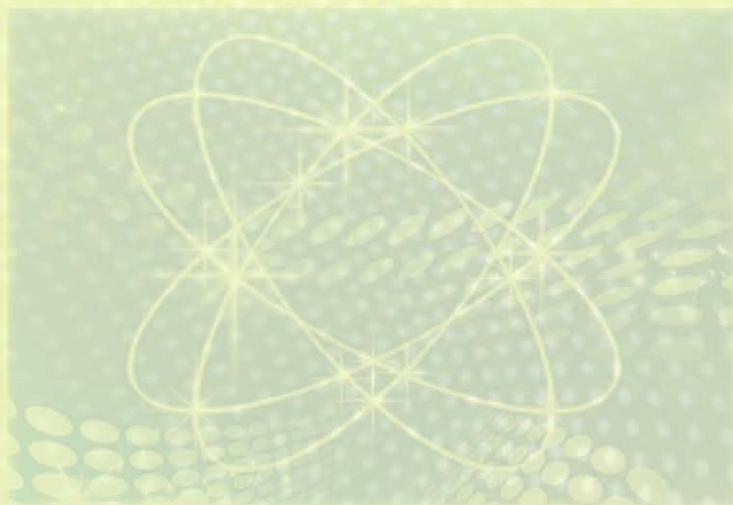


发热疾病的基础研究 及临床应用

主编 韩云志 卢长青



郑州大学出版社
• 郑州 •

发热疾病的基础研究 及临床应用

主编 韩云志 卢长青

郑州大学出版社

• 郑州 •

图书在版编目(CIP)数据

发热疾病的基础研究及临床应用/韩云志,卢长青主编. —郑州:
郑州大学出版社,2014.8

ISBN 978-7-5645-1934-6

I. ①发… II. ①韩…②卢… III. ①发热-诊断
IV. ①R441.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 159226 号

郑州大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

出版人:王 锋

全国新华书店经销

河南省诚和印制有限公司印制

开本:787 mm × 1 092 mm 1/16

印张:23

字数:548 千字

版次:2014 年 8 月第 1 版

邮政编码:450052

发行电话:0371-66966070

印次:2014 年 8 月第 1 次印刷

书号:ISBN 978-7-5645-1934-6 定价:47.00 元

本书如有印装质量问题,由本社负责调换



LIST OF AUTHORS

主 编 韩云志 卢长青

副主编 冯 龙 徐玉英 霍秀红
杨敏华 简 鹏 李 立

编 委 (以姓氏笔画为序)

冯 龙 刘 明 杨敏华
李 立 徐玉英 简 鹏
霍秀红



发热是与许多疾病伴随的常见症状,主要是指机体在致热原的作用下或在体温中枢的功能障碍时,使产热过程增加,而散热不能相应地随之增加或散热减少,体温调定点上移而引起的体温升高超过正常范围的症状,所以,根据发热症状来诊断疾病,是众多医生不得不面临的实际问题。但是,面对临床上众多的发热患者,临床医生面临着诊断难、治疗效果不确切问题,有时还面临着即使治疗成功也不知其所以然的情况。所以,加强对发热的基础研究及临床的诊断和治疗研究,都具有非常重要的意义。

本书共分为 12 章:第一部分(第一章到第三章),从发热的基本概念、病理生理变化、最新机制研究,以及发热的常见病因、分类、热型等几个方面对其进行全面的阐述;第二部分(第四章至第十一章),以人体系统为纲,按照系统的分类,凡出现发热症状的同一系统的疾病被安排在同一章节,在同一章节内,汇总了临床常见的以发热为症状的同一系统的疾病,内容堪称系统、全面;第三部分(第十二章),发热疾病的诊断思维与护理知识相关内容。

本书有两个重要的特色:其一,中西医并用,既有西医的诊断及治疗,又有中医中药的治疗;既有西医的严谨,又有中医的实用,而且还有部分饮食疗法,这是以往类似图书所没有的;其二,当遇到以发热为首发症状的患者时,教会读者如何面对,如何做到忙而不乱,有章可循,树立正确的诊断思维观。从这两个方面而言,本书也填补了国内类似图书的一些空白。

本书的适用读者为临床医生、医学院校教师和医学生,以及与医学相关的部分人员,受众广,影响大。我们真诚希望,本书能对读者有所帮助,成为其工作学习的好帮手。

编者

2014 年 5 月



第一章 发热概述	1
第一节 发热的病因及分类	1
第二节 发热的病理生理	2
第三节 发热的代谢和功能的变化	7
第四节 发热的分度、热型、热程	8
第二章 发热的症状学	12
第一节 发热与畏寒、寒战	12
第二节 发热与淋巴结肿大	13
第三节 发热与肝脾肿大	15
第四节 发热与关节肿痛	17
第五节 发热与皮疹	18
第六节 发热与黄疸	19
第七节 发热与神经系统症状	21
第八节 发热与浆膜腔积液	23
第三章 发热的常用检查方法	25
第一节 发热的病原学检查	26
第二节 发热的炎症标志物检查	28
第三节 发热的免疫学检查	32
第四节 发热的影像学检查	33

第五节	发热的内窥镜检查	34
第六节	发热的活检及手术探查	35
第四章	呼吸系统发热疾病	36
第一节	急性上呼吸道感染	36
第二节	急性气管 - 支气管炎	41
第三节	肺炎	45
第四节	肺脓肿	51
第五节	肺癌	56
第五章	消化系统发热疾病	66
第一节	腹内结核	66
第二节	溃疡性结肠炎	72
第三节	克罗恩病	77
第四节	急性胰腺炎	80
第五节	急性胆囊炎	86
第六节	原发性肝癌	91
第七节	结肠癌	100
第六章	血液循环系统发热疾病	106
第一节	感染性心内膜炎	106
第二节	急性白血病	111
第三节	慢性白血病	119
第四节	淋巴瘤	126
第五节	恶性组织细胞病	134
第六节	骨髓增生异常综合征	137
第七节	再生障碍性贫血	141
第七章	血管 - 结缔组织发热疾病	147
第一节	风湿热	147
第二节	类风湿性关节炎	155
第三节	系统性红斑狼疮	164
第四节	大动脉炎	171

第五节	Wegener 肉芽肿	175
第六节	干燥综合征	179
第七节	成人 Still 病	182
第八章	泌尿生殖系统发热疾病	186
第一节	肾盂肾炎	186
第二节	肾结核	192
第三节	急性前列腺炎	195
第四节	急性盆腔炎	200
第九章	传染性发热疾病(一)	204
第一节	传染性非典型肺炎	204
第二节	禽流感	208
第三节	艾滋病	212
第四节	肺结核	217
第五节	流行性感冒	225
第六节	水痘	230
第七节	百日咳	234
第八节	流行性脑脊髓膜炎	239
第九节	细菌性痢疾	246
第十节	流行性乙型脑炎	251
第十一节	流行性腮腺炎	257
第十章	传染性发热疾病(二)	263
第一节	疟疾	263
第二节	伤寒	269
第三节	斑疹伤寒	274
第四节	猩红热	278
第五节	脊髓灰质炎	281
第六节	流行性出血热	287
第七节	麻疹	294
第八节	血吸虫病	301
第九节	布鲁杆菌病	305
第十节	传染性单核细胞增多症	309

第十一节	登革热	312
第十二节	钩端螺旋体病	316
第十三节	黑热病	320
第十一章	其他常见发热	324
第一节	败血症	324
第二节	常见皮肤软组织感染	329
第三节	中暑	344
第四节	药物热	346
第十二章	发热疾病的诊断思维与护理知识	349
第一节	发热疾病的诊断思维	349
第二节	发热患者的相关护理	351
参考文献		354



第一章 发热概述

第一节 发热的病因及分类

发热作为最常见的症状之一,几乎每个临床科室都会接诊到发热患者。作为医生,应该对发热有一较系统地掌握。即使作为患者,也应了解发热的一些基本常识。那么,什么是真正意义上的发热呢?一般而言,正常人的体温受体温调节中枢调控,并通过神经、体液因素使产热、散热过程保持动态平衡,使体温维持在相对恒定的范围内。当机体在致热原作用下或各种原因引起体温调节中枢障碍时,体温升高超出正常范围,即为发热。发热是最常见的临床症状之一,发热时患者主观感觉多有热感,但患者主观感觉差异较大,所以判定发热以体温测量为准。健康成年人腋下温度多在 37°C 以下,口腔、直肠内温度较腋温高 $0.3\sim 0.6^{\circ}\text{C}$,且较为恒定,但检测不便。目前测量体温仍然普遍采用腋温,测量腋温由于经过 10 min 方能恒定,故测量时间不能少于 10 min 。年龄、性别、早午晚、活动量、情绪变化、排卵前后、空腹或餐后、代谢状态以及季节变化等因素均可影响体温。一般日间体温差异小于 1°C 。幼儿体温可较成人稍高,老年人体温可较成人稍低。通常腋温 $>37^{\circ}\text{C}$ 或 37.2°C ,可初步认为发热,应当进行检查,力争明确其原因。

多数发热性疾病,由于病程短,或各有其比较典型的临床症状、体征及实验室检查所见,诊断并不困难。但也有相当一部分患者,一时查不出病因,尤其当发热为唯一症状时,要明确病因更为困难。临床上将这类患者称为“未明热”(fever of unknown origin, FUO),亦称“不明热”、“原因不明发热”或“发热待查”。

临床上通常按病因把发热分为两大类型:感染性发热和非感染性发热。

一、感染性发热

由于病原微生物引起的发热称为感染性发热。常见的病原微生物有各种病毒、立克次体、衣原体、细菌、真菌、螺旋体、寄生虫等。不论是急性、亚急性或慢性,局部或全身性



病原微生物,均可出现发热。

二、非感染性发热

非感染性发热主要有以下几类原因:

1. 无菌性坏死物质的吸收 机械性、物理或化学性损害,如大手术后组织损伤、内出血、大血肿、大面积烧伤等;因血管栓塞或血栓形成而引起的心肌、肺、脾等内脏梗死或肢体坏死;组织坏死与细胞破坏如癌、白血病、淋巴瘤、溶血反应等。

2. 抗原-抗体反应 如风湿热、血清病、药物热、结缔组织病等。

3. 内分泌代谢障碍 如甲状腺功能亢进、重度脱水等。

4. 皮肤散热减少 如广泛性皮炎、鱼鳞癣以及慢性心力衰竭而引起的发热。

5. 体温调节中枢功能失常 物理性,如中暑;化学性,如重度安眠药中毒;机械性,如脑出血、脑震荡、颅骨骨折等。上述各种原因可直接损害体温调节中枢,致使其功能失常而引起发热,高热无汗是这类发热的特点。

6. 自主神经功能紊乱 由于自主神经功能紊乱影响正常的体温调节过程,使产热大于散热,体温升高,多为低热,常伴有自主神经功能紊乱的其他表现,属于功能性发热范畴。

常见的功能性发热有:原发性低热即由于自主神经功能紊乱所致的体温调节障碍或体质异常,低热可以持续数月甚至数年之久,热型较规则,体温波动范围较小,多在 0.5°C 以内;感染后低热即由于病毒、细菌、原虫等感染致发热后,低热不退,而原有感染已愈,此系体温调节中枢对体温的调节功能仍未恢复正常所致,但必须与因机体抵抗力降低导致潜在病灶(如结核)活动或其他新感染所致的发热相区别;夏季低热即低热仅发生于夏季,秋凉后自行退热,每年反复如此,连续数年后多可自愈,多见于幼儿,因体温调节中枢不完善,夏季身体虚弱,且多发生于营养不良或脑发育不全者;生理性低热见于精神紧张、剧烈运动、月经前或妊娠初期。

第二节 发热的病理生理

发热是机体对致热因子作用的一种调节性体温升高反应,是体腔温度受调控的病态升高,并高于个体的正常范围,其基本机制是下丘脑体温调节中枢的体温调定点水平升高,致机体散热减少而产热增加。待体温达到新调定的水平后,体温中枢所调控的产热、保温、散热过程又复平衡。也就是说体温调节是通过反馈方式实现的,即外部体温被皮肤的温度感受器所感知,传入中枢与温度调定点进行比较后,经末梢器官的调节使体温发生变化,此信息再由温度感受器反馈回中枢。

体温调节中枢有感知热、冷两个神经元。当下丘脑体温调节中枢区域温度升高时,热敏神经元的反射频率增加,而温度降低时,冷敏神经元的反射频率增加。热敏神经元和冷敏神经元通过对散热和产热系统的双重支配完成对体温的调节。流经该处的血液温度波动 $<1^{\circ}\text{C}$ 时,就能起调节反应。也有人认为,发热可能是体温自动控制系统的增益和(或)反应阈值改变所致,并非体温调定点上移。下丘脑前区调定点的上调是个过程还不完全清楚的反应链的结果,其中有致热原作用物质和若干介质的参与。常见的外源性



致热原如各种病原微生物及其毒素,抗原抗体复合物、炎症或某些化学物质等,通过激发单核细胞和其他细胞产生及释放内源性致热原产生内源性致热因子,间接或直接作用于下丘脑体温调节中枢而发挥致热效应。

一、内源性致热原(致热原细胞因子)

来源于活化白细胞的一种物质被称作内源性或白细胞致热原(LP),在动物实验中能引起数分钟的发热。在人的内源性致热原中分离出了一种具有引起发热、淋巴细胞激活以及其他生物学特征的蛋白,被称白细胞介素-1(LI)。在20世纪80年代,两个结构相近、生物作用相似的分子IL-1 β 和IL-1 α 被证实。IL-1主要由单核巨噬细胞产生,中性粒细胞、中枢神经系统的小胶质细胞和星形胶质细胞、内皮细胞和其他细胞也可以产生IL-1。

同时,另外一些除了其他特性还有致热作用的细胞因子也被大家所认识。其中有肿瘤坏死因子(TNF- α)和干扰素尤其是 α 干扰素(INF- α),尽管其氨基酸序列被证实是不同的,但TNF与IL-1的生物特性是类似的,它与IL-1一样,可以直接作用于下丘脑,通过产生前列腺素(E₂)引起发热。同样,INF通过巨噬细胞增加IL-1的产生和释放也可引起发热。

1. 干扰素 干扰素(interferon, IFN)是细胞对病毒感染的反应产物,这种糖蛋白物质去糖后仍具活性。由人类白细胞诱生的IFN,已应用于临床,有抗病毒,抑制细胞尤其肿瘤细胞生长的作用。1984年Dinarelo等证明,给家兔静脉内注射IFN,能引起单相热,其致热性不是由于污染ET。对ET产生耐受性的小白鼠,注射IFN仍引起发热且不减弱;其致热性也不是由于LP的作用。在家兔IFN性发热期间,循环血未出现LP;体外培育单核细胞加入适量IFN不引起LP的释放。给猫脑室内(intracerebroventricular, ICV)注射hIFN照例引起发热,表明它本身具有致热性。

2. 肿瘤坏死因子 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)也是巨噬细胞分泌的一种蛋白质,ET能诱生。重组TNF(rTNF)已用于临床1期治疗肿瘤,有非特异杀伤肿瘤细胞的作用,给人注射能引起发热反应。Dinarelo等(1986)用家兔实验验证其致热性:静脉内注射1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 迅速引起单相热,10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 引起双相热,在第二热相血浆中出现循环LP。体外实验证明,rTNF能激活单核细胞产生LP。TNF在70 $^{\circ}\text{C}$ 中加热30 min,失去致热性50%。加热的10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 只引起单相热。但LP加热70 $^{\circ}\text{C}$ 30 min,则失去全部致热性。TNF不同于ET,每天注射不出现耐受性。Dinarelo等认为,TNF双相热的第一热峰是TNF直接作用于体温调节中枢所致,第二热相是通过LP而引起的。

3. 巨噬细胞炎症蛋白-1 Wolpe等(1988)发现一种单核细胞因子,是一种肝素-结合蛋白质,对人体多形核白细胞有化学促活作用(chemokinesis),在体外能引起中性粒细胞产生H₂O₂,皮下注射此因子能引起炎症反应,故称之为巨噬细胞炎症蛋白-1(macrophageinflammatory protein-1, MIP-1)。Davatelis等(1989)进一步研究发现,MIP-1给家兔静脉内注射引起剂量依赖性发热反应,热型呈单相。其致热性既不是由于污染ET,也不是由于含有LP或TNF,也不依赖于其他因素,表明它是另一种具有致热性的EP。



二、外源性致热原

病毒、细菌及其毒素、其他微生物或者药物,都可以作为外源性致热原诱导致热原细胞因子的合成和释放。但身体自身物质如免疫复合物、肿瘤细胞、补体因子(C5a、C3a)、胆酸、一些淋巴细胞产物(如 IL-2)或致热原细胞因子本身(IL-1、TNF- α)也可以诱导致热原细胞因子的产生,并与外源性致热原一样作用。目前比较明确的几种常见或重要的外源性致热原有以下几种:

1. 微生物 革兰阴性细菌的菌壁含有内毒素(endotoxin, ET),后者是一种有代表性的细菌致热原(bacterial pyrogen)。给家兔微量静脉内或更微量脑内(视前区-前下丘脑)注射,均可引起明显发热。ET 的活性成分是脂多糖,其核心成分脂质 A(lipid A)是决定致热性的主要成分。临床上输液或输血过程中所产生的发热反应,多数就是由于污染 ET 所致,因其耐热性很高,需干热 160 °C 经 2 h 才能灭活,一般灭菌方法不能清除。目前多数学者认为,ET 性发热是由于 ET 激活了内生致热原细胞,使其释放白细胞致热原所致。体外实验证明,用微量 ET 与白细胞培育,可使后者产生释放白细胞致热原;给家兔或狗静脉内注射 ET,在引起发热的同时,血清中出现大量循环白细胞致热原。晚近的一些研究证明,ET 还能激活单核细胞使其产生其他内生致热原。此外,ET 在外周还可能引起其他代谢介质的生成,后者经血-脑屏障进入脑内而参与中枢机制。但尚不能完全排除 ET 本身或其降解产物进入脑内发挥致热作用的可能性。ET 的相对分子质量很大,达 1 000 ~ 2 000 ku,一般剂量静脉内注射,显然难以通过血-脑屏障并进入脑内。但是,大剂量注射 ET,有无可能削弱血-脑屏障而导致少量 ET 通过血-脑屏障。或者由于某些生理过程(包括传染、毒血症或高热)提高了脑内毛细血管的通透性,导致 ET 或其降解产物得以自由通过,这个可能性还不能完全排除。还有学者报道,单独注射 ET 不能通过血-脑屏障,但联合使用 A 型链球菌致热性外毒素时,ET 就能够通过血-脑屏障。

革兰阳性细菌(如肺炎球菌、白色葡萄球菌、溶血性链球菌等)感染也能引起发热。给家兔静脉内注射活的或加热杀死的葡萄球菌,均能引起发热,因而其效应不取决于传染是否成立,而可能是细菌颗粒本身起的作用。加热杀死的葡萄球菌在体外与白细胞培育,能激活产内生致热原细胞,使其产生释放白细胞致热原。在剂量-效应关系上,取决于细菌颗粒数与细胞数的比例。

从革兰阳性细菌体内能分离出有致热性的外毒素,例如从葡萄球菌分离出的肠毒素,和从 A 型溶血性链球菌分离出的红疹毒素(erythrotoxin),都是强激活物,微量给动物静脉内注射即可引起发热。体外实验证明,红疹毒素与家兔白细胞培养,能使后者产生释放白细胞致热原。病毒感染,例如把流感病毒、麻疹病毒或者 Coxsackie 病毒注入家兔静脉内,都可引起动物发热。在发热的同时,血清中出现循环白细胞致热原。实验证明,病毒也可能通过激活产内生致热原细胞产生释放白细胞致热原引起发热,其激活作用可能与血细胞凝集素(hemagglutinin)有关。在体外用副流感病毒与家兔血白细胞培育,能激活后者释放白细胞致热原。此外,螺旋体(回归热的病原体螺旋体属 *Borrelia*,钩端螺旋体等)及真菌引入体内也可引起发热。在体外把赫姆斯包氏螺旋体(*Borrelia hermsii*)或酵母分别与人体白细胞培育,都能激活后者产生释放白细胞致热原。

2. 致炎物和炎症灶激活物 有些致炎物如硅酸结晶、尿酸结晶等,在体内不但可引



起炎症反应,而且其本身还具有激活产内生致热原细胞的作用,现已证明,尿酸结晶或硅酸结晶的激活作用,不取决于细胞对它们的吞噬,因为用细胞松弛素 B 或秋水仙素制止吞噬,不影响白细胞致热原的产生和释放。除某些非传染性致炎物以及传染原有激活作用之外,非传染性炎性渗出液中还含有激活物。实验证明,给家兔腹腔灌注生理盐水后,把从腹腔收集到的渗出白细胞置于生理盐水中培育,能释放白细胞致热原。但把正常血白细胞置于生理盐水中培育,则无白细胞致热原释放。若先加入从腹腔收集到的无细胞渗出液到正常血白细胞中培育,然后再置于生理盐水中培育,则血白细胞也能释放白细胞致热原,表明在渗出液中含有激活物。

3. 抗原-抗体复合物 抗原-抗体复合物对内生致热原细胞也有激活作用。皮内注射青霉素-佐剂乳状物或静脉内注射水溶性青霉素或肌内注射普鲁卡因青霉素,使家兔致敏,然后给这种致敏兔静脉内注入青霉素-血清蛋白结合物,可引起动物发热。在有致敏兔的含抗体血清的参与下,把致敏兔的血细胞与上述结合物作体外培育,能释放白细胞致热原,表明抗原-抗体复合物起了激活作用。用牛血清蛋白使家兔致敏,然后把致敏动物的血浆或血清转移给正常家兔,再用特异抗原攻击受血动物,可以引起后者发热。但牛血清蛋白对正常家兔却无致热作用,表明是由于抗原-抗体复合物起了激活作用。现已证明:用人体血清蛋白给家兔致敏后,再用人体血清蛋白攻击,约 5 min 后就可循环血中出现抗原-抗体复合物。

4. 淋巴因子 淋巴细胞不产生和释放内生致热原,但抗原或外凝集素能刺激淋巴细胞产生淋巴因子(lymphokine),后者对产内生致热原细胞有激活作用。实验证明,用卡介苗(bacille Calmette-Guerin, BCG)给家兔致敏,然后用旧结核菌素攻击可引起发热。这种反应可通过致敏的脾和淋巴结细胞被动转移给正常家兔。把致敏或未致敏的家兔血白细胞在体外与特异抗原培育时,不能释放白细胞致热原;如果同时加入致敏的淋巴细胞一起培育,则能使白细胞释放白细胞致热原。这是因为致敏淋巴细胞-抗原混合物所形成的一种可溶性产物起激活作用,这种产物就是淋巴因子,它可能主要来自 T 淋巴细胞。

5. 类固醇 体内某些类固醇(steroid)产物对人体有明显的致热性,睾丸酮的中间代谢产物本胆烷醇酮(etiocholanolone)是其典型代表。石胆酸也有类似作用。但实验证明,本胆烷醇酮的种系特异性很强,给狗、猫、大白鼠、小白鼠、豚鼠、家兔和猴做肌内注射,均不引起发热,只有当给人体肌内注射时,才引起明显发热。体外实验证明,人体血白细胞与本胆烷醇酮培育,经几小时激活能产生释放白细胞致热原。现已证明,本胆烷醇酮的致热性取决于类固醇的 $5-\beta-H$ 构型,因为 $5-\alpha$ -本胆烷醇酮不具致热性。同样,它在体外对白细胞的激活作用,也取决于 $5-\beta-H$ 构型。某些周期性发热患者,常找不到发热的原因,而血浆中的本胆烷醇酮的浓度有所增高。另一种类固醇,如糖皮质激素和雌激素,则能抑制白细胞致热原的产生释放。因此,有人用类固醇代谢失调来解释某些周期性发热。例如一些肝硬化的发热患者,伴有血浆中本胆烷醇酮浓度升高,被怀疑是类固醇代谢失调所致,但明确尚有争议。

三、前列腺素

前列腺素代谢在发热形成中起决定性作用。前列腺素的重要意义在乙酰水杨酸和



其他退热剂的退热作用中尤为突出,它是基于抑制环氧化酶,而不是限制致热原细胞因子的合成。大量研究显示,前列腺素 E₂ (PGE₂) 是有效的致热物质。注射 PGE₂ 或花生四烯酸到下丘脑,可以引起体温升高。静脉内注射 IL-1 后会引引起下丘脑和第二脑室中 PGE₂ 的升高,并出现发热,可见局部 PGE₂ 水平与发热的高度之间存在着明显相关性。除白细胞和内皮细胞外,细胞因子也能刺激中枢神经系统的星形胶质细胞和神经胶质细胞产生前列腺素。

发热形成的反应过程:在感染性、炎症性、免疫性疾病或损伤时产生的外源性致热原,诱导单核/巨噬细胞及其他细胞群产生和释放 IL-1 及其他致热原细胞因子;被释放的致热原细胞因子通过血液循环到达下丘脑。由于它显然是不能通过血-脑屏障的,其作用部位可能是下丘脑前区直接邻近的末端层状血管组织。其血管网状结构几乎没有血与脑分隔的屏障作用。致热原细胞因子就刺激局部细胞(如内皮细胞)产生和释放 PGE₂ 和其他花生四烯酸代谢产物,它们作用于调定点的调节。

四、致热原的作用部位

哺乳类动物和人类的体温相对恒定,是依赖体温调节中枢调控产热和散热的平衡来维持的。视前区-前下脑(preoptic anterior hypothalamus, POAH)是体温调节中枢的高级部位,次级部位是延脑、桥脑、中脑和脊髓等。当 POAH 进行正常活动时,次级中枢退居次要或备用地位。而当 POAH 失去活动(如被病灶或人工破坏)时,次级中枢可能取代之而发挥积极作用。无论对体温调节或致热原的反应,可能都是如此。

至于致热原(包括 ET 或 LP)的作用部位,迄今尚难确定。许多实验证明,在脑内存在着对 ET 或 LP 起反应的敏感区。用直接微量注射的方法显示,这种敏感区正好集中于下丘脑体温调节中枢,其他中枢部位的敏感性较低或不敏感。因此,只要有小量 ET 或 LP 通过血-脑屏障进入脑内,就有可能作用于敏感区而引起发热效应。目前还未有证据可以表明,ET 或 LP 能作用于外周温度感受器或其他外周调温结构而引起发热。

由于 ET 的相对分子质量很大,LP 的相对分子质量较小,因此多数学者认为,循环 ET 不能通过血-脑屏障而作用于 POAH,LP 则能通过血-脑屏障而作用于 POAH。其实至今对此仍不能最后肯定或否定。关于 LP,近年来有的学者提出其作用部位可能位于血-脑屏障外的脑血管区。这个特殊部位,称为下丘脑终板血管器(organum vasculosum laminae terminalis, OVLT)位于第三脑室壁的视上隐窝处。这里的毛细血管属于有孔毛细血管,LP 可能通过这种毛细血管而作用于血管外周间隙中的巨噬细胞,由后者释放介质再作用于 OVLT 区神经元(与 POAH 相联系)或弥散通过室管膜血-脑屏障的紧密连接,而作用于 POAH 的神经元。当然,这种主张也有待进一步验证。

总之,发热的发生机制比较复杂,有不少细节仍未查明,但主要的或基本的环节已比较清楚。概括起来,多数发热有四个环节:第一环节,是激活物的作用,但至今其作用方式所知不多;第二环节,即共同的中介环节主要是 EP,后者有多种,它们可能以不同结合物先后作用于 POAH,或作用于外周靶细胞,再通过发热介质参与作用;第三环节,是中枢机制,无论 EP 是否直接进入脑内,很可能要在下丘脑通过中枢介质才引起体温调定点上移,也不排除激活物的降解产物或外周介质到达下丘脑参与作用;第四环节,是调定点上移后引起调温效应器的反应。此时由于中心温度低于体温调定点的新水平,从体温调节



中枢发出调温指令抵达产热器官和散热器官,一方面通过运动神经引起骨骼肌的紧张度增高或寒战,使产热增多;另一方面经交感神经系统引起皮肤血管收缩,使散热减少;由于产热大于散热,体温乃相应上升直至与调定点新高度相适应。

第三节 发热的代谢和功能的变化

发热作为一种病理过程,机体在出现发热时会出现一系列代谢和功能的变化,主要涉及以下几个方面:

一、代谢变化

发热时机体物质代谢会增强。一般认为,体温每升高 1°C ,基础代谢率会提高 13%,所以发热患者的物质消耗明显增加。

1. 糖代谢 发热时由于糖代谢增强,机体出现肝糖原、肌糖原大量分解,使患者血糖升高,甚至可能出现糖尿。另外,发热时会出现寒战使肌肉活动量加大,氧需求量大幅增加。由于氧供应相对不足,无氧糖酵解会增强。因此,由于 ATP 生成减少而乳酸生成增多,患者也常会出现肌肉酸痛等表现。

2. 脂肪代谢 正常情况下,脂肪分解可提供给机体的能量占总能量的 20%~25%。机体发热时,由于糖代谢增强,使糖原储备量减少。而发热患者又常出现食欲下降,糖摄入量不足,导致机体只能动用储备脂肪。脂肪分解增强,此时其提供的能量可占总能量的 60%~80%。这会使患者日渐消瘦,严重是会出现酮血和酮尿。

3. 蛋白质代谢 正常成人每天摄入 30~45 g 蛋白质才能维持机体总氮平衡。发热时,机体蛋白质消耗量为正常的 3~4 倍。由于蛋白质分解代谢增强及患者摄入与吸收量的减少,使长期发热的患者血浆蛋白总量和白蛋白量均下降,出现低蛋白血症和氮质血症,导致机体抵抗力下降和组织修复能力减弱。

4. 维生素代谢 发热时机体维生素消耗量亦明显增加,而摄入和吸收量减少,患者常出现维生素缺乏,多见维生素 C 和 B 族等缺乏。

5. 水、电解质代谢及酸碱平衡 发热患者在体温上升期,由于肾血流量减少,患者尿量明显减少, Na^+ 、 Cl^- 的排出亦随之减少,导致 Na^+ 、 Cl^- 在体内潴留。在高热持续期,由于皮肤和呼吸道水分蒸发增多,使机体水分大量丢失,若饮水不足引起脱水。在退热期,由于患者大量出汗及尿量增加, Na^+ 、 Cl^- 排出增加,可加重其脱水。此外,发热时因分解代谢增强, K^+ 从细胞内释出,可导致细胞外液钾浓度升高。而代谢紊乱又使乳酸、酮体等酸性代谢产物增多,可出现代谢性酸中毒。

二、功能变化

发热时,人体多数器官功能出现亢进,少数器官功能受到抑制。

1. 中枢神经系统 发热使神经系统兴奋性增高,特别是体温达 $40\sim 41^{\circ}\text{C}$ 时,对中枢神经系统影响更大。患者突出的临床症状是头痛、头晕等,还可出现烦躁不安、谵语、幻觉等。在小儿因其神经系统尚未完全发育成熟,高热易引起热惊厥。有些患者神经系统可能会处于抑制状态,出现淡漠、嗜睡、昏迷等症状。这可能与 IL-1 有关,因有实验证实,IL-1 能诱导睡眠。



2. 心血管系统 发热时患者心率会加快。一般情况下,体温每升高 1°C , 心率约增 18 次/min, 儿童心率可增加更多。心率加快, 主要是因血温升高刺激窦房结及交感-肾上腺髓质系统的活性。在一定范围内(150 次/min), 心率加快可以增加心输出量, 满足组织对血液的需求, 具有代偿意义; 但超出此范围, 心率过快, 心输出量反而下降。心率过快和心肌收缩力加强, 还会增加心脏负担, 对有心脏潜在性病灶或心肌劳损的患者, 则容易诱发心力衰竭, 临床上应要给予特别注意。

3. 呼吸系统 发热时, 因血温升高和酸性代谢产物增加, 会刺激呼吸中枢, 使 CO_2 生成增多, 引起呼吸加深加快, 此时会有更多热量伴随呼吸运动排出, 利于散热。但通气过度时, 因 CO_2 排出过多, 患者发生呼吸性碱中毒。若持续体温过高, 使大脑皮质和呼吸中枢抑制, 反而会使呼吸变浅、变慢或不规则。

4. 消化系统 发热时由于交感神经兴奋, 会使消化液分泌减少及胃肠蠕动减弱, 致消化吸收障碍, 唾液分泌减少可致口干。同时, 胃液分泌量减少及胃肠蠕动减弱, 使食物在胃内滞留发酵。胃内分解产物也会刺激胃黏膜, 使患者食欲低下、恶心及呕吐等。胰液、胆汁分泌量不足及肠道蠕动减慢, 可导致脂肪和蛋白质消化吸收不良, 食糜在肠道滞留发酵、产气, 所以发热患者常有便秘和腹胀感。此时, 应给予患者以多糖、多维维生素类的清淡饮食, 避免油腻等难以消化的食物。

5. 泌尿系统 发热早期(体温上升期), 因交感神经兴奋, 肾血管收缩, 肾血流量下降, 患者会出现功能性少尿, 尿比重相对升高。高热持续期可致肾小管上皮细胞水肿, 患者尿中可出现蛋白和管型。体温下降期, 患者尿量可逐渐增加, 尿比重也逐渐降至正常。

第四节 发热的分度、热型、热程

一、发热的分度

按发热(腋温)的高低可分为: 低热 $37.3 \sim 38^{\circ}\text{C}$; 中等度热 $38.1 \sim 39^{\circ}\text{C}$; 高热 $39.1 \sim 40^{\circ}\text{C}$; 超高热 41°C 以上。

二、发热的热型

发热患者在不同时间测得的体温数值分别记录在体温单上, 将各体温数值点连接起来成体温曲线, 该曲线的不同形态(形状)称为热型。不同的病因所致的发热热型也常不同, 临床上常见的热型如下:

稽留热: 体温恒定地维持在 $39 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 以上的高水平, 达数天或数周。24 h 内体温波动范围不超过 1°C 。常见于大叶性肺炎、斑疹伤寒及伤寒高热期。

弛张热: 又称败血症热型。体温常在 39°C 以上, 波动幅度较大, 24 h 内波动幅度超过 2°C , 但都在正常水平以上。常见于败血症、风湿热、重症肺结核及化脓性炎症。

间歇热: 体温骤然升高达高峰后持续数小时, 又迅速降至正常水平, 无热期可持续 1 d 至数天, 如此高热期与无热期交替出现。常见于疟疾、急性肾盂肾炎等。

波状热: 体温逐渐上升达 39°C 或以上, 数天后又逐渐下降至正常水平, 持续数天后又逐渐升高, 如此反复多次。常见于布鲁菌病。