

第三章 高血压病

高血压病是最常见的心血管疾病之一，又与人类死亡的主要疾病如冠心病、脑血管疾病等密切相关，因此，世界各国均十分重视高血压病从发病机理以至临床防治的研究。

一、病因

本病病因未安全阐明，目前认为是在一定的遗传基础上由于多种后天因素的作用正常血压调节机制失代偿所致，以下因素可能与发病有关。

(一) 遗传 高血压的发病有较明显的家族集聚性，双亲均有高血压的正常血压子女（儿童或少年）血浆去甲肾上腺素、多巴胺的浓度明显较无高血压家族史的对照组高，以后发生高血压比例亦高。国内调查发现，与无高血压家族史者比较，双亲一方有高血压者的高血压患病率高1.5倍，双亲均有高血压病者则高2～3倍，高血压病患者的亲生子女和收养子女虽然生活环境相同但前者更易患高血压。动物实验已筛选出遗传性高血压大鼠株（SHR），分子遗传学研究已实验成功基因转移的高血压动物，上述材料均提示遗传因素的作用。

(二) 饮食

1. 盐类 与高血压最密切相关的是 Na^+ ，人群平均血压水平与食盐摄入量有关，在摄盐较高的人群，减少第日摄入食盐量可使血压下降。有报告显示高血压患病率和夜尿钠含量呈正相关，但亦有不同的意见，这可能与高血压人群中有盐敏感型和非盐敏感型之别有关。高钠促使高血压可能是通过提高交感张力增加外周血管阻力所致。饮食中 K^+ 、 Ca^{++} 摄入不足、 Na^+/K^+ 比例升高时易患高血压，高 K^+ 高 Ca^{++} 饮食可能降低高血压的发病率，动物实验也有类似的发现。

2. 脂肪酸与氨基酸 降低脂肪摄入总量，增加不饱和脂肪酸的成份，降低饱和脂肪酸比例可使人平均血压下降。动物实验发现摄入含硫氨基酸的鱼类蛋白质可预防血压升高。

3. 饮酒 长期饮酒者高血压的患病率升高，而且与饮酒量呈正比。可能与饮酒促使皮质激素、儿茶酚胺水平升高有关。

(三) 职业和环境 流行病材料提示，从事须高度集中注意力工作、长期精神紧张、长期受环境噪音及不良视觉刺激者易患高血压病。

(四) 其他 吸烟、肥胖者高血压病患病率高。

二、发病机理

心排血量和周围血管阻力是影响体循环动脉压的两大因素，前者决定于心收缩力和循环血容量，后者则受阻力小动脉口径、顺应性、血液粘稠度等的影响，主动脉的管壁顺应性也影响血压的水平。上述各种因素的作用在全身和局部神经、体液因子的调节下不断地消长以维持人体血压的动态平衡、生理性波动以及应激时的反应。血压的急性调节主要通过位于颈动脉窦和主动脉弓的压力感受器实现，血压升高时感受器传入冲动增加，使交感神经活动下降而迷走神经张力上升，从而下调血压。此外，位于心房和肺静脉的低压感受压器，颈动脉窦和主动脉体化学感受器及中枢的缺血反应也参与血压的急性调节。血压的慢性调节则主要通过对水平衡作用影响循环血量来实现，其中肾脏对血容量的调节及肾素-血管紧张素-醛固酮系统的调节起主要作用。如上述各种调节机制失代偿，导致全身小动脉阻力增加或（和）血循环容量增加，则出现高血压。高血压的发病机理有：

(一) 精神、神经学说 精神源学说认为在外因刺激下，病人出现较长期或反复较明

显的精神紧张、焦虑、烦躁等情绪变化时，大脑皮层兴奋、抑制平衡失调以至不能正常行使调节和控制皮下中枢活动的功能，交感神经活动增强，舒缩血管中枢传出以缩血管的冲动占优势，从而使小动脉收缩，周围血管阻力上升，血压上升。

神经系统在血压的调节中起重要作用。延髓血管运动中枢有加压区、减压区和感受区，在脑桥、下丘脑以及更高级中枢核团的参与下主司血管中枢调节，如各级中枢发放的缩血管冲动增多或各类感受器传入的缩血管信号增强或阻力血管对神经介质反应过度时都可能导致高血压的产生，这就是神经源学说(neuro-genic theory)的解释，对此交感神经系统活动的增强起了主要的作用，通过儿茶酚胺类神经介质尤其是去甲肾上腺素的释放促使小动脉收缩。长期的高血压灌注产生的结构强化作用(structural reinforcement)又可使血管平滑肌增殖、肥大，血管壁增厚而血管腔变小，加上可诱发血管壁细胞膜电活动，加强了血管的收缩反应以及交感神经对肾近球细胞的作用促使肾素释放增多从而维持高血压的状态。

(二) 肾素-血管紧张素-醛固酮(RAA) 系统平衡失调肾缺血时刺激肾小球入球动脉上的球旁细胞分泌肾素，肾素可对肝脏合成的血管紧张素原起作用形成血管紧张至少 I 而后者经过肺、肾等组织时在血管紧张素转化酶(ACE，又称激肽酶 II)的活化作用下形成Ang II 再经酶作用脱去天门冬氨酸转化成Ang III。在RAA系统中Ang II是最重要的成分，有强烈的收缩血管作用，其加压作用约为肾上腺素的10~40倍，而且可刺激肾上腺皮质球带分泌醛固酮促使水钠潴留，刺激交感神经节增加去甲肾上腺素分泌，提高特异性受体的活动从而使血压升高。它还可反馈性地抑制肾脏分泌肾素和刺激肾脏分泌前列腺素。RAA系统功能失调时高血压就会产生，由于肾素主要在肾脏产生故以往有高血压发病的肾源学说(renal theory)。然而，在高血压患者中，血浆肾素水平增高者仅是少数，近年来发现组织中包括血管壁、心脏、中枢神经、肾皮质髓质中亦有肾素-血管紧张素系统。它们可能在正常肾素和低肾素高血压的发病以及高血压时靶器官的损害起着重要的作用。

(三) 遗传学说 流行病学、动物实验以及分子细胞水平的研究均提示遗传在高血压发病中的作用。高血压病患者有家族史的多，其直系亲属的血压水平比同龄非直系亲属的高，双亲均有高血压的子女发生高血压的危险性大。动物实验早已从大鼠中选出SHR品系，高度提示遗传的作用。分子生物学的研究提出高血压发病的“膜学说”，认为高血压病人组织细胞膜有遗传性的离子运转障碍，尤其在钠摄入增加时不能将 Na^+ 排出细胞外，血管壁平滑肌细胞内 Na^+ 潴留，经过 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$ 交换使细胞内 Ca^{++} 增加，而且通过膜除极化使兴奋性增高，最终促使血管收缩，外周阻力升高，在患者的家属中也可见这种情况。高血压病患者中组织相关抗原类型以HLA-B₁₅、HLA-B₈和HLA-B₁₂为多。

上述种种均提示遗传因素在高血压病发病机理中的作用，目前研究认为，单一遗传因素很难形成高血压，高血压这一遗传类型是源于多种遗传基因，而且后天因素对高血压的形成有重要的影响。

(四) 摄钠过多学说 大量的实验、临床和流行病学资料证实钠的代谢和高血压密切相关。在食盐摄入量高的地区的人群，如在日本本土的日本人中，高血压的患病率高；而食盐摄入量低的地区的人群，如在阿拉斯加的爱斯基摩人中，则几乎不发生高血压。限制钠的摄入可以改善高血压情况，服用利尿剂增加钠的排泄也可降低增高的血压。肾血管性高血压在高血钠影响下病情恶化，减低摄钠则病情好转。应用去氧皮质酮要在加服食盐的情况下才引起高血压，肾上腺皮质增生所致的高血压，肾上腺皮质增生所致的高血压也需有钠的参与。死于高血压的病人和动物，肾动脉每单位体积干质的钠和水含量较无高血压者高。钠贮留使细胞外液量增加，引起心排血量增高；小动脉壁的含水量增高，引起周围

阻力的增高；由于细胞内外钠浓度比值的变化而引起的小动脉张力增加等，都可能是发病机理。但是实验室和临床研究均发现，改变摄盐量和血钠水平，只能影响一部分而不是全部个体的血压水平，故认为饮食中盐的致病是有条件的，对体内遗传性钠运转缺陷使之对摄盐敏感者才有致高血压的作用。

（五）高胰岛素血症 近年来高胰岛素血症与高血压的关系引起人们的关注。观察发现高血压病患者空腹胰岛素水平明显高于正常，存在着胰岛素抵抗，而糖耐量降低专利申请同血压的发病率明显较正常者为高，高胰岛素血症者还常伴有高甘油三酯血症和低高密度脂蛋白血症，上述表现多见于肥胖者。动物实验亦发现SHR有胰岛抵抗存在。

高胰岛素血症可能是通过激活细胞 Na^+-K^+ ATP酶活性增加细胞内钙浓度促使血管阻力上升，以及增加交感神经活动而导致高血压。但是，并非所有高胰岛素血症者都有高血压，反之亦然，二者的关系尚须继续研究。

（六）其他 前列腺素系统与肾素-血管紧张素-醛固酮系统有密切关系，有人认为高血压可能与肾髓质合成有扩血管作用的前列腺素A或E的不足有关。血管舒缓素-激肽系统与肾素-血管紧张素-醛固酮系统也有关。血管紧张素转化酶可促进激肽的降解而使其扩血管作用消失，血压升高。吸烟、饮酒过度、摄入碳水化合物过多致肥胖者也易有高血压。

近年来，加压素、内皮素等肽类特制致高血压的作用也引起人们的注意。

祖国医学认为，本病与“肝”、“肾”两脏有关。体质的阴阳偏盛或偏虚、气血功能失调，是发病的内在因素。其发病机理主要为上实下虚，上实为“肝”气郁对结，“肝”火、“肝”风上扰，气血并走于上。下虚为“肾”阴虚损，水不涵木，“肝”失去滋养，而致“肝”阳偏盛。患病日久，阴损及阳，又导致阴阳两虚，出现相应和证候。一般说来，病的早期多为“肝”阳偏盛，中期多数属“肝”、“肾”阴虚，晚期多属阴阳两虚。

三、病理

小动脉病变是高血压病最重要的病理改变，高血压早期阶段全身小动脉痉挛，长期反复的痉挛使小动脉内膜因压力负荷增加、缺血缺氧出现玻璃样变，中层则因平滑肌细胞增殖、肥大而增厚，出现血管壁的重构(remodling)，最后管壁纤维化、管腔狭窄呈现不可逆病变。急进型高血压病者小动脉壁可在较短时期内出现纤维样坏死。各期的小动脉病变均可使管腔狭窄，促进高血压的维持和发展，周围组织和器官内的小动脉都可发生上述病变，但以肾脏的细小动脉最明显，病变最终导致组织器官的缺血损伤。

（一）心脏 左心室肥厚是高血压病心脏最特征性的改变，长期的全身小动脉管腔变狭窄导致周围血阻力上升是左心室肥厚的主要原因，但心肌肥厚并不总与血压增高的程度呈正相关。近年来发现交感神经兴奋时释放的儿茶酚胺类物质可刺激心肌细胞蛋白质合成，而RAA系统的Ang II、醛固酮等除可刺激心肌细胞肥大外尚可使心肌细胞间的胶原支架增生，这亦可能是部分病人心肌肥厚的原因之一。早期左心室以向心性肥厚为主，长期病变时心肌出现退行性变，心肌细胞萎缩间质纤维化，心室壁可由厚变薄，左室腔扩大。心肌肥厚时冠脉血流储备下降，加之高血压时易有冠状动脉粥样硬化更促使心肌缺血而加重心脏病变。高血压时心肌的生理生化改变和心力衰竭时的变化十分相似，提示高血压时心肌肥大可能是一种心肌病的过程，如不治疗终将导致心力衰竭。近年来发现应用某些降压药物后肥厚的心肌可能逆转，尤其是应用ACE抑制剂时。局部神经体液因子、心肌组织的ACE在心肌的肥厚以及肥厚逆转中的作用是备受注意的问题。

老年患者由于老年性改变心肌细胞减少，而胶原组织相对增加，心脏的收缩功能和舒张功能在正常时已有所下降，高血压时更易出现心功能失代偿，而且由于心飘的生理性丧失，高血压时不易出现心肌肥厚。高血压病患者的心功能改变可出现在影像学检查发现

异常之前。

(二) 中枢神经系统 脑部小动脉也可出现从痉挛到硬化的一系列改变，但脑血管结构较薄弱，发生硬化后更为脆弱，加之长期高血压时脑小动脉有微动脉瘤形成，易在血管痉挛、血管腔内压力波动时破裂出血，小动脉破裂常发生在内囊和基底节。在小动脉硬化基础上有利于血栓形成而产生脑梗塞，而梗塞后脑组织软化可出现梗塞周围脑组织出血，高血压易有动脉粥样硬化，如病变发生在脑中型动脉时可加重脑组织缺血。颅内外粥样硬化动脉内壁的粥样斑块脱落可造成脑栓塞。

(三) 肾 肾细小动脉病变最为明显，主要发生在输入小动脉，叶间动脉也可涉及，如无合并糖尿病，较少累及输出小动脉。病变血管管腔变窄甚至闭塞，造成肾实质缺血、肾小球纤维化，肾小管萎缩，并有间质纤维化，造成肾皮质逐渐变薄。相对正常的肾单位可代偿性肥大。早期病人肾脏外观无改变，病变进展到相当程度时肾表面呈果糖状，肾体积可随病情的发展逐渐萎缩变小。上述病理改变见于缓进型高血压病，因病情发展缓慢，称为良性肾硬化，但最终导致肾功能衰竭。

急进型高血压时输入小动脉中层发生纤维素样坏死性炎症，且病变何直接延伸至肾小球毛细血管丛，致使肾小球硬化。叶间、弓状动脉内膜有细胞增生，胶原和纤维母细胞呈“洋葱皮”状的同心圆排列。由于病情发展快，病人短期内出现肾功能衰竭，称为恶性肾硬化。

(四) 视网膜 视网膜小动脉在本病初期发生痉挛，以后逐渐出现硬化，严重时了视网膜出血和渗出，以及视神经乳头水肿。临床上通过眼底镜检查观察视网膜动脉的变化，可以反映其他小动脉尤其是脑部小动脉的变化。

(五) 主动脉 高血压病后期，可发生主动脉中层囊样坏死和夹层分离。后者好发部位在主动脉弓和降主动脉交界处，亦可发生在升主动脉处，并引起主动脉瓣关闭不全。此时高压血液将主动脉内膜撕裂，大量血液进入中膜，使内膜和中膜分离形成假通道。此外，高血压也促进主动脉粥样硬化的发生和发展。

四、临床表现

高血压病根据起病和病情进展的缓急及病程的长短可分为两型，缓进型(chronic type)和急进型(ac-cellerated type)高血压，前者又称良性高血压，绝大部分患者属此型，后者又称恶性高血压，仅占高血压病患者的1%～5%。

(一) 缓进型高血压病 多为中年后起病，有家族史者发病年龄可较轻。起病多数隐匿，病情发展慢，病程长。早期患者血压波动，血压时高时正常，为脆性高血压阶段，在劳累、精神紧张、情绪波动时易有血压升高，体息、去除上述因素后，血压常可降至正常。随着病情的发展，血压可逐步升高并趋向持续性或波动幅度变小。病人的主观症状和血压升高的程度可不一致，约半数病人无明显症状，只是在体格检查或因其它疾病就医时才发现有高血压，少数病人则在发生心、脑、肾等器官的并发症时才明确高血压病的诊断。

病人可头痛，多发在枕部，尤易发生在睡醒时，尚可头晕、头胀、颈部扳住感、耳鸣、眼花、健忘、注意力不集中、失眠、烦闷、乏力、四肢麻木、心悸等。这些症状并非都是由高血压直接引起，部分是高级神经功能失调所致，无临床特异性。此外，尚可出现身体不同部位的反复出血，如眼结膜下出血、鼻衄、月经过多，少数有咯血等。

早期病人由于血压波动幅度大，可有较多症状，而在长期高血压后，即使在血压水平较高时也可无明显症状，因此，不论有无症状，病人应定期随访血压。随着病情的发展，血压明显而持续性地升高，则可出现脑、心、肾、眼底等器质性损害和功能障碍，并出现相应的临床表现。在并发主动脉粥样硬化时，其收缩压增高常较显著，并发心肌梗塞或发

生脑溢血后，血压可能降至正常，并长期或从此不再升高。

1. 脑部表现 头痛、头晕和头胀是高血压常见的神经系统症状，也可有头部沉重或颈项板紧感。高血压直接引起的头痛多发生在早晨，位于前额、枕部或颞部，可能是颅外颈动脉系统系统血管扩张，其脉搏振幅增高所致。这些病人舒张压多很高，经降压药物治疗后头痛可减轻。高血压引起的头晕强为暂时性或持续性，伴有眩晕者较少，与内耳迷路血管性障碍有关，经降压药物治疗后可减轻，但要注意有时血压下降得过多也可引起头晕。

高血压病时并发的脑血管病统称脑血管意外，民间俗称卒中或中风，可分地大类：①缺血性梗塞，其中有动脉粥样硬化血栓形成、间隙梗塞、栓塞、暂时性脑缺血和未定型等各种类型。②出血，有脑实质和蛛网膜下腔出血。大部分脑血管意外仅涉及一侧半球而影响对侧身体的活动，约15%可发生在脑干，而影响两侧身体。根据脑血管病变的种类、部位、范围和严重程度，临床症状有很大的差异，国者仅出现一时的头昏、眩晕、失明、失语、吞咽困难、口角歪斜、肢体活动不灵甚至偏瘫，但可在数分钟至数天内逐渐恢复。重者突然出现肢体偏瘫、口角歪斜，可有呕吐、大小便失禁，继之昏迷、呼吸深沉有鼾音，瞳孔大小不对等、反射迟钝或消失，出现软瘫或病理征，部分病人颈部阻力增加，也可只出现昏迷而无中枢神经定位表现。严重病例昏迷迅速加深，血压下降，出现呼吸不规则、陈-施氏呼吸等，可在数小时至数天内死亡。昏迷不深者可在数天至数周内逐渐清醒，但部分临床症状不能完全恢复，留下不同程度的后遗症。

脑出血起病急，常丰情绪激动、用力抬物或排大便等时，因血压突然升高而骤然发病，病情一般也较重。脑梗塞的发病也急。脑动脉血栓形成起病较缓，多在休息或睡眠时发生，常先有头晕、肢体麻木、失语等症状，然后逐渐发生偏瘫，一般无昏迷或仅有浅昏迷。

2. 心脏表现 血压长期升高增加了左心室的负担，左心室因代偿而逐渐肥厚、扩张，形成了高血压性心脏病。

近年来研究发现，高血压时心脏最先受影响的是左室舒张期功能。左心室肥厚时舒张期顺应性下降，松弛和充盈功能受影响，甚至可出现在临界高血压和左心室无肥厚时，这可能是由于心肌间质已有胶原组织沉积和纤维组织形成之故，但此时病人可无明显临床症状。

出现临床症状的高血压性心脏病多发生在高血压病起病数年至十余年之后。在心功能代偿期除有感心悸外，其它心脏方面的症状可不明显。代偿功能失调时，则可出现左心衰竭症状，开始时在体力劳累、饱食和说话过多时生了气喘、心悸、咳嗽，以后呈阵了性的发作，常在夜间发生，并可有痰中带血等，严重时或血压骤然升高时发生肺水肿。反复或持续的左心衰竭，可影响右心室功能而发展为全心衰竭，出现尿少，水肿等症状。在心脏未增大前，体检可无特殊发现，或仅有脉搏或心尖搏动较强有力，主动脉瓣区等二心音因主动脉舒张压升高而亢进。心脏增大后，体检可发现心界向左、向下扩大；心尖搏动强而有力，呈抬举样；心尖区和（或）主动脉瓣区可听到Ⅱ～Ⅲ级收缩期吹风样杂音。心尖区杂音是左心室扩大导致相对性二尖瓣关闭不全或二尖瓣乳头肌功能失调所致；主动脉瓣区杂音是主动脉扩张，导致相对性主动脉瓣狭窄所致。主动脉瓣区第二心音可因主动脉及瓣膜硬变而呈金属音调，可有第四心音。心力衰竭时心率增快，出现紫绀，心尖区可闻奔马律，肺动脉瓣区第二心音增强，肺底出现湿罗音，并可有交替脉；后期出现颈静脉怒张、肝肿大、下肢水肿、腹水和紫绀加重等。

由于高血压可促进动脉粥样硬化，部分病人可因合并冠状动脉粥样硬化性心脏病而有心绞痛、心肌梗塞的表现。

3. 肾脏表现 肾血管病变的程度和血压高度及病程密切相关。实际上，无控制的高血压病患者均有肾脏的病变，但在早期可无任何临床表现。随病程的进展可先出现蛋白尿，但如无合并其它情况，如心力衰竭和糖尿病等，24小时尿蛋白总量很少超过1g，控制高血

压可减少尿蛋白。可有血尿，多为显微镜血尿，少见有透明和颗粒管型。肾功能失代偿时，肾浓缩功能受损，可出现多尿、夜尿、口渴、多饮等，尿比重逐渐降低，最后固定在1.010左右，称等渗尿。当肾功能进一步减退时，尿量可减少，血中非蛋白氮、肌酐、尿素氮常增高，酚红排泄试验示排泄量明显减低，尿素廓清率或肌酐廓清率可明显低于正常，上述改变随肾脏病变的加重而加重，最终出现尿毒症。但是，在缓进型高血压病，病人在出现尿毒症前多数已死于心、脑血管并发症。

（二）急进型高血压 在未经治疗的原发性高血压病病人中，约1%可发展成急进型高血压，发病可较急骤，也可发病前有病程不一的缓进型高血压病史，男女比例约3:1，多在青中年发病，近年来此型高血压已少见，可能和早期发现轻中度高血压病人并及时有效的治疗有关。其表现基本上现缓进型高血压病相似，但症状如头痛等明显，病情严重、发展迅速、视网膜病变和肾功能很快衰竭等特点。血压显著升高，舒张压多持续在17.3～18.7kPa（130～140mmHg）或更高、各种症状明显，小动脉的纤维样坏死性病变进展迅速，常于数月至1～2年内出现严重的脑、心、肾损害，发生脑血管意外、心力衰竭和尿毒症。并常有视力模糊或失明，视网膜可发生出血、渗出物及视神经乳头水肿、血浆肾素活性高。由于肾脏损害最为显著，常有持续蛋白尿，24小时尿蛋白可达3g，血尿和管型尿，最后多因尿毒症而死亡，但也可死于脑血管意外或心力衰竭。

（三）高血压危重症

1. 高血压危象 在高血压病的进程中，如全身小动脉发生暂时性强烈痉挛，周围血管阻力明显上升，致使血压急骤上升而出现一系列临床症状时称为高血压危象。这是高血压时的急重症，可见于缓进型高血压各期和急进型高血压，血压改变以收缩压突然明显升高为主，舒张压也可升高，常在诱发因素作用下出现，如强烈的情绪变化、精神创伤、心身过劳、寒冷的刺激和内分泌失调（如经期和绝经）等。病人出现剧烈头痛、头晕、眩晕，亦可有恶心、呕吐、胸闷、心悸、气急、视力模糊、腹痛、尿频、尿少、排尿困难等。有的伴随植物神经紊乱症状，如发热、口干、出汗、兴奋、皮肤潮红或面色苍白、手足发抖等；严重者，尤其在伴有靶器官病变时，可出现心绞痛、肺水肿、肾功能衰弱、高血压脑病等。发作时尿中出现少量蛋白和红细胞，血尿素氮、肌酐、肾上腺素、去甲肾上腺素可增加，血糖也可升高、眼底检查小动脉痉挛、可伴出血、渗出或视神经乳头水肿。发作一般历时短暂，控制血压后，病情可迅速好转，但易复发。在有效降压药普遍应用的人群，此危象已很少发生。

2. 高血压脑病 在急进型或严重的缓进型高血压病人，尤其是伴有明显脑动脉硬化者时，可出现脑部小动脉先持久而明显的痉挛，继之被动性或强制性扩张，急性的脑循环障碍导致脑水肿和颅内压增高从而出现了一系列临床表现，在临床上称为高血压脑病。发病时常先有血压突然升高，收缩压、舒张压均高，以舒张压升高为主，病人了出现剧烈头痛、头晕、恶心、呕吐、烦躁不安、脉搏多慢而有力，可有呼吸困难或减慢、视力障碍、黑蒙、抽搐、意识模糊、甚至昏迷，也可出现暂时性偏瘫、失语、偏身感觉障碍等。检查可见视神经乳头水肿，脑脊液压力增高、蛋白含量增高。发作短暂者历时数分钟，长者可数小时甚至数天。妊娠高血压综合征、肾小球肾炎、肾血管性高血压和嗜铬细胞瘤的患者，也可能发生高血压脑病这一危急病症。

五、实验室检查

实验室检查可帮助原发性高血压病的诊断和分型，了解靶器官的功能状态，尚有利于治疗时正确选择药物。血尿常规、肾功能、尿酸、血脂、血糖、电解质（尤其血钾）、心电图、胸部X线和眼底检查应作为高血压病病人的常规检查。

(一) **血常规** 红细胞和血红蛋白一般无异常,但急进型高血压时可有Coombs试验阴性的微血管病性溶血性贫血,伴畸形红细胞、血红蛋白高者血液粘度增加,易有血栓形成并发症(包括脑梗塞)和左心室肥大。

(二) **尿常规** 早期病人尿常规正常,肾浓缩功能受损时尿比重逐渐下降,可有少量尿蛋白、红细胞,偶见管型。随肾病变进展,尿蛋白量增多,在良性肾硬化者如24小时尿蛋白在1g以上时,提示预后差。红细胞和管型也可增多,管型主要是透明和颗粒者。

(三) **肾功能** 多采用血尿素氮和肌酐来估计肾功能。早期病人检查并无异常,肾实质受损到一定程度可开始升高。成人肌酐 $>114.3\mu\text{mol/L}$,老年人和妊娠者 $>91.5\mu\text{mol/L}$ 时提示有肾损害。酚红排泄试验、尿素廓清率、内生肌酐廓清率等可低于正常。

(四) **胸部X线检查** 可见主动脉,尤其是升、弓部迂曲延长,其升、弓或降部可扩张。出现高血压性心脏病时有左室增大,有左心衰竭时左室增大更明显,全心衰竭时则可左右心室都增大,并有肺淤血征象。肺水肿时则见肺门明显充血,呈蝴蝶形模糊阴影。应常规摄片检查,以便前后检查时比较。

(五) **心电图** 左心室肥厚时心电图可显示左心室肥大或兼有劳损。心电图诊断左心室肥大的标准不尽相同,僵其敏感性和特异性相差不大,假阴性为68%~77%,假阳性4%~6%,可见心电图诊断左心室肥大的敏感性不很高。由于左室舒张期顺应性下降,左房舒张期负荷增加,心电图可出现P波增宽、切凹、 P_{V_1} 的终末电势负值增大等,上述表现甚至可出现在心电图发现左心室肥大之前。可有心律失常如室性早搏、心房颤动等。

(六) **超声心动图** 目前认为,和胸部X线检查、心电图比较,超声心动图是诊断左心室肥厚最敏感、可靠的手段。可在二维超声定位基础上记录M型超声曲线或直接从二维图进行测量,室间隔和(或)左心室后壁厚度 $>13\text{mm}$ 者为左室肥厚。高血压病时左心室肥大大多是对称性的,但是1/3左右以室间隔肥厚为主(室间隔和左室后壁厚度比 >1.3),室间隔肥厚常上端先出现,提示高血压时最先影响左室流出道。超声心动图尚可观察其它心脏腔室、瓣膜和主动脉根部的情况并可作心功能检测。左室肥厚早期虽然心脏的整体功能如心排血量、左室射血分数仍属正常,但已有左室收缩期和舒张期顺应性的减退,如心肌收缩最大速率(V_{max})下降,等容舒张期延长、二尖瓣开放延迟等。在出现左心衰竭后,超声心动图检查可发现左室、左房心腔扩大,左室壁收缩活动减弱。

(七) **眼底检查** 测量视网膜中心动脉压可见增高,在病情发展的不同阶段可见下列的眼底变化:

I级:视网膜动脉痉挛

II级A:视网膜动脉轻度硬化

B:视网膜动脉显著硬化

III级:II级加视网膜病变(出血渗出)

IV级:III级加视神经乳头水肿

(八) **其他检查** 病人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,及载脂蛋白A-I的降低。亦常有血糖增高和高尿酸血症。部分病人血浆肾素活性、血管紧张素II的水平升高。

六、高血压病的分期

目前国内仍沿用1979年我国修订的高血压临床分期标准,按临床表现将本病分为三期:

第一期 血压达到确诊高血压水平,临床无心、脑、肾并发症表现。

第二期 血压达到确诊高血压水平,并有下列各项中一项者:①体检、X线、心电图或超声检查见有左心室肥大;②眼底检查见有眼底动脉普遍或局部变窄;③蛋白尿和(或)

血浆肌酐浓度轻度升高。

第三期 血压达到确诊高血压水平，并有下列各项中一项者：①脑血管意外或高血压脑病；②左心衰竭；③肾功能衰竭；④眼底出血或渗出，有或无视神经乳头水肿。

急进型高血压（恶性高血压）：病情急骤发展，舒张压常持续在17.3kPa(130mmHg)以上，并有眼底出血、渗出或乳头水肿。

从上述分期可见，第一期尚无器官的损伤，第二期已有器官损伤，但其功能尚可代偿，而第三期则损伤的器官功能已经失代偿。

近舒张压水平可将高血压分三度：

轻度：舒张压12.7～13.9kPa（95～104mmHg）

中度：舒张压14.0～15.2kPa（105～114mmHg）

重度：舒张压 $\geq$ 15.3kPa（115mmHg）

根据中医辨证可将本病分为三型：

（一）“肝”阳偏盛型 表现为头痛、性情急躁、失眠、口干苦、面红目赤、舌尖边红、苔黄、脉弦有力。

（二）“肝”“肾”阴虚型 表现为头部空虚感、头痛、眩晕、耳鸣、面部潮红、手足心热、腰膝无力、易怒、心悸、乏力、失眠、健忘、舌红而干、薄苔或少苔、脉弦细或沉细。

（三）阴阳两虚型 表现为严重眩晕、走路觉轻浮无力、面色㿔白、心悸气促、面部或双下肢水肿、夜尿多、记忆力减退、畏寒、肢冷、腰膝酸软、胸闷呕吐或突然晕倒、舌质淡嫩、苔薄白或无苔、脉沉紧。

七、诊断和鉴别诊断

高血压病的诊断应包括以下内容：①确诊高血压，即是否血压确实高于正常；②除外症状性高血压；③高血压分期、分级；④重要脏器心、脑、肾功能估计；⑤有无合并可影响高血压病病情发展和治疗的情况，如冠心病、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症、慢性呼吸道疾病等。

由于血压的波动性，应至少两次在非同日静息状态下测得血压升高时方可诊断高血压，而血压值应以连续测量三次的平均值计，须注意情绪激动、体力活动时会引起一时性的血压升高，被测者手臂过粗周径大于35cm时，明显动脉粥样硬化者气袖法测得的血压可高于实际血压，近年来“白大衣高血压”引起人们的注意，由于环境刺激在诊所测得的血压值高于正常，而实际并无高血压，白大衣高血压的发生率各家报导不一，约在30%左右。当诊断有疑问时可作冷加压试验，高血压病人收缩压增高4.7kPa（35mmHg）以上而舒张增高3.3 kPa（25mmHg）以上，为明确诊断尚可作动态血压监测，比项检测能观察昼夜血压变化，除有助于诊断外还可对高血压的类型判断，约80%高血压病人的动态血压曲线呈勺型，即血压昼高夜低，夜间血压比昼间血压低10%～20%。小部分病人血压昼夜均高，血压曲线呈非勺型变化，此种高血压类型可能对靶器官影响更大。在判断降压药物的作用与疗效时动态血压较随测血压可提供更全面更多的信息。因此，在临床上已得到日益广泛的应用。

对突然发生明显高血压（尤其是青年人），高血压时伴有心悸、多汗、乏力或其他一些高血压病不常见的症状，上下肢血压明显不一致、腹部腰部有血管杂音的病人应考虑继发性高血压的可能性，需作进一步的检查以鉴别。此外，也要注意与动脉硬化、高动力物质循环状态、心排量增高时所致的收缩期高血压相鉴别。

高血压患者均应作尿常规、肾功能、心电图、胸部X线、超声心动图、眼底等检查以了解重要脏器的功能，除有助于估计病情外，也有治疗的参考价值，如在合并心功能不

全者，某些降压药如利尿剂、周围血管扩张剂、血管紧张素转化酶抑制剂有助于心力衰竭的治疗，另一些降压药物如 β 阻滞剂、维拉帕米（异搏定）却可加重心力衰竭。

八、并发症

在我国，高血压病最常见的并发症是脑血管意外，其次是高血压性心脏病心力衰竭，再是肾功能衰竭，在临床表现一节中已描述。较少见但严重的并发症为主动脉夹层动脉瘤。其起病常突然，迅速发生剧烈胸痛，向背或腹部放射，伴有主动脉分支堵塞的现象，使两上肢血压及脉搏有明显差别，一侧从颈动脉到股动脉的脉搏均消失或下肢暂时性瘫痪或偏瘫。少数发生主动脉瓣关闭不全。未受堵塞的动脉血压升高。动脉瘤可破裂入心包或胸膜腔而迅速死亡。胸部X线检查可见主动脉明显增宽。超声心动图计算机化X线或磁共振断层显象检查可直接显示主动脉的夹层与范围，甚至可发现破口。主动脉造影也可确立诊断。高血压合并直肢动脉粥样硬化时，可造成下肢疼痛、跛行。

九、预后

缓进型高血压病发展缓慢，病程常可达二、三十年以上。在第一第二期如能及时治疗，可获得痊愈或控制住病情的进展。如血压能经常保持正常或接近正常（控制在21.3/13.3kPa（160/100mmHg以下），则脑、心肾等并发症不易发生，病人可长期保持一定的劳动力。但血压进行性增高，眼底病变较重，家族中有早年死于心血管病的病史，以及血浆肾素活性或血管紧张素II高的病人，预后较差。如病情发展到第三期，由于有脑、心、肾等脏器的严重损害，发生脑血管意外、心力衰竭、肾功能衰竭的可能性增多，可使劳动力减退或完全丧失。

急进型高血压病进展迅速，预后差，平均仅存活一年左右。但如及早采取积极治疗措施，有可能使5年生存率达到20%～50%。

高血压病的死亡原因，在我国以脑血管意外为最多，其次为心力衰竭和尿毒症。这与欧美国家以心力衰竭占首位、其次是脑血管意外和尿毒症者有所不同。

十、治疗

（一）一般治疗 包括：①劳逸结合，保持足够而良好的睡眠避免和消除紧张情绪，适当使用少量安定剂（如地西泮2.5mg，口服）。避免过度的脑力和体力负荷。对轻度高血压患者，经常从事一定的体育锻炼（如练气功和打太极拳）有助于血压恢复正常，但对中重度高血压患者或已有靶器官损害表现的II、III期高血压患者，应避免竞技性运动，特别是等长运动。②减少钠盐摄入（ $<6\text{g}$ 氯化钠/d）、维持足够的饮食中钾、钙和镁摄入。③控制体重，肥胖的轻度高血压患者通过减轻体重往往已能使血压降至正常，对肥胖的中重度高血压患者，可同时行减轻体重和降压药物治疗。④控制动脉硬化的其它危险因素，如吸烟、血脂增高等。

（二）降压药物治疗 近年来，抗高血压药物的研究发展迅速，特别是 β 受体阻滞剂、钙拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂等新型降压药的问世，从根本上改变了高血压药物治疗的面貌。根据不同患者的特点单独选用或联合应用各类降压药，已可使大多数高血压患者的血压得到控制。

（三）降压药物选用原则

1. 各种降压药物有其各自的药理学特点，临床上应根据患者的年龄、高血压程度和分期、有无并发症或夹杂症（如糖尿病、高血脂、心绞痛、心力衰竭、心肌梗塞、心律失常、支气管和肺部病变等）及其它冠心病危险因素的存在与否，以及用药后的反应选择用药，才能得到满意的疗效。

2. 对缓进型高血压患者, 阶梯式降压药物选择原则的首选药目前已从利尿剂和 β 阻滞剂扩展到包括钙拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂, 要把不同患者的特点, 选用这四类药物中的一种, 从小剂量开始逐渐增加剂量, 直到血压获得控制或达最大量, 或出现不良反应。达到降压目的后再逐步改为维持量, 以保持血压正常或接近正常。维持量治疗应力求简单、用最小剂量, 使副作用最少而病人能坚持服药。大多数高血压病患者需长期服用维持量降压药, 如无必要, 不应突然停药换药。对重度高血压, 可能一开始就需要联合使用两种降压药。联合应用几种降压药物的优点是: ①通过协同作用提高疗效; ②减少各药剂量使副作用减少。

3. 应密切注意降压药物治疗中所产生的各种不良反应, 及时加以纠正或调整用药。原则上, 理想的降压药应能纠正高血压所致的血流动力异常(增高的外周阻力和减少的心态排血量)而不影响患者的压力感受器反射机制。使用可引起明显体位性低血压的降压药物前, 宜先向病人说明, 从坐位或卧位起立时动作应尽量缓慢, 特别是夜间起床小便时最要注意, 以免血压骤降引起晕厥而发生意外。近年发现噻嗪类利尿剂能升高血浆胆固醇和甘油三酯水平, β 阻滞剂能增高血浆甘油三酯和降低高密度脂蛋白胆固醇水平, 因此对血脂异常者应慎用。钙拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂对血脂无影响, 而 α 阻滞剂和中枢交感神经兴奋剂能轻度降低血清总胆固醇, 因此适用于伴有血脂异常的高血压患者。

4. 近年研究发现, 高血压患者靶器官损害与昼夜24小时血压的关系较其与一次性随测血压关系更为密切。因此, 在有条件时, 应根据24小时动态血压的测定结果选用长作用时间降压药或采用缓(控)释制剂, 以达到24小时的血压控制, 减少靶器官损害。

5. 在血压重度增高多年的患者, 由于外周小动脉已产生器质性改变, 或由于患者不能耐受血压的下降, 即使联合使用几种降压药物, 也不易使收缩压或舒张压降至正常水平。此时不宜过分强求降压, 否则患者常反可感觉不适, 并有可能导致脑、心、肾血液供应进一步不足而引起脑血管意外、冠状动脉血栓形成, 肾功能不全等。

6. 对老年人的单纯收缩期高血压, 应从小剂量开始谨慎使用降压药物, 一般使收缩压控制在18.7~21.3kPa(140~160mmHg)为宜。可选用钙拮抗剂或转换酶抑制剂, 必要时加用少量噻嗪类利尿剂。老年人压力感受器不敏感, 应避免使用胍乙定、 α 阻滞剂和拉贝洛尔等药物。以免产生体位性低血压。

7. 急进型血压的治疗措施和缓进型重度高血压相仿。如血压持续不下降, 可考虑用冬眠疗法; 如出现肾功能衰竭, 则降压药物以选用甲基多巴、肼屈嗪、米诺地尔、可乐定等为妥, 且不宜使血压下降太多, 以免肾血流量减少而加重肾功能衰竭。

(四) 中医治疗

1. 辨证施治按中医辨证分型进行: “肝”阳偏盛型 治以平“肝”潜阳, 用天麻钩藤饮加减。 “肝”“肾”阴虚型 治以育阴潜阳、滋养“肝”“肾”, 用六味地黄汤加减。 阴阳两虚型 治以温阳育阴, 用地黄饮子加减。

2. 单方根据国内文献报告, 有一定降压效果的单味中草药有: 野菊花、黄芩、杜仲、丹皮、黄连、川芎等, 通过扩张周围血管而降压, 用量各10g, 黄连、川芎减半。臭梧桐、桑寄生等, 通过抑制血管舒缩中枢的兴奋性而降压, 用量分别为15~30g和10~15g。罗布麻、夏枯草等兼有利尿作用, 用量分别为3~6g和10~15g。青木香通过交感神经节阻滞作用而降压, 用量为10g。

3. 针刺疗法包括梅花针及耳针疗法均有一定效果。

(五) 高血压危象的治疗

1. 迅速降压 治疗目的是尽快使血压降至足以阻止脑、肾、心等靶器官的进行性损害, 但又不导致重要器官灌注不足的水平。可选用下列措施:

(1) 硝普钠:30 ~ 100mg,加入5%葡萄糖溶液500ml,避光作静脉滴注,滴速0.5 ~ 10 μ g(kg.min),使用时应监测血压,根据血压下降情况调整滴速。

(2) 二氮嗪:200 ~ 300mg,于15 ~ 30s内静脉注射,必要时2h后再注射。可与呋塞米联合治疗,以防钠潴留。

(3) 拉贝洛尔:20mg静脉缓慢推注,必要时每隔10min注射一次,直到产生满意闻道或总剂量200mg为止。

(4) 酚妥拉明:5mg,缓慢静脉注射,主要用于嗜铬细胞瘤高血压危象。

(5) 人工冬眠:氯丙嗪50mg,异丙嗪50mg和哌替啶100mg,加入10%葡萄糖溶液500ml中静脉滴注,亦可使用其一半剂量。

(6) 对血压显著增高,但症状不严重者,可舌下含用硝苯地平10mg,卡托普利12.5 ~ 25.0mg。或口服哌唑嗪1 ~ 2mg,可乐定0.1 ~ 0.2 mg或米诺地尔等。也可静脉注射地尔硫卓或尼卡地平。

降压不宜过快过低。血压控制后,需口服降压药物,或继续注射降压药物以维持疗效。

2. 制止抽搐 可用地西泮10 ~ 20mg静脉注射,苯巴比妥钠0.1 ~ 0.2g肌肉注射。亦可予25%硫酸镁溶液10ml深部肌肉注射,或以5%葡萄糖溶液20ml稀释后缓慢静脉注射。

3. 脱水、排钠、降低颅内压

(1) 呋塞米20 ~ 40mg或依地尼酸钠25 ~ 50mg,加入50%葡萄糖溶液20 ~ 40ml中,静脉注射。

(2) 20%甘露醇或25%山梨醇静脉快速滴注,半小时内滴完。

4. 其他并发症的治疗 对主动脉夹层分离,应采取天康生物和降压治疗,诊断确定后,宜施行外科手术治疗。

十一、预防

(一) 胸怀开阔、精神乐观,注意劳逸结合,积极参加文体活动,脑力劳动者坚持作一定的体力活动等,有利于维持高级神经中枢的正常功能;不吸烟;少吃盐;避免发胖;都对预防本病有积极意义。

(二) 开展群众性的防病治病工作,进行集体的定期健康检查,对有高血压病家族史而本人血压曾有过增高记录者,定期随访观察,则有利于对本病的早期发现和及早治疗。

(三) 提倡每个医师在诊病时都将测量血压列为一项常规检查,这将有助于发现无症状的早期高血压病人,为他们提供得到早期治疗的机会。

(刘大联)

第四章 糖尿病

糖尿病是一组常见的代谢内分泌病,分原发性及继发性两类。前者占绝大多数,有遗传倾向,其基本病理生理为绝对或相对胰岛素分泌不足和胰升糖素活性增高所引起的代谢紊乱,包括糖蛋白质、脂肪、水及电解质等,严重时常导致酸碱平衡失常。临床上早期无症状,至症状期才有多食、多饮、多尿、烦渴、善饥、消瘦或肥胖、疲乏无力等症群,久病者常伴女心脑血管、肾、眼及神经等病变。严重病例或应激时可发生酮症酸中毒、高渗昏迷、乳酸性酸中毒而威胁生命,常易并发化脓性感染、尿路感染、肺结核等。自从胰岛素及抗菌药物问世后酮症及感染已少见,病死率明显下降。如能及早防治,严格和持久控制高血糖,可明显减少慢性并发症,已不疑问,病人劳动力可接近正常。

一、病因和分类

(一) 糖尿病 各型特点如下：

1. 胰岛素依赖型(1DDM, I型) 其特征为：①起病较急；②典型病例见于小儿及青少年，但任何年龄均可发病；③血浆胰岛素及C肽水平低，服糖刺激后分泌仍呈低平曲线；④必须依赖胰岛素治疗为主，一旦骤停即发生酮症酸中毒，威胁生命；⑤遗传为重要诱因，表现于第6对染色体HLA某些抗原的阳性率增减；⑥胰岛细胞抗体(ICA)常阳性，尤其在初发病2~3年内。有时在发病前数年常已呈阳性反应。近年来研究表明在I型患者的鉴定中，谷氨酸脱羧酶抗体(抗GAD)阳性反应较ICA更有意义，尤其在病程较长，进展较慢的患者。

2. 非胰岛素依赖型(NIDDM, II型) 其特征为：①起病较慢；②典型病例见于成人中年，偶见于幼儿；③血浆胰岛素水平仅相对性降低，且在糖刺激后呈延迟释放，有时肥胖病人空腹血浆胰岛素基值可偏高，糖刺激后胰岛素亦高于正常人，但比相同体重的非糖尿病肥胖者为低；④遗传因素亦为重要诱因，但HLA属阴性；⑤ICA呈阴性；⑥胰岛素效应往往甚差；⑦单用口服抗糖尿病药物，一般可以控制血糖。根据体重又可分为不胖和肥胖两型。在不胖的NIDDM中，实际上尚包括一些自身免疫病变进展甚慢的I型患者，其初期临床表现酷似NIDDM处理，久后终于逐步充分表现出I型的特点，必须应用胰岛素才能免于发生酮症酸中毒，故在确认时，年龄往往较大，抗GAD阳性结果明显高于NIDDM，76%：12%。可称之为成人迟发自身免疫型糖尿病(LADA)，有人也称1.5型糖尿病。晚近国内外报道的线粒体基因突变糖尿病，由于其临床特点呈不典型NIDDM：起病早，无肥胖，病程中常需改用胰岛素治疗和胰岛β细胞功能日益减退，同时尚伴有神经性耳聋，故很可能即属于LADA的一种。目前对线粒体糖尿病的认识正在深入中。

NIDDM中，尚有一类发病在25岁之前，在5年内不用胰岛素便能控制高血糖，一般不女生酮症酸中毒，称为青年人成年型糖尿病(MODY)，多属常染色体显性遗传，其微血管并发症与一般NIDDM同样常见，但大血管并发症较少。

3. 与营养不良有关的糖尿病 其特征为：①些型大多见于亚、非、南美等第三世界发展中国家，在热带或亚热带地区，故又称热带性胰源糖尿病等，命名多种，后经WHO定名为与营养不良有关的糖尿病；②起病年龄大多为青少年(15~30岁)；③形体消瘦，营养不良；④不少病例须用胰岛素治疗，有时剂量偏大；⑤但酮症不多见；⑥此型又可分下列二亚型：

(1) 胰纤维结石型：①病理上以慢性胰纤维化，胰体缩小，胰管扩大，内有钙化结石，以致外分泌与内分泌均受累；②起病于青少年，男女之比为3:1；③以慢性反复发作性腹痛、腹泻、消化不良、营养却乏等慢性胰病为特下；④血糖有时可很高，达400~600mg/dl(22~33mmol/L)；⑤约80%须胰岛素治疗；⑥但即使停药，酮症罕见；⑦病人大多于40~50岁死亡，亦可呈各种慢性糖尿病并发症；⑧目前病因不明，有疑为多食木薯而得慢性CN中毒引起。此病又称Z型，因1955年首见于Zuidema。相似病例，我院曾见1例，有病理解剖证实。

(2) 蛋白质却乏型：此型又称J型或M型，因1955年首见于Jamaica。特征为：①起病于15~25岁的青少年；②有长期蛋白质与能量营养不良史，以致极度消瘦，BMI常<19；③血糖中度升高，须胰岛素治疗；④酮症罕见；⑤亚洲此病男女之比为2~3:1，非洲男女相等，西印度则以女性较多；⑥病因不明，可能由于长期营养不良，β细胞数及功能低下所致，但与IDDM不同，糖刺激后仍有C肽释放。

1. 继发性及其他

(1) 胰源性：由于胰腺切除、胰腺炎、胰癌、血色病等引起的胰岛素分泌不足。

(2) 内分泌性：①垂体性糖尿病，由于生长激素分泌过多，见于肢端肥大症或巨人症；②类固醇性糖尿病，由于皮质醇类激素分泌过多，见于库欣病或综合征；③胰升血糖素瘤

所致的糖尿病，由于胰岛A（ α ）细胞腺瘤分泌胰升血糖素过多；④胰生长抑素瘤所致的糖尿病，由于胰岛D（ δ ）细胞腺瘤分泌生长抑素过多等。

（3）药源性及化学物性：多种药物、化学物可影响糖代谢。如利尿降压药噻嗪类、糖皮质激素、女性口服避孕药、止痛退热（阿司匹林、消炎痛等）、三环抗抑郁剂中阿密替林、去甲丙咪嗪等大都仅能引起糖耐量减退。

（4）胰岛素受体异常：又分①受体本身缺陷有先天性脂肪营养异常症及黑棘皮病伴女性男性化；②受体抗体所致的胰岛素耐药性糖尿病。

（5）遗传性综合征伴糖尿病：有多种①代谢紊乱如I型肝糖原沉着症、急性阵发性血卟啉病、高脂血症等；②遗传性神经肌肉病如糖尿病性视神经萎缩伴尿崩症与耳聋等；③早老综合征；④继发于肥胖的葡萄糖不耐受性综合征如Prader-Willi综合征。

（二）葡萄糖耐量减退(impaired glucose tolerance, 简称IGT) 此组按诊断标准血糖空腹期 $<140\text{mg/dl}$ (7.8mmol/L)餐后2小时 $<200\text{mg/dl}$ (11.1mmol/L)但高于正常者，口服糖耐量试验(OGTT)曲线亦介乎糖尿病与正常高限之间。此组特征为：①血糖偏高，但未达糖尿病标准，系糖尿病的候选者，可分为肥胖型和不胖型。这类对象如不及时干预约2/3可转变为糖尿病，饮食和运动干预可减少发病，故为预防发生糖尿病的重要对象之一。

（三）妊娠期糖尿病 此组限于妇女妊娠期发生的IGT与DM，故已知糖尿病患者妊娠时不属此组。大多数病人于分娩后随访OGTT可恢复正常，仅30%以下病人于5～10年随访中转变为真正糖尿病（按WHO标准）。此组病人约见于所有孕妇的1%～2%。

二、发病机理

胰岛素绝对不足大多见于I型(IDDM)，相对不足大多见于II型(NIDDM)病者。绝对不足的证据有以下几点：①空腹血浆胰岛素浓度很低，一般 $<4\mu\text{U/ml}$ (正常值为5～20 $\mu\text{U/ml}$)，甚至测不出；血及24小时尿中C肽均很低，常不能测出；②用葡萄糖或胰升糖素刺激后血浆胰岛素及C肽仍低，呈扁平曲线；③对磺酰脲类治疗无效；④病理切片上示胰岛炎，早期有淋巴细胞等浸润；后期 β 细胞呈透明变性、纤维化， β 细胞数仅及原来10%。相对性胰岛素分泌不足表现于空腹血浆胰岛素及葡萄糖刺激后胰岛素释放试验中的浓度均低于相应体重的非糖尿病者。但肥胖的I型糖尿病患者血浆胰岛素浓度基值或刺激后高峰均比正常对照为高，仅比相应体重而非糖尿病者低且高峰延迟出现。葡萄糖刺激后正常人胰岛素高峰见于口服糖后30～60分钟内，II型病人的高峰约延迟30～45分钟出现。

I型病者每日胰岛素分泌量最少，空腹基值及糖刺激后峰值均明显低于正常，提示绝对分泌不足，体重正常的II型病人胰岛素分泌量低于正常人，且糖刺激后峰值也低而延迟出现，但肥胖糖尿病人的分泌量大于正常人，且空腹基值和糖刺激后高峰明显高于正常人，但延迟出现，提示相对性胰岛素分泌不足且释效反应迟钝。至于胰岛素分泌不足的原因则有下列因素：

（一）遗传因素 不少病人有阳性家族史，我院922例中占8.7%，国外报道约25%～50%。遗传因素不论I型或II型均较肯定。据近代孪生儿研究，I型中共显性为50%，其余为环境因素；II型中共显性更高达90%以上。从人类染色体研究中已知I型病者第六对染色体短臂上白细胞配伍定型(HLA)等位点上出现频率增减，提示遗传属易感性倾向而非疾病本身，且随人种与民族而异。大量HLA研究总结认为HLAD及DR抗原与I型的关联最为重要，尤其是DW₃-DR₃和DW₄-DR₄易患I型糖尿病。最近又发现DQ β 链变异体，与I型糖尿病的关系较DR₄更密切。DQ β 57非天门冬氨酸和DQ α 52精氨酸可明显增强I型糖尿病的易感性，但其影响远不如白种人显著。II型患者则HLA无特殊标志。

（二）自身免疫 与I型患者关系密切。胰小岛的自身免疫主要可能通过分子模拟过

程所致。如某抗原的化学和构型与 β 细胞酷似,则该抗原产生的抗体也将针对 β 细胞发动免疫攻击。抗原可以是病毒,也可以是病毒以外的。至于病毒感染后, β 细胞严重破坏而发生糖尿病的学说,由于在流行方式和病毒血清学研究中尚存在不一致的结果以及从发现胰岛细胞损害至出现症状之间当有一个漫长的潜伏期等事实,均表明尚需要重新估价。

具有I型糖尿病易感基因个体,如接触与 β 细胞组成酷似的外来抗原(孪生抗原),吞噬细胞即联合II类MHC紧密地与之结合,在白介素I和II的配合下,经辅助T细胞识别后,即对该抗原发动强烈而持久的免疫反应,产生针对该原的特异抗体和免疫活性细胞。由于 β 细胞酷似外来抗原,因而也受到抗体的攻击。针对外来抗原的抗体与 β 细胞结合后,吸引吞噬细胞,补体和自然杀伤细胞,吞噬细胞将自身抗原有关信息传递给辅助T细胞,后者进一步扩大针对自身抗原的免疫反应。

I型糖尿病患者细胞和体液免疫的证据有:①病者可伴有多种其他免疫性病,如Graves病、桥本氏甲状腺炎、恶性贫血、原发性慢性肾上腺皮质机能减退症等;②可伴有脏器特异性抗体,包括甲状腺、胃壁细胞及抗肾上腺抗体等;③起病较急而于6个月内死亡者有胰小岛炎;其中有T淋巴细胞、NK细胞和K细胞浸润;④白细胞移动抑制试验阳性;⑤胰岛细胞抗体(ICA)免疫荧光测定阳性,在I型病例女病1~2年内可高达85%(正常人阳性率仅0.5%~1.7%),后渐下降;后又发现胰岛细胞表面抗体(ICsA)、补体结合胰岛细胞抗体(CF ICA)、细胞毒性胰岛细胞抗体(Cyto-toxic-ICA)、64K和38K免疫沉淀抗体等。其中ICsA、CF ICA和免疫沉淀抗体选择性地作用于 β 细胞。⑥近年发现I型患者中针对胰小岛细胞抗原的抗体,经鉴定系谷氨酸脱羧酶(GAD),在近期发病的I型患者中阳性率为69%,在发病3~42年的患者中仍有59%阳性率,远较病程>3年以上的I型患者,ICA的阳性率为高;⑦抑制性T淋巴细胞数及功能降低,K细胞数及活性增高。

(三)胰岛素拮抗激素 据Unger等强调指出,糖尿病中高血糖发病机理不仅由于胰岛素相对和绝对不足,而同时必须有胰升血糖素的相对或绝对的过多。正常人血糖过高时胰升血糖素受抑制,但糖尿病者则不受抑制,尤其在酮症酸中毒时,经胰岛素治疗后方可恢复。未妥善控制的糖尿病中也往往升高。因此,糖尿病中升胰高血糖素血症系一事实,为引起血糖过高的一个组成部分,这是Unger等所提出的二元论学说,即在糖尿病的发病机理中不仅胰岛素相对和绝对不足,而尚同时伴有胰升血糖素的相对或绝对的过高,但确切原因未明。

胰岛D(δ)细胞分泌的生长抑素(GHRIH, SS)对胰岛B(β)细胞分泌胰岛素与A(α)细胞分泌胰高血糖素均有抑制作用,且以抑制胰高血糖素占优势,故可防治IDDM中撤除胰岛素后引起的糖尿病酮症酸中毒。据Unger及Orci推测认为在正常人中此三种细胞分泌三种激素呈旁分泌作用而相互调节,使血糖维持于正常范围内。当B或D细胞功能低下而分泌不足时均可促使胰升血糖素过多而导致高血糖与糖尿病(三元论学说);但Felig等认为在糖尿病发病机理中仍以胰岛素相对或绝对不足为主要病理生理基础,胰升血糖素的作用仅可加强高血糖或为从属的次要因素。

(四)II型糖尿病机理 II型患者的发病机理与I型不同,并非因自身免疫 β 细胞破坏所致,主要在基因缺陷基础上存在胰岛素抵抗和胰岛素分泌障碍二个环节。多数学者认为胰岛素抵抗系原发异常,但很可能是二者均需存在,只是表现先后,轻重不一而已。可以分为三期:第一期,有胰岛素抵抗和高胰岛素血症,血浆葡萄糖得以维持正常;第二期,胰岛素抵抗加重,虽有高胰岛素血症,但胰岛素愈高,受体愈不敏感,形成恶性循环,虽有高胰岛素血症,仍出现餐后高血糖症;第三期,胰岛素抵抗仍存在,但胰岛素分泌降低,导致空腹高血糖症。胰小岛分泌功能可因持久的高血糖毒性作用而进一步恶化。在II型患者的胰腺中发现有淀粉样物质沉积,此系37氨基酸多肽称胰淀素(amylin)。正常时胰淀素

与胰岛素共同贮存在分泌颗粒中，在胰岛素促分泌剂的刺激下与胰岛素同时分泌。在动物实验中，胰淀素可导致胰岛素抵抗。在小岛中胰淀素的积累可能与II型患者在晚期时胰岛素分泌衰竭有关。

II型或NIDDM患者可以通过以下三水平表现其胰岛素抵抗性。

1. 胰岛素受体前水平 1979年Tager等发现突变胰岛素(mutant insulin)引起的糖尿病，于B链上第25个氨基酸(苯丙氨酸)为亮氨酸所替代而失效，后又发现B链上第24个氨基酸(苯丙氨酸)亦为丝氨酸所替代、A链上第3个氨基酸(缬氨酸)为亮氨酸所替代而失效，均引起糖尿病，提示生物合成中胰岛素基因突变而形成结构异常和生物活性降低的胰岛素导致糖尿病。相似情况由于连接肽上第65个氨基酸(精氨酸)为组氨酸所置换，也有由于连接肽酶可能有缺陷可能使胰岛素原分解去C肽而形成胰岛素，以致血循环中胰岛素原过多而胰岛不足，导致糖尿病。但此种异常胰岛素引起的糖尿病在病因中仅占极少数。

2. 胰岛素受体水平 胰岛素受体是一跨膜的大分子糖蛋白，由两个 α 亚基和两个 β 亚基组成。定位于19号染色体短臂上的胰岛素受体基因编码，含有22个外显子和21个内显子。

胰岛素与细胞 α 亚基特异性结合后发生构型改变，导致插于细胞内 β 亚基的酪氨酸激酶活化，这是胰岛到港发挥其作用的细胞内修饰的第一步。胰岛素受体基因突变可通过多种方式影响受体的功能：受体生物合成率降低；受体插入细胞膜过程异常；受体与胰岛素的亲和力下降；酪氨酸激酶活性降低；受体降解加速。现已有30种以上胰岛素受体基因点状突变或片段缺失与严重的胰岛素抵抗有关。临床上也已发现多个综合征与胰岛素受体基因突变有关，如妖精着，脂肪萎缩性糖尿病等。

3. 受体后水平 胰岛素与其受体的 α 亚基结合， β 亚基酪氨酸激酶活化后，细胞内发生一系列目前尚未清楚的变化，胞浆内或细胞器内底物发生磷酸化和去磷酸化，取决于靶组织的特性和不同的关键酶。胰岛素促进各组织的葡萄糖转运及酵解，肝和肌肉的糖原合成，糖异生和糖原分解的抑制。过程中胰岛素需依赖葡萄糖运出体GLUT4及许多关键酶如葡萄糖(G)激酶，糖原合成酶，磷酸果糖激酶，丙酮酸激酶和丙酮酸脱氢酶等的活性。在其中，GLUT4和G激酶在胰岛素抵抗中的作用，近年来得到深入的研究。GLUT4转运G依赖于胰岛素，后者激活GLUT4并促进其由细胞内微粒体向细胞膜转位，从而促进G转入胞内。已发现肥胖症和II型糖尿病患者的脂肪细胞内GLUT4基因表达降低，含量减少，导致胰岛素作用减弱和胰岛素抵抗。G激酶是葡萄糖代谢过程中的第一个关键酶，催化G转变为6-磷酸-葡萄糖，特异地在肝脏和 β 细胞中表达。许多家系调查调查研究显示青年人中的成年型糖尿病的家系中，G激酶基因呈连锁不平衡，并发现某些基因突变，导致胰岛素抵抗。II型和NIDDM发病机理，主要是在遗传基础上综合多种因素的结果，其中以胰岛素或受体后缺陷和胰岛素抵抗以及胰岛 β 细胞分泌功能障碍为主要环节。

三、病理生理

糖尿病是一组慢性病，病程漫长，少则数年，长则数十年；从正常血糖到间歇餐后高血糖，以致发展到持续性空腹高血糖；从无糖尿到有糖尿；从无症状到有症状，从无并发症到有并发症是一个长期的从病理生化和病理生理发展到病理解剖严重损坏阶段的病变过程，反映着胰岛B细胞储备功能逐渐低下与胰岛素分泌障碍的演变过程。

(一) 糖代谢紊乱 发生高血糖的机制有二：①葡萄糖利用减少；②肝糖输出增多。当糖类食物进入胃肠经消化为单糖而经肠壁吸收后约有 $2/3 \sim 3/4$ 入肝，其余入肝外肌肉和脂肪等组织后被利用。此时由于血糖浓度上升，以及肠道中胃泌素、胰泌素、胰酶素，肠升糖素等刺激胰岛素分泌增多，作用于肝、肌肉及脂肪细胞膜胰岛素受体，从而对糖代谢起调节作用。当胰岛素不足时，则发生下列病理生理变化：

1. 糖进入细胞减少 氧化磷酸化减弱除肝、脑、红细胞等外，当葡萄糖进入脂肪及肌肉细胞膜时需有胰岛素促进其转运，当胰岛素不足时葡萄糖进入减少，进入细胞内的游离葡萄糖在胞浆内已糖激酶催化下，消耗ATP生成6-磷酸葡萄糖，于是使胞内葡萄糖浓度降低，间接地促进葡萄糖的载体转运。在肝细胞中，胰岛素能诱导合成葡萄糖激酶（为己糖激酶的同工酶），在糖尿病中此酶活性下降，于是磷酸化减弱，引起葡萄糖利用减少。

2. 糖原合成减少 在细胞中6-磷酸葡萄糖在葡萄糖磷酸变位酶催化下转化为1-磷酸葡萄糖，再经与三磷酸尿嘧啶核苷(UTP)结合成二磷酸尿嘧啶核苷葡萄糖(UDPG)和无机焦磷酸(PPi)，又经肝（或肌）糖原合成酶催化下合成糖原。胰岛素有加强糖原合成酶催化作用，当缺少时糖原合成减少，血糖增高。

3. 糖酵解减少 在糖酵解过程中，磷酸果糖激酶催化6-磷酸果糖转化为1,6-磷酸果糖，丙酮酸激酶催化磷酸烯醇式丙酮酸转化为烯醇式丙酮酸，为两个主要限速酶。当肌肉休息时，ATP含量增高，此二酶受到抑制，使糖酵解减慢；肌肉收缩时ATP含量消耗而减少，抑制解除，则酵解加强。胰岛素可促进磷酸果糖激酶的合成，又可诱导肝中L-型丙酮酸激酶的合成。当胰岛素不足时，此二酶合成减少，于是糖酵解减弱。

4. 磷酸戊糖通路减弱 在此戊糖通路中6-磷酸葡萄糖脱氢酶及6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶促进相应底物脱氢面生成还原型辅酶Ⅱ(NADPH)，此酶为主要供氢体，对脂肪酸、胆固醇及类固醇激素的生物合成起重要作用，当胰岛素缺少时，NADPH生成减少而不仅磷酸戊糖通路减弱，而且影响脂肪酸与胆固醇等合成。但当Ⅱ型早期，尤其轻症患者胰岛素分泌相对增多，则脂肪合成可增多。故不少病人较肥胖伴高甘油三酯与胆固醇血症，属高脂蛋白血症中第Ⅳ及Ⅱ型。

5. 三羧酸循环减弱 三羧酸循环是 $\text{CH}_3\text{CO} \cdot \text{SCoA}$ 氧化生成 CO_2 和 H_2O 的通路。 $\text{CH}_3\text{CO} \cdot \text{SCoA}$ 是糖、脂肪及蛋白质分解代谢中间产物。当葡萄糖酵解而形成丙酮酸后，在线粒体膜上经丙酮酸脱氢酶系催化而脱氢氧化并脱羧后成为 $\text{CH}_3\text{CO} \cdot \text{SCoA}$ 。

当 $\text{CH}_3\text{CO} \cdot \text{SCoA}$ 进入三羧酸循环进行氧化时，首先必须与草酰乙酸在柠檬酸合成酶的催化下形成柠檬酸。

胰岛素能直接加强丙酮酸脱氢酶系活性，还能促进柠檬酸合成酶的作用，使三羧酸循环进行有氧化。当胰岛素不足时，则三羧酸循环氧化减弱。

上述5环节为在肝、肌肉及脂肪等组织内葡萄糖利用减少的病理生理。此外由于胰岛素缺乏对肝及肌糖原分解抑制减弱，对糖原异生及肝糖生成的抑制过程减弱，以致引起肝糖输出增多，其病理生理机制如下：

1. 糖原分解增多 正常时，血糖下降可促使胰升血糖素及邻苯二酚胺分泌激增，通过cAMP蛋白激酶系统，激活磷酸化酶，促进糖原分解为6-磷酸葡萄糖，又经肝内磷酸酶水解为葡萄糖后从肝输出。胰岛素可抑制肝和脂肪组织中cAMP，与胰升血糖素和邻苯二酚胺有拮抗作用。当胰岛素分泌减少时，糖原分解增多，肝糖输出增多而血糖上升。在正常人体内高血糖对胰升血糖素起抑制作用，但在糖尿病中血糖虽升高而胰升血糖素分泌不受抑制。

2. 糖原异生增强 由非糖物质转变为葡萄糖和糖原的过程，称为糖异生作用。主要由成糖氨基酸、丙酮酸、乳酸、甘油等经糖酵解的逆向形成，在生理条件下主要在肝内进行。当饥饿和酸中毒时，也可在肾内进行。成糖氨基酸中以丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸及甘氨酸参与糖异生的活力最强，经丙酮酸而逆向形成葡萄糖。在糖酵解过程中，大多数反应是可逆的，是由己糖激酶（葡萄糖激酶）、磷酸果糖激酶和丙酮酸激酶所催化的三个反应，因释放热能较多，难于逆向进行，故丙酮酸必须首先经羧化为草酰乙酸，再经磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶催化生成磷酸烯醇式丙酮酸并再经果糖1,6-二磷酸酶及葡萄糖6-磷酸酶的作用而完成糖异过程。在此过程中受胰升糖素、邻苯二酚胺和糖肾上腺皮质激素的促进，而

受胰岛素所拮抗，当胰岛素缺少而胰升糖素等增多时，糖异生作用加强而肝糖输出增多。

肾上腺素和胰高血糖素促进糖异生的机理主要为：①激活肝细胞膜腺苷酸环化酶，使cAMP升高，从而促进磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶活性升高，加强糖异生；②促进脂肪分解，使大量游离脂肪酸入肝生成大量 $\text{CH}_3\text{CO. SCoA}$ 及大量甘油入肝作为糖异生原料，再加强糖异生。糖类肾上腺皮质激素可以促进肝外组织蛋白质分解为氨基酸，使糖异生的原料增加；诱导糖异生过程中的四个关键酶，特别是磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶的生成，促进脂肪动员分解。这些生理药理作用均有利于糖异生作用。凡此三种激素的作用均受胰岛素的拮抗而抑制糖异生。

由于丙酮酸羧化酶存在于线粒体中，故丙酮酸必须进入线粒体才能羧化生成草酰乙酸，但草酰乙酸不能透过线粒体内膜逸出，必须经谷-草转氨酶（或苹果酸脱氢酶）形成门冬氨酸（或苹果酸）后才能逸出到胞浆，再经胞浆内谷草转氨酶（或苹果酸脱氢酶）转化为草酰乙酸后由磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶催化为磷酸烯醇式丙酮酸。

3. 肝糖生成增多 肝脏中与肌肉中不同，有磷酸酶可促进6-磷酸葡萄糖分解为游离葡萄糖，从肝脏中输出经肝静脉入血循环。当肝糖原分解或糖异生加强而6-磷酸葡萄糖增多，肝糖输出增多而使血糖升高。

总结上述糖利用减少而肝糖生成增多，其结果为高血糖和糖尿。

（二）脂肪代谢紊乱 正常人脂肪代谢处于动态平衡状态，摄入的脂肪经消化、吸收、 β 氧化为 $\text{CH}_3\text{CO. SCoA}$ ，大部分参与糖代谢经三羧酸循环氧化为能量、 CO_2 及 H_2O ；部分贮存为脂肪（包括胆固醇），部分经肝脏转化为酮体经血循环转运至肌肉尤其是心肌和肾脏等组织而氧化。正常人血循环中仅有微量酮体（ $< 0.5\text{mg/dl}$ ），而并不积聚为酮血症，更无酮症酸中毒与酮尿（除非于饥饿情况下）。糖尿病严重者来经适当控制时常有下列脂代谢紊乱：

1. 由于磷酸戊糖通路减弱，还原型辅酶II（NADPH）减少，脂肪合成常减少，病人多消瘦；但早期轻症II型病人则由于多食而肥胖。

2. 由于肝糖原合成及贮藏减少，在前脑垂体及肾上腺等激素调节下，脂肪入肝脏沉积，肝细胞变性，肝肿大为脂肪肝。

3. 在重症例中，脂肪大量动员分解为 α 甘油磷酸及游离脂肪酸，在肉毒碱脂酰转换酶催化下经线粒体膜而入粒体进行氧化，生成大量 $\text{CH}_3\text{CO. SCoA}$ ；又因糖酵解失常草酰乙酸减少， $\text{CH}_3\text{CO. SCoA}$ 未能充分氧化而转化为大量酮体。当酮体生成过多过速，氧化利用减慢（由于胰岛素不足）时则聚而为酮血症和酮尿。临床上出现酮症、酮症酸中毒，严重时发生糖尿病性昏迷。

在严重病例还原型辅酶II供应缺少时，胆固醇合成减少，但在轻症早期II型病人中NADPH供应尚充沛时，胆固醇合成旺盛，形成高胆固醇血症。且常伴有高甘油三酯血症，游离脂肪酸、LDL、VLDL增高，形成高脂血症和高脂蛋白血症。尤以第IV、IIb及III、V型为多见。HDL₁、Ch、HDL₂、Ch常降低，Apo₁、A₂、A₂亦降低，Apo₁、B升高，凡此脂代谢紊乱为糖尿病人动脉粥样化发病机制中重要物质基础。

（三）蛋白质代谢紊乱 糖尿病患者蛋白质代谢常紊乱，尤其是未妥善控制，甚或酮症时，肌肉及肝中蛋白质合成减少而分解增多，呈氮质负平衡。胰岛素不足时糖异生旺盛，血浆中成糖氨基酸包括丙氨酸、甘氨酸、苏氨酸、丝氨酸及谷氨酸下降，被肝摄取后转化为糖，使血糖进一步升高。同时成酮氨基酸包括高氨酸、异亮氨酸、缬氨酸及 α -氨基丁酸成倍上升，尤其是前二者在肝脏中脱氨生酮，使血酮升高形成酮血症，严重时发展为酮症酸中毒。此外，血中氨基酸、非蛋白氮浓度升高，尿中尿素氮及有机酸也增高，影响水和酸碱平衡，使失水及酸中毒进一步恶化。由于蛋白质呈负平衡，病员消瘦、乏力、抵抗