

上海医科大学
师资进修教材

病理生理学



前 言

党的十二届三中全会通过的“关于经济体制改革的决定”，深刻地总结了建国以来，特别是十一届三中全会以来我国社会主义建设的经验，这对今后建设具有中国特色的社会主义具有重要的意义。决定中指出科学技术和教学对国民经济的发展有极其重要的作用。随着经济体制的改革，科技体制和教育体制的改革越来越成为迫切需要解决的战略性任务。改革是大势所趋，人心所向。高等教学的改革任务非常艰巨。教学改革的根本目的，就是要充分调动各方面的积极性，多出人才，快出人才。为了出高质量的人材，师资的教学能力必须不断地提高，才能把医学教育搞好。

按照卫生部培养计划与要求，我院于1985年秋为全国有关高等医学院校举办病理生理学高级师资培训班（简称高师班）。这是迅速提高病理生理学师资水平的有力措施之一。本讲义是供高师班学员以及今后师资进修和研究生攻读用的教材。由于高师班学员均系高等医学院校毕业，并从事过二年以上病理生理教学工作的青年教师，因此本教材的内容主要选择与教学密切相关的专题，其深度以医学院本科的病理生理学教材作为起点，对各章节的内容和理论进一步予以介绍，并适当地补充一些新的章节如：单克隆抗体、逆转录病毒与白血病、多系统器官功能衰竭、渗透压测定在水电解质代谢紊乱中的意义及应用、电解质对心肌细胞电位的影响、HLA的生物学意义及其与临床联系等。我们希望通过高师班的系统的培养学习，对年轻的病理生理学工作者，在教学的理论水平和教学能力上都能有所提高，为今后教学工作和医学改革打下良好的基础。

参加本教材编写的除病理生理学教研室的大部分教师外，部分章节还邀请了我院生物物理学教研室教师参加。由于编写的人员较多，交稿的时间也较仓促，定稿前虽经朱益栋教授对全书详加审阅和修改，但是缺点、错误仍然难免。欢迎使用教材的教师和同学指正。

全书插图由本教研室杨诗春同志加工、绘制。本教研室其它同志和讲义室同志也为本教材的出版给予了不少协助与支持，在此一并致谢！

编 者

1985年5月

目 录

第一章	绪论	1
第二章	疾病概论	4
第三章	发病学总编	9
第四章	衰老、死亡与复苏	15
第五章	渗透压测定在水、电解质代谢紊乱中的意义及应用	24
第六章	电解质对心肌细胞电位的影响	33
第七章	混合型酸碱平衡紊乱	48
第八章	腺苷与缺氧	54
第九章	微循环障碍在休克发生发展中的作用	60
第十章	休克时细胞的功能代谢障碍	68
第十一章	内阿片肽与休克	75
第十二章	纤维连接蛋白及其与败血症、休克、DIC 的关系	81
第十三章	致热原与发热	87
第十四章	前列腺素和白三烯在炎症中的作用	91
第十五章	逆转录病毒与白血病	97
第十六章	同种移植物排异反应机制的细胞基础	107
第十七章	免疫调节异常在自身免疫病发病中的作用	113
第十八章	单克隆抗体	119
第十九章	人类白细胞抗原	127
第二十章	HLA 的生物学意义及其与临床联系	138
第二十一章	心力衰竭的发病机制	146
第二十二章	高血压病的发病机制	153
第二十三章	肝性脑病	163
第二十四章	肺代谢功能障碍	169
第二十五章	呼吸衰竭	178
第二十六章	急性肾功能衰竭的病因与少尿的发病学	188
第二十七章	尿毒症毒素	195
第二十八章	多系统器官功能衰竭	201

第一章 绪 论

一、病理生理学的任务与研究内容

病理生理学是医学基础理论学科之一，它的任务是研究机体疾病发生的原因（病因学）以及疾病的发生、发展和结局的基本机制和一般规律（发病学）。病理生理学与病理解剖学、生物化学和微生物学等学科，从不同的角度紧密配合共同揭发疾病和患病机体的本质，以达到预防和治疗疾病，保障机体正常地发展，使其能健康地工作和生活以至长寿。

病理生理学的研究内容，包括阐明疾病概念和疾病发生、发展和结局的一般性规律；基本病理过程，这是指在不同的器官系统许多疾病中出现的共同功能、代谢的变化，是疾病的常见的组成部分，例如缺氧、发热、炎症、水电解质、酸碱平衡紊乱，休克、播散性血管内凝血和肿瘤性生长等；病理生理学各论，是以机体生理系统和脏器为对象，研究其在患病时的一般规律和共同变化的问题，例如心血管的心功能不全，泌尿系统的肾功能不全等。至于每一种具体疾病发生、发展的特殊规律，虽也属病理生理学各论的范畴，但因病种繁多，故不同的具体疾病的病理生理学问题，已由临床各有关学科分别进行。

近代科学技术的迅速发展，使得医学基础学科之间，越来越明显地互相渗透，互相依赖，互相促进。病理生理学是一门比较年轻的学科，也是一门与多种学科密切相关的综合性边缘学科。为了研究患病机体复杂的功能、代谢的变化及其发生机制，经常应用有关基础学科的理论和方法。因此，病理生理学与生物学、遗传学、免疫学、生理学、生物化学和生物物理学等有密切的关系。这些基础学科的每一重大进展，都有力地促进了病理生理学的发展。另外，还应指出，病理生理学与临床各科密切相关。临床各科丰富的实践，不断的向病理生理学提出新的研究课题，而病理生理学的研究成果，常使人们对疾病本质的认识有所深化和提高，对疾病的防治不断改进，甚至可发生重大的变化。例如，近年来病理生理学研究表明，多数休克病人的重要功能变化，不是微动脉扩张，而是微动脉收缩，并创立了已为大家熟知的微循环衰竭学说，这就使休克的治疗措施大为改观。临床实践证明，应用血管扩张药物的治疗方法，对某些休克病人获得了良好的效果。由此可见，病理生理学是沟通基础医学和临床医学的桥梁学科，起着承前启后的作用。

二、病理生理学的研究方法

病理生理学是一门实验性科学。它的主要研究方法是在临床上对患病机体观察和分析的基础上，在动物身上复制疾病的模型，从而研究疾病的原因，发生、发展的规律和发病的机制。这样的研究可以突破临床观察的限制，而对疾病过程中功能、代谢和形态的变化做可更深入的研究，用以阐明人类疾病的发病规律。

动物实验分为急性（短期）和慢性（长期）两种。

急性实验是在动物麻醉或不麻醉状态下，复制成某种疾病或病理过程，观察和记录某一阶段的功能、代谢或形态的变化。实验结束即将动物处死。急性实验的优点是在较短时间内，可观察到很多重要的机体反应，因此是目前教学中常用的方法。但是，这种方法也有严重的缺点，因为急性实验往往由于观察时间的限制，动物处于非正常状态，有时甚至是在离

体的器官或组织上进行研究，只能起到功能的分析作用，由于脱离整体的机体，往往不能全面的揭露疾病的本质。

慢性实验是目前病理生理学研究工作中较常用的方法，这类实验或者应用致病因素在动物身上复制疾病（如实验性肿瘤、感染、糖尿病、免疫功能障碍、神经系统功能障碍等），或者在灭菌条件下给动物施行手术，造成某一器官和组织的损伤，或进行移植，待手术恢复后再进行观察研究。慢性实验的方法是在保持动物机体完整和生活状况接近正常的情况下进行的，可以在较长的时间内进行系统的观察、比较。同时还可以充分利用化学、生理学、微生物学、免疫学和病理形态学等各种方法，检查实验动物的血液、分泌物和病变器官组织等的变化。这样获得的资料较为精确、全面，揭露在疾病过程中机体代谢、功能变化的规律。但是慢性实验耗时较长，并需要一定的条件、设备和良好的动物管理，才能达到实验的目的。

从目前情况来看，急性实验和慢性实验都是病理生理学和研究工作中不可缺少的两种重要实验方法。但应强调指出，如果单纯依赖动物实验或者片面认为仅仅通过动物实验就能阐明疾病的本质和发病机制，这种看法是不全面的。这是因为人在自然界中占有特殊的地位，人的生活、思维不仅服从于支配动物的生物学规律，而且同时也受到社会规律的支配。人与动物是有本质上的区别。此外，人类疾病不可能都在动物身上复制，就是能复制成功，在动物中所见的反应也常常远比人类的反应简单。所以，绝对不应当将动物实验观察的结果，不经分析而机械地搬用于人类。只有把动物实验和临床资料相互比较、分析和综合以后，才能作出比较正确的结论。

三、病理生理学发展简史

在基础医学科学中，病理生理学是一门比较年轻的学科，它是科学发展的必然产物，是客观存在的事实。病理生理学成为一门独立的学科有其历史前提和条件，是随着整个医学实践的需要逐渐发展起来的。医学的发展最早是临床医学，临床医学是从人类与疾病斗争的实践经验的总结开始的。基础医学是在临床医学之后逐步形成和发展的。十六世纪产生了解剖学（Andreas Vesalius 1514—1564，比利时解剖学家）和生理学（William Harvey, 1578—1657，英国生理学家）。十八世纪末期和十九世纪的前半叶，自然科学得到迅速发展。光学仪器的改进和显微镜的制造对动植物组织微细构造的研究有了可能，于是产生了组织学和细胞学说。致病的微生物大量被发现，因而对传染性疾病找到了确实的病因。在这些科学发展的基础上，德国的病理学家魏尔啸（Virchow, 1821—1902），于1858年提出了细胞病理学说，把机体疾病时的变化放置在结构性的物质基础上。十九世纪中叶，人们开始认识到仅仅用临床观察和病理尸体解剖的方法，还不足以对疾病本质有全面的、深刻的认识，于是有学者开始在动物身上进行实验来研究疾病时功能和代谢的变化。法国生理学家 Claude Bernard (1813—1878) 首先应用生理学的、功能的方法研究疾病的变化（实验病理学），这也是病理生理学的开始。但在当时病理解剖学和病理生理学的内容还合并在一门学科中，称为一般病理学（General Pathology），以后由于形态和功能两方面都得到发展而逐渐独立分成病理解剖学和病理生理学。在当时的德国，病理生理学是作为一门独立的学科的。在1954年苏联确定在全国医学院校内设立病理生理学教研室，病理生理学被列为医学教育体系中一门基础理论学科。近几十年来，法国、西德、美国、日本和北欧等国家在实验病理学、临床生理学和临床生物化学方面都有很大的发展，出版了不少病理生理学方面的专著。但

是，迄今在这些国家的许多医学院校和研究机构中还未建立病理生理学这门独立的基础理论学科。

1954年，我国中央卫生部确定在全国高等医学院校成立病理生理学教研室，并把病理生理学列为我国医学教育计划中基础课程之一。全国在1—2年内各医学院校开始系统讲课，教学内容和质量逐步充实和提高，学术活动逐年开展，1961年9月召开了第一次病理生理学学术座谈会（上海），对魏尔啸的细胞病理学说、Slye 应激学说和病因学中内因和外因的关系等问题进行了讨论；1963年10月召开了第二次全国病理生理学学术讨论会（北京）；1964年参加了中国生理科学会第14届年会（大连）。在后两次学术会议上，许多病理生理学工作者报告了他们的研究工作，反映了这一年轻学科成立不到十年来的发展和成果。1966年以后的动乱年代中，病理生理学是受害最深的学科之一，不少院校教研室人员被削减，组织被解散，几乎取消了这一专业。但是，我国广大病理生理工作者，仍然热爱科学，热爱教育事业，克服种种困难坚持工作，为我国社会主义事业作出了贡献。经过坎坷道路和实际考验，1976年以后病理生理学教研室又很快在全国各地的医学院恢复起来，从事病理生理学科的人数大大增加，招收培养研究生和进修生，还受教育部的委托，在张家口市和重庆市举办了两届病理生理高师班，培养了大批专业人才。1978年，卫生部组织有关院校编写了全国医学院校应用的病理生理学教材，并陆续编著了病理生理丛书，已经出版的有“休克”、“弥散性血管内凝血”、“动脉粥样硬化与冠心病”、“人类疾病的动物模型”、“冻伤”和“肿瘤”等专著；《病理生理学进展》的编著也将恢复出版。《病理生理学报》亦已被批准，在全国公开发行。1980年12月在广州召开全国病理生理学第三届学术会议，交流教学经验，成立了全国病理生理学会，在科研上检阅了近年来的成果，更可喜的是许多单位都已逐步形成了自己的科研方向。我国病理生理学工作者在肿瘤病因——发病学、免疫病理学、医学遗传学、休克、微循环障碍、炎症、心血管系统和内分泌系统疾病、缺氧、发热、放射以及某些传染病（克山病、钩端螺旋体等）各个方面做出了一定的成绩。展望前景，我们对病理生理学的发展前途充满了乐观和信心，我们深信在党的正确方针、政策指引下，我国的病理生理学工作者，一定能为祖国的“四化”，特别为医学教学现代化，多出人才，多出成果，作出应有的贡献。

（程立）

主要参考资料

1. D、E、阿里丕林（王孝铭等译）：病理生理学，人民卫生出版社，1956：1—3
2. 伊、伊、费奥德洛夫（张曙昌等译）：病理生理学讲义，人民卫生出版社，1956：1—9
3. 大连医学院病理生理学教研室编：病理生理学，人民卫生出版社，1961：1—18
4. 上海第一医学院（朱益栋主编）：病理生理学讲义，1964：1—7

第二章 疾病概论

一、疾病的概念

疾病是一种种类繁多而复杂的客观现象，普遍存在于生物界和人类之中，也就是说有人类就存在疾病。什么是疾病？每个人都患过病，有过体验和感受，但是要给疾病的本质下一个完整、确切的定义是很困难的，要用精炼的语言来概括它也不很容易。医务人员的天职是防治疾病、增强人民体质、延年益寿。要防治疾病首先必须认识疾病和掌握疾病发生发展的规律，这就需要比较全面和确切地阐明疾病本质，以此来指导医疗的实践。

依据辩证唯物主义的基本观点和现代科学认识的水平，可将疾病的概念归纳如下：疾病是机体在一定的病因作用下发生的损伤与抗损伤斗争的过程，表现为一系列功能、代谢和形态结构的变化、出现许多不同的症状和体征，影响机体与外界环境之间的协调，机体对外界适应能力降低，劳动能力减弱或丧失。

疾病原因 是指引起疾病发生的机体内、外致病因素。一般说来，是决定疾病的特异性。

疾病条件 是指促进疾病发生的机体内、外诱发因素。

例如大叶性肺炎的病因是肺炎双球菌，诱因一疲劳和受寒等是促进疾病发生的条件。大致说来，大叶肺炎时高热、毒血症、缺氧和酸中毒等都属病理性损伤现象，中性白细胞的增多、肺组织的炎性浸润、抗体的形成、呼吸和心跳的加快都是抗损伤的适应性反应。

二、疾病发生的原因（病因学）

任何疾病都是有原因的，虽然有些疾病的原因至今还不清楚，但是随着医学科学的发展终究会被阐明的。引起疾病发生的原因很多，可概括地分为外界致病因素和机体内部致病因素两个部分。

（一）外界致病因素

1. 物理性因素

（1）各种机械力的作用，如挤压、挫伤、牵拉和冲击都可引起振荡、组织撕裂、脱臼和骨折等损伤。

（2）温度的急剧的改变 如高温大于60℃可以造成局部组织的烧伤，低温可引起冻伤或机体过冷。

（3）电流可引起电击伤。

（4）电离辐射 在局部可引起放射性烧伤，全身引起放射病和诱发白血病（已在实验动物和人类得到证实）。

（5）大气压急剧的改变可引起加压或减压病。

物理因素致病的特点：主要是从机械力的作用来讨论。

（1）大多只引起疾病的发生，在疾病发展过程中不再继续起作用，一般无明显的潜伏期。

（2）对机体的作用无选择性，而与接触部位有关。

（3）物理因素作用的强弱决定疾病的轻重程度。

(4) 条件因素的作用是比较小的。

2. 化学性因素

凡是对机体有害的化学物质都属于化学性致病因素，可分为有机、无机、生物性和军用等化学毒物。例如强酸、强碱类化学物质都可成为损害机体的致病因素，常见的化学性致病因素还有如汞、苯、磷、砷、镉、镍、氰化物、酚、一氧化碳、四氯化碳、氯仿和乙醚等。

化学因素致病的特点：

(1) 化学致病因素在疾病过程中始终起作用。

(2) 局部作用其潜伏期一般较短，但全身作用或中毒也有慢性和潜伏期长的。

(3) 化学致病因素对机体器官和组织有选择性损害作用：如磷、四氯化碳、氯仿对肝脏有损害作用，镍可直接损害心肌、汞主要引起肾小管病变、苯可直接破坏红细胞和抑制造血组织、酚作用于毛细血管和心肌等。

(4) 化学因素的致病作用是与其浓度和结构有着密切的关系。大量高浓度化学物质进入体内可引起急性中毒或致死。例如丁醇、戊醇随着碳原子的增加，由低碳结构变为高碳时，其毒性也因而增大，丁醇、戊醇的毒性要比甲醇、乙醇大，三价磷毒性大于五价磷。

(5) 机体的功能状态：妇女月经期、授乳期、妊娠期和更年期对化学毒物较敏感，易于中毒。老年人分泌排泄功能减弱，中毒后症状严重、预后差。

3. 生物性因素

是人类疾病中最常见的致病因素，包括各种病原微生物，如病毒、细菌、支原体、立克次体、螺旋体、霉菌和寄生虫等（原虫和蠕虫），可引起各种不同的疾病。

生物因素致病的特点：

(1) 常有较恒定的潜伏期，如大叶肺炎 1—2 天、麻疹 10 天左右、伤寒 5—40 天、乙型肝炎 6 周—6 个月等。

(2) 感染机体有特定的传染途径。某些微生物必须由某一部位侵入机体才能致病，例如伤寒杆菌、痢疾杆菌经口腔侵入肠道、结核杆菌主要由呼吸道侵入肺部、葡萄球菌由皮肤侵入、淋球菌由生殖泌尿道和眼球结合膜侵入。

(3) 生物性致病因素引起疾病需要一定的数量和毒力。

(4) 机体的防御功能对生物性致病因素有很大的影响，例如有些带菌者可以不发病。

(5) 生物性致病因素可在体内生长繁殖，排出体外可传染给其它个体，如痢疾杆菌、伤寒杆菌和乙型肝炎病毒。

(6) 不同的生物性致病因素具有不同的特异性致病作用，可以引起完全不同的疾病（白喉病不同于麻疹、黑热病不同于血吸虫病）。

(7) 生物性因素致病后可以产生特异性的免疫反应，如天花、伤寒和麻疹可以产生终身免疫反应，但流感和菌痢感染后只有短期的免疫反应。

4. 机体必需物质的缺乏或过多

缺乏维持生命活动所必需的物质，如氧、水、维生素、蛋白质、糖、脂肪和矿物质等物质时，都可发生疾病或营养不良。相反，以上的物质过多也会引起疾病甚至死亡，如高钾血症、氧中毒和水中毒等。

5. 对某些个体有致病作用的因素

有些通常无致病作用的物质，作用于反应性改变了的机体时，也可成为致病性因素，如

某些食物：虾、蟹、鱼、蛋、牛奶；药物：青霉素、链霉素、磺胺、碘化物等；花粉、粉尘、皮毛、油漆和沥青等。以上物质对变态反应体质者都可成为致病因素，引起局部或全身性变态反应性疾病，如接触性皮炎、荨麻疹、支气管哮喘和过敏性休克等。

6. 医源性因素

医护人员不慎的语言也有致病性作用，往往可使疾病恶化或造成不幸的后果，因此保护性医疗制度有着重要的现实意义。

7. 社会因素

社会制度、社会环境对人类疾病的发生发展有着重大的影响。解放前在反动阶级统治下，人民生活贫困、营养不良、过度劳累，机体对疾病的抵抗力很弱，各种烈性传染病、地方病、职业病和寄生虫病每年要夺去成千上万人的生命。解放后在社会主义制度下党和政府关心人民健康，开展全面的疾病防治工作，基本或完全控制了烈性传染病和严重危害人民健康的各种疾病，死亡率显著下降，人民的健康水平不断地在提高。

(二) 机体内部的因素

体内因素一般是指免疫防御功能、遗传因素、神经内分泌功能状态、营养、精神状态、年龄和性别等。有许多疾病发生与否常常是与体内因素有着密切的关系，如遗传性疾病完全是机体内部原因所决定的。但是在一般的情况下体内因素又是疾病发生的条件。

1. 免疫防御功能不全

免疫防御功能可分为非特异性和特异性两类：

非特异性免疫功能不全

(1) 屏障功能 皮肤、粘膜、血脑屏障和胎盘都能阻止致病因子的侵入，如果这些屏障遭受破坏，致病因素可长驱直入侵害机体。

(2) 吞噬和杀菌功能 体内的肝、脾、淋巴结和血液中的巨噬细胞、单核细胞和中性粒细胞都有吞噬、杀灭和消化细菌的功能。此外，补体、溶菌酶、汗液和胃液也有杀菌的作用。吞噬和杀菌功能减弱时易发生感染性疾病。

(3) 解毒和排除功能 肝脏通过氧化、还原、甲基化和脱氨等方式将毒物进行分解、转化和结合成无毒物质经肠道、肾脏等排出体外。因此特别是肝和肾功能不全时，易发生机体中毒。

特异性免疫功能不全

(4) 特异性免疫功能不全时，细胞免疫功能减弱容易患霉菌、病毒性疾病和恶性肿瘤；体液免疫功能减弱时，容易感染化脓性疾病。

2. 神经内分泌状态

机体可通过神经内分泌调节机制来增强机体抗损伤的作用，发挥代偿适应性反应。内分泌功能亢进或减弱都可以成为直接的病因，常见的有甲状腺机能亢进和粘液性甲状腺肿。

3. 年龄、性别、营养和精神因素

它们大都是疾病发生发展的条件。（有时又是疾病发生的直接原因。）例如小儿患呼吸道和消化道感染疾病，老年人易发生癌症；妇女易患胆石症和乳房癌，男子则易患动脉粥样硬化、肺癌和胃癌等。营养不良如缺铁可引起缺铁性贫血、多种维生素的缺乏（维生素A、B₁、B₂、C等）可影响抗体的形成和吞噬细胞的活性减弱。严重的精神创伤如悲伤、恐惧、忧虑易引起神经衰弱、高血压症、胃溃疡和恶性肿瘤的发生。不良的情绪可促进疾病的发展，

乐观开朗的情绪有利于疾病顺利的康复。

4. 遗传因素

已有充分的证据表明, 机体内的新陈代谢的过程是完全受遗传物质控制的, 遗传物质的改变就可直接引起遗传性疾病, 因此, 遗传的特性在疾病发生上具有重要的意义。目前已发现遗传性疾病有3000种以上, 包括性发育异常、畸形和遗传性疾病。肿瘤、免疫性疾病和器官移植反应都与遗传特性有着密切的关系。既然机体内一切生命活动和新陈代谢的类型都是受染色体和基因控制的, 因此染色体畸变和基因的突变都可以成为疾病的原因。

(1) 染色体畸变 是指在某些条件下, 细胞中的染色体组发生数量上和结构上的改变, 这一类变化称为染色体畸变(Chromosomal aberration)。

①染色体数量畸变 是指正常二倍体染色体的数量上的增加或减少。

常染色体数量增加 先天愚型(唐氏综合征 Down's Syndrome)是因第21号染色体呈三体性($47, xy[或 \times \times] + G_{21}$)而引起的。临床表现: 患儿呈特殊面容、眼裂小、鼻根低平、颌小、腭狭, 舌常外伸并有舌裂, 故又称伸舌样痴呆, 常见颈蹼、智力低下, 50%患儿有先天性心脏畸形。

性染色体数量减少 杜纳氏综合征(Turner's Syndrome)(45×0)是由于X染色体单性所引起, 患者表型是女的。临床表现: 性发育不良、原发性闭经、矮小、蹼颈盾状胸、乳房不发达、肘外翻、不孕、智力低, 常有心血管系统的异常。

染色体结构的畸变 是由于21号或21号染色体短臂上的随体(Satellite)扩大或延长。蜘蛛指综合征(Marfan's Syndrome)是一种比较常见的遗传病, 本病为常染色体显性遗传, 在同一家族中可见外显不全。临床表现: 骨骼变化—身高体瘦、四肢细长、手指瘦而尖、手形似蜘蛛; 心血管系统病变是主动脉中层变性而引起的夹层动脉瘤; 眼球悬韧带张力改变引起晶体脱位。

②基因突变 机体内的新陈代谢类型和特点是受遗传基因控制的, 新陈代谢是一系列生化过程, 每一步都需酶催化的, 根据一个基因控制一个酶或一个多肽链的理论, 一旦基因发生突变必然会引起体内酶和多肽链缺失和异常, 发生遗传性代谢缺陷。

苯酮尿症 系常染色体隐性遗传, 纯合子发病, 杂合子为致病基因携带者, 该病在我国遗传分布为1:10,000, 致病基因携带者约为1:50。其发病机制主要是肝脏不能将苯丙氨酸转变为酪氨酸(图2—1)。苯丙氨酸在肝脏内经苯丙氨酸羟化酶的作用转变为酪氨酸, 由于基因发生突变不能产生苯丙氨酸羟化酶, 苯丙氨酸只能变为苯丙酮酸、血液中苯丙氨酸和苯丙酮酸大量积累, 阻碍脑的发育造成痴呆, 血中一部分苯丙酮酸经肾排出产生苯酮尿症。

白化病 多数资料认为它是一种染色体隐性遗传性疾病, 由于纯合隐性基因aa的存在, 不能产生酪氨酸酶, 酪氨酸因缺乏酶催化不能转变为黑色素(图2—1)引起白化病。患者皮肤、毛发、虹膜和眼底都缺乏黑色素、全身皮肤、毛发都呈白色以及虹膜淡红、畏光等。

第Ⅷ因子缺乏症(又称抗血友病球蛋白antihem-

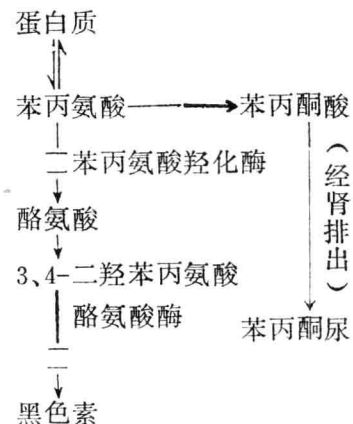


图2—1 苯丙氨酸代谢图解

ophilic globulin, AHG 缺乏症) 系X连锁隐性遗传, 由于X染色体上的AHG基因突变, 不能合成AHG或合成变异型AHG。目前所知大多数病例, 是由于生成变异型AHG引起第Ⅷ因子活性降低, 使凝血时间延长。临床表现: 病人轻微外伤可引起长时间难止性的出血, 多数患者有皮下、肌肉、关节出血、出血部位发生瘀斑、青紫或血肿, 胃肠道、肾、肺等内脏也可以出血。实验室定量测定血浆的第Ⅷ因子, 有助于对本病的确诊。

葡萄糖6-磷酸脱氢酶缺乏症(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G₆PD)系X连锁隐性遗传。G₆PD缺乏症可分为两型: 第Ⅰ型表现为非球形细胞溶血性贫血(non-spherocytic hemolytic anemia)是由于酶显著的缺乏(活性<10%, 在无诱因情况下, 产生慢性溶血; 第Ⅱ型G₆PD活性中度至显著缺乏, 在有诱因(药物、蚕豆和感染)存在时, 才产生溶血, 此型多见, 表现为急性血管内溶血。第Ⅱ型的发病机制: 由于药物等作用于HbO₂, 产生H₂O₂, 在谷胱甘肽过氧化酶(glutathione peroxidase, GSH_{px})催化下, GSH被氧化成GSSG, 或将Hb分子上SH氧化成Hb-SSG。首先是处于Hb表面位置的β链93位半胱氨酸被氧化。如果红细胞G₆PD活性正常, 能够生成足够的还原型辅酶Ⅱ(NADPH), 则在谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GR)催化下可将GSSG或Hb-ss-G迅速还原为GSH。G₆PD缺乏时, 还原型辅酶Ⅱ(NADPH)生成减少, GSSG或Hb-ss-G不能还原为GSH, Hb的4条肽链被拆开, 使Hb变性, 红细胞易于被脾脏破坏发生溶血。

(马达民)

主要参考资料

1. 阿陀等: 病理生理学, 人民卫生出版社, 1959:13—20
2. 魏文汉等: 病理生理学, 人民卫生出版社, 1964:9—13
3. 熊启逵: 疾病概论, 见武汉医学院主编: 病理生理学, 人民卫生出版社, 1979:3—7
4. 上海第一医学院编: 实用内科学, 人民卫生出版社, 1976:33、41、119、447、627
5. 青岛医学院编: 急性中毒, 人民卫生出版社, 1976:110—257
6. 李璞等: 医学遗传学纲要, 人民卫生出版社, 1978:38—155
7. 杜传书等: 医学遗传学, 人民卫生出版社, 1983:514—714
8. Cassarett LJ: Toxicology Micmillan Publishing Co, New York:1974:171—256

第三章 发病学总论

研究疾病发生、发展的一般规律和基本机制的科学称为发病学。它是研究疾病过程中机体内所发生的功能、代谢和形态结构变化相互关系的学说，着重讨论患病机体本身的反应和各种功能变化的规律。发病学是阐明疾病本质的基础理论。

一、疾病发生、发展的一般规律

客观存在的人类疾病是多种多样的，同一疾病在不同的机体上表现也不一样。但是疾病作为一个发展的过程，不是杂乱无章的，而是有共同的规律可以遵循的，人们可应用和掌握其一般规律来分析、认识疾病，达到防治疾病的目的。

(一)疾病过程中病理性损伤和机体防御代偿间的统一规律(简称损伤和抗损伤规律)。

机体的生命活动，是矛盾的对立统一，例如物质代谢的合成和分解，神经活动的兴奋和抑制，肌肉的收缩和舒张，体温调节的产热和散热等等。这些在体内互相联系、互相依存、互相对立的矛盾的存在和作用，使机体能适应外界环境的变化和保持机体内部各种功能活动的相对稳定，以保证机体正常的生命活动。疾病是一个复杂的生物现象，但就其本质来说，是致病因素引起机体的病理性损伤与机体的防御代偿两种现象对立统一的过程。也就是说，在致病因素作用下，一方面可以引起机体功能、代谢和组织结构上的各种病理性变化和损伤，同时也会激起机体产生一系列防御和代偿性反应。每一个疾病过程都具有这两方面的变化，虽然它们的内容和表现形式在不同的疾病或在同一疾病的不同阶段可以各有差异。例如创伤出血时，不仅可观察到对机体不利的血液丧失、血压降低、全身缺氧等病理性损伤，同时也会出现血管收缩、凝血机制加强、心跳加快加强和呼吸加快加深等一系列抵抗疾病的防御代偿反应；空气稀薄，氧分压降低(如高空飞行或登高山)而引起机体的缺氧，在一定的高度内(3000米以下)，完全可以通过呼吸、循环的调节、红细胞生成增多、增加氧的摄取等反应，得到代偿而维持平衡。若缺氧程度较深，体内酸性代谢产物增多，机体还可通过呼吸加深加快和肾脏排酸保碱能力加强，在一定的限度内维持血浆 $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$ 的比值，使 pH 值不发生变化；各种原因引起的炎症，除局部组织细胞的变性和坏死外，同时也伴有相应的结缔组织增生、白细胞游出和吞噬作用加强等一系列抵抗疾病的措施。以上例子皆说明疾病作为一个过程，既包含了病理性损伤的一面，往往在一开始也包含了抵抗病理性损害的防御代偿反应。所以疾病过程可以说是损伤与抗损伤的矛盾斗争过程，疾病的结局取决于这两个对立过程的斗争结果。损伤与抗损伤的矛盾双方，又统一，又斗争，由此推动疾病的发展和变化，这种斗争有时缓和，有时剧烈，有时损伤方面占优势，有时抗损伤占优势。因此，疾病在临床上就显示出阶段性，使疾病的发展和变化成为一个有规律的过程。一般说来，在疾病的早期，矛盾的主要方面是属于病理性损伤的一面，如果病情进行比较顺利，机体通过不断斗争，防御代偿反应的一面逐渐取得了优势，机体也就日渐恢复健康。反之，病情就会日趋严重甚至导致机体死亡。因此，在疾病发展过程中，如何加强和支持机体的防御代偿能力，消除致病因子的作用，减轻和消除各种病理性损伤，使受损害的功能、代谢和结构恢复，病人得到健康，就成为防治疾病十分重要的原则。但是由于引起疾病的原因不同，人体

的反应性和各组织器官的结构、功能和代谢特征也不一样，因此不同的疾病，损伤与抗损伤的斗争也各有其特殊性，就构成了这一疾病区别于其它疾病的特殊本质。所以，对各种疾病过程中的损伤和抗损伤的变化要作具体分析。

应指出，在每一个具体的疾病过程中，要确定那些是病理性损伤，那些是防御代偿反应并不是轻而易举的事情，因为它们紧密地互相交叉在一起。同样的现象，可以是病理性的，又可以是生理性防御代偿的，在不同的具体条件下，它们对机体的意义并不一样，例如以类症为基础的皮肤疖子，可以由红肿到化脓溃破，最后因脓液排出而痊愈。在这里，局部化脓将坏死组织液化而排出，是机体抵抗疾病的防御代偿反应。但同样过程，如果发生在阑尾，脓液向腹腔排出而扩散，可以引起严重的腹膜炎。反射性的呕吐动作，在大多数情况下具有防御代偿意义，因为它能清除胃内对机体发生致病作用的刺激物，但连续的大量呕吐，对机体又会产生失水、电解质紊乱等严重后果。缺氧可以引起红细胞生成增多，使血液携氧能力加强，这是一种抗损伤的现象，但如果单位容积血液内红细胞数过多，血液粘性增加，又会加重心脏负担和血液流动困难。因此，对待在疾病过程中发生的任何临床现象，必须具体分析，才能得出正确的结论，并采取不同的治疗措施。

(二)疾病过程中因果转化规律。任何事物的发展都有因果联系，在客观世界中不存在没有原因的现象。一个原因可引起某种结果，而这个结果又将是引起另外一些结果的原因，这就是事物发展的因果转化规律。在疾病中，损伤和抗损伤变化存在着复杂的因果联系，可以互相交替和互相转化，这也是疾病的发生、发展的重要机制之一。在因果转化过程中，有时某一功能障碍引起另一种功能障碍，后一种障碍又可反过来加重前一种障碍，使损伤过程不断加深、恶化以至造成机体死亡，称为“恶性循环”。例如烧伤的原始致病因素是高温对机体的局部作用，而局部组织损伤、坏死和神经感受器过度刺激是高温作用的后果。原始致病因素——高温的作用虽然很快停止，但机体内按照因果转化规律，仍然发生一系列变化，这些变化则是高温作用的后果——局部组织坏死和强烈神经刺激引起的。由于组织损伤和神经反射的影响，血管壁的通透性增强，造成大量血浆渗出，而血浆大量丧失又可以使血量减少和血液浓缩。血量减少和血液浓缩会造成循环功能障碍，继之导致机体缺氧，引起全身各系统，特别是中枢神经系统的功能障碍。另外，烧伤组织的分解物吸收入血后，可引起毒症，引起或加深心血管系统和其它器官的功能障碍。最后，若不及时采取医疗措施，机体由于血液循环障碍、全身缺氧和中枢神经系统功能降低，彼此互为因果关系，而使病情不断加深和恶化，以致机体死亡。

因果互相转化是疾病发生、发展的基本规律之一，任何疾病皆不例外，但在不同的疾病中因果转化规律的内容是不同的。病理生理学的重要任务之一，就是要揭露在具体疾病过程中这些因果关系，使医师能运用适当的措施，在不同的疾病发展阶段，应用相应的医疗手段，打断其中某些主要因果环节，防止疾病的发展，使机体恢复健康。例如，大面积烧伤的初期，剧烈的疼痛可以促进休克的发生，这时如应用吗啡等止痛剂，加强神经系统的保护性抑制，阻断病理冲动向中枢传导，可以防止或减轻休克的发生和发展。此外，及时清除烧伤局部的坏死组织和补充血浆等，也是中止病理性因果转化的重要措施。应该指出，疾病的好转和健康的恢复，也是按照因果转化规律进行的，譬如，给烧伤病人静脉输注血浆，不单能补偿由烧伤表面所失去的大量液体，而且由于血浆的输入（原因），减轻或解除了血液的浓缩（结果），而后者又将使血液循环和组织的血液供给得到改善，肾脏排泄毒性物质的功能

增加，进而使神经中枢功能逐步恢复正常。

(三)疾病过程中局部与整体的辩证关系。每一事物和每一现象都是整体的一部分，如果没有整体的知识，要认识局部，或者没有各个局部彼此联系的概念要去认识整体，都是不可能的。任何疾病，不管什么组织或器官受到致病因素的作用，不论其损伤的范围多大，原则上都应看作是跟整体有关的疾病。而各组织或器官和致病因素作用部位的病理变化，则是全身性疾病的局部表现。发生于局部的病变，可以通过神经和体液的途径影响整个机体以及其它各组织和器官，而机体的全身功能状态，也可以通过这些途径影响局部病变的发展和经过。这样的规律不仅适用于复杂的全身性疾病，如肺炎、伤寒、高血压病和糖尿病等，也符合于局限在一定部位的炎症、肿瘤等病理过程。例如皮肤的疔，似乎是一种局部疾病，但往往是在全身营养不良、代谢障碍、机体抵抗力减弱的基础上发生的。阑尾炎的发生也常与消化系统的功能失调有关，并且经常伴有白细胞数增多、发热等全身症状。从另一方面讲，通常所谓的全身性疾病，也往往具有以某些器官的功能和结构变化为主的局部表现，如伤寒症，以小肠的特殊病变，溃疡病以胃小弯和十二指肠上段的组织结构改变为其特征。

在整体与局部的相互辩证关系的认识下，医务工作者必须建立起“既治病又治人，既治局部又治整体”的正确医疗思想。在机械力、化学因素或某些微生物作用下所发生的组织器官的损伤、坏死和炎症等局部病理过程，可以是整个疾病的主导环节，及时地消除这些局部病理过程，往往可以打断因果互相转化的恶性循环。尽早地消除肠梗阻、摘除肿瘤、控制炎症灶的发展都是常用的措施，其结果无疑将对整个机体带来良好的效果。相反，在全身性的各种维生素缺乏症中局部表现（如维生素B₁缺乏的多发性神经炎，维生素B₂缺乏的口角炎、阴囊炎等等），只有纠正了全身的维生素代谢后，才能获得痊愈，进行局部治疗是毫无意义的。在这里，全身状况的好转将会促进局部病变的消失。但是必须认识到在每一个疾病过程中，局部与整体的关系，究竟是全身或还是局部占有主导地位，这得看当时具体情况而定。譬如，治疗或摘除发生于局部的硬性下疳，对医治梅毒来说是毫无意义的，因为发生硬性下疳的梅毒螺旋体已经深入体内，局部的病变在这里是次要的。但肿瘤在发生转移之前，彻底切除局部肿瘤组织却可使机体恢复健康。

二、疾病发生、发展的基本机制

疾病发生、发展的机制是指致病因素与机体互相作用后，疾病中各种变化（包括病理性损伤和适应代偿的抗损伤反应）是怎样发生发展的。这是一个复杂的问题，对许多疾病来说还是不清楚的，需要继续研究，才能揭露其本质。

(一)神经机制。

反射活动是神经系统对机体内各种反应调节的基本形式。这种调节既参与机体一切生理的，也参与一切病理的过程。在各种致病因素的作用下，机体内发生的损伤、障碍和防御代偿，常常都是由于神经系统调节作用发生了一定的改变的结果。

致病因素作用于机体引起神经反射活动的变化，既可以涉及低级神经活动（非条件反射），也可以涉及高级神经活动（条件反射）。非条件反射性的变化在疾病中是极为常见的。例如烧伤性休克时，由于神经感受器遭受强烈而持久的刺激，最初出现反射性心跳、呼吸加快和加强、血管收缩及血压上升，后期则又可引起呼吸变浅、心跳减弱，血管舒张和血压下降等变化。在血氧分压降低情况下，通过颈动脉体和主动脉体等化学感受器，也可以引起呼吸加强，心跳加快和血压上升等的变化。各种疼痛性神经冲动可以引起胃液分泌的抑制

和无尿。食物中毒时常常反射性引起呕吐或腹泻。这种病理性反射的例子在各种疾病中屡见不鲜，它们都是由于来自受损部位的感受器或传入神经的刺激，按照非条件反射的方式发生的。此外，神经系统的高级部位除可以由于致病因素的直接作用（如外伤、感染及各种化学毒物的中毒等），导致其反射性调节功能的障碍外，还可由于外周传入的神经冲动发生了质和量的变化而引起高级神经活动的障碍。当外界环境及内在的不良刺激，引起强烈、反复、长时期的精神紧张和情绪波动，可导致大脑皮质兴奋与抑制过程失调，皮质下的血管收缩中枢兴奋占优势，引起全身细小动脉痉挛，外周阻力增高，血压上升而发生高血压病。也有学者认为，消化性溃疡的形成是由于人类大脑皮质调节功能紊乱，迷走神经异常兴奋，使胃液分泌过高的结果。

另外，还应认识到，神经反射活动在动员机体一切功能与致病因素作斗争的抗损伤作用中也有很大的作用。如炎症过程中除组织营养障碍外，其白细胞游出、吞噬和细胞增殖等防御适应现象，除受体液性因素影响外，也与神经活动紧密有关。实验证明，如果把局部传入神经切断，炎症现象就会显著减弱。又如高温作用于肢体表面时，既可直接引起局部组织损伤，也可通过对感受器的激刺引起机体的血压升高、心跳加快、呼吸加深等保护性反应。假若事先切断肢体某部神经，再在该部给予高温作用，就不会产生上述心跳、呼吸等方面的变化。

（二）体液机制。

体液是维持细胞代谢和机体内环境相对稳定的重要因素，它包括体液的量和体液中的各种成分（如营养物质、电解质、氧、 CO_2 、各种内分泌激素及生物活性物质等）。一般来说，体液的作用是与神经调节密切有关的。有不少致病因素侵入机体后，主要作用于血液、淋巴液及组织液的组织成分，通过体液量和质的变化，引起各器官、系统的功能和代谢的相应变化，从而导致各种疾病的发生的发展。例如 CO 同血液中血红蛋白结合形成一氧化碳血红蛋白和氰氢酸抑制氧化酶的作用，都可以使血红蛋白失去携带氧的能力，因而引起机体的急性缺氧；糖尿病性昏迷，主要与酸性代谢产物在血液中蓄积密切相关；某些变态反应性疾病的发生与体液中抗原——抗体反应产物（如5-羟色胺、组织胺等）有关等等。大量体液丢失（脱水、出血）可引起严重的血液循环障碍。此外，很多内分泌激素也是经由体液运送或在体液环境中发挥作用的，当这些活性物质产生过多或过少时，机体及其组织的相应功能和代谢就会发生严重的障碍。例如胰岛素缺乏时，糖、脂肪和蛋白质的代谢就会发生严重障碍；甲状腺素的过多或过少，就会引起机体代谢的亢进或降低；甲状旁腺素的缺乏能引起血清钙离子浓度降低以致神经肌肉的兴奋性升高，而发生搐搦等。

1936年，加拿大病理生理学家 H. Selye 经过一系列实验研究后，发现机体受到强烈刺激，处于“紧急状态”（或称应激状态）时，会出现肾上腺肥大，伴有肾上腺皮质功能增强、胸腺淋巴系统退化和萎缩、胃肠道发生溃疡出血和代谢改变等一系列神经内分泌反应，以维持内环境相对稳定和提高机体对外环境的适应能力。这些变化笼统地称为应激或应激反应(Stress)，这是机体的防御反应，可发生在剧痛、出血、创伤、烧伤、急性感染、缺氧、过冷、过热、饥饿、恐惧、情绪紧张和强体力活动等许多情况下，因此，它是一种非特异性反应。

应激反应可以是生理现象，也可以是病理现象。在运动或短暂的饥饿时，应激反应持续时间短，对机体不致产生不利的影响。如果致病因素作用过强或持续时间过久，应激的反应

很剧烈，则对机体带来不良的后果。

应激反应的主要特点是垂体——肾上腺皮质系统功能增强、糖皮质激素分泌明显增多、外周血液嗜酸性白细胞数减少、尿中17—羟类固醇排出量增加，以及血浆中皮质醇的浓度升高。（临床上常用后三项作为判断应激反应强度的指标）。糖皮质激素分泌增多是机体对抗致病因素作用的重要因素。但是在严重的创伤和感染时，产生强烈的应激反应，则可以导致由于微循环缺血（儿茶酚胺和血管紧张素增多所致）引起的肝、肾重要器官功能障碍，胃肠出血，蛋白质和其它能源物质的过度消耗等严重后果。

（三）组织机制。

机体某些局部的病理变化，可由于致病因素对组织与细胞的直接损伤作用而发生。例如足够强度或浓度的高温、低温、机械力、电流、强酸、强碱以及某些化学物质作用于组织后，不管机体处于何种状态，都可以直接引起局部组织的完整性的破坏，组织细胞的急性坏死，或营养不良等变化。在某些全身性疾病的发生发展过程中，组织机制也起着重要的作用，在一定的器官或组织表现出明显的病理变化。例如疟疾，疟原虫寄生在细胞内引起红细胞破坏；肝炎病毒和脑炎病毒可以发生相应的肝细胞和神经细胞的损害；动脉粥样硬化发展到心肌发生广泛性梗死时，心脏功能就会严重障碍，甚至导致机体的死亡。因此，在临床实践中如何防止和消除致病因素对局部组织的作用，以及减轻和恢复组织细胞的破坏和损害，就有十分重要的意义。但需指出，单纯地由组织机制引起的疾病是不存在的，因为机体是一个完整的统一体，当致病因素作用于局部组织并引起组织细胞损伤时，由于组织细胞损伤对感受器刺激所产生的疼痛和细胞分解产物，必然会通过神经和体液的传递影响整体而显示其致病作用。譬如高温虽然可以直接损害组织细胞而引起烧伤，但在严重烧伤后所产生的休克，就不能单独用组织细胞结构的破坏来予以解释。此外，许多疾病或病理过程可以严重的威胁机体的生存或者使机体与外界环境间之的严重失调，却并不伴有明显的细胞组织形态结构上的变化。属于这些情况的有失血、急性缺氧、某些化学物的中毒以及精神病等等。

（四）分子机制。

近年来，在科学技术迅速发展影响下，生物学的发展非常快速，由观察生命活动的现象逐渐深入到认识生命活动的蛋白质、酶和核酸等大分子的结构和运动规律的研究，并进而探讨这些大分子物质的改变与疾病发生发展的机制，从而形成了一个新的疾病概念——分子病(Molecular Disease)。所谓分子病是指由于遗传上的原因而造成的蛋白质分子结构或合成量的异常所引起的疾病。蛋白质分子是由基因编码的，即由DNA分子上的碱基顺序决定的。如果DNA分子的碱基种类或顺序发生变化，那么由它编码的蛋白质分子的结构就发生相应的改变，严重的蛋白质分子异常可导致疾病的发生。美国化学家L.C.波林在研究镰形细胞贫血症时，发现系由异常的血红蛋白——HBS所致。研究表明，HBS的β链N端的第6位的谷氨酸被缬氨酸所代替，这是由于HBS基因中决定β链的末端第6个氨基酸的密码子突变的结果。八十年代来，对肿瘤病毒癌基因(Oncogene)研究有了巨大进展，癌基因的激活或活化后，可以诱发恶性肿瘤。研究结果已证明，人类膀胱癌细胞T24株的癌基因与相应的正常细胞的原癌基因的差异只是一个碱基对转换的结果，正常细胞的原癌基因密码子第12位中的鸟嘌呤(G)为癌基因的胸腺嘧啶(T)所代替，即GGC为GTC所取代。由它们分别编码的蛋白质P21间也只差一个氨基酸，前者为甘氨酸而后者为缬氨酸（点状突变Point Mutation）。这种微小的差别对蛋白质的立体结构有深刻的影响，而成为导致恶性肿瘤的发生机制之一。

上述对疾病发生发展基本机制是从分析的角度进行讨论的,但是,应该理解到这是一个综合的过程。疾病发生发展十分复杂,在具体疾病中,几种不同的机制常常密切地联系在一起,在不同情况下起着不同的作用。从分子水平上对生命现象和疾病发生发展的机制进行研究,正随着技术的发展不断深入。这一研究将把某些疾病时,机体功能、代谢和形态结构的变化更紧密地结合起来,以揭露疾病的本质。

(程立)

主要参考资料

1. D. E阿里丕林(王孝铭等译):病理生理学,人民卫生出版社,1956:24—37
2. 大连医学院病理生理教研组编:病理生理学,人民卫生出版社,1961:18—42
3. 曾溢滔:分子病,《中国大百科全书、生物学分册》—遗传学(李汝琪主编),中国大百科全书出版社。1984:22—23
4. Frohlich E. D.: pathophysiology—Altered regulatory mechanisms in disease, 2th Ed. J. B. Lippincott CO, Philadelphia 1976:327—339