

病理解剖学高级师资训练班

专题讲座资料汇编

浙江医科大学病理教研室

一九八三年二月

录 目

写在前面

这本讲座资料是为本校本届病理解剖高级师资班而编写的，执笔者均为本教研室同志。由于时间匆促，编写者又大多偏于结合自己科研工作，故内容上未免不够系统、全面，甚至在某些部分，因为没有经过严格审校，错误之处在所难免，文字加工尤为不够。凡此种种，请大家在阅读过程中给我们随时指出，以便下次修订时改正，谢谢！

浙江医科大学病理教研室

1983.2

目 录

血栓形成的机制.....	1
弥散性血管内凝血 (DIC) 的研究.....	5
微循环障碍的病理和临床.....	7
死亡与死因分析.....	14
死后变化.....	17
肺巨噬细胞研究的进展.....	38
炎症的进展.....	44
肺心病的研究.....	64
肺水肿研究进展.....	66
肺气肿的解剖类型和发病机理.....	70
肺纤维化的发病机理.....	78
结核病的研究.....	82
矽肺病理变化的研究.....	84
矽肺结核病理的研究.....	87
肺的炎性假瘤.....	90
血管内皮损伤与动脉粥样硬化.....	94
动脉壁基质与动脉粥样硬化	103
大肠息肉的病理学	108
大肠腺瘤和家族性多发性大肠腺瘤病	116
大肠癌的病理及其早期诊断	129
胰腺疾病的病理和病因	137
膀胱疾患病理学	145
血吸虫病的免疫病理	154
恶性纤维性组织细胞瘤	158
甲状腺癌病理的几个问题	167
电镜在肿瘤诊断中的应用	171

血栓形成的机制

王祖武

历史的回顾

1856年, Virchow 曾指出血栓形成的部位和范围主要由三个因素决定: (1)机械作用, 尤其是血流的作用; (2)血液成份; (3)血管壁。三个因素之间互相作用决定了血栓的类型。例如, 静脉管壁损伤伴血流缓慢、停滞, 产生的血栓常富于纤维蛋白和红血球; 相反, 在动脉中, 血流较少受影响, 则血栓主要为血小板粘集和纤维蛋白析出, 体积不会很大。

实验早已证明, 血管内皮损害的结果之一是血小板沉着于内皮细胞暴露部分。虽然这种观察是100年以前的事, 但直至最近20年来对此才开始有进一步的了解。

对血栓形成中血液凝固作用的了解, 才是本世纪的事, 但这方面现已有很大进展 (Biggs, 1972), 血液凝固和血栓发生、发展的关系才慢慢明确起来。血栓形成时血流的作用也早已认识, 但只是最近10多年来才广泛研究 (Thomas, 1981)。我们对血管内皮在血栓形成中的作用现在仍不完全清楚。有些研究报告指出, 纤溶机制或抑制因子 (如抗凝血酶) 的缺陷可增加血栓形成机会 (Barrowcliffe, 1973); 不少文献也曾对临床上患动脉粥样硬化伴血栓栓塞并发症病人, 试图解释为血液凝固性和血小板功能改变 (Gallus, 1973)。有些研究涉及环境因素如吸烟、饮食等在血栓形成中的作用。

下面我们从几个方面讨论血栓形成的机制: 血管内皮损伤; 血小板和损伤血管内皮下组织的互相作用; 血流改变; 损伤后引起血管壁改变; 静脉血栓; 动脉血栓。

一、内皮细胞损伤

血管壁内衬单层内皮细胞, 呈连续状态, 内皮下有基底膜、胶原纤维、原纤维 (Fibronectin), 糖、葡萄糖胺淀粉酶 (Glycosaminoglycans)。正常内皮具有天然屏障, 以防止血液在管壁上形成血栓, 防止内皮和血液作用。但这种内皮细胞的抗血栓形成本质尚不清。内皮细胞可分泌前列腺素 (Prostacyclin PGI_2), 肺部血管内皮为主要形成部位, 它有扩张血管、维持血小板不活动状态, 阻止血小板粘着在内皮 (Moncada, 1978), 短时间内能抑制血小板粘集 (Pitney, 1981) 等作用。当激活的血小板沉着在内皮时, PGI_2 被产生, 以使血小板的粘集局限于内皮损伤处。但在动物实验或组织培养中, 用阿司匹林以阻止内皮分泌 PGI_2 , 也不因为 PGI_2 的减少而使血小板沉着在正常内皮之上 (Dejana, 1980), 看来内皮细胞和血小板表面存在某种物质, 能防止粘着。内皮细胞也能合成和分泌血浆素原激活剂 (Plasminogen activator), 它是一种酶, 使血浆素原转变为血浆素, 后者能溶解纤维凝块 (Todd, 1959)。

在缺氧情况下, 内皮细胞间形成裂隙或肿胀, 血小板就有可能在损伤之间的内皮下沉着。内皮细胞也可因特异性抗体、致敏淋巴细胞、循环免疫复合物的作用而受损害。补体 (C5a) 能促进白细胞粘着内皮 (Craddock, 1977), 其结果是氧离子和增多的血小板对局部内皮细胞起作用而损害内皮 (Sacks, 1978)。

实验性血小板血管内粘集可致动脉炎, 这可能与血小板释放某些因子有关, 它使内皮细胞收缩, 内皮下组织暴露, 当血小板再作用于内皮下某些物质时, 引起该处释放 5-羟色胺、

ADP、组织胺、蛋白(具阳离子性质)等, 这些都能增加内皮的渗透性(Nachman, 1972)当血小板受刺激释放前列腺素, 也能使血管渗透性增加(Kachl, 1977)。高胆固醇血症、病毒、内毒素、胆盐、放射损伤均可促进血小板和血管壁的作用, 使内皮损害。

内皮损害能激活血液某些物质, 导致纤维蛋白形成至少是通过两个途径, (1)当内皮损害时, 组织中凝血质活化, 激活外凝固系统; (2)损伤的内皮提供激活Ⅺ因子的蛋白溶酶, 于是激活内凝固系统

二、血小板和损伤的血管内皮下组织的互相作用

血管内皮下暴露, 血小板就粘集于内皮下的原纤维、基底膜和胶原上(Baumgartner, 1976), 但只有胶原能使血小板的颗粒产生释放作用而形成Thromboxane A_2 , 后者释放ADP(血小板本身也可释放), 引起附近血小板变形、粘集, 周围凝血酶形成, 又进一步使血小板颗粒释放, Thromboxane A_2 形成, 又导致血小板的变形和粘集。内皮下还能产生凝血因子Ⅺ, 激活内凝固机制, 最后纤维蛋白网络血小板形成凝块; 血管壁同许多其它组织一样含有凝血质, 它包含在因子Ⅺ中, 与外凝血机制的活化作用有关; 损伤血管壁释放凝血质协助纤维蛋白形成。

血小板粘集后本身变形, 可能与膜钙(Membranecalcium)的活动和收缩蛋白的作用有关。当血小板膜发生改变时, 纤维蛋白元能和血小板结合, 允许血小板互相粘着(Mustard, 1978), 这个过程可逆转。

血小板粘着后的释放反应似和血小板钙离子运动和收缩蛋白活动也有关。它们导致血小板颗粒进入浆膜或小管系统, 颗粒膜和浆膜融合, 于是颗粒脱失(Gerrord, 1978)。血小板颗粒释放的成分包括ADP、5-羟色胺、纤维蛋白元、血小板因子4、 β -凝血球蛋白、血小板生长因子、酸性水解酶等。

引起血小板释放作用的关键是膜磷脂, 尤其是肌醇磷脂的改变有关, 它最后形成磷脂酸, 引起血小板释放反应(Cuatrecasas, 1979)。

血小板粘集和血液凝固是紧密相连的。正常情况下, 少量凝固因子存在于血小板表面, 当血小板与引起释放的因子作用后, 带阴电荷的磷脂从膜的胞浆一侧移到了表面, 在此面上血液凝固乃发生(Nemerson, 1980)。

损伤的血管壁至少有两个途径促进凝血酶形成:(1)胶原暴露, 激活内源性凝血因子Ⅺ; (2)损伤的血管壁释放组织因子, 激活外源性凝固系统。就目前所知, 钙离子、因子Ⅶa、组织凝血质、因子X被激活, 但尚不知道因子Xa随后是否一定要在血小板表面结合因子Va; 组织凝血质反应物、钙离子、因子Ⅶ也能激活因子Ⅺ。

血液凝固和血小板粘集之间关系的最后一个关键是纤维蛋白形成。血小板由于ADP或凝血酶而粘集, 此时如果在其周围的纤维蛋白不聚合, 则粘集的血小板仍会分离。凝血酶激活的因子Ⅶ有维持纤维蛋白稳定不受解聚的作用。

三、血流改变

血流决定血栓的大小、部位和结构, 血流对血栓形成的重要性很早已被认识, Eherth(1888)指出, 血流缓慢时有更多的血小板沉着在血管; Von Recklinghausen(1883)则着重指出血流很快改变时会形成涡流。许多研究业已肯定血流紊乱会使血液成分沉着在管壁。

当动脉粥样硬化产生动脉粥样瘤时, 动脉管腔狭窄, 血流很快通过狭窄部分时, 正常血流状态破坏, 在狭窄部远端依次形成停滞、涡流、湍流, 也可产生逆流, 在紊乱的血流中红细胞变形, 释放ADP, 激活血小板(Pitney, 1981)。体外材料证明, 如果血小板处在旋涡

中,由于它们之间互相碰撞而粘集,粘集后会碰撞到更多血小板,它们就进入旋涡中心。

血流的其它作用是阻止血栓的大小,当血栓增大,并和血流的主流线接触时,表面的血小板就会冲走,引起血小板粘集和血液凝固的一些因子就会很快稀释掉,因此除了局部血流停止或紊乱,闭塞性血栓不易形成。

在静脉内,血栓开始易发生在静脉瓣膜的袋内,血液可在瓣膜尖部边缘打转,但瓣膜袋底部的血流却很少会被冲走,这样,人们就设想,大多静脉血栓是在袋的底部血小板粘集开始。

淤滞和内皮损害是引起静脉血栓的重要因素,这是因为血流缓慢时,凝固作用能使纤维蛋白大量形成,后者网络更多红细胞、产生红血栓。血流速度很快,冲击力大会引起内皮损害,在明显狭窄的大动脉处,尤其在病变血管处更易产生。

四、损伤后血管壁改变

剥去血管内皮后,内皮下暴露出来,血小板很快复盖大部分损伤面,但除非血流条件符合血栓形成,复盖的血小板对循环中的血小板很快成为无反应(不会继续粘着),也不能激活凝固机制(Groves, 1979)。这种去内皮而反应性丧失原因不清,可能是血浆蛋白(如纤维蛋白和白蛋白)的吸附作用或血小板和白细胞分泌胶原酶和弹力酶作用改变了胶原纤维和基底膜表面的性质。兔的实验中观察到,反复内皮细胞损伤比单次损伤易于形成血栓。去内皮若干天后,已增生的平滑肌细胞形成新的内膜,后者相对不易被血小板粘着,虽然平滑肌能合成胶原,但它们表面同样有白蛋白的吸附,防止血小板粘着。目前已有足够资料认为内皮下分泌的葡萄糖胺聚糖(Glycosaminoglycans)对损伤了的管壁有防止血栓形成作用,其机制是抑制凝血过程(Murata, 1975)。

如果血栓存在于管壁,平滑肌就参与机化过程,它合并入内膜,使之增厚,这与核分裂和血栓内血小板释放趋化因子有关(Ross, 1978)。

当损伤血管壁上血栓形成时,血管壁形成和释放血浆素原激活剂和 PGI_2 ,它在阻止血栓扩展上起重要作用。血浆素原激活剂除了由内皮分泌外,也可由平滑肌产生,使血浆素原转变为血浆素(Laug, 1979),后者溶介纤维蛋白,使血栓溶介。 PGI_2 抑制血小板粘集和释放反应前已叙述。

五、静脉血栓

1、内皮损伤

臀部手术后同侧股静脉有很高的血栓发病率;上下肢静脉造影剂注射引起血栓;腓静脉血栓常因腓骨骨折而形成;肿瘤对静脉壁侵蚀而引起血栓等都是内皮损伤引起血栓的例子。

血管内皮损伤是造成实验性静脉血栓的有效方法。内皮可因电流、导管刺激,注射硬化剂等而损害,这种血栓牢固,主要为血小板——纤维蛋白血栓。

2、淤滞和凝固性升高

静脉血栓常因手术后引起,内皮损伤不明显。下肢血栓多在小腿肚静脉,手术后长期卧床产生,同凝固性被激活和血淤滞有关,也因缺氧而内皮损害,穿充气长统袜保持血液回流能减少血栓形成(Skillman, 1978),足见淤滞在发病上的意义。在手术后能测得病人血浆中凝固因子增加,而肝素治疗后下降。

3、血小板作用

血小板在静脉血栓中早期作用是明显的,因为在静脉的瓣膜袋中的血栓常见有丰富的血小板,甚或可以没有内膜损害;瓣膜袋处高浓度凝血酶能引起血小板粘集和血液凝固;涡流中红细胞变形可释放ADP,使血小板激活,再由因子Ⅱ的活性作用,始发血液凝固。

4、静脉血栓形态研究

Sevitt(1974)对死于创伤和烧伤尸检股静脉瓣膜袋中血栓进行了研究,早期血栓有两个主要区:(1)红区,限于瓣膜袋的静脉壁,有时与壁附着;(2)白区,为血栓主要部分,常复盖红区。红区代表血栓起始,主要由红细胞和纤维蛋白组成;白区代表血栓生长过程,有特征性的血小板带并有纤维蛋白围绕。没有内膜损害的证据。Sevitt的研究支持了在瓣膜袋中血液凝固是静脉血栓的早期表现,而血小板——纤维蛋白团是继发性的。然而血小板一旦脱颗粒,很快改变外形,在几小时后恐怕是难以辨认的。Paterson(1969)的研究结果与Sevitt多少不同,血小板不仅在起始部,而且布及尾部。Paterson认为动脉和静脉血栓在形态上没有本质不同,只是结构不同,动脉血栓中血小板——纤维蛋白团更加密集,这可能血流快之故,静脉内血栓呈现疏松的纤维蛋白网架,容许更多的红细胞和白细胞被网住。

六、动脉血栓

动脉血栓有多量血小板成分,主要发生在血流紊乱处,最多见于围绕血管分支的动脉粥样硬化病变处,动脉粥样硬化时,内皮下除了胶原等固有成分外,还有胆固醇结晶、坏死细胞、低密度脂蛋白,都能刺激血液凝固及血小板和血管壁作用(Haust, 1978)。在粥样斑病变暴露的内膜下,在血栓开始形成时凝血酶在局部生成比胶原更加重要,在有些情况下,粥样斑破溃,红细胞进入斑块内,来自红细胞的ADP有助于血栓生长。

有报告斑块可形成 PGI_2 ,但它比正常管壁形成少得多。

血流障碍伴涡流形成促进血小板与损伤的血管壁粘着和血小板粘集,又使促进凝固和粘集的化学物质积聚下来,但管壁 PGI_2 和凝血素原激活剂释放,也积聚下来,限制了血栓扩展。

多大的血管损伤可引起血栓尚不清楚,如前所述,微血管或动脉暴露出正常的内皮下时,健康的血管很快能防止血栓形成。在开始几分钟,内膜下一层血小板对进一步血小板沉着起到阻止作用,这不是由于 PGI_2 的作用结果,第一天,血小板在表面消失,而该处不再由新鲜血小板沉着来代替,不会形成血栓;内皮下结构可因血小板和白细胞的粘着释放酶而改变,再由血浆蛋白复盖其上,最后平滑肌细胞形成新的内膜,这个新形成的内膜也能防止血栓形成。

动脉血栓能溶解、消散及机化,它作为内膜增厚而与血管壁结合。如果血栓继续存在,平滑肌细胞和吞噬细胞一起进入血栓。机化后可以再通。

大多数动脉血栓和静脉血栓一样,不断遭到形成和溶解过程,因此不时地有碎片掉下,作为血小板——纤维蛋白血栓进入微循环,在脑能引起一时性缺血和失明,主动脉附壁血栓能栓塞肾,产生慢性肾硬化和高血压,在冠状动脉的附壁血栓能引起灶性心肌缺血和由于心室纤维性颤动而突然死亡。

弥散性血管内凝血 (DIC) 的研究

俞 秋 棠

DIC是多种疾病发病过程中的重要中心环节,其特点是微循环内发生广泛的凝血和血栓形成,而后继发纤维蛋白(原)溶解,临床上出现出血,血栓形成等严重症状。为此研制DIC动物模型,并探讨其发生机制,对临床防治DIC有重要意义。

一、急性DIC模型

近年来我们在家兔耳静脉一次大剂量注射组织凝血活酶,注射前后进行血凝、纤溶、肺动脉压、心电图、血气等测定。在注射后即刻,1、3、6、24小时处死兔作解剖,切片观察其发生发展过程。

1、在注射后纤维蛋白元(Fbg)即明显下降,注射后6小时降至最低水平,24小时大致恢复正常,(FDP)纤维蛋白(元)裂解产物则于注射后逐渐上升,3小时达最高水平,以后逐渐下降,Fbg与FDP呈负相关,说明有广泛血管内凝血和继发性纤溶存在。

2、血小板在注射后迅即大幅度下降,但一小时后开始回升,24小时接近正常水平。此很可能与血小板粘附凝聚在微循环时间较短尚未发生裂介,因而在促凝因素消除后,血小板迅即介聚,故其数量可很快恢复原来水平。

二、慢性DIC模型

反复小剂量低浓度三氯化铁注射于家兔耳静脉,造成微循环障碍,以建立慢性DIC动物模型。实验前后进行与急性DIC相同的有关检查,结果表明:

1、实验兔发生微循环障碍,肺内微小血管及毛细血管出现广泛的以纤维蛋白血栓、透明血栓和三氯化铁为主的微血栓,严重者有灶性或局限性出血。

2、血液检查动物处于明显的高凝期,表现为血小板、Fbg、FDP均显著增加,凝血时间显著缩短,说明已形成慢性DIC。

3、根据观察,我们将微循环障碍归纳为血管痉挛和扩张,血流加快和缓慢,血流淤滞和凝结以及血栓形成、组织变性、坏死和出血等十个方面。同时提出微循环障碍应包括淋巴循环障碍在内的新观点,淋巴循环障碍主要表现为淋巴管扩张、曲张、淋巴液淤滞、浓缩及淋巴细胞集聚等。

4、认为DIC是微循环障碍的晚期表现,是微循环衰竭的形态学依据。特别是常见的几种衰竭(呼吸、循环、肾、肝及脑等)与DIC关系极为密切,因而寻找DIC的早期诊断指标,并探讨其发生机制,以期采用多种药物进行治疗具有极为重要的意义。

三、对家兔一次大剂量注射组织凝血活酶后形成的DIC模型和低浓度小剂量反复注射三氯化铁后形成的DIC模型进行比较,并分别对它们的发生机制进行了探讨,结果认为:

尽管组织凝血活酶与三氯化铁两者的性质截然不同,它们始动凝血的途径也不一样,但最终都是通过内外凝血系统共同起作用。提出内外凝血系统是不能截然分割的,仅是以内凝或外凝系统为主而已。两者可互为因果,相互影响、相互促进,从而导致DIC的发生和发展的新观点。

主要参考文献

- 1、俞秋棠等 微循环障碍与肺心病, 浙江省微循环会议研究资料汇编 1974
- 2、王振生 血清纤维蛋白(原)裂介产物的测定(葡萄球菌聚集试验) 中华医学杂志 58(4): 200 1979
- 3、王振生等 急性白血病患DIC患者纤维蛋白(原)裂介产物相关的临床意义(内部资料)
- 4、江川宏等 ニホンザルを用いた实验的DICに関する検討血液と脉管 9(2): 202 1980
- 5、宋善俊等 播散性血管内凝血的实验研究, I 家兔DIC模型的研究 中华血液学杂志
- 6、贺石林 弥散性血管内凝血的研究进展, 国外医学(生理病理科学分册) (1): 10 1981
- 7、孙去病 弥散性血管内凝血的研究进展, 同上 (1): 10 1981
- 8、俞秋棠等 肺心病模型复制及其发病机制的研究 1973年11月 (全国慢性气管炎会议交流资料)
- 9、Mckay DG. Coagulation: Current reserch d clinical application
Ed by Go ried schmer A cadenic Press 1973
- 10、Wells R. The microcir. in clinical medicine New york d London 1973
- 11、Ditzl J. 6th Eropean conference on microcirculation Aalborg 1970(Karger Basal 1971)
- 12、Hamilton PT. etal: Dissiminated intravascular coagulation a review J clin path 31: 609 1978
- 13、Colman Rw. Dissiminated intravascular coagulation (DIC) An approach Amer J Med 52(5): 679 1972
- 14、俞秋棠等 家兔肺心病模型研制的进一步研究 浙医学报 7(4): 37—43 1978
- 15、王振生、俞秋棠等 家兔急性弥散性血管内凝血模型的建立和某些血凝指标的观察 中国急救医学 1983

微循环障碍的病理和临床

俞 秋 棠

近二十多年来,国内外对微循环的研究及其临床应用极为重视,而且已经取得很大进展。临床观察和动物实验研究证明很多疾病都可发生微循环障碍。1974年在宁波召开了浙江省微循环会议,对我省的微循环研究起了推动的作用。不论是临床实践或基础理论都有了发展。我们搜集了有关方面的文献,结合在工作中的初步体会,从病理联系临床,粗谈我们的看法。

下面简单介绍微循环的概念、微循环的观察方法、微循环障碍时的一般病理学改变、微循环障碍的分类、微循环障碍的意义和微循环障碍的一般规律、防治原则等六个方面内容进行初步探讨。

一、微循环的概念

微循环是指小动脉和小静脉或微动脉和微静脉之间的毛细血管血液循环而言。实践中我们发现在微循环障碍的同时,淋巴循环也发生障碍,因而我们认为微循环障碍还应包括淋巴微循环障碍。由于血液循环和淋巴循环密切相关,应视为一个完整的循环系统。微循环是循环系统最基层的结构或单位(生理单位),它的功能是向全身各组织细胞输送养料和排出废物,同时还对组织间液细胞内液起调节作用。因此,微循环功能的健全是机身进行正常功能必不可少的条件。当其发生障碍时,机体各部都可能受到影响,由于各组织或脏器微循环执行的功能不尽相同,因此各处微循环的结构和组成不完全一致。

二、微循环障碍的观察方法和指标

临床上观察手指甲皱皮肤、球结膜和视网膜微循环,测定血液粘稠度、微血管压力、血容量以及观察毛细血管通透性改变等方法。

动物实验观察狗、家兔、大白鼠、蟾蜍的肠系膜和兔耳等。此外,还利用“开窗”手术作慢性实验以观察内脏微循环以及组织切片观察微循环变化等。

微循环障碍时病理变化常见的有血管的改变包括血管痉挛而变细,扩张而变粗,血管内皮细胞形态、内皮细胞与血小板、白细胞和异物颗粒间粘附性;血流的改变包括血流加快、血流缓慢、停滞和血球凝集、血栓形成甚至发展到局部缺血和血流中断;毛细血管通透性升高所致的渗出(水肿和出血)以及微血管外结缔组织中肥大细胞的反应等改变。

下面简单介绍几种方法

1、直接观察

临床最常用的是直接观察手指甲皱微循环。此法设备简单,观察指标明确,病人又无痛苦,基本上做到不化钱或少化钱。

2、间接判断

现将临床上最简便判断微循环障碍的指标列表如下。

判断微循环状况的间接指标

观 察 指 标	反应的实质	微循环障碍时的表现	微循环障碍消除后表现
神志、意识	中枢神经的血液灌注	烦躁、淡漠、意识模糊甚至昏迷	清醒、正常
皮肤、粘膜的颜色和温度	外周的皮肤、粘膜血液灌注	色紫或灰白，肢端厥冷，按压口唇或甲床苍白区消失慢	色红，肢端温暖，苍白区消失较快
呼吸频率和幅度	呼吸功能和肺的灌注	呼吸浅速或不规则	正 常
尿量cc/小时	肾脏血液灌注	< 20 cc/小时或无尿	$> 20 \sim 30$ cc/小时 (收缩压在80mmHg上下时)
血压和脉搏	心搏血量和血容量	血压降低，脉压缩小 < 20 mmHg，脉搏细速	血压回升，脉压加大 > 80 mmHg，脉搏正常有力

3、实验室检查

(1) 纤维蛋白降解产物(FDP)的测定

在微循环障碍时，尤其在判断微循环中的凝血和纤维蛋白溶解(简称纤溶)过程时有一定的诊断价值。

FDP的产生原理是在弥散性血管内凝血(DIC)发生过程中有大量纤溶酶产生而发生继发性纤溶，分解纤维蛋白，在血中形成纤维蛋白的降解产物即FDP。

临床上测定FDP的方法大致有三种，第一种有付凝试验(即血浆鱼精蛋白付凝试验，简称3P试验)、乙醇凝胶试验等。第二种为金黄色葡萄球菌聚集试验。第三种为免疫学试验。

(2) 血小板功能试验

血小板在凝血过程中占重要地位。在疾病时由于血小板本身的异常或微血管的病损，都可导致血小板凝集，从而阻塞微血管血流，造成微循环障碍。因此血小板功能试验也是研究微循环障碍的一种重要方法。

当毛细血管内皮细胞损伤时，血小板与受损的血管内皮细胞接触后就相继发生三个反应，即粘附反应、释放反应和凝聚反应，最后导致血小板微血栓的形成。

血小板与受损的血管内皮细胞接触

↓
粘附反应

↓
释放反应 → 二磷酸腺苷、5-羟色胺、肾上腺素等

↓
凝聚反应 ←

↓
血小板性微血栓形成

目前常用的血小板功能试验有测定血小板粘附性和凝集性功能两种。微循环发生障碍时血小板粘附性常常提高,血小板凝集反应加强。

三、微循环障碍时的一般病理学改变

观察手指皮肤甲皱微循环,当其发生障碍时,可观察到血管(毛细血管和微静脉)血流(血流速度和血流量)和血液成分(主要为红细胞)等三方面的改变。毛细血管可因痉挛而变细,口径缩小,数目减少,甚至缺血而看不到。反之,可因扩张而变粗,有时管袢发生时隐时现等改变。血流改变表现为速度变慢,血流不均匀,甚至血流停滞。血液成份改变表现为红细胞凝集和血管内凝血,严重时血浆和红细胞渗出等。当机体反应性极度降低时,出现血管形态模糊,管袢长度变短,口径变窄和血流中断等改变。

眼底检查可见小动脉痉挛、小静脉瘀血扩张,严重时网膜水肿等改变。

以上变化在暴发性脑膜炎和中毒性菌痢等患者表现得最明显和最严重,而且随病情恶化而加剧,病情好转而减轻。

我们曾用耳静脉注射三氯化铁的方法,对家兔人为地造成肺微循环障碍以研制肺心病模型,眼底检查视网膜微小动脉可立即发生痉挛,最长的时间可达6分40秒。心电图检查也有缺血性改变。局部耳朵也见血管痉挛而缺血,颜色苍白,但在一定时间后可恢复正常,也可发生扩张而使兔耳变红和局部温度升高。反复注射,兔耳微血管内可发生血栓,后者机化则使血管变粗变硬,局部兔耳组织可肿胀而增厚。也可因局部组织血流灌注不足或血流中断而使组织发生变性,甚至发生较广泛坏死而兔耳可成块或成片脱落。

切片观察可见肺的微小动脉痉挛,扩张,甚至曲张,并可见由各种成份组成的血栓(包括由三氯化铁和血球凝集崩解而形成的多种类型的血栓,也同样可以看到较多的透明血栓、血小板血栓、白细胞血栓、红细胞血栓以及纤维蛋白血栓等)。同时发现淋巴管扩张甚至曲张,淋巴液浓缩等改变,说明淋巴循环也同样发生障碍。因而我们认为微循环障碍应该包括淋巴微循环障碍,作为一个循环系统的解剖生理的基本单位来考虑才能较客观地反映实际情况而有利于防止、改善以至消除微循环障碍。

四、微循环障碍的分类

根据微循环障碍的临床和病理特点,按照其发生时间,可大致分为急性、亚急性和慢性。当然,这是人为地将其分开,因而是相对的。在一定条件下,急性微循环障碍可以转变为亚急性和慢性;反之,亚急性和慢性微循环障碍也可在一定情况下转变为急性微循环障碍。一般的说,发生急性微循环障碍患者的临床表现和病理改变较亚急性和慢性微循环障碍的严重、明显和广泛。兹举例说明如下。

1、急性微循环障碍表现最显著的疾病

最常见和最突出的是暴发性脑膜炎、中毒性菌痢、暴发性肝炎、急性粟粒性结核和急性肾小球性肾炎等,此时可发生全身性微循环障碍。虽然他们的病因不同,可是都可引起微循环障碍,当然每个疾病的发生机制是不相同的。

观察暴发性流行性脑膜炎和中毒性菌痢等病人手指甲皱微循环和眼底检查,发现这些患者的微循环呈规律性变化。表现为微小动脉痉挛,小静脉瘀张,血管床模糊不清,血流变慢,血色发紫,严重时出现红细胞聚集,血流不均,但可随着病情好转而减轻。因此这种急性微循环障碍不仅是此类疾病发病早期的主要矛盾,而且还是引起一系列严重临床症状的病理学基础。由于微循环障碍发生的部位和程度等的不同,因而有各种类型的临床表现。

微循环障碍的主要部位	主要的病理变化	主要临床表现	可能出现的继发性变化
脑	中枢缺氧性改变	昏迷、惊厥和中枢性呼吸衰竭	脑水肿、脑疝
皮肤、内脏	内脏瘀血	周围循环衰竭、休克	肾上腺出血、坏死
肺	肺瘀血、水肿、出血、萎陷	呼吸加深加快、呼吸困难	外周性呼吸衰竭

研究证明，暴发性脑膜炎和中毒性菌痢患者体内某些生物活性胺的含量与急性微循环障碍最著明疾病的病情演变有着一定的平行关系。现将疾病时急性微循环障碍最著明的患者微循环变化与同时测定的生物胺进行对比，发现微循环发生明显障碍时，体内儿茶酚胺、组织胺及5-羟色胺的含量均明显升高(见下表)

病 情	尿 儿 茶 酚 胺	尿 组 织 胺	尿 5-羟色胺
病 重 时	升 高	正常或升高	升 高
好 转 时	降 至 正 常	降 至 正 常	降 至 正 常
死 亡 时	持 续 升 高	持续低水平	明 显 降 低

以上变化可能是机体受到强烈刺激(如严重感染等)，由于应激反应，体内儿茶酚胺含量迅速上升，同时或继发组织胺、5-羟色胺的增多，但其作用较弱。在儿茶酚胺的作用下，微动脉、中间微动脉和毛细血管前括约肌等收缩，外周阻力升高，血压暂时上升。此时体表及内脏血管收缩(所以眼底和甲皱微血管痉挛)，而心、脑等重要生命器官通过此种代偿获得足够血液供应。随着病情发展，儿茶酚胺水平继续上升，微循环障碍逐渐加重，脏器微循环血液灌流越来越少，组织发生缺血缺氧，重要脏器的功能随之衰竭。因此，对此类患者如用血管收缩剂是有害的。相反，根据微循环变化，生物胺测定，临床表现的判断，使用改善微循环的药物如阿托品、东莨菪碱、山莨菪碱等，可以大大提高这些疾病的治愈率和降低死亡率。

随病情的好转，在甲皱微循环恢复的同时，儿茶酚胺、组织胺、5-羟色胺的含量均从升高降至正常，但死亡病例儿茶酚胺升高而组织胺及5-羟色胺明显降低(见上表)，这些变化对判断预后有一定意义。

2、弥散性血管内凝血(DIC)

微循环障碍是一个普遍的病理过程，是疾病发生过程中的一个重要中间环节。当微循环障碍日益加剧，发展到晚期即微循环衰竭阶段，在缺氧、酸中毒、毒素、血液成份改变等因素作用下，微循环血管内血流逐渐变慢、停滞，血液凝结而形成血栓，可发展为弥散性血管内凝血。随着微循环和凝血机制研究的进展，对微循环血管内凝血的重要性有了认识，我们认为DIC是微循环障碍晚期的表现，它在疾病的发生发展中起重要作用。在DIC形成的同时，可迅速发展为休克。反之，当休克发生后，迅速在微血管内形成微血栓(由血小板、纤维蛋白、红细胞、白细胞和透明血栓等)而发展为DIC。两者可互为因果，相互促进，相互影响。

DIC是在各种致病因素作用下，凝血过程被激活，较多的凝血酶出现在全身血液循环而引起的一个病理过程。在凝血酶的作用下，血中原先存在的呈溶解状态的纤维蛋白原变成了不

溶解纤维蛋白,毛细血管内即发生凝血。同时,一系列血浆凝血因子被消耗,血小板降低,并有继发性纤维蛋白溶解系统(简称纤溶)的活动。这些结果组合成一起,导致弥散性毛细血管内纤维蛋白性微血栓形成和严重出血的临床表现。部分病人对肝素治疗有较好的反应。

在各种病理情况下,很多因素都可通过不同途径激活体内的内凝血系统或外凝血系统,从而引起一系列凝血连锁反应和继发性纤溶,导致DIC形成。

3、休克(略)

4、血栓性微血管病

由于微血栓堵塞微血管或因血管内皮细胞损伤而引起纤维蛋白在局部脏器的沉积,造成各种微血管病变,引起有关脏器的微循环障碍。这在各种肾脏病中较为多见(如急性肾小管坏死,两侧肾皮质坏死等)。临床上使用抗血栓药物或抗凝疗法后,微循环障碍得到改善,因而可收到一定治疗效果。

亚急性和慢性微循环障碍

一般的说,亚急性或慢性炎症都可引起亚急性和慢性微循环障碍,现举例说明如下。

(一)、常见病、多发病如慢性气管炎、肺心病、冠心病、高血压病、溃疡病、甚至肿瘤等都可引起微循环障碍。

(二)、慢性传染病和寄生虫病包括结核病(尤其是亚急性和慢性血行播散性结核)麻风、血吸虫病和丝虫病等。

(三)、血液病包括微血管性溶血性贫血等。

(四)、胶原性疾病如类风湿性关节炎、皮炎、硬皮病等。

五、微循环障碍的意义

微循环从生理学的角度来看,是一个循环系统最基层的功能单位,神经体液的调节都要通过它来实现,使机体保持统一性和完整性,来保证机体正常功能的进行。在病理情况下,在致病因子的作用下,微循环受了一定的影响,发生了不同程度的改变。这种改变可随致病因子的强弱、数量、性质、作用时间等而异。同时也与脏器或组织的解剖生理特点有关。当然,最主要是机体反应性,包括免疫和过敏反应等。微循环障碍可发生于局部,主要表现为某一脏器或组织(如心、肺、脑、肾、肝、胃肠、皮肤、粘膜等),也可表现于全身;有时是急性的,有时是亚急性和慢性;有时表现得很明显和严重,有时表现得轻微和不明显。它可在不同疾病的发生发展过程中有不同程度的表现,也可在同一疾病的不同时期发生不同程度的微循环障碍。总之,根据不同疾病或同一疾病的病情发展而异。因而研究微循环障碍的发生机制是具有普遍意义的。当然,每个疾病都有它的发生发展规律,设法找出微循环障碍的特殊性规律对防治具体疾病是有重要意义的。

微循环障碍的发生,在早期认为是生理性防御机能,在一定时间后可转变为病理性,因此采取措施改善以至消除微循环障碍是有意义的,使局部血液循环和代谢功能可能恢复。但是当微循环障碍持续发展而且日趋严重,导致组织严重变性以至局灶性或较大范围发生坏死时,则消除微循环障碍而恢复生理功能是比较困难的。但在不同疾病的不同时期,根据微循环观察所见,结合病情和全身情况,分别使用血管舒张或收缩药物,以及抗凝药物等,已经证明对常见疾病取得比较满意的疗效。

通过对微循环的观察,可以判断疗效以及病情变化,甚至对某些疾病的诊断也有参考价值。尤其是在中西医结合上可能更有意义。祖国医学理论中有“气滞血淤”,治疗原则是“活血化淤”。现代医学理论认为是微循环障碍,治疗原则是改善、消除微循环障碍。祖国医

学理论“血淤”是疾病之本，我们认为每个疾病都可发生微循环障碍，这两种理论可以说是一致的。

六、微循环障碍的一般规律、防治原则和措施

微循环障碍无论是急性、亚急性和慢性是由各种不同因子所引起，因此首先要弄清引起微循环障碍的原因，即对导致微循环障碍的原发疾病采取积极措施进行治疗。与此同时也要对微循环障碍所引起的病理形态和功能改变有足够的认识，注意并防止其进一步发展，在必要和可能条件下采取措施，改善以至消除微循环障碍。使组织血流灌注不足或血流中断的情况得到逐步改善，帮助患者度过艰困时期，特别是对危急病人，使其转危为安而收到治疗效果，甚至可达到治愈的理想境地。根据各地经验，初步提出下述防治原则，仅供参考。

1、首先明确微循环障碍是一个普遍性的病理过程，各种疾病都可发生。同时要了解每个疾病的发生发展过程，设法找出其特殊的规律。

2、微循环障碍可表现全身或局部；可为急性，亚急性和慢性；可主要表现为某一脏器或组织。

3、设法找出微循环障碍与原发疾病的关系，是继发的还是原发的。

4、DIC是微循环障碍晚期即微循环衰竭的表现，DIC发生后，瞬即发生休克；休克发生后随即发生DIC，两者可为因果关系而相互影响，相互促进。

5、坚持中西医结合的原则，采取综合措施，使用血管扩张或血管收缩药物，抗凝还是促凝要全面考虑，客观分析，特别是结合微循环灯的检查 and 血压等来统盘考虑。实验证明：

(一)持续滴注肾上腺素类药物，可造成急性微循环障碍而复制DIC。

(二)如事先给肝素则不发生急性微循环障碍而能起预防作用。

(三)使用 α -受体阻滞剂(如苯苄胺等)，可预防这种急性微循环障碍的发生。

由此可见， α -受体兴奋剂(如肾上腺素等)的长期使用，容易诱发微循环障碍，特别是DIC，所以近年来在治疗急性微循环障碍明显和严重的病例主张不用 α -受体兴奋药。

北京地区自65年以来用山莨菪碱(654)治疗急性微循环障碍表现得突出和严重的疾病(如暴发性脑膜炎和中毒性菌痢)取得了显著疗效。从临床和实验室检查初步证明山莨菪碱有改善微循环的作用。

本省宁波地区近几年来对急性微循环障碍特别明显和严重的疾病和休克采用东莨菪碱治疗同样取得了显著成绩。认为东莨菪碱具有麻醉作用，兴奋呼吸中枢，尤其是改善、消除微循环障碍方面具有独特的优点和作用，甚至在休克的情况下也可进行手术。

6、补充血容量和调整血容积

7、改善微循环血流

(一)肝素的抗凝治疗，利用肝素等抗凝药物防治微循环障碍，特别是DIC，在临床和实验中都证实了其疗效。抗凝疗法的理论根据是防止凝血因子的消耗，及时中止凝血过程的发动，阻止微循环内微血栓继续形成。由于肝素不能溶解已经形成的血栓，但可防止新血栓的继续出现，所以在使用时宜早，在治疗的同时应加强临床观察并作必要的实验室检查。

(二)抑制血小板凝聚的药物，血小板的粘附、释放和凝聚反应在微循环障碍的形成中起重要作用，因此近几年来，有人试用抗血小板粘聚的药物，如潘生丁、阿斯匹林等单独或配合其它治疗一起进行。据称此类药物能加强血小板膜的稳定性，对抗血小板的粘聚作用，因此具有防治微循环障碍，如DIC等的作用。

(三)右旋糖酐，它是一类似糖元的脱水葡萄糖聚合体，一般认为低分子右旋糖酐(平均

分子量约4万)具有消除微循环障碍的作用,其原理:

(1)它可粘在破损的血管壁、红细胞和血小板的表面,起一个复盖和保护作用,阻止某些凝血物质从红细胞、血小板释放。

(2)正常血管壁和血细胞表面带少量阴电,右旋糖酐能加强这二者表面之阴电,此外它还能中和一部分因血管壁破坏而造成的损伤性阳电。这样就可防止因异性电荷相吸而引起的血细胞沉积。

(3)它是血容量补充剂,不含纤维蛋白元和其它凝血因子,因此如有DIC可能时,也不必禁忌(因为此时不宜输用全血或血浆,否则易促进DIC)。

(4)降低血液粘稠度,因为它能使血中水分增加,溶质浓度下降,同时它能排斥一些具有粘性的能导致血细胞凝集的蛋白类物质吸附在红细胞表面,并利用本身的粘性带动红细胞一起流动。

目前一般认为右旋糖酐的使用主要适用于微循环血流有淤滞时,即微循环障碍开始之初,如微循环血流已“泥化”或已有血栓形成,则此药效果可能不显。

(四)溶解血栓的药物。严重微循环障碍时,微血管中有微血栓形成,微循环血流阻塞,因此只有溶解这些微血栓才能使血流再通。这一方面依靠体内自身的纤溶系统的活动,另一方面可以酌情试用溶栓药,如链激酶和尿激酶等。这类药物在理论上是很好的,但在实际使用时,由于它们是酶的制剂,因此副作用较大,未能在临床广泛使用。

8、“活血化淤”的中草药

近年来,在“活血化淤”的中草药中,已经在临床和动物实验证实有改善和消除微循环障碍的疗效,如丹参、洋金花、东莨菪碱等,因此,从改善和消除微循环障碍,深入探讨中医“活血化淤”治疗的原理和机制是具有很大现实意义。

死亡与死因分析

徐英含

机体死亡的标准是什么？这在20~30年前是很容易回答的问题；但是由于基础医学和临床医学的发展，尤其移植的需要，这个问题愈来愈难回答。根据传统的概念，心跳与呼吸停止作为死亡诊断的标准；但是从这样的死者摘取的脏器一般不适用于移植，尤其死者在死前有较长时间的低血压者。

随着移植的发展，死亡的定义必须刷新以适应近代医学和外科实践的需要。正由于此，“脑死亡”在近年来受到很大的重视。

所谓“脑死亡”即发生于心跳停止之前的一种不可逆的脑损伤状态。如果一个脑损伤者的生命是依靠人工呼吸器才得以维持，并且一旦撤去人工呼吸器，他的生命也立即中止，则这种状态即可称为脑死亡。从这些人摘出的脏器是最适宜于移植的。

关于“脑死亡”的诊断标准现在也有争论。一般可分为两部分，即临床标准和病理标准：

(一) “脑死亡”的临床标准

1、以下情况可以考虑诊断“脑死亡”：

(1) 患者深度昏迷，但必须排除以下三种情况：①抑制性药物的作用；②原发性低温；③代谢性和内分泌性障碍。

(2) 患者依赖人工呼吸器维持呼吸，也即失去自发性呼吸机能，但必须排除药物所致呼吸衰竭。

(3) 患者情况无疑由于不可逆性脑结构损伤。

2、证明“脑死亡”的诊断性试验

(1) 瞳孔大小固定，对光反射消失。

(2) 角膜反射消失。

(3) 前庭-眼反射消失

(4) 插管通过气管时无反射性反应。

(5) 当撤去人工呼吸器后经过相当时间（保证动脉血 CO_2 张力高于呼吸刺激阈）后无呼吸运动产生者。

3、其他检查

(1) 脑电图出现平的或等电位脑电图，在24小时内反复描记而无改变者即可判定脑死亡。

(2) 脑超声图。脑死亡者，在脑超声示波图上无血管波动的回声波。

(3) 脑血管造影。脑死亡者颅内血管无造影剂充盈，仅停留在脑底平面以下，即使用高压注射器，造影剂也只显示动脉而静脉无充盈。

(二) 脑死亡的病理标准

1、患者必须依赖人工呼吸器。

2、眼观检查应包括：

(1) 大脑皮质淤血。

(2) 脑肿胀。