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和临床走向病理学基本理论而产生的一门交叉学科。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，黄疸和肾功能衰竭等。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，病理生理学研究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

需要全本请访问 www.ertongbook.com

制，除了必须作周密的临床观察之外，还应当在不增加病人痛苦的前提下，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

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）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

（一）传统疾病概念

疾病（disease）的种类繁多，要确定一个既能反映疾病的全部特征又能概括全部疾病的定义是很不容易的。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（homeostasis）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做斗争的过程。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去平衡，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障碍，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　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）上移，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，则机体的稳态被破坏，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。

（二）疾病新概念——基因病及分子医学

分子医学的疾病观认为，疾病是细胞核中某种或某些基因借助细胞受体和细胞中信号转导途径接收信号后做出应答（表达），使得相应的特定蛋白质结构或功能变异。变异的产物可能是由于相应的基因突变或缺失，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与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、糖尿病等等，均属这类病。

三、衰老

（一）衰老的概念

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。上世纪初，路比勒提出个体的代谢率和大小与寿命相关，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，则寿命愈大，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、衰老以致不

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分量。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，它不仅研究老年病，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。

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患，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少，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的分子，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。严重缺乏时则可导致营养不良性水肿、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。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。

（二）衰老的机理

衰老机理极其复杂，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，现将目前对衰老机理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交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$n=2$则端粒长度为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，大多数体细胞随年龄增加，其复制能力下降，端粒的长度因而缩

需要全本请访问 www.ertongbook.com

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，端粒酶可催化端粒合成而使端粒恢复原有长度，故肿瘤细胞的端粒不因传代而缩短，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研究细胞衰老的模型。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。青年人端粒长度平均为8.75kb，老年人端粒长度平均为7.87kb，丢失约1.38kb，大约每增加一岁，端粒长度丢失约35bp。不同个体随增龄端粒丢失速率不尽相同，每增龄一岁端粒长度缩短9～57bp；总趋势是端粒长度随增龄而缩短。因此，人类体细胞的端粒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导致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，对损伤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。

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（check point control 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产生有关的，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。机体内在产生自由基的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和酶性清除剂两大类。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，这些物质均能提供电子使自由基还原。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；而 GHS－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膜中的不饱和脂肪酸，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。脂质过氧化反应的产物丙二醛（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及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，从而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、翻译的过程，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、激素、免疫活性物质等重要的蛋白质时，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的退化，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，其间有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，但其亚群的改变主要是

TH/TS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，但其功能受TH/TS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，但是其识别和递呈抗原的能力却随年龄的增长而有所下降。

从体液免疫的角度来看，衰老时免疫球蛋白G（immunoglobulin G，IgG）和IgA水平一般是增高的，但这并不代表机体免疫功能的增强，恰恰相反，它们的升高在老年人常常是机体内免疫应答异常的表现。IgG和IgA水平升高的原因主要是Ts细胞功能下降和B细胞功能亢进所致，IgM、IgD水平基本无变化。IgE水平在机体衰老时则明显下降，各种特异性抗体水平也明显下降（如抗链球菌溶血素抗体等）。但在老年人体内血清异型球蛋白（如M蛋白等）往往呈增多趋势，可以引起一些“免疫增生疾病”或自身免疫性疾病。

从上述可知，衰老并非由单一因素决定，而是一连串基因激活和阻抑及多种表达产物相互作用的结果。DNA（特别是线粒体DNA）并不像原先设想的那样稳定，包括基因在内的遗传控制体系可受到内、外环境因素，特别是氧自由基等损伤因素的影响，加速衰老进程。因此，我们只要建立起健康的生活方式，积极参加适当体育锻炼，维护心理健康，就能有助于延缓衰老、延长寿命，从这一意义来看，健康与长寿掌握在人类自己手里。

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。我们已知的病因的种类很多，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（精神疾病等）、电流（电击伤）、紫外线（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、护理的有创操作等等。物理因素是否能够引起疾病以及引起疾病的严重程度，都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、生物性毒物等。进入机体内的毒物可因其与某种组织或器官亲和力不同，带来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，也可导致严重的损伤或死亡。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；升汞主要引起肾脏损害；四氯化碳主要损害肝脏；巴比妥类药物主要作用于中枢神经系统等等。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及时采取正确治疗措施，都有非常重要的意义。

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；毒力是指病原微生物产生内、外毒素的能力。生物致病因素仍是我国疾病病因谱中的一大类主要病因。梅毒螺旋体能穿过完整的皮肤和粘膜；某些链球菌能产生透明质酸酶（hyaluronidase）以水解方式破坏结缔组织的完整性，因而具有较强的侵袭力；白喉杆菌的侵袭力虽然不强，但因其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，也可以是需要增加但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，如不相应的增补，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维生素 A 和 D 过多也可引起中毒，胆固醇摄入过多可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。某些疾病如高血压病、消化性溃疡等，可能都与长期的精神应激（stress）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。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（Monglism）或 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），在一定的环境因素的作用下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（glucose - 6 - phosphate dehydrogenase）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。这样的个体，在通常情况下还不致发生溶血，但当他们吃了过多的蚕豆或服用伯氨喹啉、磺胺等具有氧化作用的药物时，就会发生溶血。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（高血压病）、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即可导致先天性畸形。

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。在某些个体中，主要可能是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、部分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（systemic lupus erythematosus，SLE）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 immune deficiency 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而大多数人并不发生。这里，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，但也不会发生结核病。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，似乎并不需要特定条件存在，例如机械暴力、浓酸、浓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，可以成为另一种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。

所谓诱因或诱发因素（precipitating factor）是指能够加强某一疾病或病理过程的病因的作用，从而促进疾病或病理过程发生的因素。例如，昏迷病人容易发生上呼吸道带菌分泌物的吸入，因而昏迷可以成为肺炎的诱因。又如，肝性脑病发生的重要致病因素之一是氨中毒，而食管静脉破裂出血是肝性脑病的重要诱因，因为大量血液进入肠道后，其中蛋白质分解产物氨基酸，经肠内细菌作用可产生大量的氨，因而可使血氨水平突然显著增高而诱发肝性脑

病。

上面讨论了疾病发生的原因和条件，二者是互相影响的。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，外因和内因几乎是同等的重要；在创伤或其他机械、物理因素引起的疾病的发生上，外因的作用甚至是主要的；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非常重要的作用，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的保护能力的强弱这两个方面。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从而防止了疾病的发生；反之若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。

（一）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　外部屏障包括皮肤及附属组织、呼吸道、消化道和泌尿生殖道等的粘膜。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、泌尿生殖道的粘膜及眼结膜都有较强的屏障防御作用。呼吸道粘膜每天分泌约一升粘液，可以冲淡毒物和阻挡大部分的微生物；呼吸道粘膜通过复层柱状纤毛运动，并借助分泌物粘附微生物，以喷嚏、咳嗽、咯痰等方式将病原体排出体外；呼吸道及消化道粘液中还含有溶菌酶、补体和抗体，协同起抗菌作用；尿液中的氨和尿道粘膜上的 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和酸性分泌物和溶菌酶，抑制和杀灭细菌或病毒等等。

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。内部屏障包括吞噬细胞、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浆，在溶酶体的水解酶类作用下将其破坏或消化。肝脏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

需要全本请访问 www.ertongbook.com

解毒。肺脏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。肾脏不仅是排泄器官，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 BBB）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（transporter）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。由于母体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特殊器官，如眼（血一房水）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。

（二）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，如沙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，而肝脏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的健康组织的连续性蔓延，如皮肤的丹毒、蜂窝组织炎等；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、毒血症和淋巴管炎等。

二、疾病发展的一般规律

（一）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（homeostasis）。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，肾脏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窦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是由激素、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。其中报道较多的有白细胞介素-1（Interleukin，IL-1）、IL-2 及干扰素（Interferon）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，它可抑制食欲。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、腺垂体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，有赖于上述两方面因素相辅相成的作用而得以维持。

（二）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引起本器官系统与其他部分，或者其他器官系统机能代谢的变化。这就是疾病中的因果转化，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，原因和结果交替不已，使疾病过程不断发展。有时候疾病一旦发生，原始病因已经不能再起作用了，但疾病按照机体内部变化的因果交替规律继续发展，如创伤和烧伤就是这样，这时在治疗上针对致病因素已经意义不大了。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，这种血管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，组织缺氧就更严重，于是就有更多的血液淤积在循环中，回心血量又随之而更加减少。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，机体交感一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，使病情向着有利于机体的方向发展，这种循环为良性循环。

（三）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，以及在以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推动很多疾病不断发展演变。例如，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。而动脉压的进一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，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，则病人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，其理论基础就在于此。

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组织利用氧的能力增强等等。但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生来完成修复过

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征候群以前，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，因而使细胞膜上受体、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，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一个关键因素，如果致病因素经一系列信号途径使细胞核受损，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临近细胞。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预先处理组织器官，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。实际上，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网络调节，共同调节细胞功能，决定疾病的发生发展。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一再灌注损伤，其机制就是通过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的规律性的同时，还需要明确下述几个关系：

1. 局部与全身的关系　疾病有局部的和全身的，这是相对而言。实际上任何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，则就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应该是没有的。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、疾病转归的一般规律

疾病的发生发展是一个连续的过程，疾病的转归是疾病过程的发展趋向和结局。主要可归纳为恢复健康或死亡两种情况。

（一）恢复健康

根据恢复的程度又可分两类：

1. 完全恢复健康　亦称痊愈，是指疾病过程中致病因素已消失或不起作用，机体在机能、代谢和结构上的障碍完全消失，体内相对平衡和机体与环境之间的相对平衡已恢复正常，劳动力完全恢复。完全恢复健康是疾病常见也是最好的结局，例如感冒、肺炎、急性肾炎等疾病多可完全恢复，不少传染病如天花、伤寒等痊愈后，机体还能获得特异性免疫力。

2. 不完全恢复健康　是指损害性变化得到了控制，主要症状已经消失，但体内仍存在着某些病理变化，只是通过代偿反应才维持着相对正常的生命活动。如果不适当地增加机体的功能负荷，就可因代偿失调而致疾病的再现。如心瓣膜病时的心力衰竭，经内科治疗后及心脏自身及心脏外的各种代偿反应，患者的主要症状可以消失，可以保持相对的平衡而“正常”地生活，但心瓣膜病变依旧存在。如果不适当地增加心脏负荷，则又可导致代偿失调而重新出现心力衰竭的表现。

（二）死亡

如果疾病时的各种严重损害占优势，而防御和代偿等抗损害反应相对不足，或者自稳调节的紊乱十分严重，不能建立新的平衡，又无及时和正确的治疗，患者就可发生死亡。当然也有些疾病即使经迄今为止最好的和最及时的治疗，仍将导致患者死亡。详细内容在下一节中介绍。

第五节　死亡与复苏

一、死亡

（一）生命与死亡的概念和死亡的原因

机体死亡是生命活动的终止，生命的本质是机体内同化和异化不断运动演化的过程，死亡则是这一运动过程的终止。死亡既是生命活动由量变到质变的突变，又是生命活动发展的必然结局。“生”就包含着“死”，无生则无死。

死亡分为生理性和病理性两种。生理性死亡是由于机体各器官的自然老化所致，又称老死亡（衰老死亡）。根据长寿者的寿命和哺乳动物生长期与生命期的时间比值（1:5～7）推测，人的最高自然寿命为 120～160 年。但实际上人的生理性死亡是很少见的，绝大多数属于病理性。病理性死亡的原因归纳为以下三类。

1. 由于电击、中毒、溺水、创伤、窒息和麻醉过度等各种意外所引起的急性死亡。这类死亡由于死前各重要器官多无严重的器质性损害和机体过度消耗，如及时抢救，有可能复

苏。

2. 重要器官如脑、心、肾、肝等不可恢复性损伤。

3. 慢性消耗性疾病如恶性肿瘤、严重肺结核、营养不良等引起的机体极度衰竭。死亡前由于各重要器官的生理功能，尤其是免疫防御功能已遭到严重破坏，故复苏比较困难。

通常把在 6～24 小时内因非暴力意外的突然死亡称为猝死（sudden death），猝死约占全部非暴力死亡的 15%～30%。成人猝死的主要原因是心脑血管疾患；小儿猝死的主要原因是各种传染病。

多数情况下死亡的发生是一个机体从健康的“活”状态过渡到“死”状态的渐进过程，传统是把这过程分为濒死期、临床死亡期和生物学死亡期三个阶段。

1. 濒死期　是临床死亡以前的阶段，机体各系统机能发生严重障碍，脑干以上深度抑制，故意识模糊或消失，各种反射迟钝，心跳减弱，血压降低，呼吸减弱或出现周期性或痉挛性呼吸。

2. 临床死亡期　　即生命的外部表现消失，心跳停止、呼吸停止、反射活动消失，但组织仍然进行着微弱的代谢过程。

3. 生物学死亡期　　即大脑已发生不可逆的变化，其他各系统也相继发生不可逆的变化，虽然个别组织和器官仍有一定代谢活动，整个机体已不可能复活。一般所说的死亡是指人的个体死亡。临床死亡的传统三征候是呼吸停止、心跳停止、瞳孔散大，固定和对光反射消失。有人根据这一传统概念，按心跳停止和呼吸停止发生的先后顺序不同分别称为心脏死亡或呼吸死亡。但是心跳和呼吸停止的人并不意味必将死亡。近年随着复苏技术和支持疗法的改进，对一些失去大脑和脑干功能的人，采用呼吸机、心跳起搏器等，心、肺功能可以得到维持；但这些人要完全复苏已不可能，死亡仍不可避免。因而 1967 年 Barnard 首次以心脏移植为契机，对死亡的传统概念提出质疑，提出“脑死亡”（brain death）的新概念。

（二）脑死亡

1. 概念和诊断标准　哈佛大学医学院特别委员会（1968）指出“脑死亡是包括脑干在内的全脑功能丧失的不可逆转的状态”。第八届国际脑波、临床神经生理学会（1973）提出“脑死亡是包括小脑、脑干，直至第一颈髓的全脑功能不可逆转的丧失。”这种全脑死亡（whole brain death）的概念，虽然已广泛接受，但部分学者仍以脑干死亡（brain stem death）确定为脑死亡。北欧各国把脑死亡作为经常所见到的脑循环终止所引起的特异病态的同义词，把脑死亡亦称作全脑梗死（total brain infarction）。

脑死亡的提出突破了传统概念。脑是人体的中枢，是思想、意识、志向、情操、智能等代表人的个体特征的最主要器官，脑死亡的人，不管是否存在心跳搏动，肺脏呼吸，或“活”的躯体，但其作为人的身份已丧失，不能行使权力、义务和职责，所以既是临床死亡又是社会死亡，是人的全部生命活动的终结。

必须注意的是脑死亡这个术语常常被滥用或混淆，如大脑死亡（cerebral death）、皮层死亡（cortical death）、不可逆昏迷（irreversible coma）、植物状态（persistent vegetable state）等，这些状态和脑死亡状态是不同的，不应作为脑死亡的同义语乱用。大脑死亡，是指大脑半球的死亡。虽然大脑半球对维持人类思维和行为的高级神经活动有主导作用，但它却不像脑干那样具有维持生命活动的基本功能。皮层死亡，比大脑死亡的概念更狭窄，仅意味着大脑皮层的死亡。不可逆性昏迷指的是不可康复的昏睡状态，但是它们仍能维持呼吸、循环等基本生命功能。植物状态和脑死亡是完全迥然不同的两种状态。植物状态的主要特征包括：①自

需要全本请访问 www.ertongbook.com