

RESPIRATORY PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

呼吸药理学与治疗学

人民卫生出版社 主编 周汉英 陈季强 主审 卞如濂

R921
74

呼吸药理学与治疗学

主 编 周汉良 陈季强

副主编 钮善福 刘富光
唐法娣 王选锭

主 审 卞如濂

84.12.12



人 民 卫 生 出 版 社



A0292889

图书在版编目(CIP)数据

呼吸药理学与治疗学/周汉良 陈季强主编. —北京:人民卫生出版社,1998

ISBN 7-117-03101-8

I. 呼… II. ①周… ②陈… III. ①呼吸系统疾病-药物-药理学②呼吸系统疾病-治疗学 IV. R974

中国版本图书馆 CIP 数据核字(98)第 26741 号

呼吸药理学与治疗学

周汉良 陈季强 主编

人民卫生出版社出版发行
(100078 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼)

三河市潮河印刷厂印刷

新华书店经销

787×1092 16 开本 66 $\frac{1}{2}$ 印张 2 插页 1558 千字

1999 年 2 月第 1 版 1999 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

印数:00 001—3 070

ISBN 7-117-03101-8/R·3102 定价:91.00 元

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

目 录

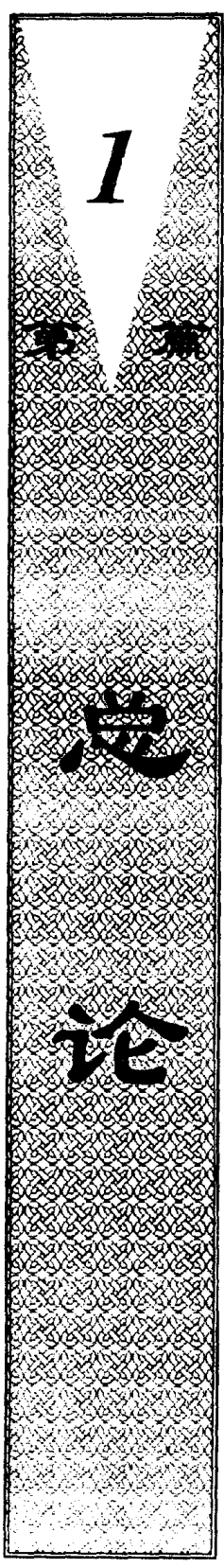
第 1 篇 总 论

第 1 章 气管、支气管和肺的微细结构	(1)
第 1 节 气管与支气管	(1)
第 2 节 肺	(4)
第 2 章 呼吸生理	(14)
第 1 节 肺通气	(15)
第 2 节 肺容量与肺通气量	(24)
第 3 节 肺气体的交换	(28)
第 4 节 呼吸运动的调节	(31)
第 3 章 实验动物呼吸力学	(38)
第 1 节 各种呼吸压力的测定	(38)
第 2 节 潮气量及流速测定	(42)
第 3 节 呼吸阻力测定	(43)
第 4 节 用力呼吸肺功能各指标的微机实时测试	(48)
第 4 章 肺呼吸功能的病理生理	(52)
第 1 节 肺容量和通气功能	(53)
第 2 节 肺换气功能	(59)
第 3 节 动脉血气分析	(62)
第 4 节 呼吸动力	(64)
第 5 章 肺的内分泌与代谢功能	(69)
第 1 节 气道的神经内分泌功能	(69)
第 2 节 肺对内源性物质的代谢功能	(77)
第 3 节 肺对外源性物质的代谢功能	(88)
第 6 章 气道上皮生理和病理生理	(95)
第 1 节 气道上皮的一些基本概念	(96)
第 2 节 气道上皮防卫功能	(99)
第 3 节 气道上皮对其他细胞活性的调节	(103)
第 4 节 气道上皮介导的病理反应和疾病	(111)
第 5 节 药物和气道上皮	(113)
第 7 章 肺的血液循环和微循环	(117)
第 1 节 肺的血管系统	(118)
第 2 节 肺循环的压力	(121)
第 3 节 肺血流	(123)

第4节	肺血管阻力	(125)
第5节	肺血管舒缩功能的调节	(127)
第6节	肺微血管系统的液体转运	(131)
第8章	气道平滑肌收缩与松弛的生化机制	(146)
第1节	气道平滑肌收缩	(147)
第2节	气道平滑肌松弛	(163)
第3节	气道平滑肌收缩与松弛的整合	(170)
第9章	肺的免疫功能	(175)
第1节	肺的非特异性免疫功能	(177)
第2节	肺的特异性免疫应答	(183)
第3节	肺免疫功能的调节	(200)
第10章	肺的炎症反应和变态反应	(207)
第1节	肺的炎症反应	(207)
第2节	肺的变态反应	(219)

第2篇 各 论

第11章	支气管哮喘的发病机制	(230)
第1节	气道炎症形成机制	(231)
第2节	免疫与变态反应机制	(240)
第3节	气道的神经-受体调节机制	(242)
第4节	遗传学机制	(245)
第12章	β 肾上腺素受体激动剂	(250)
第1节	β 肾上腺素受体激动剂的分类、构效关系与作用	(250)
第2节	选择性 β_2 肾上腺素受体激动剂	(255)
第3节	非选择性 β 肾上腺素受体激动剂	(260)
第13章	抗胆碱药	(264)
第1节	M胆碱受体亚型及其功能	(264)
第2节	支气管哮喘、慢性阻塞性肺病时胆碱能神经张力变化	(267)
第3节	常用的抗胆碱药	(268)
第14章	茶碱类药物	(273)
第1节	茶碱类药物的药理	(274)
第2节	临床应用的茶碱类药物	(276)
第3节	茶碱类药物的配伍及其临床意义	(279)
第4节	茶碱类药物在呼吸系统疾病治疗中的应用	(281)
第15章	糖皮质激素类药物	(285)
第1节	糖皮质激素类药物的分类和药动学	(286)
第2节	药理作用与作用机制	(291)
第3节	糖皮质激素与 β_2 激动剂的相互作用	(302)
第4节	激素抵抗型哮喘及其分子机制与治疗	(303)



第 1 章

气管、支气管和肺的微细结构

第 1 节 气管与支气管·····	(1)
第 2 节 肺·····	(4)

呼吸系统包括鼻、咽喉、气管、支气管和肺等器官。通常,称喉以上的部分为上呼吸道,喉以下的部分为下呼吸道。从气管到肺内的肺泡是一连续而反复分支的管道,其中唯有肺泡能行使吸入空气与血液之间氧气和二氧化碳的交换功能(即呼吸功能)。自鼻至肺内的终末细支气管属导气部,自呼吸性细支气管至肺泡属呼吸部。呼吸系统除了主要行使呼吸功能外,鼻腔的嗅粘膜是嗅觉感受器,喉是发音器官,肺还有内分泌、激活和灭活某些生物活性物质等重要功能。

第 1 节 气管与支气管

气管为扁圆形的管道,上端与喉相接,下端分成左、右支气管并经肺门分别入左、右肺。气管与支气管是沟通肺与外界的必经渠道,二者结构基本相同,均由粘膜、粘膜下层和外膜构成(图 1-1)。

(一)粘膜 由上皮和固有层组成。上皮为假复层纤毛柱状上皮,由纤毛细胞、杯状细胞、基底细胞、刷细胞和神经内分泌细胞等组成。其中柱状细胞(包括纤毛细胞和无纤毛细胞)占 61%,杯状细胞占 6%,基底细胞占 32%。上皮细胞间还可见少量粒细胞和淋巴细胞。固有层为疏松结缔组织,纤维细密、富含纵向排列的弹性纤维,并可见血管、淋巴管、弥散淋巴组织及浆细胞、淋巴细胞、粒细胞等。

1. 纤毛细胞(ciliated cell) 细胞呈柱状,核卵圆形位于细胞中部。每个细胞的游离面约有 300 根排列整齐的纤毛,纤毛之间有稀而短的微绒毛。纤毛长约 $8\mu\text{m}$,直径约 $0.3\mu\text{m}$,基部较粗连于顶部胞质中的基粒(basal body),顶端渐细。纤毛的轴心胞质中含有纵行微管,在其不同段落的横切面上,微管的数目和排列形式各不相同:基粒处为九组三联周围微管,中段为九组二联周围微管和二条独立的中央微管,顶部可见周围微管逐渐融合,二条中央微管自纤毛顶部直贯于近基粒的基板(图 1-2,1-3)。纤毛由微管蛋白(tubulin)、动力蛋白

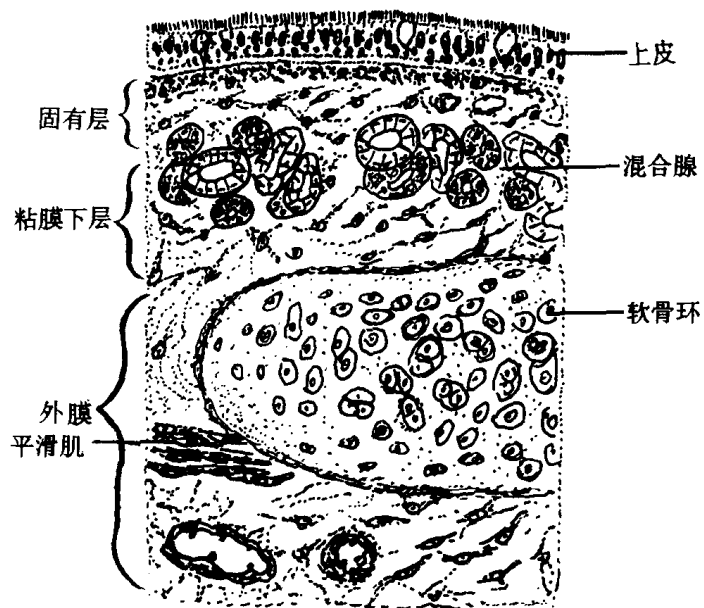


图 1-1 气管壁

(dynein)和连接蛋白(nexin)等组成。其中动力蛋白是一种大分子的 ATP 酶。每个动力蛋白每秒可分解 11~35 个 ATP,产生的能量引起相邻周围微管间的相对滑动。使纤毛发生每分钟约 1 100~1 300 次有节律的单向摆动。纤毛摆动时,同列纤毛同步,并与相邻行列纤毛的运动时相相异,整片纤毛运动时前后协调,后推前送,犹如麦浪滚滚,将上皮表面的粘液连同粘于其上的颗粒物质,推移至喉头排除。纤毛摆动所需的 ATP 由顶部胞质中的线粒体提供,纤毛细胞是净化呼吸道的重要结构,纤毛的运动还需要合适的温度、湿度与酸碱度,否则将影响其功能。空气中某些有害因子如二氧化硫、甲醛、氨及吸烟等均可影响纤毛运动,严重时可使纤毛遭广泛破坏乃至消失。病毒和细菌感染可引起纤毛细胞内的线

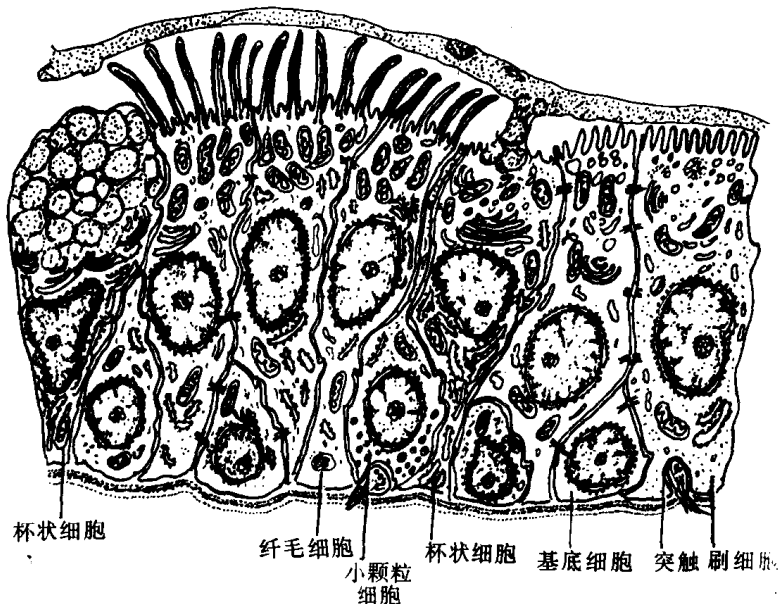


图 1-2 气管上皮超微结构模式图

上皮,杯状细胞消失。粘膜下层的腺体和外膜的软骨片均消失,平滑肌则增多,并形成一层完整的环行肌层。由于管壁没有软骨支撑,仅由上皮和其下方的肌弹性纤维层构成,因而平滑肌的舒缩对管径变化的影响更大。使用某些药物或因过敏等病理情况,可使管壁平滑肌发生痉挛性收缩,使气道阻力增加乃至堵塞,造成呼吸困难,临床上称为哮喘。

细支气管和终末细支气管上皮中的非纤毛细胞,除少数为基底细胞、刷细胞和小颗粒细胞外,大部分为克拉拉(clara)细胞,此外还有神经上皮小体。

(1) clara 细胞:胞体为柱状,细胞顶部呈圆顶形突向管腔,游离面有少量微绒毛。胞核椭圆形,位于细胞中部。核下胞质中线粒体较多,粗面内质网发达,核上区高尔基复合体明显,顶部胞质中可见滑面内质网和许多直径约 $0.4 \sim 0.5 \mu\text{m}$ 的圆形分泌颗粒(图 1-5)。clara 细胞主要分布于终末细支气管和呼吸性细支气管。用免疫组织化学方法检测人胚 clara 细胞特有的分泌性蛋白(clara cell secretory protein, CCSP),显示 clara 细胞发生的时

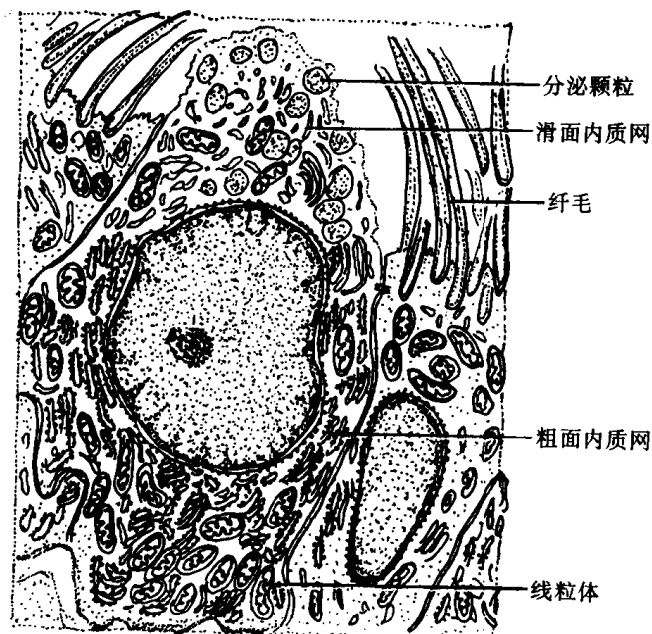


图 1-5 clara 细胞超微结构模式图

间:细支气管为胚胎发生第 12 周,小支气管为第 14 周,气管为第 15 周。动物实验也证实 clara 细胞最先出现于终末细支气管,然后再渐次扩展至大气道,但出生后很少在气管和支气管上皮中存在。对 clara 细胞的功能至今仍未完全确知。根据其细胞的结构和生物学特性及动物实验提示,clara 细胞可有以下功能:①能分泌蛋白酶、粘多糖酶和脂类。蛋白酶和粘多糖酶能分解粘液,降低其粘稠度,脂类能降低气道的表面张力,二者协同保持气道的通畅。②clara 细胞所含的细胞色素 P-450 氧化酶系,可对多种药物和外来有毒物质进行生物转化,使之减毒或易于排泄。③clara 细胞在病毒的刺激下能分泌多种特异的蛋白质,具有抗炎和调节肺内基质中多种细胞功能的作用。其中 10KD 的 CCSP 能激活基质中成纤维细胞和平滑肌细胞合成 I 型和 II 型胶原,而 16KD 的 CCSP 则能抑制成纤维细胞的趋化活性。缺乏 16KD CCSP 是肺部纤维化的主要因素之一。④当细支气管上皮受损伤时,clara 细胞能增殖、分化成纤毛细胞,起修复作用。

(2) 神经上皮小体(neuro-epithelial body, NEB):是肺内呼吸道上皮中神经内分泌细

胞集结形成的圆形或椭圆形小体。成人常由4~10个细胞平行排列而成,胎儿及新生儿可多达30~40个细胞。小体一端与基膜相贴,另一端突向管腔,其顶端的周边部常被其他上皮细胞所覆盖,在HE染色的切片中着色浅,与其他上皮细胞界线分明。小体内细胞沿长轴排列,胞核卵圆形,用镀银法染色,可见细胞基部含有嗜银颗粒(图1-6)。电镜下观察,可见细胞间有连接复合体,细胞游离面有短小的微绒毛,细胞表面覆有糖衣,胞质内可见粗面内质网、线粒体等细胞器,基部胞质中可见二种不同的致密核心颗粒。其中Ⅰ型颗粒为椭圆形或圆形,平均长度为130nm,颗粒中心电子密度高,与单位膜之间有一宽约4nm的间隙,内含5-羟色胺;Ⅱ型颗粒较圆而小,平均直径为90~100nm,颗粒中心电子密度中等,与单位膜间的间隙宽达15~20nm,内含蛙皮素、降钙素等神经肽而不含5-羟色胺。电镜观察或用乙酰胆碱酯酶及甲醛诱发荧光法等染色,均可证实神经上皮小体上有传入和传出两种神经末梢。神经上皮小体的功能与颈动脉体相似,是肺内氧气含量的化学感受器。缺氧时能释放5-羟色胺或神经肽类激素,使肺动脉平滑肌收缩,调节肺的通气,改善呼吸功能。

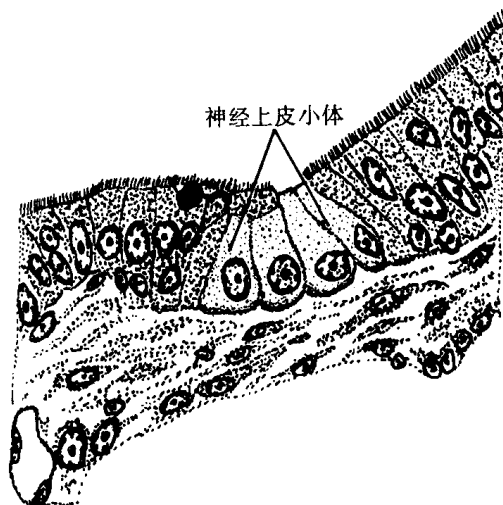


图1-6 细支气管上皮中的神经上皮小体

(二)肺的呼吸部 包括呼吸性细支气管、肺泡管、肺泡囊和肺泡。它们均含有肺泡,能进行气体交换,故称为呼吸部。

1. 呼吸性细支气管(respiratory bronchiole) 是导气部向呼吸部过渡的管道,其起始部内径在0.5mm以下,管壁因有肺泡开口而不完整。与终末细支气管相续处的上皮为单层柱状纤毛上皮,由纤毛细胞和clara细胞组成,近肺泡开口处为单层立方上皮,与肺泡上皮相续。立方上皮细胞的胞质内可见多泡体和板层小体,它是肺泡Ⅱ型上皮细胞的前身。上皮下方为薄层结缔组织和分散的平滑肌束。管壁上的肺泡常沿着肺动脉分支分布(图1-4)。

2. 肺泡管(alveolar duct) 是呼吸性细支气管的分支,每个呼吸性细支气管可分支形成2~11个肺泡管,平均内径为0.1mm左右。由于其管壁上密布肺泡开口,因而其自身的管壁仅为相邻肺泡囊或肺泡之间的结节状膨大。管壁上皮为单层立方上皮,上皮下方有薄层结缔组织和少量平滑肌,其中弹性纤维和平滑肌呈螺旋状环绕于肺泡开口处。肺泡管是肺内最后具有平滑肌的管道,肌纤维的舒缩可改变肺泡口的直径,以调节进出肺泡的气量(图1-4)。

3. 肺泡囊(alveolar sac) 是肺泡管的分支,一个肺泡管常分支形成2~3个肺泡囊。肺泡囊是多个肺泡的共同开口,切面上常呈梅花形。其结构与肺泡管相似,但肺泡开口间无结节状膨大,也不含平滑肌,单层扁平上皮只有少量结缔组织(图1-4)。

4. 肺泡(pulmonary alveoli) 是支气管树的终末部分,为圆形或多边形的薄壁囊泡。平均直径约200~250μm,可开口于肺泡囊、肺泡管和呼吸性细支气管,成人共有3~4亿

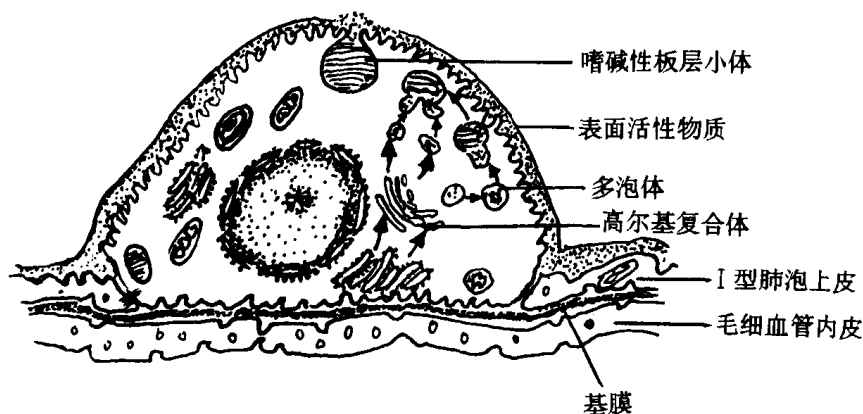


图 1-8 Ⅱ型肺泡上皮超微结构模式图

↑ 示嗜碱性板层小体形成过程

(2)肺泡隔与气-血屏障:相邻肺泡间的结构称为肺泡隔(alveolar septum)。由密集的毛细血管网和薄层结缔组织构成。毛细血管为连续型,内皮甚薄,厚度仅为 $0.1\sim 0.2\mu\text{m}$,相邻内皮细胞间有紧密连接,内皮下基膜完整。由于毛细血管紧贴肺泡上皮,致使内皮的基膜多与肺泡上皮的基膜融合,形成厚约 $0.1\sim 0.2\mu\text{m}$ 的一层。少数部位二层基膜间尚夹有少量结缔组织。肺泡腔与毛细血管腔之间的结构,是气体交换必经的结构,组织学上称为气-血屏障(air-blood barrier),或称为呼吸膜(respiratory membrane)。它包括肺泡Ⅰ型上皮表面的表面活性物质、Ⅰ型肺泡上皮、上皮与内皮的基膜和内皮细胞。其厚度约为 $0.3\sim 0.5\mu\text{m}$ 。肺泡隔毛细血管网间的结缔组织称为肺的基质,含有胶原纤维、网状纤维、弹性纤维。这些纤维常呈网络状或薄板状排列,作为肺泡和毛细血管的支架。老年人因弹性纤维退化,肺泡回缩能力减弱,易发生肺气肿。结缔组织中还含有成纤维细胞、巨噬细胞、肥大细胞和浆细胞等。

(3)肺泡孔(alveolar pore):是相邻肺泡间相互通连的小孔,当肺扩张时其直径可达 $10\sim 15\mu\text{m}$ 。肺泡孔位于肺泡隔毛细血管网眼中,孔周围的肺泡壁完整,上皮下有少量弹性纤维环绕。肺泡孔是相邻肺泡间平衡压力的通道,但亦可成为肺泡间细菌扩散的通道。每个肺泡可有 $1\sim 6$ 个肺泡孔(图 1-7)。

5. 肺泡巨噬细胞(pulmonary macrophage) 广泛分布于肺内各处,根据它们分布部位不同,各有不同的名称。分布于肺泡腔面的称肺泡巨噬细胞;分布于导气部上皮表面的称气道巨噬细胞;分布于肺间质的称间质巨噬细胞;分布于胸膜的称胸膜巨噬细胞。它们均源于骨髓的幼单核细胞,经血流到达肺内后,发育成熟并转化成巨噬细胞。人肺巨噬细胞直径约为 $20\sim 40\mu\text{m}$,形态不规则,常有伪足样突起,胞核卵圆形或肾形,着色较深,胞质丰富,呈嗜酸性。电镜下可见细胞表面有发达的微皱褶和突起,胞质中含有丰富的各级溶酶体、吞噬体、吞饮小泡、微丝、微管,此外还含有一些粗面内质网、滑面内质网、高尔基复合体、线粒体等细胞器(图 1-9)。

肺巨噬细胞具有活跃的吞噬功能,能吞噬进入肺内的细菌、尘粒等异物和衰老死亡的细胞,并将它们分解、消化、清除。此外,肺巨噬细胞还具有抗肿瘤作用,是机体防御功能的一道重要防线。

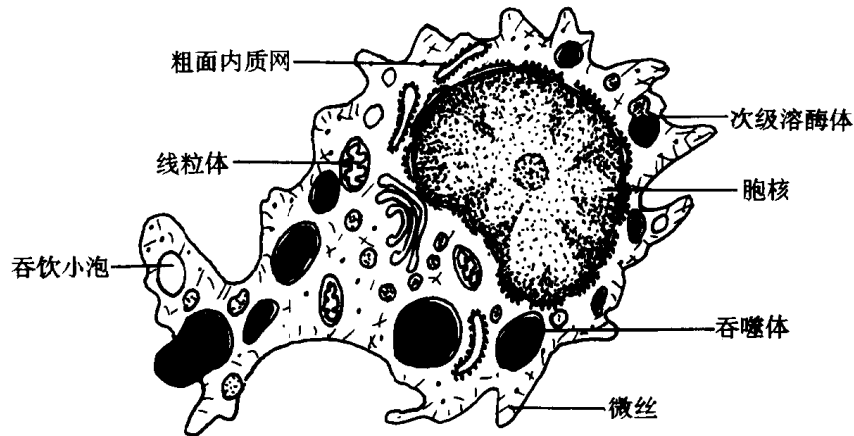


图 1-9 肺巨噬细胞超微结构模式图

吞噬了尘粒后的肺巨噬细胞称尘细胞(dust cell)。肺巨噬细胞吞噬了红细胞后,能将血红蛋白转化成棕色的含铁血黄素颗粒,这种含有含铁血黄素颗粒的肺巨噬细胞多见于心力衰竭的病人,因而称心力衰竭细胞。

肺泡巨噬细胞和气道巨噬细胞吞噬了细菌、尘粒等异物后,大部分均先后逆行进入细支气管腔内,通过纤毛的摆动,随粘液流一起排出体外,小部分则进入肺间质或淋巴管。吞噬了某些有毒颗粒,如二氧化矽(SiO_2)的肺巨噬细胞,在间质和淋巴管内运行的过程中,逐渐肿胀死亡。细胞崩解后释出的矽粒吸引更多的肺巨噬细胞,使之集结并吞噬矽尘。死亡的巨噬细胞还能释放一种致纤维化因子,刺激成纤维细胞大量增生,形成矽肺(硅沉着病)特有的结节状纤维化病灶。近年来的研究证明,肺巨噬细胞在病理性的过度集结和被激活的状态下,能释放多种生物活性物质如活性氧、白细胞介素-1、前列腺素、白三烯-C、血纤维蛋白酶激活因子、弹性蛋白酶和胶原酶等。这些物质在与免疫系统、纤维蛋白溶解系统及凝血系统等的互相作用下,可导致肺组织的损伤和肺间质的纤维化。

6. 肥大细胞(mast cell) 广泛分布于肺间质中,尤多见于小支气管和细支气管粘膜的浅层。胞体呈圆形或卵圆形,直径约 $20\sim 30\mu\text{m}$,胞核较小,呈圆形或卵圆形,胞质中充满着异染性、水溶性的颗粒。用碱性染料,如蓝色的甲苯胺蓝或硫堇染色,颗粒显示异染性的红紫色。用扫描电镜观察,可见细胞表面有许多相互连接的嵴状皱壁,呈桑椹状。透射电镜观察,见细胞表面有微绒毛样突起,胞质内有很多圆形或卵圆形大小不一的分泌颗粒,颗粒的表面均有膜包裹,其内部可呈螺旋状、网络状或细颗粒状的多样结构形式。此外,胞质中还可见到中心粒、较发达的高尔基复合体、稀少的游离核糖体、粗面内质网、散在线粒体和大小不一的圆形脂质体。脂质体无膜包裹,是与花生四烯酸和其它脂肪酸的储存和代谢有关的细胞器。近胞膜处的胞质中可见微管和微丝网(图1-10)。

肥大细胞的异染颗粒内含有组胺、肝素、嗜酸性粒细胞趋化因子、中性粒细胞趋化因子、类胰蛋白酶、N-乙酰- β 氨基葡萄糖苷酶等多种生物活性物质。被激活的肥大细胞还能合成白三烯(LTs,慢反应物质)、前列腺素(PGs)、血小板激活因子(PAF)、活性氧代谢产物

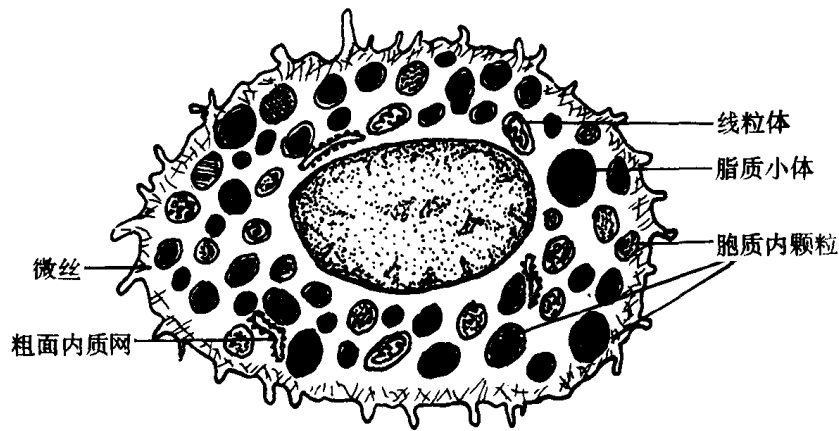


图 1-10 肥大细胞超微结构模式图

(如 H_2O_2 、 O_2^- 、 $\cdot\text{OH}$)等多种生物活性物质。

每个肥大细胞膜上约有 $10^5 \sim 10^6$ 个 IgE 的 Fc 受体,当这些受体与 IgE 结合后,该个体即成为致敏状态。当他们再度接受小剂量的同种变应原时,立即与结合在肥大细胞质膜上的 IgE 结合,使质膜对 Ca^{2+} 的通透性增高。 Ca^{2+} 进入胞质后导致质膜下微丝网的扩散,形成间隙,使颗粒的包膜与质膜合并;同时导致微丝的收缩,将颗粒内的介质释放到细胞外。这种快速脱颗粒发生在肥大细胞受抗原攻击后约 5 分钟,并在 10~15 分钟内大量脱颗粒,引发速发型变态反应。释出的组胺可使小支气管和细支气管壁的平滑肌发生痉挛性收缩、粘膜中的毛细血管与微静脉扩张和通透性增高,引起血浆渗出,造成粘膜水肿,使气道狭窄,发生哮喘。嗜酸性粒细胞趋化因子能吸引嗜酸性粒细胞聚集到发生过敏反应的部位。白三烯的释放迟于组胺,它也能使气道平滑肌收缩、毛细血管和微静脉的通透性增高,因此,又称慢反应物质。此外,在肿瘤和某些炎症过程中,还可见肥大细胞通过胞质内小泡运输到细胞表面的方式,缓慢的释放介质。

7. 肺泡隔的毛细血管 为连续毛细血管,内皮薄,厚度仅为 $0.1 \sim 0.2 \mu\text{m}$,胞质中细胞器少,仅在核周见有少量的线粒体、粗面内质网和高尔基复合体,吞饮小泡较多,其中 40% 游离于胞质中,余者分别开口于内皮细胞的游离面和基底面,是内皮运输大分子物质的主要形式。毛细血管密集成网,网孔小于毛细血管直径。两肺毛细血管的总面积可达 35m^2 ,主要行使气体交换功能。此外,内皮细胞还含有一些活性很强的酶,参与多种生物活性物质的代谢和转化过程:

(1) 5-羟色胺的灭活:呼吸道上皮中的神经内分泌细胞分泌的 5-羟色胺,具有收缩血管、刺激肺呼吸等作用。当其被内皮细胞摄取后,在内皮细胞中单胺氧化酶的作用下,随即被降解、灭活,其灭活率可达 65%,肺是体内 5-羟色胺灭活的主要场所。

(2) 去甲肾上腺素的清除:血液里约 30% 的去甲肾上腺素被内皮摄取,并被内皮细胞中的单胺氧化酶和儿茶酚胺甲基转化酶分解。

(3) 血管紧张素的转换:血管紧张素 1 (angiotensin-1, AT-1) 是一种肽类血管活性物质,是由肝脏产生的 α_2 球蛋白(即血管紧张素原),在肾素的作用下转化而成的一个 10 肽,当其随血流到达肺内时,被内皮细胞的血管紧张素转化酶转变成 AT-2 (8 肽) 和 AT-3 (7 肽),其中 AT-2 的缩血管活性约为 AT-1 的 50 倍,AT-3 的缩血管活性是 AT-1 的

25~30 倍。在肺循环血内的 AT-1 约有 95% 转变为 AT-3。

(4) 前列腺素的灭活: 肺毛细血管内皮细胞中的前列腺素脱氢酶可使肺内局部产生和循环血中 80%~95% 的前列腺素 (Prostaglandin, PG) PGE 和 PGF 降解, 迅速灭活。各类前列腺素的灭活程度不一致, 并且有明确的选择性, 如 PGE₁、PGE₂、PGF₂ 很快被灭活, 而 PGI₂ 不被灭活。

(5) 激肽的灭活: 激肽 (Kinin) 是一组作用很强的血管活性多肽, 其中以缓激肽 (bradykinin) 为主, 它可引起体循环血管扩张、肺动脉扩张而肺静脉收缩、支气管平滑肌收缩等作用, 其效应较组胺强 10 倍。肺血管内皮细胞含有缓激肽酶 III, 能分解、灭活缓激肽。

参考文献

- 1 Khoo A, et al. Ontogeny of clara cell-specific protein and its mRNA; their association with neuroepithelial bodies in human fetal lung and in bronchopulmonary dysplasia. *J Histochem cytochem*, 1996; 44 (12) : 1429-1438
- 2 Tang W, et al. Targeted expression of IL-11 in the murine airway causes lymphocytic inflammation, bronchial remodeling, and airways obstruction. *J Clin Invest*, 1996; 98(12) : 2845-2853
- 3 Lesur O, et al. Clara cell protein (CC-16) induces a phospholipase A₂ mediated inhibition of fibroblast migration in vitro. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995; 152(1) : 290-297
- 4 Hashimoto S, et al. Monkey clara cell 10KDa protein (CC10): a characterization of the amino acid sequence with an evolutionary comparison with humans, rabbits, rats and mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1996; 15(3) : 361-366
- 5 Nomori H, et al. Serum clara cell protein levels in lung cancer patients; assessment of preoperative values and postoperative changes. *Surg Today*, 1997; 27(2) : 124-129
- 6 Bernard A, et al. Transient increase of serum clara cell protein (CC16) after exposure to smoke. *Occup Environ Med*, 1997; 54(1) : 63-65
- 7 Michelaxis ED, et al. Acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: a model of oxygen sensing. *Physiol Res*. 1995; 44(6) : 361-367
- 8 Haraguchi M, et al. Morphologic aspects of airways of patients with pulmonary emphysema followed by bronchial asthma-like attack. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996; 153(2) : 638-643
- 9 Tamaoki J, et al. Lipopolysaccharide-induced goblet cell hypersecretion in the guinea pig trachea; inhibition by macrolides. *Am J Physiol*, 1997; 272 (1) : L15-19
- 10 Tamaoki J, et al. Histamine H₂ receptor-mediated airway goblet cell secretion and its modulation by histamine-degrading enzymes. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 99(2) : 233-238
- 11 Tamaoki J, et al. Effects of roxithromycin and erythromycin on interleukin 8-induced neutrophil recruitment and goblet cell secretion in guinea pig tracheas. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996; 40(7) : 1726-1728
- 12 Takeyama K, et al. Effect of oxitropium bromide on histamine-induced airway goblet cell secretion. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996; 154(1) : 231-236
- 13 Baraniuk JN, et al. Localization of neutral endopeptidase (NEP) mRNA in human bronchi. *Eur Respir J*, 1995; 8(9) : 1458-1464
- 14 Ann M. Dvorak. Human mast cell. In Michael A. Kaliner. Dean D. Metcalfe Eas. The mast cell in health and disease, Edited by Michael A. Kaliner, Dean D. Metcalfe. New York: Marcel Dekker, 1993; 1-78

- 15 郑怀祖,等. 呼吸系统. 见:上海第一医学院主编,《组织学》第 11 版. 北京:人民卫生出版社,1981;752-780
- 16 贲长恩. 上皮组织. 见:成令忠主编,《组织学》第 2 版. 北京:人民卫生出版社,1994;163-195
- 17 陈丽琰. 呼吸系统. 见:成令忠主编,《组织学》第 2 版. 北京:人民卫生出版社,1994;1242-1280
- 18 周开渠. 固有结缔组织. 见:成令忠主编,《组织学》第 2 版. 北京:人民卫生出版社,1994;225-231,234-241

(王金茂)

第 2 章

呼吸生理

第 1 节 肺通气	(15)
一、呼吸道的主要功能	(15)
二、肺泡	(16)
三、肺通气原理	(16)
第 2 节 肺容量与肺通气量	(24)
一、基本肺容积和肺容量	(24)
二、肺通气量	(27)
第 3 节 肺气体的交换	(28)
一、气体交换原理	(28)
二、肺气体交换的过程	(29)
三、影响肺部气体交换的因素	(30)
四、肺扩散容量	(31)
第 4 节 呼吸运动的调节	(31)
一、呼吸中枢与呼吸节律的形成	(31)
二、呼吸的反射性调节	(34)

机体在新陈代谢过程中,不断摄取所需要的 O_2 , 排出所产生的 CO_2 , 机体与外界环境之间的这种气体交换过程,称为呼吸(respiration)。呼吸是维持机体新陈代谢和其它功能活动所必需的基本生理过程之一,呼吸发生障碍,将导致组织缺 O_2 和血液 CO_2 蓄积,影响新陈代谢正常进行,造成内环境紊乱和器官功能障碍,严重时将危及生命。

人是多细胞生物,机体大多数细胞生活在细胞外液(机体内环境)中,不能与外界环境直接进行气体交换,需要通过血液循环的运输,到达呼吸器官后再与外界环境进行气体交换。所以,整个呼吸过程可以分为下列三个既互相连续又同时进行的阶段(图 2-1):外呼吸或肺呼吸,包括肺通气(外界空气与肺之间的气体交换过程)和肺换气(肺泡与肺毛细血管之间的气体交换过程);气体在血液中的运输;内呼吸或组织呼吸,即组织换气(血液与组织细胞之间的气体交换过程)。可见呼吸过程不仅靠呼吸系统来完成,还需要血液循环系统的配合。通常所说的“呼吸”,有时指外呼吸而言。

本章重点介绍肺通气、肺容量(积)、肺换气和呼吸调节。

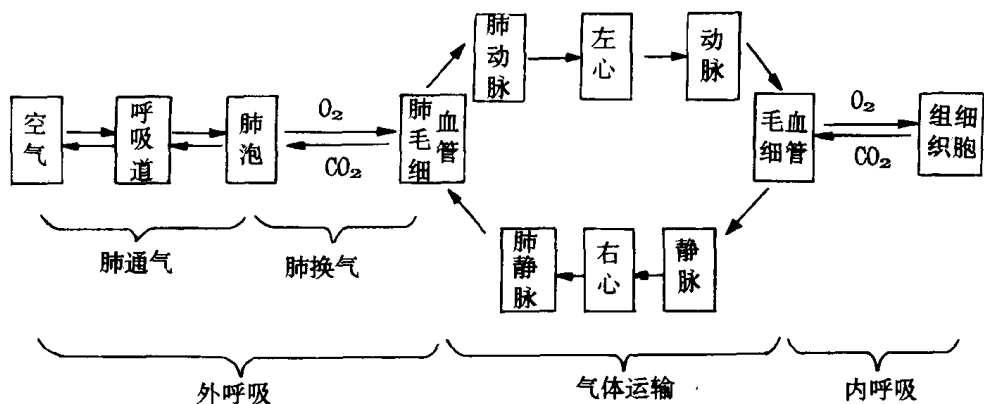


图 2-1 呼吸过程的三个环节

第1节 肺 通 气

肺通气(pulmonary ventilation)是肺与外界环境之间的气体交换过程。实现肺通气的器官包括呼吸道、肺泡和胸廓等。呼吸道是沟通肺泡与外界的通道;肺泡是肺泡气与血液气进行交换的主要场所;而胸廓的节律性呼吸运动则是实现肺通气的动力。

一、呼吸道的主要功能

呼吸道是气体进出肺的通道,又称气道,它包括鼻、咽、喉、气管、支气管、各级小支气管直至终末细支气管。临床上常将喉以上部分称为上呼吸道,其以下部分称为下呼吸道。下呼吸道分支成倍增加,管道口径逐级减小,而总横断面积则愈益增大。一般将直径小于2毫米的细支气管称为小气道,是呼吸系统常见的患病部位。自呼吸性细支气管以下,包括呼吸性细支气管、肺泡管、肺泡囊及肺泡,具有与血液进行气体交换的功能,是换气区。呼吸道的主要功能有:

(一)调节气道阻力 呼吸道管壁都有平滑肌,愈到末梢,平滑肌相对愈多,细支气管的平滑肌最为丰富。气道平滑肌收缩时可使环状软骨的缺口部两端靠近,从而使呼吸道口径缩小。故平滑肌的舒缩可影响气道口径,是决定气流阻力从而影响气体流量的重要因素。呼吸道平滑肌受迷走神经与交感神经支配。迷走神经兴奋引起平滑肌收缩,使气道口径缩小,气道阻力增加,气体流量减少;交感神经兴奋则引起平滑肌舒张,气道阻力减小,气体流量增加。一些体液因素,如组胺、5-羟色胺、缓激肽等,也可引起呼吸道平滑肌强烈收缩。机体可通过调节气道阻力从而调节进出肺的气体的量、速度和呼吸功。

(二)保护功能 环境气温、湿度均不恒定,而且可含尘粒和有害气体,这些都将危害机体健康。但是,呼吸道具有对吸入气进行加温、湿润、过滤、清洁作用和防御反射等保护功能。

1. 加温、湿润作用 主要在鼻和咽,而气管和支气管的作用较小。一般情况下,外界空气的温度和湿度都较肺内为低。由于鼻、咽粘膜有丰富的血流,并有粘液腺分泌粘液,所以吸入气在到达气管时已被加温和被水蒸气所饱和,变为温暖而湿润的气体进入肺泡。如果外界气温高于体温,则通过呼吸道血流的作用,也可以使吸入气的温度下降到体温水平。

呼吸道的这种空气调节功能对肺组织有重要的保护作用。经气管插管呼吸的病人,失去了呼吸道的空气调节功能,可使呼吸道上皮、纤毛及腺体等受到损伤,因此应给病人呼吸湿润的空气为宜。

2. 过滤清洁作用 通常通过呼吸道的过滤和清洁作用,阻挡和清除了随空气进入呼吸道的颗粒、异物,使进入肺泡的气体几乎清洁无菌。呼吸道有各种不同的机制防止异物到达肺泡。在上呼吸道,鼻毛可以阻挡较大颗粒的进入,而鼻甲的形状则使许多颗粒直接撞击在粘膜上或因重力而沉积在粘膜上。这样,直径大于10微米的颗粒几乎完全从鼻腔空气中被清除掉。在气管、支气管和细支气管,直径在2~10微米的颗粒可通过鼻腔而进入下呼吸道,但这里管壁粘膜有分泌粘液的杯状细胞和纤毛上皮细胞,所分泌的粘液覆盖在纤毛上,许多纤毛有力地、协调地和有节奏地摆动,将粘液层和附着于其上的颗粒向咽喉方向移动。每次摆动可移动粘液层达16微米,若每秒钟纤毛摆动20次,则每分钟可使粘液层移动约19毫米。纤毛推动粘液层及所附着的颗粒到达咽部后,或被吞咽或被咳出。吸入气干燥或含有刺激性物质,如吸烟、二氧化硫等,可以损害纤毛的运动,影响呼吸道的防御功能。直径小于2微米的小颗粒可以进入呼吸性细支气管、肺泡管和肺泡,巨噬细胞可以吞噬吸入的颗粒和细菌,然后带着它的吞噬物向上游走到细支气管壁上的粘液层、随粘液排出。肺泡巨噬细胞生活在氧分压较高的肺泡中,当通气量减小或氧分压降低时,其功能将减退。再则呼吸道的分泌物中还含有免疫球蛋白和其他物质,有助于防止感染和维持粘膜的完整性。此外,呼吸道受到机械或化学刺激时,可以引起防御反射,将异物等排出。

二、肺 泡

一般认为,一根呼吸性细支气管所属的区域,包括它以下的肺泡管、肺泡囊及肺泡,称为一个肺机能单位(pulmonary functional unit)。“肺机能单位”具有相对独立的血液供应和通气过程,是能完成气体交换的最小组织结构。肺泡是气体交换的主要场所,它的平均直径约0.2毫米。人体两肺总计约有3亿个肺泡,总面积达70~80平方米,比人的体表面积约大40倍。肺泡上皮有I型和II型两种细胞,I型细胞为扁平细胞,相互连接成薄膜状,覆盖肺泡表面,其功能为气体交换。II型细胞为分泌性颗粒细胞,呈圆形,数量相当于甚至多于I型细胞,但因其体积小,仅约占肺泡总面积的3%~6%,其主要功能是合成和分泌肺泡表面活性物质。肺泡外面包绕着丰富的毛细血管网。肺泡腔与毛细血管腔之间,仅隔一层很薄的膜,称为呼吸膜(图2-2)。呼吸膜由六层结构组成:含表面活性物质的极薄的液体层、很薄的肺泡上皮细胞层、上皮基底膜、肺泡上皮和毛细血管膜之间很小的间隙、毛细血管的基膜和毛细血管内皮细胞层。气体在肺泡与毛细血管间的交换,必须通过这六部分才能进行。呼吸膜约占肺泡总面积的90%,通透性很大,气体分子很容易扩散通过。

三、肺通气原理

气体进出肺取决于两方面因素的相互作用:一是推动气体流动的动力;二是阻止其流动的阻力。前者必须克服后者,方能实现肺通气。

(一)肺通气的动力 气体进出肺是由于大气和肺泡气之间存在着压力差的缘故。在