7～10天开始加服复方碘口服溶液，每次3～5滴，每日3次，以减少术中出血。

4. 并发症　可发生创口出血、呼吸道梗阻、感染、甲状腺危象、喉上与喉返神经损伤、暂时性或永久性甲状旁腺功能减退、甲状腺功能减退(约 10%～15%)及突眼症恶化等。

三、甲状腺危象的防治　去除诱因,积极治疗甲亢是预防危象发生的关键,尤其要注意积极防治感染和作好充分的术前准备。一旦发生则需积极抢救:①抑制 TH 合成。此项措施应在确诊后立即并最先进行。首选 PTU,首次剂量 600mg 口服或经胃管注入。无 PTU 时,可用等量 MTU 或 MM(或 CMZ)60mg。继用 PTU(或 MTU)200mg 或 MM(或 CMZ)20mg,每日口服 3 次,待症状缓解后减至一般治疗剂量。②抑制 TH 释放。服 PTU 后 1～2 小时再加用复方碘口服溶液,首剂 30～60 滴,以后每 6～8 小时 5～10 滴。或用碘化钠 0.5～1.0g 加入 10% 葡萄糖盐水中静滴 12～24 小时,继视病情逐渐减量,一般使用 3～7 日停药。如患者对碘剂过敏,可改用碳酸锂 0.5～1.5g/d,分 3 次口服,连服数日。③抑制组织 T_4 转换为 T_3 和(或)抑制 T_3 与细胞受体结合。PTU、碘剂、β 受体阻滞剂和糖皮质激素均可抑制组织 T_4 转换为 T_3。如甲状腺危象是由于甲状腺炎或应用过量 TH 制剂所致,用碘剂迅速抑制 T_4 转换为 T_3 比抑制 TH 合成更重要。而且,大剂量碘剂还可抑制 T_3 与细胞受体结合。如无哮喘或心功能不全,应加用普奈洛尔 30～50mg,每 6～8 小时口服一次,或 1mg 经稀释后缓慢静脉注射,视需要可间歇给 3～5 次;氢化可的松 100mg 加入 5%～10% 葡萄糖盐水中静滴,每 6～8 小时一次,氢化可的松除抑制 T_4 转换为 T_3、阻滞 TH 释放、降低周围组织对 TH 的反应外,还可增强机体的应激能力。④降低血 TH 浓度。在上述常规治疗效果不满意时,可选用血液透析、腹膜透析或血浆置换等措施迅速降低血 TH 浓度。⑤支持治疗。应在监护心、肾、脑功能条件下,迅速纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱,补充葡萄糖、热量和多种维生素等。⑥对症治疗。包括供氧、防治感染,高热者给物理降温,必要时可用解热药,如对乙酰氨基酚(扑热息痛)等,但应注意避免应用乙酰水杨酸类解热药(致 FT_3、FT_4 升高)。利血平 1mg,每 6～8 小时肌注一次。必要时可试用异丙嗪、哌替啶(度冷丁)各 50mg 静脉滴注。积极治疗各种合并症和并发症。⑦待危象控制后,应根据具体病情,选择适当的甲亢治疗方案,并防止危象再次发生。

四、浸润性突眼的防治　选择甲亢治疗方案时,应注意防治突眼恶化。严重突眼不宜行甲状腺次全切除术,慎用 ^{131}I 治疗。浸润性突眼的主要治疗措施有:①保护眼睛。戴有色眼镜防止强光及灰尘刺激,睡眠时用抗生素眼膏、纱布或眼罩,防治结膜炎、角膜炎,复视者可戴单侧眼罩。高枕卧位、限制食盐及利尿剂可减轻水肿。用 0.5% 甲基纤维素或 0.5% 氢化可的松滴眼,可减轻水肿和眼局部刺激症状。如有结膜水泡样膨出,可暂时缝合上下睑,保护角膜。②早期选用免疫抑制剂及非特异性抗炎药物。泼尼松 10～20mg,每日 3 次,早期疗效较好,症状好转后减量,一般于 1 个月后再减至维持量,每日 10～20mg,或隔日给最小维持量而后逐渐停药。严重病例用甲泼尼龙 0.5～1.0g 加入生理盐水中静滴,隔日 1 次,连用 2～3 次后,继以大剂量泼尼松口服 4 周左右,待病情缓解后逐渐减至维持量。也可酌情试用其他免疫抑制剂,如环磷酰胺、苯丁酸氮芥、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环孢素等。注意白细胞减少等副作用。③对严重突眼、暴露性角膜溃疡或压迫性视神经病变者,可行手术或球后放射治疗,以减轻眶内或球后浸

润。④用抗甲状腺药控制高代谢症候群。⑤L-T_4，每日 50～100μg 或干甲状腺，每日 60～120mg，与抗甲状腺药合用，以调整下丘脑-垂体-甲状腺轴的调节功能。⑥生长抑素类似物奥曲肽(octreotide)，据报道有抑制眼球后组织增生作用。

五、妊娠期甲状腺功能亢进症的治疗 妊娠可加重甲亢，故宜于甲亢治愈后再妊娠。如甲亢患者欲维持妊娠，应积极治疗甲亢，及早使甲状腺功能恢复正常，因甲亢对母亲和胎儿的发育均不利，并可引发死胎或早产。治疗措施：①由于自妊娠 12～14 周起，胎儿甲状腺有聚碘功能，故禁用放射性碘治疗，宜用抗甲状腺药控制甲亢。②药物剂量不宜过大，首选 PTU，用最小有效剂量(如每日 100～300mg，分 2～3 次口服)控制甲亢症状后，尽快减至维持量，维持甲状腺功能(宜用血 uTSH、FT_3、FT_4作观测指标)在稍高于正常水平，避免治疗过度招致的母体和胎儿甲状腺功能减退或胎儿甲状腺肿。③抗甲状腺药可进入乳汁，产后如需继续服药，一般不宜哺乳。如必须哺乳，应选用 PTU，且用量不宜过大。④普奈洛尔可使子宫持续收缩而引起胎儿发育不良、心动过缓、早产及新生儿呼吸抑制等，故应慎用。⑤妊娠期一般不宜作甲状腺次全切除术，如计划手术治疗，宜于妊娠中期(即妊娠第 4～6 个月)施行。

六、胫前粘液性水肿的防治 轻型病例不需治疗。重者可用倍他米松软膏等局部外用，每晚一次，疗程一年左右，疗效较好，但停药后易复发。

(廖二元)

第十章　甲状腺功能减退症

甲状腺功能减退症(hypothyroidism,简称甲减),是由多种原因引起的TH合成、分泌或生物效应不足所致的一组内分泌疾病。按起病年龄可分为三型。起病于胎儿或新生儿者,称呆小病(cretinism);起病于儿童者,称幼年型甲减;起病于成年者为成年型甲减。病情严重时各型均可表现为粘液性水肿(myxedema)。

【病因和发病机制】 病因较复杂(表7-10-1),以原发性者为多见,其次为垂体性者,其他均属少见。发病机制随病因和类型不同而异。

一、原发性甲状腺功能减退症 约占90%以上,系甲状腺本身疾病所致,大多为获得性甲状腺组织被破坏的后果。

其病因可为:①炎症,由于自身免疫反应或病毒感染等所致。许多病例原因不明,可能与自身免疫性甲状腺炎有关,尤以慢性淋巴细胞性甲状腺炎隐袭发病者较多。②放疗,如^{131}I治疗等。③甲状腺大部或全部切除后。④缺碘引起者,多见于地方性甲状腺肿地区,少数高碘地区也可发生甲状腺肿和甲减,据统计每日摄入碘化物超过6mg者易于发生。⑤许多含单价阴离子(如SCN^-、ClO_4^-、NO_3^-)的盐类和含SCN^-前体的食物均可抑制甲状腺摄碘,引起甲状腺肿和甲减。⑥遗传因素或基因突变等所致甲减。⑦其他,如甲状腺内广泛转移癌等。

二、继发性甲状腺功能减退症 由于垂体或下丘脑疾病致TSH不足而发生继发性甲减。常因肿瘤、手术、放疗或产后垂体缺血性坏死所致。垂体前叶被广泛破坏者,常有复合性垂体激素分泌减少表现;个别原因不明者可表现为特发性单一性TSH分泌不足。下丘脑TRH分泌不足可使TSH及TH相继减少而致甲减,可由下丘脑肿瘤、肉芽肿、慢性炎症或放疗等引起。

三、促甲状腺激素或甲状腺激素不敏感综合征 少见。TSH不敏感综合征是由于甲状腺对TSH有抵抗而引起的一种甲状腺功能减退症。部分病例与遗传有关,家系调查结果为常染色体隐性遗传。可能是由于TSH受体基因突变或TSH信息传递中cAMP生成障碍所致。TH不敏感综合征常呈家族发病倾向,常染色体显性或隐性遗传。可能是由于TH受体基因突变,TH受体减少或受体后缺陷所致。

在上述各型甲减中,成年型和幼年型甲减既可原发于甲状腺本身病变,也可继发于垂体或下丘脑病变。呆小病则主要属于原发性甲减,地方性者主要见于缺碘性地方性甲状腺肿流行区;散发性者可由于:①甲状腺发育不全或缺如,也可因孕妇患自身免疫病或服用过量抗甲状腺药引起;②TH合成酶系异常,可引起摄碘功能障碍、酪氨酸碘化和碘化酪氨酸偶联缺陷或甲状腺球蛋白合成和水解异常等一种或多种改变。

【病理】

表 7-10-1　甲状腺功能减退症的病因分类

一、原发性(primary)或甲状腺性甲状腺功能减退症
（一）获得性
1. 甲状腺被毁损
(1)特发性粘液性水肿(可能为慢性淋巴细胞性甲状腺炎的后果)
(2)慢性淋巴细胞性甲状腺炎(桥本甲状腺炎)
(3)甲状腺全切或次全切除手术后
(4)甲亢^{131}I 治疗后
(5)晚期 GD
(6)颈部疾病放射治疗后
(7)亚急性甲状腺炎(一般属暂时性)
(8)硬化性甲状腺炎(Riedel 病)
(9)甲状腺内广泛病变(如甲状腺癌或转移癌、血色病、结节病、淀粉样变性、硬皮病等)
2. TH 合成障碍
(1)缺碘性地方性甲状腺肿
(2)碘过多
(3)药物诱发[锂盐、硫脲类、磺胺类、对氨基水杨酸钠(对氨柳酸)、过氯酸盐、硫氰酸盐等]
(4)致甲状腺肿物质(长期大量食用某些白菜、芜菁、甘蓝、木薯等)
（二）先天性
1. 孕妇缺碘或口服过量抗甲状腺药
2. 胎儿 TH 合成酶系异常
3. 先天性甲状腺不发育
4. 异位甲状腺
二、继发性(secondary)或下丘脑-垂体性甲状腺功能减退症
（一）垂体肿瘤
（二）垂体手术或放射治疗后
（三）缺血性垂体坏死(产后、糖尿病、颞动脉炎等)
（四）垂体感染或浸润性病变
（五）特发性(有时为单一性)TSH 分泌不足
（六）TSH 合成障碍
（七）下丘脑性(三发性、tertiary)甲减(肿瘤、炎症、创伤、特发性、放射性照射等)
三、TSH 或 TH 不敏感综合征
（一）TSH 不敏感综合征(TSH 受体缺陷)
（二）TH 不敏感综合征
1. 全身性 TH 不敏感型
2. 选择性外周 TH 不敏感型

一、甲状腺　依病因不同分为：①萎缩性病变：多见于慢性淋巴细胞性甲状腺炎等，早期腺体有大量淋巴细胞、浆细胞浸润，久之滤泡毁坏代以纤维组织，残余滤泡上皮细胞矮小，滤泡内胶质显著减少。放疗和手术后患者的甲状腺也明显萎缩。继发性甲减者亦有腺体缩小，滤泡萎缩，上皮细胞扁平，但滤泡腔充满胶质。呆小病者除由于激素合成障碍致滤泡增生肥大外，一般均呈萎缩性改变，甚而发育不全或缺如。②甲状腺肿：甲状腺肿伴大小不等结节者常见于地方性甲状腺肿患者，由于缺碘所致；慢性淋巴细胞性甲状腺炎后期也可伴有结节；药物所致者，甲状腺常呈代偿性弥漫性肿大。

二、垂体　原发性甲减由于 TH 减少，反馈抑制减弱而 TSH 细胞增生肥大，久之腺垂体增大，或发生腺瘤，或同时伴高催乳素血症。垂体性甲减患者的垂体萎缩，可发现肿瘤或肉芽肿等病变。

三、其他 皮肤角化，真皮层有粘多糖沉积，PAS或甲苯胺蓝染色阳性，形成粘液性水肿。内脏细胞间有同样物质沉积，严重病例有浆膜腔积液。骨骼肌、平滑肌、心肌均有间质水肿，肌纹消失，肌纤维肿胀断裂并有空泡。脑细胞萎缩、胶质化和灶性蜕变。肾小球和肾小管基底膜增厚，内皮及系膜细胞增生。胃肠粘膜萎缩以及动脉粥样硬化等。

【临床表现】 一般取决于起病年龄。成年型甲减主要影响代谢及脏器功能，及时诊治多属可逆性。发生于胎儿和婴幼儿时，由于大脑和骨骼的生长发育受阻，可致身材矮小和智力低下，多属不可逆性。根据疾病演变过程及临床症状轻重，可表现为重度甲减(粘液性水肿甚至昏迷)、轻度甲减、暂时性甲减和亚临床甲减。亚临床甲减的特征是血 T_4正常或降低，T_3正常，TSH轻度升高，但没有明显的临床症状，多见于慢性淋巴细胞性甲状腺炎，甲亢经药物、手术或放射性碘治疗后患者。如病情持续发展，可导致临床型甲减。

一、成年型甲状腺功能减退症 多见于中年女性，男女之比1:5～10。除手术切除或放疗毁损腺体者外，多数起病隐袭，发展缓慢，有时长达10余年后始有典型表现。

(一) 一般表现 有怕冷、少汗、乏力、少言懒动、动作缓慢、体温偏低、食欲减退而体重不减或增加。典型粘液性水肿往往呈现表情淡漠、面色苍白、眼睑浮肿，唇厚舌大，皮肤干燥发凉、肿胀增厚、粗糙多脱屑，毛发稀少、眉毛稀疏(外1/3脱落)。少数患者指甲厚而脆、多裂纹。由于贫血与胡萝卜素血症，手脚掌常呈姜黄色。

(二) 精神神经系统 记忆力减退，智力低下。反应迟钝，嗜睡，精神抑郁，有时多虑而有神经质表现，严重者发展为猜疑型精神分裂症。重症者伴痴呆、幻想、木僵、昏睡或惊厥。粘蛋白沉积致小脑功能障碍时，出现共济失调、眼球震颤等。

(三) 肌肉与关节 主要表现为肌软弱乏力，也可有暂时性肌强直、痉挛、疼痛等，偶见重症肌无力。嚼肌、胸锁乳突肌、股四头肌及手部肌肉可出现进行性肌萎缩。少数病例有肌肥大，叩击肌肉时可引起局部肿胀("肌肿"或"小丘"现象)。肌肉收缩后弛缓延迟，握拳后松开缓慢。腱反射的收缩期正常或延长，但弛缓期呈特征性延长，常超过350ms(正常240～320ms)，其中跟腱反射的半弛缓时间延长更为明显，对本病有重要诊断价值。粘液性水肿患者可伴有关节病变，偶有关节腔积液。

(四) 心血管系统 心动过缓，常为窦性。心浊音界扩大、心音减弱，超声检查可发现心包积液，一般为高比重浆液性渗出物。同时可有胸腔或腹腔积液。久病者由于血胆固醇增高，易并发冠心病，但因心肌耗氧量减少，心绞痛与心力衰竭者少见。

(五) 消化系统 常有厌食、腹胀、便秘，严重者可出现麻痹性肠梗阻或粘液水肿性巨结肠。由于胃酸缺乏或维生素 B_{12}吸收不良，可致缺铁性贫血或恶性贫血。

(六) 内分泌系统 性欲减退，男性出现阳痿，女性常有月经过多、经期延长及不育症。约1/3患者可有溢乳。原发性甲减伴自身免疫性肾上腺皮质功能减退和1型糖尿病，称为Schmidt综合征。

(七) 粘液性水肿昏迷 见于病情严重者。诱因为严重躯体疾病、中断TH替代治疗、寒冷、感染、手术和使用麻醉、镇静药等。临床表现为嗜睡，低温(＜35℃)，呼吸徐缓，心动过缓，血压下降，四肢肌肉松弛，反射减弱或消失，甚至昏迷、休克，心、肾功能不

全而危及生命。

二、呆小病 初生时体重较重，不活泼，不主动吸奶，逐渐发展为典型呆小病，起病越早病情越重。患儿体格、智力发育迟缓，表情呆钝，发音低哑，颜面苍白，眶周浮肿，眼距增宽，鼻梁扁塌，唇厚流涎，舌大外伸，前后囟增大，关闭延迟，四肢粗短，出牙、换牙延迟，骨龄延迟，行走晚且呈鸭步，心率慢，心浊音区扩大，腹饱满膨大伴脐疝，性器官发育延迟。

地方性呆小病症群可分为三型：①神经型，由于脑发育障碍，智力低下伴聋哑，年长时生活仍不能自理；②粘液性水肿型，以代谢障碍为主；③混合型，兼有前两型表现。地方性甲状腺肿伴聋哑和轻度甲减，智力影响较轻者称 Pendred 综合征。

三、幼年型甲状腺功能减退症 介于成人型与呆小病之间。幼儿多表现为呆小病，较大儿童则与成年型相似。

【实验室和影像学检查】

一、一般检查 由于 TH 不足，影响红细胞生成素合成，骨髓造血功能减低，可致轻、中度正常细胞型正常色素性贫血；由于月经量多可引起小细胞低色素性贫血；少数由于胃酸减少，缺乏维生素 B_{12} 或叶酸可致巨幼细胞贫血。血糖正常或偏低，血胆固醇、甘油三酯常增高。

二、甲状腺功能检查 ①血清 TSH(sTSH 或 uTSH)升高为原发性甲减的最早表现。如血 TSH 升高而 T_4、T_3 正常，可能为亚临床型甲减。采脐血、新生儿血或妊娠第 22 周羊水测 sTSH(或 uTSH)，有助于新生儿和胎儿甲减的诊断。②血 TT_4(或 FT_4)降低早于 TT_3(或 FT_3)下降。③血 TT_3(或 FT_3)下降仅见于后期或病重者。④由于 T_4 转换为 T_3 增多以代偿甲减，血 rT_3 明显减低；羊水 rT_3 下降，有助于先天性甲减的产前诊断。⑤甲状腺摄 ^{131}I 率降低。

三、病变部位检查 ①原发性甲减者血 TSH 增高，下丘脑-垂体性甲减者常降低。②TRH 兴奋试验，静注 TRH 400μg 后，血 TSH 不升高提示为垂体性甲减，延迟升高者为下丘脑性甲减；如血 TSH 基值已增高，TRH 刺激后更高，提示为原发性甲减。③血 T_3、T_4 增高，血 TSH(基础值或 TRH 兴奋后)正常或增高，临床无甲亢表现，或甲减患者使用较大剂量 TH 仍无明显疗效者，提示为 TH 不敏感性甲减。④影像学检查有助于异位甲状腺、下丘脑-垂体病变等的确定。

四、病因检查 根据病史、体征、实验室检查和特殊检查结果，一般可作出病因判断。如 TGAb、TPOAb 增高，表明原发性甲减是由自身免疫性甲状腺病所致。过氯酸钾排泌碘试验阳性有助于先天性 TH 合成酶缺乏的诊断。

【诊断和鉴别诊断】 除临床表现外，主要依靠检测 TT_4、FT_4、TT_3、FT_3、TSH 以及 TRH 兴奋试验等确立诊断。在确诊甲减基础上，进一步按上述检查鉴定病变部位，并尽可能作出病因诊断。

溢乳伴蝶鞍增大、高催乳素血症者，应除外垂体瘤、尤其是催乳素瘤的可能。原发性甲减在治疗后血催乳素恢复正常，而垂体瘤者无效。

早期轻型甲减多不典型，易被忽视或误诊为贫血、特发性水肿、肾病综合征、肾小球肾炎、冠心病等。确诊时还应排除低 T_4 或低 T_3 综合征，后者常见于伴血浆蛋白低下的

慢性肝、肾疾病。如怀疑异位甲状腺，或甲状腺结节、颈部肿块的性质未明时，可考虑用甲状腺细针活检或甲状腺显像技术予以鉴别。

【防治】

一、对症治疗 有贫血者可补充铁剂、维生素 B_{12}、叶酸等，胃酸低者应补充稀盐酸。

二、替代治疗 不论何种甲减，均需用 TH 替代，永久性者则需终生服用。

（一）种类和用法 对常规替代治疗者，几乎仅考虑用左甲状腺素（L-T_4）口服。L-T_4的半衰期约 7 日，吸收缓慢、较完全，每日晨间服药一次可维持较稳定的血浓度。一般初始剂量为 25～50μg/d，每 2～3 个月增加 12.5μg/d。长期维持用量约每日 1.4～1.6μg/kg 标准体重（75～150μg/d）。如无 L-T_4，亦可用干甲状腺口服，此药价廉易得，但制剂中的 TH 含量不稳定，T_3/T_4比值较高，加上甲状腺球蛋白水解后释放的以及在外周组织转换的 T_3，常导致高 T_3血症。初始用量 15～30mg/d，视需要每数周增加10～20mg/d，长期维持用量 60～180mg/d。此外，尚有 L-三碘甲状腺原氨酸（L-T_3）和 L-T_3/L-T_4混合片剂等，但均不适合于甲减的常规替代治疗。

（二）注意事项 替代治疗的目标是用最小剂量纠正甲减而不产生明显副作用。临床上要特别注意以下几点：①除继发性甲减和罕见的 TSH 受体缺陷伴甲减外，评价替代治疗效果的最佳指标是血 TSH（常在治疗后 2～3 个月恢复正常），理想的效果是血 TSH 恒定在正常范围（0.5～5.0mU/L）内，长期替代者宜每 6～12 个月检测一次。血 T_3、T_4仅作参考。②替代用量受甲减病情及其合并症、患者的年龄、性别、生理需要量、生活环境及劳动强度等多种因素的影响，因此必须强调基础替代用量的个体化。在替代治疗中，遇有青春发育、应激、腹泻、吸收不良、使用某些药物〔如糖皮质激素、利福平、卡马西平（卡巴咪嗪）、氢氧化铝、苯妥英钠等〕时，应适当增加用量。妊娠期的用量约需增加 50%～100%。外周型 TH 不敏感综合征者常需大剂量，而老年人或合并冠心病者的用量宜小。③替代必须从小剂量开始，视病情需要每 2～3 个月增加剂量一次，直至达到最佳效果。④接受长期替代治疗者要注意监测体重、心功能等，防止因 TH 过量引起的骨质疏松、假性脑瘤或冠心病恶化等的发生。

三、粘液水肿性昏迷的治疗 方法为：①即刻补充 TH。严重者静脉注射 L-T_3，首次 40～120μg，以后每 6 小时 5～15μg，至患者清醒改为口服；或首次静注 L-$T_4$100～200μg，以后每日注射 50μg，待患者苏醒后改为口服；如无注射剂，可以 T_3片剂（20～30μg/次，每 4～6 小时一次）、或 T_4片剂（量同前）、或干甲状腺（30～60mg/次，每 4～6 小时一次）经胃管给药，清醒后改为口服。有心脏病者起始量为一般用量的 1/5～1/4。②保温，供氧，保持呼吸道通畅，必要时行气管切开、机械通气等。③氢化可的松 200～300mg 静脉滴注，待患者清醒及血压稳定后减量。④补液，5%～10%葡萄糖生理盐水每日 500～1000ml，缓慢静脉滴注，必要时输血。入水量不宜过多，并随时监测水、电解质、血 T_3、T_4、皮质醇、酸碱平衡及尿量和血压等。⑤控制感染。⑥抢救休克、昏迷并加强护理。

四、病因治疗及预防 ①甲减主要由自身免疫性甲状腺炎、缺碘、放射治疗及手术等所致，如及早预防可减少发病。例如针对地方性缺碘者，采用碘化食盐并加强临床治

疗，其发病率已明显减少。②由药物引起者，应注意及时调整剂量或停用。③大力推广现代筛查诊断方法，进行宫内或出生后的早期诊治，将明显降低胎儿、新生儿先天性甲减的发病率，改善其不良预后。

（廖二元）

第十一章　甲状腺炎

甲状腺组织因变性、渗出、坏死、增生等炎症改变而致一系列临床病症称甲状腺炎。临床上较为常见的甲状腺炎有亚急性甲状腺炎与慢性淋巴细胞性甲状腺炎，现分别叙述如下。

第一节　亚急性甲状腺炎

亚急性甲状腺炎(subacute thyroiditis)又称肉芽肿性甲状腺炎、巨细胞性甲状腺炎或 de Quervain 甲状腺炎。临床常见，占就诊甲状腺疾病的 5%。常见于 20～50 岁成人，女性 3～4 倍于男性。

【病因】 本病多见于 HLA-B_{35}的妇女。一般认为与病毒感染有关，起病前 1～3 周常有上呼吸道感染。发病时，患者血清中某些病毒的抗体滴度增高，包括流感病毒、柯萨奇病毒、腺病毒、腮腺炎病毒等。近年来发现 10%～20%的患者在亚急性期血循环中存在直接针对 TSH 受体抗体及甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(TGAb)，这些为多克隆抗体，可能继发于病毒感染致甲状腺破坏所产生的。

【病理】 甲状腺通常双侧肿大，可不对称，切面中有散在灰白色病灶。早期受累滤泡有淋巴细胞与多形核白细胞浸润，滤泡细胞破坏，胶质逐渐减少或消失，并有多核巨细胞出现与肉芽组织形成，随后出现纤维化。病变逐渐恢复，滤泡细胞开始再生，一般均能恢复至正常甲状腺结构。

【临床表现】 起病急，起病时常伴有上呼吸道感染的症状和体征，如畏寒、发热、乏力和食欲不振。特征性表现为甲状腺部位疼痛和压痛，可放射至下颌、耳部或枕骨部，少数可以无疼痛。可出现一过性心悸、神经过敏等甲状腺毒症症状，一般不超过 2 周。体格检查可发现甲状腺轻度肿大，常出现结节，质地中等，有明显压痛，可位于一侧，经过一定时间可消失，以后又可在另一侧出现。本病大多仅持续数周，可自行缓解，但可复发。整个病程可持续数月，一般为 2～3 个月，少数患者可迁延 1～2 年，大多均能完全恢复，部分患者可出现一过性甲状腺功能减退，症状较轻，发生永久性甲状腺功能减退者很少见。

【实验室检查】 本病实验室检查结果可随疾病的阶段而异。早期，血沉常明显增快，甲状腺摄^{131}I 率明显降低，而血清 T_3、T_4等可一过性增高，呈所谓“分离现象”。这是由于甲状腺滤泡细胞破坏，原贮存的 T_3、T_4漏入血循环，使得血中 T_3、T_4水平升高，反馈抑制垂体分泌 TSH，故甲状腺摄^{131}I 功能减低。以后，甲状腺腺泡内激素量减少，血清 T_3、T_4降低，TSH 增高，随疾病的好转，甲状腺摄^{131}I 率与血清 T_3、T_4等均可恢复正常。

【诊断与鉴别诊断】 本病的诊断主要根据其临床表现与实验室检查。患者有甲状腺肿大、结节、疼痛及压痛，伴有全身症状，临床可初步拟诊本病。结合实验室检查，血沉明显加速，甲状腺摄^{131}I率可降至5%～10%以下，血清T_3、T_4增高，TSH降低，该特征对诊断本病有重要意义。甲状腺穿刺组织活检有巨细胞存在。

有时早期患者的主要症状为"咽部"疼痛，可误诊为上呼吸道感染或咽炎等，当出现甲状腺局部症状时才得以明确。有时甲状腺腺瘤内突然出血，也可出现甲状腺部位疼痛，但常迅速减轻，甲状腺摄^{131}I率不降低，血沉不增快。少数慢性淋巴细胞性甲状腺炎起病较急，可有局部疼痛与压痛，与本病易混淆，但前者常呈弥漫性甲状腺肿大，TGAb与TPOAb常明显增高，且血沉升高不如亚急性甲状腺炎明显。甲状腺癌有时可出现局部疼痛与压痛，由于甲状腺组织破坏而甲状腺激素进入血循环，抑制TSH分泌，甲状腺摄^{131}I率降低，可误诊为亚急性甲状腺炎，应加以鉴别。必要时可作甲状腺针刺活组织检查或严密随访。

【治疗】 轻症病例用阿司匹林、吲哚美辛等非甾体抗炎药，阿司匹林0.5～1g每日2～3次口服，疗程一般2周左右。症状较重者，可给泼尼松20～40mg/d，分次口服，症状可迅速控制，体温下降，疼痛消失，甲状腺结节也很快缩小或消失。用药1～2周后可逐渐减量，疗程一般为1～2个月，若停药后复发，再次治疗仍有效。有甲状腺毒症者可给普萘洛尔以控制症状。如甲状腺摄^{131}I率已恢复正常，停药后一般不再复发。少数患者出现一过性甲状腺功能减退，如症状明显，可适当补充甲状腺制剂。

第二节 慢性淋巴细胞性甲状腺炎

慢性淋巴细胞性甲状腺炎(chronic lymphocytic thyroiditis)又称自身免疫性甲状腺炎，目前分为两种临床类型：甲状腺肿大的桥本甲状腺炎和甲状腺萎缩的萎缩性甲状腺炎，两者有相同的甲状腺自身抗体和变化的甲状腺功能，而部分萎缩性甲状腺炎伴有阻滞性的TSH受体抗体，后者可能为前者的终末期。

本文重点阐述桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis)。本病多见于中年妇女，有发展为甲状腺功能减退的趋势，临床上较为常见。

【病因和发病机制】 目前认为本病为遗传因素和多种内外环境因素影响的自身免疫性甲状腺病。其发生欧美白人与HLA-DR_3和DR_5有关，国人HLA与桥本甲状腺炎关联的研究发现HLA-DR_9与BW_{64}抗原频率均显著高于正常。10%的患者有家族史，临床常见到桥本甲状腺炎的多发家系。可见遗传因素在其发病中具有重要作用。本病为自身免疫病的佐证如下：本病患者血清中抗甲状腺抗体包括甲状腺球蛋白抗体(TGAb)与甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)常明显升高。甲状腺组织中有大量淋巴细胞与浆细胞浸润和淋巴滤泡形成，显示了细胞介导自身免疫机制。本病可与其他自身免疫病共存，如恶性贫血、干燥综合征、慢性活动性肝炎、系统性红斑狼疮等。本病患者的淋巴细胞在体外与甲状腺组织抗原接触后，可产生白细胞移动抑制因子。上述情况均可在Graves病与特发性粘液性水肿中见到，提示三者有共同的发病基础。因此，Graves病、特发性甲状腺功能减退症与本病统称为自身免疫性甲状腺病。自身免疫性

甲状腺病也可发生在同一家族中。

促使本病中甲状腺损害的机制迄今尚未明确。可能由于T淋巴细胞，尤其是抑制性T淋巴细胞的遗传缺陷，对B淋巴细胞形成自身抗体不能发挥正常抑制作用，导致甲状腺自身抗体的形成。抗原-抗体复合物可沉着于细胞基底膜上，激活K细胞（杀伤细胞）而发挥作用，造成自体甲状腺细胞的破坏。

【病理】 甲状腺呈轻度或中度弥漫性增大，可出现结节，质地坚实，表面苍白，切面均匀呈分叶状。显微镜检查发现有不同程度的淋巴细胞和浆细胞浸润以及纤维化，大多数病例有淋巴滤泡形成，伴有生发中心，滤泡上皮细胞被破坏。在某些病例，甲状腺萎缩伴广泛纤维化与淋巴细胞浸润。临床上常出现甲状腺功能减退的表现。

【临床表现】 本病多见于女性，各年龄均可发病，30～50岁多见。起病缓慢，大部分患者开始无症状，最早症状是乏力。甲状腺肿大为其突出的临床表现，一般呈中度弥漫性肿大，仍保持甲状腺外形，但两侧可不对称，质韧如橡皮，表面光滑，随吞咽移动。但有时也可呈结节状，质较硬，易与甲状腺癌相混淆。甲状腺局部一般无疼痛，但部分患者甲状腺肿大较快，可出现局部疼痛与压痛。早期患者的甲状腺功能尚能维持在正常范围内，但血清TSH可增高，提示甲状腺储备功能已下降。随着疾病的发展，临床可出现甲状腺功能减退及粘液性水肿表现。本病偶可出现压迫症状如呼吸困难及吞咽困难。部分患者甲状腺不肿大，反而缩小，其主要表现为甲状腺功能减退。

慢性淋巴细胞性甲状腺炎也可出现一过性甲状腺毒症，少数患者可有突眼，但程度较轻。本病可与Graves病同时存在。

【实验室检查】 本病患者血清甲状腺TPOAb滴度几乎均明显增高，血清TGAb也常明显升高。对本病有诊断意义。

在疾病的早期，血清T_3与T_4在正常范围内，但血清TSH可升高，甲状腺摄^{131}I率正常或增高，但可被T_3所抑制，此点可与Graves病鉴别。本病后期甲状腺摄^{131}I率可降低，血清T_4也可降低，血清T_3尚保持在正常范围，但最后也下降，此时出现明显的甲状腺功能减退的症状。

甲状腺扫描呈均匀弥漫性摄碘功能减低，但也可分布不均或表现为"冷结节"。

对疑难病例可采用细针穿刺活检或治疗试验。其他实验室检查如血沉可加速，血清蛋白电泳丙种球蛋白可增高。

【诊断与鉴别诊断】 凡中年妇女有较坚实的弥漫性对称性甲状腺肿大，特别伴锥体叶的肿大，不论其甲状腺功能状态，均应疑为本病。如血清TPOAb与TGAb明显增高，则基本可确诊。对可疑病例宜作甲状腺针刺活组织检查，以明确诊断。

慢性淋巴细胞性甲状腺炎患者的甲状腺有时可出现多个结节，质地较硬，应与甲状腺癌作鉴别。后者血清抗甲状腺抗体常阴性，必要时可作甲状腺针刺活组织检查鉴别。

本病少数患者可出现甲状腺局部疼痛，并出现结节，血沉加速，应与亚急性甲状腺炎鉴别，后者常自行缓解，甲状腺摄^{131}I率明显降低，经泼尼松治疗后，临床症状常迅速消失，一般不难鉴别。

【治疗】 早期患者如甲状腺肿大不显著或症状不明显者，可不给药物治疗，随访观察。但若有血清TSH增高（亚临床甲减）而症状不明显者，应予以甲状腺制剂治疗。对

甲状腺肿大明显且有压迫症状而甲状腺功能正常者，也应予以甲状腺制剂。对有甲减表现者，必须用甲状腺制剂替代治疗。一般采用干甲状腺或左甲状腺素($L\text{-}T_4$)，剂量视病情而定。宜从小剂量开始，干甲状腺 20mg/d，或 $L\text{-}T_4$ 25～50μg/d，以后逐渐增加。维持剂量为干甲状腺 60～180mg/d，或 $L\text{-}T_4$ 100～150μg/d，分次口服。部分患者用药后甲状腺明显缩小。疗程视病情而定，有时需终身服用。

伴有甲状腺功能亢进的患者，应予以抗甲状腺药治疗，但剂量宜小，否则易出现甲状腺功能减退。不宜采用放射性碘或手术治疗，否则可出现严重粘液性水肿。

如甲状腺迅速肿大或伴疼痛、压迫症状者，可短期应用糖皮质激素，以较快缓解症状。泼尼松 30mg/d，分次口服，症状缓解后逐渐递减，可用 1～2 个月。病情稳定后停药。由于糖皮质激素副作用大，且停药后易复发，一般病例不用。

如有压迫症状，经甲状腺制剂等药物治疗后甲状腺不缩小，或疑有甲状腺癌者，可考虑手术治疗，术后仍应继续补充甲状腺制剂。

（张素华）

第十二章　库欣综合征

库欣综合征(Cushing syndrome)为各种病因造成肾上腺分泌过多糖皮质激素(主要是皮质醇)所致病症的总称,其中最多见者为垂体促肾上腺皮质激素(ACTH)分泌亢进所引起的临床类型,称为库欣病(Cushing disease)。

Cushing综合征的病因分类如下:

(1)依赖ACTH的Cushing综合征　可为:①Cushing病,指垂体ACTH分泌过多,伴肾上腺皮质增生;垂体多有微腺瘤,少数为大腺瘤,也有未能发现肿瘤者;②异位ACTH综合征,系垂体以外肿瘤分泌大量ACTH,伴肾上腺皮质增生。

(2)不依赖ACTH的Cushing综合征　包括:①肾上腺皮质腺瘤;②肾上腺皮质癌;③不依赖ACTH的双侧性肾上腺小结节性增生,又称Meador综合征,可伴或不伴Carney综合征;④不依赖ACTH性双侧肾上腺大结节性增生。

以下先叙述Cushing综合征共同的病理生理及临床表现,再讲各种类型的病因、病理及临床特点。

【病理生理和临床表现】　本病的临床表现主要由于皮质醇分泌过多,引起代谢障碍和对感染抵抗力降低所致。

一、脂代谢障碍　面部和躯干脂肪堆积(向心性肥胖)为本病的特征。患者面如满月,胸、腹、颈、背部脂肪甚厚。至疾病后期,因肌肉消耗、脂肪转移,四肢显得相对瘦小。向心性肥胖的发生机制可能由于皮质醇一方面动员脂肪,使甘油三酯分解为甘油和脂肪酸,同时阻碍葡萄糖进入脂肪细胞,抑制脂肪的合成;另一方面又促进糖异生,使血糖增高,兴奋胰岛素分泌而促进脂肪合成。脂肪的动员和合成都受到促进,使脂肪重新分布,形成向心性肥胖。

二、蛋白质代谢障碍　大量皮质醇促进蛋白质分解,抑制蛋白质合成。由蛋白质分解而成的氨基酸进入肝,进行脱氨,给糖异生提供原料。肝外组织中蛋白质的合成也受到抑制,机体处于负氮平衡状态。临床上出现蛋白质过度消耗的现象:皮肤菲薄,毛细血管脆性增加,轻微的损伤即可引起瘀斑。在腹下侧、臀部、大腿等处,因脂肪沉积,皮肤弹性纤维断裂,可通过菲薄的皮肤透见微血管的红色,形成典型的紫纹。病程较久者肌肉萎缩,骨质疏松,脊椎可发生压缩畸形,身材变矮,有时呈佝偻、骨折。儿童患者生长发育受抑制。

三、糖代谢障碍　大量皮质醇促进肝糖原异生,并拮抗胰岛素的作用,减少外周组织对葡萄糖的利用,肝葡萄糖输出增加,引起葡萄糖耐量减低,部分患者出现类固醇性糖尿病。

四、电解质紊乱　大量皮质醇有潴钠、排钾作用,但明显的低血钾性碱中毒主要见

于肾上腺皮质癌和异位 ACTH 综合征。在这些患者中，除皮质醇大量分泌外，具盐皮质类固醇作用的脱氧皮质酮(DOC)分泌也增多，加重低血钾。腺瘤一般不产生上述盐皮质类固醇，故甚少发生低钾低氯性碱中毒。低血钾使患者乏力加重，引起肾脏浓缩功能障碍。部分患者因钠潴留而有轻度水肿。

五、心血管病变 高血压常见，与皮质醇、脱氧皮质酮等增多有关，患者血浆肾素浓度增高，从而催化产生较多的血管紧张素Ⅱ，引起血压升高。同时，患者常伴有动脉硬化和肾小动脉硬化，因而在治疗后部分患者血压仍不能降至正常。长期高血压可并发左心室肥大、心力衰竭和脑血管意外。由于凝血功能异常、脂代谢紊乱，患者易发生动静脉血栓，使心血管并发症发生率增加。

六、对感染抵抗力减弱 长期皮质醇分泌增多使免疫功能减弱，到达炎症区病灶的单核细胞减少，巨噬细胞对抗原的固定、吞噬和杀伤能力减弱；中性粒细胞向血管外炎症区域的移行减少，其运动能力、吞噬作用减弱；抗体的形成也可受到阻抑。患者对感染抵抗力减弱，皮肤真菌感染多见，且较严重；化脓性细菌感染不容易局限化，可发展成蜂窝织炎、菌血症、败血症。患者在感染后，炎症反应往往不显著，发热不高，易于漏诊而造成严重后果。

七、造血系统及血液改变 皮质醇刺激骨髓，使红细胞计数和血红蛋白含量偏高，加以患者皮肤变薄，故面容呈多血质。大量皮质醇使白细胞总数及中性粒细胞增多，但促使淋巴组织萎缩、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞的再分布，这两种细胞的绝对值和白细胞分类中的百分率均减少。

八、性功能障碍 女患者由于肾上腺雄激素产生过多以及雄激素和皮质醇对垂体促性腺激素的抑制作用，可发生多囊卵巢综合征。大多出现月经减少、不规则或停经，轻度脱毛，痤疮常见，明显男性化(乳房萎缩、生须、喉结增大、阴蒂肥大)者少见，但如出现，要警惕为肾上腺癌。男患者性欲可减退，阴茎缩小，睾丸变软。此与大量皮质醇抑制垂体促性腺激素有关。

九、神经、精神障碍 患者常有不同程度的精神、情绪变化，如情绪不稳定、烦躁、失眠，严重者精神变态，个别可发生偏执狂。

十、皮肤色素沉着 异位 ACTH 综合征患者，因肿瘤产生大量 ACTH、β-LPH、N-POMC，其内均含有促黑素细胞活性的肽段，故皮肤色素明显加深，具有诊断意义。重症垂体性 Cushing 病患者皮肤色素也可较深。

【各种类型的病因、病理及临床特点】

一、依赖垂体 ACTH 的 Cushing 病 最常见，约占 Cushing 综合征的 70%，多见于成人，女性多于男性，儿童、青少年亦可患病。垂体病变最多见者为 ACTH 微腺瘤(直径<10mm)，约见于 80% Cushing 病患者。其发病环节于大部分病例在垂体，切除微腺瘤可治愈，其余为下丘脑功能失调，切除微腺瘤后仍可复发。ACTH 微腺瘤并非完全自主性，仍可被大剂量外源性糖皮质激素抑制，也可受 CRH(ACTH 释放激素)和(或)血管加压素兴奋。约 10%患者为 ACTH 大腺瘤，临床上出现垂体瘤占位的症状及视交叉受压迫的表现，蝶鞍受侵蚀，并可有鞍外伸展。其中一部分为侵袭性，侵犯邻近组织，少数为恶性肿瘤，伴远处转移。少数患者垂体无腺瘤，而呈 ACTH 细胞增生，可能原因

为下丘脑功能紊乱，CRH 分泌过多，或是蝶鞍附近神经系肿瘤或其他部位肿瘤分泌 CRH。此外，有作者提出少数肿瘤起源于垂体残存的中叶细胞，常伴血催乳素升高，用溴隐亭治疗有一定效果。

Cushing 病中由于过量 ACTH 刺激，双侧肾上腺皮质弥漫性增生，主要是产生糖皮质激素的束状带细胞增生肥大，有时分泌雄激素的网状带细胞亦增生。一部分患者呈大结节性增生，结节直径一般在 0．4cm 以上。此类患者的病程较长，发病年龄较弥漫性增生患者约大 10 岁。一部分患者大剂量地塞米松试验不能得到满意抑制；而对外源性 ACTH，大多数患者有反应。有认为此型在长期 ACTH 兴奋下肾上腺皮质由弥散性增生转为大结节性增生，后者逐渐变为自主性，不依赖 ACTH。

二、异位 ACTH 综合征 异位 ACTH 综合征是由于垂体以外的恶性肿瘤产生 ACTH，刺激肾上腺皮质增生，分泌过量的皮质类固醇。引起异位 ACTH 综合征的肿瘤，按发病率顺序为：肺癌（小细胞性或燕麦细胞性）、支气管类癌、胸腺癌、胰腺癌（胰岛细胞癌、类癌）、嗜铬细胞瘤、神经母细胞瘤、神经节细胞瘤、甲状腺髓样癌及其他较少见肿瘤（卵巢、睾丸、前列腺、乳腺、甲状腺、肾脏、胆囊、食管、胃、阑尾、肛管等）。随着对此型认识提高，发现的病例增多，有的报道达全部 Cushing 综合征患者的 10%以上。也有报道一些肿瘤可产生 CRH，后者兴奋垂体 ACTH 细胞增生，分泌大量 ACTH，再促进肾上腺皮质增生，分泌增加。

临床上可分为两型：①缓慢发展型，肿瘤恶性度较低，如类癌，病史可数年，临床表现及实验室检查类似依赖垂体 ACTH 的库欣病；②迅速进展型，肿瘤恶性度高，发展快，临床不出现典型 Cushing 综合征表现，而呈体重降低、乏力、食欲减退，明显低血钾、高血压，可伴水肿，色素沉着明显，糖代谢异常较重，可出现糖尿病，血 ACTH 及血、尿皮质醇升高特别明显。

三、肾上腺皮质腺瘤 约占 Cushing 综合征的 15%～20%。多见于成人，男性相对较多见。腺瘤呈圆形或椭圆形，直径大多 3～4cm，一般重 40g 左右，包膜完整，切面呈黄色或褐黄色，含透明细胞和颗粒细胞。起病较缓慢，病情中等度，多毛及雄激素增多者较少见。

四、肾上腺皮质癌 占 Cushing 综合征 5%以下，病情重，进展快。瘤体积大，多在 100g 以上，直径 5～6 cm 或更大，切面常见出血，坏死，有异型腺癌细胞和核分裂，瘤浸润可穿过包膜，晚期可转移至淋巴结、肝、肺等处。临床上有重度 Cushing 综合征表现，血压高、血钾低（与去氧皮质酮增多有关），可同时产生雄激素，女性呈多毛、痤疮、阴蒂肥大。可有腹痛、背痛、侧腹痛，体检有时可触及肿块，左侧者可使肾脏向下移位，转移至肝者伴肝大。

五、不依赖 ACTH 的双侧小结节性增生（发育不良） 此病又称 Meador 综合征或原发性色素性结节性肾上腺病。患者多为儿童或青年，一部分患者的临床表现同于一般 Cushing 综合征，另一部分为家族性，呈显性遗传，往往伴面、颈、躯干皮肤及口唇、结膜、巩膜着色斑及蓝痣，还可伴皮肤、乳房、心房粘液瘤，睾丸肿瘤，垂体生长激素瘤等，称为 Carney 综合征。患者血中 ACTH 低或测不到，大剂量地塞米松不能抑制。肾上腺体积正常或轻度增大，含许多结节，小者仅显微镜下可见，大者直径可达 5mm，多为棕

色或黑色，也可为黄棕色、蓝黑色，结节由大细胞组成，胞浆嗜酸性，含棕色脂褐质，核大、常为多形性，超微结构示细胞类似束状带细胞。结节以外细胞为典型的胞浆明亮的萎缩细胞。发病机制为：①遗传：连锁分析示相关基因位于2p16，此基因的功能可能为一原癌基因，某种生长因子或持续激活的生长因子受体或受体后效应器发生突变，也可能为抑癌基因突变；②免疫：有报道部分患者血中可检出兴奋类固醇合成、促肾上腺细胞生长的免疫球蛋白，但未发现有其他自身免疫病并存。

六、不依赖ACTH的肾上腺大结节性增生 肾上腺增大，重量由24g到500g或更多，含有多个直径在5mm以上的良性结节，非色素性。病因尚不明确，并非由于ACTH分泌过多，垂体CT或MRI无异常发现，有个别病例查到兴奋性G蛋白(Gs)的α亚基发生兴奋性的体细胞突变；个别病例清晨血浆皮质醇不高，但在进食后增高，认为是由于抑胃肽促进皮质醇分泌；个别病例注射血管加压素后血浆皮质醇增加一倍，已知正常肾上腺皮质细胞上有加压素V1a型受体的表达。上文已述及有人认为一部分病例可由Cushing病转变而成。此型表现为Cushing综合征，可见于各种年龄男性或女性。血浆ACTH低，大剂量地塞米松试验抑制作用不明显，肾上腺CT或MRI示双侧增生伴结节。

【诊断和鉴别诊断】

一、诊断依据

（一）临床表现 有典型症状、体征者，从外观即可作出诊断，但早期的以及不典型病例，特征性症状不明显或未被重视，而以某一系统症状，如心力衰竭、病理性骨折、神经症状等就医者易于漏诊。

（二）各型Cushing综合征共有的糖皮质激素分泌异常 皮质醇分泌增多，失去昼夜分泌节律，且不能被小剂量地塞米松抑制。①尿17-羟皮质类固醇（17-羟）在55μmol/24h以上，尤其是在70μmol/24h以上时，诊断意义更大；②尿游离皮质醇多在304nmol/24h以上（正常成人尿排泄量为130～304nmol/24h，均值为207±44 nmol/24h），因其能反映血中游离皮质醇水平，且少受其他色素干扰，诊断价值优于尿17-羟；③小剂量地塞米松抑制试验：每6小时口服地塞米松0.5mg，或每8小时服0.75mg，连服2天，第二天尿17-羟不能被抑制到对照值的50%以下，或游离皮质醇不能抑制在55nmol/24h以下；④血浆皮质醇正常成人早晨8时均值为（276±66）nmol/L（范围165～441nmol/L）；下午4时均值为（129.6±52.4）nmol/L（范围55～248nmol/L）；夜12时均值为（96.5±33.1）nmol/L（范围55～138nmol/L）。患者血浓度早晨高于正常，晚上不明显低于清晨（表示正常的昼夜节律消失）；或午夜服地塞米松1mg，次晨血皮质醇不受明显抑制。

二、病因诊断 Cushing综合征的病因诊断甚为重要，因为不同病因患者的治疗不同，需熟悉掌握上述各型的临床特点，配合影像学检查，血、尿皮质醇增高程度，血ACTH水平及动态试验结果往往可作出正确的病因诊断及处理。最困难者为垂体性Cushing病和异位ACTH综合征中进展较缓慢型的鉴别，需时时警惕异位ACTH综合征的可能性，患者血ACTH，血、尿皮质醇增高较为明显，大剂量地塞米松试验抑制作用较差。作X线胸片，胸部病变占异位ACTH综合征的60%左右，必要时作其他部位的

影像学检查，放射性核素铟(^{111}In)标记的生长抑素类似物奥曲肽闪烁扫描有可能显示产生异位 ACTH 的神经内分泌瘤，因此类瘤细胞上常有生长抑素受体的表达。

不同病因引起的 Cushing 综合征的鉴别见表 7-12-1。

表 7-12-1 不同病因 Cushing 综合征的实验室及影像学检查鉴别诊断

	垂体性 Cushing 病	肾上腺皮质腺瘤	肾上腺皮质癌	异位 ACTH 综合征
尿 17-羟 (μmol/24h)	一般中度增多，约 55～83μmol/24h	同 Cushing 病	明显增高，约 110～138μmol/24h	较肾上腺癌更高
尿 17-酮 (μmol/24h)	中度增多，69μmol/24h 左右	可为正常或增高	明显增高，可达 173μmol/24h 以上	明显增高，173μmol/24h 以上
血、尿皮质醇	轻中度升高	轻中度升高	重度升高	较肾上腺癌更高
大剂量地塞米松抑制试验①	多数能被抑制，少数不能被抑制	不能被抑制	不能被抑制	不能被抑制，少数可被抑制
血浆 ACTH 测定	清晨略高于正常，晚上不像正常那样下降	降低	降低	明显增高，低度恶性者可轻度增高
CRH 兴奋试验②	正常反应或过度反应	无反应	无反应	无反应，少数有反应
ACTH 兴奋试验③	有反应，高于正常	约半数无反应，半数有反应	绝大多数无反应	有反应，少数异位 ACTH 分泌量特别大者无反应
美替拉酮试验④	有反应，常高于正常	一般无反应，少数有反应	无反应	部分有反应，部分无反应
低血钾性碱中毒	严重者可有	无	常有	常有
蝶鞍 X 线片	小部分患者蝶鞍扩大	不扩大	不扩大	不扩大
蝶鞍区：				
断层摄片，CT 扫描，磁共振显像	大多示微腺瘤，少数示大腺瘤	无垂体瘤表现	无垂体瘤表现	无垂体瘤表现
放射性碘化胆固醇肾上腺扫描	两侧肾上腺显像，增大	瘤侧显像，增大	癌侧显像，或不显影	两侧显像，增大
肾上腺超声检查，CT 扫描，MRI	两侧肾上腺增大	显示肿瘤	显示肿瘤	两侧肾上腺增大

注：①每次 2mg，每 6 小时口服 1 次，连续 2 天，第 2 天尿 17-羟或尿皮质醇降至对照值的 50% 以下者，表示被抑制。

②静注 CRH100μg 后，在数小时内测血浆 ACTH，正常人明显上升。

③ACTH 25U，溶于 5% 葡萄糖液 500ml 中，静脉滴注 8 小时，共 2 天，正常人滴注日的尿 17-羟或尿皮质醇较基础值增加 2 倍以上。

④美替拉酮每日 2～3g，分次口服，连续 2 天，第 2 天或停药后第 1 天尿 17-羟或 17-生酮类固醇较对照值增加一倍以上者，表示有反应。

三、鉴别诊断 本病易与单纯性肥胖症相混淆，因部分肥胖症患者可有类似皮质醇增多症的一些表现，如高血压、糖耐量减低、月经少或闭经，腹部可有条纹（大多数为白色，有时可为淡红色，但较细），可有痤疮、多毛，尿皮质醇、尿 17-羟排量可高于正常；另一方面，早期、较轻的 Cushing 综合征患者，可不呈现典型的表现，两者有时不易鉴别。但在多数肥胖症患者，尿皮质醇、17-羟虽较高，大多可被小剂量地塞米松所抑制，血皮质醇昼夜节律保持正常，可助鉴别。2 型糖尿病者亦常见高血压、肥胖、糖耐量减低、尿 17-羟偏高等，但无 Cushing 综合征的临床表现，且血浆皮质醇的昼夜节律维持正

常。酗酒兼有肝损害者可出现假性 Cushing 综合征，包括临床症状，血、尿皮质醇分泌增高，不能被小剂量地塞米松抑制，在戒酒一周后，生化异常即消失。抑郁症患者尿游离皮质醇、17-羟、17-酮可增高，也不能被地塞米松正常地抑制，但无 Cushing 综合征的临床表现。

【治疗】 应根据不同的病因作相应的治疗。

一、Cushing 病

1. 经蝶窦切除垂体微腺瘤，为治疗本病的首选疗法。于大部分患者可找到微腺瘤，摘除瘤后可治愈，少数患者手术后可复发。此种方法在手术时显微镜和电视监视下可选择性切除微腺瘤，最大限度地保留垂体的分泌功能，手术创伤小，并发症较少，术后可发生暂时性垂体肾上腺皮质功能不足，需补充糖皮质激素，直至垂体-肾上腺功能恢复正常。

2. 如经蝶手术未能发现并摘除垂体微腺瘤，或某种原由不能作垂体手术，对病情严重者，宜作一侧肾上腺全切，另一侧肾上腺大部分或全切除术。术后作垂体放疗，最好用直线加速器治疗。如不作垂体放疗，术后发生 Nelson 综合征的可能性较大，表现为皮肤粘膜色素沉着，血浆 ACTH 明显升高，并可出现垂体瘤。

对病情较轻者，以及儿童病例，可作垂体放疗，在放疗奏效之前用药物治疗，控制肾上腺皮质激素分泌过度(见下文)。

3. 对垂体大腺瘤患者，需作开颅手术治疗，尽可能切除肿瘤，但往往不能完全切除，为避免复发，可在术后辅以放射治疗。

4. 影响神经递质的药物　可作辅助治疗，对于催乳素升高者，可试用溴隐亭治疗。此外，还可用血清素拮抗剂赛庚啶，γ-氨基丁酸促效剂丙戊酸钠治疗本病以及 Nelson 综合征，可取得一些效果。

5. 经上述治疗仍未满意奏效者可用阻滞肾上腺皮质激素药物，必要时作双侧肾上腺切除术。

二、肾上腺腺瘤　经检查明确腺瘤部位后，手术切除可获根治。腺瘤大多为单侧性，术后需较长期使用氢化可的松(每日约 20～30 mg)或可的松(每日约 25.0～37.5mg)作替代治疗。在肾上腺功能逐渐恢复时，可的松的剂量也随之递减，大多数患者能于 6 个月至 1 年内逐渐停用替代治疗。

三、肾上腺腺癌　应尽可能早期作手术治疗。未能根治或已有转移者用药物治疗，减少肾上腺皮质激素的产生量。

四、不依赖 ACTH 小结节性或大结节性双侧肾上腺增生　作双侧肾上腺切除术，术后作激素替代治疗。

五、异位 ACTH 综合征　应治疗原发性癌肿，视具体病情作手术、放疗和化疗。如能根治，Cushing 综合征可以缓解；如不能根治，则需要用肾上腺皮质激素合成阻滞药。

阻滞肾上腺皮质激素合成的药物，有以下数种：①双氯苯二氯乙烷(米托坦，o,p′-DDD)：可使肾上腺皮质束状带及网状带萎缩、出血、细胞坏死，但不影响小球带。开始每天 2～6g，分 3～4 次口服，在治疗 1 个月后，大部分患者的尿 17-羟、尿皮质醇排量下

降。如疗效不明显，可增至每日 8～10g，继续服用 4～6 周，直到临床缓解或达到最大耐受量，以后再减少至无明显副作用的最大维持量。用药期间为避免肾上腺皮质功能不足，可适当补充糖皮质激素，因 o,p′-DDD 对外源性类固醇代谢也有影响，故补充量应比正常替代量稍大。此药副作用有食欲不振、恶心、嗜睡、眩晕、头痛、乏力等。②美替拉酮(SU 4885，metyrapone)：能抑制肾上腺皮质 11β-羟化酶，从而抑制皮质醇的生物合成，每天 2～6g，分 3～4 次口服，可降低血皮质醇含量，使症状缓解。此药副作用较少，可有食欲减退、恶心、呕吐等。用此药后，形成大量的 11-脱氧皮质醇等中间产物，以致尿中 17-生酮类固醇或 17-羟排量显著增加，故观察疗效需以血皮质醇为指标。③氨鲁米特(aminoglutethimide，氨基导眠能)：此药能抑制胆固醇转变为孕烯醇酮，故皮质激素的合成受阻，对肾上腺癌不能根治的病例有一定疗效，每日用量 0.75～1.0g，分次口服。④酮康唑(ketoconazole)：可使皮质醇类固醇产生量减少，开始时每日 1000～1200mg，维持量每日 600～800mg，此药有一定毒性，治疗过程中需观察肝功能，少数患者可出现严重肝功能损害。用此药后睾酮的合成也可减少，但另一方面也可由于减少了皮质醇的分泌，减轻了对垂体促性腺激素的抑制，睾酮的分泌也可稍增加。

Cushing 综合征患者进行肾上腺瘤或增生切除手术前后的处理：因患者原来血浆皮质醇的水平甚高，一旦切除分泌激素的瘤或增生的肾上腺，皮质醇分泌量锐减，有发生急性肾上腺皮质功能不全的危险，故手术前后需要妥善处理。于手术前 12 小时及 2 小时各肌注醋酸可的松 50mg。手术时静脉滴注氢化可的松 100～200mg，切除肿瘤或肾上腺前缓慢滴注，切除后加快滴速。当日共静脉滴注 200～300mg，同时肌肉注射醋酸可的松每 6 小时 50mg；醋酸可的松在第二、三日减为每 8 小时一次，第四、五日减为每 12 小时一次，每次 50mg 肌肉注射，以保持血液中激素量比较稳定，必要时再加氢化可的松静脉滴注。以后，糖皮质激素改为口服维持量。剂量和疗程应根据疾病的病因，手术后临床状况及肾上腺皮质功能检查而定。

【预后】 经有效治疗后，病情可望在数月后逐渐好转，向心性肥胖等症状减轻，尿糖消失，月经恢复，甚至可受孕，精神状态也有好转，血压下降。如病程已久，肾脏血管已有不可逆的损害，则血压不易下降到正常。癌的疗效取决于早期发现及能否完全切除。腺瘤如早期切除，预后良好，Cushing 病患者治疗后的疗效不一，应定期观察有无复发，或有无肾上腺皮质功能不足。如患者皮肤色素沉着逐渐增深，提示有 Nelson 综合征的可能性。

(陈家伦)

第十三章　原发性醛固酮增多症

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism,简称原醛症)是由于肾上腺皮质肿瘤或增生致醛固酮分泌增多,引起潴钠排钾,体液容量扩张而抑制了肾素-血管紧张素系统。此病多见于成人,女性较男性多见,约占高血压患者中的0.4%～2.0%。

【病因和病理】

一、醛固酮瘤　最多见,约占原醛症的60%～85%,多为一侧腺瘤,直径大多介于1～2cm,包膜完整,切面呈金黄色,由大量透明细胞组成,在电镜下,瘤细胞线粒体嵴呈小板状,显示小球带细胞的特征。醛固酮瘤的成因不明,患者血浆醛固酮浓度与血浆ACTH的昼夜节律平行,而对血浆肾素的变化无明显反应。

二、特发性醛固酮增多症(简称特醛症)　本症为成人原醛症第二多见的类型,约占15%～40%。双侧肾上腺小球带增生,有时伴结节。病因还不明,有关研究如下:①血管紧张素Ⅱ的作用被加强,在静滴此药后,醛固酮分泌增多的反应高于正常人和较醛固酮瘤患者为强。血管紧张素转换酶抑制剂可使患者醛固酮分泌减少,高血压、低血钾改善,而于醛固酮瘤患者,作用不明显。②垂体促进醛固酮分泌的因子:ACTH前体物(POMC)N端肽的一个片段可兴奋醛固酮分泌,作用较ACTH为强。此外,尿中曾测出可兴奋醛固酮分泌的糖蛋白,人尿、血、垂体中皆可测到,在切除垂体后降低,此物于特醛症患者明显增高,还发现特醛症患者血中β-内啡肽浓度也升高。③血清素拮抗药赛庚啶可使特醛症患者醛固酮分泌减少,提示在本型中存在着经血清素介导的兴奋醛固酮分泌的因素。

三、原发性肾上腺增生及肾素反应性腺瘤　原发性增生所致原醛症较少见,其病理变化为双侧性肾上腺结节样增生,而在病理生理上却不同于伴肾上腺增生的特醛症,而类似腺瘤。对兴奋肾素-血管紧张素系统的试验(如直立体位,限钠摄入,注射利尿剂等)及抑制性试验(如高钠负荷等)均无反应,有学者提出此可能为腺瘤的早期阶段,极少数患者只有单侧肾上腺增生,切除后可治愈。

在产生醛固酮腺瘤中,有一种特殊类型,称为肾素反应性腺瘤,此种腺瘤在立位动态试验中,反应不同于一般醛固酮腺瘤,而同于特发性增生型原醛症,即站立位所引起的血浆肾素变化使血醛固酮明显升高。因而在原醛症的病因诊断中,应结合动态试验与影像学检查一起考虑以作出正确的结论。

四、醛固酮癌　少见,为分泌大量醛固酮的肾上腺皮质癌,往往还分泌糖皮质激素、雄激素。肿瘤体积大,直径多在5cm以上,切面常显示出血、坏死。

五、含迷走的分泌醛固酮组织的肿瘤(如卵巢肿瘤)　少见,可发生于肾内的肾上腺残余或卵巢肿瘤。

六、糖皮质激素可治性醛固酮增多症(GRA)　多于青少年期起病，可为家族性或散发性，家族性者以常染色体显性方式遗传。肾上腺呈大、小结节性增生，其血浆醛固酮浓度与 ACTH 的昼夜节律平行，用生理替代性的糖皮质激素数周后可使醛固酮分泌量、血压、血钾恢复正常。本病的发病机制是同源染色体间遗传物质发生不等交换，产生一种 11β-羟化酶-醛固酮合成酶嵌合体，11β-羟化酶 5′端调节区与醛固酮合成酶的编码区相融合。已知编码 11β-羟化酶与醛固酮合成酶的基因皆位于第 8 号染色体上，两者编码区的 DNA 有 95% 相同。正常时醛固酮合成酶在肾上腺小球带表达，11β-羟化酶在束状带表达，后者受 ACTH 兴奋性调控。上述嵌合型基因的形成导致醛固酮合成酶在束状带异位表达，并受 ACTH 的调控。

【病理生理】　原醛症中过量醛固酮引起潴钠、排钾。钠潴留导致细胞外液扩张，血容量增多，血管壁内及血循环钠离子浓度增加，血管对去甲肾上腺素的反应加强等原因引起高血压。细胞外液扩张达一定程度后，引起体内排钠系统的反应，肾近曲小管重吸收钠减少，心房利钠肽分泌增多，促进钠的排泄，从而使钠代谢达到近于平衡的状态，避免了细胞外液的进一步扩张和出现水肿、心力衰竭。此种情况称为对盐皮质激素的"脱逸"现象。大量失钾引起一系列神经、肌肉、心脏及肾的功能障碍。细胞内钾离子丢失后，钠、氢离子增加，细胞内 pH 下降，细胞外液氢离子减少，pH 上升呈碱血症。碱中毒时细胞外液游离钙减少，加上醛固酮促进尿镁排出，故可出现肢端麻木和手足搐搦。

【临床表现】　原醛症的发展可分为以下阶段：①早期：仅有高血压，此时无低血钾症状，醛固酮分泌增多及肾素系统受抑制，导致血浆醛固酮/肾素比值上升；②高血压、轻度钾缺乏期：血钾轻度下降或呈间歇性低血钾或在某种诱因下（如用利尿剂）出现低血钾；③高血压，严重钾缺乏：出现肌麻痹。

原发性醛固酮增多症的主要临床表现如下：

一、高血压　为最常出现的症状，一般不呈恶性演进，少数可表现为恶性进展。随着病情进展，血压渐高。

二、神经肌肉功能障碍　①肌无力及周期性麻痹，血钾愈低，肌肉受累愈重。常见诱因为劳累，或服用氢氯噻嗪、呋塞米等促进排钾的利尿剂。麻痹多累及下肢，严重时累及四肢，也可发生呼吸、吞咽困难。麻痹时间短者数小时，长者数日或更久，补钾后麻痹即暂时缓解，但常复发。②肢端麻木，手足搐搦。在低钾严重时，由于神经肌肉应激性降低，手足搐搦可较轻或不出现，而在补钾后，手足搐搦变得明显。

三、肾脏表现　①慢性失钾致肾小管上皮细胞呈空泡变性，浓缩功能减退，伴多尿，尤其夜尿多，继发口渴、多饮；②常容易并发尿路感染。

四、心脏表现　①心电图呈低血钾图形：Q-T 间期延长，T 波增宽，降低或倒置，U 波明显，T、U 波相连成驼峰状。②心律失常：较常见者为期前收缩或阵发性室上性心动过速，最严重时可发生心室颤动。

五、其他表现　儿童患者有生长发育障碍，与长期缺钾等代谢紊乱有关。缺钾时胰岛素的释放减少、作用减弱，可出现糖耐量减低。

【实验室检查】

一、血、尿生化检查　①低血钾，一般在 2～3mmol/L，严重者更低。低血钾往往

呈持续性，也可为间歇性，少数患者血钾正常。②高血钠，血钠一般在正常高限或略高于正常。③碱血症，血 pH 和 CO_2 结合力为正常高限或略高于正常。④尿钾高，在低血钾条件下（低于 3.5mmol/L），每日尿钾仍在 25mmol 以上。⑤尿钠排出量较摄入量为少或接近平衡。

二、尿液检查 ①尿 pH 为中性或偏碱性；②尿常规检查可有少量蛋白质；③尿比重较为固定而减低，往往在 1.010～1.018 之间，少数患者呈低渗尿。

三、醛固酮测定 ①尿醛固酮排出量：正常人在普食条件下，均值为 21.4nmol/24h，范围 9.4～35.2nmol/24h（放免法），本症中高于正常。②血浆醛固酮：正常人在普食条件（含 Na^+ 160mmol/d，K^+ 60mmol/d）平衡 7 天后，上午 8 时卧位血浆醛固酮为（413.3±180.3）pmol/L，患者明显升高。醛固酮分泌的多少与低血钾程度有关，血钾甚低时，醛固酮增高可不太严重，此因低血钾对醛固酮的分泌有抑制作用。在补钾后，血尿醛固酮增高可更为明显。

四、肾素、血管紧张素Ⅱ测定 患者血肾素、血管紧张素Ⅱ基础值降低，有时在可测范围之下。正常参考值前者为 0.55±0.09pg/（ml·h），后者为 26.0±1.9pg/ml。经肌肉注射呋塞米（0.7mg/kg）并在取立位 2 小时后，正常人血肾素、血管紧张素Ⅱ较基础值增加数倍，兴奋参考值分别为 3.48±0.52pg/（ml·h）及 45.0±6.2pg/ml。原醛症患者兴奋值较基础值只有轻微增加或无反应。醛固酮瘤患者肾素、血管紧张素受抑制程度较特发性原醛症更显著。

醛固酮高而肾素、血管紧张素Ⅱ低为原醛症的特点，如二者皆高，则应考虑继发性醛固酮增多症。

五、24 小时尿 17-酮类固醇及 17-羟皮质醇类固醇 一般正常。

六、螺内酯试验 螺内酯可拮抗醛固酮对肾小管的作用，每日 320～400mg（微粒型），分 3～4 次口服，历时 1～2 周，可使本症患者的电解质紊乱得到纠正，血压有不同程度的下降。

七、低钠、高钠试验 ①对疑有肾脏病变的患者，可作低钠试验（每日钠摄入限制在 20mmol），本症患者在数日内尿钠下降到接近摄入量，同时低血钾、高血压减轻，而肾脏病患者因不能有效的潴钠，可出现失钠、脱水。低血钾、高血压则不易纠正。②对病情轻、血钾降低不明显的疑似本症患者可作高钠试验，每日摄入钠 240mmol。如为轻型原醛症，则低血钾变得更明显。对血钾已明显降低的本症患者，不宜行此试验。

【诊断及病因诊断】 同时有高血压及低血钾的患者，血及尿醛固酮高，而血浆肾素活性、血管紧张素Ⅱ降低，螺内酯能纠正电解质代谢紊乱并降低高血压，则原醛症的诊断可成立。需进一步明确病因。主要鉴别醛固酮瘤及特发性原醛症，也需考虑少见的病因。可从以下几个方面进行原醛症的病因鉴别。

一、整体病情 醛固酮瘤一般较特醛症者为重，低血钾、碱中毒更为明显，血、尿醛固酮更高。

二、动态试验

（一）上午直立位前后血浆醛固酮浓度变化 正常人在隔夜卧床，上午 8 时血浆醛固酮值约为 110～330pmol/L，保持卧位到中午 12 时，血浆醛固酮浓度下降，和血浆皮

质醇浓度的下降相一致;如取立位时,则血浆醛固酮上升,因为站立后肾素-血管紧张素升高的作用超过 ACTH 的影响。特醛症患者在上午 8 时至 12 时取立位时血浆醛固酮上升,并超过正常人,由于患者站立后血浆肾素有轻度升高,加上此型对血管紧张素的敏感性增强;醛固酮瘤患者在此条件下,血浆醛固酮不上升,反而下降,因为患者肾素-血管紧张素系统受抑制更重,立位后也不能升高。少数醛固酮瘤患者站立后血浆醛固酮呈上升反应,见前文。

(二) 赛庚啶对血浆醛固酮的影响　血清素具有兴奋醛固酮分泌的作用,赛庚啶为血清素拮抗剂,口服 8mg 赛庚啶前及服后每半小时抽血,共 2 小时,测血浆醛固酮。大多数特醛症患者血浆醛固酮下降 110pmol/L 以上,或较基值下降 30%,多数患者在服后 90 分钟时下降最明显,平均下降约 50%。醛固酮瘤患者血浆醛固酮无变化。

(三) 地塞米松抑制试验　如肾上腺影像学检查未能发现肿瘤,患者在上午直立位时血浆醛固酮下降(特醛症中升高),可作地塞米松抑制试验,每日总量 2mg,分次服,如为糖皮质激素可抑制性原醛症,在 3 周后血钾,血、尿醛固酮、血压皆恢复正常。

三、影像学检查　可协助鉴别肾上腺腺瘤与增生,并可确定腺瘤的部位。肿瘤体积特大,直径达 5cm 或更大者,提示肾上腺癌。

(一) 肾上腺 B 型超声显像　对直径大于 1.3cm 以上的醛固酮瘤可显示出来,小腺瘤则难以和特发性增生相鉴别。

(二) 放射性碘化胆固醇肾上腺扫描或照相　根据^{131}I标记的胆固醇在肾上腺转化为皮质激素的原理,用扫描法显示腺瘤及增生组织中^{131}I浓集的部位。如一侧肾上腺有放射性浓集,表示该侧有腺瘤。一般腺瘤直径在 1cm 以上者,大多能作出正确定位。如两侧皆有放射性浓集,提示为双侧增生。有时双侧肾上腺放射性可以不对称,一浓、一淡,可误诊为腺瘤,必要时可在地塞米松抑制后再作扫描或照相,如一侧显像表示为腺瘤,双侧显像则表示为增生。

(三) 肾上腺 CT 和磁共振显像(MRI)　高分辨率的 CT 可检出小至直径为 5mm 的肿瘤,但较小的肿瘤如果完全被正常组织所包围时,则检出较为困难。有时肾上腺增生伴大结节者可被误诊为肿瘤,需注意鉴别,特醛症在 CT 扫描时表现为正常或双侧弥漫性增大。MRI 也可用于醛固酮瘤的定位诊断,有认为 MRI 对醛固酮瘤检出的敏感性较 CT 高,但特异性较 CT 低。

四、特殊类固醇测定　①血浆 18-羟皮质酮测定:醛固酮瘤患者上午 8 时血浆 18-羟皮质酮升高,常在 100ng/dl 以上(正常人普食条件下,上午 8 时,卧位,血浆 18-羟皮质酮为 10.1±6.5ng/dl);而特醛症患者此类固醇为正常或仅轻度升高。醛固酮瘤患者 18-羟皮质酮明显升高的部分原因为严重缺钾,使醛固酮合成的最后步骤即 18-羟皮质酮经脱氧转变为醛固酮的速度减慢;而特醛症中缺钾相对较轻,故上述影响较小。②尿 18-羟皮质醇(18-OHF)及 18-氧皮质醇(18-OXOF)测定:醛固酮合成酶($CYP_{11}B_2$)可将皮质醇转变为 18-OHF 及 18-OXOF,在醛固酮瘤和原发性增生中,18-OHF 和 18-OXOF 生成增多,而在特醛症中则很少生成。在糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症中,由于$CYP_{11}B_2$在束状带中异位表达,将束状带中正常大量合成的皮质醇转化为 18-OHF 和 18-OXOF,故尿中 18-OHF、18-OXOF 的含量远高于正常人,也大大高于醛固酮瘤患者。

五、肾上腺静脉血激素测定 如上述方法皆不能确定病因，可作肾上腺静脉导管术采双侧肾上腺静脉血测定醛固酮/皮质醇比值，此法有助于确定单侧或双侧肾上腺醛固酮分泌过多，取血时同时测定皮质醇可确定静脉导管是否插到肾上腺静脉。另外，静脉插管时还可同时行 ACTH 兴奋试验，若为醛固酮瘤，则 ACTH 兴奋后，腺瘤侧静脉血中醛固酮/皮质醇比值显著增加，而对侧及周围静脉血中无明显变化。

【鉴别诊断】 对于有高血压、低血钾的患者，鉴别诊断至为重要，误诊将导致错误的治疗，不仅病情不能好转，还会不必要地施行肾上腺手术。

需加以鉴别的疾病有：

一、伴高血压、低血钾的继发性醛固酮增多症 肾素活性过高所致继发性醛固酮增多症，可伴高血压、低血钾，需与原醛症鉴别。肾素过多症又可分为原发性或继发性。原发性者由分泌肾素肿瘤所引起，继发性者因肾脏缺血所致。

（一）分泌肾素的肿瘤 多见于青年人，高血压、低血钾皆甚为严重，血浆肾素活性特高，继发性醛固酮增多甚为明显，据以上特点可与原醛症相鉴别。分泌肾素的肿瘤可分为两类：①肾小球旁细胞肿瘤；②肾外肿瘤，主要为 Wilms 瘤及卵巢肿瘤。肾小球旁细胞瘤可采用肾静脉插管取血测肾素活性以确定肿瘤在哪一侧，但肿瘤体积常很小，难以定位，治疗可作选择性肿瘤切除或肾切除，药物治疗可用血管紧张素转换酶抑制剂。

（二）继发性肾素增高所致继发性醛固酮增多 主要包括以下疾病：①高血压病的恶性型，肾脏普遍缺血，可引起肾素增多，部分患者可呈低血钾。此类患者血压甚高，舒张压多高于 130～140mmHg，进展快，常有氮质血症或尿毒症、视网膜渗出、视神经乳头水肿、视力减弱，伴头痛、发作性抽搐，一般无碱中毒，由于肾功能不良，可有酸中毒。②肾动脉狭窄所致高血压，高血压进展较快，血压较高，部分患者在上腹中部或肋脊角区可闻及血管杂音。由全身性、多发性大动脉炎所致者可在颈部、腋部听到血管杂音或一侧桡动脉搏动减弱或不能触及，放射性核素肾图示患者功能异常。肾动脉造影可确诊。③一侧肾萎缩、结缔组织病（如结节性多动脉炎）也可引起严重高血压及低血钾。

二、非醛固酮所致盐皮质激素过多综合征 患者呈高血压、低血钾性碱中毒，肾素-血管紧张素系统受抑制，但血、尿醛固酮不高，反而降低。按病因可再分为 2 组：

（一）真性盐皮质激素过多综合征 患者因合成肾上腺皮质激素酶系缺陷，导致产生大量具盐皮质激素活性的类固醇（去氧皮质酮）。可由以下两种酶缺陷引起：

1.17-羟化酶缺陷 出现以下生化及临床异常：①性激素（雄激素及雌激素）的合成受阻，于女性（核型为 46，XX 者）引起性幼稚症，于男性（核型为 46，XY 者）引起假两性畸形，外生殖器类似女性，可作为女孩养育，但至青春期无性发育，两侧腹股沟可触及结节，如作活检则可发现为发育不良的睾丸；②糖皮质激素合成受阻，血、尿皮质醇低，血 17-羟孕酮低，血 ACTH 升高；③盐皮质激素合成途径亢进，伴孕酮、11-去氧皮质酮（DOC）、皮质酮升高，DOC 具强盐皮质激素活性，引起潴钠、排钾、高血压、高血容量，抑制肾素-血管紧张素活性，导致醛固酮合成减少。

2.11β-羟化酶缺陷 引起以下生化及临床症状：①血、尿皮质醇低，ACTH 高；②雄激素合成被兴奋，男性呈不完全性早熟，伴生殖器增大，女性出现不同程度男性化，呈假两性畸形；③11β-羟化酶阻滞部位前的类固醇：DOC 产生增多，造成盐皮质激素过多综

合征。上述两种酶系缺陷皆伴有双侧肾上腺增大，可被误诊为增生型醛固酮增多症，甚至有误行肾上腺切除术者。

（二）假性盐皮质激素过多综合征　其病因为先天性 11β-羟类固醇脱氢酶（11β-HSD）缺陷。临床表现近似原醛症，包括严重高血压，明显的低血钾性碱中毒，多见于儿童和青年人。可发生抗维生素 D 的佝偻病。此由于盐皮质激素活性所致高尿钙。此病用螺内酯治疗有效，用地塞米松部分患者可奏效。发病机制为先天性 11β-羟类固醇脱氢酶缺陷。正常时，此酶促使皮质醇转变为皮质素，从而使皮质醇灭活，现已知糖皮质激素受体（GR）与盐皮质激素受体（MR）的结构甚为相近。皮质醇可与 MR 结合，并使之激活，发挥盐皮质激素活性，而引起盐皮质激素过多的临床表现。患者尿 17-羟及游离皮质醇排量远较正常为低，但血浆皮质醇正常，这是由于皮质醇的灭活、清除减慢，每日分泌量减少。此外，尿中皮质素代谢物/皮质醇代谢物比值降低。

三、Liddle 综合征　此为一常染色体显性遗传疾病，患者呈高血压、肾素受抑制，醛固酮低，并常伴低血钾，用螺内酯无效，表明病因非盐皮质激素过多。阻止肾小管上皮细胞重吸收钠并排泄钾的药物，如阿米洛利（氨氯吡咪）、氨苯蝶啶可纠正低血钾，降低血压。现知此症的病因为上皮细胞钠通道的异常，此通道由 α、β、γ 三个亚基组成，为肾单位远端钠重吸收的限速因素，已发现本症患者可发生 β 亚基或 γ 亚基突变，突变使通道处于激活状态，导致钠重吸收过多及体液容量扩张。治疗可用阿米洛利 10mg，日服 2～3 次，或氨苯蝶啶 100 mg，日服 3 次，待血钾、血压恢复正常后，改用维持量，前者 2.5～5mg，日服 2～3 次，后者 50mg 日服 1～2 次，按血压、血钾水平调整剂量。

四、Cushing 综合征伴高血压、低血钾　Cushing 综合征中高血压常见，但明显低血钾在依赖垂体 ACTH 的增生型病例及肾上腺腺瘤患者不多见。肾上腺癌肿及异位 ACTH 综合征患者可伴明显高血压、低血钾。

【治疗】　醛固酮瘤的根治方法为手术切除。特发性增生以往作大部分肾上腺切除术，但手术效果差。目前采用药物治疗，有时难以确定为腺瘤或特发性增生，可先用药物治疗，继续观察，定期作影像学检查，有时原来未能发现的小腺瘤，在随访过程中可显现出来。

一、手术治疗　切除醛固酮腺瘤。术前宜用低盐饮食、螺内酯作准备，以纠正低血钾，并减轻高血压。每日螺内酯 120～240mg，分次口服，待血钾正常，血压下降后，减至维持量时，即进行手术。手术前一天的晚上肌肉注射醋酸可的松 100mg。术中静脉滴注氢化可的松 100～300mg，术后逐步递减，约一周后停药。腺瘤手术效果较好，术后电解质紊乱得以纠正，多尿、多饮症状消失，大部分患者血压降至正常，其余患者血压也有所下降。

对于原发性肾上腺增生的患者，可行肾上腺大部分切除术或单侧肾上腺切除术，手术效果较好。若术前无法明确鉴别特醛症和原发性肾上腺增生，则可行螺内酯试验，对该试验反应良好的患者（血钾上升，血压下降）预示手术效果较好。对于极少数单侧肾上腺增生者，可行增生侧肾上腺切除术，手术效果良好。

二、药物治疗　对于不能手术的肿瘤患者以及特发性增生型患者（未手术或手术后效果不满意），宜用螺内酯治疗，用法同手术前准备。长期应用螺内酯可出现男子乳

腺发育、阳痿、月经不调等副作用，可改为氨苯蝶啶或阿米洛利，以助排钠潴钾。必要时加用降压药物。

钙通道阻滞剂可使一部分原醛症患者醛固酮产生量减少，血钾和血压恢复正常，因为醛固酮的合成需要钙的参与。对特醛症患者，血管紧张素转换酶抑制剂也可奏效。

对GRA，可用糖皮质激素治疗，通常成人用地塞米松每日0.5～2mg，用药后3～4周症状缓解，一般血钾上升较快而高血压较难纠正，可加用其它降压药治疗，如钙通道阻滞剂等。也有作者推荐更小剂量的地塞米松，如每日0.3～0.75mg，以避免类Cushing综合征。于儿童，地塞米松的剂量约为0.05～0.1mg/(kg·d)，也可用氢化可的松12～15mg/m^2体表面积，分3次服用，后者对儿童生长发育的影响较小。

醛固酮癌预后较差，发现时往往已失去手术根治机会，化疗药物如双氯苯二氯乙烷(米托坦)、氨鲁米特、酮康唑等可暂时减轻醛固酮分泌过多所致的临床症状，但对病程演进无明显改善。

(陈家伦)

第十四章　原发性慢性肾上腺皮质功能减退症

慢性肾上腺皮质功能减退症(chronic adrenocortical hypofunction)分为原发性与继发性两类,原发性者又称 Addison 病,由于自身免疫、结核、真菌等感染或肿瘤、白血病等原因破坏双侧肾上腺的绝大部分引起肾上腺皮质激素分泌不足所致。继发性指下丘脑-垂体病变引起促肾上腺皮质激素(ACTH)不足所致。本章仅叙述 Addison 病。

慢性肾上腺皮质功能减退症多见于成年人,老年和幼年者较少见。结核性者男多于女,自身免疫所致"特发性"者女多于男。

在大多数情况下糖皮质激素及盐皮质激素皆分泌不足,在少数情况下,可只有皮质醇或醛固酮分泌不足。

【病因和病理】

一、肾上腺结核　以往结核为本病最常见的病因,约占 80%,但现在已随着结核病的逐渐被控制而减少。肾上腺结核系血行播散所致,常先有或同时有其他部位结核病灶如肺、肾、肠等,通过血循环引起肾上腺感染,致整个肾上腺(包括髓质)几乎皆为干酪样坏死病变,外周为纤维组织,内有结核结节,光镜下示淋巴细胞、巨噬细胞、内皮细胞浸润,肾上腺钙化常见。

二、特发性肾上腺萎缩　为另一常见的病因,其发生与自身免疫有关。自身免疫反应使两侧肾上腺皮质被毁,呈纤维化,伴淋巴细胞、浆细胞、单核细胞浸润,髓质不受毁坏。患者血中可检出抗肾上腺的自身抗体,且常伴其他器官特异性自身免疫病,如甲状腺功能减退症、桥本甲状腺炎、甲状旁腺功能减退、卵巢功能早衰、1 型(胰岛素依赖型)糖尿病、恶性贫血、白斑病等。在白人,组织相容性抗原(HLA)B_8,Dw_3频率增高。

三、其他原因　恶性肿瘤转移、淋巴瘤、白血病浸润、淀粉样变性、真菌感染(如组织胞浆菌病、球孢子菌病、芽生菌病等)、双侧肾上腺切除、放射治疗破坏、肾上腺酶系抑制药如美替拉酮、氨鲁米特、酮康唑或细胞毒药物如双氯苯二氯乙烷(米托坦,o.p'-DDD)长期应用、血管栓塞等。获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)目前已成为引起本病的一个原因,多数为肾上腺皮质功能变化,一部分可有明显临床表现。患者有坏死性肾上腺炎,伴巨细胞病毒感染,也可发生其他细菌感染。

四、其他内脏病理　垂体前叶嗜碱性细胞显著增加,部分呈透明变性,系糖皮质激素分泌减少,对垂体的负反馈(抑制)减弱,致分泌 ACTH 细胞活跃及增生所致。心脏缩小,心肌有褐色萎缩。皮肤生发层及真皮层和粘膜下色素沉着增多。重者可有卵巢、附睾萎缩。

【病理生理和临床表现】　肾上腺皮质功能减退包括醛固酮和皮质醇分泌不足,可

引起以下后果：

一、醛固酮缺乏 表现为潴钠、排钾功能减退，在摄盐量充分时，症状可不甚明显；当摄盐量不足时，即表现出来。正常人在摄钠减少时，醛固酮分泌增加，尿钠锐减，不致引起严重钠负平衡。而本病患者在摄钠不足时，尿钠仍常超过 50mmol/d，导致严重钠负平衡。钠丢失使细胞外液缩减，血浆容量降低，心排血量减少，肾血流量减少，伴氮质血症、全身乏力、虚弱消瘦，对儿茶酚胺的升压反应减弱，导致直立性低血压，严重时可发生昏厥、休克(多见于肾上腺危象)。此外，肾排钾和氢离子减少可致高血钾和轻度代谢性酸中毒。体液容量缩减导致肾素-血管紧张素代偿性分泌增多，血管加压素的释放也增加。

二、皮质醇缺乏 可引起多系统的症状，包括：

1. 胃肠道 食欲减退，嗜咸食，体重减轻，恶心，呕吐，胃酸过少，消化不良，腹泻，腹胀，常加重消瘦虚弱。

2. 神经、精神系统 乏力，淡漠，疲劳，嗜睡，迷糊，精神失常。

3. 心血管系统 血压降低，心脏缩小，心音低钝。患者常有头昏、眼花、直立性昏厥。

4. 肾 排泄水负荷的能力减弱，在大量饮水后可出现稀释性低钠血症。糖皮质激素缺乏及血容量不足时，抗利尿激素的释放增多，也是造成低血钠的原因。

5. 代谢障碍 糖异生作用减弱，肝糖原耗损，可发生空腹低血糖。储存脂肪消耗，脂质的动员和利用皆减弱。

6. 对垂体 ACTH、黑素细胞刺激素(MSH)、促脂素(LPH)(三者皆来自一共同的前体物)的反馈抑制作用减弱，此组激素的分泌增多，出现皮肤、粘膜色素沉着，摩擦处、掌纹、乳晕、瘢痕等处尤为明显。

7. 对感染、外伤等各种应激的抵抗力减弱，在发生这些情况时，可出现肾上腺危象。

8. 生殖系统 女性阴毛、腋毛减少或脱落、稀疏，月经失调或闭经，但病情轻者仍可生育；男性常有性功能减退。

9. 如病因为结核且病灶活跃或伴有其他脏器活动性结核者，常有低热、盗汗等症状，体质虚弱消瘦更严重。

三、肾上腺危象 危象为本病急骤加重的表现。常发生于感染、创伤、手术、分娩、过劳、大量出汗、呕吐、腹泻、失水或突然中断治疗等应激情况下。表现为恶心、呕吐、腹痛或腹泻、严重脱水、血压降低、心率快、脉细弱、精神失常，常有高热、低血糖症、低钠血症，血钾可低可高。如不及时抢救，可发展至休克、昏迷、死亡。

本病与其他自身免疫病并存时，则伴有相应疾病的临床表现。

【实验室检查】

一、血液生化 可有低血钠、高血钾。脱水严重时低血钠可不明显。高血钾一般不重，如甚明显需考虑肾功能不全或其他原因。少数患者可有轻度或中度高血钙(糖皮质激素有促进肾、肠排钙作用)，如有低血钙和高血磷则提示同时合并有甲状旁腺功能减退症。脱水明显时有氮质血症，可有空腹低血糖，糖耐量试验示低平曲线。

二、血常规检查 常有正细胞型正色素性贫血，少数患者合并有恶性贫血。白细胞分类示中性粒细胞减少，淋巴细胞相对增多，嗜酸性粒细胞明显增多。

三、影像学检查 可示心脏缩小，呈垂直位，肾上腺区X线摄片及CT检查于结核病患者可示肾上腺增大及钙化阴影。其他感染、出血，转移性病变在CT扫描时也示肾上腺增大，而自身免疫病所致者肾上腺不增大。部分患者CT示垂体增大，此与ACTH细胞增生有关，激素替代治疗后多恢复正常。

四、激素检查

1. 基础血、尿皮质醇、尿17-羟皮质类固醇(简称尿17-羟)测定常降低，但也可接近正常。

2. ACTH试验探查肾上腺皮质储备功能，具诊断价值，并可鉴别原发性及继发性肾上腺皮质功能不全。有多种不同方法，常用者为静脉滴注ACTH 25U，历时8小时，观察尿17-羟和(或)皮质醇变化，正常人在兴奋第一天较对照日增加1～2倍，第二天增加1.5～2.5倍。快速法适用于病情较危急，需立即确诊，补充激素的患者。在静注人工合成ACTH(1～24)前及后30分钟测血浆皮质醇，或在肌注ACTH(1～24)前及后60分钟测血浆皮质醇，ACTH用量为25U，注后正常人血浆皮质醇增加276～552nmol/L。对于病情较严重，疑有肾上腺皮质功能不全者，同时用静注(或静滴)地塞米松及ACTH，在注ACTH前、后测血浆皮质醇，如此既可开始治疗，又可同时进行诊断检查。为鉴别原发性及继发性肾上腺皮质功能减退，需连续静脉滴注ACTH 3天，前者尿17-羟和(或)皮质醇无明显变化，后者逐日增加。

3. 血浆基础ACTH测定，原发性肾上腺皮质功能减退者明显增高，超过55pmol/L，常介于88～440pmol/L(正常人低于18pmol/L)，而继发性肾上腺皮质功能减退者，在血浆皮质醇降低的条件下，ACTH浓度也甚低。

【诊断和鉴别诊断】 对于有乏力、食欲减退、体重减轻、血压降低、皮肤粘膜色素增深者，需考虑慢性肾上腺皮质功能减退症。本病需与一些慢性消耗性疾病相鉴别，后者也可伴尿17-羟、17-酮降低，而Addison病者尿17-羟也可接近正常。最具诊断价值者为ACTH兴奋试验，肾上腺皮质功能减退症患者示储备功能低下，而非本病患者，经ACTH兴奋后，血、尿皮质类固醇明显上升(有时需连续兴奋2～3日)。

在慢性肾上腺皮质功能减退症基础上发生的危象，如已疑及或诊断为本病者，诊断较易，如原已患本病而未获诊断者，则诊断甚为困难；对于急症患者有下列情况应考虑肾上腺危象：所患疾病不太重而出现严重循环虚脱，脱水、休克、衰竭，不明原因的低血糖，难以解释的呕吐，体检时发现色素沉着，白斑病，体毛稀少，生殖器发育差，原有体质衰弱，慢性消耗。对这类患者应补充葡萄糖盐水和糖皮质激素，待病情好转，再作检查，或同时治疗，并作ACTH兴奋试验(见前述)。

【治疗】

一、基础治疗

1. 教育患者 使其明了疾病的性质，应终生使用肾上腺皮质激素替代补充，平时采用适当的基础量以补充生理需要，在有并发症时根据具体情况适当加量。患者身上应带有卡片，写明姓名、地址，说明自己为肾上腺皮质功能不全患者，万一被发现神志不

清，病情严重，应立即送医院救治。

2. 糖皮质激素替代治疗　根据身高、体重、性别、年龄、体力劳动强度等，确定一合适的基础量，一般宜模仿激素分泌周期在上午 8 时前服氢化可的松 20mg（或可的松 25mg），下午 4 时前服氢化可的松 10mg（或可的松 12.5mg）。在有发热等合并症时适当加量。

3. 食盐及盐皮质激素　食盐的摄入量应充分，每日至少 8～10g 以补充失钠量，如有大量出汗、腹泻时应酌加食盐摄入量，大部分患者在服用氢化可的松和充分摄盐下即可获满意效果。有的患者仍感头晕、乏力、血压偏低，则需加用盐皮质激素，可每日口服 9α-氟氢可的松（9α-fluorohydrocortisone），上午 8 时一次口服 0.05～0.1 mg；不能口服者，可用去氧皮质酮（DOCA）油剂，每日 1～2 mg，肌注，根据疗效调节剂量。如有水肿、高血压、低血钾则减量；如有低血压、高血钾则适当加量。甘草流浸膏含甘草次酸，有类似去氧皮质酮的作用，当需要补充盐皮质激素时可采用，每次 3～5 ml（或用 1∶4 稀释液 10～20 ml），每日 2～3 次，剂量可根据患者情况酌情调整，此药具有盐皮质激素的疗效。但过量可引起头痛、水肿、高血压，必须注意。

二、病因治疗　如有活动性结核者，应积极给予抗结核治疗。补充替代用的肾上腺皮质激素并不影响对结核病的控制。如病因为自身免疫者，则应检查是否有其他腺体功能减退，如存在，则需作相应治疗。

三、抢救危象　Addison 病危象为内科急症，应积极抢救。主要为静脉输注糖皮质激素，补充盐水、葡萄糖及治疗存在的某种应激。

1. 补充盐水　典型的危象患者液体损失量约达细胞外液的 1/5，故于初治的第 1、2 日内应迅速补充生理盐水每日 2000～3000ml。对于以糖皮质激素缺乏为主，脱水不甚严重者补盐水量适当减少。补充葡萄糖液以控制低血糖。

2. 糖皮质激素　立即静注氢化可的松或琥珀酸氢化可的松 100mg，使血皮质醇浓度达到正常人在发生严重应激时的水平。以后每 6 小时加入补液中静滴 100mg，最初 24 小时总量约 400mg，第 2、3 天可减至 300mg，分次静滴。如病情好转，继续减至每日 200mg，继而 100mg。呕吐停止，可进食者，可改为口服。当口服剂量减至每日 50～60mg 以下时，应加用 9α-氟氢可的松（见前）。

3. 积极治疗感染及其他诱因。

四、外科手术或其他应激时治疗　正常人在发生较重应激时，每天皮质醇分泌量可达 100～300mg，因而 Addison 病患者在发生严重应激时，每天给予氢化可的松总量不得少于 300mg。大多数外科手术应激为时短暂，故可在数日内每天减少用量 1/3～1/2，直到维持量。较轻的短暂应激，每日给予氢化可的松 100mg 即可，以后按情况递减。

（陈家伦）

第十五章　嗜铬细胞瘤

嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma)起源于肾上腺髓质、交感神经节或其他部位的嗜铬组织,这种瘤持续或间断地释放大量儿茶酚胺,引起持续性或阵发性高血压和多个器官功能及代谢紊乱。大多数病例如能及早诊治,可以治愈;但严重者病情凶险,变化多端,且有一部分为恶性肿瘤。以往认为本病罕见,近年来由于对本病的认识提高和诊断技术的进步,发现病例渐多。男性较女性略多,以20～50岁最多见。

【病理】 嗜铬细胞瘤位于肾上腺者约占80%～90%,大多为一侧性,少数为双侧性或一侧肾上腺瘤与另一侧肾上腺外瘤并存,这种多发性嗜铬细胞瘤较多见于儿童和家族性患者,遗传方式被认为是常染色体显性遗传。肾上腺外嗜铬细胞瘤主要位于腹膜外,腹主动脉旁(约占10%～15%),其他少见部位为肾门、肾上极、肝门区、肝及下腔静脉之间、近胰头部位、髂窝或近髂窝血管处、卵巢内、膀胱内、直肠后。腹外者甚少见,可位于胸内(主要在后纵隔或脊柱旁)、颈部、颅内。肾上腺外肿瘤可为多中心的,局部复发或转移的比例较高,且可在术后数年至十余年才发生,故需长期随访。

嗜铬细胞瘤大多为良性,包膜多较完整,直径可自0.6～40cm,重自1g至数千克,表面光滑、棕红色,切面呈颗粒状,瘤中可有囊样变及出血。细胞为大多边形、小多边形及菱形,直径15～45μm,排列较紧,胞浆富含颗粒,易被重铬酸钾染色。恶性嗜铬细胞瘤约占10%,恶性肿瘤的诊断标准为包膜浸润,血管内有癌栓,或有远处转移。此外,国内、外曾有嗜铬细胞增生的报道。

肾上腺髓质的嗜铬细胞瘤可产生去甲肾上腺素和肾上腺素,以前者为主,极少数只分泌肾上腺素,家族性者可以肾上腺素为主,尤其在早期,肿瘤较小时;肾上腺外的嗜铬细胞瘤、除主动脉旁嗜铬体(Zuckerkandl organ)所致者外,只产生去甲肾上腺素,不能合成肾上腺素,因为将去甲肾上腺素转变为肾上腺素的苯乙醇胺N-甲基转移酶需要高浓度的皮质醇才能激活,只有肾上腺髓质及主动脉旁嗜铬体才具备此条件。

嗜铬细胞瘤可产生多种肽类激素,其中一部分可能引起嗜铬细胞瘤中一些不典型症状,如面部潮红(舒血管肠肽,P物质),便秘(鸦片肽,生长抑素)、腹泻(血管活性肠肽、血清素、胃动素)、面色苍白、血管收缩(神经肽Y)。此种瘤还可释放嗜铬粒蛋白(chromogranin)至血中,在血中测得此物高浓度,可协助诊断。

【病理生理和临床表现】 嗜铬细胞瘤的临床表现主要是由于大量儿茶酚胺作用于肾上腺素能受体所致,以心血管症状为主,兼有其他系统的表现。

一、心血管系统表现

(一) 高血压　为本病最主要症状,有阵发性和持续性两型,持续性亦可有阵发性加剧。

1. 阵发性高血压型　为本病所具有的特征性表现。平时血压不高，发作时血压骤升，收缩压往往达200～300mmHg，舒张压亦明显升高，可达130～180mmHg（以释放去甲肾上腺素为主者更高一些），伴剧烈头痛、面色苍白、大汗淋漓、心动过速（以释放肾上腺素为主者更明显），心前区及上腹部紧迫感，可有心前区疼痛、心律失常、焦虑、恐惧感、恶心、呕吐、视力模糊、复视。发作特别严重者可并发急性左心衰竭或脑血管意外。发作终止后，可出现面颊部及皮肤潮红、全身发热、流涎、瞳孔缩小等迷走神经兴奋症状，并可有尿量增多。

发作主要是由于较多的儿茶酚胺间歇地进入血循环所致。诱发因素可为情绪激动、体位改变、吸烟、创伤、小便、大便、灌肠、扪压肿瘤、腹膜后充气造影、麻醉诱导期、药物如组胺、胍乙啶、胰升糖素、甲氧氯普胺等。

发作时间最短者仅数秒钟，一般数分钟，长者可达1～2小时，偶可达24小时以上。发作频率多少不一，多者一日数次，少者数月一次。随着病程演进，发作渐频，时间渐长，一部分患者可发展为持续性高血压伴阵发性加剧。

2. 持续性高血压型　如果持续性高血压伴有阵发性加剧或由阵发型演变而来，则易于想到嗜铬细胞瘤的可能性，否则诊断不易，可多年被误诊为原发性高血压。对持续性高血压患者有以下情况者，要考虑嗜铬细胞瘤的可能性：对常用降压药效果不佳，但对α受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、硝普钠有效；伴交感神经过度兴奋（多汗、心动过速），高代谢（低热、体重降低），头痛，焦虑，烦躁，体位性低血压或血压波动大，可骤然降低。如上述情况见于儿童或青年人，则更要想到本病的可能性。

发生直立性低血压的原因，可能是由于长期过度的儿茶酚胺分泌使循环血容量不足，以及维持站立位血压的体位反射的张力下降所致。

一部分患者（往往是儿童或少年）病情发展迅速，呈急进型（恶性）高血压过程，表现为：舒张压高于130mmHg，眼底损害严重，短期内可出现视神经萎缩，以至失明，可发生氮质血症、心力衰竭、高血压脑病。这类患者需迅速用肾上腺素能阻滞剂控制病情，并及时手术治疗。

（二）低血压、休克　本病可发生低血压，甚至休克；或出现高血压和低血压相交替的表现。这种患者还可发生急性腹痛、心前区痛、高热等，而被误诊为急腹症、急性心肌梗死或感染性休克。低血压和休克的发生可有下述原因：①肿瘤骤然发生出血、坏死，以致停止释放儿茶酚胺；②大量儿茶酚胺引起严重心律失常或心力衰竭，致心排血量锐减；③由于肿瘤主要分泌肾上腺素，兴奋肾上腺素能β受体，促使周围血管扩张；④大量儿茶酚胺使血管强烈收缩、组织缺氧、微血管通透性增加，血浆外逸，血容量减少；或应用α受体阻滞剂酚妥拉明后血管突然扩张、血容量相对不足、血压下降，此时又刺激儿茶酚胺释放，于是血压又复上升。近年发现嗜铬细胞瘤可分泌一种降血压的神经肽——肾上腺髓质素（adrenomedulin），低血压的发生是否与此肽有关尚有待证实。对于高血压、低血压交替发生的患者，或原有高血压而突然血压下降者，如原因不明，应考虑嗜铬细胞瘤的可能性。

至于高血压和低血压、休克交替发生、血压和心率急骤变化的原因，可能与肿瘤释放的缩血管物质（去甲肾上腺素、肾上腺素）和舒血管物质（肾上腺髓质素）的比例变化

有关。

（三）心脏表现　大量儿茶酚胺可引起儿茶酚胺性心肌病，伴心律失常，如期前收缩，阵发性心动过速，以至心室纤颤。部分患者可发生心肌退行性变、坏死、炎性改变。患者可因心肌损害发生心力衰竭，或因持久性血压过高而发生心肌肥厚，心脏扩大，心力衰竭，非心源性肺水肿。心电图可出现穿壁性心肌梗死图形，此种表现又可消失。

二、代谢紊乱

（一）基础代谢增高　肾上腺素可作用于中枢神经及交感神经系统控制下的代谢过程，使患者耗氧量增加。近半数患者基础代谢率增高，但血清甲状腺激素及甲状腺摄^{131}I率皆为正常。代谢亢进可引起发热、消瘦。

（二）糖代谢紊乱　肝糖原分解加速及胰岛素分泌受抑制而肝糖异生加强，可引起血糖过高，糖耐量减低及糖尿。于少数患者可能因肿瘤异位分泌 ACTH、CRH、GHRH 所致。

（三）脂代谢紊乱　脂肪分解加速、血游离脂肪酸增高。

（四）电解质代谢紊乱　少数患者可出现低钾血症，可能与儿茶酚胺促使 K^+ 进入细胞内及促进肾素、醛固酮分泌有关。也可出现高钙血症，可能由于肿瘤分泌甲状旁腺激素相关肽(PTHrP)。

三、其他临床表现

（一）消化系统　儿茶酚胺使肠蠕动及张力减弱，故可引起便秘，甚至肠扩张。儿茶酚胺可使胃肠壁内血管发生增殖性及闭塞性动脉内膜炎，可造成肠坏死、出血、穿孔。本病患者胆石症发生率较高，与儿茶酚胺使胆囊收缩减弱，Oddi 括约肌张力增强，引起胆汁潴留有关。

（二）腹部肿块　少数患者(约 5%)在左或右侧中上腹部可触及肿块，个别肿块可很大，扪及时应注意有可能诱发高血压症候群。嗜铬细胞癌亦可转移到肝，引起肝大。

（三）泌尿系统　病程久，病情重者可发生肾功能减退。膀胱内嗜铬细胞瘤患者排尿时常引起高血压发作。

（四）血液系统　在大量肾上腺素作用下，血细胞重新分布，周围血中白细胞增多，有时红细胞也可增多。

（五）伴发其他疾病　嗜铬细胞瘤患者可伴发一些其他疾病，这些病可能和嗜铬细胞瘤有内在联系，或同源于神经嵴，如多发性神经纤维瘤、多发性神经血管母细胞瘤等。嗜铬细胞瘤还可伴发其他内分泌腺疾病如甲状腺髓样癌、甲状旁腺病变(腺瘤或增生)、Cushing 综合征(多为肾上腺增生、偶为腺瘤)等，称为多内分泌腺瘤 2、3 型。

【诊断和鉴别诊断】　嗜铬细胞瘤的早期诊断甚为重要，因本病为一可治愈的高血压病，切除肿瘤后大多数患者可恢复正常，而未被诊断者有巨大的潜在危险，可在药物、麻醉、分娩、手术等情况下诱发高血压危象或休克。此外，有相当一部分嗜铬细胞瘤为恶性，早期诊断、切除肿瘤可减少转移的发生。对于高血压患者，皆应考虑本病的可能性。尤其是年轻者、阵发性者以及持续性高血压有前述一些特点者，更应警惕本病，进行以下检查。

一、血、尿儿茶酚胺及其代谢物测定　持续性高血压型患者尿儿茶酚胺及其代谢

物香草基杏仁酸(vanillyl mandelic acid,VMA)及甲氧基肾上腺素(metanephrine,MN)和甲氧基去甲肾上腺素(normetanephrine,NMN)的总和(TMN)皆升高,常在正常高限的两倍以上。阵发性型者平时可不明显升高,而在发作后才高于正常,故需测定发作后尿儿茶酚胺排量,可以每毫克肌酐量或以时间单位计排泄量。

血儿茶酚胺于持续性型及阵发性型发作时明显高于正常,在非发作期只有轻度升高。血压波动较大的原发性高血压患者,在情绪波动、血压上升时,血儿茶酚胺也可较高,在诊断有疑问时,作可乐定试验,在口服 0.3mg 后 2～3 小时,此药可抑制神经原性因子所引起的儿茶酚胺释放,而对嗜铬细胞瘤患者升高的儿茶酚胺无明显抑制作用。

二、药理试验 对于持续性高血压患者,尿儿茶酚胺及代谢物明显增高,不必再作阻滞性药理试验。对于阵发性者,如果一直等不到发作,可考虑作胰升糖素激发试验。此药的副作用较组胺和酪胺为轻。施行前先作一冷压试验以了解患者的血管反应性,试验时给患者静注胰升糖素 1mg,注后 1～3 分钟内,如为本病患者,血浆儿茶酚胺增加 3 倍以上,或升至 2000pg/ml,血压上升较之冷压试验中加压反应常高 20/15mmHg 以上,有时血压的上升达不到此程度。

三、影像学检查 应在用 α 受体阻滞剂控制高血压后进行。可用以下方法:①B 型超声显像作肾上腺及肾上腺外(如心脏等处)肿瘤定位检查,方法简易,为无创伤性,对直径 1cm 以上的肾上腺肿瘤,阳性率较高。②CT 扫描,90% 以上的肿瘤可准确定位,本法为无创伤性,但需知如未事先用 α 受体阻滞剂控制高血压,静注造影剂有可能引起高血压发作。③MRI,其优点为不需注射造影剂,患者不暴露于放射线,有助于鉴别嗜铬细胞瘤和肾上腺皮质肿瘤,可用于孕妇。④放射性核素标记的间碘苄胍(MIBG)可被肾上腺素能囊泡浓集,故用此物作闪烁扫描可显示儿茶酚胺的肿瘤及转移病灶。用此方法也可能显示其他的神经内分泌瘤。⑤嗜铬细胞瘤及另一些神经内分泌瘤细胞可有生长抑素受体表达,利用放射性核素标记的生长抑素类似物奥曲肽作闪烁显像,有助于定位诊断。⑥如上述方法皆未能确定肿瘤位置,可作静脉导管术,在不同部位采血测儿茶酚胺,根据其浓度差别,可大致确定肿瘤的部位。

本病需与一些伴交感神经亢进和(或)高代谢状态的疾病相鉴别,包括:①冠心病所致心绞痛;②其他原因所致焦虑状态;③不稳定性原发性高血压;④伴阵发性高血压的疾病,如脑瘤、脊髓痨、急性血卟啉病、铅中毒等;⑤绝经期综合征;⑥甲状腺功能亢进症。

【治疗】 大多数嗜铬细胞瘤为良性,可手术切除而得到根治。手术前应采用 α 受体阻滞剂使血压下降,减轻心脏的负担,并使患者原来缩减的血管容量扩大。常用的 α 受体阻滞剂为作用较长(半衰期 36 小时),口服有效的酚苄明(phenoxybenzamine,氧苯苄胺),开始时每日 2 次,每次口服 10mg,以后逐渐加量直到持续性高血压者血压得到控制,阵发性高血压者发作得到防止。一般每日 30～40mg 即足够,病情特别重,儿茶酚胺分泌量特别多者,有时需用到 60mg 或更多。酚苄明的副作用为直立性低血压,鼻粘膜充血。有时由于 α 受体被阻滞后 β 受体活性增强而出现心动过速和心律失常。

近年来使用了另一种 α 受体阻滞剂:哌唑嗪(prazosin,脉宁平),也可获满意效果。由于哌唑嗪为一相对选择性的 α_1 受体阻滞剂,因而可避免全部 α 受体阻滞的不良后果,

如明显的低血压和心动过速。哌唑嗪的作用时间较酚苄明为短，半衰期约 3～4 小时，可较灵活调节用量。在治疗开始前，宜先作一药物试验，以了解患者的反应，可给患者口服 0.5mg 或 1mg，随即观察血压数小时。有的患者服后血压下降甚少，如收缩压和舒张压分别下降约 10mmHg，此类患者估计需药量较大，开始可每天 6mg，逐渐增至每天 10mg，有用到 16mg 者。另一些患者对此药甚为敏感，服 1mg 后，血压明显下降，可出现头晕，胸紧缩感，重者甚至需补充生理盐水，此类患者每日用量不到 6mg 即足以控制病情。需注意对哌唑嗪特别敏感为诊断嗜铬细胞瘤的一个线索，对此种患者需作进一步检查。适量的哌唑嗪对控制持续性高血压患者的血压和防止阵发性高血压患者的发作有良好效果。

当患者骤发高血压危象时，应积极抢救：立即静脉缓慢推注酚妥拉明（phentolamine，regitine）1～5mg。同时密切观察血压，当血压下降至 160/100mmHg 左右即停止推注，继之以 10～15mg 溶于 5% 葡萄糖生理盐水 500ml 中缓慢静脉滴注。同时有心律失常者，可用 β 受体阻滞剂及其他抗心律失常药，有心力衰竭者应作相应处理。

在手术治疗前，α 受体阻滞剂的应用不得少于 2 周，虽然酚苄明作用较长，仍宜用到手术前一日为止，以免手术时出现血压骤升。术前 β 受体阻滞剂不必常规应用，如患者有心动过速或心率失常则需采用。在用 β 受体阻滞剂之前，必须先用 α 受体阻滞剂使血压下降，如单独用 β 受体阻滞剂，则由于阻断 β 受体介导的舒血管效应而使血压升高，甚而发生肺水肿，尤其是分泌肾上腺素为主的患者。

切除嗜铬细胞瘤有一定危险性，必须在富有经验的外科医师和麻醉师主持下施行。在麻醉诱导期，手术过程中，尤其在接触肿瘤时，可出现急骤血压升高和（或）心律失常。对血压骤增，可采用速效的 α 受体阻滞剂酚妥拉明静脉推注，继之以静滴或硝普钠静脉滴注。对心律失常，可用 β 受体阻滞剂或其他抗心律失常药，如利多卡因。

嗜铬细胞瘤被切除后，血压一般降至 90/60mmHg。如血压低，周围循环不良，表示血容量不足，应补充适量全血或血浆，必要时也可静脉滴注适量去甲肾上腺素，但不可用缩血管药来代替补充血容量。

嗜铬细胞瘤切除后，血压多能恢复正常，但在手术后第 1 周，血压仍可偏高，同时尿、血儿茶酚胺也可偏高。可能原因为手术后的应激状态，或是患者原来体内储存的儿茶酚胺较多，因此在手术后 1 个月左右，根据血压状态和血、尿儿茶酚胺，方能更准确地判断治疗效果。

恶性嗜铬细胞瘤的治疗较困难，一般说对放疗和化疗不敏感，可用肾上腺素能阻滞剂作对症治疗。链脲霉素治疗的效果不一。也可用酪氨酸羟化酶抑制剂 α-甲基间酪氨酸阻碍儿茶酚胺的生物合成。^{131}I-MIBG 治疗可获一定效果，用后血压可下降，儿茶酚胺的排量减少。已发生转移的恶性嗜铬细胞瘤的预后不一，重者在数月内死亡，少数可活 10 年以上，5 年生存率约为 45%。转移最常见的部位为骨骼、肝、淋巴结、肺，其次为脑、胸膜、肾等。

（陈家伦）

第十六章　原发性甲状旁腺功能亢进症

甲状旁腺功能亢进症(hyperparathyroidism,简称甲旁亢)可分为原发性、继发性、三发性三种。原发性者是由于甲状旁腺本身病变(肿瘤或增生)引起的甲状旁腺素(PTH)合成与分泌过多,通过其对骨和肾的作用,导致高钙血症和低磷血症。主要临床表现为反复发作的肾结石、消化性溃疡、精神改变与广泛的骨吸收。近年来,不少患者由于常规测定血清钙而得以及时发现,这些患者除高钙血症和血清 PTH 增高外,常无明显症状。

继发性甲旁亢是由于各种原因所致的低钙血症,刺激甲状旁腺,使之增生肥大,分泌过多 PTH,常见于肾功能不全、骨软化症。

有时在继发性甲旁亢的基础上,由于腺体受到持久的刺激,部分增生组织转变为腺瘤,自主性地分泌过多 PTH,称为三发性甲旁亢,临床上较为少见。本章着重介绍原发性甲状旁腺功能亢进症。

【病因和病理】 原发性甲旁亢是由于甲状旁腺腺瘤、增生肥大或腺癌所引起 PTH 分泌过多。腺瘤约占总数的 85%,绝大多数为单个腺瘤,且多位于下极的甲状旁腺。6%～10%的甲状旁腺腺瘤可位于胸腺、心包或食管后。腺瘤体积一般较小,重 0.5～5.0g,但也可大至 10～20g(正常甲状旁腺每个平均重 25mg)。有完整的包膜,其中主要是主细胞,有时,从组织学上与增生不易区分。

约 10%的病例为甲状旁腺增生,常累及 4 个腺体,外形不规则,无包膜,其中主要也是主细胞。但有时增生组织周围可形成假包膜,易误认为多发性甲状旁腺腺瘤。

甲状旁腺癌较为少见。伴有功能亢进的甲状旁腺癌占 2%以下。部分甲状旁腺癌发展较缓慢,早期手术切除可获痊愈,但部分病例发展迅速,可远处转移至肺、肝、骨等。

部分患者系家族性多内分泌腺瘤(multiple endocrine neoplasia,MEN)的一部分,为常染色体显性遗传,有明显的家族发病倾向。近年来的研究认为,不同类型的 MEN 有不同的基因缺陷。MEN1 型的基因位于第 11 号染色体,其抑癌基因的突变与 11 对染色体短臂缺失有关。MEN 2A 型的基因则位于第 10 对染色体。MEN 2B 的发病受两类发病因子作用,其一是原胚细胞遗传性突变,使所有体细胞处于新生物发生的高度易感状态;其二是各种内、外环境刺激所形成的获得性基因异常。

【病理生理】 由于 PTH 大量分泌,钙自骨动员至血循环,引起高钙血症;PTH 还可在肾促进 25-羟维生素 D_3 转化为活性更高的 $1,25(OH)_2D_3$,后者促进肠道钙的吸收,进一步加重高钙血症。同时肾小管对无机磷再吸收减少,尿磷排出增多,血磷降低,因而形成高钙血症与低磷血症。由于肿瘤的自主性,血钙过高不能抑制甲状旁腺分泌,故血钙持续增高。如肾功能完好,尿钙排泄量随之增加而使血钙稍有下降,但加重肾脏

负荷。由于持续增多的 PTH，引起广泛骨吸收脱钙等改变，严重时可形成纤维囊性骨炎；骨基质分解，粘蛋白、羟脯氨酸等代谢产物自尿排泄增多，形成尿路结石或肾钙沉着症(nephrocalcinosis)，影响肾功能，甚至发展为肾功能不全。血钙过高还可发生钙在软组织沉积，导致迁徙性钙化，如肺、胸膜、胃肠粘膜下血管内、皮肤等，如发生在肌腱与软骨，可引起关节部位疼痛。

由于 PTH 还可抑制肾小管重吸收碳酸氢盐，使尿呈碱性，进一步促使肾结石的形成，同时还可引起高氯血症性酸中毒，后者使血浆白蛋白与钙结合减少，游离钙增加，加重高钙血症症状，同时也增加骨盐的溶解，加重骨的吸收。

原发性甲状旁腺功能亢进症患者，尿 cAMP 常增加，主要由于大量 PTH 作用于肾小管上皮细胞所致，但给予外源性 PTH，常不能使尿磷与尿 cAMP 进一步增加。可作为本病的诊断试验之一。

本病患者，特别伴有骨吸收严重或纤维囊性骨炎者，血清碱性磷酸酶常增高，提示成骨细胞活性增加。这些患者尿羟脯氨酸排出增加，后者是骨基质的主要成分。血清碱性磷酸酶增高与尿羟脯氨酸排出增加提示骨转换增加。

【临床表现】 本病多见于 20～50 岁的成年人，40 岁以后发病率显著增加，女性 2 倍于男性。起病缓慢，临床表现可多种多样。近年发现相当一部分患者除血清钙与 PTH 增高外，临床上可多年无明显症状，检测血钙和 PTH 有助于早期发现本病。本病的主要临床表现可归纳为以下几方面。

一、高钙血症 血钙增高所引起的症状可影响多个系统。中枢神经系统可出现记忆力减退，情绪不稳定，轻度个性改变，抑郁，嗜睡；有时由于症状无特异性，患者可被误诊为神经症。神经肌肉系统可出现倦怠，四肢无力，以近端肌肉为甚，可出现肌萎缩，常伴有肌电图异常，临床上可误诊为原发性神经肌肉疾病。神经系统症状的轻重与高钙血症的程度有关。当血清钙超过 3mmol/L 时，容易出现症状。严重时可出现明显精神症状如幻觉、狂躁，甚至昏迷。消化系统可出现食欲减退、腹胀、消化不良、便秘、恶心、呕吐。也可引起急性胰腺炎。本病患者由于高钙血症的作用或伴有胰岛促胃液素瘤，成为 MEN1 型的一部分，分泌大量促胃液素，继而高胃酸分泌引起顽固性消化性溃疡，除十二指肠球部外，还可发生胃窦、十二指肠球后溃疡甚至十二指肠降段、横段或空肠上段等处溃疡，称为 Zollinger-Ellison 综合征。软组织钙化影响肌腱、软骨等处可引起非特异性关节痛。皮肤钙盐沉积可引起皮肤瘙痒。

二、骨骼系统 患者早期可出现骨痛，主要位于腰背部、髋部、肋骨与四肢，局部有压痛。后期主要表现为纤维囊性骨炎，可出现骨骼畸形和病理性骨折，身材变矮，行走困难，甚至卧床不起。部分患者可出现骨囊肿，表现为局部骨质隆起。X 线的表现除弥漫性脱钙外，可有指骨内侧骨膜下皮质吸收和颅骨斑点状脱钙，对本病有诊断价值。此外，尚可有多发性骨折、牙槽骨吸收等改变。早期患者可仅表现为骨转换率增加，骨的吸收超过骨的形成，骨的矿物质日渐减少，可通过 CT 扫描或骨密度计监测骨密度改变，以发现有无进行性骨质减少。

三、泌尿系统 长期高钙血症可影响肾小管的浓缩功能，出现多尿、夜尿、口渴等，还可出现肾结石与肾实质钙化。肾结石主要为草酸钙与磷酸钙组成。可出现反复发作

的肾绞痛与血尿。X线发现结石可为双侧性，可在短期内增多或增大。尿路结石可诱发尿路感染或引起尿路梗阻，如不及时治疗，可演变成慢性肾盂肾炎，进一步影响肾功能。肾钙沉着症可导致肾功能逐渐减损，最后可引起肾功能不全。

四、其他 甲状旁腺功能亢进症可有家族史，常为MEN的一部分。可与垂体瘤及胰岛素瘤同时存在，即MEN1型，也可与嗜铬细胞瘤及甲状腺髓样癌同时存在，即MEN2型。有时，有家族史的甲状旁腺功能亢进症可不伴有其他内分泌腺疾病，常为甲状旁腺增生所致。

【实验室检查】

一、血 血清总钙多次超过2.75mmol/L或血清游离钙超过1.28mmol/L应视为疑似病例。同时伴有维生素D缺乏，肾功能不全或低白蛋白血症，血清总钙可不高，但血清游离钙是增高的。血清磷一般均降低，但在肾功能不全时血清磷可不低。血清碱性磷酸酶常增高，在骨骼病变比较显著的患者尤为明显。血氯常升高，血HCO_3^-常降低，可出现代谢性酸中毒。

二、尿 尿钙常增加，但由于PTH降低钙的清除率，当血清钙低于2.87mmol/L时，尿钙增加可不明显。尿磷常增高，但由于饮食等因素的影响，诊断意义不如尿钙增多。尿cAMP增加，但注射外源性PTH后，尿cAMP不再进一步增加。尿羟脯氨酸常增加，与血清碱性磷酸酶增高一样，均提示骨骼明显受累。长期高钙血症可影响肾浓缩功能，因而出现多尿与等渗尿，甚至引起肾功能不全与氮质血症。

三、血清甲状旁腺素测定 血清PTH常明显增高。有学者采用氨基端PTH放射免疫法测定，夏季为(23.5±10.2)pg/ml，冬季为(19.2±7.7)pg/ml。近年来经改进，采用免疫化学发光技术检测PTH原型，其敏感性与特异性均大为提高，是原发性甲状旁腺功能亢进症的主要诊断依据，该法正常范围为1～10pmol/L，平均值为3.42pmol/L，本症患者在10pmol/L以上，但注意与慢肾衰患者作鉴别。

四、其他

1. 磷清除率测定 正常人平均为(10.8±2.7)ml/min，本病患者常增加50%以上。本试验应在正常钙、磷饮食情况下进行。

2. 肾小管磷重吸收率测定 正常人为84%～96%，平均90.7%±3.4%。本病患者平均可降至79%以下。本试验应在正常钙、磷饮食下进行。

3. 皮质醇抑制试验 给予患者泼尼松30mg/d，连续10日。甲状旁腺功能亢进症患者血清钙不下降，而其他原因引起的高钙血症如结节病、多发性骨髓瘤、维生素D中毒及乳碱综合征等，血清钙可明显下降。但多数高钙血症伴发恶性肿瘤患者，血清钙也可不下降。大量糖皮质激素可能具有抗维生素D作用。

【诊断和鉴别诊断】 本病诊断主要根据其临床表现与实验室检查。如患者有反复发作尿路结石、骨痛，骨骼X线摄片有骨膜下皮质吸收、囊肿样变化、多发性骨折或畸形等，实验室检查有高钙血症、低磷血症、血清碱性磷酸酶增高、尿钙增高，诊断基本上可以确定。需要时还可作甲状旁腺功能试验如肾小管磷重吸收率、皮质醇抑制试验等。

为确定本病诊断尚须作血清PTH测定，并结合血清钙测定，特别在早期、无症状患

者，血清 PTH 增高的同时伴有高钙血症是其惟一诊断依据。其他原因所致血钙增高时，PTH 分泌被抑制，血清 PTH 常降低或不能测得。

定性诊断确立之后，尚需颈部超声检查、放射性核素检查、颈部和纵隔 CT 扫描等定位诊断，对手术治疗十分重要。

甲状旁腺功能亢进症，特别是早期仅表现为高钙血症的患者，应与其他引起高钙血症的疾病作鉴别。某些恶性肿瘤如肺癌、肾癌等分泌一种蛋白质，可与 PTH 受体结合，产生与 PTH 相似的作用，称为 PTH 相关蛋白，从而引起高钙血症与低磷血症，但血清 PTH 常降低或不能测得，且常有原发肿瘤的临床表现，如能将肿瘤切除，血清钙可下降。但有时肿瘤部位较隐匿，尚未出现症状时即可出现高钙血症。因此，原因不明的高钙血症必须除外肿瘤的可能性。

其他引起高钙血症的疾病如结节病、维生素 D 过量等也应加以排除。继发性甲状旁腺功能亢进症患者血清 PTH 常可明显增高，但血清钙常降低，多见于慢性肾功能不全及维生素 D 缺乏症。长期应用噻嗪类利尿剂也可引起轻度高钙血症，但停药后可恢复正常。在年轻的无症状患者或血 PTH 仅轻度增高者，高钙血症很可能是家族性低尿钙性高钙血症，而不是甲状旁腺功能亢进症。

【治疗】 外科手术是治疗甲状旁腺功能亢进症惟一有确切效果的措施，故本病原则上手术治疗。若高钙血症极轻微，或年老、体弱不能进行手术时，可试用药物治疗。

一、手术探查和治疗 手术探查时，如仅一个甲状旁腺肿大，提示为单个腺瘤，应切除肿瘤。如四个腺体均增大，提示为增生，则应切除三个腺体，第四个切除 50%，必要时可作冰冻切片。异位甲状旁腺大多位于纵隔，可顺沿甲状腺下动脉分支追踪搜寻，常不必打开胸骨。如手术成功，血清 PTH 及血、尿钙、磷异常可获得纠正。术后低钙血症只需给予高钙饮食或口服钙剂。但在纤维囊性骨炎患者，由于"骨饥饿"可继发严重的低钙血症，或剩留的甲状旁腺血液供应发生障碍，手术后出现严重低钙血症。如血清钙持续在 2mmol/L 以下，可出现 Chvostek 征与 Trousseau 征，或有手足搐搦，可静脉注射 10% 葡萄糖酸钙 10ml。必要时，一日内可重复 2～3 次，或置于 5% 葡萄糖溶液中静脉滴注。滴注速度取决于低钙症状的程度和对治疗的反应。如 2～3 日内仍不能控制症状，可加用维生素 D 制剂，可用骨化三醇 0.25～1.0μg/d，作用快，停药后作用消失也快。如同时伴有低镁血症，应加以纠正。

手术后一般恢复良好。骨骼病变逐步改善，血清碱性磷酸酶逐渐下降，患者可完全恢复。但在肾功能已有损害者，恢复较困难。少数患者术后低钙血症持续不恢复，血清磷逐渐升高，提示有永久性甲状旁腺功能减退症的可能，须长期补充钙剂和维生素 D。

二、西咪替丁 可阻滞 PTH 的合成和(或)分泌，血钙可降至正常，但停药后可出现反跳升高。可试用于有手术禁忌的患者。

三、处理高钙危象 甲旁亢患者有时可出现重度高钙血症，严重威胁生命，应予以紧急处理。可静脉滴注大量生理盐水，根据失水情况每天给 4～6L。大量生理盐水既纠正失水，又因大量排钠而促使钙从尿中排出。也可给予呋塞米 40～60mg 静脉注

射，促使尿钙排出，但同时可导致镁与钾的丧失，应适当补充。必要时，也可用血液透析或腹膜透析降低血钙。当血清钙降至3.25mmol/L以下时，则较相对安全。降钙素（calcitonin）可抑制骨质吸收，2~8U/(kg·d)皮下或肌肉注射，也可用于治疗高钙血症。

（张素华）

第十七章　甲状旁腺功能减退症

甲状旁腺功能减退症(hypoparathyroidism)是甲状旁腺素(PTH)产生减少和(或)效应不足而引起的一组临床症候群。其特点是手足搐搦、癫痫样发作、低钙血症和高磷血症。长期口服钙剂和维生素D制剂可使病情得到控制。

【病因】 PTH生成减少有继发性和特发性两种原因。前者主要是由于甲状腺或颈部手术误将甲状旁腺切除或损伤所致,也可因甲状旁腺手术或颈部放射治疗引起。

特发性甲状旁腺功能减退症的病因尚未明确。可能与自身免疫有关,患者血中可检出甲状旁腺抗体,并可伴有肾上腺皮质、甲状腺或胃壁细胞抗体。还可伴有其他自身免疫病如原发性甲状腺功能减退症、恶性贫血、特发性肾上腺皮质萎缩所致的Addison病等。本病可有家族史,伴有性联隐性遗传或常染色体隐性或显性遗传。

严重低镁血症暂时性抑制PTH分泌,引起可逆的甲状旁腺功能减退症,因为镁离子为释放PTH所必需。缺镁时,血清PTH明显降低或测不出。补充镁后,血清PTH立即增加。低镁血症还可影响PTH对周围组织的作用。

甲状旁腺功能亢进症母亲所生新生儿可出现甲状旁腺功能减退,可能由于母亲高钙血症抑制胎儿甲状旁腺功能所致。本症也可由于靶细胞对PTH反应缺陷所致,称为假性甲状旁腺功能减退症。

【病理生理】 由于PTH缺乏,破骨作用减弱,骨吸收降低,同时因$1,25(OH)_2D_3$形成减少而肠道钙吸收减少,肾小管钙重吸收降低而尿钙排出增加,所以血清钙降低。当血清钙降至约1.75mmol/L以下时,尿钙浓度显著降低甚而不可测得。同时,由于肾脏排磷减少,血清磷增高。低钙血症与高磷血症是甲状旁腺功能减退症的临床生化特征。由于PTH缺乏,尿cAMP降低,但注射外源性PTH后,尿cAMP立即上升。血清钙浓度降低主要是因钙离子浓度降低,当达到一定严重程度时,神经肌肉兴奋性增加,可出现手足搐搦,甚至惊厥。长期低钙血症可引起白内障,基底神经节钙化,皮肤、毛发、指甲等外胚层病变,在儿童可影响智力发育。

【临床表现】 甲状旁腺功能减退症的症状取决于低钙血症的程度与持续时间,但血清钙下降的速度也具有重要作用。

一、神经肌肉应激性增加 低钙血症首先可出现指端或嘴部麻木和刺痛,手足和面部肌肉痉挛,随即出现手足搐搦(血清钙一般在2mmol/L以下),典型表现为双侧拇指强烈内收,掌指关节屈曲,指骨间关节伸展,腕、肘关节屈曲,形成鹰爪状。有时双足也呈强直性伸展,膝关节与髋关节屈曲。发作时可有疼痛,由于形状可怕,患者常异常惊恐,因而加重手足搐搦。有些轻症或久病患者不一定出现手足搐搦,其神经肌肉兴奋性增高主要表现为面神经叩击征(Chvostek征)阳性,用手指叩击耳前和颧弓下面神经,

同侧面肌抽动。束臂加压试验(Trousseau 征)阳性,维持血压于收缩压与舒张压之间2~3分钟,如出现手足搐弱即为阳性。

二、神经、精神症状 有些患者,特别是儿童可出现惊厥或癫痫样全身抽搐,如不伴有手足搐搦,常可误诊为癫痫大发作。手足搐搦发作时也可伴有喉痉挛与喘鸣。由于缺氧,又可诱发癫痫样大发作。常因感染、过劳和情绪等因素而诱发。女性在月经期前后更易发作。除上述表现外,长期慢性低钙血症还可引起其他表现。例如锥体外神经症状,包括典型的帕金森病的表现,纠正低钙血症可使症状改善。少数患者可出现颅内压增高和视乳头水肿。也可伴有自主神经功能紊乱,如出汗、声门痉挛、气管呼吸肌痉挛及胆、肠和膀胱平滑肌痉挛等。慢性甲状旁腺功能减退症患者可出现精神症状,包括烦躁、易激动、抑郁或精神病。

三、外胚层组织营养变性 白内障在本病者中颇为常见,可严重影响视力。纠正低钙血症可使白内障不再发展。牙齿发育障碍,牙齿钙化不全,齿釉发育障碍,呈黄点、横纹、小孔等病变。长期甲状旁腺功能减退患者皮肤干燥、脱屑,指甲出现纵嵴,毛发粗而干,易脱落,易得念珠菌感染。血钙纠正后,上述症状也能好转。

四、其他 转移性钙化多见于脑基底节(苍白球、壳核和尾状核),常对称性分布。脑CT检查发现率较头颅X线平片高。其它软组织、肌腱、脊柱旁韧带等均可发现钙化。心电图检查可发现QT时间延长,主要为ST段延长,伴异常T波。脑电图常有异常表现,可出现癫痫样波。低钙血症纠正后,心、脑电图改变也随之消失。

【实验室检查】 多次测定血清钙,若<2.2mmol/L者,存在低钙血症。有症状者,血清总钙一般≤1.88mmol/L,血游离钙≤0.95mmol/L。多数患者血清磷增高,部分正常。尿钙、尿磷排量减少。碱性磷酸酶正常。血PTH多数低于正常,也可在正常范围。因低钙血症对甲状旁腺是一强烈刺激,血清总钙≤1.88mmol/L时,血PTH值应增加5~10倍,所以低钙血症时,如血PTH在正常范围,乃属甲状旁腺功能减退。因此,测血PTH时应同时测血钙,两者一并分析。

【诊断和鉴别诊断】 本病常有手足搐搦反复发作史。Chvostek征与Trousseau征阳性。实验室检查如有血钙降低(常低于2mmol/L)、血磷增高(常高于2mmol/L),且能排除肾功能不全者,诊断基本上可以确定。如血清PTH测定结果明显降低或不能测得,或滴注外源性PTH后尿磷与尿cAMP显著增加,诊断可以肯定。在特发性甲状旁腺功能减退症患者,临床上常无明显病因可发现,有时有家族史。手术所致的甲状旁腺功能减退症常于甲状腺或甲状旁腺手术后发生。

特发性甲状旁腺功能减退症尚需与假性甲状旁腺功能减退症作鉴别。后者较少见,血清PTH常增高,注射PTH后尿磷与尿cAMP不增加(若假性甲状旁腺功能减退症是由于受体后缺陷所致者,注射PTH后尿cAMP可增加,但尿磷排出不增加),且常伴有其他发育畸形。

严重低镁血症(血清镁低于0.4mmol/L)患者也可出现低钙血症与手足搐搦。血清PTH可降低或不能测得。但缺镁纠正后,低钙血症迅即恢复,血清PTH也随之正常。

手足搐搦也可由其他原因所引起,如代谢性或呼吸性碱中毒、维生素D缺乏、慢性

腹泻等，应加以鉴别。

【治疗】 在甲状腺及甲状旁腺手术时，应避免甲状旁腺损伤或切除过多，以预防继发性甲状旁腺功能减退症。本病目前主要采用维生素D与补充钙剂，使血清钙基本接近正常，血清磷下降，防止手足搐搦发作与异位钙化。

一、搐搦发作期处理 即刻静脉注射10%葡萄糖酸钙10～20ml，注射速度宜缓慢，必要时，4～6小时后重复注射，每日酌情1～3次不等。若发作严重尚可短期内辅以地西泮或苯妥英钠肌肉注射，以迅速控制搐搦与痉挛。

二、间歇期处理 甲状旁腺功能减退症患者每日需补充葡萄糖酸钙6～12g，或乳酸钙4～8g，分次口服。氯化钙容易吸收，但对胃有刺激作用。碳酸钙含钙量虽较多（约占40%），但长期服用后可引起碱中毒，从而加重低钙血症，不宜多用。如以元素钙为标准，则每日约需1.0～1.5g（葡萄糖酸钙按重量含钙9%，乳酸钙含钙13%）。孕妇、乳母酌加，小儿也需多些。血钙升高后，磷肾阈相应降低，尿磷排出增加，血磷随之下降，常不需降低血磷的药物。饮食中应适当限制含磷高的食物如乳制品与肉类。

轻症甲状旁腺功能减退症患者，经补充钙与限制磷的治疗后，血清钙可基本保持正常，症状控制。较重患者则需加用维生素D制剂，较为常用的维生素D制剂为维生素D_2，可从小剂量开始，每天口服2万U(0.5mg)。以后逐渐增加，一般每天需4万～12万U(1～3mg)。但在甲状旁腺功能减退症患者中，由于PTH缺乏，肾脏使25-羟维生素D_3转变为1,25$(OH)_2D_3$的1α-羟化酶活性低。如维生素D_2效果不佳，可给予1,25$(OH)_2D_3$，初剂为0.5μg，以后每1～2天增加0.25μg直至生效，每日剂量可至2.0μg。本药作用较强，半衰期较短。双氢速甾醇(AT-10)每日0.5～3.0mg，作用较快，停药后1～3周作用即消失，但价格较贵。

维生素D与钙剂的剂量可相互调节。增加维生素D剂量可加速肠道钙吸收，钙剂可相应减少；增加钙剂也可增加肠道钙吸收，可相应减少维生素D的补充。一般希望将血清钙保持在2.0～2.25mmol/L之间。一方面可防止手足搐搦发作，另一方面使尿钙不至过高，以免增加肾脏负荷，甚至引起尿路结石。

对伴有低镁血症者，应立即补充镁，如25%的硫酸镁10～20ml加入5%葡萄糖盐水500ml中静脉滴注，或用10%溶液肌肉注射，剂量视血镁过低程度而定。低镁血症纠正后，低钙血症也可能随之好转。

［附］ 假性甲状旁腺功能减退症

本病是一种显性遗传性疾病，是由于PTH受体或受体后缺陷所致，PTH对靶组织作用受阻，因此，血钙降低，血磷增高，产生与甲状旁腺功能减退症相似的表现，但甲状旁腺本身无病变。低钙血症刺激甲状旁腺增生，PTH分泌增加，血清PTH常增高。同时，本病患者可伴有发育异常、智力发育迟缓、体态矮胖、脸圆，可见掌骨(跖骨)缩短，特别是第4与第5掌骨缩短最为典型，常为对称性。

假性甲状旁腺功能减退症又可分为Ⅰa、Ⅰb与Ⅱ型。Ⅰ型病例主要由于骨与肾细胞膜PTH受体发生缺陷，不能形成cAMP。近年发现人细胞膜上有一种膜蛋白(鸟苷

核苷酸结合蛋白，即G蛋白)活性降低，是Ⅰa型患者的发病原因。而Ⅱ型病例的缺陷主要在于PTH受体后，靶组织细胞对cAMP无反应。静脉滴注200U PTH后，尿cAMP与尿磷不增加(仍低)为Ⅰ型，而尿cAMP增加而尿磷不增加为Ⅱ型。

本病的治疗基本上与甲状旁腺功能减退症相同。

(张素华)

第十八章　伴瘤内分泌综合征

恶性肿瘤除了由于肿瘤本身及转移灶的侵害引起症状外，还可通过产生激素而导致多种临床表现的出现，此种情况称为伴瘤内分泌综合征，又称异位激素综合征，指某一起源于非内分泌组织的肿瘤产生了某种激素，或是起源于内分泌腺的肿瘤（如甲状腺髓样癌），除产生此内分泌腺正常时分泌的激素（如降钙素）外，还释放其他激素（如ACTH）。目前认识到某一种激素（如生长抑素），除了来源由传统认可的器官（下丘脑）外，还可由许多其他器官产生（如胰岛D细胞、肾上腺髓质、胃肠道），许多产生异位激素肿瘤的组织在正常时可产生微量的有关激素，因而"异位激素分泌"一词并不确切，但目前仍然沿用。

有时一个肿瘤除了产生某一种引起临床内分泌综合征的激素外，还可产生另一些激素，如降钙素、神经降压素（neurotensin）、血管活性肠肽（VIP）、生长抑素等，但后一些激素一般不引起明显临床症状，偶尔一个肿瘤可引起两种复合的内分泌综合征，如ACTH加AVP，ACTH加CRH，促胃液素加GHRH，促胃液素加ACTH，红细胞生成素加上低血糖与高血钙。

【异位分泌激素的性质和种类】 异位激素主要为多肽激素，大多数多肽激素可由起源于非内分泌恶性肿瘤产生。与正常多肽激素相比，异位激素常有以下特点：①由于肿瘤细胞内基因转录、剪接、加工的功能不完善，往往合成激素的前体物、片段或亚基，生物活性低，有时缺乏氨基端的信号肽而不能分泌出细胞。②瘤细胞缺乏激素分泌的调控机制，因而其分泌多不受调控，不能被抑制，但也有例外，如类癌分泌异位ACTH有时可受大剂量地塞米松的抑制。③垂体糖蛋白激素（FSH，LH，TSH）极少由垂体外肿瘤产生，由于此类激素的合成过程要求两个亚基基因的表达，糖化，形成二聚体等。不过绒毛膜促性腺激素（HCG）可由非滋养层细胞肿瘤产生。胰岛素也未发现由胰腺外肿瘤产生。④一些伴瘤综合征不是由经典的激素引起，而是因肿瘤分泌具类似活性的多肽所致，如伴肿瘤的低血糖症由胰岛素样生长因子2（IGF-2）而非胰岛素引起，伴肿瘤的高血钙症由甲状旁腺素相关肽（PTHrP）而非甲状旁腺素（PTH）所致。

类固醇激素及甲状腺激素未发现由非内分泌腺肿瘤分泌，此因非内分泌肿瘤细胞不具备合成这些激素所需的一系列酶；卵巢畸胎瘤由于可含异位甲状腺组织而能合成甲状腺激素，故不能视为异位分泌；此外，淋巴瘤、肉样瘤等肉芽肿瘤变所含巨噬细胞可产生$1,25(OH)_2D_3$而引起高血钙症，由于血循环中已存在前体物25-羟维生素D_3，只需一个步骤即1α-羟化作用就可将其转变为$1,25(OH)_2D_3$。

【伴瘤内分泌综合征的发病机制】 目前尚未阐明，已有以下一些研究结果。

1．伴异位激素分泌的肿瘤大多起源于分布在体内多处的一个弥散性神经内分泌

细胞系统，这些细胞大多由神经嵴外胚层衍化而来，具共同的组织化学及结构上的特征，但也有部分发源于原始内胚层。肺、前列腺、卵巢小细胞瘤以及类癌的起源与上述神经内分泌细胞也有关。

2. 伴瘤激素与肿瘤生成之间的关系：①某种癌基因可直接激活某一激素基因的转录，例如成人 T 细胞白血病时 PTHrP 分泌被激活。②伴瘤激素可以自分泌或邻分泌的方式刺激肿瘤细胞的生长，导致能高度分泌此种激素的细胞选择性过度生长。如小细胞肺癌细胞产生的促胃液素释放肽(GRP)即符合自分泌生长因子的特征，采用针对 GRP 的抗体或具拮抗 GRP 作用的肽可抑制此种肺癌细胞的复制及肿瘤的生长。③激素分泌可为肿瘤细胞增殖的后果。这些激素原来即存在于有关的细胞中，对组织的分化、增殖以及器官的形态建成(如支气管分支)等起作用，在肿瘤发生、细胞增殖过程中，激素的产生大增。

【伴瘤内分泌综合征的诊断】 诊断依据为：①肿瘤和内分泌综合征同时存在，而肿瘤又非发生于正常时分泌该激素的内分泌腺；②肿瘤伴血或尿中激素水平异常升高；③激素分泌呈自主性，不能被正常的反馈机制所抑制；④排除其他可引起有关综合征的原因；⑤肿瘤经特异性治疗(如手术、化疗、放疗等)后，激素水平下降，内分泌综合征症状缓解；⑥在外科手术治疗时取动静脉血测激素，证明静脉血中激素水平高于动脉，或取引流肿瘤静脉血与另一远离肿瘤的静脉血样作比较，证明肿瘤血中激素含量明显升高；⑦在肿瘤的提取物中用放射免疫法或生物法证实激素的存在；⑧肿瘤细胞培养液中证实有该激素的分泌；⑨肿瘤组织中证实存在该激素的 mRNA。前 5 项为临床诊断所必需，后 4 项为研究性的进一步确证。

下列两项检查对于总的伴瘤内分泌综合征的诊断有帮助：①血中嗜铬粒蛋白 A 测定，此种蛋白可由整个产生肽类激素细胞系统产生，如结果为阳性提示有此系统肿瘤存在，可作进一步检查；②放射性核素标记的奥曲肽闪烁显像术，大多可产生肽类激素的神经内分泌细胞上有生长抑素受体，利用标记的生长抑素八肽类似物奥曲肽作闪烁显像术有助于肿瘤的定位。

【异位 ACTH 综合征】 异位 ACTH 综合征是发现最早并研究得最深入的伴瘤内分泌综合征。主要见于如燕麦细胞支气管肺癌(约占半数)、不同部位的类癌。此外有胰岛癌、甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤、神经母细胞瘤、黑色素瘤等。非 APUD 瘤，如肺腺癌、鳞状细胞癌，肝癌也可引起。

本综合征有两种类型。第一型主要为燕麦细胞肺癌，多见于男性。由于病程短，病情重，消耗严重，不出现向心性肥胖、紫纹等 Cushing 综合征的特征性症状，而主要表现为明显的色素沉着、高血压、浮肿，严重低血钾伴肌无力，糖尿病伴烦渴、多饮多尿、体重减轻。血浆 ACTH 和皮质醇增高显著。第二型主要是肺、胰、肠类癌，还有嗜铬细胞瘤。这类肿瘤病程较长，病情较轻，且类癌体积较小，临床上可表现为较典型的 Cushing 综合征，需和垂体性 Cushing 病相鉴别。有明显的低血钾性碱中毒，类固醇性糖尿病常见，色素沉着较垂体性 Cushing 病多见，血浆 ACTH、皮质醇和尿 17-羟皮质类固醇也明显较垂体性患者为高。此两型一般均不受 8mg/d 地塞米松抑制。

肺的类癌患者治疗困难，预后凶险，诊断明确时往往已不能手术，仅可用联合化疗。

类癌在明确诊断后宜争取手术切除。可用氨鲁米特或美替拉酮以阻抑皮质激素的合成。同时可给小量泼尼松以防止危象。对症治疗包括补充钾盐，控制糖尿病。

【异位抗利尿激素综合征】 常见于肺癌，主要是燕麦细胞癌和未分化小细胞癌，鳞状细胞癌、腺棘皮癌也可引起。较少见于胸腺癌、胰腺癌、膀胱癌、前列腺癌等。出现稀释性低钠血症，轻度低钠血症时无明显症状，当血钠明显下降时(<120mmol/L)，即出现肌力减退，腱反射消失，呈木僵状态，或有抽搐发作，以至昏迷。需和恶性肿瘤的脑部转移鉴别。治疗包括原发肿瘤的治疗和纠正低钠血症，应限制每日进水量在1L以内。低钠血症严重并有神经症状时可在密切观察下慎用3%～5%高渗盐水，或合用呋塞米。地美环素可抑制水的重吸收，每日0.6～1.2g，分3次口服，可纠正低钠血症，需注意引起氮质血症的可能。

【伴肿瘤的高钙血症】 恶性肿瘤常伴发高钙血症。除由于骨骼转移造成破坏而引起外，肿瘤本身可产生升高血钙的体液因子。如实体瘤可分泌甲状旁腺素相关蛋白(PTHrP)，其最初(1～34)氨基酸序列与人甲状旁腺素(PTH)者相同。故可与PTH受体相结合，并具有PTH的生物活性。此外，PTHrP还可作为局部溶骨因子与一些可激活破骨细胞活性的细胞因子如白细胞介素-1、肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6、转化生长因子-α等在恶性肿瘤转移处引起局部溶骨性高钙血症。某些T细胞淋巴瘤可产生1，25$(OH)_2D_3$而引起高钙血症。

无骨转移而伴高钙血症的肿瘤最多见者为鳞状细胞肺癌、肾腺癌，其次为乳癌、子宫颈鳞状细胞癌、卵巢、胰腺肿瘤，较少见者为阴道、食管、结肠鳞状细胞癌，前列腺、膀胱、肝癌。高钙血症程度较轻者，无明显症状，常为肿瘤患者作系统性检查时偶然发现。重者出现厌食、恶心、呕吐、便秘、腹胀、口渴、多尿、疲乏无力、心律失常、倦睡、抑郁、精神错乱、昏迷。可被误诊为恶性肿瘤脑转移。伴高钙血症的乳癌患者，血磷正常或增高，而其他肿瘤患者血磷可降低，伴碱性磷酸酶升高，尿钙常升高。但无肾钙沉着症、异位钙化和甲状旁腺功能亢进症的骨骼X线变化，此可能和恶性肿瘤的病程短有关。

治疗主要争取及早切除原发肿瘤，或用放疗、化疗。治疗高钙血症应增加进水量，静脉滴注生理盐水。还可试用吲哚美辛，如血钙下降，提示PGE_2产生过多。如无效时可改用糖皮质激素，有时需较大剂量的泼尼松，开始时每日30～60mg，血钙降低后可减为维持量每日10～15mg，也可用降钙素治疗。此外尚需口服磷酸盐。

【伴肿瘤的低血糖症】 许多胰外肿瘤可伴发低血糖症。最常见的有两类，第一类为低度恶性或良性的结缔组织肿瘤，包括纤维肉瘤、间皮瘤、神经纤维瘤。第二类为原发性肝癌。其他较少见的有肾上腺癌、支气管癌、胆管癌、假粘液瘤等。胰外肿瘤发生低血糖的机制与分泌IGF-2有关，肿瘤细胞还可产生IGF-2前体物，同时血中与IGF-2结合的蛋白减少，有利于IGF-2与其受体结合，使外周组织摄取葡萄糖增加，肝输出葡萄糖减少，导致低血糖。临床表现与胰岛素瘤所致低血糖症相似，病情常严重，多见于饥饿时或呈自主性，且不易以多次进食防止发生。发作时血糖甚低，但血胰岛素含量也低，因此与胰岛素瘤有别。治疗为手术切除肿瘤，术后低血糖可缓解。低血糖发作时需摄食或持续静脉滴注葡萄糖。有时大剂量糖皮质激素或静脉滴注胰升糖素可奏效。

【异位人绒毛膜促性腺激素综合征】 人绒毛膜促性腺激素(HCG)正常时由胎盘

滋养层细胞产生，一些正常组织，如肝、结肠也可产生 HCG。绒膜癌和畸胎瘤产生 HCG，但由于含滋养层细胞，不能视为异位 HCG 瘤。产生异位 HCG 的肿瘤有肺部肿瘤（表皮样癌、分化不良小细胞癌、小支气管肺泡癌）、肝母细胞癌、肾癌、肾上腺皮质癌。具活性的 HCG 在男孩引起性早熟，在成年男性引起男子乳腺发育，在成年女性一般不引起症状，有时可致不规则子宫出血。不少病例仅有血中异位 HCG 增高，但无症状。采用放射免疫法或免疫组织化学法鉴定肿瘤中含多量 HCG 或 α、β 亚基可助确诊。女性测得血浆中 HCG 增高尚需排除月经中期或更年期后黄体生成激素增高的情况。HCG 异位分泌不被性激素所抑制。

【伴肿瘤的甲状腺功能亢进症】 某些非垂体肿瘤可产生类似促甲状腺激素（TSH）物质而伴甲状腺功能亢进症（甲亢），主要是滋养层细胞肿瘤（绒膜癌、睾丸肿瘤）以及葡萄胎。其他较少见的为肺表皮样癌、间皮瘤。本症的甲亢临床症状、甲状腺肿、实验室检查异常等方面一般都不重，严重者仅少数。本症发生原因还不明确。伴肿瘤的甲亢需和常见的甲亢相鉴别。治疗主要针对原发性肿瘤。

【非垂体肿瘤所致肢端肥大症】 垂体以外的肿瘤可因分泌生长激素释放激素（GHRH），极少数为分泌生长激素而引起肢端肥大症。分泌 GHRH 的肿瘤主要为类癌，其次为胰岛细胞瘤，较少见者为嗜铬细胞瘤、副神经节瘤。患者血中 GHRH 升高，生长激素及 IGF-1 亦升高，生长激素的昼夜节律消失。临床表现与垂体性肢端肥大症无明显区别。约 90% 产生 GHRH 的类癌位于胸腔内。只有极个别报道胰岛细胞瘤产生生长激素引起肢端肥大症。

（陈家伦）

本篇参考文献

1. Bennett JC, Plum F. Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia. W. B. Saunders Company, 1996
2. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM et al. Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1998
3. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. New York: Mc Graw-Hill Company, 1998

第八篇　代谢疾病和营养疾病

第一章　总　　论

新陈代谢是人体生命活动的基础，包括物质的合成代谢和分解代谢两个过程。通过新陈代谢，使机体同环境之间不断进行物质交换和转化，同时体内物质又不断进行分解、利用与更新，为个体的生存、劳动、生长、发育、生殖和维持内环境恒定提供物质和能量。合成代谢是营养物质进入人体内，参与机体众多的化学反应，在机体内合成为较大的分子并转化为自身的物质，其中三大营养物质以糖原、蛋白质和脂肪的形式在体内合成和储存，这一反应过程常需能量。分解代谢是体内的糖原、蛋白质和脂肪等大分子物质分解为小分子物质的降解反应，是一种产生能量的变化过程。中间代谢是指营养物质进入机体后在体内合成和分解代谢过程中的一系列化学反应。营养物质不足、过多或比例不当，都能引起营养疾病。中间代谢中如某一环节出现障碍，则引起代谢疾病。营养疾病和代谢疾病关系密切，往往并存，彼此又有一定影响。例如：维生素D缺乏症属营养病，但常表现为钙磷代谢失常；糖尿病为代谢病，常伴同蛋白质-能量缺乏。临床上要分清二者的因果关系或主次关系。

【营养和代谢的生理】

一、营养物质的供应和摄取　营养素是指食物中对人体有营养的部分，由大营养素和微量营养素组成。大营养素包括碳水化合物、蛋白质和脂肪，它们在消化时分别产生葡萄糖及其他单糖、肽和氨基酸、脂肪酸和甘油。大营养素是可以互相转换的能源，脂肪产热37.7kJ/g (9kcal/g)，碳水化合物和蛋白质产热16.7kJ/g (4kcal/g)，乙醇产热29.3kJ/g (7kcal/g)。微量营养素包括维生素及某些元素，是维持人体健康所必需，一般消耗甚微，通常不经变化即可吸收，许多微量元素有催化作用。维生素分脂溶性(维生素A、D、E和K)和水溶性(维生素B族和维生素C)。人体所需要的营养物质按其化学特性和生理功能可归纳为6大类(表8-1-1)，其中一些必须由外界供给，主要来自食物，另一些则可在体内合成。必需营养物质每日膳食供给量系指正常情况下，以最少量即能维持机体正常身高和体重、组织结构与生理功能，并可防止因缺乏营养物质而出现相应的生理、生化或病理解剖改变。为维持体重稳定，能量的供给和消耗必需平衡。能量的消耗主要包括基础和活动两部分。每日所需能量为基础能量消耗、特殊功能活动和体力活动等所消耗能量的总和。基础能量消耗可因性别、年龄、身高和体重不同而

表 8-1-1　人体所需的营养物质

蛋白质	
	必需氨基酸　异亮氨酸　亮氨酸　赖氨酸　蛋氨酸　苯丙氨酸　苏氨酸　色氨酸　缬氨酸
	半必需氨基酸　组氨酸(为婴幼儿所必需)　精氨酸
	非必需氨基酸　可在体内合成
糖类　可在体内合成,但实际上大部分需由体外供给	
脂类	
	必需脂肪酸　亚油酸　亚麻酸　花生四烯酸
	非必需脂肪酸　可在体内合成
无机元素	
	主要元素　钠　钾　钙　镁　磷　氯　硫　碳　氢　氧　氮
	微量元素　铁　锌　铜　锰　钴　碘　铬　镍　钒　锡　钼　硒　氟　矽　砷
维生素	
	维生素 B_1、B_2、B_6、B_{12}　烟酸　叶酸　泛酸　生物素　维生素 C
	维生素 A　维生素 D　维生素 E　维生素 K
水	

异。特殊功能活动除包括消化、吸收所消耗的能量外,还可因生理特殊需要如生长、发育、妊娠、哺乳等情况而增加所需的能量。体力活动所需的能量因强度不同而异,轻、中、重体力活动所需能量分别为基础能量的 30%、50%、100%或以上。生物效价为 80 以上的蛋白质,成人每日每公斤理想体重约需 1g 左右。蛋白质生物效价的顺序依次为:动物制品、豆类、谷类(米、小麦、玉米)、根类等。牛奶与鸡蛋的蛋白质,其生物效价为 93,牛肉为 76,麦片和米为 65,玉米为 50。如供应的蛋白质的生物效价较低,则每日所需蛋白质的量应增加。脂肪所供应的能量不宜超过总能量 30%。每日所需总能量除由蛋白质和脂肪所供应外,余下的由糖类供应。在供应的脂肪中,饱和脂肪、多价不饱和脂肪与单价不饱和脂肪的比例应为 1:1:1,每日胆固醇摄入量宜在 300mg 以下。其余物质的需要量可参阅有关章节。

二、营养物质的消化、吸收、代谢和排泄　食物进入胃肠道在消化液、酶、激素等作用下,转变为单糖、氨基酸、短链和中链脂肪酸、甘油,与水、盐、维生素等被吸收入血,中性脂肪和多数长链脂肪酸则经淋巴入血,到达肝和周围组织被利用,以合成物质或提供能量。机体自身的物质,亦随时分解提供能量或合成新的物质。糖、蛋白质、脂肪、水和无机元素等中间代谢一系列生化反应受基因控制,从酶、激素和神经内分泌等三个水平进行调节。代谢底物的质和量,辅因子、体液组成、离子浓度等反应环境,中间和最终产物的质和量等对调节中间代谢亦起一定作用,中间代谢所产生的物质,除被机体储存或重新利用外,最后以水、二氧化碳、含氮物质或其他代谢产物的形式,经肺、肾、肠、皮肤粘膜等排出体外。

【营养病和代谢病的病因和发病机制】

一、营养病　机体对各种营养物质均有一定的需要量、允许量和耐受量,因此营养病可因一种或多种营养物质不足、过多或比例不当而引起。营养病的病因容易寻找,其发病机制多已清楚。根据发病的条件,可分为以下两大类:

(一) 原发性营养失调　是由于摄取营养物质不足、过多或比例不当引起,而非由

于器质性或功能性疾病所致。例如：摄取蛋白质不足引起蛋白质缺乏症，摄取能量超过机体消耗引起的单纯性肥胖症。

（二）继发性营养失调　是由于器质性或功能性疾病所致的营养失调，而非营养物质供给不恰当引起。常见原因有：

1. 进食障碍　如口、咽、食管疾病所致的摄食困难，精神因素所致的摄食过少、过多或偏食。

2. 消化、吸收障碍　消化道疾病，运输维生素 B_{12} 的球蛋白先天性缺乏，一些药物如新霉素、考来烯胺(cholestyramine)、双胍类降糖药等均可引起。

3. 物质合成障碍　例如肝硬化失代偿期，由于白蛋白合成障碍引起的低白蛋白血症。

4. 机体对营养需求的改变　例如发热、甲状腺功能亢进症、肿瘤、慢性消耗性疾病、手术后，以及一些生理性因素如生长发育、妊娠等，机体需要营养物质增加，如供应不足可致营养缺乏；中年以后，体力活动减少，如摄食量不相应降低，结果能量过多而致肥胖。

5. 排泄失常　例如多尿可致失水，腹泻可致失钾，长期大量蛋白尿可致低蛋白血症。

二、代谢病　一般是指由于中间代谢某个环节障碍为主所致的疾病，由于原发器官疾病为主所致的代谢障碍则归入该器官疾病的范围。但这种划分是人为的，有时没有明确的界限。如糖尿病，可根据其以糖代谢障碍为主所引起的病变归入代谢病，也可根据其胰岛素相对或绝对不足而归入内分泌疾病。中间代谢受很多因素调控，在导致中间代谢某个环节障碍的诸因素中，大致可分为先天性代谢缺陷和环境因素两大类。

（一）先天性代谢缺陷和遗传因素　大多数是由于细胞内酶系缺陷或膜转运异常所致，具有遗传倾向。酶系缺陷可使代谢途径流向改变和(或)合成途径的反馈调节紊乱，导致代谢产物缺失或过多，中间产物堆积，或转变为毒性代谢物，产生相应的病理改变和临床表现。例如半乳糖血症，是由于第 17、9 和 1 染色体上基因异常，在半乳糖转变为葡萄糖过程中，缺乏半乳糖激酶或半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶、或尿核苷二磷酸-4-表异构酶引起。其结果导致血液、尿液和组织中的半乳糖及其代谢产物水平升高，并有白内障、肝硬化、肾小管功能异常和智能障碍等临床表现。膜转运异常多为特定功能的膜载体蛋白缺陷所致，如胱氨酸尿症、肾性糖尿、家族性高胆固醇血症等。

（二）环境因素　不合适的食物、药物、理化因素、创伤、感染、器官疾病、精神疾病等，是造成代谢障碍的常见原因。如大手术后的氮代谢负平衡，慢性肾衰竭时的钙磷代谢障碍，常见的水、电解质和酸碱平衡紊乱等。这类代谢障碍疾病的病因较易寻找，发病机制亦多清楚。

上述先天性代谢缺陷和环境因素在不少代谢病的发病中关系密切，环境因素常为其发病的诱因。例如苯丙酮尿症是由于苯丙氨酸羟化酶缺乏引起，食物中如富含苯丙氨酸可导致高苯丙氨酸血症，使特异组织或器官受损，出现智能障碍。但如在出生后 3 周确诊，限制摄入含苯丙氨酸的食物，则智能障碍可不出现。

【营养病和代谢病的分类】

一、营养病 一般按某一营养物质的不足或过多分类，又根据发病的原因再分为原发性和继发性。

（一）蛋白质营养障碍

1. 蛋白质和氨基酸不足 例如蛋白质-能量营养不良症，蛋白质缺乏症，赖氨酸缺乏症。

2. 氨基酸过多 某些氨基酸过多可引起症状，例如酪氨酸、蛋氨酸在肝硬化肝功能失代偿期可诱发肝性脑病。此种情况一般只在原有器官疾病的基础上发生。

（二）糖类营养障碍

1. 糖类摄取过多 易引起肥胖症。

2. 糖类摄取不足 伴有能量不足时常致消瘦。

（三）脂类营养障碍

1. 脂类摄取过多 易引起肥胖症或促发血脂异常。

2. 脂类摄取过少 易引起脂溶性维生素缺乏。缺少必需脂肪酸可致病，但临床上罕见。

（四）维生素营养障碍 各种维生素缺乏症，维生素过多症。

（五）水、盐营养障碍 水、盐不足或过多。

（六）无机元素营养障碍 微量元素不足或过多。

（七）复合营养障碍 多种营养物质障碍的不同组合。

二、代谢病 一般按中间代谢的主要途径和先天性代谢缺陷与环境因素的主次来分类。

（一）蛋白质代谢障碍

1. 继发于器官疾病 如严重肝病时的低蛋白血症，淀粉样变性的免疫球蛋白代谢障碍。

2. 先天性代谢缺陷引起蛋白质合成、降解或转运等异常 如白化病、各型血红蛋白病、无纤维蛋白原血症等。其中白化病是由于体内酪氨酶缺乏，黑素细胞的黑素体不能催化酪氨酸生成黑素，以致皮肤呈白色或白斑。先天性氨基酸代谢异常疾病种类较多，但多属少见或罕见病。

（二）糖代谢障碍

1. 各种原因所致的低血糖症、糖尿病及糖耐量减低等。

2. 先天性酶系缺陷所致的糖代谢异常 如果糖不耐受症、半乳糖血症、糖原贮积症等。

（三）脂类代谢异常 主要为血脂异常，以血浆胆固醇和(或)甘油三酯浓度升高为标志，可为原发性先天性代谢紊乱，亦可继发于其他疾病。前者有家族性高胆固醇血症、家族性异常β脂蛋白血症、家族性高甘油三酯血症等。

（四）水、电解质异常 多为获得性，亦可见于先天性缺陷如先天性肾上腺皮质增生症。

（五）无机元素代谢异常 如铜代谢异常所致的肝豆状核变性，铁代谢异常所致的含铁血黄素沉着症等。

（六）其他代谢异常　如嘌呤代谢障碍所致的痛风，卟啉代谢障碍所致的血卟啉病。

【营养病和代谢病的临床特点】

1. 详细查询病史可发现这类疾病。营养病多与营养物质的供应情况，饮食习惯，生活条件与环境因素，消化功能，生理或病理附加因素等有关。先天性代谢病还常有家族史和环境诱发因素，以及发病年龄和性别等特点。例如原发性痛风主要见于男性，女性仅占少数且大部分于经绝期后出现；苯丙酮尿症在新生儿即可检出。

2. 营养病和代谢病的早期常先有生化、生理改变，久后出现病理解剖改变。早期治疗，病理多可逆转。

3. 营养病和代谢病可引起多个器官、系统病理改变，但临床表现则可以某些器官或组织受累较为突出。

4. 长期营养和代谢异常，将影响个体的生长、发育、成熟、衰老等过程，甚至影响下一代。遗传性代谢病种类较多，临床意义不一。有的完全无害，如戊糖尿症；有的十分严重，如半乳糖血症、苯丙酮尿症；有的则介乎二者之间，如痛风、血卟啉病。

【营养病和代谢病的诊断原则】 诊断上要求尽可能找出病因和诱因，发病的主要环节，疾病的发展阶段和具体病情。营养病和代谢病常有其特有的症状和体征，是提供诊断的首要线索。因此需进行详细的病史询问和体格检查。实验室检查是确诊营养病和代谢病的依据，对临床前期患者更有价值，例如有些无症状的糖尿病患者可通过检测血浆葡萄糖而确诊。除一般常规检查外，可根据拟诊线索进行有关检查。在临床实践中对一些不明原因的症状和体征还应进行观察和随访。

一、病史　除了解症状的发生、发展和相互间的关系外，还必须从现病史和个人史中详细了解发病因素、病理特点、每日进食情况（包括所进食物、质量、形式、饮食习惯和嗜好等）。家族史应作详细的家系调查，包括男女双方前后 3～4 代人和旁系亲属情况。

二、体格检查　需注意发育营养状态、体型和骨骼、神经精神状态、智能、毛发、皮肤、四肢、眼结膜、视网膜、视力和听力，以及舌、齿、肝、脾等。

三、实验室检查

（一）血、尿、粪及其他生化检查　包括其成分构成如血浆蛋白成分、糖、脂蛋白、无机元素、维生素、激素、酶、免疫球蛋白、补体、血容量和血气分析，以及物质代谢的正常或异常产物等，可提供线索进行深一步检查，并用于患者的筛选和疗效观察。

（二）溶血及凝血检查　如血红蛋白电泳、凝血因子检查等，主要用于遗传性血液病的鉴别诊断。

（三）代谢试验　如糖耐量试验，氮平衡试验，水、钠、钾、钙、磷平衡试验等。

（四）影像学检查　骨密度测定、CT 和 MRI 检查有助于了解骨骼和脏器的器质性或功能性改变。后二者对先天性代谢病仅有鉴别诊断意义。

（五）组织病理和细胞学检查　用组织化学、免疫组织化学等方法通过光学显微镜和电子显微镜观察来判断组织、器官病变。近年已用末梢血液红细胞和白细胞分离技术、细胞培养等方法进行染色体、酶系检查来诊断先天性代谢病。

（六）血氨基酸分析　用分析氨基酸的方法查出血中某种氨基酸增高，以诊断由某

种氨基酸异常所引起的先天性代谢病。

（七）基因诊断　应用DNA重组技术对人体的遗传物质(DNA、RNA)进行分析，以确定某一特定的基因是否存在、有无DNA片断插入、缺失、点突变或其他变异情况。因此，可对遗传性疾病进行致病基因诊断。

在诊断营养病时，如同一群体在同一时期内发现相同的病例，则提示可能有相当数量临床前期的患者。代谢病常与种族、遗传、体质等因素有关，诊断一个病可循而发现另一些病例，例如糖尿病、痛风等患者的家族中，往往可发现同病患者。对某些特殊类型的糖尿病例如青年人中的成年发病型糖尿病(MODY)和线粒体变异糖尿病可在出现生化紊乱和临床症状之前作出基因诊断。一些遗传性代谢病，在症状出现前已有生化改变。因此对这些病应进行临床前期诊断，包括有计划的调查，以及杂合子携带者的检出等。

【营养病和代谢病的防治原则】

一、病因和诱因的防治　营养病和由环境因素所致的代谢病，多数能进行病因防治。大力推广平衡饮食，以摄取合理营养促进健康，1997年中国营养学会公布《中国居民膳食指南》有助于指导人民群众防病治病。以先天性代谢缺陷为主的代谢病，一般只能针对诱因和发病机制进行治疗。但随着细胞生物学和分子遗传学的进展，显示基因治疗的前景，近年已有用基因纠正疗法将外源性基因导入患者的DNA中，以代替或修复突变的基因。用肝、脾、骨髓等移植以治疗肝豆状核变性、丙种球蛋白缺乏症和其他免疫缺陷；用达那唑(danazol)诱导α_1-抗胰蛋白酶以治疗α_1-抗胰蛋白酶缺乏症等，亦有报道。

二、临床前期和早期防治　早期诊断，尽早采取防治措施，可避免不可逆的形态和功能改变，使病情不致恶化，甚或终生不出现症状，如苯丙酮尿症、半乳糖血症；糖尿病如在早期使病情得到良好控制，可避免出现严重的并发症。

三、针对发病机制的对症治疗

（一）避开和限制环境因素　例如G-6-PD缺乏症的患者，不进食蚕豆和对乙酰氨基酚(paracetamol)、阿司匹林、磺胺、伯氨喹(primaquine)等药物；苯丙酮尿症患者限制进食含苯丙氨酸食物等。

（二）替代治疗　例如蛋白缺乏症补充蛋白质；血友病患者给予抗血友病球蛋白等。有些代谢病是由于酶反应辅助因子的维生素合成不足，或由于酶缺陷以致与维生素辅酶因子的亲和力降低，因此补充相应的维生素可纠正代谢异常。例如胱硫醚β-合成酶缺乏所致的高胱氨酸尿症，除给予低蛋氨酸饮食外，对维生素B_6有反应的患者，可用大剂量维生素B_6及叶酸治疗。酶替代疗法，使用以甘露糖残基修饰的纯化胎盘酶治疗Gaucher病，已取得良好的疗效。

（三）调整治疗　例如用皮质醇治疗先天性肾上腺皮质增生症；用别嘌醇(allopurinol)抑制尿酸生成以治疗痛风；以青霉胺促进肝豆状核变性患者铜排出等。

四、其他　遗传咨询和生育指导，对已生育过遗传性代谢病病儿，具有X连锁隐性遗传病家族史或某些遗传性代谢病高发区的孕妇进行产前羊水检查，对防治遗传性代谢病有重要价值。

祖国医学对营养病和代谢病早有记载。例如对脚气病、糖尿病的病因、发病机制、临床表现、预防和治疗等，均有论述，并提出很有实用价值的食饵疗法，不少沿用至今。原发性营养缺乏病现已少见，但继发于其他疾病的营养缺乏临床仍常见，且往往未能及时诊治，应予注意。代谢病种类很多，一些代谢病如糖尿病、血脂异常等较为常见，而其他则较少见。本篇限于篇幅只择其重要者简介一二，其余病种可参阅儿科学、本篇末的参考文献及有关章节。

（傅祖植）

第二章　糖　尿　病

糖尿病(diabetes mellitus)是由多种病因引起以慢性高血糖为特征的代谢紊乱。高血糖是由于胰岛素分泌或作用的缺陷,或者两者同时存在而引起。除碳水化合物外,尚有蛋白质、脂肪代谢异常。久病可引起多系统损害,导致眼、肾、神经、心脏、血管等组织的慢性进行性病变,引起功能缺陷及衰竭。病情严重或应激时可发生急性代谢紊乱,例如酮症酸中毒、高渗性昏迷等。

糖尿病的病因尚未完全阐明。目前公认糖尿病不是惟一病因所致的单一疾病,而是复合病因的综合征,与遗传、自身免疫及环境因素有关。从胰岛 B 细胞合成和分泌胰岛素,经血循环到达体内各组织器官的靶细胞,与特异受体结合,引发细胞内物质代谢的效应,在这整个过程中任何一个环节发生变异均可导致糖尿病。

我国古代传统医学对糖尿病早已有认识,属"消渴"病的范畴。早在公元前 2 世纪,《黄帝内经》已有论述。

糖尿病是常见病、多发病,其患病人数正随着人民生活水平的提高、人口老化、生活方式的改变以及诊断技术的进步而迅速增加。1980 年我国糖尿病协作组调查研究组按当时我国的诊断标准对 14 省市 30 万人口进行了调查,结果发现其患病率为 0.67%,40 岁以上人口患病率升高为 2.53%。1994 年按 WHO 标准对全国 19 省市年龄在 25～64 岁的 213515 人进行调查,发现糖尿病患病率为 2.51%,糖耐量减低(IGT)患病率为 3.20%。1996 年又按 1985 年 WHO 标准,采用自然人群、分层整群抽样方法,对全国 11 省市 20～75 岁 42751 人进行流行病学调查,结果发现糖尿病患病率为 3.21%,IGT 患病率为 4.76%。WHO 1997 年报告,全世界约有 1.35 亿糖尿病患者,预测到 2025 年将上升到 3 亿。糖尿病已成为发达国家中继心血管病和肿瘤之后的第三大非传染病,是严重威胁人类健康的世界性公共卫生问题。为此卫生部于 1995 年制定了《1996～2000 年国家糖尿病防治纲要》以指导全国的糖尿病防治工作。

【糖尿病分类】 为了开展流行病学和临床研究,同时对疾病进行临床控制,需要建立一个恰当的疾病分类系统,这一系统为识别和鉴别疾病的各种类型及其阶段,提供一个框架结构。有关糖尿病分类的论述和规定,是随糖尿病研究的逐渐深入而丰富起来的,由于认识的局限性,现行的分类办法是暂时的,还需不断修改。

1980 年以来国际上通用 WHO 提出的分类标准,1997 年鉴于 10 多年来的研究进展,以美国糖尿病协会(ADA)为代表提出了关于修改糖尿病诊断和分类标准的建议。其要点主要是:①取消胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)和非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)的医学术语;②保留 1、2 型糖尿病的名称,用阿拉伯数字,不用罗马数字;③保留妊娠期糖尿病(GDM);④糖耐量减低(IGT)不作为一个亚型,而是糖尿病发展过程中的

一个阶段;⑤取消营养不良相关糖尿病。新的分类法建议主要将糖尿病分成四大类型,即1型糖尿病、2型糖尿病、其他特殊类型和妊娠期糖尿病(表8-2-1)。

表8-2-1 糖尿病的病因学分类(1997,ADA建议)

一、1型糖尿病(B细胞破坏,常引起胰岛素绝对不足)
1.免疫介导 2.特发性
二、2型糖尿病(其不同程度可从显著的胰岛素抵抗伴相对胰岛素不足,到显著的胰岛素分泌不足伴胰岛素抵抗)
三、其他特殊类型糖尿病
(一) B细胞功能遗传性缺陷
1.12号染色体,HNF-1α($MODY_3$) 2.7号染色体,葡萄糖激酶($MODY_2$)
3.20号染色体,HNF-4α($MODY_1$) 4.线粒体DNA
5.其他
(二) 胰岛素作用遗传性缺陷
1.A型胰岛素抵抗 2.妖精貌综合征 3.Rabson-Mendenhall综合征
4.脂肪萎缩型糖尿病 5.其他
(三) 胰腺外分泌疾病
1.胰腺炎 2.创伤/胰腺切除术 3.肿瘤 4.囊性纤维化病
5.血色病 6.纤维钙化性胰腺病 7.其他
(四) 内分泌病
1.肢端肥大症 2.库欣综合征 3.胰升糖素瘤
4.嗜铬细胞瘤 5.甲状腺功能亢进症 6.生长抑素瘤
7.醛固酮瘤 8.其他
(五) 药物或化学品所致糖尿病
1.vacor(吡甲硝苯脲,一种毒鼠药) 2.羟乙磺酸戊氧苯咪
3.烟酸 4.糖皮质激素 5.甲状腺激素
6.二氮嗪 7.β受体激动剂 8.噻嗪类利尿剂
9.苯妥英钠 10.干扰素α 11.其他
(六) 感染
1.先天性风疹 2.巨细胞病毒 3.其他
(七) 不常见的免疫介导糖尿病
1.僵人(Stiffman)综合征 2.抗胰岛素受体抗体 3.其他
(八) 其他可能与糖尿病相关的遗传性综合征
1.Down综合征 2.Klinefelter综合征 3.Turner综合征
4.Wolfram综合征 5.Friedreich共济失调 6.Huntington舞蹈病
7.Laurence-Moon-Biedel综合征 8.强直性肌营养不良症
9.卟啉病 10.Prader-Willi综合征 11.其他
四、妊娠期糖尿病(GDM)

一、1型糖尿病 这一类型的患者有胰岛B细胞破坏,引起胰岛素绝对缺乏,呈酮症酸中毒倾向。本型不包括那些由于非自身免疫的特异性原因引起的B细胞破坏或衰竭(如囊性纤维化病)。有两种亚型。

1.免疫介导糖尿病 包含了以前所称IDDM、1型或青少年发病糖尿病。本型是由于胰腺B细胞发生细胞介导的自身免疫反应性损伤而引起。自身免疫反应的标志

有:①胰岛细胞自身抗体(ICA);②胰岛素自身抗体(IAA);③谷氨酸脱羧酶自身抗体(GAD_{65});④酪氨酸磷酸酶自身抗体 IA-2 和 IA-2β。约有 85%－90%的病例在发现高血糖时,有一种或几种自身抗体阳性。这种类型的糖尿病与 HLA(人类白细胞组织相容性抗原)有很强的关联,与 DQA 和 DQB 基因有连锁,并且受 DR 基因影响。在这些 DR/DQ 等位基因中,有些是造成疾病的因素,有些则对发病有保护作用。在这种类型,B 细胞破坏的程度和速度在不同个体差异很大,某些病例破坏迅速(主要是婴儿和儿童),而另一些患者则较为缓慢(主要是成年人)。在一些患者,特别是儿童及青少年,可能以酮症酸中毒作为疾病的首发表现。而其他一些患者仅有轻度的空腹高血糖,但在感染或其他应激情况下迅速恶化,发展为严重高血糖,甚者发生酮症酸中毒。在另一些患者(多为成年人)则可保留残存的 B 细胞功能,并足以在多年内不发生酮症酸中毒。许多这种 1 型糖尿病的患者最终需依赖胰岛素治疗才能生存。发展至疾病后期,呈现胰岛素严重分泌不足,血浆 C 肽水平很低甚至不可测得。这种 1 型糖尿病多发生于青少年,但可发生于任何年龄,甚至 80～90 岁高龄。B 细胞的自身免疫性损伤有多基因遗传易感性,并与环境因素有关,但是对这些因素目前还知之甚少。虽然这些患者很少肥胖,但肥胖的存在并不能排除本病的可能性。这些患者容易伴发其他类型的自身免疫病,例如 Graves 病、桥本甲状腺炎、Addison 病、白癜风、恶性贫血。

2. 特发性糖尿病　这一类型的患者具有 1 型糖尿病的表现而无明显的病因学发现,呈现不同程度的胰岛素缺乏,频发酮症酸中毒,但始终没有自身免疫反应的证据,这一类患者很少,主要来自非洲或亚洲某些种族。遗传性状强,与 HLA 无关联。

二、2 型糖尿病　包含了以前称为 NIDDM、Ⅱ型或成年发病糖尿病,用于那些有胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷的患者。这些患者在疾病的初期或甚至终生,其生存不需要依赖胰岛素治疗。可能有许多不同的病因引起这种类型(异质性)。随着科学技术的发展,可在某些患者身上发现其特殊的发病学过程,检出和确认某些遗传学缺陷而确定某些亚型,因此,有可能在将来,2 型糖尿病患者的比例会减少。虽然这一类型的特异病因学未完全明了,但这些患者不发生胰岛 B 细胞的自身免疫性损伤,也没有表 8-2-1 所列举的明确病因。本型多数患者为肥胖者,肥胖本身可引起不同程度的胰岛素抵抗。有些患者虽然用传统的体重标准方法去衡量不能定为肥胖,但可能存在着脂肪分布异常,例如腹部或内脏脂肪分布增加。本型患者很少自发性发生酮症酸中毒,但在应激情况下如感染等,可诱发酮症酸中毒。由于高血糖发展缓慢,许多患者早期因无典型症状,未能引起足够注意,多年未能诊断为糖尿病,却有发生大血管病变和微血管病变的危险性。这些患者血浆胰岛素水平可正常或升高,较高的血糖会引起更高的血浆胰岛素水平。因此,这些患者的胰岛素分泌是有缺陷的,并且不能代偿胰岛素抵抗。通过减轻体重和(或)药物治疗可改善胰岛素抵抗,但很少能回复到正常。发生这一类型糖尿病的危险性随着年龄、肥胖以及缺乏体力活动而增长。在以往有妊娠期糖尿病的妇女及有高血压和血脂紊乱的患者中,更容易发生。在不同的人种/种族之间,其患病率有很大差异。2 型糖尿病的遗传易感性较 1 型强,且更为复杂,其机制目前尚未完全清楚。

三、其他特殊类型的糖尿病　这一类别按病因及发病机制分为 8 种亚型,包括

WHO 1985 年分类标准中所有继发性糖尿病，同时也包括已经明确病因的类型。

目前已知一些类型的糖尿病与 B 细胞功能中的单基因缺陷相关联。有代表性的是青年人中的成年发病型糖尿病(简称 MODY)。MODY 的特点是：①诊断糖尿病时年龄<25 岁；②至少 5 年内不需用胰岛素治疗；③无酮症倾向；④空腹血清 C 肽≥0.3nmol/L，葡萄糖刺激后≥0.6nmol/L；⑤有 3 代或 3 代以上常染色体显性遗传史。现在已经证实在 MODY 患者，不同染色体的基因位点上出现异常，最常见的一种与第 12 号染色体的肝细胞核转录因子(HNF)-1α 基因发生突变有关($MODY_3$)；$MODY_2$ 是第 7 号染色体上的葡萄糖激酶基因；$MODY_1$ 是第 20 号染色体上的 HNF-4α；$MODY_4$ 是胰岛素启动子因子-1 基因(简称 IPF-1)。另一种因 B 细胞遗传性缺陷引起的是线粒体 $tRNA^{Leu(UUR)}$ 基因突变糖尿病，由于突变发生在线粒体 tRNA 亮氨酸基因中的 3243 位点上，导致了 A 到 G 的转换。其临床特点为：①母系遗传，即家族内女性患者的子女均可能得病，而男性患者的子女均不得病；②神经性耳聋；③呈不典型 2 型糖尿病，发病早，B 细胞功能逐渐减退，自身抗体阴性；④可伴有其他神经、肌肉表现。随着科学技术的进步，将来还可能确认更多与糖尿病相关的基因。

遗传因素也可引起胰岛素作用异常而导致糖尿病的发生。与胰岛素受体突变有关的代谢异常，可从高胰岛素血症、轻度高血糖到严重的糖尿病不等。

胰腺外分泌疾病、一系列内分泌疾病、药物或化学物质引起者实际上为继发性糖尿病。

四、妊娠期糖尿病(GDM)　在确定妊娠后，若发现有各种程度的葡萄糖耐量减低(IGT)或明显的糖尿病，不论是否需用胰岛素或仅用饮食治疗，也不论分娩后这一情况是否持续，均可认为是 GDM。GDM 患者中可能存在其他类型糖尿病病因，只是在妊娠期间显现出来，因此，在妊娠结束后 6 周或以上，应再复查并按血糖水平再分类为：①糖尿病；②空腹血糖过高(未达糖尿病，简称 IFG)；③糖耐量减低(IGT)；④正常血糖者。IFG 又称为非糖尿病性空腹高血糖，与 IGT 均属于血糖调节异常，是正常血糖代谢与糖尿病之间的中间状态，是发生糖尿病和心血管疾病的危险因素(诊断标准见后文)。GDM 的临床重要性在于有效处理高危妊娠，从而降低许多与之有关的围生期疾病的患病率和病死率。大部分 GDM 妇女分娩后血糖恢复正常，但仍有些妇女在产后 5～10 年有发生糖尿病的高度危险性。

1998 年 WHO 糖尿病咨询委员会临时性报告在糖尿病及其他高血糖类型的分类上将临床分期和病因学分型相结合。临床分期体现在糖尿病的自然进程中，不论其病因如何，都会经历的几个阶段。患者可从不同方向从一个阶段向另一个阶段转变。糖尿病患者或正在发展为糖尿病的患者可根据其临床特征划入不同的阶段。随着对糖尿病病因了解的不断深入发展，引发了糖尿病病因学的分型。

疾病可能在高血糖出现之前已存在一段很长的时间，其血糖随疾病的严重程度而变化。病因学分型可在糖尿病自然进程中的任何阶段进行，甚至在血糖正常时即可反映导致糖尿病的病因，例如若在正常血糖的个体出现胰岛细胞抗体，提示这一个体可能存在 1 型糖尿病的自身免疫过程。但至今未发现提示 2 型糖尿病的标志物，有待继续深入研究。

同样的发病过程也可引起 IFG 和 IGT，但尚未达到糖尿病的诊断标准。在一些糖尿病类型，可通过减肥、运动和(或)口服降糖药，使血糖得到理想控制，这些患者不需要用胰岛素治疗。在另一些患者需用胰岛素控制高血糖，但不需用胰岛素维持生命。有些患者胰岛细胞破坏严重，已无残存分泌胰岛素的功能，这些患者必须用胰岛素维持生命。(图 8-2-1)

新建议已在全世界征集意见。

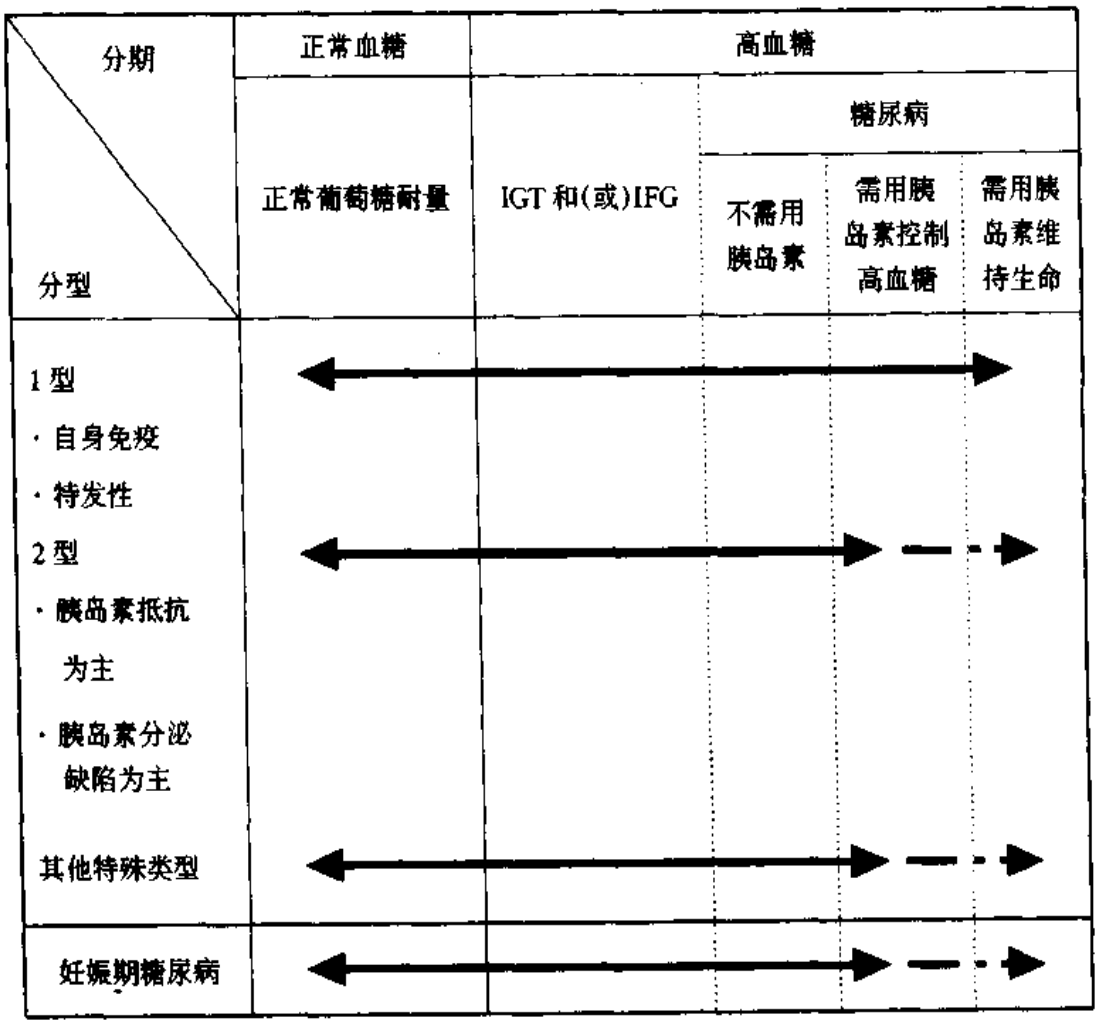


图 8-2-1 糖尿病的病因学分型和临床分期
(WHO 糖尿病咨询委员会临时性报告，1998 年)

【病因、发病机制和自然史】 糖尿病的病因和发病机制较为复杂，至今未完全明了。在不同类型糖尿病之间，其病因不尽相同，即使在同一类型中也各异，存在着异质性。总的来说，遗传因素及环境因素共同参与其发病过程。

一、1 型糖尿病 目前普遍认为 1 型糖尿病的发生、发展可分为 6 个阶段。

(一) 第 1 期—遗传学易感性 人类 HLA 位于第 6 对染色体短臂上，是一组密切联系的基因群。HLA 系统呈高度多态性，有多个位点，每个位点又有多等位基因。这些基因可分三类。Ⅰ类基因包括 A、B、C；Ⅱ类基因包括 DR、DQ 和 DP；Ⅲ类基因主要编码补体、肿瘤坏死因子(TNF)等。研究发现 1 型糖尿病与某些特殊 HLA 类型有关。70 年代发现 1 型糖尿病中，Ⅰ类等位基因 B_{15}、B_8 和 B_{18} 出现频率高，而 B_7 出现频率低；

以后又发现Ⅱ类基因位点中的DR_3和DR_4与1型糖尿病呈高度的阳性相关性，与DR_2呈阴性相关。随着分子生物学和分子遗传学的发展，已有报告在白种人中发现12个1型糖尿病易感基因相关位点，通过全基因组筛查研究，确认了两个重要的易感基因，即$IDDM_1$和$IDDM_2$，分别构成遗传因素的40%和10%。$IDDM_1$位于染色体6p21，其主要成分为HLAⅡ类分子的DQ和DR编码基因。目前大多数文献认为与DQ基因关系最密切。对白人的研究表明，1型糖尿病发病与DQ B_{-57}位氨基酸残基是否为门冬氨酸以及与DQ A_{-52}位是否为精氨酸有关。80%～90%的1型糖尿病患者中DQ A_{-52}为精氨酸[Arg(+)]和DQ B_{-57}为非门冬氨酸[Asp(-)]有肯定的易感作用。DQA-DQB S-S/S-S基因型[即DQA_{-52}Arg(+)纯合子和DQB_{-57}Asp(-)纯合子]的患病相对风险最高，而DQA_{-52}Arg(-)和DQB_{-57}Asp(+)则有保护作用，但有地理上和种族间的差异，例如对日本人的研究发现DQA_{-52}Arg(-)和DQB_{-57}Asp(+)者同样患1型糖尿病。我国学者大多数报道DQA_{-52}Arg(+)和DQB_{-57}Asp(-)对中国人1型糖尿病构成易感性；DQA_{-52}Arg(-)和DQB_{-57}Asp(+)有保护性。$IDDM_2$位于染色体11p15的胰岛素基因区，编码胰岛素酪氨酸羟化酶和胰岛素样生长因子-2(IGF-2)。易感基因的研究发现只能解释部分1型糖尿病家族的聚集性，在不同种族或不同研究人群中，1型糖尿病易感基因相关位点间的相互作用不尽相同。此外作为多基因病(又称复杂病，complex disease)，易感基因只能赋予个体对该病的易感性，但其发病常依赖于多个易感基因的共同参与及环境因素的影响。

（二）第2期—启动自身免疫反应　目前认为某些环境因素可启动胰岛B细胞的自身免疫反应，细节未明，而病毒感染是最重要的环境因素之一。已知与1型糖尿病有关的病毒有柯萨奇B_4病毒、腮腺炎病毒、风疹病毒、巨细胞病毒和脑炎心肌炎病毒等。许多有关报道主要围绕动物实验和一些地区病毒感染流行后糖尿病患病率增高，以及在糖尿病人群中某一病毒抗体阳性率或滴定度高于非糖尿病人群。人类对病毒诱发糖尿病的易感性受遗传控制，1型易感基因对糖尿病的发生是必需的，病毒感染可直接损伤胰岛组织引起糖尿病，也可能损伤胰岛组织后，诱发自身免疫反应，进一步损伤胰岛组织引起糖尿病。

还有报告发现由于新生儿胃肠道屏障功能还未完善，若出生后用牛奶或牛奶的配方制品喂养，有些儿童以后发生1型糖尿病的危险性增加。研究表明牛奶中有两种蛋白质即牛白蛋白和酪蛋白。牛白蛋白与胰岛细胞中的一种成分ICA_{69}有同源性，通过分子模拟作用使胰岛细胞失去免疫耐受。酪蛋白有A_1和A_2两种，动物实验也表明加入酪蛋白A_1有可能引起糖尿病。此外，用较高热量的配方奶粉喂养婴儿有可能在幼年期引起胰岛素分泌升高和胰岛B细胞抗原递呈作用增加。

（三）第3期—免疫学异常　目前认为1型糖尿病在发病之前常经过一段糖尿病前期，这时患者的胰岛素分泌功能虽然尚维持正常，但由于处在自身免疫反应活动期，循环中会出现一组自身抗体，主要有三种：①胰岛细胞自身抗体(ICA)：新诊断的1型糖尿病患者中80%ICA阳性，在发病后6个月至3年后，其滴定度逐渐降低或消失；新诊断为2型患者中，ICA阳性率仅1.5%～8.3%；在这些抗体阳性患者中，半数以上以后逐渐发展为需要胰岛素治疗，实际上可能也是1型糖尿病；②胰岛素自身抗体

(IAA),新诊断的患者在胰岛素治疗前,IAA 阳性率 40%～50%,在 ICA 阳性的患者中,IAA 的阳性率也高,IAA 的测定不能区分注射胰岛素后产生的胰岛素抗体,IAA 也不是糖尿病患者体内的特异性抗体,它还可出现于胰岛素自身免疫综合征和自身免疫性甲状腺疾病的患者中;③谷氨酸脱羧酶自身抗体(GAD_{65}),新诊断的 1 型糖尿病患者,GAD_{65}阳性率 60%～96%,且更具敏感性、特异性强、持续时间长,有助于区分 1 型和 2 型患者,并提示应及早应用胰岛素治疗。

(四) 第 4 期—进行性胰岛 B 细胞功能丧失　这一期的长短在不同病例差异较大,通常先有胰岛素分泌第 1 相降低,以后随着 B 细胞群减少,胰岛分泌功能下降,血糖逐渐升高,最终发展为临床糖尿病。

(五) 第 5 期—临床糖尿病　此期患者有明显高血糖,出现糖尿病的部分或典型症状。在胰岛的病理学改变上,胰岛细胞主要剩下分泌胰升糖素的 A 细胞,分泌生长抑素的 D 细胞和分泌胰多肽的 PP 细胞,只有残存少量 B 细胞(约剩 10%)分泌少量胰岛素。

(六) 第 6 期　在 1 型糖尿病发病后数年,多数患者胰岛 B 细胞完全破坏,胰岛素水平极低,失去对刺激物的反应,糖尿病临床表现明显。

二、2 型糖尿病　2 型糖尿病有更强的遗传基础,在发病年龄(多见于成年人而非青少年)、发病机制(胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷而非胰岛 B 细胞自身免疫破坏)和治疗上均有不同。其危险因素包括老龄化、现代社会西方生活方式(体力活动减少、超级市场高热量方便食品、可口可乐化等)以及肥胖。目前认为 2 型糖尿病的发生、发展可分为 4 个阶段。

(一) 遗传易感性　多年来,通过一系列研究包括孪生子发病共显性研究、家族聚集发病情况、高患病率人群患病情况调查、相同环境条件不同种族发病情况调查,以及在青年人中的成年发病型糖尿病(MODY)常染色体显性遗传规律的发现等,有关糖尿病(尤其是 2 型糖尿病)的遗传倾向已经确定。分子生物学技术和分子遗传学研究的发展,使这一方面取得不少进展。现一致认为 2 型糖尿病不是一个单一疾病,而是多基因疾病,具有广泛的遗传异质性,临床表现差别也很大。目前除 MODY 和线粒体基因突变糖尿病可作出基因诊断外,大量常见的 2 型糖尿病的病因学方面,还有许多问题仍未明了,有待进一步研究。

除遗传易感性外,糖尿病的发病也与环境因素有关,包括人口老龄化、营养因素、中央型肥胖(又称腹内型或内脏型肥胖)、体力活动不足、都市化程度、子宫内环境以及应激、化学毒物等。子宫内营养环境不良可致胎儿体重不足,而低体重儿在成年后肥胖则糖尿病及胰岛素抵抗发生率机会大增。此外,"节约基因(thrifty genotype)"学说认为,人类在进化、生存斗争中,逐渐形成"节约基因",使人在食物不足的环境下,节约能量,以适应恶劣环境。当食物充足时,此基因使人肥胖,致胰岛素分泌缺陷和胰岛素抵抗,成为诱发糖尿病的潜在因素之一。

(二) 高胰岛素血症和(或)胰岛素抵抗　胰岛素抵抗是指机体对一定量的胰岛素的生物学反应低于预计正常水平的一种现象。胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷(包括两者的相互作用)是 2 型糖尿病发病机制的两个基本环节和特征,并与动脉粥样硬化性心

血管疾病、高血压、血脂异常、内脏型肥胖等有关，是所谓"代谢综合征"的成分之一，胰岛素抵抗是2型糖尿病临床过程中的早期缺陷，不同种族、年龄、体力活动程度的个体中差异很大。处于这个阶段的患者，血胰岛素水平可正常或高于正常，但它与胰岛素受体的结合能力以及受体后的效应均减弱，胰岛素介导下肌肉和脂肪组织摄取葡萄糖的能力降低，同时肝脏葡萄糖生成增加。为了克服这种情况，胰岛素分泌率增高，但仍然不能使血糖恢复正常的基础水平，最终会导致高血糖。

另一变化是胰岛素分泌异常。正常人持续静脉滴注葡萄糖所诱导的胰岛素分泌呈双峰。早期分泌高峰(第一相)出现在头10分钟，随后迅速下降，如继续维持滴注葡萄糖，在约90分钟后出现第二个峰，胰岛素分泌率持续增长，达平顶后维持一段时间。2型糖尿病患者胰岛素分泌反应缺陷，早期分泌相缺失或减弱，第二个胰岛素高峰延迟，因而有些患者在此阶段可表现为餐后低血糖。随着病情进展，血糖可逐渐升高。开始时，餐后高血糖刺激的胰岛素水平升高能使空腹血糖恢复正常，但随着胰岛B细胞功能缺陷的发展，会发展为空腹高血糖。持续高血糖的刺激促进高胰岛素血症的发展，使胰岛素受体数目下降、亲和力降低，加重胰岛素抵抗。也有一些病例，随着严重高血糖的发展，血胰岛素水平下降。胰岛素抵抗和胰岛素作用不足哪一个为原发，以及基因缺陷在这种情况下的作用目前未全明了。有研究指出，从血糖升高至出现临床症状的时间平均可长达7年，此期间对糖尿病的初级预防很重要，生活方式改变、均衡饮食、提倡体力活动，改变不良环境因素均有助于延缓糖尿病的发生，降低患病率。

(三) 糖耐量减低(IGT)　目前广泛认为，大部分2型糖尿病患者均经过IGT阶段，每年约有1%～5%的IGT发展成为2型糖尿病，高者可达12%。IGT患者患高血压、冠心病的危险性也较正常葡萄糖耐量者高。

(四) 临床糖尿病　此期可无明显症状，或逐渐出现代谢紊乱症状群，或出现糖尿病并发症的表现，血糖肯定升高，并达到糖尿病的诊断标准。

【病理生理】 糖尿病的代谢紊乱主要由于胰岛素生物活性或其效应绝对或相对不足引起。总的来说，患糖尿病时，葡萄糖在肝、肌肉和脂肪组织的利用减少以及肝糖输出增多是发生高血糖的主要原因。脂肪代谢方面，由于胰岛素不足，脂肪组织摄取葡萄糖及从血浆移除甘油三酯减少，脂肪合成减少。脂蛋白酯酶活性低下，血游离脂肪酸和甘油三酯浓度升高。在胰岛素极度缺乏时，脂肪组织大量动员分解，产生大量酮体，若超过机体对酮体的氧化利用能力时，大量酮体堆积形成酮症或发展为酮症酸中毒。蛋白质合成减弱，分解代谢加速，导致氮负平衡。

【临床表现】 糖尿病的各种临床表现可归纳为以下几方面。

1. 代谢紊乱症候群　血糖升高后因渗透性利尿引起多尿，继而因口渴而多饮水。患者体内葡萄糖不能利用，脂肪分解增多，蛋白质代谢负平衡，肌肉渐见消瘦，疲乏无力，体重减轻，儿童生长发育受阻。为了补偿损失的糖分，维持机体活动，患者常易饥、多食，故糖尿病的表现常被描述为"三多一少"，即多尿、多饮、多食和体重减轻。1型患者大多起病较快，病情较重，症状明显且严重。2型患者多数起病缓慢，病情相对较轻，肥胖患者起病后也会体重减轻。患者可有皮肤瘙痒，尤其外阴瘙痒。高血糖可使眼房水、晶体渗透压改变而引起屈光改变致视力模糊。

2. 并发症和(或)伴发病　相当一部分患者并无明显"三多一少"症状,仅因各种并发症或伴发病(见下文)而就诊,化验后发现高血糖。

3. 反应性低血糖　有的2型糖尿病患者进食后胰岛素分泌高峰延迟,餐后3～5小时血浆胰岛素水平不适当地升高,其所引起的反应性低血糖可成为这些患者的首发表现。

4. 因各种疾病需手术治疗,在围手术期发现高血糖。

5. 并无明显症状,仅于健康检查时发现高血糖。

【并发症】

一、急性并发症

1. 糖尿病酮症酸中毒和高渗性非酮症糖尿病昏迷(简称高渗性昏迷)是糖尿病的急性并发症,一些患者可以此为首发表现(见下文)。

2. 感染　糖尿病患者常发生疖、痈等皮肤化脓性感染,可反复发生,有时可引起败血症或脓毒血症。皮肤真菌感染,如足癣也常见。真菌性阴道炎和巴氏腺炎是女性糖尿病患者常见并发症,多为白色念珠菌感染所致。糖尿病合并肺结核的发生率较非糖尿病者高,病灶多呈渗出干酪性,易扩展播散,形成空洞,且下叶病灶也较多见。尿路感染中以肾盂肾炎和膀胱炎最常见,尤其多见于女性患者,反复发作可转为慢性。肾乳头坏死是严重的并发症,不多见,典型表现为高热、肾绞痛、血尿、尿中排出坏死的肾乳头组织,病死率颇高。

二、慢性并发症　糖尿病的慢性并发症可遍及全身各重要器官,与遗传易感性、高血糖、氧化应激、非酶糖化和多元醇代谢旁路、蛋白激酶C等多方面因素的相互影响有关。这些并发症可单独出现或以不同组合同时或先后出现。有时并发症在诊断糖尿病前业已存在,有些患者因这些并发症作为线索而发现糖尿病。慢性并发症主要有下列几种。

(一) 大血管病变　与非糖尿病人群相比较,糖尿病人群中动脉粥样硬化的患病率较高,发病年龄较轻,病情进展也较快。糖尿病性大血管病变的发病机制及其与糖尿病代谢紊乱之间的关系未完全明了,已知动脉粥样硬化的某些易患因素如肥胖、高血压、脂质及脂蛋白代谢异常在糖尿病(主要是2型糖尿病)人群中的发生率均高于相应的非糖尿病人群。大血管病变的危险性与血清低密度脂蛋白(LDL)和极低密度脂蛋白(VLDL)水平呈正相关,与血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-ch,主要是HDL_2-ch)水平呈负相关。此外,胰岛素、性激素、生长激素、儿茶酚胺等激素水平异常、高血糖、血管内皮功能紊乱、血小板功能异常等亦直接或间接参与动脉粥样硬化的发生发展。高胰岛素血症可通过促进脂质合成及刺激动脉内膜平滑肌细胞增殖,低胰岛素血症则可通过减低脂质清除及降低血管壁溶酶体脂肪酶系活性而加速动脉粥样硬化的发生、发展。大、中动脉粥样硬化主要侵犯主动脉、冠状动脉、脑动脉、肾动脉和肢体外周动脉等,引起冠心病、缺血性或出血性脑血管病、肾动脉硬化、肢体动脉硬化等。肢体外周动脉粥样硬化常以下肢动脉病变为主,表现为下肢疼痛、感觉异常和间歇性跛行,严重供血不足可导致肢体坏疽。

(二) 微血管病变　微血管是指微小动脉和微小静脉之间,管腔直径在100μm以

下的毛细血管及微血管网。微循环障碍、微血管瘤形成和微血管基底膜增厚，是糖尿病微血管病变的典型改变。山梨醇旁路代谢增强、生长激素过多、血液流变学改变、凝血机制失调、血小板功能异常、红细胞2,3-二磷酸甘油酸(2,3-DPG)、糖化血红蛋白含量增高导致组织缺氧等可能与微血管病变的发生、发展有关。微血管病变主要表现在视网膜、肾、神经、心肌组织，其中尤以糖尿病肾病和视网膜病为重要。

1. 糖尿病肾病　毛细血管间肾小球硬化症是糖尿病主要的微血管病变之一，常见于病史超过10年的患者，是1型糖尿病患者的主要死亡原因，在2型糖尿病，其严重性次于冠状动脉和脑血管动脉粥样硬化病变。其病理改变有3种类型：①结节性肾小球硬化型病变，有高度特异性；②弥漫性肾小球硬化型病变，最常见，对肾功能影响最大，但特异性较低，在系膜毛细血管性肾小球肾炎和系统性红斑狼疮等疾病亦可见相似病变；③渗出性病变，也可见于慢性肾小球肾炎，故特异性不高。肾活检所见的组织学改变与临床表现和肾功能损害程度缺乏恒定的相关性。糖尿病肾病的发生发展可分为五期：①Ⅰ期：为糖尿病初期，肾脏体积增大，肾小球滤过率升高，肾小球入球小动脉扩张，肾小球内压增加。②Ⅱ期：肾小球毛细血管基底膜增厚，尿白蛋白排泄率(AER)多数在正常范围，或呈间歇性增高(如运动后)。③Ⅲ期：早期肾病，出现微量白蛋白尿，即AER持续在20～200μg/min(正常人＜10μg/min)。④Ⅳ期：临床肾病，尿蛋白逐渐增多，AER＞200μg/min，即尿白蛋白排出量＞300mg/24h，相当于尿蛋白总量＞0.5g/24h，肾小球滤过率下降，可伴有浮肿和高血压，肾功能逐渐减退。⑤Ⅴ期：尿毒症，多数肾单位闭锁，AER降低，血肌酐、尿素氮升高，血压升高。严格代谢控制可防止或延缓临床肾病的发生。减少蛋白质摄入量对早期肾病及肾功能不全的处理均有利。抗高血压治疗可延缓肾小球滤过率的下降速度，早期肾病应用血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂可减轻微量白蛋白尿。

2. 糖尿病性视网膜病变　糖尿病病程超过10年，大部分患者合并程度不等的视网膜病变，是糖尿病微血管病变的重要表现，是失明的主要原因之一。按眼底改变可分六期，分属两大类。Ⅰ期：微血管瘤，出血；Ⅱ期：微血管瘤，出血并有硬性渗出；Ⅲ期：出现棉絮状软性渗出。以上3期(Ⅰ～Ⅲ)为背景性视网膜病变。Ⅳ期：新生血管形成，玻璃体出血；Ⅴ期：机化物增生；Ⅵ期：继发性视网膜脱离，失明。以上Ⅳ～Ⅵ3期为增殖性视网膜病变(PDR)。当眼底出现PDR时，常伴有糖尿病肾病及神经病变。严格控制糖尿病是防治视网膜病变的基本措施，应努力使空腹血糖及餐后血糖均接近正常水平。若从糖尿病初期就能始终严格控制血糖，可显著推迟视网膜病变的发生与发展。应用口服降糖药的患者，若视网膜病变进展迅速或已进入增殖期，应改用胰岛素治疗。此外，可试用活血化瘀中药。对视网膜血管渗漏及视乳头新生血管者应尽早应用激光治疗，争取保存视力。

3. 其他　心脏微血管病变和心肌代谢紊乱可引起心肌广泛灶性坏死等损害，称为糖尿病心肌病，可诱发心力衰竭、心律失常、心源性休克和猝死。

(三) 神经病变　糖尿病性神经病变主要由微血管病变及山梨醇旁路代谢增强以致山梨醇增多等所致，其病变部位以周围神经为最常见，通常为对称性，下肢较上肢严重，病情进展缓慢。临床上先出现肢端感觉异常，分布如袜子或手套状，伴麻木、针刺、

灼热或如踏棉垫感，有时伴痛觉过敏。随后有肢痛，呈隐痛、刺痛或烧灼样痛，夜间及寒冷季节加重。后期可有运动神经受累，出现肌张力减弱，肌力减弱以至肌萎缩和瘫痪。肌萎缩多见于手、足小肌肉和大腿肌。检查发现早期腱反射亢进，后期减弱或消失，震动感减弱或消失，触觉和温度觉亦有不同程度降低。在临床症状出现前，电生理检查已可发现感觉和运动神经传导速度减慢。单一外周神经损害不常发生，主要累及脑神经，其中以动眼神经麻痹较常见，其次为展神经麻痹，有自发缓解趋向。自主神经病变也较常见，并可较早出现，影响胃肠、心血管、泌尿系统和性器官功能。临床表现有瞳孔改变（缩小且不规则、光反射消失、调节反射存在）和排汗异常（无汗、少汗或多汗），胃排空延迟、腹泻（饭后或午夜）、便秘等胃肠功能失调，体位性低血压、持续心动过速、心搏间距延长等心血管自主神经功能失常，以及残尿量增加、尿失禁、尿潴留、逆向射精、阳痿等。

（四）眼的其他病变　除视网膜病变外，糖尿病还可引起黄斑病、白内障、青光眼、屈光改变、虹膜睫状体病变等。

（五）糖尿病足　糖尿病患者因末梢神经病变，下肢动脉供血不足以及细菌感染等多种因素，引起足部疼痛、皮肤深溃疡、肢端坏疽等病变，统称为糖尿病足。由于神经营养不良和外伤的共同作用，可引起营养不良性关节炎（Charcot 关节），好发于足部和下肢各关节，受累关节有广泛骨质破坏和畸形。对于糖尿病患者的骨、关节问题的处理，强调注意预防，防止外伤、感染，积极治疗末梢神经病变。

【实验室检查】

一、尿糖测定　尿糖阳性是诊断糖尿病的重要线索，但尿糖阴性不能排除糖尿病的可能。并发肾小球硬化症时，肾小球滤过率降低，肾糖阈升高，此时虽血糖升高，而尿糖呈假阴性。反之，如肾糖阈降低（如妊娠），虽然血糖正常，尿糖可呈阳性。每日 4 次尿糖定性检查（三餐餐前和晚上 9～10 时或分段检查），和 24 小时尿糖定量可作判断疗效指标，并供调整降糖药物剂量的参考。

二、血葡萄糖（血糖）测定　血糖升高是目前诊断糖尿病的主要依据。常用葡萄糖氧化酶法测定。抽静脉血或取毛细血管血。可用血浆、血清或全血。应注意如红细胞比容正常，血浆、血清血糖比全血血糖高 15%。用于具体患者作诊断时主张用静脉血浆测定，正常范围为 3.9～5.6mmol/L（70～100mg/dl）。血糖测定又是判断糖尿病病情和控制情况的主要指标，便携式血糖计采毛细血管全血测定。

三、葡萄糖耐量试验　有口服和静脉注射两种。当血糖高于正常范围而又未达到诊断糖尿病标准者（见后），需进行口服葡萄糖耐量试验（OGTT）。OGTT 应在清晨进行。WHO 推荐成人口服 75g 葡萄糖，溶于 250～300ml 水中，5 分钟内饮完，2 小时后再测静脉血浆糖。儿童按每公斤体重 1.75g 计算，总量不超过 75g。

静脉注射葡萄糖耐量试验（IVGTT）只适用于胃切除后、胃空肠吻合术后、吸收不良综合征，或作为评价葡萄糖利用的临床研究手段。静脉注射 50% 葡萄糖液，剂量按每公斤 0.5g 计算，2～3 分钟注完。以开始注射至注完之间的任何时间为零点，每 5 分钟取静脉血验血糖 1 次，共 60 分钟。将血浆葡萄糖值绘在半对数纸上，横坐标为时间，计算从某一血糖值下降到其一半时的时间作为 $T_{1/2}$，再按公式 $=0.69/T_{1/2}\times 100$ 算出 K 值。正常人 $K\geqslant 1.2$，糖尿病患者 $K<0.9$。

四、糖化血红蛋白 A_1和糖化血浆白蛋白测定 糖化血红蛋白 A_1($GHbA_1$)为血红蛋白中 2 条 β 链 N 端的缬氨酸与葡萄糖非酶化结合而成，其量与血糖浓度呈正相关，且为不可逆反应，$GHbA_1$有 a、b、c 三种，以 $GHbA_{1c}$为主要，正常人 $GHbA_1$约为 8%～10%，$GHbA_{1c}$约为 3%～6%，不同实验室之间其参考值有一定差异。病情控制不良者其 $GHbA_1$或 $GHbA_{1c}$较正常人高，且与病情控制不良的程度相关。由于红细胞在血循环中的寿命约为 120 天，因此 $GHbA_1$测定可反映取血前 4～12 周血糖的总水平，以补空腹血糖只反映瞬时血糖值之不足，成为糖尿病控制情况的监测指标之一。同理，人血浆蛋白(主要为白蛋白)也可与葡萄糖发生非酶催化的糖基化反应而形成果糖胺(fructosamine，FA)，其形成的量与血糖浓度有关。正常值为 1.7～2.8mmol/L。由于白蛋白在血中浓度稳定，其半衰期为 19 天，故 FA 测定可反映糖尿病患者近 2～3 周内血糖总的水平，亦为糖尿病患者近期病情监测的指标。但一般认为，$GHbA_1$和 FA 测定不能作为诊断糖尿病的依据。

五、血浆胰岛素和 C-肽测定 血胰岛素水平测定对评价胰岛 B 细胞功能有重要意义，其检测方法除放射免疫法(RIA)外，近来还有酶联免疫吸附法(ELISA)，正常人空腹基础血浆胰岛素水平约为 35～145pmol/L(5～20mU/L)。C-肽和胰岛素以等分子数从胰岛细胞生成及释放。由于 C-肽清除率慢，肝对 C-肽摄取率低，周围血中 C-肽/胰岛素比例常大于 5，且不受外源性胰岛素影响，故能较准确反映胰岛 B 细胞功能，正常人基础血浆 C-肽水平约为 0.4nmol/L。胰岛 B 细胞分泌胰岛素功能受许多因素所刺激，如葡萄糖，氨基酸(亮氨酸、精氨酸)，激素(胰升糖素、生长激素)，药物(磺脲类、α 受体阻滞剂、β 受体激动剂)等，其中以葡萄糖最为重要。正常人口服葡萄糖(或标准馒头餐)后，血浆胰岛素水平在 30～60 分钟上升至高峰，可为基础值的 5～10 倍，3～4 小时恢复到基础水平。C-肽水平则升高 5～6 倍。静脉葡萄糖耐量试验(IVGTT)可了解胰岛素释放第一时相的情况。血浆胰岛素和 C-肽水平测定有助于了解 B 细胞功能(包括储备功能)和指导治疗，但不作为诊断糖尿病的依据。

六、其他 糖尿病控制不良者可有不同程度的高甘油三酯血症和(或)高胆固醇血症，高密度脂蛋白胆固醇(HDL-ch)常降低。如合并高血压、糖尿病肾病、肾动脉硬化，可引起肾功能减退，逐渐出现氮质血症以至尿毒症。合并酮症、酮症酸中毒时，血酮体升高，出现酮尿，并引起电解质、酸碱平衡失调，二氧化碳结合力改变。合并高渗性昏迷时，血浆渗透压明显升高。

【诊断和鉴别诊断】 糖尿病在诊断上缺乏疾病的特异性标志，在出现代谢紊乱前不易发现，目前仍以血糖异常升高作为诊断依据，应注意单纯空腹血糖正常不能排除糖尿病的可能性，应加验餐后血糖，必要时作负荷试验(如 OGTT)。近年来，餐后高血糖在糖尿病的诊断、糖尿病治疗目标以及慢性并发症发病机制上的重要性日益受到重视。围手术期检查血糖、定期健康检查有助于及早发现糖尿病，对高危人群尤为重要。在作出糖尿病诊断时，应考虑是否符合诊断标准、原发性或继发性、分类、有无并发症和伴发病、或加重糖尿病的因素存在。

一、诊断标准 1980 年以来，国际上通用 WHO 的诊断标准，1997 年美国糖尿病协会(ADA)提出修改糖尿病诊断标准的建议如下：

1. 空腹血浆葡萄糖(FPG)的分类　<6.0mmol/L(110mg/dl)为正常,≥6.0～<7.0mmol/L(≥110～<126mg/dl)为空腹血糖过高(未达糖尿病,简称 IFG),≥7.0mmol/L(126mg/dl)为糖尿病(需另一天再次证实)。空腹的定义是至少8小时没有热量的摄入。

2. OGTT 中 2 小时血浆葡萄糖(2HPG)的分类　<7.8mmol/L(140mg/dl)为正常,≥7.8～<11.1mmol/L(≥140～<200mg/dl)为糖耐量减低(IGT),≥11.1mmol/L(200mg/dl)考虑为糖尿病(需另一天再次证实)。

3. 糖尿病的诊断标准　症状+随机血糖≥11.1mmol/L (200mg/dl),或 FPG≥7.0mmol/L(126mg/dl),或 OGTT 中 2HPG≥11.1mmol/L (200mg/dl)。症状不典型者,需另一天再次证实。不主张作第三次 OGTT。随机是指一天当中的任意时间而不管上次进餐的时间。

新的诊断标准将 FPG≥7.8mmol/L 下调至 FPG≥7.0mmol/L,因为一些研究表明,FPG≥7.0mmol/L 对糖尿病的诊断与餐后 2 小时血糖≥11.1mmol/L 的符合率增加,并且 FPG≥7.0mmol/L 时微血管病变发生的危险性也增加。新的诊断标准正在全球范围广泛讨论中。以上均为静脉血浆葡萄糖值。静脉全血或毛细血管血的血糖值见表 8-2-2。1998 年 7 月 WHO 糖尿病咨询委员会临时性报告指出,临床医生在作出糖尿病的诊断时,应能充分肯定其依据的准确性,注意将有明显症状和高血糖者与无症状而血糖仅稍高于正常值上限者区分。在急性感染、外伤、其他应激情况时,严重高血糖可能是短暂的,不能作为诊断糖尿病的依据。对无症状者,应注意血糖化验的重复性。如果难于确定糖尿病的诊断,应让患者定期复查,直至诊断明确为止。ADA 和 WHO 的诊断标准均认为对无症状的患者而言,必须有两次血糖异常才能作出诊断。经过讨论,1999 年 10 月我国糖尿病学会决定采纳新的诊断标准。

表 8-2-2　糖尿病及其他类型高血糖的诊断标准(WHO 咨询委员会临时性报告,1998 年)

	血糖浓度,mmol/L (mg/dl)		
	全　血		血　浆
	静　脉	毛细血管	静　脉
糖尿病			
空腹	≥6.1(110)	≥6.1(110)	≥7.0(126)
和(或)			
服糖后 2 小时	≥10.0(180)	≥11.1(200)	≥11.1 (200)
糖耐量减低(IGT)			
空腹(如有检测)	<6.1(110)	<6.1(110)	<7.0 (126)
和			
服糖后 2 小时	≥6.7(120)～<10.0(180)	≥7.8 (140) ～<11.1(200)	≥7.8 (140)～<11.1(200)
空腹血糖过高(IFG)	≥5.6 (100)～<6.1 (110)	≥5.6(100)～<6.1(110)	≥6.1 (110)～<7.0(126)
服糖后 2 小时(如有检测)	<6.7 (120)	<7.8(140)	<7.8(140)

二、鉴别诊断

(一) 其他原因所致的尿糖阳性　肾性糖尿因肾糖阈降低所致,虽尿糖阳性,但血糖及 OGTT 正常。甲状腺功能亢进症、胃空肠吻合术后,因碳水化合物在肠道吸收快,

可引起进食后 1/2～1 小时血糖过高，出现糖尿，但 FPG 和餐后 2 小时血糖正常。弥漫性肝病患者，葡萄糖转化为肝糖原功能减弱，肝糖原贮存减少，进食后 1/2～1 小时血糖可高于正常，出现糖尿，但 FPG 偏低，餐后 2～3 小时血糖正常或低于正常。急性应激状态时，胰岛素对抗激素（如肾上腺素、促肾上腺皮质激素、肾上腺皮质激素和生长激素）分泌增加，可使糖耐量减低，出现一过性血糖升高，尿糖阳性，应激过后可恢复正常。某些非葡萄糖的糖尿如果糖、乳糖、半乳糖也可与斑氏试剂中的硫酸铜呈阳性反应，但葡萄糖氧化酶试剂特异性较高，可加以区别。此外，大量维生素 C、水杨酸盐、青霉素、丙磺舒也可引起尿糖假阳性反应。

（二）药物对糖耐量的影响　噻嗪类利尿剂、呋塞米、糖皮质激素、口服避孕药、阿司匹林、吲哚美辛、三环类抗抑郁药等可抑制胰岛素释放或对抗胰岛素的作用，引起糖耐量减低，血糖升高，尿糖阳性。

（三）继发性糖尿病　肢端肥大症（或巨人症）、库欣综合征、嗜铬细胞瘤可分别因生长激素、皮质醇、儿茶酚胺分泌过多，对抗胰岛素而引起继发性糖尿病或糖耐量异常。此外，长期服用大量糖皮质激素可引起类固醇糖尿病。详细询问病史，注意起病经过的特殊性，全面、细致的体格检查，配合必要的实验室检查，一般不难鉴别。

【治疗】 由于对糖尿病的病因和发病机制未充分了解，尚缺乏针对病因的有效治疗手段。目前强调早期治疗、长期治疗、综合治疗、治疗措施个体化的原则。治疗的目标是使血糖达到或接近正常水平，纠正代谢紊乱，消除糖尿病症状，防止或延缓并发症，维持良好健康和劳动（学习）能力，保障儿童生长发育，延长寿命，降低病死率。具体措施以饮食治疗和合适的体育锻炼为基础，根据不同病情予以药物（口服降糖药、胰岛素）治疗。

为监测病情变化，每日多次尿糖定性检测简单易行，佐以 24 小时尿糖定量测定，有一定的实用意义，但不够敏感和可靠。自我监测血糖（self-monitoring of blood glucose，SMBG）是近 10 年来糖尿病患者管理方法的主要进展之一，为糖尿病患者和保健人员提供一种动态数据，应用便携血糖计可经常观察和记录患者血糖水平，为调整药物剂量提供依据。此外，每 2～3 个月定期复查 $GHbA_{1c}$ 或每 3 周复查 FA，了解糖尿病病情控制程度，以便及时调整治疗方案。每年 1～2 次全面复查，并着重了解血脂水平，心、肾、神经功能和眼底情况，以便尽早发现大血管、微血管并发症，给予相应的治疗。实践证明，长期良好的病情控制可在一定程度上延缓或预防并发症的发生。表 8-2-3 可作为糖尿病病情控制程度良好与否的参考。

一、一般治疗　对糖尿病患者进行教育是重要的基本治疗措施之一。应对患者和家属耐心宣教，使其认识到糖尿病是终身疾病，目前不能根治，治疗需持之以恒。让患者了解糖尿病的基础知识和治疗控制要求，学会测定尿糖。如有条件，学会正确使用便携血糖计，掌握饮食治疗的具体措施和体育锻炼的具体要求，使用降糖药物的注意事项，学会胰岛素注射技术，从而在医务人员指导下长期坚持合理治疗。生活应规律，戒烟和烈性酒，讲求个人卫生，预防各种感染。

二、饮食治疗　是另一项重要的基础治疗措施，应严格和长期执行。对 1 型糖尿病患者，在合适的总热量、食物成分、规则的餐次安排等措施的基础上，配合胰岛素治疗

表 8-2-3 糖尿病控制目标(亚洲-太平洋地区 2 型糖尿病政策组,1999 年)

			理想	尚可	差
血浆葡萄糖*	mmol/L	空腹	4.4~6.1	≤7.0	>7.0
		非空腹	4.4~8.0	≤10.0	>10.0
$GHbA_1c$**	%		<6.2	6.2~8.0	>8.0
血压	mmHg		<130/80	>130/80~<160/95	>160/95
体重指数(BMI)***	kg/m^2		男<25	男<27	男≥27
			女<24	女<26	女≥26
总胆固醇***	mmol/L		<4.5	≥4.5	≥6.0
HDL-C***	mmol/L		>1.1	1.1~0.9	<0.9
甘油三酯***	mmol/L		<1.5	<2.2	≥2.2
LDL-C***(计算)	mmol/L		<2.5	2.5~4.4	>4.5

注:* 若用全血血糖,应换算。

** 参考范围取决于测定方法,通常非糖尿病患者的 $GHbA_1c$<6%,6.2% 是基于 UKPDS 的资料。

*** 这些数据来自欧洲,血脂及 BMI 应在各国人群的正常范围内。

有利于控制高血糖和防止低血糖的发生。对 2 型糖尿病患者,尤其是肥胖或超重患者,饮食治疗有利于减轻体重、改善高血糖、脂代谢紊乱和高血压,以及减少降血糖药物剂量。饮食治疗包括以下几方面。

(一) 制订总热量 首先按患者性别、年龄和身高查表或用简易公式算出理想体重[理想体重(kg)=身高(cm)-105],然后根据理想体重和工作性质,参照原来的生活习惯等因素,计算每日所需总热量。成年人休息状态下每日每公斤理想体重给予热量 105~125.5kJ(25~30kcal),轻体力劳动 125.5~146kJ(30~35kcal),中度体力劳动 146~167kJ(35~40kcal),重体力劳动 167kJ(40kcal)以上。儿童、孕妇、乳母、营养不良和消瘦,以及伴有消耗性疾病者应酌情增加,肥胖者酌减,使患者体重恢复至理想体重的±5%左右。

(二)碳水化合物含量 约占饮食总热量的 50%~60%,提倡用粗制米、面和一定量杂粮,忌食用葡萄糖、蔗糖、蜜糖及其制品(各种糖果、甜糕点饼干、冰淇淋、含糖软饮料等)。

(三) 蛋白质和脂肪比例 饮食中蛋白质含量一般不超过总热量的 15%,成人每日每公斤理想体重 0.8~1.2g,儿童、孕妇、乳母、营养不良或伴有消耗性疾病者宜增至 1.5~2.0g,伴有糖尿病肾病而肾功能正常者应限制至 0.8g;血尿素氮升高者,应限制在 0.6g。蛋白质来源应至少有 1/3 来自动物蛋白质,以保证必需氨基酸的供给。脂肪约占总热量 30%,其中饱和脂肪、多价不饱和脂肪与单价不饱和脂肪的比例,以及每日胆固醇摄入量参阅本篇第一章。

(四) 合理分配 按上述方法确定每日饮食总热量和碳水化合物、蛋白质、脂肪的组成后,将热量换算为食物重量。每克碳水化合物、蛋白质均产热 16.7kJ(4kcal),每克脂肪产热 37.7kJ(9kcal),将其换算为食品后制订食谱,并根据生活习惯、病情和配合药物治疗的需要进行安排。可按每日三餐分配为 1/5、2/5、2/5 或 1/3、1/3、1/3;也可按 4 餐分为 1/7、2/7、2/7、2/7。在使用降糖药过程中,按血糖变化再作调整,但不能因降糖药物剂量过大,为防止发生低血糖而增加饮食的总热量。

此外，各种富含可溶性食用纤维的食品可延缓食物吸收，降低餐后血糖高峰，有利于改善血糖、脂代谢紊乱，并促进胃肠蠕动，防止便秘。每日饮食中纤维素含量以不少于40g为宜。提倡食用绿叶蔬菜、豆类、块根类、粗谷物、含糖成分低的水果等，这些食物不但提供饮食中纤维素含量，并有利于各种纤维素和微量元素的摄取。限制饮酒，每日摄入食盐应限制在10g以下。

（五）随访　以上饮食治疗方案仅是原则估算，在治疗过程中应随访患者并按实际效果作必要调整。如肥胖患者在治疗措施适当前提下，体重不下降，应进一步减少饮食总热量。又如在治疗过程中体型消瘦的患者，如体重已恢复，饮食方案也应作适当调整，以避免体重继续增加。

三、体育锻炼　应进行有规律的合适运动。根据年龄、性别、体力、病情及有无并发症等不同条件，循序渐进和长期坚持。1型糖尿病患者接受胰岛素治疗时，常波动于相对性胰岛素不足和胰岛素过多之间。在胰岛素相对不足时进行运动可使肝葡萄糖输出增加，血糖升高，游离脂肪酸和酮体生成增加，对代谢状况产生不利影响。在胰岛素相对过多，运动使肌肉摄取和利用葡萄糖增加，肝葡萄糖生成降低，血糖降低，甚至可诱发低血糖反应。故对1型糖尿病患者，体育锻炼宜在餐后进行，运动量不宜过大，持续时间不宜过长，并于餐前在腹壁皮下注射胰岛素，使运动时不会过多增加胰岛素吸收速度，以避免运动后的低血糖反应。对2型糖尿病患者（尤其是肥胖患者），适当运动有利于减轻体重、提高胰岛素敏感性，改善血糖和脂代谢紊乱，但如有心、脑血管疾患或严重微血管病变者，亦应按具体情况作妥善安排。

四、口服药物治疗　治疗糖尿病的口服药主要有4类。

（一）磺脲类口服降糖药（sulfonylureas，SUs）　SUs的基本结构包括磺酰基和两个辅基（R_1和R_2），磺基与脲酰基的结合决定其降糖作用，而辅基的种类决定了各种SUs降糖作用的强度和持续时间。SUs与位于胰岛B细胞膜上的磺脲类药物受体（SUR）结合后，关闭ATP敏感钾离子通道（KATP），细胞内的钾离子外流减少，细胞膜去极化，开放钙离子通道，细胞内钙离子增加，促进胰岛素释放，其降血糖作用有赖于尚存在相当数量（30%以上）有功能的胰岛B细胞组织。此外，实验和临床研究均表明SUs类药物治疗2型糖尿病患者可改善胰岛素受体和（或）受体后缺陷，增强靶组织细胞对胰岛素的敏感性，故认为可能有胰外降血糖作用。

主要适应证是　2型糖尿病患者用饮食治疗和体育锻炼不能使病情获得良好控制；如已应用胰岛素治疗，其每日用量在20～30U以下；对胰岛素抗药性或不敏感，胰岛素每日用量虽超过30U，亦可试加用SUs类药。本类药物不适用于1型糖尿病患者、2型糖尿病患者合并严重感染、酮症酸中毒、高渗性昏迷、进行大手术、伴有肝肾功能不全，以及合并妊娠的患者。

SUs有多种，第一代药物有甲苯磺丁脲（tolbutamide，D-860）、氯磺丙脲（chlorpropamide）、醋磺己脲（acetohexamide）、妥拉磺脲（tolazamide）等。第二代药物有格列本脲（glibenclamide，优降糖）、格列吡嗪（glipizide，吡磺环己脲）、格列齐特（gliclazide，甲磺吡脲）、格列波脲（glibornuride，甲磺冰脲）和格列喹酮（gliquidone）等。目前没有证据表明某一种SUs比其他种类更优越，但其趋势是较多选用第二代药物。年老患者宜尽量

用短、中效药物，以减少低血糖的发生。各种 SUs 作用的特点见表 8-2-4。氯磺丙脲因其降血糖作用持续过长，毒性副作用较大，低血糖发生率高，已较少使用。格列喹酮的代谢产物由胆汁入肠道，很少经过肾排泄，因而对合并肾功能不全的患者较为安全。有报告格列吡嗪和格列齐特有增加血纤维蛋白溶解活性、降低血小板过高粘附性和聚集，有利于减轻或延缓糖尿病血管并发症的发生。治疗应从小剂量开始，甲苯磺丁脲通常每次服 0.5～1.0g，1 日 3 次于 3 餐餐前服。第二代药物于早餐前 1/2 小时一次口服，根据尿糖和血糖测定结果，按治疗需要每数天增加剂量 1 次，或改为早、晚餐前两次服药，直至病情取得良好控制。近来有格列吡嗪控释药片，每天服药 1 次，方便患者。不同个体虽血糖水平接近，而所需药物剂量不同，且疗效与服药时间与状态也有关，例如甲苯磺丁脲、格列本脲和格列吡嗪在早餐前半小时服药对餐后血糖的降糖效果优于进餐时或进餐后服药。应用 SUs 治疗在 1 个月内效果不佳者称为原发性治疗失效，多见于肥胖的 2 型糖尿病患者。如先前能有效地控制血糖，而于治疗后 1～3 年失效者，称为继发性治疗失效，其每年发生率约为 5%～10%。发生继发失效时，应检查可能存在可消除的诱因，如应激、饮食治疗依从性差等，应予以纠正，经处理后如病情仍未得到良好控制，可考虑加用甲福明(二甲双胍)、α 葡萄糖苷酶抑制剂，改用胰岛素或加用胰岛素联合治疗。

表 8-2-4　磺脲类药剂量和作用时间

		一般剂量 (mg/d)	剂量范围 (mg/d)	每日服药次数	生物半衰期 (h)	作用时间(h)		
						开始	最强	持续
第一代	甲苯磺丁脲	1500	500～3000	2～3	4～8	0.5	4～6	6～12
	氯磺丙脲	250	100～500	1	36	4	10	60
第二代	格列本脲	5	2.5～20	1～2	10～16	0.5	2～6	16～24
	格列吡嗪	5	2.5～30	1～2	3～6	1	1.5～2	12～24
	格列齐特	80	80～240	1～2	12		5	12～24
	格列波脲	25	12.5～100	1～2	6～12			12～24
	格列喹酮	30	30～180	1～2				

SUs 的副作用主要是低血糖，与剂量过大、饮食不配合、使用长效制剂或同时应用增强 SUs 降血糖作用的药物等有关。尤其多见于肝、肾功能不全和老年患者，并有可能在停药后低血糖仍反复发作。严重低血糖或反复发作可引起中枢神经系统不可逆损害或致死。低血糖昏迷经处理后虽然神志清醒，仍有再度陷入昏迷的可能，应严密观察 1～2 天。其它副作用有恶心、呕吐、消化不良、胆汁淤积性黄疸、肝功能损害、白细胞减少、粒细胞缺乏、再生障碍性贫血、溶血性贫血、血小板减少、皮肤瘙痒、皮疹和光敏性皮炎等。这些副作用虽少见，但一旦出现，应立即停药，并积极给予相应治疗。此外，氯磺丙脲可加强乙醇的作用，服药期间饮酒可出现显著皮肤潮红甚而诱发心动过速，并可导致抗利尿激素不适当分泌过多及肾小管对抗利尿激素的敏感性增强，引起低钠血症以至水中毒。

使用 SUs 治疗时可能与其他药物发生相互作用。一些药物如水杨酸类、磺胺药、

保泰松、氯霉素、胍乙啶、利血平、β受体阻滞剂等，可通过减弱葡萄糖异生、降低磺脲与血浆蛋白结合、降低药物在肝的代谢和肾的排泄等机制，增强SUs的降血糖效应。而另一些药物如噻嗪类利尿剂、呋塞米、依他尼酸(利尿酸)、糖皮质激素等，因抑制胰岛素释放，或拮抗胰岛素作用，或促进SUs在肝降解等，可降低SUs的降血糖作用。因此在使用SUs治疗时应予注意，以避免出现低血糖或降低疗效等不良反应。

(二) 双胍类(biguanides) 此类药物可增加外周组织(例如肌肉)对葡萄糖的摄取和利用；通过抑制糖原异生及糖原分解，可降低糖尿病时的高肝糖生成率。双胍类药改善糖代谢、降低体重，但不影响血清胰岛素水平，对血糖在正常范围者无降血糖作用，单独应用不引起低血糖，与SUs合用则可增强其降糖作用。

双胍类是肥胖或超重的2型糖尿病患者第一线药物。单用双胍类或SUs有一定效果但又未达到良好控制者，可联合应用这两类药物。1型糖尿病患者在应用胰岛素治疗过程中，如血糖波动较大，加用双胍类有利于稳定病情。

双胍类药物主要有甲福明(metformin，二甲双胍)，通常500～1500mg/d，分2～3次口服，最大剂量不超过2g/d。苯乙双胍(phenformin，降糖灵)现少用，在有些国家已禁用，剂量50～150mg/d，分2～3次服用。

常见副作用是胃肠道反应，表现为口干苦、金属味、厌食、恶心、呕吐、腹泻等。进餐中服药及从小剂量开始可减轻副作用。偶有过敏反应，表现为皮肤红斑、荨麻疹等。由于双胍类药物促进无氧糖酵解，产生乳酸，在肝肾功能不全、低血容量性休克或心力衰竭等缺氧情况下，易诱发乳酸性酸中毒，因此对有上述情况的患者忌用，对年老患者应小心使用。

(三) α葡萄糖苷酶抑制剂 这类药物有阿卡波糖(acarbose)，通过抑制小肠粘膜上皮细胞表面的α葡萄糖苷酶(如麦芽糖酶、淀粉酶、蔗糖酶)而延缓碳水化合物的吸收，降低餐后高血糖。可作为2型糖尿病的第一线药物，尤其适用于空腹血糖正常而餐后血糖明显升高者。此药可单独用药，也可与SUs或双胍类合用，还可与胰岛素合用。开始剂量25mg，每日3次，在进食第一口饭时服药，若无副作用，可增至50mg，每日3次。最大剂量可用至100mg，每日3次。常见副作用为胃肠反应，如腹胀、腹泻、肠鸣音亢进、排气增多。单用本药不引起低血糖，但如与SUs或胰岛素合用，仍可发生低血糖，且一旦发生，应直接应用葡萄糖处理，进食双糖或淀粉类食物无效。肝功能不正常者慎用。忌用于胃肠功能障碍者，例如消化不良、结肠炎、慢性腹泻等，也不宜用于孕妇、哺乳期妇女及18岁以下儿童。

SUs、双胍类和α葡萄糖苷酶抑制剂在单一药物未达到治疗目的，或临床上有理由不用胰岛素治疗时，可考虑联合用药。小剂量联合应用也可避免各药物的副作用。

(四) 噻唑烷二酮(thiazolidinedione，TZD) TZD也称格列酮类药物，主要作用是增强靶组织对胰岛素的敏感性，减轻胰岛素抵抗，故被视为胰岛素增敏剂。主要用于使用其他降糖药疗效不佳的2型特别是有胰岛素抵抗的患者，可单独使用，也可与SUs或胰岛素联合应用。此类药物有曲格列酮(troglitazone，TRG)、罗格列酮(rosiglitazone，RSG)和帕格列酮(pioglitazone，PIO)。TRG因可引起严重肝损害，先后在美国和欧洲停用。RSG用量4～8mg/d，每日1次或分次服用。PIO每日服1次15mg。

五、胰岛素治疗

（一）适应证　主要有：①1 型糖尿病；②糖尿病酮症酸中毒、高渗性昏迷和乳酸性酸中毒伴高血糖时；③合并重症感染、消耗性疾病、视网膜病变、肾病、神经病变、急性心肌梗死、脑血管意外；④因伴发病需外科治疗的围手术期；⑤妊娠和分娩；⑥2 型患者经饮食及口服降糖药治疗未获得良好控制；⑦全胰腺切除引起的继发性糖尿病。

（二）制剂类型　按起效作用快慢和维持作用时间，胰岛素制剂可分为速（短）效、中效和长（慢）效三类。普通胰岛素（regular insulin）和半慢胰岛素锌混悬液（semilente insulin，速效胰岛素锌混悬液）发生作用快，但持续时间短，胰岛素是惟一可经静脉注射的胰岛素，可用于抢救糖尿病酮症酸中毒。中效胰岛素有低精蛋白胰岛素（neutral protamine Hagedorn，NPH，中性精蛋白锌胰岛素）和慢胰岛素锌混悬液（lente insulin）。长效制剂有精蛋白锌胰岛素注射液（protamine zinc insulin，PZI，鱼精蛋白锌胰岛素）和特慢胰岛素锌混悬液（ultralente insulin）。几种制剂的特点见表 8-2-5，但不同药厂产品及在不同患者有一定差异。短效胰岛素主要控制 1 餐饭后高血糖；中效胰岛素主要控制 2 餐饭后高血糖，以第 2 餐饭为主；长效胰岛素无明显作用高峰，主要提供基础水平胰岛素。

表 8-2-5　各种胰岛素制剂的特点

作用类别	制　剂	皮下注射作用时间(h) 开始	高峰	持续
速(短)效	普通胰岛素(regular insulin)	0.5	2～4	6～8
	半慢胰岛素锌混悬液(semilente insulin)	1～2	4～6	10～16
中效	低精蛋白锌胰岛素(NPH) 慢胰岛素锌混悬液(lente insulin)	1～3	6～12	18～26
长效	精蛋白锌胰岛素注射液(PZI) 特慢胰岛素锌混悬液(ultralente insulin)	3～8	14～24	28～36

注：＊因受胰岛素吸收、降解等多种因素影响，且个体差异大，作用时间仅供参考。

从动物胰腺（主要是猪、牛）提取的胰岛素经凝胶过滤柱（sephadex-G50）处理，可得 3 个峰，a、b 峰共占 5%，含有胰升糖素、胰多肽、胰岛素原及其中间产物，是胰岛素制剂的致敏性和抗原性的主要来源；c 峰约占 95%，主要为胰岛素及微量分子量相近的物质，称为单峰胰岛素。若再经离子交换树脂处理，纯度可达 99%以上，称为单组分胰岛素。人胰岛素（human insulin）用重组 DNA 技术或半人工合成方法生产，纯度最高，用药后不产生胰岛素抗体，已有国产产品。注意当从动物胰岛素改用人胰岛素制剂时，发生低血糖症的危险性增加，应严密观察。胰岛素制剂类型、种类、注射技术、胰岛素抗体、注射部位、患者反应性的差异等均可影响胰岛素的起效时间、作用强度和作用维持时间。腹壁注射吸收最快，其次分别为上臂、大腿和臀部。胰岛素不能冰冻保存，避免温度过高、过低（不宜＜2℃或＞30℃）及剧烈晃动。我国常用制剂有每毫升含 40U 和 100U 两种规格，使用时应注意注射器与胰岛素浓度含量匹配。为了使注射时间和胰岛素作用高峰尽可能接近餐后血糖高峰，又有一种快速吸收的人胰岛素类似物即 lyspro[lys(B_{28})pro(B_{29})]问世，将其 B 链上天然氨基酸顺序 28 位与 29 位倒位，成为 B_{28}

赖氨酸，B_{29}脯氨酸，这些改变导致分子自聚力降低，这种制剂比皮下注射一般胰岛素有较快的药物代谢动力学作用，可于进餐时注射，持续约4小时，低血糖发生率低，无免疫源性。在某些患者需要混合使用短、中效胰岛素，市场上有各种比例的预混制剂，可按患者情况选用。此外，胰岛素"笔"型注射器使用预先装满胰岛素的笔芯胰岛素，因此不必抽吸和混合胰岛素。胰岛素笔可以使用短效、中效或预混胰岛素，使用方便且便于携带。

（三）使用原则和剂量调节　无论哪一种类型糖尿病，胰岛素治疗应在一般治疗和饮食治疗的基础上进行，并按患者反应情况和治疗需要作适当调整。对2型糖尿病患者，可选用中效（NPH或lente）胰岛素，每天早餐前1/2小时皮下注射1次，开始剂量约为4～8U，根据尿糖和血糖测定结果，每隔数天调整胰岛素剂量，直至取得良好控制。如晚上尿糖阴性，早晨空腹血糖接近正常，而午餐前尿糖仍强阳性，可用中效与速效胰岛素混合使用（一般按70/30比例）。如早晨空腹血糖下降不满意，可每天注射中效胰岛素两次，早餐前的胰岛素剂量约为全日量的2/3，晚餐前用全日用量的1/3。也可将中效与速效胰岛素混合使用，早餐前大致按2:1比例，晚餐前大致按2:1或1:1比例。1型糖尿病患者用上述方法常未能达到满意控制，需要强化胰岛素治疗，例如每日多次注射胰岛素。有如下几种方案可供选择：①早餐前注射中效和速效胰岛素，晚餐前注射速效胰岛素，夜宵前注射中效胰岛素；②早、午、晚餐前注射速效胰岛素，夜宵前注射中效胰岛素；③早、午、晚餐前注射速效胰岛素，早餐前同时注射长效（ultralente或PZI）胰岛素，或将长效胰岛素分两次于早、晚餐前注射，全日量不变。采用强化胰岛素治疗方案后，有时早晨空腹血糖仍然较高，其可能的原因有：①夜间胰岛素作用不足；②"黎明现象"，即夜间血糖控制良好，也无低血糖发生，仅于黎明一段短时间出现高血糖，其机制可能为皮质醇、生长激素等对抗激素分泌增多所致；③Somogyi现象，即在夜间曾有低血糖，因在睡眠中未被察觉，继而发生低血糖后的反应性高血糖。夜间多次（0、2、4、6、8时）测定血糖，有助于鉴别早晨高血糖的原因。强化胰岛素治疗的另一种方法是持续皮下胰岛素输注（continuous subcutaneous insulin infusion，CSII），放置速效胰岛素的容器通过导管分别与针头和泵连接，针头置于腹部皮下组织，用可调程序的微型电子计算机控制胰岛素输注，模拟胰岛素的持续基础分泌（通常为每小时0.5～2U）和进餐时的脉冲式释放，胰岛素剂量和脉冲式注射时间均可通过计算机程序的调整来控制。隔天更换1次注射部位以避免感染及针头堵塞。严格的无菌技术、密切的自我监测血糖和正确与及时的程序调整是保持良好血糖控制的必备条件。采用强化胰岛素治疗时，低血糖症发生率可增加，应注意避免、及早识别和处理。2岁以下幼儿、老年患者、已有晚期严重并发症者不宜采用强化胰岛素治疗。一部分1型糖尿病患者在应用胰岛素治疗后一段时间内病情部分或完全缓解，胰岛素剂量减少或可以完全停用，称为糖尿病蜜月期，但缓解是暂时的，其持续时间自数周至数月不等，一般不超过1年。蜜月期发生的机制未完全明了，推测与患者残存胰岛功能自发性恢复有关。

人工胰由血糖感受器、微型电子计算机和胰岛素泵组成。葡萄糖感受器能敏感地感知血糖浓度的动态变化，将信息传给电子计算机，指令胰岛素泵输出胰岛素，模拟胰岛B细胞分泌胰岛素的模式。由于技术上及经济上的原因，未能广泛应用。

1993年DCCT(糖尿病控制与合并症试验)研究报告了美国和加拿大29个医学中心对1441例1型糖尿病患者为期近10年前瞻性研究,结果表明,用胰岛素强化治疗严格控制血糖接近正常水平,在1型糖尿病患者能有效地延缓糖尿病视网膜病变、肾病和神经病变的发生或减慢其发展。1998年UKPDS(英国前瞻性糖尿病研究)通过对4000多例2型糖尿病病例的研究,结果也表明强化血糖控制能减少并发症的危险性。

糖尿病患者在急性应激时,如重症感染、急性心肌梗死、脑血管意外或急症手术等,容易促使代谢紊乱迅速恶化。因此,不论哪一种类型糖尿病,也不论原用哪一类药物,均应按实际情况需要,使用胰岛素治疗以渡过急性期。对老年、合并急性心肌梗死或脑血管意外的患者,尤其注意避免发生低血糖,血糖水平以维持在6.7～11.1mmol/L(120～200mg/dl)左右为宜。待急性并发症痊愈或缓解后按病情再调整糖尿病治疗方案。糖尿病患者如需施行选择期大手术,尤其是在全身麻醉下施行手术,应至少在手术前3天即开始使用或改用胰岛素治疗,于手术日及术后早期,宜选用速效胰岛素或联合应用速效和中效制剂,中效胰岛素可使用术前原剂量的20%至50%,并参照尿糖和血糖测定结果,补充注射胰岛素。如需静脉滴注葡萄糖液,可每2～4g葡萄糖加入1U普通胰岛素。术后恢复期再调整糖尿病治疗方案。术前、术中和术后注意保持水、电解质和酸碱平衡,并防止发生低血糖症。

(四) 胰岛素的抗药性和副作用　各种胰岛素制剂因含有一定量的杂质,故有抗原性和致敏性,并与胰岛素制剂的种属有关。牛胰岛素的抗原性最强,其次为猪胰岛素,人胰岛素最弱。人体多次接受胰岛素注射约1个月后,其循环中可出现抗胰岛素抗体。胰岛素抗体有IgG和IgE两类。临床上只有极少数患者表现为胰岛素抗药性,即在无酮症酸中毒也无拮抗胰岛素因素存在的情况下,每日胰岛素需要量超过100或200U。此时应改用单组分人胰岛素速效制剂。如皮下注射胰岛素不能降低血糖,可试用静脉注射20U并观察1/2～1小时后血糖是否肯定下降,如仍无效,应迅速加大胰岛素剂量,给予静脉滴注,有时每日剂量可达1000U以上,并可考虑应用糖皮质激素(如泼尼松每日40～80mg)及口服降糖药联合治疗。胰岛素可从已形成的复合物中分离而使循环中游离胰岛素骤增,引起严重低血糖,应严密监护,及早发现和处理。经适当治疗后胰岛素抗药性可消失。

胰岛素的主要副作用是低血糖反应,与剂量过大和(或)饮食失调有关,多见于1型糖尿病患者,尤其是接受强化胰岛素治疗者。其临床表现、诊断和治疗参阅本篇第三章。糖尿病患者及家属应熟知此反应,尽早发现及处理。注意识别Somogyi现象,以避免发生胰岛素剂量调节上的错误。胰岛素治疗初期可因钠潴留作用而发生轻度水肿,可自行缓解而无需停药。部分患者注射胰岛素后视力模糊,为晶状体屈光改变,常于数周内自然恢复。

胰岛素过敏反应由IgE引起。通常表现为局部过敏反应,先有注射部位瘙痒,继而出现荨麻疹样皮疹,全身性荨麻疹少见,可伴恶心、呕吐、腹泻等胃肠症状。罕见严重过敏反应(如血清病、过敏性休克)。处理措施包括更换胰岛素制剂种属,使用抗组胺药和糖皮质激素,以及脱敏疗法等。严重过敏反应者需停止或暂时中断胰岛素治疗。脂肪营养不良是少见的局部副作用,在注射部位呈皮下脂肪萎缩或增生,停止在该部位注射

后可缓慢自然恢复，为防止其发生，应经常更换注射部位。使用高纯度或人胰岛素制剂后过敏反应和脂肪营养不良甚少发生。

六、胰腺移植和胰岛细胞移植 治疗对象大多为1型糖尿病患者，单独胰腺移植（节段或全胰腺）可解除对胰岛素的依赖，改善生活质量。1型糖尿病患者合并糖尿病肾病肾功能不全是进行胰肾联合移植的适应证。胰腺移植由于其外分泌处理上的复杂性和手术并发症的严重性，只限于在技术精良、经验丰富的中心进行，而且，长期免疫抑制剂治疗带来一定毒副作用。胰岛细胞移植技术在胰岛细胞分离、纯化、低温保存、生物相容性免疫保护微囊技术等取得一些进展，但胰岛细胞来源以及技术的普及仍有待进一步发展。

七、糖尿病合并妊娠的治疗 无论妊娠期糖尿病或在妊娠前已患糖尿病，妊娠对糖尿病以及糖尿病对孕妇和胎儿均有复杂的相互影响。胎儿靠母体葡萄糖供给能量，使孕妇的空腹血糖低于妊娠前水平，而血游离脂肪酸和酮酸浓度升高。胎盘胰岛素酶增加胰岛素的降解，胎盘催乳素（HPL）和雌激素可拮抗胰岛素的作用使患者对胰岛素的敏感性降低，在妊娠中、后期尤为明显，使胰岛素需要量增加。当分娩后其敏感性恢复，胰岛素需要量骤减，应及时调整剂量，避免发生低血糖。糖尿病患者在妊娠期易合并尿路感染、羊水过多和子痫，甚至诱发酮症酸中毒。此外，胎儿畸形、流产、死产、巨大儿、新生儿低血糖症、呼吸窘迫综合征等患病率和病死率明显升高，给孕妇和胎儿带来不利影响。

为了估计病情的严重程度，常用White关于糖尿病合并妊娠的分类法，反映病情严重性与糖尿病发病年龄、病程、有无血管病变相关。发病年龄越轻、病程越长、已有血管合并症者常表示病情严重（表8-2-6）。

表8-2-6 糖尿病合并妊娠的分类

分类	发病年龄（岁）	病程（年）	血管合并症
A	任何	妊娠时	0
B	>20	<10	0
C	10～19	10～19	0
D	<10	>20	单纯性视网膜病变
F	任何	任何	糖尿病肾病
R	任何	任何	增殖性视网膜病变
H	任何	任何	心脏病

受孕时和整个妊娠期糖尿病病情应保持良好的控制并达到满意的标准，对确保母、婴安全至关重要。由于胎儿的先天性畸形和智力发育障碍与胚胎成形期母体的代谢紊乱有关，应建立产前咨询。饮食治疗原则与非妊娠患者相同，总热量约每日每公斤体重159kJ（38kcal），蛋白质每日每公斤体重1.5～2.0g，碳水化合物约250g。在妊娠期允许孕妇体重正常增长。在整个妊娠期间应密切监护孕妇血糖水平和胎儿的生长、发育、成熟情况。应选用短效和中效胰岛素，忌用口服降糖药。在妊娠28周前后，宜特别注意根据尿糖和血糖变化，调节胰岛素用量，通常在孕36周前早产婴死亡率较高，38周后胎儿宫内死亡率增高，故在妊娠32～36周时宜住院治疗直至分娩。住院期间密切监护

产科情况，必要时进行引产或剖腹产。产后注意对新生儿低血糖症的预防和处理。

【预防】 随着经济发展和都市化生活普及，糖尿病及其并发症已成为日趋严重危害人民健康的重大问题。因此，应在各级政府和卫生部门领导下，发动社会支持，共同参与糖尿病的预防、治疗、教育、保健计划。以自身保健和社区支持为主要内容，制订、实施和评价各种综合性方案。通常，预防工作分为三级：一级预防是避免糖尿病发病；二级预防是及早检出并有效治疗糖尿病；三级预防是延缓和(或)防治糖尿病并发症。提倡不吸烟，少饮酒，少吃盐，合理膳食，经常运动，防止肥胖。

糖尿病酮症酸中毒

糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis，DKA)是糖尿病急性并发症，也是内科常见急症之一，一旦发生，应积极治疗。

【诱因】 1型糖尿病患者有自发DKA倾向，2型患者在一定诱因作用下也可发生DKA，常见的诱因有感染、胰岛素治疗中断或不适当减量、饮食不当、创伤、手术、妊娠和分娩，有时可无明显诱因。

【病理生理】

一、酸中毒 糖尿病代谢紊乱加重时，脂肪动员和分解加速，大量脂肪酸在肝经β氧化产生大量乙酰乙酸、β-羟丁酸和丙酮，三者统称为酮体。当酮体生成量剧增，超过肝外组织的氧化能力时，血酮体升高称为酮血症，尿酮体排出增多称为酮尿，临床上统称为酮症。乙酰乙酸和β-羟丁酸均为较强的有机酸，大量消耗体内储备碱，若代谢紊乱进一步加剧，血酮体继续升高，超过机体的处理能力，便发生代谢性酸中毒。

二、严重失水 由下列原因综合引起：①进一步升高的血糖加重渗透性利尿，大量酮体从肾、肺排出又带走大量水分；②蛋白质和脂肪分解加速，大量酸性代谢产物排出，加重水分丢失；③厌食、恶心、呕吐等胃肠道症状，体液丢失，使水分入量减少。

三、电解质平衡紊乱 渗透性利尿的同时使钠、钾、氯、磷酸根等离子大量丢失；酸中毒使钾离子从细胞内释出至细胞外，经肾小管与氢离子竞争排出使失钾更为明显，但由于失水甚于失盐，血液浓缩，故治疗前血钾浓度可正常或偏高，而随着治疗进程，补充血容量、注射胰岛素、纠正酸中毒后，可发生严重低血钾，有引起心律失常、心脏骤停的危险。

四、携带氧系统失常 红细胞向组织供氧的能力与血红蛋白和氧的亲和力有关。可由血氧解离曲线来反映。血氧解离曲线受血pH、二氧化碳分压等因素影响，酸中毒时，低pH使血红蛋白和氧的亲和力降低，血氧解离曲线右移，以利于向组织供氧(直接作用)。另一方面，酸中毒时，2,3-DPG降低，使血红蛋白与氧的亲和力增加，血氧解离曲线左移(间接作用)。通常直接作用大于间接作用，但间接作用较慢而持久。

五、周围循环衰竭和肾功能障碍 严重失水，血容量减少，加以酸中毒引起的微循环障碍，若未能及时纠正，最终可导致低血容量性休克，血压下降。肾灌注量的减少，引起少尿或无尿，严重者发生肾衰竭。

六、中枢神经功能障碍 在严重失水、循环障碍、渗透压升高、脑细胞缺氧等多种因素综合作用下，引起中枢神经功能障碍，出现不同程度的意识障碍，嗜睡、反应迟钝，

以至昏迷，后期可发生脑水肿。

【临床表现】 多数患者在发生意识障碍前数天有多尿、烦渴多饮和乏力，随后出现食欲减退、恶心、呕吐，常伴头痛、嗜睡、烦躁、呼吸深快，呼气中有烂苹果味（丙酮）。随着病情进一步发展，出现严重失水，尿量减少，皮肤弹性差，眼球下陷，脉细速，血压下降，至晚期时各种反射迟钝甚至消失，嗜睡以至昏迷。感染等诱因引起的临床表现可被DKA的表现所掩盖。少数患者表现为腹痛，酷似急腹症，易误诊，应予注意。部分患者以DKA为首发表现。

【实验室检查】

一、尿 尿糖、尿酮体强阳性。当肾功能严重损害而阈值增高时，尿糖、尿酮体阳性程度与血糖、血酮体数值不相称。可有蛋白尿和管型尿。

二、血 血糖多数为16.7～33.3mmol/L（300～600mg/dl），有时可达55.5mmol/L（1000mg/dl）以上。血酮体升高，多在4.8mmol/L（50mg/dl）以上。CO_2结合力降低，轻者为13.5～18.0mmol/L，重者在9.0mmol/L以下。$PaCO_2$降低，pH<7.35。碱剩余负值增大（>－2.3mmol/L）。阴离子间隙增大，与碳酸氢盐降低大致相等。血钾正常或偏低，尿量减少后可偏高，治疗后可出现低钾血症。血钠、血氯降低，血尿素氮和肌酐常偏高。血清淀粉酶升高可见于40%～75%的患者，治疗后2～6天内降至正常。血浆渗透压轻度上升，白细胞数升高，即使无合并感染，也可达10×10^9/L，中性粒细胞比例升高。

【诊断和鉴别诊断】 对昏迷、酸中毒、失水、休克的患者，均应考虑DKA的可能性，尤其对原因不明意识障碍、呼气有酮味、血压低而尿量仍多者，应及时作有关化验以争取及早诊断，及时治疗。少数患者以DKA作为糖尿病的首发表现，某些病例因其他疾病或诱发因素为主诉也容易将医务人员的思维引入歧途。有些患者DKA与尿毒症或脑血管意外共存而使病情更为复杂，应注意辨别。此外，应重视与低血糖昏迷、高渗性非酮症糖尿病昏迷及乳酸性酸中毒之间的鉴别（表8-2-7）。

【防治】 治疗糖尿病，使病情得到良好控制，及时防治感染等并发症和其他诱因，是主要预防措施。

对单纯酮症，需密切观察病情，按血糖、尿糖测定结果，调整胰岛素剂量，给予输液。并持续至酮症消失。

对DKA应立即进行抢救，可根据以下原则结合实际情况灵活运用。

一、输液 输液是抢救DKA首要的、极其关键的措施。患者常有重度失水，可达体重10%以上。只有在有效组织灌注改善、恢复后，胰岛素的生物效应才能充分发挥。再者，单纯注射胰岛素而无足够的液体可进一步将细胞外液移至细胞内，组织灌注更显不足。通常使用生理盐水，补液总量可按原体重10%估计。如无心力衰竭，开始时补液速度应较快，在2小时内输入1000～2000ml，以便较快补充血容量，改善周围循环和肾功能。以后根据血压、心率、每小时尿量、末梢循环情况以及必要时根据中心静脉压，决定输液量和速度。从第2至第6小时约输入1000～2000ml。第1个24小时输液总量约4000～5000ml，严重失水者可达6000～8000ml。如治疗前已有低血压或休克，快速输液不能有效升高血压，应输入胶体溶液并采用其他抗休克措施。对年老或伴有心

表 8-2-7　糖尿病并发昏迷的鉴别

	酮症酸中毒	低血糖昏迷	高渗性昏迷	乳酸性酸中毒
病史	多发生于青少年，较多有糖尿病史，常有感染、胰岛素治疗中断等病史	有糖尿病史，有注射胰岛素、口服降糖药、进食过少、体力活动过度等病史	多发生于老年，常无糖尿病史，常有感染、呕吐、腹泻等病史	常有肝、肾功能不全，低血容量性休克，心力衰竭，饮酒，服双胍类药物等病史
起病及症状	慢(2～4 天)，有厌食、恶心、呕吐、口渴、多尿、昏睡等	急(以小时计)，有饥饿感、多汗、心悸、手抖等交感神经兴奋表现	慢(数日)，有嗜睡、幼觉、震颤、抽搐等	较急 有厌食、恶心、昏睡及伴发病的症状
体征				
皮肤	失水、干燥	潮湿多汗	失水	失水
呼吸	深、快	正常	加快	深、快
脉搏	细速	速而饱满	细速	细速
血压	下降	正常或稍高	下降	下降
化验				
尿糖	阳性卅	阴性或＋	阳性卅	阴性或＋
尿酮体	＋～卅	阴性	阴性或＋	阴性或＋
血糖	显著增高，多为 16.7～33.3mmol/L	显著降低＜2.8mmol/L	显著增高，一般为 33.3mmol/L 以上	正常或增高
血酮体	显著增高	正常	正常或稍增高	正常或稍增高
血钠	降低或正常	正常	正常或显著升高	降低或正常
pH	降低	正常	正常或降低	降低
CO_2结合力	降低	正常	正常或降低	降低
乳酸	稍升高	正常	正常	显著升高
血浆渗透压＊	正常或稍升高	正常	显著升高，常＞350mmol/L	正常

注：＊血浆渗透可直接测定或按公式计算(参阅第七章)。

脏病、心力衰竭患者，应在中心静脉压监护下调节输液速度及输液量。开始治疗时因血糖已高，不能给予葡萄糖液，当血糖降至 13.9mmol/L(250mg/dl)左右时方改输 5%葡萄糖液，并在葡萄糖液内加入普通胰岛素。如患者清醒，可鼓励饮水。

二、胰岛素治疗　大量基础研究和临床实践证明，小剂量(速效)胰岛素治疗方案(每小时每公斤体重 0.1U)有简便、有效、安全，较少引起脑水肿、低血糖、低血钾等优点，且血清胰岛素浓度可恒定达到 100～200μU/ml。这一血清胰岛素浓度已有抑制脂肪分解和酮体生成的最大效应，且有相当强的降低血糖效应，而促进钾离子运转的作用较弱。通常将普通胰岛素加入生理盐水中持续静脉滴注(应另建输液途径)。亦有采用间歇静脉注射或间歇肌肉注射，剂量仍为每小时每公斤体重 0.1U。以上 3 种方案均可加用首次负荷量，静脉注射普通胰岛素 10～20U。血糖下降速度一般为每小时约降低 3.9～6.1mmol/L(70～110mg/dl)。如开始治疗后 2 小时血糖无肯定下降，提示患者对胰岛素敏感性较低，胰岛素剂量应加倍。在输液及胰岛素治疗过程中，需每 1～2 小时检测血糖、钾、钠和尿糖、尿酮体等。当血糖降至 13.9mmol/L(250mg/dl)时，改输 5%葡萄糖液并加入普通胰岛素(按每 3～4g 葡萄糖加 1U 胰岛素计算)。若治疗前血钠偏

高，胰岛素用量可相对加大些，以避免因血糖下降缓慢致输注氯化钠时间过长，增加钠和氯的入量。但血糖下降速度不宜过快，以每小时 6.1mmol/L 为宜。尿酮体消失后，根据患者尿糖、血糖及进食情况调节胰岛素剂量或改为每 4～6 小时皮下注射胰岛素 1 次。然后逐渐恢复平时的治疗。

三、纠正电解质及酸碱平衡失调 轻症患者经输液和注射胰岛素后，酸中毒可逐渐纠正，不必补碱。严重酸中毒使外周血管扩张和降低心肌收缩力，导致低体温和低血压，并降低胰岛素敏感性。当血 pH 低至 7.1～7.0 时，有抑制呼吸中枢和中枢神经功能，诱发心律失常的危险，故应给予相应治疗。但补充碳酸氢钠过多过快又可产生不利的影响。由于二氧化碳透过血脑屏障的弥散能力快于碳酸氢根，快速补碱后，血 pH 上升，而脑脊液 pH 尚为酸性，引起脑细胞酸中毒，加重昏迷。又因回升的 pH 和保持低浓度 2,3-DPG 二者均加强血红蛋白和氧的亲和力，不利于氧的释放向组织供氧，有诱发或加重脑水肿的危险。此外，还有促进钾离子向细胞内转移和反跳性碱中毒等不良影响，故补碱应慎重。如血 pH 降至 7.1，或血碳酸氢根降至 5mmol/L（相当于 CO_2 结合力 4.5～6.7mmol/L），给予碳酸氢钠 50mmol/L，可用 5% $NaHCO_3$ 84ml，用注射用水稀释成 1.25% 溶液，静脉滴注。如血 pH＞7.1 或碳酸氢根＞10mmol/L（相当于 CO_2 结合力 11.2～13.5mmol/L），无明显酸中毒大呼吸者，可暂不予补碱。在纠正代谢紊乱过程中，代谢性酸中毒也会得到改善和纠正。

DKA 患者体内有不同程度缺钾，但失水量大于失盐量，治疗前血钾水平不能真实反映体内缺钾程度。经输液、胰岛素治疗后 4～6 小时，血钾常明显下降，有时可达严重程度。如治疗前血钾水平已低于正常，开始治疗时即应补钾，头 2～4 小时通过静脉输液每小时补钾约 13～20mmol/L（相当于氯化钾 1.0～1.5g）。或用氯化钾和磷酸钾缓冲液各一半，以防止治疗过程中出现高氯血症，并可加快红细胞 2,3-DPG 含量恢复。如治疗前血钾正常，每小时尿量在 40ml 以上，可在输液和胰岛素治疗的同时即开始补钾。若每小时尿量少于 30ml，宜暂缓补钾，待尿量增加后再补。如治疗前血钾水平高于正常，暂不应补钾。治疗过程中，需定时监测血钾水平，如有条件最好用心电图监护，结合尿量，调整补钾量和速度。病情恢复后仍应继续口服钾盐数天。

四、处理诱发病和防治并发症

（一）休克 如休克严重且经快速输液后仍不能纠正，应详细检查并分析其原因，如有无合并感染或急性心肌梗死，给予相应措施。

（二）严重感染 是本症的常见诱因，亦可继发于本症。因 DKA 可引起低体温和血白细胞升高，故此时不能以有无发热或血象改变来判断，应积极处理。

（三）心力衰竭、心律失常 年老或合并冠状动脉病变，尤其是急性心肌梗死，补液过多可导致心力衰竭和肺水肿，应注意预防。可根据血压、心率、中心静脉压、尿量等情况调整输液量和速度，并视病情应用利尿剂和正性肌力药。血钾过低、过高均可引起严重心律失常，宜用心电图监护，及时治疗。

（四）肾衰竭 是本症主要死亡原因之一，与原来有无肾病变、失水和休克程度、有无延误治疗等有密切关系。强调注意预防，一旦发生，及时处理。

（五）脑水肿 这一并发症病死率甚高，应着重预防、早期发现和治疗。脑水肿常

与脑缺氧、补碱过早、过多、过快，血糖下降过快、山梨醇旁路代谢亢进等因素有关。如经治疗后，血糖有所下降，酸中毒改善，但昏迷反而加重，或虽然一度清醒，但烦躁、心率快、血压偏高、肌张力增高，应警惕脑水肿的可能，可采用脱水剂如甘露醇、呋塞米以及地塞米松等。

（六）胃肠道表现　因酸中毒引起呕吐或伴有急性胃扩张者，可用1.25%碳酸氢钠溶液洗胃，清除残留食物，预防吸入性肺炎，并可减轻病情和改善休克。

五、护理　良好护理是抢救DKA的一个重要环节。应按时清洁口腔、皮肤，预防褥疮和继发性感染。细致观察病情变化，准确记录神志状态、瞳孔大小和反应、呼吸、血压、心率、出入水量等。

高渗性非酮症糖尿病昏迷

高渗性非酮症糖尿病昏迷（hyperosmolar nonketotic diabetic coma，简称高渗性昏迷）是糖尿病急性代谢紊乱的另一临床类型。多见于老年人，好发年龄为50～70岁，男女发病率大致相同。约2/3患者于发病前无糖尿病史，或仅有轻度症状。

常见诱因有：感染、急性胃肠炎、胰腺炎、脑血管意外、严重肾疾患、血液或腹膜透析、静脉内高营养、不合理限制水分，以及某些药物如糖皮质激素、免疫抑制剂、噻嗪类利尿剂和β受体阻滞剂等。有时在病程早期因误诊而输入葡萄糖液，或因口渴而大量饮用含糖软饮料等诱发或促使病情发展恶化。

本症发病机制复杂，未完全阐明。患者年老、脑血管功能差，极度高血糖、失水严重、血液浓缩、继发性醛固酮分泌增多加重高血钠，使血浆渗透压增高，脑细胞脱水，从而导致本症突出的神经精神症状。缺乏酮症的原因尚无满意解释，推测患者体内尚有一定量的胰岛素抑制脂肪分解。此外，高血糖和高渗透压本身也可能抑制酮体生成。

起病时常先有多尿、多饮，但多食不明显，或反而食欲减退，以致常被忽视。失水随病程进展逐渐加重，出现神经精神症状，表现为嗜睡、幻觉、定向障碍、偏盲、上肢拍击样粗震颤、癫痫样抽搐（多为局限性发作或单瘫、偏瘫）等，最后陷入昏迷。来诊时常已有显著失水甚至休克，无酸中毒样大呼吸。实验室检查尿糖强阳性，但无酮症或较轻，血尿素氮及肌酐升高。突出的表现为血糖常高至33.3mmol/L（600mg/dl）以上，一般为33.3～66.6mmol/L（600～1200mg/dl）；血钠升高可达155mmol/L；血浆渗透压显著增高达330～460mmol/L，一般在350mmol/L以上。

本症病情危重，并发症多，病死率可达40%，故强调早期诊断和治疗。治疗上大致与酮症酸中毒相近，因患者严重失水，可超过体重的12%，应积极补液。因患者高血钠明显，有认为先输0.45%氯化钠。但低渗溶液可致血浆渗透压下降较快，可能诱发脑水肿，并有可能出现溶血反应，故主张先用等渗氯化钠溶液。因此，可先输生理盐水1000～2000ml后再根据血钠和血浆渗透压测定结果再作决定。如治疗前已出现休克，宜首先输生理盐水和胶体溶液，尽快纠正休克。如无休克或休克已纠正，在输注生理盐水后血浆渗透压＞350mmol/L，血钠＞155mmol/L，可考虑输注0.45%氯化钠低渗溶液，在中心静脉压监护下调整输注速度。当血浆渗透压降至330mmol/L时，再改输等渗溶液。静脉注射普通胰岛素首次负荷量后，继续以每小时每公斤体重0.1U的速率

静脉滴注普通胰岛素。应注意高血糖是维持患者血容量的重要因素，如血糖迅速降低而液体补充不足，将导致血容量和血压进一步下降。当血糖下降至 16.7mmol/L (300mg/dl)时，可开始输入 5%葡萄糖溶液并加入普通胰岛素(每 3～4g 葡萄糖加 1U 胰岛素)，同时参考每小时尿量补充钾盐。应密切观察从脑细胞脱水转为脑水肿的可能，其发生机制未完全明了，可能与长时间组织缺氧，细胞内、外液渗透压下降速率不平衡等因素有关。当血浆渗透压迅速下降时，水向细胞内转移，导致脑水肿。在此过程中，患者可一直处于昏迷状态，或稍有好转后又陷入昏迷。应密切注意病情变化，及早发现，停止输入低渗液体，采用脱水治疗和静脉注射地塞米松。应积极治疗诱发病和各种并发病，如感染、心力衰竭、心律失常、肾衰竭等。应加强护理，密切观察病情变化，保持呼吸道通畅，预防尿路和肺部感染等。病情改善，患者神志清醒，根据血糖、尿糖及进食情况给予皮下注射胰岛素，然后再转为常规治疗。

(傅祖植)

第三章　低血糖症

低血糖症(hypoglycemia)是血葡萄糖(简称血糖)浓度低于正常的临床综合征,病因多种,发病机制复杂。成人血糖低于2.8mmol/L(50mg/dl)可认为血糖过低,但是否出现症状,个体差异很大。

【病因、发病机制和分类】 正常人血糖昼夜变化虽受多种因素影响,但在神经、内分泌、肝等调节下,尚能稳定在3.3~8.6mmol/L范围内,为机体提供足够的能量来源,称为血糖内环境稳定性。一旦上述某环节失调,招致血糖来源不足和(或)利用过度均可致血糖降低。如:①胰岛素或类似物质过多;②皮质醇、胰升糖素、肾上腺素等升糖激素不足;③迷走神经过度兴奋;④糖摄入和(或)吸收严重不足;⑤肝糖原贮备、分解不足;⑥葡萄糖异生减少;⑦组织消耗能量过多等。

低血糖症是多种原因所致的临床综合征。分类方法很多,按病因可分为器质性及功能性;按发病机制可分为血糖利用过度和血糖生成不足;通常,根据临床特点结合发病机制把低血糖症分为空腹低血糖和餐后低血糖较为实用,且有助于找寻病因(表8-3-1)。

表8-3-1　低血糖症的临床分类

	血糖利用过度	血糖生成不足
空腹低血糖	1. 血胰岛素增高 (1)胰岛素过量 (2)磺脲类口服降糖药 (3)胰岛素瘤 (4)自身免疫相关性: 胰岛素自身免疫综合征 抗胰岛素受体抗体 (5)亮氨酸、精氨酸、果糖等 胰岛素分泌刺激剂应用 (6)其它药物:普萘洛尔、水杨酸等 2. 不伴血胰岛素增高 (1)胰外肿瘤 (2)长期饥饿、慢性腹泻 (3)脂肪氧化酶缺乏	1. 升糖激素缺乏 皮质醇、胰升糖素、肾上腺素、生长激素 2. 肝糖输出减少 获得性肝病,如肝硬化、酒精过量 酶缺陷病:糖原贮积症 3. 葡萄糖异生减少 婴儿酮症低血糖 严重营养不良 妊娠后期
餐后低血糖	1. 迷走神经紧张症 2. 2型糖尿病早期 3. 胃肠术后 4. 特发性(功能性)低血糖症	1. 遗传性果糖不耐受症 2. 半乳糖血症

【病理生理和临床表现】 低血糖症常呈发作性,发作时间及频度随病因不同而异。其临床表现可归纳为两方面。

一、交感神经过度兴奋症状 因释放大量肾上腺素，临床上多表现为出汗、颤抖、心悸(心率加快)、饥饿、焦虑、紧张、软弱无力、面色苍白、流涎、肢凉震颤、血压轻度升高等。

二、神经低糖症状 葡萄糖为脑部主要能源，但脑细胞储糖量有限，每克脑组织约2.5~3.0μmol，仅能维持脑细胞活动数分钟。因此一旦发生低血糖即可出现脑功能障碍症状。受累部位可从大脑皮质开始，表现精神不集中、头晕、迟钝、视物不清、步态不稳；也可有幻觉、躁动、行为怪异等精神失常表现；顺延波及皮层下中枢、中脑、延髓等，表现神志不清、幼稚动作(吮吸、假脸等)、舞蹈样动作，甚至阵挛性、张力性痉挛，椎体束征阳性，乃至昏迷、血压下降。若低血糖反复发作，较重而历时又久(一般认为超过6小时)，脑细胞可发生不可逆转的形态学改变：充血、多发性点状出血、脑水肿、缺血性点状坏死、脑软化等，呈现去大脑皮层的某些特征，即使后来血糖恢复正常，也常会遗留痴呆等症状。

临床表现可因不同病因、血糖下降程度和速度、个体反应性和耐受性而表现多样化。如血糖虽中度下降，但下降迅速，则交感神经兴奋症状突出而无神经低糖表现；反之，如血糖下降缓慢，则以脑功能障碍症状为主。如果未能察觉自主神经警告症状或在神经低糖之前没有自主神经症状，称为未察觉的低血糖(hypoglycemia unawareness)。

【诊断和鉴别诊断】

一、确定低血糖症 可依据Whipple三联征确定：①低血糖症状；②发作时血糖低于2.8mmol/L；③供糖后低血糖症状迅速缓解。少数患者为未察觉的低血糖，或由于低血糖呈发作性，应多次检查空腹、发作时、甚至5小时糖耐量试验以确定低血糖存在。

二、鉴别诊断 以交感神经兴奋症状为主者，易于识别。以脑功能障碍为主者易误诊为神经症、精神病、癫痫或脑血管意外等，详询病史，分析特点，复查血糖及相关检查有助于鉴别。

三、评价低血糖症的实验室检查

(一) 血浆胰岛素测定 在低血糖发作时，同时抽血检测胰岛素水平以证实胰岛素不适当分泌过多。

1. 胰岛素释放指数 = 血浆胰岛素(μU/ml)/血浆葡萄糖(mg/dl) 对确定胰岛素不适当分泌更有意义，胰岛素正常分泌者此值<0.3，>0.4表示器质性胰岛素不适当分泌过多性低血糖症，特别是胰岛素瘤患者此值常明显增高。

2. 胰岛素释放修正指数 = 血浆胰岛素(μU/ml)×100/血浆葡萄糖-30(mg/dl) 对一些血糖很低而胰岛素不很高的患者更适用，正常时<50μU/mg，肥胖者<80μU/mg。>80μU/mg表示胰岛素不适当分泌过多，特别是胰岛素瘤。

3. 低血糖时血浆胰岛素值 此值≥6μU/ml时考虑为相对高胰岛素血症。

(二) 血胰岛素原/总胰岛素 此值正常<15%，胰岛素瘤患者血中胰岛素原比例增高。

(三) 5小时葡萄糖耐量试验 可动态了解在糖负荷情况下的血糖和胰岛素变化。整个试验5小时，采血7次。用于低血糖症的诊断和鉴别诊断。

(四) 诱发试验 阳性者，支持高胰岛素血症性低血糖，特别是胰岛素瘤。有下列

几种试验：①饥饿试验：禁食48小时(个别72小时)，开始及每4小时测血糖、胰岛素。若禁食后血糖<2.8mmol/L，胰岛素释放指数>0.4者应视为异常。②胰升糖素试验：空腹快速静脉注射胰升糖素0.03mg/kg，总量<1mg，测3小时血糖、胰岛素，若低血糖，胰岛素>150μU/ml为异常。③亮氨酸试验：按150mg/kg体重计算在10分钟内口服亮氨酸，测3小时血糖、胰岛素，若低血糖而血胰岛素>40μU/ml为异常。

（五）C肽抑制试验　按0.1U/kg计算空腹时静脉注射普通胰岛素，抽血测定血C-肽水平，胰岛素瘤患者血C-肽水平比基值下降<50%。

【预防和治疗】 临床实践中，不少低血糖症发作是药物所引起，应加强基层医生培训和糖尿病患者的健康教育，提倡科学饮食，合理用药和少饮酒。要充分认识反复、严重低血糖发作或持续时间长可引起不可逆脑损害。因此，应尽早识别，及时处理。

一、低血糖症发作时的处理　轻症者，一般经口喂食糖果、糖水等食物即可缓解。疑似低血糖昏迷的患者，应立即抽血作有关检查，并马上供糖而不必等待检查结果，可用下列措施。

1. 立即静脉注射50%葡萄糖溶液60～100ml，多数患者能立即清醒，继而进食。未恢复者可反复注射直至清醒。处理后即使意识完全恢复，仍需继续观察，因为由于口服降糖药引起的低血糖症，血液中较高的药物浓度仍继续起作用，患者再度陷入昏迷的可能性仍很大，宜继续静脉滴注5%～10%的葡萄糖，根据病情需要观察数小时至数天，至病情完全稳定为止。

2. 血糖不能达到上述目标，或仍神志不清者必要时可选用：①氢化可的松100mg，静脉推注后视病情需要再以100mg加入500ml葡萄糖中缓慢滴注，一日总量在200～400mg。②胰升糖素0.5～1.0mg皮下、肌肉或静脉注射，一般20分钟内生效，但维持时间仅1～1.5小时。

二、病因治疗　低血糖症尤其是低血糖昏迷患者经处理清醒后应继续进一步详询病史，详细体检，作有关检查和试验，争取明确诊断，作病因治疗。

三、饮食　少食多餐，低糖、高蛋白、高纤维、高脂肪饮食，减少对胰岛素分泌刺激。

［附］ 常见的低血糖症

按临床上发病的频数，低血糖症的原因依次为：特发性功能性低血糖症、药源性低血糖症、肝源性低血糖症、胰岛素瘤、胰岛素自身免疫综合征、伴肿瘤的低血糖症等。

【特发性功能性低血糖症】 最常见，约占70%。主要因自主神经功能失调，迷走神经兴奋性过高所致，为非器质性疾病引起，血糖利用过度性餐后低血糖，胃排空加速，胰岛素分泌过多。多见于神经质的中年妇女，症状多而体征少，为早发反应性低血糖（餐后2～3小时），表现为轻度交感神经症状，持续不足30分钟可自行缓解，血糖略降低，胰岛素水平正常或略高，激发、抑制试验正常。病程长而不恶化。处理上加强宣教，少食多餐，低糖、高蛋白、高脂、高纤维饮食，尽量避免吸收快的碳水化合物食品。必要时可使用抗焦虑镇静药及普鲁本辛等抗胆碱药。

【药源性低血糖症】 随着糖尿病患病率上升，胰岛素和口服降糖药物所致的低血糖也有所增加，尤其是老年人和长疗程使用药物的患者，在一生中几乎均可能发生低血

糖。最易导致低血糖的药物有:①胰岛素,如过量、用法不当、活动量大、饮食配合不合理等。②磺脲类口服降糖药,尤其是氯磺丙脲、格列本脲等长效降糖药,特别在老年人、肝肾功能不好者。③其它:水杨酸类、β受体阻滞剂或激动剂、ACE 抑制剂、单胺氧化酶抑制剂、喷他脒(戊烷脒)、对乙酰氨基酚、磺胺甲噁唑、三环类、司坦唑醇(吡唑甲氢龙)等可加强口服降糖药的降糖作用而引起低血糖。

【肝源性低血糖症】 肝脏是维持体内血糖平衡的重要器官。一般肝细胞损害超过80%时,几乎均伴糖代谢异常,其中70%表现为低血糖,也可低血糖和高血糖交替。引起低血糖症的常见肝病有:晚期肝硬化、广泛性肝坏死、严重的病毒性或中毒性肝炎、肝淤血、重度脂肪肝、弥漫性肝癌、肝糖原贮积症等。导致肝糖原合成、储存、分解、糖异生作用减弱,加之摄入不足、消耗增大。除注意纠正低血糖外,应积极治疗原发病。

【胰岛素瘤】 胰岛素瘤(insulinoma),又称胰岛B细胞瘤。胰头、胰体、胰尾分布几乎相等,胰外1%。病理改变90%为腺瘤(单一83%,多发7%),87%大小在0.5~5.0cm之间,最大者15cm,血管丰富,有完整包膜;10%为散在的微腺瘤;少数为弥漫性胰岛B细胞增生;腺癌罕见。4%胰岛素瘤为MEN1型的部分表现,特别是多发性胰岛素瘤。个别胰岛素瘤还同时分泌促胃液素、ACTH、胰升糖素、生长抑素。其发病机制是不受血糖调节的自主性胰岛素分泌。

多发生于40~60岁,男女无明显区别。20%因恐惧发作而多食肥胖。平素看起来健康,诊断时已患病多年,病情呈进行性加重,若自行缓解多非本病。常于清晨或半夜及空腹5小时后发作,早期多表现为交感神经兴奋症状,随着病程的延长,可表现为脑功能障碍,常因表现精神失常、癫痫发作、昏迷而就诊于精神或神经科。检测血胰岛素、胰岛素原、诱发试验、C-肽抑制试验,呈自主性胰岛素不适当分泌过多。影像学检查如CT、MRI有助于肿瘤的定位。肿瘤剔除术是根治手段,但只占50%。未找到肿瘤者可从胰尾开始向胰头逐步分段切除,同时监测血糖,至血糖上升为止,切除45%~85%,有效率占33%。不能手术或手术未成功者,考虑用二氮嗪(diazoxide),600mg/d,分3次口服。不能手术的腺癌可使用破坏胰岛B细胞的链脲佐菌素和氟尿嘧啶。

【胰岛素自身免疫综合征】 胰岛素自身免疫综合征(insulin autoimmune syndrome,IAS) 女性略多,通过自身免疫反应,产生抗胰岛素抗体,形成胰岛素-胰岛素抗体复合物,一旦胰岛素从复合物中大量解离,便导致低血糖症。本症多伴发其它自身免疫病,部分患者因患甲亢有使用甲巯咪唑或丙硫氧嘧啶历史。糖耐量常减低,发作时则呈与饮食无关的低血糖症,常很严重。未用过胰岛素而血中胰岛素抗体阳性,血中胰岛素、C-肽水平极高。

治疗上可用糖皮质激素或其他免疫抑制剂,部分病例可自愈。

【伴肿瘤的低血糖症】 见第七篇第十八章。

(刘国良)

第四章　血脂异常和脂蛋白异常血症

由于脂肪代谢或运转异常使血浆中一种或几种脂质高于正常称为高脂血症(hyperlipidemia),可表现为高胆固醇血症(hypercholesterolemia)、高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia),或两者兼有(混合型高脂血症)。脂质不溶或微溶于水,必须与蛋白质结合以脂蛋白形式存在,才能在血液循环中运转,因此,高脂血症常为高脂蛋白血症(hyperlipoproteinemia)的反映。由于逐渐认识到血浆中高密度脂蛋白降低也是一种血脂代谢紊乱,因而称为血脂异常(dyslipidemia)更能全面、准确地反映血脂代谢紊乱状态。临床上可分为两类:①原发性,属遗传性脂代谢紊乱疾病;②继发性,常见于控制不良的糖尿病、饮酒、甲状腺功能减退症、肾病综合征、透析、肾移植、胆道阻塞、口服避孕药等。

【血脂、脂蛋白和载脂蛋白】 血脂是血浆中的中性脂肪(甘油三酯和胆固醇)和类脂(磷脂、糖脂、固醇、类固醇)的总称。

脂蛋白是由蛋白质、胆固醇、甘油三酯和磷脂所组成的球形大分子复合体。含甘油三酯多者密度低,少者密度高。目前常用的脂蛋白分类法有两种。超速离心法是利用血浆在不同密度的盐溶液中经过超速离心,根据脂蛋白密度大小的不同,其漂浮于盐溶液中的漂浮率(Sf 值表示)不同来分类,可将血浆脂蛋白分为 5 大类,即乳糜微粒(CM)、极低密度脂蛋白(VLDL)、中间密度脂蛋白(IDL)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)。这 5 种脂蛋白的密度依次序增加,而颗粒则依次变小。此外,还有脂蛋白(a)[Lp(a)],其密度较 LDL 大,但其颗粒也较 LDL 大。电泳法是根据不同密度的脂蛋白所含蛋白质的表面电荷不同,利用电泳将其分离,并与血浆蛋白质的迁移率比较以判断其部位。可分为:位于原点不移动的乳糜微粒、前-β、β 和 α4 条脂蛋白区带,分别相当于超速离心法中分出的 CM、VLDL、IDL 和 LDL 以及 HDL(表 8-4-1)。多数脂蛋白在肝和小肠组织中合成,并主要经肝脏进行分解代谢。由于 CM 和 VLDL 均以甘油三酯为主,故被称为富含甘油三酯的脂蛋白。

脂蛋白的蛋白部分是一种特殊蛋白,因与脂质结合担负在血浆运转脂类的功能,故称为载脂蛋白(apoprotein)。已发现有 20 多种。常用的分类法是 Alaupovic 提出的 ABC 分类法,按载脂蛋白的组成分为 ApoA、B、C、D、E。由于氨基酸组成的差异,每一型又可分若干亚型。例如,ApoA 可分 AⅠ、AⅡ、AⅣ;ApoB 可分 B_{48}、B_{100};ApoC 可分 CⅠ、CⅡ、CⅢ;ApoE 有 EⅠ、EⅢ等(表 8-4-2)。其中 AⅠ、AⅡ、CⅠ、CⅡ、CⅢ及 EⅠ的氨基酸顺序已明确。载脂蛋白除了与脂质结合形成水溶性物质,成为转运脂类的载体以外,还有其他特殊功能,尤其是参与酶活动的调节,以及参与脂蛋白与细胞膜受体的识别和结合反应。ApoAⅠ和ApoCⅠ可激活磷脂酰胆碱胆固醇酰基转移酶(LCAT)。

表 8-4-1　正常人血浆脂蛋白分类及其理化特性

脂蛋白	电泳	水合密度	Sf 值	颗粒直径(nm)	化学组成(%)				
					FC	磷脂	蛋白质	TG	CE
CM	原位	<0.95	>400	80～500	2	5	2	88	3
VLDL	前-β	0.95～1.006	20～400	30～80	7	18	9	54	12
IDL	β	1.006～1.019	12～20	25～30	9	19	17	22	33
LDL	β	1.019～1.063	0～12	20～25	9	22	22	6	41
LP(a)	前－β	1.050～1.082	0～2	26	9	18	34	3	36
HDL_2	α	1.063～1.125	0～3.5	10	6	28	44	4	18
HDL_3	α	1.125～1.21	3.5～9	8	3	25	55	3	14

注：Sf 为漂浮系数；FC 为游离胆固醇；TG 为甘油三酯；CE 为胆固醇酯。

表 8-4-2　人主要载脂蛋白

Apo	分子量 $\times 10^3$	血浆浓度(g/L)	所载的主要脂蛋白	合成部位	功　能
AⅠ	28.3	1.00～1.50	HDL	肠、肝	1. 激活 LCAT， 2. 运返胆固醇
AⅡ	17.4	0.35～0.50	HDL_2，HDL_3	肠、肝	抑制 $LCAT_1$
AⅣ	46.0	0.13～0.16	HDL，CM	肠、肝	1. 激活 LCAT， 2. 运返胆固醇
B_{48}	200.0	0.03～0.05	CM	肠	1. 运转肠 CM， 2. 受体结合
B_{100}	400.0	0.80～1.00	VLDL，LDL	肝	受体结合
CⅠ	6.3	0.04～0.06	CM，VLDL，HDL	肝	1. 激活 LCAT， 2. 抑制肝摄取 LP
CⅡ	8.8	0.03～0.05	CM，VLDL，LDL	肝	1. 激活 LPL， 2. 抑制肝摄取 LP
CⅢ	8.8	0.12～0.14	CM，VLDL，LDL	肝	抑制 LPL
D	22.0		HDL	肝？	转移脂蛋白中的胆固醇酯
E	37.0	0.03～0.05	CM，CLDL，HDL	肝，巨噬细胞脑，周围组织	受体结合
F	30.0		HDL		
G	72.0		VLDL		
LP(a)	900.0		LDL，HDL		

ApoCⅡ可激活脂蛋白酯酶(LPL)。ApoB 可促进脂蛋白与细胞膜表面受体间的结合。ApoD 可将 HDL 生成的胆固醇酯运转到 LDL，使之成为在血浆中主要容纳胆固醇酯的脂蛋白。所有载脂蛋白均可在肝内合成。小肠粘膜细胞可合成 ApoAⅠ、AⅡ、ApoB 和 ApoE。

【脂蛋白的构成和代谢】 血浆中的脂蛋白呈微粒状，核心主要为甘油三酯和胆固醇酯，外层由磷脂、胆固醇、载脂蛋白构成。水溶性酶可透过表层进入内层起作用。脂蛋白的代谢有两条途径：①外源性代谢途径是指饮食摄入的胆固醇和甘油三酯在小肠

中合成 CM 及其代谢过程;②内源性代谢途径是指由肝脏合成的 VLDL 转变为 IDL 和 LDL,以及 LDL 被肝脏或其他器官代谢的过程(图 8-4-1)。

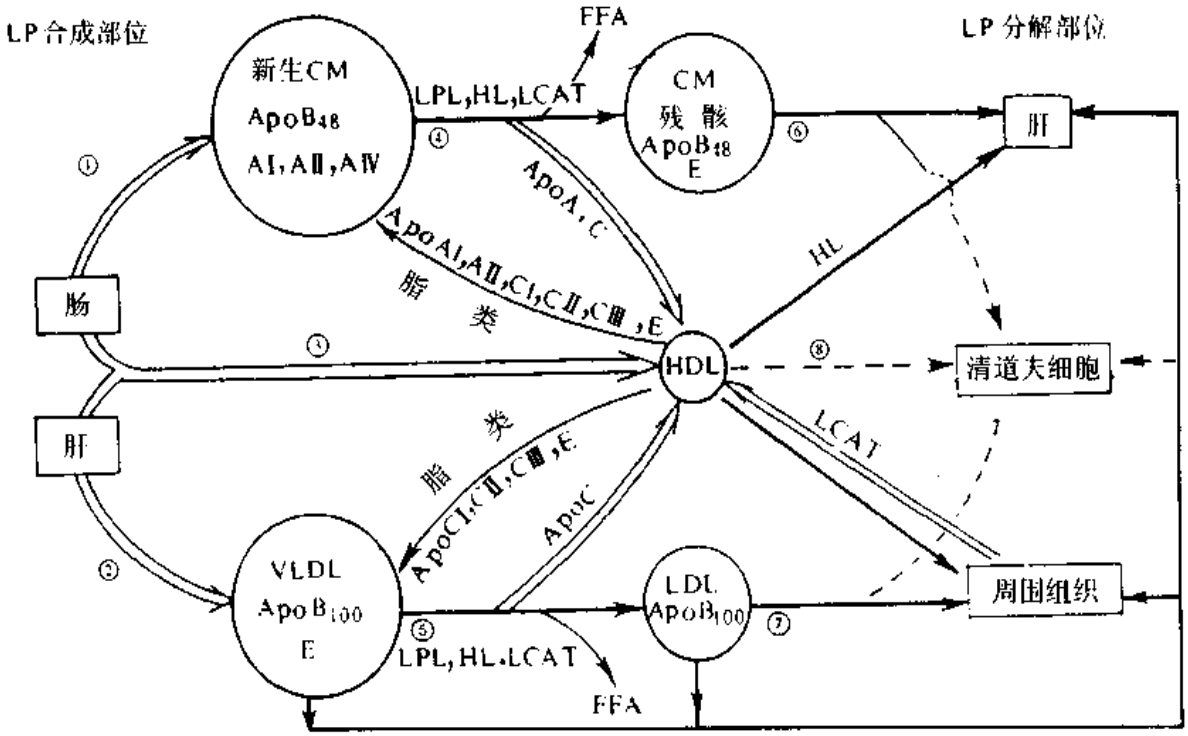


图 8-4-1 脂蛋白代谢示意图
空线示合成代谢,实线示分解代谢

一、乳糜微粒(chylomicron,CM) CM 颗粒最大,约 80～500nm,密度低,富含甘油三酯。进食后,脂肪在小肠腔水解,消化产物吸收后,在粘膜细胞内合成甘油三酯、胆固醇酯和磷脂,并同时合成 ApoA 和 B(可能还有 C 和 E)。乳糜微粒形成后,从粘膜细胞吸收,经乳糜管、胸导管进入体循环,而短、中链脂肪酸(少于 12 个碳原子)经门静脉入肝。CM 进入体循环后迅速被代谢,半衰期约 5～15 分钟。其主要作用是将外源甘油三酯(来源于饮食)运送至肝和脂肪组织,在运送过程中被脂蛋白酯酶(LPL)水解。含胆固醇丰富的乳糜微粒残体被肝摄取、代谢,使肝的胆固醇含量增加,并抑制新的胆固醇合成。CM 及其残体的进一步代谢参与了 LDL 和 HDL 的形成。通常禁食 12～14 小时后血浆中无乳糜微粒,患高乳糜微粒血症者,其血浆放置 4℃ 冰箱过夜后,可在表面形成一乳白奶油状层,见于Ⅰ型和Ⅴ型高脂蛋白血症患者。由于 CM 颗粒大,不能进入动脉壁内,一般不致动脉粥样硬化,但易诱发胰腺炎。

二、极低密度脂蛋白(verylowdensity lipoprotein,VLDL) VLDL 颗粒较 CM 小,约 30～80nm,密度较 CM 高。主要在肝合成,其次是小肠。主要功能是将内源性甘油三酯运送至肝外组织。其次,VLDL 是 LDL 的主要前体物质。许多因素包括基础饮食、血浆胰岛素、胰升糖素、肾上腺素浓度,肥胖的程度等,均可影响肝内 VLDL 的分泌率。在 VLDL 合成过程中 ApoB 是主要的,并由血浆中的 HDL 提供 ApoC 和 E。VLDL 廓清慢,半衰期 6～12 小时。在 LPL 催化下 VLDL 的甘油三酯不断水解,颗粒逐渐变小,其 ApoB 含量恒定,而 ApoC 和 E 被送至 HDL,其含量减少。当血浆中

VLDL 含量增高时，其分子不能上浮，表面无奶油层，但因分子较大，使血浆呈均匀混浊。血浆 VLDL 水平升高是冠心病的危险因素。

三、低密度脂蛋白(lowdensity lipoprotein，LDL)　LDL 是 VLDL 的降解产物，其颗粒较 VLDL 更小，约 20～30nm，密度较 VLDL 为高。主要含内源性胆固醇，ApoB 占蛋白质部分的 95%。LDL 的半衰期 3～4 天，其主要作用是将胆固醇从肝内运转到肝外组织。LDL 又可分为 LDL_1 和 LDL_2 两个亚型，LDL_1 又称中密度脂蛋白(IDL)。临床上，血浆 LDL 水平升高与心血管疾病患病率和病死率升高有关，尤其 LDL_2 因其颗粒小而密，更容易进入动脉壁，沉积于动脉内膜，或容易潴留于动脉壁细胞外基质，且容易受氧化，因而在动脉粥样硬化形成中起重要作用。纯合子家族性高胆固醇血症患者的细胞缺乏 LDL 受体，致使 LDL 分解代谢降低。LDL 含量升高不引起血浆混浊。

四、高密度脂蛋白(highdensity lipoprotein，HDL)　HDL 颗粒最小，约 9～12nm，密度最高，蛋白质和脂肪含量约各占一半，蛋白质部分以 ApoAⅠ和 ApoAⅡ为主。HDL 又可分两个亚型，HDL_3 较 HDL_2 更小，且相对含 ApoAⅠ和 ApoAⅡ更多。HDL 主要在肝合成，部分来自小肠乳糜微粒的代谢。HDL 富含磷脂、ApoA 和 ApoC，可激活 LPL 和 LCAT，因此，其主要作用是在血浆中促进乳糜微粒和 VLDL 分解并合成胆固醇酯。

HDL 主要是将肝外组织细胞中的胆固醇转运出来，然后被肝脏分解代谢，这一过程称为胆固醇的逆转运。血浆中的游离胆固醇在 HDL 中转化为胆固醇酯，可阻止游离胆固醇在动脉壁和其他组织积聚。HDL 最终在肝内分解，半衰期为 4～6 天。HDL 可受饮食、药物等一些因素影响，高碳水化合物饮食引起 VLDL 升高，HDL 降低，提高 HDL 转换率；绝经期前妇女的 HDL_2 浓度为同龄男子的 3 倍，患动脉粥样硬化者较男性少。烟酸可抑制 VLDL 合成，使 HDL 水平升高，并延长其半衰期。总的来说，HDL 水平升高有利于促进外周组织(包括动脉壁)移除胆固醇，从而防止动脉粥样硬化发生，被认为是抗动脉粥样硬化因子。

五、脂蛋白(a)[Lp(a)]　Lp(a)的脂质成分与 LDL 相似，蛋白质部分由 $ApoB_{100}$ 和特异性抗原 ApoA 组成，二者以二硫键共价相连。研究表明血浆 Lp(a)浓度升高与动脉粥样硬化的发生相关，并可能是独立的危险因素。

[血脂及其代谢]

一、胆固醇　食物中的胆固醇(外源性)主要为自由胆固醇，在小肠腔内与磷脂、胆酸结合成微粒，在肠粘膜吸收后与长链脂肪酸结合形成胆固醇酯。大部分胆固醇酯形成乳糜微粒，少量组成 VLDL，经淋巴系统进入体循环。食物中的胆固醇约 40% 被小肠吸收。内源性胆固醇在肝和小肠粘膜由乙酸合成而来，从碳水化合物、氨基酸、脂肪酸代谢产生的乙酰辅酶 A 是合成胆固醇的基质，合成过程受羟甲基戊二酸单酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶催化。生成的胆固醇亦以脂蛋白形式输入体循环。胆固醇的去路包括构成细胞膜，生成类固醇激素、维生素 D、胆酸盐，储存于组织等。未被吸收的胆固醇在小肠下段转化为类固醇随粪便排出。排入肠腔的胆固醇和胆酸盐可再吸收经肠肝循环回收肝内再利用。胆固醇形成胆固醇酯是以血浆中的 HDL 为底物在磷脂酰胆碱胆固醇转酰酶(LCAT)催化下进行，LCAT 又受 ApoAⅠ和 ApoCⅠ激活。血浆胆固醇浓度受多种因素调节。高热量、高脂、高饱和脂肪酸饮食促进胆固醇合成，使其血浓度

升高。饥饿、低热量饮食或肝吸收胆固醇较多时，可抑制 HMG-CoA 还原酶活性从而减少胆固醇合成。饮食中含丰富不饱和脂肪酸可促进磷脂酰胆碱合成，提高 LCAT 活性，生成较多胆固醇酯，使血浆胆固醇降低。此外，食物中的纤维素可减少胆固醇吸收，阻止胆酸盐肠肝循环的药物均可降低血浆胆固醇。

二、甘油三酯 外源性甘油三酯来自食物，消化、吸收后成为乳糜微粒的主要成分。内源性甘油三酯主要由小肠（利用吸收的脂肪酸）和肝（利用乙酸和脂肪酸）合成，构成脂蛋白后（主要是 VLDL）进入血浆。血浆中的甘油三酯是机体恒定的供给能量来源，甘油三酯在 LPL 作用下分解为游离脂肪酸供肌肉细胞氧化或储存于脂肪组织。在脂肪动员过程中，脂肪被组织细胞内的组织脂肪酶水解为游离脂肪酸和甘油，进入循环后供其他组织利用。组织脂肪酶受激素调节，故又称为激素敏感性酯酶。进食后 LPL 活性增高，血中乳糜微粒和 VLDL 向肌肉组织供应能量并在脂肪组织贮存，使血浆甘油三酯下降。空腹时激素敏感性酯酶活性增高，使脂肪中甘油三酯分解成游离脂肪酸及甘油向血循环、肝和肌肉供给能量。任何甘油三酯来源过多（包括进食和自身合成）或分解代谢障碍或两者兼有均可引起高甘油三酯血症。

三、磷脂 血浆中磷脂主要由肝及小肠粘膜合成，部分来自其他组织。食物中例如蛋黄、瘦肉也含有磷脂，但需经小肠液磷脂酶作用下水解，形成溶磷脂、含磷胺、脂肪酸和甘油后才吸收。磷脂是生物膜的重要组成成分，对脂肪的吸收、运转、储存也起重要作用，是维持乳糜微粒结构稳定的因素。磷脂随所构成的脂蛋白解体而分解，然后又在脂蛋白与细胞膜之间进行交换。血浆磷脂的半衰期约为 7.5 小时。

四、游离脂肪酸（free fatty acids，FFA） FFA 由长链脂肪酸与白蛋白结合而成。在白蛋白分子中占据 2 个紧密结合点，如果 FFA 水平升高，还可占据另 1 个松的结合点。FFA 也是机体的 1 个主要供给能量的来源。储存于脂肪组织细胞中的甘油三酯经脂肪分解可提供大量 FFA。神经内分泌机制通过腺苷酸环化酶对这些细胞中的脂肪分解酶起调控作用。FFA 的半衰期为 4～8 分钟。其代谢途径一是供肌肉细胞利用，二是被肝摄取，再合成为甘油三酯，组成 VLDL 或氧化为乙酰辅酶 A。糖尿病患者血浆 FFA 水平升高，在酮血症时更明显。血浆 FFA 上升表示脂肪动员加强。

【脂蛋白代谢中的主要酶】

一、脂蛋白酯酶（LPL） 对富含甘油三酯的脂蛋白（如乳糜微粒和 VLDL）的清除来说，LPL 是一个重要的组织酶。在 LPL 催化下，甘油三酯在毛细血管和组织之间的界面上水解，产生脂肪酸供组织摄取。ApoCⅡ是 LPL 的激活剂，ApoCⅢ是抑制剂。如缺乏 LPL，可发生家族性Ⅰ型高乳糜微粒血症。酶活性不足可发生Ⅴ型高脂血症。此外，在饥饿和糖尿病，该酶活性降低。正常情况下，血中无 LPL，注射肝素后，LPL 释放入血，并可测定。由于肝脂肪酶也可在注射肝素后释放入血，这两种使甘油三酯分解的酶应分别测定。

二、磷脂酰胆碱胆固醇转酰酶（LCAT） LCAT 由肝合成后分泌入血。在此酶的催化下，磷脂酰胆碱分子中甘油 2 位上的脂肪酸转移到胆固醇，形成胆固醇酯和溶血磷脂酰胆碱。其作用底物是新生 HDL。ApoA Ⅰ 和 ApoC Ⅰ 激活 LCAT，ApoAⅣ则对其抑制。

【高脂血症的分类】 有多种分类方法，主要有三种。

一、高脂蛋白血症表型分类

目前国际上通用的是以 Fredrickson 工作为基础经 WHO 修订的分类系统，主要是基于各种血浆脂蛋白升高的程度不同而进行分型。该分类法不包括病因学，故称为表型分类。高脂蛋白血症可分为 5 型，连亚型在内，可分 6 型，参考图 8-4-2 和表 8-4-3。

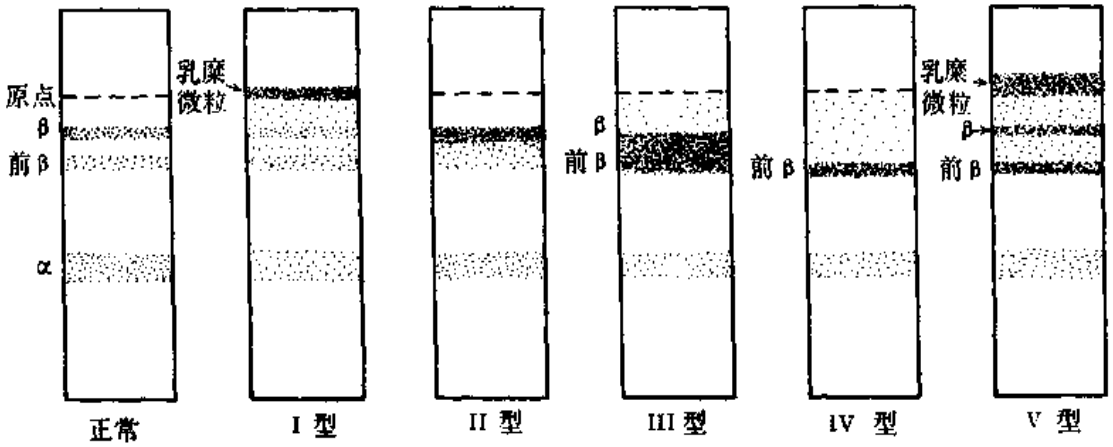


图 8-4-2 正常及五型高脂蛋白血症
脂蛋白纸上电泳分析图

表 8-4-3 原发性高脂蛋白血症分型特点

类型	病名	血脂		脂蛋白				电泳宽β带
		TC	TG	CM	LDL	VLDL	HDL	
I	家族性高乳糜微粒血症(家族性高甘油三酯血症)	常升高	升高	明显	降低	正常或降低	降低	无
II	家族性高胆固醇血症(家族性高β脂蛋白血症)							
	IIa	升高	正常	无	升高	正常或降低	正常	无
	IIb	升高	升高	无	升高	升高	正常	无
III	家族性异常β脂蛋白血症	升高	升高	无或少量		升高		有
IV	高前β脂蛋白血症	正常	升高	无	正常或降低	升高	正常或降低	无
V	混合型高甘油三酯血症(混合性高脂血症)	升高	升高	有	降低	升高	降低	无

注：TC 为总胆固醇；TG 为甘油三酯。

1. Ⅰ型高脂蛋白血症　将血浆置于 4℃ 冰箱中过夜后观察，由于血浆中 CM 增加，其表面呈乳白奶油状，下层澄清。测定血脂结果主要是甘油三酯(TG)升高，而总胆固醇(TC)可正常或轻度增加。此型在临床上较为罕见。

2. Ⅱa 型高脂蛋白血症　血浆中仅 LDL 增加，外观澄清或轻微混浊。血脂测定呈 TC 升高，TG 正常。此型临床上常见。

3. Ⅱb型高脂蛋白血症　血浆中VLDL和LDL均增加，外观澄清或轻微混浊。血脂测定呈TC和TG均升高。此型临床上相当常见。

4. Ⅲ型高脂蛋白血症　又称为家族性异常β脂蛋白血症，血浆中乳糜微粒残粒和VLDL残粒水平增加，血浆外观混浊，表面有奶油样层。血脂测定TC和TG均明显升高。此型在临床上很少见。

5. Ⅳ型高脂蛋白血症　血浆中VLDL增加，并由于所含TG升高程度不同，血浆外观可澄清或混浊，一般无奶油样表层。血脂测定呈TG水平明显升高，TC正常或偏高。

6. Ⅴ型高脂蛋白血症　血浆中CM和VLDL水平均升高，外观有奶油样表层，下层混浊。血脂测定TG和TC均升高，但以TG升高为主。

Ⅱb型与Ⅳ型易混淆，测定LDL-C有助于鉴别，如LDL-C＞3.65mmol/L(130mg/dl)，为Ⅱb型，否则为Ⅳ型。

表型分类法有助于高脂血症的诊断和治疗，但较繁琐。简易分型法将高脂血症分为高胆固醇血症、高甘油三酯血症和混合型高脂血症(TC和TG均升高)。

二、按是否继发于全身性疾病分类　分为原发性和继发性高脂血症(高脂蛋白血症)。继发性者由一些全身性疾病引起血脂异常，如糖尿病、甲状腺功能减退症、肾病、某些药物等。在排除继发性后，可诊断为原发性。已知部分原发性高脂血症由先天性基因缺陷所致，如LDL受体基因缺陷引起家族性高胆固醇血症。部分原发性病因未明。

常见继发性高脂血症有下列几种(表8-4-4)。

表8-4-4　继发性高脂蛋白血症病因分类

高胆固醇血症
糖尿病、肾病综合征、甲状腺功能减退症、库欣综合征
高甘油三酯血症
糖尿病(未控制)、肾病综合征、尿毒症(透析时)、肥胖症、雌激素治疗
糖原贮积症(Ⅰ型)、饮酒、系统性红斑狼疮、异常γ-球蛋白血症、痛风
高异常脂蛋白血症
各种原因引起的肝内外胆道梗阻、胆汁淤积性肝胆病，包括肝内胆小管性肝炎、原因不明性胆汁性肝硬化

1. 糖尿病　糖尿病患者尤其控制不良者常有Ⅳ型高脂蛋白血症，主要表现为血清TG、VLDL水平升高，餐后尤为明显，HDL水平降低，如无其他因素，血清TC、LDL并无特别升高。TG严重升高者有发生急性胰腺炎的危险性。

2. 甲状腺功能减退症(甲减)　患者血TC水平升高，可同时有血TG水平升高。甲减可影响脂蛋白代谢的各个环节，如LPL活力降低、IDL代谢障碍、LDL受体功能下降、血浆LDL清除减慢等，常表现为Ⅱa或Ⅱb型高脂蛋白血症。

3. 肾病　①肾病综合征时的高脂血症由脂蛋白降解障碍和合成过多双重机制引起。当尿蛋白排量少时，以降解障碍为主，而当尿蛋白＞10g/d时，以合成增多为主。主要表现为血清VLDL和LDL升高，呈Ⅱb或Ⅳ型高脂血症。②肾衰竭、经常透析、肾移植术后的患者常见血清TG升高，HDL降低。

4. 药物　降血压药可影响血浆脂蛋白的代谢，利尿剂可升高 TC 和 TG 水平。β 受体阻滞剂可升高 TG，降低 HDL。大量长期应用糖皮质激素治疗可促进脂肪分解，使血浆 TC 和 TG 水平上升。

5. 其他　血脂异常还可见于肝胆系统疾病（如各种原因引起的胆道阻塞、胆汁性肝硬化）、胰腺炎、长期过量饮酒等。

三、基因分类　随着分子生物学技术的发展，发现一部分高脂血症患者存在单一或多个遗传基因的缺陷，多具有家族聚集性，有明显的遗传倾向，临床上称之为家族性高脂血症，例如家族性高胆固醇血症、家族性高甘油三酯血症、家族性异常 β 脂蛋白血症。

【诊断】

一、详细询问病史和体格检查　包括有无引起继发性高脂血症的相关疾病，个人生活、饮食习惯，引起高脂血症的药物应用史和家族史。有早年发生冠心病家族史者应注意遗传性疾病。体格检查时应注意有无黄色瘤、角膜环和高脂血症眼底改变。

二、实验室检查　高脂血症常常是通过血液生化检查发现的。

（一）血脂　常规检查血浆 TC 和 TG 水平，以证实高脂血症的存在。TC 是血清所有脂蛋白中胆固醇的总和，而 TG 也是所有脂蛋白中甘油三酯的总和。TC 和 TG 可随年龄增长而升高，男性至 60 岁，女性至 70 岁达最高峰。女性 TC 略高于男性，尤其在月经期、妊娠期和绝经期较平时为高。目前认为中国人血清 TC 的合适范围为 <5.20mmol/L（200mg/dl），5.23 ~ 5.69mmol/L（201 ~ 219mg/dl）为边缘升高，>5.72mmol/L（220mg/dl）为升高。TG 的合适范围为 < 1.70mmol/L（150mg/dl），>1.70mmol/L（150mg/dl）为升高。推荐用酶法测定 TC 和 TG。

（二）脂蛋白　禁食 12～14 小时后抽血，将血浆放置 4℃过夜，然后观察其分层现象及混浊度，可初步估计血浆中各种脂蛋白变化情况。如标本表面有乳白奶油状层，示高乳糜微粒血症；如有前 β 脂蛋白增高，则无上浮的奶油层，但血浆呈普遍混浊；单纯高 β 脂蛋白血症血浆澄清。高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）用沉淀法测定。低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）较难直接测定，若血清中无 CM，且血清 TG < 4.5mmol/L（400mg/dl）时，可用公式计算，以 mmol/L 计，LDL-C = TC - HDL - C - TG/2.2（如以 mg/dl 计，则 LDL-C = TC - HDL - C - TG/5）。HDL - C > 1.04mmol/L（40mg/dl）为合适范围，<0.91 mmol/L（35mg/dl）为减低。LDL-C 的合适范围是 <3.12mmol/L（120mg/dl），3.15 ~3.61mmol/L（121 ~ 139mg/dl）为边缘升高，>3.64mmol/L（140mg/dl）为升高。日常临床工作中不需要常规作脂蛋白电泳。若血浆胆固醇和甘油三酯明显升高或异常低，应用电泳法结合血脂分析，大部分高脂蛋白血症类型可以确定。

【治疗】　脂代谢紊乱，尤其是总胆固醇、甘油三酯、LDL、VLDL 升高，HDL 降低，与冠心病和其他动脉粥样硬化的患病率和病死率密切相关，应坚持长期综合治疗。强调以饮食、运动锻炼为基础，根据病情、危险因素、血脂水平决定是否或何时开始药物治疗。对继发性高脂血症应积极治疗原发病。

一、防治目标水平　1996 年全国血脂异常防治对策研究组制订了血脂异常防治建议（简称《建议》），提出如下防治目标。

1. 无动脉粥样硬化，也无冠状动脉粥样硬化性心脏病危险因子　TC＜5.72 mmol/L(220mg/dl)，TG＜1.70mmol/L(150mg/dl)，LDL-C＜3.64 mmol/L(140mg/dl)。

2. 无动脉粥样硬化，但有冠状动脉粥样硬化性心脏病危险因子　TC＜5.20 mmol/L(200mg/dl)，TG＜1.70mmol/L(150mg/dl)，LDL-C＜3.12 mmol/L(120mg/dl)。

3. 有动脉粥样硬化者　TC＜4.68mmol/L (180mg/dl)，TG＜1.70mmol/L (150mg/dl)，LDL-C＜2.60mmol/L(100mg/dl)(表 8-4-5)。

表 8-4-5　高脂血症患者的开始治疗标准值及治疗目标值*

		饮食疗法开始标准	药物疗法开始标准	治疗目标值
动脉粥样硬化(－) 其它危险因子(－)	TC	>5.72 (220)	>6.24 (240)	<5.72 (220)
	LDL-C	>3.64 (140)	>4.16 (160)	<3.64 (140)
动脉粥样硬化(－) 其它危险因子(＋)	TC	>5.20 (200)	>5.72 (220)	<5.20 (200)
	LDL-C	>3.12 (120)	>3.64 (140)	<3.12 (120)
动脉粥样硬化(＋)	TC	>4.68 (180)	>5.20 (200)	<4.68 (180)
	LDL-C	>2.60 (100)	>3.12 (120)	<2.60 (100)

注：* mmol/L(mg/dl)

二、饮食治疗　无论哪一型高脂蛋白血症，饮食治疗是首要的基本治疗措施，应长期坚持。饮食治疗的目的是降低血浆胆固醇，保持均衡营养。对超重患者，应减除过多的总热量；脂肪入量＜30% 总热量，饱和脂肪酸占 8%～10%，每日胆固醇入量＜300mg。如果效果不佳，应进一步将饱和脂肪酸入量限至 7% 以下，胆固醇入量＜200mg。Ⅰ型患者可按需要加用中链脂肪酸(MCT，即脂肪酸链中的碳在 12 个以下)，因可直接经门静脉吸收而不形成乳糜微粒，但不宜用于糖尿病或肝硬化患者。对内源性高甘油三酯血症(Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ型)，应限制总热量和糖类入量。对超重的患者，积极的体育活动非常重要，体重减轻后可加强降低 LDL-C 的作用。运动和降低体重除有利于降低胆固醇外，还可使甘油三酯降低，HDL-C 升高。

三、药物治疗

(一) 用药指征　根据《建议》的意见，高脂血症治疗用于冠心病的预防时，若对象为临床上未发现冠心病或其他部位动脉粥样硬化者，属一级预防。这些对象在一般治疗后，以下血脂水平应考虑调节血脂药治疗。①无冠心病危险因子者：TC＞6.24mmol/L(240mg/dl)；LDL-C＞4.16mmol/L(160mg/dl)。②有冠心病危险因子者：TC＞5.72mmol/L(220mg/dl)；LDL-C＞3.64mmol/L(140mg/dl)。若对象为已发生冠心病或其他部位动脉粥样硬化者属二级预防。以下血脂水平应考虑调脂药治疗：

TC>5.20mmol/L(200mg/dl)；LDL-C>3.12mmol/L(120mg/dl)。

（二）调节血脂药　有多种，主要有以下几类。

1. 胆酸螯合树脂类　这类药物通过阻止胆酸或胆固醇从肠道吸收，使其随粪便排出，促进胆固醇降解，适用于纯合子家族性高胆固醇血症以外的任何类型的高胆固醇血症。对任何类型的高甘油三酯血症无效。对混合型高脂血症，需合用其他类型调节血脂药。主要制剂有考来烯胺(cholestyramine，消胆胺)，是季胺阴离子交换树脂，常用剂量口服每次4～5g，3～4次/日，总量不超过24g/d。服药时从小剂量开始，副作用有胀气、恶心、呕吐、便秘，注意该药可干扰叶酸、地高辛、华法林、甲状腺素、普罗布考(probucol)、贝特类及脂溶性维生素的吸收。同类药物还有考来替泊(colestipol)，口服每次4～5g，3次/日。

2. 烟酸类　烟酸(nicotinic acid，niacin)通过抑制cAMP的形成，降低甘油三酯酶活性，肝脏VLDL合成减少，进而减少IDL和LDL，并抑制肝细胞利用辅酶A合成胆固醇。故可降低TC、TG、LDL-C。烟酸还可升高血HDL-C水平，机制不明。开始口服每次0.1g，3次/日，以后酌情渐增至每次1～2g，3次/日，主要副作用有面部潮红、瘙痒、胃肠道症状。严重的副作用是使消化性溃疡恶化，偶见肝功能损害。阿西莫司(acipimox，吡莫酸)为烟酸衍生物，适用于血TG水平明显升高、HDL-C水平明显低者，副作用较烟酸少，饭后服每次0.25g，3次/日。

3. 羟甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂　又称他汀类药。HMG-CoA还原酶是胆固醇生物合成的限速酶，HMG-CoA还原酶抑制剂通过对该酶特异的竞争性抑制作用，使HMG-CoA不能转变成甲基二羟戊酸，从而阻断胆固醇的合成，降低血胆固醇水平。各种他汀类制剂及剂量为：洛伐他汀(lovastatin)10～80mg(常用20mg)，辛伐他汀(simvastatin)5～40mg(常用10mg)，普伐他汀(pravastatin)10～40mg(常用20mg)，氟伐他汀(fluvastatin)10～40mg。HMG-CoA还原酶抑制剂均为每晚一次口服。可根据实际情况选用。主要副作用为胃肠道功能紊乱、肌肉痛。用药期间应定期测肝功能。不宜用于儿童、孕妇、哺乳期妇女。

4. 氯贝丁酯类(clofibrate)　又称贝丁酸或纤维酸类。通过抑制腺苷酸环化酶，使脂肪细胞内cAMP减少，抑制脂肪组织水解，使血中非酯化脂肪酸含量减少，使肝脏VLDL合成及分泌减少。并通过增强LPL活性，加速VLDL和TG的分解，因而可降低血中VLDL、TG、LDL-C和TC。可在下列制剂中选用：氯贝丁酯(clofibrate)每次0.25～0.5g，3次/日；苯扎贝特(benzafibrate)每次0.2g，3次/日；苯扎贝特缓释片，每晚服1次，每次0.4g；非诺贝特(fenofibrate)每次0.1g，3次/日；微粒化非诺贝特常用量为每晚服200mg；吉非贝齐(gemfibrozil，吉非罗齐)每次0.6g，2次/日。氯贝丁酯类药物的副作用一般轻微，主要是恶心、腹胀、腹泻等胃肠道症状，有时有一过性血清转氨酶升高。肝肾功能不全者、孕妇、哺乳期妇女忌用。这类药物可加强抗凝药的作用，两药合用时，抗凝药剂量宜减少1/3～1/2。

5. 其他　亚油酸及其复方制剂如含红花油的制剂(含多双键的不饱和脂酸)、含20碳5烯酸的鱼油制剂等均有不同程度的降胆固醇和降甘油三酯作用。祖国医药在降血脂作用方面的研究也取得一定效果，如从泽泻提取有效成分三萜类；从虎杖中提取单体

白黎芦醇;从水飞蓟中提取水飞蓟宾,均有降血脂作用,可用于治疗Ⅱb、Ⅳ、Ⅴ型。首乌、山楂、桑寄生、毛冬青、决明子、灵芝、海藻、昆布亦均有一定的降血脂作用。

(三)调节血脂药的选择　可按高脂血症简易分型选药。如以TC增高为主者,可按其增高程度,轻者选用烟酸类,重者选用HMG-CoA还原酶抑制剂。如以TG增高为主者,则可选用氯贝丁酯类,也可选用烟酸、阿西莫司等制剂。混合型高脂血症如以TC和LDL-C增高为主,可用HMG-CoA还原酶抑制剂;如以TG增高为主则用氯贝丁酯类;如TC、LDL-C与TG均显著升高,可考虑联合治疗,可选择氯贝丁酯类加胆酸螯合树脂类,或烟酸加胆酸螯合树脂类。谨慎采用HMG-CoA还原酶抑制剂加氯贝丁酯类或加烟酸的联合用药,应注意毒性副作用增强和可能出现严重的毒性反应如横纹肌溶解症。

四、外科治疗　对于少数病例如纯合子型家族性高胆固醇血症患者,在常规治疗方法,或对药物不能耐受时,可考虑选择外科治疗。临床上已经开展且有一定疗效的手术有回肠末端切除术、门腔静脉分流吻合术和肝移植术。

五、血浆净化疗法　这类方法是先将患者血液抽出,从血浆中分离某些成分并将其弃去(去除高浓度的脂蛋白),再输入新的血浆或代用品,故又称为血浆置换。适用于难治性高胆固醇血症患者。有多种方法,主要有免疫吸附法和肝素沉淀法。

六、基因治疗　通过利用特定的重组DNA,在基因水平治疗遗传性疾病。有多种方法,例如可将正常基因导入靶细胞并使之表达,以治疗内源性基因所致的异常;或用同源重组方法,用外源性正常基因代替突变的基因或序列;或将某种特殊功能的基因加入特定的靶细胞中,以对抗异常基因引起的病理状态;也可以利用反义核酸技术降低变异基因的表达。基因治疗还未成熟,有待进一步深入研究和发展。

【预防】　通过多种途径进行广泛、反复的健康教育,提倡科学膳食、均衡膳食,规律的体育锻炼,防止肥胖,戒烟、酒,并与心血管疾病、肥胖症、糖尿病等慢性病防治的卫生宣教相结合,使人群中血脂保持在适当水平。此外,定期健康检查有助于及早检出血脂异常者,及时治疗。

(傅祖植)

第五章　肥　胖　症

肥胖症(obesity)是指体内脂肪堆积过多和(或)分布异常,体重增加,是遗传因素和环境因素共同作用的结果。另一方面,肥胖症又是多种复杂情况的综合体,如它常与2型糖尿病、高血压、血脂异常、缺血性心脏病等集结出现,因而它又是一个慢性的代谢异常疾病。不同地区、国家有不同的患病率,与研究方法(确定肥胖的标准)和对象(不同种族)的差异有关。在西方国家成年人中,约有半数人超重,通常女性多于男性。我国肥胖症的患病率尚缺乏精确统计,总的来说较欧美国家低,程度也较轻,但有逐渐增多的倾向(尤其在儿童)。肥胖已逐渐成为重要的世界性健康问题之一,应引起注意。肥胖可作为某些疾病(如下丘脑-垂体的炎症、肿瘤、创伤、库欣综合征、甲状腺功能减退症、性腺功能减退症)的临床表现之一,称为继发性肥胖症。

【病因和发病机制】 肥胖症的病因未完全明了,有各种不同的病因,同一患者可有几种因素同时存在。总的来说,若能量的摄入超过人体的消耗,即无论多食,或消耗减少,或两者兼有,均可引起肥胖。临床和实验研究发现与下列一些因素有关。

一、遗传 以往的研究发现在肥胖动物有单基因和多基因缺陷。人类的流行病学研究也表明单纯性肥胖可呈一定的家族倾向,但遗传基础未明,也不能排除其共同生活方式因素(如对食物的偏好、体力活动少等),临床上疑有染色体异常的单纯性肥胖仅限于几个罕见的遗传性疾病,如 Laurence-Moon-Biedl 综合征和 Prader-Willi 综合征。

1994年肥胖基因(ob gene,又称瘦素基因,简称OB)克隆成功后,OB及其表达产物瘦素(leptin)成为研究热点。瘦素是OB编码,由脂肪组织分泌的一种蛋白质激素,含146个氨基酸,分子量16kD,其生理作用广泛,通过调节能量代谢平衡维持体脂量相对恒定。当摄食增多,脂肪贮存增加时,瘦素分泌增加,通过下丘脑使机体出现一系列反应,如食欲降低,耗能增加,交感神经兴奋性增加等,使脂肪分解增加,合成减少,使体重增加不多。而当机体处于饥饿时,瘦素分泌减少,也通过下丘脑出现一系列保护性反应,如食欲增加,体温降低,耗能减少,副交感神经兴奋性增加,以维持体重不致减轻太多。ob/ob肥胖小鼠是因为OB突变,使瘦素缺乏所致,给予外源性瘦素可使其摄食减少,能量消耗增多,体重减轻,并同时使高胰岛素血症和高血糖症得以纠正。但在人类肥胖症的研究上,至今只有几个肥胖症家族由于OB突变使瘦素缺乏,或由于瘦素受体基因突变导致受体对瘦素不敏感所致。除下丘脑外,瘦素受体还广泛存在于中枢外器官。因此,对多数肥胖症患者来说,究竟存在瘦素相对不足还是瘦素抵抗,以及其发生机制,目前还未明了,有待进一步深入研究。

二、中枢神经系统 中枢神经系统可调节食欲、营养物的消化和吸收。电刺激实验动物下丘脑腹内侧核可引起拒食,而用电或化学方法破坏该区则引起多食、高胰岛素

血症和肥胖。临床上也可见到下丘脑或边缘系统的炎症、肿瘤、外伤、手术引起肥胖。进食的调节有短期和长期两种作用，短期的影响包括进餐时和进餐之间的饱感信号的作用，在胃肠道肌伸张受体、化学感受器和渗透压感受器发出信号经神经、体液途径送至中枢神经系统，以调节食欲。而长期影响则与稳定状态的体重有关。在临床上单纯性肥胖患者不一定有下丘脑病变，食欲也受精神的影响。

三、内分泌系统 单纯性肥胖患者有内分泌功能的改变。肥胖症患者、肥胖啮齿动物（不论遗传性或损伤下丘脑）均可见血中胰岛素升高，提示高胰岛素血症可引起多食，形成肥胖。一些神经肽和激素（包括缩胆囊素、蛙皮素、胃动素、生长抑素、胰岛素、内啡肽、神经肽Y、甘丙肽、血清素、儿茶酚胺、γ-氨基丁酸等）参与了对进食的影响。肥胖症中以女性为多，尤其是经产妇、绝经期后或长期口服避孕药者，提示可能与雌激素有一定关系。

四、代谢因素 推测在肥胖和非肥胖者之间存在着代谢的差异，例如肥胖者营养物可能较易进入脂肪生成途径；脂肪组织从营养物中摄取能量的效应加强使甘油三酯合成和贮存增加；贮存的甘油三酯动员受阻。肥胖与非肥胖者的基础代谢率和饮食引起的生热作用并无明显差异。目前还缺乏证据表明肥胖者确实有基本的代谢缺陷引起能量的利用和贮存效能增加。

五、其他因素 有认为肥胖与营养因素有关，随着摄入过高热量，脂肪合成加强，过剩的热量以甘油三酯形式贮存于脂肪组织，形成肥胖。多食可发生在任何年龄，但在年幼开始多食对肥胖的发生有重要意义。亦有研究指出肥胖者每日摄入热量少于非肥胖者，因而认为某些肥胖是由于体力活动减少（例如坐位生活方式）所致，但体力活动不足可能是肥胖的后果或仅参与了维持肥胖状态和发展而非特异的原因。

肥胖症还与棕色脂肪（BAT）功能异常有关。BAT因其血管分布、富含细胞色素呈浅棕色而命名，主要分布于肩胛间区、心包和窦房结周围、主动脉和交感神经链周围，与产热有关，近来发现β_3肾上腺素能受体（β_3AR）基因变异也与肥胖的发生有关。β_3AR主要在BAT表达，通过其生热作用和促进脂肪分解作用参与能量平衡和脂肪贮存的调节。

肥胖症也与生长因素有关。脂肪组织块的肥大可由于脂肪细胞数量增多（增生型）；脂肪细胞体积增大（肥大型）；或脂肪细胞同时增多、增大（增生肥大型）而引起。幼年起病者多为增生型或增生肥大型，肥胖程度较重，且不易控制。成年起病者多为肥大型。此外，有研究发现，胎儿期母体营养不良、蛋白质缺乏，或出生时低体重婴儿，在成年期饮食结构发生变化，也容易发生肥胖症。

有一种观点认为，每个人的脂肪含量、体重受一定的固有控制系统所规定和调节，这种调节水平称为调定点（set point）。肥胖者的调定点较高。这一理论可解释肥胖者难于减轻体重，或即使体重减轻也难于保持。调定点起作用的具体环节仍未明了。

【临床表现】 不同病因引起的肥胖症，其临床表现不同。继发性肥胖症的患者有原发病的临床表现。脂肪组织块的分布有性别差别，通常男性型脂肪主要分布在腰部以上（又称苹果型），女性型脂肪主要分布在腰以下，如下腹部、臀、大腿（又称梨型）。苹果型体型者发生代谢综合征的危险性大于梨型体型者。

肥胖症患者可因体型而有自卑感、焦虑、抑郁等身心相关问题，而在行为上则可引起气急、关节痛、浮肿、肌肉酸痛、体力活动减少。此外，与肥胖症密切相关的一些疾病如心血管疾病、高血压、糖尿病等患病率和病死率也随之增加。

一、心血管疾病 超重者高血压患病率比非超重者高3倍，明显肥胖者高血压发生率比正常体重者高10倍。肥胖者血容量、心搏出量、左心室舒张末容量、充盈压均增加，使心排血量增加，引起左心室肥厚、扩大，心肌脂肪沉积致心肌劳损，易发生充血性心力衰竭。由于静脉循环障碍，易发生下肢静脉曲张、栓塞性静脉炎和静脉血栓形成。肺栓塞发生率也较非肥胖者为高。

二、内分泌、代谢紊乱 常有高胰岛素血症，脂肪、肌肉、肝细胞的胰岛素受体数目和亲和力降低对胰岛素不敏感，导致胰岛素抵抗，葡萄糖利用障碍，糖尿病发生率明显高于非肥胖者。此外，肥胖者血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白升高，高密度脂蛋白降低，是促发动脉粥样硬化、冠心病的基础。

三、消化系统疾病 胆石症、胆囊炎发病率高，慢性消化不良、脂肪肝、轻至中度肝功能异常也较常见。

四、呼吸系统疾病 肥胖症患者因胸壁肥厚，膈升高而降低肺活量，引起活动呼吸困难，严重者可导致缺氧、发绀和高碳酸血症，终末期呈肥胖性心肺功能不全综合征(Pickwickian syndrome)，患者嗜睡，可发生肺动脉高压和心力衰竭。此外，还可引起睡眠窒息(气道阻塞或中枢性)。

五、其他 恶性肿瘤发生率升高，肥胖妇女子宫内膜癌比正常妇女高2～3倍，绝经后乳腺癌发生率随体重增加而升高，胆囊和胆道癌也较为常见。肥胖男性结肠癌、直肠癌和前列腺癌发生率较非肥胖者高。肥胖者因长期负重易患腰背痛、关节痛。皮肤皱褶易发生皮炎、擦烂，并容易合并化脓性或真菌感染。

【诊断和鉴别诊断】 肥胖症的确定主要根据体内脂肪积聚过多和(或)分布异常。有下列几种方法。

一、体重指数(BMI) **BMI = 体重**(kg)/**身高**$(m)^2$。是较常用的指标。1997年WHO公布：正常BMI为18.5～24.9；≥25为超重；25～29.9为肥胖前期；30.0～34.9为Ⅰ度肥胖(中度)；35.0～39.9为Ⅱ度肥胖(重度)；≥40.0为Ⅲ度肥胖(极严重)。2000年国际肥胖特别工作组提出了亚洲成年人BMI正常范围为18.5～22.9；<18.5为体重过低；≥23为超重；23～24.9为肥胖前期；25～29.9为Ⅰ度肥胖；≥30为Ⅱ度肥胖。应注意肥胖症并非单纯体重增加，若体重增加仅仅是肌肉发达，则不应认为是肥胖。

二、腰臀比(WHR) 分别测量肋骨下缘至髂前上嵴之间的中点的径线(腰围)与股骨粗隆水平的径线(臀围)，再算出其比值。正常成人WHR男性<0.90，女性<0.85，超过此值为中央性(又称腹内型或内脏型)肥胖。中国人中虽然高BMI者的数量不多，但实际上可能有脂肪堆积和(或)分布异常，值得进一步调查研究。

三、理想体重 理想体重(kg)=身高(cm)－105；或等于身高(cm)减100后再乘以0.9(男性)或0.85(女性)。实际体重超过理想体重的20%者为肥胖；超过理想体重10%又不到20%者为超重。

四、其他 CT和MRI是诊断内脏型肥胖最精确的方法，一般采用脐孔或第4～5

腰椎间水平扫描计算腹内脏脂肪面积，通常≥120cm²作为内脏性肥胖的诊断指标，但价昂且不适于群体调查。此外，有学者按腰围男性＞102cm(男性)，女性＞88cm 定位中央性肥胖。也有人用皮肤皱褶测径器(卡钳)测量二头肌、三头肌、肩胛下部位的皮肤皱褶厚度以了解皮下脂肪厚度，因有局限性已逐渐少用。

在确定肥胖后应鉴别单纯性或继发性肥胖症。后者有其原发病的临床表现，例如甲状腺功能减退症患者有特殊外貌；库欣综合征患者其肥胖呈向心性，并同时有高血压、满月面、多血质外貌、痤疮、皮肤紫纹；多囊卵巢综合征有多毛和男性化。进行相关内分泌腺体激素测定和功能试验有助于鉴别诊断。立卧位水试验有助于判断是否为特发性水肿。此外，应注意单纯性肥胖症常伴有糖尿病、冠心病、痛风和胆石症。

【防治】 单靠医生告诫患者注意不要发胖并不能阻止肥胖症的流行，应加强普及教育，宣讲肥胖症的危害性。肥胖症的预防应从幼年开始，正确理解现代化健康概念应包括身、心、社会适应上的完好状态，坚持体力劳动和运动锻炼，合理安排饮食，防止中国饮食西方化。治疗上强调以行为、饮食治疗为主的综合治疗，使患者自觉地长期坚持，且不应依赖药物，以避免发生副作用。在制定城市建设、交通及住宅规划的政策时应充分考虑自发性体育活动的需求，并需要公共卫生专家及卫生部门的大力推广。

一、行为治疗 应逐步推广并发展。除由内科医师、心理学家、营养医师和护士组成指导小组外，还应取得家庭配合，指导患者制定计划。从饮食处方开始，逐步建立咨询、定期随访和制定行为干预计划。其内容包括食物行为(选购、贮存、烹饪)，摄食行为(时间、地点、陪伴、环境、用具、菜单)和自尊，使患者在"吃少一些"的同时感觉良好。应充分取得患者信任、理解、合作和坚持。

二、饮食治疗 通过限制能量的摄入量，使总热量低于消耗量以减轻体重。应注意减肥并非简单地减轻体重，而是去除体内过多的脂肪，并防止其再积聚。低热量饮食(low calorie diet，LCD)指每公斤理想体重给予热量 42～84kJ(10～20kcal)，极低热量饮食(very low calorie diet，VLCD)指每公斤理想体重给予热量 42kJ(10kcal)或更低。目前趋向于根据患者的代谢率，算出其 24 小时热量，再扣除 600 kcal/d，使每周体重下降 0.5～1.0kg。蛋白质含量为 1g/(kg·d)，并应有足够维生素和其他营养素，适当增加蔬菜以满足饱腹感。应避免油煎食品、方便食品、快餐、零食、巧克力等食物，少吃甜食。热量过低可引起衰弱、脱发、抑郁，甚至心律失常，应严密观察并处理。

三、体育锻炼 应与饮食治疗同时配合，并长期坚持，否则体重不易下降，或下降后又复上升。应进行有氧运动，循序渐进。运动方式应适合患者具体情况。

四、药物治疗 理想的减肥药应同时能减少能量摄取，增加能量消耗，并改善与肥胖症相关情况的危险因素。药物治疗只限于上述措施未能奏效时，选作短期辅助治疗。主要有下列几类。

(一) 食欲抑制剂 这类药物主要作用在中枢神经系统以抑制食欲或增加饱食感。过去曾用芬氟拉明(fenfluramine)或右芬氟拉明(dexfenfluramine)，但因其潜在的心血管不良反应而备受关注，临床上已少用。其他同类制剂有：芬特明(phentermine)，开始治疗时早餐前 30 分钟口服 15mg，每日 1 次，3～5 天后增至每日 2 次，早、晚餐前服用；安非拉酮(diethylpropion)，每次口服 75mg，每日 1 次；马吲哚(mazindol)治疗开始早上

口服 1mg，1 周后增至每次口服 1mg，每日 2 次。

（二）代谢增强剂　过去曾用甲状腺激素制剂，也因其心血管副作用而逐渐少用。

（三）血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂　这类药物有西布曲明（sibutramine），作用于中枢增强饱感，使摄食减少，并可通过 β_3-肾上腺素能受体而促进生热作用，使体重减轻。剂量范围 5～30mg/d，常用剂量 10～15mg/d，每日服 1 次。副作用有恶心、口干、食欲不振、心跳快、紧张、便秘和失眠。

（四）脂肪酶抑制剂　饮食中的甘油三酯、游离脂肪酸、单酸甘油酯必须经胃肠道中的脂肪酶水解后才能通过粘膜吸收，脂肪酶抑制剂奥利司他（orlistat）在结构上与甘油三酯相似，通过竞争性抑制作用，服药后可使甘油三酯的吸收减少 30% 而以原形随粪便排出，减少能量摄取而达到减肥目的。该药对胃肠道的其他酶系（如淀粉酶、胰蛋白酶、糜蛋白酶、磷酸酯酶）无抑制作用，不影响碳水化合物、蛋白质和磷脂的吸收。用量为 120mg，每日 3 次，进餐时服药。主要副作用是由于粪便中含脂肪多而呈烂便、脂肪痢、恶臭。

五、手术治疗　手术治疗只限于严重肥胖（BMI＞35）且疗效不佳的患者。手术方式有吸脂、切脂和减少食物吸收（如空肠回肠分流术、小胃手术或垂直结扎胃成型术等），应严格衡量手术适应证。

继发性肥胖症应针对病因进行治疗。

（傅祖植）

第六章　营养缺乏病

第一节　蛋白质-能量营养不良症

蛋白质和(或)热量的供给不能满足机体维持正常生理功能的需要时，就会发生蛋白质-能量营养不良症(protein-energy malnutrition, PEM)。根据营养不良的原因可分为原发性和继发性。原发性由食物不足引起，主要见于经济落后的国家和地区，以婴儿和儿童发病为主，是发展中国家最重要的健康问题之一。我国自新中国成立以来，人民生活不断改善和提高，原发性营养不良症已显著减少。继发性由各种疾病引起，儿童和成人均可发生。重度营养不良可分为三型：①以能量不足为主者，表现为皮下脂肪和骨骼肌显著消耗和内脏器官萎缩，称为消瘦症(marasmus)；②以蛋白质缺乏为主而能量供应尚能适应机体需要者，称为蛋白质营养不良综合征(kwashiorkor)，以全身水肿为特征；③能量与蛋白质二者均有不同程度缺乏者，为混合型(kwashiorkor-marasmus)。本症常同时伴有维生素和其他营养素缺乏。我国以轻症混合型为常见，多属继发性营养不良。

【病因】 社会、经济、生物学和环境因素均可引起食物来源不足、食物质量差或吸收障碍而导致 PEM。

一、原发性 经济落后的国家和地区，尤其是战争和灾荒年代，常存在食物不足，营养质量差，居住条件拥挤、不卫生，婴幼儿抚育不当，喂养缺乏指导，断乳后未能补充含足够能量和蛋白质的食物等问题，传染病流行或并发感染(如麻疹、腹泻、呼吸道感染)可加速或加重 PEM 的发生。其他因素有酗酒、吸毒、遗弃等。

二、继发性 由各种慢性或亚急性疾病，造成营养物质损耗增加，能量和蛋白质摄入减少，或对营养物的需要量增加而引起。主要病因有：

(一) 消化吸收障碍　见于各种胃肠道疾病，如各种慢性腹泻、小肠吸收不良综合征、胃肠道手术后、慢性胰腺炎等。

(二) 分解代谢加速　发热、感染、创伤、恶性肿瘤、白血病、艾滋病、重度甲状腺功能亢进症、糖尿病等。

(三) 蛋白质合成障碍　主要见于弥漫性肝病如肝硬化。

(四) 蛋白质丢失过多　肾病综合征、大面积烧伤、蛋白质损耗性胃肠病(包括粘膜肥厚性胃炎、特发性肠淋巴管扩张症)、大出血、长期血液或腹膜透析、胃肠道抽吸减压、多次大量抽腹水或胸水，均可丢失大量蛋白质。

(五) 进食障碍或不足　口腔或食管疾病可引起进食、咽下困难，神经性厌食或精神障碍可致进食不足。

此外，蛋白质能量不足还受多种生理因素影响，如生长发育、妊娠和哺乳期，对营养

物需要量增加，易患本病；老年人虽然能量需要量减少，但因适应能力低或自我进食能力低，也易患本病，且病情较重。

【临床表现】 营养不良症的临床表现呈多样化，并随蛋白质和能量缺乏的比例、程度、原因、时间，其他营养素缺乏的性质和程度，患者年龄，并发症和伴发病的存在等因素而异。

一、蛋白质营养不良综合征 一般较少见，主要发生于经济落后国家和地区的儿童，有蛋白质缺乏病史，断奶后以木薯等食物为主。主要表现为淡漠、嗜睡、厌食、动作缓慢。面部、四肢、会阴皮肤干燥，伴色素沉着，角化过度，呈鱼鳞状。头发稀疏，干燥无光泽，质脆易折断。低体温、低血压、低体重，因有全身水肿，有时体重可正常。心动过缓，肝大，可有胸水、腹水，四肢消瘦，水肿，轻度贫血，可同时伴有维生素缺乏的表现。

二、消瘦症 特征性表现不多。患者淡漠、嗜睡、低体温、低血压、缓脉的程度较蛋白质营养不良综合征为轻。胃纳差，低体重，显著的肌肉消耗，消瘦，但无浮肿。皮肤干燥，弹性差，无皮炎。毛发纤细、干燥、无光泽，腹壁薄，无肝大，可有轻度贫血。

三、继发性营养不良症 临床上以此型为多见，临床表现不一，很大程度与原发病有关。轻症者可仅表现为儿童生长发育障碍，成人体重减轻。较重一些表现为面部和四肢皮下脂肪减少。骨骼肌显著消耗，尤其以骨间肌和颞部肌肉消瘦引人注目。皮肤干燥、松弛，毛发纤细、易折。如血浆蛋白很低，可引起水肿。此外，有原发病的临床表现。

【实验室检查】

一、血、尿常规检查 血细胞比容减少，轻至中度贫血，多为正常细胞型正常色素性。白细胞计数可减少，淋巴细胞绝对数常低于 1.2×10^9/L，反映 T 淋巴细胞功能低下。尿比重偏低，浓缩能力降低。有饥饿性酮症时尿酮体试验阳性。

二、生化检验 血清必需氨基酸和非必需氨基酸浓度常降低，以色氨酸、胱氨酸等浓度降低为著。血浆总蛋白和白蛋白水平降低，血清淀粉酶和碱性磷酸酶水平降低，血清转铁蛋白降低，如同时有缺铁，则可正常或轻度升高。其他血清运转蛋白包括前白蛋白、维生素 A 结合蛋白降低，血糖和血脂偏低，常规肝功能试验多属正常，血尿素氮和尿尿素氮降低，24 小时尿肌酐(mg)/身高(cm)比值降低，这在不发热的患者是衡量蛋白质缺乏的一项较敏感的指标，成人男、女性正常值分别为 10.5mg/cm 和 5.8mg/cm，常有水、电解质平衡失调，尤其低钾血症、低磷血症、高氯血症、代谢性酸中毒。消瘦症的实验室异常较蛋白质营养不良综合征为少。

三、其他检查 心电图显示窦性心动过缓、低电压等改变。超声心动图显示心脏缩小和低排血量。脑电图显示低电压和慢活动等改变。X 线检查可见心脏缩小、骨质疏松等改变。

【诊断和鉴别诊断】 营养不良症的诊断主要根据饮食习惯史、营养不良史和临床表现。皮下脂肪消耗、体重减轻、水肿、血浆总蛋白和白蛋白降低、24 小时尿肌酐/身高比值降低的程度和动态观察，对本病的诊断和严重程度提供客观的基本估计。虽然慢性 PEM 最明显的改变是体重减轻，但应注意影响体重的因素。明显水肿者体重无明显下降；原肥胖的患者，发生继发性 PEM 时，因有脂肪贮存和足够的皮下脂肪，其 PEM

表现较少。应注意可能同时存在维生素和其他营养素缺乏，水、电解质平衡失常，引起继发性 PEM 的原发病、并发感染等，并注意与心、肾、肝、胃肠道疾病鉴别。蛋白质营养不良的皮肤改变应与糙皮病鉴别，糙皮病的皮肤变化呈对称性，且主要在暴露部位。

【治疗】 营养不良症的治疗包括营养治疗和对并发症与原发病治疗。

一、纠正水、电解质平衡失常 如有水、电解质紊乱存在，应首先纠正。临床上一些患者并非死于饥饿而是死于治疗时的并发症和电解质紊乱。对严重 PEM 患者用常规方法判断有无失水常很困难，可根据口干，唇、舌干燥，低血压，肢冷等加以考虑。液体补充应保证患者有足够的尿量，儿童至少 200ml/24h，成人 500ml/24h。轻度至中度的代谢性酸中毒经饮食及水、电解质补充后有可能得以纠正。世界卫生组织推荐口服补盐溶液，每升含氯化钠 3.5g、枸橼酸钠 2.9g(或碳酸氢钠 2.5g)、氯化钾 1.5g、葡萄糖 20g(或蔗糖 40g)。频繁呕吐或腹胀者应静脉输液，密切监护患者，根据病情、化验结果调整液体组成、输液量和速度。

二、营养治疗 向患者提供足够营养素，应缓慢进行。开始时总热量按实际体重计算，125.5kJ(30kcal)/(kg·d)，其中蛋白质 0.8g/(kg·d)。病情稳定后总热量逐步增至 167.4～209.2 kJ(40～50kcal)/(kg·d)，如合并感染、发热，总热量可酌情增加。蛋白质可增加至 1.5～2g /(kg·d)，其中至少 1/3 为动物蛋白。随着体力恢复，逐渐增加活动量。注意避免发生或加重腹胀、腹泻、甚至肠穿孔或诱发心力衰竭。应同时给予各种脂溶性和水溶性维生素。电解质和微量元素(如铁、锌等)亦应有适当的均衡补充，避免发生低钾血症、低镁血症、低磷血症。

(一) 口服营养治疗 多数患者可接受口服营养治疗。食物应易于消化吸收。开始进食量和钠盐均不宜过多，少食多餐，重症患者可先用流质或半流质饮食。如无不良反应，逐渐增加进食量，直至恢复普通饮食。

(二) 经胃管营养治疗 对食欲极度减退，进食困难或神志不清的患者，可经胃管给予营养治疗。选用直径 2～3mm 硅胶管可减少粘膜刺激性和合并吸入性肺炎危险性。可选用适当配方流质饮食，经胃管间歇定时注入或持续滴注。如有小肠吸收不良和腹泻，以持续滴注方式为宜，开始时 20～30ml/h，4 小时后测定胃残留量，如超过 50ml，应暂停一段时间，恢复滴注时也应从慢滴速开始。如胃残留量少于 50ml，可逐渐加快滴速至 100～125ml/h。在治疗过程中应注意监测血糖、尿素氮、钾、钠、钙、磷水平的变化。

(三) 静脉营养治疗 患者食欲极差、小肠吸收不良严重、肠梗阻或不适宜长期留置胃管等情况时，静脉营养治疗可作为营养疗法的补充或惟一方式，后者称为全静脉营养疗法(TPN)。静脉营养液为 2%～6%氨基酸溶液、葡萄糖溶液和乳化脂肪混悬液(甘油三酯、磷脂、甘油混合液)。对于重症感染和其他重要并发症的患者，每天总热量约为 167.4～188.3kJ(40～45kcal)/kg，每天液体量按热量 16.7kJ(4kcal)/ml 计算。氨基酸需要量为 0.5～1.0g/(kg·d)，其余热量由葡萄糖和脂肪供应。但葡萄糖与脂肪供给热量的比例不能少于 1。如由外周静脉输注，不宜滴注高渗溶液，因能导致静脉血栓形成，引起栓塞并发症，且静脉输注部位需经常更换。如经上腔静脉输注，可采用 25%葡萄糖液，并可放置较长时间，但需严格遵守无菌技术，防止感染及避免败血症，且不应

适、便秘、易激动、烦躁、易疲劳、记忆力减退、睡眠障碍、体重减轻等。病情进一步发展主要以心血管系统或神经系统表现为突出。以循环系统表现为主者称为湿型脚气病；以周围神经表现为主者为干型脚气病；以中枢神经系统为主者为脑型脚气病(Wernicke-Korsakoff综合征)。多数患者呈混合型。在长期维生素 B_1 中度缺乏的基础上，如劳动强度大，饮食热量高且以糖类为主，易诱发脚气性心脏病；如劳动强度和饮食热量均较少，易诱发脚气病性周围神经炎。随着周围神经炎病情的发展，又进一步限制劳动量与进食量，从而减少发生心脏病的机会。

一、多发性周围神经炎 呈双侧对称性，症状一般从远端上行发展，下肢较上肢严重。早期出现感觉异常和(或)感觉过敏，随后出现感觉迟钝、触觉痛觉减退、肌肉酸痛、肌力下降，甚至行走困难。晚期可发生远端肌肉萎缩、垂足、垂腕。早期腱反射亢进，以后减弱至消失，腓肠肌常有压痛。从蹲坐位起立困难。对药物治疗反应较慢。

二、脑型脚气病 罕见。较多见于酗酒者。Wernicke综合征表现为呕吐、眼球震颤、眼外展肌麻痹、共济失调，并可发展至精神错乱、昏迷、死亡。Korsakoff综合征主要表现为逆行性遗忘，定向力障碍。

三、脚气性心脏病 病情发展快，初期心悸、气促、心动过速、脉压差大，以后可出现心包、胸腔积液，如不及时治疗，常发生右心衰竭至左、右心衰竭。早期大剂量维生素 B_1 治疗，常使病情迅速好转。

【诊断和鉴别诊断】 脚气病的诊断主要根据营养缺乏史和临床表现，必要时可根据治疗反应。应仔细了解患者的营养情况、饮食和饮酒习惯、工作劳动强度，以及有无影响维生素 B_1 吸收和需要量增加的疾病等。大多数患者其营养缺乏史在3个月以上。丙酮酸浓度增高和红细胞转酮酶活性降低等实验室检查结果有助于诊断。脚气病性周围神经炎的诊断一般不难确定，有时须与铅、砷等中毒或麻风、细菌性痢疾、白喉等疾病所引起的神经病变相鉴别。单纯脑型和单纯心脏病型(尤其是暴发型)脚气病较易发生误诊，同时这两型均病情危重和发展快，故有可疑时应及早给予维生素 B_1 肌肉注射，作为试验性治疗。如治疗及时，病情可于1～2日内迅速好转。切忌盲目静脉注射高渗葡萄糖液(或加糖皮质激素)，以免促使病情恶化。此外，还应注意其他营养素缺乏的合并存在。

【防治】 对一般患者的治疗，除改善饮食营养外，口服维生素 B_1 10mg，每日3次，可加用酵母片及其他B族维生素。对急重患者应早期给予维生素 B_1 肌肉注射，每日100mg，连续7～10日。脑病和心力衰竭可于短期内迅速好转，因心肌病变恢复较慢，以后可改为口服。某些晚期神经精神症状如肌肉萎缩、垂足、遗忘综合征等，难以完全恢复。

在预防上，随着人民生活水平不断提高，应加强合理营养的普及教育，如稻米不宜碾磨过细，食物来源多样化，新鲜食物代替腌制食物，注意烹饪方法等。妊娠期、哺乳期或患腹泻、消耗性疾病时，增加维生素 B_1 摄入量。

第三节 烟酸缺乏病

烟酸缺乏病(nicotinic acid deficiency)亦称糙皮病(pellagra)。烟酸又称尼克酸、

抗糙皮病因子。烟酸和烟酰胺都是吡啶的衍生物，属水溶性维生素，系 NAD(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸，又称辅酶Ⅰ)和 NADP(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸，又称辅酶Ⅱ)的重要成分。烟酸经氨基转移作用生成烟酰胺，烟酰胺与磷酸核糖焦磷酸反应形成烟酰胺单核苷酸，后者与 ATP 结合形成 NAD，NAD 再与 ATP 结合形成 NADP。NAD-NADP 是细胞代谢过程中氧化-还原反应酶系统的主要辅酶，为合成高能磷酸化合物、葡萄糖酵解、丙酮酸代谢、戊糖合成、甘油和脂肪酸代谢以及蛋白质分解等代谢过程所必需。从尿中排出的烟酸代谢产物主要是 N′-甲基烟酰胺。

【病因和发病机制】 人体所需要的烟酸除由饮食直接供给外，还可由色氨酸转化，约 60mg 色氨酸可转化为 1mg 烟酸，故 1mg 烟酸或 60mg 色氨酸称为 1 烟酸当量。正常成人每日需要量为 15～20 烟酸当量，或每 4180kJ(1000kcal)热量需 6.6 烟酸当量，妊娠、哺乳期需要量增加 5 烟酸当量。食物中肝、瘦肉、家禽类、花生等烟酸含量丰富；酵母也含有较多烟酸；乳和蛋类烟酸含量低，但色氨酸含量高；各类谷物其烟酸和色氨酸含量均较低。

原发性烟酸缺乏病多发生在以玉米为主食的地区，尤其多见于儿童，可呈地方性流行。玉米中部分烟酸呈结合形式，除非先用碱处理，通常不为消化道所吸收，同时其含亮氨酸量多，后者具有抑制烟酰胺单核苷酸生成的作用，因而导致烟酸缺乏。烟酸缺乏病被认为是维生素和氨基酸缺乏及不平衡所致的疾病。多种慢性和亚急性疾病(如肝硬化、慢性腹泻、结核病、恶性肿瘤、慢性酒精中毒等)因长期食欲不振、需要量增加、胃肠道吸收不良等多种因素可导致继发性烟酸缺乏病。结核病患者长期使用异烟肼治疗时，因色氨酸转变为烟酸需要维生素 B_6 参与，而异烟肼是维生素 B_6 的拮抗剂，故有可能引起烟酸缺乏。同理，抗肿瘤药巯嘌呤(mercaptopurine)也可引起烟酸缺乏。类癌可将 60%的色氨酸代谢(正常仅为 1%)转变为血清素，因此可导致烟酸缺乏。先天性色氨酸缺陷病(Hartnup 病)因色氨酸在小肠、肾小管吸收和运转障碍，也可引起烟酸缺乏。

【临床表现】 早期只表现为疲乏、食欲减退、情绪不稳定、淡漠、消瘦等，缺乏特异性。典型表现为皮炎、精神和神经综合征以及消化系统综合征，可单独或联合出现。此外，常伴有其他维生素和营养素缺乏的症状。

一、皮炎 常为双侧、对称和出现于暴露部位，如面、颈、手背、前臂伸侧、足背、小腿前侧等，与光敏感有关，亦可出现于腋窝、乳房下、腹股沟、会阴及肘膝等摩擦部位。起病初期与日晒灼伤相似，亦可有小疱、擦烂、继发感染，慢性呈皮肤粗厚、裂纹、脱屑、角化过度和色素加深。

二、精神和神经综合征 包括：①器质性精神病，表现为记忆力减退、定向障碍、精神错乱；②脑病综合征，表现为昏睡、神志不清、肢体齿轮状强直、持续吸吮和紧握反射。此外，常有肢端感觉异常和多发性周围神经炎，与合并硫胺等 B 族维生素缺乏有关。有时伴有亚急性脊髓后侧索联合变性症状，可能与维生素 B_{12} 缺乏有关。

三、消化系统综合征 猩红色舌炎、舌苔光剥、口腔炎是急性烟酸缺乏的特征，初起在舌两侧边缘，随病情发展可呈口腔溃烂、流涎增多，舌水肿，可出现溃疡。食管炎可致咽下困难；肠炎和消化腺萎缩致腹泻，大便呈水样或糊状。此外，常伴有胃酸缺乏。口角炎、肛门炎、阴道炎、阴囊炎可能与核黄素和维生素 B_6 缺乏有关。

【诊断和鉴别诊断】 主要根据营养缺乏史、原发病病史、临床表现和对治疗的反应。24小时尿N′-甲基烟酰胺排出量以每克肌酐计算常少于44.2μmol或0.5mg(正常>141μmol或1.6mg)。实验室检查可见不同程度和类型的贫血,大细胞性贫血可能与叶酸缺乏有关。血浆色氨酸和红细胞NAD及NADP水平低下。

【防治】 提高生活水平,改善营养和加强关于营养知识的普及教育可有效地预防原发性和地方性烟酸缺乏病。玉米粉经碱(0.6%碳酸氢钠)烹煮后,结合型烟酸可转化为游离型,有利于吸收利用。在治疗慢性和亚急性消耗性疾病时,如能注意各种营养素的补充和平衡,亦有预防意义。由于口服烟酸会引起皮肤潮红、瘙痒、发热等副作用,临床上常用烟酰胺治疗,一般患者口服50~100mg,每日3次。重症患者应给予烟酰胺100mg肌肉注射,每日2~3次。有脑病综合征者宜每日口服1000mg,外加100~250mg由胃肠道外给药。通常精神症状、舌炎、口腔炎病变于短期内好转,皮肤病变好转较慢。此外,应加强营养,尤其是蛋白质营养,并补充多种B族维生素,如复合维生素B、酵母片等。

(傅祖植)

第七章　水、电解质代谢和酸碱平衡失常

正常人体体液组成成分波动范围很小，保持着容量、电解质等溶质浓度、渗透压、酸碱度等相对恒定。

水作为体内各种成分的溶剂，构成了体液的主要成分，总体液量在正常人约占体重的44%～85%，儿童期含量高于成人，新生儿期可达75%～80%，成人为55%～60%，男性比女性略高5%。分为细胞外液（约占体重的20%～25%，其中包括血浆占体重的4%～5%，组织间液占体重约15%～20%）和细胞内液（约占体重的35%～40%）两部分。

正常机体每日水的排出和摄入是相对恒定的（表8-7-1）。成人每日需水量约1500～3000ml（把1500ml定为生理需要量），或每日30～40ml/kg体重，或按每日摄入热量估算即1ml/kcal。

表8-7-1　成人每日水分摄入量和排出量（ml）

	摄入量		排出量		
摄入水	食物含水	700～1000	不显性失水	肺呼出	300
	饮水	500～1200		皮肤蒸发	500
内生水*	食物代谢及体内物质代谢	300	尿		650～1600
			粪便含水		50～100
合计		1500～2500	合计		1500～2500

注：* 也称氧化水，每克脂肪、糖、蛋白质氧化产生的水分别为1.07、0.56、0.34ml。

体液中的溶质分电解质和非电解质，正常时血浆、组织间液、细胞内液均维持着电荷的大致恒定。细胞外液的电解质主要为Na^+、Cl^-、HCO_3^-；细胞内液主要是K^+、HPO_4^{2-}。血浆与组织间液所含溶质比较，除蛋白质差别较大，Na^+、Cl^-仅稍有差异，其余大致相同。故血浆所含电解质成分，基本可代表组织间液。

人体Na^+总量约占体重的0.15%，即45～50mmol/kg。44%分布在细胞外液，9%在细胞内液，47%在骨骼中。正常人每日摄钠约70～200mmol，相当于氯化钠4～12g。钠由尿、粪、汗液中排出，其中经尿排出约占90%。机体保钠机制比较完善，摄入多肾脏排钠增多，摄入少排出少而维持钠的出入平衡。

体液的渗透压，临床上以mOsm/(kg·H_2O)（重量）或mmol/L（容积）为单位来表示。由于重量与容积单位的不同，故其数值也略有差异。血浆渗透压可用冰点渗透压计测定，但临床一般也可以下列公式计算：血浆渗透压[mOsm/(kg·H_2O)]=2(Na^++K^+)+葡萄糖+尿素氮（单位均为mmol/L）。正常范围为280～310mOsm/(kg·H_2O)，

低于280为低渗，高于310为高渗。Na^+为血浆中的主要阳离子(正常人血浆、组织间液、细胞内液浓度分别约为142、145、100mmol/L)，占血浆阳离子总量的92%左右，其含量占总渗透压比例的50%，故Na^+在维持血浆渗透压平衡上起决定性作用。正常时葡萄糖和尿素氮对渗透压影响不大，但在高于正常值时对渗透压起一定作用。细胞内、外液所含成分有差异，但细胞膜为半渗透性，水分能在细胞内外之间移动，使细胞内、外液的渗透压维持平衡。

人体有完善的体液容量和渗透压的调节机能，即神经-内分泌-肾脏调节。水摄入调节主要依赖神经调节，当有效循环血量减少、体液高渗状态或口腔粘膜局部干燥时，刺激下丘脑的渴感中枢，引起口渴感觉而增加摄入量；当摄入量到一定程度后，渴饱满中枢兴奋，口渴感消失。水排出调节主要依赖于抗利尿激素、醛固酮和肾脏等。①抗利尿激素调节：体液渗透压变化，作用于视上核、室旁核，抗利尿激素分泌增加或减少，增加或减少肾小管对水的重吸收；②醛固酮调节：血容量减少或增加，刺激醛固醇分泌增加或减少，肾小管对钠和水的重吸收增加或减少；③肾脏调节：肾小球每日滤出的原尿约170～180L，终尿约1.5L，原尿的99%被肾小管再吸收，其中80%～85%被近端肾小管被动再吸收，一般对尿量影响不大，真正影响尿量多少的是远端肾小管，约10%～15%的原尿从此部位被主动性再吸收。还有心房肽等利钠因子(natriuretic factor)也影响肾脏调节电解质(主要是Na^+)和水的重吸收。

当疾病等因素破坏了机体的调节机制或超越了调节范围，便会发生水、电解质、酸碱平衡失常，称为内环境紊乱综合征。虽然它不是一个独立性疾病，但却是许多疾病进程中，特别是急重症患者，几乎都伴有的病理生理过程。

这种失常在临床实践中是错综复杂的：失水、失钠共存；水、电解质、酸碱平衡失常交错；与原发病互扰等。因此分类方法也复杂，本章分别从水与钠、钾、酸碱度等方面叙述如下。

第一节　水、钠代谢失常

在医疗实践中水钠代谢异常几乎是相伴发生的，单纯性水增多或减少，钠增多或减少是极其少见的。从临床实用角度，多采用下述分类：①失水；②水过多；③低钠血症；④高钠血症。

失　水

失水(water loss)是指体液的丢失，造成体液容量不足。根据水和电解质(主要是Na^+)丢失比例和性质，临床上常将失水分为：①高渗性失水，水丢失比例多于电解质，血浆渗透压>310mmol/L，从钠代谢失常角度分类，归属于浓缩性高钠血症；②等渗性失水，水和电解质以血浆正常比例丢失，血浆渗透压在正常范围；③低渗性失水，电解质丢失多于水丢失比例，血浆渗透压<280mmol/L，从钠代谢失常角度归属于缺钠性低钠血症。

【病因】

一、高渗性失水

（一）水摄入不足　昏迷、负伤、拒食、各种原因的消化道疾病引起咽水困难，沙漠迷路、海难、地震等灾难致使淡水供应断绝，脑外伤、脑血管意外等致渴感中枢迟钝或渗透压感受器不敏感，均可引起水供应不足。

（二）水丢失过多

1. 经肾丢失　中枢性尿崩症、肾性尿崩症、获得性肾性多尿等非溶质性利尿；糖尿病、高钙血症致大量水随糖、钙从尿中排出；长期鼻饲高蛋白流质饮食等所致的溶质性利尿（称鼻饲综合征）；使用高渗葡萄糖溶液、甘露醇、山梨醇、尿素等脱水疗法致溶质性利尿。

2. 肾外丢失　①经皮肤丢失，如环境高温、剧烈运动、高热等大量出汗，烧伤采用开放治疗等丢失大量低渗水（汗含 Na^+ 5～50mmol/L）；②经呼吸道丢失，喘息状态、过度换气、气管切开等可使肺呼出水分增多2～3倍。

3. 水转入细胞内　剧烈运动或抽搐后，可使细胞内小分子增多，渗透压增高，水转入细胞内。

二、等渗性失水

1. 经消化道丢失　如呕吐、腹泻、引流、胃肠减压、造瘘、肠梗阻等消化液丢失，是最常见的原因。

2. 经皮肤丢失　大面积烧伤、剥脱性皮炎等渗出性皮肤病。

3. 体液积存在组织间隙　胸腹腔炎性渗出液的引流，反复大量放胸、腹水等。

三、低渗性失水

1. 补充水分过多　高渗或等渗性失水，在治疗过程中补充水分过多。

2. 经肾丢失　可见于：①过度使用噻嗪类、依他尼酸、呋塞米等排钠性利尿剂；②肾小管中存在大量不再被吸收的溶质，抑制钠、水再吸收；③肾疾病如失盐性肾炎、急性肾衰竭多尿期、肾小管酸中毒、糖尿病酮症酸中毒；④肾上腺皮质功能减退等。

【临床表现】

一、高渗性失水　由于失水多于失钠，使细胞外液容量减少而渗透压升高。当失水量相当于体重的2%～3%时，即可使渴感中枢兴奋而口渴，刺激视上核、室旁核分泌和释放抗利尿激素，作用于肾远曲小管及集合管使水重吸收增加，尿量减少，尿比重增高，此为轻度失水。但中枢性或肾性尿崩症时，前者因抗利尿激素分泌缺乏，后者为对抗利尿激素不敏感，则尿量并不减少，因同时伴多饮，一般不造成细胞外液容量不足和渗透压异常，如同时伴渴感减退，可因缺乏口渴感而发生高渗性失水。当失水量达体重的4%～6%时，醛固酮可因血容量不足而分泌增加，导致钠潴留，进一步升高血浆渗透压，此时口渴严重，口干、甚至咽下困难，声音嘶哑；有效循环容量不足，代偿性心率加快；为避免水分丢失，皮肤粘膜代偿性出汗减少、干燥、皮肤弹性下降；进而代偿性细胞内水转移到细胞外，造成细胞内脱水，特别是脑细胞脱水，患者烦躁、头晕、乏力、工作效率低下，此为中度失水。当失水量达7%～14%时，脑细胞脱水严重，脑组织充血，神经细胞裂解，临床表现神经系统异常症状如躁狂、谵妄、定向力失常、幻觉、晕厥等；体温中枢神经细胞脱水，出现脱水热，此为重度失水。失水量超过15%时，患者可出现高渗性

昏迷、低血容量性休克、尿闭、急性肾衰竭。

二、等渗性失水及低渗性失水 等渗性失水时有效循环容量减少，可因肾血流量减少而少尿，刺激渴感中枢而口渴，严重者血压下降。但因渗透压大致正常，醛固酮、抗利尿激素分泌变化不大。低渗性脱水时，渗透压降至280mmol/L以下，早期即发生有效循环容量减少，刺激抗利尿激素、醛固酮分泌增加，尿量减少，但一般无口渴；严重者将促使水向细胞内转移，导致细胞内液低渗、细胞水肿。临床上依据缺钠程度，大致分轻、中、重三度。

1. 轻度 当每公斤体重缺钠8.5mmol时，血浆钠在130mmol/L左右，血压可在100mmHg以上，患者有疲乏、无力、尿少、口渴、头晕等，尿中几乎无钠。

2. 中度 当每公斤体重丢钠在8.5～12.8mmol时，血浆钠在120mmol/L左右，血压降至100mmHg以下。可表现为恶心、呕吐、肌肉挛痛、手足麻木、静脉下陷及体位性低血压，尿中无钠。

3. 重度 当每公斤体重丢钠在12.8～21mmol时，血浆钠在110mmol/L左右，血压降至80mmHg以下。患者可出现休克症状，四肢发凉、体温低、脉细弱而快，并伴木僵等神经症状，严重者昏迷。

【诊断和鉴别诊断】 失水除固有的表现外，几乎都兼有其致病因素的表现，如水、钠摄入不足史，呕吐、腹泻、多尿、大量出汗等，应想到有发生失水的可能，并大致推测失水的性质。如高热、尿崩症应多考虑高渗性失水；呕吐、腹泻应多考虑低渗或等渗性失水等；重视临床表现的线索，如有口渴、尿少、皮肤粘膜干燥、血压下降等，则可作出失水的临床诊断；实验室检查可判断失水的类型和程度。如测定中心静脉压或左心室舒张末压降低，表现为体液容量不足。

一、高渗性失水 中、重度失水时，尿量减少；除尿崩症外可出现尿比重增高、血红蛋白升高、平均血细胞比容升高、血钠升高（＞145mmol/L）和血浆渗透压升高（＞310mmol/L）。严重者可出现酮症、代谢性酸中毒、氮质血症。依据体重变化，再结合临床表现可判断失水程度。

二、等渗性失水 血钠、血浆渗透压正常，尿量少，尿钠少或正常。

三、低渗性失水 血钠降低（＜130mmol/L），血浆渗透压降低（＜280mmol/L），晚期尿少，尿比重降低，尿钠减少。MCV增大，血细胞比容增高（每增高3%，表示钠丢失约150mmol）。红细胞、血红蛋白亦增高，血尿素氮增高，血尿素氮/肌酐比值大于20:1（正常值10:1），提示为非肾功能障碍性升高。

【防治】 积极治疗原发病，严密注意每日出入水量平衡及监测血电解质等指标变化。也要避免医源性失水的发生，如不适当的脱水、利尿疗法；昏迷患者不适当的鼻饲高蛋白饮食等。已发生失水时，应依据失水类型、程度、机体情况，决定补液量、种类、途径和速度。

一、补液总量 包括已丢失液体量及继续丢失的液体量。

（一）已丢失量 计算方法有4种，现结合病例简介如下。

病例：一男性患者，原体重60kg，失水后烦躁、头晕、心率加快，血清钠152mmol/L（正常142mmol/L），现体重57.5kg，估计失水有多少？

1. 依据失水程度　该病情符合中度脱水，故失水相当于体重的4%～6%，即2400～3600ml。

2. 依据体重减少量　与原体重比较，该患者体重下降2.5kg，故失水相当于2500ml。

3. 依据血钠浓度　计算方法有三，适用于高渗性失水。

(1)丢失量＝正常体液总量－现有体液总量。正常体液总量＝原体重×60。现有体液总量＝正常血清钠/实测血清钠×正常体液总量。则丢失量＝60×0.6－142/152×60×0.6＝2.4kg(2400ml)。

(2)丢失量＝(实测血清钠－正常血清钠)×现体重×0.6÷正常血清钠＝(152－142)×57.5×0.6÷142＝2.43kg(2430ml)。

(3)丢失量＝现体重×K×(实测血清钠－正常血清钠)。K系数男为4，女为3。则丢失量＝57.5×4×(152－142)＝2300ml。

4. 按血细胞比容　适用于估计低渗性失水的失水量。可按下列公式计算：

$$\text{补液量(ml)} = \frac{\text{所测血细胞比容} - \text{正常血细胞比容}}{\text{正常血细胞比容}} \times \text{体重(kg)} \times 200$$

注：正常血细胞比容：男0.48，女0.42。

(二) 继续丢失量　是指来诊后可能发生的继续丢失量，包括生理需要量约1500ml及继续发生的病理丢失如大量出汗、肺呼出、呕吐等。

以上公式计算只能大概反映机体失水量，临床实践中还应根据患者实际情况适当增减。

二、补液种类

(一) 高渗性失水　以补水为主，补钠为辅。经口、鼻饲者可直接补水，经静脉者可补5%葡萄糖溶液、5%葡萄糖氯化钠溶液、0.9%氯化钠溶液，适当补充钾溶液、碱溶液。下述配方供参考应用：5%葡萄糖溶液1000ml＋0.9%氯化钠溶液500ml＋4%碳酸氢钠溶液50ml，符合生理离子比例，又体现补水为主，兼顾补钠、碱的原则。

(二) 等渗性失水　以补等渗溶液为主。0.9%氯化钠溶液为首选，但因其pH为7.0，长期使用可引起高氯性酸中毒，下述配方更符合生理溶液：0.9%氯化钠溶液1000ml＋5%葡萄糖溶液500ml＋5%碳酸氢钠溶液100ml。

(三) 低渗性失水　以补高渗溶液为主。宜将前配方中5%葡萄糖溶液500ml换成10%浓度250ml，则此配方液1000ml中，含Na^+由原133 mmol升至158mmol，Cl^-由原96mmol升至113mmol，HCO_3^-由原37.5mmol升至44mmol。钠量不足部分可小心静脉滴注3%～5%氯化钠溶液。补液量可按氯化钠1g含Na^+ 17mmol折算成各种溶液量。补液对象尤其适宜于急性低渗性失水，血清钠＜120mmol/L者，以使之升至125mmol/L，临床症状消失为目标，不必过快使之＞130mmol/L，有人认为纠正过快可导致中心性脑桥髓鞘破坏，故建议以使血钠每小时升高0.5mmol/L的速度为宜。补钠量可参照下述公式：①补钠量＝(125mmol/L－实测血清钠)×0.6×体重(kg)；②(142mmol/L－实测血清钠)×0.2×体重(kg)。0.6×体重表示机体体液总量，0.2×体重表示细胞外液量。

三、补液方法

（一）途径　尽量经口或鼻饲，不足部分或中重度失水需经静脉补充。

（二）补液速度　宜先快后慢，重症者开始4～8小时内补入液体总量的1/3～1/2，余在24～48小时补完。具体患者补液速度要考虑年龄、心肺肾功能、综合病情程度而定。

（三）补液安排　①严格记录24小时出入水量；②密切监测体重、血压、脉搏、血电解质、酸碱度；③急需大量、快速补液时，最好采用鼻饲途径，如从静脉补液，宜行中心静脉压监测，以＜120mmH_2O为宜；④补钾时，宜在尿量＞30ml/h后进行，以10%氯化钾3g/L为好，当尿量＞500ml/d时，日补钾量可达10～12g；⑤要兼顾酸碱平衡失常等的调整。

水过多和水中毒

水过多(water excess)是指水在体内潴留超过正常体液量而言。若过多的水进入细胞内，导致细胞内水过多则称水中毒(water intoxication)。从钠代谢失调角度，归属于稀释性低钠血症。

【病因和发病机制】 原发性饮水过多症极少见。临床多因水调节机制障碍，而又未限制饮水或不恰当补液引起。

一、抗利尿激素(ADH)代偿性分泌增多　此类疾病一般表达Starling力异常，其特征是毛细血管静水压升高或(和)胶体渗透压下降，总容量过多但不严重，有效循环容量减少，体液积聚在"第三间隙"，呈浮肿性疾病。常见于：①右心衰竭、缩窄性心包炎等导致的全身静脉压增高；②下腔静脉阻塞、门静脉阻塞等致局部静脉压增高；③肾病综合征、低蛋白血症致血浆胶体渗透压下降；④肝硬化等致静水压和胶体渗透压均异常，导致ADH"适当"或代偿性分泌增多。

二、抗利尿激素分泌失调综合征(SIADH)　ADH呈"不适当"的分泌过多(详见第七篇第七章)。此类疾病的特征是总容量明显过多，有效循环容量增加，细胞内液也增加，稀释性低钠血症明显，高血压少见，很少出现浮肿。

三、原发性肾排水功能障碍　单纯由肾脏病变本身引起水过多者较少见，多见于急性肾衰竭少尿期、慢性肾衰竭、急性肾小球肾炎等致肾血流量及肾小球滤过量减少引起的排水困难，而摄入水分未加限制时。重度低钠血症患者，水、钠滤过率低，肾近曲小管对钠、水的重吸收增加，水、钠进入肾远曲小管减少，水的排出障碍，又不适当的补水过多。其特征是有效循环血量大致正常。

四、肾上腺皮质功能减退　糖皮质、盐皮质激素分泌不足，使肾小球滤过率减低，对ADH的抑制作用减弱，在入水过多时容易导致水潴留。

五、重建渗透阈　肾脏排水功能正常，是由于能激动ADH分泌的渗透阈降低所致。如孕妇在妊娠两个月后，可能与绒毛膜促性腺激素分泌增多有关。

六、医源性ADH用量过多　如尿崩症治疗不当。

【临床表现】 细胞外液水过多和钠降低，呈低渗状态，水移入细胞内，于是细胞内水过多，使细胞(特别是脑细胞)肿胀、低渗，导致细胞代谢和功能紊乱。临床表现受水

增多的速度和程度影响。

一、急性水过多和水中毒 起病急，急性脑细胞肿胀，患者耐受力差，精神神经症状表现突出，如头痛、精神失常、定向力障碍、共济失调、癫痫样发作、嗜睡与躁动交替以至昏迷。也可呈头痛、呕吐、血压增高、呼吸抑制、心率缓慢等颅内高压表现。

二、慢性水过多和水中毒 发展缓慢，常与原发病症状混淆在一起。轻度水过多仅有体重增加。当血浆渗透压低达 260mmol/L（血钠 125mmol/L）时，患者可感疲倦、周身不适、表情淡漠、恶心、食欲减退，皮下组织肿胀感乃至水肿；渗透压降至 240～250mmol/L （血钠 115～120mmol/L）时，出现头痛、嗜睡、神志错乱、谵妄等明显神经精神症状，表明已出现水中毒；降至 230mmol/L（血钠 110mmol/L）时，可发生抽搐或昏迷。血浆钠在 48 小时内迅速降至 108mmol/L 以下，可致神经系统永久性损伤或死亡。

【诊断和鉴别诊断】 依据有引起水过多和水中毒的病因，如 ADH 分泌过多、急性肾衰竭等及输入过多液体的病史，结合临床表现及必要的实验室检查所见，如血浆渗透压、血清钠降低，血浆蛋白、血红蛋白、红细胞、血细胞比容、平均红细胞血红蛋白浓度降低，平均红细胞体积增大，一般可以作出诊断。诊断时要注意几点：①判定水过多的程度，注意体重变化、24 小时出入水量、血清钠浓度；②有效循环容量状态；③血浆渗透压的高低；④起病的急缓；⑤心、肺、肾功能状态；⑥引起的原因等。这些对治疗有指导作用。应注意与其它低钠血症鉴别，本症时尿钠一般大于 20mmol/L，而缺钠性低钠血症尿钠常减少或消失。

【防治】 预防水过多的发生和控制其程度的加重，应积极治疗原发病，控制水摄入及不适当的补液量。

轻症限制进水量，严格记录 24 小时出入水量，以供水少于尿量为目标。或适当加用利尿剂，以依他尼酸（利尿酸）和呋塞米等袢利尿剂为好。

急重症水过多和水中毒，以保护心、脑功能为目标，以脱水和（或）纠正低渗为目的。

高容量综合征为主者，以脱水为主，减轻心脏的负荷。首选的是呋塞米、依他尼酸等袢利尿剂，前者最常用，20～60mg，每天 3～4 次口服，一般 1～2 小时起作用，急重者可 20～80mg，每 6 小时一次静脉注射，10～20 分钟起作用；依他尼酸，25～50mg 用 25% 葡萄糖溶液 40～50ml 稀释后缓慢静脉注射，必要时 2～4 小时再注射。还有布美他尼（丁苯氧酸）。在利尿抗性情况下可联合应用噻嗪类或美托拉宗。对于有效循环容量不足的患者，要注意补充有效容量。危急病例可积极采取血液超滤。明确为 ADH 分泌过多者，可选用阻碍 ADH 作用于肾小管的药物，如地美环素（demeclocycline），造成人为性尿崩症。碳酸锂也可试用。为保护心脏，减轻心负荷可并用硝普钠、硝酸甘油等血管扩张剂。

低渗血症为主者，特别是已出现精神神经症状，应迅速纠正细胞内低渗状态，除限水、利尿外，应使用 3%～5% 氯化钠高渗溶液，一般剂量为 5～10ml/kg，严密观察心肺功能等病情变化，以调节剂量及滴速，一般以分次补给为宜。可同时并用利尿剂，以减少血容量。

注意纠正钾代谢失常及酸中毒。

低钠血症

低钠血症(hyponatremia)只是指血清钠浓度降低＜135mmol/L。不表示体内总钠量肯定缺失，总钠量可减少、正常或增多。包括下列几种情况：

一、缺钠性低钠血症 即低渗性失水。特点是总钠量减少，细胞内钠也少，血清钠浓度降低。

二、稀释性低钠血症 主要指水过多而言。此外在高血糖或使用甘露醇等脱水剂时，可致细胞外液渗透压增高，细胞内液水移向细胞外，血钠被稀释。特点是总钠量可正常或增加，细胞内液和血清钠浓度降低。

三、转移性低钠血症 少见，机体缺钾时，钠从细胞外移入细胞内。特点是总体钠正常，细胞内液钠增多，血清钠减少。

四、特发性低钠血症 机制未明，多见于恶性肿瘤、肝硬化晚期、营养不良、年老体衰、其它严重慢性疾病晚期。故又称消耗性低钠血症。可能是细胞内蛋白质分解消耗，细胞内渗透压降低，水由细胞内移向细胞外，造成稀释性低钠血症。也有人认为是渗透压重建所致。

【诊断与治疗】 缺钠性低钠血症和稀释性低钠血症的临床表现、诊断和治疗可参阅低渗性失水、水过多和水中毒。转移性低钠血症很少见，临床上主要表现为低钾血症，而低血钠除实验室检测外，一般表现轻微，治疗以去除原发病和纠正低钾为主。特发性低钠血症，除原发病表现外，很少表现出低钠症状，主要是治疗原发病。但临床上任何低钠血症常是复合性的，很少是单一的，应统筹考虑。

临床上严重高脂血症、高蛋白血症等因素占去过多的血浆容量，造成相对的血浆中钠呈低值，但血浆水中的钠浓度是正常的，渗透压是正常的，称为"假性低钠血症"。

高钠血症

高钠血症(hypernatremia)是指血清钠浓度增高＞150mmol/L。机体总钠量可以增高、正常或减少。有两类：

一、浓缩性高钠血症 即高渗性失水。特点是机体总钠量减少，而细胞内和血清钠浓度增高。最常见。

二、潴钠性高钠血症 比较少见。主要因肾排钠减少或(和)摄入钠过多所致。见于：①右心衰竭、肾病综合征、肝硬化腹水等肾前性少尿；急、慢性肾衰竭等肾性少尿；代谢性酸中毒、心肺复苏等补碱过多；老人或婴幼儿肾功能不良；不适当的摄入或输入过多的高渗盐水或碳酸氢钠。②库欣综合征、原发性醛固酮增多症等排钾保钠性疾病；使用去氧皮质酮、甘草类排钾保钠类药物；又摄入或输入过多的钠。③透析时，透析液中钠超过150mmol/L。④颅脑外伤、脑血管意外所致的钠潴留，原因不明。⑤特发性高钠血症，系由于释放抗利尿激素的"渗透压阈值"升高所致。其特点是机体总钠量增多，细胞内液和血清钠浓度和渗透压均增高。

【临床表现和诊断】 浓缩性高钠血症的临床表现及诊断参阅高渗性失水。潴钠性高钠血症，神经精神症状为其主要临床表现，症状的轻重与血钠升高的速度和程度有

关，初期症状不明显，随病情发展，特别是急性高钠血症，主要呈脑细胞脱水的临床表现，如神志恍惚、烦躁不安、抽搐、惊厥、癫痫样发作、昏迷乃至死亡，常比浓缩性高钠血症为重。特发性高钠血症一般症状轻，常伴血浆渗透压升高。

【防治】 早期识别，积极治疗原发病，控制钠摄入和不适当的钠输入。

浓缩性高钠血症的治疗参照高渗性失水。潴钠性高钠血症的治疗，除控制钠摄入外，也可参照高渗性失水采取5%葡萄糖溶液稀释疗法或鼓励多饮水，但必须同时使用排钠型利尿剂(参阅水过多节中高容量综合征的利尿剂使用)，因这类患者多有细胞外容量增高，需严密监护患者心肺功能，防止输水过多过快，以免导致肺水肿。上述方法未见效且病情重者，也可考虑应用8%葡萄糖溶液做透析疗法。特发性高钠血症给予氢氯噻嗪可使症状改善。

第二节 钾代谢失常

钾是生命的必需离子，钾代谢失常在临床中十分常见。钾在人体的主要生理作用是：①维持细胞的正常代谢；②维持机体(主要是细胞内)容量、离子、渗透压及酸碱平衡；③维持神经肌肉细胞膜的应激性；④维持心肌的正常功能。正常人体钾的总量在成年男性约为50～55mmol/kg，女性40～50mmol/kg。钾98%分布在细胞内，浓度为150～155mmol/L，构成机体钾库；2%在细胞外，血浆钾仅占总量0.3%，血浆钾浓度为3.5～5.5mmol/L，细胞间液为3.0～5.0mmol/L。绝大多数以离子状态存在于体内。

食物是体内钾的来源，一切动植物细胞内含丰富的钾，每日需要量约为0.4mmol/kg，即3～4g钾(75～100mmol)。肾脏是排钾的主要器官(约占85%)，10%经粪，5%经汗、唾液排出，每日约排出50～100mmol，肾小球滤液中的钾，几乎全部在近端肾小管被再吸收，而尿中的钾主要是远端肾小管在醛固酮控制下再分泌的。肾脏有较好的排钠功能，但无有效的保钾功能，即便不摄入钾，每日照常排钾30～50mmol。很多因素如钾摄入量，远端肾小管中钠的浓度，醛固酮、皮质醇的量，血液的酸碱度，肾小管体液流量等均影响钾的排出。细胞内液的钾约为细胞外液的30～50倍，一方面表示细胞代谢对钾的需求，一方面也看到钾库维持细胞外液平衡上十分重要，这种梯度之大又能平衡，主要依赖细胞膜上的钠泵作用，使细胞排钠保钾，因此"钠泵"功能也是维持钾代谢平衡的重要组成部分。

钾缺乏和低钾血症

低钾血症(hypokalemia)是指血清钾浓度降低＜3.5mmol/L。造成低钾血症的主要原因是机体总钾量丢失，称为钾缺乏(potassium depletion)。临床上体内总钾量不缺乏，也可因稀释或转移到细胞内而导致血清钾降低；反之，虽然钾缺乏，但钾从细胞内转移至细胞外或血液浓缩，血清钾降低程度可不与钾缺乏相平行，甚至血钾可正常或增高。

【病因、分类和发病机制】

一、缺钾性低钾血症 特点是机体总钾量、细胞内、血清钾浓度均减少，本质上是钾缺乏。

（一）摄入不足　长期禁食、厌食、少食，致钾的每日摄入量不足3～4g并持续2～3周以上。

（二）排出过多　主要经胃肠道或肾丢失。

1. 胃肠道失钾　消化液含丰富的钾，如唾液约含189mmol/L，胃液含14mmol/L，肠液6.2～7.2mmol/L，胆汁6.6mmol/L，胰液4～5mmol/L。长期、大量的呕吐、腹泻、胃肠引流、造瘘、透析等，均可因消化液丢失而失钾。

2. 经肾失钾　①肾脏疾病：急性肾衰竭多尿期、肾小管性酸中毒、失钾性肾病、尿路梗阻解除后利尿、Liddle综合征；②内分泌疾病：醛固酮增多症，如Conn综合征、Bartter综合征、肾素瘤、肾动脉狭窄等致继发性醛固酮增多；库欣综合征、11或17-羟化酶缺乏症等致去氧皮质酮分泌增多；③使用排钾性利尿剂：如呋塞米、依他尼酸、布美他尼、氢氯噻嗪、美托拉宗、乙酰唑胺等；④渗透性利尿剂：甘露醇、山梨醇、高渗糖及糖尿病等造成渗透性利尿；⑤补钠过多，造成肾小管中钾钠交换排出增多；⑥各种原因的碱中毒、酸中毒恢复期；⑦某些抗生素的应用，如青霉素、庆大霉素、羧苄西林、多粘菌素B等。机制未明，可能改变了肾小管上皮细胞内的电位差，有利于钾排出。

3. 其他途径失钾　大面积烧伤、放腹水、腹腔引流、腹膜透析、不适当的血液透析等。

二、转移性低钾血症　是细胞外的钾转移到细胞内，总钾量正常，细胞内钾增多，血清钾减少。见于：①代谢性或呼吸性碱中毒，酸中毒恢复期，一般pH每升高0.1，血钾约下降0.7mml/L；②使用大量葡萄糖，特别是同时给胰岛素时；③周期性瘫痪，如家族性低血钾性周期性瘫痪、Graves病、特发性周期性瘫痪，严重者血钾可降至1.5mmol/L；④急性应激状态，颅脑外伤、心肺复苏后、震颤性谵妄、急性缺血性心脏病等，致肾上腺素分泌增多，促进钾进入细胞内，可下降至3.0mmol/L以下；⑤棉籽油、氯化钡中毒；⑥使用叶酸、维生素B_{12}治疗贫血，新生红细胞迅速利用钾，可降至3.0mmol/L以下；⑦反复输入冷存洗涤过的红细胞，因冷存过程中可丢失钾50%左右，进入人体后细胞外钾迅速进入细胞内补充，可降至3.0mmol/L以下；⑧人为的低体温，促使钾进入细胞内，降至3.0mmol/L以下，复温后恢复正常。

三、稀释性低钾血症　血清或细胞外液水潴留时，相对的血钾浓度降低，机体总钾量正常，细胞内钾正常，只是血清钾降低。见于水过多和水中毒，失水患者不适当的过多、过快补液，不注意补钾时。

【临床表现】　一般取决于低钾的程度，但又不呈平行关系。丢钾速度快病情重；细胞内外钾的分布比例接近正常，尽管血钾低，但表现也轻，反之血清钾降低不明显，但比例失调则症状重；个体敏感性；伴随的其它内环境紊乱情况等。一般血清钾＜3.0mmol/L时出现症状。

一、缺钾性低钾血症

（一）神经-肌肉症状　钾维持神经肌肉细胞膜的应激性，对神经冲动的传导起决定作用。血清钾＜3.0mmol/L时，疲乏、软弱、乏力；＜2.5mmol/L时，全身性肌无力，肢体软瘫，腱反射减弱或消失，甚而膈、呼吸肌麻痹，呼吸困难、吞咽困难，严重者可窒息。也可伴麻木、疼痛等感觉障碍。慢性者呈弥漫性肌病，肌纤维溶解，横纹消失，肌肉

坏死，纤维萎缩等。

（二）消化系统症状　口苦、恶心、呕吐、厌食、腹胀、便秘、肠蠕动减弱或消失、肠麻痹等。严重者肠粘膜下组织水肿。

（三）中枢神经症状　萎靡不振、反应迟钝、定向力障碍、嗜睡、昏迷。

（四）循环系统症状　早期使心肌应激性增强，心动过速，房性、室性期前收缩；严重者呈低钾性心肌病，肌纤维横纹消失，心肌坏死、纤维化。心电图显示：血钾降至3.5mmol/L时，T波宽而低，Q-T间期延长，出现U波；重者T波倒置，ST段下降；出现多源性期前收缩或房、室性心动过速、心室扑动、颤动，心脏骤停。严重者因血管扩张可致血压下降。

（五）泌尿系统症状　长期或严重失钾可导致肾小管细胞变性、坏死，排出大量低比重尿，口渴多饮、夜尿多；进而发生失钾性肾病，出现蛋白尿、管型尿等。

（六）代谢紊乱表现　钾缺乏时细胞内缺钾，细胞外 Na^+ 和 H^+ 进入细胞内，肾远曲小管 K^+ 与 Na^+ 交换减少而 H^+ 与 Na^+ 交换增多，故导致代谢性碱中毒、细胞内酸中毒、反常酸性尿。

二、转移性低钾血症　主要表现为发作性软瘫，或称周期性瘫痪。常突然起病，多在半夜或凌晨熟睡中醒来发现肢体瘫痪或软弱，以双下肢为主，可累及四肢，少累及颈部以上，1～2小时达高峰，一般持续数小时或2～3天可自行缓解。

三、稀释性低钾血症　常因水过多和水中毒等原发症状突出，而掩盖了低钾血症的表现。

【诊断】　钾缺乏的临床表现缺乏特征性，需详细询问病史，了解有无引起丢失钾的病因，摄入不足、胃肠道丢失、应用利尿剂等，结合血清钾测定可作出诊断；心电图可供参考。转移性低钾血症的确定，临床上周期性瘫痪的发作十分关键。诊断时要注意鉴别三种不同类型，要注意寻找引起低钾的病因，首先要区分肾性或肾外性的，一般肾性引起者其尿钾多在20mmol/L以上。并逐一对可能的原因作相应的检查，如原发性醛固酮增多症，注意查血浆肾素活性、醛固酮水平。一般血清钾水平大致可反应钾缺乏程度，血清钾＜3.5mmol/L一般表示钾丢失达总量的10%以上，但注意有时钾缺乏，而血清钾降低不明显，或正常，甚至增高。

【防治】　早期发现，积极治疗原发病，给予富含钾的食物，预防钾缺乏。本文着重介绍缺钾性低钾血症的治疗，除积极治疗原发病外，注意及时补钾。

一、补钾量　细胞内钾的测定难于常规进行，临床上主要参照血清钾水平，大致估计如下：①轻度缺钾：血清钾在3.0～3.5mmol/L水平，可补充钾100mmol（相当于氯化钾8.0g）；②中度缺钾：血清钾2.5～3.0mmol/L水平，可补充钾300mmol（相当于氯化钾24g）；③重度缺钾：血清钾2.0～2.5mmol/L水平，可补充钾500mmol（相当于40g氯化钾）。但不一定在当日补完，一般一日补钾以不多于200mmol（15g氯化钾）为宜。

二、补钾种类　最好是饮食。肉、青菜、水果、豆类含钾最高，100g约含钾0.2～0.4g；米、面约含钾0.09～0.14g；蛋约含钾0.06～0.09g。药物方面：①氯化钾，含钾约13～14mmol/g，最常用；②枸橼酸钾，含钾约9mmol/g；③醋酸钾，含钾10mmol/g，二者适用于伴高氯的低钾血症，如肾小管性酸中毒；④谷氨酸钾，含钾约4.5mmol/g，适用于

肝功能衰竭伴低钾血症，少用；⑤L-门冬氨酸钾镁溶液，含钾 3.0mmol/10ml，镁 3.5mmol/10ml。门冬氨酸、镁有助于钾进入细胞内。

三、补钾方法

（一）途径　轻者鼓励进食；口服钾盐，以氯化钾为首选，宜将 10% 氯化钾溶液稀释于果汁或牛奶中饭后服，可减少对胃肠道刺激；或选用氯化钾控释片；10% 枸橼酸钾对胃肠道刺激少。必要时通过鼻饲补充钾，既可保证足够量，又减少胃肠道反应，又避免静脉过快补充发生高钾。严重病例需静脉滴注。

（二）速度　静脉补钾以每小时不大于 20～40mmol 为宜。

（三）浓度　以含钾 20～40mmol/L 或氯化钾 1.5～3.0g/L 为宜。

四、补钾注意事项　①补钾时必须检查肾功能和尿量，每日尿量＞700ml，每小时＞30ml 则补钾安全；②为预防高血钾，可将氯化钾加入 5%～10% 葡萄糖溶液中；③病情严重，又限制补液时，可以在严密监视下，提高浓度达 60mmol/L，此时需选择大静脉或中心静脉插管，过高浓度可致血管收缩造成进入困难和疼痛；④静脉输注的钾，进入细胞内较为缓慢，细胞内外平衡时间约 15 小时，疾病时更慢，故应注意防止一过性高血钾；⑤对难治性低钾血症，需注意纠正碱中毒、低镁血症；⑥补钾后可加重原有的低钙而出现手足搐搦，应补给钙剂；⑦停补钾指征，停止静脉补钾 24 小时后，血钾大致正常，可改用口服补钾，因血钾达 3.5mmol/L，仍表示体内缺钾达 10% 左右。

高钾血症

高钾血症(hyperkalemia)是指血清钾浓度升高＞5.5mmol/L。基本上表明机体钾总量的增多，称为钾过多；钾总量也可以正常，也可以缺乏。

【病因、分类和发病机制】

一、钾过多性高钾血症　其特征是机体钾总量潴留过多致血清钾过高，细胞内钾可以增多。虽然钾过多及高钾血症的原因常是综合性的，但主要见于肾排钾减少，一般只要尿量＞500ml，很少引起高钾血症。

（一）肾排钾减少　①肾小球滤过率下降：少尿型急性肾衰竭是临床上高钾血症的最常见原因，还有慢性肾衰竭，细胞外液容量不足致肾前性少尿；②肾小管排泌减少：肾上腺皮质功能减退症、低肾素低醛固酮症，长期使用氨苯蝶啶、螺内酯等潴钾性利尿剂，使钠排出增多，钾排出减少；电压依赖型肾小管性酸中毒为远端肾单位特发性钠离子转运障碍，致失钠而高钾；β 受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂可加重低皮质醇、低醛固酮引起的排钠保钾；酸中毒、氮质血症可降低 Na^+-K^+-ATP 酶活性使细胞摄钾能力减少。

（二）摄钾过多　常在少尿基础上，进食钾过多，服用含钾量较多的中药，不适当的静脉补钾过多，输入较大量库存血等。

二、转移性高钾血症　其特征是机体总钾量可增多、正常或减少，但主要是作为钾库的细胞内钾释放或转移到细胞外。也常发生在少尿基础上。

（一）细胞破坏　细胞内的钾流失到细胞外，重度溶血性贫血，大面积烧伤、创伤，肿瘤接受大剂量化疗，血液透析，横纹肌溶解症等。

（二）细胞膜转运功能障碍　代谢性酸中毒时钾转移到细胞外，H^+进入细胞内，pH每降低0.1，血清钾可升高0.7mmol/L；严重失水、休克致组织缺氧；剧烈运动、持续癫痫、破伤风等，如散步可使血钾上升0.3～0.4mmol/L；1型糖尿病时血糖突然升高，可出现"反常性"高钾血症；高钾性周期性瘫痪；使用琥珀胆碱、精氨酸等药物。

三、浓缩性高钾血症　重度失水、失血、休克等致有效循环容量减少，血液浓缩而钾浓度相对升高。但多同时伴有肾前性少尿，排钾减少；休克、酸中毒、缺氧等使钾从细胞内释放。

【临床表现】　常掩盖在复杂的原发病之中，主要临床表现是对心肌的抑制作用，心肌收缩功能低下，心音低钝，可使心脏停搏于舒张期；各种心律失常：心率减慢、室性期前收缩、房室传导阻滞、心室颤动至心跳停搏。心电图是评价高钾血症程度的重要手段：血清钾＞6mmol/L时，可表现基底窄而高尖的T波；当＞7～8mmol/L时，PR间期延长、P波消失、QRS波群渐宽，R波渐低，S波渐深，ST段与T波融合；当＞9～10mmol/L时，出现正弦波，QRS波群延长、T波高尖；进而心室颤动、螺动。血压早期升高，晚期降低出现血管收缩的类缺血症：皮肤苍白、湿冷、麻木、酸痛等。此外高血钾可影响神经-肌肉复极过程，患者疲乏无力，四肢松弛性瘫痪，腱反射消失，也可出现动作迟钝、嗜睡等中枢神经症状。

【诊断和鉴别诊断】　有导致血钾增高，特别是肾性排钾减少的因素，血清钾＞5.5mmol/L可确诊；临床表现常与原发病表现混淆在一起，故仅供诊断参考；心电图所见可作为诊断、判定程度和观察疗效的重要指标。血钾的水平和体内总钾含量不一定呈平行关系，钾过多时，可因细胞外液水过多或碱中毒而血钾不高，反之钾缺乏时，也可因血液浓缩和酸中毒而血钾增高。此外抽血时束止血带、反复握拳或局部拍打，可使红细胞内的K^+释出，加之血标本凝血均可致"假性高钾血症"。确定高钾血症后，重要的是还要寻找和确定导致高钾的原因。

【防治】　早期识别和积极治疗原发病，控制钾摄入。高钾血症对机体的主要威胁是心脏抑制，治疗原则是保护心脏，降低血钾。

一、对抗钾对心脏的抑制，保护心脏

（一）克分子乳酸钠或碳酸氢钠溶液　作用原理：①造成药物性碱血症，促使钾进入细胞内；②钠本身拮抗钾对心脏抑制；③可增加远曲小管中钠含量，增加Na^+、K^+交换，促进钾排出；④Na^+增加血浆渗透压，扩容，起到稀释性降钾作用；⑤Na^+有抗迷走神经作用，有利于提高心率。方法：急重症立即用11.2%乳酸钠溶液60～100ml（或4%～5%碳酸氢钠100～200ml）缓慢静脉滴注，一般数分钟起作用。注射中注意观察，防止诱发肺水肿。

（二）钙剂　可对抗钾对心肌毒性。常用10%葡萄糖酸钙10～20ml加等量25%葡萄糖溶液，缓慢静脉注射，一般数分钟起作用，但只维持不足1小时，故可一天数次注射。也可用5%氯化钙。有心力衰竭者不宜使用洋地黄。

（三）高渗盐水　机制大致同乳酸钠。常用3%～5%氯化钠溶液100～200ml静脉滴注，效果迅速，但只能维持2小时；因易增加循环容量，注意监护心肺功能。若无少尿者，也可应用等渗盐水。

（四）葡萄糖和胰岛素　使血钾转移到细胞内。一般用25%～50%葡萄糖溶液，按每4g糖给1U普通胰岛素持续静脉滴注。

（五）选择性β受体激动剂　可促进钾转入细胞内，如沙丁胺醇等。

二、促进排钾

（一）经肾排钾　肾是排钾主要器官。高钠饮食或静脉补入高钠；应用呋塞米、依他尼酸、氢氯噻嗪类排钾性利尿剂。但肾衰竭时效果不佳。

（二）经肠道排钾　可用阳离子交换树脂在肠道与钾交换，清除体内钾。常用的是聚磺苯乙烯(kayexalate，聚苯乙烯磺酸钠交换树脂)10～20g，一日2～3次口服；或40g加入25%山梨醇溶液100～200ml保留灌肠。可单独和并用25%山梨醇溶液口服，一次20ml，一日2～3次。临床不常用。结肠透析效果不明显。

（三）透析疗法　急重的、特别是由肾衰竭引起者，透析是非常理想的方法，以血液透析为最佳，也可使用腹膜透析。

三、减少钾的来源　①停止或减少经口、静脉的含钾饮食、药物；②供给高糖高脂饮食或采用静脉营养，以确保足够热量，减少体内分解代谢释放钾；③清除体内积血或坏死组织，减少钾释放；④不用库存血(含高钾)；⑤控制感染，减少细胞破坏释放钾。

第三节　酸碱平衡失常

机体每天都不断地摄入酸性和(或)碱性物质，代谢过程中也不断地产生酸性和(或)碱性物质，在一系列的调节机制作用下，可使体液的pH保持在稳定状态，即细胞内pH 6.9，血浆pH 7.35～7.45。摄入或产生的酸性物质可分两大类：一是蛋白质、磷脂的代谢和脂肪、糖的不完全氧化所产生的非挥发性酸，正常机体每日可产生40～60mmol；二是脂肪和糖完全氧化所产生的挥发性酸，正常机体每日可产生CO_2 15000mmol。维持及调节酸碱平衡的因素主要有：缓冲系统调节、肺调节、肾脏调节和离子交换等四组。其中体液缓冲系统最敏感，几乎是即刻的，它包括碳酸氢盐系统、磷酸盐系统、血红蛋白及血浆蛋白系统。尤以碳酸氢盐系统最重要，正常时碳酸氢盐[HCO_3^-]/碳酸[H_2CO_3]为20∶1。肺调节一般在10～30分钟发挥调节作用，主要以CO_2形式排出挥发性酸；离子交换一般在2～4小时之后，肾脏调节开始最慢，多在数小时之后，但作用最强维持最久，几乎是非挥发性酸和碱性物质排出的惟一途径，每日可排出非挥发性酸约60mmol。缓冲系统和离子交换只是暂时的缓冲和中和，过多的酸和碱性物质还需依赖肺和肾的清除。

【临床测定酸碱平衡的指标】　为了解酸碱平衡状况，临床上主要观察pH、呼吸性和代谢性因素三方面的指标。

一、pH　为H^+浓度的负对数值。正常动脉血pH为7.35～7.45，平均7.40，比静脉血约高0.03。受呼吸和代谢双重因素影响。pH＞7.45表示碱中毒；＜7.35表示酸中毒；在7.35～7.45之间，表示：①正常酸碱平衡；②有酸碱平衡失常，但处在代偿期；③混合型酸碱平衡失常，相互抵消。但不能区别是代谢性或呼吸性，是单纯性或复合性。生命耐受范围为6.8～7.8，超越此范围有生命危险。

二、H^+浓度 近来倾向直接用 H^+ 浓度表示酸碱度。正常动脉血 H^+ 浓度为(40±5)nmol/L。其与 pH 的换算可参照 0.8/1.25 法:如当 pH>7.40 时,每升高 0.01,则 H^+ 浓度≈40×0.8;当 pH<7.40 时每降低 0.01 则 H^+ 浓度=40×1.25。临床意义同 pH。

三、二氧化碳分压 为溶解的 CO_2 所产生的张力。正常动脉血 $PaCO_2$ 为 35~45mmHg,平均 40mmHg。基本上反映肺泡中 CO_2 情况,故为反映呼吸性酸碱平衡的重要指标,增高表示通气不足,为呼吸性酸中毒;降低表示过度换气,为呼吸性碱中毒。代谢性因素也可使 $PaCO_2$ 代偿性升高或降低,相反酸中毒时 $PaCO_2$ 降低;碱中毒时升高。$PaCO_2$ 与 HCO_3^- 之间的换算关系为 HCO_3^-(mmol/L)=$PaCO_2$(mmHg)×0.31。

四、标准碳酸氢盐(standard bicarbonate,SB) 是在标准条件下所测得的 HCO_3^- 含量。标准条件是指:全血标本与 $PaCO_2$ 为 40mmHg 的气体平衡后,使血红蛋白完全氧合,在 37℃条件下。正常值为 22~26(平均 24)mmol/L。不受呼吸因素影响,反映 HCO_3^- 的储备量,是反映代谢性酸碱平衡的指标。

五、实际碳酸氢盐(actual bicarbonate,AB) 是在实际条件下所测得的 HCO_3^- 含量。反映机体现状的 HCO_3^- 的真实含量。可受呼吸因素影响。

正常人 SB=AB=22~26mmol/L。SB 增高可能是代谢性碱中毒或代偿的呼吸性碱中毒。AB 与 SB 差数反映呼吸因素对 HCO_3^- 的影响,AB>SB 表示 CO_2 潴留,AB<SB 表示 CO_2 排出增多。AB 与 SB 均低,而 AB=SB 表示尚未代偿的代谢性酸中毒,AB<SB则可能为代偿的代谢性酸中毒或代偿的呼吸性碱中毒,也可为代谢性酸中毒和呼吸性碱中毒并存。若 AB 与 SB 均高,而 AB=SB 则表示尚未代偿的代谢性碱中毒;而 AB>SB 则可能为代偿的代谢性碱中毒或代偿的呼吸性酸中毒,也可为代谢性碱中毒合并呼吸性酸中毒。

六、缓冲碱(buffer base,BB) 是指碳酸氢盐、血红蛋白、血浆蛋白、磷酸盐等起到缓冲作用的全部碱量总和,其缓冲碱量分别为 20、15、8、7mmol/L,总共 45~55(平均 50)mmol/L。不受呼吸因素影响,是反映代谢性酸碱平衡的又一指标,BB 减少表示酸中毒,增加表示碱中毒。血红蛋白的浓度可影响 BB。

七、碱剩余(base excess,BE)**或碱缺乏**(base deficit,BD) 是在标准条件(见前)下,将血液标本用酸或碱滴定至 pH7.4 时所消耗的酸量(称 BE)或碱量(称 BD)。BE 说明 BB 增加,用正值表示;BD 说明 BB 减少,用负值表示。正常值为 0±2.3。BE 表示代谢性碱中毒,BD 表示代谢性酸中毒。也不受呼吸因素影响。

八、二氧化碳结合力(CO_2CP) 是指血液中 HCO_3^- 和 H_2CO_3 中 CO_2 含量的总和。正常值为 22~29(平均 25)mmol/L。受代谢和呼吸双重因素影响,减少可为代谢性酸中毒或代偿后的呼吸性碱中毒,增多可为代谢性碱中毒或代偿后的呼吸性酸中毒。

九、阴离子间隙(anion gap,AG) 正常时血浆中阴、阳离子数是相等的,但其中有一部分阴离子一般方法是检测不出来的,包括各种有机酸(乙酰乙酸、β-羟丁酸、丙酮酸、乳酸等)、无机酸和蛋白质等,称为"未被检出的阴离子"。临床上常用可测定的阳离子减去可测定的阴离子的差数表示,简化公式为:阴离子间隙(mmol/L)=(Na^++K^+)

$-(HCO_3^- + Cl^-)$或简化为 $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$。正常值为8～16(平均12)mmol/L、>16mmol/L常表示有机酸增多的代谢性酸中毒；<8mmol/L可能是低蛋白血症所致。

【酸碱平衡失常】 体内产生或摄入的酸性或碱性物质，超越了其缓冲、中和和排除的速度和能力，在体内蓄积，即发生酸碱平衡失常，早期由于 HCO_3^-/H_2CO_3 等的缓冲，尚能使其比值保持20:1，pH和 H^+ 浓度维持在正常范围，称为代偿性酸中毒或碱中毒。当病情严重，代偿失效，HCO_3^-/H_2CO_3 比值不能保持在20:1，pH和 H^+ 浓度超越正常范围，于是发生失代偿性酸中毒或碱中毒。就其引起的病因是导致了挥发性的或非挥发性酸性物质增多或减少，可分为呼吸性或代谢性酸中毒或碱中毒。早期常是单一的，严重阶段这种失常常是复合型的。

代谢性酸中毒

【病因和发病机制】 临床十分常见。可分为阴离子间隙正常和增大两类。

一、阴离子间隙正常的代谢性酸中毒

（一）碳酸氢盐丢失 ①肾性丢失：近端肾小管性酸中毒，是因 HCO_3^- 最大吸收阈值下降造成，可由正常的260mmol/L降至150～200mmol/L；稀释性酸中毒，血容量扩增，近端肾小管再吸收 HCO_3^- 减少；使用碳酸酐酶抑制剂，原发性甲状旁腺功能亢进症降低重吸收阈值；②肾外丢失：腹泻、肠瘘、胆瘘、胰瘘、肠梗阻、肠道减压、输尿管乙状结肠吻合术等致消化液丢失。

（二）碳酸氢盐生成障碍 导致肾性高氯性酸中毒：①梯度缺陷型远段肾小管酸中毒，泌出的 H^+ 重新返回血流，导致低钾高氯性酸中毒；②低肾素低醛固酮血症和保钾性利尿剂：氨苯蝶啶、螺内酯等，抑制远端肾小管 Na^+ 重吸收，排泌 K^+ 和排泌 H^+ 减少，导致高钾高氯性酸中毒；③电压依赖性肾小管性酸中毒，导致高钾性肾小管性酸中毒。

（三）酸性物质摄入增多 经口、静脉、胃肠道外营养等摄入氯化铵、等渗盐水等过多。

二、阴离子间隙增大的代谢性酸中毒

（一）无机酸排泄减少 急、慢性肾衰竭致硫酸、磷酸潴留。

（二）有机酸生成过多 ①酮体产生增多：如糖尿病、禁食、饥饿、严重失水、酒精中毒等；②乳酸产生过多：如休克、组织缺氧、糖尿病、严重肝病、严重烧伤、剧烈活动、双胍类口服降糖药等；③其它：如高热、严重感染、外伤、烧伤等分解代谢亢进，钾摄入过多等。

（三）有机酸摄入过多 如乳酸、甲醇、乙二醇等。

【代偿机制】 体内酸性物质增加，缓冲系统即刻将强酸转化为弱酸，HCO_3^- 消耗，H_2CO_3 增加；刺激呼吸中枢，约10～30分钟经肺分解排出过多的 CO_2，H_2CO_3 浓度下降；Na_2HPO_4 在强酸作用下转化的 NaH_2PO_4，数小时后经肾排出体外；血中过多的酸，则主要以 NH_4^+ 形式经肾排出，同时回吸收 $NaHCO_3$ 增多，使 HCO_3^-/H_2CO_3 重新代偿性的恢复到20:1，血pH正常，称为代偿性代谢性酸中毒，一旦超越了中和排除能力，使 $HCO_3^-/H_2CO_3<20:1$，则发生失代偿性代谢性酸中毒。

【临床表现】 代偿阶段可无症状，只有化验值改变。失代偿期后，除原发病表现

外，早期患者感疲倦、乏力、头晕，突出的表现为呼吸加深、加快，典型者称 Kussmaul 呼吸；随病情加重，进而出现各脏器功能受损表现，有恶心、呕吐、食欲不振、头痛、头胀、淡漠、心率加快、心音低钝、血压下降、皮肤粘膜干燥、颜面潮红等，乃至嗜睡、昏迷。并伴有原发病的相应表现。

【诊断和鉴别诊断】 原发病的表现可为诊断提供重要线索，特别是早期诊断；临床表现仅供参考；诊断依赖于实验室检查：HCO_3^-、AB、SB、BB 减少，出现碱缺失(BD)。如除外呼吸因素影响，CO_2结合力下降，可作为判定程度的指标：轻度＞15mmol/L，中度在 15～8mmol/L 之间，重度＜8mmol/L。若发生失代偿，pH＜7.35，H^+浓度＞45mmol/L。部分特殊型代谢性酸中毒，可见阴离子间隙增大，乳酸性酸中毒时血乳酸＞3(正常 1.2)mmol/L，糖尿病酮症酸中毒时血酮体＞15(正常 5～15)mmol/L，尿酮体阳性。常伴血钾、氯增高等。

【防治】 积极治疗原发病是预防和治疗酸中毒的关键。用以下措施纠正酸中毒。

一、补充碱性药物

(一) 碳酸氢钠 目前临床最常用，疗效确切，作用迅速。需补液量多者给 1.5% 等渗液，需限制补液量者可给 4% 或 5% 高渗液。用量计算方法有以下几种。

1. 所需补碱量(mmol)＝欲达目标的 CO_2结合力－实测 CO_2结合力(mmol/L)×0.3 体重(kg)。

2. 所需补碱量(mmol)＝碱丢失(mmol/L)×0.3 体重(kg)。因不受呼吸因素影响，较上法准确。

说明：①欲达目标的 CO_2结合力一般认为达到 20mmol/L 即可；②0.3 即 20% 细胞外液加上 10% 细胞内液，因部分钠要进入细胞内；③1.5% 碳酸氢钠含 HCO_3^- 178mmol/L，如欲折算成补充 1.5% 碳酸氢钠量(ml)＝所需补碱量÷178×1000(如需 4%、5% 浓度可按相应比例折算)。

3. 估算法 欲提高血浆 CO_2结合力 1mmol/L，可给 5% 碳酸氢钠约 0.5ml/kg。

(二) 乳酸钠 需在有氧条件下经肝转化为 HCO_3^- 起作用。已不作为一线补碱药，主要用于伴高钾血症、心脏骤停及药物性心律失常的酸中毒患者；严重缺氧、肝肾功能不全及乳酸性酸中毒时不宜使用。11.2% 的克分子溶液 1ml 相当于补碱量 1mmol，按上述所需补碱量，即为所需的 11.2% 乳酸钠 ml 数。使用时可用 5% 葡萄糖溶液或注射用水将克分子溶液稀释成 1/6mmol/L 的等渗溶液静脉滴注。

(三) 氨丁三醇(THAM，三羟甲基氨基甲烷) 为不含钠的碱性氨基缓冲剂，在体液中能与 H^+结合而增加 HCO_3^- 浓度，效力强于碳酸氢钠。也不是一线补碱药，可用于代谢性和呼吸性酸中毒治疗，特别需限钠的患者，因迅速透过细胞膜，故更有利于纠正细胞内酸中毒。使用时勿过量、过快，否则易导致呼吸抑制、低血糖、低血压、低血钙；并注意勿漏向血管外，因其 pH10 呈高度碱性，可致组织坏死。THAM 分 3.64% 等渗溶液和 7.28% 高渗溶液两种，欲补充的 3.64% THAM 溶液 ml 量，相当于需补碱量的 mmol 数。

二、综合处理与注意事项 代谢性酸中毒是原发疾病的一个病理生理过程，又常伴有水、电解质等内环境紊乱。由于病因不同，起病缓急、病情轻重、酸中毒的性质也各

异。除原则上补充碱纠正酸中毒外，具体处理也应各异。

（一）针对病因的处理　①乳酸性酸中毒，若为急性循环衰竭所致，重点在治疗原发病，纠正休克、缺氧，补以碳酸氢钠，不可用乳酸钠；苯乙双胍所致者宜采用血液透析或腹膜透析；②糖尿病酮症酸中毒，主要是补液和使用胰岛素，严重者可适当静脉补充碳酸氢钠；③其它，如饥饿性的，补充葡萄糖；严重脱水所致，补充液体；酒精性酸中毒，迅速补充等渗盐水和葡萄糖。

（二）针对不同病情的处理

1. 起病缓急　急性重者，需静脉补碱，速度可稍快，必要时血液透析或腹膜透析；慢性者，如慢性肾衰竭、肾小管性酸中毒，应以口服为主，建立持久防治措施。

2. 病情轻重　轻症者，主要在于治疗原发病，或输入足量的生理盐水、5%葡萄糖氯化钠溶液、林格液，通过肾回收 Na^+ 排出 H^+ 来调整，也可口服碳酸氢钠；重者则需静脉补碱。

（三）综合其它脏器功能状况　少尿时注意补液量，心力衰竭时注意补液量和补液速度，肾前性少尿应尽快解决末梢循环灌注，肝肾功能不全者不应使用乳酸钠。

（四）纠正其它内环境紊乱　伴失水可给 1.5%碳酸氢钠，水过多时可给 4%碳酸氢钠；高钾血症宜使用乳酸钠，限钠时宜使用 THAM；酸中毒者一般伴低钾，注意补钾。

（五）预期目标　急重者即要争分夺秒，又不要急于求成，一般以使 CO_2 结合力纠正到 20mmol/L，pH 到 7.2 为宜。过快可招致下述潜在危险：①可致 $PaCO_2$ 升高，CO_2 通过血脑屏障，致脑脊液 pH 下降，加剧神经症状；②可致氧解离曲线左移，加剧组织缺氧；③HCO_3^-/H_2CO_3 平稳时间需 12～24 小时，过快可致一过性代谢性碱中毒；④加重心脏负荷等。

代谢性碱中毒

【病因和发病机制】 较为少见。始动因素是体液 H^+ 丢失和(或)HCO_3^- 含量增加，但最终维持需存在肾脏 HCO_3^- 再吸收或再生障碍。

一、近端肾小管 HCO_3^- 最大吸收阈增大

（一）容量不足性碱中毒　始动因素是呕吐、幽门梗阻、胃引流等致含大量 HCl 的胃液丢失过多，而肠液中的 HCO_3^- 因未被胃酸中和而吸收过多，造成一过性碱血症；一旦伴随血容量不足，肾脏为了维持血容量，而重吸收钠和 HCO_3^- 增加，出现反常酸性尿，血 HCO_3^- 和 pH 升高，导致持续性碱中毒，称容量不足性碱中毒。

（二）缺钾性碱中毒　任何原因的缺钾，一方面 H^+ 转入细胞内，一方面肾小管细胞内的 H^+ 排出增加，Na^+、HCO_3^- 重吸收增加，产生缺钾性代谢性碱中毒。但多伴有缺 Cl^-。

（三）低氯性碱中毒　始动因素也主要是胃液丢失，造成一过性碱血症，但 Cl^- 的丢失，肾小管细胞的 Cl^- 减少，Na^+、K^+、HCO_3^- 再吸收增加；排钾性利尿剂也可使排 Cl^- 多于排 Na^+；原发性醛固酮增多症等也能引起低氯性碱中毒。因补氯后碱中毒可矫正，故也称“对氯有反应的碱中毒”。

（四）高碳酸血症后碱中毒　见于慢性呼吸性酸中毒所致的高碳酸血症，如通气不足纠正过快，$PaCO_2$急剧下降，但因肾重吸收HCO_3^-增加所致的血浆碳酸氢盐仍维持在高水平而致碱中毒。

其它如甲状旁腺素缺乏也可使肾重吸收HCO_3^-增加而发生代谢性碱中毒。

二、肾脏碳酸氢盐产生增加　进入终末肾单位的Na^+增加，一方面促进肾脏泌酸，一方面引起肾脏HCO_3^-产生增加，称净酸排泌增加，造成代谢性碱中毒。也称肾性代谢性碱中毒。

（一）排钾保钠类利尿剂的使用　如呋塞米、依他尼酸、氢氯噻嗪、美托拉宗等，使远端肾小管中钠盐增加。另外，利尿剂还可造成血容量减少、低钾、低氯。

（二）盐皮质激素增加　原发性及继发性醛固酮增多症、库欣综合征等，也使肾远端钠盐增多。另外还造成低钾、低氯。

（三）Liddle综合征也可造成潴钠、排钾，导致肾性代谢性碱中毒。

三、集聚的有机酸代谢转化缓慢　是一过性代谢性碱中毒的一个原因。比如糖尿病酮症酸中毒胰岛素治疗后，血液透析造成醋酸大量摄入等；这些酮体、醋酸在体内可转化为碳酸氢盐。

在酸中毒时或消化性溃疡时服用碱性药物过多只是一种附加因素。

【代偿机制】　体内碱性物质增多，缓冲系统即刻将强碱转化为弱碱，使HCO_3^-消耗，而H_2CO_3增加；抑制呼吸中枢，肺通气减弱，CO_2潴留，HCO_3^-代偿性增加；肾脏碳酸酐酶活力减弱而H^+形成和排泌减少，$NaHCO_3$回吸收也减少，使HCO_3^-/H_2CO_3代偿性恢复到20:1，pH正常。

【临床表现】　主要表现原发病症状。严重者可呼吸浅慢，由于蛋白结合钙增加、游离钙减少，碱中毒所导致的乙酰胆碱释放增加，神经肌肉活动增强，常有面部及四肢肌肉抽动、手足搐搦（比呼吸性碱中毒轻），口周及手足麻木。血红蛋白对氧的亲和力加强，可致组织缺氧，出现头昏、躁动、谵妄乃至昏迷。伴低钾时，可有软瘫。

【诊断和鉴别诊断】　积极寻找和区别导致H^+丢失或碱潴积的原发病因及碱中毒的临床表现，确诊依赖于实验室检查：HCO_3^-、AB、SB、BB、BE增加；如除外呼吸因素影响，CO_2结合力增高。失代偿期pH>7.45，H^+浓度<35mmol/L。缺钾性者，血清钾低，尿呈酸性；低氯性者，血清氯低，尿氯>10mmol/L。

【防治】　避免碱摄入过多，应用排钾性利尿剂或罹患盐皮质激素增多性疾病时注意补钾，积极处理原发病。

轻、中度者，主要是治疗原发病，如容量不足性的，采用生理盐水扩容；低钾性的补钾；低氯性的给以生理盐水等，一般不需要特殊处理。严重者，也应首选生理盐水（pH7.0），以补足为原则。其它：①氯化铵：可提供Cl^-，且铵经肝转化后可提供H^+；每次1～2g，一日3次口服；必要时静脉滴注，补充量按每提高细胞外液Cl^- 1mmol，补给氯化铵0.2mmol或每降低CO_2结合力0.45mmol/L，每公斤体重补给2%氯化铵1ml计算。用5%葡萄糖溶液稀释成0.9%等渗液，分2～3次滴注，但不能用于肝功能障碍、心力衰竭和伴呼吸性酸中毒的患者；②稀盐酸：直接提供Cl^-和H^+，一般10%盐酸20ml相当于氯化铵3g，可稀释40倍，一日4～6次口服；③其它酸性盐：赖氨酸盐酸盐、

盐酸精氨酸等。重症碱中毒患者盐酸精氨酸有明显效果。对体液容量增加或水负荷增加的患者，使用碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺，可使肾排出 HCO_3^- 增加。Bartter 综合征碱中毒，给予前列腺素合成酶抑制剂如吲哚美辛(indomethacin)，可获部分矫正。

呼吸性酸中毒

【病因及发病机制】 肺通气、弥散和肺循环功能障碍，致肺泡换气减少，血 $PaCO_2$ 增高，H_2CO_3浓度增加，pH 下降，H^+ 浓度上升致呼吸性酸中毒。

一、急性呼吸性酸中毒 ①呼吸中枢抑制：麻醉剂、催眠药、镇静药过量，一氧化碳中毒，脑外伤、感染、肿瘤、脑血管意外；②呼吸肌麻痹：重症肌无力、周期性瘫痪、严重低钾血症、急性脊髓灰质炎；③急性气道阻塞：溺水窒息、异物、大咯血、哮喘持续状态、喉水肿；④急性广泛性肺组织病变：肺炎、间质性肺炎、广泛肺栓塞、肺水肿、急性呼吸窘迫综合征；⑤急性胸膜病变：炎症、液气胸、气胸等；⑥心力衰竭、胸外伤、Pickwickian 综合征。

二、慢性呼吸性酸中毒 ①慢性弥漫性肺病变：肺气肿、肺纤维化、重度肺不张；②慢性支气管病变：慢性支气管炎、支气管哮喘等；③胸廓病变：胸廓畸形、脊柱弯曲畸形、胸膜增厚等。

【代偿机制】 体内 CO_2增多，H_2CO_3增高，与缓冲系统中弱碱发生反应；H_2CO_3消耗，HCO_3^- 增多，$PaCO_2$增高，刺激呼吸中枢，经肺排出过多 CO_2；生成增多的 $H_2PO_4^-$ 经肾排出，尿液酸化；H^+、Cl^- 与细胞内 K^+、HCO_3^- 交换，细胞外碱化，细胞内酸化；肾小管排泌 H^+、NH_4^+ 加强，$NaHCO_3$回吸收增多，维持 HCO_3^-/H_2CO_3在 20∶1。如 H_2CO_3继续升高，pH<7.35 则导致失代偿性呼吸性酸中毒。

【临床表现】

一、急性呼吸性酸中毒 常以急性缺氧窒息和 CO_2潴留为主。呈呼吸加快加深、发绀、心率加快、早期血压上升；中枢神经受累，躁动、嗜睡、精神错乱、扑翼样震颤以至 CO_2麻醉，呼吸不规则或潮氏呼吸，呼吸浅慢，脑水肿、视乳头水肿、脑疝、甚至呼吸骤停；进一步缺氧，呈伴乳酸性酸中毒的混合型酸中毒，血钾增高，心律失常、心室纤颤、心脏停搏。

二、慢性呼吸性酸中毒 常见于各种慢性阻塞性肺疾病，症状与原发病混淆在一起，咳嗽、咳痰、呼吸困难、发绀；并发感染或手术、麻醉应激等可导致急性呼吸性酸中毒。长期慢性缺氧、CO_2潴留，患者自感乏力、倦怠、头痛、头昏、红细胞增多；$PaCO_2$>75mmHg 出现 CO_2麻醉，也称肺性脑病；颅内压增高：头痛、呕吐、脑血管扩张、脑血流量加大，视神经乳头水肿；精神症状：兴奋、谵妄、嗜睡、昏迷，或震颤、抽搐、瘫痪。

【诊断和鉴别诊断】 急性呼吸性酸中毒常有明确的原发病，临床表现也比较突出，特别要注意早期的呼吸加深加快、心率增快、血压升高；结合实验室检查即可确诊。慢性呼吸性酸中毒的诊断，重点放在慢性阻塞性肺疾病的存在上。诊断、区别类型、判定程度则需依赖实验室检查：①$PaCO_2$增高，如除外代谢因素影响可见 CO_2结合力升高，AB>SB；②失代偿期则 pH 降低；③常伴其它内环境紊乱：血钾增高、PaO_2降低、乳酸性

酸中毒等；④其它：视神经乳头水肿、红细胞增多；⑤常呈混合性酸碱平衡失常。

【防治】 不少呼吸性酸中毒是可以预防的，如麻醉前的准备，催眠镇静药的合理使用，有效的治疗原发病等。

一、急性呼吸性酸中毒 主要是使CO_2迅速有效地排出和有效地给氧。积极处理病因，保持呼吸道通畅；清除异物、分泌物，解除痉挛，必要时作气管切开或气管插管；确保给氧，面罩加压给氧、人工呼吸，必要时使用呼吸机；呼吸中枢抑制者可适当使用呼吸中枢兴奋剂；一般不主张使用碱性药物，但可考虑使用THAM，它可与H_2CO_3结合生成HCO_3^-而降低高碳酸血症，又可补偿HCO_3^-，有利于纠正混合型酸中毒。但如果呼吸功能不改善，其作用只是暂时的，也不可剂量过大、注入过快而抑制呼吸。伴高钾血症并累及心脏者，可使用4%或5%碳酸氢钠；因缺氧常伴乳酸性酸中毒故以不用乳酸钠为好；本症常伴水、电解质及其它酸碱平衡失常，故要兼顾调整。

二、慢性呼吸性酸中毒 强调的是病因治疗，包括控制感染，有效持久地改善肺的换气功能，一般不主张给碱性药。详细治疗措施参阅第二篇第六章。

呼吸性碱中毒

【病因和发病机制】 原发因素是过度换气，CO_2排出速度超过产生速度，导致CO_2减少，$PaCO_2$下降。

一、呼吸中枢受刺激

（一）非低氧因素所致 ①癔病等致换气过度综合征；②脑部外伤或疾病：外伤、感染、肿瘤、脑血管意外；③药物中毒：水杨酸盐、副醛等；④体温过高、环境高温；⑤内源性毒性代谢产物：如肝性脑病、酸中毒等。

（二）低氧因素所致 ①高空、高原、潜水、剧烈运动等缺氧；②阻塞性肺疾病：肺炎、肺间质疾病、支气管阻塞、胸膜及胸廓疾病、肺水肿；③供血不足：心力衰竭、休克、严重贫血等。缺氧刺激呼吸中枢而换气过度。

二、外周性换气过度 ①呼吸机管理不当；②胸廓或腹部手术后，因疼痛而不敢深呼气；③胸外伤、肋骨骨折；④呼吸道阻塞突然解除。

另外，妊娠或使用黄体酮药物等，也可致换气过度。

【代偿机制】 CO_2减少，呼吸变浅、慢，CO_2潴留，H_2CO_3升高而代偿；持续较久时，肾排H^+减少，HCO_3^-排出增多，维持HCO_3^-/H_2CO_3低水平平衡，为代偿性呼吸性碱中毒。

【临床表现】 视碱中毒的严重程度和发病的缓急而定。典型表现为换气过度，呼吸加快。碱中毒可刺激神经肌肉兴奋性增高，急性而病情轻者，可有口唇、四肢发麻、刺痛、肌肉颤动，头部轻浮感；严重者，眩晕、昏厥、视力模糊、抽搐、意识不清；可有胸闷、胸痛、口干、气胀等。在碱性环境中，氧合血红蛋白解离降低，组织缺氧，表现为脑电图改变，肝功能异常。

【诊断和鉴别诊断】 癔病所致的换气过度综合征，常易引人注目，但高温、高热、高空、手术后等所致，常不引起人们的重视，视为"正常现象"而被忽略，着重提请注意的是药物中毒、呼吸机管理不当、呼吸道阻塞突然解除。主要的临床表现是换气过度，确诊

依赖于实验室检查：①$PaCO_2$降低，除外代谢因素影响的CO_2结合力降低，AB＜SB；②失代偿期pH升高。

【防治】 本症预防很重要，如解除癔病患者的顾虑，注意给氧和呼吸机的管理，积极治疗原发病等。具体解除CO_2减少的办法是有限的，可试用纸袋罩于口鼻外使患者吸回呼出的CO_2；采取短暂强迫闭气法，含5% CO_2的氧气吸入法；乙酰唑胺每日500mg口服可有利于通过利尿排出HCO_3^-。急危重患者，在有严格监视、抢救条件情况下，可用药物阻断自主呼吸，然后气管插管进行辅助呼吸，以减慢呼吸速率和减少潮气量。但需对血pH和$PaCO_2$进行密切监测。

混合型酸碱平衡障碍

临床实践中，几乎单纯性酸碱平衡失常是不存在的，而更多表现的是混合型酸碱平衡失常，且伴随病情变化和治疗因素的干预而不断变异。因此，正确识别和判断每个具体患者的酸碱平衡失常的实际状况，不仅是客观的，而且将更有利于指导临床治疗。有各种表现形式。

一、单因素混合型酸碱平衡失常 致病因素是单因素的，或是代谢性的、或是呼吸性的。常见的组合有下列几种。

（一）代偿性混合型酸碱平衡失常 是指在代偿过程中出现继发性改变。

1. 代谢性酸中毒伴代偿性呼吸性碱中毒 原发HCO_3^-减低，代偿性导致继发性$PaCO_2$减低。血pH下降(H^+浓度升高)。

2. 代谢性碱中毒伴代偿性呼吸性酸中毒 原发HCO_3^-增高，代偿性导致继发性$PaCO_2$增高。血pH升高(H^+浓度下降)。

3. 呼吸性酸中毒伴代偿性代谢性碱中毒 原发$PaCO_2$增高，代偿性导致继发性HCO_3^-增高。血pH下降(H^+浓度升高)。

4. 呼吸性碱中毒伴代偿性代谢性酸中毒 原发$PaCO_2$减低，代偿性导致继发性HCO_3^-减低。血pH升高(H^+浓度下降)。

（二）加重性混合型酸碱平衡失常

1. 混合型代谢性酸中毒 如糖尿病酮症酸中毒者，可同时伴乳酸性酸中毒。

2. 混合型代谢性碱中毒 如低钾性碱中毒和低氯性碱中毒并存。

3. 混合型呼吸性酸中毒 如慢性阻塞性肺气肿同时伴有脊柱弯曲畸形。

4. 混合型呼吸性碱中毒 如胸外伤患者并发癔病致换气过度综合征。

（三）抵消性混合型酸碱平衡失常

1. 代谢性酸中毒并代谢性碱中毒 如糖尿病酮症酸中毒伴低钾性碱中毒。

2. 呼吸性酸中毒并呼吸性碱中毒 如重症肺炎患者既有通气不足，又有高热所致换气过度。

二、双因素混合型酸碱平衡失常 致病因素同时存在代谢性和呼吸性因素。

（一）加重性混合型酸碱平衡失常

1. 代谢性酸中毒并呼吸性酸中毒 如糖尿病酮症酸中毒伴严重肺部感染。实验室

检查特征：血 pH 明显下降，HCO_3^- 减少、$PaCO_2$ 升高。

2. 代谢性碱中毒并呼吸性碱中毒　如心力衰竭使用利尿剂导致缺钾性代谢性碱中毒，又因呼吸过度而发生呼吸性碱中毒。实验室检查特征：血 pH 明显升高。HCO_3^- 增多，$PaCO_2$ 降低。

（二）抵消性混合型酸碱平衡失常

1. 代谢性酸中毒并呼吸性碱中毒　如慢性肾衰竭合并感染高热换气过度。实验室检查特征：二者酸碱平衡紊乱不同程度互相抵消，血 pH 正常，也可升高或降低；但 HCO_3^- 减少，$PaCO_2$ 降低。

2. 代谢性碱中毒并呼吸性酸中毒　如慢性阻塞性肺气肿，伴利尿剂引起的低钾性代谢性碱中毒。实验室检查特征：二者酸碱度互相抵消，血 pH 正常，也可升高或降低；但 HCO_3^- 增多，$PaCO_2$ 升高。

事实上酸碱平衡失常在临床上更复杂，甚至 3～4 种酸碱平衡失常并存，如急性肾衰竭多尿期并严重肺部感染、高热，既有肾衰竭致代谢性酸中毒，又有多尿引起的低钾性代谢性碱中毒，既有肺炎致呼吸性酸中毒，又有高热换气过度的呼吸性碱中毒等交错在一起。均需结合临床表现、实验室所见综合分析。

第四节　水、电解质代谢和酸碱平衡失常的诊断与防治注意事项

水、电解质和酸碱平衡失常，是临床工作中十分常见的一组病理生理状态，继发于多种疾病的发展过程，又使原有病情更加复杂化，处理好每一个患者，应注意进行下述方面工作。

1. 对临床上许多疾病，都应详细了解病史、体征等，凡是能导致内环境紊乱的疾病，在治疗原发病的同时，要想到、做到预防内环境紊乱的发生。如高热患者注意补充液体等。

2. 严密观察病情变化，及时作出诊断。注意患者的饮食、饮水情况，是否口渴，尿量多少，排便情况，呕吐、腹泻、出汗、发热，皮肤弹性、湿润度，呼吸频度、深度，血压、脉率、精神状态等，估计有无水、电解质、酸碱平衡失常的可能。并结合必要的检查，确定其类型和程度。

3. 在复杂的病情中，要仔细分辨、识别、区分哪些表现属原发病的，哪些是内环境紊乱的标志，是单一或是复合的；是显性或是潜在的，治疗中是否发生了演变，要分清急缓、主次、轻重，给予恰当而及时的处理，抢救时要随时调整方案。

4. 在诊治过程中，不断进行严密的监测。详细记录出入水量，入水量应包括经口摄入和静脉补液，出水量应包括尿、粪、汗、呕吐物、引流液、失血等，列出平衡表，即时记录，一般每日小结一次。为使代谢产物充分排出，24 小时尿量以不少于 1000ml 为宜，每小时尿量在 30～40ml，比重在 1.018，一般表示补液量恰当。也要定期记录体重的增减。定期检查 K^+、Na^+、Cl^-、CO_2 结合力、BUN、肌酐、pH、动脉血气分析，作为诊断、判断疗效、观察病情演变的基础指标。要掌握和监视心、

肺、肾、循环功能变化等。

5.对任何检测的指标的数值，都要充分结合临床，分析其可靠性，既要相信每项数值的可靠性，又要记住不能盲目地被某些个别数值所误导。

（刘国良）

第八章　痛　　风

痛风(gout)是一组异质性疾病,遗传性和(或)获得性引起的尿酸排泄减少和(或)嘌呤代谢障碍。临床特点:高尿酸血症(hyperuricemia)及尿酸盐结晶、沉积所致的特征性急性关节炎、痛风石、间质性肾炎,严重者呈关节畸形及功能障碍。常伴尿酸性尿路结石。随着经济发展和生活方式改变,其患病率逐渐上升。

【病因及分类】 本病是多原因的(表 8-8-1)。分原发性和继发性两大类。原发性的基本属遗传性,但遗传方式不同,英格兰和美国经过较严谨的家族研究后报道,40%～80%有阳性家族史,痛风患者的一级亲属约 25%有高尿酸血症。遗传方式大多数未明,仅 1%～2%因酶缺陷引起,如磷酸核糖焦磷酸合成酶(PRS)亢进症,至今仅有 30 家系报告;次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HGPRT)缺乏症,发生率为 1/10 万;腺嘌呤磷酸核糖转移酶(APRT)缺乏症,仅 156 例报告。越来越多的报告表明原发性痛风与肥胖、原发性高血压、血脂异常、糖尿病、胰岛素抵抗关系密切。继发性主要因肾脏病、血液病等疾病或药物、高嘌呤食物等引起的。值得提出的是,HGPRT 部分缺乏症,临床上只表现为痛风称原发性痛风;而 HGPRT 完全缺乏症又称 Lesch-Nyhan 综合征,除痛风外,还有神经系统伤害等表现,而归属到继发性痛风。实质上二者都是 X 伴性染色体遗传性疾病。

表 8-8-1　高尿酸血症和痛风病因及分类

	尿酸代谢失调	遗传特征
原发性		
1. 原因未明的分子缺陷(特发性)		
(1)排泄减少(占原发性 80%～90%)	肾清除率降低	多基因
(2)产生过多(占原发性 10%～20%)	尿酸生成过多	多基因
2. 酶及代谢缺陷(占原发性 1%)		
(1)PRS 亢进症	生成过多	X 伴性
(2)HGPRT 部分缺乏症	生成过多	X 伴性
继发性		
1. 酶及代谢缺陷　肌源性高尿酸血症、Lesch-Nyhan 综合征、PRS 亢进症、Von Gierke 病、APRT 缺失症	生成过多	常染色体隐性 X 伴性
2. 细胞过量破坏　溶血、烧伤、外伤、化疗、放疗、过量运动	生成过多	——
3. 细胞增殖　白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、红细胞增多症	生成过多	——
4. 外因性　高嘌呤饮食,过量饮酒	生成过多	——
5. 肾清除减少　肾衰竭、酮症酸中毒、妊娠高血压综合征、药物、毒素	排泄减少	——
6. 细胞外液量减少　脱水、尿崩症	排泄减少	——

【发病机制】 目前尚无证据说明溶解的高尿酸有毒性。痛风的发生应取决于血尿酸的浓度和在体液中的溶解度。

一、高尿酸血症的机制 血尿酸的平衡取决于嘌呤的吸收和生成与分解和排泄。①吸收:体内的尿酸20%来源于富含嘌呤食物的摄取,摄入过多可诱发痛风发作,但不是发生高尿酸血症的原因。②分解:尿酸是嘌呤代谢的终产物,正常人约1/3的尿酸在肠道经细菌降解处理,约2/3经肾原型排出,人类缺乏尿酸酶,故尿酸分解降低作为高尿酸血症的机制已被排除。③生成:体内的尿酸80%来源于体内嘌呤生物合成。参与尿酸代谢的嘌呤核苷酸有三种:次黄嘌呤核苷酸、腺嘌呤核苷酸、鸟嘌呤核苷酸。核苷酸的生成有两个途径:主要是从氨基酸、磷酸核糖及其它小分子的非嘌呤基的前体,经过一系列步骤合成而来;另一途径是从核酸分解而来,核苷酸再一步步生成尿酸(图8-8-1)。在嘌呤代谢过程中,各环节都有酶参与调控,一旦酶的调控发生异常,即可发生血尿酸增多或减少,其中致尿酸生成增多的主要为PRS亢进症、HGPRT缺乏症、APRT

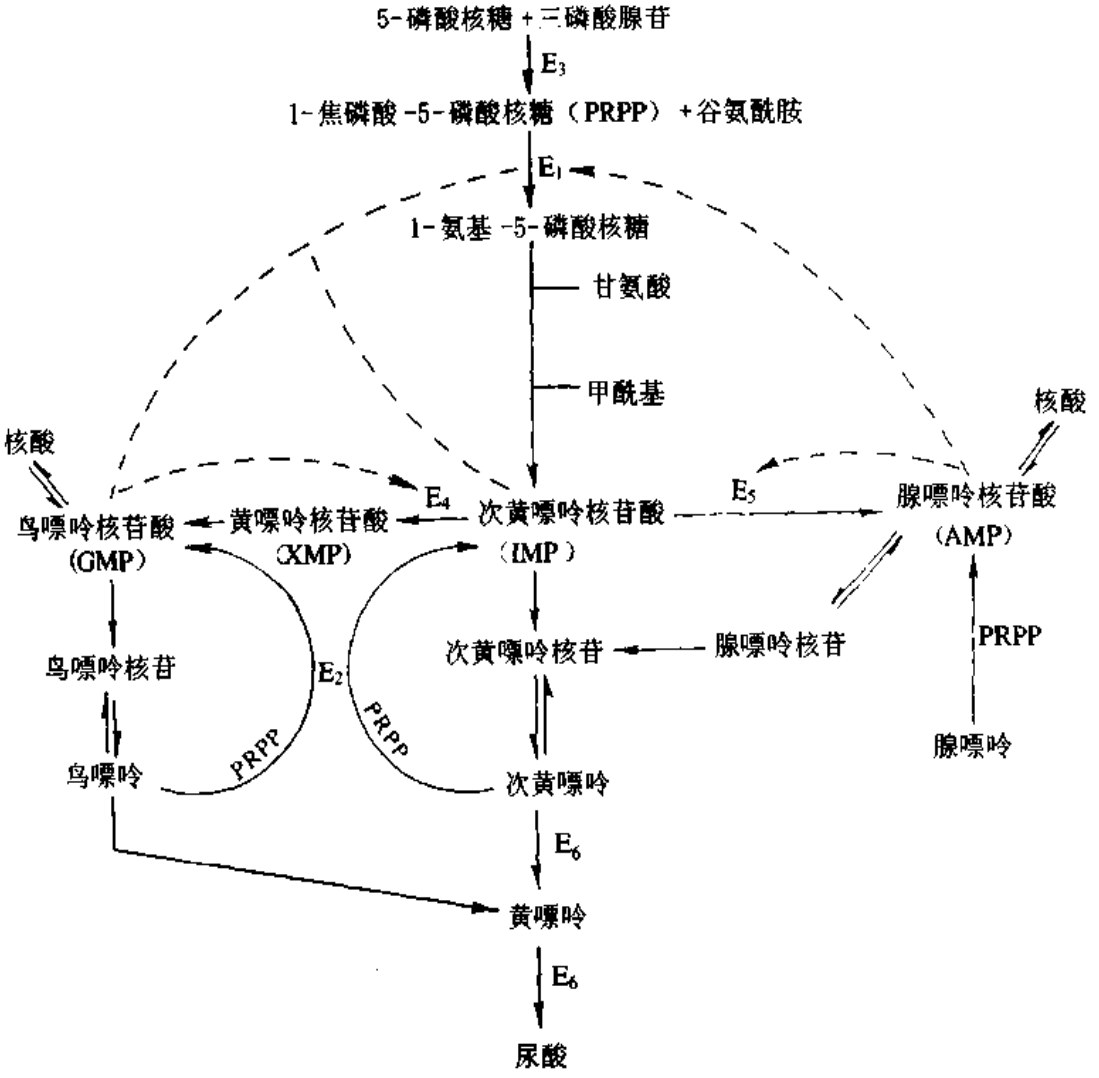


图8-8-1 嘌呤合成和代谢途径及其反馈调节机制

E_1:磷酸核糖焦磷酸酰胺换移酶;E_2:次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶;E_3:PRPP合成酶;E_4:次黄嘌呤核苷-5′-磷酸脱氢酶;E_5:腺苷酸代琥珀酸合成酶;E_6:黄嘌呤氧化酶;⋯→:表示负反馈控制

缺乏症等。这类患者在原发性痛风人群中不足20%。④排泄：在原发性痛风中，80%～90%的发病直接机制是肾小管对尿酸盐的清除率下降，尿酸在肾脏的排泄代谢过程如图8-8-2，致血尿酸增高的主要环节认为是肾小管分泌下降，也包括重吸收升高。造成清除率降低可能是原因未明的分子缺陷。事实上尿酸排泄减少常与生成增多是伴发的。

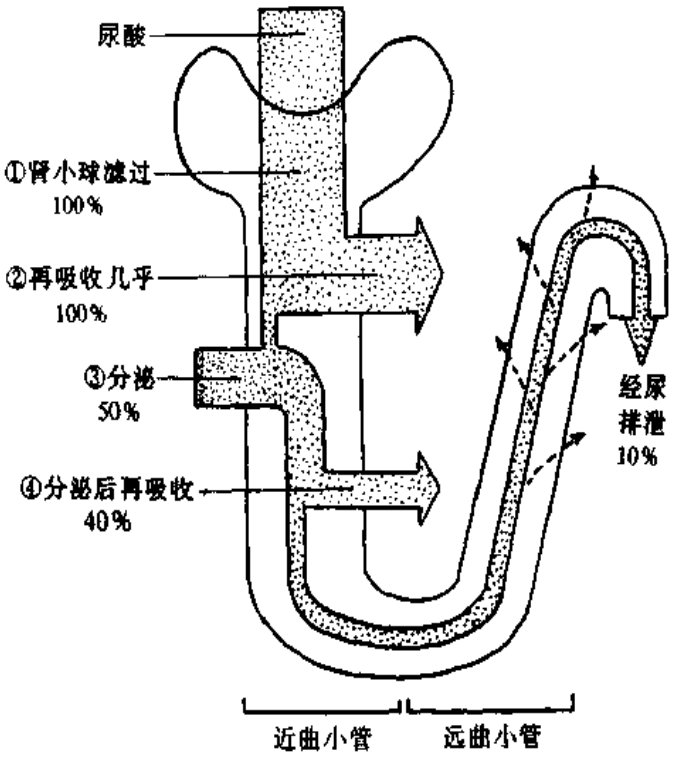


图8-8-2　尿酸经肾排泄示意图

二、痛风发生机制　仅有高尿酸血症，即使合并尿酸性结石也不称之为痛风。高尿酸血症只有10%～20%发生痛风。痛风意味着尿酸盐结晶、沉积所致的反应性关节炎或(和)痛风石疾病。其发生是尿酸在体液中处于过饱和状态。血尿酸的正常范围有一定跨度，一般导致过饱和的血尿酸浓度均超过416.2mmol/L(7.0mg/dl)。除浓度外，还有一些因素将影响尿酸的溶解度，比如雌激素、温度、H^+浓度等可促进尿酸游离。

【临床表现】　多见于体型肥胖的中老年男性和经绝期后妇女，5%～25%可有痛风家族史。发病前常有漫长的高尿酸血症史。主要表现有：

一、急性关节炎　常是痛风的首发症状。是尿酸盐结晶、沉积引起的炎症反应。结晶的来源有二：①过饱和的尿酸释放到关节液中，正常情况下pH7.4，温度37℃时尿酸钠的溶解度为380μmol/L(6.4mg/dl)。血尿酸过高与血浆白蛋白、α_1、α_2球蛋白结合减少，加之关节局部pH、温度降低等，尿酸盐结晶析离。②关节滑膜上的痛风微小结节崩落(结晶脱落)。析出的结晶激活了Hageman因子、5-羟色胺、血管紧张素、缓激肽、花生四烯酸及补体系统；又可趋化白细胞，使之释放白细胞三烯B_4(LTB_4)和糖蛋白化学趋化因子；单核细胞也可在刺激后释放白细胞介素1(IL-1)等引发了关节炎发作。

典型发作起病急骤，多于午夜因剧痛而惊醒，最易受累部位是跗跖关节，依次为踝、跟、膝、腕、指、肘等关节。90%为单一，偶尔双侧或多关节同时或先后受累，呈红肿热痛，可有关节腔积液，也可伴发热、白细胞增多等全身症状。发作常呈自限性，数小时、数天、数周自然缓解，缓解时局部可出现本病特有的脱屑和瘙痒表现。缓解期可数月、年乃至终生。但多数反复发作，甚至到慢性关节炎阶段。个别者无缓解期直至延续到慢性关节炎期。一般疼痛明显，少数症状轻微。多于春秋季发病，饮酒、高蛋白饮食、脚扭伤是重要诱因，还有穿紧鞋、多走路、受寒、劳累、感染、手术等。

二、痛风石及慢性关节炎　痛风石是痛风特征性损害。是由于尿酸单钠细针状结晶沉淀所引起的一种慢性异物样反应，周围被单核细胞、上皮细胞、巨大细胞所围绕，形

成异物结节，引起轻度慢性炎症反应。痛风石除中枢神经系统外，可累及任何部位，最常见于关节内及附近与耳轮。呈黄白色大小不一的隆起，小如芝麻，大如鸡蛋，初起质软，随着纤维增生渐硬如石。关节附近因易磨损，加之结节隆起使表皮菲薄，易破溃成瘘管，有白色糊状物排出，瘘管周围组织呈慢性肉芽肿不易愈合，但很少继发感染，可恢复性差。进而伤害皮下组织、滑膜囊、软骨、骨，造成组织断裂和纤维变性，软骨、骨破坏最显著，累及关节增多，甚至到脊柱、下颌等各关节，软骨呈现退行性变，血管翳形成，滑囊增厚，骨质侵蚀缺损乃至骨折，加之痛风石增大，招致关节僵硬、破溃、畸形。

三、痛风肾病 尸检证实，90%～100%痛风患者有肾损害，其特征性组织学表现是肾髓质或乳头处有尿酸盐结晶，其周围有圆形细胞和巨大细胞反应，呈慢性间质性炎症，导致肾小管变形、上皮细胞坏死、萎缩、纤维化、硬化、管腔闭塞，进而累及肾小球血管床。呈慢性经过。临床可有蛋白尿、血尿、等渗尿，进而发生高血压、氮质血症等肾功能不全表现。尽管痛风患者17%～25%死于尿毒症，但很少是痛风单独引起，常与老化、高血压、动脉硬化、肾结石或感染等综合因素有关。

急性梗阻性肾病也称为高尿酸血症肾病，主要见于放疗、化疗等致急剧明显的血、尿尿酸增高的患者，导致肾小管急性、大量、广泛的尿酸结晶阻塞——急性肾衰竭。

四、尿酸性尿路结石 结石在高尿酸血症期即可出现，其发生率在高尿酸血症中占40%，占痛风患者的1/4，比一般人群高200倍，在一切结石中占10%。其发生率与血尿酸水平及尿酸排出量呈正相关，血尿酸在713.5μmol/L(12mg/dl)、24小时排出量超过6.54mmol(1100mg)时，发病率达50%。绝大多数为纯尿酸结石，特点是X线不显影，部分与草酸钙、磷酸钙混合，X线可显影。泥沙样结石常无症状，较大者有肾绞痛、血尿。在结石病因中，还包括尿pH、尿酸浓度、结石基质的可能利用度、尿内可溶性物质水平等，特别是尿pH，当pH 8.0时尿酸溶解度增加100倍。

五、痛风与代谢综合征 以肥胖、原发性高血压、高脂血症、2型糖尿病、高血凝症、高胰岛素血症为特征的胰岛素抵抗综合征(代谢综合征)，其发生率愈来愈在中老年人中占重要位置，常与痛风伴发，目前已把高尿酸血症及痛风列入代谢综合征中的一个表现。

【实验室及其他检查】

一、血尿酸测定 多采用血清标本、尿酸酶法，正常值男性150～380μmol/L(2.4～6.4mg/dl)，女性100～300μmol/L(1.6～3.2mg/dl)。一般男性＞420μmol/L(7.0mg/dl)，女性＞350μmol/L(6mg/dl)可确定高尿酸血症。由于存在波动性，应反复监测。

二、尿尿酸测定 高尿酸血症可分为产生过多型、排泄减少型、混合型、正常型四型。限制嘌呤饮食5天后，每日尿酸排出量仍超过3.57mmol(600mg)，可认为尿酸生成增多。

三、滑囊液检查 急性关节炎期，行关节腔穿刺，抽取滑囊液检查，在旋光显微镜下，见白细胞内有双折光现象的针形尿酸盐结晶(图8-8-3)。同时发现白细胞，特别是分叶核增多。

四、痛风结节内容检查 标本取自结节自行破溃物或穿刺结节内容物，判定方法有二：①紫脲酸胺(murexide)反应：取硝酸1滴，滴在标本上，加热使硝酸蒸发掉，冷却



图 8-8-3　急性痛风关节炎发作时

后再滴氨水一滴，若是尿酸标本呈暗紫红色，特
镜检查：结节内容呈粘土状，镜下可见双折光的

五、X线检查　急性关节炎期可见非特征性
见软骨缘破坏，关节面不规则，软骨面、骨内、腔
内可见痛风石沉积，骨质边缘可见增生反应等
非特异表现；典型者由于尿酸盐侵蚀骨质，使之
呈圆形或不整齐的穿凿样透亮缺损，为痛风的
X线特征(图 8-8-4)。

六、关节镜检查　在痛风发作时，常在滑
膜上见到微小结节(图 8-8-5)，冲洗关节腔时，
可见部分结晶脱落到关节腔内(图 8-8-6)。

七、X线双能骨密度检查　在X线检查
尚无变化时，可早期发现受伤害的关节骨密度
下降。

八、超声显像　尿酸性尿路结石X线检
查不显影，但超声显像可显影。混合型结石X
线、超声显像均可显影。

图 8-8-4　痛风患者的趾骨X线像所见

【诊断与鉴别诊断】　中老年男性，常有家族史及代谢综合征表现，在诱因基础上，突然夜半关节炎发作或尿酸结石发作，大致可考虑痛风，查血尿酸增高可确诊。有条件作关节腔穿刺、痛风石活检、X线检查、关节腔镜检查等可协助确诊。有困难者用秋水仙碱诊断性治疗迅速显效，具有特征性诊断价值。有些病例表现不典型，需与类似疾病做鉴别。

一、急性关节炎　需与其它原因关节炎相鉴别：①风湿性关节炎：多见于青少年女性，以膝关节炎为主，常伴环形红斑等；②类风湿关节炎：多见中青年女性，好发小关节，呈梭形肿胀，类风湿因子滴度高；③创伤性关节炎：因痛风常在创伤后发作故易误诊，重

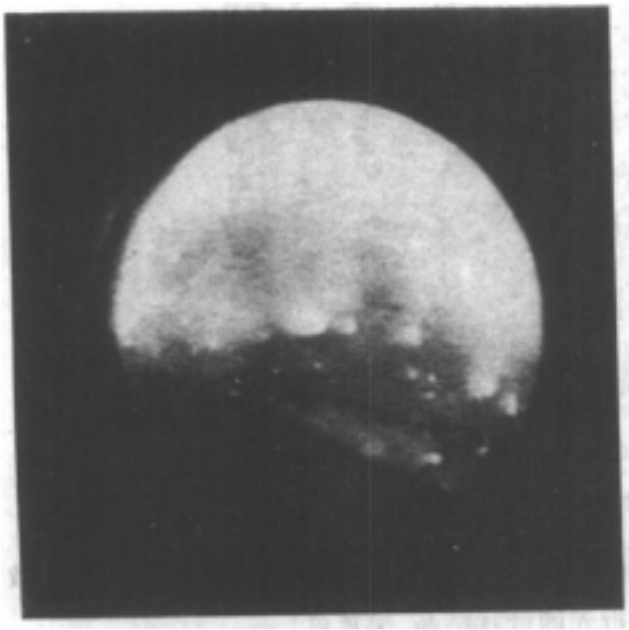


图 8-8-5　痛风患者膝关节关节镜所见

要的是痛风病情和创伤程度呈不平行关系；④化脓性关节炎：全身中毒症状重，而滑囊液无尿酸盐结晶；⑤假性关节炎：老年膝关节炎，滑囊液中可见焦磷酸钙结晶，本病罕见。

二、尿路结石　需与其它成分的结石鉴别。草酸钙、磷酸钙、碳酸钙结石 X 线显影，易与混合型尿酸结石混淆，但后者有高尿酸血症及相应痛风表现。胱氨酸结石 X 线也不显影，但血尿酸不高。

三、慢性关节炎　①类风湿关节炎：关节呈慢性僵直畸形，多见于中青年女性，血尿酸不增高，X 线缺乏穿凿样特征性缺损；②牛皮癣关节炎：约 20% 伴高尿酸血症，表现不对称趾(指)端关节破坏及骨质吸收，X 线末节趾(指)呈笔帽状；③骨肿瘤：多处穿凿样破坏以致骨折、畸形而误诊为骨肿瘤。但无急性关节炎及高尿酸血症病史，困难者活组织检查。



图 8-8-6　痛风患者膝关节关节镜所见

【预防和治疗】　原发性痛风目前尚不能根治。防治目标：①控制高尿酸血症，预防发生过饱和的尿酸盐沉积；②迅速终止急性关节炎发作；③处理痛风石疾病，提高生活、生命质量。

一、预防血尿酸升高及尿酸盐沉积　①对疑诊患者及家属进行检查，早期发现高尿酸血症。②减少外源性嘌呤来源，避免含嘌呤高的饮食如动物内脏、鱼虾类、蛤蟹等海味、肉类、豌豆等。③调整饮食，防止过胖，蛋白质饮食每日控制在 1g/kg，碳水化合物占总热量的 50%～60%，少吃糖果等。④增加尿酸排泄：多饮水，每日在 2000ml 以上；不宜使用抑制尿酸排泄药、利尿剂、小剂量阿司匹林等。⑤避免促进尿酸盐形成结晶的诱因：勿着凉、过劳、紧张，穿鞋要舒适，勿使关节受伤，戒酒，服用碱性药物，如晚上加服乙酰唑胺 250mg，保持尿液碱性，防止结石形成。也有人提倡使用少量雌激素。⑥对于已确认的高尿酸血症而又无痛风者，可根据发生类型，酌情使用尿酸合成抑制药或(和)促进尿酸排泄药(见后文)。

二、终止急性关节炎发作　迅速、有效、彻底终止发作，一是减轻痛苦，更是为了防

止转成慢性，越早效果越好。应卧床休息，置受累关节于最舒适位置，并迅速投用抗炎药物：

（一）秋水仙碱（colchicine） 可减少或终止因白细胞和滑膜内皮细胞吞噬尿酸盐所分泌的化学趋化因子。对于制止炎症、止痛有特效、一旦怀疑或已经发作应尽早使用。一般用法：①口服法：0.5mg/h 或 1mg/2h、一日总量 4～8mg，持续 24～48 小时，或在出现胃肠道症状前停止使用；②静脉法：可减少胃肠反应。一般 1～2mg 溶于生理盐水 20ml 中，5～10 分钟缓慢注射，4～5 小时可再次注射，总剂量不超过 4mg。切勿外漏造成组织坏死。90%以上病例可终止发作。秋水仙碱毒性很大，恶心呕吐、腹泻、肝细胞伤害、骨髓抑制、脱发、呼吸抑制等。故有骨髓抑制、肝肾功能不全、白细胞减少者禁用。治疗无效者，不可再用，应改用非甾体抗炎药。

（二）非甾体抗炎药（NSAID） 效果不如秋水仙碱，但较温和，发作超过 48 小时也可应用。此类药很多，最广泛应用的是吲哚美辛（indomethacin）一次 50mg、一日 3 次；最早应用的是保泰松（butazolidin）一次 0.1g，一日 3 次。其它还有双氯芬酸（双氯灭痛）、布洛芬、酮洛芬（酮基布洛芬）、阿明洛芬、阿西美辛、尼美舒利、舒林酸、萘普生、美洛昔康、吡罗昔康等。症状消退后减量。

（三）ACTH 或糖皮质激素 上述两类药无效或禁忌时用，一般以不用为好（易反跳）。ACTH 25U 静脉点滴或 40～80U 肌肉注射；泼尼松每日 30mg 等。曲安西龙（triamcinolone acetonide，去炎松）5～20mg 关节腔注射，一般在 24～36 小时缓解。

（四）急性发作期促进尿酸排泄及抑制尿酸合成药可暂缓应用。

三、间歇期和慢性期处理 宗旨控制血尿酸在正常水平，防治和保护已伤害的脏器的功能。

（一）促进尿酸排泄药 尿酸排泄减少是原发性痛风的主要原因，本药适用于高尿酸血症期及发作间歇期、慢性期。当内生肌酐清除率＜30ml/min 时无效。有尿路结石及每日尿酸排出量＞3.57mmol（600mg）以上时不宜使用。主要是抑制肾小管的再吸收。可持续用药 12～18 个月，直至尿酸平稳。常用药有：①丙磺舒（probenecid，羧苯磺胺）初用 0.25g，一日 2 次，两周内增至 0.5g，一日 3 次，一日最大量 2g；②磺吡酮（sulfinpyrazone、苯磺唑酮）作用比丙磺舒强，一次 50mg，一日 2 次，渐增至 100mg，一日 3 次；③苯溴马隆（benzbromarone，苯溴香豆素）作用更强，一日 1 次，25～100mg。可有皮疹、发热、胃肠道刺激、激发急性发作等副作用。用药期间需多饮水，服碳酸氢钠每日 3～6g 等碱性药。

（二）抑制尿酸合成药 目前只有别嘌醇。机制是抑制黄嘌呤氧化酶，阻断黄嘌呤转化为尿酸。适用于尿酸生成过多者，或不适于使用促进尿酸排泄药者。用法为 0.1g，一日 3 次，渐增至 0.2g，一日 3 次；也可 0.3g，一日 1 次法。可与促进尿酸排泄药合用，作用更强；也可单独使用。副作用有胃肠道刺激、皮疹、发热、肝损害、骨髓抑制等。多发生在肾功能不全者，故此时宜减半量应用。

（三）造成功能障碍者 保护肾功能，关节体疗，剔出较大痛风石等。发生急性肾衰竭者，先用乙酰唑胺（acelazomide）0.5g，以后一日 3 次，每次 0.25g。并大量经静脉补液和补给 1.25%碳酸氢钠溶液，同时静脉注射呋塞米 60～100mg，使水分迅速排出，增

加尿流量，冲开结晶的堵塞。使用抑制尿酸合成药别嘌醇。经上述处理仍不能解除肾衰竭者可行血液透析。

四、治疗原发病 近10～15年间，人们已经对HGPRT缺乏症开展了基因治疗的实验研究，取得了可喜的苗头。

（刘国良）

第九章　骨质疏松症

骨质疏松症(osteoporosis)是一种以低骨量和骨组织微结构破坏为特征,导致骨骼脆性增加和易发生骨折的全身性疾病。本病是老年人的一种常见病,随着人们寿命的延长,社会的老龄化,其发生率逐渐上升。骨折等并发症可致残、致死,耗资大,对患者、家庭和社会带来沉重的负担。因此,骨质疏松症的防治已成为一个世界性的重要公共卫生问题之一。骨质疏松症可分为三大类:①原发性又可分为两种类型:Ⅰ型(绝经后骨质疏松)由破骨细胞介导,最常见于绝经不久的女性(多在51~65岁),为高转换型,快速的骨丢失主要为小梁骨,特别是脊柱和桡骨远端;Ⅱ型(老年性骨质疏松)多在65岁以后发生,主要侵犯椎体和髋骨,与高龄、慢性钙缺乏、骨形成不足有关。②继发性者常继发于其他疾病,如内分泌代谢病(甲状旁腺功能亢进症、库欣综合征、甲状腺功能亢进症、性腺功能减退症、糖尿病)、血液病(骨髓瘤、白血病)、胃肠道疾病、长期卧床、制动等。③第三类为特发性,多见于8~14岁的青少年,多数有遗传家族史,女性多于男性。本章主要讨论原发性骨质疏松症。

【病因和发病机制】 正常成人期骨代谢的主要形式是骨重建,在破骨细胞作用下不断吸收旧骨,而在成骨细胞作用下,又再合成新骨,这种骨吸收和骨形成的协调活动形成了体内骨转换的稳定状态,骨质净量无改变。骨吸收过多或形成不足引起平衡失调的最终结果会导致骨量的减少和骨微细结构的变化,就会形成骨质疏松。一切影响破骨细胞和成骨细胞数目和功能的因素,都与骨质疏松的发生有关。

一、骨吸收及其影响因素 骨吸收主要由破骨细胞介导,破骨细胞来源于骨髓造血干细胞。骨吸收由三个连续变化的阶段所组成:①破骨细胞在骨内的形成和动员,即先有前破骨细胞分化、融合,然后形成成熟的破骨细胞;②破骨细胞接触骨质时被激活;③破骨细胞激活后分泌化学物质以溶解骨质中的矿物质和有机成分。在此过程中,成骨细胞和其他骨细胞以及邻近的单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、成纤维细胞等,在各种激素和局部介质的作用下,产生多种细胞因子及其他介质,通过互相影响,对调控破骨细胞的形成和激活起重要作用。骨吸收增强是破骨细胞数量和活性增加的结果,多种激素和局部介质参与了其调节过程,主要的几种简介如下。

1. 雌激素　雌激素主要抑制骨吸收,雌激素缺乏可造成骨吸收增强,从而导致快速骨丢失。卵巢摘除或过早闭经的女性,由于雌激素缺乏,较易发生骨质疏松,说明雌激素对骨量的维持至关重要。

2. 1,25-二羟维生素 D_3　维生素D(Vit D)需在体内转变为 $1,25(OH)_2D_3$ 才起作用。其对骨代谢的影响是多方面的,$1,25(OH)_2D_3$ 可加速小肠细胞微绒毛的成熟,刺激钙结合蛋白的产生,增加肠钙吸收,提高血清钙水平。$1,25(OH)_2D_3$ 缺乏和血清钙浓

度降低会增强骨钙动员，促进骨吸收。生理剂量的 $1,25(OH)_2D_3$ 可刺激成骨细胞活性和骨基质形成，防止骨质疏松的发生。但大剂量时，破骨细胞过度活跃、可使骨吸收明显增加，因此 Vit D_3 对骨量的影响是双向的，并与剂量有关。

3. 降钙素(CT)　CT 可抑制骨吸收和降低血钙。破骨细胞是 CT 的靶细胞、有 CT 受体。CT 可直接抑制破骨细胞活性，但作用短暂，并抑制大单核细胞转变为破骨细胞。

4. 甲状旁腺素(PTH)　PTH 是促进骨吸收的重要介质。破骨细胞膜上无 PTH 受体，PTH 必须先作用于成骨细胞，促进其分泌多种骨吸收因子如 IL-6、IL-11 等，从而促进破骨细胞的作用。

5. 白介素-6(IL-6)　体内多种细胞均能产生 IL-6，IL-6 是一种多功能细胞因子，作用在破骨细胞形成的早期阶段，促进破骨细胞形成，并刺激正常成熟的破骨细胞形成骨吸收陷窝，因而刺激骨吸收。

6. 其他细胞因子　IL-1 由单核、巨噬细胞产生，或从骨原细胞产生，有明显促进骨吸收功能。IL-11 由骨髓基质细胞产生，亦可在 IL-1、转化生长因子(TGF-β)的刺激下由骨原细胞诱导产生，有促进骨吸收作用。肿瘤坏死因子(TNF)既可由骨原细胞产生，又可诱导从骨原细胞产生 IL-6、IL-1，从骨髓基质细胞产生 IL-11，这些因子共同起协同作用，促进破骨细胞形成，加速骨吸收。

二、骨形成及其影响　骨形成主要由成骨细胞介导。成骨细胞是骨形成、骨骼生长和发育的重要细胞，由局部骨源性的基质干细胞增殖、分化而来。成骨细胞位于骨外膜的内层及骨小梁或骨髓腔表面，向其周围产生胶原纤维和基质，这些物质在未矿化时称为类骨质。类骨质的微纤维间互相侧向融合，逐渐沉积骨盐结晶，最后类骨质完全骨质化形成新骨，成骨细胞埋于其中成为骨细胞。

人的一生其骨量的变化可分为三个阶段，第一阶段为骨量上升期，出生后骨量不断增长，约在 30～35 岁达到骨峰期；第二阶段是骨代谢平衡期，女性自 30 岁到 50 岁(绝经期)，男性自 30 岁到 70 岁左右；第三阶段为骨量减少期。青春期是骨量发育的关键时期，在这个阶段若骨形成不足可降低骨峰值。骨峰值越小，越容易发生骨质疏松症。影响人体骨量的另一个因素是骨丢失量和丢失速度。骨形成受遗传、营养、生活方式、激素等多种因素的影响。

1. 遗传因素　初步的研究表明，骨质疏松症可能是多基因的疾病，这些基因(例如维生素 D 受体基因)可能参与骨量的获得和骨转换的调控，但有明显的种族差异。迄今未能确认某一特异基因在本病的发生起关键性作用。

2. 钙摄入　钙是骨质中最基本的矿物质成分，在骨生长期如饮食中有足够的钙摄入量，可促进骨量形成和提供足够的矿物质，钙摄入量不足可造成较低的骨峰值。

3. 生活方式　足够的体力活动与骨峰值的形成有关，活动过少或过度运动均容易发生骨质疏松症。吸烟、酗酒、高蛋白和高盐饮食、饮大量咖啡、VitD 摄入量不足或光照少等均为骨质疏松症的危险因素。

4. 激素　生长激素(GH)的促进合成代谢作用有利于骨钙化、骨形成。GH 可刺激肝内及骨内胰岛素样生长因子(IGF)的生成。成骨细胞上有 GH 和 IGF-1 的受体，

IGF-1 促进成骨细胞的增生和分化。GH 还可影响骨内矿物质的沉积。雄激素(主要是睾酮和双氢睾酮)除作用于成骨细胞促进骨形成外,还抑制破骨细胞的分化。雄激素缺乏时,由于骨吸收大于骨形成,容易发生骨质疏松。皮质类固醇激素过多(如库欣综合征或长期、大量应用糖皮质激素)可抑制成骨细胞、减少骨形成,诱发骨质疏松症的发生,并容易发生病理性骨折。

5. 药物　除糖皮质激素外,过多甲状腺激素治疗、抗癫痫药、肝素、化疗药和长期锂治疗等均为骨质疏松症的危险因素。

【临床表现】 过去曾误认为骨质疏松症无明显症状,目前发现疼痛是其最常见、最主要的症状。除了骨折可引起疼痛外,在骨量减少期,就可出现全身骨骼疼痛,尤以腰背痛最为常见,其余依次为膝关节、肩背部、手指、前臂、上臂,主要是由于骨转换过快,骨吸收增加,骨小梁破坏、消失,骨膜下皮质骨的破坏所引起。应注意与扭伤和腰肌劳损鉴别。骨折是骨质疏松症的并发症,髋部骨折危害最大,据报道其病死率可达10%～20%,50%会致残。椎体骨折为最常见,引起驼背和身材变矮,成为骨质疏松症的重要临床体征之一。此外,桡骨骨折也很常见。

【诊断和鉴别诊断】 包括骨质疏松症的确定;排除继发性及其他影响因素;了解骨转换的高低。

一、骨量的测定　由于目前生化检查不能作为诊断标准,骨矿含量(BMC)和骨密度(BMD)测量是判断低骨量、确定骨质疏松的重要手段,是评价骨丢失率和疗效的重要客观指标。有许多方法用于测定外周、躯干或全身的,以及松骨质或皮质骨的骨密度。骨密度的估计方法是从 X 线照片开始发展起来的,从测量特性可分为定性、半定量和定量三类,从方法特性可分放射性测量方法和超声测量方法,前者测量骨矿密度的克数,后者测量超声幅的衰减和超声传导速度。X 线照片最简单、最经济,但不敏感,当骨量减少 30%或更多时,骨 X 线照片才能显示改变,对于早期诊断和监测治疗后骨量增加情况意义不大。目前,一些大的综合医院有高精度、非创伤性的单光子(SPA)、双光子(DPA)、单能 X 线(SXA)、双能 X 线(DXA)吸收法、定量 CT(QCT)和定量骨超声(QUS)等仪器,为了保证获得可靠的结果,测量方法应保证质量、标准化,并应对操作者和分析者进行培训。

1994 年世界卫生组织一个研究小组提出了关于白人妇女骨量测定的诊断标准。①正常:骨密度低于正常年轻妇女骨量峰值均值在 1 个标准差以内。②低骨量(骨量减少):骨密度在正常年轻妇女骨量峰值均值 1 至 2.5 个标准差之间。③骨质疏松症:骨密度低于正常年轻妇女骨量峰值均值超过了 2.5 个标准差。④严重骨质疏松症:骨密度低于正常年轻妇女骨量峰值均值超过了 2.5 个标准差,并伴有 1 处或多处骨折。

男性骨质疏松症的骨密度测量和诊断标准尚未确立,目前大多采用低于 2.0 个标准差,但有待临床研究工作的进一步深入去确定。由于种族、地域间存在着差异,更严格的标准应该是同地区、同种族、同性别的峰值骨量减去所测得的骨量值与标准差的关系来判定骨质疏松的程度。

我国有学者提出,将骨质疏松症的诊断标准定为低于骨峰值或成年人均值 2.0 个标准差(或 25%),但需要进一步广泛调查、研究,以制定适合我国的、科学的、实用的诊

断标准。

二、骨转换的生化测定 骨的新陈代谢包括旧骨的吸收和新骨形成，分别由破骨细胞和成骨细胞完成。破骨细胞在骨吸收时释放不同的酶及酸性产物降解骨质及矿物质。成骨细胞在其分化过程中合成一些新骨所必需的物质，这些产物随血液进入循环，采用一定的方法从血、尿检测这些物质的水平，对骨质疏松的诊断、鉴别诊断及疗效评估有重要意义，但受条件限制，不能普遍应用。

（一）与骨吸收有关的生化指标

1. 空腹尿钙、尿羟脯氨酸及羟赖氨酸糖苷 经内生肌酐清除率校正的空腹尿钙水平是反映骨吸收最简便易行的方法，但由于钙从肾脏排泄时受各种钙调节激素的影响，故不能准确反映骨吸收时所释出的钙量。尿羟脯氨酸是体内各种胶原的降解产物，体内一半胶原降解产物来源于骨，由于其代谢方式受饮食影响大，也不是骨吸收的良好指标，上述两项检查应按具体情况分析。由于可受前一晚饮食的影响，现多采用晨起第二次尿测定。羟赖氨酸是胶原的一种特异氨基酸，它一部分为半乳糖苷羟赖氨酸，另一部分为葡萄糖半乳糖苷羟赖氨酸，这两种物质在骨和软组织的含量不同，因此，其特异性较尿羟脯氨酸高。

2. 血浆抗酒石酸酸性磷酸酶（TRAP） 酸性磷酸酶是一种溶酶，存在于体内多种组织中，缺乏特异性及敏感性。而骨的酸性磷酸酶来源于破骨细胞，可用放免法检测，在骨吸收增强时，血中 TRAP 升高，但易受酶抑制剂的影响。

3. 尿中胶原吡啶交联 成熟胶原有两种不能还原吡啶交联，赖酰吡啶并啉（LP）主要存在于骨中，羟赖吡啶并啉（HP）存在于软骨和骨中，LP 是骨的特异标志物，尿中 HP 和 LP 有 40% 为游离形式，60% 与肽结合，尿中 HP 与 LP 可反映骨吸收。

（二）与骨形成有关的生化指标

1. 血清碱性磷酸酶（ALP） 血清中 ALP 主要来源于肝和骨，其中骨 ALP 约占总 ALP 的一半，血清总 ALP 是检测骨形成的常用指标之一，血清 ALP 升高是骨转换增加的结果。由于受同工酶的影响，这项指标缺乏敏感性和特异性。

2. 骨钙素（osteocalcin，又称 BGP） BGP 由成骨细胞合成，在新骨形成时，与羟磷灰石的钙离子螯合，沉积于骨基质中。血中 BGP 可用放免法测定。青春期 BGP 水平与骨发育正相关，成年后随年龄而降低，BGP 是骨形成的特异性标志，在骨转换率增高疾病时血 BGP 水平升高。

3. 血清Ⅰ型前胶原羧基端前肽（PICP） 血清 PICP 水平反映成骨细胞活动、骨形成和Ⅰ型胶原合成速率的特异指标，但受肝功能改变的影响。

三、骨组织活检 对疑难病例，可在髂嵴取骨活检，在脱钙和不脱钙骨组织切片上，观察并量化成骨细胞、破骨细胞，以及骨皮质、骨松质和骨小梁的结构和连接性，但不易广泛开展。

骨质疏松症需与骨软化症、骨髓瘤和骨转移癌鉴别。

血尿钙、磷含量的测定是鉴别病因的基础。原发性骨质疏松症一般血清钙、磷、镁等无异常。

【防治】 预防比治疗更为现实和重要，应积极避免和及时处理各种危险因素，合理

膳食，自幼年起摄入足够钙、维生素 D、维生素 B_{12}、维生素 K，蛋白质的摄入应适量，少年时代起应有适量运动，尤其负重锻炼，以期获得理想的骨峰值。老人膳食亦应合理，少饮酒和咖啡，不吸烟，不滥服镇静药，妇女绝经后如无禁忌证可应用雌激素替代治疗 5～10 年。加强自我保护意识，加强体育锻炼，做力所能及的事，注意防止摔倒，减少骨折的发生。

药物治疗包括以下几个方面。

一、钙剂和维生素 D 是防治原发性骨质疏松症的基本药物，剂量不宜过大或过小。

成人元素钙摄入量应不少于 800mg/d，孕妇及哺乳期可增至 1000～1500mg/d。选择含钙量高的食物，如牛奶、奶酪、豆制品、虾皮、紫菜、海带等，100ml 牛奶约含元素钙 117mg。各种钙片制剂含钙量不一，应选择含元素钙量高、吸收率高、副作用少者。分次饭后服比一次空腹服有效。通常钙剂没有副作用，个别有便秘、腹胀，补钙过多可引起高尿钙症，易形成泌尿系结石，若尿钙＞300mg/d 和尿 Ca/Cr 比值＞0.3 应暂停服用。

$1,25(OH)_2D_3$ 可以促进小肠钙吸收和骨的矿化。维生素 D 主要来源是光照，若不足应补充。一般成人需要 400U/d，老人 600～800U/d。体内 $1,25(OH)_2D_3$ 合成不足者，应直接给予口服 $1,25(OH)_2D_3$（骨化三醇）0.25～0.5μg/d。阿法骨化醇（$1\alpha OHD_3$）在肝通过 25 羟化酶的作用转化为 $1,25(OH)_2D_3$，口服用量为 0.25～1μg/d。维生素 D 与钙剂联合用药可加强疗效。

二、性激素补充疗法 大量临床实践、基础研究和流行病学研究表明雌激素是健康女性不可缺少的内分泌激素，确立了性激素补充疗法（hormone replacement therapy，HRT）在预防绝经后退行性疾病包括绝经后骨质疏松症的重要作用。HRT 的原则是进行生理性补充，保持妇女健康的生理状况，并应个体化治疗。HRT 的适应证有：有骨质疏松症；有骨质疏松的危险因素如基础骨量低、骨丢失快者。HRT 的禁忌证有：雌激素依赖的肿瘤（乳腺癌、子宫内膜癌）；雌激素可能促进生长的肿瘤（肝、肾肿瘤、黑色素瘤）；孕激素可能促进生长的肿瘤（脑膜瘤）；严重肝、肾功能障碍；血卟啉病；系统性红斑狼疮；近 6 个月患有血栓栓塞病。下列情况应慎用 HRT：子宫内膜异位症、子宫肌瘤、严重乳腺纤维瘤史、血栓栓塞病史、高血压、糖尿病、耳硬化症、癫痫、严重胆囊疾病、肝血管病、有乳腺癌家族史。

按患者的具体情况选择性激素的种类、用药剂量和途径。有几种应用模式。单用雌激素适用于已切除子宫，不需要保护子宫内膜的情况。单用孕激素有两种情况，周期性用药适于绝经过渡期；连续用药可短期用于绝经后症状重、需要 HRT 又存在对雌激素禁忌者。合用雌、孕激素适用于有完整子宫的妇女。有两种用法：序贯合用是模拟生理周期，在用雌激素的基础上，每月加用孕激素 10～14 天；联合并用是每日合并应用雌、孕激素。合用雌、孕激素适用于不需要保护子宫内膜的妇女，加用性激素可促进蛋白合成，增强肌肉力量，增加骨密度。合用雌、孕、雄激素也适用于有完整子宫并需加用雄激素者。可选用下列制剂。

1．尼尔雌醇（nilestriol，戊炔雌三醇） 口服 1～2mg，每 2 周 1 次。联合应用甲羟孕酮（medroxyprogesterone，安宫黄体酮），6～10mg/d，每 3～6 个月用 7～10 天。

2. 替勃龙(tibolone,7-甲异炔诺酮) 具有雌、雄、孕激素作用,口服 1.25～2.5mg/d。

3. 隔天 1 次交替应用炔雌醇(ethinylestradiol,乙炔雌二醇)50μg 和甲羟孕酮 2mg。

4. 妊马雌酮(conjugated estrogens,结合型雌激素) 是从已怀孕的马尿中分离的结合性雌激素,口服 0.3～0.625 mg/d,1 个月为 1 个周期,最后 10～14 天联用甲羟孕酮 5mg/d。

三、抑制骨吸收的药物 对不适于 HRT 或男性原发性骨质疏松症呈骨转换高者,可考虑选用抑制骨吸收药物。

1. 二膦酸盐 有几种制剂,依替膦酸钠(etidronate,羟乙膦酸钠),因可引起骨矿化障碍,宜间歇用药或周期性用药,通常 400mg/d,餐间空腹服,不加钙剂,共服 2 周,停药 11～13 周,3 个月为一疗程,停药期间可给钙剂或 VitD 制剂。阿伦膦酸盐(alendronate)用量为 10mg/d,晨起空腹服,同时饮清水 200～300ml,至少在半小时内不能进食或喝饮料,也不能平卧,应采取立位或坐位。通常用药后 3 个月在骨吸收和骨形成之间达到新的平衡。

2. 降钙素(calcitonin,CT) CT 对骨质疏松症患者有镇痛、增进活动功能、改善钙平衡、减慢骨丢失作用。有两种制剂,鲑鱼降钙素 50U,每日或隔日皮下或肌肉注射;鳗鱼降钙素 10U,每周 2 次;或 20U,每周 1 次,肌肉注射。CT 的副作用有食欲减退、恶心、脸耳潮红。

四、刺激骨形成药物 目前尚无确实刺激骨形成的药物,对骨转换低的老年性原发性骨质疏松症可选用一些药物。依普黄酮(ipriflavone)为异黄酮类,有雌激素样作用,但不具雌激素固有的特性,既抑制骨吸收,也促进骨形成,通常 600mg/d,分 3 次口服。氟化物 15～20mg/d 可增加脊椎骨和髋部骨密度,但又有增加骨脆性的危险。甲状旁腺素在动物实验已证实有促进成骨的作用,但有关临床应用有待进一步研究。蛋白质同化激素可用于病情进展的老年人,副作用有男性化,不宜广泛使用。

(傅祖植)

本篇参考文献

1. Benentt JC, Plum F. Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1996
2. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1998
3. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM et al. Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1998
4. 史轶蘩主编.协和内分泌和代谢学.第一版.北京:科学出版社,1999
5. Alberti KGMM, De Fronzo RA, Zimmet PZ et al. International Textbook of Diabetes Mellitus. 2nd ed. New York: John Willey & Sons, 1997
6. WHO. Obesity, Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of WHO Consultation on Obesity. Geneva. 1997

第八篇　结缔组织病和风湿病

第一章　总　　论

【概念】 风湿性疾病(rheumatic diseases,简称风湿病)是一组以内科治疗为主的肌肉骨骼系统疾病,它包括:弥漫性结缔组织病(diffuse connective tissue disease)及各种病因引起的关节和关节周围软组织,包括肌、肌腱、韧带等的疾病。风湿(rheumatism)一词是指关节、关节周围软组织、肌肉、骨出现的慢性疼痛。

弥漫性结缔组织病简称结缔组织病(connective tissue disease, CTD)是风湿性疾病中的一大类,它除有风湿病的慢性病程、肌关节病变外,尚有以下特点:

1.属自身免疫病,曾称胶原病。自身免疫性是结缔组织病的发病基础。自身免疫性(autoimmunity)是指免疫系统丧失了对自身组织(抗原)的耐受性,以致其淋巴细胞对自身组织出现免疫反应并导致组织的损伤。T 淋巴细胞的活化依赖其受体(TCR)能识别抗原递呈细胞(APC)所递呈的自身抗原和主要组织相容性复合体(MHC)分子的复合物,同时必须有辅助刺激因子的存在。活化后的 T 细胞可以分泌大量的致炎症性细胞因子造成组织的损伤破坏,同时又激活 B 淋巴细胞产生大量抗体。引起自身免疫性反应的因素往往是多方面的,可能如下:①环境因素,如感染因子沙门菌、志贺菌、耶森菌入侵,由于它们和人基因 HLA-B_{27}间有非常密切的相关性,通过相同的氨基酸序列而出现分子模拟交叉反应而引起脊柱关节病。②遗传基础,如类风湿关节炎患者具有 DRβ1*0405 等基因者较一般人群为高,又如在系统性红斑狼疮患者中 C_{1q}、C_2、C_4 基因的缺失较一般人群高,说明有易感基因的存在。易感基因不仅增强易感性同时影响疾病严重性。③隐藏的细胞表位被暴露而成为新的自身抗原。④性别。⑤其他,如超抗原等。

2.以血管和结缔组织慢性炎症的病理改变为基础。

3.病变累及多个系统,临床个体差异甚大。

4.对糖皮质激素的治疗有一定反应。

5.由于诊治恰当,近年来生存率明显延长。

总之,在疾病谱逐渐变化的今天,自身免疫病的诊治成为医学中的一个常见问题。结缔组织病是一个非器官特异性自身免疫病,它的慢性病程和器官损害造成医疗中许多难点,只有早期诊断,进行合理治疗才能改善患者的预后。

风湿性疾病根据其发病机制、病理及临床特点可作以下分类(表9-1-1)。

表9-1-1 风湿性疾病的范畴和分类

	主要疾病名称
弥漫性结缔组织病	SLE、RA、pSS、SSc、PM/DM、血管炎
脊柱关节病	AS、Reiter综合征、银屑病关节炎、炎症性肠病关节炎
退行性变	OA
晶体性	痛风、假性痛风
感染因子相关性	反应性关节炎、风湿热
其它	纤维肌痛、周期性风湿、骨质疏松症等

注:SLE:系统性红斑狼疮;RA:类风湿关节炎;pSS:原发性干燥综合征;SSc:系统性硬化病;PM/DM:多肌炎/皮肌炎;AS:强直性脊柱炎;OA:骨性关节炎。

风湿病在我国并不少见,据我国初步流行病学的调查并以16岁以上人群为例:类风湿关节炎患病率为0.32%~0.36%,强直性脊柱炎约为0.25%,系统性红斑狼疮约为0.07%,原发性干燥综合征约为0.3%,骨性关节炎在50岁以上者可达50%,痛风性关节炎也日益增多。因为链球菌已能被青霉素有效地控制,与之相关的风湿热和风湿性关节炎已明显减少,这都说明风湿病病谱的改变。风湿病学在东、西方都是一个相对年轻的学科,在我国则在80年代初才开始形成,与国际相比有一定差距,但它的发展和防治水平提高较快,如SLE的5年、10年生存率的延长,RA的致残率降低等。

【病理】 风湿病的病理改变为炎症性反应,在不同的疾病其病变出现在不同的靶组织(受损最突出的部位),如表9-1-2所示,由此而构成其特异的临床症状。炎症性反应除痛风性关节炎是因尿酸盐结晶所致外,其余的大部分因免疫反应引起,后者表现为局部组织出现大量淋巴细胞、巨噬细胞、浆细胞浸润和聚集;血管病变是风湿病的另一常见共同的病理改变,亦以血管壁的炎症为主,造成血管壁的增厚,管腔狭窄使局部组织器官缺血,弥漫性结缔组织病的广泛组织损害和临床表现与此有关。

表9-1-2 风湿病的病理特点

病 名	靶 器 官 病 变	
	炎症性	非炎症性
OA		关节软骨变性
SSc		皮下纤维组织增生
RA	滑膜炎	
AS	附着点炎	
pSS	唾液腺炎、泪腺炎	
PM/DM	肌炎	
SLE	小血管炎	
痛风	关节腔炎症	
血管炎	大、中、小动脉和静脉炎	

【病史采集和体格检查】 风湿病是一个涉及多个学科、多个系统的疾病,其正确的

诊断有赖于正确的病史采集和全身包括关节和脊柱的体格检查。因为风湿病可以分为以关节损害为主的关节病包括 RA、OA 等，另一类是不限于关节的多脏器损害的系统性疾病包括 SLE、血管炎、SS 等。详细询问关节受累部位，及其演变过程殊为关键，同时关节以外的系统受累情况也是必不可少的病史内容。体检则除一般内科体格检查外必须作肌肉、关节、脊柱的检测，包括肌力，关节肿胀及压痛部位、程度，关节脊柱功能，晨僵等。总之，全面病史和体检是必要的，将有助于临床医师对风湿病患者作出初步诊断并指导进一步辅助检测的方向。现将常见关节炎的关节特点列于表 9-1-3。

表 9-1-3　常见关节炎的关节特点

关　节	RA	AS	OA	痛风	SLE
周围关节炎					
起病	缓	缓	缓	急骤	不定
首发	PIP*、MCP△ 腕	膝、髋、 踝	膝、腰、 DIP**	大跨趾	手关节或 其它部位
痛性质	持续性 休息后加重	休息后 加重	活动后 加重	痛剧烈 夜间重	不定
肿性质	软组织 为主	软组织 为主	骨性肥大	红、肿 热	少数
畸形	常见，明显 影响功能	多见于髋	小部分	少见	偶见
演变	对称性多 关节炎	不对称 下肢大关节炎	负重关节 症状明显	反复发作	
脊柱炎和(或) 骶髂关节病变	偶有	必有 功能受限	腰椎增生 唇样变	无	无

注：*PIP：近端指间关节；**DIP：远端指间关节；△MCP：掌指关节。

【实验室检查】

一、一般性检测对风湿病的确诊很有帮助　常规血、尿液、肝肾功能检查是必须的，它有助于病情分析，如溶血性贫血、血小板减少、白细胞数量变化、蛋白尿都可能与弥漫性结缔组织病有关。而肝肾功能又为用药后可能出现的损害和比较打下基础。

二、特异性检查　包括关节液、血清自身抗体和补体水平。

（一）关节液的检查　主要是鉴别炎症性或非炎症性的关节病变以及导致炎症性反应的可能原因如尿酸盐结晶、焦磷酸盐结晶和细菌的存在。因此所有抽得的关节液都要作白细胞和分类的计数：在非炎性关节液的白细胞总数往往$<2000\times10^6$/L，中性粒细胞不高；而炎症性关节液的白细胞总数高达 $20\,000\times10^6$/L，中性粒细胞占 70%；化脓性关节液不仅外观呈脓性且白细胞数更高。光学显微镜和偏振光显微镜检查各种结晶是必要的。需要时可做革兰染色和细菌培养。

（二）自身抗体的检测　对风湿病诊断和鉴别诊断尤其是弥漫性结缔组织病的早期诊断是至关重要的。现应用于风湿病学临床的自身抗体谱有：

1. 抗核抗体(ANA)及 ANA 谱　ANA 是结缔组织病的筛选试验，ANA 滴度达 1∶80 或以上者需认真考虑 CTD 的可能，然后再作包括抗双链(ds)DNA、抗组蛋白、抗 ENA 抗体谱的检查以辅助鉴别属哪种 CTD，如表 9-1-4。

表 9-1-4 不同 CTD 的自身抗体谱

	ANA 谱	抗磷脂抗体	抗中性粒细胞抗体(ANCA)
SLE	ANA	抗心脂抗体	偶见
	抗 dsDNA	狼疮抗凝物	
	抗组蛋白	假阳性梅毒反应	
	抗 Sm		
	抗 SSA		
pSS	抗 SSA	抗心脂抗体	
	抗 SSB		
DM/PM	抗合成酶(Jo-1,PL-7,PL-12)		
	抗 SRP		
	抗 Mi-2		
SSc	ACA(抗着丝点)		
	抗 Scl-70		
	抗核仁抗体		
系统性坏死性血管炎			常见
Wegener 肉芽肿			c-ANCA(PR_3)
显微镜下多动脉炎(MPAN)			p-ANCA(MPO)

2. 类风湿因子(RF) 见于 RA、pSS、SLE、SSc 等多种 CTD,但亦出现于急性病毒性感染如单核细胞增多症、肝炎、流行性感冒等,寄生虫感染如疟疾、血吸虫病等,慢性感染如结核病、感染性心内膜炎等,甚至某些肿瘤。因此 RF 特异性较差,对 RA 诊断有局限性。但在诊断明确的 RA 中,RF 滴度可判断其活动性。

3. 抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA) 对血管炎尤其是 Wegener 肉芽肿的诊断和其活动性有帮助。中性粒细胞胞浆内含有多种抗原成分,其中以丝氨酸蛋白酶(PR_3)和髓过氧化酶(MPO)与血管炎相关密切(表 9-1-4)。

4. 抗磷脂抗体 目前临床应用的抗磷脂抗体包括抗心脂抗体、狼疮抗凝物、假阳性梅毒反应等。本抗体与血小板减少、狼疮脑病、血管栓塞、习惯性自发性流产有关。

(三) 补体 测定血清总补体(CH_{50})、C_3 和 C_4 有助于对 SLE 和血管炎的诊断、活动性和治疗后疗效反应的判定。在 SLE 时 CH_{50}的降低往往伴有 C_3 或 C_4 的低下。除 SLE 外其他 CTD 出现补体水平降低者少见。

【X 线平片及影像学】 X 线检查是一个重要的检测手段。关节、脊柱 X 线照片有助于各种关节炎的诊断、鉴别诊断、疾病严重性分期、药物疗效的判断等。

一、X 线平片 在关节病变中应用经验较丰富,其缺点是关节破坏较小的病灶不易发现,对关节周围软组织除钙化点外很难发现其他病变。

二、电子计算机体层显像(CT) 多用于骶髂关节炎的检查,以除外早期强直性脊柱炎。脑 CT 亦用 SLE 的中枢神经病变的诊断,高分辨肺部 CT 则用于发现早期合并于结缔组织病的肺间质病变。

三、磁共振显像(MRI) 对脑病、脊髓炎、骨坏死、软组织脓肿、肌肉外伤、肌炎急

性期的诊断均有帮助，只是价格昂贵。

四、血管造影 对疑有血管炎者有帮助，在结节性多动脉炎、大动脉炎时血管造影可以明确诊断和病变范围。但它属创伤性检查且价格昂贵，故临床应用有一定限制性。

五、活组织检查 所见病理改变对诊断有决定性意义，并有指导治疗的作用。如唇腺炎对干燥综合征、肾组织对狼疮肾炎等。

【治疗】 风湿病治疗包括教育、物理治疗、矫形、锻炼、药物、手术等。现就抗风湿药物种类和应用原则加以叙述，其余将在各病中分述。

抗风湿药物可分为改善症状和控制疾病两大类，后一类药尚处于萌芽。前一类药包括非甾体抗炎药、糖皮质激素、慢作用抗风湿药。

1. 非甾体抗炎药（nonsteroidal antiinflammatory drugs，NSAID） 原属解热镇痛药，具镇痛、消肿、解热的作用，服用后关节液和关节组织中可达到治疗剂量，因此多用于治疗各种关节炎和躯体各种轻至中度疼痛。根据其化学结构的不同可以分为许多种类，应用较多的有布洛芬、双氯芬酸（双氯灭痛）、萘普生等。本类药物的机制是抑制细胞分泌环氧酶（COX），减少其代谢产物前列腺素的合成而达到抗炎的作用。然而各种NSAID的人体药代动力学并不相同，因此在临床应用时要掌握其特性，如剂量、用法和不良反应。NSAID近年来理论上有新发展，即发现COX-1和COX-2两种同工酶，前者属生理性酶，被抑后出现胃肠道等不良反应，后者则是炎症性介质，被抑后可以控制炎症。为减少胃肠道不良反应，可用新产品如特异性COX-2抑制剂和优先性COX-2抑制剂等。它们减少了严重胃肠不良反应：如胃溃疡、出血、穿孔。由于它们都是新产品，其疗效和不良反应有待实践的检验。

2. 糖皮质激素（简称激素） 是许多结缔组织病的一线药物，但非根治药物。它有很强而快速的抗炎作用，通过受体发挥作用，其受体一个是位于中枢神经，以调节本激素的昼夜活性规律，另一个是位于各种体内细胞、具抗炎和调节代谢作用。当激素与胞浆内受体结合成受体复合物时，它进入细胞核内与染色质相结合调节该细胞合成蛋白的作用。激素对免疫系统的作用：抑制巨噬细胞吞噬和抗原递呈作用，减少循环中的T、B淋巴细胞和NK细胞数量，对产生抗体的成熟B细胞抑制作用很少。通过细胞抑制炎症性细胞因子如TNF-α、IL-1、IFNγ和花生四烯酸代谢物前列腺素、白细胞三烯。激素的制剂众多，目前用的半衰期短的有可的松、氢化可的松，半衰期中度的有泼尼松、泼尼松龙等，半衰期长的有地塞米松等。激素虽是一个强劲的抗炎药，但有较多的不良反应，尤其对风湿病患者长期服用者，有感染、高血压、糖尿病、骨质疏松、股骨头无菌性坏死、肥胖、精神兴奋、消化性溃疡等，临床应用时需掌握适应证和药物剂量。

3. 慢作用抗风湿药（slow acting antirheumatic drugs，SAARD） 曾被称为改变病情的药（DMARD）。这是一组作用机制迥异的药物，其共同的特点是起效慢，停药后作用的消失亦慢，故名。SAARD包括一组细胞毒药物如硫唑嘌呤、环磷酰胺、甲氨蝶呤、环孢素，本类药物通过抑制免疫反应过程中不同环节发挥其抗风湿作用（表9-1-5）。

这类药物虽能缓解病情，但控制风湿病进展的作用尚不理想，并不能治愈它们，环磷酰胺虽可缓解狼疮肾炎，但仍有很强的复发性；甲氨蝶呤也不能完全阻止RA的关节软骨和骨的破坏。再则这类药物毒性较大，长期服用要注意它对血象、肝、肾、性腺细胞

表 9-1-5 SAARD 的抗风湿机制

药 名	作 用 机 制
柳氮磺吡啶	清扫吞噬细胞释放的氧离子，抑制前列腺素 服药 12 周后循环中活化淋巴细胞减少，IgM、RF 滴度下降
金制剂	抑制单核细胞分泌 IL-1，抑制胶原的合成和生长
抗疟药 （氯喹）	抑制吞噬细胞释放的氧离子 抑制 APC 的递呈功能及释放 IL-1
青霉胺	通过硫基改变 T、NK、单核细胞膜的受体，以改变细胞反应性 阻止形成胶原的羟赖氨酸醛和赖氨酸结合
硫唑嘌呤	通过抑制肌苷酸的合成干扰腺嘌呤、鸟嘌呤、核糖核苷酸
环磷酰胺	交联 DNA 和蛋白阻止细胞增长
甲氨蝶呤	抑制二氢叶酸还原酶使嘌呤合成受抑，抑制胸腺嘧啶的合成，减少多形核白细胞的趋化作用，抑制 IL-1、IL-6、IL-2
环孢素	抑制 IL-2 合成和释放改变 T 细胞和各种反应
雷公藤总甙	抑制淋巴细胞的作用，抑制免疫球蛋白合成，抑制前列腺素合成

的不良反应，应用时要密切监测。由于各种风湿病所选用的抗风湿药物很不相同，以激素为例：在结缔组织病如 SLE、肌炎、血管炎、Still 病等激素属首选药物，且每日剂量是 0.5～1mg/kg（以泼尼松为准），而在 RA 只有少部分人需用激素，且每日量不大于 10mg，更多偏重的是 SAARD 治疗。

除药物治疗外，对晚期关节病患者可进行关节置换以保证患者的生活质量。滑膜切除可以在短期内缓解早期类风湿关节炎患者病情和症状，但必须结合药物治疗。对血管炎患者可用血管置换术。

（董 怡）

第二章　类风湿关节炎

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一个累及周围关节为主的多系统性炎症性的自身免疫病,其特征性的症状为对称性、周围性多个关节慢性炎性病变,临床表现为受累关节疼痛、肿胀、功能下降,病变呈持续、反复发作过程。其病理为慢性滑膜炎,侵及下层的软骨和骨,造成关节破坏,60%～70%的患者在活动期血清中出现类风湿因子(rheumatoid factor,RF)。

本病呈全球性分布,我国的患病率为0.32%～0.36%,低于欧美国家白人的1%,是造成我国人群丧失劳动力和致残的主要病因之一。

【病因】 病因尚不清楚,可能与下列多种因素有关:

一、感染因子 尚无被证实有导致本病的直接感染因子,但一些病毒、支原体、细菌都可能通过某些途径影响RA的病情进展。它们:①改变滑膜细胞或淋巴细胞基因表达而改变其性能(逆转录病毒嵌入上述细胞时);②活化B淋巴细胞,如EB病毒;③活化T淋巴细胞和巨噬细胞并释放细胞因子,尤其是具超抗原性能的细菌如金黄色葡萄球菌、链球菌、支原体等;④感染因子的某些成分和人体自身抗原通过分子模拟(molecular mimicry)而导致自身免疫性的产生。

二、遗传倾向 流行病学调查显示RA的家族及同卵双胞胎中RA的发病约15%,说明有一定的遗传倾向。通过分子生物检测法发现其遗传基础表现于HLA-DR_4(HLA-β1*04)某些亚型的β链第三高变区的氨基酸排列有相同的片段,称之为共同表位(shared epitope),它出现在RA患者的频率明显高于正常人群,因此被认为是RA易感性的基础。同时此表位的量又与病情严重性呈正比。然而HLA只能说明部分RA的遗传性,因为另有部分RA不具共同表位,因此HLA以外的基因如T细胞受体基因、性别基因、球蛋白基因均可能与RA的发病、发展有很大关系,总的来说RA是一个多基因的疾病。

【发病机制】 当抗原进入人体后首先被巨噬细胞或巨噬细胞样细胞所吞噬,经消化、浓缩后与其细胞膜的HLA-DR分子结合成复合物,若此复合物被其T细胞的受体所识别,则该T辅助淋巴细胞被活化,通过其所分泌的细胞因子、生长因子及各种介质,不仅使B淋巴细胞激活分化为浆细胞,分泌大量免疫球蛋白,其中有类风湿因子和其它抗体,同时使关节出现炎症反应和破坏。免疫球蛋白和RF形成的免疫复合物,经补体激活后可以诱发炎症。由此可见RA是由免疫介导的反应,虽然原始的抗原至今不明确。

RA滑膜组织有大量CD_4^+ T淋巴细胞浸润,其产生的细胞因子IL-2、IFNγ也增多,所以认为CD_4^+ T细胞在RA发病中起重要和主要作用。在病程中T细胞库的不同

T细胞克隆因受到体内外不同抗原的刺激而活化增殖，滑膜的巨噬细胞也因抗原而活化，其所产生的细胞因子如IL-1、TNF-α、IL-6、IL-8等促使滑膜处于慢性炎症状态。TNF-α更进一步破坏关节软骨和骨，结果造成关节畸形。IL-1是引起RA全身性症状如低热、乏力、急性期蛋白合成增多而造成C反应蛋白和血沉升高的主要因素。

凋亡是细胞生理性死亡，它用以维持机体组织器官的平衡。RA滑膜出现过量的Fas分子或Fas分子和Fas配体比值的失调，这些都会抑制滑膜组织细胞的正常凋亡，使RA滑膜炎的免疫反应得以持续。

【病理】 类风湿关节炎的基本病理改变是滑膜炎。在急性期滑膜表现为渗出性和细胞浸润性，滑膜下层有小血管扩张，内皮细胞肿胀、细胞间隙的增大，间质有水肿和嗜中性粒细胞浸润。当病变进入慢性期，滑膜变得肥厚，形成许多绒毛样突起，突向关节腔内或侵入到软骨和软骨下的骨质。这种绒毛在显微镜下呈现其滑膜细胞层由原来的1～3层增生到5～10层或更多，其中大部分为具有免疫活性的A型滑膜细胞，具有巨噬细胞样功能及B型纤维母细胞样细胞。绒毛具有很强的破坏性，是造成关节破坏、关节畸形、功能障碍的病理基础。滑膜下层有大量淋巴细胞，呈弥漫状分布或聚集成结节状，如同淋巴滤泡。其中大部分为CD_4^+ T淋巴细胞，其次为B淋巴细胞和浆细胞。另外尚出现新生血管和大量被激活的纤维母细胞样细胞以及随后形成的纤维组织。

血管炎可发生在患者关节外的任何组织。它累及中、小动脉和(或)静脉，管壁有淋巴细胞浸润、纤维素沉着，内膜有增生导致血管腔的狭窄或堵塞。类风湿结节是血管炎的一种表现，常见于关节伸侧受压部位的皮下组织，但也见于肺。结节中心为纤维素样坏死组织，周围有上皮样细胞浸润，排列成环状，外被以肉芽组织。肉芽组织间有大量的淋巴细胞和浆细胞。

【临床表现】 在成人任何年龄都可发病，80%发病于35～50岁，然而60岁以上者的发病率明显高于30岁以下者。女性患者约3倍于男性。最常以缓慢而隐匿方式起病，在出现明显关节症状前有数周的低热、乏力、全身不适、体重下降等症状，以后逐渐出现典型关节症状。少数则有较急剧的起病，在数天内出现多个关节症状。

一、关节表现 可分滑膜炎症状和关节结构破坏的表现，前者经治疗后有一定可逆性，但后者一经出现很难逆转。

（一）晨僵 病变的关节在夜间静止不动后出现较长时间(至少1小时)的僵硬，如胶粘着样的感觉。出现在95%以上的患者。晨僵持续时间和关节炎症的程度成正比，它常被作为观察本病活动指标之一，只是主观性很强，其它病因的关节炎也可出现晨僵，但不如本病明显。

（二）痛与压痛 关节痛往往是最早的关节症状，最常出现的部位为腕、掌指关节、近端指间关节，其次是趾、膝、踝、肘、肩等关节。多呈对称性、持续性，但时轻时重。疼痛的关节往往伴有压痛。受累关节的皮肤出现褐色色素沉着。

（三）关节肿 多因关节腔内积液或关节周围软组织炎症引起。病程较长者可因滑膜慢性炎症后的肥厚而引起肿胀。凡受累的关节均可肿，常见的部位为腕、掌指关节、近端指间关节、膝等关节，亦多呈对称性。

（四）关节畸形 多见于较晚期患者。因滑膜炎的绒毛破坏了软骨和软骨下的骨

质结构造成关节纤维性或骨性强直，又因关节周围的肌腱、韧带受损使关节不能保持在正常位置，出现手指关节的半脱位如尺侧偏斜、屈曲畸形、天鹅颈样畸形等。关节周围肌肉的萎缩、痉挛则使畸形更为加重。

（五）特殊关节受累的表现

1. 颈椎的可动小关节及其周围腱鞘受累出现颈痛、活动受限，有时因解剖位置而往往不易被检出，有时甚至因半脱位而出现脊髓受压。

2. 肩、髋关节　其周围有较多肌腱等软组织包围，由此很难发现肿胀。最常见的症状是局部痛和活动受限。髋关节往往表现为肿胀，诉臀部及下腰部疼痛。

3. 颞颌关节　出现于1/4患者，早期表现为讲话或咀嚼时疼痛加重，严重者有张口受限。

（六）关节功能障碍　关节肿痛和结构破坏都引起关节的活动障碍。美国风湿病学院将因本病而影响了生活的程度分为四级。①Ⅰ级：能照常进行日常生活和各项工作。②Ⅱ级：可进行一般的日常生活和某种职业工作，但对参与其它项目活动受限。③Ⅲ级：可进行一般的日常生活，但参与某种职业工作或与其它项目活动受限。④Ⅳ级：日常生活的自理和参与工作的能力均受限。

总之，本病的关节炎有以下特点：它是一个主要累及小关节尤其是手关节的对称性多关节炎。病情多呈慢性且反复发作，病情发展和转归的个体差异性甚大，但如不给予恰当的治疗则逐渐加重，加重的速度和程度在个体之间差异亦很大。

二、关节外表现

（一）类风湿结节　是本病较特异的皮肤表现，出现在20%～30%的患者，多位于关节隆突部及受压部位的皮下，如前臂伸面、肘鹰嘴突附近、枕、跟腱等处。其大小不一，结节直径由数毫米至数厘米、质硬、无压痛、对称性分布。它的存在表示本病的活动。

（二）类风湿血管炎　可出现在患者的任何系统。查体可见指甲下或指端出现小血管炎，少数引起局部组织的缺血性坏死。在眼造成巩膜炎，严重者因巩膜软化而影响视力。

（三）肺

1. 肺间质病变　是最常见的肺病变。见于约30%的患者，有时虽有肺功能和肺X线片的异常，但临床常无症状，早期诊断有赖于高分辨CT。部分患者出现气短和肺功能不全，少数出现慢性纤维性肺泡炎则预后较差。

2. 结节样改变　肺内出现单个或多个结节，为肺内的类风湿结节的表现。结节有时可液化，咳出后形成空洞。

3. 胸膜炎　见于约10%的患者。为单侧或双侧性的少量胸水，偶为大量胸水。胸水呈渗出性，糖含量很低。

（四）心包炎　是最常见心脏受累的表现。通过超声心动图检查约30%出现小量心包积液，多不引起临床症状。

（五）胃肠道　患者可有上腹不适、胃痛、恶心、纳差、甚至黑便，但均与服用抗风湿药物，尤其是非甾体抗炎药有关。很少由类风湿关节炎本身引起。

（六）肾　本病的血管炎很少累及肾脏。若出现尿的异常则应考虑因抗风湿药物引起的肾损害。也可因长期的类风湿关节炎而并发的淀粉样变。

（七）神经系统

1. 脊髓受压　都由颈椎骨突关节的类风湿病变而引起。表现为渐起的双手感觉异常和力量的减弱，腱反射多亢进，病理反射阳性。

2. 周围神经因滑膜炎而受压，如正中神经在腕关节处受压而出现腕管综合征。多发性单神经炎则因小血管炎的缺血性病变所造成。

（八）血液系统　本病出现小细胞低色素性贫血，贫血因病变本身所致或因服用非甾体抗炎药而造成胃肠道长期少量出血所致。Felty 综合征是指类风湿关节炎者伴有脾大、中性粒细胞减少，有的甚至有贫血和血小板减少。

（九）干燥综合征　约 30%～40% 本病患者出现此综合征。口干、眼干的症状多不明显，必须通过各项检验方证实有干燥性角结膜炎和口干燥征。

【实验室和其他检查】

一、血象　有轻至中度贫血。活动期患者血小板增高。白细胞及分类多正常。

二、血沉　是一个观察滑膜炎症的活动性和严重性的指标。本身无特异性。

三、C 反应蛋白　是炎症过程中出现的急性期蛋白之一，它的增高说明本病的活动性。

四、类风湿因子(RF)　是一种自身抗体，可分为 IgM 型 RF、IgG 型 RF 和 IgA 型 RF。在常规临床工作中测得的为 IgM 型 RF，它见于约 70% 的患者血清，其数量与本病的活动性和严重性呈比例。但 RF 也出现在系统性红斑狼疮、原发性干燥综合征、系统性硬化病、亚急性细菌性心内膜炎、慢性肺结核、高球蛋白血症等其他疾病，甚至在 5% 的正常人也可以出现低滴度的 RF。因此 RF 阳性者必须结合临床表现，才能诊断本病。

五、免疫复合物和补体　70% 患者血清中出现各种类型的免疫复合物，尤其是活动期和 RF(+)患者。在急性期和活动期，患者血清补体均有升高，只有在少数有血管炎者出现低补体血症。

六、关节滑液　正常人的关节腔内的滑液不超过 3.5ml。在关节有炎症时滑液就增多，滑液中的白细胞明显增多，达 $2000\sim75000\times10^6$/L 且中性粒细胞占优势。其粘度差，含糖量低于血糖。

七、关节 X 线检查　本项检查对本病的诊断、关节病变的分期、监测病变的演变均很重要，其中以手指及腕关节的 X 线片最有价值。X 线片中可以见到关节周围软组织的肿胀阴影，关节端的骨质疏松(Ⅰ期)；关节间隙因软骨的破坏而变得狭窄(Ⅱ期)；关节面出现虫蚀样破坏性改变(Ⅲ期)；晚期则出现关节半脱位和关节破坏后的纤维性和骨性强直(Ⅳ期)。

八、类风湿结节的活检　其典型的病理改变有助于本病的诊断。

【诊断和鉴别诊断】　美国风湿病学院 1987 年的本病诊断标准如下：①晨僵持续至少 1 小时(每天)，病程至少 6 周；②有 3 个或 3 个以上的关节肿，至少 6 周；③腕、掌指、近指关节肿至少六周；④对称性关节肿至少六周；⑤有皮下结节；⑥手 X 线片改变(至

少有骨质疏松和关节间隙的狭窄);⑦类风湿因子阳性(滴度>1:20)。有上述7项中4项者即可诊为类风湿关节炎。

上述分类标准不仅适用于大规模的流行病学调查、药物验证等病例的选择,在临床医疗工作中也以此作为诊断标准,但容易遗漏一些早期或不典型的患者,对此临床医师需根据本病的特点,结合辅助检查而进行综合全面考虑。

类风湿关节炎需与以下疾病进行鉴别:

一、强直性脊柱炎 在70年代前本病多被误认为是类风湿关节炎的一个亚型,现已明确无论在病因、病理、临床表现等方面都不相同,因此强直性脊柱炎是一个独立的风湿性疾病。强直性脊柱炎多见于青壮年男性,以非对称性的下肢大关节炎为主,极少累及手关节。骶髂关节炎具典型的X线改变。有家族史,90%以上患者HLA-B_{27}(+)。血清RF阴性。

二、银屑病关节炎 本病多发生于皮肤银屑病变后若干年,其中30%~50%的患者表现为对称性多关节炎,与RA极为相似。其不同点为本病累及远端指关节处更明显,且表现为该关节的附着端炎和手指炎。除外周关节外可同时有骶髂关节炎和脊柱炎,血清RF(-)。

三、骨性关节炎 本病多见于50岁以上者。关节痛不如类风湿关节炎明显,且以运动后痛、休息后缓解为特点。累及负重关节如膝、髋为主,手指则以远端指关节出现骨性增生和结节为特点。血沉增快多不明显。血清RF阴性。

四、系统性红斑狼疮 有部分患者因手指关节肿痛为首发症状而被误诊为类风湿关节炎。然而本病的关节病变较类风湿关节炎的关节炎症为轻,且关节外的系统性症状如蝶形红斑、脱发、蛋白尿等较突出。血清抗核抗体、抗双链DNA抗体多阳性,补体低下则在早期就出现。

五、风湿性关节炎 是风湿热的临床表现之一,多见于青少年。其关节炎的特点为四肢大关节游走性肿痛,很少出现关节畸形。关节外症状包括发热、咽痛、心脏炎、皮下结节、环形红斑等。血清抗链球菌溶血素O滴度升高,RF则阴性。

【治疗】 由于本病的病因不明,目前临床上尚缺乏根治本病的方案以及预防本病的措施。治疗本病的目的是:①减轻或消除患者因关节炎引起的关节肿痛、压痛、晨僵或关节外的症状;②控制疾病的发展,防止和减少关节骨的破坏,达到较长时间的临床缓解,尽可能的保持受累关节的功能;③促进已破坏的关节骨的修复,并改善其功能。为达到上述目的,早期诊断和尽早的进行治疗是极为重要的。

治疗措施包括:一般性治疗、药物治疗、外科手术治疗,其中以药物治疗最为重要。

一、一般性治疗 包括休息、关节制动(急性期)、关节功能锻炼(恢复期)、物理疗法等。卧床休息只适宜于急性期、发热以及内脏受累的患者。

二、药物治疗 根据作用,WHO将抗类风湿关节炎的药物分为:改善症状的抗风湿药和控制疾病发展的抗风湿药。前一类又分为NSAID、慢作用抗风湿药、糖皮质激素;后一类药物目前尚在探索和实验阶段,下面主要对前一类药物进行叙述。改善症状的抗风湿药物分为非甾体抗炎药、慢作用抗风湿药、糖皮质激素等。

(一) 非甾体抗炎药(NSAID) 通过抑制环氧酶以减少花生四烯酸代谢为前列腺

素，达到控制关节肿痛的目的，是治疗本病不可缺少的、非特异性的对症治疗的药物。这类药包括许多品种，它们结构不同，药代动力学亦不尽相同，剂量用法亦各相异，但有以下的共同特点：①在治疗本病时以口服药为主；②除个别外都属酸类化合物；③由于胃粘膜前列腺素的合成亦受到抑制，因此在服用后出现胃肠道不良反应，如胃不适、胃痛、恶心、反酸，甚至胃粘膜溃疡、出血、穿孔；④久用这类药物后可出现肾间质性损害。

常用 NSAID 类药物治疗本病的常用剂量如下：①布洛芬：每日剂量为 1.2～2.4g，分 3～4 次服用。有胃肠不良反应者 20%～30%，严重者有上消化道出血。②萘普生：每日剂量为 0.5～1.0g，分 2 次服，胃肠道不良反应与布洛芬相似。③双氯芬酸：每日剂量为 75～150mg，分 3 次服用。④吲哚美辛（消炎痛）：每日剂量为 75～100mg，分 3 次服用，胃肠道反应较上述 3 种药物更多。属同类结构的还有舒林酸、阿西美辛等。上述各种药物至少需服用两周方能判断其疗效，效果不明显者可改用另一种 NSAID。不宜同时服用两种 NSAID。

（二）慢作用抗风湿药　由于本类药物起效时间长于非甾体抗炎药故名。又因它们作用于类风湿关节炎病程中的不同免疫成分，并认为它们有控制病情进展的可能，故又曾命名这类药物为改变病情药。其中部分属免疫抑制剂。临床诊断明确 RA 后应尽早采用本类药物与非甾体抗炎药联合应用的方案。本类药物中常用的药有：

1. 甲氨蝶呤（MTX）　本药抑制细胞内二氢叶酸还原酶，同时具抗炎作用。每周剂量为 7.5～20mg，以口服为主（一日之内服完），亦可静注或肌注。4～6 周起效，疗程至少半年。不良反应有肝损害、胃肠道反应、骨髓抑制等，停药后多能恢复。

2. 柳氮磺吡啶　剂量为每日 2g，分两次服用，由小剂量开始。不良反应少，但对磺胺过敏者禁用。

3. 金制剂　分为注射及口服两种剂型。常用的注射剂为硫代苹果酸金钠，每周肌注 1 次，由最小剂量开始，逐渐增至每次 50mg，待有效后注射间隔可延长。口服片剂名为金诺芬（auranofin），每日剂量 6mg，分两次口服。3 个月后起效，不良反应少。适于早期或轻型患者。

4. 青霉胺　开始剂量为 125mg，每日 2～3 次，无不良反应者则每 2～4 周后加倍剂量，至每日达 500～750mg。待症状改善后减量维持。不良反应较多，包括胃肠道反应、骨髓抑制、皮疹、口异味、肝肾损害等。

5. 雷公藤总甙　有抑制淋巴、单核细胞及抗炎作用。本药有不同制剂，以雷公藤总甙为例，每日剂量为 60mg，分 3 次服用。病情稳定后可酌情减量。其不良反应为对性腺的毒性，出现月经减少、停经、精子活力及数目降低、皮肤色素沉着、指甲变薄软、肝损害、胃肠道反应等。

6. 硫唑嘌呤　抑制细胞的合成和功能。每日口服剂量为 100mg，病情稳定后可改为 50mg 维持。服药期间需监测血象及肝肾功能。

7. 环磷酰胺　抑制细胞生长。本药毒副作用较多，多用于难治性、持续活动性、系统症状较重的患者。静脉冲击治疗的用法为每平方米体表面积用药 0.75～1.0g，每月 1 次，症状控制后延长其间歇期，或用 200mg，静脉注射，隔日一次。口服法为：100mg，每日 1 次。不良反应包括骨髓抑制、性腺抑制、胃肠道反应、肝损害、出血性膀胱炎等。

用药期间宜大量饮水以防膀胱并发症。

8.环孢素　是近年来治疗本病的免疫抑制剂。每日剂量为每公斤体重3~5mg,一次口服。其突出的不良反应为血肌酐和血压上升,服药期间宜严密监测。

(三)糖皮质激素　本药适用于有关节外症状者或关节炎明显而又不能为非甾体抗炎药所控制或慢作用抗风湿药尚未起效时的患者。应用时必须注意除有系统症状的患者可以泼尼松每日量为30~40mg,症状控制后递减,以每日10mg维持外,其余的每日泼尼松量不宜超过10mg,并逐渐以非甾体抗炎药物代替。服用期间宜每日服药,隔日服用疗效差。

药物的选择和应用的方案要个体化。由于起病2年内就出现关节骨破坏,故应尽早应用包括一种或一种以上的慢作用抗风湿药及非甾体抗炎药的联合应用。

三、外科手术治疗　包括关节置换和滑膜切除手术,前者适用于较晚期有畸形并失去功能的关节。滑膜切除术可以使病情得到一定的缓解,但当滑膜再次增生时病情又趋复发。

【预后】　影响类风湿关节炎预后的有以下因素:①疾病的自然病程规律在各个患者不一,有约10%在短期发作后可以自行缓解,不留后遗症。另有约15%在极短的1~2年间就进入到关节和骨的明显破坏。大多数患者则出现发作与缓解的交替过程,并出现轻重不等的关节畸形和功能受损。②应尽早在疾病早期得到充分而合理的治疗,因为该时关节炎尚有逆转的可能,待至关节软骨受到破坏时,则往往是不可逆的。本病的死亡原因有:内脏血管炎、感染、淀粉样变性等。

(董　怡)

第三章　血清阴性脊柱关节病

血清阴性脊柱关节病(seronegative spondyloarthropathies),或称脊柱关节病(spondyloarthropathies,SpA),是指以中轴、周围关节以及关节周围组织慢性进展性炎症为主要表现的一组疾病。本组疾病以强直性脊柱炎(AS)为原型,还包括Reiter综合征(RS)、反应性关节炎(ReA)、银屑病关节炎(PsA)、炎症性肠病关节炎(IBDA)、幼年型脊柱关节病(JSpA),以及未分化脊柱关节病(uSpA)等。其临床特点为:①血清类风湿因子阴性;②无类风湿结节;③伴或不伴脊柱炎的骶髂关节炎;④非对称性周围关节炎;⑤附着点病(enthesopathy);⑥不同程度的家族聚集倾向;⑦与HLA-B_{27}明显相关;⑧临床表现常相互重叠。

强直性脊柱炎

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis,AS)多见于青少年,以中轴关节慢性炎症为主,也可累及内脏及其他组织的慢性进展性风湿性疾病。典型病例X线片示骶髂和脊柱关节明显破坏,后期脊柱呈"竹节样"变化。

【流行病学】 为常见风湿性疾病之一。初步调查,在我国患病率约为0.3%。90%患者HLA-B_{27}阳性,而普通人群HLA-B_{27}阳性率仅4%左右,提示本病与HLA-B_{27}强相关。家族调查结果,HLA-B_{27}阳性的强直性脊柱炎患者一级亲属,近半数HLA-B_{27}阳性,其中又有近半数罹患本病;同卵双生子HLA-B_{27}和强直性脊柱炎的一致率则超过50%。提示本病发病机制可能与遗传因素有关。

【病因和发病机制】 迄今未明,一般认为遗传因素和环境因素相互作用所致。大部分病例与HLA-B_{27}相关。HLA-B_{27}基因属MHC Ⅰ类,根据DNA分型法,迄今已发现15种亚型。流行病学资料表明,强直性脊柱炎与B_{2704}、B_{2705}和B_{2702}正相关,而与B_{2709}和B_{2706}负相关,其原因可能是由于B_{27}分子某些部位氨基酸序列的差异。环境因素一般认为和感染有关,且以某些肠道阴性杆菌可能性大。

发病机制未明,可能与HLA-B_{27}分子有关序列和细菌通过某种机制出现相互作用有关。分子模拟学说认为,本病由于病原体如某些肠道革兰阴性菌和B_{27}分子存在共同的抗原决定簇,免疫系统在抗击外来抗原时不能识别自我而导致自身免疫病。受体学说认为B_{27}分子有结合外源性多肽的作用,从而增加机体患病的易感性而致病。

【病理】 复发性、非特异性炎症主要见于滑膜、关节囊、韧带或肌腱骨附着点。虹膜炎和主动脉根炎较少见。淀粉样变性和骨折属继发性病变。肺纤维化、心肌及传导系统病变、前列腺炎等与本病关系尚不肯定。

附着点病指肌腱、韧带、关节囊等骨附着部位炎症、纤维化以至骨化,为本病基本病

变。多见于骶髂关节、椎间盘、椎体周围韧带、跟腱、跖筋膜、胸肋连结等部位。初期表现淋巴细胞、浆细胞及少数多核白细胞浸润。炎症过程引起附着点侵蚀、附近骨髓炎症、水肿乃至造血细胞消失。进而肉芽组织形成，最后受累部位钙化、新骨形成。在此基础上又发生新的附着点炎症、修复，如此多次反复，而出现骶髂关节不同程度病变、椎体方形变、韧带钙化、脊柱"竹节样"变、胸廓活动受限等临床表现。

【临床表现】 起病大多缓慢而隐匿。男性多见，且一般较女性严重。发病年龄多在10～40岁，以20～30岁为高峰。16岁以前发病者称幼年型强直性脊柱炎，45～50岁以后发病者称晚起病强直性脊柱炎，临床表现常不典型。

一、症状 早期症状常为腰骶痛或不适、晨僵等。也可表现为臀部、腹股沟酸痛或不适，症状可向下肢放射，类似坐骨神经痛。少数患者可以颈、胸痛为首发表现。症状在静止、休息时反而加重，活动后可以缓解。夜间腰痛可影响睡眠，严重者可在睡眠中痛醒，需下床活动后方能重新入睡。

约半数患者以下肢大关节如髋、膝、踝炎症为首发症状。常为非对称性、反复发作与缓解，较少表现为持续性和破坏性，为区别于类风湿关节炎的特点。

其他症状如附着点炎所致胸肋连结、脊椎骨突、髂嵴、大转子、坐骨结节及足跟、足掌等部位疼痛。

典型表现为腰背痛、晨僵、腰椎各方向活动受限和胸廓活动度减少。腰椎和胸廓活动度降低早期多为附着点炎引起，对非甾体抗炎药反应良好。后期为脊柱强直所致，对治疗反应不大。

随着病情进展，整个脊柱可自下而上发生强直。先是腰椎前凸消失，进而呈驼背畸形、颈椎活动受限。胸肋连结融合，胸廓变硬，呼吸靠膈肌运动。

关节外表现包括眼葡萄膜炎、结膜炎、肺上叶纤维化、升主动脉根和主动脉瓣病变，以及心传导系统受累等。神经、肌肉症状如下肢麻木、感觉异常及肌肉萎缩等也不少见。

晚期病例常伴严重骨质疏松，易发生骨折。颈椎骨折常可致死。

二、体征 常见体征为骶髂关节压痛，脊柱前屈、后伸、侧弯和转动受限，胸廓活动度减低，枕墙距>0等。

骶髂关节检查常用"4"字试验。方法：患者仰卧，一腿伸直，另一腿屈曲置直腿上（双腿呈4字状）。检查者一手压直腿侧髂嵴，另一手握屈腿膝上搬、下压。如臀部出现疼痛，提示屈腿侧存在骶髂关节病变。

腰椎活动度检查常用Schöber试验。方法：患者直立，在背部正中线髂嵴水平作一标记为零，向下作5cm标记，向上作10cm标记。让患者弯腰（保持双腿直立），测量上下两个标记间距离，若增加少于4cm则为阳性。

胸廓活动度检查：患者直立，用刻度软尺测其第4肋间隙水平（女性乳房下缘）深呼、吸之胸围差，小于5cm为异常。

枕墙试验：患者直立，足跟、臀、背贴墙，收颏，眼平视，测量枕骨结节与墙之间的水平距离，正常为0。

【实验室和其他检查】

一、实验室检查 无特异性或标记性指标。类风湿因子阴性，活动期可有血沉、C反应蛋白、免疫球蛋白(尤其是IgA)升高。90%左右患者HLA-B_{27}阳性。

二、影像学检查 放射学骶髂关节炎是诊断的关键，因此提高其敏感性和可靠性均甚重要。

1. 常规X线片 简便经济，应用最广。临床常规照骨盆正位片，除观察骶髂关节外，还便于了解髋关节、坐骨、耻骨联合等部位病变。腰椎是脊柱最早受累部位，除观察有无韧带钙化、脊柱"竹节样"变、椎体方形变，以及椎小关节和脊柱生理曲度改变等外，尚可除外其他疾患。

2. 骶髂关节CT检查 CT分辨力高，层面无干扰，能发现骶髂关节轻微的变化，有利于早期诊断。可用于对常规X线片难以确诊的病例。还可用于患者随访。

3. 骶髂关节MRI检查 MRI检查能发现更早期的骶髂关节炎，但价格昂贵，尚难普及。

【诊断和鉴别诊断】

一、诊断 常用1984年修订的纽约标准。

其内容包括：

(1)临床标准：①腰痛、晨僵3个月以上，活动改善，休息无改善；②腰椎额状面和矢状面活动受限；③胸廓活动度低于相应年龄、性别的正常人。

(2)放射学标准：骶髂关节炎，双侧≥Ⅱ级或单侧Ⅲ～Ⅳ级。Ⅱ级为轻度异常，可见局限性侵蚀、硬化，但关节间隙正常。Ⅲ级为明显异常，有侵蚀、硬化、关节间隙增宽或狭窄、部分强直等1项(或以上)改变。Ⅳ级为严重异常，即完全性关节强直。

(3)诊断：肯定强直性脊柱炎：符合放射学标准和1项(及以上)临床标准者。可能强直性脊柱炎：符合3项临床标准，或符合放射学标准而不伴任何临床标准者。

二、鉴别诊断 应与机械性腰痛、弥漫性特发性骨质增生症鉴别。早期，尤以外周关节炎为首发症状者应与类风湿关节炎鉴别。还应与其他脊柱关节病鉴别。

幼年型强直性脊柱炎发病时腰、背痛等中轴关节症状少见。由于骨骼发育不成熟，骨盆片对早期骶髂关节炎诊断的帮助不大。脊柱强直更是发生于关节炎、附着点病等出现多年以后。实际上多为回顾性诊断，应与幼年类风湿关节炎、幼年红斑狼疮鉴别。

晚起病的强直性脊柱炎起病时脊柱症状轻或缺如，发生关节炎关节数目少且轻，血沉增快，可有下肢凹陷性水肿，应与血清阴性滑膜炎鉴别。后者常见于50岁以后人群，但预后良好。晚起病的强直性脊柱炎，则数年后出现骶髂关节炎和脊柱受累，且非甾体抗炎药疗效不佳。

【治疗】 尚无根治方法。目前治疗主要缓解症状，保持良好姿势和减缓病情进展。

应鼓励患者适当锻炼，注意立、坐、卧正确姿势，坚持脊柱、胸廓、髋关节活动。宜睡硬板床、低枕，避免过度负重和剧烈运动。

药物治疗包括：①非甾体抗炎药(NSAID)，主要用以减轻疼痛和晨僵，对此类药物反应良好是本病的特点，用法详见类风湿关节炎。但已证明阿司匹林对本病疗效不佳。②慢作用抗风湿药，已证明抗疟药、金制剂、青霉胺和硫唑嘌呤等对本病无效。近年来应用柳氮磺吡啶、甲氨蝶呤、雷公藤总甙等，似有一定疗效，用法也详见类风湿关节炎。

③糖皮质激素，主要用于眼急性葡萄膜炎，小剂量也可用于对非甾体抗炎药治疗不耐受者。

外科治疗：主要用于髋关节僵直和脊柱严重畸形的晚期患者。

【预后】 大多良好，患者多能过正常生活和工作。严重脊柱和关节畸形而影响生活及工作者只占少数。

〔附〕 其他血清阴性脊柱关节病

一、Reiter综合征和反应性关节炎 Reiter综合征原指泌尿生殖系感染或痢疾后发生的"关节炎、结膜炎、尿道炎综合征"。反应性关节炎则定义为由关节外感染因子触发的炎症性关节病。目前Reiter综合征和反应性关节炎的命名已通用，定义为发生于尿道炎、宫颈炎和(或)腹泻后的炎症性、非对称性寡关节炎，可伴有结膜炎、虹膜炎或皮肤、粘膜损害等关节外表现。即无论是单独的关节炎，抑或同时存在关节外表现，均称之为反应性关节炎或Reiter综合征。本病与HLA-B_{27}相关，与HLA-B_{27}无相关性的反应性关节炎，如风湿热所见关节炎，不在脊柱关节病讨论范围内。

临床特点为，发病前1～4周存在胃肠道或泌尿生殖系感染，炎症性关节炎一般为非对称性寡关节炎，与HLA-B_{27}相关，关节外表现包括眼、皮肤、粘膜损害及附着点炎等。

二、银屑病关节炎 银屑病关节炎可定义为发生骨关节系统慢性炎症性疾病的银屑病，其临床特点包括银屑病患者发生的寡关节炎、远端指间关节炎、非对称性或对称性多关节炎，以及中轴或脊柱关节炎等。其与HLA-B_{27}相关使之成为脊柱关节病的一员。

三、炎症性肠病关节炎 是指和溃疡性结肠炎、节段性回肠炎等炎症性肠病相关的脊柱关节炎。此类疾病亦与HLA-B_{27}相关，临床特点为非对称性外周寡关节炎、中轴关节炎以及附着点病。

四、未分化脊柱关节病 未分化脊柱关节病是指有脊柱关节病的某些临床特点，而又未能分类为某种明确的脊柱关节病的临床情况。它既不指某种特定的疾病，也不是一种综合征，只不过是一种临床相的命名或者症状谱，其含义为：①某种脊柱关节病的早期表现，以后将发展为典型的脊柱关节病；②某种明确的脊柱关节病的"流产型"或挫顿型，以后不会发展、表现该脊柱关节病的典型表现；③属于某种重叠综合征，但不能分化为某种明确的脊柱关节病；④某种病因不明，现在尚不清楚，但将来可以明确分类的脊柱关节病。

【诊断】 对脊柱关节病中各类疾病的诊断，不少已有较为通用的分类标准，如强直性脊柱炎的1984年修订的纽约标准等。然而，这些标准均较为严格，不利于早期诊断。例如，Ⅱ级单侧骶髂关节炎加炎症性腰痛或附着点炎或虹膜炎，就难以诊断为强直性脊柱炎或其他脊柱关节病。因此，欧洲脊柱关节病研究组(ESSG)于1991年提出了脊柱关节病的分类标准，涵盖了包括未分化脊柱关节病在内的脊柱关节病的诊断，其敏感性达87%，特异性86%，已广为应用。

ESSG标准为：炎症性脊柱痛或以下肢为主的非对称性滑膜炎，加以下至少一项：

阳性家族史，银屑病，炎症性肠病，发生关节炎前1个月内有尿道炎、宫颈炎或急性腹泻史，交替臀区痛，附着点炎，骶髂关节炎。

所谓"炎症性腰(或脊柱)痛"，为符合以下5项标准之4项以上者：①40岁以前发病；②隐匿发生；③持续3个月以上；④伴晨僵；⑤活动后缓解。

然而，ESSG分类标准只适应于广义上的脊柱关节病的分类，对于个别的脊柱关节病如强直性脊柱炎、反应性关节炎等的诊断应使用相应的诊断标准，以保证病例的同质性，有利于不同地区病例的比较和随访。

【治疗】 可参照强直性脊柱炎的治疗。其中，甲氨蝶呤对银屑病及银屑病关节炎疗效较好；对Reiter综合征和反应性关节炎，还可考虑四环素治疗。未分化脊柱关节病症状轻微者无需特殊治疗，或只需非甾体抗炎药治疗，病情严重者可参照强直性脊柱炎的治疗。

(曾庆馀)

第四章　系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)是一种自身免疫性结缔组织病,由于体内有大量致病性自身抗体和免疫复合物,造成组织损伤,临床可以出现各个系统和脏器损害的症状。本病女性约占90%,常为育龄妇女。有色人种比白人发病率高,我国患病率约为70/10万。

【病因】 病因未明,可能与遗传、环境和性激素有关。

一、遗传素质 下述提示本病与遗传有关:①同卵双胎者发病率约为40%,而异卵双胎者仅约3%;②患者家族中患SLE者,可高达约13%;③本病的发病率在不同人种中有差异;④SLE的易感基因,如HLA-DR_2、-DR_3等,在患者中的发生频率明显高于正常人。

二、环境因素 日光、紫外线、某些化学药品(如肼屈嗪、青霉胺、磺胺类等)、某些食物成分(如苜蓿芽)都可能诱发SLE。

三、性激素 下述提示雌激素可能会促发SLE:①本病育龄妇女与同龄男性之比为9:1,而在绝经期男女之比仅为3:1;②女性的非性腺活动期(<13岁,>55岁),SLE发病率显著减少;③SLE患者不论男女,体内的雌酮羟基化产物皆增加;④妊娠可诱发SLE,与妊娠期性激素水平改变有关。有人认为雄激素与雌激素的作用相反,因阉割后的雄性SLE小鼠病情加重。

【发病机制】 SLE具体的发病机制仍未完全清楚。可能是由于一个具有遗传素质者,在环境因素或(和)性激素的影响下,促发了异常的免疫应答,持续产生大量的免疫复合物和致病性自身抗体,引起组织损伤。

SLE的免疫应答异常可以出现在多个方面和多个水平,其中以T和B淋巴细胞的高度活化和功能异常最为突出。多数学者认为T辅助淋巴细胞的功能亢进促使了B淋巴细胞的高度活化而产生多种自身抗体,这是本病的免疫学特点,也是本病发生和延续的主要因素之一。免疫应答异常也有赖于细胞因子网络失衡、细胞凋亡异常、免疫复合物清除能力下降等多方面因素。

本病自身抗体的相应抗原是:细胞核的不溶性(组蛋白、DNA)或可溶性(多种核糖核蛋白)成分,细胞膜成分(红细胞、血小板的表面抗原),细胞内其他成分(磷脂等)。其中部分对人体有损伤性,如抗dsDNA抗体,当与循环中相应抗原结合成免疫复合物后,可沉积于肾小球;或者DNA与肾小球基底膜结合后再与循环中抗dsDNA抗体结合形成原位免疫复合物,两者均能引起炎症反应,在炎症细胞及其产生的介质参与下,发生狼疮肾炎。此外,针对自身红细胞或血小板表面抗原的自身抗体,亦可与相应的自身抗原结合,从而使靶细胞损伤。免疫复合物亦可沉积在小血管壁,引起血管炎,导致各个

组织和器官发生病变。故免疫复合物的形成及沉积是SLE发病的主要机制。

【病理】 本病的基本病理变化是:①结缔组织的纤维蛋白样变性:是由于免疫复合物及纤维蛋白构成的嗜酸性物质,沉积于结缔组织所导致;②结缔组织的基质发生粘液性水肿,见于疾病的早期;③坏死性血管炎:中、小血管壁的结缔组织发生纤维蛋白样变性,甚至坏死、血栓形成,引起出血和缺血等病变。受损器官的特征性改变是:①苏木紫小体,是由于细胞核受抗体作用变性为嗜酸性团块;②"洋葱皮样"病变,即小动脉周围有显著向心性纤维组织增生,尤以脾脏中央动脉为明显。心包、心肌、肺、神经系统等器官均可出现上述基本病理变化。心瓣膜的结缔组织反复发生纤维蛋白样变性,而形成赘生物。

肾组织如做免疫荧光或(和)电镜检查,本病患者几乎都有病变。WHO将狼疮肾炎分型如下:①正常或轻微病变型:光镜下正常或轻微病变,免疫荧光和电镜检查系膜有异常;②系膜病变型:轻至中度弥漫性系膜细胞增生,免疫荧光见系膜有免疫球蛋白(Ig)和补体沉积,电镜见电子致密物;③局灶增殖型:在弥漫性系膜细胞增多的基础上,少数肾小球有节段性细胞增生,常伴有纤维素样坏死,免疫荧光见系膜和毛细血管壁有Ig和补体,电镜见系膜和内皮下有电子致密物;④弥漫增殖型:多数肾小球系膜和内皮细胞弥漫性增生,可同时有膜增生性病变,新月体形成,"铁丝圈"病损(内皮下沉积物)和苏木紫小体,免疫荧光见毛细血管壁及系膜有广泛Ig和补体沉积;⑤膜性病变型:基底膜增厚,免疫荧光见基底膜周围有Ig和补体沉积;⑥肾小球硬化型:晚期病变。肾小管间质常有炎症、坏死和纤维化病变,免疫荧光可见Ig和补体沉积。

【临床表现】 SLE临床表现多式多样,变化多端。早期可仅侵犯1~2个器官,因而表现不典型,容易误诊。以后可侵犯多个器官,而使临床表现复杂。大多数患者呈缓解与发作交替过程,因此即使在缓解期也需一定的治疗和(或)随访观察。

一、全身症状 活动期患者大多数有全身症状。约90%患者在病程中有各种热型的发热,尤以长期低、中度热为常见。此外,疲倦、乏力、体重减轻等,亦颇常见。

二、骨关节和肌肉 有约85%患者在病程中有关节痛,最常见于指、腕、膝等关节,伴红肿者较少见。偶有指关节变形。常见表现为不对称的多关节痛,呈间歇性。关节X线片大多正常。约40%可有肌痛,5%可有肌炎。

三、皮肤与粘膜 约80%在病程中有皮肤损害。约40%患者面部有蝶形红色皮疹,偶可为盘状红斑。约60%患者有广泛或局限性斑丘疹,多见于日晒部位。亦可为各式各样的皮疹,如红斑、红点、丘疹、紫癜或紫斑、水疱和大疱等。大疱破后可形成糜烂和溃疡。有约40%患者有光过敏现象。偶有皮下小结节,网状青斑。约30%患者曾有口腔溃疡,溃疡浅,可有轻微疼痛,偶见于鼻粘膜。约40%患者有脱发。少数患者有雷诺现象。

四、肾 几乎所有患者的肾组织均有病理变化,但有临床表现者仅约75%,可表现为急性肾炎、急进性肾炎、隐匿性肾小球肾炎、慢性肾炎和肾病综合征(参见第五篇第三、四章),以表现为慢性肾炎和肾病综合征者较常见。早期多表现为无症状的尿异常,随着病程的发展,患者可出现大量蛋白尿、血尿(肉眼或显微镜下)、各种管型尿、氮质血症、水肿和高血压等,晚期发生尿毒症,是SLE死亡的常见原因。

五、心血管 约30%患者有心血管表现，其中以心包炎最常见，可为纤维素性心包炎或为心包积液。患者有心前区疼痛或不适，超声心动图对诊断有很大帮助。约10%患者有心肌炎，可有气促、心前区不适、心律失常，心电图有助于诊断，严重者可发生心力衰竭而死亡。约10%患者可发生周围血管病变，如血栓性静脉炎等。

六、肺 约35%患者有胸膜炎，可为干性或胸腔积液，多为中等量渗出液，可为双侧性。少数患者可发生狼疮肺炎，表现为发热、干咳、气促。肺X线可见片状浸润阴影，多在双下肺。必须排除肺部感染后，才能确诊。偶可为肺间质病变，X线见间质纹理增粗。

七、神经系统 可累及神经系统任何部位，但以中枢神经系统尤其脑为最多见。约10%患者可发生各种精神障碍，如躁动、幻觉、猜疑、妄想等。约15%患者出现癫痫发作。凡有中枢神经系统症状者均表示病情活动，且严重，往往预后不佳。脑脊液检查蛋白量常增加，葡萄糖量可减少，氯化物却正常，白细胞轻度增多，颅内压增高。狼疮脑病应与脑部感染，特别是要和结核或真菌感染相鉴别。此外，少数患者可发生偏瘫，蛛网膜下出血，脊髓炎，颅神经和外周神经病变等。

八、消化系统 约30%患者有食欲不振、腹痛、呕吐、腹泻、腹水等。有约40%患者血清转氨酶升高，肝脏不一定肿大，常无黄疸。少数可发生急腹症，如胰腺炎、肠穿孔、肠梗阻等，往往是SLE发作的讯号。消化系统症状与肠壁和肠系膜的血管炎有关。但必须除外非SLE所致者。

九、血液系统 活动性SLE约60%有慢性贫血，仅10%属溶血性贫血(Coombs'试验阳性)，约40%患者白细胞减少或淋巴细胞绝对数减少。约20%患者有血小板减少，有的患者因血小板减少明显而发生各系统出血，如鼻出血、牙龈出血、皮肤紫癜、血尿、便血、颅内出血等。约20%患者有无痛性轻、中度淋巴结肿大，以颈部和腋下为多见，常为淋巴组织反应性增生所致。约15%患者有脾大。

十、干燥综合征 发生于SLE者是继发性干燥综合征，多见于具有抗SSA和(或)抗SSB抗体阳性者。

十一、眼 约15%患者有眼底变化，如出血、乳头水肿、视网膜渗出物等，其病因是视网膜血管炎，影响视力，严重者可在数日内致盲，如及时抗狼疮治疗，多数可逆转。有继发性干燥综合征者可出现干燥性角结膜炎。

【实验室和其他检查】

一、一般检查 血、尿常规的异常如前所述。血沉增快。

二、自身抗体 ①抗核抗体(ANA)：对SLE的敏感性为95%，是目前最佳的SLE筛选试验，如多次为阴性，则SLE的可能性不大，目前本试验已代替了狼疮细胞检查。由于可见于多种结缔组织病和其他慢性炎症，故对SLE的特异性较差，仅约65%。血清效价≥1:80者，对结缔组织病的诊断有很大的意义。②抗双链DNA(dsDNA)抗体：特异性高达95%，敏感性仅70%，对确诊SLE和判断狼疮的活动性参考价值大。本抗体滴定度高者常有肾损害。③抗Sm抗体：特异性高达99%，但敏感性仅为25%，在SLE不活动时亦可阳性，故可作为回顾性诊断的重要根据。④抗RNP抗体：阳性率约40%，对SLE特异性不高，其它结缔组织病亦会阳性。⑤抗SSA(Ro)抗体：阳性率约

30%，特异性低，在 ANA 阴性 SLE、合并干燥综合征者、老年人或新生儿狼疮，本抗体均可阳性。⑥抗 SSB(La)抗体：阳性率约 10%，特异性低。⑦抗 Rib-P(rRNP)抗体：即抗核糖体 P 蛋白抗体，阳性率约 15%，特异性较高。阳性者常有狼疮神经系统损害。⑧抗磷脂抗体：阳性率约 50%，包括狼疮抗凝物质、抗心脂抗体、梅毒试验假阳性，其抗原均为磷脂。有此抗体者，容易发生动脉与静脉的血栓形成、习惯性流产、血小板减少，称为抗磷脂综合征。⑨其它自身抗体：包括抗组蛋白、抗红细胞膜(与溶血有关)、抗血小板膜、抗淋巴细胞膜、抗神经元(与狼疮脑损害有关)等抗体均可阳性。此外，约 15% 的患者血清类风湿因子阳性。

三、补体 CH_{50}(总补体)、C_3、C_4降低，有助于 SLE 的诊断，并提示狼疮活动，其阳性率约为 80%，特异性比较高。

四、狼疮带试验 用免疫荧光法检测皮肤的真皮和表皮交界处有否 Ig 沉积带。SLE 的阳性率约为 70%，IgG 沉着诊断意义较大。取腕上方伸侧部位的正常皮肤作检查，可提高本试验的特异性。

五、肾活检 对狼疮肾炎的诊断、治疗和估计预后，均有价值。肾组织示慢性病变为主，而活动性病变少者，对免疫抑制治疗反应差，反之，治疗反应好。肾组织活动性病变为：肾小球坏死、细胞性新月体、透明血栓、肾间质炎症浸润、坏死性血管炎等。慢性病变为：肾小球硬化、纤维性新月体、肾间质纤维化、肾小管萎缩等。

六、其他 CT 对狼疮梗死性、出血性脑病，X 线对肺部浸润、胸膜炎，超声心动图对心包积液、心肌、心瓣膜病变均有利于早期发现。

【诊断和鉴别诊断】 美国风湿病学会 1982 年的 SLE 分类标准，对诊断 SLE 很有价值：①颧部红斑：平的或高于皮肤的固定性红斑；②盘状红斑：面部的隆起红斑，上覆有鳞屑；③光过敏：日晒后皮肤过敏；④口腔溃疡，经医生检查证实；⑤关节炎：非侵蚀性关节炎，≥2 个外周关节；⑥浆膜炎：胸膜炎或心包炎；⑦肾脏病变：蛋白尿＞0.5g/d 或细胞管型；⑧神经系统病变：癫痫发作或精神症状；⑨血液系统异常：溶血性贫血或血白细胞减少或淋巴细胞绝对值减少或血小板减少；⑩免疫学异常：狼疮细胞阳性或抗 ds-DNA 或抗 Sm 抗体阳性或梅毒血清试验假阳性；⑪抗核抗体阳性。在上述 11 项中，如果有≥4 项阳性(包括在病程中任何时候发生的)，则可诊断为 SLE，其特异性为 98%，敏感性为 97%。

SLE 的早期可很不典型，例如有 6%可仅表现为肾损害，易被误诊为原发性肾小球病，故在育龄妇女，应警惕 SLE 的可能性，如有可疑，应作抗核抗体、抗 dsDNA 抗体等检查，以便早期诊断。SLE 应与下述疾病鉴别：类风湿关节炎、各种皮炎、癫痫病、精神病、特发性血小板减少性紫癜和原发性肾小球病等。也需和其他结缔组织病作鉴别。有些药物如肼屈嗪等，如长期服用，可引起类似 SLE 表现（药物性狼疮）。但其极少有神经系统症状和肾炎，抗 dsDNA 和抗 Sm 抗体常阴性，血清补体常正常，可资鉴别。

诊断明确后，则要判定 SLE 活动的严重程度：①癫痫发作、精神异常、脑血管病；②多关节炎、关节痛；③蛋白尿、血尿、管型尿、血肌酐升高、肾活检组织的活动性病变；④皮疹、皮肤血管炎、口腔粘膜溃疡；⑤胸膜炎、心包炎；⑥溶血性贫血、血小板减少、白

细胞减少、淋巴细胞绝对值减少；⑦全身症状，如发热（>38℃）、疲倦、乏力；⑧血清 C_3、C_4水平下降；⑨抗 dsDNA 抗体升高；⑩血沉加快。上述指标，要连续作动态观察，才能准确地判断 SLE 活动度。如上述指标恶化，表示 SLE 活动；如好转，表示 SLE 趋向缓解。故狼疮活动严重程度的判断，是指导治疗和估计疗效的依据。

【治疗】 SLE 目前虽不能根治，但合理治疗后可以缓解，尤其是早期患者。故宜早期诊断，早期治疗。治疗原则是活动且病情重者，予强有力的药物控制，病情缓解后，则接受维持性治疗。

一、轻型 SLE 约占 25%。虽有轻度活动性，但症状轻微，如疲倦、关节痛、肌肉痛、皮疹等，而无重要脏器损伤者。如以关节肌肉疼痛为主，可用非甾体抗炎药如双氯芬酸（双氯灭痛）25mg，每日 3 次。如以皮疹为主，可用抗疟药如氯喹 0.25g，每日 1～2 次，治疗 2～3 周，可望改善。氯喹对光过敏和关节症状也有一定疗效。皮疹还可用含糖皮质激素的软膏，如 1%醋酸氢化可的松软膏外涂。如上述治疗无效，应及早服用小剂量糖皮质激素治疗（每日服泼尼松 0.5mg/kg）。

二、重型 SLE SLE 活动程度较高，病情较严重，患者每有发热、乏力等全身症状，实验室检查有明显异常。按病情需要，可应用下述治疗。

（一）糖皮质激素（简称激素） 对不甚严重病例，可先试用大剂量泼尼松或泼尼松龙每日 1mg/kg，晨起顿服。若有好转，继续服至 8 周，然后逐渐减量，每 1～2 周减 10%，减至小剂量时（每日 0.5mg/kg），不良反应已不大，在能控制 SLE 活动的前提下，激素应更缓慢地继续减量，一直至最小量作维持治疗。如用大剂量激素未见效，宜及早加用细胞毒药物。长期使用激素会出现以下不良反应：如肥胖、血糖升高、高血压、诱发感染、股骨头无菌性坏死、骨质疏松等，应予以密切监测。

激素冲击疗法：用于急性暴发性危重 SLE，如急性肾衰竭、狼疮脑病的癫痫发作或明显精神症状、严重溶血性贫血等，即用甲泼尼龙 1000mg，溶于葡萄糖液中，缓慢静脉滴注，每天 1 次，连用 3 天，接着使用大剂量泼尼松如上述，这样能较快地控制 SLE 暴发。

（二）细胞毒药物 活动程度较严重的 SLE，应给予大剂量激素和细胞毒药物，后者常用的是环磷酰胺（CTX）和硫唑嘌呤。加用细胞毒药物有利于更好地控制 SLE 活动，减少 SLE 暴发，以及减少激素的需要量。狼疮肾炎用激素联合 CTX 治疗，会显著减少肾衰竭的发生。

1. 环磷酰胺 CTX 冲击疗法，每次剂量 10～16mg/kg，加入 0.9%氯化钠溶液 200ml 内，静脉缓慢滴注，时间要超过 1 小时。除病情危重每 2 周冲击 1 次外，通常 4 周冲击一次，冲击 6 次后，改为每 3 个月冲击 1 次，至活动静止后 1 年，才停止冲击。冲击疗法比口服疗效好。CTX 口服剂量为每日 2mg/kg，分 2 次服。CTX 有不少不良反应，如胃肠道反应、脱发、肝损害等，尤其是血白细胞减少，应定期作检查，当血白细胞< 3×10^9/L 时，暂停使用。

2. 硫唑嘌呤 激素联合使用硫唑嘌呤也有疗效，但不及 CTX 好，仅适用于中等度严重病例，脏器功能恶化缓慢者。硫唑嘌呤不良反应相对较 CTX 少，主要是骨髓抑制、肝损害、胃肠道反应等。剂量为每日口服 2mg/kg。在 SLE 活动已缓解数月后，本药应

减量，酌情继续服用一段时间后，可停服。

大剂量激素联用细胞毒药物治疗4～12周，如病情获得改善，激素在病情允许情况下，宜尽快减至小剂量。

（三）环孢素　如果大剂量激素联合细胞毒药物使用4～12周，病情仍不改善，应加用环孢素，每日5mg/kg，分2次服，服用3个月，以后每月减1mg/kg，至每日3mg/kg作维持治疗。其主要不良反应为肾、肝损害，使用期间应予以监测。在需用CTX的病例，由于血白细胞减少而暂不能使用者，亦可用本药暂时替代。

近年有学者报告霉酚酸酯(MMF)治疗本病有效，用量为0.5～1.5g/d，分2～3次口服。但仍需进一步验证。

（四）雷公藤总甙　每次20mg，每日3次，病情控制后可减量或间歇疗法，一个月为一疗程。对本病有一定疗效，但不良反应较大，如对性腺的毒性，可发生停经、精子减少，尚有肝脏损害、胃肠道反应、白细胞减少等，使用时要小心监测。

（五）静脉注射大剂量丙种球蛋白　适用于某些病情严重而体质极度衰弱者或(和)并发全身性严重感染者。本疗法是一种强有力的辅助治疗措施，对危重的难治性SLE颇有效。一般每日0.4g/kg，静脉滴注，连用3～5天为一疗程。

（六）中医药的应用　不少文献报告中医药有一定疗效，按辨证可分为：①热毒炽盛型，可用清瘟败毒饮随症加减；②阴虚内热型，可用知柏地黄汤加减；③肝肾阴虚型，可用六味地黄汤加减；④气阴两虚型，可用四君子汤合六味地黄汤加减；⑤脾肾阳虚型，可用真武汤加减。此外，每方宜加活血化瘀药(如丹参、益母草等)和清热解毒药(如白花蛇舌草、半枝莲等)各2～3味。中药可作为辅助疗法。

三、急性暴发性危重SLE　对狼疮脑病癫痫发作者、急性肾衰竭者、狼疮心肌损害严重者，除使用甲泼尼龙冲击疗法和CTX冲击疗法如上述外，还需进行对症治疗。狼疮癫痫发作者，宜用卡马西平等抗癫痫药；急性肾衰竭者，宜采用保护或(和)替代肾功能措施；有心力衰竭表现者，宜减轻心前后负荷和适当使用洋地黄制剂。此外，可酌情给予辅助治疗。

四、一般治疗　①进行心理治疗，使患者对疾病树立乐观情绪；②急性活动期要卧床休息，病情稳定的慢性患者可适当工作，但注意勿过劳；③及早发现和治疗感染；④避免使用可能诱发狼疮的药物，如避孕药等；⑤避免强阳光曝晒和紫外线照射；⑥缓解期才可作防疫注射。

五、缓解期的治疗　病情控制后，尚需接受长期的维持性治疗。应使用不良反应最少的药物和用最小的剂量，以达到抑制疾病复发的目的，例如可每日晨服泼尼松7.5mg。

六、妊娠　如果没有中枢神经系统、肾脏或心脏严重损害，而病情处于缓解期达半年以上，一般能安全地妊娠，并产出正常婴儿。非缓解期SLE易于流产、早产或死胎(发生率约30%)，故应避孕。妊娠可诱发SLE活动，特别在妊娠早期和产后6周。有习惯性流产病史或抗磷脂抗体阳性者，妊娠时应服低剂量阿司匹林(50mg/d)。激素通过胎盘时被灭活(但地塞米松和倍他米松是例外)，不会对胎儿有害，妊娠时及产后一个月内可按病情需要给予激素治疗，必要时可加用硫唑嘌呤。产后避免哺乳。

【预后】 随着早期诊断的手段增多和治疗 SLE 水平的提高，SLE 预后已明显改善。目前 1 年的存活率约为 96%，5 年约为 85%，10 年约为 75%，20 年约为 68%。80 年代发病的患者，其存活率比 50 年代者有显著提高。有下述者预后差：①血肌酐已升高；②高血压；③心肌损害伴心功能不全；④严重狼疮脑病。死于 SLE 本身病变者约占半数，最常见的是肾衰竭、脑损害和心力衰竭。死于 SLE 并发症者亦约占半数，主要是感染，如细菌、结核、真菌等引起的肺、皮肤、泌尿道、脑和血液的感染。

（叶任高）

第五章　血　管　炎

血管炎(vasculitis)是一组根据病理和临床特点而分类的疾病综合征,它们的共同病理基础是大小不等的动脉、静脉、微血管管壁或其周围有炎症性改变,使管腔变窄、循环受阻、受累器官出现功能障碍。血管炎可以出现在多个系统,构成临床不同的多系统受累疾病。血管炎的预后随其所在器官的重要性而有很大差异。

【分类】 各个血管炎的病因、发病机制、病理部位及临床表现均不同,但有重叠,因此曾有过多种分类方法。近年来较一致的认识是首先将血管炎分为原发性和继发性。继发性是指血管炎继发于另一确诊的系统性疾病;即感染、肿瘤、弥漫性结缔组织病如系统性红斑狼疮(SLE)、干燥综合征、类风湿关节炎等,而原发性即指本章所叙述的血管炎,不具有另一种疾病的系统性血管炎。现把这类血管炎根据其主要侵犯的血管大小、种类而划分,归纳如表 9-5-1。

表 9-5-1　原发性血管炎的分类

血管类别、大小	主要血管炎性疾病
大动脉 (主动脉及其分支)	大动脉炎、颞动脉炎
中动脉	颞动脉炎、结节性多动脉炎、变应性肉芽肿血管炎、孤立性中枢性血管炎
小动脉	结节性多动脉炎、变应性肉芽肿血管炎、Wegener 肉芽肿、显微镜下多动脉炎
毛细动脉、静脉	Wegener 肉芽肿、过敏性血管炎、过敏性紫癜、显微镜下多动脉炎
微静、动脉	白塞病

【病因和发病机制】 病因不完全清楚,在各个血管炎病中病因亦不相同。免疫复合物在血管壁的沉积是其原因之一,它来自循环或在血管壁的局部形成。细胞免疫异常亦见于某些血管炎,如在 Wegener 肉芽肿中 T 细胞和巨噬细胞有明显的增殖和浸润。

抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)是出现于系统性血管炎的一种自身抗体,见于 Wegener 肉芽肿、结节性多动脉炎、显微镜下多动脉炎、变应性肉芽肿血管炎等。其抗原为中性粒细胞胞浆中的多种成分,其中以其胞浆颗粒内成分丝氨酸蛋白酶(PR_3)最为特异。抗 PR_3抗体可能参与血管炎的发病,当中性粒细胞被细胞因子等因素致敏后 PR_3由细胞内转到细胞膜表面与 ANCA 相作用,引起炎症反应而损伤血管内皮细胞。抗内皮细胞抗体亦可能是损伤血管的自身抗体之一。然而并不是所有的血管炎都出现 ANCA 和抗内皮细胞抗体,因此其他的免疫异常亦可能参与。

【病理】 血管炎的基本病理改变是:①管壁细胞的浸润,包括中性粒细胞、淋巴细

胞、吞噬细胞。除变应性肉芽肿血管炎外，其他血管炎壁层的嗜酸性粒细胞很少见。②管壁的弹力层和平滑肌层受损形成动脉瘤，这种病变见于累及带肌层动脉的血管炎病。③管壁纤维素样增生、坏死。不同血管炎的血管病变有重叠性，且非出现在所有同样大小的血管，即使在某一受累的血管其病变常呈节段性，这些都影响了病理活检作为诊断及鉴别诊断的可靠性，但若结合免疫荧光检查可提高其诊断价值。

【预后与治疗】 血管炎预后与其受累的部位有明显的相关性。皮肤血管炎的预后良好，累及肾、心、肺的血管炎往往病情严重。血管炎的治疗方案也与此相关，即使在同一疾病，因受累器官不同，治疗药物与治疗方案亦不完全相同。其主要的治疗药物为糖皮质激素及细胞毒药物的联合应用。

第一节 大动脉炎

大动脉炎(Takayasu arteritis)是大动脉和中等动脉壁的炎症和狭窄，累及主动脉弓及其分支称为主动脉弓综合征，累及锁骨下动脉而造成桡动脉无脉称为无脉症。本病全球均有报道，但多见于东方人。多发于青年女性，发病年龄多在15~25岁。

【病理】 大动脉炎呈全层动脉炎，其内膜因结缔组织增生而增厚、变硬，使管腔狭窄。内膜有糜烂和坏死，病程长者呈纤维化和钙化。中层膜的弹性纤维和平滑肌组织变性、坏死、断裂或消失，造成管壁囊性扩张或由纤维肉芽组织代替。外膜亦呈纤维性增厚。在动脉壁全层均可见有淋巴细胞、单核细胞和浆细胞的浸润。

【临床表现】 本病多累及中等和大动脉，临床表现与累及动脉的部位有关。根据受累部位分为：①头臂动脉型(含主动脉弓型)；②主肾动脉型；③广泛型。它们都可以合并有肺动脉狭窄。动脉受累及其相关症状列于表9-5-2，按动脉受累常见度顺序排列。

表9-5-2 大动脉炎的临床表现

血管造影异常动脉	临床表现
锁骨下总动脉	上臂间歇无力、无脉、锁骨上区杂音、血压低于健侧(≥10mmHg)、视力下降、晕厥、间歇性脑缺血发作、卒中、颈部(一侧或双侧)杂音
腹主动脉	腹痛、恶心、呕吐、腹部杂音
肾动脉	高血压、肾衰竭
主动脉弓或根	主动脉瓣关闭不全、充血性心力衰竭
椎动脉	视力下降、头晕
肠系膜动脉	腹痛、恶心、呕吐
髂动脉	间歇性跛行
肺动脉	胸痛、气短、肺动脉高压
冠状动脉开口处	胸痛、心肌梗死

除上述症状外，患者往往有全身性症状包括无力、发热、盗汗、关节痛、纳差、体重下降等。

【诊断及鉴别诊断】 在40岁以下女性出现无脉或两侧桡动脉血压差异(≥

10mmHg)或血管杂音(锁骨下或腹部)或内脏器官缺血症状应考虑本病的可能。确诊有赖于动脉造影。

本病需与以下疾病鉴别:①先天性主动脉瓣狭窄:男性多见,杂音限于心前区和(或)背部,血管造影见头臂动脉多呈扩张状,锁骨下-乳内-肋间动脉形成丰富的侧支循环。②动脉粥样硬化:多见于50岁以上者,往往伴有其他动脉硬化的表现。③肾动脉肌性发育不良:也多见于年青女性,临床上以顽固性高血压为主,腹部偶可闻及杂音,血管造影肾动脉狭窄多位于肾血管远端2/3处。④其他血管疾病:大动脉炎可合并结节性多动脉炎、白塞病、颞动脉炎。

【治疗与预后】

(一) 药物治疗　急性期或活动期(症状进展及血沉增快)可用:①糖皮质激素:剂量为泼尼松或泼尼松龙每日1mg/kg以控制症状。约6~8周后可以逐渐减量而以每日7.5~10mg维持,有肾性高血压者宜密切监测其血压的升高。②甲氨蝶呤:每周一次服药,剂量为10~25mg,可与糖皮质激素同时应用。③阿司匹林:主要用于抑制血栓素,预防血管出现更多的栓塞。④对症治疗:包括扩血管、降血压等。

(二) 对缓解期、慢性期患者可以考虑外科手术治疗,包括血管成形术等。

本病在漫长的病程中形成丰富侧支循环,因此只要不侵犯主要内脏(肾),预后尚好。大动脉炎患者5年生存率为93%,10年为90%,最常见的死亡原因为脑出血、肾衰竭及心力衰竭。

第二节　结节性多动脉炎和显微镜下多动脉炎

结节性多动脉炎(PAN)是主要侵犯中等度动脉和带肌层小动脉的血管炎,临床上出现多系统损害。显微镜下动脉炎(MPAN)是毛细血管、微动脉、微静脉、小血管坏死性血管炎,受累的常是肾小球,其次是肺,毛细血管壁常没有或仅有少许的免疫复合物沉积。

【临床表现】 两种动脉炎均不多见,男性患者约2倍于女性,发病年龄多在45~50岁,起病可急骤或隐匿。

1.全身症状　发热、无力最常见。

2.系统症状　患者可以有多个系统受累,常见受累系统按顺序如下:肾、骨骼、肌肉、周围神经、胃肠道、皮肤、心脏、生殖系统、中枢神经。①皮肤:皮下结节、皮疹、紫癜、皮肤坏死、网状青斑、雷诺现象。②肌肉、骨骼:关节痛、关节炎、肌痛,尤其是腓肠肌痛。③肾:在PAN主要累及肾的小动脉,而MPAN主要是累及肾小球,均可表现为高血压和肾功能不全。在MPAN尿内可出现蛋白、红细胞、管型等。④神经系统:周围神经受损较中枢神经受损更为多见,表现为多发性单神经炎或(和)周围神经炎;中枢神经则表现为抽搐、意识障碍、脑血管意外等。⑤胃肠道:腹痛、恶心、呕吐、出血、肠梗死和穿孔,有时肝、胰亦可有梗死。⑥心脏:心包积液、心肌梗死、心力衰竭。⑦生殖系统:睾丸、附睾肿痛、卵巢痛。⑧肺:咳嗽、咯血、气短、肺功能下降,仅见于MPAN。

【实验室检查】 血常规示轻度贫血,白细胞轻度升高或正常,血沉和C反应蛋白

升高，有高球蛋白血症。MPAN 往往出现 P-ANCA(其抗原为 MPO)或抗 MPO 抗体，而 P-ANCA 仅出现于少数 PAN。血清 ANA 均阴性，有 30% PAN 可以有乙型肝炎病毒抗原或抗体阳性。动脉造影可显示肾、肝、肠系膜动脉出现动脉瘤或管腔狭窄等其他血管炎的表现。病理活检可以明确诊断，尤其是在有临床或动脉造影异常的部位进行穿刺。MPAN 往往有赖于肾组织活检。

【诊断和鉴别诊断】 诊断主要有赖于动脉造影和病理活检。1990 年美国风湿病学学院的 PAN 诊断标准如下：①体重下降≥4kg；②网状青斑；③睾丸痛或压痛；④肌痛、无力、腿肌压痛；⑤单或多神经病变；⑥舒张压≥90mmHg；⑦血尿素氮或肌酐升高；⑧血清 HBV 标记阳性；⑨动脉造影异常；⑩活检示中、小动脉有炎症。上述 10 条中至少有 3 条阳性者可考虑为 PAN。

本病需与 Wegener 肉芽肿、变应性肉芽肿血管炎、系统性红斑狼疮等鉴别。

【治疗与预后】 治疗包括糖皮质激素和细胞毒药物的联合疗法。用法为泼尼松每日 1～2mg/kg，环磷酰胺每日 2mg/kg，待症状好转后可以逐渐减量并用维持剂量。对症治疗包括控制高血压，维持心、肾功能的支持疗法。

自从应用糖皮质激素治疗后，预后明显改善，PAN 患者 90% 可达缓解，5 年生存率亦可达 50%；MPAN 预后略差，改善预后主要靠早期确诊并早期进行联合治疗。本病的死亡原因部分为脏器(肾、心)功能衰竭，直接死亡原因多为感染。

(董 怡)

第三节 变应性肉芽肿血管炎

变应性肉芽肿血管炎(Churg-Strauss 综合征)病因未明，病理特点是坏死性血管炎，组织中有嗜酸性粒细胞浸润和结缔组织肉芽肿形成，巨细胞浸润。本病较少见。

【临床表现】 本病可发生于任何年龄，男性稍多，早期除一般性症状如发热、全身不适外，较特异症状为呼吸道过敏反应(过敏性鼻炎、鼻窦异常、支气管哮喘等)。继以全身血管炎如皮肤可见瘀斑、紫癜或溃疡，以及心脏损害。周围神经病变如单神经或多神经炎。腹部器官缺血或梗死所致腹痛、腹泻。肾脏损害较轻。

【实验室检查】 大部分患者均有血嗜酸性粒细胞增多，部分患者血清 IgE 升高，补体多正常，尿中可有蛋白和红细胞管型。肺 X 线检查可见短暂性片状或结节状肺浸润，或弥漫性间质性病变。病变组织活检示肉芽肿性血管炎伴组织内嗜酸性粒细胞浸润。

【诊断】 美国 1990 年变应性肉芽肿血管炎诊断标准：①支气管哮喘；②血嗜酸性粒细胞＞10%(白细胞分类)；③单发性或多发性单神经病，或多神经病变；④游走性或一过性肺浸润；⑤副鼻窦病变；⑥血管外嗜酸性粒细胞浸润。凡具备上述 4 条或 4 条以上者可考虑本病诊断。

【治疗与预后】 在糖皮质激素应用之前，常死于充血性心力衰竭和心肌梗死。大剂量糖皮质激素的应用使本病的预后明显改善，5 年生存率从 25% 上升至 50% 以上。

对重症患者可每日静脉滴注甲泼尼龙0.5～1g,连用3～5天后改为口服泼尼松(参看本篇第四章)。若单用糖皮质激素疗效不佳时可加用环磷酰胺。

第四节　超敏性血管炎

超敏性血管炎(hypersensitivity angiitis)又称白细胞破碎性血管炎(leucocytoclastic vasculitis)、变应性血管炎(allergic vasculitis)。主要累及皮肤的细小血管(尤其是毛细血管后静脉),并以嗜中性粒细胞浸润和其核破碎为病理特征的血管炎。常见致敏原为药物或化学品,发病机制主要与Ⅲ型变态反应有关。

【临床表现】 常呈急性发病,在接触某种致病因素后迅速出现各种皮疹,如紫癜、荨麻疹、斑丘疹、结节、瘀斑、大疱、坏死性溃疡;可有全身症状,如发热、体重减轻、肌痛、关节痛。病情轻者仅见少数几个皮疹;重者可有蛋白尿、血尿,甚至肾功能不全,也可引起肺炎、末梢神经炎等广泛的系统性病变。

【实验室检查】 实验室检查无特异改变,可有血沉增快,血清补体正常或C_4下降,偶有嗜酸性粒细胞增多。组织病理活检可见微静脉、微动脉、毛细血管壁中性粒细胞或淋巴细胞浸润,白细胞核破碎及血管壁纤维蛋白样坏死。

【诊断】 美国1990年超敏性血管炎诊断标准:①发病年龄>16岁。②发病前服药史。③隆起性紫癜,压之不退色。④斑丘疹(一处或多处皮肤大小不等、扁平、突出皮表的)。⑤皮肤活检示微动脉或微静脉血管壁或血管外周有中性粒细胞浸润。以上5项中具备3项或以上者即可诊断超敏性血管炎。

【治疗】 本病在病因去除后可自行缓解,首先应停止接触可疑过敏药物或化学品,如有感染积极治疗感染。若有内脏损害或皮损较重可用糖皮质激素,泼尼松30～60mg/d。对无皮肤溃疡的下肢皮肤血管炎可试用秋水仙碱0.5mg,2～3次/日,上述治疗无效或活动性病例还可试用氨苯砜,75～150mg/d。对有皮肤坏死或糖皮质激素不能耐受者可用环磷酰胺或硫唑嘌呤。

第五节　Wegener肉芽肿

Wegener肉芽肿(Wegener granulomatosis)病因未明,其发病率为每年0.4/10万人,任何年龄均可发病,30～50岁多见,男性略多。组织学改变为小动脉、小静脉及毛细血管的肉芽肿性炎症和坏死。

【临床表现】 早期表现为全身性非特异性症状,如发热、周身不适、体重减轻、关节痛和肌痛。特异性表现有:①上呼吸道(92%),通常最先受累,表现为慢性鼻炎、鼻窦炎,出现鼻塞、鼻窦部疼痛、脓性或血性分泌物,病情加重时可见鼻咽部溃疡、鼻出血,骨与软骨破坏引起鼻中隔或软腭穿孔,甚至鼻鞍部变形。气管受累常导致气管狭窄。②肺部表现:肺病变(85%～90%)可致咳嗽、咯血、胸痛和呼吸困难,约34%患者出现不对称性肺病变,X线检查可见中下肺野结节和浸润,35%～50%可见空洞,20%可见胸腔渗液,肺功能检查示肺活量和弥散功能下降。③肾脏病变:约70%～80%患者在

病程中出现不同程度肾小球肾炎，常见的表现为血尿、蛋白尿、细胞管型，重者可因进行性肾脏病变导致肾衰竭。④其它表现：眼病变(52%)，眶部血管炎表现为结膜炎、角膜溃疡、巩膜炎、葡萄膜炎及视神经病变，15%～20%有眼球突出。皮肤病变(46%)可见紫癜、溃疡、疱疹和皮下结节。心脏受累(8%)可见心包炎、心肌炎和冠状动脉炎。病程中约25%～50%患者可出现神经系统损害，表现为单神经炎、末梢神经炎、癫痫发作或精神异常。

【实验室检查】 血沉增快、白细胞升高、轻度贫血、轻度高丙球蛋白血症、类风湿因子低滴度阳性。在典型病例(上、下呼吸道肉芽肿性血管炎伴肾小球肾炎)大约90% C-ANCA(胞浆型抗中性粒细胞胞浆抗体，即抗 PR_3)阳性，而无肾病者其阳性率降至70%，病情缓解时C-ANCA滴度下降甚或转阴，其它血管炎及结缔组织病C-ANCA阳性率甚低，因此该抗体可作为本病诊断与治疗观察的重要参考指标。

组织病理　鼻窦及鼻病变组织活检示坏死性炎性肉芽肿和(或)血管炎，血管炎类型可多种多样，常呈节段性坏死性血管炎，病变累及小动脉、细动脉、小静脉、毛细血管及其周围组织。肾活检示局灶性节段坏死性肾小球肾炎。皮肤活检示白细胞破碎性血管炎。

【诊断】 美国1990年Wegener肉芽肿诊断标准如下：①鼻或口腔炎症：痛或无痛性口腔溃疡、脓性或血性鼻分泌物。②胸部X线异常：胸片示结节、固定浸润灶或空洞。③尿沉渣异常：镜下血尿(>5个红细胞/HP)，或红细胞管型。④病理：动脉壁、动脉周围或血管外部区域有肉芽肿炎症。有2项阳性即可诊断为Wegener肉芽肿。

【治疗与预后】 由于积极合理治疗及对轻微病变早期确诊早期治疗，已使其预后有明显改善。对轻型或局限型早期病例可单用糖皮质激素治疗，若疗效不佳应尽快使用环磷酰胺。对有肾脏受累者开始治疗即应糖皮质激素与环磷酰胺并用。对重危症可用大剂量甲泼尼龙冲击治疗。环磷酰胺是治疗本病首选药物，常用剂量为2mg/(kg·d)，口服或静脉注射，多数患者需CTX和糖皮质激素联合治疗，可延长生存期，对慢性活动患者可单用CTX。对上述治疗效果不佳者可试用环孢素、雷公藤总甙等。上述各药物的用法和用量，见本篇第四章。本病未经治疗者大多存活时间仅5个月，即使积极治疗，其存活时间仅延长10个月至7年。

第六节　巨细胞动脉炎和风湿性多肌痛

巨细胞动脉炎(giant cell arteritis，GCA)又称颞动脉炎(temporal arteritis)，是一种病因未明的中动脉与大动脉血管炎，常累及一个或多个颈动脉分支，尤其是颞动脉。患病率地区性差异甚大，例如北欧50岁以上人群年发病率为28.6/10万～53.7/10万人。本病与风湿性多肌痛(polymyalgia rheumatica，PMR)密切相关，两者受累人群一致。GCA的病变为节段性，50%的病理活检中可见到肉芽肿性巨细胞动脉炎，其余为淋巴、单核细胞浸润为主的全层动脉炎，病变以内弹力层最重，故造成管腔狭窄闭塞。单纯PMR并无特殊病理学特点。

【临床表现】 GCA和PMR平均发病年龄70岁左右，女性多于男性，约为3∶1。

起病多缓慢，发热和头痛是最常见症状。70%患者表现为特异性头痛，一侧或双侧颞部头痛，头皮触痛，颞浅动脉增粗变硬，呈结节状，有压痛。30%患者有头颈动脉缺血症状，表现为视力障碍，复视，眼肌麻痹，甚至失明，听力减退，眩晕。间歇性颌部运动障碍（长时间咀嚼或谈话时，患侧颌部明显疼痛、无力，休息后可缓解）。颞侧头痛、颌部运动障碍、失明称为本病典型三联征。15%患者可出现上肢缺血表现，脉弱或无脉，双上肢血压不等，大血管杂音。40%～60%患者伴有风湿性多肌痛，大多数PMR可单独存在，少部分患者并发其他血管炎。其临床表现为颈部、肩胛带、骨盆带肌肉酸痛和晨僵，但肌压痛及肌力减弱不显著，肌活检、肌酶谱、肌电图均正常，有别于多肌炎。

【实验室检查】 血沉明显增快，贫血，C反应蛋白、碱性磷酸酶、血清IgG、补体和IL-6水平升高。

【诊断】 美国1990年巨细胞动脉炎诊断标准为：①50岁以后发病；②新近出现头痛；③颞动脉有压痛，搏动减弱（非因动脉硬化）；④血沉≥50mm/h；⑤颞动脉活检示血管炎，表现以单核细胞为主的浸润，或肉芽肿性炎症，并且常有多核巨细胞。具备3条即可诊断GCA。

PMR的诊断则可依据上述临床表现和实验室检查结果，以及对小剂量糖皮质激素反应良好。

【治疗与预后】 本病对糖皮质激素反应十分敏感，泼尼松（龙）20～30mg/d，一周内症状可消失，1个月后逐渐减量到7.5～10mg/d，维持1～2年，大多数患者可完全缓解。本病预后良好。

（张凤山）

第七节 白 塞 病

白塞病（Behçet disease）是一种以口腔溃疡、外阴溃疡、眼炎及皮肤损害为临床特征的，累及多个系统的慢性疾病。病情呈反复发作和缓解的交替过程。部分患者遗有视力障碍，除少数因内脏受损死亡外，大部分患者的预后良好。本病在临床上并不多见。

本病病因不明。根据其内脏系统损害的不同而分为血管型、神经型、胃肠型等。血管型指有大、中动脉，静脉受累者；神经型指有中枢或周围神经受累者；胃肠型指有胃肠道溃疡、出血、穿孔者。

【病理】 在皮肤粘膜、视网膜、脑、肺等受累部位可以见到血管炎改变。血管周有炎症细胞浸润，严重者有血管壁坏死，大、中、小、微血管（动、静脉）均可受累，出现管腔狭窄和动脉瘤样改变。

【临床表现】

一、复发性口腔溃疡 每年发作至少3次，发作期间在颊粘膜、舌缘、唇、软腭等处出现不止一个的痛性红色小结，继以溃疡形成，溃疡直径一般为2～3mm。有的以疱疹起病，约7～14天后自行消退，不留瘢痕。亦有少数持续数周不愈最后遗有瘢痕者。溃疡此起彼伏。本症状见于98%的患者，且是本病的首发症状。它被认为是诊断本病的

必须症状。

二、复发性外阴溃疡 与口腔溃疡性状基本相似，只是出现的次数较少，数目亦少。常见的是女性患者的大、小阴唇，其次为阴道，男性的阴囊和阴茎。也可以出现在会阴或肛门周围。约80%患者有此症状。

三、皮肤病变 有结节红斑、假性毛囊炎、痤疮样毛囊炎、浅表栓塞性静脉炎等不同的表现。其中以下肢结节红斑最为常见且具有特异性。另一种皮疹为带脓头或不带脓头的毛囊炎，出现于约30%的患者，多见于面、颈部。

四、眼炎 最为常见的眼部病变是葡萄膜炎或称色素膜炎，也有因血管炎而造成的视网膜炎。上述情况的反复发作，可以导致严重的视力障碍甚至失明。男性患者有眼炎者多于女性。

五、系统性症状 除上述一至四点基本症状外，有部分患者因局部血管炎引起内脏病变。消化道因多发性溃疡而出现腹痛等症状，重者有肠出血、肠麻痹、肠穿孔、瘘管形成等。神经系统可出现脑膜脑炎、脑干损害、良性颅内高压、脊髓损害和周围神经病变。大、中血管炎(包括动脉和静脉)则造成组织缺血和静脉阻塞症状。大动脉受累时可出现狭窄或形成动脉瘤。肺血管受累则表现为咯血、气短、肺栓塞等症状。关节痛多见，少数有关节肿，以膝关节受累多见。有部分患者在疾病活动或有新脏器受损时出现发热，以低热多见，时有高热，可有乏力、肌痛、头晕等症状。

【实验室和其他检查】 白塞病无特异血清学检查。有时有轻度球蛋白升高，血沉轻、中度增快。约40%抗PPD抗体增高。针刺反应是本病目前惟一的特异性较强的试验。患者在接受静脉穿刺、肌肉注射或皮内注射后24～48小时于针刺局部出现脓疮或毛囊炎，周边红晕，称之为针刺阳性反应。

【诊断和鉴别诊断】 本病的诊断标准如下：

一、必要条件 反复口腔溃疡，指每年至少有3次肯定的口腔溃疡出现。

二、下述四项症状中的任何两项相继或同时出现 ①反复外阴溃疡，经医师确诊或本人确有把握的外阴溃疡或瘢痕。②眼炎，包括前葡萄膜炎、后葡萄膜炎、视网膜血管炎、裂隙灯下的玻璃体内有细胞出现。③皮肤病变，包括有结节红斑、假性毛囊炎、丘疹性脓疱疹、未用过糖皮质激素和非青春期者而出现的痤疮样结节。④针刺试验呈阳性结果。其他与本病密切相关并有利于本病诊断的临床表现有：关节炎/关节痛、皮下栓塞性静脉炎、深静脉栓塞、动脉栓塞或动脉瘤、中枢神经病变、消化道溃疡、附睾炎、阳性家族史。

因本病的口腔溃疡、关节炎、血管炎可在多种风湿性疾病出现，有时会造成鉴别诊断上的困难。Reiter综合征、Steven-Johnson综合征、系统性红斑狼疮、干燥综合征等都可以出现本病5个基本症状中的几个。即使是单纯的口腔溃疡亦与本病溃疡很难鉴别，因此详细的病史和分析是至关重要的。

【治疗】 白塞病的治疗可分为对症治疗、眼炎治疗、血管炎治疗几个方面，然而任一种治疗都不能取得根治的效果。

一、对症治疗 指根据患者的不同临床症状而应用不同的药物。

1.非甾体抗炎药 主要对关节炎的炎症有疗效。

2.秋水仙碱　对有关节病变和结节红斑者有效，对口腔、外阴溃疡、眼病者也有一定疗效。剂量为0.5mg，每日3次。

3.糖皮质激素制剂的局部应用　①口腔溃疡者可涂抹油膏，可使早期溃疡停止进展或减轻其溃疡炎症性；②眼药水或眼药膏对轻型的前葡萄膜炎有一定的疗效。

二、内脏血管炎和眼炎的治疗　内脏系统的血管炎主要是应用糖皮质激素和细胞毒药物，可根据病损部位和进展来选择药物的种类、剂量和途径，参见本篇第一章。

上述药物都有其不良反应，尤其是长期服用者更须注意。服用期间必须根据临床表现而不断调整剂量，同时严密监测其血象、肝肾功能、血糖、血压等。出现异常者应及时减量、停药或改用其他药物。

三、手术　有动脉瘤者应结合临床可考虑切除。

【预后】　大部分患者预后良好。然而有眼炎者可有严重的视力下降，甚至失明。胃肠道受累可引起溃疡出血、穿孔、肠瘘、吸收不良、感染等严重并发症，死亡率可达10%。有中枢神经系统病变者死亡率为12%～47%，存活者亦多有严重的后遗症。大、中动脉受累后可因动脉瘤破裂、心肌梗死等而发生突然死亡者亦非罕见。

（董　怡）

第六章　系统性硬化病

系统性硬化病(systemic sclerosis,SSc),曾称硬皮病、进行性硬化症,是一种原因不明的弥漫性结缔组织病。以皮肤和某些内脏的小血管壁增生、管腔阻塞而造成皮肤广泛的纤维化和脏器功能不全为主要特点。

【临床流行病学】 为世界性分布疾病。发病高峰年龄30～50岁,女性多见,男女比例约1:3～1:5。患病率19/10万～75/10万人,有报告高达472/10万人者。

【病因】 一般认为与遗传易感性和环境因素有关。

一、遗传 本病与遗传的关系尚不肯定。有研究提示与HLA-DR_1、-DR_2、-DR_3、-DR_5以及C4A裸等位基因和HLA-DQA_2相关。

二、环境因素 煤矿和金矿工人患病率较高,提示矽尘可能是危险因素。长期接触聚氯乙烯、有机溶剂、环氧树脂、L色氨酸、博来霉素、喷他佐辛(pentazocine,镇痛新)等可诱发硬皮与内脏纤维化。

三、其他 育龄妇女发病率明显高于男性,移植物抗宿主病可诱发硬皮样改变,提示本病与性别和免疫异常有关。

【病理】 皮肤和包括血管在内的其他器官纤维化,是本病的病理特点。早期伴炎症细胞浸润,后期以纤维化为主。各器官所见如下:

一、皮肤 早期可见真皮层胶原纤维水肿与分离,弹性纤维断裂,血管壁水肿,有淋巴细胞、单核细胞、浆细胞和肥大细胞浸润。随着病情进展,水肿消退,真皮层胶原纤维增多,有许多突起伸入皮下组织使之与皮肤紧密粘连,表皮变薄,脂肪组织与汗腺萎缩减少。

二、消化道 食管下2/3段粘膜变薄,固有层、粘膜下层、绒毛膜纤维增生,伴淋巴细胞和浆细胞浸润,肌层萎缩。其他部位也可见类似改变。

三、肺 表现为弥漫性间质纤维化,肺泡膜增厚和支气管壁增厚、弹性纤维断裂、肌层增生。

四、骨骼肌肉系统 伴关节炎者滑膜改变同早期类风湿滑膜,有厚层纤维素覆盖为其特点。后期表现滑膜纤维化,以及腱鞘、筋膜表面纤维沉积。

五、心 可见心肌纤维变性和间质纤维化,以血管周围尤为明显。纤维化累及传导系统可引起房室传导障碍和心律失常。可见冠状动脉小血管壁增厚和心包纤维素样渗出。

六、肾 病变包括小叶间动脉内皮增生,入球小动脉和肾小球纤维蛋白样坏死,肾小球基底膜增厚,肾皮质梗死和肾小球硬化等。

【临床表现】

一、早期表现 起病隐匿，常有雷诺现象，可先于皮肤病变几个月或几年出现。表现为遇冷或情绪紧张时发生血管痉挛，引起指端发白或发绀，常累及双侧手指，有时是足趾。显微镜观察可见甲皱微循环异常，如毛细血管袢减少、扩张畸形、血流缓慢等。还可有手指肿胀僵硬或关节痛、关节炎等。以内脏损害为首发症状者少见。

二、皮肤病变 一般先见于双侧手指及面部，然后向躯干蔓延。初为水肿期，皮肤增厚变硬如皮革，紧贴于皮下组织，不能提起，呈蜡样光泽。后期为萎缩期，皮肤光滑而菲薄，紧贴于皮下骨面，皮纹消失，毛发脱落。硬皮部位常有色素沉着，间以脱色白斑，也可有毛细血管扩张，以及皮下组织钙化。面部皮肤受损造成正常面纹消失，使面容刻板，鼻翼软小，嘴唇变薄、内收，口周有皱折，张口变小，称“面具脸”。

指端由于缺血发生指垫组织丧失，出现下陷、溃疡、瘢痕，指骨溶解、吸收。

三、关节、肌肉表现 少数病例出现类似类风湿关节炎的对称性多关节炎。腕腱鞘纤维性增厚可表现为腕管综合征。晚期由于皮肤和腱鞘纤维化，发生挛缩而使关节僵直固定在畸形位置，主要见于指间关节，但大关节也可发生。皮肤严重受累者常有肌无力，多为失用性肌萎缩所致。亦有病变累及肌肉者，有以下两种类型：一为无或仅轻度肌酶升高，活检见肌纤维为纤维组织代替而无炎症细胞浸润；另一种则为典型多发性肌炎表现。

四、胃肠道 多数患者表现为吞咽食物后有发噎感，以及饱餐后随即躺下的“烧心”感、夜间胸骨后痛，均为食管下段功能失调、括约肌受损所致，早期常未引起患者注意。反流性食管炎还可引起食管狭窄。吞钡透视可见食管蠕动减弱、消失、以至整个食管扩张。十二指肠与空肠、结肠均可受累，因全胃肠低动力症，使蠕动缓慢、肠道扩张，肠道憩室，肠内容物淤滞有利于细菌繁殖而导致吸收不良综合征。患者饭后胀气、腹胀伴全腹痛、间歇性腹泻、便秘等。

五、肺 可表现为胸膜炎、胸腔积液、肺动脉高压、肺间质纤维化以及晚期的限制性肺病，常有气短和活动后呼吸困难。常规X线显示蜂窝状变化，但不如CT敏感。薄层CT扫描如发现肺泡壁增厚、肺泡炎，预示将发生肺纤维化及肺功能不全。肺功能检查示通气与弥散功能均受损。

六、心 较常见。表现为缓慢发展的无症状性心包积液，可表现为踝部水肿及气短。偶可有心包摩擦音或大量心包积液的急性心包炎。还可见心力衰竭、不同程度的传导阻滞和心律失常、肺动脉高压导致肺心病等。超声心动图和病理检查发现的心包炎较临床多。

七、肾 本病一经诊断，就应考虑有否肾脏受累。一般仅表现轻微尿变化。有时可突然出现硬皮病肾危象，表现为急性高血压、头痛、视物模糊、蛋白尿、血尿、少尿、无尿、肾衰竭。个别患者血压不高，仅表现为急进性肾衰竭。在未能早期发现本病，以及应用血管紧张素转换酶抑制剂以前，肾危象是本病的重要死亡原因。

八、其他 可在出现雷诺现象二三十年后发生致残性三叉神经痛。也可合并阳痿、干燥综合征、甲状腺炎、胆汁性肝硬化、脑神经病等。

【分型】 根据皮肤受累情况，可分为：

一、弥漫型 对称性广泛性皮肤纤维化，除累及肢体远端和近端、面部和颈部外，

尚累及胸部和腹部皮肤。皮损进展快,内脏病变出现早。

二、局限型 对称性局限性皮肤纤维化,影响肢体远端(常限于手指)和颜面。内脏病变如肺动脉高压出现较晚。以皮肤和皮下组织钙化和毛细血管扩张为突出表现的CREST综合征,是指手指软组织钙化(calcinosis)、雷诺现象(Raynaud phenomenon)、食管运动功能障碍(esophageal dysmotility)、硬皮指(sclerodactyly)及毛细血管扩张(telangiectasis),为本病的一种特殊类型。

三、重叠型 弥漫型或局限型硬皮病伴有另一种或一种以上其他结缔组织病者。

本病只有内脏病变而无皮肤损害者不到1%。

【实验室检查】 血沉正常或轻度升高,半数有高丙球蛋白血症,60%病例类风湿因子阳性,70%抗核抗体阳性。抗Scl-70抗体为弥漫型系统性硬化病的标记性抗体,见于50%~60%的患者。抗着丝点抗体(ACA)为局限型系统性硬化病的标记性抗体,见于约20%病例。抗核仁抗体阳性率约30%~40%,以弥漫型多见。抗RNP、抗PM-1/Scl-70、抗SSA抗体亦时有出现,但抗双链DNA抗体阳性少见。

【诊断和鉴别诊断】

一、诊断 根据雷诺现象、皮肤表现、内脏受累,以及特异性抗核抗体等,诊断一般不难。1980年美国风湿病学会制订的系统性硬化病诊断标准如下:

(一) 主要指标 近端硬皮:对称性手指及掌指或跖趾近端皮肤增厚、紧硬,不易提起。

(二) 次要指标 ①硬皮指,上述皮肤改变仅限于手指;②指端下凹性结疤或指垫变薄,由于缺血指端有下陷区,指垫组织丧失;③下肺纤维化,无原发性肺疾病而双下肺出现网状条索、结节、密度增加,亦可呈弥漫斑点状或蜂窝状。

具备上述一个主要指标或两个次要指标者可诊断本病。

二、鉴别诊断

1. 局部性硬皮病 特点为界限清楚、线状(线状硬皮病)或斑状(硬斑病)的硬皮病,而无血清学和内脏病变。

2. 嗜酸性粒细胞性筋膜炎 多见于青年人,剧烈活动后发病。表现为四肢皮肤肿胀,绷紧并伴有肌肉压痛、松弛。无雷诺现象,无内脏病变,抗核抗体阴性,血嗜酸性粒细胞增加。皮肤活检也可鉴别。

3. 混合性结缔组织病 混合性结缔组织病是指具有系统性硬化病、系统性红斑狼疮、多发性肌炎、类风湿关节炎的某些临床特点而又不足以诊断这些病的一组患者。同时血清有高滴度抗RNP抗体,它有时可演变为系统性硬化病。

4. 其他 食用毒油或长期接触二氧化硅、聚氯乙烯、L色氨酸等可发生硬皮样综合征。为中毒所致,不涉及免疫机制。

【治疗】 尚无满意治疗。可用青霉胺或秋水仙碱。中等剂量糖皮质激素对减轻炎症和水肿有效,但不能阻止纤维化的发生和发展。短程大剂量糖皮质激素可用于肺部早期间质性活动性炎症;在肺动脉高压早期可与钙通道阻滞剂合用,有助于降低肺动脉压。血管紧张素转换酶抑制剂治疗肾危象效果显著。血管扩张剂、钙通道阻滞剂可用

于雷诺现象。注意日常生活方式，保暖，避免劳累和精神紧张。

【预后】 个体差别很大。局限型，尤伴抗着丝点抗体阳性者预后良好。弥漫型，尤年长发病者预后较差。

（曾庆馀）

第七章　特发性炎症性肌病

特发性炎症性肌病(idiopathic inflammatory myositis,IIM)是一组病因未明的横纹肌非化脓性炎症。本组病共有七类:①多发性肌炎(polymyositis,PM);②皮肌炎(dermatomyositis,DM);③无肌病性皮肌炎(amyopathic dermatomyositis);④幼年型皮肌炎(juvenile dermatomyositis);⑤恶性肿瘤相关 DM 或 PM;⑥其他结缔组织病伴发 DM 或 PM;⑦包涵体肌炎(inclusion body myositis)。

成人多发性肌炎与皮肌炎约占特发性炎症性肌病的 70% 左右,因此本章将作重点讨论。PM 与 DM 发病率大约在 0.5/10 万~8/10 万人,其发病年龄有两个高峰,5~14 岁儿童和 45~64 岁成人。女性患病率为男性的 2 倍,种族差异明显,美国黑人患者 4 倍于白人,日本成人患病率最低。

【病因】 本病病因未明,目前多认为在某些遗传易感个体中,由免疫介导,感染与非感染环境因素所诱发的一组疾病。

【临床表现】 特发性炎症性肌病的主要临床表现是对称性四肢近端肌无力,实验室检查血清肌酶水平增高,特别是肌酸激酶增高为著,肌电图示炎症性肌病改变,组织病理呈炎症性变化,全身症状可有发热、关节痛、乏力、厌食和体重减轻。

一、多发性肌炎　常隐袭起病,病情于数周至数年发展至高峰。骨盆带及肩胛带肌群最易受累,患者感到近端肢体肌无力,尤其髋周及臀部肌无力,难以蹲下或起立。当肩胛带肌群受累时双臂难以上举,有些患者伴有自发性肌痛与肌肉压痛,约半数发生颈部肌无力,1/4 因吞咽肌受累可见吞咽困难。病程中任何时期均可发生肺及心脏改变,如间质性肺炎、肺纤维化、吸入性肺炎等,约 30% 可见心脏改变,如心电图改变、心律失常,甚至继发于心肌病变的心力衰竭。

肌力判定有助于对肌肉受损的程度、范围作出估算,从肌力的变化可以得知肌炎的活动度和所用药物的疗效。临床医生常将肌力分为六级:①0 级:肌肉对刺激不发生任何收缩反应;②1 级:肌肉对刺激可有轻微的收缩;③2 级:肌力很差,不能克服重力而抬起;④3 级:肌力出现抗重力能力,可以抬起(离开床面);⑤4 级:肌力较好,能抵抗阻力;⑥5 级:肌力正常。

二、皮肌炎　在多发性肌炎临床表现基础上,出现典型皮疹即可诊断皮肌炎。皮疹与肌肉受累程度常不平行,有时皮疹可非常广泛而仅有轻度肌炎。皮疹可为多样性,但典型皮疹是以上眼睑为中心的眶周水肿性紫红色斑,掌指关节、指间关节伸面出现紫红色丘疹称 Gottron 征;颈前及上胸部呈"V"字型红色皮疹,肩颈后的皮疹则呈披肩状(披肩征)。"机工手"即手掌和手指纹表现为污黑的肮脏状,甲根皱襞可见不规则增厚,甲周呈毛细血管扩张,其上常见瘀点等均具有一定特征性,有助于诊断。缓解期皮疹可

完全消失或遗留皮肤萎缩、色素沉着或脱毛、毛细血管扩张或皮下钙化，可反复发作。此型约占炎症性肌病35%。

三、幼年型皮肌炎 16岁以下青少年皮肌炎称为幼年型皮肌炎，与成人皮肌炎相似，但有其特殊性，即血管炎、异位钙化、脂肪代谢障碍、皮疹与肌无力常同时发生。但在不同患者中严重性和进展情况不同，有的稍加治疗，甚或未经治疗即完全缓解；然而伴血管炎者，可引起胃肠出血或穿孔，皮下组织或肌肉可发生异位钙化，尽管积极治疗，仍进展迅速，预后不佳。

【实验室检查】

一、血沉等 血沉常增快，血肌酸增高，肌酐下降，尿肌酸排泄增多。

二、血肌酶谱 肌酸激酶(CK)、醛缩酶、天门冬酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶增高，尤以CK升高最显著，这些酶对肌炎诊断虽然敏感性高但特异性不高。肌炎的急性期肌酶谱升高，病情好转后下降，连续观察可判断病情。

三、肌电图 对肌源性和神经源性损害的鉴别和早期发现肌源性病变有参考价值。本病约90%患者出现肌电图异常，典型肌电图呈肌源性损害：①低波幅，短程多相波；②插入(电极)性激惹增强，表现为正锐波，自发性纤颤波；③自发性、杂乱、高频放电。

四、肌活检 约2/3患者呈典型肌炎病理改变：早期为肌纤维肿胀，横纹消失，肌浆透明化，肌纤维膜细胞核增多，炎细胞(淋巴细胞、巨噬细胞、浆细胞等)浸润。稍晚期肌纤维分离、断裂，进而肌纤维呈玻璃样、颗粒状、空泡状变性，甚至坏死，或肌结构完全消失，代之以纤维组织。有时可见钙质沉着。皮肌炎，尤其是幼年型皮肌炎的肌肉最显著的病理特点是血管改变和束周萎缩即在肌束间血管周围有淋巴细胞等炎症细胞浸润并有集中于肌束周围肌纤维的损伤和萎缩，肌横断面上可见肌束边缘的肌纤维直径明显变小。另1/3患者肌活检呈非典型变化，甚或正常。

五、自身抗体 约3/4患者抗核抗体阳性，不到1/2患者类风湿因子阳性，近年发现了一组肌炎的特异性抗体：①抗氨酰tRNA合成酶抗体(抗J_0-1、EJ、PL-12、PL-7抗体)，其中检出率较高的为抗J_0-1抗体(PM患者阳性率为30%，DM患者阳性率为10%)，此类抗体阳性者突出的表现为肺间质病变，高达50%～75%，往往伴多关节炎、雷诺现象、机工手等症状，称之为抗合成酶综合征(anti-synthetase syndrome)或抗J_0-1综合征。②抗SRP抗体：虽与抗氨酰tRNA合成酶同属抗胞浆蛋白自身抗体，但抗原不同。抗SRP抗体阳性患者的临床表现与抗J_0-1综合征者不同，其特点为：起病急骤，肌炎重，心肌受损较重，对糖皮质激素反应不佳，预后较差，五年存活率更低。此抗体阳性虽对多发性肌炎更具特异性，但阳性率低(4%左右)。③抗Mi-2抗体：是对皮肌炎特异的抗体，其阳性率约为21%，此抗体阳性者95%可见皮疹，但肺间质病变少见，因此预后较好。

【诊断与鉴别诊断】 诊断PM/DM应具备：①四肢对称性近端肌无力；②肌酶谱升高；③肌电图示肌源性改变；④肌活检异常；⑤皮肤特征性表现。以上五条全具备为典型皮肌炎，仅具备前四条为多发性肌炎，前4条中具备二条加皮疹为“很可能皮肌炎”，具备前四条中三条为“很可能多发性肌炎”，前四条中一条加皮疹为“可能皮肌炎”，

仅具备前四条中二条者为“可能多发性肌炎”。在诊断前应排除肌营养不良、肉芽肿性肌炎、感染、近期使用过某种药物和毒物(氯贝丁酯、乙醇等)、肉眼肌红蛋白尿提示的横纹肌溶解、内分泌代谢疾病(如甲状腺、甲状旁腺、糖尿病等引起的肌病)、重症肌无力等。

确定PM/DM同时还应注意检查是否存在其他结缔组织病,对年龄在40岁以上的患者尤需谨慎检查是否并存有恶性肿瘤,因为在PM/DM患者中有约20%并存有各种恶性肿瘤。

【治疗】 治疗用药首选糖皮质激素,对重症可用甲泼尼龙静脉点滴,一般病例可口服泼尼松(龙),1～1.5mg/(kg·d),根据病情好转,酶谱改善,可逐渐减量,经4周至3个月治疗后应见效,糖皮质激素减量要缓,治疗时间要长,常需1年以上,约90%病例病情明显改善,50%～75%患者可完全缓解。重症或对糖皮质激素反应不佳者应加用甲氨蝶呤或硫唑嘌呤。

(张凤山)

第八章　干燥综合征

干燥综合征是一个主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫病，又由于临床有多系统的受累，故属弥漫性结缔组织病(CTD)。本病分为原发性和继发性两类，后者是指发生于另一诊断明确的CTD如系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿关节炎等并存的干燥综合征。本章主要叙述原发性干燥综合征(primary Sjögren syndrome，简称pSS)。原发性干燥综合征在我国人群的患病率为0.3%～0.7%，在老年人群中患病率为3%～4%，女性患者明显多于男性。

【病因】 pSS的病因至今不清，大部分学者都认为这是一个多种病因相互作用的结果，例如感染因素、遗传背景、内分泌因素都可能参与本病的发生和延续。某些病毒如EB病毒、丙型肝炎病毒、HIV等可能对本病的发生和延续有一定关系，很可能是非直接性。病毒通过分子模拟交叉，感染过程中使易感人群或其组织隐抗原暴露而成为自身抗原，诱发自身免疫性甚至自身免疫病。患者家族中本病的发病率高于正常人群的发病率。在基因检测调查中尚未发现公认HLA易感基因。

【发病机制】 免疫功能紊乱为其发病及病变延续的主要基础。确切原因不明。由于唾液腺组织的管道上皮细胞起了抗原递呈细胞的作用。细胞识别后，通过细胞因子促使T、B细胞增殖，使后者分化为浆细胞，产生大量免疫球蛋白及自身抗体。同时NK细胞功能下降。

【病理】 本病主要累及由柱状上皮细胞构成的外分泌腺体。以唾液腺和泪腺的病变为代表，表现为腺体间质有大量淋巴细胞浸润、腺体导管管腔扩张和狭窄等，小唾液腺的上皮细胞则有破坏和萎缩，功能受到严重损害。类似病变涉及其它外分泌腺体，如皮肤、呼吸道粘膜、胃肠道粘膜、阴道粘膜以及内脏器官具外分泌腺体结构的组织包括肾小管、胆小管、胰腺管等。血管受损也是本病的一个基本病变，包括小血管壁或血管周炎症细胞浸润，有时管腔出现栓塞，局部组织供血不足。上述两种病变尤其是外分泌腺体炎症是造成本病特殊临床表现的基础。

【临床表现】 本病女性多见，男女比为1:9～20。发病年龄多在40～50岁。起病多隐匿，临床表现多样。

一、局部表现

(一) 口干燥症　因唾液腺病变而引起下述症状：①有70%～80%患者诉有口干，严重者因口腔粘膜、牙齿和舌发粘以致在讲话时需频频饮水，进食固体食物时必须伴以流质送下等。②猖獗性龋齿，即出现多个难以控制发展的龋齿，表现为牙齿逐渐变黑，继而小片脱落，最终只留残根。见于约50%的患者。是本病的特征之一。③成人腮腺炎，约50%患者表现有间歇性腮腺肿痛，累及单侧或双侧，10天左右可自行消退，少数

持续性肿大。少数有颌下腺肿大，舌下腺肿大较少见。有的伴有发热。对部分有腮腺持续性肿大者，应警惕有恶性淋巴瘤的可能。④舌，可表现为舌痛，舌面干、裂，舌乳头萎缩而光滑，口腔可出现溃疡或继发感染。

（二）干燥性角结膜炎　此因泪腺分泌的粘蛋白减少而出现眼干涩、异物感、少泪等症状，严重者哭时无泪，部分患者有眼睑反复化脓性感染、结膜炎、角膜炎等。

（三）其他浅表部位　如鼻、硬腭、气管及其分支、消化道粘膜、阴道粘膜的外分泌腺体均可受累，使其分泌减少而出现相应症状。

二、系统表现　除口眼干燥表现外，患者还可出现全身症状，如乏力、低热等。约有2/3患者出现外分泌腺体外的系统损害。表现为：

（一）皮肤　皮肤的病理基础为局部血管的受损。特征性表现为紫癜样皮疹，多见于下肢，为米粒大小边界清楚的红丘疹，压之不退色，分批出现，每批持续时间约为10天，可自行消退而遗有褐色色素沉着。

（二）骨骼肌肉　关节痛较为常见。仅小部分表现有关节肿，但多不严重，且呈一过性。关节破坏非本病的特点。肌炎见于约5%的患者。

（三）肾　据国内报道约有30%～50%患者有肾损害，主要累及远端肾小管，表现为因肾小管性酸中毒而引起的周期性低血钾性肌肉麻痹，严重者出现肾钙化、肾结石及软骨病。通过氯化铵负荷试验可见到约50%患者有亚临床型肾小管性酸中毒。近端肾小管损害较少见。部分患者的肾小球损害较明显，出现大量蛋白尿、低白蛋白血症甚至肾功能不全。

（四）肺　呼吸系统损害主要表现为肺功能异常。大部分无症状，重者临床出现干咳、气短。病变肺部的主要病理改变为肺间质性病变，部分出现弥漫性肺间质纤维化，少数患者可因呼吸衰竭死亡。

（五）消化系统　胃肠道可因其粘膜层的外分泌腺体病变而出现萎缩性胃炎、胃酸减少、慢性腹泻等非特异性症状。肝脏损害见约20%的患者，临床上可无相关症状或出现肝功能损害等不同表现。肝脏病理呈多样，以肝内小胆管壁及其周围淋巴细胞浸润、界板破坏等慢性活动性肝炎的改变较为突出。慢性胰腺炎亦非罕见。

（六）神经系统　累及神经系统者约为5%。以周围神经损害为多见，不论是中枢或周围神经损害均与血管炎有关。

（七）血液系统　本病可出现白细胞减少或（和）血小板减少，严重者可有出血现象。本病出现淋巴瘤显著高于正常人群。

【实验室检查】　本病临床常用的血清学测定包括：

一、自身抗体　本病有多种自身抗体可以出现于本病，45.7%的患者有抗核抗体滴度升高（>1:20），抗SSA、抗SSB的阳性率分别为70%和40%，约5%～10%尚分别出现抗RNP抗体和抗着丝点抗体。43%的患者类风湿因子阳性，约20%的患者出现抗心磷脂抗体。抗SSA及抗SSB抗体对本病诊断是有意义的，前者在本病的敏感性高，后者则特异性较强，尤其在有系统性损害的患者，两者的阳性率更高。

二、高球蛋白血症　90%以上的患者有高丙球蛋白血症，其特点是多克隆性且强度高，可引起临床紫癜、血沉快等症状。少数患者出现巨球蛋白血症或单克隆性高丙球

蛋白血症，出现这些情况须警惕淋巴瘤的可能。

【诊断与鉴别诊断】 在临床工作中诊断 pSS，尤其早期 pSS 则有赖于口干燥症及干燥性角结膜炎的检测、抗 SSA 和(或)抗 SSB 抗体、唇腺的灶性淋巴细胞浸润。尤其是后两项的检查特异性强，主观因素较少。

鉴于本病易于误诊为类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、混合性结缔组织病、慢性肝炎、肺纤维化、肾小管性酸中毒、过敏性紫癜等，因此对一些以系统损害为早期或重要症状者应考虑到有本病的可能性，应进行相关检查以期得到早期正确的诊断。继发性干燥综合征的症状往往不严重并被另一结缔组织病症状所覆盖。

1992 年欧洲诊断标准如下：①有 3 个月以上的口干症状，进食时需用水送下；或有反复出现或持续不退的腮腺肿大。凡有其中之一项者为阳性。②有 3 个月以上的眼干涩或眼进沙子感；或每日需用 3 次以上的人工泪液，凡有任一项者为阳性。③滤纸(Schivmer)试验阳性，即≤5mm/5min 或角膜荧光染色阳性者。④腮腺造影、唾液腺放射性核素扫描、唾液流率中任一项阳性者。⑤血清抗 SSA 和(或)抗 SSB 阳性。⑥下唇粘膜活检显示≥1 灶性淋巴细胞浸润 $4mm^2$，凡有≥50 淋巴细胞聚集为一灶。具有上述 6 项中 4 项或 4 项以上并含有⑤和(或)⑥者，在排除淋巴瘤、移植物抗宿主病、HIV 感染、另一结缔组织病后，可以诊断为原发性干燥综合征。

【治疗与预后】 目前本病尚无根治方法，主要是替代和对症治疗。治疗目的是预防因长期口、眼干燥造成局部损伤，密切随诊观察病情变化，防治本病的系统损害。

减轻口干极为困难，应停止吸烟、饮酒及避免服用引起口干的药物如阿托品等，保持口腔清洁，勤漱口，减少龋齿和口腔继发感染的可能。干燥性角结膜炎可给人工泪液以减轻角膜损伤，素高捷疗眼膏也可用于保护角膜。非甾体抗炎药对肌肉、关节疼痛有一定的疗效。

纠正急性低钾血症以静脉补钾(氯化钾)为主，平稳后改口服钾盐片，有的患者需终身服用，以防低血钾再次发生。多数患者低血钾纠正后可正常生活和工作。

对合并有神经系统、肾损害、间质性肺炎、肝脏损害、血细胞低下(尤其是血小板低者)、肌炎等则要给予糖皮质激素，剂量与其它结缔组织病治疗用法相同。对于病情进展迅速者，应合用细胞毒药物如环磷酰胺、硫唑嘌呤等。出现有恶性淋巴瘤者宜积极、及时地进行淋巴瘤的联合化疗。

本病预后较好，有内脏损害者经恰当治疗后大多可以控制病情。如治疗不及时，病情可恶化甚至危及生命。病变仅局限于唾液腺、泪腺、皮肤粘膜外分泌腺体者预后良好。内脏损害中出现进行性肺纤维化、中枢神经病变、肾功能不全、恶性淋巴瘤者预后较差；其余有系统损害者，经恰当治疗大部分都能使病情缓解，甚至康复到日常生活和工作。

(董 怡)

第九章　骨性关节炎

骨性关节炎(osteoarthritis)又称退行性关节病、骨质增生、骨关节病,是中老年常见的风湿性疾病。随着老年人口增多而更显重要。按有无明确病因可分为原发性(特发性)和继发性;按关节分布可分为局限性和全身性;按是否伴有症状可分为症状性和无症状性(放射学)骨性关节炎。本章主要讨论原发性症状性骨性关节炎。

本病的患病率和年龄、性别、民族以及地理因素有关。如45岁以下女性患病率仅2%,而65岁以上达68%。55岁以下男女骨性关节炎关节分布相同,而高龄男性髋关节受累多于女性,手骨性关节炎则以女性多见。黑人骨性关节炎比白人多见,而中国人髋关节骨性关节炎患病率低于西方。

【病因】 可能与患者自身易感性,以及导致特殊关节、部位的生物力学异常的环境因素,即机械因素有关。

一、易感因素 包括高龄、肥胖、性激素、骨密度、过度运动、存在其他疾病以及遗传因素等。

二、机械因素 如创伤、关节形态异常、长期从事反复使用某些关节的职业、剧烈的竞技运动等。

【病理】

一、关节软骨 软骨变性为本病特征性病理改变。初起表现局灶性软化,表面粗糙,失去正常弹性,继而出现小片脱落,表面有不规则小凹陷或线条样小沟,多见于负荷较大部位。进一步出现微小裂隙、糜烂、溃疡。软骨大片脱落可致软骨下骨板裸露。镜检可见基质粘液样软化、软骨细胞减少、裂隙附近软骨细胞成堆增生、软骨撕裂或微纤维化、溃疡面可被结缔组织或纤维软骨覆盖及新生血管侵入。

二、骨质改变 包括关节边缘骨赘形成、关节软骨下骨髓内骨质增生,以及软骨下骨板囊性变等。骨赘游离于关节腔,即所谓"关节鼠"。骨性关节炎软骨下骨板囊性变可能为软骨或软骨下骨板压力异常、局部骨质挫伤、坏死或压力增高,关节液被挤入骨内所致。

三、滑膜改变 一般不明显。早期可有充血、局限性围管性淋巴细胞及浆细胞浸润。后期由于软骨及骨质病变严重,滑膜呈绒毛样增生并失去弹性,其内可埋有破碎软骨或骨质小块,并可引起异物巨细胞反应。

【临床表现】 起病隐匿,进展缓慢,症状多见于40岁以后,随年龄增长而发病增多,但也有青年发病者。女性患病率高于男性。

一、症状

(一) 疼痛 特点为隐匿发作、持续钝痛,多发生于关节活动以后,休息可以缓解。

睡眠时因关节周围肌肉受损，对关节保护功能降低，不能像清醒时那样限制引起疼痛的运动，患者可能痛醒。

（二）晨僵和粘着感　本病晨僵时间较短暂，一般不超过15分钟。粘着感指关节静止一段时间后，开始活动时感到僵硬，如粘住一般。多见于老年人、下肢关节，活动后可改善。

（三）其他症状　随着病情进展，可出现关节畸形、不稳定、休息痛、负重时疼痛加重。由于关节表面吻合性差、肌肉痉挛和收缩、关节囊收缩，以及骨刺或关节鼠引起机械性闭锁，可发生功能障碍。在负重关节，可发生突然的功能丧失。

二、体征

（一）压痛和被动痛　受累关节局部可有压痛，尤伴滑膜渗出时。有时虽无压痛，但关节被动运动时可发生疼痛。

（二）关节活动弹响（骨摩擦音）　以膝关节多见。检查方法：患者坐位，检查者一手活动膝关节，另一手按在所查关节上，关节活动时可感到咔嗒声。可能为软骨缺失和关节面欠光整所致。

（三）关节肿胀　可因局部的骨性肥大或渗出性滑膜炎引起，严重者可见关节畸形、半脱位等。

三、常见受累关节及其临床特点

（一）手　多见于中、老年女性，以远端指间关节最常累及，也可见于近端指间关节和第一腕掌关节。疼痛和压痛不太明显。特征性表现为指间关节背面内、外侧骨样肿大结节，位于远端指间关节者称Heberden结节，近端指间关节者称Bouchard结节。具有遗传倾向，通常母女均罹及。部分患者可出现屈曲或侧偏畸形。第1腕掌关节因骨质增生可出现“方形手”。

（二）膝　早期以疼痛和僵硬为主，单侧或双侧交替，多发生于上下楼时。查体可见关节肿胀、压痛、骨摩擦音，以及膝内翻畸形等。少数患者关节周围肌肉萎缩，多为失用性。

髌股关节骨性关节炎也称髌骨软化，主要发生在青年人，与创伤有关。

（三）髋　髋关节骨关节炎多见于年长者，男性患病率较高。主要症状为隐匿发生的疼痛，可放射至臀外侧、腹股沟、大腿内侧，有时可集中于膝而忽略真正病变部位。体检可见不同程度活动受限和跛行。

（四）足　第1跖趾关节最常见。症状可因穿过紧的鞋子而加重。体征可见骨性肥大和趾指外翻。踝骨关节也可累及。

（五）脊柱　为椎间纤维软骨盘变性、椎体损伤、骨突关节退行性病变引起，以颈、腰段多见。表现局部疼痛、僵硬，神经根、脊髓或局部血管受压，可出现各种放射痛或神经症状。

1. 颈椎　主要表现颈项疼痛、僵硬。脊神经根受压可出现上臂放射痛，脊髓受压可引起肢体无力和麻痹，椎动脉受压可致眩晕、耳鸣以至复视、构音和吞咽障碍，严重者可发生定位能力丧失或跌倒，但不伴意识障碍。

2. 腰椎　椎间盘病可引起腰、臀疼痛并放射至下肢。神经根刺激可引起髋关节局

部疼痛而不向下放射，应注意鉴别。

（六）其他部位　肩锁关节、颞下颌关节、肘关节也可累及。

四、骨性关节炎的特殊类型

（一）侵蚀性炎症性骨性关节炎　累及远端及近端指间关节，有明显的炎症表现且可持续多年，但最终大多没有症状。受累关节可发生冻胶样囊肿、不同程度的疼痛和压痛。放射学检查可见关节软骨丧失、骨赘形成、软骨下骨板硬化和明显的骨侵蚀。后期可发生骨性强直。

（二）弥漫性特发性骨肥厚(DISH)　多见于老年人。特点为椎体前方韧带波浪状钙化，以胸椎最多见；脊柱外肌腱、韧带附着点如足跟、鹰嘴骨突、指间关节等部位也可累及。症状轻微以至没有疼痛，脊柱可有中度活动受限。无椎间关节及骶髂关节累及，以上可与强直性脊柱炎鉴别。

【实验室与其他检查】　本病无特异的实验室指标。大部分患者血沉正常、C反应蛋白不增高、类风湿因子和自身抗体阴性。关节液黄色或草黄色、粘度正常、凝固试验正常、白细胞数低于2×10^9/L、糖含量很少低于血糖水平的50%。据此可与其他疾病鉴别。

影像学检查对本病的诊断十分重要。X线表现主要为关节间隙狭窄，软骨下骨质硬化及囊性变，关节边缘骨赘形成，关节面萎陷、变形和关节半脱位等。MRI显示早期软骨、半月板等关节结构的病变，有利于早期诊断，但价格较贵，未能普及。CT用于椎间盘病的诊断，优于X线。

【诊断和鉴别诊断】　根据症状和放射学表现，诊断不难。但部分X线骨性关节炎表现者，临床可以没有症状，即所谓“无症状性骨性关节炎”或“放射学骨性关节炎”。因此临床上应除外患者的症状是否因骨性关节炎所致，以免误诊。

外周关节骨性关节炎应与类风湿关节炎、银屑病关节炎、假性痛风等鉴别；髋关节骨性关节炎应与髋关节结核、股骨头无菌性坏死鉴别。中轴关节骨性关节炎应与脊柱关节病鉴别。

【治疗】　目前只能对症治疗，应根据不同情况用药和指导患者自我调理。理疗、镇痛剂或非甾体抗炎药可缓解疼痛。疼痛不严重者不一定持续用药，以减少药物的不良反应。可适当锻炼以增强肌肉力量、维持关节稳定性，但又应注意避免不利于病变关节的活动。必要时可用拐杖、夹板等。控制体重以减轻关节负荷，有利于病情恢复。玻璃酸酶(透明质酸酶)关节内注射有一定疗效。应避免使用糖皮质激素，仅在个别症状严重而对治疗反应差的关节，方考虑用糖皮质激素作关节内注射。关节置换术主要用于膝、髋关节功能严重障碍者。

【预后】　大多数患者预后良好，严重关节畸形和功能障碍者仅属少数。

（曾庆馀）

第十章　大骨节病

大骨节病又名 Kashin-Beck 病，属地方性畸形性骨关节病。其原发病变是四肢软骨的变性和坏死，继之出现邻近骨组织的破坏、增生、变形，最后形成典型的骨性关节炎。本病均发生在儿童管状骨干骺闭合以前，在成人中很少有新发病者。病变主要局限在关节，基本不影响患者的智力和生育。

【流行病学特征】 本病是典型的地方病，见于我国的川藏到东北的斜长地带，分布于黑龙江、吉林、辽宁、内蒙古、河北、北京、山东、山西、河南、陕西、甘肃、四川、青海、西藏等处的农村。在国外则波及西伯利亚的东部和朝鲜北部的少数地方。形成上述地区性分布可能与以下几点有关：①高纬度及中高海拔地带往往是高发病区；②属土壤肥沃并从事农业生产的地区；③多见于居民以麦类和玉米为主食者；④其父兄多为从事农业的农业户。

【病因】 大骨节病病因主要有：

一、生物地球化学学说 认为病因是锶、钡中毒。其后提出的有缺硫、缺镁、缺钙、缺硒等，其中有关硒的研究最多，但尚未能证实。

二、饮水中有机物中毒学说 日本有病理学家曾报告在日本各地发现多个大骨节病病区，并认为由于水质污染，但政府曾组织调查认为日本没有大骨节病。我国某些学者关于“有机酸”的研究，在流行病学及实验检测均未能证实。

三、粮食真菌毒素中毒学说 近 30 多年来，我国在广泛现场工作和实验室工作基础上，通过流行病学、T-2 毒素的化学确认、ELISA 法检测和骨软骨病（osteochondrosis，OC）、骨性关节炎（osteoarthritis，OA）实验病理研究，取得了突破性进展，认为病区谷物镰刀菌产生的 T-2 毒素是大骨节病病因。

【病理】 病理变化主要在软骨细胞，系属软骨的营养不良性变化，包括软骨的萎缩、变性和坏死。软骨坏死吸收后出现软骨细胞反应性增生、修复。成骨细胞亦增生，最终形成大量不规则的新骨组织，破坏原来的软骨和骨结构。病变累及骺板全层时，可发生骨骺早期融合，长骨过早停止生长，导致短指（趾）、短肢畸形。又由于关节软骨不断增生，骨化不断进展，导致关节增大、变形。

【临床表现】 多见于儿童，起病缓慢。主要为对称性的多关节病变，以肢端关节受累多见，常见部位依次为手、踝、足、肘、腕、膝、肩、髋。患者早期症状为乏力，晨起关节僵硬和握拳不紧。轻者表现为受累关节疼痛，关节增粗、变形、活动障碍，手指末节向掌侧屈曲，不能伸直。重者出现短指（趾）、短肢畸形。四肢肌肉常有萎缩，肢体关节畸形，如肘关节不能伸直、活动困难、部分或完全丧失劳动能力。但患者精神状态正常，无智力低下。

【X线检查】 以手部X线片为例，主要表现为指骨骨端、干骺端、骨骺、腕骨的硬化、断裂、增生和变形。干骺端改变较灵敏，但易变；骨端改变稳定，特异性高。

【诊断和鉴别诊断】 诊断主要依据患者来自发病流行区或常食用发病区生产的小麦和玉米者；体检发现慢性对称性多个关节的增粗变形。X线片的特异性改变有助于诊断。

应和类风湿关节炎、佝偻病、软骨发育不全等病鉴别。类风湿关节炎的骨长径和宽径都正常，无短指畸形，并可有骨穿凿样破坏。佝偻病因软骨不能钙化而有软带增宽，并呈毛刷状，而大骨节病则呈干骺端先期钙化带部位凹陷，凹陷底部硬化。软骨发育不全可有手足短小，形成侏儒，除四肢外全身尚有多处的软骨发育不全畸形，而本病除指(趾)短小外，尚有关节骨性增粗畸形。

【预防与治疗】 大骨节病早期患者只要脱离可能的致病因素，可望完全恢复正常而不留痕迹，但对已出现骨骺、指骨骨端、腕骨X线改变者，至今尚未发现有效的治疗方法。

我国大骨节病防治对策的主要内容是：①病区中凡水源条件容许的地方，应改旱田为水田，改主食为大米。②交通方便或靠近城镇的病区，可改种蔬菜或其它经济作物，由市场购入食粮。③边远山区可退耕还林或退耕还牧。④在不具备上列条件的地方，应推广科学种粮，干燥储藏，降低粮食污染程度，把T-2毒素含量减少到100ng/g以下，或至少到300ng/g以下。

以下是对症和防止病情进一步恶化的措施：①慎用糖皮质激素，因在使用不当时可使部分患者出现关节重度变形、股骨头坏死。②避免关节的过度负荷，不宜作重体力劳动或体育锻炼。重劳动可给病变关节带来摩擦、挤压而促使病情恶化。③停止继续食用病区的玉米和麦类。④可用非甾体抗炎药缓解关节痛。⑤必要时可采用矫形手术恢复部分关节的功能。

(张凤山)

本篇参考文献

1. Klippel JH. Primer on the Rheumatic Diseases. 11th ed. Georgia: Arthritis Foundation, 1997
2. Coopman WJ. Textbook of Rheumatology. 13th ed. Baltimore Hongkong: Williams & Wilkins, 1997
3. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. Harrison's Principle of Internal Medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill Company, 1998
4. 蒋明等主编. 风湿病学. 北京：科学出版社，1995

第十篇　理化因素所致疾病

第一章　总　　论

在人类的社会生活环境中，存在一些对身体健康有危害的因素，主要指物理、化学、生物、心理性等因素。本篇主要讲理化因素对身体健康的危害，以急性中毒为主，兼及慢性中毒。

【物理因素】

一、高温　可引起中暑。

二、低温　意外停留在低温环境中，较长时间可造成冻僵。

三、低气压　在高山、高原或高空停留，因过低气压和空气中低氧分压，易发生高原病。

四、高气压　当人潜入深水作业，由于过高气压，吸入空气中的大量氮气溶解在血液中，若回到地面的速度过快，溶解在血液中的氮气迅速释放出来而形成气泡，阻塞血管，伤害骨骼和神经而发生减压病。

五、噪声　长期接触噪声可发生神经性耳聋。

六、振动　长期接触振动的肢体可发生自主神经功能紊乱、血管痉挛而出现白指症、骨骼异常等。

七、电离辐射　放射线可抑制骨髓的造血功能，使白细胞减少，甚至引起再生障碍性贫血。

八、非电离辐射　高频、微波、激光等损害可引起神经衰弱综合征。紫外线可引起电光性眼炎、皮炎、雪盲。

人类在特殊情况下，接触高温、严寒和高原环境，因不能适应而发生功能障碍。如中暑、冻僵和高原病，成为急需治疗的急症。此外，在意外情况下可发生电击和淹溺等。患者常死于心跳骤停或窒息，需要紧急处理，进行有效的现代心肺脑复苏。晕车、晕船和晕飞机是由各种形式的运动刺激前庭神经而引起的疾病。

【化学因素】　有害的化学因素广泛存在于生活环境中，可来自自然界，也可来自工业的“三废”污染。人类长期居住在被“三废”污染的地区，可以发生地方病或公害病。例如：高氟地区居民可发生地方性氟骨症；甲基汞污染水质可引起甲基汞中毒。

在生产中，加工制造过程可排出大量化学物质，如果管理不严，化学物质从设备中

泄漏，可使空气成分中化学物质浓度增高，长期接触可发生慢性中毒。意外事故时，大量的化学物质逸出可引起急性中毒。工业上常遇到的毒物有：金属、有机溶剂、刺激性气体、窒息性毒物、农药等。改善生产中的劳动保护条件，可明显降低或避免职业中毒的发病率。

在家庭生活中，也接触到不少有害的化学物质，如清洁剂、有机溶剂、杀虫药等，特别是药物。误服或故意吞服此类有害的化学物质，可产生中毒。长期滥用大量具有催眠或麻醉作用的药物，可发生药物依赖；突然停药或减量时可发生戒断综合征，出现惊厥发作或精神异常。饮酒过量或酗酒可发生急性或慢性酒精中毒。

【理化因素所致疾病的防治研究进展】 20世纪30年代以前由于对毒理学缺乏认识，抢救中毒无特殊疗法，只采用一般清除或支持疗法。在30年代以后，用亚硝酸盐-硫代硫酸钠治疗氰化物中毒，开始结合生理学和毒理学研究有效的解毒疗法。40年代时用二巯丙醇(BAL)治疗砷中毒。50年代用依地酸钙钠治疗铅中毒，开展了螯合剂治疗金属中毒的方法。同时应用碘解磷定(解磷定)治疗有机磷杀虫药中毒。在我国，60年代方开展用二巯丁二钠(DMS)治疗锑、铅、汞、砷等中毒。这些研究使特殊解毒疗法逐渐增多。近年来发现毒物的发病机制与受体、自由基、脂质过氧化以及细胞内钙稳态有关，为探索新的解毒疗法开拓了更多新路。

50年代以来，特别是近20余年来，中毒的诊断和治疗取得了很大进展。这一方面是由于毒理学的兴起，另一方面是由于临床医学，特别是急救医学的进展。毒理学研究逐步深入，从器官水平到分子水平阐明发病机制，有助于不断提高中毒的诊断和治疗水平。

物理因素所致疾病的研究，起步比化学因素中毒要晚。近年来由于有关工业和建设的发展以及军事上的需要，对环境中不利的自然条件及生产环境中的物理因素，如高温、高气压、噪声、振动、高频、微波、激光、加速度等对人体的生理影响，以及人的适应性和适应不全对人体的危害等进行了研究，并取得很大进展。在急救医学方面，对电击、淹溺等情况采取了现代先进的心肺脑复苏疗法，空前提高了治疗水平，不仅降低了病死率，也减少了致残率。

【理化因素所致疾病的诊断原则】 理化因素所致疾病的特点是病因明确，而且与环境有关，有特殊的临床表现。诊断时应抓住下列因素：

一、病因 此类疾病的特点是都有明确的病因，且存在于环境中，其中大多数理化因素都有方法监测，例如，口服药物或毒物均可监测出或估计出剂量，空气中毒物可监测浓度；环境温度、海拔高度、海平面下深度、噪声强度、振动频率、辐射强度、放射剂量等都能监测。利用原子吸收分光光度法、气相色谱分析法或高效液相色谱分析法监测环境空气中和人的体液中毒物浓度，可明确病因诊断。

二、靶部位 各种毒物都有其作用的靶部位，如四氯化碳的主要靶器官是肝；苯的靶器官是骨髓；有机磷杀虫药的靶分子是神经系统的乙酰胆碱酯酶。物理因素也各有其靶部位，如噪声作用于听神经；加速运动作用于前庭神经。

三、剂量与效应关系 量效关系是评估理化因素作用的基本规律，也是以接触剂量与临床表现程度是否相关，作为明确病因诊断的依据。

四、流行病学调查分析 由于大多数理化因素所致疾病是环境病或公害病，可能同一时间有多数人发病。因而，利用研究人群发病情况的流行病学调查方法，有助于查明公害环境中存在的致病因素和诊断发病的个体。

理化因素所致疾病临床表现往往缺乏特异性。结合接触史，综合临床表现，加上实验室检查验证，排除其他有类似临床表现的疾病，可以作出诊断。

【理化因素所致疾病的防治原则】

一、迅速脱离有害环境和危害因素 这是治疗疾病的重要防治措施。毒物在体内或体外存在，可继续发挥其毒性作用，因而要尽力清除。急性中毒时，局部污染处要彻底清洗；口服毒物要洗胃，甚至对危重患者采取血液净化疗法，使人体接触毒物的时间愈短愈好。

二、维持患者生命 理化因素所致疾病可产生严重的症状，影响意识、呼吸、心率、脉搏、血压等生命征，因而要做好监护，并采取有效的急救措施，使患者渡过生存的难关。如电击和淹溺的有效治疗在于现代心肺脑复苏；严重的急性放射病的有效疗法是骨髓移植。

三、针对发病机制和病因的治疗 急性中毒时如有特殊解毒药，应及时采用。螯合剂用于治疗金属中毒；碘解磷定用于使磷酰化胆碱酯酶复活。阿托品治疗有机磷杀虫药中毒，不是直接作用于杀虫药本身，而是阻断毒蕈碱受体，抑制毒蕈碱样症状。氧治疗一氧化碳中毒的作用是氧与一氧化碳竞争血红蛋白。亚甲蓝(美蓝)治疗苯的氨基、硝基化合物中毒，是由于亚甲蓝能使中毒产生的高铁血红蛋白还原。

物理因素所致疾病主要是针对发病机制或症状进行治疗，如中暑高热时降温；冻僵时复温。急性高原病的主要发病机制是缺氧，治疗的主要措施是给氧。减压病的发病机制主要是由高气压环境回到低气压环境减压过速，治疗方法是进入高压氧舱重新加压，再缓慢减压。

四、对症治疗 理化因素所致疾病种类繁多，其中有特效疗法的尚为数有限。采取对症治疗，可减少患者痛苦，促进早日康复。

总之，人类在生活和工作中，不断受到环境中各种有害因素的影响。由于这些有害因素的存在是可以预计的，也是可以采取措施加以预防的。医生应该熟悉理化因素所致疾病，做好预防工作，及时做出诊断，采取有效的防治措施。

(秦桂玺)

第二章　中　　毒

第一节　概　　述

有毒化学物质进入人体，达到中毒量而产生损害的全身性疾病称中毒（poisoning）。引起中毒的化学物质称毒物。根据来源和用途毒物分为：①工业性毒物；②药物；③农药；④有毒动植物。有关细菌引起的食物中毒，详见《传染病学》有关章节。

中毒可分为急性和慢性两大类，主要由接触毒物的剂量和时间决定。短时间内吸收大量毒物可引起急性中毒，发病急骤，症状严重，变化迅速，如不积极治疗，可危及生命。长时间吸收小量毒物可引起慢性中毒，起病较缓，病程较长，缺乏中毒的特异性诊断指标，容易误诊和漏诊。

【病因和中毒机制】

一、病因

（一）职业性中毒　在生产过程中，有些原料、中间产物和成品是有毒的。如果不注意劳动保护，在生产过程中与有毒物质密切接触可发生中毒。

（二）生活性中毒　在误食、意外接触有毒物质、用药过量、自杀或谋害等情况下，过量毒物进入人体，可引起中毒。

二、中毒机制

（一）毒物种类　有毒物质的种类繁多：①局部刺激、腐蚀作用：强酸和强碱可吸收组织中的水分，并与蛋白质或脂肪结合，使细胞变性或（和）坏死。②缺氧：一氧化碳、硫化氢、氰化物等窒息性毒物阻碍氧的吸收、转运或利用。脑和心肌对缺氧敏感，易发生损害。③麻醉作用：有机溶剂和吸入性麻醉药有强亲脂性。脑组织和细胞膜脂类含量高，因而上述化学物质可通过血脑屏障，进入脑内而抑制脑功能。④抑制酶的活力：很多毒物是由其本身或其代谢产物抑制酶的活力而产生毒性作用。如有机磷农药抑制胆碱酯酶；氰化物抑制细胞色素氧化酶；重金属抑制含巯基的酶等。⑤干扰细胞或细胞器的生理功能。四氯化碳在体内经酶催化而形成三氯甲烷自由基，自由基作用于肝细胞膜中不饱和脂肪酸，产生脂质过氧化，使线粒体、内质网变性，肝细胞坏死。酚类如二硝基酚、五氯酚、棉酚等可使线粒体内氧化磷酸化作用解偶联，妨碍三磷酸腺苷的形成和贮存而释放热能。⑥受体的竞争。如阿托品阻断毒蕈碱受体。

（二）毒物的吸收、代谢和排出　有毒物质可通过呼吸道、消化道、皮肤粘膜等途径进入人体。在工农业生产中，毒物主要以粉尘、烟、雾、蒸气、气体的形态由呼吸道吸入，肺泡的吸收能力很强。生活性中毒时，毒物大多数是经口食入，由呼吸道进入的毒物很少，后者主要是一氧化碳。少数脂溶性毒物如苯胺、硝基苯、四乙铅、有机磷农药等可通过完整的皮肤和（或）粘膜侵入。毒蛇咬伤时，毒液可经伤口进入体内。

毒物被吸收后进入血液，分布于全身。主要在肝脏通过氧化、还原、水解、结合等作用进行代谢。大多数毒物经代谢后毒性降低，这是解毒过程，但也有少数在代谢后毒性反而增加。如对硫磷氧化为毒性大得多的对氧磷。

气体和易挥发的毒物吸收后，一部分以原形经呼吸道排出，大多数毒物由肾排出；很多重金属如铅、汞、锰等，以及生物碱由消化道排出，少数毒物经皮肤排出，有时可引起皮炎。此外，铅、汞、砷等可由乳汁排出。有些毒物排出缓慢，蓄积在体内某些器官或组织内，可产生慢性中毒。

（三）影响毒物作用的因素　①毒物的理化性质：化学物的毒性与其化学结构有密切关系，空气中毒物的颗粒愈小，挥发性愈强，溶解度愈大，则吸入肺内的量愈多，毒性也愈大。②个体的易感性：个体对毒物的敏感性不同，这与性别、年龄、营养、健康状况、生活习惯等因素有关。

【临床表现】

一、急性中毒　急性中毒可产生严重的发绀、昏迷、惊厥、呼吸困难、休克、少尿等。

（一）皮肤粘膜　①皮肤及口腔粘膜灼伤：见于强酸、强碱、甲醛、苯酚、甲酚皂溶液（来苏儿）等腐蚀性毒物灼伤。硝酸可使皮肤粘膜痂皮呈黄色，盐酸痂皮呈棕色，硫酸痂皮呈黑色。②发绀：引起氧合血红蛋白不足的毒物可产生发绀。麻醉药、有机溶剂抑制呼吸中枢，刺激性气体引起肺水肿等可产生发绀。亚硝酸盐和苯胺、硝基苯等中毒能产生高铁血红蛋白血症而出现发绀。③黄疸：四氯化碳、毒蕈、鱼胆等中毒损害肝脏可致黄疸。

（二）眼　①瞳孔扩大：见于阿托品和莨菪碱类中毒。②瞳孔缩小：见于有机磷类杀虫药和氨基甲酸酯类杀虫药中毒。③视神经炎：见于甲醇中毒。

（三）神经系统　①昏迷：见于麻醉药、催眠药、安定药等中毒；有机溶剂中毒；窒息性毒物中毒，如一氧化碳、硫化氢、氰化物等中毒；高铁血红蛋白生成性毒物中毒；农药中毒，如有机磷杀虫药、有机汞杀虫药、拟除虫菊酯杀虫药、溴甲烷等中毒。②谵妄：见于阿托品、乙醇和抗组胺药中毒。③肌纤维颤动：见于有机磷杀虫药和氨基甲酸酯杀虫药中毒。④惊厥：见于窒息性毒物中毒、有机氯杀虫药、拟除虫菊酯类杀虫药中毒以及异烟肼中毒。⑤瘫痪：见于可溶性钡盐、三氧化二砷、磷酸三邻甲苯酯、正己烷、蛇毒等中毒。⑥精神失常：见于四乙铅、二硫化碳、一氧化碳、有机溶剂、乙醇、阿托品、抗组胺药等中毒。

（四）呼吸系统　①呼吸气味：有机溶剂挥发性强，而且有特殊气味，如酒味。氰化物有苦杏仁味；有机磷杀虫药、黄磷、钝等有蒜味；苯酚和甲酚皂溶液有苯酚味。②呼吸加快：引起酸中毒的毒物如水杨酸类、甲醇等可兴奋呼吸中枢，使呼吸加快。刺激性气体引起脑水肿时，呼吸加快。③呼吸减慢：见于催眠药和吗啡中毒，也见于中毒性脑水肿。呼吸中枢过度抑制可导致呼吸麻痹。④肺水肿：刺激性气体、安妥、磷化锌、有机磷杀虫药、百草枯等中毒可引起肺水肿。

（五）循环系统

1. 心律失常　洋地黄、夹竹桃、乌头、蟾蜍等兴奋迷走神经，拟肾上腺素药、三环类抗抑郁药等兴奋交感神经，以及氨茶碱等中毒，均可引起心律失常。

2. 心脏骤停　可能由于：①毒物直接作用于心肌：见于洋地黄、奎尼丁、氨茶碱、吐根碱等中毒。②缺氧：见于窒息性毒物中毒。③低钾血症：见于可溶性钡盐、棉酚、排钾

性利尿剂等中毒。

3. 休克　原因有：①剧烈的吐泻导致血容量减少：见于三氧化二砷中毒。②严重的化学灼伤：由于血浆渗出而血容量减少，见于强酸、强碱等中毒。③毒物抑制血管舒缩中枢，引起周围血管扩张，有效血容量不足：见于三氧化二砷，巴比妥类等中毒。④心肌损害：见于吐根碱、锑、砷等中毒。

（六）泌尿系统　急性肾衰竭，出现少尿以至无尿。发病机制：①肾小管中毒：见于升汞、四氯化碳、头孢菌素类、氨基糖苷类抗生素、毒蕈、蛇毒、生鱼胆、斑蝥等中毒。②肾缺血：产生休克的毒物可导致肾缺血。③肾小管堵塞：砷化氢中毒可引起血管内溶血，游离血红蛋白由尿排出时可堵塞肾小管；磺胺结晶也可堵塞肾小管。

（七）血液系统　①溶血性贫血：中毒后红细胞破坏增速，量多时发生贫血和黄疸。急性血管内溶血，如砷化氢中毒，严重者可发生血红蛋白尿和急性肾衰竭。中毒性溶血见于砷化氢、苯胺、硝基苯等中毒。②白细胞减少和再生障碍性贫血：见于氯霉素、抗肿瘤药、苯等中毒以及放射病。③出血：见于血小板量或质的异常：由阿司匹林、氯霉素、氢氯噻嗪、抗肿瘤药等引起。④血液凝固障碍：如由肝素、香豆素类、水杨酸类、敌鼠、蛇毒等引起。

（八）发热　见于抗胆碱能药（阿托品等）、二硝基酚、棉酚等中毒，以及金属烟热。

二、慢性中毒　长期接触较小剂量的毒物，可引起慢性中毒。慢性中毒多见于职业中毒和地方病。

（一）神经系统　①痴呆：见于四乙铅、一氧化碳等中毒。②震颤麻痹综合征：见于锰、一氧化碳、吩噻嗪等中毒。③周围神经病：见于铅、砷、铊、二硫化碳、正己烷、氯丙烯、丙烯酰胺、有机磷杀虫药等中毒。

（二）消化系统　中毒性肝病：见于砷、四氯化碳、三硝基甲苯、氯乙烯等中毒。

（三）泌尿系统　中毒性肾病：见于镉、汞、铅等中毒。

（四）血液系统　白细胞减少和再生障碍性贫血：见于苯、三硝基甲苯等中毒。

（五）骨骼系统　氟可引起氟骨症；黄磷可引起下颌骨坏死。

【诊断】　急性中毒需要及早作出诊断。慢性中毒如不注意病因，往往容易误诊、漏诊。职业中毒的诊断必须持慎重态度。

中毒诊断主要依据接触史和临床表现。中毒经初步诊断后，毒物在体液中的存在以及毒物对人体的特殊影响，可通过实验室检查加以证实，也可通过环境调查了解毒物的存在。最后，经过鉴别诊断，排除其他有相似症状的疾病，可作出病因诊断。

一、毒物接触史　对生活性中毒，如怀疑有服毒的可能性时，要了解患者的生活情况、精神状态和长期服用药物的种类，身边有无药瓶、药袋，家中药物有无缺少等，估计服药时间和剂量。对一氧化碳中毒要了解室内炉火、烟囱以及当时同室内其他人员的情况。如怀疑食物中毒时，应调查同餐进食者中有无同样症状发生。水源污染和食物污染可造成地区流行性中毒。对职业中毒应询问职业史，包括工种、工龄、接触毒物的种类和时间、环境条件和防护措施，以及工作中是否曾发生过事故等。总之，对任何中毒都要了解发病现场情况，查明接触毒物的证据。

二、临床表现　对突然出现发绀、呕吐、昏迷、惊厥、呼吸困难、休克而原因不明的

患者，要想到急性中毒的可能性。对原因不明的贫血、白细胞减少、血小板减少、周围神经麻痹、肝病患者也要考虑到中毒的可能性(表 10-2-1)。

表 10-2-1　一些常见急性中毒的临床表现和治疗要点

	毒　物	最小致死量	临床表现	治　疗
腐蚀性毒物	强酸		皮肤灼伤	皮肤冲洗
	浓硫酸	5ml	吞服后，口腔、消化道粘膜腐蚀。严重者休克。后期可发生食管穿孔、胃穿孔、食管狭窄	避免洗胃
	浓硝酸	5ml		饮牛奶、蛋清、氢氧化铝凝胶
	浓盐酸	5ml		抗休克：输液，止痛，防止食管狭窄
	强碱		同上	皮肤冲洗
	氢氧化钠	5g		保护剂：牛奶、生蛋清
	浓氨水	10ml		抗休克：输液，止痛
金属	汞		吸入高浓度汞蒸气后，出现口腔炎	脱离接触，解毒药：二巯丙磺钠或 DMS
	镉			
	硫酸镉(口服)		食入镉盐后，出现急性胃肠炎	
	氧化镉(吸入)		吸入高浓度镉烟后，有明显的呼吸道刺激症状。严重者 4～10 小时后可出现肺水肿	吸入中毒时，防治肺水肿
	钡			
	氯化钡	1g	可溶性钡盐吸入或食入后 2～3 小时发病，出现急性胃肠炎。严重者心律失常。可引起低钾血症，产生四肢瘫痪，呼吸麻痹	洗胃：2%～5%硫酸镁或硫酸钠 解毒药：硫酸钠 30g 内服，或 10%硫酸钠 10ml，缓慢静脉注射。30 分钟后可重复；呼吸困难：吸氧，必要时人工呼吸；低钾血症，补钾
	砷化氢	50mg/m³	吸入后数小时至 1～2 天，大量血管内溶血出现血红蛋白尿、贫血。严重者 2～3 天后发生急性肾衰竭	碱化尿液，早期应用解毒药，防治急性肾衰竭
有机溶剂	甲醇	30ml	吸入后，眼、上呼吸道粘膜有明显刺激现象。饮入后可引起胃肠炎。可有意识障碍和视力障碍。甲醇代谢为甲酸，可引起酸中毒	纠正酸中毒：碳酸氢钠
	汽油	25g/m³ 40ml	饮入或吸入后，呼吸有特殊气味，头痛、头晕。重症患者可有精神失常、昏迷、惊厥、呼吸麻痹	避免洗胃，以免汽油或煤油误入气管
	煤油	15g/m³ 100ml	误吸入呼吸道可发生支气管炎，化学性肺炎	吸入性肺炎：吸氧，抗生素
	苯	24g/m³ 15ml	吸入大量苯蒸气或饮入大量苯后，出现麻醉现象	脱离有毒环境 保持呼吸道通畅 禁用肾上腺素，以免诱发心室颤动
	四氯化碳	90g/m³ 30ml	吸入或饮入后，有麻醉和消化道粘膜刺激症状。严重者急性期后可出现肝、肾、心肌损害	保护肝、肾功能
刺激性气体	氨 氯	300mg/m³	接触和吸入后，有眼、上呼吸道粘膜刺激症状。严重者经 2～24 小时	脱离有毒环境 吸氧
	光气 二氧化氮	20mg/m³	可发生肺水肿。有时气道粘膜坏死组织脱落，可堵塞气管-支气管	缓解支气管痉挛 防治肺水肿：糖皮质激素，消泡沫剂，必要时气管切开

续表

	毒　物	最小致死量	临床表现	治　疗
窒息性毒物	硫化氢	1.0g/m³	吸入后，眼和上呼吸道粘膜有明显刺激现象，心悸，呼吸加快，肺水肿，昏迷；吸入高浓度后，突然昏迷，惊厥，呼吸停止	脱离有毒环境 吸氧 必要时人工呼吸
	氰化物 氰化氢 氰化钠 氰化钾 木薯 苦杏仁	 120mg/m³ 0.15g 0.2g 1000g 30粒	吸入或食入后，迅速出现呼气苦杏仁味，头晕、头痛、嗜睡、呼吸困难、心跳加快、低血压、皮肤潮红、昏迷、惊厥、呼吸心跳停止	脱离有毒环境 吸氧 解毒药：立即亚硝酸异戊酯吸入，3%亚硝酸钠10ml静脉注射，随即25%硫代硫酸钠50ml静注
	高铁血红蛋白生成性毒物 亚硝酸盐 苯胺 硝基苯	 5g 4g 2ml	食入亚硝酸盐引起"肠源性发绀。"苯胺、硝基苯吸入、皮肤吸收或食入后，产生发绀。严重者昏迷抽搐，呼吸循环衰竭	口服中毒时，洗胃 皮肤污染时，用肥皂、清水彻底清洗 吸氧 必要时人工呼吸
杀鼠剂	磷化氢 磷化锌 磷化铝	27.8mg/m³ 2～3g	吸入后1～3小时头晕，呕吐，胸闷。严重者出现肺水肿、休克、惊厥、昏迷。可有心律失常、急性肾衰竭 食入磷化锌或磷化铝后，作用与磷化氢相同	吸入中毒时，脱离有毒环境 食入中毒时，洗胃，可用0.5%硫酸铜溶液 导泻：硫酸钠 治疗休克、肺水肿、急性肾衰竭 保护肝、心脏
	敌鼠 华法林（杀鼠灵）		食后头晕、恶心、呕吐，以后出现明显的出血现象。凝血时间延长	解毒药：维生素K_1 10～20mg，静脉注射，每日3次，持续3～5天。 糖皮质激素：泼尼松30mg/d
	氟乙酰胺 氟乙酸钠	2～10mg/kg 2～10mg/kg	口服后恶心、呕吐、烦躁不安、抽搐、昏迷、心律失常、休克、心力衰竭、呼吸衰竭	解毒药：乙酰胺2.5g，每6～8小时一次，肌注，至抽搐停止 治疗脑水肿、抽搐、呼吸衰竭
	砷 三氧化二砷（砒霜）	 100mg	食后出现严重的胃肠炎、休克。1～3周后出现周围神经病、皮肤角化。可有肝病	解毒药：BAL、二巯丙磺钠、DMS 抗休克：补液
除草剂	2,4-滴	6.5g	口服中毒首先出现口咽部发痒，恶心、呕吐。以后感觉异常、嗜睡、肌纤维颤动。严重者出现抽搐、昏迷、呼吸衰竭。部分患者有肝肾损害，发生一过性血糖升高和糖尿	口服者立即洗胃。勿用温水洗胃，以免促进吸收 口服10%硫酸亚铁溶液10ml，每15～30分钟一次，共3～5次 抽搐：地西泮10mg静注
药物	水杨酸类 阿司匹林	10～20g 20g	口服过量时，恶心、呕吐，伴有出汗，面色潮红。呼吸加快可引起呼吸性碱中毒。尔后有代谢性酸中毒。可有低钾血症和脱水。干扰糖代谢，可产生低血糖症和酮症。凝血酶原生成减少可引起出血	碱化利尿：输碳酸氢钠溶液纠正脱水 纠正低钾血症 纠正代谢性酸中毒 出血时：维生素K_1 10～25mg肌注 必要时人工透析疗法
	阿托品 颠茄 曼陀罗（洋金花）	10mg 种子9粒	出现副交感神经抑制症状：口干、吞咽困难、皮肤干燥潮红、瞳孔散大，视力模糊、心动过速，排尿困难、发热。重症患者谵妄、幻觉、躁动、抽搐、昏迷	躁动时：地西泮10mg肌注
	异烟肼	10g	食入大量后，嗜睡，肌纤维颤动，惊厥，呼吸肌痉挛而窒息	惊厥时：地西泮，苯巴比妥钠 解毒药：维生素B_6 每日200～400mg肌注或静滴。烟酰胺每日500mg，分次内服或静滴

续表

	毒　物	最小致死量	临床表现	治　疗
药	升汞	0.5~1g	严重中毒患者在1~2天内发生肾小管坏死，出现尿少、尿毒症甚至死亡。轻度中毒患者可在4~10天内出现肾脏损害	解毒药：在出现尿少前，可试用二巯丙磺钠或DMS驱汞 急性肾衰竭的处理
	苯酚类 苯酚 甲酚皂溶液（来苏儿）	皮肤灼伤20% 8~15g （口服） 3g	皮肤接触发生灼伤。吞服时，口腔、食管、胃粘膜腐蚀。中枢神经系统抑制明显：昏迷、血压下降。可出现急性肾衰竭	皮肤污染时：彻底清洗 口服时，洗胃后给予牛奶保护胃粘膜 休克时补液 急性肾衰竭的处理
物	乌头 附子 雪上一枝蒿		食后数小时内，口舌、四肢麻木，肌肉强直，抽搐。以后出现呕吐、腹泻、心动过缓、心律失常等。严重者呼吸循环衰竭	解毒药：阿托品 心律失常用阿托品不能纠正时，可选用治疗心律失常的药物 呼吸抑制时：吸氧、人工呼吸
有毒动植物	毒蕈 1. 捕蝇蕈 斑毒蕈	0.05g	1. 神经型：食后1~2小时先有副交感神经兴奋症状，以后可出现类似阿托品中毒样症状	副交感神经兴奋时，可服阿托品 出现阿托品中毒样症状时，可服地西泮
	2. 马鞍蕈		2. 溶血型：食后6~12小时出现胃肠炎症状。以后有溶血现象。血红蛋白尿可导致急性肾衰竭	溶血时，用糖皮质激素 血红蛋白尿时，碱化尿液 贫血时输血
	3. 鹅蕈 白毒伞蕈		3. 肝病型：食后6~24小时出现胃肠炎症状，以后可发生急性肝功能衰竭	巯基解毒药：DMS或二巯丙磺钠
	河豚鱼	0.5条	河豚鱼毒素有箭毒样作用。食后1~2小时呕吐、腹泻、舌尖发麻、眼睑下垂、四肢麻痹、昏迷、休克、呼吸麻痹	排毒：输液利尿 肌肉麻痹时，可用氢化可的松 呼吸麻痹时，吸氧，糖皮质激素，必要时人工呼吸

急性中毒患者如有肯定的毒物接触史，要分析症状与体征的特点，出现时间和顺序是否符合某种毒物中毒临床表现的规律性。要进一步根据主要症状和体征，迅速进行重点而必要的体格检查，观察神志、呼吸、脉搏和血压情况，进行紧急处理。在病情允许的情况下，要进行系统而认真的检查。例如，考虑有机磷杀虫药中毒时，要注意呼吸有无蒜味、有无瞳孔缩小、肌纤维颤动、支气管分泌物增多和肺水肿等。经过鉴别诊断排除其他疾病的可能性以后，才能得出急性中毒的诊断。

三、实验室检查　急性中毒时，应常规留取剩余的毒物或可能含毒的标本，如呕吐物、胃内容物、尿、粪、血标本等。必要时进行毒物分析或细菌培养。毒物分析虽很重要，但不能等待检查结果报告后才开始治疗。对于慢性中毒，检查环境中和人体内毒物的存在，有助于确定诊断。

【治疗】　根据毒物的种类，进入途径和临床表现进行治疗。

一、治疗原则　①立即脱离中毒现场；②清除进入人体内已被吸收或尚未吸收的毒物；③如有可能，选用特效解毒药；④对症治疗。

二、急性中毒的治疗　中毒情况危重时，首先应迅速对呼吸、循环功能和生命指征进行检查，并采取有效的紧急治疗措施。

（一）立即停止毒物接触　毒物由呼吸道或皮肤侵入时，要立即将患者撤离中毒现

场。立即脱去污染的衣服，清洗接触部位的皮肤。接触可经完好皮肤吸收的毒物时，用肥皂水和大量温水清洗皮肤和毛发，不必用药物中和。如毒物溅入眼内，应立即用清水彻底冲洗。局部一般不用化学拮抗药。清除伤口中的毒物，毒蛇咬伤的具体处理方法详见本章第七节。特殊毒物对清洗与清除的要求分别见表 10-2-2 和表 10-2-3。

表 10-2-2　特殊毒物清洗要求

毒物种类	清洗的特殊溶液
苯酚、二硫化碳、溴苯、苯胺、硝基苯、香蕉水	宜用 10% 酒精液冲洗
磷化锌、黄磷	宜用 1% 碳酸钠溶液冲洗
酸性毒物(铊、磷、有机磷、溴、溴化烷、汽油、四氯化碳、甲醛、硫酸二甲酯、氯化锌、氨基甲酸酯)	宜用 5% 碳酸氢钠溶液或肥皂冲洗后再用大量清水冲洗干净
碱性毒物(氨水、氨、氢氧化钠、碳酸钠、泡化碱)	宜用 2% 醋酸、3% 硼酸、1% 枸橼酸溶液冲洗

表 10-2-3　特殊毒物清除要求

毒物种类	清除的特殊溶液与要求
固体生石炭、黄磷	先用镊子、软毛刷清除毒物颗粒后，再用大量温水清洗干净
三氯化磷、三氯氧磷、五氯化二磷、芥子气	先用纸布吸去毒物后，再用水清洗(切勿先用水冲洗)
焦油、沥青	先用二甲苯清除毒物后，再用肥皂水、清水冲洗皮肤、待水干后，用羊毛脂涂在皮肤表面

(二) 清除体内尚未吸收的毒物

清除胃肠道尚未被吸收的毒物　常用催吐法或洗胃法。早期清除毒物可使病情明显改善，愈早、愈彻底愈好。

(1)催吐：患者神志清楚且能合作时，让患者饮温水 300～500ml，然后自己用手指、压舌板或筷子刺激咽后壁或舌根诱发呕吐。如此反复进行，直到胃内容物完全呕出为止。也可用药物如吐根糖浆催吐。患者处于昏迷、惊厥状态，吞服石油蒸馏物和腐蚀剂者不应催吐。吞服腐蚀性毒物者，催吐可能引起出血或食管、胃穿孔。空腹服毒者要先饮水 500ml，再施行催吐。催吐过程尽量使胃内容物排空，且严防吸入气管导致窒息，故需头侧位。严格掌握催吐禁忌证与适应证。

(2)洗胃：洗胃应尽早进行，一般在服毒后 6 小时内洗胃有效。即使超过 6 小时，由于部分毒物仍可滞留于胃内，多数仍有洗胃的必要。但吞服强腐蚀性毒物的患者，插胃管有可能引起穿孔，一般不宜进行洗胃。此外，惊厥患者进行插管时，可能诱发惊厥；昏迷患者插胃管易导致吸入性肺炎，洗胃应慎重。食管静脉曲张患者也不宜洗胃。

插胃管时应该避免误入气管。为了保证安全，如有可能，可先插入带气囊的气管插管。胃管选用粗大者，胃管头部涂石蜡油润滑。由口腔向下插进 50cm 左右，吸出 100～200ml 胃液以证明胃管确在胃内，并可留作毒物分析。如果不能肯定插管在胃内，可向胃管注入适当空气，同时在胃区听到“咕噜”声，即可证明插管确在胃内。吸出

全部胃内容物。洗胃时，患者取左侧卧位，头低位并转向一侧，以免洗胃液误入气管内。洗胃液一般可用温开水。如已知毒物的种类，也可选用适当的洗胃液。每次注入200～250ml，不宜过多，以免促使毒物进入肠内。每次灌液后尽量排出。为了使毒物排尽，需要反复灌洗，直至回收液澄清为止。洗胃液总量至少2～5L，甚至可用到6～8L，必要时还可增多。拔胃管时，要先将胃管前部夹住，以免在拔胃管过程中管内液反流进入气管内，导致吸入性肺炎，甚至窒息。

洗胃液可根据毒物的种类不同，选用适当的解毒物质，如：①保护剂：吞服腐蚀性毒物后，为了保护胃肠粘膜，可用牛奶、蛋清、米汤、植物油等。②溶剂：饮入脂溶性毒物如汽油、煤油等有机溶剂时，可先用液体石蜡150～200ml，使其溶解而不被吸收，然后进行洗胃。③吸附剂：活性炭是强有力的吸附剂，可吸附很多种毒物，一般可用20～30g加水200ml，由胃管注入。④解毒药：解毒药可通过与体内存留的毒物起中和、氧化、沉淀等化学作用，改变毒物的理化性质，使其失去毒性。根据毒物种类的不同，可选用1∶5000高锰酸钾液，可使生物碱、蕈类氧化解毒。⑤中和剂：吞服强酸时可采用弱碱如镁乳、氢氧化铝凝胶等中和，不要用碳酸氢钠，因其遇酸后可生成二氧化碳，使胃肠充气膨胀，有造成穿孔的危险。强碱可用弱酸类物质（如食醋、果汁等）中和。⑥沉淀剂：有些化学物可与毒物作用，生成溶解度低、毒性小的物质，因而可用作洗胃剂。乳酸钙或葡萄糖酸钙与氟化物或草酸盐作用，生成氟化钙或草酸钙沉淀。2%～5%硫酸钠与可溶性钡盐作用，生成不溶性硫酸钡。生理盐水与硝酸银作用生成氯化银。洗胃液配制见表10-2-4。

表10-2-4　洗胃液的配制与应用及注意要点

洗胃液配制	毒物种类	注意要点
清水或生理盐水	砷、硝酸银、溴化物及不明原因的中毒	
1∶5000高锰酸钾	催眠药、镇静药、阿片类、烟碱、生物碱、氰化物、砷化物、无机磷、士地宁	对硫磷（1605）等硫代类有机磷中毒禁用此液洗胃
2%碳酸氢钠	有机磷农药、氨基甲酸酯类、拟菊酯类，苯、香蕉水、铊、汞、硫、铬、硫酸亚铁、磷	敌百虫中毒及强酸（硫酸、硝酸、盐酸、石炭酸）中毒禁用此液洗胃
0.3%H_2O_2	阿片类、士地宁、氰化物、高锰酸钾	
1%～3%鞣酸	吗啡类、辛可芬、洋地黄、阿托品、颠茄、莨菪、草酸、乌头、藜芦、发芽马铃薯、毒蕈	
0.3%氧化镁	阿司匹林、草酸	
5%硫酸钠	氯化钡、碳酸钡	
5%～10%硫代硫酸钠	氰化物、丙烯腈、碘、铊、汞、铬、砷	
石灰水上清液	氟化物（氟化钠、氟硅酸钠、氟乙酰胺）	
10%活性炭悬浮液	河豚、生物碱	
鸡蛋清	腐蚀性毒物、硫酸铜、铬酸盐	
液体石蜡口服	硫磺	口服液体石蜡后再用清水洗胃
10%面糊	碘、碘化物	

(3)导泻:洗胃后,灌入泻药以清除进入肠道内的毒物。一般不用油类泻药,以免促进脂溶性毒物吸收。导泻常用盐类泻药,如硫酸钠或硫酸镁15g溶于水内,口服或由胃管注入。硫酸镁如吸收过多,镁离子对中枢神经系统有抑制作用。肾功能不全、呼吸抑制、昏迷患者及磷化锌和有机磷中毒晚期者都不宜使用。

(4)灌肠:除腐蚀性毒物中毒外,适用于口服中毒、超过6小时以上、导泻无效者及抑制肠蠕动的毒物(巴比妥类、颠茄类、阿片类)。灌肠方法:1%温肥皂水5000ml,高位连续多次灌肠。

(三) 促进已吸收毒物的排出

1. 利尿　静脉滴注葡萄糖液可增加尿量而促进毒物的排出;有少数毒物如苯巴比妥、水杨酸类、苯丙胺中毒,可应用作用较强的利尿剂如呋塞米增加尿量,促进其毒物排出;改变尿pH可促使毒物由尿排出,如用碳酸氢钠使尿液碱性化,可增加弱酸性化合物如苯巴比妥和水杨酸类离子化,因不容易通过肾小管上皮细胞回吸收,而由尿中排出。如有急性肾衰竭,不宜采用利尿方法。

2. 供氧　一氧化碳中毒时,吸氧可促使碳氧血红蛋白解离,加速一氧化碳排出。高压氧治疗是一氧化碳中毒的特效疗法。

3. 透析疗法　①腹膜透析:可用于清除血液中的苯巴比妥、水杨酸类、甲醇、茶碱、乙二醇、锂等。短效巴比妥类、格鲁米特(导眠能)和有机磷杀虫药因具有脂溶性,透析效果不好。②血液透析:透析指征同腹膜透析。氯酸盐、重铬酸盐能损害肾脏引起急性肾衰竭,是血液透析的首选指征。一般在中毒12小时内进行透析效果好。如中毒时间过长,毒物与血浆蛋白结合,则不易透出。

4. 血液灌流　血液流过装有活性炭的灌流柱,毒物被吸附后,血液再输回患者体内。此法能吸附脂溶性或与蛋白质结合的化学物,能清除血液中巴比妥类(短效、长效)、百草枯等。应注意,在血液灌流中,血液的正常成分如血小板、白细胞、凝血因子、葡萄糖、二价阳离子也能被吸附排出,因此需要认真监测和补充。透析和血液灌流一般用于中毒严重、血液中毒物浓度明显增高、昏迷时间长、有并发症以及经积极支持疗法而病情日趋恶化者。

(四) 特殊解毒药的应用

1. 金属中毒解毒药　此类药物多属螯合剂(chelating agent),常用的有氨羧螯合剂和巯基螯合剂。①依地酸钙钠(disodium calcium ethylene diamine tetraacetate, EDTA Ca-Na_2):本品是最常用的氨羧螯合剂,可与多种金属形成稳定而可溶的金属螯合物排出体外。用于治疗铅中毒。用法:每日1g,加于5%葡萄糖液250ml稀释后静脉滴注。用药3天为一疗程,休息3~4天后可重复用药。②二巯丙醇(dimercaprol, BAL):此药含有活性巯基(—SH),巯基解毒药进入体内可与某些金属形成无毒的、难解离但可溶的螯合物由尿排出。此外,还能夺取已与酶结合的重金属,使该酶恢复活力,从而解毒。用于治疗砷、汞中毒。急性砷中毒治疗剂量:第1~2天,2~3mg/kg,每4~6小时1次,肌肉注射;第3~10天,每日2次。副作用较多,包括恶心、呕吐、腹痛、头痛、心悸等。③二巯丙磺钠(二巯基丙醇磺酸钠):作用与二巯丙醇相似,但疗效较高,副作用较少。用于治疗汞、砷、铜、锑等中毒。汞中毒时,用5%二巯丙磺钠5ml,每日1次,肌肉

注射，用药3天为一疗程，休息4天后可再用药。④二巯丁二钠(dimercaptosuccinate，DMS)：用于治疗锑、铅、汞、砷、铜等中毒。用法：每日1～2g，静脉滴注或肌肉注射，连用3天，停药4天为一疗程。急性锑中毒出现心律失常时，每小时静脉注射二巯丁二钠lg，可连用4～5次。可参阅表10-2-5。

表10-2-5　毒物络合剂的应用

毒物种类	毒物络合剂
铅、锰中毒	依地酸钙钠、二乙烯三胺五乙酸三钠钙
砷、汞、锑中毒	二巯丙醇、二巯丁二钠、二巯丙磺钠
铁、镍、铊中毒	二乙基二硫代氨基甲酸钠、去铁敏

2. 高铁血红蛋白血症解毒药　亚甲蓝(美蓝)：小剂量亚甲蓝可使高铁血红蛋白还原为正常血红蛋白，用于治疗亚硝酸盐、苯胺、硝基苯等中毒引起的高铁血红蛋白血症。剂量：1%亚甲蓝5～10ml(1～2mg/kg)稀释后静脉注射。必要时可重复应用。注意药液注射外渗时易引起坏死。大剂量(10mg/kg)效果相反，可产生高铁血红蛋白血症。

3. 氰化物中毒解毒药　氰化物中毒一般采用亚硝酸盐-硫代硫酸钠疗法。中毒后立即给予亚硝酸盐。适量的亚硝酸盐使血红蛋白氧化，产生一定量的高铁血红蛋白；后者与血液中氰化物形成氰化高铁血红蛋白。高铁血红蛋白还能夺取已与氧化型细胞色素氧化酶结合的氰离子；氰离子与硫代硫酸钠作用，转变为毒性低的硫氰酸盐排出体外。用法：即予亚硝酸异戊酯吸入，3%亚硝酸钠溶液10ml缓慢静脉注射，随即用25%硫代硫酸钠50ml缓慢静脉注射。

4. 有机磷农药中毒解毒药　阿托品、碘解磷定(pralidoxime，PAM)等，详见本章第二节。

5. 中枢神经抑制剂解毒药　①纳洛酮(naloxone)：是阿片类麻醉药的解毒药，对麻醉镇痛药引起的呼吸抑制有特异的拮抗作用。近年来临床发现纳洛酮不仅对急性酒精中毒有催醒作用，而且用于各种镇静催眠药如地西泮等中毒时，皆取得一定疗效。当机体处于应激状态时，促使垂体前叶释放β-内啡肽，可引起心肺功能障碍。纳洛酮是阿片受体拮抗剂，能拮抗β-内啡肽对机体产生的不利影响。剂量：0.4～0.8mg静脉注射。重症患者必要时，可1小时后重复一次。②氟马西尼(flumazenil)：本药是苯二氮䓬类中毒的拮抗药。

(五) 对症治疗　很多急性中毒并无特殊解毒疗法。对症治疗很重要，可帮助危重患者渡过难关，重要的在于保护生命脏器，使其恢复功能。急性中毒患者应卧床休息，保暖。注意观察患者神志、呼吸、心律、脉搏、血压等情况。中毒严重，出现昏迷、肺炎、肺水肿以及循环、呼吸、肾衰竭时，应积极采取相应有效的抢救措施，并且根据病情选用适当的抗生素。昏迷患者必须注意保持呼吸道通畅，维持呼吸和循环功能；按时翻身以免发生坠积性肺炎和褥疮；输液或鼻饲以维持营养。惊厥时应保护患者避免受伤。用抗惊厥药物如苯巴比妥、异戊巴比妥、地西泮等。有脑水肿时，用脱水疗法。应用甘露醇或山梨醇和地塞米松等。肺水肿、呼吸衰竭、休克、心律失常、心脏骤停、水电解质及酸碱平衡紊乱、急性肾衰竭等情况应积极进行抢救。治疗方法详见有关章节。

三、慢性中毒的治疗

（一）解毒疗法　慢性铅、汞、砷、锰等中毒可采用金属中毒解毒药。

（二）对症疗法　有周围神经病、震颤麻痹综合征、中毒性肝病、中毒性肾病、白细胞减少、血小板减少、再生障碍性贫血的中毒患者，治疗参见有关章节。

【预防】

一、加强防毒宣传　向群众介绍有关中毒的预防和急救知识，如在初冬宣传预防煤气中毒，农村喷洒农药季节宣传防止农药中毒。

二、加强毒物管理　严格遵守有关毒物的防护和管理制度，加强毒物保管。生产设备密闭化，防止化学物质跑、冒、滴、漏。厂矿中有毒物的车间和岗位加强局部通风和全面通风，以排出毒物。注意废水、废气、废渣的治理等。

三、预防化学性食物中毒　食用特殊的食品前，要注意了解有无毒性。不要吃有毒或变质的动植物。有些植物如蕈类如果不易辨认有无毒性，不可进食。有些动植物如河豚鱼、木薯、附子等经过适当处理后，才可进食。镀锌器皿不宜存放食品，特别是酸性食品，如清凉饮料、果汁等。

四、防止误食毒物或用药过量　盛药物或化学物品的容器要加标签。剧毒药物如消毒液、杀虫药要严格管理。医院用药和发药要进行严格查对制度，以免误服或用药过量。家庭用药应加锁保管，以免小儿误食。精神病患者的药物要妥善管理。

五、预防地方性中毒病　有的地方饮水中氟含量过高，可引起地方性氟骨症，改善水源可以预防。有的地方井盐中钡含量过高，可引起地方性麻痹病。井盐提出氯化钡后，此病随之消除。棉子油中含有棉酚，食后可引起中毒。棉子油加碱处理，使棉酚形成棉酚钠盐，即可消除毒性。

第二节　农业杀虫药中毒

近代广泛应用不同效能的农药来刺激作物生长、清除杂草和防治虫害等以获得高产和丰收。农药中以杀虫药应用最为广泛，由于其对人畜的毒性，可在生产、运输、分销、贮存、使用过程中过量接触，以及残留在农作物的量过多、污染食物和意外服用均可引起中毒。

常用的农业杀虫药在20世纪50年代以有机氯杀虫药中氯代烃类（二二三、六六六）为主，已被许多国家禁用。以后曾生产在土壤和体内残存时间较短的氯化撑萘类（如氯丹、七氯化茚、狄氏剂、艾氏剂）和氯化茨烯类（毒杀芬）农业杀虫药，目前亦较少使用。60年代，有机磷类农业杀虫药在世界各地普遍生产和使用，其中对人畜毒性大的品种已被毒性小的取代。70年代后，相继生产氨基甲酸酯类、拟除虫菊酯类和杀虫脒等新农业杀虫药。我国目前农业杀虫药的使用仍以有机磷类最为普遍，且常与其他农业杀虫药混合使用。因此，在防治农业杀虫药中毒时，要警惕混合中毒，不要被一种中毒的临床表现掩盖另一种农业杀虫药中毒，以致延误诊断和治疗。以下分别介绍目前常用的有机磷类、氨基甲酸酯类、拟除虫菊酯类和杀虫脒四类农业杀虫药中毒。

有机磷杀虫药中毒

有机磷杀虫药(organophosphorous insecticides)对人畜的毒性主要是对乙酰胆碱酯酶的抑制,引起乙酰胆碱蓄积,使胆碱能神经受到持续冲动,导致先兴奋后衰竭的一系列毒蕈碱样、烟碱样和中枢神经系统等症状;严重患者可因昏迷和呼吸衰竭而死亡。有机磷杀虫药大都呈油状或结晶状,色泽由淡黄至棕色,稍有挥发性,且有蒜味。除敌百虫外,一般难溶于水,不易溶于多种有机溶剂,在碱性条件下易分解失效。常用的剂型有乳剂、油剂和粉剂等。其基本化学结构式如图 10-2-1。R 和 R′为烷基、芳基、羟胺基或其他基因,X 为烷氧基、丙基或其他取代基,Y 为氧或硫。

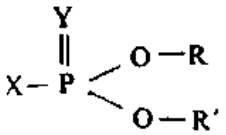


图 10-2-1 有机磷酸酯杀虫剂结构通式

由于取代基不同,各种有机磷杀虫药毒性相差很大(图 10-2-1)。国内生产的有机磷杀虫药的毒性按大鼠急性经口进入体内的半数致死量(LD_{50})分为四类,对有效抢救有机磷中毒具有重要的参考价值。

一、剧毒类 LD_{50}<10mg/kg,如甲拌磷(3911)、内吸磷(1059、杀虱多)、对硫磷(1605、一扫光)、丙氟磷(DFP)、毒鼠磷、苏化 203(治螟磷)、特普等。

二、高毒类 LD_{50}10~100mg/kg,如甲基对硫磷、甲胺磷(多灭磷、克满隆)、氧乐果、敌敌畏、磷胺(大灭虫)、速灭磷(磷君)、马拉氧磷(氧马拉松)、水胺硫磷(羟氨磷)、稻瘟净(EBP)、保棉丰(亚砜)、谷硫磷(保棉磷、谷赛昂)、杀扑磷(麦达西磷)、乙硫磷(益赛昂、蚜螨立丁、1240)等。

三、中度毒类 LD_{50}100~1000mg/kg,如乐果、乙硫磷、敌百虫、久效磷(永伏虫)、乙酰甲胺磷(高灭磷)、除草磷、除线磷、二嗪农(地亚农)、倍硫磷(百治屠、番硫磷)、杀螟松(速灭虫、杀螟硫磷)、稻丰散(益尔散、甲基乙酯磷)、亚胺硫磷(酞胺硫磷)、大亚仙农等。

四、低毒类 LD_{50}1000~5000mg/kg,如马拉硫磷(马拉赛昂、4049)、辛硫磷(肟硫磷、腈硫磷)、氯硫磷、四硫特普、独效磷、矮形磷等。

【病因】 有机磷杀虫药中毒的常见原因:

1. 生产性中毒 在生产过程中引起中毒的主要原因是在杀虫药精制、出料和包装过程,手套破损或衣服和口罩污染;也可因生产设备密闭不严,化学物跑、冒、滴、漏,或在事故抢修过程中,杀虫药污染手和皮肤或吸入呼吸道所致。

2. 使用性中毒 发生中毒的原因是在使用过程中,施药人员喷洒杀虫药时,药液污染皮肤或湿透衣服由皮肤吸收,以及吸入空气中杀虫药所致;配药浓度过高或手直接接触杀虫药原液也可引起中毒。

3. 生活性中毒 在日常生活中的急性中毒主要由于误服、自服,或饮用被杀虫药污染的水源或食入污染的食品;也有因滥用有机磷杀虫药治疗皮肤病或驱虫而发生中毒。

【毒物的吸收和代谢】 有机磷杀虫药主要经过胃肠道、呼吸道、皮肤和粘膜吸收。吸收后迅速分布全身各脏器,其中以肝内浓度最高,其次为肾、肺、脾等,肌肉和脑最少。

有机磷杀虫药主要在肝脏内代谢进行生物转化。一般氧化后毒性反而增强，如对硫磷通过肝细胞微粒体的氧化酶系统氧化为对氧磷。后者对胆碱酯酶的抑制作用要比前者强300倍；内吸磷氧化后首先形成亚砜（$\begin{matrix}R\\R'\end{matrix}\!\!>\!SO$），其抑制胆碱酯酶的能力增加5倍，然后经水解后降低毒性。敌百虫在肝通过其侧链脱去氯化氢转化为敌敌畏，使其毒性先有增强，而后经水解、脱胺、脱烷基等降解后失去毒性。马拉硫磷在肝经酯酶水解而解毒。有机磷杀虫药排泄较快，吸收后6～12小时血中浓度达高峰，24小时内通过肾脏由尿排泄，48小时后完全排出体内。

【发病机制】 有机磷杀虫药能抑制许多酶，但对人畜的毒性主要表现在抑制胆碱酯酶。体内胆碱酯酶可分真性和假性胆碱酯酶两类。真性的乙酰胆碱酯酶，主要存在于中枢神经系统灰质、红细胞、交感神经节和运动终板中，水解乙酰胆碱作用最强。假性或称丁酰胆碱酯酶，存在于中枢神经白质和血清、肝、肠粘膜下层和一些腺体中，能水解丁酰胆碱等，但难以水解乙酰胆碱，并在严重肝功能损害时其活力亦可下降。乙酰胆碱酯酶被有机磷杀虫药抑制后，在神经末梢恢复较快，少部分被抑制的乙酰胆碱酯酶在第二天即基本恢复；红细胞的乙酰胆碱酯酶被抑制后，一般不能自行恢复，需待数月至红细胞再生后全血胆碱酯酶活力才能恢复。假性胆碱酯酶对有机磷杀虫药敏感，但抑制后恢复较快。

有机磷杀虫药的毒性作用是与乙酰胆碱酯酶的酯解部位结合成磷酰化胆碱酯酶（图10-2-2），后者比较稳定，且无分解乙酰胆碱能力；从而使乙酰胆碱积聚引起胆碱能神经先兴奋后抑制的一系列毒蕈碱样、烟碱样和中枢神经系统症状，严重者可昏迷以至呼吸衰竭而死亡。

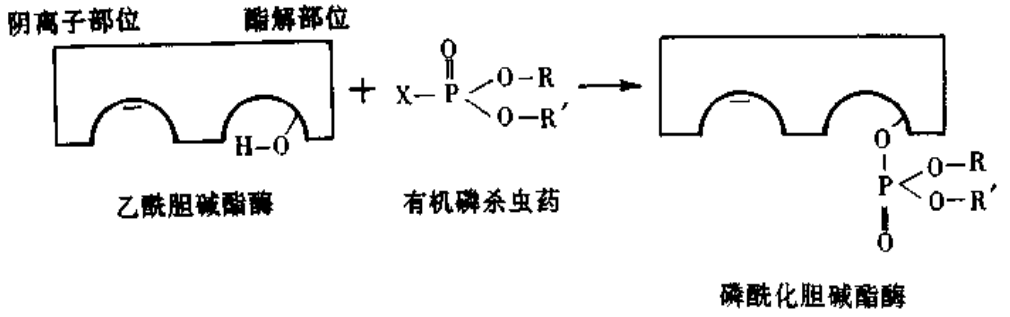


图10-2-2 乙酰胆碱酯酶形成磷酰化胆碱酯酶示意图

长期接触有机磷杀虫药时，胆碱酯酶活力可明显下降，而临床症状往往较轻，可能是由于人体对积聚的乙酰胆碱耐受性增高了。

【临床表现】

急性中毒 急性中毒发病时间与毒物种类、剂量和侵入途径密切相关。经皮肤吸收中毒，一般在接触2～6小时后发病，口服中毒在10分钟至2小时内出现症状。一旦中毒症状出现后，病情迅速发展。为有利于治疗，临床分为三级：①轻度中毒：有头晕、头痛、恶心、呕吐、多汗、胸闷、视力模糊、无力、瞳孔缩小；②中度中毒：除上述症状外，还有肌纤维颤动、瞳孔明显缩小、轻度呼吸困难、流涎、腹痛、腹泻、步态蹒跚，意识清楚；

③重度中毒：除上述症状外，并出现昏迷、肺水肿、呼吸麻痹、脑水肿。

（一）毒蕈碱样表现　主要是副交感神经末梢兴奋所致，类似毒蕈碱作用，表现为平滑肌痉挛和腺体分泌增加。临床表现先有恶心、呕吐、腹痛、多汗，尚有流泪、流涕、流涎、腹泻、尿频、大小便失禁、心跳减慢和瞳孔缩小。支气管痉挛和分泌物增加、咳嗽、气促，严重患者出现肺水肿。

（二）烟碱样表现　乙酰胆碱在横纹肌神经肌肉接头处过多蓄积和刺激，使面、眼睑、舌、四肢和全身横纹肌发生肌纤维颤动，甚至全身肌肉强直性痉挛。全身紧缩和压迫感，而后发生肌力减退和瘫痪。呼吸肌麻痹引起周围性呼吸衰竭。

交感神经节受乙酰胆碱刺激，其节后交感神经纤维末梢释放儿茶酚胺使血管收缩，引起血压增高、心跳加快和心律失常。

（三）中枢神经系统　中枢神经系统受乙酰胆碱刺激后有头晕、头痛、疲乏、共济失调、烦躁不安、谵妄、抽搐和昏迷。

乐果和马拉硫磷口服中毒，经急救后临床症状好转，可在数日至一周后突然再次昏迷，甚至发生肺水肿或突然死亡。症状复发可能与残留在皮肤、毛发和胃肠道的有机磷杀虫药重新吸收或解毒药停用过早所致。

急性中毒个别患者在重度中毒症状消失后2～3周可发生迟发性脑病，主要累及肢体末端，且可发生下肢瘫痪、四肢肌肉萎缩等神经系统症状。目前认为这种病变不是由胆碱酯酶受抑制引起的，可能是由于有机磷杀虫药抑制神经靶酯酶(NTE)并使其老化所致。

少数病例在急性中毒症状缓解后和迟发性脑病发生前，约在急性中毒后24～96小时突然发生死亡，称“中间型综合征”。其发病机制与胆碱酯酶受到长期抑制，影响神经-肌肉接头处突触后的功能有关。死亡前可先有颈、上肢和呼吸肌麻痹。累及颅神经者，出现睑下垂、眼外展障碍和面瘫。

（四）局部损害　敌敌畏、敌百虫、对硫磷、内吸磷接触皮肤后可引起过敏性皮炎，并可出现水泡和剥脱性皮炎。有机磷杀虫药滴入眼部可引起结膜充血和瞳孔缩小。

【实验室检查】

一、全血胆碱酯酶活力测定　全血胆碱酯酶活力是诊断有机磷杀虫药中毒的特异性实验指标，对中毒程度轻重，疗效判断和预后估计均极为重要。以正常人血胆碱酯酶活力值作为100%，急性有机磷杀虫药中毒时，胆碱酯酶活力值在70%～50%为轻度中毒；50%～30%为中度中毒；30%以下为重度中毒。对长期有机磷杀虫药接触者，全血胆碱酯酶活力值测定可作为生化监测指标。

二、尿中有机磷杀虫药分解产物测定　对硫磷和甲基对硫磷在体内氧化分解生成对硝基酚由尿中排出，而敌百虫中毒时在尿中出现三氯乙醇，均可反映毒物吸收，有助于有机磷杀虫药中毒的诊断。

【诊断】　急性有机磷杀虫药中毒可根据有机磷杀虫药接触史，结合临床呼出气多有蒜味、瞳孔针尖样缩小、大汗淋漓、腺体分泌增多、肌纤维颤动和意识障碍等中毒表现，一般即可作出诊断。如监测全血胆碱酯酶活力降低，更可确诊。除应与中暑、急性胃肠炎、脑炎等鉴别外，必须与拟除虫菊酯类中毒及杀虫脒中毒鉴别，前者的口腔和胃

液无特殊臭味，胆碱酯酶活力正常；后者以嗜睡、发绀、出血性膀胱炎为主要表现而无瞳孔缩小、大汗淋漓、流涎等。

【治疗】

一、迅速清除毒物 立即离开现场，脱去污染的衣服，用肥皂水清洗污染的皮肤、毛发和指甲。口服中毒者用清水、2%碳酸氢钠溶液（敌百虫忌用）或1:5000高锰酸钾溶液（对硫磷忌用）反复洗胃，直至洗清为止。然后再用硫酸钠20～40g，溶于20ml水，一次口服，观察30分钟无导泻作用则再追加水500ml口服。这种方法适用于多种中毒。眼部污染可用2%碳酸氢钠溶液或生理盐水冲洗。在迅速清除毒物的同时，应争取时间及早用有机磷解毒药治疗，以挽救生命和缓解中毒症状。

二、特效解毒药的应用

（一）胆碱酯酶复活剂 肟类化合物能使被抑制的胆碱酯酶恢复活性。其原理是肟类化合物的吡啶环中的季胺氮带正电荷，能被磷酰化胆碱酯酶的阴离子部位所吸引；而其肟基与磷原子有较强的亲和力，因而可与磷酰化胆碱酯酶中的磷形成结合物，使其与胆碱酯酶的酯解部位分离，从而恢复了乙酰胆碱酯酶活力（图10-2-3）。常用的药物有①碘解磷定（pralidoxime iodide，PAM，解磷定）和氯磷定（pyraloxime methylchloride，PAM-Cl），此外还有双复磷（obidoxime，DMO_4）和双解磷（trimedoxime，TMB_4）、甲磺磷定（P_4S）等。

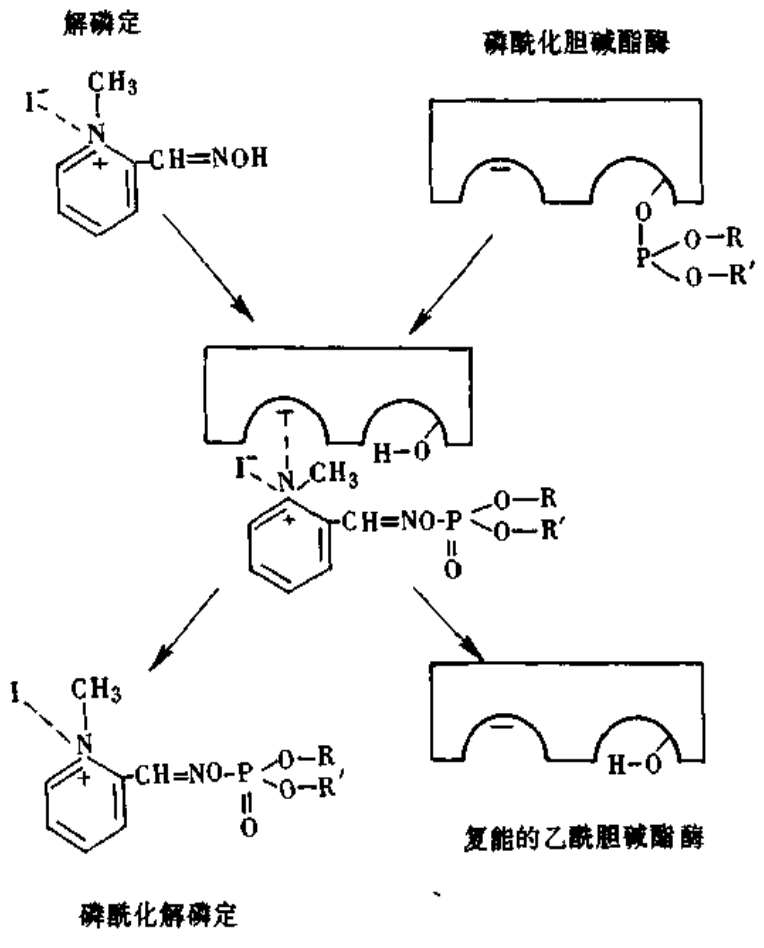


图10-2-3 乙酰胆碱酯酶复能过程示意图

胆碱酯酶复活剂对解除烟碱样毒作用较为明显，但对各种有机磷杀虫药中毒的疗效并不完全相同。碘解磷定和氯磷定对内吸磷、对硫磷、甲胺磷、甲拌磷等中毒的疗效好，对敌百虫、敌敌畏等中毒疗效差，对乐果和马拉硫磷中毒疗效可疑。双复磷对敌敌畏及敌百虫中毒效果较碘解磷定为好。胆碱酯酶复活剂对已老化的胆碱酯酶无复活作用，因此对慢性胆碱酯酶抑制的疗效不理想。对胆碱酯酶复活剂疗效不好的患者，应以阿托品治疗为主或两药合用(表 10-2-6)。

胆碱酯酶复活剂应用后的副作用有短暂的眩晕、视力模糊、复视、血压升高等。用量过大，可引起癫痫样发作和抑制胆碱酯酶活力。碘解磷定在剂量较大时，尚有口苦、咽干、恶心。注射速度过快可导致暂时性呼吸抑制。双复磷副作用较明显，有口周、四肢及全身麻木和灼热感，恶心，呕吐，颜面潮红。剂量过大可引起室性期前收缩和传导阻滞。个别患者发生中毒性肝病。

(二) 抗胆碱药阿托品的应用　抗胆碱药能与乙酰胆碱争夺胆碱受体，起到阻断乙酰胆碱的作用。阿托品具有阻断乙酰胆碱对副交感神经和中枢神经系统毒蕈碱受体的作用，对缓解毒蕈碱样症状和对抗呼吸中枢抑制有效，但对烟碱样症状和恢复胆碱酯酶活力没有作用。阿托品剂量可根据病情每 10～30 分钟或 1～2 小时给药一次(表 10-2-6)，直到毒蕈碱样症状明显好转或患者出现“阿托品化”表现为止。阿托品化即临床出现瞳孔较前扩大、口干、皮肤干燥和颜面潮红、肺湿啰音消失及心率加快。即应减少阿托品剂量或停用。如出现瞳孔扩大、神志模糊、烦躁不安、抽搐、昏迷和尿潴留等，提示阿托品中毒，应停用阿托品。对有心动过速及高热患者，应慎用阿托品。在阿托品应用

表 10-2-6　有机磷杀虫药中毒解毒药剂量表

药　名	用药阶段	轻度中毒	中度中毒	重度中毒
胆碱酯酶复活剂				
氯磷定	首剂	0.25～0.5g，稀释后缓慢静脉注射	0.5～0.75g，稀释后缓慢静脉注射	0.75～1g，稀释后缓慢静脉注射，半小时后可重复 1 次
	以后	需要时，2 小时后重复 1 次	0.5g，稀释后缓慢静脉注射，每 2 小时 1 次，共 3 次	0.5g，每小时静脉滴注，6 小时后如病情显著好转，可停药观察
碘解磷定	首剂	0.4g，稀释后缓慢静脉注射	0.8～1.2g，稀释后缓慢静脉注射	1.0～1.6g，稀释后缓慢静脉注射，半小时后可视情况重复 0.6～0.8g1 次
	以后	必要时 2 小时后重复 1 次	0.4～0.8g，稀释后缓慢静脉注射，每 2 小时 1 次，共 3 次	0.4g，每小时静脉滴注，6 小时后好转，可停药观察
双复磷	首剂	0.125～0.25g，肌肉注射，必要时每 2～3 小时重复 1 次	0.5g，肌肉注射或稀释后静脉注射，2～3 小时后可重复 0.25g	0.5～0.75g，稀释后静脉注射，半小时后可重复 0.5g
	以后		0.25g，酌情用药 1～3 次	0.25g，每 2～3 小时给药 1 次，共 2～3 次
抗胆碱药				
阿托品	开始	1～2mg，皮下注射，每 1～2 小时 1 次	2～4mg，静脉注射，立即；1～2mg，每半小时 1 次，静脉注射	3～10mg，静脉注射，立即；2～5mg，静脉注射，每 10～30 分钟 1 次
	阿托品化后	0.5mg，皮下注射，每4～6 小时 1 次	0.5～1mg，皮下注射，每 4～6 小时 1 次	0.5～1mg，皮下注射，每 2～6 小时 1 次

过程中应密切观察患者全身反应和瞳孔大小，并随时调整剂量。

有机磷杀虫药中毒最理想的治疗是胆碱酯酶复活剂与阿托品两药合用。轻度中毒亦可单独使用胆碱酯酶复活剂。两种解毒药合用时，阿托品的剂量应减少，以免发生阿托品中毒。关于胆碱酯酶复活剂（氯磷定、碘解磷定、双复磷）与抗胆碱药（阿托品）具体剂量，临床应用详见表 10-2-6。

三、对症治疗 有机磷杀虫药中毒主要的死因是肺水肿、呼吸肌麻痹、呼吸中枢衰竭。休克、急性脑水肿、中毒性心肌炎、心脏骤停等均是重要死因。因此，对症治疗应以维持正常心肺功能为重点，保持呼吸道通畅，正确氧疗及应用人工呼吸机。肺水肿用阿托品，休克用升压药，脑水肿应用脱水剂和糖皮质激素，按心律失常类型及时应用抗心律失常药物。危重患者可用输血疗法。为了防止病情复发，重度中毒患者，中毒症状缓解后应逐步减少解毒药用量，直至症状消失后停药，一般至少观察 3～7 天。

【预防】 生产和喷洒有机磷杀虫药应严格执行各种操作规程，做好个人防护。普及防治中毒知识，定期体检，并测定全血胆碱酯酶活力。

氨基甲酸酯类杀虫药中毒

氨基甲酸酯类杀虫药（carbamate insecticides）（呋喃丹、西维因、叶蝉散、涕灭威）及常见的除草剂（灭草灵、禾大壮、燕麦灵）中，以呋喃丹最为常用，又名卡巴呋喃、虫螨威。具有选择性强、作用迅速、对人畜毒性低等优点。其化学基本结构为 $\begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}\!\!>\!N-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-O-X$，根据 R_1、R_2 和 X 取代基不同，一般可分为五类，大鼠经口 LD_{50} 见表 10-2-7。

表 10-2-7 氨基甲酸酯类杀虫药大鼠急性经口 LD_{50}

类　别	LD_{50} (mg/kg)	类　别	LD_{50} (mg/kg)
萘基氨基甲酸酯类（西维因）	250～560	杂环甲基氨基甲酸酯类（呋喃丹）	8～14
苯基氨基甲酸酯类（叶蝉散）	260～800	肟类（腈叉威）	1～30
杂环二甲基氨基甲酸酯类（异索威）	11～50		

【病因】 生产性中毒主要发生在加工生产、成品包装和使用过程，若自服或误服中毒者病情较重。

【毒物的吸收和代谢】 氨基甲酸酯类可经消化道、呼吸道和皮肤吸收。吸收后分布于肝、肾、脂肪和肌肉中，其他组织中的含量甚低。在肝脏进行代谢，一部分经水解、氧化或与葡萄糖醛酸结合而解毒，一部分以原形或其代谢产物迅速由肾排泄，24 小时可排出 90%以上。

【发病机制】 氨基甲酸酯类杀虫药的立体结构式与乙酰胆碱相似，可与胆碱酯酶的阴离子部位和酯解部位结合，形成可逆性的复合物，即氨基甲酰化胆碱酯酶，使其失去水解乙酰胆碱的活力，引起乙酰胆碱蓄积，刺激胆碱能神经兴奋，发生相应的临床表现。但氨基甲酰化胆碱酯酶易水解，使胆碱酯酶活性于 4 小时左右自动恢复。故临床

症状很轻且恢复得较快。

【临床表现】 生产性中毒主要通过呼吸道和皮肤吸收，中毒后 2～6 小时发病；口服中毒发病较快，可在 10～30 分钟内出现中毒症状。

一、轻度中毒 头痛、头晕、乏力、视力模糊、恶心、呕吐、流涎、多汗、食欲不振和瞳孔缩小。

二、中度中毒 除上述症状加重外，尚有肌纤维颤动。

三、重度中毒 昏迷、肺水肿、呼吸衰竭、心肌和肝、肾功能损害。一次接触大剂量氨基甲酸酯类杀虫药中毒后，血胆碱酯酶活力在 15 分钟下降到最低水平，30～40 分钟后可恢复到 50%～60%，60～120 分钟后胆碱酯酶基本恢复正常。随着胆碱酯酶活力的恢复，临床症状很快好转和消失。反复接触氨基甲酸酯类杀虫药，血胆碱酯酶可抑制到 50%，而临床可无中毒症状。

【诊断】 根据接触史、临床表现和全血胆碱酯酶活力降低，诊断并不困难。西维因在体内主要水解为 1-萘酚，尿中萘酚排出量增高有助于诊断。

【鉴别诊断】 需要与有机磷杀虫药中毒、中暑、乙型脑炎和急性胃肠炎鉴别。

【治疗】

1. 清除毒物 皮肤污染用肥皂水彻底清洗，洗胃用 2% 碳酸氢钠溶液。

2. 阿托品 轻度中毒 1～2mg，中度中毒 5mg，重度中毒 10mg，可重复注射，但应防止过量，临床应用可参考本章第二节表 10-2-6。

胆碱酯酶复活剂对氨基甲酸酯杀虫药引起的胆碱酯酶抑制无复活作用，且可出现副作用，故禁用。

拟除虫菊酯类杀虫药中毒

拟除虫菊酯类是模拟天然除虫菊素的化学结构，用人工合成的拟除虫菊酯类杀虫药(pyrethroide insecticides)。对光、热稳定，在碱性环境中易分解失效。有溴氰菊酯(敌杀死)、氰戊菊酯(速灭杀丁)、氯氰菊酯(兴棉宝、灭百可、安绿宝)、二氯苯醚菊酯、氟氯氰菊酯等。这类杀虫药的特点是对昆虫的杀灭力大而对人畜毒性很小。主要用于杀灭棉花、蔬菜、果树、茶叶等农作物上的害虫，是一种广谱高效的杀虫剂。常用拟除虫菊酯类杀虫药的理化特性和急性大鼠经口 LD_{50}(表 10-2-8)。

表 10-2-8 常用拟除虫菊酯类杀虫药的理化性质和毒性(LD_{50})

名 称	理 化 性 质	LD_{50} (mg/kg)	剂 型
溴氰菊酯	白色无味结晶粉末，蒸气压低，遇碱分解	128.5	2.5%乳油
氰戊菊酯	黄色油状液体，溶于多种有机溶剂	451	20%乳油
氯氰菊酯	黄棕色粘稠液体或固体，不挥发	251	10%乳油
二氯苯醚菊酯	浅黄色油状液体，不挥发，遇碱分解	2370	10%，20%或 3.2%乳剂

【病因】 急性中毒主要在生产加工和使用过程中接触大量本类杀虫药或自服、误用所致。

【毒物的吸收和代谢】 拟除虫菊酯主要通过消化道和呼吸道吸收，皮肤吸收甚微。吸收后迅速分布于全身，主要在肝脏进行代谢。溴氰菊酯在人体内被肝脏中的酶水解和氧化。代谢物排泄很快，8天后几乎完全排出。尿中排出物为酯类、酚类代谢物和溴氰菊酯原形。氰戊菊酯在大鼠肝微粒体中发现有甲基羟基化反应。二氯苯醚菊酯工业品为四种异构体混合物，约有21种代谢物，主要排出形式为硫酸和葡萄糖醛酸结合物。氯氰菊酯的代谢与二氯苯醚菊酯类相同。

【发病机制】 拟除虫菊酯类杀虫药对人畜的毒性主要作用于中枢神经系统的锥体外系统、小脑、脊髓和周围神经。其作用机制尚未明确，目前认为是选择性地减慢神经膜钠离子通道"M"闸门的关闭，使钠离子通道保持开放，动作电位的去极化期延长，引起感觉神经反复放电。使脊髓中间神经和周围神经兴奋性增强，导致肌肉持续收缩，最终由兴奋转为抑制。在发生有震颤和运动共济失调时，小脑环鸟苷酸水平和葡萄糖利用率都有增高。

【临床表现】

一、皮肤粘膜反应 接触后，迅速出现瘙痒、烧灼感、紧缩感，少数患者有打喷嚏、流泪、眼睑红肿、眼结膜充血、畏光及红色丘疹或大疱样的皮肤损害，多见于面颊部。胸部和暴露部位的皮疹，出汗或遇热水时加重。皮疹一般在停止接触24小时后消失，大疱疹需3天自愈。

二、急性中毒分级 ①轻度：喷洒药后数小时发病，常见症状有头痛、头晕、恶心、呕吐、食欲不振、全身乏力、视力模糊。口服中毒者消化道症状更明显，可有上腹部灼痛。体检无阳性发现。②中度：除上述症状外，尚有嗜睡、流涎、胸闷、四肢肌肉震颤、抽搐，心律失常和肺部干啰音。③重度：有四肢痉挛、角弓反张、呼吸困难、肺水肿、发绀和昏迷。

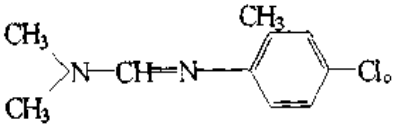
【治疗】

一、清除药液污染 皮肤污染用清水或肥皂水清洗，洗胃用2%碳酸氢钠溶液。

二、镇静和解痉 选用地西泮5~10mg或苯妥英钠0.1~0.2g肌肉注射。

三、对症处理 患者应放置在安静处，适量补液。若呼吸困难或发绀者吸氧。选用有效抗生素控制感染。

杀虫脒中毒

杀虫脒（chlordimeform）又称氯苯脒、杀螨脒，是一种高效广谱有机氮农业杀虫药和杀螨药。对有机磷、有机氮和氨基甲酸酯类杀虫药有抗药性的虫类均有效。杀虫脒易溶于水，遇碱失效，在强酸中比较稳定，而在弱酸和弱碱溶液中迅速水解。其化学结构式为  。

【病因】 急性杀虫脒中毒主要是由于喷药员喷洒农药时未穿防护衣裤、戴口罩，喷洒器渗漏和杀虫脒成品包装工人防护手套破漏而有大量杀虫脒污染皮肤和由呼吸道吸入；误服或自服25%杀虫脒原液时，均可急性中毒。

【毒物的吸收和代谢】 杀虫脒可经消化道、呼吸道和皮肤吸收。用苯基^{3}H标记的杀虫脒给大鼠口服，8小时后，肝、肾、淋巴结中放射性杀虫脒的含量较多而其他组织较少；24小时后，肝中仍较多，其他组织中含量则甚微。杀虫脒及其代谢产物迅速从尿和粪排出，给药后24小时尿中排出85%，胆管和乳汁也有排出。由于杀虫脒在体内迅速代谢和排出，因此组织内无明显蓄积。

【发病机制】 主要发病机制可能是直接的麻醉作用和对心血管的抑制作用。杀虫脒及其代谢产物的苯胺活性基团能使血红蛋白中的二价Fe^{2+}转变为Fe^{3+}，形成高铁血红蛋白血症，导致机体缺氧、发绀和出血性膀胱炎。杀虫脒抑制血清单胺氧化酶和其他酶，影响交感神经而不影响副交感神经，对胆碱酯酶无抑制作用而能抑制线粒体内的氧化磷酸化，影响能量合成，干扰细胞的代谢功能，导致错综复杂的临床表现。

【临床表现】 生产性中毒一般在接触杀虫脒后2～4小时出现症状；口服中毒在30分钟至1小时内发病。

一、轻度中毒 常有头痛、头晕、倦怠无力、精神萎靡、嗜睡、心悸、恶心和轻度发绀。

二、中度中毒 除上述症状加重外，出现浅昏迷、皮肤粘膜发绀、尿急、尿频、尿痛、血尿及出血性膀胱炎。少数患者发热、血压降低或升高、心动过速、心律失常。

三、重度中毒 出现昏迷、全身发绀、瞳孔扩大、休克、呼吸衰竭和心力衰竭，少数患者出现肺水肿、急性肾衰竭、上消化道出血、溶血性贫血、弥散性血管内凝血、脑水肿和心脏骤停。局部皮肤红肿和粟粒样皮疹，伴有灼痛或瘙痒。

【实验室检查】 尿中出现红细胞、白细胞、蛋白和管型。少数患者血清ALT增高。尿中杀虫脒及其代谢产物4-氯-邻甲苯胺增高〔正常值总量为(0.02 ± 0.025)mg/L，其中杀虫脒为0.01 ± 0.023mg/L，4-氯-邻甲苯胺为(0.010 ± 0.16)mg/L〕。血中高铁血红蛋白增高。严重中毒时血清单胺氧化酶降低。心电图可出现心律失常和心肌损害及Q-T间期延长。

【诊断】 急性杀虫脒中毒的诊断并不困难，可根据杀虫脒大量皮肤接触、吸入或口服史，出现不同程度的意识障碍、发绀、出血性膀胱炎为主的全身中毒症状和体征。尿中杀虫脒及其代谢产物4-氯-邻甲苯胺增高。血中高铁血红蛋白增高。血清单胺氧化酶在严重中毒时才明显下降，随着病情好转而恢复。急性杀虫脒中毒应与急性有机磷杀虫药中毒相鉴别，除临床表现有所不同外，后者血胆碱酯酶活力有明显抑制。杀虫脒与有机磷杀虫药混合使用后出现急性中毒症状时，应同时测定血胆碱酯酶活力和尿中杀虫脒及其代谢产物4-氯-邻甲苯胺，以助鉴别和确诊。杀虫脒中毒还须注意与肠源性发绀、食物中毒、中暑、乙型脑炎、泌尿道感染及其他农药中毒等进行鉴别。

【治疗】

一、立即脱离中毒环境 生产工人和农田施药员中毒时，应立即脱离现场，脱去污染的衣服，用肥皂水清洗皮肤。口服中毒者应迅速应用2%碳酸氢钠溶液洗胃。

二、亚甲蓝及其他还原剂的应用 高铁血红蛋白血症引起的发绀可用亚甲蓝治疗，剂量为1～2mg/kg，加入50%的葡萄糖溶液20～40ml静脉缓注，必要时在4～6小时后可重复半量。亚甲蓝剂量过大，反使血红蛋白的二价铁氧化为三价铁而形成高铁

血红蛋白，使发绀加重或出现亚甲蓝的副作用。故无发绀的患者不用注射亚甲蓝。对轻度高铁血红蛋白血症可用大剂量维生素 C 和葡萄糖作为还原剂应用。

三、加速毒物排泄 积极输液和利尿，使杀虫脒及其代谢产物尽快排出体外。

四、对症治疗 对出血性膀胱炎患者用碳酸氢钠碱化尿液。抢救急性杀虫脒中毒过程中，要防治感染和维持水电解质及酸碱平衡。

【预防】 ① 改进杀虫脒原液的包装机器及生产工人、施药员的劳动保护用品，以免药液外漏和皮肤污染。②医务人员要警惕杀虫脒及其他农药，特别是有机磷杀虫药混合中毒，以免漏诊或误诊，失去抢救机会。

第三节 急性一氧化碳中毒

在生产和生活环境中，含碳物质燃烧不完全，都可产生一氧化碳(CO)。如不注意煤气管道的密闭和环境的通风等预防措施，吸入过量 CO 后可发生急性一氧化碳中毒(acute carbon monoxide poisoning)。急性一氧化碳中毒是较为常见的生活性中毒和职业性中毒。

【病因】 CO 是无色、无臭、无味的气体。气体比重 0.967。空气中 CO 浓度达到 12.5%时，有爆炸的危险。工业上，高炉煤气和发生炉含 CO 30%～35%；水煤气含 CO 30%～40%。炼钢、炼焦、烧窑等工业在生产过程中炉门或窑门关闭不严，煤气管道漏气都可逸出大量 CO。在室内试内燃机车或火车通过隧道时，空气中 CO 可达到有害浓度。矿井打眼放炮产生的炮烟中，CO 含量也较高。煤矿瓦斯爆炸时有大量 CO 产生。化学工业合成氨、甲醇、丙酮等都要接触 CO。在日常生活中，每日吸烟一包，可使血液碳氧血红蛋白(COHb)浓度升至 5%～6%。在吸烟环境中生活 8 小时，相当于吸 5 支香烟。煤炉产生的气体中 CO 含量高达 6%～30%。室内门窗紧闭，火炉无烟囱，以及在通风不良的浴室内使用燃气加热器淋浴都可发生 CO 中毒。失火现场空气中 CO 浓度可高达 10%，也可发生中毒。

【发病机制】 CO 中毒主要引起组织缺氧。CO 吸入体内后，85%与血液中红细胞的血红蛋白(Hb)结合，形成稳定的 COHb。CO 与 Hb 的亲和力比氧与 Hb 的亲和力大 240 倍。吸入较低浓度 CO 即可产生大量 COHb。COHb 不能携带氧，且不易解离，是氧合血红蛋白(O_2Hb)解离速度的 1/3600。COHb 的存在还能使血红蛋白氧解离曲线左移。血氧不易释放给组织而造成细胞缺氧。此外，高浓度的 CO 还可与含二价铁的肌球蛋白结合，影响氧从毛细血管弥散到细胞内的线粒体，损害线粒体功能。同时 CO 与还原型的细胞色素氧化酶的二价铁结合，抑制细胞色素氧化酶的活性，影响细胞呼吸和氧化过程，阻碍对氧的利用。但是氧与细胞色素氧化酶的亲和力大于 CO。组织缺氧程度与血液中 COHb 占 Hb 的百分比呈比例关系。血液中 COHb%与空气中 CO 浓度和接触时间有密切关系(图 10-2-4)。

CO 中毒时，体内血管吻合支少且代谢旺盛的器官如大脑和心脏最易遭受损害。脑内小血管迅速麻痹、扩张。脑内三磷酸腺苷(ATP)在无氧情况下迅速耗尽，钠泵运转不灵，钠离子蓄积于细胞内而诱发脑细胞内水肿。缺氧使血管内皮细胞发生肿胀而造

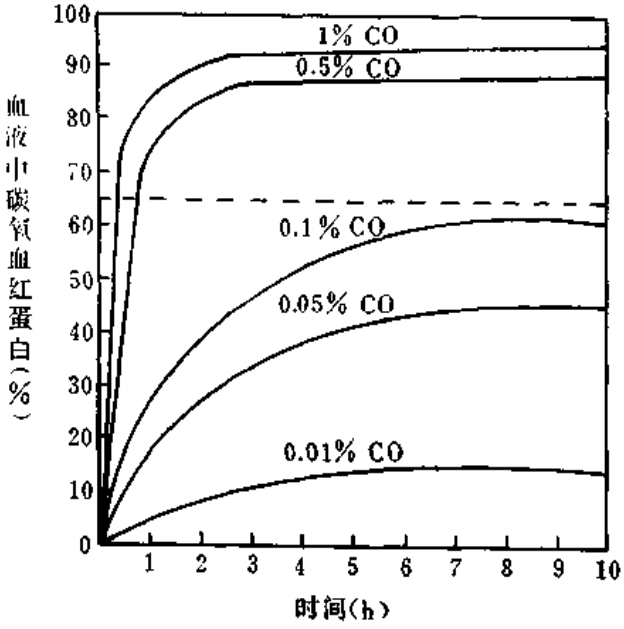


图 10-2-4 血液中 HbCO% 与空气中 CO 浓度和接触时间的关系

成脑血管循环障碍。缺氧时，脑内酸性代谢产物蓄积，使血管通透性增加而产生脑细胞间质水肿。脑血管循环障碍可发生脑血栓形成、脑皮质和基底节局灶性缺血性坏死以及广泛的脱髓鞘病变，致使少数患者发生迟发脑病。

【病理】 急性 CO 中毒在 24 小时内死亡者，血呈樱桃红色。各脏器充血、水肿和点状出血。昏迷数日后死亡者，脑明显充血、水肿。苍白球出现软化灶。大脑皮质可有坏死灶。海马区因血管供应少，受累明显。小脑有细胞变性。有少数患者大脑半球白质可发生散在性、局灶性脱髓鞘病变。心肌可见缺血性损害或心内膜下多发性梗死。

【临床表现】

一、急性中毒 正常人血液中 COHb 含量可达 5%～10%。急性 CO 中毒的症状与血液中 COHb% 有密切关系，同时也与患者中毒前的健康情况，如有无心血管疾病和脑血管病，以及中毒时体力活动等情况有关。按中毒程度可分为三级。

（一）轻度中毒 血液 COHb 浓度可高于 10%～20%。患者有剧烈的头痛、头晕、心悸、口唇粘膜呈樱桃红色、四肢无力、恶心、呕吐、嗜睡、意识模糊、视物不清、感觉迟钝、谵妄、幻觉、抽搐等。原有冠心病的患者可出现心绞痛。脱离中毒环境吸入新鲜空气或氧疗，症状很快消失。

（二）中度中毒 血液 COHb 浓度可高于 30%～40%。患者出现呼吸困难、意识丧失、昏迷，对疼痛刺激可有反应，瞳孔对光反射和角膜反射迟钝，腱反射减弱，呼吸、血压和脉搏可有改变。经吸氧治疗可以恢复正常且无明显并发症。

（三）重度中毒 血液 COHb 浓度可高于 50% 以上。深昏迷，各种反射消失。患者可呈去大脑皮层状态：患者可以睁眼，但无意识，不语，不动，不主动进食或大小便，呼之不应，推之不动，肌张力增强。常有脑水肿、惊厥、呼吸衰竭、肺水肿、上消化道出血、休克和严重的心肌损害、心律失常、心肌梗死、大脑局灶性损害及锥体系或锥体外系损害体征。皮肤可出现红肿和水疱，多见于昏迷时肢体受压迫的部位。该部肌肉血液供应受压可导致压迫性肌肉坏死（横纹肌溶解症，rhabdomyolysis）。坏死肌肉释放的肌球蛋白可引起急性肾小管坏死和肾衰竭。死亡率高，幸存者多有不同程度的后遗症。

二、急性一氧化碳中毒迟发脑病（神经精神后发症） 急性一氧化碳中毒患者在意识障碍恢复后，经过约 2～60 天的“假愈期”，可出现下列临床表现之一：①精神意识障碍：呈现痴呆木僵、谵妄状态或去大脑皮层状态；②锥体外系神经障碍：由于基底神经节

和苍白球损害出现震颤麻痹综合征(表情淡漠、四肢肌张力增强、静止性震颤、前冲步态);③锥体系神经损害:如偏瘫、病理反射阳性或小便失禁等;④大脑皮质局灶性功能障碍:如失语、失明、不能站立及继发性癫痫;⑤周围神经炎:皮肤感觉障碍或缺失、皮肤色素减退、水肿及球后视神经炎和颅神经麻痹。

【实验室检查】

一、血液 COHb 测定 可采用简易测定方法,如①加碱法:取患者血液 1～2 滴,用蒸馏水 3～4ml 稀释后,加 10% 氢氧化钠溶液 1～2 滴,混匀。血液中 COHb 增多时,加碱后血液仍保持淡红色不变,正常血液则呈绿色。本实验在 COHb 浓度高达 50% 时才呈阳性反应。②分光镜检查法:取血数滴,加入蒸馏水 10ml,用分光镜检查可见特殊的吸收带。监测血中 COHb 浓度,不仅明确诊断,而且有助于分型和估计预后。

二、脑电图检查 可见弥漫性低波幅慢波,与缺氧性脑病进展相平行。

三、头部 CT 检查 脑水肿时可见脑部有病理性密度减低区。

【诊断和鉴别诊断】 根据吸入较高浓度一氧化碳的接触史,急性发生的中枢神经损害的症状和体征,结合血液 COHb 及时测定的结果,按照国家诊断标准(GB8781-88),可作出急性 CO 中毒诊断。

急性 CO 中毒应与脑血管意外、脑震荡、脑膜炎、糖尿病酮症酸中毒以及其他中毒引起的昏迷相鉴别。既往史、体检、实验室检查有助于鉴别诊断。血液 COHb 测定是有价值的诊断指标,但采取血标本要求在脱离中毒现场 8 小时以内尽早抽取静脉血。因为脱离现场数小时后 COHb 即逐渐消失。

【治疗】 迅速将患者转移到空气新鲜的地方,卧床休息,保暖,保持呼吸道畅通。

一、纠正缺氧 迅速纠正缺氧状态。吸入含 5%CO_2的氧气可加速 COHb 解离,增加 CO 的排出。吸入新鲜空气时,CO 由 COHb 释放出半量约需 4 小时;吸入纯氧时可缩短至 30～40 分钟,吸入 3 个大气压的纯氧可缩短至 20 分钟。高压氧舱治疗能增加血液中溶解氧,提高动脉血氧分压,使毛细血管内的氧容易向细胞内弥散,迅速纠正组织缺氧的有效率达 95%～100%。呼吸停止时,应及时进行人工呼吸,或用呼吸机维持呼吸。危重患者可考虑血浆置换。

二、防治脑水肿 严重中毒后,脑水肿可在 24～48 小时发展到高峰。脱水疗法很重要。目前最常用的是 20% 甘露醇,静脉快速滴注。待 2～3 天后颅内压增高现象好转,可减量。也可注射呋塞米脱水。三磷腺苷、糖皮质激素如地塞米松也有助于缓解脑水肿。如有频繁抽搐、脑性高热或昏迷时间超过 10～21 小时者,目前首选药是地西泮,10～20mg 静脉注射,抽搐停止后可实施人工冬眠疗法。

三、促进脑细胞代谢 应用能量合剂,常用药物有三磷腺苷、辅酶 A、细胞色素 C、大量维生素 C 及甲氯芬酯(氯酯醒)250～500mg 肌注;胞磷胆碱(胞二磷胆碱)500～1000mg 加入 5% 葡萄糖溶液 250ml 中静滴,每天一次。

四、防治并发症和后发症 昏迷期间护理工作非常重要。保持呼吸道通畅,必要时行气管切开。定时翻身以防发生褥疮和肺炎。注意营养,必要时鼻饲。高热能影响脑功能,可采用物理降温方法,如头部用冰帽,体表用冰袋,使体温保持在 32℃ 左右。如降温过程中出现寒战或体温下降困难时,可用冬眠药物。急性 CO 中毒患者从昏迷

中苏醒后，应作咽拭子，血、尿培养；如有后发症，给予相应的治疗，严防神经系统和心脏后发症的发生。为有效控制肺部感染，应选择广谱抗生素。临床尽可能地严密观察2周。

【预后】 轻度中毒可完全恢复。重症患者昏迷时间过长者，多提示预后严重，但也有不少患者仍能恢复。迟发脑病恢复较慢。有少数可留有持久性症状。

【预防】 加强预防CO中毒的宣传。居室内火炉要安装烟囱。烟囱结构要严密和通风良好。

厂矿应认真执行安全操作规程。经常测定工厂空气中CO浓度。我国规定车间空气中CO最高容许浓度为30mg/m^3。

第四节 铅 中 毒

铅及其无机化合物有相似的毒性，进入人体内过量可引起铅中毒(lead poisoning)。

【病因】 铅是淡灰色金属，质软，加热到400～500℃时即有大量铅烟逸出。接触铅的工业有：铅矿开采、印刷铸字、浇板、船舶修造和焊接，以及生产蓄电池、电缆、油漆、陶瓷绘料、釉料、含铅玻璃、枪弹、医药、塑料稳定剂等。在生产过程中，铅以粉尘和烟尘两种形态污染空气。汽车废气中含有铅，大量排放可污染大气。在日常生活中，用含铅容器贮存食品、饮料，服用过量含铅药物如樟丹、黑锡丹等，都能引起铅中毒。

【发病机制】

一、铅的吸收、分布和排出 正常人每日由饮食进入体内的铅约300μg，其中约10%被吸收；由呼吸道吸入的铅约40%被吸收。铅吸收后进入血液，分布于软组织如肝、脾、肾、脑等。以后铅在体内重新分布，90%～95%的铅贮存于骨骼。铅主要由肾排出，一小部分由粪便、唾液、汗、乳汁等排出。每日铅吸收量超过0.5mg可发生蓄积毒性，口服引起急性铅中毒的最小剂量为5mg/kg，致死量约为50g。

血液、软组织中的铅为可转运性铅，具有生物活性。其量超过正常，但尚无中毒症状时为铅吸收。骨骼中的铅为贮存铅，无生物活性。血铅、软组织铅与骨骼铅处于动态平衡状态。但在感染、饮酒、酸中毒情况下，骨骼中的铅转运到血液和软组织中才可引起中毒。

二、中毒机制 铅及其无机化合物的毒性与体内铅量有关。颗粒小的铅化合物容易由呼吸道吸入，其中溶解度大的铅化合物进入体内容易被吸收，因而毒性较大。铅在体内易与蛋白质的巯基结合，可抑制含巯基的酶，特别是影响血红素合成的几种酶。铅首先抑制红细胞δ-氨基-γ-酮戊酸脱水酶(ALAD)，使血清和尿中δ-氨基-γ-酮戊酸(ALA)增多。铅抑制粪卟啉原脱羧酶，引起尿中粪卟啉(coproporphyrin)增多。铅抑制血红素合成酶，干扰铁与原卟啉结合成血红素，并影响血红蛋白的生成，结果幼红细胞内蓄积铁(形成环形铁粒幼细胞)和游离原卟啉(FEP)。游离原卟啉与锌螯合，形成锌原卟啉(zincprotoporphyrin，ZPP)。铅影响卟啉代谢的部位见图10-2-5。

铅中毒可见嗜碱性点彩红细胞增多。这是由于铅抑制了红细胞嘧啶-5-核苷酸酶(pyrimidine-5′-nucleotidase，P5′nase)，使大量的嘧啶核苷酸蓄积在红细胞内，阻碍微粒

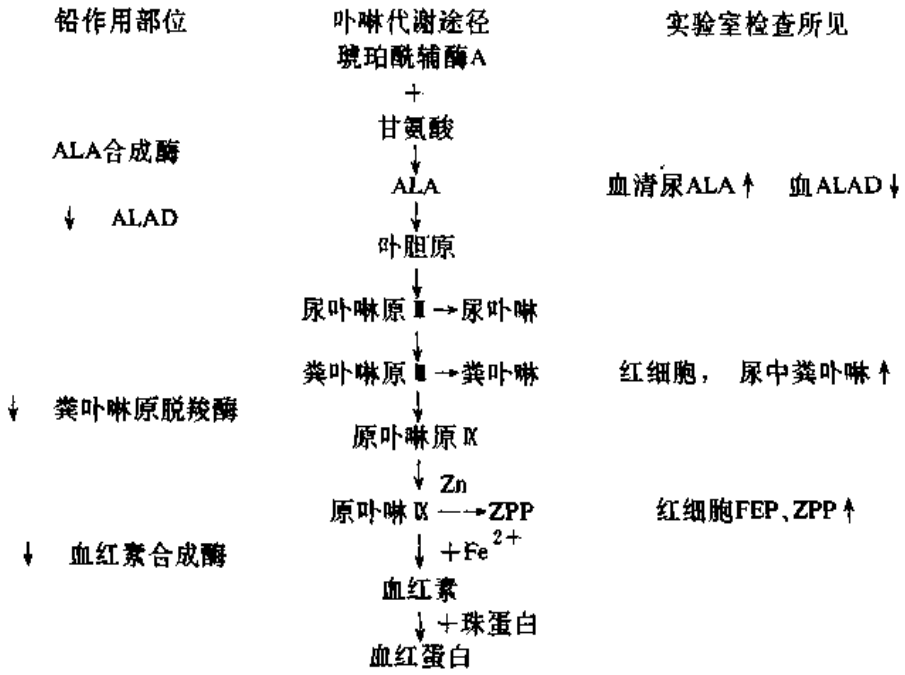


图 10-2-5 铅对血红素合成的影响

体(核糖体)RNA 的降解，结果导致红细胞内大量的嗜碱性点彩。高浓度的铅直接贴附损伤红细胞膜，干扰 Na^+-K^+-ATP 酶，使红细胞脆性增加而易溶血。

近年发现 ALA 可通过血脑屏障。铅中毒时大量 ALA 进入脑组织能引起各种行为和神经效应的改变，其机制可能是 ALA 与 γ-氨基丁酸(GABA)结构相似，可与 GABA 竞争突触后膜上 GABA 受体而影响 GABA 的功能，从而降低细胞色素 C 浓度，加速多巴胺释放，减少细胞外钙离子浓度，影响乙酰胆碱释放，引起各种神经效应的改变，严重者使中枢神经细胞退行性改变，导致铅中毒脑病。若引起周围神经施万细胞肿胀、节段性脱髓鞘和轴的改变，可导致周围神经麻痹。由于太阳丛神经病变，使平滑肌痉挛，引起铅绞痛。若横纹肌内磷酸肌酸再合成障碍时，则引起铅麻痹，导致瘫痪。

【临床表现】

一、急性中毒 由消化道或呼吸道吸收大量铅化合物后数日内，口中可有金属味、恶心、呕吐、便秘、腹泻以及顽固的腹绞痛。重症患者还可出现肝病、周围神经麻痹、溶血性贫血和高血压等。儿童可发生铅中毒脑病，出现昏迷、惊厥，若及时治疗可迅速恢复。

二、慢性中毒 长期接触低浓度铅尘或铅烟引起的职业性铅中毒多为慢性中毒。目前由于劳动条件的改善，患者多为轻度，中、重度患者少见。

(一) 轻度中毒 ①神经衰弱综合征：症状出现较早，有头痛、头晕、肢体酸痛、疲倦乏力。②消化不良：患者口中有金属味、腹部隐痛、便秘。少数患者牙龈缘粘膜内可见硫化铅点状颗粒沉积形成的"铅线"，呈深灰色或蓝色的带状或不规则的斑块。

(二) 中度中毒 ①腹绞痛：发作时腹痛剧烈难忍，多在脐周。疼痛为绞痛，阵发性。每次持续数分钟至数小时。腹痛发作时面色苍白，出冷汗，烦躁不安，压痛部位不固定。②可有轻度贫血。③周围神经麻痹：大多数为多发性神经炎。肢体有闪电样疼痛、麻痹、麻木、肢体末端指(趾)部位感觉障碍、无力。

（三）重度中毒　①瘫痪：主要累及伸肌，在上肢表现为垂腕，在下肢表现为垂足。②脑病：开始有感觉、记忆力、情绪的轻度障碍；在数周内出现嗜睡、谵妄、躁狂、共济失调，最后出现震颤、惊厥、昏迷。

【实验室检查】

一、人体内铅的测定

（一）血铅　血铅升高是近期铅吸收指标。血铅正常值上限为2.4μmol/L。

（二）尿铅　尿铅升高虽可反映铅吸收情况，但受尿量和肾功能影响故波动较大。正常值24小时尿铅浓度<0.048～0.145μmol/L，尿铅正常值上限为0.39μmol/L。

（三）诊断性驱铅试验　用依地酸钙钠1.0g加入5%葡萄糖溶液250ml中静脉滴注4小时，用药起留24小时尿，测尿铅含量。正常人尿铅不超过1.45μmol/L，铅接触者24小时尿铅超过4.82μmol，提示为铅中毒的高危者。若24小时尿铅超过3.86μmol/L或4.82μmol/d者，可诊断为铅中毒。

（四）尿中粪卟啉　尿中粪卟啉半定量≥++，说明有铅吸收过量。但也可见于血卟啉病、肝病、酒精中毒和巴比妥类中毒。

（五）红细胞游离原卟啉（FEP）、红细胞锌原卟啉（ZPP）　FEP正常值上限为0.72～1.78μmol/L。ZPP的正常值上限为0.9～1.79μmol/L。两者皆是反映铅吸收的敏感指标。ZPP用血液荧光计测定，操作迅速，便于现场检查。两者的增高也见于缺铁性贫血。

（六）红细胞δ-氨基-γ-酮戊酸脱水酶（ALAD）　ALAD活力降低是反映铅接触十分灵敏的指标。虽然ALAD活力已明显降低，但血铅有时仍在正常范围内，故不能作为诊断指标。

二、血液检查

（一）血红蛋白、红细胞计数　慢性铅中毒发生贫血多为轻度，属低色素性贫血。急性铅中毒可有溶血性贫血。

（二）网织红细胞和嗜碱性点彩红细胞　这两种红细胞在铅中毒贫血时可明显增多，但并非铅中毒所特有。对诊断重症铅中毒有参考价值。正常值上限：嗜碱性点彩红细胞300个/100万红细胞，或10～15个/50个视野。

【诊断和鉴别诊断】 诊断铅中毒的主要依据是：

一、铅接触史　职业性铅中毒应有接触过量铅的职业史。生活性铅中毒的接触史有时隐晦不清。临床上如有典型的多系统症状，往往可提示铅中毒的可能性。应进一步询问有无食物或饮料污染铅的可能性，如用锡制酒壶饮酒或近期服用含铅的黑锡丹等。

二、铅中毒的临床表现　人体对铅的效应与铅的剂量有一定关系。急性铅中毒起病急骤，依次出现腹绞痛、肝病、溶血性贫血、周围神经麻痹、铅中毒脑病。慢性铅中毒可分轻、中、重度三级。

三、铅吸收的实验室检查证据　血铅和尿铅增多表明体内吸收了过量的铅。尿中粪卟啉、红细胞ZPP增高，反映铅吸收引起的生化反应。如根据职业史和临床表现疑有铅中毒，但尿铅不超过正常值上限，可进行驱铅试验以辅助诊断。

具备铅中毒的临床表现，再结合接触史，以及实验室检查阳性结果进行分析，可诊断铅中毒。有铅接触史、血铅或尿铅增高，但无铅中毒症状者诊断为铅吸收。职业性铅中毒的诊断应按照卫生部批准的《职业性慢性铅中毒诊断标准及处理原则》(GB11504-89)执行。

鉴别诊断：①铅中毒性腹绞痛：需要与其他急腹症鉴别。铅绞痛发作频繁，持续时间长，部位以下腹为主，但不固定，无腹胀，在疼痛缓解期间腹肌可放松。外周血中嗜碱性点彩红细胞增多，且可能有其他铅中毒的伴随症状。急性间歇型血卟啉病腹痛表现与铅绞痛相似，鉴别点在于前者发病时尿中卟胆原大量增加，持续时间较长，而且无明显的铅吸收证据。②铅中毒性贫血：急性贫血应与其他溶血性贫血鉴别；慢性贫血应与环形铁粒幼细胞性贫血、红细胞嘧啶-5′-核苷酸酶缺陷相鉴别。主要依靠铅接触史、铅吸收的证据以及其他铅中毒症状。

【治疗】

一、一般治疗 口服中毒应查出毒物来源，立即停止食入。职业性铅中毒应暂时脱离接触，并进行治疗。神经衰弱综合征可用镇静药。腹绞痛发作时，最有效的疗法是驱铅疗法。周围神经麻痹可用维生素 B_1、B_6、B_{12} 以及加兰他敏、地巴唑等，但主要是早期用螯合剂驱铅治疗。

二、驱铅疗法 用螯合剂驱铅可迅速改善症状。可选用 EDTA Ca-Na_2、DMS、二乙烯三胺五乙酸三钠钙。EDTA Ca-Na_2、DMS 的用法见本章第一节。二乙烯三胺五乙酸三钠钙的驱铅效果较 EDTA Ca-Na_2 好，剂量每日 0.5～1g，静脉滴注或分 2 次肌肉注射，疗程与 EDTA Ca-Na_2 相同。

急性铅中毒脑病驱铅，采用二巯丙醇(BAL)和 EDTA Ca-Na_2 联合疗法。剂量为 BAL 4mg/kg，每 4～6 小时 1 次，肌肉注射；EDTA Ca-Na_2 12.5mg/kg，每日 2 次，加入 5%葡萄糖溶液中静脉滴注或肌肉注射。二药同时用 3～5 日，以后改用青霉胺 3～6 个月。严重者用糖皮质激素。颅内压增高用脱水剂。

【预后】 铅中毒治疗效果好，一般预后良好。腹绞痛和贫血经驱铅治疗后可迅速好转，但重症周围神经麻痹和铅中毒脑病恢复较慢。

【预防】 ①改善生产条件、降低空气中铅浓度：生产设备应做到机械化、自动化。尽量减少铅尘、铅烟的接触。控制熔铅温度以减少铅烟的产生。铅尘多的工序可采用湿式作业。利用无毒的物质代替铅，如油漆中的颜料以钛白代替铅白，以铁红代替铅丹等。采用各种技术措施降低空气中铅浓度，并定期进行监测，使车间空气中铅浓度不超过最高允许浓度：铅烟 0.03mg/m^3、铅尘 0.05mg/m^3。②加强工人个体防护和医疗监督：工作时应穿工作服，戴过滤式防铅口罩。不得穿工作服进入食堂和宿舍。下班和饭前洗手。不得在车间吸烟、进食。定期进行工人健康体检。落实早发现、早诊断、早治疗的“三早”措施。③避免意外食进过量的铅化合物：防止食用铅污染的食物和饮料。用含铅药物应严格控制剂量，不得过量。

第五节 镇静催眠药中毒

镇静催眠药过量可麻醉全身，包括延髓中枢。一次服用大剂量可引起急性镇静催

眠药中毒(acute sedative-hypnotic poisoning)。长期滥用催眠药可引起耐药性和依赖性而导致慢性中毒。突然停药或减量可引起戒断综合征(withdrawal syndrome)。

【病因】 1950年以前常用的镇静催眠药是巴比妥类。1960年开始用抗焦虑药物苯二氮䓬类,目前此类药物几乎取代了大部分其他镇静催眠药。镇静催眠药可分为以下几类:

一、苯二氮䓬类

(一) 长效类(半衰期>30小时) 如氯氮䓬(chlordiazepoxide,利眠宁)、地西泮(diazepam,安定)、氟西泮(flurazepam,氟安定)。

(二) 中效类(半衰期6~30小时) 如阿普唑仑、奥沙西泮(oxazepam,去甲羟基安定)、替马西泮。

(三) 短效类 如三唑仑(triazolum,三唑苯二氮䓬)。

二、巴比妥类

(一) 长效类 如巴比妥、苯巴比妥(鲁米那)。

(二) 中效类 如戊巴比妥、异戊巴比妥(阿米妥)。

(三) 短效类 如司可巴比妥(速可眠)、硫喷妥钠(戊硫巴比妥钠)。

三、非巴比妥非苯二氮䓬类(中效~短效) 如水合氯醛、格鲁米特(glutethimide,导眠能)、甲喹酮(methaqualone,安眠酮)、甲丙氨酯(meprobamate,眠尔通)。

四、吩噻嗪类(抗精神病药) 又称强安定药或神经阻断剂。按化学结构共分为五大类,其中吩噻嗪类药物按侧链结构不同,又可分为三类:①脂肪族,如氯丙嗪(chlorpromazine,冬眠灵);②哌啶类,如硫利达嗪(甲硫达嗪);③哌嗪类,如奋乃静(羟哌氯丙嗪)、氟奋乃静(氟非拉嗪)、三氟拉嗪(甲哌氟丙嗪)。

【发病机制】

一、药代动力学 镇静催眠药均为脂溶性,其吸收、分布、蛋白结合、代谢、排出以及起效时间和作用时间,都与药物的脂溶性有关。脂溶性强的药物易通过血脑屏障,作用于中枢神经系统,起效快,作用时间短,成为短效药。

二、中毒机制 苯二氮䓬类的中枢神经抑制作用与增强γ-氨基丁酸(GABA)能神经的功能有关。在神经突触后膜表面有由苯二氮䓬受体、GABA受体、氯离子通道组成的大分子复合物。苯二氮䓬类与苯二氮䓬受体结合后,可加强GABA与GABA受体结合的亲和力,使与GABA受体偶联的氯离子通道开放而增强GABA对突触后的抑制功能。

巴比妥类对GABA能神经有与苯二氮䓬类相似的作用,但由于两者在中枢神经系统的分布有所不同,作用也有所不同。苯二氮䓬主要选择性作用于边缘系统,影响情绪和记忆力。巴比妥类分布广泛,但主要作用于网状结构上行激活系统而引起意识障碍。巴比妥类对中枢神经系统的抑制有剂量-效应关系,随着剂量的增加,由镇静、催眠到麻醉,以至延髓中枢麻痹。非巴比妥非苯二氮䓬类镇静催眠药物对中枢神经系统有与巴比妥类相似的作用。

吩噻嗪类药物主要作用于网状结构,以减轻焦虑紧张、幻觉妄想和病理性思维等精神症状。这类作用被认为是药物抑制中枢神经系统多巴胺受体,减少邻苯二酚氨的生

成所致。本组药物又能抑制脑干血管运动和呕吐反射、阻断α肾上腺素能受体、抗组胺及抗胆碱能等作用。

三、耐受性、依赖性和戒断综合征 各种镇静催眠药均可产生耐受性、依赖性，因而都可引起戒断综合征。发生机制尚未完全阐明。长期服用苯二氮䓬类使苯二氮䓬受体减少(下调)，是发生耐受的原因之一。长期服用苯二氮䓬类突然停药时，发生苯二氮䓬受体浓度上调而出现戒断综合征。巴比妥类、非巴比妥类以及乙醇发生耐受性、依赖性和戒断综合征的情况更为严重。发生依赖性的证据是停药后发生戒断综合征。戒断综合征的特点是出现与药理相反的症状，如停用巴比妥类出现躁动和癫痫样发作；停用苯二氮䓬类出现焦虑和睡眠障碍。镇静催眠药间可有交叉耐受。致死量不因产生耐受性而有所改变。

吩噻嗪类药物临床用途较多，而以氯丙嗪使用最广泛。本组药物口服后肠道吸收很不稳定，吸收后分布于全身组织，以脑及肺组织中含量最多。药物排泄时间较长，半衰期为10～20小时，作用可持续几天。

【临床表现】

一、急性中毒

(一) 巴比妥类中毒 一次服用大剂量巴比妥类，引起中枢神经系统抑制，症状与剂量有关。①轻度中毒：嗜睡、注意力不集中、记忆力减退、共济失调、发音含糊不清、步态不稳、眼球震颤。②重度中毒：进行性中枢神经系统抑制，由嗜睡到深昏迷。呼吸抑制由呼吸浅而慢到呼吸停止。心血管功能由低血压到休克。体温下降常见。肌张力松弛，腱反射消失。胃肠蠕动减慢。皮肤可起大疱。长期昏迷患者可并发肺炎、肺水肿、脑水肿、肾衰竭而威胁生命。

(二) 苯二氮䓬类中毒 中枢神经系统抑制较轻，主要症状是嗜睡、头晕、言语含糊不清、意识模糊、共济失调。很少出现严重症状如长时间深度昏迷和呼吸抑制等。如果出现，应考虑同时服用了其他镇静催眠药或酒等。

(三) 非巴比妥非苯二氮䓬类中毒 其症状虽与巴比妥类中毒相似，但各有其特点。①水合氯醛中毒：可有心律失常、肝肾功能损害。②格鲁米特中毒：意识障碍有周期性波动。有抗胆碱能神经症状，如瞳孔散大等。③甲喹酮中毒：可有明显的呼吸抑制，出现锥体束征如肌张力增强、腱反射亢进、抽搐等。④甲丙氨酯中毒：常有血压下降。

(四) 吩噻嗪类中毒 该类药物以氯丙嗪应用广泛，副作用较多。最常见的为锥体外系反应，临床表现有以下三类：①震颤麻痹综合征；②静坐不能(akathisia)；③急性肌张力障碍反应，如斜颈、吞咽困难、牙关紧闭等。此外在治疗过程中尚有直立性低血压、体温调节紊乱等。一般认为当一次剂量达2～4g时，可有急性中毒反应。由于这类药物有明显抗胆碱能作用，患者常有心动过速、高温及肠蠕动减少；对α肾上腺能的阻滞作用则导致血管扩张及血压降低。由于药物具有奎尼丁样膜稳定及心肌抑制作用，中毒患者有心律不齐、PR及QT间期延长、ST和T波变化。一次急性过量也可有锥体外系症状。大剂量中毒后有昏迷、呼吸抑制，但全身抽搐很少见。

二、慢性中毒 长期滥用大量催眠药的患者可发生慢性中毒，除有轻度中毒症状

外，常伴有精神症状，主要有以下三点：①意识障碍和轻躁狂状态：出现一时性躁动不安或意识朦胧状态。言语兴奋、欣快、易疲乏，伴有震颤、咬字不清、步态不稳等。②智能障碍：记忆力、计算力、理解力均有明显下降，工作学习能力减退。③人格变化：患者丧失进取心、对家庭和社会失去责任感。

三、戒断综合征 长期服用大剂量镇静催眠药的患者，突然停药或迅速减少药量时，可发生戒断综合征。主要表现为自主神经兴奋性增高和神经精神症状。①轻症：最后一次服药后1日内或数日内出现焦虑、易激动、失眠、头痛、厌食、无力、震颤。2～3日后达到高峰，恶心、呕吐、肌肉痉挛。②重症：突然停药后1～2日，有的药物停用7～8日后出现癫痫样发作，有时出现以幻觉、妄想、定向力丧失、高热为特征的谵妄。数日至3周内恢复。

患者用药多在治疗量5倍以上，时间超过1个月。用药量大、时间长而骤然停药者症状严重。滥用巴比妥类者停药后发病较多、较早，且症状较重，出现癫痫发作及轻躁狂状态者较多。滥用苯二氮䓬类者停药后发病较晚，症状较轻，以焦虑、失眠为主。

【实验室检查】

一、血液、尿液、胃液中药物浓度测定 对诊断有参考意义。血清苯二氮䓬类浓度测定对诊断帮助不大，因活性代谢物半衰期及个人药物排出速度不同。

二、血液生化检查 血糖、尿素氮、肌酐、电解质等。

三、动脉血气分析

【诊断】

一、急性中毒 有服用大量镇静催眠药史，出现意识障碍和呼吸抑制及血压下降。胃液、血液、尿液中检出镇静催眠药。

二、慢性中毒 长期滥用大量催眠药，出现轻度共济失调和精神症状。

三、戒断综合征 有长期滥用催眠药史，突然停药或急速减量，出现焦虑、失眠、谵妄和癫痫发作。

镇静催眠药中毒应与以下疾病相鉴别：

一、急性中毒与其他昏迷疾病相鉴别 询问有无原发性高血压、癫痫、糖尿病、肝病、肾病等既往史以及一氧化碳、乙醇、有机溶剂等毒物接触史。检查有无头部外伤、发热、脑膜刺激征、偏瘫、发绀等。再作必要的实验室检查。综合考虑，可作出鉴别诊断。

二、慢性中毒与躁郁病相鉴别 慢性中毒的轻躁狂状态患者易疲乏，并伴有震颤、步态不稳等。

三、戒断综合征与神经精神病相鉴别 原发性癫痫以往有癫痫发作史。精神分裂症、酒精中毒引起的震颤谵妄，前者有既往史，后者有长期酗酒和戒酒史。

【治疗】

一、急性中毒的治疗 改善多个受抑制的器官，使其维持正常生理功能，直到机体将药物代谢和排出体外。

（一）维持昏迷患者的重要脏器功能 ①保持气道通畅：深昏迷患者气管插管。保证吸入足够的氧和排出二氧化碳。②维持血压：急性中毒出现低血压多由于血管扩张所致，应输液补充血容量，如无效，可考虑给予适量多巴胺〔10～20μg/(kg·min)作为参

考剂量]。③心脏监护:心电图监护,如出现心律失常,给予抗心律失常药。④促进意识恢复:给予葡萄糖、维生素 B_1、纳络酮。用纳络酮有一定疗效,每次 0.4～0.8mg 静脉注射,可根据病情间隔 15 分钟重复一次。

(二) 清除毒物 ①洗胃。②活性炭:对吸附各种镇静催眠药有效。③强力利尿、碱化尿液:用呋塞米和碱性液,只对长效巴比妥类有效,对吩噻嗪类中毒无效。④血液透析、腹膜透析、血液灌流:对苯巴比妥和吩噻嗪类中毒有效,危重患者可考虑应用,对苯二氮䓬类无效。

(三) 特效解毒疗法 巴比妥类中毒无特效解毒药。氟马西尼(flumazenil)是苯二氮䓬类拮抗剂,能通过竞争抑制苯二氮䓬受体而阻断苯二氮䓬类药物的中枢神经系统作用。剂量:0.2mg 缓慢静脉注射,需要时重复注射,总量可达 2mg。

(四) 对症治疗 吩噻嗪类药物中毒无特效解毒剂。首先要彻底清洗胃肠道;治疗以对症及支持疗法为主。中枢神经系统抑制较重时可用苯丙胺、苯甲酸钠咖啡因(安钠加)等。如进入昏迷状态,可用哌甲酯(利他林)40～100mg 肌注,必要时每半小时至 1 小时重复应用,直至苏醒。如有震颤麻痹综合征可选用苯海索(安坦)、东莨菪碱等。若有肌肉痉挛及张力障碍,可用苯海拉明 25～50mg 口服或肌注 20～40mg。应积极补充血容量,以提高血压。拟交感神经药物很少需用,必要时可考虑间羟胺、去氧肾上腺素(新福林)等 α 受体兴奋剂。至于 β 受体兴奋剂如异丙肾上腺素、多巴胺,即使是使用小剂量,也应慎重,否则可加重低血压(因周围 β 肾上腺素能受体兴奋有血管扩张作用)。用利多卡因纠正心律不齐,最为适当。由于本类药物与蛋白质结合,所以应用强力利尿排出药物的意义不大。病情急需,可考虑腹膜或血液透析,但因药物在体内各组织分布较广,效果也不肯定。

(五) 治疗并发症 ①肺炎:昏迷患者可发生肺炎,应常翻身,拍背,定期吸痰。针对病原菌给予抗生素治疗。②皮肤大疱:防止肢体压迫,清洁皮肤,保护伤面。③急性肾衰竭:多由休克所致,应及时纠正休克。如已进入无尿期,应注意水、电解质平衡。

二、慢性中毒的治疗原则 ①逐步缓慢减少药量,停用镇静催眠药。②请精神科医师会诊,进行心理治疗。

三、戒断综合征 用足量镇静催眠药控制戒断症状,稳定后,逐渐减少药量以至停药。具体方法是将原用短效药换成长效药如地西泮或苯巴比妥。可用原来的一类药物,也可调换成另一类药物。地西泮 10～20mg 或苯巴比妥 1.7mg/kg,每小时一次,至戒断症状消失。由此计算出所需一日总量,将此量分为 3～4 次口服。情况稳定 2 日后,可逐渐减少剂量。每次给药前观察患者,如不出现眼球震颤、共济失调、言语含糊不清,即可减少 5%～10%。一般在 10～15 日内可减完,停药。如有谵妄,可静脉注射地西泮使患者安静。

【预后】 轻度中毒无需治疗即可恢复。中度中毒经精心护理和适当治疗,在 24～48 小时内可恢复。重度中毒患者可能需要 3～5 日才能恢复意识。其病死率低于 5%。

【预防】 镇静药、催眠药的使用、保管应严加管理。要防止药物的依赖性。长期服用大量催眠药的人,包括长期服用苯巴比妥的癫痫患者,不能突然停药,应逐渐减量后停药。

第六节　酒精中毒

饮入过量的酒，引起中枢神经系统由兴奋转为抑制的状态，称为酒精中毒(alcohol poisoning)。

【病因】 酒中有效成分是乙醇(ethanol)，别名酒精，是无色、易燃、易挥发的液体，具有醇香气味，易溶于水。谷类或水果发酵制成的酒中含乙醇浓度较低，如啤酒为3%～5%，黄酒12%～15%，葡萄酒10%～25%；蒸馏形成的烈性酒，如白酒、白兰地、威士忌等含乙醇40%～60%。容量浓度换算成重量(mg/ml)浓度，仅为其80%。

【发病机制】

一、乙醇的吸收、分布、代谢和排出 乙醇经胃和小肠在0.5～3小时内完全吸收，血中乙醇浓度可直接反映全身的浓度。乙醇由肾和肺排出至多占总量的10%，90%在肝代谢、分解。最后代谢为CO_2和H_2O。乙醇清除率为2.2mmol/(kg·h)〔100 mg/(kg·h)〕，成人每小时可清除乙醇7g(100%乙醇9ml)。血中乙醇浓度下降速度约4.3mmol/(L·h)〔20mg/(dl·h)〕。虽然血乙醇浓度升高程度受个人耐受性的影响，但血液乙醇致死浓度并无差异，对个别少数人高达87～152mmol/L(400～700mg/dl)。对大多数成人致死量为，纯乙醇250～500ml。

二、中毒机制

(一) 急性毒害作用

1. 中枢神经系统抑制作用 乙醇具有脂溶性，可迅速透过大脑神经细胞膜，并作用于膜上的某些酶而影响细胞功能。乙醇对中枢神经系统的抑制作用，随着剂量的增加，由大脑皮质向下，通过边缘系统、小脑、网状结构到延髓。小剂量出现兴奋作用，这是由于乙醇作用于大脑细胞突触后膜苯二氮䓬-γ-氨基丁酸受体，从而抑制γ-氨基丁酸(GABA)对脑的抑制作用。血中乙醇浓度增高，作用于小脑，引起共济失调，作用于网状结构，引起昏睡和昏迷。极高浓度乙醇抑制延髓中枢引起呼吸、循环功能衰竭。

2. 代谢异常 乙醇在肝内代谢生成大量NADH，使细胞内还原氧化比值(NADH/NAD)增高，甚至可高达正常的2～3倍。因而依赖于NADH/NAD正常的代谢可发生异常，如乳酸增高、酮体蓄积导致代谢性酸中毒；糖异生受阻可出现低血糖。

(二) 耐受性、依赖性和戒断综合征

1. 耐受性(tolerance) 饮酒后产生轻松、兴奋的欣快感。继续饮酒后，产生耐受性，效力降低，需要增加饮酒量才能达到原有的效果。

2. 依赖性(dependence) 为了获得饮酒后的特殊快感，渴望饮酒，这是心理依赖。躯体依赖是指反复饮酒使中枢神经系统发生了某种生理、生化变化，以致需要乙醇持续地存在于体内，以免发生戒断综合征。

3. 戒断综合征 长期饮酒后已形成躯体依赖，一旦停止饮酒或减少饮酒量，可出现与酒精中毒相反的症状。机制可能是戒酒使酒精抑制GABA的作用明显减弱，同时血浆中去甲肾上腺素浓度升高，出现交感神经兴奋症状。

(三) 长期酗酒的危害

1. 营养缺乏　酒是高热量而无营养成分的饮料。长期大量饮酒时进食减少，可造成明显的营养缺乏。如缺维生素 B_1 可引起 Wernicke-Korsakoff 综合征、周围神经麻痹。叶酸缺乏可引起巨幼细胞贫血。长期饥饿，糖供应不足时，脂肪分解占优势，肝内相当一部分乙酰 CoA 被合成酮体。

2. 毒性作用　乙醇对粘膜和腺体分泌有刺激作用，可引起食管炎、胃炎、胰腺炎。乙醇存在体内代谢过程中产生自由基，可引起细胞膜脂质过氧化，造成肝细胞坏死、肝功能异常。

【临床表现】

一、急性中毒　一次大量饮酒中毒可引起中枢神经系统抑制，症状与饮酒量和血乙醇浓度以及个人耐受性有关，临床上分为三期。

（一）兴奋期　血乙醇浓度达到 11mmol/L(50mg/dl)即感头痛、欣快、兴奋。血乙醇超过 16mmol/L(75mg/dl)，健谈、情绪不稳定、自负、可有粗鲁行为或攻击行动，也可能沉默、孤僻。达到 22mmol/L(100mg/dl)时，驾车易发生车祸。

（二）共济失调期　血乙醇浓度达到 33mmol/L(150mg/dl)，肌肉运动不协调，行动笨拙，言语含糊不清，眼球震颤，视力模糊，复视，步态不稳，出现明显共济失调。达到 43mmol/L(200mg/dl)时，出现恶心、呕吐、嗜倦。

（三）昏迷期　血乙醇浓度升至 54mmol/L(250mg/dl)，患者进入昏迷期，表现昏睡、瞳孔散大、体温降低。血乙醇超过 87mmol/L(400mg/dl)患者陷入深昏迷，心率快，血压下降，呼吸慢而有鼾音，可出现呼吸、循环麻痹而危及生命。一般人酒精致死量为 5～8g/kg。

酒醉醒后可有头痛、头晕、无力、恶心、震颤等症状，如已有耐受性，症状可较轻。重症患者可发生并发症，如轻度酸碱平衡失常、电解质紊乱、低血糖症、肺炎、急性肌病等。个别患者在酒醉醒后发现肌肉突然肿胀、疼痛，可伴有肌球蛋白尿，甚至出现急性肾衰竭。

二、戒断综合征　长期酗酒者在突然停止饮酒或减少酒量后，可发生下列四种不同类型戒断综合征的反应：①单纯性戒断反应：在减少饮酒后 6～24 小时发病。出现震颤、焦虑不安、兴奋、失眠、心动过速、血压升高、大量出汗、恶心、呕吐。多在 2～5 日内缓解自愈。②酒精性幻觉反应：患者意识清醒，定向力完整。幻觉以幻听为主，也可见幻视、错觉及视物变形。多为迫害妄想，一般可持续 3～4 周后缓解。③戒断性惊厥(withdrawl convulsion)反应：往往与单纯性戒断反应同时发生，也可在其后发生癫痫大发作。多数只发作 1～2 次，每次数分钟。也可数日内多次发作。④震颤谵妄(delirium tremens)反应：在停止饮酒 24～72 小时后，也可在 7～10 日后发生。患者精神错乱，全身肌肉出现粗大震颤。谵妄是在意识模糊的情况下出现生动、恐惧的幻视，可有大量出汗、心动过速、血压升高等交感神经兴奋的表现。

三、慢性中毒　长期酗酒可造成多系统损害。

（一）神经系统　①Wernicke 脑病：眼部可见眼球震颤、外直肌麻痹。有类似小脑变性的共济失调和步态不稳。精神错乱显示无欲状态，少数有谵妄。维生素 B_1 治疗效果良好。②Korsakoff 综合征：近记忆力严重丧失，时空定向力障碍，对自己的缺点缺乏

自知之明，用虚构回答问题。病情不易恢复。③周围神经麻痹：双下肢远端感觉运动减退，跟腱反射消失，手足感觉异常，麻木、烧灼感、无力。恢复较慢。

（二）消化系统　①胃肠道疾病：可有反流性食管炎、胃炎、胃溃疡、小肠营养吸收不良、胰腺炎。②酒精性肝病：由可逆的脂肪肝、酒精中毒性肝炎转化为肝硬化。脂肪肝有肝大、肝功能异常。酒精中毒性肝炎有食欲不振、恶心、呕吐、发热、肝大、黄疸、肝功能异常。肝硬化有门静脉高压症和肝功能异常。

（三）心血管系统　酒精性心肌病往往未被发现，有逐渐加重的呼吸困难、心脏增大、心律失常以及心功能不全。

（四）造血系统　贫血可为巨幼细胞贫血或缺铁性贫血。出血可由于凝血因子缺乏或血小板减少和血小板凝聚功能受抑制。

（五）呼吸系统　肺炎多见。

（六）代谢疾病和营养疾病　①代谢性酸中毒多为轻度。②电解质失常，血钾、血镁轻度降低。③低血糖症，明显降低时可诱发抽搐。④维生素 B_1 缺乏，可引起 Wernicke 脑病和周围神经麻痹。

（七）生殖系统　男性性功能低下，睾丸酮减少。女性死胎率增加。胎儿酒精中毒可出现畸形、发育迟钝、智力低下。

【实验室检查】

一、血清乙醇浓度　急性酒精中毒时呼气中乙醇浓度与血清乙醇浓度相当。

二、动脉血气分析　急性酒精中毒时可见轻度代谢性酸中毒。

三、血清电解质浓度　急、慢性酒精中毒时可见低血钾、低血镁和低血钙。

四、血清葡萄糖浓度　急性酒精中毒时可见低血糖症。

五、肝功能检查　慢性酒精中毒性肝病时可有明显肝功能异常。

六、心电图检查　酒精性心肌病可见心律失常和心肌损害。

【诊断】　饮酒史结合临床表现，如急性酒精中毒的中枢神经抑制症状，呼气酒味；戒断综合征的精神症状和癫痫发作；慢性酒精中毒的营养不良和脑病等表现。血清或呼出气中乙醇浓度测定可以作出诊断。鉴别诊断包括：

一、急性中毒　主要与引起昏迷的疾病相鉴别，如镇静催眠药中毒、一氧化碳中毒、脑血管意外、糖尿病昏迷、颅脑外伤等。

二、戒断综合征　主要与精神病、癫痫、窒息性气体中毒、低血糖症等相鉴别。

三、慢性中毒　智能障碍和人格改变应与其他原因引起的痴呆鉴别。肝病、心肌病、贫血、周围神经麻痹，也应与其他原因的有关疾病相鉴别。

【治疗】

一、急性中毒

1. 轻症患者无需治疗，兴奋躁动的患者必要时加以约束。

2. 共济失调患者应休息，避免活动以免发生外伤。

3. 昏迷患者应注意是否同时服用其他药物。重点是维持生命脏器的功能：①维持气道通畅，供氧充足，必要时人工呼吸，气管插管。②维持循环功能，注意血压、脉搏，静脉输入5%葡萄糖盐水溶液。③心电图监测心律失常和心肌损害。④保暖，维持正常

体温。⑤维持水、电解质、酸碱平衡，血镁低时补镁。治疗 Wernicke 脑病，可肌注维生素 $B_1$100mg。⑥保护大脑功能，应用纳洛酮(naloxane)0.4～0.8mg 缓慢静脉注射，有助于缩短昏迷时间，必要时可重复给药。

4. 严重急性中毒时可用血液或腹膜透析促使体内乙醇排出。透析指征：血乙醇含量＞109mmol/L(500mg/dl)，伴酸中毒或同时服用甲醇，或其它可疑药物时，静脉注射 50%葡萄糖 100ml，肌注 $VitB_1$、$VitB_6$、烟酰胺(NAA)各 100mg，以加速乙醇在体内氧化。对烦躁不安或过度兴奋者，可用小剂量地西泮，避免用吗啡、氯丙嗪、苯巴比妥类镇静药。

二、戒断综合征 患者应安静休息，保证睡眠。加强营养，给予维生素 B_1、B_6。有低血糖时静脉注射葡萄糖。重症患者用短效镇静药控制症状，但不致嗜睡和共济失调。常选用地西泮，根据病情每 1～2 小时口服地西泮 5～10mg。病情严重者可静脉给药。症状稳定后，可给予维持镇静的剂量，每 8～12 小时服药 1 次。以后逐渐减量，1 周内停药。心血管症状可用可乐定(clonidine)控制。有癫痫病史者可用苯妥英钠。有幻觉者可用氟哌啶醇(haloperidol，氟哌丁苯)。

三、慢性中毒 Wernicke 脑病注射维生素 $B_1$100mg 有明显效果。补充血容量和电解质。葡萄糖应在注射 B_1后再给，以免在其代谢过程中使病情急剧恶化。Korsakoff 综合征治疗如 Wernicke 脑病。应加强营养，治疗贫血和肝功能不全。注意防治感染、癫痫发作和震颤谵妄。沉溺于嗜酒的患者应立即戒酒，并接受精神科医生的心理治疗。

【预后】 急性酒精中毒如经治疗生存超过 24 小时多能恢复。若有心、肺、肝、肾病变，昏迷长达 10 小时以上者，或血中乙醇浓度＞87mmol/L(400mg/dl)者，预后较差。酒后开车发生车祸可遭致死亡。酒精性精神病戒酒后可好转，但不易完全恢复。长期嗜酒可导致脑、周围神经、肝、心肌等病变以及营养不良，预后与病的类型和程度有关。早期发现、早期治疗可以好转。不及时戒酒，难以恢复。

【预防】 开展反对酗酒的宣传教育。实行酒类专卖制度，以低度酒代替高度酒。创造替代条件，加强文体活动。早期发现嗜酒者，早期戒酒，进行治疗及康复治疗。

第七节 毒蛇咬伤中毒

世界上有毒蛇近 500 种，我国至少有 50 种，主要分布于长江以南地区。常见的毒蛇主要有：眼镜蛇科(眼镜蛇、眼镜王蛇、金环蛇、银环蛇)；蝰蛇科分为蝰亚蛇科(蝰蛇)、蝮亚蛇科(尖吻蝮、烙铁头、竹叶青和蝮蛇)以及海蛇科(海蛇)。全世界每年被毒蛇咬伤(venomous snake bite)致死者约有 2 0000～25 000 人，其中尤以印度、斯里兰卡、泰国等东南亚国家为多。我国以长江以南各省多见，江北发病率低，而以蝮蛇为常见。咬伤部位以手、臂、足、腿为常见。毒蛇咬伤以夏、秋两季为多见。

【发病机制】 毒蛇口内有毒腺，由排毒管与牙相连(图 10-2-6)。当毒蛇咬人时，毒腺收缩，蛇毒通过排毒管，经过有管道或沟的牙，注入人体组织。一般毒腺内贮有蛇毒液约 0.1～1.5ml，大蛇可有 5ml。咬时约射出毒腺内贮量的一半。蛇毒液呈淡黄色、琥珀色、白色或无色。蛇毒成分复杂，干蛇毒约 90%为蛋白质，主要为酶和非酶多肽毒素

以及非毒蛋白质。

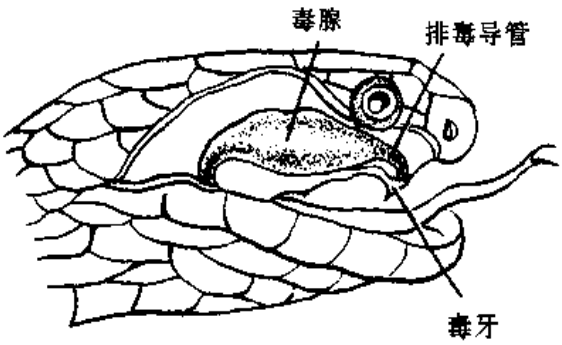


图 10-2-6 毒蛇的毒腺、排毒导管和毒牙模式图

蛇毒对伤口局部的作用：蛇毒中的神经毒可麻痹感觉神经末梢，引起肢体麻木；阻断运动神经与横纹肌之间的神经冲动，引起瘫痪。所含磷脂酶 A_2（phospholipase A_2）可释放组胺、5-羟色胺和缓动素，引起伤口局部组织水肿、炎症反应和疼痛；玻璃酸酶（hyaluronidase）使局部炎症进一步扩展；蛋白质溶解酶破坏血管壁，引起出血，损伤组织，引起局部坏死。

蛇毒对全身的作用：由于各种毒蛇的蛇毒成分不完全相同，因此对全身的损害亦有差别。已知蝰蛇的 L-氨基酸氧化酶（L-amino acid oxidase）是一种多肽神经毒；α-银环蛇毒（α-bungarotoxin）和眼镜蛇毒（cobrotoxin）是后突触 α 神经毒，可与运动终板的乙酰胆碱受体结合，使乙酰胆碱不发挥作用；β-银环蛇毒（β-bungarotoxin）或响尾蛇毒（crotalotoxin）等是前突触 β 神经毒，抑制乙酰胆碱的释放。眼镜蛇、金环蛇的磷脂酶 A_2 作用在前突触，阻断神经肌肉传导，引起骨骼肌和心肌损伤。海蛇毒的肌毒远较神经毒为重，特别对骨骼肌的损害更为明显，产生大量肌球蛋白和钾离子。蝰蛇科的糖蛋白（glycoprotein）可激活凝血因子 X，精氨酸酯水解酶（arginine ester hydrolase）激活凝血因子 V。眼镜蛇科的锌金属蛋白（zinc metalloprotein）激活凝血酶原形成凝血酶，促进血液凝固；尖吻蝮蛇毒 具有凝血酶样作用，进入血液后直接作用于纤维蛋白原，使其转化为纤维蛋白，加速血液凝固，其最终结果可引起弥散性血管内凝血。蝮亚蛇科的另一种蛋白水解酶（protease）则裂解纤维蛋白分子而引起出血。蛇毒的磷脂酶 A_2，即卵磷脂酶（lecithinase）具有神经毒、心脏毒、溶血和增加血管渗透性的作用。玻璃酸酶促使蛇毒扩散和组织损伤。毒蛇种类极多，蛇毒成分复杂，一般而言，眼镜蛇科的蛇毒以神经毒为主，蝰亚蛇科和蝮亚蛇科的蛇毒以心脏毒和凝血障碍为明显，而海蛇科的蛇毒则以肌毒为突出。

【临床表现】 眼镜蛇科和海蛇科的蛇毒分子小，咬后迅速进入血液循环，因而发病很快；蝰蛇的蛇毒分子较大，缓慢地由淋巴系统吸收后才出现症状。眼镜蛇和烙铁头的蛇毒接触粘膜吸收后可引起全身中毒。根据蛇毒的主要毒性作用，毒蛇咬伤的临床表现可归纳为以下三类。

一、神经毒损害 眼镜蛇咬伤后，局部伤口反应较轻，仅有微痒和轻微麻木、疼痛或感觉消失。约 1～6 小时后出现全身中毒症状。首先感到全身不适、四肢无力、头晕、眼花，继而有胸闷、呼吸困难、恶心和晕厥。接着出现神经症状，并迅速加剧，主要为眼睑下垂、视力模糊、斜视、语言障碍、咽下困难、流涎、眼球固定和瞳孔散大。重症患者呼吸由浅而快和不规则，最终出现中枢性或周围性呼吸衰竭。

二、心脏毒和凝血障碍毒损害 蝰蛇和竹叶青蛇咬伤后，症状大都在 1/2～3 小时出现。局部有红肿、疼痛，常伴有水疱、出血和坏死。肿胀迅速向肢体上端扩展，并引起局部淋巴结肿痛。全身中毒症状有恶心、呕吐、口干、出汗，少数患者尚有发热。美洲尖

吻蝮蛇和亚洲蝰蛇咬伤后引起全身广泛出血，包括颅内和消化道出血。大量溶血引起血红蛋白尿，出现血压下降、心律失常、循环衰竭和急性肾衰竭。

三、肌毒损害 海蛇咬伤的局部仅有轻微疼痛，甚至无症状。约 30 分钟到数小时后，患者感觉肌肉疼痛、僵硬和进行性无力。腱反射消失、眼睑下垂和牙关紧闭。横纹肌大量坏死，释放钾离子引起严重心律失常，肌球蛋白堵塞肾小管引起少尿、无尿，导致急性肾衰竭。海蛇的神经毒，临床表现与眼镜蛇类同。

许多眼镜蛇、蝰蛇常兼有神经毒、心脏毒和凝血障碍毒等临床表现。蝮蛇咬伤后的临床表现与眼镜蛇相似。因此从临床表现很难鉴别是哪一种毒蛇咬伤。患者出现面部麻木、休克、肌肉抽搐、血尿、咯血、消化道出血、颅内出血、呼吸困难、心肌炎、急性肾衰竭、弥散性血管内凝血和呼吸衰竭，均提示预后严重。

【诊断】 蛇咬伤的诊断一般并不困难，特别已确认为某种蛇咬伤或已捕获到咬伤人的蛇，鉴别是否系毒蛇咬伤和非毒蛇咬伤，参阅表 10-2-9 和图 10-2-7。

表 10-2-9 毒蛇和非毒蛇咬伤的鉴别表

	毒 蛇	非毒蛇
牙 痕	2 个针尖大牙痕	2 行或 4 行锯齿状浅小牙痕
局部伤口	水肿、渗血、坏死	无
全身症状	神经毒	无
	心脏毒和凝血障碍	无
	出血	无
	肌毒	无

用适宜的单价特异抗蛇毒素，用酶联免疫吸附试验测定伤口渗液、血清、脑脊液和其他体液中的特异蛇毒抗原，约 15～30 分钟即可得出结论系何种蛇毒。毒蛇咬伤有时尚需与毒蜘蛛或其他昆虫咬伤鉴别。

【治疗】 被蛇咬伤，如不能确切排除毒蛇咬伤者，应按毒蛇咬伤观察和处理。密切注意患者的神志、血压、脉搏、呼吸、尿量和局部伤口等情况。要分秒必争抢救，被咬伤者要保持安静，不要惊慌奔走，以免加速毒液吸收和扩散。



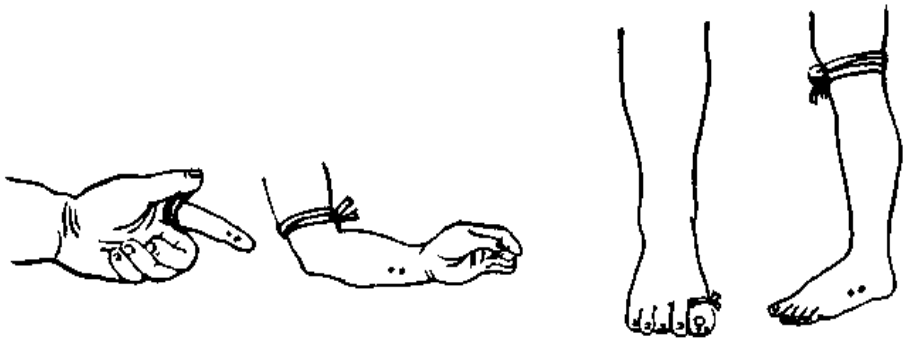
毒蛇咬伤牙痕　　无毒蛇咬伤牙痕

图 10-2-7 蛇咬伤牙痕

一、局部处理

（一）绷扎 被毒蛇咬伤的肢体应限制活动。在伤口上方的近心端肢体，伤口肿胀部位上侧用绷带贴皮肤绷紧，阻断淋巴回流（图 10-2-8），可延迟蛇毒扩散。避免用止血带，以免影响结扎远端肢体的血液供应，引起组织缺血性坏死。直至注射抗蛇毒血清或采取有效伤口局部清创措施后，方可停止绷扎。

（二）伤口清创 在伤口上方近心端，伤口肿胀部位上侧，有效绷扎后，立即沿牙痕作“一”字形切开伤口，进行彻底清洗和吸毒。常用 1∶5000 高锰酸钾溶液、净水或盐水清洗伤口。局部消毒后应将留在组织中残牙痕用刀尖或针细心剔除。然后在牙痕伤口处再用 1∶5000 高锰酸钾溶液或 2% 过氧化氢溶液洗涤伤口，盖上消毒敷料；并将肢体放在低位，使伤口的渗液容易引流。根据伤口局部反应大小，用胰蛋白酶 2000～5000U 加 0.25%～0.5 普鲁卡因或蒸馏水稀释，作局部环封。胰蛋白酶是一种广谱解毒药，宜早用。重症病例可重复局部应用。如出现荨麻疹等过敏反应，可用抗过敏药物治疗。



手指咬伤绷扎部位 手掌或前臂咬伤绷扎部位 脚趾咬伤绷扎部位 下肢咬伤绷扎部位

图 10-2-8 蛇咬伤的结扎部位

同时千万不要因绷扎和清创而延迟应用抗蛇毒血清的时间。

二、特效解毒措施 抗蛇毒血清是中和蛇毒的特效解毒药，被毒蛇咬伤的患者应尽早使用，在 30 分钟内更好。单价特异抗蛇毒血清的疗效最好，应首先选用。但仅在已确知被何种毒蛇咬伤后才能使用。如不能确定毒蛇的种类，则可选用多价抗蛇毒血清。抗蛇毒血清一般采用静脉注射；肌肉注射疗效差。应用抗蛇毒血清前应先做皮内试验，方法：取 0.1ml 抗血清，加 1.9ml 生理盐水稀释 20 倍，取 0.1ml 于前臂掌侧皮内注射，20 分钟后注射部位皮丘在 2cm 以内，且周围无红晕和蜘蛛足为阴性。反应阴性者方可使用。皮内试验阳性患者如必须应用时，应按常规脱敏，并同时用异丙嗪和糖皮质激素。各地所生产的抗蛇毒血清效价不一，通常剂量每次 3～5 支，先用 5% 葡萄糖溶液稀释，每支 10ml；然后加至 500ml 内，静脉滴注。我国精制抗蛇毒血清的一次剂量：精制蝮蛇抗毒血清（蝮蛇抗毒素）8000U，精制尖吻蝮蛇、银环蛇和眼镜蛇抗蛇毒血清均为 10000U。国外，海蛇抗蛇毒血清 100ml，印度眼镜蛇多价特异抗蛇毒血清 100ml，尖吻蝮蛇多价特异抗蛇毒血清 40ml。抗蛇毒血清注射后见效迅速，即可见血压逐步升高，神志渐渐清醒，约 30 分钟到数小时后神经症状和出血有好转。蛇毒的半衰期为 26～95 小时，因此抗蛇毒血清需用 3～4 天。约有 3%～54% 患者注射抗蛇毒血清 10 分钟到 3 小时后出现过敏反应。轻者有皮肤瘙痒、荨麻疹、咳嗽、恶心、呕吐、发热、心跳加快和自主神经功能紊乱。重者出现血压下降、气管痉挛、血管神经性水肿或休克。因此，在应用抗蛇毒血清前必须准备好肾上腺素、氢化可的松或地塞米松和抗组胺药物。一旦发生抗蛇毒血清过敏反应时，应立即停止抗蛇毒血清的注射，立即肌肉注射 0.1% 肾上腺素 0.5ml 和 0.5ml 加入葡萄糖溶液 20ml 内，静脉缓慢注射 10 分钟完毕。同时用氢化可的松 200mg 或地塞米松 10mg 静脉滴注；亦可加用异丙嗪 25mg 肌肉注射。

三、中医中药治疗 临床实践证明中医中药在抢救毒蛇咬伤中有丰富的经验和实际的效果。由于我国土地广阔，各地有针对当地的毒蛇研制的中药制剂。例如广东蛇药、南通蛇药和上海蛇药等中成药，首次口服 10 片，以后每隔 4～6 小时服 5 片，3～5 天为一疗程。因此应选择当地蛇药为好。中医辨证论治毒蛇咬伤亦为各地所采用。

四、并发症治疗 呼吸衰竭在毒蛇咬伤中出现早，发生率高，常需要数周到10周以上才能恢复。因此，应及时正确地应用人工呼吸器。休克、心力衰竭、急性肾衰竭、弥散性血管内凝血等治疗，参阅有关章节。

五、辅助治疗 ①糖皮质激素：能抑制和减轻组织过敏反应和坏死，对减轻伤口局部反应和全身中毒症状均有帮助。每日剂量：氢化可的松200～400mg或地塞米松10～20mg，连续3～4天。②防治感染：蛇咬伤的伤口易被污染，故应给予抗生素和破伤风抗毒素1500U。

【预防】 预防蛇咬伤，重点应对多蛇地区的居民和被蛇咬伤机会较多的人群进行蛇生活习惯和蛇咬伤防治知识的宣传教育。农民、渔民、野外工作者和毒蛇研究人员要根据情况穿戴防护手套和靴鞋。对住宅周围的杂草、乱石要经常清理，使蛇无藏身之地。并有计划地开展捕蛇活动。

（秦桂玺）

第三章　中　　暑

中暑(heat illness)常发生在高温和湿度较大环境中,是以体温调节中枢障碍、汗腺功能衰竭和水电解质丢失过多为特征的疾病。根据发病机制和临床表现不同,通常将中暑分为热痉挛(heat cramp)、热衰竭(heat exhaustion)和热(日)射病(heat stroke 或 sun stroke)。上述三种情况可顺序发展、交搭重叠。

【病因】 对高温环境的适应能力不足是致病的主要原因。在大气温度升高(>32℃)、湿度较大(>60%)环境中,由于长时间工作或强体力劳动、又无充分防暑降温措施时,极易发生中暑。此外,在室温较高、通风不良的环境中,年老体弱、肥胖等也易发生中暑。促使中暑的原因有:①环境温度过高:人体可获取热量。②产热增加:如从事重体力劳动、发热、甲状腺功能亢进和应用某些药物(如苯丙胺)。③散热障碍:如湿度较大、过度肥胖、穿透气不良的衣服等。④汗腺功能障碍:见于硬皮病、先天性汗腺缺乏症、广泛皮肤烧伤后瘢痕形成等。

【发病机制】 正常人腋窝温度在 36～37.4℃。下丘脑体温调节中枢能控制产热和散热,以维持正常体温的相对恒定。

一、体温调节 正常人体温度相对恒定是产热和散热平衡的结果。

(一) 产热 人体产热主要来自体内氧化代谢过程,运动和寒战也能产生热量。气温在 28℃左右时,静息状态下,人体产热主要来自基础代谢。基础代谢产热 209～251kJ/(h·m^2)〔50～60 kcal/(h·m^2)〕。剧烈运动时产热增加 2510～3765.6 kJ/h (600～900kcal/h)。

(二) 散热 体温升高时,皮肤血管扩张、血流量增加(约为正常的 20 倍)。人体皮肤通过以下方式散热:①辐射:在室温 15～25℃时,是人体散热的主要方式。②蒸发:在高温环境下,蒸发是人体主要散热方式。蒸发 1L 汗液散热 2427kJ(580kcal)。湿度大于 75%时,蒸发减少。③对流:此种散热速度取决于皮肤与环境温度差和空气流速。④传导:如果人体皮肤直接与水接触,因水较空气热传导性强,散热速度是正常的 20～30 倍。

(三) 适应 人体在高温中工作 7 天后,对热应激的适应能力会增强,可具有对抗高温的代偿能力,例如出汗量增加,而汗液钠含量较正常人少等。无此种代偿能力者,易发生中暑。

二、高温对人体各系统影响 中暑损伤主要是体温过高(>42℃)对细胞的直接毒性作用,引起广泛性器官功能障碍。

(一) 中枢神经系统 高热对大脑和脊髓的毒性作用能快速导致细胞死亡、脑水肿和局部出血、颅内压增高、甚至昏迷。小脑 Purkinje 细胞对高热毒性作用极为敏感,常

发生构语障碍、共济失调和辨距不良。

（二）心血管系统　皮肤血管扩张引起血液重新分配，同时心排血量增多，因而心负荷加重。此外，高热能引起心肌缺血、坏死，以致促使发生心律失常、心功能减弱或心力衰竭，从而使心排血量降低，皮肤血管的血流量减少而影响散热。

（三）呼吸系统　肺血管内皮由于热损伤会发生 ARDS。

（四）水、电解质代谢　正常人出汗最大速率为 1.5L/h，热适应后的个体出汗速率是正常人的 2 倍。大量出汗常导致水和钠的丢失，使人体失水和失钠。

（五）肾　由于脱水、心血管功能障碍和横纹肌溶解等，导致急性肾衰竭。

（六）消化系统　中暑时，直接热毒性和胃肠道血液灌注减少可引起缺血性溃疡，易发生大出血。严重中暑患者，发病 2～3 天后几乎都会发生不同程度的肝坏死和胆汁淤积。

（七）血液系统　中暑严重患者，发病后 2～3 天可出现不同程度的弥散性血管内凝血(DIC)。

（八）肌肉　剧烈运动引起中暑时，由于肌肉局部温度增加、缺氧和代谢性酸中毒，常发生严重肌肉损伤、横纹肌溶解，血清肌酸激酶明显升高。

【病理】 小脑和大脑皮质神经细胞坏死，特别是 Purkinje 细胞病变较为突出。心脏有局灶性心肌细胞溶解、出血、坏死；心外膜、心内膜和瓣膜组织出血。常有不同程度的肝细胞坏死和胆汁淤积。肾上腺皮质可见出血。剧烈运动引起中暑者常见肌肉变性、坏死。

【临床表现】 中暑可分为热痉挛、热衰竭和热(日)射病。

一、热痉挛　在高温环境下进行剧烈运动，大量出汗后出现肌肉痉挛，常在活动停止后发生，主要累及骨骼肌，持续约 3 分钟后缓解。无明显体温升高。症状的出现可能与严重体钠缺失(大量出汗和饮用低张液体)和过度通气有关。可为热射病的早期表现。

二、热衰竭　常发生于老年人、儿童和慢性疾病患者，在严重热应激情况时，由于体液和体钠丢失过多、补充不足所致。表现疲乏、无力、眩晕、恶心、呕吐、头痛。可有明显脱水征：心动过速、低血压、直立性晕厥。呼吸增快、肌痉挛、多汗。体温可轻度升高。无明显中枢神经系统损害表现。根据病情轻重不同，检查可见血细胞比容增高、高钠血症、轻度氮质血症或肝功能异常。热衰竭可以是热痉挛和热射病的中介过程，如不治疗可发展成为热射病。

三、热射病　是一种致命性急症，表现为高热(＞40℃)和神志障碍。临床上分为两种类型：劳力性和非劳力性。劳力性主要是在高温环境下内源性产热过多；非劳力性主要是在高温环境下体温调节功能障碍引起散热减少。

1. 劳力性　多发生于高温环境、湿度大和无风天气中进行重体力劳动或剧烈体育运动时。患者多为平素健康的年轻人，在劳动数小时后发病，约 50% 患者持续出汗，心率可达 160～180 次/分，脉压差增大。此种患者可发生横纹肌溶解、急性肾衰竭、急性肝衰竭、DIC、多器官衰竭，甚至死亡。

2. 非劳力(或典型)性　在高温环境下，多见于居住拥挤和通风不良的城市老年居

民。其他高危人群包括精神分裂症、帕金森病、慢性酒精中毒及偏瘫或截瘫患者。皮肤干热、发红，84%～100%病例无汗，直肠温度常在41℃以上，最高可达46.5℃。病初可有各种行为异常或癫痫发作，继而可发生谵妄、昏迷、瞳孔对称缩小，终末期散大。严重者可出现低血压、休克、心律失常及心力衰竭、肺水肿、脑水肿，约5%病例发生急性肾衰竭，可有轻、中度DIC，常在发病后24小时左右死亡。

【实验室检查】 中暑时，应行紧急血生化检查及动脉血气分析。严重病例常出现肝、肾、胰脏和横纹肌损害的实验室改变。在住院时和住院24小时或48小时后，检查血清天门冬酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、乳酸脱氢酶(LDH)和肌酸激酶(CK)。有凝血功能异常时应考虑到DIC。尿液分析有助于发现横纹肌溶解和急性肾衰竭。怀疑颅内出血或感染时，应行脑CT和脑脊液检查。

【诊断与鉴别诊断】 根据病史和体征一般不难诊断，直肠温度需在41℃以上。在热浪期，昏迷伴有体温过高时应考虑到中暑。在诊断中暑前，应与脑炎、脑膜炎、脑血管意外、脓毒症、甲状腺危象、伤寒及抗胆碱能药物中毒相鉴别。

【治疗】 虽然中暑类型和病因不同，但治疗基本相同。

一、降温治疗 降温速度决定患者预后。通常应在1小时内使直肠温度降至37.8～38.9℃。

(一) 体外降温 将患者转移到通风良好的低温环境，脱去衣服，进行皮肤肌肉按摩，促进散热。对无循环虚脱的中暑患者，可用冰水擦浴或将躯体浸入27～30℃水中传导散热降温。对循环虚脱者可采用蒸发散热降温，如用15℃冷水反复擦湿皮肤或同时应用电风扇、空气调节器。有条件者可将患者放置在特殊的蒸发降温房间。

(二) 体内降温 体外降温无效者，用冰盐水进行胃或直肠灌洗，也可用20℃或9℃无菌生理盐水进行腹膜透析或血液透析，或将自体血液体外冷却后回输体内降温。

(三) 药物降温 药物降温是无效的。患者出现寒战时可应用氯丙嗪25～50mg加入500ml溶液中静脉输注1～2小时，用药过程中应进行血压监测。

二、并发症治疗

(一) 昏迷 应进行气管内插管，防止胃液吸入，保持呼吸道通畅。脑水肿和颅内压增高者常规静脉输注甘露醇1～2g/kg，15～20分钟输毕。有癫痫发作者，可静脉输注地西泮。

(二) 心律失常、心力衰竭和代谢性酸中毒 应予对症治疗。心力衰竭合并肾衰竭有高钾血症时，应避免应用洋地黄。

(三) 低血压 应静脉输注生理盐水或乳酸林格液恢复血容量，提高血压。必要时也可静脉滴注异丙肾上腺素提高血压。勿用血管收缩剂，以防影响皮肤散热。

(四) 肝衰竭合并肾衰竭 为保护肾脏灌注，可静脉输注甘露醇。发生急性肾衰竭时，可行血液透析或腹膜透析治疗。肝衰竭者可行肝脏移植。应用H_2-受体拮抗剂或质子泵抑制剂预防上消化道出血。

(五) 弥散性血管内凝血 处理见第六篇第十九章。

三、监测 ①降温期间应连续监测体温。②放置Foley导尿管，监测尿量，应保持尿量>30ml/h。③中暑高热患者，动脉血气分析结果应予校正。体温超过37℃时，每

升高1℃，PaO_2降低7.2%，$PaCO_2$增加4.4%，pH值降低0.015。④严密监测凝血酶原时间(PT)、激活的部分凝血活酶时间(APTT)、血小板计数和纤维蛋白原。

【预后】 中暑的病死率介于20%～70%，50岁以上患者可高达80%。体温升高的程度及持续时间与病死率直接相关。影响预后的因素主要与神经系统、肝、肾和肌肉损伤程度及血乳酸浓度有关。昏迷超过6～8小时或出现弥散性血管内凝血者预后恶劣。

体温恢复正常后，神经功能通常也很快恢复，但有些患者也可遗留有轻度神经功能紊乱。轻或中度肝、肾衰竭病例可以完全恢复。严重肌肉损伤者，中度肌无力可持续数月。

【预防】 ①暑热季节要加强防暑卫生宣传教育。改善年老体弱者、慢性病患者及产褥期妇女的居住环境。②有慢性心血管、肝肾疾病和年老体弱者不应从事高温作业。暑热季节要改善劳动及工作条件。在高温环境中停留2～3周时，应饮用含钾、镁、钙盐的防暑饮料。③炎热天气应穿宽松透气浅色服装，避免穿着紧身绝缘服装，适当补充防暑饮料。④中暑恢复后数周内，应避免室外剧烈活动和暴露阳光。

(崔书章)

第四章　冻　　僵

冻僵又称意外低体温(accidental hypothermia),是寒冷引起的以神经系统和心血管损害为主要表现的全身性疾病。通常在暴露寒冷环境(－5℃以下)后6小时内发病。冻僵患者体温越低,病死率越高。寒冷导致的冻伤(frostbite)或组织坏死不在本章讨论。

【病因】 冻僵常见于以下三种情况:①冷水或冰水淹溺。②长时间暴露于寒冷环境又无充分保暖措施。潮湿衣服和热能不足是常见诱因。③年老、体衰和慢性疾病患者在低室温下也可发生。

【发病机制】 通常根据冻僵时的体温将患者分为三类:①轻度冻僵(体温35～32℃):寒冷刺激交感神经,引起皮肤血管收缩,减少皮肤血流、散热和增加基础代谢。同时,寒冷时肌张力增加,出现寒战,产生热量。②中度冻僵(32～28℃):此时体温调节机制衰竭,寒战终止,代谢明显减慢,引起多器官功能障碍或衰竭。体温每降低1℃,脑血流减少7%,代谢速度减低约6%。体温低于30℃时,窦房结起搏频率减低引起心动过缓,同时胰岛素分泌减少,外周组织发生胰岛素抵抗。③严重冻僵(＜28℃):内分泌和自主神经系统热储备机制丧失;体温在24℃以下时,全身血管阻力降低。体温＜20℃时,心脏停搏、呼吸停止,无脑电活动。

【临床表现】 轻度冻僵患者,表现疲乏、健忘、肌肉明显震颤、心率和呼吸加快、血压升高、多尿和逐渐出现不完全性肠梗阻。中度冻僵患者表情淡漠、精神错乱、语言障碍、行为异常、运动失调或昏睡。体温在30℃时,寒战消失、神志丧失、瞳孔扩大、心动过缓,心电图显示PR、QRS综合波和QT间期延长。严重者出现少尿、瞳孔对光反应消失、呼吸减慢;心电图表现心房扑动或颤动、室性期前收缩和特征性的J波。28℃时,常发生心室颤动。24℃时出现僵死样面容。体温≤20℃时,出现皮肤苍白或青紫、心脏停搏和呼吸停止、瞳孔固定散大、四肢肌肉和关节僵硬,心电图或脑电图显示等电位线。

【治疗】

一、现场处理　迅速将患者移至温暖环境。搬动时要谨慎,避免发生骨折。脱去潮湿衣服,用毛毯或棉被包裹身体。积极进行复苏抢救。在未获得有确切的死亡证据前,必须积极抢救。

二、院内处理

(一) 一般处理　神志清楚者,静脉输注生理盐水及50%葡萄糖25g。反应迟钝者,应保持气道通畅。静脉输注40～42℃生理盐水和葡萄糖溶液300～500ml,液体输注总量为20ml/kg,同时给予纳络酮和维生素B_1。

(二) 复温技术　将患者用棉被或毛毯裹好放置温暖环境。复温速度为0.3～

2℃/h。对中、重度冻僵患者，应用电热毯、热水袋或40～42℃温水浴。复温速度为1～2℃/h。也可输注加热(37～44℃)液体或吸入加热(45℃)湿化氧气，或将各种灌洗液加热至40～42℃进行胃、直肠、腹膜腔、胸腔灌洗升温，复温速度为0.5～1℃/h。也可经血液透析复温。体外循环是快速复温的重要措施，复温速度为10℃/h。此种方法对稳定轻、中度冻僵患者的心血管功能安全有效。心脏停搏、呼吸停止者，如果体温上升至28℃以上仍无脉搏，应行心肺复苏及相应的药物治疗。体温升至36℃，经过各种复苏努力仍无效时，可中止复苏。

(三) 支持措施　开放气道，酌情进行气管内插管或气管切开；低温患者通常处于脱水状态，复温后可能发生血容量减少和低血糖，应注意纠正；监测心脏功能，预防和治疗心律失常；进行动脉血气监测，测定值应进行体温校正；放置Foley导尿管，观察尿量，监测肾脏功能；放置鼻胃管，防止胃内容物误吸。

(四) 并发症处理　长时间严重低体温会引起非心源性肺水肿、应激性溃疡、胰腺坏死、心肌梗死、脑血管意外、深部静脉血栓形成等并发症。冻僵使保护性咳嗽反射丧失，能诱发支气管粘液溢(bronchorrhea)，导致肺不张、支气管肺炎、吸入性肺炎和复温后肺水肿。出现上述并发症应进行相应处理。体温低于28℃时出现心律失常，应先进行复温，然后再行药物或电复律治疗，否则无效。室上性心律失常通常在复温期间或24小时内可自行转复。

(崔书章)

第五章　高　原　病

海拔3000m以上的地区称为高原。高原空气稀薄，大气压和氧分压低，易使人缺氧，以缺氧为突出表现的一组疾病称为高原病(diseases of high altitude)。长期由平原移居或短期逗留高原的人均可发生高原病。

【病因】 高原的特征是大气压和氧分压降低，使人体发生缺氧。海拔上升到8000m高度时，大气压(267.8mmHg)约为海平面的1/3，吸入气氧分压为56mmHg。随着海拔升高，吸入气中氧分压明显下降，氧供发生严重障碍。

【发病机制】 人从平原进入高原，为适应低氧环境，需要进行一些适应性改变，以维持毛细血管内血液与组织间必要的压力阶差。但每个人对高原缺氧的适应能力有一定的限度，过度缺氧和对缺氧反应迟钝者可发生适应不全，即高原病。高原适应不全的速度和程度决定了高原病发生的急缓和临床表现。

一、神经系统　大脑皮质对缺氧的耐受性最低，这是由于大脑代谢旺盛，耗氧量大。急性缺氧时，最初发生脑血管扩张、血流量增加、颅压升高，可出现大脑皮质兴奋性增强，有头痛、多言、失眠、步态不稳。以后呼吸加快、加深，心跳加快，心排血量增加。后者是对缺氧的一种代偿性反应。缺氧持续或加重时，脑细胞无氧代谢加强，ATP生成减少，使脑细胞膜钠泵发生障碍。细胞内钠和水潴留，发生脑水肿，出现嗜睡、昏迷、惊厥，甚至呼吸中枢麻痹。

二、呼吸系统　吸入低氧空气后动脉血氧分压降低，可刺激颈动脉窦和主动脉体的化学感受器，出现反射性呼吸加深、加快，从而增加了通气量，以及肺泡和动脉血的氧分压。过度换气使CO_2呼出过多，导致呼吸性碱中毒。适应力良好者可通过肾多排出HCO_3^-以纠正碱中毒趋向。急性缺氧可使肺小动脉痉挛，肌型细动脉中层平滑肌增厚。结果肺循环阻力增高，肺毛细血管网静脉压明显升高，毛细血管通透性增加，血浆渗出而产生肺水肿。此外，肺泡壁和肺毛细血管损伤、表面活性物质不足、血管活性物质释放都可参与肺水肿的发生。

三、心血管系统　心率加快是进入高原后最早出现的改变之一，也是由于刺激颈动脉窦和主动脉体的化学感受器所致。心率加快可增加心排血量。急性缺氧时，体内血液进行重新分布，心、脑血管扩张，血流量增加；皮肤、腹腔器官，特别是肾血管收缩，血流减少。这种血液重新分布有利于保证生命器官的血液供应，具有代偿性意义。缺氧时冠状动脉扩张这种代偿作用有一定限度，严重和持久的缺氧将造成心肌损伤。长期移居高原者，肺动脉阻力持续增加，可导致肺动脉高压。肺动脉高压本来可改善低氧条件下肺的血液灌注，但持续增高可使右心负担过重而发生肺源性心脏病。高原心脏病属于肺源性心脏病。红细胞增多可增加血液粘度而加重心脏负荷。缺氧可使血中儿

茶酚胺增多，垂体加压素和促肾上腺皮质激素分泌增加，并通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性增强等使血压升高。有些人因长期缺氧而心肌受损，以及肾上腺皮质功能因长期受缺氧刺激而转变为功能低下，以致出现收缩压降低，脉压差变小。

四、造血系统 进入高原后出现的红细胞增多和血红蛋白增加，是对缺氧的适应性反应。急性缺氧时，主要是刺激外周化学感受器，反射性地引起交感神经兴奋，储血器官释放红细胞。缺氧时糖无氧酵解增强，乳酸增多，血 pH 下降，氧解离曲线右移；还原血红蛋白增多，促使 2,3-二磷酸甘油酯(2,3-DPG)合成增加，降低 Hb 与氧的亲和力，使氧易于释放给组织。低氧血症使红细胞生成素(erythropoietin，EPO)增多。EPO 促进骨髓红细胞系统增生，并增加红细胞数和每个红细胞内血红蛋白量，这样会提高血液的携氧能力。但红细胞过度增生，如血细胞比容大于 60% 时，血液粘稠度增高使血流缓慢，可引起循环障碍。

【病理】 高原病的基本病理特征是细胞肿胀。

一、急性高原反应 没有特征性病理学变化。

二、高原肺水肿 两肺重量明显增加、充血和水肿，水肿液成分与血浆近似。在小气道和肺泡内有纤维蛋白渗出和透明膜形成，肺泡壁与毛细血管壁细胞膜变性，血管明显扩张、充血、通透性增加。肺毛细血管及肺中、小动脉散在血栓形成。

三、高原脑水肿 肉眼可见大脑皮质和软脑膜充血。镜下可见脑细胞及其间质水肿、脑组织点状出血、部分脑细胞变性坏死或有脑疝形成。局部有毛细血管损害、红细胞淤滞和血小板聚集。

四、慢性高原病 右心室增大、室腔扩张、室壁肥厚，心肌细胞浊肿、心肌坏死灶和心肌纤维断裂、间质增生水肿。右肺下动脉干扩张，肺动脉干弹性纤维消失，肺小动脉中层肌肉肥厚，结缔组织增生，肺细小动脉硬化。

【临床表现】

一、急性高原病 通常发生于海拔 3000m 以上。可分为以下几种类型，但彼此又可互相交叉、并存。

(一) 急性高原反应 很常见。未适应者在一天内登上海拔 2500～3000m 以上地区后 6～72 小时即可发生。表现为双额部疼痛、心悸、胸闷、气短、厌食、恶心、呕吐、乏力，中枢神经系统症状与过量饮酒时相同。有些病例出现口唇和甲床发绀。一般在高原停留 24～48 小时后症状缓解，数天后症状消失。少数人可发展成高原肺水肿和(或)高原脑水肿。

(二) 高原肺水肿 是最常见且致命的高原病，通常在快速进入高原地区后 2～4 天内发生，世居者短期到海拔较低地区，再回原地也可发病。常先出现急性高原反应。头痛、乏力、呼吸困难、干咳逐渐加重，出现发绀、心动过速、端坐呼吸、咳白色或粉红色泡沫样痰。肺部可闻及干、湿性啰音。过劳、寒冷、呼吸道感染者较易发病。

(三) 高原脑水肿 是罕见但最严重的急性高原病。大多数病例进入海拔 3600m 以上地区 1～3 天后发病。表现为剧烈头痛、精神混乱、共济失调、幻听、幻视、言语障碍、定向力障碍，以后发展为步态不稳、木僵或昏迷。

二、慢性高原病 较少见。主要发生在久居高原或少数世居海拔 4000m 以上的

人。可表现以下几种临床类型：

（一）慢性高原反应　急性高原反应持续3个月以上不消退者，称为慢性高原反应。表现为头痛、头晕、失眠、记忆力减退、注意力不集中、心悸、气短、食欲不振、手足麻木，有时可有心律失常或短暂性晕厥。

（二）高原红细胞增多症　红细胞增多是继发于高原缺氧的常见表现，是一种生理性适应代偿反应。红细胞计数超过7×10^{12}/L，血红蛋白在180g/L以上，血细胞比容超过60%。患者常表现头晕、头痛、记忆力减退、失眠，颜面发绀或杵状指。由于血液粘滞性过高，可有脑微小血栓形成，引起短暂脑缺血发作。

（三）高原血压改变　世居或久居高原者通常血压偏低，血压低于90/60mmHg时，常伴有头痛、头晕、疲倦、失眠等神经衰弱症状。如果血压升高即可诊断高原高血压。临床表现与原发性高血压相似，但很少引起心肾损害。少数高原高血压患者可转变为高原低血压。

（四）高原心脏病　多见于高原出生的婴幼儿。成年人移居高原6～12个月后发病。主要表现为心悸、气短、胸闷、咳嗽和右心衰竭。

【实验室和其他检查】

一、血液学检查　急性高原病患者可有轻度白细胞增多；慢性者红细胞计数超过7×10^{12}/L，血红蛋白浓度超过180g/L，血细胞比容超过60%。高原肺水肿患者，动脉血气分析显示低氧血症、低碳酸血症和呼吸性碱中毒；高原心脏病者显示$PaCO_2$增高和低氧血症。

二、心电图检查　慢性病患者可显示电轴右偏、肺型P波、右心室肥大劳损、T波倒置或右束支阻滞。

三、胸部X线检查　高原肺水肿时显示双侧肺野有弥漫性斑片或云絮状模糊阴影。高原心脏病者表现肺动脉突出，右肺下动脉干横径＞15mm，右心室增大。

四、肺功能检查　慢性高原病患者肺活量下降，峰值呼气流速降低，每分通气量下降。肺动脉导管检查肺动脉压升高、右心房压升高，肺毛细血管楔压正常。

【诊断和鉴别诊断】　高原病的诊断依据：①进入海拔较高地区或高原地区后发病；②其症状与海拔高度、进入速度及有无适应明显相关；③经易地治疗或氧疗明显有效；④除外有类似高原病表现的相关疾病。此外，不同临床类型的高原病尚应与下列疾病相鉴别。

一、急性高原反应　应与晕车、急性胃肠炎以及原有疾病加重鉴别。

二、高原肺水肿　应与肺炎、高原支气管炎、肺栓塞、气胸和原有心肺疾病恶化相鉴别。如果出现肺水肿或急性呼吸窘迫综合征，应考虑到其他非心源性肺水肿的可能，如药物或神经源疾病引起的肺水肿。

三、高原脑水肿　应与代谢性和中毒性脑病、脑血管意外、颅脑创伤相鉴别。

四、高原红细胞增多症　主要与真性红细胞增多症相鉴别。后者常脾大明显，除红细胞增多外尚有白细胞和血小板增多，对氧疗和易地治疗无效。

【治疗】

一、急性高原反应　①一旦诊断为急性高原反应症状未改善前，不应继续登高。

应卧床休息，补充液体。②经鼻管或面罩吸氧(1～2L/min)，几乎全部病例症状缓解。③头痛者可应用阿司匹林、对乙酰氨基酚(醋氨酚)、布洛芬；恶心呕吐时应肌肉注射丙氯拉嗪(甲哌氯丙嗪)；严重病例可口服乙酰唑胺(500mg，每日1次，午后服)与小剂量地塞米松(4mg，每12小时1次)，联合应用。④症状不缓解甚至恶化者，应将患者转运到低海拔区，下降300m症状即可明显改善。

二、高原肺水肿 ①绝对卧床休息，注意保暖。②运用通气面罩吸入40%～50%氧气(6～12L/min)，能有效缓解呼吸急促、心动过速。有条件者可用便携式高压(Gamow)气囊治疗。③氧疗无效时，应立即转运到低海拔区。大多数病例在海拔降低1500～3000m，两天后即可恢复。④不能及时转运的患者，舌下含化或口服硝苯地平能降低肺动脉压、改善氧合作用并减轻症状。不要用利尿剂、硝酸甘油治疗。出现房颤时，可用洋地黄和抗血小板药物。通常经上述治疗后，24～48小时内恢复。

三、高原脑水肿 ①如出现共济失调，立即转运到低海拔地区。②应用通气面罩吸入40%～50%氧气(2～4L/min)。不能转运者应行便携式高压气囊治疗。③地塞米松8mg，静脉注射，继之4mg，每6小时1次。可静脉给予甘露醇溶液和利尿剂降低颅内压。在最初24小时，尿量必须保持在900ml以上。④昏迷患者注意保持气道通畅，必要时气管内插管。因该病患者常存在呼吸性碱中毒，故不宜过度通气。

四、慢性高原病 ①在可能情况下，应转运到海平面地区居住。②夜间给予低流量吸氧(1～2L/min)，能缓解症状。③应用乙酰唑胺125mg，2次/日或甲羟孕酮(安宫黄体酮)20mg，3次/日，能改善氧饱和度。④静脉放血可用作临时治疗措施。

【预防】 ①进入高原前应加强对高原环境特点、生活及高原病知识的教育。②患有器质性疾病、严重神经衰弱及呼吸道感染者不宜进入高原地区。③避免剧烈运动，进行适应性锻炼，坚持阶梯升高原则。初入高原后应减少劳动量及劳动强度，适应后逐渐增加劳动量。④避免饮酒、服用镇静催眠药，忌烟。保证充分的液体摄入。⑤注意防冻保暖。⑥如果不能阶梯上升，于攀登前24小时开始预防用药：乙酰唑胺250mg，每8小时1次；地塞米松4mg，每6小时1次。

【预后】 高原病如能及时诊断、积极治疗，一般预后良好。但高原肺水肿和高原脑水肿，延误诊断和治疗，可死亡。高原肺水肿恢复者，再次进入相同高原环境时容易复发。慢性高原病转移到平原后，多在1～2个月内恢复，但高原心脏病如有持续性肺动脉高压、右心室肥大者，一般不易恢复。

(崔书章)

第六章　淹　　溺

人淹没于水或其他液体中，由于液体充塞呼吸道及肺泡或反射性引起喉痉挛发生窒息和缺氧，并处于临床死亡状态称为淹溺(drowning)。从水中救出后暂时性窒息，尚有大动脉搏动者称为近乎淹溺(near drowning)。

【发病机制】 发生溺水后，首先是本能地屏气，以避免水进入呼吸道。不久，由于缺氧，不能继续屏气，水随着吸气而大量进入呼吸道和肺泡，引起严重缺氧、高碳酸血症和代谢性酸中毒。可有两种情况：①湿性淹溺：喉部肌肉松弛吸入大量水分(22ml/kg)充塞呼吸道和肺泡发生窒息。水大量进入呼吸道数秒钟后神志丧失，发生呼吸停止和心室颤动。湿性淹溺约占淹溺者的90%。②干性淹溺：喉痉挛导致窒息，呼吸道和肺泡很少或无水吸入，约占淹溺者的10%。

一、淡水淹溺　淡水较血浆或其他体液渗透压低。进入人体后迅速吸收到血循环，使血容量增加，严重病例可引起溶血，出现高钾血症和血红蛋白尿。淡水吸入最重要的临床意义是肺损伤。肺泡表面活性物质灭活，使肺顺应性下降、肺泡表面张力增加、肺泡容积急剧减少、肺泡塌陷萎缩、呼吸膜破坏，发生通气/血流比例失调。即使迅速复苏后，肺损伤过程也会继续进展，出现广泛肺水肿或微小肺不张。此外，肺泡内液体也妨碍正常气体交换。上述因素会损害氧合作用。

二、海水淹溺　海水含钠量是血浆的3倍以上。因此，吸入的海水较淡水在肺泡内停留时间长，不能吸收到血液循环。反之，能使血液中的水进入肺泡腔，产生肺水肿、肺内分流，减少气体交换、出现低氧血症。此外，海水对肺泡上皮及肺毛细血管内皮细胞有化学损伤作用，能促使肺水肿发生。人体溺水吸入淡水或海水后，尽管血容量、血电解质浓度和心血管功能变化不同，但都可引起肺顺应性降低、肺水肿、肺内分流、严重低氧血症和混合性酸中毒。有严重脑缺氧者，还可促使神经源性肺水肿发生。大多数淹溺者猝死的原因是严重心律失常。

【病理】 双侧肺脏含水量多、重量明显增加，并伴有不同程度出血、水肿、肺泡壁破裂。约70%溺死者肺内有呕吐物、泥沙、水生植物吸入。继发淹溺死亡病例有肺泡上皮细胞脱落、出血、透明膜形成、急性炎性渗出。肾脏显示急性肾小管坏死性病变。

【临床表现】 淹溺患者表现神志丧失、呼吸停止及大动脉搏动消失，处于临床死亡状态。近乎淹溺患者临床表现个体差异较大，与溺水持续时间长短、吸入水量多少、吸入水的性质及器官损害范围有关。

一、症状　近乎淹溺者可有头痛或视觉障碍、剧烈咳嗽、胸痛、呼吸困难、咳粉红色泡沫样痰。溺入海水者口渴感明显，最初数小时可有寒战、发热。

二、体征　皮肤发绀，颜面肿胀，球结膜充血，口鼻充满泡沫或泥污。常出现精神

状态改变,烦躁不安、抽搐、昏睡、昏迷和肌张力增加。呼吸表浅、急促或停止。肺部可听到干湿啰音,偶尔有喘鸣音。心律失常、心音微弱或消失。腹部膨隆,四肢厥冷。有时可发现头、颈部损伤。

【实验室和其他检查】

一、血尿检查 淹溺者,常有白细胞轻度增高。吸入淡水较多时,可出现血液稀释,甚至红细胞溶解,血钾升高,血和尿中出现游离血红蛋白。吸入海水较多时,出现短暂性血液浓缩,轻度高钠血症或高氯血症。幸存者,10～30 分钟后恢复正常血容量和电解质浓度。无论淡水或海水淹溺,罕见致命性电解质紊乱,但溶血或急性肾衰竭时可有严重高钾血症。重者可出现弥散性血管内凝血的实验室监测指标异常。

二、心电图检查 心电图的常见表现有窦性心动过速、非特异性 ST 段和 T 波改变,通常数小时内恢复正常。出现室性心律失常、完全性心脏传导阻滞提示病情严重。

三、动脉血气分析 约 75%病例有明显混合性酸中毒;几乎所有患者都有不同程度的低氧血症。

四、胸部 X 线检查 常显示斑片状浸润,有时出现典型肺水肿征象。住院 12～24 小时吸收好转或发展恶化。约有 20%病例胸片无异常发现。疑有颈椎损伤时,应进行颈椎 X 线检查。

【治疗】 尽快将溺水者从水中救出,迅速清除口鼻腔中污水、污物、分泌物及其他异物,保持气道通畅。吸入海水者,应尽快采取头低腹卧位,拍打背部行体位引流,但不宜时间太长以免延误心肺复苏。复苏期间常会发生呕吐,注意防止呕吐物吸入气道。对于昏迷和呼吸停止者应进行口对口人工呼吸和供氧,有条件时进行气管内插管。在患者转运过程中,不应停止心肺复苏。

进入医院后的处理包括进一步生命支持。所有近乎淹溺者应收住监护病房观察 24～48 小时,预防发生急性呼吸窘迫综合征。无低氧血症或神经系统并发症者,出院随访。

一、供氧 吸入高浓度氧或进行高压氧治疗,如有条件可使用人工呼吸机。

二、复温 如患者体温过低,据情可采用体外或体内复温措施。

三、脑复苏 有颅内压升高者应适当过度通气,维持 $PaCO_2$25～30mmHg。同时,静脉输注甘露醇降低颅内压、缓解脑水肿。

四、处理并发症 对合并惊厥、心律失常、低血压、肺水肿、急性呼吸窘迫综合征、急性胃肠道出血、电解质紊乱和代谢性酸中毒应进行合理治疗。

(崔书章)

第七章　电　　击

一定量的电流或电能量(静电)通过人体引起组织不同程度损伤或器官功能障碍,甚至发生死亡,称为电击(electrical injury)。电击包括低压电(≤380V)、高压电(>1000V)和超高压电(或雷击,电压10000万V、电流30万A)电击三种类型。

【病因】 电击的常见原因是人体直接接触电源,或在高压电和超高压电场中,电流或静电电荷经空气或其他介质电击人体。意外电击常发生于违反用电操作规程者。风暴、地震、火灾使电线断裂也可使人体意外触电。雷击常见于农村旷野。

【发病机制】 人体作为导电体,在接触电流时,即成为电路中的一部分。电损伤对人体的危害与接触电压高低、电流强弱、直流电和交流电、频率高低、通电时间、接触部位、电流方向和所在环境的气象条件都有密切关系。低电压和高电压都可使器官的生物电节律周期发生障碍,交流电15~150Hz的低频危害性较高频为大,尤其是低频每秒钟为50~60Hz时,易落在心脏应激期,从而引起心室颤动。电流具有使肌细胞膜去极化作用,引起肌肉强烈收缩。交流电有持续抽搐作用,能"牵引住"接触者,使其脱离不开电流,故交流电的危害性较直流电为大。中枢神经系统即使所接触的电流小于100mA,已可引起神经传导阻断;如累及脑干,呼吸迅速停止。

电流能量可转化为热量,可使局部组织温度升高,引起灼伤。高电压可使局部组织温度高达2 000~4 000℃。闪电为一种直流电,电压为300万~20 000万V,电流在2 000~3 000A。在闪电一瞬间的温度极高,可迅速使组织"炭化"。人体肌肉、脂肪和肌腱等深部软组织的电阻较皮肤和骨骼为小,极易被电热灼伤,且常伴有小营养血管闭塞,引起组织缺血。肢体肌肉和肌腱受电热灼伤后,局部水肿,压迫血管,使远端组织缺血、坏死。

尸体解剖发现患者中枢神经系统和全身器官均有缺氧引起的充血、水肿、出血和坏死。

【临床表现】 触电后轻者仅出现瞬间感觉异常,重者可致死亡。

一、全身表现 触电后轻者出现痛性肌肉收缩、惊恐、面色苍白、头痛、头晕、心悸等。高压电击,特别是雷击时,常发生神志丧失、心脏呼吸骤停。呼吸停止持续15分钟以上时,如不及时复苏则会发生死亡。幸存者,可有定向力丧失和癫痫发作。部分病例有心肌和传导系统损害,心电图出现心房颤动、心肌梗死和非特异性ST段降低。组织损伤区或体表烧伤处丢失大量液体时可出现低血容量性休克。发生急性肾衰竭者,主要是肾脏直接损伤和坏死肌肉组织产生肌球蛋白尿、溶血后血红蛋白尿损伤肾小管所致,脱水和血容量不足能加速急性肾衰竭发生。

二、局部表现 高压电击的严重烧伤常见于电流进出部位,烧伤部位组织炭化或

坏死成洞，组织解剖结构清楚。电击周围部位烧伤较轻。如有衣服点燃可出现与触电部位无关的大面积烧伤。高压电流损伤时常发生前臂腔隙综合征(compartment syndrome)。因肌肉组织损伤、水肿和坏死，使肌肉筋膜下组织压力增加，出现神经血管受压体征，脉搏减弱，感觉及痛觉消失，常需要筋膜切开术。由于触电后大肌群强直性收缩可发生脊椎压缩性骨折或肩关节脱位。

三、并发症和后遗症 电击后24～48小时常出现严重室性心律失常、神经源性肺水肿、胃肠道出血、弥散性血管内凝血、烧伤处继发细菌感染。大约半数电击者有单侧或双侧鼓膜破裂。电击后数天到数月可出现神经系统病变(上升性或横断性脊髓炎、多发性神经炎)，视力障碍；单侧或双侧白内障。孕妇电击后常发生死胎和流产。

【治疗】

一、即刻切断电源 发现触电后，首先迅速切断电源，或应用绝缘物使患者与电源断离。

二、心肺复苏 对心脏停搏和呼吸停止者立即进行心肺复苏，以减少并发症和后遗症。对所有电击患者，应连续进行48小时心电监测，以便发现迟发性心律失常。出现心律失常者应使用适当的抗心律失常药物。

三、急性肾衰竭的防治 应用乳酸林格液恢复循环容量，并维持尿量(50～75ml/h)。如果出现肉眼肌球蛋白尿，尿量应维持在100～150ml/h。静脉输注碳酸氢钠碱化尿液，应用甘露醇预防肌球蛋白性肾病。已发现急性肾衰竭者，治疗见第五篇第十章。

四、外科问题处理 对于广泛组织烧伤、肢体坏死和骨折者，应请外科医师进行相应处置。皮肤组织坏死者应进行清创术，并预防应用破伤风抗毒素(3000U)。对腔隙综合征患者，如果腔隙压力超过30～40mmHg，应进行减压术。对于肢体电击伤后深部组织损伤情况不明者，可应用动脉血管造影或放射性核素^{133}氙洗脱术或^{99m}锝焦磷酸盐肌扫描术检查，以指导治疗。对继发感染者应给予抗生素治疗。

(崔书章)

第八章　晕　动　病

晕动病(motion sickness)是晕船、晕车、晕机和由于摇摆、旋转、加速度运动引起的一种疾病。

【发病机制】 发病的主要原因是运动对前庭器的过度刺激所致，只有第8对脑神经和小脑前庭束完整无损时才能发生晕动病。前庭器的椭圆囊和球囊的囊斑是位置觉感受器，主要感受头在空间的位置和感知直线加速度运动，三个半规管毛细胞主要感知旋转运动。当囊斑和毛细胞受到过度运动刺激时产生神经冲动，经前庭神经传到前庭核，再传到动眼神经核，引起眼球震颤；经前庭脊髓束至延髓外侧网状结构，引起呕吐、心率减慢、血压下降、通气过度、唾液分泌。本病的个体易感性变化较大，2～12岁易感性最高。此外，晕动病可能与视觉刺激也有一定关系。通风不良、不悦气味、情绪因素(惊恐和忧郁)、睡眠不足、过度疲劳、饥饿或饱餐等也能促使发病。

【临床表现】 本病多在乘坐交通运输工具数分钟或数小时后发生，通常先出现唾液分泌增多、面色苍白、出冷汗、头晕，随后发生上腹不适、恶心、呕吐和心动过缓。发生呕吐后，患者即感到无力、注意力不集中。在短暂缓解后，如果重新开始运动或运动更为剧烈，症状又可再次出现。如果呕吐频繁或时间较长时，可导致脱水、电解质紊乱、血压下降和精神抑郁。晕动病也可能是其他疾病的严重并发症。

本病应与急性迷路炎、创伤后眩晕、椎基底动脉供血不足等疾病相鉴别。

【治疗】 ①将患者安排在安静、通风良好、运动刺激最小的位置，闭目仰卧或半卧

表10-8-1　晕动病常用药

药物	作用		剂量(mg)	副作用	注意事项
	止吐	镇静			
抗组胺药					
茶苯海明(晕海宁)	+	+	口服:50	口干、视力模糊	青光眼、哮喘及前列腺肥大者慎用
美可洛嗪(敏可静)	+	±	口服:25		青光眼、哮喘及前列腺肥大者慎用
异丙嗪(普鲁米近)	+	+ +	口服:25 肌注:25	锥体外束症状	青光眼、哮喘及前列腺肥大者慎用
抗胆碱药					
东莨菪碱	+	±	肌注：0.3～0.6	口干、调节功能紊乱、心动过速、精神障碍	青光眼、快速心律失常及前列腺肥大者慎用
苯二氮䓬类					
地西泮	+	+ + +	口服:5或10 肌注:10	药物依赖、呼吸抑制	青光眼者慎用

位，头部抬高固定。②有呕吐剧烈、脱水和低血压者，应静脉补充液体和电解质。③药物治疗：主要应用抗组胺药和抗胆碱能药治疗（表 10-8-1），可单独或联合用药。根据病情，加用其他药物。呕吐时肌注甲氧氯普胺（胃复安 metoclopramide），每次 10～20mg。它有抑制延髓催吐化学感受器作用；情绪不稳定者，给予地西泮 10mg 或苯巴比妥 100mg 口服。

【预防】 起程前避免饱餐、饮酒和过度疲劳。在旅行途中应闭目静坐，不要观看旅途两旁晃动物体，避免阅读。乘坐轮船时，可适时走出船舱到甲板上呼吸新鲜空气。对于晕动病易感者，在乘车和乘船前 1.5～1 小时可给予抗晕动病药物，以预防发病。

（崔书章）

本篇参考文献

1. 秦桂玺，李同义，吴钦志主编. 临床急诊学. 北京：人民卫生出版社，1996
2. 武给恒，王少卿，谭运标等主编. 急性中毒诊疗手册. 北京：人民卫生出版社，1998
3. 陈灏珠主编. 实用内科学. 北京：人民卫生出版社，1998
4. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill, Company, 1998

部分英语缩略语

$1,25(OH)_2D_3$	1,25-dihydroxycholecalciferol	1,25-二羟维生素 D_3(骨化三醇)
3P试验	plasma protamine paracoagulantion test	鱼精蛋白副凝试验
ARF	acute renal failure	急性肾衰竭
abl		原癌基因
ACE	angiotensin converting enzyme	血管紧张素转换酶
ACTH	adrenocorticotrophic hormone	促肾上腺皮质激素
ADA	adenosine deaminase	腺苷脱氨酶
ADH	antidiuretic hormone	抗利尿激素
AG	anion gap	阴离子间隙
AIDS	acquired immune deficiency syndrome	艾滋病(获得性免疫缺陷综合征)
AIN	acute interstitial nephritis	急性间质性肾炎
ALP	alkaline phosphatase	碱性磷酸酶
ALT(GPT)	alanine aminotransferase	丙氨酸氨基转移酶
ANA	antinuclear antibody	抗核抗体
APTT	activated partial thromboplastin time	激活的部分凝血活酶时间
APUD	amine precursor uptake and decarboxylation	摄取胺前体脱羧(细胞)
ARDS	acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窘迫综合征
AS	ankylosing spondylitis	强直性脊柱炎
ASO	antistreptolysin O	抗链球菌溶血素"O"
AST(GOT)	aspartate aminotransferase	天门冬酸氨基转移酶
α_1-AT	alpha-1-amtitrypsin	α_1-抗胰蛋白酶
AT Ⅱ	angiotensin Ⅱ	血管紧张素Ⅱ
AT Ⅲ	antithrombin Ⅲ	抗凝血酶-Ⅲ
ATP	adenosine triphosphate	三磷腺苷
AVP	arginine vasopressin	精氨酸加压素
bcr/abl		融合基因
β_2-MG	β_2 microglobulin	β_2-微球蛋白
BT	bleeding time	出血时间
BUN	blood urea nitrogen	尿素氮
CRF	chronic renal failure	慢性肾衰竭
C_3	complement 3	补体 C_3
cAMP	cyclic adenosine monophosphate	环酸腺苷
CCB	calcium channel blocker	钙通道阻滞剂
CD_{33}	cluster of differentiation antigen 33	髓系的祖细胞抗原

CD_{34}	cluster of differentiation antigen 34	髓系的祖细胞抗原
CD_{38}	cluster of differentiation antigen 38	淋巴系的祖细胞抗原
CD_4 细胞	cluster of differentiation antigen 4	辅助性 T 细胞
CD_8 细胞	cluster of differentiation antigen 8	抑制性 T 细胞
CEA	carcinoembryonic antigen	癌胚抗原
CFC	clone forming cell	集落形成细胞
c-fos		原癌基因
CFU-E	erythroid colony forming unit	红系集落形成单位
CFU-GM	granulomonocyte colony forming unit	粒-单系集落形成单位
CI	cardiac index	心脏指数
CIC	circulating immune complexes	循环免疫复合物
CIN	chronic interstitial nephritis	慢性间质性肾炎
c-jun		原癌基因
CK	creatine kinase	肌酸激酶
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性阻塞性肺疾病
CRH	corticotropin releasing hormone	促肾上腺皮质激素释放激素
CT	computerized tomography	电子计算机 X 线体层显像
CT	coagulation time	凝血时间
CTD	connective tissue disease	结缔组织病
D-dimer		D 二聚体
DIC	disseminated intravascular coagulation	弥散性血管内凝血
抗 dsDNA	double-strand DNA antibody	抗双链 DNA 抗体
EB 病毒	Epstein-Barr virus	EB 病毒
EDCF	endothelium derived contracting factor	内皮源性收缩因子
EDRF	endothelium derived relaxing factor	内皮源性舒张因子
EF 值	ejection fraction	射血分数
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酶联免疫吸附法
EPO	erythropietin	红细胞生成素
ERCP	endoscopic retrograde cholangio-pancreatography	经十二指肠镜逆行胰胆管 X 线造影
ET-1	endothelin-1	内皮素-1
F Ⅷ:C	factor Ⅷ:C	因子Ⅷ促凝成分
F Ⅻ	factor Ⅻ	因子Ⅻ
F_{1+2}	fragment 1 + 2	凝血酶原碎片 1 + 2
FDP	fibrinogen and fibrin degradation products	纤维蛋白(原)降解产物
FEV_1	forced expiratory volume in one second	第一秒用力呼气量
FPA	fibrinopeptide A	纤维蛋白肽 A
FSH	follicle stimulating hormone	促卵泡素
FVC	forced vital capacity	用力肺活量
G6PD	glucose-6-phosphate dehydrogenase	葡萄糖-6-磷酸脱氢酶
GABA	gamma-amino-butyric acid	γ-氨基丁酸

GBM	glomerular basement membrane	肾小球基底膜
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	粒系集落刺激因子
GD	Graves disease	Graves 病
GFR	glomerular filtration rate	肾小球滤过率
GH	growth hormone	生长激素
GHRH	growth hormone releasing hormone	生长激素释放激素
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony stimulating factor	粒-单系集落刺激因子
Gn	gonadotropin	促性腺激素
GnRH	gonadotropin releasing hormone	促性腺激素释放激素
γ-GT	γ-glutamyl transferase	γ-谷氨酰转移酶
GTP	guanosine triphosphate	鸟苷三磷酸
GVHD	graft versus host disease	移植物抗宿主病
H_2RA	H_2 receptor antagonists	H_2 受体拮抗剂
HBV	hepatitis B virus	乙型肝炎病毒
HCG	human chorionic gonadotropin	绒毛膜促性腺激素
HCV	hepatitis C virus	丙型肝炎病毒
HDL	high-density lipoprotein	高密度脂蛋白
HIV	human immunodeficiency virus	人体免疫缺陷病毒(艾滋病病毒)
HLA	human leucocyte histocompatibility antigen	人类白细胞组织相容性抗原
Hp	Helicobacter pylori	幽门螺杆菌
HSC	hemopoietic stem cell	造血干细胞
HTLV-Ⅰ	human T lymphocytotrophic virus-Ⅰ	人类 T 淋巴细胞病毒-Ⅰ
IgA	immunoglobulin A	免疫球蛋白 A
IgG	immunoglobulin G	免疫球蛋白 G
IgM	immunoglobulin M	免疫球蛋白 M
IC	immune complex	免疫复合物
IGF-1	insulin-like growth factor-1	胰岛素样生长因子-1
IGF-2	insulin-like growth factor-2	胰岛素样生长因子-2
IGT	imparied glucose tolerance	糖耐量减低
IL-1	interleukin-1	白细胞介素-1
IL-2	interleukin-2	白细胞介素-2
IL-6	interleukin-6	白细胞介素-6
INR	international normalized ratio	国际正常化比值
ITP	idiopathic thrombocytopenic purpura	特发性血小板减少性紫癜
IVP	intravenous pyelography	X 线静脉肾盂造影
KPTT	kaolin partial thromboplastin time	白陶土部分激活的凝血活酶时间
LAK 细胞	lymphokine activated killer cell	淋巴因子激活的杀伤细胞
LDH	lactic dehydrogenase	乳酸脱氢酶
LDL	low density lipoprotien	低密度脂蛋白
LES	lower esophageal sphincter	食管下括约肌
LH	luteinizing hormone	黄体生成素

LVEDP	left ventricular end diastolic pressure	左心室舒张末压
MALT	mucosa-associated lymphoid tissue	粘膜相关性淋巴样组织
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	红细胞平均血红蛋白浓度
MCV	mean corpuscular volume	红细胞平均体积
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髓增生异常综合征
MEN	multiple endocrine neoplasia	多内分泌腺瘤
MHC	major histocompatibility complex	主要组织相容性复合物
MMFR	maximum midexpiratory flow rate	最大呼气中期流速
MODY	maturity-onset type diabetes of young people	青年人中的成年发病型糖尿病
MRI	magnetic resonance imaging	磁共振显像
MRSA	methicillin-resisrant staphylococcus aureus	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌
NADPH	nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate	还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸
NSAID	non-steroid anti-inflammatory drug	非甾体抗炎药
$PaCO_2$	partial pressure of carbon dioxide in arterial	动脉血二氧化碳分压
PAF	platelet activating factor	血小板活化因子
PAIg	platelet-associated IgG	血小板相关抗体
PaO_2	partial pressure of oxygen in the arterial blood	动脉血氧分压
PAS	periodic acid Schiff	过碘酸雪夫(糖原染色)
PC	protein C	蛋白 C
PCR	polymerase chain reaction	聚合酶链反应
PCT	prothrombin comsumption test	凝血酶原消耗时间
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure	肺小动脉楔压
PDGF	platelet derived growth factor	血小板源生长因子
PEF	peak expiratory flow	呼气流量峰值
PET	positron emission computed tomography	正电子发射计算机体层扫描技术
PF_3	platelet factor 3	血小板第 3 因子
PF_4	platelet factor 4	血小板第 4 因子
PGI_2	prostacyclin	前列环素
Ph	Philadelphia chromosome	费城标记染色体
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	阵发性睡眠性血红蛋白尿
POMC	pro-opiomelanocortin	鸦片-黑素-促皮质素原
PPD	purified protein derivative	结核菌素的纯蛋白衍化物
PPI	proton pump inhibitor	质子泵抑制剂
PRL	prolactin	催乳素
PS	protein S	蛋白 S
PT	prothrombin time	凝血酶原时间
PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty	经皮穿刺腔内冠状动脉成形术
PTH	parathyroid hormone	甲状旁腺素
RAEB	refractory anemia with excess of blasts	难治性贫血伴原始细胞增多

RAEB-T	refractory anemia with excess of blasts in trasformation	难治性贫血伴原始细胞增多-转变型
RAS	renin angiotensin system	肾素-血管紧张素系统
RF	rheumatoid factor,	类风湿因子
RIA	radioimmunoassay	放射免疫测定
RTA	renal tubular acidosis	肾小管性酸中毒
RV	residual volume	残气量
SLE	systemic lupus erythematosus	系统性红斑狼疮
SMA	antismooth muscle antibody	抗平滑肌抗体
T_3	triiodothyronine	三碘甲状腺原氨酸
T_4	thyroxine	甲状腺素
TAT	thrombin-AT-Ⅲ complex	凝血酶-抗凝血酶复合物
TBG	thyroxine-binding globulin	甲状腺激素结合球蛋白
TF	tissue factor	组织因子
TGAb	thyroglobulin antibody	甲状腺球蛋白抗体
TGF-β	transforming growth factor-β	转化生长因子β
T_H	helper T cell	辅助性T细胞
TH	thyroid hormone	甲状腺激素
TLC	total lung capacity	肺总量
TNF-α	tumor necrosis factor-α	肿瘤坏死因子α
t-PA	tissue plasminogen activator	组织型纤维蛋白溶酶原激活剂
TPOAb	thyroid peroxidase antibody	甲状腺过氧化物酶抗体
TRAb	thyroid-stimulating hormone receptor antibody	促甲状腺激素受体抗体
TRH	thyrotropin releasing hormone	促甲状腺激素释放激素
Ts	suppressor T lymphocyte	抑制性T细胞
TSH	thyrotropic hormone	促甲状腺激素
TT	thrombin time	凝血酶时间
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板减少性紫癜
TXA_2	thromboxane A_2	血栓素 A_2
TXB_2	thromboxane B_2	血栓素 B_2
VC	vital capacity	肺活量
VIP	vasoactive intestinal polypeptide	血管活性肠肽
VMA	vanillyl mandelic acid	香草基杏仁酸
vWD	von Willebrand disease	血管性血友病
vWF	von Willebrand factor	血管性血友病因子
WHO	World Health Organization	世界卫生组织

（李广然）

索　引

（按汉语拼音排序）

Addison 病　768
Barrett 食管　383
CREST 综合征　927
Crohn 病　422
Cushing 病　754
Fanconi 综合征　557
Graves 病　731
Horner 综合征　126
IgA 肾病　542
M 蛋白　649
Pemberton 征　729
Reiter 综合征　907
Wegener 肉芽肿　920
α 海洋性贫血　612
β 海洋性贫血　611

A

阿托品化　959
艾森门格综合征　255
氨基甲酸酯类杀虫药中毒　960

B

白塞病　922
白细胞减少　618
白细胞破碎性血管炎　920
白血病　625
伴瘤内分泌综合征　786
伴肿瘤的低血糖症　788
伴肿瘤的高钙血症　788
伴肿瘤的甲状腺功能亢进症　789
膀胱炎　548
泵衰竭　295
闭合性(单纯性)气胸　142
闭塞性周围动脉粥样硬化　363
变异型心绞痛　289
变应性肉芽肿血管炎　919
病毒性肺炎　76
病毒性心肌炎　353
病毒性咽炎　11
病态窦房结综合征　180
不稳定型心绞痛　289
不稳定血红蛋白　610
部分性肺静脉畸形引流　249

C

蚕豆病　608
肠结核　418
肠易激综合征　442
超敏性血管炎　920
晨僵　898
成人呼吸窘迫综合征　57
充血性心力衰竭　155
出血性疾病　664
初发型心绞痛　288
垂体瘤　706
垂体危象　715
垂体卒中　714
促胃液素瘤　405
猝死型冠心病　309
催乳素瘤　708

D

大肠癌 435
大动脉炎 917
大骨节病 938
呆小病 747
代谢性碱中毒 870
代谢性酸中毒 868
单纯肺动脉口狭窄 244
单纯肺动脉扩张 246
单纯性甲状腺肿 728
单纯性紫癜 673
蛋白质-能量营养不良症 846
低钾血症 861
低钠血症 860
低血糖症 826
低增生性急性白血病 628
电击 995
动脉导管未闭 251
动脉干永存 257
动脉粥样硬化 271
冻僵 987
窦房传导阻滞 179
窦性停搏 178
窦性心动过缓 178
窦性心动过速 177
窦性心律失常 177
毒蛇咬伤中毒 978
多瓣膜病 335
多发性骨髓瘤 649
多发性肌炎 929

E

恶化型心绞痛 288
恶性小动脉性肾硬化症 560
恶性组织细胞病 654
二尖瓣关闭不全 320
二尖瓣狭窄 313

F

法洛三联症 254
法洛四联症 253
房室传导阻滞 206
房室交界区性期前收缩 189
房室交界区性心律 189
房室交界区性心律失常 189
房室交界区性逸搏 189
房室结内折返性心动过速 191
房性期前收缩 181
房性心动过速 182
房性心律失常 181
非霍奇金淋巴瘤 641
非少尿型急性肾衰竭 563
非阵发性房室交界区性心动过速 190
肥大性肺性骨关节病 127
肥厚型心肌病 347
肥胖症 840
肺出血-肾炎综合征 111
肺动静脉瘘 257
肺动脉瓣关闭不全 335
肺动脉瓣狭窄 334
肺结核 84
肺念珠菌病 75
肺脓肿 79
肺泡蛋白质沉积症 109
肺曲菌病 75
肺性脑病 51
肺炎 62
肺炎球菌肺炎 65
肺炎支原体肺炎 73
肺源性心脏病 22
风湿性多肌痛 921
风湿性疾病 891
副癌综合征 126

G

干性支气管扩张 44
干燥性角结膜炎 933
干燥综合征 932
肝性脑病 480
肝硬化 460
肝源性低血糖症 829
感染性心内膜炎 337

高钙危象 780
高钾血症 864
高钠血症 860
高渗性非酮症糖尿病昏迷 824
高血钾型肾小管性酸中毒 557
高血压危象 774
高原病 989
高脂蛋白血症 830
高脂血症 830
革兰阴性杆菌肺炎 70
梗死后心绞痛 289
梗死前心绞痛 289
功能性胃肠病 440
功能性消化不良 440
骨髓增生性疾病 656
骨髓增生异常综合征 622
骨性关节炎 935
骨质疏松症 885
冠状动静脉瘘 252
冠状动脉内粥样斑块消除术 241
冠状动脉性心脏病 280
冠状动脉粥样硬化性心脏病 280
过敏性紫癜 670

H

海洋性贫血 611
呼吸衰竭 46
呼吸性碱中毒 873
呼吸性酸中毒 872
化脓性心包炎 358
混合型肾小管性酸中毒 556
混合型酸碱平衡障碍 874
混合性心绞痛 289
霍奇金病 640

J

急进性肾小球肾炎 526
急性白血病 626
急性单核细胞白血病 627
急性非淋巴细胞白血病 626
急性非特异性心包炎 357
急性肺源性心脏病 29
急性高原病 990
急性冠状动脉功能不全 289
急性冠状动脉综合征 281
急性红白血病 627
急性呼吸窘迫综合征 57
急性呼吸衰竭 55
急性间质性肾炎 545
急性巨核细胞白血病 627
急性粒-单核细胞白血病 627
急性粒细胞白血病 627
急性淋巴细胞白血病 626
急性气管-支气管炎 13
急性上呼吸道感染 11
急性肾衰竭 562
急性肾小球肾炎 523
急性肾炎综合征 514
急性肾盂肾炎 548
急性胃炎 391
急性心包炎 355
急性心力衰竭 169
急性胰腺炎 487
急性早幼粒细胞白血病 627
继发性高血压 268
加速性心室自主节律 203
甲状旁腺功能减退症 782
甲状腺功能减退症 744
甲状腺功能亢进症 731
甲状腺危象 735
甲状腺炎 750
钾缺乏 861
假性低钠血症 860
假性甲状旁腺功能减退症 784
尖端扭转型室性心动过速 204
间质性肺疾病 105
浆细胞病 649
交通性(开放性)气胸 143
脚气病 849
结缔组织病 891
结核性腹膜炎 502
结核性心包炎 357
结节病 118
结节性多动脉炎 918

近端肾小管性酸中毒 556
浸润型肺结核 90
浸润性突眼 734
禁水-加压素试验 722
经皮穿刺冠状动脉内支架安置术 238
经皮穿刺腔内冠状动脉成形术 237
经皮穿刺球囊二尖瓣成形术 239
经皮穿刺球囊肺动脉瓣成形术 239
静脉药瘾者心内膜炎 344
酒精性肝病 456
酒精性心肌病 351
酒精中毒 975
局灶性节段性肾小球硬化 536
巨大肥厚性胃炎 396
巨人症 710
巨细胞动脉炎 921
巨幼细胞贫血 595
军团菌肺炎 71

K

抗利尿激素分泌失调综合征 127,725
抗中性粒细胞胞浆抗体 916
克雷白杆菌肺炎 70
克山病 352
口干燥症 932
库欣综合征 754
溃疡性结肠炎 428
扩张型心肌病 345

L

狼疮肾炎 910
劳累性心绞痛 288
雷诺综合征 365
类癌综合征 127
类风湿关节炎 897
粒细胞缺乏症 618
镰状细胞贫血 610
良性小动脉性肾硬化症 560
淋巴瘤 640
螺内酯试验 763

M

慢性丙型病毒性肝炎 456
慢性病毒性肝炎 453
慢性肺源性心脏病 23
慢性腹泻 445
慢性肝炎 452
慢性高原病 990
慢性呼吸衰竭 47
慢性间质性肾炎 546
慢性粒细胞白血病 635
慢性淋巴细胞白血病 638
慢性淋巴细胞性甲状腺炎 751
慢性肾衰竭 569
慢性肾小球肾炎 528
慢性嗜酸粒细胞性肺炎 110
慢性胃窦炎 394
慢性胃体炎 394
慢性胃炎 392
慢性纤维空洞型肺结核 91
慢性心力衰竭 159
慢性胰腺炎 491
慢性乙型病毒性肝炎 453
慢性再生障碍性贫血 600
慢性支气管炎 15
慢性阻塞性肺疾病 16
梅毒性心血管病 360
弥漫性泛细支气管炎 44
弥漫性特发性骨肥厚 937
弥散性血管内凝血 684
膜性肾病 534

N

内镜阴性的胃食管反流病 381
拟除虫菊酯类杀虫药中毒 961
念珠菌肺炎 75
念珠菌支气管炎 75
尿崩症 721
尿毒症心肌病 572
尿路感染 547
凝血功能障碍性疾病 677

P

疱疹性咽峡炎 12
皮肌炎 929
脾功能亢进 662
贫血 586
葡萄球菌肺炎 69
葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症 607
普通感冒 11

Q

气胸 142
铅中毒 967
强直性脊柱炎 904
缺铁性贫血 591
缺血性肾脏病 558
缺血性心肌病型冠心病 281,308
缺血性心脏病 280,310

R

热痉挛 984
热射病 984
热衰竭 984
人工瓣膜心内膜炎 344
人工心脏起搏 227
溶血性贫血 602

S

三尖瓣关闭不全 333
三尖瓣狭窄 332
三尖瓣下移畸形 256
杀虫脒中毒 962
上腔静脉压迫综合征 126
上消化道大量出血 506
肾病综合征 532
肾动脉栓塞 559
肾动脉狭窄 558
肾上腺危象 769
肾小管性酸中毒 555
肾小球病 518
肾性骨营养不良症 573
肾血管性高血压 558
渗出性心包炎 356
生长激素缺乏性侏儒症 718
失水 854
食管癌 386
室内传导阻滞 209
室性期前收缩 197
室性心动过速 201
室性心律失常 197
嗜铬细胞瘤 772
收缩性心力衰竭 159
舒张性心力衰竭 159
输血反应 695
双侧上腔静脉 247
水过多 858
水中毒 858
缩窄性心包炎 358

T

糖尿病 798
糖尿病肾病 807
糖尿病酮症酸中毒 820
糖尿病性视网膜病变 807
糖尿病足 808
特发性肺纤维化 108
特发性功能性低血糖症 828
特发性肺含铁血黄素沉着症 112
特发性血小板减少性紫癜 674
特发性炎症性肌病 929
特异性心肌病 350
痛风 877
痛风肾病 880
痛风石 879

W

外源性变应性肺泡炎 112
完全性大血管错位 254
完全性肺静脉畸形引流 255
微小病变型肾病 533
围生期心肌病 351

维生素K缺乏症 681
未分化脊柱关节病 907
胃癌 410
胃食管反流病 381
胃炎 391
温抗体型自身免疫性溶血性贫血 613
稳定型心绞痛 288
卧位型心绞痛 289
无Q波心肌梗死 295
无脉搏性电活动 219
无症状细菌尿 549
无症状型冠心病 307
无痛性心肌缺血 284

X

希恩综合征 714
矽肺(硅沉着病) 113
稀释性低钠血症 860
系膜毛细血管性肾小球肾炎 534
系膜增生性肾小球肾炎 533
系统性红斑狼疮 909
系统性硬化病 925
细菌性咽-扁桃体炎 12
先天性心血管病 242
先天性心血管病的心导管介入治疗 241
纤维蛋白性心包炎 356
显微镜下多动脉炎 918
限制型心肌病 349
腺垂体功能减退症 714
消化性溃疡 398
小动脉性肾硬化症 560
小气道疾患 16
心包疾病 355
心导管消融治疗 240
心动过缓-心动过速综合征 180
心房颤动 186
心房间隔缺损 249
心房扑动 184
心功能不全 155
心肌病 345
心肌梗死 294
心肌梗死型冠心病 281
心肌疾病 345
心肌炎 353
心绞痛 281
心绞痛型冠心病 281
心力衰竭 155
心律失常 173
心内膜下心肌梗死 295
心室颤动 205
心室间隔缺损 250
心室扑动 205
心血管病介入性治疗 237
心血管神经症 370
心脏瓣膜病 313
心脏电复律 235
心脏损伤后综合征 358
心脏性猝死 219
心脏压塞 356
心脏骤停 219
胸腔积液 135
血管性血友病 680
血管性紫癜 670
血管炎 916
血红蛋白Bart胎儿水肿综合征 612
血红蛋白H病 612
血红蛋白M 610
血红蛋白病 609
血清阴性脊柱关节病 904
血栓性疾病 689
血栓性静脉炎 367
血小板减少性紫癜 674
血行播散型肺结核 90
血友病 677
血脂异常 830

Y

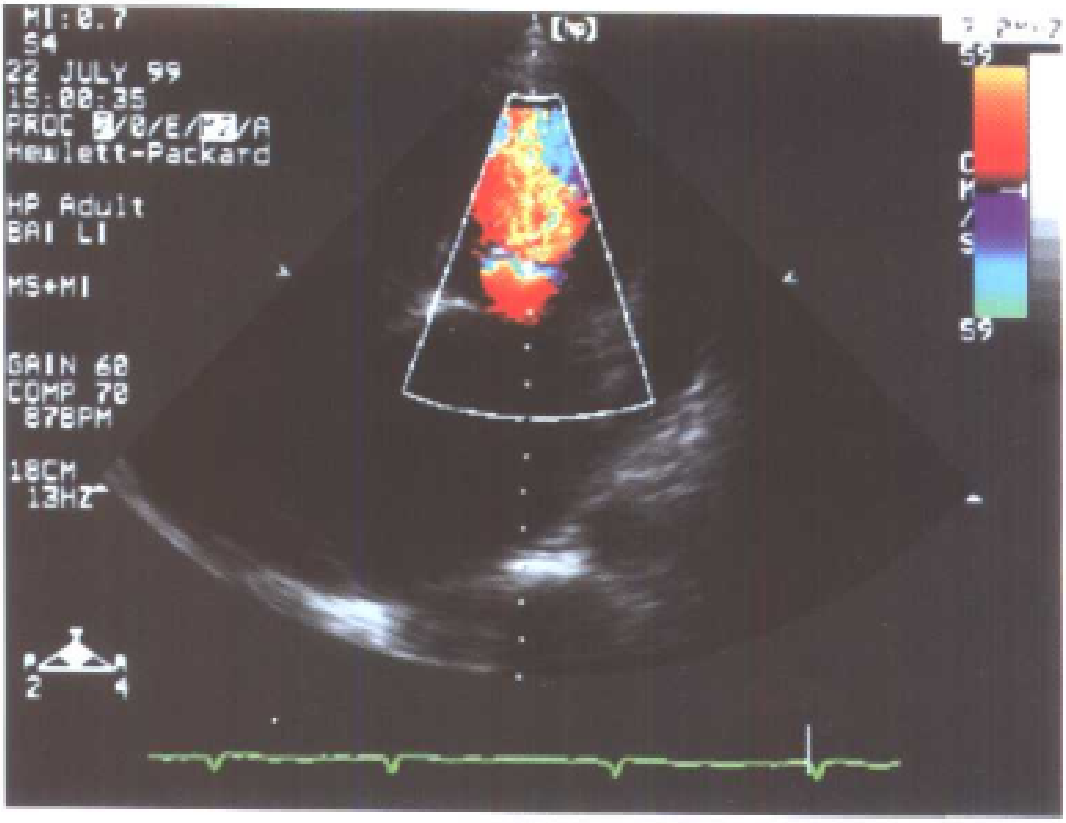
亚急性甲状腺炎 750
亚临床肝癌 473
咽结膜热 12
烟酸缺乏病 850
淹溺 993
炎症性肠病 422
厌氧菌所致肺炎 72

药物性心肌病 351
药源性低血糖症 828
一氧化碳中毒 964
胰岛素瘤 829
胰岛素自身免疫综合征 829
胰腺癌 497
遗传性出血性毛细血管扩张症 672
遗传性球形细胞增多症 606
异常血红蛋白病 609
异位 ACTH 综合征 787
异位激素综合征 786
异位抗利尿激素综合征 788
异位人绒毛膜促性腺激素综合征 788
隐匿型肾小球肾炎 531
有机磷杀虫药中毒 955
右位心(单纯性) 248
预激综合征 193
原发性肺结核 90
原发性胆汁性肝硬化 468
原发性肺动脉高压 247
原发性肝癌 471
原发性高血压 258
原发性骨髓纤维化症 659
原发性甲状旁腺功能亢进症 777
原发性慢性肾上腺皮质功能减退症 768
原发性醛固酮增多症 761
原发性血小板增多症 658
原发性支气管肺癌 123
远端肾小管性酸中毒 555
晕动病 997

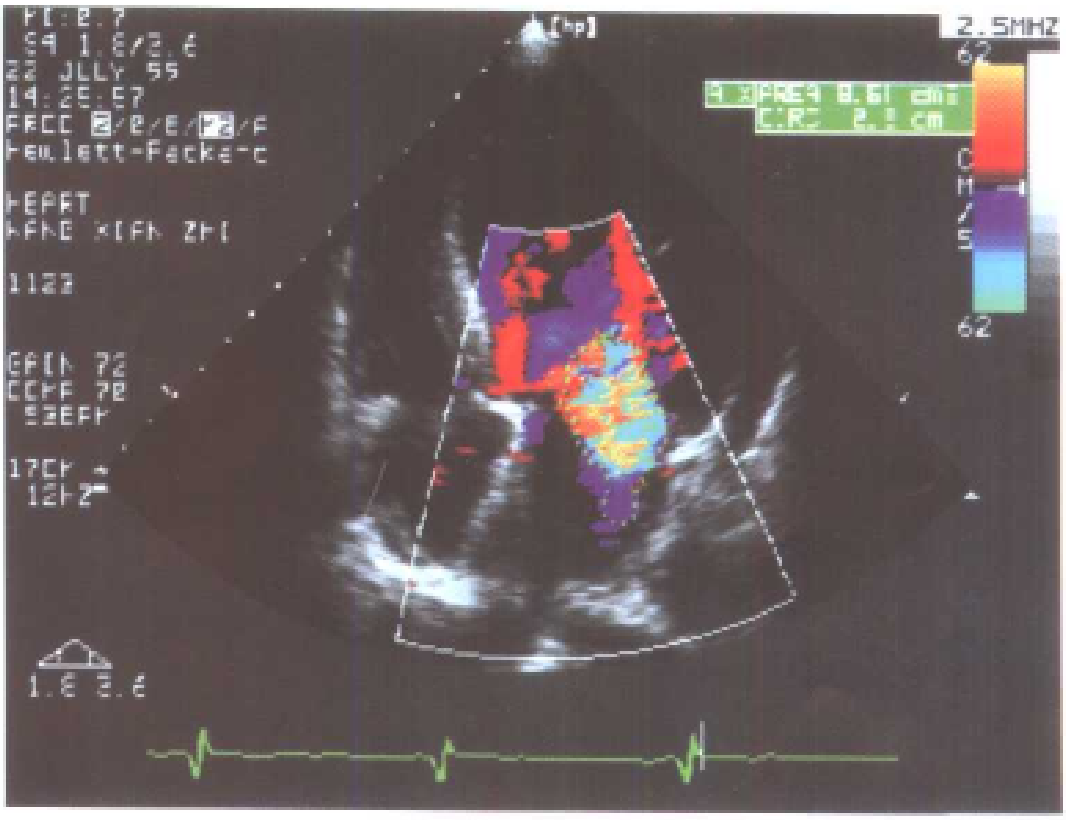
Z

再生障碍性贫血 599
再障危象 607
粘液性水肿昏迷 746
张力性(高压性)气胸 142
针刺反应 923
真性红细胞增多症 656
阵发性室上性心动过速 190
阵发性睡眠性血红蛋白尿 615
镇静催眠药中毒 970
支气管扩张 42
支气管哮喘 32
肢端肥大症 710
致心律失常型右室心肌病 350
中毒 943
中毒性结肠扩张 430
中暑 983
肿瘤性心包炎 358
重型再生障碍性贫血 600
周围血管病 363
周围血管病的导管介入治疗 241
主动脉瓣关闭不全 328
主动脉瓣狭窄 324
主动脉窦动脉瘤破裂入右心 251
主动脉口狭窄 245
主动脉缩窄 246
主肺动脉间隔缺损 252
自发性气胸 142
自发性心绞痛 289
自身免疫性肝炎 457
自身免疫性溶血性贫血 612
自体瓣膜心内膜炎 337
阻塞性肺气肿 18
组织细胞增多症 X 110

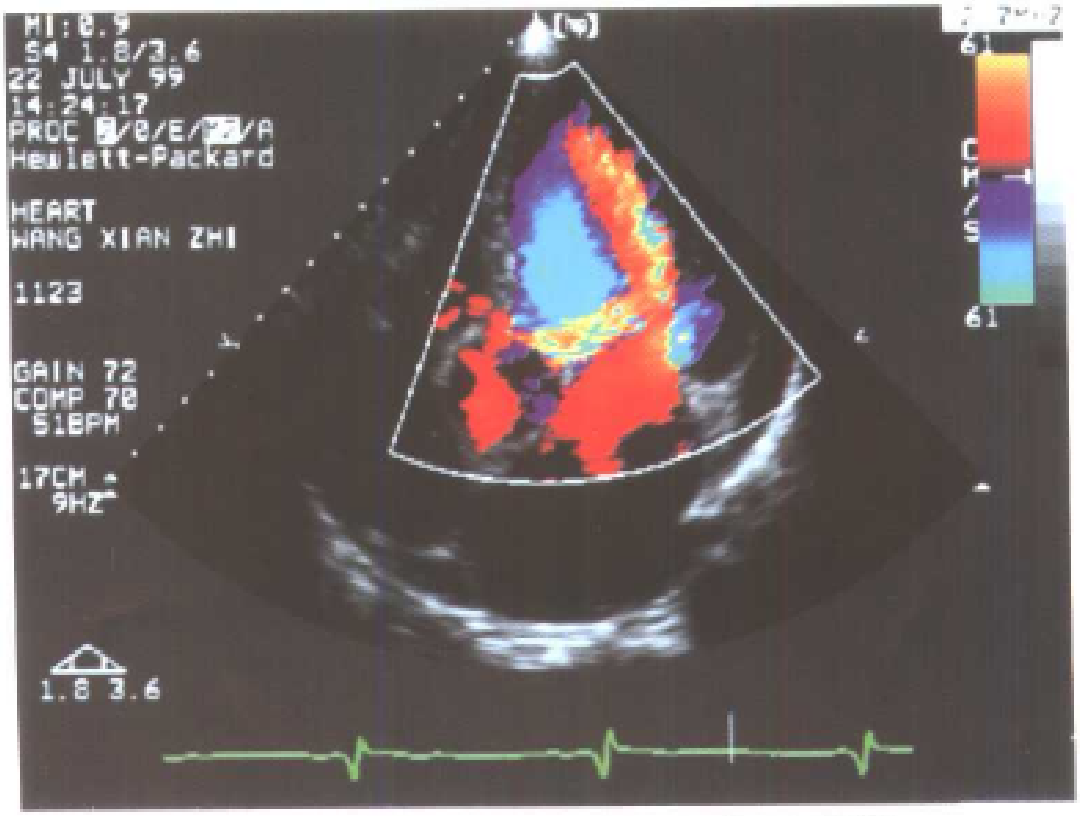
(李广然)



彩图 3-9-4　彩色多普勒血流显像可实时观察二尖瓣狭窄的射流，帮助连续多谱勒测量、定向



彩图 3-9-5　彩色多普勒血流显像显示左心房内收缩期高速射流信号，而且可测量左心房内最大射流面积



彩图 3-9-8　心尖五腔切面彩色多普勒血流显像显示，舒张期主动脉瓣左心室侧可见偏心的五彩镶嵌的反流信号



图 4-4-2 慢性浅表性胃炎内镜像

内镜下可见粘膜充血，伴轻度糜烂



图 4-4-3 慢性萎缩性胃炎内镜像

内镜下可见粘膜红白相间，可透见粘膜下血管网



图 4-5-3 消化性溃疡的内镜像

胃角上方有一较深的溃疡，其底部覆有白苔，周围粘膜向其集中，活检示良性溃疡

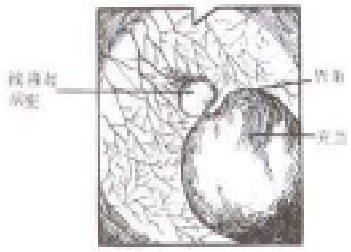




图 4-6-3 Ⅱa 型早期胃癌胃镜像

胃的上方是一浅表隆起性病变，表面轻度糜烂，活检示早期胃癌



图 4-6-4 Ⅰ型早期胃癌胃镜像

胃窦后壁隆起性病变，表面有糜烂活检示早期胃癌



图 4-6-6 进展期胃癌内镜像（溃疡浸润型）

胃窦小弯侧结节状隆起性病变，表面有表浅溃疡形成，局部质地较硬而僵，活检示腺癌