



“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材
中国高等教育学会医学教育专业委员会规划教材

全国高等医学院校教材
供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

病理生理学

(第3版)

主编 唐朝枢 刘志跃

Pathophysiology



北京大学医学出版社



“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材

中国高等教育学会医学教育专业委员会规划教材
全国高等医学院校教材

供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

病理生理学

Pathophysiology

(第3版)

主 编 唐朝枢 刘志跃

副主编 朱学良 杨惠玲 王淑秋
周艳芳 曾翔俊

编 委 (按姓氏拼音排序)

陈 瑶 (内蒙古医科大学)	张泓波 (承德医学院)
黄巧冰 (南方医科大学)	张立克 (首都医科大学)
刘志跃 (内蒙古医科大学)	张丽蓉 (天津医科大学)
唐朝枢 (北京大学医学部)	赵利军 (河北联合大学基础医学院)
王淑秋 (佳木斯大学基础医学院)	周艳芳 (广东医学院)
杨惠玲 (中山大学中山医学院)	朱学良 (天津医科大学)
曾翔俊 (首都医科大学)	邹 平 (泸州医学院)

北京大学医学出版社

BINGLI SHENGLIXUE

图书在版编目 (CIP) 数据

病理生理学 / 唐朝枢主编. —3 版.
—北京: 北京大学医学出版社, 2013. 11

ISBN 978-7-5659-0682-4

I. ①病… II. ①唐… ②刘… III. ①病理生理学—
医学院校—教材 IV. ①R363

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 267134 号

病理生理学 (第 3 版)

主 编: 唐朝枢 刘志跃

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: 北京瑞达方舟印务有限公司

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: 15 字数: 429 千字

版 次: 2013 年 11 月第 3 版 2013 年 11 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0682-4

定 价: 26.00 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评审委员会

主任委员 王德炳 柯 杨

副主任委员 吕兆丰 程伯基

秘 书 长 陆银道 王凤廷

委 员 (按姓名汉语拼音排序)

白咸勇 曹德品 陈育民 崔慧先 董 志

郭志坤 韩 松 黄爱民 井西学 黎孟枫

刘传勇 刘志跃 宋焱峰 宋印利 宋远航

孙 莉 唐世英 王 宪 王维民 温小军

文民刚 线福华 袁聚祥 曾晓荣 张 宁

张建中 张金钟 张培功 张向阳 张晓杰

周增桓

序

北京大学医学出版社组织编写的全国高等医学院校临床医学专业本科教材（第2套）于2008年出版，共32种，获得了广大医学院校师生的欢迎，并被评为教育部“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材。这是在教育部教育改革、提倡教材多元化的精神指导下，我国高等医学教材建设的一个重要成果。为配合《国家中长期教育改革和发展纲要（2010—2020年）》，培养符合时代要求的医学专业人才，并配合教育部“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材建设，北京大学医学出版社于2013年正式启动全国高等医学院校临床医学专业（本科）第3套教材的修订及编写工作。本套教材近六十种，其中新启动教材二十余种。

本套教材的编写以“符合人才培养需求，体现教育改革成果，确保教材质量，形式新颖创新”为指导思想，配合教育部、国家卫生和计划生育委员会在医药卫生体制改革意见中指出的，要逐步建立“5 + 3”（五年医学院校本科教育加三年住院医师规范化培训）为主体的临床医学人才培养体系。我们广泛收集了对上版教材的反馈意见。同时，在教材编写过程中，我们将与更多的院校合作，尤其是新启动的二十余种教材，吸收了更多富有一线教学经验的老师参加编写，为本套教材注入了新鲜的活力。

新版教材在继承和发扬原教材结构优点的基础上，修改不足之处，从而更加层次分明、逻辑性强、结构严谨、文字简洁流畅。除了内容新颖、严谨以外，在版式、印刷和装帧方面，我们做了一些新的尝试，力求做到既有启发性又引起学生的兴趣，使本套教材的内容和形式再次跃上一个新的台阶。为此，我们还建立了数字化平台，在这个平台上，为适应我国数字化教学、为教材立体化建设作出尝试。

在编写第3套教材时，一些曾担任第2套教材的主编由于年事已高，此次不再担任主编，但他们对改版工作提出了很多宝贵的意见。前两套教材的作者为本套教材的日臻完善打下了坚实的基础。对他们所作出的贡献，我们表示衷心的感谢。

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 柯杨

2013年11月

第3版前言

在医学教育体系中,病理生理学是将基础医学与临床医学各学科间密切联系在一起的一门重要的桥梁学科,其重要性不言而喻。作为主要面对五年制本科医学教育的《病理生理学》前两版教材出版后,受到了广大读者的欢迎和关注,成为多所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。很多读者及专家在教材使用过程中,对本书提出了一些改进的宝贵意见,在此特别表示感谢。

《病理生理学》作为“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材3次再版,我们顺应国际医学教育的发展趋势,紧密结合我国医学教育改革实际,在教材编写中更新观念,体现《病理生理学》内在的规律和特色,重点突出了基础与临床间承前启后的内在联系。具体反映在:①教材内容整合优化,有所为有所不为,选取与教学大纲相适应的经典病理生理学章节,避免将教材编为大型参考书;②引进基础医学、临床医学近年来取得的最新进展以及基础医学研究向临床应用转化方面的转化医学成果,注重编写内容的逻辑体系、基本概念等与临床一致;③关注执业医师考试大纲的变化,补充及完善与之匹配的内容;④本次再版配备了与主教材相应的习题集,其中特别增加病例性选择题和病例讨论性问答题;⑤增加图、表,既利于读者对内容的理解,又便于教师授课使用。

鉴于使用本教材的院校遍及全国,本次教材再版编委会的组成特别注重广泛性,这次再版是来自全国11所院校的14位编委通力合作的结果。在教材编写和定稿过程中,内蒙古医科大学病理生理学教研室及所在单位领导给予了大力支持;在文稿收集和编辑过程中,首都医科大学病理生理学教研室张立克教授做了大量的具体工作;北京大学医学出版社为本书的编辑出版给予了极大的关注;在此一并致以衷心的感谢!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。

本教材内容虽经多次审校和修改,但由于水平和时间有限,缺点错误在所难免,敬请各位读者不吝赐教和指正,以使教材质量不断提高。

唐朝枢 刘志跃

2013年8月

目 录

第一章 绪论.....1	第六章 应激..... 77
第一节 病理生理学的内容及其学科性质1	第一节 应激与应激原 77
第二节 健康和疾病2	第二节 应激的全身反应 78
第三节 病因学概论3	第三节 应激时机体的代谢及功能变化 86
第四节 发病学概论6	第四节 应激损伤与疾病 89
第五节 死亡 12	第五节 应激性损伤的防治原则 92
第二章 水、电解质代谢紊乱..... 14	第七章 休克..... 93
第一节 水、电解质平衡的调节 14	第一节 休克的病因和分类 93
第二节 水钠平衡及水钠代谢紊乱 ... 16	第二节 休克的发病机制 95
第三节 钾平衡及钾代谢紊乱 26	第三节 休克对机体代谢和功能的影响 106
第三章 酸碱平衡和酸碱平衡紊乱..... 35	第四节 休克防治的病理生理基础 ... 109
第一节 酸碱物质的来源及平衡调节 35	第八章 弥散性血管内凝血..... 112
第二节 反映酸碱平衡的检测指标及酸碱平衡紊乱分类 38	第一节 DIC 的病因与诱因 112
第三节 单纯型酸碱平衡紊乱 40	第二节 DIC 发生发展的机制 114
第四节 混合型酸碱平衡紊乱 48	第三节 DIC 的主要临床表现 119
第五节 判断酸碱平衡紊乱的病理生理基础 50	第四节 DIC 的分期与分型 122
第四章 缺氧..... 52	第五节 DIC 防治的病理生理学基础 124
第一节 常用的血氧指标 52	第九章 缺血 - 再灌注损伤 126
第二节 缺氧的类型、原因和发病机制 53	第一节 概述 126
第三节 缺氧对机体的影响 57	第二节 缺血 - 再灌注损伤的发生机制 126
第四节 缺氧治疗的病理生理学基础 64	第三节 主要器官缺血 - 再灌注损伤的特点 132
第五章 发热..... 66	第四节 缺血 - 再灌注损伤防治的病理生理基础 135
第一节 概述 66	第五节 缺血预适应和后适应 136
第二节 发热的病因 67	第十章 呼吸功能不全 139
第三节 发热的发病机制 68	第一节 呼吸功能不全的概念及分类 139
第四节 发热机体代谢与功能变化 ... 74	
第五节 发热防治的病理生理基础 ... 75	

第二节	呼吸功能不全的原因和发病 机制	140	第二节	急性肾衰竭	176
第三节	呼吸功能不全时机体的 变化	148	第三节	慢性肾衰竭	182
第四节	呼吸功能不全防治的病理生理 基础	151	第四节	尿毒症	188
第五节	急性呼吸窘迫综合征	152	第十三章	肝功能不全	193
第十一章	心功能不全	156	第一节	肝功能不全	193
第一节	心功能不全的原因、诱因和 分类	156	第二节	肝性脑病	197
第二节	心功能不全时机体的代偿适应 反应	158	第三节	肝肾综合征	206
第三节	心功能不全的发病机制	163	第十四章	多器官功能障碍综合征	210
第四节	心功能不全时机体的功能和 代谢变化	168	第一节	病因和发病经过	210
第五节	心功能不全防治的病理生理 基础	171	第二节	多器官功能障碍综合征的发病 机制	211
第十二章	肾功能不全	173	第三节	多器官功能障碍时机体的 变化	214
第一节	概述	173	第四节	多器官功能障碍综合征防治的 病理生理基础	217
			参考文献		219
			中英文专业词汇索引		221

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学科,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,为临床学习和研究打下基础。

第二节 健康和疾病

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的劳动效能的状态。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。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)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,即亚健康状态。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,因而极易被忽视。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。

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。

二、疾病的概念

什么是疾病(disease),在不同阶段有不同看法。目前认为,疾病是机体在一定的条件下受病因损害作用后,因机体自稳调节紊乱而发生的异常生命活动过程。病因是疾病产生必不可少的因素,病因既包括来自体内外的因素,也包括社会和心理因素。疾病产生的基础是自稳调

节紊乱。正常机体通过多种调节机制保持机体内环境的相对恒定,一旦机体不能抵抗病因的损伤作用,自稳态难以维持。自稳调节紊乱会引起机体的功能、代谢、形态结构的病理性变化,这些变化使各器官系统之间及机体与外环境之间的协调性发生改变,临床表现为症状、体征和社会行为异常。所谓症状(symptom)是指疾病引起的患者主观感觉的异常,例如头痛、头晕、心慌、疲乏无力等。体征(sign)是指医生通过各种检查方法在患病机体发现的客观存在的异常,例如心脏杂音、腹部移动性浊音、血糖升高、尿蛋白等。社会行为异常是指患者有目的的语言和行为改变,例如哭笑无常、躁动不安、对外界环境的适应能力下降,甚至生活不能自理。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,机体才会出现其功能、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。

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做出应答(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、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、脑血管病、糖尿病等,均属这类疾病。

第三节 病因学概论

一、疾病发生的原因

病因学(etiology)是研究疾病发生的原因和条件及其作用规律的科学。所谓病因(disease cause),是指引起某一疾病必不可少的、决定疾病特异性的致病因素。例如伤寒杆菌能引起伤寒、疟原虫能引起疟疾等。因此,伤寒杆菌就是伤寒的病因,疟原虫就是疟疾的病因。没有病因,相应的疾病就不可能发生。尽管目前有些疾病如动脉粥样硬化、高血压、糖尿

病等的确切病因尚未阐明,但随着医学科学的发展,这些疾病的病因将会逐渐阐明。病因的种类很多,大致可分为疾病发生的外因和内因两大类:

(一) 疾病发生的外因

1. 物理性因素 主要有暴力(引起创伤、震荡、骨折、脱臼等)、极端的温度(高温引起烧伤或中暑,低温引起冻伤或全身过冷)、极端的大气压(引起减压病等)、噪声(引起精神疾病等)、电流(引起电击伤)、紫外线(引起皮肤癌等)、激光(高能量激光由于热的作用可引起蛋白质变性和酶的失活)、电离辐射(引起放射病)以及医疗、护理的有创性操作等。物理因素是否引起疾病以及引起疾病的严重程度,主要取决于这些因素的强度、作用部位和范围、作用的持续时间等。例如,温度愈高,作用面积愈大,则引起的烧伤愈严重;同样强度的交流电通过肢体时,可只引起烧伤;但如果通过心脏,则可引起心室纤维颤动而致死。

2. 化学性因素 包括强酸、强碱、化学毒物、生物性毒物、药物等化学因素。进入机体内的毒物可因其与某种组织或器官具有亲和力,引起某些器官选择性的损害。许多无机和有机化学物质具有毒性(toxicity),称为毒物(poison)。一定剂量的毒物被摄入机体后即可引起中毒或死亡。毒性极强的毒物如氰化物、有机磷农药等,即使剂量很小,也可导致严重的损害或死亡。不少毒物对机体的器官系统损害具有选择性。例如,一氧化碳与血红蛋白有很强的亲和力,因而能选择性地作用于红细胞,形成碳氧血红蛋白而导致机体缺氧;升汞主要引起肾损害;四氯化碳主要损害肝;巴比妥类药物主要作用于中枢神经系统等。熟悉毒物的选择性毒性作用,对于理解中毒性疾病的发病机制和采取正确治疗措施,都有重要的意义。

3. 生物性因素 包括各种病原微生物和寄生虫,它们常常引起传染性或感染性疾病,它们的致病力取决于侵袭力和毒力,侵袭力是指穿过机体屏障在体内散布、蔓延的能力。例如,梅毒螺旋体能穿过完整的皮肤和黏膜,某些链球菌能产生透明质酸酶以水解而破坏结缔组织的完整性,因而都有较强的侵袭力。毒力是指病原微生物产生内、外毒素的能力。例如,白喉杆菌的侵袭力虽然不强,但因产生毒性很强的外毒素,是致病性很强的致病细菌。

4. 营养性因素 包括营养不足和营养过剩。营养不足带来各种营养缺乏症,可以由营养物质摄入不足或消化、吸收不良所引起,也可以是需要增加而供应相对不足的结果。例如,生长发育旺盛的儿童和少年,孕妇和甲状腺功能亢进或长期发热的患者等,营养需要或营养物质的消耗显著增加,如不相应增补,就易发生营养不足。营养不足常见类型是总热量不足,蛋白质不足,各种维生素、必需氨基酸和必需脂肪酸的不足。此外,其他营养素如水和无机物包括钠、钾、钙、镁、磷、氯和微量元素如铁、氟、锌、铜、钼、锰、硒、碘、铬、钴等的缺乏都可以成为疾病的原因,而其中许多物质如水、钠、钾、钙、镁、铁、铜、氟、硒等的过多,也可引起疾病。饮食摄入过多可引起肥胖和心血管疾病,摄入某些维生素特别是维生素A和D过多也可引起中毒,胆固醇摄入过多引起的动脉粥样硬化症等。氧虽然一般不列为营养因素,但比起所有营养因素来,氧更是机体绝不可缺的物质。缺氧可引起极严重的后果,严重的缺氧可在短时间内导致死亡。

5. 精神、心理和社会因素 长期的忧虑、悲伤、恐惧、沮丧等不良情绪和强烈的精神创伤在某些疾病的发生中可能起重要作用。某些疾病如高血压、消化性溃疡等,可能都与长期的精神应激有一定关系;长期的思想冲突或精神负担可使某些人发生神经衰弱,等等。随着社会竞争的加剧,该类因素在病因学中的地位越来越重要。

(二) 疾病发生的内因

1. 遗传性因素 遗传物质的异常改变,即由染色体畸变、基因突变等可以直接引起遗传性疾病。例如21染色单体畸变可以引起先天愚型(Down综合征)。遗传因素的改变也可使机体获得对疾病的遗传易感性(genetic predisposition),必须在一定的环境因素的作用才能使机体发生相应的疾病。例如,基因突变可使红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶发生缺陷,以致红细胞

还原型谷胱甘肽的含量较低,而还原型谷胱甘肽又为维持红细胞膜的稳定性所必需。突变的个体,在通常情况下还不致发生溶血;但当他们服食过多的蚕豆或服用伯氨喹、磺胺等具有氧化作用的药物时,就可发生溶血。多基因遗传病主要影响以量的形式表现出来的性状,如血压的高低(高血压)、血糖的高低(糖尿病)等,一对以上的基因以共显的方式影响该性状,其发病与否受到环境因素的影响。遗传因素在其中所起的作用越大(遗传度越高),该家族成员的发病率也越高,特别在其近亲婚配的子代中发病率会更高。遗传因素不仅可以表现为疾病易感性,亦可表现为机体对药物治疗的敏感或耐受性。

2. 先天性因素 与遗传性因素不同,先天性因素不是指遗传物质的改变,而是指那些能够损害正在发育的胎儿的有害因素。包括环境中的许多致畸因子,如风疹病毒、巨细胞病毒、射线、微波、某些药物、环境污染物,以及酗酒、大量吸烟等,当它们扰乱了胎儿的正常发育时则可导致先天性畸形。

3. 免疫性因素 免疫系统是机体最主要的防御机制之一,免疫系统功能紊乱将会导致机体自身的一系列损害。在某些个体,可能主要由于遗传因素的影响,免疫系统对一些抗原的刺激常发生异常强烈的反应并从而导致组织、细胞的损害和生理功能的障碍。这种异常的免疫反应称为变态反应(allergy)或超敏反应(hypersensitivity),异种血清蛋白,一些致病微生物等都可引起变态反应;甚至某些食物(如虾、牛乳、蛋类等)、某些花粉、某些药物(如青霉素等)在某些个体也可引起诸如荨麻疹、支气管哮喘甚至过敏性休克等变态反应性疾病。有些个体能对自身抗原发生免疫反应并引起自身组织损害,称为自身免疫性疾病(autoimmune disease)。自身免疫性疾病的发生与遗传有密切关系。一些自身免疫疾病如全身性红斑狼疮等多见于女性,因而其发生与女性激素的作用可能有一定的关系。各种原因引起的免疫缺陷病(immunodeficiency disease)的共同特点是容易发生致病微生物的感染,细胞免疫缺陷的另一后果是容易发生恶性肿瘤。如获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS),即艾滋病是由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染后引起辅助诱导性T淋巴细胞亚群的耗竭,导致一系列的免疫缺陷,最终产生各种机会性感染或肿瘤而致患者死亡。

二、疾病发生的条件

条件(condition)是指在疾病的病因作用于机体的前提下,能够促进或阻碍疾病发生发展的各种因素。包括性别、年龄、营养状况、免疫功能、生理状态等内在因素和气候、自然环境等外在因素。在许多情况下,仅有病因对机体的作用,往往还不足以引起疾病发生。例如,与同一感冒患者密切相处的许多人,虽然都可能受到感冒病毒的侵袭,但其中可能只有少数人发生感冒,感冒是否发生,就取决于某些条件是否具备。条件在许多疾病的发生发展上具有重要地位。有些条件如免疫功能不足、过度疲劳、月经期等可使机体的抵抗力(resistance)降低或易感性(susceptibility)、敏感性(sensitivity)增高,使相应的病因能以更多的机会、更大的强度作用于机体而引起疾病,从而使机体在相应病因的作用下易于发病。如在人群感染结核杆菌时,只有少数具备营养不良、免疫功能减弱和/或过度疲劳等条件的个体才会发生结核病,而大多数人因为不具备上述条件,所以虽然有结核杆菌这个病因存在,也不会发生结核病。当然,在具备一定条件,而无相应病因存在时,相应的疾病是不可能发生的。如尽管存在过度疲劳、营养不良和免疫功能低下等发病条件,但如无结核杆菌存在,则相应的结核病就不会发生。有不少疾病,只要有病因的作用便可发生,并不需要特定条件存在,例如机械暴力、强酸、强碱等化学物质作用于机体时,不需任何条件,即可分别引起创伤和烧伤等。同一因素对某种疾病来说是病因,而对另一种疾病则可能为条件,如营养不足是营养不良症的病因,而营养不足使机体抵抗力降低,却又是某些疾病如结核病发生的重要条件之一。一种疾病所引起的

机体的某些变化, 可以成为另一疾病或另一些疾病发生的条件, 例如动脉粥样硬化引起的冠状动脉狭窄, 是心绞痛和心肌梗死发生的条件之一。由此可见, 病因是引起疾病、决定疾病特异性的必不可少的因素; 而条件则是促进或阻碍疾病发生发展的因素。

条件对疾病的影响表现在两方面: ①抑制疾病发生发展。例如, 接种疫苗可预防或减轻某些传染病。②促进疾病发生。对于能够加强某一疾病原因的作用, 从而促进疾病发生的因素, 称之为诱因 (precipitating factor)。例如冠状动脉硬化患者过度兴奋导致血中儿茶酚胺增多, 后者引起冠状动脉痉挛, 造成心肌梗死, 甚至死亡。

疾病发生的原因和条件是互相影响的。不同的疾病, 外因和内因的作用也不一样。在大部分疾病, 尤其是传染病的发生上, 外因和内因几乎同等重要; 在创伤或其他机械、物理因素引起的疾病的发生上, 外因的作用是主要的; 而在原发性高血压、溃疡病、冠心病等的发生上内因的作用可能是主要的。另外, 条件和诱因在疾病的发生和发展中都具有重要作用, 病因和条件可以相互转化, 某一因素在某些情况下是疾病发生的条件, 而在另外一些情况下却是疾病发生的原因。具体了解疾病发生的外因、内因和条件, 对于疾病的防治具有重大意义。

第四节 发病学概论

发病学 (pathogenesis) 是研究疾病发生、发展及转归的普遍规律和机制的科学。病因学研究疾病是为什么发生的, 而发病学是探讨疾病是怎样发生的, 如何发展的, 最终结局如何。两者是相互联系的。病因有时在侵袭机体后立即消失 (如暴力、高温等), 有时又与发病过程共存, 贯穿疾病发生发展的全过程并影响疾病预后。如传染病的病原体常常引起疾病发生并持续发挥作用。

一、疾病发生、发展的一般规律及机制

(一) 疾病发生的一般规律

致病因素作用于机体必须到达一定部位被机体感受以后才能发病。致病因素能否到达作用位点, 取决于致病因素的强弱及机体保护能力的强弱两个方面。健全的机体防御体系可以阻止致病因素的侵入或蔓延, 或在蔓延的途径中将其消灭, 防止疾病的发生; 反之如机体防御体系功能下降, 则致病因素容易侵入和蔓延, 到达致病作用位点后引起疾病的发生。

1. 机体的屏障防御作用 包括屏障结构和防御机能两个方面, 按其所在部位可以分为外部屏障和内部屏障。

(1) 外部屏障: 健全的皮肤有较强的抵抗细菌侵入的能力, 它可以通过机械阻挡, 或上皮角化脱落而清除沾染的细菌。汗腺和皮脂腺分泌的酸性物质具有抑菌和杀菌作用。呼吸道、消化道、泌尿生殖道的黏膜及眼结合膜都有较强的屏障防御作用。如呼吸道黏膜每天分泌约 1L 黏液, 可以冲淡毒物和阻挡大部分的微生物; 呼吸道黏膜通过复层柱状纤毛运动, 并借助分泌物黏附微生物, 通过喷嚏、咳嗽、咳痰等方式将病原体排出体外; 呼吸道及消化道黏液中还含有溶菌酶、补体和抗体, 协同起抗菌作用; 尿液中的氨和尿道黏膜上的 sIgA 对微生物均有抑制作用。鼻腔分泌物中还有抗病毒的抗体。消化道中胃酸能杀灭细菌。泌尿生殖道靠机械的冲洗作用以及酸性分泌物和溶菌酶, 抑制和杀灭细菌或病毒。

(2) 内部屏障: 致病因素若通过外部屏障进入机体, 还会遇到一系列内部屏障的防御作用。内部屏障包括白细胞、组织细胞、淋巴结、肝、肺、肾、脾、血脑屏障和胎盘屏障等。

白细胞、组织细胞、淋巴结、肝、脾内的窦壁细胞都有较强的吞噬能力, 可以吞噬细菌和异物入胞质, 在溶酶体的水解酶类作用下将其破坏或消化。肝是体内重要代谢器官, 除有枯否细胞的吞噬作用外, 其中存在的多种酶又通过氧化、还原、结合和水解等反应使毒物解毒。肺

除具有气体交换功能以外,也是重要的内分泌器官,肺血管内皮细胞可分泌白介素、趋化因子及 NO 等生物活性物质,清除氧自由基、炎症介质等内源性致病因子;肺泡巨噬细胞也能吞噬进入肺内的细菌等外源性致病因子。肾不仅是排泄器官,还具有一定的代谢解毒功能。机体内免疫系统通过 T 淋巴细胞分泌淋巴因子和 B 淋巴细胞产生抗体,完成免疫防护和免疫监视功能。

血脑屏障(blood-brain barrier)由脑毛细血管内皮细胞、基膜和神经胶质膜构成。脑的毛细血管属连续型,毛细血管内皮细胞之间以紧密连接封闭,内皮外有基板、周细胞及星形胶质细胞突起的脚板围绕。内皮细胞是构成血脑屏障的主要结构,它可阻止多种物质进入脑,但营养物质和代谢产物可顺利通过,以维持神经系统内环境的相对稳定。脑毛细血管内皮细胞的这种生理特性,与细胞膜上存在许多不同类型的转运体和酶有关,转运体和酶是细胞膜上的蛋白质,能识别特定分子并转运或促进/阻碍它们越过血脑屏障。血脑屏障的存在保证了中枢神经系统内环境的相对独立性和稳定性,对重要生命器官起到防御保护作用。

胎盘屏障(placenta barrier)是胎盘绒毛与子宫血窦间的屏障,由母体子宫血管内皮细胞、胎盘组织及胎儿血管内皮细胞组成。由于母亲与胎儿间交换营养成分与代谢废物的需要,其通透性与一般毛细管无显著差别,但血管内皮细胞间的紧密连接具有阻挡母体内的细菌或毒物进入胎儿的作用,当母体中毒或重症感染时此屏障防御能力降低,致使胎儿受害而易患先天性疾病。类似屏障结构,还可见于体内其他重要的特殊器官,如眼(血-房水)和内耳(血-淋巴)屏障等。

血管内皮细胞层具有重要的防御功能,由其组成的内皮完整性破坏会导致许多心血管疾病如动脉粥样硬化、血栓形成和高血压等发生。

在正常情况下,致病因素被机体屏障结构所阻挡,或在体内被消灭代谢。但当致病因素过于强大,或机体屏障防御功能损伤时,致病因素可侵入机体并经一定的途径蔓延。

2. 致病因素的蔓延 致病因素若通过了外部屏障,沿着一定的途径蔓延,又克服内部屏障到达一定的部位被机体感受,就发生疾病。不同的病原体被感受的部位不同,如砂眼衣原体在消化道并不引起疾病,只有在侵入睑结膜时才引起沙眼病;肝炎病毒只有进入消化道,而肝本身的抗病能力又较低时才发病。致病因素的蔓延途径有三类:①组织性蔓延:致病因素由病灶直接向邻近健康组织的连续性蔓延,如皮肤的丹毒、蜂窝织炎等;②神经蔓延:致病因素沿着神经组织蔓延,如狂犬病毒等;③体液蔓延:致病因素随着血液、淋巴液、尿液等体液在管腔内的移动而蔓延,如菌血症、病毒血症和淋巴管炎等。

(二) 疾病发展的一般规律

1. 疾病时自稳调节的紊乱 自稳态是生物机体赖以生存的基本条件。正常机体主要在以神经内分泌为主的网络调节下,在时刻变动的内外环境因素中维持各系统器官的机能和代谢正常进行,从而维持机体内环境的相对动态平衡,这就是自稳态,或称内环境稳定。正常机体在器官、组织、细胞甚至分子水平存在着横向和纵向的网络调节。横向网络调节即同一层次间的调节,比如心输出量降低时,肾则可通过减少原尿滤过、增加重吸收以补充血容量,维持血压稳定及心、脑、肝、肾等重要生命器官的血液供应。纵向网络调节即由器官到组织,再到细胞和分子的由上而下和/或由下而上的调节。例如,心输出量降低致使血压下降,通过主动脉弓及颈动脉球压力感受器将信息传递到中枢,引起交感神经兴奋,使血管收缩,从而升高血压。同时,血压也受血管壁细胞自分泌或旁分泌的活性多肽的网络调节,如血压下降时,血管壁细胞分泌血管紧张素Ⅱ、内皮素-1、尾加压素Ⅱ等缩血管活性物质增多,而血管舒张因子 NO 等相对减少,在它们的共同调节作用下,血管平滑肌细胞收缩,血管紧张度增加,血压上升。近年来发现,不仅不同基因来源的活性多肽间存在着相互调节,而且来源于同一基因的蛋白质的多肽之间也存在相互调节。神经内分泌对免疫的影响由激素、神经肽、神经递质的作用所实

现。已证明免疫细胞上有接受神经递质和激素刺激的受体,内分泌激素和神经递质都具有一定的免疫调节功能,如肾上腺皮质激素,它是最早发现的具有调节免疫功能的激素,它几乎对所有免疫细胞都有抑制作用,包括淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和肥大细胞。免疫系统可以通过多种途径影响神经内分泌功能。免疫细胞本身可以产生和释放内分泌激素,也可以通过它们所产生的细胞因子作用于神经内分泌及全身各器官系统。免疫细胞产生的淋巴因子和单核因子除对自身活动进行调节外,还可作用到神经内分泌系统,从而影响全身系统的功能活动,其中报道多的有白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-2及干扰素(interferon, IFN)等。IL-1可刺激下丘脑使体温升高,故又称为内源性致热原。神经系统内星形胶质细胞和小胶质细胞也可产生IL-1,在神经细胞发育和修复中发挥作用。IL-1还可引起慢波睡眠,在外周可抑制食欲。由此可知,机体的器官、组织、细胞及分子在神经内分泌反应作用下共同组成了维持机体自稳态的复杂网络调节体系。疾病发生发展的基本环节就是病因通过其对机体的损害性作用而使体内网络调节体系的某一个方面发生紊乱,而任何一个方面的紊乱,不仅会使相应的机能或代谢活动发生障碍,而且往往会通过连锁反应,牵动其他环节,使网络调节体系的其他方面也相继发生紊乱,从而引起更为广泛的严重的生命活动障碍。以糖代谢和血糖水平的调节为例,交感神经兴奋,肾上腺素、胰高血糖素、糖皮质激素、生长激素等可分别直接或间接地通过促进肝糖原分解和糖异生等环节使血糖升高,而迷走神经兴奋和胰岛素则可分别直接或间接地促进肝糖原合成,抑制糖异生以及促进组织摄取利用糖而使血糖降低。正常血糖水平通过上述两方面因素相辅相成的作用而得以维持。

2. 疾病过程中的因果转化 在各种自稳调节的控制下,正常机体各器官系统的机能和代谢活动互相依赖,互相制约,体现了极为完善的协调关系。在疾病发生发展的过程中体内出现的一系列变化,并不都是原始病因直接作用的结果,而是由于机体的自稳调节紊乱出现的连锁反应。在原始病因的作用下,机体某一器官系统的一个部分受到损害而发生机能代谢紊乱,自稳态不能维持时,就有可能通过连锁反应而引起本器官系统其他部分或者其他器官系统机能代谢的变化可称疾病中的因果转化,即原始病因使机体某一部分发生损害后,这种损害又可以作为发病学原因(pathogenetic cause)而引起另一些变化,而后者又可作为新的发病学原因而引起新的变化。如此,因果交替不已,使疾病过程不断发展。有时候疾病发生以后原始病因不能再起作用,但疾病按照机体内部变化的因果交替规律继续发展,如创伤和烧伤,这时在治疗上针对致病因素意义不大。因此,在治疗上不仅要注意致病因素,更重要的是要抓住发病过程中的主要环节,给以适当措施阻止疾病的发展。如原始病因机械暴力短暂地作用于机体,可使组织受损,血管破裂而导致大出血,大出血使心输出量减少和动脉血压下降,血压下降可反射性地使交感神经兴奋,皮肤、腹腔内脏的小动脉、微动脉等强烈收缩,虽可引起外周组织缺氧,但却可减少出血,在一定时间内又可维持动脉血压于一定水平,故有利于心、脑的动脉血液供应。然而,外周组织(主要是皮肤和腹腔内脏)长期持续的缺血缺氧将导致微循环障碍,以致大量血液淤积在毛细血管和微静脉内,其结果是回心血量锐减,心输出量进一步减少和动脉血压进一步降低,组织缺氧更严重,更多的血液淤积在循环中,回心血量随之而更加减少。可见,组织缺血缺氧,毛细血管和微静脉内大量血液的淤积,回心血量减少,动脉血压降低等几个环节互为因果,循环不已,而每一次因果循环都能使病情更加恶化,故这种循环称为恶性循环(vicious circle)。认识疾病发展过程中的因果转化以及疾病发展在某些情况下可能出现的恶性循环,对于正确地治疗疾病和防止疾病的恶化,具有重要意义。在因果交替规律的推动下,机体通过对原始病因及发病学原因的代偿反应和适当治疗,病情不断减轻,可最后恢复健康。例如上述血容量损失情况时,机体交感-肾上腺系统的兴奋引起的心率加快,心收缩力增强及血管收缩反应使心输出量增加,血压得以维持,经输血输液治疗,正确使用血管活性药物,纠正酸中毒等措施来打断上述恶性循环,可使病情向着有利于机体的方向发展。这种循环为良性

循环 (benign cycle)。

3. 疾病时的损伤和抗损伤反应 分析许多疾病中因果转化的连锁反应,可以看出其中两类变化:其一是原始病因引起的以及在随后连锁反应中继发出现的损伤性变化,其二则是对抗这些损伤的各种反应,包括各种生理性防御适应性反应和代偿作用。损伤和抗损伤反应之间相互依存又相互斗争的复杂关系是推动很多疾病不断发展演变,推动因果连锁反应不断向前推移的基本动力。机械暴力作用于机体后,组织破坏、血管破裂、出血、缺氧等属于损伤性变化。而动脉压的初步下降所致的反射性交感神经兴奋以及随后发生的血管收缩,由于可减少出血并在一定时间内有助于维持动脉血压于一定水平从而有利于心、脑的动脉血液供应,故属抗损伤反应。此外,心率加快、心肌收缩力加强可以增加心输出量,血液凝固过程加速又有利于止血,因而也属抗损伤反应。如果损伤较轻,则通过抗损伤反应和适当的及时治疗,机体便可恢复健康;如损伤严重,抗损伤反应不足以抗衡损伤性变化,又无适当的治疗,则患者可因创伤性或失血性休克而死亡。可见,损伤和抗损伤反应之间的对比往往影响着疾病的发展方向和转归。应当注意的是有些变化可以既有抗损伤意义又有损伤作用;而且,随着条件的改变和时间的推移,原来以抗损伤为主的变化可以转化为损伤性变化。例如,创伤时的血管收缩有抗损伤意义,但血管收缩同时也有使外周组织缺氧的损伤作用,而持续的组织缺血缺氧,将导致微循环障碍而使回心血量锐减,这就说明原来有抗损伤意义的血管收缩,此时已转化成为对机体有严重损伤作用的变化。正确区分疾病过程中的损伤性变化和抗损伤性反应,有重要的临床意义。在临床实践中,原则上应当尽可能支持和保持抗损伤性反应而排除或减轻损伤性变化,但当抗损伤性反应转化为损伤性变化时,就应当排除或减轻这种变化。目前,休克治疗中常应用血管扩张药来改善组织的动脉血液灌流以减轻或消除组织缺氧,并且获得较好效果。

疾病时机体抗损伤反应的一个重要方面是各种代偿 (compensation) 和适应反应 (adaptive response)。例如一侧肾功能完全丧失后对侧健康肾可加强活动而维持正常的泌尿功能;组织缺氧时,糖酵解过程加强,氧合血红蛋白释放氧的能力和机体利用氧的能力增强等。当损伤造成机体部分细胞或组织丧失后,机体可通过再生或纤维性修复对所形成缺损进行修复 (repair),修复后可完全或部分恢复原组织的结构和功能。修复过程起始于炎症,炎症渗出可处理坏死的细胞、组织碎片,然后由损伤局部周围的健康细胞分裂增殖来完成修复过程。

机体除在器官水平进行损伤与抗损伤斗争外,尚在细胞水平进行损伤与抗损伤的斗争,这就是细胞损伤与细胞保护。实际上,许多疾病尚未表现出一定临床症候群以前,就存在细胞水平的损伤与抗损伤的斗争,如果致病因素对细胞的损伤性反应大于细胞保护的能力时,则组织器官出现损伤反应,出现功能性障碍,表现出一定临床症状。细胞膜对其周围环境来讲是一道屏障,所以细胞膜易遭受很多致病因素的影响。致病因素如细菌、病毒、药物、激素、抗原、抗体等在细胞膜上都有其特殊受体位置。这些致病因素可以改变细胞膜的基本化学结构,导致细胞膜流动性及稳定性改变,从而使细胞膜上受体、酶或其他膜相关蛋白(包括离子通道)发生变化,使得细胞对外界有害物质的易感性增强,最终使细胞内渗透压或离子平衡状态失衡,引起细胞内亚细胞器功能障碍。大多数代谢活跃的细胞如心、肝、肾、脑等的细胞活动需要较多的 ATP (三磷酸腺苷),如果致病因素导致线粒体功能障碍,能量生成减少,氧自由基产生增加,线粒体内钙超载等,进一步损伤线粒体 DNA,激活细胞凋亡信号,引起细胞凋亡。细胞核在所有疾病状态下总是关键因素,如果致病因素经一系列信号途径使细胞核受损,将使细胞分裂抑制,蛋白质合成终止,从而造成细胞及细胞器结构或功能缺陷,使得细胞代谢途径改变、终末溶酶体数目增加,或溶酶体膜稳定性破坏,使溶酶体酶漏出,造成细胞自溶,细胞内酶如乳酸脱氢酶等漏出,进一步损伤细胞自身或邻近细胞。致病因素作用于细胞使细胞受到损伤的同时,细胞自身也会调动其保护机制来抵抗致病因素的损伤作用,即细胞保护效应。自从 20 世纪 70 年代中期消化生理学家 Robert 发现细胞保护

现象以来,迅速引起国际间科学工作者的瞩目。最初对细胞保护的定义是“它是指某些物质如前列腺素,具有防止或明显地减轻有害物质对胃、肠细胞损伤和致坏死作用的能力,也包括拮抗溃疡在内。”此后,细胞保护的概念逐渐从消化系统应用到其他器官系统。目前对细胞保护的认识有两类:其一是直接细胞保护(direct cytoprotection),是指某种保护性物质可直接对抗损伤因素对组织器官的损伤作用,如前列腺素可直接对抗吲哚美辛(消炎痛)引起的胃肠损伤。其二是适应性细胞保护(adaptive cytoprotection),是指组织器官在接受强损伤因素刺激前,若预先用较弱的该损伤因素处理组织器官,则组织器官可耐受随后该损伤因素的强烈刺激,如心肌缺血预处理。同细胞损伤的复杂多样性一样,细胞保护的形式也多种多样。机体内存在许多的内源性损伤细胞和保护细胞的活性物质,构成细胞损伤与细胞保护的调节网络,共同调节细胞功能,决定疾病发生发展。因此,应充分调动机体内源性防御的抗损伤能力,作为一些严重疾病的防治措施,如心肌缺血预处理可减轻心肌缺血-再灌注损伤,其机制即缺血预处理调动内源防护机制,诱导机体内源性细胞保护物质的产生得以抵抗后续的严重缺血及缺血再灌注损伤。

在了解疾病发生发展的上述总规律性的同时,还需要明确下述几个关系:

(1) 局部与全身的关系:疾病的局部和全身是相对而言的。疾病都有局部表现和全身反应。在疾病中局部与全身的关系,医生应当力求找出主导方面。如疖肿是局部的化脓性炎症,一般来说进行局部的处理就可以治愈。但疖肿如果是糖尿病的合并症,则必须首先矫正全身的代谢障碍。局部变化和全身变化随病程的进展又可以相互转化。例如,疖肿是局部的,但如引起疖肿的细菌侵入血液则可引起败血症(全身性变化)。因此,只有正确认识疾病发生中的局部和全身关系,才能正确地采取有效防治措施。

(2) 形态与机能的关系:疾病总有各种各样的形态学变化,没有形态改变的疾病几乎没有。所谓功能性疾病(如精神障碍),只是其形态特征尚未被认识而已。有关疾病形态结构基础的理解不断更新。从尸体解剖开始,而后用显微镜认识了疾病时器官、组织及细胞的形态学改变;应用电子显微镜得以在细胞水平上了解疾病的结构基础。分子生物学的发展,则在分子水平上进一步了解疾病的物质基础。形态与机能的变化总是相互联系而且是互为因果的。

(三) 疾病发生的基本机制

疾病发生的基本机制(mechanism)是指参与多种疾病发生的共同机制。随着新方法、新技术的应用,逐渐从系统水平、器官水平、细胞水平和分子水平认识疾病发生的机制。

1. 神经机制 在人体生命活动中,神经系统起到重要的调控作用。神经系统的变化参与了疾病的发生发展,而疾病时也常有神经系统的改变。病因通过直接损害神经系统,或通过神经反射引起组织器官功能改变而致病,被称为疾病发生的神经机制。神经机制在发病过程中举足轻重。很多疾病或病理过程都涉及神经机制。例如,乙脑病毒通过血-脑屏障到达中枢神经细胞内进行繁殖,引起脑实质病变;腹部受到打击引起迷走神经异常兴奋而导致心跳停止;有机磷农药可使胆碱酯酶失活,从而抑制乙酰胆碱分解引起肌肉颤动。此外,长期的紧张、焦虑、烦恼等精神因素作用也会导致大脑皮质功能紊乱,皮质下功能失调,从而造成器官功能障碍。

2. 体液机制 体液是维持内环境稳定的重要因素。病因引起体液质和量的变化、体液调节障碍,最后造成内环境紊乱而致病,被称为疾病发生的体液机制。例如低渗液在体内潴留引起脑水肿;羊水等促进血液凝固的物质大量进入血液可激活凝血系统引起弥散性血管内凝血。体液调节紊乱多由去甲肾上腺素、组胺、内皮素等体液性因子(humoral factor)以及肿瘤坏死因子、白介素等细胞因子(cytokines)的数量或活性变化所引起。这些因子主要通过内分泌(endocrine)、旁分泌(paracrine)和自分泌(autocrine)的方式作用在靶细胞受体而发挥作