



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全国高等医学院校教材

病理生理学

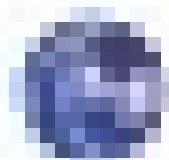
(第2版)

主编 唐朝枢

Pathophysiology



北京大学医学出版社



教育部推荐 “十一五” 国家级规划教材

全国高等医药院校教材

病理生理学

【第七版】

主编 王仲廉

Pathophysiology

© 2008 年 10 月第 1 次印刷

普通高等教育“十一五”国家级规划教材
全国高等医学院校教材

病理生理学

Pathophysiology

(第 2 版)

主 编 唐朝枢

副主编 张立克 朱学良 刘志跃

编 者 (以姓氏拼音排序)

陈 瑶 (内蒙古医学院)

韩丽莎 (内蒙古科技大学包头医学院)

郝 刚 (首都医科大学)

令亚琴 (兰州大学基础医学院)

李树清 (昆明医学院)

刘 欣 (天津医科大学)

刘 昕 (兰州大学基础医学院)

刘志跃 (内蒙古医学院)

李文斌 (河北医科大学)

唐朝枢 (北京大学医学部)

王庆书 (河北工程大学医学院)

徐长庆 (哈尔滨医科大学)

张 静 (河北北方学院医学院)

张立克 (首都医科大学)

张连元 (华北煤炭医学院)

朱学良 (天津医科大学)

北京大学医学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

病理生理学/唐朝枢主编. —2 版. —北京: 北京大学医学出版社, 2009

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全国高等医学院校教材

ISBN 978-7-81116-799-3

I. 病… II. 唐… III. 病理生理学—医学院校—教材
IV. R363

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 085465 号

病理生理学 (第 2 版)

主 编: 唐朝枢

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京东方圣雅印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 韩忠刚 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 850mm×1168mm 1/16 印张: 16.5 字数: 488 千字

版 次: 2009 年 8 月第 2 版 2009 年 8 月第 1 次印刷 印数: 1—8000 册

书 号: ISBN 978-7-81116-799-3

定 价: 26.80 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

全国高等医学院校临床专业本科教材编审委员会

主任委员 王德炳

副主任委员 (以姓氏拼音排序)

曹德品 程伯基 王 宪 钱福华 毅 和 张文清

秘 书 长 陆银道

委 员 (以姓氏拼音排序)

安 威	安云庆	蔡景一	蔡焯基	曹 凯
陈 力	陈锦英	崔 浩	崔光成	崔慧先
戴 红	付 丽	傅松滨	高秀来	格日力
谷鸿喜	韩德民	姬爱平	姜洪池	李 冲
李 飞	李 刚	李 松	李若瑜	廖秦平
刘艳霞	刘志宏	娄建石	卢思奇	马大庆
马明信	毛兰芝	乔国芬	申昆玲	宋诗铎
宋焱峰	孙保存	唐 方	唐朝枢	唐军民
童坦君	王 宇	王建华	王建中	王宁利
王荣福	王维民	王晓燕	王拥军	王子元
杨爱荣	杨昭徐	姚 智	袁聚祥	曾晓荣
张 雷	张建中	张金钟	张振涛	赵 光
郑建华	朱文玉			

序

在教育部教育改革、提倡教材多元化的精神指导下,北京大学医学部联合国内多家医学院校于2003年出版了第1版临床医学专业本科教材,受到了各医学院校师生的好评。为了反映最新的教学模式、教学内容和医学进展的最新成果,同时也是配合教育部“十一五”国家级规划教材建设的要求,2008年我们决定对原有的教材进行改版修订。

本次改版广泛收集了对上版教材的反馈意见,同时,在这次教材编写过程中,我们吸收了较多院校的富有专业知识和一线教学经验的老师参加编写,不仅希望使这套教材在质量上进一步提升,为更多的院校所使用,而且我们更希望通过教材这一“纽带”,增进校际间的沟通、交流和联系,为今后的进一步合作奠定基础。

第2版临床医学专业本科教材共32本,其中22本为教育部普通高等教育“十一五”国家级规划教材。教材内容与人才培养目标相一致,紧密结合执业医师资格考试大纲和研究生入学考试“西医综合”的考试要求,严格把握内容深浅度,突出“三基”(即基础理论、基本知识和基本技能),体现“五性”(即思想性、科学性、先进性、启发性和适用性),强调理论和实践相结合。

在继承和发扬原教材结构优点的基础上,修改不足之处,使新版教材更加层次分明、逻辑性强、结构严谨、文字简洁流畅。教材中增加了更多能够帮助学生理解和记忆的总结性图表,这原是国外优秀教材的最大特点,但在本版我国自己编写的教材中也得到了充分的体现。

除了内容新颖、具有特色以外,在体例、印刷和装帧方面,我们力求做到有启发性又引起学生的兴趣,使本套教材的内容和形式都双双跃上一个新的台阶。

在编写第2版教材时,一些曾担任第1版主编的老教授由于年事已高,此次不再担任主编,但他们对改版工作给予了高度的关注,并提出了很多宝贵的意见,对他们作出的贡献我们表示诚挚的感谢。

本套教材的出版凝聚了全体编者的心血,衷心希望她能在教材建设“百花齐放”的局面中再次脱颖而出,为我国的高等医学教育事业贡献一份力量。同时感谢北京大学医学出版社的大力支持,使本次改版能够顺利完成。

尽管本套教材的编者都是多年工作在教学第一线的教师,但基于现有的水平,书中难免存在不当之处,欢迎广大师生和读者批评指正。

王德炳

前 言

作为主要面对五年制本科医学教育的《病理生理学》出版后受到广大读者的欢迎和关注，成为多个医学院校本科生的教材及专科生的参考教材，也为基础医学和临床医学的教师、医师提供了有用的参考。很多读者及专家对本书提出了一些改进的宝贵意见，在此一并感谢。

本教材第二版做了以下改动：①减少水肿一章将其内容整合至水、电解质代谢紊乱一章；②注意相关领域学科进展，将新的观点引入本教材，以利于临床医生参考；③增加图、表既利于读者对内容的理解，又便于教师授课使用。

由于部分一版作者退休或出国，再版教材时相关章节我们均聘请工作在教学一线的教授编写。相信各位编委的辛勤劳动将提高本书的质量和学术水平，更符合读者的需要。尽管如此，本书仍难免有缺点错误，敬请各位读者不吝赐教。

编者

2009年5月

目 录

第一章 绪 论..... 1	二、钙代谢障碍 47
第一节 病理生理学的内容及其学科性质 1	三、磷代谢障碍 49
一、病理生理学的内容..... 1	第三章 酸碱平衡和酸碱平衡紊乱 51
二、病理生理学的学科性质..... 1	第一节 酸碱物质的来源及平衡调节 51
第二节 健康、疾病和衰老..... 2	一、机体中酸碱物质的来源 51
一、健康的概念..... 2	二、机体对酸碱平衡的调节 51
二、疾病的概念..... 2	第二节 反映酸碱平衡的检测指标及 酸碱平衡紊乱的分类 55
三、衰老..... 4	一、反映酸碱平衡的检测指标及意义 ... 55
第三节 病因学概论..... 7	二、酸碱平衡紊乱分类 56
一、疾病发生的原因..... 7	第三节 单纯型酸碱平衡紊乱 57
二、疾病发生的条件..... 9	一、代谢性酸中毒 57
第四节 发病学概论..... 9	二、呼吸性酸中毒 59
一、疾病发生的一般规律..... 9	三、代谢性碱中毒 60
二、疾病发展的一般规律 11	四、呼吸性碱中毒 63
三、疾病转归的一般规律 13	第四节 混合型酸碱平衡紊乱 64
第五节 死亡与复苏 14	一、酸碱一致型 64
一、死亡 14	二、酸碱混合型 65
二、复苏 18	三、三重性混合型酸碱平衡紊乱 66
第二章 水、电解质代谢紊乱 21	第五节 判断酸碱平衡紊乱的病理生理基础 66
第一节 水、电解质平衡的调节 21	一、看 pH 值, 定酸碱紊乱的性质 66
一、体液的容量和分布 21	二、看病史, 定酸碱紊乱的类型 66
二、体液的电解质成分 22	三、看代偿调节规律, 判断单纯或混合 酸碱平衡紊乱 67
三、体液的渗透压 22	四、看 AG 值, 判断有否潜在的代谢性 酸碱平衡紊乱 68
四、水的生理功能和水平衡 23	第四章 缺 氧 69
五、电解质的生理功能和钠平衡 24	第一节 常用的血氧指标 69
六、体液容量及渗透压的调节 24	一、血氧分压 69
第二节 水、钠代谢紊乱 26	二、血氧容量 69
一、脱水 26	三、血氧含量 69
二、水过多 28	四、血红蛋白氧饱和度 69
第三节 钾代谢紊乱 34	第二节 缺氧的类型、原因和发病机制 ... 70
一、正常钾代谢 34	一、乏氧性缺氧 70
二、钾代谢障碍 36	二、血液性缺氧 71
第四节 镁代谢紊乱 42	三、循环性缺氧 71
一、正常镁代谢 42	四、组织性缺氧 72
二、镁代谢障碍 42	
第五节 钙磷代谢障碍 44	
一、正常钙、磷代谢 44	

第三节 缺氧对机体的影响	73	五、增强机体对应激的适应能力	103
一、呼吸系统的变化	74	第七章 休 克	104
二、循环系统的变化	74	第一节 休克的病因与分类	104
三、血液系统的变化	76	一、休克的病因	104
四、中枢神经系统的变化	77	二、休克的分类	105
五、组织细胞的变化	77	第二节 休克的发病机制	106
第四节 缺氧治疗的病理生理基础	79	一、神经机制	106
一、去除病因	79	二、体液机制	106
二、吸氧	79	三、微循环机制	108
三、改善脑代谢	80	四、细胞机制	113
第五章 发 热	81	五、分子机制	115
第一节 概 述	81	第三节 休克的发展过程	118
第二节 发热的病因	82	一、休克代偿期	119
一、发热激活物的概念	82	二、休克进展期	120
二、发热激活物的种类与特性	82	三、休克难治期	120
第三节 发热的发病机制	83	第四节 休克时重要器官系统功能的变化	121
一、内生致热原的信息传递	83	一、肺功能的改变	121
二、体温调节中枢调定点的上移	84	二、肾功能的变化	122
三、调节性体温升高及发热的时相	87	三、心功能的变化	122
第四节 发热机体的代谢与功能变化	88	四、脑功能的变化	123
一、物质代谢的变化	88	五、肝功能的变化	123
二、生理功能变化	89	六、胃肠道功能的变化	124
第五节 发热防治的病理生理基础	90	七、凝血-纤溶系统功能的变化	124
第六章 应 激	92	八、免疫系统功能的变化	124
第一节 应激与应激原	92	九、多器官功能障碍综合征与多系统器官衰竭	124
一、应激的概念	92	第五节 防治休克的病理生理基础	125
二、应激原的概念和分类	92	一、病因学防治	125
三、应激的分类	93	二、发病学治疗	125
第二节 应激的全身反应	93	三、支持与保护疗法	126
一、神经-内分泌反应	93	第八章 弥散性血管内凝血	128
二、细胞体液反应	96	第一节 DIC 的病因与分类	128
第三节 应激时机体的代谢及功能变化	99	一、DIC 的病因	128
一、代谢变化	99	二、影响 DIC 发生和发展的因素	129
二、功能变化	99	三、DIC 的分类	130
第四节 应激性疾病	100	第二节 DIC 发病机制	131
一、应激性溃疡	101	一、凝血系统强烈激活	131
二、心身疾病	101	二、抗凝系统受到抑制	132
三、应激与心理、精神障碍	102	三、继发性纤溶激活	132
第五节 应激性损伤的防治原则	103	四、细胞因子释放	133
一、预防或排除应激原	103	第三节 DIC 的发展过程与机体变化	133
二、积极治疗应激性损伤	103	一、DIC 的发展过程	133
三、糖皮质激素的应用	103		
四、补充营养	103		

二、DIC 临床症状及发生机制·····	134	二、呼吸系统变化·····	170
第四节 DIC 的实验室检测·····	137	三、中枢神经系统的变化·····	170
一、消耗性凝血障碍·····	137	四、循环系统功能障碍·····	171
二、纤维蛋白溶解系统的实验室检查 ·····	138	五、肾功能障碍·····	172
三、其他检查·····	139	六、消化系统功能障碍·····	172
第四节 DIC 的诊断及防治原则·····	140	第四节 呼吸功能不全的防治原则·····	172
一、诊断标准·····	140	第五节 急性呼吸窘迫综合征·····	173
二、治疗原则·····	140	一、急性呼吸窘迫综合征的概念·····	173
第九章 缺血-再灌注损伤·····	143	二、急性呼吸窘迫综合征的病因学·····	174
第一节 概 述·····	143	三、急性呼吸窘迫综合征的发病学·····	175
第二节 缺血-再灌注损伤的发生机制·····	143	四、急性呼吸窘迫综合征的治疗原则 ·····	176
一、自由基学说·····	144	第十一章 心功能不全·····	178
二、钙超载·····	147	第一节 心功能不全的原因、诱因和分类 ·····	178
三、白细胞的作用·····	148	一、心功能不全的原因·····	178
四、免疫系统激活和炎症反应·····	149	二、心功能不全的诱因·····	179
五、无复流现象·····	150	三、心功能不全的分类·····	180
六、能量代谢障碍·····	150	第二节 心功能不全时机体的代偿适应反应 ·····	181
七、细胞凋亡和自噬增加·····	151	一、全身性神经-体液代偿反应·····	182
第三节 主要器官缺血-再灌注损伤的特点 ·····	152	二、心脏自身代偿反应·····	183
一、心脏缺血-再灌注损伤·····	152	三、其他代偿·····	185
二、脑缺血-再灌注损伤·····	153	第三节 心功能不全的发病机制·····	185
三、肝缺血-再灌注损伤·····	154	一、心肌收缩性减弱·····	187
四、肾缺血-再灌注损伤·····	154	二、心室舒张功能和顺应性异常·····	190
五、胃肠道缺血-再灌注损伤·····	154	三、心脏各部舒缩活动的协调性障碍 ·····	191
六、肺缺血-再灌注损伤·····	154	第四节 心功能不全时机体的功能和代谢变化 ·····	193
七、多器官功能障碍综合征·····	155	一、前向衰竭·····	193
第四节 缺血-再灌注损伤防治的探索·····	155	二、后向衰竭·····	194
第五节 缺血预适应和后适应·····	156	第五节 心功能不全的防治原则·····	195
一、缺血预适应·····	156	一、防治原发病及消除诱因·····	195
二、缺血后适应·····	159	二、改善心脏泵血功能·····	195
三、预处理的临床应用前景·····	161	三、干预心肌改建·····	196
第十章 呼吸功能不全·····	162	四、其他·····	196
第一节 呼吸功能不全的概念及分类·····	162	第十二章 肾功能不全·····	197
一、呼吸功能不全的概念·····	162	第一节 概述·····	197
二、呼吸功能不全的分类·····	162	一、分类·····	197
第二节 呼吸功能不全的原因和发病机制 ·····	163	二、肾功能不全的病因学·····	197
一、呼吸功能不全的原因·····	163	三、肾功能不全的基本发病环节·····	198
二、呼吸功能不全的发病机制·····	163	第二节 急性肾衰竭·····	200
第三节 呼吸功能不全时机体的变化·····	169		
一、酸碱平衡及电解质紊乱·····	169		

一、病因与分类·····	200	一、病因·····	235
二、发病机制·····	201	二、发病经过·····	235
三、机体变化·····	203	第二节 多器官功能障碍的发病机制·····	236
四、防治原则·····	205	一、全身炎症反应失控·····	236
第三节 慢性肾衰竭·····	206	二、肠源性内毒素血症·····	237
一、病因·····	206	三、缺血-再灌注损伤·····	238
二、病程变化及分期·····	206	四、血管内皮损伤与微循环灌注障碍·····	238
三、发病机制·····	208	五、细胞凋亡的发生·····	239
四、机体变化·····	208	六、能量代谢障碍·····	239
第四节 尿毒症·····	211	第三节 多系统器官衰竭时机体的变化·····	239
一、发病机制·····	211	一、肺脏的变化·····	239
二、机体变化·····	213	二、肾脏的变化·····	240
三、防治原则·····	215	三、肝脏的变化·····	240
第十三章 肝功能不全·····	216	四、胃肠道的变化·····	240
第一节 概述·····	216	五、心脏的变化·····	241
一、肝脏疾病的病因和机制·····	216	六、免疫系统的变化·····	241
二、肝功能不全的主要表现及发生机制·····	217	第四节 多系统器官功能障碍的防治原则·····	242
第二节 肝性脑病·····	221	一、防治原发病·····	242
一、概念、分类与分期·····	221	二、维持水、电解质和酸碱平衡·····	242
二、肝性脑病的发病机制·····	222	三、预防缺血-再灌注损伤·····	242
三、影响肝性脑病发生的因素·····	230	四、保护重要脏器的功能·····	242
四、肝性脑病的防治原则·····	230	五、良好的代谢支持·····	243
第三节 肝肾综合征·····	231	六、免疫治疗·····	243
一、概念与分类·····	231	附录：英汉专业词汇·····	244
二、肝肾综合征的发病机制·····	231		
三、肝肾综合征的防治原则·····	233		
第十四章 多器官功能障碍综合征·····	235		
第一节 病因和发病经过·····	235		

第一章 绪 论

第一节 病理生理学的内容及其学科性质

一、病理生理学的内容

病理生理学 (pathophysiology) 是基础医学理论学科之一, 是一门研究疾病发生发展规律和机制的科学。它的前身是普通病理学 (general pathology)。由于病理学中机能研究新方向的开拓及有关科研资料的大量积累, 病理生理学首先在 19 世纪的欧洲作为一门独立学科从普通病理学中分化出来。实际上它是研究工作从生理学走向临床或临床走向病理学基本理论而产生的一个交叉学科。医学生在学习了正常人体结构、功能和代谢等相关学科以后, 将逐步学习疾病状态下人体结构、功能和代谢的异常变化及其发生机制, 为进一步学习临床课打下基础。病理生理学的任务是研究疾病发生的原因和条件, 并着重从机能和代谢变化的角度研究疾病过程中患病机体的机能、代谢的动态变化及其发生机制, 从而揭示疾病发生、发展和转归的规律, 阐明疾病的本质, 为疾病的防治提供理论基础。人类疾病种类繁多, 但是任何疾病都有其共同的变化和规律。而每一种具体的疾病, 又各有其特殊的变化和特殊的规律。因此病理生理学教学体系包括三大部分: 即疾病概论、基本病理过程以及各系统病理生理学。疾病概论主要讨论疾病的概念、疾病发生发展中的普遍规律, 如疾病发生的原因和条件、疾病时稳态 (homeostasis) 调节的紊乱及其规律、疾病的转归等。基本病理过程 (pathological process) 是指不同器官、系统在不同疾病中出现的共同的病理变化, 如水、电解质和酸碱平衡紊乱、缺氧、发热、炎症、弥散性血管内凝血、休克等。各系统病理生理学的主要内容之一是各系统的许多疾病在其发展过程中出现的一些常见的共同的病理生理变化, 例如心力衰竭、呼吸衰竭、肝性脑病和黄疸、肾衰竭等。每一种疾病的特殊变化和特殊规律, 虽然也属于各系统病理生理学的范围, 但疾病种类多, 学时有限, 故许多具体疾病的病理生理学问题, 将分别在临床学科有关教材中论及。

二、病理生理学的学科性质

病理生理学是一门与多种学科密切联系的理论性较强的综合性学科, 它需要应用正常人体中形态、功能、代谢等多方面的有关知识加以综合、分析, 再通过科学思维联系到患病的机体, 从而正确地认识疾病中出现的各种变化, 因此它和生物学、遗传学、人体解剖学、生理学、生物化学、病理学、药理学、免疫学、生物物理学、微生物学、寄生虫学等各种医学基础学科都有密切联系。另外, 病理生理学的知识为临床医学的学习和发展打下了坚实的理论基础, 它在基础医学与临床医学各学科间起一个承前启后的作用, 因此, 病理生理学是基础医学与临床医学之间的一个桥梁学科。

病理生理学又是一门实践性较强的学科。为了探索疾病发生的原因和条件, 病理生理学者有时需要做一定的流行病学调查; 为了研究疾病时机能代谢的动态变化及其发生机制, 除了必须作周密的临床观察之外, 还应当在不损害病人的前提下, 进行一些必要的临床实验研究。但是, 从伦理道德角度考虑, 大部分实验研究是不允许在人身上进行的。这就需要在动物身上复制人类疾病的模型, 人为地控制各种条件, 从各个方面对机能、代谢变化进行深入的动态观察, 并且对复制的疾病模型进行治疗并探索其机制, 这就是实验病理生理学和实验治疗学。动物实验的结果往往可以成为临床医学的重要借鉴和参考。病理生理学的大量研究结果, 主要是来自实验研究, 特别是来自动物实验研究, 动物实验研究对人类健康具有重大贡献。因此, 动物实验也必须遵循伦理和动物保护原则。由于病理生

理学是一门实验性科学，所以在病理生理学的教学内容中，也安排了一些动物实验，通过具体操作和实验设计，通过对所得结果的分析综合，培养学生独立思考和独立工作的能力，为将来进行临床学习和研究打下一定的基础。

第二节 健康、疾病和衰老

一、健康的概念

健康 (health) 是医学中一个重要的概念。但什么是健康，却有不同的理解；怎样维护健康，也有不同的途径。生物科学和医学的进步为人类健康做出了卓越的贡献，但生物医学把人简单地当作生物有机体来研究而忽略了人的社会方面，忽略了人具有丰富的内心世界，这在健康的概念上也有明显的反映。《辞海》中健康的概念是：“人体各器官系统发育良好、功能正常、体质健壮、精力充沛并具有良好劳动效能的状态。通常用人体测量、体格检查和各种生理指标来衡量。”对健康的这种认识，在生物医学模式时代被公认是正确的。《简明不列颠百科全书》1985 年的定义是：“健康，是个体具有长时期地适应环境的身体、情绪、精神及社交方面的能力”。“健康可用可测量的数值（如身高、体重、体温、脉搏、血压、视力等）来衡量，但其标准很难掌握。”这一概念虽然在定义中提到心理因素，但在测量和疾病分类方面没有具体内容。可以说这是从生物医学模式向生物-心理-社会医学模式过渡过程中的产物。根据这个定义对健康比较详细的解释是，除了病理改变的内容之外，对心理状态的要求提出：要有充沛的精力，能从容地担负日常工作和生活，且不会感到疲劳和紧张；应该是积极乐观，勇于承担责任，心胸开阔；必须是精神饱满、情绪稳定，并且是善于休息的人；要有较强的自我控制能力和排除干扰的能力；要有比较强的应变能力，反应速度快，并且有高度适应能力，等等。世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 曾经对健康的定义为：健康不仅是没有疾病或病痛，而且是一种躯体上、精神上以及社会上的完全良好状态 (state of complete well-being)。总之完整的健康概念包括生理、心理和社会功能三方面的完全良好状态，并不仅仅是“体格健全”。

从健康到疾病是量变到质变的过程，两者之间存在中间状态，即既不健康，也无疾病的亚健康状态。除非有偶然或突发的外伤事件，处于亚健康状态的人，可有各种不适的自我感觉，但各种临床检查和化验结果常为阴性，因而极易为人们自己所忽视。如果这种亚健康状态得不到及时纠正，任其继续发展下去，就会导致各种疾病的发生。此外，从疾病恢复期到完全健康状态，也会存在各种程度不同的不适感觉等，也应列为亚健康状态。

健康不仅是身体上的完全良好状态，还包括在心理和社会上处于完全良好状态，后两者对人类健康尤为重要。因为人生活在社会中，不仅要适应自然环境，还要适应社会环境，才能健康地生活。有的人性格怪异或孤僻等，虽然大脑并无器质性病变，也没有精神异常，但在心理上是不完全良好的，是不健康的。不良的生活方式，如吸烟、酗酒、赌博、生活和工作懒散等，均为社会上不健康的表现。另外，心理和社会上的健康与身体健康可相互影响。有健康身体的人常常精神饱满，情绪乐观，勇于克服困难，事业心强，有良好的社会关系。心理和社会上的不健康则可能伤害身体，并可引起躯体上的疾病。

随着医学科学的发展，特别是“人类基因组计划”及“后基因组”工作的逐渐完成，人类对健康概念的认识也必将有进一步的发展，就目前人们对健康的认识而言，健康不仅是没有疾病或病痛，而且是一种躯体上、精神上以及社会上的良好状态；这种良好状态有赖于机体内部结构与功能的协调，有赖于诸多调节系统对内环境稳定的维持。一个健康的人必须具有在他本人所处的环境中进行有效的活动和工作的能力，并且能够与环境保持协调的关系。

二、疾病的概念

什么是疾病 (disease)，在不同阶段有不同看法。传统的疾病概念认为，疾病是由致病因子作用

于机体后,因机体稳态破坏而发生的机体代谢、功能、结构的损伤,以及机体的抗损伤反应与致病因子及损伤作斗争的过程。稳态包括机体内环境的稳定和机体与外界环境关系的稳定(机体对自然和社会环境的适应)。这种稳态是通过神经、免疫和内分泌(包括旁分泌、自分泌)等多种调节机制使身体各系统、各器官、各组织细胞之间的活动相互协调得以维持一种生理性平衡状态。内环境的紊乱,机体损伤和抗损伤反应,导致生理性平衡状态失平衡,则表现为疾病过程中各种复杂的机能、代谢和形态结构的病理性变化,这些变化又可使机体各器官系统之间以及机体对外界环境间的协调关系发生故障,从而可以引起各种症状、体征和社会行为的异常,特别是对环境的适应能力和劳动能力的减弱甚至丧失。

稳态破坏的原因可能有三个方面:①致病因子作用过强。例如在高原,由于大气氧分压过低,机体肺通气量和心输出量代偿增加仍不足以供给组织充分的氧,造成氧的供与需的失平衡,导致组织缺氧。又如,外界气温过高、通过出汗增多及皮肤血管扩张等仍不足以充分散热,造成产热与散热的失平衡,导致体温升高。②机体调节功能差。例如肺活量小或心脏功能差的人抵达高原时,由于肺通气量或心输出量增加的幅度较小,对缺氧的代偿能力差,更容易发生供氧与耗氧的失衡使组织缺氧。③机体调节功能改变。例如发热是机体体温调节中枢在致热原作用下体温调定点(set point)上调,使产热增加,散热减少,原有的平衡破坏,产热与散热在较高的体温水平上达到新的平衡,导致体温升高。

但并非所有的疾病都必然有症状、体征和社会行为的异常。例如,早期的动脉粥样硬化、早期结核病甚至早期癌症,都可能没有相应症状和体征。存在致病因素时,机体发生维持其稳态的抗损伤性保护性反应,只有当致病因素过强或机体抗致病因素的保护性反应不足以对抗致病因素时,机体才会出现其机能、代谢甚至形态结构的改变,表现出一定的症状、体征和社会行为异常。因而,简单说,疾病就是致病因素作用于机体后,致病因素对机体的损伤反应和机体抗损伤的保护性反应之间的斗争过程。在这个过程中,机体的保护性反应强于致病因素时,机体处于一种相对的稳态,不表现或表现为较轻的机能和代谢的改变;致病因素强于保护性反应时,则机体的稳态破坏,表现为一定的机能、代谢障碍甚至形态结构的改变,从而出现各种症状、体征和社会行为的异常。

分子医学的疾病观认为,疾病是某种或某些特定蛋白质结构或功能的变异,而这些蛋白质又是细胞核中相应基因借助细胞受体和细胞中信号转导接收信号后作出应答(表达)的产物。变异的产物可能是由于相应基因突变或缺失,或基因调控失常,因此基因及其调控正常与否实质上是决定身体健康或疾病的基础。人类基因是否正常(有无突变、缺失等)首先需要弄清人类正常基因组中有哪些基因,这一非常巨大的工程已由包括我国科学家在内的“人类基因组计划”(即编码人类基因组图谱和测序)基本完成。近年来慢性肉芽肿、杜氏肌萎缩症、囊性纤维化、家族性视网膜母细胞瘤等一些重要遗传病的致病基因已被发现并克隆。糖尿病、高血压等多基因遗传病相关基因或易感基因也陆续被发现,因此形成了疾病新概念——基因病。目前已进入生物学研究的“后基因组”时代(亦指“功能基因组”研究),即对人类的近4万个基因的生理及病理生理意义进行研究,将进一步从基因和分子水平揭示疾病的本质。

基因能否正常表达还决定于表达调控是否正常。基因调控包括基因的“开关”,如转录的选择性顺式作用元件(包括启动子、增强子以及负调控的沉默子)以及各种各样的反式作用因子,包括基础转录因子、转录调控因子、诱导基因表达的转录因子,等等。这些因子与基因的相互作用以及因子(蛋白质)之间的相互作用,是决定基因表达的重要因素。基因在有序调控机制下的正常表达是人类健康的前提,人体细胞应答异常以及很多人类疾病的重要分子基础是该机制的失调。纠正基因表达调控的失调是“第二代”基因治疗的目标(第一代是什么基因有缺陷就导入该基因)。因此,基因病除基因本身是否突变、缺失外,还可能包括其表达调控机制的障碍。主要由于一个基因座上存在有缺陷的等位基因,即由一个致病基因所引起的基因病称单基因病。多基因病是由多个基因共同控制其表型性状的疾病。各个基因对性状的影响可以相加、协同或相互抑制。由于这些基因的致病作用也受到环

境因素的影响,因此多基因病也称为多因子疾病。人类许多常见病如高血压、冠心病、脑血管病、糖尿病等,均属这类病。

三、衰老

法国著名的生物学家巴丰指出,哺乳动物的寿命约为生长期的5~7倍,此即巴丰系数,或巴丰寿命系数。人的生长期为20~25年,因此预计寿命为100~175年。20世纪初,路比勒提出代谢率和个体大小寿命相关,认为个体大的哺乳动物比个体小的代谢率低而寿命长。弗里德洛尔则提出脑部发育与寿命密切相关,认为哺乳动物的头盖系数愈大,则寿命愈长,人类的头盖系数为0.7,寿命可达百年。20世纪60年代实验证明人体的成纤维细胞在体外分裂50次左右终止,其他许多学者重复实验也证实了这个结论,这50次左右即培养细胞的传代次数,并用大量实验资料提出细胞在体外培养的传代次数与所组成的机体的寿命长短有关,人的细胞传代次数是40~60次推算出人的最高寿命是110岁。但是,不论是动物还是植物,对于每一个物种,都有其一定的特征性的时间限度,从其诞生起直到整个生命的延续过程中,其结构、代谢及功能都要有序地经过胚胎、胚胎后发育到成熟、衰老以至不可避免地终归死亡的各个阶段。这种不可逆转的生物学过程,是生命进化的必然。因此,衰老(senescence)是一种生命表现形式和不可避免的生物学过程,是机体随着增龄而发生的退行性变化的总和,表现为机体功能活动的进行性下降,机体维持内环境恒定和对环境的适应能力逐渐降低。随着社会的发展、经济卫生状况的改善和科学技术的日益进步,人类的平均寿命亦越来越长,老年人在总人口中的比例不断增加,人口老龄化问题日趋严峻,老年病已在疾病谱中占有很大的份量,因此,近年来对老年学研究非常重视。老年病就是因机体组织衰老而引起的老年人心理、机能、代谢等方面紊乱的综合征,如帕金森综合征等。目前将老年人易患的心脑血管疾病也归入老年病中。老年学由老年医学、老年生物学、老年心理学及老年社会学四大分支学科构成。老年医学是临床医学中的一个新的分支学科,它不只研究老年病,而且涉及人类衰老的基础理论研究以及老年医学教育的研究。

在机体成熟后,机体各器官系统已随着增龄而逐渐退变。如神经元、心肌和骨骼肌等高分化细胞在性成熟后死一少一,不再增殖,则意味着衰老开始。而分裂细胞如肠上皮、皮肤和肝细胞等则以细胞增殖周期延长为老化指标。因此,退变可以发生在生命的早期或晚期,一般统称之为老化(aging),而将生命晚期出现的退变称之为衰老。按衰老发生的机制可分为生理性衰老与病理性衰老。单纯衰老应为生理性衰老,但比较罕见。较常见的是病理性衰老。衰老过程中易患老年性疾病,老年性疾病又加速衰老的过程,所以病理性衰老往往提前,表现为早衰(senilism)。生理性衰老的主要表现在人体结构成分的水分减少,脂肪增多,细胞数减少,器官及体重减轻,器官功能下降,各器官的储备能力减小,适应能力降低和抵抗能力减退;三大代谢平衡失调,糖代谢功能下降,有患糖尿病的倾向;不饱和脂肪酸形成的脂质过氧化物易积聚,后者极易产生自由基,血清脂蛋白也是自由基的来源,随年龄的增长,血中脂质明显增加,易患高脂血症、动脉粥样硬化、高血压及脑血管疾病。随增龄血清白蛋白含量降低,总球蛋白增高,而且蛋白质分子可随增龄而形成大而不活跃分子,蓄积于细胞中,致使细胞活力降低,功能下降。老年人蛋白质代谢分解大于合成,消化、吸收功能减退。随年龄的增长,各种蛋白质的量和质趋于降低。蛋白质轻度缺乏时,可出现易疲劳、体重减轻、抵抗力降低等症状。严重缺乏时则可引致营养不良性水肿、低蛋白血症及肝、肾功能降低等。但老年人长期过量的高蛋白饮食,可增加功能已减退的肝、肾等器官的负担。随增龄,在蛋白质合成过程中易发生翻译差错,导致细胞的衰老与死亡。老年人细胞膜通透功能减退,离子交换能力低下,最显著的无机物异常代谢表现为骨关节变性,尤以骨质疏松为甚。老年人对内外环境的改变的适应能力下降,对冷、热适应能力减弱。

衰老机制极其复杂,其学说不下数十种,如:免疫学说、神经内分泌学说、自由基学说、蛋白质合成差错累积学说等,以及近年从分子与基因水平上提出的基因调控学说、DNA损伤修复学说、线粒体损伤学说以及端粒假说等,现将目前对衰老机制的主要认识介绍如下。

1. 端粒假说

端粒 (telomere) 是指染色体末端的特殊结构, 此结构可防止两条染色体末端的脱氧核糖核酸链因互相关联而造成染色体的畸变。不同物种端粒结构不同, 人类细胞的端粒是由胸腺嘧啶 (T)、腺嘌呤 (A) 及鸟嘌呤 (G) 核苷酸组成的 TTAGGG 序列。nTTAGGG 按一定排列顺序构成, n 代表长度 (如 $n=2$ 则端区长度为 12 个核苷酸)。端粒长度受染色体端粒酶 (telomerase) 活性的调节, 端粒酶以端粒 RNA 为模板合成端粒序列而使端粒延长。人类除干细胞外, 多数体细胞随着复制能力下降, 其端粒的长度随年龄增加而缩短, 端粒缩短到一定程度, 细胞不再分裂, 不能传代, 最终衰老直至死亡。肿瘤细胞因具有很强的端粒酶活性, 端粒酶可催化端区合成而使端区恢复原有长度, 故肿瘤细胞的端区不因传代而缩短, 细胞由此“无限制”增生, 引发肿瘤。体外培养的人二倍体成纤维细胞是最常用的细胞衰老模型。年轻的中国人胚肺二倍体成纤维细胞 (24 代) 端粒长度约 9.1kb (千碱基对); 衰老的人胚肺成纤维细胞 (64 代) 端粒长度约 7kb, 丢失约 2kb。青年人端区长度平均为 8.75kb, 老年人端粒长度平均为 7.87kb, 丢失约 1.38kb; 平均每增一岁端区长度丢失约 35bp。不同个体随增龄端区丢失速率不尽相同, 每增龄一岁端区长度缩短 9~57bp; 总趋势是端区长度随增龄而缩短。因此, 人类体细胞的端区长度变化随增龄而缩短是人类特异生物学年龄标志之一。

2. 核 DNA 损伤修复学说

人类细胞中的 DNA 在内环境 (如自由基) 和外环境 (如阳光中的紫外线、化学物质等) 损伤因素作用下受损伤而致 DNA 链断裂, 以单链断裂最常见。DNA 链断裂后遗传信息不能准确无误地传至下代, 但细胞具有一整套修复 DNA 链断裂的酶系自我修复, 因此遗传信息才能从亲代传至子代。机体衰老时, 损伤 DNA 的修复能力下降, 致使 DNA 损伤积累, 引起基因及其表达异常, 最终引起生物衰老。因此, 增强 DNA 损伤的修复能力不仅关系延缓衰老, 而且将成为许多疾病的防治手段。

机体细胞对 DNA 损伤的应答, 不仅仅是对损伤基因的修复, 而且还通过阻滞细胞周期, 为修复 DNA 提供时间; 如损伤严重不易修复时则可引起细胞凋亡, 牺牲个别细胞, 保护整体。细胞对 DNA 损伤的应答已确认是由关卡控制基因 (Cherkpoint Coutial gene) 准确控制应答的时序, 协调应答过程。现已发现人类 DNA 损伤修复关卡控制基因有 ATM、p53 和 p21WAF 等。DNA 损伤也是衰老的生物学年龄标志之一。

3. 线粒体 DNA 损伤学说

线粒体是细胞能量代谢的源泉。在线粒体氧化磷酸化生成 ATP 的过程中, 大约有 1%~4% 摄入的氧通过电子漏 (electronic leakage) 转化为自由基。自由基最易损伤线粒体 DNA (mitochondria DNA, mtDNA), 从而产生 mtDNA 片段缺失。人类 mtDNA 是细胞核外遗传物质, 全长 16569bp, 为一闭合环状双链 (轻链和重链, 都有编码功能) 超螺旋 DNA, 存在于线粒体基质中, 其含量占整个细胞 DNA 的 0.5%。每个线粒体中有 2~10 个 mtDNA 分子, mtDNA 基因组含有编码两种 rRNA (12S 和 16S)、22 种 tRNA 及细胞氧化磷酸化有关的 13 条多肽链 (细胞色素 B 和 C、氧化酶 I、II、III 亚单位、ATP3 亚单位以及呼吸链 NADH 脱氢酶的 7 个亚单位)。

体细胞系 mtDNA 突变的积累与人类组织器官 (脑、心、肝、骨骼肌等) 衰老、机体衰老及许多老年性退行性疾病密切相关。研究发现, 40 多岁的正常人的心脏及脑有 5kb、7.4kb 片段缺失, 缺失频率随增龄而增加。许多资料证明, mtDNA 突变随增龄而积累, 机体寿命与基础代谢率呈反比而与氧自由基清除率呈正比。

mtDNA 突变的后果是十分严重的, 不仅导致衰老并可引发多种疾病, 尽管造成这些恶果的原因可能是多方面的。但是, 由于 mtDNA 突变所致的呼吸链有关的酶类出现异常是不可忽视的因素, 因为 mtDNA 编码的蛋白质亚基都是与 ATP 生产有关的, 而线粒体在细胞能量供应及维持细胞正常代谢和功能方面是举足轻重的, 所以, 不难理解其与机体衰老和退行性疾病的密切关系。

4. 自由基学说

机体内绝大多数分子是由氢原子 (H) 和其他基团 (以 R 表示) 组成的, 常常可以发生 R 与 H

的解离,形成各带一个电子的“R·”与“H·”,称为自由基(free radicals)。自由基性质活泼,极不稳定,容易与其他物质反应生成新的自由基,因而往往产生连锁反应。自由基的连锁反应一旦开始,所产生的新的自由基就进一步与基质发生反应,从而导致基质的大量消耗及多种自由基产物的生成。适量自由基对于抗局部感染等具有一定作用,但过量自由基则具有十分有害的破坏性作用。机体内从发生一开始就时刻在产生着自由基。但同时又具有有效的自由基清除系统,维持体内自由基的正常水平。机体内自由基的清除系统主要有低分子清除剂及酶性清除剂两大类。低分子清除剂均为低分子化合物,具有抗氧化作用,这些物质包括维生素 E、维生素 A、维生素 C 和还原型谷胱甘肽(GSH)等,这些物质均能给出电子使自由基还原。酶性清除剂包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, Cat)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-PX)。在自由基清除过程中, SOD 和 Cat 主要清除 H_2O_2 , 调和作用在早期较为明显;而 GSH-PX、维生素 C 和 GSH 则主要清除脂自由基或脂质过氧化自由基。但是,随着年龄的增长,这种自由基生成与清除的平衡会发生改变,自由基生成增多,而清除减少。

体内产生的自由基极易侵害细胞质中的不饱和脂肪酸,形成脂质自由基,引起脂质过氧化反应。脂质过氧化反应对生物膜内类脂结构破坏性极大,反应中产生的自由基可以不加区别地与细胞中其他物质如蛋白质和核酸作用,造成酶、染色体 DNA 分子功能或结构的破坏。过氧化脂质反应的产物丙二醛(MDA)又可通过蛋白质一级氨基基团反应与蛋白质交联,造成细胞功能的破坏以至死亡。

自由基直接对蛋白质的氧化破坏和引起的交联变性是衰老形成的重要原因之一。对蛋白质直接破坏的后果主要有:①可使酶蛋白失活成为另一种催化错误反应的酶;②出现某些具有异质性的蛋白质,成为引起自身免疫反应的靶子;③自由基可使结缔组织结构蛋白发生广泛交联,使其物理、化学性质发生改变,导致血液和组织间的交换减少,使其中的器官组织加速衰老退化。自由基也可造成核酸的氧化和交联,使 DNA 发生断裂、突变以及对热的稳定性发生改变等,从而严重影响了蛋白质遗传信息的正常转录、翻译过程,使蛋白质表达量降低甚至消失,或者产生突变蛋白质。这种影响反映在酶蛋白和激素、免疫活性物质等重要蛋白质时,其影响范围就更大,后果就更严重。而蛋白质合成减少是老年性记忆力减退、智力障碍以及肌肉萎缩等表现的重要原因之一。总之自由基对蛋白质的影响是自由基与衰老联系的重要纽带。

5. 免疫功能退化学说

在对衰老与抗衰老的研究中发现,免疫系统的功能状态与衰老的发生和发展有着十分密切的关系,而且,免疫系统本身也有衰老退化的问题,而这种衰老退化在极大程度上表现为机体的衰老性改变。

老年人的免疫器官明显地退化,其中以胸腺的改变最为明显。老年人胸腺的组织学特征主要表现为衰老的胸腺皮质只剩下一些稀疏的淋巴细胞,其间杂以大量的充满类脂质颗粒的巨噬细胞。在髓质和皮质中,均可见到大量的浆细胞和肥大细胞,大部分胸腺组织被结缔组织和脂肪所代替。电镜下观察到胸腺皮质变薄,胸腺细胞显著减少,髓质上皮细胞碎裂成多个小巢,其间堆积着大量的巨噬细胞、浆细胞、淋巴细胞和纤维母细胞。

动物实验发现,将老龄鼠的胸腺植入幼鼠体内,移植物可重新获得生命力;但将幼龄鼠的胸腺植入到老龄鼠体内却不能改变老龄鼠的低免疫反应状态。又发现,老龄鼠的骨髓干细胞植入幼龄鼠体内后,宿主鼠的 B 细胞生成减少,其功能低下,但此时 T 细胞的功能却十分活跃。以上资料充分表明,胸腺-骨髓-激素系统是决定机体免疫功能状态的 3 个关键环节,而在衰老过程中起决定作用的是胸腺。

从免疫活性细胞来看,老年人体内重要免疫活性细胞如 T 细胞等的数量明显少于年轻人,而且在免疫应答中的反应性明显降低,老年人 T 细胞总数减少但其亚群的变化主要是 TH/T5 的增高,而另一重要细胞群——B 细胞在人一生中数量变化不大,但其功能显然受 TH/T5 变化的影响,巨噬细胞(Mφ)的数量和功能随年龄的变化不明显,对于 T、B 细胞的辅助协同作用也无明显变化,但是