

高等医学院校临床研究生教材



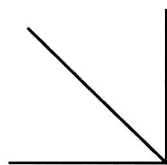
博学·基础医学

高级临床病理生理学

GAOJI LINCHUANG BINGLI SHENGLIXUE

主编 金惠铭 陈思锋

高等医学院校临床研究生教材



博学·基础医学

高级临床病理生理学

GAOJI LINCHUANG BINGLI SHENGLIXUE

主 编 金惠铭 陈思锋

编 者 (以姓氏笔画为序)

王新红 宁艳霞 李晓波

陆 超 陈思锋 金惠铭

周 平 钱睿哲 殷莲华

 复旦大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

高级临床病理生理学/金惠铭,陈思锋主编. —上海:
复旦大学出版社,2010.3
ISBN 978-7-309-07096-5

I. 高… II. ①金…②陈… III. 病理生理学-研究生-教材 IV. R363

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 029717 号

高级临床病理生理学

金惠铭 陈思锋 主编

出版发行 **复旦大学出版社** 上海市国权路 579 号 邮编 200433
86-21-65642857(门市零售)
86-21-65100562(团体订购) 86-21-65109143(外埠邮购)
fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

责任编辑 贺琦

出品人 贺圣遂

印刷 上海复文印刷厂

开本 787 × 1092 1/16

印张 15

字数 338 千

版次 2010 年 3 月第一版第一次印刷

书号 ISBN 978-7-309-07096-5/R · 1132

定价 45.00 元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究

前 言

《高级临床病理生理学》是一本供临床各科研究生使用的教材,其内容以医学院校本科《病理生理学》为起点,在此基础上,选取一些与临床疾病有关的病理生理课题进行讨论。希望该教材能密切联系临床实践,为临床各科研究生、住院医师及时更新知识、拓宽视野使用,并为临床研究提供一定的理论基础与选题线索。

本教材共分 14 章,既有基础病理生理学的内容,如氧化应激与疾病、钙转运异常与疾病、肿瘤病毒病因等;又有细胞分子病理生理学的内容,如细胞信号转导与疾病、基因治疗的原理和应用、细胞凋亡与疾病等。此外,还有一些与临床疾病密切相关的进展性章节,如抗血管新生治疗及治疗性血管新生,危重病时微血管和微血流障碍的细胞分子机制及其临床意义,艾滋病的临床病理生理学等。希望本教材能在整体、细胞、分子水平上为患病时机体内各器官的功能代谢变化及各种疾病的发病机制提供新材料。

本教材由多人执笔撰写,大多数作者所写的章节均与其从事研究的课题内容相关,而且经过 10 余年研究生课的讲授实践,成稿时又经多次修改,因此具有一定特色。由于目前国内针对临床研究生的病理生理学教材少见,本教材内容无同类书刊可供参考、借鉴,参加编写的人员较多,故撰写的内容深浅、格式可能不完全一样。限于水平,书中可能还会存在一定的缺点和错误,欢迎使用本教材的教师和学生指正。最后感谢各位编者在繁忙的教研工作之余执笔完成此教材,也感谢复旦大学出版社的贺琦编辑为本教材的出版给予的关心与帮助。希望本教材的出版能为临床研究生的病理生理学教学做一点微薄的贡献!

复旦大学上海医学院
生理与病理生理学系
金惠铭 陈思锋

2010 年 2 月

目 录

第 一 章	危重病患微血管功能障碍的细胞分子机制及其临床意义	1
	第一节 微循环与微循环障碍的近代概念	1
	第二节 微血管功能障碍	2
	第三节 微血管内皮细胞的激活、损伤与通透性升高	10
第 二 章	危重病患微血流紊乱的发生原理及临床意义	16
	第一节 血小板流态异常	16
	第二节 红细胞流态紊乱	18
	第三节 白细胞变性改变	21
	第四节 血浆流态变化	23
第 三 章	氧化应激与疾病	26
	第一节 概述	26
	第二节 氧化应激对机体的影响	30
	第三节 氧化应激与重要的疾病或病理过程	32
第 四 章	钙转运异常与疾病	45
	第一节 钙的正常代谢	45
	第二节 “钙火花”的病理生理	50
	第三节 钙转运异常与疾病的关系	52
第 五 章	脂质代谢紊乱及其相关疾病	69
	第一节 血浆脂蛋白代谢概述	69
	第二节 血脂及高脂血症	74
	第三节 脂质代谢紊乱与动脉粥样硬化	79
	第四节 脂代谢紊乱防治的病理生理基础	89

第 六 章	血管新生的调控机制	93
	第一节 血管新生的分期与生长方式	93
	第二节 血管新生的调控	94
第 七 章	血管新生与疾病	105
	第一节 肿瘤与血管新生	105
	第二节 缺血性心血管疾病与血管新生	108
	第三节 其他疾病与血管新生	110
第 八 章	抗血管新生治疗与治疗性血管新生	113
	第一节 抗血管新生治疗	113
	第二节 治疗性血管新生	115
第 九 章	肿瘤病毒病因	120
	第一节 肿瘤病毒病因的发展简史	120
	第二节 肿瘤病毒的致癌作用	121
	第三节 DNA 肿瘤病毒	122
	第四节 RNA 肿瘤病毒	134
第 十 章	艾滋病的临床病理生理	143
	第一节 概述	143
	第二节 艾滋病的病因学	145
	第三节 艾滋病的发病学	149
	第四节 艾滋病的传染途径和流行特征	153
	第五节 艾滋病的病程分期与临床表现的病理生理	154
	第六节 防治艾滋病的病理生理基础	157
第十一章	衰老的病理生理	161
	第一节 动物的寿命	161
	第二节 衰老机制的研究	162
	第三节 抗衰老的探索	172
第十二章	基因治疗的原理和应用	180
	第一节 基因治疗的发展简史和概念	180
	第二节 基因治疗的种类、策略和原则	181
	第三节 基因转移	183
	第四节 基因治疗的载体传递系统	185

	第五节 基因治疗在临床上的应用	189
	第六节 基因治疗的现状与发展方向	193
第十三章	细胞信号转导与疾病	197
	第一节 细胞间通讯	197
	第二节 与信号转导有关的细胞受体	198
	第三节 信号转导途径	199
	第四节 疾病时细胞内信号转导异常	207
第十四章	细胞凋亡与疾病	214
	第一节 细胞凋亡的概念及主要特征	214
	第二节 细胞凋亡的机制	217
	第三节 细胞凋亡的调控与信号转导	221
	第四节 细胞凋亡与疾病	224
	第五节 细胞凋亡在疾病发生发展和防治中的意义	230

第一章

危重病患微血管功能障碍的细胞分子机制及其临床意义

随着大循环和小循环研究的不断深入,近年来对微循环和微循环障碍的认识有不少更新和发展。微循环是循环系统的基层结构,也是组织器官获得血液灌注(perfusion)的基本园地,适当的微循环血液灌注对维持组织器官的功能及内环境稳定(homeostasis)起重要作用。本章主要从病理生理学角度阐述休克、弥漫性血管内凝血(DIC)、急性血栓性疾病、急性器官功能衰竭等危重病患微循环障碍的主要表现、发生机制及其临床意义。

第一节

微循环与微循环障碍的近代概念

广义的微循环包括血液微循环与淋巴微循环,一般所指的微循环是指血液微循环。本节主要讨论血液微循环(简称微循环)。微循环(microcirculation)是指微动脉与微静脉之间的微血管血液循环。微循环的血管肉眼不易看清,直径一般小于 $100\text{ }\mu\text{m}$ 。

各个不同的组织器官有各自不同的微血管构型,由此组成各自的微循环单位(microcirculatory unit),它是各组织、器官内最小的功能-形态联系单位。一般情况下,一个微循环单位组成体内器官(组织)的最小功能单位。由于各处微循环单位的构型随脏器、组织不同而异,而它们起的作用却类似,因此有人把微循环称作是一个结构不同而功能相似的“匀化系统”(homogenized system)。

微循环单位作为循环系统中最基层的结构,基本功能是向全身各个脏器、组织运送氧气及营养物质,排泄代谢产物,并且调节组织间液与血管内液的平衡。所以,微循环是关系到气体、营养的转运以及代谢废物排泄的管道系统。从这个观点来看,又可将其认为是一个“交换系统”(exchange system)。因此从广义上说,微循环是一个直接参与组织、细胞的物质、信息、能量的传递系统。

健全的微循环功能是保证体内重要脏器执行正常功能的前提。为此,各脏器必须具有一个正常的微血管构型和微血流循环,并且保持一种正常的灌注状态。进一步的研究指出,灌注分为组织灌注与细胞灌注。正常的灌注主要取决于微血管功能和微血流(包括血液成分)状态。

微循环可以作为很多病理过程和疾病的原发或继发的应答器官(response organ),从而出现微循环障碍。微循环障碍主要是指在微血管与微血水平发生功能或器质性紊乱,而造成微循环血液灌注障碍。此时既可有组织、器官灌注障碍,也可有细胞灌注障碍,并

导致相应的病变。在很多疾病中均有微循环灌注障碍,但目前临床上最常见的灌注障碍大致有以下几种。

1. 低灌注状态(hypoperfusion state)或称低血流状态(low-flow state) 主要指在病因作用下,体内重要脏器微循环血液灌注在短时间内急剧降低,从而出现一系列低灌注引起的症状与体征,故有学者称其为低灌注综合征(hypoperfusion syndrome)。以严重感染为例,当其发展到低灌注综合征时,患者出现严重的低血压、少尿、乳酸血症、神志障碍等表现。

2. 无复流现象(no-reflow phenomenon) 指局部血管严重痉挛、阻塞时,相应组织器官缺血,此时如使血管再通,重新恢复血流,有时缺血区并不能得到充分的血液灌注,此现象称为无复流。无复流现象常见于心肌,但也可见于脑、肾、骨骼肌等处。无复流造成的组织损伤实际上是缺血在时间上的延续和程度上的叠加。引起无复流的主要原因是微血管内皮细胞的肿胀、微血管外间质中由渗出液引起的组织间压增高和血小板聚集和(或)白细胞嵌塞引起的微血管堵塞等。

3. 缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury) 缺血、缺氧性损伤不仅出现于缺血、缺氧的当时,而且可发生于血流再通以后,这就是缺血-再灌注损伤。一般认为其发生机制与自由基损伤有关。

第二节

微血管功能障碍

一、微血管的被动调节与自动调节障碍

为了维持微循环灌注量的稳定,微循环除受神经体液调节外,还有自身的特殊调节。这种特殊调节一方面是大循环、小循环少见或不重要的,但对微循环来说多见而重要;另一方面,它在一定范围内是生理调节,超过一定限度又有病理学意义。微血管的被动调节与自动调节就是这种特殊调节中的一种。

不同脏器的微血管对不同的刺激产生各种不同的反应,在动脉血压与微循环灌注量的变化之间,微血管有两种调节方式。一种为被动(压力-血流)调节类型(passive pressure-flow pattern),此时随血压下降,微血管收缩,微血管灌注量下降,而且在开始时下降尤剧,该情况常见于皮肤、骨骼肌等。另一种为微血管自动调节类型(autoregulatory pattern),此时调节曲线呈“S”形,开始时随血压下降,微血管收缩,微血管灌注量下降;但微血管收缩到一定程度,血管不再痉挛,甚至有轻微扩张,因此微循环灌注量稳定在一定水平上(曲线上出现一个平段)。此时即使血压继续下降,灌注量变化却不大,直到血压剧烈下降超过一定范围后,灌注量才有第2次明显下降。因此,曲线的平段处实际上是一个代偿期,灌注量第2次下降,提示失代偿出现,该情况主要见于心、脑等脏器(图1-1)。

对于这种微血管特殊调节的机制,目前尚未完全阐明。一般认为,微血管的被动调节是一种被动的肌源性调节,也是一种牵张反射。当微血管管壁(如微动脉)受灌注

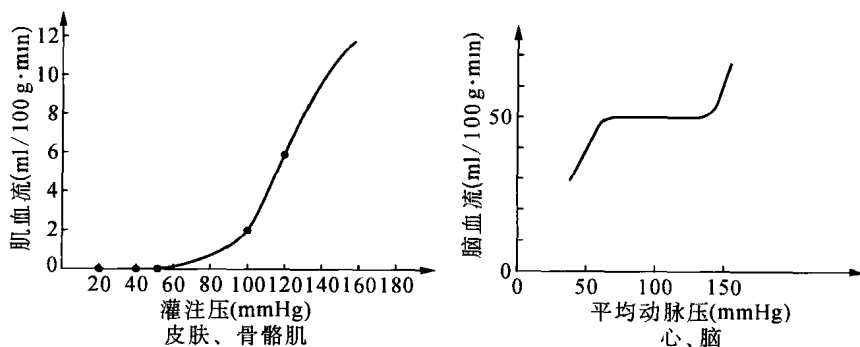


图 1-1 微血管的被动调节(左)与自动调节(右)

血量减少的刺激时,压力感受器兴奋降低,传入纤维可能行走于迷走神经中,传入冲动减少,引起交感紧张性加强,迷走紧张性降低。微动脉受交感神经支配,壁上 α 受体丰富,因而此时微动脉收缩。微血管自动调节的机制,一般认为与腺苷有关。以心脏为例,当微血管痉挛收缩时,微循环灌注量减少,心肌氧分压降低,从而促使细胞内的腺嘌呤核苷分解产生腺苷,后者透过细胞膜到组织和血管,与特异性腺苷受体结合后引起微血管扩张。

正常生理状态下,心脑在一定范围内发生血压波动时,其血流量可保持相对稳定,这是一种神经性的自动调节,作用迅速,主要发生在直径 $50\mu\text{m}$ 以上的微动脉、小动脉。当全身血压升高时,微动脉舒张;全身血压降低时,微动脉收缩,以保证心脑循环在全身血压 $50\sim 200\text{ mmHg}$ 范围内变动时仍能维持恒定的血液灌注。一般情况下,当血压低于 50 mmHg 或高于 200 mmHg 时,微血管的这种特殊调节功能发生故障,从而出现眩晕、头昏、眼花、黑矇、胸闷等症状。动脉粥样硬化、严重的缺血缺氧、晚期休克、创伤等危重病时均可使微血管的自动调节发生故障。

危重病患,当血压开始下降或波动时,体内皮肤、骨骼肌的微血管由于存在被动调节,首先发生痉挛,微循环灌注量急剧降低,因此休克患者常表现为脸色苍白、四肢厥冷、冷汗淋漓;但是心脑等重要脏器,由于有微血管的自动调节,早期可能出现微血管痉挛及灌注量下降,以后由于自动调节发挥作用,动脉血压继续下降时,微循环灌注量不再减少,在低水平维持,从而使心脑等重要脏器不出现明显的功能障碍。直到休克晚期,上述代偿调节功能失灵,微循环灌注量第2次出现急剧降低,代偿失调,脏器功能随之出现明显的功能障碍。由此可见,明显的心脑功能障碍常出现于危重病患的中后期。

有学者研究高血压动脉粥样硬化对脑血流自动调节的影响,用经颅多普勒超声测定血流速度,同步记录血压,以后记录血压升高和降低时脑血流的自动调节曲线。结果发现,脑血流自动调节曲线呈两种类型:经典型与非经典型(图 1-2)。经典型有类似于“平段”的曲线出现,非经典型则缺乏。当血压降低时正常大鼠脑血流调节曲线呈经典型者占 25% ,非经典型者占 75% ,而肾血管狭窄性高血压大鼠两者分别占 40.55% 和 54.45% 。当血压升高时,正常大鼠两者分别占 76.47% 和 23.53% ,而高血压大鼠则 100% 呈经典型。结果证明,高血压动脉粥样硬化除使脑血流自动调节范围上移外,其调节曲线类型也发生改变。

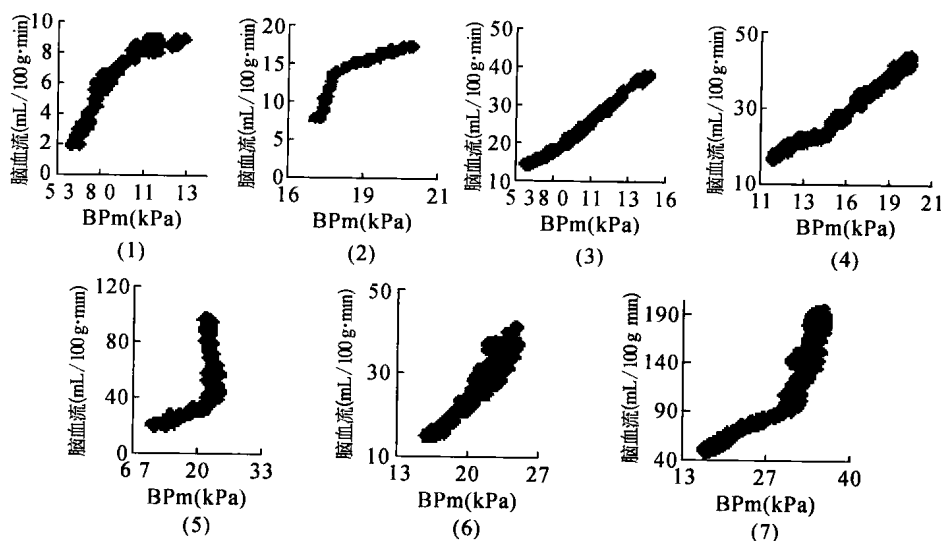


图 1-2 血压变化时脑血流的自动调节

(1)(2)(3)(4)为降压时变化;(5)(6)(7)为升压时变化;(1)、(5)为正常鼠经典型;
(2)、(7)为高血压鼠经典型;(3)、(6)为正常鼠非经典型;(4)为高血压鼠非经典型
(引自高庆春等)

二、微血管的舒缩障碍与自律运动紊乱

在某些致病因素作用下,微血管可发生痉挛或舒张。当微动脉和毛细血管前括约肌收缩时,可因收缩程度不同而出现不同程度的微循环灌注量减少及不同的微血管形态改变。如因微血管口径粗细不匀而呈串珠状;因红细胞断续流经微血管而使其血流呈断线状;有时因微血管强烈收缩,以致红细胞甚至血浆均不能通过毛细血管而使毛细血管消失,造成单位面积中毛细血管密度下降,微循环灌注量减少,甚至完全缺如。

微静脉收缩较微动脉少见,常引起毛细血管内血液淤滞,出现血流流速减慢,血色变暗,甚至停止不动。在病理情况下,微静脉和毛细血管舒张常较微动脉明显多见。此时,微血管张力降低,常呈锯齿状扩张。有时局部微血管明显舒张可形成局部微小血池或微血管瘤。微循环障碍十分严重时,微血管对血管活性物质反应性降低,甚至消失,使微血管处于麻痹状态,导致微血管口径明显扩大,并伴有明显的血液淤滞。

研究表明,微血管发生痉挛和舒张,主要是通过神经和体液调节途径实现的。如在致病因素作用下,交感-肾上腺髓质系统和肾素-血管紧张素系统兴奋时,可使微血管发生痉挛,而局部体液因子(如 NO)和代谢产物却常使微血管舒张。微循环障碍时体液因子很多,对其变化及其作用机制以往已经有广泛和深入的研究。

近年来,体液因子中血管活性肽对微循环的调节特别受到重视。心血管系统合成和分泌多种小分子生物活性物质,这些生物活性分子具有分子量小、种类繁多、分布广泛、调节灵活和生物作用复杂等特点,对微循环功能进行复杂调节,以维持心血管稳态,在心血管疾病的发生和发展中具有重要意义。常见的血管活性多肽如内皮素(endothelin, ET)、肾上腺髓质素(adrenomedullin, ADM)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、血管紧张素(angiotensin, Ang)、心钠素(atrial natriuretic peptide, ANP)、尾加压

素(urotensin II, U II)等,它们均来源于大分子前体肽原(prepro-peptide)、肽原(propeptide)。不同的血管活性肽分子和同一肽原及体内的众多酶解片段共同构成了极其复杂的调节网络。这些血管活性肽以内分泌和旁分泌/自分泌的方式,通过其靶细胞表面的G蛋白耦联受体,在微血管局部发挥其调节血管舒缩、细胞增殖、迁移和分泌等复杂的生物学作用。现举例如下。

1. ET ET含21个氨基酸,其前体分子由微血管和大动脉的内皮细胞(EC)合成和分泌。ET的受体主要分为ET_A和ET_B两种亚型,ET_A亚型受体分布在血管平滑肌,与ET结合时强烈收缩血管、促进血管平滑肌细胞(VSMC)的增殖;ET_B型受体主要分布于EC表面,与ET结合后舒张血管、降低血压和抑制VSMC增殖。休克患者血浆ET水平明显增高,休克时微循环的长期缺氧可刺激ET分泌,ET又可收缩微血管,加重微循环缺血、缺氧。ET引起微血管收缩的机制见图1-3。

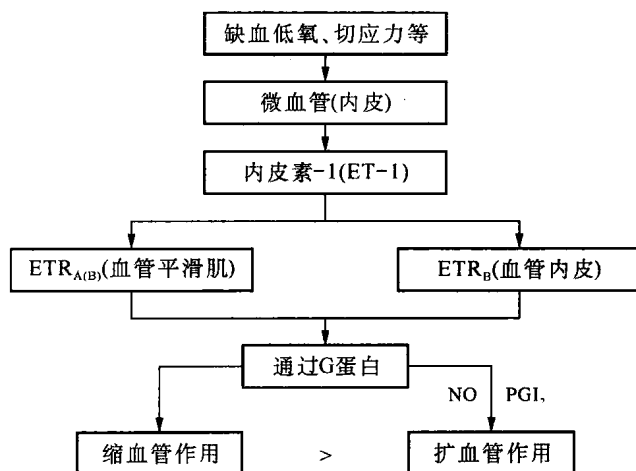


图1-3 内皮素的产生与作用

2. ADM ADM由52个氨基酸组成,其前体肽原(preproADM)含185个氨基酸,去掉N端21个氨基酸的信号肽后形成肾上腺髓质素原(proADM)。人的proADM在体内水解后可生成preproADM₂₂₋₄₁(PAMP)、preproADM₄₅₋₉₂、preproADM₉₅₋₁₄₆和preproADM₁₅₃₋₁₈₅等几个活性肽段。其中preproADM₉₅₋₁₄₆为ADM(即ADM₁₋₅₂)。血管EC、VSMC和血管外膜细胞合成和分泌ADM。ADM有扩张血管、降低血压、利钠利尿、抑制VSMC增殖和抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统功能等多种生理作用。炎症疾病时,IL-1、肿瘤坏死因子和脂多糖均可增加ADM的分泌。静脉注射ADM可产生长久的降压作用。ADM可以增加人前臂血流量。感染性休克的患者血浆ADM增加,其增加量与疾病的严重程度相关。微血管丰富的组织ADM表达也非常丰富。用激光多普勒微循环血流计检测血管舒张、血管漏出发现,ADM增加大鼠背部微血管床的微循环血流量,其效应为CGRP的3~10倍。研究发现,ADM可快速舒张小动脉,随之出现毛细血管后微静脉缓慢而被动舒张。ADM舒张离体肠系膜微血管床,增强大鼠皮肤微循环血流,该作用可被CGRP8-37阻断,提示ADM通过CGRP1受体介导该效应。ADM能通过P物质、缓激肽增加微血管的渗透性,促进组织水肿,表明其在炎症的微循环中产生和释放,促进炎性水肿的形成。提示

ADM 通过致炎和抗炎作用共同参与炎症时内皮细胞炎性水肿形成的调节。研究表明, ADM 可通过 ADM 和 CGRP 受体增强中性粒细胞的聚集, 而 CGRP 只通过 CGRP1 受体发挥作用。

3. Ang II Ang I 可以通过血管紧张素转换酶形成 Ang II, 后者具有强大的缩血管、升血压和促进 VSMC 增殖的作用, 对血管重塑具有重要的调节作用, 是高血压、糖尿病肾病和动脉粥样硬化等心血管疾病的重要致病因素; 近年来发现 Ang I 和 Ang II 亦可通过内肽酶, 形成 Ang1-7, 具有强大的利钠利尿、舒张血管和降低血压等作用, 并可拮抗 Ang II 的升高血压作用。此外, AngIII 2-8、IV 3-8 亦有舒张血管的效应。Ang1-7、Ang2-8 和 Ang3-8 都是 Ang II 的不同片段, Ang II 可以收缩肠系膜血管床等。Ang II 和 AngIV 的前体 Ang I、Ang I-(3-10)、Ang II 注入猫肠系膜血管床可增加毛细血管床的灌注压, 且可被 AT1 受体阻断剂 DuP532 拮抗。Ang II 和 Ang I 对血管床作用类似于 Ang I-(3-10) 和 AngIV。血管紧张素转换酶抑制剂的作用可以阻断 Ang I 和 Ang I-(3-10), 但不阻断 Ang II 和 AngIV 的作用。表明 Ang I、Ang II 和 Ang I-(3-10) 为快速有效调节肠系膜毛细血管床收缩功能的血管活性肽。

4. U II 是从鱼的脊髓尾部下垂体中分离出的生长抑素样环肽。已经证实心血管组织中富含 U II 及其特异性受体——G 蛋白耦联受体 14(G protein-coupled receptor, GPCR14)。U II 具有心功能抑制、血管收缩等心血管效应, 且其缩血管效应比 ET-1 强 10 倍, 是迄今已知最强的缩血管活性物质。此外, 它还具有促进内皮细胞、平滑肌细胞和心肌细胞增殖等心血管效应。人冠状动脉粥样硬化斑块及脂质沉积的平滑肌和巨噬细胞中也含有丰富的 U II, 应用 U II 后心肌出现缺血性变化, 提示它可能在冠心病、动脉粥样硬化的病理生理过程中具有重要意义。

血管活性肽是大循环和微循环调节的主要物质基础, 对包括微循环障碍在内的心血管系统疾病的发生和发展具有重大影响, 血管活性肽的研究已成为解决以上疾病的关键。认识并阐明其作用机制, 有助于阐明以上疾病发生的分子机制, 探寻疾病治疗的新靶点与新药开发的新途径。

微血管具有产生自动的、不受心脏控制的节律性舒缩能力, 称为微血管自律运动(microvascular vasomotion)。微血管的这种节律性开放和关闭现象在观察人体手指甲襞微循环或球结膜微循环时每分钟发生 0~6 次(此即为微血管自律运动), 此时伴有节律性血流加快或减慢, 以及周期性的压力波动。对于此种现象的发生机制目前尚不清楚。有学者认为微血管运动现象的存在支持毛细血管主动收缩能力, 它能在无平滑肌的情况下主动收缩(通过胞质里的微丝), 或者通过毛细血管外周的周细胞收缩造成。但另有学者认为毛细血管的此种“收缩”是被动的, 它发生在毛细血管前括约肌主动收缩后, 并紧接着产生毛细血管内压降低, 此种被动的管腔萎陷, 可导致毛细血管完全关闭, 此时扁平的内皮细胞变成球形。

微血管自律运动是一种具有独特频率和振幅的运动波。这种在血管壁上传播的生物波是一种复杂的周期信号, 其运动频率的大小与动物整体的血压或脉搏无直接关系。它的波动振幅与该局部微血管平均管径的比值随微血管的变小而增大。越细的微动脉, 其自律运动的相对振幅越大。微静脉与淋巴管中也发现有微血管自律运动的现象。Intaglietta 等认为, 这种微血管自律运动的起搏点可能在微动脉分支处。

实验证明, 各种血管运动现象均可被麻醉、交感神经阻断剂、发热所抑制, 又可在出血、

紧张、针刺等应激情况下和某些疾病时加剧。我们在观测人体手指和眼球结膜微循环时发现,部分高血压、系统性红斑狼疮、脉管炎及糖尿病患者,在症状明显时微血管自律运动明显升高,随病情缓解而降低或恢复。因此,微血管自律运动可作为衡量某些疾病时微血管功能状态的一个指标。

临床应用山莨菪碱治疗休克已取得一定疗效,一般均认为与其具有扩血管作用有关。但实际上目前已有一系列实验证明山莨菪碱的作用比较广泛,其重要作用之一是加强微动脉自律运动的振幅和频率,激活处于抑制状态下的微动脉自律运动,从而使局部血流发生重新分布,改善重要脏器缺血区的组织和器官的血流灌注,这种作用不仅仅是扩血管效应所致。

有学者报道,在动物实验(如鼠类)中可采用向体外灌流的肠系膜表面滴注 1:1 000 去甲肾上腺素的方法复制微血管自律运动增强的模型,如在肠系膜活体观察时动态记录血管口径,可见到图 1-4 中的现象。在此种模型上研究中药注射剂川芎嗪(TMP)扩张微血管的同时,可见微血管自律运动现象被抑制(图 1-5)。

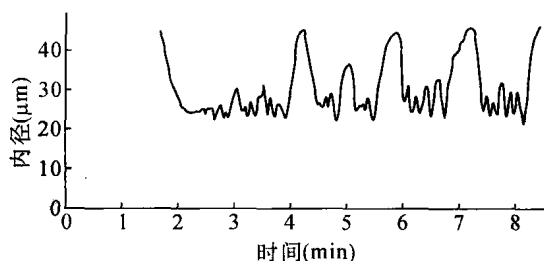


图 1-4 肠系膜表面去甲肾上腺素诱导的微血管自律运动

(引自常立功)

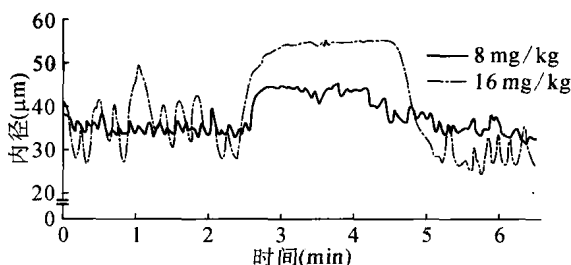


图 1-5 静脉推入川芎嗪微血管自律运动被抑制

(引自常立功)

此外,有学者认为,由于微血管远离心脏,微血管中血流要靠心脏搏动作为流动的动力较为困难,因此微血管的自律运动对微循环中的血液流具有“第二心脏”的作用。

微血管自律运动的恒定是保持组织器官正常微循环血液灌注的前提。微血管自律运动过快,犹如心动过速,减少微循环血液灌注,可引起缺血、缺氧损伤,常见于休克早期、结缔组织疾病的活动期等;反之,微血管自律运动过慢,犹如心动过缓,也会影响微循环血液灌注,引起淤血性缺氧损伤,常见于败血症休克晚期、心力衰竭等情况。

三、微血管病

有学者对休克、严重的溶血性贫血伴发急性肾衰竭、血栓性血小板减少性紫癜、恶性高

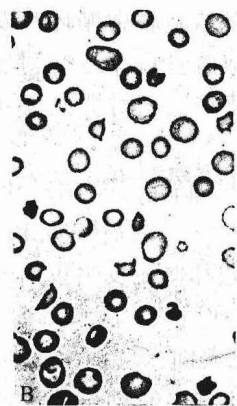


图 1-6 红细胞碎片

血压、播散性癌症、溶血性尿毒症性综合征等患者进行外周血血象研究时发现,在疾病的某个阶段其血涂片中有形状类似而奇特的红细胞碎片。其特征为:带刺的收缩红细胞,新月形、盔甲形的红细胞碎片和体积较小的球形红细胞等(图 1-6)。因此设想,这些疾病具有一个共同的发病环节——微血管的损伤。

1. 微血管病与微血管病性溶血性贫血 经一系列实验研究和临床观察,上述设想获得证实。特别是 DIC 被提出后,已经初步证明,此种红细胞碎片主要是在微血管病变的基础上造成的,因此出现了微血管病(microangiopathy)的概念。现在常常将这种出现红细胞碎片的贫血称为“微血管病性溶血性贫血”(microangiopathic hemolytic anemia)。引起此种贫血的主要原理如下。

(1) 微血管内有纤维蛋白性微血栓形成,此时纤维蛋白丝呈网状,当循环着的红细胞黏在网状纤维蛋白丝上后,由于血流不断冲击,引起红细胞破裂(图 1-7)。

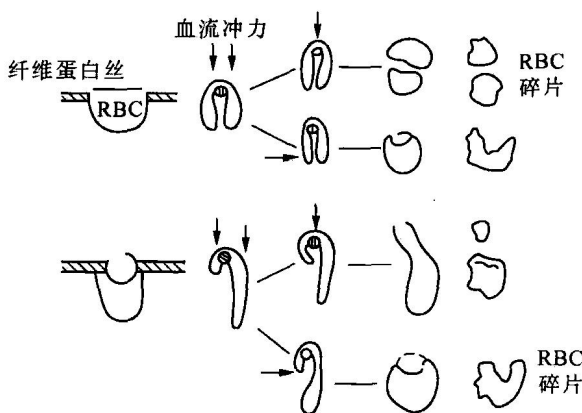


图 1-7 红细胞碎片的形成机制

左:假设图 右:扫描电镜

(引自 Bull and Kuhn)

(2) 缺氧、酸中毒使红细胞变形能力降低,这种红细胞通过纤维蛋白网孔时更易受到机械性损伤。

(3) 微循环血管(主要是毛细血管)内有纤维蛋白性微血栓形成时,血流通道发生障碍,此时红细胞就有可能通过肺组织等的毛细血管内皮细胞上的裂缝到组织,这种通过裂缝时的机械作用能使红细胞扭曲、变形和破裂。

(4) 在红细胞扭曲、变形和破裂过程中出现获得性(或继发性)球形红细胞增多症。球形红细胞因表面张力关系而脆性提高,容易破坏,产生溶血。

(5) 有学者对内毒素所致的家兔 DIC 贫血形成的机制进行研究,认为由于内毒素的直接作用,或通过凝血-纤溶-补体-激肽系统的间接作用影响膜离子通透或开放钙通道,钙内流增加,同时钙泵受抑制,使红细胞内游离钙增高,激活一系列蛋白酶和磷脂酶,进一步损伤膜,使其形态改变,硬度增加,结果红细胞处于“前溶解状态”,提示红细胞本身的变化可能是 DIC 时微血管病性溶血性贫血的重要机制之一。研究还发现,内毒素可引起红细胞膜

磷脂酶 A_2 (PLA₂) 活性升高, 同时出现膜磷脂主要组分磷脂酰胆碱 (PC)、磷脂酰乙醇胺 (PG)、磷脂酰丝氨酸 (PS) 减少, 显示 PLA₂ 与膜流动性降低显著相关。

2. 血栓性微血管病 在对微血管病性溶血性贫血深入研究的基础上, 又提出了“血栓性微血管病” (thrombotic microangiopathy) 的概念, 即有关脏器因血管内皮损伤引起纤维蛋白在局部沉积, 造成各种微血管病变, 引起有关脏器的微循环障碍。在某些肾脏疾病、妊娠毒血症、溶血性尿毒症性综合征、血栓性血小板减少性紫癜、恶性高血压、多发性结节性动脉炎、系统性红斑狼疮、肾移植后排斥、糖尿病、脉管炎、动脉粥样硬化等疾病中较易见到。近年来有学者提出, 微血管病在很多慢性疾病中是常见的, 而休克可认为是一种急性的全身性微血管病 (acute systemic microangiopathy)。上述疾病在某些情况下应用抗凝疗法, 可获得疗效。

但是微血管病的定义至今尚未统一。笔者认为, 所谓微血管病主要是指在各种病因作用下, 微循环水平上微血管、微血流和微血管周围的细胞发生形态改变和 (或) 功能紊乱, 从而引起相应的临床表现。根据病因及其在疾病发生、发展中的作用, 微血管病可分为急性和慢性两种。急性微血管病如血栓性微血管病、休克、DIC 等, 有学者将休克称为急性全身性微血管病 (acute systemic microangiopathy)。急性微血管病在疾病发生、发展中起主导作用, 决定疾病的进程与预后。与其相对应的是慢性微血管病 (chronic microangiopathy), 糖尿病微血管病即是典型的代表。此时微血管病的发生与并发症的形成、发展和预后有密切联系。糖尿病微血管病的主要表现如下。

(1) 糖尿病视网膜病 (diabetic retinopathy, DR): 主要分为非增殖型 (背景型) 和增殖型, 分属于视网膜病变的不同阶段。其发生基础是视网膜的微血管病, 包括毛细血管的扩张和通透性升高、基膜增厚、周细胞丧失, 因此毛细血管壁完整性破坏, 微血管内皮细胞有广泛损伤甚至血栓形成, 局部血管新生 (angiogenesis) 增强。在此过程中微血管内皮细胞增殖、损伤、黏附分子过度表达, 最终可造成视网膜出血、剥离、机化甚至失明。

(2) 糖尿病肾病 (diabetic nephropathy): 这是一种肾脏的微血管病, 主要表现为肾小球毛细血管通透性增加、基膜增厚、血管外基质增加, 从而导致肾小球电荷屏障发生障碍, 肾小球滤过异常, 严重时发生肾小球和 (或) 肾间质纤维化。因此, 临床上早期出现微量白蛋白尿, 进一步发展后尿中有各种管型出现, 严重时导致肾功能障碍, 甚至尿毒症。

(3) 糖尿病神经病变: 它与神经微血管病关系密切, 此时有神经周围的微血管管腔狭窄或阻塞, 具体表现为: ①外周神经的营养血管有微血栓堵塞, 因而出现急性单神经病变; ②神经营养血管的病变, 如该处毛细血管内皮细胞增生、肥大, 毛细血管管腔狭窄, 毛细血管管壁变厚, 形成多层结构, 表现为两侧对称性、多发性末梢神经病变, 神经传导速度减慢, 有时还出现自主神经病变。

(4) 糖尿病心脏病: 以冠状微血管 (特别是微动脉) 病变较明显, 可伴有微血管的重构 (remodeling), 具体表现为微血管管腔缩小、基膜增厚, 因而冠脉阻力加大, 血管舒张能力降低, 中膜厚度增加, 管腔与管壁 (厚度) 比值下降, 出现束状或梭状微血管瘤, 单位心肌内灌注的微血管数减少, 出现冠状动脉造影显示不出的小冠状动脉缺血的表现, 如微血管性心绞痛 (microvascular angina)、心肌病与心脏自主神经病变的各种表现。严重时导致心肌梗死和 (或) 心力衰竭。

(5) 其他: 除了临床上已被大家重视的上述脏器的微血管病外, 近年来又有学者提出

糖尿病肺和糖尿病肝。

糖尿病肺(diabetic lung):表现为肺泡微血管病,故称其为糖尿病肺泡微血管病(diabetic alveolar microangiopathy)。肺是体内最大的一个微血管器官,它对全身性微血管病(systemic microangiopathy)高度敏感。由于肺的储备大,因此尽管出现肺解剖学上的病变,其功能障碍及体征要比其他器官(如肾、视网膜等)出现得晚,所以糖尿病的肺部病变至今未被认可。实际上肺的自主神经病变和实质细胞的结构损伤在许多无肺部症状的糖尿病患者体内存在,这种亚临床型的肺泡微血管储备功能障碍可用安静时和运动时非侵入性的肺泡弥散-灌注功能(包括肺泡膜弥散能力和肺泡-毛细血管血量)测定来定量。

糖尿病肝:又称糖尿病肝硬化(diabetic hepatocirrhosis)或糖尿病肝微血管病(diabetic microangiopathy of the liver)。在一组 12 例患 10 年以上糖尿病患者(BMI<25)的肝脏活检分析中发现,肝中出现非肝硬化型(noncirrhotic form)肝窦纤维化,患者合并各种微血管病,如视网膜病、肾病、周围神经和自主神经病变等,碱性磷酸酶普遍升高。肝活检标本显示,肝血窦周围弥漫性纤维化。免疫组化显示,肝血窦周围有基膜成分,无非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease)的特征。因此,Harrison 等于 2006 年建议将此种疾病作为一组独立疾病,提示糖尿病危及肝脏,但对其临床表现特征、发病机制及临床意义尚需进一步研究。

微血管病可在一个脏器出现,也可在多个脏器同时或先后出现。2004 年,Hahn 等报道了一种罕见的 Susac 综合征,好发于青春期女孩,表现为急性弥漫性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis),此综合征中脑、视网膜和内耳同时有微血管病,严重者可有听觉丧失。

第三节

微血管内皮细胞的激活、损伤与通透性升高

毛细血管是微循环中的主要血管,其壁由单层内皮细胞组成,厚约 $1\ \mu\text{m}$,真毛细血管与组织细胞十分靠近,因此有利于物质交换。据测定,任何一个细胞如远离微血管 $1/400\ \text{cm}$ (即 $25\ \mu\text{m}$)时,便发生功能障碍。近年来,运用电子显微镜研究发现,毛细血管壁相邻两个内皮细胞间紧密连接(tight junction),连接处狭缝宽度为 $3\sim 20\ \text{nm}$ 。脑毛细血管内皮细胞间的缝隙因细胞膜融合而封闭,可能形成“血-脑的机械屏障”。

目前一般将微血管通透的通路归纳成以下 7 个方面(图 1-8)。

(1) 经过微血管内皮细胞紧密连接处的狭缝。

(2) 微血管内皮细胞胞质(边突)突入管腔,将微血管管腔内的内容物包裹,然后在内皮细胞胞质中往微血管基膜方向推送。

(3) 微血管内皮细胞胞质形成小凹以吞饮泡(pinocytotic vesicle)的方式将管腔内容物往基膜方向转运。

(4) 在具有“窗孔”型(fenestrate)内皮结构的毛细血管壁,通透过程可经过内皮细胞的“窗孔”进行。