第15版

哈里森内科学

HARRISON'S

PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE

上 卷

主 编 BRAUNWALD FAUCI
KASPER HAUSER
LONGO JAMESON
主 译 王德炳



人民卫生出版社

第15版

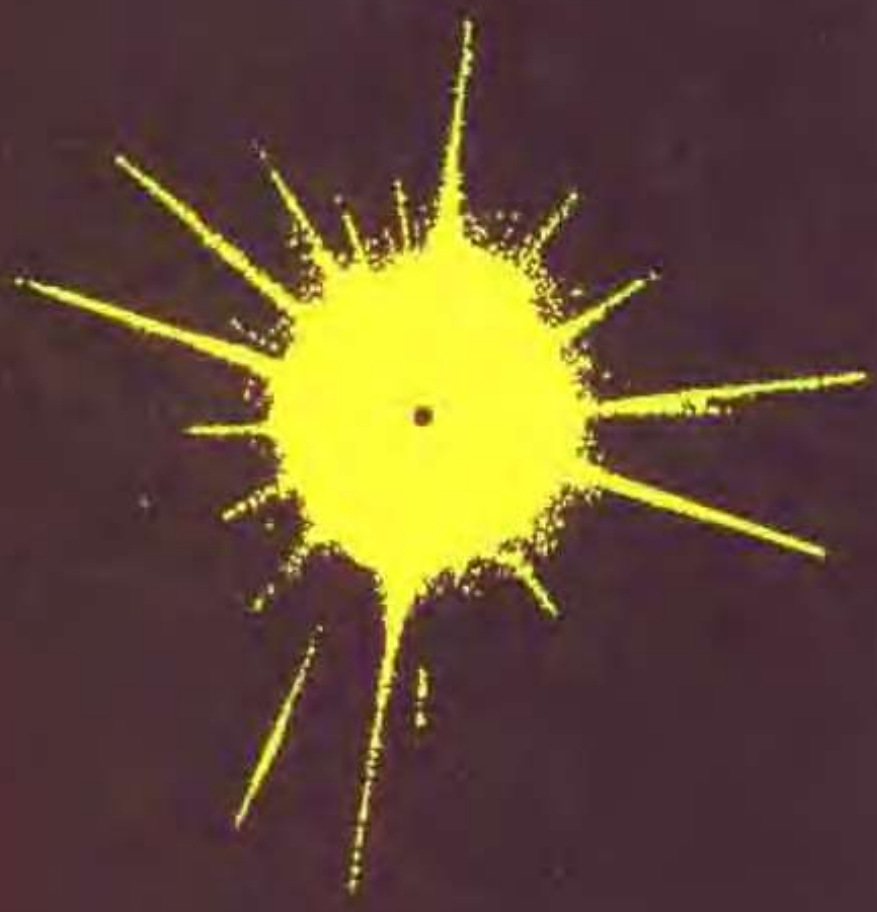
哈里森内科学

HARRISON'S

PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE

下 卷

主 编 BRAUNWALD FAUCI
KASPER HAUSER
LONGO JAMESON
主 译 王德炳



人民卫生出版社

策划编辑 姬 放
责任编辑 蔡向阳
封面设计 陈 朊
版式设计 魏红波

ISBN 7-117-05287-2
9 787117 052870 >
定 价(上、下卷)：580.00 元

Mc Graw Hill

人民卫生出版社
McGraw-Hill
A Division of The McGraw-Hill Companies

Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, et al
Harrison's PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE, Fifteenth Edition
ISBN: 0-07-007273-6 (Vol. 1), 0-07-007274-4 (Vol. 2)
Copyright © 2001, 1998, 1994, 1991, 1987, 1983, 1980, 1977, 1974, 1970, 1966, 1962, 1958 by the McGraw-Hill Companies, Inc.
Original language published by the McGraw-Hill Companies, Inc. All Rights reserved. No part of this publication may be reproduced or distributed by any means, or stored in a database or retrieval system, without the prior written permission of the publisher.
Simplified Chinese translation edition jointly published by McGraw-Hill Education (Asia) Co. and People's Medical Publishing House.

哈里森内科学(上、下卷)，第 15 版

本书中文简体字翻译版由人民卫生出版社和美国麦格劳-希尔教育(亚洲)出版公司合作出版。未经出版者预先书面许可，不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

敬告： 本书的译者及出版者已尽力使书中出现的药物剂量和治疗方法准确、并符合本书出版时国内普遍接受的标准。但随着医学的发展，药物的使用方法应随时作相应的改变。建议读者在使用本书涉及的药物时，认真研读药物使用说明书，尤其对于新药或不常用药更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失负责。

图书在版编目(CIP)数据

哈里森内科学(上、下卷)/(美)布朗沃德等主编；王德炳主译.
北京：人民卫生出版社，2003
ISBN 7-117-05287-2

Ⅰ.哈… Ⅱ.布… Ⅲ.内科学 Ⅳ.R5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 106850 号

图字：01-2001-3815

哈 里 森 内 科 学

(上、下卷)

主　　编：Eugene Braunwald, et al
主　　译：王德炳
出版发行：人民卫生出版社(中继线 67616688)
地　　址：(100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼
网　　址：http://www.pmph.com
E-mail：pmph@pmph.com
印　　刷：北京安泰印刷厂
经　　销：新华书店
开　　本：889×1194　1/16　印张：221.5　插页：32
字　　数：6733 千字
版　　次：2003 年 4 月第 1 版　2003 年 4 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号：ISBN 7-117-05287-2/R·5288
定价(上、下卷)：580.00 元
著作权所有，请勿擅自用本书制作各类出版物，违者必究
(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

哈里森内科学

第 15 版

上 卷

主 编 EUGENE BRAUNWALD ANTHONY S. FAUCI
DENNIS L. KASPER STEPHEN L. HAUSER
DAN L. LONGO J. LARRY JAMESON

主 译 王德炳

秘 书 刘玉村

译 者(以姓氏笔画为序)

丁 颖 丁文惠 丁颖果 万 华 于 丽 于仲元 于岩岩 马 靖 马明信 尹 彪 尹慕军 王 军
王 华 王 进 王 艳 王力平 王广发 王东民 王全桂 王宏利 王国英 王建丽 王秋生 王贵强
王海宁 王艳荣 王雪梅 王朝霞 王勤环 王鹏远 王蔚虹 王燕斌 车文玺 邓 敏 邓小梅 邓正照
邓咏梅 田成华 白 羽 白 静 乔岐禄 任自文 任静怡 关 欣 刘 娜 刘 洪 刘 健 刘小璇
刘吉兵 刘正新 刘玉村 刘如辉 刘和亮 刘英琳 刘宪义 刘朝辉 刘新民 吕 媛 吕 鹤 孙 葳
孙永昌 孙庆利 孙燕淑 庄 岩 朱元民 朱桂霞 朴海燕 许 幸 许蔚林 闫 辉 齐丽彤 何 芳
何权瀛 何志嵩 何晋德 余 兵 余 进 吴 成 吴 迪 吴 南 吴 彦 吴 涛 吴 淳 吴士良
吴文湘 吴红花 吴赤红 宋卫东 宋红松 寿艳红 岑溪南 张 冲 张 红 张 岩 张 俊 张 晖
张 莉 张 燕 张 巍 张 鑫 张华纲 张远锦 张建中 张俊清 张彦芳 张晓春 张新宇 张黎明
李 坚 李 俊 李 荔 李 颂 李 辉 李 楠 李 澍 李大柱 李小刚 李六亿 李宁忱 李建川
李俊霞 李晓娟 李海潮 李淳德 李鸿珍 李湘燕 杜 颖 杜军保 杨尹默 杨晓东 杨晓娜 杨铁生
沈 扬 肖卫忠 肖文华 肖文斌 苏 华 苏加林 邱志祥 陆海英 陈 宁 陈 宇 陈 红 陈 舟
陈 剑 陈 静 陈亚红 陈江天 陈红梅 陈国卫 陈俊雅 陈晓波 陈鸿义 陈源源 周 莉 周 棉
周利群 周同鹏 周爱红 和 宇 季 蓉 林蓉燕 欧晋平 郑 波 金 杰 侯 芳 侯凤琴 姚婉贞
姜可伟 施学东 洪 涛 洪天配 祝毓林 贺 蓓 贺茂林 赵 邑 赵 玮 赵 鸿 赵志杰 赵金垣
赵彩芸 赵景涛 赵慧萍 徐 玲 徐小元 徐迎胜 徐京杭 徐国宾 晏晓明 栗占国 袁 姗 袁戈恒
贾 园 郭力刚 郭丹杰 高 枫 高 炜 高 磊 高占成 高洪伟 崔 洪 崔金琰 曹 静 曹兆龙
梁 斌 章 巍 傅 瑜 傅希贤 塔 娜 彭 靖 彭吉润 温 韬 程永静 童 玉 董卡君 董宁红
董爱梅 蒋 炯 蒋 捷 蒋宝琦 谢 超 谢群慧 韩 芳 鲁 明 窦 侠 阚呈立 雷天光 廖秦平
蔡 翔 潘小红 樊东升 霍 娜 魏 来

索引作者(以姓氏笔画为序)

于世鹏 仁 敏 王养岭 孔令斌 甘立军 冯勋刚 刘大鸣 仲伟法 孙 琳 孙思珍 孙锡超 李 霞
李红梅 李慎廉 张玉奇 张再伟 张金同 张树鹏 陈东风 武广华 郭 静 赵元明 柳雅玲 徐芳芳
高东升 高东旭 谢钦亮 谭兴友

人民卫生出版社

哈里森内科学

第 15 版

下 卷

主 编 EUGENE BRAUNWALD ANTHONY S. FAUCI
DENNIS L. KASPER STEPHEN L. HAUSER
DAN L. LONGO J. LARRY JAMESON

主 译 王德炳

秘 书 刘玉村

译 者(以姓氏笔画为序)

丁 颖 丁文惠 丁颖果 万 华 于 丽 于仲元 于岩岩 马 靖 马明信 尹 彪 尹慕军 王 军
王 华 王 进 王 艳 王力平 王广发 王东民 王全桂 王宏利 王国英 王建丽 王秋生 王贵强
王海宁 王艳荣 王雪梅 王朝霞 王勤环 王鹏远 王蔚虹 王燕斌 车文玺 邓 敏 邓小梅 邓正照
邓咏梅 田成华 白 羽 白 静 乔岐禄 任自文 任静怡 关 欣 刘 娜 刘 洪 刘 健 刘小璇
刘占兵 刘正新 刘玉村 刘如辉 刘和亮 刘英琳 刘宪义 刘朝辉 刘新民 吕 媛 吕 鹤 孙 葳
孙永昌 孙庆利 孙燕淑 庄 岩 朱元民 朱桂霞 朴海燕 许 幸 许蔚林 闫 辉 齐丽彤 何 菁
何权瀛 何志嵩 何胥德 余 兵 余 进 吴 成 吴 迪 吴 南 吴 彦 吴 涛 吴 淳 吴士良
吴文湘 吴红花 吴赤红 宋卫东 宋红松 寿艳红 岑溪南 张 冲 张 红 张 岩 张 俊 张 晖
张 莉 张 燕 张 巍 张 鑫 张华纲 张远锦 张建中 张俊清 张彦芳 张晓春 张新宇 张黎明
李 坚 李 俊 李 荔 李 颂 李 辉 李 楠 李 澍 李大柱 李小刚 李六亿 李宁忱 李建川
李俊霞 李晓娟 李海潮 李淳德 李鸿珍 李湘燕 杜 颖 杜军保 杨尹默 杨晓东 杨晓娜 杨铁生
沈 扬 肖卫忠 肖文华 肖文斌 苏 华 苏加林 邱志祥 陆海英 陈 宁 陈 宇 陈 红 陈 舟
陈 剑 陈 静 陈亚红 陈江天 陈红梅 陈国卫 陈俊雅 陈晓波 陈鸿义 陈源源 周 莉 周 棉
周利群 周国鹏 周爱红 和 宇 季 蓉 林蓉燕 欧晋平 郑 波 金 杰 侯 芳 侯凤琴 姚婉贞
姜可伟 施学东 洪 涛 洪天配 祝毓林 贺 蓉 贺茂林 赵 邑 赵 玮 赵 鸿 赵志杰 赵金垣
赵彩芸 赵景涛 赵慧萍 徐 玲 徐小元 徐迎胜 徐京杭 徐国宾 晏晓明 栗占国 袁 姗 袁戈恒
贾 园 郭力劭 郭丹杰 高 枫 高 炜 高 磊 高占成 高洪伟 崔 洪 崔金琰 曹 静 曹兆龙
梁 斌 章 巍 傅 瑜 傅希贤 塔 娜 彭 靖 彭吉润 温 韬 程永静 童 玉 董玉君 董宇红
董爱梅 蒋 绚 蒋 捷 蒋宝琦 谢 超 谢群慧 韩 芳 鲁 明 窦 侠 阙呈立 雷天光 廖秦平
蔡 翔 蔺小红 樊东升 霍 娜 魏 来

索引作者(以姓氏笔画为序)

于世鹏 王 敏 王养岭 孔令斌 甘立军 冯勋刚 刘大鸣 仲伟法 孙 琳 孙思珍 孙锡超 李 霞
李红梅 李慎廉 张士奇 张再伟 张金国 张树鹏 陈东风 武广华 郭 静 赵元明 柳雅玲 徐芳芳
高东升 高东田 谢钦亮 谭兴友

人民卫生出版社

序

《哈里森内科学》(《Harrison's Principles of Internal Medicine》)是一部世界上高水平的经典教科书。自20世纪50年代问世以来，每4年更新再版；由于该书的权威性以及对培养医师的重大作用，先后被译成法文、德文、西班牙文、日文、中文等多种文字。1991年的第12版由同济医科大学的专家教授译成中文并在中国出版、发行，该书中文版在我国医学界反响很大，受到广泛认可和欢迎。

2001年的第15版是新世纪的第一版，以Eugene Braunwald，MD等当代内科学权威为首，组成了强大的编审委员会，对第14版进行了重大修改，并增补了很多新的内容，对当今医学和疾病有重大影响的分子生物学、细胞遗传学、细胞生物学和免疫学等医学基础知识进行了补充，阐明了基础与临床的有机联系及疾病发生的机理。同时，对于疾病的分类(如白血病新的WHO的分类标准)、预防、诊断和治疗等方面的最新进展也做了详尽介绍。

临床医学是一门综合性学科，不仅仅具有丰富的生物学和医学基础知识，而且与人文社会科学密切相关；同时它也是实践性很强的学科。临床医师的服务对象是人，他(她)们必须具备广博而深厚的知识、精湛的技术、较强的实践能力和客观敏锐的思维，同时也必须有高尚的医德、医风及正确的价值观。第15版《哈里森内科学》在医学概论中特别强调了医患关系、伦理学、正确决策、循证医学、临床医学与经济问题、妇女、青少年健康、老年医学、预防医学等重要内容；这对提高临床医师全面素质具有重大意义。

科学是无边界的，临床医学更是如此。人民卫生出版社引进世界上先进的、高水平的《哈里森内科学》作为我国的临床医学教科书，约请北京大学医学部的教授、专家翻译了《Harrison's Principles of Internal Medicine》第15版，实属名智之举。

在人民卫生出版社的大力协助下，我们组织北京大学医学部的教授、专家多次开会，统一标准，力求翻译忠实原著，保证质量。对这个具有700万字的巨著，我们仅用了一年多的时间，体现了译者的艰辛；初译之后，又经过多次校正，总体翻译水平较高，文笔也较流畅。真诚希望这本优秀内科学教科书中文版对广大临床医师有所帮助。但毕竟由于时间比较紧迫，不当之处，还望同仁们提出批评指正！

北京大学医学部

主译 王德炳

2003年3月于北京

题　献

刘玉村　译



KURT J. ISSELBACHER

在这一次出版中，我们要感谢同道 Kurt J. Isselbacher。在《哈里森内科学》第 6—14 版九次重版中，他参与了编著，包括第 6 版至第 13 版的主编。在过去三十余年中，《哈里森内科学》保持着内科医学的艺术性和言简意赅的特点，Isselbacher 医生在其中起了重要作用。他对于《哈里森内科学》功不可没，在第 15 版以及将来我们会谨记这一点。

Isselbacher 医生毕业于哈佛大学医学院。后在麻省总医院（MGH）接受住院医师培训，在国立卫生学院做研究学者。年仅 31 岁就被选举领导麻省总医院胃肠科，其后的 30 年中他担任该科室主任，带领同事们进行研究，提高了对胃肠疾病临床特点和基础理论两方面的认识。由于他的领导才能，麻省总医院胃肠科现在已名声大振，一方面是它的胃肠病医师训练项目，另一方面同时它还是世界上胃肠疾病临床、基础研究最先进的中心之一。1987 年，Isselbacher 医生接受了一项新的挑战，凭借着独特的眼光和领导才能，他担任麻省总医院癌症中心的主任。在一段相对较短的时间内，麻省总医院癌症中心一跃成为一个顶级的癌症研究中心。为此，Isselbacher 医生获得哈佛医学院 Mallinckrodt 杰出教授奖。从他毕业起，他就是该学院优秀学生奖学金评委中举足轻重的一员。在将近 30 年里，他担任哈佛医学系执行委员会的主席，在该系的成长和取得优秀成果中起重要作用。

在 Isselbacher 医生身上结合了出色科学家、优秀临床医生以及教师的特质。他培养了几代医生和学者，包括许多当今医学研究中的领军人物。他曾在许多著名学术杂志上发表文章 400 多篇，他的研究成果包括吸收障碍性疾病中酶缺乏的界定，描述胃肠道疾病时吸收过程、吸收不良、肝脏蛋白质合成的生化机理。Kurt Isselbacher 曾获得多项殊荣，包括特殊成就奖、美国胃肠学会 Friedenwald 奖章，因为在临床医学中的卓越贡献，美国医师学院颁发其 John Phillips 纪念奖，以及美国医师协会 Kober 奖章。他是美国国家科学院及其医学委员会成员、美国胃肠病学会主席、美国肝病研究会成员、美国医师协会成员。

Kurt Isselbacher 为我们展示了医学的最高境界。作为一名严谨的医生，他对工作非常投入，在诊治病人过程中始终将热情与缜密的分析紧密结合。除了作为临床医生、科学家和编辑所做的贡献，他还提高了医务人员对胃肠疾病和肿瘤病人的治疗水平，同时培养了一代又一代医生。

题　献



JEAN DONALD WILSON

Jean Wilson 在 1978—1998 年间担任《哈里森内科学》第 9—14 版的编者；在第 12 版担任主编。Jean Wilson 是得克萨斯州人，曾就读于奥斯汀的德州大学及达拉斯的德州大学西南医学院。他在 Parkland 医院内科接受住院医师培训，并在内分泌-代谢科做访问学者。除了有两年时间在国立卫生研究所做内部项目生化研究外，Wilson 医生整个职业生涯都在德州大学西南医学院度过，如今他在那里的生物医学科学部任 Charles Cameron Sprague 荣誉主席。

Wilson 医生是全美最著名的生物医学科学家之一，他负责研究出了雄激素从胚胎到正常成人、患病成人过程中的作用机理和生理功能。他的诸多重要发现之一是 5α-还原反应，男性的靶组织通过它把睾丸酮转化为活性更强的雄激素和双氢睾酮。由于他的研究，他获得很多殊荣，其中有内分泌学会颁发的 Ernst Oppenheimer 纪念奖、美国艺术和科学院的 Amory 奖、Lita Annenberg Hazen 杰出临床研究奖、内分泌学会 Henry Dale 奖章、Worcester 实验生物学基金会的 Gregory Pincus 奖、内分泌学会的 Fred Conrad Koch 奖和美国医师协会的 Kober 奖章。

他是国家科学院、国家科学院医学所、美国艺术和科学院成员，皇家医师学院的特别成员，担任美国临床调查协会、美国医师协会和内分泌学会主席。在过去的 20 年里，Wilson 医生在西南学院指导的医学博士/哲学博士培养计划取得极大成功，在 8 年时间里担任受人尊敬的内分泌-代谢科的领导。

也许对 Jean Wilson 最好的形容是一个完全意义上的内科教授。他始终都是一个优秀的教师和模范的临床医师，同时还不懈地坚持着纯粹的研究工作。这位德高望重的内科学家常年在 Parkland 纪念医院(他的教学医院)的糖尿病足护理诊所为达拉斯的穷苦病人清理脚上的老茧和溃疡，这样的画面可能是对他最好的写照。

Wilson 医生兴趣广泛，是个真正的知识分子。他的优秀天赋和爱好之一就是医学编辑。他是《*Journal of Clinical Investigation*》和《*Williams Textbook of Endocrinology*》的主编。在担任《哈里森内科学》编者的 20 年里，Wilson 医生充分展示了他作为一个临床医师、教师和科学家的卓越能力。他严谨细致的学识、高标准的要求，不仅对于主要由他负责的内分泌代谢学和遗传学部分，而且对于全书都有重大影响。

RONALD E. POLK, *Pharm. D.*
Professor, Pharmacy and Medicine, School of Pharmacy Medical College of Virginia Campus, Virginia Commonwealth University, Richmond [137]

MATTHEW POLLACK, MD
Professor of Medicine, Uniformed Services University, F. Edward Hebert School of Medicine; Attending Staff Physician, Internal Medicine and Infectious Diseases, National Naval Medical Center, Bethesda [155]

JOHN T. POTTS, JR., MD
Distinguished Jackson Professor of Clinical Medicine, Harvard Medical School Director of Research, Massachusetts General Hospital, Boston [341]

LAWRIE W. POWELL, MD, PhD
Professor of Medicine, The University of Queensland and Royal Brisbane Hospital, Brisbane, Queensland, Australia [345]

ALVIN C. POWERS, MD
Associate Professor of Medicine, Molecular Physiology and Biophysics, Vanderbilt University School of Medicine; Chief, Section of Endocrinology and Diabetes, VA Medical Center, Nashville [333]

DANIEL S. PRATT, MD
Assistant Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine; Medical Director of Liver Transplantation, New England Medical Center, Boston [45, 293]

DARWIN J. PROCKOP, MD, PhD
Professor and Director, Center for Gene Therapy, Philadelphia [351]

DANIEL T. PRICE, MD
Assistant Professor of Medicine, Boston University School of Medicine, Staff Physician, Boston Veterans Affairs Medical Center, West Roxbury [240]

STANLEY B. PRUSINER, MD
Director, Institute for Neurodegenerative Diseases, Professor, Departments of Neurology, Biochemistry and Biophysics, University of California San Francisco, San Francisco [375]

PETER J. QUESENBERRY, MD
Professor of Medicine, University of Massachusetts School of Medicine, Worcester [104]

SANJAY RAM, MD
Assistant Professor of Medicine, Section of Infectious Diseases, Boston University School of Medicine and Boston Medical Center, Boston [147]

DIDIER RAOULT, MD
Professor of Medicine, Unité des Rickettsies, School of Medicine, University of Aix Marseille, Marseille, France [177]

NEIL H. RASKIN, MD
Professor of Neurology, University of California San Francisco, San Francisco [35]

MARIO RAVIGLIONE, MD
TB Coordinator, Communicable Disease Programme, World Health Organization, Geneva, Switzerland [169]

SHARON L. REED, MD
Professor of Pathology and Medicine, and Director, Microbiology and Virology Laboratories, University of California, San Diego Medical Center, San Diego [213]

ANTONIO J. REGINATO, MD
Professor of Medicine, and Head, Division of Rheumatology, Cooper University Medical Center, Robert Wood Johnson Medical School at Camden, Camden [322]

RICHARD C. REICHMAN, MD
Professor of Medicine, Microbiology and Immunology, Head Infectious Diseases Unit, Senior Associate Dean for Clinical Research, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester [188]

CAROL M. REIFE, MD
Clinical Assistant Professor of Medicine, Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, Philadelphia [43]

JOHN T. REPKE, MD
Chris J. and Marie A. Olson Professor of Obstetrics and Gynecology and Chairman, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Nebraska Medical Center, Omaha [7]

NEIL M. RESNICK, MD
Professor of Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine; Chief, Division of Gerontology and Geriatric Medicine, University of Pittsburgh Healthcare System, Pittsburgh [9]

VICTOR I. REUS, MD
Professor of Psychiatry, University of California San Francisco, Medical Director, Langley Porter Hospital, San Francisco [385]

PETER A. RICE, MD
Professor of Medicine and Chief, Section of Infectious Diseases, Boston University School of Medicine and Boston Medical Center, Boston [147]

STUART RICH, MD
Professor of Medicine, Rush Medical College; Director, Rush Heart Institute, Center for Pulmonary Heart Disease, Chicago [260]

GARY S. RICHARDSON, MD
Assistant Professor of Psychiatry, Case Western Reserve University, Senior Research Scientist, Sleep Disorders and Research Center, Henry Ford Hospital, Cleveland [27]

CELESTE ROBB-NICHOLSON, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Assistant Physician, Massachusetts General Hospital, Boston [6]

GARY L. ROBERTSON, MD
Professor of Medicine and Neurology, Northwestern University Medical School, Chicago [329]

DAN M. RODEN, MD
Professor of Medicine and Pharmacology; Director, Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville [70]

KAREN L. ROOS, MD
Professor of Neurology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis [372]

ALLAN H. ROPPER, MD
Professor and Chairman of Neurology, Tufts University School of Medicine; Chief, Division of Neurology, St. Elizabeth's Medical Center, Boston [24, 369]

ROGER N. ROSENBERG, MD
Zale Distinguished Chair in Neurology; Professor of Neurology and Physiology, University of Texas Southwestern Medical Center; Attending Neurologist, Parkland Hospital and Zale-Lipsky University Hospital, Dallas [364]

WENDELL ROSSE, MD
Florence Reynaud McAlister Professor of Medicine and Medical Research, Department of Medicine, Duke University Medical School, Durham [108]

DAVID W. RUSSELL, MD, PhD
Associate Professor of Medicine, Division of Hematology, University of Washington School of Medicine, Seattle [69]

ROBERT M. RUSSELL, MD
Professor of Medicine and Nutrition, Tufts University, Associate Director, USDA Human Nutrition Research Center, Tufts University, Boston [75]

THOMAS A. RUSSO, MD, CM
Assistant Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, State University of New York at Buffalo, Buffalo [153, 166]

STEPHEN M. SAGAR, MD
Professor of Neurology, Case Western Reserve School of Medicine, Cleveland [370]

EDWARD A. SAUSVILLE, MD, PhD
Associate Director, Developmental Therapeutics Program, Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, Bethesda [84]

MOHAMED H. SAYEGH, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Research Director, Laboratory of Immunogenetics and Transplantation, Brigham and Women's Hospital, Boston [272]

I. HERBERT SCHEINBERG, MD
Senior Lecturer in Medicine, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York [348]

HOWARD I. SCHER, MD
Attending Physician, Chief, Genitourinary Oncology Service, Division of Solid Tumor Oncology, Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; Professor of Medicine, Department of Medicine, Weill Medical College, New York [94, 95]

ALAN L. SCHILLER, MD
Irene Heinz Given and John LaPorte Given Professor and Chairman of Pathology, Mount Sinai School of Medicine; Chairman of Pathology, The Mount Sinai Hospital New York [343]

HARRY W. SCHROEDER, JR., MD, PhD
Professor of Medicine and Microbiology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham [308]

JOHN S. SCHROEDER, MD
Professor of Medicine Cardiovascular Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford [233]

ANNE SCHUCHAT, MD
Chief, Respiratory Diseases Branch, Division of Bacterial and Mycotic Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta [142]

MARC A. SCHUCKIT, MD
Professor of Psychiatry, University of California San Diego, and Veterans Affairs Medical Center, San Diego [387, 388]

PETER H. SCHUR, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician Brigham and Women's Hospital, Boston [324]

STUART SCHWARTZ, PhD
Professor, Department of Genetics, Case Western Reserve University and the Center for Human Genetics, University Hospitals of Cleveland, Cleveland [66]

DAVID S. SEGAL, PhD
Professor of Psychiatry, University of California San Diego, La Jolla [388]

JULIAN L. SEIFTER, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Brigham and Women s Hospital, Boston [281]

ANDREW P. SELWYN, MA, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [244]

STEVEN I. SHERMAN, MD
Associate Professor, Section of Endocrine Neoplasia and Hormonal Disorders, University of Texas M D Anderson Cancer Center, Houston [339]

KARL SKORECKI, MD
Annie Chutick Professor of Medicine, Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology; Director, Department of Nephrology and Molecular Medicine, Rambam Medical Center, Haifa, Israel [270]

WILLIAM SILEN, MD
Johnson and Johnson Distinguished Professor of Surgery, and Dean for Faculty Development and Diversity, Harvard Medical School; Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston [14, 290, 291]

GARY G. SINGER, MD
Assistant Professor of Medicine, Washington University School of Medicine; Associate Director, Transplant Nephrology, Barnes Jewish Hospital, St. Louis [49]

AJAY K. SINGH, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Director of Clinical Nephrology, Brigham and Women's Hospital, Boston [271]

JEAN D. SIPE, PhD
Scientific Review Administrator, Center for Scientific Review, National Institutes of Health, Adjunct Professor, Department of Biochemistry, Boston University School of Medicine, Bethesda [319]

WADE S. SMITH, MD, PhD
Assistant Professor of Neurology; Director, Stroke Service University of California San Francisco, San Francisco [361]

JAMES B. SNOW, JR., MD
Professor Emeritus, Department of Otorhinolaryngology, University of Pennsylvania; former Director, National Institute on Deafness and Other Communication Disorders, National Institutes of Health, Bethesda [29]

ARTHUR J. SOBER, MD
Associate Professor of Dermatology, Harvard Medical School, Associate Chief of Dermatology, Massachusetts General Hospital, Boston [86]

MICHAEL F. SORRELL, MD
Robert L. Grissom Professor of Medicine; Medical Director, Liver Transplant Program, University of Nebraska Medical Center, Omaha [298]

PETER SPEELMAN, MD
Division of Infectious Diseases, Tropical Medicine and AIDS Department of Internal Medicine, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands [174]

FRANK E. SPEIZER, MD
Edward H. Kass Professor of Medicine, Harvard Medical School, Co-Director Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Boston [5, 254, 391]

ANDREW SPIELMAN, ScD
Professor of Tropical Public Health, Harvard School of Public Health, Boston [398]

JERRY L. SPIVAK, MD
Professor of Medicine and Oncology The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore [110]

WALTER E. STAMM, MD
Professor of Medicine and Head, Division of Allergy and Infectious Diseases, University of Washington School of Medicine, Seattle [179 280]

ALLEN C. STEERE, MD
Zucker Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine; Chief, Rheumatology/Immunology, New England Medical Center Boston [176]

ROBERT S. STERN, MD
Carl J. Herzog Professor of Dermatology, Harvard Medical School, Dermatologist-in-Chief, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston [59]

DENNIS L. STEVENS, MD, PhD
Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Chief, Infectious Diseases, VA Medical Center, Boise [128]

RICHARD M. STONE, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Clinical Director Adult Leukemia Program, Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital, Boston [99]

STEPHEN E. STRAUS, MD
Chief, Laboratory of Clinical Investigation National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health Bethesda [384]

MORTON N. SWARTZ, MD
Professor, Department of Medicine, Harvard Medical School, Chief, James Jackson Firm Medical Services, Massachusetts General Hospital, Boston [374]

ROBERT A. SWERLICK, MD
Associate Professor, Department of Dermatology, Emory University School of Medicine, Atlanta [56]

A. JAMIL TAJIK, MD
Thomas J. Walker Jr. Professor of Medicine and Pediatrics, Mayo Medical School; Chair, Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester [227]

JOEL D. TAUROG, MD
Professor of Internal Medicine, and William M. and Gay Burnett Professor for Arthritis Research, University of Texas Southwestern Medical Center; Interim Chief, Division of Rheumatic Diseases and Interim Director, Harold C. Simmons Arthritis Research Center, Dallas [306, 315]

SCOTT J. THALER, MD
Director, Clinical Monitor, Clinical Research, Vaccines, Merck Research Laboratories, Merck & Co , Inc , Blue Bell [323]

LUCY STUART TOMPKINS, MD, PhD
Professor of Medicine (Infectious Diseases and Geographic Medicine) Professor of Microbiology Immunology and Pathology, Stanford University School of Medicine Stanford [163]

MARK TOPAZIAN, MD
Associate Professor of Medicine, Yale University School of Medicine, Assistant Director, Gastrointestinal Procedure Center Yale New Haven Hospital, New Haven [284]

PHILLIP P. TOSKES, MD
Professor of Medicine and Director, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Associate Chairman for Clinical Affairs Department of Medicine University of Florida, Gainesville [303, 304]

JEFFREY M. TRENT, PhD
Chief, Laboratory of Cancer Genetics, Director, Division of Intramural Research, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health Bethesda [81]

GERARD TROMP, PhD
Assistant Professor, Wayne State University School of Medicine, Detroit [353]

KENNETH L. TYLER, MD
Vice Chairman and Professor of Neurology, Professor of Medicine Microbiology and Immunology, University of Colorado Health Sciences Center, Chief, Neurology Service, Denver VA Medical Center Denver [372, 373]

EVERETT E. VOKES, MD
Duchossois Professor, Departments of Medicine and Radiation Oncology; Director Section of Hematology/Oncology, University of Chicago Medical Center Chicago [87]

MATTHEW K. WALDOR, MD
Assistant Professor of Medicine, New England Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston [189]

DAVID WALKER, MD
Professor and Chairman Department of Pathology University of Texas Medical Branch Galveston [177]

RICHARD J. WALLACE, JR., MD
Professor and Chairman, Department of Microbiology and Research, University of Texas Health Center at Tyler, Tyler [168]

B. TIMOTHY WALSH, MD
William and Joy Ruane Professor of Pediatric Psychopharmacology, Department of Psychiatry, College of Physicians and Surgeons, Columbia University; Director, Eating Disorders Research Unit, New York State Psychiatric Institute, New York [78]

PETER D. WALZER, MD
Professor of Medicine, University of Cincinnati College of Medicine; Chief, Infectious Diseases, VA Medical Center, Cincinnati [209]

FREDERICK C.S. WANG, MD
Associate Professor of Medicine Harvard Medical School; Physician, Brigham and Women's Hospital Boston [180, 186]

CARL V. WASHINGTON, JR., MD
Assistant Professor of Dermatology, Emory University School of Medicine; Director Mohs Surgery Unit, The Emory Clinic, Atlanta [86]

ANTHONY P. WEETMAN, MD, DSC
Professor of Medicine and Dean, University of Sheffield Medical School, Consultant Physician Northern General Hospital, Sheffield, UK [330]

STEVEN E. WEINBERGER, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Vice-Chairman, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston [33, 249, 250, 251, 256]

ROBERT A. WEINSTEIN, MD
Professor of Medicine, Rush Medical College, Chairman of Infectious Diseases, Cook County Hospital, Chicago [134]

PETER F. WELLER, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School, Co-Chief, Division of Infectious Diseases Chief Division of Allergy and Inflammation, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center Boston [210, 218, 219, 220, 221, 224]

MICHAEL R. WESSELS, MD
Associate Professor of Pediatrics and Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Infectious Diseases, Children's Hospital, Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Boston [140]

MEIR WETZLER, MD
Assistant Professor of Medicine, State University of New York at Buffalo, Buffalo [111]

A. CLINTON WHITE, JR., MD
Associate Professor of Medicine, Department of Medicine, Microbiology and Immunology, Baylor College of Medicine, Houston [223]

NICHOLAS J. WHITE, DSC, MD
Professor of Tropical Medicine, Mahidol University, Thailand and Oxford University, U.K, Bangkok, Thailand [214]

RICHARD J. WHITLEY, MD
Loeb Eminent Scholar Chair in Pediatrics, Professor of Pediatrics, Microbiology and Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham [183]

GRANT R. WILKINSON, PhD
Professor of Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville [70]

GORDON H. WILLIAMS, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Endocrine-Hypertension Division, Brigham & Women's Hospital, Boston [35, 246, 331]

JEAN D. WILSON, MD
Charles Cameron Sprague Distinguished Chair and Clinical Professor of Internal Medicine, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas [335, 337, 338]

JOHN W. WINKELMAN, MD, PhD
Assistant Professor of Psychiatry, Harvard Medical School Medical Director Sleep Health Center, Brigham and Women's Hospital, Boston [27]

BRUCE U. WINTROUB, MD
Associate Dean, Professor and Chair of Dermatology, University of California at San Francisco San Francisco [59]

GREGORY P. WITTENBERG, MD
Rapid City Medical Center, LLP, Rapid City [86]

ALLAN W. WOLKOFF, MD
Department of Medicine and Marion Bessin Liver Center, Albert Einstein College of Medicine, New York [294]

ALASTAIR J.J. WOOD, MB, ChB
Assistant Vice Chancellor, Professor of Medicine, Professor of Pharmacology, Vanderbilt University, School of Medicine, Nashville [71]

ROBERT L. WORTMANN, MD
Professor and Chairman, Department of Internal Medicine University of Oklahoma College of Medicine, Tulsa [347]

PAUL W. WRIGHT, MD
Director of Predoctoral Education and Professor of Family Practice, University of Texas Health Center, Tyler [168]

JOSHUA WYNNE, MD, MBA
Professor of Internal Medicine, Wayne State University, Detroit [238]

KIM B. YANCEY, MD
Senior Investigator, Dermatology Branch, Division of Clinical Sciences National Cancer Institute, National Institutes of Health; Adjunct Professor, Department of Dermatology, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda [55, 58]

JAMES B. YOUNG, MD
Professor of Medicine, Northwestern University Medical School; Attending Physician, Northwestern Memorial Hospital, Chicago [72, 332]

NEAL S. YOUNG, MD
Chief, Hematology Branch, National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda [109]

ROBERT C. YOUNG, MD
President, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia [97]

ALAN S.L. YU, MB, BChir
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Renal Division, Brigham and Women's Hospital, Boston [277]

VICTOR L. YU, MD
Professor of Medicine, University of Pittsburgh; Chief, Infectious Disease Section, VA Medical Center, Pittsburgh [151]

DORI F. ZALEZNIK, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Beth Israel Deaconess Medical Center, Wellesley, Boston [130, 135–145]

PETER ZIMETBAUM, MD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Cardiovascular Division, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston [229, 230]

PHILIPPE E. ZIMMERN, MD
Associate Professor of Urology, The University of Texas Southwestern Medical School, Dallas [48]

够较快地进行鉴别诊断并定出计划，此过程需要医学决策中的很多技巧。本章的首要目的是介绍关于临床推理的学习。

同样令学生困惑的问题是诊断试验的正确选择和结果在临床评估中的综合分析。医生中的新手总喜欢在处理检查时“撒大网”，希望在尚未确切知道目标之前捕到目标。有经验的医生不同，他们的头脑中有目标，并有效地运用检查达到目标。本章第二目的在于简单复习一些至关重要的基本统计学概念，这些概念指导对诊断试验的应用和正确使用，还要介绍临床决策中要用到的起辅助作用的定量工具。

临床决策

临床推理

最重要的临床工作不是医疗程序或处方医嘱，而是判断，临床医学的所有其他方面都以此为起点。在现今大规模随机试验的时代，这种错综复杂的大脑活动的重要性常常被忽视，取而代之的是重视为改善医疗实践而总结出的医疗指南。存在明显疏漏的一个原因就是许多研究是关于医生应当如何决定(如以下将讨论的应用 Bayesian 模型)，而不是如何真正去做。因此，我们所知的临床推理许多来自用非医学的解决方法的经验研究。

尽管二十世纪技术有巨大的进步，但在医学决策中的各个方面仍存在不确定性。我们也许知道一个病人时日不多，但我们不知他确切还能活多长。我们可以使用有效的新受体拮抗剂逆转疾病过程，但我们不能确定这种治疗有效且没有副作用。医学结果中的不确定性导致需要概率或其他数学/统计学工具辅助知道决策过程(这些工具将在本章以下部分介绍)。

当代医学的信息过量增加不确定性。当今有经验的临床医生在临床实践中需要近 2 百万条信息。医生平均订阅 7 本杂志，每年超过 2500 篇新文章。计算机有助于解决信息管理，对医疗中每天遇到的不确定性进行定量和管理。虽然计算机化的医疗已可实现，但在病人资料被标准化并整合为建立在单一电子平台之上的医学迹象之前还有许多实际问题需要解决。

以下三个例子介绍了临床推理中的主要主题：

一名 46 岁男性以咯血为主诉就诊，医生知道，咯血的鉴别诊断包括 100 余种不同情况，其中包括癌症和结核(第 33 章)。检查是以普通背景问题开始的，包括病人的症状描述和时间过程。检查完毕时，甚至在检查开始前，医生已经形成诊断假设，并涉及一系列步骤证实假设。对一名除此之外健康的处于病毒性支气管炎康复过程中的非吸烟者，医生会假设是急性支气管炎导致病人所见的少量血丝痰。这个病例中，进行胸部 X 线检查和 PPD 皮试就足够了。

另一名 46 岁男病人，有同样主诉，同时有 100 包年的吸烟史，清晨咳嗽排痰，并间断有血丝痰，可能会考虑肺癌为主要诊断假设，因此，除了 X 线检查和 PPD 检查，医生还让病人进行支气管纤维镜检查。

第三名 46 岁咯血病人来自发展中国家，由于医生在心脏听诊时发现心尖部柔和的舒张期隆隆样杂音，提示风湿性二尖瓣狭窄，因此还应进行超声心动图检查。

这三个小例子说明了有经验的医生在临床推理中的两个方面：(1)应用认知捷径或直观推断作为组织临床评估中收集的复杂的无结构的临床资料的方式；(2)应用诊断假设合并信息，指导正确的处理步骤

认知捷径的应用

直观推断可以把复杂问题简单化，以利管理。心理学家发现，人类依赖于三种基本的直观推断。例如，当评估病人时，医生把病人的临床特点与主要考虑的临床假设的一组病人相比较，权衡可能性，换一种说法，临床医生在寻找一种诊断，此病人可作为这种疾病的有代表性的实例。这种认知捷径叫做典型推断。对有经验的临床医生，只需要病史中的几个特点，利用典型推断就可以得到合理的诊断假设。例如老年病人，急性发热、咳嗽、咯大量痰、单侧胸痛、呼吸困难等症状已足够符合急性肺炎的模式，而且可能是细菌性的。体检中查出的局部肺实变体征将增强医生对诊断的信心，因为这符合急性细菌性肺炎的期望表现，了解这些，有经验的临床医生就可以进行有效、直接、能有助于治疗的病人评估，尽管没有其他直接有关的病史或体检所见。没有经验的医学生或临床医生还不知道临床最常见的疾病特点，必须更努力工作才能得到同样结果，而且经常有在大量被动收集的无意义的临床资料中忽略重要临床问题的危险。

但是，如果医生没有考虑可能存在的两种疾病的可能性，直观推断可能导致错误结论。一名胸痛、呼吸困难、低热的病人，临床医生会考虑到两种可选择的主要诊断：急性肺炎和急性肺栓塞。临床医生应用

直观推断会判断这两种诊断有同样的可能性，但如果肺炎在这些人群中更常见，这么考虑仍是错误的。出现错误还见于没有考虑到小样本观察到的特征不如大样本更可靠。

第二个常用的认知捷径是实用推断，包括建立在头脑中存在的先前所见的相似病例或结果的基础上的判断。例如，有经验的临床医生可以回忆起过去几年中见到的20个以急性无痛性呼吸困难就诊的老年病人，其最后诊断为心肌梗塞。而新手遇到这种症状，可能在考虑和诊断心脏疾病之前先花很长时间寻找肺部原因。这时，病人的临床表现不符合急性心肌梗塞的典型表现，但是见过这种非典型表现，且可以回忆起它，就可以直接帮助医生得到诊断。

实用推断的错误可来源于各种回忆偏倚。例如，大灾难都能依其价值成比例地清晰、牢牢地记住，而且，越新的经历越容易回忆，也因此对临床判断有更大的影响

第三个常用的认知捷径是锚定推断，即对可能性的估计开始于熟悉的观点（锚定），并使其适用于新的病例。例如，对癌胚抗原（CEA）筛查阳性的病人，医生就会判断结肠直肠癌的可能性很大，因为他把结肠癌的诊断锚定于这一检查结果。但是如下所述，当这个病人属于低危人群时（例如，没有危险因素的30岁的女性），这种推断可能不正确。锚定可以成为诊断的有力工具，但也经常被误用（见“疾病可能性的评估及 Bayes 定理”）

诊断假设的产生

认知学家研究有经验的临床医生的思维过程，发现医生把一组组数据整理成信息包或一块块储存在记忆中，巧妙处理产生诊断假设。由于在同一时间内，短期记忆通常只能保持7～10条，参与假设产生的信息包激活数目也受相似的限制。以上讨论的认知捷径在诊断假设的产生中起关键作用，许多假设一形成就被丢弃。

一个诊断假设建立一系列前后关联的诊断步骤和可被检验的预测。例如，体检中发现增大、质软的肝脏，就会考虑急性肝炎（假设），某些特殊肝功能检查可能会明显升高（预测）。如果检查结果正常，假设就会放弃或作较大修改。

教授诊断推理如此困难的一个因素就是在检查病人时，有经验的临床医生并不采用固定的模式。从一开始，他们产生、精练、放弃诊断假设。他们在病史中询问的问题反映了他们当时的诊断假设，甚至查体也是出于对某些特殊问题的考虑，而非根据事先拟定的检查表。当学生对酗酒病人进行腹部触诊时，期待着使他们吃惊的发现，但有经验的临床医生是带着关心的目的寻找任务进行触诊的：脾是否增大？肝有多大？质地软吗？是否有其他可触到的结节或包块？每个问题吸引检查者的注意力排除其他可能性，直到找到答案，使检查者继续解决下一个特殊问题。

在建立并提炼诊断假设时阴性发现通常和阳性结果同样重要。对一位与劳力无关的胸部不适的活跃病人，症状由慢性心肌缺血造成的可能性很小。休息时心跳不快且甲状腺不大的阵发性心房纤颤病人，不象甲状腺机能亢进症。

典型推断和实用推断在形成早期诊断假设中起主要作用，并受病人对疾病敏感性的影响。例如，对于急性严重的胸痛病人，除了急性心肌梗塞外，还教育医生考虑另一个可能诊断——主动脉夹层动脉瘤，尽管夹层动脉瘤少见且病史与心梗不同（第247章）。这种建议建立在如下认知基础上：主动脉夹层动脉瘤是相对少见但致命的疾病，如果没有明确考虑到，很难作出诊断。如果医生从病史中没有得到任何夹层动脉瘤的特征表现，双上肢血压相等，没有脉搏减弱，他就会放心地除外主动脉夹层动脉瘤的假设。但如果胸片显示纵隔增宽，就会恢复假设并进行诊断检查（如胸部CT，食道超声）来进行更全面的评价。在并不危急的情况下，在诊断假设的建立中，潜在的鉴别诊断的可能性起更主要的作用。进行快速、系统的症状和器官系统的临床检查对避免丢失重要但不明显的线索非常重要。

由于形成和评价恰当的诊断假设并不是每一位临床医生都同样拥有的技能，这个过程中经常出现错误，对于急性重病人，这种错误会导致悲惨结局。看看下面的假设病例：45岁男病人，有流感样上呼吸道感染症状3周，因呼吸困难、咳嗽、咳痰就诊，基于目前的主诉，医生套用“上呼吸道感染的评价表格”改善治疗质量和效果。医生很快完成在这个表格中罗列的检查内容，注意到患者不发热，肺部没有阳性体征。然后他认为是支气管炎，并开了抗生素，并告诉病人如何在纸袋中重复呼吸，减轻他的“过度通气”。最后送他回家，并保证他的病不重。一个不眠之夜之后，通过袋中重复呼吸，严重的呼吸困难没有缓解，并出现恶心、呕吐、虚脱。他由于心跳骤停被送到急诊室，抢救失败死亡。尸检显示后壁心肌梗塞，动脉硬化的右冠状动脉中有新鲜血栓形成。错在哪里？这个医生

甚至在问病史之前就确定病人的疾病不严重。因此他没有考虑所有的可能性，也没有进行适当的检查证实或拒绝原始假设，而是很有信心地认为他可以简洁并有重点地应用上呼吸道感染的草稿进行检查。特别是由于只重视“上呼吸道感染”，医生没有了解有助于发现更严重疾病的呼吸困难的全部病史，甚至没有寻找对正确诊断有指导作用的其他征象。

这个例子说明，病人的症状可能和教科书上大相径庭，如果不能找到正确的诊断会导致可怕的后果。行家知道哪些事情更常见，并在逐步推断中保持高度警惕，发现表明开始诊断不正确的线索。病人经常提供一些与任何考虑到的诊断假设都不符合的信息，只有通过实践和经验才能分辨真正的线索和虚假的痕迹。试图过于有效工作的缺乏经验的医生(就像上面的例子)会做出严重的判断错误。

临床决策的主要影响因素

10多年关于医疗工作中的各种变量的研究寻找影响形成临床决定的力量。如上所述，“捷径”推断的应用可以部分解释这个问题，还有一些其他关键因素与形成诊断假设并驾驭决定有关。这些因素理论上可以分为又和互重叠的三类：(1)与医生的个人特点和医疗专业有关的因素；(2)与医疗条件有关的因素；(3)经济刺激因素。

医疗模式因素 在医疗中医生的关键作用之一是作为病人的代理人，确保提供其所需的最高水平的医疗。影响此作用的因素包括医生的知识、训练和经验。显而易见，如果不熟悉证据，医生就不能进行有证据的医疗工作。不出所料，专家在自己的领域中比全科医生了解更多。外科医生比内科医生更热心于手术治疗，因为他们更确信手术的良好效果。同样原因，介入性心血管专家比非介入性心血管专家或全科医生更希望胸痛的病人进行心导管检查。基于对医学证据的个人经验、回忆和解释不同，不同专业的医生相信的事物不同。例如，心衰专家比全科医生在治疗心衰病人时更愿意使用血管紧张素转换酶抑制剂治疗，因为他更熟悉目标是什么(有大型临床试验证据)，对特定的药更熟悉(包括剂量和副作用)，较少过分强调可预见的治疗问题，如肌酐升高、症状性低血压。另一个有趣的研究显示，根据医学文献中提到的广为散布的“证据”，消化性溃疡应当使用抗生素治疗，但对此治疗的认同时间差异很大。一些胃肠病专家在证据确凿前就接受这种新治疗(可能反映了进取型的医疗风格)，其他一些胃肠病专家较落后(保守性医疗风格，多数是老医生)，而其他内科医生比胃肠病专家还要晚几年。

有影响力的领导的意见同样影响医疗模式。这种影响可以发生在国家水平(例如有经验的医生在国家会议上进行教学)，也可以是地方水平(如地方教育计划、“路边咨询者”)。这个领导者不一定是医生，当有临床药师的管理时，医生会减少医疗错误，更易于应用有据可查的治疗。

病人的福利不是影响临床决定的唯一因素，医生由于错误决定或不良后果招致对工作疏忽的起诉，对此的认知创造了新的工作类型，叫做防御医学。在这种工作类型中，应用一些作用有限的检查或治疗，只为防止一旦出现不良结果的批评。例如，一名40岁女性，有长期间歇头痛史，因新出现的严重头痛就诊，神经系统检查正常，其颅内结构改变的可能性很小，此时进行头颅CT或MRI检查就属于防御医学。另一方面，检查结果也可以使焦虑病人安心。

医疗条件因素 这类因素与医生在工作中及工作环境中可以获得的物质资源有关。来自医生的要求是指通过反复的观察，医生有非凡的能力适应并运用可用的医疗设施。这个领域经典的早期研究显示，在城市居民的健康水平无明显差异的情况下，住院率在波士顿比New Haven几乎高50%。New Haven的医生不知道为他们的病人少用些住院病床，波士顿的医生也不知道对病人应用宽松些的住院标准。

其他可以影响决策的环境因素包括当地可用于会诊和操作的专家，高技术的设备，如血管造影用具、心脏外科手术设备以及MRI机等。

经济刺激 经济刺激与两类改变工作模式的因素密切相关。经济问题既可以刺激也可以抑制临床医疗工作。总的来说，医生所得包括按服务付费、按人收费、或工资制(见第4章)。在按服务收费时，医生做得越多，挣钱越多，这种模式刺激医生多做。如果收入减少(打折的服务收费)，医生希望增加服务账单的数量。按人头收费不同的是每个病人每年交固定的钱，这样就使医生接诊更多的病人，但给每个病人提供较少的服务。这种刺激更多地影响昂贵的医疗服务，而不是便宜的预防性服务。工资补偿计划不论临床工作完成的数量如何，都付给医生同样的工资。这时医生就会接待较少的病人。认识了这三种有力的医生行为的塑造者，医疗管理计划开始探索结合这三种付费方式，提高每个医生的工作效率，同时限制他们应用昂

贵的检查和治疗。

总之，熟练的医学决策过程是各种认知方式复杂的相互作用，医生利用这种认知方式，凭借个性化的教育背景、训练和经验，把大量复杂信息简单化。这一过程还受到强有力的、优势是不正当的外部因素的影响。在下文，我们将复习一系列有助于在这种不确定条件下作出临床决定的统计学工具和概念。

辅助临床决策的定量方法

医学决策的过程可分为两部分：(1)确定每件事情中可应用的行为步骤，并估计可能的结果；(2)评价对结果的渴望。前一个工作包括将各种与病人有关的关键信息和医学文献上的相关证据相结合，推出要解决问题的结构。本章中将介绍在这一步骤中辅助临床医生的一些定量工具。这些工具可分为两类，一类辅助临床医生得到更好的预期结果，并根据结果作出决定；另一类直接帮助决定过程。这些工具还没有在日常的临床工作中常规应用，但医学的计算机化，已经为它们将来的广泛应用创造了条件。

定量医学预期

诊断试验 对病人进行检查的目的在于减少有关病人诊断和预后的不确定性，并辅助医生作出合理决定。尽管诊断试验通常被认为是实验室检查(如血清淀粉酶的测定)或操作(如结肠镜或支气管镜)，但是任何改变我们对病人疾病的理解的技术都可称作诊断试验。因此，即使是病史和体检也可以看作是诊断试验的另一种方式。临床工作中对于只有两种结果，如阳性和阴性，正常和异常的试验用得越来越少。在许多情况下，这种简化导致有用信息的浪费。但是，如此简化有时是把一些可用的实验数据进行定量表达的简单方式。

为描述诊断试验的正确性，常规使用四个术语(表3-1)。真阳性率，也就是敏感性，反映此试验能否正确分辨出患病者。假阴性率通过(1 - 敏感性)得出。真阴性率，也就是特异性，反映实验鉴别未患病者的能力。假阳性率是(1 - 特异性)。完美的实验应当在完全分开的病人和未患病者中测定，得到100%的敏感性和100%的特异性。

表3-1 诊断试验精确性的测量

实验结果	疾病状态	
	存在	不存在
阳性	真阳性(True-positive，TP)	假阳性(False-positive，FP)
阴性	假阴性(False-negative，FN)	真阴性(True-negative，TN)
判断病人患有疾病		
真阳性率(敏感性) = TP/(TP + FN)		
假阴性率 = FN/(TP + FN)		
真阳性率 = 1 - 假阴性率		
判断病人没有患病		
真阴性率(敏感性) = TN/(TN + FP)		
假阳性率 = FP/(TN + FP)		
真阴性率 = 1 - 假阳性率		

计算敏感性和特异性需要选择临界值，用于分辨“正常”和“疾病”个体。当改变这个值，提高敏感性，特异性就会下降，反之亦然。这种更精确判断有病或者无病者之间的动态变化通常可以用操作接受特征(ROC)曲线显示。ROC曲线是对应“1 - 特异性”(x-轴)的敏感性(y-轴)变化。曲线上的每一点对应一个与敏感性、特异性相关的可能的阈值，ROC曲线下的面积定量试验的诊断价值，取值范围从0.5(完全没有诊断价值，与一硬币的价值相同)到1.0(完美的检查)

在关于试验的文献中，ROC面积常用于两种检查的比较，曲线下面积大的检查(也就是说，趋近1.0)被认为是更精确的检查。但是，ROC曲线并不是判断诊

断试验可用性的万能药。依据 Bayes 定理，ROC 曲线排除其他潜在的相关数据，只是有代表性地集中反映某一试验参数(如平板运动试验中 ST 段的变化)，而且，ROC 曲线下面积的比较无法模拟临床实际应用中检查提供信息的方式，最后，用于形成 ROC 曲线的试验人群的偏倚(如,没有代表性的实验样本)可造成 ROC 面积的偏倚，影响试验间比较的正确性。

疾病可能性的测量和 Bayes 定理 遗憾的是不存在完美的检查，做完每一项检查之后，病人的真正疾病状态还是不确定的。Bayes 定理可用于将剩余的不确定性定量化。这个理论提供了简单的数学方法，从三个参数中计算检查后疾病的可能性：疾病检查前的可能性、试验敏感性、试验特异性(表 3-2)。检查前可能性是指在进行检查前对于诊断信心的定量表达，在没有其他相关资料的情况下，可以从本人群的疾病流行病学估计。在一些常见疾病，如冠状动脉疾病(CAD)，已经从病史和体检的基本元素中衍生出一些计算图及统计学模型，便于更好地进行检查前可能性的评估。检查后可能性就是考虑到检查前后所知，是对诊断信心的一个修正。

为了理解为什么 Bayes 定理可以建立对信心的修订，就要看一下同样用这三个参数预计疾病检查后可能性的 Bayes 定理的计算图(图 3-1)。在这个计算图中，正在被讨论的诊断试验的准确性简单概括为阳性试验结果的似然比，也就是真阳性率和假阳性率的比值[或敏感性/(1 - 特异性)]。例如，某一试验的敏感性是 0.9，特异性是 0.9，其似然比是 0.9/(1 - 0.9)，或为 9。因此，在这个假设的试验中，阳性结果中病人患病的几率是未患病的 9 倍。试验越精确，似然比越高。但是，如果敏感性非常好，但特异性欠佳，似然比也会大大下降(例如,90% 敏感性,但只有 60% 特异性,似然比仅为 2.25)。医学中的多数试验的阳性结果似然比在 1.5 ~ 20 之间。

分析一下常用于 CAD 诊断的两种检查：运动平板试验和^{201}铊单光子发射 CT (SPECT)运动试验检查(第 244 章)。回顾分析显示，运动平板试验的平均敏感性为 66%，平均特异性为 84%，计算出似然比为 4.1 [0.66/(1 - 0.84)]。如果我们对检查前 CAD 可能性为 10% 的病人进行这项检查，阳性结果只将检查后可能性提高到约 30%。如果检查前可能性为 80% 的病人得到阳性结果，其患 CAD 的检查后可能性约为 95%。

表 3-2 疾病可能性的测量

疾病的检查前可能性 = 未进行检查前的疾病可能性；这个可能性的估计可以通过本疾病的人群流行病学资料或病人特异性的临床资料产生。

疾病的检查后可能性 = 综合考虑检查前可能性和检查结果的疾病可能性；又称做检查的预计值。

Bayes 定理

计算公式：

$$\text{检查后可能性} = \frac{\text{检查前可能性} \times \text{检查敏感性}}{\text{检查前可能性} \times \text{检查敏感性} + (1 - \text{疾病流行性}) \times \text{检查假阳性率}}$$

例如，[检查前可能性为 0.5,诊断检查结果阳性(检查敏感性 = 0.90,检查特异性 = 0.90)]

$$\text{检查后可能性} = \frac{(0.50)(0.90)}{(0.50)(0.90) + (0.50)(0.10)} = 0.90$$

^{201}铊 SPECT 检查对 CAD 诊断更精确，我们预期它的敏感性和特异性均为 90%，计算出似然比为 9.0 [0.9/(1 - 0.9)]。如果我们再次用于低检查前可能性的病人并获得阳性结果，应用图 3-1 我们可以看到，检查后可能性由 10% 上升到 50%。但是，从决策水平看，更精确的检查并不足以改善诊断信心而作出改变治疗的决定，实际上，这个检查使我们从确定病人未患 CAD 到完全不确定(病人患病几率为 50:50)。对于检查前可能性为 80% 的病人应用更精确的^{201}铊 SPECT 检查，可将检查后可能性提高到 97%(对比于运动平板试验提高到 95%)。更精确的检查还是不足以提供改变治疗的检查后信心。这两个检查都没有很大改变临床资料中提供的信息。

如果检查前可能性很低(如≤20%)，即使非常精确试验的阳性结果也不足以改变检查前的估计而认定其患病(如≥80%)。反之，高检查前可能性的病人得到阴性结果也不能除外疾病。因此，当临床医生在进行检查前最不确定时(如检查前可能性介于 30% ~ 70%)，

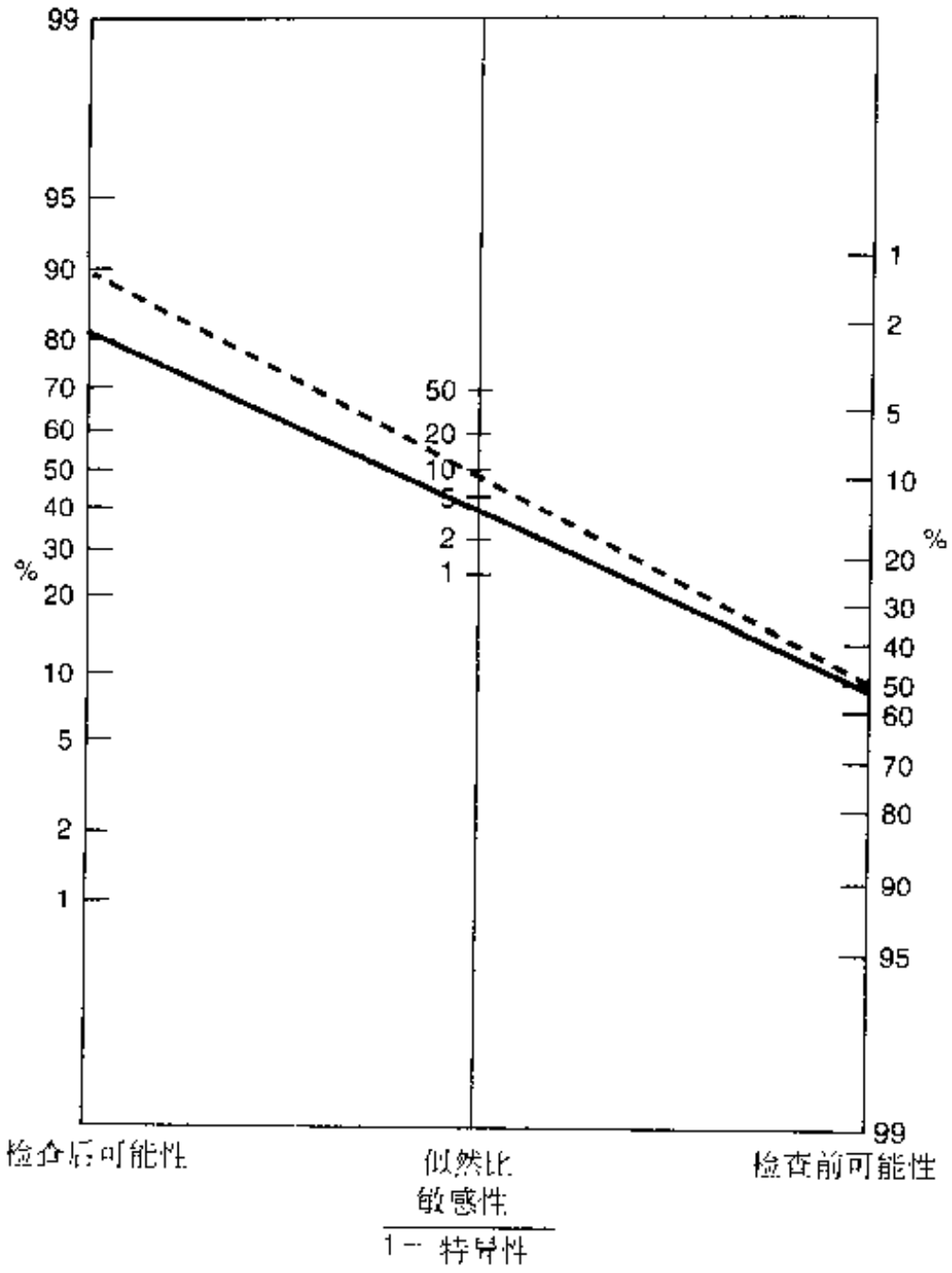


图 3-1

利用疾病的检查前可能性(右侧刻度)和阳性试验似然比(中间刻度)预计疾病检查后可能性(左侧刻度)的 Bayes 定理的计算图 似然比由敏感性/(1－特异性)计算得出 使用时，用直尺连接检查前可能性和似然比，读出检查后可能性 本图显示对检查前冠状动脉疾病可能性为 50% 的病人进行运动平板试验(似然比为 4)和^{201}铊 SPECT 运动试验，获得阳性结果的检查后可能性 实线为运动平板试验，虚线为^{201}铊 SPECT 运动试验

检查将获得最大的收益。例如，检查前 CAD 可能性为 50% 的病人，如果运动平板试验阳性，检查后可能性将达到 80%，如果^{201}铊 SPECT 运动试验阳性，可能性达 90%(图 3-1)

如上所述，应当考虑到，Bayes 定理应用了许多简化。首先，几乎没有检查只存在两种有用的结果——阳性和阴性，许多检查提供有关病人的大量数据。尽管这些可以整合成简练的结果，也会出现多水平的有用信息(如强阳性，阳性，中性，阴性，强阴性)。当 Bayes 定理用于这些更精细的检查结果时，其复杂性就需要计算机的运算了。第二，Bayes 定理假定检查所得的结果是独立的，与估计检查前可能性的资料没有重叠。但是，这种独立假设通常是错误的 许多病例中检查结果与病人特征有关。例如，胸部 X 线片发现心脏扩大和肺水肿与心衰的病史和体检中心尖搏动的改变、S3 奔马率、水泡音相关。此病例中胸片的独立预测价值只是其提供的总信息的一部分，因为许多有关心衰可能性已在检查前获知。

最后，长期以来人们认为，敏感性和特异性是实验精确性的两个确定参数，尽管一些教科书上仍这样断言，但是这个统计学上有用的假设临床上是错误的。例如，运动平板试验在单支病变的 CAD 人群中敏感性约 30%，而在三支病变的敏感性接近 80%。因此，应用于特定病例的检查敏感性依赖于检查人群的疾病阶段的分布。住院病人通常比门诊病人有更高的疾病患病率，和较重阶段疾病的患病率，因此住院病人的检查敏感性较高，而门诊病人的检查特异性较高。

统计学预计模型 如上所述，Bayes 定理处理临床问题时，对临床常见问题常有不切实际的简单化 建立在多变量统计学模型基础上的预计模型可以处理更复杂问题，并大大提高对特定情况的预计准确性 此模型的特别优势在于可以考虑一些相互重叠的信息，并更具有对问题预期的独特贡献来判断其权重。例如，预计 CAD 可能性的逻辑回归模型考虑到所有临床检查和诊断实验中相对独立的因素，而不只是存在于医生头脑中或由 Bayes 定理推出的少量可控制的数据。但是，尽管很有说服力，但模型计算起来很复杂，没有计算器或计算机就无法应用(尽管当医学完全计算机化时，这种限制将被突破)。目前，仅有少量预计模型逐渐完善并被恰当确认。在于产生模型的人群不同的群体中是否独立可用非常重要，不幸的是，多数已发表的模型还没有被恰当确认，影响了在临床工作中的应用。

决定支持工具

决定支持系统 30 年来，为帮助临床医生做出决定和管理病人，在发展计算机系统方面作了很多尝试。理论上，计算机为管理当今内科医生面对的大量信息负荷提供了非常有吸引力的方式，计算机可以帮助作出对结果的准确预测，模拟决策全过程，指导法则的应用。运用 Bayes 或统计学回归模型由计算机作出的预测可以为临床决策提供信息，但还没有真正得出“结论”或“建议”。计算机化的人工智能系统正试图模拟或替代人类推理。至今，这些探索仅获得有限成功。提示或草案指导的系统不能做出预测，但可以应用现有的如医疗指南等法则指导临床工作。总之，决定支

持系统对临床工作的影响不大。提示系统虽然尚未广泛使用，尤其在药物剂量的恰当使用和促进指南的依从性方面已显示出其作用。只有当计算机完全融入临床工作中时，以上探索的全部优势才能得以实现。

决定分析 与以上讨论的方法相比，决定分析代表了与决定支持完全不同的方法。其主要应用于决定那些在一些关键方面中复杂的、存在危险性且高度不确定的问题，或者不适合于已有证据的特殊情况。通常包括3个常规步骤。首先，必须确定要决定的问题；第二，必须清楚决定的要素，包括列出需要考虑的因素，它们可能的结果，每一种结果的可能性以及对每种结果相关的期望(称作效用)。在决定的每一步都要考虑费用，以便计算效价关系(第4章)。

图3-2是一个决定树的例子，用于按步骤评价导管相关性金黄色葡萄球菌菌血症后感染性心内膜炎的危险性。在美国每年约发生35000例金黄色葡萄球菌菌血症，并发心内膜炎的病例约6%，这些病例死亡率高(31%死亡率，21%中风率)，医疗费用高。对于菌血症有三个诊断和治疗选择：(1)经食道超声(TEE)，(2)静脉使用抗生素4周(长疗程)，(3)静脉使用抗生素2周(短疗程)。如果TEE检查中发现心内膜炎证据，应该应用4周抗生素，否则应用2周。在每一步骤中都有危险，病人可能发展成为有或没有主要合并症的心内膜炎。在此分析中，最长的质量校正存活时间(5.47年质量校正存活时间)与4周抗生素的应用策略有关，并伴随最高的花费(14136美元/病人)，同时，最低花费(9830美元/病人)和最坏预后(5.42年质量校正存活时间)与2周抗生素的应用策略相关。从临床观点看(忽略价格因素)，TEE策略(5.46年质量校正存活时间，10051美元/病人)提供了额外利益与花费之间的最佳平衡因此，决定分析在如上的不同医疗领域中明确权衡结果和花费关系中非常有帮助，在这些领域中很难得到适当的随机试验结果。

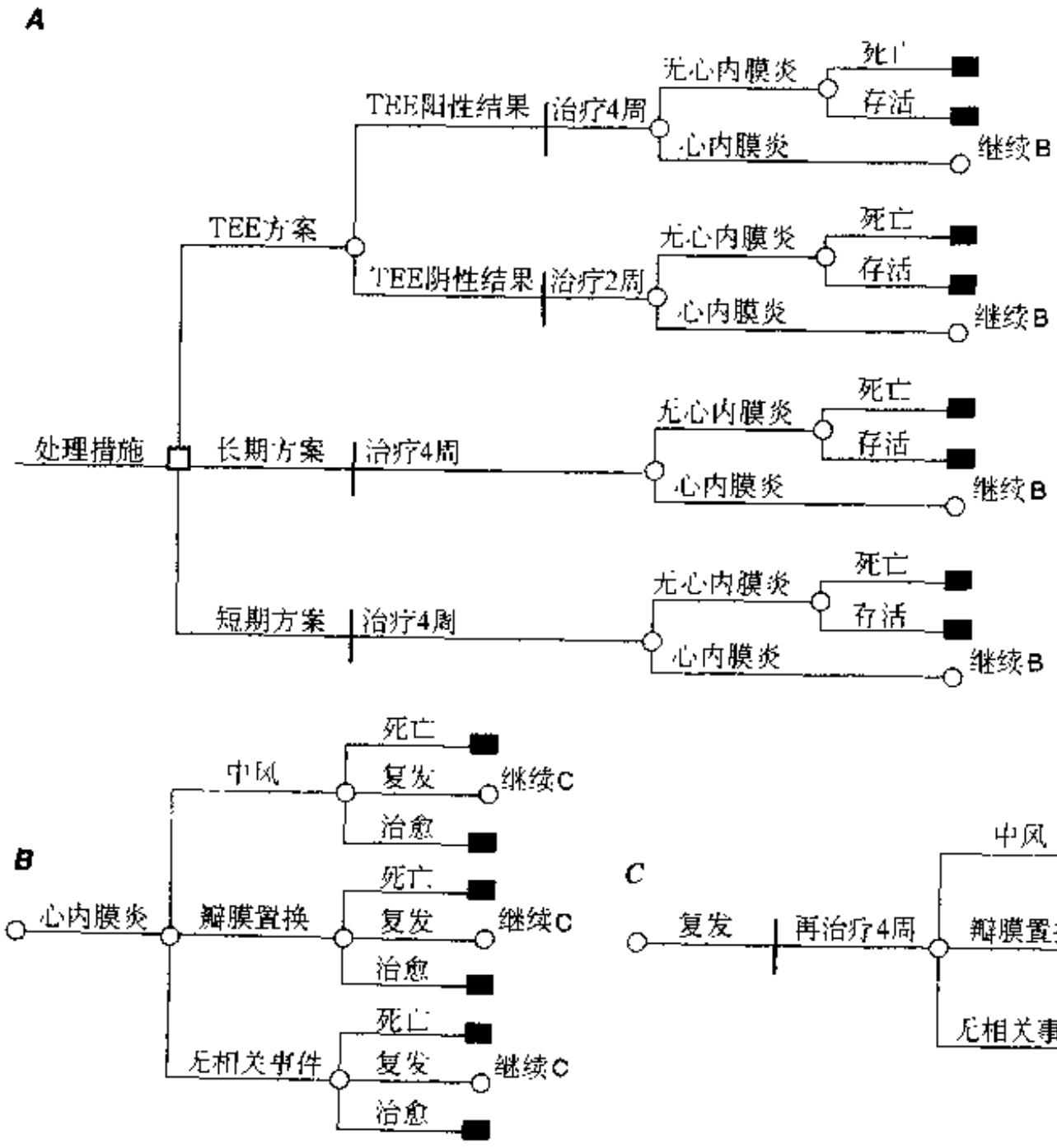


图 3-2 用于评估导管相关性金黄色葡萄球菌败血症后发生感染性心内膜炎危险的处理措施的决策模型。方块代表可能的治疗策略，圆圈代表机会性事件，长方块代表利害结果，所有主分支(结构A)上的非终末性机会(圆圈)都进入结构B。所有结构B上的非终末性机会(圆圈)都进入结构C。TEE，经食道超声心动

填充决定树(图3-2)的数据通常有各种来源，包括文献(随机试验，回顾分析，观察研究)和专家意见。决定树一旦完成，通过计算每一分支的平均值做出决定，净值(期待效应)最高的决定分支是最佳的选择。但是这个值用于推导某项行为的结果时不如在复杂和困难的决定中寻找关键因素和压力点。完成决定树的过程迫使分析者明确可供考虑的选择和所有的相关结果。高度不确定的领域就迎刃而解了。灵敏的分析是决定

278504

过程不可分的一部分，包括在单一模型(单变量敏感性分析)、成对模型(双变量)或高度综合性(多变量)模型中每个关键参数的系统性变化对选择最佳策略的影响。在以上实例中，由金黄色葡萄球菌菌血症产生的心内膜炎的发病率变化范围是3%～50%，但对选择TEE为最佳策略没有影响。

现在应用简单方便的个人电脑软件包使完成并分析决定树的过程比过去更直接，但这个过程仍然繁重、费时，不适于常规应用。当医疗工作完全建立在计算机化的平台上，一系列决定树的预定值及使用者的修订值可以用于帮助医生用于每一个病人。

结论

在这个依赖于证据的医学时代，大家期待着那些医生面对的困难决定已经或很快被解决，并演化为医疗指南或计算机化的信息，但在不久的将来这个愿望还不能实现。当随机试验不足时，回顾性分析不能成为证据，而临床医生面临的多数问题都将不会完全用随机试验检验。在未来的实践中，临床医生职业生涯中最重要的仍是出色的临床推理技巧、由精心设计的定量工具作补充的临床经验并真心重视病人的需要。

参考文献

AYANIAN JZ et al: Knowledge and practices of generalist and specialist physicians regarding drug therapy for acute myocardial infarction. N Engl J Med 331:1136, 1994

EDDY DM: Anatomy of a decision JAMA 263:441, 1990

HIRTH RA et al. Specialist and generalist physicians' adoption of antibiotic therapy to eradicate *Helicobacter pylori* infection. Med Care 34:1199, 1996

KASSIRER JP, KOPELMAN RI: *Learning Clinical Reasoning*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1991

NAYLOR CD: Gray zones of clinical practice: Some limits to evidence-based medicine. Lancet 345:840, 1995

ROSEN AB et al: Cost-effectiveness of transesophageal echocardiography to determine the duration of therapy for intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. Ann Intern Med 130:810, 1999

SCHULMAN KA et al: The effect of race and sex on physicians' recommendations for cardiac catheterization. N Engl J Med 340:618, 1999

SEKKARIE MA, MOSS AH: Withholding and withdrawing dialysis: The role of physician specialty and education and patient functional status. Am J Kidney Dis 31:464, 1998

4 张 岩 阙呈立 译

临床工作中的经济因素

美国是可以享受最佳医疗保健的国家，拥有最先进的技术，有世界上最好的医院和医生。研究领域中有许多有意义的新治疗进展，最近10年又出现了革命性的基因治疗。美国的公民多数认为所有的人，不论其支付能力如何，都应享有良好的医疗保健。但目前美国至少有4千3百万人(多数为雇员，工资很少)没有任何医疗保险，因此医疗难以享受充分的保健。1994年由于克林顿医疗保健改革努力的失败，美国卫生政策由市场力量指导，创造了医学界中有力、但有时不正当的刺激因素：保险公司利用各种方式避免为病人保险；“管理医疗”计划实际上只管理费用；鼓励医生提供较少的医疗服务；药品公司开发有效但对于最需要的老年人或慢性病人过于昂贵而无法使用的新药。

面对如此多纷繁复杂的问题，医生希望仅仅集中于他们最愿意关注的问题，治疗每一个病人并进行学术研究。许多医生认为费用问题神秘莫测，因此甚至不去试着考虑。结果，当遇到经济问题或证据时，他们常不能辨别其合理性。更重要的是，在当今管理医疗的时代他们无法在与经济有关的问题中保护病人的利益。

本章有两个目的：首先，简单介绍塑造现代医疗工作的主要经济力量；第二，介绍用于评价临床工作价值的经济工具，包括价格效果分析。

医疗保健花费和理财

医疗保健花费有多大？1997年美国医疗保健系统花费1.1万亿元，占国民生产总值(GPD)(国民生产总值)的13.5%。其中大部分(9690亿美元)花费于个人医疗保健：34%付给医院，20%付给医生，7%付给疗养院，8%用于门诊病人的用药。相比之下，加拿大和西欧在医疗保健上的花费占国民收人的比例较小(6%～10%)，但其国民至少在大的方面，如人均寿命、新生儿死亡率等方面同样享有健康。经济学家和政治家多年来应用这些数据讨论美国是否在医疗保健中花费过多。应该花费多少的问题是政治上固有的问题，但经济规律不能解决这个问题。

谁为医疗保健付费？ 两个主要因素不断提高医疗保健费用：新的昂贵医疗技术用于临床工作(药物、设备、操作)，美国人口老龄化(老年人比年轻人需要更多的医疗保健)。医疗费用分配不均。1997年政府支付国家健康保健费用的47%(75%联邦，25%州政府)，个

人保险公司支付约 32%，个人支付 17%。政府的钱当然来自纳税人，并应用其预算的医疗保健部分支付医疗保健和公共医疗补助计划(以下讨论)。为应付医疗费用的增长，政府提高税收，或从如军备或教育等其他计划中获得基金。这两种方法政治上都不具吸引力。作为另一种选择，医疗服务有很大的市场，因此政府可以给予提供者较低的费用，使有限的基金更好地被使用(见一下"价格相关策略")。多数私人保险账单由雇主为雇员提供的福利中得到资助。由于医疗价格上涨，健康保险费随之上升，商家必须同时支付高额保险费，并同时付给雇员的费用，提高了成本(可能影响市场中的竞争地位)，或减少利润(股东很不欢迎的变化)。与政府相似，商人同样和保健提供者和/或健康保险计划协商更低的价格。

医疗保险制度的公众理财 公共部门(也就是作为社会代理人的政府)提供医疗保险制度、公共医疗补助计划以及退伍军人医院、防御性军事医疗系统、公共卫生服务的费用，其中医疗保险制度的花费是最大和最有影响的部分。1997 年接受医疗保险的 3 千 9 百万人总的花费为 2146 亿美元(国家健康消费总额的 20%)。医疗保险制度于 1965 年由国会批准开始实行，作为对 1935 年实施的社会保险行动的补充，并被 Lyndon B. Johnson 总统设想在美国为实现全民健康保险的第一步，是"大社会"计划的关键一步。它对健康保健系统的进步影响深远。最初的国会行动是为符合社会保险条件(也就在工作期间每年向系统缴费的退休工人及其家属)的老年人(定义为 65 岁或以上者)提供医疗保障。1972 年修改后使其范围扩大，覆盖所有年龄的残疾人(通常约 5 百万人)和慢性肾衰病人(约 28.4 万人)。

医疗保险制度包括两个相关的保障计划：医疗保健住院保障可信基金(A 部分)，支付住院医疗和专业的疗养院护理费用，基金来源于对雇主和雇员强制征收的联邦工资税；医疗保健的 B 部分，医疗补充保障计划，支付医生费用、实验室及其他诊断实验的费用，基金来源于普通联邦税收及病人的保险费。这两个计划在覆盖面上都存在不足，所以对于可以担负的人群，补充保障计划很必要(称作 Medigap 政策)。医疗保险制度通过征收在职人员的税收用于退休老年人的医疗费用(他们中多数人的固定收入接近贫困线)，强制性地使收入再分配。此制度不仅是健康保障计划，而且是社会福利计划，帮助残疾人和老年人战胜贫困。作为纳税的回报，1 亿 5 千万为计划提供资金的劳动者在老年时将得到同样的社会保障(由下一代劳动者支付)。

医疗补助制度是一种由联邦和州政府共同操作的针对贫困者的社会保障计划。联邦政府根据各州的人均年收入支付一定量的钱(1997 年共为 650 亿美元)用于这项计划。其他部分资金由州政府支付(1997 年为 650 亿美元)。与医疗保险制度相同，这项计划于 1965 年由国会批准实行，作为 Johnson 总统"大社会"计划的一部分。其符合条件的受益人数目(4 千 1 百万人)比医疗保险计划多，但预算较少(1600 亿美元，或国家健康消费的 12%)。由于享受医疗保险制度的条件比较严格，一些 65 岁以下的低收入个体(特别是贫困的劳动者)不符合其要求。入选标准是各州依据州政府的通用指南各自指定的，对个人收入和资产的检验必须在州中广泛适用。医疗补助制度中的许多资金实际上也用于残疾人和老年人的医疗保健，因为他们的贫穷同样符合享受医疗补助制度的资格。

医疗保健中的个人资金 大约 70%的美国非老年人群由一些私人医疗保险提供保护。可行的群体医疗保险最先由蓝十字组织开始于 20 世纪 30 年代，蓝十字组织是一个为了帮助经济困难的医疗行业，为住院提供保险的非营利性的特权组织。蓝盾组织是继蓝十字组织后出现的另一个独立的组织机构，从 1939 年开始提供医院内医生服务的保险。第二次世界大战期间，雇员的工资被政府冻结，一些雇主为吸引短缺的雇员，开始为他们提供健康保险作为额外的福利。由于两个"蓝色"组织的实践证实了雇主资助的群体健康保险的可行性，商业保险公司开始进入市场。为了赢得医院和医生的支持，保险公司同意支付"合理的常规费用"，并服从于医生的医疗决定。这种产生于第二次世界大战以后的"一次一付"性的医疗付费系统为 20 世纪 70 到 80 年代美国医疗系统的巨大膨胀播下了种子。

保险补偿计划期限注重保护个体免受高额医疗费用导致的灾难性经济损失。保险是一种保护个体免受不可预料的特殊危险的一种合同，并可以为较大群体提供保障。"大病医疗"健康保险是用于覆盖在多数人群中相对少见的灾难性的大病、群体保险比个人保险便宜，一份群体保险可以使保险公司把大额赔付的危险分散于支付保险金但未要求赔付的大量个人中。当保险的重点由少见的大病转移到常规医疗中(全面保险政策)，医疗保险成为对可预期事件的支付方式，而非只用于意外事件，结果造成保费的提高。健康保障组织(HMO)似乎可以提供紧

急有效的常规预防医疗并处理偶发的大病，因此对其有较早的需求。

管理医疗 管理医疗是一个广义名词，包括一系列相互作用的经济和医疗传递系统，管理医疗组织(MCO)与医院和医生订立合同，对于缴纳固定保险金的参与者给予全面的医疗服务。HMO是管理医疗的一种形式，最早出现在20世纪40年代到60年代之间。作为相对于当时流行的以一次一付费为基础的个人保险的另一种选择。随着70年代医疗费用的暴涨，联邦政府扶持HMO作为一种控制医疗费用增长的方式。这种方式的早期影响有限，1984年只有5%由雇主支付保险金的个体参加HMO，而到了1998年，这个数字增加到85%。管理医疗的指数增长开始于90年代，成为雇主对20年来医疗费用飞涨的反应的一部分。

雇主和医疗保险计划对管理医疗需求的大量提高导致这一领域快速，但有时是混乱的发展。一个重要的趋势就是盈利性(投资者所有的)管理医疗公司增多。目前半数以上的HMO成员进入盈利计划。华尔街的美元使他们可以对雇主的管理医疗选择作出快速反应，但是与他们非盈利的同伴相比，盈利性HMO仅将保费中较少的部分用于支付保险人的医疗费用(荒谬地叫做"医疗遗失比")，因为还要付给股东费用。因此，在提供预防保健服务时(医疗管理的应用方面)，非盈利计划比盈利计划更成功。

90年代的另一个普遍趋势是传统的HMO模式渐被建立在与社区医生和医院的合同关系基础上的真正意义的HMO所取代，HMO的三个模式包括：职员、群体和个体医疗联合会(IPA)。职员性HMO模式是一种纵向结合的组织总体，它拥有自己医院、以一定的工资雇用全职医生，主要为特定区域中的人群服务。群体性的HMO模式作为群体医疗合作的范例，与一个或多个专业的医生团体签订合同，为预先按人头付费的病人提供服务，这些医生仅为加入HMO的病人服务。在IPA模式中，HMO与私人开业的医生签订合同，他们拥有自己的诊所，同时为HMO和非HMO的病人服务。混合模式包含HMO三种模式的相互融合，目前美国的IPA和混合模式的HMO成员最多。

管理医疗产业的另外部分以服务点(POS)计划和首选提供者组织(PPO)为代表。POS计划结合HMO和传统的一次一付费制度的主要特点，病人可以选择网络中或网络外的医疗机构，网络内的医疗服务较少需要自费，而网络外的医疗服务需要一些额外的费用，并要缴付较大部分的费用(如30%)。这个计划的目的在于为病人提供更多的选择，而不是以经济刺激鼓励病人留在HMO内。PPO建立一系列特定的医疗提供者(包括医院、医生)，为参加者提供一次一付费的打折服务。PPO集各种管理医疗模式的特点如"看门医生"和应用回顾融为一体。

未保险者和保险不足者 来自美国人口普查总署的资料表明，1997年7150万人口在一年中至少有部分时间没有保险。他们中的大部分为不能提供医疗保险的小雇主工作，更常见的是，负担不起所提供计划的保险金。贫困人口由于需要花费家庭收入的过多部分用于缴纳健康保险金以及现款支付的医疗费用(可减免的、自己需缴的金额以及部分在保险范围内的医疗服务)，同样受到保险不充分的影响。门诊病人的处方药品是保险不充分的主要方面。处方药的价格目前是国家医疗预算中增长最快的部分，同时也是医疗保险覆盖最少的领域、最主要影响到的是老年人。由于医疗保险制度不覆盖门诊处方用药，就连保险补偿计划也只涵盖有限的部分。

一些州已经尝试通过保险补偿计划扩大涵盖面，帮助未保险的贫困者(例如俄勒冈州保险补偿计划)，但是联邦政府还未能找到解决这个问题的合理方法。

成本控制策略 根据联邦政府医疗保健经济管理部门(HCFA)的预计，医疗保健的费用将在2008年内翻一番(达到22亿美元，或GDP的16.2%)。在过去的30年间，美国医疗保健体系已经使用了一系列控制价格的手段。理论上可以通过4个主要的方面降低医疗费用：(1)控制价格；(2)控制所提供医疗服务的总量；(3)控制用于支付医疗费用的总预算；(4)将花费转嫁给其他支付者。

两个主动控制医疗费用的重要计划是保险定点医院预期收费系统和针对医生的医疗保险制度付费时间表。1983年，保险补偿计划用于收费系统取代了后付费的医院偿付系统，在这个系统中，依据需要住院治疗的主要诊断和少量可选择的附加因素，如年龄、手术治疗、存在合并症等将住院治疗划分为大约500种疾病诊断组(DRG)，确定每一个DRG的平均费用(每年调整)。如果医院可以提供费用比此低的医疗服务，将会盈利，如果花钱多就将有经济损失。DRG体系的目的在于使以医院为基础的医疗服务提高效率并控制价格。虽然这个体系有助于控制医疗保险制度的花费，但全美的医疗费用并没有下降，可能由于一部分费用由医

院转移给私人保险部门

1975—1987 年间，医疗保险制度付给医生的费用以每年 18%的速度上涨，高于通货膨胀率，虽然医生服务费用占医疗保险制度预算的不到 25%，但是医生控制着其他所有方面(操作的应用、住院时间、收住院)，使他们的直接影响扩展到医疗保险制度预算的其他 75%。认识到医生在控制价格中的重要性，在国会的指导下应用以资源为基础的相关价格尺度(RBRVS)产生了新的医生付费系统，医疗保险制度付费时间表首先于 1972 年开始使用，有三个组成部分：(1)每位医生的总工作量(时间和复杂性)及所有专家服务的标准化；(2)诊室运转所需的费用；(3)医疗事故保险费用。医疗保险制度付费时间表依据美国医学会常用术语(CPT)代码将所有医生的服务分类，每一种 CPT 的编码对应一个相对价值单位(RVU)的权重系数，此系数乘以国家转换因子得出医生所提供服务的应得费用。

控制价格对价格控制策略具有吸引力，因为这样做比控制工作量更经济，而且不影响临床上细致的工作。但是，单单控制价格由于存在提供者的补偿反应，不能达到控制费用的目的。例如，医疗保险制度的预付费体系中，医院会将治疗转移到不应用 DRG 门诊病人的医疗中，医生会由于收费减低增加医疗服务量和强度。

服务量的控制包括各种限制昂贵技术(如心脏外科手术)广泛应用或过多住院治疗的计划。这种限制可以通过调节方式[如需要认证(CON)计划]或预算方式实施。应用性回顾的步骤试图辨别哪种昂贵的医疗项目是临床必需的，哪种不是。

预算控制比价格或服务量控制的方法更简单。例如在加拿大，医院掌握总体的年预算，每个医院各自决定应该花多少钱。如果预算超支，没有担保机构支付超额费用。

最后，支付者可以通过将花费转移给其他愿意支付者用以控制花费。例如，当健康保险费用增高时，雇主可以选择把这部分费用转嫁到雇员身上。在医疗保险制度的病人身上获利减少的医院和医生可以通过接待更多参加私营保险的病人补偿他们的损失。保险公司可以选择不提供或仅有限地提供门诊药费，直接将昂贵的新药费用全部转移给病人。

医学经济学概念和工具

医疗成本概念 医疗成本分析借用了很多经济学和会计学理论，经济学为其提供理论结构，确定了其研究的关键问题；会计学为其提供许多测量工具。社会资源有限是传统的经济学有一个主要公理，因此，社会必须在应用资源的多种方式中做出选择，不是所有的社会目标都能够达到。经济学家已经做出了理论工作框架并提供一系列工具(包括效价分析)，有助于确定社会资源的几个主要目标，并在其中选择能最有效满足社会所需的一个。“成本”在经济学中所指的与其说是钱，不如说是当有限的社会资源用于特定方面时的一种机会的减少，例如，在未来的十年中，通过应用有效但昂贵的治疗手段使我们的医疗设备大大增加，于是国家用于教育、军备或运输方面的投资就会减少。这种把成本看作是应用资源与其他方面造成的机会丢失被称作机会成本。以上所述的是纯粹经济概念上的成本，目前没有实际的方式测量它。

会计师更关心测量问题，建议用真正可计算成本作为成本测量的“金标准”，包括列举在产生特定的医疗利益或服务时个体所花费的资源，并分别赋予市场价格，总成本就等于各个资源的价格的总和。但是这种计算在实际应用中会遇到无法避免的困难，理由如下：首先，所有的医疗服务需要的不单单是个人时间和可以随意使用的物品，还包括一些更深层的东西，包括提供医疗的办公楼的租金，公共设施的成本以及办公室人员的花费。第二，就是可以找到所有成本的组成部分，确切地计算所用的花费也将格外昂贵。最后，医疗并没有已经从医疗成本分析中获得公众接受的市场价格，就像人们对汽车、冰箱价格的认定。这些与医学上缺少真正自由竞争的市场以及由于逐利的医疗服务造成的医疗收费中的严重价格扭曲有关。

主要的成本概念 在医学中用到成本概念中的许多重要名词。当医疗服务的结果总量升高或降低时，成本可能表现变化或固定。可变成本随产品量的每个组成部分的变化而改变(向上或向下)。例如，一组儿童的一种免疫注射成本以可预计的线性方式增高(与疫苗剂量和一次性注射器有关)。固定成本不随医疗服务量的短期变化而改变。例如，诊所用房的租金，取暖、照明等费用不随每天接受预防接种的人数而改变。一些类型的成本同时具有可变和固定成本的综合特征。例如，诊所中职员(如护士、秘书)的成本如果不考虑诊所接诊量给予工资，则是固定的；如果诊所接诊量大大增高，不得不延长时间，则需要雇用新人或是现有

原书缺页

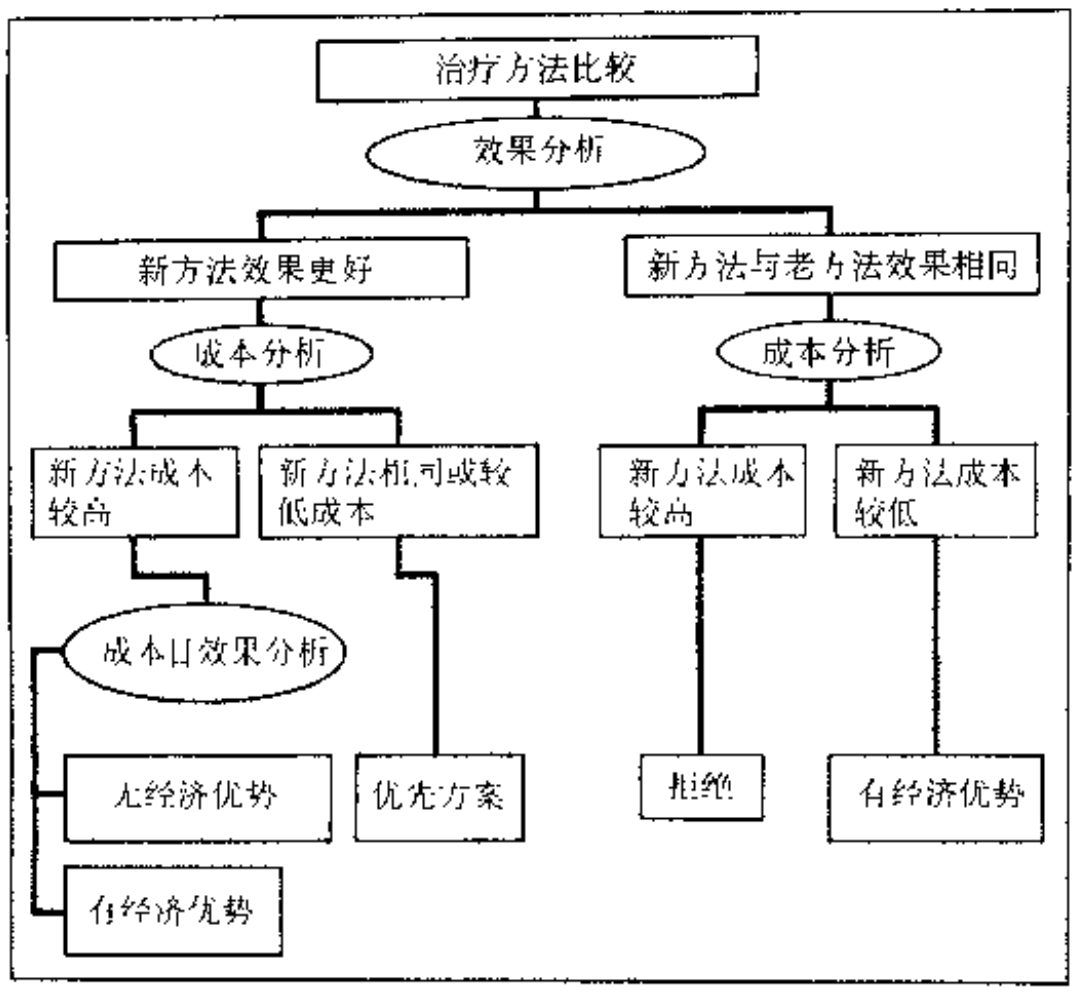


图 4-1

新治疗方法或策略与现存标准方法比较结果的示意图。效果总是被优先考虑的，因为如果新方法疗效欠佳，几乎不用考虑成本问题了。如果新方法疗效好或至少与老方法相同，则要考虑到成本问题。如果疗效好但净成本高，则应进行成本-效果分析。如果成本相同或更低，则新方法被认为是有优势的(即被优先选择的)。如果疗效相同，成本分析可选择出更有效且成本低者。这一分析表格有时被称为最小成本分析(*cost minimization analysis*)或成本效果分析(*cost-efficiency analysis*)。

成本-效应分析所应用的时间足够捕捉到所评估治疗和策略的重要成本和健康结果。分析者常常采用生存时间框架，由于很少有实验研究足够长，因此难以观察一生的最终结果(尤其在研究慢性病时)，模型的建立需要以可用数据推断得出。

成本-效果分析可用于各个方面，但应用最广泛的领域还是社会科学。其他方面范围偏窄并且包括一些不好的东西。例如，一个管理医疗组织由于知道病人有每年更换健康保险的趋势，因此可能只对短期成本和结果感兴趣。

价-效比的基准是通过与其他认同性好、医学界广泛使用的治疗相比较得出。一个有用的基准是慢性肾衰病人的血液透析，自 1973 年起，通过了终末期肾病计划，联邦政府为所有肾衰病人提供透析费用。最近估计，医疗保险计划对每个肾衰病人每增加一年生存支付约 50000 美元，部分由于这个原因，一些分析者应用效-价比认定 < 50000 美元/增加 1 生存年为经济上有吸引力的治疗(也就是说额外成本与额外利益有良好平衡)。价-效比 > 100000美元/增加1生存年被认为经济上没有吸引力，50000 至 100000 美元间是经济学上的“灰色地带”。

应用成本-效果分析应当注意几点。首先，成本-效果分析是描述性的，而不是说明性的，它测定现有医疗费用可以产生的价值，但无法控制这些钱的应用。如果出现了一种昂贵的新检查，并且经济学上具有吸引力，如果预算没钱支付，同样无法应用。第二，价-效比的好坏与数据来源有关，只有当经济学分析来源于前瞻性大规模多种新随机试验才能获得高质量的结果。第三，尽管价-效比常表现为确定性的(也就是说没有可变性)，它们也常常包含不确定性，应当应用敏感性分析(在一个假定的范围内改变每个关键参数，观察结果是否有大的变化)或计算可信限。

医学经济学和临床实践 在评价新治疗时，必须解决三个问题：(1)新治疗是否比原有治疗有明显的优越性？(2)它的成本是多少，经济学上是否有吸引力？(3)有多少病人需要这种治疗，是否提供得起？临床医生首先应当关心第一个问题的答案。尽管价格问题出现在每天的医疗工作中，面临着巨大的控制费用的压力，如果医生做出决定主要依据经济因素，而不是临床思考，那这些是医生扮演双重代理人的角色(也就是说其行为同时代表病人和支付人)，影响了为病人的考虑。第二个问题是关于成本有效性的，如果有利，可以成为医生采用这种治疗的依据。至少观念上，有大量可信数据证实有效并具有经济上的优势的治疗应当比没有这些优点的治疗更优先选择。最后的问题是支付人和健康政策分析家最关心的问题。一个有效、但因为昂贵无法使用的治疗的价值和尚未发现的治疗几乎没有差别。

参考文献

AZIMA NA, WELCH HG: The effectiveness of cost effectiveness analysis in containing costs. J Gen Intern Med 13:664, 1998

BODENHEIMER T: The American health care system: Physicians and the changing medical marketplace. N Engl J Med 340:584, 1999

CANTOR SB, GANIATS TG: Incremental cost effectiveness analysis: The optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol 52:517, 1999

GRANATA AV, HILLMAN AL: Competing practice guidelines: Using cost effectiveness analysis to make optimal decisions. Ann Intern Med 128:56, 1998

HLATKY MA et al: for the BARI Investigators: Medical care costs and quality of life after randomization to coronary angioplasty or coronary bypass surgery. N Engl J Med 336:92, 1997

KUTTNER R: The American health care system: Health insurance coverage. N Engl J Med 340:163, 1999

MARK DB et al: Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. N Engl J Med 332:1418, 1995

5 环境和职业危险因素对疾病的影响

蔡 翔 译

在家庭和工作的地方，社会中暴露于有害的物质与程序会导致或加重疾病，临床工作上医师一般只治疗此等疾病的后果，然而，除非把与有害暴露有关的潜在联系找出并去除之，仅仅治标不治本最多只能缓解情况。更糟的是，对有害暴露的忽略会导致治疗的失败，以至于不能找出更重大的公共健康问题。

没有一个现存的普查或报告体系可估算出危害暴露对病残和死亡率的影响，然而，仔细的历史指示出，在一般内科疾病住院病人当中，有10%以上是以职业因素作为病因。若主要以呼吸或骨骼肌肉系统为表现者，则此比率更高。在不包括530万工伤的情况下，美国每年约有125000～350000新发与工作相关的疾病。

环境暴露的增加与健康的下降相关。后者临床上可以从亚临床至临床危害不等。例如，在一般大家接触的铅暴露水平与血压升高和肌酶清除率下降有关。空气污染中，臭氧与微小颗粒，分别使呼吸科、心脏科住院率增高，并且增加死亡率。室内对氡的暴露或被动吸烟，与肺癌相关，医师应知道这些信息是可能而非有绝对的因果关系。

患者对有害暴露的关注是与日俱增的。在一个对于初级医诊所进行的研究中，超过15%的患者认为他们的疾病与工作相关，此15%患者中又有75%暴露于1个以上的毒物。患者往往想得知特定问题的答案，如：本市的水是否适合饮用，在呼吸系统的问题是否与工作大厦中的新屋顶封盖物有关；之所以医生被询问是因为医师被看作为包括化学危险因素的健康危害最可信赖的消息来源。不幸的是，极少数医生缺乏对环境与职业医学基础的训练。因此，对初级保健医师来说，识别环境或职业危害所产生的症状和治疗或转诊变得重要。

许多暴露相关的表现是不特异(如，头晕、头痛)或在平常内科中经常见到的(如，心肌梗塞，癌)。在疾病与环境/职业危害之间建立联系需高度警惕，并应用环境/职业医学的基本概念，此外，医师对疾病的异常表现形成或对低水平毒素的无症状暴露(如血脂水平升高)的识别有利于健康部门警惕，以采取控制措施。送往当局或文献发表的病例报告往往引起更多的研究，从而发现新的危害。在许多国家、州，医师对环境/职业病的报告是强制性的，例如，自1992年开始，马萨诸塞州的医师被要求报告尘肺、职业性哮喘、腕管综合征、一氧化碳中毒与其他疾患。识别环境/职业病因，对病人可能具有重要经济意义(如，包括医疗费用和工资的工作赔偿金)。

环境/职业史

对于医师来说，要识别这些疾患最主要的步骤是切记在鉴别诊断时考虑到它们，并在病历询问中提及环境/职业史，根据临床情况决定病史询问的仔细程度。应该获得现在和既往主要职业，同时应询问病人是否认为他们的健康问题与工作或其一特定环境或暴露相关，在系统回顾中，应询问患者有否曾经暴露于粉尘、火焰、化学品、辐射、噪音。当患者和医师面对病因不明的疾病时，应以环境/职业史为出发点，进一步探索这些因素的细节始末(表5-1)

要识别特定的化学暴露是困难的，家庭用品一定要在标签中列明化学成分，而这些信息可能有用。就工作暴露来说，OSHA(职业安全与健康局)要求化学品供应商在他们的产品中附带物料安全信息单，以及要求雇主保留这些单据可供雇员取得。这些资料亦应由医师或雇员以电话或书面要求方式取得。若在30天内雇主未能向雇员提供资料就违反了OSHA的条例，会以罚款的方式处罚。物料安全资料单除提供化学成分的信息和构成百分比外，尚需提供毒性的基本信息，这种信息在临床上往往不合用，但可以指示毒性的一般类型。

对可能的化学或环境危害进行评价

若医师在病史询问过程中发掘出大量面又广泛的毒物暴露史时，应常规地询问额外的参与资料，以评估现今疾病与何种危害因素相关。有许多途径获得这些资料，OSHA与一些区域毒物控制中心有广泛的毒害资讯与简要小结文档以互联网、电话、传真机方式传播；因地而异，其他资讯来源包括：州县健康部门，国家职业安全健康监环保局，华盛顿消费物品安全委员会、学术机构，这些机构的网站，个人的毒物专家，职业环境药品专家，工业卫生员。精密的电脑化资料

出现早于欧裔女性。重视青春期的早期症状、人种差异和青春期年龄分布较大差异的特点，对鉴别性早熟与青春期延迟及回答青少年和家长提出的青春期自然生理变化的咨询非常重要。

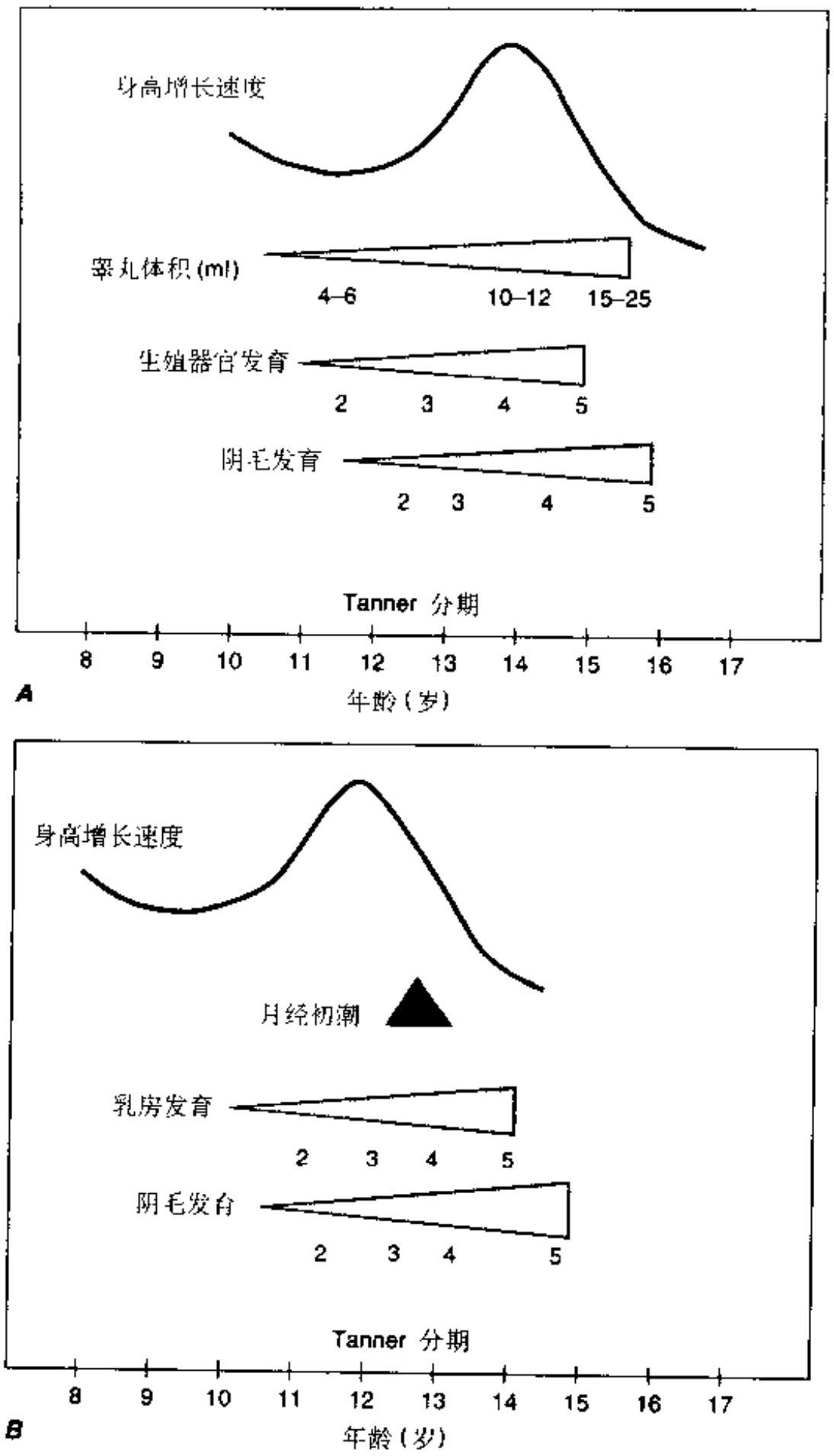


图 8-1

A. 男性青春期事件，评价生殖器官和阴毛性成熟的阶段有 5 期(按照 Marshall 和 Tanner 的描述，1970)；B. 女性青春期事件，评价乳房发育和阴毛性成熟的阶段有 5 期(按照 Marshall 和 Tanner 的描述，1969)。

激素水平的变化 青春期伴随着许多激素的显著性变化，包括肾上腺类固醇激素分泌的改变、生殖轴的成熟和生长激素(GH)的量及作用的提高。由于性腺类固醇水平的升高，血清生长激素水平在青春期早期开始增长。接着，生长激素又能提高胰岛素样生长因子 1(IGF-1)的水平，后者可以促使骨骼呈线性生长(第 328 章)。由于性腺类固醇的作用，青春期过长最终导致骨骺的闭合，限制了骨骼的进一步生长。青春期食欲的增加与生长迅速及晚睡晚起的习惯有关。

第二性征的发育始于肾上腺功能初现，通常开始于 6～8 岁，肾上腺功能初现的标志是肾上腺开始分泌大量的雄激素。尽管一直在研究雄激素的载体，但肾上腺功能初现的起因仍不清楚。这很可能与肾上腺细胞的分化有关，以主要产生脱氢表雄酮(DHEA)的肾上腺皮质最内层网状带的发育为特征。肾上腺雄激素(DHEA，雄甾烯二酮)分泌的增加早于生殖轴的激活，但是肾上腺功能初现与性腺功能初现是两个不相关的过程，所以，患 Addison 病的儿童能正常进入青春期，并且肾上腺功能早熟的儿童也能在正常年龄达到性腺功能的初现。

下丘脑-垂体轴的激活导致了生殖腺的激活和性类固醇激素的合成，大大加速了性成熟过程。下丘脑-垂体-生殖腺轴主要是由促性腺激素释放激素(GnRH)所控制，GnRH 是一种由下丘脑中央基底区的弓状核产生的十肽。GnRH 以脉冲样节律释放，影响着黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)这两种垂体促性腺激素的脉冲样分泌。下丘脑所谓的 GnRH 脉冲发生器在胎儿期和婴幼儿早期即被激活，但在儿童早期却处于休眠状态，到了青春期早期，抑制性激素的作用逐渐减弱，从而再次激活了 GnRH 的分泌。Leptin 是一种由脂肪细胞合成的激素，它可能对青春期的启动有决定性作用，因为 Leptin 缺乏的患者无法进入青春期。青春期早期以 LH 和 FSH 的夜间波动为特点。随着生殖轴的成熟，特征性的反馈调节方式也就形成了。在男性中，睾酮能够抑制下丘脑的 GnRH 和垂体的促性腺激素的释放(第 335 章)；在女性中，雌激素和孕激素的反馈作用产生了月经周期的激素水平特点(第 336 章)。

女性青春期 卵巢雌二醇分泌开始的第一个标志是乳房发育，或称之为乳房初现。尽管雌激素能促进阴毛和腋毛的生长及汗液的顶浆分泌，但是这些过程的主要原因还是肾上腺雄激素的分泌。Tanner 根据乳房和阴毛的发育情况，将青春期分段划分为以下变化：第 I 期是青春期前的表现，第 V 期是成人期的表现(图 8-1A)。青春期各个方面的表现分期进行，由不同的基本内分泌机制所调控。子宫的大小和形状与青春期外在表现同时发生着变化。青春期的生长突增依赖于雌二醇的分泌，同时雌二醇的分泌又会增加 GH 的释放。二者相互作用会使生长速度加倍提高，并且身高的生

长高峰期常出现在乳房发育的第 III 期。月经初潮后，女性身高往往只能增长 5 厘米。

男性青春期 睾丸的发育往往是男性青春期开始的标志，反映在促性腺激素脉冲性分泌影响下的输精管体积增大及一定程度上 Leydig 细胞数目的增加。睾酮在 5-α 还原酶的作用下转化成双氢睾酮。这两种激素与雄激素受体结合后能促进外生殖器的发育和阴毛的生长(表 8-1；第 338 章)。男性的生长突增发生在睾丸的体积从 10ml 增至 12ml 的这一阶段(经普拉德睾丸测量器测量)。睾酮同时还会使嗓音变粗并促进肌肉的发育。双氢睾酮促进前列腺的发育和胡须的生长，同时使颞前的发际后移。虽然男性进入青春期比女性晚约 6～12 个月，但在青春期早期他们仍有潜在的生殖能力。睾酮经过芳香化转变成雌二醇，增加了 GH 的分泌，它与睾酮共同作用，使男性身高的生长速度峰值高于女性。

青春期发育异常 性早熟通常定义为男孩早于 9 岁或女孩早于 8 岁出现青春期的任一症状。部分学者认为：高加索女性正常进入青春期的最早年龄应降低至 7 岁，土著黑人女性正常进入青春期的最早年龄应降至 6 岁。乳房过早发育是指乳房在青春期其他表现出现之前提前发育。它通常发生在婴儿期至 3 岁的这段时期，并大多能自行消失。引起性早熟的原因可分为中央性促性腺激素依赖型与外周性促性腺激素非依赖型(表 8-1)，中央性性早熟多发生在女性，这些病例大多数都有 GnRH 脉冲分泌的特发激活。许多中枢神经系统的肿瘤、结构破坏和炎症也能引起青春期发育异常

表 8-1 性早熟及青春发育延迟的原因

I. 性早熟的原因
A. 中央性(促性腺激素依赖)
1. 特发性
2. 中枢神经系统(CNS)肿瘤或炎症
3. 下丘脑错构瘤
B. 外周性(促性腺激素非依赖)
1. 女性
a. McCune-Albright 综合征
b. 先天性肾上腺增生
c. 芳香酶过多综合征
d. 外源性雌激素
e. 甲状腺功能减退症
2. 男性
a. 先天性肾上腺增生
b. LH 受体突变的激活
c. 分泌人类绒毛膜促性腺激素(hCG)的肿瘤
d. 外源性雄激素
e. 甲状腺功能减退症
II. 青春发育延迟的原因
A. 体质性青春发育延迟
B. 慢性疾病(哮喘，胃肠道疾病，肾功能衰竭)
C. 营养不良
D. 运动过量
E. 神经性厌食
F. 引起青春期发育障碍的下丘脑-垂体因素(低促性腺激素)
1. 先天性缺陷(Kallmann 综合征，先天性肾上腺发育不全，垂体发育不全)
2. CNS 肿瘤及治疗后(放疗和手术治疗)
3. 血色素沉着病
G. 引起青春期发育障碍的性腺因素(高促性腺激素)
1. 女性
a. 化疗及放疗
b. Turner 综合征
c. 早绝经
2. 男性
a. 化疗及放疗
b. 无睾症
c. 双侧睾丸下降不全
d. 睾丸炎

注：CNS，中枢神经系统；hCG，人类绒毛膜促性腺激素；LH，黄体生成素

青春发育延迟的定义为女性和男性分别在 13.2 岁和 14.2 岁仍未出现性征发育，发生率通常为 3%。其主要原因是下丘脑-垂体-性腺轴的激活较晚(表 8-1)。大多数青春发育延迟的患者可以经历正常的青春发育过程，但要晚一些。青春发育延迟常表现为身材矮小和骨龄小于实际年龄。发育延迟可在儿童期就有明显的表现。如果一个身材矮小的儿童在其他方面发育均正常，但骨龄偏小时，应该考虑他是否患有体质性青春发育延迟。与同龄人相比，青春发育延迟患者有心理上和生理上的不成熟。

青春期延迟的诊断关键在于区分体质性青春发育延迟和疾病导致的青春发育延迟，体质性青春发育延迟可以在较晚的年龄阶段进入青春期。仅凭 LH 和 FSH 对 GnRH 的反应不能区别体质性青春发育延迟或病理因素引起的低促性腺激素性性腺功能低下(第 335 章)。因此，体质性青春发育延迟是一个排除其他疾病因素后的诊断，需在生长发育过程中不断进行评价，以确定正常的生长发育会自然出现在一个较晚的阶段。考虑患有体质性青春发育延迟的患者大多适合于非激素治疗。若采用激素治疗，则男性使用促蛋白合成类固醇(如 50～100mg/月的庚酸睾酮，肌肉注射)，而女性使用

雌激素(5～10mg/日的乙炔雌二醇,口服)均可促进符合年龄的生长发育及第二性征的形成。口服小剂量的氧甲氢龙(2.5mg/日),一种不能芳香化为雌激素的促蛋白合成类固醇,因为短期内应用不会加速骨骼的成熟,所以也常给男孩用。激素治疗一年或一年以上后可以停止,然后对生殖轴功能再次进行评价。

心理变化和社会因素

青春期有复杂的心理变化,包括:(1)抽象思维的发展,(2)强烈的独立意识,(3)自我意识的增强和性意识的萌发(4)确立价值观,和(5)社会意识的提高。对于大多数青少年,这些变化平稳发生。而有一部分青少年会遇到心理上的挫折和冲动,家长和医生应该共同合作以解决青少年在感情方面、性方面以及社会方面的矛盾问题。

青少年倾向于袒露自己的感情,其中有些是相互矛盾的。这种矛盾的思维最常见的是强烈要求自治而对家庭在物质上和精神上都有强烈的依靠性。青少年的责任感逐渐增强,却缺乏成人在社会上和法律上的权利。青春期的这种特点对已为人父母的权威专家来说是一种冲击和挑战。

青少年有强烈的独立于家庭的希望,这种意识受同龄人群体的影响很大,其中有些群体是制度化的(如:体育运动队)。角色的混乱在青少年中很常见,他们会以惊人的速度把兴趣从一件事转向另外一件事,这种过渡期的多变性最终将会被成年后永久的兴趣所替代。为了缓解青春期的过渡性转变,许多地区举行一种传统的“成人仪式”来承认并促进他们进入成人期。例如在美洲大平原文化中,男孩到了青春期时就要离开村庄并磨炼勇气,当回到村庄后他就成了一名成年人。同样,在许多地区也有这样的传统,当女孩月经初潮时,就会被隔离开,直至她成长为一个“成熟的女人”。这些风俗说明古人对儿童期的结束已有了普遍的认识,这种仪式使少男少女们确信自己已经经历了个人的转变。西方文化的成人仪式相对较少,它可能会使一些青少年产生疏远感。

在青春期,性身份需要重新确定。虽然在青春前期时无论是男孩还是女孩,他们对自己的性别都有了相对固定的认识,但是体验性角色是青春期的一个常见特点。例如,青少年可以尝试也至少可以幻想扮演另一种性角色(例如,穿相反性别的衣着),同性恋或者是与年长较多的男性或女性有暧昧关系。

青春期激素水平的变化除引起生理上的变化外还影响行为。男性睾酮水平的提高及女性肾上腺和卵巢分泌雄激素增多均增强了性欲。在不同国家,初次性交的平均年龄变动较大,但大多在15～18岁之间,据报道男性的性交要比女性早约一年。

青春期暴力

青少年及青年人的暴力事件常常有非常高的发生率,他们其中既有受害者也有犯罪者。男性的暴力事件多于女性,90%以上的杀人犯年龄在10～17岁之间。不同人种或种族的青少年,暴力事件发生率不同是一致被公认的。美裔黑人、拉丁美洲人及美国本土人比亚洲裔及欧洲裔青少年在致命性暴力事件中出现的比例大。导致暴力事件发生率不同的原因很复杂。致命性暴力事件的高发生率常与社会经济状况低、高居住密度、街区人员更新速度快、单亲家庭及杂乱无章的社区有关。在许多情况下,这些因素会相互影响。高暴力事件会导致人口流量增加和社会的不安定。

团伙是一种潜在的不稳定环境,原因是其权力斗争、组织和瓦解、争夺地盘及逐渐升级的暴力复仇。致命性暴力事件的增加部分归因于获取枪支的途径较容易及有较强的使用枪支等武器的欲望。1995年,某疾病控制与防治中心的调查发现约有1/4的学生携带武器上学,约8%～10%携带枪支。许多青少年缺乏抽象的推理能力去理解社会,导致了枪支的频繁使用。尽管轻武器并不是产生暴力的原因,但尤其是手枪,使致命性的暴力行为变得更加容易。致力于减少获取手枪的途径,对于减少当前青少年杀人犯和青少年严重受伤是必不可少的。

侵略性行为在儿童早期即可出现,威吓及欺凌弱小者的行为将来会发展为扰乱社会的行为。虐待儿童、行为不规范的家长、儿童后期的不良教育、家长之间或兄弟姐妹之间关系的失调均与儿童的侵略性行为有关。医生、老师、神职人员和其他专家应该注意儿童侵略性行为的表现方式和家庭问题。尽管这些问题不易解决,但适当的干涉会加强家庭的作用从而可能终止青少年已长久存在的暴力行为。

健康问题

青春期一般是一个健康的时期,青少年在这个时期通常都认为自己不会患病或死亡,这些想法会导致他们的过激行为。当儿童期患病或这些疾病的治疗延

长至青春期或又受到青春期疾病的打击时，青少年心里就会充满着不公平感，他们的愤怒和拒绝会严重影响治疗的依从性。

几乎没有一种疾病是青春期所特有的。更确切地说，儿童期疾病，包括许多遗传性疾病及传染性疾病都可以延续至青春期。同样，许多青少年的疾病也可在成人中见到，例如：哮喘的症状和治疗在成人和青少年中很相似。在青春期一些相对比较常见的疾病概括见表 8-2。当考虑鉴别诊断时一定要对这些疾病心中有数。比如，当青少年出现劳累性胸痛、呼吸困难和晕厥时，就应考虑可能患有肥厚型心肌病或先天性心脏病，然而当成人出现上述症状时，冠状动脉疾病的可能性更大。

表 8-2 青春期发病率增高的疾病

- 癌症和血液病
  - Hodgkin 病，淋巴瘤
  - 急性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病
  - 卵巢囊肿/癌、睾丸癌
  - 儿童期残留癌、继发癌
  - 镰状细胞性贫血
  - 血友病
- 感染性疾病
  - 性传播疾病（见后文）
    - HIV
    - 衣原体、淋病、梅毒
    - 人类乳头瘤病毒
  - 盆腔炎性疾病
  - 中毒性休克综合征
  - 脑膜炎球菌感染
  - 结核病
  - 传染性单核细胞增多症
  - 风疹
  - 百日咳
  - 微小病毒
- 心脏疾病
  - 先天性心脏病
  - 房间隔缺损、主动脉瓣二叶瓣，肺动脉瓣狭窄
  - 肥厚型心肌病
  - 马凡综合征
  - 高血压
- 呼吸系统疾病
  - 哮喘
  - 囊性纤维化
  - 吸烟过多
- 肾脏疾病
  - 儿童期肾功能衰竭存活者
  - 肾小球性肾炎、间质性肾炎
- 胃肠道疾病
  - 乳糜泻
  - Crohn 病
- 骨科疾病
  - 骨肉瘤，Ewing 肉瘤
  - 骨折
  - Legg-Calvé-Perthes 病（股骨头骨骺脱离）
  - Osgood-Schlatter 病（胫骨粗隆骨软骨病）
  - 脊柱侧凸
- 风湿性疾病
  - 幼年型类风湿关节炎
  - 结缔组织病（如系统性红斑狼疮）
  - 脉管炎（例如，Takayasu 动脉炎，川崎病）
- 内分泌疾病
  - Ⅰ型糖尿病
  - 多囊卵巢综合征
  - 青春期延迟
  - Turner 综合征
  - Klinefelter 综合征
  - Graves 病
- 神经系统疾病
  - Becker 肌营养不良
  - 偏头痛
  - 颞叶癫痫
  - 多发性硬化
  - Friedreich 共济失调
  - 生殖细胞瘤
  - 脑膜炎
- 精神和行为障碍
  - 抑郁症
  - 精神活性物质滥用
  - 反社会行为
  - 过多的过激行为
  - 饮食紊乱

性传播疾病 性行为频繁的青少年比成年人更容易感染上 STDs（第 132 章）。青少年性传播疾病的防治关键在于进行充分的性教育和合理的临床治疗。性交过早常导致：(1)一生中性伴侣数量增加；(2)感染慢性 STDs 的几率增加，例如单纯性疱疹、HIV 和乙型肝炎；(3)女性宫颈癌的患病率的增加。此外盆腔感染会使青春期女性将来患异位妊娠、输卵管阻塞和慢性盆腔炎的几率增加。由于很少使用避孕工具并且缺乏传染性疾病的基本知识和防治意识，导致了青少年 STDs 的发病率增加。在性行为频繁的青少年中应进行 STDs 的筛查（表 8-3）。那些患性传播疾病的青少年尤其是否认性行为的，可能是性虐待的牺牲品。

表 8-3 青春期健康的维护

病史/建议
询问青春期相关的生理及心理变化
对习惯进行评估，包括吸烟、饮酒、使用促蛋白合成类固醇、使用非法药品
询问有无性行为及性嗜好
询问有无防治早孕及 STDs 的措施
指导如何预防伤害，特别是与车祸、运动和娱乐活动、武器相关的
鼓励保持身体健康发展的方法，包括饮食及锻练
询问有无思想或身体上的不适，有无性虐待的病史
了解在校情况，询问是否有成绩下降或学习困难
体格检查
至少每 3 年进行一次全面体格检查
评价青春期生长发育的速度
每年进行一次高血压筛查[a]
每年计算一次体重指数(BMI)[b]，考虑有无饮食障碍
询问有无抑郁的症状和体征或有无自杀倾向
实验室检查
对有危险因素的人群应进行高脂血症的筛查[c]
性行为频繁的青少年应筛查 STDs[d]，包括，衣原体、淋病，可以通过尿液检查或盆腔检查；以及梅毒等其他 STDs
高危人群中的 HIV 筛查(第 309 章)
免疫接种(第 122、132 章)[e]
询问有无免疫接种史及结核菌素实验
如有指征，在 11～12 岁时应接种麻疹/腮腺炎/风疹、疫苗、破伤
风类毒素
儿童期未患过水痘的应接种水痘疫苗
乙型肝炎疫苗
在患有潜在呼吸疾病或心血管疾病的人群中接种流感疫苗

[a] 以上结果选自 Task Force Report (1987) on High Blood Pressure in Children and Adolescents:
A Working Group Report from the High Blood Pressure Education Program. NIH Publication No. 96-3790, 1996 (www.nhibi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/hbp-ped.pdf).

[b] 选自 Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults (www.nhibi.nih.gov/guidelines/obesity/ob-gdlns.pdf).

[c] 选自 protocol developed by the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents (amhrt. org/Heart-and-Stroke-A-Z-Guide/cholk.html).

[d] 选自 Centers for Disease Control and Prevention 1998 Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases (aepo-xdv-www.epo.cdc.gov/wonder/prevguid/p0000480/body002.htm).

[e] See Centers for Diseases Control and Prevention Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) www.cdc.gov/nip/publications/ACIP-list.htm.

注：STDs，性传播疾病

出处：选自 Guidelines for Adolescent Preventive Services (GAPS) (www.ama-assn.org/adolhlth/recomend/monogrfl.htm)

儿童性虐待 儿童性虐待是指在未成熟儿童或青少年不理解、不同意即违反社会道德、家庭角色的情况下与之发生性关系。在美国 1985 年的调查中显示约有 27% 的成年女性及 16% 的成年男性在儿童期曾遭受过性虐待。女性比男性更易受到家庭成员的性虐待。尽管文献中很少提及男性受到性虐待，但可能会比一般认为得更多。性虐待对于男孩和女孩在心理上所遭受的伤害是相似的。青春期的性虐待可能会与性攻击或“约会强奸”相关联。青春期女性遭受性虐待后常会担心怀孕。青少年怀孕或患 STDs 实际上可能是遭受性虐待行为的首发征象。

儿童期性虐待所造成的心理影响通常包括有行为问题、精神紊乱或青春期的不适应。即使性虐待实际发生的年龄很早，也同样会造成上述的心理影响。儿童期性虐待会导致自我评价过低和/或一定程度上的性开放。到了青春期，对于性虐待有了较成熟的认识后，自我评价过低和/或一定程度的性开放思想就会存在并表现出来。遭受过性虐待的年轻女性其性交过早、早孕、多个性伙伴、无防护措施的性交、患 STDs 和后期性攻击的发生率均较高。性虐待所造成的心理后果的严重性与性虐待的持续时间有关，其严重程度与性虐待是否包含暴力或强制性行为、受虐者是否与虐待者合作及虐待者事后是否有犯罪感等相关。通过同伴及家庭的安慰和支持，性虐待所产生的后遗症的影响会有所减弱。揭发这些性虐待行为可能有助于减轻遭受虐待所产生的心理伤害。

滥用药物 青少年药物的滥用及药品的误用是造成青少年发病率和死亡率增加的重要原因之一(第386～389 章)。药物滥用的发生率在不同的地区、种族、年龄和不同的性别中差异比较大。开始滥用药物的年龄在逐渐提前。1997 年，美国青少年在他们一生中的某一阶段曾滥用或应用药物的发生率调查如下：吸烟(70%)，酗酒(79%)，吸食大麻(47%)，吸食可卡因(8%)，应用促蛋白合成类固醇类(4%)，注射非法药物(2%)，其他非法药品的使用(17%)，例如麦角酸(LSD)、苯环利定(PCP)、methylenedioxymethamphetamine(迷幻药)、去氧麻黄碱(冰毒)或海洛因。

这些药物滥用的形式在不断改变。例如促蛋白合成类固醇类，目前 3%～5% 的中学高年级男生均在服用，而且在青春期男性运动员中服用率可达 10%。促蛋白合成类固醇类除了被运动员使用以增加肌肉力量外，还被非运动员服用以获得一个更强壮的富有男子汉气概的外表。但与一般观念相反的是，促蛋白合成

类固醇类并不能增加男性的机能，除非大剂量应用，而这又会造成其他方面的重大影响(第 335 章)。其他的可以增强身体机能的药剂包括人类生长激素和促红细胞生成素(EPO)，但由于价格太高使用的并不多。

除了对身体健康的直接影响外，药物的滥用还与过激行为有关。例如饮酒与车祸的关系是大家公认的，而且，药品滥用和酗酒还与其他的青春期问题包括暴力、自杀、抑郁、STDs 和计划外妊娠等密切相关。因此，过激行为一旦出现，同时还应注意是否还有其他的过激行为。

自杀行为和抑郁症 自杀在青少年死因中排第三，仅次于车祸和谋杀。而且在过去的 50 年中，自杀的发生率已上升了近 4 倍。1988 年 15～19 岁青少年的自杀率为 11.3/10 万。引起自杀率升高的原因目前还不完全清楚，但有理论认为现在社会的孤立和人际关系疏远是一种原因。近 1/4 的青少年承认有过自杀念头，并且约 8% 的青少年已经尝试过，女性尝试自杀的比例是男性的 3 倍。过量服药和割腕自杀是最常见的自杀方式。自杀成功的比例在青少年男性中是女性的 3～5 倍，采取的方式包括用枪、上吊或跳楼。青春期前的自杀非常罕见。青少年自杀的危险因素主要有：自杀尝试心理、抑郁症病史或患有其他精神障碍、药品滥用史、患有疾病、家庭成员自杀史和得知某人已经自杀。不幸的是这些与其他的危险因素在没有自杀倾向的青少年中一样普遍，所以这使预测个人的自杀非常困难。压力过大会使人沮丧并增加自杀的危险因素；这些压力包括亲朋好友的死亡、纪律处分、被拒绝或蒙辱、学习困难和对自己同性恋行为的忧虑。明显的冲动行为可能是出现更严重的思想混乱、人格障碍和药品滥用的先兆。

4%～6% 的青少年患有抑郁症，其 DSMIV 诊断标准与成人相同(第 385 章)。每个抑郁或有自杀倾向的青少年，无论是否住院，都应该进行精神检查。对青少年做出全面的评估需要了解其存在的心理健康问题、抑郁的症状、在学校的成绩及工作表现、与家人朋友的交流情况及对其所有的病态性表现进行评价。需要住院治疗的指征包括：近期有自杀倾向如制定了自杀计划并易获得致命途径的、反复的尝试自杀、出现严重的抑郁或精神障碍表现、药物滥用及需要把个人从压力过大的环境中解救出来的。

青春期饮食紊乱 由于青春期的快速增长需要大量能量和热量，所以大多数青少年的食欲明显增加。青春期独特的生理、心理和社会角色的转变使饮食方式的发展和平衡保持着相关性。青少年的体重指数(BMI)，计算公式为体重(kg)/身高(m^2)，如大于同龄和同性别青少年体重的第 95 个百分点以上则属于超重，在第 85～94 个百分点之间的则有超重的危险。根据 NSAHESⅢ在 1988～1994 年的调查，青少年超重的发生率比十年前提高了 6%。肥胖人数的增长原因很多、其中包括饮食习惯和活动量程度的改变(第 77 章)。目前青春期少男少女的体育活动正在逐渐地减少，所以应该鼓励有规律地进行喜欢的体育锻炼，使之成为良好的终身体育锻炼习惯。

饮食紊乱如神经性厌食或神经性贪食通常在青春期有各自的临床表现(第 78 章)。控制饮食的摄入量可能是青少年用来从家庭中取得自主和独立的首要方法之一。西方国家大多数少女及青年人均对自己的体形感到不满。在对正常青少年的调查中惊人地发现节食和不正常饮食的习惯发生率很高。例如：79% 的青少年暴饮暴食，70% 的青少年认为自己肥胖，11% 的青少年使用催吐法，5% 的青少年滥用泻药，而且约 3% 的青少年符合神经性厌食或神经性贪食的诊断标准。饮食紊乱也见于男性，但是不如女性常见。

医生与青少年的关系

青春期是小儿期与成人期之间的特殊阶段，这一阶段所存在的医学问题对于青少年、家长及医生来说都是很棘手的，因为他们不知道这一阶段应属于小儿期还是成人期。青春期医学作为一门特殊学科而出现，促进这一阶段更好的过渡，并且解决了这一特殊人群的需要。当青少年向成人初期转变时，医生应先与青少年患者及其家长建立好关系，询问患者的既往史并获取病历记录。对青少年患者应单独就诊，医生应坚持保密原则，其治疗方案也应与家长和青少年患者商量并征求他们的同意。

关于未成年人医疗的法律要求越来越多，但不同国家不同地区的差异很大(第 2 章)。一般来说，只有达到法定年龄后(一般为 18 岁)才可以对治疗方案有自主的决定权，而 18 岁以下时一定要经过父母或监护人同意，但在特别情况下也可以例外，比如遇到紧急情况时，但是证明事情的紧急性和努力通知家长是很重要的。已经独立的未成年人也可以有决定权，包括正履行成人职责的(如服军役)、早婚的和在经济上独立并与父母分开居住的人。此外，当未成年人的健康面临着疾病的潜在危险而又不想让其家长知情时，如药物滥用、怀孕或患有 STDs 时，已成熟的未成年人可以有治疗的决定权。在这种情况下，医护人员必须判断未成年患者的成熟性，

是否懂得治疗的风险和治疗的利益，以及是否有能力提供准确的病史。成熟的或已独立的未成年人可以不必告诉家长有关的病情和治疗情况。

向青少年询问病史有许多方面与成年人的不同。比如，青少年病史应包括学习情况、家庭环境及与父母兄弟姐妹和同伴的关系。青少年往往因为缺乏医学知识，而不能准确地描述自己的感受或者不愿与专业人员讨论敏感话题。大多数人很紧张，因而描述常与病情不符。所以提供一个制定好的问卷可能会很有用，这样不仅可以以无威胁的方法得到所要信息，而且可以提供一个与医生讨论问题的途径。青少年最关心的话题是很难预料的，有的可能仅仅是关心会不会长粉刺，而有的会害怕感染上 HIV 或怀孕。青少年可能会对性虐待行为怀有犯罪感或参与某种活动感到沉重的压力。如果能被患者信任、理解或感兴趣，医生可以帮助解决许多问题。因为这些问题多种多样，所以与青少年的单独会诊很重要。有些家长可能会反对这种单独会诊的方式，但是如果想让青少年提供自己不愿意告诉家长的一些情况时，只能采取这种单独会诊的方式。医生对青少年患者强调保守交谈内容的秘密也是很重要的。有时候青少年会在与医生交谈之前愿意对护士或其他医护人员交流他们所担心的事情，因此提供另一名医护人员与青少年患者进行简单的交流对治疗是有益的。除直接提问外，一般关于病情的谈话或询问一下学校或同伴，可能对了解青少年的兴趣、行为及潜在的危险因素有帮助。因为青少年滥用药物、过激行为、自杀、性别定向的改变、患 STDs、怀孕、性虐待、抑郁和饮食紊乱等较常见，所以这些问题应拟成常规，专门用于评估青少年的健康状况。与病人的谈话还应包括充足时间的教育、健康指导和咨询，将话题的内容记录一并转交给青少年也是有益的。

青少年的体格检查与成年人的体格检查有许多相同之处，但也有其独自的特点。其中首要的是对生长和性发育做出评估。除了问卷能让青少年对自己的青春期发育进行自我评价外，医生若把体格检查当作为青少年解释正常生理发育的一个机会，则在体格检查中青少年会变得轻松一些。在体检中是否常规进行盆腔检查仍有争论。一部分人提倡在所有性行为频繁的青年女性中进行盆腔检查，来筛查 STDs 和进行 Pap 涂片。随着尿液筛查衣原体和淋病方法的出现，其他人认为盆腔检查对于缺乏 STDs 的特征性症状和体征时是不必要的。如果病人需进行盆腔检查，应询问病人是希望母亲还是医护人员作为陪伴者。体格检查的重点应放在对青春期好发疾病的检查(表 8-2)。

一些疾病如高血压、高脂血症和肥胖症常常首发于青春期。预防疾病的措施应包括免疫接种、戒烟、适度饮酒、养成良好的饮食习惯和进行有规律的体育锻炼。指导青少年预防疾病的一般措施，概括见表 8-3。

总结

“青春期”一词来源于意义为“成长”的拉丁文词组，随着性格的形成和生殖能力的成熟，青春期在许多方面是生长的最顶点。尽管这个过程是由内在生理变化所启动的，但是与家庭及社会环境密切相关。医生通过宣传青春期知识和治疗青春期疾病而对青少年的青春期成长起重要作用。此外还应当牢记，青少年常把医生作为的自己的模范和寻求帮助的对象并获取医学范围以外问题的建议。

参考文献

ELLIOTT DS et al: *Violence in American Schools: A New Perspective*. New York, Cambridge University Press, 1998

EMANS SJ et al: *Pediatric and Adolescent Gynecology*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998

FINKELHOR D et al: Sexual abuse in a national survey of adult men and women: Prevalence, characteristics, and risk factors. Child Abuse Negl 14:19, 1990

GRUMBACH MM, STYNE DM: Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders, in *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed, JD Wilson, DW Foster, HM Kronenberg, PR Larsen (eds). Philadelphia, Saunders, 1998, pp 1509–1625

Guidelines for adolescent preventive services (GAPS). Arch Pediatr Adolesc Med 51:123, 1997

JELLINEK MS, SNYDER JB: Depression and suicide in children and adolescents. Pediatr Rev 19:255, 1998

KANN L et al: Youth risk behavior surveillance—United States, 1997. MMWR CDC Surveill Summ 47.1, 1998

KAPLOWITZ PB et al: Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States. Implications from evaluation and treatment. Pediatrics 104:936, 1999

MARSHALL WA, TANNER JM: Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 44:291, 1969

———, ——— Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 45:13, 1970

SHAFER MB: Annual pelvic examination in the sexually active adolescent female: What are we doing and why are we doing it? J Adolesc Health 23:68, 1998

9 孙燕淑 赵 玮 李湘燕 译

老年医学

在所有能活到 65 岁的人当中，有一半以上的人现在仍然是充满活力的。这个统计数字有重要的人口统计学和经济学含义，它对老年医疗保险

原书缺页

也须向病人解释，就是有的阿片药(喷他佐辛和布托啡诺)具有受体激动和拮抗的混合性质，从实用的角度，这意味着它们可以诱发对其他阿片药产生身体依赖的戒断症状而加重疼痛。

对于长期使用阿片药物治疗的门诊病人，使用长效药物，如左啡诺(levophanol)、美沙酮和缓释吗啡比较理想(表 12-1)。这些药物的代谢动力学方式使它们产生持久的镇痛效应，副作用最小，如与高血浆药物浓度相关的催眠效应，以及因血浆药物浓度骤降而导致的疼痛反弹。便秘是很常见的阿片副作用，应该提前给予防治。

总之，最后要强调的是，许多病人，特别是慢性疼痛的病人，努力寻求医疗及关注，是因为其痛苦，也因为只有医生才能帮助他减轻痛苦，医生的基本职责就是最大程度地减轻病人的身体和心理痛苦，熟悉疼痛的机制和镇痛药物是实现这个目标的重要一步。

参考文献

BARON R et al: Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: Does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? Muscle Nerve 22:678, 1999

DEVOR M et al (eds): Proceedings of the Ninth World Congress on Pain. Seattle IASP Press, 1160 pp, 2000

FIELDS HL et al: Postherpetic neuralgia: Irritable nociceptors and deafferentation. Neurobiol Dis 5.209, 1998

——— et al: Peripheral neuropathic pain: An approach to management, in *Textbook of Pain*, 4th ed, PD Wall, R Melzack (eds). London, Churchill Livingston, 1999

FORT J: Celecoxib, a COX-2–specific inhibitor: The clinical data. Am J Orthop 28(3 Suppl):13, 1999

GEBHART GF (ed): *Visceral Pain*. Seattle, IASP Press, 1995

MARKOWITZ JS, PATRICK KS: Venlafaxine-tramadol similarities. Med Hypotheses 51: 167, 1998

ROWBOTHAM MC et al: Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized controlled trial. JAMA 280:1837, 1998

STEIN C: The control of pain in peripheral tissue by opioids. N Engl J Med 332:1685, 1995

WALL PD, MELZACK R (eds): *Textbook of Pain*, 4th ed. London, Churchill Livingstone, 1999

WILLIS WD (ed): *Hyperalgesia and Allodynia*. New York, Raven, 1992

———, COGGESHALL RE: *Sensory Mechanism of the Spinal Cord*. New York, Plenum, 1991

13 胸部不适和心悸

丁文惠 译

胸部不适

胸部不适是临床医生在门诊和急诊室遇到的最常见的、具有挑战性的症状之一。有不同的诊断，包括胸部和腹部脏器的疾患，有非常良性的和威胁生命的不同预后(表 13-1)。如未识别出有潜在危险的严重疾病，如急性缺血性心脏病、主动脉夹层或肺栓塞，将会导致严重并发症，包括死亡。相反，对低危患者过分处理会导致不必要的住院、检查和介入性操作。

表 13-1 已排除急性心肌梗死的急性胸痛入院病人的鉴别诊断

鉴别诊断	百分比
胃食管疾病	42
胃食管返流	30
食管动力障碍	13
消化性溃疡	10
胆石	5
缺血性心脏病	31
胸壁综合征	28
心包炎	4
胸膜炎/肺炎	2
肺栓塞	2
肺癌	1.5
主动脉瘤	1
主动脉狭窄	1
带状疱疹(herpes zoster)	1

胸部不适的原因

心肌缺血和损伤 当心脏的氧供不足以满足其代谢的需求，即发生心肌缺血。这种供求的不平衡，既可是由于氧供的降低，也可是由于需氧量的增加，或两者皆有。最常见引起心脏缺血的原因是由于动脉粥样硬化导致的冠状动脉狭窄。当有冠状动脉狭窄存在且于体力劳动时心肌需氧量增加，即引起一过性心肌缺血；也可由于精神紧张、发热、饱餐或者由于贫血、低氧血症、低血压使氧供减少所致。心脏瓣膜病所致的心室肥厚、肥厚性心肌病或高血压病是由于心外膜冠状动脉的血流入心内膜减少，导致心肌缺血。

心绞痛(angina pectoris) 心肌缺血性胸痛为一种内脏的不适感，常常被描述为沉重感、压迫感或压榨性疼痛(表 13-2)；另外，常被形容为烧灼感和疼痛。一些患者否认有任何“痛”而可能诉为呼吸困难或描述不清的焦虑感。“剧烈”一词有时被患者用来描述胸痛程度而不是性质。

表 13-2 急性胸部不适主要病因的典型临床特点

临床疾病	持续时间	胸痛性质	胸痛部位	临床特征
心绞痛	大于2分钟并小于10分钟	压迫，紧缩，压榨，重压，烧灼感	胸骨后，常伴放射痛或单独颈部、下颌、肩或上肢不适，多为左侧	可由劳累、寒冷或心理应激诱发，疼痛发作时伴S4奔马律或二尖瓣返流性杂音
不稳定心绞痛	10～20分钟	同心绞痛但常更严重	同心绞痛	同心绞痛但可在轻微活动时诱发，甚至在休息时发作
急性心肌梗塞	不定，多超过30分钟	同心绞痛，但常更严重	同心绞痛	不能被硝酸甘油缓解，可能伴心衰或心律失常的表现
主动脉狭窄	类似心绞痛，反复发作	同心绞痛	同心绞痛	收缩晚期杂音，向颈动脉放射
心包炎	数小时至数天，可为发作性	尖锐	胸骨后或心尖，可放射至左肩	可由坐起或前倾而缓解
主动脉夹层	猝发的、不能缓解的疼痛	撕裂、刀割样	前胸，常放射至后背肩胛间区	伴高血压和/或结缔组织病、如马凡(Marfan)综合征，可有主动脉瓣关闭不全的杂音，心包摩擦音，心包压塞，或外周动脉搏动消失
肺栓塞	猝发的，持续数分钟至数小时	胸膜炎样疼痛	常位于栓塞侧的侧胸部	呼吸困难，气促，心动过速，低血压
肺动脉高压	不定	压迫样	胸骨下	呼吸困难，静脉压增高的征象，如水肿、颈静脉怒张
肺炎或胸膜炎	不定	胸膜炎样疼痛	单侧，常局限	呼吸困难，咳嗽，发热，啰音，偶有胸膜摩擦音
自发性气胸	突发，持续数小时	胸膜炎样疼痛	气胸侧	呼吸困难，气胸侧呼吸音减低
食管返流	10～60分钟	烧灼样	胸骨下，上腹部	餐后卧位可加重，抑酸药可缓解
食管痉挛	2～30分钟	压迫，紧缩，烧灼样	胸骨后	似心绞痛
消化性溃疡	持续的	烧灼样	上腹，胸骨下	进餐或抑酸药可缓解
胆囊疾病	持续的	烧灼样，压迫样	上腹，右上腹，胸骨下	可于餐后发作
骨骼肌疾病	不定	酸痛	不定	运动时加重，可为局部压迫诱发
带状疱疹	不定	尖锐，烧灼样	皮肤	疼痛部位可见疱疹
情绪及精神异常	不定；也可能为瞬间	不定	不定，可在胸骨后	环境因素可诱发症状，病史中常有焦虑、抑郁史

心绞痛的部位常位于胸骨后；大多数患者的疼痛不是局限于任何一个小范围。胸痛可放射至颈、颚、牙、双臂或双肩，是由于供应心脏和这些部位的发自脊髓后角的感觉神经反射所致。放射部位的疼痛是缺血症状。偶有缺血性发作的患者诉上腹部不适，放射至脐以下或背部者少见。

稳定性心绞痛常常在劳力、情绪激动时或饱餐后诱发。典型者休息或舌下含硝酸甘油数分钟内症状缓解。相反，转瞬即逝的疼痛(持续仅几秒钟)很少是缺血性疼痛　同样，持续几小时的疼痛也不象心绞痛，特别是心电图没有缺血证据的患者。

任何生理或心理的因素均可引起心动过速，从而诱发心绞痛发作。大部分心肌灌注发生在舒张期，此时，左室内冠状动脉血流阻力最小，由于心动过速使舒张期缩短，从而使心肌灌注减少。

不稳定心绞痛和急性心肌梗塞(myocardial infarction)

这些急性缺血综合征患者常常诉疼痛性质同心绞痛，但持续时间长，疼痛更严重，可在休息时发作，且舌下含硝酸甘油仅是短暂缓解或不能缓解。伴随症状可包括出汗、呼吸困难、恶心和轻度头痛。

缺血性心脏病导致胸部不适的患者，体格检查可完全正常。在缺血发作时，仔细听诊可有第三或第四

心音，反映了心肌收缩或舒张功能低下。可闻及一过性二尖瓣返流性杂音，提示缺血性乳头肌功能不全。严重的心肌缺血发作时会导致肺淤血，甚至肺水肿。

其他心脏性原因 由肥厚性心肌病、主动脉瓣狭窄或其他原因引起的心肌缺血会导致类似于冠状动脉粥样硬化引起的心绞痛。在这些患者中，收缩期杂音或其他的发现常常提示心肌缺血症状是由冠状动脉粥样硬化以外的原因所致。

心包炎 心包炎(pericarditis)的疼痛是由于邻近心包的壁层胸膜的炎症所致，因为，大多数心包对疼痛不敏感。由于感染性心包炎常常会累及邻近胸膜，由此而引起疼痛。而仅仅是局部的炎症(例如，心肌梗塞或尿毒症)以及心包填塞时仅会引起轻微的胸痛或无胸痛。

邻近心包的壁层胸膜有来自几个部位起源的感觉神经，因此，心包炎的疼痛可表现在几个区域，从肩、颈到腹部和背部。大多数典型的疼痛位于胸骨后，并且由于咳嗽、深呼吸或改变体位而加重，因为所有这些情况均会导致胸膜运动。疼痛常在平卧位时加重，并且由直立体位和前倾位而减轻。少数见于象急性心肌梗塞样的疼痛。

主动脉的疾病 主动脉夹层(aortic dissection)是一种危及生命的急症，是由于主动脉内膜下的血肿形成并沿主动脉壁延伸分离所致。血肿的形成可能是由于主动脉内膜撕裂，或者主动脉中层的滋养血管破裂。此综合征可能发生于主动脉创伤，包括车祸或心导管，主动脉内球囊对主动脉内膜的损伤。非创伤性主动脉夹层在无高血压病和/或主动脉中层的平滑肌或弹力纤维成分减少的患者中罕见。中层囊性变性是严重遗传性结缔组织病的一种特征，包括马凡和当洛斯综合征(Marfan and Ehlers-Danlos syndromes)。在40岁以下妇女中大约有一半主动脉夹层发生在妊娠期。

虽然有些慢性主动脉夹层患者无症状，但是几乎所有急性主动脉夹层患者表现为严重胸痛。和缺血性心脏病的胸痛不同，主动脉夹层的胸痛程度一开始即迅速达峰值，患者常常由于剧烈的胸痛而导致虚脱。描述疼痛的形容词“撕裂”常反映了主动脉夹层的发生过程。疼痛的部位和夹层的部位和范围相关。因此，起始于升主动脉的夹层扩展至降主动脉时，疼痛从前胸扩展到后背、肩胛间区。

体格检查的发现也可反映主动脉夹层的范围。由于主动脉夹层使流入主动脉分支的血流减少，可导致一侧或两侧上肢脉搏缺如、脑血管意外或偏瘫。这些均是继发于主动脉夹层的恶性后果。血肿向近端扩展并且累及到冠状动脉或主动脉瓣装置时，可能导致急性心肌梗塞或主动脉瓣关闭不全。血肿破裂，血液流入心包腔即导致急性心包填塞(pericardial tamponade)

能引起胸痛的主动脉异常的另一原因是胸主动脉瘤。主动脉瘤常常无症状，但能引起胸痛和压迫邻近器官的其他症状。其胸痛特点趋向于固定，为深部的疼痛，有时疼痛可很严重。

肺栓塞 肺栓塞(pulmonary embolism)引起的胸痛是由于肺动脉扩张或邻近胸膜肺的节段性梗塞所致 大块的肺栓塞可能导致象急性心肌梗塞样的胸骨后疼痛。更常见的是小的栓塞导致局限性肺梗塞引起的胸部侧壁和胸膜性疼痛。伴随症状包括呼吸困难，偶有咯血，常常会有心动过速。

肺炎或胸膜炎 肺的损伤、肺炎累及胸膜常常会引起一种尖锐的、刀割一样的胸痛，疼痛随深吸气或咳嗽而加剧。

胃肠疾病 胃返酸、痉挛、梗阻或损伤引起食道疼痛与心肌缺血性疼痛鉴别可能困难。典型的返酸症状为一种深部的烧灼感，可由摄入酒精、阿司匹林或某些食物激发；这种症状常可于服用抑酸药物或其他减少胃酸的治疗而减轻。返酸倾向于卧位时发生，可于晨起时加重，可能为空腹时胃酸被吸收所致。

食道痉挛 在有或无胃酸返流时均可发生，可引起压榨性疼痛，难以与心绞痛区分。食道痉挛常可由抗心绞痛治疗如舌下含服硝苯地平而使疼痛迅速缓解，从而使两者更加混淆。胸痛也可由于食道损伤而引起，如严重呕吐引起的马路里-威斯撕裂(Mallory-Weiss tear)。

胸痛也可能由膈以下的胃肠疾病引起，包括消化性溃疡、胆囊疾病、胰腺炎。这些疾病常可引起腹痛，也可引起胸痛；疼痛与劳力无关。当膳食后产生的胃酸不能被胃内食物中和时发生疼痛，这种典型溃疡性疼痛发生于餐后60～90分钟。胆囊炎引起的胸痛为持续性的，常常发生于餐后1小时或更长。

神经肌肉疾病 颈椎间盘病由于压迫神经根可引起胸痛。肋间肌痉挛或者带状疱疹引起的胸痛是按区域分布，带状疱疹引起的疼痛可发生于皮肤损害出现以前。肋软骨与胸软骨综合征是前胸骨骼肌痛最常见的原因。只有少数情况下可出现肋软骨炎的体征(Tietze综合征)。此类综合征的疼痛常为短暂、尖锐。但有些病人可表现为持续几小时的钝痛。在此类或其他骨骼肌综合征的患者，直接压迫胸软骨与肋软骨关节可导致疼痛。肩与脊柱关节炎及滑囊炎也可导致胸痛。一些同时患此类疾病的心肌缺血病人可混淆此类综合征

的症状。

情绪与心理疾病 在因胸痛入急诊室就诊的病人中，有10%之多的病人有焦虑或其他情绪异常。这些人群中症状各不相同，但不适通常被描述为内脏紧缩或疼痛，且超过30分钟。有些病人提供其他不典型的描述，例如短暂的锐痛、和/或局限在一小范围 情绪异常患者如果由于过度换气引起心电图ST-T改变，即很难进行评价。详细询问病史可发现既往有抑郁、恐慌等历史、躯体症状、旷野恐怖症及其他恐怖症的线索。

接诊病人

对胸部不适病人的评价应达到两个目标：即确定诊断并评价即刻处理措施的安全性。当病人有急性胸部不适时，如在急诊室见到这样的病人，后一个问题往往更重要。此时，临床医生须着重评价各处理措施的安全性，是决定让病人回家，还是收入冠心病监护设施的病房、或即刻进行运动试验。表13-3列出了用于评价胸部不适病人时的一系列问题，以及每一评价阶段应考虑的重要诊断。

表13-3 对胸痛病人评价中应考虑的问题

1. 胸部不适是否为急性的危及生命的、需即刻收入院并进一步评价的疾病所引起？
   - 急性缺血性心脏病
   - 肺栓塞
   - 主动脉夹层
   - 自发性气胸
2. 如不是，胸部不适是否由可能导致严重合并症的慢性疾病引起？
   - 稳定心绞痛
   - 主动脉瓣狭窄
   - 肺动脉高压
3. 如不是，胸部不适是否由需特殊处理的急性病引起？
   - 心包炎
   - 肺炎/胸膜炎
   - 带状疱疹
4. 如不是，胸部不适是否由其他可处理的慢性疾病引起？
   - 食管返流
   - 颈椎间盘疾病
   - 食管痉挛
   - 肩或脊柱关节炎
   - 消化性溃疡
   - 肋软骨炎
   - 胆囊疾病
   - 其他骨骼肌疾病
   - 其他胃肠道疾病
   - 焦虑状态

急性胸部不适 对急性胸部不适的病人，临床医生必须首先评价病人的呼吸及血流动力学状态。如任何一项不稳定，首要处理是在作出诊断前先使病人稳定。如果不需要急诊干预治疗，则应详细询问病史，体检，以及实验室检查以排除危及生命的疾病，如急性缺血性心脏病、主动脉夹层、肺栓塞。

病史应包括询问胸部不适的性质及部位（表13-2）还应询问病人疼痛发作诱因和持续的时间 心肌缺血常常在发作数分钟内疼痛逐渐加重。瞬间的或持续数小时的疼痛而无心电图（ECG）改变时即不象缺血性胸痛。

体检应包括双上肢血压及双下肢脉搏，一侧肢体血流灌注差可能为主动脉夹层使流向该分支的血流受阻 胸部听诊可发现呼吸音减低、胸膜摩擦音，或发现气胸、肺栓塞、肺炎或胸膜炎的证据。心脏查体应注意心包摩擦音、收缩或舒张期杂音，及第三或第四心音。

ECG对无明显外伤病因的胸部不适的成人是最基本的辅助检查。符合缺血或梗塞性ECG改变即有急性心肌梗塞或不稳定心绞痛的高度危险（表13-4）；此类病人应收入可行心电监护及有能力对心跳骤停进行抢救的病房。无ECG改变并不能除外急性缺血性心脏病，然而无ECG改变或仅有非特异性ST-T改变的病人出现危及生命的并发症的危险性相对较低。如果这些病人不宜即刻出院，则应早期或即刻行运动试验。

表13-4 急诊室急性胸痛病人亚群中心肌梗塞与不稳定心绞痛的发生率

临床发现	心肌梗死的发生率，%	不稳定心绞痛的发生率，%
ECG示ST段抬高（≥1mm）或Q波，不能确定为陈旧病变	79	12
ECG示缺血或劳损，不能确定为陈旧病变（ST压低≥1mm或缺血性T波改变）	20	41
无前述ECG改变，但有心绞痛或心肌梗塞病史（有心脏事件或硝酸甘油应用史）	4	51
无前述ECG改变，无心绞痛及心肌梗塞病史（心脏事件或硝酸甘油应用史）	2	14

注：ECG，心电图

在急诊室对急性胸部不适进行评价时常常检测心肌损伤的标志物。最常用的标志物是肌酸激酶（CK）、肌酸激酶同工酶MB（CK-MB）及肌钙蛋白（T或I）。单个标志物对诊断急性心肌梗塞或预测并发症的敏感性较低，因此，不能单凭一项标志物阴性即作出让病人出院的决定。

正在胸痛发作的病人不宜进行激发试验。此类病人可考虑进行静态心肌灌注显像（rest myocardial perfusion

scans)，显像正常则冠心病的可能性减低。临床医生常用抑酸药物或应用舌下含服硝酸甘油进行试验性治疗，一个常见错误即是根据这些治疗的结果作出诊断。虽然这些试验常有一定帮助，但症状缓解也可能为安慰剂作用。因此，不能单凭病人对抑酸药治疗的反应而排除心肌缺血。同样，硝酸甘油无效亦不能排除冠心病的可能。

如果病人病史或查体支持主动脉夹层，因其有威胁生命的并发症风险，必须尽快进行主动脉影像学检查。胸部X线检查不足以排除此诊断。对血流动力学稳定的病人的相关检查包括增强CT(computed tomography)或MRI(magnetic resonance)，对相对不稳定的病人可行经食道超声。主动脉造影在多数医院内不作为首选。如病人有呼吸系统症状、胸膜炎性的胸痛、咯血，或伴静脉血栓栓塞病史或凝血功能异常，应考虑急性肺栓塞可能。首选的检查包括肺灌注扫描或肺动脉造影。

如果急性胸部不适的病人无危及生命的证据，临床医生应着重考虑可能引起重要并发症的严重慢性病，最常见的是稳定性心绞痛。对此类低危病人进行运动平板试验，无论是在门诊或急诊，均是一项可行措施。然而，对于(1)确信为静息时缺血引起的胸痛或(2)有缺血性ECG改变且不能肯定为陈旧病变的病人不宜行运动试验。

对于持续胸部不适但无危及生命情况的证据存在的病人，应评价其是否可从急症处理中获益(表13-3)。心包炎的诊断可从病史、查体及ECG中得到提示(表13-2)。临床医生应仔细评价血压类型并考虑行超声心动图(echocardiography)以发现急性心包填塞。胸部X线检查可有助于肺部疾病的诊断。

非急性胸部不适 对于不需收入院或不需留下观察的病人，处理措施在于寻找症状的原因及了解发生大的并发症的可能性。无创检查如运动ECG、负荷超声对冠心病有更高的效价比。这些检查不仅可诊断冠心病，且可确认高风险的冠心病人，他们可从血流重建术中获益。胃肠道病因引起的胸痛可通过内镜(endoscopy)或放射学检查诊断。对于情绪及精神因素应给予恰当的评价和治疗；随机试验的资料表明，认知治疗(cognitive therapy)及群体干预可减少此类病人的症状。

急性胸痛的处理指南及关键途径

初始评价急性胸痛的指南由美国急症内科医生学会(ACEP)及其他组织共同制定。ACEP报告列述了关于在诊断中发现某些临床情况后处理的规则与指南(表13-5)。在ACEP框架中，规则是指正确处理的总原则，而指南是指应该考虑但并不一定遵循的处理措施。因此，不遵循指南未必就不正确。

其他组织，包括the Agency for Heart Care Policy and Researeh (AHCPR)及the National Heart Attack Alert Program也制定了处理高度怀疑急性缺血性心脏病的指南。在这些或其他指南中，胸痛和ECG变化提示有急性心肌梗塞可能的病人应收入院。AHCPR关于不稳定心绞痛的指南认为并不是所有此类病人均需收入院，但建议在对不稳定心绞痛病人评估过程中应给予ECG监护，仍有静息疼痛发作的病人应该在治疗初期卧床。ACEP指出对出院病人应作好随访安排，并给予治疗以及出现何种情况需到急诊室就诊的建议。

许多医疗中心制定了处理的关键步骤及其他形式的指南以提高效率。这些指南强调了两个策略：

- 将胸痛病人分类处理，对低并发症危险的病人，如ECG无新发缺血性改变及无持续胸痛的病人收至无冠心病监护措施的中间监护病房或胸痛病房。这些病人可在非冠心病监护室安全地观察，并早期行运动试验或出院。前瞻性多因素的分析已证明危险分层有助于缺血性心脏病及其合并症的预测。
- 缩短病人在监护室观察及住院时间。如果有条件进行运动试验及其他危险分层的检查，对于不再有症状的病人，其在监护病房观察的最短推荐时间已于近年缩短为12小时或更短。

表13-5 急性胸痛的评价：美国急诊内科医生学会临床策略节录(1995)

临床表现		处理措施	
		规 则	指 南
病史			
疼痛	正持续的、严重的压榨样疼痛，位于胸骨下，或与既往曾诊断MI时疼痛性质相同	建立静脉通道 吸氧 ECG 阿司匹林 硝酸酯类 处理正在持续的胸痛 收入院	血清心肌生化标志物 CXR 抗凝

续表

临床表现		处理措施	
		规则	指南
病史			
	严重的，或压迫样的，或位于胸骨下的，或劳累性的疼痛，或向下颌、颈部或上肢放射	ECG	建立静脉通道 吸氧 心脏监护 血清心肌坏化标志物 CXR 硝酸酯类 处理止在持续的胸痛 收入院
	撕裂样，严重的胸痛，向后背放射	开放大静脉通道 吸氧 心脏监护 CXR ECG	测定双上肢血压是否不同 主动脉影像学检查 处理正持续的胸痛 收入院
	症状同肺栓塞	建立静脉通道 吸氧 心脏监护 动脉血气及血氧定量 抗凝/肺血管影像学检查 ECG	CXR 收入院
	消化不良或上腹部烧灼样疼痛	无	ECG
	胸膜炎样疼痛	无	CXR ECG
评估			
伴随症状	晕厥或接近晕厥	ECG	心脏监护 红细胞比容
	气短，劳累性呼吸困难，阵发性夜间呼吸困难，或卧位性呼吸困难	ECG	动脉血气/血氧定量 CXR
既往史	既往有 MI、冠脉搭桥术、血管成形术，96h 内曾用可卡因史，既往阳性心脏诊断史	ECG	
	冠状动脉疾病的多种危险因素		ECG
	心包炎/心肌炎	ECG	血清心肌标志物 CXR 超声心动图 会诊/收入院
	不稳定心绞痛：初发性，劳累性	ECG 阿司匹林	建立静脉通道 吸氧 心脏监护 硝酸酯类 会诊/收入院

续表

既往史	临床表现	处理措施	
		规 则	指 南
	不稳定心绞痛：正在持续的或反复的缺血	建立静脉通道 吸氧 心脏监护	连续血清心肌标志物检测 CXR 心脏影像学
	胸痛时 ECG 示新出现的 ST 段压低或 T 波倒置	抗凝 阿司匹林 硝酸酯类 处理正在持续的胸痛 收入院	连续 ECG 监测 β-受体阻断剂
	临床高度怀疑 MI 但无相应 ECG 变化	建立静脉通道 吸氧 心脏监护 抗凝 阿司匹林 硝酸酯类 处理正在持续的胸痛 收入院	血清心肌标志物 CXR 心脏影像学检查 连续 ECG 监测 镁治疗 β-受体阻断剂
	临床高度怀疑 MI，伴 ECG 束支传导阻滞改变	建立静脉通道 吸氧 心脏监护 评估溶栓及其他再灌注治疗措施 抗凝 阿司匹林 硝酸酯类 处理正在持续的胸痛 收入院	血清心肌标志物 CXR 心脏影像学检查 连续 ECG 监测 如不进行溶栓治疗则用镁治疗 β-受体阻断剂
	主动脉夹层	开放大静脉通道 吸氧 心脏监护 血型与交叉配血 ECG 处理血压/心肌收缩性 处理正持续的胸痛 外科会诊 收入院	主动脉影像学检查

规则：大多数情况下反映正确处理原则的措施，可能在有些条件下不需要或不能遵循规则；在这些情况下，背离已确定的规则是允许的 不能遵循规则应相应制定本机构的政策。

指南：应考虑的处理措施，但应结合病人、条件或其他因素，因此，指南未必总被遵循，不遵循指南未必不正确。

注：MI，心肌梗塞；ECG，心电图；CXR，胸部 X 线检查。

心悸

心悸(palpitations)的特点为自我感觉到心脏的跳动。病人常描述心跳为“敲击”或“震颤”样，或感觉心脏停跳或漏跳。这些症状可由心脏节律或频率的改变或心肌收缩力增强引起。这种感觉往往在无其他分散精力的刺激时出现，如当躺在床上无法入睡时，

治疗

颈痛的治疗缺乏设计完善的临床试验。对症治疗包括止痛剂和/或软的颈椎围领。现在的颈椎间盘手术的指征与腰椎间盘手术相似；因为颈椎疾患存在脊髓损伤的危险，所以只要有脊髓损伤的危险就有积极手术的指征。颈椎间盘突出的手术治疗通常包括前路间盘切除加上椎体融合。单纯的后路部分椎板切除加上间盘切除也是可选择的方法。在颈椎融合的邻近阶段出现的累及性的神经根性或脊髓性症状大约每年 3%，每 10 年 26%。尽管这种风险有时表现为晚期手术并发症，但它也可以反映退行性颈椎疾患的自然病史。由颈椎间盘突出引起的非进展性颈椎神经根性症状(与局部神经功能受损有关)，可以经保守治疗获得很好的疗效。伴有骨性压迫的颈椎神经根性颈椎病一般行手术减压来防止神经症状的进一步发展。典型的脊髓型颈椎病行前路减压加融合或椎板切除治疗。两个组的手术效果变化很大，但晚期功能恶化发生率为 20% ~ 30%；迫切需要一种比较不同手术效果的回顾性、对照性的研究。

参考文献

ANDERSSON GBJ et al: A comparison of osteopathic spinal manipulation with standard care for patients with low back pain. N Engl J Med 341(19):1426, 1999

BEURSKENS AJ et al: Efficacy of traction for non-specific low back pain: A randomised clinical trial. Lancet 346:1596, 1995

BIGOS SJ: Perils, pitfalls, and accomplishments of guidelines for treatment of back problems. Neurol Clin North Am 17(1):179, 1999

CAREY TS et al: The outcomes and costs of care for acute low back pain among patients seen by primary care practitioners, chiropractors, and orthopedic surgeons. N Engl J Med 333:913, 1995

CASSIDY JD et al: Effect of eliminating compensation for pain and suffering on the outcome of insurance claims for whiplash injury. N Engl J Med 342:1179, 2000

CHERKIN DC et al: A comparison of physical therapy, chiropractic manipulation, and provision of an educational booklet for the treatment of patients with low back pain. JAMA 339(15):1021, 1998

DALTROY LH et al: A controlled trial of an educational program to prevent low back injuries. N Engl J Med 337:322, 1998

FRANKLIN GM et al: Outcome of surgery for thoracic outlet syndrome in Washington state workers' compensation. Neurology 54:1252, 2000

LAUDER TD et al: Effect of history and exam in predicting electrodiagnostic outcome among patients with suspected lumbosacral radiculopathy. Am J Phys Med Rehabil 79(1):60, 75, 2000

MALMIVAARA A et al: The treatment of acute low back pain--bed rest, exercises, or ordinary activity? N Engl J Med 332:351, 1995

STADNIK TW et al: Annular tears and disk herniation: Prevalence and contrast enhancement on MR images in the absence of low back pain or sciatica. Radiology 206(1):49, 1998

VROOMEN PCAJ et al: Lack of effectiveness of bed rest for sciatica. N Engl J Med 40(6)418, 1999

第2篇 体温改变

17 发热和超高热

张俊清 译

体温是由下丘脑调节的。下丘脑视前核和下丘脑后部的神经元接受两种信号：一种来自反射温/冷感受器的周围神经，另一种来自血循环区域的温度，这两种信号在下丘脑的体温调节中枢整合以维持正常体温。在中性环境下，人体基础代谢率不断产生的热量多于维持 37℃核心体温所需要的热量，因此，下丘脑通过散热机制调节体温。

尽管周围环境不断变化，人体仍可以维持正常的体温，因为下丘脑的体温调节中枢通过皮肤和肺的散热来平衡肌肉和肝脏代谢活动产生的多余的热量。根据最新的研究，年龄 18 ~ 40 岁的健康人平均口表温度是 36.8 ± 0.4℃(98.2 ± 0.7℉)，早晨 6 点时较低，下午 4 ~ 6 点较高，最高体温在早晨 6 点是 37.2℃(98.9℉)，下午 4 点是 37.7℃(99.9℉)，这些数值覆盖了 99% 的正常人。从这些研究可以得出，上午体温 > 37.2℃(98.9℉)或下午体温 > 37.7℃(99.9℉)时可以定义为发热。正常体温每日的典型变化幅度是 0.5℃(0.9℉)，而一些刚从发热性疾病中康复的病人每日体温变化可以高达 1.0℃。在发热性疾病时通常会保持每日的体温变化，但多维持在较高水平。每日的体温变化在超高热的病人中消失(见后)。肛温通常比口温高 0.4℃(0.7℉)，口温较低可能与用口呼吸有关，呼吸道感染和呼吸过快的病人这是一个很重要的因素。食道下段温度可以很好地反映中心温度。鼓膜温度计可以测量鼓膜和附近耳道辐射的热量，可以绝对值(非修正型)或从绝对值自动计

算出的数值(修正型)表示，后者的计算基于测得的辐射温度与临床研究中获得的实际中心温度相关性图表。这些测量方法尽管方便，但可能比直接测量的口温或肛温更不稳定。在成人中进行的研究显示非修正型鼓膜温度读数比修正型低，而且比肛温低0.8℃(1.6℉)

月经期妇女的上午体温一般在排卵前2周较低，排卵后大约上升0.6℃(1.0℉)，而且维持在这个水平直到月经来潮。体温的季节性变化也有描述，但可能是代谢变化的反应，并不普遍。餐后体温升高但不表示发热。妊娠及内分泌功能紊乱也会影响体温。每天的体温变化在幼年期就已经确定了，相反，老年人发热的能力下降，即使是严重感染，也仅表现为中度发热。

发热与超高热

发热 发热是指体温升高超过每日体温的正常变化，且同时伴有下丘脑体温调定点的升高，如从37℃升高到39℃。体温调定点从正常体温到发热水平的变化非常类似于将空调机重新设定在一个较高的温度，使室内周围的温度升高。一旦下丘脑调定点上升，血管舒缩中枢的神经元被激活，血管开始收缩。人们首先感到手脚的血管收缩、血液从周围分流到主要内脏器官，减少热量从皮肤的丢失，使人感到发冷。大多数发热体温升高1～2℃时会开始寒战，增加肌肉产生热量。然而，如果保存热量的机制能够有效地提高血液的温度，寒战就不会发生。肝脏产生的热量也会增加。人类行为本能(如多穿衣服或盖被子)可以减少体表面积的暴露，也会帮助体温上升。储热(血管收缩)和产热(寒战和增加代谢活动)过程持续直到流经下丘脑神经元的血液温度与新的温度调定点相匹配。一旦达到新的调定点，下丘脑通过与正常状态一样的热量平衡机制，将体温维持在发热水平。当下丘脑调定点重新向下调节时(由于致热源浓度减少或应用解热剂)，血管舒张和出汗的散热过程启动，同时诱发行为改变如脱去隔热的衣服和被子，通过出汗和血管舒张使热量散失持续到下丘脑水平的血液温度与较低的调定点相匹配。

发热>41.5℃(106.7℉)称为高热(hyperpyrexia)，这种极度的发热可以发生在严重感染的病人，但更多见于中枢神经系统出血的病人。在没有抗生素的年代，由于各种感染性疾病引起的发热很少超过41℃(106℉)，推测这个天然“极限温度”是作为中枢解热剂的神经多肽维持的。

在一些少见的情况下，下丘脑调定点的升高是由于局部创伤、出血、肿瘤或下丘脑内在的功能紊乱引起的。下丘脑性发热有时用来形容下丘脑功能异常引起的温度升高，但是大多数下丘脑损伤的病人体温低于正常，而不是高于正常，这些病人不能恰当地反映周围环境的细微变化。例如，当他们只暴露于稍冷的环境下时，他们的中心温度会下降很快，而不是象正常人那样需要几个小时以上。有极少数病人中心体温升高被怀疑是由于下丘脑的损伤，诊断需要依赖于其他下丘脑功能异常的证据，如下丘脑释放因子的产生，对寒冷的异常感觉以及体温昼夜节律和激素生理节律的消失。

超高热(hyperthermia) 超高热的特征是温度调节中枢的调定点没有改变(正常温度)，伴体温失控性升高超过肌体散热的能力。外源性热暴露和内源性热量的产生是超高热导致内脏温度危险性升高的两大机制。尽管有生理和行为控制，但过度的热量产生很容易导致超高热，如隔热的衣服可以导致中心温度升高，在热的环境下工作和运动产生的热量快于周围机制的散热。

尽管大多数病人体温升高表现为发热，但少数人不表现为发热而表现为超高热(表17-1)。中暑(heat stroke)是由与温暖环境有关的温度调节衰竭引起的，可分为劳力型和非劳力型。典型的劳力型中暑发生于在周围温度和/或湿度高于正常的环境下运动的年轻人。即使正常人，脱水或使用一些常用的药物(如非处方的抗组胺药有抗胆碱能的副作用)可加重劳力型中暑。非劳力型或典型中暑主要发生于老年人，特别是在炎热期。如1995年7月，在芝加哥有465人死亡原因被确定与炎热有关。老年人、卧床的病人、服用抗胆碱能或抗帕金森病(antiparkinsonian)药物或利尿剂的人、生活在通气不良或没有空调环境的人最易患此病。

由于精神类药物处方增加及违禁药物的应用，药物引起的超高热已经变得很常见。药物引起的超高热可由单胺氧化酶抑制剂、三环类抗抑郁药、苯基丙胺和不正当使用苯乙哌啶、麦角酰二乙胺或可卡因引起。

恶性超高热发生于骨骼肌肌质网先天异常的病人，氟烷和其他吸入性麻醉剂或琥珀胆碱可使这些病人细胞内钙水平很快增加。温度升高可导致肌肉代谢、肌肉强直、横纹肌溶解、酸中毒和心血管不稳定性迅速

增加，这种情况常是致命的。神经镇定性恶性超高热可见于使用酚噻嗪或其他药物如氟哌啶醇时，其特征是肌肉强直、自律性失调和超高热，这种异常似乎是由于抑制了下丘脑中枢多巴胺受体、导致产热增加和散热减少。甲状腺毒症和嗜铬细胞瘤也可使产热增加。

表 17-1 超高热综合征的病因

中暑
劳力型：在温度和湿度高于正常的环境下运动
非劳力型：抗胆碱能药物包括抗组胺药物，抗帕金森病药物、利尿剂、酚噻嗪
药物引起超高热
苯基丙胺、单胺氧化酶抑制剂、可卡因、苯乙哌啶、三环类抗抑郁药、麦角酰二乙胺
恶性神经镇静综合征
吩噻嗪、苯丁酸包括氟哌啶醇和溴哌醇、氟西汀、洛沙平、胃复安、吗丁啉、替沃噻吨、吗啉吲酮
恶性超高热
吸入性麻醉剂、琥珀胆碱
内分泌疾病
甲状腺毒症
嗜铬细胞瘤

正确区分发热和超高热是非常重要的，因为超高热常很快致命而且对解热剂无效，然而，缺乏有效的方法区分两者。超高热的诊断常以能引起中心温度很快升高的事件为基础，如热暴露于或使用干扰热量调节的药物。除了临床病史，超高热的一些体检特点可以给医生一些警示，如中暑综合征的病人、使用解热剂而不出汗的病人或皮温高而干燥的病人。而且解热剂不能降低超高热时升高的体温，而发热即使是高热，适量的阿司匹林或乙酰氨基酚通常使体温有一定程度的下降。

致热源(pyrogen) 致热源是指引起发热的任何物质。外源性致热源来自病人体外，大多数是微生物产物、微生物毒素或整个微生物体。典型的外源性致热源是革兰氏阴性菌产生的脂多糖内毒素，内毒素不仅是强力的致热源，而且是革兰氏阴性菌感染各种病理变化的诱导剂。另一组强效的细菌性致热源是由革兰氏阳性微生物产生的，包括金黄色葡萄球菌肠毒素和A、B型链球菌毒素，又称超抗原。一种很有临床意义的葡萄球菌毒素是中毒性休克毒素，是中毒性休克病人体内金黄色葡萄球菌中的分离物。象革兰氏阴性菌内毒素一样，葡萄球菌和链球菌产生的毒素当以每公斤体重1μg的浓度静脉注射给实验动物时，这些毒素也可以引起实验动物发热。在人类内毒素是一种很强的致热分子，2～3ng/kg的剂量可使自愿者出现发热和不适的症状。

致热源性细胞因子 细胞因子是调节免疫、炎症反应和造血过程的小分子蛋白(分子量为10000～20000Da)，例如，在接种的免疫反应中，刺激淋巴细胞增生是由细胞因子白介素(IL)-2、IL-4和IL-6作用的结果。另一种细胞因子粒细胞集落刺激因子刺激骨髓内粒细胞生成。有些细胞因子可以引起发热，因此被称作致热源性细胞因子。从历史的角度看，细胞因子生物学起源于20世纪40年代，随着对白细胞活化产物引起发热的实验室研究的深入，这些致热分子被称作内源性致热源。当内源性致热源从活化的白细胞中提纯出时，它们显示出多种生物活性，被认为是各种细胞因子的特性。

已知的致热源性细胞因子包括IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)、睫状嗜神经因子(CNTF)和干扰素(IFN)-α，可能还存在其他细胞因子。每个细胞因子由独立的基因编码，每种致热源性细胞因子均显示可以引起实验动物和人类发热。当给入注射时，IL-1、IL-6和TNF在较低的剂量(10～100 ng/kg)就可引起发热。

广谱的外源性致热源大多数来自细菌和真菌，可导致内源性致热源的合成和释放。病毒也可以使感染的细胞产生致热源性细胞因子。然而，当没有微生物感染时，炎症、创伤、组织坏死或抗原抗体复合物也可以使IL-1、TNF和/或IL-6单独或一同产生，启动下丘脑将温度调定点提高到发热水平。虽然许多其他类型的细胞在受到刺激时也会合成致热分子，但致热源性细胞因子主要的细胞来源是单核细胞、中性粒细胞和淋巴细胞。

细胞因子提高下丘脑调定点 发热时，下丘脑组织和第三脑室的前列腺素E_2(PGE_2)水平升高，PGE_2的浓度在室周器(organum vasculosum of lamina terminal)——下丘脑调节中枢周围增大的毛细血管网——附近最高，破坏室周器可以使致热源致热能力降低。然而多数动物研究显示，致热源性细胞因子不能通过血液循环进入脑组织，因此，外源性和内源性致热源可能都是与这些毛细血管的内皮细胞相互作用，这种相互作用是启动发热的第一步，即将调定点上调至发热水平。

产热的主要步骤如图17-1所示。如上所述，有几种类型的细胞可以产生致热源性细胞因子，致热源性细胞因子如IL-1、IL-6和TNF是从细胞内释放并进入体

循环系统，虽然这些循环因子的系统作用是通过合成 PGE_2 引起发热，它们也作用于周围组织的 PGE_2。周围 PGE_2 增加是发热时常伴有非特异性肌肉痛和关节痛的原因。然而，正是脑内 PGE_2 的诱导作用，才启动了下丘脑提高中心温度调定点的过程。

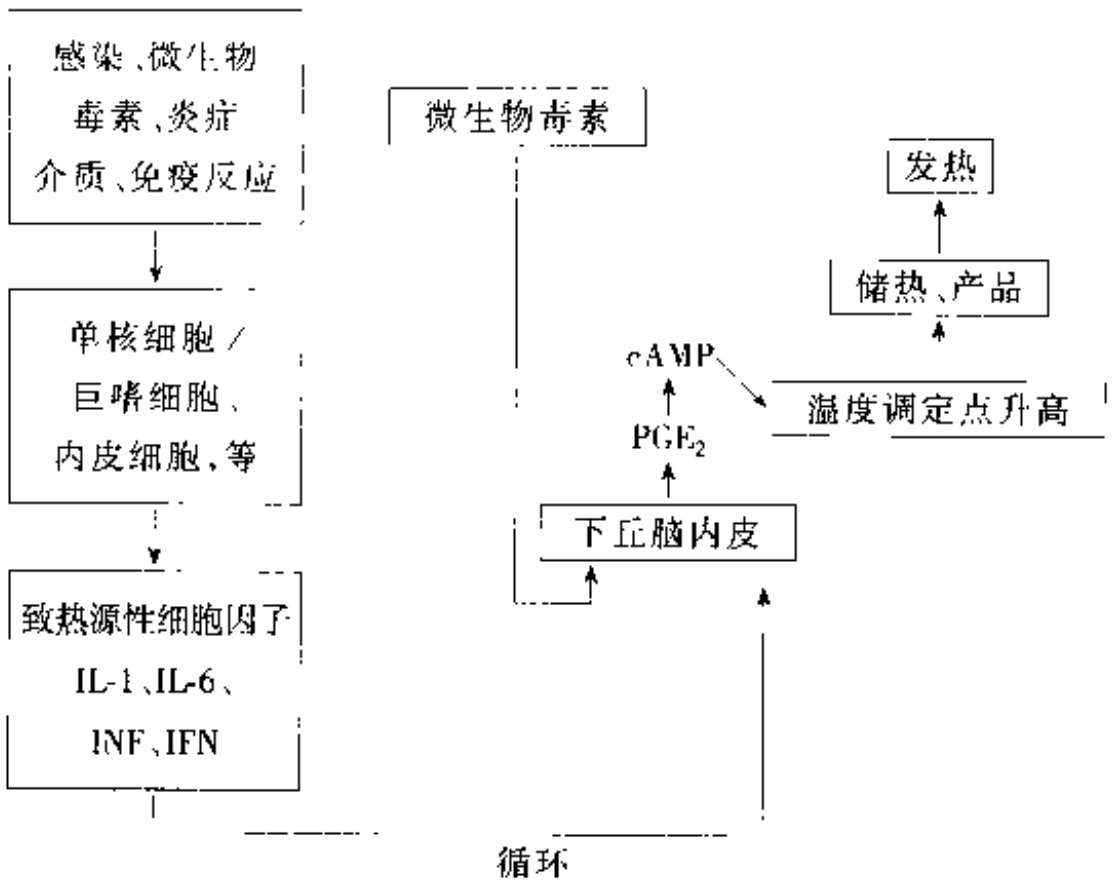


图 17-1 发热产生的过程。

PGE_2 有 4 个受体，每个受体用不同的方式传导细胞信号。在 4 个受体中，第三个(EP-3)是发热所必需的，当去除小鼠这个受体的基因时，注射 IL-1 或内毒素不会出现发热。去除其他 PGE_2 受体基因，使发热机制不变。虽然 PGE_2 是发热所必需的，但它不是神经递质。下丘脑内皮细胞旁边的脑组织释放的 PGE_2 触发神经胶质细胞上的 PGE_2 受体，刺激使 5' 单磷酸环腺苷(CAMP)——一种神经递质——迅速释放，如图 17-1。神经胶质细胞释放的 CAMP 激活温度调节中枢向四周扩散的神经末梢。CAMP 的升高被认为是通过诱发单胺神经递质的释放使下丘脑调定点变化的直接或间接原因。由于内毒素受体在很多方面与 IL-1 受体相似，下丘脑内皮细胞内毒素受体的活化也可以导致 PGE_2 产生和发热。

中枢神经系统细胞因子的产生 一些病毒性疾病可以引起大脑活动性炎症。神经胶质和神经元细胞合成 IL-1、TNF 和 IL-6，神经细胞和神经元细胞也可以产生 CNTF。这些大脑自身产生的细胞因子在发热的发生过程中起什么作用呢？在实验动物，引起发热所需要的细胞因子浓度直接注射入大脑比静脉注射低几个级别，因此，很显然中枢神经系统产生的细胞因子上调下丘脑调定点是通过循环细胞因子所需的室周器以外的旁路完成的。中枢神经系统细胞因子可能与中枢神经系统出血、创伤和感染引起的高热有关。

接诊病人

病史 对发热性疾病的诊断正是医学的科学性和艺术性的统一，没有其他临床情况比仔细询问病史更重要的了。必须仔细地注意症状发生的过程以及处方的药物(包括非医生指导使用的药物和中草药)或治疗的方法如手术和牙科治疗，必须确认任何修复材料和置入设备的确切质地。详尽的职业史应包括动物、毒气、潜在的感染因素、可能的抗原物质、家庭、工作单位和学校其他发热或非发热感染患者的接触史。病史应包括病人曾经生活的地区、旅游或服役的地方。特殊的习惯、饮食嗜好(如生肉或加工不全的肉类，生鱼、未经加热消毒的牛奶或奶酪)和家庭宠物、性倾向和性行为以及是否采用预防措施等也应一一询问。应直接注意有无使用烟草、大麻、静脉注射药物或酒精；创伤；动物咬伤；虱子或其他昆虫咬伤；重要的静脉输液；免疫接种史；药物过敏史或过敏症。详尽的家族史应包括家庭成员有无结核感染、其他发热或感染性疾病、关节炎或血管胶原性疾病以及特殊的家族症状如耳聋、荨麻疹、发热和多发性浆膜炎、骨痛或贫血。种族来源可能很重要，如黑人比其他种族更易患血红蛋白病，土耳其人、阿拉伯人、美国人和西班牙犹太人更容易患家族性地中海热。

体格检查 应有规律地反复进行仔细的体格检查，所有的重要体征都是有关系的。体温可以使用口表或肛表测定，但要固定同一部位。腋温通常不稳定。应特别注意每天(有时需多次)的体格检查，一直持续到做出确定的诊断或取得预期的反应，尤其要注意皮肤、淋巴结、眼睛、甲床、心血管系统、胸部、腹部、肌肉骨骼系统和神经系统。肛检是必不可少的。应仔细检查阴茎、前列腺、阴囊和睾丸，如有包皮，应向上回缩。盆腔检查应是妇女全身检查的一部分，以寻找象盆腔炎症性疾病和输卵管脓肿等发热的原因。

实验室检查 医学上很少有体征和症状象发热一样具有诊断的可能性，如果病史、流行病学情况或体格检查提示发热不是简单的病毒性疾病或链球菌性咽炎，则需要进行实验室检查。检查的时机和复杂程度取决于疾病的进程、诊断的考虑因素和宿主的免疫状态。如果临床发现集中或者病史、流行病学背景、体格检查提示某种诊断，实验室检查可以集中。如果发热原因很难区分，诊断的网应该撒大，一些指导如下。

临床病理 检查应包括全血细胞计数，分类计数应用手工方法，或者用能灵敏辨别嗜酸粒细胞、幼稚细胞或杆状形态、中毒颗粒和 Dohle 小体的机器，后三者提示细菌感染。中性粒细胞减少见于某些病毒感染，特别是细小病毒 B19 感染、药物反应、系统性红斑狼疮、伤寒、布氏杆菌病和骨髓浸润性疾病，包括淋巴瘤、白血病、结核和组织胞浆菌病。淋巴细胞增多症可见于伤寒、布氏杆菌病、结核和病毒性疾病。非典型的淋巴细胞增多症文献报道见于病毒性疾病包括 EB 病毒感染、巨细胞病毒感染或人类免疫缺陷病毒感染、登革热、风疹、水痘、麻疹和病毒性肝炎，这种异常也可见于血清病和弓形体病。单核细胞增多症是伤寒、结核、布氏杆菌病和淋巴瘤的特征。嗜酸粒细胞增多症可能与药物反应的高敏性、何杰金病、肾上腺皮质功能低下和一些后生动物感染有关。如果发热性疾病比较严重或持续时间长应做血涂片，仔细检查疟原虫或巴贝西虫的病原体(适当的地区)，它们具有典型的形态学特征，同时应测定红细胞沉降率。应做尿液分析和尿沉渣检查。公认的是任何异常的体液蓄积(胸腔、腹腔、关节)，即使以前曾经化验过，在发热性疾病未诊断时都应重复检查。关节液应做细菌和结晶物检查。当骨髓可能受到病原菌或肿瘤细胞浸润时，应做骨髓活检(不是简单的穿刺)进行组织病理学检查(和培养)。大便应检查潜血，检查便中的白细胞、虫卵和寄生虫。

生化检查 应检测电解质、血糖、尿素氮和肌酐水平，如果经努力能确定导致发病的器官，应做肝功能检查。其他的评估(如肌酐磷酸激酶或淀粉酶)也应包括在检查步骤中。

微生物学检查 当没有限于盆腔或胃肠道的局限临床发现或临床证据时，应取咽喉、尿道、肛门、子宫颈和阴道的标本做涂片和培养。如果怀疑是呼吸道的感染，应做痰的检查(革兰氏染色、耐酸染色和培养)。如果提示发热不是简单的病毒感染，应做血、异常体液和尿液培养。如果出现脑膜炎、严重头痛或精神症状，应做脑脊液检查和培养。

X 线检查 胸部 X 线检查是任何发热性疾病检查的一部分。

检查结果 大多数发热，或者病人自愈，或者通过病史、体检和初步的实验室筛查可以做出诊断。当发热持续 2～3 周时，期间反复的体检和实验室检查没有任何异常，病人常被诊为不明原因的发热(第 125 章)。

治疗

发热治疗的决策 多数发热与自限性感染有关，最常见的是病毒感染，在这种情况下，发热原因很容易确定。完全不应该机械地使用如“即刻”、“常规”或“必要时”这样常规应用解热剂的方法治疗住院的成人的低度发热，这种治疗不仅掩饰发热，而且会掩盖病程中重要的临床表现。任何使用解热剂降温的决定应以持续发热对诊断无益的假设为基础，然而，持续发热通常对诊断有帮助。例如，多数发热正常的每日体温高低变化加大，伤寒热和弥散性结核时体温的峰谷时间颠倒，体温脉搏分离(相对脉缓)会出现在伤寒热、布氏杆菌病、钩端螺旋体病、某些药物性发热、新生儿、年老者、慢性肾功能衰竭的病人和使用糖皮质激素的病人，即使感染也不会出现发热，甚至中心体温为低体温。体温过低还可见于感染中毒性休克。

有些热性病有特殊的热型。反复性发热在发热间期体温正常；发热出现在第一天和第三天称为隔日热，间日疟疟原虫引起隔日热，四日热是发热出现在第一天和第四天，见于三日疟。其他反复性发热与疏螺旋体属感染和鼠咬热有关，这两种病都是几天发热后有几天无热的间期，然后再出现几天发热。Pel-Ebstein 发热是 3～10 天的发热后伴随 3～10 天的无热期，这是何杰金病和其他淋巴瘤的典型表现。其他特征性的发热是周期性中性粒细胞减少症，每 21 天出现发热伴有中性粒细胞减少。家族性地中海热的病人发热没有周期性

解热剂的作用机制 PGE_2 的合成依赖于环氧化酶表达的组成，环氧化酶的底物是从细胞膜释放出的花生四烯酸，它的释放是 PGE_2 合成的限速步骤。环氧化酶的抑制剂是强力的解热剂，不同的解热剂的作用效力直接与大脑环氧化酶的抑制有关。对乙酰氨基酚是周围组织环氧化酶弱的抑制剂，而且不能显著地抑制炎症反应，可是在脑组织，对乙酰氨基酚被细胞色素 P450 系统氧化，氧化型的对乙酰氨基酚可抑制环氧化酶活性。

口服阿司匹林和对乙酰氨基酚在人类降温作用是相同的，非类固醇类抗炎剂(NSAIDs)如吲哚美辛和布洛芬也是很好的解热剂。关节炎的病人长期大剂量地应用解热剂如阿司匹林和 NSAIDs 不会降低正常的中心体温，因此，PGE_2 似乎对正常的体温调节没有作用。

作为有效的解热剂，糖皮质激素作用在两个水平首先，同环氧化酶抑制剂相似，糖皮质激素通过抑制

的老年患者，患有恶性肿瘤和中性粒细胞减少症的患者，近期有手术史或近期住过院的患者，预后不良的机会增加。铜绿假单孢菌、嗜水气单孢菌、埃希肠杆菌等革兰氏阴性菌、金黄色葡萄球菌、A组链球菌等革兰氏阳性菌感染，可导致难治性低血压及多脏器衰竭。应根据临床表现首先依据临床经验给予药物治疗（表124-3）

无脾患者难以抵挡的感染（参见第124章） 没有脾功能的患者极易发生势不可挡的细菌性败血症。无脾患者发生败血症的几率是普通人群的600倍，50%～70%发生在脾切除后的最初2年内，死亡率高达80%。但无脾患者发生严重败血症的风险终生存在。在无脾患者中，有荚膜的细菌是感染的主要病原，成人感染的几率低于儿童，因为成人体内更有可能存在针对这些病原的抗体。肺炎链球菌感染最常见，流感嗜血杆菌、奈瑟脑膜炎球菌感染的几率也很高。大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单孢菌、B组链球菌、二氧化碳嗜纤维菌属、巴贝虫及疟原虫均可引起严重的感染表现。

巴贝虫病（参见第214章） 近期有流行区旅游的历史使巴贝虫感染的可能性增加。蜱咬后1～4周，病人可表现寒战、乏力、厌食、肌痛、关节痛、恶心和头痛，瘀点和瘀斑也很常见。最常见的传播巴贝虫的虫媒是肩突硬蜱（Ixodes scapularis），它还可传播伯氏包柔螺旋体（Borrelia burgdorferi，莱姆病的病原）以及埃利希体（Ehrlichia），因此还可能发生合并感染，使临床情况更严重。欧洲种分歧巴贝虫（B. divergens）感染常比美国种微小巴贝虫（B. microti）感染更凶险，表现为伴溶血、黄疸、血红蛋白血症及肾衰的发热综合征，死亡率超过50%。严重的巴贝虫病在无脾患者中最常见，但也可发生于脾功能正常的患者。

其他败血症综合征 兔热病（第161章）在美国各地均可见到，但主要见于可能接触到野兔、蜱、虻的阿肯色、俄克拉何马及密苏里州。并不常见的一种类型——伤寒型，可类似革兰氏阴性菌败血症休克表现，死亡率大于30%。在美国，鼠疫（第162章）主要出现于新墨西哥州、亚利桑那州及科罗拉多州，与接触黄鼠、草原上拨鼠或花栗鼠有关。败血症型很罕见，但可表现为休克、多脏器衰竭，死亡率达30%。当有相应流行病学背景时应考虑这些罕见疾病的可能。

伴有皮肤表现的败血症（参见第18章）

斑疹常见于脑膜炎球菌感染或立克次体病早期，但更常见于非急性感染。疹病通常由病毒引起。

瘀点 病毒引起的瘀点很少伴有低血压或中毒的表现，但严重的麻疹例外。在其他情况下出现瘀点应引起高度重视。

脑膜炎球菌血症（参见第146章） 近3/4感染脑膜炎球菌的患者有皮疹。脑膜炎球菌血症最容易感染儿童（6月～5岁），但也可能在学校（小学至大学）或军营出现散发病例，甚至爆发流行。10%～20%的患者为暴发型，出现休克、DIC及多脏器衰竭，死亡率达50%～60%，存活下来的患者往往需要对坏疽的肢体进行彻底清创或截肢。病人表现为发热、头痛、恶心、呕吐，肌痛，精神萎靡及假性脑脊膜炎。事实上病程进展迅速的类型并不常伴有脑脊膜炎。皮疹初期为躯干和四肢粉红色、发白的斑丘疹，继而变为出血性瘀点。瘀点最早出现于踝部、腕部、腋窝、粘膜表面及睑结膜和球结膜，然后向下肢及躯干蔓延。在受压部位如充气血压计袖带处瘀点可呈簇状。在迅速进展的脑膜炎球菌血症，瘀点很快发展为紫癜（彩图III-44），患者发生DIC。12小时内出现瘀点、低血压时死亡率非常高。那些没有脑脊膜炎表现但出现皮疹、低血压、白细胞计数及血沉正常或下降的患者死亡率超过90%。有报道在入院前即由第一线救护人员给予抗体可以使预后改善。这一现象提示及早治疗可能挽救生命。

落基山斑点热（参见第177章） RMSF在美国各地均有发生。常伴有蜱咬的病史。如果没有蜱咬病史，应确定有无旅游或户外活动（如在有蜱存在的区域露营）等经历。RMSF是由立氏立克次体引起的疾病。在最初3天表现为头痛、发热、不适、肌痛、恶心、呕吐和厌食。第3天，一半的病人出现皮肤表现。首先在腕、踝出现苍白斑点，然后波及腿及躯干，皮损也逐渐变为出血性，通常形成瘀点。晚期皮疹可波及手掌和足底（彩图III-45）。向心性播散是RMSF的典型特征。也有10%～15%的患者一直不出现皮疹。病人可出现低血压、非心源性肺水肿、意识模糊、嗜睡、脑炎表现，直至昏迷。脑脊液细胞数为10～100/μl，以单核细胞为主，脑脊液中糖水平在正常范围，蛋白含量可轻度升高。血管损伤可继发明显的肝肾损害和出血。如感染不能控制死亡率在30%左右。

暴发性紫癜（参见第124、146章） 这是DIC的皮肤表现，表现为大片瘀斑、血疱。由瘀点到紫癜，再到瘀斑的进展过程往往伴随发生充血性心衰、感染性休克、急性肾衰、酸中毒、低氧血症、低血压，甚至死亡。暴发性紫癜主要由脑膜炎球菌引起，*但在脾切除*的病人也可由肺炎球菌及流感嗜血杆菌引起。

坏疽性深脓疱 铜绿假单孢菌及嗜水气单孢菌引起的感染性休克常伴有坏疽性深脓疱(彩图 IID-57C):即周边环以红斑,伴中心坏死、溃疡的出血性疱疹。这些革兰氏阴性细菌最常感染患有中性粒细胞减少、大面积烧伤及低γ球蛋白血症的病人。

其他伴有皮疹的急症感染 创伤弧菌和其他非霍乱弧菌感染(第 159 章)在肝病患者可引起局部皮肤病变及迅速进展的败血症。表现为进食污染的甲壳类动物后,突发不适、寒战、发热及低血压。病人可出现大疱或出血性皮损,主要部位在下肢,75%的患者可有腿痛。死亡率高达 50%。二氧化碳嗜细胞菌属(C.canimorsus)(第 127 章)在无脾的病人可导致感染性休克。这种革兰氏阴性杆菌感染的典型表现是在狗咬后出现发热、寒战、肌痛、呕吐、腹泻、呼吸困难、意识模糊及头痛。体检所见包括皮疹或多形性红斑(彩图 IIE-67)、紫绀斑或外周型紫绀、瘀点及瘀斑。30%的暴发型患者死于严重败血症和 DIC,存活者可能需要截肢以治疗坏疽。

红皮病 TSS(第 139、140 章)患者常伴有红皮病。病人表现为发热、不适、肌痛、恶心、呕吐、腹泻及意识模糊。在面部、躯干及肢体可见散在的日灼样皮疹。红皮病皮损可于 1 ~ 2 周后脱屑。葡萄球菌相关 TSS 较链球菌相关 TSS 更常见到红皮病。TSS 患者在症状发作数小时内即出现低血压,也可出现多脏器衰竭。通常原发感染的表现不明显。阴道或术后伤口细菌的移生而非直接感染是葡萄球菌相关 TSS 的病因特点,粘膜主要表现为充血而不是感染。早期即出现肾功能衰竭,可将其与其他感染性休克综合征区分开来。TSS 的诊断主要依靠临床,它被定义为具有发热、皮疹、低血压及多脏器损害特点的综合征。经期相关 TSS 的死亡率为 5%,非经期 TSS 死亡率为 10% ~ 15%,而链球菌 TSS 为 30% ~ 70%。

肌肉软组织为原发病灶的败血症
(参见第 128 章)

坏死性筋膜炎 感染常源于小的外伤伤口或手术切口,也常与近期患水痘、生产或肌肉拉伤有关。坏死性筋膜炎最常见的病原是 A 组链球菌(第 140 章),但也可与兼性或厌氧菌混合感染(第 128 章)。糖尿病、周围血管病及静脉用药都是相关的危险因素。应用非甾体类抗炎药可削弱粒细胞趋化、细胞吞噬及杀菌作用,使皮肤软组织感染易于进展。患者可有菌血症及低血压,一般不伴脏器衰竭。患者有严重的疼痛和高热,但除软组织红肿外体检阳性发现不多。感染区域发红、发热、肿胀、发亮,有明显压痛。如不治疗,皮肤 36 小时后呈蓝灰色斑,3 ~ 5 天后出现皮肤大疱和坏死。如果坏死性筋膜炎是由混合感染引起,而不是由 A 组链球菌引起时可伴有产气现象。如不治疗,疼痛也会消失,这是小血管栓塞和外周神经破坏的结果,是不良征兆。总死亡率大于 30%,合并 TSS 时大于 70%,如不进行外科治疗死亡率接近 100%。致死性的坏死性筋膜炎也可由产气荚膜梭菌(Clostridium perfringens)感染引起,这时患者有严重的中毒性表现,死亡率非常高。48 小时内,会发生迅速的组织侵犯、全身中毒表现及溶血,最终导致死亡。该病种与气性坏疽的鉴别有赖于肌肉活检。

气性坏疽(参见第 145 章) 坏疽的发生常与创伤及手术有关,但也可以是自发性的。潜伏期常为 12 ~ 24 小时,发病后数小时即可发生大面积坏疽。12 小时内可出现全身中毒、休克表现,甚至死亡。患者疼痛及中毒表现的程度与体检所见并不成比例。患者可有发热、淡漠、心动过速、呼吸加快表现,也可有濒死感。随后可发生低血压和肾功能衰竭。受累部位皮肤呈铜棕色、花斑样肿胀。血清渗出可出现大疱,可有鼠臭味和发甜的气味。如肌肉组织有气体生成可出现捻发音。自发性坏疽患者的死亡率超过 65%,躯干及四肢受累的患者死亡率分别为 63% 和 12%,如不及时进行外科治疗,死亡率会更高。

伴或不伴败血症休克的神经系统感染

细菌性脑脊膜炎(参见第 372 章) 细菌性脑脊膜炎是最常见的中枢神经受累的感染性急症。成人患者中绝大多数由肺炎链球菌(30% ~ 50%)和脑膜炎球菌(10% ~ 35%)感染引起,而有细胞免疫缺陷的人群如接受移植的患者、糖尿病人、应用某些化疗药治疗的肿瘤患者等,患单核细胞增多性李斯特菌脑膜炎的危险较高。仅一半的患者出现典型的早期表现,即发热、假性脑膜炎和头痛。老年患者可以没有发热或脑膜刺激征而仅表现为嗜睡和意识模糊。出现意识模糊、谵妄和嗜睡甚至发展至昏迷,提示有脑功能障碍。一些患者发病可为暴发性,伴有败血症和脑水肿。视乳头水肿很罕见,如果出现应考虑有无其他诊断可能性(如颅内病变)。10% ~ 20% 的患者可出现颅神经(Ⅳ、Ⅵ、Ⅶ)麻痹,50% ~ 60% 的患者有菌血症。病程中任何时间出现昏迷或脑脊液糖含量 < 0.6mmol/L (< 10mg/dl),均提示神经系统预后不良,如出现昏迷、呼吸困难、休克,或脑脊液蛋白 > 2.5g/L,外周白细胞计数 <

5000/μl 及血钠 < 135mmol/L，则死亡率较高

颅内化脓性感染(参见第 372 章)其他可出现败血症和血流动力学不稳定的罕见颅内病变包括硬膜下积脓、感染性海绵窦血栓形成及感染性上矢状窦血栓形成。及时发现伴有中枢神经系统体征的感染中毒患者对改善上述患者的不良预后十分重要。

硬膜下积脓 60% ~ 70%患者的感染源于鼻窦，主要病原菌是微需氧的链球菌和葡萄球菌。病人有中毒表现，并伴有发热、头痛及颈强直。75%的患者有定位体征，死亡率为 6% ~ 20%。

感染性海绵窦血栓形成 本病常继发于面部或蝶窦感染，70%的病例为葡萄球菌感染，其余为需氧或厌氧链球菌感染。数天内可由一侧或眶后头痛发展为中毒表现及发热。3/4 的患者由一侧眶周水肿发展为双侧，随后出现上睑下垂、眼球突出、眼肌麻痹及视乳头水肿。本病死亡率可高达 30%。

感染性上矢状窦血栓形成 感染通常来源于筛窦或上颌窦。病原菌包括肺炎链球菌、其他链球菌及葡萄球菌。病程为暴发性，特征是头痛、恶心、呕吐，快速进展的意识障碍，从意识模糊直至昏迷，颈强直及脑干体征。整个上矢状窦全部形成血栓时死亡率超过 80%

脑脓肿(参见第 372 章) 脑脓肿通常不伴随全身性症状体征。接近一半的患者没有发热，主要表现为脑部占位病变的特征。70%的患者有头痛症状，50%有神经系统定位体征，25%有视乳头水肿。脓肿可以是单发病灶也可是多发病灶，主要与其是由邻近感染蔓延而来还是血行播散的结果有关。心内膜炎即可导致血行播散性脑脓肿，甚至在其本身还未明确诊断之前就出现。脑炎数天内即可发展为有完整包膜的脑脓肿。血行播散性脑脓肿更易破溃入脑室腔，使临床情况突然迅速恶化，极易导致死亡。其他原因的脑脓肿发生率较高(30% ~ 55%)，但死亡率较低。当患者表现为中风，同时有脑膜旁感染病灶如鼻窦炎、耳炎等情况存在时，值得医生怀疑该患者有可能是脑脓肿。进展迅速、未能及时诊断、脓肿破入脑室、多发脓肿或有异常神经系统表现的患者预后较差。

脑型疟疾(参见第 214 章) 当一个近期到过疟疾流行区的患者出现发热、嗜睡或其他神经系统表现时应考虑脑型疟疾的诊断。疟疾凶险发作由恶性疟原虫引起，患者常出现高热，体温 > 40℃、低血压、黄疸、成人呼吸窘迫综合征及出血。实际上，任何疟疾凶险发作出现意识状态的改变或反复的癫痫发作即为脑型疟疾。成人由非特异性发热进展到昏迷仅需数天，也偶有发病数小时内即出现昏迷，24 小时内即死亡的情况。患者很少出现颈强直和畏光。体检的典型发现是对称性脑病表现，在晚期可出现上运动神经元功能障碍表现及去皮层和去脑状态。如不能正确诊断，死亡率达 30%。

脊髓硬膜外脓肿(参见第 368 章) 脊髓硬膜外脓肿的患者常表现为背部疼痛，晚期出现神经系统异常。高危患者包括糖尿病，静脉用药，近期有脊髓创伤、手术及硬膜外麻醉病史或合并其他疾病如感染 HIV 的患者。颈髓和腰髓是最常累及的部位，葡萄球菌是最常见的病原。在感染了 HIV 的静脉药物滥用者，还应考虑应用兼顾抗革兰氏阴性杆菌及耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)的药物。如患者不久前有背痛，新近又出现神经系统症状，一定要马上考虑到本病。60%的患者出现发热，90%的患者有背痛。常见的神经系统表现有感觉异常，直肠和膀胱功能障碍、神经根疼痛及肢体无力。体检可见反射异常，运动及感觉功能障碍。及早诊断和治疗，包括立即引流可以防止或减少永久性神经系统损害。

其他暴发性局灶综合征

事实上任何原发局灶感染(如骨髓炎、肺炎，肾盂肾炎或胆管炎)都可以引起菌血症和败血症。TSS 也可由局灶感染如感染性关节炎、腹膜炎、鼻窦炎及伤口感染引起。患者死亡可继发于感染性休克或毒素引起的血流动力学不稳定及多脏器衰竭。但临床情况的恶化及死亡也可以是感染原发部位组织破坏所致，如感染性心内膜炎或口咽部坏死性感染引起气道突然水肿时就可见这种情况。

鼻脑型毛霉病(参见第 207 章) 糖尿病人及恶性肿瘤患者是侵袭性鼻脑型毛霉病的易患人群。患者表现为低热、鼻窦钝痛、复视、精神不振、眼球活动度下降、球结膜水肿、突眼、鼻甲呈暗黑色或坏死、硬腭中线位置坏死性病变。如不能及时诊断治疗，病变将不断侵袭进展，死亡率很高。

急性细菌性心内膜炎(参见第 126 章) 本病较亚急性心内膜炎进展迅速。由金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、单核细胞增多性李斯特菌、嗜血杆菌及 A、B、G 组链球菌等感染心瓣膜引起。死亡率在 10% ~ 40%之间。被感染者常为恶性肿瘤患者、糖尿病人、静脉用药及酒精中毒患者。患者于感染后 2 周内出现发热、乏力、周身不适。体检可发现有变化的杂音及充血性心

衰体征。掌跖部有时可见出血性皮损(Janeway 损害)瘀点、Roth 点、脾大均不常见。很快即可发生瓣膜破坏，尤其是主动脉瓣，从而导致肺水肿和低血压。也可以形成心肌脓肿，侵入室间隔及传导系统，导致致命性心律失常或高度传导阻滞。大块的易碎赘生物可以引起重要动脉的栓塞、转移性感染及组织梗死。栓子可导致中风、精神状态异常、视物模糊、吞咽困难、共济失调、头痛、假性脑脊膜炎、脑脓肿、脑炎、脊髓梗死、麻痹、关节痛、骨髓炎、脾脓肿、感染性关节炎及血尿。及早治疗是改善预后的关键。

急症患者的诊断程序

在迅速进行完临床评估后，应尽快获得诊断所需的其他资料，同时开始应用抗生素和支持疗法。对败血症综合征患者应在置放静脉套管后，应用抗生素前采集血样进行培养、全血细胞计数及分类、血肌酐、血糖及肝功能检查。对可能患有急性心内膜炎的患者应采集 3 份标本进行血培养。脾切除的患者应进行血涂片检查，了解是否存在 Howell-Jolly 小体(可提示脾功能的丧失)以及血沉棕黄层检查细菌的存在。无脾的患者小体的数目 $> 10^6$/ml，而脾功能正常的病人为 10^4/ml。血涂片检查对怀疑脑型疟疾或巴贝虫病的患者有明确诊断价值，还可对原虫血症严重程度进行定量判断。血涂片还可以发现有确诊价值的埃利希体。

脑膜炎患者应在抗生素治疗开始前获取脑脊液标本。但如果有定位性神经体征、意识障碍或视乳头水肿时，应在穿刺前先进行脑部影像检查。应该在采集了培养用血样后，影像检查之前开始抗生素治疗。如果脑脊液培养阴性，应进一步用乳胶凝集法或免疫沉淀法对脑脊液中的病原进行检查。有 50% ~ 70% 的患者可以靠血培养结果诊断。

局灶脓肿需要马上进行 CT 或磁共振检查以利于指导手术治疗。如进行像伤口及皮肤病变刮除物的培养等其他的诊断措施，均不应使治疗有片刻的延迟。一旦紧急评价、诊断措施及必要的外科会诊都完成后，可以考虑进行一些其他检查。有时核素检查、CT 及磁共振、尿液分析、血沉及经胸或经食道超声心动图都是十分重要的检查。

治疗 表 19-1 列出了本章涉及感染的一线治疗方法(更详细的治疗可参看相应章节的内容)。除了首先考虑的非肠道抗生素治疗外，有些感染需要紧急手术治疗。坏死性筋膜炎或肌坏死时进行普通外科手术，硬膜下积脓及脊髓硬膜外脓肿需考虑神经外科治疗，怀疑毛霉菌病时行耳鼻喉手术，严重的急性心内膜炎患者行心外科手术，这些情况下外科治疗措施和尽快开始抗生素治疗同样重要。对坏死性筋膜炎和气性坏疽而言，及时的外科处理比其他诊断和治疗措施都重要。

急性发热的患者需要密切观察，积极的支持治疗，在多数情况下应收入重症监护病房。在病情趋于稳定后可给予其他一些辅助治疗，如在 TSS 时可静脉应用免疫球蛋白。医生最重要的职责在于识别感染急症并给予及时准确的处理。

表 19-1 常见感染性疾病急症

临床综合征	可能的病因	治疗	评价	参考章节
病灶不明的败血症				
G^- 败血症	假单孢菌、G^- 肠杆菌	哌啦西林/他唑巴坦(3.75g q4h)或头孢他定(2g q8h)+妥布霉素(5mg/kg/日)	见表 124-3	124，155
G^+ 败血症	葡萄球菌、链球菌	万古霉素(1g q12h)+庆大霉素(5mg/kg/日)	如果确定为 β 内酰胺敏感细菌则应换用其他抗生素	124、139、140
来势凶猛的脾切除术后败血症	肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、脑膜炎奈瑟菌	头孢曲松(2g q12h)[a]	如果为青霉素敏感菌，可以使用青霉素	124
巴贝虫病(Babesiosis)	Babesiosis microti (美国)，Babesiosis divergens (欧洲)	克林霉素(600mg tid)+奎宁(650mg tid)	合并 Borrelia burgdorferi 或 Ehrlichia spp. 感染可以使用多西环素(100mg bid)	212、214

续表

临床综合征	可能的病因	治疗	评价	参考章节
伴有皮肤表现的败血症				
有瘀点的脑膜炎球菌血症	脑膜炎奈瑟菌	青霉素（400 万 U q4h）或头孢曲松（2g q12h）	如果同时考虑脑膜炎球菌血症和落基山斑点热，可使用氯霉素（50-75mg/kg/日，分四次）在包含β内酰胺类的治疗方案中不要加用多西环素	146、177
落基山斑点热	立克次体	多西环素（100mg bid）		124、146
暴发性紫癜	肺炎链球菌，流感嗜血杆菌，脑膜炎奈瑟菌	头孢曲松（2g q12h）	如果为青霉素敏感菌，可以使用青霉素	139、140
红皮病：中毒休克综合征	A 组链球菌，金葡	青霉素（200 万 U q4h）或苯唑青霉素（2g q4h）+ 克林霉素（600mg tid）	需要对产毒菌部位进行清理；如果必要可以在重症病例静脉点滴免疫球蛋白	139、140
伴有软组织表现的败血症				
坏死性筋膜炎	A 组链球菌，厌氧菌/需氧菌混合菌群	青霉素（200 万 U q4h）+ 克林霉素（600mg tid）+ 庆大霉素（5mg/kg/日）	外科紧急评估非常重要	128、140
梭状芽孢菌性肌坏死	产气荚膜核菌	青霉素（200 万 U q4h）+ 克林霉素（600mg tid）	外科紧急评估非常重要	145
神经系统感染				
细菌性脑膜炎	肺炎链球菌，脑膜炎奈瑟菌	头孢曲松（2g q12h）	如果为青霉素敏感菌，可以使用青霉素，50 岁以上的患者为了覆盖李斯特菌属可加用氨苄西林	372
化脓性颅内感染	葡萄球菌、链球菌、厌氧菌、G⁻杆菌	苯唑青霉素（2g q4h）[b] + 甲硝唑（500mg tid）+ 头孢曲松	外科紧急评估非常重要	372
脑脓肿	链球菌、厌氧菌、葡萄球菌	青霉素（400 万 U q4h）或苯唑青霉素（2g q4h）[b] + 甲硝唑（500mg tid）	外科评估非常重要	372
脑性疟	Plasmodium falciparum	奎宁（650mg tid）+ 四环素（250mg tid 7 天）	不要使用糖皮质激素	212、214
脊髓硬脑膜外脓肿	葡萄球菌	苯唑青霉素（2g q4h）[b]	外科评估非常重要	368
局部感染				
急性细菌性心内膜炎	金葡，β溶血性链球菌，HACEK 群[d]，奈瑟菌，肺炎链球菌	头孢曲松（2g q12h）+ 万古霉素（1g q12h）	获得培养结果后调整治疗方案。外科评估非常重要	126

[a] 如流行耐药的肺炎球菌，应加用万古霉素（1g q12h）。

[b] 如考虑为耐甲氧西林菌株，则应用万古霉素（1g q12h）代替苯唑青霉素

[d] 如果感染 HIV 的静脉药物滥用者可疑患脊髓硬膜外脓肿，则经验性治疗用药抗菌谱应包括革兰氏阴性杆菌及耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌

参考文献

ASTIZ ME et al: Septic shock. Lancet 351:1501, 1998

BARQUET N et al: Prognostic factors in meningococcal disease —development of a bedside predictive model and scoring system. JAMA 278:491, 1997

DAVIES HD et al: Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. N Engl J Med 335:547, 1996

DRAGE LA: Life-threatening rashes: Dermatologic signs of four infectious diseases. Mayo Clin Proc 74:68, 1999

MATHISEN GE et al: Brain abscess. Clin Infect Dis 25:763, 1997

NEWTON CRJC et al: Neurological manifestations of falciparum malaria. Ann Neurol 43, 695 1998

QUAGLIARELLO VJ et al: Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med 336:709, 1997*

20 低体温与冻疮

张俊清 译

低体温(hypothermia)

当机体中心体温无意识地降至35℃(95°F)时会发生偶发性低体温。在这种体温下，许多产热的生理代偿机制开始衰竭。原发性偶发低体温是将原本健康的个体直接暴露在冷环境中的结果，而严重系统性疾病并发的继发性低体温患者死亡率极高。

病因 原发性偶发低体温有地区及季节特点，虽然多数病例发生在冬季寒冷的气候条件下，但使人奇怪的是在温暖的地区也很常见。美国每年有700多人死于低体温，半数以上年龄在65岁以上。

老年人和新生儿由于这种极端年龄个体的多种易变性，使他们更容易发生低体温综合征(表20-1)。老年人对体温的本体感受性降低，更易患行动不便、营养不良和系统性疾病，干扰热量的生成和储存。痴呆、精神性疾病及社会经济因素导致预防低体温的措施不足，使这些问题更加严重。新生儿由于体表/质量比大，缺乏有效的寒战和适当的行为反应，散热率高。此外，营养不良者由于皮下脂肪缺乏，且与之相关的用于产热的能量储备缺乏，因而热量丢失增多。

表20-1 低体温的危险因素

极端年龄	内分泌相关疾病
高龄者	低血糖
新生儿	甲状腺功能减退
户外暴露	肾上腺功能减退
职业	垂体功能低下
体育运动	神经系统相关疾病
衣物不足	中风
药物及毒物	下丘脑疾病
酒精	帕金森病
硫代二苯胺	脊索损伤
苯丙二氮卓类	多系统疾病
麻醉药	营养不良
神经肌肉阻断剂	败血症
其他	休克
	肝或肾功能衰竭
	烧伤或表皮剥脱等皮肤疾病
	活动不便或虚弱

显然因职业或业余爱好而大量暴露于寒冷环境中的个体发生低体温的危险增加。战争时期充满了发生低体温的惨剧。不论是否考虑受伤、气候变化或缺乏保护措施，猎人、海员、滑雪者及登山者暴露于寒冷环境的危险也很高。

酒精使血管扩张(增加散热)，减少热量产生及糖原的异生，会损害判断力而导致冻伤。低体温是Wernicke脑病的常见表现，且可能掩盖其他的表现。很多药物与体温调节的改变有关，吩噻嗪、巴比妥盐类、苯丙二氮卓类、三环类抗抑郁药和其他许多药物可以降低中枢介导的血管收缩。1/4以上的患者因过度服用药物出现低体温需要接受监护治疗。麻醉剂可阻断颤抖反应，如果病人在手术室或恢复病房未能充分地遮盖，这种作用会更明显。

一些内分泌功能障碍会导致低体温。甲状腺功能减退，特别是严重者如粘液性水肿昏迷，会降低机体代谢率，损害产热机制及行为反应。粘液性水肿在女性比男性更多见，可以是隐性的。肾上腺功能减退和垂体功能低下也使低体温的易感性增加。低血糖常因使用胰岛素或口服降糖药物而致，也可合并低体温，这部分是由于神经糖脉对下丘脑的影响。与尿毒症、糖尿病酮症酸中毒和乳酸酸中毒有关的渗透压增高和代谢紊乱会导致下丘脑体温调节的改变。

外伤引起的神经损伤、脑血管意外、蛛网膜下腔出血或下丘脑病变将增加低体温的易感性。胼胝体发育不全或称Shapiro综合征是发作性低体温的原因之一，其特征是大量的出汗随后体温快速下降。急性脊髓损伤可以阻断引起寒战的自主神经通路，阻止寒冷引起血管收缩的反射弧。

低体温伴有败血症是预后不良的指征。肝功能衰竭时糖原储备及糖异生减少，而且寒战反应也减弱。急性心肌梗塞伴有心输出量减少时，适当的复苏后低体温可能纠正。大面积的烧伤、银屑病、红皮病和其他皮肤病增加外周血流而使散热增多。

体温调节 机体通过5种途径散热：辐射(占散热量的55%～65%)、传导(占散热量的10%～15%，但在凉水中会更多)、对流(有风时增加)、呼吸和排汗(受周围环境温度和相对湿度的影响)。

下丘脑视前核通常协调体温调节(第17章)。维持体温恒定的快速反应是通过自主神经系统来完成的(第72章)，而随后的调节是通过内分泌系统介导的。自主神经系统反应包括去甲肾上腺素释放、肌肉张力增加和寒战，这些反应产生热量，同时增加基础代谢率。

而言，当试图维持伸腕动作时，引起了短暂、反复出现的不完全性屈腕动作。

不规则的不自主运动依据它们的速度、发生部位和是否可以被主观抑制而进一步分类。最慢的是手足徐动和肌张力不全。手足徐动是慢性的复杂扭曲的运动，位于远端肌肉，几乎持续存在。肌张力不全是一个慢性变化过程，为一个或多个维持姿势关节的持续偏移，它可以发生于近端、远端或中轴肌肉。虽然上述二者有相当程度的重叠，但肌张力不全是比手足徐动更为持久的姿势偏斜。手足徐动与肌张力不全的进一步评价将在第363章讨论。

在快速不规则运动中，抽动可以被主动抑制，而其他类型则不能，抽动经常在某一单一部位反复发作，但有时为多灶性的(第363章)。

舞蹈、偏身投掷和肌阵挛是快速、不规则的牵动，不能被主观意志控制。偏身投掷是其中最易识别的运动，它表现为近端肢体通常是上肢突发、猛烈的投掷运动(第363章)。偏身投掷通常是因对侧丘脑底核的梗死而急性发病，偶尔因这一核团的其他病变而呈亚急性或慢性发病。

舞蹈(chorea)是快速、猛烈拉动的不规则运动，它多发生于肢体远端或面部，但也可以发生于近端肢体或躯干肌。急性或亚急性起病通常是由于大剂量左旋多巴或多巴胺受体激动剂治疗的毒性所致，或者是不常见的病因如神经安定剂(精神抑制药物)、避孕药、妊娠(妊娠舞蹈症)、甲状腺功能亢进或抗磷脂抗体综合征所致。在儿童可能与风湿热有关，被称为Sydenham病。缓慢进展的舞蹈症状是神经变性病例如Huntington舞蹈病的典型特征(第362章)。

肌阵挛(myoclonus)是一种快速短促的不规则运动，通常是多灶性的，它可以在安静时自发出现或是感觉刺激造成的反应，也可伴随自主运动出现。它是广泛存在于各种代谢障碍和神经系统疾病中的一个症状。Posthypoxic意向性肌阵挛是一种特殊的肌阵挛综合征，它通常作为短暂性大脑缺氧的后遗症出现。肌阵挛也可以源自脂肪累积病、脑炎、Creutzfeldt-Jacob病或由于呼吸衰竭、慢性肾功能衰竭、肝功能衰竭、电解质紊乱引起的代谢性脑病。肌阵挛也是许多类型癫痫的特征之一，这将在第360章中讨论。软腭节段性肌阵挛(Palatal and segmental myoclonus)是较少见的有节律的肌阵挛形式，表现类似震颤。它是脑干或脊髓与异常运动相关结构的器质性病变所致。

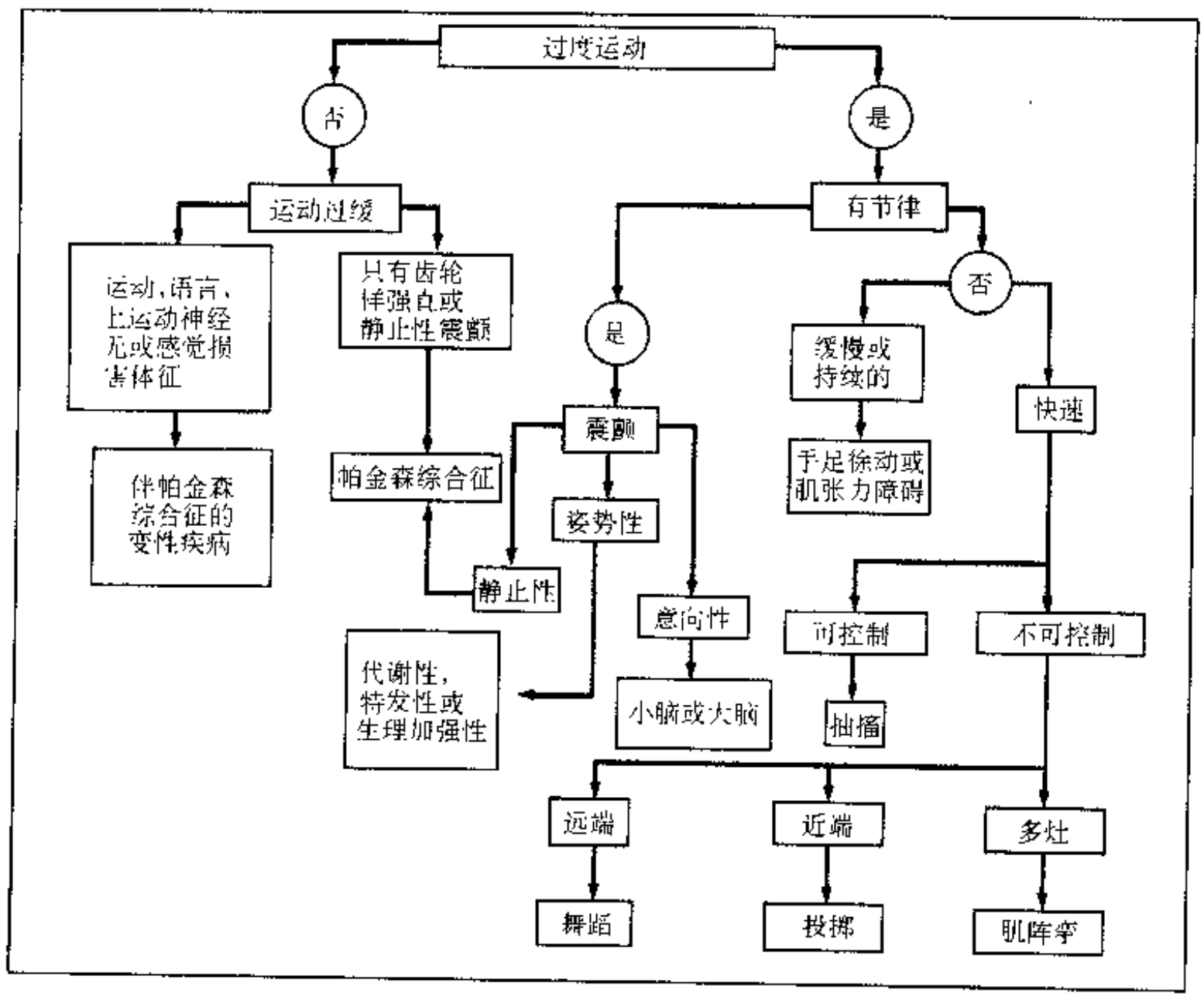


图 22-5 异常运动的解释法则。

少动性运动障碍 这些综合征表现为运动迟缓、面具脸、行走时联合运动丧失和转身动作僵直，整个肢体同时转动。如果运动迟缓伴随静止性震颤、齿轮样强直或姿势反射的异常(尤其是有向后摔到的倾向)，可能是帕金森病(第 363 章)。如果还存在认知、语言、上运动神经元、感觉或自主神经受累的征象的话，可能是多系统变性神经病。这些疾病在第 363、364 和 366 章中讨论。

平衡障碍与步态紊乱

平衡障碍(imbalance)是指在空间使身体维持在指定位置的能力受损，它经常表现为站立或行走时维持直立位姿势的困难。严重的平衡障碍也影响坐位姿势的维持。有平衡障碍的患者经常主诉不稳定感或平衡失调。平衡障碍和不稳定感类似，而平衡失调(dysequilibrium)则还表明患者即使在卧床时空间定位能力也受损。有平衡失调的患者通常还有眩晕(vertigo)体验，被称为旋转性运动幻觉。

病理生理机制

平衡障碍与肢体共济失调 平衡障碍是由于下列部位病变所致：脊髓(脊髓小脑通路)、前庭感觉传入通路、脑干或中线小脑传入纤维的整合、或发出到那些控制中轴和近端肌肉的脊髓运动传出纤维。而肢体共济失调是由于下列病变所致：脊髓小脑和皮质脑桥小脑纤维，这些传入纤维在小脑内侧和外侧的整合，或到达脊髓神经元(通过红核和红核脊髓束)或皮层的小脑传出纤维。这些通路保证了肢体运动的足够速度、流畅性和运动的整合。小脑半球外侧控制着一个复杂的反馈环路以调节皮层发出的肢体运动。

感觉性共济失调是由影响周围神经感觉纤维、背根神经节细胞、脊髓后索、脑干、丘脑或顶叶皮层 lemniscal(丘系?)系统的病灶所致。相关的解剖学结构在第 23 章讨论。本体感觉对小脑、基底节和大脑皮层的反馈受损产生了感觉性共济失调。感觉性共济失调导致了平衡障碍，而且妨碍了运动的流畅性和整合，这些均可通过视觉反馈通路得到部分代偿。

步态紊乱 行走是最复杂的运动行为之一，实质上这一章节讨论的所有结构均参与了正常的行走运动。腰骶髓神经中枢产生的反复踏步运动被建立在本体感觉、前庭和视觉反馈上的皮层、基底节、脑干、小脑等结构所影响。

临床检查法

共济运动、平衡和步态的检查同时进行。指鼻试验和跟膝胫试验大体上检查了共济失调尤其是辨距不良的存在。辨距不良包括肢体运动中运动幅度和力量使用不规律的误差。这一表现在接近目标物或点时变得更加明显，因此被称为意向性震颤。患者被要求上肢拉开后对抗阻力，然后阻力突然消失，出现的过度反弹提示为小脑异常。测定患者快速反复地拍打手或脚是评价患者的速度和节律性。节律的缺陷(不规则的节律、速度或力量)提示为轮替运动障碍。缓慢粗大但是有节律的运动提示为上运动神经元的病变。患者被要求展示如何梳头或刷牙来评价其发动和执行一系列活动的能力。平衡检查足使患者静止站立、双足并拢，如果可以保持这一姿势，闭目 5 到 10 秒，可能出现摇摆加剧或失去平衡，如果是很快失去平衡，需要进行几个试验来明确是否总是在同一个方向出现平衡丧失。观察患者在不拥挤的空间例如走廊的行走情况，观察行走中双上肢的摆动和不同步态周期中时相的对称性。接下去是用足跟、足尖和自由行走。

平衡障碍 平衡障碍的定义法则列于图 22-6。

小脑性共济失调(cerebellar ataxia)是由于小脑或其传入、传出投射病变所致。小脑蚓部或绒球小结叶的异常导致躯干共济失调，这种异常经常在自座椅上站起、双足并拢或在直立位作其他动作时观察到。当达到目标位置时，平衡障碍可以变得很轻。开始行走时，平衡障碍再次出现。患者通常学会了行走时双脚分开很宽以减轻平衡障碍。平衡障碍通常不会有四肢共济失调，而且经常伴有对称性眼震。小脑中间和外侧部的异常可以影响四肢动作而不是躯干的共济失调。如果是不对称性的受累，经常是侧向平衡障碍并伴有不对称性的眼震。小脑性四肢共济失调的临床表现包括辨距不良、意向性共济失调、轮替运动障碍和异常反弹。这是由于节段性脊髓反射活动下降和钟摆样反射而引起异常反弹，后者是指在一次敲击之后腱反射出现前后反复摆动。肌张力经常有中度下降。深入讨论小脑疾病见第 364 章。

前庭功能紊乱引起的平衡障碍其典型表现是总有向固定一侧摔倒的倾向。患者尤其是急性起病时经常主诉眩晕而不是平衡障碍。急性眩晕伴有侧向平衡障碍而没有其他神经系统体征经常是由于半规管疾病所致(第 21 章)；出现其他神经系统体征则提示是脑干缺

血(第 361 章)或多发性硬化(第 371 章)。当前庭功能紊乱是周围性的，如果保持在一个刺激性的体位(extinction)并重复刺激(适应性)，姿势性眼震和眩晕可以逐步缓解。缓慢起病的侧向平衡障碍或持续超过 2 周，伴有眼震，可能半规管或前庭神经、脑干或小脑病变所致。

伴有感觉性共济失调的平衡障碍，典型表现是当视觉反馈中断时，出现明显恶化。患者睁眼时，可以完成双足并拢直立动作。当闭眼时，在任何一个方向都迅速失去平衡(Romberg 征阳性)。感觉检查显示足和踝部本体感觉受损，通常伴有更显著的音叉振动觉丧失。由于这一病变早期是可逆的，迅速检查维生素 B_{12} 很重要(第 368 章)。反射的减弱或消失提示是周围神经病变(第 377 章)。肌阵挛伴伸性跖反射提示为后索和脊髓病变(第 368 章)。少数情况下，感觉性共济失调会产生侧向平衡障碍，病变经常是源于顶叶和丘脑(第 23 章)，但也可能是由于不对称性感觉性神经病(第 377 章)或后索疾病(第 368 章)所致。

感觉性肢体共济失调类似小脑性肢体共济失调，但当闭目时出现明显恶化。检查显示本体感觉和振动觉异常。检查的核心是将本体感觉损害定位于周围神经(第 377 章)、脊髓后索(第 368 章)或是少见的顶叶

尚有其他形式的平衡障碍，但其根本问题则是原发的力量改变，锥体外系功能异常或皮层发出运动的障碍。

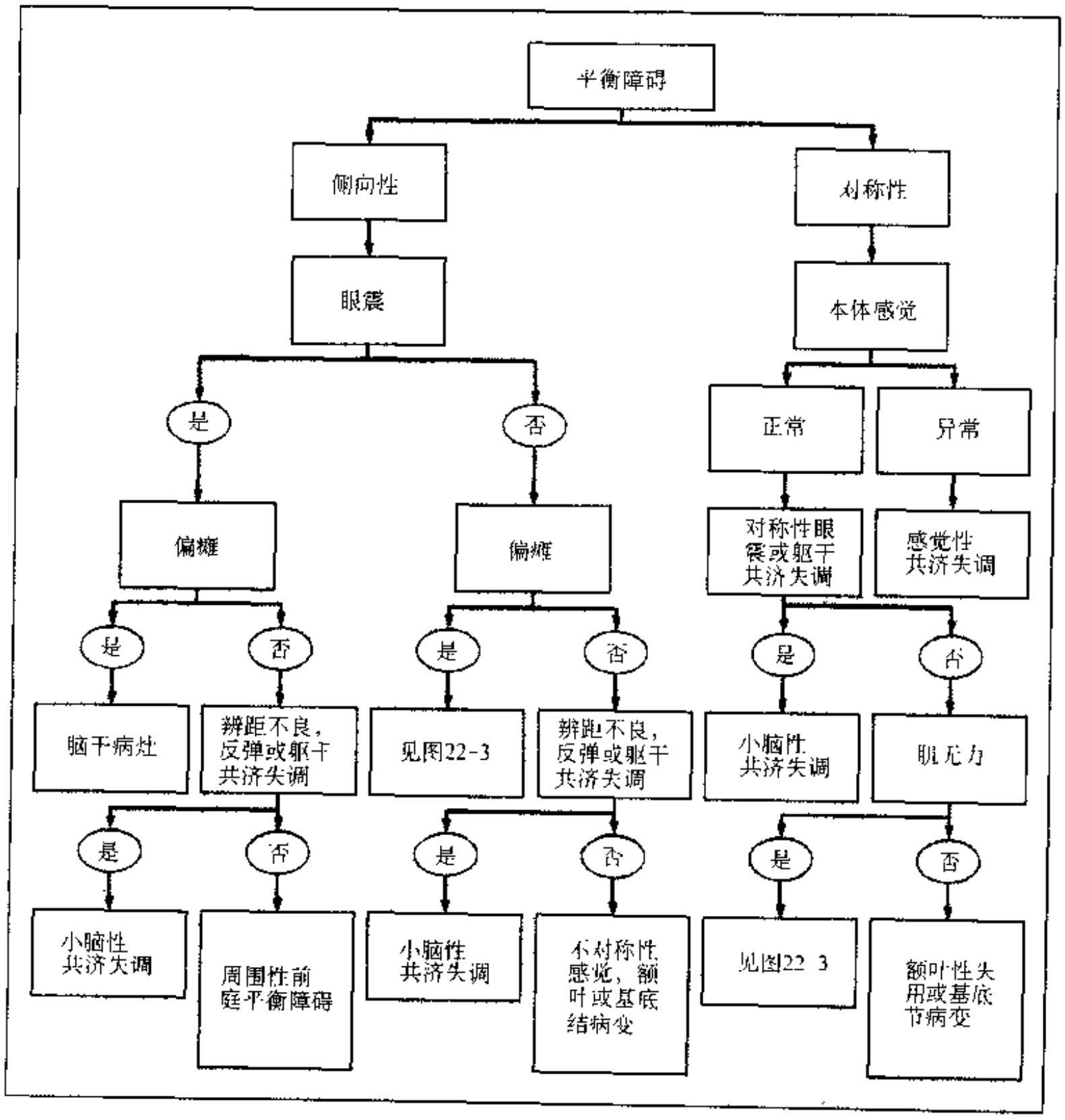


图 22-6 平衡失调的评价法则。

步态异常 本章讨论的每一疾病都产生一种类型的步态紊乱，如果除了步态异常外没有其他的神经系统体征，即使有经验的临床医师也难以诊断。

偏瘫步态的典型表现是痉挛性偏瘫，在最严重的形式中，肢体的异常姿势是由痉挛所致，上肢呈外展内旋位，腕和指关节屈曲，并伴随髋、膝和踝关节的伸直。行走时痉挛肢体的向前摆动需要髋部外展和划圈，经常有躯干向对侧倾斜以防止下肢向前时足尖触

及地板。中度受累时，受累上肢保持于正常位置，但是摆动较正常上肢减小。受累下肢在向前摆动时较正常侧屈曲程度减小，而外旋幅度加大，偏瘫步态是卒中后常见的残存体征(第 361 章)。

截瘫步态(paraparetic gait)是双下肢以一种缓慢、僵直并划圈的方式移动的行走类型，类似偏瘫步态的下肢运动。在许多患者中，下肢在每次向前摆动中都倾向交叉(剪刀样)。截瘫步态是脊髓疾病的常见步态(第 368 章)，也可以发生在脑瘫患者。

跨阈步态(steppage gait)是踝关节背屈无力所致，由于存在部分或完全性足下垂，下肢必须比平常抬得更高以避免在下肢向前摆动过程中足尖碰到地板。如果是单侧的，跨阈步态通常是腰 5 神经根的病变、坐骨神经病或腓肠神经病(第 377 章)。如果是双侧的，通常是远端多神经病或腰骶多神经根病(第 377 章)。

摇摆步态(wadding gait)是由于近端下肢肌无力，通常是肌肉病(第 381 章)，偶见于神经肌肉接头病变(第 380 章)或近端对称性脊肌萎缩症(第 365 章)。由于存在髋部屈曲无力，当一侧下肢移动时，躯干向对侧倾斜以帮助抬髋和给足部和地板之间提供更多的距离，同时骨盆旋转以辅助下肢的前向运动。由于骨盆带肌的无力通常是双侧性的，骨盆的上举和旋转从一侧交替到另一侧，使得步态呈摇摆样。

帕金森步态(Parkinsonian gait)的典型表现是躯干前屈伴髋和膝关节的中度屈曲。上肢肘部屈曲而肩部外展，经常伴有 4 到 6 赫兹的静止性旋前-旋后震颤，即使在步行中也很少有其他运动。行走发动缓慢伴前倾，并有持续小碎步，在此过程中双足擦地。不论向前或向后运动，当上身进一步前倾超过双足，步速逐渐加快(慌张步态)，并因姿势不稳而摔倒(第 363 章)。

失用步态(apraxic gait)是由于双侧额叶病变而引起的设计和执行一系列运动的能力受损。这一步态表面上类似震颤麻痹那样，姿势前屈，每一步子短小而拖曳。然而，行走运动的启动和维持的异常却并不相同。如果在坐位或卧位单独测试，每个步行所需的独立运动通常都可以完成，然面向前走时，在屈髋向前迈出每一步之前都有一个很长的停顿，似乎患者被胶粘在地上一样。一旦开始行走，即使是以慌张步态的形式运动，也无法持续下去。实际上，当迈出一步或几步后，运动就停止几秒或更长时间。这一过程不断重复，也可以同时伴随痴呆和尿失禁。

舞蹈手足徐动步态(choreoathetotic gait)的典型表现是间断的不规则的运动，打破了正常运动的圆滑流畅。以髋部的屈伸运动常见而多数运动不能预知，但最易观察到的是骨盆倾斜(第 363 章)。

小脑性共济失调步态是一种宽基底步态，每一步的速度或长度均不同且无规律性。在小脑中线疾病中，如嗜酒，姿势是直立的但双足分开，经常伴有下肢的共济失调。假定在一个特定位置或改变位置可以导致不稳定，而睁眼和闭眼情况下平衡保持得很好，行走可能很快，但是步调是不规则的。尽管患者对维持行走中的稳定性缺乏信心，但是为保证其平衡只需给予他们很小的支持。在小脑半球的病变中，肢体共济失调与眼震通常伴发(第 364 章)。

感觉性共济失调步态具有宽基底和位置改变困难，类似小脑病变的步态。然而，虽然睁眼时平衡保持得很好，但闭眼后视觉传入通路消失，除非有医生协助，否则患者迅速丧失平衡而摔倒(Romberg 征阳性)。

前庭步态(vestibular gait)是患者无论行走还是站立总是趋向一侧摔倒的一种步态。颅神经检查显示存在正常的本体感觉和肌力，单侧感觉性共济失调和偏瘫可以除外(第 21 章)。

起立-行走不能是典型的癔病样步态紊乱。尽管患者无论在卧位或坐位下肢运动协调正常，但是在没有外力帮助时患者就无法站立或行走。如果分散其注意力，静态平衡通常能够保存，最初几步行走正常，接着就会戏剧性地丧失平衡倒向检查者或邻近的床上。

参考文献

ADAMS RD et al: *Principles of Neurology*, 6th ed. McGraw-Hill, New York, 1997

KANDEL ER et al: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, New York, 2000

ZEHR EP, STEIN RB: What functions do reflexes serve during human locomotion? Prog Neurobiol 58:185, 1999

23 谢群慧 译 王朝霞 贺茂林 审

麻木、麻刺和感觉丧失

正常感觉

正常的躯体感觉反映了一个昼夜连续的调控过程。这一过程体现出神经系统的瞬间反应性能。通常情况下，这种神经活动极少上升到意识水平。但是感觉障碍，尤其类似疼痛的感受，可以引发并支配患者的注

意力。异常感觉，尤其疼痛感受，常使患者就医。内科医生必须能从病人的描述中识别异常感觉及其类型和可能的起源部位，并探究其临床意义。一有关疼痛诊断思路，请参看第12章。

阳性和阴性表现 异常感觉表现可以分为阳性的和阴性的两种类型。经典的阳性表现为麻刺感(tingling，针刺样)，而主要阴性表现为麻木感。除麻刺感外，阳性感觉异常还包括其他的异常感觉，如病人经常描述的刺痛、束带感、闪电样刺痛感、疼痛、刀割样、扭转感、神压感、牵拉感、紧绷感、炽热感、烧灼感、过电样或皮肤肉蛛般。这些形容词是经常被病人用来形容其真实感受的词语。这些感觉可能也可能不表现为疼痛。

阳性表现，无论在外周还是在中枢，通常来源于由感觉传导通路上阈值降低或兴奋性增高的位点所引发的一组冲动，这些位点可以是一个或几个。某种异常感觉的性质和严重程度取决于异位冲动的数量、比例、时限和分布，及其起源神经组织的类型和功能。由于阳性表现代表的是感觉通路上的过度电活动，故在体格检查时并不一定伴随感觉丧失。

阴性表现则代表感觉功能的丧失，并以感觉的减弱或缺失为特征，常表现为麻木感。与阳性表现相反，在体检时，阴性表现通常伴有异常发现。在周围性感觉障碍中，估计在体检发现感觉丧失时，已经至少有半数支配某一区域的传入性轴索丧失或失去功能。这一估计数值可能会根据神经纤维丧失功能的速度快慢而有所不同。如果这种功能丧失速率低，过程慢，那么即使几乎所有的神经纤维均丧失功能，患者仍可能未发觉自己的浅感觉缺损，并且也难以通过体格检查的方法得到证实，而进展迅速的感觉障碍则通常可引起阳性和阴性的表现，并且很容易被病人感知到。亚临床水平的感觉障碍，即临床查体不能发现的感觉异常，可以借助感觉神经传导速度和体感诱发电位检查来证实。感觉异常的症状可以是阳性的或阴性的，而感觉系统的异常体征则往往与阴性表现相对应。

命名 用于表述感觉障碍特点的词汇是描述性的，并且基本上是约定俗成的。感觉异常和感觉障碍是用来描述感觉症状(阳性表现)的常用术语，并通常以复数形式出现。感觉异常(paresthesias)指麻刺感或针刺感，也可以包含除疼痛外的许多种其他的异常感觉。感觉异常有时也隐藏一种含义，即在无明确刺激因素下而产生异常感觉。感觉障碍(dysesthesia)是一个应用更普遍的术语，它可以囊括包括疼痛在内的所有各种类型的异常感觉，无论这种异常感觉是否有明确的刺激因素存在。

感觉异常和感觉迟钝所指的是病人描述的感受，还有一套术语则用来表述神经系统体格检查的阳性发现。其中包括感觉减退(hypesthesia)或感觉迟钝(hypoesthesia)(特异检查方法诸如压、轻触、冷温刺激所产生的浅感觉的减退)；感觉缺失(上述刺激及针刺刺激所致的皮肤感觉的完全丧失)；及痛觉减退(hypalgesia)(指感知疼痛的能力减退，如伤害性知觉：由别针所引起的针刺的性质的感受)。感觉过敏(hyperesthesia)意味着轻触产生疼痛的反应。同样 allodynia 所描述的非疼痛性刺激被感知为疼痛，甚至于痛苦的情况。举例来说就是，用震动的音叉引发出疼痛样的感受。痛觉过敏(hyperalgesia)，表示的是对温和的疼痛刺激产生强烈的疼痛反应。而痛觉过度(hyperpathia)是一个概括性名词，它包含感觉过敏、allodynia 和痛觉过敏。痛觉过度是指感受刺激的阈值提高了，致使感知延迟，但一旦被感觉到，则表现为一种过度的疼痛感。

深感觉的异常，起源于肌梭、腱器和关节，影响本体感觉(位置觉)。临床表现包括平衡失调(尤其闭口时或在黑暗中)，精细活动笨拙及步态不稳，综合起来称为感觉性共济失调。其他体格检查阳性发现通常包括关节位置觉和音叉震动觉的减退或丧失及受累肢体的深肌腱反射消失。Romberg 征阳性是指嘱病人双腿并拢闭目站立时，患者摇摆不定或几欲摔倒。当发生严重的深感觉传入性阻滞时，病人很难独自行走、站立，甚至在没有扶手支持的情况下，保持坐位也很困难。继之，在双手及手指伸直时，会出现不自主的蠕动样动作，称为假性手足徐动。这样的病人属于严重残废。

感觉系统的解剖 传入性浅感觉的神经支配是由多种感受器传递的，既包括裸露的神经末梢(疼痛感受器和温度感受器)，也包括有囊状包裹的神经末梢(机械感受器)。每一种感受器都有自己的一套对特殊刺激的敏感度、感知区域的大小、分辨率及适应性等特征。对这些感受器的许多认识来自于在非麻醉的清醒人体所进行的神经内单根完整神经纤维的研究技术的发展。现在，对于单根纤维，无论其大小，不仅可以进行记录，还可以对单根纤维施加单独刺激。一条有髓鞘粗大的传入神经纤维的单个神经冲动，无论是自然刺激引发的，还是通过微量电刺激诱发的，都可以被感知和定位。

周围神经干中所有不同粗细的传入纤维均经后根进入脊髓后角(图 23-1)。从这里，一些细小的神经纤维

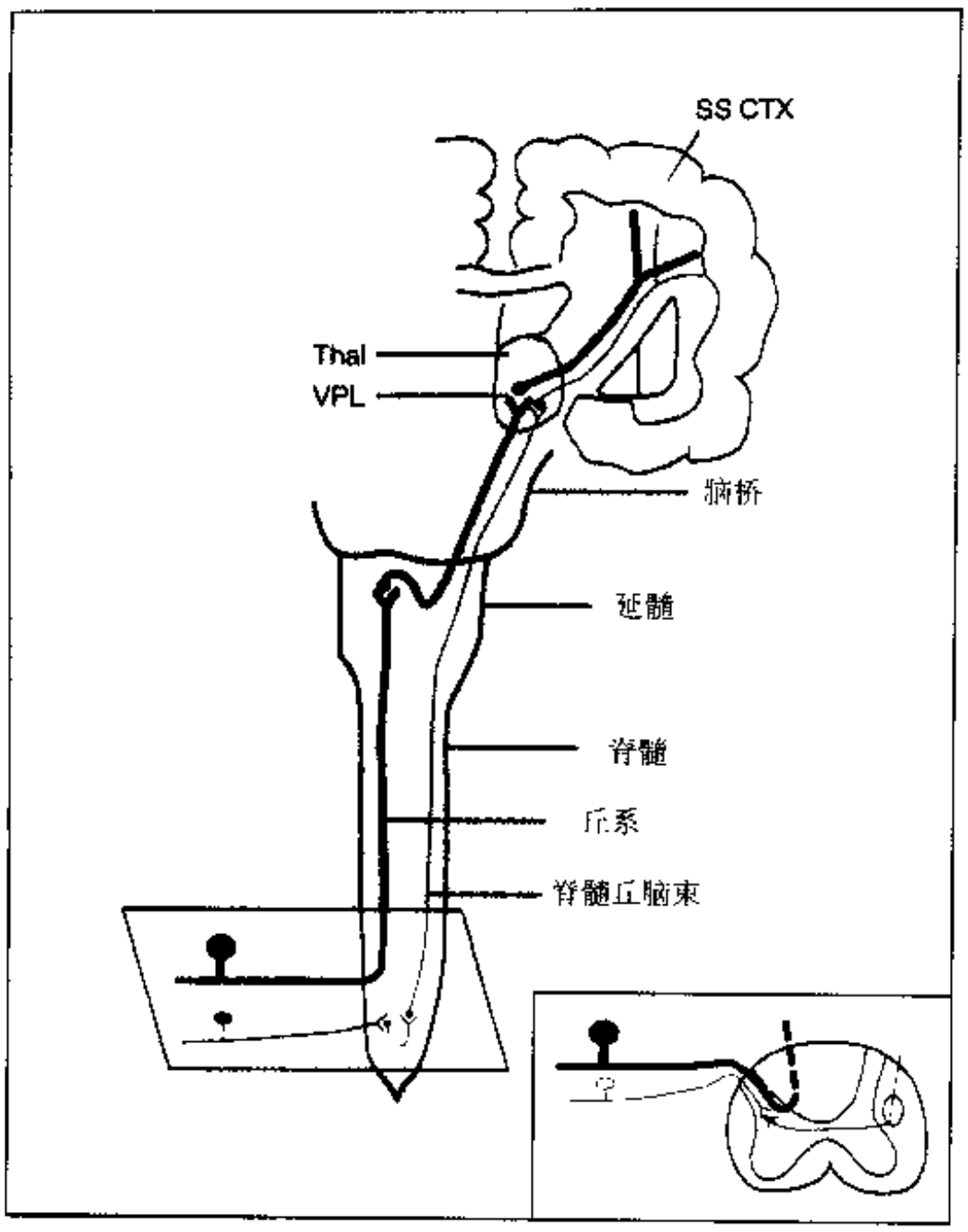


图 23-1 内侧丘系及脊髓丘系传导通路示意图。

注意传导本体觉和精细触觉的粗大纤维，在同侧脊髓后索上升成为内侧丘系。而传导痛温觉及粗触觉的细小纤维则在对侧脊髓前索及侧索上升成为脊髓丘系(插图)。SSCTX，躯体感觉皮层；Thal，丘脑；VPL，腹后外侧核

就开始与粗大的纤维分道由不同经路到达顶叶皮层。细小纤维的多突触投射(无髓鞘和薄髓鞘的)主要传导痛觉、温度觉及触觉，交叉并上升到达对侧脊髓前索及侧索，并穿越脑干，到达丘脑腹后外侧核，最终投射至顶叶的中央后回(第 12 章)。这就是所谓的脊髓丘系通路或前外侧系统。而传导触觉、位置觉及运动觉较粗大的纤维，则直接进入同侧脊髓后索，并与下部延髓的薄束核、楔束核第一次形成突触。二级神经元的纤维交叉并沿位于延髓、脑桥被盖及中脑中央部位的内侧丘系上升，与丘脑腹后外侧核形成突触。第三级神经元发出纤维投射至顶叶皮层，这一粗大纤维的经路称为后索-内侧丘系通路(简称为丘系)。请注意，尽管丘系和前外侧通路均是由脊髓向丘脑投射，习惯上仅将交叉了的前外侧系统称为脊髓丘脑束。

尽管人们对构成脊髓丘系和内侧丘系的神经纤维类型和功能已相当了解，但目前已发现许多其他类型的纤维，尤其与粗触觉、压觉、位置觉有关的上行性纤维，弥散地分布在脊髓同侧及对侧的前外 1/4。这一点可以解释为什么脊髓后索完全性损害的病人在查体时可以仅表现为很轻的感觉丧失。

感觉系统的体格检查

感觉系统的体格检查主要任务是对基本感觉的检查习惯上，包括对痛觉、触觉、震动觉、关节位置觉及冷热温度觉的检查。关于如何进行各种感觉体格检查的详细描述，可以在其他教材中找到(参见参考文献)。

总的原则包括四条。首先，检查者必须以病人的上观反应为依据，尤其在应用体表刺激方式检查时(如针刺、触、振动及冷热)，这一因素可能使对感觉检查结果的解释复杂化。第二，当病人主诉麻木感时，应让其比画出麻木区域范围。第三，一些病人只能完成部分检查，对于有意识障碍的病人，感觉检查则简化为观察病人对针刺或其他疼痛刺激的躲避性反应的迅捷程度、对身体两侧的反应进行比较是很重要的。清醒但不能合作的病人，浅感觉的检查难以完成。但通常通过观察病人最大限度地完成准确性及平衡性动作的情况，可以获得一些关于本体感觉功能情况的信息。第四，对于没有神经系统主诉的病人，感觉检查应简化，可以包括手脚的针刺觉、触觉及震动觉，并结合对姿势及步态的评价，包括 Romberg 操作法。对姿势步态进行评价，也可以测查运动功能和小脑系统的完整性。

基本感觉(表 23-1) 痛觉通常用一根针来检查，并嘱病人将注意力集中在刺感或刺激的不愉快感受上，而不仅是所引起的压或触的感觉。痛觉过敏的区域应该以感觉过敏最明显处为中心向外，圈定出范围(图 23-2 及 23-3)。

温度觉，包括冷觉及热觉，可能用装有所要求温度的水的长颈瓶检查最为理想，水温则用温度计加以确认，但大部分情况下，此种方法很不实用。另一种方法是用金属物体来测查冷觉，如用室温下的音叉。检查温觉时则可将音叉或金属物体在所要求温度的温水中放置一段时间再用来检查。无论冷觉还是温觉，都应分别进行检查，因不同的感受器感受不同的温度觉。

触觉通常是用一撮棉花或驼毛细刷来检查。一般来讲，触觉检查最好应避开有毛发的皮肤，因为结果可能因每个毛囊周围的神经末梢的反应而受到干

不同功能加入总和的简单公式，它的整合对于来龙去脉、选择、结局、相关性和情感冲动的同时感知是重要的，以便允许形成适当的推理、决定和行动。这部分大脑的损伤损害了思维的灵活性、推理性、假设的形成、抽象思维、预见性、判断、时实信息的掌握(注意)和抑制不恰当反应的能力。由前额皮层病损导致行为的损伤，特别是与精神内容检查法相关的行为，经常被称为“执行功能”。

即使非常大的双侧额叶病损可使所有感觉、运动和基本的认知功能免受损害，但同时导致单独的人格和举止的戏剧性改变。最常见的前额叶网络损害的临床表现以两种相对独特的综合征形式出现。在额叶意志力丧失综合征中，患者表现为进取心、创造性、好奇心的丧失，并且表现为泛化的情感淡漠。在额叶失抑制综合征中，患者变成社会性的失抑制，表现为判断力、洞察力和前瞻性的严重损害，智能完好，却完全缺乏最基本的常识，这两者之间的分离非常醒目。虽然保留所有基本的记忆功能，但患者不能吸取经验教训，继续表现为不恰当的行为。当这种行为反复导致灾难性的后果时，患者似乎也不感到痛苦、内疚或悔恨。当行为举止处于最小的外界控制下，这种损害可以只出现于现实生活中，而在医院办公室这样构造的环境中不明显。通过询问患者，如果他们在剧院中发现着火了或在马路上发现一封贴着邮票写着地址的信封，他们将怎样做时，并不能提供准确的情报，因为患者即使在办公室中能很机智地回答这些问题，仍然有可能在更复杂的现实生活场景中表现得很愚蠢。因此，医生必须准备仅依据病史提供的信息作出额叶疾病的诊断，即使当精神状态的办公室检查非常正常。

意志力丧失综合征往往和前额叶背外侧皮层的损伤相联系，失抑制综合征和前额叶内侧或额眶皮层相联系。这些综合征几乎仅在双侧受损后发生，最常见于脑外伤、卒中、动脉瘤破裂、脑积水、肿瘤(包括转移瘤、胶质母细胞瘤和大脑镰或嗅沟脑膜瘤)等背景下。局限于前额叶皮层的单侧损害可以保持无症状，直到病理扩散至对侧。当患者结构巨大的病损蔓延至额叶的前运动成分时，或在代谢性脑病的背景下，主要可以看到在精神发育中原始反射的出现，如强握反射、猪鼻反射和吸吮反射。绝大多数有前额叶损伤和额叶行为综合征的患者不表现这些反射。

额叶的损伤破坏了各种与注意相关的功能，包括工作记忆(短暂在线的信息掌握)、注意的范围、语言的流利性、贮存信息的扫描和提取、对即刻但不恰当反应的抑制、头脑的灵活性。集中在思维走向上的能力，主要将注意的焦点从一个想法或刺激转移到另一个上的能力可能会受损。数字的广度(顺数应为7个、倒数应为5个)减小，一年中的月份用倒数的顺序背诵变慢(时间应短于15秒)，即使在非失语患者中，一分钟内说出的用a、f或s开头的单词数目减少(正常情况下每个字母应说出12个以上)。很有特点的是，随着课题的进展，表演的速度进行性减慢，例如，要求患者用3秒钟倒数数字，他会说：“100，97，94…91……88”等，可能完不成这个课题。在“做-不做”课题(指导语是：在听到一声拍击时举起一个手指，在听到两声拍击时保持不动)，患者显示出特征性的在听到“不做”的刺激时，不能做到静止不动的反应，头脑缺乏灵活性(通过类比课题中改变标准的能力来测试)，由不相关的刺激引起的精力分散增加，越来越明显地变得没有毅力，出现持续动作。

这些注意的缺陷干扰了规律性的新信息录入和提取，并导致继发性记忆缺陷。通过减轻课题的注意负荷，可使这种记忆得到改善，可将这种记忆缺陷与遗忘状态的原发性记忆损害鉴别。工作记忆(也叫即刻记忆)是建立与信息暂时“在线”掌握基础上的一种注意功能，它与前额叶网络和上行网状激动系统的整合密切相关。另一方面，保留记忆依靠信息稳定的(“脱机状态下”)贮存，与边缘网络的整合相关。有严重遗忘的患者，他虽然不能回忆起几分钟以前发生的事情，但就像在数字广度测查中表现的那样，即使工作记忆能力不是很好，也仍可不受损害。通过以上观察可以解释潜在的神经机制的区别。

在尾状核或丘脑背内侧核等前额叶网络的皮层下成分损伤也能够产生额叶综合征，这就是退行性基底节疾病，如帕金森病或Huntington病相关的精神状态改变可表现为额叶综合征形式的原因之一。因为和其他皮层区域的广泛联系，前额叶网络的一项基本的计算机样功能是它象“整合器”或“指挥家”一样为其他网络发挥作用。大脑半球双侧多发的病灶中没有任何一个足够大而能引起象失语或忽视这样的认知障碍，共同作用才能够干扰前额叶皮层的联系和整合功能。额叶综合征是唯一一个与各种双侧大脑病灶“疾病相关”的最常见行为模式，这些疾病包括代谢性脑病、多发型硬化、$VitB_{12}$缺乏及其他。事实上，临床上诊断有额叶综合征的绝大多数患者的损害似乎非累及前额叶皮层，而是累及了前额叶网络的皮层下部分或是与大脑其他部分的联系。为了避免在一个没有证据证明

有额叶疾病的患者身上作出“额叶综合征”的诊断，建议使用“额叶综合征”这一诊断术语，以明确责任病灶存在于这个分散的网络的任何之处

额叶疾病患者在鉴别诊断上引起潜在的进退两难的困境。意志力丧失和淡漠会被误诊为抑郁，失抑制被误诊为精神病或潜意识显露。当一个可治愈的肿瘤持续扩大，恰当的介入将会被耽搁。一种可以指示额叶疾病的方法和行为的表现有助于避免这种错误

对大脑高级功能缺陷的患者的护理

在这章中描写的一些缺陷是如此复杂，以至于不仅患者和家属感到了足失措，也使医生感到困惑。进行系统的临床评价，使缺陷的性质特征化，并且用通俗易懂的话向患者和家属解释清楚是必要的。这种解释至少能够缓解一些焦虑，纠正一种错误的印象，即这种缺陷(如社交失抑制或不能识别家庭成员)是来自心理动机的，并对日常起居提出实用性的建议。向有经验的神经心理学家咨询，有助于形成诊断和处理。例如，患同时失认的患者能够从反直觉的教导中受益。当他们不能够找到一个项目时，可以向后站，以便在凝视的即刻在视野中落入更广阔的搜索区域。在一些患者中，病史要比床旁检查更重要。例如前额叶疾病的患者可能对配偶极端粗暴，恶习难改，但在医院办公室检查时却表现出所有恰到好处的社会风范

反应性抑郁在有大脑高级功能紊乱的患者中常见，并应该得到治疗。这些患者对抗抑郁或抗焦虑药的计量通常敏感，因此值得对计量进行仔细计算。大脑的损伤可引起内心感受和其表达之间的分离，以至于患者可能表面上显得爱开玩笑，但仍然遭受着潜在的抑郁的煎熬，这是需要治疗的。在许多病例中，通过去除它的恐惧和焦虑可以控制激惹。在另外一些病例，用苯二氮卓类或镇静的抗焦虑药治疗成为必要。为控制激惹而使用精神抑制药应用于顽固病例，因为存在大脑损伤的患者中锥体外系的副作用经常出现。

源于急性神经损害的认知缺陷的自发缓解是常见的。在最初几个星期中的恢复是非常迅速的，但这种恢复可持续达两年，特别是在单一脑损害的年轻个体中。这种恢复的机制还未完全弄清，一些初始缺陷似乎来自于与初始损伤部位相互联系的部分大脑的远隔机能不良(神经机能联系不能)。这些患者的改善至少部分反映了远隔机能不良的正常化。其他的机制包括损伤邻近存活的神经元功能的重组或类似结构的代偿性应用，如从 Wernicke 失语中恢复的右侧颞上回。在一些患者中，大的病灶累及了 Broca 区和 Wernicke 区，只有 Wernicke 区可以显示对侧代偿性重组(或双侧机能)，引起这样一种局面，本应引起完全性失语损害，剩下了相关的 Broca 失语。当 Wernicke 区免受损害，则从失语中恢复的预后是好的。认知的康复措施也用于高级皮层缺陷的治疗，虽然几乎没有对照研究，但在半侧空间忽视和失语的恢复中，确实显示出康复的裨益。缺陷中的一些类型要比其他类型更容易恢复，例如非流利性失语的患者比流利性失语和理解缺陷的患者更可能从语言治疗中获益。总而言之，导致疾病否认(如疾病感缺失)的损害和认知缺陷相联系，其对康复有更大的抵抗性，高级皮层功能很少完全恢复。定期进行神经心理评分对于量化改善的速度、为认知康复提供特异的建议、改变家居环境、为重返学校或工作制定时间表均是必要的

参考文献

DAMASIO AR, DAMASIO H. Aphasia and the neural basis of language. in *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. 2d ed. M-M Mesulam (ed) New York. Oxford University Press. 2000. pp 294–315

GITELMAN DR et al. A large-scale distributed network for covert spatial attention. Further anatomical delineation based on stringent behavioral and cognitive controls. Brain 122.1093. 1999

HEISS W-D et al. Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. Ann Neurol 45:430. 1999

LEIGUARDA RC, MARSDEN CD. Limb apraxias. Higher-order disorders of sensorimotor integration. Brain 123 860. 2000

MESULAM M-M. Behavioral neuroanatomy: Large-scale networks, association cortex, frontal syndromes, the limbic system and hemispheric specializations, in *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. 2d ed. M-M Mesulam (ed) New York. Oxford University Press. 2000. pp 1–120

—— From sensation to cognition. Brain 121:1031. 1998

26 杨晓娜 译

记忆力减退与痴呆

AD Alzheimer 病

CADASIL 合并皮质下梗塞和白质脑病常染色体显性遗传脑动脉病

CJD Creutzfeldt Jakob 病

CNS 中枢神经系统

CREB 环 AMP 敏感成分结合蛋白

CSF 脑脊液

CT 计算机断层扫描

EDTA 依地酸二乙胺四乙酸

EEG 脑电图

FTD 额颞痴呆

HD Huntington 舞蹈病

LTP 远期增强效应

MMSE 简易精神状态检查量表

MRI 磁共振成像

PD 帕金森病

SPECT 单光子发射计算机断层扫描

TGA 短暂性全面性遗忘

VDRL 性病研究所

定义

痴呆作为一种严重的常见病，70 和 85 岁以上临床诊断记忆力障碍者分别占 10% 和 20% ~ 40%。痴呆为一组多病因综合征，可简单定义为认知功能进行性减退造成以往胜任的日常生活和活动出现障碍。记忆力是最重要且最常发生障碍的认知功能，其他精神功能如注意力、判断力、理解力、定向力、学习能力、计算力、问题解决能力、情绪及行为等亦可受累。易激动、退缩、幻觉、妄想、失眠、抑制力减退等也较常见。精神迟滞或精神病如出现智力下降者亦可发展为痴呆。通常痴呆呈进行性发展，但某些痴呆性疾病病情可稳定无变化。痴呆为一慢性疾病，而谵妄为急性意识错乱障碍，与意识水平的改变有关(从嗜睡到易激惹)。

记忆是一种复杂的脑功能，许多年来引起无数哲学家和科学家的兴趣。目前认为记忆是应用一些不同容量和时限的缓存区完成的精神过程(表 26-1)。视觉记忆(影像记忆)可维持约 250ms，听觉记忆(回响记忆)可维持 1 ~ 2s。即刻记忆(短时或初级记忆)可维持半分钟，最多可记忆 5 ~ 10 个字母。即刻记忆极易消退，要求注意力集中和保持觉醒状态，床边检查时要求患者顺序或逆序背一串数字。近记忆或次级记忆曾被称为“短时”和“长时”记忆，维持时间可从数分钟到数周，存储空间比即刻记忆大。在这部分缓冲区，信息得到巩固，维持时限不定。近记忆的临床检查通常是让患者在 3 ~ 5 分钟后回忆此前给出的 3 个词。远记忆或长时记忆可维持数周到一生，包括所有个人经历和知识。有些内容可准确保持很长时间，而有些内容会模糊或消退。记忆功能包括记录(编码或采集)、保留(存储或巩固)、稳定和检索(解码或恢复)。记录和检索为意识过程。动物实验显示长时记忆需要新的蛋白质合成，稳定过程涉及神经元突触生理改变。

表 26-1 记忆分类

类 型	时 限	检 查	脑 部 定 位
感觉性			
影像性(视觉性)	< 1s	图像	视觉皮质
回响性(听觉性)	1 ~ 2s	咳嗽/犬吠	听觉皮质
即刻(初级/工作)	30s	数字距	外侧裂旁皮质，额叶
近记忆(次级/参考)	数分钟 ~ 数周/月	3 ~ 5min 后回忆 3 个词	海马、乳头体丘脑束、丘脑背内侧
陈述性(明确性)			
事件性		回忆上周行程	边缘系统及联络皮质
语义性		回忆各月名称	
程序性(暗示性)		穿衣	杏仁核、小脑、联络皮质、额叶、其他?
远记忆(参考)	数月 ~ 数年	回忆毕业高校	联络皮质、其他?

心理学家有时还根据记忆内容或存储方式将记忆分为若干亚型。参考记忆指感觉系统从以往经验获得的近期或远期信息。工作记忆指不断由新经验更新的主动过程。事件性记忆包括发生在特定时间和地点的事件的相关信息。语义记忆包括不变的事实、定律、关联、规定等(如国家首都，一周有几天等)。陈述性(明确性)记忆是指必须在清醒状态下回忆的、关于世界和历史人物事件的内容。而程序性(隐匿性)记忆涉及学习和保留某种技术和操作如骑自行车、穿衣服、开汽车等。储存在程序性记忆中的技能可不需意识自动完成。

最后，执行功能是指包括计划、启动、调整行为在内的精神活动，它被认为是大脑完成系统性、目标性活动的中枢组织功能。该功能在反射性和自主性行为缺乏时发挥主动作用。执行功能的解剖学和生理学基础定位可能在额叶。痴呆患者常见执行功能缺陷。

功能解剖及发病机制

痴呆源于脑神经元环路异常及特定部位神经元脱失的总量。记忆解剖基础最初是在研究酒精中毒/维生素 B_{12}缺乏即 Korsakoff 综合征和颞叶手术治疗癫痫过程中发现的。Korsakoff 综合征中显示下丘脑、乳头体、丘脑背内侧核对学习、回忆及再认起重要作用，单侧颞叶手术治疗癫痫造成对词汇和非词汇性内容的轻到中度遗忘，双侧颞叶内侧，包括海马、海马旁回及部分杏仁核切除造成严重顺行性记忆障碍，即不能存储新

记忆，但旧记忆保留。颞叶内侧记忆系统由海马及其邻近皮质组成，包括内嗅、嗅周皮质及海马旁部分。这里包括从内嗅皮质神经元到齿状核，海马 CA3 及 CA1 神经元到下托再回到内嗅皮质的神经环路。Alzheimer 病(AD)中这一通路严重受累。这一系统速度快，但能力有限，在学习和建立陈述性记忆时起关键作用。它在长期重组及巩固的学习过程中持续发挥作用，储存在新皮质中的记忆逐渐从颞叶内侧记忆系统独立出来。这一过程使长时(永久性)记忆逐渐转移给新皮质，从而保证了颞叶内侧系统总可以获得新信息。最近的脑功能显像研究提示学习与记忆涉及与支配运动及接受感觉的皮层相同的区域。不需意识回忆而形成的知觉及运动学习部分是由感觉及运动代表区的扩展或缩小来调节的。例如，一项研究显示弦乐演奏者左手手指的皮质代表区大于对照组个体，提示人体不同部位初级躯体感觉代表皮质大小取决于个体根据经验及目前需要的改变和使用。在分散的皮质区域客观知识(如有关颜色、动物、工具或动作)被组成分散的系统，在这一系统中某一事物的属性被储存在感知这些属性的皮质区域附近，也就是说在对事物进行鉴定时出现活动的区域部分取决于事物的本质属性。程序性(隐匿性)记忆可能涉及海马外的中心如杏仁核、小脑及感觉皮质。额叶不同区域存储不同形式记忆。功能性磁共振成像(MRI)研究显示左前额颞区及右前额双侧海马旁区的局部活动范围大小可分别预测对语言及视觉刺激记忆程度。

生化研究显示胆碱能系统对记忆起重要作用。抗胆碱药如阿托品及东莨菪碱可影响记忆。已知在 AD 患者皮层中胆碱乙酰转移酶(乙酰胆碱形成的催化酶)及烟碱-胆碱能受体减少。AD 患者脑内 Meynert 基底核神经元严重脱失，该结构是大脑皮层胆碱的主要来源。这些发现成为应用胆碱酯酶抑制剂治疗 AD 的基础，它可提高乙酰胆碱水平。行为和情绪由去甲肾上腺素能、血清素能及多巴胺能通路调节。AD 患者脑干蓝斑去甲肾上腺素水平降低。神经营养因子也被认为具有保护胆碱能神经元的作用，在一定程度上有助于记忆。

长期增强效应(LTP)是指突触传递的长期强化作用，它是兴奋性突触刺激的结果，该作用被认为参与记忆的获取和储存过程。LTP 的发生部位在海马，由 N-乙酰-D-天冬氨酸(NMDA)受体及环 AMP 敏感成分结合蛋白(CREB)介导。基因敲落小鼠模型证实第二信使系统在海马 LTP 中起肯定作用。例如，破坏钙/钙调素依赖蛋白激酶或细胞质酪氨酸激酶造成海马 LTP 障碍和空间学习障碍。灭活小鼠神经元糖蛋白 thy-1 后出现区域选择性 LTP 障碍而空间学习功能保留，提示从内嗅皮质到海马齿状回投射的 LTP 不参与某些形式的空间学习(图 26-1)。破坏大鼠海马 CREB 可影响远期记忆。

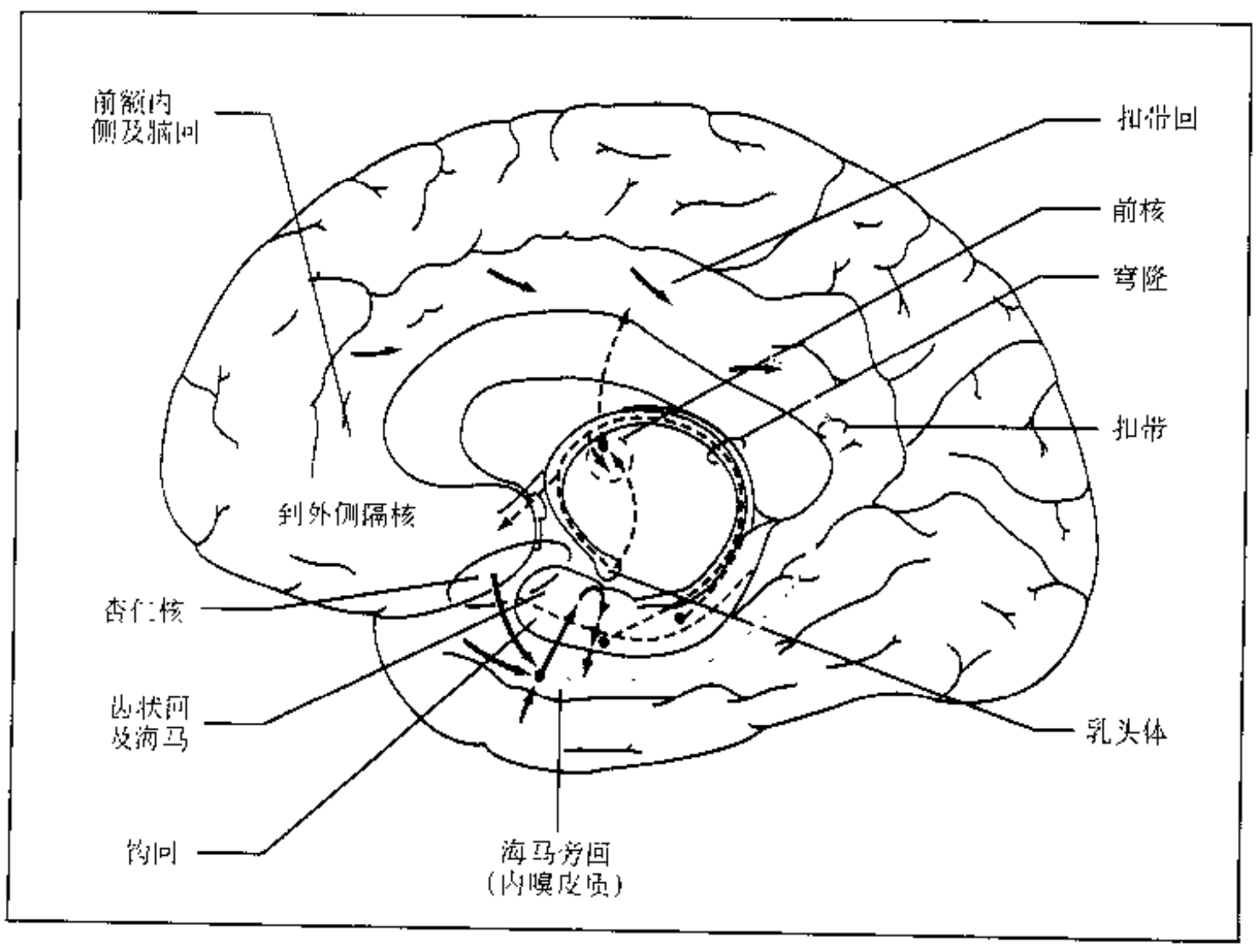


图 26-1 海马的主要通路。

传入通路(灰箭头)从扣带回(皮质联系纤维)及杏仁核会聚到内嗅皮质(部分海马回)。从齿状核到 CA3/CA1 区及钩回的神经元通过多突触环路(黑箭头)与海马发生联系，传到内嗅皮质。传出通路(虚线)主要经过穹隆到达丘脑前核、隔核及乳头体

许多痴呆性疾病并无非常明确的病灶。AD的异常表现为大脑皮层神经元广泛性进行性变性，而多发性梗塞性痴呆由于反复卒中造成皮质多部位散在病灶。广泛的白质病变可破坏脑内相互联系发生痴呆综合征如白质营养不良、多发性硬化和Binswanger病。皮质下结构如尾状核、壳核、丘脑及黑质对认知和行为也有调节作用，但途径尚不清楚。一些学者将痴呆分为皮质型和皮质下型，皮质型痴呆如AD主要表现为记忆障碍，常伴有失语及其他语言功能障碍，皮质下痴呆如Huntington病语言和记忆障碍较少见而更多表现为注意力、判断力、意识及行为障碍。两型在解剖和临床上均存在重叠，不易区别。

一些相对特异的皮质-皮质下通路可能对行为有重要影响。前额叶皮质背外侧部与尾状核背外侧、苍白球及丘脑发生联系，这些通路上的病变可造成组织计划能力减退、语言重复症、认知灵活性障碍、判断力受损。额叶皮质眶回外侧部与尾状核腹内侧、苍白球及丘脑发生联系，该通路病变出现易怒、冲动和注意力不集中。扣带回前部与伏隔核、苍白球、丘脑联系，该通路受损可出现淡漠、言语减少，甚至无动性缄默。

痴呆最重要的独立性危险因素是年龄增加。AD患者50岁以后记忆力逐年减退，这一改变与尸解镜下脑改变相符。随年龄的增加神经元线粒体基因突变缓慢聚集也可能是痴呆的原因。但也有百岁老人记忆力保持良好且无明显痴呆的临床表现。痴呆是否为正常衰老难以避免的结果尚存在争论。

鉴别诊断

造成痴呆的病因见表26-2。

各种病因的发生几率因研究对象的年龄、国家、民族种族不同而不同。西方国家痴呆的常见病因为AD，约占痴呆患者半数以上，血管性痴呆在美国痴呆病因中占第二位，约10%～20%，而在亚洲国家发病比AD多见。其次的两个病因为酒精中毒和帕金森病。包括处方药在内的慢性药物中毒是重要的可治疗性痴呆病因。表中的其他病因虽然较少见，但许多为可逆性病因故亦很重要。将痴呆分为可逆性和非可逆性两大类对于痴呆的鉴别诊断很有帮助。

细微累积(subtle cumulative)的记忆力减退是衰老的自然表现。这种常被当成笑柄的情况成为“老年人良性健忘”。“良性”是指无明显进展或程度较轻，不影响正常生活和工作。然而良性健忘与明显的记忆力减退之间很难区分。一部分良性健忘者会逐渐发展为较明显的痴呆，通常是AD。但尚不清楚为什么有些人会进展而有些人不会。曾有人推测正常衰老时海马神经元数目减少是健忘的基础，但最近的神经元定量分析提出可能并不存在这种“自然”的神经元脱失。

AD是一种伴有广泛的皮质萎缩缓慢进展痴呆性疾病，特征性病理改变为类淀粉样斑及神经纤维缠结。虽然该病在老年人中常见，但排除诊断依然依靠尸解病理。有经验的神经科医生临床诊断的AD与尸解相符率为85%～90%。详见第362章。

血管性痴呆可分为两大类。第一类通常称为多发性梗塞性痴呆、反复多发的脑卒中造成记忆障碍、行为异常及其他认知功能障碍。患者通常有多次突发脑卒中发作史，病情呈阶梯式恶化，检查可发现神经系统局灶体征，常见如偏瘫、偏侧Babinski征、失语、视野缺损等。脑影像学检查可显示多发缺血性或出血性病灶。第二类血管性痴呆是Binswanger病，表现更细微而隐匿，伴弥漫性皮质下血管损害。患者一般患有慢性高血压和/或严重动脉粥样硬化。MRI可发现明显白质改变，又称为白质疏松症。发病机理尚不清楚。因AD和血管性痴呆均较常见，有时患者可同时患有这两种疾病。

合并皮质下梗塞及白质脑病常染色体显性脑动脉病(CADASIL)是一种遗传性血管性痴呆。该病是由于notch3基因突变造成，特征性改变为脑和皮肤小动脉中层致密小体。患者脑MRI示白质弥漫性病变，表现为偏头痛和不伴高血压的反复卒中。

额颞痴呆在早老性痴呆患者中(发病早于65岁)约占10%～20%。首发症状有行为异常如脱抑制、淡漠或易激动，但记忆力相对保留。头颅扫描显示额叶和/或颞叶萎缩。Pick病是额颞痴呆的一种。某些病例呈家族性，与神经纤维缠结形成和tau基因突变有关。

慢性酒精中毒常伴随痴呆(第387章)，可伴有营养不良，特别是B族维生素、尤其维生素B_1、与慢性酒精摄入有关的一些其他尚不明确的副作用也能造成脑萎缩或脑损害。有文献报道一种少见的伴癫痫发作和胼胝体变性的特发性痴呆，主要见于喝红葡萄酒的意大利男性(Marchiafava-Bignami病)。

硫胺素(维生素B_1)缺乏可引起Wernicke脑病，临床表现为营养不良(常为饮酒造成)、意识错乱、共济失调、眼肌麻痹造成复视(Charcot三联征)。硫胺素缺乏损害丘脑、乳头体、小脑中线、中脑导水管周围灰质及周围神经。记忆缺失与丘脑内侧部损伤密切相关如在症状出现早期立即给予肠道外注射维生素B_1(100mg静脉注射，3天后改为每日口服)可使本病逆转，若长时间得不到治疗，可造成不可逆痴呆/遗忘综合征(Korsakoff精神病)甚至死亡。

表 26-2 痴呆鉴别诊断

痴呆最常见病因

Alzheimer 病
血管性痴呆
多发梗塞性
弥漫性白质病变(Binswanger 病)

较常见痴呆病因

维生素缺乏
硫胺素(B_1)：Wernicke 脑病
B_{12}(恶性贫血)
烟酸(糙皮病)
内分泌及其他器官衰竭
甲状腺功能低下
肾上腺功能低下及 Cushing 综合征
甲状旁腺功能低下或亢进
肾功能衰竭
肝功能衰竭
肺功能衰竭
慢性感染
HIV
神经梅毒
乳头多瘤空泡病毒(进行性多灶性白质脑病)
Prion 蛋白(Creutzfeldt-Jakob 病及 Gerstmann-Straussler-Scheinker 病)
结核、真菌，原生动物
类肉瘤样病
Whipple 病
头外伤及弥漫性脑损伤
拳击家痴呆
慢性硬膜下血肿
缺氧后
脑炎后
正常压力脑积水
新生物
原发脑肿瘤
脑转移瘤
副肿瘤边缘脑炎
中毒
毒品、药物、安眠药
重金属
透析性痴呆(铝)
有机毒素
精神病
抑郁症(假性痴呆)
精神分裂症
转变性反应
酒精中毒
帕金森病
药物中毒

变性性疾病
Huntington 病
Pick 病
弥漫性 Lewy 体病
进行性核上性麻痹(Steel-Richardson 综合征)
多系统变性(Shy-Drager 综合征)
遗传性共济失调(各亚型)
运动神经元病(肌萎缩侧索硬化 ALS 及其他类型)
额颞痴呆
皮质基底节变性
多发性硬化
成人 Down 综合征伴 Alzheimer 病
Guam ALS-帕金森-痴呆复合体
其他
血管炎
CADASIL
急性间歇期血卟啉病
复发性非惊厥性癫痫
儿童青少年附加综合征
Hallervorden-Spatz 病
亚急性硬化性全脑炎
代谢性疾病(如 Wilson 病、Leigh 病，脑白质营养不良，脂质沉积症，线粒体突变)

Korsakoff综合征患者即刻记忆、注意广度及意识水平正常但不能回忆新事物，对新事物的记忆严重受损，而病前的记忆相对保留。患者可出现很长时间的意识混乱、定向力障碍或新事物回忆障碍。表面上患者可能对简单任务和即刻命令熟悉、有兴趣也可以完成，虚构常见，可表现为明显的陈述和描述错误，但不总是出现。由于既往维生素 B_1 缺乏已对丘脑腹内侧核及乳头体造成不可逆损害，故没有特异性治疗方法。高分辨 MRI 可见乳头体萎缩。

维生素 B_{12}缺乏见于恶性贫血，可造成大细胞性贫血和神经系统损害(第 107、368 章)。神经系统损害常见脊髓综合征(脊髓病)累及脊髓后索(位置觉和振动觉消失)及皮质脊髓侧束(腱反射活跃及 Babinski 征)；亦可损害周围神经造成感觉缺失、腱反射低下。脑内有髓纤维损害也可出现痴呆。神经系统损害机制尚不清楚，可能与蛋氨酸合成酶活性降低或甲基丙二酸盐及丙酸盐聚集造成 S-腺苷甲硫氨酸(参与髓磷脂甲基化)缺乏引起髓内脂肪酸合成的底物异常有关。维生素 B_{12}缺乏的神经系统表现常合并巨细胞贫血，但有时可不伴贫血。如尽早开始肠外注射维生素 B_{12}(1000μg 肌注每月 1 次连用 1 周，以后每周 1 次连用 1 月，恶性贫血者以后每月 1 次终生用药)可终止病情进展，但如神经系统进一步损害则为不可逆性。

烟酸缺乏(糙皮病)表现为日光性皮疹、舌炎及口角炎。饮食中严重缺乏烟酸及其他 B 族维生素如维生素 B_6 可造成痉挛性轻偏瘫、周围神经病、疲劳、易激惹及痴呆。这种综合征曾见于战犯和集中营中。低血清叶酸水平通常是营养不良的表现之一，但单纯叶酸缺乏并不造成痴呆。

约 20% 的帕金森病患者逐渐发展为痴呆。左旋多巴治疗既不会加快也不会阻止这一过程。一些伴有痴呆的帕金森病患者神经元胞浆内可见包涵体(Lewy 小体)或大脑皮层出现 AD 样改变，部分患者可无特异性皮层病理改变。进行性核上性麻痹是一种伴帕金森样肌强直、运动减少、姿势异常的痴呆性疾病，通常无静止性震颤，可有垂直注视麻痹，左旋多巴治疗效果不佳。

中枢神经系统(CNS)感染常造成谵妄或其他急性神经综合征。一些慢性中枢神经系统感染如结核或新型隐球菌感染可导致痴呆。约 20%～30% HIV 感染者进展阶段可出现痴呆，主要特点为精神运动迟滞、淡漠、记忆障碍。该情况可由继发性机会性感染或 HIV 中枢神经系统直接感染造成。病理表现为弥漫性灰白质多核巨细胞脑炎。神经毒性可能由细胞因子介导或由 gp120 包裹糖蛋白直接毒性作用造成。在无中枢神经系统机会性感染情况下，脑脊液 β_2 微球蛋白水平升高可作为 HIV 痴呆的重要标志。单纯疱疹性脑炎选择性侵犯颞叶下部，可表现为亚急性起病的意识错乱和定向力障碍，但急性综合征较慢性痴呆常见。CT、MRI 及 EEG 可发现颞叶病变。脑脊液蛋白和淋巴细胞增多。中枢神经系统梅毒在抗生素发现以前是造成痴呆的常见病因，现已少见，但在一些有多个性伴的个体中仍可见。脑脊液特点为细胞及蛋白升高，VDRL 实验阳性。

Prion 病如 CJD 为导致痴呆的少见病因(约 1/百万)。CJD 一种表现为典型痴呆、肌强直及肌阵挛的进展迅速的疾病，1～2 年内死亡。这些临床特点偶可见于 AD，鉴别点为 AD 进展缓慢，CJD 脑电图可见明显异常周期性发放。CJD 可合并共济失调和皮质盲。传染性物质为朊蛋白，是一种宿主编码蛋白异常异构体，构相发生改变在受累脑组织内聚集。英国发生的疯牛病是由于给牛的饲料里掺有感染了朊蛋白的羊组织造成。传染性海绵状脑病伴痴呆患者脑脊液免疫学检查 14-3-3 蛋白是一种特异性标志。

中枢神经系统原发性或转移性肿瘤造成局灶神经系统症状或癫痫发作较痴呆多见。但生长于额叶或颞叶的肿瘤，首发症状可为记忆力减退及行为改变。副肿瘤痴呆综合征伴隐性癌变(通常为小细胞肺癌)称为“边缘脑炎”，表现为意识模糊、易激惹、癫痫发作、记忆力障碍，明显的痴呆及感觉神经病。脑脊液常有细胞和蛋白升高，病理可见海马、杏仁核、扣带回及额叶神经元脱失及血管旁淋巴细胞浸润，血液循环中可存在神经元细胞核抗体。该病无特异性治疗。

正常压力脑积水讨论较多但诊断困难。临床典型三联征为记忆力减退、步态异常、尿失禁。最初表现多为步态异常，痴呆较轻。影像学可见侧脑室扩大，无或只有轻微脑萎缩。腰穿检查压力正常或轻度升高，脑脊液正常。本病可为原发性或继发于既往脑膜炎或由于动脉瘤破裂或脑外伤继发的蛛网膜下腔出血，发病机制可能为大脑凸面正常脑脊液循环受阻及静脉系统吸收吸收延迟造成，放射冠内白质传导束纤维牵拉移位。个别患者可通过脑室引流得到缓解但多数不能。临床表现较难与 AD 鉴别。

非惊厥性癫痫发作可表现为意识错乱、朦胧状态、语言混乱，常怀疑为精神病，但脑电图可见痫性发放。如反复发作或呈持续状态，则称为“复杂部分性发作

持续状态”、认知障碍抗癫痫治疗有效，有些为原发性，有些继发于既往小卒中或脑外伤

应注意到一些系统性疾病可间接影响脑产生慢性意识障碍或痴呆，这些疾病包括甲状腺功能低下，血管炎，肝、肾或肺部疾病。肝性脑病可以易激惹、意识错乱起病，缓慢进展为激动、嗜睡或昏迷。

中枢神经系统独立血管炎(中枢神经系统肉芽肿性脉管炎)(第 317、361 章)有时可导致慢性脑病，表现为意识障碍、定向力障碍、朦胧状态，头痛常见，可发生卒中和颅神经病。影像学检查可正常或为非特异性改变。半数病历脑脊液细胞数和蛋白轻度升高。脑血管造影常显示多灶性血管狭窄，个别患者只表现为小血管病变，血管造影不能发现。血管造影表现不特异，可与动脉粥样硬化、感染或其他原因血管病变相似。脑及脑膜活检可见血管内皮细胞增生及单核细胞浸润无自身抗体及免疫复合物沉积，主要表现为细胞介导过程。预后差，但部分患者糖皮质激素或化学治疗有效。

慢性重金属中毒亦可出现痴呆综合征。诊断关键是在工作或家中甚至药物治疗如透析过程中有接触史。铅中毒的神经系统表现多种多样，有疲劳、抑郁、意识模糊，可伴有发作性腹痛和周围神经病，齿龈可见铅线，常出现嗜碱点彩红细胞贫血。临床表现类似间歇期血卟啉病，由于 δ-氨基乙酰丙酸脱氢酶受抑制导致尿卟啉水平升高。有报道烧制陶釉不充分可引起慢性铅中毒。可通过乙二胺四乙酸、依地酸 EDTA 等络合剂治疗。慢性汞中毒可导致痴呆、周围神经病、共济失调、明显抖动，可进展为小脑性意向性震颤或舞蹈-手足徐动。慢性砷中毒可有意识障碍、记忆力减退伴、恶心、体重减轻、周围神经病、皮肤色素沉着、皮肤鳞屑、手指横向白线(Mee 线)，可通过二巯基丙醇络合治疗。研究最多的铝中毒是透析性痴呆综合征，该病是由于肾病透析用水中污染了过量的铝，造成进行性脑病、表现为意识模糊、记忆力减退、激动，继而出现嗜睡、昏睡、语言障碍、肌阵挛常见，脑电图可见严重广泛异常。本病往往是致死性的。病理无特异改变，有报道脑中铝含量增高。应用去离子水透析可减轻本病。虽然给实验动物注射铝可产生脑神经纤维缠结，但透析患者尚未发现缠结或类淀粉样斑。铝中毒与 AD 无直接关系

职业拳击手反复头部外伤可造成痴呆，又称“拳击员脑病”或“拳击家痴呆”。本病进行性发展，可在拳击职业生涯后期甚至退役以后发病。严重程度与拳击生涯长短以总比赛次数有关。疾病早期出现人格改变伴社会不稳定性，有时可有偏执狂、妄想，后期记忆力减退进展到完全性痴呆伴帕金森综合征体征、共济失调或意向性震颤，尸体解剖大脑皮层改变类似 AD，但神经纤维缠结常较类淀粉样斑明显(通常为弥漫性而非神经炎性改变)，黑质亦可见神经元脱失。慢性硬膜下血肿亦可合并痴呆，常在 AD 和 HD 皮质萎缩基础上发生。硬膜下血肿抽出后不能改变病变过程。

脑外伤可出现短暂性遗忘，记忆缺失包括外伤前事件(逆行性遗忘)或外伤后事件(创伤后或顺行性遗忘)。严重创伤后逆行性遗忘可延续到伤前数小时到数周。远记忆通常不受累。随患者恢复，逆行性遗忘的范围缩小或消失。逆行性遗忘常可造成外伤前数分钟记忆永久性缺失，提示即刻记忆系统受损、长时记忆注册障碍。创伤后遗忘的长度取决于脑震荡后意识障碍长短，但即使即刻记忆及数字距正常，创伤后遗忘也可持续存在。创伤后遗忘持续时间提示头外伤的严重程度。学习新事物能力通常是最后恢复的认知功能。有报道逆行性遗忘在伤后数月到数年才恢复，有时催眠、异戊巴比妥访视或电刺激可帮助恢复，提示紊乱的记忆相关神经基质发生重建。

短暂性全面性遗忘(TGA)特点为突发完全性顺行性记忆缺失及学习能力障碍，常发生于 50 岁以后。记忆缺失可发生于精神刺激或体力活动后。发作时患者意识清楚可交流，一般认知功能正常，无其他神经系统症状及体征。患者感到迷惑或反复询问当时的情况。数小时后可恢复记忆新内容的能力。恢复正常后患者不能回忆发病当时的情况。本病通常无明确病因，可能与脑血管病、癫痫(某研究显示 7%)、偏头痛或心律失常有关。一项 Mayo 临床研究观察 277 例 TGA 患者，发现 14% 有偏头痛病史，11% 有脑血管病史，但与 TGA 发作无时间关联，约 1/4 患者可复发，但不增加卒中的潜在危险性。有个别病例报道发作后出现永久性记忆缺失。

精神性遗忘常见个人重要记忆缺失，但尚不能确定是有意回避不愉快回忆还是无意识的抑制。事件特异相关性遗忘常发生在暴力事件如亲友被害或性暴力后，也可发生于严重药物、酒精中毒或精神分裂症后。更多的迟发性精神性遗忘发生在严重精神刺激后的神游状态。处于神游状态的患者因突然迷失个人身份，可离家出走很远。与器质性遗忘相比，神游状态患者常遗忘个人身份及与个人过去经历紧密相关的事件同时其他近期事件的记忆及应用新信息的能力保留、

发作可持续数小时到数天，有时甚至为数周到数年，这时患者会拥有一个新身份。恢复后仍残留神游阶段的记忆缺失。

精神性疾病与痴呆相似。严重抑郁症患者可表现为痴呆，称为“假性痴呆”，与皮层性痴呆不同(对抑郁症患者进行细致检查会发现)记忆和语言功能通常不受累。患者感到迷惑，不能完成日常工作。常见失眠、乏力、纳差、便秘等植物神经系统症状。心理社会背景可提示明显的抑郁诱因。抗抑郁治疗有效。精神分裂症通常不难与痴呆鉴别，但有时较困难。(Kraepelin分类最初将精神分裂症称为早发性痴呆)，精神分裂症发病年龄较多数痴呆性疾病早得多(20～30岁)，记忆力正常，妄想和幻觉较痴呆的更复杂而奇怪。有些慢性精神分裂症患者在后期出现与AD无关的难以解释的进展性痴呆。记忆力减退可能为转变性反应的一部分。这时患者会因记忆力减退而痛苦，但细致的认知功能检查既未发现认知缺陷也不表现出异常形式的认知功能。患者的行为或“错误”地回答问题常提示他们理解问题且知道答案。

包括处方药在内的慢性药物滥用产生的认知模糊是痴呆的一个重要病因。用于治疗失眠、疼痛、兴奋、易激惹的镇静剂、安定类药物及镇痛药可导致意识模糊、记忆力减退、嗜睡，尤其是老年人。停用这类药物可改善精神症状。

病历研究

选择痴呆病人通常需遵循两个前提：最准确的诊断是什么；有无可治疗或可逆性因素。病因诊断大致见表26-3。

病史 要注意记忆缺失发作情况、持续时间和发展。急性或亚急性意识障碍可表现为谵妄，提示中毒、感染或代谢性疾病。老年人持续数年缓慢进展的记忆力减退要考虑AD，首发症状常为理财、驾驶、购物困难，不能理解指令或迷路。人格改变伴脱抑制而记忆保留提示FTD。有突发卒中史伴不规律的进行性加重提示多发梗塞性痴呆。卒中患者常伴有高血压、心房纤颤、周围血管病及糖尿病病史。迅速进展伴肌强直和肌阵挛提示CJD。癫痫发作提示卒中或脑肿瘤。行走困难提示帕金森病或正常压力脑积水，尤其是当出现尿失禁时高度提示后者。有多个性伴或静脉使用毒品提示中枢神经系统感染，尤其HIV感染。反复脑外伤史提示慢性硬膜下血肿、拳击家痴呆或正常压力脑积水。酒精中毒提示营养不良及维生素B_1缺乏。既往胃部手术史可造成内因子缺乏而提示维生素B_{12}缺乏。特殊职业如电池厂或化工厂工作可造成重金属中毒。详细了解用药史，尤其是镇静剂、安定药要考虑慢性药物中毒。痴呆阳性家族史常见于HD、家族性AD及遗传性FTD。近期丧偶、失眠、纳差表现提示抑郁症。

表26-3 痴呆患者评估

常规评估	针对性检查	可有帮助的检查
病史	HIV	脑电图
体格检查	腰椎穿刺	甲状腺功能
实验室检查	肝功能	肾上腺功能
甲状腺功能(TSH)	肾功能	
维生素B_{12}	尿毒素筛查	尿重金属
全血计数	精神运动检查	血沉
电解质	载脂蛋白E	血管造影
VDRL		脑活检
CT/MRI		SPECT
诊断分类		
可逆性病因	不可逆/变性性痴呆	精神异常
举例	举例	抑郁症
甲状腺功能低下	AD	精神分裂症
硫胺素缺乏	Pick病	转变性反应
维生素B_{12}缺乏	HD	
正常压力脑积水	弥漫性Lewy体痴呆	
慢性感染	多发性梗塞白质脑病	
脑肿瘤	帕金森病	
药物中毒		
	相关可治性病因	
	抑郁症	
	癫痫发作	
	失眠	
	激动	
	看护者“精疲力竭”	
	药物不良反应	

体格检查 详细的检查是诊断痴呆的关键，要注意发现神经系统受累的其他体征，寻找提示其他系统性疾病的线索。认知功能检查包括定向力、远近记忆及计算力检查。一些简单常用的床旁认知功能检查(如顺序减7、数字正数或倒数)在表现正常时很有意义，可排除痴呆的诊断，而这些检查中出现的错误较难解释，对诊断意义不大。画钟表及临摹经常用于检查即刻记忆及视空间功能。简易精神状态检查量表(MMSE)总分30分，是一项评价认知功能的简易方法(表26-4)。该检查可迅速检出痴呆，大致评估痴呆的严重程度，追踪病情发展。MMSE受文化和教育程度影响，在痴呆早期和晚期的作用较差。语言功能检查应通过读、写、

埋解和命名完成。静止性震颤、齿轮样肌强直、运动减少和慌张步态提示帕金森综合征。共济失调步态或步态失用(启动困难或双脚协调运动障碍)提示正常压力脑积水。意识模糊、第6对颅神经麻痹及共济失调提示硫胺素缺乏。肌震挛发作可见于CJD或AD。轻偏瘫或其他局灶神经功能缺陷可见于多发梗塞性痴呆或脑肿瘤。双侧腱反射活跃、Babinski征阳性、振动觉、位置觉缺失提示脊髓病变，如维生素B_{12}缺乏。手套袜套样感觉减退及腱反射减低可见于周围神经病，提示潜在糖尿病、维生素缺乏或重金属中毒可能。皮肤干燥发凉、毛发脱落、心动过缓提示甲状腺功能低下。意识障碍伴重复刻板动作提示癫痫发作。听力或视力减退可造成模糊状态及定向力障碍而被误认为痴呆，以上情况老年人常见

表26-4 简易精神状态检查量表

	得分
定向力	
命名：季节/日期/天/月/年	5(每项1分)
命名：医院/楼层/城市/州/省	5(每项1分)
记录	
列出3种事物名称让患者重复	3(每个1分)
注意力计算力	
顺序减7：100依次减7(如93-86-79-72-65)	5(每减对1次1分)
回忆	
回忆前面提到的3个词	3(每个1分)
语言	
命名铅笔和纸	2(每个1分)
复述"no ifs, ands, or buts"	1
完成3步指令(拿着这张纸，将其对折，放在桌上)	3(每做对1项1分)
写"闭上眼睛"让患者按照去做	1
让患者写一句话	1
让患者模仿一幅图案(如五角星)	1
总分	30

实验室检查 是否需要多种实验室检查来诊断痴呆尚存在争议。即便没有明显单一的可治疗病因，内科医生也不想漏掉任何可治疗因素，这样就需要采用多种不同检查来筛选，而每种检查的阳性率都很低，因而消费/受益比值难以估计。许多实验室痴呆筛查评估不主张多种检查。然而即使某项检查只有1%～2%的阳性率，但为了不漏掉可逆性或可治疗的痴呆病因也可能是值得去做的。表26-3列举了大部分痴呆的筛查方法。影像学检查(CT、MRI)因费用较贵存在争议较多，但是可用于鉴别原发及继发性肿瘤、发现局灶性脑梗塞、提示正常压力脑积水或弥漫性脑白质病变，对于AD的诊断也有一定辅助作用，尤其是出现海马萎缩伴弥漫性脑萎缩时，限局性脑叶萎缩提示FTD。认知功能与脑萎缩及白质变性的影像学改变只有轻度联系。诊断AD主要靠排除造成痴呆的其他病因(载脂蛋白E(ApoE)检查对AD诊断的研究见第362章)。血清维生素B_{12}及TSH水平、全血细胞计数、电解质检查及VDRL检查可发现可治疗病因，故应作为常规筛查。腰椎穿刺检查不需作为痴呆诊断的常规检查，但如果高度怀疑中枢神经系统感染如出现谵妄、发热、颈强直时需行该检查。AD患者脑脊液tau蛋白升高，抗β-类淀粉样蛋白减少，但这些检查的临床应用价值尚不肯定。正规的心理测验可判断痴呆严重程度、提示精神性病因及为追踪病程提供半定量方法，但不必应用于每个痴呆患者。除诊断CJD(周期重复发放弥漫性高幅尖波)及潜在非惊厥性癫痫发作外，脑电图对诊断帮助不大。脑(脑膜)活检除诊断血管炎、可治性肿瘤、少见感染(或类肉瘤病)或可疑患病的年轻人外应用不多。当怀疑多发性梗塞或脑血管炎所致的痴呆时可行血管造影外，该检查意义不大。

治疗

治疗的两个主要目的是：一，治疗任何导致痴呆的可纠正病因；二，为患者及看护者提供支持和舒适。病因治疗有：甲状腺功能低下者予甲状腺激素替代治疗；维生素B_1、B_{12}缺乏予补充维生素治疗；抗生素治疗机会性感染；脑室引流治疗正常压力脑积水；适当的手术、放疗和/或化疗治疗中枢神经系统肿瘤；停用镇静剂或影响认知功能的药物；如患者为抑郁而非痴呆(假性痴呆)应予积极抗抑郁治疗，变性性疾病如AD和HD亦可出现抑郁，抗抑郁治疗可有改善。痴呆患者应用抗抑郁药时应注意该类药物可能导致谵妄，建议应用认知功能障碍副作用小、抗胆碱能活性低的药物，如选择性血清素再摄取抑制剂及三环类抗抑郁药〔如去甲丙咪嗪(desipramine)和去甲替林(nortriptyline)〕、抗惊厥药物用于控制癫痫发作。激动、幻觉、妄想、意识错乱治疗困难。这些行为问题是疗养院收容和看护的主要原因。酚噻嗪、氟哌啶醇、苯并二氮卓类等药物可使行为异常得到改善，但可出现镇静、肌强直、运动不能等副作用，小剂量氟哌啶醇(0.5～2mg)、曲唑酮(trazodone)、丁螺环酮(buspirone)、普萘洛尔(propranolol)可减少冲动、治疗失眠而不会加重痴呆。奥氮平

(olanzapine)越来越多地用于治疗幻觉，如果治疗无效，通常是由于用药剂量过高或误用抗胆碱能药物或镇静剂(如巴比妥酸盐或苯并二氮卓类)。

胆碱酯酶抑制剂用于治疗痴呆，其他药物雌激素、抗炎制剂、维生素 E 也用于治疗或预防 AD，以上治疗见第 362 章。

已证实有一种前摄性(proactive)方法可减少住院患者谵妄状态的发生率，包括经常定向练习、认知活动、睡眠增强疗法、视听觉辅助及纠正脱水。

非药物性行为治疗在治疗痴呆中起重要作用。主要目标是使痴呆患者生活舒适、安全、简单化。准备清单、制定日程安排表或贴标签可有一定帮助。进行家务劳动、短时间操作、短程的散步及简单体育锻炼也有效。痴呆病人对于事件的记忆较日常活动记忆差，患者仍可参加一些可记起的体力活动如散步、打保龄、跳舞、打高尔夫球等。痴呆患者通常容易丧失家务活动能力如驾驶、烹饪、理财等，他人如试图帮忙或取代他的工作，患者会抱怨、抑郁或生气。看护者的训斥不但无济于事还会有害，而解释、安抚、分散注意力或保持安静更为有效。理财、驾驶这类活动需逐渐由他人代理，患者会逐渐顺从、适应。不论是驾驶还是厨房、浴室、卧室的环境安全问题都很重要，这些地方要设监视器、有人监督以尽量保证安全。将患者转送到养老院、康复中心或疗养院最初可增加患者的迷惑和激动，反复安抚、细心指导使患者重新适应新环境的过程更顺利。为患者提供一些感兴趣的活动很有益，同时也应注意到家庭成员及护理人员的受挫及抑郁情绪，护理人员常感到内疚和精疲力竭，家人常感到无助和崩溃，将情绪发泄给患者、其他家庭成员或护理人员。应鼓励护理人员充分利用日托及间断休息。痴呆的教育咨询很重要，类似 AD 及相关障碍协会这样的地区及国际性组织有重要作用。

参考文献

BOWEN J et al. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. Lancet 349:763, 1998

CHUI H, ZHANG Q: Evaluation of dementia: A systematic study of the usefulness of the American Academy of Neurology's Practice Parameters. Neurology 49:925, 1997

COREY-BLOOD J et al: Diagnosis and evaluation of dementia. Neurology 45:211, 1995

DESMOND DW et al: Frequency and clinical determinants of Dementia after ischemic stroke. Neurology 54:1124, 2000

FLEMING KC, EVANS JM: Pharmacologic therapies in dementia. Mayo Clin Proc 70:1116, 1995

GALTON CJ et al: Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: A clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. Brain 123:484, 2000

INOUYE S et al: A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. N Engl J Med 340:669, 1999

JIANG Y et al: Complementary neural mechanisms for tracking items in human working memory. Science 287:643, 2000

KAYE J: Diagnostic challenges in dementia. Neurology 51(Suppl 1):S45, 1998

MARTIN LM, FLEMING KC et al: Recognition and management of anxiety and depression in elderly patients. Mayo Clin Proc 70:999, 1995

MILNER B et al. Cognitive neuroscience and the study of memory. Neuron 20:445, 1998

PICCINI C et al: Treatable and reversible dementias: An update. J Neurol Sci 153:172, 1998

27 睡眠障碍

杨晓娜 译

EEG 脑电图	NREM 非快动眼
EMG 肌电图	RBD _ REM 睡眠行为异常
EOG 眼动电图	REM 快动眼
FDA 食品和药物管理局	RLS 不宁腿综合征
GABA γ-氨基丁酸	SCN 交叉上核
LH 促黄体生成素	SSRIs 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂
MSLT 多项睡眠潜伏期试验	VLPO 视叶前腹外侧的

睡眠障碍是内科医师遇到的最常见的主诉之一。在美国超过一半的成人都经历过至少是间断的睡眠障碍。最常见的是偶尔一晚失眠和/或白天困倦。然而，据统计至少有 15% ~ 20% 的成人有慢性睡眠障碍或 24 小时的睡眠失调，这将导致日间机能的严重损害。另外，这类问题可以加重躯体和精神症状。30 年前对此都是给予没有什么诊断价值的催眠药。自从有了睡眠觉醒障碍这一独立的诊断类别以后，对睡眠障碍的药物研究就成为一门临床学科。然而，大多数医生仍然只接受在医学院的教程里安排大约 1 小时关于睡眠障碍的部分。

睡眠和觉醒状态的生理学

虽然各年龄的健康个体睡眠时间的选择、持续时间、睡眠的内在结构有所不同，大多数成人每晚睡 7 到 8 小时。婴儿和老年人有频繁的睡眠中断。在美国，中年人倾向于每天有一次补充睡眠，尽管在某些文化里它被分成中午的打盹和傍晚的小睡。两个主要的神经生理系统控制着睡眠觉醒循环：一个主动形成睡眠和睡眠相关的过程，另一个调整 24 小时内的睡眠安排。这两个系统中内部的异常或者外源的失调(关于环境、药物、疾病)可以导致睡眠或周期节律失调。

睡眠的状态和时相

人类睡眠的状态和时相是以脑电图(EEG)、眼动电图(EOG,一种眼球活动度的量度)和颏颈部表面肌电图(EMG)上的特异图形来划分的。用来划分睡眠、觉醒状态的系列电生理参数的连续记录被称为多参数睡眠图。

多参数睡眠图大致将睡眠分成两个时相:(1)快动眼睡眠(REM)和(2)非快动眼睡眠(NREM)。非快动眼睡眠依次细分为四期,特征是觉醒阈的提高和皮层 EEG 的减慢。快动眼睡眠的特点是低幅、混合频率 EEG,类似于 NREM 第 1 期。EOG 显示了 REM 的眼动类似于睁眼觉醒状态下的表现。颏 EMG 缺少活动,反映了脑干调节的肌肉张力低下是这一时相的特征。

人类睡眠的组成

正常成人的夜间睡眠显示出夜复一夜的一致组成(图 27-1)。睡眠开始以后,通常在 45 ~ 60 分钟内从 NREM 第 1 期进展到第 4 期。慢波睡眠在夜间前 1/3 占优势,占年轻人全部夜间睡眠的 15% ~ 25%。慢波睡眠的百分比受几个因素影响,最主要的是年龄(见下)。剥夺先期睡眠会提高睡眠开始的速度和慢波睡眠的强度和数量。

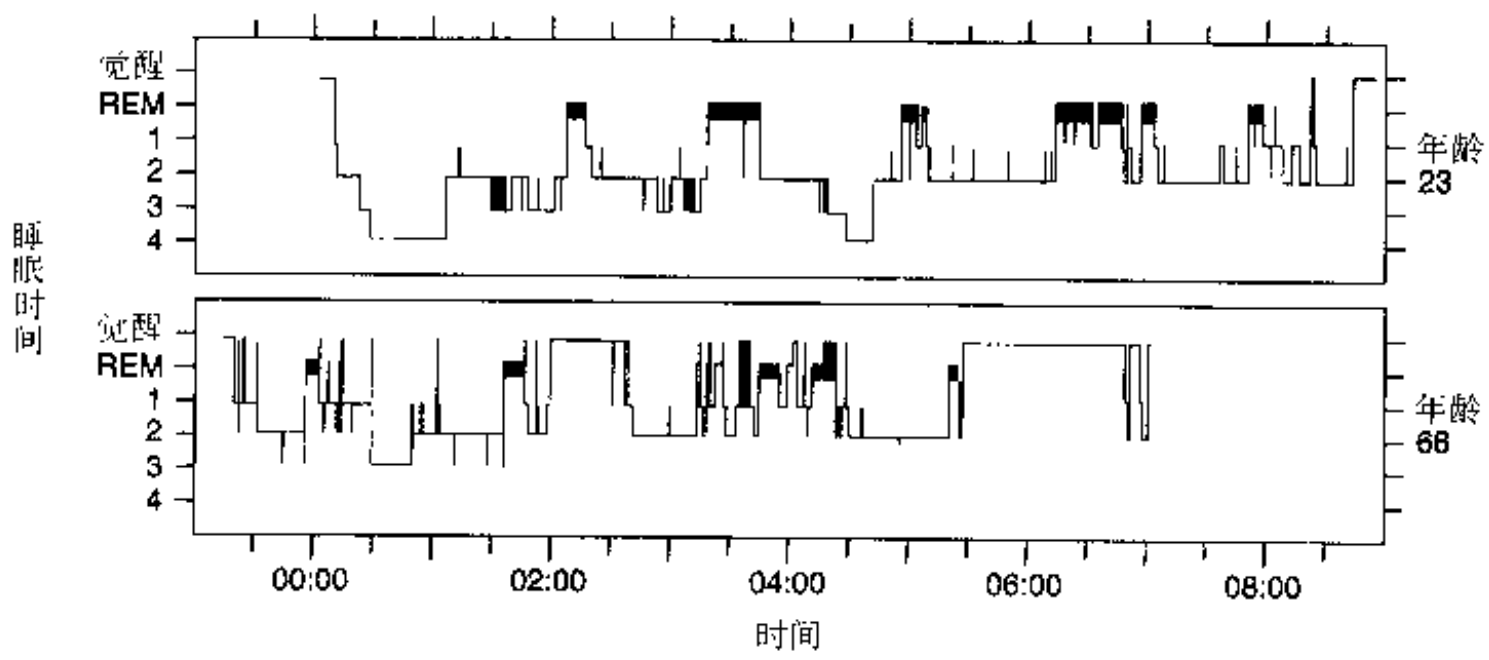


图 27-1

典型的青年人(上图,23 岁)和老年人(下图,68 岁)整夜快动眼睡眠时相、NREM 四期及觉醒状态的。年长的观察对象的记录说明老年人睡眠的特点是慢波睡眠的减少,频繁的自发觉醒,睡眠开始早,清晨醒得早,其余没有某些内科和精神科疾病。

最初的 REM 通常出现在睡眠的第 2 个小时。年青人 REM 中过快的电活动(特别是少于 30 分钟)可能提示一些病理改变,比如内源性的抑郁、发作性睡病、昼夜节律失调或者药物戒断。夜间 NREM 和 REM 平均以 90 到 110 分钟的周期交替进行(次昼夜睡眠周期)。总的来说,REM 睡眠占整个睡眠的 20% ~ 25%,NREM 第 1 期和第 2 期占 50% ~ 60%(老年人更高)。

年龄对睡眠状态的组成有很深的影响(图 27-1)。慢波睡眠在儿童期最强烈,最显著。到青春期、20 ~ 30 岁时迅速减少,30 岁以后,慢波睡眠的数量进行性地近乎线性地下降。组成慢波睡眠的活动波幅降低。另外健康的老年人、慢波睡眠可以完全缺如、尤其是老年男性。

REM 睡眠存在不同的年龄分布。胎儿期,REM 睡眠占整个睡眠的 50%,而且这一百分数与年龄的增长成反比,REM 睡眠的数量在婴儿 1 岁成熟的 REM-NREM 循环建立之后急剧下降。此后直到老年,REM 睡眠在整个睡眠时间的百分比相对稳定。

睡眠的神经解剖

对动物和人类神经系统疾病的创伤研究表明,正常的睡眠觉醒的产生有独特的神经解剖位点。动物实验研究提示延髓网状结构、丘脑、前脑基底都参与睡眠形成,而脑干网状结构、中脑、底丘脑、丘脑前脑基底部对于觉醒状态的形成及 EEG 觉醒有作用(第 24 章)。

当前的假说表明,形成睡眠觉醒所消耗的能量分布于神经元的轴心,从脑干腹侧向前脑基底部延伸,脑干-前脑轴上的各处存在着神经细胞群的复杂组合。近来发现一组 r-氨基丁酸(GABA)和视前叶的腹外侧(VLPO)神经元在睡眠过程中被活化,它们使能提高觉醒系统的乳头细胞核的单胺能细胞群受神经支配。由此引出下面的假设:下丘脑腹外侧神经元在睡眠调节中起决定作用。

此外,REM 睡眠的神经解剖关系位置分散。脑桥的特定区域与 REM 睡眠的神经生理作用有关。脑桥背侧小的损伤会导致下行的肌肉抑制丧失,一般与 REM 睡眠有关;向脑桥网状结构微量注射胆碱能激动剂卡巴可(卡巴胆碱)会形成具有 REM 睡眠全部特征的状态。这种试验性操作模仿了人类和动物的病理情况。比如发作性睡病就是对各种刺激的反应突然完全或一部分麻痹。毒扁豆碱,一种中枢胆碱酯酶抑制剂,可以提

示这种病人突然发作的频率，反之阿托品可以降低发作的频率。相反地，在 REM 睡眠行为障碍中(见下)，患者 REM 睡眠过程中有不完全运动抑制，偶尔会导致 REM 睡眠中的剧烈电活动。

睡眠的神经生化学

早期的实验室研究注重于脑干缝核，提示 5-羟色胺充当了促进睡眠的基本神经递质，而儿茶酚胺与觉醒有关。此后的工作证明缝核 5-羟色胺系统可以促进睡眠，但是它的表达不是必需的。关于睡眠觉醒广泛的药理学研究提示其他神经递质有同样的作用。已知胆碱能神经递质对 REM 睡眠的形成起作用。咖啡因有兴奋作用是因为腺苷，而苯二氮卓类和巴比妥类药物的催眠作用是充当 $GABA_A$ 受体复合物的内生配子。

各种催眠药物已经得到鉴定，尽管它们是否参与内源的睡眠觉醒调整过程尚属未知。它们包括前列腺素 D_2、δ 睡眠诱发肽、胞壁二肽、白介素 1、脂肪酸酰胺和褪黑素。这些物质的催眠作用通常仅限于 NREM 或慢波睡眠，但是增加 REM 睡眠的肽类也有报道。许多公认的“催眠因子”包括白介素 1 和前列腺素 D_2 还有免疫活性，表明免疫功能与睡眠觉醒状态之间的联系。

周期节律的生理学

睡眠觉醒周期在人类 24 小时节律中是最明显的。内分泌系统、温度调节系统、心脏、肺、肾脏、胃肠道和神经行为的功能也存在每日的重要变化。然而在评价每日的变化时，区别那些由周期的环境或行为改变所致的部分(如在直立体位情况下血压和心率的增加)和由内源性摆动过程(各种环境和行为下存在的如皮质醇的周期变化)自发产生的部分是很重要的。

哺乳动物下丘脑的上交叉核(SCN)作为中枢起搏点驱动内源的周期节律。双侧 SCN 的破坏会导致内源周期节律丧失，只有移植供体的同样结构才能恢复节律。这种内源的神经摆动遗传决定的时相，在人类平均约 24.2 小时，正常的与环境昼夜周期的 24 小时同步。哺乳纲与昼夜周期同步的节律周期的产生以视网膜下丘脑束为中介途径，这是联系视网膜与 SCN 的单突触途径。人类对光线的重新开始作用高度敏感，基本在低强度时。

睡眠的时间安排和内部结构由内源起搏点的输出信息决定。与之矛盾的是睡眠趋向的内源周期节奏，困倦、REM 睡眠倾向几乎都在惯常醒来的时候达峰，恰恰在内源体温周期最低点之后；反之，周期性觉醒倾向的节律在惯常入睡前 1 到 3 小时达峰。这些节律的安排是为了在习惯入睡时抵抗睡眠倾向下降。相反仅在通常醒来的时候，睡眠倾向上升。调整睡眠觉醒周期的内源周期起搏点输出信号的误排会导致失眠，同样，夜班工人和跨时区高速飞行后生理节奏遭破坏，会产生警觉性及神经行为的完成减低。

睡眠状态和时相的行为联系

睡眠的多导描记图(polysomnographic)描记在特定的状态和时相与行为的改变有关。在觉醒和睡眠的过渡期(睡眠第 1 期)，事物会反映出微弱的听觉或视觉信号，但未觉醒。此外，在 NREM 第 1 期开始时，混合记忆受抑制，处于睡眠过渡期的个体如果被唤醒，常常否认自己已经睡着了。这种过渡期在慢性部分睡眠剥夺(如每晚睡 4～6 小时)和急性完全睡眠剥夺(如 24 小时不眠)之后自发出现，尽管试图保持持续清醒(见下面“倒班工作睡眠障碍”)

REM 睡眠中醒觉 80% 以上的时候与回忆逼真的梦境有联系。梦境回忆的可靠性随着深夜出现的 REM 睡眠而提高。NREM 睡眠被中止后也有映像，但是这些一般缺少 REM 睡眠时梦境的细节和逼真性。NREM 睡眠中的梦境回忆的发生能随选择性的 REM 睡眠剥夺增高，这表明 REM 睡眠与做梦并非必然联系。

睡眠状态和时相的生理学联系

所有主要的生理系统都受睡眠影响。NREM 特别是慢波睡眠过程中心血管功能的变化包括 BP 和心率的下降。REM 睡眠中阶段性的活动(阵发眼动)与 BP、HR 的改变有关，后者主要受迷走神经支配。心律失常选择性地出现于 REM 睡眠中。呼吸功能也会发生改变(第 263 章)。与放松的觉醒状态相比，在 NREM 睡眠(特别在慢波睡眠)和持续的 REM 睡眠过程里，呼吸节律变能更加规律，而阶段性的 REM 睡眠时，变得非常不规律。NREM 睡眠每分通气量的下降超过了睡眠开始时，代谢节律的下降，导致 PCO_2 较高。

内分泌功能在睡眠中也会发生变化。最突出的是神经内分泌参数的改变。慢波睡眠与生长激素的分泌有关，而睡眠一般与催乳素分泌增多有关。睡眠对黄体生成素(LH)的分泌有复杂的影响：在青春期，睡眠与 LH 分泌增多有关，而对于成熟女性睡眠抑制月经周期卵泡期早期 LH 的分泌。睡眠开始(可能为慢波睡眠)与甲状腺刺激素和促肾上腺皮质激素-皮质醇轴的抑制

有关，这是一种附加于两个系统情况的周期节律的影响。

松果体褪黑激素主要在夜间分泌，包括日活性和夜活性两种，反映了周期起搏点通过 SCN 和松果体腺间的迂回道路来直接调节松果体的活动。褪黑素的分泌不依赖于睡眠的发生，对于整夜不眠的人它也持续存在。另外，外源性的褪黑素能促进睡眠。给白天想睡觉的人应用可以促进睡眠(内源褪黑素水平低时)。然而，几乎没迹象支持在内源性褪黑素高水平，睡眠已经加深的时候，夜间对这些个体应用褪黑素作为催眠药。这就需要个大样本的双盲临床试验来评估褪黑素作为失眠患者促眠治疗的效果。

睡眠还与温度调节的变化有关：NREM 睡眠与对冷热刺激的温度调节的弱化有关。动物试验中下丘脑的感温神经元证明了温度调节位点的 NREM 睡眠依赖的还原作用。REM 睡眠与对温度调节的反应性无关。实际上归因于功能上的温度适应性。然而，温度调节失败潜在的不利影响是极端的环境温度对 REM 睡眠抑制的减弱。

睡眠与觉醒障碍

患者会因下列几种症状之一去看医生：(1)急性或慢性夜间不能充分睡眠(失眠)；(2)慢性的白天疲乏或困倦劳累；或者(3)与睡眠有关的行为表现。对于失眠或白天过度困倦的主诉被当作潜在疾病的综合征。对这些主诉不同诊断的知识，对鉴别其下的内科疾病是必需的。只有那样才能适当地治疗而不是使用非特异的方法(如：非处方的睡眠辅助)。排除诊断系特发性失眠仅在除外其他诊断后方能确立。表 27-1 列出了对有白天过度困倦的患者的诊治方法的要点。

在评价有睡眠障碍的患者时详细询问病史是必需的。特别是病程、严重程度、不适的持续性很重要。与患者的评价-在主诉失眠的病例报道结果是睡眠丧失醒觉功能。当一些患者自己未加注意或没有提起时，朋友或家庭成员提供的信息对辅助评估症状及日常生活受影响的程度很有价值。比如很尴尬的表现象在开车/时鼾声如雷或睡着了。

患者日复一日，睡眠-工作-服药的主诉持续至少 2 周有助于医生更好地了解主诉的本质。应当注意每天工作的次数和睡眠次数(包含白天打盹夜间的觉醒)以及使用药物和酒精的情况，包括咖啡和安眠药。记录睡眠次数以利于识别睡眠周期节律的紊乱如睡眠时相延迟综合征(见下)

多参数睡眠图对于特定疾病的诊断非常必要，像发作性睡病和睡眠呼吸暂停，在其他方面也有用处。除了用来划分睡眠状态和时相的三个电生理变量，标准的临床多参数睡眠图还包括呼吸气道阻力、通气流量、氧饱和度、胫前肌肌电图以及心电图。评估夜间睡眠过程的阴茎肿胀，可以有助于判定患者勃起功能障碍的原因属于心因性的还是器质性的(第 51 章)。

表 27-1 对主诉为白天过度嗜睡的患者的评估

病史及体检所见	诊断评估	诊断	治疗
肥胖，打鼾，高血压	多参数睡眠图和呼吸监测	阻塞性睡眠呼吸暂停	持续气道正压，耳鼻喉科手术(如悬雍垂腭咽成形术)；牙齿矫正；药物治疗(如普罗替林)；减肥(见第 264 章)
猝倒，睡眠幻觉，醒觉难换，家族史	多参数睡眠图和多种睡眠潜伏期试验	发作性睡病-猝倒综合征	兴奋剂(如哌醋甲酯，匹莫林)；抑制 REM 的抗抑郁剂(如普罗替林)；遗传咨询
不宁腿综合征，睡眠紊乱，易患内科疾病(如贫血、肾衰)	多参数睡眠图和双侧胫前肌肌电图	睡眠中间断的肢体活动	如果可能治疗易感因素；多巴胺激动剂(如左旋多巴-卡比多巴)；苯二氮卓类(如氯硝安定)
睡眠紊乱，易患内科疾病(如哮喘)和/或内科治疗(如茶碱)	睡眠醒觉日记	失眠症(见本文)	如果可能治疗易感因素和/或更换疗法；行为治疗；短效的苯二氮卓类受体激动剂(如唑吡旦)

失眠

失眠是睡眠不充分的主诉：可以根据睡眠破裂的性质和病程分类。睡眠破裂的性质给失眠可能的病因提供了重要信息，也是选择特异和适当治疗的中心。失眠再分为难以入睡(睡眠初始)、易惊或保持持续清醒(持续失眠)，早醒(睡眠旁路)或尽管睡眠时间充分仍持续困倦(不恢复的睡眠)。同样地，病程对于决定适当的治疗方案非常重要。失眠的主诉持续 1 晚至数晚(包括发作)被称为暂时性失眠。典型的暂时性失眠是

环境压力或睡眠日程或环境改变(如飞行)。短期失眠持续从几天到3周，病程的中断通常与施得过久的压力，比如手术或短期疾病的恢复有关。长期失眠也叫慢性失眠，持续数月或数年，与短期失眠相对照，需要基础病因的一个全面评估(见下)。慢性失眠常常是一种时轻时重的机能失调，可以自发或压力诱导下恶化。

发生紧张或兴奋的偶然事件时，偶尔一晚失眠是很平常的，不会有持续的影响，但是持续存在的失眠会产生极不利的后果，形式为减弱日常活动的机能，增加意外伤害的风险。亦有明确的证据表明1年以上的失眠史增加了成年人抑郁症进展的风险。另外，突出显著的是慢性失眠的个体卫生保健资源的利用增加，甚至在其控制了内科和精神疾患之后。

外因性的失眠 许多睡眠障碍是外部因素干涉睡眠的结果。短暂的环境性失眠出现在睡眠环境改变之时(如：在不熟悉的宾馆或病床上)或之前，或者生活中一个大事件之后，如职业更换、亲人丧失、疾病，或为最后期限、考试而忧虑。睡眠潜伏期延长，睡眠中频繁醒来、早醒均可发生。一般在数周内恢复。诊疗通常是对症，间断使用催眠药，并解除基础压力。不适当的睡眠卫生学是一种比睡眠本身和/或不利于睡眠的卧室环境更重要的行为模式。噪音和/或光线会干扰睡眠，就像睡觉时同睡人间断的肢体活动或鼾声如雷一样。钟表可以加重对人睡花费的时间的焦虑。睡前服用作用于CNT的药物、饱餐、剧烈运动或热水澡会影响入睡。许多人傍晚参加工作相关的紧张活动，会造成与入睡矛盾的状态。比起吃催眠药来，患者宁愿接受忠告。在上床前避免紧张的活动，养成一种催眠的就寝仪式，创造并保持利于睡眠的就寝环境，与此一致的是，每天应保持规律的起床时间，包括周末。

生理性的失眠 持续的生理性失眠是一种行为障碍，该病患者有明显的夜间睡眠不足。这种睡眠紊乱通常由紧张激动的事件诱发；但是紧张时期养成的不好的睡眠习惯和睡眠信心会在初始事件之后持续很长时间。这些患者变得对努力睡觉和/或对睡眠环境过度在意；失眠是在某种条件下或获得性的反应。他们在计划外的时间(没有尝试睡觉时)或不在家里时更容易入睡。生理性失眠患者的多参数睡眠图记录显示出客观的睡眠紊乱，通常睡眠潜伏期异常地长，夜间频繁醒来；1期过渡睡眠量增加。应当严格注意睡眠卫生，调整睡前产生负面作用的促醒的行为。对于生理性失眠我们选择的治疗方法是行为疗法，仅间断使用药物。当患者醒来超过20分钟，就应当阅读或进行其他轻松的活动，以免为失眠带来的焦虑所烦扰。另外，应当安排好上床和起床时间，使在床上的时间等于总的睡眠时间。这样一般可以造成睡眠剥夺、更大地推动睡眠，最终更好地睡眠。那么睡眠时间就逐渐被延长了。

药物或酒精依赖性失眠 睡眠紊乱可以由于服用多种药物引起。咖啡因可能是失眠最常见的药物原因。服用后的8到14小时人睡潜伏期增加，睡眠中更频繁醒来，总的睡眠时间缩短。对某些患者像3到5杯一样少的咖啡就会明显地干扰睡眠，因此应该1到2个月不喝咖啡尝试改善这些症状。类似地，酒精和尼古丁也会影响睡眠，尽管事实上许多患者用它们来放松促进睡眠。虽然酒精会催眠，缩短睡眠潜伏期，但是即使中等量的酒精在后半夜也会促醒。另外，睡前饮酒对于那些有睡眠呼吸暂停的患者是禁忌的，因为对上呼吸道的肌肉张力有抑制作用。安非他明和可卡因可以急性地抑制REM睡眠和总的睡眠时间，慢性使用将趋向正常。停药后REM睡眠会反弹。

许多处方药会导致失眠。抗抑郁剂、拟交感神经药和糖皮质激素是常见的原因。另外，严重的反弹性失眠，可以由催眠药骤然停用造成，特别是使用大剂量短效的苯二氮卓类药物。因此，使用催眠药物应当用低中等剂量，总疗程一般限制在2到3周内，鼓励逐渐减药。

高海拔性失眠 睡眠紊乱是处在高海拔常见的结果。在高海拔NREM睡眠中大约一半时间出现周期性Cheyne-Stokes型呼吸，REM睡眠中恢复规律的睡眠模式。我们认为缺氧以及低碳酸血症参与形成周期性呼吸。高海拔性失眠的特征是频繁醒来，睡眠质量差，一般在到达高海拔地区的头几晚最糟，但也可能持续下去。用醋氮酰胺治疗可以减少周期性呼吸的时间，实际上减轻了睡眠中的缺氧。

不宁腿综合征 患有这种感觉-运动失调的患者主诉双侧腓肠肌或足部深处蚁走感，有时甚至累及上肢，与不可遏制想移动受影响的肢体有关。对于大多数RLS患者，相较于白天，傍晚或夜间的感觉异常和坐立不安更加严重，频繁地干扰人睡。这种异常静止时加重，通过活动可以暂时性减轻，而周围神经病变继发的感觉异常活动不能缓解。慢性病变的程度时轻时重，睡眠剥夺，咖啡因和妊娠可以使病情加重。成人的发病率是5%。大约1/3患者家族成员里多发病，可能是常染色体显性遗传方式。缺铁和肾功能衰竭事实上可以导致RLS，这被称为继发的RLS。RLS的症状对多巴胺

能药物(如 L-dopa 或多巴胺激动剂)异常敏感。麻醉剂、苯二氮卓类和某些抗惊厥药物也有治疗价值。大多数患不宁腿的患者在睡眠中也可出现周期性肢体运动，但反过来不成立。

周期性肢体运动疾病 周期性肢体运动疾病，像前面提到的夜间肌阵挛，在 17% 的失眠患者中是重要的多参数睡眠图表现，而具有这些表现的患者中 11% 有白天过度困倦(图 27-2)。这一点是偶然发现还是干扰睡眠的原因尚不清楚。在 NREM 睡眠过程中每隔 20 到 40 秒从大拇趾尖到脚背屈(dorsiflexion)历时 0.5 到 5.0s 立体地重现一次，频繁发作持续数分钟到数小时。大部分发作出现在前半夜。这种异常可见于很多睡眠障碍(包括发作性睡病，睡眠呼吸暂停，REM 睡眠行为异常，及各种类型的失眠)，可能与频繁醒来、睡眠时相转换次数增多有关。本病的发病率随年龄增长而增加；65 岁以上没有睡眠障碍的人中 44% 的人睡眠中每小时有超过 5 次间断的肢体运动。病生理机制尚不好解释，不过高位脊髓横断的个体睡眠时会出现间断的下肢运动，这提示脊髓放电的存在。带有双侧胫前肌表面 EMG 记录的多参数睡眠图被用来确诊该病。治疗选择包括多巴胺能药物或苯二氮卓类。

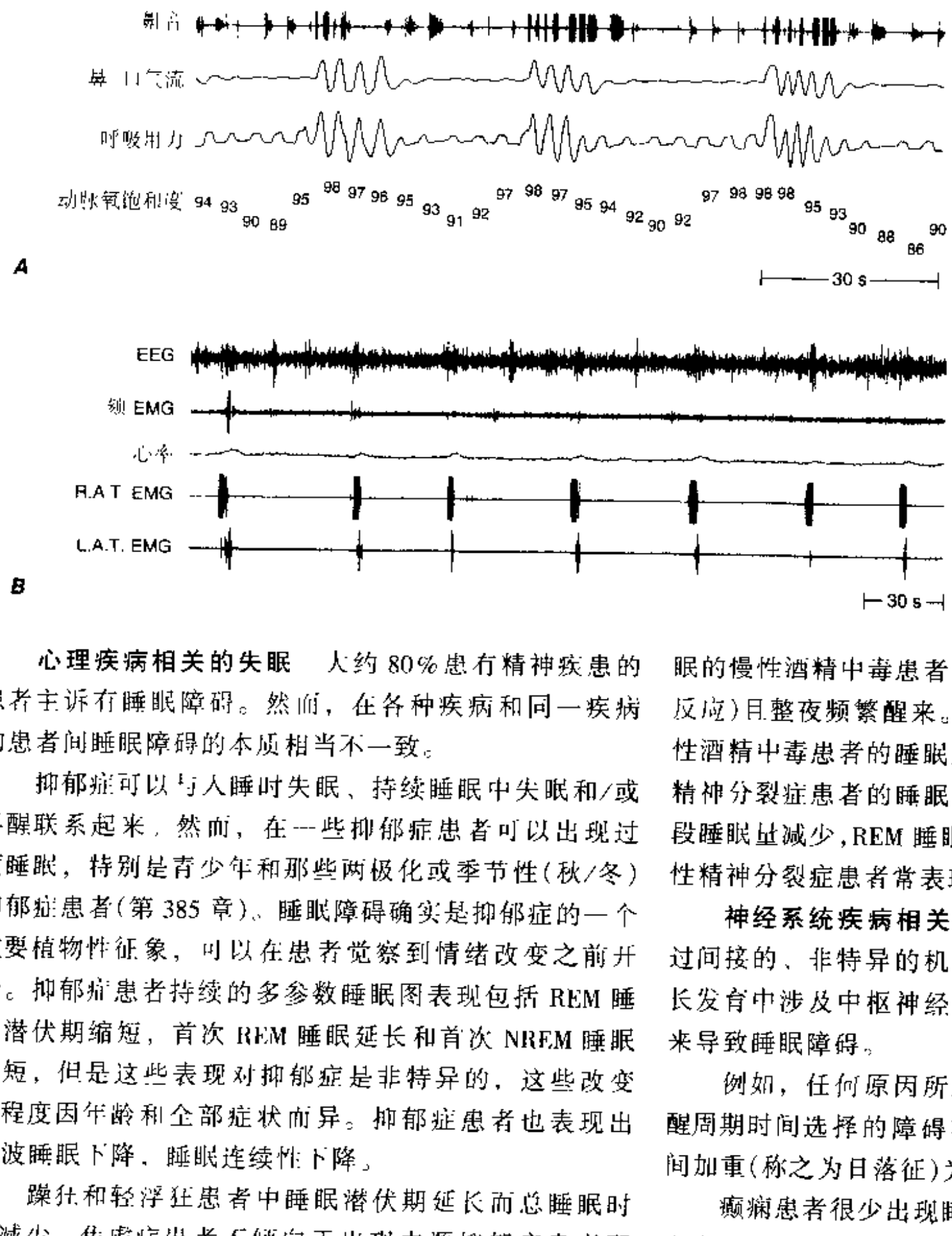


图 27-2

一个患阻塞性睡眠呼吸暂停的患者(A)和一个患睡眠周期性肢体运动症患者(B)的多参数睡眠图。注意当出现持续的呼吸作用力时鼾声和通气量减少，这与后来的氧饱和度降低有关(上半部)。周期性肢体运动有相对恒定的运动间隔，与 EEG 的改变和心率加快有关(下半部)。缩写词：R.A.T 右胫前肌；L.A.T 左胫前肌。

心理疾病相关的失眠 大约 80% 患有精神疾患的患者主诉有睡眠障碍。然而，在各种疾病和同一疾病的患者间睡眠障碍的本质相当不一致。

抑郁症可以与入睡时失眠、持续睡眠中失眠和/或早醒联系起来。然而，在一些抑郁症患者可以出现过度睡眠，特别是青少年和那些两极化或季节性(秋/冬)抑郁症患者(第 385 章)。睡眠障碍确实是抑郁症的一个重要植物性征象，可以在患者觉察到情绪改变之前开始。抑郁症患者持续的多参数睡眠图表现包括 REM 睡眠潜伏期缩短，首次 REM 睡眠延长和首次 NREM 睡眠缩短，但是这些表现对抑郁症是非特异的，这些改变的程度因年龄和全部症状而异。抑郁症患者也表现出慢波睡眠下降，睡眠连续性下降。

躁狂和轻浮狂患者中睡眠潜伏期延长而总睡眠时间减少。焦虑症患者不倾向于出现内源抑郁症患者那样的 REM 睡眠和慢波睡眠的变化。最后，缺少慢波睡眠的慢性酒精中毒患者 REM 睡眠量减少(对酒精的急性反应)且整夜频繁醒来。这与白天警觉性降低有关。慢性酒精中毒患者的睡眠紊乱在戒酒后仍持续存在数年。精神分裂症患者的睡眠结构和生理机能受到干扰(第 4 段睡眠量减少，REM 睡眠剥夺后 REM 睡眠不增加)；慢性精神分裂症患者常表现昼夜颠倒、睡眠破碎和失眠。

神经系统疾病相关的失眠 各种神经系统疾病通过间接的、非特异的机制(如颈椎疼痛或腰背病)或生长发育中涉及中枢神经组织的减少甚至直接控制睡眠来导致睡眠障碍。

例如，任何原因所致的痴呆长期以来就与睡眠觉醒周期时间选择的障碍有关，常以夜间游走和症状夜间加重(称之为日落征)为特征。

癫痫患者很少出现睡眠障碍(第 360 章)。经常在睡眠中有异常行为、多次惊厥发作，鉴别诊断包括 REM 睡眠行为障碍、睡眠呼吸暂停综合征和睡眠周期运动

(见上)。诊断需要夜间的 EEG 记录。其他与异常活动相关的神经系统疾病如 Parkinson 疾病、偏侧舞蹈症、Huntington 舞蹈病和抽动秽语综合征，也与睡眠紊乱有关。可能通过继发机制所致，但是它们的异常活动在睡眠时大大减少。头痛综合征可以表现出睡眠时加重(偏头痛或丛集性疾病)(第 15 章)，原因不明。

致死性的家族性失眠症是一种罕见的遗传性疾病，由两侧丘脑前核和背中央核退化引起，失眠是早期突出的症状。该综合征表现出进行性的植物神经功能障碍，构音障碍，肌阵挛，昏迷，直至死亡。病因是 Prion 蛋白的突变(第 375 章)。

与其他内科疾患相关的失眠 许多内科疾患与睡眠紊乱有关。这种联系常常是非特异的，如睡眠紊乱与慢性风湿病的疼痛之间的联系。注意这种联系是很重要的。因为睡眠相关的症状是许多患者提出的主诉。对这些患者治疗基础内科病或症状是最有效的方法，如上面所提到的，睡觉紊乱也可以由于使用特定的药物像糖皮质激素类引起。

哮喘与睡眠紊乱之间的联系最显著。很多哮喘患者每天气道阻力有明显变化，从而导致夜间特别是睡眠中哮喘症状显著加剧。另外治疗哮喘使用的茶碱复合物、肾上腺素激动剂或者糖皮质激素本身能够干扰睡眠。当睡眠紊乱成为哮喘治疗突出的副作用时，不干扰睡眠的吸入性类固醇(如倍氯米松)可以成为有效的替代品。

心肌缺血也与睡眠紊乱有关。缺血会导致交感神经兴奋出现睡眠呼吸暂停，患者会主诉做噩梦或生动的混乱的梦境，注意到或者没注意到心绞痛或睡眠呼吸紊乱的更多的典型症状。睡眠呼吸暂停治疗可以从本质上改善心绞痛及夜间睡眠质量，发作性夜间呼吸困难也可以作为睡眠相关的心肌缺血的结果出现，这是由于卧位加剧了肺充血所致。

慢性阻塞性肺病和膀胱纤维化、绝经期、甲亢、胃食道反流症、慢性肾功能衰竭及肝功能衰竭一样也和睡眠紊乱有关。

白天困倦的评估

睡眠不足所致的白天机能受损，在临床背景下很难量化有几个原因。首先，困倦与主观地评估睡眠未必成比例。对于阻塞性睡眠呼吸暂停患者，睡眠反复的短暂中断与呼吸暂停发作后的呼吸恢复有关，这会导致警觉性受损，尽管事实上患者可能注意不到这种睡眠破碎。其次，关于警觉性受损的主观描述因人而异。患者可能用“困倦”、“乏力”或“厌倦”来描述自己。可能对那些术语的意思有清楚的了解，然而其他人可能会用同样的术语来描述完全不同的情况 第二，困倦，特别是当极度困倦时，会像酒精一样影响判断力，因此对环境的主观注意力及随之而来的认知运动功能受损。最后，患者可能不愿承认困倦是一个问题，因为他们通常不注意正常警觉性的构成，还因为困倦一般会被轻视，更常被归于缺乏动力而不是睡眠生理需要的不足。

在临床背景下评估困倦，特别要询问正常清醒的时间里出现的睡眠，包括有意识的和无意识的，这可以解决主观描述的不一致，有助于解释困倦对白天机能的不良影响。我们谈到的特殊的地方包括在开车或其他与安全有关的背景下无意识睡眠的出现，上班或上学困倦(困倦与上班、上学成绩的关系)以及困倦对社会生活和家庭生活的影响。白天机能严重受损的迹象[在原发睡眠障碍如发作性睡病，睡眠呼吸暂停，或强制或自选的睡眠觉醒日程表(“倒班的睡眠障碍”见下)的共同作用下]提示了医生的责任心去通知发放机动车驾照的权力机构，因为困倦使交通事故的危险增高。象对癫痫患者一样，尽管各州之间法律要求不同，现存的法律惯例无法找到一致的解释来平衡医生的责任和患者的隐私权。至少医生应当用文件证明与患者谈论过让其注意驾驶车辆的高风险，并劝其暂停驾车直到治愈或好转。

疲乏和困倦的区别有助于区别主诉疲乏的患者如肌痛、慢性疲劳综合征(第 384 章)或激素缺乏如甲状腺机能减退或 Addison 病。虽然患有这些疾病的患者能把白天的症状与睡眠剥夺所致的困倦区分开来，但实际上一般都叠加出现。特别是当原发病也能导致慢性睡眠紊乱(如甲状腺机能减退时的呼吸睡眠暂停)或者异常睡眠(如肌痛)时。

尽管临床对于主诉过度困倦的评估通常是充分的，有时客观量化对评价疗效也是必要的。我们可以用多项睡眠潜伏期试验(MSLT)来评价白天的机能作为睡眠充足的标准。这是指在标准情况下反复测定睡眠潜伏期(到睡眠启动的时间)，经过 4 到 6 次试验的平均潜伏期(清醒时每 2 小时进行 1 次)被当成白天睡眠倾向的客观量度。那些导致病理性的白天嗜睡的睡眠障碍可以用 MSLT 可靠地区别开来。另外，多次测量睡眠起始可以辨别从觉醒到 REM 睡眠的直接过渡，这能提示特定的病理情况(如发作性睡病)。

发作性睡病

发作性睡病既是自主维持觉醒能力的异常，也是REM睡眠调节的紊乱(表27-2)。经典的“发作性睡病四主征”包括白天过度的嗜睡和三个在睡眠觉醒过渡期与干扰REM睡眠特征(如肌张力低下、逼真的梦境)有关的症状：(1)突然地无力或肌张力丧失不伴意识丧失，通常由激动诱发(猝倒)；(2)入睡(睡眠幻觉)或将醒时的幻觉(半醒觉状态幻觉)；(3)将醒时肌肉瘫痪(睡眠瘫痪)。严重的猝倒，患者可以从每天到每年2、3次发作不等。1次发作的程度和持续时间也不同，从短暂的下颌松弛历时几秒钟，到少见病例自发的完全性肌肉弛缓性瘫痪达20到30分钟。虽然发作性睡病起病年龄从5岁到50岁，但症状最常出现在20多岁。一旦证实，这种疾病会缓慢进展而不缓解。继发性发作性睡病已经描述过了(如脑创伤后)。

表27-2 发作性睡病症状的出现频率

症状	出现频率,%
过度的白天嗜睡	100
睡眠障碍	87
猝倒	76
睡眠幻觉	68
睡眠瘫痪	64
记忆问题	50

在美国，大约4000人患有发作性睡病，并可能有遗传学基础。近来，两项独立的发现显示，下丘脑含有orexin神经肽(hypocretin)的神经元在睡眠觉醒调节方面扮演了重要角色：(1)orexin(hypocretin)受体上的2个基因的突变与犬属动物的发作性睡病有关；(2)破坏orexin也就是遗传学不能产生这种神经肽的老鼠出现一种表型，根据行为和电生理标准评估，与人类的发作性睡病类似。另外，莫达非尼，近来FDA批准的一种治疗发作性睡病的药物，能激动含有orexin的神经元。然而，人类发作性睡病的遗传模型比犬类模型要复杂得多。同卵双生子不一致率很高说明1或2个非遗传因素促进了该病的进展。发作性睡病患者的一级亲属仍然有1%的发病率，比一般人群高得多却又比动物模型上所见的低得多。值得注意的是，几乎所有具有猝倒发作的患者的细胞原DQB*0106(通常在20%～30%的一般人群中可见)是阳性的。

诊断 虽然发作性睡病本质上和独特的特点一直在进一步明确，但其诊断标准仍有争议。当然，如果没有特异的诊断要点，白天过度嗜睡的客观证据典型病例MSLT平均睡眠潜伏期<8分钟是很重要的。其他导致过度嗜睡的情况如睡眠呼吸暂停或慢性睡眠受限等必须严格去除。其他发作性睡病的客观诊断要点是在MSLT中至少2次打盹里出现REM睡眠。过多的REM抑制也表明50%的该病患者睡后立即或数分钟内出现REM睡眠，很少有未患病的个体坚持日常的睡眠觉醒时相表。典型的发作性睡病四主征中与REM相关的症状表现各异。更加明显的证据显示具有猝倒(一半或2/3患者)的该病患者比那些没有这一症状的患者表现出更相似的群组。然而猝倒的病史很难被可靠地证实。睡眠、半醒觉幻觉及睡眠瘫痪在未患病的个体中经常见到，而仅在一半患者身上出现。夜间睡眠中断在患者中很常见，但也是一种非特异的症状。同样地，觉醒过程中(一种催眠样状态，此时存在简单的运动行为)自发行为的病史对该病也不特异，作用最重要的是证实白天嗜睡的表现。

治疗 发作性睡病的治疗是对症治疗。用兴奋剂治疗嗜睡。哌醋甲酯是最常用的药物，通常起始剂量是10mg Bid，必要时可加量，最大达20mg Bid。用匹莫林来替代是因其半衰期较长，但效果较差。近来在几名儿童中发现与致死性的肝功能衰竭有关。右旋安非他明10mg Bid和甲安非他命也较常用。最近，莫达非尼，一种新的催醒剂，已经获FDA批准用于治疗发作性睡病的白天过度嗜睡，常用剂量为200～400mg/d。它是一种长效药物，较其他几种药物副作用少。

REM相关症状猝倒、睡眠幻觉及睡眠瘫痪的治疗需要用抗抑郁剂有效地抑制REM睡眠。三环类抗抑郁剂[如普罗替林(10～40mg/d)，氯丙咪嗪(25～50mg/d)]和选择性的5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)如氟西汀(10～20mg/d)]在美国非常常用。因抗胆碱能的副作用——(三环类)睡眠紊乱及性功能障碍(SSRIs)，大大限制了抗抑郁剂的使用。夜间充足的睡眠和白天有计划的打盹(可能的时候)对于发作性睡病是很重要的预防性治疗。

睡眠呼吸暂停综合征

睡眠当中呼吸机能减退象夜间睡眠紊乱一样是白天过度嗜睡的常见且重要的原因。在美国，大约有200万～500万人睡眠时有持续10到150秒的呼吸减弱或停顿，每晚出现30到数万次。这些发作可能是由于气道的堵塞(阻塞性睡眠呼吸暂停)、呼吸动力丧失(中枢性睡眠呼吸暂停)或者这些因素的共同作用(混合性睡眠

呼吸暂停)(图 27-2)。不能很好地认识并治疗这类疾病会导致：严重的、经常致残的白天警觉性下降；增加睡眠相关的机动车事故的危险；高血压及其他严重的心血管并发症；并增加死亡率。睡眠呼吸暂停特别常见于超重的男子和老年人，然而估计有 80%～90%的患者仍未诊断。这一点很不幸，因为有效的治疗是可行的。读者请考虑第 263 章关于这类疾病诊治的综述。

异常睡眠

异常睡眠这一术语是指睡眠中出现的异常行为。异常睡眠由 NREM 睡眠、梦游和夜间恐惧所致的短暂的混乱的唤醒引起。主诉通常是行为本身，但是异常睡眠会干扰睡眠的连续性，或者轻度降低白天的警觉性。只有一种异常睡眠出现在 REM 睡眠时，即 REM 睡眠行为障碍(RBD,见下)。

梦游症 患有这种疾病的患者表现出无意识的从简单到复杂的运动肌活动。患者可以离开床，行走，不适当小便，吃东西或者离开屋子，而仅仅保持部分意识。完全清醒很困难，一些患者可能对摇撼甚至暴力行为来唤醒有反应。梦游出现在 NREM 睡眠 3 期和 4 期，最多见于儿童和青少年，这时这两期睡眠最健全。发作之间通常是孤立的，但是 1%～6%的患者经常发作。原因不明，不过大约 1/3 的患者有家族基础。

睡眠恐惧 这种疾病也称为夜惊，主要见于幼小的儿童人睡的头几个小时，NREM 睡眠的 3 期和 4 期。患儿突然尖叫，自发醒来伴有大汗、心动过速和过度换气。患儿很难唤醒，早晨醒来后很少回忆起这种发作。反复发作很罕见，治疗常常通过家长消除孩子的疑虑的方法。睡眠恐惧和梦游症都表现为醒觉异常。相反地，梦魇(梦境焦虑发作)出现在 REM 睡眠，导致完全清醒，对于不愉快的发作有完整的记忆。

REM 睡眠行为障碍 RBD 是一种罕见的疾病，有别于其他异常睡眠，它出现于 REM 睡眠中。最常见于中、老年男子，他们中多数人之前有神经疾病史。事实上，超过 1/3 的患者在 10～20 年内发展成帕金森病。同睡者报告出现的症状是睡眠时摇动或有暴力行为。与典型的梦游症相对照，伤害自己或同睡者不少见，而且清醒后，患者能生动描述常常是不愉快的梦境。最主要的鉴别诊断是夜间癫痫发作，可以通过多参数睡眠图来除外。RBD 的 EEG 缺乏痫样放电，REM 睡眠中 EMG 可以观察到通常是运动迟缓的解抑制，这些与复杂的运动行为有关。发病机制不明，REM 睡眠过程中脑干部介导下行运动神经抑制功能受损，可能与此有关。支持这一假说的是 RBD 和控制 REM 睡眠运动抑制的双侧脑桥被盖部损毁动物的睡眠惊人地相似。用氯硝西泮治疗在几乎所有病例都有持续的疗效。

睡眠磨牙症 磨牙症是睡眠中无意识地、有力地磨牙。10%～20%的人患病。患者通常不注意这一问题。典型的发病年龄是 17 到 20 岁，通常在 40 岁以前自行缓解。两性发病的几率是均等的。治疗视牙齿损伤的危险而定。许多病例是通过牙科检查诊断的，损伤较轻，不需治疗。更严重的病例需要一个橡皮牙齿护套来预防牙齿损伤。对于一些病例，当磨牙症是心理压力的表现时，处理压力或生理性反馈有效。有报道用苯二氮卓类有效。

睡眠遗尿症 与梦游症和睡眠恐惧相似，遗尿症是另一种异常睡眠，它出现在青少年慢波睡眠中。5 或 6 岁以前，夜间遗尿应当被看作发育过程中正常的表现，这种疾病通常在青春期自发地改善。青春期晚期出现率是 1%到 30%，成年人很罕见。开始治疗的年龄界限依家长及患儿对这一问题的关注程度而定。遗尿持续到青春期或成年可能提示不同的基础疾病。对于年龄较大的患者必须鉴别原发和继发的遗尿，后者的定义是那些曾完全控制 6 到 12 个月再次遗尿的患者。原发遗尿症的治疗从适当的年龄开始(5～6 岁以上)，坚持做膀胱训练操和行为疗法。原发的遗尿中泌尿系统的异常很常见，所以必须要进行泌尿系统检查。继发性遗尿症的重要原因包括情绪障碍，尿路感染或畸形，马尾损伤，癫痫，睡眠呼吸暂停和某些药物。对症的药物治疗常用鼻内去氨加压素或口服奥昔布宁氯化物或丙咪嗪。

各种各样的异常睡眠 其他临床类型是对异常睡眠的定义的补充，睡眠中它们有选择地出现，与一定程度的睡眠紊乱有关。例如夜间摇头，说梦话，夜间发作性的肌张力障碍和夜间下肢痛性痉挛。

睡眠周期节律失调

表现为失眠或睡眠过多的患者可能为睡眠时间选择的失调而不是睡眠的产生。睡眠时间选择的失调可以是器质性的(例如,归因于生理节奏起搏点内部的病变或刺激的传入缺陷)或环境产生的(例如,归因于从环境中去除刺激物的紊乱)。无论什么病因，这些症状都反映了基础的生理节奏起搏点对睡眠觉醒功能的影响。因此，在适当的时机应针对去除波动给予有效治疗。

快速改变时区(时差)综合征 每天有超过 6 千万人

中耳炎(AOM)或中耳感染。病毒性上呼吸道感染可引起咽鼓管粘膜水肿，引起或合并急性中耳炎。中耳炎类似于上呼吸道感染，在秋、冬、春季节多见。中耳炎的发病率随年龄增长而下降。超过2/3的儿童在3岁以下曾患过中耳炎，而成人只占0.25%。

症状包括耳痛、发热和听力下降。检查可见鼓膜运动减弱、鼓膜充血、混浊、膨隆或内陷。有时可见鼓膜穿孔和耳漏

在儿童，急性中耳炎最常见的病原菌是肺炎链球菌(35%)、流感嗜血杆菌(25%)和卡他球菌(15%)。1/4的患儿可发现有病毒单独或与细菌混合感染。成人急性中耳炎的研究较少，最常见的致病菌也是肺炎链球菌(21%)和流感嗜血杆菌(26%)。90%以上的流感嗜血杆菌感染是由非典型细菌株引起，而由B型细菌引起的感染可伴菌血症或脑膜炎。

治疗 急性中耳炎的治疗一般根据常规用药，只有患者出现中毒症状、无免疫应答或感染难以控制时，才进行诊断性鼓膜穿刺。尽管大约1/3的流感嗜血杆菌菌株和至少3/4的卡他球菌菌株可产生β-内酰胺酶，但大多数学者认为用羟氨苄青霉素治疗一般患者是有效的。对β-内酰胺酶阳性菌敏感的其他药物有羟氨苄青霉素/克拉维酸(口服875mg，一日2次，共7～10天)，增效联磺、红霉素/磺胺异恶唑、6-甲氧基红霉素和口服第二代头孢菌素类(如洛拉卡比、头孢丙酯和头孢呋酯)。耐青霉素的肺炎球菌，目前最大的问题是不能被β-内酰胺酶(第138章)凋解。对中间产物耐药的菌株用大剂量的羟氨苄青霉素或克林霉素、红霉素或增效联磺治疗有效。象左氟沙星喹诺酮类药物，尽管在儿童未被批准应用，但对成人是有效的。严重的感染或高耐药菌株的感染需要胃肠外用头孢曲松或万古霉素。用抗组胺药辅助治疗急性中耳炎，其疗效尚不确切。

儿童急性中耳炎的反复发作都是由同样的致病菌引起(肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他球菌)。然而，最初的再次发病(75%)不是复发，而是由不同的细菌或菌株引起。成人反复发作性中耳炎可能与儿童相似，但对此研究很少。对反复发作性中耳炎的治疗应用对耐药菌株敏感的抗生素。虽然，长期使用抗生素有产生更多的耐药菌株的危险，但对频发的中耳炎(如6个月内发作3次)在冬季每日一次羟氨苄青霉素或磺胺异恶唑可预防发作。

浆液性中耳炎

渗出性中耳炎或浆液性中耳炎的特征是中耳持续积液数月，而无其他感染的征象。患耳听力下降25dB。中耳液体培养通常为阴性。尽管有报道，儿童应用抗生素治疗中耳积液消除快，但一般情况下不主张使用抗生素，以免增加耐药的危险。儿童行腺样体切除、鼓膜切开以及鼓膜置管可缩短病程。

慢性化脓性中耳炎

慢性化脓性中耳炎的特征是听力下降和耳内无痛性间断流脓。检查可见鼓膜中央部穿孔以及来自中耳的脓性分泌物。如果胆脂瘤形成，一般是边缘性穿孔。致病菌一般为绿脓杆菌(40%)、金黄色葡萄球菌(20%)、克雷白杆菌(20%)和其他肠道革兰氏阴性菌。50%的病例可培养出厌氧菌，厌氧菌通常与需氧菌混合感染。CT扫描有助于判断需手术清除的感染病灶，如胆脂瘤或乳突死骨。为便于治疗，该病分为2型：胆脂瘤型和非胆脂瘤型。前者通过手术清除胆脂瘤可以治愈。而后者需要多个疗程的抗生素滴耳液以消除“活动期”病变，但不易被治愈。全身应用抗生素的作用尚不确切，有报道，对局部及口服抗生素治疗无效、仍持续耳漏的非胆脂瘤型中耳炎的患儿，静脉使用一疗程的抗生素，可使78%的患儿得到长期控制。

结核性中耳炎少见，且常被误诊。症状类似于非结核性慢性化脓性中耳炎，但常规抗生素治疗无效。检查可见鼓膜多个穿孔，并在中耳可见“珍珠样”或“松软样”组织。只有30%的病人胸片显示活动性结核，治疗同其他类型的肺外结核病。

乳突炎

乳突是耳后颞骨的一部分，它气化呈蜂窝状，被覆呼吸上皮。乳突气房与中耳相通。中耳炎初期中耳积液大多数也伴乳突积液。然而，在抗生素时代，乳突炎已很少见，这大概与中耳炎的积极治疗有关。

乳突炎的特点是乳突气房间隔破坏。患急性乳突炎的患者乳突部红肿热痛。当发生骨膜下脓肿或蜂窝织炎时，耳廓被推向前外。CT显示骨质破坏或乳突部脓肿。

乳突炎的细菌学检查结果各家报道不一，部分患者的致病菌与急性中耳炎相同(肺炎链球菌和流感嗜血杆菌)，其他的致病菌有金黄色葡萄球菌和革兰氏阴性菌，包括假单胞杆菌。治疗最好根据鼓膜穿刺抽液培养的结果应用抗生素。开始应用广谱抗生素如替卡西林/克拉维酸和窄谱抗生素如庆大霉素或环丙沙星。

中耳炎和乳突炎的并发症

颅外并发症包括听力下降、迷路炎和面神经麻痹。由乳突炎引起的其他并发症还有：感染侵及颞骨的骨膜下形成骨膜下脓肿或感染穿破乳突尖在胸锁乳突肌的深面形成颈深部脓肿(Bezold 脓肿)。颅内并发症有硬脑膜外脓肿、硬脑膜血栓性静脉炎(通常为乙状窦)、脑膜炎和脑脓肿。

口腔和咽部感染

口腔感染 口腔的界限是从口唇到舌的轮廓乳头。极易移生草绿色链球菌和厌氧菌。这些细菌可引起该区域的各种感染。牙龈炎是牙龈的感染，是牙周疾病最早的表现形式。寄居在口腔的厌氧菌，特别是革兰氏阴性厌氧孢子如 Prevotella intermedia，是最常见的致病菌。奋森咽峡炎(Vincent angina)，又称急性坏死性溃疡性龈炎或战壕口炎，患者有口臭和牙间乳头的溃疡，口腔厌氧菌是其病因。口服青霉素和甲硝唑或单独使用克林霉素对牙龈炎和奋森咽峡炎是有效的。

Ludwig 咽峡炎是一种起病急、发展迅速、可危及生命的舌下和颌下间隙的蜂窝织炎，它一般由下列磨牙感染引起。患者有发热和流涎，舌下弥漫水肿将舌向上向后推移。如感染扩展至声门上组织可引起呼吸道阻塞。静脉应用对链球菌和口腔厌氧菌敏感的抗生素，如羟氨苄青霉素/舒巴克坦(3g,每 6 小时一次)或大剂量青霉素和灭滴灵，然后再口服抗生素，总的疗程为 14 天。应密切观察呼吸道梗阻的情况，必要时行气管插管或切开。

坏疽性口炎，又称走马疳，为暴发性，是口腔和面部组织的一种坏疽性感染，常发生在严重营养不良和极度衰弱的病人，特别是儿童更多见。起病初期在下颌牙龈出现坏死性溃疡。它是由口腔厌氧菌引起，梭菌螺旋体最多见(如核粒梭形杆菌)。治疗要大剂量应用青霉素、清创和纠正营养不良。

单纯疱疹常发生在口唇，也可在舌和颊部粘膜出现痛性小水疱。发病初期需要静脉水化并用无环鸟苷治疗。鹅口疮，又称口咽念珠菌病，是由念珠菌属引起，如白色念珠菌。它多发生在新生儿、长期使用抗生素的患者和免疫功能紊乱的患者。90%以上的艾滋病患者可感染鹅口疮。它表现为“烧伤样”舌或“脱皮”的咽喉，检查在舌和口腔粘膜上可见白斑。治疗要局部应用抗霉菌药(克霉素、制霉菌素)或口服氟康唑。对耐氟康唑的艾滋病患者，治疗是困难的，用伊曲康唑漱口液或两性霉素 B 悬浮液含漱可有一定效果。

咽炎 大多数咽炎是病毒感染，为感冒的一部分，多数是由鼻病毒、冠状病毒或副流感病毒引起。病人有咽痛、咽分泌物增多和咳嗽，咽部红肿，但无渗出，流感病毒和腺病毒引起的感染咽痛较剧烈，可伴发热和肌痛。然而，腺病毒感染常有渗出，类似于链球菌性咽炎。由 EB 病毒引起的传染性单核细胞增多症，咽痛剧烈。有一半的传染性单核细胞增多症患者发生渗出性咽炎或扁桃体炎，同样也与链球菌的感染类似。由柯萨奇病毒引起的疱疹性咽峡炎的特征是发热、咽痛、肌痛，在悬雍垂与扁桃体之间的软腭上可见疱性粘膜疹，一般有 2～6 个疱疹，开始为小疱性丘疹，然后破溃形成溃疡。发热非渗出性咽炎在 HIV 感染后数周常有急性病毒后综合征的症状。

咽炎最主要的致病菌是 A 组链球菌(化脓性链球菌)。该菌占所有咽炎患者的 15%，可引起严重并发症：化脓性(扁桃体周围和咽后脓肿)和非化脓性(猩红热、链球菌中毒性休克综合征、风湿热和肾小球肾炎)。典型的临床表现为发热、剧烈咽痛、颈淋巴结肿大、扁桃体和咽部感染(渗出性)。但多数链球菌性咽炎症状较轻，咽部轻度红肿无渗出，与感冒引起的咽炎相似。尽管，某些患者仅为病毒性咽炎和 A 组链球菌的移生，这些患者也必须按链球菌性咽炎治疗。通过细菌培养可明确诊断，也可行快速抗原试验，该试验的敏感性较特异性试验低：其阳性结果的价值认为与阳性培养等同，而阴性结果需行培养进一步确定。肌注青霉素(1.2 百万单位)或口服青霉素(250mg,每日 4 次)或红霉素治疗 10 天，可杀灭病原菌。特别在欧洲，由于耐红霉素的菌株增加，因此在用药前，首先要确定红霉素的敏感性。其他抗链球菌的抗生素也可应用(如羟氨苄青霉素,头孢氨呋肟)。有报道，用 4 天的头孢氨呋肟与用 10 天的青霉素疗效是一致的。然面，对风湿热的预防研究只有青霉素(见第 235 章)。

咽炎的其他致病菌包括 C 和 G 组链球菌、淋病奈瑟菌(第 147 章)、溶血性阿卡诺耳菌、结肠耶氏菌和非常少见的白喉杆菌(第 141 章)。另外，支原体肺炎(第 178 章)和衣原体肺炎(第 179 章)也可引起咽炎。

扁桃体周围脓肿可继发于未经治疗的链球菌性咽炎。口腔厌氧菌对扁桃体周围脓肿也起重要作用。患者常有剧烈咽痛和言语含糊不清，如同口含“热土豆”。检查可见单侧扁桃体周围明显红肿，悬雍垂偏向对侧。治疗可由耳鼻喉医师穿刺抽吸加抗生素治疗，

如羟氨苄青霉素/舒巴克坦(3g,静脉每6小时一次)，青霉素加灭滴灵或克林霉素。

喉炎、哮吼和会厌炎

喉炎

喉炎的特征是声嘶。大多数急性喉炎的患者是由病毒感染引起的(鼻病毒、流感病毒、副流感病毒、柯萨奇病毒、腺病毒或呼吸道合胞病毒)。急性喉炎也可由A组链球菌和卡他球菌感染引起。喉炎不同于会厌炎(见下面)，除非咽喉培养为A组链球菌，这些病人需用青霉素治疗，其他患者治疗的目标仅仅是改善症状。

由感染引起的慢性喉炎很少见，它必须与由新生物引起的声嘶鉴别。结核性喉炎在直接喉镜下检查时可被误诊为喉癌，其喉和声门上的病变包括粘膜充血和增厚、小结和溃疡，有报道发热和盗汗病史很少见，但大多数的胸片见肺尖增厚和纤维化。活检可见耐酸杆菌肉芽肿，培养可明确诊断和了解致病菌的药物敏感性。喉结核病传染性很高，因而，应和活动性肺结核(第169章)一样进行预防和治疗。喉的霉菌感染包括组织胞浆菌病(第201章)、酵母菌病(第203章)和念珠菌病(第205章)。组织胞浆菌属和芽生菌属可在喉内引起结节伴或不伴溃疡形成。在免疫抑制或患慢性皮肤粘膜念珠菌病的患者，念珠菌属可引起合并有鹅口疮的喉炎。

哮吼 哮吼又称急性喉气管支气管炎，是引起显著声门下水肿的上下呼吸道感染。它主要发生在2~3岁的幼儿。通常发生在上呼吸道感染后1~2天。症状包括发热、声嘶、海豹吠样咳嗽和喘鸣。最常见的病因是副流感病毒感染，其他还有流感病毒和呼吸道合胞病毒。

哮吼不同于会厌炎(见下面)，会厌炎通常发展快，易产生中毒表现，颈部X线片对除外会厌炎有帮助，但不可靠。在哮吼患者，颈部正位X线片可显示声门下水肿("沙漏征")，而在会厌炎患者，颈部侧位X线片则显示会厌增厚。

重度哮吼的患者应住院治疗，通过脉搏血氧定量法检测血氧饱和度，密切观察呼吸道梗阻情况。通常给予加湿，但其效果尚不确切，局部喷雾消旋肾上腺素可暂时(2小时)改善患者的严重喘鸣，但必须注意这些病人可能会发生反跳性水肿。糖皮质激素治疗(雾化或胃肠外用药)显然是有效的，而且其效果常在用药后1~2小时出现，有临床报道，单独肌肉注射地塞米松或布地奈德喷雾剂喷雾，可使50%以上的中度哮吼的患儿，免于住院治疗。

会厌炎 急性会厌炎是一种起病急、发展快、可危及生命的会厌蜂窝织炎，它可引起完全性气道梗阻。开始为舌根和会厌之间的蜂窝织炎，并将会厌推向后方，继而会厌水肿阻塞气道。在出现b型嗜血流感杆菌(Hib)疫苗前，该病最常发生在2~4岁的幼儿。由于疫苗降低了95%以上由嗜血流感杆菌引起侵袭性病变的发生率，因此，现在在儿童很少见，成人发病率仍无改变。

典型的儿童急性会厌炎的特征是起病急、数小时内起病，发热、易怒、发音困难、吞咽困难、前倾坐位和流涎。成人的症状没有儿童的典型，一般病史1~2天，成人出现呼吸困难者25%，流涎15%，喘鸣10%。由于急性会厌炎可突发气道梗阻，因而为内科急症。颈部侧位X线片显示会厌增厚("拇指征")，但可出现假阴性。对得到这种阳性结果的X线片是否有价值仍有争论，因为，这样做可延迟治疗，从而失去最佳的治疗机会。由于该病可发生喉痉挛和气道梗阻，因此不要试图用压舌板直接观察咽部。而对疑有会厌炎的儿童，应在手术室内，在备有紧急气道处理的设施下，用纤维喉镜检查会厌情况，如果会厌呈樱桃红色，应气管内插管。成人也同样在备有气管插管或切开器械的情况下，行纤维喉镜检查。

所有患者均应在监护室内密切观察，给予抗嗜血流感杆菌的抗生素。在b型嗜血流感杆菌(Hib)疫苗出现前，几乎所有的儿童患者均为该致病菌感染，并且感染的患儿血培养的检出率几乎为100%。成人，因嗜血流感杆菌感染的患者，其血培养的阳性率约为25%，其他来自咽部的成人急性会厌炎的致病菌有嗜血副流感杆菌、肺炎链球菌、A组链球菌和(少见的)绿脓杆菌；然而，咽部与会厌培养二者的相关性还不清楚。儿童可静脉应用头孢氨呋肟、头孢曲松、羟氨苄青霉素/舒巴克坦(3g,静脉每6小时一次)或增效联磺治疗。成人可用头孢氨呋肟、羟氨苄青霉素/舒巴克坦(3g,静脉每6小时一次)或萘夫西林加增效联磺或环丙沙星治疗至少7天。如患嗜血流感杆菌的会厌炎患者与家庭成员接触密切包括4岁以下未经接种的儿童，所有的家庭成员和患者均应给予利福平预防性治疗，以根除嗜血流感杆菌的携带。

颈深部感染

颈深部感染可危及生命，这是因为它可引起气道

压迫、颈动脉鞘侵犯或感染扩散至纵隔。

颌下间隙感染 见 Ludwig 咽峡炎。

咽侧间隙感染 咽侧间隙又称咽旁或咽上颌间隙，位于颈部上侧方，上至颅底，下到舌骨，咽侧壁的深层。它内侧毗邻扁桃体和颈动脉鞘，外侧毗邻腮腺。咽侧间隙感染可继发于扁桃体炎，伴腺样体炎的咽炎、腮腺炎、乳突炎或牙周炎。

临床表现 大多数患者有中毒症状、发热、咽痛、吞咽痛和白细胞增多。感染局限在咽旁隙的后隙(茎突后)，可引起咽侧壁肿胀，由于肿胀位于腭咽弓后方，有时可被漏诊。如果前隙受累，可使扁桃体向内移位、腮腺区肿胀和牙关紧闭，颈僵直或向对侧倾斜。诊断可结合 CT 确定。

治疗包括维持呼吸道通畅、手术室内切开引流、静脉应用抗链球菌和厌氧菌的抗生素至少 10 天(如羟氨苄青霉素/舒巴克坦，3g，每 6 小时一次)。主要的并发症是由于颈动脉鞘的累及，这些并发症常常是致命的，包括颈内静脉血栓性静脉炎、颈动脉破裂和纵隔炎。颈内静脉血栓性静脉炎的特点是高热、寒战和下颌角处触痛，如为梭形杆菌属坏死厌氧丝杆菌引起时，可产生脓毒血症和脓毒性肺栓塞(Lemierre 综合征)，颈动脉破裂的前兆常常是反复少量口腔出血。毗邻颅神经的累及可产生同侧 Horner 综合征、声嘶或单侧舌麻痹。感染沿颈动脉鞘扩散至后纵隔，引起纵隔炎，有 50% 的死亡率。MRI 对除外颈动脉和颈内静脉的侵犯有帮助。

咽后间隙感染 咽后间隙位于咽和椎前筋膜之间，上至颅底，下达纵隔。咽后间隙感染可由咽侧间隙的感染直接扩散而致，也可因后组鼻窦、腺样体、鼻咽部的感染经淋巴引流至咽后间隙的淋巴结引起感染。咽后脓肿多发生在婴幼儿，这是由于咽后间隙的淋巴结随年龄的增长而退化。咽后壁的外伤(如成人内镜检查、儿童异物的刺入)或颈椎骨髓炎向前扩散也可引起该区的感染。

症状包括发热、吞咽困难和疼痛，说话含糊不清如同口含“热土豆”。体检可见流涎、颈项僵直、咽后壁隆起。晚期患者有呼吸困难和喘鸣。诊断可通过颈部侧位软组织片或 CT 确定。治疗需保持呼吸道通畅和尽早切开引流。静脉应用的抗生素应对链球菌和口腔厌氧菌、金黄色葡萄球菌和嗜血流感杆菌敏感(如单用羟氨苄青霉素/舒巴克坦或克林霉素加头孢曲松)。其并发症包括呼吸道梗阻、脓肿经口腔破溃引起吸入性肺炎和纵隔炎。

参考文献

CHOW AW Life-threatening infections of the head and neck. Clin Infect Dis 14 991, 1992

DEL BECCARO MA et al: Bacteriology of acute otitis media: A new perspective. J Pediatr 120:81, 1992

DESHAZO RD et al Fungal sinusitis. N Engl J Med 337:254, 1997

HARRIS JP, DARROW DH: Complications of chronic otitis media, in *Surgery of the Ear and Temporal Bone*, JB Nadol Jr, HF Schuknecht (eds). New York, Raven Press, 1993, p 171

JOHNSON DW et al: A comparison of nebulized budesonide, intramuscular dexamethasone, and placebo for moderately severe croup. N Engl J Med 339:498, 1998

KLEIN JO: Otitis externa, otitis media, mastoiditis, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995, p 579

LIM DJ (ed): Recent advances in otitis media: Report of the Sixth Research Conference. Ann Otol Rhinol Laryngol 107(Suppl 174):1, 1998

MAYO-SMITH MF et al: Acute epiglottitis. An 18-year experience in Rhode Island. Chest 108 1640, 1995

TALMOR M et al: Acute paranasal sinusitis in critically ill patients: Guidelines for prevention, diagnosis, and treatment. Clin Infect Dis 25:1441, 1997

TIERNEY MR, BAKER AS: Infections of the head and neck in diabetes mellitus. Infect Dis Clin North Am 9:195, 1995

31 疾病的口腔表现

吴 南 译

全面的口腔检查应包括牙齿和口腔及咽部软组织，是物理诊断的一个重要部分。常见的口腔疾病是由于细菌、真菌或病毒的感染引起的。口面部结构的复杂发育过程使得多种组织密切嵌入，这使得发育异常、生长的不平衡和肿瘤可能发生。

牙齿疾病

龋病、牙髓病和根尖周病及并发症 龋病(dental caries)是牙齿硬组织破坏的疾病，是由变形链球菌及其他细菌感染引起的。在美国，17 岁及以下的儿童接近一半有龋病，但是在人群中其他年龄段和在发展中国家这种疾病更常见。人工氟化水源至百万分之一、含氟牙膏和局部用氟降低了发病率。相反，牙齿的保留和人群的老化导致根面龋的增加。接受癌症治疗的人和其他特殊人群数目的增加(糖尿病和由于舍格伦(Sjögren)综合征或药物引起的口干症)，尽管应用了正确的局部氟预防，但还会出现严重的龋病。龋病的治疗包括去除软化和感染的硬组织，封闭暴露的牙本质，使用银汞、复合树脂、金或瓷修复缺损的牙齿组织。

如果龋损继续发展会发生牙髓的感染，导致急性牙髓炎。牙齿变得对冷热敏感。当发生持续的跳痛时，

牙髓的损伤就是不可逆的，需要进行根管治疗。去除牙髓腔和根管的内容物，接着进行彻底冲洗，消毒和用充填材料充填。也可能会有症状表明需要拔牙

如果牙髓炎治疗不成功，感染可能扩散出根尖孔外到牙周膜。急性炎症导致咀嚼痛和叩痛，还可能形成根尖脓肿。慢性感染可能是无痛的或只产生轻微的疼痛，会在牙槽骨内形成根尖肉芽肿。上皮细胞剩余的增生可能使肉芽肿转化为根尖囊肿。根尖肉芽肿和根尖囊肿会产生根尖周透影区，但是脓肿不会。除非脓肿是上述一种或两种病变的并发症。根尖脓肿的脓液会通过牙槽骨引流到软组织引起蜂窝织炎和菌血症，或排出到口腔(龈脓肿或龈溃疡)或上颌窦内，或通过面部皮肤、颌下区引流。路德维希(Ludwig)咽峡炎是一种严重的蜂窝织炎，起初由下颌磨牙感染引起的，继而累及颌下区并扩散到口底，表现为舌抬高、吞咽困难和呼吸困难。如发生声门水肿则需要行气管切开术。

全身因素对牙齿的影响 乳恒牙的釉质发育不全，可表现白色斑点、严重的产生牙冠表面结构的沟状缺损。釉质发育不全可能由于钙或磷酸代谢异常导致，如在抗维生素D软骨病、甲状旁腺功能减退、肠胃炎和腹腔疾病中可以见到。早产或高烧也有引起釉质发育不全的危险。当怀孕后期的孕妇、婴儿、8岁以前的儿童服用四环素时，会导致牙齿永久的变色和釉质发育不全。日摄入氟多于1.5mg时能导致釉质变色(色斑)。过大牙与母亲患有糖尿病和甲状腺机能减退以及出生体积大有关。唐氏(Down)综合征患者的牙齿较小。全身疾病可能会产生类似牙髓炎的疼痛。上颌窦炎常表现为上颌牙齿温度刺激痛或叩痛。心绞痛可能通过迷走神经引起下颌牵涉痛。

牙周病

在成人，慢性破坏性牙周疾病(龈脓)比龋病导致更多的牙齿缺失，特别在老年人。然而，在美国牙周病的患病率和发病率也在下降。最常见的牙周疾病类型开始于边缘牙龈的炎症(牙龈炎)，它是无痛的，但刷牙时牙龈可能出血。疾病扩散累及牙周韧带，导致牙槽骨缓慢的吸收，并且使牙齿和牙槽骨之间的牙周韧带附着丧失。软组织与牙齿表面分离，形成牙周袋，探诊和咀嚼出血。这种慢性过程会急性发作，表现为脓液形成和牙周脓肿。最终，严重的骨丧失、牙齿松动和复发性脓肿形成导致牙齿脱落或拔牙。

牙龈炎和牙周炎是与菌斑堆积有关的感染，菌斑会钙化(牙石)，能够通过适当的口腔卫生方法预防，包括刷牙、牙线、抗菌含漱、去除致密的食物残渣。不良修复体的过多扩展和不适当的边缘也可能有促进作用。治疗包括去除菌斑和牙石，刮除牙周袋内壁和感染的牙骨质，并且去除其他促进因素。

牙周病表现为一组病变，包括成人牙周炎、与牙龈卟啉菌、中间普氏菌和其他革兰氏阴性微生物有关。局限性青少年牙周炎导致快速严重的牙周袋形成和骨丧失，与伴放线杆菌、嗜二氧化碳菌、艾肯腐蚀菌和其他厌氧菌有关。急性坏死溃疡性牙龈炎(ANUG)与中间普氏菌和螺旋体有关，是突然发生的牙龈感染，伴有坏死、组织丧失、疼痛、出血和口臭。ANUG和一种快速进展性牙周炎(坏死溃疡性牙周炎)可能与HIV感染有关。有些病例发展成口腔软组织和骨的坏疽破坏(坏死性口炎)，如在严重营养不良的人群中见到的走马疳。治疗包括局部抗炎，清创。在严重的病例全身使用对厌氧菌敏感的抗生素。

在其他人群宿主因素可能导致牙周病发病。唐氏综合征和糖尿病人可能会发生严重的牙周病。在怀孕期间可能发生严重的牙龈炎并且形成化脓性肉芽肿。特殊的药物、常见的抗癫痫药苯妥英和钙拮抗剂硝苯地平，能导致牙龈的纤维增生，能盖过牙齿，影响进食和美观。原发性家族性牙龈纤维瘤病的表现与之类似。手术能够切除增生牙龈；更改药物能使药物性牙龈炎恢复。口腔是幽门螺杆菌的明确的储存库。未控制的糖尿病导致口腔感染的恶化，常见于牙周病。在糖尿病遗传倾向的个体，牙周病可能会促进和加重糖尿病。口腔感染被证实是冠状动脉硬化和怀孕早产及低体重儿的促进因素。

根尖周和牙周的细菌感染能在拔牙时，甚至定期的口腔预防性洁齿后造成暂时性菌血症。在有心脏瓣膜病和假关节的病人应当使用抗菌素。

口腔粘膜病

感染 大多数口腔粘膜病与微生物有关(表31-1)。

色素斑 见表31-2。

皮肤病 见表31-1、2、3和第55-60章

舌病 见表31-4。

口臭 见表31-5。

HIV疾病和AIDS HIV感染导致的免疫抑制使得多种口腔感染性疾病、肿瘤、自身免疫和原发性病变易于发生。口腔念珠菌病(彩图IID-43)和毛状白斑(彩

图 IID-42)[一种良性上皮增生与 EB 病毒有关] 是 HIV 疾病的常见表现，常常在成熟的 AIDS 之前发生或伴发。口腔卡波西肉瘤和淋巴瘤是 AIDS 的特征。口腔念珠菌病的治疗可以局部或全身使用抗真菌药：制霉菌素口腔含片，克霉唑口腔片，制霉菌素阴道片用于口腔，氟康唑和酮康唑。大多数的 HIV 疾病的口腔病变能在一般人群中找到。坏死溃疡性牙周炎和毛状白斑很少见，与 HIV 的感染密切相关。

血液病和营养疾病 在各种类型白血病，特别是单核细胞白血病中可以见到由于恶性浸润引起的牙龈出血、坏死性溃疡和增生。在恶性中性粒细胞减少可以见到严重的口腔粘膜溃疡，在血小板减少症中出现口腔瘀点、瘀斑、牙龈出血。在普文(Plummer-Vinson)综合征中，口腔粘膜萎缩，特别是舌乳头，导致充血、疼痛以及吞咽困难，并且对口腔癌的敏感性升高。镜面舌还见于恶性贫血。严重的口腔粘膜炎，伴有溃疡、念珠菌病、细菌感染和口干可能是头颈部肿瘤放疗的并发症。化疗也能导致粘膜炎。现在维生素缺乏在美国很少见，它的口腔特点包括口腔粘膜炎、溃疡、舌炎和舌的烧灼感(B 族维生素缺乏)和瘀点、牙龈肿胀、出血溃疡以及牙齿松动(维生素 C 缺乏引起的坏血病)。

表 31-1 口腔粘膜的疱性、大疱和溃疡类疾病

疾病名称	部位	临床表现	病程
病毒感染类疾病			
原发性急性疱疹性龈口炎(单纯疱疹病毒 1 型，罕见 2 型)	唇和口内粘膜	唇部小疱破溃结痂，口内小疱迅速破溃，十分疼痛，急性龈炎，发热，不适，口臭，颈淋巴结病。多见于婴幼儿、儿童和青少年	10～14 天自愈(继发感染除外)
继发性唇疱疹	唇红和皮肤交界处	唇部可能融合的成簇小疱破溃结痂，挤压或进食刺激性食物时疼痛	一般持续 1 周，若继发感染则延长
继发性口内单纯疱疹	上腭和牙龈	小疱破溃融合，疼痛	1 周自愈
水痘(带状疱疹病毒)	牙龈和口腔粘膜	与皮肤病损相伴的是口腔粘膜破溃形成浅溃疡，可融合形成溃烂的大疱，粘膜广泛水肿	2 周自愈
带状疱疹(带状疱疹病毒再感染)	颊、舌、牙龈和上腭	同侧小疱破溃呈线性，沿三叉神经感觉神经或其中的一支分布	逐渐愈合不留瘢痕，疱疹后的神经痛常见
传染性单核细胞增多症(EB 病毒)	口腔粘膜	疲倦、咽痛、不适、低烧、颈淋巴结增大，在此之前出现小疱，牙龈出血，软硬腭交界处出现瘀斑	随着病人逐渐康复，口腔病损消失
疣(乳头状病毒)	皮肤和口腔粘膜的任何部位	单发或多发的乳头状病损，有增厚的，含许多指状突起的白色角化表面，菜花样病损被覆正常颜色的上皮或多处粉灰色的肿突(局部上皮增生)	病损生长迅速而广泛
疱疹性咽峡炎(柯萨奇 A 型病毒，也可能柯萨奇 B 型病毒或 ECHO 病毒)	口腔粘膜、咽、舌	突发高烧，咽痛，口咽部小疱，常见于 4 岁以内儿童，夏季多发；弥散性咽部充血和小疱(1～2mm)，灰白色周围发红，小疱增大破溃	潜伏期 2～9 天，发热 1～4 天，平静地恢复
手足口病(柯萨奇 A 型病毒)	口腔粘膜、咽、手掌、脚掌	发热、不适、头痛、口咽部小疱疼痛，浅溃疡	潜伏期 2～18 天，2～4 周病损自愈
原发性 HIV 感染	牙龈、上腭和咽部	急性牙龈炎和口咽部溃疡，伴发热、单核细胞增多和淋巴结肿大	伴HIV 血清转化，无症状 HIV 感染，最终发展为艾滋病



参考文献

BARTSCH P High altitude pulmonary edema. Respiration 64:435, 1997

BRAUNWALD E et al: Clinical aspects of heart failure: High-output heart failure, Pulmonary edema, in *Heart Disease*, 6th ed, E Braunwald, D Zipes, P Libby (eds). Philadelphia, Saunders, 2001

KOSOWSKY JM et al: Continuous and bilevel positive airway pressure in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema. Am J Emerg Med 18:91, 2000

MANNING HL, SCHWARTZSTEIN RM: Mechanisms of dyspnea, in *Dyspnea*, DA Mahler (ed), *Lung Biology in Health and Disease*, vol III, New York, Marcel Dekker, 1998, pp 63–95

RIETVELD S: Symptom perception in asthma: A multidisciplinary review. J Asthma 35: 13, 1998

SACCHETTI AD, HARRIS RH. Acute cardiogenic pulmonary edema. What's the latest in emergency treatment? Postgrad Med 103:145–7, 153–4, 160–2, 1998

SCHWARTZSTEIN RM. Language of dyspnea, in *Dyspnea*, DA Mahler (ed), *Lung Biology in Health and Disease*, vol III. New York, Marcel Dekker, 1998, pp 35–62

STULBARG MS, ADAMS L: Dyspnea, in *Textbook of Respiratory Medicine*, 3d ed, Murray JF, Nadel JA (eds). Philadelphia, Saunders, 2000, pp 541–552

33 咳嗽与咯血

李湘燕 译

咳嗽

咳嗽是表现为爆发性呼气的一种正常的保护机制，它可以清除气管-支气管树内的分泌物和异物。但当咳嗽过于剧烈或影响生活时，就成为临床上常见的症状。咳嗽影响生活的原因包括咳嗽本身带来的不适，影响正常的生活方式以及对咳嗽的原因过于关注，特别是害怕患有癌症或艾滋病。

机制 咳嗽的产生可以是自发或反射性的。作为保护性反射，它有传入和传出通路。传入通路包括分布于三叉神经、舌咽神经、喉上神经和迷走神经的感觉末梢的感受器。传出通路包括喉返神经和脊神经。咳嗽的过程为深吸气后声门关闭，膈肌松弛，肌肉收缩来对抗关闭的声门，结果导致胸腔内急剧上升的正压，使气管变窄。一旦声门开放，由于气道内与大气的巨大压差以及气管的狭窄，使气管内气流迅速喷射而出，所形成的切应力有利于粘液和异物的清除。

病因 咳嗽可以由多种刺激物刺激气道导致，这些刺激物可能是通过吸烟、吸入灰尘和烟雾或吸入上气道分泌物、胃内容物和异物而进入气管-支气管树。当咳嗽是由于上气道分泌物(如鼻后滴流)或胃内容物(胃食道返流)刺激引起时，这种刺激因素常不易被认识，从而使咳嗽长期存在。另外，长期受到这些刺激物的刺激会引起气道的炎症，从而引起咳嗽，并增加气道对刺激物的反应性。胃食道返流伴随的咳嗽仅仅部分是由于吸入胃内容物，而许多病人主要是由于迷走神经介导的反射机制导致。

任何可以引起气道炎症、收缩、浸润或受压的病变都可以引起咳嗽。气道炎症通常是由于气道的感染导致，包括病毒或细菌性的支气管炎到支气管扩张。在病毒性的支气管炎中，气道炎症可以在典型急性期症状出现以后很长时间仍持续存在，因而可以表现有持续的咳嗽、可以延续数周。百日咳也是成年人持续咳嗽的可能原因；但是这都是临床诊断(第 152 章)。哮喘也是咳嗽的常见原因。但临床资料显示，如果咳嗽是由哮喘引起，一些病人在咳嗽时会出现哮鸣音和呼吸困难，从而有助于准确诊断("咳嗽型的哮喘")。肿瘤浸润气管壁时，如支气管肺癌或良性肿瘤，也常常伴有咳嗽。肉芽肿浸润气道也可引起咳嗽，如支气管内膜肉瘤或结核。一些气管外肿物，包括肿大的淋巴结、纵隔肿瘤和主动脉瘤可以压迫气管引起咳嗽。

有可能引起咳嗽的肺实质性疾病包括间质性肺病、肺炎和肺脓肿。充血性心衰也可以引起咳嗽，可能是由于支气管周围或间质水肿引起。在服用血管紧张素转换酶抑制剂的病人中，有 5% ~ 20% 会有干咳的副作用，在开始服药一周后即可出现，并可以延续 6 个月。虽然相应的机制还不太清楚，但可能与缓激肽或 P 物质的聚集有关，这两种物质都是被血管紧张素转换酶降解的。

引起咳嗽的最常见原因可以根据咳嗽的时间来分类。急性咳嗽(< 3 周)大多是由上呼吸道感染引起(特别是一般感冒、急性细菌性鼻窦炎和百日咳)，但一些较严重的疾病，如肺炎、肺栓塞和充血性心衰也表现为急性咳嗽。慢性咳嗽(> 3 周)出现在吸烟的病人常提示慢性阻塞性肺病或支气管肺癌的可能。如果一个慢性咳嗽的病人无吸烟史，胸片正常，且未服用 ACEI 类药物，那么最常见的原因是鼻后滴流、哮喘和胃食道返流。

病人的处理 详细询问病史通常会帮助你获得诊断咳嗽病因的最有价值的线索。一些重要的问题包括：

1. 咳嗽是急性还是慢性？
2. 咳嗽发生时，是否伴随有可以提示呼吸道感染的症状？
3. 咳嗽是否是季节性或伴有哮鸣音？
4. 是否伴随有提示鼻后滴流(流鼻涕，经常清嗓子，有"喉咙发痒的感觉")或胃食道返流(烧心感或返流感)的症状？(如果没有上述症状，也不能排除上述诊断，特别是胃食道返流)。
5. 是否伴随有发热或咳痰？如果有痰，痰的特点如何？

6. 病人是否有一些疾病的危险因素(如吸烟、有艾滋病感染的危险因素,接触异常环境)?

7. 病人是否服用 ACEI 类药物?

全面的体格检查可以发现引起咳嗽的肺外原因,如心衰、原发于肺外的肿瘤或艾滋病。口咽部检查可以帮助我们获得鼻后滴流的证据,包括口咽部粘液或红斑,或粘膜部"鹅卵石样改变"。肺部听诊可能听到吸气相喘鸣(提示上呼吸道病变),干啰音或呼气相哮鸣音(提示下呼吸道病变),或吸气相捻发音(提示病变累及肺实质,例如间质性肺病、肺炎或肺水肿)。

胸部影像学检查对提示或确定咳嗽的病因很有帮助。比较重要的有意义的发现包括胸部肿块,局灶的肺实质浸润病灶或弥漫的肺间质或肺泡病变。一些区域呈现蜂窝样或囊性改变提示支气管扩张,另外双侧对称的肺门肿大提示肉瘤样病变。

肺功能检查(第 250 章)可用于评价一些导致咳嗽的疾病所伴随的功能异常。测量用力呼气流速可以显示哮喘可逆性气流阻塞的特点。当考虑病人为哮喘,而流速是正常时,可以用乙酰甲胆碱或吸入冷空气作支气管激发试验,以判定支气管是否对支气管收缩刺激物存在高敏性。测量肺容量和弥散容积主要用于评价限制性通气障碍,常见于弥漫的肺间质性病变。

如果病人有痰,用肉眼或显微镜下观察可以提供很多有用的信息。脓痰提示慢性支气管炎、支气管扩张、肺炎或肺脓肿。痰中带血可以在上述病变中见到,但也须注意支气管内膜肿瘤。苄兰氏和嗜酸染色、痰培养可以显示感染的病原体,痰的细胞学检查有助于肺部恶性肿瘤的诊断。

一些特殊检查也会在一些特定范围为诊断提供帮助。纤维支气管镜可以直视支气管内膜肿瘤、并取材用于细胞学和组织学的检查。直接观察气管和支气管粘膜可以显示肉瘤样病变常见的支气管内膜肉芽肿,在该部位取支气管内膜活检,或经支气管行肺间质活检可以明确诊断。通过支气管镜观察气道粘膜还可以显示艾滋病病人患卡伯肉瘤的支气管内膜特征性改变。高分辨 CT(HRCT)可以确诊间质性病变,并且可以依据病变的类型提供诊断。高分辨 CT 还是显示扩张的气道,从而确诊支气管扩张的方法。

对慢性咳嗽的诊断思路见图 33-1

并发症 咳嗽的常见并发症包括胸痛、腹壁疼痛、尿失禁和疲劳。在某些时候,突然发作的咳嗽可以导致晕厥(咳嗽晕厥;第 21 章),这是由于咳嗽时胸腔内和肺泡内的正压急剧增加,回心血量减少,从而使心排出量减少。虽然在一些正常人中,咳嗽也可以导致肋骨骨折,但应该注意病理性骨折的可能性,这通常见于多发性骨髓瘤、骨质疏松和肿瘤骨转移的病人。

治疗 咳嗽的治疗原则应依据原发病进行相应治疗。去除外源性(吸烟,服用 ACEI 类药物)或内源性的

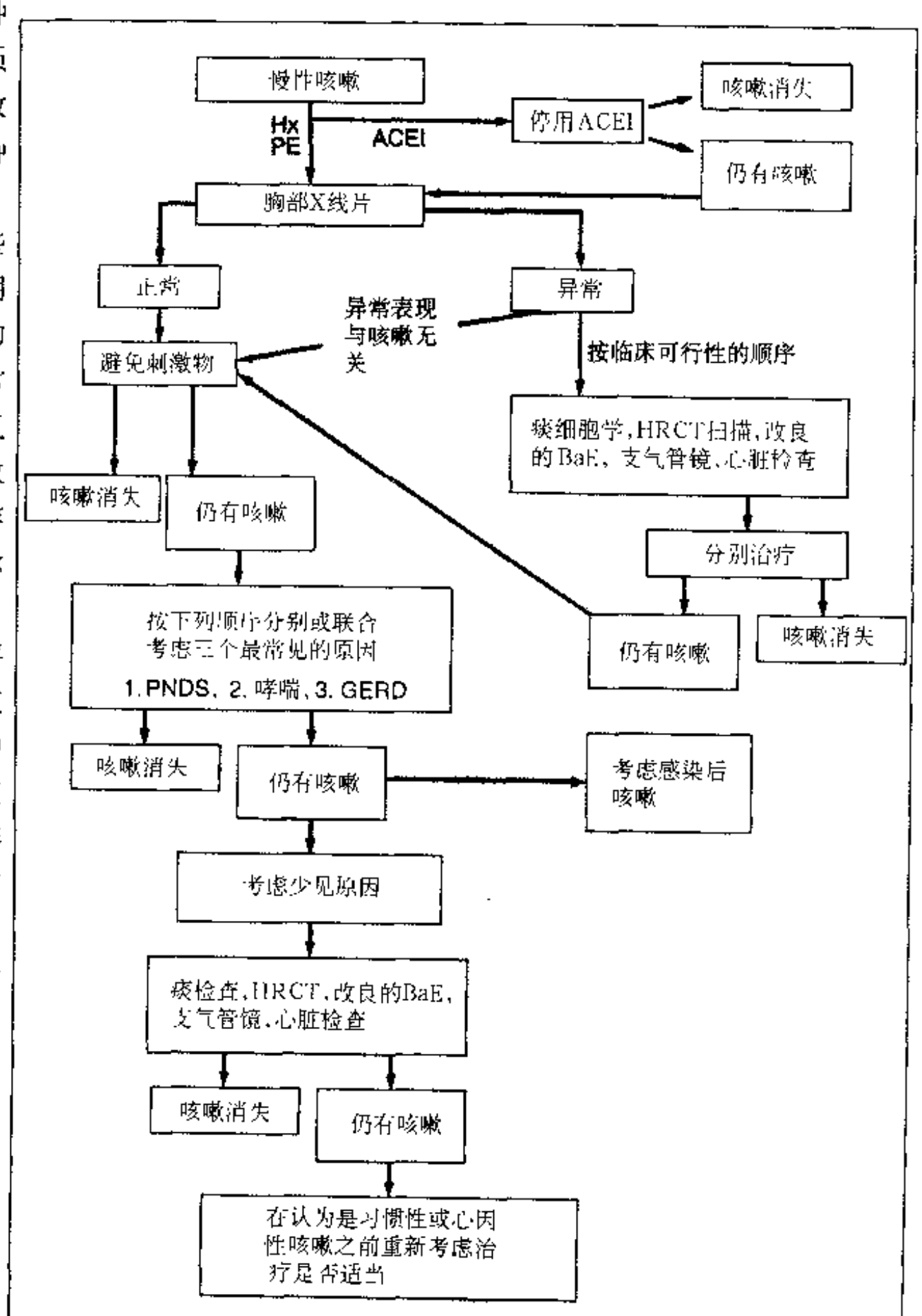


图 33-1 慢性咳嗽的评价。

ACEI,血管紧张素转换酶抑制剂;BaE,钡餐食管造影;GERD,胃食管返流性疾病;HRCT,高分辨率 CT;Hx,病史;PE,体格检查;PNDS,鼻后滴流综合征。

(鼻后滴流,胃食道返流)刺激因素对治疗咳嗽通常是有效的。其他治疗措施包括治疗特异性呼吸道感染,用支气管扩张剂治疗可逆性气流阻塞,理疗帮助支气管扩张的病人清除分泌物,治疗支气管内膜肿瘤和间质性肺病。

需要对咳嗽采用对症或非特异性治疗的情况有:(1)引起咳嗽的原因不清或不能采取特异性治疗时;(2)咳嗽没有任何有益的作用并且已经引起不适时。刺激性无痰的干咳可以用镇咳药,它可以使咳嗽中枢的反应时间延长和阈值提高。镇咳药包括可待因(15mg qid)或非成瘾性镇咳药如美沙芬(15mg qid)。这些药物可以通过阻断持续的反复发作来缓解症状。但是当咳嗽伴有痰量较多时,则不应用镇咳药,因为痰滞留在气管支气管树中干扰通气和肺泡的换气,并使肺脏对感染的抵抗力减弱。

其他一些不同作用机制的药物也可以用来治疗咳嗽,但是证明这些药物的应用可以获得益处的客观证据还不足。吸入性抗胆碱能药物,异丙托溴胺(2~4喷 qid)用于抑制咳嗽反射的传出通路。吸入皮质激素可以用于气道炎症引起的咳嗽,应用时最好配有储纳器,并且根据不同剂型来调整剂量。

咯血

咯血的定义是从呼吸道排出血液,它的范围从血丝痰到咳出大量鲜血。大咯血的定义为24小时内咳出超过100~600毫升血,但是病人对出血量的估计常常是不可靠的。即使少量咯血也是一个需要注意的症状,它常提示可能存在严重的疾病,例如支气管肺癌。另一方面大咯血是威胁生命的急症。大量血液阻塞气道和肺泡腔,不仅导致换气障碍,更重要的是可能导致病人窒息。

病因 因为来自鼻咽腔或胃肠道的出血可以与下呼吸道出血相混淆,所以很重要的一点是搞清出血的部位。出血来自胃肠道的特点是血液颜色较暗,pH值为酸性,而真正的咯血颜色是鲜红的,pH值为碱性。

支气管动脉是高压力的体循环的一部分,它源于肋间动脉或直接由主动脉发出。支气管动脉是支气管炎、支气管扩张或支气管内肿瘤出血的受累血管。

咯血的病因学分类是依据肺内的出血部位来分的(表33-1)。最常见的出血部位在气道,如气管支气管树,它可以受炎症(急性或慢性支气管炎,支气管扩张)或肿瘤(支气管肺癌,支气管内膜转移癌或支气管良性肿瘤)累及。出血部位在肺实质的病变可能是局灶性的,如感染(肺炎,肺脓肿和结核),也可能弥漫地累及肺实质(凝血异常或自身免疫性疾病如Goodpasture综合征)。其他还有主要累及肺血管床的病变包括肺栓塞以及可以使肺静脉和毛细血管压力升高的疾病,如二尖瓣狭窄或左心室功能衰竭。

虽然在各种调查中各种引起咯血的病因的发生率都不相同,但近期的调查显示支气管炎和支气管肺癌是两个最常见的病因。近期的一系列调查发现虽然结核和支气管扩张引起咯血的发生率与过去比较有所降低,但这两种疾病仍然是引起大咯血的最常见原因。即使经过各项检查,仍有相当比例的咯血病人(大约30%)找不到病因。这部分病人被归为特发性或病因不明的咯血,这类病人咯血的原因很有可能是细支气管或肺实质病变。

表33-1 咯血的鉴别诊断

下呼吸道以外的出血病因
上呼吸道(鼻咽部)出血
消化道出血
出血来自气管支气管
肿瘤(支气管肺癌,支气管内膜转移癌,卡伯肉瘤,支气管良性肿瘤)
支气管炎(急性或慢性)
支气管扩张
支气管结石
气道创伤
异物
出血来自肺实质
肺脓肿
肺炎
结核
足分枝菌病("真菌球")
Goodpasture综合征
特发性肺含铁血黄素沉着症
Wegener肉芽肿
狼疮性肺炎
肺挫伤
出血来自血管病变
动静脉畸形
肺栓塞
肺静脉压增高(如二尖瓣狭窄)
介入性肺动脉内球囊操作导致的肺动脉破裂
混合/少见的病因
肺部子宫内膜异位症
全身凝血功能异常或应用抗凝或溶栓药

病人的处理 病史询问是很有价值的。如果咯血形式表现为脓痰中带有血丝，则常常提示支气管炎。长期咳痰的病人如果近期痰的数量和性状发生改变提示慢性支气管炎的急性发作。血性脓痰伴有发热和寒战提示肺炎，如果咯脓臭痰，则提示有肺脓肿的可能。如果有长期咳痰并且痰量较多，则应考虑支气管扩张的诊断。如果咯血出现在急性发作的胸痛和呼吸困难之后，则需要考虑肺栓塞。

询问病史时，应注意询问过去疾病史和现在并存的一些疾病。如肾脏疾病(可以在 Goodpasture 综合征或 Wegener 肉芽肿中见到)，系统性红斑狼疮(狼疮性肺炎可以有肺出血)，或过去的恶性肿瘤病史(肺癌复发或原发于肺外的肿瘤转移至支气管内膜)。对于艾滋病病人，应考虑支气管内膜或肺实质的卡伯肉瘤。还应注意寻找支气管肺癌的危险因素，特别是吸烟和石棉接触史。应询问病人过去有无异常出血，是否服用过抗凝药或一些可以导致血小板减少的药物。

体格检查同样可以为诊断提供有用的线索。例如肺部检查可以发现胸膜摩擦音(肺栓塞)、局部或弥漫的捻发音(肺实质出血或出血伴有基础的肺实质病变)，气道阻塞的证据(慢性支气管炎或肺炎)，伴或不伴有哮鸣音或捻发音(支气管扩张)。心脏检查可以发现肺动脉高压、二尖瓣狭窄或心衰，皮肤检查可以发现卡伯肉瘤、Osler-Rendu-Weber 病的动静脉畸形，或提示系统性红斑狼疮的病灶。

诊断方法的评价对咯血的诊断从胸部影像学开始，首先寻找团块状病灶，能够提示支气管扩张的影像学表现(第 256 章)，或局灶或弥漫的肺实质性病变(代表局灶或弥漫的出血或肺炎的局灶病灶)。另外初步的筛查还包括血细胞计数、凝血功能检查、尿液分析和血尿素氮、肌酐的测定，以了解有无肾脏疾病。如果有痰，应作革兰氏和嗜酸染色(同时作痰培养)。

纤维支气管镜检查主要用于确定出血部位和观察支气管内膜病灶。如果出血量很大，硬支气管镜比纤维支气管镜更合适，因为它可以更好地控制气道，并且吸力更强。如果怀疑病人有支气管扩张，高分辨 CT 现在已经代替支气管造影成为更好的诊断手段。

非大咯血的咯血病人诊断思路见图 33-2。

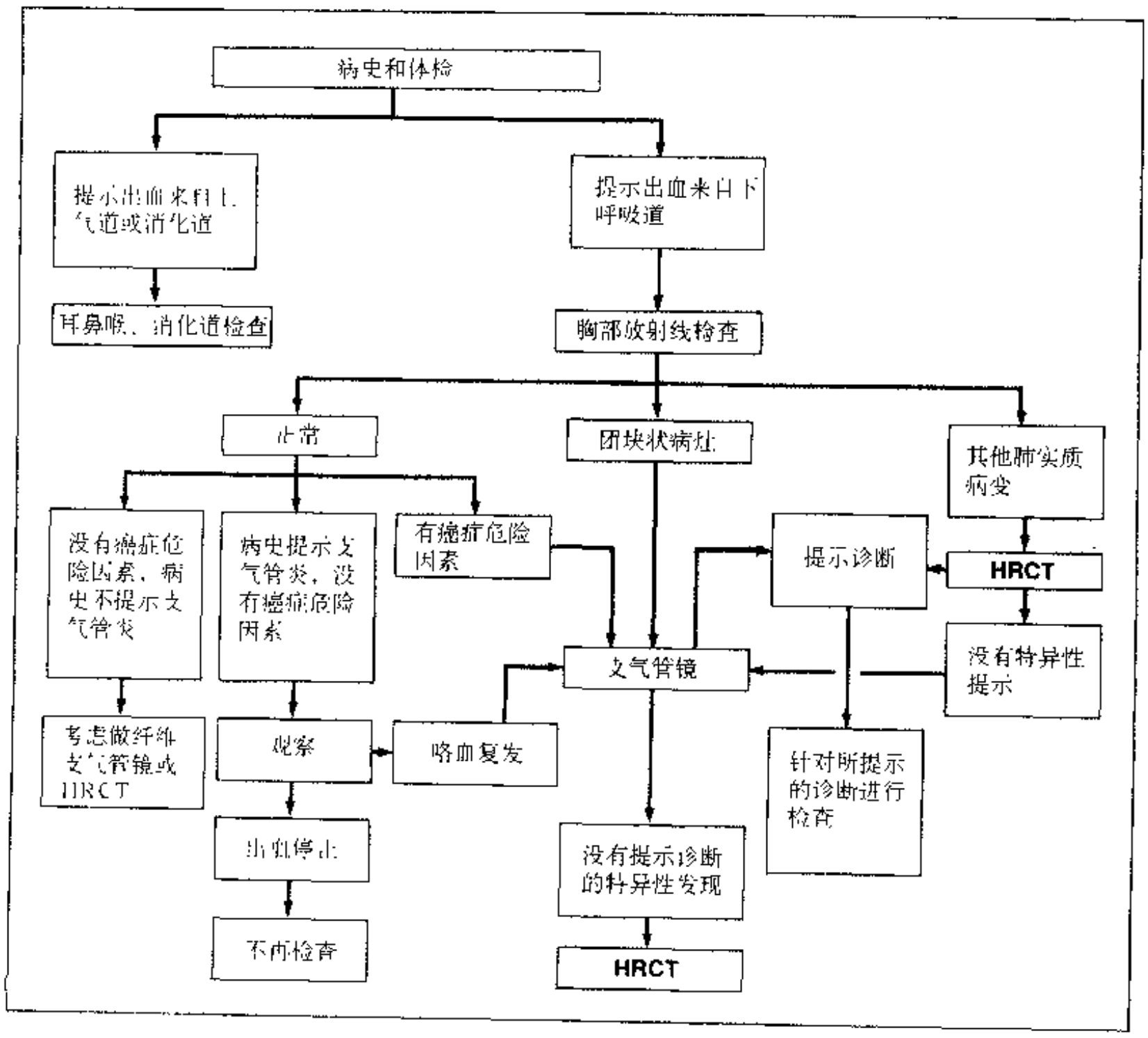


图 33-2 非大咯血的检查程序。HRCT，高分辨率 CT

治疗 出血的速度及其对换气功能的影响决定是否需要紧急处理。如果出血仅限于血丝痰或小量咯血，换气功能不受影响，则应该首先明确诊断。如果出血量大，则首先应保证气体交换，避免血液流入肺脏的正常部分，防止窒息是最主要的目的。让病人安静休息，同时适当用止咳药、可以减轻出血。如果出血部位明确并且只限于一侧肺脏，应使出血侧肺脏位置在下，这样血液就不会被吸入健侧肺脏。

大咯血时，为保持气道通畅和正常的气体交换，可能需要气管插管和机械通气。即使保持正确体位，血液仍然有可能流入健侧肺脏，此时可以用选择性插管(在支气管镜引导下)进入未出血侧肺脏或用特制的双腔气管插管来分离左右主支气管。另一个办法是通过支气管镜直视下送入带球囊的导管后充气，这样不仅可以防止血液进入健侧肺脏，还可以压迫出血部位达到止血目的。

其他可以用来止血的方法包括激光治疗、电烙术、栓塞治疗以及外科手术切除病灶。如果出血来自支气管内膜肿瘤，钕：氧化钇-铝-石榴石(Nd:YAC)激光常常可以通过使出血部位局部凝血来达到止血目的。电烙术，是一种通过电流产生热量来破坏组织，同样可以用来治疗支气管内膜肿瘤出血。栓塞疗法首先需进行血管造影，将导管插入与出血部位靠近的血管，注射明胶海绵来堵塞出血的血管。外科手术一般用于出现威胁生命的大咯血，其他治疗无效时的紧急治疗。一些局部病变导致反复出血时，外科手术是可以选择的并且是明确的治疗方法。

参考文献

咳嗽

FAHEY T et al: Quantitative systematic review of randomized control trials comparing antibiotic with placebo for acute cough in adults. BMJ 316:906, 1998

IRWIN RS (ed): Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. Chest 114 (Suppl): 133S, 1998

——— et al: Appropriate use of antitussives and protussives. A practical review. Drugs 46:80, 1993

IRWIN RS et al: The cough reflex and its relation to gastroesophageal reflux. Am J Med 108:735, 2000

IRWIN RS, WIDDICOMBE J: Cough, in *Textbook of Respiratory Medicine*, 3d ed., Murray JF, Nadel JA (eds). Philadelphia, Saunders, 2000, pp 553–566

ISRAILI ZH, HALL WD: Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. Ann Intern Med 117:234, 1992

WRIGHT SW et al: Pertussis infection in adults with persistent cough. JAMA 273:1044, 1995

咯血

CAHILL BC, INGBAR DH: Massive hemoptysis: Assessment and management. Clin Chest Med 15:147, 1994

FERNANDO HC et al: Role of bronchial artery embolization in the management of hemoptysis. Arch Surg 133:862, 1998

HIRSHBERG B et al: Hemoptysis: Etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. Chest 112:440, 1997

PRIMACH SL et al: Diffuse pulmonary hemorrhage: Clinical, pathologic and imaging features. AJR 164:295, 1995

34 心脏杂音患者的检查

曹 静 译

心脏听诊是心血管系统检查的最后一步，对许多患有或疑有心脏疾病的患者而言，此时也是医生决定诊断的关键时刻。检查者进行该检查时应采用一套能从不同方面获取相关信息的完整方法。对听诊检查结果的解释应结合病史及全身体检结果，也应考虑对静脉波形及大动脉搏动的观察结果，这样，异常心音、附加音及杂音才能被正确认识。

心脏杂音是许多病人体检时唯一的或最明显的发现。识别杂音后可进行进一步检查如心电图、胸片及超声心动图，或将病人转至心脏专科医生。对心脏杂音的鉴别诊断应首先依赖于对杂音主要特性，包括时相、持续时间、强度、性质、形态、位置、传导及对动作的反应(参见表225-1)进行客观及系统地评价。如仍鉴别困难可进一步行实验室检查，以获得可能影响病人治疗的其他解剖及生理资料。

心脏杂音可依据其出现于心脏周期的不同时相进行分类。收缩期杂音(systolic murmurs)与第1心音(S1)同时开始，或稍晚于第1心音出现，根据杂音来源不同(左心或右心)，终止于或略早于第2心音(S2)的不同成分(A2或P2)。舒张期杂音(diastolic murmurs)开始于或晚于S2的相应成分，终止于随后的S1或S1之前。连续性杂音并非双期杂音，而是开始于收缩期，持续覆盖S2，直至占据全部或部分舒张期的杂音。

准确判断心脏杂音的时相是辨别杂音时最重要的步骤。通过对S1及S2的区分来确定收缩期和舒张期是最直接的办法。但在心动过速的情况下可能需通过同时触摸颈动脉搏动来区分两个心音，颈动脉上抬应紧接于S1之后发生。心脏杂音的主要原因列于表34-1，明确心脏杂音发生的时相对鉴别诊断的重要性可参看图34-1。

表 34-1 心脏杂音的主要病因

器质性收缩期杂音

收缩中期

主动脉性

梗阻性

瓣上性—主动脉瓣上狭窄，主动脉缩窄

瓣膜性—AS 和主动脉瓣硬化

瓣下性—HOCM

血流加速，高动力循环状态，AR，完全性心脏阻滞

升主动脉扩张，动脉粥样硬化，主动脉炎，主动脉瘤

肺动脉性

梗阻性

瓣上性—肺动脉狭窄

瓣膜性—肺动脉瓣狭窄

瓣下性—肺动脉圆锥狭窄

血流加速，高动力循环状态，左向右分流(如 ASD，VSD)

肺动脉扩张

全收缩期(返流性)

房室瓣关闭不全(MR，TR)

心室水平的左向右分流(VSD)

舒张早期杂音

主动脉瓣返流

瓣膜性：风湿毁损，穿孔，心内膜炎后，创伤后，瓣膜切除后

瓣环扩张：主动脉夹层，环状扩张，中膜囊性坏死，高血压

先天性：二叶瓣，合并 VSD

肺动脉返流

瓣膜性：瓣膜切开术后，心内膜炎，风湿热，类癌瘤

瓣环扩张：肺动脉高压，Marfan 综合征

先天性：单纯或合并 Fallot 四联症，VSD，肺动脉瓣狭窄

舒张中期杂音

二尖瓣狭窄

Carey-Coombs 杂音(急性风湿热时的舒张中期心尖部杂音)

加速血流通过无狭窄的二尖瓣(如 MR，VSD，PDA，高输出状态及完全性心脏阻滞)

三尖瓣狭窄

加速血流通过无狭窄的三尖瓣(如 TR，ASD 及异常肺静脉返流)

左房或右房肿瘤

连续性杂音

动脉导管未闭	近端冠状动脉狭窄
冠状动静脉瘘	乳腺杂音
主动脉窦瘤破裂	肺动脉分支狭窄
房间隔缺损	支气管动脉侧枝循环
锁骨下静脉营养音	小(限制性)ASD 合并 MS
异常左冠状动脉	肌间动静脉瘘

注解：AR，主动脉瓣关闭不全；AS，主动脉瓣狭窄；ASD，房间隔缺损；HOCM，肥厚梗阻性心肌病；MR，二尖瓣关闭不全；MS，二尖瓣狭窄；PDA，动脉导管未闭；TR，三尖瓣关闭不全；VSD，室间隔缺损

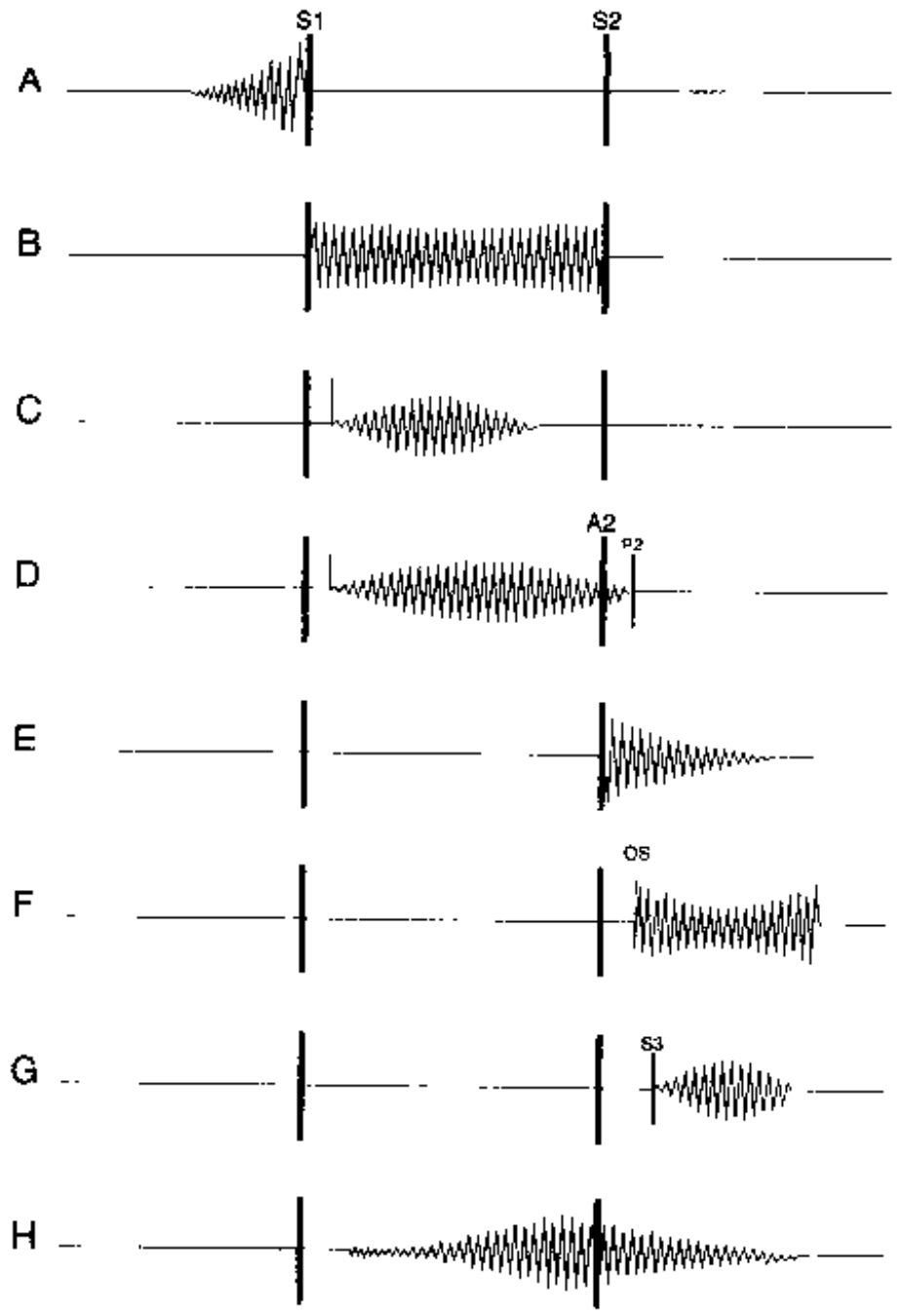


图 34-1 主要心脏杂音示意图。

A. 二尖瓣或三尖瓣狭窄的收缩期前杂音；B. 二尖瓣或三尖瓣关闭不全或室间隔缺损的全收缩期杂音；C. 主动脉喷射性杂音，开始于收缩早期喷射音，在第 2 心音前减弱；D. 肺动脉狭窄的收缩期杂音，跨过主动脉第 2 音，肺动脉关闭音延迟；E. 主动脉瓣或肺动脉瓣舒张期杂音；F. 二尖瓣狭窄的较长的舒张期杂音，紧跟于开瓣音之后；G. 较短的舒张中期杂音，紧随于第 3 心音之后；H. 动脉导管未闭的连续性杂音。

收缩期杂音

收缩期杂音源于以下原因引起的血液湍流：(1)加速血流通过正常的半月瓣或正常的心室流出道，或流入扩张的大血管时；(2)正常血流通过解剖异常的半月瓣或通过狭窄的心室流出道；(3)血流通过关闭不全的房室瓣；以及(4)血流通过室间隔。根据杂音在收缩期发生及持续的时间可对收缩期杂音进一步区分及鉴别。

收缩早期杂音

收缩早期杂音开始于 S1，持续时间不等，但均终止于 S2 前。产生此杂音的原因较少。急性重度二尖瓣返流(acute severe mitral regurgitation)至大小正常、顺应性

相对较差的左房可导致收缩早期递减型杂音，这一杂音在心尖部最易听到(第236章)。这些特征反映了一个未发生扩张的腔室容量负荷突然增加，左房压力急剧上升，与慢性二尖瓣返流杂音的听诊特点截然不同。临床上可能导致急性二尖瓣返流的情况包括：(1)急性心肌梗塞伴发乳头肌断裂；(2)感染性心内膜炎；(3)腱索断裂；及(4)胸壁钝挫伤。

乳头肌断裂造成急性二尖瓣返流通常发生于下壁、后壁或侧壁心肌梗死。约半数病人出现杂音的同时伴有心前区震颤，应与梗死后室间隔穿孔相鉴别。室间隔穿孔患者更易出现胸骨左缘全收缩期震颤(90%)，在前壁心肌梗死的发生率与下/后壁心肌梗死相似。一旦发现以上任一机械并发症则必须采取积极措施稳定病情，紧急外科干预(第243章)。

导致急性重度二尖瓣返流的其他可能的病因诊断有赖于其他相关检查结果。自发腱索断裂常发生于腱索粘液样变性时，这一改变最常见于二尖瓣脱垂(第236章)。这一病变可以是全身性病变，如马凡(Marfan)综合征或Ehers-Danlos综合征的一部分，也可单独存在。感染性心内膜炎可表现为发热、外周血管栓塞，血培养阳性，最常发生于既往有病变的瓣膜结构(第126章)。创伤通常显而易见，但有时也会被忽略(第240章)。创伤可导致乳头肌损伤或断裂、腱索断裂，或瓣叶撕脱、穿孔。

所有怀疑有急性重度二尖瓣返流的患者均应进行超声心动图检查以明确其原因，评价病变严重度，预测外科手术修复或置换的可能性。

引起收缩早期杂音的其他原因包括较小的先天性室间隔肌性缺损。当缺损随心肌收缩逐渐闭合时杂音的持续时间逐渐缩短。杂音常于胸骨左缘闻及，强度通常为Ⅳ/Ⅵ或Ⅴ/Ⅵ级，不伴肺动脉高压或左室容量负荷过重的征象。室间隔缺损较大，不能闭合的患者如合并肺动脉高压则杂音也往往局限于收缩早期，因为肺血管阻力的增高使得左右心室的压力在收缩期后半程即达平衡，左至右分流的程度减轻。

三尖瓣返流在肺动脉压正常时可产生收缩早期杂音，见于静脉滥用药物者发生感染性心内膜炎时。此杂音柔和，在胸骨左缘下段听诊最清晰，随吸气而减弱(Carvallo征)，有时可见颈静脉搏动的返流c-v波。

收缩中期杂音

收缩中期杂音开始于S1后一段时间，于S2前结束，通常呈递增-递减形态(图34-1C)。最常见的病因为半月瓣狭窄。主动脉瓣狭窄的杂音在胸骨右缘第2肋间(主动脉区)听诊最响并沿颈动脉传导(第236章)。杂音的强度与心输出量相关，主动脉瓣狭窄合并严重心衰时收缩期杂音听诊较柔和、常引起误诊。心输出量正常时，出现收缩期震颤常代表严重狭窄，跨瓣压力梯度峰值多超过50～60mmHg。二叶主动脉瓣畸形的年轻患者常可闻及伴随的收缩早期喷射音，说明梗阻部位为瓣叶水平(与瓣下或瓣上水平相区别)。主动脉瓣狭窄的收缩中期杂音也可向心尖部传导、尤其常见于老年人，杂音在此处粗糙度减低，音调略高(Gallavardin效应)。主动脉瓣狭窄引起的心尖部杂音往往在期前收缩后增强，而二尖瓣返流杂音的强度不发生变化。

主动脉瓣硬化可产生部位、传导及形态均与主动脉瓣狭窄相似的杂音，但没有血流动力学改变的相关征象。颈动脉搏动存在，杂音于收缩中期达高峰，不伴有震颤，多普勒超声心动图显示中度压力阶差。不太严重的主动脉瓣瓣叶硬化退变性增厚是引起老年患者收缩中期杂音最常见的原因。肺动脉瓣狭窄可引起类似的收缩中期杂音，之前可闻及喷射音，杂音在胸骨左缘第2、3肋间(肺动脉瓣区)最明显。随狭窄程度的增加，杂音持续时间延长，P2强度减弱。主动脉瓣区的收缩中期杂音也可发生于高动力循环状态(发热、甲状腺功能亢进、妊娠、贫血)以及单纯主动脉瓣关闭不全时大量血液流入扩张的主动脉近端的情况。

没有发现其他心脏疾病征象的儿童或年轻人在肺动脉瓣区听到一个Ⅱ/Ⅵ级递增递减型的收缩中期杂音通常无病理意义。这种情况也可见于高动力状态时加速的血流流入正常肺动脉或大量血液流入扩张的肺动脉。后者常发生于房间隔缺损，此时S2存在异常分裂(固定分裂)。Still杂音是一种在正常儿童或青年人中可闻及的中等频率的收缩中期杂音，在胸骨左缘下段及心尖部听诊最清楚，是由肺动脉瓣瓣叶接触或左室假腱索震动所产生。

肥厚型心肌病(第238章)的收缩中期杂音在胸骨左缘与心尖部之间最响，为Ⅱ/Ⅵ～Ⅱ/Ⅵ级、亦为递增-递减型，与主动脉瓣狭窄不同，其杂音不向颈部传导，颈动脉搏动洪大甚至可发生分裂。杂音的强度随使左室容量减少(Valsava动作的用力期，站立，吸入亚硝酸异戊酯)或心肌收缩力增加(正性肌力药物)的行为而增强，反过来，杂音的强度因使左室容量增加(下蹲，被动抬高下肢)或心肌收缩力减弱(β-肾上腺素受体阻断剂)及增加前后负荷(下蹲)的行为而减弱。在以上几种方式中，于站立位和下蹲位分别听诊，可能是引起肥

能只表现失血或贫血的症状如头昏、晕厥、心绞痛或呼吸困难。

消化道出血的来源

上消化道出血的来源(表 44-1)

在美国和欧洲每年因上消化道出血住院的病人约0.1%，该病的死亡率接近10%。患者几乎不是死于出血，而是由于其他基础疾病失代偿所致。在不伴有恶性肿瘤或器官衰竭60岁以下患者的死亡率小于1%。

消化性溃疡是上消化道出血最常见的原因，占上消化道出血的50%。5%～15%的上消化道出血是因为贲门粘膜撕裂。食道静脉曲张破裂出血的病人占5%～30%，由于人种不同，该值的变化范围较大。出血糜烂性胃炎(如服用非甾体类抗炎药或饮酒)和糜烂性食道炎经常引起少量上消化道出血，大出血少见。

表 44-1 住院患者急性上消化道出血的来源

出血来源	患者比例(%)
溃疡	35～62
静脉曲张	4～31
贲门粘膜撕裂(Mallory-Weiss tears)	4～13
胃十二指肠糜烂	3～11
糜烂性食道炎	2～8
恶性肿瘤	1～4
不明原因	7～25

消化性溃疡 预示消化性溃疡出血不良结果的临床特征为血液动力学异常、输血量的多少，呕吐物或大便中出现鲜血，高龄患者和出现合并症的病人。内镜下溃疡的特点提供了重要的判断预后的信息。三分之一的活动性出血或未见出血血管的病人有出血征象时，例如保守治疗无效，就需紧急外科手术治疗。双极电凝内镜治疗、热探针、注射止血(如纯酒精，1:10000肾上腺素)治疗使病人明显受益，减少了出血量，降低了住院时间、死亡率及病人的费用。而且溃疡基底干净的病人再出血的几率接近于零。假如病人本因其他原因住院，这些病人可以当天出院，病情稳定。溃疡基底不干净的病人应住院3天，因为大多数再次出血的情况发生在3天之内。

过去认为治疗溃疡出血的各种药物都没有明显的疗效。但是近期在欧洲和亚洲的对照实验表明，大剂量静脉注射奥美拉唑可提高胃内pH值至6～7，增加血凝块的稳定性，减少进一步出血(而不是死亡率)，甚至在进行适当的内镜治疗后奥美拉唑也有此作用

大约有三分之一的有出血表现的溃疡病病人在发病后1～2年内会发生再出血。预防再出血的焦点集中在溃疡形成的3个主要因素，即幽门螺旋杆菌、非甾体抗炎药和酸。根除幽门螺旋杆菌可使溃疡出血病人再出血率降低至小于5%。假如病人的出血发生在正在服用非甾体抗炎药的患者，假如可能的话，停用NSAID假如必须服用NSAID，开始的治疗应是质子泵抑制剂，用质子泵抑制剂或米索前列醇进行随后的预防治疗应该是只要服用NSAID，预防治疗就不能停止。将标准的NSAID改为COX-2特异性抑制剂应该可以明显降低再出血的危险性。与幽门螺旋杆菌或NSAID无关的出血性溃疡的患者是否应该维持足量的抗分泌治疗尚不肯定。消化性溃疡在第285章中讨论。

贲门粘膜撕裂(Mallory-Weiss Tears) 的典型病史是呕血之前有呕吐、干呕或咳嗽，特别是嗜酒、经常发生在胃食管连接的胃侧。有80%～90%的出血自发停止，只有0～5%的患者复发。内镜治疗对急性贲门粘膜撕裂有积极效果。经导管动脉内滴注血管加压素或栓塞也可能是有效的。罕见的患者需要外科手术进行对缝合治疗。贲门粘膜撕裂将在第284章中讨论

食管静脉曲张 上消化道出血和临床证据表明有患肝病可能的患者应早期进行内镜检查以决定食道静脉曲张是否导致上消化道出血。因为食道静脉曲张性出血较其他原因引起的上消化道出血预后差。在这时内镜治疗可减少进一步出血，反复出血可用内镜治疗根除食道静脉曲张，可明显降低再出血和死亡率 内镜结扎治疗是对食道静脉曲张的治疗选择，因为与硬化治疗相比此种治疗可减少再出血，降低死亡率、减少局部并发症，较硬化治疗需要更少的治疗步骤而达到根治食道静脉曲张。

用奥曲肽(octreotide)(50μg 小壶，50μg/h 静脉滴注2～5天)或生长抑素(somatostatin)对急性出血的治疗有助于控制急性出血，这种药物已可代替血管紧张素作为急性食道静脉曲张出血的治疗选择。远期治疗、非选择性β受体阻滞剂(如心得安)显示出降低静脉曲张反复出血的作用。这些药物也常与长期内镜治疗同时应用

除了内镜治疗和药物治疗，对持续或反复出血的患者还可进行其他有创的治疗。经颈肝内门脉系统分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt，*TIPS*)比内镜治疗更有效地降低了再出血(虽然肝性脑病更为常

见，且并不降低出血的死亡率)。大多数 TIPS 的治疗患者在 1～2 年内出现分流道狭窄，需再次介入治疗。因此 TIPS 最适合于严重的肝病和等待肝移植手术的患者。轻度、肝功能良好代偿的肝硬化患者应进行减压手术(如远端脾肾分流术)。

门脉高压也可造成胃静脉曲张、小肠和大肠异位静脉曲张，以及门脉高压性胃病和肠病。

出血性和糜烂性胃病(胃炎) 出血性和糜烂性胃病或胃炎是指镜下观察到的上皮下出血或糜烂。它是粘膜损伤，因此不引起大出血。可在各种情况下发生，其中最重要的是服用 NSAID、饮酒和应激。一半长期服用 NSAID 的患者有粘膜糜烂(15%～30%有溃疡)，并且约 20%的经常饮酒的患者伴有上消化道出血的症状，并且有上皮下出血或糜烂的证据。

应激相关性胃粘膜损伤只发生在极其严重的患者：严重创伤、大的外科手术、大于三分之一体表面积的烧伤、大的颅内疾病和其他严重疾病(呼吸机依赖、凝血性疾病)。除非发生应激性溃疡，应激胃粘膜损伤可能不会出现大出血。

近年来，应激相关性胃粘膜损伤或溃疡所致的出血明显减少，大多数是由于对危重患者良好的监护。对上面提到的高危人群应考虑用药物预防。最好的临床资料提示静脉应用 H_2 受体阻滞剂是可选的治疗。虽然硫糖铝(sucralfate)是可降低出血的有效的预防疗法，但不降低死亡率。

其他原因 其他上消化道出血不常见的病因包括：糜烂性十二指肠炎，肿瘤，主动脉肠瘘，血管损伤(包括遗传性出血性末梢血管扩张(Osler-Weber-Rendu))，胃贲门血管扩张(西瓜胃)，Dieulafoy 损伤(粘膜中畸形血管从针尖大的粘膜缺陷中出血)，脱垂性胃病(近端胃脱垂到食道，伴有干呕，特别是嗜酒的患者)，胆管出血或胰管出血。

小肠源性出血 小肠源性出血(出血部位超过标准上消化道内镜所能观察到的范围)很难诊断，是大多数不明消化道出血的主要原因。幸运的是小肠出血不常见。最常见的原因是血管扩张和肿瘤(如腺癌、平滑肌瘤、淋巴瘤、良性息肉、类癌、转移癌和脂肪瘤)。其他少见的原因包括 Crohn 病、感染、缺血、血管炎、小肠静脉曲张、憩室，Meckel 憩室、肠重复畸形(duplication cysts)和肠套叠。NSAID 诱发的小肠糜烂和溃疡可能是慢性不明原因消化道出血的常见原因。

Meckel 憩室是儿童明显的下消化道出血的最常见的原因，随年龄的增加，Meckel 憩室引起出血的频率降低。低于 40～50 岁的成年人，小肠肿瘤常常是不明消化道出血的原因。年龄大于 50～60 岁的患者，血管扩张常是出血的病因。

血管扩张假如可行的话应该采用内镜治疗。血管扩张独立于小肠肠段，内镜治疗不能成功的情况下适用于外科治疗，也可试用雌激素/孕激素化合物。单独的疾病如肿瘤、憩室或肠重复，一般采用手术切除的方法治疗。

结肠源性出血 住院患者中，下消化道出血的患者是上消化道出血患者的五分之一。痔疮出血可能是最常见的下消化道出血的原因。肛瘘也引起少量出血和疼痛，假如仅为肛门局部疾病，几乎不需要住院。除此之外，成年人最常见的下消化道出血的病因为憩室、血管扩张(特别是年龄大于 70 岁的患者近端结肠)、肿瘤(腺瘤样息肉和腺癌)，以及结肠炎——最常见的感染性或特发性的炎症性肠病，但有时也可以是缺血或放射线因素诱发的。不常见的原因包括息肉切除后出血、孤立性直肠溃疡综合征、NSAID 诱发的溃疡或结肠炎，其他肿瘤、创伤、异位静脉曲张(最常见于直肠)、淋巴样结性增生、血管炎和主动脉结肠瘘。在儿童和青少年中，明显的下消化道出血最常见的结肠病因是炎症性肠病和青少年息肉病。

憩室出血起病突然，常是无痛性的，有时是大量的，常来自于右半结肠；少量和隐血试验阳性的出血不是其特征。临床病历报告显示出血性结肠憩室大约 80%可自发止血，约 20%～25%的患者发生再出血。动脉内应用血管加压素可以止血，至少是暂时的。假如出血持续或反复发作，有指征进行外科手术切除。

在老年人由于血管扩张所致的右半结肠出血可能是显性的，也可以是隐性的。倾向于慢性并且只有在偶然情况下才出现血液动力学异常。在治疗血管扩张而且可分辨，息肉节段性切除后出血溃疡和息肉切除后出血时内镜下止血治疗是有效的。用此法也可进行内镜下息肉切除，有效地治疗出血性结肠息肉。对大量的持续性的或复发性的各种结肠源性消化道出血，药物治疗或内镜治疗无效，一般采用手术治疗。

患者的诊治方法

测量心率和血压是评价消化道出血患者的最好方法。临床上显著性出血可导致体位性心率或血压的变化，心动过速，最后导致卧位低血压。患者在出血期也可能有伴有心动过缓的血管迷走反应。

相比之下，在急性消化道出血时，由于血浆容量和红细胞容量成比例地降低(象人流全血)，血红蛋白不会马上下降。因此，在严重出血开始出现时血红蛋白可能正常或轻度降低。当血管外液体进入血管内以恢复血容量时，血红蛋白降低，但这个过程需要的时间可能达72小时。缓慢的消化道出血的患者尽管血压和心率正常，但血红蛋白的值可能非常低。随着缺铁性贫血的发生，平均红细胞体积将降低，红细胞分布曲线将变宽。

上消化道出血与下消化道出血的鉴别 呕血提示上消化道源性出血(屈氏韧带以上)。黑便提示血液在消化道存在至少14小时。因此出血部位越近，越有可能出现黑便。便血(hematochezia)常代表有下消化道源性出血，但上消化道出血可能很快，以至于不发生黑便，因为血液在肠道不能保存足够时间。当便血是上消化道出血的症状时，便血与血液动力学异常和血红蛋白的下降相关。小肠出血性损伤可能表现为黑便或便血。

下胃管抽吸胃液，未见血性液体的患者在上消化道出血的患者中近16%，常常是十二指肠源性的。甚至吸出液含有胆汁也不能排除幽门后消化道出血的可能。有报告显示，约50%的患者胃管吸出胆汁而排除上消化道出血的诊断是错误的；胃管吸出液没有肉眼所见的出血，仅潜血阳性是没有临床价值的。其他上消化道出血的线索包括：肠鸣音高度活跃、尿素氮升高(由于血容量减少和血中蛋白质的吸收所致)。

消化道出血和上消化道出血的诊断(图44-1) 病史和体格检查很少能确定消化道出血的部位。内镜检查是上消化道出血患者的选择。有血液动力学异常的患者应做急诊内镜(低血压、心动过速或体位性血压和心率的变化)。早期常规内镜检查对轻度出血患者的诊治是有益的。大量出血的患者和内镜发现有高度出血危险性(静脉曲张、活动性出血的溃疡或可见的血管)的患者可得益于内镜止血治疗。出血可能性较小的患者(如基底干净的溃疡，无出血的贲门粘膜撕裂，糜烂性或出血性胃病)在生命体征稳定、无血红蛋白下降、并且没有其他疾病的情况下，可出院回家。

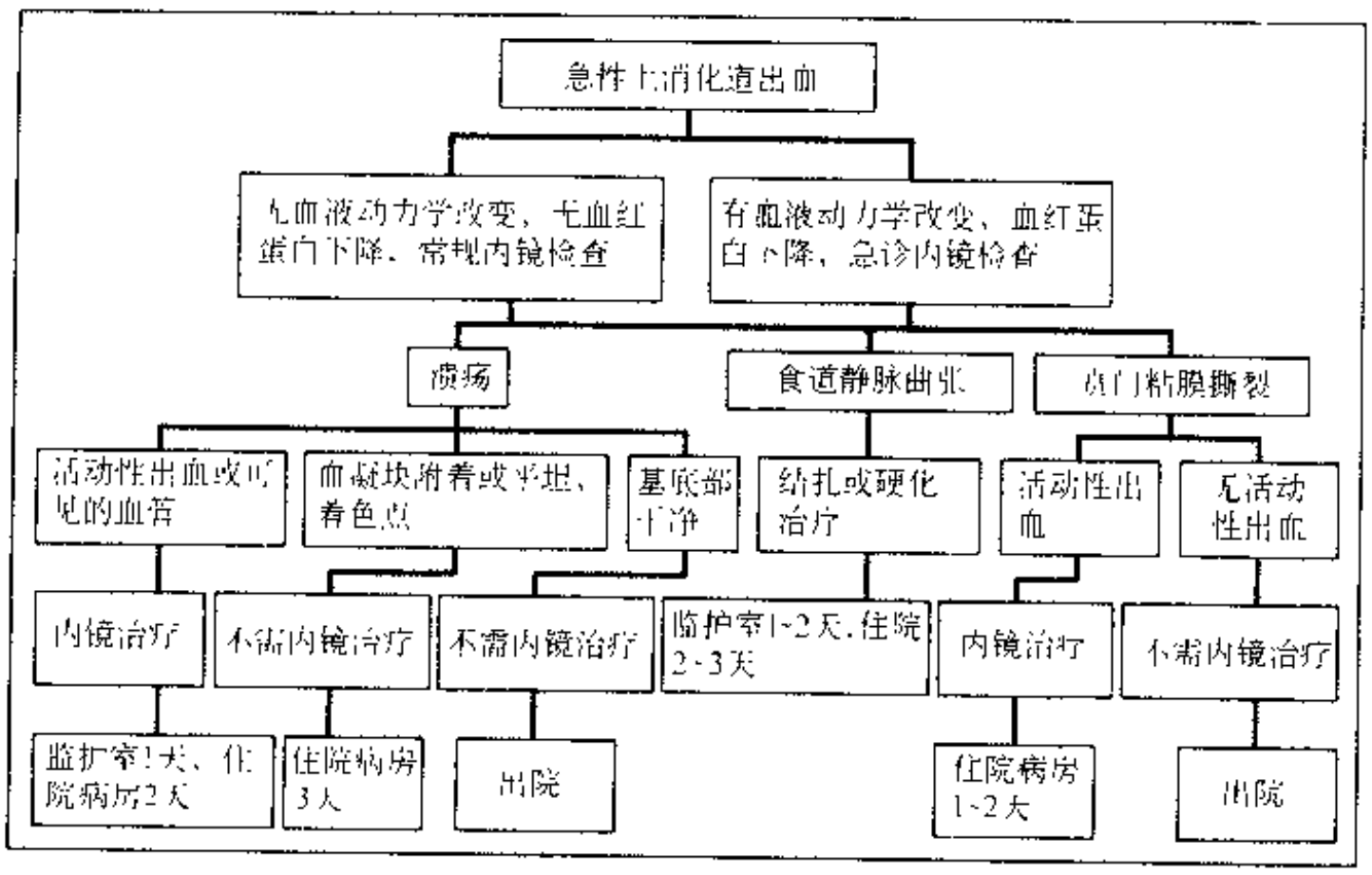


图44-1 急性上消化道出血的治疗流程。 对患者关注的水平和出院的时间建议是病情稳定无进一步出血或其他合并症。上消化道内镜是主要的诊断和治疗手段。有些作者提议对粘附的血凝块采取内镜治疗

下消化道出血(图44-2) 怀疑下消化道出血的患者可早期进行乙状镜的检查，以发现明显的低部位的病变。但是有知时间出血的患者乙状镜检查难以发现病变，并且常不可能发现出血的部位。乙状镜主要适用于年龄小于40岁、出血量相当小的患者。便血的患者或有血液动力学改变的患者应做上消化道内镜以先排除上消化道出血。

除非出血量过大或乙状镜已揭示明显有活动性出血的病变的下消化道出血的患者，应在口服泻药后选择做结肠镜检查。^{99m}Tc标记的红细胞扫描(red blood cell scintigraphy)允许达24小时重复显像，可以发现出血的大概部位。但是，放射性核素扫描应该谨慎解释，因为结果变异很大。在活动性下消化道出血的患者，血管造影能发现出血的部位(造影剂流出血管进入肠道)，并且可以进行经动脉滴注血管紧张素或栓塞治疗。甚至出血停止后，血管造影可以发现血管异常如血管扩张或肿瘤。

不明原因的消化道出血 是指通过常规内镜和消化道造影不能辨别出血来源的反复发作的急性或慢性出血。用特殊设计的肠镜或儿科用结肠镜来检查全十

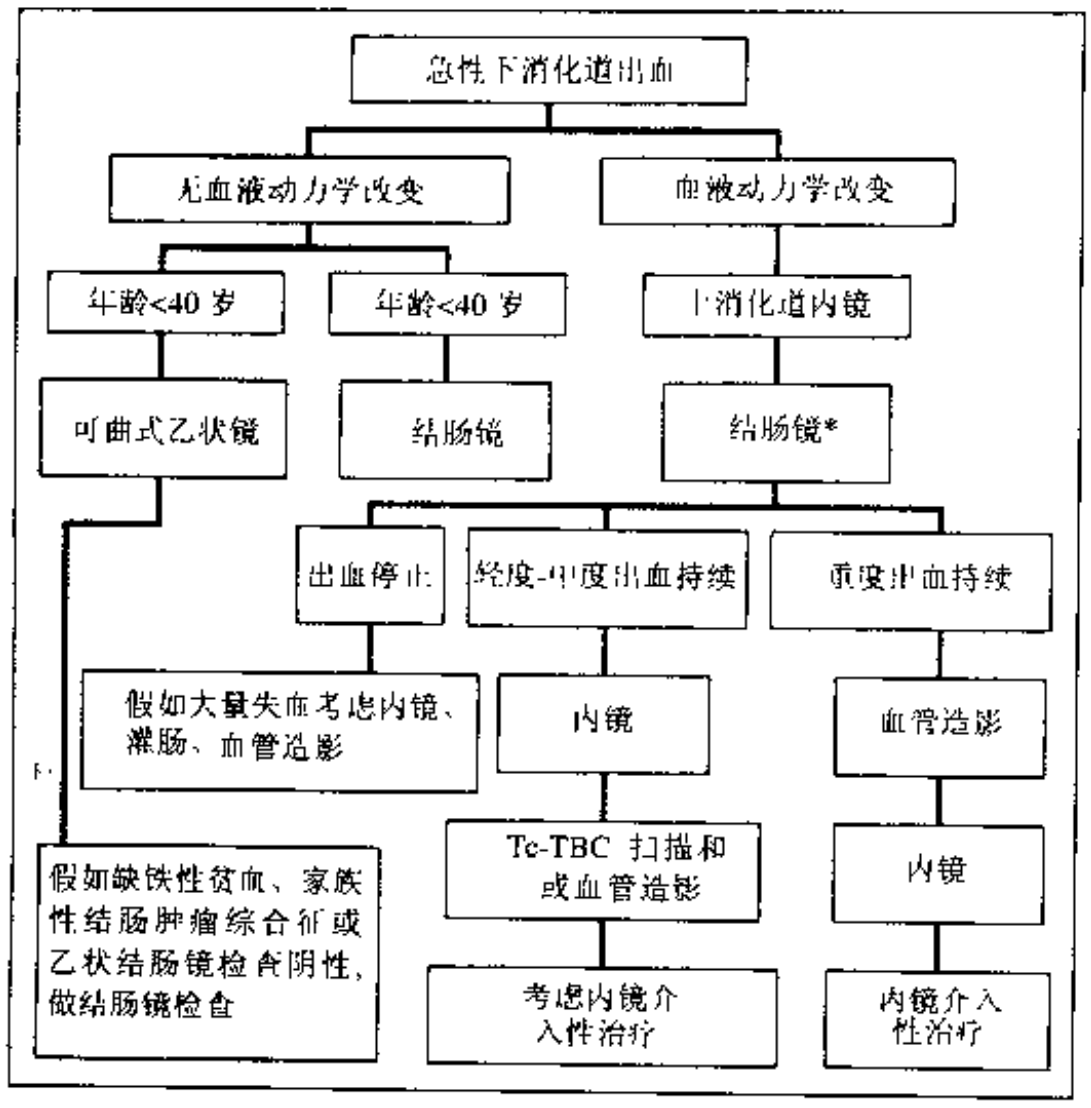


图 44-2 急性下消化道出血患者的诊治流程。

*假如出血量大、时间不允许做结肠镜准备，应进行血管造影

二指肠和部分空肠的推进型内镜(push enteroscopy)检查通常是次选的步骤。推进型内镜可能发现不明原因的消化道出血患者中20%～40%的患者的出血部位。假如内镜检查阴性或没有结果，应该做专业的小肠放射线检查(如灌肠)。

反复出血的患者需要输液或再次住院以保证进一步诊治。^{99m}Tc标记的红细胞扫描应该应用。血管造影是有效的检查，即使出血是缓慢的出血，因为血管造影能显示血管异常或肿瘤。做^{99m}Tc高锝酸盐扫描(pertechnetate)确诊Meckel憩室，特别是对年轻患者下消化道出血的评估中应做此检查。当所有检查均不能明确诊断时，对需要重复输血的严重复发性或持续性出血的患者有指征进行手术中内镜检查(intraoperative endoscopy)。

潜血阳性的消化道出血 潜血阳性的消化道出血既可表现为粪便潜血试验阳性，也可表现为缺铁性贫血。除非患者有上消化道症状，评价潜血阳性的消化道出血应该从做结肠镜开始，特别是年龄大于40岁的患者。假如结肠镜检查阴性，假如存在缺铁性贫血或上消化道症状，应该做上消化道内镜检查。其他患者也建议做上消化道内镜检查，因为其中近25%～40%的患者可以发现有上消化道内镜检查结果的异常。假如标准内镜检查不能作出诊断、对缺铁性贫血的患者应考虑肠镜或灌肠检查。

参考文献

COOK DJ et al: Endoscopic therapy for acute non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage—a meta-analysis. Gastroenterology 102:139, 1992

——— et al: A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. N Engl J Med 338: 791, 1998.

LAINE L, PETERSON WL. Bleeding peptic ulcer. N Engl J Med 331:717, 1994

MOLONEY M, WILKINSON M. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal bleeds: The European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. Gastrointest Endosc 51:372, 2000

ROCKALL TA et al: Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. BMJ 311:222, 1995

ROCKEY DC: Occult gastrointestinal bleeding. N Engl J Med 341:38, 1999

45 李俊霞 译

黄 疸

ALT	谷丙转氨酶	MRCP	磁共振胰胆管成像
AST	谷草转氨酶	PSC	原发硬化性胆管炎
CMV	巨细胞病毒	TPN	全胃肠道外营养
CT	计算机断层显像	UDP	尿嘧啶二磷酸腺苷
EBV	EB病毒	ERCP	经内镜逆行性胆管胰管造影术

黄疸(jaundice, icterus)是指血清内胆红素蓄积，致使组织发生黄染。血清中高胆红素血症存在时就会出现胆红素蓄积，这是肝病或是少见的溶血性疾病的征象。血清胆红素升高的程度可以通过体格检查来估计，巩膜黄染是血清胆红素轻度增高的表现，是由于巩膜中含有的高弹性蛋白对胆红素有特殊的亲和性所致。巩膜黄染说明血清胆红素至少3.0mg/dl，如果诊察室内有荧光光线，巩膜黄染会很难发现。第二个检查黄疸的部位是舌下。随着胆红素的升高，在浅肤色的患者中皮肤会最后出现黄疸。假如病程持续时间较长，皮肤甚至呈绿色，这是由于胆红素氧化成胆绿素的缘故。

皮肤对于黄染的鉴别诊断是有限的。除黄疸以外，应排除非病理因素造成的假性黄疸，这些因素主要包括胡萝卜素皮肤(carotenoderma)，服用阿的平和过度暴露于苯类化合物。胡萝卜素皮肤是因为皮肤中存在胡萝卜素所致的皮肤黄染——健康人过食含有胡萝卜素的蔬菜和瓜果，如胡萝卜、绿叶蔬菜、南瓜、桃和柑橘等。不象黄疸，这种皮肤黄染在人体呈不均匀分布，胡萝卜素皮肤色素主要集中在手掌、足底、前额、鼻唇褶。胡萝卜素皮肤不出现巩膜黄染，以此与真性黄

疸鉴别 服用阿的平治疗的病人中有4%～37%会出现皮肤黄染 与胡萝卜素不同，阿的平会引起巩膜变色。

另一个表示血清胆红素升高的敏感标志是尿色变深，因为结合性胆红素通过肾脏排泄。病人经常描述他们的尿色似浓茶或可乐 胆红素尿标志着直接胆红素部分升高，进而判断有无肝病

当胆红素的产生和清除失衡时会发生血清胆红素的升高，了解胆红素的生成与代谢对黄疸病因的诊断是必要的

胆红素的生成与代谢(见第294章)

胆红素，四吡咯色素结构，是血红素(heme)的分解产物(亚铁卟啉IX，ferroprotoporphyrinIX)。每日有200～300毫克的胆红素产生，大约70%～80%的胆红素来源于衰老红细胞血红蛋白的分解。剩余部分来源于骨髓未成熟红细胞的破坏以及血红素黄素蛋白，如肌红蛋白、细胞色素等在全身组织中的分解。

胆红素的形成发生在网状内皮细胞，主要是肝脏和脾脏。第一个反应是由血红素加氧酶催化的，氧化裂解卟啉集团的α桥，打开正铁血红素环，这个反应的终末产物是胆绿素、一氧化碳和铁离子。第二个反应是由细胞质中胆绿素还原酶催化的，该酶还原胆绿素的中心次甲基桥，将胆绿素转化为胆红素。在网状内皮细胞形成的胆红素是不溶于水的 胆红素只有溶于水才能转运到血中。胆红素通过非共价键与白蛋白结合，成为可溶性胆红素，通过血液转运。胆红素，不是白蛋白，至少部分是通过载体介导的膜转运方式由肝细胞摄取。

在肝细胞质中未结合胆红素与蛋白配体(过去叫做Y蛋白)偶联 配体最早被认为是辅助胆红素由肝窦膜转移至内质网的转运蛋白。但目前认为它能减慢胆红素在细胞质的弥散，减少胆红素的血清回流。在内质网中，胆红素通过与葡萄糖醛酸结合形成单葡萄糖苷酸甙、二葡萄糖苷酸甙胆红素，成为可溶性的。这一反应是由胆红素尿嘧啶二磷酸腺苷(UDP)葡萄糖苷酸转移酶催化的。

这时亲水的结合胆红素由内质网向小管膜(canalicular membrane)弥散，通过有多种无机离子转运蛋白/多种药物耐药蛋白参与的能量依赖机制，胆红素单葡萄糖苷酸甙和二葡萄糖苷酸甙主动地转入微胆管(canalicular bile)。结合胆红素排泌到胆汁中，引流至十二指肠，以不变的形式进入近端小肠。结合胆红素不被小肠粘膜摄取。结合胆红素到达远端小肠和结肠时，通过细菌β糖苷酶(β-glucuronidases)水解成未结合胆红素 未结合胆红素被肠道正常细菌降解，形成无色的四吡咯，称为尿胆原。大约有80%～90%的产物通过粪便排出，也通过未改变形式或氧化成橘黄色的衍生物—— 尿胆素排出。其余10%～20%的尿胆原被动吸收，进入门静脉，再由肝分泌。小部分(常小于3mg/dl)肝脏没有摄取的胆红素经肾小球滤过，从尿中排泄

血清胆红素的测定

直接胆红素反应和间接胆红素反应是基于凡登白实验而得名的，这一方法仍然应用于大多数临床实验室，用以确定胆红素的水平。胆红素暴露于重氮对氨基苯磺酸，分解为相当稳定的二吡咯高铁偶氮色素(dipyrrylmethene azopigments)，其最大吸收光波长为540nm，可进行光学分析。直接胆红素在没有乙醇等反应加速剂存在的情况下也与重氮对氨基苯磺酸发生反应。直接胆红素反应能对血清结合胆红素粗略定量；乙醇作用后胆红素的量是血清总胆红素的含量。间接胆红素是血清中总胆红素的含量与直接胆红素的差值，用间接胆红素的水平评估血清中未结合胆红素。

凡登白实验方法测定的血清正常胆红素浓度是<1mg/dl (17μmol/L)。总胆红素的30%或0.3mg/dl (5.1μmol/L)可能是直接胆红素(结合胆红素)。血清总胆红素浓度在95%的正常人中介于0.2～0.9mg/dl之间。

有些新方法，虽然做起来不方便，但能加深我们对胆红素代谢的理解。第一，在正常人或Gilbert综合征的病人，几乎100%血清胆红素是非结合胆红素；单结合的(monoconjugated)胆红素不到3%。第二，肝胆疾病的黄疸，用新的精确方法测得的血清总胆红素的浓度较重氮法(diazo method)低。提示重氮阳性化合物需要与血清胆红素区分。第三，这些研究说明肝胆疾病黄疸的病人，胆红素中单葡萄糖苷酸比二葡萄糖苷酸占主要的地位。第四，部分直接反应胆红素包括结合胆红素与白蛋白共价结合。与白蛋白相连的胆红素(delta fraction or biliprotein)是表示胆汁淤积和肝胆疾病血清总胆红素的一个重要指标。当肝分泌葡萄糖苷胆红素受损时，在血清中就会形成与白蛋白结合的胆红素，血清中葡萄糖苷的量增加。由于紧密地与白蛋白结合，血清中白蛋白-结合胆红素的清除率大约是白蛋白的半衰期，12～14天，而不是胆红素的短的半衰期，大约4小时

白蛋白-结合胆红素半衰期的延长，可以解释以往肝病黄疸的两个不可思议的问题。(1)结合性高胆红素血症在疾病的恢复期没有胆红素尿，因为胆红素与白蛋白结合不能从肾小球滤过。(2)疾病恢复似乎很满意的病人，血清胆红素水平的下降比所预期的要慢，肝胆

疾病恢复期后期，所有结合胆红素都可能是与白蛋白结合的形式。其在血清中下降得慢，因为白蛋白的半衰期长。

尿胆红素的测定

在血清中非结合胆红素常与白蛋白结合，不能通过肾脏滤过，故不能在尿中发现。结合胆红素在肾小球滤过并且大部分被近端肾小管重吸收；小部分排泄到尿中。任何在尿中发现的胆红素都是结合性胆红素。胆红素尿的存在意味着肝病的存在。尿试纸试验(lotolest)与血清胆红素的分数的结果一致。本实验十分精确，在长期胆汁淤积的患者可能出现假阴性。主要是因为胆红素通过共价键与白蛋白结合。

黄疸的评价

血清中胆红素反映了胆红素的产生和肝胆去除能力的平衡。高胆红素血症可能由：(1)胆红素产生过多；(2)胆红素摄取、结合或排泌障碍；(3)非结合性胆红素或结合胆红素从损伤的肝细胞或胆管中反流。血清中非结合性胆红素的升高是由胆红素产生过量、摄取或结合障碍引起的。结合胆红素的升高是由胆管的排泌减少或胆红素的回漏所致。评估黄疸的首要步骤是确定：(1)高胆红素血症是以结合胆红素为主，还是非结合胆红素为主；(2)肝功能生化检查是否正常，对有限的数据进行分析，合理地评估患者(图 45-1)。本讨论将在成年黄疸病人的评估中进行。

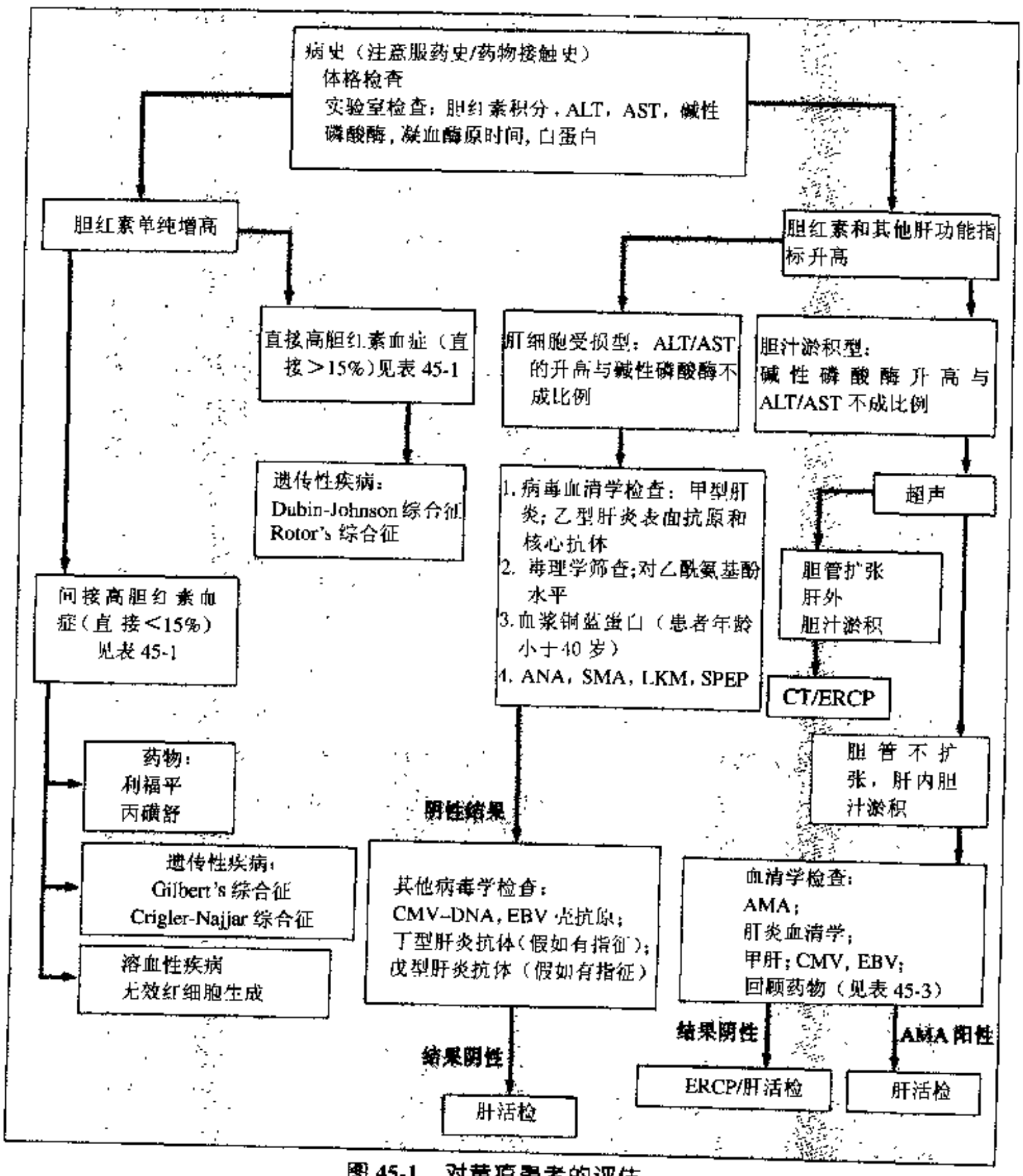


图 45-1 对黄疸患者的评估。

ERCP，内镜逆行性胆管胰管造影术；CT，计算机断层显像；ALT，谷丙转氨酶；AST，谷草转氨酶；SMA，平滑肌抗体；AMA，抗线粒体抗体；LKM，肝肾微粒体抗体；SPEP，血清蛋白电泳；CMV，巨细胞病毒；EBV，EB 病毒。

乳酸酸中毒 血浆中 L-乳酸的增加可继发于组织灌注不良(A 型)——循环功能衰竭(休克、心衰)、严重贫血、线粒体酶缺乏或受抑制(CO、氰化物)——或无氧代谢(B 型)——恶性肿瘤、糖尿病、肾功能或肝功能衰竭、严重感染(霍乱、疟疾)、惊厥、AIDS 或药物/毒物(双胍类、乙醇、甲醇、异烟肼、AZT 类似物和果糖)。有严重动脉硬化或因为心脏功能代偿不全使用缩血管的患者。有未被认识到的肠缺血或梗死是乳酸酸中毒的常见病因。D-乳酸酸中毒可能与空回肠旁路或肠梗阻有关,因为肠道细菌产生 D-乳酸所致,可以同时引起 AG 增加和高氯血症。

治疗 必须首先纠正破坏乳酸代谢的基础病;必须改善组织灌注不良。如果可能要避免使用缩血管药物,它们可以使组织灌注恶化。在急性严重的酸血症时(pH < 7.10)为改善心功能和乳酸的利用,可以补碱。但是补充 $NaHCO_3$ 反过来可以抑制心脏功能,并通过增加乳酸的产生(HCO_3^- 刺激磷酸果糖激酶)使酸中毒恶化。虽然对于中度乳酸酸中毒是否补碱存在争论,但是使用外源性的 $NaHCO_3$ 使 pH 和[HCO_3^-]恢复正常是有害的并无争议。合理的方案是在 30 ~ 40 分钟输注足够的 $NaHCO_3$ 使动脉血 pH 的增加不超过 7.2。

补充 $NaHCO_3$ 可以引起液体负荷增加和高血压,因为乳酸的堆积非常严重,可能需要大量的 $NaHCO_3$。因为中枢静脉收缩,对液体输注的耐受性很差,尤其在无尿的患者。如果引起乳酸中毒的病因可以治疗,血乳酸将转化为 HCO_3^-,可能反而会引起碱中毒。

酮症酸中毒 ***糖尿病酮症酸中毒*** 该种情况的出现是由于脂肪酸代谢增加和酮酸(乙酰乙酸和 β-羟基丁酸)的堆积引起的。糖尿病酮症酸中毒常常发生于胰岛素依赖性糖尿病的患者,与停用胰岛素或发生合并疾病有关,包括感染、胃肠炎、胰腺炎或心肌梗死,这些情况会造成对胰岛素的需求短时的急性增加。酮酸堆积使 AG 增加,并常常伴有高血糖[血糖 > 17mmol/L (300mg/dl)]。需要注意的是由于胰岛素可以防止酮体的产生,因此除非是严重的酸中毒(pH < 7.1),否则避免使用 $NaHCO_3$ 治疗,在严重酸中毒时的补碱量也有限(见乳酸酸中毒的"治疗")。→该种情况的处理见第 333 章。

乙醇性酮症酸中毒 慢性酗酒者突然禁酒时会发生酮症酸中毒;表现为饮酒而发狂、呕吐、腹痛、饥饿感和血容量减少。血糖浓度正常或下降,因为酮体的增加,尤其是 β-羟基丁酸的增加而发生严重的酸中毒。因为氧化还原状态的变化可以合并轻度的乳酸酸中毒。硝基氢氰酸盐酮体反应(A-试验)可以检测出乙酰乙酸,但是不能检查 β-羟基丁酸,因此酮症和酮尿的程度可能被低估。典型病例胰岛素的水平下降,甘油三酯、皮质醇、胰高血糖素和生长激素的水平增加

治疗 细胞外液的容量不足可以通过静脉注射补充盐水和葡萄糖(5%葡萄糖盐水)。应当纠正可能合并的低磷血症、低钾血症和低镁血症。低磷血症常常在住院 12 ~ 24 小时后出现,可以因为输注葡萄糖而加重,严重时可以出现横纹肌溶解。可以合并上消化道出血、胰腺炎和肺炎。

药物和毒物所致的酸中毒 ***水杨酸*** (见第 396 章) 水杨酸中毒在成人常常引起呼碱、代酸-呼碱或单纯的高 AG 代酸。后一种情况少见,增加的 AG 中只有一部分是水杨酸。乳酸的产生常常增加。

治疗 首先应用大量的等张盐水(不是 $NaHCO_3$)洗胃,然后使用活性炭。在酸中毒患者,为了方便乙酰乙酸的清除,可以静脉注射适量的以碱化尿液(尿液 pH > 7.5),并保持一定的尿量。虽然治疗是针对酸中毒,但是如果合并代碱,这种治疗有一定的危险。尿液不能碱化时可以使用乙酰唑胺,但是如果不能清除 HCO_3^-,则可能会引起代酸。使用 $NaHCO_3$ 碱化尿液可以引起低钾血症,应当及时地积极处理。因为有低血糖的危险,可以使用含糖的液体。大量的不显性失液可以造成血容量严重下降和高钠血症。如果存在肾衰使得水杨酸不能迅速清除,应当使用不含碳酸氢钠的透析液进行血液透析。

乙醇 在大多数生理状态下血液的渗透压来自于钠、尿素和糖。血浆渗透压可以用下述公式计算:Posm = 2 Na^+ + Glu + BUN(都用 mmol/L 计算),或使用传统的实验室单位(mg/dl):Posm = 2 Na^+ + Glu/18 + BUN/2.8。计算值和实测值的误差在 10 ~ 15mmol/kg H_2O 如果实测值超过计算值 15 ~ 20 mmol/kg H_2O,只有一种是正确的。在下列两种情况下会出现假性低钠,高脂血症或高蛋白血症(假性低钠血症),或血浆中存在钠、尿素和糖以外的离子影响渗透压。比如甘露醇、造影剂、异丙醇、乙二醇、乙醇、甲醇和丙酮。在这种情况下,计算值和实测值之间的差别(渗透间隙)和未测定溶质的浓度呈正比。如果有病史和怀疑的目标,则渗透间隙的存在有助于确定毒物相关性高 AG 酸中毒的存在。

乙二醇(见第 396 章) 误服乙二醇(常常用做制冷剂)可以引起代酸和神经系统、心脏、肺脏和肾脏的严

重损害。乙二醇及其代谢产物：草酸、羟基乙酸和其他有机酸，可以引起 AG 增加和渗透间隙的出现。由于三羧酸循环受到抑制以及细胞内氧化还原电势的改变可以出现继发的乳酸产生增加。可以通过检测尿中的草酸盐结晶、血清渗透间隙和高 AG 酸中毒的存在而确诊。不要因为等待检测乙二醇而延误治疗。

治疗　包括输注生理盐水或渗透性利尿剂，维生素 B_1 和 B_6，fomepizole 或乙醇，以及血透。静脉注射新型的乙醇脱氢酶抑制剂 fomepizole（4-甲基吡唑；负荷量为 7mg/kg），或静脉注射乙醇使其浓度达到 22mmol/L（100mg/dl）以减轻乙二醇的毒性，因为乙醇可以和乙二醇竞争乙醇脱氢酶参与的代谢。fomepizole 虽然昂贵，但是可以显著减低乙二醇的血浓度，而没有副作用，如由于乙醇注射而引起的反应迟钝。

甲醇（见第 396 章）　误服甲醇（木醇）可以引起酸中毒，其代谢产物甲醛和甲酸可以引起严重的视神经和中枢神经系统损害。乳酸、酮酸和其他未确定的有机酸也可引起酸中毒。因为分子量低（32Da），所以常常存在渗透间隙。

治疗　和乙二醇中毒的治疗相似，包括全身支持治疗，注射 fomepizole 或乙醇，以及血透。

肾衰（见第 269 和 270 章）　中度肾功能衰竭时的高氯酸中毒在肾功能衰竭进展后将转化为高 AG 酸中毒。滤过率低和有机酸的重吸收是重要的治病因素。当肾病进展时有功能的肾单位逐渐减少，最后跟不上净酸的产生。因此尿毒症酸中毒的特征是 NH_4^+ 的产生和排泄减少，主要原因是肾单位的减少。$[HCO_3^-]$ 很少低到 15mmol/L 以下，AG 很少超过 20mmol/L。慢性肾病时聚集的酸被来自于骨的碱性盐所缓冲。尽管酸潴留显著（可达 20mmol/天），但是血浆 $[HCO_3^-]$ 不会进一步下降，说明在细胞外液之外还有其他的缓冲成分存在。慢性酸中毒因为骨内碳酸钙的减少会引起骨的大量丢失。慢性酸中毒也会使尿钙的排泄增加，和酸的潴留呈正比。

治疗　肾衰引起的尿毒症酸中毒和高氯酸中毒都需要口服补碱以保证 $[HCO_3^-]$ 在 20～24mmol/L 之间。只需要中等度的补碱就可实现（每天补碱 1.0～1.5mmol/kg）。补碱可以阻止 H^+ 平衡对骨的不良作用，并抑制或妨碍肌肉的合成代谢。枸橼酸钠（Shohl 液）或 $NaHCO_3$ 片是一样有效的碱性盐。枸橼酸可以增加胃肠道对铝的吸收，一定不能和含铝的抗酸剂合用，否则会有铝中毒的危险。有高钾血症时，应加用速尿（60～80mg/天）。

高氯性代酸

腹泻时胃肠道会丢失碱，碱也可以从肾脏丢失（肾小管酸中毒，RTA）。在 RTA 时（表 50-3）$[Cl^-]$ 和 $[HCO_3^-]$ 的交换使 AG 正常。因此在单纯的高氯酸中毒时，$[Cl^-]$ 增加值和 $[HCO_3^-]$ 的下降大致相当。如果这两者之间不相当，则提示存在混合性的酸碱失衡。

腹泻时含有高浓度 $[HCO_3^-]$ 的粪便以及分解的 HCO_3^- 高于血浆，因此酸中毒常合并容量减少。尿液的 pH 在 6 左右，因为酸中毒和低钾会增加肾脏合成和分泌 NH_4^+，在尿液构成缓冲使尿液的 pH 增加。胃肠道丢失碱性液造成的代酸尿液的 pH 值较高，可以和 RTA 鉴别（第 276 章），因为 RTA 的典型表现为尿中的 NH_4^+ 排泌减少，而腹泻时 NH_4^+ 排泌增加。尿的 NH_4^+ 可以通过计算尿的阴离子间隙（UAG）进行估计：$UAG = [Na^+ + K^+]_u - [Cl^-]_u$。当 $[Cl^-]_u > [Na^+ + K^+]_u$ 时，尿中的铵增加，提示酸中毒的病因为肾外因素。

肾病进展造成功能性肾实质的丧失使肾小球滤过率（GFR）达到 20～50ml/min，可出现高氯性酸中毒，当 GFR 降至 < 20ml/min 时出现高 AG 的尿毒症酸中毒。这种进展常常见于小管间质性肾病，但是当肾小球疾病进展时高氯性代酸仍然持续存在。在晚期肾衰时，铵合成的下降和功能性肾单位的丧失成正比，髓质集合小管外铵的聚集和吸收也会受到损害。因为集合管和结肠分泌 K^+ 的增加，慢性肾衰酸中毒血钾往往是正常的。

远端 RTA（2 型 RTA）最常见的原因是远端肾小管功能的广泛损害，表现为尿糖、全氨基酸尿症和尿磷增加（Fanconi 综合征）。血浆 $[HCO_3^-]$ 降低时，尿的 pH 为酸性（< 5.5）。当血浆 $HCO_3^- > 20mmol/L$ 时 $[HCO_3^-]$ 的分级排泄可能超过 10%～15%。在正常情况下远端小管不重吸收 HCO_3^-，因此用 $NaHCO_3$ 治疗可以增加肾脏的钾排泄，并导致低钾血症。

经典 RTA（1 型 RTA）（第 276 章）的典型表现为低钾血症、高氯酸中毒、尿 NH_4^+ 排泄增加（UAG 阳性，尿 $[NH_4^+]$ 降低）和尿 pH 的反常增加（pH > 5.5）　这种患者的尿液不能酸化到 pH < 5.5。多数患者有低枸橼酸尿和高尿钙，因此肾结石、肾钙化和骨病常见。4 型 RTA 因为存在钾和酸的排泌异常，在 GFR 下降时有反常的高钾血症存在。尿铵排泄均下降，肾功能可因为代谢性肾病、淀粉样变性或小管间质性肾病而受损。→*RTA* 的病理生理、诊断和治疗见第 276 章。

低肾素低醛固酮症(见第 331 章) 这种情况往往有高氯性代酸，常见于有糖尿病或小管间质性肾病和肾功能衰竭的老年人。患者常常表现为轻到中度的肾功能不全和酸中毒，血[K^+]增加(5.2～6.0mmol/L)，高血压和充血性心力衰竭、代酸、高钾血症和 GFR 的损害不平行。NSAID—一甲氧苄氨嘧啶、喷他脒和 ACEI—一在肾功能衰竭患者也可以造成伴有高氯性代酸的高钾血症(表 50-3)。

代谢性碱中毒

代碱表现为动脉血 pH 和血浆[HCO_3^-]增高，以及因为代偿性低通气造成的 $PaCO_2$ 增高。常常伴有低钾、低氯血症。高[HCO_3^-]和低[Cl^-]可以是代碱或慢性呼碱。如表 50-1 所示，[HCO_3^-]较正常值每增高 10mmol/L，$PaCO_2$ 将增高 6mmHg。换一种算法，[HCO_3^-]在 10～40mmol/L 的范围时，$PaCO_2$ 的预计值等于[HCO_3^-] + 15 血 pH 可以确定诊断，在代碱时增加，在呼酸时减低或正常。代碱常常和其他情况合并，如呼酸或呼碱或代酸。

发病机制

代碱是由于 HCO_3^- 的净增加或是从细胞外液丢失非易失性酸(常常是呕吐丢失 HCl)。机体中的碱很少增加，因此代碱包括产生阶段，即酸的丢失形成代碱，以及维持阶段，因为容量缩减、低 GFR 或 Cl^-、K^+ 的丢失使得肾脏不能代偿。

在正常情况下，肾脏有着强大的排泌 HCO_3^- 的能力。代碱的持续存在说明肾脏不能象正常那样排出 HCO_3^-。细胞外液中 HCO_3^- 的增加不是来源于体外，就是体内的合成增加，后者的部分或全部原因在于肾脏。在下述情况下肾脏对过剩碱的保留多于排泌，从而使碱中毒持续存在：(1)容量不足，低钾、低氯和 GFR 降低合并存在，使远曲小管对 H^+ 的排泌增加；(2)因为自主性高醛固酮症造成低钾血症。在第一种情况下碱中毒可以通过输注 NaCl 和 KCl 纠正，在第二种情况下则需要药物或外科手术治疗，而不是注射生理盐水。

鉴别诊断

为了明确代碱的病因(表 50-4)，需要对细胞外液的容量(ECFV)、立卧位血压、血[K^+]和肾素-醛固酮系统进行评价。例如，碱中毒患者合并慢性高血压和慢性低钾血症提示盐皮质激素过量，或是高血压患者服用了利尿剂。没有服用利尿剂的患者如果血浆肾素活性

表 50-4 代谢性碱中毒的病因

Ⅰ. 外源性负荷增加
  A. 急性补碱
  B. 奶-碱综合征
Ⅱ. 有效 ECFV 减少、血压正常、低钾、继发性高肾素高醛固酮症
  A. 胃肠道因素
    1. 呕吐
    2. 胃引流
    3. 先天性高氯性腹泻
    4. 绒毛状的腺瘤
    5. 合用聚苯乙烯磺酸钠和氢氧化铝
  B. 肾脏因素
    1. 利尿剂
    2. 水肿
    3. 高碳酸血症后状态
    4. 高钙血症/甲状旁腺功能低下
    5. 乳酸酸中毒或酮症酸中毒恢复期
    6. 不能吸收的阴离子，包括青霉素、羧苄西林
    7. Mg^{2+} 缺乏
    8. K^+ 丢失
    9. Bartter 综合征(TALH 改变造成功能丧失)
    10. Gitelman 综合征(DCT 中 Na^+-Cl^- 协同转运子的突变体功能丢失)
Ⅲ. ECFV 增加、高血压、低钾、盐皮质激素过量
  A. 高肾素
    1. 肾动脉狭窄
    2. 恶性高血压
    3. 肾素瘤
    4. 雌激素治疗
  B. 低肾素
    1. 原发性醛固酮增多症
      腺瘤
      增生
      癌
    2. 肾上腺酶缺乏症
      11-β 羟化酶缺乏
      17-α 羟化酶缺乏
    3. Cushing 综合征或 Cushing 病
    4. 其他
      甘草
      生胃酮
      咀嚼烟草
      Lydia Pincham 片
Ⅳ. ECFV 增加、高血压、低钾、以及高肾素高醛固酮症造成的肾脏钠通道功能异常(mutation)
  A. Liddle 综合征

注：ECFV 细胞外液容量；TALH Henle 袢升支增厚；DCT 远端管

降低，并且尿[Na^+]、[Cl^+]正常则提示原发性盐皮质激素增多症。血压正常，没有水肿的患者如果有低钾血症和碱中毒，则应考虑 Bartter 综合征或 Gitelman 综合征、镁缺乏、呕吐、补充外源性碱或服用利尿剂。尿液检查(尤其是尿[Cl^+])和尿中利尿剂的检测有助于病因的明确。如果尿液呈碱性，[Na^+]、[K^+]增高，[Cl^-]低，常常是由于呕吐(公开的或隐蔽的)或补碱引起的。如果尿液呈相对酸性，[Na^+]、[K^+]、[Cl^-]浓度降低，最大的可能是曾经呕吐、高碳酸血症纠正后状态、或曾经使用利尿剂。另一方面，如果[Na^+]、[K^+]、[Cl^-]浓度均不降低，则应考虑镁缺乏、Bartter 综合征或 Gitelman 综合征、或正在使用利尿剂。Bartter 综合征和 Gitelman 综合征的区别在于，后者有低尿钙和低镁血症。这两种疾病的基因和分子学基础最近已经阐明(第 276 章)。

补碱 肾功能正常者很少长期补碱，如果有的话，可以出现碱中毒。但是在血液动力学紊乱的患者，如果需要则排出的 HCO_3^- 超过了正常人的能力或者 HCO_3^- 的重吸收增加。这些患者包括那些口服或静脉补充 HCO_3^-、醋酸盐负荷(胃肠道高营养液)、枸橼酸盐(tansfusion)或抗酸剂合用阳离子交换树脂(聚苯乙烯磺酸钠和氢氧化铝)。

与有效 ECFV 减少、血压正常、低钾、继发性高肾素高醛固酮症有关的代碱

胃肠道因素 呕吐和胃引流所造成的胃肠道 H^+ 丢失可导致 HCO_3^- 的潴留。呕吐和鼻胃管吸引使液体和 NaCl 丢失，造成 ECFV 减少和肾素、醛固酮的分泌增加。容量减少使得 GFR 下降，肾小管重吸收 HCO_3^- 的能力增加。呕吐时，由于和 Cl^- 的交换，血浆中 HCO_3^- 持续增加，以致血浆的[HCO_3^-]超过了远曲小管的重吸收能力。过量的 $NaHCO_3$ 到达远曲小管，此处由于醛固酮以及重吸收差的阴离子和 HCO_3^- 的转送其分泌增加。由于 ECFV 的减少和低氯血症的存在，肾脏大量地储 Cl^-。利用 NaCl 改善 ECFV 的减少，治疗低钾将使代碱得到纠正。

肾脏因素 *利尿剂*(见第 232 章) 可以导致氯丢失的药物，如噻嗪类和袢利尿剂(速尿、布美他尼、torsemide ethracrynic acid)，可以迅速减少 ECFV 而不改变全身的 HCO_3^- 含量。血浆[HCO_3^-]增加。长期使用利尿剂可以因为远曲小管 Na^+ 的转运，刺激 K^+ 和 H^+ 的分泌而倾向于发生代碱。碱中毒因为 ECFV 的减少、继发性的醛固酮增多症、缺 K^+ 和利尿剂的直接作用而持续存在。

Bartter 综合征和 Gitelman 综合征 见第 276 章.

不能吸收的阴离子和镁缺乏 使用大量不能吸收的阴离子，如青霉素或羧苄西林，可以通过跨上皮电位差(管腔内为负值)的增加而加强远端的酸化和 K^+ 的排泌。Mg^{2+} 缺乏可以刺激肾素的释放和醛固酮的分泌加强远端的酸化，导致低钾碱中毒。

钾丢失 慢性 K^+ 丢失可以通过尿液中酸的排泄增加而造成代碱。NH_4^+ 的产生和吸收都有增加，并刺激了 HCO_3^- 的重吸收。慢性 K^+ 丢失通过上调肾脏 H^+，K^+-ATP 酶促进 H^+ 的排泌，从而使 K^+ 的吸收增加。严重 K^+ 丢失造成的代碱对生理盐水的治疗没有反应，但是补钾可以纠正碱中毒。

乳酸酸中毒或酮症酸中毒恢复期 当造成乳酸酸中毒或酮症酸中毒的基础病因被迅速去除后，如循环衰竭恢复或使用胰岛素治疗，乳酸或酮体将代谢产生等量的 HCO_3^-。其他新产生的 HCO_3^- 和原来有机阴离子代谢产生的叠加在一起使 HCO_3^- 过量。这些新的 HCO_3^- 的来源包括：(1)由于原先酸中毒期间肾脏泌酸增加，使新的进入到血液中；(2)酸中毒治疗时所补的碱。酸中毒所致的 ECFV 减少和缺 K^+ 使得碱中毒持续存在.

高碳酸血症后状态 慢性呼酸时长时间存在的 CO_2 潴留使肾脏 HCO_3^- 的重吸收和 HCO_3^- 产生增加(酸的净排泄增加)。如果 $PaCO_2$ 恢复正常，则原来聚集在体内的高[HCO_3^-]将造成代碱。如果因为机械通气使增高的 $PaCO_2$ 在短时间内降至正常，将会发生代碱。ECFV 的下降使得单纯纠正 $PaCO_2$ 并不能完全纠正代碱，代碱将持续存在直至补充 Cl^-。

与 ECFV 增加、高血压、低钾、盐皮质激素过量有关的代碱

使用盐皮质激素或盐皮质激素产生过多[Cushing 综合征的原发性醛固酮增多和肾上腺皮质酶缺乏(第 331 章)] 使酸的净排泌增加可以引起代碱，还会因为相关的低钾而使代碱加重。盐潴留造成的 ECFV 扩张可以引起高血压，并拮抗 GFR 的下降和/或醛固酮和 K^+ 缺乏造成的小管酸化功能增强。尿钾增多引起 K^+ 持续丢失和多饮，无法使尿浓缩而出现多尿。醛固酮水平的升高可以是肾上腺原发自主产生的增加或是由于肾脏肾素过量释放引起的继发性醛固酮释放。在这两种情况

下 ECFV 对醛固酮产生的正常反馈受到妨碍，因为容量的增加而发生高血压。

Liddle 综合征(第 276 章)的病因是集合管 Na^+ 通道(ENaC)的活性增加，是一种少见的遗传病，表现为容量扩张引起的高血压、低钾碱中毒和醛固酮水平正常。

症状 代碱时中枢神经系统和周围神经的功能和低钙血症相似(第 340 章)；包括精神异常、嗜睡、容易惊厥、感觉异常、肌肉痛性痉挛、手足搐搦、心律失常恶化以及 COPD 患者出现低氧血症。有关的电解质异常包括低钾和低磷。

治疗 主要是纠正刺激 HCO_3^- 产生的病因。如果存在原发性醛固酮增多症，对于原发病的治疗将使代碱消失。胃和肾脏丢失[H^+]可以通过使用 H_2 受体阻滞剂、H^+-K^+ ATP 酶抑制剂或停止使用利尿剂而减轻。治疗的第二个方面是去除维持 HCO_3^- 重吸收的因素，如 ECFV 减少或 K^+ 缺乏。虽然应当补钾，但是如果存在 ECFV 减少(表现为低尿 Cl^-)，则补充生理盐水就可以纠正代碱。

如果因为基础疾病不能输注生理盐水，则使用碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺，可以加速肾脏排 HCO_3^-，该药对肾功能不全患者常常有效，但可以加重 K^+ 丢失。稀释的盐酸(0.1N HCl)同样有效，但能引起溶血。口服 NH_4Cl 也可以达到酸化的目的，但是在肝病时应避免使用。当肾功能受损时，使用低[HCO_3^-]和高[Cl^-]的透析液进行血透可能奏效。

呼吸性酸中毒

严重的肺病、呼吸肌疲劳或通气控制异常可以造成呼酸，表现为 $PaCO_2$ 增加和 pH 降低(表 50-5)。急性呼酸时，HCO_3^- 立刻代偿性增加(细胞的缓冲机制)，$PaCO_2$ 每增加 10mmHg，[HCO_3^-]上升 1mmol/L。慢性酸中毒时(24 小时)肾脏的代偿使得 $PaCO_2$ 每增加 10mmHg，[HCO_3^-]上升 4mmol/L。血浆 HCO_3^- 的增加常常不超过 38mmol/L。

临床症状因为呼酸的严重程度和持续时间、基础疾病、以及是否合并低氧血症而不同。$PaCO_2$ 的急剧增加会引起焦虑、呼吸困难、意识模糊、精神异常和幻觉，甚至昏迷。慢性高碳酸血症造成的轻度功能障碍包括睡眠障碍、记忆力下降、白天嗜睡、人格改变、协调机能损害、运动障碍如震颤、肌阵挛和扑翼性震颤。头痛和其他类似于颅高压的症状，如视神经乳头水肿、异常反射和局部肌肉无力是由于 CO_2 舒张血管作用的消失引起的血管收缩所致。

表 50-5 呼吸性酸碱失衡

Ⅰ. 碱中毒	Ⅱ. 酸中毒
A. 刺激中枢神经系统	A. 中枢
1. 疼痛	1. 药物(麻醉剂、吗啡、镇静剂)
2. 焦虑、精神异常	2. 卒中
3. 发热	3. 感染
4. 脑血管意外	B. 气道
5. 脑膜炎、大脑炎	1. 阻塞
6. 肿瘤	2. 哮喘
7. 创伤	C. 实质
B. 低氧血症或组织缺氧	1. 肺气肿
1. 高原，$PaCO_2$ ↓	2. 尘肺
2. 肺炎、肺水肿	3. 支气管炎
3. 误吸	4. ARDS
4. 严重贫血	5. 气压伤
C. 药物或激素	D. 神经肌肉
1. 妊娠、黄体酮	1. 多发性肌炎
2. 水杨酸	2. 脊柱侧弯
3. 尼可刹米(nikethamide)	3. 肌无力
D. 刺激胸部感受器	4. 肌萎缩
1. 气胸	E. 其他
2. 连枷胸	1. 肥胖
3. 心衰	2. 低通气
4. 肺栓塞	3. 允许性高碳酸血症
E. 其他	
1. 败血症	
2. 肝衰竭	
3. 机械通气	
4. 热暴露	
5. 代碱恢复期	

不同的药物、损伤或疾病对于呼吸中枢的抑制都可以产生呼吸性酸中毒。全身麻醉、镇静剂、头部创伤所致者可以急性起病，镇静剂、乙醇、颅内肿瘤和睡眠呼吸障碍者也可以呈慢性，包括原发性肺泡低通气和肥胖低通气综合征(第 263 和 264 章)。运动神经元、神经肌肉接头和骨骼肌的异常或疾病可因为肌肉无力而出现低通气。机械通气如果没有很好的调节和监控也会造成呼酸，尤其是在 CO_2 的产生突然增加(发热、突然激动、败血症或过度喂饲)或因为肺功能恶化造成肺泡通气量下降。在心输出量下降时使用高水平的 PEEP 可以因为肺泡死腔的明显增加而出现呼酸(第 266 章)。研究表明可容许性高碳酸血症采用较快的呼吸频

率，比传统机械通气模式的死亡率低，尤其是合并严重的中枢神经系统疾病和心脏病时。虽然可容许性高碳酸血症的有益作用会因为酸血症的改善而减少，但是慎重期间应使用 $NaHCO_3$ 将 pH 维持在 7.2～7.3 之间。

在严重的哮喘、过敏、吸入灼伤或毒素损伤时，因为大气道的突然闭塞或广泛的支气管痉挛可以发生急性高碳酸血症。慢性高碳酸血症和呼酸见于晚期阻塞性肺病。胸壁和肺脏的限制性病变因为呼吸时的高代谢消耗，引起的呼吸肌疲劳，也会发生高碳酸血症。肺内和肺外的限制性疾病晚期可以表现为慢性呼酸。

根据定义呼酸的诊断需要有 $PaCO_2$ 和 pH 结果。详细的病史和体检往往可以提示病因。肺功能检查（第250章），包括：肺（活）量测定、CO 弥散量、肺容积测定、动脉血 $PaCO_2$ 和 SaO_2 有助于判断呼酸是否继发于肺脏病。非肺脏病原因的诊断步骤包括仔细询问用药史、测定血球压积、评价上呼吸道、胸壁、胸膜和神经肌肉的功能。

治疗 呼酸的处理取决于发作的严重性和次数。急性呼酸可以是致命性的，需要立刻治疗原发病，恢复正常的肺泡通气。可能需要气管插管和机械通气辅助治疗。对于有自主呼吸的重症阻塞性肺病和慢性 CO_2 潴留患者应当仔细调节吸氧量（第258章）。如果吸氧不当，呼酸可能会恶化。应当避免积极快速的纠正呼酸，否则 $PaCO_2$ 的降低会引发和呼碱相同的并发症（如，心律失常、大脑灌注下降和惊厥）。在慢性呼酸患者，$PaCO_2$ 应当缓慢地逐步下降到基础水平，并提供足够的 Cl^- 和 K^+ 以增加肾脏对 HCO_3^- 的排泌。

慢性呼酸往往难以纠正，但是以改善肺功能（第258章）为目标的治疗可以帮助部分患者，并使大多数患者避免出现病情的进一步恶化。

呼吸性碱中毒

肺泡过度通气使 $PaCO_2$ 降低，HCO_3^- / $PaCO_2$ 比值升高，因此 pH 增加（表 50-5）。非碳酸氢盐的细胞缓冲液通过消耗 HCO_3^- 而起作用。当刺激因素使通气增加造成 CO_2 的排出超过机体代谢产生的 CO_2 时就会发生呼碱。当 $PaCO_2$ 在 10～40mmHg 之间时，血浆 pH、$[HCO_3^-]$ 和 $PaCO_2$ 成比例改变。动脉 $[H^+]$ 浓度和 $PaCO_2$ 的关系是 0.7mmol/L/1mmHg（0.01pH 单位/mmHg），因此血浆 $[HCO_3^-]$ 为 0.2mmol/L/mmHg。低碳酸血症持续 2～6 小时以上会有更进一步的代偿，肾脏对铵和可滴定酸的排泌下降，滤过 HCO_3^- 的重吸收减少。在血容量充足、肾功能正常的情况下，肾脏完全代偿需要几天的时间。肾脏对低 $PaCO_2$ 有直接反应，而不是碱中毒。在慢性呼碱时，$PaCO_2$ 每下降 1mmHg，将下降 0.4～0.5mmol/L，$[H^+]$ 将下降 0.3mmol/L（或 pH 上升 0.003）。

呼碱的影响因持续时间和严重程度的不同而异，但主要和基础病有关。$PaCO_2$ 的快速降低可造成脑血流减少，即使在没有低氧血症的情况下也会引起头晕、精神异常和惊厥。急性低碳酸血症对神志清楚的患者的心血管系统的影响不大，但是在麻醉或机械通气患者，因为麻醉和正压通气对心率、体循环血管阻力和静脉回流的抑制作用，有可能出现心输出量下降和血压下降。因为氧解离曲线左移使血液携氧下降（Bohr 效应），在心脏病患者可以导致心律失常。急性呼碱引起 Na^+、K^+、PO_4^- 向细胞内流，通过增加蛋白结合分数（protein-bound fraction）使游离 $[Ca^+]$ 减少。低钙血症常引起轻度的低钾血症。

慢性呼碱是重症患者最常见的酸碱失衡，如果程度较重常常意味着预后不良。许多心肺疾病在早期和中期表现为呼碱，如果高通气的患者出现 $PaCO_2$ 正常和低氧血症可能意味着急性呼吸衰竭的发生，应当及时检查是否患者的状况正在恶化。机械通气时常常出现呼碱。

可以发生高通气综合征损害。出现感觉异常、麻木、胸壁发紧或疼痛、头晕、不能充分的呼吸，以及少见的情况手足抽搐时，应高度注意该病的可能。动脉血气分析显示急性或慢性呼碱，$PaCO_2$ 在 15～30mmHg，没有低氧血症。中枢神经系统疾病或损伤可以引起严重的高通气，使 $PaCO_2$ 维持在 20～30mmHg。甲亢、摄入高热量和运动会增加基础代谢率，但是通气也会发生相应的改变，因此动脉血气保持不变，并不出现呼碱。水杨酸可以直接刺激延髓化学感受器，是药物所致呼碱中最常见的病因（第396章）。methylxanthines、茶碱和氨茶碱可以刺激通气，并增加通气对 CO_2 的反应性。黄体酮使通气增加，$PaCO_2$ 可下降 5～10mmHg。因此慢性呼碱在妊娠常见。呼碱在肝衰竭时也很明显，而且其严重程度和肝功能的减退成正比。呼碱还是革兰氏阴性杆菌败血症一个常见的早期表现，可先于发热、低氧血症或低血压出现。

呼碱的诊断需要测定动脉血的 pH 和 $PaCO_2$。血 $[K^+]$ 常降低，$[Cl^-]$ 升高。在急性期，肾脏排泌 $[HCO_3^-]$ 并不增加，但是在数小时内酸的净排出量将减少。一般说来，$PaCO_2$ 每下降 10mmHg，$[HCO_3^-]$ 的浓

度将减少 2.0mmol/L。慢性呼碱时，$PaCO_2$ 每下降 10mmHg，$[HCO_3^-]$的浓度将减少 5.0mmol/L。单纯呼碱很少见到$[HCO_3^-] < 12mmol/L$。

呼碱诊断后要分析其病因。高通气综合征的诊断需要排除其他疾病。在诊断困难的病例，重要的是排出肺栓塞、冠心病和甲亢的可能。

治疗 呼碱的处理是治疗原发病。如果机械通气时发生呼碱，可以通过减少死腔、潮气量和呼吸频率使呼碱减轻。对高通气综合征的患者可以进行解释，在出现症状时使用纸袋重复呼吸，并注意解除心理紧张，可能对患者会有所帮助。不建议使用抗抑郁药和镇静剂。β肾上腺素能受体阻滞剂可以减轻高肾上腺素状态(hyperadrenergic state)的外周表现。

参考文献

ALPERN RJ et al: Metabolic alkalosis, in *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 2d ed, DW Seldin, G Giebisch (eds). New York, Raven, 1992, pp 2733–2758

DUBOSE TD JR: Acid-base disorders, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 6th ed, BM Brenner (ed) Philadelphia, Saunders, 2000, pp 925–997

———, ALPERN RJ: Renal tubular acidosis, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2001

FALL PJ: A stepwise approach to acid-base disorders. Practical patient evaluation for metabolic acidosis and other conditions. Postgrad Med 107:249–50, 253–4, 257–8, 2000

GALLA JH: Metabolic alkalosis. J Am Soc Nephrol 11:369, 2000

MADIAS NE, COHEN JJ: Respiratory alkalosis and acidosis, in *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 2d ed, DW Seldin, G Giebisch (eds). New York, Raven, 1992, pp 2733–2758

第 8 篇　性功能和生殖功能的异常

51 勃起功能障碍

彭　靖　金　杰　译

10%～25%的中年和老年男性患有勃起功能障碍(ED)。人口统计学方法的改变，更新治疗方法的推广，病人和社会对 ED 更大程度的接受，使得该病的诊断率提高，用于治疗这种常见疾病的健康医疗投入也相应增加。勃起功能障碍对患该病的男性的心理有深刻的影响。由于许多病人对谈论性功能难于启齿，医生应该围绕这个话题与病人进行交谈以获取 ED 的病史。

勃起和男性性功能的生理控制

正常的男性性功能要求：(1)正常的性欲；(2)有完成和维持阴茎勃起的能力；(3)射精和(4)阴茎软化　性欲指的是对性的渴望，它受视觉、嗅觉、触觉、听觉、想象和激素等各种刺激的影响。性激素尤其是睾酮能增加性欲。内分泌紊乱、精神疾病或药物能减弱性欲。

与勃起功能有关的阴茎的解剖结构包括三条海绵体：两条阴茎海绵体和一条包绕尿道的尿道海绵体。一种称为白膜的纤维鞘分别包绕每条海绵体。海绵体的显微结构由许多平滑肌小梁构成，平滑肌内含有内皮细胞的小管(静脉窦)网状结构。

阴茎胀大引起勃起是由于阴茎动脉和海绵体平滑肌完全松弛后流入静脉窦内的血流增加所致。随后小梁平滑肌压迫纤维弹性白膜，造成回流静脉被迫关闭，海绵体内血液积聚。阴茎完全勃起，并且静脉回流少时，海绵体变成一个硬的圆柱体，阴茎血液流出少。

中枢神经系统对阴茎勃起功能起重要作用，它通过兴奋或抑制脊神经调节阴茎勃起及射精的通路而起作用。勃起反射由中枢神经(精神性)和外周神经(反射性)共同调节。来自阴茎皮肤和龟头的感觉神经汇合形成阴茎背神经，阴茎背神经通过阴部神经进入 S2～S4 背根神经节。支配阴茎的副交感神经纤维起自 S_2～S_4 节段的中间外侧束神经元。而交感神经纤维来自 T_{11}～L_2 脊髓段，经腹下丛下行。

神经冲动传入平滑肌节是激起和维持勃起的关键。海绵体平滑肌细胞和它表面内覆的内皮细胞之间存在一种内在的相互作用(图 51-1A)。 -氧化氮可使血管舒张引起勃起，内皮素-1 (ET-1)可引起血管收缩，作用与一氧化氮相反。一氧化氮在一氧化氮合成酶作用下，由 L-精氨酸合成，由非肾上腺素能非胆碱能(NANC)神经释放，作用于平滑肌细胞突触后膜上。一氧化氮使环 3′5′-鸟苷酸(3′5′　cGMP)产生增加，cGMP 与蛋白激酶 G 相互作用，使细胞内钙浓度降低，导致平滑肌舒

张(图 51-1B)。cGMP 常被磷酸Ⅱ酯酶Ⅴ型(PDE-5)降解。PDE-5 的抑制物如口服西地那非，通过减少 cGMP 的降解来维持勃起。然而，如果一氧化氮不能达到一定水平，即使给予 PDE-5 抑制剂也是无效的，因为该药只能促进，但不能启动初始的酶链反应。除了一氧化氮，有血管活性的前列腺素(PGE_1,$PGF_{2\alpha}$)在海绵体组织内合成，能增加 cAMP 水平，引起海绵体平滑肌细胞松弛。

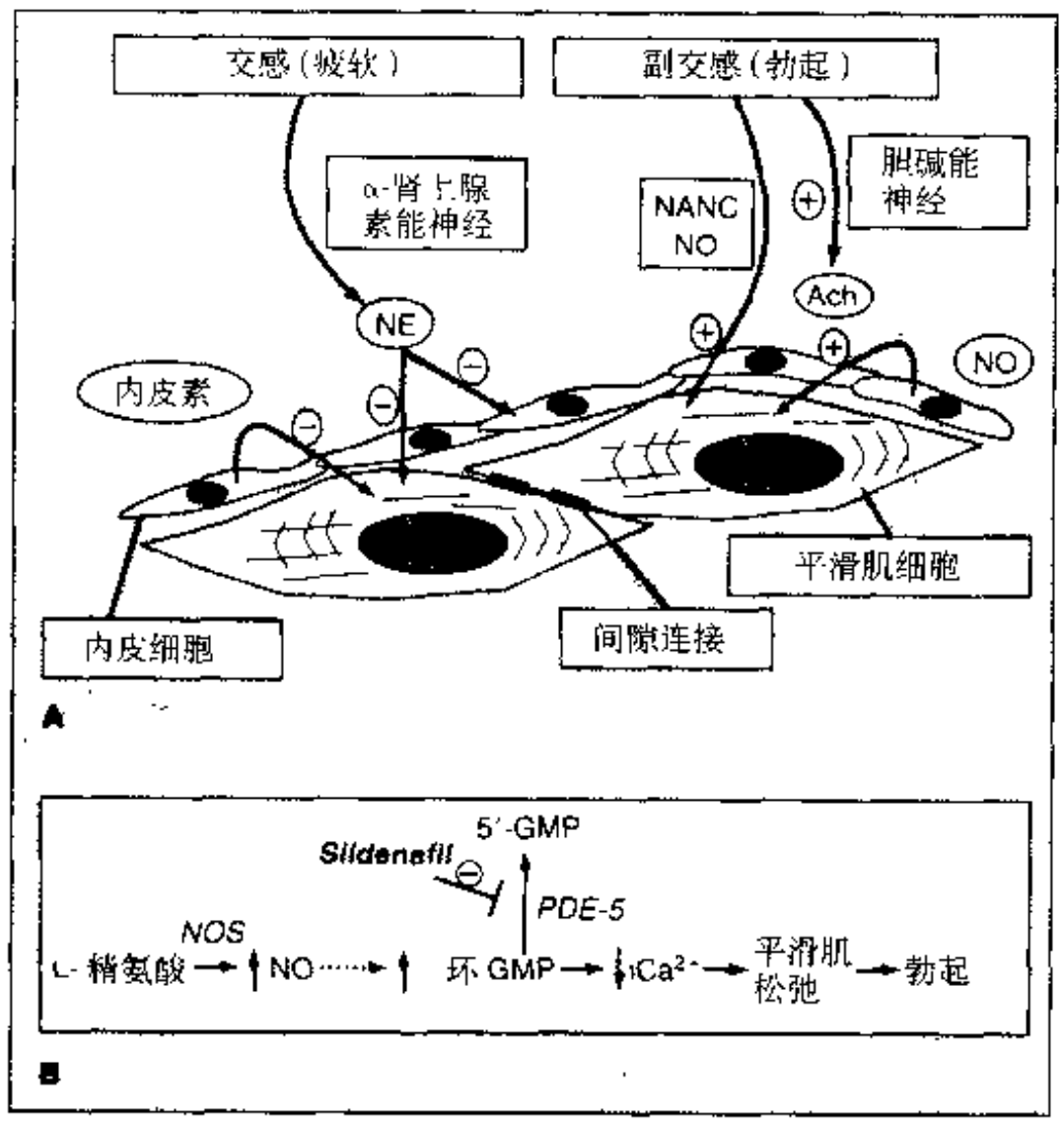


图 51-1 阴茎勃起和疲软的调控通路。

A. 勃起过程由释放胆碱能副交感神经和释放一氧化氮的非肾上腺素非胆碱能(NANC)神经介导。内皮细胞也能释放一氧化氮，使血管平滑肌细胞松弛，血流量增加，引起勃起。阴茎的疲软由交感神经支配。交感神经释放去甲肾上腺素，刺激 α-肾上腺素通路，引起血管平滑肌细胞收缩。内皮细胞释放的内皮素也能使平滑肌细胞收缩。B. 一氧化氮合成和作用的生化途径。西地那非通过抑制 PDE-5，维持 3'5'-cGMP 的高水平状态，增强勃起功能。NOS，一氧化氮合成酶；iCa^{2+}，细胞内钙离子

射精过程由交感神经支配。交感神经兴奋引起附睾、输精管、精囊和前列腺收缩，使精液进入尿道。随后球海绵体肌和坐骨海绵体肌有节律地收缩而引起射精。早泄往往与焦虑或一个已知的行为有关，对行为疗法或药物如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)治疗有效。当尿道括约肌不能关闭时，会发生逆行性射精。糖尿病或行影响膀胱颈功能的手术的病人可能会发生逆行性射精。

交感神经释放的去甲肾上腺素、血管内皮释放的内皮素及突触后膜的 α-肾上腺素受体兴奋均可导致阴茎疲软。这些机制都能增加阴茎的静脉血流出量，引起这种疲软。静脉漏能使阴茎过早疲软，一般认为静脉漏是由于海绵体平滑肌舒张不充分引起的，而不是因为阴茎内有特殊的结构异常。阴茎异常勃起是指一种阴茎持续性地痛性勃起。可能与镰形细胞贫血、机体高凝状态、脊髓损伤或向阴茎内注射血管扩张药物有关。

勃起功能障碍

流行病学

在马塞诸塞男性增龄研究(MMAS)中，对社区 40～70 岁之间的男性进行问卷调查，答卷中 52% 的人患有不同程度的 ED，轻、中、重度 ED 患病率分别为 17%、25% 和 10%。中度和重度 ED 的患病率在 40～70 岁期间增加一倍以上。全国健康和社会生活问卷调查(NHSLS)选择样本代表美国全国年龄在 18～59 岁之间的男性和女性，具有代表性。其中 10% 的男性回答不能维持勃起(与 MMAS 研究中报道的重度 ED 的比例一致)。ED 患病率最高的见于 50～59 岁男性年龄组(21%)、贫困者(14%)、离婚者(14%)和受教育程度低者(13%)。

有内科疾病的男性 ED 患病率也会更高。在 MMAS 研究中 ED 与糖尿病、心脏病、高血压和 HDL 水平下降相关联。用于治疗糖尿病或心血管疾病的药物同样也是引起 ED 的危险因素(见下文)。因前列腺癌接受放疗或手术和有低位脊髓损伤的男性 ED 患病率会增加。ED 的心理原因有抑郁和烦躁。NHSLS 研究发现健康状况差、承受失业或其他原因的压力也会使 ED 患病率增加。一般不认为 ED 是年龄增长过程中的一种必然过程。尽管如此，ED 与某种与年龄相关的生理和心理变化有关。

病理生理学

勃起功能障碍发生可能有三个基本原因：(1)不能起始(心理性、内分泌性或神经性)，(2)不能充盈(动脉性)，(3)不能贮存(静脉闭塞性功能障碍)足够的阴茎静脉窦血容量。不能诱发勃起可能有心理性、内分泌性或神经性的病因。这些病因可以共同存在，*许多 ED 是*由多因素引起的。例如，充盈压降低会引起静脉漏。

心理原因常与其他病因共同存在，对所有 ED 病人都应考虑其心理因素。老年人 80% 以上的 ED 是由糖尿病、动脉粥样硬化和药物等原因引起的。

血管性 ED ED 最常见的器质性病因是流入和流出阴茎的血流动力学紊乱。动脉粥样硬化或外伤性动脉损伤能减少进入静脉窦的血流，导致勃起阴茎的硬度降低，充分勃起需要的时间延长。如果静脉流出血量过多，即使进入阴茎的血量达到勃起要求，也还是有可能会出现 ED。此时所达到的动脉灌流压不能代偿过多静脉流出的血量而不能引起充分勃起。这种情况可能是由于海绵体平滑肌舒张不充分所致，多见于肾上腺素能神经过于兴奋的焦虑病人，或副交感神经传出受损的病人。海绵体纤维弹性成分的结构改变使海绵体的顺应性降低，不能充分压迫白膜外的静脉。这种情况可能是由于随年龄增长，胶原纤维合成异常造成的。非酶糖基化、低氧血症或高胆固醇血症等因素使胶原合成异常，引起胶原纤维交叉渗漏增加。阴茎手术、放疗或外伤都可能损伤海绵体的弹性纤维结构

神经性 ED 骶髓或支配阴茎的自主神经纤维的病变可抑制神经系统对阴茎平滑肌的松弛作用而导致 ED。脊髓受损病人的 ED 程度取决于脊髓病变的程度和节段。上段脊髓的不完全病变或损伤比下段脊髓完全病变或损伤更有可能保留勃起功能。尽管 75% 的脊髓损伤病人有一定的勃起功能，但只有 25% 的病人阴茎勃起后能插入阴道。其他常见的引起 ED 的神经系统病变有多发硬化或外周神经病变，后者多见于糖尿病或酒精中毒患者。盆腔手术若损伤支配阴茎的自主神经也会导致 ED。

内分泌性 ED 雄激素能增加性欲，但它对勃起功能的作用尚不清楚。睾酮为去势水平者也能在视觉或性刺激下产生勃起。因此，正常的睾酮水平对勃起功能是重要的，尤其对老年男性来说。对性腺功能低下引起的 ED 用雄激素替代疗法能改善勃起功能。若内源性睾酮水平正常，雄激素替代疗法不能改善 ED。泌乳素水平升高可通过抑制促性腺激素释放激素(GnRH)的合成，而使性欲减低。催乳素水平过高也会使睾酮水平降低。用多巴胺受体激动剂治疗高催乳素血症能维持性欲和睾酮水平。

糖尿病性 ED 糖尿病人 ED 患病率为 25% ~ 75%。病理机制主要与糖尿病相关的血管和神经病变有关。糖尿病性大血管病变主要与年龄有关，而小血管病变的严重程度和糖尿病的患病时间以及血糖控制的程度有关。此外糖尿病病人的内皮和神经组织内的一氧化氮合成酶数量也减少。

心理性 ED 在心理性 ED 中，有两种心理因素会影响勃起。第一，心理刺激传入骶髓，抑制反射性勃起反应，从而阻断血管扩张性物质进入阴茎。第二，焦虑病人的交感神经兴奋性过高可使阴茎平滑肌的张力增高。心理性 ED 最常见原因有焦虑、抑郁、夫妻关系不协调、缺乏吸引力、性压抑、性爱好不一致、儿童期性虐待和害怕怀孕或害怕感染性传播疾病。几乎所有 ED 病人，即使已有明确的器质性病变，都会出现由于 ED 本身所造成的影响勃起功能的心理性因素。

药物性 ED 由药物(表 51-1)引起的 ED 估计占普通内科门诊病人的 25%，在抗高血压药物中，引起 ED 最常见的药物是噻嗪类利尿剂和 β 受体阻滞剂。钙通道阻滞剂和血管紧张素转化酶抑制剂引起 ED 则相对较少。这些药物可能直接作用于海绵体(如钙通道阻滞剂)或通过降低盆腔血流压力间接作用于海绵体，盆腔血流压力对阴茎勃起的硬度具有重要意义。α 受体阻滞剂较少引起 ED。雌激素、GnRH 受体激动剂、H_2 受体拮抗剂和安体舒通通过抑制促性腺激素的产生或阻断雄激素的作用而导致 ED。抗抑郁药和抗精神病药，尤其是神经安定、三环类抗抑郁药和 SSRIs 都与勃起、射精、性高潮和性欲障碍有关。地高辛引起 ED，主要是通过阻断 Na^+-K^+-ATP 酶泵，使细胞内钙离子浓度升高和增加海绵体张力来起作用。

虽然许多药物会引起 ED，但病人常合并有其他的危险因素，这些危险因素常加重 ED。如果一种药物的使用与 ED 有明显关系，就应该换药。然而常常在 ED 治疗中并没有试着多次更换药物，因为很难确定该药与 ED 是否有关系。

表 51-1 与勃起功能有关的药物

分类	药物
利尿剂	噻嗪类
	安体舒通
抗高血压药	钙通道阻滞剂
	甲基多巴
	可乐定
	利血平
	β 体阻滞剂
	胍乙啶
强心药/抗高血脂药	地高辛
	吉非贝齐
	氯贝丁酯
抗抑郁药	选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂

续表

分　类	药　物
三环类抗抑郁药	锂剂
	单胺氧化酶抑制剂
镇静药	苯丁酮
	酚噻嗪
H_2-受体拮抗剂	雷尼替丁
	西咪替丁
激素类	孕酮
	雌激素
	皮质激素
	GnRH 受体激动剂
	5α-还原酶抑制剂
	醋酸环丙孕酮
细胞毒药物	环磷酰胺
	甲氨蝶呤
	干扰素-A
抗胆碱能药物	丙吡胺
	抗惊厥药
成瘾药	酒精
	可卡因
	大麻

临床诊断

建立良好的医患关系有助于找到可能引起 ED 的病因，这需要讨论患者的个人问题，甚至是难于启齿的问题。由于这个原因，需要患者主动讲诉他就诊的主要问题。采集完整的病史和性生活史有助于判断 ED 的病因是器质性、心理性或者混合性的(如图 51-2)。首要问题应该集中在症状的出现、不全勃起的表现和持续时间，以及 ED 的进展上。夜间或凌晨勃起有助于鉴别是生理性还是心理性 ED。夜间勃起发生在快速眼动(REM)睡眠期，它需要完整的神经和循环系统参与。一般器质性 ED 的特点是阴茎勃起硬度的改变是逐渐发展并持续存在的，或者阴茎在夜间、性交或自身刺激下不能保持勃起状态。还应该询问病人是否有阴茎偏曲和性交痛。询问性欲也很重要，因为性欲低下和 ED 有时是内分泌疾病的早期表现(如催乳素水平升高，睾酮水平下降)。有必要询问病人是否只在与一个或其他性伙伴性交时会出现 ED；ED 产生有时与新的或者婚外性关系有关。与持续性 ED 相反，它与场合有关的 ED 提示是由心理因素引起的。射精受到的影响通常要比勃起小得多，但也要询问射精是否正常、早泄、延迟或不射精。还要了解与 ED 有关的危险因素，如糖尿病、冠状动脉病变、脂类异常、高血压、外周血管病变，吸烟、喝酒和内分泌或者神经系统疾病。应该了解病人的手术史，重点了解肠道、膀胱、前列腺或血管手术的情况。采集一个完整的用药史也同样重要，因为药物是造成可逆性 ED 的一个重要来源。社交变化会使 ED 加重，这对 ED 的评估也至关重要，包括担心自己的健康状况，畏惧死亡，离婚，人际关系不协调，和担忧自己的经济状况。

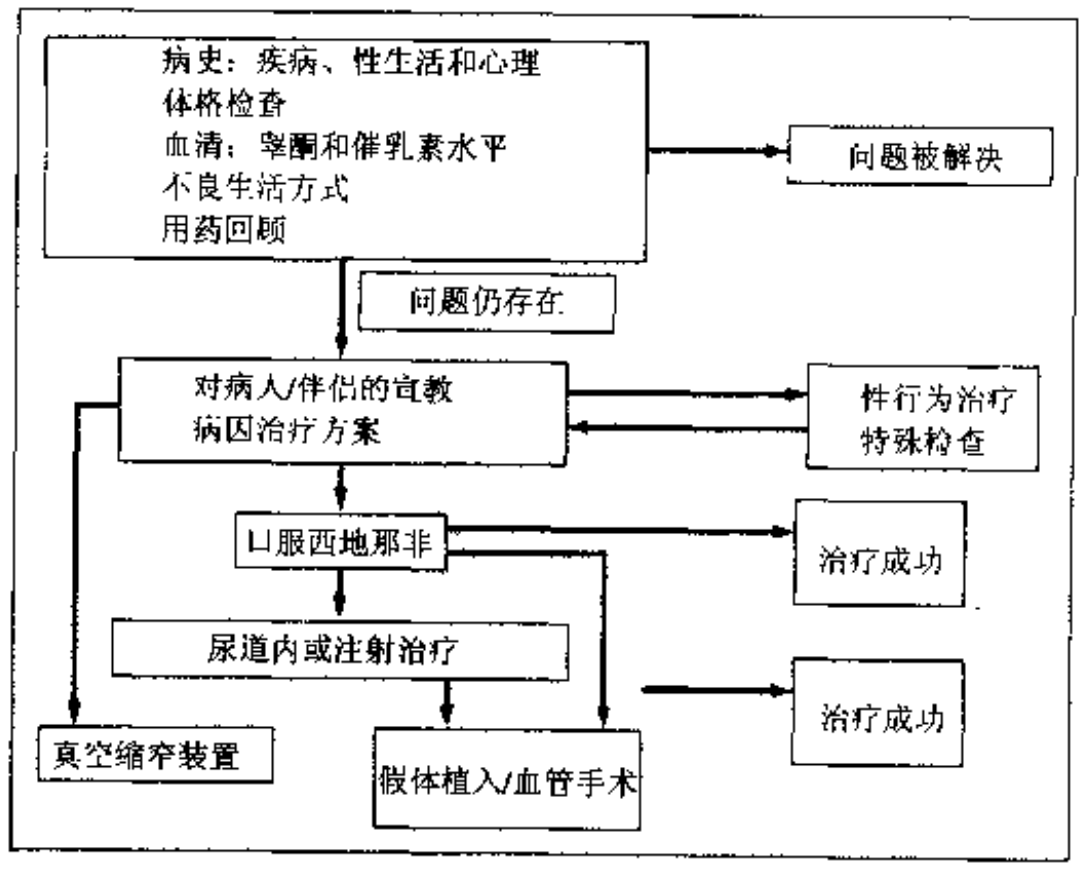


图 51-2 ED 病人诊断治疗流程图。

体格检查是 ED 诊断的必要组成部分，应注意下列疾病的体征：高血压病、甲状腺、肝脏、血液、心血管或肾脏疾病，同时检查内分泌和血管系统、外生殖器和前列腺。应该沿海绵体仔细触摸阴茎以便发现纤维化硬结。睾丸缩小和第二性征消失提示性腺功能减退症。神经系统检查包括了解肛门括约肌张力、球海绵体肌反射和外周神经病变。

对所有病人都应有选择地作实验室检查。尽管高泌乳素血症少见，也应该测定血清泌乳素水平，因为性欲降低和/或勃起功能障碍可能是泌乳素瘤或其他蝶鞍部肿瘤所表现出来的症状(见第 328 章)。应测定血清睾酮水平，如果睾酮水平低，应该测促性腺激素水平以确定性腺功能低下是原发性(睾丸性)或继发性的(下丘脑-垂体)(见第 335 章)。如果近期未检测的，血清化学、CBC 和脂蛋白也有参考价值，因为这些检查有助于发现贫血、糖尿病、高脂血症和其他与 ED 有关的系统

性疾病。应根据临床诊疗指导测量血清 PSA（见第 95 章）。

在 ED 诊断中很少需要作其他的诊断性检查。但是对一些病人，有选择地作特殊检查有助于了解 ED 发病的病理机制和选择合适的治疗方案。可供选择的特殊检查包括：(1)夜间阴茎胀大及硬度试验；(2)血管的检测(阴茎内血管活性物质注射，阴茎多普勒超声，阴茎血管造影，动脉性海绵体灌注及造影)；(3)神经的检测(阴茎振动觉生物阈值测定，躯体感觉神经诱发电位)和(4)心理学诊断检查。医生应根据这些检查造成的创伤及检查的费用衡量这些检查的必要性

ED 治疗

病人宣教 在 ED 治疗中有必要对病人及其伴侣进行宣教。目标明确的治疗中，对病人进行宣教有助于病人对疾病、检查结果和治疗方案的选择的理解。与病人讨论治疗方案有助于选择最好的治疗方案，有助于分清一线和二线治疗。对有高危生活方式如吸烟、嗜酒或服用成瘾药物的病人应该让他们知道这些因素在 ED 发生中的不良作用。

口服药物 西地那非是治疗 ED 唯一有效的口服药。西地那非明显改善 ED 的治疗，因为它对许多病因的 ED 都有效，如心理性、糖尿病性、血管性、根治性前列腺切除术后(保留神经的手术)和脊髓损伤。西地那非是一种选择性的 PDE-5 强力抑制剂，在阴茎中主要以磷酸单酯酶前体形式存在。给药剂量为 25、50 或 100mg，在有性刺激的情况下能增强阴茎勃起功能。起效时间大约为 60～90 分钟。在下列情况下应考虑首剂减量：年老、肾功能不全、服用抑制肝脏 CYP3A4 代谢途径的药物(红霉素、西咪替丁、酮康唑，可能还有伊曲康唑、咪唑地尔)，因为这些药物都有可能增加血清中西地那非的浓度。西地那非不影响射精、性高潮和性欲。西地那非的副作用有头痛(19%)、颜面潮红(9%)、消化不良(6%)和鼻出血(4%)。约 7% 的人服用后有一过性视觉改变(蓝晕效应)。患有心血管疾病的病人在服用硝酸盐类药物时禁用西地那非，经口服、皮下、经鼻或气管途径服用硝酸盐类药物均禁用西地那非。硝酸盐类药物能加重西地那非的降压效应，引起严重休克。同样，戊/丁基硝酸盐与西地那非可产生致命的降血压协同作用。充血性心衰和心肌病病人，由于有循环衰竭的危险，也应该避免使用西地那非。由于性活动会使体能消耗增加[5～6 个代谢当量(METS)]，活动性冠心病、心力衰竭、边缘性低血压、低血容量的病人以及服用多种抗高血压药的病人应慎用可增强性活动的药物。

雄激素治疗 睾酮替代疗法用于治疗原发和继发性腺功能低下症(见第 335 章)。若睾酮水平正常，补充雄激素对治疗 ED 作用不大，也不值得提倡。雄激素替代治疗的方法有长效睾酮酯的胃肠外给药(庚酸酯和环戊丙酸酯)、口服睾酮制剂(17α-烷基化衍生物)和睾酮透皮贴片(见第 335 章)。长效 17β-羟基睾酮酯是目前最安全，效价比最高的药物。常用的给药方式是每 2～3 周肌肉注射 200～300mg，但这远没达到生理替代量。口服雄激素制剂有潜在的肝毒性，应该避免使用。睾酮透皮贴片补充睾酮更接近睾酮生理水平，但这是否能改善性功能尚不清楚。透皮贴片补充的睾酮一天 24 小时内逐渐降低至性腺低下水平，因此需要每天更换贴片。对雄激素敏感的癌症病人禁用雄激素替代疗法雄激素疗法也不适用于膀胱颈梗阻的病人。一般建议在雄激素替代治疗之前测血清 PSA 浓度。睾酮替代治疗之前和过程中都应该检查肝功能。

真空缩窄装置 真空缩窄装置(VCD)是一种无创的 ED 治疗方法。西地那非禁忌或不愿接受其他治疗的病人可选用 VCD 治疗。VCD 通过负压抽吸静脉血进入阴茎，用一个缩窄环阻止阴茎静脉回流，维持阴茎勃起。VCD 的副作用有疼痛、麻木、青肿和射精改变。此外，许多病人还抱怨这种装置笨重，且诱导的勃起与生理性勃起的外观不一样。

经尿道内前列地尔 如果口服药无效，可采取经尿道内给药或自家阴茎内注射或给予血管活性物质。尿道内前列腺素 E_1(前列地尔)是一种经注药器给予的半固体微粒，剂量为 125～1000μg。在医院试验时，有约 65% 的患者在接受尿道内前列地尔后产生勃起，但在家里仅有 50% 的人能成功地完成性交。与海绵体内注射相比，尿道内给药时阴茎异常勃起明显减少。

海绵体内自家注射 海绵体内注射人工合成的前列地尔治疗 ED 的有效率为 70%～80%，但由于注射给药本身是有创的，很多患者放弃此治疗。剂量范围 1～40μg。对注射药物过敏和阴茎异常勃起危险性高的病人如高凝状态、镰形细胞贫血禁用注射疗法。其副作用有局部不适，勃起时间过长，疼痛，长期使用会导致阴茎纤维化。有时也可合用注射前列地尔、酚妥拉明和/或罂粟碱。

手术 外科植入半固体或可膨胀性阴茎假体在 ED 治疗中较少使用。这种外科治疗是有创的，有潜在合并症发生，常用于治疗顽固性 ED。尽管价格昂贵，且

是有创的，但病人常对阴茎假体植入较满意。

性行为治疗 性行为治疗有助于发现影响性功能的特殊人际关系的原因。性行为治疗包括与患者的面对面交流及增进患者与配偶关系的训练。如果患者有固定的性伴侣，性行为治疗应包括配偶双方。

参考文献

ABRAMOWICZ M et al: Drugs that cause sexual dysfunction. Med Let 29:65, 1987

BURNETT AL et al: Nitric oxide: A physiologic mediator of penile erection. Science 257: 401, 1992

FELDMAN HA et al: Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 151:54, 1994

GOLDSTEIN I et al: Oral sildenafil in the treatment of erectile impotence. N Engl J Med 338:1397, 1998

KWAN M et al: The nature of androgen action on male sexuality: A combined laboratory-self-report study on hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 57:557, 1983

LAUMANN AO et al: Sexual dysfunction in the United States. JAMA 81:553, 1999

LEVY A et al: Non-surgical management of erectile dysfunction. Clin Endocrinol (oxf) 52:253, 2000

LUE TF: Drug therapy: Erectile dysfunction. N Engl J Med 342:1802, 2000

NIH CONSENSUS CONFERENCE ON IMPOTENCE: JAMA 270:83, 1993

PADMA-NATHAN H et al: Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. N Engl J Med 336:1, 1997

SAENZ DE TEJADA I et al: Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. N Engl J Med 320:1025, 1989

52 女性月经失调和其他常见的妇科异常

陈俊雅 廖秦平 译

关于女性生殖道的异常可分类为：月经失调、盆腔疼痛、性功能异常及不孕。但是，单一的功能异常，例如子宫平滑肌的异常，可表现出以上任何一种或多种分类中的症状。而且，性功能异常在一些方面与其他问题有交叉。一方面，主诉其他生殖道功能异常的妇女，其潜在的问题可能实际上是严重的性功能异常或婚姻冲突。另一方面，有严重的盆腔器质性病变的妇女，例如盆腔炎症或子宫内膜异位症，可能表现为性功能异常，例如性交困难，而实际上只是潜在疾病的轻微表现。

既然正常的生育功能是建立在中枢神经系统、内分泌腺体和生殖器官整体协同作用的基础上，那么月经周期异常、性功能障碍和不孕可能是系统的和心理的失调及内分泌和生殖器官的原发缺陷所致。在青春期、生育期和绝经期，内分泌和生理调控正常的或异常的，将在第336章讨论。本章的重点放在妇女生殖道异常的初始评价上。

月经失调

月经失调可分为子宫异常出血和闭经。

子宫异常出血 月经周期的定义为一次出血开始到下次出血开始之间的时间。正常妇女周期平均为28±3天，平均经期为4±2天，平均失血量为35～80ml。月经初潮和绝经之间，大多数妇女经历一次或多次子宫异常出血，即任何周期、经期或出血量超出正常范围的异常出血方式。对病人的评价取决于异常出血的严重程度和频率。

阴道流血时，首先应判定是否出血来源于子宫内膜。必须排除直肠源性的、膀胱源性的、宫颈源性的及阴道源性的出血。一旦证实是子宫源性的出血，必须通过体格检查及适宜的实验室检查排除与妊娠相关的异常（例如先兆流产、不全流产或异位妊娠）。也应注意子宫性出血也可以是全身性出血性疾病的首发的或是主要的表现。其余子宫异常出血的原因可分为排卵性或无排卵性。

排卵性周期 伴有卵巢周期的月经是自发的，发生规律，经期和经量可以预测，常伴随一些不适；这种出血是在黄体期末（卵巢末期）孕酮撤退的结果，需要在卵泡期（卵巢早期）有更重要的雌激素为子宫内膜修复做准备。当已经建立的月经模式发生偏差，但周期依然规律，常见的原因是经血流出道的疾病。例如，规律的、延长的、过多的出血可由子宫异常，诸如粘膜下子宫肌瘤、腺肌症或子宫内膜息肉导致。另一方面，周期性的可预测的点滴或少量出血预示着伴有宫腔粘连或宫颈疤痕的流出道的阻塞。在周期性月经之间的间断出血常由于宫颈或子宫内膜的病变。

无排卵性周期 发生不规律、不能预测经量和经期、且常无痛性的子宫出血被称为功能失调性的或无排卵性的子宫出血。这种类型的出血是正常卵泡成熟失败继而不排卵的结果，可能是暂时的，或是慢性的。暂时的卵巢周期破坏常发生在月经初潮的几年内、围绝经期、或是多种应激和间发的疾病的结果。生育年龄持续性功能失调性子宫出血可能发生于一些影响卵巢功能的器质性疾病，常是由于雌激素突破性出血。当子宫内膜受雌激素持续性刺激，而无周期性的孕酮拮抗和撤退，正如多囊卵巢综合征中的病变，发生雌激素突破性出血。

闭经 无论有无第二性征、年至16岁尚未月经初潮者，或以前有周期性月经的妇女至少6个月没有行经者，被定义为闭经。从未行经过的闭经称为原发闭经；

月经的中断称为继发闭经。由于一些疾病既可导致原发性闭经，也可导致继发性闭经，我们更喜欢根据基础疾病的本质进行功能性分类，即流出道的解剖学异常(子宫、宫颈或阴道)、卵巢功能衰竭或慢性不排卵。

流出道的解剖学异常包括先天性阴道畸形、处女膜闭锁、阴道横隔、宫颈狭窄、宫腔内粘连、阴道或子宫缺如和子宫发育不良。解剖学异常的诊断通常通过体格检查，但需使用雌孕激素序贯疗法21天后无阴道出血来证实。盆腔超声、磁共振检查、子宫输卵管造影术或宫腔镜可能在诊断中有帮助。

卵巢功能衰竭的原因包括性腺功能障碍、17α-羟化酶不足、卵巢抵抗综合征和早熟的卵巢功能衰竭。卵巢功能衰竭包括卵巢生殖细胞不足及生殖细胞对卵泡刺激素(FSH)产生抵抗。作为闭经的原因，卵巢功能衰竭的诊断需要血清FSH水平升高来证实。

慢性不排卵的病人不能自发排卵，但是通过适当的治疗具有排卵的能力。在一些慢性不排卵的病人，总雌激素水平是充足的，但不按周期性分泌，而其他的病人则有雌激素缺乏。

有足量的雌激素产生并在孕激素试验后发生撤退性出血的病人常患有多囊卵巢综合征(见图336-8)。其他病因包括激素分泌性卵巢和肾上腺肿瘤，雌激素产生不足或缺乏、并因此孕激素试验后无撤退性出血的病人，通常患有促性腺激素分泌不足的性腺功能减退，其原因为功能性或器质性的垂体或中枢神经系统病变，例如大脑肿瘤、垂体肿瘤(尤其是泌乳素瘤)、原发垂体功能低下或希汉(Sheehan)综合征。

盆腔疼痛

盆腔疼痛可能原发于盆腔，也可来源于身体其他部位。诸如痛经或性交障碍等病史和体格检查会提示盆腔源性的疼痛，但是高度怀疑时也必须想到与盆腔相关的盆腔外疾病，例如阑尾炎、憩室炎、胆囊炎、肠梗阻和泌尿道感染。

"生理性"盆腔疼痛·*与排卵相关的疼痛*(经间痛) 许多妇女排卵时会有下腹部不适，典型者为在月经中期一侧下腹部持续数分钟至数小时的钝痛。很少有非常严重、不能忍受者。这种疼痛可能由排卵时卵泡液释放入腹膜腔引起的腹膜刺激所致。疼痛于月经中期发作、持续时间短提示此诊断。

经前或经期疼痛 正常排卵的妇女，月经前几天的躯体症状可能不很严重、可以忍受。这些症状包括水肿、乳房肿胀、腹胀或不适。以上症状之一伴有周期性易怒、抑郁和嗜睡称为经前期综合征(PMS)。PMS似乎是由性腺甾体激素水平变化所致。尽管关于治疗尚无一致意见，随机化、对照试验显示每日使用五羟色胺再摄入抑制剂使症状显著改善。

排卵性月经过程中严重的或不可忍受的子宫痛性痉挛，不伴有盆腔疾病者称为原发性痛经。原发性痛经是由前列腺素诱导的子宫局部缺血导致，用前列腺素合成酶抑制剂和/或口服避孕药物来治疗。

器质性病变导致的盆腔疼痛 与盆腔疾病相关的严重的痛经称为继发性痛经。盆腔疼痛的器质性原因可被分为：(1)子宫性的，(2)附件性的、(3)外阴和阴道性的，和(4)与妊娠相关的。

(1) 子宫性的疼痛 子宫原性的疼痛常是慢性的、持续性的，在经期和性交时强度加重。原因包括子宫平滑肌瘤(特别是粘膜下子宫肌瘤和子宫肌瘤变性)、腺肌症和宫颈狭窄。与扩张宫颈后的宫腔内操作和刮宫或放置宫内节育器相关的宫腔感染也可导致盆腔疼痛(第336章)。子宫内膜癌或宫颈癌导致的盆腔疼痛通常是晚期表现。

(2) 附件性疼痛 附件(输卵管和卵巢)最常见的疼痛原因是感染(第133章)。急性输卵管卵巢炎表现为下腹痛、发热、寒战；经期过后几天开始；通常由于衣原体感染或淋病，伴有或不伴有复合的化脓性感染单一的或多种感染导致慢性盆腔炎，表现为与慢性盆腔疼痛相关的不孕，这种疼痛在经期及性交时加重。体格检查时会出现：宫颈举痛或摆痛、附件区压痛、附件增厚和/或触及包块。如果输卵管卵巢脓肿破裂引起腹膜炎，则盆腔炎就变成了外科急症。卵巢囊肿或新生物可导致盆腔疼痛，并在包块扭转或破裂时加重。在不同的诊断中都必须考虑到异位妊娠(见下)。波及输卵管、卵巢或腹膜的子宫内膜异位症可导致慢性下腹痛和不孕；病变组织的范围并不总与症状的严重程度相关。典型的子宫内膜异位症性的疼痛在经期加重，如果病变波及子宫骶韧带，疼痛在性交时加重。

(3) 外阴或阴道疼痛 这些部位的疼痛多由念珠菌性的、滴虫性的或细菌性的感染性阴道炎所致，特征为阴道分泌物增多和瘙痒。疱疹性外阴炎、其他外阴皮肤病、尖锐湿疣、巴氏腺囊肿或脓肿也可导致外阴疼痛。

(4) 妊娠相关的异常 生育年龄的妇女，在盆腔疼痛的不同诊断中，都必须考虑妊娠。先兆流产或不全流产常表现为子宫痉挛性疼痛、出血、或停经一段时间后有组织物排出。异位妊娠可以是隐匿的，或导致

破裂后腹腔内出血和母亲死亡。

盆腔疼痛的评价 盆腔疼痛的评价需要详细的病史和盆腔检查。这样可以得到准确的诊断，建立适合的治疗。如果疼痛严重、诊断不明确，急腹症应开腹探查(第14章)。如果怀疑异位妊娠破裂，可采用后穹隆穿刺。如果可疑有附件包块或如果病人过胖，以至于不能作彻底的盆腔检查，则采用腹部或阴道超声是有效的。血清绒毛膜促性腺激素(HCG)对确诊输卵管妊娠是有帮助的，对判断宫内妊娠是否存活是有用的。最后，病因不明的疼痛是诊断性腹腔镜和开腹探查的指征。

性功能障碍

一些有性功能障碍的妇女并不强调其生殖道的病变带来的性生活的问题，不能以此来引起医生的注意。另一方面，性功能障碍可能被认为是下腹不适或性交痛的病因，而实际病因是器质的。但是，越来越多的妇女因为性生活问题需求医疗帮助，在医学、心理学和社会学的界面寻求原因。

正常性反应开始于性兴奋期，性兴奋期会引起生殖器血管充血、润滑阴道，为插入做准备。阴道分泌物的形成产生润滑作用，与生殖器充血相结合，在性欲高潮之前产生所谓的性欲平台。性刺激(视觉的、触觉的、听觉的和嗅觉的)及健康的阴道组织是生殖器充血和阴道润滑的必要条件。在性反应的第二阶段，盆腔肌肉不自主地收缩引起一种皮层愉悦的感觉的现象，称作性欲高潮。直接或间接刺激阴蒂在女性性欲高潮的产生中是重要的。简单地说，性功能障碍可能是由于在性反应的性兴奋期或高潮阶段受到干扰。任何一种异常都可归咎于器质性或功能性原因，或两者都有。

诸如糖尿病或多发性硬化症等神经系统功能受损的疾病可以影响正常的性兴奋。局部的盆腔病变，例如阴道炎、子宫内膜异位症和输卵管卵巢炎，可能由于导致性交痛而不能产生正常的性反应。使人体衰弱的系统性疾病，例如癌症和心血管疾病也可能间接阻碍正常的性反应。

更常见的是，正常性反应的失败是由于损害性兴奋的心理因素。这些因素包括概念错误，例如认为性兴奋是一种不好的行为，或者由于以前的心理创伤，例如性乱伦、强奸或意外妊娠，而有犯罪感。而且，曾行子宫全切术或乳房切除术的妇女可能认为自己是不完整的。精神压力例如焦虑、抑郁、疲劳和婚姻或人际关系间的冲突可导致血管充血反应受损、阴道不能正常润滑。有这些经历的妇女，除非接受专业咨询，否则不能获得正常的性兴奋。这些问题可通过尽力去确认和减少有原因的压力而谋求改善。

不能达到性高潮是性功能异常的一种特殊形式。没有性高潮时，许多妇女不同程度地享受性生活，因为愉悦来自相拥爱抚的紧密程度，特别是与相爱的人。但是对于另外一些罕有或缺乏性高潮的妇女，性生活是令人沮丧和不满意的。在许多情况下，性高潮失败是由于阴蒂刺激不足，可通过适当的咨询和病人教育来调整。

一种特殊的疾病，“阴道痉挛”，即环绕阴道入口的肌肉系统有痛性地不自主地痉挛，是性交痛的一种罕见的原因。这是对以前真实的或假设的恐惧或创伤性的性生活经历的一种条件反射。与婚姻治疗相结合逐步使病人扩张阴道，以期指导治疗，消除条件反射。

生殖

不孕在第54章详细讨论。对不孕夫妇的治疗方法总是涉及对男女双方的病情评价。病史中应写明性交的频率、双方的性反应、避孕药具或润滑剂的使用、怀孕的间隔时间和妊娠的结局、既往疾病和所有用药情况。

男性相关的因素占不孕原因的第三位。因此，逐步检查不孕症夫妇的首要程序之一应当是精子分析。对女性状况的初始评价包括了解正常排卵周期。规律的、周期性的、可预测的、自发的月经史通常提示卵巢的周期，此周期可通过绘制基础体温图、恰当按时地作子宫内膜活检、或在黄体期检测血浆孕酮来证实，而且可以通过这些方法诊断黄体功能不全(黄体期孕酮水平低)。阴道超声可用来评价卵泡发育。

在女性不孕最常见的原因是输卵管疾病，通常由于感染(盆腔炎性疾病)或子宫内膜异位症。输卵管疾病可通过子宫输卵管造影或诊断性腹腔镜来评价，可在腹腔镜下行输卵管成型术和粘连松解术来治疗。

现在，在许多不孕症病例中可能采用辅助生殖技术，包括体外受精和胚胎移植、配子输卵管转运、冷存卵子和胚胎的转运、供卵或供精、用克罗米酚或促性腺激素过度刺激卵巢随后宫腔内受精。

避孕的愿望也是女性寻求医疗评价或治疗的常见原因。最应用广泛的节育方法包括：(1)安全期避孕和体外排精；(2)工具方法；(3)宫内节育器；(4)口服甾体类避孕药；(5)绝育；(6)流产。这些方法和合并症在

第 54 章中讨论。

参考文献

CARR BR, BLACKWELL RE: *Textbook of Reproductive Medicine*, 2d ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998

CUNNINGHAM FG et al: *Williams Obstetrics*, 20th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998

FORDNEY DS: Dyspareunia and vaginismus. Clin Obstet Gynecol 21:205, 1978

HERBST AL et al: *Comprehensive Gynecology*, 2d ed. St. Louis, Mosby, 1992

HAMMOND DC: Screening for sexual dysfunction. Clin Obstet Gynecol 27:732, 1984

HATCHER RA et al: *Contraceptive Technology*, 17th ed. New York, Ardent Media, 1998

MASTERS W, JOHNSON V: *Human Sexual Response*. Boston, Little, Brown, 1966

ROSEN RJ et al: Prevention of sexual dysfunction in women. J Sex Med Ther 19:171, 1993

SCHMIDT PJ et al: Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. N Engl J Med 338:209, 1998

SEIPPEL L, BÄCKSTRÖM T: Luteal-phase estradiol relates to symptom severity in patients with premenstrual syndrome. J Clin Endocrinol Metab 83:1988, 1998

SPEROFF L et al: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994

53 多毛症和男性化

张俊清 译

多毛症(hirsutism)是指过度的男性化毛发生长，约有10%的生育期妇女受累。多毛症可以是轻度的，主要表现为正常毛发生长的变异，少数情况下可以是一些潜在的严重疾病的先驱表现。多毛症常是特发的，但也可由一些与雄激素过度分泌有关的疾病引起，例如多囊卵巢综合征(PCOS)、先天性肾上腺过度增生(CAH)(表 53-1)。多毛症常伴随皮肤表现包括痤疮和男性化的秃顶(雄激素源性的秃顶)。另一方面，男性化(virilization)是指雄激素水平足够高而引起其他症状和体征的状态，例如声音变得低沉、乳腺萎缩、肌肉体积增加、阴蒂肥厚及性欲增加。男性化可以是卵巢及肾上腺肿瘤的预兆。

毛囊的生长和分化

体毛可分为毳毛(纤细、柔软、无色素)和末端毛发(长、硬、色素沉着)。人的一生毛囊的数目不会发生变化，但毛囊的大小和毛发的种类会受多种因素特别是雄激素的影响而发生变化。雄激素对末端毛发及皮脂腺的发育是必需的，它调节毛囊(腺)皮脂腺单位分化为末端毛囊或皮脂腺，在前者雄激素使纤毛转变为末端毛发，而在后者皮脂腺成分增生，毛发仍保持为纤毛。

表 53-1 多毛症的病因

性腺雄激素生成过多
卵巢雄激素生成过多
多囊卵巢综合征/功能性卵巢雄激素过多症
卵巢类固醇生成阻断
胰岛素极度抵抗综合征
卵巢新生物
肾上腺高雄激素血症
肾上腺发育不成熟
功能性肾上腺高雄激素血症
先天性肾上腺增生(典型性和非典型性)
皮质醇作用/代谢异常
肾上腺新生物
其他的内分泌异常
皮质醇增多综合征
高泌乳素血症
肢端肥大
外周雄激素生成过多
肥胖
特发性
妊娠相关的高雄激素血症
黄体高反应
妊娠泡膜细胞瘤
药物
雄激素
含雄激素样作用的孕酮类口服避孕药
与多毛症有关的药物
米诺地尔
苯妥英
二氮嗪
环孢霉素
真两性畸形

毛发的生长周期可分为 3 个阶段：(1)毛发生长初期(生长阶段)，(2)毛发生长中期(退化阶段)，(3)毛发生长终期(静止阶段)。根据身体部位，激素调节在毛发的生长周期中起重要的作用，例如眉毛、睫毛和毳毛对雄激素不敏感，而腋毛和阴毛对小剂量的雄激素敏感。面部、胸部、上腹部及背部的毛发生长需要较高水平的雄激素，因此是男性的典型特征。女性雄激素过多将导致雄激素敏感部位毛发生长增加，且头部毛发减少，这部分是由于毛发生长初期时间缩短。

虽然大部分多毛症是雄激素过度分泌引起的，但雄激素水平与毛发生长数量之间仅有中度的相关性。这是由于除了循环中雄激素的浓度外，毛发从毛囊中生

长还取决于局部的因素和末梢器官敏感度的差异。遗传因素及种族背景也影响毛发的生长。大体上，黑发个体较金发个体更倾向于多毛。亚洲人及美国土著人在高浓度雄激素敏感的区域毛发相对稀疏，而地中海血统的人较多毛。由于这些原因，在判断多毛症的病因和严重程度时家族史和种族背景是重要的考虑因素。

临床评价

评价多毛症相关的病史因素包括发病的年龄、毛发生长进展的速度和相关的症状或体征(例如痤疮)。根据发病的原因，典型的毛发生长过多常在二三十岁时首次被注意到。毛发的生长常缓慢而持续。突然出现的多毛症和进展快速提示可能存在分泌雄激素的肿瘤，这些病例也可有男性化的表现。

应确认月经周期开始的年龄(初潮)和月经周期的类型，从初潮起月经周期就不规律，更可能是由于卵巢的疾患而不是肾上腺雄激素分泌过度。伴随症状如溢乳应进一步检查高泌乳素血症和可能的甲状腺功能减退症(第330章)；而高血压、紫纹、易青肿、向心性肥胖和疲乏提示皮质醇功能亢进症(Cushing综合征，第331章)。少见的情况是生长激素分泌过多的患者(如肢端肥大症)也可表现多毛。使用药物如苯妥英、米诺地尔、环孢霉素可能与非雄激素依赖的毛发过度生长(如毛发增多)有关。不孕和/或多毛症的家族史提示有如非典型性先天性肾上腺增生(CAH)等异常的可能，这种疾病在德系犹太人特别常见(第331章)。

体格检查应包括身高、体重的测量，并计算体重指数(BMI)。BMI > 25kg/m^2 说明超重，而 BMI > 30kg/m^2 常伴有多毛症。应记录血压。皮肤的体征包括棘皮症和皮赘，有时与雄激素的过度分泌及胰岛素抵抗有关。

毛发的分布和数量是评价女性是否存在多毛症的最重要的临床观察目标。这一评估将区别多毛症和毛发增多，并为评价治疗反应提供基线参考。毛发增多是指非雄激素依赖的毛发过度生长，这种毛发是纤细的，且主要在非性区域，多是家族性或由代谢异常(例如甲状腺功能异常、神经性厌食)和药物(例如苯妥英、米诺地尔、环孢霉素)引起。

简单且常用的毛发生长分级方法是修正的 Ferriman 和 Gallwey 标准，此方法将9个雄激素敏感部位毛发生长程度分为0~4级。用这种分级方法，大约95%的高加索妇女的评分在8以下，因此对于大多数妇女来说，在雄激素敏感部位有一些毛发生长是正常的。评分在8分以上提示雄激素介导的毛发生长过度，应进一步进行相关的激素水平的测定(见后)。在很少出现多毛症表现的种族/宗教群体(例如亚洲妇女)，其他雄激素分泌过度的皮肤表现包括脓泡性痤疮和较细毛发也应当注意。

激素测定

雄激素由卵巢和肾上腺在各自相应的刺激激素促黄体生成素(LH)和促肾上腺皮质激素(ACTH)的作用下分泌。与多毛症发生有关的主要循环类固醇包括雄烯二酮、脱氢表雄酮(DHEA)和其硫酸化形式(DHEAS)以及睾酮。在正常情况下，卵巢和肾上腺产生的睾酮大致相同，此外大约一半的睾酮由腺体直接分泌，其余的由周围的雄烯二酮和 DHEA 转化而成。

虽然睾酮是最重要的循环雄激素，它在多毛的调节上实际上是倒数第2位的激素。它在位于毛囊皮脂腺单位的5α还原酶的作用下转化为作用更强的二氢睾酮(DHT)，二氢睾酮与雄激素受体的亲和力更强而解离更慢。局部生成的 DHT 使其成为在毛囊皮脂腺单位水平雄激素作用的主要介质。5α还原酶有两种同工酶，2型存在于前列腺和毛囊，而1型主要存在于皮脂腺。

图53-2描述了测定高雄激素血症的方法，它包括测定血睾酮水平及 DHEAS 水平。测定游离(或未结合)的睾酮水平也很重要，因为这部分未与转运蛋白即性激素结合球蛋白(SHBG)结合的睾酮具有生物活性。高胰岛素血症和/或雄激素的过度分泌减少肝脏 SHBG 的产生，从而导致睾酮的总体水平在正常高限，而游离的激素水平实际上已增高。肾上腺源的雄激素可被小剂量的糖皮质激素所抑制，地塞米松雄激素抑制实验可用来区分卵巢或肾上腺的雄激素过度分泌。在服用地塞米松(每6小时口服0.5mg，连续4天)前后留取血标本，肾上腺源的雄激素分泌过度，血浆游离睾酮可被抑制到正常范围，若激素抑制不完全提示卵巢的雄激素分泌过度。

基线时血浆总睾酮水平 > 12nmol/L (> 3.5ng/ml)常说明存在男性化的肿瘤，而总睾酮水平 > 7nmol/L (> 2.5ng/ml) 时可疑存在。基础 DHEAS 水平 > 18.5μmol/L (> 7000μg/L)提示肾上腺肿瘤。尽管 DHEAS 被认为是肾上腺雄激素过度分泌的明显标志，在 PCOS 的女性患者 DHEAS 的适度增高并不少见。如果临床评价和激素水平提示有存在肿物的可能，可用计算机断层摄影(CT)或磁共振显影(MRI)定位肾上腺肿物，超声通常足以确定卵巢肿物。

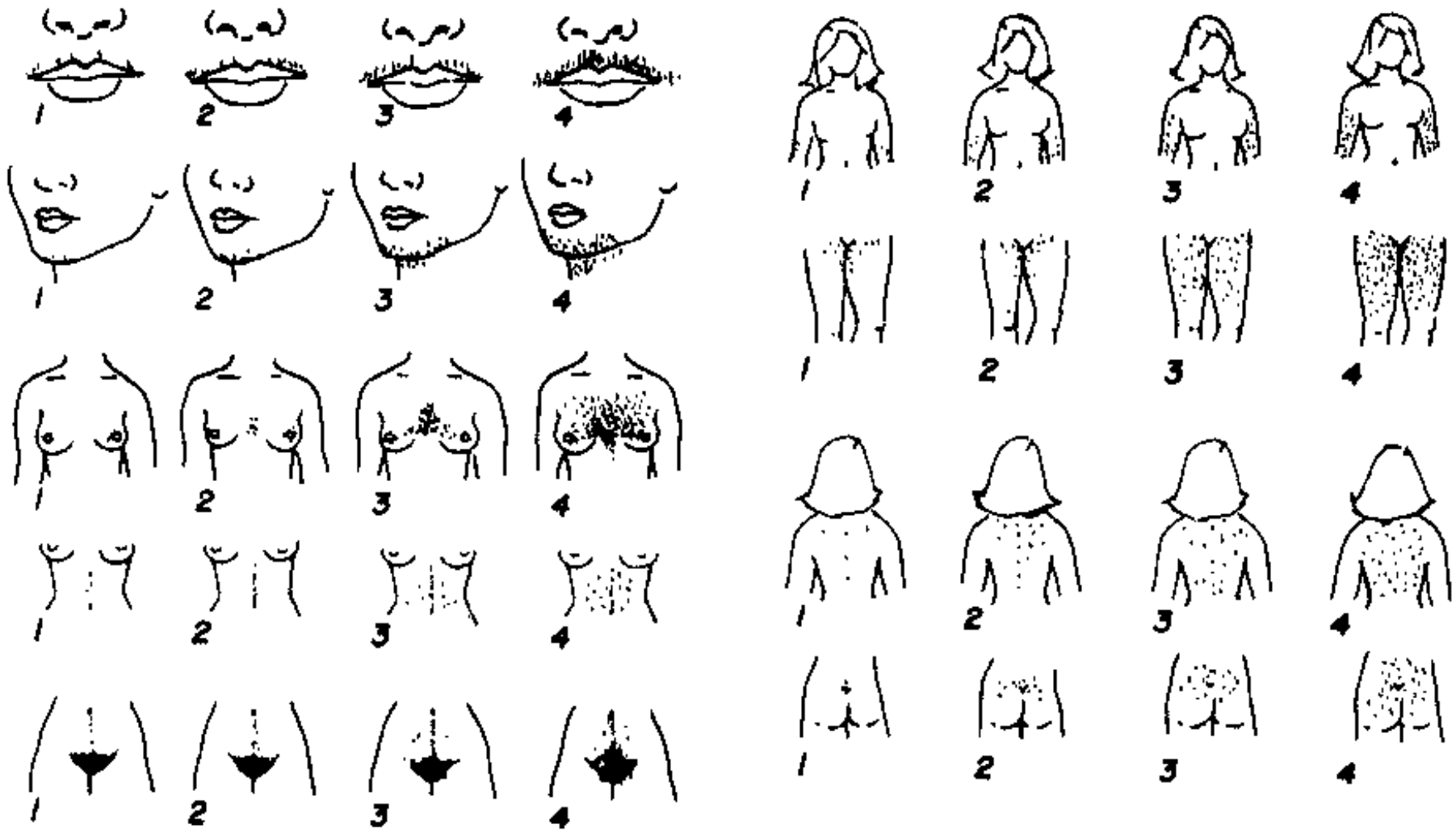


图 53-1 多毛症 Ferriman 和 Gallwey 评分法。

将9个雄激素敏感部位按总积分分为0(没有末端毛发)~4级(明显男性样毛发)。正常多毛的评分在8以下(转载自Ehrmann等,2000年)

PCOS是卵巢雄激素过度分泌的常见病因。然而由于促性腺激素的脉冲式分泌,PCOS患者常可见到的LH和卵泡刺激素比值增加的现象有半数的妇女见不到。如果做超声,很多PCOS患者可发现卵巢增大和/或基质增加,也可能发现没有PCOS临床和实验室表现的妇女存在多囊卵巢。因此,多囊卵巢对诊断卵巢来源的高雄激素血症相对不敏感且无特异性。促性腺激素释放激素激动试验虽未被广泛使用却可用做卵巢性高雄激素血症的特异诊断。皮下注射100μg那法瑞林(nafarelin)(或10μg/Kg亮丙瑞林)后,17-羟孕酮的峰值≥7.8nmol/L(≥2.6μg/L)可诊断卵巢性高雄激素血症。

不典型的CAH通常由21-羟化酶缺乏引起,也可由肾上腺皮质类固醇合成中其他必需酶的常染色体隐性遗传缺陷引起(第331章)。由于酶的缺陷,肾上腺不能有效地合成糖皮质激素(特别是可的松),从而减弱对ACTH的负反馈抑制,导致肾上腺皮质代偿性增生、缺陷酶近端的类固醇前体积聚,这些前体随后转化为雄激素。

清晨17-羟孕酮的水平 <6nmol/L(<2μg/L)(卵泡期)肯定可除外21-羟化酶的缺乏。此外,静脉给予250μg合成的ACTH(cosyntropin)1小时后测定17-孕酮水平也可用于诊断21-羟化酶的缺乏。使用ACTH后测定方法有些繁琐,但由此获得的结果有高度的可重复性,且可与以往发表的列线图进行比较。

治疗

多毛症的治疗可使用药物治疗和物理方法去除毛发。所有的患者均应考虑非药物治疗,既可单独使用,也可作为药物治疗的补充。

非药物治疗包括:(1)漂白法;(2)脱毛法(从皮肤表面去除毛发),例如刮除或化学治疗;(3)拔毛法(将毛发连同根部去除),例如拔除、涂蜡、电解或激光治疗。与感觉相反,刮除法不增加毛发生长的速度与密度。尽管可引起皮肤的刺激,化学脱毛法适于仅侵犯局部皮肤的轻度多毛症患者。涂蜡法可临时性地去除毛发,但不太舒服。电解法可有效地永久性去除毛发,特别是有熟练的电解师操作时。激光治疗对去除毛发似乎有效,它可延缓毛发的再生,在一些患者可永久性地去除毛发。激光治疗的长期效果及其合并症正在评价中。

雄激素分泌过度的药物治疗就是直接阻断其表达通路的一个或多个环节:(1)抑制肾上腺和/或卵巢雄激素的产生;(2)增加雄激素与血浆结合蛋白特别是SHBG的结合;(3)阻止雄激素前体在外周向活性雄激素的转化;(4)抑制雄激素在靶器官水平的作用。药物治疗开始4~6个月后才出现毛发生长减弱,大多数患者,毛发生长仅有中等度减少。

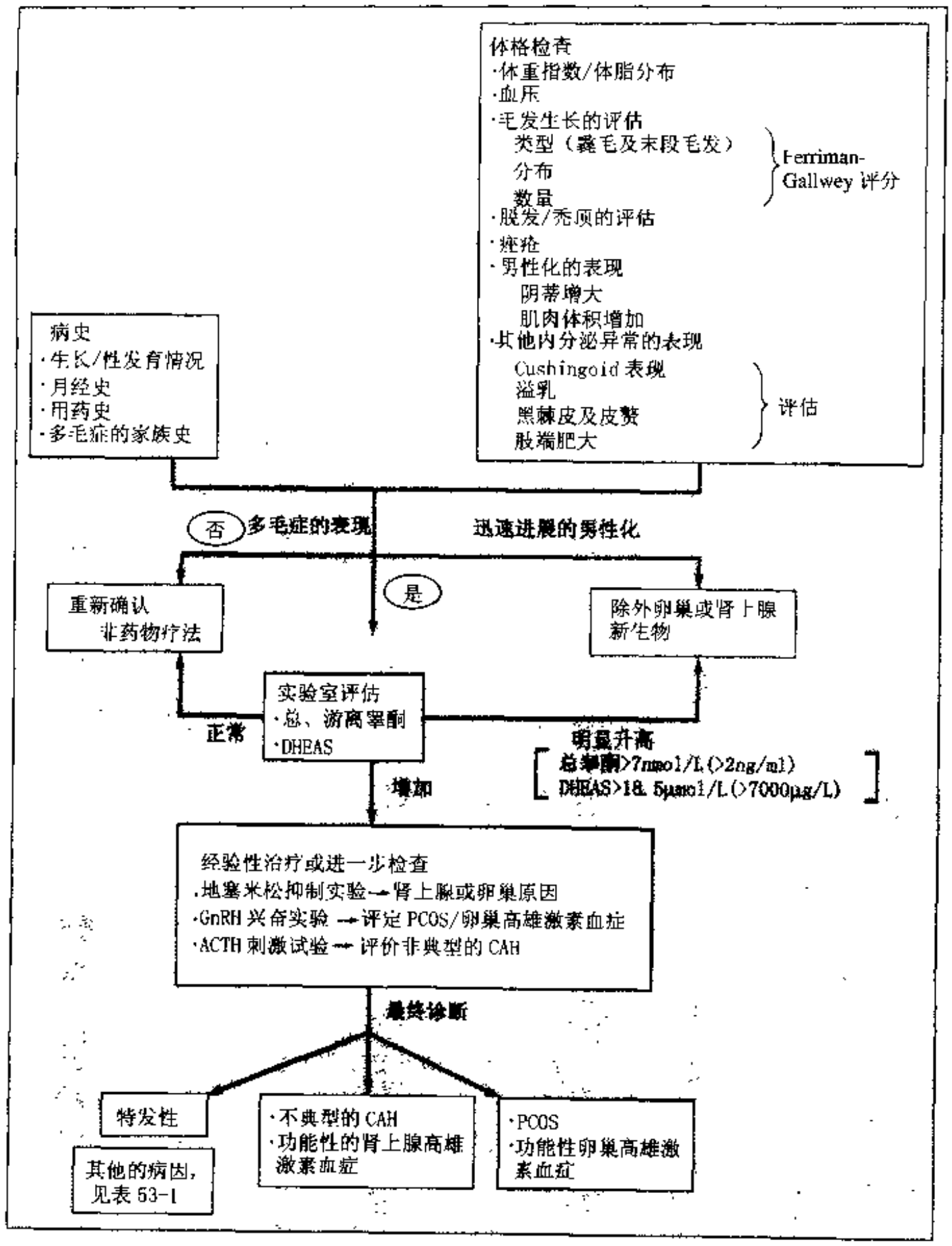


图 53-2 多毛症的评价及鉴别诊断步骤。

ACTH，促肾上腺皮质激素；CAH，先天性肾上腺增生；DHEAS，脱氢表雄酮的硫酸化形式；GnRH，促肾上腺皮质激素释放激素；PCOS，多囊卵巢综合征。

在化妆品和皮科治疗后以口服避孕的方式雌、孕激素联合治疗是多毛症和痤疮内分泌治疗的一线用药。目前应用的大多数口服避孕药雌激素成分是炔雌醇或美雌醇，用药后对 LH 的抑制导致卵巢雄激素生成减少。雄激素水平降低使剂量依赖性的 SHBG 增加，因此血浆未结合的睾酮比例下降。联合治疗还可通过降低 ACTH 水平来减少 DHEAS。雌激素还对皮脂细胞功能有直接的、剂量依赖性的抑制作用。

具体口服避孕药的选择应取决于其孕激素的成分，因为不同的孕激素对 SHBG 水平的抑制作用和潜在的雄激素样作用不同。从减弱雌激素所致的 SHBG 增高的作用上看，双乙酸炔诺醇潜在的雄激素样作用相对较弱，而孕激素如炔诺孕酮、d-乙基炔诺酮有显著的雄激素的作用。诺孕酯是新一代的孕激素，实际上无雄激素的作用。有血栓栓塞性疾病病史的妇女或有乳腺癌及其他雌激素依赖性癌症的妇女禁忌使用口服避孕药（第 336 章）。吸烟、高血压及偏头疼的妇女使用口服避孕药是相对禁忌的。在多数试验中单独使用雌孕激素联合治疗可使痤疮最大程度改善 50% ~ 70%，与此相比，由于毛发的生长周期长，治疗 6 个月对毛发生长尚无明显的作用，需 9 ~ 12 个月才能获得最大的治疗作用。一般有 20% 的多毛症可得到改善，通常对毛发进一步生长无抑制作用。

肾上腺雄激素对糖皮质激素抑制作用的敏感性高于可的松。因此糖皮质激素是 CAH 患者的主要治疗。虽然有文献报道糖皮质激素可恢复一些 PCOS 妇女的卵巢功能，但这种作用有很大的差异性。因为大量糖皮质激素的副反应，应使用小剂量糖皮质激素治疗。地塞米松（0.2 ~ 0.5mg）或强的松（5 ~ 10mg）应在睡前服用，这样可最大限度地抑制夜间 ACTH 的大量释放。

环丙孕酮醋酸酯是典型的雄激素拮抗剂。其主要作用是竞争性抑制睾酮和 DHT 与雄激素受体的结合。此外，它还通过肝酶诱导作用增加睾酮的代谢清除。虽然在美国不能使用，醋酸环丙[氯地]孕酮在加拿大、墨西哥及欧洲都有广泛的应用。在月经周期的 1 ~ 15 天给予环丙孕酮醋酸酯（50 ~ 100mg），月经周期的 5 ~ 26 天给予炔雌醇（50μg）。环丙[氯地]孕酮醋酸酯的副作用包括不规律的子宫出血、恶心、头疼、乏力、体重增加和性欲减退。

通常作为盐皮质激素类似物使用的螺内酯也有弱的抗雄激素作用，足够大的剂量（100 ~ 200mg/日）可达到与环丙孕酮醋酸酯类一样的疗效，尽管高血钾及低

血压的副作用并不常见，也应间断监测。因该药可使男胎女性化，服药期间应避免怀孕。螺内酯还可引起月经周期不规律，常与口服避孕药同时使用，以避免妊娠并抑制卵巢雄激素的产生。

氟他氨(flutamide)是强力的非类固醇类抗雄激素药物，对多毛症治疗有效，但考虑到其导致肝细胞功能损害而限制它的使用。非那司提(finasteride)是2型5α还原酶的竞争性抑制剂，有报道该药对多毛症有效，但因毛囊皮脂腺单位中存在的主要是1型5α还原酶，可想而知其作用是有限的。非那司提也可造成男胎性别分化受损，因而不应在已经怀孕的妇女使用

一个前瞻性双盲试验比较了小剂量的氟他氨、非那司提和环丙孕酮醋酸酯-炔雌醇联合治疗，证实非那司提和环丙孕酮醋酸酯-炔雌醇在治疗多毛症时有相对好的效果。最后，选择何种药物治疗应根据治疗个体自身的不同需要来决定。如前所述，药物治疗多毛症应结合非药物治疗的方法，应提醒患者药物治疗见效较慢，且疗效一般。回顾正常女性毛发分布样式对避免不切实际的希望很有帮助。

参考文献

DIERICKX C et al: A clinical overview of hair removal using lasers and light sources. Dermatol Clin 17:357, 1999

EHRMANN DA, ROSENFIELD RL: Clinical review: An endocrinologic approach to the patient with hirsutism. J Clin Endocrinol Metab 71:1, 1990

—— et al: Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. Endocr Rev 16:322, 1995

—— et al: Hyperandrogenism, hirsutism, and polycystic ovarian syndrome, in *Endocrinology*, 4th ed, LJ DeGroot et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2000, chap 160

PAUS R, COTSARELIS G: The biology of hair follicles. N Engl J Med 341:491, 1999

RITTMASTER RS: *Antiandrogen treatment of polycystic ovary syndrome* Endocrinol Metab Clin North Am 28:409, 1999

VENTUROLI S et al: A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate–estrogen regimens in the treatment of hirsutism J Clin Endocrinol Metab 84:1304, 1999

李鸿珍 廖秦平 译

不育和生育控制

FDA	食品与药物管理委员会	IUI	宫腔内授精
FSH	卵泡刺激素	IVF	体外受精
GnRH	促性腺激素释放激素	LH	黄体生成素
hCG	人绒毛膜促性腺激素	PCOS	多囊卵巢综合征
ICSI	胞浆内精子注射	STDs	性传播疾病
IUD	宫内节育器		

当前，生殖选择的概念在发达国家已牢固树立，并使人们的生殖行为发生了显著改变。有效避孕方法的使用可以阻止非意愿妊娠，使妇女不必中断对教育和职业机会的追求。人口控制还具有重要的经济和社会意义 另一方面，不育可伴有巨大的压力和失望 幸运的是，现在诊断和治疗各种原因不育的能力为这种疾病的处理提供了一系列有效的新方法。

不育

定义和患病率 不育(infertility)被定义为在无保护性生活12个月后未能怀孕。对5574例最终受孕的英国和美国妇女的一项研究显示，50%的妊娠发生在3个月内，72%发生在6个月内，85%发生在12个月内。这些发现与根据生育力(fecundability)这一概念的预测结果一致。生育力是指在一个月经周期中妊娠的可能性(在健康的年轻夫妇中大约20%～25%)。假定生育力为0.25，则98%的夫妇应该在13个月内妊娠。根据这一概念，国家家庭生长调查机构报告，美国15～44岁的已婚妇女中有14%不育。在过去的30年中，虽然没有孩子的夫妇比例增加了，但不育率保持相对稳定，反映了延迟生育的趋势。这种趋势具有重要的意义，因为存在与年龄相关的生育力下降的问题，这始于35岁，40岁后下降明显。

不育的原因 有一系列的不育，从受孕率的下降或需要医疗干预，到有不可逆原因的不育(不孕)。主要由于男性因素不育者占25%，女性因素不育者占58%，不明原因不育者占17%(图54-1)。同时有男性和女性因素不育者也并不少见。

对病人的处理

最初的评估 在所有的不育夫妇中，最初的评估包括讨论适宜的性交时间和描述所需要的调查。对不育治疗选择的简单描述，包括领养在内，都应该给予回顾。最初的调查集中在确定不育的主要原因是男性、女性、还是双方因素。这些研究包括男性精液分析及女性排卵监测，在多数情况下还应了解女性输卵管的通畅性。虽然在过去经常使用用于判断精子与宫颈粘液相互作用的性交后试验，但最近的研究并不支持其作为一种最初的常规检查项目。在下面，以及在第335和336章，对进一步的评估策略进行了描述。在某些病例，当

对男性和女性因素进行深入检查后，仍不能找到一种特殊的原因，这种不育最后被归为不明原因不育。

不育的心理方面 不育总是伴有心理压力，这种压力不仅与诊断和治疗措施本身有关，而且与反复地对新的措施或治疗周期（而这些并没有导致孩子的出生）的希望和失望有关。这种感觉经常伴有与朋友及家庭的隔离感。在评估不育时，应早期引入咨询和对压力的处理技术。解决压力除了有心理方面的益处外，在一些夫妇，压力还可能是不育的原因（如影响排卵）。重要的是，不育及其治疗似乎与长期的心理后遗症无关。

女性因素 月经功能异常是女性不育的最常见原因，这包括排卵异常以及子宫或流出道异常，可表现为闭经（没有月经）、月经不规律或月经周期缩短。详细的病史和查体，以及有限的化验将有助于确定这种异常是否是：（1）下丘脑或垂体[低卵泡刺激素（FSH）、黄体生成素（LH）和雌二醇，伴有或不伴泌乳素的增高]；（2）多囊卵巢综合征（PCOS；月经周期不规则和高雄激素血症，而没有其他的引起雄激素过多的原因）；（3）卵巢（低雌二醇，伴FSH升高）；或（4）子宫或流出道异常。这些诊断发生的频率依赖于闭经是原发的还是发生于正常青春期和月经初潮之后（图54-1）。→关于这些异常的进一步的评估详述于第52章。

排卵异常 月经规律的妇女，排卵证据的寻找可通过使用尿排卵预测试剂盒（其反映排卵前的促性腺激素峰值，但不能证实排卵）、基础体温测定或黄体中期孕酮水平的测定。黄体中期孕酮升高（通常>3ng/ml）可证实排卵和黄体功能，是基础体温升高[0.3℃（>0.6℉）达10天]的原因。对多数病人而言，用以除外黄体功能不全的子宫内膜活检不再被认为是不育的基本检查项目。对年龄超过35岁的妇女，即使有排卵，仍建议评估卵巢的储备，这可通过测定月经周期第3天的FSH值或对克罗米芬、一种雌激素拮抗剂（见下文）的反应来判定。月经周期第3天的FSH水平<10IU/ml，预示卵巢卵子储备适宜。抑制素B是一种卵巢激素，可选择性地抑制FSH，目前正被研究作为卵巢储备的另外一种标志。

输卵管疾病 这可由盆腔炎（PID）、阑尾炎、子宫内膜异位症、盆腔粘连、输卵管手术和既往使用宫内节育器（IUD）引起，然而，达50%输卵管性不育者找不到致病原因。由于输卵管疾病患病率高，对多数不育夫妇，应尽早检查输卵管功能。由沙眼衣原体引起的亚临床感染可能是被忽略的输卵管性不育的原因，需要对夫妇双方进行治疗。子宫输卵管造影是最常用的筛选方法，可以确定输卵管通畅与否和鉴别潜在的子宫腔异常。

子宫内膜异位症 子宫内膜异位症指子宫内膜腺体或间质存在于子宫腔和子宫肌层之外。交媾困难（性交痛）、通常始于经前的逐渐加重的痛经或盆腔检查时直肠阴道隔增厚或宫颈偏斜，提示子宫内膜异位症的存在。子宫内膜异位症引起不育的发病机理尚不清楚，可能与对正常子宫内膜的间接影响，以及在严重病例中粘连的直接影响有关。然而在临床上，子宫内膜异位症通常是无症状的，只有通过腹腔镜才能肯定地排除。

男性原因 男性不育的已知原因包括原发性睾丸疾病、精子运输障碍和导致继发性性腺功能低下的下丘脑-垂体疾病。然而，在疑为男性因素不育的病例中，达半数的男性病因并不确定（图54-1）。关键的初步诊断试验是精液分析。虽然用95%的可信限界定正常的精液参数，但将精子计数与生育力联系起来的资料更有用。这些研究提示，精子数<2000万/ml、活动度不足40%，不育的危险性增加。精子形态学分析不是十分有效，但在生育男性，正常形态的精子通常大于40%。当正常形态的精子>14%（使用严格的Kruger标准）、体外受精（IVF）通常能够成功，当正常形态的精子<4%时，受精率低下。其他试验如仓鼠卵穿透试验和透明

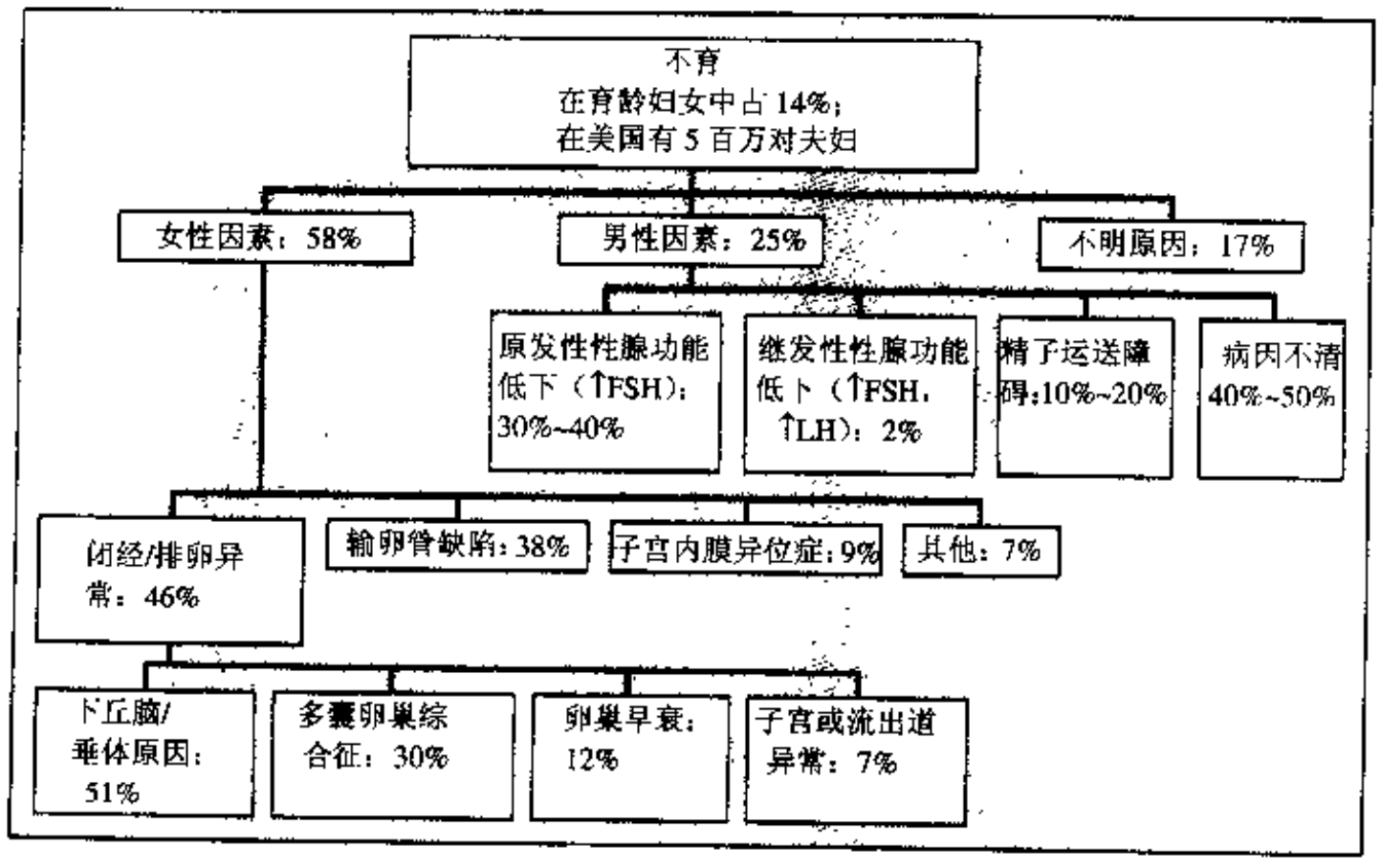


图54-1 不育的原因。

FSH，卵泡刺激素；LH，黄体生成素

也可用系统性治疗。轻中度炎症性皮损仅用外用药即有较好的效果。尽管应保持局部皮肤清洁，但是清除皮肤表面的油脂是否有重要的治疗意义尚不确定。过度的擦洗常会导致粉刺的机械性破裂，加重痤疮。外用药如维甲酸类、过氧化苯甲酰或水杨酸可以改善表皮的角化，从而防止粉刺的形成，消除已形成的囊肿。外用抗菌剂如过氧化苯甲酰，壬二酸、外用红霉素(含或不含锌)、氯洁霉素或四环素辅助治疗有效。

炎症反应较重的中重度痤疮需要系统治疗。口服四环素或红霉素 250～1000mg/d 可减少毛囊内嗜脂性微生物的数量。除了抗菌作用，它们似乎还具有抗炎作用。女性患者若对口服抗生素反应不好，可应用女性激素治疗。与安慰剂对照，女性服用含乙炔雌二醇和屈炔诺酮的避孕药可明显改善痤疮。

严重的结节囊肿型痤疮对口服抗生素、女性激素治疗及外用药反应不好时，可系统性应用合成的异维甲酸，每日剂量为 0.5～2.0mg/kg，服用 15～20 周。由于这种药物有致畸作用，限制了它的应用。女性患者服用前应进行早孕检查以除外怀孕，用药期间应采取避孕措施并定期进行早孕检查。用药期间可能出现皮肤干燥和唇炎，并应监测血甘油三酯水平，因为维甲酸类药物能引起甘油三酯升高。

玫瑰痤疮

玫瑰痤疮是一种炎症性皮肤病，主要累及面中部。几乎都是成年人患病，小于 30 岁的患者少见。玫瑰痤疮常见于女性，但男性患者病情常较严重。其特征性皮损为红斑、毛细血管扩张和表浅的脓疱(见彩图 II A-2)，见不到粉刺。皮损很少累及胸背部。

显著的面部发作性潮红与继之发生的玫瑰痤疮有一定关系。通常玫瑰痤疮患者早期常有显著的面部发作性潮红，温度升高、情绪激动、饮酒、热饮料或辛辣食物都可以是其诱因。随着病情的进展，潮红持续的时间越来越长，最终成为持久的潮红斑，并出现丘疹、脓疱和毛细血管扩张。长期的玫瑰痤疮刺激结缔组织过度增生，特别是鼻背部分(鼻赘)。玫瑰痤疮也可并发眼睛的炎症反应，如角膜炎、睑缘炎、虹膜炎和复发性睑板腺囊肿。这些眼病常会影响视力，应定期进行眼科检查。

治疗 通常口服四环素有效，剂量为 250～1000mg/d。外用甲硝唑和磺胺醋酰钠也有效。另外，在冷敷后外用弱效不含氟的糖皮质激素可有效减轻面部红斑。禁用含氟糖皮质激素，因为它可加重皮损。外用药对眼部病变无效。

参考文献

ARNDT KA et al (eds) *Cutaneous Medicine and Surgery: An Integrated Program in Dermatology*. Philadelphia, Saunders, 1996

BATA-CSORGO Z et al: Intralesional T-lymphocyte activation as a mediator of psoriatic epidermal hyperplasia. J Invest Dermatol 105:89S, 1995

BOS JD, DERIE MA: The pathogenesis of psoriasis: Immunological facts and speculations. Immunol Today 20:40, 1999

COHEN DE: Occupational dermatoses, in *Handbook of Occupational Safety and Health*, 2d ed, LJ DiBerardinis (ed). New York, Wiley, 1999, p 697

FREEDBURG IM et al (eds): *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1999

GOTTLIEB SL et al: Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389 IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. Nat Med 1:442, 1995

HANAFIN JM et al: Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 28:189, 1993

PETO R, ZUR HAUSEN H: *Viral Etiology of Cervical Cancer Banbury Report*. Cold Spring Harbor, NY. Cold Spring Harbor Laboratory, 1986

57 内科疾病的皮肤表现

赵 邑 译

ACE 血管紧张素转换酶
AV 动静脉
CNS 中枢神经系统
CREST 皮肤钙化、雷诺现象、食管功能障碍、指硬化和毛细血管扩张
CTCL 皮肤 T 细胞淋巴瘤
DIC 弥漫性血管内凝血
DM 皮肌炎
EED 持久性隆起性红斑
EM 多形红斑
JRA 幼年类风湿性关节炎
LAMB 黑子、心房粘液瘤、皮肤粘膜粘液瘤和蓝痣
LCV 白细胞碎裂性血管炎
LEOPARD 痣、心电图异常、原发性传导缺陷、眼距增宽、肺动脉瓣狭窄和主动脉瓣下狭窄、生殖器异常(隐睾、尿道下裂)、生长发育迟缓和耳聋(感觉神经性)
MEN 多发性内分泌瘤
MSH 促黑素细胞激素
NAME 痣、心房粘液瘤、粘液样纤维神经瘤和雀斑综合征
NF 神经纤维瘤病
OCA 眼皮肤白化病
PAN 结节性多动脉炎
PCR 聚合酶链反应
PCT 迟发性皮肤卟啉症
PMLE 多形光毒性皮炎
POEMS 多神经病、巨内脏(肝、脾、淋巴结)、内分泌病(性无能、男子乳腺发育)、M 蛋白和皮肤改变
PVA 血管萎缩性皮肤异色病
PXE 弹力纤维假黄瘤
SSSS 金黄色葡萄球菌烫伤样皮肤综合征
TEN 中毒性表皮松解坏死

目前已普遍认为皮肤能表现内科疾病的体征。非皮肤病专科医师要认识皮肤体征并作出准确的鉴别诊断并不容易，因为内科医师并不能熟练掌握皮肤损害的各种表现形式，本书编者有鉴于此，不拟从各种有关的内科疾病的角度来编写，而是论述各种能提示内科疾病的皮肤方面的体征与症状。编者对各种与内科疾病有关的皮肤病进行简短的讨论，将其与那些和内科疾病无关的皮肤病区别开来；并将后者列成表格，以便在考虑前者时将后者加以区别和排除。

丘疹鳞屑性皮肤损害(表 57-1)

在皮疹呈隆起状损害，即丘疹(< 1cm)或斑块(> 1cm)，而伴有鳞屑时，称为鳞屑丘疹(papulosquamous)。最常见的丘疹鳞屑性疾病为银屑病、癣、玫瑰糠疹及扁平苔藓，这些都属于原发性皮肤损害(第 56 章)。如银屑病伴有关节炎，则需考虑银屑病性关节炎或 Reiter 病，此病有口腔溃疡、结膜炎、葡萄膜炎及/或尿道炎。如为点滴状银屑病，则有急性起病的广泛散在分布的均一性的小损害。常与链球菌感染有关　锂、β 受体阻滞剂，HIV 感染以及系统使用皮质激素过快减量均可使银屑病恶化。

表 57-1　丘疹鳞屑性皮损的一些原因

1. 原发性皮肤病	2. 药物
a. 银屑病*	3. 全身性疾病
b. 癣*	a. 红斑狼疮
c. 玫瑰糠疹*	b. 皮肤 T 细胞淋巴瘤
d. 扁平苔藓*	c. 二期梅毒
e. 副银屑病	d. Reiter 病
f. Bowen 病**	e. 结节病

* 在第 56 章讨论

** 与慢性日光暴露和砷剂接触相关。

在诊断玫瑰糠疹或扁平苔藓时，询问患者是否用过某种药物十分重要，有时只需停用某种药物即可使皮疹消失。玫瑰糠疹样的药疹最常见于服用 β 受体阻滞剂、ACE 抑制剂、金和甲硝唑；能引起扁平苔藓样皮疹的药物包括金、抗疟药、噻嗪类、喹尼丁、酚噻嗪、磺脲类和 ACE 抑制剂。扁平苔藓样皮疹在慢性移植物抗宿主疾病中也可以见到。

副银屑病是一种中间型的疾病，它可以保持长期不变，仅为一种原发性皮肤病，也可发展成 T 细胞淋巴瘤(CTCL)，其转变潜伏期可长达 40 年。副银屑病有几种类型，包括小斑块(0.5 ~ 5cm)、大斑块(> 6cm)和网状，大小斑块薄而呈鲑粉红色，带白色鳞屑，小斑块位于躯干，也可广泛散在分布。大斑块常见于腰围部，并常由于皮肤萎缩而形成小皱纹。网状银屑病形成网状，个别丘疹呈红棕色，平顶。大斑块及网状皮疹可以发展成 CTCL。

大斑块和网状副银屑病发展成 CTCL 的一种征兆是斑块中可触及的成分增大，即浸润增加。早期的 CTCL 可能与湿疹或银屑病相混淆。但适当的抗炎症药物治疗对其无效。此病可借助活检确诊，在标本中可见表皮及真皮中有异型 T 细胞聚集。如继续发展，则出现皮肤肿瘤及淋巴结侵犯。

二期梅毒为散在的红棕色丘疹，有薄鳞屑。多累及掌跖，可类似玫瑰糠疹。伴随症状有助于确诊，诸如面部环状斑块、非疤痕性脱发、扁平湿疣(底宽而湿)及粘膜斑、淋巴腺病、全身不适、发热、头痛、肌痛等。原发下疳与二期梅毒之间常间隔 4 ~ 8 周，且不经治疗亦可自行消退。

红皮病(erythroderma)(表 57-2)

大部分皮肤表面发红称为红皮病。可能有鳞屑、糜烂、脓疱或脱毛脱甲。可能出现的全身症状有发热、寒战、体温降低、反应性淋巴腺病、外周性水肿、低白蛋白及高搏出量心力衰竭。引起红皮病的主要原因是：(1)皮肤病，如银屑病、皮炎(表 57-3)；(2)药物；(3)全身性疾病，其中最常见者为 CTCL；(4)特发性。前三种情况在红皮病出现以前，初发性损害的部位、形态有助于确诊。例如肘膝部红色脱屑斑提示银屑病仔细检查皮肤有无移行性红斑及有无伴随的继发性变化如脓疱、糜烂等也很重要。移行性红斑并夹杂有浅层脓疱见于脓疱性银屑病。

表 57-2　红皮病的病因

1. 原发性皮肤病
a. 银屑病
b. 皮炎(异位性、淤滞性、接触性、皮脂溢性)*
c. 毛发红糠疹
2. 药物
3. 全身性疾病
a. 皮肤 T 细胞淋巴瘤
b. 淋巴瘤
4. 特发性

* 在第 56 章讨论

药物所致红皮病(剥脱性皮炎)开始时可呈麻疹样皮疹(第 59 章)或弥漫性红斑状，常有发热及外周嗜酸

细胞增多。偶尔出现变态反应性间质性肾炎。很多药物可引起红皮病，包括青霉素、磺胺类、卡马西平、苯妥因、金、别嘌呤醇和卡托普利。对抗惊厥药的反应可导致假性淋巴瘤综合征，别嘌呤醇可导致肝炎、胃肠道出血和肾病。

最常见的与红皮病有关的恶性肿瘤是 CTCL，在某些系列病例分析中，红皮病由 CTCL 引起者竟达 25%。患者先有孤立的斑块及肿物，更常见的是红皮病表现存在于整个病程中(Sézary 综合征)。在此综合征中，有循环异型 T 淋巴细胞、瘙痒及淋巴腺病。对未查到原因(特发性)的红皮病，必须进行密切随访，以观察其是否发展为 CTCL。对继发于实体瘤如肺、肝、前列腺、甲状腺及结肠肿瘤的红皮病也有零星报道，但这多半发生于肿瘤的晚期。

表 57-3 红皮病(原发性皮肤病)

	初发损害	开始部位	其他症状	辅助诊断	治 疗
银屑病	粉红至红色银白色鳞屑，界限清楚	肘、膝、骶前区	指甲营养不良、关节炎、脓疱	皮肤活检	口服维甲酸 ± PUVA；UV-B；氨甲蝶呤；环孢素
皮炎 * 异位性	急性：红斑、细鳞屑、痂、边缘不清； 慢性：苔藓化（皮纹增多）	肘窝、腘窝、颈、手	瘙痒； 过敏家族史，包括哮喘、过敏性鼻炎或结膜炎、异位性皮炎； 排除继发金黄色葡萄球菌感染； 排除附加的刺激性接触性皮炎	皮肤活检	局部应用糖皮质激素、焦油和止痒剂；口服抗组胺药；开放性湿敷；UV-B + UV-A；PUVA；口服/肌注糖皮质激素 局部或口服抗生素
淤滞性	红斑、结痂、表皮脱落	下肢	瘙痒，下肢水肿； 静脉性溃疡、血栓性静脉炎/或蜂窝织炎； 排除蜂窝织炎； 排除附加的接触性皮炎，如局部用新霉素	皮肤活检	局部应用糖皮质激素；开放性湿敷；抬高患肢；弹力袜
接触性	局部： 红斑、结痂、水疱和大疱	决定于致病物质	刺激性-常数小时内发病； 过敏性-迟发反应潜伏期 48 小时	斑贴试验	去除刺激物和过敏原；局部应用糖皮质激素；口服抗组胺药；口服/肌注糖皮质激素 和局部接触性皮炎处理方法一致
	全身： 红斑、结痂、细鳞屑	全身	患者有局部用药发生接触性皮炎史，以后又全身性应用上述结构相似药物，例如局部用乙二胺，后又静脉注射氨茶碱	斑贴试验	
皮脂溢性	粉红至红色油腻鳞屑	头皮、鼻唇皱襞、眉、间擦部位	压之发亮，HIV 感染与 Parkinson 病相关	皮肤活检	局部应用糖皮质激素和咪唑类药
毛发红糠疹	橘红色、毛囊周围	全身性，但有特征性幸免的正常皮肤	蜡样皮肤角化病； 排除 T 皮肤细胞淋巴瘤	皮肤活检	异维甲酸或乙酸；氨甲蝶呤

* 在第 56 章有详细论述。

注：PUVA，补骨质 + A 组紫外线照射；UV-B：B 组紫外线；UV-A：A 组紫外线。

脱发(alopecia)(表 57-4)

脱发有两种主要的类型即疤痕性与非疤痕性。前者与纤维化、炎症、毛囊缺失有关，临床常见到头皮光滑，毛囊孔数目减少，这些变化有时只有取得病变组织活检时才能发现；非疤痕性脱发毛干消失，毛囊

仍在，故其脱发为可逆性。

表 57-4 脱发的原因

I. 非疤痕性脱发
A. 原发性皮肤病
1. 静止期脱发
2. 雄激素性脱发
3. 斑秃
4. 头癣
5. 外伤性脱发
B. 药物
C. 全身性疾病
1. 红斑狼疮
2. 二期梅毒
3. 甲状腺机能减退
4. 甲状腺机能亢进
5. 垂体机能减退
6. 蛋白质、铁、维生素 H 和锌缺乏
7. HIV 感染
II. 疤痕性脱发
A. 原发性皮肤病
1. 皮肤狼疮
2. 扁平苔藓
3. 脱发性毛囊炎
4. 线状硬皮病(局限性硬皮病)
5. 外伤性脱发*
B. 全身性疾病
1. 红斑狼疮
2. 肉样瘤
3. 皮肤转移

* 也作为毛囊变性

非疤痕性脱发的最常见原因为原发性皮肤病，包括静止期脱发、雄激素性脱发、斑秃、头癣或外伤性脱发(表 57-5)。在患雄激素性脱发的女性，血液中男性激素浓度增高，为卵巢或肾上腺功能紊乱所致。如有男性化体征，如声调变低、喉结增大等，则须考虑可能有卵巢或肾上腺肿瘤。

许多药物可引起静止期脱发，从而造成弥漫性脱发；也有引起生长期脱发者，如细胞分裂抑制药柔红霉素等。下列药物均可有引起脱发的副作用：华法令、肝素、丙基硫氧嘧啶、卡比马唑、维生素 A、异维甲酸、阿维 A、锂、β-阻滞剂、秋水仙碱和胺非他明 所幸这些药物引起的脱发可在停药后毛发自然重生。

比较少见的是因红斑狼疮和二期梅毒引起非疤痕性脱发，全身性狼疮有两种脱发：一种是继发于盘状损害(见后)的疤痕性脱发，另一种为非疤痕性。后一种类型可能为弥漫性，累及整个头皮，或只局限于额部而生出许多短发(狼疮发)。弥漫性、界限不清的斑秃，带有虫蚀样外观者，为二期梅毒的表现。头发普遍变细也常见于甲状腺机能减退、甲状腺机能亢进和 HIV 感染(表 57-4)。

疤痕性脱发由原发性皮肤病引起者较多，如扁平苔藓、脱发性毛囊炎、皮肤狼疮或线状硬皮病(硬斑症)等，盘状狼疮引起的疤痕性脱发可见于系统性狼疮，但大多数情况其病情过程局限于皮肤。疤痕性脱发的另一些少见的原因有肉样瘤和皮肤转移。

盘状狼疮、扁平苔藓脱发性毛囊炎的早期可引起局限性脱发。纤维化及继之而出现的毛囊缺失首先在每个损害的中心区出现，而炎症过程则以周边区较明显。盘状狼疮的活动性炎症区发红有鳞屑，以往曾有炎症的区域则色素减退，其边缘色素增加。在扁平苔藓，远端部位毛囊周围的斑疹呈紫色。彻底检查皮肤及口腔粘膜，结合活检及直接免疫荧光检查有助于鉴别上述两种疾病。脱发性毛囊炎的活动损害是毛囊周围的脓疱，这些患者可发生反应性关节炎。

表 57-5 非疤痕性脱发(原发性皮肤病)

	临床特征	发病学	治疗
静止期脱发	正常毛发弥漫脱失，发生于精神创伤(高热严重感染)或内分泌改变(如产后)之后；不治疗可痊愈	精神创伤使正常时不同步的头发生长周期变为同步性，于是大批生长期的头发同时进入静止期(死亡期)	观察；终止使用任何有脱发副作用的药物；要排除潜在的代谢性原因：甲低、甲亢
雄激素性脱发	沿头皮中线的头发变细；男性及一些女性前发际后退	病发对男性激素的敏感性增高；循环中男性激素(来自卵巢或肾上腺)浓度增高	如没有高雄激素状态，局部应用米诺地尔 ± 维甲酸；非那司提*；毛发移植
斑秃	有界限清晰、圆形的脱发区，直径 2-5cm，在重病例损害区互相融合及/或身体其他部位毛发也被累及，甲凹点	毛囊生发区被 T 淋巴细胞包围，有时伴有甲亢、甲低、白癜风、Down 综合征	局部应用蒽林；皮损内注射糖皮质激素；局部接触性刺激物

续表

	临床特征	发病学	治疗
癣	程度不等的脱屑有极少量脱发，可出现有黑点(断发)的斑片，也可出现带脓疱的湿性斑块(脓癣)	头发被皮肤癣菌侵犯，常常是断发毛癣菌	口服灰黄霉素；2.5%二硫化硒或酮康唑乳膏；检查其家庭成员
外伤性脱发	断发 界限不规则	受卷发器、橡皮带或发辫的牵拉；热或化学烧伤；机械性牵拉(拔毛癖)	改变影响头发生长的发型、停止相应的化学刺激；拔毛发癖者需要剪短头发并观察剪下的头发或活检以明确诊断，并辅以心理治疗

* 现在 FDA 已认可其在男性的治疗作用

图像状皮肤损害(figurate skin lesions)(表57-6)

表 57-6 图像状皮疹的病因

Ⅰ. 原发性皮肤病
- A. 癣
- B. 荨麻疹
- C. 离心性环形红斑
- D. 环状肉芽肿
- E. 银屑病

Ⅱ. 全身性疾病
- A. 游走性
  - 1. 游走性红斑
  - 2. 匐行性回状红斑
  - 3. 边缘性红斑
  - 4. 脓疱性银屑病
  - 5. 坏死性游走性红斑(胰高血糖素瘤综合征)*
- B. 非游走性
  - 1. 肉样瘤
  - 2. 亚急性红斑狼疮
  - 3. 二期梅毒
  - 4. 皮肤 T 细胞淋巴瘤(如：蕈样肉芽肿病)

* 侵蚀性游走性红斑：好发于下肢或腰部

皮肤损害形成环状或弧形，常发红，也可呈肉色或棕色。最常见的原因是癣、荨麻疹、离心性环形红斑及环状肉芽肿等原发性皮肤病(第 56 和 58 章)。较少见者为一组移形性环形红斑，包括匐行性回状红斑、慢性游走性红斑、边缘性红斑、坏死松解性游走性红斑。

在匐行性回状红斑可见数百处可移动的同心圆弧状及浪头状红斑，犹如树木断面之木纹，对此类患者须考虑有无恶性肿瘤。慢性游走性红斑是 Lyme 病的皮肤表现，此病为 *Borrelia burgdorferi* 螺旋体引起。在初期，即蜱叮咬后 3～30 天内，常见一单个环形损害，其直径可达 10cm，然后在几天内有半数患者在距叮咬部位较远处发生多数较小的红斑损害，伴有发热、头痛、肌痛、畏光、关节痛及颊部皮疹。边缘性红斑则见于风湿热，主要分布于躯干部，皮损呈粉红或红色，扁平或轻微隆起，时间短暂。

另外还有一些呈环状皮疹的皮肤病，但无明显游走性，例如 CTCL、环形皮肤狼疮，亦称亚急性狼疮、二期梅毒和结节病(参见“丘疹结节性皮肤损害”)。

痤疮(acne)(表 57-7)

表 57-7 痤疮样皮疹的原因

Ⅰ. 原发性皮肤病
- A. 寻常痤疮
- B. 玫瑰痤疮

Ⅱ. 药物

Ⅲ. 全身性皮肤病
- A. 男性激素生成增加
  - 1. 来源于肾上腺，如 Cushing 病、21-羟化酶缺乏
  - 2. 来源于卵巢，如多囊卵巢病
- B. 隐球菌病，播散性
- C. 双相性真菌
- D. 白塞(Behçet)病

寻常痤疮和玫瑰痤疮是痤疮的两种主要类型(第 56 章)。雌激素减少皮脂腺的活动，而雄激素增加皮脂分泌。故成人的寻常痤疮，尤其是新近发生者，可能是血液循环中雄激素水平较高的一种表现。卵巢或肾上腺功能不良，如多囊性卵巢病、Cushing 综合征，能引起激素水平失衡。检查患者有无多毛症、雄激素性脱发、高血压及皮下脂肪重新分布，有助于诊断。

寻常痤疮也可由于某些药物的使用而加重病情，如同化性类固醇类、糖皮质激素、锂和碘化物、含油化合物。痤疮样皮肤损害在白塞病患者中亦可见到(参见"溃疡")，在免疫功能低下的患者可发生类似痤疮皮疹的播散性真菌感染(如隐球菌病)。

类癌综合征的患者可有发作性的头、颈、有时包括躯干的潮红，以致使面部皮肤改变，尤其是毛细血管扩张者，很象玫瑰痤疮。

脓疱性损害(pustular lesions)

痤疮样皮疹(参见"痤疮")和毛囊炎是最常见的脓疱性皮炎。对毛周的脓疱的评价最重要的一点就是其相关病原体，如正常菌群、金黄色葡萄球菌、糠秕孢子菌。非感染性毛囊炎包括 HIV 相关嗜酸性毛囊炎和继发于药物的毛囊炎如皮质类固醇和锂剂。大剂量口服皮质类固醇激素可造成广泛分布的毛周脓疱，分布于躯干，损害特征为皮损发展阶段一致。对于潜在的全身性疾病，脓疱是脓疱性银屑病的一个特征性表现，也可见于细菌或真菌源性的败血症栓塞(参见"紫癜")。

毛细血管扩张症(telangiectasis)(表 57-8)

为了区别不同类型的毛细血管扩张症，重要的是检查扩张血管的形状与构型。线状毛细血管扩张症见于光化性皮肤损伤及玫瑰痤疮患者的面部及静脉高压症患者和特发性毛细血管扩张症、原发性毛细血管扩张症的腿部。一种不常见的肥大细胞增多症(持久性发疹性斑状毛细血管扩张症)、类癌综合征(参阅"痤疮")及共济失调毛细血管扩张症也可发生线状毛细血管扩张。共济失调毛细血管扩张在儿童时期出现于球结膜，以及耳、眼睑、颊及/或身体的屈侧如肘窝、腘窝等处。在某些皮肤损害的炎症处也可见到线性毛细血管扩张症，如盘状狼疮。

皮肤异色症(poikiloderma)患者的皮肤上发生下列片状损害：(1)网状色素减少和色素增多；(2)因表皮萎缩而形成的皱纹；以及(3)毛细血管扩张。皮肤异色症并非一种独立的疾病，它可见于电离辐射损伤的皮肤、萎缩性血管性皮肤异色症(PVA)、着色性干皮病以及结缔组织病如皮肌炎等。PVA 也是 CTCL 的前驱性皮肤损害，早期常发生于腋下及鼠蹊部。

硬皮病(scleroderma)的血管扩张有单一的构型，称为丛状毛细血管扩张，其皮损为较大的斑疹，直径 2～7mm，有时还可更大，呈多角形或卵圆形，其红色均匀一致，由极细的毛细血管扩张构成，最常见的部位为面部、口腔粘膜及手部等容易发生暂时性缺血的末梢部位。CREST(皮肤钙沉着，Raynaud 现象，食管功能障碍、指端硬化，毛细管扩张)是硬皮病的亚型(第 313 章)，病程慢性，伴着丝点抗体。丛状毛细血管扩张为诊断 CREST 和硬皮病的重要线索，因为它们可能是唯一的皮肤表现。

表 57-8 毛细血管扩张症的原因

I. 原发性皮肤病
- A. 线状
  - 1. 玫瑰痤疮
  - 2. 光化性皮肤损伤
  - 3. 静脉高压
  - 4. 特发性
- B. 皮肤异色症
  - 1. 电离辐射
  - 2. 萎缩性血管性皮肤异色症
- C. 蜘蛛状血管瘤
  - 1. 特发性
  - 2. 妊娠

II. 全身性疾病
- A. 线状
  - 1. 类癌
  - 2. 共济失调毛细血管扩张症
  - 3. 肥大细胞增多症
- B. 皮肤异色症
  - 1. 皮肌炎
  - 2. 着色性干皮病
  - 3. 皮肤 T 细胞淋巴瘤
- C. 丛状

  硬皮病
- D. 甲周
  - 1. 红斑狼疮
  - 2. 硬皮病
  - 3. 皮肌炎
- E. 丘疹性

  遗传性出血性毛细血管扩张症
- F. 蜘蛛状血管瘤

  肝硬化

甲周毛细血管扩张是三种主要结缔组织病(红斑狼疮、硬皮病、皮肌炎)的诊断性体征，肉眼就容易发现，至少 2/3 的患者有此体征。在皮肌炎及狼疮还伴有甲皱红斑，在皮肌炎红斑还伴有甲小皮粗糙及指尖触痛。

用10倍放大镜可见狼疮患者的甲皱血管迂曲如肾小球状，在硬皮病及皮肌炎则可见毛细血管袢一部分丧失，另一部分明显扩张。

遗传性出血性毛细血管扩张症(Osler-Rendu-Weber病)的损害常出现在成年时，最常见于粘膜、面部及肢体末端，直到甲下组织。此病常为真皮微血管动静脉发育异常，呈暗红色，且稍隆起。牵拉损害上方的皮肤时可见从一个偏心点发出放射状的分支。这种常染色体性遗传的疾病(象激酶基因一样源于endoglin或activin受体的变异)全身受累的程度不等，其主要的全身症状为复发性鼻出血及胃肠道出血，此种粘膜毛细血管扩张实际上是一种动静脉发育异常，由此可以解释患者的出血倾向。

色素减少(hypopigmentation)(表57-9)

表57-9 色素减少的原因

Ⅰ. 原发性皮肤病
- A. 弥漫性
  - 泛发性白癜风
- B. 局限性
  - 1. 特发型点状色素减少症
  - 2. 炎症后色素脱失
  - 3. 花斑癣
  - 4. 白癜风
  - 5. 化学性白皮病
  - 6. 无色素痣
  - 7. 斑驳病

Ⅱ. 全身性疾病
- A. 弥漫性
  - 眼皮白化病
    - a. Hermansky-Pudlak 综合征
    - b. Chédiak-Higashi 综合征
- B. 局限性
  - 1. 小柳原田病(Vort-Koyanagi-Harada)
  - 2. 硬皮病
  - 3. 黑色素瘤相关的白皮病
  - 4. 结节性硬化病
  - 5. 伊藤黑色素过少症
  - 6. 肉样瘤病
  - 7. 结核样和未定类性麻风
  - 8. 皮肤T细胞淋巴瘤

色素减少可分为弥漫性与局限性，前者的经典性代表是眼皮白化病(oculocutaneous albinism，OCA)，OCA最常见的类型是酪氨酸酶基因突变型(I型)和P基因突变型(II型)；IA型OCA患者酶活性完全缺失 在出生时，不同型的OCA表现可相似：白发、灰蓝色眼、粉白色皮肤，酶活性缺失的患者可终生保持这些症状。而酶活性降低和P基因突变的患者随着年龄增长可在眼、发、皮肤出现一些色素，色素生成的多少决定于他们的种族背景，然而其色素与患者未患病的一级亲属比较，仍明显减少。

OCA的眼部症状决定于其色素减退的程度，包括视力减退、眼球震颤、畏光、单眼视。泛发性白癜风、苯丙酮尿症及高胱氨酸尿症也是弥漫型色素减退的不常见原因。在泛发性白癜风病变区皮肤中不能查到黑色素细胞，而在OCA则可以见到，只是其活性减退。代谢障碍所致病者可以通过适当的化验检查排除。

局限性色素减退病的鉴别诊断包括下列各种原发行皮肤病：特发型点状色素减少症、炎症后色素脱失、花斑癣、白癜风、化学性白皮病、无色素痣(见下文)和斑驳病(piebaldism)(表57-9)。在这组疾病中，病变区呈斑疹状或斑片状色素减退或缺失。白癜风患者同时患有几种自身免疫性疾病的比率较高，包括甲状腺机能减退、Grave病、恶性贫血、Addison病、葡萄膜炎、斑秃、慢性粘膜皮肤念珠菌病及多腺体自身免疫综合征(Ⅰ型、Ⅱ型)。其中以甲状腺病最常见，在白癜风中可高达30%；常可发现循环自身抗体，最常见者为抗甲状腺、抗微粒体及抗壁细胞抗体。

在皮肤有白癜风体征时应考虑三种全身病，即小柳原田综合征、硬皮病及黑色素瘤所致白皮病。无菌性脑膜炎、非外伤性葡萄膜炎、耳鸣、听力丧失或减退等提示小柳原田综合征。此病患者白斑常见于面部和头皮。硬皮病患者类似白癜风样的白皮病，其临床特征与特发性白癜风治疗后重新生长色素时的表现相似，即在无色素区的毛囊周围有正常的色素沉着斑。这种白皮病的机制尚不清楚，只知道在受到侵犯的皮肤部位并没有炎症的证据，但如导致此病的结缔组织病停止活动，此病可缓解。黑色素瘤所致的白皮病与特发性白癜风不同，白斑常从躯干开始， 旦出现就应及时寻找转移性的恶性病变。其发病机制可能为体内针对恶性黑色素瘤的免疫反应破坏了正常的黑色素细胞。

有两种全身性疾病有斑驳病(即部分性白化病)的皮肤表现(表57-10)，即Hirschsprung病和Waardenburg综合征。这两种病的可能原因是一种异常的胚胎组织移动，或两种来源于神经嵴的胚胎成分的残留，其一

现表皮下水疱的自身免疫性疾病，多见于年老患者。典型皮损为发生于正常外观皮肤或红斑基础上的紧张性水疱(彩图 IIE-72)，常分布于下腹部、腹股沟、四肢屈侧，有 10% ~ 40% 的患者出现口腔病损。无瘙痒或瘙痒严重。随着病情发展，紧张的水疱可以破裂，成为较松弛的皮损或糜烂，有或无痂皮的覆盖。没有受损的水疱愈合不留斑痕。在 BP 常见主要组织相容性复合基因 II 类 HLA-DQβ1 * 0301，除个别报道外，很多研究显示，BP 患者的恶性肿瘤发病率较相同年龄、性别对照组并不增高。

尽管早期皮损的活检病理显示为表皮下水疱，但组织学表现还取决于个别皮损的性质。在外观正常皮肤上的皮损中可见较稀疏的血管周围白细胞浸润，伴有一些嗜酸细胞。相反，炎性皮损的典型病理表现为水疱形成部位真皮乳头层和血管周围的大量嗜酸细胞浸润，细胞较多的区域中还可以有单核细胞和嗜中性粒细胞。依靠常规的组织学检查技术，有时不能区分 BP 和其他有表皮下水疱的疾病。

免疫病理学的研究增加了我们对 BP 的认识，并且可以帮助本病的诊断。皮损周围外观正常皮肤的直接免疫荧光检查可见 IgG 和/或 C3 线状沉积在表皮基底膜。接近 70% 患者血清中含有循环 IgG，在间接免疫荧光检查中，它们可以与正常人的表皮基底膜相结合。有更高比例的患者对 1M NaCl 裂解皮肤(另一种免疫荧光检查法的底物，可用来区分 BP 和其他类似的表皮下水疱性皮肤病(如获得性大疱性表皮松解症，见下)中的循环抗基底膜自身抗体 IgG[1] 表皮一侧有反应性。该自身抗体的滴度与病情的活动情况没有平行关系。在 BP 中，循环自身抗体识别基底层角质形成细胞上 230-kDa 和(在接近 70% BP 患者中)180-kDa 的半桥粒连接蛋白[即大疱性类天疱疮抗原(BPAG)1 和 BPAG 2]。自身抗体识别这些抗原，沉积在原位，激活补体，导致肥大细胞脱颗粒，大量粒细胞浸润，造成组织破坏和水疱形成。

BP 可以持续数年，病情轻重反复。尽管病损扩大可能造成大面积的糜烂，危害皮肤的完整性，但本病的死亡率较低，甚至在不治疗的情况下也是如此。虽然这样，年老体弱的病例还是可以死亡。本病最主要的治疗是系统应用糖皮质激素。病变局限病情轻微的病例有时可用局部激素治疗控制。病变广泛，病情较重的病例一般对系统应用激素或同时应用免疫抑制剂治疗反应较好。一般应用泼尼松 40 ~ 60mg/d，部分病例需要辅助应用硫唑嘌呤(1mg/kg/d)或环磷酰胺(1mg/kg/d)

妊娠类天疱疮 妊娠类天疱疮(PG)也称为妊娠疱疹，是一种发生于孕妇和产褥期妇女的少见的非病毒性表皮下水疱性疾病。PG 可开始于妊娠的任何时期，或是分娩后不久。皮疹一般分布于腹部、躯干和四肢，少有粘膜受累。皮疹可以有多种形态，包括浮肿性红斑、斑块，丘疱疹和/或大疱。皮疹几乎都伴有很重的瘙痒。PG 加重发作常在分娩后 24 ~ 48 小时。本病常在以后的妊娠中复发，一般是在这些妊娠的早期发生。患者可在月经期出现短暂发作，也可能在口服避孕药后发病。部分患者娩出的婴儿身上可出现短暂皮疹。

在早期皮损的活检病理，可见真皮乳头层的泪珠状表皮下水疱形成，伴有嗜酸性粒细胞浸润。PG 和其他表皮下水疱性皮肤病往往难以在光镜下区分。皮损周围皮肤的直接免疫荧光检查可见本病的特征性改变——C3 呈线状沉积在表皮基底膜带。这种沉积是由于低滴度的抗基底膜带自身抗体 IgG 激活补体而产生的。最近研究表明，大多数 PG 患者血清中含有的自身抗体可以识别 BPAG2，也就是大约 70% 的 BP 患者体内自身抗体可以与之结合的 180-kDa 的半桥粒连接蛋白。BP 与本病在形态学、组织学和免疫病理学上都很相似。

PG 的治疗目的是阻止新皮疹的出现，缓解严重的瘙痒和治疗水疱形成部位的糜烂。大多数患者在病程的某些阶段需要应用中等剂量的糖皮质激素(泼尼松 20 ~ 40mg/d)。轻症或短暂发作的病例可以用较强的局部激素治疗控制。以前曾认为 PG 会增加胎儿病死率，但现在有证据表明，本病只是增加了婴儿轻微早熟或“小于胎龄儿”的机会。现在研究显示，系统应用糖皮质激素治疗的 PG 患者与保守治疗的患者其婴儿安全出生率相同。如果系统应用糖皮质激素治疗，新生儿可能会出现可复性的肾上腺功能不全。

疱疹样皮炎 疱疹样皮炎(DH)是一种伴有严重瘙痒性丘疱疹的皮肤病，皮疹特征性地对称分布于躯体伸侧部位(肘、膝、臀、背和后颈部)(彩图 IIE-68)。本病的原发损害是丘疹、丘疱疹或风团。由于瘙痒明显，患者身上可能表现为表皮脱落、结痂的丘疹，而看不到原发损害。患者有时感到一种特别的烧灼针刺样的瘙痒感，这种局部症状往往预示 12 ~ 24 小时以后会出现特有的皮疹。几乎所有患者患有一种与本病相关的一般为亚临床性的谷胶敏感性肠病(第 286 章)，超过 90% 的患者体内表达 HLA-B8/DRw3 和 HLA-DQw2 单体。DH 可在包括儿童时期的任何年龄发病，最常见于 20 ~ 50 岁，呈典型慢性病程。

早期病损部位的皮肤活检病理显示为真皮乳头层多数嗜中性粒细胞浸润，嗜中性粒细胞浸润、纤维素、水肿、微小水疱形成构成了本病早期的特征性病理表现。陈旧性皮损的病理表现为非特异性的表皮下水疱，或表皮脱落的丘疹。由于本病临床和组织学表现多样，难以同其他表皮下水疱性皮肤病区分，所以确诊需要依靠对外观正常的皮肤进行直接免疫荧光检查。通过这种检查可见 IgA（有或无补体成分）呈颗粒状沉积在真皮乳头层和表皮基底膜带。用药物控制本病，并不能改变 IgA 的沉积状况，而长期、严格的无谷胶饮食（见下文）可以减轻甚至消除这种免疫反应。有 IgA 呈颗粒状沉积在表皮基底膜带的患者都没有循环型 IgA 抗基底膜自身抗体，这点与有 IgA 呈线状沉积在表皮基底膜带的病例不同（见下文）。

尽管大多数 DH 患者没有明显的胃肠道症状或实验室检查改变，但小肠活检病理一般可见小肠绒毛变平，固有层淋巴细胞浸润。无谷胶饮食可以使胃肠道的改变恢复。而且，如果能坚持的话，单纯饮食控制就可以控制皮肤病变，并最终消除 IgA 在表皮基底膜带的沉积。再次进食谷胶可以引起小肠形态的改变，并引起 IgA 在表皮基底膜带出现，伴随皮疹复发。另外，进食谷胶引起 DH 加重表明患者血清中含 IgA 抗内膜抗体（与普通的谷胶过敏性肠病患者血清中的相同）。最近研究表明，这些抗体针对的是组织中谷氨酰胺转移酶。DH 患者有较高的甲状腺疾病、胃酸缺乏、萎缩性胃炎和抗胃壁细胞抗体的发生率。这些联系像是与患者体内高 HLA-B8/DRw3 单体发生率有关，因为这些标志物常与自身免疫异常相关。DH 的首选治疗是氨苯砜。用药后很快就可以见效（24～48 小时），但应注意避免副作用的发生。所有应用氨苯砜超过 100mg/d 的患者都会出现一定程度的溶血和高铁血红蛋白血症，这是这种药物的副作用。限制谷胶摄入可以控制 DH，并能减少氨苯砜的用量。这种食谱中必须严格去除谷胶成分才能有最大的疗效，而且这种严格饮食的控制要几个月才能见效。对此，有经验的营养师提供很好的膳食指导是很必要的。

线状 IgA 病 线状 IgA 病曾被认为是疱疹样皮炎的一种类型，而实际上是一个独立的疾病。临床上，本病患者可能类似 DH、BP 或其他表皮下疱性皮肤病的典型病例。其典型皮疹包括丘疱疹、大疱和/或风团。可以主要分布在躯体伸侧（类似典型的 DH），也可以分布在屈侧或中间位置。一些患者有口腔粘膜的受累。可以有类似 DH 那样的严重瘙痒。线状 IgA 病患者不伴有 HLA-B8/DRw3 的增多，也没有相关联的肠病，所以也不必要用无谷胶饮食。

早期皮损的组织学改变实际上可能无法与 DH 相鉴别。病损周围外观正常皮肤的直接免疫荧光检查，显示 IgA（常伴有 C3）呈线状沉积在表皮基底膜。大多数线状 IgA 病患者体内含有循环 IgA 抗基底膜自身抗体，该抗体针对的是 BPAG2 细胞外部分的抗原决定簇。而 BPAG2 是基底层角质形成细胞半桥粒中的一种跨膜蛋白。本病患者一般对 50～150mg/d 的氨苯砜治疗反应较好。

获得性大疱性表皮松解症 获得性大疱性表皮松解症（EBA）是一种少见的、非遗传性的、具有多形性的表皮下水疱性皮肤病（遗传性疾病在第 351 章讨论）。经典型或称为非炎症型 EBA 患者在非炎性的皮肤上出现水疱、萎缩性瘢痕、粟丘疹、甲萎缩和口腔皮疹。因为皮损一般出现在发生微小创伤的部位，所以经典型 EBA 被认为是机械性大疱性皮肤病。另外一种 EBA 的患者有较广泛的炎症，有瘢痕形成，大疱和口腔粘膜受累，类似重症的 BP。有些患者以炎症性大疱病发病，后进展为经典型的非炎症性的 EBA。一般来说 EBA 为慢性病程。有报道说本病与多发骨髓瘤、淀粉样变病、炎症性肠病以及糖尿病相关。本病患者中 HLA-DR2 检出率很高。

随选择活检的皮损类型不同，其组织学表现也不相同。非炎症性的水疱的病理表现为表皮下水疱，有少量白细胞浸润，类似迟发性皮肤卟啉病患者水疱病理表现。炎症性皮损病理可见表皮下水疱和真皮浅层大量嗜中性粒细胞浸润。EBA 患者有 IgG（还常有 C3 及其他补体成分）连续性沉积在表皮基底膜带中的一个层上。超微结构上，这些免疫成分位于与锚纤维相连的致密板上。锚纤维是一种稻草垛样的结构，从致密板连接到其下的真皮乳头层。大约 25%～60% 的 EBA 患者体内可以检测到针对 VII 型胶原的 IgG 抗基底膜自身抗体。VII 型胶原是锚纤维的成分。在 1M NaCl 裂解皮肤为底物的间接免疫荧光检查中，这种 IgG 自身抗体结合在真皮一侧（相反，BP 的 IgG 自身抗体结合在表皮一侧或两侧都有沉积）。

EBA 的治疗一般不满意。一些炎症性 EBA 患者用系统糖皮质激素治疗（可合并应用免疫抑制剂）有效。其他患者（特别是皮损在病理上有大量嗜中性粒细胞浸润的）用氨苯砜治疗可能有效。非炎症型的 EBA 基本上抵抗各种治疗，少数患者可能用环孢菌素有效。

瘢痕性类天疱疮 瘢痕性类天疱疮（CP）是一种少

见的获得性的表皮下水疱性皮肤病，特征性的表现为粘膜和皮肤的糜烂，继而发生部分受累部位的瘢痕。免疫病理上，在粘膜或皮肤的病损周围，显示有免疫反应物沉积在上皮基底膜。常见的受累部位包括口腔粘膜(特别是齿龈)和结膜，还可能发生在鼻粘膜，喉、食道、尿道和直肠的粘膜。皮肤损害(约见于1/3患者)倾向于发生在头皮、面部和躯干上部，为红斑或浮肿性红斑基础上散在的糜烂或张力性水疱。CP是典型的慢性进展性疾病。严重的并发症一般继发于口腔、咽喉、食道或泌尿生殖道粘膜病变。结膜糜烂可导致结膜萎缩、睑球粘连、睑缘粘连、睑内翻、角膜混浊，以至失明。同样，喉粘膜的糜烂可导致声嘶、疼痛和组织毁损，如没能及时发现和治疗，甚至可以导致气道的完全阻塞。食管的病变可引起食管狭窄，继而增加误吸的危险。还可以并发泌尿生殖道的狭窄。

CP的活检病理一般显示为表皮下水疱和单核细胞的浸润。早期皮损中还可见到嗜中性和嗜酸性细胞。后期皮损可见纤维化，较少白细胞浸润。对病损周围组织进行直接免疫荧光检查，典型的显示为IgG、IgA，和/或C3沉积在上皮基底膜。因为大多CP患者体内没有循环抗基底膜自身抗体，所以直接免疫荧光检查有较重要的诊断意义。尽管CP曾被认为是一种独立的疾病，现在更多的把它看作为针对上皮基底膜的不同分子产生的各种自身免疫反应性疾病的一种表型(这些分子包括BPAG2、板层素5、VII型胶原以及其他未定论的抗原物质)。对CP的治疗要依据受累情况，对于潜在的严重并发症以及眼、喉、食道及泌尿生殖道的受累，应积极治疗，要系统应用氨苯砜、泼尼松甚至合并应用免疫抑制剂(硫唑嘌呤或环磷酰胺)。较小范围的病变可局部或病损内应用糖皮质激素治疗。

有显著皮肤表现的免疫系统疾病

皮肌炎 皮肌炎(第382章)皮肤表现常常是比较有特点的，但有时类似系统性红斑狼疮(SLE)(第311章)、硬皮病(第313章)或其他重叠结缔组织病(第313章)。其皮病与肌炎在范围与严重程度上可能一致也可以不一致。有严重肌病患者的皮肤病变可能很轻，相反，有明显皮肤受累的病例可能只有较轻微的肌肉病变。一般来说，幼儿患者和老年患者的皮肌炎皮肤表现相似，除了幼儿皮肌炎晚期较易发生的皮下组织钙化。

皮肌炎的皮肤改变，可以在肌炎发生之前或之后的数周到数月发生。没有肌肉受累的病例(无肌病性皮肌炎)也有报道。皮肌炎最常见的表现是可伴有脱屑的上眼睑紫红色斑(heliotrope红斑；彩图IIE-63)、和眶周水肿。发生在面颊部和鼻部的蝶形红斑可以类似SLE的皮疹。上胸部、后颈部、四肢伸侧、手背的红色或紫罗兰色鳞屑性斑片也较为普遍。红斑鳞屑可能突出表现在眉弓、膝盖和指间关节背侧。大约1/3的患者有指间关节伸侧的紫罗兰色扁平丘疹，这是对本病有诊断意义的表现(Gottron征或Gottron丘疹；彩图IIE-65)。与之不同，发生于某些SLE患者手指背侧的红斑鳞屑性皮疹的分布超过关节范围。有时可见甲周的毛细血管扩张，以及发生于大腿和上臂伸侧的伴有细碎鳞屑的花边状或网状红斑。有些患者，特别是那些病程较长的患者可出现皮肤色素脱失、色素沉着、轻微萎缩及毛细血管扩张，称为血管性萎缩性皮肤异色。皮肤异色性在SLE和硬皮病中罕见，所以临床上可以用于皮肌炎和这两个疾病的鉴别。有些皮肤改变在皮肌炎与硬皮病相似，如皮肤增厚、粘连，以及雷诺现象。尽管如此，严重的肌肉病变、Gottron丘疹、紫红色斑和皮肤异色性可以特征性地区分出本病。红斑鳞屑性皮疹的活检病理检查，可以只显示为轻微的非特异的炎症表现，而有时可显示为类似SLE的病理表现，包括表皮萎缩、基底层角质形成细胞水肿变性、真皮浅层水肿和少量单核细胞浸润。尽管有报道一些患者表皮基底膜带有免疫球蛋白和补体呈颗粒状沉积，病损皮肤的直接免疫荧光检查一般都为阴性。本病治疗应依据系统疾病进行，个别病例可以局部应用糖皮质激素。患者应避免紫外线辐射，使用遮光剂。

红斑狼疮 红斑狼疮(LE)的皮肤表现可以分成急性、亚急性、慢性(即盘状红斑狼疮)三种类型。急性皮肤型红斑狼疮的特征性表现是鼻部和颧部呈蝶形分布的红斑(彩图IIE-61)。这种红斑常突然出现，伴有水肿和细微鳞屑，红斑的出现常与系统性受累相关联。在部分患者皮疹可累及整个面部、四肢伸侧和前胸部。这种急性的皮疹虽然有时易于消退，但一般持续数日，常常因伴随系统性病变的加重而发生。急性皮疹的活检病理可以只显示为真皮少量单核细胞浸润和真皮水肿。一些病例可以出现血管周围和毛囊部位明显的细胞浸润，表皮基底细胞水肿变性。病损部位皮肤的直接免疫荧光检查常显示为免疫球蛋白和补体沉积在表皮基底膜带。治疗的主要目的是控制系统病。防光对于本病及其他类型的狼疮都很重要。

亚急性皮肤型红斑狼疮(SCLE)的特征性表现为较广泛的光敏感性的不留瘢痕的皮疹。大约半数此类患

者伴有系统性红斑狼疮，而少有严重的肾脏和中枢神经系统的损害。SCLE 可以出现类似银屑病的鳞屑性丘疹，也可以有类似多形红斑的环形皮损。在丘疹鳞屑型，散在的红色丘疹分布在后背、前胸、肩部、上肢伸侧以及手背等处。而在面部、上臂屈侧和手腕等处则较少出现。这种带有轻微鳞屑的丘疹有融合呈大的斑块的倾向，有些呈现不规则形状。环形的皮疹的分布情况同上，可以发展成椭圆形、圆形或者多环状。与盘形红斑狼疮相比较，SCLE 的皮疹较广泛，不容易形成瘢痕。皮肤病理显示为毛囊和真皮浅层血管周围密集的单核细胞浸润，伴有表皮基底层细胞水肿变性。在大约半数患者，病损部位皮肤的直接免疫荧光可见免疫球蛋白沉积在表皮基底膜带，最近发现一种特殊形式的 IgG 在基底层角质形成细胞周围的沉积与 SCLE 有关。大多数 SCLE 患者有抗-Ro 抗体。本病局部治疗一般无效，大多数患者需要用氯喹治疗。有时需要口服小剂量糖皮质激素。另外，很重要的是要防止 UVA 和 UVB 的照射。

盘形红斑狼疮(DLE)的特征性表现是一种散在斑疹或斑块，常出现在面部、头皮或外耳部位。皮疹表面覆有较厚的粘着性鳞屑堵塞毛囊口(毛囊角栓)，揭去鳞屑，可见鳞屑底面有与其下毛囊口相对的小突起，称为“地毯钉”现象。这是 DLE 相对特异性的表现。较陈旧性的皮疹会出现中央的萎缩、瘢痕和色素脱失，周围有红斑和隆起的边缘(彩图 IIE-62)。皮疹持续数年，并缓慢扩展。只有 5%～10%的 DLE 患者符合美国风湿病协会的系统性红斑狼疮的诊断标准。然而典型的盘形皮疹常可见于系统性红斑狼疮的患者。DLE 皮损活检病理可见角化过度，毛囊角栓和表皮的萎缩，基底层角质形成细胞水肿变性，毛囊、血管周围单核细胞浸润。大约 90%的患者直接免疫荧光检查显示有免疫球蛋白和补体在表皮基底膜带沉积。治疗在于控制皮肤病变。包括防光、局部或皮损内应用糖皮质激素。如果局部治疗无效，可使用氯喹。

硬皮病和硬斑病 硬皮病的皮肤改变一般从手足和面部开始，出现反复的非可凹性水肿。硬化先从指端开始(指硬皮病)，并向周围扩散，经常伴随有指尖骨的吸收，以至于产生溃疡、星形瘢痕、或出血区(彩图 IIE-64)。手指可以变细，呈香肠形。因为指甲一般不受累，所以指甲会在指端弯曲。经常可以出现甲周的毛细血管扩张，而少有甲周的红斑。随着病情的进展，会出现肢端的萎缩和皮肤钙质沉着。面部受累的表现可以包括额头平滑皱纹消失，鼻部皮肤拉紧，口周皮肤紧缩，出现口周放射状皱纹(彩图 IIE-64)。常出现编织状的毛细血管扩张，特别是在面部和手。受累的皮肤变硬，光滑，紧贴在皮下结构上。还常可见到色素脱失和色素沉着。几乎所有患者有雷诺现象(即寒冷诱发的变白紫绀，反应性充血)，雷诺现象可以在硬皮病之前数年出现。皮肤钙质沉着、雷诺现象、食道机能不全、指硬皮病和毛细血管扩张结合在一起，成为 CREST 综合征。在 CREST 综合征中，有较高比例患者体内含有抗着丝点抗体。而在硬皮病中，只少量患者体内有这一抗体。皮肤病理显示为真皮变厚，胶原束均质化。病损皮肤的直接免疫荧光检查一般是阴性的。

硬斑性又被称为局限性硬皮病，特征性表现为局部的皮肤变硬和增厚。通常发生在幼儿和青年。开始表现为红色或肉色的斑块，渐变硬，发展为中间色素脱失，边缘红色。大多数患者只有一块或几块皮损，称为局限性硬斑病。在少数患者，皮疹可以较广泛，而没有系统性受累，称为泛发性硬斑病。大多数硬斑病患者没有自身抗体。皮肤活检表现与硬皮病相同。线状硬斑病是本病的一种局限类型，病损呈线状或带状分布，浅层皮肤病变的同时，易于累及深层组织。硬皮病和硬斑病通常对治疗不敏感，所以常采用物理疗法来阻止关节紧缩，保持功能。

弥漫性筋膜炎伴嗜酸细胞增多(嗜酸性筋膜炎)是一种独立疾病，有时易与硬皮病相混淆。本病通常在过度劳累后发病，出现肿胀、硬化和四肢红斑。四肢近端(上臂、前臂、大腿、小腿)容易受累及，手、足则较少发病。当皮肤硬化后并不紧贴在其下组织，这一点与硬皮病不同。筋膜病变后很快发生挛缩，同时引起肌群分开(沟槽现象)，肌群间皮肤凹陷出现沟纹(凹陷纹)。以上皮肤病变伴随有外周血嗜酸细胞增多，血沉增快，有时还有高丙种球蛋白血症。病变皮肤深取活检显示肌肉上的深层筋膜发炎增厚，嗜酸和单核细胞浸润。嗜酸性筋膜炎患者有较高的发生骨髓衰竭等血液病变的危险。尽管嗜酸性筋膜炎的病因还不确定，但大多数患者对于系统应用泼尼松 40～60mg/d 治疗反应较好。

嗜酸细胞增多-肌痛综合征在 1989 年被报道，与进食同一日本工厂生产的 L-亮氨酸相关。本病多为系统异常，特点为出现衰弱性肌肉疼痛，嗜酸细胞绝对值增多。还可以伴有关节疼痛、肺部病变和外周性水肿等症状。较晚阶段(发病后 3～6 个月)，患者常出现局限性皮肤硬化，体重下降和/或神经病变(*第 313 章*)。这一综合征的确切病因还不清楚，可能和其他皮肤硬化

性疾病的病因相似。无论如何，很多 L-亮氨酸含有杂质成分 1，1-ethylidene bis［亮氨酸］。这一成分可能是本病的病因，或是这一成分产生其他物质引起发病

参考文献

AMAGAI M. Pemphigus: Autoimmunity to epidermal cell adhesion molecules. Adv Dermatol 11:319, 1996

—— et al: Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis in vivo in neonatal mice. J Clin Invest 102:775, 1998

ANHALT GJ et al. Paraneoplastic pemphigus: An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. N Engl J Med 323:1729, 1990

BRAVERMAN IM: Connective tissue diseases, in *Skin Signs of Systemic Disease*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 1998

FINE JD: Management of acquired bullous skin disease. N Engl J Med 333:1475, 1995

HALL RP. Dermatitis herpetiformis. J Invest Dermatol 99:873, 1992

LIU Z et al: A passive transfer model of the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen, BP180. J Clin Invest 92:2480, 1993

MAHONEY MG et al: Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. J Clin Invest 103:461, 1999

STANLEY JR: Cell adhesion molecules as targets of autoantibodies in pemphigus and pemphigoid, bullous diseases due to defective epidermal cell adhesion. Adv Immunol 53:291, 1992

YANCEY KB: Adhesion molecules, II: Interactions of keratinocytes with epidermal basement membrane. J Invest Dermatol 104:1008, 1995

59 药物的皮肤反应

窦 侠 译

皮肤反应是药物不良反应中最常见的。及时识别这些不良反应、及时停药并给予适当的干预治疗可以减少药物对机体的损伤。这一章重点介绍药物（不包括外用药）引起的皮肤不良反应，包括药物所致皮肤不良反应的发病率、发病机制、临床类型和治疗。

美国处方药的情况

每年美国的医生开出超过 15 亿张处方，包括 60000 种药物、2000 多种不同的活性物质。仅住院病人每年接受约 1.2 亿个疗程的药物治疗。至少半数的美国成年人在院外应用处方药。更多的病人应用非处方药，非处方药同样也可能引起皮肤不良反应。

药物性皮肤反应的发病率

尽管药物的不良反应非常常见，但很难确定其发病率、严重程度及对健康的影响。一些有用的信息多来自于住院病人的资料、流行病学研究、药物上市前的研究和自发的药物不良反应报告，这些报告大部分来自于美国 FDA 药物不良反应监测系统。但是这些信息并不能给我们提供与大多数药物有关的发生皮肤反应危险性的比较性资料。

一项研究表明约 2% 的内科住院病人在住院期间出现皮肤反应，包括发疹性皮疹、荨麻疹或皮肤瘙痒。在每次药物治疗的疗程中皮肤反应的总发生率约为 0.3%。住院病人中 2/3 的药物性皮肤不良反应是由青霉素类、磺胺类和血液制品引起。而门诊病人中则主要由多种抗生素引起。早期研究未观察到的氟喹诺酮类所致皮肤不良反应值得注意。一些常用抗生素的皮肤不良反应发生率见表 59-1。大部分皮肤不良反应出现于药物暴露后 2 周内，药物所致过敏反应的风险与年龄和性别关系不大。门诊病人应用抗生素可在首次用药或继续用药时出现皮肤反应。

表 59-1 部分药物性皮肤反应的发生率（每 1000 名调查者中）

药 物	发生率(‰)
复方新诺明	21
氟喹诺酮类	5
阿莫西林(力百汀)	12
其他青霉素类	11
大环内酯类	6
四环素类	5

资料来源：引自 van der Linden et al.

在芬兰的一所医院的皮肤科进行的调查表明各型药疹的发生率分别为：发疹型药疹占 32%，荨麻疹和/或血管性水肿占 20%，固定性药疹占 34%，多形红斑占 2%，Stevens-Johnson 综合征(SJS)占 1%，剥脱性皮炎占 1%，光敏反应占 3%。其他研究表明，在所有药物性皮肤不良反应中约 80% 为麻疹样或红斑样皮疹，10%～15% 为荨麻疹或血管性水肿，其他类型的药疹少见。

SJS 和中毒性表皮坏死松解症(TEN)是最严重的药物性皮肤不良反应。一项全球的病例对照研究评价了各种药物引起 SJS 和 TEN 的危险性，结果表明磺胺类、别嘌呤醇、胺类抗癫痫药(苯妥英和卡马西平)和拉莫三嗪(一种新的抗癫痫药)更容易引起 SJS 和 TEN。

药物性皮肤反应的发病机制

药物可通过免疫或非免疫机制引起皮肤反应。免

疫反应常引起宿主免疫系统的活化，称为药物过敏。非免疫机制引起的药物反应常涉及效应途径的非免疫性活化、药物过量、蓄积中毒、副作用、生态学紊乱、药物相互作用、代谢变化、原有皮肤病的加重、遗传性酶或蛋白质缺乏等机制。由于多种药物皮肤反应的临床类型有限，所以通常很难确定反应的药物的种类或致病机制。许多药物反应的发病机制尚不清楚。

免疫性药物反应

药物常会诱发机体的免疫反应，但只有少数人在临床上表现为药物过敏。例如大多数病人使用青霉素后会产生特异性的抗体，但并不是所有病人都出现青霉素药物反应。药物诱发机体免疫反应的能力由多种因素决定，包括药物的分子特性和宿主的反应两方面。

分子大小及其结构复杂性增加与分子免疫原性增加有关，大分子药物如蛋白类或多肽类激素有较强的抗原性。大多数药物为小的有机分子，分子量小于1000Da，它们激发免疫反应的能力决定于它们的半抗原性，即与组织大分子形成稳定的共价键，但这种情况很少见。

给药途径常会影响宿主的免疫反应，例如皮肤接触抗原易诱发迟发超敏反应，而口腔或鼻腔粘膜接触抗原更易刺激机体产生分泌型免疫球蛋白 IgA、IgE，偶见 IgM。静脉用药发生致敏反应不尽相同，但比起口服用药更容易引起过敏反应。

药物暴露的程度和个体吸收代谢的变异也会影响免疫原性。肼苯哒嗪在体内的乙酰化作用的变异即是一个例证。肼苯哒嗪可产生伴有抗核抗体形成的狼疮样综合征，在药物乙酰化作用缓慢者中较常见。多次大剂量或间断地给予某一种药物治疗也会增加药物过敏发生的危险性。

变态反应性药物反应的发病机制 **IgE 依赖性药物反应** IgE 依赖性药物反应通常表现在皮肤、胃肠道、呼吸道和心血管系统(见第 310 章)。初发症状和体征包括瘙痒、荨麻疹、恶心、呕吐、腹痛、支气管痉挛和喉水肿等，偶尔会出现低血压性过敏性休克和死亡。这种速发反应可在用药数分钟内出现。而加速反应(accelerated reactions)发生在用药后数小时，甚至数天，常表现为荨麻疹，也可能伴有喉水肿。青霉素及其同类药物是最常引起此型反应的药物。在 IgE 介导的药物反应中，多价的药物-蛋白复合物与致敏组织中的肥大细胞或血液循环中的嗜碱性粒细胞表面结合的 IgE 分子交联，引起一些化学介质如组胺、肾上腺素、白三烯、前列腺素、血小板活化因子、各种酶和蛋白多糖类物质的释放，这些物质可引起血管扩张和组织水肿。而不同的临床表现则取决于释放的化学介质与不同的靶器官包括皮肤、呼吸道、胃肠道和/或心血管系统之间的相互作用。不同的给药途径也会出现不同的临床表现，例如口服给药常出现胃肠道症状，静脉给药常出现循环系统症状。

免疫复合物依赖性药物反应 血清病(serum sickness)即是由循环免疫复合物引起的药物反应，临床表现为发热、关节炎、肾炎、神经炎、水肿和皮疹(为荨麻疹、丘疹或瘙痒性皮疹)(见第 317 章)。此综合征的发生需要抗原在循环中存留较长的时间，当抗体合成时，循环中的抗原与抗体形成抗原-抗体复合物。虽然血清病首次报道于注射外源性血清之后，但药物是目前最常见的原因，包括青霉素、磺胺类药物、硫尿嘧啶、胆囊造影剂、苯妥英、对氨基水杨酸、肝素和抗淋巴细胞球蛋白(antilymphocyte globulin)。发热儿童应用头孢菌素有引起类似血清病样反应的危险，但是具体的机制不清。典型的血清病的症状发生于用药后 6 天或以上，此潜伏期为抗体合成所需的时间。此型药物反应的抗体主要是 IgG 或 IgM。血管炎是一种较少见的药物反应，其机制也可能是由免疫复合物沉积所致。

细胞毒性药物反应和迟发超敏反应 细胞毒作用和迟发超敏反应机制也许是多形红斑、超敏反应综合征、SJS 或 TEN 的主要发病机制，但尚未被完全证实。此型反应常出现全身症状。其导致细胞毒作用的抗原性质尚不清楚，可能与不同亚型的淋巴细胞的激活有关。T_H1 细胞可产生 IL-2 和 IFN-γ，继而激活细胞毒 T 细胞。多形红斑或 TEN 的早期皮损组织病理研究已显示角质形成细胞表达 HLA-DR 和细胞间粘附分子(ICAM-1)，可见真皮内 CD4 细胞、表皮内 CD8 细胞的浸润，并可见凋亡(apoptosis)的角质形成细胞(其表达肿瘤坏死因子 α 和 *fas* 配体)。T_H2 细胞也可产生细胞因子如 IL-5，可能参与超敏反应综合征的发生(见下文)。

非免疫性药物反应

大多数药物反应都涉及非免疫机制，这里只讨论常见的重要机制。

效应途径的非免疫性活化 一些药物反应是通过效应途径的非免疫性活化所致，有以下三方面的机制：1. 药物直接导致肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放介质，表现为过敏反应、荨麻疹和/或血管性水肿，如阿片类物质、多粘菌素 B、筒箭毒碱、造影剂和右旋糖酐即可

通过此机制诱发荨麻疹样过敏反应。2. 药物在无抗体存在的情况下激活补体，这可能是造影剂引起皮肤反应的另一种机制。3. 一些药物如阿斯匹林及其他非甾类抗炎药(NSAIDS)通过影响花生四烯酸代谢途径而诱发荨麻疹。

光毒性 光毒性(phototoxic)反应可由药物引起，也可出现在一些代谢病中，代谢异常产生过多的光敏性化学物质。当足量的色基(药物或代谢产物)充分吸收光能后与靶组织相互作用便会产生光毒性反应。药物所致的光毒性反应可发生于第一次用药时，其发生率决定于致敏原的浓度和适当波长的光暴露量。其中至少涉及三个方面的光化学机制：1. 处于激发态的光毒性分子与生物靶组织相互作用，形成共价键结合的光产物；2. 光毒性分子可产生稳定的光产物，对生物组织具毒性作用；3. 光毒性分子将其能量传递给氧分子，产生毒性氧分子如单分子超氧化物阳离子或羟基，引起组织损伤。这些反应产物与生物靶组织间作用便产生光毒性损伤，常表现为日晒伤样反应。

原有皮肤病加重 许多药物可加重皮肤病。例如，锂以剂量依赖的方式加重痤疮和银屑病。β受体拮抗剂和IFN-α可诱发银屑病。停用皮质类固醇可使银屑病或异位性皮炎加重。

遗传性酶或蛋白质缺乏 对消除药物的毒性产物代谢所需的酶具有遗传性缺乏的人易产生严重的药物反应，特别是磺胺类药物和抗惊厥药物引起的超敏反应综合征和TEN可能与此有关。

免疫状态的改变 病人免疫状态的变化可影响药物反应发生的危险性。骨髓移植、HIV感染和EB病毒感染的病人发生药物性皮肤反应的危险性较大。在使用复方新诺明的HIV感染者中，1/3出现皮肤反应，但脱敏治疗有效。在HIV感染者中，氨苯砜、甲氧苄氨嘧啶和阿莫西林-棒酸也常引起皮肤反应。高效的抗逆转录病毒治疗(HAART)的出现降低了艾滋病患者发生药物反应的风险(见第309章)。

药物性皮肤反应的临床类型

荨麻疹/血管性水肿

荨麻疹是一种以瘙痒性红色风团为特征的皮肤反应。皮损大小不等，单个皮损持续时间不超过24小时。当水肿累及真皮深层和皮下组织，则表现为血管性水肿。血管性水肿可累及粘膜，可能为威胁生命的过敏反应的一种表现。瘙痒性荨麻疹样皮损与麻疹样皮损一样，是最常见的药物反应类型。

药物所致荨麻疹常由三种机制引起：IgE依赖性机制，循环免疫复合物介导的反应(即血清病)和效应途径的非免疫性活化。IgE依赖性荨麻疹反应常在36小时内发生，但也可在数分钟内发生。这种在用药数分钟至数小时内发生的反应称为速发反应，而在用药物后12至36小时发生的反应称为加速反应。免疫复合物介导的与血清病相关的荨麻疹常在首次用药后6到12天内出现，并可伴有发热、血尿、关节痛、肝功能异常和神经系统症状。

某些药物如NSAIDS、血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂和造影剂可引起荨麻疹、血管性水肿和其他过敏反应，但血液中并没有致敏药物特异的抗体。尽管ACE抑制剂、阿斯匹林、青霉素和血液制品是引起荨麻疹的最常见原因，但在几乎所有药物中都观察到荨麻疹样药物反应。药物也可引起慢性荨麻疹，持续时间超过6周，阿斯匹林常会加重皮损。

荨麻疹或血管性水肿的治疗取决于其严重程度和进展速度。严重患者，特别是有呼吸道或心血管系统症状者，首选肾上腺素，但应注意正在使用β受体拮抗剂的患者，肾上腺素的作用会降低。更严重的患者应系统应用糖皮质激素甚至通过静脉给药。对仅有荨麻疹而没有血管性水肿或其他过敏反应症状的患者，除停用可疑药物外，口服抗组胺药治疗即足够。

光敏性皮疹

光敏性皮损常位于光暴露部位，有时也会延及遮光部位。用药后发生光毒性反应更为常见，系统用药发生光变应性反应罕见。光毒性反应类似于日晒伤，在第一次用药时即可出现，其严重程度决定于组织中的药物浓度、光暴露的范围和光敏物质的功效(见第60章)。

常见的具光毒性作用的口服药有含氟喹诺酮类、氯丙嗪、四环素、噻嗪类药物和至少两种非甾体类抗炎药〔苯洛芬(benoxaprofen)和吡罗昔康(piroxicam)〕。大多数光毒性药物的作用光谱位于长波紫外线(UVA)区。当停用光毒性药物或避免紫外线暴露后，光毒性反应会逐渐减轻。由于UVA和可见光不易被透光的遮光剂吸收并可透过玻璃，所以它们诱发的光毒性反应难以阻断。

光敏反应的治疗措施主要为避免紫外线(日光)照射，局部皮损的处理同日晒伤。极少数个体会出现持

久的光反应，此时则需要长期避免日光暴露。

色素改变

药物可引起皮肤的多种颜色改变。一些药物刺激黑素细胞的活性使黑素增加而导致皮肤颜色加深。药物的沉积也会引起色素改变，这种现象常见于重金属。吩噻嗪沉积于皮肤呈现石板灰色。抗疟药可引起皮肤石板灰色或黄色改变。长期服用米诺环素，皮肤会变为石板灰色，特别是在慢性炎症部位。无机砷剂曾用于治疗银屑病，它可引起弥漫的色素沉着斑。其他可引起皮肤色素改变的重金属包括银、金、铋和汞。长期应用苯妥英会引起女性皮肤黄褐斑样色素改变。某些细胞生长抑制剂也可引起皮肤色素改变。对于药物沉积所致皮肤色素改变，组织病理学具有诊断意义。

叠氮胸苷(zidovudine，AZT)常引起色素沉着，特别是指甲(见第309章)。大剂量的烟酸会产生棕色色素沉着。口服避孕药会引起黄褐斑。另外，乙胺碘呋酮会引起日光暴露部位皮肤紫红色改变。重金属、铜、抗疟药、砷剂和ACTH还会引起口腔粘膜色素改变。

血管炎

皮肤坏死性血管炎常表现为可触及的紫癜样损害，可弥漫分布于全身，也可局限于下肢或其他部位(见第317章)。也可出现荨麻疹样皮损、溃疡和血疱。血管炎也可累及其他器官包括肝脏、肾脏、大脑和关节。药物只是引起血管炎的原因之一，其他两种最常见原因为感染和胶原病血管炎。

丙基硫氧嘧啶可致皮肤血管炎，并伴有白细胞减少和脾大。取皮损做直接免疫荧光检查显示血管壁免疫复合物的沉积。其他常引起皮肤血管炎的药物有别嘌呤醇、噻嗪类药物、磺胺类药物、青霉素和一些NSAIDs。

超敏反应综合征

超敏反应综合征最早是在应用苯妥英时发现，皮损表现为红斑，并可进展为紫癜样皮损，常伴有以下特点：发热、面部和眶周水肿、广泛的淋巴结肿大、白细胞增多(常有异型淋巴细胞和嗜酸细胞)、肝炎，有时出现肾炎或肺炎。皮损通常在服用苯妥英后1～6周出现，停药后皮损会逐渐消退，但是肝炎等常会持续一段时间。当再次服药时皮损复发。芳香族抗惊厥药包括苯妥英、卡马西平及巴比妥类之间的交叉反应很常见，它们都可能引起超敏反应综合征。苯妥英引起此反应与一种遗传性的环氧化物水解酶缺陷有关，这种酶在苯妥英通过肝脏细胞色素P450途径代谢时产生，是苯妥英中间毒性产物氧化芳烃代谢所必需。其他可引起此综合征的药物还有拉莫三嗪、氨苯砜、别嘌呤醇、磺胺类药物、米诺环素和砜类药物。系统应用糖皮质激素(强的松0.5～1.0mg/kg)似乎可以减轻症状。文献报道此病死亡率可高达10%。

华法令所致皮肤坏死

华法令(warfarin)所致皮肤坏死非常罕见，常在华法令或其衍生物治疗3到10天内出现，女性常见，表现为边界清楚的红斑，触之较硬，也可有紫癜样损害，部分可缓解，也可进展形成大的不规则形血疱，最后出现坏死，愈合较慢并遗留瘢痕。

此综合征的发生与用药剂量和基础疾病无关。皮损好发于乳房、大腿和臀部。皮损一旦出现，即使停药也很难逆转。肝素也可引起类似的反应。华法令反应与蛋白C缺陷有关。蛋白C是一种维生素K依赖的凝血蛋白，比其他凝血蛋白半衰期短，它可部分控制纤溶活性。因为华法令抑制维生素K依赖的凝血因子的合成，所以在蛋白C缺陷的杂合子个体使用华法令类抗凝剂后，循环中蛋白C的水平迅速下降，产生一种高凝状态，导致皮肤内小血管血栓形成，引起皮肤坏死。肝素所致皮肤坏死具有类似的临床表现，但其机制可能与肝素所致血小板聚集，继而阻塞血管有关。

华法令所致皮肤坏死可用维生素K和肝素治疗。维生素K可逆转华法令的作用，而肝素起到抗凝作用。蛋白C缺陷的个体更易发生华法令反应，补充蛋白C可能有效。

麻疹样药疹

麻疹样皮疹或斑丘疹是最常见的药物性反应，往往躯干部或受压、外伤的部位先出现皮疹，为对称分布的红斑和丘疹，可融合成片，粘膜和掌跖可有不同程度的受累，可伴有中到重度的瘙痒及发热。

此型药物反应的发病机制不清。有人认为存在过敏机制，但是再次用药并不都能诱发皮疹。实验室检查或斑贴试验对于诊断很少有帮助。麻疹样药物反应需与病毒疹鉴别。除非十分必要，否则应停用可疑药物。个别情况下，继续用药皮疹会减少甚至消退。

麻疹样药物反应常在用药1周内出现，持续1～2周。但是有些药物如青霉素和半衰期较长的药物可在治疗2周后才出现皮疹，停药后仍持续2周。

麻疹样药物反应在停用可疑药物后常会自愈。口

服抗组胺药、外用润肤剂及安慰性洗浴可缓解瘙痒症状。短期外用强效糖皮质激素可减轻炎症反应及症状，但是否系统应用糖皮质激素尚需权衡利弊。

固定性药疹

固定性药疹是具有特征性的单发或多发的边界清楚的红斑性皮损，在急性炎症消退后常遗留色素沉着，当再次用药后同一部位(即"固定"的含义)皮疹复发。皮损好发于口唇、双手、下肢、面部、外生殖器及口腔粘膜，可有烧灼感，多数患者皮损是多发的。斑贴试验有助于确定致敏药物。酚酞、磺胺类、四环素类、保泰松、NSAIDs 和巴比妥类药物是最常引起固定性药疹的药物。不同的四环素族药物之间常有交叉过敏反应，但是在用不同的磺胺类药物进行口服激发试验时未观察到交叉过敏反应。

苔藓样药疹

苔藓样药疹指临床和形态学上类似于扁平苔藓的药疹，与多种药物或化学物质有关。药物引起的苔藓样药疹常可见到嗜酸细胞增多。金制剂和抗疟药是最常见引起此型反应的药物。有文献报道降压药包括 β 受体拮抗剂和卡托普利也可引起苔藓样药疹。

大疱性药疹

大疱性皮损可出现在很多药物反应中，如固定性药疹、严重的麻疹样药疹患者肢体下垂部位和光毒性反应。SJS 和 TEN 是最严重的大疱性药疹。萘啶酸和速尿引起的皮肤大疱常很难与原发性大疱性皮肤病鉴别。青霉胺可引起皮肤落叶性大疱疮样损害。

脓疱性药疹

急性泛发的发疹性脓疱病常与用药有关，最常见为抗生素。皮疹多从面部或间擦部位开始，初期为水肿性红斑基础上非毛囊性的脓疱，可融合并继而糜烂，常伴发热。此型药疹常在用药后数日内出现，早期难以与 TEN 鉴别。

多形红斑性药疹

多形红斑是一种皮肤、粘膜的急性自限性炎症性疾病，具有特征性的虹膜样或靶形损害，好发于肢端，可出现其他症状如咽痛、粘膜损害和精神萎靡。经典的多形红斑常与药物无关，而与单纯疱疹病毒感染有关。多形红斑需与真正的 SJS 鉴别，后者多由药物引起。

Stevens-Johnson 综合征(SJS)

SJS 是一种大疱性皮肤病，比多形红斑更严重。早期表现为咽痛、精神萎靡和发热，数日内粘膜出现多发性糜烂，皮肤出现紫红色斑并发展为水疱或出现不典型的靶性损害。水疱及最后出现表皮剥脱的面积不超过体表面积的 10%。SJS 可与 TEN 重叠，临床上既有 SJS 的特征，也具有 TEN 的特点，表皮剥脱的面积占体表面积的 10% ~ 30%。

中毒性表皮坏死松解症(TEN)

TEN 是最严重的皮肤药物反应，甚至引起死亡。药物是其主要原因。起病急，体温可达 39.5°C (102.2°F)，粘膜出现多发的水疱或溃疡，精神萎靡，表皮坏死可超过体表面积的 30%。表皮广泛松解、老年人及内脏如胃肠道和肺受累则预后较差。许多调节免疫或细胞因子的药物如反应停(thalidomide)和影响细胞凋亡的药物如静脉注射丙种球蛋白都可用于治疗 TEN，但是还没有可靠的临床试验表明这些治疗有确切疗效。从理论上讲反应停应该有效，但实际上它的使用增加了 TEN 的死亡率。在烧伤病房进行支持治疗可减轻 TEN 的症状并降低其死亡率。

一些常见重要的药物

青霉素

青霉素出现药物反应的发生率约为 1%，其中大约 85% 表现为麻疹样皮疹，10% 为荨麻疹或血管性水肿。

使用青霉素后机体可产生特异的抗青霉素 IgG、IgM 和 IgE 抗体，IgG 和 IgM 抗体与青霉素致溶血反应有关，而出现皮肤过敏反应和血清病则与 IgE 抗体有关。

对可疑会出现 IgE 介导的青霉素药物反应的患者治疗前应进行准确的过敏试验。目前临床上已经有商品化的青霉噻唑抗原决定簇和新鲜配制青霉素用于皮肤过敏试验，如果可能的话，也可以使用含有非青霉噻唑次要抗原决定簇的治疗用青霉素。针对次要抗原决定簇的抗体在出现过敏反应的患者中常见，但是仅用主要抗原决定簇即可在临床上检出大多数可疑过敏者。

大约 1/4 有青霉素过敏史的患者皮肤试验阳性，而 6%(3% ~ 10%)没有青霉素过敏史的人皮肤试验也为阴性。皮肤试验阳性的患者使用青霉素发生过敏的几率

较大，约为50%～100%。相反的，皮肤试验阴性者使用青霉素只有0.5%会出现过敏，而且反应轻微、出现迟。由于在急性反应过程中或之后可能出现皮肤试验假阴性结果，所以可疑过敏者应在数月之后重复进行皮肤试验。大约有80%的青霉素过敏者会在数年后对青霉素的过敏性消失，血液中的抗体也会消失。放射免疫吸附试验和其他体外试验并不会比皮肤试验提供更多的帮助。一些青霉素与非青霉素β内酰胺类抗生素如头孢菌素之间会出现交叉反应，但是大多数青霉素过敏者都可耐受头孢菌素。青霉素皮肤试验阴性者很少出现头孢菌素过敏。

对曾出现过青霉素过敏的患者，应选择其他抗生素，但是如果患者不能应用其他抗生素(如患梅毒或肠球菌性心内膜炎的孕妇)，则必须做青霉素皮肤试验，如果为阴性可小心试用青霉素，但是如果反应可能是IgE介导的，有人建议进行脱敏。如果皮试阳性，试用β内酰胺类抗生素前必须进行脱敏。脱敏有多种方法，包括口服和胃肠外方法。口服脱敏发生严重过敏反应的危险性似乎较小，但是无论采用何种方法，都有可能发生过敏反应。脱敏治疗后，很多患者在接受青霉素治疗时都会出现不危及生命的IgE介导的反应。对青霉素引起的剥脱性皮炎或麻疹样反应，脱敏治疗无效。

非甾体类抗炎药

非甾体类抗炎药(NSAIDs)，包括阿司匹林和吲哚美辛，在易感人群可引起两种变态反应性反应：约1%的人表现为荨麻疹或血管性水肿；约0.5%的人表现为鼻窦炎和哮喘。然而约10%患哮喘的成年人和1/3患鼻息肉和鼻窦炎的人服用阿司匹林有不良反应。

荨麻疹/血管性水肿可发生于任何年龄，并可延迟至24小时发作。鼻窦炎-哮喘综合征通常在服药后1小时内发作。此综合征常先出现水样鼻涕，可并发鼻腔或鼻窦的细菌感染、鼻息肉、血性分泌物和鼻粘膜嗜酸细胞增多。大多数患者一旦服用NSAIDs后会出现危及生命的哮喘。要明确此综合征与NSAIDs之间的关系，可通过详细了解患者既往服药后诱发此病的病史明确，也可进行口服激发试验以明确。而后者必须在相对安全的情况下进行：1. 哮喘必须得到良好的控制；2. 试验必须在有抢救措施的医院中进行，并由能识别本病并具丰富抢救经验的医生操作；3. 激发试验应先从低剂量(不超过30mg)阿司匹林开始，每1～2小时剂量加倍，直到650mg。

由于NSAIDs之间存在交叉反应，而且这种交叉反应是非免疫机制介导的，所以不能通过检测血液中阿司匹林特异的IgE抗体、淋巴细胞敏感性及其他体外免疫学试验来确定患者是否对NSAIDs过敏。

造影剂

临床上有很多患者应用造影剂。高比重造影剂易引起荨麻疹(1%)或其他过敏反应，其发生反应的危险性是低比重的造影剂的5倍。两类造影剂所致严重反应很少见，1/3曾对造影剂有轻微反应的患者再次接触后会复发，这种复发大多是由非免疫机制介导的。使用造影剂前服用强的松和苯海拉明可减少反应的发生率。对高比重造影剂过敏的患者需要再次造影检查时，应使用低比重造影剂。

抗惊厥药

抗惊厥药中最易引起严重皮肤反应的药为抗癫痫药拉莫三嗪。老的抗惊厥药，包括苯妥英和卡马西平，也常引起较严重的反应，特别是在儿童中。除了出现前面提到的SJS、TEN和超敏反应综合征外，芳香族抗惊厥药常引起假性淋巴瘤综合征和齿龈增生。

磺胺类药物

磺胺类药物也许是最容易引起药疹的一类药物，并且是最易引起SJS和TEN的药物。艾滋病患者联合应用磺胺甲基异恶唑和甲氧苄啶常会出现皮肤反应(见第309章)。脱敏疗法对表现为麻疹样皮疹的艾滋病患者有效，但是脱敏治疗早期有发生红皮病、发热或大疱性药物反应的危险。

化疗药物

很多肿瘤化疗药物有抑制细胞分裂作用，所以增生活跃的器官包括毛发、粘膜和皮肤附属器对化疗药物较敏感，口炎和脱发是最常见的剂量依赖性的不良反应。甲萎缩(甲板的萎缩性改变)常见于博来霉素、羟基脲和5-氟尿嘧啶化疗中。无菌性蜂窝织炎、静脉炎和受压部位皮肤溃疡也较常见。另外还可出现荨麻疹、血管性水肿、剥脱性皮炎、掌跖红斑和局限或弥漫性色素沉着。

糖皮质激素

糖皮质激素外用和系统用药都会引起多种皮肤改变，包括痤疮样损害、皮肤萎缩纹和其他*Cushing*综合征的表现，更大剂量用药甚至会延迟伤口的愈合。同

时还可能继发皮肤细菌、念珠菌和皮肤癣菌感染，并常常被误认为是药疹。

细胞因子

α-干扰素(IFN-α)可引起斑秃，有文献报道还可诱发或加重一些免疫相关疾病如银屑病、扁平苔藓和红斑狼疮。注射 β-干扰素(IFN-β)可引起局部皮肤坏死。粒细胞集落刺激因子可诱发多种嗜中性粒细胞增多性皮肤病，包括 Sweet 综合征、坏疽性脓皮病、嗜中性小汗腺炎和血管炎，并可能加重银屑病。

IL-2 相关的皮肤反应包括发疹性皮疹、颜面水肿、干皮病和皮肤瘙痒。有报道它还与寻常性天疱疮、线状 IgA 皮病、银屑病和白癜风有关。

抗疟药

抗疟药可用于治疗一些皮肤病，包括红斑狼疮和多形性日光疹，但也可引起一些皮肤不良反应。小剂量氯喹可用于治疗迟发性皮肤卟啉病，但是在无症状的迟发性皮肤卟啉病患者中稍大的剂量反而会升高血中卟啉的水平，加重病情。

抗疟药会引起皮肤色素改变，在面部、粘膜、胫前及甲下出现黑色色素沉着。阿的平(quinacrine)会引起泛发的皮肤黄色色素改变。

金制剂

金疗法可引起剂量相关的皮肤反应(包括斑丘疹性皮疹)，皮疹可在首次治疗后持续 2 年之久，并需数月才消退。可表现为结节红斑、银屑病样皮炎、外阴瘙痒、玫瑰糠疹样皮疹、色素沉着和苔藓样皮疹(抗疟药也可引起类似皮疹)，有时在皮疹消退后仍可小剂量使用金制剂而皮损不复发。

药物反应的诊断

评价药物不良反应的病因可分为几个层次：肯定，很有可能，可能，不可能。这种评价的建立是基于对以下 6 个方面情况的了解：1. 既往在人群中用药的经验；2. 可能存在的原因；3. 发病时间；4. 用药剂量或药物过量的证据；5. 患者停药后的反应；6. 患者对再激发试验的反应。

既往的经验 根据既往经验绘制的药物不良反应发生率表有助于评价某一种药物与某一种皮肤反应之间的相关性。特异的皮损类型也有助于判断某一种药物与某一种皮肤反应之间的相关性。例如，固定性药疹更常见于巴比妥类药物，而青霉素类药物较少出现此型反应，所以当一个患者同时服用了这两类药物出现固定性药疹，尽管青霉素类药物总的不良反应发生率更高，但此时更倾向于是由巴比妥所致固定性药疹。

可能存在的原因 皮疹可以是原有疾病加重的表现，或是与药物无关的新发疾病的表现。例如，一个银屑病患者皮疹复发，同时服用了青霉素抗链球菌感染，这种情况下链球菌感染更有可能是皮疹的原因而不是药物反应。

发病时间 大多数药物反应都出现在开始治疗 1～2 周内。超敏反应综合征可出现得较晚(可至 8 周)，而固定性药疹和泛发性发疹性脓疱病常出现较早(48 小时内)。如果既往有药物过敏史，再次用同一种药物或有交叉反应的药物，皮疹出现较早。

用药剂量 一些药物反应是剂量依赖性的，或为蓄积中毒反应。例如，金制剂所致苔藓样皮疹似乎在用药剂量较大的患者中更易出现。

停药反应 大多数药物反应在停用可疑药物后会自然消退。如果继续用药皮损反而好转，或停药并予以适当治疗后皮损仍无好转，则可认为皮损与药物无关。

激发试验 激发试验可提供最肯定的依据。若再次服药，皮损没有复发，则不可能是该药引起的反应。但是激发试验常难于实行，因为保证患者的安全和舒适是更重要的。

在判断药物反应时，最重要的是迅速识别重症或危及生命的药物反应。表 59-2 列出了一些临床和实验室特征，有助于判断药物反应的严重程度。表 59-3 列出了重症药物反应的主要特征。

药物过敏的诊断

有一些体内和体外试验用于检测 IgE 相关的反应，但是这些试验只适用于有限的药物，包括青霉素类、头孢菌素类、一些肽类或蛋白类药物(胰岛素、异种血清)和一些全身麻醉剂。体内试验包括皮肤点刺试验和皮内试验。体内试验在 20 分钟时判定结果，如果风团和红斑反应比生理盐水对照大 2mm × 2mm，则为阳性结果。如果患者皮肤划痕征阴性，皮试药物没有非特异的肥大细胞脱颗粒作用，药物浓度不致引起皮肤刺激，缓冲液本身不会引起风团或红斑，体内试验阳性则表明存在 IgE 介导的肥大细胞脱颗粒。

表 59-2 重症药物皮肤反应的临床特征与实验室特征

皮肤表现	皮肤表现
融合性红斑	一般情况
颜面水肿或面中部受累	高热[体温超过 40°C (104°F)]
皮肤疼痛	淋巴结肿大
可触及的紫癜	关节痛或关节炎
皮肤坏死	呼吸急促、喘鸣、低血压
水疱或表皮剥脱	实验室检查
Nikolsky 征阳性	嗜酸细胞计数超过 1000/μl
粘膜糜烂	淋巴细胞增多并出现异型淋巴细胞
荨麻疹	肝功能异常
舌肿胀	

资料来源：引自 Roujeau 和 Stern.

表 59-3 几种重症药疹的临床表现

诊 断	粘膜损害	典型皮损	症状与体征	其他非药物性病因
SJS	糜烂面通常≥2 处	紫红色斑片上出现小水疱或呈不典型靶性损害；较少融合；表皮剥脱面积≤10%体表面积	10%～30%患者出现发热	主要为感染后多形红斑(特别是单纯疱疹病毒或支原体感染)
TEN*	糜烂面通常≥2 处	单个皮损类似 SJS；融合的红斑；摩擦皮肤易出现表皮松解；大面积表皮坏死；表皮剥脱面积 > 30%体表面积	几乎所有患者都出现发热，“急性表皮坏死”，白细胞减少	
超敏反应综合征	少见	严重的发疹性皮疹(可演变为紫癜)，剥脱性皮炎	30%～50%患者出现发热，淋巴结肿大，肝炎，肾炎，心脏炎，嗜酸细胞增多，出现异型淋巴细胞	皮肤淋巴瘤
急性泛发性发疹性脓疱病	50%口腔与舌面出现糜烂面	初为水肿性红斑上非毛囊性小脓疱，有时出现糜烂	发热，灼痛、瘙痒，颜面肿胀，白细胞增多，低钙血症	感染
血清病或血清病样反应	无	麻疹样皮疹，有时出现荨麻疹	发热，关节痛	感染
抗凝药物所致皮肤坏死	少见	红斑甚至紫癜、坏死，更易累及脂肪丰富部位	受累皮肤疼痛	弥漫性血管内凝血，败血症
血管性水肿	常累及	荨麻疹或面中部肿胀	呼吸困难，心血管功能异常	昆虫叮咬，食物

* SJS 与 TEN 重叠时具有二者的临床特征，表皮坏死面积达体表面积的 10%～30%

资料来源：引自 Roujeau 和 Stern.

用青霉素类或头孢菌素类药物的主要和次要抗原决定簇进行皮肤试验有助于确定患者对此类药物发生过敏反应的危险性。但是皮肤试验本身亦有引起过敏反应的危险。皮肤试验阴性并不能完全排除 IgE 介导的反应性，皮肤试验阴性的患者中约有 1%使用青霉素会发生过敏反应，约 2/3 皮肤试验阳性和既往有青霉素过敏史的患者在激发时会出现过敏反应。过敏患者如正在接受抗组胺药治疗或者皮试液不包括其过敏的抗原决定簇，皮肤试验则为阴性结果。同样的，皮肤试验可用于确定蛋白类药物、加拉碘铵、琥珀酰胆碱等药物过敏。其他大多数药物分子量较小，皮肤试验结果不可靠。

来诊断的3个重要线索是：(1)无明显诱因地反复出现血栓栓塞的发作；(2)血栓家族史；(3)为青少年和年轻人完好的血栓栓塞记录。遗传性血栓前疾病可通过特殊的免疫性功能性和基因检查诊断。

正常止血过程

出血和血栓病人的正确诊断和治疗有赖于了解止血的病生理过程，止血过程分为原发和继发两种。当创伤、手术或血管内皮损伤及血液渗入结缔组织中时，止血过程便被启动。原发性止血是指血小板聚集在损伤的部位，发生在损伤后的几秒内，对防止血液从损伤的小静动脉和毛细血管丢失有重要作用(图62-1)。继发性止血是由血浆凝血系统发挥作用，纤维蛋白形成，在几分钟内完成，纤维蛋白形成使原始的止血栓子更加牢固。这个反应对较大血管止血防止损伤后几小时或几天后再出血有重要作用。虽然这里叙述的原发和继承发凝血是2个独立的过程，但这两个过程是紧密相连的。例如，激活的血小板加速血浆凝固，血浆凝固的产物如凝血酶反过来进一步激活血小板。

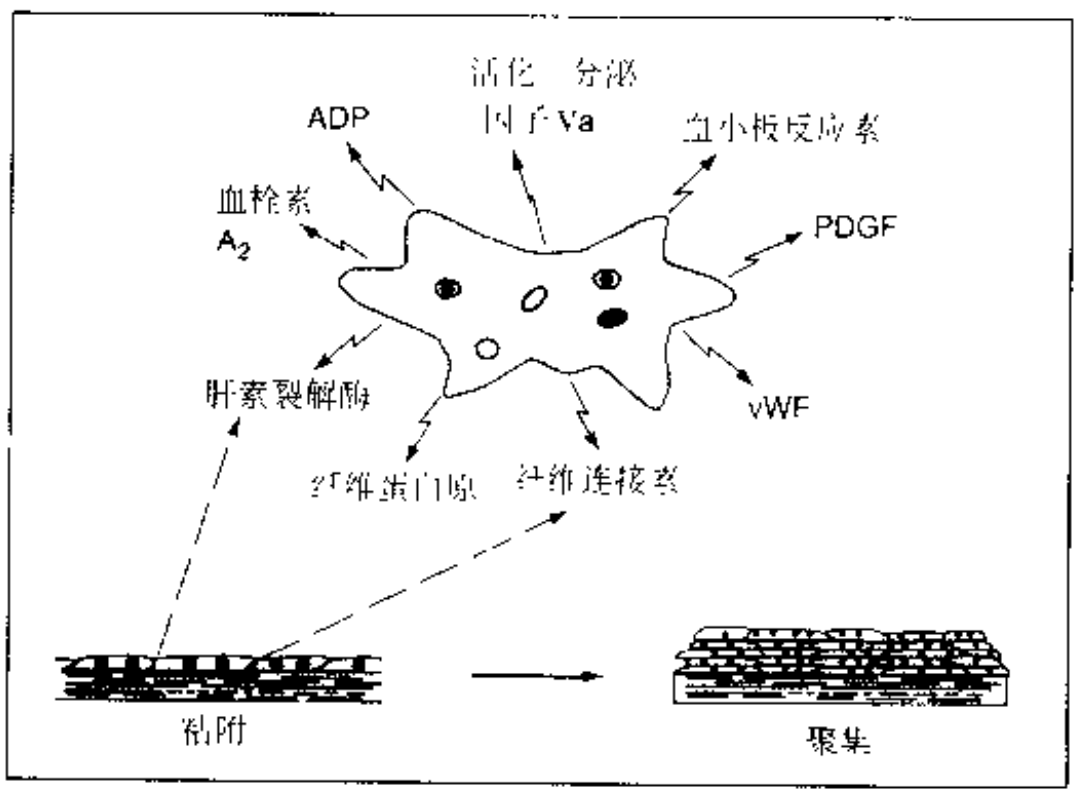


图62-1 示原发止血的重要步骤。

首先为血小板粘附，即血小板与血管内皮下组织结合，随后为血小板被激活并释放活性物质，如ADP、PDGF、vWF等，最后为激活的血小板间发生聚集反应。

止血作用的发挥有3个重要步骤：(1)血小板粘附；(2)释放颗粒；(3)血小板聚集。在损伤几秒钟内，血小板通过特异性血小板胶原受体即糖蛋白Ⅰa/Ⅱa(整合家族成员)粘附于血管内皮下胶原纤维中(如图62-2所示)，尽管血管腔内有较高的防止黏附能力，这一粘附过程通过vWF，一种粘附性糖蛋白，使血小板稳固地粘

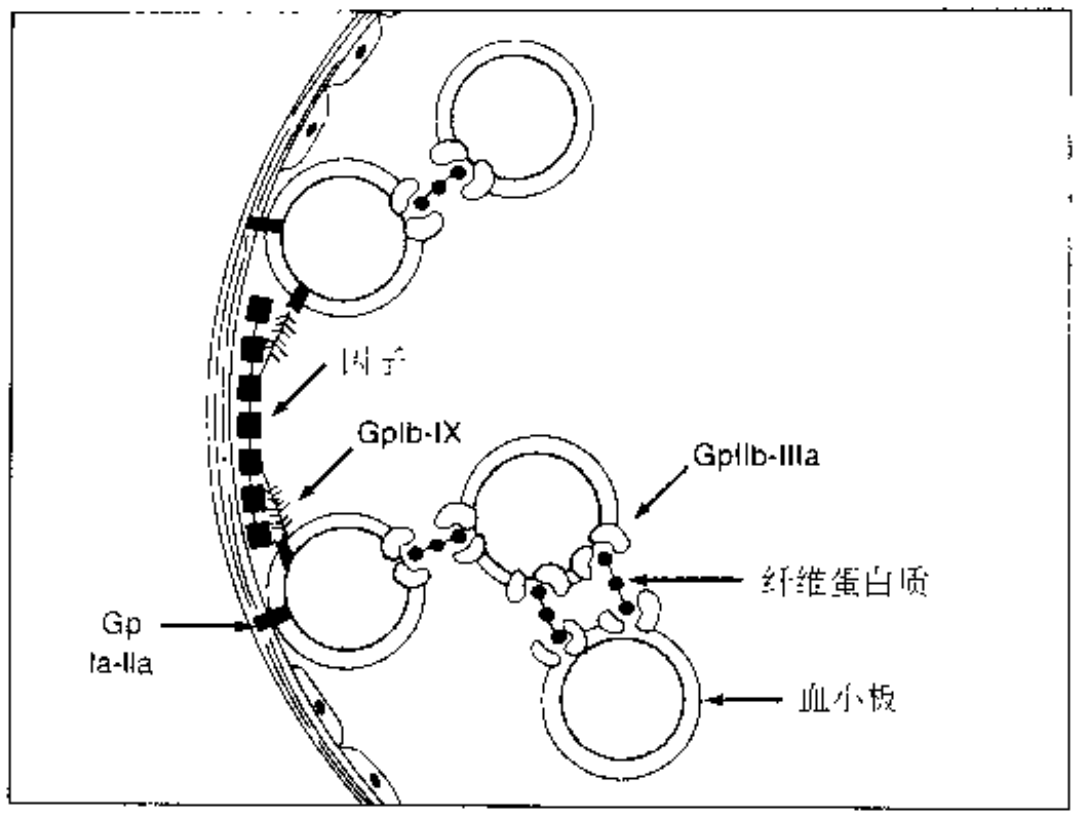


图62-2 血小板黏附和聚集的分子基础。

血小板与血管内皮下组织发生黏附反应须有vWF存在，vWF通过与血管壁的胶原纤维和血小板膜糖蛋白Ib/Ix结合而发挥桥连作用。血小板聚集是由纤维蛋白原介导的，纤维蛋白原通过与血小板糖蛋白IIb/IIIa结合而使血小板聚集在一起。

附于血管壁。vWF通过使糖蛋白Ib/Ix的血小板受体和内皮下胶原蛋白形成连接而发挥作用，粘附的血小板随后释放颗粒成分产生中介作用(如图62-1)。和其他细胞一样，血小板激活和分泌受环核苷酸水平、Ca^{2+}流入、膜磷脂水解、细胞内关键蛋白的磷酸化的调节，有关途径见图62-3和图64-4。激动剂如肾上腺素、胶原或凝血酶，与血小板表面受体结合，激动两种膜蛋白酶——磷脂酶C和磷脂酶A_2，可以催化两种主要的膜磷脂——磷脂酰肌醇和磷脂酰胆碱，释放化生四烯酸，开始少量的花生四烯酸释放后转化为血栓素A_2(TXA_2)，后者激活磷脂酶C。从化生四烯酸转化为血栓素A_2需环氧化酶参与(图62-3)，此酶可被阿斯匹林和

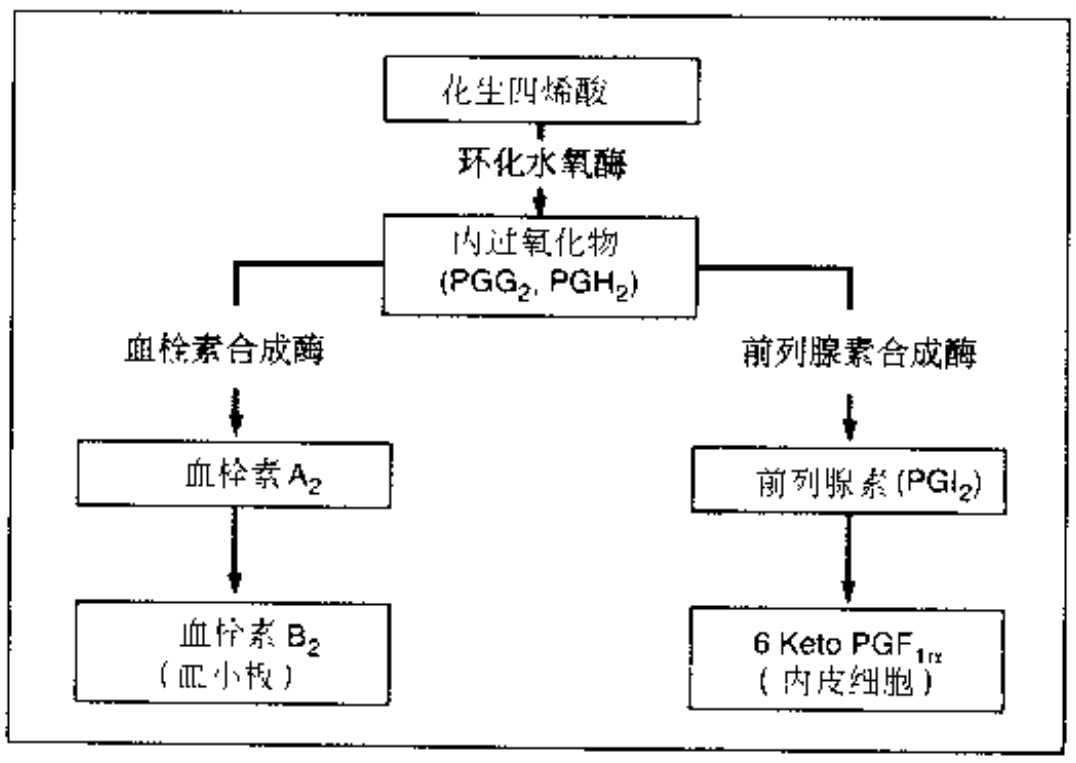


图62-3 TXA_2在血小板产生及PGI_2在内皮细胞产生。

非甾体抗炎药抑制，抑制 TXA_2 合成是某些抗血栓药的作用机理，也是导致一些患者出血的原因

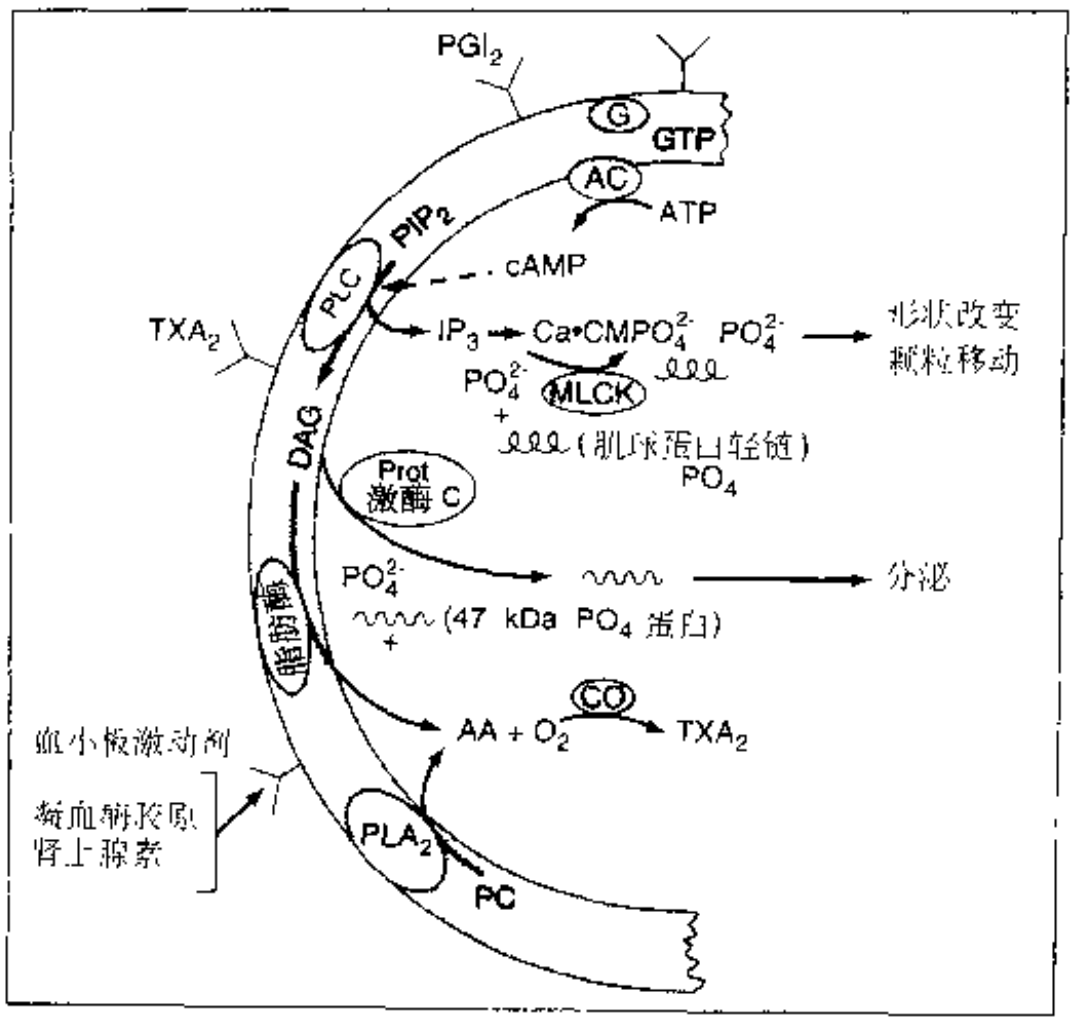


图 62-4 血小板活化和释放的生化基础。

与凝血酶、肾上腺素或胶原等激活剂结合引发一连串反应，包括膜磷脂的水解、抑制环磷酸腺苷生成、钙离子内流及蛋白质的磷酸化结果导致形状改变、颗粒向小管系统移动、TXA_2 等介质的产生及颗粒的释放

膜磷脂——磷脂酰肌醇-4.5 二磷酸的水解产生二酰甘油(DAG)和肌醇三磷酸(IP_3)，后两者在血小板的新陈代谢中起重要作用，IP_3 介导 Ca^{2+} 流入血小板胞浆内，促进肌球蛋白轻链磷酸化，后者与肌动蛋白协同作用，使颗粒运动，血小板形态改变。DAG 激活蛋白酶 C，后者使肌球蛋白轻链和一种 47kDa 蛋白等发生磷酸化，而调节血小板颗粒的释放。

血小板激活的程度和比例有完善的调节机制(如图 62-3)。作为花生四烯酸代谢的血小板产物 TXA_2，可刺激血小板活化和分泌。相反，作为花生四烯酸代谢的内皮细胞代谢产物前列环素，通过升高血小板内环磷酸腺苷水平而抑制血小板活化。

血小板激活后释放颗粒内成分至胞浆，内糖苷酶和肝素裂解酶从溶酶体中释放出来，钙、血清素和 ADP 从致密颗粒中释放出来，α 颗粒释放 vW 因子、纤连蛋白、血小板反应蛋白和血小板衍生生长因子(PDGF)、肝素中和蛋白(血小板因子 4)。释放出的 ADP 与嘌呤受体结合，激活后改变糖蛋白 IIb/IIIa 复合体的构象，使之与纤维蛋白原结合，使血小板粘附形成血栓(图 62-2)。PDGF 释放后，刺激成纤维细胞和平滑肌细胞在血管壁内的生长和移动，这是修复的一个重要过程。

当初级止血栓塞形成后，血浆凝血蛋白开始了进一步的止血过程，凝血全过程及各种抑制因子如图 62-5 示。凝血过程分成一系列反应(图 62-2)产生足够的凝血酶，最后使血浆纤维蛋白原转化为纤维蛋白。每步反应形成表面结合复合体，及通过限制酶切使抑制性的前体蛋白转化为活性蛋白，并由血浆、细胞辅合因子和钙离子共同调节。

反应 1 是内源性或接触性凝血过程，由三种血浆蛋白——XII 因子、HMWK、PK 在血管内皮下胶原形成复合子。XII 因子与 HMWK 结合后缓慢转化为有活性的 XIIa，然后激活 PK 为激肽释放酶，使 XI 因子激活为 XIa。激肽释放酶加速 XII 转化为激活的 XIIa，参与下一步的凝血反应。如果病人缺乏 XII 因子、HMWK 或 PK 时，可能存在其他的 XI 激活机制，使患者达到止血效果

反应 2 是 VII 因子激活成蛋白酶的第二途径，在这一外源性组织因子依赖途径中，VII、Ca^{2+} 和组织因子形成复合物。组织因子是细胞损伤时常见的细胞膜脂蛋白。组织因子-VII 途径被持续激活而形成基本的凝血过程，VII 因子和其他三个凝血蛋白——II 因子，IX 和 X——需要 Ca 和维生素 K 存在才有生物活性。这些物

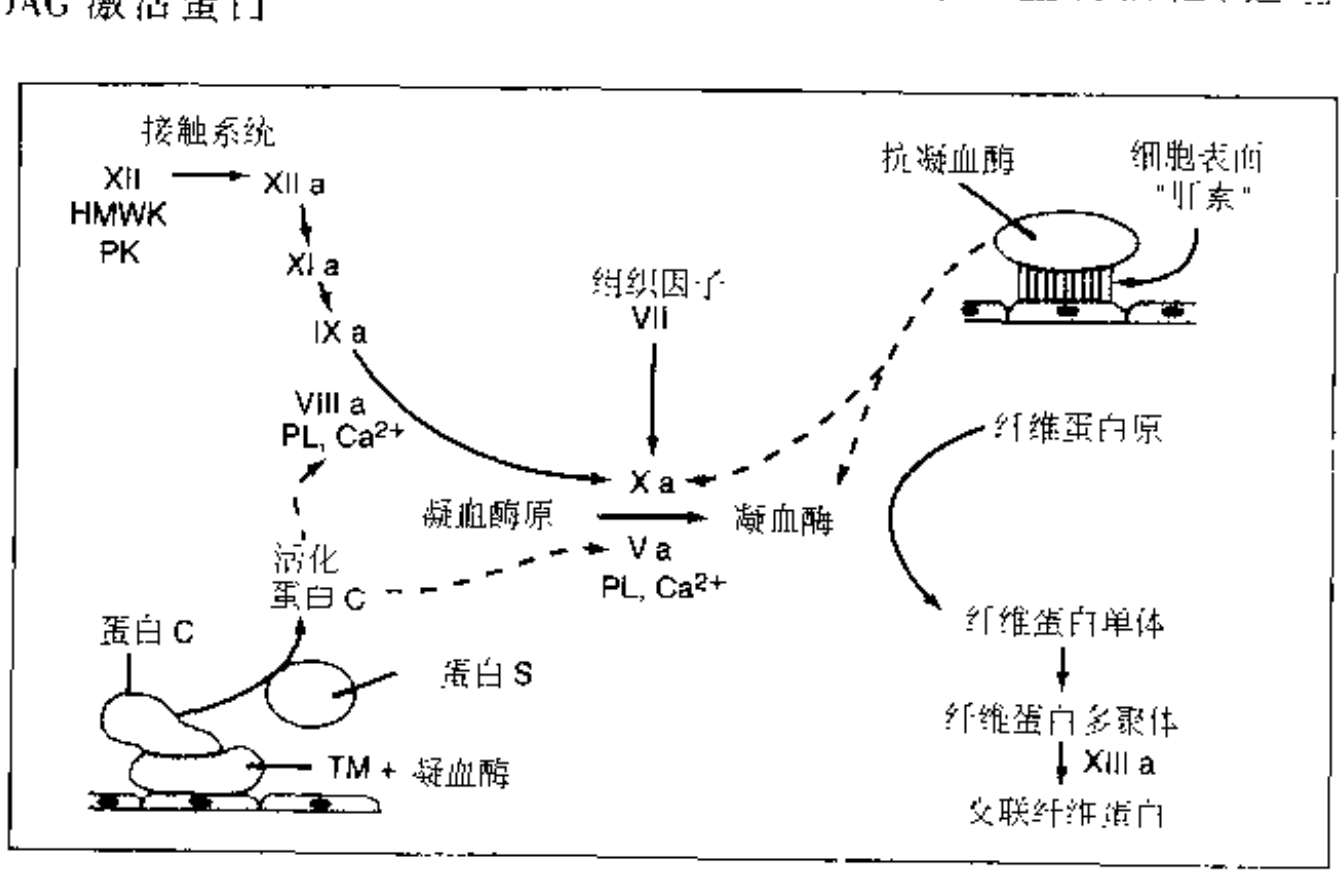


图 62-5 临床重要的凝血反应的图示。

未活化的或前体蛋白用罗马数字表示，活化蛋白以后加 a 表示

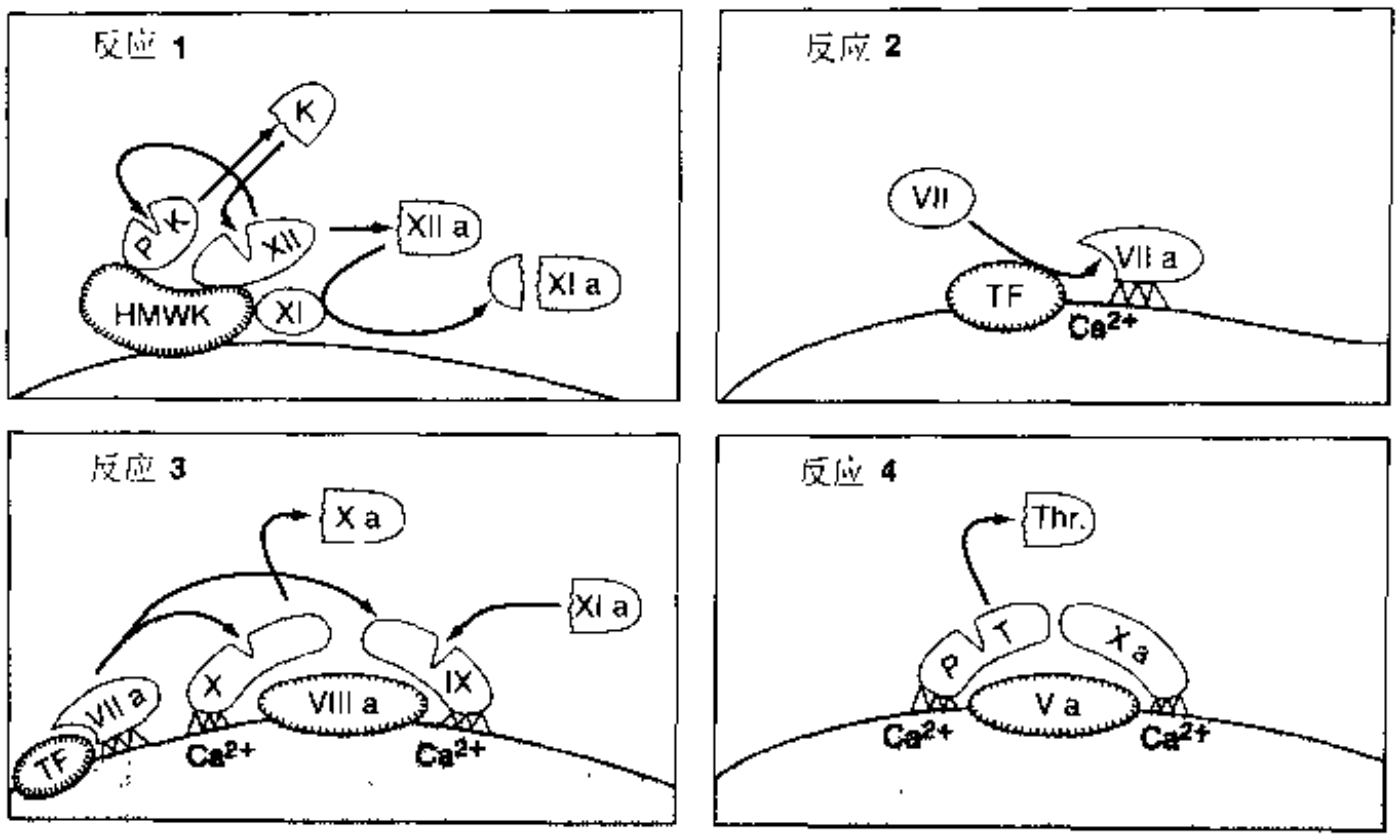


图 62-6 主要的凝血反应以图表形式描述；它们的相似之处为都依赖表面结合的酶-辅助因子复合体的形成。

质均在肝脏内合成，使特定谷氨残基在维生素 K 依赖的羧化酶的作用下增加第二个羧基。多个与 Ca^{2+} 结合的 r-羧化谷氨酶与磷脂表面结合后发挥生理作用而改变蛋白构象，抗凝治疗最常见的机制是通过维生素 K 拮抗剂而抑制这一改变。

在反应 3 中，X 因子被前 2 步反应产生的蛋白酶激活，反应中，Ca^{2+} 和磷脂连接因子 VIII、IX 和 X 形成复合物，其中 IX 因子通过内源性途径产生的 XIa 的作用，转变为 IXa，X 因子在 IXa 和 VIII 作用下激活，另外，因子 IX 和 X 可直接被 VIIa 激活，后者在反应 2 中产生。因子 IX 和 X 是内源性和外源性凝血过程的共同途径。

反应 4 是最后一步，在 V 因子、Ca 和磷脂存在的情况下，凝血酶原转化为凝血酶，凝血酶原转化可发生在任何磷脂酶丰富的细胞表面，但在激活的血小板和内皮细胞表面，其转化速度要高几千倍。止血时，凝血酶发挥多种功能，凝血酶的基本作用是将纤维蛋白原转化为纤维蛋白，同时活化 V 因子、VIII 和 XIII 因子，刺激血小板聚集和分泌，纤维蛋白原 α、β 两条链释放纤维蛋白肽 A、B。后两者现称纤维蛋白单体，可聚合为不溶解的凝胶。在因子 XIIIa 即血浆谷氨酰转化酶的作用下，纤维蛋白多聚体的各条键相互连接而变稳定(图 62-5)。

凝血经典途径的理论已用于临床，但还有几个重要的问题待解决。(1)XII 因子缺乏可大大延长部分凝血活酶时间(PTT)，但为何不引起出血？(2)XI 因子缺乏引起出血为什么有遗传倾向？(3)在外源性凝血途径正常的情况下，何以因子 VIII 或 IX 缺乏可产生大出血？组织因子-VIII 因子复合体活化的 IX 因子和 X 因子在开始的止血过程中起重要作用，一旦凝血开始后，组织因子途径的抑制因子(TFPI)阻断该途径，而内源途径诸因子，尤其是 VIII 和 IX 因子则主要调节凝血酶的生成。这就可以解释为何 XII 因子缺乏无症状而 XI 缺乏只有少到中等量出血(图 62-7)。

止血栓形成后立即开始血栓溶解和血管修复。三种纤溶系统激活因子有：Hageman 因子碎片，尿纤溶酶原激活剂(uPA)或尿激酶，和组织纤溶酶原激活剂(tPA)。主要的生理激活剂——tPA 和 uPA 不同于内皮细胞，可将吸附在血凝块的纤溶酶原转换为纤溶酶。纤溶酶降解纤维蛋白多聚体为小的碎片，被单核巨噬细胞系统吞噬，尽管纤溶酶可能降解纤维蛋白原，但仍局限在局部，因为：(1)tPA 和某些 uPA 在被血凝块吸附后可能会更有效地激活纤溶酶原；(2)纤溶酶进入循环后迅速与 α_2 纤溶酶抑制因子结合和中和失去作用(缺乏 α_2 纤溶酶抑制因子的患者有临床不易发现的纤溶和出血过程)；(3)内皮细胞释放纤溶酶原激动抑制因子(PAI-1)可抑制 tPA 的活性。

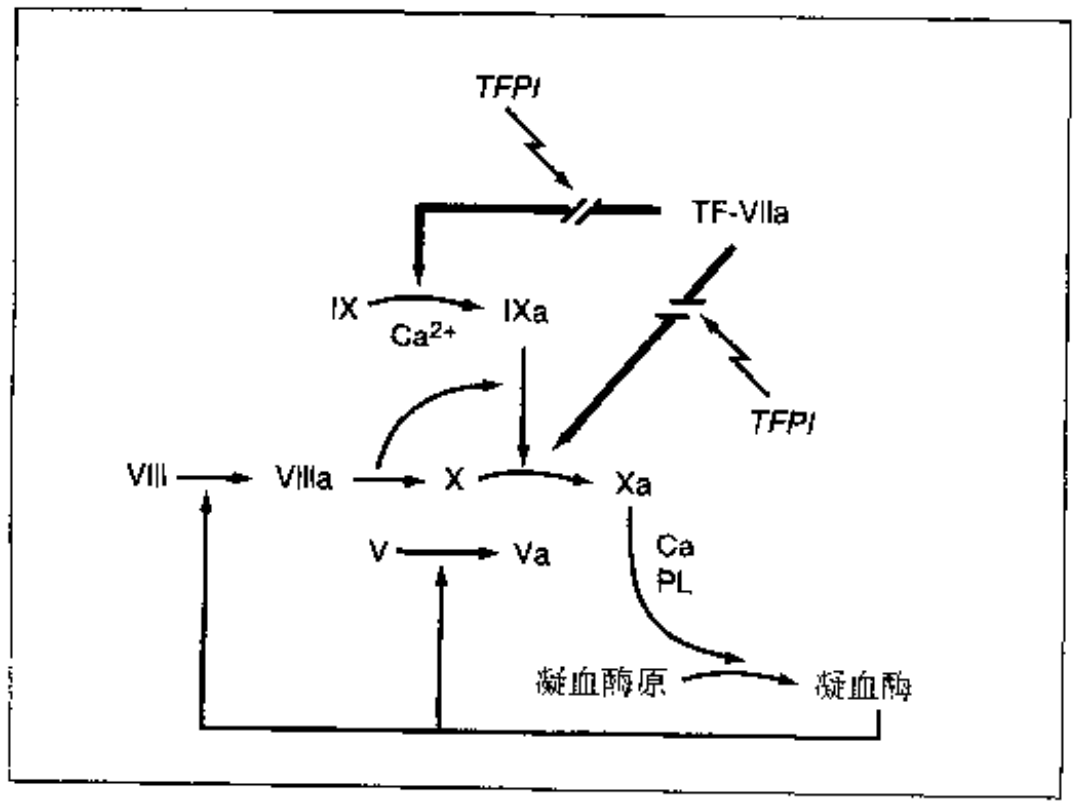


图 62-7 组织因子-Ⅶ复合物及组织因子途径抑制物在凝血中的作用。

只有少量凝血酶可转化为活性形式，因此，凝血块只在损伤部位出现。精确调节很重要，因为每毫升血液中都有足够的血凝集能力，可在 10 至 15 秒中凝集

全身的纤维蛋白原。血液的流动性依赖于流动的血液吸附止血因子到血凝块及血浆中的多种抑制因子，抗凝血酶、蛋白 C 和 S、TFPI 是维持血液流动重要的抑制因子。

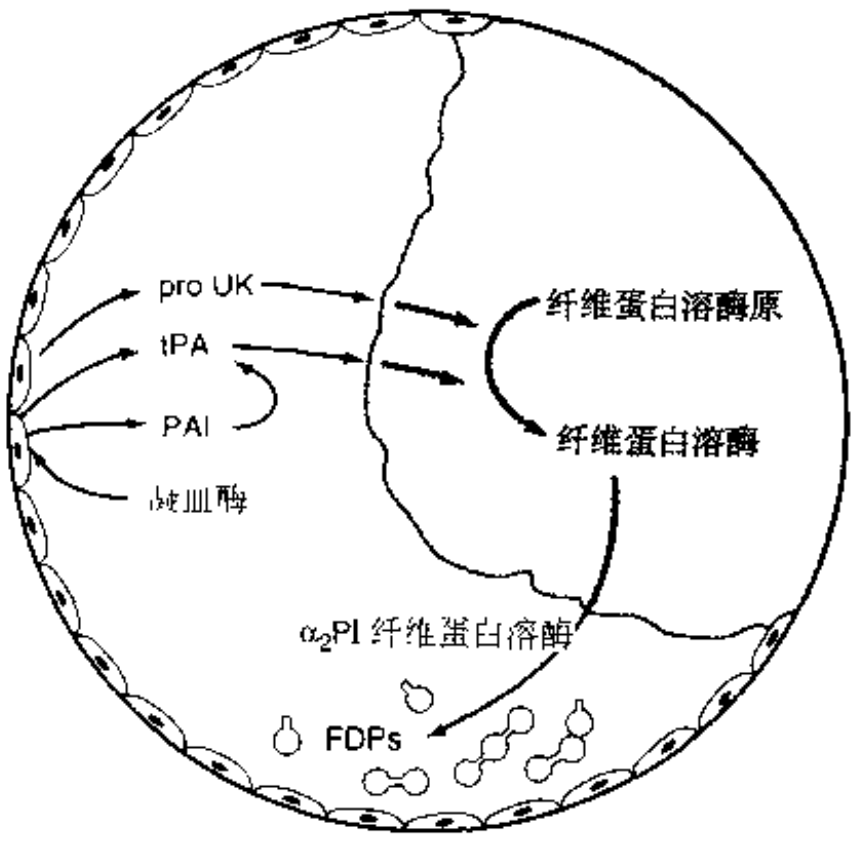


图 62-8 纤溶途径的图示。

这些抑制因子有不同的作用方式。抗凝血酶可与除 VII 因子外的所有丝氨酸蛋白酶凝血因子形成复合子（图 62-5）。内皮细胞表面的肝素和类肝素分子可加速复合子的形成速率。肝素加速抗凝血酶活性的能力是其抗凝作用的基础。凝血酶与内皮细胞的血栓素调节蛋白结合，可使蛋白 C 转化为有活性的蛋白酶，后者通过限制酶蛋白溶解而抑制两种血浆因子 V 和 VIII，可使 2 个关键凝血反应速度减慢，蛋白 C 也同时刺激 tPA 从内皮细胞中释放。蛋白 S 可加强蛋白 C 的功能，抗凝血酶或蛋白 C、蛋白 S 水平下降或失活，可致高凝或血栓前状态。此外，常见的与遗传有关的高凝状态是由于持抗蛋白 C 的 V 因子 Leiden 的形成。20%～50%原因不明的静脉血栓形成与此有关。

血液凝固在体内有不同的程度，随损伤部位不同血凝块的组成不同。在血流缓慢处的凝血块富含纤维蛋白和红细胞，而血小板较少，由于常见于手术和病理标本，又常称为红色血栓，最常发生于小腿静脉，其游离端脆而易碎，脱落后可阻塞肺循环；而在高压血流或动脉中形成的血凝块多由血小板组成，纤维蛋白含量少，白色血栓，易于从动脉壁脱落栓塞远处的血管，造成局部短暂时性或持久性缺血。常见于脑栓塞和视网膜动脉栓塞，造成短暂神经系统障碍（脑缺血），暂时性单盲或休克。此外，大多数心肌梗死是由于冠状动脉内动脉粥样硬化斑块破裂后形成血栓所致。损伤后生理性凝血块与病理性凝血块相似。血栓形成即止血出现在不该发生的时间和部位，而病理性血块形成。

临床评价

病史

病史特别有助于判断出血是由于潜在的凝血功能紊乱所致还是血管损伤所致，应询问有无拔牙、分娩或小手术后出血史，出血多需输血者应引起重视；有与创伤和外科手术无关的多部位出血或有家族史者，提示有凝血系统障碍；出血量少和无家族史者亦不能排除遗传性凝血功能紊乱。

血小板异常所致的出血多位于皮肤粘膜表面，在损伤或术后立即出现，易于控制，相反，由于凝血功能紊乱，出血发生在损伤后几小时或几天，局部治疗无效，此类出血发生于皮下组织间隙深部如肌肉关节或体腔内。仔细而全面的病史有助于初步诊断止血功能异常，并进一步行实验室检查。

体格检查

最常见的是皮肤及粘膜出血。血液淤积在皮下称为紫癜。真皮小的出血点是红细胞由毛细血管漏至真皮下所致，称瘀斑，是血小板异常的特征表现。红细胞由小的动静脉漏出聚集于皮下，形成较大的皮下瘀斑，如果较深或可触及称为血肿，血小板异常的患者受到小创伤后常见，毛细血管扩张症亦可导致出血。毛细血管及小静脉的结缔组织减少和老年性浅表血管脆性增加如手背血管，致血液漏至皮下称老年性紫癜。严重的血小板减少或血小板功能异常的女性，月经可致严重失血。有原发性凝血障碍者，尤其是血管性血友病者，常有反复发作的消化道出血常与血管发育异常，后者是消化道常见的血管畸形。

止血功能障碍常见症状为腹膜后、关节腔及体腔出血，关节腔反复出血可致滑膜增厚，慢性炎症及积液，可使关节软骨受损，导致关节变形和活动受限，尤其常见于 VIII 及 IX 因子缺乏，为性连锁遗传，又称血友病。其他类型的止血功能障碍很少出现关节腔积血，原因尚不明。血液聚积在体腔和软组织中可致组织继发性坏死或神经压迫，腹膜后血肿可压迫坐骨神经，较多的不凝血聚积在软组织中常似恶性生长形成假瘤综合征。两个有生命危险的出血部位是咽部（出血

可阻塞呼吸道)和中枢神经系统。有严重凝血功能障碍的患者颅内出血是其死亡原因之一。由于无有效的检测 HIV 手段，许多血友病患者因治疗而接受不同供者的血浆和凝血因子的浓缩剂而感染 HIV。

实验室检查

凝血系统最重要的初筛试验是：(1)出血时间(测量血小板功能的敏感指标)；(2)血小板计数，与出血倾向有很好的相关性。正常血小板的数量是 150000～450000/μl，只要血小板计数 > 100000/μl，则患者无症状且出血时间保持正常，血小板计数 50000～100000/μl 之间，由于出血时间稍延长，故仅在受到严重创伤和其他应激时才有出血。血小板计数 < 50000/μl 易出现瘀斑，常见于小创伤和粘膜出血时；如果血小板 < 20000/μl，常有自发性出血，常见瘀斑，可有颅内出血及其他自发性内出血，血小板减少症的主要原因列于表 62-2

表 62-1 原发性和继发性凝血障碍的临床表现的不同点

临床表现	原发性凝血障碍(血小板异常)	继发性凝血障碍(血浆蛋白异常)
损伤后出血	立即	延迟几小时或几天
出血部位	表浅，皮肤、粘膜、鼻、消化道和生殖、泌尿道	深，关节、肌肉、后腹膜
体格检查	瘀斑、瘀点	血肿、关节腔积血
家族史	常染色体显性遗传	常染色体或 X-连锁隐性遗传
治疗反应	立即、局部方法有效	后腹膜需持久性系统治疗

表 62-2 血小板减少症的病因

骨髓巨核细胞生成减少
- 骨髓癌浸润、纤维化
- 骨髓抑制——先天发育不全、再障、药物副作用

脾扣押循环中的血小板
- 肿瘤浸润所致的脾大
- 门脉高压致脾充血

循环中血小板破坏
- 非免疫系统破坏
- 血管修复、心脏瓣膜
- DIC
- 脓毒血症
- 血管炎

免疫性破坏
- 血小板抗原的自身抗体
- 药物性抗体
- 免疫复合物(系统性红斑狼疮、病毒因素、菌血症)

表 62-3 原发性止血血小板功能障碍

血小板粘附障碍
- vW 病
- 巨大血小板综合征(GPI_b/I_X 缺乏或失活)

血小板聚集功能障碍
- Glanzmann 血小板无力症($GPII_b/III_a$ 缺乏或失活)

血小板释放障碍
- 环氧化酶的活力降低
- 药物介导的——阿斯匹林、非甾体消炎药
- 先天性的

颗粒贮存库减少
- 先天性的
- 获得性的
- 尿毒症
- 血小板包被(如青霉素或副蛋白)

血小板凝血功能障碍
- Scott 综合征

血小板质量异常的患者，血小板计数正常而出血时间延长(表 62-3)。出血时间是指刺破皮肤后血流到伤口处的时间，经过标准化校正后，出血时间是检测血小板功能可靠而敏感的指标，用一个模具或自动解剖刀控制切口的长度和深度(常为 1mm 深，9mm 长)，将血压计缚于前臂固定部位，打气至 40mmHg 使毛细血管充血，出血时间的测定需要有经验的技术员操作，稍有偏差，结果相差甚远。如出血时间 > 10 分钟，则出血风险增加；若 > 15 或 20 分钟，则出血可能性很大，如图 62-9 所示血小板计数和出血时间的关系，似线性关系。若发现为原发性凝血障碍，应进一步行特殊检查，找血小板异常的原因(表 62-3)，在确定治疗前准确的诊断是非常重要的。

有时患者有明显出血史，尤其是患有轻度 vW 病者，由于循环血中 vWF 水平的变化，开始检测时出血时间可能正常。准确诊断需重复检测。术前仅行出血时间的检测并不可靠。

凝血功能需检测 PTT、PT 及 TT 和纤维蛋白原的定量(图 62-5，表 62-4)。PTT 可筛查内源性凝血系统和Ⅻ、HMWK、PK、Ⅺ、Ⅸ和Ⅷ因子是否足够，PT 可检测外源性或组织因子。以上两种试验可检测X 因子激活后共同凝血途径是否正常，PT、PTT 延长，加入正常血浆亦

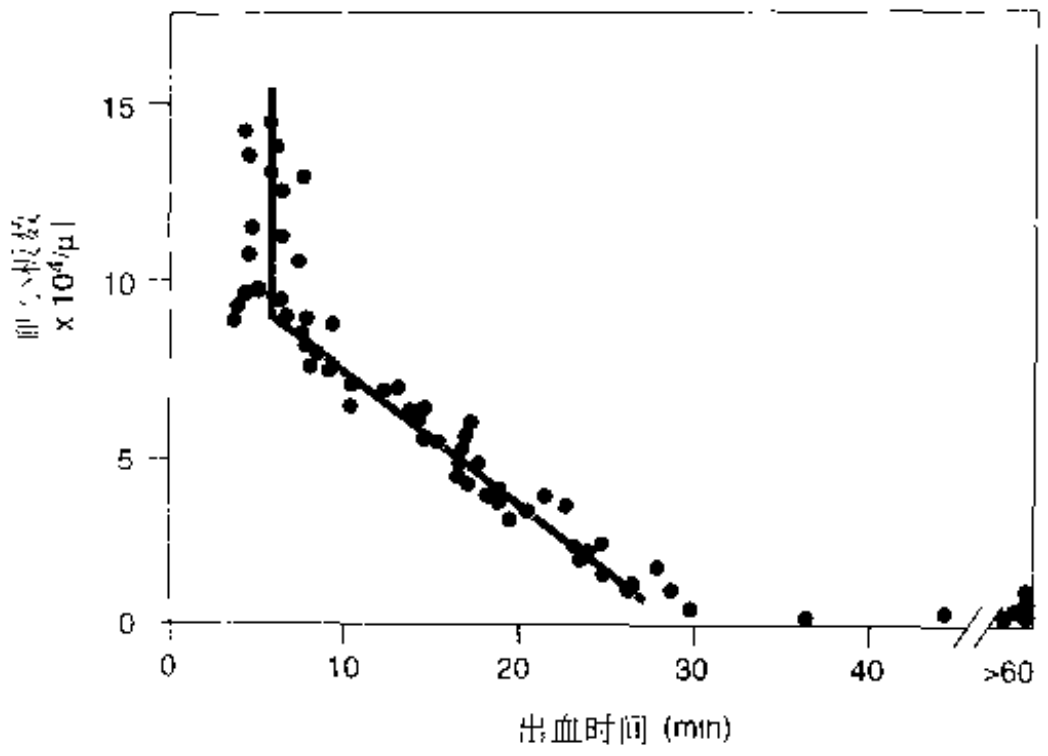


图 62-9 血小板计数与出血时间的关系。

不能纠正提示可能有凝血抑制因子存在。当 PTT 和 PT 延长时，需行 TT 或纤维蛋白原水平检测，以测定纤维蛋白原转换为纤维蛋白的比率。如果筛选试验阳性，应测定特异性凝血因子，以判断凝血障碍的原因。

表 62-4 继发性凝血功能障碍和凝血试验异常的关系

部分凝血活酶时间(PTT)延长
- 无临床出血——XII因子，HMWK，PK
- 少量至中量出血——XI因子
- 经常或严重出血——Ⅷ和Ⅸ因子

凝血酶原时间(PT)延长
- Ⅶ因子缺乏
- 维生素 K 缺乏— 早期
- 华法令抗凝剂摄入

凝血酶时间(TT)延长
- 少或罕见出血 ——无纤维蛋白原血症
- 经常或大量出血 ·异常纤维蛋白原血症
- 肝素样抑制物或注射肝素

PT 延长和/或 PTT 加正常血浆不能纠正
- 特异或非特异性抑制因子综合征

血块在 5M 尿素中溶解
- XIII因子缺乏
- 抑制因子或缺乏交联

血块快速溶解
- α_2 纤溶酶抑制
- 阵发性血红蛋白尿
- 生理状态
- 妊娠(尤其是产后)
- 肥胖
- 术后状态
- 制动状态
- 老年

筛选试验可能漏检某些罕见凝血异常，如 XIII因子缺乏、α_2 纤溶酶抑制因子缺乏、PAI-1 缺乏(PAI-1 是凝血酶原激动的主要抑制因子)和 Scott 综合征(血小板凝血功能障碍)。如有反复出血史，但 PT、PTT 正常，应作因子 XIII-依赖的纤维蛋白交联检测，如：在 5M 尿素中凝血块的溶解度。纤溶系统功能测定可进行血块的优球蛋白或全血血块的溶解试验和 α_2 纤溶酶抑制因子和 PAI-1 水平的测定。Scott 综合征可测定血清 PI，即残留凝血酶原量。

血栓形成的情况可见于表 62-5，如怀疑有高凝状态或临床有凝血功能紊乱的情况时应行特殊实验检查，目前已知的检测手段可发现 50% ~ 60% 的家族性或复发性静脉血栓。

表 62-5 血栓形成疾病

先天性
- 凝血因子抑制物缺乏
  - V 因子 Leiden(抗抗激活蛋白 C 的抑制作用)
  - 抗凝血酶 III 缺乏
  - 蛋白 C 缺乏
  - 蛋白 S 缺乏
  - 凝血酶原基因突变(G40210A)
- 血块溶解功能异常
  - 异常纤维蛋白原血症
  - 纤溶酶原缺乏症
  - tPA 缺乏
  - PAI-1 过量
- 不确定的机制
  - 高半胱氨酸尿症？-内皮细胞损伤

获得性
- 疾病及综合征
  - 狼疮抗凝/抗心磷脂抗体综合征
  - 恶性疾病
  - 造血组织异常增生症
  - 血栓性血小板减少性紫癜
  - 雌激素治疗
  - 高脂血症
  - 糖尿病
  - 高粘血症
  - 肾病综合征
  - 充血性心衰
  - 阵发性睡眠血红蛋白尿
- 生理状态
  - 妊娠
  - 肥胖
  - 手术后
  - 老年人
  - 制动

抗体所致凝血因子活性受损可导致抑制因子综合征或循环抗凝物质，需行特殊的诊断性检测，这是出血的少见原因。当筛选试验阳性，加入正常血浆无改善，则可能存在抑制因子。抗凝血因子的特异性抗体出现可见于下列情况：(1)术后女病人；(2)患有自身免疫性疾病，如系统性红斑狼疮；(3)应用药物如青霉素及链霉素；(4)老年人。此外10%～20%严重的血友病患者多次输血可产生抑制性抗体，有些病人尤其是系统性红斑狼疮患者，可能有非特异性抗凝抗体，干扰磷脂与凝血因子结合，而导致PT、PTT延长，但临床无出血症状。狼疮抗凝物的存在增加了血栓栓塞的危险性，导致胎盘早剥，反复孕中期流产或动静脉血栓。狼疮样抗凝物的存在是抗心磷脂抗体综合征的表现之一，有心磷脂抗体的患者PTT不延长，但仍有发生血栓的风险。有时，抑制因子不是抗体，例如有些患者有出血症状，可能发现血中有肝素活性的粘多糖。

参考文献

BERTING RM: Introduction: Hypercoagulable states. Sem Hematol 34:167, 1997

COLMAN RW et al (eds): *Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, 1996

HANDIN RI: Diseases of the platelet and vessel wall, in *Hematology of Infancy and Childhood*, 5th ed., DG Nathan et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1997, pp 1511–1530

——— et al (eds). *Blood. Principles and Practice of Hematology and Hematologic Oncology*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, 1994

MANN KC: Biochemistry and physiology of blood coagulation Thromb Haemost 82:165, 1999

63 淋巴结和脾肿大

祝毓林 岑溪南 译 马明信 审

本章主要为了指导对淋巴结或脾肿大病人的评价。在初诊病人中淋巴结肿大是一种相当常见的临床表现，然而可触及的脾肿大要少一些。

淋巴结肿大

淋巴结肿大可见于各种原因就诊的病人中，也可作为病人本身疾病的一种症状体征而被发现。临床医师必须能最终判断它是一种正常所见，还是需要进一步检查甚至活检。在健康的儿童和年轻的成人常可触及软而平的颌下淋巴结(<1cm)，并且健康成年人可触及直径2cm的腹股沟淋巴结。因此不必要进一步评价这些正常的淋巴结。相反，如果临床医师认为淋巴结肿大是异常的，则需进一步明确诊断。

淋巴结肿大可作为许多疾病的原发或者继发表现，如表63-1所示。这些疾病中许多是较罕见的淋巴结肿

表63-1 淋巴结肿大相关性疾病

1. 感染性疾病
   a. 病毒性——传染性单核细胞增多症(EBV,CMV)，传染性肝炎，单纯疱疹病毒，6型疱疹病毒，水痘-带状疱疹病毒，风疹，麻疹，腺病毒，HIV，流行性角膜结膜炎，牛痘，8型疱疹病毒
   b. 细菌性——链球菌，葡萄球菌，猫抓热，布鲁菌病，兔热病，鼠疫，软下疳，类鼻疽，鼻疽，结核，非典型分枝杆菌，原发和继发性梅毒，白喉，麻风
   c. 真菌性——组织胞浆菌病，球孢子菌病，副球孢子菌病
   d. 衣原体性——性病淋巴肉芽肿，沙眼
   e. 寄生虫性——弓形体病，利什曼病，锥形虫病，丝虫病
   f. 立克次体病——恙虫病，立克次体痘
2. 免疫性疾病
   a. 类风湿性关节炎
   b. 幼年型类风湿性关节炎
   c. 混合结缔组织病
   d. 系统性红斑狼疮
   e. 皮肌炎
   f. 干燥综合征
   g. 血清病
   h. 药物过敏——苯妥英，肼屈嗪，阿洛比林，扑米酮，金制剂，卡马西平
   i. 血管免疫母细胞性淋巴结病
   j. 原发性胆汁性肝硬化
   k. 移植物抗宿主病
   l. 硅酮相关病
3. 恶性疾病
   a. 血液性——霍奇金病，非霍奇金淋巴瘤，急性或慢性淋巴细胞性白血病，毛细胞白血病，恶性组织细胞病，淀粉样变性
   b. 转移性——各种原发癌
4. 脂质沉积病——高雪病，尼曼皮克病，法布里病，坦吉尔病
5. 内分泌疾病——甲状腺功能亢进
6. 其他疾病
   a. Castleman病
   b. 结节病
   c. 皮肤病性淋巴结炎
   d. 淋巴瘤样肉芽肿病
   e. 组织细胞坏死性淋巴结炎(Kikuchi病)
   f. 窦组织细胞增生症伴巨大淋巴结肿大
   g. 皮肤粘膜淋巴结综合征
   h. 组织细胞增生症X
   i. 家族性地中海热
   j. 重度高脂血症
   k. 窦血管蜕变
   l. 淋巴结的炎性假瘤

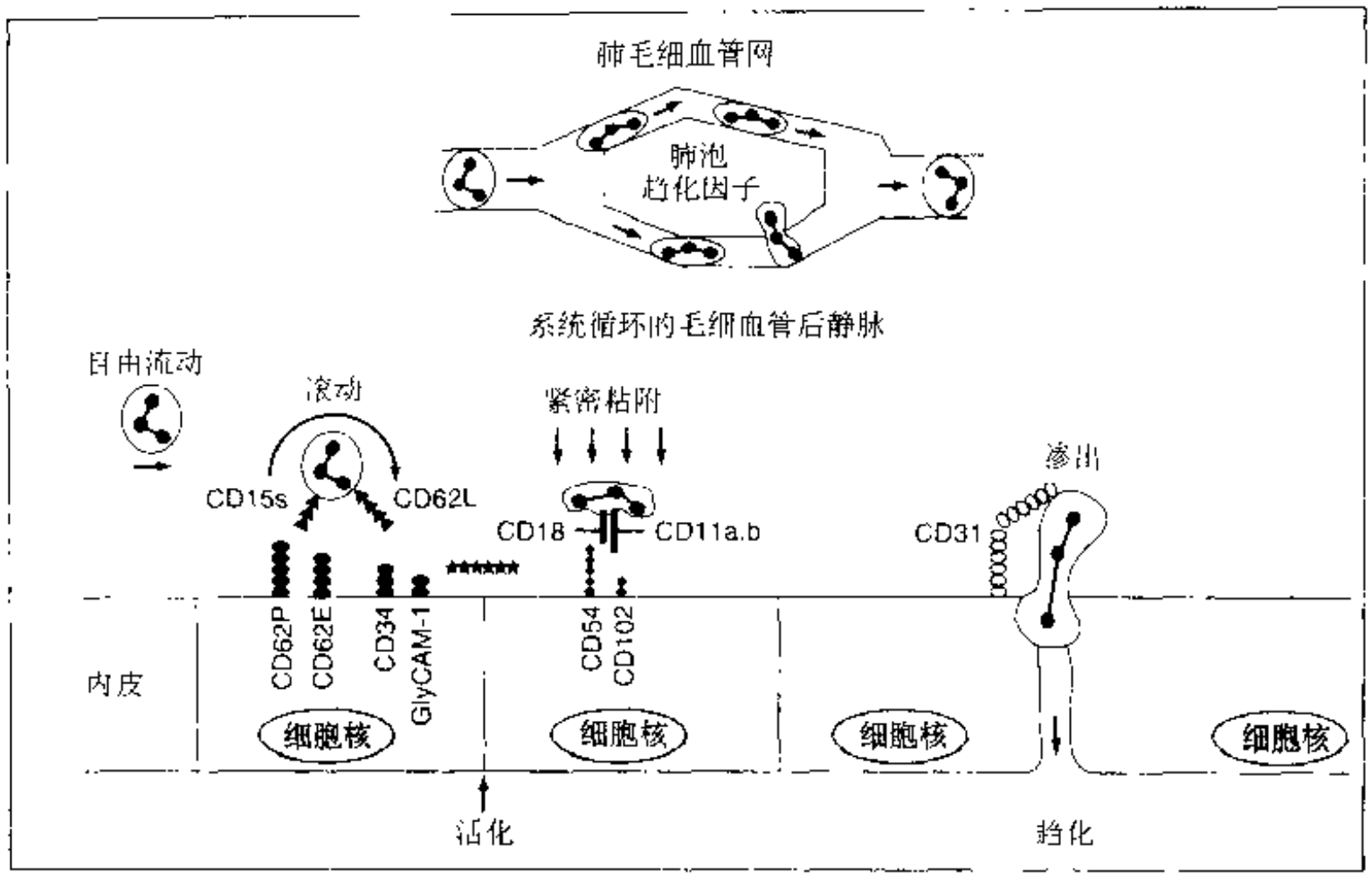


图 64-4 中性粒细胞依赖本身变形能力穿过肺毛细血管。

中性粒细胞僵硬度增加(如由 C5a 引起)将导致在肺内阻留增加，并可通过一种对细胞表面受体依赖程度不怎么高的方式增强对肺内病原体的反应能力。那些由某些特定细菌(如肺炎链球菌)诱导的肺泡内的趋化因子可以使中性粒细胞从肺毛细血管渗出进入肺泡间隙。中性粒细胞与系统性毛细血管后静脉内皮细胞之间的相互作用是由粘附分子介导的。中性粒细胞通过选择素的作用沿血管内皮细胞“滚动”(rolls)：中性粒细胞上的 CD15s(唾液酸化的 $Lewis^x$)与内皮细胞上的 CD62E(E-选择素)和 CD62P(P-选择素)结合；中性粒细胞上的 CD62L(L-选择素)可与内皮细胞上的 CD34 和其他一些分子(如 GlyCAM-1)结合。趋化因子和其他一些活化因子可刺激整合素介导的“紧密粘附”：CD11a/CD18(LFA-1)和 CD11b/CD18(Mac-1,CR3)与内皮细胞上的 CD54(ICAM-1)和 CD102(ICAM-2)结合。渗出发生在两层内皮细胞之间：正在渗出过程中的中性粒细胞表达的 CD31(PECAM-1)可与内皮细胞-细胞连接处表达的 CD31 相互作用。

子(VEGF)和前列腺素 E 和 I 等扩血管物质介导。某些细胞因子也参与了其中一些过程的调控(如 TNFα 诱导了 VEGF 的产生，IFNγ 可抑制前列腺素 E)。

健康成年人的大多数中性粒细胞离开机体的方式是穿过胃肠道粘膜排出体外。通常情况下中性粒细胞在循环中存在的时间比较短(半寿期 6～7 小时)。肺和脾中的巨噬细胞可把衰老的中性粒细胞清除出循环。一旦进入组织，中性粒细胞将释放出一系列酶，如胶原酶和弹性蛋白酶等，这些酶有助于脓腔的形成。中性粒细胞可吞噬经过 IgG 和 C3b 调理的病原物质。纤维连接蛋白和免疫促吞噬肽(tuftsin)四聚体可易化吞噬过程。

伴随吞噬过程而来的是氧的呼吸爆发和己糖单磷酸旁路的激活。由膜和胞浆内成分组成的膜相关 NADPH 氧化酶可催化氧的还原反应，生成过氧化物阴离子，后者可转化成过氧化氢和其他毒性氧代谢物(如氢氧根离子)。过氧化氢 + 氯化物 + 中性粒细胞髓过氧化物酶可生成次氯酸(漂白剂)、次氯酸盐和氯。这些产物可氧化和卤化病原微生物、肿瘤细胞，如果失控，还可破坏机体正常组织。一些强阳性离子蛋白、防御素，可能还有一氧化氮也参与了杀灭微生物的过程。其他一些酶，如溶酶体和酸性蛋白酶有助于消化微生物残渣。中性粒细胞迁徙到组织 1～4 天后将死亡。中性粒细胞的凋亡也受到细胞因子的调控；G-CSF 和 IFN-γ 可阻止其死亡。在某些情况下，如迟发超敏反应，炎症反应启动后 6～12 小时将发生单核细胞聚集。炎症的渗出物——脓液由中性粒细胞、单核细胞、处于不同消化阶段的微生物和已经发生变化的局部组织细胞共同构成。髓过氧化物酶使脓液呈特征性的绿色，并通过灭活趋化因子和固定吞噬细胞终止炎症反应。

中性粒细胞受到某些细胞因子(IFNγ,GM-CSF,IL-8)的刺激后，可产生一些调控炎症反应的细胞因子和趋化信号(TNFα,IL-8,巨噬细胞炎症蛋白-1/MIP1)。在纤维蛋白原存在的前提下，F-metleuphe 和白三烯 B4 可诱导中性粒细胞分泌 IL-8，是炎症反应的一种自我放大机制。趋化因子(趋化性细胞因子)多为小蛋白，由多种细胞产生的，包括内皮细胞、纤维母细胞、上皮细胞，中性粒细胞和单核细胞，起作用主要是调节中性粒细胞和单核细胞的聚集和激活。趋化因子的信号传导由 G-蛋白偶联受体介导，后者为异源三聚体，有 7 个跨膜结构域。介导经典趋化因子 N- f-metleuphe 和 C5a 的细胞表面受体也是这种类型。根据 N 末端附近半胱氨酸结构的不同可区分这四种主要的趋化因子，这些结构分别为：C，CC，CXC，CXXXC。CXC 型细胞因子，如 IL-8，主要吸引中性粒细胞；CC 型趋化因子，如 MIP-1α，可吸引淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性和嗜碱性粒细胞；C 型趋化因子 lymphotactin *为亲 T 细胞性物质*；CXXXC 型因子 fractalkine 可吸引中性粒细胞、单核细胞

和T细胞。这些分子及其受体不仅调节着炎症细胞的移动和激活，而且某些趋化因子受体还可作为HIV感染的辅助受体(参见第309章)。

中性粒细胞异常

中性粒细胞生活史的缺陷可导致其功能障碍和机体防御能力受损。炎症反应通常受到抑制，临床上导致经常性的反复发作的严重细菌和真菌感染。口腔粘膜溃疡(无脓的鹅口疮)、牙龈炎和牙周疾病通常提示吞噬细胞功能障碍。患有先天性吞噬细胞缺陷的病人在出生后的最初几天就可发生感染。皮肤、耳、上和下呼吸道以及骨的感染最常见。败血症和脑膜炎罕见。在某些疾患中感染发生的几率差别很大，患者可以数月甚至数年不发生严重感染。通过采取积极的治疗措施，可以使这些先天性疾病患者的寿命延长到超过30岁。

中性粒细胞减少 缺少中性粒细胞的后果是很严重的。当中性粒细胞数减少到1000/μl以下时，对感染性疾病的易感性将显著增加；当中性粒细胞绝对值(ANC；杆状核加成熟中性粒细胞)降到500/μl以下时，对内源性菌群(如口腔和肠道中的菌群)的控制能力受损；当ANC小于200/μl时，炎症过程将消失。引起中性粒细胞减少的原因可能有生成减少、外周破坏增加或者周边集中过多。中性粒细胞计数进行性下降或者中性粒细胞数显著低于稳态水平，同时合并在感染和其他应激条件下不能反应性增加等情况，都需要进一步检查。和那些感染或精心安排的诊断性内毒素注射(见下述"实验室诊断")可以使白细胞数目增加的中性粒细胞长时间(数月到数年)减少相比，急性中性粒细胞减少(如那些由于癌症化疗引起的减少)更容易合并感染。

遗传性和获得性中性粒细胞减少的部分原因参见表64-1。医源性中性粒细胞减少最常见，通常由对肿瘤或自身免疫病患者应用细胞毒和免疫抑制药引起。这些药物通过导致骨髓快速增殖的祖(干)细胞生成减少而引起外周中性粒细胞减少。某些抗生素，如氯霉素、复方新诺明(TMP-SMZ)、氟胞嘧啶、阿糖腺苷和抗病毒药齐多夫定(zidovudine)等均可通过抑制骨髓前体细胞的增殖而引起中性粒细胞减少。骨髓抑制通常和剂量相关并依赖于药物的持续应用。重组人G-CSF可以逆转这种类型的中性粒细胞减少。

表64-1 中性粒细胞减少的病因

生成减少

药物诱发——烷化剂(氮芥，白消安，苯丁酸氮芥，环磷酰胺)；抗代谢药(氨甲蝶呤，6-巯基嘌呤，5-氟尿嘧啶)；非细胞毒药物[抗生素(氯霉素，青霉素，磺胺类药)，酚噻嗪，镇静剂(眠尔通)，抗癫痫药(卡马西平)，抗精神病药(氯氮平)，某些利尿药，抗炎药，抗甲状腺药等

血液系统疾病——特发性周期性中性粒细胞减少，Chédiak-Higashi综合征，阵生障碍性贫血，新生儿遗传性疾患(参见正文)

肿瘤浸润，骨髓纤维化

营养缺乏——维生素B_{12}，叶酸(特别是酗酒者)

感染——结核，伤寒，布氏杆菌病，土拉菌病，麻疹，传染性单核细胞增多症，疟疾，利什曼病，AIDS

外周破坏增多

抗中性粒细胞抗体和/或脾或肺阻留(肺泡巨噬细胞)

自身免疫性疾患——Felty综合征，类风湿关节炎，红斑狼疮

药物性半抗原引起——氨基比林，α-甲基多巴，保泰松，汞利尿剂，某些酚噻嗪类药物

Wegener肉芽肿

边缘池异常(暂时性中性粒细胞减少)

严重细菌感染(急性内毒素血症)

血液透析

心肺旁路

医源性中性粒细胞减少的另一种重要机制是药物作为半抗原致敏中性粒细胞或其前体细胞，导致免疫介导的外周破坏。这种类型的中性粒细胞减少一般见于暴露于药物后的7天之内；如果以前接触过该种药物，体内已经存在特异性抗体，则用药后数小时之内即可发生中性粒细胞减少。尽管每种药物都可能引起这种类型的中性粒细胞减少，但最常见的是那些常用的抗生素，如磺胺类药物、青霉素和头孢类抗生素等。

发热和嗜酸性粒细胞增多也与药物反应相关，但通常没有这些征象出现。药物诱导的中性粒细胞减少可以很严重，但停止应用敏感药物就足以使病情好转，恢复过程一般在停药后5～7天开始，10天左右完成。应避免再次接触敏感药物，因为通常可以引起爆发性中性粒细胞减少。正因为此，应避免诊断性试验。

由循环抗中性粒细胞抗体引起的免疫性中性粒细胞减少是获得性中性粒细胞减少的另一种类型，同样可导致中性粒细胞破坏增加。获得性中性粒细胞减少还可见于病毒感染，如HIV感染。获得性中性粒细胞减少可以是周期性的，间隔数周发作。获得性周期性或稳定性中性粒细胞减少症可伴有大颗粒淋巴细胞(LGL)增多，LGL可以是T细胞、NK细胞或NK样细胞。LGL淋巴细胞增多症的患者可出现中度的外周血和骨髓淋巴细胞增多，中性粒细胞减少，多克隆丙种球蛋白血症，脾肿大，类风湿关节炎，同时淋巴结不大。这种病人病程通常是慢性或相对稳定。反复发作的细菌感染常见，这种综合征可分为良性和恶性两类。部分患者患病11年后还可自发缓解，提示免疫调节缺陷至少是其中一种类型的病理基础。糖皮质激素、环孢菌素、IFNα或核苷类药物如2-氯脱氧腺苷均可诱导缓解。

遗传性中性粒细胞减少 遗传性中性粒细胞减少罕见，在婴幼儿早期即表现为复杂的持续性中性粒细胞减少或缺乏。先天性的中性粒细胞减少包括Kostmann综合征(中性粒细胞计数小于100/μl)，这种病通常是致命的；良性慢性原发性中性粒细胞减少(中性粒细胞数在300～1500/μl)；软骨-毛发发育不良综合征；Shwachman综合征伴有胰腺功能不全；先天性骨髓粒细胞缺乏症(Myelokathexia)，一种以中性粒细胞变性、分叶过多和骨髓髓系增生为特点的先天性疾病，和髓系前体细胞bcl-X_L表达减少、凋亡加速有关；以及其他免疫缺陷(X连锁无丙种球蛋白血症、共济失调型毛细血管扩张症、IgA缺乏)相关的中性粒细胞减少。1号染色体G-CSF受体突变伴有对G-CSF反应不良可导致严重的先天性中性粒细胞减少，并有发生髓系恶性疾患的倾向。遗传性周期性中性粒细胞减少为常染色体显性遗传疾病，可在婴儿期发病，显著特点是以3周为一个循环周期。遗传性周期性中性粒细胞减少症实际上是由于中性粒细胞弹性蛋白酶基因突变造成的周期性造血波动。糖皮质激素和G-CSF可以阻断某些病人的这种周期性发作。

新生儿的中性粒细胞减少可能有母体因素的参与。针对胎儿中性粒细胞上某种抗原的特异性IgG可以穿过胎盘进入胎儿体内，导致胎儿中性粒细胞在外周破坏。妊娠期间服用的某些药物(如噻嗪类利尿药)可通过抑制增殖或使破坏增加等途径引起新生儿中性粒细胞减少。

外周血中出现直接针对中性粒细胞的免疫球蛋白可见于Felty综合征，表现为类风湿关节炎、脾肿大和中性粒细胞减少三联症(参见第312章)。切脾后中性粒细胞计数增加的Felty综合征患者的血浆中在手术后也有低度的抗中性粒细胞抗体。某些病人中性粒细胞降低的同时伴有LGL细胞数增高。脾肿大伴有中性粒细胞在外周的阻留和破坏还可见于溶酶体蓄积病和门脉高压。

中性粒细胞增多 中性粒细胞血症其原因有中性粒细胞生成增加，骨髓释放增加或附壁缺陷(表64-2)。最重要的急性因素为感染。急性感染时的中性粒细胞增多既有生成增多又有骨髓释放增加。慢性感染和某些骨髓增殖性疾病时骨髓中中性粒细胞生成也增多。糖皮质激素可以诱导骨髓中性粒细胞释放和边缘池细胞的动员。肾上腺素释放或伴有剧烈运动、情绪激动或应激状态等可以使脾脏和肺脏中附壁的中性粒细胞入血，在数分钟内就可使外周血中性粒细胞数增加一倍。感染或其他类型的急性炎症引起的、由边缘池

表64-2 中性粒细胞增多的原因

生成增多
特发性
药物诱导——糖皮质激素
感染——细菌，真菌，但病毒感染少见
炎症反应——烧伤，组织坏死，心肌和肺梗死，高敏状态，胶原血管性疾病
骨髓增殖病——粒细胞白血病，骨髓样化生(myeloid metaplasia)，真性红细胞增多症
骨髓释放增加
糖皮质激素
急性感染(内毒素)
炎症——烧伤
迁徙缺陷
药物引起——肾上腺素，糖皮质激素，非甾体消炎药
应激，情绪激动，剧烈运动
I型白细胞粘附缺陷(整合素β链，CD18缺陷)；2型白细胞粘附缺陷(选择素配体CD15s，唾液酸化Lewis^{x}缺陷)
复合因素
代谢疾病——酮症酸中毒，急性肾衰，子痫，急性中毒
药物——锂盐
其他——转移瘤，急性出血或溶血

释放和骨髓动员同时导致的外周血白细胞数在 10000 ~ 25000/μl 之间的白细胞增高通常是可逆的。持续性白细胞增高，数目达到 30000 ~ 50000/μl 甚至更高者称为类白血病反应。这个名词常用来把这种程度中性粒细胞增高和白血病区分开来。类白血病反应的循环中性粒细胞通常是成熟的，来源也不是单克隆性的。

中性粒细胞功能异常 表 64-3 列出了常见的遗传和获得性吞噬细胞功能异常。相关疾病最好从粘附、趋化和杀菌等几方面功能的异常来考虑。重要的遗传性吞噬细胞功能缺陷性疾病的临床特点参见表 64-4。

表 64-3 粒细胞和单核细胞疾病的类型

功能	功能异常的原因		
	药物诱发	获得性	遗传性
粘附聚集	阿斯匹林、秋水仙素，酒精，糖皮质激素、布洛芬，炎痛息康(piroxicam)	新生儿、血液透析	1 和 2 型白细胞粘附缺陷
变形能力		白血病、新生儿、糖尿病，中性粒细胞不成熟	
趋化性	糖皮质激素(大剂量)，金诺芬(auranofin)，秋水仙素(作用较弱)，保泰松，萘普生，消炎痛，门介系-2	烧伤，恶性肿瘤，营养不良，牙周疾病，新生儿，系统性红斑狼疮，类风湿关节炎，糖尿病，败血症，流感病毒感染，单纯疱疹病毒感染，肠病性肢皮炎(Acrodermatitis enteropathica)	Chédiak-Higashi 综合征，中性粒细胞特异颗粒缺乏，高 IgE-反复感染(Job)综合征，Down 综合征，α-甘露糖苷酶缺陷，严重联合免疫缺陷病，Wiskott-Aldrich 综合征
杀菌能力	秋水仙素，环磷酰胺，糖皮质激素(大剂量)	门血病、再障，某些中性粒细胞减少，吞噬刺激素(tuftsin)缺陷，烧伤，败血症，新生儿，糖尿病，营养不良，AID	Chédiak-Higashi 综合征，中性粒细胞特异颗粒缺乏，慢性肉芽肿性疾病，IFN-γ 受体缺陷，IL-12 受体缺陷，IL-12 缺乏

表 64-4 遗传性吞噬细胞功能异常：分型特征

临床特征	细胞生物学或分子生物学缺陷	诊断
儿童慢性肉芽肿性疾患(70% X 连锁，30% 常染色体隐性遗传)		
皮肤、耳、肺、肝脏和骨的过氧化氢酶阳性细菌(如金黄色葡萄球菌，Burkholderia cepacia，曲霉菌，紫色色杆菌等)感染；病原微生物难于培养；伴有肉芽肿形成的重度炎症反应，常有淋巴结化脓；肉芽肿可引起胃肠道和泌尿生殖道梗阻；牙龈炎，口疮性溃疡，脂溢性皮炎	中性粒细胞、单核细胞和嗜酸性粒细胞缺乏 4 个 NADPH 氧化酶亚单位中的一种，导致呼吸爆发缺陷	NBT 试验；中性粒细胞无过氧化物和 H_2O_2 产生；NADPH 氧化酶组分的免疫印迹检查
Chédiak-Higashi 综合征(常染色体隐性遗传)		
反复发作的化脓性感染，特别是金葡菌引起的；许多患者在青春期发展成淋巴瘤样疾病；牙周疾病；部分患者有部分眼皮肤白化病、眼震，进行性外周神经病，智力发育迟缓	趋化性和吞噬溶酶体融合能力下降，呼吸爆发活性降低，骨髓释放缺陷，皮肤窗(skin window)异常	Wright 染色时可见中性粒细胞存在巨大初级(primary)颗粒，并有含其他颗粒的细胞出现
特异颗粒缺陷(常染色体隐性遗传?)		
皮肤、耳和肺窦道(Sinopulmonary tract)反复感染；伤口愈合延迟；炎症反应减轻；出血素质	趋化功能异常，呼吸爆发和杀菌功能受损，受到刺激后不能上调趋化因子和粘附因子受体，颗粒蛋白转录缺陷	中性粒细胞缺乏次级(特异性)颗粒(Wright 染色)，缺乏中性粒细胞特异性颗粒内容物(即乳铁蛋白)、缺乏防御素，血小板 α 颗粒异常

续表

临床特征	细胞生物学或分子生物学缺陷	诊断
髓过氧化物酶缺陷(常染色体隐性遗传)		
在合并其他一些疾患，如糖尿病时可发生念珠菌病和其他真菌感染，其余情况下临床无特殊表现	转录前或后缺陷导致髓过氧化物酶缺乏	中性粒细胞缺乏过氧化物酶
白细胞粘附缺陷(常染色体隐性遗传)		
1型：脐带脱落延迟，中性粒细胞持续增多，皮肤粘膜反复感染，牙龈炎和牙周疾病	吞噬细胞粘附、聚集、移动、趋化和对C3bi-包裹的颗粒的吞噬能力受损；白细胞整合素的CD18亚单位产生缺陷	用抗LFA-1(CD18/CD11a)，Mac-1或CR3(CD18/CD11b)，p150，95(CD18/CD11c)的单抗检查可发现吞噬细胞表面含CD18的整合素的表达水平下降
2型：严重智力发育低下，身材矮小，Bombay(hh)血型，反复感染，中性粒细胞增多	吞噬细胞沿内皮细胞排列的能力受损	用抗CD15s单抗检测可发现吞噬细胞表面表达唾液酸化的Lewis^{x}下降
高IgE-反复感染综合征(常染色体显性)(Job综合征)		
湿疹性或瘙痒性皮炎，皮肤“冷”脓肿，反复发作的金葡菌肺炎伴支气管胸膜瘘和囊肿，轻度嗜酸性粒细胞增高，皮肤粘膜念珠菌病，先天性过敏症，特征性面容，阻塞性肺病，脊柱侧弯，乳牙脱落过晚	部分患者趋化功能受损，抑制性T细胞活性下降	临床特征，血清IgE大于2000IU/ml，血清中抗金葡菌IgE增高，血清和唾液中抗金葡菌IgA水平降低或缺乏
分枝杆菌易感症(常染色体显性和隐性型)		
严重的局部或播散性的Calmette-Gutrin杆菌，非结核分枝杆菌，沙门杆菌感染，historiasmosis，肉芽肿形成不良	IFN-γ分泌水平低下导致不能有效杀灭细胞内微生物；IFN-γ受体，IL-12受体，IL-12p40突变	IFN-γ受体1水平低下或异常增高；细胞因子分泌和功能分析

粘附功能异常 已发现两种类型的白细胞粘附缺陷(LAD)，均为常染色体隐性遗传。这种缺陷导致中性粒细胞不能从血管中渗出进入感染部位，引起白细胞血症，并容易发生感染(图64-4)。LAD1患者存在CD18突变，由于CD18是整合素LFA-1、Mac-1和P150，95的共有组分，因而这种突变导致中性粒细胞和内皮之间的紧密粘附的缺陷。而CD18/CD11b(Mac-1)形成的异源二聚体也是补体来源的调理素C3bi(CR3)的受体。编码CD18的基因位于21号染色体长臂的远端。突变表达的差异决定了临床表现的严重程度。临床重型白细胞粘附蛋白表达完全丧失，此时炎症性细胞因子不能增加中性粒细胞或激活的T、B细胞上粘附蛋白的表达。LAD1患者的中性粒细胞(和单核细胞)不能很好地粘附于内皮细胞和蛋白包被的表面，同时其扩散、聚集和趋化能力均受损。LAD1患者表现为皮肤、口腔和生殖道粘膜、呼吸道和胃肠道等部位反复发作的细菌和真菌感染；由于细胞不能贴壁而出现持续的白细胞增高(中性粒细胞计数15000～20000/μl)；在严重病例还有脐带残断脱落延迟的病史。感染，特别是皮肤感染，病灶可为坏死性，边界不断扩大，愈合缓慢，痂生成不良。致病菌中金黄色葡萄球菌和肠革兰氏阴性杆菌最常见。Sle^x(CD15s)是中性粒细胞上可与内皮细胞选择素结合的配体，它的异常将导致LAD2。

中性粒细胞颗粒异常 中性粒细胞最常见的缺陷是髓过氧化物酶缺乏，为常染色体隐性遗传导致的主要颗粒的缺陷，发病率为1/2000。单纯髓过氧化物酶缺陷的患者临床上并没有防御功能受损的表现，因为其他的防御系统如过氧化氢的生成将增加。中性粒细胞的杀菌能力受损但并没有完全丧失。髓过氧化物酶缺陷可以使机体其他获得性防御系统的缺陷更严重。其中一种获得性髓过氧化物酶缺陷发生于粒单细胞白血病和急性髓系白血病。

Chédiak-Higashi综合征(CHS)比较罕见，是由于溶酶体转运蛋白LYST缺陷引起的一种常染色体隐性遗传性疾病。CHS1基因位于1q42，编码*LYST*。这种蛋白为正常颗粒的积累和排出所必需。CHS患者的中性粒细胞

(和所有含有溶酶体的细胞)都存在特征性的大颗粒(彩图 V-34A)。各种病原体导致的感染在 CHS 患者很常见。由于溶酶体颗粒和吞噬体融合的速度变慢，CHS 患者中性粒细胞和单核细胞的趋化功能受损，杀菌速度异常，NK 细胞的功能也受到影响。

特异颗粒缺陷是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病，这种疾病患者的次级颗粒及其内容物还有初级颗粒成分防御素的生成障碍。杀菌功能的缺陷导致严重的细菌感染。其中一种特异颗粒缺陷是由于 CCAAT/增强子结合蛋白-ε 的突变引起，这种蛋白可以调控颗粒成分的表达

慢性肉芽肿性疾患 慢性肉芽肿(CGD)是一组由粒细胞和单核细胞氧化代谢异常引起动疾患。尽管 CGD 很少见，发病率约为 1/200000，但它是中性粒细胞氧化代谢异常的重要模型。大多数 CGD 是 X 连锁隐性遗传，约有 30%的患者为常染色体隐性遗传。编码细胞膜上四种蛋白的基因的突变引起了各种 CGD。两种蛋白(一种 91kDa 蛋白，在 X 连锁 CGD 时出现过异常；另一种为 22kDa 蛋白，在一种常染色体隐性遗传性 CGD 时缺失)形成细胞膜上细胞色素 b-558 的异源二聚体。另外两种蛋白(47 和 67kDa，在其他类型的常染色体隐性遗传性 CGD 时出现异常)位于胞浆中，在细胞活化后可与细胞色素相互作用，形成 NADPH 氧化酶，是过氧化氢生成所必需。CGD 患者白细胞产生的过氧化氢严重不足。引起各种缺陷的基因都已经被克降、测序和定位。CGD 患者的特征性表现是过氧化氢酶阳性微生物(指那些能够分解自身产生的过氧化氢的细菌)引起的感染数目增加。CGD 患者发生感染时，炎症反应通常很广泛，即使应用适当的抗生素，淋巴结化脓也很常见，易发生口腔溃疡和鼻孔慢性炎症。肉芽肿多见，有时可阻塞胃肠道或泌尿生殖道。炎症增多可能反映了趋化因子和抗原的降解障碍，导致中性粒细胞持续聚集。巨噬细胞杀灭细胞内病原微生物的能力受损，可能会导致持续的细胞介导的免疫反应和肉芽肿形成。

单核巨噬细胞

单核巨噬细胞系统包括原始、幼稚和成熟单核细胞以及构成原来所谓“网状内皮系统”的结构各异的组织巨噬细胞。巨噬细胞是一种寿命较长的吞噬细胞，具有中性粒细胞的许多功能。它们还是分泌细胞，参与许多与中细粒细胞不同免疫和炎症过程。单核细胞通过渗出离开血循环的过程比中性粒细胞慢得多，它在血液中的半寿期为 12～24 小时。

血液中的单核细胞到达组织后，将分化为巨噬细胞(“big eaters”)，后者具有适合特定解剖部位特点的特定功能。在肺脏、脾脏、肝脏和骨髓的毛细血管壁中，巨噬细胞含量特别丰富，在上述部位巨噬细胞将清除血液中的微生物和其他有毒物质。肺泡巨噬细胞、肝脏枯否细胞、脾巨噬细胞、腹膜巨噬细胞、骨髓巨噬细胞、淋巴巨噬细胞、脑小胶质细胞和树突状巨噬细胞均具有特定的功能。巨噬细胞分泌的物质包括溶酶体、中性蛋白酶、酸性水解酶、精氨酸酶、补体成分、酶抑制物(纤溶酶、α_2-巨球蛋白)、结合蛋白(转铁蛋白、纤维连接蛋白、转钴胺Ⅱ)、核苷(原文为 nu-side)和各种细胞因子(TNF-α；IL-1，-8，-12 和-18)。IL-1(第 17 和 305 章)有许多功能，包括在下丘脑启动发热反应，从骨髓动员白细胞，激活淋巴细胞和中性粒细胞。TNF-α 是一种致热源，可以有 IL-1 的许多作用，并在革兰氏阴性菌性休克的发病中起重要作用(第 124 章)。TNF-α 可刺激巨噬细胞和中性粒细胞产生过氧化氢和相关毒性氧颗粒。另外，TNF-α 还可诱导引起许多慢性疾病的复杂消耗状态(恶液质)的代谢异常。

巨噬细胞分泌的其他物质包括反应性氧和氮代谢物、生物活性脂质(花生四烯酸代谢物和血小板活化因子)、趋化因子、集落刺激因子和刺激纤维母细胞和血管增生的物质。巨噬细胞有助于调节淋巴细胞的增殖并参与杀伤肿瘤、病毒和某些细菌(结核分枝杆菌和单核细胞增多性李斯特菌)。单核细胞是清除细胞内病原微生物的主要效应细胞。在某些炎症刺激下巨噬细胞可以融合成巨细胞并进一步形成肉芽肿，这种能力由 IFN-γ 控制，对于清除细胞内微生物非常重要。IFN-γ 诱导产生的一氧化氮也是一种重要的效应因子，可以杀灭细胞内结核杆菌和利什曼原虫。

巨噬细胞在免疫应答中也起重要作用(第 305 章)。它们可以加工抗原并把加工后的抗原呈递给淋巴细胞，巨噬细胞分泌的细胞因子可以调控并指导淋巴细胞的发育和功能。通过把免疫复合物和其他物质清除出血，巨噬细胞还参与了自身免疫反应。巨噬细胞上免疫球蛋白受体(FcγRⅡ)的多态性决定了机体对某些感染性和自身免疫性疾病的易感性。在创伤修复过程中，巨噬细胞可清除衰老细胞，它们还参与了动脉粥样硬化的形成。巨噬细胞弹性蛋白酶介导了吸烟引起的肺气肿的发生。

单核巨噬细胞系统疾患

中性粒细胞的许多疾患可牵涉到单核巨噬细胞。

因此抑制骨髓中性粒细胞生成的药物也可引起单核细胞减少。应激或应用糖皮质激素后可出现暂时的单核细胞减少。单核细胞增多可见于以下疾病：结核、布氏杆菌病、亚急性细菌性心内膜炎、洛基山斑疹热、疟疾和内脏利什曼原虫病(黑热病)等。单核细胞增多还见于肿瘤、白血病、骨髓增殖综合征、溶血性贫血、慢性原发性中性粒细胞减少和肉芽肿性疾病如结节病、局灶性肠炎和某些胶原血管病。LAD、高 IgE-反复感染(Job)综合征、CHS 和 CGD 等疾病患者的单核巨噬细胞系统都存在一定程度的缺陷。

在某些播散性非结核性分枝杆菌感染而且 HIV 阴性的患者中，可有单核细胞来源的细胞因子的生成受损，IFN-γ 受体 1 和 2 的遗传性缺陷将影响单核细胞杀伤细胞内寄生虫的能力。IL-12 是 IFN-γ 最强的诱生剂，因此，IL-12 及其受体的缺陷也会使单核细胞杀灭寄生虫的能力受损(图 64-5)。

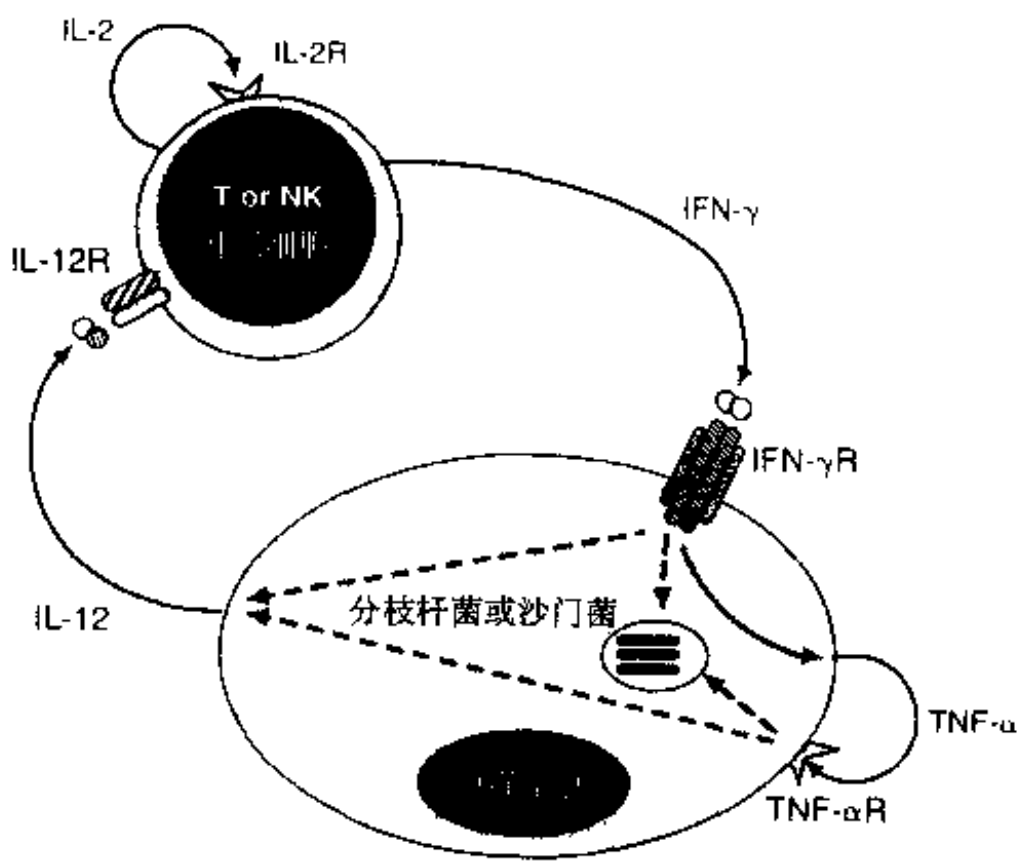


图 64-5 淋巴-巨噬细胞的相互作用在对抗分枝杆菌和其他一些细胞内病原体如沙门菌的感染中起重要作用。

分枝杆菌可感染巨噬细胞，引起细胞分泌 IL-12，后者可通过其受体活化 T 或 NK 细胞，T 或 NK 细胞活化后可分泌 IL-1 和 IFN-γ。IFN-γ 可通过其在巨噬细胞表面的受体上调 TNF-α 和 IL-12 的表达，并可促使巨噬细胞杀灭其内部微生物。细胞因子及其受体的突变类型可见于严重的非结核分枝杆菌感染和沙门杆菌血症。

某些病毒感染会损伤单核吞噬细胞的功能。例如，流感病毒感染将导致单核细胞趋化功能异常。HIV 可通过 CCR5 感染单核吞噬细胞，这种趋化因子受体可以作为 CD4 的辅因子共同介导 HIV 进入细胞。T 淋巴细胞可分泌 IFN-γ，后者可诱导 FcR 的表达、诱导吞噬作用，并刺激单核吞噬细胞和中性粒细胞产生过氧化氢。在某些疾病，如 AIDS 中，IFN-γ 分泌减少；而在其他一些疾病，如 T 细胞淋巴瘤中，过多的 IFN-γ 可能会导致脾脏巨噬细胞吞噬红细胞。

急性感染、应激和糖皮质激素治疗后会出现单核细胞减少。单核细胞减少还可见于再生障碍性贫血、毛细胞白血病、急性粒细胞白血病，或者是骨髓毒性药物的直接作用的结果。

嗜酸性粒细胞

嗜酸性粒细胞和中性粒细胞有许多共同点：形态相同，都含有许多溶酶体成分，都具有吞噬功能，都含有氧代谢物。但嗜酸性粒细胞可以表达一种特殊的趋化因子受体，并可以对一种特殊的趋化因子，嗜酸细胞活化趋化因子(eotaxin)起反应。对于嗜酸性粒细胞的作用了解不多。嗜酸性粒细胞的生存时间比中性粒细胞长，和中性粒细胞不同的是，组织中的嗜酸性粒细胞可再次参与循环。在大多数感染中，嗜酸性粒细胞显得不那么重要。但在侵袭性肠道寄生虫感染时，如钩虫病、血吸虫病、类圆线虫病、弓蛔虫病(toxocariasis)、旋毛虫病、线虫病、棘球囊虫病和囊尾蚴病时，嗜酸性粒细胞是机体防御体系的核心。嗜酸性粒细胞还和支气管哮喘、皮肤过敏反应以及其他超敏状态有关。

嗜酸性粒细胞的显著特征是具有染成红色(瑞氏染色)嗜酸性颗粒，颗粒的晶体核由一种富含晶氨酸的蛋白(主碱蛋白)构成，该蛋白具有组氨酶活性，在机体对抗寄生虫感染的过程中起重要作用。嗜酸性颗粒还含有一种特异性酸性过氧化物酶，可以催化过氧化氢氧化多种物质的过程，从而有助于杀灭病原微生物。

酸性过氧化物酶，在过氧化氢和卤化物存在的情况下，可在体外启动肥大细胞的分泌活动，从而促进炎症反应。嗜酸性粒细胞含有阳离子蛋白，其中部分可与肝素结合，降低其抗凝活性。嗜酸性粒细胞来源的神经毒素和酸性阳离子蛋白具有核糖核酸酶的活性，可以杀灭呼吸道合胞病毒。嗜酸性粒细胞胞浆中含有夏克-雷登结晶蛋白(Charcot-Leyden crystal protein)，是一种六角形的双锥体结构，最早在一白血病患者中观察到这种蛋白，然后又在哮喘患者的痰液中找到；这种蛋白是一种溶血磷脂酶，可以降低某些溶血磷脂的毒性。

有些因素可以提高嗜酸性粒细胞在机体防御方面的功能。T 细胞来源的因子可以增强嗜酸性粒细胞杀灭寄生虫的能力。肥大细胞可以分泌过敏毒素类嗜酸性粒细胞趋化因子(ECFa)，后者可以增加嗜酸性粒细胞补体受体的数目，并提高嗜酸性粒细胞对寄生虫的

杀伤效应。巨噬细胞分泌的嗜酸性粒细胞集落刺激因子(如 IL-5)可以促进骨髓产生嗜酸性粒细胞，并使之活化以杀灭寄生虫。

嗜酸性粒细胞增高症

外周血嗜酸性粒细胞计数大于 500/μl 时称为嗜酸性粒细胞增高症。除寄生虫感染以外，其他许多情况也很常见。组织中嗜酸性粒细胞可明显增高而不伴有外周血计数增加。嗜酸性粒细胞增多最常见的原因是药物(碘化物、阿斯匹林、磺胺类药物、呋喃妥因、青霉素和头孢菌素)的过敏反应。嗜酸性粒细胞增高还和一些过敏性疾病如枯草热、哮喘、湿疹、血清病、过敏性结节性脉管炎和天疱疮等有关。嗜酸性粒细胞增高还发生于胶原血管性疾病(如类风湿关节炎、嗜酸性粒细胞增高性筋膜炎、过敏性血管炎和动脉周围结节等)和恶性疾患(如霍奇金病、蕈样霉菌病、慢性粒细胞白血病以及发生于肺、胃、胰腺、卵巢和子宫的恶性肿瘤)以及 Job 综合征和 CGD。在肠道寄生虫感染时通常会出现嗜酸性粒细胞增高。IL-5 是主要的嗜酸性粒细胞增长因子。治疗性应用 IL-2 和 GM-CSF 经常会引起暂时性的嗜酸性粒细胞增高。嗜酸性粒细胞增高最显著的综合征是 Loeffler 综合征、热带肺源性嗜酸性粒细胞增高症、Loeffler 心内膜炎、嗜酸性粒细胞白血病和原发性高嗜酸性粒细胞综合征(50000～100000/μl)。

原发性高嗜酸性粒细胞综合征是一组异源性疾病，共同特点是原因不明的长期嗜酸性粒细胞增高，伴有心脏、中枢神经系统、肾脏、肺脏、胃肠道和皮肤等器官和系统的功能障碍。所有患者的骨髓均受累，但最严重的并发症为累及心脏和中枢神经系统。临床表现和器官功能障碍的差异很大。受累组织可见到嗜酸性粒细胞，而毒性嗜酸性蛋白如嗜酸性阳离子蛋白和主碱蛋白等的局部沉积可能是导致组织损伤的原因。在心脏，病理变化可导致血栓形成、心内膜纤维化和限制性心内膜心肌病。其他器官系统的组织损伤与此相似。引起嗜酸性粒细胞增高的机制不清。糖皮质激素通常可使升高的嗜酸性粒细胞降低。在糖皮质激素无效的患者，细胞毒药物如羟基脲可成功地降低其外周血嗜酸性粒细胞计数并显著改善其预后。IFN-α 对某些病人有效，包括那些对羟基脲无反应的患者。对于存在心血管系统并发症的患者应采取积极的药物和手术等措施以控制病情。

嗜酸性粒细胞增高-肌痛综合征是累积多个系统的一种疾病，有明显的皮肤、血液和内脏表现，经常转变为慢性病程，偶尔可以致命。其特点是嗜酸性粒细胞增高(嗜酸性粒细胞计数可大于 1000/μl)，同时合并通常可导致行动障碍的肌肉疼痛而无其他明确原因。可以出现嗜酸性粒细胞性筋膜炎、肺炎和心肌炎；神经疾患导致的呼吸衰竭；以及脑病等。本病是由于摄入了沾染有左旋色氨酸的物质引起。嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞和纤维母细胞在受累组织中积聚，但它们在起病中的作用不清。嗜酸性粒细胞和纤维母细胞的活化以及嗜酸性粒细胞来源的毒性蛋白在受累组织的沉积可能对发病有一定作用。有证据显示 IL-5 和 TGF-β 可能介导了本病的发生。治疗主要是清除含有左旋色氨酸的物质并应用糖皮质激素。大部分病人可完全康复、保持稳定或缓慢恢复，但本病致死率可达 5%。

嗜酸性粒细胞减少

嗜酸性粒细胞减少见于应激状态如急性细菌感染时和糖皮质激素治疗后。急性细菌感染时发生嗜酸性粒细胞减少的机制不清，但和内源性糖皮质激素无关，因为在肾上腺全切的动物中仍可以发生。嗜酸性粒细胞减少没有已知的不良后果。

高 IgE-反复感染综合征

高 IgE-反复感染(HIE)综合征或称为 Job 综合征是一种罕见的多系统疾病，可累及免疫系统、骨、牙齿、肺和皮肤。趋化性异常是其特征，但并非所有患者均存在。本病的分子基础不清，某些病例呈现与 4q 相连锁的常染色体显性遗传。本病患者有特征性的面容：鼻梁宽阔、脊柱后侧突伴有骨质疏松、以及湿疹。乳牙生长无异常但不能正常脱落，常需要拔除。患者反复发生肺窦和皮肤感染，但炎症程度比在同等程度感染时正常人出现的炎症要轻许多，因此曾被称为“冷脓肿”。部分患者病情相当严重，但无明显症状，此时需要高度警惕，有可能存在感染。一般认为冷脓肿是趋化性受损的表现，吞噬细胞不能及时到达炎症部位而且数量不足，或由于某种淋巴因子抑制了趋化反应。但这种患者趋化缺陷的差异很大，而且防御机制受损的根本原因非常复杂，目前为止，了解不多。

实验室检查和治疗

白细胞计数、分类和骨髓检查后常进行以下检查：

骨髓储备情况(类固醇激素刺激试验)、循环池细胞贴壁的情况(肾上腺素刺激试验)和贴壁能力的检查(内毒素刺激试验)(图 46-3)。Rebuck 皮窗试验或体内水泡分析可以检测白细胞和炎症介质在皮肤局部积聚的能力,因此可以用这些体内试验来评价机体的炎症反应。在体外检测核吞噬细胞的聚集、粘附、趋化、吞噬、脱颗粒和杀灭病原微生物(指金黄色葡萄球菌)的能力将有助于准确发现细胞和体液免疫缺陷。四唑氮蓝(NBT)试验可以检出氧代谢物缺陷的患者,其原理是氧代谢产物可以把可溶性的黄色 NBT 还原成深蓝色的甲惚(formazan),而后者是一种显微镜下可见的不溶性物质。有关超氧化物和过氧化氢的检查可以进一步明确中性粒细胞的氧化功能。

中性粒细胞减少或功能缺陷的患者炎症反应常常延迟。因此这些病人中尽管可能存在严重感染,但临床表现却很轻微,同时要注意有可能出现少见的感染。出现早期感染征象就应当进行迅速积极处理,包括细菌培养、应用抗生素并对脓肿行外科引流。常需要长时间应用抗生素。在 CGD 患者中预防性应用抗生素(TMP-SMZ)可以降低致命性感染的发生率。对于 CGD 患者短期应用糖皮质激素可以减轻肉芽肿引起的胃肠道或泌尿生殖道梗阻。重组人 IFN-γ 可以非特异性地增强吞噬细胞的功能,因此可以把 CGD 患者的感染率降低 70%并减轻感染的严重程度。IFN-γ 可以增加在 CGD 患者中预防性应用抗生素的效果。推荐剂量是50$\mu g/m^2$,皮下注射,每周 3 次。IFN-γ 还被成功地用来治疗麻风病、非结核分枝杆菌感染和内脏利什曼原虫病。

严格的口腔卫生护理可以减少但不能根除牙龈炎、牙周疾病和口腔溃疡的发生。用洗必太漱口和用过氧化氢-碳酸氢钠牙膏刷牙对许多患者有帮助。对于 Job 综合征患者应用口腔抗真菌药物(氟康唑)可以减少皮肤粘膜念珠菌感染的发生。雄激素、糖皮质激素、锂盐和免疫抑制治疗都曾被用来恢复生成障碍所致的中性粒细胞减少患者的髓系造血功能。重组 G-CSF 治疗某些类型生成障碍所致的中性粒细胞减少效果很好,特别是对那些肿瘤化疗相关的中性粒细胞减少。慢性中性粒细胞减少患者如果骨髓储备良好,就不需要预防性应用抗生素。

持续性或周期性中性粒细胞计数小于 500/μl 的患者应该在中性粒细胞减少期间预防性应用抗生素和 G-CSF 并能获益。口服 TMP-SMZ (160/800mg)每天两次可以预防感染。CGD 患者按此剂量治疗时,真菌感染并没有增加。也可应用口服喹诺酮类药物如诺氟沙星或环丙沙星。

细胞毒性化疗过程中出现严重的持续性中性粒细胞减少时,TMP-SMZ 可以预防卡氏肺囊虫感染。这些患者以及那些吞噬细胞功能缺陷的患者应该避免接触空气中的土壤、灰尘或富含曲霉菌或其他真菌孢子的腐败物质(覆盖物,有机肥)。没有证据显示限制自由活动或社交行为可以降低感染危险。

骨髓移植有可能治愈某些先天性的吞噬细胞缺陷(第 115 章)。但是骨髓移植的并发症仍很严重,而且在严格的医疗护理条件下,吞噬细胞功能缺陷患者可以生存许多年而不发生威胁生命的感染。LAD1 和 CGD 患者基因缺陷明确后,已经进行了一系列针对遗传性白细胞疾病的基因治疗试验。

参考文献

GRIMBACHER B et al: Hyper-IgE syndrome with recurrent infections—an autosomal dominant multisystem disorder. N Engl J Med 340:692, 1999

HOLLAND SM et al Abnormal regulation of interferon-γ, interleukin-12, and tumor necrosis factor-α in human interferon-γ receptor 1 deficiency. J Infect Dis 178:1095, 1998

HOLLAND SM, GALLIN JI: Disorders of phagocytic cells, in *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 3d ed. JI Gallin, R Snyderman (eds), Philadelphia, Lippincott-Williams & Wilkins, 1999

HUNTER MG, AVALOS BR: Deletion of a critical internalization domain in the G-CSF receptor in acute myelogenous leukemia preceded by severe congenital neutropenia. Blood 93:440, 1999

LEKSTROM-HIMES JA et al. Neutrophil-specific granule deficiency results from a novel mutation with loss of function of the transcription factor CCAAT/enhancer binding protein-ε. J Exp Med 189:1847, 1999

LOCATI M, MURPHY PM: Chemokines and chemokine receptors: Biology and clinical relevance in inflammation and AIDS. Annu Rev Med 50:425, 1999

NEUFELD G et al: Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors FASEB J 13:9, 1999

ROSENBERG HF: The eosinophil ribonucleases. Cell Mol Life Sci 54:795, 1998

SEMENZATO G et al: The lymphoproliferative disease of granular lymphocytes: Updated criteria for diagnosis Blood 89:256, 1997

WINKELSTEIN JA et al: Chronic granulomatous disease Report on a national registry of 368 patients. Medicine (Baltimore) 79:155, 2000

第三部分

遗传和疾病

65 人类遗传学基本原理

董玉君 译

遗传学对医学实践的影响

对于疾病的遗传学基础的认识正飞速增长。一系列技术革新引起了相关信息的迅速增加，这些技术包括如聚合酶链式反应(PCR)、DNA 自动测序技术等，人类基因组计划(HGP)的快速进展更是加剧了这种情况。尽管前景美好，但要把遗传学知识应用到日常的医学实践中还有很多困难。目前为止，遗传学最重要的影响是加深了我们对病因和发病机理的认识。在不远的将来，我们就可以期待遗传学在疾病的诊断、预防和治疗中发挥更大的作用(第 68 和 69 章)。

遗传性疾病的范围要比通常所认为的广泛得多。例如约有 3%的怀孕妇女将生下有遗传疾病或出生缺陷的婴儿。儿科和成人的住院病人中约有 10%涉及遗传性疾病。如果把那些复杂的多因素遗传性疾病如糖尿病和心血管疾病也计算在内，这个数目还将大大增加。遗传性疾病的广泛性加上它的严重程度和慢性性质，已经给整个社会造成了很大的经济、社会和感情负担。

历史上的遗传学主要强调染色体和代谢疾病，反映了很长时间以来的技术水平只能诊断这类疾病。例如，用细胞遗传学方法就可以诊断 21 三体(Down 综合征)和 X 单体(Turner 综合征)(第 66 章)。同样的用生物化学分析技术就可以诊断代谢性疾病(如苯丙酮尿症和家族性高胆固醇血症)。最近 DNA 诊断技术的进展已经把遗传学拓展到了医学的各个专业领域。在心脏病领域最近确定了遗传性心肌病的分子基础和使人易患心律失常的离子通道缺陷(第 230 和 238 章)。在神经病学中，遗传学已经明确很多神经退行性变的病理生理基础(第 359 章)，血液病方面的变化很大，最初只是对血红蛋白病进行遗传学描述，现在已经了解红细胞膜缺陷、凝血障碍和血栓性疾病的分子基础(第 106 和 117 章)。目前已经非常清楚肿瘤的发生和转移能力都有其遗传基础(第 81,82 和 83 章)。

遗传学研究获得的新概念可以用来阐明很多以前弄不清楚的问题。例如，尽管许多不同的遗传学缺陷都可以引起外周神经病变，但是髓鞘正常折叠的破坏经常是最终引起发病的共同途径(第 379 章)。肥胖病的某些遗传基础大概都能归结到山前阿黑皮素(proopiomelanocortin)代谢所产生的肽段以及 MC4R 受体这一生理途径，由此也就明确了控制食欲的重要机制(第 77 章)。同样的情况也存在于 Alzheimer 病，这种疾病也有在遗传学上截然不同的几种类型，有的类型具有神经元纤维缠结(第 362 章)。发现的致病基因日益增多，这将有助于明确某些重要生理过程中的细胞学机制。具体例子包括确定了囊性纤维化传导调控(CFTR)基因、编码营养不良素(dystrophin)的 Duchenne 肌营养不良(DMD)基因、导致无软骨发育不良性侏儒的纤维母细胞生长因子受体-3(FGFR3)基因。同样，转基因和基因敲除模型有助于明确基因的生理功能。遗传学方法在感染性病原体的检出方面也有很大的应用价值，临床上已用于鉴定一些难于培养的病原体，如分枝杆菌、病毒和寄生虫(第 121 章)。在很多方面，分子遗传学都提高了诊断性检查的可行性和准确性，加深了我们对疾病本身的病理生理学的理解，而且还正在开辟全新的治疗途径，如基因治疗(第 69 章)。

人们越来越清楚，遗传背景几乎在每一种疾病中都起了一定的作用。如果考虑到疾病的易感性、遗传背景和环境的相互作用、机体对疾病和药物的反应或药物的代谢等情况，则上述观点的正确性更不容置疑。尽管过去人们大都是通过那些罕见的单基因遗传病来认识遗传学的，但是许多疾病，如高血压、哮喘、糖尿病以及对心血管疾病和脑部疾病的易感性确实都受

到了遗传背景的影响，这一点可以从这些患者的家族史中得到证实。这些复杂的遗传性状涉及许多不同基因的作用，而那些可以改变疾病危险性的环境因素也参与了疾病的发生(第 68 章)。

遗传信息增加的速度是非常快，这对医生和保健人员是一个很大的挑战。用于创新的术语和技术还在不断更新。许多遗传信息还存放在计算机的数据库中或发表在基础科学期刊上。正在兴起的生物信息学有望简化这些令人望而生畏的大量新信息。例如现在通过一个互联网站点(www.genlink.wu-stl.edu)就可以很方便地从器官系统、疾病或基因搜索基因测试中心。单基因遗传病的大量信息已分别被总结成摘要，并不断更新，称为“网上人类的孟德尔遗传病”(OMIM; www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/)。随着人类基因组计划的进展，上述和其他一些数据库(www.gene-bank.com)将迅速扩大。

染色体和 DNA 复制

染色体中 DNA 的结构

人类基因组的大小 人类基因组包括 23 对不同的染色体，其中有 22 对常染色体(1～22)以及 X 和 Y 性染色体。成熟细胞为二倍体，即细胞中含有两套同源的 22 条常染色体和一对性染色体。女性有两条 X 染色体(XX)，而男性有一条 X 和一条 Y 染色体(XY)。减数分裂导致生殖细胞(精子和卵子)为单倍体，含有一套 22 条常染色体和一条性染色体。受精时来自父母的同源染色体重新组成二倍体基因组。每一次细胞分裂(有丝分裂)时，染色体都将发生复制、配对、分离和平均分配到两个子代细胞等过程(第 66 章)。

据估计整个人类基因组大约含有 100000 个(目前认为是 30000 基因，编码约 100000 种蛋白，译者注)基因，分布在 23 对染色体上。基因是一个功能单位，它的转录是受到精密调控的，编码的产物是细胞内具有某种生理功能的蛋白或 RNA。在历史上之所以能发现基因，是因为它们携带某种可以传递给下一代的特定性状。

人类基因组 DNA 每个单倍体大约含有 30 亿个碱基对。通常测量 DNA 长度的单位是 1000bp(千碱基，kb)或者 1000000bp(兆碱基，Mb)。并非所有的 DNA 都编码功能基因。事实上编码基因的 DNA 只占了总 DNA 的 10%～15%。其余的 DNA 中有相当一部分具有高度重复序列，功能尚不清楚。重复序列和不编码基因的非重复序列在 DNA 折叠成染色质(DNA 与组蛋白结合后形

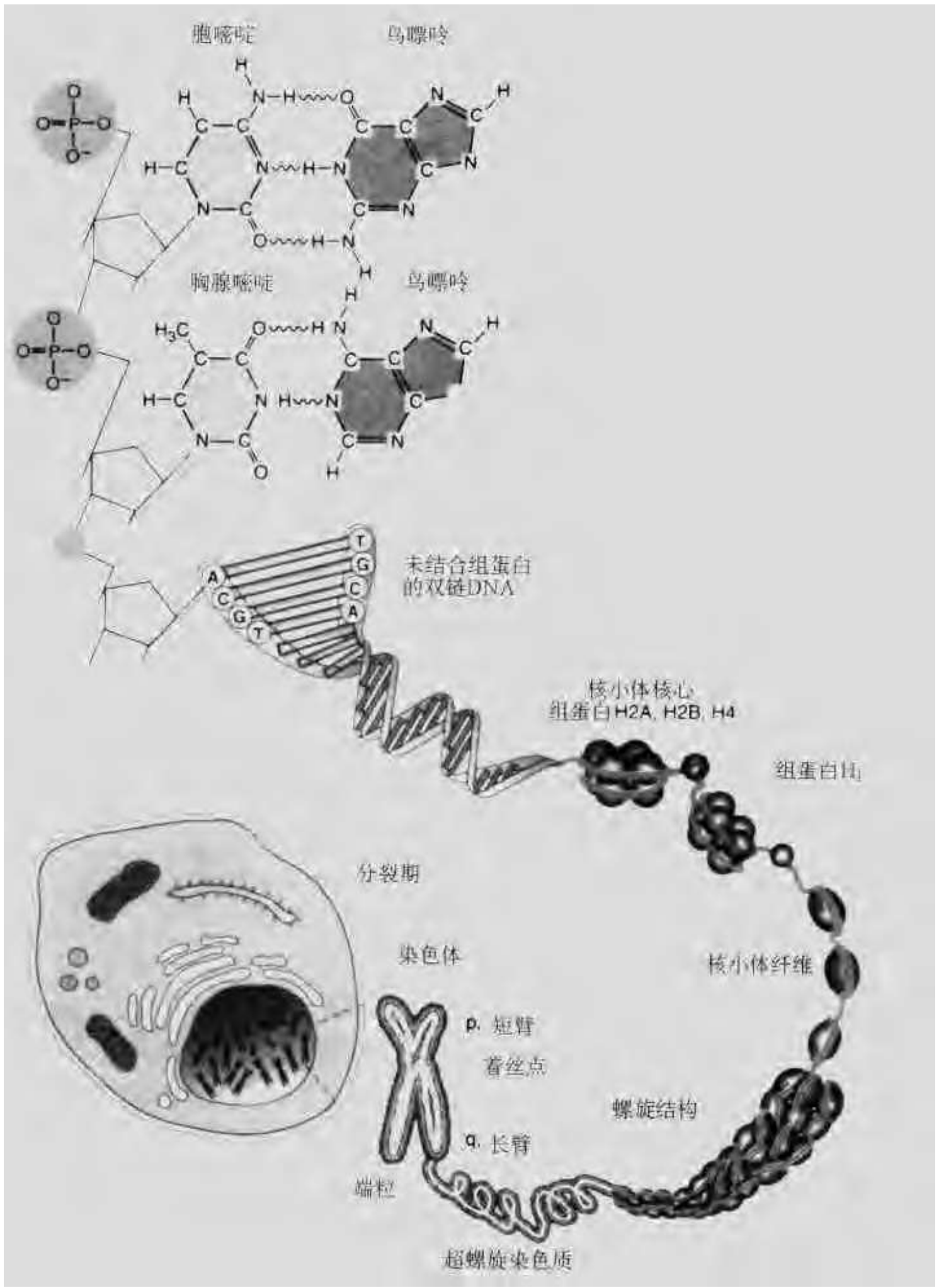


图 65-1 染色质和染色体的结构。

链 DNA 以组蛋白和非组蛋白为核心缠绕而成的核小体构成。核小体进一步组成螺线管样结构。染色体的特征性结构是在细胞周期的分裂期具有长臂(q)和短臂(p)。

成)和染色体的过程中有一定的作用(图 65-1)。假如只有 10%的基因组 DNA 表达，总共有 100000 个基因，每个基因平均即为 3kb。有不少基因就是这么长，但总的来说基因的长度差别很大，有的基因仅为几百个碱基对，而另一些，如 DMD 基因，却非常巨大(2Mb)。

DNA 结构 基因都是由线性 DNA 链构成。DNA 是一个由四种不同碱基构成的双螺旋，这四种碱基是腺嘌呤(A)、胸腺嘧啶(T)、鸟嘌呤(G)和胞嘧啶(C)。在 DNA 的整个双螺旋结构中，腺嘌呤与胸腺嘧啶、鸟嘌呤与胞嘧啶靠氢键配对。DNA 的许多显著特点使它成为传递遗传信息的理想物质。它相对稳定，至少和 RNA 以及蛋白相比是如此。DNA 的双链结构和极其严格的碱基对互补特性使它在细胞分裂的过程中能进行高保真复制。如下所述，碱基的互补性还可以把遗传信息沿如下途径传递：DNA→RNA→蛋白(图 65-2)。信使 RNA(mRNA)由 DNA 双螺旋的所谓的有义链编码，再由核糖体翻译成蛋白。

四种不同的碱基可以构成巨大的遗传多样性。在基因的蛋白编码区，DNA 碱基排列成遗传密码，即三个碱基编码一种特定氨基酸。4 种碱基可组成 64 (4^3)种不同的三联密码。每一密码编码 20 种不同氨基酸中的一种，或者代表翻译调控信号，如翻译终止信号。由于密码子的种类比氨基酸的种类多，因此遗传密码子具有简并性，也就是说，几种不同的密码子可代表同一种氨基酸，而且大部分氨基酸都如此。通过不同密码子的组合以及密码子组合成不同的长度，可以产生极其多样的蛋白一级结构。

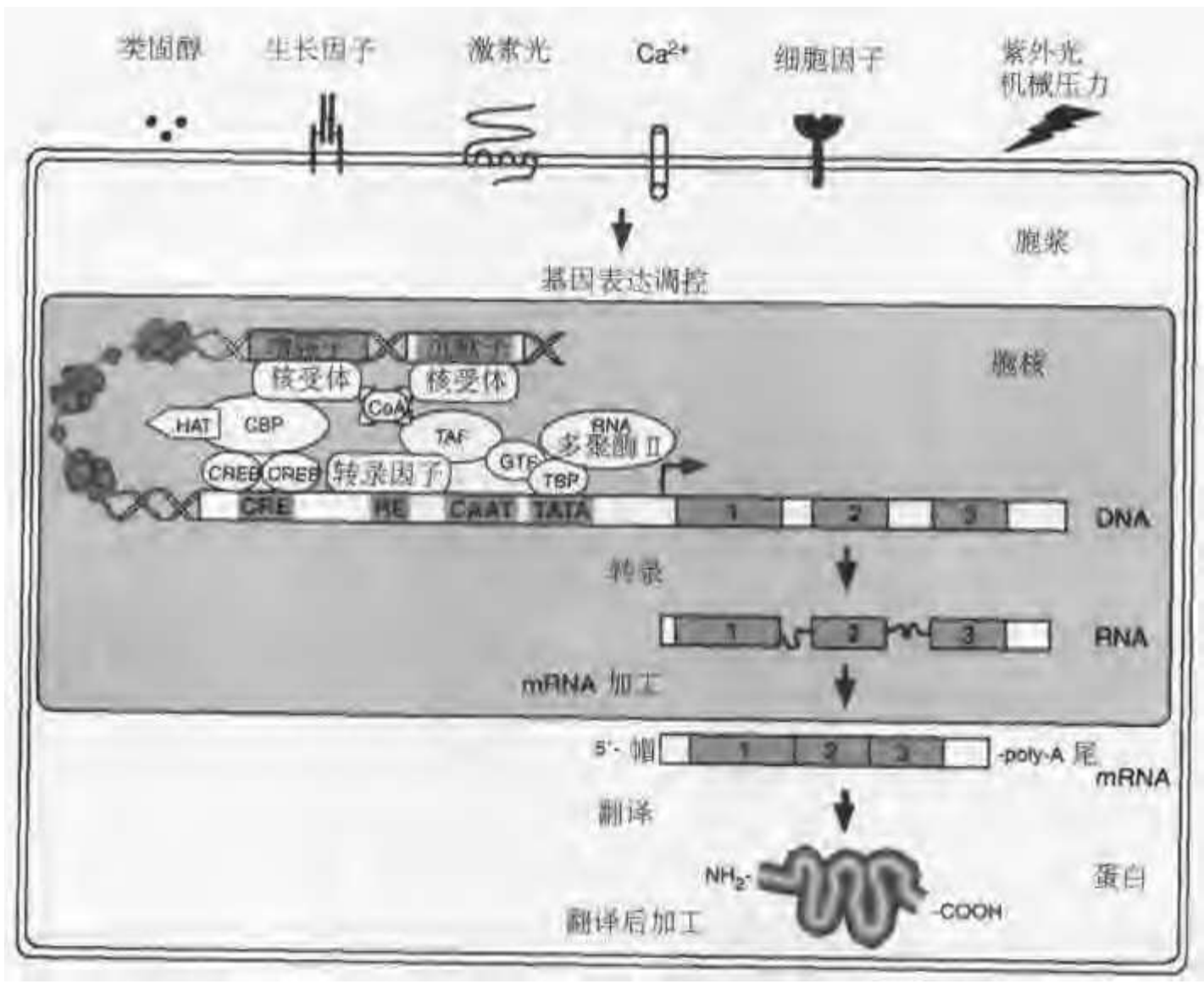


图 65-2 遗传信息的传递。

通过转录因子与基因调控区的相互作用，许多细胞外信号可以激活细胞内信号传导的级联反应，引起基因表达的改变。RNA 聚合酶可以 DNA 为模板转录成 RNA，切除内含子序列后就成为 mRNA。以 mRNA 为模板翻译成多肽链，通过翻译后加工即可形成成熟蛋白。HAT，组蛋白乙酰转移酶；CBP，CREB 结合蛋白；CREB，cAMP 反应元件结合蛋白；CRE，cAMP 反应元件；CoA，Co 活化因子；TAF，TBP 相关因子；GTF，通用转录因子；TBP，TATA 结合蛋白；TATA，TATA 盒；RE，反应元件；NH_2，氨基末端；COOH，羧基端。

DNA 复制和有丝分裂

在下列两种情况下，DNA 中的遗传信息会传递到子代细胞：(1)体细胞进行有丝分裂，细胞分裂时二倍体(2n)基因组完全复制；(2)生殖细胞进行减数分裂，在此过程中染色体由二倍体型(2n)减少为单倍体(1n)(第 66 章)。

有丝分裂前，细胞离开静止状态或称 G_0 期并进入细胞的增殖周期(第 82 章)。经过 G_1 期一个关键的检查点(checkpoint)后，细胞进入 DNA 合成期(S 期)，在这一期中，每一条染色体中的 DNA 均进行自我复制，形成两套姐妹染色单体(2n→4n)。DNA 复制需要高度保真，以避免把错误信息传递给下一代细胞。由于 DNA 错配或修复错误引起的遗传病包括着色性干皮病、Bloom 综合征、共济失调型毛细血管扩张症和遗传性非息肉病性结肠癌(HNPCC)等。在这些疾病患者中，发生肿瘤的几率都很高，因为它们很容易发生其他突变(参见第 81 章)。在 DNA 合成完成后，细胞进入 G2 期，在进入有丝分裂前通过第二个检查点。此时染色体浓聚，在有丝分裂中期染色体沿赤道板排列。附着在着丝点上的两条相同的姐妹染色单体分离并向细胞两极移动(图 66-3)。在分离的两套染色单体周围分别形成新的核膜后，细胞分开形成两个子代细胞，并恢复二倍体状态(2n)。

减数分裂时基因的配列和分离

减数分裂只发生于性腺的生殖细胞。它与有丝分裂有一些共同点，

但在分裂过程中减数分裂有两个不同的步骤，从而把染色体数目减少到单倍体状态。另外在减数分裂过程中还存在产生遗传多样性的很活跃基因重组。在第一次细胞分裂的过程中，每一条染色体形成了两条姐妹染色单体(2n→4n)，在同源的父系和母系染色体之间会出现 DNA 交换。DNA 交换先要形成交叉，即来自父方和母方的同源染色体的相应部位发生交换(图 65-3)。通常在每一条染色体的一条臂上都存在至少一个交叉，重组在女性减数分裂时比男性多见。染色体即随机分离。由于存在 23 对染色体，因此可能存在 2^{23}(大于 8 百万)种染色体的组合。再加上重组时发生的基因交换，染色体分离可导致极其巨大的多样性，因而每一个配子在遗传学上都是独一无二的。染色体重组和独立分离的过程是进行基因连锁分析的基础，这样就可以把染色体上某一特定区域的遗传(即连锁基因)与某种疾病或遗传性状联系起来(详述见下)。

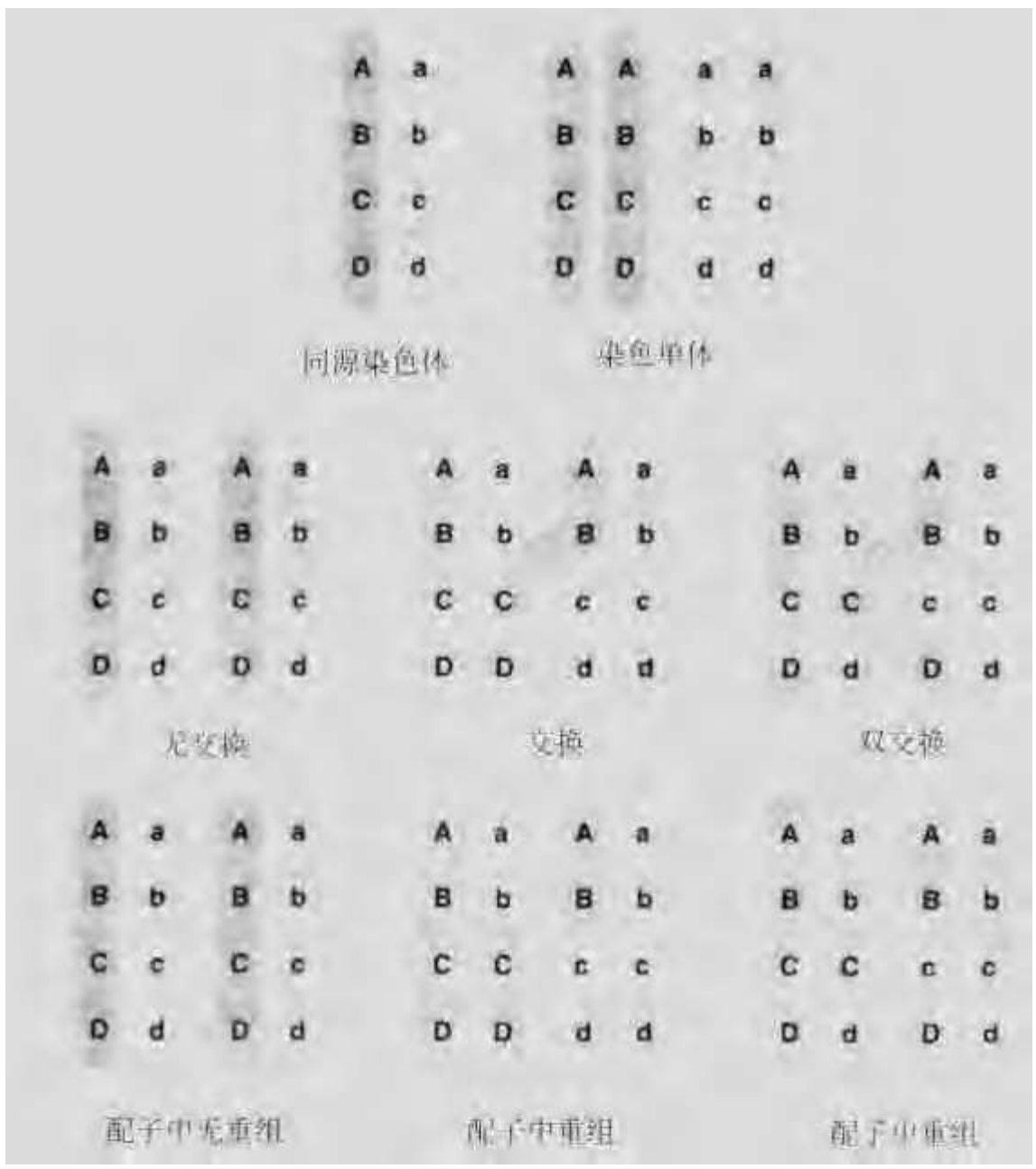


图 65-3 染色体交换和基因重组。

在嵌合体形成的过程中，染色体的两条姐妹染色单体之一与同源染色体的一条染色单体配对，通过交换可发生基因重组，导致配子中出现重组和非重组染色体片段。基因重组与父源和母源染色体的随机分离一起造成了基因的多样性，也是基因连锁概念的基础。

第一次减数分裂形成了两个子代细胞(2n)，在第二次减数分裂的过程中，每条染色体的两条染色单体再次发生分离，形成 4 个单倍体(1n)的配子。当卵子和精子相遇并受精后，两套单倍体重新结合，合子就恢复了二倍体状态(2n)。

基因表达的调控

基因表达的调控机制在基因的功能中有重要作用。一个全新的研究领域——功能基因组学就是建立在这样的概念之下：了解基因的调控和功能将使我们可以更好地理解生理现象并有助于开发新的治疗途径。基因的转录主要由转录因子调控，转录因子能与基因调控区的 DNA 序列结合。如下所述，转录因子的突变引起的遗传性疾病非常多。外遗传方面的变化(epigenetic events)，如 X 灭活和印记，也影响基因的表达，在这些事件中，DNA 甲基化和基因的静息(即抑制)和表达有关。一些遗传性疾病，如 Prader-Willi 综合征(新生儿肌张力降低、发育延迟、肥胖、身材矮小以及性腺发育不良)和 Albright 遗传性骨营养不良(甲状旁腺素抵抗、身材矮小、短指畸形，在某些亚型还有其他激素抵抗)，都与基因印迹有关。基因表达的大部分研究都集中到控制转录的调控性 DNA 元件上，但应强调的是，基因表达需要一系列步骤，还包括 mRNA 的加工、蛋白翻译和翻译后修饰，它们都是调控的作用位点(图 65-2)。

基因的结构

基因表达的产物通常是蛋白，偶尔也可以是不能被翻译的 RNA。外显子指最终拼接成 mRNA 的那部分基因片段。内含子是指两个外显子之间的区域，是 RNA 加工过程中从 RNA 前体切除的部分(图 65-2)。

基因位点还应包括控制其表达的区域。调控区通常位于转录起始位点上游(5'端)，调控元件也有可能位于内含子中或编码区的下游。上游调控区也称为启动子。最简单的启动子通常由一个 TATA 盒(可与 TATA 结合蛋白，即 TBP 结合)和启动子序列组成，这个序列可以促进活性转录复合体的形成。转录终止信号位于基因的下游或 3' 端。某些特定序列，如 mRNA 3' 端的 AAUAAA 序列，是多聚腺苷酸化(poly-A 加尾)位点的标志。加尾的过程与 mRNA 向胞浆的转运、稳定性和翻译的效率有关。严格确定调控区位置的试验要在转基因动物中表达该基因，确定该区旁侧的 DNA 序列是否足以保持该内源性基因的生长发育、组织特异性和信号反应性特征方面的功能。仅有少数基因做到了这一点，很多例子表明大片段旁侧的基因组 DNA 仅能在体内重

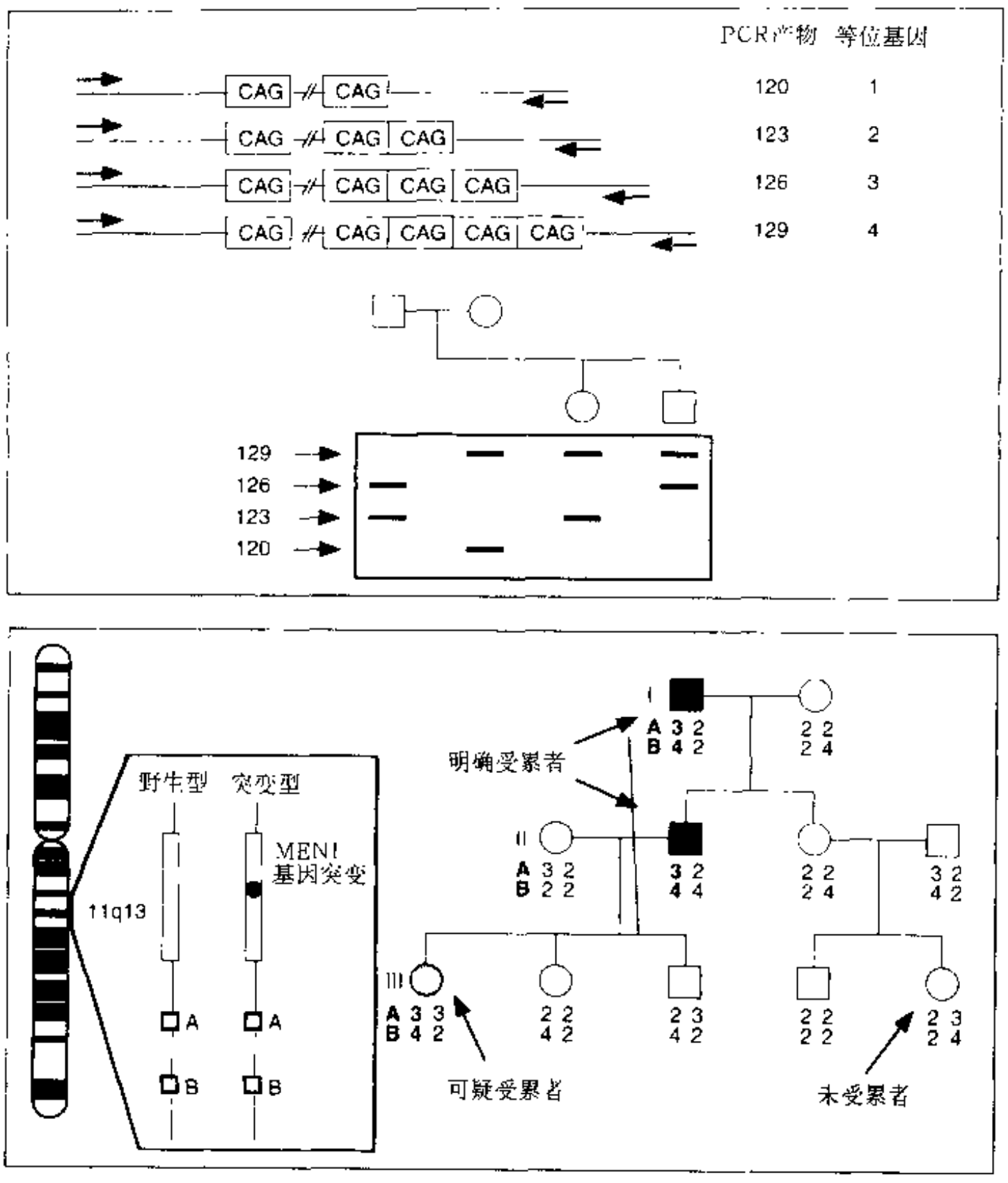


图 65-8 在多发性内分泌肿瘤 1 型(MEN-1)家系中应用 CAG 重复序列进行连锁分析。

上图用多态性微卫星标志检出不同的等位基因。本例描述了 CAG 二核苷酸重复序列的应用。用在多态性区域两侧的引物进行 PCR 扩增，产物的长度因 CAG 重复次数的不同而有一定的差异。在确定了父母体内等位基因内的特征后，就可以明确父源和母源等位基因内的传递方式。下图在多发性内分泌肿瘤 1 型(MEN-1)家系中应用微卫星标志进行基因型分析。A 和 B 为两个在染色体 11q13 上与 MEN1 基因紧密相连的微卫星标志，确定每个个体的 A 和 B 的等位基因型。以此家系为例，基因型 A3，B4 与疾病连锁，因为在两个受累个体 I-1 和 II-1 中都存在这种基因型，在未受累的子女中则不存在。因为在本家系中致病基因与 A3，B4 连锁，则 III-1 就有可能是突变的 MEN1 基因的携带者。尽管 III-5 也有 A3，B4 的基因型，但这条等位基因是她未受累的父亲(II-4)(原文为 III-4，错误，译者注)传递给她的，而 II-4 与本家系无血缘关系。A3，B4 基因型仅在本家系中与 MEN-1 的发病有关，在普通人群中无关。因此 III-5 发生这种疾病的危险性并不比普通人群显著增高。

图 65-8 显示了连锁分析应用一个例子。这个例子中，已知一种常染色体显性遗传病 MEN-1 的致病基因位于染色体 11q13。应用定点克隆技术确定了 MEN1 基因，并发现它编码一种功能尚不清楚的产物——menin。但疾病的传递方式提示 menin 的功能更类似于一种抑癌基因。受累个体继承了 MEN1 基因的一种突变，使他们发生某些类型肿瘤(甲状旁腺、垂体和胰岛)的先天倾向大增(第 339 章)。在发生了肿瘤的组织，MEN1 基因的正常拷贝经历了“第二次打击”。这种体细胞突变可能是点突变、微小缺失或者染色体片段的丢失(可以杂合性丢失，LOH 的形式检出)。在一个家庭内部，可以不必明确 MEN1 基因突变的特定类型就可以进行 MEN1 基因位点的连锁分析。应用 MEN1 附近的多态性 STRs 位点，就可以评价不同 MEN1 等位基因的传递情况，并分析传递方式和疾病发生发展情况之间的关系，就可以明确哪种等位基因与发生 MEN-1 的危险性相关。在图 65-8 显示的家系中，第一代中祖父受累，发生 MEN1 基因突变的染色体携带的等位基因型为 3 和 4，另一条 11 号染色体上的基因型为 2 和 2。与基因型 3/4 和 MEN1 位点连锁相一致的是，第二代中其子受累，而从他那里继承了 2/2 基因型的女儿正常。在第三代中，如果假定在 3/4 等位基因和 MEN1 基因之间没有发生遗传重组，则 3/4 基因型的传递就意味着 MEN-1 发病的危险性增加。在确定了一个家系内部的 MEN1 基因的特定突变后，就有可能追踪突变本身的传递情况，从而消除重组引起的不确定性。

染色体疾病

染色体疾病或称为细胞遗传学疾病是指那些由于染色体数目或结构的异常而引起的疾病。染色体数目的异常是引起流产、发育异常和畸形的常见原因。染

色体数目或结构的异常引起的疾病详见第 66 章。

连续基因综合征

DNA 序列大规模的缺失或重复可累及基因的一部分、整个基因，或者，如果累及数个基因，就引起连续基因综合征。与染色体缺失或重复有关的综合征临床表现非常广泛，由受累基因位点的数目而定。例如，cri-du-chat 综合征是最常见的一种基因缺损性疾病之一，与 5 号染色体短臂的缺失有关，但缺失的范围可从在 5p15.2 区内的很小部分到整个短臂不等。由于缺失范围变化很大，因此表型也有很大变化，可从严重的智力发育障碍和小头畸形，到单纯象猫叫一样的表现而无明显的形态或智力异常。

连续基因综合征对于新的致病基因的定位有很大帮助。因为不同患者基因缺失的范围不同，因此系统的比较表型与缺失断裂点之间的关系，就可以在基因组的关键区域中确定特定基因的位置。

单基因孟德尔遗传病

由于人类单基因遗传病的传递方式服从乔治·孟德尔(Gregor Mendel)的经典遗传原则，因此这些疾病又常被称为孟德尔遗传病。某中表型性状或疾病的遗传方式是通过家系分析确定的。一个家庭内所有受累或未受累的个体都要用标准符号在家系图中标示出来(图 65-9)。

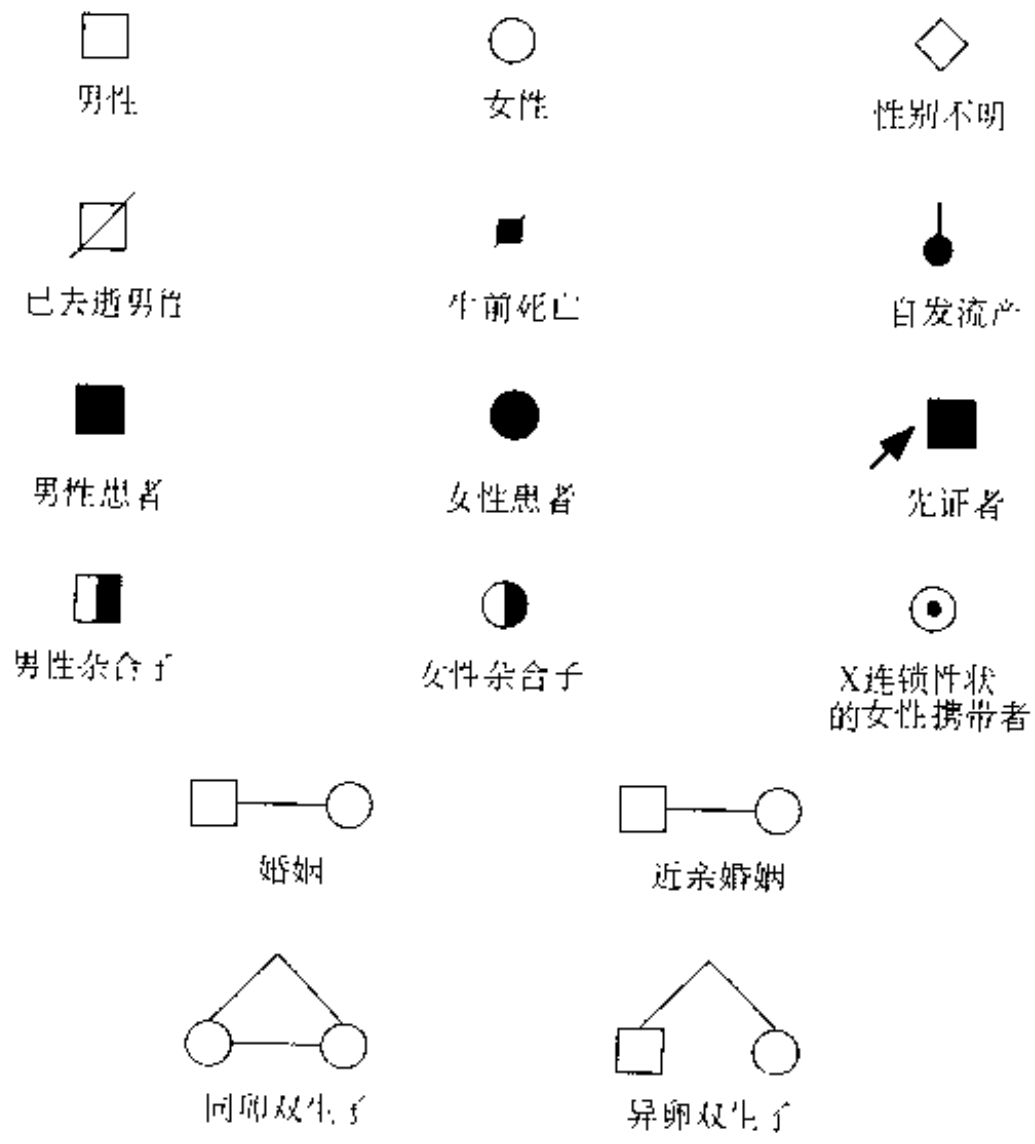


图 65-9 家系分析时的符号。

等位基因的分离原则及其由父代向子代的传递情况在图 65-10 中都有显示。用显性等位基因(A)和隐性等位基因(a)可显示孟德尔遗传的三种方式：常染色体显性、常染色体隐性和 X 染色体伴性遗传。约 65% 的人类单基因遗传病为常染色体显性遗传，25% 为常染色体隐性，5% 为 X 连锁(表 65-5)。现在这些遗传病中很多种都可以进行基因检查，而且基因检测技术在临床医学中的作用越来越重要。

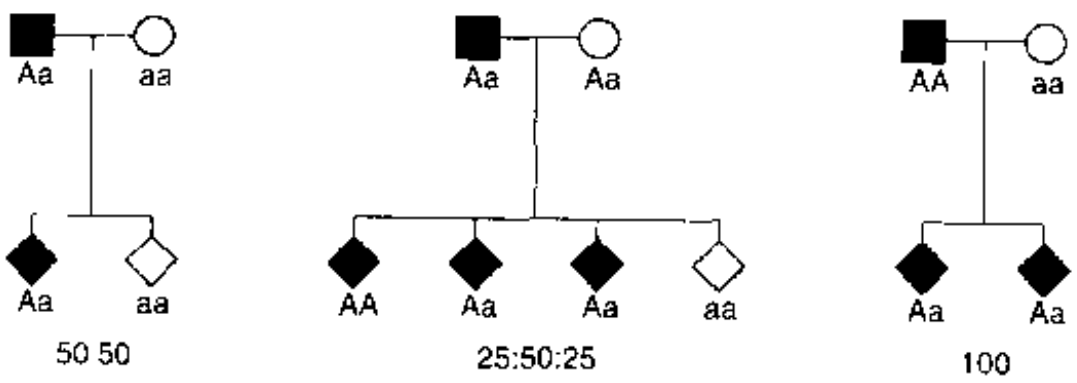


图 65-10 等位基因的分化(segregation)
图示父母有一条显性(A)和一条隐性(a)等位基因，其子女表型发生分化。等位基因的分配情况由父母基因型的不同组合决定。

常染色体显性遗传病 常染色体显性遗传病特别重要，因为一条等位基因的突变就足以引起这种疾病。隐性遗传病的发病机制相对简单，大多涉及基因功能的丧失，显性遗传病就不同了，它的发病机制多种多样，而不少发病机制与该基因的生理作用无关。

在常染色体显性遗传病中，连续各代都有人受累；未受累个体的后代不发病，男女发病比例相同，因为缺陷基因位于 22 对常染色体上(图 65-11A)。常染色体显性突变是某一特定位点的两条等位基因中的一条发生了改变。因为减数分裂时两条等位基因随机分离，因此后代受累的几率是 50%。除非存在一新的胚系突变，一般说来，受累个体的父母中必有一人受累。基因型正常的孩子不会传递这种疾病。由于外显率和表现度的差异(详见上述)，常染色体显性遗传病的临床表现可能会有所不同。正是由于这种临床表现的差异，有时会使得确定遗传方式很困难。

但是应当认识到某些个体有时会从正常的父母那里获得一个突变基因。在配子形成过程中细胞分裂的晚期，经常发生全新的胚系突变，这也解释了为什么同胞兄弟很少受累。如前所述，胚系突变较常发生于年龄较大的男性。例如，带有可引起马凡综合征的全新的胚系突变的父亲的平均年龄是 37 岁，而通过遗传传递这种疾病的父亲的平均年龄约为 30 岁。

常染色体隐性遗传病 常染色体隐性遗传病的临床表现比显性遗传病更为单纯。绝大多数等位基因的突变都引起功能的全部或部分丧失。这些突变经常涉

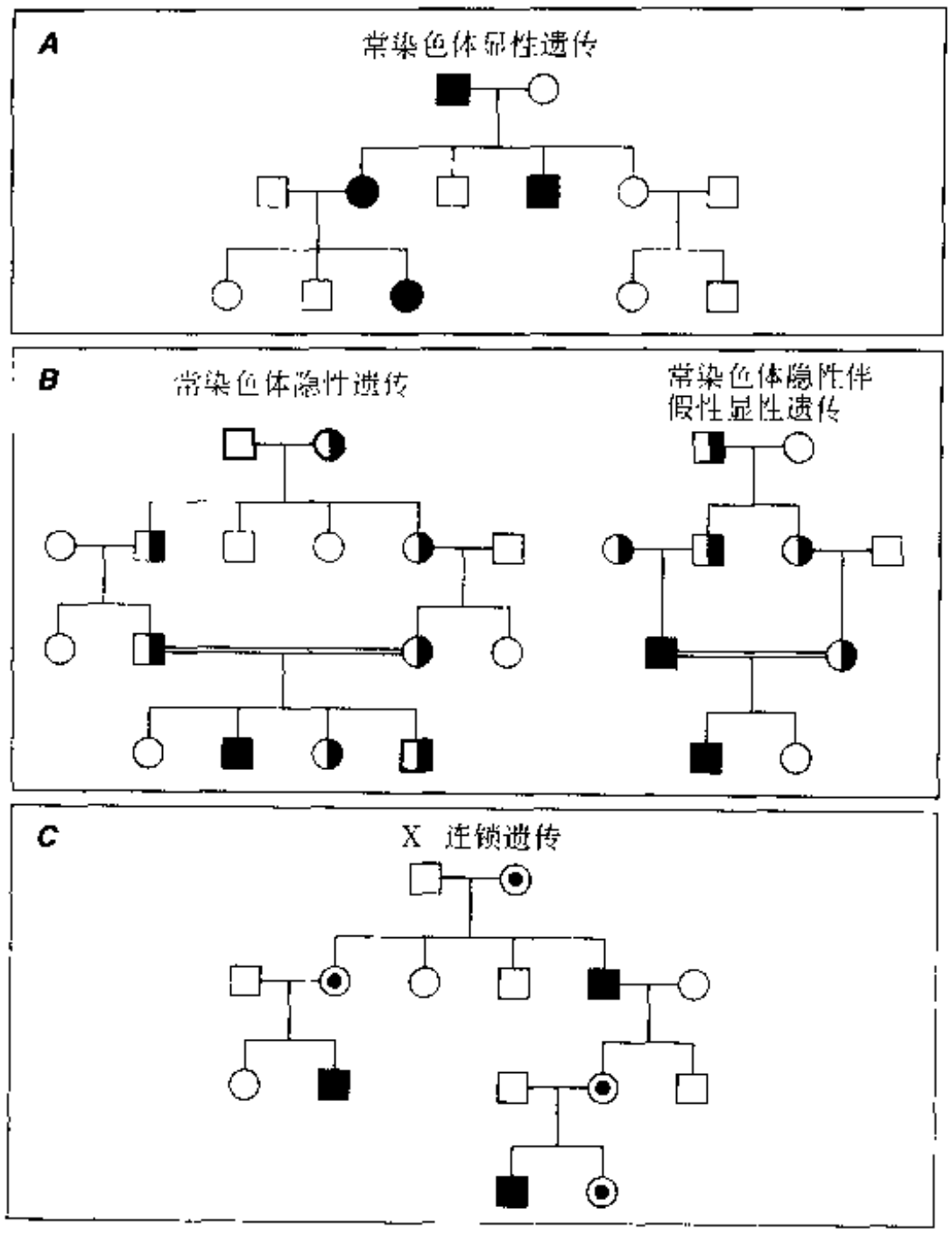


图 65-11 显性、隐性和 X 连锁遗传。

及代谢途径中的酶、受体或信号传导途径中的某些蛋白。尽管大多数隐性遗传病都很少见，但某些隐性遗传病，如镰状细胞贫血、囊性纤维化和地中海贫血等的发生率相对较高，可部分用杂合状态的选择性生物学优势来解释(详见下述)。

在常染色体隐性遗传病中，受累个体，不论性别，都是这种单基因突变的纯合子或复杂杂合子。除了一些很重要的个例以外，常染色体隐性遗传病都很少见，而且大都有近亲结婚的遗传背景。尽管某种缺陷基因的杂合子携带者通常无临床症状，但与正常人相比，他们还是有某些细微的表型差别，只有用非常精密的检查手段或在特定的环境因素影响下，这些差异才有可能表现出来。例如，在镰状细胞性贫血中，正常情况下杂合子无症状。但在脱水或氧分压下降时，杂合子中也可发生镰刀细胞危象(第 106 章)

大多数情况下，受累个体的父母都是杂合子。这种情况下，后代基因型正常的几率是 25%，呈现杂合子状态的可能性为 50%，出现隐性基因纯合子的风险为 25%(图 65-11B)。如果父母中一个为未受累杂合子，另一个为受累纯合子，则子女发病的可能性就增加到了 50%。这时家系图谱分析的结果就和常染色体显性遗传相似(假显性)。与常染色体显性遗传病不同，全新的阴性基因的突变很少有临床表现，因为这种突变通常导致无症状携带者状态。

X-连锁遗传病 男性只有一条 X 染色体；因此女儿通常都是继承其父的 X 染色体再加上其母两条 X 染色体中的一条。儿子则继承其父的 Y 染色体和一条母亲的 X 染色体。因此，X-连锁遗传病的特点是：(1)没有父→子的传递；(2)受累男性患者的所有女儿无一例外都是突变基因的携带者(图 65-11C)。X 染色体上基因突变的致病风险在男性和女性中有很大差别。因为男性只有一条 X 染色体，他们是突变基因的半合子；因此无论突变基因是显性或隐性，男性都更可能表现出突变的表型。女性可以是突变基因的杂合子或纯合子，这个基因可能为显性或隐性。X-连锁显性或 X-连锁隐性这两个词只适用于描述女性中的突变表型。另外，X 染色体上基因的表达还受到 X-染色体灭活的影响(详见下述)。

Y-连锁遗传病 Y 染色体上仅有小部分基因已弄清楚。其中一个，性别决定区 Y 因子(sex-region determining Y factor，SRY)或称为睾丸决定因子(testis-determining factor，TDF)，对正常男性发育非常关键。正常情况下，Y 染色体和 X 染色体之间很少有 DNA 序列的交换 因为 SRY 区临近一个 X 或 Y 染色体上高度同源的假常染色体区(pseudoautosomal region)，某些情况下会造成 SRY 区的交换(crossing-over)。这种染色体易位可以导致出现核型为 XY 的女性，Y 染色体缺乏 SRY 区；和核型为 XX 的男性，但其中一条 X 染色体上有 SRY 区(第 338 章)。SRY 基因的点突变也会导致出现基因型为 XY，但表型为不完全女性的个体。绝大多数这些突变都是新发生的。精子减少/精子缺乏症的男性患者通常伴有 Y 染色体长臂的微小缺失，涉及了一个或多个精子缺乏症因子(AZF)基因。

单纯孟德尔遗传方式的几个例外

线粒体疾病 每个线粒体内都有几个拷贝的环状染色体。线粒体 DNA 主要编码 tRNAs 和参与氧化磷酸化和 ATP 生成过程的呼吸链的蛋白成分。线粒体基因组由母系传递，因为精子显然不参与受精卵胞浆成分的形成。受累母亲的所有孩子都将发生这种病，但是受累父亲不会把这种病传递给自己的孩子。细胞分裂过程中野生型和突变型线粒体的比例可能会发生变动，

有缺陷线粒体成分的差异成为胞浆的异质性(heteroplasmia)，这种现象可以部分解释线粒体疾病中常见的表型差异，线粒体疾病的详细内容参见第67章。

嵌合体 嵌合体指个体的某种组织中存在两种或以上基因型的细胞群。通常是在胚胎、胎儿或宫外发育期间发生突变造成的。突变发生时胎儿所处的发育阶段决定了胚系细胞和/或体细胞是否受累。胚胎早期有丝分裂过程中染色体没有分离导致的嵌合状态，将导致体内持续存在一种以上基因型不同的细胞群，就像某些Turner综合征患者表现的那样(第338章)。体细胞嵌合体的特点是发生了基因改变的体细胞的不均匀分布。例如McCune-Albright综合征就是由发生在发育早期的刺激性G蛋白α(stimulating G protein, $G_s\alpha$)的激活性突变引起的(第343章)。临床表现随着突变组织分布的差异而改变；表现包括分泌性激素、引起青春期早熟的卵巢囊肿、多骨纤维性结构不良(polyostotic fibrous dysplasia)、café au-lait皮肤色素沉着、分泌生长激素性垂体腺瘤和高功能性自主性甲状腺结节等(第336章)。

X-灭活、印迹和单亲二体 依据经典的孟德尔遗传原理，突变基因来源于父亲或者母亲对基因的表型的表达没有影响。但是，有些例外也很重要。X-灭活使女性所有细胞中的一条X染色体上的大部分基因不能表达。常染色体中某些特定区域也存在基因失活现象。这种称为基因组印迹(genomic imprinting)的现象将导致体内一条父源或母源等位基因的优势表达。在那些传递方式由上一代受累者性别决定的疾病中，这种现象有重要的病理生理意义，因此，基因组印迹现象也在某些遗传性疾病的表达中有重要作用。两个经典的例子是Prader-Willi综合征和Angelman综合征(第66章)。Prader-Willi综合征的特征是婴儿活动减少、肥胖、肌张力减退(hypotonia)、智力发育迟缓、身材矮小和低促性腺激素性性腺功能减退症(hypogonadotropic hypogonadism)。Prader-Willi综合征患者的基因缺失主要发生在父源15号染色体上。Angelman综合征的临床表现主要有智力发育迟缓、癫痫发作、共济失调和肌张力低下，在15号染色体的相同位置也有基因缺损，但不同的是这些缺失主要发生在母源15染色体上。这两种综合征也可由单亲二体(uniparental disomy)引起，这不是15号染色体缺失所致，而是由同时继承了两条父源(Angelman综合征)或母源(Prader-Willi综合征)染色体引起。

基因组印迹和相关的一些等位基因排斥(Allelic exclusion)现象可能比目前文献记录的要常见，因为要检查特定组织或单个细胞中父源和母源等位基因mRNA的表达水平是很困难的。基因组印迹和单亲二体现象还参与了其他一些疾病和肿瘤的发病(第66章)。葡萄胎内含有一套数目正常的二倍体染色体，但都是父源的。卵巢畸胎瘤(Ovarian teratomata)的情况正好相反，46条均为母源染色体。胰岛素样生长因子Ⅱ(IGF-Ⅱ)印迹基因的表达参与了癌前病变Beckwith-Wiedemann综合征(BWS)的发病(第81章)。患这种病的孩子躯体过度生长，伴有器官肥大和偏身肥大(hemihypertrophy)，胚胎性恶性疾患，如Wilm瘤的发病率增高。正常情况下仅父源IGF-Ⅱ基因活化，而母源IGF-Ⅱ基因是失活的。IGF-Ⅱ基因的印迹是受到H19基因的调控的，而后者编码不能翻译成蛋白的转录本。H19基因甲基化的失调或丧失将导致IGF-Ⅱ印迹的松懈，使两条等位基因都有表达。这种与DNA序列改变无关的可遗传的基因表达方式的改变被称为实验胚胎学变化(epigenetic effects)；研究人员逐渐认识到这些改变可能在人类疾病甚至衰老中起着非常重要的作用(第9章)。

体细胞突变 许多肿瘤综合征患者具有发生肿瘤的先天倾向。但是要形成肿瘤还需要再发生一次体细胞突变(第81章)。在视网膜母细胞瘤，当视网膜母细胞瘤(RB)基因的两个拷贝都因体细胞突变而失活(散发视网膜母细胞瘤)或者一条等位基因存在遗传性缺陷的个体中又发生一次体细胞突变导致另一条等位基因失活(遗传性视网膜母细胞瘤)时，因为两条RB等位基因都丧失了功能，就会形成肿瘤。这种“两次打击”模型也适用于其他一些遗传性肿瘤综合征，如MEN-1(第339章)和2型神经纤维瘤(370章)。在功能缺陷的等位基因以显性方式传递，尽管肿瘤形成是受累组织抑癌基因隐性丧失的结果。在另外一些情况下，典型的肿瘤形成需要多个体细胞基因发生缺陷，这个过程称为“多阶段肿瘤生成”(第82章)。

核苷酸重复序列扩增疾患

许多疾病是由于核苷酸重复序列的数目增加超过一定的阈值引起的(表65-6)。重复序列有时位于基因的编码区，如亨廷顿舞蹈症、X连锁型脊柱和延髓肌肉萎缩(SBMA, Kennedy综合征)。另外一些情况下，重复序列可能改变了基因的调控序列。如果存在序列数目的扩增，则这个DNA序列就不稳定，在细胞分裂的过程中有继续扩增的趋势。核苷酸重复序列的长度通常与疾病的严重程度成正比。如果下一代重复序列的长度比上一代长，疾病的临床表现可能更重或者发病时间更早，这种现象称为加重(提早)现象(anticipation)。例

如在亨廷顿舞蹈症中，发病年龄和三联核苷酸重复序列的长度之间就存在一定的关联(第 362 章)。在其他一些三联核苷酸重复序列动态突变引起的疾病中也可见到加重(提早)现象(表 65-6)。重复的数目有组织差异。强直性肌营养不良时肌肉组织 CTG 序列重复的数目要比淋巴细胞中的高 10 倍以上(第 383 章)。

群体遗传学及相关研究

群体遗传学概述

群体遗传学的研究重点从个体基因组的改变转移到了人群中等位基因不同基因型的分布方式。如果只有两条等位基因，A 和 a，各种基因型的分布遵从下列公式：$p^2 + 2pq + q^2 = 1$。AA 出现的频率为 p^2，Aa 为 2pq，aa 为 q^2。如果已知某等位基因的频率，就可以计算出各基因型的分布频率。同样如果知道基因型的频率，也可以计算出等位基因的频率。

随着人种和地域的差异，等位基因的分布频率也有一定的差异。例如 CFTR 基因的杂合突变在欧洲人群中很常见，在非洲人群中则很少。因为某些等位基因的变异可能会带来选择性优势，因此等位基因的频率可能发生变化。在西非地区非常常见的镰状细胞的杂合突变，比正常人对疟疾的抗性增强，因为杂合子状态的红细胞不利于疟原虫的生长。尽管镰状细胞基因的纯合子会出现严重的贫血和镰状细胞危象(第 106 章)，而杂合子因为疟疾的发生率和死亡率下降而有更高的生存可能；这种现象也导致了人群中突变等位基因的频率增高。在地理位置孤立的人群中，隐性基因的频率增高，因为人群基因总量受到限制。

等位型关联和连锁不平衡

人类疾病致病基因和易感性基因的定位时有两种基本策略：(1)如果遗传模型(参见上述内容)已知，可用经典的遗传连锁分析，模型未知时可对受累亲属进行配对连锁分析；(2)可用等位型关联(allelic association)分析进行基因定位(表 65-7)。等位型关联指一条等位基因的频率在某种疾病中显著增高或降低的情况。连锁和关联在很多方面不同。基因连锁分析应在一个家族内部或同胞中进行，而关联研究则是患病人群与正常对照人群进行比较。关联研究可以是一种案例-对照分析，研究对象包括无关受累个体和相关对照；也可以是一种以家系为基础的研究，对比受累儿童继承和未继承某些等位基因的频率。

表 65-7 疾病鉴别的基因方法

方法	指征和优点	缺点
连锁分析	单基因性状分析；适合基因组扫描；对照人群不需要；隔离人群中对多因素疾病有用	难以收集大谱系信息；对于复杂性状难以获得充足的统计数据(power)
等位基因分配方法(allele-sharing methods)		
受影响的同胞和亲属配对分析	在多基因和多因素疾病中适合鉴别易感性基因；适合基因组扫描	难以收集充足样本；对于复杂性状难以获得充足的统计数据(power)
同胞配对分析	若等位基因频率已知对照人群不需要；通过包括父母和亲属统计数据(power)能增加	
关联研究		
病例对照研究	在多基因和多因素疾病中适合鉴别易感性基因	需要大样本和匹配的对照组；在缺乏适合的对照人群中有假阳性结果
连锁失衡	适合检验候选位点明确的等位基因变体	在缺乏适合的对照人群中有假阳性结果
遗传畸变检验	不必需要亲属	

等位型关联分析在鉴定复杂疾病的易感基因时特别有效。当两个位点的等位基因共同传递的几率比预期值(以已知的等位基因频率和重组分数为基础计算)大时，这两个等位基因称为连锁不平衡。如图 65-12 所示，易感位点的等位基因发生突变，由正常的 Y 变为 Z。基因多态性位点 A 或者 B 离突变位点很近。随着时间的推移，携带有 A 和 Z 等位基因的染色体的频率在人群中不断增加，达到了 10%。疾病易感基因 Z 和等位基因 A 之间的独特的联系就是连锁不平衡的表现。尽管不是所有携带有 A 基因的染色体都同时带有致病基因，但是由于与 Z 的可能联系，使得 A 基因与发病危险性增高也有关系。这个模型提示或许将来可以通过直接确定 Z 基因的存在来更准确地预测发病的危险性。连锁不平衡对于致病基因的定位有帮助，因为这意味着两个位点，在本例中是 A 和 Z，是紧密连锁的

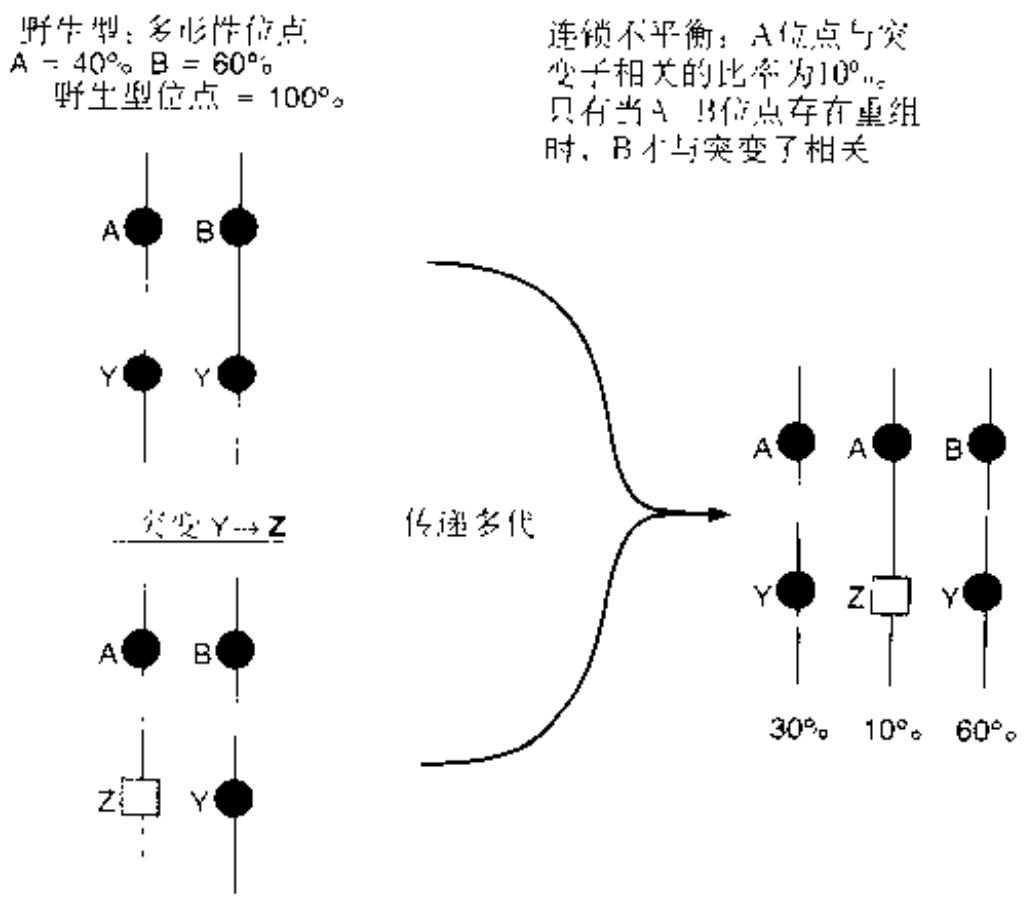


图 65-12

连锁不平衡野生型：等位基因多态性 A = 40%；B = 60%。野生型等位基因 Y = 100%。连锁不平衡：在 10% 的个体中等位基因 A 与 Z 突变相关。除非在 B 和 Z 位点之间发生重组，否则 B 与突变的 Z 位点无关。

多基因疾病和复杂遗传性状

多基因和多因素疾病的进展 许多常见病，如心血管疾病、高血压、糖尿病、哮喘、精神紊乱和某些肿瘤的临床表现都是由遗传背景、环境因素和生活方式共同决定的(表 65-8)。如果多个基因参与了表型的形成，则这个性状就被称为多基因(*polygenic*)性状；如果可能有多个基因参与了与环境因素的相互作用，则为多因素(*multifactorial*)性状。复杂性状的基因模型应该可以解释基因的异质性及其与其他基因、环境因素的相互作用、那些不与主要致病基因连锁的基因的改变也可能会影响复杂遗传性状。这种基因-基因之间的相互作用，或称为上位性(epistasis)，在需要同时存在多个基因的变异才能导致某种病理表型的多基因性状的表现过程中有重要作用。基因和环境的相互作用对于单基因和多基因疾病都有作用。苯丙酮尿症表型的表达不仅需要苯丙氨酸羟化酶基因的突变，还需要接触到苯丙氨酸(第 352 章)。另一个例子是 2 型糖尿病，发病过程中遗传、营养和生活方式等因素相互作用，共同参与发病(第 333 章)。明确那些可以促进或防止疾病发生的基因变异或遗传因素很重要，有助于预测发病风险、制定预防措施和开发新的治疗策略(第 68 章)。有关罕见单基因遗传病的研究有助于深入了解这些疾病发病的遗传和分子机制，这对于更好地理解复杂疾病很重要。例如，在确定 MODY4 型中胰岛素促进因子 1 的致病作用后，很快就发现这种因子在 2 型糖尿病的发病中也起到了一定的作用(表 65-1 和表 65-8)。

表 65-8 部分多因素和多基因疾病

疾病	基因或易感位点*	染色体定位	其他因素
1 型糖尿病	HLA-DQB1，-DRB1 (IDDM1)	6p21	病毒感染，自身免疫
	胰岛素 VNTR (IDDM2)	11p15	
	细胞毒 T 淋巴细胞 4 (CTLA-4, IDDM12)	2q33	
	IGF 结合蛋白 2，-5 (IDDM13)	2q34	
2 型糖尿病	葡糖激酶	7p15.1-15.3	饮食，能量消耗，肥胖
	胰岛素促生长因子 1 (IPF1)	13q12.1	
	胰岛素受体底物(IRS-1)	2q36	
	过氧化氢酶体增殖受体(Peroxisome proliferator receptor)γ	3p25	
	磺脲类受体(Sulfonyluera receptor)	11p15，1	
	胰岛淀粉样多肽(Amylin)	12p12，3-p12.1	
	磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶-1 (PEPCK 1)	20q24.2	
	肝细胞核因子-1α (HNIA)	12q24.2	
	胆囊收缩素受体 B	11p15.5-p15.4	
	生长激素	17q22-q24	
	与糖尿病相关的 Ras (RRAD)	16q22	
高血压	载脂蛋白 A-2	1q21-q23	食盐摄入量
	血管紧张素原	1q42-43	
	血管紧张素转换酶	17q23	
	血管紧张素受体 1	3q21-25	

续表

疾　病	基因或易感位点*	染色体定位	其他因素
高血压	G-蛋白亚单位 3	12p13	
	高血压易感位点 1（HYT1）	17q	
	高血压易感位点 2（HYT2）	15q	
冠状动脉疾病-粥样硬化	低密度脂蛋白受体	19p13.2-p13.1	饮食
	载脂蛋白 E4	19q13.2	体育锻炼
	载脂蛋白(a)	6q27	吸烟
	同型半胱氨酸	未知	糖尿病
	纤溶酶原激活剂抑制物	7q21.3-q22	高血压
			糖皮质激素
			内皮细胞感染
哮喘-支气管敏感性增高	IgE 受体	11q13	过敏原
	5q31 位点	5q32-33	污染
	MHC 位点	6p21	
	白细胞介素受体	Xq28	
躁狂抑郁症	Xq26 位点	Xq26	家庭和社会环境
	18p 位点	18p	
	4p 位点	4p	
	21q 位点	21q	
	18q 位点	18q	
银屑病	HLA-Cw6，-DR7，-B13，-Bw57，等	6p21	环境刺激
	17q 位点	17q	
	16q 位点	16q	
	20p 位点	20p	
系统性红斑狼疮	HLA-DR2，-DR3	6p21	激素
	C4 缺乏	6p21.3	不明环境刺激
	1q 位点	1q41-q42	

* 表中所列的易感基因和位点的相对重要性在不同的研究中有互相矛盾之处，在不同人群中与疾病的阳性相关情况可能会有所差异。表中所列疾病还有许多相关基因或位点未一一列出。

注意：IGF，胰岛素样生长因子；MHC，主要组织相容性抗原；VNTR，可变数目的串联重复序列。

对于患者的影响

确定致病基因　基因组医学的目的是提高医疗护理质量，应用基因分析（DNA 检查）技术，可以了解个体对某种疾病的遗传易感性，为患者选择更特异的药物治疗措施，还可以根据患者的基因型设计个体化的医疗保健措施。通过分析蛋白（如血红蛋白、载脂蛋白 E）、mRNA 或 DNA 可以推断出基因型。但是最近的技术进步使得 DNA 分析特别有意义，因为它可以用来分析几乎所有的基因，仅少数最大的基因不能分析（图 65-13）。

对于遗传病家系中那些有可能发病的个体的 DNA 应进行突变检查和连锁分析。大规模的筛查项目所使用的检查应该是高度敏感和特异，同时应是效价比高的。一个遗传筛查项目成功的先决条件包括：疾病的潜在后果很严重；通过在临床前期改变饮食、行为习惯和/或应用药物干预可以影响疾病的预后；筛查不会对患者引起任何伤害或歧视。在犹太人群中对常染色体隐性神经退行性脂质贮积病（neurodegenerative storage disease）Tay-Sacha 进行的筛查已经使该病的受累人数下降。与此相反，在非洲裔美国人群中进行的镰状细胞性状/疾病的筛查却导致了出乎预料的社会问题：人寿保险公司和雇主对该病患者的歧视。大规模筛查还存在另外的一些潜在问题。例如，对最常见的囊性纤维化的基因改变进行筛查看起来是可行而且有意义的，

续表

药　物	功　用	用法与用量	注　释
甲基多巴(methyldopa)	高血压	250-500mg 口服/6-8 次小时	通过对 α 甲基去甲肾上腺素的脱羧和 β 羟化起作用，是选择性中枢 α2 受体激动剂
肾上腺素能神经元阻断剂			
胍乙啶(guanethidine)	高血压	10-100mg 口服 1 次/日	在交感神经末梢聚剂；阻断由神经冲动引起的去甲肾上腺素释放耗竭去甲肾上腺素；显著直立性低血压
溴苄铵(bretylium)	室颤和心动过速	150-300mg 静注 1-4mg/min 静注	除阻断去甲肾上腺素释放外，对心肌电活性有直接作用
β 受体阻滞剂			
普萘洛尔(propranolol)	高血压	40-160mg 口服 2 次/日(或以上)	亲脂性，非选择性，剂量各异
	心绞痛(angina)	10-40mg 口服 3 次或 4 次/日	
	心肌梗塞	60-80mg 口服 3 次/日	延长心梗后存活期
	心律不齐	10 -30mg 口服 3 次/日或 4 次/日；1-3mg 静注	
	高血压性心脏病	20-40mg 口服 3 次或 4 次/日	
	嗜铬细胞瘤	10-20mg 口服 3 次或 4 次/日	在 α 阻滞剂作用后
	特发性震颤(Essential tremor)	20-80mg 口服 3 次/日	
	偏头痛(migraine)	20-80mg 口服 2 次或 3 次/日	
	甲状腺机能亢进	10-60mg 口服 3 次或 4 次/日	
美托洛尔(metoprolol)	高血压	50-200mg 口服 2 次/日	选择性作用于 β1，亲脂
	心肌梗塞	100mg 口服 2 次/日	延长心梗后存活期
纳多洛尔(nadolol)	高血压	80-320mg 口服 1 次/日	亲水性，非选择性
	心绞痛	80-240mg 口服 1 次/日	肾功能不全者延长用约间隔
噻吗洛尔(timolol)	高血压	10-30mg 口服 2 次/日	亲脂性，非选择性
	心肌梗塞	10mg 口服 2 次/日	延长心梗后存活期
阿替洛尔/氨酰心安(atenolol)	高血压	50-100mg 口服 1 次/日	肾功能不全者延长用药间隔，亲水；选择性作用于 β1，
吲哚洛尔(pindolol)	高血压	5-30mg 口服 2 次/日	非选择性，亲脂，有部分激动活性
	心绞痛	10mg 口服 4 次/日	
醋丁洛尔/醋丁酰心安(acebutolol)	高血压	200-800mg 口服 4 次/日	选择性作用于 β1，亲水；部分激动活性
	心动过速	200-600mg 口服 2 次/日	
喷布洛尔/环戊丁心安(penbutolol)	高血压	20-40mg 口服 1 次/日	非选择性

续表

药　物	功　用	用法与用量	注　释
倍他洛尔(betaxolol)	高血压	15-20mg 口服 1 次/日	选择性 β1；亲水
卡替洛尔(carteolol)	高血压	2.5-10mg 口服 1 次/日	非选择性，部分激动剂活性，亲水，肾功能不全者延长用药间隔
艾司洛尔(esmolol)	室上速	负荷量 500μg/kg/min（1 分钟内），后 50-200μg/kg/min 静点	选择性 β1，作用时间短
索他洛尔(sotalol)	心率失常	80-320mg 2 次/日	非选择性，亲水
比索洛尔(bisoprolol)	高血压	5-20mg 1 次/日	选择性 β1，亲脂
卡维地洛(carvedilol)	慢性心力衰竭	3.125-50mg 口服 2 次/日	非选择性，α1 阻断活性
	高血压	6.25-25mg 口服 2 次/日	
α 受体阻滞剂			
酚苄明(phenoxybenzamine)	嗜铬细胞瘤	10-60mg 口服 2 次/日；必要时可加至 3 次	非竞争性，非选择性阻断 α
酚妥拉明(phentolamine)	嗜铬细胞瘤	5mg 静点(试验剂量 0.5mg 后)	竞争性，非选择性阻断 α
哌唑嗪(prazosin)	高血压	1-5mg 口服 2 次或 3 次/日	竞争性，选择性阻断 α1
	慢性心力衰竭	2-7mg 口服 4 次/日	
多沙唑嗪(doxazosin)	高血压，前列腺病	1-16mg 口服 1 次/日	竞争性，选择性阻断 α1，作用时间长
特拉唑嗪(terazosin)	高血压，前列腺病	1-5mg 口服 1 次/日	竞争性，选择性阻断 α1，作用时间长
坦舒洛辛(tamsulosin)	良性前列腺增生	0.4-0.8 口服 1 次/日	选择性阻断前列腺 α1 受体，主要是 α1a
αβ 联合阻滞剂			
拉贝洛尔(labetalol)	高血压	100-1200mg 口服 2 次/日；必要时缓慢滴注 20-80mg 静点（逐渐加量至 300mg）；2mg/min 静推	竞争性阻滞 αβ，对 β 作用更强
多巴胺受体阻滞剂			
甲氧氯普胺(metoclopramide)	糖尿病，胃轻瘫	10-15mg 口服 4 次/日	竞争性多巴胺受体阻滞剂，有显著胆碱能激动作用
	胃食道返流	10-15mg 口服 4 次/日	
	化疗后止吐	10mg 静注	
神经节阻滞剂			
曲美芬(trimethaphan)	高血压危象、主动脉夹层	0.5-5mg/min 静注	竞争性，有一定直接舒张血管作用；同时抑制交感与副交感系统
胆碱能药			
乌拉胆碱(bethanechol)	非梗阻性尿潴留	10-20mg 口服 3 次或 4 次/日；2.5mg SC	M2 受体激动剂
抗胆碱酯酶药			
毒扁豆碱(physostigmine)	中枢胆碱能阻滞剂	1-2mg 缓慢静注	三氨(tertiary amine)可进入中枢神经系统；可致癫痫发作；用于逆转阿托品或三环类抗抑郁药过量引起的抗胆碱能作用

续表

药　物	功　用	用法与用量	注　释
腾喜龙(edrophonium)	阵发性室上速	5mg 静注(1mg 试验剂量后)	引起迷走神经紧张反应，起效快，作用时间短，其作用可被阿托品逆转
胆碱能阻滞剂			
阿托品(atropine)	心动过缓，低血压	0.4-1.0mg 静注 1-2 小时一次	竞争性阻滞 M1，M2 受体；阻滞由于迷走神经张力增高引起的血液动力学改变
异丙托铵(ipratropium)	哮喘，慢性阻塞性肺病	50 0mg 雾化吸入 3 次或 4 次/日	抗胆碱能支气管扩张剂
奥昔布宁(oxybutynin)	膀胱活动过多	5mg 口服 2 次或 3 次/日	毒蕈碱受体阻滞剂
托特罗定(tolterodine)	膀胱活动过多	1-2mg 口服 2 次/日	竞争性毒蕈碱受体阻滞剂

拟交感胺类

拟交感胺类(sympathomimetic amines)可以直接刺激肾上腺素能受体(直接作用)，或者使交感神经末梢释放去甲肾上腺素(间接作用)。许多药物同时具有直接和间接作用。

肾上腺素和去甲肾上腺素　自然产生的 CA 主要通过直接刺激肾上腺素能受体发挥作用。在低血压时，去甲肾上腺素用来支持循环、升高血压(第 38 章)，尽管也产生心脏刺激作用，但是外周血管收缩是主要作用。肾上腺素，也用作升压药，对治疗过敏反应特别有用。肾上腺素拮抗组胺或其他介质对血管或内脏平滑肌的作用，用于治疗支气管痉挛。

多巴胺　多巴胺用于治疗低血压、休克(第 38 章)和某些类型的心衰(第 232 章)。在注入速度慢时，通过直接作用于心脏 β_1 受体和心脏交感神经末梢间接释放去甲肾上腺素，多巴胺发挥正性变力作用。低剂量时，通过直接刺激肾脏和肠系膜血管的多巴胺能受体，多巴胺还可以使胃肠道和肾脏的血管扩张，有利于钠的排出。注入速度较快时，多巴胺与 α 肾上腺素能受体相互作用，导致血管收缩，外周阻力增加，血压升高。

β 受体激动剂　异丙肾上腺素是一种直接作用于 β 受体的激动剂，可以刺激心脏，降低外周阻力，松弛支气管平滑肌。它增加心输出量，在增加心室起搏点自主性的同时加速房室传导。异丙肾上腺素曾用于治疗心脏阻滞和支气管收缩。多巴酚丁胺与多巴胺属于同一种类，对 β_1 受体具有相对选择性，对心脏收缩力的作用较对心率的作用明显，常与血管扩张药联用于治疗充血性心衰(第 232 章)。同时利用放射性核素显像或超声心动图评价室壁运动，多巴酚丁胺和其他对心率作用相对较大的同类药物，可用于诊断需求-诱发性心肌缺血。

选择性 β_2 受体激动剂　非选择性 β 激动剂，如异丙肾上腺素或肾上腺素，对心脏有激动作用，用于治疗支气管收缩，有时是危险的(第 252 章)。选择性 β_2 受体激动剂，通过吸入给药，治疗支气管收缩，包括作用持续时间中等的药物(羟喘，舒喘灵，特布他林，吡布特罗，乙基异丙肾和比托特罗)和新型长效药物(沙美特罗，福莫特罗)，在实现支气管扩张作用时，对心血管系统的作用较少，提高了药物的疗效比(第 252 和 258 章)。尽管选择性是相对的，在较高剂量时，这些药物也会产生心脏刺激作用，但是，在常用剂量时，吸入性激动剂对心脏刺激作用相对极小。口服给药常伴有较多的全身 β 激动剂作用，不再推荐使用。另一种选择性 β_2 激动剂，利托君，用作退产剂(正如特布他林)，松弛子宫，拮抗早产。

α 肾上腺素能激动剂　去氧肾上腺素(phenylephrine)和甲氧胺是直接作用于 α 受体的激动剂，通过增加外周血管阻力，升高血压，主要用于治疗低血压和阵发性室上速(第 230 章)。通过刺激压力感受器反射，增加心脏迷走张力来治疗阵发性室上速。去氧肾上腺素及其相关化合物，苯丙醇胺，是减轻充血用药的常见成分(常与抗组胺药合用)，用于治疗过敏性鼻炎和上呼吸道感染。

多种具有混合作用的拟交感胺类　麻黄碱具有直接的 β 受体激动剂特性，又间接作用于交感神经末梢，使其释放去甲肾上腺素，主要用作支气管扩张剂。异麻黄碱是麻黄碱的同类物，扩张支气管力量较弱，主要用于治疗鼻腔充血。间羟胺具有对交感神经末梢的直接和间接作用，用于治疗低血压。

多巴胺能激动剂 D_2 受体激动剂溴隐停(bromocriptine)和卡麦角林用于抑制催乳素分泌(第 328 章)。另一种 D_2 受体激动剂阿朴吗啡用于催吐。D_1 受体激动剂非诺多泮，最近已证实可短期应用于治疗住院患者的严重高血压。

抗肾上腺素能或抗交感类药物

抑制中枢性交感传出的药物 降压药甲基多巴、可乐定、胍那苄和胍法辛，通过刺激中枢性 α 肾上腺素能通路(α_2 受体)，减弱血管运动传出，从而减弱中枢性交感传出。常见镇静等中枢神经系统副作用。使用可乐定时如突然停药，会产生撤药综合征，特点为交感神经系统活性反跳性升高，产生类似嗜铬细胞瘤危象的情况。阿片制剂也可以产生中枢性抗交感作用，可乐定对吗啡撤药时的交感兴奋作用有效，反之亦然。普萘洛尔和利血平在中枢神经系统水平可以发挥一定的抗交感作用。

神经节阻断剂 阻断位于节前和节后自主神经之间的(烟碱型)胆碱能突触的药物，可以拮抗神经节的传递。这些药物可以抑制交感神经系统和副交感神经系统。普遍用于临床的只有曲美芬，主要用于治疗高血压危象，尤其是主动脉解剖过程中，此时需要可控制的低血压和心肌收缩力下降(第 246 章)。

作用于外周交感神经末梢的药物 肾上腺素能神经元的阻断剂通过减少神经递质的释放，抑制外周交感神经的功能。胍乙啶是此类药物的原型，通过胺摄取机制浓集于交感神经末梢。在末梢部位，它阻断神经冲动所致的去甲肾上腺素的释放，将去甲肾上腺素从神经元内储存颗粒内置换出来，最终使去甲肾上腺素神经耗竭。以前该药用于治疗严重高血压，但是直立性低血压是限制其应用的副作用。溴苄胺的作用与胍乙啶相似，用于治疗室颤(第 230 章)。影响胺摄取转运机制的药物可以拮抗胍乙啶和溴苄胺，例如拟交感胺类、三环类抗抑郁药、酚苄明和吩噻嗪类。这些药物可以迅速逆转胍乙啶的降压作用。

利血平(reserpine)耗竭来自外周交感神经末梢、脑和肾上腺髓质的 CA。它在人类中的降压作用通常归因于交感神经末梢内的外周去甲肾上腺素储备的耗竭。由于中枢神经系统内去甲肾上腺素的耗竭，使用它时伴随有镇静作用，有时可发生抑郁。

肾上腺素能受体阻断药物 肾上腺素能受体阻断剂在外周组织水平拮抗 CA 的作用。

α 肾上腺素能受体阻断剂 酚苄明和酚妥拉明主要用于治疗嗜铬细胞瘤(第 332 章)。酚苄明产生长期的非竞争性 α 阻断，酚妥拉明产生可逆的竞争性阻断 由于酚妥拉明作用迅速，持续时间短，主要用于治疗 CA 过量引起的急性高血压发作，如嗜铬细胞瘤。酚妥拉明和酚苄明均可阻断 α_1 和 α_2 受体，但是酚苄明对 α_1 受体作用较强。哌唑嗪是一种选择性作用于 α_1 受体的 α 肾上腺素能阻断剂，具有类似于原发性血管扩张剂的性质，用于治疗原发性高血压，充血性心衰中用作降低后负荷的药物，治疗嗜铬细胞瘤的辅助用药(第 332 章)。多沙唑嗪和特拉唑嗪是长效选择性 α_1 阻断剂，由于给药方法简便，体位性低血压发生少，对治疗原发性高血压更为有效。这些药物还可降低甘油三酯水平，升高高密度脂蛋白(HDL)胆固醇的水平。这些选择性 α_1 阻断剂和 tamsulosin，由于可以拮抗膀胱三角区括约肌和前列腺平滑肌的收缩，可用于尿路流出道的梗阻和前列腺疾病的对症治疗。

β 肾上腺素能受体阻断剂 这些药物拮抗 CA 对心脏的作用，用于治疗心绞痛、高血压和心律失常。β 阻断作用使心率减慢，心肌收缩力下降，从而心肌耗氧量降低，对心绞痛患者有利(第 244 章)。尚未清楚地了解 β 阻断的低血压作用(第 246 章)。可能的机制有：降低心输出量，减少节后交感神经末梢去甲肾上腺素释放，减少肾素分泌，抑制中枢性交感传出。β 受体阻断剂治疗心律失常有效，由于它减慢窦房节和交界处起搏细胞的自发性去极化速率，减慢心房和房室节的传导。β 受体阻断剂对甲状腺功能亢进的对症治疗有效，控制嗜铬细胞瘤患者的心动过速和心律失常。β 受体阻断剂还可用于治疗偏头痛、特发性震颤、特发性肥厚性主动脉瓣下狭窄和主动脉内壁分离。几个实验表明长期服用 β 受体阻断剂可降低急性心肌梗塞后死亡率。心脏保护机制涉及抗心律失常作用，防止再梗塞，减少梗塞面积(第 243 章)。

β 受体阻断剂的药理学特性 在美国应用的 β 受体阻断剂有 14 种(阿替洛尔，醋丁洛尔，倍他洛尔，比索洛尔，卡维地洛，卡替洛尔，艾司洛尔，美托洛尔，纳多洛尔，吲哚洛尔，喷布洛尔，普萘洛尔，索他洛尔，噻吗洛尔)，其他 β 受体阻断剂(烯丙洛尔，贝凡洛尔，地来洛尔，烯丙氧洛尔，等)在其他国家使用，而在美国正处于观察实验中。这些药物的使用主要来自 β 肾上腺素能受体的阻断作用。

尽管，关于其他药理学特性有许多阐述，包括心脏选择性、膜稳定性(局麻作用)、内在拟交感活性(部分激动剂)、脂肪分解，这些附加特性的临床意义很

小。普萘洛尔的局麻作用最明显，然而膜稳定作用不可能从根本上用于临床。β阻断剂的水溶性和脂溶性各不相同。亲脂性药物(普萘洛尔、美托洛尔，烯丙氧洛尔，比索洛尔，卡维地洛)容易从胃肠道吸收，由肝脏代谢，分布容积大，中枢神经系统通透性好；亲水性药物(醋丁洛尔、阿替洛尔，倍他洛尔，卡替洛尔，纳多洛尔，sotalol)较不容易被吸收，不被广泛代谢，具有相对长的血浆半衰期，因此亲水性药物每天服用一次。肝功能不全可使脂溶性药物血浆半衰期延长，而肾功能不全可延长亲水基团的作用时间。因此，脂溶性程度，为肝功能或肾功能不全的患者提供了选择特殊用药的根据。尽管亲水性药物对中枢神经系统穿透性较差，但是中枢神经系统副作用(镇静、抑郁、幻觉)同脂溶性药物相比一样多。

有些β肾上腺素能阻断剂同时拥有β激动剂活性，称之为“内在拟交感活性”(ISA)。具有部分激动剂活性的药物(吲哚洛尔，烯丙洛尔，醋丁洛尔，卡替洛尔，地来洛尔，烯内氧洛尔)导致静息心率下降很少或不下降，可以阻断锻炼时或使用β激动剂(异丙肾上腺素)所引起的心率加快。静息心率慢的患者因心动过缓限制治疗时，可使用具有部分激动剂活性的药物。吲哚洛尔也产生轻度血管扩张作用，可能部分由于外周β_2激动作用。具有部分激动剂活性的药物较不具有部分激动剂活性的药物对血脂水平的影响较小。理论上，内在拟交感活性不利于治疗甲状腺毒症、特发性肥厚性主动脉瓣下狭窄，主动脉解剖(内壁分离)和快速心律失常。

心脏选择性的(β_1)肾上腺素能受体阻断剂 普萘洛尔是非选择性β肾上腺素能阻断剂的原型，可竞争性阻断β_1和β_2受体。其他非选择性β阻断剂包括：烯丙洛尔，卡替洛尔，地来洛尔，纳多洛尔，烯丙氧洛尔，喷布洛尔，吲哚洛尔，索他洛尔、噻吗洛尔和卡维地洛。美托洛尔、艾司洛尔、醋丁洛尔、阿替洛尔和倍他洛尔对β_1受体具有相对选择性。尽管β_1心脏选择性药物从理论上说具有较少致支气管收缩和外周血管收缩的优点，但是因为β_1选择性仅仅是相对性的，所以心脏选择性药物的明确的临床优越性尚未有定论。当服用治疗全量的β_1选择性药物时，可能会发生支气管收缩。

β受体阻断剂的副作用 除对中枢神经系统的作用以外，大多数β阻断剂的副作用是由于β肾上腺素能阻断作用所致。包括：促使心脏代偿能力有赖于交感驱动力提高的患者发生心衰；加重哮喘患者的支气管痉挛；对于胰岛素依赖型糖尿病容易诱发低血糖(阻断CA介导的反馈调节，拮抗低血糖的肾上腺素能预警信号)；对钾耐受性受损的糖尿病或尿毒症患者易发生高血钾；加重冠状动脉或外周动脉的血管痉挛；升高甘油三酯的水平，降低HDLC水平。具有部分(β_2)激动活性或α_2阻断特性的药物(卡维地洛)对脂肪也许还有外周血管的作用较小。

各种肾上腺素能阻断剂 拉贝洛尔(labetalol)是一种α和β肾上腺素能受体的竞争性拮抗剂，在美国已被用作降压药。尽管拉贝洛尔对β受体阻断作用较对α受体阻断作用相对强，开始用药时，可以引起外周阻力显著下降。对β_2肾上腺素能受体的部分激动作用可能会介导血管扩张作用。拉贝洛尔不具有对β_1(心脏)受体的部分激动作用。

甲氧氯普胺是具有胆碱能激动剂特性的多巴胺能拮抗剂。它加速胃排空，增加食管下部括约肌的张力，增加胃泌素和醛固酮分泌，拮抗阿朴吗啡诱导的呕吐。临床上用于加速胃排空(缺乏器质性梗阻的情况下，如糖尿病性胃轻瘫)，拮抗胃食管反流，癌症化疗期间抗呕吐。

副交感神经系统

乙酰胆碱

乙酰胆碱(Ach)作为全部自主神经节、节后副交感神经末梢、支配外分泌汗腺的节后交感神经末梢和骨骼肌运动终板(神经肌肉接头)的神经递质。胆碱乙酰转移酶催化乙酰辅酶A(CoA)和胆碱合成乙酰胆碱，乙酰辅酶A在神经末梢内合成。胆碱自细胞外液中主动摄取。在胆碱能神经末梢内，乙酰胆碱以散在的突触囊泡形式储存，神经冲动使乙酰胆碱释放，神经末梢去极化，钙离子内流增加。

胆碱能受体 自主神经节中的节后神经元和自主效应部位的突触后膜存在不同类型的乙酰胆碱受体。自主神经节后肾上腺髓质内的乙酰胆碱受体被烟碱激动(烟碱型受体)，自主效应细胞上的乙酰胆碱受体被毒蕈碱激动(毒蕈碱型受体)。神经节阻断剂拮抗烟碱型受体，阿托品阻断毒蕈碱型受体。最近，毒蕈碱型(M)受体进一步分为亚型，M_1受体位于中枢神经系统，副交感神经节也可能有M_1受体；M_2受体是位于平滑肌、心肌和腺上皮的非神经元性毒蕈碱受体。乌拉胆碱是M_2受体的选择性激动剂；哌伦西平是一种观察中的药物，它是M_1受体的选择性拮抗剂，可以显著减少胃酸分泌。M_2受体利用调节性的Gi蛋白抑制腺苷环化酶；

M_1 受体与 Gq 相互作用，可激活磷脂酶 C（图 72-5）。M_3 受体存在于平滑肌和分泌腺体，可被阿托品拮抗。利用磷脂酶 C、IP_3 和 DAG 作为第二信使，已用分子生物学技术识别出其他亚型，但尚未完全清楚其特性。

乙酰胆碱酯酶 胆碱酯酶水解乙酰胆碱，使位于胆碱能突触的神经递质失活。这种酶（也叫做特异性或真性胆碱酯酶）存在于神经元，与丁酰胆碱酯酶不同（血浆胆碱酯酶或假性胆碱酯酶）。后一种酶存在于血浆或非神经元组织中，基本上不参与终止乙酰胆碱在自主效应部位的作用。抗胆碱酯酶药的药理作用是因为抑制神经元性（真性）乙酰胆碱酯酶。

副交感神经系统生理学

副交感神经系统参与调节心血管系统、胃肠道和泌尿生殖系统。肝脏、肾脏、胰腺和甲状腺组织也接受副交感神经系统支配，说明副交感神经系统对代谢调节也发挥作用，但是尚不十分清楚对代谢的胆碱能作用。

心血管系统 迷走神经介导对心脏的副交感作用。乙酰胆碱减慢窦房结自发性去极化的速率，减慢心率。也可延缓心房肌内的冲动传导，缩短有效不应期，作为一联合因素可以引起房性心律失常，或使房性心律失常长期存在。在房室结乙酰胆碱减慢传导速率，延长有效不应期，因此在房扑或房颤时，可降低心室反应（第 230 章）。乙酰胆碱诱导的影响肌收缩力（inotropy）下降与作用于交感神经末梢的突触前抑制作用有关，也与对心房肌的直接抑制作用有关。由于胆碱能纤维的神经对心室肌的支配很少，故对心室肌的作用不大。由于血管的副交感神经支配并不广泛，看来不可能存在对外周阻力的直接的胆碱能调节作用。然而，副交感神经系统通过抑制交感神经释放去甲肾上腺素，可以间接抑制外周阻力。

胃肠道 通过迷走神经和盆腔骶神经，副交感神经支配胃肠道。副交感神经系统提高胃肠道平滑肌张力，提高蠕动能力，松弛胃肠道括约肌。乙酰胆碱刺激腺上皮的外分泌，增强胃泌素、促胰液素和胰岛素分泌。

泌尿生殖和呼吸系统 骶副交感神经支配泌尿系膀胱和生殖系统。乙酰胆碱增加输尿管蠕动，收缩膀胱逼尿肌，松弛三角肌和括约肌，因此在协助排尿中发挥重要作用。呼吸道受来自迷走神经副交感纤维的支配。乙酰胆碱可增加气管和支气管分泌，刺激支气管收缩。

副交感神经系统药理学

胆碱能激动剂 由于乙酰胆碱作用广，持续时间短，乙酰胆碱本身无治疗作用。乙酰胆碱的类似物对胆碱酯酶的水解较不敏感，因此生理作用谱较窄。乌拉胆碱是唯一普遍应用的全身性胆碱能激动剂，它可刺激胃肠道和泌尿生殖系平滑肌，对心血管系统作用很小。用于治疗不伴流出道梗阻的尿潴留，也用于胃肠功能失调，如迷走神经切除术后胃弛缓。匹罗卡品和卡巴胆碱是用于治疗青光眼的局部用胆碱能激动剂。

乙酰胆碱酯酶抑制剂 胆碱酯酶抑制剂可减少乙酰胆碱的失活，提高副交感刺激的作用。可逆性胆碱酯酶抑制剂的治疗应用主要依据是：乙酰胆碱作为骨骼肌神经效应接头和中枢神经系统内的神经递质，用于治疗重症肌无力（第 380 章），终止全麻后神经肌肉阻滞，逆转具有中枢性抗胆碱能作用的药物中毒。毒扁豆碱是一种叔胺类，中枢神经系统穿透性好，然而有关季胺类（新斯的明，吡斯的明，美斯的明，edrophonium）中枢神经系统穿透性差。有机磷类胆碱酯酶抑制剂产生不可逆的胆碱酯酶阻断作用；这些药物主要用作杀虫剂，主要具有毒理学意义。关于自主神经系统胆碱酯酶抑制剂在治疗肠道和膀胱平滑肌功能失调（如见于麻痹性肠梗阻和肌张力弛缓性膀胱）方面的应用有限。胆碱酯酶抑制剂引起心脏的迷走神经紧张性反应，可用于终止阵发性室上速的发作（第 230 章）。

胆碱能受体阻断剂 阿托品阻断毒蕈碱型胆碱能受体，几乎不影响自主神经节和神经肌肉接头处的胆碱能传递。阿托品和阿托品样药物的许多中枢神经系统作用是由于阻断了中枢性毒蕈碱型突触。有关生物碱，东莨菪碱，与阿托品相似，但引起困倦、欣快和遗忘，这些作用使该药适于麻醉前用药。

阿托品可加快心率和房室传导，这些作用有助于纠正与迷走张力升高有关的心动过缓和心脏传导阻滞。另外，阿托品可以逆转胆碱能诱导的支气管收缩，减少呼吸道分泌。这些作用使它用作麻醉前用药。

阿托品也降低胃肠道运动和分泌。尽管多种阿托品的衍生物和同类物（如丙胺太林，异丙胺，溴环扁叱酯）被推荐用于胃溃疡或腹泻综合征，其他副交感神经抑制的表现如口干和尿潴留限制了此类药物的长期应用。正在观察中的选择性 M_1 抑制剂哌伦西平在抑制胃分泌的药物剂量时，对其他部位的抗胆碱能作用很小，该药可能会用于治疗消化性溃疡。当吸入给予阿托品

和其同类物异内托品时，可使支气管扩张，用于哮喘的实验性治疗。

参考文献

ARNER P, HOFFSTEDT J: Adrenoceptor genes in human obesity. J Intern Med 245:667, 1999

CARON MG, LEFKOWITZ RJ: Catecholamine receptors: Structure, function and regulation. Recent Prog Horm Res 48:277, 1993

CHALMERS J, PILOWSKY P: Brainstem and bulbospinal neurotransmitter systems in the control of blood pressure. J Hypertens 9:675, 1991

ESLER M et al: Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: Source, fate, and functions. Physiol Rev 70:963, 1990

GRASSI G, ESLER M: How to assess sympathetic activity in humans. J Hypertens 17:719, 1999

JANIG W, MCLACHLAN EM: Specialized functional pathways are the building blocks of the autonomic nervous system. J Auton Nerv Syst 41:3, 1992

LAM YW: Clinical pharmacology of dopamine agonists. Pharmacotherapy 20:175, 2000

LOW PA: Autonomic nervous system function. J Clin Neurophysiol 10:14, 1993

NELSON H: β-Adrenergic bronchodilators. N Engl J Med 333:499, 1995

PITCHER JA et al: G protein–coupled receptor kinases. Annu Rev Biochem 67:653, 1998

RUFFOLO RR JR, HIEBLE JP: α-Adrenoceptors. Pharmacol Ther 61:1, 1994

STROSBERG AD: Structure and function of the β_3-adrenergic-receptor. Annu Rev Pharmacol Toxicol 37:421, 1997

YOUNG JB, LANDSBERG L: Catecholamines and the adrenal medulla, in *Williams' Textbook of Endocrinology*, 9th ed, JD Wilson et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1998, p 665

第五部分

营　　养

73 营养摄取与膳食评估

王东民　译

营养物质是在体内不能足量合成而必须依靠膳食途径来获取的物质。依据实验的评估将不同健康人群的营养摄取物质严格予以划分。维持良好的健康状态，我们需要供能营养物质(蛋白质，脂肪和碳水化合物)、维生素、矿物质和水。特殊营养摄取物质包括9种必需氨基酸、几种脂肪酸、4种脂溶维生素、10种水溶维生素和胆碱(第75章)。

必需营养物质的需要量随年龄和生理状态的变化而不同。在某些特殊情况下必需营养物质不能通过膳食摄取，而必须提供足量的必需营养物质给予那些不能合成的个体，如遗传缺陷、营养吸收障碍和神经系统发育不全的婴儿(第74章)。许多食物中的有机植物化学物和动物化学物对健康也产生不同的影响，例如，食物纤维对胃肠道功能有益。

必需营养物质的摄取

能量　维持稳定的体重，能量的摄入与消耗应相当(第77章)。能量消耗的主要部分包括剩余能量消耗(REE，resting energy expenditure)和机体活动消耗；次要部分包括食物代谢能量消耗(食物的热效应和特殊动力效应)和寒战生热(如寒冷诱导的产热)。能量摄入的估算值随体型和活动量的变化而不同，一名美国男子平均能量摄入约为2800kcal/d，女子约为1800kcal/d。对于评估一个体重稳定个体的能量需求，剩余能量消耗(REE)的计算公式是非常有用的。男性 REE = 900 + 10w、女性 REE = 700 + 7w，这里 w 表示公斤体重。剩余能量消耗(REE)的计算值随机体运动状态的变化而变化，安静时乘以1.2，适量运动时乘以1.4，剧烈运动时乘以1.8。最后的数值即是保持能量平衡状态时需提供的全部能量。

疾病常常影响能量的需求。非应激的卧床休息的住院病人，通常需要1.2倍REE，而在应激，发热和合成代谢状态下需要1.5～2倍REE(第74章)。小肠吸收功能不全，可以减少消化吸收总能量的25%，因而需要肠外途径予以弥补(第76章)。发热每升高1℃能量消耗增加10%～13%。其他疾病也不同程度地提高能量消耗，如烧伤(40%～100%)，创伤(40%～100%)和甲状腺机能亢进(10%～100%)。甲状腺机能低下和肾上腺皮质功能不全则降低剩余能量消耗，但上述变化可由激素替代来纠正。对于肥胖患者，体重的减轻可通过减少能量的摄入来实现，即减少能量摄入500kcal/d，每周减轻脂肪0.5kg，或减少能量摄入1000kcal/d，每周减轻脂肪1kg(第77章)。

蛋白质　膳食中蛋白质包含合成蛋白质所需的必需氨基酸和非必需氨基酸，而一些氨基酸也可用于供能和合成糖原(第334章)。9种必需氨基酸是组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、精氨酸、蛋氨酸/胱氨酸、苯丙氨酸/酪氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。当能量摄入不足时，氨基酸被糖异生和氧化，因此必须增加蛋白质的摄入。在能量过度消耗状态下，可能存在蛋白质-能量营养不良。

对于成人，推荐膳食许可量(RDA，recommended dietary allowance)中，蛋白质约为每天0.6g/kg体重，如果能量供给相当，则蛋白质应具有较高生物学价值。目前推荐的健康膳食中，至少10%～14%的能量来源于蛋白质。动物蛋白质的生物学价值最高，其次为豆类蛋白质(大豆)、谷类(大米，小麦，玉米)和根茎。植物蛋白质的联合应用或植物蛋白质与动物蛋白质的联合应用能够提高蛋白质的生物学价值，并减少蛋白质的需求总量。

在生长、怀孕、泌乳和纠正营养不良过程中，蛋白质的需求量增加。而肝肾功能不全者对膳食中蛋白质的耐受下降。正常蛋白质的摄入能引起肝硬化病人发生脑病(第 299 章)或加重肾功能不全者的尿毒症(第 270 章)。

脂肪和碳水化合物 脂肪是高能量物质，在美国膳食中占能量供给的 34%。但对一个理想健康者，脂肪供能应不超过 30%，饱和脂肪和可转化脂肪不超过 10%，多链不饱和脂肪也不超过 10%，其余则为单链不饱和脂肪。至少总能量的 55%应来源于碳水化合物。大脑约需 100g/d 葡萄糖供能；其他组织约需 50g/d 葡萄糖。碳水化合物能够适应机体长时间在低能状态下的供能。例如，降低胰岛素水平能导致脂肪组织的分解并消耗更多的脂肪酸。但是，一些组织(如大脑和红细胞)依赖外源或肌肉蛋白分解的葡萄糖供能(第 334 章)。

水 在正常机体运动状态，出汗和溶解食物的情况下，成人每千卡能量消耗需水 1～1.5ml。水分的丢失包括粪便 50～100ml/d，呼吸 500～1000ml/d，尿液≥1000ml/d。如果额外丢失增加，为避免脱水，水的摄入也必须增加。发热增加水分的丢失，每升高 1℃约失水 200ml/d；腹泻失水依其程度不同而不同，严重者达 5L/d。大量出汗和呕吐也能增加水分丢失。当肾功能正常和水摄入充分时，肾脏能调节多余的摄入水分，最多能排泄 18L/d 剩余水(第 329 章)。但是当水摄入不足或疾病和肾损害状态下水丢失过多，少尿能破坏水的代谢。

婴儿需要大量的水分，究其原因在于其体表面积相对较大、肾脏发育不全以及缺乏及时表达口渴的能力。在怀孕期水的需求较低，约额外补充 30ml/d；但是在泌乳期，泌乳增加水的摄入，需额外补充水分 1000ml/d 或每 ml 乳汁 1ml 水。对于那些身体总水量已经下降，口渴感觉迟钝，多尿的老年人需特别留意水的需求。

其他营养物质 健康人维生素和矿物质的需求和因维生素缺乏或过多引起的临床疾病将在第 75 章讨论。

膳食参照摄入量(DRI)，推荐许可量(RA)和耐受量

通常生命和健康能够通过获取广泛的营养物质来维持。但是这种适应能力是有限的，过多和过少摄取营养对健康均有副作用或改变其他营养成分的吸收(第 75 章)。因此营养物摄取的推荐剂量逐渐用于指导临床实践。摄取营养物的估计量被称为膳食参照摄入量(DRI，dietary reference intakes)。膳食参照摄入量是对自 1989 年美国使用的单一参考指标——膳食推荐许可量的补充。膳食参照摄入量包括营养物的估计平均需求量(EAR，estimated average requirement)和其他三个用于个体膳食计划的参考值：膳食推荐许可量，充足摄入量(AI，adequate intake)和安全上限水平(UL，upper level)。目前膳食推荐许可量和充足摄入量见表 73-1 和 73-2。

表 73-1 推荐膳食许可量

分类	年龄	体重		身高		蛋白质	维生素 A	维生素 E	维生素 K	维生素 C	铁	锌	碘	硒
	岁	千克	磅	厘米	英寸	克	微克	毫克	微克	毫克	毫克	毫克	微克	微克
婴儿	0—0.5	6	13	60	24	13	375	3	5	30	6	5	40	10
	0.5—1.0	9	20	71	28	14	375	4	10	35	10	5	50	15
儿童	1—3	13	29	90	35	16	400	6	15	40	10	10	70	20
	4—6	20	44	112	44	24	500	7	20	45	10	10	90	20
	7—10	28	62	132	52	28	700	7	30	45	10	10	120	30
男性	11—14	45	99	157	62	45	1000	10	45	50	12	15	150	40
	15—18	66	145	176	69	59	1000	10	65	60	12	15	150	50
	19—24	72	160	177	70	58	1000	10	70	60	10	15	150	70
	25—50	79	174	176	70	63	1000	10	80	60	10	15	150	70
	51 +	77	170	173	68	63	1000	10	80	60	10	15	150	70
女性	11—14	46	101	157	62	46	800	8	45	50	15	12	150	45
	15—18	55	120	163	64	44	800	8	55	60	15	12	150	50
	19—24	58	128	164	65	46	800	8	60	60	15	12	150	55
	25—50	63	138	163	64	50	800	8	65	60	15	12	150	55
	51 +	65	143	160	63	50	800	8	65	60	10	12	150	55
妊娠						60	800	10	65	70	30	15	175	65
哺乳	前 6 月					65	1300	12	65	95	15	19	200	75
	后 6 月					62	1200	11	65	90	15	16	200	75

表 73-2 个人推荐摄入量

年龄组	钙 mg/d	磷 mg/d	镁 mg/d	VD μg/d	氟 mg/d	VB_1 mg/d	核黄素 mg/d	烟酸 mg/d	VB_6 mg/d	叶酸 μg/d	VB_{12} μg/d	泛酸 mg/d	生物素 μg/d
婴儿													
0—6 月	210	100	30	5	0.01	0.2	0.3	2	0.1	65	0.4	1.7	5
7—12 月	270	275	75	5	0.5	0.3	0.4	4	0.3	80	0.5	1.8	6
儿童													
1—3 岁	500	460	80	5	0.7	0.5	0.5	6	0.5	150	0.9	2	8
4—8 岁	800	500	130	5	1	0.6	0.6	8	0.6	200	1.2	3	12
男性													
9—13 岁	1300	1250	240	5	2	0.9	0.9	12	1.0	300	1.8	4	20
14—18 岁	1300	1250	410	5	3	1.2	1.3	16	1.3	400	2.4	5	25
19—30 岁	1000	700	400	5	4	1.2	1.3	16	1.3	400	2.4	5	30
31—50 岁	1000	700	420	5	4	1.2	1.3	16	1.3	400	2.4	5	30
51—70 岁	1200	700	420	10	4	1.2	1.3	16	1.7	400	2.4	5	30
70 以上	1200	700	420	15	4	1.2	1.3	16	1.7	400	2.4	5	30
女性													
9—13 岁	1300	1250	240	5	2	0.9	0.9	12	1.0	300	1.8	4	20
14—18 岁	1300	1250	360	5	3	1.0	1.0	14	1.2	400	2.4	5	25
19—30 岁	1000	700	310	5	3	1.1	1.1	14	1.3	400	2.4	5	30
31—50 岁	1000	700	320	5	3	1.1	1.1	14	1.3	400	2.4	5	30
51—70 岁	1200	700	320	10	3	1.1	1.1	14	1.5	400	2.4	5	30
70 以上	1200	700	320	15	3	1.1	1.1	14	1.5	400	2.4	5	30
妊娠													
不足 18 岁	1300	1250	400	5	3	1.4	1.4	18	1.6	600	2.6	6	30
19—30 岁	1000	700	350	5	3	1.4	1.4	18	1.9	600	2.6	6	30
31—50 岁	1000	700	360	5	3	1.4	1.4	18	1.9	600	2.6	6	30
哺乳													
不足 18 岁	1300	1250	360	5	3	1.5	1.6	17	2.0	500	2.8	7	35
19—30 岁	1000	700	310	5	3	1.5	1.6	17	2.0	500	2.8	7	35
31—50 岁	1000	700	320	5	3	1.5	1.6	17	2.0	500	2.8	7	35

估计平均需求量(EAR) 营养不良性疾病如佝偻病、坏血病、干眼病和蛋白质-能量营养不良是常见的，没有营养不良性疾病的临床体征表明营养充足。在临床症状显现之前，可以通过生化及其他指标证实。通常可选用生物学指标作为评判营养的标准。目前研究的焦点在于减少慢性退化性疾病危险的营养物摄入量。以前敏感的生化、生理和行为实验均反映了在营养物的调节或贮存方面的早期变化。

估计平均需求量是指半数特殊年龄和性别健康个体的估计营养物总量。根据营养、年龄和生理的不同分组建立营养物需求量的不同标准。估计平均需求量对个体而言不是营养充足的有效指标，而只是一个中位需求量，围绕此数值微小变化都是可以接受的。估计平均需求量范围包括此值以上和以下各 50% 个体。因此，按照估计平均需求量标准摄入就有 50% 个体发生摄入不足。因此，下述的其他标准更多用于临床。

推荐膳食许可量(RDA) RDA 是指每日平均膳食摄入量。它接近所有健康人群包括特殊年龄、性别、不同生理阶段(如怀孕和泌乳)的营养需求。RDA 常作为个体膳食计划中营养物摄取的指标。

RDA 在统计学上定义为高于 EAR 的 2 个标准差，目的是保证任何个体的营养需求都在范围之内。RDA 也被用作为一种规范的饮食指导，正如美国的金字塔式的个人饮食指导一样。一个标准的治疗食谱计划的饮食列表，包括了人们食用的加工食物的营养成分与营养供给量。食物中的营养成分可以按重量，也可以按日常饮食量的百分比来衡量。对于一个成年人来说，RDA 的变异可以最多给到每天消耗 2000kcal 的热量。

摄取量远远低于 RDA 的要求增加了饮食量不足的危险性。然而，RDA 作为一个相当广泛的评价营养需求的准则，实际上，根据 RDA，除了 2% ~ 3% 的人群外，RDA 的实际供给量都超过了其余大部分人的需求量。因此，许多摄取热量都不足 RDA 的人仍然能获得充足的营养。

充足摄入量 没有 EAR 的情况下为一些营养成分设置一个 RDA 是不可能的。在这种情况下，充足摄入量(AI)主要根据观察或实验测得，基本上与正常人的摄取量差不多。在每日膳食参照摄入量(DRI)中，充足摄入量(AI)也比 RDA 更适合一岁以下的儿童，而且，对于钙、维生素 D、氟化物、泛酸、生物素以及氯化物的量适合于各年龄段的人群。

临界营养摄取安全上限水平 过多的营养摄取可以使人体的功能紊乱，引起急性、进行性或者永久性功能障碍(第 75 章)。营养过剩造成的疾病有氟化物中毒，维生素 A、D 中毒以及肥胖。临界上限水平是指长期(通常是每日)营养摄取的最高水平，而这种剂量对于大多数人群的健康又不可能有负面的影响。一个不确定的因素也应保证，即使对于非常敏感的人也应该在这个剂量上没有负面的效应。对于许多营养成分来说，关于负面效应的数据很少，或者很有限，因而不能得出他的安全上限水平。因此，安全上限水平的缺少并不意味着由于过多摄入的负面效应的危险是不存在的。消耗大量热量的人应警惕这一点。个体的健康并非得益于消耗的热量在 RDA 或者充足摄入量(AI)之上。大多数的人们食物中的营养成分并没有超过安全上限水平。然而，营养供给的过程中单位剂量中含有高浓度的营养素，结果造成了一个潜在的中毒的危险。营养补充作为补充因素表现为营养的数量或者推荐量的百分比。应该建议使用营养供给的人包括进食的和外源性补充的总量都不应该超过 RDA 的水平。

影响营养需求的因素

膳食参照摄入量(DRI)可被年龄、性别、生长的速率、妊娠、哺乳、生理活动、膳食的构成、疾病以及药物多方面的因素影响。尤其是在营养需求的充足与过量之间只有轻微的差别时，确定饮食的构成就更加困难。肾功能不全的患者就是这样一个例子，他们蛋白摄入量必须充足，以保证避免因为蛋白过剩而引起的尿毒症的恶化发生。

生理因素：生长、生理活动、妊娠，以及哺乳都可以增加能量及一些营养素的需要。由于妊娠期胎儿的生长及哺乳期需要乳汁的合成，他们都使得所需要的能量增加。能量需求的减少见于体重的减轻，取决于剩余能量消耗(REE)。因为生长和生理活动随年龄的生长都有下降的趋势，所以能量的需求在老年人尤其是 70 岁以上的人要远远低于年轻人。

膳食构成：膳食构成主要影响营养成分的生物利用度。例如：铁的吸收可被大剂量的钙和铅所抑制，非血红蛋白铁的吸收可由于食物中维生素 C 或氨基酸的缺乏而受影响。镁和钙的吸收可因为食物中植酸盐的增加而减少。如果食物中缺少必需氨基酸的话，体内利用蛋白质的能力也会下降。肉食品如牛奶、鸡蛋和肉类富含丰富的必需氨基酸而有很高的生物利用度。植物蛋白质如谷物、玉米、大豆、小麦的生物利用度较低，需要和其他植物或动物蛋白一起才能达到最佳利用效果。

给予途径：推荐膳食许可量(RDA)仅适用于经口摄取的情况下。当进行胃肠外营养时，氨基酸、碳水化合物、脂肪、钠、钾、氯和大多数氨基酸在肠道的利用度几乎达到 100%(第 75 章)。因此，大多数的矿物质的口服利用度只有胃肠外途径的一半左右。对于那些不是稳定地存在于体内的营养物质，因为没有充足的储备，所以及时的补充是很重要的。例如，氨基酸如果不能一起供给，它们就不会合成蛋白质，取而代之，会作为能量而消耗。

疾病因素：几种特殊的膳食缺乏性疾病包括：蛋白热卡营养不良，铁、碘和维生素 A 的缺乏；由于叶酸和维生素 B_{12} 缺乏引起的巨幼细胞性贫血；维生素 D 缺乏性佝偻病，脚气病，坏血病和糙皮病(第 74、75 章)。以上的疾病在细胞水平上来说，都是能量和营养的供给上与机体的生长需求、维持机体正常生理功能和其他功能之间的失平衡。而这种营养摄取的不平衡状态被认为是某种慢性变性性疾病的高危因素，如：在冠心病中的脂肪和胆固醇的过饱和状态；高血压与高钠摄入；肥胖与激素相关性子宫内膜、乳腺、前列腺的恶性肿瘤；乙醇与酒精性中毒。正因为这类疾病的病因与发病机制是多因素的，而饮食因素只是这些高危因素的其中之一。例如：骨质疏松症与钙的缺乏有关，同时环境因素(吸烟、长期久坐)，生理因素(雌激素缺乏)、遗传决定因素(胶原代谢的缺陷)、药物因素(长期类固醇的使用)都是疾病的危险因素(第 342 章)。

饮食评价

在临床上，营养评价是一个反复的过程，包括：

(1)过筛营养不良；(2)评价膳食和其他的因素以便进一步了解营养不良可能的原因和现在的状态；(3)根据得到的资料进而提出最合理的饮食治疗方案。在一些疾病状态下，某些特殊的营养物质的生物利用度、需要、合成或分泌、排除都会受到影响。在这种情况下，就需要不同营养物质的特殊计量方法用来确定是否需要足量的替代疗法(第 75 章)。

大多数的卫生保健机构都有一个关于营养状态的筛选方法，以明确在入院后的可能营养不良的发生。营养筛选由 JCAHO 提出，但是目前尚无统一认识和一个有效的标准。因此各种方法不一。通常用于评价的因素有：对于身高而异常的体重或体重指数(BMI < 19 或 > 25)；体重改变(在最近 6 个月里，体重无意间下降或增多 5 千克)(第 43 章)；已知隐匿营养疾患的诊断(代谢性疾病、任何影响消化道的疾病，酒精中毒以及其他疾患)；现在正在进行饮食治疗；长期食欲差；咀嚼与吞咽障碍、不能忍耐主食；需要助手才能加工与购买食物，进食与自理以及社会离异者。对于医院中的患者，营养的评价应当至少每周一次有周期地进行。

一个较为完整的饮食评价，对于一个有营养不良高危因素或正在营养状态筛选的患者有一定的指导意义。评价类型的不同根据临床机构、病人的严重程度、他或她病情的稳定程度的不同而不同。

紧急护理机构 在紧急护理机构中，厌食症、不同的疾病、测试过程和药物治疗都会影响食物的摄取。在这种情况下，我们的目的就是鉴别和避免摄入不足的情况而确保合理的饮食疗法。膳食评价在急性护理条件下其中心问题是病人当前吃什么，是否他们能够并愿意吃，在吃饭上是否有障碍。膳食摄入评价以所观察到的摄入情况、医学记录、既往情况，临床检查以及人体测量，生化和功能状态为准。其目的是收集足够的资料以明确是否由于摄入不足或其他原因而有营养不良的可能性，从而决定是否有营养治疗的必要性。

简单的观察就足以观察到是否有经口摄入不足的情况。包括饮食学家和护理师的记录，盘中食物的数量，有可能引起错过进食的事件的次数，营养摄入不足的情况如：数天的全液体饮食或无液体饮食，发热，胃肠道疾病，呕吐，腹泻和昏睡状态。有包括任何肠道病或治疗过程中的病人都有在营养问题方面很高的危险性。有饮食相关性急性病如糖尿病的患者更需要饮食方面的评价，因为不适当的饮食可加重病情，有时对其治疗还可起到相反的作用。异常的生化结果(血清白蛋白 < 35g/L，血清胆固醇 < 3.9mmol/L)是一些非特异的结果，但有可能暗示需要进一步的饮食评价

医院向大多数患者提供的饮食疗法是根据个人的营养需求与推荐膳食许可量(RDA)来计算的。但也有例外，如无液体饮食，全液体饮食，实验性饮食，它们中的某些营养成分可能是不足的，因而不宜被使用。如果可能的话，应至少超过 24 小时。如果为住院病人提供的饮食有一半未予食用，我们就不能假定他的摄入量是充足的。因此，饮食评价应就所提供的与患者所进食的量与质作比较。对某些特殊疾病病人的能量、蛋白、液体和其他营养素的偏倚应被记录和纠正。

营养监测对于重病患者或长期卧床者尤为重要。对于经肠道或肠道外的患者也需要特殊的营养评价和监测，而这项工作应由经过培训而获得营养支持疗法许可证的医师来承担。

门诊膳食评价的目的就是决定是否患者的日常饮食本身是一个影响健康的危险因素，或者是由于存在慢性疾病的问题。他也可以提供饮食治疗计划的基础，保证患者在顺从性的情况下实施，饮食疗法门诊病人的饮食评价应当观察现在和日常食物的摄取充足与否，包括维生素、矿物质、药物、乙醇以及所有影响病人消化功能的情况。膳食评价的重点应放在膳食的组成上，因为它们很可能对于某些特异的疾病以及目前伴随疾病的诊断提供帮助。为了提供一个较为准确的日常饮食情况，应当回顾不止一天的摄入情况。

有许多方法可以较为准确地评价病人的饮食习惯，包括饮食指导、饮食列表、既往饮食的情况或者一个饮食频率的调查问卷。一个用于正常人常用的食物指导是 USDA 的金字塔式的食物指导。其对于评价基本营养物的摄取不足或脂肪、饱和脂肪酸、钠、糖和乙醇的过剩是基本的而又有效的(表 73-3)。经饮食指导计算，为久坐状态下的妇女和老人每日提供 1600 千卡的热量，为儿童、青春期女子、活动量较大的妇女、久坐的妇女(妊娠和哺乳状态下需要的更多)提供每日 2200 千卡的热量，为青少年男子、剧烈活动的男子和某些特殊运动的妇女提供每日 2800 千卡的热量。而这些结果只是提供一个粗略的参考，实际中可以少于也可以超过其所规定的热量值。对于受民族习惯影响或有特殊饮食模式的人需要特殊的饮食指导。例如，如何将其食物归类，从而提供同样正确的成分和组成。对患者饮食指导观察的过程可以帮助他们转变成为较为合理的饮食模式。对于饮食治疗的患者，评价他们的饮食列表也是很有用处的。这些包括：美国糖尿病协会为糖尿病患者提供的糖尿病饮食列表或肾病列表。

表 73-3 USDA 推荐金字塔饮食结构

标准组成及量	低限 (1600kcal)	适度 (2200kcal)	高限 (2800kcal)
面包组			
一片面包；谷物；半杯熟谷物；大米或面条	6	9	22
蔬菜组			
一杯生的多叶蔬菜；半杯其他蔬菜；烹调的或未加工的；3/4 杯水果汁	3	4	5
水果组			
适度的香蕉、苹果、橙子；半杯排骨，加工的或水果罐头；3/4 杯果汁	2	3	4
牛奶组			
一杯牛奶或奶酪，1.5oz 天然干酪；1oz 加工的干酪	2～3	2～3	1～3
肉组			
2～3oz 加工的瘦肉；鸡肉或鱼肉；半杯加工的干豆；一个鸡蛋或 2 Tbsp 花生油	5	5	7
总脂肪，克	53	73	93
总糖量，Tsp	6	12	18

注：oz，盎斯；Tbsp，汤匙；Tsp，茶匙；1oz = 28.35g

营养状态评价 完整的营养状态的评价是一个复杂、耗时、耗财的过程，需要相当的专业知识。适用人群包括重病或在初始的临床评价和饮食评价中有较高的营养不良的危险性而其原因尚不明确者。完整的营养评价包括多方面的因素，如：饮食资料的摄取总汇，人体测量值，血尿的生化指标，临床的检验结果，健康状况与机体功能。

参考文献

COMMITTEE ON MICRONUTRIENT DEFICIENCIES, BOARD ON INTERNATIONAL HEALTH, FOOD AND NUTRITION BOARD, INSTITUTE OF MEDICINE: *Prevention of Micronutrient Deficiencies. Tools for Policymakers and Public Health Workers*, CP Howson et al (eds). Washington, National Academy Press, 1998

FOOD AND NUTRITION BOARD, COMMISSION ON LIFE SCIENCES, NATIONAL RESEARCH COUNCIL: *Recommended Dietary Allowances*, 10th ed. Washington, National Academy Press, 1989

OWEN OE et al: A reappraisal of caloric requirements in healthy women. Am J Clin Nutr 44:1, 1986

———: A reappraisal of the caloric requirements of men. Am J Clin Nutr 46:875, 1987

SADLER MJ et al (eds): *Encyclopedia of Human Nutrition*. San Diego, Academic Press, 1998

SHILS ME et al (eds): *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999

STANDING COMMITTEE ON THE SCIENTIFIC EVALUATION OF DIETARY REFERENCE INTAKES, FOOD AND NUTRITION BOARD, INSTITUTE OF MEDICINE: *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Washington, National Academy Press, 1997

74 营养不良与营养评价

王东民 译

营养不良无论在急性还是慢性疾病中都是很常见的。如果进行了正确的营养评价，住院病人中 50% 都存在着营养不良状态。而营养不良对内科病人还是外科病人都可以增加住院病人的病死率，并可以增加患者的住院次数。营养不良的原因主要是各种饥饿所致，包括：摄入不足，食物在胃肠道的吸收障碍，急性损伤或慢性炎症的应激反应，营养素的代谢异常。营养评价应是临床评价中的一个完整的部分，并是整个治疗计划中进行营养支持治疗的一个基础。

营养不良的定义：准确地讲，营养不良包括极度的低体重或超重。然而在本章节中主要讨论对供给不足营养不良患者的评价。他们主要表现为身体蛋白质和能量储存的减少以及微量元素的缺乏。

对于一个经验丰富的内科医师，无论门诊还是住院病人，如果出现了下述的一条或几条，都应注意有无营养不良的风险：(1)最近的三个月无意间体重下降 10%；(2)体重小于相应身高理想体重的 90%；或(3)体重指数(BMI，体重(千克)/身高(米)^2) 小于 18.5。我们可以对营养不良的严重程度来分为不同的水平，体重小于相应身高理想体重的 90% 表现为营养不良的风险增加，小于 85% 表现为营养不良，小于 70% 为重度的营养不良，而小于 60% 通常难以生存。

营养不良可以在饥荒地区流行。在没有充足食物供给和分布的情况下可见到两种严重营养不良的形式，重度消瘦性是指饥饿引起的身体脂肪和蛋白质的丢失，而加西卡病是指伴有水肿和脂肪肝的营养不良状态。后者主要发生在因反复腹泻而蛋白摄取不足的儿童中。但这些差别在现代发展的社会中并不适合于营养不良的患者。在这种情况下，综合蛋白热卡营养不良的特征更常见，它们常发生在急性或慢性疾病所导致的机体脂肪的消耗，肌肉的分解，多种微量元素的缺乏，褥疮以及有致命感染的情况下。对于在疾病情况下的营养不良评价的描述见表 74-1。

表 74-1 蛋白热卡营养不良的病因学

Ⅰ. 饥饿(低代谢状态主要依赖于机体储存的脂肪)
A. 饮食摄入减少
1. 社会和经济因素：贫困，慢性酒精中毒
2. 精神因素：神经性厌食，重度抑郁症
3. 神经变型性老年性痴呆
4. 厌食症，由于 AIDS，广泛转移的肿瘤，肾功能衰竭
5. 由于进食引起的腹痛，胰腺炎，小肠缺血
B. 饮食的吸收减弱
1. 食物的转运功能受损等，良性或恶性食管、胃、小肠的梗阻
2. 食物的消化功能受损等，胰腺功能不足，短肠综合征
3. 食物组分的肠吸收功能减弱等，腹腔疾病
Ⅱ. 应激(高代谢状态主要依靠储存的蛋白向糖异生转化)
A. 急性的创伤等，意外事故，烧伤，大的外科手术
B. 急性败血症
C. 急性或慢性炎症：胰腺炎，胶原病，慢性感染疾病等，结核，AIDS 及引起的机会性感染
Ⅲ. 混合性因素
A. 无效代谢循环和厌食等，AIDS，广泛播散的肿瘤
B. 能量需要的增加等，慢性梗阻性肺疾病
C. 异常的代谢及胆汁消化功能的减退等，慢性肝脏疾病
D. 肠源性蛋白的丢失和慢性炎症等，Crohn 病，炎症性肠炎

营养不良的病理生理和病因学

简单地讲，患者的体重降低主要见于：(1)正常的能量消耗比膳食或胃肠的吸收不足；(2)机体储存能量的消耗大于能量的正常消耗和机体的合成作用；(3)能量的供给，蛋白和其他营养素的代谢由于内在疾病的过程而受到了严重的损害。

机体构成：正如图 74-2 描述的那样，体内储存能量的 15%～20%为脂肪(女性的比例高于男性)，当饥饿的时候，可参与内生脂肪酸的代谢。剩余的脱脂物质包括细胞内外的水分、骨骼、糖原以及骨骼和内脏蛋白。除了脂肪外，细胞内的糖原和蛋白，一方面它们和水分一起构成细胞的基质，另一方面也参与能量的储存。因此，除参与机体代谢机制的酶以外，当处于应激反应时，细胞基质提供的储存蛋白质参与糖异生以提供能量。

饥饿和应激的代谢反应：体内储存能量的消耗(脂肪、糖原、蛋白质)在饥饿(由于摄入不足或/和营养物质的消化吸收不足)和应激(由于能量和机体蛋白质的过度消耗)是不同的。它们影响机体的不同部分，饥饿消耗整个机体的能量，而在应激状态下主要是细胞基质的减少，增加细胞外的水分并且对于体内脂肪有不同的效应。

一个正常 70 千克成年人储存的能量约为 15 千克的脂肪，6 千克的蛋白质，0.4 千克的糖原。经 24 小时的空腹状态下，能量主要由储存在肝脏的肝糖原供给，同时 75 克的蛋白质糖异生为葡萄糖。随着饥饿的延长，能量代谢转变为产生作为酮体前身的脂肪酸的脂肪(150 克/天)和用于糖异生的肌肉蛋白质(20 克/天)来提供。在这种条件下，为了保存能量，整个能量的消耗水平是下降的。正常体重的人能忍耐饥饿状态下约 2 个月，而肥胖的病人依靠其储存的脂肪可超过 12 个月。

在紧急状态，疾病应激状态的代谢反应(如意外损伤，外科创伤或败血症)对整个过程都有重要的作用。与饥饿时不同，饥饿时机体处于一种低代谢状态下，保存机体的蛋白和脂肪以延长能量的消耗。而在急性应激状态下是以高代谢状态为特征。在这种状态下，能量消耗加速，与之相适应，骨骼和内脏蛋白分解为氨基酸而作为糖异生的来源。肌肉蛋白的分解和糖异生由于高水平的儿茶酚胺、胰高血糖素、糖皮质激素、细胞因子如肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素 1、白细胞介素 6 等而加速。此时往往有胰岛素抵抗，如不作处理，机体蛋白可加速至 240 克/天，照此速度，3 周内机体储存蛋白可减少 50%。

一个更为常见的状态是由于慢性疾病而营养不良的病人中，在他们急性创伤或败血症时，细胞因子介导的代谢需求常常加倍。如果未给予充足而正确的治疗，进行性蛋白热卡营养不良的过程将降低此类患者的心肾功能，导致水钠潴留，胃肠粘膜的萎缩，细胞外矿物质的丢失(锌、镁、磷)，细胞介导的免疫功能的下降，增加感染的机会，并最终死亡。

营养不良的病因学 膳食摄取不足的原因是广泛的，包括社会和经济条件，精神疾患，神经变形性痴呆，细胞因子相关性食欲下降，慢性感染如 AIDS 或肿瘤扩散，以及腹痛综合征而限制饮食的摄入(第 43 章，表 74-1)。在营养物质的消化过程中胃肠道起到核心的作用，蛋白热卡营养不良在许多的胃肠道疾病中都可以发生。这些疾病通过降低营养物质的吸收而加速饥饿。例如：(1)阻断营养物质向胃肠道吸收表面的转运；(2)损害正常的胰胆消化的过程；(3)阻断胃肠粘膜对营养物质的转运。以增加储存的能量和蛋白质的代谢为特征的疾病包括急性外科和内科的重症疾病，急性或慢性的炎症，感染造成多器官系统的紊乱。还有一些慢性疾病则通过使正常营养物质的代谢异常而加重营

养不良。例如，AIDS 和恶性肿瘤的扩散都可通过厌食和无效的脂肪酸、糖代谢循环而引起进行性营养不良。慢性阻塞性肺疾病由于用力呼吸、慢性支气管的感染、使用扩张支气管药物所产生的厌食副作用而增加能量的消耗，从而增加营养不良的风险。慢性肝疾病常因厌食的积累效应、胆汁循环的减弱、脂肪、碳水化合物和蛋白质代谢的异常而引起蛋白质热卡营养不良。慢性炎症性肠疾病如 Crohn 病、溃疡性结肠炎可以使粪便中蛋白质、电解质和锌的丢失加速。

营养不良病人的临床评价

病史

临床营养史应当包括膳食和体重的改变，社会经济条件和每种临床情况下所出现的症状(表 74-2)。所导致贫穷的社会经济条件包括收入不足、无家可归，以及限制收入的情况和不自觉的饮食限制，如药物滥用、慢性长期酗酒、厌食症或食欲减退、精神心理紊乱如神经性厌食症和老年人的神经消化功能的紊乱。大量挑食和不充足的饮食更可加重营养不良。在大量酗酒、慢性使用大量酒精类替代物质而超过日摄取热量的一半时，耗能的代谢会增加，并且进一步引起脂肪和碳水化合物代谢的紊乱。还有一些包括饮食的不平衡、素食主义者，这些会导致选择性的特殊营养物质的缺失，如维生素 B_{12}和铁。

无论是在病房还是在门诊消化系统疾病都是引起营养不良的主要因素。而此类病人常表现为以下症状：(1)由于良性还是恶性疾患所造成的食管或胃肠道梗阻而引起的咽下困难或反复呕吐；(2)由于异常的胰胆消化，肠粘膜的吸收异常或蛋白丧失性肠道疾患而引起的慢性腹泻；(3)反复腹痛，可因进食而加重。如慢性胰腺炎的病人、炎症性肠病和肠道缺血的病人。

在综合性的医疗机构中，蛋白热卡营养不良在多种慢性疾病中是很常见的，如：多数慢性疾病多与厌食、应激及异常的营养素的代谢有关。此外，蛋白热卡营养不良可见于慢性胰腺炎、肾功能衰竭、慢性肝脏疾病、慢性阻塞性肺疾病、肿瘤的广泛扩散。慢性感染如 AIDS、结核。依据创伤和疾病的严重程度，如果在疾病的初始 5～10 天内相应的营养需求未能及时增加，严重外科和内科疾病的患者可进一步发展为应激相关性蛋白热卡营养不良。

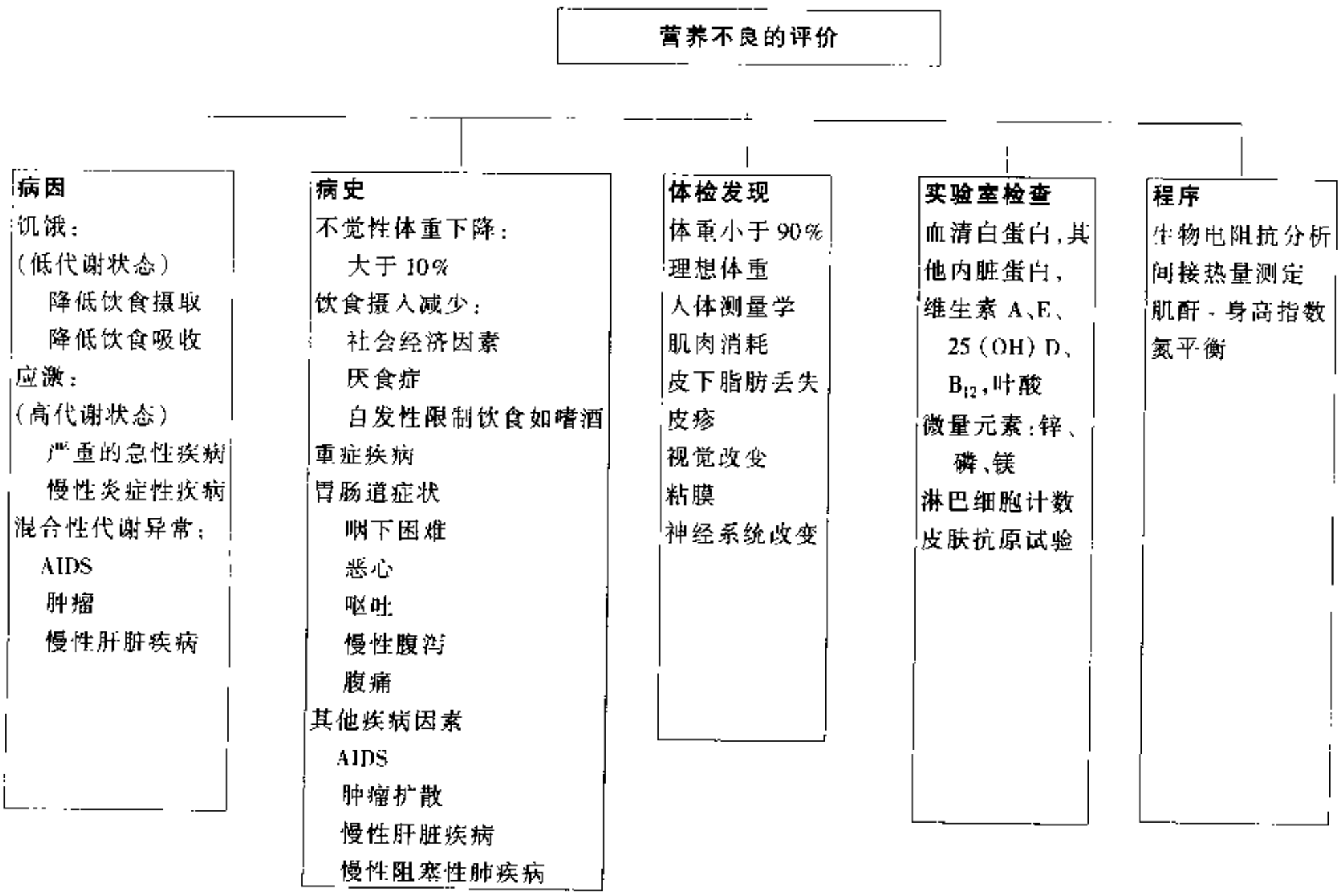


图 74-1 患者营养评价概念框架图。

表 74-2 体重减轻和营养不良的病史

表　现	例子/解释
不自觉的饮食限制	由于收入不足造成的贫穷
厌食	神经性厌食，重症抑郁，痴呆，AIDS，肿瘤，慢性肾疾病
饮食选择不足	慢性酒精中毒，节食，严格的素食主义者
重症疾病	未作处理的由于创伤，烧伤，败血症，外科手术引起的应激反应
胃肠道症状	
吸下困难	食管的梗阻影响食物的转运
恶心，呕吐	胃和肠道梗阻影响食物的转运
慢性腹泻	胰，胆或肠粘膜的疾病而影响食物的消化与吸收炎症性肠病引起的肠源性的蛋白丢失
慢性腹痛	自限进食引起的腹痛等，胰腺炎，肠缺血，炎症性肠病
其他的慢性疾病	联合性厌食症，能量的需要增加，营养的代谢异常，复发性胰腺炎，AIDS，肿瘤扩散，慢性肝脏疾病，慢性阻塞性肺疾病，慢性感染性疾病

体检

仔细认真的查体不仅能发现而且可以明确营养不良的程度。体重与身高的测量对于了解病人的营养不良的程度是很必要的。但是对于水肿或腹水等液体过多的病人，其体重的变化往往会受到影响。男性和女性身高与体重的正常值见表 74-3，这些值可由于体格大小的变动而上下波动 10%。

表 74-3 对于身高的理想体重

男　性				女　性			
身高	体重	身高	体重	身高	体重	身高	体重
145	51.9	166	64.0	140	44.9	161	56.9
146	52.4	167	64.6	141	45.4	162	57.2
147	52.9	168	65.2	142	45.9	163	58.3
148	53.5	169	65.9	143	46.4	164	58.9
149	54.0	170	66.6	144	47.0	165	59.5
150	54.5	171	67.3	145	47.5	166	60.1
151	55.0	172	68.0	146	48.0	167	60.7
152	55.6	173	68.7	147	48.6	168	61.4
153	56.1	174	69.4	148	49.2	169	62.1
154	56.6	175	70.1	149	49.8		
155	57.2	176	70.8	150	50.4		
156	57.9	177	71.6	151	51.0		
157	58.6	178	72.4	152	51.5		
158	59.3	179	73.3	153	52.0		
159	59.9	180	74.2	154	52.5		
160	60.5	181	75.0	155	53.1		
161	61.1	182	75.8	156	53.7		
162	61.7	183	76.5	157	54.3		
163	62.3	184	77.3	158	54.9		
164	62.9	185	78.1	159	55.5		
165	63.5	186	78.9	160	56.2		

单位：身高为厘米，体重为千克。英寸为厘米除以 2.54，体重磅为千克乘以 2.2

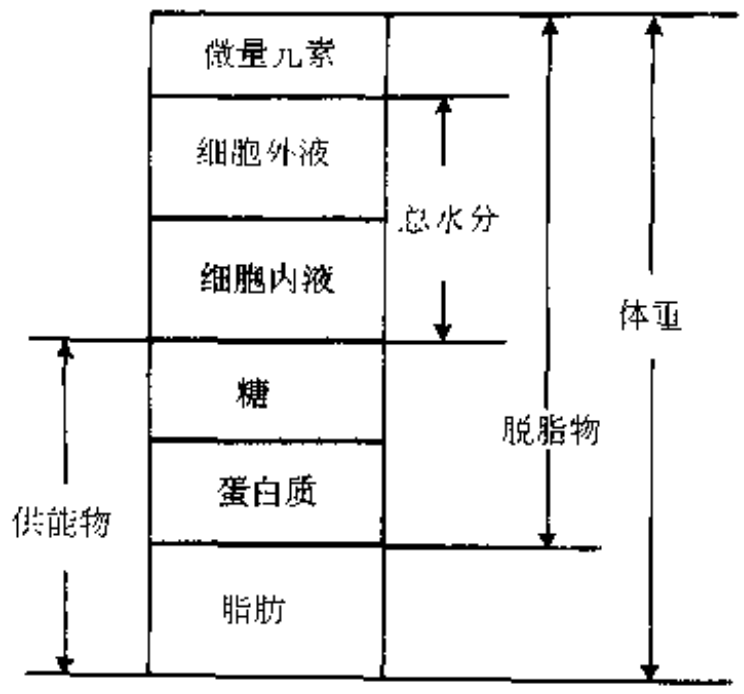


图 74-2 正常人体内组分示意图。

人体测量学 这项对于明确蛋白热卡营养不良的严重程度、皮下脂肪以及骨骼肌的情况都是很重要的。使用特殊的卡钳和膏带来测量中上臂后部的皮肤皱褶的厚度，可以估计机体脂肪的多少。健康人和营养不良的人体测量值对比见表 74-4。中臂围可由下列公式得到：

中臂肌肉周径 = 中臂周长(cm) - (π × 三头肌皮褶厚度(cm))

人体测量学的使用受多种因素的影响，如特殊卡钳的使用、观察者的经验、水肿与脱水的影响。

表 74-4 成人人体测量学参考值

标 准	男性	女性	解释说明
三头肌皮褶厚度(毫米)			
100	12.5	16.5	充足
50	6.0	8.0	交界值
20	2.5	3.0	严重不足
中臂肌肉周长(厘米)			
100	25.5	23.0	充足
80	20.0	18.5	交界
60	15.0	14.0	不足
40	10.0	9.0	严重不足

营养不良的特异表现： 经过常规的临床体格检查、观察仔细，有经验的内科医师常会识别微量元素缺乏及其蛋白热卡营养不良的特异的临床表现(见第 75 章)。通过检查病人的基本状况如皮肤、毛发、鼻子、粘膜和神经系统，大多数的营养不良表现都能明确(表 74-5)。首先对上臂的触及可以了解营养不良病人皮下脂肪的丧失情况。肌肉的萎缩，上臂与腹部肌肉的消耗，脆断的毛发以及外周的水肿都是蛋白质缺乏的表现。对皮肤的检查可以发现维生素 A 缺乏引起的丘疹性角膜炎(鹅肿疹)，维生素 C 缺乏引起的外周出血疹，维生素 K 缺乏引起的淤斑，锌缺乏引起的下肢剥脱样皮疹，烟酸缺乏引起的皮肤暴露区域的色素沉着，还有必需脂肪酸缺乏引起的脂溢性皮炎、铁缺乏引起的匙状甲蛋白缺乏引起的甲床色素沉着。对于眼的查体可发现贫血引起的结膜苍白，严重维生素 A 缺乏引起的角膜混浊(Bitot 斑)维生素 B_1 缺乏引起的眼睑和眼肌的瘫痪。对口腔的查体可发现维生素 B_2、尼克烟酸缺乏引起的多角性口角炎及唇炎，维生素 B_2、尼克酸、维生素 B_{12}、B_6 缺乏所引起的镜面舌以及红舌、舌炎，维生素 C 缺乏引起的牙龈出血及肥厚。通过对神经系统的查体，尤其是在有慢性嗜酒的患者中伴有虚构症的记忆力减退，广步步态，以及维生素 B_1 缺乏引起的 Wernicke-Korsakoff 综合征，此综合征包括眼肌麻痹和外周神经的病变。其他引起痴呆的原因还有由于烟酸和/或色氨酸缺乏引起的糙皮病。引起外周神经病变的原因还有维生素 B_6 和维生素 E 的缺乏，以及维生素 B_{12} 缺乏引起的以隐型神经变性为特征的远端震动觉和位置觉的减退。

表 74-5 营养不良的体检发现

表 现	缺乏/解释说明
大体情况	
体重减轻	营养不良小于 90% 理想体重、重度小于 70% 理想体重
暂时的近端肢体肌肉的减少	骨骼肌蛋白的减少
在卡尺试验中皮褶厚度减少	机体脂肪储存减少
皮肤，指甲，毛发	
头发易脱落	蛋白质
易出现青紫，出血	维生素 C
下肢剥脱样疼痛皮疹	锌
皮肤粗糙，“鹅肿”	维生素 A
暴露区域的色素沉着	烟酸，色氨酸
匙状甲	铁
眼	
结膜苍白	贫血(非特异性)
Bitot 斑	维生素 A
眼肌瘫痪	维生素 B_1
口腔与粘膜	
脂溢性鼻唇炎	必需脂肪酸
舌炎(镜面，红舌)和/或舌炎	核黄素，烟酸，维生素 B_{12}、B_6，叶酸
味觉消失	锌
神经系统	
失去方向感	烟酸，磷
交谈	维生素 B_1
小脑步态，指物不准	维生素 B_1
外周神经病变	维生素 B_1，维生素 B_6，维生素 E
震动觉、位置觉的丧失	维生素 B_{12}

不加一种辅助药物，如：一种糖皮质激素(地塞米松)或一种抗抑郁药(阿米替林)。(2)当癌痛持续或加剧时应增加(而非取代)一种阿片类药物如可待因或氢可酮(30mg q3-4h,大约等同于静脉注射吗啡 10mg)。固定的联合应用如羟考酮(oxycodone)/扑热息痛(Percocet)或羟考酮/阿司匹林(Percodan)是值得试用的。(3)疼痛持续或中度到剧烈疼痛者，在开始时应增加阿片类药物的剂量或使用强阿片类药物(如:吗啡 15～30mg q3-4h,或控释吗啡 90～120mg bid)治疗。固定的阿片类/NSAID药物的联合使用应放弃。可以在各阶梯中使用辅助药物。止痛治疗的重要原则是：口服治疗，按时钟给药以补足控制疼痛所需要的剂量，个体化用药，因人而异。透过粘膜的芬太尼(用糖果形式)有助于控制突破性疼痛。疼痛控制记录应是医学记录的重要部分。当使用阿片类药物时病人应制定一个预防性的生活制度以防止便秘。

恶心 呕吐在肿瘤病人中通常由化学治疗引起(第84章)。它的严重程度能够根据所用的治疗肿瘤的药物而预知。基于呕吐发作的时间将其分为三类：急性呕吐，是最常见的形式，发生于用药后的24小时内。延迟性呕吐发生于用药后的1～7天；较少发生，但当其出现时，常常在顺铂给药后发生。预期性呕吐发生于化学治疗给药之前和表现为一种条件反射，即联想以前的化学治疗所传达的视觉和嗅觉的刺激。

急性呕吐是最常见的形式，刺激能够兴奋位于延髓、大脑皮质和周围肠道系统的化学受体激发区，使延髓的呕吐中枢激活，运动中枢引起分泌和肌肉收缩活动导致呕吐。不同类型的受体参与了这个过程，包括多巴胺受体、血清素受体、组胺受体、鸦片受体和乙酰胆碱受体。血清素受体拮抗剂恩丹西酮和格拉司琼(granisetron)是最有效的止吐药物，但价格昂贵。

与止痛阶梯疗法相配合，止吐治疗应作相应调整。对中度的致吐剂，口服普鲁氯哌嗪 5～10mg 或肛塞25mg都有效。在化疗前给药其药效会增强。地塞米松10～20mg静脉给药也非常有效，而且可以增强普鲁氯哌嗪的疗效。对重度致吐药物，例如顺铂、氮芥、达卡巴嗪(dacarbagine)和链佐星(streptrogocin)，联合用药止吐效果更好，而且最好在开始治疗前6～24小时开始用药。在治疗的前一天每6小时口服恩丹西酮8mg，在治疗当日静脉应用恩丹西酮，再加上治疗前静注地塞米松20mg，是一种有效的止吐方案。与疼痛相比，呕吐更易于预防而不是缓解。

延迟性呕吐可能与治疗所致的肠道炎症有关，控制可以口服地塞米松和甲氧氯普胺——一种多巴胺受体拮抗剂，在大剂量时也能阻断血清素受体。预防可预期的呕吐的最佳方案是在最初的治疗周期就控制呕吐，防止呕吐的发生。如果这种方案失败，在治疗当日预防止吐也可能有效。实验研究正在评价症状的改善情况。

渗出 液体可以在胸膜腔、心包或腹膜腔中异常聚积。无症状性恶性渗出可能不需要治疗，如果有症状的肿瘤性渗出，系统性化疗有效，通常不需要局部治疗，只需针对肿瘤进行治疗即可。如果有症状的渗出，肿瘤对系统性化疗无效，而患者的生存期预计至少为6个月就需要进行局部治疗。

肿瘤所致的胸膜腔积液能有或没有恶性细胞。75%的恶性胸腔积液来源于肺癌、乳癌和淋巴瘤。它们的渗出性通常由渗出液/血浆蛋白比值0.5或渗出液/血浆乳酸脱氢酶比值0.6来衡量。如果出现症状，通常先行胸腔穿刺。在大多数情况下，症状改善不足1月。如果症状在2周内复发需行胸腔引流。持续抽吸液体，直到24小时引流量<100ml。然后经引流管注入5%的葡萄糖化的60U博莱霉素或1g强力霉素；钳夹引流管；患者向四个方向翻身，每个位置保持15分钟，1～2小时后，引流管再接吸引器24小时。然后断开引流管与吸引器的连接，靠重力引流。如果接下来的24小时引流<100ml就可以拔掉胸腔引流管，24小时后复查胸片。如果引流管的引流量速度过快，可再次注射进行硬化治疗。博莱霉素可能比强力霉素更有效，但价格非常昂贵。强力霉素通常是首选药物。如果博莱霉素和强力霉素都无效，可用滑石粉。

有症状的心包积液治疗用心包开窗或心包剥离。如果患者的一般情况不允许外科手术，可试用强力霉素和/或博莱霉素进行硬化治疗。

恶性腹水通常需要反复穿刺放水治疗。如果原发的恶性肿瘤对系统性治疗不敏感，可能会出现腹腔静脉分流。尽管害怕肿瘤细胞进入血循环播散，但广泛转移并不是常见并发症。主要并发症是闭塞、渗漏和液体过多。严重肝病的患者可能发展成弥散性血管内凝血。

营养 肿瘤和其治疗可能导致足够的重要的营养摄入障碍，导致体重下降和中间代谢改变。这个问题的流行病学很难评估，因为癌性恶液质的定义不统一，但大多数癌症晚期患者都有体重下降和食欲不好。许多因素，既包括肿瘤方面的因素(例如,蛙皮素,肾上腺皮质激素)，又包括患者方面的因素(例如,肿瘤坏死因

子,白介素 1 和 6,生长激素),都对代谢有影响,这样就造成一种恶性循环,使蛋白质分解代谢、糖耐量下降和脂肪分解不能被卡路里的供应逆转。

对营养状况的评价和什么时候、怎样介入治疗正处在观念转变的过程中,为了能够客观地对营养状况进行评价,在这方面做了很多努力,包括应用建立在白蛋白水平、皮下脂肪厚度(triceps)、转铁蛋白水平和延迟型皮肤过敏实验基础上的预测性营养标准。但是,已经有一种更简单的方法来判断是否要进行营养方面的干预治疗:如果不明原因体重下降 > 10%,血清转铁蛋白水平 < 1500mg/L(150mg/dl),以及血清白蛋白 < 34g/L(3.4g/dl),则需要治疗。

这种判断非常重要,因为看起来肿瘤的治疗在营养不良的情况下毒性更大而疗效更小。不过,进行干预性营养治疗能否改变自然病程尚不清楚。如果不是有些病因影响了胃肠道的吸收功能,则经口或鼻饲管进行肠内营养要优于肠外营养措施。但是,鼻饲管所带来的风险超过了它的好处。一种孕激素类药物甲地孕酮,被提倡用于提高营养状态的药物性干预方法。当细胞因子介导的机制能够进一步被阐明时,这方面的研究在未来会为提高营养状况提供更多的方法。

精神社会支持 患者精神方面的需要能够改变他们的状况。进行治疗的患者经历着恐惧、焦虑以及沮丧。进行手术和脱发经常使自我形象遭受严重损害。接受整容建议的女士使她们看起来好一些,感觉也好一些。不知如何度过时间会带来脆弱感。在工作家庭的需要和治疗的需要之间斗争会产生巨大的应激。性功能障碍很常见,需要跟患者公开探讨。一个重感情的医疗保健队伍应注意患者的个人需要,在不对治疗产生坏影响的前提下与患者达成协议,做一些弹性处理。

肿瘤患者还有其他一系列问题。患者害怕治疗结束,生命也结束。对真实又被察觉的身体功能的丧失或障碍需要作调整适应。患者可能全神贯注于很小的躯体问题。他们觉察到他们工作能力下降,并认为自己不太称职。他们可成为工作和/或保险歧视的牺牲品。在重回往日正常生活时,患者会感到困难。他们可能会觉得活着有罪,易患感冒和其他疾病。也许对他们最具渗透性和威胁性的是一直存在的对复发的恐惧(Damocles 综合征)。

治疗不成功的患者还存在其他与生命终结有关的问题。

死亡和濒死 引起肿瘤患者最常见的死亡原因是感染(导致循环衰竭)、呼吸衰竭、肝衰竭以及肾衰竭。肠梗阻可能引起营养不良和饥饿中枢神经系统疾病,可能导致抽搐昏迷以及中枢性肺换气不足。大约 70% 的患者死前有呼吸困难。然而,在诊断肿瘤以及这些并发症时往往已经过了很长时间,在这期间,患者被死亡的可能严重地影响着。

肿瘤治疗失败后常发生三种情况。第一种是对治愈的可能性有乐观的精神;其次是当肿瘤复发,承认是不能治愈的疾病,在期望能够带瘤生存的情况下,接受以姑息为目的的治疗。最后一种是在发觉死亡即将来临,对疾病的看法发生另外的调整,患者设想最坏的情形并为死亡做准备。并能经历适应诊断的过程,这些过程包括否认、孤独、愤怒、交涉、抑郁、接受和期望。当然,病人不是都发展经历所有的过程或者按同样的顺序或同样的比例继续发展经历这些过程,因此,提高对病人是如何受到诊断的影响的了解并处理这种情况是管理病人的一个重要目的。

提到疾病过程的可能性时,最好的方式是与病人及家属坦率地谈话。这些谈话对于医生来说可能同病人及其家属一样困难。这样相互交流的主要特征是使病人及家属安心,能够为病人提供舒适的每一件事情我们都将做到,他们不会被抛弃。许多病人更愿意在他们的家里或一个教会机构里得到照顾而不是一个医院。美国医科大学已出版一本书叫《Home Care Guide for Cancer: How to Care for Family and Friends at Home》,这本书教授了如何在家中照顾亲属和朋友及成功地解决在家庭护理中的问题的途径。采用适当的计划可为病人提供必要的医疗以及心理学和精神的支持,以预防孤独和人格解体所致的院内死亡的增加。

对临终患者的关怀可能使医生失去部分自我,"竭尽"综合征被描述为以疲劳、脱离患者和同事以及自我实现的丧失为特征。努力减轻压力,保持和谐的生活和制定切合实际的目标能够纠正这种紊乱。

临终的治疗 不幸的是,由于可能发生严重的治疗合并症或疾病迅速进展,所以不可能每个病例从治愈性到姑息性的治疗目的都能顺利达到。如果这个疾病或治疗合并症是可逆的,给予强有力的或侵袭性的治疗是理所应当的。然而,如果病情的可逆性不确定,那么病人的愿望决定治疗的水平。在疾病的末期到来之前应引导病人说出这些愿望并定期证实。即使病人不能够代表他或她自己说话,这种信息也能指导医生。当需要代理者作出决定时,在没有得到病人的指示和来自医生的支持的情况下,不能期望家庭作出决定。

预先的指导：如生活的意愿或代理人对卫生保健持久的控制力，为卫生保健组织和提及患者愿望的家庭提供指导和保护病人的财产免于消耗在昂贵而无用的治疗上。

仅仅大约可15%的人口已提供预先的指导，医生应主动向病人及其家庭成员谈及预先的指导。

参考文献

Clinical Practice Guideline Number 9, Management of Cancer Pain. U.S. Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research publication no. 94-0592, 1994

GREENLEE RT et al: Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 50:7, 2000

GRUNBERG SM, HESKETH PJ: Control of chemotherapy-induced emesis. N Engl J Med 329:1790, 1993

LEVY MH: Pharmacologic treatment of cancer pain. N Engl J Med 335:1124, 1996

THERASSE P et al: New guidelines to evaluate response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 92:205, 2000

WALSH D et al: The symptoms of advanced cancer: Relationship to age, gender, and performance status in 1000 patients. Support Care Cancer 8:175, 2000

80 癌症的预防和早期检测

白 羽 译

由于对癌症发生生物学认识的提高，癌症的预防和控制成为一个起步并迅速发展的领域。该领域已超出了致癌因素的识别和避免，扩展到对降低癌症危险因素特殊干预的研究以及进行癌症早期检测的筛检。

癌症预防和控制的核心是这样一个概念：癌症发生不是某一事件而是一个过程，一系列不连续的细胞学改变进行性地产生更独立的细胞学过程。初步预防涉及病因路径中遗传、生物和环境因素的识别和控制。戒烟、改善饮食和化学预防均是初步预防的具体方法。第二步预防涉及对无症状肿物的鉴别并结合有效治疗。筛检是第二步预防的形式，也是侵袭癌初步预防的形式；Pap涂片筛检常用于鉴别和治疗宫颈的侵袭前病灶。

教育和健康习惯

避免已知有害因素的公共教育和鼓励健康习惯属于肿瘤预防和控制的早期努力。许多教育信息已经通过商业的印刷、广播电视媒介和学校里的健康课程传播给公众。关于吸烟有害、健康饮食有益和避免阳光暴晒的宣传教育，医生是强有力的宣传者。

戒烟 对于心血管疾病和癌症来讲，最值得避免的危险因素是吸纸烟和通过其他方法使用烟草。肺癌死亡率与每日吸烟数量及吸入程度有关。尽管一些致癌因素诱导的基因突变可持续数年，停止吸烟者的肺癌死亡率低于持续吸烟者。除了肺癌以外，吸烟还是喉癌、口咽癌、食道癌、膀胱癌和胰腺癌的致病因素之一。戒烟和不吸烟比其他公共健康活动更能够保护和延长生命。每年有约400000美国人因吸烟而过早死去。吸烟者有三种过早死亡危险因素之一，即吸烟导致癌症或心血管疾病或肺疾患。诚然，吸烟导致心血管疾病的死亡要多于吸烟相关的癌症。烟草吸入的危险性不仅限于吸烟者。流行病学研究指出，在非吸烟的人群中环境吸烟可能导致肺癌和其他肺疾患。

应该鼓励不吸烟的人不要开始吸烟和吸烟者应戒烟。烟草预防是一个儿童问题。超过80%的美国吸烟者是18岁以前开始的。近20%的年龄在12～18岁之间的美国人已经吸烟。劝告青少年和年轻人是防止吸烟的关键。来自医生不要吸烟或戒烟这样简单的劝告可能是奏效的。美国健康护理研究和质量机构推荐，医生询问每一位来访病人是否吸烟，用明显标记记录他们的回答，并询问吸烟者是否愿意接受帮助戒烟。

目前对戒烟的认识是吸烟成瘾。戒烟者大都经历一个相同的过程，打算戒烟、付诸行动和相持期。一下子戒烟比那些逐渐减少吸烟数量或改吸焦油或尼古丁含量低的香烟者更容易成功。大于90%的成功戒烟者并没有参加有组织的戒烟计划，而是自己戒掉的，但戒烟计划对有些吸烟者是有帮助的。戒烟集体治疗试验（COMMIT）是一个以团体为基础的4年计划。11个配对组中的一个组随机接受某种治疗。治疗包括通过媒介和集体活动、医务工作者、工作场所和其他组织的公共教育和给予戒烟方法。COMMIT表明轻度吸烟者可以从戒烟信息和戒烟计划中得到帮助。停吸率(接受戒烟并维持到试验结束所占的百分数)在治疗组和对照组分别为30.6%和27.5%。这个结果是有统计学意义的，但差异很小。通过该研究的参加，对照组的吸烟有一定下降。COMMIT治疗对重度吸烟者（>25支/日）无效。重度吸烟者需要深入、广泛的戒烟计划，包括劝导、行为治疗和辅助药物，如尼古丁橡皮糖和尼古丁喜药。

雪茄和烟斗对肺癌的危险性与香烟一样。低烟香烟是烟草业中发展最快的，而且同样表现对健康有害。咀嚼烟草导致龋齿、牙龈炎、口腔白斑和口腔癌。动

物试验发现低烟香烟中的亚硝基胺可引起肺癌。

改善饮食 在西方文化中改善饮食对降低癌症危险性有明显益处。国际性饮食方式研究和动物实验指出脂肪含量高的食物增加乳腺癌、大肠癌、前列腺癌和子宫内膜癌等的危险性。这些癌症在西方国家均具有很高的发病率和死亡率。在这些国家里，脂肪占总热量平均为 40% ~ 50%。在上述癌症低危险人群中，总热量中脂肪含量 < 20%。

然而，食物中脂肪的重要性还没有在癌症病因学中被接受。病例对照和群体流行病学研究结果是不一致的。此外，对于许多的营养品和药物来说，食物是一个极其复杂的东西。在蔬菜、水果、豆类、坚果和谷物中发现含有防癌作用的低脂肪食物。在这些食物中发现的防癌物质包括苯酚、含硫化合物、黄酮和纤维素。

观测研究中发现，食物纤维素能防治大肠息肉和大肠癌。这种现象所包含的机制是复杂的和值得思索的。这些食物含有氧化胆酸，在肠道内停留时间短，并产生可容性纤维产物，如丁酸，这些产物可能有不同特性。高纤维素食物也能预防乳腺癌和前列腺癌，该作用是通过吸收和抑制食物中雌激素和雄激素癌启动子活性。纤维素的预肪作用还没有得到前瞻性临床试验的证实。

美国国家健康学会(NIH)妇女健康创始，开始于 1994 年，是一个有 100000 余名年龄在 45 ~ 69 岁妇女参加的长期临床试验。研究低脂肪饮食和维生素潜在的防癌作用。必须强调的是，目前科学证据并没有确立维生素、矿物质的抗癌价值，或者是提供在数量上多于一顿美食的营养。

2000 人参加的息肉预防试验随机给予低脂肪、高纤维素饮食或常规饮食并随访 4 年。息肉发生无显著性差异。

降低饮食脂肪和增加纤维素的简单方法是每天至少食用 5 ~ 9 次水果和蔬菜。这样的饮食也可以降低心血管疾病的危险性。

避免日光暴晒 非黑色素瘤的皮肤癌(基底细胞癌和鳞癌)是紫外线辐射累积而诱导发病的。间断急性日光暴晒和日光灼伤与黑色素瘤有关。日光灼伤，特别是在儿童和青少年时期，与成人黑色素瘤危险性增加有关。通过防晒衣和改变户外活动方式减少日光暴晒可以降低皮肤癌的危险性。遮光剂可降低光化角质物质、皮肤鳞癌细胞前体，但可能增加黑色素瘤的危险性。遮光剂可以预防烧伤，因此可以长时间地接受日光照射，但是，它有可能不能滤掉引起黑色素瘤能量波长的光。

帮助人们了解发生皮肤癌危险性的教育是有意义的。黑色素瘤有关的皮肤色素性质的自我检查，如斑点，对处于高危险的人是有帮助的。已知处于高危险的人易接受避免光照的建议。黑色素瘤可能的危险因素包括多次灼烧、大量良性黑色素细胞痣和典型的痣。

癌症的化学预防

癌症的化学预防是一个相当新的概念。它涉及使用特异性天然的和合成的化学药物在侵袭性恶性肿瘤发生之前进行逆转、抑制或预防致癌因子。该观念并不是某种化合物可以预防慢性疾病，因此，药物可以预防癌症的概念是很新的。医生通过常规使用药物治疗高血压来预防心脏病、肾病和卒中。降血脂药物用来预防冠心病。

肿瘤生物学的进一步认识使化学预防有了可能性。肿瘤发生是通过基因改变的积累，这些基因改变是预防肿瘤潜在的治疗点。最初的基因改变称为启动(initiation)。这些改变可以遗传或通过生理、传染和化学致癌性而获得。象大多数人类疾病，肿瘤是通过遗传和环境因素相互作用而发生的(表 80-1)。那些使初始细胞经致癌过程发展为表型改变细胞的影响因素称为促进子(promoters)。促进子包括激素，如与前列腺癌有关的雄激素，和与乳腺癌和子宫内膜癌有关的雌激素。启动子和促进子之间有时是区分不清的，香烟的一些成分同时是启动子和促进子的完全致癌因子。干扰启动、促进或进展的因子可以预防或控制肿瘤。化学预防有意义的成分常常是抗突变、抗氧化或抗增生性物质。

表 80-1 致癌因素与相关的癌症或新生物

致癌因素*	相关的癌症或新生物
烷化剂	急性粒细胞白血病，膀胱癌
男性激素	前列腺癌
芳香胺(染料)	膀胱癌
砷	肺、皮肤癌
石棉	肺、胸膜和腹膜恶性肿瘤
苯	急性粒细胞白血病
铬	肺癌
己烯雌酚(生产前)	阴道癌(透明细胞)
EB 病毒	Burkitt 淋巴瘤，鼻腔 T 细胞淋巴瘤
雌激素	子宫内膜癌、肝癌

续表

致癌因素	相关的癌症或新生物
酒精	肝、食道和头颈癌
幽门螺旋杆菌	胃癌
乙或丙型肝炎病毒	肝癌
人类免疫缺陷病毒	非何杰金淋巴瘤、Kaposi 肉瘤，鳞状细胞癌(特别是泌尿生殖系)，人类乳头瘤病毒
人类 T 细胞淋巴瘤病毒 1 型(HTLV-1)	成人 T 细胞白血病/淋巴瘤
免疫抑制剂(硝基咪唑硫嘌呤，环胞类，糖皮质类固醇)	非何杰金淋巴瘤
氮芥	肺、头颈和鼻窦癌
镍	肺、鼻窦癌
多循环碳水化合物	肺、皮肤癌(特别是阴囊皮肤鳞癌)
血吸虫病	膀胱癌(鳞癌)
日光(紫外线)	皮肤癌(鳞癌和黑色素瘤)
烟草(包括无烟烟草)	上呼吸消化道癌，膀胱癌
氯乙烯	肝癌(血管肉瘤)

* 这些因素被认为作用于肿瘤的启动因子和/或启动基因。

化学预防常规使用之前必须从临床收集有益的证据。这些试验通常是大样本、长时间、随机、安慰剂对照和双盲。通常允许多种肿瘤预防的药物研究和肿瘤以外的生物终点预防的药物研究，如其他慢性疾病。几个大样本的临床试验已经完成，一些在 21 世纪正在进行。只有三苯氧胺(tamoxifen)被美国 FDA 证实有预防作用，它可以降低处于高危险性妇女的乳腺癌。

多肿瘤部位预防试验 内科医生健康研究包括 22071 名美国男性内科医生。参加者按 2×2 阶乘积结果随机接受 β-胡萝卜素、阿司匹林和/或安慰剂治疗。记录所有的重要病史。1988 年，实验显示阿司匹林治疗明显降低心血管病死亡率之后，阿司匹林组不再双盲。β-胡萝卜素研究于 1998 年停止，资料正在分析中。

始于 1992 年妇女健康研究是包括 44000 名女护士的 10 年试验。参加者按阶乘积结果随机进入 β-胡萝卜素、α-维生素 E、阿司匹林和/或安慰剂等 8 个不同的治疗小组。要观察的疾病有上皮癌、乳腺癌、肺癌、大肠癌和血管疾病。

妇女健康创始使用在 22 个治疗小组间部分阶乘方法。参加者接受加钙和维生素 D、激素替代治疗以及增加锻炼和戒烟的宣传。对癌症、心血管疾病、骨质疏松和其他疾病的预防作用进行评价。

激素有关癌症的预防 乳腺癌和前列腺癌的初步预防中试验了激素治疗。三苯氧胺是在某些组织中有雌激素拮抗作用的抗雌激素物质。它的作用之一是上调可以降低乳腺细胞生长的转移生长因子 β。在评价三苯氧胺辅助治疗乳腺癌的随机安慰剂、对照试验中，该药可使健侧乳腺新发乳癌降低 1/3 强。在包括 13000 名高危险妇女中进行的随机安慰剂、对照试验中，与安慰剂组比较三苯氧胺使癌症发生危险性降低 49%。三苯氧胺还可降低骨折的危险性；但是，也注意到子宫内膜癌、卒中、肺栓塞和深静脉血栓等有轻度增加。一个比较三苯氧胺和另外选择性雌激素受体调节剂雷洛昔芬的试验正在进行。

非那可提是 5α-还原酶抑制剂，可抑制睾丸激素转换为二氢睾酮，后者比睾丸激素更能刺激前列腺细胞增生。在致癌物诱导前列腺癌的 F344 大鼠模型中，发现非那司提可降低癌发病率。目前正在 18000 名大于 55 岁人群中进行非那司提预防前列腺癌的试验。

上呼吸消化道癌的化学预防 吸烟造成头颈、食道和肺的弥漫性上皮损伤。治愈的肺、食道和头颈鳞癌患者的上呼吸消化道发生第二癌危险性高达每年 5%。戒烟没有明显降低这些患癌者第二恶性肿瘤的危险性，尽管戒烟降低了从未患恶性肿瘤者发生癌的危险性。戒烟可能作用在致癌过程的早期阶段(如化生)，但对于致癌过程的晚期已无影响。“部位致癌作用”假说使得上呼吸消化道癌“治愈”的患者成为第二癌化学预防的重要部分。随机的安慰剂、对照临床试验表明，辅助使用异维 A 酸(13-*cis*-retinoic acid)可以降低接受局部治疗的头颈癌患者的第二原发肿瘤发病率。但是，死于原发肿瘤复发的原因使得总存活率没有得到改善。

口腔白斑是吸烟者通常可以发现的癌前病变，已经在一个小规模、短期、随机和安慰剂、对照试验中用于化学预防作用的中间指标。其反应与维生素 A 酸受体 β 的上调有关。异维 A 酸治疗使口腔白斑减退。然而，当这种药物减量或停用后病灶复发，提示维生素 A 需要长期给予。口咽部癌前病变也与 β-胡萝卜素、维生素 A、α-维生素 E 和硒有关。改进这些药物活性的进一步研究正在进行。异维 A 酸预防第二恶性肿瘤的作用也在治愈的早期非小细胞肺癌患者中进行评价。

几个大范围试验评价了化学预防高危险人群肺癌的药物。在 α-维生素 E/β-胡萝卜素(ATBC)肺癌预防试

验中，参加者均为男性吸烟者，年龄在 50～69 岁。入组时，参加者吸烟平均每天一包，持续 35.9 年。参加者按 2×2 阶乘积结果随机接受了 α-维生素 E、β-胡萝卜素和/或安慰剂治疗。中位随访 6.1 年后，接受 β-胡萝卜素的肺癌发病率和死亡率有统计学意义地明显增加，α-维生素 E 没有明显影响肺癌死亡率，无证据说明两药之间的相互作用。接受 α-维生素 E 患者的出血性卒中发病率较高。

β-胡萝卜素和维生素 A 作用试验包括了 17000 名美国吸烟者和有石棉接触史的工人。参加者按阶乘积结果随机分 4 组接受了 β-胡萝卜素、维生素 A 和/或安慰剂治疗。该试验表明 β-胡萝卜素的害处，服用安慰剂组肺癌发生率为 5/1000，而服用 β-胡萝卜素组为 6/1000，差异有统计学意义。

ATBC 和 CARET 的结果表明，在广泛使用之前要试验化学预防假说的重要性，因为其结果与大量观察的流行病学研究不一致。ATBC 实验中，服用 α-维生素 E 的参加者与对照者相比，前列腺癌发病率降低 1/3。这些发现的评价还在继续。医师健康试验显示，服用 β-胡萝卜素者的肺癌危险性既无增加也无下降，不过与 ATBC 和 CARET 研究相比，该组参加者中吸烟者较少。

大肠癌的化学预防 目前，许多大肠癌预防试验都是基于这样的前提，大多数结肠、直肠癌发生于腺瘤样息肉。这些试验使用腺瘤复发或消失作为指标来评价大肠癌的预防。早期临床试验结果提示，非类固醇抗炎药(NSAIDs)，如炎痛喜、舒林酸和阿司匹林，可以预防腺瘤生成或导致腺瘤样息肉好转。NSAIDs 作用机制并不清楚，但推测可能是通过环氧酶路径起作用。在医师健康试验中，阿司匹林对大肠癌发病率无影响，虽然 6 年评价期可能不足以长到评价该病的发病率。

流行病学研究提示，高钙饮食可降低大肠癌危险性。钙凝固胆汁和脂肪酸，而这些物质引起大肠上皮增生。推测该作用可降低这些成分在肠腔内的暴露。早期的随机资料提示，钙剂的提供可降低腺瘤样息肉约 20%，尽管没有降低肠上皮的增生率。上皮增生率在大肠癌预防试验中可能不是一个合适的指标。

环氧酶Ⅱ抑制剂可能对大肠癌预防更有效。

疫苗和癌症预防 大量感染生物与癌症发生有关，由此疫苗得以发展来预防这些生物。乙型肝炎疫苗对预防肝炎和慢性乙型肝炎引起的肝肿瘤相当有效。公共健康官员鼓励广泛使用这种疫苗，尤其是在该病流行的亚洲。将来，人乳头状病毒疫苗(HPV)可以用于子宫颈癌的预防，幽门螺旋杆菌疫苗预防胃癌。

癌症筛检

筛检(screening)是以降低发病率和死亡率为目的在无症状人群中检查早期疾病的方法。癌症筛检正在受到重视，因为该技术可产生多种诊断结果，而且过程安全、快捷和低费用，所以筛检已经受到了公众的重视。同时筛检可以潜在地保护生命，可以早期地去发现乳腺、宫颈和大肠癌。筛检也存在一些偏差，可能它提示的某种好处而实际上并不存在。偏差甚至可以掩盖害处。早期检查就其本身没有带来好处。为体现其价值，筛检必须要早查出疾病，而且早期治疗才能比出现症状时再治疗得到更好的临床结果。疾病相关死亡率，而不是诊断后的存活率，是更好的指标。

因为筛检是在无症状和健康人群中进行的，所以，应该得到实际好处。为了确保有益的结果，筛检的评价方法是重要的。作为公共政策的普查，在其广泛使用之前，要对筛检试验及其正确使用进行认真的评价。

筛检、试验或过程通常不是癌症诊断而是提示癌症可能存在。诊断是由接下来的工作完成，包括活检和病理确诊。

大量基因被认为与某病有关，在不远的将来可能会更多。检查这些基因可以确定高危险人群。这种预防特殊疾病发生的能力可能在某天成为治疗方法的一种选择和伦理学争议的问题。它可能最终用于预防癌症的早期治疗或限制癌症的严重性。高危险人群将是化学预防和筛检的合适人选；然而，这些治疗在高危险人群中的效果应作调查。目前，对于特殊癌症高危险性的人群可以进行强化筛检。这个过程在临床上是谨慎的，在这些人群中尚不知道是否可以保护生命。

筛检的准确性 筛检试验区别疾病的准确性或能力用 4 个指标描述：灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值(表 80-2)。灵敏度(sensitivity)是筛检中试验阳性人群中患某病的比例(即，当某病存在时，可以检出的能力)。特异度(specificity)是筛检中试验阴性人群中不患某病的比例(即，可以告之某病不存在的能力)。阳性预测值(positive predictive value)是实际患某病人群中试验阳性的比例。同样，阴性预测值(negative predictive value)是无某病人群中试验阴性的比例。普查中试验的灵敏度和特异度是相对独立于某疾病危险性的，而预测值却是强烈依赖疾病危险性的。

表 80-2　术语定义

术　语	定　义
灵敏度	试验阳性人群中具有某条件人群的比例：a/(a + c)
特异度	试验阴性人群中不具备某条件人群的比例：d/(b + d)
阳性预测值	具备某条件人群中试验阳性的比例：a/(a + b)
阴性预测值	不具备某条件的人群中试验阴性的比例：d/(c + d)

a = 真阳性
b = 假阳性
c = 假阴性
d = 真阴性

	条件存在	条件不存在
阳性试验	a	b
阴性试验	c	d

当被检人群中某一疾病为常见时，筛检是最受益、有效和经济的方法。为体现其价值，筛检试验应该有高的特异度；灵敏度不需要非常高，如表 80-3 所示。

表 80-3　预测值关系*

阳性预测值(PPV)是灵敏度、特异度和发病率的函数：

$$PPV = \frac{发病率 \times 灵敏度}{(发病率 \times 灵敏度) + (1 - 发病率)(1 - 灵敏度)}$$

对于 5/1000 发病率的 PPV：

	对于灵敏度%的 PPV	
特异度	0.8	0.95
0.95	7	9
0.999	80	83

对于 1/10000 发病率的 PPV：

	对于灵敏度%的 PPV	
特异度	0.8	0.95
0.95	0.2	0.2
0.999	7	9

* 阳性预测值用百分比表达，受筛检试验的灵敏度和特异度以及被筛检疾病发病率的影响。如图示，对于相对不常见的疾病，如癌症，在给定发病率时，阳性预测值特别强烈地受筛检试验的特异度所影响。

筛检试验的可能偏差　筛检常见的偏差(biases)是：引发时间、长度和选择的偏差。这些偏差可能造成一个筛检试验看起来有益而实际上没有甚至有害。无论是否有益，筛检可以通过增加癌症诊断的数量而产生流行病学的假象。它也能给出阶段变化的表现，因此，在不降低死亡率情况下改善存活统计表(即，死于一种已知癌症的数目相对于处于该癌症危险人的数目)。在这种情况下，存活明显增加而生命没有得到保护或没有寿命预期改变。

当试验不影响该疾病的自然病史时可出现引发时间偏差；病人仅在早期被诊断。出现引发时间偏差时，表现为存活增加但生命没有延长。该筛检试验仅延长了主体得知患了该病，即成为病人的时间。

在筛检过程中查出缓慢生长和较少进展的癌症时可出现长度偏差。属于在筛检过程之中症状刚出现而诊断出的癌症一般较进展，而且，治疗效果不好。长度偏差的一个极端形式称为过诊断(overdiagnosis)，“假性疾病”的发现。一些未查出的缓慢生长的肿瘤的比例是大的。许多这类肿瘤具有癌症组织学特性但从不具有临床意义或致死性。这个问题是复杂的，事实上，在致死原因多样的年龄时期大多数普通癌症表现也非常多样。

选择偏差是在评价任何筛检结果时必须要考虑的。最常见的是，要作筛检的群体可能不同于正在筛检的群体。被筛检的群体中可能有一些是志愿的，并带有在普通人群中不能发现的特殊危险因子，如很强的家族史。通常，研究中的志愿者更具有健康理智和有好的预后或较低的死亡率，而与筛检结果无关。这称为健康志愿者影响(healthy volunteer sffect)。

筛检可能的缺点　与筛检相关的危险性包括筛检干预本身引起的伤害、阳性结果(包括真阳性和假阳性)的个体进一步研究的伤害和真阳性的个体治疗带来的伤害(即使通过治疗生命得到延长)。并未造成医学问题的癌症诊断和治疗可能引起不必要治疗带来的伤害和给病人癌症诊断的焦虑。无论结果是阳性还是阴性，癌症筛检的心理影响也可能在整个群体中都有影响。

筛检试验的评价　设计好的临床试验可以弥补一些筛检偏差，证明相对危险性和筛检试验的益处。用疾病相关死亡率作为指标的随机、对照实验，对筛检干预提供了最有利的支持。一方给予标准的医护服务(可以是未做筛检)，另一方接受筛检干预。两个群体随着时间进行评价。如果接受筛检试验组的疾病相关死亡率好于对照组，那么该研究群体的功效即被确立。进展期疾病的发病率下降、存活改善或分期改变都是益处的较弱证据。后面的标准是必要的，但不足以确定筛检试验的价值。

虽然随机、对照试验为支持筛检的有用性提供了最有利的证据，但也不是完美的。除非试验是以群体

为基础，否则就不能将可归纳性结果移至对象人群。筛检试验一般包括数千人，持续数年。少数权威性研究设计常用于评价筛检实践的效果。在强度递减顺序中，一个随机对照临床试验之后，证据是从以下几个方面产生：

- 使用干预分配方法而不是随机方法的内在控制试验的发现(即由生日、就医日期决定的分配)。
- 群体或病例对照分析观察研究的发现。
- 带有或不带有干预的多时间段系列研究的结果。
- 基于临床经验、描述性研究或专家意见报告的受尊敬权威们的观点(即，最弱证据，因为即使是专家也可能被上述偏差所误导)。

特殊癌症的筛检 乳腺癌、宫颈癌和大肠癌的大范围筛检对一定年龄组有意义。对有家族史或遗传危险因素的特殊癌症高危险人群的特殊监测可能是谨慎的，但是，少数研究已经在特殊高危险群体中评价这种因素对死亡率的影响。一些组织已经考虑是否将某些筛检试验作为常规使用。这些组织尚未使用相同的标准判断一个筛检试验是否应该被签署，他们已得到不同的建议。美国预防服务中心、加拿大预防健康服务中心和美国癌症学会的筛检指南常提供和给出多种建议(表 80-4)。

表 80-4 对无症状正常危险性的筛检推荐*

试验或程序	USPSTF	ACS	CTFPHC
乙状结肠镜	>50，定期检查 <50，不推荐	≥50，每 3～5 年	证据不足
大便潜血试验	≥50，每年一次	≥50，每年一次	证据不足
直肠指检	不推荐	≥40，每年一次	证据不足
前列腺特异抗原	推荐反对	M：≥50，每年一次	推荐反对
Pap 试验	F：18～65，每 1-3 年	F：18 岁开始，每年一次连续 3 年后，医生判断决定	检查限于有性行为的妇女
盆腔检查	不推荐，在行其他检查时建议检查附件	F：18～40，Pap 试验每 1～3 年，>40，每年一次	不考虑
内膜组织取样	不考虑	绝经期如果肥胖或有使用雌激素史	不考虑
乳腺自检	不推荐	≥20，每月一次	证据不足
乳腺临床检查	F：>50，每年一次	F：20～40，每 3 年一次 ≥40，每年一次	F：>50，每年一次
乳腺干板照相	F：50～70，每 1-2 年	F：≥40，每年一次	F：50～69，每年一次
全部皮肤检查	不推荐	20～39，每 3 年一次	证据不足

* 本筛检摘要由美国预防服务中心(USPSTF)、美国癌症学会(ACS)和加拿大预防健康服务中心(CTFPHC)对普通人群所推荐的。上述推荐是对于某特定条件针对无危险因素无症状人群，而不是针对年龄或性别

注释：F. 女性；M. 男性。

乳腺癌 乳腺自我检查、让医生做乳腺临床检查和乳腺干板照相(mammography)均是提倡的有用的筛检方法。单纯乳腺干板照相和乳腺干板照相加临床检查已经在随机对照试验中进行了评价。一些设计良好的试验表明，在超过 50 岁的妇女中每年或每两年做一次乳腺干板照相或乳腺干板照相加临床检查将保护生命，在这些试验里，乳腺癌死亡率下降约 1/3。对于 40～49 岁一般危险性妇女是否应该接受定期筛检专家意见尚不一致。在 40～49 岁妇女中筛检作用的统计学意义依赖于所用的统计方法。8 宗大样本随机资料的分析显示对于年龄在 40～49 岁妇女进行乳腺干板照相筛检 5～7 年没有明显好处。然而，当研究进行 10～12 年以后出现了轻微好处。当这些妇女超过了 50 岁，筛检可能益处的比例是怎样的尚不清楚。在 50～59 岁妇女随机筛检研究中，死亡率下降出现在筛检开始后的大约 5 年。40～49 岁接受每年筛检妇女中的近半数有假阳性的乳腺干板照相结果，需要进一步的评价，常常包括活检。假阳性检查的危险性应对病人交代。

由于没有研究表明乳腺自我检查降低死亡率，许多组织是以谨慎的态度建议的。一小部分乳腺癌是病人自己查出来的，即使有大范围的乳腺干板照相筛检。

宫颈癌 Papnicolaou 涂片筛检降低宫颈癌死亡率。大范围 Pap 涂片应用以来，宫颈癌死亡率已经明显降低、尽管该趋势实际开始较早。大多数筛检指南建议对所有已有性行为或超过 18 岁的妇女做定期 Pap 涂片检查。性活动增加性传播 HPV 的危险性，HPV 是宫颈癌最常见的病因学因素。Pap 涂片检查推荐时间间隔是 1～3 年。有效筛检的上限年龄尚不清楚。

结直肠癌 大便潜血实验、直肠指检、硬及软的乙状结肠镜、气钡双重造影和结肠镜被用于结直肠癌的筛检。每年行含水标本的大便潜血试验可以降低 1/3 结直肠癌死亡率。如果检查前将标本再水化则大便潜血试验的灵敏度增加，但特异度降低。再水化大便潜血试验的假阳性率是高的，1%～5%受检者有阳性结果。约 2%～10%的大便潜血阳性者有癌，20%～30%有腺瘤。大便潜血试验高的假阳性率显著增加了做结肠镜的数量。

两个病例对照研究指出，大于 50 岁进行定期乙状结肠镜筛检降低死亡率。这种研究易出现选择偏差。用硬乙状结肠镜可以发现 1/4～1/3 的息肉；用 35cm 软乙状结肠镜可以发现 50%；用 60cm 的镜子可以发现 2/3～3/4。通过乙状结肠镜进行息肉的诊断应推广到用结肠镜和/或钡灌肠进行的全结肠评价。病例对照研究提示连续 9 年的检查可以得到益处。多数作者觉得，在普通危险人群中全结肠镜作为一种筛检手段广泛使用太麻烦和过分。对于极高危险人群可能是合适的，如结直肠癌遗传倾向的家庭成员。在肠炎患者筛检中结肠镜是可以接受的。直肠指检或钡灌肠作为结肠癌筛检手段尚无可利用资料，但两者均不敏感。

肺癌 胸片和痰细胞学筛检已经作为肺癌筛检方法进行评价。这些研究中还未发现肺癌死亡率降低，尽管所有对照资料均具有较低的统计学点。甚至，高危险人群(吸烟)的筛检也没有得到证实的好处。螺旋 CT 可以诊断出早期肺癌；然而，假阳性率高。评价螺旋 CT 筛检意义的研究正在进行中。

卵巢癌 附件触诊、经阴道超声和血清 CA-125 检查被考虑做卵巢癌筛检。附件触诊太不敏感，不能在早期查出卵巢癌、影响死亡率。无论经阴道超声还是血清 CA-125 检查都没有在完全随机前瞻试验中做检测。卵巢癌筛检可以指导进一步诊断工作，可能包括剖腹探察。一个临床研究中，900 名成年妇女中 0.6% 有血清 CA-125 水平高于 35U/ml。因此，如果 100000 名成年妇女做筛检，相当于有 600 名 CA-125 水平高。成年女性群体中，卵巢癌倾向性约为每 100000 人 20 名。因此，筛检试验鉴别出 600 人，再进一步评价鉴别出 20 名卵巢癌。这 600 人中的一部分仅行超声检查，其他行剖腹探察。鉴别出的 20 例卵巢癌中的大部分已有进展，不能手术，因此没有从筛检中得到好处。1994 年 NIH 讨论会得出结论，卵巢癌筛检不适于一般危险性妇女或有单一受影响家庭成员，但在遗传性卵巢癌综合征家庭中可能是有益的。

前列腺癌 最常见的前列腺癌筛检手段是直肠指检和血清前列腺特异性抗原(PSA)评价。新近的血清学试验，如游离血清 PSA 结合率的测量，已经被评价。加强 PSA 筛检已经使得前列腺癌成为美国男性中被诊断的最常见的非皮肤癌。该病筛检最倾向于引发时间偏差、长度偏差和过诊断，专家中争论实质是筛检是否有效。一些专家认为，多于其他癌症筛检的前列腺癌筛检可能造成净伤害。前列腺癌筛检显然查出许多无症状癌，但是，筛检对于区分致命但仍可治疗的肿瘤和那些很少或不影响生命的肿瘤其能力有限。50 岁以上男性有很高患有惰性、临床无意义前列腺癌的倾向。尚无设计良好试验表明前列腺癌筛检和治疗的真实益处，但试验还在进行中。

对低分期前列腺癌进行根治性前列腺切除、放疗和其他治疗的效果也在随机试验研究。通过筛检查出癌症的计划性治疗可能造成一些人并发症，如阳痿和尿失禁，和带来低的但限定的死亡危险性。正在进行的比较常规护理和前列腺筛检以及比较计划性治疗和"观望等待"的随机试验尚未完成，组织者提供了有争议的前列腺癌筛检建议。复习文献后发现，美国癌症学会和美国泌尿学会把他们的指南从筛检推荐改成被告之所提供筛检的潜在危险和益处后的推荐。筛检人组者的预期生命应至少 10 年。

子宫内膜癌 对子宫内膜癌已经倡导的筛检试验有经阴道超声和刮宫。常规筛检的益处尚不清楚。绝经后妇女阴道出血需要做经阴道超声和刮宫，但这不等同为有症状妇女筛检试验。

皮肤癌 医生或健康护理者所做的所有皮肤表面的望诊用于对基底细胞癌、鳞癌和黑色素瘤的筛检。还没有进行观察死亡率降低的前瞻、随机性研究。来自苏格兰和澳大利亚流行病学证据指出，筛检已经在所诊断的黑色素瘤中产生分期变化。筛检可能补充避

免阳光暴晒和其他的皮肤癌预防行为。

参考文献

BLOCK G et al: Fruit, vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. Nutr Cancer 18:1, 1992

BRAWLEY OW: Prostate carcinoma incidence and patient mortality: The effects of screening and early detection. Cancer 80:1857, 1997

FISHER B et al: Tamoxifen for prevention of breast cancer. Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 90:1371, 1998

GRLENWALD P et al: Chemoprevention. CA Cancer J Clin 45:31, 1995

HENSCHKE CI et al: Early Lung Cancer Action Project. Overall design and findings from baseline screening. Lancet 354:99, 1999

LIPPMAN SM et al: Cancer chemoprevention. J Clin Oncol 12:851, 1994

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL: Breast cancer screening for women ages 40–49. J Natl Cancer Inst 89:1015, 1997

SOX HC: Preventive health services in adults. N Engl J Med 330:1589, 1995

THE ALPHA-TOCOPHEROL, BETA CAROTENE CANCER PREVENTION STUDY GROUP: The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N Engl J Med 330:1029, 1994

U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE: *Guide to Clinical Preventive Services*, 2d ed. Washington, DC, Government Printing Office, 1996

董玉君 译

81 肿瘤遗传学

肿瘤的克隆特性

几乎所有的肿瘤均起源于单个细胞。尽管细胞从正常到肿瘤表型的转化是一个逐渐累积的过程(参见下述内容及第 82 章),但把肿瘤和增生区分开来第一个重要特点是肿瘤单克隆细胞起源。

肿瘤是遗传性疾病

肿瘤起源于可引起无限制细胞增生的 DNA 改变。大部分改变涉及 DNA 序列的改变(即突变)。引起突变的原因有随机复制错误、接触致癌原(如放射性物质)或者 DNA 修复过程差错。

尽管所有的肿瘤都有遗传因素参与,但大多数癌症病不能遗传。某些癌症患者可能遗传了某种胚系突变,使他们具有发展为肿瘤的先天倾向,但即使如此,要形成肿瘤还需要进一步的体细胞突变。在散发肿瘤中,所有导致恶性表型的突变都来自体细胞。因此肿瘤是基因变异引起的,但并不能遗传。

RNA 和 RNA 肿瘤病毒

动物的许多恶性肿瘤具有传染性,病原体常常是具有单链 RNA 的逆转录病毒。在病毒的生活史中,单链 RNA 会转变为双链 DNA 并随机插入宿主的染色体中。在偶然的情况下,病毒和附近的宿主 DNA 片段会被再次活化。如果这段宿主 DNA 有促进增殖的基因,则这种逆转录病毒就具有了转化潜能。尽管在人类恶性肿瘤中寻找逆转录病毒的大部分努力都没有结果,但是在至少一种人类恶性疾患的发病过程中逆转录病毒起了作用。人 T 细胞嗜淋巴病毒(HTLV)Ⅰ型引起了成人 T 细胞淋巴瘤/白血病,特别是在日本和加勒比地区的人群中(第 191 章)。和引起动物肿瘤的逆转录病毒不同的是,HTLV-Ⅰ没有促进增殖的转化癌基因。Tax 蛋白是病毒基因组 pX 区编码的一个 40kDa 的分子,可通过与转录因子 rel 家族和 CREB(循环 AMP 反应元件结合蛋白)家族相互作用,可诱导激活一系列基因(包括一些促进增殖基因)。

DNA 肿瘤病毒在人类恶性疾患中更常见。人乳头状瘤病毒(特别是 16 和 18 型)可引起宫颈癌(第 188 章),乙型和丙型肝炎病毒都可能参与了肝细胞癌的发生(第 297 章)。另外,EB 病毒除了在儿童可引起轻微症状,在无免疫力的青少年和成人中可引起传染性单核细胞增多症外,在非洲还可引起 Burkitt 淋巴瘤,在亚洲可引起鼻咽癌,在免疫缺陷患者可引起淋巴瘤(第 184 章)。

肿瘤基因的大致分类

1914 年,Boveri 提出一个假设:细胞恶变可能是因为促进细胞分裂的基因的过度活化,或者是正常情况下抑制生长的基因功能丧失。这个假设基本上说是正确的,尽管肿瘤发生过程中还涉及了 DNA 修复基因的缺陷。促进细胞生长的基因被称为原癌基因,点突变、扩增或失调可以激活这些基因使之变为癌基因。

正常情况下抑制增殖的基因称为抑癌基因(没有命名为抗癌基因让人失望),其功能丧失将导致细胞增殖失控。根据哺乳动物细胞呈二倍体的特性可以预测发生抑癌基因体细胞突变的后果。在大多数情况下,一个等位基因的缺失不会发生严重后果,因为剩下的那个正常的等位基因足以维持细胞的功能。因此,如果一个人因为遗传因素丧失了一个肿瘤抑制性等位基因的功能,其体内绝大多数细胞的功能仍然是正常的,只有很少数的细胞,如果剩下的那个正常拷贝的功能也丧失或者发生了突变,将会出现增殖失控。这个模型正确地预测出抑癌基因突变家系的肿瘤遗传方式将表现为常染色体显性,尽管细胞遗传的机制是隐性的。

第二类与癌症发生有关的基因是 DNA 修复基因。每次细胞分裂均涉及 DNA60 亿对碱基的复制。DNA 聚

合酶存在很少量的错配几率，而且环境因素会造成DNA的损伤。因此DNA修复系统对保证基因组的完整性是非常重要的。当修复系统本身因为遗传或获得性突变而存在错误时，细胞分裂时整个基因组中突变的累积速度将明显增加。如果这些突变增加到涉及癌基因或抑癌基因的程度，则发生肿瘤的可能性明显增加。

孟德尔肿瘤综合征

尽管家族性肿瘤很少见，到目前为止仍然报道了约100种综合征。大多数表现为常染色体显性遗传，其中某些与DNA修复障碍有关的疾病(着色性干皮病、范可尼贫血和共济失调性毛细血管扩张症等)为常染色体隐性疾病。绝大多数引起显性遗传的肿瘤综合征的基因都是抑癌基因(表81-1)。抑癌基因的特点是：(1)影响等位基因的胚系突变通常引起基因功能的丧失；(2)体细胞突变引起的肿瘤中，另一条正常的等位基因的功能也会丧失；(3)这些基因的正常功能通常是抑制细胞的无限增殖或促进分化。

表81-1 导致家族性肿瘤综合征的抑癌基因

综合征	基因	染色体定位	肿瘤
基底细胞痣(nevus)	PTC	9q22.3	基底细胞癌，上颌囊肿，髓样母细胞瘤
家族性乳腺/卵巢癌	BRCA1	17q21	乳腺、卵巢、结肠和前列腺肿瘤
家族性乳腺癌	BRCA2	13q12-13	乳腺肿瘤，男性乳腺癌
家族性黑色素瘤	P16	9p21	黑色素瘤，胰腺癌
家族性多发结肠息肉	APC	5q21	小肠多发息肉，直肠结肠癌
家族性视网膜母细胞瘤	RB	13q24	视网膜母细胞瘤，骨肉瘤
家族性 Wilms 瘤	WT1	11p13	Wilms 肿瘤，WAGR*
遗传性多发性外生骨疣	EXT1	11p11-13	外生骨疣，软骨肉瘤
Li-Fraumeni	P53	17q13	肉瘤，乳腺癌
1型神经纤维瘤	NF1	17q11.2	神经纤维瘤，神经纤维肉瘤和脑肿瘤
2型神经纤维瘤	NF2	22q12	听神经瘤，脑膜瘤
结节性硬化	TSC2	16p13.3	血管纤维瘤，肾血管肌脂肪瘤
von Hippel-Lindau	VHL	3p25-26	肾细胞癌，嗜铬细胞瘤，视网膜血管瘤，血管母细胞瘤

* WAGR：Wilms 瘤，虹膜缺失，泌尿生殖系统异常和智力发育障碍

视网膜母细胞瘤基因(RB)是这些抑癌基因的一个典型例子。在一个显性遗传的呈现对视网膜母细胞瘤高度易感的家系中，13号染色体RB基因的一个等位基因发生功能丧失性突变。肿瘤的DNA序列分析都显示野生型等位基因也通过几种可能的机制之一发生丢失(图81-1)。但是，不是所有的视网膜母细胞瘤患者都有明确的家族史。散发的视网膜母细胞瘤通常是单侧的，而且发病时患者的年龄通常比家族性视网膜母细胞瘤患者的年龄高，通常是RB基因的两条等位基因发生体细胞突变的结果，而没有任何胚系倾向。

另一个抑癌基因是位于17号染色体短臂的P53，它在实体瘤中经常发生改变。作为一个抑癌基因，P53有点不同一般，产生显性反向蛋白产物的错义突变也有促进细胞增殖的作用，因此并不是所有的突变都会使基因的功能丧失。近一半人类肿瘤中可以发现P53突变的存在。P53的胚系突变后果严重，产生的表现称为Li-Fraumni综合征，此病患者将发生各种肉瘤、脑肿瘤和白血病，图81-2是这种破坏性很强的疾病的一个典型家系。

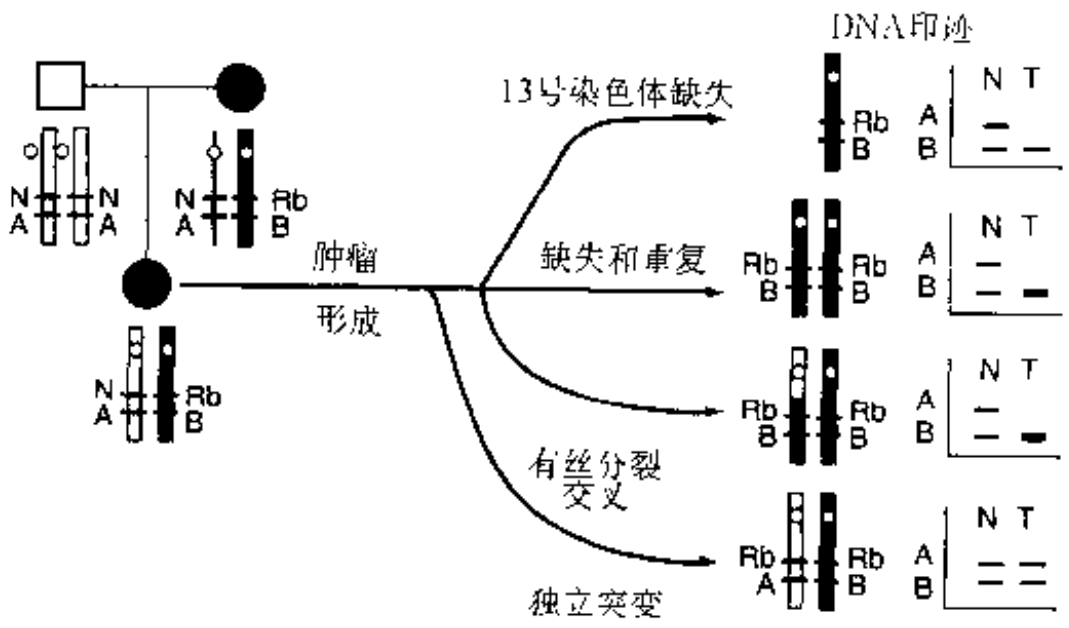


图81-1 家族性视网膜母细胞瘤患者肿瘤发生的机制示意图。
左侧为该患者的家系图谱，显示她从其母亲那里遗传了一条异常的(Rb)等位基因。图上其父母的四条染色体用不同的符号标出以示区别。视网膜母细胞瘤位点附近有一个多态性标志，这个家系中也作了分析。患者在这个位点的基因型是AB，与其母亲相同，而其父亲为AA。因此，等位基因B应该在携带有视网膜母细胞瘤致病基因的那条染色体上。当患者从其父亲一方继承的正常的等位基因(N)失活时，就可能导致肿瘤的发生。右侧显示了正常等位基因失活的四种可能的方式。图中显示了这四种机制导致的13号染色体的重排，以及正常和肿瘤组织进行比较的Southern Blot(*DNA印迹*)结果。注意在前二种情况下的肿瘤组织中，正常等位基因(A)发生丢失，称为"杂合性丢失"。

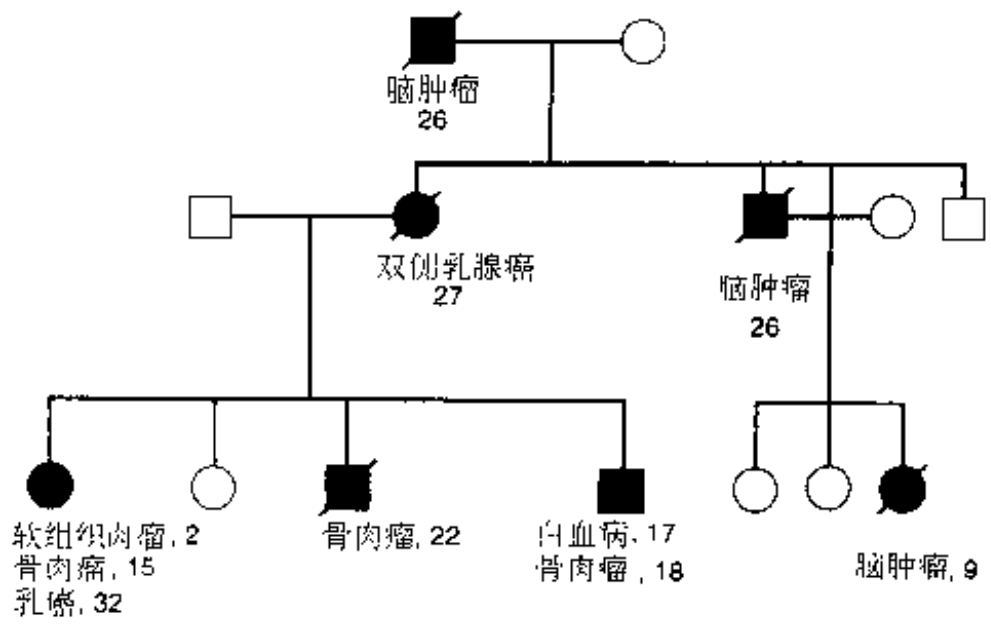


图 81-2 一个 Li-Fraumeni 综合征的家系图谱。

受累个体在很小的年龄就发生了肉瘤、脑肿瘤、白血病和乳腺癌。所有受累患者的 p53 基因都存在第 252 号密码子的胚系突变。

很多情况下，家族性肿瘤综合征相关基因的发现可以使研究人员对细胞增殖的正常控制机制有更深入的了解。例如，在Ⅰ型神经纤维瘤(人类很常见的显性遗传疾患)中，定点克隆工作发现了在 17q 上的一个未知基因，如果这个基因发生突变，则呈现如下表型：牛奶咖啡斑，神经纤维瘤，虹膜 Lisch 结节，以及容易发生神经纤维肉瘤和神经胶质瘤等。这种疾病的致病基因(与表 81-1 中的许多基因类似)在酵母中有一个高度同源的基因，称为神经纤维瘤蛋白(neurofibromin，NF1)，是参与原癌基因 ras 调控的重要基因。如图 81-3 所示，NF1 蛋白是一种 GTP 酶-激活蛋白(GAP)，正常情况下可以把活化的、有促进增殖作用的 GTP-结合型的 ras 变为没有活性的 GDP 结合型。两个拷贝的 NF1 基因功能丧失后(一个是因为遗传，另一个是体细胞突变)，细胞很容易发生增殖，因为 ras 基因被打开了。

大多数常染色体显性遗传性肿瘤综合征是由于抑癌基因突变引起，也有少数例外。多发性内分泌瘤Ⅱ型——一种以垂体腺瘤、甲状腺髓样癌和(某些家系中的)嗜铬细胞瘤为特征的显性遗传病——就是由于 10 号染色体上的原癌基因 ret 的功能获得性突变引起的。

有趣的是，ret 基因如果发生突变而功能丧失，会引起一种完全不同的表型，称为 Hirschsprung 病[无神节细胞巨结肠(aganglionic megacolon)](第 339 章和第 289 章)。

显性遗传的结肠癌有时与家族性多发息肉病有关，后者通常是由于 5 号染色体上的一种抑癌基因[结肠多发腺瘤息肉病(adenomatous polyposis coli，APC)]发生突变引起的(表 81-1)。但是，在大多数结肠癌家系中，受累个体并没有家族性多发息肉的病史，肿瘤起源于表现正常的上皮。遗传性非多发息肉性结肠癌(HNPCC，或者 Lynch 综合征)通常的定义是：家系中至少两代有三个或三个以上的结肠癌患者，至少一个患者的发病年龄小于 50 岁。正常人群中 HNPCC 的发病率可高达 1/200，尽管这个数字可能并不确定。绝大多数 HNPCC 是由于四个 DNA 错配修复基因中的一个发生突变引起的(表 81-2)。这四个基因都是 DNA 错配修复系统的组成部分，正常情况下这个系统负责纠正近期 DNA 复制过程中发生的错误。HNPCC 患者中肿瘤的特点是其基因组不稳定性，特别是称为微卫星的短重复序列，图 81-4 举例说明了在 HNPCC 的肿瘤中二核苷酸重复序列等位基因大小的不稳定性。当两个错配修复基因都丧失(一个为遗传性缺失，另一个为体细胞突变)时，才有可能发生不稳定表型(有时称为"突变"表型或"RER⁺"(复制错误)表型)，因此，发病机制与典型的抑癌基因的缺失引起的肿瘤相似。

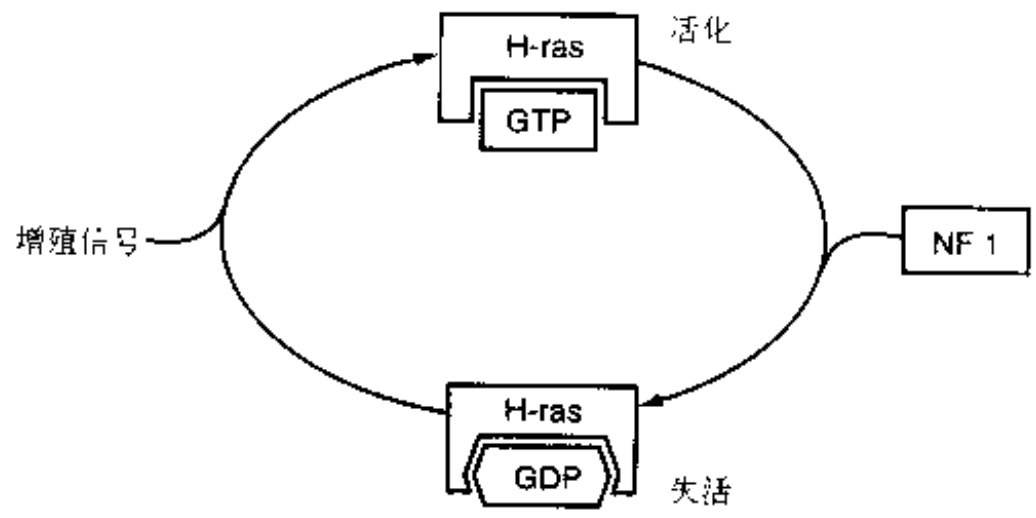


图 81-3 ras 途径示意图。

ras 蛋白的活化形式可与 GTP 结合从而促进细胞分裂。失活型蛋白与 GDP 结合，从活化型向失活型的转化是由一系列蛋白催化的，其中就包括神经纤维瘤Ⅰ型基因(NF1)的蛋白产物。因此 NF1 基因功能的丧失可以使 ras 持续激活。同样，ras 蛋白发生阻断其失活的突变也可能增加患者发生肿瘤的倾向。

表 81-2 遗传性非多发息肉性结肠癌(HNPCC)家系的遗传改变

基 因	病例中的百分率
MSH2	31
MLH1	33
PMS1	2
PMS2	4

摘自 Nature Med 2：169，1996

肿瘤的复合遗传形式

上述肿瘤的孟德尔遗传方式使我们了解了很多细胞增殖控制的机制，但是大多数类型的肿瘤并不遵循这种简单的遗传方式。很多情况下(如肺癌中)就有一

很强的环境因素在起作用，但即使如此，如果接触特定的物质，某些个体也有相对更容易发生肿瘤的遗传倾向。

在乳腺和卵巢肿瘤中，有证据显示部分(5% ~ 10%)受累个体是高发显性遗传基因引起的；通过定点克隆技术已经确定了其中两个基因。BRCA1 位于 17 号染色体上，突变时患者发生乳腺癌和卵巢癌的危险性明显增高(发病危险率分别高达 85% 和 50%)。人群中大约每 500 个妇女中就有一个携带有 BRCA1 的胚系突变，因此患者常有明确的家族史。有 BRCA1 突变的男性患者中前列腺癌的发病率中度增高。与其他遗传性疾病相似，BRCA1 的突变也是异质性的，图 81-5 显示了这些突变位点的排列情况。在 Ashkenazi 犹太人群中是个例外，这些人中约有 1% 的个体携带有一种特殊的 BRCA1 基因的 2-bp 的缺失(称为 185delAG)，很明显是从同一祖先获得的。

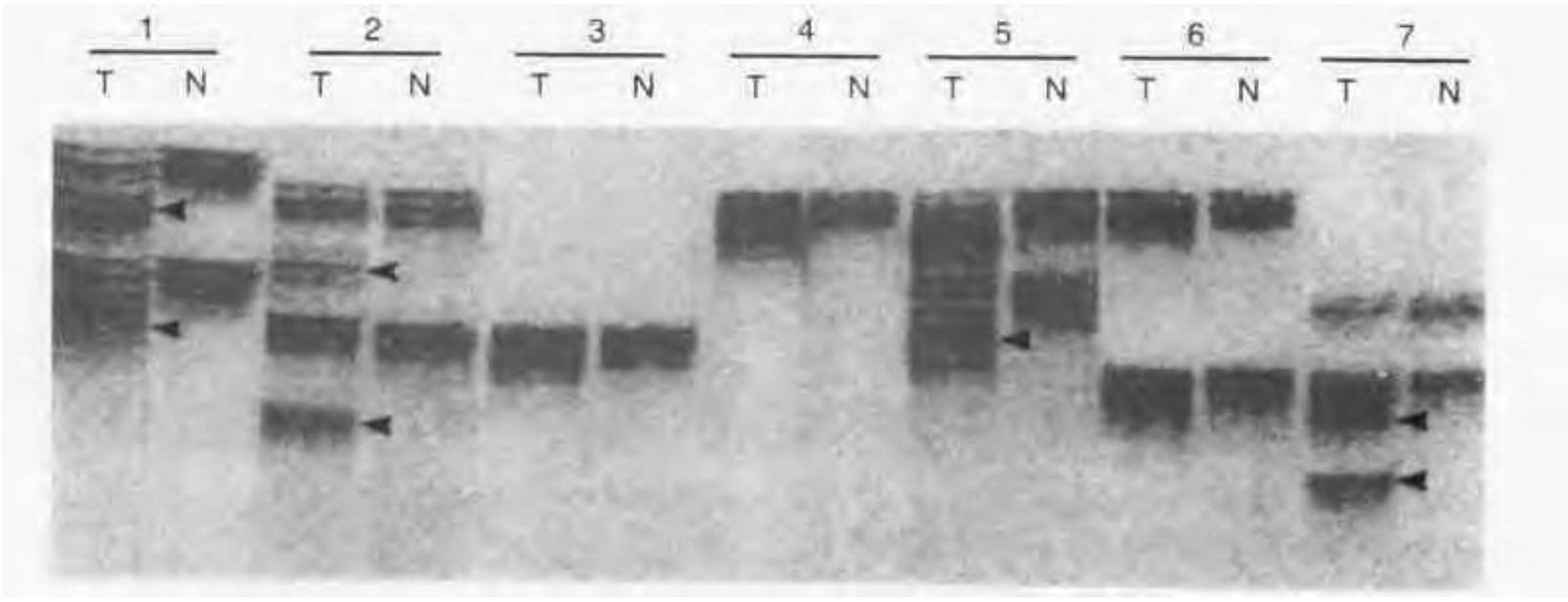


图 81-4 在来自 HNPCC 病人的正常组织和肿瘤组织中所显示的微卫星的不稳定性。

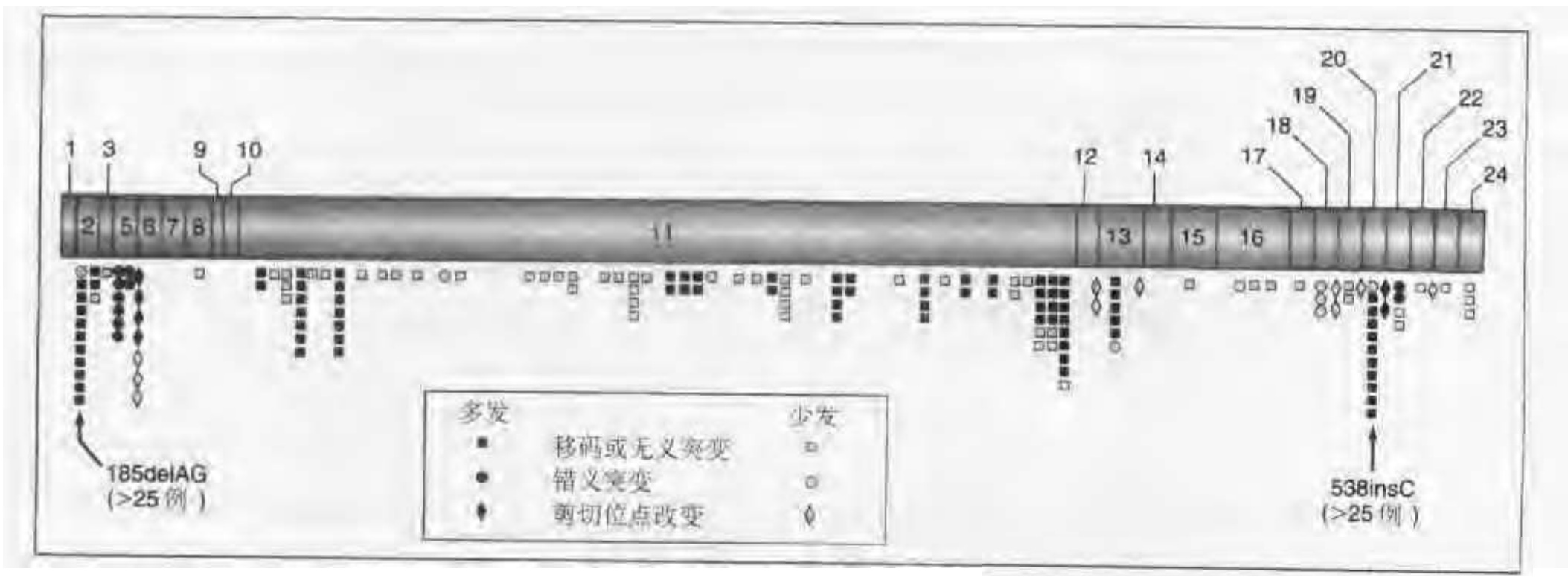


图 81-5 在 BRCA1 基因的胚系突变。

(乳腺癌和卵巢癌高发生率的家族的主要发现)数字表示外显子；这儿没有外显子 4。

13 号染色体上另外一个基因，BRCA2 的突变也可以使乳腺癌的发病率增高(卵巢癌的发病危险性增高不显著)；带有 BRCA2 突变的男性患者也易于发生乳腺癌。BRCA2 突变的频率大约是 BRCA1 的一半。约 1% 的 Ashkenazi 犹太人也都有一种共同的突变：6174delT。

仍有 90% ~ 95% 的乳腺癌发生在那些不存在 BRCA1 和 BRCA2 胚系突变的个体中，是什么因素引起了这部分乳腺癌呢？遗传性因素也参与了其中很大部分患者的发病，但这些因素可能很弱，因此更难察觉。

肿瘤易感性的遗传检查和遗传咨询

诸如 RB，p53，NF1，ret，HNPCC 中的错配修复基因，BRCA1 和 BRCA2 等基因的发现使研究人员可以通过 DNA 检查进行肿瘤发病风险的预测。但相关问题非常复杂。首先，研究人员必须明确检查的敏感性和特异性；任何一个基因突变的异质性都会造成技术上的困难，因为这通常意味着可能要分析编码区、剪切结合部位和启动子区的每一个核苷酸序列才能发现大部

分突变。假阳性结果——也就是引起良性多态性变异(等位基因变异)的序列改变而不是致病的突变——也是一个棘手的问题。除非存在确定有效的干预措施，检查手段足够敏感和特异而且费用相对不高，否则这种试验不能用于普通人群的筛查；如果假阳性数目超过真阳性数目，就会给那些本来发病危险并不高的人群带来沉重的精神和经济负担。因此一般说来除非根据患者的家族史发现其发病风险比正常人高，否则一般不考虑这类检查。在决定是否要进行这样的检查时，要注意是否已经存在可以肯定降低某种肿瘤发病风险的干预措施。如果还没有这样的干预措施(就像在 Li-Fraumeni 综合征中的情况)，那么进行这样检查的意义有限，要充分考虑检查结果可能会给受试者心理带来的负面影响。

对于结肠和乳腺癌来说，存在预防性措施(分别是预防性全结肠切除和双侧乳腺切除)，但与发生肿瘤后进行的外科手术(分别是阶段性的肠切除术和乳房肿块切除术)相比，这些预防性措施对于外形的基本和潜在损伤更严重。遗传检查阳性结果的另外一些潜在的负面影响可能是保险和就业方面出现的歧视。当然你可以争辩说携带致癌基因突变的个体的近亲已经对她或他本人自身发生肿瘤的危险性很担心了，如果某种检查可以证明高危个体体内并没有这种突变存在，那么这种检查将很有用。但是，在没有充分考虑受试者将如何应对阳性或阴性结果时，决不要轻易进行这类检查。

尽管存在很多问题，但针对某些肿瘤综合征的遗传学检查还是利大于弊，此时就应该让那些高危人群进行遗传基因检查。已经明确应进行基因检查的疾病包括多发内分泌瘤 2 型(第 339 章)和 von Hippel-Lindau 病(第 370 章)。有关 BRCA1，BRCA2 和 HNPCC 基因的检查，尽管其潜在应用范围可能更大，但有关这种检查的利弊尚有争论。迫切需要进一步的研究以确定各种干预措施(生活方式，饮食习惯，病情监测和外科手术)的效果。在这些研究得出确切结论之前，这些检查只能作为科学试验进行。随着发现的疾病易感性基因越来越多，有关干预措施的疗效越来越确切，并最终通过立法禁止由此而引起的健康保险的歧视，遗传检查会逐渐融入现代医学的主流。将来的每一位医生都应具备一定的遗传咨询技巧。

肿瘤的获得性突变

在遗传性肿瘤患者中发现胚系突变意味着机体的每一个细胞都存在这种改变。但在大多数肿瘤中，是体细胞而非生殖细胞发生一系列突变而最终变成恶性细胞的。通常情况下必须不同 基因都发生突变才能引起肿瘤，问题随之而来。“究竟发生多少突变才会引起肿瘤?”，“突变影响哪些特定基因?”而不仅是突变是否会引起肿瘤。

尽管对每一种肿瘤来说，这些问题还没有确切的答案，但是分子和细胞生物学方面的进展以及对人类肿瘤和试验诱导的肿瘤进行的流行病学分析，已经使研究人员对肿瘤的病因有了较为深入的了解。表 81-3 总结了不同角度的研究结果，指出肿瘤的发病是以基因突变为基础的。大多数肿瘤的一个显著特点是在 40 到 60 岁的人群中间发病率明显增高(图 81-6A)。一些肿瘤年龄-发

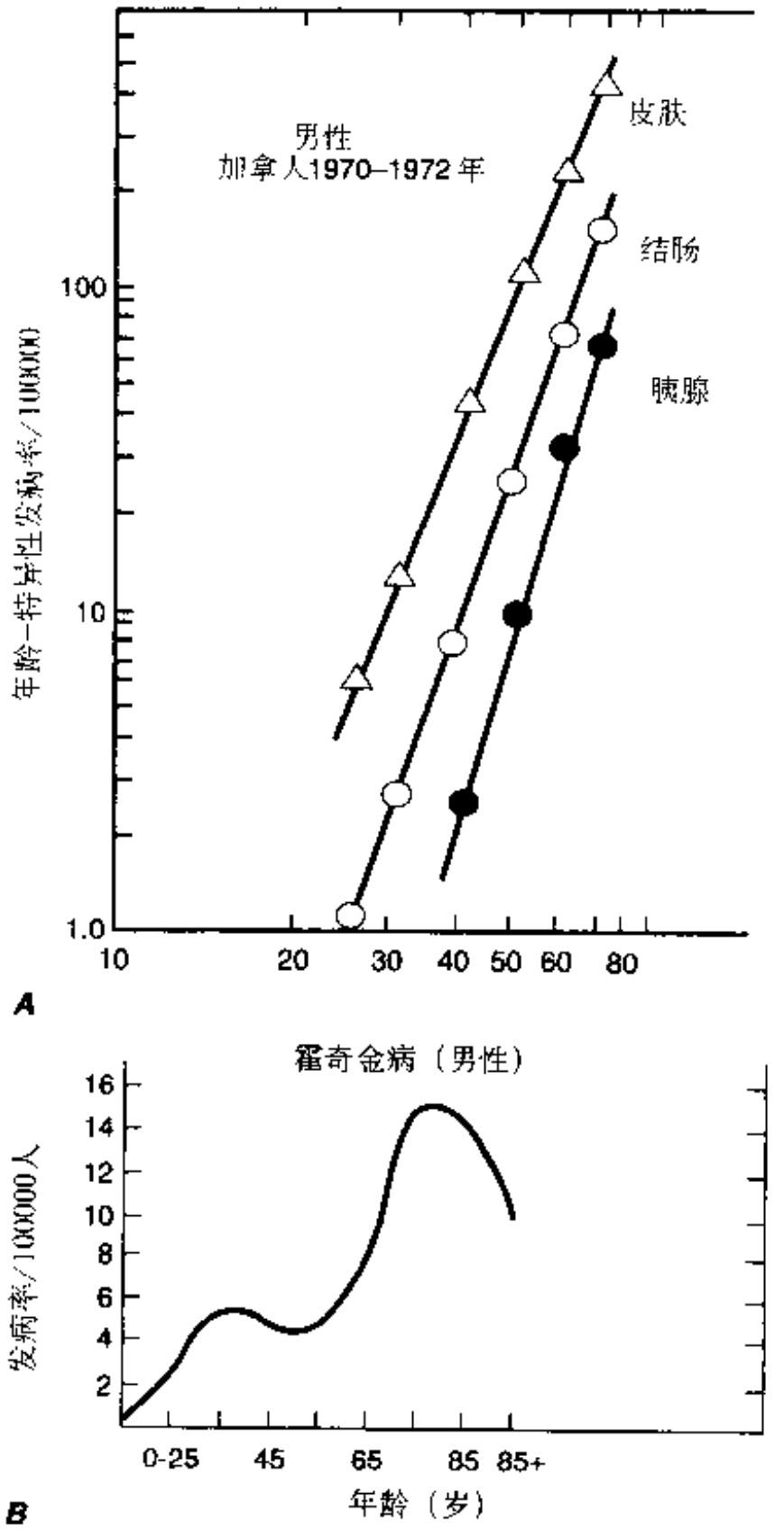


图 81-6 年龄和肿瘤发病率的关系。

A. 加拿大男性中皮肤、结肠和胰腺肿瘤的年龄特异性发病率。当以指数轴作图时，曲线可呈现为直线型，符合肿瘤的多次打击模型(参见正文)。B. 某些类型肿瘤(如霍奇金病)的曲线为双峰型，或许提示不同的突变基础(参见正文)。

病率曲线的形状提示发病分子机制的异源性。例如，崔奇金病的年龄-发病率曲线为双峰型，提示该病可能有两种不同的病因(可以相互作用)(图 81-6B)。

表 81-3 突变引起肿瘤的证据

恶性肿瘤是单克隆性的
某些肿瘤以孟德尔方式遗传
恶性细胞的 DNA 在某些情况下可以使正常细胞转化为恶性表型
大多数肿瘤有在癌基因或/和抑癌基因的体细胞突变
肿瘤染色体改变的好发部位正是细胞增殖调控基因所在的位点
绝大多数致癌原都具有致突变作用
DNA 修复系统的缺陷可以使发生肿瘤的可能性增加

肿瘤的多阶段基础

一个细胞的表型从正常到完全恶性化通常需要经历 5～10 次突变。每一次突变细胞都会获得一些轻微的增殖优势，因此也就可以增加这一细胞相对于周围其他细胞的代表性(*representation*)。图 81-7 是 Peter Nowell 假设的示意图，揭示了单个细胞是如何通过抑癌基因和原癌基因的一步步的改变，最终发展成克隆性恶性疾患的。

我们已经开始了解导致某些恶性疾患的基因改变的确切性质，并对这些基因改变发生的先后顺序有了一定的认识。

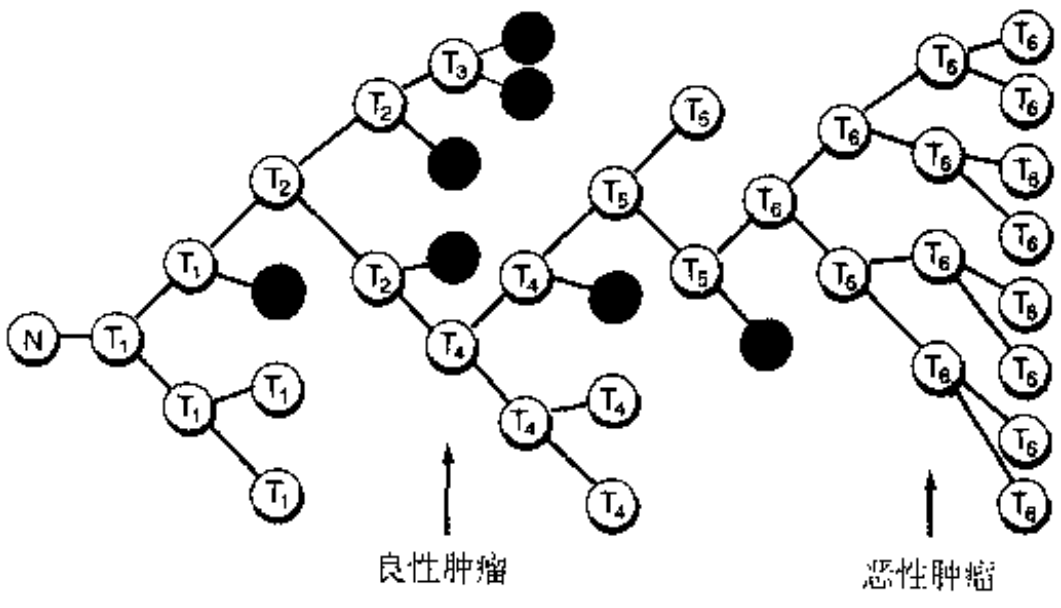


图 81-7 恶性肿瘤的多阶段克隆发育。

图中显示了 5 次连续突变(T1,T2,T3,T4,T5)，每次突变都可以带来轻微的增殖优势，累加效应最终导致恶性肿瘤的形成。注意并非所有的这类改变都会引起疾病的进展，例如 T3 克隆就没有继续发展。在大多数肿瘤中究竟需要多少次突变才能使细胞从正常转化为恶性状态，目前还不明确。

或许结肠癌是最佳研究模型，通过对不同组织来源(从正常上皮经腺瘤到结肠癌)的 DNA 进行分析，已经发现了逐渐发生突变的部分基因(图 81-8)。但是突变发生的顺序绝不是一成不变的，图 81-8 中的示意图应被认为是不同结果的总结，而不是最终确定的途径。其他一些恶性疾患也收集到了一些类似的数据。

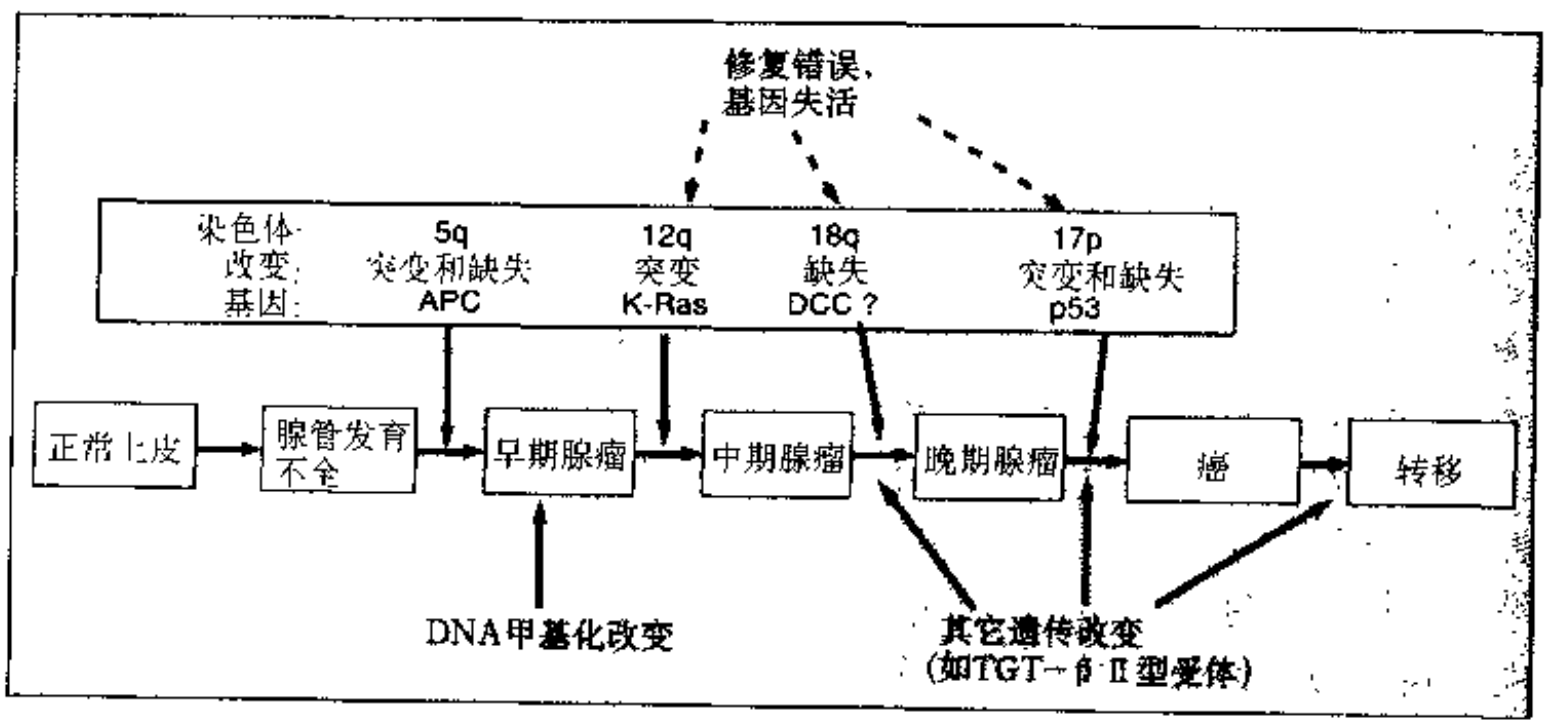


图 81-8 结肠癌发展过程中体细胞突变的阶段。

一系列基因改变的累加效应导致疾病一步步进展：从正常上皮经早期腺瘤到大肠癌。尽管图中所示的各个阶段并不一定都按此顺序发生，但目前已经明确在肿瘤发生之前的确需要一系列体细胞突变的累加效应。家族性多发息肉的患者由于已经存在 APC 基因的胚系突变，所以在发展为肿瘤的途径上已经迈出了大步。

恶性疾患中体细胞癌基因突变的机制

在第 82 章中将详细讨论细胞原癌基因及其在正常细胞增殖过程中的重要性和必要性，还有在丧失对细胞正常增殖的控制后，这些基因在恶性转化相关改变中的作用。上调(或激活)细胞原癌基因的机制可分为 3 大类：点突变，DNA 扩增和染色体重排。

点突变 在实体瘤中通常通过点突变激活的原癌基因是 ras 癌基因家族的成员；这些基因最初是从人类的胆囊癌细胞中克隆的，对正常和异常细胞的增殖有重要的调控作用(图 81-3)。85%的胰腺癌和 15%的人类肿瘤中都存在某一类型 ras 基因(H-ras,K-ras 或 N-ras)的突变。通过对 K-ras 的研究(特别是在肺癌和结肠癌中的研究)，研究人员已经确定了这种基因的突变谱。与 BRCA1 基因突变的多样性(图 81-5)有显著差异的是，这些活化基因中的绝大多数都含有 12 或 61 号密码子的

点突变(导致对 GAP 灭活作用的抵抗)。突变方式的特异性意味着这种突变对肿瘤的诊断和判断预后有一定的价值。对 K-ras 来说，发生突变是判断肺癌患者预后的一个有用指标。对大多数其他肿瘤(包括胰腺癌和结肠癌)来说，没有发现可以用来判断预后。这部分是因为 ras 突变发生在结肠癌发病的早期(图 81-8)，在小肠的癌前病变中很常见。

DNA 扩增 使癌基因过度表达的第二种机制是 DNA 序列的扩增。DNA 序列拷贝数的增加可以导致传统细胞学方法就可辨认的染色体改变，如果整合到染色体中，就称为同源着色区(*homogeneous staining regions*，HSRs)；如果在染色体外，就称为双微体(*double minutes*)(图 81-9)。

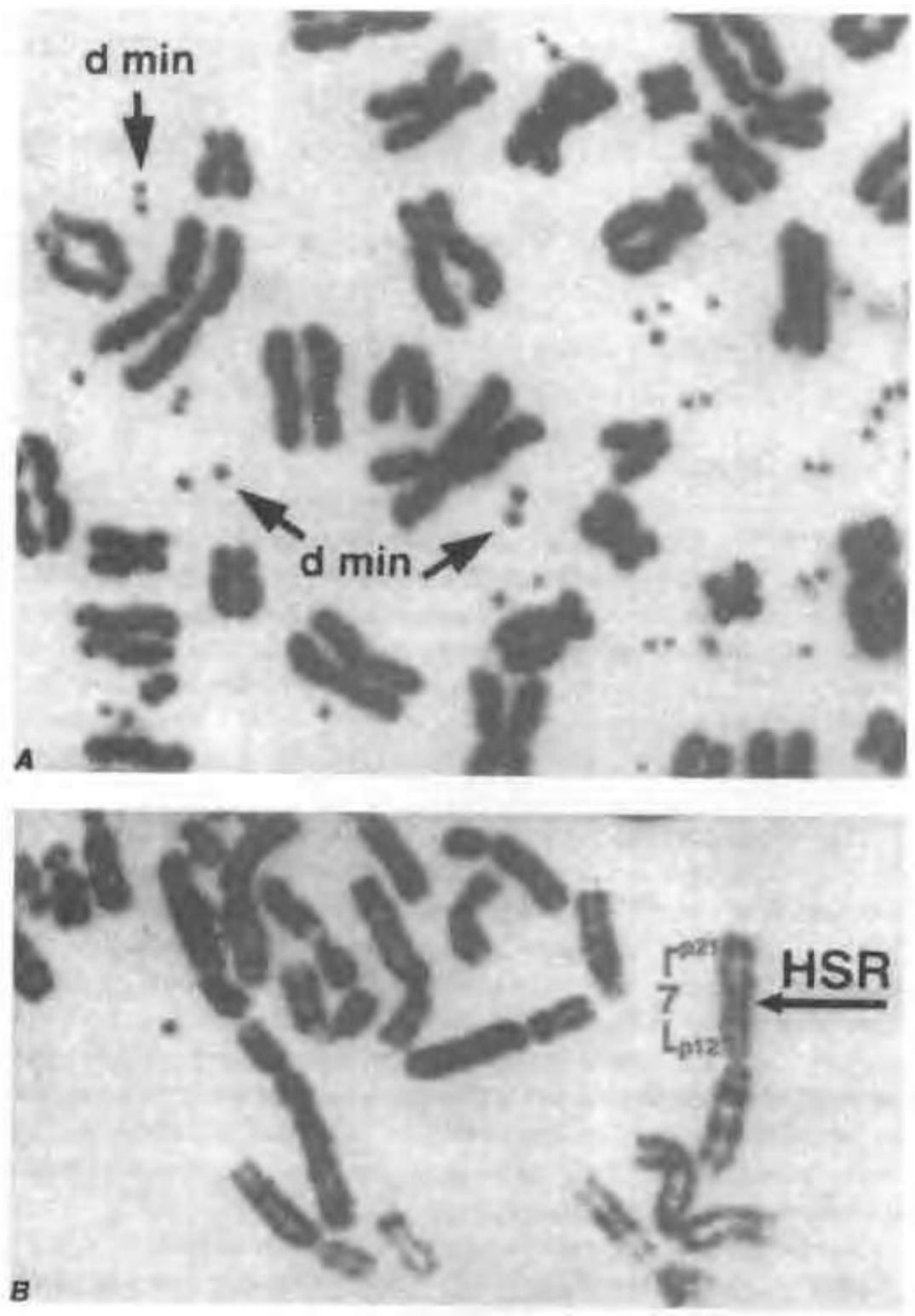


图 81-9 细胞遗传学显示含有基因扩增的典型肿瘤细胞。

A. 卵巢癌患者的染色体中含有多拷贝的双微体(dmin)；B. 恶性黑色素瘤患者 7 号染色体上的同源着色区(HSR)。

一种以双色荧光原位杂交(FISH)为基础的称为比较基因组杂交(CGH)的技术的出现大大简化了 DNA 扩增的识别程序。肿瘤和正常细胞的 DNA 分别用不同的荧光受体分子标记，然后与正常分裂期染色体杂交。肿瘤 DNA 缺失或重复区域的相应部位会出现信号强度的改变，而且这种可以定量分析。用这种技术可以扫描整个基因组，分析其中获得或丧失的 DNA 序列，并可以重点检查染色体中可能含有在肿瘤发生发展过程中起重要作用的基因的区域。

已经知道在人类恶性肿瘤中许多基因会发生扩增。一些基因，包括 N-myc，就是因为在某种肿瘤扩增后的 DNA 序列中出现而被发现，其中含有已知癌基因的同源序列。由于扩增的区域可以长达成百上千个碱基，所以肿瘤(特别是肉瘤中)发生扩增的癌基因通常不止一个。很多情况下，同时扩增的基因包括 MDM2，GL1，CDK4，SAS 和其他一些在细胞增殖调控中起重要作用的基因。研究人员分析了某些肿瘤中基因扩增[最突出的是乳腺癌中的 ERBB2(HER-2/neu)和神经母细胞瘤中的 N-myc 基因]的临床意义，检出细胞中某个基因的扩增通常是预后不良的标志。如果患者已经过化疗，基因扩增通常会导致细胞耐药。氨甲蝶呤是二氢叶酸还原酶的抑制剂，临床应用氨甲喋呤后通常会发生二氢叶酸还原酶基因的扩增。

人类肿瘤中的染色体改变

染色体改变是肿瘤中发生基因变化的重要线索。尽管实体瘤中也存在染色体易位，但到目前为止，大多数染色体检查都是针对造血系统肿瘤的。几种常见染色体异常的断裂点通常是细胞原癌基因所处的部位。在淋巴系肿瘤中染色体易位尤其常见，可能是这种细胞在正常情况下也会为了产生抗原受体而发生 DNA 重排的缘故。事实上染色体易位中通常也会累及抗原受体基因，提示受体基因重排调控不当可能参与了肿瘤的发病。Burkitt 淋巴瘤就是一个例子，它是一种 B 细胞淋巴瘤，特点是存在 8 和 14 号染色体之间的交互易位。对 Burkitt 淋巴瘤进行分子生物学分析发现，断裂点发生在 8 号染色体 myc 基因位点内部或附近和 14 号染色体的免疫球蛋白重链基因的内部，导致 myc 基因的转录激活。由易位活化增强子，尽管这种现象并不普遍，但在恶性肿瘤的进展中也起到了重要的作用。

染色体重排可导致转录因子的异常过度表达，这些转录因子可以发挥其正常作用，激活增殖相关基因。染色体易位可以导致形成一种嵌合转录因子，其功能发生了改变。例如早幼粒白血病的 t(15;17)形成了一种细胞分布异常的维甲酸受体，可以使细胞分化发生阻滞。基因重排通常会累及转录因子，但信号传导途

径中的其他成员也可能受累。

从人类恶性疾患中检出的第一种可重复的染色体异常是慢性粒细胞白血病(CML)中的费城染色体。这种细胞遗传学异常是由一种累及9号和22号染色体的交互易位导致的，癌基因ABL位于9号染色体，是一种酪氨酸激酶，易位后与位于22号染色体中的BCR(断裂聚集区)毗邻。图81-10显示了这种易位的形成及其蛋白产物。BCR-ABL融合基因的表达会激活相关信号传导途径，导致细胞增殖不受外部生长因子信号的控制。

除了累及转录因子和信号传导分子外，染色体易位还可引起细胞周期调控蛋白(如细胞周期素)和控制细胞死亡的蛋白(如bcl2)的过度表达。细胞周期调控蛋白表达的改变可导致细胞增殖周期失控。bcl2的过度表达会阻止因基因损伤而导致的细胞死亡。如果这种细胞生存下来并再次受到基因损伤，就会发生肿瘤。表81-4列出了恶性疾患中常见染色体改变以及这种改变导致重排或失调的基因。

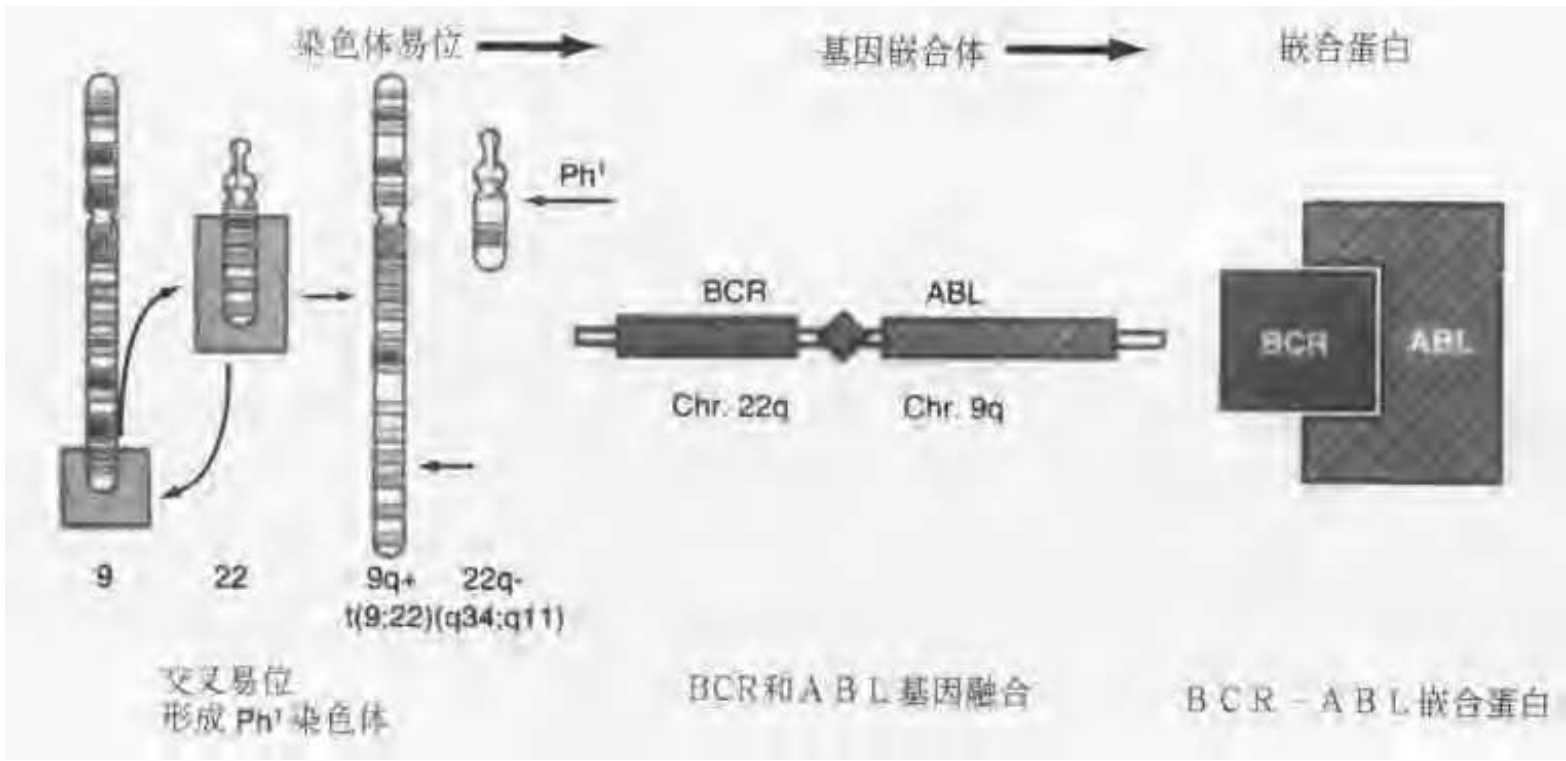


图81-10 慢性粒细胞白血病(CML)中的特殊易位。

费城染色体(Ph)是由于9号和22号染色体的交互易位形成的，染色体断裂后使癌基因ABL与BCR基因连接在一起。这些DNA序列的融合导致形成一全新的融合蛋白，而且蛋白的功能已经发生了改变(见正文)。

表81-4 染色体易位中常见的癌基因

基因(染色体)	易　位	恶性疾患
ABL(9q34.1)BCR(22q11)	(9;22)(q34;q11)	慢性粒细胞白血病
AML1(21q22)	(3;21)(q26;q22)	急性粒细胞白血病，骨髓增生异常
EAP(3q26)		
EVII(3q26)		
ATF1(12q13)	(12;22)(q13;q12)	软组织恶性黑色素瘤(Malignant melanoma of soft part，MMSP)
EWS(22q12)		
BCL1(11q13.3)	(11;14)(q13;q32)	套状细胞淋巴瘤
IgH(14q32)		
BCL2(18q23.1)	(14;18)(q32;q21)	滤泡状淋巴瘤
IgH(14q32)		
BCL3(11q13.1)	(14;19)(q32;q13)	B细胞性慢性淋巴细胞白血病
IgH(14q32)		
ERG(21q22.3)	(22;21)(q12;q22)	Ewing肉瘤
EWS(22q12)		
FLI1(11q24)	(11;12)(q24;q12)	Ewing肉瘤
EWS(22q12)		
LCK(1p34)	(1;7)(p34;p35)	T细胞急性淋巴细胞白血病(ALL)
TCRB(7q35)		
MLL/ALL1/HRX(11q23)	(4;11)(q21;q23)	ALL
myc(8q24)	(8;14)(q24;q32)	Burkitt淋巴瘤，B细胞ALL
TAN1(9q34)del	(7;9)(q34;q34)	T细胞ALL
WT1(11p13)	(11;22)(p13;p12)	结缔组织生成小园细胞瘤(Desmoplastic small round cell tumor，DSRCT)

续表

基因(染色体)	易　位	恶性疾患
EWS(22q12)		
TLS/FUS(16p11)	(12;16)(q13;p11)	黏样脂肪肉瘤
CHOP(12q13)		
PAX3(2q35)	(2;13)(q35;q14)	小泡型横纹肌肉瘤(Alveolar rhabdomyosarcoma)
FKHR/ALV(13q14)		
PAX7(1p36)	(1;13)(p36;q14)	小泡型横纹肌肉瘤
KHR/ALV(13q14)		
ret(10q11.2)	(10;17)(q11.2;q23)	甲状腺乳头状癌

技术上的障碍使得实体瘤(特别是癌)中常见染色体异常的确定非常缓慢。因为这些肿瘤中的染色体改变非常复杂，相反，造血系统肿瘤中染色体重排通常是交互式的，要相对单一得多。

基因表达和肿瘤的实验胚胎学调控

实验胚胎学这个名词指的是独立于 DNA 序列之外的基因调控机制。女性体内细胞中第二条 X 染色体的灭活就是实验胚胎学机制调控基因表达的一个例子，通过这种机制可以阻止灭活染色体上基因的表达。在胚胎发育阶段，来自父或母一方的全部染色体都不表达，而只有来自另一方的染色体上的基因表达。大多数基因是两条等位基因都表达或者有一条等位基因随机表达。来自父或母一方等位基因的优先表达称为父母印迹(parental imprinting)，通常通过不表达的基因发生甲基化而实现这种调控。

实验胚胎学控制机制的作用尚不清楚，但是 DNA 甲基化水平的降低是很多肿瘤中的共同变化。另外，位于染色体 11p15.5 的胰岛素样生长因子Ⅱ基因的母源等位基因在正常情况下是不表达的，这种等位基因印迹的丧失可能参与了部分 Wilms 瘤的发病。印迹的丧失将导致这种生长因子过度表达，发生恶性肿瘤的可能性大增。

展望

肿瘤学的真正困难在于如何把日益增加有关肿瘤的分子生物学知识应用到临床上，特别是开发新的治疗措施。随着分子生物学技术在肿瘤突变分析中的应用，可以预见在不久的将来就可以把恶性肿瘤划分成比目前的组织学分型更精确的各种亚型，甚至可以根据预后的好坏和对某种治疗反应性的高低进行分型。其中部分信息正在积累阶段，但通常只分析了一个或两个基因；未来的发展趋势是要获得每一种肿瘤的详尽的分子"指纹图谱"，这样就可以为临床提供有关肿瘤生物学特性以及对治疗的反应等大量信息。在基因组水平对基因表达进行分析的新技术(如 cDNA 微阵列，基因表达系列分析或称为 SAGE 等)的应用已经是研究人员看待肿瘤的角度发生了很大的变化，这些新的方法要比现代医学实践的金标准——光学显微镜的分辨率高得多。美国国家肿瘤研究所(NCI)与国家生物信息研究中心(NCBI)合作开展的肿瘤基因组解析计划(Cancer Genome Anatomy Project，CGAP)(www.ncbi.nlm.nih.gov/ncicgap/)的目的是收集有关正常和恶性肿瘤组织基因表达差异的数据，并在互联网上公布。

遗传学对肿瘤预防和早期诊断也有重要影响。如果能够克服遗传检查的负面影响，则肿瘤易感基因的确定将开辟肿瘤预防的新时代。目前大多数肿瘤早期诊断策略(如乳腺成像、便潜血检查或数字结肠检查等)都已经用于普通人群。确定发病的高危人群并采取相应的预防措施，可能更容易为患者所接受，获得的效果会更好。如果我们可以在转移的危险性很低时就发现体内少量的癌细胞或癌前细胞，那么早期诊断的策略会更有效。

更重要的是，随着有关细胞周期调控和抑癌基因与控制抑癌基因的原癌基因之间相互作用的知识的逐渐丰富，以病理生理学而不是临床经验为基础，可能会导致有效的新疗法的产生。这些新策略究竟是以传统意义上的药物为基础，还是更多地依靠象基因治疗和免疫治疗之类的新的手段，目前还很难预测。

参考文献

BUNZ F et al: Disruption of p53 in human cancer cells alters the responses to therapeutic agents. J Clin Invest 104:263, 1999

BUTEL JS: Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. Carcinogenesis 21:405, 2000

CUI H et al: Loss of imprinting in normal tissue of colorectal cancer patients with microsatellite instability. Nat Med 4:1276, 1998

EMMERT-BUCK MR et al: Molecular profiling of clinical tissue specimens. Feasibility and

applications. Am J Pathol 156:1109, 2000
FEINBERG AP: DNA methylation, genomic imprinting and cancer. Curr Top Microbiol Immunol 249:87, 2000
GOLUB TR et al: Molecular classification of cancer: Class discovery and class prediction by gene expression monitoring. Science 286:531, 1999
HABER DA, FEARON ER: The promise of cancer genetics. Lancet 351(Suppl 2):S1, 1998
KORSMEYER SJ: Bcl-2 gene family and the regulation of programmed cell death. Cancer Res 59(suppl 7):1693s, 1999
LAL A et al: A public database for gene expression in human cancers. Cancer Res 59 5403, 1999
TONIN P: Genes implicated in hereditary breast cancer syndromes. Semin Surg Oncol 18 281, 2000
VOGELSTEIN B, KINZLER KW: The multistep nature of cancer. Trends Genet 9:138, 1993

82 肿瘤的细胞生物学

董玉君 译

肿瘤有两个特征：细胞增殖不受外部信号的控制(即自主性)和可以侵犯其他组织、向远处转移并定居(第83章)。第一个特点，异常细胞增生不受控制，是所有肿瘤或新生物的特征。肿瘤可以是良性的，也可以是恶性的。癌症的第二个基本性质是可以侵犯周围组织，如果存在这一点，则这种肿瘤就是恶性的。癌症是恶性肿瘤的同义词。上皮组织来源的恶性肿瘤称为癌(carcinomas)；非上皮组织(间质组织)来源的恶性肿瘤称为肉瘤(sarcomas)。

恶性肿瘤是遗传性疾病，但是这一点仅表现在单细胞水平。尽管某些恶性肿瘤可以遗传，但大部分突变都发生在体细胞，由DNA内部复制错误引起或者由接触致癌原诱导。一个基因损伤通常不足以诱导细胞的恶性转化。仅在数次(5～10次)基因突变使一系列基因产物发生紊乱后，细胞才能获得恶性表型。每一次基因的改变都能引起表型的变化，这些变化在上皮组织中表现最典型，可以从增生经腺瘤、组织发育异常(dysplasia)到原位癌，最后发展为浸润癌。在进化过程中细胞也获得了抵抗肿瘤转化的机制(详见下述)。

人体中有200多种不同的细胞类型，这些细胞并不是都容易恶变。某些细胞，如心肌细胞、视觉和声音的感受器细胞、晶状体纤维等，终其一生不发生分裂也不会被取代。这些组织很少发生肿瘤。绝大多数的分化组织都不断更新，其特点是总发生细胞的死亡和取代。

在一些转换很快的组织，如皮肤、骨髓和肠道中，每个细胞都属于两个相互之间基本独立的细胞群中的一个：分裂群和分化群。可以发生分裂的细胞是不分化的(干细胞)，而已经完成分化的终末期细胞也不能继续分裂。干细胞产生的下一代细胞根据情况和周围信号的不同或者成为新的干细胞(可以补充干细胞库)，或者继续分化成终末组织。干细胞在基因表达方式方面与正在分化的细胞有很大差异。基因表达是组织内在的特定程序与多种环境因素相互作用的结果，这些因素包括：细胞间相互接触；与细胞外基质的相互作用；内分泌激素；旁分泌的增殖或分化因子；以及高热、氧化、射线和物理扭曲或牵拉等刺激。

在转化率快的组织，特别是那些接触环境中致癌因素和增殖受激素控制的组织中，恶性肿瘤最常见。最常见的基因改变是原癌基因的激活或抑癌基因的失活(第81章)。尽管人类恶性肿瘤中的基因损伤很普遍，但是在体外研究人员却可以诱导出具有肿瘤特征却没有基因损伤的细胞。取出小鼠胚胎的上胚层(epiblast)细胞在体外培养，则这些细胞的增殖不受控制，可形成一种恶性畸胎瘤细胞系，如果接种动物，就会形成肿瘤。把正常的胚胎细胞从其正常生长环境中取出即可以导致其增殖失控。相反，如果把鹅形畸胎瘤细胞重新注射到早期胚胎中，在其周围正常细胞的影响下，它们可以分化成与其注射部位相应的正常器官或组织。

因此，环境因素对靶细胞的基因表达有着深远的影响。特定细胞受到一套信号的刺激，将激活一组特定的转录因子。基因表达的方式决定了一个细胞是分裂、分化还是死亡。

细胞周期调控的基本原理

所有细胞进行分裂的机制本质上是相同的，这套机制在进化过程中被保留。这一过程可以确保细胞可以精确复制其内容物，特别是它的染色体。细胞周期可分为四期。在M期中，通过有丝分裂把已经复制的染色体平均分配到两个新核中，通过胞质分裂(cytokinesis)细胞浆液平均分配到两个子代细胞。细胞周期的其他三个时相被称为分裂间期(interphase)：G1 (gap 1)期中细胞为DNA合成作准备；S(DNA合成)期，遗传物质复制，但不允许重复复制(re-replication)；G2 (gap

2)期中评价 DNA 复制的保真度，并纠正错误。

在 S 期中，当染色质和核小体复合物解聚，使有助于打开双螺旋结构的 DNA 解旋酶和单链结合蛋白可以与 DNA 接触时，DNA 合成过程就启动了。整个基因组中的每个复制起点之间相隔大约 100 000 个碱基。DNA 聚合酶和 DNA 引物酶(primase)结合到这些部位，以每秒 50 个核苷酸的速度催化 DNA 多聚体的形成。DNA 聚合酶 δ 催化引导链的形成，而 DNA 聚合酶 α 利用 DNA 引物酶产生的冈崎片段(Okazaki fragments)来合成延迟链。拓扑异构酶 I 可以切断 DNA 以缓解复制螺旋结构的扭转张力；拓扑异构酶 II 有助于双链的裂开，避免 DNA 缠结。拓扑异构酶是许多化学药物的作用靶点。

一段 DNA 复制完成后，染色质将重新组装起来，复制起点与特定蛋白结合而受到保护，从而可以避免在下一次进入 S 期之前发生重复复制。尽管这套复制系统相当有效而且精确，但偶尔也会出错，细胞内存在多种机制可以进行修复。在某些肿瘤中，DNA 错配修复机制发生缺陷，碱基错误发生率增高 3～4 个数量级，大大增加了子代细胞中增殖调控基因突变的可能性。

DNA 聚合酶不能完全复制 DNA 链的末端，导致每一次复制都有一定的 DNA 丢失。细胞通过把一个 6 核苷酸(GGGTTA)的串联重复序列复制到每一条染色体的末端解决了这个问题。这个重复序列称为端粒(telomeres)，有一种称为端粒酶(telomerase)的 RNA 依赖的 DNA 聚合酶复制。正常体细胞不表达端粒酶，由于端粒的进行性丢失，这些细胞的复制能力受到限制，大约只能进行 30 次细胞分裂。体细胞分裂的有限性称为 Hayflick limit，此时发生复制能力的衰退。生殖细胞表达端粒酶，复制时间要长得多(甚至可能不受限制)。肿瘤细胞异常表达端粒酶可能是其恶性化过程的重要一步，确保肿瘤细胞可进行很多次分裂而不会衰老或发生遗传突变(原文为 catastophe，怀疑应为 catastrophe，译者注)。抑制肿瘤细胞的端粒酶活性可能会具有抗肿瘤效果。

细胞周期中 G1 和 S 期以及 G2 和 M 期之间的转换是受到严密控制的，从而可以确保细胞为分裂做好充分的准备，同时尽可能减少复制过程中的差错。G1 和 G2 期的检查点(checkpoints)分别决定细胞是否将进入 S 或 M 期；这些检查点受到丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶[周期素依赖性激酶(cyclin-dependent kinases，cdk)]和被称为细胞周期素(cyclin)的激酶相关蛋白的调控。cdk 与周期素的关系及其自身的磷酸化状态决定了这种酶的活性。cdk 家族至少由 7 个成员组成，周期素也有大致相同数目的成员，它们共同形成了一组 cdk/cyclin 复合体，这群复合体对底物有不同的特异性，作用于细胞周期的不同阶段。cyclin 的表达在细胞周期中不断变化，细胞在转录水平调控其合成，其降解由泛素介导，与泛素结合后在蛋白酶体中分解。

cyclinB/cdc2 复合体[也称为有丝分裂促进因子(mitosis promoting factor，MPF)]是细胞从 G2 期向 M 期转换的主要调控因子。cdk 活化激酶(CAK)和一种可以去除抑制性磷酸的磷酸酶(cdc25C)可以激活这一复合体。cdc25C 又是一种 DNA 损伤诱导激酶的作用靶点，后者可抑制 cdc25C 的活性，DNA 损伤导致 cdc25C 的磷酸化并被运出细胞核，从而远离 cyclinB/cdc2 复合体。这导致细胞在修复其中 DNA 损伤之前不能进入 M 期。受控分子的出核和入核是信号传导中常见的一种调控机制。cyclinB/cdc2 复合体的部分底物是确定的：它可以使组蛋白 H1、核纤层蛋白(nuclear lamin)和微管相关蛋白发生磷酸化，从而有利于染色体浓聚、核膜破裂以及纺锤体形成等。

肿瘤中经常发生调控 G1 到 S 期转换的检查点的失控。视网膜母细胞瘤抑制基因的产物是一种核磷蛋白，称为 Rb，它控制着被称为反应点(reaction point)的重要转换。另一种途径由一癌基因 P53 控制，可以与 Rb 途径相互配合，确保细胞增殖的正常进行。DNA 肿瘤病毒编码的一些产物，如 SV40 的大 T 抗原，腺病毒的 E1A 和 E1B 以及人乳头状瘤病毒的 E6 和 E7 等，都可以使 Rb 和 P53 失活。Rb 和 P53 调控途径中还有许多经常在肿瘤中失控的癌基因和抑癌基因(表 82-1)。

对细胞通过限制点的调控机制相当复杂。在 G1 早期，Rb 的磷酸化程度降低，并与转录因子 E2F 形成复合体。核内的这一复合体可与细胞周期进展所必需的基因的启动子结合，从而抑制这些基因的表达。但是，在 G1 中后期，cyclinD/cdk4 和 cyclinE/cdk2 复合体先后使 Rb 基因发生磷酸化(磷酸化位点可以多达 10 个)。磷酸化程度增高的 Rb 基因释放出 E2F，从而使转录抑制减弱，E2F 和 DP1 转录因子家族成员形成二聚体，激活一系列进入 S 期所必需的基因，如二氢叶酸还原酶、胸腺嘧啶核苷激酶(thymidine kinase)DNA 聚合酶和 cdc2 等(图 82-1)。除了在增殖调控中的作用外，Rb 还是肌肉细胞和脂肪细胞体外分化所必需的基因。细胞周期调控和诱导分化都是 Rb 的有助于肿瘤抑制的功能。

cdk 的活性还受到 cdk 抑制因子(cdki)的控制。这种低分子量蛋白可分为两个家族：*Cip/Kip* 家族编码 $p21^{Cip1/Waf1}$，$p27^{kip1}$，$p57^{kip2}$，可以非特异地抑制 cdk 的

种对第二种肿瘤的“抵抗力”与接种肿瘤的大小成反比，而与原发肿瘤的大小成正比。原发肿瘤产生抑制作用的大小有一阈值。

至少已经提出3种假说来解释这些不同的观察和实验结果：(1)“伴随免疫”——原发肿瘤诱发了宿主对第二种肿瘤或转移肿瘤的免疫反应；(2)原发肿瘤使营养物质耗竭；(3)原发肿瘤产生的抗细胞分裂因子直接抑制第二种肿瘤的增殖。然而，这3种假说中的任何一种都不能完全解释以上那些实验结果的分子机制，并且它们本身还并未被证实。伴随免疫假说已经被否定，因为在严重联合免疫缺陷(SCID)的小鼠仍可以发现原发肿瘤抑制转移灶的现象。

一旦我们认识到肿瘤可以产生血管生成的正向和负向调节物，就可以明确原发肿瘤在促进自身血管床血管生成的同时对远处转移灶血管生成起抑制作用。不过至少有两个条件是必须的：(1)原发肿瘤(即第一个肿瘤)在自身血管床内需要产生过量的促血管生成物质，超过其产生的血管生成抑制物；并且(2)假定的血管生成抑制物在循环中的半衰期较促血管生成物质长。过去20年的研究工作确定血管他丁、内抑素和抗血管生成抗凝血酶Ⅲ是血管生成的抑制物。

Lewis肺癌能产生血管他丁，它是纤溶酶原的降解产物，分子量38kDa。经体循环给予纯化的血管他丁能够完全抑制肿瘤转移灶的生长，在肺内形成微小(直径<200μm)的休眠肿瘤，并抑制原发灶的生长。血管他丁不是由肿瘤细胞分泌的，而是通过肿瘤细胞释放的一系列酶裂解循环中的纤溶酶原产生的。这些肿瘤衍生的酶中至少有一种，即尿激酶纤溶酶原激活物(uPA)能够将纤溶酶原转变成纤溶酶，随后缺氧的肿瘤细胞释放的磷酸甘油激酶将纤溶酶还原，使其能够被不同的金属蛋白酶转变成血管他丁。以后又有其他类型的肿瘤产生血管他丁的报道，如人前列腺癌。前列腺特异性抗原能够从纤溶酶原生成血管他丁样的片段。

另外，小鼠皮下原发纤维肉瘤已经形成时，用血管他丁转染肿瘤细胞，肿瘤的生长速度随着肿瘤细胞生成血管他丁水平的升高成比例地减慢。在这些肿瘤中，转染血管他丁降低原发灶的总血管生成效率，它对于肿瘤分泌的促血管生成物质活性呈剂量依赖的抑制作用，但不能完全阻抑其作用。肿瘤生长速度(肿瘤体积的增长)与肿瘤的总血管生成效率成正比，与血管他丁的产生水平和肿瘤细胞的凋亡成反比，与肿瘤细胞的增殖无关

小鼠血管内皮瘤产生内抑素，它是分子量20-kDa的胶原Ⅸ Ⅻ裂解产物。人类非小细胞肺癌产生一种53kDa的抗凝血酶Ⅲ降解产物(抗血管生成ATⅢ)。这种肿瘤不发生转移，但因为皮下的肿瘤会抑制远处第二种肿瘤的生长，循环中可以检测到血管生成抑制物。以上的三种蛋白都特异性地抑制内皮细胞的增殖，而不影响其他的细胞。它们对肿瘤细胞本身没有作用。内抑素抑制肿瘤血管生成但不影响创伤处的血管生成。它对孕鼠和新生小鼠都没有影响。内抑素作为胶原Ⅸ Ⅻ的裂解产物存在于C. elegans，因此可能有至少6亿年的历史。其他血管生成抑制物列在表83-2中。

血管生成抑制物的临床试验 血管生成抑制物在美国应用于肿瘤治疗的临床试验(表83-3)。少数内源性的抗血管生成蛋白已经进入临床试验(如血管他丁、内抑素、白细胞介素12)，但这些蛋白的制造很困难，因此仍需一段时间才能有大量的药物可以应用于大批患者。目前肿瘤治疗临床试验中多数的血管生成抑制物是抑制血管生成过程中特异靶位的抗体或小分子量的合成分子。

表83-3 临床试验中应用的血管生成抑制物

药物	主办者	机制
Ⅰ期		
COL-3	Collagenex，NCI	合成的MMP抑制物，四环素衍生物
BMS-275291	Bristol-Myers Squibb	合成的MMP抑制物
SU6668	Sugen	阻断VEGF、FGF和EGF受体信号传导
内抑素	EntreMed	抑制内皮细胞增殖
EMD 121974	Merck KCgaA	阻断一种内皮整合素
血管他丁	EntreMed	抑制内皮细胞增殖
2-甲基-雌二醇	EntreMed	抑制微管功能
Ⅱ期		
Squalamine	Magainl	抑制Na/H交换
TNP-470	TAP Pharm.	大马菌素类似物，抑制内皮细胞增殖
Combretastatin	Oxigene	促进增殖内皮细胞凋亡
白细胞介素-12	Genetics Inst.	诱导IFN-γ和IP-10
CAI	NCI	抑制Ca内流
抗VEGF抗体	Genentech	VEGF单克隆抗体
Ⅲ期		
Marimastat	British Biotech	合成的MMP抑制物
AG3340	Agouron	合成的MMP抑制物
Neovastat	Aetema	天然的MMP抑制物
干扰素-α	市售商品	抑制bFGF产生
IM862	Cytran	内皮细胞抑制物
沙利度胺	Celgene	未知
SU5416	Sugen	阻断VEGF受体信号传导

血管生成途径中的相关分子

血管生成过程中的一些分子不是严格的内皮细胞分裂促进物或抑制物，而是作为该过程的调节分子、标记物或受体。它们包括：(1)整合素 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$，它们在增殖的内皮细胞中上调，是纤维连结蛋白片段和其他基质成分的受体；(2)ephrins，决定毛细血管发育成动脉或静脉；(3)环氧化酶 2（COX2），bFGF 可以刺激其产生，它能够将脂质前体转变为前列腺素 F_2（PGE_2），是一种血管生成促进物；(4)纤溶酶原激活物抑制物 1（PAI-1），对抗生长中的毛细血管产生的 uPA 上调，将蛋白水解作用局限在生长中的血管尖端；(5)AC133，是循环中内皮前体细胞的特异标记，由骨髓产生；和(6)一氧化氮合酶，可以产生一氧化氮，引起血管床中血管舒张，这可能是血管出芽前的必要条件。

肿瘤转移是血管生成依赖的

在实验动物中，肿瘤出现新生血管以前，肿瘤细胞罕有出现在循环中，而转移基本上不会发生。当原发肿瘤出现血管新生以后，随着血管化程度的增加，进入循环中的肿瘤细胞数量成比例地增长。远处转移灶只有在发生血管新生以后才能够被检出。无血管新生的转移灶可能保持休眠状态和微小的体积（< 0.2mm）。所以，在转移的两端都需要血管生成的参与。

转移灶最早的临床特征也可以用血管生成的机制来解释。肿瘤转移至少有 4 种常见的和 1 种罕见的表现，在带肿瘤的动物，这些临床现象过去是互不相关的，但用血管生成的原理却可以统一起来。

1. 部分患者的转移发生在原发肿瘤（如成骨细胞肉瘤）手术切除后数月，其出现有时是暴发性的，可能由于循环中缺少原发肿瘤产生的血管生成抑制物。这种临床表现的动物模型是产生血管他丁的鼠 Lewis 肺癌。

2. 那些不被原发肿瘤抑制的转移灶可能在原发肿瘤初次被确诊时就已经存在了。动物模型是鼠 Lewis 肺癌的一个亚系，它不产生血管他丁。

3. “未知”或“隐藏”的原发转移指在未发现原发肿瘤或原发肿瘤定位不明确的情况下出现的转移灶。在相关的动物模型中，转移灶生长非常迅速，以至于抑制了原发肿瘤的生长。但还未清楚转移灶是否产生了血管生成抑制物进入循环。

4. 如果在原发肿瘤切除后数年还没有出现转移灶，患者可能存在无血管生成的休眠的微小转移灶。那些最终转变成血管生成启动表型的转移灶可以生长成可查的转移肿瘤。例如，结节阴性的乳腺癌患者在原发肿瘤切除后 10-15 年发生肺转移。已经建立了模拟这种临床表现的动物模型。切除共基因小鼠的黑色素瘤后遗留下大量存活的肺转移灶，它们无血管生成，直径不会大于 0.1-0.2mm；在动物以后的生活期中它们保持休眠。但它们仍然具有活力，肺损伤或移植一小块异体小鼠肺至皮下组织可以很快引发致命的肿瘤。

5. 手术切除肾细胞癌后，转移灶有时会部分或完全退化。这是一种罕见的临床表现，兔的 V2 癌与之最为接近，切除下肢的原发肿瘤后转移灶发生退化。这看来与免疫反应无关，因为在同一动物仍可生长新的肿瘤。一种解释是转移灶依赖于原发肿瘤释放的高水平的循环血管生成抑制物，如 bFGF。高的血浆 bFGF 水平与人肾癌的高死亡率有关。

这些临床表现总结在图 83-4 中，作为给临床医生的统一的指南。这些临床表现通过血管生成互相联系的假说还需要更多的实验室研究的证据，但它为进一步的研究提出了一个方向。

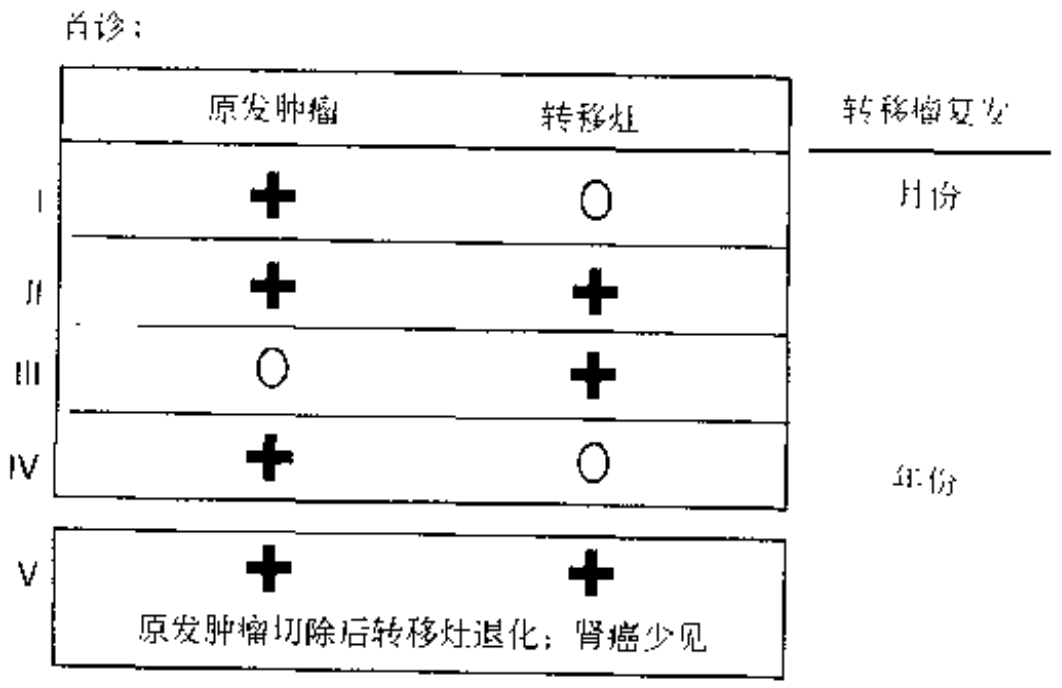


图 83-4 癌症患者确诊时肿瘤转移的状态。

白血病是血管生成依赖的

过去认为白血病不发生血管生成，因为它被认为是“液体肿瘤”。但是，对初诊的儿童急性淋巴细胞白血病患者骨髓活检标本进行 vWF 抗体染色以显示血管内皮，取初次确诊实体肿瘤的儿童骨髓活检标本作“对照”，发现微血管密度较对照增加 6-7 倍。共聚焦显微镜观察进一步显示，在白血病的骨髓微血管周围环绕着类似实体肿瘤的血管旁肿瘤细胞巢。白血病患儿尿中的 bFGF 水平约较对照高 7 倍。成人急性和慢性髓性白血病也与显著的骨髓血管新生有关。急性髓性白血病细胞的 VEGF 水平明显增高，并且是一个预测预后

的指标。微血管和骨髓细胞的结构非常相似，使得双向的旁分泌途径更为便捷，即血管内皮细胞产生刺激骨髓细胞增殖的物质[如粒细胞集落刺激因子(G-CSF)]，而骨髓细胞产生促进内皮细胞增殖的 bFGF。

进一步的工作提示白血病的进展依赖于血管生成。抗血管生成治疗能够抑制或清除鼠白血病，带肿瘤小鼠的存活期也可延长。小鼠接受静脉注射内抑素治疗或依照“抗血管生成”计划进行化疗。最大耐受剂量的传统化疗是无效的(见下)。

部分传统治疗无效的多发性骨髓瘤患者在沙利度胺治疗后成功地得到缓解。这引起了一些争议，即沙利度胺的治疗效果是由于其抗血管生成作用还是由于它的其他性质如微弱的抑制肿瘤坏死因子(TNF-α)的活性。这一问题的提出是因为微血管密度的减少程度与病情的缓解不平行，但这一结果也是可以预见到的。在抗血管生成治疗后体积稳定缩减的动物肿瘤，即使肿瘤体积缩小一半，微血管密度(微血管数/mm^2)有时仍保持稳定，因为毛细血管的减少和肿瘤细胞的减少基本上维持不变的比例。另外，抗血管生成治疗的其他作用如减少肿瘤血管的渗漏是无法用微血管密度来衡量的。另一方面，沙利度胺是最弱的肿瘤坏死因子(TNF-α)抑制物之一，其他 4 种较强的 TNF-α 抑制物均无抗血管生成作用。己酮可可碱与沙利度胺抑制 TNF-α 的活性相近，沙利度胺能够抑制角膜血管生成，而己酮可可碱无此作用。布洛芬能够将小鼠血清 TNF-α 水平提高 2 倍，但它也有促血管生成作用。地塞米松比沙利度胺有更强的抑制 TNF-α 的作用，但它没有或仅有非常微弱的抗血管生成作用。

抗血管生成治疗克服获得性耐药

几乎所有的化疗方法都面临着出现耐药肿瘤细胞的问题。传统的细胞毒性药物化疗针对癌细胞，这些细胞的遗传不稳定性和高突变率在一定程度上导致了获得性耐药。而血管内皮细胞在遗传上是稳定的，突变率低，类似骨髓细胞。骨髓细胞对于传统的化疗不产生获得性耐药。因此，肿瘤的血管可能也会保持对抗血管生成治疗的敏感性。

微血管密度是判断预后的有用指标

人脑肿瘤的血管新生与肿瘤的分级直接相关。皮肤黑色素瘤的血管化也影响预后。微血管密度是人乳腺癌预后的独立预测因子。事实上，大多数的研究(52 项不同的研究)证实微血管密度是多种人类肿瘤预后的有力且常常是独立的预测因子。然而，有至少 7 项其他研究未能显示微血管密度的预后价值。这些阴性结果的报道中，有些可能存在方法学上的问题。另一些可能由于血管生成抑制物和刺激物同时存在、而在肿瘤中很难测定。表 83-4 ~ 表 83-9 总结了所有已发表的报告。在肿瘤的组织切片上对微血管密度最高的区域(“热点”)进行定量可以提供最佳的预后信息。这些区域可能包含显著促进血管生成的肿瘤细胞、它们最有可能形成转移。

表 83-4 乳腺癌——肿瘤内血管生成和预后

作者	患者例数	中位随访年限	无复发生存
Weidner	165	4.0	< 0.001
Bosari	180	9.0	< 0.03
Visscher	58	5.1	NS
Obermair	64	4.1	< 0.01
Ogawa	155	7.0	< 0.002
Fox	211	3.5	ND
Toi	125	5.1	< 0.01
Toi	328	4.6	< 0.0001
Simpson	178	6.0	0.002
Casparini	531	6.3	< 0.001
Bevilacqua	211	6.6	< 0.0001
Obermair	230	4.6	ND
Fox	109	2.0	0.04
Heimann	167	20.0	0.04
Barbareschi	91	5.5	0.006
Gasparini	191	5.5	< 0.01
Gasparini	178	5.2	< 0.01
Hall	87	9.5; 1.5	NS
Axelsson	220	11.5	NS
Van Hoef	93	13.0	NS

注：Published positive studies. ND，未做；NS，无意义

来源：摘自 Gasparini and Harris.

表 83-5 微血管密度对佐剂治疗的乳腺癌患者的预后价值

作 者	患者例数	中位随访年限	佐 剂	无复发生存
Weidner	82	4.0	不同的	< 0.001
Toi	198	4.6	不同的	< 0.001
Gasparini	191	5.5	CD31	< 0.001
Macaulay	88	2.5	他莫昔分	ND
Gasparini	178	5.2	CD31	< 0.001

注：ND，未做

引自：Gasparini 和 Harris

表 83-6 微血管密度对非小细胞肺癌的预后价值

作　者	患者例数	中位随访月数	预后价值
Macchiarini	87	60	是
Yamazaki	42	71	是
Fontanini	253	24	是
Giatromanolaki	107	36	是
Angeletti	96	24	是
Apolinario	116	60（仅Ⅱ期）	是
Fontanini	470	29	是
Fontanini	73	47	是

引自：Gasparini 和 Harris

表 83-7 微血管密度对泌尿生殖系统肿瘤的预后价值

肿瘤类型	作　者	患者例数	预后价值
精原细胞肿瘤	Olivarez	65	是
前列腺癌	Wakui	101	是
	Fregene	34	是
	Weidner	74	是
	Vesalainen	88	是
	Brawer	37	是
	Silberman	109	是
	Barth	41	是
	Rogatsch	46	是
膀胱癌	Dickenson	45	是
	Bochner	164	是
	Crossfeld	163	是

注：ND，未做

引自：Gasparini 和 Harris

表 83-8 在食道和胃肠道肿瘤中微血管密度的预后价值

癌种	作者	病例数	中位随访月数	预后价值
食道	Tanigawa	43	3.1	是
胃	Maeda	124	>5	是
	Tanigawa	181	4.1	是
结直肠	Saclarides	48	4.4	是
	Tomisaki	175	5.0	是
	Takebayashi	166	6.3	是
	Bossi	178	5.0	是
	Lindmark	212	4.5	否[a]

[a] 与良好预后相关的高血管化

引自：Gasparini and Harris

表 83-9 在恶性黑色素瘤中微血管密度的预后价值

作者	病例数	中位随访月数	厚度，mm	预后价值
Srivastava	20	>5	0.76–4.00	是
Fallowfield	64	ND	0.48–18.5	是
Carnochan	107	>5	0.85–1.25	否
Busam	120	8.9	入侵	否
Graham	37	>10	0.76	是
Vlaykova	31	>3	0.76	是

注：ND，未做

引自：Gasparini and Harris

尽管微血管密度定量可以作为有用的预后标志，但它并非判断抗血管生成治疗疗效的有效指标。虽然目前在少数抗血管生成治疗的早期临床试验中应用了这一方法，但实验研究的结果提示它对于预测血管生成抑制物的疗效没有价值。微血管密度主要取决于毛细血管间距，这一间距由包绕一个微血管的肿瘤细胞巢的厚度决定。在动物实验中，当肿瘤细胞在抗血管生成治疗后缩减时，微血管密度可能保持不变。残留的肿瘤细胞可以在残存的血管周围形成细胞巢，因而血管密度可能不会发生明显的变化。微血管密度也不能帮助区分良性或恶性肿瘤。正常粘液腺组织的微血管密度高于粘液腺瘤，后者又高于粘液腺癌。在正常的粘液腺中，血管旁仅有 1～2 层细胞包绕，而在腺瘤中，肿瘤细胞能够适应低氧环境，因而血管旁的细胞巢会增长。在粘液腺癌时，细胞巢厚度进一步增加，因此微血管密度最低。不过，在其他肿瘤如乳腺癌，微血管密度显著高于正常乳腺组织。在一些动物肿瘤中，血管生成超出了肿瘤细胞的生长能力。最初的抗血管生成治疗可能引起微血管密度的降低，而以后由于微血管密度与肿瘤细胞群体达到平衡。不论肿瘤保持稳定或发生退化，微血管密度都不再发生变化。最后，如果第一个微血管密度值是从手术病理检查中获得的，而以后随访中是从针吸活检获得，后者的微血管密度会高于前者。这一假象是由于针吸活检会使组织压缩。

细胞毒性药物化疗可能依赖于血管生成

一些细胞毒性化疗药物的抗肿瘤活性可能在一定程度上依赖于它们抑制增殖的内皮细胞的作用。正在增殖和迁移的微血管内皮细胞比肿瘤细胞更早地暴露于化疗药物。然而，在传统的为使骨髓恢复而设计的 2～3 周化疗间隔期中，内皮细胞也获得了恢复的机会。恢复的内皮细胞可以形成新的血管供应残留的肿瘤细胞，并提供肿瘤细胞生存所需的旁分泌因子。肿瘤复发则需要再次化疗，这本身就可以导致耐药肿瘤细胞（而不是内皮细胞）克隆的产生。传统的最大耐受量（MTD）事实上使人们不得不延长间歇期。

如果改变化疗药物的应用日程（减少药物剂量，增加给药次数）以达到对肿瘤血管床内皮细胞最大的细胞毒性（即"抗血管生成"日程取代传统日程），在小鼠，即使是较大的肿瘤也可能永久治愈。而所有接受传统 MTD 方法治疗的小鼠都死于耐药肿瘤。采用抗血管生成日程时，化疗药物给药次数增加，但每日的总剂量

减少3倍，因而不会抑制骨髓。老药新用能够增强(在小鼠)化疗的效果。新的观点是一些传统的细胞毒性药物的抗血管生成作用只有在频繁给药时才能显示出来。频繁给药需要降低剂量。

在小鼠的研究结果可能有助于解释一些接受长期维持化疗甚至姑息化疗的患者能够在较长的时间内维持病情的稳定，而在这段时间中应该已经产生了耐药性。例如，在少数乳腺癌转移的患者，每周一次应用紫杉醇治疗持续数年可以获得病情的长期稳定。有报道认为紫杉醇除了抗肿瘤作用以外还具有抗血管生成的活性。今后应进行正规的抗血管生成化疗的临床试验。

尽管理论上“分离”放疗(增加照射次数，减少剂量)与高剂量照射相比更为有效，副作用更少，这种方法的生物学基础可能在一定程度上是由于其对内皮细胞的作用。在带肿瘤动物，与亚治疗剂量的血管他丁联合应用可以明显增强传统放射治疗的效果。

血管生成抑制剂临床试验指南

评价血管生成抑制剂的临床效果需要新的指南，因为这类药物与细胞毒性化疗药物有很大差别。首先，对有效性的终点需要重新定义。在细胞毒性药物治疗时，肿瘤不缩小即认为治疗失败，且一般不接受疾病稳定的结果，因为这不能改善患者的生存率。反之，抗血管生成治疗后的疾病稳定如果能够改善生活质量和存活时间，则可作为理想的治疗终点。应用内抑素的I期临床试验显示，对所有传统治疗均无反应的严重转移肿瘤患者，应用内抑素使疾病稳定达6个月时疼痛缓解、食欲改善、骨髓功能正常，无副作用发生。对依赖于bFGF过度表达作为唯一或主要的促血管生成因素的恶性肿瘤(如骨巨细胞瘤、血管母细胞瘤)，应用IFN-γ每日低剂量给药(300万单位)也有类似的作用。事实上，有5/6应用所有传统治疗无效的患者在1-3年中肿瘤完全消退，目前停止治疗并且没有肿瘤复发。这是抗血管生成治疗与细胞毒性治疗的另一不同点：抗血管生成治疗稳定疾病需要更长的时间，肿瘤的消退比较缓慢。这与应用他莫昔芬或治疗其他慢性疾病如结核病的情况相似。然而在抗血管生成治疗的过程中患者有较高的生活质量。

第三，在细胞毒性药物化疗的临床试验中，肿瘤生长被作为治疗失败的指征，这部分患者通常终止试验。在抗血管生成治疗中，一些迅速恶化的转移性肿瘤患者在疾病得以稳定之前可能会表现一定程度的肿瘤生长。在应用他莫昔芬的第一项临床试验中，一些患者由于出现肿瘤生长而早期退出了试验。在他莫昔芬引起的肿瘤生长出现以后，患者可以接受长达数年的他莫昔芬治疗。当然，在抗血管生成治疗中发生非常迅速的肿瘤生长，则应停用抗血管生成剂而为患者提供其他治疗措施。

第四，与细胞毒性药物化疗不同，抗血管生成治疗如果能够经常、无间歇、长期给药，并且采用无毒性或毒性很小的剂量，则会获得更好的疗效。MTD这个概念对于血管生成抑制剂来说意义不大。

第五，抗血管生成治疗可以与传统化疗、放疗、免疫治疗、基因治疗以及其他形式的治疗联合应用，通常不会增加副作用。血管生成抑制剂与化疗或放疗联合应用的临床试验已经在进行中。

肿瘤患者与血管生成相关的临床征象

由肿瘤血管新生引起的特定临床征象和症状是与特定的肿瘤类型相联系的。例如，后眼的视网膜母细胞瘤引起前房的虹膜血管新生。一些脑肿瘤诱发脑内远隔部位的血管生成。前列腺癌转移时的骨痛可能与血管新生有一定关系。原发性骨肿瘤诊断中存在一个问题，如果活检标本中血管生成反应仅发生在肿瘤周边，它们可能被误诊为肉芽组织或炎症。一些肿瘤综合征，如激素的异常行为、高凝状态以及恶病质，是由有血管新生的肿瘤向循环中释放的生物活性肽引起的。因此，抗血管生成治疗早期的治疗效应可能表现为食欲增加、体重增长和肿瘤综合征的消失。宫颈癌引起的血管生成可以用阴道镜观察；乳房切除术后瘢痕组织的毛细血管扩张或称“蜘蛛痣”可能是肿瘤复发的征象；彩色多普勒显像可以显示乳腺癌和其他肿瘤的血管新生；通过膀胱镜检出膀胱癌在一定程度上也是依赖于肿瘤存在血管生成；乳房X线造影术可以显示乳腺肿瘤的血管轮廓。肿瘤的很多放射学征象都是以肿瘤新生血管中造影剂暂时通过形成的“增强”病变为基础的。另外，在一些肿瘤，由于血管受压，肿瘤中心的大片区域不能通过造影剂，这在无血管的肿瘤中是很少见的。

对肿瘤血管生成的误解

由于血管生成是一个非常广阔和进展非常迅速的研究领域(每周至少30篇论文)，产生了一些误解。

误解之一即血管生成是恶性的同义词。血管生成的存在并不能区分肿瘤的良性和恶性。良性肾上腺腺瘤高度血管化，但它缺乏利用生成的新血管促进自身

生长的能力。而在一些可以在膜性结构之间扁平生长的肿瘤，血管生成是不必要的，例如脑膜中的神经胶质瘤病。大的肿瘤存在“固有”的血管，可能对抗血管生成治疗反应不佳。在组织切片上，肿瘤的中央能够观察到少数供血血管、通常是动脉，可以被认为是“固有”的血管。然而，肿瘤细胞依赖薄壁的微血管进行营养物质、生长因子和氧的弥散，也是这些微血管在大的、生长缓慢甚至不生长的肿瘤中仍保持高的增殖速度。这些微血管的维持需要内皮生长因子如 VEGF 的持续存在。VEGF 的撤退或其作用被阻断会导致内皮细胞凋亡和微血管退化。在人和动物，抗血管生成治疗均可使很大的肿瘤发生退缩，但治疗时间需要延长，例如，一名 17 岁女孩盆腔中一个 >1kg 的上细胞瘤(所有传统治疗均无效)在每日应用 IFN-α(300 万单位)全身给药 1 年后缩小了 90%。人们常说肿瘤生长“超越了它的血液供应”，这是不正确的；生长中的肿瘤由于间质压力的增高会逐渐压迫自身的血管。血管受压的部分发生缺血但并不是无血管区，可能会发生坏死。血管受压也会影响治疗药物的进入。抗血管生成治疗由于降低了间质的压力反而会减轻缺血。

另一误解是抗血管生成治疗对生长缓慢的肿瘤可能疗效不佳，因为在细胞毒性药物治疗中存在这种情况。事实上，在实验动物中已经发现了相反的现象，生长缓慢的小鼠肿瘤对血管生成抑制剂(TNP-470 或血管他丁)治疗的反应优于生长迅速的肿瘤。为使肿瘤的生长速度受到相同程度的抑制，生长迅速的肿瘤较生长缓慢的肿瘤需要更大剂量的血管生成抑制剂。细胞毒性药物治疗依赖于肿瘤细胞的细胞周期，而抗血管生成治疗则不同。通常认为只有“高度血管化”的肿瘤对抗血管生成治疗敏感。这种错觉来源于利用肿瘤血管造影或大体组织学评价肿瘤血管生成效率时的一些发现。在血管造影时大片无造影剂的暗区通常是由于受压血管不能充盈形成的，这种暗区常被误认为肿瘤“无血管”，而在显微镜下，组织切片却显示血管密度很高。在手术台上观察，较大的肿瘤如神经纤维肉瘤可能是坚硬的灰白色肿物，被认为缺乏血管，但组织切片却显示密集的新生血管。

小结：肿瘤治疗的两种细胞靶位

通过对血管生成的研究，人们认识到肿瘤包含 2 种相互作用的细胞成分：内皮细胞和肿瘤细胞。如果能够针对每一种细胞成分有选择性地用药，则抗肿瘤治疗可能更为有效。肿瘤细胞的突变率高而内皮细胞的突变率低，因此抗血管生成治疗能够长期使用，在联合应用化疗或其他治疗时以及化疗后阶段均可应用。

眼血管增生性疾病

病理性血管生成是世界范围内最常见的致盲原因。病理性血管新生可以发生在眼的任何部分。例如，在超过 21 种引起角膜病理性血管新生的疾病中，佩戴角膜接触镜、创伤、手术史、单纯疱疹和带状疱疹与病理性血管新生关系最为密切，在伴有虹膜血管新生的约 37 种疾病中，视网膜中央静脉闭塞、新生血管性青光眼、糖尿病和视网膜母细胞瘤最为常见。在 14 种与视网膜血管新生相关的疾病中，老年性黄斑变性、糖尿病、早产儿视网膜病变、视网膜中央静脉闭塞、视网膜边支静脉闭塞和镰状细胞病与血管生成最常相关。在西方国家，老年性黄斑变性和糖尿病视网膜病变是累及最多患者的血管增生性眼病。上面列举的如此众多与眼血管新生相关、并且直接或间接导致失明的疾病提示目前几乎没有有效的治疗方法。同时，这些简要资料也显示很少治疗能够全身给药，而在临床试验中应用抗血管生成治疗来减少病理性血管生成导致的失明将有很好的机会。

老年性黄斑变性 老年性黄斑变性时，血管生成发生在脉络膜。在本病的重型，新生血管的灶性出血导致失明。在美国大约 170 万人为本病的重型患者，是 64 岁以上人群失明的主要原因。采用激光治疗的效果不如糖尿病视网膜病变。在黄斑变性时促血管生成因子 VEGF 的水平显著升高，可能是介导本病发生的主要物质。在应用于眼血管增生性疾病临床试验的 5 种血管生成抑制剂(表 83-10)中，4 种被应用于黄斑变性的治疗。其中一种是 VEGF 的中和抗体，另一种为作用于 VEGF 受体的合成的低分子量复合物。

糖尿病视网膜病变 在美国大约 1400 万糖尿病患者中有约 120 万合并糖尿病视网膜病变。它是 25～64 岁人群失明的首要原因。病理性血管生成发生在视网膜，新生血管向玻璃体内生长，在其中发生出血并导致玻璃体收缩。激光治疗对本病的疗效优于黄斑变性，但这种治疗有痛苦，并且导致周围视网膜的逐渐消失以及伴随的视野的丧失。VEGF 的过度表达可能介导糖尿病视网膜病变，但其过度表达有可能继发于视网膜缺血引起的 HIF-1 的上调。一种口服的对抗 VEGF 的蛋白激酶 Cβ 抑制剂正应用于治疗糖尿病视网膜病变的 III 期临床试验。缺氧的最根本原因可能是白细胞粘附于

分析看，同时行5-氟尿嘧啶和放疗可使5年生存率提高8%。结果要比用5-氟尿嘧啶和顺铂加放疗好，5年生存率是34%～50%。晚期鼻咽癌放疗时同时使用顺铂，可显著提高生存率。肿瘤未切除的患者，成功的放化疗与尽量保存器官功能的肿瘤切除的患者，具有相同的效果。

复发性和/或转移性疾病 除少数患者，癌症复发和/或转移的患者，只能姑息治疗。有些患者因疼痛，需要局部或区域性放射治疗，但大多数患者应给予化疗。对化疗有效的患者仅为30%～50%。且化疗有效的时间仅仅3个月，其平均生存时间是6个月。因此，化疗只是暂时改善症状。单种的化疗药物包括胺基甲基叶酸、5-氟尿嘧啶、顺铂、紫杉醇和紫杉萜。也可联合用药，如5-氟尿嘧啶和顺铂、卡铂和5-氟尿嘧啶、顺铂和紫杉醇。

化学预防 β-胡萝卜素和顺式维甲酸可使白斑退化。另外，应用顺式维甲酸可降低重复癌的发生率。

并发症的治疗 涉及头颈癌治疗的并发症通常与广泛手术切除有关。可通过化疗和放疗使手术范围缩小或取代手术。放疗的急性并发症包括粘膜炎和吞咽困难，长期并发症包括口腔干燥、味觉丧失、舌运动减退、再发癌和吞咽困难以及颈部纤维化。化疗的并发症与所制定的方案不同而不同，通常为骨髓抑制、粘膜炎、恶心和呕吐以及肾毒性(如用顺铂)。

涎腺肿瘤 大多数涎腺良性肿瘤需手术切除，有浸润的涎腺肿瘤要用手术和放疗。特别是中子放射治疗是有效的。这些肿瘤可在局部区域复发。囊腺癌有沿神经复发的倾向。远处转移可在最初确诊后10～20年后发生。对转移癌常常是姑息治疗，常用阿霉素和/或顺铂进行化疗。

参考文献

AL-SARRAF M et al: Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer Phase III randomized Intergroup study 0099. J Clin Oncol 16:1310, 1998

BRIZEL DM et al Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 338:1798, 1998

CALIFANO J et al: Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization. Cancer Res 56:2488, 1996

RICE DH. Salivary gland disorders. Neoplastic and nonneoplastic. Med Clin North Am 83:197, 1999

SHIN DM, LIPPMAN SM: Paclitaxel-based chemotherapy for recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma Current and future directions Semin Oncol 26 (Suppl 2):100, 1999

VOKES EE, ATHANASIADIS I: Chemotherapy for squamous cell carcinoma of head and neck: The future is now. Ann Oncol 7:15, 1996

VOKES EE et al. Head and neck cancer. N Engl J Med 328:184, 1993

88 肺部肿瘤

陈鸿义 译

在美国每年原发性肺癌侵袭94000名男性和78000名女性，其中86%死于诊断的5年内，使其成为在男女性两者中和在所有种族中癌死亡的主要原因。肺癌发病率高峰在55岁与65岁之间 在男性肺癌占所有癌死亡的31%，在女性占25%。开始于25年前的戒烟努力的效果，在男性已看到来自肺癌的年龄校正癌死亡率的减缓(约70/100000男性人群)；但不幸的是在女性该死亡率仍在增长(约35/100000女性人群)。仅15%病人在诊断时为局部病变；25%病变已播散至局部淋巴结，而超过55%已有远处转移。局部病变的病人5年存活率为50%，有局部淋巴结转移的病人为20%，而总体上为14%。肺癌总体5年存活率在最近30年内几乎已增加一倍。其改善是由于手术、放射治疗和化学治疗联合方式治疗方面的进展。因而，原发性肺癌是一严重的健康问题，一般地来说伴随有不祥的预后 基于肺癌临床行为知识以诊断、分期和治疗的顺序方法和包括多学科的加入，允许对可能治愈或适合姑息的个体病人选择和给予最佳的治疗。

病理学

肺癌术语是用于由呼吸上皮(支气管、细支气管及肺泡)所产生的肿瘤。间皮瘤(mesotheliomas)、淋巴瘤(lymphomas)和基质肿瘤(stromal tumors)(肉瘤)是性质截然不同于上皮性肺癌的。根据世界卫生组织分类(表88-1)，四种主要细胞类型是鳞状或表皮样癌、小细胞(亦称燕麦细胞，oat cell)癌、腺(包括支气管肺泡)癌和大细胞(亦称大细胞再形成的)癌。其余的包括未分化癌、类癌、支气管腺肿瘤(包括腺样囊性癌和粘膜表皮样肿瘤)，以及罕见的肿瘤类型。各种不同的细胞类型具有不同的自然历史和对治疗的反应，因而，根据有经验的病理学家正确的组织学诊断是正确治疗的首要步骤。在过去的25年中，就所有性别和种族而言，腺癌(adenocarcinoma)已取代了鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma)

成为最常见的组织学类型，其原因不清楚(表 88-1)。

在肿瘤是否是小细胞癌或是非小细胞类型之一(表皮样、腺癌、大细胞癌、支气管肺泡癌及混合类型)的组织学分类基础上，作出重要的治疗决策。表 88-1 和 88-2 概述了某些区别。在肿瘤呈现时，小细胞癌经常早已有扩散，以致外科手术是不可能治愈的，因而主要是由联合或不联合放射治疗的化学治疗所处理。相反，非小细胞癌在显示时发现是局限的，故可以由不论是外科手术还是放射治疗治愈。非小细胞癌对化学治疗反应不如小细胞癌这样敏感。

全部组织学类型肺癌中 90% 的病人是现时的或以前的香烟吸烟者。在每年 171600 例新的肺癌病例中，25% 发生于以前的吸烟者中。随着戒烟努力方面成功的不断增加，以前的吸烟者数量将增长，这些个体将是早期发现和化学预防的重要对象。出现于终身非吸烟者中最常见的肺癌类型，在女性和年轻病人(<45 岁)中是腺癌。然而，在有累及肺的腺癌非吸烟者中，也应考虑其他原发部位的可能性。表皮样和小细胞癌常呈现为中心性肿块伴有支气管腔内生长，而腺癌和大细胞癌则倾向表现为周围性结节或肿块，常伴有胸膜的累及。10%～20% 的表皮样和大细胞癌有空洞形成。支气管肺泡癌是来自周围气道腺癌的一种类型，可表现为一单个肿块；为一弥漫性多发性结节病变；或为一绒毛状浸润。

表 88-1 不同组织学类型肺癌的频率、年龄校正发生率及生存率(包括所有种族、性别及分期)*

胸部恶性肿瘤的组织学类型	频率%	年龄校正率	5 年生存率(所有分期)
腺癌(及所有亚型)	32	17	17
支气管肺泡癌	3	1.4	42
鳞状细胞(表皮样)癌	29	15	15
小细胞癌	18	9	5
大细胞癌	9	5	11
类癌	1.0	0.5	83
粘液表皮样癌	0.1	<0.1	39
腺样囊性癌	<0.1	<0.1	48
肉瘤和其他软组织肿瘤	0.1	0.1	30
所有其他的和未特别指出的癌	11.0	6	NA
总计	100	52	14

* 每 10 万美国人群的组织学频率和年龄校正发生率资料来自包括所有种族和两性的 60514 例侵袭性肺癌，该资料得自 1983—1987 年国家癌症研究所的监测、流行病学及最终结果(SEER)的项目；所有分期、种族和两性的 5 年相对生存率来自 1978—1986 年 SEER 的 87128 例病症资料。NA，不可用的。

原始资料：摘自 Travis et al: Cancer 75: 191, 1995

表 88-2 小细胞和非小细胞肺癌比较

特 征	小 细 胞	非 小 细 胞
组织学	细胞质稀少；细胞核小而浓染，染色质纤细；核仁不显著；细胞弥漫覆盖呈片状	胞浆丰富；胞核呈多形性伴染色质粗大；核仁常显著；呈腺样或鳞状结构
基本的神经内分泌特性		
致密核心颗粒	存在	无[a]
左旋多巴脱羟酶活性	高	无
嗜铬粒蛋白	存在	无
突触素	存在	无
神经特异性烯醇化酶	高	低
肌酸激酶 BB 同工酶	高	低
CD_{56}和 CD_{57}抗原	存在	无

续表

特　征	小细胞	非小细胞
多肽激素生成		
胃泌素释放的肽基因产物	存在	无
其他神经肽	ACTH、AVP、降钙素、ANF	PTH
自分泌环	GRP/GRP 受体、SCF/KIT	HGF/MET、NDF/ERBB2
其他标志物		
HLA、β_2-微球蛋白	无/低	存在
中间丝类型	"SCLC"	"非 SCLC"
神经丝	存在	无
阿片受体	存在	存在
尼古丁受体	存在	存在
EGF 受体	无/低	存在
粘蛋白	无	存在于腺癌中
表面活性剂联合蛋白	无	常存在
癌胚抗原	存在	存在
隐性肿瘤基因(肿瘤抑制基因)和等位基因型异常		
5P 等位基因丢失	100%	> 90%
rb 突变	~ 90%	~ 20%
p16/$CDKN_2$ 突变/表达缺失	~ 10%	~ 50%
p53 突变/表达异常	> 90%	> 50%
4p、4q、5q、8p、11p 和其他等位基因丢失	存在	存在
微卫星改变	存在	存在
显性肿瘤基因异常		
ras 突变	< 1%	~ 30%
myc 家族过度表达	> 50%	10% ~ 35%
bcl-2 过度表达	> 75%	> 50%
Her-2/neu 过度表达	< 10%	~ 30%
端粒酶过度表达	> 90%	> 90%
微卫星改变	35%	22%
启动基因过甲基化(p16,DAP 激酶,GSTP1,MGMT,FHIT,RARβ)	10% ~ 40%	10% ~ 40%
对放疗的效应	80% ~ 90% 肿瘤客观缩小，通常完全有效	30% ~ 50% 肿瘤客观缩小；完全有效者罕见
对联合化疗的效应		
总体消退率	90%	40% ~ 60%
完全消退率	30%	5%

[a] 10% 的非小细胞肺癌中有表达神经内分泌标志物的细胞群，并大部分由免疫组化染色所证实。

缩写：ACTH，促肾上腺皮质激素；ANF，心房促尿钠排泄因子；AVP，精氨酸血管加压素；CD56，神经细胞粘附分子(NCAM)-1；CD57，Leu-7 或 HNK-1；HLA，人白细胞抗原；PTH，甲状旁腺素；SCLC，小细胞肺癌；GRP，胃泌素释放肽；SCF，干细胞因子；KIT，SCF 受体；HGF，肝细胞生长因子；MET，蛋氨酸启动癌基因，HGF 受体；NDF，神经鞘分化因子或 heregulin；ERBB2，her2/neu 原致癌基因受体。

病因学

多数肺癌是由致癌物和通过吸烟吸收的肿瘤启动基因所引起。在美国吸烟的发生率，在年龄18岁或以上的男性中为28%，女性为25%；在中学高年级学生中为38%。发生肺癌的相对危险在主动吸烟者中增加了约13倍，而长期被动吸烟者增加了约1.5倍。同样与吸烟有关的慢性阻塞性肺疾患，进一步增加了肺癌发生的危险。肺癌死亡率是同吸烟的总量(常以"一年的香烟包数"表示)有关。与一非吸烟者相比，一个每天吸烟2包达20年的男性，其危险增加了60～70倍。相反，随之戒烟其发生肺癌的机会减少，但决不会恢复到非吸烟者水平。在女性中肺癌发生率的增加同样是伴随着吸烟而上升。女性经由被动吸烟比男性有较高的相对危险(高至1.5倍)，而且有肺癌的女性很可能是从不吸烟的。在女性这种性别的差异可能是由于对烟草致癌物的高度敏感性。

使人们停止吸烟的努力是强制性的。然而，戒烟是非常困难的，因为吸烟习惯代表了对尼古丁强大的瘾癖(第390章)。所以阻止人们开始吸烟可能是更有效，其努力需要把少年作为对象。

虽然人类肺癌不被看做一种遗传疾病，但许多分子遗传学研究已显示了有肺癌细胞的若干遗传损害的获得物，包括显性肿瘤基因的激活和肿瘤抑制基因或隐性肿瘤基因的灭活(第81及第82章)。事实上，肺癌细胞可能得积聚许多这样的病损(大概≥10)，就显性肿瘤基因而言，这些病损包括：在ras家族肿瘤基因编码区基因突变(特别在肺腺癌的k-ras基因中)；myc家族肿瘤基因的扩增、重组和/或转录控制丧失(c-, N-, L-myc；c-myc改变发现于非小细胞癌，而所有myc家族成员改变发现于小细胞肺癌中)；bcl-2，Her-2/neu，及端粒末端转移酶基因的过度表达(表88-2)。ras基因中肿瘤突变在非小细胞肺癌中伴随有不良预后，而c-myc的肿瘤扩增在小细胞肺癌中伴随有不良预后。

至于隐性肿瘤基因(肿瘤阻抑基因)、细胞遗传学和等位基因类型分析已显示出包含染色体部位1p，1q，3p12-13，3p14(FHIT基因区)，3p21，3p24-25，4p，4q，8p，9p(p16/CDKN2，p15，p19ARF基因组)，11p13，11p15，13q14(成视网膜细胞瘤、rb、基因)，16q，17p13(p53基因)以及其他部位的等位基因的丢失，在染色体3p上的几种候补隐性肿瘤基因看来好像包含在几乎所有的肺癌中，并可能早期影响于肿瘤发生前的病变中。在90%以上的小细胞肺癌中，p53和rb基因两者突变，而在非小细胞肺癌中，p53突变超过50%，rb基因突变为20%。P16/CDKN2在10%小细胞肺癌中异常，非小细胞肺癌超过50%。rb和p16/CDKN2是同一的G1至S细胞周期调控途径的组成部分。在大多数肺癌中，无论一种还是其他这些成分看来是突变的或有其表达关闭(例如启动基因的过甲基化)。组织学上可辨认的肿瘤发生前病变发现于肺癌病人和吸烟者的呼吸道上皮，包括增生、异型增生(进行性加重)及原位癌。随着9p(p16/CDKN2)等位基因丢失(增生)的3p等位基因丢失(增生)是最早可能发生的事情；17p(p53)异常及随后ras突变通常仅发现于原位癌和侵袭性癌。因而，包括突变基因丢失和小随体改变的分子变化能被发现于最早期的肿瘤发生前的病变中，并甚至可能在任何组织学改变之前被注意到。早期诊断的临床试验需要证明这些分子标志物在非常早期的肺癌识别中和在治疗与化学预防的检测中的实用性。

大量的病变显示肺癌像其他常见的上皮恶性肿瘤一样，是一涉及致癌物和肿瘤启动基因两者的多步过程，预防可能针对两者过程。肺癌细胞产生许多肽激素和对这些激素的表达受体，能起到刺激肿瘤细胞的"自分泌"形式增长的作用。高度致癌性衍生物尼古丁形成于香烟烟雾中，所有组织类型的肺癌细胞表达受体适合于尼古丁，尼古丁可阻止肺癌细胞系凋亡。如此，尼古丁本身可能直接卷入肺癌发病机制中。

虽然肺癌没有一明确的孟德尔式遗传模式，但一些特征提示与家族有关的潜在可能。在rb(存活至成年的成视网膜细胞瘤病人)和p53(Li-Fraumeni综合征)基因中遗传的突变可发生肺癌，肺癌先征者的嫡系亲属有2～3倍肺癌或其他癌的额外危险，其中许多与吸烟无关。遗传流行病学研究已提出在p450酶或染色体脆性(致突变物敏感性)基因型与肺癌发生之间的联系。针对发生肺癌极高危人群的识别在早期发现和预防努力中可能是有用的。

临床表现

肺癌因局部肿瘤生长、侵袭或邻近结构的梗阻，通过淋巴扩散的局部淋巴结异常生长，在血源性播散后的远处转移部位生长，及肿瘤产物的间接影响[瘤旁综合征(paraneoplastic syndrome)]而引起症状和体征。肿瘤的肽激素分泌或在肿瘤与正常组织抗原间的免疫交叉反应可产生种种症状和体征(第100章)。

虽然5%～15%肺癌病人确定时是无症状的，通常是作为常规胸部照片结果发现，但多数病人呈现某些症状或体征。原发肿瘤的中心性或支气管内生长可引起咳嗽、咯血、喘息和喘鸣、呼吸困难、及阻塞后肺炎(发热及产出性咳嗽)。周围生长的原发肿瘤可引起因胸膜或胸壁侵犯的疼痛、咳嗽、限制性基础上的呼吸困难，及由肿瘤空洞引起的肺脓肿症状。肿瘤在胸腔内的局部扩散(由于邻接生长或由于转移至局部淋巴结)可引起气管梗阻，食管受压伴吞咽困难，喉返神经麻痹伴声嘶，膈神经麻痹伴 Horner 综合征(眼球内陷，上睑下垂，瞳孔缩小及同侧无汗)。Pancoast (或上沟瘤)综合征是由生长在肺尖部肿瘤(常为表皮样)的局部蔓延所造成，伴第 8 颈神经和第 1、2 胸神经侵犯，有特征性放射至上肢尺侧分布区的肩痛，常伴第 1、2 肋骨的放射学破坏。Horner 综合征和 Pancoast 综合征常同时存在。局部扩散的其他问题包括：由于血管性梗阻的上腔静脉综合征；心包及心脏扩散而产生填塞、心律失常或心力衰竭；淋巴梗阻而产生胸腔积液；通过肺淋巴管播散而伴低氧血症和呼吸困难。另外，支气管肺泡癌可经支气管播散，引起肿瘤沿多数的肺泡表面生长而有气体交换减少、呼吸功能不全、呼吸困难、低氧血症及痰液产生。

50%以上表皮样癌，80%腺癌及大细胞癌，以及95%以上小细胞癌病人在尸体解剖时发现胸外转移病变。肺癌转移可能实际上发生于每个器官系统。与转移性肺癌有关的常见临床问题包括：伴有神经系统缺陷的脑转移；伴有疼痛和病理性骨折的骨转移；骨髓侵袭伴血细胞减少或幼白成红细胞增多症；引起生物化学肝功能不全、胆道梗阻及疼痛的肝转移；锁骨上区域和偶尔在腋窝和腹股沟区的淋巴结转移；以及由于硬膜外或骨转移引起的脊髓压迫综合征。肾上腺转移是常见的，但极少引起肾上腺功能不全。

瘤旁综合征在肺癌病人是常见的，并可能是现时的发现或是复发的最早前兆。另外，瘤旁综合征可能模拟转移性病变，除非发现有转移性病灶，则可导致不适当的姑息治疗而不是治愈性治疗。瘤旁综合征常可随肿瘤的成功治疗而缓解消除。有时，瘤旁综合征的病理生理学是知道的，特别当一有生物活性的激素是由一肿瘤所分泌时(第 100 章)。然而，在许多情况下其病理生理学是未知的。厌食、恶液质、体重丢失(在30%病人中见到)、发热及被抑制的免疫力的全身症状是未知病因学的瘤旁综合征。在 12%病人中看到内分泌综合征，由表皮样肿瘤异位产生的甲状旁腺激素(PTH)或 PTH 相关肽所引起的高钙血症和低磷酸盐血症、低钠血症伴有由小细胞癌不适当分泌的抗利尿激素或可能心房促尿钠排泄因子的综合征，以及由小细胞癌的促肾上腺皮质激素(ACTH)的异位分泌。ACTH 分泌异常导致附加的电解质失调，尤其是低钾血症，而不是因垂体腺瘤而发生于 Cushing 综合征中的体型改变。

骨骼-结缔组织综合征包括在30%病例中(常为非小细胞癌)的杵状指和 1%～10%病例(常为腺癌)的肥大性肺性骨关节病，伴有骨膜炎和杵状指引起的疼痛、触痛和受侵袭骨表面的肿胀及阳性骨扫描图。神经-肌病综合征仅在 1%的病人中见到，但是惹人注目的，包括肌无力 Eaton-Lambert 综合征和在小细胞癌的视网膜盲，同时周围性神经病、亚急性小脑变性、皮质变性及多发性肌炎可在所有肺癌类型中看到。其中许多是由自身免疫反应引起的，例如，在 Eaton-Lambert 综合征中抗电压闸门的(anti-voltage-gated)钙通道抗体的产生(第 101 章)。1%～8%病人发生凝血、血栓形成和其他血液学表现，包括游走性静脉血栓性静脉炎(Trousseau 综合征)，伴有动脉血栓的非细菌性血栓性心内膜炎，伴有出血的弥漫性血管内凝血，以及贫血、粒细胞增多及成白红细胞增多病。如同肾病综合征或肾小球肾炎(≤1%)一样，皮肤的表现如皮肌炎和微黑棘皮病(acanthosis nigricans)是不常见的(≤1%)。

诊断与分期

早期诊断 高危无症状人群(>45 岁男性，每日吸烟≥40 支)通过痰细胞学和胸部 X 线片的筛查未曾改变其生存率。虽然 90%由筛查发现的肺癌病人是无症状的，但筛查组和非筛查组的生存率发现无差别。女性未被调查。采用低剂量螺旋 CT 肺扫描可能更灵敏、特别是对周围性病变。然而，假阳性率是高的(25%有异常检查结果，其中仅 10%为癌)，而筛查的生存好处一直未被证明(第 80 章)。

确立肺癌的组织学诊断 一旦体征、症状或筛查提示肺癌，必须确立组织学诊断。肿瘤组织可由在纤维支气管镜检查期间通过支气管或经支气管活检得到；在纵隔镜检查期间通过淋巴结活检获得；可来自最后外科切除的手术标本；通过增大淋巴结、软组织肿块、溶解性骨病灶、骨髓或胸膜病变的经皮活检；应用在 CT 引导下胸腔或胸外肿瘤块的细针针吸；或来自从恶性胸腔积液中得到的足够的细胞团。在多数情况下，病理学家应能作出上皮恶性的明确诊断，并作出小细

胞与非小细胞肺癌的决定性鉴别。

肺癌病人的分期

肺癌分期由两部分组成：第一，确定肿瘤的部位(解剖学上分期)；第二，对病人经受各种抗肿瘤治疗能力的评估(生理学上分期)。在一非小细胞肺癌病人，要确定取决于肿瘤解剖学上分期的可切除性(是否其肿瘤能由一标准的手术操作如肺叶切除术或全肺切除术彻底地切除)和取决于病人心肺功能的可手术性(是否病人能耐受这样的手术操作)。

非小细胞肺癌 TNM 国际分期系统应被用于非小细胞肺癌病例，特别是在准备用手术或放射治疗来试图治愈的病人(表 88-3)。各种 T(肿瘤大小)、N(区域淋巴结累及)和 M(有无远处转移)因素联合以形成不同的期组。目前，约 1/3 病人病变局限足以为试图治愈的手术或放射治疗(Ⅰ期或Ⅱ期病人及某些ⅢA 期病人)，1/3 有远处转移病变(Ⅳ期)，1/3 有局部或区域性病变者可能或不能顺从于治愈性试图(某些ⅢA 期病人及其他ⅢB 期病人)(见下文)。该分期系统提供了有用的预后信息。

表 88-3 肺癌 TNM(肿瘤、淋巴结、转移)国际分期系统

分 期	TNM	5 年生存率%	
		临床分期	外科病理学分期
ⅠA	T1 N0 M0	61	67
ⅠB	T2 N0 M0	38	57
ⅡA	T1 N1 M0	34	55
ⅡB	T2 N1 M0	24	39
	T3 N0 M0	22	38
ⅢA	T3 N1 M0	9	25
	T1-2-3 N2 M0	13	23
ⅢB	T4 N0-1-2 M0	7	< 5
	T1-2-3-4 N3 M0	3	< 3
Ⅳ	任何 T 任何 N M1	1	< 1

肿瘤(T)的状况表现：

T_0	无原发肿瘤证据
T_x	原发肿瘤无法确定，或者肿瘤由痰或支气管刷片存在恶性细胞所证实，但影像或支气管镜检查看不到肿瘤
T_{is}	原位癌
T_1	肿瘤最大径 > 3cm，被肺或脏层胸膜包绕，无叶支气管近侧受侵的支气管镜证据(即不在主支气管内)
T_2	肿瘤具有下列之一表现：最大范围 > 3cm；累及主支气管，距隆突≥2cm；侵犯脏层胸膜；伴有扩展至肺门的肺不张或阻塞性肺炎，但未累及全肺
T_3	任何大小的肿瘤，直接侵犯下列任何之一：胸壁(包括肺上沟癌)、膈、纵隔胸膜、壁层心包；或肿瘤位于主支气管内，距隆突 < 2cm，但未累及隆突；伴有全肺不张或阻塞性肺炎
T_4	任何大小的肿瘤侵及下列任何之一：纵隔、心脏、大血管、气管、食管、椎体、隆突或肿瘤有恶性胸腔或心包积液[a]；或有同侧原发肿瘤所在肺叶内卫星肿瘤结节
淋巴结(N)受累	
N_x	不能确定区域淋巴结受累
N_0	无区域淋巴结转移
N_1	转移到同侧支气管旁和/或同侧肺门淋巴结，以及原发肿瘤直接蔓延累及肺内淋巴结
N_2	转移到同侧纵隔和/或隆突下淋巴结
N_3	转移到对侧纵隔、对侧肺门、同侧或对侧斜角肌或锁骨上淋巴结
远处转移(M)	
M_x	不能确定远处转移存在
M_0	无远处转移
M_1	有远处转移[b]

[a] 伴随肺癌的多数胸腔积液是由肿瘤所致，可是，少数病人的非血性、非渗出性胸腔或心包积液，多次阴性细胞学检查，这种情况临床判断指令胸腔积液与肿瘤无关，应排除胸腔积液作为分期的要素。而且病人的病变分期为 T_1，T_2 或 T_3

[b] 同侧非原发肿瘤肺叶内独立的转移性肿瘤结节分类为 M_1

原始资料：改编自 CF Mountain, Regional lymph node classification for lung cancer staging taken from CF *Mountain* and C Dresler: Chest 111: 1718, 1997

小细胞肺癌 应用简单的两期系统。在该系统中，局限期病变(见于所有小细胞肺癌病人的30%)限定为病变限于半侧胸腔和区域淋巴结(包括纵隔、对侧肺门及同侧锁骨上淋巴结)，而扩散期病变(见于约70%的病人中)限定为病变超越了这些界线。临床研究例如体格检查、X线、CT及骨扫描以及骨髓检查被用于分期。在某种程度上，局限期病变的界限同已知肿瘤是否能被包含在一可耐受的放射治疗窗口内有关。这样，对侧锁骨上淋巴结、喉返神经受累及上腔静脉梗阻都能是局限期病变的组成部分。然而，心脏填塞、恶性胸腔积液及双侧肺实质受累通常限定为扩散期病变，因为在一治愈性放射治疗窗内的器官不能安全地耐受治愈性放射剂量。

总的分期程序(表88-4)

所有肺癌病人应有完整的病史和体格检查，全部其他医学问题的评估，行为能力状态的测定及体重丢失的历史，以及有对比的胸部和腹部CT扫描。正电子发射断层摄影(PET)扫描在发现转移性病灶方面是灵敏的，尽管纤维光学支气管镜检查不是每个病人都做，但纤维光学支气管镜检查提供了病理学检查的材料、有关肿瘤大小、部位、支气管阻塞程度(例如评估可切除性)及复发的信息。

表88-4 肺癌病人治疗前分期程序

所有病人
完整的病史和体格检查
　确定功能状态和体重下降
完整的血细胞计数和血小板测定
血清电解质、血糖、血钙、血磷的检测；肝肾功能检查
心电图
皮肤结核菌素试验
胸部X线片
胸和腹部CT扫描
如发现任何征象提示骨、脑器官有肿瘤转移存在，应做脑CT扫描和放射性核素骨扫描
由症状或扫描发现可疑的骨骼病变应做X线检查
如有食管症状存在应行钡餐X线检查
如有呼吸功能不全的症状和体征存在应做肺功能和动脉血气检查
如果未做出组织学诊断，或者如果治疗或分期决策可能基于病变是否有癌，则对可接近的可疑癌病变做活检

非小细胞肺癌病人无治愈性手术或有或无化疗的放疗禁忌证[a]
上述所有程序，再加以下检查：
　对可疑病变部位做纤维光学支气管镜检查并冲洗：刷片和活检
　肺功能检查和动脉血气检查
　凝血功能检查
　脑CT扫描
　如果计划手术切除：在纵隔镜检查或开胸术时对纵隔作外科评价
　如病人处于不利的手术危险或是治愈性放射治疗的候选者，外周病变如果来自常规纤维光学支气管检查材料阴性，则行经胸细针针吸活检或经支气管镜钳夹活检

小细胞肺癌或进展期非小细胞肺癌病人
对已证实为小细胞肺癌的病人，依据“所有病人”程序方法加下列检查：
　纤维光学支气管镜检：冲洗及活检
　脑CT扫描
　骨髓抽吸及活检(如外周血细胞计数异常)
对非小细胞肺癌或未知组织学的肺癌依据“所有病人”程序再加下列检查：
　如果表现有咯血、气道阻塞、肺炎，或无组织学诊断的癌，应行纤维光学支气管镜检查
　可接近的可疑肿瘤病变的活检以获得组织学诊断，或者如果凭发现的肿瘤而可能改变治疗方案的纤维光学支气管镜检查为阴性，并没有其他可作组织学诊断的材料，可作周围病变的经胸细针针吸活检或经支气管镜钳夹活检。
　如有胸腔积液存在，可做诊断性或治疗性胸腔穿刺。

[a] 非小细胞肺癌病人及胸外转移病变、恶性胸腔积液、或胸内病变超出了可耐受的放射治疗窗的范围以外

胸部X线片和CT扫描是必需的，以评价肿瘤大小及淋巴结受累；老的X片用来对照是有用的。CT扫描用于非小细胞肺癌的术前分期，以发现纵隔淋巴结和胸膜的蔓延及隐性腹部病变(例如肝脏和肾上腺的病变)。也在治愈性放射治疗计划中允许设计包含所有已知肿瘤而又尽可能多地避开正常组织的放射野，然而，当其发现会影响治疗决策时，纵隔淋巴结受累应由组织学所证明。这样，通过纵隔镜检查或开胸术淋巴结取样以确立有无N2或N3淋巴结受累，在对临床Ⅰ、Ⅱ或Ⅲ期非小细胞肺癌病人的治愈性手术方法考虑中是决定性的。同样，除非CT发现的异常是明确的，可疑的腹部病灶的组织学应通过细针吸取的方法进一步确定，要不然病人会被考虑治愈性治疗。在小细胞肺癌，CT扫描是用于胸部放射治疗的计划中和对化疗与放疗的评价中。手术或放疗能作出常规胸部X线片困难的解释；在治疗后，CT扫描能提供肿瘤复发的可靠证据。

如果体征或症状提示由肿瘤累及，则进行脑CT或骨扫描，也要进行任何可疑骨病变的X线照相术。如果组织学诊断会影响治疗，则任何可疑为癌易受影响的病灶应做活检。

在胸部X线片或CT扫描上呈现肿块病变的病人，在初步评估后对治愈性方法无明显禁忌的患者，则必须检查纵隔，其入路方法在各中心各不相同，包括对所有病人施行胸部扫描和纵隔镜检查(对右侧肿瘤)或侧方纵隔切开术(对左侧病变)和为了纵隔分期直接进行开胸术。所呈现的病变是局限在胸腔但不能切除，因而是新辅助化疗加上手术或有无化疗的治愈性放疗候选者的病人，当需要时完成其他检测以评估特有的症状。在不能治愈的非小细胞肺癌病人，完成所有总的分期程序，当需要时加上纤维光学支气管镜检查以评估咯血、阻塞或肺炎，如有胸液存在，也做胸腔穿刺和细胞学检查(需要时行胸管引流)。通常，X线片发现的孤立病灶(例如一增大的肾上腺)在治愈性试图被否决之前，应用细针针吸确认。

小细胞肺癌的分期

小细胞肺癌病人的治疗前分期包括：有胸部和腹部CT扫描(由于高频率的肝脏和肾上腺累及)的初步总体肺癌评估，以及有涂刷和活检的纤维光学支气管镜检查以确定治疗前肿瘤范围；脑CT(10%病人有转移)；骨髓活检和吸取(20%～30%病人在骨髓内有肿瘤)；及放射性核素扫描，如果症状或其他发现提示病变累及这些区域。胸部和腹部CT扫描对评价和随后的肿瘤治疗反应是非常有用的，而且胸部CT在计划胸部放射治疗窗中是有帮助的。

在任何组织学类型的肺癌病人中，任何时候如果发生脊髓压迫或软脑脊膜炎体征或症状时，则进行脊柱的CT扫描或磁共振影像(MRI)扫描及脑脊液细胞学检查。如果发现恶性细胞，则给予压迫部位的放射治疗和鞘内化疗(通常用氨甲喋呤)。另外，进行脑CT或MRI扫描以寻查脑转移，后者常伴随脊髓或软脑脊膜的转移。

可切除性与可手术性的确定

非小细胞肺癌病人中，下列是治愈性手术或单纯放疗的主要禁忌证：脑外转移；上腔静脉综合征；多数情况下声带和膈神经麻痹；恶性胸腔积液；心包填塞；肿瘤在隆突2cm内(手术不能治愈但放疗有可能治愈)；转移至锁骨上淋巴结；对侧纵隔淋巴结转移(放疗有可能治愈)；以及主动脉受侵。多数小细胞肺癌病人有不能切除的病变；然而，如果临床发现提示有可能切除(最常见于周围病变)，则应考虑切除这种选择。

生理学分期

肺癌病人常有心肺和其他与慢性阻塞性肺部疾病有关的问题，以及其他医学问题。为改善其术前状况，应致力于可纠正的问题(例如，贫血，电解质和体液紊乱，感染及心律失常)，停止吸烟，及建立适当的胸部治疗。鉴于直到手术时才有可能预计是否将是需要肺叶切除术或全肺切除术，所以对可能潜在耐受全肺切除术的病人，稳健的办法是限制切除性手术。除了临床行为状态外，在过去3个月内的心肌梗塞是胸部手术的禁忌证，因为20%病人死于再梗塞，而在过去6个月内的梗塞是一相对禁忌证。其他主要的禁忌证包括：未控制的严重心律失常，最大通气量小于预计值的40%，FEV_1(第1秒用力呼气容量)<1L，CO_2潴留(比低氧血症更为严重)及严重的肺动脉高压。当FEV_1为1.1～2.4L时，推荐的手术需要仔细判断，而FEV_1>2.5L通常允许全肺切除术。在处于边缘肺功能状态病人或可疑肺动脉高压病人，通过通气-灌注肺扫描的分侧肺功能测定可明确生理学上可手术性。功能活动度来自代表每侧肺在前后位中容量扫描的总和，及正常肺对全肺功能之比乘以FEV_1。如果该预计值>1L，通常全肺切除术在生理学上是可耐受的。

治疗

肺癌病人的综合治疗方法陈列在表 88-5 中。应鼓励病人停止吸烟，停止吸烟病人比继续吸烟者结局较好。

非小细胞肺癌：局限性病变·手术 能耐受手术的ⅠA、ⅠB、ⅡA 及ⅡB 期的非小细胞肺癌病人，治疗的选择是肺切除。在病人的年龄、心肺功能和解剖是有利的ⅢA 期病例，也应考虑切除。如果完全切除是可能的，则 N1 病变的 5 年生存率约为 50%，而 N2 病变约为 20%。然而，仅 20%N2 病变的病例在技术上是可切除的，而多数这些病人只有在开胸手术时才发现是 N2。对 N2 病变的手术是肺癌外科处理中最有争论的区域。有 N2 病变的病人可分为“极微”病变(只有一个淋巴结伴显微镜下病灶侵犯，通常在开胸术或纵隔镜检查时发现)和更为常见的“晚期”巨大病变，临床上在 CT 扫描上很明显而且在手术前就发现。有对侧或双侧阳性纵隔淋巴结(N3)、淋巴结被膜外累及或固定的淋巴结都不考虑为切除的候选者。或许使得切除可能的方法包括：对肿瘤直接蔓延的胸壁切除，气管袖状全肺切除术，及病变邻近隆突的袖状肺叶切除术。新辅助(术前)化疗有 50%～60%的反应率，并在许多有反应的病人中，使不能切除的病变成为可切除的(见下面)。通过胸腔镜检查的电视辅助的胸腔镜手术(VATS)通常不用于治愈性肺癌切除，但对肺功能不良的周围病变的病人可能是有用的。

表 88-5 肺癌病人治疗方法概要

非小细胞肺癌
ⅠA、ⅠB、ⅡA、ⅡB 及某些ⅢA 期：
对ⅠA、ⅠB、ⅡA 及ⅡB 期手术切除
手术切除伴完全的纵隔淋巴结清扫，对伴有“最低限度使 N2 受累”(在开胸术或纵隔镜检查时发现的)ⅢA 期病变须考虑新辅助 CR_X
病人发现有 N2 病变，如果没有给予 CR_X 则手术后给予 RT
与各个病人讨论辅助 CR_X 的危险/好处
对“不可手术的”病人给予治愈可能的 RT
ⅢA 期伴精选类型的 T3 期肿瘤
肿瘤有胸壁侵袭(T3)：肿瘤和受累胸壁的整块切除并考虑术后 RT
上沟(Pancoast)(T3)瘤：术前 RT(30～45Gy)随后整块切除受累的肺和胸壁，并考虑术后 RT 或术中近距放射治疗
近侧气道受累(即隆突＜2cm)，没有纵隔淋巴结：如果可能保留远侧正常肺的活袖状切除或全肺切除术
ⅢA 期“晚期的巨块、临床上明显的 N2 病变”(术前发现)及能被包含在一可耐受的 RT 窗内的ⅢB 期病变：
治愈可能的 RT＋CR_X，如果功能状态和一般医学条件是适当的，否则单独 RT
对有进展的 N2 受累的ⅢA 期病变考虑新辅助 CR_X 和手术切除
ⅢB 期病变伴隆突侵袭(T4)但无 N2 累及：
考虑气管袖状切除并直接可吻合至对侧主干支气管的全肺切除术
Ⅳ期及更晚期的ⅢB 期病变：
对有症状的局部 RT
对活动的病人 CR_X
大量恶性胸腔积液的胸管引流
考虑切除原发肿瘤和孤立的脑或肾上腺转移灶
小细胞肺癌
局限期(良好的功能状态)：联合 CR_X＋胸部 RT
扩散期(良好的功能状态)：联合 CR_X
完全的肿瘤反应者(所有的分期)：预防性隆突 RT
不良功能状态的病人(所有的分期)：
调整剂量的联合 CR_X
姑息性 RT
所有的病人
对脑转移灶、脊髓压迫、重量支撑点溶骨病变：症状性局部病变(神经麻痹、阻塞的气道、非小细胞肺癌的咯血和对 CR_X 无反应的小细胞肺癌)的 RT
其他医学问题的适当诊断和治疗及在 CR_X 期间的支持治疗
鼓励停止吸烟
如果合格，进入临床试验

注：CR_X，化学治疗；RT，放射治疗

切除范围是基于探查时发现的外科判断问题。包含所有已知肿瘤的保守性切除所得的生存相等于更为广泛的手术生存。然而，在降低局部复发率方面，肺叶切除术优于楔形切除。因此，比起全肺切除术和楔形切除，更愿选择肺叶切除术。楔形切除和肺段切除术(可能经 VATS)是为肺储备功能不良和小的周围病变的病人保留的。约所有肺癌病人的 43% 进行开胸术，其中，76% 有明确的切除，12% 仅为病变范围而探查，而 12% 为姑息性手术伴有已知病变遗留。约 30% 切除治疗病人其治疗存活达 5 年，而 15% 生存达 10 年(表 88-3)。肺切除后 30 天住院死亡率在肺叶切除术为 3%，全肺切除术为 6%。因而，认为有“治愈性”切除的多数病人最终死于转移病变(一般在手术 5 年内)。

隐性和 0 期癌的处理 在痰液或支气管涂刷标本中确定恶性细胞而 X 线片表现正常(Tx 肿瘤期)的不常见情况中，必须定位病灶。通过在全麻下用纤维光学支气管镜对支气管树的细致检查和收集一系列不同的刷取物及活检，90% 以上可被定位。经常在这些病人发现原位癌或多中心性病灶。近来的推荐是赞成最保守的手术切除，允许去除癌瘤并保存肺实质，对于原位癌即使支气管边缘是阳性。这些隐性癌总体 5 年生存率约为 60%。由于第 2 次原发肺癌的高发病率(每病人每年 5%)，这些病人的密切随访是必要的。对原位或多中心病灶的一种处理方法是全身给予血卟啉(定位在肿瘤并使其对光敏感)，随后通过支气管镜光治疗。

孤立性肺部结节 当病人有一无症状的孤立性肺部结节时(界定为一完全被正常充气肺包围的，有外接边缘，通常最大直径为 1 ~ 6cm 的任何形状的 X 线致密影)，必须做出切除或追踪结节的决策。在成人所有这样的病变约 35% 是恶性的，多数是原发性肺癌，而在 35 岁以下非吸烟者中，< 1% 是恶性的。获得包括吸烟史的完整病史、体格检查、常规实验室检测、胸部 CT 扫描、纤维光学支气管镜检查及老的 X 线片。PET 扫描在发现直径大于 1.5cm 肺癌中是有用的，如果没有诊断是马上显而易见的，则下列危险因素都将表明强烈地支持进行切除以建立组织学诊断：吸烟史；35 岁或以上；一相对大的病变；缺乏钙化；胸部症状；伴有肺不张、肺炎或淋巴结肿大；以及与老的 X 线片比较显示病变生长。目前，只有两种 X 线标准是一良性孤立肺结节的可靠预计因素：超过二年以上没有生长和确凿的特征性钙化图像。只有钙化尚不排除恶性。不管怎样，一密集的中心病灶，多斑点病灶，以及“牛眼”(肉芽肿)和“爆米花球”(错构瘤)钙化都高度暗示是一良性病变。

当老的 X 线片不可得到和缺乏特征性钙化图像时，下列方法是适当的：35 岁以下非吸烟病人可每 3 个月一次连续跟踪 CT 一年，然后一年一次。如果发现有任何明显生长，则需要组织学诊断。对于大于 35 岁病人和所有吸烟史病人，必须作出组织学诊断。组织学诊断的标本可由在无论结节切除时，或如果病人是处于不良的手术危险时，通过 VATS 或经胸细针针吸活检获取。有些医院对所有这样的病变采用术前细针针吸。不管怎样，所有阳性病变必须切除，在多数病例阴性细胞学发现必须由切除标本的组织学确定。尽管已作了很多以免除病人手术的工作，发现恶性的高度概率(尤其在大于 35 岁吸烟者)和当肿瘤小时手术治愈最好机会两者都建议以积极观点对待这些病变。

对高危人群低剂量螺旋 CT 扫描的应用在调查研究中。该检测识别了大量需要评估的无症状肺部结节。约 23% 筛查的高危病人有异常，而发现异常的约 12% 是肺癌。除了肺叶切除术，区别癌同非恶性病变的标准正在发展。病变 > 1cm 通常被切除；病变 ≤ 1cm 则在 3 个月间隔时随访其变化。虽然一些早期肺癌以这种方式发现，但生存改善还不清楚。

有治愈目的的放射治疗 Ⅲ期病变病人，及拒绝手术的Ⅰ或Ⅱ期病人，或不是肺切除候选者应考虑有治愈目的的放射治疗。给予高剂量放疗的决策是基于病变的范围和需要照射的胸腔容积。有远处转移、恶性胸腔积液或心脏受累通常不被考虑为治愈性放射治疗。对局限于胸部不能切除的非小细胞肺癌病人进行治愈目的的初次放疗中期生存期少于 1 年。不管怎样，6% 的这些病人在 5 年时还存活，并由单一放疗治愈。除了潜在的治愈外，通过控制原发肿瘤，放疗可能增加了非治愈性病人的生活质量和生命。通常治疗包含 55 ~ 60Gy 的正中平面剂量，而主要的担心是肺实质的总量和包括在治疗方案内的胸内其他器官，包括脊髓、心脏及食管。由于放射对肺功能的有害影响，在有重度潜在的肺部疾病的病人，其治疗方案可能不得不放弃。放射性肺炎的危险是同放射剂量和在放射野内的肺容积成比例的。在 5% 病例中发生强烈的临床综合征(呼吸困难，发热，及与治疗窗相对应的 X 线片浸润)。急性放射性食管炎发生在治疗期间，但常为自限性的，而脊髓损伤应通过仔细的治疗计划面避免。连续超分割加速放射治疗(CHART)包括给予每日 3 次 1.5Gy，连续 12 天的 36 次治疗，总剂量达 54Gy。虽然有更多的食管炎发生，但用 CHART 其 2 年生存率由 20% 增加至 29%。近距放射治疗(通过一导管在肿瘤床内放置放射

活性的"粒子"释放的局部放疗)提供了给予高局部剂量又不伤害周围正常组织的一种途径。

有治愈目的的联合模式治疗 在外观上完全切除以后，辅助放射治疗未曾表明能改善生存。术后放射治疗的 Meta 分析研究发现在Ⅰ期和Ⅱ期病人，术后放疗对其生存是有害的。

引起 Pancoast 综合征的肺上沟癌通常联合放疗和手术治疗。有这些癌的病人应有通常的术前分期程序，包括纵隔镜检查和 CT 扫描以确定肿瘤范围和神经病学检查(及有时需神经传导检查)以证实神经病学的发现。有时未作出组织学诊断，但结合肿瘤的部位和疼痛分布允许癌的诊断准确性超过 90%。如果纵隔镜检查阴性，两种治愈性方法可用于 Pancoast 综合征的治疗。对病变区域给予术前照射(10 次治疗 30Gy)，3 至 6 周后整块切除肿瘤及受侵的胸壁。3 年生存率在表皮样癌为 42%，在腺癌和大细胞癌为 21%。第二种方法包括单一治愈剂量的放疗和标准分割，可导致与联合模式治疗相似的生存率。

一组非小细胞肺癌化疗的 Meta-分析采用来自已发表和未发表的 52 个随机试验的 9387 病例最新资料，其主要结果衡量标准是生存。含有顺铂的疗法比无治疗组明显更有效。在早期病变中比较手术与手术加上化疗显示出 0.87 危险比(在 5 年死亡危险减少 13%)的试验支持化疗，这些资料的可信区间是宽阔的。不管怎样，一般辅助化疗不被考虑为标准治疗。

当化疗附加于局部晚期病变(ⅢB 期和某些ⅢA 期病变)放疗时，和当在ⅢA 期病变以新辅助方式术前给予化疗时，得到最令人难忘的好处。术前新辅助化疗广泛地应用于ⅢA 期病变，术前联合模式治疗随后手术已显示出有希望的早期结果。在化放疗后是不是手术会增加好处一直未明确。适当地与病人讨论应用化疗提供的危险/好处比，这样的治疗能由非调查研究性设置中得出。对于ⅢA 期病变，切除随后对 N2 病变行术后放疗加上化疗、新辅助化疗随后手术切除，或新辅助化放疗随后切除都是其选择。对于ⅢB 期和巨块ⅢA 期病变，新辅助化疗(2 或 3 个周期以顺铂为基础的联合用药)随后胸部放射治疗(60Gy)与单一放射治疗结果相比，已改善了中期生存时间从 10 个月到 14 个月，而且 5 年生存率从 7%增至 17%。同时给予放疗和化疗正在试验中；骨髓毒性和食管炎增加，但生存改善尚未证实。为评估有对抗非小细胞肺癌活力的新药包括：*泰素*(taxanes)〔紫杉醇(paclitaxel)和多西泰素(docetaxel)〕，去甲长春花碱(vinorelbine，长春瑞宾)，吉西他滨(gemcitabine)、camptothecins〔拓扑特肯(topotecan)和喜树碱(CPT-11)〕，在辅助和新辅助两种设置中的有效性，同样需临床随机试验。

扩散性非小细胞肺癌 70%不能切除的非小细胞肺癌病人预后不良。功能状态得分为 0(无症状的)、1(有症状的，完全步行)、2(卧床时间＜50%)、3(卧床时间＞50%)、4(长期卧床不起的)的病人其中期生存时间分别为 34、25、17、8 及 4 周。标准医药处理，审慎应用疼痛药物，适当应用放疗及门诊化疗构成处理的基础。原发肿瘤引起症状的病人，例如支气管阻塞伴肺炎、咯血或上呼吸道或上腔静脉梗阻应对原发肿瘤给予放疗。无症状病人的预防性治疗是为防止来自发生在胸内的严重症状。不管怎样，如果病人能被密切随访，暂缓治疗直至症状发生可能是适当的。通常对肿瘤给予 30～40Gy 超过 2～4 周的一个疗程 放射治疗提供了解除伴有下列发生频率的胸内症状：咯血 84%，上腔静脉综合征 80%，呼吸困难 60%，咳嗽 60%、肺不张 23%，及声带麻痹 6%、心脏填塞(用心包穿刺治疗和对心脏的放射治疗)、疼痛性骨转移(66%减轻)、脑或脊髓压迫及臂丛受累用放疗也可能缓解。通常，在有脑转移和脊髓压迫也给予地塞米松(25～100mg/日，分 4 次量)，然后迅速依次递减至缓解症状的最低剂量。在肺腺癌病人中，脑转移经常是复发情况，要不然由手术或放疗控制。不管怎样，在无症状病人，预防性脑照射或头部 CT 扫描的价值未被证实。

胸腔积液是常见的，并常用胸腔穿刺治疗，如果胸腔积液复发并有症状，则应用胸管引流和硬化剂如胸膜腔内滑石粉 首先，胸腔完全引流、滴注 1%利多卡因(15ml)，随之滴注 50ml 生理盐水。然后，10 克灭菌滑石粉溶在 100ml 生理盐水中，并通过胸管将该溶液注入胸腔。如果病人能耐受，钳夹胸管 4 小时，病人向不同侧移动以散布硬化剂。24～48 小时后，在引流已变为少量(通常＜100ml/24 小时)后，移除胸管。VATS 已用于引流和治疗大量的恶性积液。在手术或放疗后复发或发生在有严重肺功能损害病人的有症状支气管内病变，用常规疗法去治疗是困难的。通过纤维光学支气管镜(常在全麻下)给予钕-YAG(钇-铝-石榴石)激光治疗在 80%＃90%病人可提供缓解，即使当放疗后肿瘤复发时。由近距照射给予的局部放疗，应用光敏剂的光动力治疗，以及支气管内支架是其他能减轻来自肿瘤气道阻塞的方法。

化学疗法 非小细胞肺癌应用化疗需要细致判断以权衡潜在的可能好处和毒性。适度的生存好处(1～2

个月)、症状缓解以及改善生活质量可能从联合化疗中得到利益。在晚期病变比较支持治疗和支持治疗加上化疗的随机试验得出0.73的危险比(在1年时死亡危险减少27%)支持包括化疗。经济分析已发现化疗是节省成本的缓解。联合化疗在30%~40%病人产生客观的肿瘤效应;效应完全者<5%。化疗的病人其中位生存为9~10个月,而1年生存率为40%。因此,在希望化疗的非小细胞肺癌病人中,如果病人是走动的,以前未曾接受过化疗,并能理解和接受来自如此治疗的危险/利益比的,则给予化疗是适当的。化疗方案应是已公开发表的标准方案之一,例如泰素加卡铂、泰素加顺铂,或长春瑞滨加顺铂。改进的止吐药已使以门诊为基地的治疗成为可耐受的。已证明在非小细胞肺癌中有效能的新药包括多西泰素、依林特肯和吉西他滨。应鼓励所有合格的病人参加为确定这些新药治疗的好处和毒性而设计的临床研究。

小细胞肺癌 未治疗的小细胞肺癌病人其中位生存期为6~17周,而有联合化疗治疗的病人中位生存期为40~70周。因而,有或无放疗或手术的化疗能延长小细胞肺癌病人的生存。治疗的目的是为达到肿瘤的完全临床消退,通过重复最初的阳性分期手段特别是通过纤维光学支气管镜检查的洗刷物和活检证实,在治疗开始后6~12周确定初期效应,预计中位和长期生存及治愈的潜在可能。达到完全临床消退病人的存活比部分消退病人较长,依次后者的存活比无效应的病人较长。完全效应对长期存活(3年)是必需的。

在初期分期后,病人分类为有局限的或广泛的病变和生理学上能或不能耐受联合化疗或化放疗。即使在这些选择性病人中,来自初期联合化疗的总死亡率是1%~5%,与肺切除的手术死亡率是可比的。对于无以前化疗或放疗、无其他重要医学问题、有足够心脏、肝脏、肾及脊髓功能的活动病人,应保留这样的治疗。在室内空气下动脉PO_2应>6.6kpa(50mmHg),而且不应有CO_2潴留。对在任何这些方面有限制的病人,必须修改最初的联合模式治疗或化疗,以预防过度的毒性。在所有病人中,由于感染、出血及其他医学并发症的关系,这些治疗必须配合支持治疗。

化学疗法 最为广泛应用的联合用药是鬼臼乙叉甙(etoposide)加顺铂或卡铂,门诊病人每3周给一次共4~6个周期;另一有效的方案是鬼臼乙叉甙、顺铂和泰素。增大化疗剂量强度增加了毒性而没有明确的生存好处。适当的支持治疗(止吐,给予带有顺铂的液体和盐水,血细胞计数和血液化学,检测出血或感染征象,当需要时给予红细胞生成素和粒细胞集落刺激因子)和在最低粒细胞计数基础上调整化疗剂量是必需的。初期联合化疗可能导致中度至重度的粒细胞缺乏症(如粒细胞计数<500~1500/μl)和血小板减少(血小板计数<50000~100000/μl)。在最初4~6个周期治疗后,病人应重新分期以确定病人是否进入由所有临床上明显病变和癌旁综合征全部消失表明的完全临床缓解,或部分缓解,或无效应,或肿瘤进展(在10%~20%病人中见到)。然后在相应的病人停止化疗。更加延长的化疗没有表明是有价值的,肿瘤进展或无反应的病人应转换为一新的试验性化疗方案。作为单药,口服鬼臼乙叉甙在老年或功能状态极差病人的初期治疗中已显示出是有临床好处的。

放射治疗 在已证实有脑转移的病人,应给予全脑高剂量(40Gy)放疗。预防性头颅照射(PCI)可以给予有完全反应的病人,因其明显地减少了脑转移的发生(脑转移发生在60%~80%存活≥2年而没有接受PCI的病人中),但生存好处是微小的(5%)。由于某些研究指标在可能与PCI有关的认知能力方面可能的欠缺,因此在PCI后的长期生活质量需进一步研究。病人需要知道其危险和好处。在有症状的、胸内或其他重要部位进展性病变的病例,如果这些区域尚未给予放疗,则可给予全量(例如,胸部肿瘤为40Gy)。

联合模式治疗 多数局限性小细胞肺癌病人应接受鬼臼乙叉甙加顺铂(或其他含铂类方案)和同时胸部放疗的联合模式治疗。要预料到用化放疗的急性和慢性毒性,特别是当化疗和放疗同时进行时。不管怎样,附加于化疗的胸部放疗降低了局部失败率,并改善生存。应选择病人(局限期病变,功能状态0~1,及最初良好的肺功能),以致能给予全量放疗,并在某种意义上不会牺牲太多的肺功能。某些研究显示每日二次放射分数与每日一次治疗比较,产生较小毒性并改善生存,但仍需要大量的随机试验。

对于扩散期病人,通常不提倡最初的胸部放疗。不管怎样,对有利的病人(例如功能状态0~1,及最初良好的肺功能),可考虑化疗附加胸部放疗。所有病人如果化疗不足以消除局部肿瘤症状,则可增加一疗程的放疗。

约20%~30%局限期病变病人和1%~5%扩散期病变病人可治愈。约50%局限期病人和30%扩散期病人进入完全缓解,全部病人的90%~95%有完全的或部分的效应。这些效应在扩散期病人其中位生存期从10个月增加至12个月,在局限期病人从14个月增加至18个月。此外,多数病人有肿瘤相关症状的减轻和功能状

态的改善。在接受门诊化疗的病人中，保持良好的功能状态需要判断力和技巧以避免过度的治疗毒性。新的治疗方法，例如，新药联合应用、极为集中开始的或用自体骨髓输注的“再诱导”治疗、及联合化疗、放疗和手术的新方法，应只在已批准的临床草案中进行。

虽然对小细胞肺癌不常规推荐手术切除，但偶尔病人会面对可切除性的惯例要求(纵隔淋巴结阴性的Ⅰ或Ⅱ期病变)。再者，在某些病人只有在复审切除的手术标本才作出组织学诊断。这样的病人如果应用辅助化疗，已有高治愈率(>25%)的报导。

肺癌预防

阻止儿童吸烟可能是最有效的肺癌预防措施，禁烟计划在5%~20%的自愿者中是成功的；其不良功效是因为尼古丁成瘾的本性。早期诊断的策略有高假阳性率的问题，这增加了费用和该策略为导致改善生存方面的失败。

化学预防可能是降低肺癌危险的一种办法。处于发生肺癌危险增加的头颈部癌的病人，当给予13-顺视黄酸(13-cis retinoic acid)时，体验到第二个癌发生机会减少，不管怎样，该药物引起明显的毒性，而且其活性也未确定。维生素E和β-胡萝卜素补充实际上增加了肺癌的危险。因而，当前没有肺癌的化学预防策略被证明是有效的。

肺良性肿瘤

肺的良性肿瘤占<5%的全部原发性肿瘤，包括支气管腺瘤和错构瘤(占该类病变的90%)，以及一组极罕见的肿瘤(软骨瘤，纤维瘤，脂肪瘤，血管瘤，平滑肌瘤，畸胎瘤，假性淋巴瘤及子宫内膜异位症)。诊断性和初期治疗方法基本上同所有这些肿瘤一样。肿瘤可呈现为中心性肿块而引起气道阻塞、咳嗽、咯血及肺炎。在X线片上肿块或许能看到或许看不到，但纤维光学支气管镜检查通常是可以接近的。再者，肿瘤可呈现为无症状的孤立肺部结节，因而将作为孤立肺部结节检查的一部分而被鉴定。在所有病例中，在手术时必须确定手术的范围，通常施行一有适当重建的保守性手术。

支气管腺瘤 支气管腺瘤(80%是中心性)是缓慢生长的支气管内病变；占全部良性肺部肿瘤的50%，约80%~90%是类癌，10%~15%是腺囊性肿瘤(或圆柱瘤)，以及2%~3%是粘液表皮样肿瘤。如同支气管内病变，腺瘤出现在15~60岁病人(平均年龄45岁)，并常有多年症状。病人可能有慢性咳嗽、反复咯血，或阻塞而有肺不张、肺叶萎陷或肺炎及脓肿形成。通常伴随有良性过程的支气管类癌和高度恶性的小细胞肺癌两者都表达类似于Kulchitsky细胞的神经内分泌显型。该细胞是胺前体摄取和脱羧酸系统的要素。跟小细胞肺癌一样，类癌可能分泌其他激素，例如ACTH或精氨酸升压素，并可引起在肿瘤切除后立即消退的瘤旁综合征。另外，支气管类癌转移(常转移至肝脏)可产生类癌综合征，伴有皮肤潮红、支气管狭窄、腹泻及心脏瓣膜病变(第93章)，而这些在小细胞肺癌不会产生。偶尔，病理学家在类癌同小细胞肺癌区别中可能有困难。有不寻常侵袭性组织学表现的类癌(称之为不典型类癌)在70%病例中转移至区域淋巴结、肝脏或骨，相比在典型组织学类癌中只有5%的转移率。

所有类型的支气管腺瘤，因其支气管内生长和常在中心部位，通过纤维光学支气管镜检查一般是可以看到的；并且在这种检查方法中获得为组织学诊断的组织。因为腺瘤是过多血管的，在支气管镜检查后可能有过多出血，这个问题应该预计到。支气管腺瘤必须作为潜在恶性处理，因而需要切除，不仅是为了消除症状，而且也因其肿瘤能局部侵袭或复发、潜在转移，及可能产生瘤旁综合征。外科切除是所有类型支气管腺瘤的主要治疗，手术范围在手术时确定，并应尽可能保守。作局部切除的支气管切开术、袖状切除、肺段切除或肺叶切除术常是足够的。在外科切除后5年生存率是95%，如果区域淋巴结受侵则降至70%。转移性肺类癌的治疗不清楚，因为它们可以或是无痛的或其行为更像小细胞肺癌。在个体病人中，疾病的发展速度和组织学评估是必要的，以确定是否和何时需要化疗或放疗。

错构瘤(hamartomas) 肺部错构瘤发生率高峰在60岁，而且男性比女性更常见。组织学上，肿瘤包含结构混乱形式的正常肺组织成分(平滑肌和胶原)。通常临床上是周围性、静止的和良性行为。除非错构瘤的X线片发现是有“爆米花样”钙化的特殊病征，一般为了诊断必须切除病变，特别是如果病人是吸烟者。VATS可以使手术并发症减到最少。

转移性肺部肿瘤

肺部是肺外原发肿瘤常见的转移部位，一般这种转移性病变被认为是不可治愈的。不管怎样，有两种

情况应牢记在心里。首先，在一已知有胸外肿瘤病人的胸部X线片上显现出一孤立的阴影，该阴影可能代表一转移瘤或一新的原发肺癌。因为肺癌的自然史常比其他原发肿瘤更差，故在已知有胸外肿瘤病人的单个肺部结节以原发肺癌结节看待，特别是如果病人是大于35岁和吸烟者。如果对其他部位活性癌强有力的检查证明阴性，则外科切除结节。其次，在某些病例，多发性肺部结节能伴有治愈目的的切除。在细致分期后，通常推荐该策略，如果发现：(1)病人能耐受预期的肺切除，(2)其原发肿瘤已确定并已成功地治疗，(3)所有已知的转移性病变能被计划的肺切除所包含。关键是选择和筛选病人，以排除有未控制的原发肿瘤和有肺外转移的病人。为治愈目的已成功地切除肺部转移灶的原发肿瘤包括：成骨肉瘤和软组织肉瘤；结肠、直肠、子宫、宫颈及宫体肿瘤；头颈部、乳腺、睾丸及涎腺癌；黑素瘤；膀胱和肾肿瘤。在细致选择的病人中，已发现20%～30%的5年生存率，并在成骨肉瘤病人中已得到引人注目的结果，而且在成骨肉瘤的病人，肺部转移灶切除(有时需要多次开胸术)正成为一种标准的治愈性治疗方法。

参考文献

AUPERIN A et al: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. N Engl J Med 341:476, 1999

CHUTE J et al: Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer. Perceptible progress. J Clin Oncol 17:1794, 1999

Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 15:2996, 1997

HECHT SS: Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. J Natl Cancer Inst 91:1194, 1999

HENSCHKE CI et al: Early Lung Cancer Action Project: Overall design and findings from baseline screening. Lancet 354:99, 1999

MOUNTAIN CF: Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 111: 1710, 1997

TURRISI AT III et al: Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. N Engl J Med 340:265, 1999

WAGNER H JR: Postoperative adjuvant therapy for patients with resected non-small cell lung cancer: Still controversial after all these years. Chest 117(Suppl 1):110S, 2000

WINGO PA et al: Annual report to the nation on the status of cancer, 1973–1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. J Natl Cancer Inst 91:675, 1999

89 庄岩译

乳腺癌

乳腺癌(breast cancer)是乳腺内沿导管和小叶分布的上皮细胞的恶性增殖。在公元2000年，美国发现了大约185000例浸润性乳腺癌，同年有42000例死亡。目前乳腺癌的死亡率已经开始下降了。乳腺上皮恶性肿瘤是女性癌肿的最常见形式(不包括皮肤癌)，约占女性全部恶性肿瘤的三分之一。本章不涉及乳腺罕见的恶性肿瘤，如肉瘤和淋巴瘤。人类乳腺癌是一种单克隆疾病；是单一转化细胞(a single transformed cell)——体细胞(获得性)或胚胎细胞(somatic or germline)经过一系列突变的最终结果——表达出完全的恶性倾向。因此，乳腺癌可以以一种非浸润性疾病或一种浸润性但非转移性疾病存在很长时间。

基因学观点

大约不到10%的人类乳腺癌直接与胚系突变有关。有几个基因与家族性病例关系密切。Li-Fraumeni综合症的特点是p53肿瘤抑制基因的遗传性突变，该突变导致乳腺癌、成骨肉瘤及其他恶性肿瘤的发生率增加。

另一种公认的肿瘤抑制基因，BRCA-1，位于染色体17q21；该基因编码一个锌指蛋白，因此其产物可起到转录因子的作用。该基因参与基因修复。女性如果从其父亲或母亲中的任何一个继承了allele序列突变的该基因，则在其生命周期中有近60%～80%的机会发生乳腺癌，而且有大约33%的机会发生卵巢癌。具有突变的allele序列的该基因男性发生前列腺癌的机会增加，但通常不增加发生乳腺癌的机会。第三种基因，命名为BRCA-2，定位于11号染色体，与男性及女性乳腺癌的发生率增加有关。

目前BRCA-1和BRCA-2可以很方便地测序并检测germline突变；具有这些突变的患者可以进行相关咨询。只要可能，应当建议具有乳腺癌家族史的女性都进行基因扫描，特别是Ashkenazi犹太人后代的女性，因为Ashkenazi犹太人后代很可能具有特殊的BRCA-1突变(在185位点缺少腺嘌呤和鸟嘌呤)。

比这些基因在乳腺癌的各种遗传形式中的作用更重要的可能应该是其在散发乳腺癌中的作用。在近40%的人类乳腺癌中所表现出的p53突变是一种获得性缺陷。尚没有报道过在原发乳腺癌中BRCA-1突变的证据。然而，在一些乳腺癌中已经能够发现BRCA-1 mRNA表达的下降和BRCA-1蛋白的异常细胞定位。一些基因杂合性丧失提示在人类乳腺癌的散发病例中肿瘤抑制活性可能是失活的。最后，一个主要的肿瘤基因在大约四分之一的人类乳腺癌病例中发挥了重要作用。该基因的产物，表皮生长因子受体家族，称为*erb*B2

续表

名　称	分泌的有生物学活性的多肽	发病率（每年新增病例/10^6 人口）	肿瘤位置	恶性率(%)	与 MEN-1 伴发率(%)	主要症状、体征
3　无功能综合征						
分泌胰腺多肽的肿瘤(PPoma)	无	1～2	胰腺(100%)	>60	18～44	体重减轻(30-90%) 腹部包块(10-30%) 疼痛(30-95%)

注：MEN，多发性内分泌腺瘤；VIPoma，分泌血管活性肠肽的肿瘤；WDHA，水泻、低钾血症、无胃酸综合征；ACTH，促肾上腺皮质激素；PET，胰腺内分泌肿瘤；PTHrP，甲状旁腺素相关蛋白

类癌通常根据其解剖来源分类(如前肠、中肠、后肠)，因为相同部位起源的肿瘤具有相似的功能特性、组化特征及分泌产物(表 93-3)。前肠起源的肿瘤其血清素(5-羟色胺，5-HT)含量常较少，摄取但不还原银(argentaffin-negative but argyrophilic)，偶尔分泌促肾上腺皮质激素(ACTH)或 5-羟色氨酸(5-HTP)，引起不典型类癌综合征(图 93-1)，可以产生数种激素，并发生骨转移。通常不会因分泌激素而引起临床综合征。中肠起源的类癌其肿瘤细胞摄取并还原银(argentaffin-positive)，含有大量血清素，转移时常引起典型的类癌综合征(表 93-3，图 93-1)，分泌血清素和速激肽(P 物质、神经肽 K、K 物质)，很少分泌 5-HTP 或 ACTH，而且通常不转移到骨。后肠类癌(直肠、横结肠和降结肠)通常摄取银(argyrophilic)，但不还原银，很少含血清素或引起类癌综合征，很少分泌 5-HTP 或 ACTH，含有多种肽，可以转移到骨。



图 93-1　典型及非典型类癌综合征病人的 5-HT 的合成、分泌和代谢。

PETs 可分为有特殊功能的综合征或无功能综合征两大类(表 93-2)，每种有功能的综合征的症状与某种特异性激素释放有关，而无功能的 PETs 则不释放能引起特殊临床症状的产物。严格意义上说，“无功能”这一定义并不确切，因为这些肿瘤经常异位分泌一些肽类激素，如胰多肽(pancreatic polypeptide，PP)、嗜银粒多肽 A 和神经紧张素(neurotensin)等，只是这些肽类激素不引起特异性临床症状。无功能 PETs 的症状完全由肿瘤本身引起。

类癌可发生于胃肠道的任何部位(表 93-3)，然而大部分(70%)起源于以下四个部位之一：支气管、空肠/回肠、直肠或阑尾。过去，类癌最常发生于阑尾(约 40%)，而现在，支气管/肺成为最常见的好发部位(32%)。总体上，胃肠道是类癌的最常见的好发部位，占 74%，其次是呼吸道，占 25%。

PETs 这一名词虽广泛应用，其实也不确切，因为这些肿瘤既可几乎全都发生于胰腺，如胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、无功能的 PETs 及引起高钙血症的 PETs 等，也可在胰腺和胰腺外组织同时发生，如胃泌素瘤、血管紧张素瘤、生长抑素瘤、生长激素释放激素瘤等。PETs 也称为胰岛素瘤，这一术语的不足之处在于许多肿瘤可发生于胰腺外组织。

类癌或 PETs 的确切发病率因统计方法不同而有所不同，取决于是仅计算有症状的或计算全部肿瘤。临床典型的类癌的发病率是每年每百万人 7～13 例，而尸解报道恶性类癌的发生率为每年每百万 21～84 例。临

床典型的 PETs 总的发病率为每年每百万人 10 例，其中胰岛素瘤、胃泌素瘤及无功能的 PETs 的发病率在每年每百万人 0.5～2 例（表 93-3），血管紧张素瘤少 2～8 倍，胰高血糖素瘤少 17～30 倍，生长抑素瘤最为罕见。尸解中 0.5%～1.5% 的病例有 PETs，但有功能的肿瘤不及千分之一。

表 93-3 类癌的发生部位、转移率及相关的类癌综合征

	发生部位(%)	恶性率	类癌综合征的发生率
前肠			
食道	<1	67	—
胃	3.8	31	9.5
十二指肠	2.1	—	3.4
胰腺	<1	76	20
胆囊	<1	56	5
未腹	<1	—	—
喉	<1	0	—
支气管、肺	32.5	27	13
中肠			
空肠	2.3	70	9
回肠	17.6	—	9
Meckc 憩室	0.4	—	13
阑尾	7.6	35	<1
结肠	6.3	71	5
肝脏	<1	29	—
卵巢	<1	32	50
睾丸	<1	—	50
颈	<1	67	3
后肠			
直肠	10	14	—

数据来源：部位及恶性率来自 Modlin 和 Sandor 报道的 1973—1991 年的 5468 例病例；类癌综合征的发生率来自 JD Godwin 报道的 1950—1971 年的 4349 例病例，Cancer 36：560，1975

类癌和 PETs 常常为恶性表现（表 93-2，表 93-3），PETs 中除胰岛素瘤不到 10% 为恶性外，其他类型恶性率为 50%～100%。而类癌的恶性率随不同的发生部位有所不同，四个最常见类癌发生部位的恶性肿瘤发生率差别很大：空肠/回肠为 70%，阑尾 35%，肺/支气管 27%，直肠 14%。一些因素对肿瘤的进展及生存时间有重要意义（表 93-4）。肝转移是类癌和 PETs 的唯一的、决定预后的最重要因素。而原发肿瘤的大小对肝转移的发生、发展尤为重要。例如，小肠类癌是最常引起类癌综合征的原因，通常因肝转移引起症状（表 93-2）、当肿瘤直径小于 1 厘米时，转移发生率为 15%～25%；直径为 1～2 厘米时，转移率为 58%～80%；直径大于 2 厘米时，转移率大于 75%。在胃泌素瘤及其他 PETs 中，原发肿瘤的大小也是决定是否有肝转移的独立因素。其他预示肝转移的重要因素包括淋巴结浸润、原发部位的浸润深度、不同的组织学特征（如分化程度、分裂系数、生长指数等）以及细胞仪发现非整倍染色体等。影响类癌预后的不利因素还有：类癌综合征的发生、年老、男性、有症状的肿瘤存在，以及一些肿瘤标志（如 5-羟吲哚乙酸、神经肽 K、嗜银粒多肽 A 等）的大量增加（表 93-4）。而 PETs 或胃泌素瘤的不利预后因素包括女性、Ha-Ras 癌基因或 p53 的过度表达、不伴有多发内分泌腺瘤Ⅰ型（MEN-1）及较高的肿瘤标志（如嗜银粒多肽 A、胃泌素等）。

表 93-4 NETs 的预后因素

类癌和 PETs	
存在肝转移	(P<0.001)
肝转移的范围	(P<0.001)
存在淋巴结转移	(P<0.001)
原发部位浸润深度	(P<0.001)
原发肿瘤的部位	(P<0.001)
原发肿瘤的大小	(P<0.005)
不同的组织学特征	
肿瘤分化程度	(P<0.001)
高的生长指数	(高 Ki-67 指数、PCNA 表达)
高的有丝分裂相	(P<0.001)
血管或神经周围浸润	
流式细胞特征（如非整倍染色体）	
类癌	
存在类癌综合征	
实验室结果[尿 5-羟吲哚乙酸水平(5-HIAA)(P<0.01)、胞浆神经肽 K(P<0.05)、血清嗜银粒多肽 A(P<0.01)]	
存在继发性恶性肿瘤	
男性	(P<0.001)
年老	(P<0.01)
发现肿瘤的方式（偶尔发现>出现症状）	
PETs	
Ha-Ras 癌基因或 p53 的过度表达	
女性	
不伴有 MEN-1 综合征	
实验室结果（嗜银粒多肽 A 增加、胃泌素瘤中胃泌素水平升高）	

注：NET，神经内分泌肿瘤；MEN，多发性内分泌腺瘤；PCNA，增殖性细胞核抗原；Ki-67，Ki-67 单克隆抗体识别的增殖相关性核抗原

有些遗传性疾病伴有 NETs 发病率的增高(表 93-5)，可能与某种抑癌基因的缺失有关。其中最重要的是多发性内分泌腺瘤 I 型，这是一种常染色体显形遗传性疾病，由于缺失了染色体 11q13 上一个具有 10 个外显子、编码一种 610 个氨基酸的核蛋白 menin 引起(第 339 章)。多发内分泌腺瘤 I 型的患者，95% ~ 100% 发生甲状旁腺增生引起的甲状旁腺功能亢进，80% ~ 100% 发生无功能的 PETs、54% ~ 80% 发生垂体瘤，8% 有支气管类癌，8% 有胸腺类癌，13% ~ 30% 伴有卓-埃(Zollinger-Ellison)综合征的患者有胃类癌。80% 的多发性内分泌腺瘤 I 型患者发生有功能的 PETs，其中 54% 导致卓-埃综合征，21% 有胰岛素瘤，3% 有胰高血糖素瘤，1% 有血管活性肠肽瘤。多发内分泌腺瘤 I 型发生于 20% ~ 25% 的卓-埃综合征，其中 4% 伴有胰岛素瘤，少于 5% 有其他类型的 PETs。

三种与 NETs 有关的斑痣性错构瘤病是 von Hippel-Lindau 病、von Recklinghausen 病(即神经纤维瘤病 1 型，NF-1)和结节状硬化(Bourneville 病) von Hippel-Lindau 病是一种常染色体显性遗传性疾病，由染色体 3q25 区域编码的一种 213 个氨基酸的蛋白质的缺陷引起，这一蛋白是一种转录调节因子，并能破坏异常蛋白质，与 elongin 蛋白家族相互作用(第 370 章)。除小脑血管母细胞瘤、肾癌、嗜铬细胞瘤外，10% ~ 17% 的患者发生 PETs，其中大多数为无功能性，胰岛素瘤和血管活性肠肽瘤也有报道。神经纤维瘤病 1 型患者具有染色体 17q11.2 区域的一个编码 2845 个氨基酸的神经纤维瘤病蛋白的缺陷，它是 Ras 在正常细胞中信号传递系统的一种抑制蛋白(第 370 章)。这一类患者高达 12% 的发生上消化道类癌，并以发生于乖腹周围为特点(占 54%)，这些肿瘤很多因含有生长抑素而被定为生长抑素瘤，但极少产生生长抑素瘤的临床症状。神经纤维瘤病 1 型偶尔与胰岛素瘤或卓-埃综合征相伴随。结节状硬化是由 1164 个氨基酸的错构素(hamartin，TSC1)或 1807 个氨基酸的薯球蛋白(tuberin，TSC2)突变引起的(第 370 章)，二者均与胞浆 G 蛋白的调节有关。据报道有少数病例伴有无功能性或有功能性 PETs(胰岛素瘤或胃泌素瘤)(表 93-5)。

表 93-5 伴有 NETs 发病率增高的遗传综合征

综合征	基因突变的部位及其产物	伴随的 NETs 及发病率
多发性内分泌腺瘤 I 型(MEN-1)	11q13(编码一种 610 个氨基酸的蛋白质，menin)	80-100% 发生 PETs (无功能的 > 胃泌素瘤 > 胰岛素瘤) 类癌：胃(13-30%) 支气管/肺(8%)
von Hippel-Lindau 病	3q25(编码一种 213 个氨基酸的蛋白质)	12-17% 发生 PETs (几乎都是无功能的)
Von Recklinghausen 病 〔神经纤维瘤病 I 型(NF-1)〕	17q11.2(编码 2485 个氨基酸的蛋白质，神经纤维瘤病蛋白)	十二指肠的生长抑素瘤(通常为无功能性的) 罕见胰岛素瘤及胃泌素瘤
结节状硬化 (Tuberous sclerosis)	9q34(TSC1)(编码 1164 个氨基酸的蛋白质，hamartin) 16p13(TSC2)(编码 1807 个氨基酸的蛋白质，tuberin)	不很常见 PETs(无功能的和有功能的，如胰岛素瘤及胃泌素瘤)

MEN-1 基因、p16/MTS1 抑癌基因及 DPC4/Smad4 基因的改变，HER-2/neu 原癌基因的扩增，或染色体 1 和 3p 上未知抑癌基因的缺失可能与 PETs 的病理发生密切相关。染色体 11q13 上 MEN-1 位点杂合性的丢失见于 93% 散发性 PETs(即不伴有 MEN-1 的患者)，以及 26% ~ 75% 的散发性类癌，MEN-1 基因突变见于 31% ~ 34% 的散发性胃泌素瘤。

类癌瘤和类癌综合征(carcinoid tumors and carcinoid syndrome)

最常见胃肠类癌瘤的一般肿瘤特征

阑尾类癌 每 200 ~ 300 例阑尾切除有一例，通常在阑尾尖端，90% 以上直径 < 1cm，35% 发生转移。一项 1570 例阑尾类癌研究，62% 为局限性而 27% 有局部转移，8% 远处转移。直径 1 ~ 2cm 之间的肿瘤一半转移到淋巴结。

小肠类癌 通常为多发。70% ~ 80% 位于回肠，70% 在距回肓瓣 60cm 内，40% 直径 < 1cm，32% 1 ~ 2cm，29% > 2cm，35% ~ 70% 有转移。小肠类癌特征性的表现为显著的纤维化反应，并导致肠梗阻。36% ~ 60% 患者发生肝脏转移，3% 骨转移，4% 肺转移。15% ~ 25% 小肠小类癌(< 1cm)发生远处转移；1 ~ 2cm 类癌有 58% ~

100%转移。类癌同样发生在十二指肠，21%转移。一项研究 < 1cm 的类癌没有转移，而 > 2cm 的肿瘤有 33% 发生转移。小肠类癌是引起类癌综合征的最常见原因(60% ~ 87%)(表 93-6)。

直肠类癌 每 2500 例直肠镜检查发现 1 例直肠类癌。几乎全部发生在齿线上 4 ~ 13cm。大部分 66% ~ 80% 是直径 < 1cm 的小类癌，其中 5% 发生转移；直径 1 ~ 2cm 的患者 5% ~ 30% 发生转移；直径 > 2cm 的类癌少见，70% 以上转移。

支气管类癌 支气管类癌与吸烟无关。支气管类癌瘤有多种分类。在一些研究中肺 NETs 分成四类：典型类癌[也叫做支气管类癌瘤(Kulchitsky cell carcinoma-I，KCC-I)]；非典型类癌瘤(也叫做高分化神经内分泌癌，KC-II)；中间小细胞神经内分泌癌和小细胞神经内分泌癌(KC-III)。肺 NETs 另一种分类包括三类：良性或低度恶性(典型类癌)；低度恶性(非典型类癌瘤)和高度恶性(小细胞或大细胞低分化癌)。肺 NETs 不同分类有不同预后，典型类癌预后优良，小细胞神经内分泌癌预后差。

胃类癌 胃类癌在胃肿瘤中发病率为 3/1000，分为三种类型。胃类癌来源于胃粘膜类肠嗜铬[enterochromaffin-like (ECL)]细胞，两种类型与高胃泌素血症有关：(1)慢性萎缩性胃炎(Ⅰ型)(占所有胃类癌 80%)；(2)Zollinger-Ellison 综合征，大部分是 MEN-1 综合征的一部分(Ⅱ型)(占胃类癌 6%)。这些肿瘤通常表现为良性过程，有 9% ~ 30% 发生转移。通常为多发、体积小、仅浸润至粘膜下。第三种类型的胃类癌(Ⅲ型)(散发型)，占胃类癌 14%，无高胃泌素血症，表现为侵袭性过程，54% ~ 66% 出现转移。散发型类癌通常多发、巨大，50% 具有非典型组织学特点，并引起类癌综合征。

不伴类癌综合征的类癌瘤

病人诊断时年龄 10 ~ 93 岁，平均年龄小肠类癌 63 岁，直肠类癌 66 岁。临床表现多样，与起源部位和恶性扩展范围有关。阑尾类癌经常是在怀疑阑尾炎进行手术时偶然发现。发生在空回肠的小肠类癌表现为周期性腹痛(51%)，回肠套叠引起肠梗阻(31%)，腹部肿物(17%)和胃肠道出血(11%)。由于症状不典型，正确诊断会被延误 2 年，甚至长达 20 年。十二指肠、胃和直肠类癌最常被内镜偶然发现。直肠类癌最常见症状是黑便或血便(39%)、便秘(17%)和腹泻(12%)。支气管类癌经常在胸部 X 线片发现病变，31% 没有症状。胸腺类癌在胸部 CT 表现为前纵隔肿物。卵巢和睾丸类癌通常在腹部查体和 B 超发现肿物。肝脏转移类癌通常表现表现为肝脏肿大，症状极轻，肝功能化验接近正常。

分泌产物引起全身症状的类癌

类癌可能包含了众多的胃肠肽：胃泌素、胰岛素、生长抑素、胃动素、神经降压素、速激肽(K 物质、P 物质、神经多肽 K)、高血糖素、促胃液素释放肽、肠多肽、胰多肽和其他具有生物活性的多肽(促肾上腺皮质激素、降钙素、生长激素释放激素)、前列腺素、生物活性胺(血清素)。这些物质分泌的量足以或不足以引起症状。类癌患者中血清胰多肽(PP)升高占 43%，胃动素升高占 14%，胃液素占 15%，肠多肽(VIP)6%。前肠类癌分泌各种胃肠多肽的可能性比中肠类癌瘤更大。前肠类癌产生异位 ACTH 造成 Cushing 综合征越来越多(主要是呼吸道)，某些前肠类癌是异位 ACTH 综合征的主要原因，占总数的 64%。分泌生长激素释放因子的前肠类癌瘤引起肢端肥大症，同样十二指肠类癌造成生长抑素瘤综合征。最常见的全身症状是类癌综合征。

类癌综合征

临床特征 临床表现和持续时间的主要特征见表 93-6。脸红和腹泻是主要的两个临床表现，病初达 73%，病程中高达 89%。红脸特征性表现是发生突然：上半身呈深红色或紫色的红斑(尤其是颈部和面部)，通常伴随感觉发热，偶有瘙痒、流泪、腹泻或颜面部水肿。脸红可由紧张、酒精、运动、某些食物如奶酪或某些药物如儿茶酚胺、五肽胃泌素、5-羟色胺重摄取抑制剂诱发。脸红的发生可能短暂，尤其是在发病之初，持续 2 ~ 5 分钟；也可能持续数小时，在疾病晚期尤其如此。面部潮红通常见于中肠类癌，也可发生在前肠类癌。支气管类癌引起的面部潮红经常持续数小时乃至数天，颜色微红伴有流涎、流泪、出汗、腹泻和低血压。胃类癌引起的面部潮红同样是颜色微红，但在面部和颈部片状分布不均，可由食物引起并伴有瘙痒。

起病时 32% ~ 73% 的患者伴有腹泻，病程中有 68% ~ 84% 的患者会发生腹泻。腹泻通常与潮红相伴(占 85%)，多为水样泻，60% 每天少于 1 升。67% 伴有脂肪泻，其中 46% 大于 15 克/天(正常为小于 7 克)。腹痛可与腹泻相伴，10% ~ 34% 的患者也可单独发生。

心脏症状发病时见于 11% 的患者，病程中有 14% ~ 41% 发生。心脏病变是由心内膜纤维化引起，大多累及

右侧，偶尔也见于左侧。致密的纤维性沉积物通常位于三尖瓣的心室面，较少见于肺动脉瓣尖，导致瓣膜开放受限，通常以肺动脉狭窄为主要表现，而三尖瓣常固定于开放位，导致返流。心脏受累的患者80%发生心力衰竭。心脏左侧病变很少分布广泛，见于30%的尸解病例，多累及二尖瓣。

其他临床表现有哮鸣或哮喘样症状(占8%～18%)，和糙皮病样皮肤损害(占2%～25%)。一些纤维组织累积引起的心脏外表现也有报道，包括腹膜后纤维化所致的尿道梗阻、阴茎的纤维性海绵体炎(Peyronie病)、腹内纤维化、以及肠系膜动脉或静脉栓塞。

表93-6 类癌综合征患者的临床表现

	起病时	病程中
症状与体征		
腹泻	32%～73%	68%～84%
潮红	23%～65%	63%～74%
疼痛	10%	34%
哮喘/哮鸣	4%～8%	3%～18%
糙皮病	2%	5%
无	12%	22%
类癌引起的心脏病	11%	14%～41%
人口统计学		
男性	46%～59%	46%～61%
年龄		
平均年龄	57岁	52～54岁
年龄范围	25～79岁	9～91岁
肿瘤部位		
前肠	5%～9%	2%～33%
中肠	78%～87%	60%～87%
后肠	1%～5%	1%～8%
未知	2%～11%	2%～15%

病理生理 在包括8876例病例的几项不同研究中，类癌综合征占总数的8%(1.4%～18.4%)，只有当肿瘤分泌的产物在体循环中达到足够的浓度时，才出现症状。91%的患者在肝转移后出现症状。在不伴有肝转移的少数病人中，类癌综合征可见于原发肠道类癌伴有淋巴结转移及广泛的腹膜后浸润，胰腺类癌伴有腹膜后淋巴结转移，或起源于肺或卵巢的类癌直接进入系统循环。不同类癌的转移潜能及引起类癌综合征的倾向不同(表93-3)，中肠类癌造成的类癌综合征占60%～67%，前肠占2%～33%，后肠占1%～8%，未知部位的占2%～15%。

5-羟色胺(5-HT)是类癌的分泌性产物中与类癌综合征有关的主要物质之一(见图93-1)，由色氨酸合成而来，肿瘤细胞可利用饮食中高达50%的色氨酸来合成5-羟色胺从而导致烟酸合成不足，在2%～5%的病人引起糙皮病样皮肤损害。5-羟色胺具有多种生物学作用，包括促进肠道分泌、抑制肠道吸收、促进肠道运动及促进纤维形成。虽然56%～88%的类癌患者伴有5-羟色胺的过度生成，但12%～26%的患者没有类癌综合征，在类癌综合征患者中90%～100%有5-羟色胺的过度生成。因其促进肠道运动及分泌的作用，5-羟色胺被认为是引起腹泻的主要原因。5-羟色胺受体拮抗剂(尤其是5-HT拮抗剂)可缓解大多数患者的腹泻。在某些患者中，前列腺素和速激肽可能是引起腹泻的重要介质。潮红不能被5-羟色胺受体拮抗剂缓解。在胃类癌的患者中，红色、斑片状、伴有瘙痒的潮红可能与组织胺释放有关，因为H_1和H_2受体拮抗剂可预防潮红的发生。大量研究表明，速激肽储存于类癌中，并在潮红时释放。在这些患者中，奥曲肽可缓解由五肽胃泌素引起的潮红，而不改变血浆中受刺激而增高的P物质浓度，说明还有其他介质参与了潮红的发生。组织胺和5-羟色胺都可能与哮喘及引起心脏损害、阴茎的纤维性海绵体炎(Peyronie病)和腹内纤维化的纤维化反应有关。引起心脏病的确切机制尚不清楚。由食欲抑制剂芬氟拉明引起的心脏瓣膜损害与类癌综合征患者或长期使用5-HT_2选择性麦角类药物者的损害在组织学上并无区别，芬氟拉明的代谢产物与5-HT_2受体有高度亲和力，而已知5-HT_2受体的活化能引起纤维母细胞分裂，最后，已知在心脏瓣膜中有5-HT_{2B}和5-HT_{2C}的高水平转录。以上结果都表明5-羟色胺的过度产生对瓣膜病变至关重要，可能通过激活心内膜中的5-HT_2受体起作用。

类癌患者可呈现典型或不典型的类癌综合征(图93-1)。在以中肠类癌为代表的典型的类癌综合征患者中，色氨酸到5-羟色氨酸的转变是限速步骤，而5-羟色氨酸可迅速转变成5-羟色胺，并储存于肿瘤分泌颗粒或血小板中。少部分存在于血浆中并转变为5-羟吲哚乙酸，由尿大量排出。这些患者5-羟色胺的总量增加，血浆和血小板的5-羟色胺水平升高，尿5-羟吲哚乙酸增加。有些类癌表现为不典型类癌综合征，被认为是由于多巴脱羧酶缺陷引起，于是5-羟色氨酸不能转变成5-羟色胺，而分泌入血。在这些患者中，血浆5-羟吲哚乙酸正常，而尿5-羟色胺可以升高，因为一部分5-羟色氨酸能在肾脏转变成5-羟色胺。特异性表现为，尿5-羟色氨酸和5-羟色胺增加，但尿5-羟吲哚乙酸仅轻度升高。前肠类癌最常引起不典型类癌综合征。

类癌综合征的最严重的、危及生命的并发症是发生类癌危象，较常发生于有严重症状的前肠肿瘤，或伴有尿5-羟吲哚乙酸明显升高(如大于200毫克/天)的患者。类癌危象可无明显诱因，也可因应激、麻醉、化疗或活检等促发，表现为严重的潮红、腹泻、腹痛、心动过速、高血压或低血压，如果未经充分治疗，可危及生命。

诊断 类癌综合征的诊断依赖于血或尿5-羟色胺、或其尿中代谢产物的测量，其中尿5-羟吲哚乙酸最为常用。如果进食富含5-羟色胺的食物(如香蕉、菠萝、核桃、山胡桃、或鳄梨等)或服用某些药物(如含愈创木酚甘油醚的咳嗽糖浆、醋氨酚、水杨酸盐或左旋多巴等)可导致假阳性。尿5-羟吲哚乙酸排泄的正常值范围为2~8毫克/天，对类癌综合征的诊断灵敏度为73%，特异性为100%。

大多数医生只用尿5-羟吲哚乙酸排泄率这一指标，然而如果可能，血浆和血小板的5-羟色胺水平将提供更多信息。血小板的5-羟色胺水平较尿5-羟吲哚乙酸更敏感，但通常不能检测。如果怀疑不典型类癌综合征而尿5-羟吲哚乙酸正常或仅轻度升高的患者，则应该检测尿中色氨酸的其他代谢产物，如5-羟色氨酸或5-羟色胺等。

潮红也见于其他情况或疾病，如系统性肥大细胞病、慢性粒细胞性白血病伴有组织胺释放增加、绝经、对酒精或谷氨酸盐的反应，以及氯磺丙脲、钙拮抗剂、尼克酸等的副作用，以上这些情况均不伴有尿5-羟吲哚乙酸升高。

出现以下症状应怀疑类癌：类癌综合征表现、表面正常的患者伴有反复发作的腹部症状、伴有很少症状的肝肿大或肝转移。对于出现肠梗阻、腹痛、潮红或腹泻的患者应怀疑回肠类癌，回肠类癌占临床诊断的类癌的25%。

50%~100%的类癌患者伴有血清嗜铬粒多肽A的升高，且升高程度与肿瘤大小相关，但特异性不高，因为血清嗜铬粒多肽A的升高也见于PETs或其他NETs。血浆神经特异性烯醇化酶水平也可用作类癌肿瘤的标志，但不及血清嗜铬粒多肽A敏感，仅有17%~47%的患者升高。

治疗

类癌综合征 治疗包括避免诱发潮红的因素，饮食中添加尼克酰胺，用利尿剂治疗心力衰竭，以口服支气管扩张剂治疗喘鸣，以止泻药物如洛哌丁胺或地芬诺酯治疗腹泻。若患者仍有症状，可用5-羟色胺受体拮抗剂或生长抑素类似物。

5-羟色胺受体分为14种亚型，其中大部分亚型没有拮抗剂。5-HT_1和5-HT_2受体拮抗剂二甲麦角新碱(methysergide)、赛庚啶(cyproheptadine)、酮色林(ketanserin)均可用于治疗腹泻，但通常对潮红无效。二甲麦角新碱可引起或加重腹膜纤维化，使其应用受到限制。酮色林可缓解30%~100%患者的腹泻。5-HT_3受体拮抗剂如昂丹司琼(ondansetron)、曲匹西隆(tropisetron)、alosetron可控制高达100%患者的腹泻和恶心，偶尔可减轻潮红。在前肠类癌患者中，联合应用组织胺H_1和H_2受体拮抗剂(如苯海拉明、西米替丁、雷米替丁)有时可控制潮红。

合成的生长抑素类似物〔如奥曲肽(Octreotide)、兰乐肽(Lanreotide)〕是目前应用最为广泛的控制类癌综合征患者症状的药物(图93-1)，这些药物每6~12小时一次，可缓解症状并减少尿5-羟吲哚乙酸排泄。奥曲肽可控制80%患者的症状，包括腹泻和潮红，70%的患者尿5-羟吲哚乙酸排泄减少50%以上。轻至中度症状的患者因从100微克/8小时皮下注射开始，个体反应不同，有些患者使用剂量高达3000微克/天。约有40%的患者在4个月(中数期)后又出现症状，而需要增加剂量。兰乐肽的疗效与之相近。

对发生类癌危象的患者，生长抑素类似物能有效控制症状，并能在手术、麻醉、化疗或应激等情况下预防危象发生，奥曲肽的推荐剂量为麻醉前24~48小时应用，皮下注射150~250微克/6~8小时，并持续应用全过程。

奥曲肽的缓释制剂奥曲肽-LAR(Long-acting release)和兰乐肽的缓释制剂兰乐肽-PR(prolonged release)都很有用。奥曲肽-LAR(30毫克/月)可使血浆浓度大于1纳克/毫升长达25天，而非缓释型的奥曲肽需每天注释3~6次才能达到同等水平。兰乐肽-PR每10~14天肌肉注射一次，两种缓释剂型都高度有效。

皮下注射生长抑素类似物后40%~60%的患者出现短期的副作用，最常见的是注射部位疼痛及胃肠道症状(59%不适，15%恶心、腹泻)。通常短期存在，不需终止治疗。重要的长期副作用有胆囊结石、脂肪泻及糖耐量异常。胆囊结石/胆泥的总的发生率为52%，其中7%的患者因出现症状需手术治疗。

单独使用或与肝动脉栓塞合用，α干扰素可有效控制类癌综合征的症状，单独使用α干扰素的有效率为42%，与肝动脉栓塞合用时，腹泻的1年缓解率为

43%，潮红为86%。

单独应用肝动脉栓塞或与化疗合用(化学栓塞)已用于控制类癌综合征的症状，单用栓塞可控制高达76%患者的症状，化学栓塞(5-氟尿嘧啶、阿霉素、顺铂、丝裂霉素)的有效率为60%～75%。肝动脉栓塞可产生严重副作用，包括恶心、呕吐、疼痛及发热，在两组研究中，5%～7%的患者死于肝动脉栓塞的并发症。

其他药物也试用于少数类癌综合征患者以控制症状。对氯苯丙胺酸可抑制色氨酸羟化酶及色氨酸到5-羟色氨酸的转化(图93-1)，但其严重的副作用，包括精神症状，限制其长期应用。α甲基多巴可抑制5-羟色氨酸到5-羟色胺的转化，但其仅能部分抑制。

类癌肿瘤(非转移性的) 手术是唯一有效的根治性措施。由于类癌的转移率随原发肿瘤的大小增加而增加，所以手术切除范围也由原发肿瘤的大小决定。对于阑尾类癌，单纯阑尾切除就算根治；小于1厘米的直肠类癌，局部切除就算根治；而对于小于1厘米的小肠类癌则不同，因为15%～69%的小肠类癌这时已发生转移，有人建议扩大切除包括相邻淋巴结的整个肠系膜。如果直肠、阑尾或小肠类癌已大于2厘米，则需行根治术，即阑尾类癌行右半结肠切除术；直肠类癌行腹会阴或低位前切除术；小肠类癌则行腹腔淋巴结清扫。对于1～2厘米的阑尾类癌，有人做单纯阑尾切除术，有人则愿意做右半结肠切除术；对于1～2厘米的直肠类癌，宜行扩大的局部全层切除术。

对于Ⅰ型或Ⅱ型胃类癌，其直径通常小于1厘米，可于内镜下切除；对于那些大于2厘米、或有局部浸润的，有人主张全胃切除，有人建议Ⅰ型行胃窦切除；对于1～2厘米的，有人主张内镜下切除，有人建议手术治疗。对于Ⅲ型胃类癌，若大于2厘米，应行全胃切除加局部淋巴结清扫，而大多数小于1厘米的肿瘤行内镜下切除。

胰腺内分泌肿瘤

有功能的PETs通常表现为激素分泌过多引起的症状，仅在疾病的后期才出现腹痛等肿瘤本身引起的症状。与此相反，无功能的PETs引起的所有症状都与肿瘤本身有关。因此，有些有功能的PETs在原发肿瘤很小甚至无法检测到的时候，就可以表现出严重的症状，而无功能的PETs几乎总是在病程晚期、肿瘤很大并伴有转移时才表现出来。对于有功能的PETs，从出现持续的症状到肿瘤诊断的平均时间为4～7年，因此通常漏诊相当长的时间。

PETs的治疗包括两部分，首先治疗必须直接针对异常分泌的激素，如胃泌素瘤过度分泌的胃酸、胰岛素瘤的低血糖。异位激素分泌常出现症状并引起危及生命的并发症。除了胰岛素瘤，50%的PETs为恶性(见表93-2)，因此治疗必须直接针对肿瘤本身。由于病变范围广泛，这些肿瘤通常不能行手术根治。以下分别讨论各种PETs。

胃泌素瘤(卓-埃综合征)(也见第285章)

胃泌素瘤是一种分泌胃泌素的NETs，胃泌素是引起过度胃酸分泌(卓-埃综合征)的激素。长期的高胃泌素血症导致显著的胃酸过度分泌及胃粘膜增生，伴有壁细胞数增加及胃ECL细胞增生。过度胃酸分泌的典型表现是难治性、严重的消化性溃疡，并伴有腹泻。最常见的症状为腹痛(70%～100%)、腹泻(37%～73%)、胃食道反流性疾病(gastroesophageal reflux disease，GERD)(30%～35%)，有10%～20%的患者仅有腹泻。虽然消化性溃疡可生于不典型部位，大多数患者表现为典型的十二指肠溃疡。对以下患者应怀疑胃泌素瘤：消化性溃疡伴有腹泻；不典型或多发性消化性溃疡；难治性、顽固性消化性溃疡，伴有显著的胃皱折，或MEN-1型的其他表现(甲状旁腺增生、溃疡或内分泌病变的家族史、垂体瘤)或不伴有幽门螺杆菌。幽门螺杆菌存在于90%以上的特发性消化性溃疡患者，但存在于不到50%的胃泌素瘤患者。慢性、不能解释的腹泻也提示胃泌素瘤。

大约20%～25%的胃泌素瘤患者伴有MEN-1型，而且大多数患者先出现甲状旁腺功能亢进，这些患者的治疗与不伴有MEN-1型的患者不同，因此所有患者都应通过家族史及血钙、血浆激素(甲状旁腺素、生长激素、催乳素)检查判断是否伴有MEN-1型。

大多数胃泌素瘤(50%～70%)存在于十二指肠，其次为胰腺(20%～40%)及其他腹膜内部位(肠系膜、淋巴结、胆道、肝脏、胃、卵巢)，也可发生于左侧室间隔。在MEN-I型患者中，胃泌素瘤也常发生于十二指肠(70%～90%)，其次为胰腺(10%～30%)，而且通常总是多发性。60%～90%的胃泌素瘤为恶性(见表93-2)，伴有淋巴结和肝转移。肝转移的患者中12%～30%发生远距离的骨转移。

诊断 胃泌素瘤的诊断要求有空腹高胃泌素血症及增高的基础胃酸水平(BAO)。虽然40%～60%的患者增高水平不及正常的10倍，但98%的胃泌素瘤患者伴

PCR 方法是应用 RT-PCR 技术来检测外周血或骨髓中白细胞内的 PSA。大部分病人尽管表面上看肿瘤局限在前列腺内，但是血液检测结果却呈阳性，原因尚不清楚。因为这些方法在临床中应用的时间不长，还没有被当作常规来推荐。

治疗选择：临床状况的类型

图 95-3 显示了各种临床状况类型，通过该框架可以对各种可能性进行评估，如前列腺腺体增大但并无恶性病变存在的可能性；临床表现明显的前列腺癌患者，有或无排尿症状的可能性；已经明确的前列腺癌患者，即将出现症状或死于前列腺癌的可能性。该框架不仅包括是否对病人采取临床干预的重要界线，还可以对已经接受治疗的病人的预后进行估计。第一种临床状况是病人并无癌症的诊断。它包括那些患有良性前列腺增生的病人，或者那些因为有前列腺癌家族史、PSA 水平升高或有临床症状而被警告接收筛查的人。第二种状况是病人的确有癌，但临床诊断肿瘤尚局限于前列腺腺体之内。对于这类病人主要应明确以下几点：根据病人所患肿瘤的生物学行为决定哪些人需要治疗；哪些人仅需局部治疗即可根治；以及哪些人需要接受包括全身治疗在内的联合方案才能达到治愈的目的。第三种状况包括：病人因局限性前列腺癌在接受手术或放疗后 PSA 水平再次升高，但在扫描检查中并未发现病灶；或者病人检查中发现有转移，但此前并未行去势治疗；或者尽管病人已经去势，但在扫描检查中仍发现有转移。与死于合并症的危险性相比较，近年来病人死于肿瘤本身的危险性在增加，在接受激素治疗后肿瘤发生进展的病人中表现得最为明显。

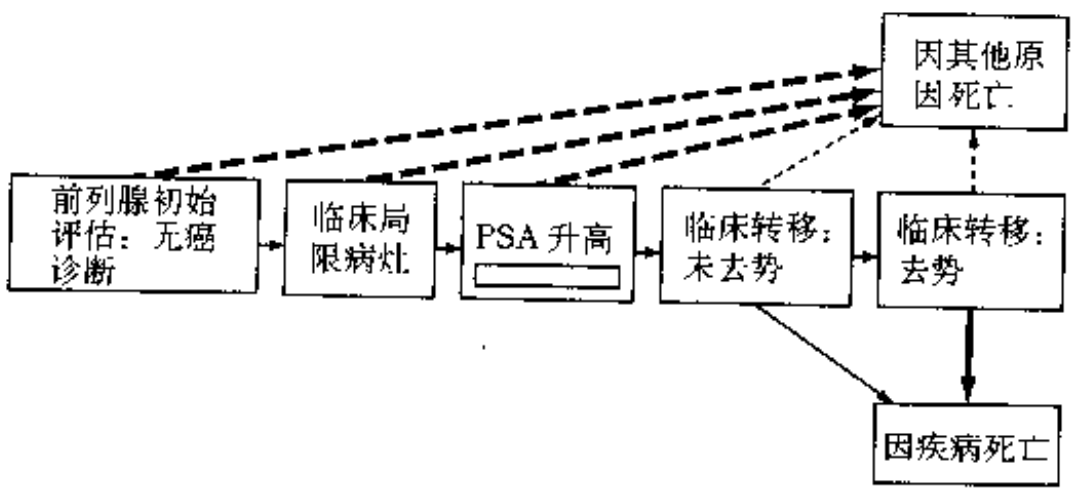


图 95-3 临床经过。

一般来说，一位病人仅处于一种临床状况，并停留于该状态直至肿瘤发生进展。因此，如果一位病人患有局限性前列腺癌，在接受手术将肿瘤全部切除后，只要 PSA 维持在无法测到的水平，那么该病人将始终处于局限性疾病的状况。在这一点上，时间因素和病人已经接受治疗的事实均应给予说明。总的治疗效果应通过计算病人在某一状况下维持的时间来进行评估。该框架还能明确区分治愈、全部癌细胞均被杀灭、PSA 无法检测到以及癌症得到控制等，这样可以对病人的生存率进行调整，以排除病人可能死于其他原因的情况。例如，一位死于其他原因的前列腺癌病人，尽管 PSA 能检测到，但死前并未受到前列腺癌本身或相应治疗带来的折磨，这种情况应视为治疗成功。

不同临床状况的处理

未得出癌症诊断

筛查 美国癌症协会(ACS)和 AUA 推荐，50～79 岁之间的所有男性每年都要接受一次 DRE 检查和一次 PSA 水平测定。高危人群和非裔美国人死于该病的危险性较高，因此建议这些人从 45 岁开始即应开始上述筛查。尽管目前尚缺少前瞻性的、随机性的和对照性的研究来证明这种筛查的好处，但由于前列腺癌在早期极少有症状，当出现症状时即已达晚期，因此仍要劝告人们行常规的前列腺癌筛查。随着常规性的 DRE 和 PSA 测定在临床中更为广泛的应用，临床局限性前列腺癌的检出率明显升高，而就诊时淋巴结扩散的发生率出现降低，淋巴结和骨转移的发生率也已经降低。筛查所带来的风险是由过度检查的和过度治疗所引起的不必要的发病率或死亡率。目前有关这方面的正规试验正在进行之中，但在试验完成并证实为可行之前，男性必须就是否接受筛查作出自己明智的选择。

增生 一位前列腺增大的病人如果没有症状、PSA 水平正常的话，一般不需要治疗。如果病人有症状，如排尿无力、肾功能不全、尿路感染、肉眼血尿或膀胱结石等，就有必要接受前列腺手术。当病人的自然病史还没有完全明确时，医生并不总是清楚何时治疗、如何治疗最好。大部分病人并不会发生严重梗阻，很多病人患有的轻微刺激和/或梗阻症状发展很缓慢，也许永远不进展。对于这些病人，应用尿流率检查可以明确哪些病人最大尿流率正常，哪些病人不可能从治疗中受益。测定排尿后残余尿量可以明确哪些病人不适于“观察等待”，而压力-流率检查则能证实病人有无原发性膀胱功能障碍。所有血尿病人均应建议行膀胱镜检查，同时这在术前也可以对尿流出道的情况进行

评估。如病人有血尿、结石病史或其他尿路病史，应预约行上尿路影像检查如超声或静脉肾盂造影。

通过与医生讨论排尿困难和/或不适症状的严重程度以及每种治疗措施的预期效果，大多数病人最终采用的是密切观察和/或药物治疗。已经报告的治疗方案有很多种，选择暂缓治疗的病人应对其症状和临床表现每年进行一次评估。药物治疗包括非那司丁(finasteride)，该药通过竞争性抑制5α-还原酶来阻止睾酮转化成为双氢睾酮，而双氢睾酮是前列腺内的主要雄激素。5mg/d的剂量可以使前列腺的体积平均缩小24%，同时可以提高尿流率，此外某些病人还能够明显改善症状。该药的长期疗效还没有文献报道，但文献已经报告连续服药3年或3年以上的病人症状改善明显。另一类药物是α-肾上腺能阻滞剂，如特拉唑嗪(terazosin)，该药通过松弛膀胱颈部平滑肌而其作用，可以提高最大尿流率并减轻症状。目前尚无资料证实这类药物对疾病的进展有何影响。

药物治疗后症状无改善或疾病继续进展的病人则需要手术干预。手术方式包括经尿道前列腺切除术(TURP)，经尿道切开术，或者经耻骨后、耻骨上或会阴部前列腺摘除术。其他方法还包括超声、线圈、支架、激光或热疗。总的来讲，手术对改善症状来说是最佳的选择，但代价是并发症的发生率也最高。TURP是最常采用的手术方式。经尿道前列腺切开术对于前列腺相对较小的病人可以取得相似的疗效，而且可以在流动医疗站中施行。开放性前列腺切除术通常适用于巨大前列腺患者，该术的恢复时间最长，并发症的发生率也最高，尤其是阳痿。经尿道切开术总的并发症发生率最低，对射精功能影响最小。

PSA升高而活检未发现癌 经历穿刺活检但并未发现癌的病人应继续接受持续的密切观察。有些病人还应建议其再次穿刺，并特别留意前列腺移行带有无癌灶。在全球不同人种男性中PIN的发生率基本相同，但临床前列腺癌的发病率在不同人种中差异较大。如何有效地阻止PIN向癌症进展是一个充满活力的研究领域。然而，要想证实这种阻止措施的效果是很困难的。因为它需要长期的随访，需要较大的样本数量来证实结局的差异。另外还缺少有效的替代物来预测疗效。目前正在研究中的药物包括视黄醛衍生物(tetinoids)、维生素D、硒、豆类、以及食用脂肪变体等。根据流行病学资料显示，这些物质均可以使患前列腺癌的危险性得到降低。

临床局限性前列腺癌

局限性前列腺癌(T1-2，Nx或N0，M0)有的不需要治疗，有的仅需局部治疗即可痊愈，有的则需要联合应用局部和全身治疗。关键是根据病人的不同预后来选择合理的治疗方案。在治疗计划应对局部控制、局部治疗失败和全身治疗失败的可能性进行估计。越是晚期的病人，局部控制的可能性越小，全身转移的可能性越大。总的来讲，对这类病人的处理包括观察等待、根治手术或放疗。目前尚无法对这些方法进行比较，原因是缺乏前瞻性对比研究、参考偏倚和终点差异的评估。

保守治疗(观察等待) 观察等待也称为暂缓治疗，采用该方法的依据包括：临床发现前列腺癌的发病很普遍；前列腺癌对一些病人在预期寿命内的生活质量影响不大；局部治疗所伴随的合并症对很多病人来讲是无法接受的。但采用观察等待必须承认的事实是，未经治疗的前列腺癌就其自然病程来说仍将会进展，而对腺体内的肿瘤进展很难进行监测，很难保证不失去治疗窗("window of curability")。前列腺癌常为多灶性，仅仅根据活检结果决定暂缓治疗有时可能欠准确，这是因为可能存在另一个恶性程度更高的病灶而活检并未发现。在诊断前列腺癌后10年内，绝大多数肿瘤将产生局部症状，如尿潴留、尿失禁、血尿、输尿管和肠道梗阻、以及骨盆疼痛等，但是这些并发症极少会导致病人死亡。一些肿瘤也许会出现转移，但仅有少数病人最终死于癌症。选择病人接受观察等待的标准正在不断改进，但一般来讲，高分化肿瘤或预期寿命超过10年的病人并不适合于观察等待。一些医生认为，只有低分级肿瘤(Gleason评分≤6)而且单针穿刺样本中肿瘤所占比例很小的病人才适合观察。

根治性前列腺切除 根治性前列腺切除的目的是切除全部前列腺组织，并保证切缘阴性，保护外括约肌免遭损伤以防止尿失禁，保留神经血管束内的自主神经以维持性功能。手术入路选择经耻骨后或经会阴部。目前，手术治疗的住院时间明显缩短，死亡率<0.4%，而直肠损伤、深静脉血栓形成和栓子脱落等并发症也很罕见。手术治疗主要应用于预期寿命>10年的临床局限性前列腺癌病人(T1c～T3a，N0或Nx，M0或Mx)。对于预期寿命<5年的病人并不适合行手术治疗。完美的手术不仅要求选择合适的病人，而且还需要精细的手术操作来保证前列腺腺体和周围组织的解剖分离。在一篇综述中有人作过统计，总的切缘阳性率为

25%，术前做好周密的手术计划能降低切缘阳性率。例如，通过术前对肿瘤的偏侧性和浸润范围进行分析，可以明确有无既保留神经又能达到根治的可能性。切缘阳性可明显增加肿瘤发生进展的危险性。借助以 PSA 为主的检测手段，阳性淋巴结和阳性切缘的发生率正在持续下降。

手术并发症如膀胱颈部梗阻、尿失禁或阳痿的发生率高低既与术者的经验有关，也与医生和患者哪一方来评价有关。根据医生的报告，尿失禁的发生率为 5%～10%，而根据病人回答问卷的结果则为 19%～30%。时间问题也应考虑，因为在术后数周或数月内很难使功能得到完全恢复。与术后尿失禁有关的因素包括：老龄、尿道功能性延长、手术操作、神经血管束的保护情况、以及膀胱尿道吻合处狭窄等。如果术中神经得以保留，70%的男性将恢复勃起功能到足以插入阴道。绝大多数男性术后立即出现阳痿，在此后的 6～12 个月内功能逐渐得到恢复。勃起质量通常比术前差。尽管如此，通过口服药物如 sildenafil、尿道内植入前列地尔以及海绵体内注射血管扩张剂等方法，很多病人能够获得接近正常状态的勃起功能，恢复满意的性生活。有利于勃起功能恢复的因素包括：病人较年轻，术前勃起质量良好以及术中神经血管束未受损伤。单侧神经血管束受损伤将导致功能恢复降低 75%。

成功的根治性前列腺切除术必须将所有前列腺组织予以切除，根据 PSA 在体内的半衰期为 3 天来计算，术后 4 周内血清 PSA 应降低至无法测到的水平。如果 PSA 水平仍可测到或由测不到变为能测到，则应考虑病人是否有肿瘤残留或复发。在不加辅助治疗的情况下，绝大多数病人将在术后第一个 5 年内出现复发。因此，治疗“成功”的早期标准是 PSA 水平有无进展(或“生化进展”)。这一标准因病人术前的临床分期、Gleason 分级和血清 PSA 水平的不同而不同。在一项研究中，1359 例临床分期为 T1/T2 的前列腺癌病人在术后平均随访 44 个月(1～170 个月)，结果显示 PSA 无复发的 5 年生存率为 78%，而 10 年生存率为 73%。在另一项研究中，89%的 T1c 病人在术后 5 年时未出现肿瘤进展。按 PSA 水平统计，PSA 正常(<4ng/ml)的病人中有 95%在术后 5 年时无肿瘤进展，而 PSA > 10ng/ml 的病人中有 68%无进展。按活检样本的分级或 Gleason 总分进行统计，Gleason 得分为 7 的病人中无 PSA 复发的 5 年和 10 年生存率分别为 56%和 46%，而 Gleason 得分≥8 的病人中无 PSA 复发的 5 年生存率为 46%～53%。在考虑非随机因素对结果的影响后发现，上述结果仍明显优于观察等待。

对于肿瘤复发最有意义的预测因子是病理学分期。当肿瘤局限于前列腺腺体内而并没有侵及前列腺周围软组织时，在术后 5 年时有 91%～97%的病人无肿瘤进展，在术后 10 年时有 85%～92%的病人无肿瘤进展，对于肿瘤已经侵及前列腺周围软组织的病人(pT3a，N0)，5 年和 10 年 PSA 无复发的可能性分别下降至 74%和 68%，而对于精囊受累的病人(pT3c，N0)则分别降至 40%～47%和 25%。由于术前估计肿瘤局限于前列腺腺体内的所谓临床局限性前列腺癌在术后证实已经有包膜外浸润和阳性切缘的发生率很高，促使人们开始研究激素新辅助治疗。在几项同时进行的大样本研究中，在术前先给病人应用 3 个月的激素治疗，结果显示阳性切缘的发生率由 41%下降至 17%，血清 PSA 水平下降了 96%，而前列腺体积缩小了 34%。阳性切缘率的下降并不能预示治疗失败率的下降，这是因为 PSA 复发的时间在接受和未接受新辅助治疗的病人之间并无差异。正因为如此，目前并不推荐使用激素新辅助治疗。几种复发模型涵盖了所有这些因素。

放射治疗 放射治疗可分为外照射放射治疗、组织间插植放射源治疗和两种方法联合治疗。与手术治疗一样，放射治疗的效果因所选择的方法、剂量和终末点的不同而不同，也因淋巴结分期是根据临床分期还是根据病理学分期而不同。对于放射治疗效果的描述有人采用局部控制率，也有人采用 PSA 无复发生存率、转移时间和总生存率等。特殊原因生存率则极少有人采用。所谓局部控制，可以在放射治疗后 18～24 个月时单纯通过 DRE 来证实，也可以通过更为严格的阴性穿刺活检来证实。随访持续时间对结果也有影响。为将治疗结果的报告标准化，美国癌症放疗协会将 PSA 复发明确定义为：PSA 在原先的最低点的基础上连续三次出现升高。

外照射放射治疗：总的来讲，T1 和 T2a 前列腺癌病人接受外照射放射治疗的效果与行根治性手术相似。但对于局限性进展期前列腺癌病人(T2bc 和 T3/T4)，单纯外放射治疗就不够了。较晚期的病人应用外放射治疗常出现原发肿瘤控制不完全和较高的全身转移发生率。应用标准放射剂量治疗这些病人，将有 30%～40%的病人出现局部复发。

传统的技术是应用模拟器和 CT 扫描来确定盆腔内靶体积和周围正常器官的位置和形状。典型的治疗计划使用 4 野“盒式”技术进行照射，范围包括前列腺、精囊以及局部淋巴结引流区。应用轮廓挡板限定外照

射的范围，并以此来保护正常组织。治疗每天一次，周末除外，每次 1.8～2.0Gy。治疗效果依赖于所施予的放射剂量。一组 C 期前列腺癌病人中，接受 60～64.9 Gy 放射量的病人其 7 年局部复发率为 36%，接受 65～69.9 Gy 的病人为 32%，而接受≥70Gy 的病人为 24%。并发症的发生率也随放射剂量的增加而升高。应用常规的放射剂量后，有 60% 的病人出现 2 级毒性作用或更为严重的需要内科处理的直肠和/或泌尿系症状。远期并发症如膀胱炎、血尿、梗阻或膀胱痉挛的发生率为 7%。接受过 TURP 的病人出现并发症的几率明显增高，而直肠并发症的发生率直接与接受全量照射的直肠前壁体积大小有关。勃起功能障碍的发生率与治疗前的勃起质量、放射剂量和评估的时间有关系。阳痿的发生与供应血管的破坏有关，而与神经纤维无关。

计算机技术的进步使放疗发展到三维适形放射治疗(3D-CRT)，3D-CRT 的治疗计划可使所施予的放射剂量作用于整个靶体积，可使肿瘤的整个三维构型及肿瘤的解剖边界包括在靶区内。这种治疗方法可以提高靶区内的放射剂量而又很少影响周围正常器官，从而提高控制癌症的能力。在一组接受 3D-CRT 治疗的 743 例前列腺癌病人中，放射剂量为 75.6 或 81.0 Gy 时有 90% 的病人 PSA 达到最低点(≤1ng/ml)，与此相比较，放射剂量为 70.2Gy 和 64.8Gy 时则分别有 76% 和 64.8% 的病人 PSA 达到最低点($p<0.001$)。

像对待接受手术治疗的病人那样，在放射治疗前应用图解的方式将病人进行分组。在一组接受放射治疗的病人中，预后指标良好(T1/T2,治疗前 PSA 10.0ng/ml,Gleason 得分=6)的病人其 PSA 无复发的 5 年生存率为 85%；预后指标中等(其中有一项指标升高)的病人为 65%；而预后指标差(有两项或更多的指标升高)的病人则为 35%($p<0.001$)。

尽管 3D-CRT 应用的放射剂量较高，但病人的耐受能力却很好：出现 3～4 级直肠或泌尿系毒性反应的病人仅占 2.1%。相反，接受传统外放射治疗的病人当放射剂量 > 70Gy 时，出现 3～4 级毒性作用的几率为 6.9%。

为提高预后指标差的病人的疗效，几个研究组在病人放疗前先进行激素治疗。前瞻性随机研究结果显示，在先接受了 2～3 年激素治疗的病人中，疾病的局部控制得到加强，PSA 复发时间得以推迟。至于对生存率的影响目前尚不清楚。

组织间放射治疗：组织间近距离放射治疗的理论基础，是放射线的能量在组织内的沉积与放射源的距离平方成反比降低。放射源射线穿透肿瘤组织，使肿瘤接受最大放射剂量之后，在肿瘤周围的正常组织中迅速下降，正常组织只接受很少的剂量。197 例前列腺癌病人接受了组织间放射治疗，治疗前按 PSA 水平分成 0～4ng/ml、4～10ng/ml 和 >10ng/ml 共三组，治疗后平均随访时间 3 年，结果显示病人无 PSA 复发的 5 年生存率分别为 98%、90% 和 89%。尽管如此，很多医生认为该方法还是最适合于预后良好或中等的病人。

总的来讲，尽管组织间内放射治疗后，大多数病人会出现尿频和尿急症状，而且会持续数月，但是该方法还是比较容易耐受的。2%～4% 的病人有尿失禁。先前曾行 TURP 的病人或梗阻症状处于基线的病人，治疗后出现并发症的几率会更高。直肠炎仅见于 <2% 的病人。总的阳痿发生率到底是低于、高于还是等同于外放射治疗，将需要更为长期的随访结果。

PSA 升高

属于这一类型的病人包括那些 PSA 出现升高，但并无转移证据的病人。这些肿瘤出现进展的病人先前曾接受观察等待、根治性前列腺切除、放射治疗、或手术和放疗联合治疗。对这类病人最关键的是要明确 PSA 升高的原因，是肿瘤局部残留或复发引起的(对肿瘤原发部位再进行治疗仍可治愈)，还是微转移所致。影像学检查如 CT、MRI 或骨扫描并不能提供有用的信息，目的只是为了对肿瘤将要进展到发生转移并产生症状的可能性进行评估。如果肿瘤的确进展到此种程度，那么病人最终死于前列腺癌的可能性将大于死于其他原因的可能性。要提前作出预测是很困难的，这是因为绝大多数 PSA 升高的病人在转移发生前均曾接受过各种不同的治疗，因此评估疾病自然病程的可能性极微。

为了对局部或全身复发的可能性进行估计，很多研究者应用 PSA 复发时间或 PSA 升高比率作为预测因子。一般来讲，治疗后 1 年以上出现复发的病人其疾病趋向于局限，而 1 年以内复发的病人则可能已经侵犯全身。但这种预测并不准确可靠。一组术后出现 PSA 复发的病人，在证实有转移之后才接受全身治疗，出现转移的平均时间为 8 年，有 63% 的 PSA 升高病人在术后 5 年时并没有转移。Gleason 得分为 8～10 的病人在 3、5、7 年时出现转移的可能性分别为 37%、51% 和 71%。在高分级前列腺癌合并 PSA 水平增倍迅速的病人中，如肿瘤复发时间 <2 年并且 PSA 增倍时间 >10 个

月，则转移的比率分别为 23%、32% 和 53%；如复发时间相同而 PSA 增倍时间 < 10 个月，转移的比率分别为 47%、69% 和 79%。Gleason 得分为 5～7 的病人，如 PSA 复发时间 < 2 年并且 PSA 增倍时间 < 10 个月，那么在 3、5、7 年时出现转移的几率分别为 19%、65% 和 85%。

前列腺扫描应用的是一种具有放射活性的抗前列腺特异性膜抗原(PSMA)的抗体，该抗原在前列腺上皮细胞中高表达。对于接受过根治性前列腺切除的病人，如抗体局限于前列腺窝内则提示为局部复发，可推荐行外照射放射治疗。也有人建议在考虑行放疗之前最好先在膀胱尿道吻合处取活检。尽管如此，大多数还是依据临床标准，但也存在一定的限制，即持续控制 PSA 的可能性因放疗开始时 PSA 水平的不同而不同。如 PSA 水平超过 1～2ng/ml，或手术后 PSA 持续升高(提示未达到无瘤状态)，通常不主张再行放射治疗，而对于放射治疗后 PSA 出现升高的病人，如有以下情况可考虑行挽救性前列腺切除术：(1)再次活检发现腺体内有残余肿瘤，(2)放射治疗前肿瘤能够通过手术来切除，(3)影像学检查未发现肿瘤转移。但不幸的是，病人的选择很困难，而且手术并发症也很多。就目前的情况来讲，所有病人均出现阳痿，45%的病人或者有尿失禁或者有压力性尿失禁。此外，出血、膀胱颈口梗阻和直肠损伤也并不少见。

转移性前列腺癌

非手术去势 对于晚期前列腺癌病人，主要的治疗是手术切除睾丸或应用药物阻断雄激素。睾丸切除是“金标准”，但也是病人最不愿接受的治疗。药物治疗的目的是降低血清中的睾酮水平，可分为促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂和拮抗剂、雌激素和抗雄激素药物(图 95-4)。肾上腺酶合成抑制剂如酮康唑和氨基苯乙哌啶酮应作为二线治疗。以上药物均可降低血清睾酮的水平，抗肿瘤的疗效相似，但毒性作用有差异。去势的并发症有男性乳腺发育、阳痿、体弱、疲劳、面部潮红、肌肉萎缩、性格改变、贫血、压抑和骨质丢失。其中，同时服用二磷酸盐可减轻骨质丢失。

GnRH 类似物(亮丙瑞林乙酸盐和戈舍瑞林乙酸盐)初始时可使黄体激素(LH)和卵泡刺激素(FSH)升高，随后使垂体受体下调，从而起到化学去势的作用。治疗初始睾酮水平升高，反而会使前列腺癌的临床症状短暂性加重，因此有明显梗阻症状、癌性疼痛或脊髓受累的病人应禁忌使用。应用抗雄激素药物进行预处理可消除睾酮增高所致的不利影响。纯的 GnRH 拮抗剂在治疗初始不会使睾酮升高，不久即可在临床上使用。

己烯雌酚(3mg/d)在用药 1～2 周后就可是睾酮达到去势水平，而且费用不高。它主要的心血管毒副作用包括水肿、充血性心力衰竭、心肌梗塞、脑血管意外、静脉炎以及肺栓塞。男性乳腺发育是一种常见的副作用，预防性乳房照射可以缓解。妊前药物如甲羟孕酮乙酸盐(Provera，甲孕酮)和甲地孕酮乙酸盐(Megace，醋酸甲地孕酮)，疗效弱于传统的去势治疗，并不作为一线治疗。抗真菌药物酮康唑应用的剂量为 1200mg/d(是抗真菌剂量的 6 倍)，用药 24 小时后即可达到化学去势。该药在酸性环境下容易吸收，服用时和柠檬汁一并服下能够促进药物吸收；抗酸药或 H_2 阻滞剂可降低其吸收，应避免联合应用。然而，酮康唑抑制睾酮合成的作用并不持久，而且因有肝脏毒性使其长期应用受到限制。但是，该药可能适合于患有凝血病或脊神经受累的病人，因为这些病人需要疗效迅速的药物。另一种肾上腺雄激素合成抑制剂是氨基苯乙哌啶酮，最初被作为抗癫痫药而研发的。该药应与皮质醇联合应用。副作用包括嗜睡、疲劳、皮疹，长期服用会引起甲状腺功能低下，临床应用受到限制。

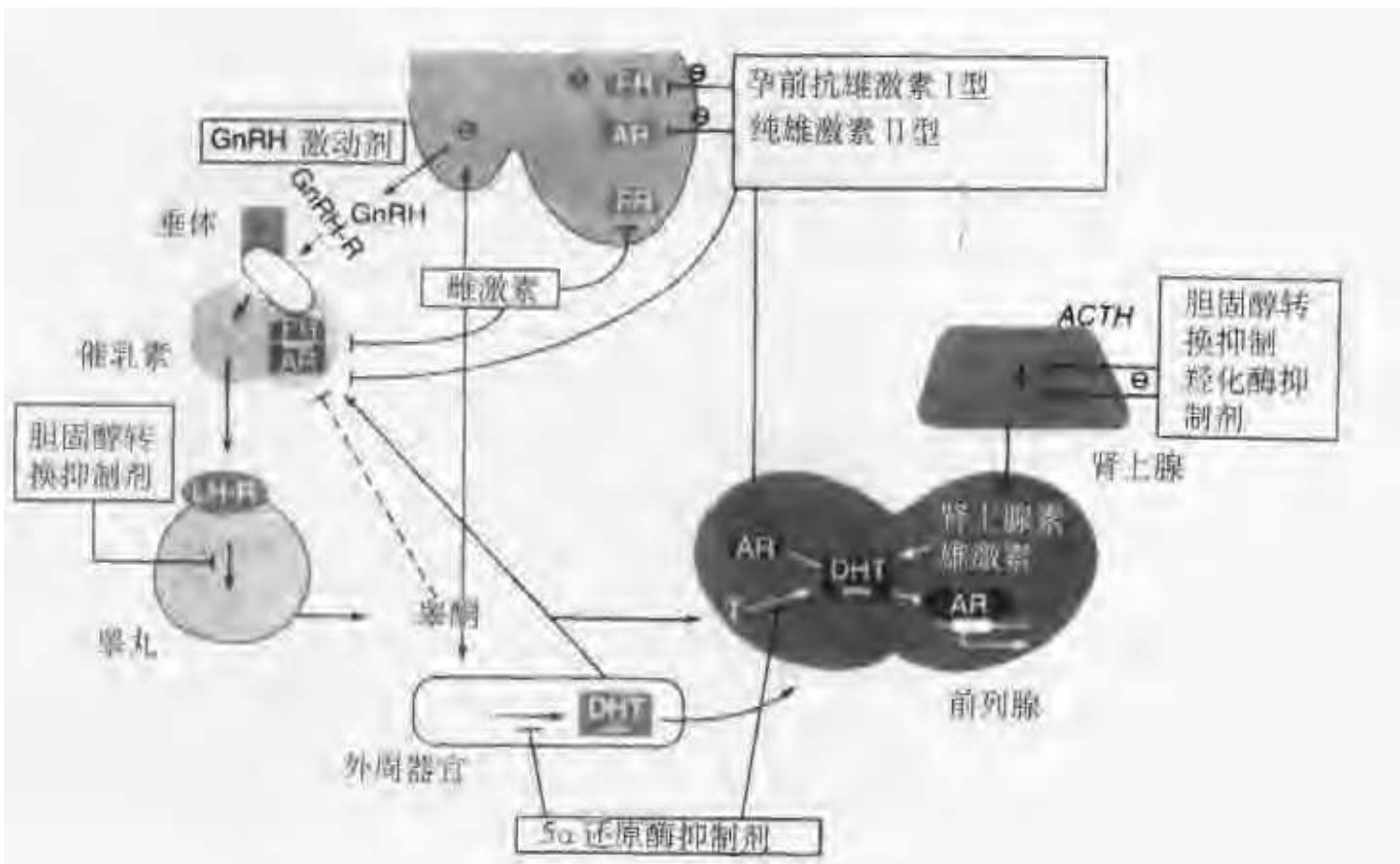


图 95-4 不同激素治疗的作用位点。

非甾体类抗雄激素药如氟他胺(Eulexin)、比卡鲁胺(Casodex,康士得)或尼鲁米特(Anandron),可以阻断雄激素和受体的结合。它们并不抑制中枢产生 LH,反而使血清睾酮水平升高。在临床上这类药常用于以下几种情况:(1)为了抑制 GnRH 应用初始所引起的睾酮水平升高;(2)作为单一治疗以保护性功能;(3)与雄激素阻滞剂联合应用,同时抑制睾丸和肾上腺来源的雄激素。毒性作用因所选择药物的不同而不同,一般包括男性乳腺发育(可以很明显)、疲劳、血清转氨酶升高以及腹泻。其中腹泻是导致停药最常见的原因。尼鲁米特可引起夜间视力受损、乙醇不耐受,以及较少见的肺炎。

激素治疗无疑是这类病人的治疗选择,但选择什么时机用药目前还不清楚。早期应用激素治疗可以延缓疾病的进展,但对生存率有无帮助尚不清楚。是在 PSA 水平出现升高时即开始激素治疗,还是在发现肿瘤出现转移时再治疗,仍存在争议。大多数医生建议应在 PSA 升高时就开始治疗,理由是临床试验显示这样做对生存率有益。

另一个引起争议的是,联合应用雄激素阻滞剂和抗雄激素药是否优于不包含抗雄激素药物的去势治疗。在随机对比性研究中,阳性和阴性结果均有人报道,但大部分研究显示并无差异。一些人认为,选择何种去势方法(GnRH 类似物对睾丸切除)和何种抗雄激素药物(甾体类对非甾体类)对治疗结果有影响,但仍有争议。在对 22 项随机研究共包含 5710 例病人所做的荟萃分析结果显示,5 年死亡率的绝对差为 2.1%,这可以理解为每年的病死几率下降 6.4%。Blue Cross/Blue Shield Association Evidence-Based Practice Center(蓝十字组织)也做了类似的分析,结果显示联合应用雄激素阻滞剂的益处不大。

去势治疗 对于在激素治疗基础上病情继续进展的病人,需要有关去势状态的文档资料和对残留激素敏感性进行评估。对于正在进行激素治疗的病人,还需要停止所有的激素治疗以便对停药反应进行评估。停药反应在停用药物后几周内表现较明显,但比卡鲁胺和尼鲁米特两种药例外,因为它们的终末半衰期较长,故而停药反应将会延迟。治疗有效的征象包括 PSA 水平下降、病灶消退、疼痛缓解以及与癌症相关的贫血改善。

文档资料证实已经去势的病人和/或在试验性停药后疾病进展的病人,常常给予其他的激素治疗。根据以前所用的药物,可选择的药物包括肾上腺甾体激素合成抑制剂如酮康唑和氨基苯乙哌啶酮、糖皮质激素、抗雄激素药物、雌激素或者妊前药物。疗效反应经常是短暂的,其中对于大部分病人并无效果。尽管如此,在缺乏能够治愈疾病的方法的情况下,某些病人还可以获得持久的疗效,并且病情得到明显的缓解。糖皮质激素已被临床证实有效,用药后 30% ~ 40% 的病人 PSA 水平下降。

雌莫司汀(Emcyt)是一种合成的复合物,由雌激素与氮芥在 C17 位点结合而成,它可以影响微管的装配和解离。该药在体内并无烷化作用。大约 20% 的药物被代谢成为纯的雌激素成分,可以起到抗促性腺激素的作用,借此也可以解释它的副作用情况。该药常被用于激素治疗失败的病人,与该药有相加/协同作用的药物包括长春花属类生物碱(长春花碱和 navelbine)、taxane(紫杉醇和紫杉萜)、以及鬼臼毒素(鬼臼乙叉甙)。

激素治疗中和激素停药后疾病进展的病人以及接受其他治疗(二线治疗)的病人,均被认为是"激素非依赖"或"激素耐受"。遇到这种情况时常考虑应用化疗,但一些人认为这对于前列腺癌的治疗并无作用,因为一项前瞻性的随机研究结果显示单药化疗或多药联合化疗并不能改善生存率。尽管化疗能否改善生存率尚无法证实,但应充分了解化疗尚有其独特的作用,这些作用包括缓解症状、延缓病情进展以及诱导 PSA 水平下降。由于病人选择有差异以及所用终末点范围太大,这在一定程度上影响了人们对文献报告结果的理解。

米托蒽醌作为单种药物其活性是适中的,当与强的松合用时可以更加有效地缓解疼痛,改善病人的生活质量。尽管对提高生存率作用不明显,但是临床上常用米托蒽醌 + 强的松以及雌莫司汀 + 长春花碱来缓解病人的症状。其中,最常使用的方案是雌莫司汀 + taxane(紫杉醇或紫杉萜),每周一次。此外,每周一次应用 doxorubin 也可缓解症状。

疼痛缓解

疼痛是晚期肿瘤病人最可怕最使人衰弱的症状之一。应用外照射放射治疗、亲骨/寻骨性(*bone-seeking*)放射性同位素、二磷酸盐冷冻治疗以及化疗等方法均可使疼痛缓解。缓解疼痛的目的不仅是为了减轻症状和预防并发症,而且也是为了改善病人预期寿命内的生活质量。在选择治疗方法时,重要的是先考虑疼痛的位置及其分布,以及是否有神经系统受累。脊髓受压是最具破坏性的并发症之一,一旦功能丧失,恢复的可能性很小。需要引起特别关注的受累部位是颅底骨,

可以出现各种各样的症状，其中包括复视、耳聋、吞咽困难、发音困难以及面部肌无力，颅神经在颌部受压可引起唇部和颏部麻木，影响进食。这种情况需要外照射放射治疗联合糖皮质激素。

对于有症状而且能够通过单一照射野进行治疗的孤立性病变，可推荐其行外照射放射治疗。根据病人的临床状态，选择单一高剂量照射(6～9Gy)就足够了。但是总的临床实用性很有限，因为转移性病变极少是孤立性的，而且其他未经治疗的区域在短时期内也常出现症状。对于那些非孤立性的病变，尚需要较大范围的照射野。对于那些扩散更为严重的病人，选择亲骨性放射性同位素是合适的。^{153}Sm-EDTMP（quadramet）释放的是β粒子和光子，半衰期约为22小时。当应用剂量为37MBq/kg(1mCi/kg)时，将有一半的剂量到达骨骼，有70%～95%的病人在两周内骨痛减轻，而且疗效可持续8～15周。^{89}Sr（metastron）是一种纯β放射源，半衰期为50天，在骨内释放1.46MeV电子，辐射范围2～3mm。单独应用对PSA水平有适度影响，但的确能使疼痛得到一定程度的缓解，效果与外照射放射治疗相似。随机比较性研究结果显示，应用同位素治疗的病人疗效可以遍布全身，与单独接受放射治疗的病人相比，发生新的疼痛区域或需要其他放射治疗的人数明显减少。研究证实，二磷酸盐冷冻治疗能够预防乳腺癌、肺癌和多发性骨髓瘤患者发生骨骼病变，疗效优于对照组。对前列腺癌也许有帮助。

参考文献

BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

CORDON-CARDO C et al: Distinct altered patterns of p27kip1 expression in benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. J Natl Cancer Inst 90:1284, 1998

GROSSFELD GD, COAKLEY FV: Benign prostatic hyperplasia: Clinical overview and value of diagnostic imaging. Radiol Clin North Am 38:31, 2000

MCCONNELL JD et al: The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 338:557, 1998

PROSTATE CANCER

ALBERTSEN PC et al: Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. JAMA 280:975, 1998

CARTER H et al: Prostate-specific antigen testing of older men. J Natl Cancer Inst 91: 1733, 1999

KATTAN MW et al: Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. J Clin Oncol 17:1499, 1999

OSOBA D et al: Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitxantrone and prednisone. J Clin Oncol 17:1654, 1999

POUND CR et al: Natural history of progression to metastases and death from prostate cancer in men with PSA recurrence following radical prostatectomy. JAMA 281:1591, 1999

SCHER HI, HELLER G: Clinical states in prostate cancer: Towards a dynamic model of disease progression. Urology 55:323, 2000

SELTZER MA et al: Comparison of helical computerized tomography, positron emission tomography and monoclonal antibody scans for evaluation of lymph node metastases in patients with prostate specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. J Urol 162:1322, 1999

96 何志嵩 译

睾丸肿瘤

睾丸的原发性生殖细胞肿瘤(GCT)发生自原始生殖细胞的恶性变，占全部睾丸肿瘤的95%。少数情况下，GCT发生自性腺外器官，包括纵隔、腹膜后，极罕见时发生自松果体。睾丸肿瘤因罹患人群年轻、肿瘤细胞分化的全能性及病变的可治愈性而引人关注。在所有新诊断的睾丸肿瘤患者中，90%以上将得到治愈。来自GCT治疗中积累的经验促进了疗效的提高。

发病及流行病学 在过去40年中，睾丸肿瘤的发病率有缓慢的增长，2000年美国新诊断出的睾丸GCT有将近6900例。睾丸肿瘤最常发生在20～40岁的男性，当50岁以上男性发现有睾丸肿物时首先应该考虑淋巴瘤，除非有证据证明是其他性质的肿瘤。GCT在白人男性中的发病率至少是非洲裔美国人的4～5倍，而斯堪地那维亚和新西兰的发病率又高于美国。

病因学及遗传 隐睾患者发生GCT的危险性高出普通人群数倍，而腹腔内隐睾的危险性又高于腹股沟部位的隐睾。如果可能的话，睾丸固定术应在青春期前完成。早期睾丸固定术可以减少发生GCT的危险，并且增加了保留住睾丸的可能性。对位于腹腔不能下降到阴囊内的隐睾应予以切除。在一侧睾丸发生了GCT的患者中，约有2%对侧睾丸还会发生原发性肿瘤。睾丸女性化综合征增加发生睾丸GCT的危险性，而Klinefelter综合征与纵隔GCT有关。

12号染色体短臂的等臂染色体[i(12p)]是所有各种组织类型的GCT都具有的特征性表现。多余的12号短臂以i(12p)或是12p畸变增加附着在标记染色体上的形式发生在几乎所有的GCT，但在12p上与发病有关的基因(组)尚未得到确认。

临床表现 一个睾丸无痛性包块是睾丸恶性肿瘤的特征性表现，更常见的情况是，患者表现为睾丸不适或肿胀，提示为附睾炎和/或睾丸炎，在这种情况下，试验性抗生素治疗是合理的。但是如果症状持续存在，或是遗留有异常表现，则有指征进行睾丸的超声检查。

无论何时，当考虑有睾丸恶性肿瘤以及睾丸有持

续性或痛性肿胀时，都应进行睾丸超声检查。如果发现睾丸肿块，应施行经腹股沟根治性睾丸切除术。由于睾丸发生自生殖脊，其血供及淋巴引流起自腹部而随睾丸降入阴囊，为避免打破解剖屏障和引起其他径路的转移，应采取经腹股沟的手术入路。

由腹膜后转移引起的背痛较为常见，须与肌肉骨骼原因引起的疼痛相区别。肺部转移造成的呼吸困难较少发生。患者血清中人绒毛膜促性腺激素(hCG)水平的上升可与男性乳腺发育相伴存。诊断的延误造成病变进展到较晚期，并且可能导致预后不良。

GCT 的分期判断包括测定血清甲胎蛋白(AFP)和 hCG。睾丸切除后应进行胸部 X 线和腹部及盆腔的 CT 检查，当怀疑有肺部结节、纵隔或肺门病变时需做胸部 CT。Ⅰ期病变局限于睾丸、附睾和精索，Ⅱ期病变局限于腹膜后(区域)淋巴结，Ⅲ期病变则超出腹膜后区域，包括膈上淋巴结和内脏器官。分期可以是临床分期或病理分期，前者指仅由体格检查、血液检查和影像检查所做出的分期，后者则是由手术结果得出的。

睾丸的区域引流淋巴结位于腹膜后，而右侧睾丸的血供源自大血管，左侧则源自肾血管。因此，右侧睾丸肿瘤最先累计的淋巴结是位于紧靠肾血管水平下方的下腔静脉腹主动脉间淋巴结，左睾丸肿瘤则最先影响左肾血管下方的主动脉旁淋巴结。两者的进一步转移方向都是向下方及对侧进行，较少见的情况是向肾门上方转移。淋巴转移可以进而向头侧影响膈肌脚后、纵隔后及锁骨上淋巴结。治疗取决于肿瘤的组织类型(精原细胞瘤或非精原细胞瘤)和临床分期(表 96-1)。

表 96-1 生殖细胞肿瘤的分期与治疗

分期	病变范围	治疗	
		精原细胞瘤	非精原细胞瘤
Ⅰ	仅限于睾丸，T1，无血管/淋巴管受累	放疗	RPLND 或观察
Ⅱ	T2-4 或有血管/淋巴管的受累	放疗	RPLND
ⅡA	淋巴结 < 2cm	放疗	RPLND 或化疗，然后常再做 RPLND
ⅡB	淋巴结 2～5cm	放疗	RPLND +/- 辅助性化疗或化疗后 RPLND
ⅡC	淋巴结 > 5cm	化疗	化疗
Ⅲ	远处转移	化疗	化疗，然后常需再进行手术(活检或切除)

病理 GCT 被分为非精原细胞瘤和精原细胞瘤两种亚型。非精原细胞性 GCT 最常见于 20～30 岁，可以表现为所有胚胎或成人的细胞分化类型，共包括四种病理：胚胎癌、畸胎瘤、绒癌和内胚窦(卵黄囊)瘤。绒癌来自滋养层细胞的恶性分化，均分泌 hCG，由细胞滋养层和合胞体滋养层两种成分构成。内胚窦瘤对应于胎儿卵黄囊的恶变，分泌 AFP。纯胚胎癌可以分泌 hCG 或 AFP 中的一种，也可以两种同时分泌，这种分泌功能提供了细胞分化的生化证据。畸胎瘤则由分化自两种以上胚层(外胚层、中胚层或内胚层)的体细胞所组成。上述四种病理类型的 GCT 可以是单一成分的，也可能与其他类型共同存在。非精原细胞性 GCT 容易较早转移到腹膜后淋巴结及肺部，患者中有三分之一的病变局限在睾丸(Ⅰ期)，三分之一有腹膜后转移(Ⅱ期)，三分之一有膈上淋巴结或脏器转移(Ⅲ期)。

精原细胞瘤占全部 GCT 的大约 50%，中位发病时间为 30～40 岁，临床上通常发展比较缓慢。多数患者(70%)为Ⅰ期病变，约 20% 为Ⅱ期病变，10% 为Ⅲ期病变，肺或其他脏器的转移少见。对于Ⅰ期病变和转移淋巴结最大径 < 5cm 的Ⅱ期病变，放射治疗是首选的治疗。如果肿瘤含有精原和非精原两种成分时，治疗方式取决于更具侵袭性的非精原细胞瘤成分。

肿瘤标记物 在治疗 GCT 患者的过程中，必需仔细检测血清中的肿瘤标记物 AFP 和 hCG。这些瘤标对于 GCT 的诊断、疗效监测和发现早期复发都是非常重要的。在将近 70% 的已有转移的非精原细胞瘤患者中，其血清 AFP 和/或 hCG 的水平升高。精原细胞瘤和非精原细胞瘤患者都可以有 hCG 浓度的升高，但 AFP 水平的上升仅见于非精原细胞瘤患者。对于精原细胞瘤患者而言，AFP 水平的升高表明其体内存在未被发现的非精原细胞瘤成分，应按非精原性 GCT 的原则进行治疗。血清乳酸脱氢酶(LDH)水平是适用于所有 GCT 患者的另一种瘤标，但其特异性不如 hCG 或 AFP。50%～60% 的有转移的非精原细胞瘤患者的 LDH 水平上升，而多达 80% 的晚期精原细胞瘤患者有 LDH 的升高。

应该在睾丸切除术前后测定 AFP、hCG 和 LDH 的水平。血清 AFP 和 hCG 浓度按照一级动力学衰减，hCG 的半衰期是 24～36 小时，AFP 为 5～7 天。在治疗及随

访过程中应对 AFP 和 hCG 进行连续监测。如果 hCG 和/或 AFP 再次上升，或者这些瘤标没能根据预知的半衰期下降，表明仍有肿瘤存在或复发。

治疗

Ⅰ期非精原细胞瘤 对于临床Ⅰ期肿瘤而言，如果睾丸切除术后的体检及影像学检查未发现有病灶，而血清 AFP 和 hCG 水平正常或正在向正常水平下降，对患者采取的处置措施既可以是保留神经的腹膜后淋巴结清除术(RPLND)，也可以是随诊观察。在临床Ⅰ期的非精原细胞瘤患者中，20%～50%有腹膜后淋巴结的受累，即病理Ⅱ期。根据原发肿瘤的病理情况决定是采取观察还是进行 RPLND，如果原发肿瘤的病理中没有侵犯血管或淋巴管并且病变局限在睾丸内(T1)，那么上述两种选择都是可行的，都可以使 95%以上的患者获得治愈；如果存在血管或淋巴管的受累，或是肿瘤侵犯到鞘膜、精索或阴囊(T2～T4)，则不可采取观察的方法。

RPLND 是去除睾丸区域淋巴结(腹膜后淋巴结)的标准手术，术中切除同侧原发部位的淋巴结及周围相邻部位的淋巴结群。标准的(改良的双侧术式)RPLND 需切除沿大血管向下至分叉部位的所有含淋巴结的组织，同时包括同侧髂淋巴结。该术式主要的远期合并症是逆向射精及不育。保留神经的 RPLND 术式通过辨别并切除体神经纤维的方法，可以避免损伤负责射精的交感神经，使将近 90%的患者可以保存正常的射精功能。对病理Ⅰ期的患者进行观察，只有 10%因复发而需要进一步的治疗。如果 RPLND 发现有腹膜后淋巴结受累，则需根据具体病理情况决定辅助性化疗的方案，后文中将作阐述。

对于临床Ⅰ期病变，如果没有血管及淋巴管的受累并且原发肿瘤是 T1 期，可以选择观察随诊，其中只有 20%～30%属于病理Ⅱ期，说明对大多数这类患者采取 RPLND 起不到治疗作用。虽然没有将观察和 RPLND 进行随机的对照试验，但所有的大宗病例数的研究结果表明，观察随诊可以获得与 RPLND 同样的长期生存率。成功的观察随诊需要患者有良好的顺应性，患者必须严格地定期进行胸部射线检查、体格检查、腹部 CT 和血清瘤标测定。复发的中位时间在 7 个月左右，超过 2 年的远期复发较为罕见。70%～80%的患者不复发，不用在睾丸切除术后再做其他的治疗，只有复发的患者才需要进一步的治疗。如果原发肿瘤是 T2～T4 期或有血管及淋巴管的受累，则应进行保留神经的 RPLND，在这部分患者中约有 50%是病理Ⅱ期的，注定会复发。

Ⅱ期非精原细胞瘤 对于有局限性同侧腹膜后淋巴结转移(淋巴结的最大径≤3cm)的患者，首选的治疗是进行改良的双侧 RPLND。病变经 RPLND 完全切除的病理Ⅱ期患者，几乎都能获得治愈。按标准进行的 RPLND 的术后复发率非常低。根据病变的程度，术后可以选择随诊观察或 2 个周期的辅助性化疗。对“少量”转移(转移淋巴结≤2cm 且受累淋巴结＜6 个)的患者，倾向于采取观察的方法，因为复发的可能性不到三分之一。但对于“大量”转移(转移淋巴结＞2cm 或受累淋巴结＞6 个或有淋巴结外的侵犯)的患者，因复发率超过 50%，故应进行 2 个周期的辅助性化疗，可以治愈≥98%的患者。化疗的效果良好，耐受性强，方案为：依托泊甙 100mg/m²/天，第 1～5 天；顺铂 20mg/m²/天，第 1～5 天；博来霉素 30U/天，第 2、9 和 16 天，或不用博来霉素；每 3 周为 1 个周期。

Ⅰ期和Ⅱ期精原细胞瘤 经腹股沟睾丸切除术后加腹膜后放疗可以治愈约 98%的Ⅰ期精原细胞瘤患者。放疗的剂量为较低的 2500～3000cGy，患者的耐受性良好，照射野内的复发率很低，可以忽略不计。有 2%的患者发生膈上或全身性复发。曾建议对Ⅰ期精原细胞瘤患者进行观察，研究表明复发率为 15%。复发的中位时间为 12～15 个月，观察期间发生的超过 5 年的晚期复发较非精原细胞瘤多见。复发后通常进行化疗。目前对临床Ⅰ期精原细胞瘤并不建议进行观察。

精原细胞瘤非巨块型腹膜后转移(ⅡA 或ⅡB 期)同样采取放疗，而对膈上区域不进行预防性照射。纵隔前复发并不常见。将近 90%的腹膜后有＜5cm 包块的患者可获得无复发生存。由于巨块型转移患者中至少有三分之一会复发，对ⅡC 期病变建议现进行化疗。

晚期 GCT 的化疗 对于ⅡC 期和Ⅲ期的 GCT 患者，不论何种病理类型都应进行化疗，每周期 100～120mg/m² 的顺铂加上依托泊甙的化疗方案可以获得 70%～80%的治愈率，化疗中是否用博来霉素则需参考危险性评估(见下文)的情况而定。单纯化疗可以使 60%的患者获得完全缓解，完全缓解指体检及影像学检查时病灶完全消失且 APG 及 hCG 水平正常超过 1 个月以上，另有 10%～20%的患者在经手术切除各部位的残留病灶后变为无瘤生存。减少顺铂用量将造成生存率的下降。

顺铂/博来霉素/依托泊甙方案(BEP)的毒性比较明显，尽管现代镇吐药物可以显著减少恶心及呕吐的程

度，多数患者都会发生恶心、呕吐和脱发。骨髓抑制常见，约有5%的患者因博来霉素的肺毒性而出现症状。因治疗引起的死亡率为1%～3%，包括中性粒细胞减少导致的败血症和博来霉素诱发的呼吸衰竭。很少因为骨髓抑制而减少药物剂量。长期的永久性损害包括肾毒性(肾小球滤过率降低和镁丢失)、耳毒性和中位神经病变。如果每周静脉注射博来霉素，有5%～10%的患者会出现Raynaud现象。有关小血管受损的其他表现的报告较少，包括一过性缺血发作和心肌梗塞。

影响化疗的危险因素 由于治疗会带来显著的毒性，而并非所有的患者都能获得治愈，根据患者治疗前的临床特点将其分为“低危险”组和“高危险”组。对低危险组患者而言，目的是在最小毒性下获得最大的疗效。而对高危险组患者来说，目的是在可耐受的毒性下确定更有效的治疗。

国际生殖细胞癌协作组(IGCCCG)提出了一个标准，将患者分为低、中、高三个危险组(表96-2)。根据是否存在肺脏外的脏器转移，精原细胞瘤患者被分为低度危险组或中度危险组，在精原细胞瘤患者中没有高度危险组，而瘤标高低不影响分组。非精原细胞瘤患者分低度、中度和高度危险三个组，分组的根据为原发灶的部位、是否有肺外脏器的转移和瘤标水平。

表96-2 IGCCCG对晚期生殖细胞肿瘤的危险性划分

危险性分组	非精原细胞瘤	精原细胞瘤
低度	性腺或原发于腹膜后，无肺外转移，AFP < 1000ng/ml，β-hCG < 5000mIU/ml，LDH < 1.5倍正常上限(ULN)	任何于原发部位，无肺外转移，任何水平的LDH及hCG
中度	性腺或原发于腹膜后，无肺外转移，AFP1000～10000ng/ml，β-hCG5000～50000mIU/ml，LDH 1.5～10×ULN	任何于原发部位，肺外转移，任何水平的LDH及hCG
高度	原发于纵隔，有肺外转移，AFP > 10000ng/ml，β-hCG > 50000mIU/ml，LDH > 10×ULN	无高度危险性患者

对于90%的低度危险GCT患者，4个周期的依托泊甙加顺铂(EP)或3个周期的PEB可获得持久的完全缓解，而急性和慢性毒性都很少。不用博来霉素不会产生肺毒性，当博来霉素的治疗限于9个星期之内时，肺毒性也很少发生。伴有中性粒细胞减少性发热的骨髓抑制不常见。因治疗导致的死亡率可以忽略不计。应用4个周期的BEP治疗时，约75%的中度危险组患者和45%的高度危险组患者可以获得持久的完全缓解。其他化疗方案的疗效都不如BEP，因此需要有更有效的治疗。

化疗后的手术 化疗后手术切除残留的转移灶是整个治疗方案中的一个组成部分。如果最初的病理是非精原细胞瘤并且瘤标已经正常，应切除所有的残留病灶。一般情况下，残留的腹膜后病灶需进行改良的双侧RPLND，术后会引起逆向射精。为清除纵隔、肺部或颈部病灶而进行开胸(单侧或双侧)或颈部清扫的情况较少。在切除下来的标本中，15%是精原细胞瘤、胚胎癌、卵黄囊瘤或绒癌等有活力的肿瘤，40%为成熟畸胎瘤，45%是坏死和纤维组织。在纵隔部位的残留肿瘤中以畸胎瘤和活肿瘤最为常见。如果残留的是坏死组织或成熟畸胎瘤，则不需做进一步的化疗。如果有活肿瘤但被彻底切除了，应加做2个周期的化疗。

如果原发病灶的病理是精原细胞瘤而不有成熟畸胎瘤成分，那么最常见的残留组织是坏死组织。对于腹膜后的残留病灶而言，由于有化疗后引起的广泛纤维化，进行彻底的RPLND从技术上是困难的。当影像学检查正常或残留病灶 < 3cm时，可以选择观察。而当残留病灶超过3cm时该如何治疗则存在争议，约25%的这种病灶存在活GCT。部分作者倾向于做切除术或活检，但放疗和随诊观察都是可行。

挽救性化疗 有20%～30%的晚期GCT患者在进行一线化疗后不能获得持久的完全缓解，顺铂、异环磷酰胺加长春花碱(VeIP)的二线联合化疗可以治愈约25%的患者。如果GCT是原发于睾丸，或属于一线含顺铂方案化疗后的复发，VeIP化疗就容易取得持久的完全缓解。反之，如果患者经一线化疗后未获得完全缓解，或肿瘤是原发于纵隔部位的非精原细胞瘤，VeIP化疗就难以奏效。对这部分患者适用于进行大剂量化疗。

大剂量化疗的药物配伍包括大剂量的卡铂(≥1500mg/m^2)和依托泊甙(≥1200mg/m^2)，加或不加环磷酰胺或异环磷酰胺。在外周血干细胞技术的支持下，25%～40%的异环磷酰胺挽救性化疗方案治疗失败的患

者能够获得完全性缓解。对于这部分患者，大剂量化疗是标准的治疗方法，其中约半数将获得持久的缓解，泰素(paclitaxel)对于经过上述治疗的患者仍是有效的，目前正在研究将泰素作为新的常规剂量或大剂量挽救性化疗方案的配伍成分。对于部分复发的患者，仍然有望获得治愈。

性腺外 GCT 及不明来源的中线癌

性腺外 GCT 患者的治疗和预后取决于肿瘤的组织病理类型及起源部位。所有拟诊为性腺外 GCT 的患者都应进行睾丸的超声检查。几乎全部经 BEP 或 EP 方案化疗的腹膜后或纵隔部位的精原细胞瘤患者都可获得持久的完全缓解。原发于腹膜后的非精原细胞性 GCT 患者的临床表现与原发性睾丸肿瘤患者的相似，然而经过仔细的检查后可以发现，约三分之二的患者有原发于睾丸的 GCT 的证据。相反，原发于纵隔的非精原细胞性 GCT 的预后不佳，标准的 4 周期 BEP 治疗只能治愈三分之一的患者。应将新诊断的纵隔非精原细胞瘤患者视为高危患者，宜采取可能更有效的临床实验性方案进行治疗。另外，纵隔非精原细胞瘤常合并血液系统疾患，包括急性髓细胞性白血病、骨髓发育不良综合征及与既往化疗无关的特发性血小板增多症。这些血液系统疾患非常难治。任何部位原发的精原细胞瘤都可能转变为其他类型的恶性肿瘤，如胚胎性横纹肌肉瘤或是腺癌，这被称为恶性转化。在转化后的细胞中发现了 i(12p)，表明起源于 GCT 细胞。

过去曾有报导，一组主要为男性的患者，患不明组织来源的分化不良的肿瘤，肿瘤发生于中线部位且不分泌 AFP 或是 hCG。标准的含顺铂的化疗治愈了 10%～25%的患者。25%的肿瘤有 i(12p)，证实其来源为原始的生殖细胞。这个发现还预示了对以顺铂为基础的化疗的反应及长期生存率。这些肿瘤是异质性的，其中还可能有神经上皮肿瘤和淋巴瘤。

生育

不育是 GCT 治疗后的一个严重问题。常常在治疗前就存在不育或生育能力的受损，至少有 50%的患者在诊断 GCT 时就有无精症或少精症。RPLND 会导致射精功能障碍，而含有顺铂的化疗可能损坏生殖细胞。保留神经的手术腹膜后交感神经得到保留而减少了逆向射精现象的发生。部位患者的生育功能在化疗后确实可以恢复，但由于生育功能受损的危险性太大，建议所有患者在放疗、化疗和 RPLND 前都做精液分析，并在精子库中冷冻保存精液。

参考文献

BOSL GJ et al: Testicular germ cell cancer. N Engl J Med 337:242, 1997

CHAGANTI RSK et al: Molecular biology of adult male germ cell tumors. In *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*, NJ Vogelzang, PT Scardino, WO Shipley, DS Coffey (eds). Baltimore, Williams and Wilkins, 1999

EINHORN LH et al: Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: A Southeastern Cancer Study Group protocol. J Clin Oncol 7:387, 1989

INTERNATIONAL GERM CELL CANCER CONSENSUS GROUP: International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol 15:594, 1997

LOEHRER PJ et al: Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. J Clin Oncol 16:2500, 1998

SIEGERT W et al: Germ cell tumors: dose-intensive therapy. Semin Oncol 25:215, 1998

97 张 岩 廖秦平 译

妇科恶性肿瘤

卵巢肿瘤

发病率和流行病学 在美国妇科恶性肿瘤中，卵巢上皮性癌是造成死亡原因最高的一种肿瘤。在 2000 年有 23100 例新发病例，14000 位女性死于卵巢癌。死于卵巢癌的患者比宫颈癌和内膜癌的总和还要多，占癌症死亡患者的 5%。

常见的卵巢上皮性癌的发生率随年龄而逐渐增加，高峰在 80 至 90 岁之间。与生殖细胞肿瘤和间质肿瘤不同，上皮性肿瘤较少发生于 40 岁以前。流行病学研究发现卵巢癌在工业化国家的发病率高，而且与卵巢功能紊乱有关，如不孕、未经产、多次流产以及使用促排卵药物如氯米芬。每一次妊娠可减少 10%的患卵巢癌的风险，哺乳和输卵管绝育似乎也可降低风险。口服避孕药可降低有家族史的妇女和一般人群的卵巢癌的风险。许多降低发病风险的因素都支持卵巢癌发病的“持续性排卵”的假说，该假说认为卵巢表面上皮的异常修复是卵巢癌发生的关键原因。绝经后妇女雌激素替代治疗似乎并没有增加卵巢癌的风险，但也有一项研究显示雌激素替代治疗 11 年以上者发病风险可有中度的增高。

在所有卵巢癌的患者中，5%患者有家族史，而且卵巢癌的家族史是一个重要的风险因子。一般人群的患病风险为 1.96%，有一个患病一级亲属的风险为

5%，有两个或两个以上患病一级亲属者的风险超过50%。目前主要有三种常染色体显性遗传型卵巢恶性肿瘤：(1)位点特异性遗传性卵巢癌综合征中的卵巢癌；(2)家族性乳腺癌-卵巢癌；(3)遗传性非息肉性结肠、直肠癌综合征(Lynch综合征)Ⅱ型即非息肉性结肠、直肠癌、子宫内膜癌和卵巢癌。

病因学和遗传学 遗传性(家族性)乳腺癌-卵巢癌的妇女有两个易感基因：位于17q12-21的BRCA-1和位于13q12-13的BRCA-2。以上两者均为抑癌基因，其蛋白产物可抑制肿瘤的生长。这两个基因都很大，已发现了很多种突变，多数为重排或无意义突变，86%者产生断裂的蛋白产物。其他许多突变其中包括很多无义突变的意义不明。BRCA-1或2发生关键突变累计卵巢癌发病风险为25%，而患乳腺癌的风险为50%，其家族中的男子患前列腺癌的风险也增高。

对卵巢上皮性癌的细胞遗传学研究发现染色体的结构改变比较复杂，常见的异常为1和1号染色体结构异常，3q、6q、11q、13q和17号染色体等位基因缺失。卵巢癌常见的癌基因异常有c-myc、H-ras、K-ras和neu。

卵巢肿瘤(通常为非上皮性肿瘤)经常是复杂遗传综合征的组成部分，Peutz-Jeghers综合征(胃肠道息肉伴粘膜皮肤色素沉着综合征)常伴发卵巢性索间质肿瘤和男性母细胞瘤，性腺发育不全(基因型46XY或Y嵌合体)常患性母细胞瘤，多发性痣样基底细胞癌的妇女患卵巢纤维瘤的危险增加。

临床表现和诊断 多数卵巢癌患者在疾病已播散出盆腔时才被初次诊断。出现腹痛、腹胀和泌尿系症状是疾病常已是晚期。当卵巢癌还局限时多无症状。但卵巢肿瘤逐渐增大时可造成尿频或便秘，少数卵巢肿瘤可发生扭转造成急腹痛需要开腹手术。与宫颈癌和内膜癌不同，早期卵巢癌较少出现阴道出血和排液。早期卵巢癌多由常规的盆腔查体发现无症状附件包块而发现。大多数卵巢增大，尤其是在绝经前妇女是经这种途径发现的，这种卵巢增大多数为良性功能性囊肿，其特点为一至三个月经周期后可消失。初经前和绝经后妇女的附件包块通常是病理性的。卵巢癌常为实性、不规则、固定的盆腔包块。其他附件区包块还包括子宫带蒂的肌瘤、子宫内膜异位症、卵巢良性肿瘤及肠道炎性包块。

对可疑卵巢癌患者应测定血清肿瘤标记物CA-125。CA-125是一种糖蛋白，分子量220至1000kDa，用放免法可测定外周血CA-125抗原水平，80%至85%的上皮性卵巢癌患者CA-125≥35U/ml。CA-125水平升高也可见于其他恶性肿瘤如子宫内膜癌、宫颈癌、输卵管癌、胰腺癌、乳腺癌、肺癌和结肠癌。某些良性病变如妊娠、子宫内膜异位症、盆腔炎及子宫肌瘤CA-125亦可升高。约1%健康妇女血清CA-125 > 35 U/ml，但如绝经后妇女有无症状盆腔包块且CA-125≥65U/ml其诊断的敏感性为97%，特异性为78%。

筛查 除晚期病例外，早期卵巢癌(Ⅰ期和Ⅱ期)通常可由目前的方法治愈，因此有效的监测手段可以提高疾病的治愈率。尽管盆腔检查偶尔可以发现早期病变，但它仍不是一种敏感的筛查方法。经阴道超声检查已逐步替代了检查速度慢、敏感性差的腹部超声，但应注意其假阳性相对高，尤其在绝经后妇女。在一项研究有67例Ⅰ期原发卵巢癌需经开腹手术确诊。彩色血流多普勒并配合阴道超声可以提高诊断的准确性，降低假阳性率。

CA-125也可作为一种筛查手段，但是有半数Ⅰ期和Ⅱ期的卵巢癌患者CA-125 < 65U/ml，而一些良性病变CA-125水平升高。其在很多研究中假阳性率和假阴性率都很高。

为了提高筛查的敏感性和特异性，常联合应用几种检查方法，如阴道超声并配合CA-125。一项研究对22000位妇女进行了检查，42人筛查阳性，其中11例卵巢癌(7例晚期癌)，8例筛查阴性者后来发展为卵巢癌。如果对每一个筛查阳性者都进行手术探察，过高的假阳性率将导致很多不必要的(如阴性开腹)开腹手术。国际卫生研究所不建议对没有高危因素的普通人群进行普查。经过尚无研究证明普查可以提高生存率，许多学者对有卵巢癌家族史或乳腺癌-卵巢癌综合征的妇女每年1次盆腔检查，测CA-125水平并配合阴道超声。

病理 卵巢肿瘤中卵巢上皮性肿瘤最常见(85%)，包括良性肿瘤(50%)、恶性肿瘤(33%)和低度潜在恶性肿瘤(16%)(即交界恶性肿瘤)。低度潜在恶性上皮性肿瘤细胞有恶性改变，但肿瘤细胞不侵入卵巢间质。75%以上的交界性肿瘤期别早且常见于较年轻女性。交界性肿瘤临床经过优于其相应的恶性肿瘤。

常见的卵巢上皮性肿瘤病理有5类：卵巢浆液性肿瘤(50%)、卵巢粘液性肿瘤(25%)、卵巢宫内膜样肿瘤(15%)、透明细胞瘤(5%)和勃伦那瘤(Brenner)(1%)，勃伦那瘤起源于泌尿道移行细胞。常见的卵巢上皮性良性肿瘤为卵巢浆液性瘤和粘液性瘤，多发于20～60岁，粘液性瘤一般较大(20～30cm)，浆液性瘤常双侧、囊性。

生这些激素的肿瘤。肽类激素通常由被翻译成较大的激素前体分子的 mRNA 编码，经过许多翻译后修饰，包括细胞分裂、糖基化和/或其他步骤。例如，前鸦片黑皮质素(proopiomelanocortin)可被分解成促肾上腺皮质激素(ACTH)、促脂素、内啡肽、促黑素细胞激素和/或脑啡肽，不同的细胞类型产生不同的产物。另外，有的细胞选择性利用信息剪接形式生产不同的蛋白质[如降钙素与降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide)]。

非内分泌器官的肿瘤细胞常常缺乏引导从激素前体到生物学上活跃的激素以分泌产物这一途径中的某些成分。一般来说，由于蛋白质合成中的缺陷或翻译后的改变，肿瘤细胞可能产生与正常激素结构上相关但生物学上活性较低的蛋白质。因此，在没有激素过剩临床综合征的肿瘤患者中，可以有血浆免疫反应性激素水平升高。

副肿瘤性内分泌综合征(paraneoplastic endocrine syndromes)的严重性常常与癌症的临床病程平行。然而，对某些良性肿瘤或进展缓慢肿瘤，其激素综合征可以是发病的主要原因。激素虽然由肿瘤细胞产生，但并不是很好的肿瘤标志物。人绒毛膜促性腺激素(HCG)在睾丸癌的某些类型中是一个可靠的肿瘤标志物，但没有其他激素用于量化肿瘤肿块。

大多数内分泌肿瘤综合征伴随源自神经内分泌组织或神经脊组织的肿瘤(小细胞肺癌、类癌)发生。解释激素由一个通常不产生它的肿瘤所产生的发生机制还不清楚。癌基因可以激活其他平常休止的细胞基因(包括编码激素的基因)。在迅速分裂的细胞中，可以允许正常甲基化(methylated)的无活性基因选择性的表达去甲基化(demethylation)。

恶性肿瘤的高钙血症

恶性肿瘤的高钙血症，即最常见的副肿瘤性内分泌综合征，大约占全部高钙血症的40%(第341章)。癌症高钙血症被分为由循环激素引起的恶性肿瘤体液性高钙血症(humoral hypercalcemia of malignancy, HHM)，或者由骨内肿瘤分泌的局部旁分泌因子(local paracrine factors)引起的局限性溶骨性高钙血症(local osteolytic hypercalcemia, LOH)。甲状旁腺激素相关肽(Parathyroid hormone-related peptide, PTHrP)几乎引起全部 HHM，而在骨骼中 LOH 的介质是由不同成分形成的。

发病机制 80%的恶性肿瘤高钙血症患者有 HHM，PTHrP 由 139～173 个氨基酸组成，末端氨基酸片段中最前 13 个氨基酸中的 8 个与甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)的末端氨基酸部分完全相同。PTHrP 与骨骼、肾脏中的 PTH 受体结合，引起骨吸收增多，骨形成减少，肾小管钙的重吸收增多，尿磷酸盐增多，尿中环腺苷酸水平升高，导致高钙血症。在患高钙血症的肿瘤患者中 80%在血浆中可以检测到 PTHrP。极少数患者曾被报道，有真正由异位产生的 PTH 引起的高钙血症。HHM 在淋巴瘤中可以由肿瘤产生的1,25-二羟基维生素 D 所引起。

20%的高钙血症患者有 LOH，这类高钙血症是由转移到骨或骨髓的肿瘤局部产生的激素或细胞因子所引起，这些因子增加肿瘤周围区域的骨吸收。可以在 LOH 中起作用的异位产生的激素包括：生长转化因子(transforming growth factors)α 和 β、白介素(IL)-1、IL-6、前列腺素以及肿瘤坏死因子。

临床表现 高钙血症(血钙水平≥2.6 mmol/L)[1] 的始发症状和体征包括萎靡不振、疲劳、精神错乱、食欲减退、骨痛、多尿、烦渴多饮、虚弱、便秘、恶心、呕吐。重度高钙血症(>3.5mmol/L)神经症状和体征包括精神错乱、嗜睡、昏迷以及死亡。HHM 相关性肿瘤是非小细胞肺癌、乳腺癌、肾癌、头颈部癌及膀胱癌。在鳞状细胞癌患者中 HHM 尤其普遍。高钙血症少见于首发者(<1%的患者)，但随着肿瘤进展变得更常见，在接近死亡时 10%～20%的患者出现高钙血症。在乳腺癌、骨髓瘤、淋巴瘤、白血病患者中，LOH 是形成高钙血症的原因，在乳腺癌高钙血症患者中，大约一半有 HHM，一半有 LOH。

诊断 出现高钙血症的肿瘤患者应当评价高钙血症的其他原因，包括使用噻嗪类利尿剂、维生素 D、或锂、甲状腺机能亢进、结节病。如果基础肿瘤控制，由免疫测定法测量的血清 PTH 升高，则提示为原发性甲状旁腺机能亢进，多达 10%的肿瘤高钙血症可以由原发性甲状旁腺机能亢进引起，而且也应该像其他甲状旁腺机能亢进一样治疗(第 341 章)。在没有骨转移时，正常的 PTH 水平及低血磷水平支持 HHM 的诊断，而在骨转移患者中正常 PTHrP 水平和正常血磷则支持 LOH 的诊断。

治疗

恶性肿瘤高钙血症患者中位生存时间只有 1～3 个月，当肿瘤经过适当的系统或局部治疗可能被控制时，

注 1：血钙测量用毫克分子/升，可以乘以 4 转化为毫克/分升，或乘以 2 转化为毫克当量/升。

应当实施干预以逆转高钙血症。

HHM 和 LOH 的治疗是相似的(第 341 章)。轻度至中度的高钙血症患者(2.7～3.5 mmol/L)可以每天用 2～4L 盐水水化和呋塞米预防血容量超负荷。二磷酸盐帕米磷酸钠(bisphosphonate pamidronate 90mg 静脉给予)减少破骨性骨吸收。利尿剂和帕米磷酸钠联合用药，90%的患者血钙可在 7 天内降到正常值，需要时可重复给药。在 LOH 患者中，糖皮质激素可以抑制促进骨吸收的细胞因子的产生。有精神状况改变的严重高钙血症[3.5mmol/L(>14mg/dl)]，可以用上述处理加上鲑降钙素治疗，4～8u/kg，肌内或皮下给药，每 12 小时一次，使用降钙素将在 24 小时内降低血清钙，而且在 LOH 患者中加用糖皮质激素可以延长其降钙作用。如果这些药物降钙无效，可以加上光辉霉素和硝酸镓(gallium nitrate)。

恶性肿瘤的低钠血症

恶性肿瘤的低钠血症(Na^+水平 < 130mmol/L]通常归因于精氨酸血管加压素(arginine vasopressin，AVP)的不适当分泌，并被称为抗利尿激素分泌异常综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion，SLADH)。少数情况下，心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide)引起低钠血症。

发病机制 小细胞肺癌是主要引起异位 AVP 分泌的肿瘤，AVP mRNA 被表达和翻译，并且产物被加工成分泌入循环中的九肽 AVP。异位产生的 AVP 在肾脏与受体结合，引起游离水潴留，结果血浆渗透压减低、尿渗透压升高(第 329 章)。

患 SIADH 的肿瘤患者大约 15%无 AVP 异位分泌的证据，在部分此类患者中，肿瘤分泌心房钠尿肽，此激素抑制近端肾小管钠的重吸收，并抑制肾素和醛固酮的释放。心房钠尿肽如何导致低钠血症还不清楚。

临床表现 SIADH 被普遍认为是常规血清化验中无症状的低钠血症，15%的小细胞肺癌患者、3%的头颈部癌患者以及 <1%的非小细胞肺癌患者在确诊时即存在 SIADH。低钠血症也可以出现在原发性脑瘤、血液恶性肿瘤、黑色素瘤、肉瘤，以及妇科、胃肠道、乳腺、前列腺和膀胱的肿瘤。轻度低钠血症的症状包括注意力集中困难、疲劳、恶心、呕吐、食欲减低、虚弱以及头痛。重度低钠血症(<120mmol/L)可以引起精神错乱、嗜睡、昏迷、癫痫发作及死亡。

诊断(又见第 329 章) 低钠血症(血钠 <130mmol/L)和尿浓缩(渗透压 >300mosm/L)的患者疑有 SIADH。患者血容量正常，未用利尿剂并且甲状腺及肾上腺功能正常。尿等渗不会出现烦渴。如果血糖、甘油三酯或蛋白水平高，可以出现假性低钠血症(pseudohyponatremia)。除了肿瘤，其他能引起 SIADH 的情况包括：中枢神经系统疾病、肺部感染、正压通气、气胸、哮喘及一系列药物，包括化疗药(长春新碱、长春花碱、顺铂、环磷酰胺、米尔法兰)、噻嗪类利尿药、卡马西平、抗抑郁药、尼古丁及麻醉剂。

治疗

治疗应该直接针对基础肿瘤，肿瘤未控或不能控制的患者适合每日液体摄入量限制到 500ml。这样限制，大多数患者可以在 7 天内矫正低钠血症，但是延长限制液体时间对病人是困难和不舒服的。口服去甲金霉素(demeclocycline 600～1200mg/d)可能在阻断 AVP 效应上有作用，但是能引起尿量不足。其他可以用来治疗低钠血症的药物包括大仑丁(dilantin)和锂。

少数患者发展到重度低钠血症并出现精神状况改变。这些患者应该用生理盐水水化和呋塞米利尿治疗。如果这些措施无效，可以通过中央途径给予 3%的盐水，联合呋塞米利尿以预防血容量过多。很少需要高张盐水并且必须缓慢给予，应该每天监测几次液体平衡及电解质，而且每小时钠的升高限制到 0.5mmol/L，以预防桥脑溶解(第 329 章)

异位 ACTH 综合征

肿瘤细胞异位分泌的 ACTH 引起占总数达 15%的柯兴综合征(Cushing syndrome)以及发生在肿瘤患者中的大多数柯兴综合征(见第 328、331 章)。在少数患者中，柯兴综合征由异位分泌的促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone，CRH)引起，CRH 刺激垂体释放 ACTH。

发病机制 当肿瘤细胞中前鸦片黑皮质素(pro-opiomelanocortin) mRNA 被表达时，241 肽激素前体(241-amino-acid prohormone)被翻译并加工成各种分子，在某些病例中，包括可以被分泌入循环中的 39 肽激素 ACTH。异位产生的 ACTH 引起肾上腺过度分泌糖皮质激素和盐皮质激素。

临床表现 女性占异位 ACTH 综合征患者的 50%，以及垂体柯兴病患者的 90%。因此，男性柯兴综合征除由脑垂体肿瘤引起外，更可能由异位 ACTH 引起。因为盐皮质激素过量，异位柯兴综合征患者常常在初发时有低钾性碱中毒，这是柯兴病中很少见到的。异位

ACTH综合征其他常见表现包括虚弱、高血压以及高血糖。在患有增长缓慢肿瘤(如类癌)的异位ACTH综合征患者中，除新陈代谢异常外，可以出现向心性肥胖、满月脸、色素过度沉着、多毛症等典型特征。

异位ACTH综合征最常归因于小细胞肺癌(占50%)、支气管类癌(10%)、胸腺类癌(thymic carcinoid tumors)或胸腺瘤(10%)、胰岛细胞瘤(10%)、嗜铬细胞瘤或其他神经脊肿瘤(5%)，或甲状腺髓样癌(5%)。约2%的小细胞肺癌和支气管类癌患者在诊断时有异位ACTH综合征。小细胞肺癌合并异位ACTH综合征的患者生存率低于不合并异位ACTH综合征者，并且更可能出现机会性感染。

诊断(又见第328、331章) 异位ACTH综合征通常有尿中游离皮质醇水平升高、大剂量地塞米松(8mg/d)治疗后不降低的特性。然而，在20%～30%的异位ACTH综合征患者中，给予大剂量地塞米松后尿中皮质醇水平下降大于50%，一半以上的患者血中ACTH水平显著升高。如果此试验未提供异位ACTH综合征确定性证据，两侧颞骨岩部下静脉采样将显示岩部静脉血中ACTH水平升高，给予CRH后不增高。

治疗

异位ACTH综合征的治疗应该直接针对其基础肿瘤：小细胞肺癌给予化疗、类癌则手术切除或放疗。某些异位ACTH综合征患者经过广泛评价，无肿瘤证据，此类病人应该对症治疗并定期成像研究，密切随访，因为他们也许患有生长缓慢的肿瘤，已经接受外科切除。

抑制肾上腺类固醇生成的药物包括酮康唑和美替拉酮，酮康唑(400～1200mg/d)能使2/3的患者尿中皮质醇分泌减少一半以上，美替拉酮(1～4g/d)也降低尿中皮质醇分泌。状态较好、临床表现用药物未控的患者可以考虑行肾上腺切除术。

异位肢端肥大症

生长激素释放激素(growth hormone-releasing hormone, GHRH)的异位产生是异位肢端肥大症的主要原因(第328章)。

发病机制 GHRH被加工成40氨基酸多肽和44氨基酸多肽(40- and 44-amino-acid peptides)，并在垂体中与受体结合，使生长激素的生成增加，生长激素在外周组织中增加胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)-1的生成。少数异位肢端肥大症患者归因于肿瘤生长因子自身的异位分泌。

临床表现 异位肢端肥大症的症状和体征发展经过数年，包括手套和袜子的尺寸渐增、面部损形、关节痛、闭经-溢乳，或者阳痿、高血压、肌无力和糖尿病。被报道的异位肢端肥大症患者少于100例，占全部肢端肥大症的1%或更少。与异位肢端肥大症相关的肿瘤包括支气管类癌、胰岛细胞瘤以及肺癌、乳腺癌、结肠癌和肾上腺癌。

诊断 在肿瘤患者中，如果怀疑肢端肥大症的临床诊断，其血清GHRH、IGF-1以及抑糖性生长因子(glucose-suppressed growth hormone, GH)水平应该能被测量出(第328章)。有GHRH水平升高和肢端肥大症的患者患有异位肢端肥大症。没有肿瘤证据的GHRH水平升高患者，应该接受中枢神经系统、胸部、腹部成像术，以寻找隐蔽肿瘤。低GHRH水平、高GH水平，并且IGF-1水平升高的肿瘤患者应该接受垂体和下丘脑磁共振成像(MRI)，如果未检测到垂体肿瘤，GH可能由已知肿瘤直接分泌。然而，并非所有分泌生长激素的垂体肿瘤都能被成像技术证实。

治疗

异位肢端肥大症的治疗应该直接针对基础肿瘤，包括对类癌以及胰岛细胞瘤患者的手术切除或放射治疗。奥曲肽(octreotide，生长抑素八肽，100～250μg，Q8h)抑制垂体分泌生长激素，用它可以获得异位肢端肥大症的药物控制。奥曲肽使大约2/3的患者产生症状改善。

男性乳腺发育

在男性中检测出的男性乳腺发育，大约3%是由肺癌和睾丸癌异位分泌hCG或雌激素引起的(337章)。hCG的异位分泌是引起副肿瘤性男性乳腺增生最常见原因，hCG通过刺激睾丸间质细胞起作用，使雌激素合成量增多。或者，在少数情况下，肿瘤(如肝细胞瘤或带有绒毛膜癌成分的生殖细胞瘤)含有芳香酶活性将循环中的雄激素转化为雌激素。间质细胞和滋养细胞(sertoli cell)肿瘤也可以分泌雌二醇。在全部病例中，雌激素对睾酮的比率增加导致乳腺组织增殖和男性乳腺发育。其他与异位男性乳腺发育很少相关的肿瘤包括支气管类癌、肠道类癌和小细胞肺癌。

大约5%的患睾丸绒毛膜癌的男性出现乳腺增大。无明显肿瘤时，出现男子乳腺发育的男性应该作睾丸细致检查并检测血清hCG。有睾丸肿块的患者应该接

受腹股沟睾丸切除术，以便诊断和治疗。如果体检未发现睾丸肿块，应该用超声检查睾丸。hCG 升高但无睾丸肿块的患者，应该对性腺外生殖细胞肿瘤进行评估。

治疗

肿瘤相关性男性乳腺发育的治疗应该直接针对基础肿瘤。化疗用于睾丸癌，手术切除及放疗用于类癌和胰岛细胞瘤。在睾丸癌成功治疗的患者中，3/4 的病例男性乳腺发育完全吸收。

非胰岛细胞瘤低血糖症

非胰岛素异位产生引起的低血糖症(就像在胰岛细胞瘤患者中那样)，可以伴随大而生长缓慢的肉瘤、间皮瘤和肝细胞癌出现(334 章)。在大多数非胰岛细胞瘤患者中，IGF-2 的异位产生是形成低血糖症的原因。异位产生的 IGF-2 抑制肝脏中的糖原分解和糖原异生，抑制脂肪分解，增加糖的外周利用，借此导致低血糖症。IGF-2 也可以充当肿瘤的自分泌生长因子。

大的肉瘤(1 ~ 10kg)患者可能出现低糖血症，特别是禁食患者，可以出现头痛、疲劳、精神错乱、癫痫发作。大肉瘤、低血糖的患者可能患有非胰岛细胞瘤性低血糖症。虽然 IGF-2 蛋白或 mRNA 在肿瘤组织中可以检测到，但诊断通常在临床领域做出，因为 IGF-2 的血浆水平是典型地不升高，IGF 结合蛋白可能增加。

治疗

非胰岛细胞性低糖血症的治疗应该直接针对基础肿瘤：手术切除或放射治疗。肿瘤不能成功切除或放射治疗的患者，可以时常口服补给或经常性静脉给葡萄糖。

血液学综合征

在大多数骨髓增生障碍患者中，粒细胞、血小板及嗜酸性粒细胞计数的升高，是由基础病所致的骨髓成分增生引起的，而不是归咎于副肿瘤综合征。在实体瘤患者中，副肿瘤性血液学综合征比内分泌综合征更少被赋予适当的特色，因为在大多数此类肿瘤中(表 100-2)，可信赖的异位激素或细胞因子还未被识别。副肿瘤综合征的严重性与肿瘤病程相平行。

红细胞增多症

肿瘤细胞异位产生的促红细胞生成素引起大多数副肿瘤性红细胞增多症。异位产生的促红细胞生成素在骨髓中刺激血红细胞生成，升高红细胞压积。肿瘤细胞产生的其他淋巴因子和激素可以刺激促红细胞生成素的释放，但是还未被证实能引起红细胞增多症。

表 100-2 副肿瘤性血液学综合征

综合征	蛋白质	与综合征相关的代表性肿瘤
红细胞增多症	促红细胞生成素	肾癌
		肝癌
		小脑血管母细胞瘤
粒细胞增多症	G-CSF	肺癌
	GM-CSF	胃肠道癌
	IL-6	卵巢癌,泌尿生殖器癌
血小板增多症	IL-6	肺癌胃肠道癌
		乳腺癌
		卵巢癌
		淋巴瘤
嗜酸性粒细胞增多症	IL-5	淋巴瘤
		白血病
		肺癌
血栓性静脉炎	不明	肺癌
		胰腺癌
		胃肠道癌
		乳腺癌
		泌尿生殖器癌
		卵巢癌
		前列腺癌
		淋巴瘤

大多数红细胞增多症患者有红细胞压积升高(男性 >52%，女性 > 48%)，这在常规血细胞计数中被检测到。大约 3% 的肾细胞癌患者、10% 的肝细胞瘤患者以及 15% 的小脑血管母细胞瘤患者有红细胞增多症。在大多数病例中，红细胞增多症是无症状的。归咎于肾细胞癌、肝细胞瘤及中枢神经系统肿瘤的红细胞增多症患者应作红细胞总数测量，如果红细胞总数升高，那么应该测量血清促红细胞生成素水平。患者有一个恰当的肿瘤，有一个升高的促红细胞生成素水平，而且对红细胞增多无其他解释(例如：引起 O_2 亲合力增加的血红蛋白病，第 106 章)，则此患者患有副肿瘤综合征。

治疗

肿瘤的成功切除常常消除红细胞增多症。如果肿瘤既不能切除，也不能用放疗或化疗有效地治疗，静

脉切开放血术(phlebotomy)可以控制红细胞增多症引起的任何症状。

粒细胞增多症

大约30%的实体瘤患者有粒细胞增多(粒细胞计数 > 8000/μl)。在大约一半的粒细胞增多症合并肿瘤的患者中，粒细胞增多症有一个可识别的非副肿瘤性病因(感染、肿瘤坏死、使用糖皮质激素等)。其他患者尿及血清中有蛋白质，刺激骨髓细胞生长。来自肺癌、卵巢癌及膀胱癌患者的肿瘤及肿瘤细胞株已经被证实产生粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞-巨细胞集落刺激因子(GM-CSF)、和/或 IL-6。然而，在大多数患者中，粒细胞增多症的病因并无特征，粒细胞增多症患者几乎全部无症状，而且，白细胞分类计数无中性粒细胞向不成熟细胞的移位(shift)。粒细胞增多症出现于40%的肺癌和胃肠道癌患者、20%的乳腺癌、30%的脑瘤和卵巢癌以及10%的肾细胞癌患者中。晚期疾病患者比早期疾病患者更可能患粒细胞增多症。

副肿瘤性粒细胞增多症不需要治疗，其基础肿瘤被成功治疗后粒细胞增多症即消除。

血小板增多症

35%的血小板增多症患者(血小板计数 > 400 000/μl)有一个肿瘤的基础诊断。作为副肿瘤性血小板增多症病因的一个候选分子，IL-6 在体外和体内都刺激血小板生成。一部分患有肿瘤和血小板增多症的患者，有血浆 IL-6 水平升高。另一个候选分子是血小板生成素，一个刺激巨核细胞增生和血小板生成的肽类激素。在大多数病例中，血小板增多症的病因还未被确定。血小板增多症患者几乎全部无症状。在癌症患者中，血小板增多症与血栓形成无明确地联系。

血小板增多症出现于40%的肺癌和胃肠道癌、20%的乳腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌以及10%的淋巴瘤患者中。血小板增多症患者比无血小板增多症患者更可能有晚期疾病，并且预后更差。副肿瘤性血小板增多症无须治疗。

嗜酸性粒细胞增多症

嗜酸性粒细胞增多症出现在1%的肿瘤患者中。来自淋巴瘤或白血病患者的肿瘤及肿瘤细胞株，可以产生 IL-5，刺激嗜酸性粒细胞生长。在淋巴瘤和白血病中，IL-5 转录的激活可能涉及第5染色体长臂的易位，这些基因对 IL-5 和其他淋巴因子定位绘图(map)。

嗜酸性粒细胞增多症患者没有代表性的症状。嗜酸性粒细胞增多症出现于10%的淋巴瘤患者、3%的肺癌患者，以及偶尔出现于宫颈癌、胃肠道癌、肾癌及乳腺癌患者中。嗜酸性粒细胞计数显著升高的患者(> 5000/μl)可出现呼吸急促和喘鸣。胸部X线摄片可能显示来自嗜酸性粒细胞在肺部浸润及活动的弥漫性肺浸润灶。

治疗

确定性治疗是直接针对其基础肿瘤的：应该切除肿瘤或者用放射或化疗治疗。在出现嗜酸性粒细胞增多症所致的呼吸急促患者中，大多数口服或吸入糖皮质激素可消除症状。

血栓性静脉炎

深部静脉血栓形成和肺栓塞是肿瘤患者最常见的血栓情况。游走性或复发性血栓性静脉炎可以是肿瘤的最初临床表现。出现深部静脉血栓形成或肺栓塞的患者中，大约15%有一个肿瘤诊断(第117章)。外周静脉血栓形成与内脏肿瘤共存，特别是胰腺癌，称之为特鲁索综合征(Trousseau syndrome)。

发病机制 肿瘤患者易患血栓性栓塞，因为他们常常卧床休息或不活动，而且肿瘤可能阻塞或减慢血流，除此之外，通过肿瘤细胞或相关的炎性细胞释放的前凝血质(procoagulants)或细胞因子，或者通过血小板附着或集聚，凝血可以被加强。介导增加血栓栓塞危险的特异性分子还未被确认。

临床表现 出现深部静脉血栓形成的肿瘤患者，常常出现下肢肿胀或疼痛，查体显示压痛、温热和发红。出现肺栓塞的患者则出现呼吸困难、胸痛和晕厥，查体显示心动过速、紫绀和低血压。有深部静脉血栓形成或肺栓塞诊断而无肿瘤病史的患者，大约5%在一年内获得肿瘤诊断。与血栓栓子发病相关的最常见肿瘤包括：肺癌、胰腺癌、胃肠道癌、乳腺癌、卵巢癌，以及泌尿生殖器癌、淋巴瘤和脑瘤。接受全麻手术的肿瘤患者，有20%～30%的深部静脉血栓形成的危险。

诊断 在肿瘤患者中，通过下肢静脉阻抗体积描记(impedance plethysmography)或双向加压超声波检查(bilateral compression ultrasonography)作出深部静脉血栓形成的诊断。有未压缩静脉段的患者则有深部静脉血栓形成。如果加压超声波检查正常而临床高度怀疑深部静脉血栓形成存在，应该作静脉造影以寻找腔内充盈缺损。在肿瘤患者中，D-二聚体(D-dimer)升高不像在

无肿瘤患者中那样是深部静脉血栓形成的前兆。症状和体征提示肺栓塞的患者，应该作胸部X线片、心电图、动脉血气分析、通气－血流灌注扫描进行评估。有不匹配的节段灌注缺损的患者有肺栓子。通气-血流灌注所见模棱两可的患者应该如上所述评估下肢深部静脉血栓形成。如果检测到深部静脉血栓形成，应该抗凝治疗。如果未发现深部静脉血栓形成，应考虑作肺血管造影。

无肿瘤诊断的患者，以血栓性静脉炎或肺栓子为首发疾病出现的，无须附加肿瘤试验，除非有令人担心的病史和体检。按照一些可能的原发部位，在无症状的患者中作诊断性试验是浪费的。然而，如果血栓对标准疗法是难治性的或者在不寻常的部位，或者，如果血栓性静脉炎是游走性或复发性的，则提示应该努力查找基础肿瘤。

治疗

有深部静脉血栓形成或肺栓塞诊断的肿瘤患者，最初治疗应该静脉用未分离肝素(unfractionated heparin)或者低分子量肝素至少5天，并且1～2天内开始用苄丙酮香豆素钠(coumadin)，苄丙酮香豆素钠剂量应该调整到INR为2～3。有近端深部静脉血栓形成和肝素抗凝相对禁忌证(出血性脑转移或心包积液)的患者，应该考虑在下腔静脉放置一个滤过器(格林菲尔德滤器，Greenfield filter)，以预防肺栓塞。苄丙酮香豆素钠应该用3～6个月。接受较大手术操作的肿瘤患者应该考虑肝素预防或者使用充气靴(pneumatic boots)。接受化疗的乳腺癌患者以及带有植入式导管的患者，应该考虑预防(苄丙酮香豆素钠1mg/d)。

皮肤副肿瘤综合征在第57章讨论。神经副肿瘤综合征在第101章讨论。在第93章给出功能性内分泌肿瘤更广泛的讨论。

参考文献

BARTTER F, SCHWARTZ W: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med 42:790, 1967

BODY JJ et al: Current use of bisphosphonates in oncology. International Bone and Cancer Study Group. J Clin Oncol 16:3890, 1998

BRAUNSTEIN GD: Gynecomastia. N Engl J Med 328:490, 1993

EZZAT S: Acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 26:703, 1997

JOHNSON BE et al: A prospective study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. Am J Respir Crit Care Med 156:1669, 1997

LEE AY et al: Clinical utility of a rapid whole-blood D-dimer assay in patients with cancer who present with suspected acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 131:417, 1999

LEVINE MN, LEE AY: Treatment of venous thromboembolism in cancer patients. Semin Thromb Hemost 25:245, 1999

NEWELL-PRICE J et al: The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocr Rev 19:647, 1998

WINQUIST EW et al: Ketoconazole in the management of paraneoplastic Cushing's syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropin production. J Clin Oncol 13:157, 1995

101 神经系统副肿瘤综合征

张彦芳 译

概述

神经系统副肿瘤综合征(paraneoplastic neurologic syndromes，PNNS)是指远隔部位的肿瘤通过免疫和其他机制引起的神经系统病症。不包括有肿瘤、转移瘤、条件性致病微生物感染、药物和放射治疗的并发症及营养失调等因素直接损害神经系统引起的表现。其临床表现常有特征，可能是急性或亚急性起病，在数周甚至数天出现神经系统症状，重者致残。

与自身抗体有关的神经系统副肿瘤综合征分为：(1)部分临床表现由肿瘤包含的表面抗原或具有抗原性的细胞内蛋白引起。(2)肿瘤分泌的抗体引起单克隆丙种球蛋白病。每个亚组都具有典型的临床、病理和免疫特征(表101-1)。有些神经系统副肿瘤综合征目前尚未找到特异性的抗体或靶抗原，还不能据此分类，包括淋巴瘤引起的运动神经病、亚急性坏死性肌病、坏死性肌病和皮肌炎。

神经系统副肿瘤综合征与肿瘤的时间关系并不一致，可在肿瘤被发现之前或之后的数周、数月，有时甚至数年出现。与肿瘤的相关程度也因不同的综合征、不同肿瘤和临床过程而各有不同。有些副肿瘤综合征，如Hu抗体引起的感觉神经元疾病与肿瘤的相关程度很高。而在Lambert-Eaton肌无力综合征(LEMS)中，大约只有50%的病人与肿瘤相关，其中有吸烟史的老年病人与肿瘤的相关程度可能较高。有些病人可能没有肿瘤，但是，在大多数情形下，对一个先前健康的副肿瘤综合征病人应进行全面的检查以发现相关的肿瘤。

与神经系统副肿瘤综合征有关的肿瘤的恶性程度差异也很大。引起亚急性坏死性肌病的肿瘤常是恶性度高而疗效差，而引起其他综合征的肿瘤往往恶性度低、体积小，而疗效好。这些病人的远期预后往往取决于副肿瘤综合征的治疗效果。引起重症肌无力的胸腺瘤就属于此类。有些，如与小细胞肺癌和Hu抗体相

关的神经系统副肿瘤综合征，如果病人体内出现自身抗体，则可能会抑制肿瘤生长而利于预后。

表 101-2 显示，某些综合征与一些特殊类型的肿瘤有关，但一种特定的肿瘤可以引起不止一种副肿瘤综合征。比如，小细胞肺癌就可引起一系列不同的综合征，包括边缘系统脑炎、小脑性共济失调、斜视性阵挛/肌阵挛、坏死性脊髓病、感觉神经元疾病、植物神经病和 Lambert-Eaton 综合征。

表 101-1 出现自身抗体的神经系统副肿瘤综合征的一般特征

特征		肿瘤蛋白是抗原靶点		
		细胞内抗原	细胞膜表面抗原	肿瘤产生的抗体
临床	疾病部位	中枢神经系统	神经或肌肉	周围神经
		有时周围神经	中枢神经罕见	有时肌肉
	病程	亚急性起病→稳定	亚急性起病→稳定	缓慢进展
	治疗	几乎无效	免疫调节，多种治疗	免疫调节，细胞毒性
	病理	神经细胞死亡	膜功能紊乱	轴突或髓鞘损害
			局灶性神经或肌细胞损害	
	典型病症	感觉神经元病(Hu)	重症肌无力	运动神经元病(IgM 抗 GM_1)
		小脑共济失调(Yo)	LEMS	抗 MAG 神经元病(IgM)
		边缘系统脑炎(Hu;Ma2)	Isaac 神经性肌紧张	POEMS 综合征
				冷球蛋白血症
				淀粉样变性病
抗原	部位	PNNS 靶点；肿瘤	PNNS 靶点；肿瘤	PNNS 靶点
		细胞核或胞浆	细胞膜表面	细胞表面
	类型	RNA 结合蛋白	递质受体	糖脂
		高尔基相关蛋白	离子通道	糖蛋白
抗体	部位	血清	血清	血清
		CSF	CSF 中一般无	
	类型	多克隆 IgG	多克隆 IgG	单克隆 IgG
				IgM；已知靶点
				IgG 或 IgA；？靶点
	病原	罕有	常有	可能有
肿瘤类型		小细胞肺癌	小细胞肺癌	MGUS
		妇科肿瘤	胸腺瘤	淋巴瘤
		睾丸肿瘤	淋巴瘤	
肿瘤合并率		几乎总是 80%-95%	不定：10%-70%	几乎都有

注：LEMS 指 Lambert-Eaton 综合征；GM_1 指 GM_1 神经节苷脂；MAG 表示髓质相关糖蛋白；CSF，指脑脊液；POEMS 代表包括多神经病、器官肿大，内分泌病、M-蛋白和皮肤改变的一组病症；MGUS 表示意义不明的单克隆丙种球蛋白病。PNNS 指神经系统副肿瘤综合征。

表 101-2 神经系统副肿瘤综合征

综合征	特　征	抗　体	肿瘤/百分率
脑			
边缘系统脑炎	亚急性起病	Hu	SCLC，睾丸癌
	意识混乱		乳腺癌，结肠癌，
	记忆丧失		膀胱肿瘤和淋巴瘤
	颞叶癫痫		
脑干脑炎	眩晕	Hu	SCLC
	小脑性共济失调		
	眼球震颤		
	复视 凝视麻痹		
小脑变性	小脑性共济失调，构语障碍	Yo	卵巢和子宫肿瘤，
		Tr	SCLC，何金杰病

胆管、或肝脏的原发肿瘤所引起，或者由胆管周围淋巴结或肝实质转移性疾病所引起。引起胆道梗阻的最常见转移性肿瘤是胃癌、结肠癌、乳腺癌和肺癌。黄疸、浅色大便、黑尿、瘙痒以及体重减轻是常见的症状。疼痛和继发性感染在恶性胆管梗阻中不常见。超声、CT、或者经皮肝穿刺、或内镜逆行性胆管造影术可能识别胆道梗阻的部位和性质。

治疗

仅仅在抵抗医药治疗、严重吸收障碍或者感染的致残性瘙痒症患者中需要姑息性干预。X线照相引导下的支架放置、手术分流、或者放疗联合或不联合化疗，可以减轻梗阻。应该根据梗阻部位(近端的与远端的)、肿瘤类型(放疗敏感性、化疗敏感性、或两者均不敏感的)以及患者的一般情况选择治疗形式。在无瘙痒者中，胆道梗阻可能是死亡的一个主要的无症状原因。

脊髓压迫

脊髓压迫发生在5%～10%的癌症患者中。在大约10%的患者里，硬膜外肿瘤是恶性肿瘤的首发临床表现。基础癌症通常在首诊期间被认定，肺癌是最常见的原发性恶性肿瘤。

比起骨骼的任何其他部位，转移瘤更经常地累及脊柱。肺癌、乳腺癌以及前列腺癌，是最频繁的冒犯者。多发性骨髓瘤也有一个脊柱累及的高发病率。胸椎是最常见的部位(70%)，接下来是腰骶椎(20%)和颈椎(10%)。多部位受累最常发生在乳腺癌和前列腺癌患者中。当椎体转移或椎弓根增大并压迫下面的硬膜时，产生脊髓损伤。脊髓压迫的另一个原因是脊柱旁病损通过椎间孔直接蔓延。这些病例通常包括淋巴瘤、骨髓瘤或儿科肿瘤。归因于血性传播的脊髓实质转移是罕见的。

脊髓压迫患者最常见的首发症状是局限性背部疼痛和压痛，归因于脊椎的肿瘤累及。疼痛通常在其他神经系统体征出现之前数天或数月出现，运动及咳嗽或喷嚏时加重。患者仰卧时疼痛加重，通过这一事实可以与椎间盘疾病的疼痛相区别。神经根痛不如局限性背痛常见，并且出现较晚。神经根痛在颈部及腰骶区可以是单侧的或双侧的，来自胸神经根的神经根痛经常是双侧的，并且常常被患者描述为环绕胸腹部的束带样缩窄感。典型的颈神经根痛向手臂放射；在腰部区域，放射痛传向腿部，肠道和膀胱失控可能是其存在的症状，但通常在病程晚期出现。

在体检时，由直腿抬高、曲颈或叩击脊椎诱发的疼痛，可以帮助确定脊髓压迫水平，患者出现四肢或躯干麻木以及感觉异常、对针刺感觉丧失与对振动或位置感觉丧失一样常见。感觉缺失区的上限通常在压迫部位下面一或二个脊椎。运动性所见包括无力、强直状态以及肌肉伸展异常。跖伸肌反射的存在反映出压迫显著。深腱反射可能活跃。运动和感觉缺失通常先于括约肌失调。有自主性功能障碍的患者可能出现肛门张力减弱、会阴感觉减弱以及膀胱膨胀。提肛反射或球海绵体反射丧失进一步证实脊髓受累(圆锥或马尾)。在可疑患者中，排泄后尿残余量可以有所帮助。残余量超过150 ml提示膀胱功能障碍。自主性功能障碍是一个不理想的预后因素。有递增性神经系统症状的患者，应该频繁地作神经学检查，以及迅速的治疗干预。

出现背部疼痛的癌症患者，应该尽可能快的评估脊髓压迫(图102-2)。在开始治疗时步行及仍有括约肌控制的患者中，治疗更常成功。患者应该作神经系统检查和脊柱平片。那些体格检查提示脊髓压迫的患者，应该立即开始接受地塞米松(24 mg，静脉给予，每6小时1次)。

神经根侵蚀〔“猫眼征”(the “winking owl” sign)〕是脊椎肿瘤最早的放射学所见。其他的X线照相改变包括根间距离增宽、椎骨破坏、溶解性或硬化性病变、锥体毛糙、椎体塌陷。椎体塌陷并非肿瘤存在的可靠指示物，大约20%的椎体塌陷病例，尤其是在老年患者和绝经后妇女中的椎体塌陷，并不归因于癌症，而是归因于骨质疏松。而且，在脊柱平片上正常外观也不除外癌症诊断。骨扫描在检测脊髓压迫上的作用是不明确的，此方法灵敏，但比脊柱X线照相特异性低。

MRI提供的脊髓全长影像是有帮助的，在T1加权相影像中，脊髓、脑脊髓和硬膜外病损之间记录下良好的对照。由于在展示骨髓被肿瘤替代上的敏感性，MRI能显示一个椎骨的哪些部分被肿瘤累及(椎体、椎弓根、椎板、棘突)。MRI也可以看到椎管内压迫脊髓的硬膜外肿块。T2加权相影像对论证髓内病状是最有益的。钆增强的MRI有助于表示和描述髓内疾病的特性。MRI在检测有脊髓压迫的硬膜外转移性疾病上与脊髓X线摄影加脊髓X线造影后CT一样好或者更好。应该为磁共振图像差或不能迅速进行MRI的患者预定脊髓X线摄影。CT在与脊髓X线摄影结合时，能增强小范围脊椎破坏的检测。

在未知原发肿瘤的脊髓压迫患者中，一个初步的

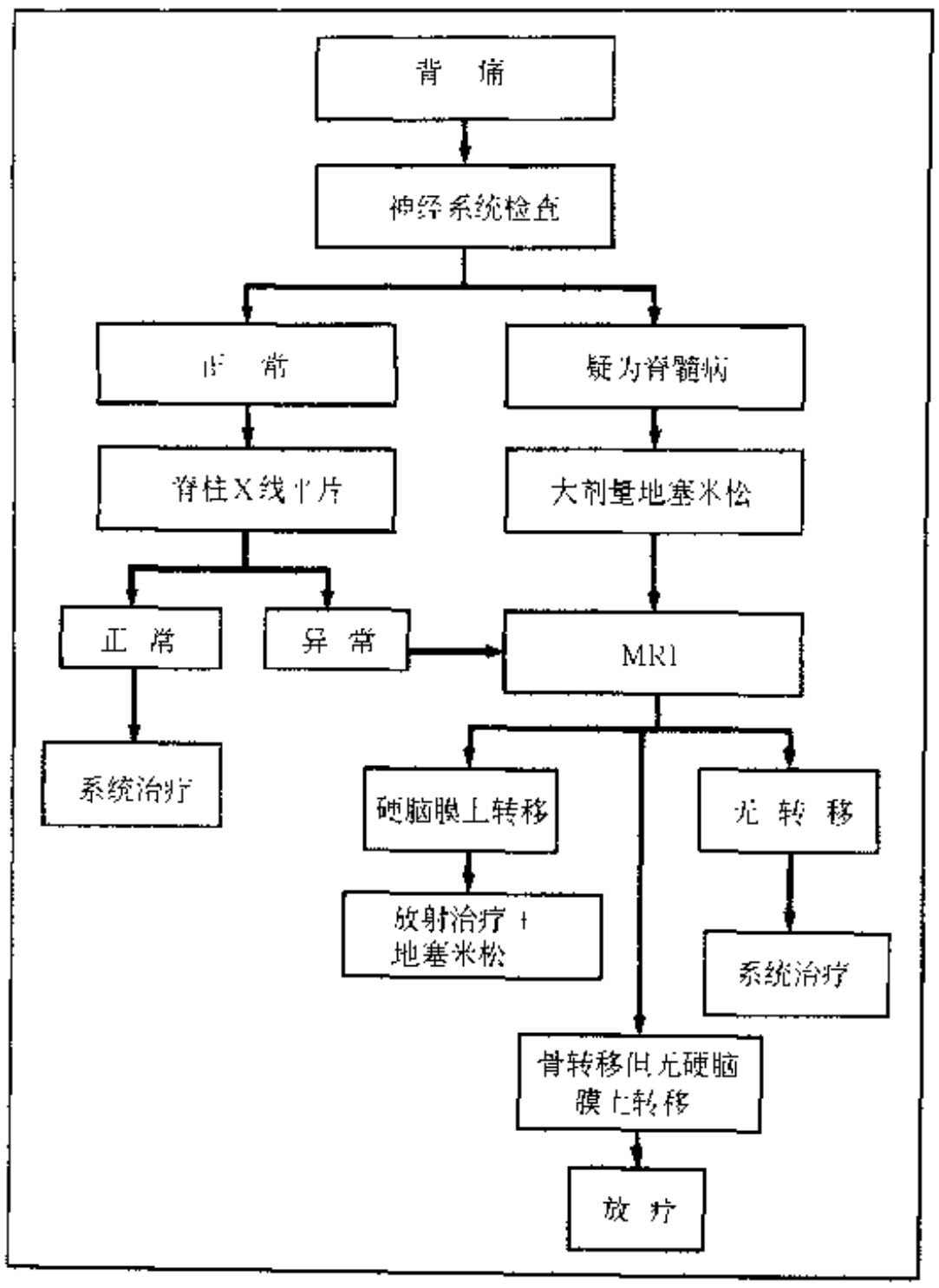


图 102-2 癌症患者背部疼痛的处理。

检查包括胸部 X 线照相、乳房 X 线照相、前列腺特异抗原的测定以及腹部 CT，通常揭示其基础肿瘤。

治疗

脊髓压迫患者的治疗目的是疼痛的缓解，以及神经功能的恢复(图 102-2)。

通常，对脊髓压迫的最初治疗是选择放疗加糖皮质激素。治疗时仍然可走动的患者，多达 75% 的将继续保持步行，但只有 10% 的半身不遂患者恢复步行能力。手术干预指征包括病因未明、放疗失败、某种放疗抵抗的肿瘤类型(如黑色素瘤或肾细胞癌)、病理性骨折脱位以及神经症状迅速进展。一直到最近，椎板切除术(laminectomy)都是转移性脊髓压迫的标准操作，虽然结果不佳。现在，椎板切除术将仅用于组织诊断，以及在没有脊椎疾病的情况下，去除硬膜外后侧局限性附着物。因为大多数硬膜外脊髓压迫归咎于前侧或前外侧硬膜外疾病，沿着肿瘤切除前侧椎体，随后固定脊柱，已经取得良好的结果和低死亡率。同一部位先前已行放疗，以及不是手术对象的化疗敏感性肿瘤，在这些患者中，化疗可以起一定的作用。

肿瘤的组织学对痊愈和存活都是一个重要的决定者。急促发病和迅速进展是预后不良的特征

颅内压增加

大约 25% 的癌症患者死于颅内转移。最常转移到脑的肿瘤是肺癌、乳腺癌和黑色素瘤。脑转移常常出现在系统性疾病存在时，并且经常引起严重症状、残疾和早期死亡。

转移性脑瘤的体征和症状与其他颅内扩张性病变相似：头痛、恶心、呕吐、行为变化、癫痫发作、局灶性进行性神经系统变化。有时候发病突然，类似中风，突然出现头痛、恶心、呕吐、神经缺损，这种情形通常归咎于转移瘤内出血。黑色素瘤、生殖细胞肿瘤和肾细胞瘤，颅内出血的发病率特别高。肿瘤及其周围水肿可引起脑脊液循环阻塞，致使脑积水。颅内压增高患者可以有视神经盘水肿，合并视力障碍及颈强直。当肿块增大时，脑组织也许穿过固定的颅骨开口移位，产生各种各样的疝出综合征。

CT 和 MRI 在诊断脑转移上同样有效。有对比的 CT 应该用作一个筛查操作。CT 扫描显示脑转移为大小不等的多发性增强病灶，周围区域伴有低密度水肿。如果通过对比增强的 CT 见到一个单个的病灶或没见到转移灶，应该作脑 MRI。钆增强的 MRI 在显示小病灶上，尤其是在脑干或小脑，比 CT 更灵敏。

治疗

如果出现脑疝的体征和症状(尤其是头痛、嗜睡、和视神经盘水肿)，患者应该作气管插管、并增强通气，以保持 PCO_2 在 25～30mmHg 之间，并且接受甘露醇输注(1～1.5 g/kg)，每 6 小时一次。地塞米松对所有有症状的脑转移患者是最好的初始治疗(见上)。多发病灶的患者应该接受全脑放疗。脑外疾病已经控制的单个脑转移灶患者，可以作手术切除，随后全脑放疗，尤其是假如他们低于 60 岁。如果可能，应该切除放疗抗拒的肿瘤。立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery)对不易接近或复发的病变是有效的治疗，用 γ 刀(gamma knife)或直线加速器，在 MRI 上见到电离辐射的多个小的、适宜的准直光束摧毁病灶。有脑积水的颅内压升高患者，可受益于放置分流器。

肿瘤性脑膜炎

肿瘤累及脑膜，是原发性中枢神经系统(CNS)肿瘤

和转移到 CNS 的肿瘤的一个并发症。癌症患者的发病率估计在 3% ~ 8%。黑色素瘤、乳腺癌，以及肺癌、淋巴瘤(包括 AIDS 相关性)和急性白血病是最常见的原因。

患者出现典型的多灶性神经体征和症状，包括头痛、步态异常、精神改变、恶心、呕吐、癫痫发作、后背和神经根痛、四肢无力。体征包括颅神经麻痹、四肢无力、感觉异常和跟腱深反射减低。

诊断是通过在脑脊液(CSF)中找见恶性肿瘤细胞做出的。然而，高达 40% 的患者可以有 CSF 细胞学假阴性。几乎总是出现 CSF 蛋白水平升高(在 HLTV-1 相关性成人 T 细胞白血病中除外)。神经系统体征和症状与肿瘤性脑膜炎一致，有 CSF 细胞学阴性但 CSF 蛋白水平升高的患者，在诊断被否决之前，应该反复行脊椎穿刺术至少 3 次，以重复细胞学检查。MRI 可以显示脑积水，或者脑膜光滑或结节状增强。

肿瘤性脑膜炎的发生，通常出现在 CNS 以外的肿瘤未控的背景中，因此预后不佳(中位生存时间 10 ~ 12 周)。然而，转移性脑膜炎的治疗可以成功缓解症状和控制 CNS 传播。

治疗

鞘内化疗，通常甲氨蝶呤、阿糖胞苷、噻替哌通过腰椎穿刺或室内储存器(Ommaya)给药，一周 3 次，直至 CSF 无肿瘤细胞为止，然后给予一个月的一周 2 次注射，接下来一个月一周 1 次注射。阿糖胞苷的一种持续释放剂型(Depocyte)比惯常剂型有较长的半衰期，并且更加有效。在实体瘤中，乳腺癌对治疗最敏感。来自急性白血病或淋巴瘤的肿瘤性脑膜炎患者，如果系统性疾病能够被去除，其 CNS 疾病可能治愈。

癫痫发作

发生在肿瘤患者中的癫痫发作可以由肿瘤本身、代谢障碍、放疗损伤、脑梗塞、化疗有关的脑病、或 CNS 感染所引起。CNS 转移性疾病是肿瘤患者中癫痫发作的最常见原因。在 6% ~ 29% 的病例中，癫痫发作是 CNS 转移的一个首发症状，大约 10% 的 CNS 转移患者最终产生癫痫发作。前额病灶的存在与早期癫痫发作相关，大脑半球症状的存在增加晚期癫痫发作的危险。早期和晚期癫痫发作都不常见于颅后窝病变患者。癫痫发作也常见于黑色素瘤 CNS 转移的患者。细胞毒药物如依托泊苷(etoposide)、白消安和苯丁酸氮芥引起癫痫发作是非常罕见的。

治疗

癫痫发作归因于 CNS 转移的患者，已经被证明应该接受苯妥英抗惊厥治疗。不建议预防性抗惊厥治疗，除非患者处于晚期癫痫发作的高度危险之中。应该密切监测血浆苯妥英水平，并且据此调整剂量。

脑内白细胞淤滞

脑内白细胞淤滞(Intracerebral leukocytostasis, Ball 病)是急性白血病(尤其是骨髓性白血病)的一个潜在的致命性并发症，当外周血原始细胞计数 > 100 000/ul 时可以发生。由于如此高的原始细胞计数，血液粘度增加，血流缓慢，原始白血病细胞能够侵袭穿过内皮，并引起脑出血。患者可能遭受木僵、头晕、视力障碍、共济失调、昏迷或猝死。给予 600cGy 的全脑放射可以保护对抗此并发症，并且能够接着迅速制定抗白血病治疗。此并发症并不是与慢性淋巴细胞性白血病或者慢性骨髓性白血病相关联的高白细胞计数的一个特征。

咯血

咯血可以由非恶性肿瘤情况引起，但是肺癌占咯血病例的一大部分。高达 20% 的肺癌患者在其病程中的某些时候有咯血。来自类癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌和黑色素瘤的支气管转移可以引起咯血。出血量通常难以测量。大量咯血被定义为在 48 小时内出血量超过 600ml。出现呼吸困难时，咯血应该紧急治疗。患者常常能够断定出血发生在哪里。他们应该被出血侧向下安置、给予补氧以及接受急诊支气管镜检查。如果发现病变部位，患者不是经受一个确定性的手术操作就是用钕：钇-铝-石榴石激光(Nd:YAG)治疗病灶。外科的选择权是首选的。在 75% ~ 90% 的患者中，支气管动脉栓塞术可以控制活动性出血，使得确定性手术操作做起来更加安全。在 20% ~ 50% 的患者中，未行确定性手术的栓塞术与再出血相关。在血液恶性肿瘤中，肺出血有或没有咯血经常与真菌感染有关，尤其是曲霉菌属(Aspergillus sp)。粒细胞减少症解决之后，曲霉病肺浸润可以形成空洞，并引起大咯血。如果可能的话，应该纠正血小板减少症和凝血缺陷。

气道阻塞

通常，气道阻塞是指在主干支气管或以上水平的堵塞，可以要么由腔内肿瘤生长所致，要么由气道外压迫所致。如果阻塞是在喉的近端，气管造口术可能

挽救生命。对更远端的阻塞，尤其是内部病变不完全阻塞气道，支气管镜激光治疗、光动力疗法或者支架，在大多数患者中能产生立即缓解。然而，放射疗法(不是外部电子束放射就是近距放射治疗)与糖皮质激素一起给予，也可以打开气道。有症状的外部压迫可以通过支架缓解。

新陈代谢性急诊

高钙血症

高钙血症是最常见的副肿瘤性综合征(见第100及341章)，出现在大约10%的晚期癌症患者中。最常与肺癌、乳腺癌、头颈部癌、肾癌，以及与多发性骨髓瘤、某些B和T细胞淋巴瘤相关。

骨释放钙增加是导致高钙血症的主要因素。通过破骨细胞的增殖和活动的刺激，骨吸收显著增加，骨形成未受到相同的刺激。通过远端肾小管钙的重吸收增加，肾脏可以起一个重要作用。由肿瘤产生的甲状旁腺激素相关肽(PTHrP)，在癌症中有作为高钙血症介质的重要作用。PTHrP与甲状旁腺激素(PTH)最初的13个氨基酸有80%的相同，在此区域负责与PTH受体结合。PTHrP通过PTH激素受体作用在成骨细胞和肾小管细胞，刺激骨吸收和肾脏保钙，导致高钙血症。血浆中PTHrP水平增高，也见于大多数血钙过高的骨转移患者，其高钙血症传统上解释为由肿瘤产生的溶骨因子所致的局部骨质溶解。转化生长因子(transforming growth factors)、细胞因子(白介素1和6)，以及其他未知因子，可能起一个参与作用。由肿瘤产生的真正的“外源性”PTH是罕见的。在淋巴瘤中，肿瘤的一个维生素D相关性产物也可以增加钙在肠道中的吸收。

在癌症患者中，高钙血症的临床表现是非特异性的，包括疲劳、食欲减退、便秘、烦渴、肌肉无力、恶心和呕吐，这些可能轻率的归于恶性肿瘤本身，或者归于对它的治疗。实验室评价应该包括血清电解质、钙、磷酸盐以及白蛋白的测量。低白蛋白血症在恶性肿瘤中常见，影响总的血清钙浓度。如果离子化的钙水平不能获得，那么血清校正钙浓度应该用下列公式计算：

血清校正钙 = 血清测定钙

+0.8(4.0 − 测定的血清白蛋白)

大多数恶性肿瘤高钙血症患者有明显的恶性肿瘤证据，而且他们的血清PTH水平受抑制。PTHrP和血清1,25-二羟维生素D的测量无指示作用。常规血清化学评估不能区别高钙血症的恶性或非恶性原因

治疗

并非所有的中到重度高钙血症(校正钙≥12mg/dl)患者都应该治疗，治疗的决策将依据患者的生活质量、当前症状以及癌症进一步治疗的前景。直接针对高钙血症的治疗，仅在癌症治疗可达到有效的患者中延长生命，虽然如此，治疗可能仍被需要，以减少症状和提高生活质量。有症状的高钙血症，治疗首先是静脉内用生理盐水，以恢复衰竭的血容量-出现时可能低于正常4~8L，再水化通常对钙水平几乎无影响，产生的中位减少仅仅1 mg/dl。抗再吸收的药物对降低破骨细胞活性和控制高钙血症是必要的。二膦酸盐，骨吸收的有效抑制剂，易于使用。事实上，在降低血清钙水平上无副作用，并且快速有效。帕米膦酸钠是最有效的商品化二膦酸盐，帕米膦酸钠的推荐剂量对中度高钙血症(校正钙12~13.5 mg/dl)是60 mg，对重度高钙血症(校正钙> 13.5 mg/dl)是90 mg，此剂量一次给予，输注超过4或24小时。

抗利尿激素分泌异常综合征(SIADH)

SIADH归因于精氨酸血管加压素由肿瘤细胞的产生，并被赋予低钠血症、尿容积渗透克分子浓度不适当地高于血浆容积渗透克分子浓度以及在没有血容量不足时尚尿钠排泄的特色。必须排除肾、肾上腺和甲状腺功能不全，因为这些病症也能有低钠血症出现，并损害尿的稀释。血清低尿素水平和低尿酸水平在区别来自肾低灌注相关情况的SIADH上是有帮助的(见第100和329章)。

已经报道一大批恶性肿瘤引起SIADH。外源性血管加压素的分泌，可以出现在38%左右的小细胞肺癌中，也常常产生促肾上腺皮质激素。在小细胞肺癌患者中，低钠血症的存在致使预后不佳。SIADH也可以由各式各样的其他情况引起，例如CNS和肺的病症，以及某些手术操作。许多种药物也已经显示产生SIADH，包括抗抑郁药、血管紧张素转换酶抑制剂以及细胞毒药物，如长春新碱、长春瑞宾(vinorelbine)、异环磷酰胺、环磷酰胺、顺铂、左旋咪唑和米尔法兰(melphalan)。大多数SIADH患者是无症状的。症状和体征的严重性与低钠血症的程度及其发展速度相关。早期变化包括食欲减退、抑郁、嗜睡、易怒、精神错乱、肌肉无力和显著的人格改变。当血浆钠水平降至110mEq/L以下时，

伸肌跖反应、反射消失、假性球麻痹可能是显著的，进一步减少可以引起昏迷、惊厥和死亡。

治疗

对 SIADH 最佳的治疗是治疗其基础恶性肿瘤。如果不可能，则可以采用其他的治疗方法，如限制水量或者给予去甲金霉素(demeclocycline,900 ~ 1200 mg per os bid)、尿素和碳酸锂(300 mg per os tid)。去甲金霉素通常首先使用。去甲金霉素和锂在远端肾小管抑制血管加压素的作用。来自低钠血症的癫痫发作或昏迷患者，可能需要生理盐水输注加呋塞米，以增加自由水清除率。钠的校正速度应该缓慢(每小时 0.5 ~ 1 mEq/L)，以预防迅速的液体转移和中心性脑桥髓鞘破坏。应该密切监测血清钙水平，以避免低钙血症。

乳酸性酸中毒

乳酸性酸中毒是癌症的一个少见并且可能致死的代谢性综合征。在许多恶性肿瘤中，合并败血症和循环衰竭的乳酸性酸中毒是一个临终前常见事件。在不存在低氧血症时，乳酸性酸中毒可以出现在白血病、淋巴瘤、或实体瘤患者中。肝脏广泛的肿瘤累及出现在大多数病例中，肝功能改变可能是形成乳酸盐积聚的原因。可以见到呼吸急促、心动过速、精神状态改变及肝大。血清乳酸水平可达到 10 ~ 20mEq/L (90 ~ 180 mg/dl)。治疗是针对基础疾病的。乳酸性酸中毒的危险来自酸中毒，而不是乳酸盐。如果酸中毒非常严重，或者氢离子生成非常迅速并且不受控制，应该增加碳酸氢钠。预后差。

低血糖

持续的低血糖偶尔与胰岛细胞瘤以外的肿瘤相关。通常这些肿瘤较大，并且常常是间质起源的肿瘤，或者肝细胞瘤或肾上腺皮质瘤。间质瘤通常局限在腹膜后腔或胸腔。在这些患者中，迟钝、精神错乱以及行为畸变出现在吸收后期，并可以在肿瘤诊断以前出现。低血糖归咎于肿瘤胰岛素样生长因子的生产过剩，这是一种与胰岛素原结构异体同形的肽类激素，但仅有其大约 1% 的生物效应。另外，出现来自肝转移的肝功能障碍以及肿瘤糖消耗增加，可以促成低血糖。如果肿瘤不能切除，则给予葡萄糖、糖皮质素或胰高血糖素的低血糖治疗，普遍有症状的缓解。

低血糖可以是假性的，来自白血病、骨髓增生性疾病、类白血病反应的白细胞过多，或者集落刺激因子治疗，可以增加抽血后葡萄糖在试管中的消耗，导致假性低血糖。

肾上腺皮质功能不全

在癌症患者中，肾上腺皮质功能不全可能未被认识，因为其症状如恶心、呕吐和直立性低血压是非特异性的，并可能错误的把它们归为癌症进展，或归为癌症治疗。可以发生原发性肾上腺皮质功能不全，归因于两侧腺体都被转移瘤替代(肺癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、淋巴瘤)、两侧腺体都摘除、或者归因于在合并败血症或抗凝中的出血性坏死。肾上腺皮质类固醇合成受损出现在用米托坦(mitotane)、酮康唑、氨鲁米特(aminoglutethimide)、或研究性药物苏拉明治疗癌症的患者中，或者出现在糖皮质激素治疗中经历快速减量的患者中。转移性替代很少引起原发性肾上腺皮质功能不全，就像一个隐蔽恶性瘤的首发临床表现。尸检时在高达 5% 的癌症患者中发现垂体或下丘脑转移，但相关的继发性肾上腺皮质功能不全是罕见的。患者突然停止醋酸甲地孕酮治疗(对癌症恶病质)可以出现来自垂体-肾上腺轴中枢性抑制的阿狄森危象(Addisonian crisis)，血清皮质醇和促肾上腺皮质激素水平降低。

急性肾上腺皮质功能不全是可能致死的。可疑肾上腺危象的治疗在血清皮质醇和 ACTH 水平取样后即开始(见第 331 章)。

治疗相关性急症

肿瘤溶解综合征

肿瘤溶解综合征是一个公认的临床实体，由高尿酸血症、高钾血症、高磷酸盐血症、乳酸性酸中毒以及低钙血症的不同组合赋予其特征，由大量迅速增殖的肿瘤细胞的破坏所引起。急性肾功能衰竭因为此综合征经常发生。肿瘤溶解综合征常常与 Burkitt 淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病以及其他高分级淋巴瘤的治疗有关，但也可以见于慢性白血病，以及罕见的实体瘤。此综合征已经在氟达拉滨(fludarabine)和克拉立平(cladribine)治疗后的慢性淋巴细胞白血病患者中见到。肿瘤溶解综合征通常发生在化疗期间或化疗后不久(1 ~ 5 天)。恶性肿瘤自发坏死很少引起肿瘤溶解综合征。

高尿酸血症可以出现在化疗时。有效的治疗加速肿瘤细胞的破坏，并导致来自核酸转换的血清尿酸水平增高。由于产酸的局部环境，尿酸能沉淀在肾小管、

肾髓质和集合管，导致肾功能衰竭。乳酸性酸中毒和脱水可能促成尿酸在肾小管中沉淀。在尿中发现尿酸结晶是尿酸性肾病的有力证据。在高尿酸血症肾病患者中，尿的尿酸对尿肌酐比值 > 1，在其他原因的肾功能衰竭患者中 < 1。

高磷酸盐血症，可以由肿瘤细胞溶解、细胞内磷酸盐池的释放所引起，对血清钙产生相互抑制，引起严重的神经肌肉易激惹和搐搦。磷酸钙在肾脏中的沉积以及高磷酸盐血症，可以引起肾功能衰竭。钾是细胞内主要的阳离子，肿瘤细胞的大量破坏可以导致高钾血症。在肾功能衰竭患者中，高钾血症可以迅速成为生命威胁，它可以引起室性心律失常和猝死。在 Burkitt 淋巴瘤患者中，将要发生肿瘤溶解综合征的可能性与肿瘤负荷和肾功能有关。高尿酸血症和血清高乳酸脱氢酶水平 LDH（> 1500 u/L），都与肿瘤总负荷相关，也与肿瘤溶解综合征的危险性相关。在处于肿瘤溶解危险的患者中，预处理评估应该包括全血计数、血清化学评估和尿液分析。因为血液抽出后细胞的溶解，高白细胞和血小板计数可以人为地升高钾水平（“假性高钾血症”）。在这些病例中，应该注意血浆钾而不是血清钾。在假性高钾血症中，没有心电图异常出现。在肾功能基线异常的患者中，应该用超声仪和/或 CT 评估肾脏和腹膜后区域。应该密切观察尿量。

在处理此综合征时，认识和预防危险是最重要的步骤(图 102-3)。轻视积极的预防，可能发生肿瘤溶解综合征和/或少尿或无尿的肾功能衰竭。透析常常是必要的，并且应该在病程早期考虑，首选血液透析。尿酸水平降低到 < 10 ~ 20mg/dl 后预后优良，并且肾功能恢复。

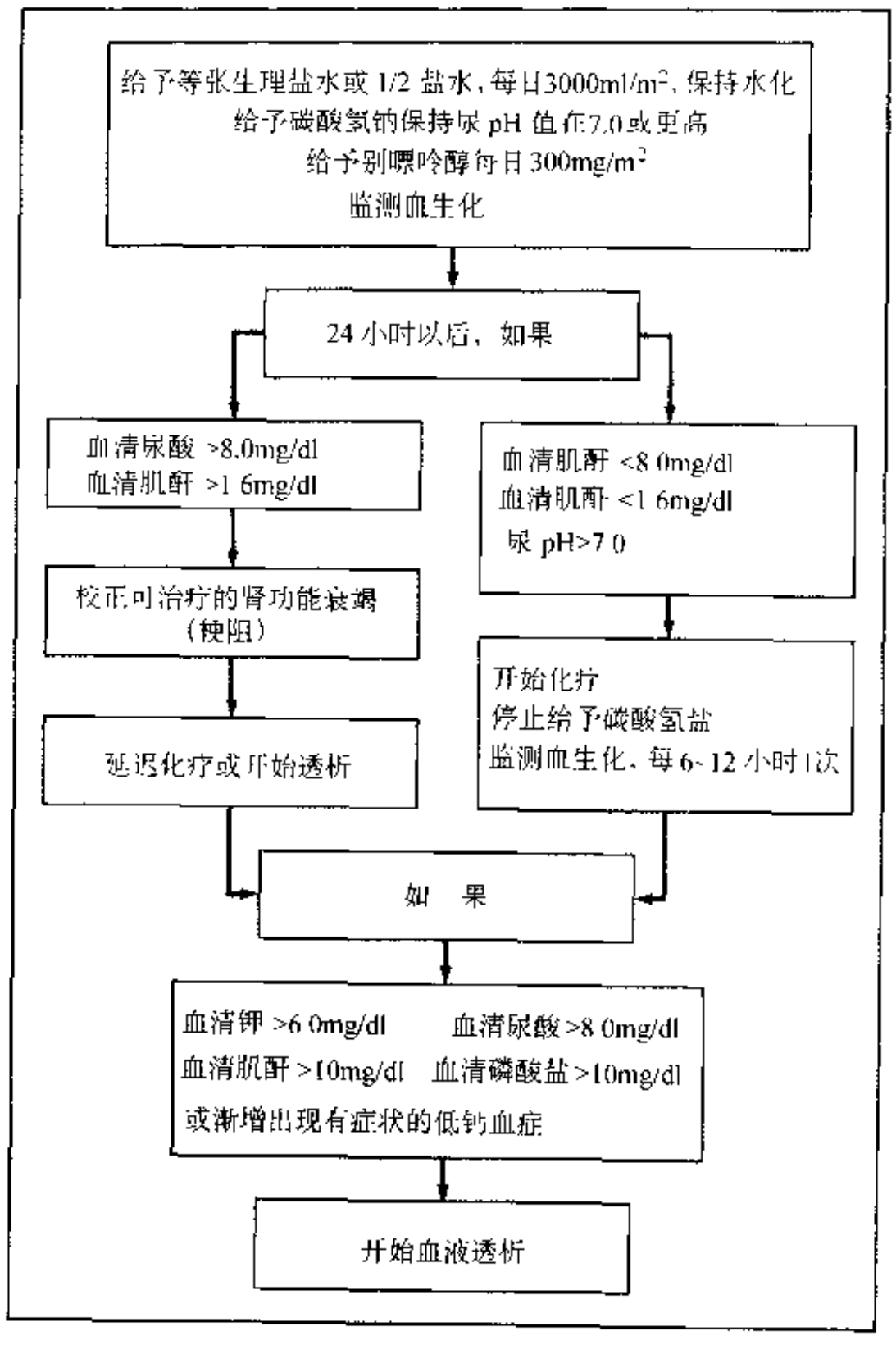


图 102-3 处于肿瘤溶解综合征高度危险中患者的处理。

人体输液反应抗体

在高达一半的治疗患者中，人体或人化抗体(human or humanized antibodies，如 rituximab)的最初输注与发热、寒战、恶心、无力以及头痛相关，在 1% 的患者中出现支气管痉挛和低血压。其发病机制被认为是免疫效应程序(细胞和补体)的激活。在大量的循环性肿瘤细胞存在时，也可以出现迅速陷入其中的血小板减少症，以及轻度肿瘤溶解综合征。苯海拉明和对乙酰氨基酚(acetaminophen，扑热息痛)通常能预防和抑制此症状。如果出现上述症状，应该停止输液，并在症状缓解后以最初的输液速度的半速重新开始。

溶血性尿毒症综合征

溶血性尿毒症综合征(HUS)，以及比较少见的发生在抗肿瘤药治疗后的血栓性血小板减少性紫癜(TTP)，已经被描述过。丝裂霉素是引起此特殊综合征的最常见药物。其他的化疗药，包括顺铂、博来霉素和吉西他滨(gemcitabine)，也有报道与此综合征相关联。最常发生在胃癌、结肠癌和乳腺癌患者中。在一个系列中，35% 的患者在此综合征出现时没有明显的癌症。继发性 HUS/TTP 也被报道为骨髓移植的一个罕见但有时是致命的综合征。

HUS 通常在最末次化疗后 4 ~ 8 周开始发作，但数月以后检测出并不少见。HUS 的特征为微血管病性溶血性贫血、血小板减少、肾功能衰竭。呼吸困难、虚弱无力、疲劳、少尿以及紫癜也是常见的始发症状和体征。系统性高血压和肺水肿时常发生。输血后可以出现严重的高血压、肺水肿以及溶血和肾功能的迅速恶化。心脏体征包括房性心律失常、心包摩擦音和心包积液。在用博来霉素治疗的患者中，雷诺现象

(Raynaud's phenomenon)是综合征的一部分。

实验室所见包括与红细胞破碎相关的重到中度贫血，以及外周血涂片上大量的破裂红细胞。网状细胞增多、血浆结合珠蛋白减少以及乳酸脱氢酶(LDH)升高。血清胆红素水平通常是正常或轻度升高。库姆斯试验(coombs test)是阴性的。白细胞计数通常正常，而血小板减少(< 100000/μl)几乎总是存在。大多数患者有正常的凝血轮廓，虽然有的在凝血时间和纤维蛋白降解产物水平上有轻微升高。血清肌酐水平在开始时升高，并在氮质血症最初的数周内显示出一种亚急性恶化模式。尿液分析显示血尿、蛋白尿以及颗粒或透明管形；循环的免疫复合物可能出现。

基本的病理性损害是出现在毛细血管和小动脉壁上的纤维沉积，而且这些沉积与其他原因所致的 HUS 中所见到的相似。这些微血管异常主要累及肾脏，并较少的出现在其他器官。化疗相关性 HUS 发病机制尚不明了。曾提议免疫复合物，但没有被确认就是病因。

此病病死率高，大多数患者在数月内死亡。血浆分离置换法和血浆交换可以使血液学异常正常化，但在大多数患者中，肾功能衰竭是不可逆的。在一个葡萄球菌 A 蛋白列中的免疫灌注是最成功的治疗。大约一半的免疫灌注治疗的患者血小板减少消退，贫血改善，肾功能衰竭稳定。治疗被较好地耐受。不清楚治疗是如何起作用的。

中性粒细胞减少症和感染

这依然是癌症治疗的最常见的严重并发症。将在第 85 章讨论。

肺浸润

癌症患者可以出现与胸部 X 线片上弥漫的间质浸润相关的呼吸困难。这些浸润可归因于基础肿瘤的进展、治疗相关的毒性、感染、和/或无关疾病。原因可以是多因素的。然而，他们最常作为治疗结果出现。肺部肿瘤浸润在白血病、淋巴瘤和乳腺癌以及其他实体瘤患者中被描述过。肺淋巴管可能被肿瘤弥漫累及(肺淋巴管炎样癌扩散)，结果胸部 X 线片上间质弥漫显著增加，发作时患者通常轻度呼吸困难，但产生肺功能衰竭超过数周时间。在某些患者中，呼吸困难先于胸部 X 线片变化，并且伴有无排痰性咳嗽。此综合征是实体瘤的特征。在白血病患者中，时常发生显微镜下可见的支气管周围和细支气管周围弥漫性肿瘤浸润，但可能是无症状的。然而，有的患者表现出弥漫性间质浸润，一种肺泡毛细血管阻塞综合征，以及呼吸窘迫。在这种情况下，糖皮质激素能提供症状的缓解，但是特异性化疗应该总是尽快开始。

另外，在急性骨髓性白血病患者中，白血病原始细胞在肺毛细血管系统堆积，可以引起肺窘迫和功能衰竭。此综合征与高的外周原始细胞计数(> 100 000/μl)和短的肿瘤细胞倍增时间强烈相关。有的肺白细胞淤滞患者，在胸部 X 线片上可以有结节状和/或絮状、弥漫状浸润。除了呼吸困难，患者可以出现归因于脑血管白细胞淤滞的头晕、精神错乱、耳鸣、共济失调、视力模糊和视网膜异常。应该毫不迟疑地开始白细胞去除法和/化疗。肺部放疗可以减少症状。

几个细胞毒药物，如博来霉素、甲氨蝶呤、白消安和亚硝基脲，可以引起肺损伤。最频繁的表现是间质性肺炎、肺泡炎和肺纤维化。某些细胞毒药物，包括甲氨蝶呤、甲基苄肼(procarbazine)，可以引起急性高血压反应。阿糖胞苷与非心源性肺水肿相关联。多个细胞毒药物的给予，与放疗和先前存在肺疾病一样，可以增加肺毒性。补氧可以增强药物效应和放疗损伤。患者通常应维持最低的 FiO_2，由此足以保持血红蛋白饱和度。

症状的起始可以是隐蔽的，有包括呼吸困难、干咳和心动过速的症状。患者可能有二元捻发音、吸气末湿啰音、发热和紫绀。胸部 X 线片一般显示一种间质型，有时是一种肺泡内型，在肺底部最强，并且可能是对称的。可以出现少量渗出液，总是出现伴有一氧化碳弥散量减低的低氧血症。在肺毒性归因于放射治疗或化疗的患者中，糖皮质激素可能有帮助。治疗在其他方面是支持性的。

当放射剂量超过 40Gy 时，放射性肺炎和/或纤维化是胸部放射治疗的一个相当常见的副作用。可以是急性或慢性的。通常在放射治疗完成后 2～6 个月开始。在严重性上各不相同的临床综合征，包括呼吸困难、干咳、低热以及胸部 X 线片上最初的模糊浸润。浸润和组织坏死一般被限制在放射野内。随后患者可以发生斑状肺泡浸润和含气支气管象(air bronchograms)，可以进展到急性呼吸衰竭，有时是致命的。肺活检可能是作出诊断所必需的。无症状浸润偶见于放射治疗后，无需治疗。然而，有发热或其他症状的患者应该给予强的松，在放射性肺炎消退后其剂量应该缓慢的逐渐减少，因为糖皮质激素突然停药可能引起肺炎的恶化。迟发性放射性纤维化可以出现在放射治疗后数年，并由运动性呼吸困难发出信号。通常轻微，但可以进展到慢性呼吸衰竭。治疗是支持性的。

导致肺纤维化的典型放射性肺炎归咎于放射诱发

的局部细胞因子的产生，如放射野内的血小板源性生长因子β、肿瘤坏死因子和转化生长因子β。一种免疫介导的散在的放射性肺炎，发生在大约10%的患者中，由T细胞介导的双侧肺泡炎致使放射野以外的浸润。这种形式的放射性肺炎通常消退，没有后遗症。

在接受癌症治疗的患者中，肺炎是一个常见的问题。细菌性肺炎典型的在胸部X线片上引起一个局限性浸润。治疗要适合致病生物体。当弥漫性间质浸润出现在发热患者中时，鉴别诊断是多方面的，包括归因于有卡氏肺囊虫、巨细胞病毒、或者细胞内病原体如支原体和军团菌属感染的肺炎；药物或放射作用；肿瘤进展；非特异性肺炎；以及真菌性疾病。中性粒细胞减少以及有发热和胸部X线片上有局部浸润的癌症患者，应该用第三代头孢菌素治疗，也许与氨基糖甙或亚胺培南一起。对广谱抗生素无反应的新的或续存的局灶性浸润，赞成开始行经验性抗真菌治疗。当双侧弥漫性浸润出现在发热的中性粒细胞减少症患者中时，应该开始广谱抗生素加甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异恶唑，加或不加红霉素。甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异恶唑加红霉素对无中性粒细胞减少症患者的经验性用药，以及这些抗生素加头孢他啶对中性粒细胞减少症患者的经验性用药，几乎涵盖每一个能治疗的诊断(除了肿瘤进展)，并且给出与基于支气管肺泡灌洗或开胸肺活检的早期有创性干预策略一样好的总生存率。如果患者4天内无改善，开胸肺活检是可以选择的方法。支气管镜检查伴支气管肺泡灌洗可用于不宜手术者。

在无发热的肺浸润患者中，心衰和多发性肺栓子构成鉴别诊断的一部分。

盲肠炎

中性粒细胞减少性小肠结肠炎(盲肠炎)是一个盲肠和毗邻结肠的坏死，可能使急性白血病的治疗错综复杂。患者出现右下象限腹痛，在发热和中性粒细胞减少的情况下，常伴有反跳痛和腹部紧张、膨胀。水样腹泻(通常含有脱落的粘膜)和菌血症常见，并且可以发生出血。一般来说，腹部平片在诊断中很少有价值，CT扫描可以显示由于肠壁水肿而明显增厚的肠壁，尤其是在盲肠。迅速制定广谱抗生素所包括的范围，以及胃肠减压，可以逆转此病。假使抗生素治疗开始后经过24小时无改善，应该考虑外科手术。如果局限性腹部所见变成弥漫性，则预后不佳。

出血性膀胱炎

出血性膀胱炎可出现在接受环磷酰胺或异环磷酰胺的患者中。两个药物都代谢成丙烯醛(acrolein)，那是一个被排泄在尿中的强烈的化学刺激物。长期接触或高浓度可以导致膀胱刺激和出血。症状包括肉眼血尿、尿频、排尿困难、烧灼感、尿急、尿失禁和夜尿。最好的处理是预防。保持尿的高速流动可以将暴露减到最小。另外，2-巯乙磺酸盐(美司钠)解除此代谢产物的毒性，并可以与此激动性药物协同给予。美司钠通常在异环磷酰胺给药当天给予3次，每次剂量为异环磷酰胺总量的20%。如果发生出血性膀胱炎，保持尿的高流量可能是充分的支持性医护。如果保守处理无效，则用0.37%～0.74%的福尔马林溶液膀胱冲洗10分钟，在大多数病例中出血停止。N-乙酰半胱氨酸也是一个有效的冲洗剂。前列腺素(甲基前列腺素)可以阻止病情进展。在极重病例中，下腹动脉结扎、尿流改道或膀胱切除术可能是必需的。

总之，癌症的诊断及其治疗带来大量医疗问题的危险。要求对疾病过程以及治疗的潜在危险两者都有所认识，以预料并处理这些紧急并发症。

参考文献

ALBANELL J, BASELGA J. Systemic therapy emergencies. Semin Oncol 27:347, 2000

ALLEN KB et al: Pericardial effusion: subxiphoid pericardiostomy versus percutaneous catheter drainage. Ann Thorac Surg 67:437, 1999

BOOGERD W et al. Diagnosis and treatment of spinal cord compression in malignant disease. Cancer Treat Rev 19:129, 1993

BOYD TS et al: Radiosurgery for brain metastases. Neurosurg Clin North Am 10:337, 1999

COLLIN BA et al Pneumonia in the compromised host including cancer patients and transplant patients. Infect Dis Clin North Am 12:781, 1998

DIAZ PL et al: Palliative treatment of malignant colorectal strictures with metallic stents. Cardiovasc Intervent Radiol 22:29, 1999

JONES DP et al: Tumor lysis syndrome Pathogenesis and management. Pediatr Nephrol 9:206, 1995

LABLAW A et al: Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression. J Clin Oncol 16:1613, 1998

SEBER A et al: Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following BMT. Bone Marrow Transplant 23:35, 1999

SNYDER HW et al: Treatment of cancer chemotherapy-associated thrombotic thrombocytopenic/hemolytic uremic syndrome by protein A immunoadsorption of plasma. Cancer 71:1882, 1993

103 癌症的晚期后果及其治疗

林蓉燕 译

目前，所有诊断为癌症的患者5年生存率是59%，仅今年，将近70万存活者将加入到已经700万的被认为已治愈者行列。事实上，所有这些存活者将承受一些诊断及其治疗带来的影响，而且

许多人将经历长久的并发症，包括医疗问题、社会心理障碍、性功能障碍及无能力求职或获得保险。

问题可以归咎于癌症本身(例如,有头颈部原发癌的患者,将处于继发性肺癌增加的危险中),或者归咎于正常的老化过程(幸存于一种肿瘤,不能必然地改变其他常见肿瘤的危险性,这些肿瘤随着年龄增加而频率增大)。然而，影响已治愈患者的问题许多与治疗相关，细致地随访了大量患者达30年，使我们了解到值得关注的问题范畴。因为治疗细节及随访的完备性不同，一些治疗相关的问题许多年也未发现。然而，对儿童期肿瘤、急性白血病、何杰金病、淋巴瘤、睾丸癌及局限性实体瘤的长期存活者的研究，已经识别与更迟的发病率及死亡率相关的癌症治疗特征。在改变促成这些晚期问题的最初治疗方面，我们的行动有些迟缓。这种谨慎归咎于，在持有同样工作良好的替代物之前，改变已被工作所熟知的治疗，与此相关联的不确定性。

首要任务始终是根除已诊断的恶性肿瘤，出现在治愈患者中的晚期问题反映出治疗的成功，这些问题从不在未幸存于癌症的患者中发生。如果可能的话，应该避免医源性疾病的发病率和死亡率，然而，晚期并发症的危险不应该导致放弃应用可能治愈的治疗。这种挑战就在于，在降低严重治疗相关性疾病危险的同时，保持或增加治愈率。

病变的机制各不相同，手术操作能引起生理学异常(如盲袢导致的吸收障碍)，或者妨碍正常器官功能(脾切除术导致的免疫应答受损害)，放射治疗能直接损伤器官功能(唾液腺毒性导致的口腔干燥和龋齿)，并充当致癌原(辐射部位的第二实体瘤)，或者增加老化相关性改变的加速度(动脉粥样硬化症)。癌症化疗对骨髓和免疫系统能产生损害，并且诱发一系列器官功能衰竭。治疗可以产生亚临床损伤，可能仅仅在第二个刺激因子存在时才被公认(例如,在发育不良综合征患者中,用放疗治疗何杰金病时,黑色素瘤发病率增加)。虽然机制尚未阐明，癌症及其治疗终究与社会心理问题相关，能够损害存活者患癌后的生活适应能力。

治疗方式的迟发效应见表103-1。药物相关毒性在第84章讨论；放疗毒性在第394章讨论。

表 103-1 癌症治疗的迟发不良影响

手术操作	影响
切断术	功能降低
淋巴结解剖	淋巴水肿的危险
造瘘术	社会心理冲突
脾切除术	败血症的危险
粘连	梗阻的危险
肠吻合术	吸收不良综合征

放疗		影响
器官		
骨		生长提前终止、骨坏死
软组织		萎缩、纤维化
脑		神经精神缺乏、认知功能障碍
甲状腺		甲状腺功能减退、Graves病、癌症
唾液腺		口干、运送障碍、味觉障碍
眼		白内障
心脏		心包炎、心肌炎、冠状动脉疾病
肺		肺纤维化
肾		功能降低、高血压
肝		功能降低
肠		吸收障碍、狭窄
性腺		不育、早发绝经
任何		继发瘤形成

化疗		影响
器官	药物	
骨	糖皮质素	骨质疏松、无血管性坏死
脑	甲氨蝶呤、阿糖胞苷、其他	神经精神缺乏、认知功能障碍
周围神经	长春新碱、铂	神经病变、听力减退
眼	糖皮质素	白内障
心脏	蒽环霉素	心肌病
肺	博来霉素、甲氨蝶呤	肺纤维化 肺高敏感性
肾	铂、其他	功能降低、低镁血症
肝	各式各样	功能改变
性腺	烷化剂、其他	不育、早发绝经
骨髓	各式各样	发育不全、脊髓发育不良、继发白血病

对器官系统的影响

心血管功能障碍

大多数蒽环霉素(anthracyclines)损害心肌。心肌内膜活组织检查见到剂量依赖性心肌细胞脱落，并且心

室衰竭最终随之发生。接受 > 550mg/m² 多柔比星(doxorubicin)的患者，大约 5% 出现充血性心力衰竭(CHF)。心脏病、高血压与高龄并存，而且伴随胸部放疗或丝裂霉素的治疗可以促进 CHF 发作。蒽环霉素诱发的 CHF 是不容易逆转的，死亡率高达 50%，因此，预防是最好的办法。米托蒽醌(mitoxantrone)是一个较少心脏毒性的相关药物。多柔比星持续输注或装入脂质体胶囊中给药似乎能减少心脏损害的危险。地拉佐生(dexrazoxane)，一种细胞内络合铁，可以通过预防铁依赖性自由基生成保护心脏对抗蒽环霉素的毒性。

包括心脏的纵隔放疗能引起急性心包炎、慢性缩窄性心包炎、心肌纤维化或加速早发冠状动脉粥样硬化。急性心包炎发病率为 5% ~ 13%；患者无症状或者有运动性呼吸困难、发热、胸痛。隐袭发病，在治疗后大约 9 个月时有一个发病高峰，可能出现心包积液。治疗后 5 ~ 10 年可以产生慢性缩窄性心包炎，而且通常出现运动性呼吸困难。心肌纤维化可以表现为不能解释的 CHF，诊断性评估显示为限制型心肌病，患者可以有瓣膜肥厚所致的主动脉瓣关闭不全，或者有乳头状肌功能障碍所致的二尖瓣反流。接受斗篷野放疗的患者，增加了三倍的致命性心肌梗死危险。同样地，颈动脉放疗与早发的颈动脉粥样硬化相关联，并且能引起中枢神经系统(CNS)栓塞性疾病。

在非常大的剂量时，环磷酰胺能产生出血性心肌炎。接受博来霉素的患者可以出现雷诺现象(Raynaud phenomenon)，症状范围从轻微到衰弱，因为睾丸癌而接受博来霉素的患者，多达 40% 报道此问题。

肺功能障碍 博来霉素所致的肺纤维化是剂量相关性，可能随着年龄、预先存在的肺病、胸壁放疗、高浓度吸氧以及伴随使用其他化疗药物而恶化。其他几个化疗药以及放疗能引起肺纤维化，并且至少 5 个能引起肺静脉闭塞性疾病，尤其是跟随大剂量治疗以后，例如，干细胞/骨髓移植中有关的治疗。

肝功能障碍 有临床意义的持久性肝损伤，由标准剂量化疗所致的相对罕见，并且主要局限在维持治疗急性淋巴细胞性白血病而长期接受甲氨蝶呤的患者中。肝脏放射剂量超过 1500cGY 能引起肝功能障碍。肝静脉闭塞性疾病即使较少见于标准剂量化疗，但大剂量治疗时却要常见得多，例如，准备作自体同源或同种异体干细胞移植患者所给予的治疗。内皮损伤可能是刺激事件。

肾/膀胱功能障碍 肾功能减低可以由顺铂引起，通常无症状，但也可能致使患者对其他肾损害更加敏感。环磷酰胺膀胱炎最后可能导致膀胱癌的发生。异环磷酰胺产生膀胱炎和近端肾小管缺陷，一种范科尼样综合征(Fanconi-like syndrome)，通常可以逆转，但并不总是可逆转的。

内分泌功能障碍 接受颅部放射的儿童期癌症长期存活者较矮，更可能肥胖，而且体力、运动耐力及骨质密度降低。肥胖可能归因于勒帕茄碱(leptin)生物学改变。生长激素缺乏是最常见的激素缺乏。

甲状腺疾病在接受过颈部放射治疗的患者中常见，如何杰金病患者，治疗 26 年后发病率达到 62%。最常见的异常是甲状腺功能减退，继发于 Graves 病、甲状腺炎和甲状腺癌，此类患者应该经常了解促甲状腺激素(TSH)水平，以较早发现甲状腺功能减退，并且抑制 TSH 起作用，TSH 可以促成甲状腺癌。

神经系统功能障碍 虽然许多患者化疗期间经受周围神经病变，但仅仅只是少数有慢性问题，可能因为他们有其他并存疾病，如糖尿病。大剂量顺铂能产成严重感觉运动神经障碍。长春新碱可产生持久的手指和脚趾麻木和刺痛。

鞘内化疗，联合或不联合放疗所致的神经认知性后遗症，被认为是儿童期急性淋巴细胞性白血病成功治疗的并发症，认知力减退被归于许多类型肿瘤治疗中的脑部放射，除此之外，在女性中使用辅助化疗治疗乳腺癌时，认知力减退可能随之发生。因为药物是适量给予，而且不认为能够通过血脑屏障，所以认知力减退的机制还不明了。

许多患者治疗成功后很多年都遭受着肿瘤复发想法的困扰，正常的期望调节可能是困难的。通常癌症存活者可能有更多的难题：保住工作、维持稳定关系、应付日常生活中的惯常压力。

剂量相关性听力丧失可以随着使用顺铂而发生，通常剂量超过 400mg/m²。这是不可逆转的，治疗期间应该通过定期听力测试筛选患者。

眼部 白内障可以由长期使用糖皮质激素、头部放射治疗以及较少见的由他莫昔芬引起。

性及生殖功能障碍 可逆性精子缺乏可以由许多化疗药引起。性腺也可以被放疗或化疗药尤其是烷化剂永久的损坏，损坏程度视患者年龄及给予总量而定。当一个女性接近绝经期时，小剂量化疗将产生卵巢衰竭。在男性，化疗可以引起不育，但激素生成常常不受影响。女性则不同，通常生育力和激素生成都减低。年轻女性绝经期过早来临，可产生严重的医疗和心理的影响，激素替代治疗是有争议的，但大多数证据支

持其使用。帕罗西汀(paroxetine)在控制热潮红上可能是有益的。

肌肉骨骼的功能障碍 肌肉骨骼系统放疗的迟发影响主要在儿童中产生，而且与放射剂量、被放射的组织体积以及治疗时儿童的年龄相关。骨骺生长带微血管系统损伤可以造成腿部长度不一致、脊柱侧凸以及身材矮小症。

口腔并发症 放疗能损伤唾液腺，产生口干。没有唾液，将产生龋齿，而且许多患者齿列不好。在少数患者中，味觉受到不良影响，食欲减低。

第二恶性肿瘤

第二恶性肿瘤是已治愈癌症的一个主要死亡原因。第二恶性肿瘤可分为三类：与原发癌相关的第二恶性肿瘤，放疗引起的第二恶性肿瘤，以及化疗引起的第二恶性肿瘤

原发癌在许多情况下增加第二恶性肿瘤的危险。头颈癌患者发生肺癌的危险性增加，反之亦然，可能是因为共有危险性因素，尤其是烟草的滥用。乳腺癌患者对侧乳腺第二乳腺癌的危险性增加，何杰金病患者非何杰金淋巴瘤的危险性增加。遗传综合征患者，例如1型多发性内分泌腺瘤(MEN 1)或 Lynch 综合征，特殊类型的第二癌症危险性增加。在没有这些实例的患者中，原发癌的治疗似乎是继发癌的原因，但治疗的作用是难以除外的。这种易感性应该引起在危险人群中加强监督。头颈部癌患者用维甲酸治疗可减低产生肺癌的危险，其他癌症预防未被证明有效。

放疗患者有发生第二实体瘤增多的危险，而且似乎是终身性危险，通常围绕放射野毗邻。治疗后头十年危险性不大，但是在第二个十年每年增加1%，这样，随后的25年或更久，总体上有25%的机会产生第二个治疗相关性肿瘤。一些器官对放疗致癌作用的敏感性随着年龄而不同；30岁以上的妇女接受胸部放疗有乳腺癌些微增加的危险，但30岁以下者有增加128倍的危险。第二恶性肿瘤的治愈时机关键在于早期诊断。放疗患者应该在每年一次的基础上仔细检查放射野中的器官和组织，并仔细评价其任何异常。癌症已愈患者、应该考虑其症状可能是第二癌症的早期信号。

化疗产生两个可能致命的临床综合征：脊髓发育不良和急性髓样白血病。急性白血病的两种类型，已经被描述过。第一种出现在烷化剂治疗的患者中，尤其是超过一个延长周期。恶性细胞常常在染色体5或7上携带遗传缺失，终身危险大约是2%，联合放疗危险性增加，40岁以上治疗的患者危险性增高3倍。治疗后4~6年发病率达到高峰，如果10年内未发病，其危险性回复到基线。急性白血病的第二种类型发生在暴露于拓扑异构酶II抑制剂(topoisomerase II inhibitors)如多柔比星或依托泊甙(etoposide)之后，在形态学上与第一种难以分辨，但包含一个包括10q23的特征性染色体易位。发病率低于1%，并且通常发生在治疗后1年半到3年。急性白血病的这两种类型对治疗都高度抵抗，而且未找到预防策略。

激素疗法也可以引起第二肿瘤。他莫昔芬在服用5年或更长的妇女中，大约1%~2%诱发子宫内膜癌，通常这些肿瘤在早期被发现，与在乳腺癌妇女中使用他莫昔芬作辅助治疗的益处相比，子宫内膜癌的死亡率是非常低的。

肿瘤类型的影响

儿科肿瘤 儿科肿瘤的生活质量总是精彩的，即使多半至少有一个迟发影响。大约1/3的长期存活者有中到重度问题。认知能力可能受损。社会经济状况差的迟发效应较恶劣。归因于放疗和蒽环霉素的心血管系统功能障碍，以及归因于放疗的肺功能障碍，是少见的。归咎于骨骼放疗的脊柱侧凸和/或生长延迟更普遍。许多患者有社会心理及性问题。第二恶性肿瘤是一个重要的死亡原因。

何杰金病 何杰金病已愈患者依然容易遭遇长期医疗问题，如甲状腺功能障碍、过早的冠状动脉疾病、性腺功能障碍、脾切除后败血症及第二恶性肿瘤。遭遇的第二恶性肿瘤包括：脊髓发育不良、急性髓样白血病、非何杰金淋巴瘤、乳腺癌、肺癌及黑色素瘤。血液学恶性肿瘤的主要危险因素是烷化剂治疗(alkylating afents)，而实体瘤更可能见于使用放疗者。何杰金病已愈患者似乎有更强烈的疲劳，更多的社会及心理问题和性问题，而且报道生活质量比急性白血病已愈患者更差。

非何杰金淋巴瘤 非何杰金淋巴瘤已愈患者如果大剂量或长时间使用烷化剂，脊髓发育不良和急性白血病的危险可能增高。长期接触环磷酰胺增加膀胱癌的危险。淋巴瘤已愈患者会有一个很好的生活质量。

急性白血病 抗白血病治疗的迟发影响包括第二恶性肿瘤(血液学肿瘤及实体瘤)、神经精神性困难、低常发育、甲状腺异常和不育。

头颈部癌 患者经常有齿列不好、口干、牙关紧闭症、进食困难以及营养不良。据报道在鼻咽癌中长

期生活质量最差，可能与疾病的放射剂量有关。

干细胞移植 已治愈患者处在第二癌症的危险之中，尤其是如果放疗是治疗的一部分。他们也容易遭受性腺损伤和不育。移植物抗宿主病是促成同种异体骨髓移植发病率和死亡率的主要因素，对皮肤、肝脏及肠上皮具有免疫介导的攻击。大约一半患者有性心理问题。

乳腺癌 辅助化疗和/或激素疗法治疗乳腺癌的患者，冒有使用他莫昔芬所致的子宫内膜癌的危险。那些接受化疗的患者可能处于来自多柔比星或放疗诱发的心肌病和急性白血病的危险中。源自化疗的卵巢功能早衰的出现，可能引起激素缺乏症状(热红潮、阴道分泌物减少、性交困难)，并且可能置女性于骨质疏松和心血管死亡的危险中。患者普遍报告癌症侵入的想法和心理上的苦恼。

睾丸癌 根据治疗使用的形式，已治愈的睾丸癌患者很可出现雷诺现象、来自化疗的肾和/或肺损害、来自腹膜后淋巴结解剖术的射精功能障碍。15%的已治愈的睾丸癌患者有性功能障碍。

结肠癌 迄今为止，对用化疗和或放疗治疗过的结肠癌患者，最主要的威胁依然是另一个结肠癌。生活质量与长期存活者一样高。

前列腺癌 根治性手术治疗经常伴有阳痿出现，而且大约10%～15%出现尿失禁。放疗增加第二肿瘤的危险。

对未来的挑战是，在一种增加治愈率并且迟发影响较低的治疗方式中，汇集着新的化疗药物和生物制剂以及解救放疗的更新技术。处于迟发影响危险中的其他人，包括那些患有治疗正变得更加有效的癌症如卵巢癌，和那些患有在一个器官保护方法中化疗和放疗联用的癌症如膀胱癌、肛门癌和喉癌，癌症已治愈患者代表一个癌症预防性研究的重要资源。

参考文献

BOOKMAN MA et al: Late complications of curative treatment in Hodgkin's disease. JAMA 260:680, 1988

MACKIE E et al: Adult psychosocial outcomes in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia and Wilms' tumor: A controlled study. Lancet 355:1310, 2000

SOCIE G et al: New malignant disease after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. J Clin Oncol 18:348, 2000

VAN LEEUWEN FE et al: Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. J Clin Oncol 18:487, 2000

第2篇 造血系统疾病

104 造 血

欧普平 马明信 译

造血即是血细胞的产生，它是一个依据各种功能需要进行严密调节的系统。当细菌感染、寄生虫感染、过敏反应发生时能迅速调节，使中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞水平维持在一个适当的范围内。同样，淋巴细胞、单核细胞、血小板、红细胞为维持正常水平，对各种需要——淋巴细胞对免疫刺激、单核细胞对各种各样的感染、血小板对出血或炎症、红细胞对各种原因的组织缺氧，必须迅速作出反应。骨髓功能的变化可导致白细胞大量增殖，如白血病或类白血病反应或细胞数量不足，如贫血、血小板减少、白细胞减少。在药物、放射线或感染损伤骨髓后，引起细胞减少的动力学反映了这些血细胞在外周血中的生命历程，首先下降的是中性粒细胞，在血中寿命6～8小时，接着是血小板，有10天的寿命，长时期的失血逐渐发展成为贫血，表明红细胞的寿命可长达120天。所有这些细胞的产生都是来自最初的原始细胞，称为干细胞(stem cells)，它出现在成年哺乳动物骨髓中。

除了淋巴细胞，各种类型细胞的产生是非常充足的，它们主要通过负反馈来调节。当对血细胞的需求增多或外周血细胞减少时，刺激性细胞因子释放，在几天内产生新的细胞。这一时间是干细胞前体成熟过程所需的时间。相反，淋巴细胞的产生常是无效的，虽然每天产生许多细胞超过外周血的需要，但许多淋巴细胞在发育过程中即遭破坏，这至少部分是由于表达针对自身抗原受

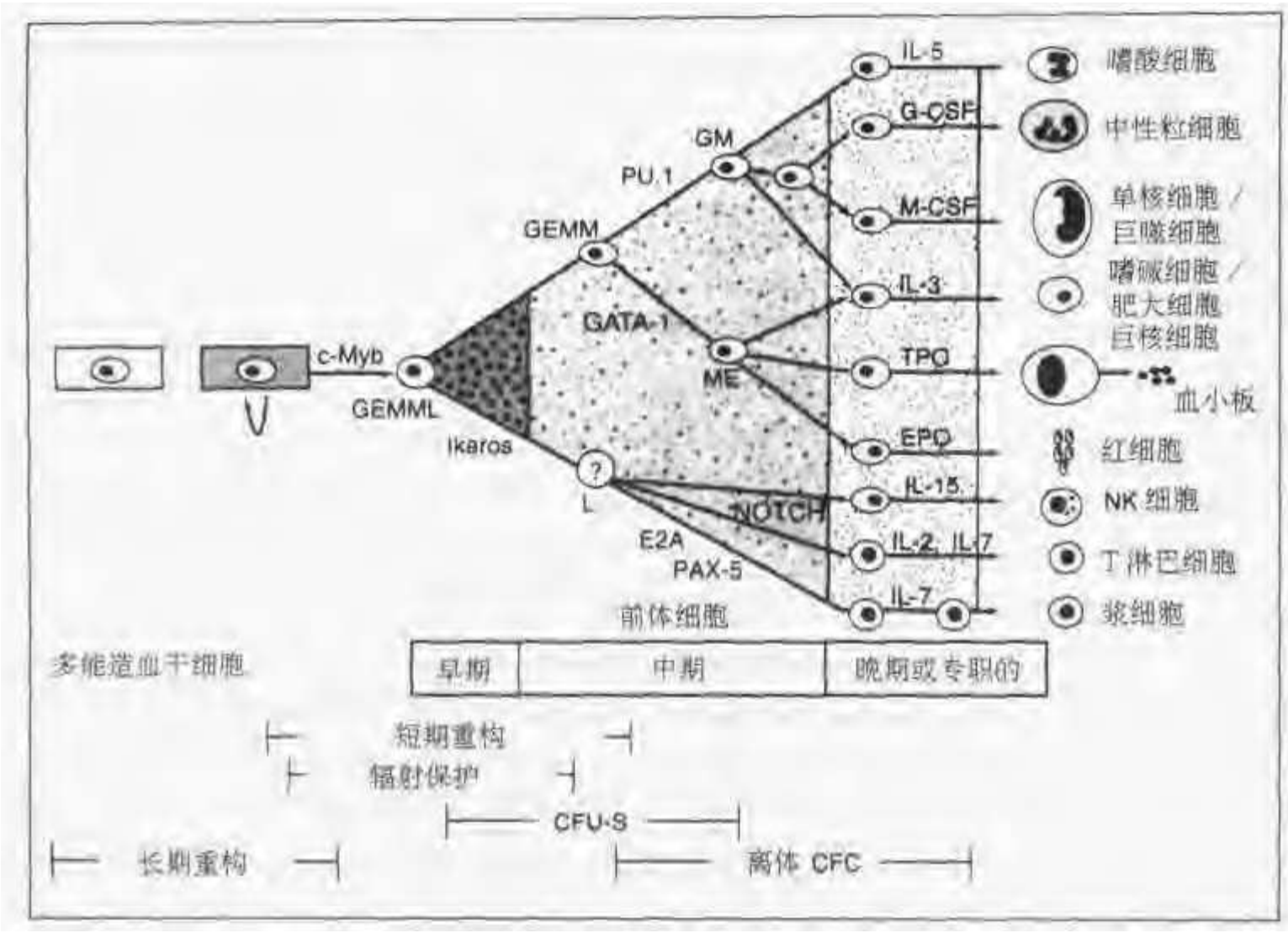


图 104-1 造血的细胞学基础。

各种成熟细胞源于一个共同的多能祖细胞(multiponent progenitor)，系列分化发生在转录因子顺序表达之后。因此，小鼠 PU.1 表达阻滞正常红系和巨核系的分化，而不影响其他系列的细胞。一旦系列定向分化，细胞因子和集落刺激因子开始调节分化，再次通过诱导转录因子产生。缩写：HSC，造血干细胞；GEMML，能产生粒细胞、红细胞、单核细胞、巨核细胞和淋巴细胞的细胞；GEMM，能产生粒细胞、红细胞、单核细胞、巨核细胞的祖细胞；GM，产生粒细胞和单核细胞的祖细胞；ME，产生巨核细胞和红细胞的细胞；L，淋巴系干细胞。

体的细胞被破坏的结果。

造血干细胞

造血干细胞是可以大量增殖和具有分化能力及能够自我更新以维持一定数量的细胞(图 104-1)。它们也表达各种细胞表面蛋白，有能力在静脉注射后快速归巢到骨髓。人类的干细胞缺乏系别标志，但表达 c-Kit、c-mpl、分化抗原簇-34 (CD34)，小部分干细胞可以 CD34 阴性。小鼠细胞也是系列非特异性，表达 c-Kit、CD34、Ly6A 或 Sca。最原始的细胞低水平表达相对大量细胞因子受体，并且对若丹明与烟酸己可碱染料相对不着色。这些细胞表达各种粘附蛋白可能参与骨髓归巢，包括 α4、α5、α6、L-选择素和血小板/内皮细胞粘附分子(PECAM)(图 104-2)。干细胞的其他特性还在于对细胞因子诱导进入细胞周期后的功能可塑性(图 104-3)。被转种的能力在 G1 期明显，但在 S 期末、G2 早期消失。

干细胞也是有高度活动能力的细胞，它有能力快速发育或进行复杂的伪足伸张运动。确定干细胞的金指标是体内自我扩增能力和致死量照射小鼠后骨髓的重建。体内扩增研究用单纯放射线诱导染色体异常或反转录病毒标志表明，在一个或至少一部分干细胞有能力重建鼠的整个造血系统；也可以用短期、中期、长期的扩增能力来表示。各种细胞类型在造血重建动力学中不同。短期细胞扩增在移植后最初几周，但不持久；长期细胞可以长时间扩增，重建在几个月以后并维持整个一生；中期介于长、短期之间。当相对小量的有标志的干细胞通过选择性的骨髓细胞稀释获得，经过移植，造血可先呈现单克隆或寡克隆。正常多克隆的造血来源于相对大量的克隆。竞争性骨髓增殖和相关的数学研究支持多克隆造血的学说。最原始的长期增殖细胞经过细胞因子的激活可以很快改变表型成为短期增殖细胞。

人类在骨髓移植后能建立稳定的多系嵌合状态，但还不能直接研究人类干细胞的活性。一些替代的实验可用于在人和小鼠研究长期、多系增殖潜力细胞，包括多因子反应、高增殖潜能克 隆形成细胞(HPP-CFC)和各种依赖基质的研究，它包括集落形成细胞、长期培养起始细胞(LTC-IC)或 LTC-IC-扩展细胞(LTC-IC-e)，这些研究的益处尚在讨论之中。另外，NOD-SCID 免疫缺陷鼠成为替代模型用于研究人类造血干细胞，虽然分化系列不同和移植后的可变性影响了它的可靠性。

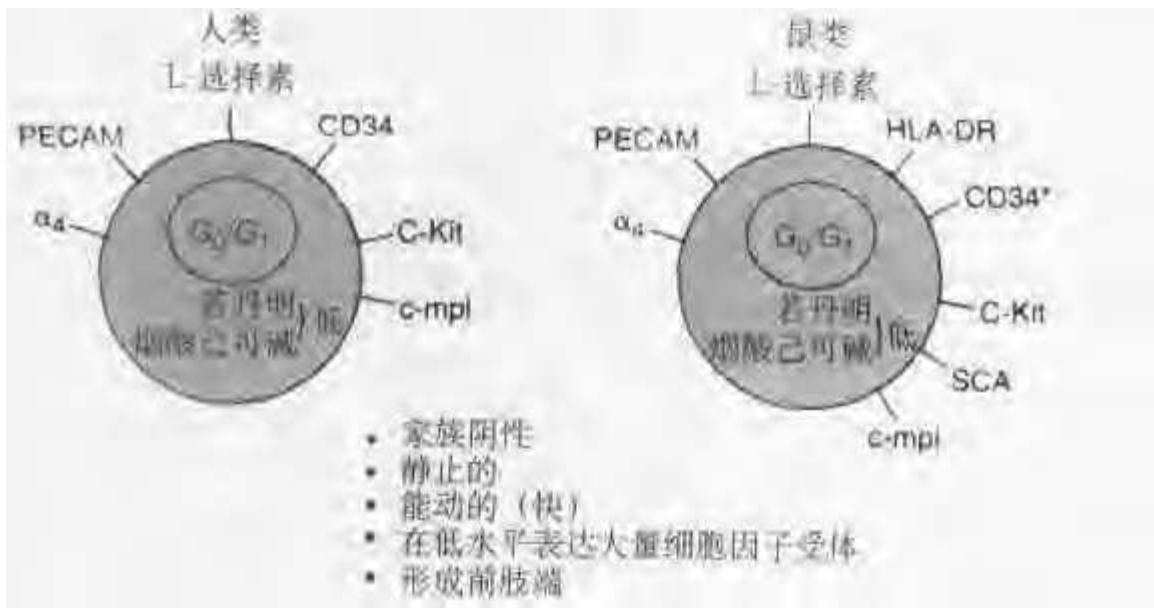


图 104-2 人类和鼠源干细胞的表型。

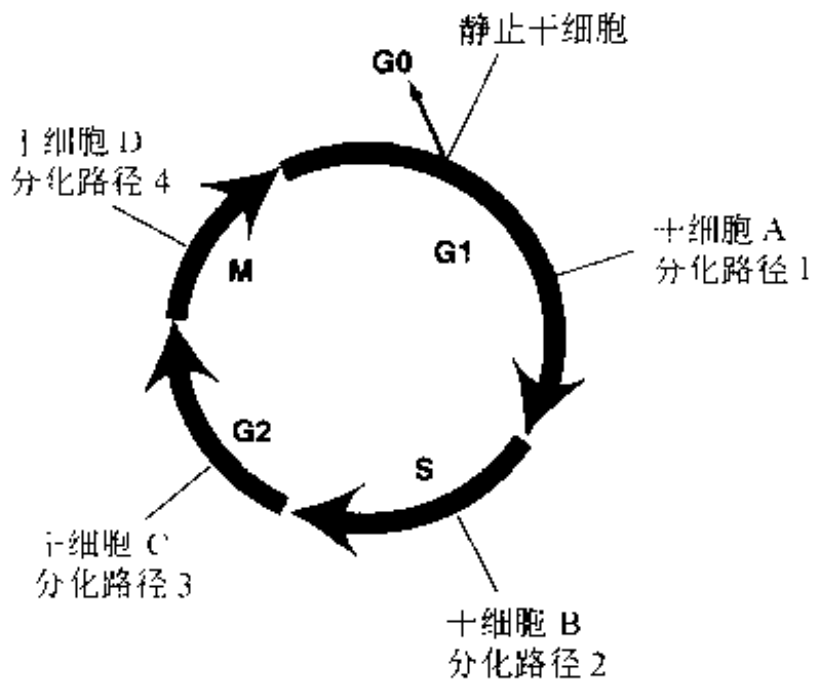


图 104-3 细胞因子诱导进入细胞周期后干细胞的功能可塑性。

经过细胞周期的各个阶段时(干细胞 A-D)，干细胞有分化成不同形态表型的能力。移植能力在 G1 期明显，在 S 晚期和 G2 早期最终消失

干细胞的系别可塑性

组织干细胞能够产生大量各种各样的分化细胞系，主要依赖细胞内程序和微环境的信号来诱导。骨髓细胞可分化成间质、肌细胞、内皮、造血细胞和神经细胞。神经肌肉和肝的干细胞据报道在移植鼠也可以产生造血功能。对干细胞可塑性和寿命的调节仍不太了解，然而，一旦特殊类型的转录因子通过内部机制或细胞外信号被诱导出来，细胞分化的可逆性即受到限制，结果这种转录因子程序性激活导致了系列分化。

微环境(microenviroment)

非造血组织是影响造血的主要成分，无论是对长期抑或短期造血。非造血组织与造血组织紧密相邻即称为造血微环境，组成微环境的细胞影响造血，例如，致死量照射小鼠后在其脾表面移植干细胞可以形成红系造血，移植到脾小梁则向粒系发育。人和鼠骨髓基质中各种细胞类型已经得到确认，包括造血衍生的巨噬细胞、非造血前脂肪纤维母细胞、内皮细胞和血管平滑肌细胞。这一系统能够支持最原始干细胞的存活，控制增殖和自我更新。许多干细胞在正常生理状态下处于静止期，如果增加终末分化造血细胞的需求，这些细胞就可以进入细胞周期。细胞-细胞接触对决定微环境的刺激作用很重要。干细胞和原始细胞与基质紧密相连，而成熟祖细胞和终末分化细胞不与之接触。用血管内皮细胞粘附分子(VCAM)-1 的抗体作用于基质细胞或它的配体即 VLA-4，可以阻断干细胞与基质细胞的相互作用，细胞因子受体通过与膜相关细胞因子(如干细胞因子)或细胞外基质结合物质结合，来发挥其他的粘附性相互作用。

祖细胞的起源

当骨髓干细胞在体外培养加入适宜的集落刺激因子(CSF)时，可被诱导增殖和分化成为各种成熟细胞类型。它可以产生成熟的粒细胞和巨噬细胞克隆，称为粒-巨噬细胞克隆形成单位(CFU-GM)(图 104-4)。特殊的造血生长因子可刺激这些克隆的发育，称为粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)。不同的培养条件和生长因子单独或联合使用，能够产生细胞扩增，从包括淋巴细胞的多系列克隆到单系列克隆。不同的干/祖细胞克隆在表 104-1 已作总结。祖细胞通常可以有很高的增殖活性和比干细胞严格的系别限制性。它们也对一些细胞因子有反应，因此，它们可以通过限制性表达的各种细胞因子受体来命名。

表 104-1 干/祖细胞

体外研究	干/祖细胞克隆
GM 集落形成单位培养(G-CSF、GM-CSF、CSF-1)	由调节的细胞因子命名产生粒、粒/巨噬或巨噬细胞克隆
CFU-E	红细胞的小型克隆，只需要 EPO 支持生长
CFU-MEG	巨核细胞的小型克隆
BFU-E	红细胞的大型克隆，需要 EPO 和其他细胞因子
BFU-MEG	巨核细胞的大型克隆，需要多种细胞因子
HPP-CFC	多种因子刺激，巨大的增殖和分化潜能，可替代原始干细胞的大型克隆
集落形成单位母细胞	未分化母细胞的小型克隆，需要多种细胞因子
长期培养起始细胞(LTC-IC)	相对原始的细胞，依附基质培养形成粒/巨噬细胞克隆
LTC-IC 扩展细胞	可能是更原始的细胞，在基质培养长期生长产生多功能的淋/髓系祖细胞

注：CFU，集落形成单位；BFU，爆式形成单位；HPP-CFC，高增殖潜能的集落形成细胞。

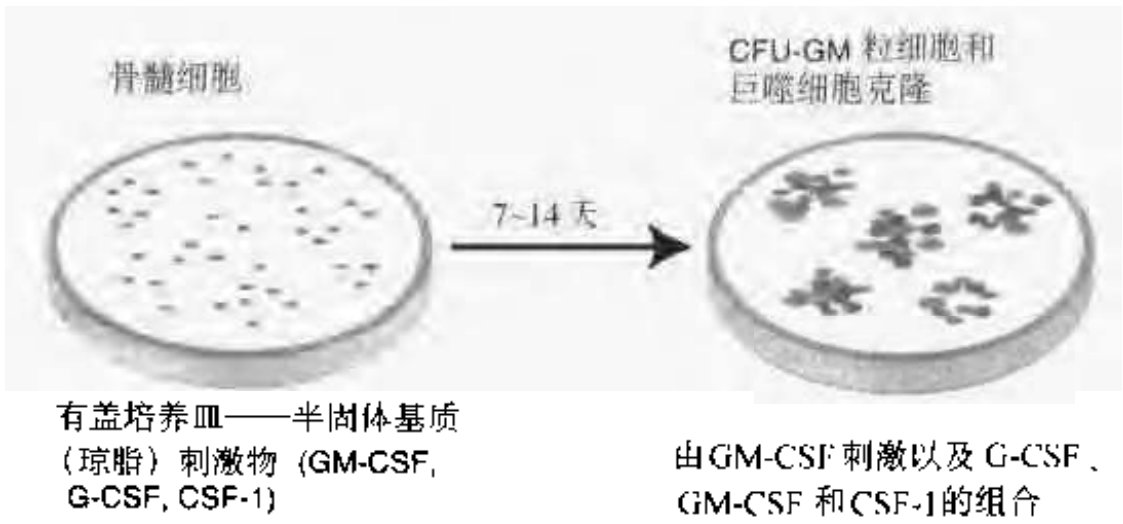


图 104-4 半固体培养基中培养的骨髓细胞，在条件培养基或血清中加入刺激因子则形成粒细胞和巨噬细胞的克隆。

克隆大小表明细胞处于不同分化阶段的细胞活性。最后作用的细胞因子产生的小克隆叫 CFU（克隆形成单位）。当祖细胞受早期和晚期作用的细胞因子混合作用，较长时间培养后，克隆变大并出现多系分化能力。原始的对多种因子反应的红系克隆称为爆式集落形成单位(BFU-E)，而更原始的有巨大增殖潜能的克隆称作 HPP-CFC。

细胞因子(cytokines)

造血干/祖细胞和它们的后代可以利用对细胞因子的反应性和细胞因子受体表型来区分开。通过在已知的各种糖蛋白中培养，为区别影响粒系、红系和血小板产物的调节因子做了许多工作。在低浓度条件下通过细胞表面受体的作用明确这些糖蛋白可以控制体内干细胞的产生物。最主要的有红细胞生成素(EPO)对红细胞、GM-CSF 对粒细胞和巨噬细胞、G-CSF 对粒细胞、血小板生成素对血小板的作用。另外，巨噬细胞集落刺激因子或 CSF-1 是巨噬-单核细胞产生分化产物和执行功能的初始调节因子。这些细胞因子对特定系列的细胞发挥重要作用，但对不同的细胞系列或对有多系分化潜能的细胞都能发挥作用。

除了许多定向作用的细胞因子外，大量的细胞因子(约达 70 个)广泛作用于造血过程中的多系列和多步骤。它们在细胞更新、增殖、生存和分化中发挥效果；这些效应可以是刺激性，也可以是抑制性的；细胞因子常表现与其他细胞因子的辅助或协同效力。这些细胞因子也可以调节早期干细胞固有的功能(移动和细胞粘附作用)与促进最终分化细胞的感受功能。G-CSF 使中性粒细胞能够经氧化代谢对甲酰胺-蛋氨酰-亮氨酰-苯基丙氨酸(fMLF)产生反应和加强细胞迁移能力，而白细胞介素 3（IL-3)能够激活嗜碱性粒细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞。低浓度的 CSF-1 支持鼠骨髓巨噬细胞的存活，高浓度则有刺激蛋白合成、细胞分裂和各种巨噬细胞的功能，包括抗肿瘤活性、氧化降解产物和纤溶酶原激活物的分泌；CSF-1 也诱导巨噬细胞分泌 IL-1。许多有刺激造血活性的细胞因子诱导其他抑制或刺激因子的释放，产生多种因子的调节通路。转化生长因子 β(TGF-β)是抑制性细胞因子，也是自分泌性因子，通过阻断 G1 到 S 期的转化，支持多能造血干细胞的长期生存。相反，TGF-β 也表现对祖细胞的刺激活性。细胞因子可以调控多种细胞类型上粘附蛋白和整合素的表达，它们通过细胞表面受体和激活第二信号传导通路的相互作用来发挥功能(见下)。

造血系统细胞因子可大致分为集落刺激因子、红细胞生成素、血小板生成素、白细胞介素、抑制性细胞因子、调节细胞迁移和活化的化学因子和其他各种有造血活性的细胞因子。这些因子的起源、首要作用和突出特点见表 104-2、3、4，细胞因子的特性总结见表 104-5。

表 104-2 造血细胞因子

生长因子	特 点 和 作 用
红细胞生成素	有限的增殖活性，调节/刺激 CFU-E 的存活和最终成熟；珠蛋白合成与原红细胞和早幼红细胞的增殖；体内增加红细胞的产生
GM-CSF	主要作用于粒/巨噬祖细胞；作用于多能祖细胞，如嗜中性粒细胞、巨噬细胞、巨核细胞、嗜碱性粒细胞、红细胞、树突状细胞；促进成熟粒细胞和巨噬细胞的功能；抑制嗜中性粒细胞的迁移功能，促进对酵母菌、寄生虫和抗体包被肿瘤细胞的细胞毒作用和吞噬功能；在体内增加粒细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、树突状细胞的数量；对血小板的影响多变
G-CSF	在体外刺激产生粒细胞和前驱 B 细胞，促进粒细胞的功能；体内增加粒细胞产生
CSF-1	刺激巨噬细胞祖细胞，也刺激成熟巨噬细胞的功能和细胞分裂
IL-3 或多能 CSF	对巨核细胞、肥大细胞/嗜碱性粒细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞的多系列的刺激活性；协同 EPO 刺激原始红系干细胞，与多种因子刺激 HPP-CFC；在体内增加嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞、单核细胞、组织肥大细胞的数量

续表

生长因子	特点和作用
血小板生成素	C-mpl 的配体；巨核细胞增殖、分化和血小板产生重要的调节因子；刺激和支持原始干细胞的存活；在体内增加血小板数量

注：CFU，集落形成单位；CSF，集落刺激因子；GM-CSF，粒-巨噬细胞集落刺激因子；G-CSF，粒细胞-CSF；EPO-红细胞生成素

表 104-3 白细胞介素

细胞因子	作用
IL-1	调节免疫系统，引起发热、急性期蛋白的产生、组织修复和细胞毒作用；直接刺激早期干细胞，与多种细胞因子协同作用刺激 HPP-CFC；从多种细胞诱导产生其他细胞因子
IL-2	T 细胞生长因子；增加 IFN-γ 的产生；刺激和激活 B 细胞和 NK 细胞；抑制 GM 集落形成和红系造血
IL-4	刺激 B 细胞成熟、免疫球蛋白合成、细胞毒和辅助 T 细胞的产生；与其他细胞因子协同作用刺激 GM、肥大细胞、红系、巨核细胞增殖；刺激树突状细胞的增殖和分化；抑制单核细胞因子产生
IL-5	刺激 B 细胞，促进嗜酸性粒细胞增殖、成熟和执行功能
IL-6	刺激巨核细胞产生，协同 IL-1、2、3、4、GM-CSF、CSF-1 等刺激粒系增殖；促进浆细胞增殖；诱导肝细胞蛋白合成
IL-7	B 和 T 细胞刺激因子；刺激早期造血干细胞，在培养时与 kit-配体对诱导前驱 B 细胞有作用
IL-8	粒细胞趋化因子，动员干细胞进入外周血
IL-9	T 细胞生长因子；促进红系爆式生长，对肥大细胞有促生长活性
IL-10	抑制 T 细胞产生 IFN-γ；增加细胞毒 T 细胞的祖细胞及其功能；协同刺激肥大细胞
IL-11	功能类似于 IL-6
IL-12	NK 细胞刺激因子；协同 IL-2 产生细胞毒 T 细胞；诱导 NK 细胞和 T 细胞产生 IFN-γ
IL-13	对 B 细胞和单核细胞的作用同于 IL-4；但与 IL-4 相反，诱导大颗粒淋巴细胞产生 IFN-γ，刺激 T 细胞
IL-14	诱导 B 细胞增殖，抑制免疫球蛋白合成
IL-15	与IL-2 有共同活性；刺激激活的 CD4+、CD8+、γδ 亚型 T 细胞、NK 细胞和肥大细胞的增殖；与 IL-12 共同刺激使 IFN-γ 和 TNF-α 易于产生
IL-16	CD4+淋巴细胞趋化因子和生长因子的刺激物
IL-17	刺激粘附细胞，如巨噬细胞、上皮细胞、内皮细胞、角化细胞、纤维母细胞分泌各种细胞因子，如 IL-6、IL-8、G-CSF、TNF-α、IL-1β、IL-10、IL-12、IL-1R 拮抗物；诱导 T 细胞的增殖，CD34+人类前体细胞生长、分化成为中性粒细胞(共培养方法)；体内刺激粒系造血
IL-18	功能特性类似 IL-12；增强细胞介导的免疫作用；调节 T、B、NK 细胞功能；诱导 1 型 T 辅助细胞和 NK 细胞产生 IFN-γ

注：GM，粒细胞/巨噬细胞；IFN，干扰素；NK，自然杀伤细胞；TNF 肿瘤坏死因子；IL，白细胞介素

表 104-4 其他种类的造血细胞因子

细胞因子	作用
kit 配体	造血细胞因子；与许多细胞因子协同刺激 HPP-CFC；与 IL-7 协同刺激前驱 B 细胞；对鼠和灵长类肥大细胞激活有多系列作用；作用于原始干/祖细胞
FLT-3	作用于相对原始的干/祖细胞，与 G-CSF、GM-CSF、M-CSF、IL-3、kit 配体有协同作用；刺激树突状细胞形成
b-FbF	刺激早期骨髓细胞、巨核细胞祖细胞、骨髓基质细胞的多向性生长因子
LIF	促进 IL-3 依赖的细胞株 DA-1 的增殖，并有多种非造血活性；维持胚胎干细胞的增殖
TGF-β	抑制早期干细胞而刺激祖细胞，可能通过调节表面细胞因子受体的表达；可能是早期干细胞存活的自分泌因子
Mip-1α	阻断干细胞进入细胞周期和使干细胞处于静止期
五肽	使干/祖细胞离开 S 期
四肽	阻断干细胞进入 S 期
血小板衍生生长因子	作用于红系和粒系造血祖细胞，间接作用于早期多能干细胞
肝细胞生长因子	在祖细胞水平协同其他生长因子作用

表 104-5 细胞因子常见的特性

低浓度作用的糖蛋白
几乎所有的细胞因子都是多向性作用，表现多种生物活性
许多细胞因子活性受严密调控，正常时对各种靶细胞的作用是短暂的，可以调节基因表达的各个阶段
通常只有对诱导因子反应的激活细胞可以产生细胞因子
细胞表面受体结合以启动第二信号传导系统
在细胞-细胞联系过程中细胞因子起重要作用，包括结合相应的受体后合成新的基因产物
常作用于干/祖细胞和它们的分化细胞，刺激或抑制细胞的更新、存活、增殖、分化和执行功能
常作用多种不同的细胞系列，激活刺激性或抑制性活化因子，协同或拮抗其他细胞因子的作用
常作用于与正常靶细胞相似的肿瘤细胞

细胞因子受体、信号传导和转录因子

细胞因子诱导细胞作用的产生是通过细胞膜表面受体。一些细胞因子受体家族已得到确认，造血受体家族包括 IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-9、G-CSF、GM-CSF 和 EPO。这一家族的共同特征包括 4 个保守的半胱氨酸残基和一个 WSXWS 结构单位(X 指可变的非保守性氨基酸)。一些受体在它们的细胞外功能区也有免疫球蛋白样的结构。受体常包括多条链，细胞因子结合的二聚作用是受体生物学的普遍特征。这些受体没有细胞内信号传导能力，传导信号是通过与细胞内信号分子结合产生的，如 Src 家族和 JAK 激酶家族。GM-CSF、IL-3 和 IL-5 受体有亲和力低的 α 链和共有的高亲和力的 β 链，β 链在竞争性结合这些配体的过程中起作用。

FLT-3 配体、c-kit、血小板衍生生长因子(PDGF)、CSF-1 和血小板生成素受体组成了酪氨酸激酶受体家族。这些受体在细胞外功能区有保守的半胱氨酸残基，在胞浆功能区有酪氨酸激酶活性，配体包含与免疫球蛋白类似的结构并与之结合。化学因子受体是由 7 个穿膜(serpin，丝氨酸蛋白酶抑制剂)G 蛋白连接组成，传导细胞活化和迁移的信号。

激活细胞内(受体)或细胞外酪氨酸激酶、受体磷酸化和 Src 异体同形物(SH2)的复原、受体蛋白的酪氨酸结合(PT3)功能区磷酸化之后，细胞因子在造血细胞上产生受体的寡聚体。接下来的步骤依据不同的细胞因子作用而有变化，但主要体现了一系列磷酸化-去磷酸化的改变，最终的活化或核蛋白的转移或蛋白复合物用以结合 DNA 的特别区域，启动各种基因活化程序(如作为转录因子)。

第二信号传导系统的复杂性是通过有一共同的 β 链的受体，如 GM-CSF、IL-3、IL-5 受体的信号传导得以实现。这些 β 链没有酪氨酸激酶活性但能诱导自身和一系列胞浆蛋白的酪氨酸磷酸化，包括一些激酶，如 PI-3 激酶、Grb2 连接子、胰岛素受体底物 2Cb1 和 Shc、鸟嘌呤核苷酸交换因子如 Vav、磷酸酯酶如 SH2 功能蛋白酪氨酸磷酸酯酶-2 和含 SH2 的肌醇磷酸酯酶、转录因子如 STAT 5 等。

受体磷酸化是由受体相关的激酶参与，如 JAK2(Janus 激酶家族 2，Janus 是罗马的门神，可以看护两个方向，因为 Janus 激酶有酪氨酸和丝氨酸激酶的活性故而得名)、Src 激酶家族。随后的蛋白相互作用导致蛋白或蛋白复合物的演化，称为转录因子，它可以结合 DNA 的特定区域，启动基因程序，决定生死、增殖、分化和执行功能。

作为第二信使，转录因子所涉及的范围是复杂的和多方面的，但许多转录因子作用于特定的干细胞水平或已知的分化通路上。作用于早期干细胞水平的转录因子包括 c-myb、p45-NF-E2、CATA-2、AML-1 和 tal-1/SCL，而 Ikaros 和 PU-1 作用于最早期的淋巴细胞水平。GATA-1 影响红系、肥大细胞和巨核细胞系，而 FOG 与 GATA-1 起协调作用。PU-1 影响粒细胞和单核细胞分化，P45-NF-E2 影响巨核细胞系列，PAX-5 影响 B 淋巴系的分化。这些转录因子以特异构象的复合物结合于特定的 DNA 序列而发挥作用。

归巢迁移和粘附蛋白

干细胞向骨髓的归巢(homing)是一个复杂的过程，涉及多种粘附蛋白，包括很晚期的抗原(VLA)4、VLA-5、VLA-6、PECAM、P-和 E-选择素、CD44、CXCR 和携带乳糖苷和甘露糖苷残基配体的受体也在造血干/祖细胞表达，并在骨髓归巢过程中发挥作用。整合素 α4 和/或 α5 在未成熟的母细胞、红系祖细胞、单核细胞和 CD34 + 细胞上表达。通常，随着细胞成熟，α4的表达

下降。造血细胞也结合于不同的细胞外基质复合物：红系细胞结合于纤维粘连蛋白，CFU-GM 和 BFU-E 与胶原结合。

VLA-4 抗体在体内引起正常的或细胞因子处理的灵长类和/或小鼠造血祖细胞的移动。干细胞的移动受细胞因子影响，包括造血干细胞上粘附蛋白表达的下降调节。移植物随细胞周期相关的波动是基于细胞表面不同粘附蛋白的变化。干细胞有高度移动性，能依照细胞因子或化学因子浓度梯度引导的方向移动，这些因子浓度梯度由主要因子和基质衍生因子 1（SDF-1）活化。粘附蛋白不仅对于移动/粘附有作用，也与一些传统的细胞因子类似可作为调节因子。

造血生理学和细胞因子的来源

EPO 绝大部分由肾脏产生，是对组织缺氧的反应。产生粒细胞和单核细胞的调节是一个复杂的过程，多是对各种感染或有害物质的反应，如革兰氏阴性细菌细胞壁产生的内毒素、抗原的刺激。所有这些与外周组织细胞的相互作用产生一系列细胞因子信号，导致特定细胞数量增加。寄生虫感染可引发 IL-5 升高，它促进嗜酸性粒细胞增多和肥大细胞系列增殖。病毒感染对淋巴细胞系有特殊的影响：典型的细菌感染刺激粒细胞的增殖。结核或其他分枝杆菌感染主要诱导单核细胞增多。所有这些生物学效应都是通过从组织内皮细胞、纤维母细胞、巨噬细胞和淋巴细胞中选择性产生的细胞因子复合物介导的。许多细胞产生各种各样的细胞因子，但重要的是这些因子产生的时期、浓度和联合作用(图 104-5)。

造血干细胞和细胞因子疾病

经典的干细胞疾病是慢性粒细胞性白血病，它有特异地发生在 9 号和 22 号染色体之间的基因易位，在干细胞水平导致大量产生粒细胞、单核细胞、嗜碱性细胞，也常有血小板，少见红细胞。其他造血克隆性干细胞包括真性红细胞增多症、骨髓纤维化伴髓样化生、阵发性睡眠性血红蛋白尿、急性髓细胞性白血病。这章节以外与之相关的讨论涉及许多淋巴系统肿瘤，以肿瘤细胞表型决定是在早期发育阶段的克隆性疾病，而不是在成熟期的。许多外周 B 细胞和 T 细胞恶性肿瘤有与受体基因重排相关的基因病变，它发生在淋巴细胞发育的早期。再生障碍性贫血是一种造血干细胞缺乏的疾病。周期造血是另一种造血干细胞的疾病，有这种疾病的灰色牧羊犬，血中血小板、网织红细胞、单核细胞、粒细胞水平呈周期性变化。这种疾病可经骨髓移植治愈或传给其他人。人类疾病周期性中性粒细胞减少症，或周期性造血，因其血细胞在循环中可维持 21 天的时间，它是经由编码的嗜中性粒细胞弹性蛋白酶基因的错义和分裂的突变产生的，因此包含这种炎症性胰蛋白酶活性的丝氨酸蛋白酶在造血时出现时间变化。干细胞病总结在表 104-6 中。

表 104-6 干细胞疾病

慢性粒细胞性白血病	多数淋巴瘤和部分骨髓瘤
多数急性白血病	许多慢性中性粒细胞减少症
真性红细胞增多症	纯红再障和 Fanconi 贫血
骨髓纤维化伴髓样化生	周期性中性粒细胞减少症
原发性血小板增多症	Shwachman-Diamond 综合征
阵发性睡眠性血红蛋白尿	再生障碍性贫血

目前已经明确了一些细胞因子的缺陷或疾病。肾衰贫血最重要的特点是 EPO 缺乏的状态，可用 EPO 治疗得以纠正。各种肿瘤，尤其是肺癌，由于继发性 G-CSF 增多使外周血粒细胞增加。细胞因子 IL-6 家族主要参与各种炎症反应，导致系统性疾病包括 Castletnan 病

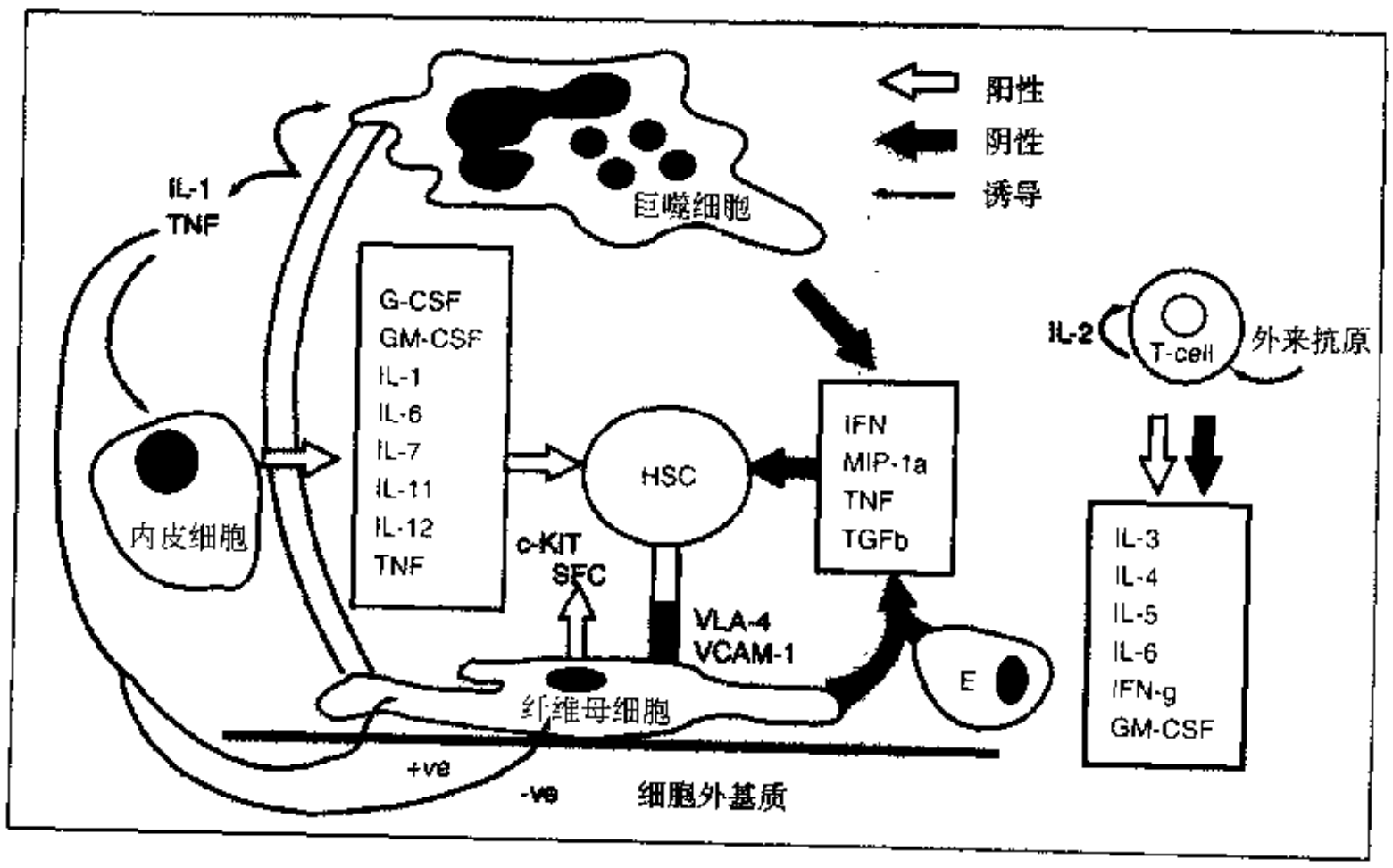


图 104-5 细胞和体液对造血干细胞的影响。

和心房粘液瘤，也可以是多发性骨髓瘤的致病因子；IL-6 也是引起各种淋巴瘤的主要原因。c-Kit 受体的异常可引发一些人类肥大细胞疾病；IL-5 的产生导致嗜酸性粒细胞增多的表现。IL-1 的缺乏是再生障碍性贫血的特点。在慢性先天性中性粒细胞减少症(Kostmann 综合征)中 G-CSF 受体的突变可能是部分病人进展成为急性髓细胞性白血病的原因。

干细胞和细胞因子的临床应用

干细胞 干细胞移植最早建立成为治疗复发性急性髓细胞白血病和再生障碍性贫血的有效手段，现在它已成为最终治愈各种白血病和一些复发性淋巴瘤的重要治疗方法。对一些实体瘤应用这种治疗手段的效果令人失望，主要寄希望它能在治疗乳腺癌中发挥作用，但远不能使人满意，虽然在复发的睾丸肿瘤中有一定效果。常规治疗方法是应用极大剂量化疗或放疗杀死所有的肿瘤细胞，这一剂量的骨髓毒性往往是致死性的。许多化疗药物对骨髓的损伤都是剂量限制性毒性的。如果骨髓功能被移植物所替代，就有可能在其他器官发生剂量限制性毒性之前，增加化疗剂量来治疗。

不同的髓内疾病治疗步骤有些不同，如再生障碍性贫血，可以保存它的骨髓功能，不像其他疾病那样需杀死肿瘤细胞；或遗传性骨髓疾病如海洋性贫血和镰状细胞性贫血，用正常骨髓替代异常骨髓即可纠正这些病变；难治性自身免疫性疾病也可用骨髓替代治疗。干细胞的来源有很多，可以来源于一个相关或无关的异基因供者或直接来自父母。起初骨髓穿刺是主要的干细胞来源，但现在广泛运用外周血干细胞、此外也用脐带静脉血细胞，特别是对儿科病人证明很有效，但因细胞数量有限，在成年病人中应用常受限制(第 115 章)。

细胞因子 造血细胞因子可以调节红细胞、白细胞数量，因此应用于人类多种疾病。EPO 治疗慢性肾衰的病人可增加红细胞压积，改善病人生活质量，也用于骨髓增生异常综合征(MDS)的治疗，但 MDS 属一组干细胞克隆性疾病，Meta 研究表明完全反应率只有 13%，真正的临床完全有效率更低；而且，最好的疗效出现在每天接受注射治疗的病人。对血清 EPO 水平低于 500mU/L 和骨髓原始细胞小于 5% 的病人疗效较好，但由于价格较高和低治疗反应率限制了应用。利用 EPO 对肾衰以外的疾病病人治疗尚有争议，它的应用更有利于活跃药品市场而不是因为科学研究。

人们关注粒细胞生长因子 G-CSF 和 GM-CSF 在多方面的应用。药物可以升高中性粒细胞和单核细胞数量，在一些特殊情况下它们可减轻各种化疗药物的毒性(表 104-7)。但是，它们用药的费用与中性粒细胞减少性发热住院的费用相近，且它们的应用并不能增加病人的生存率。重要的是在肿瘤病人应用 G-CSF 和 GM-CSF 的治疗设计有不周之处，因为只考虑药物毒性的增加和逆转而不考虑病人的生活质量是否受治疗的影响。GM-CSF 和 G-CSF 已大量使用，也常用于它们适应证范围以外的疾病病人(如中性粒细胞减少可能性小的病人)。它们的应用仍应认为是试验性的，临床应当致力于研究剂型而不是专注于常规使用。G-CSF 用于干细胞的动员；对各种慢性中性粒细胞减少症也有效，特别是周期性中性粒细胞减少症和 Kostmann 综合征；G-CSF 也可能促进一些急性髓细胞白血病病人的疾病进展，但对这种疾病的严重状况仍是有效的治疗办法；G-CSF 也有助于糖尿病皮肤溃疡的愈合。

表 104-7 细胞因子的临床应用

细胞因子	临床适应证和新的研究方向	临床副作用
G-CSF	用于干细胞的动员和大剂量化疗后中性粒细胞减少有肯定疗效，后者引起发热的危险性大于 40%　治疗各种慢性中性粒细胞减少症有效，特别是周期性中性粒细胞减少症、Kostmann 综合征和部分 Shwachman-Diamond 综合征。常规应用于化疗引起的中性粒细胞减少症未证明可以延长生存期，效价比低。FDA 批准用于 AIDS，但真正的临床效果尚待观察。	骨痛、脾大(脾破裂曾有报道)、牛皮癣和其他皮肤病加重、Sweet 综合征(嗜中性皮炎)、脱发、中性粒细胞碱磷酶和乳酸脱氢酶升高、可能加重一些白血病。
GM-CSF	FDA 批准用于老年 AML 病人经诱导化疗后的中性粒细胞减少和大剂量化疗、骨髓移植的中性粒细胞减少。本中心发现与小剂量阿糖胞苷(ARA-c)联合治疗由 MDS 转变成的 AML 效果明显　临床限用于实体瘤。	高热、关节痛、肌痛、浆膜炎，静脉注射可引起心动过速、呼吸困难、低血压、面红和肌痛

续表

细胞因子	临床适应证和新的研究方向	临床副作用
红细胞生成素(EPO)	真正 EPO 缺乏的肾衰贫血有肯定疗效，可用于 Jehovah Witnesses 肿瘤病人(产物中可有少量铝)。改善化疗引起贫血病人的生活质量，但实际效果不明显，效价比低。用铂类药物化疗引起贫血病人有良好效果 限制用于 MDS 贫血，因为总的反应率只有 13%。HIV 相关性贫血若血清 EPO < 500U/L，可对 EPO 治疗有反应，以减少输血量。	高血压、癫痫发作、卟啉病加重，可能增加血栓发生的危险
IL-2	在各种恶性肿瘤中能作为免疫调节因子，单用或联合其他细胞因子或与化疗联合治疗恶性黑色素瘤、肾细胞肉瘤、淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤，用于 AML 和 BMT 后以增强 GVT 效果。严重的毒性和有限的反应率限制了临床应用。在恶性黑色素瘤、肾细胞肉瘤中反应率为 10% ~ 20%。	高热、低血压、血管渗漏综合征、不适、流感样症状、胆汁淤积、肝功能异常、甲状腺炎、白癜风、炎症性肠病改变、心肌梗死、心律失常、ARDS、肺水肿、全血细胞减少、肾衰和其他毒性
干扰素(IFN-α,-β,-γ)	IFN-α 用于 CML 效果明显，特别是慢性期患者，有 80% 以上的反应率。治疗毛细胞白血病可达到 90% 的反应率。临床用于治疗蕈样霉菌病、Sezary 综合征、HTLV-1 相关 T 细胞白血病/淋巴瘤、恶性黑色素瘤、多发性骨髓瘤。 IFN-β 用于复发、缓解的多发性硬化 IFN-γ 在 GVHD 的发展中起保护作用，可抑制 IL-6 介导的细胞生长。与环孢菌素合用诱导缓解自体移植物抗宿主反应的临床实验正在进行。已用于慢性肉芽肿性疾病和原发性肺纤维化病人。	高热、不适、流感样症状、疲乏、寒战、头痛、肌痛、高脂血症 神经毒性可见到情绪低落、易激动、失眠和癫痫发作。个血细胞减少、心律失常、转氨酶升高可见到。
IL-11	对化疗引起血小板减少有轻度作用，在再生障碍性贫血、MDS、免疫相关性血小板减少症的使用尚待观察。用低剂量 IL-11 治疗炎症性肠病和牛皮癣的效果正在观察。	关节痛、肌痛、疲乏、肢端水肿、治疗相关性贫血(继发于血浆容量增加)、偶见心律失常。也可增加急性期反应物质如纤维蛋白原、C 反应蛋白和结合珠蛋白
血小板生成素(TPO)	重组人巨核细胞生长和发育因子(截短的 TPO)在一些因产生中和抗体导致血小板减少症病人有效 重组人 TPO 在早期临床研究中耐受性好，很少或短时产生抗体，但真正的临床效果尚不明确 最终可能作为体外扩增早期祖/干细胞的研究工具。	开始研究 TPO 时发现对内源性调节蛋白产生中和抗体，进一步加重血小板减少症
肿瘤坏死因子 α(TNF-α)	由于有严重的毒性反应目前尚处于研究阶段 有希望的结果是对肉瘤和黑色素瘤病人的一侧肢体进行灌注治疗，可获得 51% 的反应率，使病人 80% 的时间里肢体得以保留。动物实验证明通过免疫调节和血管改变对恶性细胞产生直接毒性。	高热、严重低血压限制了临床应用。
角化细胞生长因子(KGF)	令人兴奋的结果表明重组人 KGF 可以减轻肠道 GVHD，而保留 GVL 效应 可促进伤口愈合，将来可能用 KGF 治疗前列腺癌。	未知
单核细胞/巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)	目前进行 I 期临床实验观察在肾细胞肉瘤、黑色素瘤和其他恶性肿瘤以及严重霉菌感染的治疗效果。	不适、虹膜炎、眼骨膜感染、血小板减少症

续表

细胞因子	临床适应证和新的研究方向	临床副作用
干细胞因子(SCF)	在转移性肺癌和乳腺癌进行的Ⅰ期临床研究表明体外有造血祖细胞刺激作用的因子在临床未见血细胞恢复加快。在Ⅲ期临床研究与G-CSF合用动员干细胞的效果，发现取得同样效果G-CSF可减少一半。在再生障碍性贫血病人Ⅰ期临床研究可见到三系有一定上升	过敏样反应包括由干肥大细胞脱颗粒而出现呼吸困难、皮疹，预防用药可减轻症状
IL-6	实验结果有希望作为血小板生长因子，但由于严重的副作用而不能达到有效剂量，导致临床效果令人失望。作为抗肿瘤药物的Ⅰ-Ⅲ期临床实验目前没有疗效。	高热、寒战、疲乏、不适、治疗相关性贫血(继发于血浆容量增加)、肝毒性和心律失常，也可增加急性期反应物质水平，如纤维蛋白原、C反应蛋白和结合珠蛋白
IL-12	HIV和恶性肿瘤病人应用的Ⅰ期临床实验表明可以提高IFN-γ水平，Ⅱ期临床实验已在多种恶性肿瘤上观察抗癌效果	短暂肝功能异常，口腔炎、

注：AML，急性粒细胞性白血病；ARA-c，阿糖胞苷；MDS，骨髓增生异常综合征；IL，白细胞介素；BMT，骨髓移植；ARDS，急性呼吸窘迫综合征；CML，慢性粒细胞性白血病；HTLV，成人T细胞白血病病毒；GVHD，移植物抗宿主病。

在实验动物IL-11和血小板生成素可以升高血小板数量，但在临床实践中所起的作用不明确。IL-11已批准用于化疗引起的血小板减少症，但效果较差。应用重组人巨核细胞生长和分化因子(血小板生成素的截短产物)可产生中和性抗TPO抗体和引起血小板减少症。重组人TPO不常产生中和性抗TPO抗体。临床效果(或价格有效性)在TPO还没有明显见到。血小板数量和血小板输注次数的改善并不是评价临床效果的有效指标。TPO可能最终用于体外扩增早期干细胞，对这一重要领域的研究正在积极进行。

基因治疗 造血干细胞提供了各种基因治疗方案的理想载体，这些细胞可早期诱导进入细胞周期而有利于反转录病毒的整合。长期扩增转入基因已在动物模型中得到证实。初步的临床应用效果虽令人失望，但已在高雪病(Gaucher disease)中获得成功，这提示基因治疗将最终成为许多造血系统疾病的一种成功的治疗手段。

参考文献

BJORNSON CR et al. Turning brain into blood: A hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. Science 283:534, 1999

ORKIN SH: Hematopoiesis: How does it happen? Curr Opin Cell Biol 7:870, 1995

QUESENBERRY PJ, BECKER PS: Stem cell homing: Rolling, crawling, and nesting. Proc Natl Acad Sci USA 95:15155, 1998

QUESENBERRY P et al: Chiaroscuro hematopoietic stem cell. Trans Am Clin Climatol Assoc 109:19, 1998

SHIVDASANI RA, ORKIN SH: The transcriptional control of hematopoiesis. Blood 87: 4025, 1996

WARD AC et al. The Jak-Stat pathway in normal and perturbed hematopoiesis. Blood 95. 19, 2000

105 铁缺乏症和其他类型低增生性贫血

欧晋平 马明信 译

正细胞正色素性贫血伴有不适宜的低网织红细胞反应称为低增生性贫血(hypoproliferative anemias)。它包括铁缺乏的早期(在出现小细胞低色素表现之前)，急、慢性炎症(包括许多肿瘤)、肾脏疾病、低代谢状态(如蛋白质营养不良和内分泌功能缺陷)，还有骨髓损伤引起的贫血。各种损伤状态将在第109章中讨论。低增生性贫血是临床很常见的贫血类型，而且与急、慢性炎症相关的贫血是其中最常见的一类。由急、慢性炎症引起的贫血类似于铁缺乏症，同样与铁代谢异常有一定的关系。肾脏病引起的贫血，炎症、肿瘤、低代谢状态所致的贫血也与EPO对贫血的异常反应有关。

铁代谢

铁是保证体内细胞功能正常的重要物质，虽然在不同的发育阶段各种组织对铁的需求不同。同时，机体也必须保护自身免受游离铁的损害，因为它有很强的毒性，参与产生单态氧或OH^-自由基的化学反应，

因此严密的调节机制可以使铁足以参与重要的生理反应，同时可以储存而避免毒性的发生。

哺乳动物中铁的重要作用在于作为血红素蛋白的一部分参与携氧，当然它是血红蛋白的重要成分，氧也与肌红蛋白(肌肉中的血红素蛋白)结合。铁的又一重要作用是参与各种含铁的酶类，包括线粒体中的细胞色素酶系统等。铁在人体内的分布可见于表 105-1。若没有铁，细胞便失去了电荷转运和能量代谢的能力，在红细胞系统中血红蛋白合成的损伤会导致发生贫血和组织供氧减少。

表 105-1 人体内铁的分布

	成年男性(80kg) 铁含量(mg)	成年女性(60kg) 铁含量(mg)
血红蛋白	2500	1700
肌红蛋白/酶类	500	300
转铁蛋白铁	3	3
铁贮存	600 ~ 1000	0 ~ 300

人体内铁的循环

图 105-1 说明铁在人体内的主要交换途径：铁从食物中吸收或从贮存部位中释放出来，在血循环中与转铁蛋白(transferrin)，即铁的转运蛋白结合。转铁蛋白是有两个铁结合位点的糖蛋白，转铁蛋白携带铁时通常有两种形式：单铁(结合一个铁原子)和双铁(结合两个铁原子)形式。转铁蛋白结合铁的转换率(半数清除时间)很快，约为 60 ~ 90 分钟。由于转铁蛋白转运铁的主要目的地是骨髓红系造血部位，故而转铁蛋白结合铁从循环中清除的时间取决于血清铁的浓度和红骨髓的活跃程度。当红系造血受到明显刺激，红系细胞池需要铁的量增加时，铁从循环中的清除时间便会缩短。在铁缺乏症时铁的半数清除时间可缩短至 10 ~ 15 分钟，这反映了心脏将铁输入骨髓的最快时限。当骨髓红系受到抑制时，血清铁水平明显升高，半数清除时间延长至数个小时。通常铁与转铁蛋白的转换每日进行10 ~ 20 次，正常血清铁水平 80 ~ 100μg/dl，故铁经过转铁蛋白池的总量是每天 20 ~ 24mg。

铁和转铁蛋白复合物在血浆中循环直至带铁的转铁蛋白与特异性的位于骨髓红系细胞表面的转铁蛋白受体相互作用。含双铁的转铁蛋白对受体有高度的亲和力，未带铁的转铁蛋白与受体的亲和力很低。转铁蛋白受体在体内许多组织的细胞表面存在。所有细胞在发育的某些阶段可表达受体，拥有高受体密度的细胞(300000 ~ 400000 个/细胞)发育成为幼红细胞。

一旦带铁的转铁蛋白与其受体相互作用，铁-转铁蛋白-受体复合物则经过笼形蛋白通道进入红细胞的酸性胞浆，铁在此低 pH 的环境中被释放出来。铁用于血红素的合成，而转铁蛋白-受体复合物回到细胞表面，在那里多数转铁蛋白进入血循环，其受体则继续锚定在细胞表面，有时一些转铁蛋白受体可进入血循环。在红细胞内，若铁含量超过了血红蛋白合成的需要量，它可以结合贮存蛋白，即去铁铁蛋白而形成铁蛋白。同样的情况也见于体内表达转铁蛋白受体的其他细胞，特别是肝实质细胞，在那里铁可以整合入含血红素的酶类或储存起来。铁参与合成血红蛋白后则作为新的红细胞的组成部分从骨髓中释放出来，成为红细胞的一部分直至细胞死亡，才能被重新利用。

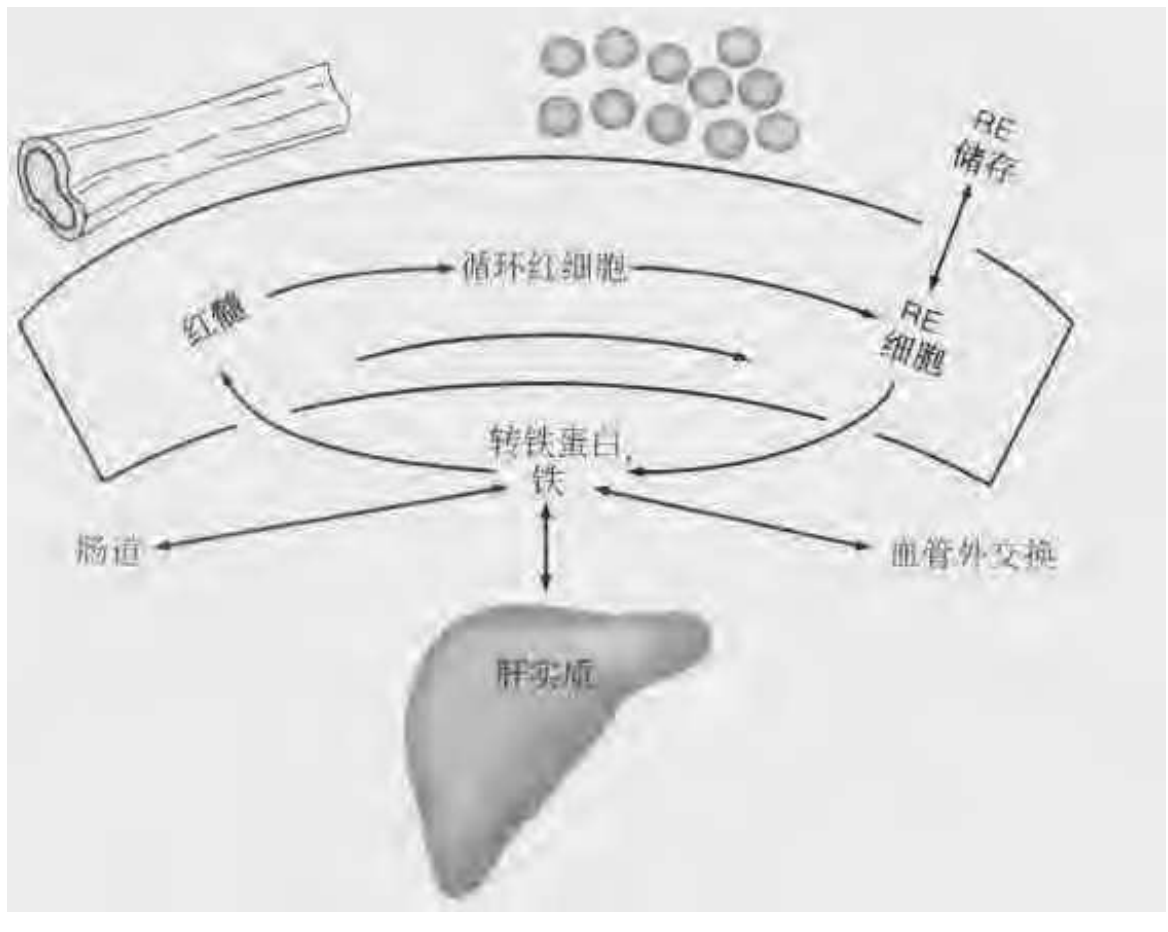


图 105-1 人体内铁的交换。

正常情况下流经血浆转铁蛋白池的 80% 铁来源于红细胞的破坏，男性每天从食物中吸收 1mg 铁，女性吸收 1.4mg 铁以维持铁的平衡。只要转铁蛋白饱和度维持在 20% ~ 60% 及红系造血不增加，则铁贮存无须动员；而在失血时，食物铁缺乏或铁摄入不足时，铁每天可从贮存中动员大约 40mg 铁。

在正常人平均红细胞寿命是 120 天，因此每天有 0.8% ~ 1.0% 的红细胞进行更新。在红细胞生命的末期，被网状内皮(RE)系统细胞认出是衰老细胞而被吞噬。一旦进入网状内皮细胞中，红细胞中的血红蛋白被降解，珠蛋白和其他蛋白质进入氨基酸池，铁则回到网状内皮细胞表面，在那里与循环的转铁蛋白结合。从被破坏的红细胞中获得铁是迅速有效的，只需十分

钟即从被破坏的红细胞中分离出来进入循环，这种高效和迅速地重复利用衰老红细胞中的铁保证了红系造血的稳定性，甚至可以轻度促进造血。

因为每 1ml 红细胞中包含 1mg 铁，所以每天需要 16～20mg 铁以替代那些破坏红细胞中丢失的铁(成年人大约有红细胞 2L)，每天红系造血需铁的其他来源是食物　通常成年男性每日需要吸收至少 1mg 铁以满足需要，而孕期妇女每日需要 1.4mg 以满足需求。贫血时，骨髓反应性增殖为获得最明显的效果则必须有铁的充足供应。为充分刺激骨髓造血，铁的需要量可达到正常的 6～8 倍以上。溶血性贫血时红细胞破坏的速度增加，但铁从破坏的红细胞的重复利用可以充分用于血红蛋白的合成。相反在失血性贫血时，红细胞生成的速度受到贮存铁中铁蛋白和含铁血黄素的量的限制，这种情况下铁的动员只能维持红系的生成，常为正常的 2.5～3 倍。如果刺激骨髓造血的铁的输送未达到最积极有效的程度，则骨髓的增殖反应将变得迟钝，正常血红蛋白的合成能力将受到损伤，其结果就是低增生性骨髓伴小细胞低色素性贫血。

失血或溶血要求铁供给骨髓红系造血的量增多，其他情况下如炎症，干扰铁从贮存中的释放，导致血清铁的急剧减少。

营养性铁的平衡

机体中铁代谢的平衡受到严密的控制，并保证铁的重复利用。由于没有铁的排出途径，体内铁丢失的途径只有失血(胃肠道出血、月经或其他形式的出血)和皮肤、肠上皮细胞脱落。通常铁进入体内的唯一途径是通过食物吸收铁或从口服铁剂吸收，铁也可以通过红细胞输注或注射铁剂而进入体内。由于吸收铁的量不能满足婴儿生长期或成年女性对铁的需要，因此世界范围内铁缺乏症普遍流行，目前估计有 5 亿人口。

体外铁的交换——饮食中的铁吸收用来补充丢失的铁量，平均每年大约需要吸收占全身 10% 的含铁量(成年男性)和 15%(孕期妇女)的含铁量，相当于每天吸收 1.0mg 和 1.4mg 铁。饮食中铁的含量与总的能量摄入有关，每 1000 卡路里约含 6mg 铁。铁的生物利用度受食物类型的影响，含血红素铁的食物(如瘦肉)易于吸收。在美国成年男性平均每天摄入铁 15mg，可吸收 6%，女性每天摄入 11mg，可吸收 12%。铁缺乏症时含肉类为主的饮食中铁的吸收率可达到 20%，但在蔬菜类为主的饮食中只有 5%～10% 的铁可以吸收，结果在美国约有 1/3 的女性没有铁贮存。蔬菜类饮食另一不利的地方在于一些食物含植酸盐和磷酸盐，它们可减少 50% 的铁吸收率。当含离子铁的盐加入食物中，铁的吸收会减少，这在铁处于高铁状态时尤为突出　从铁吸收的百分比与相等量的亚铁盐吸收的百分比来看，蔬菜中的铁吸收只相当于 1/20，鸡蛋中铁吸收相当于 1/8，肝脏中铁吸收为 1/2，血红素铁为 1/2～1/3。因此，肝脏和血红素铁吸收量相当于铁盐加入食物的吸收量，而在蔬菜和鸡蛋中的铁则不易吸收。

由于体格生长的需要和铁从食物中摄入不足，婴儿、儿童、青少年较难维持铁的平衡。妊娠最后 6 个月，每天铁的需要量达 5～6mg，这可以解释为什么在发达国家孕妇普遍需要铁的补充，虽然单从面包和谷物中获取铁的方式已被告知，需要警惕血色病基因的普遍存在导致难治愈的铁负荷过重疾病的可能。

铁的吸收多发生在小肠近端，并是一个细致调节的过程。铁吸收时需先占据肠腔内细胞。吸收过程中需要胃内酸性物质保证铁处于溶解状态。在吸收细胞的刷状缘，三价铁离子通过铁还原酶转变为亚铁状态通过膜的转运常需要二价金属转运子 1(DMT1，或称 Nramp2 和 DCT1)，DMT1 是常用的转运子。当铁处于胃肠细胞中时，铁可作为铁蛋白储存起来，或从细胞基侧部释放出来与血清转铁蛋白结合进行转运。另一在此作用的转运子是 hephaestin，是一种铁氧化酶，类似于血浆铜蓝蛋白(一种携带铜的蛋白)。

铁的吸收受多种生理状态的影响。红系增生可刺激铁的吸收，即使铁储备达到或超过正常水平。有大量红系无效造血的贫血病人能过量吸收饮食中的铁，有时可导致铁负荷过重而引起组织损伤。铁缺乏症时铁可以从饮食中有效吸收，相反铁负荷过重时吸收量会减少。这可能是通过空肠的隐窝细胞迁移入绒毛成为吸收细胞的固定信号调节的。正常人在摄入过多铁或医用铁摄入时可减少铁的吸收。然而铁吸收的百分比下降，其绝对量却升高了。这可见于急性铁中毒，偶见于儿童误服大量的铁制剂，此时，铁吸收量超过血浆转铁蛋白的结合能力，导致游离铁损害重要脏器，如心肌细胞。

缺铁性贫血

铁缺乏症的分期

缺铁性贫血是贫血伴有明确的铁缺乏证据的疾病　图 105-2 介绍了铁缺乏发生的步骤，它分为三步。首先

是铁的负平衡期。在这一期铁的需要量或铁的丢失超过了机体从饮食中吸收铁的能力。在多种生理变化中可以出现上述情况，如失血、妊娠(胎儿造血需铁量超过母亲所能提供的铁量)、青少年快速发育期、饮食中铁的摄入不足等。通常，见于胎儿发育或儿童快速生长期机体用于血红蛋白合成的铁需要量超出了从饮食中摄取铁的量。每天失血超过 10～20ml 红细胞，则其损失的铁量会超过胃肠道每天从正常饮食中获取铁的量。在这种铁缺乏的情况下，网状内皮系统中贮存的铁就会被动员出来，从而反映铁贮存的指标如血清铁蛋白水平和骨髓可染铁则减少。只要贮存铁可以被动员，血清铁、总铁结合力和红细胞内原卟啉水平就会在正常范围内。在这一期红细胞的形态和指标均正常。

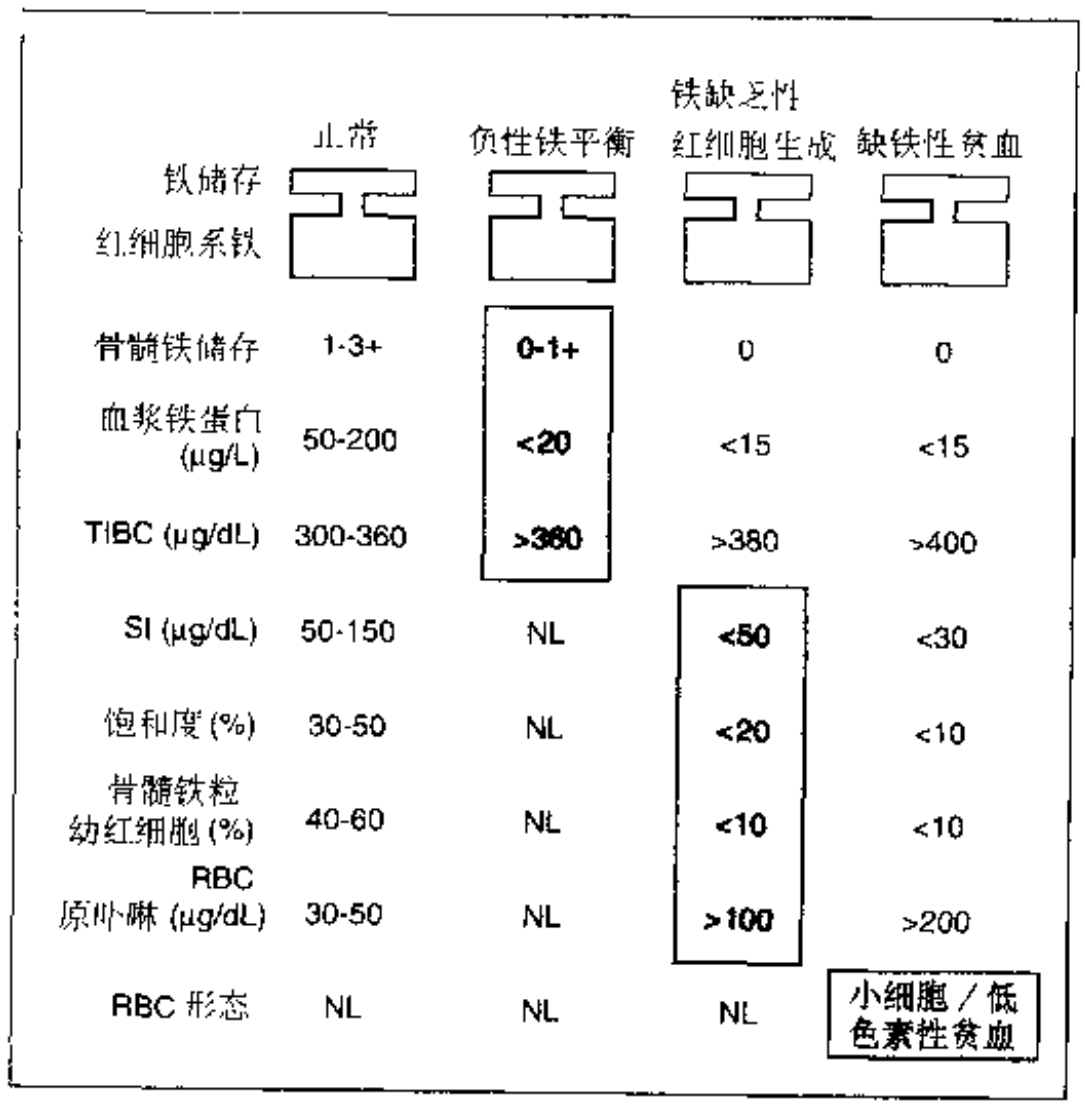


图 105-2 铁缺乏症各期的实验室检查。

对早期铁贮存减少用骨髓贮存铁、血清铁蛋白、总铁结合力(TIBC)等指标衡量很敏感，缺铁红细胞生成期可见血清铁(SI)、转铁蛋白饱和度、骨髓铁粒幼细胞情况、红细胞内原卟啉水平的异常，缺铁性贫血期病人除上述异常外都有小细胞低色素性贫血

当贮存铁不足时，血清铁开始下降，逐渐地总铁结合力和红细胞原卟啉水平升高，骨髓贮存铁在血清铁蛋白小于 15μg/L 时则表现减少。只要血清铁能维持在正常范围，无论铁贮存如何减低，血红蛋白的合成也不会受到影响。当转铁蛋白饱和度降至 15%～20%，血红蛋白的合成就开始下降。这一期称为缺铁红细胞生成期。仔细检查外周血片可以首次发现体积小的红细胞。如果实验条件具备的话，能在血循环中发现低色素性网织红细胞。慢慢地血红蛋白、红细胞压积开始下降，则为缺铁性贫血期，转铁蛋白饱和度可降至 10%～15%。

当出现轻度贫血时[血红蛋白(Hb)10～13g/L]，骨髓还只表现低增生性；当比较严重贫血时(Hb 7～8g/L)，则易见小细胞低色素形态，且形状异常的红细胞(异形红细胞)如雪茄状、铅笔状或靶形的红细胞在血片中出现。红系骨髓越来越成为无效造血，结果长时间严重的缺铁性贫血，骨髓红系将出现增生明显活跃而不是低增生的情况。

铁缺乏症的病因

常见于铁的需要量增加，铁丢失增加，铁的摄入、吸收、利用减少，这些原因均可以导致铁缺乏(表 105-2)。

表 105-2 铁缺乏症的病因

铁的需要量和/或造血的需求增加
婴儿或青少年快速发育生长
妊娠
EPO 治疗
铁的丢失增多
慢性失血
月经
急性失血
献血
真性红细胞增多症静脉放血治疗
铁的摄入、吸收或利用减少
饮食中摄入不足
疾病引起吸收不良(口炎性腹泻、Crohn 病)
手术后吸收不良(胃大部切除术后)
急性或慢性炎症

铁缺乏症的临床表现

一些特殊的临床情况常伴有铁缺乏症，如妊娠、青少年发育期和快速生长期、各种原因引起的间断出血的病史常提醒医生患者可能存在铁缺乏症。一条重要的原则就是成年男性出现铁缺乏症应提示胃肠道出血，需要积极地寻找病因。铁缺乏症的体征表现取决于贫血的严重程度和持续时间，它具有贫血的常见症状：疲乏、苍白、活动耐力下降，口角炎、反甲是组织中缺铁的表现。铁缺乏症的诊断应主要依赖实验室检查的结果。

实验检查的铁指标

血清铁和总铁结合力 血清铁水平代表与转铁蛋白结合的循环铁量，总铁结合力(TIBC)反映了循环的转铁蛋白量。血清铁的正常范围是 50 ~ 150μg/dl，TIBC 的正常范围是 300 ~ 360μg/dl，转铁蛋白饱和度正常为 25% ~ 50%，通常用以下公式计算：血清铁 × 100 ÷ TIBC。铁缺乏症时转铁蛋白饱和度可低于 18%。评价血清铁，医生应了解它的值在一天里可有变化。当转铁蛋白饱和度大于 50% 则说明铁与转铁蛋白的结合不成比例，过量的铁已被送至非红细胞组织，如果这种状态持续的时间过长，就会发生组织中铁负荷过重。

血清铁蛋白 游离铁对细胞有毒性，因此机体的各种组织建立保护机制以结合铁来防止毒性的产生。在细胞内，铁以铁蛋白和含铁血黄素的形式贮存，去铁铁蛋白与游离二价铁结合并以三价铁贮存。铁蛋白在网状内皮系统细胞内聚集形成含铁血黄素。铁蛋白和含铁血黄素中的铁可经网状内皮系统释放出来，但含铁血黄素很难被动员。在稳定的状态下血清铁蛋白是评价铁贮存的一个很方便的检查，其正常值随年龄、性别而有变化(图 105-3)。成年男性平均血清铁蛋白为 100μg/L，而女性为 30μg/L。当贮存铁减少，血清铁蛋白下降至小于 15μg/L，则可诊断体内贮存铁缺乏。

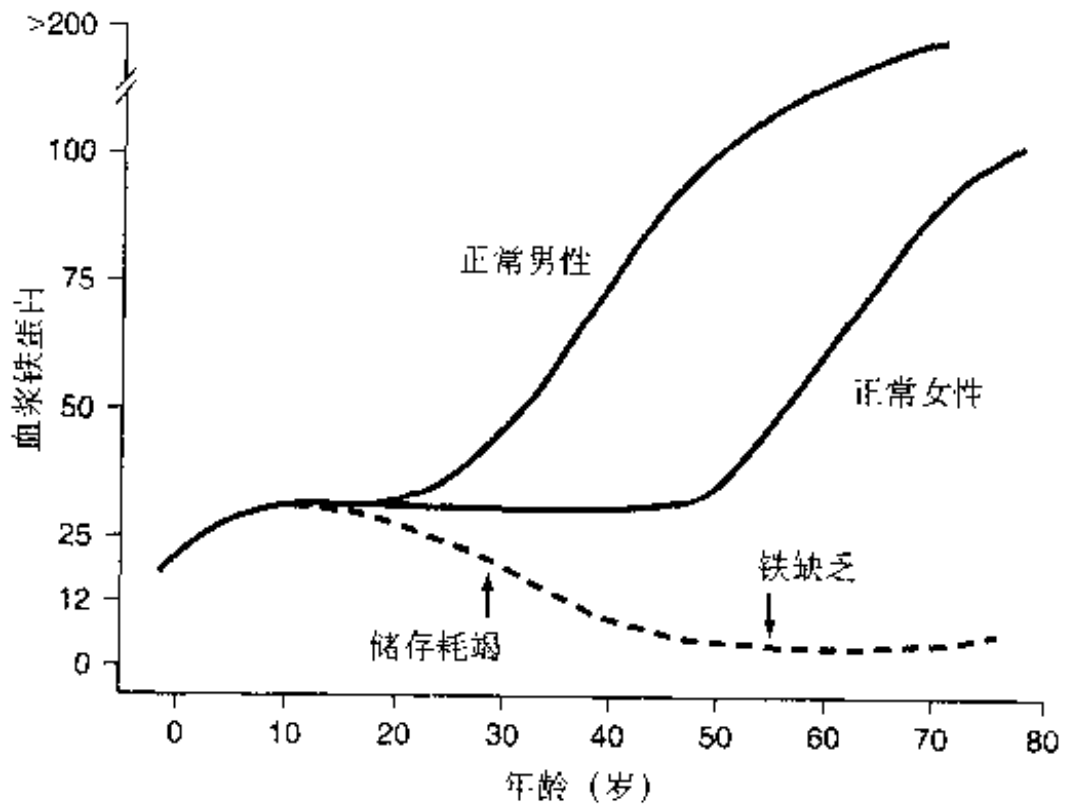


图 105-3 血清铁蛋白水平与性别和年龄有关。

铁贮存减少和铁缺乏出时伴有血清铁蛋白下降至低于 20μg/L。

评价骨髓铁贮存 虽然网状内皮系统细胞的铁贮存可以通过骨髓涂片或活检标本的铁染色来获知，但测量血清铁蛋白水平可以代替骨髓标本的结果来反映铁贮存(表 105-3)。在铁负荷的指标中，血清铁蛋白的测量优于骨髓铁染色，但骨髓铁染色除了说明贮存铁水平外，也提供了供应幼红细胞造血的铁的有效性的信息。正常时 40% ~ 60% 发育中的幼红细胞(又称铁粒幼红细胞)能在其胞浆内见到铁颗粒，这反映了铁已经超过了合成血红蛋白所需要的量。当贮存铁释放受阻滞时，网状内皮系统的铁可以见到，但可能没有或只有少量的铁粒幼红细胞。在骨髓增生异常综合征、线粒体功能障碍时，铁在线粒体内聚集如项链状环绕在幼红细胞核的周围，这些细胞可称为环状铁粒幼红细胞。

表 105-3 铁贮存的测量

铁贮存	骨髓铁染色，0 ~ 4 +	血清铁蛋白，μg/L
0	0	< 15
1 ~ 300mg	微量到 1 +	15 ~ 30
300 ~ 800mg	2 +	30 ~ 60
800 ~ 1000mg	3 +	60 ~ 150
1 ~ 2g	4 +	> 150
铁负荷过重	—	> 500 ~ 1000

红细胞原卟啉水平 原卟啉(protoporphyrin)是血红素合成过程的中间产物，如果血红素合成功能受损，原卟啉即聚集在红细胞中，这说明铁对红系祖细胞的供应不足，难以支持血红蛋白的合成。正常值是小于 30μg/dl 的红细胞。铁缺乏症时常常可大于 100μg/dl。红细胞原卟啉增加最常见的原因是绝对或相对的铁缺乏和铅中毒。

血清转铁蛋白受体水平 由于体内所有细胞中的红系细胞在其表面含有的转铁蛋白受体最多，而且可以释放转铁蛋白受体蛋白(TRP)进入血循环，因此 TRP 反映了红系骨髓的总量。TRP 的升高见于铁的绝对性缺乏。免疫测定其正常值为 4 ~ 9μg/L。因为可以在 EPO 治疗中监测红系骨髓的扩增，了解治疗反应，故而这一检查变得越来越重要。

鉴别诊断

除铁缺乏症外，其他只有 3 种情况在小细胞低色素性贫血鉴别时需要考虑(表 105-4)。首先是珠蛋白合成的遗传性缺陷，如海洋性贫血，从血清铁的水平可以与铁缺乏症区别，其特点是血清铁和转铁蛋白饱和度是正常或升高。

其次是慢性炎症性疾病不能为红骨髓提供足够的铁，慢性炎症性疾病引起的贫血和真正的铁缺乏症的鉴别是临床医生最常遇见的诊断问题(见下)。通常慢性病贫血是正细胞正色素性的，而且铁的水平常常使

诊断一目了然，因为慢性病贫血时铁蛋白是正常或升高，TIBC特征性地低于正常。

最后需要与骨髓增生异常综合征鉴别，其中一些病人有线粒体功能缺陷导致铁不能整合入血红素，引起血红蛋白合成障碍。除了小细胞低色素的表现外，铁的检查揭示铁贮存升高和过量供应骨髓的铁。

表105-4 小细胞性贫血的诊断

实验室检查	铁缺乏症	炎症	海洋性贫血	铁粒幼细胞性贫血
血片	小细胞/低色素	正常，小细胞/低色素	小细胞/低色素伴靶形红细胞	正常，小细胞/低色素
血清铁(SI)	< 30	< 50	正常或升高	正常或升高
总铁结合力(TIBC)	> 360	< 300	正常	正常
饱和度百分比	< 10	10 ~ 20	30 ~ 80	30 ~ 80
铁蛋白(μg/L)	< 15	30 ~ 200	50 ~ 300	50 ~ 300
血红蛋白电泳	正常	正常	异常	正常

治疗

铁缺乏症的发病原因和严重程度决定了治疗手段的选择。例如老年病人因严重的缺铁性贫血和心功能不全而有明显症状的需要红细胞输注；年轻病人可以给予铁剂保守治疗，他们的首要目标是明确病因。

对于由常见病因引起的铁缺乏症病人，如妊娠、成长期的婴儿与青少年、间断出血和饮食中摄铁不足的患者，应给予铁剂治疗。对于异常出血和吸收不良的病人，应首先考虑特殊的诊断实验和恰当的治疗方案。当确诊为缺铁性贫血并明确其病因则主要有三种治疗措施。

红细胞输注 输血治疗仅限于有明显贫血症状的、心功能不全、不同部位的持续和大量出血的患者，他们需要立即输血，治疗的主要目的是缓解严重贫血引起的合并症而不是治疗铁缺乏症。输血不仅及时纠正了贫血，如果输入的铁不再经持续失血而丢失，它也提供了可重复利用的铁来源。输血治疗可以在其他治疗开展之前稳定病情。

口服铁剂治疗 没有明显症状的缺铁性贫血患者，用铁剂治疗即足够了。多种铁制剂可用于贫血的治疗，从单纯的铁盐到可在小肠中持续释放的复合铁化合物剂型(表105-5)。各种剂型的铁含量不同，通常均可完全有效地吸收来发挥治疗效果。一些化合物可以帮助促进铁的吸收，如柠檬酸。但其有效性是否与价格成正比尚未可知。常规替代治疗方案每天应给予铁元素300mg，也就是每天服铁剂3~4片(每片含50~65mg铁元素)。而且铁剂应空腹服用，因为食物可以抑制铁的吸收。一些有胃部疾患或既往有胃手术史的患者需要特殊的铁口服液治疗，因为胃的滞留能力减弱，不利于片剂外壳的溶解来释放铁。每日给予200~300mg的剂量可以吸收50mg以上的铁，这在有正常功能骨髓和适量EPO的作用下，可以保证红系造血达正常的2~3倍以上。当血红蛋白升高时，EPO的刺激作用会减弱，故铁剂的吸收量会减少。缺铁性贫血的治疗目标不仅是治愈贫血，而且应使贮存铁至少达到0.5~1g，所以在纠正贫血后必须维持铁剂治疗6~12月。

口服铁剂治疗的并发症中，胃肠不适是很常见的，约15%~20%的病人可以出现腹痛、恶心、呕吐、便秘，导致不能坚持服药。虽然小剂量铁剂或铁缓释剂型可以减轻上述症状，但胃肠道的副作用是影响一些病人获得理想疗效的主要障碍。

铁剂治疗的反应多种多样，主要取决于EPO的作用和铁的吸收率。通常在治疗的4~7天网织红细胞开始升高，在10天达高峰。无明显治疗反应多见于吸收不良、不能耐受铁剂或诊断有误。如果缺铁依然存在应考虑注射铁剂治疗。

注射铁剂治疗 对不能耐受口服铁剂的病人可予肌肉注射或静脉注射铁剂。他们常急需治疗或有胃肠道持续出血的即刻原因。目前多常规使用肌肉注射途径。注射用铁剂在过去的20年中使用量增长得很快，主要由于EPO治疗中对铁的需要量明显增加，而增加的铁量不能经网状内皮系统的生理性释放来满足需要，因此越来越关心注射铁剂的安全性，特别是右旋糖酐铁。注射用右旋糖酐铁严重的副作用的发生率可达0.7%。幸运的是美国市场上出现了多种新的铁化合物，它们的副作用相对较少。新近获得批准的注射铁剂是葡萄糖酸铁，又称Ferrlecit。

有两种计算注射铁剂量的方法：一是给病人纠正贫血所需的铁总量加上至少500mg的铁贮存；二是长时

间重复给小剂量的铁剂注射。后者在透析中心常用，方法是每周给病人 100mg 铁，共 10 周，用来增强对 EPO 刺激的造血反应。病人铁需要量的计算常用以下公式：体重(kg)×2.3×[15-病人血红蛋白(g/dl)]+500 或 1000mg(贮存铁)

注射铁剂应注意过敏反应的发生，即使在新出现的制剂中发生率很低也应重视。易于发生过敏反应的因素有：多种药物的过敏史和既往对右旋糖酐铁的过敏史。常见症状多出现在注射大量铁剂数天后，包括皮疹、关节痛、低热。它们的出现常与剂量相关，但不影响继续使用。现在对右旋糖酐铁过敏的病人可以安全地使用葡萄糖酸铁。如需大剂量铁剂治疗(>100mg)，可溶解于 5%葡萄糖或生理盐水中注射。大剂量铁注射液应持续点滴 60～90 分钟或在医护人员密切观察下选择合适的输注速度。目前推荐 25mg 的实验剂量，因为大剂量铁剂缓慢注射与这一实验剂量会发生同样的不良反应，如胸痛、气促、血压下降等。对正在注射的铁剂，无论大剂量的溶液还是小的实验剂量出现不良反应时均应立即停止使用。

表 105-5 各种口服铁剂

常用名	片剂(铁含量)，mg	溶液(铁含量)，mg/5ml
硫酸亚铁	325 (65)	300 (60)
	195 (39)	90 (18)
缓释剂	525 (105)	
延胡索酸亚铁	325 (107)	
	195 (64)	100 (33)
葡萄糖酸亚铁	325 (39)	300 (35)
铁多聚糖	150 (150)	100 (100)
	50 (50)	

其他类型低增生性贫血

除了轻-中度缺铁性贫血，低增生性贫血可分为四类：(1)慢性炎症/感染；(2)肾脏疾病；(3)内分泌和营养障碍(低代谢状态)；(4)骨髓损伤(第 109 章)。在慢性炎症、肾脏疾病和低代谢状态，相对于贫血程度，内源性 EPO 产生不足。慢性炎症所致的贫血(慢性病贫血)部分由于铁再利用障碍，因此红系骨髓对刺激的反应不足。缺乏 EPO 的有效刺激，外周血片偶见嗜多色性网织红细胞。在铁缺乏症和骨髓损伤患者，大多可见内源性 EPO 水平升高，血片中易见嗜多色性网织红细胞。

急性和慢性炎症/感染引起的贫血
(慢性病贫血)

慢性病贫血是由于炎症、感染、组织损伤和各种导致炎症性细胞因子释放的疾病状态(如肿瘤)引起的贫血，是临床上很常见的贫血类型，也是应与缺铁性贫血进行鉴别的最主要的疾病。许多发生贫血的原因是由于铁不能充分进入骨髓，无论其铁贮存是正常还是增多，反映在实验室检查中可以表现血清铁降低、红细胞原卟啉增加、低增生性骨髓、转铁蛋白饱和度在 15%～20%的范围内、正常或增加的血清铁蛋白水平。血清铁蛋白水平是鉴别由炎症引起铁缺乏性红系造血和真正的缺铁性贫血的最重要依据。典型的炎症性贫血患者血清铁蛋白可达基础水平的 2～3 倍以上。这些改变是炎症性细胞因子作用于红系造血各个阶段的结果(图 105-4)。IL-1 可直接抑制贫血时 EPO 的产生，并通过辅助细胞释放 IFN-γ来抑制红系骨髓对 EPO 的反应。这种作用可以通过体内或体外增加 EPO 的供给来消除。另外，TNF 通过利用骨髓基质细胞释放 IFN-β来抑制对 EPO 的反应。其他一些类似的细胞因子协同起来阻止从网状内皮系统释放铁。因此总的结果是呈慢性低增生性贫血伴有典型的铁代谢改变。贫血进一步发展红细胞寿命会轻-中度缩短。

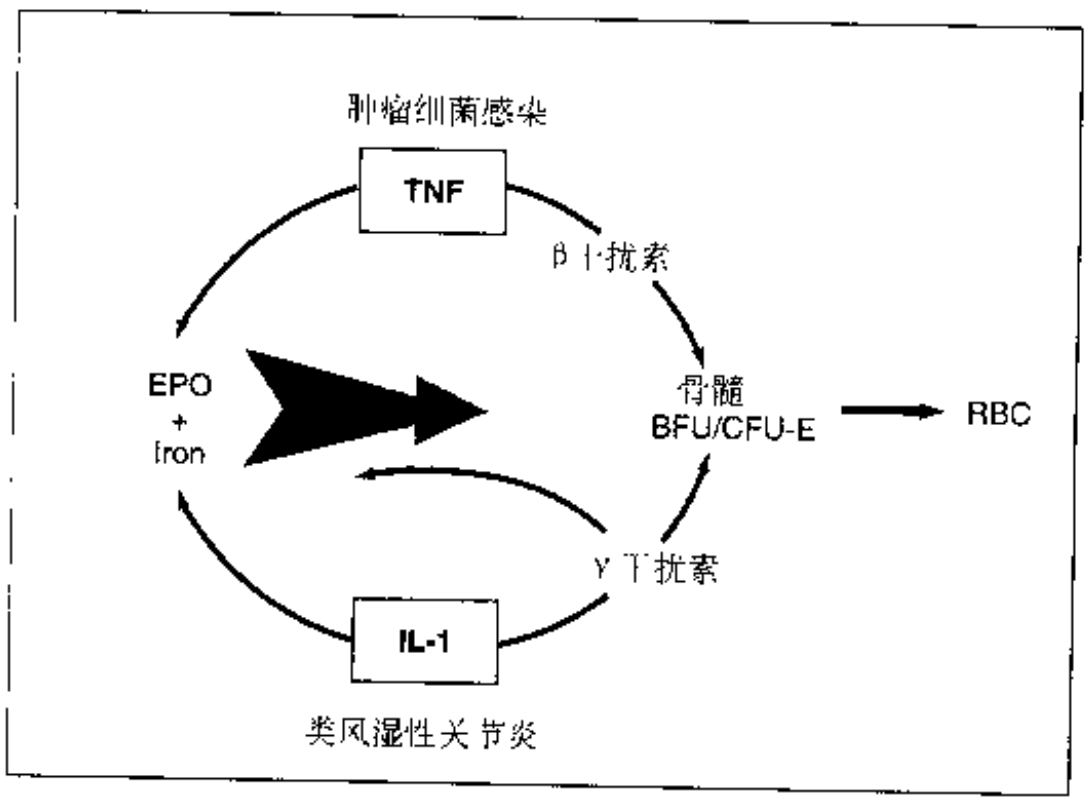


图 105-4 炎症性细胞因子抑制红系造血。

肿瘤和细菌感染通过释放 TNF、IFN-β抑制 EPO 的产生，抑制从网状内皮系统释放贮存铁和红系前体细胞的增殖(BFU/CFU-E)。脉管炎和类风湿性关节炎病人释放 IL-1 和 IFN-γ介质。蓝色箭头指示炎症性细胞因子抑制效果作用的位点

慢性炎症/感染时原发病决定了贫血的特征和严重程度，例如许多肿瘤病人是典型的正细胞正色素性贫血，相反，长期活动的风湿性关节炎或慢性结核感染

的病人可出现小细胞低色素性贫血。二者都是低增生性的骨髓，不同在于红细胞，说明它们主要是为血红蛋白合成提供的铁量是否充足的区别。有时慢性炎症伴有慢性失血，这种情况下骨髓铁染色可以排除绝对的铁缺乏症，但铁剂对它们的治疗只能纠正铁缺乏，不能影响炎症的进展。

急性炎症或感染所致的贫血一般为轻度贫血，但时间长了可逐渐加重。急性感染可使血红蛋白在1～2天内下降2～3g/dl，这多数是由于红细胞在其生命的末期发生溶血，发热和细胞因子的释放对维持膜完整性的能力已非常有限的红细胞构成压力。这种轻度的贫血对多数的病人都是可以耐受的，若出现症状多与原发病有关，原有心脏疾患的病人在轻度贫血(Hb 10～11 g/dl)即可发生心绞痛、活动耐力差、气短。红细胞形态表现正细胞正色素全小细胞低色素，血清铁水平与红细胞形态相适应，炎症性贫血与其他原因低增生性贫血的区别见表105-6。

表105-6 低增生性贫血的诊断

实验室检查	缺铁性贫血	炎症	肾脏疾病	低代谢状态
贫血	轻～重度	轻度	轻～重度	轻度
平均红细胞容积(fL)	70～90	80～90	90	90
形态学	正细胞-小细胞	正细胞	正细胞	正细胞
血清铁	<30	<50	正常	正常
总铁结合力	>360	<300	正常	正常
饱和度(%)	<10	10～20	正常	正常
血清铁蛋白(μg/L)	<15	30～200	115～150	正常
铁贮存	0	2～4+	1～4+	正常

肾脏病贫血

慢性肾功能衰竭可有中-重度低增生性贫血，贫血的严重程度与肾衰的程度成正比。红细胞为典型正细胞正色素性，网织红细胞减少。贫血的发生常由于肾脏不能产生足够的EPO和红细胞寿命缩短。一些急性肾功能衰竭病人的贫血与肾功能下降的联系不紧密。溶血尿毒症虽然肾衰需要透析治疗，但因溶血而有反应性红系造血增强。多囊肾病人在一定程度的肾功能衰竭时有较低水平的EPO缺乏，而糖尿病病人则出现更为严重的EPO缺乏。

测量铁代谢状态可以用来区别肾脏病贫血与其他类型的低增生性贫血(表105-6)，并指导治疗。肾脏病贫血血清铁常正常，TIBC和铁蛋白正常，但在慢性持续血透的病人因从透析过程中失血而可能出现铁缺乏症，所以必须补充铁剂以保证病人对EPO的治疗有足够的反应(见下)。

低代谢状态性贫血

饥饿的病人，特别是缺乏蛋白质摄入者，和各种内分泌失调产生低代谢率的病人可出现轻-中度低增生性贫血。从肾脏分泌EPO是根据氧气的需要严密调节的，而不依据血氧水平，因此在疾病状态引起低氧水平时触发EPO的产生，而甲状腺功能减退、饥饿时的代谢能力和对氧的需求都是下降的。

内分泌功能障碍 男性和女性血红蛋白水平的差异是由于雄激素和雌激素对红系造血的不同作用造成的。睾丸激素和合成的皮质醇激素可促进红系造血，切除睾丸和给男性病人雌激素能抑制红系造血。甲状腺功能减退或垂体功能低下也可有轻度贫血。因这些异常状态影响铁和叶酸等其他营养物质的吸收而出现造血原料缺乏也参与贫血的产生。经常纠正这些激素的缺乏可改善贫血。

Addison病的贫血可很严重，主要决定于甲状腺素和雄激素减少的严重程度，但贫血可以被血浆容量的减少所掩盖。一旦给这样的病人可的松和扩容治疗，其血红蛋白水平可迅速下降。甲状旁腺功能亢进伴轻度贫血是由于高钙血症影响肾脏功能使EPO产生减少或由于损伤了红系造血祖细胞的增殖能力。

蛋白饥饿状态 饮食中蛋白质的摄入减少可发生轻-中度低增生性贫血。这种贫血在老年人很多见。严重饥饿状态的病人贫血可以很明显，消瘦病人的蛋白质和热量均严重缺乏，EPO的释放受损与代谢率的下降成正比；而贫血的严重程度可以被血容量的减少所掩盖，在补充血容量后贫血将变得明显。其他营养物质(铁、叶酸)的缺乏也参与临床表现，但在诊断时可不突出。红细胞的形态改变提示应对铁、叶酸、维生素B_{12}水平进行检测。

肝脏疾病贫血 各种原因的慢性肝病中可出现轻度的低增生性贫血。外周血片可见到因缺乏卵磷脂胆固醇酰基转移酶而使细胞膜上聚集过量的胆固醇，出现锥形和口形红细胞。EPO的产生不足以代偿红细胞寿命缩短。在酒精性肝病，营养物质的缺乏增加了治疗的复杂性，由于摄入不足引起叶酸缺乏和因失血和摄入不足所致的铁缺乏可以改变红细胞的形态。

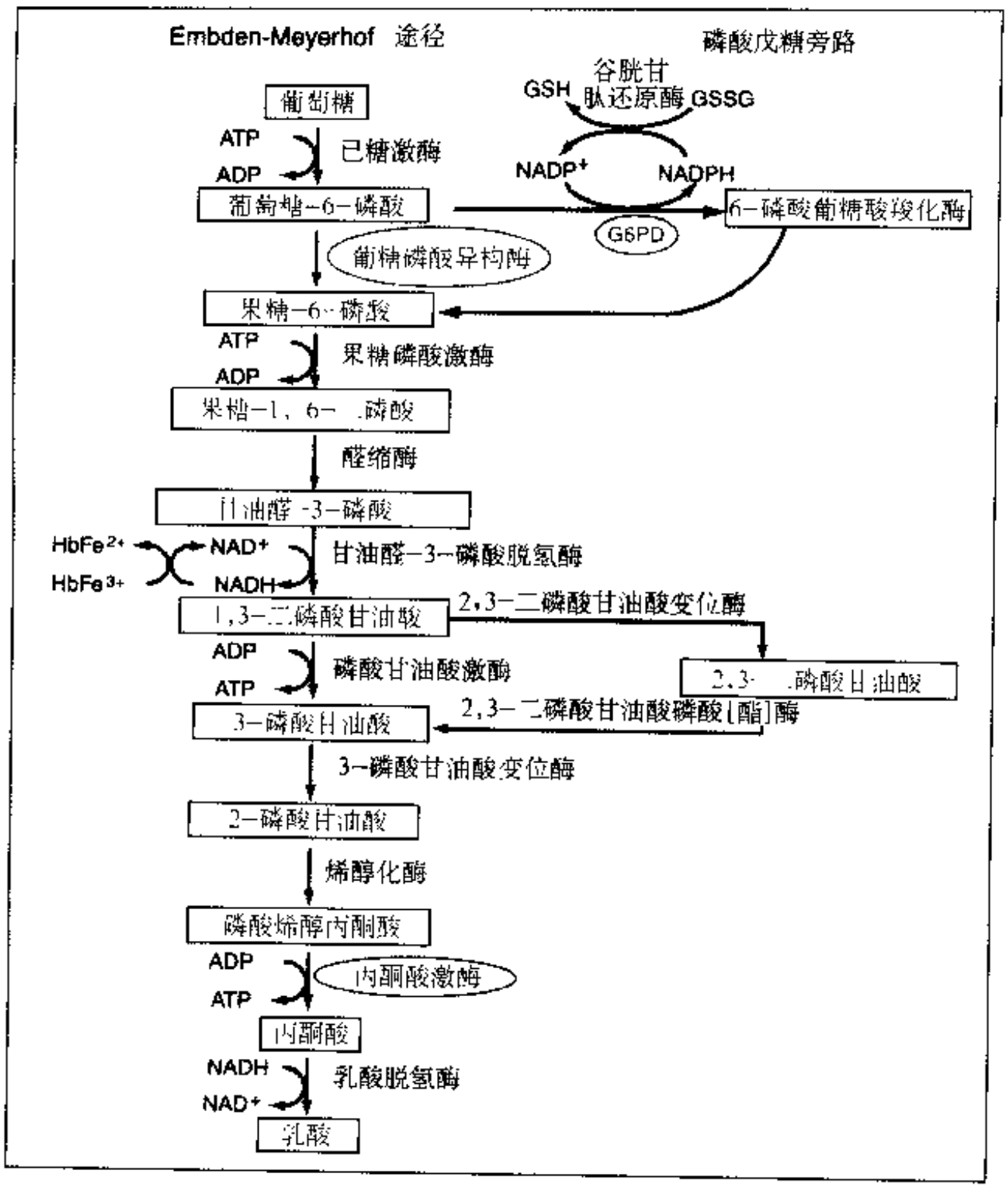


图 108-3 红细胞代谢。

Embden-Meyerhof 途径(糖酵解)生成 ATP 并维持铁的稳定、生成的 NADPH 使血红蛋白保持于还原状态。磷酸戊糖旁路生成 NADPH，被用来还原谷胱甘肽，后者保护红细胞免受氧化物的损害。Rapaport-Luebering 旁路调节 2,3-二磷酸甘油酸的水平，这是决定血红蛋白和氧亲和力的关键因素。酶缺陷的发生率：G6PD > > > 丙酮酸激酶 > 葡萄糖-6-磷酸异构酶 > 其他少见的酶缺陷。图中被圈的是较常见的酶缺陷。

临床表现明显的酶缺陷，95% 为葡萄糖酵解途径中的 PK 缺陷，约 4% 为葡萄糖磷酸异构酶缺陷。图 108-3 中其他酶的缺陷非常罕见，大多数为孤立的家系，临床表现不一。PK 缺陷由许多不同的突变引起，一些无义突变使酶和底物的反应性下降，造成 1,6-二磷酸果糖或 ADP 堆积。在报道的 PK 缺陷的病人中，其临床表现和实验室检查有相当的差异，大多数病人是混合性杂合子，从父母双方各获得不同的有缺陷的基因。

大多数葡萄糖酵解途径的酶缺陷是通过常染色体隐性方式进行遗传。病人父母是杂合子，酶活性为正常的一半，足够用来进行正常代谢，所以都没有症状。由于这些酶异常的发生频率不高，真正的纯合子常是近亲结婚者的后代。病人更常见的是混合性杂合子。甘油酸磷酸激酶为性连锁遗传，男性患者有严重溶血性贫血，女性携带者可有轻度溶血。

临床表现：严重溶血的病人通常在幼儿期就出现贫血、黄疸、脾大。

实验室检查：贫血为正细胞(或轻微大细胞)正色素性，网织红细胞升高。PK 缺乏的病人，血涂片可见到形态异常的细胞，包括棘细胞，切脾后更明显。通常没有球形细胞，所以也称为先天性非球形细胞性溶血性贫血。与遗传性球形细胞增多症不同，该病红细胞渗透脆性正常，孵育后渗透脆性增加，不能被葡萄糖纠正。

这一组贫血的诊断依赖于特殊的酶试验，必须仔细使用合适的底物浓度，以测定与底物或增强分子亲和力低下的酶。酶动力学异常及电泳移动率、最适 pH 值或热稳定性的差异对确定变异型酶的异源性可能很有帮助。

治疗：多数病人不需治疗，溶血严重者应予叶酸 1mg/天。在发生再生障碍危象时输血应该是必要的。PK 缺乏的女性在妊娠期贫血可很重，有些病人可以在妊娠期初次确诊。由于红细胞有酶的缺陷，新生成的红细胞(网织红细胞)ATP 更多来自线粒体呼吸链而不是糖酵解，在脾脏内缺氧的环境中，有氧代谢受限，缺少 ATP 的细胞被破坏。正常时网织红细胞在脾脏内滞留 48 小时，脾切除对 PK 缺乏者有益。切脾可引起循环中网织红细胞显著增加，切脾也可使葡萄糖磷酸异构酶缺乏者的病情得到改善。其他酶缺陷病人切脾的疗效不确切。

磷酸戊糖旁路酶缺陷：正常红细胞能很好地抵抗氧化物的损伤，它在接触产生氧基的药物或毒物时，通过磷酸戊糖旁路的葡萄糖代谢可增加数倍，还原型谷胱甘肽重新生成，保护血红蛋白的巯基和细胞膜不被氧化。遗传性磷酸戊糖旁路有缺陷的病人，不能保持红细胞内有足够水平的还原型谷胱甘肽，血红蛋白的巯基被氧化，沉淀形成 Heinz 小体。

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺陷：这是目前最常见的先天性磷酸戊糖旁路缺陷，全世界有 2 亿人受累。象血红蛋白 S 病一样，通过为疟原虫裂殖子提供一个有

缺陷的环境，而使病人免受疟疾之苦。病人之间有很大的基因异源性，已知有400余种G6PD变异型。大多数病例的病变是一个碱基的替换，引起一个氨基酸的改变，而不是丢失或截短。突变产生电泳移动率、最适pH值和热稳定性不同的酶，这些不同造成临床病情有很大差异。有的在没有明显氧化物存在的情况下即表现为溶血性贫血(尤其是出生后不久)；有的只是在有轻微或是明显的氧化物存在时才出现溶血性贫血；有的临床没有任何异常。正常G6PD为B型，约20%非洲后裔为A^+型，与正常G6PD间有一个氨基酸不同，电泳率不同，但功能是正常的。最常见的临床表现明显的G6PD变异型是A^-型，有两个碱基的改变，主要见于中非后裔。A^+型与A^-型有相同的电泳率，但A^-型不稳定且酶动力学异常。这种变异型见于11%的美国非裔男性。第二种较常见的G6PD变异型见于来自于地中海地区的人，尤其是萨丁尼亚和西班牙犹太人。这种变异型较A^-型病情严重，在没有已知氧化物存在时即可发生溶血性贫血。第三种常见变异型见于中国南方人群，病情不太严重。

G6PD基因位于X染色体，因而G6PD缺陷为性连锁遗传病，男性患者(半合于)从携带者母亲(杂合子)获得异常基因。X染色体两条中一条失活(Lyon假说，第65章)，杂合子有正常的和G6PD缺陷的两群细胞。大多数女性携带者无症状，某些缺陷细胞比例高的携带者表现类似男性半合子。正常红细胞G6PD活性在其120天的生命期下降约50%，这种衰变在A^-型红细胞轻度加快，而在地中海型红细胞显著加快。A^-型缺陷病人的红细胞寿命稍有缩短，但不出现贫血。只有在接触环境中的某些损伤因素时，才出现临床表现。通常大多数溶血发作是由于病毒和细菌感染，发病机制不清。另外，造成红细胞氧化损伤的药物或毒物(最常见磺胺、抗疟药物、呋喃妥英)使G6PD缺陷的病人发生溶血(表108-4)。尽管阿司匹林常被认为是可能的致病药物，但对A 型缺陷病人没有危害。误服毒性化合物如萘，可引起严重溶血。代谢性酸中毒可造成G6PD缺陷病人出现溶血发作。

表108-4 引起G6PD缺乏的病人溶血的药物

抗疟药：伯氨喹啉、扑疟喹啉、氨苯砜
磺胺类：磺胺甲基异恶唑
呋喃妥因
止痛药：乙酰苯胺
杂类：维生素K(水溶性)、柔红霉素、美蓝、萘啶酮酸、呋喃唑酮、硝咪唑、非那吡啶

临床和实验室特点：病人在接触氧化物数小时内可出现急性溶血危象。严重病人出现血红蛋白尿和周围血管灌注不良。由于只有年老的红细胞被迅速破坏，因而即使持续接触氧化物，溶血危象通常也是自限性的。A^-型G6PD缺陷的黑人男性红细胞数最多可减少25%～30%。急性溶血时，红细胞压积迅速下降。血红蛋白氧化形成Heinz小体，血涂片结晶紫(crystal violet)活体染色可见到。由于这些包涵体在脾脏迅速被清除，所以Heinz小体的清除，使红细胞失去周边部分，形态象被“咬”了一口，如果“咬”得多了，就形成细胞碎片。也可有少数球形细胞。地中海型G6PD缺陷病人的酶稳定性更差，较A 型酶的活性更低，临床表现也更严重。一小部分病人对蚕豆特别敏感，食后迅速发作溶血危象。蚕豆中的氧化物是两个β-葡糖苷，它们的苷元在自身氧化时产生氧自由基。由于蚕豆的量，吸收情况和苷元代谢不同，蚕豆病的发病也极不相同。A^-型病人不发生蚕豆病。

任何发生急性溶血的病人，尤其是非洲或地中海的男性后裔都应考虑G6PD缺陷的诊断。应询问病人可能的氧化物接触史。可以通过一些实验来测定酶的活性或酶缺陷的效应来建立诊断。但是在溶血发作时，含有酶缺陷的年老红细胞已被破坏，实验检查结果可以是假阴性。

治疗：A^-型缺陷病人溶血通常是自限性的，不需要特殊治疗。慢性溶血的地中海型病人脾切除没有益处，很少需要输血。急性溶血发作有血红蛋白尿时应保证足够的尿量。最好是预防溶血发作，感染应合理治疗。应告知病人使用氧化性药物和蚕豆的危险性。任何非洲或地中海后裔患病需要氧化性药物时应做G6PD缺陷的筛查。

磷酸戊糖旁路的其他酶缺陷 曾报道有少数家系由于谷胱甘肽合成过程中的两种酶之一的缺陷而出现红细胞谷胱甘肽的先天性缺乏。患者有溶血性贫血伴红细胞内Heinz小体，在接触氧化性药物时病情加重。报道有谷胱甘肽还原酶缺陷，但它与临床明显溶血间的关系不太确定。维生素B_2(5mg/天)有时可纠正这一缺陷，曾发现谷胱甘肽过氧化酶和6磷酸葡糖酸脱氢酶的缺陷，但与溶血的关系不肯定。

其他酶缺陷 有时核苷代谢的酶异常也可引起溶血。嘧啶5’核苷酸酶缺陷由于mRNA不能正常代谢，出现明显的粗大的嗜碱点彩红细胞。溶血性贫血也见于红细胞腺苷脱氨酶水平异常升高和ATP水平相对下降的病人。

血红蛋白病 镰状细胞病是先天性溶血性贫血的一种重要类型。少数情况，溶血也可见于遗传性不稳定血红蛋白病(第 106 章)。

获得性溶血性贫血

大多数获得性溶血性贫血的病人，红细胞生成正常，由于在循环中受到损伤而提前被破坏。个别病人为获得性骨髓增生异常，产生结构和功能异常的红细胞。红细胞可以通过抗体或毒物介导或是因血液中的异常而引起损伤，包括单核巨噬细胞系统功能过度，循环中自然或人为的障碍物造成机械性溶血。获得性溶血性贫血可分为 5 类(表 108-5)。

表 108-5 获得性溶血性贫血的病因

Ⅰ. 扣押
Ⅱ. 免疫
  A. 温抗体(IgG)
  B. IgM 型冷抗体(冷凝集素病)
  C. IgG 型冷抗体(PCH)
  D. 依赖药物的抗体
    1. 自身免疫型
    2. 半抗原型
Ⅲ. 机械性溶血性贫血
  A. 损伤性溶血
  B. 大血管异常-修复术
  C. 微血管异常
    1. TTP/HUS
    2. 其他原因的微血管异常
    3. DIC
Ⅳ. 由于对红细胞膜的毒性效应引起的溶血性贫血
  A. 棘细胞贫血
  B 外源性毒物
    1. 动物或蜘蛛咬伤
    2. 金属(如铜)
    3. 有机化合物
Ⅴ. PNH

脾脏机能亢进 脾脏能有效地扣押并破坏有轻微缺陷的红细胞。脾脏特殊的血管解剖结构决定了脾脏具有滤除受轻微损伤的红细胞的独特功能。绝大多数流经脾脏的血液由白髓内的小动脉经红髓内的脾索进入静脉系统，小部分(1%～2%)进入白髓淋巴鞘的边缘带。尽管边缘带的细胞不是巨噬细胞，但有机械滤过作用，可以阻隔严重受损的红细胞通过。红细胞经边缘带进入红髓流入脾索。脾索富含巨噬细胞，呈盲端，与脾窦通过内皮细胞间的小孔相通。小孔的直径 3μm，直径 4.5μm 的红细胞有变形能力才能通过。不能通过小孔的红细胞被巨噬细胞吞噬破坏(图 63-1)。脾脏正常可滞留网织红细胞 1～2 天，对正常没有衰老的红细胞没有危害。脾脏肿大时，由于血液被扣留在营养相对不足的、高含巨噬细胞的环境中，包括红细胞在内的血细胞破坏增加。脾脏扣押引起血细胞减少，就可诊断脾机能亢进。脾脏浸润性疾病的脾脏肿大虽明显，但可没有溶血。炎症性疾病或充血性脾大常有红细胞寿命的中度缩短和较明显的白细胞和血小板减少，血细胞减少出现症状的病人切脾后病情通常有改善。

溶血的免疫原因 成人免疫性溶血通常是由于有针对病人红细胞抗原的特异性 IgG、IgM 抗体(常称为"自身抗体")(表 108-6)。少数情况下，输入的外源红细胞可被针对这些细胞上的外源性抗原的同种抗体破坏而溶血。

表 108-6 使用直接 Coombs 试验诊断自身免疫性溶血性贫血的病因

反应的抗体		病 因
抗 IgG	抗 C3	
是	不是	抗体针对 Rh 蛋白，由 α 甲基多巴或青霉素引起的贫血
是	是	抗体针对糖蛋白抗原，SLE
不是	是	冷抗体(凝集素或 Donath-Landsteiner 抗体)，大多数药物相关抗体、IgM 抗体、低亲和力 IgG 抗体、免疫复合物激活补体

Coombs 试验(抗人球蛋白试验)是诊断自身免疫性溶血的主要方法。这种试验是利用红细胞上存在免疫球蛋白(特别是 IgG)或补体成分(特别是 C3)时，针对这些蛋白的特异性抗体能使红细胞凝聚这一原理而进行。直接 Coombs 试验检测的是抗 IgG 或抗 C3 抗血清使病人红细胞凝集的能力。是否存在 IgG 和/或 C3 可帮助确定溶血性贫血的免疫基础(表 108-6)。极少数情况病人细胞是既无 IgG 也无 C3(Coombs 试验阴性免疫性溶血性贫血)。

可通过病人血清与有抗原的正常红细胞的反应来检测病人血清中是否存在针对红细胞特异抗原的抗体。血清的 IgM 抗体(常为冷反应性)可通过正常成人或婴儿红细胞的凝集来检测，血清的 IgG 抗体可用间接 Coombs 试验(即病人的血清与正常红细胞孵育，再用直接 Coombs 试验检测抗 IgG 抗体)。

"温"抗体 与蛋白抗原反应的抗体大多是 IgG，

在体温下反应，少数为 IgA，极少数为 IgM。由于自身抗体引起的溶血称自身免疫性溶血性贫血，温抗体型。

临床表现：温抗体型自身免疫性溶血性贫血由 IgG 抗体介导，可发生于任何年龄，但成年女性较常见。近 1/4 病人为继发性，有潜在的免疫系统疾病，尤其是淋巴系统肿瘤(第 112 章)；胶原血管病，尤其是系统性红斑狼疮；和先天性免疫缺陷病(表 108-7)。在诊断时，首先必须除外已知的能引起免疫性溶血性贫血的药物(见下文)。

表 108-7 抗体引起的溶血

温抗体型溶血性贫血
1. 特发性
2. 淋巴瘤：慢性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金病(不常见)
3. SLE 和其他胶原血管病
4. 药物：
a. α-甲基多巴类(针对 Rh 抗原的抗体)
b. 青霉素类(稳定的半抗原)
c. 拿尼丁类(不稳定的半抗原)
5. 病毒感染后
6. 其他肿瘤(罕见)
冷抗体型溶血性贫血
1. 冷凝集素病
a. 急性：支原体感染、传染性单核细胞增多症
b. 慢性：特发性、淋巴瘤
2. PCH

IgG 免疫性溶血性贫血的表现和病程有很大不同，在轻微病例仅表现为直接 Coombs 试验阳性，这种病例红细胞表面的抗体不足以令网状内皮系统识别为异常细胞。

大多数有症状的病人有中重度贫血[血红蛋白 60～100g/L，网织红细胞 10%～30%(200～600 × 10^9/L)]，球形细胞增多(彩图 V-8)，脾大。

严重溶血性贫血有爆发性溶血，出现血红蛋白血症、血红蛋白尿和休克，如不积极治疗可引起死亡。

98%的病人直接 Coombs 试验阳性，通常为 IgG 伴或不伴 C3。少数情况下，抗体使细胞凝集，造成流式细胞仪分析困难。

也可有免疫性血小板减少(Evans 综合征)，该病红细胞与血小板有不同的抗体。偶尔有静脉血栓形成。

发病机制：IgG 抗体溶解红细胞的机制有两种：(1)通过固定在红细胞膜上的抗体或补体成分，将红细胞粘附在巨噬细胞上，这是最重要的破坏机制。(2)补体激活。通过与巨噬细胞上的 Fc 受体结合，抗体覆盖的红细胞被吞噬而破坏。如果红细胞被部分吞噬，红细胞失去一部分膜，形成球形红细胞，然后在脾脏被破坏。补体介导的免疫粘附是 C3b 和 C4b 与巨噬细胞上受体间相互作用，引起红细胞溶解的可能性不大，但可增加 IgG 介导的免疫粘附。在脾索和脾窦中，由于红细胞与巨噬细胞紧密接触，免疫粘附尤其是 IgG 介导的免疫粘附被增强。

治疗：仅有轻度溶血的病人不需治疗，临床表现明显的病人，治疗首选糖皮质激素(如强的松每日 1.0mg/kg)，通常 3～4 天出现血红蛋白升高，大多数病人 1～2 周内血红蛋白升高。持续使用直至血红蛋白水平上升至正常，然后短时间内减至 20mg/日，此后减量速度要慢，持续数月。图 108-4 给出减量的原则。

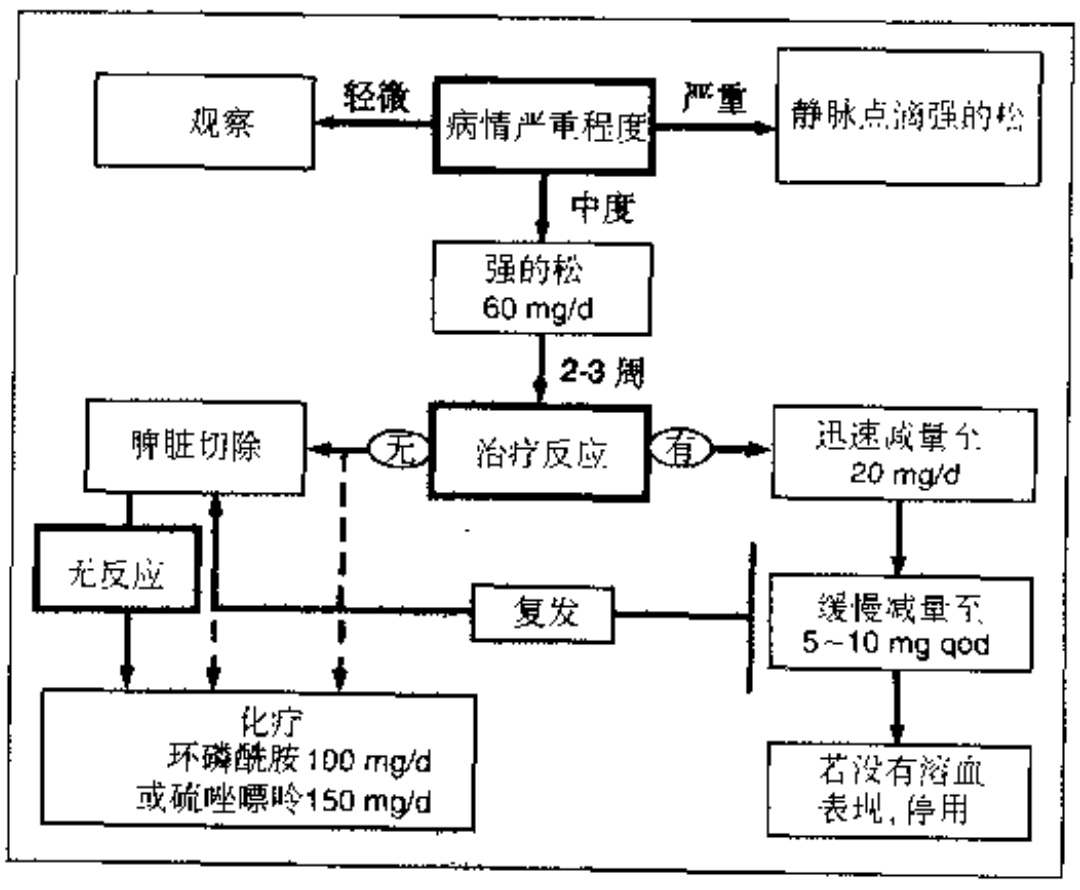


图 108-4 IgG 介导免疫性溶血性贫血病人的治疗原则。
病情轻微者可密切随诊，病情非常严重者需要立刻使用所有的治疗措施。较常见的是病情中度的患者，可以给予大剂量强的松，如无效可以选择切脾或化疗；如有效，逐渐减量；减量期间复发，需要切脾或化疗。

强的松长期治疗的患者宜于隔日给药。75%以上的病人开始疗效明显且能维持疗效。但这些病人中半数在减量中和停药后溶血复发。糖皮质激素有两种作用机制，早期效应是抑制单核巨噬细胞系统清除 IgG 包被的红细胞，晚期效应是抑制抗体产生。不能耐受激素治疗或治疗失败的病人，建议切脾。糖皮质激素治疗和切脾无效的病人，可用免疫抑制剂如硫唑嘌呤和环磷酰胺治疗，两者的有效率约为 50%。静脉丙种球蛋白可使溶血迅速停止，但不如治疗免疫性血小板减少那样有效。

严重贫血病人可予输血，由于该病的抗体通常是泛凝集素，几乎与所有正常供者的细胞都有反应，故无法进行交叉配血。输血时选择血样的目的是为了避免将带有抗原的红细胞输注给有同种抗体的病人。常用的方法是用病人自身的已除去抗体的红细胞，将病人血清中的凝集素吸附，然后用清除了自身抗体的血清来检测是否存在针对供血者的同种抗体。经这样方法配型的 ABO 相合的红细胞要缓慢输注，仔细观察有无急发型溶血输血反应的表现。

预后：大多数病人单独使用糖皮质激素、切脾或两者联合治疗可控制溶血发作。死亡可发生在三类病人：(1)溶血极度严重者死于贫血；(2)机体防御机制被糖皮质激素、切脾和/或免疫抑制剂破坏的病人；(3)活动性溶血有严重血栓并发症的病人。如果免疫性溶血性贫血是某种疾病的并发症，那么预后通常取决于原发病。

药物引起的免疫性溶血性贫血 药物通过两种机制引起免疫性溶血性贫血：(1)引起与温抗体型免疫性溶血性贫血各方面都基本相同的溶血性贫血(如抗高血压药物甲基多巴，第 246 章)；(2)作为半抗原与红细胞表面结合，诱导机体生成抗红细胞-药物复合体的抗体(如青霉素、奎尼丁)

甲基多巴用量 2g/天或 2g/天以上的病人，有 10% 出现直接 Coombs 试验阳性。这些病人中一小部分出现球形细胞增多症和溶血，溶血程度可严重 α-甲基多巴改变 Rh 复合物蛋白，使其具有致免疫性，刺激生成的抗体与正常 Rh 蛋白有交叉反应。抗体不与药物反应，所以不需要添加药物，几乎所有病人间接 Coombs 试验阳性。红细胞上覆盖的是 IgG 而不是 C3。停药后数周溶血减轻，但直接 Coombs 试验阳性可持续 1 年以上(注：可能有误)。

其他大多药物诱发的溶血，抗体是针对药物所结合的红细胞膜糖蛋白和药物的复合体。体内溶血需要有药物存在，通常停药后溶血很快停止。青霉素及其同类药物在使用剂量很大(1000 万 U/天)时，可引起这种类型的溶血。药物与红细胞膜上的蛋白结合较牢固，通常不结合补体，一般溶血不严重。由于抗体通常为 IgG，所以可出现球形细胞增多症和红细胞在脾脏破坏。其他多数药物(如奎宁、奎尼丁、磺胺、磺脲类、非那西丁、锑波芬、安乃近)与红细胞上糖蛋白的结合不象青霉素那么紧密，Coombs 试验时，抗体-药物复合物在洗涤过程中被洗掉。这些抗体(特别是 IgM)通常可结合补体，清洗中补体仍留在红细胞表面，因而直接 Coombs 试验抗 C3 阳性而抗 IgG 阴性，间接 Coombs 试验只有在加入药物后，才能测出抗体。溶血可以非常严重，有时可出现血管内溶血的征象，通常停药后病情缓解

冷抗体引起的溶血性贫血 与多糖抗原反应的抗体通常为 IgM，最适反应温度低于 37℃，因而称为冷抗体。少数情况冷抗体为 IgG(阵发性冷性血红蛋白尿，PCH)。

冷凝集素见于两种情况：(1)淋巴系统肿瘤或副肿瘤(paraneoplasia)产生的单克隆抗体，(2)感染产生的多克隆抗体。许多老年病人为良性的稳定的单克隆丙种球蛋白血症，唯一的表现就是有副蛋白存在。少数情况冷凝集素见于非淋巴系统肿瘤。

一过性冷凝集素见于两种感染：肺炎支原体感染和传染性单核细胞增多症。两种情况抗体滴度通常都太低，临床没有症状，只有极少数发生溶血，表现通常良性。但冷凝集素存在有诊断价值。其他病毒感染很少出现冷凝集素。

抗体的特异性具有诊断价值。与成人红细胞反应强于婴儿红细胞的冷凝集素称为 anti-I，见于良性淋巴系统增殖性疾病(慢性冷凝集素性单克隆丙种球蛋白血症)和支原体感染。与婴儿红细胞反应者称为 anti-i，见于侵袭性淋巴瘤和传染性单核细胞增多症。少数情况抗体可以与成人红细胞和婴儿红细胞均有的其他抗原反应。遇冷时抗体引起的临床表现可分为两类，血管内红细胞凝集(手足发绀)和溶血。手足发绀是指温度冷到一定程度时，静脉中的血凝集，使肢端、耳鼻出现明显紫绀，复温后完全消失，没有 Reynaud 现象血管痉挛的特征。病人在进冷食和饮冷酒时也可出现症状。

通常溶血不重，表现为网织红细胞轻微升高，血涂片红细胞凝集，血液分析时红细胞凝集使 MCV 测定值偏高。溶血的严重程度取决于几个因素：

1. 抗体滴度 有症状的病人通常抗体滴度在 1:2000 以上，可高达 1:50000。采样时必须小心，分离血清时血样保持 37℃，这样抗体不会被病人的细胞吸附。

2. 抗体的热幅度(抗体与红细胞发生反应的最高温度) 大多数抗体的热幅度为 23～30℃，热幅度较高的抗体更易出现溶血，是由于红细胞在循环中就比较容易达到这一温度。

3. 环境温度 由于只有温度低于体温才能出现红细胞凝集，所以暴露在寒冷中的频度和程度是决定溶血程度的主要因素。

由于 IgM 抗体没有功能性 Fc 受体，发生溶血主要是由于补体的溶血作用。补体容易被固定，一个 IgM 就是以有效结合 C1 并启动其后的瀑布式反应。正常红细胞存在多种防御机制，能很好地抵抗补体的溶血作用，因而只有抗体大量活化(如突然受寒时)，才发生严重溶血和血红蛋白尿。补体活化后，补体 C3 的降解产物 C3dg 在细胞表面堆积。这种产物就是所有患明显冷凝集素病的病人直接 Coombs 试验所检测的物质。经保温病人就能很好地控制皮肤表现和溶血。

切脾治疗没有价值，糖皮质激素的疗效有限。苯丁酸氮芥和环磷酰胺常用来治疗单克隆丙种球蛋白血症伴溶血的病人，但疗效很差。对产生冷凝集素的恶性肿瘤的有效治疗，通常可降低抗体滴度和减轻溶血的严重程度。

慢性冷凝集素病倾向于持续存在。如果存在淋巴系统增殖性疾病，它是决定预后的主要因素。自发产生冷凝集素的病人，数年后可能发生恶性淋巴瘤。

阵发性冷性血红蛋白尿(PCH) 在三期梅毒普遍存在时，PCH 很常见。目前是一种罕见病，大多数继发于病毒感染或是自身免疫性疾病。发生 PCH 是由于有冷抗体生成，冷抗体是针对 P 抗原的 IgG 型的 Donath-Landsteiner 抗体(第 114 章)，可诱发补体介导的红细胞溶解。暴露在寒冷中可诱发，表现有血红蛋白血症与血红蛋白尿、寒战、发热及后背、腿和腹痛、头痛、全身不适。急性发作恢复快，发作间歇期病人无症状。当这一综合征首发于病毒感染(如麻疹和小儿流行性腮腺炎)时，病程自限但病情严重。直接 Coombs 试验抗体可以是补体阳性也可是阴性，很少为 IgG。不论是溶血试验(滴度很高时)还是特异的抗人球蛋白试验，测到冷反应性 IgG 抗体存在，均可诊断 PCH。如 PCH 是继发于梅毒，治疗梅毒可控制病情。慢性自身免疫性 PCH 对强的松或细胞毒药物(硫唑嘌呤、环磷酰胺)治疗均有效。切脾无效。该病自然病程常持续存在多年。

在循环中受损伤引起的溶血 红细胞在血液循环中受机械性损伤而破坏，引起血管内溶血。红细胞碎片也称碎裂细胞(schistocytes)，有一些尖角，是由于红细胞膜破裂后重新错误地闭合形成的(彩图 V-28)。引起溶血的机械性损伤见于三种临床情况：(1)红细胞流经骨头突起表面的小静脉时，受身体活动造成的外力挤压；(2)红细胞流经异常的心脏瓣膜或瓣膜修复形成的压力梯度(大血管性溶血性贫血)；(3)微循环中纤维蛋白沉积或小的血小板血栓在红细胞通过时形成物理性阻隔，使红细胞破裂(微血管性溶血)(表 108-8)。

表 108-8 血管内损伤引起的红细胞和血小板改变

病 因	红细胞碎片	溶血	血小板减少
损伤：行军性血红蛋白尿	0	+	0
心脏(涡流)：			
主动脉瓣修复	+ + + +	+ + + +	0
二尖瓣修复	+ +	+ +	0
主动脉钙化并狭窄	+	±	0
血管病*	+ + +	+	+
TTP	+ + + +	+ + + +	+ + + +
HUS	+ + + +	+ + + +	+ + + +
腺癌	+ + + +	+ + + +	+ + + +
DIC	+ +	±	+ + + +

* 恶性高血压、子痫、肾移植排斥、免疫性疾病(硬皮病)

外力挤压 少数人在进行长时间行走或跑步后出现血红蛋白血症和血红蛋白尿，典型的是在坚硬的路面和穿薄底鞋时。在运动者的鞋内垫入软垫能防止溶血，这一事实证明了外力损伤在溶血中的作用。同类型的溶血也见于空手道和敲手鼓者。即使在急性发作时，红细胞也没有异常。可疑病人有进行上述活动时出现血红蛋白血症和血红蛋白尿，这些运动时肌肉损伤可出现肌红蛋白尿，但肾功能没有损伤。除注意选择好的运动鞋外没有特殊治疗方法。

大血管性机械性溶血 行人工主动脉瓣膜修复术的病人，约 10% 出现溶血伴有碎裂细胞。使用金属瓣膜者较使用硅橡胶者溶血发生率高，使用小瓣膜者较大瓣膜者溶血发生率高。瓣膜被覆盖或是有瓣膜旁漏时，溶血发生率高。利用猪心脏瓣膜修复者很少发生机械性溶血。心脏第一孔或心内垫缺损修补术后可发生严重溶血。由于流经二尖瓣的压力梯度没有流经主动脉瓣的压力梯度大，所以二尖瓣修复后虽然可以发生溶血，但发病率较低。一些主动脉瓣严重钙化、狭窄的病人，红细胞寿命轻度缩短，贫血很轻或没有贫血。事实上，任何使血流动力学发生改变的心内病变都可能使红细胞寿命缩短。在主动脉-股动脉搭桥术后的病人也曾见到机械性溶血。

临床表现：严重病例血红蛋白降至 50～70g/L，网织红细胞升高，外周血出现红细胞碎片，结合珠蛋白降低，血清 LDH 升高，出现血红蛋白血症和血红蛋白尿。尿中失铁(血红蛋白或含铁血黄素)可引起缺铁。少数情况直接 Coombs 试验可阳性。

发病机制：瓣膜修复术引起红细胞破碎，可能由以下几个因素联合造成：(1)血液流动的涡流形成的剪切力，特别是较大压力下血流通过小的孔隙(如主动脉

胞、泪滴样红细胞和影子细胞。白细胞数常升高，有时外周血有早、中、晚幼粒细胞，易与类白血病反应混淆。血小板可以减少，体积常增大。骨髓穿刺典型的干抽，不能抽出骨髓，在骨髓活检前即可提示诊断。继发性骨髓纤维化的病程通常取决于病因，如转移瘤或血液系统恶性疾病。必须注意除外可治疗的原发病，尤其是结核和霉菌感染。输血可缓解症状。

参考文献

BROWN KE, YOUNG NS: Parvovirus B19 in human disease. Annu Rev Med 48:59, 1997

ERSLEV AJ, SOLTAN A: Pure red cell aplasia: A review. Blood Rev 10:20, 1996

GREENBERG P et al: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 89:2079, 1997

HEANEY ML, GOLDE DW: Myelodysplasia. N Engl J Med 340:1649, 1999

YOUNG NS: *The Bone Marrow Failure Syndromes*. Philadelphia, Saunders, 2000

———, ALTER BP: *Aplastic Anemia, Acquired and Inherited*. Philadelphia, Saunders, 1994

———, BARRETT AJ: The treatment of severe acquired aplastic anemia. Blood 85:3367, 1995

110 真性红细胞增多症和其他骨髓增殖性疾病

许蔚林 译 马明信 审

真性红细胞增多症、原发性骨髓纤维化、原发性血小板增多症和慢性粒细胞白血病一般统称为慢性骨髓增殖性疾病(the chronic myeloproliferative disorders)。它们的病理生理为多能干细胞克隆性增殖，伴外周血一系或多系细胞增多。这些疾病在自然病程中可转化为急性白血病，也可以在致突变药物的治疗中继发白血病。虽然真性红细胞增多症、原发性骨髓纤维化、原发性血小板增多症和慢性粒细胞白血病的表现相似，但后者有不同的遗传特征，即染色体易位 t(9;22)，产生融合蛋白 Bcr/Abl。而且根据自然病程，慢性粒细胞白血病更适于归类于白血病(第 110 章讨论慢性髓细胞白血病和急性髓细胞白血病)。

真性红细胞增多症

真性红细胞增多症(polycythemia vera)是多能造血干细胞克隆性异常，没有已知的生理性刺激因素，就能生成大量表型正常的红细胞、白细胞和血小板。真性红细胞增多症是最常见的骨髓增殖性疾病，发生率约为 2/10 万。仅在成年人中发病，男性发病稍多，但生育期女性发病率也较高。有垂直传递，即由亲代向子代传递的报道，提示该疾病有遗传基础。

病因

真性红细胞增多症的病因不清。在少数未治疗的病人，发现一些非随机性染色体异常，如 $20q^-$、染色体 8 或 9 三体，但是没有与真性红细胞增多症肯定相关的细胞遗传学异常，也没有发现真性红细胞增多症特异的基因缺陷。真性红细胞增多症的病人有血小板生成素受体 Mpl 翻译后的损伤，其损伤程度与疾病的病程和脾大程度相关。虽然在继发性红细胞增多没有同样的发现，这一缺陷是真性红细胞增多症特异的，但它在真性红细胞增多症的病理生理作用并不清楚。与正常红系祖细胞不同，真性红细胞增多症的红系祖细胞由于对胰岛素样生长因子 I 高度敏感，在体外生长不需要 EPO 存在。但这种异常不是真性红细胞增多症特有的，原发性血小板增多症和继发性红细胞增多症也可出现。由于抗凋亡蛋白 Bcl-X_L 上调，当 EPO 减少时真性红细胞增多症的红系祖细胞不易发生凋亡。与正常相比，真性红细胞增多症的红系祖细胞分裂速度并不快，但不能正常凋亡，因此累积增多。同时，象别的肿瘤性疾病一样，真性红细胞增多症的异常造血细胞有克隆优势，能抑制正常的造血祖细胞的增殖。因此循环中的血细胞是由异常克隆增殖而来。

临床特点

真性红细胞增多症通常是因发现血红蛋白或红细胞压积升高而被发现，也可以脾大为首发症状。除皮肤瘙痒外，真性红细胞增多症的症状与其他原因引起的红细胞增多没有区别。

红细胞增多不经治疗可出现神经系统症状如头晕、耳鸣、头痛或视力障碍，红细胞增多也可伴有收缩期高血压。有些病人可因动脉或静脉血栓来就诊。腹腔内的静脉血栓尤其常见，如肝静脉突然受累则后果严重，Budd-Chiari 综合征的病人应考虑真性红细胞综合征的可能。真性红细胞增多症还可以有手指缺血，容易出现皮肤瘀斑、鼻衄、胃肠道出血。通常真性红细胞增多症的病人代谢旺盛，可以有高尿酸血症并继发痛风、尿酸结石、消化道溃疡。因为真性红细胞增多症常见的早期表现仅有红细胞增多，而且没有可以用作鉴别诊断的克隆性标记，因此医生的首要任务是将这种自发克隆性疾病与其他病因可治愈的红细胞增多鉴

别开来。

正常红细胞生成过程受 EPO 的调节。EPO 是一种糖蛋白激素，成人主要由肾脏合成，少部分由肝脏合成。EPO 可促进红系祖细胞增殖，维持其存活并促进其分化。由于 EPO 是红细胞的生存因子，所以它的合成是持续存在的。在组织氧合充分的情况下，EPO 的水平和红细胞的容量稳定。EPO 的水平和红细胞的容量在不同个体互不相同，但在成年人，EPO 的水平和红细胞的容量不受年龄和性别的影响。EPO 生成调控在基因转录水平已经完成，缺氧是唯一刺激 EPO 生成的生理性因素，而 EPO 的血浆浓度不影响其自身的生成和代谢。肝脏和肾脏无疾患时，血浆 EPO 水平反映其生成情况，因而测定 EPO 的血浆水平可以反映组织缺氧的情况。体内 EPO 生成受严格调节，发挥生理作用的 EPO 浓度在 pmol 水平。血红蛋白浓度低于 105g/L 时，血浆 EPO 水平才能超出正常范围。这并不是说血红蛋白浓度低于正常时 EPO 生成不增加，而是由于 EPO 的正常范围较宽(4～26mU/ml)，除非知道病人 EPO 的基础值，那么只有血红蛋白浓度低于 105g/L 时，才能发现 EPO 的升高。血浆 EPO 与血红蛋白浓度呈对数线性负相关，红细胞增多，EPO 生成受抑制。这一抑制不仅反映红细胞增加时组织供氧相应增加，也反映出血液粘稠度增加和能摄取 EPO 的红系祖细胞增加引起的负反馈机制。这些机制可以解释许多紫绀型先天性心脏病和阻塞性肺病引起的缺氧性红细胞增多症，虽然有缺氧但血浆 EPO 水平却“正常”这一矛盾现象。EPO 水平升高可以除外真性红细胞增多症，因此测定血浆 EPO 水平对单纯红细胞增多病人的诊断很有帮助。

诊断

当面对血红蛋白或红细胞压积升高时，以往的测定值对判断这一异常存在的时间很重要。血红蛋白和红细胞压积受血浆容量的影响，而红细胞压积与红细胞容量不呈线性相关，因而必须测定红细胞容量，以鉴别是红细胞绝对增多还是血浆容量减少引起的相对性增多(也称为应激性、假性红细胞增多或 Gaisbock 综合征)。与 EPO 升高引起的红细胞增多不同，真性红细胞增多症的血浆容量通常增加，这样就降低了红细胞增多的程度，甚至掩盖了它的存在，所以测定红细胞容量对真性红细胞增多症的诊断非常重要。事实上，相当一部分真性红细胞增多症的病人，尤其是脾大明显的病人，红细胞压积在正常范围。许多报道将肝静脉或门静脉血栓的病人诊断为所谓的“未定性的骨髓增殖性疾病”，毫无疑问是由于没有认识到这一点。

测定血浆容量再估算红细胞容量的方法不可取。但是，用^{51}Cr标记的病人红细胞注射入病人体内，通过同位素稀释法能可靠地测定出红细胞容量。为了使标记红细胞有足够的平衡时间，应在注射标记红细胞后至少 90 分钟再测定。

一旦确定是绝对性红细胞增多，就必须寻找病因。血浆 EPO 升高提示为缺氧引起或是有自主性 EPO 生成，需要进行肺功能测定和腹腔 CT 以了解肝肾的解剖结构。EPO 水平正常不能除外缺氧性红细胞增多。缺氧性红细胞增多时动脉血氧饱和度下降，而真性红细胞增多症的动脉血氧饱和度正常。动脉血氧饱和度正常不能除外氧高亲和力血红蛋白引起的红细胞增多，这时重要的是了解家族史和过去的血红蛋白浓度。真性红细胞增多症没有克隆性标记，建议使用临床诊断标准，表 110-2 为临床诊断标准的修订版。但是，诊断标准中的表现不是人人都有，有些病人的表现需要经过一定的时间才会明显。诊断不明确不妨碍开始治疗。

表 110-1 绝对性红细胞增多的病因

缺氧	肿瘤
一氧化碳中毒	肾上腺样瘤
高海拔	肝细胞瘤
肺脏疾病	脑血管母细胞瘤
睡眠呼吸暂停综合征	肾上腺腺瘤
呼吸中枢功能不全	嗜铬细胞瘤
仰卧位低通气	黑色素瘤
心脏右向左分流	子宫纤维肉瘤
肾脏疾病	家族性疾病(血红蛋白功能正常)
肾脏囊肿	EPO 受体突变
肾盂积水	二磷酸甘油酸变位酶缺陷
肾动脉狭窄	Bartter 综合征
局灶性肾小球肾炎	雄性激素治疗
肾脏移植	重组 EPO 治疗
	真性红细胞增多症

表 110-2 真性红细胞增多症的临床诊断标准[a]

红细胞容量增加
动脉血氧饱和度正常
脾脏增大
脾脏不大时，白细胞和血小板增多

[a] 必须强调：这些表现不需要全部符合

其他实验室检查如红细胞计数、平均红细胞体积

和红细胞分布宽度可以协助诊断。引起小细胞性红细胞增多的疾病有三种：β海洋性贫血、缺氧性红细胞增多和真性红细胞增多症。β海洋性贫血红细胞分布宽度正常，而缺氧性和真性红细胞增多症的红细胞分布宽度常增大。红细胞增多症的外周血涂片由于红细胞过度增多，阅片有困难，但真性红细胞增多症的白细胞和血小板没有特异性的异常。白细胞和血小板增多支持真性红细胞增多症的诊断。多数真性红细胞增多症的病人有中性粒细胞碱性磷酸酶、尿酸、血清维生素B_{12}和血清维生素B_{12}结合力升高。病人如有消化性溃疡或隐匿性胃肠道出血，可表现为小细胞低色素贫血。

骨髓穿刺和活检不能为诊断提供特异的诊断依据。除非需要明确有无骨髓纤维化或除外其他疾病，一般不需进行骨髓检查。尽管存在如染色体8、9三体和20q-这样的细胞遗传学异常，从病因学基础上支持真性红细胞增多症是克隆性疾病，但是没有相关特异的染色体异常，所以缺乏细胞遗传学异常不除外真性红细胞增多症。

并发症

真性红细胞增多症主要的并发症直接与红细胞容量升高引起的血液粘稠度增加有关，也与红细胞、白细胞和血小板周转增快造成尿酸、组胺生成增多有间接关系。组胺增多明显与消化性溃疡和瘙痒有关，但缺乏正式的证据。另一并发症是脾脏突然增大，可能造成脾脏梗死或恶液质加重。骨髓纤维化和髓样化生的病人可能需要依赖输血，但未接受化疗或放疗的病人很少发生。尽管报道真性红细胞增多症的病人急性非淋巴细胞白血病的发病率增加，但在没有经过化疗或放疗的病人发病率并不高，而且向白血病转化与病程无关。可见相对于疾病本身，治疗是真性红细胞增多症向白血病转化的更重要的危险因素。

红斑性肢痛病的病因不清，主要累及下肢，表现为受累肢体红斑、发热、疼痛，有时有肢端梗死。骨髓增殖性疾病的患者都可发生，水杨酸盐治疗有效。有些病人出现的中枢神经系统症状可能是红斑性肢痛病的变种。

如果不进行治疗，红细胞增多可引起血管内血栓，重要脏器如肝、心、脑、肺都可受累。由于脾脏增大时血浆容量增加，测定血红蛋白或红细胞压积不能真实反映红细胞容量增加的程度，因此巨脾的病人更易发生血栓症状。有巨脾的真性红细胞增多症病人红细胞压积和血红蛋白正常时，红细胞容量增加虽然没有得到证实，也可以认为是存在的。

治疗

通常真性红细胞增多症进展缓慢，临床病程可达数十年，治疗视疾病的进展情况。红细胞增多引起血栓形成是最显著的并发症，为防止血栓并发症，应将血红蛋白控制于男性≤140g/L，女性≤120g/L。起始用静脉放血使红细胞容量控制在正常范围，以降低血液粘稠度。周期性放血能维持红细胞容量于正常范围，并使机体处于缺铁状态，缺铁可阻止红细胞容量再次迅速增加，多数病人一旦出现缺铁，只需要每三月静脉放血一次。尽管静脉放血、缺铁和疾病本身都可是血小板增多，但真性红细胞增多症的血栓与血小板增多没有关系，而与红细胞增多密切相关。水杨酸盐仅用于治疗红斑性肢痛病，如用于防治血栓形成危害很大。由于在测定凝血酶原时间和部分凝血活酶时间时，试管中所测值与血管中的真实情况之间有人为误差，口服抗凝剂很难调整，不作为常规用药。无症状的高尿酸血症不需治疗，但在使用化学治疗脾大和白细胞增多引起的瘙痒时，应服用别嘌呤醇以防止进一步增高。真性红细胞增多症的瘙痒，抗组胺药物一般无效，羟基脲、干扰素和补骨脂合并A段紫外线照射可缓解部分症状。无症状的血小板增多也不需要治疗，有症状或脾大者可使用羟基脲、α干扰素，但可能有明显的副作用。喹唑啉的衍生物Anagrelide是抗血小板聚集的药物，能降低血小板数量，控制血小板升高。红斑性肢痛病水杨酸治疗无效或血小板增多引起偏头痛时，必须降低血小板数量。总之，治疗的首要任务是降低红细胞容量。烷化剂和^{32}P治疗真性红细胞增多症可致发生白血病，应避免使用。如必须使用细胞毒药物，尽量使用羟基脲，虽然羟基脲也有致白血病的作用。化疗尽可能短期使用。有些病人巨脾引起顽固性消瘦，使用羟基脲、干扰素治疗无效，需要进行切脾。年轻病人异基因骨髓移植可能有效。

真性红细胞增多症的病人静脉放血可有效控制红细胞容量，能长期存活而且生活质量很好。除非静脉放血不能控制病情，不主张使用化疗控制红细胞容量。

原发性骨髓纤维化

原发性骨髓纤维化(idiopathic myelofibrosis，又称为病因未明的髓样化生或骨髓纤维化伴髓样化生)是一种多能造血干细胞的克隆性疾病，病因不清，其特点是骨

髓纤维增生、髓样化生伴髓外造血、脾大。原发性骨髓纤维化发病率低，没有特异的克隆性标记，由于骨髓纤维增生、髓样化生伴脾大也见于真性红细胞增多症和慢性粒细胞白血病，故诊断困难。另外一些良性或恶性疾病也可有骨髓纤维增生和脾大(表 110-3)，其中许多疾病对一些特定的治疗有效，但这些治疗对原发性骨髓纤维化无效。与其他慢性骨髓增殖性疾病和所谓的急性或恶性骨髓纤维化(可发生于任何年龄)不同，原发性骨髓纤维化主要累及 60 岁或 60 岁以上的人群。

病因

病因不清，尽管常见染色体 $20q^-$、$13q^-$、1q 三体等非随机性染色体异常，但没有确认的特异性细胞遗传学异常。骨髓纤维化和髓外造血两者程度之间没有相关性。原发性骨髓纤维化与血小板衍生的生长因子或转移生长因子刺激生成的Ⅲ型胶原过度合成有关，但还没有可靠的证据。重要的一点是，原发性骨髓纤维化的纤维母细胞不属于恶性克隆的组成部分。

临床特点

原发性骨髓纤维化没有特异的症状和体征。大多数病人就诊时无症状，通常是因发现脾脏肿大和/或血细胞计数异常而受到注意。血涂片呈现典型的髓外造血特征：泪滴样红细胞、有核红细胞、中幼和晚幼粒细胞，也可见原始粒细胞，但原始粒细胞对预后没有价值。贫血是主要表现，疾病初期是轻度贫血，白细胞和血小板可以正常、升高或下降。脾脏肿大伴肝脏轻度肿大，血清乳酸脱氢酶和碱性磷酸酶可升高，中性粒细胞碱性磷酸酶积分可正常、升高或下降。骨髓纤维化可使骨髓穿刺时干抽。X 线检查可显示骨质硬化。髓外造血显著可引起腹水、肺动脉高压、肠梗阻、输尿管梗阻、颅内高压、心包填塞、脊髓压迫、皮肤结节。脾脏迅速增大可引起脾梗死，出现发热、胸膜炎性胸痛。可以出现高尿酸血症和继发性痛风。

诊断

上述为原发性骨髓纤维化的典型临床表现，所有临床表现也可出现在真性红细胞增多症和慢性粒细胞白血病。巨脾通常掩盖了真性红细胞增多症的红细胞增多，因此一些报道中伴腹腔内血栓形成的原发性骨髓纤维化病例可能是真性红细胞增多症被误诊所致。另外，其他许多疾病的表现与原发性骨髓纤维化的特点有重叠，但治疗方法完全不同。总之，原发性骨髓纤维化的诊断是除外诊断，需要除外表 110-3 所列的各种疾病。

表 110-3 骨髓纤维化的病因

骨髓转移瘤	慢性粒细胞白血病
感染	真性红细胞增多症
淋巴瘤	原发性骨髓纤维化
急性白血病(淋巴细胞或髓细胞)	系统性肥大细胞增多症
毛细胞白血病	接触二氧化钍(Thorotrast)
多发性骨髓瘤	系统性红斑狼疮
	肾性骨营养不良

血涂片有泪滴样红细胞、有核红细胞、中幼和晚幼粒细胞，提示有髓外造血。白细胞和血小板增多，血小板体积大而且形态奇特，以及血循环中出现原始粒细胞提示骨髓增殖性疾病而不是继发性骨髓纤维化(表 110-3)。由于骨髓网状纤维增多，骨髓穿刺常干抽，但骨髓活检可见骨髓粒、红、巨核细胞系统均增生显著，尤其是巨核细胞系统。但是，原发性骨髓纤维化和其他慢性骨髓增殖性疾病相比没有特异的形态学异常，髓外造血可使脾脏显著增大，造成门静脉高压、静脉曲张。有些病人主要的临床表现是明显的髓外造血。原发性骨髓纤维化一个值得关注的特点是自身免疫异常，如存在有免疫复合物、抗核抗体、类风湿因子、Coombs 试验阳性。这些免疫异常是机体对疾病的反应还是疾病的发病机制，目前还不清楚。血或骨髓的细胞遗传学分析对除外慢性粒细胞白血病和了解疾病的预后有很大帮助，复杂的核型异常提示原发性骨髓纤维化预后不佳。

并发症

原发性骨髓纤维化是慢性疾病，但其中位生存期仅 5 年(1～15 年)，较真性红细胞增多症和原发性血小板增多症的病程明显缩短。原发性骨髓纤维化的自然病程是无法避免的骨髓衰竭、需依赖输血的贫血和器官渐进性增大。病人容易患深部组织尤其是肺脏的感染。象慢性粒细胞白血病一样，原发性骨髓纤维化也可由慢性期向加速期转变，伴有全身症状和骨髓衰竭逐渐加重。约 10% 的病例转为急性白血病，通常治疗无效。预示疾病加速的重要因素有：贫血、血小板减少、年龄、复杂的细胞遗传学异常、全身症状(如发热、盗汗、消瘦)。任何非随机性细胞遗传学异常都提示生存期短，有多种细胞遗传学异常高度提示疾病加

速变。

治疗

原发性骨髓纤维化没有特殊的治疗方法。铁和叶酸缺乏可加重贫血，个别病人维生素 B_6 治疗有效。由于肝脾的髓外造血并不能代偿无效红细胞生成，贫血很常见，但是雄性激素和 EPO 的疗效差。EPO 可加重脾脏肿大，检查脾脏红细胞扣押情况可明确是否有脾功能亢进，如有脾功能亢进需行脾脏切除。尽管切脾可使血小板上升、造血功能减弱、代偿性肝脏增大，但如脾脏增大使病情恶化，那么在出现恶液质前就应行切脾处理。切脾可增加向白血病转化的危险。别嘌呤醇可抑制高尿酸血症；羟基脲能控制脏器肿大；α 干扰素疗效不清，而且在老年患者有明显的副作用，但有报道能够逆转骨髓纤维化；糖皮质激素用于控制自身免疫的并发症；年轻患者可考虑异基因骨髓移植。

原发性血小板增多症

原发性血小板增多症(也称为特发性血小板增多症、出血性血小板增多症)是多能造血干细胞的克隆性疾病，病因不清，临床表现为无明显诱因的血小板生成过多。原发性血小板增多症为少见疾病，具体的发病率不清楚。与其他较常见的、非克隆性的反应性血小板增多(表 110-4)相比，没有可供区别的克隆性标记。病人大多无症状，仅从临床不可能发现。因此既往认为原发性血小板增多症是老年性疾病，因出血或血栓死亡率很高。但是，随着血小板计数的普遍应用，目前清楚地认识到原发性血小板增多症可发生于成年的任何年龄段，通常没有症状和凝血功能紊乱。女性发病率高，机理不清，而反应性血小板增多无性别差异。由于缺乏克隆性标记，原发性血小板增多症与同样有血小板增多，但预后和治疗方法不同的其他骨髓增殖性疾病的鉴别诊断建议使用临床标准。并不是所有原发性血小板增多症都符合这些标准，因而这些标准的真正用途是用来发现易误诊为原发性血小板增多症的其他疾病，如慢性粒细胞白血病、真性红细胞增多症、原发性骨髓纤维化，而不是用来确诊原发性血小板增多症本身。另外，如同“原发性”红细胞增多症一样，也有一类非克隆性良性血小板增多症(如遗传性血小板生成素生成过多)，由于目前缺乏诊断工具，还没有被普遍认识。

表 110-4 血小板增多的病因

缺铁性贫血	原发性骨髓纤维化
脾功能减退症	原发性血小板增多症
脾切除术后*	慢性粒细胞白血病
肿瘤性疾病	特发性环状铁粒幼细胞性难治性贫血
胶原血管病	骨髓增生异常综合征($5q^-$综合征)
炎症性肠病	手术后
感染	戒酒、补充叶酸和维生素 B_{12}后的反跳
溶血	
出血	
真性红细胞增多症	

* 血小板数超过 2000×10^9/L，病因更可能是骨髓增殖性疾病

病因

巨核细胞和血小板生成依赖于血小板生成素(TPO)和它的受体 Mpl。巨核细胞系统的祖细胞的增殖象红系和粒系祖细胞一样，需要有 IL-3 和干细胞因子(SCF)，巨核细胞的发育需要 IL-6 和 IL-11，巨核细胞的分化成熟需要 TPO。

巨核细胞是一类特殊的造血细胞，它在基因组 DNA 复制时进行的是内有丝分裂。缺乏 TPO 巨核细胞的内有丝分裂和生成血小板必需的胞浆发育出现异常。象 EPO 一样，TPO 在肝脏和肾脏都有合成，血小板数量和血浆 TPO 活性间为负相关，血浆 TPO 水平部分受巨核细胞的干细胞池的大小调节。另外象粒细胞和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子一样，TPO 不仅促进靶细胞的增殖，也促进靶细胞生成的终末细胞血小板的功能。TPO 除促进血小板生成外，还支持多能造血干细胞的存活。

G6PD 同工酶基因分析发现病人为半合子，性连锁分析 DNA 具有多态性，发现各种非随机性细胞遗传学异常，这些结果证实原发性血小板增多症是克隆性疾病。该疾病累及的多能造血干细胞可以不同，有些病人淋巴细胞与粒细胞系统、红细胞系统和巨核细胞系统有同样的克隆性标记，而另一些病人的淋巴细胞并未受累。真性红细胞增多症也有类似情况。另外、报道有些家庭的原发性血小板增多症是有遗传背景的，其中有一家系的遗传方式是常染色体显性遗传。有一个家庭，除原发性血小板增多症外，个别还有真性红细胞增多症和原发性骨髓纤维化。

临床特点

原发性血小板增多症通常是在常规检查时，偶然发

仅在移植5年后，前者的生存率会有显著提高。只统计低度恶性的患者，异基因SCT对生存率的提高要在6年以后。SCT的结果依赖于多种因素：(1)患者(年龄、疾病期别)；(2)供者的类型(同基因、同卵双胞胎或HLA相符的异基因，相关供者或无关供者)；(3)预处理方案；(4)移植物抗宿主病(GVHD)；(5)移植后治疗。

患者 经验显示：为治疗的安全有效，患者应小于65岁，并有一个健康的HLA相符的供者。另外，进入加速期和急变期者SCT后，复发率极高。Seattle资料显示：在慢性期(诊断后1～2年间)进行SCT，要优于晚做的SCT。总生存率、无病生存率和复发率不受前期IFN-α治疗的影响，在有无关供者和可能在相关供者的患者中，急慢性GVHD的发病率和严重程度与前期IFN-α治疗有联系。因此，应在诊断后一年内进行异基因SCT；如曾接受过IFN-α治疗，应在结束IFN-α治疗和最初的SCT之间，断开3个月。

供者 移植物来源于一个家庭，可能是完全相符的或只有1个HLA位点的不相符，对于HLA相关的同胞间移植来说，这是CML患者经典的治疗。慢性期CML患者同基因SCT，7年无病生存55%，30%复发(Seattle)。慢性期HLA相符的同胞间SCT，5年无病生存40%～70%，25%复发(多组)。慢性期的患者行HLA匹配的无关供者SCT，Seattle组报道3年预计生存率：小于50岁、诊断后1年内进行的为74%；无关供者、匹配或仅1个位点不匹配、诊断后1年内进行的，National Marrow Donor Program (NMDP)报道2年无病生存(基于血液学检查)率45%(+/-21%)。年龄在40～50岁，预后较差(15/55生存)。慢性期患者(不计距诊断时间)，接受无关供者移植，使用常规方案和T细胞祛除，Medical College of Wisconsin (MCW)报道2年预期无病生存(基于细胞遗传学检查)率52%。同接受相关供者异基因移植的患者相比，接受无关供者移植的患者，有较高的移植失败和急、慢性GVHD，治疗后恢复期也较长。目前，外周血被研究用来作为造血祖细胞的来源，可能会快速植入，供者危险也较小。脐带血可支持不匹配的SCT，其GVHD显著减少，而移植物抗白血病(GVL)效应未见削弱。脐带血的问题是难以获得成人造血重建所需的足够的祖细胞。

预处理方案 多个研究组在研究这些方案。Seattle组的随机研究比较了环磷酰胺(CTX)+全身放疗(TBI)和白消安(BUS)+CTX方案，发现：3年预期生存率、复发率、无病生存率、植活速度或肝静脉闭塞综合征的发病率无显著差异。TBI组患者的肌酐升高、急性GVHD、长时间发热、血培养阳性、住院费用和住院时间显著增加；BUS组慢性GVHD、小气管阻塞和脱发显著增加。静脉用BUS可更好地控制肌酐水平。小移植中，预处理方案是为消除宿主淋巴细胞而非骨髓，目标是降低毒性、保留抗肿瘤活性。

GVHD的产生和类型 Ⅰ度GVHD，较之未发生GVHD者，降低了复发的风险。Ⅱ度GVHD中，患者复发率更低，但移植相关死亡率增高了。GVL效应导致了复发率的下降。从供者骨髓中祛除T细胞可预防GVHD的发生，但复发率会上升，甚至超过同基因SCT的复发率。因而，CML供者骨髓中的T细胞起到显著的抗白血病作用，或GVL效应；甚至同基因骨髓也具有有限的GVL活性。

移植后治疗 由免疫学介导的GVL效应的更多依据，来自对接受异基因SCT后出现了复发的CML患者中输注供者白细胞(没有对GVHD的预防措施)可导致一些患者血液学和细胞遗传学的缓解的观察。

IFN-α的特性是早期的慢性期CML患者在SCT后接受IFN-α治疗的理论基础，既可使复发的患者得到细胞遗传学的缓解，也可使高危患者在SCT后避免复发。对于在异基因SCT后应用IFN-α最主要的担心是，这会加重GVHD，因为IFN-α是免疫调节剂。然而，在已发表的对于52例接受IFN-α治疗的异基因SCT受者(这些患者没有GVHD、且或具有复发的高度危险或已经复发)的报告中，只有提及6例在接受IFN-α治疗后GVHD加重。IFN-α和从供者血中提取到的单个核细胞联合应用，使复发患者达到细胞遗传学的缓解，但IFN-α不同于单个核细胞作用的确切机制还不清楚。由于自身的特性，IL-2单独或合并IFN-α可用于对SCT后复发患者的治疗，使之恢复细胞遗传学的完全缓解(CR)。

IFN-α已被用于移植时处于进展期的患者SCT后(具有复发的高度危险)预防复发。只有少部分急变期或第二次慢性期的患者，在移植后维持了2年的细胞遗传学CR。同样，IL-2 ($2.5 \sim 6 \times 10^6$ U/m^2，每天)，被用于接受祛除T细胞的异基因SCT的患者，以在没有GVHD的情况下提高GVL，避免复发。同历史对照相比，接受IL-2的患者复发率较低。对此，一项随机性研究已被批准。

干扰素 如果不适宜进行异基因SCT，可选择IFN-α治疗。IFN-α是由真核细胞对病毒、抗原和分裂原产出的一组复杂的自然反应蛋白。IFN主要分为三组：IFN-α,-β，和-γ。尽管多种干扰素在临床研究中有效，但绝大多数资料针对IFN-α。

干扰素具有多向的生物学效应能力，可产生一系列的抗病毒、抗微生物、免疫调节和抗增生的能力。干扰素在下调多种癌基因和致分裂基因表达的同时，也上调了IFN调节因子1（具有抗肿瘤活性的转录活化剂）、黏附分子和组织相容性基因的表达。干扰素也抑制血管生成并诱导细胞免疫反应。然而，作用机制还不清楚。

在多项对IFN-α和化疗的随机对照研究中，二者均可有效获得缓解。但接受IFN-α治疗的患者较之接受羟基脲和马利兰(BUS)化疗的患者，生存期更长，5年生存率，前者为51%，后者为42%。

IFN-α治疗可产生急、慢性副作用。急性副作用(流感样症状)在治疗的初期出现，在1～2周内快速消失。慢性反应，如乏力、嗜睡、抑郁、体重减低、肌痛、关节痛，在半数患者中出现，并可能需要减量。也有报道出现咳嗽、流涕、皮肤干燥。少见的有免疫介导的血小板减少和贫血。另外，长期的治疗可出现迟发的自身免疫副反应，如甲状腺功能减退和偶发广义上的自身免疫反应。

接受IFN-α治疗的CML患者最重要的持续性不良反应是神经病变。所有接受IFN-α治疗的患者都会有神经毒性，最常见的症状是嗜睡。达20%患者的神经学副反应影响到生活质量，降低了正常的活动能力，如全天工作。另外，在所需剂量上，男性出现阳痿并不少见。

在开始IFN-α治疗后1～2月内可出现血液学缓解。但有些患者在数月后白细胞计数可出现较低的峰-谷变化的周期反应。在治疗最初的几个月，白细胞计数出现增加不能认为是治疗无效。细胞遗传学的缓解通常开始于治疗的3～12个月，其完全缓解可能需要治疗6个月到4年。然而，多数细胞遗传学的缓解出现于治疗的12～18个月，独立因素、单一途径的研究显示有26%的患者可达CR。

IFN-α和Ara-C的联合治疗效果优于IFN-α单药，出现细胞遗传学反应也较早，而对生存率的影响并不知道。

化疗 最初的化疗方案目前被用于迅速降低白细胞计数、缓解症状、逆转脾肿大。羟基脲属核糖核苷酸还原酶，用于控制疾病的迅速进展。最初的剂量是1～4g/d，随白细胞计数变化，WBC每降低50%，剂量减半。但羟基脲治疗并不常见细胞遗传学缓解。马利兰作为烷化剂，作用于早期祖细胞，疗效持续时间更长。然而，由于严重的副反应(包括致命的骨髓抑制，发生率5%～10%；肺、心内膜和骨髓的纤维化；类Addison消瘦综合征)，作者并不推荐它们。

高三尖杉酯碱(HHT)是一种植物碱，当与酰氨基转移RNA结合后阻碍核糖体上肽链的形成。在接受IFN-α治疗期间疾病进展或在晚期慢性期的患者(诊断后>1年)，HHT可达到72%血液学完全缓解和22%细胞遗传学的完全或显著缓解。早期慢性期，在IFN-α前应用HHT能达到92%血液学完全缓解率和27%细胞遗传学显著缓解率。毒性主要是骨髓抑制。

强化联合化疗也用于CML慢性期的治疗，30%～50%患者能达到细胞遗传学完全缓解。但这些细胞遗传学的缓解，持续时间很短。所以今天，强化联合化疗方案只用作自体移植中从外周血采集正常祖细胞的动员方案。

自体SCT 自体SCT也可能治愈CML，如果可以有一种方法能筛选出残余的、与恶性细胞共同存在的正常祖细胞。作为移植用自体造血干细胞的来源之一，某些方面血液比骨髓更有优势(如更早的移植成活和不需要麻醉)。CML患者在化疗后的恢复期并给予G-CSF，血中会出现更多的正常造血干细胞。

一项有8个国际性研究中心参与，具有超过200例接受自体SCT移植患者的回顾性分析显示，同常规治疗相比，自体SCT能延长慢性期或处于加速期患者的生存时间。研究统计：93例患者处于慢性期、25例处于加速期、114例处于急变期或第二次慢性期；患者接受自体骨髓移植和/或外周血干细胞移植。42例采集到的造血祖细胞在骨髓环境下体外长期培养，并经IFN-γ或化疗药物孵育。49例在多重化疗后的恢复期采集造血祖细胞。自体SCT后，第一次慢性期的患者中，29/93(31%)得到细胞遗传学完全缓解，细胞遗传学缓解的中位持续时间是14个月(范围2～68个月)。对自体移植后微小残存病灶的治疗研究，如免疫调节，目前还在进行。

白细胞单采术和脾切除 在慢性期CML，强化的白细胞单采术可控制血细胞数目；但操作昂贵且繁琐。可在急诊用于治疗白细胞增多引起的肺功能衰竭和脑血管意外等并发症；也可用于治疗怀孕的妇女，以避免应用可能致畸的药物。

过去对CML进行脾切除术，是因为认为可能在脾发生急性变。事实并非如此，目前脾切除术用于对化疗不敏感的疼痛性巨脾症解除症状，或因脾肿大引起的显著贫血或血小板减少。极少应用脾照射来缩小脾的大小。

微小残存病灶 具有 t(9;22)的残存细胞和疾病复发之间的关系尚不完全明了。最初，RT-PCR 的研究用来监测 IFN-α 治疗后疾病的复发，可以在所有细胞遗传学完全缓解的患者的取样标本中找到残存病灶。后来的研究显示：在某些病例延长 IFN-α 的疗程后，BCR/ABL mRNA 的转录消失。目前可能对转录定量，长期的随访可以表明 BCR/ABL 的定量是否对于监测细胞遗传学和临床的复发有意义。

异基因 SCT 后最初的 6 个月里，RT-PCR 检测残存病灶阳性的患者，可能随后长期缓解；但 RT-PCR 持续阳性，治愈率会下降。在任何独立时间点 RT-PCR 阳性，并不预示立即出现复发。异基因 SCT 后，依据 RT-PCR 结果，患者可分为三组：(1)持续阳性，(2)间断阴性，(3)持续阴性。这三组分别具有显著意义的低、中、高度持续缓解率和无病生存率。虽然这些资料显示异基因 SCT 后，RT-PCR 持续阳性超过 6 个月，需要另外的治疗性介入，但该结论并非精确。研究中还运用一项配列技术来量度微小残存病灶，但敏感度水平千差万别，随访时间也短。即时 RT-PCR 技术可对于 CML 和其他肿瘤复发提供更为敏感的方法。对于移植后没有 GVHD 反应、RT-PCR 间断阴性的患者，可通过输注具异基因效应供者细胞(无 GVHD 副作用)来诱导 GVL，以抑制白血病细胞的增生。

未来方向 综合性 BCR/ABL 激酶的抑制剂——STI571，在具 t(9;22)的肿瘤细胞生长过程中选择性诱导抑制效应，见于体外研究和部分病人。早期临床研究中抑制 RAS 作用的一种可阻断膜植入的法尼基转移酶抑制剂可能对 CML 具有抗肿瘤活性。用 BCR/ABL 肽作为瘤苗的临床前研究也很有希望。在自体造血干细胞回输前，使用 BCR/ABL 反义寡核苷酸来净化残存白血病细胞，同诱导 GVL 来清除微小残留病而不引起 GVHD 的方法，也都在研究中。

急变期的治疗 所有对急变期的治疗大体都无效。治疗是针对幼稚细胞的表型而定的。髓系和红系急变期，治疗同 AML，但缓解率很低，缓解期也短。患者可表现为没有慢性期，具有 t(9;22)的 AML 大概就是 CML 急变期的患者，且预后很差。

淋系的急变期治疗同 ALL(第 112 章)，长春新碱(1.4mg/m^2,每周)＋强的松(60mg/m^2,口服,每天)的诱导治疗，加或不加蒽环类药。大约 1/3 患者在治疗 2～3 周后，重新回到慢性期，但中位缓解期不足 4 个月。甚至SCT 对急变期也效果甚微，还需新的治疗措施。

参考文献

BLOOMFIELD CD et al: Frequency of prolonged remission duration following high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype Cancer Res 58:4173, 1998

DRUKER BJ, LYDON NB: Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor. Clin Invest 105 3, 2000

FADERL S et al The biology of chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 341:164, 1999

HIDDEMANN W et al: Management of acute myeloid leukemia in elderly patients. J Clin Oncol 17:3569, 1999

LOWENBERG B et al: Acute myeloid leukemia. N Engl J Med 341:1051, 1999

SAWYERS CL: Chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 340:1330, 1999

SILVER RT et al: An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: Developed for the American Society of Hematology. Blood 94:1517, 1999

SLACK JL: The biology and treatment of acute progranulocytic leukemia Curr Opin Oncol 11:93, 1999

岑溪南 译 马明信 审

112 淋巴细胞恶性肿瘤

ABVD 阿霉素、平阳霉素、长春花碱和氮烯 咪胺
ALL_S 急性淋巴细胞白血病
ALT 成人 T 细胞淋巴瘤
CHOP 环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松
CLL 慢性淋巴细胞白血病
CNS 中枢神经系统
CT 计算机体层摄影术
CVP 环磷酰胺、长春新碱和强的松
EBV Epstein-Barr 病毒
HTLV 成人 T 淋巴细胞病毒
IPI 国际预后指数
LDH 乳酸脱氢酶
MALT 粘膜相关淋巴组织
MOPP 氮芥、长春新碱、甲基苄肼和强的松
NK 自然杀伤

淋巴细胞恶性肿瘤范围从最惰性到最侵袭性的人类恶性肿瘤。这些肿瘤由来自免疫系统不同分化阶段的细胞所形成的，引起变异很大的形态学、免疫学和临床发现。对正常免疫系统的进一步了解使我们对这些有时候混淆的疾病有更好的理解。

某些淋巴细胞恶性肿瘤几乎总是以白血病(最早侵犯骨髓和外周血)存在，而另一些则几乎总是

以淋巴瘤(免疫系统的实体瘤)为表现，然而，还有一些淋巴细胞恶性肿瘤可以同时存在淋巴瘤和白血病。此外，在病程中，临床类型可以改变。更常见的是病人先有淋巴瘤，然后在病程发展过程中变成白血病。

淋巴细胞恶性肿瘤的生物学：淋巴恶性肿瘤 WHO 分类的概念

淋巴恶性肿瘤的分类在二十世纪得到稳步发展。在早期根据白血病和淋巴瘤的差别，各有不同的分类系统。根据平均生存期白血病先分为急性和慢性，慢性白血病根据形态学特征容易再分为淋巴或髓系来源的。然而，最近几年，以前都称为慢性淋巴细胞白血病的疾病谱变得清楚(见表 112-1)。急性白血病经常是原始细胞的恶性肿瘤，很难确定特征。应用细胞化学染色法，有可能客观地将其分为急性髓性白血病和急性淋巴细胞白血病。根据 FAB 分类(表 112-2)形态学特征，可将急性淋巴细胞白血病再进一步分类。用该分类法，将原始淋巴细胞以小淋巴细胞为主的细胞(典型的儿童急性淋巴细胞白血病)称为 L_1 型，将恶性淋巴细胞以更大的和大小不一致的淋巴细胞为表现的称为 L_2 型，将恶性淋巴细胞大小一致和胞浆呈碱性及有时伴空泡的称为 L_3 型(如典型的 Burkitt 淋巴瘤细胞)。急性淋巴细胞白血病可以根据免疫学(可分为 T 或 B 亚类等)和细胞遗传学异常分类(表 112-2)。主要的细胞遗传学亚类包括 t(9;22)(如 Ph 染色体阳性的急性淋巴细胞白血病)和 T(8;14)在 L_3 或 Burkitt 淋巴瘤中发现。

在二十世纪初由于认识到 R-S 细胞，所以将非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphomas，NHL)与霍奇金病(Hodgkin disease，HD)分开。在二十世纪五十年代前 Gall 和 Mallory 提出了第一个 NHL 的系统分类法，将 NHL 分为巨大滤泡淋巴瘤、淋巴肉瘤和网状细胞肉瘤，然而，这种相当简单的分类被证明不够准确而且只能粗略地应用于临床。在二十世纪五十年代，Henry Rappaport 和他的同事们认识到生长类型在 NHL 分类中的重要性，再加上细胞的大小和形态作为新分类法的基础，被临床证明更有用。在二十世纪七十年代，由于认识到 NHL 是淋巴细胞的恶性肿瘤而且来自 T 和 B 细胞，这就形成了免疫学为基础的淋巴瘤分类法，诸如美国的 Lukes-Collins 分类和欧洲 Lennert 和助手所建议的 Kiel 分类法。为了统一术语和便于病理学家与临床医师之间有效交流，1982 年提出了工作(Working Formulation)分类法。过去的二十年 Kiel 分类法在欧洲临床实践中占主流地位，而工作分类法在北美是主要的分类系统。

过去二十年，对 NHL 免疫系统和基因异常的进一步理解，确定了许多以前不认识的淋巴瘤类型。对这些新的临床相关淋巴瘤的认识导致提出改变现有的分类法。新的 WHO 淋巴细胞恶性肿瘤分类法考虑了形态学、临床表现、免疫学和基因异常的信息，试图将 NHL 和其他淋巴恶性肿瘤分类时包括临床和病理内容，使之有临床和治疗参考指导意义。这个分类系统详见表 112-3。临床研究已经显示这种新分类法临床相关性好，比以前应用的分类法有更高的诊断准确性。淋巴恶性肿瘤可能更进一步细分亚类。然而表 112-3 中只列出了至少占淋巴瘤发病率 1% 的那些亚类。特殊的淋巴瘤亚类将在下面更详细介绍。

表 112-1 表现类似“慢性白血病”和与典型 B 细胞慢性淋巴细胞白血病容易混淆的淋巴细胞疾病

滤泡性淋巴瘤
脾边缘带淋巴瘤
淋巴结边缘带淋巴瘤
外套细胞淋巴瘤
毛细胞白血瘤
前淋巴细胞白血病(B 或 T 细胞)
淋巴浆细胞性淋巴瘤
Sézary 综合征
冒烟型成人 T 细胞白血病/淋巴瘤

表 112-2 急性淋巴细胞白血病(ALL)分类

免疫学亚型	病例百分比(%)	FAB 分类	细胞遗传学异常
前 B 细胞 ALL	75	L_1，L_2	t(9;22)，t(4;11)，t(1;19)
T 细胞 ALL	20	L_1，L_2	14q11 或 7q34
B 细胞 ALL	5	L_3	t(8;14)，t(8;22)，t(2;8)

表 112-3 淋巴组织恶性肿瘤的 WHO 分类

B 细胞
前驱 B 细胞肿瘤
前驱 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤
(前驱 B 细胞急性淋巴细胞白血病)
成熟(周围)B 细胞肿瘤
B 细胞慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤
B 前淋巴细胞白血病
淋巴浆细胞性淋巴瘤
脾边缘区 B 细胞淋巴瘤(±绒毛状淋巴细胞)
毛细胞白血病

续表

浆细胞骨髓瘤/浆细胞瘤
MALT 型结外边缘区 B 细胞淋巴瘤
外套细胞淋巴瘤
滤泡性淋巴瘤
淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤(± 单核细胞样 B 细胞)
弥漫性大 B 细胞淋巴瘤
伯基特(Burkitt)淋巴瘤/白血病
T 细胞
前驱 T 细胞肿瘤
前驱 T 淋巴母细胞淋巴瘤/白血病
(前驱 T 细胞急性淋巴细胞白血病)
成熟(周围)T 细胞肿瘤
T 前淋巴细胞白血病
T 颗粒淋巴细胞白血病
侵袭性 NK 细胞白血病
成人 T 细胞淋巴瘤/白血病(HTLV-1 +)
结外 NK/T 细胞淋巴瘤，鼻型
肠病型 T 细胞淋巴瘤
肝脾 γδT 细胞淋巴瘤
皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤
蕈样肉芽肿/Sézary 综合征
间变性大细胞淋巴瘤，原发性皮肤型
周围 T 细胞淋巴瘤，无其他特征
血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤
间变性大细胞性淋巴瘤，原发性全身型
霍奇金病(HD)
结节性淋巴细胞为主型 HD
典型的 HD
结节硬化型 HD
富于淋巴细胞典型 HD
混合细胞型 HD
淋巴细胞消减型 HD

淋巴组织恶性肿瘤的一般情况

病因和流行病学：慢性淋巴细胞白血病(CLL)是在西方国家最常见的白血病类型，它最常发生于老年人，在儿童中极少见；在美国，每年大约有 13000 例新病人被诊断，但是因为该病有较长的生存期，所以总的流行人数要高出数倍。CLL 男性比女性常见，白人比黑人常见，而在亚洲相对较少见。典型的 CLL 发病原因尚不清楚。

与 CLL 相反，急性淋巴细胞白血病(ALL)主要发生于儿童和年轻人。其中 L_3 型或 Burkitt 白血病发生于发展中国家的儿童中，似乎与婴儿时期感染 EBV 有关。然而，ALL 更常见亚型的病因更少有肯定结论。儿童 ALL 更容易发生于社会经济条件较好的群体。有 21 三体(Down 综合征)的儿童患 ALL 和急性髓细胞白血病的危险明显增高。接触高能量放射线的幼儿患 T 细胞急性淋巴母细胞白血病的危险增加。

成人 ALL 的病因也不肯定。ALL 在中年人中不常见，但在老年人中发病率增加。然而急性髓性白血病仍然在成年人中更常见。环境污染，包括某些工业污染、接触农药和吸烟可以增加成年人患 ALL 的危险。

霍奇金病(HD)的细胞来源仍不肯定，但分子生物学证据提示大多数来源于 B 细胞。霍奇金病发病率似乎相当稳定，在美国几乎每年诊断 8000 例新病人。HD 白人比黑人常见，男性比女性常见。诊断时年龄的双峰分布被观察到，20 岁左右是一个发病高峰，另一个高峰在 80 岁左右。在美国年轻人群中大部分是结节硬化型 HD。老年人、患艾滋病的病人或第三世界的病人更常见于混合细胞型或淋巴细胞消减型 HD。感染 HIV 是发生 HD 的危险因素。另外，EBV 感染与 HD 之间的关系已被证明。20% ~ 40% 的 HD 病人有单克隆或寡克隆的 EBV 感染细胞增殖，提出这种 EBV 对 HD 有病因作用。然而，作用仍不肯定。

不知什么原因，在美国从 1950 年以来，NHL 发病率每年以 4% 的速率增加。在 2000 年美国大约诊断了 60000 例新 NHL 病人。原发和继发免疫缺陷病人均容易发生 NHL。这些免疫缺陷病人包括 HIV 感染病人、器官移植病人、先天免疫缺陷、干燥综合征和类风湿关节炎病人。

NHL 的发病率和亚型的表达类型随地域分布不同而不同，T 细胞淋巴瘤在亚洲比西方国家更常见，而 B 细胞淋巴瘤某些亚型如滤泡性淋巴瘤在西方国家更常见。NHL 的一种特殊亚型血管中心型鼻 T/NK 细胞淋巴瘤有明显的地域分布倾向，最常见于南亚和拉丁美洲的部分地区。NHL 的另一亚型与感染人类 T 淋巴细胞病毒 I(HTLV-1)有关，特别常见于日本南部和加勒比地区。不少环境因素与 NHL 发病有关，包括感染、化学物质、医学治疗。不少研究已经证明，接触农药与 NHL 发病率升高有关。经过治疗的 HD 病人可能发生 NHL：是 HD 引起的还是 HD 的治疗引起的后果仍不清楚。然而感染因素是某些地区最近几年发生 NHL 快速扩散流行的原因。表 112-4 显示这些感染因素和 NHL 发生的关系。HTLV-1 感染 T 细胞，直接导致感染病人的小部分发生成人 T 细胞淋巴瘤。感染过 HTLV-1 的病人一生中发生 NHL 的累积危险度是 2.5%，这种病毒由被感染的淋巴细胞通过感染母亲护理婴儿、血源传播或性传播。成人 T 细胞淋巴瘤病人中位年龄大约 56 岁，

强调其很长的潜伏期。

表 112-4 发生淋巴组织恶性肿瘤有关的感染因素

感染因素	淋巴组织恶性肿瘤
EBV	Burkitt 淋巴瘤，器官移植后淋巴瘤，原发中枢神经系统弥漫大 B 细胞淋巴瘤，霍奇金病，结外 NK/T 细胞淋巴瘤、鼻型
HTLV-I，HIV	成人 T 细胞白血病/淋巴瘤，弥漫大 B 细胞淋巴瘤，Burkitt 淋巴瘤
丙型肝炎病毒，	淋巴浆细胞性淋巴瘤，肾 MALT 淋巴瘤，原发积液性淋巴瘤，多中心型 Castleman 病
幽门螺杆菌	
人类单纯疱疹病毒 8	

注：HTLV，人类 T 淋巴细胞病毒；MALT，粘膜相关淋巴组织

EBV 与中非的 Burkitt 淋巴瘤发生有关，与西方国家免疫抑制病人侵袭性 NHL 的发生有关。在亚洲和南美洲 EBV 感染与结外 T/NK 细胞淋巴瘤的发生密切相关。而 HIV 感染者更容易发生侵袭性 B 细胞 NHL。这可能通过被感染的巨噬细胞过表达 IL_6。胃部细菌幽门螺杆菌感染引起胃粘膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT)。细菌不会直接使淋巴细胞转变为淋巴瘤，而是细菌所引起的强烈的免疫反应和慢性抗原刺激导致肿瘤。

慢性丙型肝炎病毒与淋巴浆细胞性淋巴瘤的发生有关。人类单纯疱疹病毒 8 与感染 HIV 病人的原发积液性淋巴瘤及多中心型 Castleman 病和有全身发热不适、体重减轻的弥漫性淋巴结病有关。

除感染因素以外，一系列其他病或接触亦可引起淋巴瘤(表 112-5)

表 112-5 发生恶性淋巴瘤有关的高危疾病或暴露因素

遗传性免疫缺陷病
Klinefelter 综合征
Chédiak-Higashi 综合征
Ataxia telangiectasia 综合征
Wiscott-Aldrich 综合征
共变异免疫缺陷病
获得性免疫缺陷病
医源性免疫抑制
HIV-1 感染
获得性低丙种球蛋白血症
自身免疫病
干燥综合征
口炎性脂肪泻
类风湿关节炎
系统性红斑狼疮
化学或药物暴露
苯
二恶英，苯氧基类除草剂
放射线
以前的化疗和放疗

免疫学

所有的淋巴细胞来自一个共同的造血前体细胞，这种细胞可以分化为淋巴系、髓系、红系、单核系及巨核系。通过有规律的一系列转录因子的顺序激活，细胞首先定向于淋巴系列，然后再分化为 B 和 T 细胞。大约 75%淋巴白血病和 90%的淋巴瘤均是 B 细胞来源的。当细胞开始免疫球蛋白基因重排时，细胞定向于 B 细胞系列。一系列细胞的变化，包括细胞表型的改变，正常 B 细胞发育的特征详见图 112-1。当细胞迁移到胸腺和进行 T 细胞受体基因重排时，细胞定向于 T 细胞系列分化，特征性 T 细胞发育情况详见图 112-2。

尽管淋巴组织恶性肿瘤经常遗留特殊分化阶段淋巴细胞表型，然而这些信息价值有限。所谓的恶性淋巴瘤的分化阶段并不能预示淋巴瘤的自然病程。例如，临床上最具侵袭性的淋巴白血病是 Burkitt 白血病，其免疫表型是一个成熟滤泡中心型产生 IgM 的 B 细胞。表达更原始的免疫细胞表型(如前 B ALL，CD_{10}^{+})白血病，比“更成熟”表型的 Burkitt 白血病更少侵袭性和更容易治疗。进一步，恶性细胞的明显分化阶段并不能反映引起恶性肿瘤发生的基因病变。例如，滤泡型淋巴瘤具有滤泡中心细胞的细胞表面表型，但是它的特征性染色体移位 t(14;18)涉及抗凋亡 bcl-2 基因移位到免疫球蛋白重链基因上(见下文)，不得不在免疫球蛋白基因重排过程中作为一个错误发生在个体发育的早期。为什么以后导致转型变成滤泡中心分化细胞的表现仍不清楚。

细胞表面表型的主要价值是帮助鉴别诊断光镜下相似的淋巴组织肿瘤。例如，良性滤泡增生可以类似滤泡型淋巴瘤；然面，所有细胞产生相同的免疫球蛋白轻链，强烈提示这种肿块是一个单克隆性增殖，而不是对外源性刺激的多克隆性反应。

基因学的考虑： 淋巴细胞恶性肿瘤与基因异常有关。但淋巴组织恶性肿瘤并不是所有特殊基因异常已被肯定。基因异常可通过不同水平来确定，包括大体染色体改变(如易位、附加或缺失)；特殊基因的重排(应

中有M成分的病人尿中也有轻链。轻链的类型可以影响生存率。分泌λ轻链的病人总生存期明显短于分泌κ轻链的病人；到底是由于某些细胞增殖的重要基因决定簇，还是由于λ轻链更容易引起肾损害和形成淀粉样变，尚不清楚。重链的类型亦可影响病人的临床表现。大约一半的IgM型病人有高粘综合征，而IgA和IgG型只有2%～4%。IgG型中，IgG3亚型最容易形成浓度和温度依赖的凝集，在较低血清浓度下导致高粘综合征和冷凝集。

骨髓瘤病人的分期系统是根据不同的临床和实验室检查和能预示病人生存情况的功能性分期系统。这种分期系统详见表113-2。根据血红蛋白、血钙、M蛋白成分、骨骼侵犯程度，全身肿瘤负荷被估计为低度（Ⅰ期，$<0.6\times10^{12}$个细胞/m^2），中度（Ⅱ期，$0.6\sim1.2\times10^{12}$细胞/m^2），或高度（Ⅲ期，$>1.2\times10^{12}/m^2$）。根据肾功能可以进一步分为A组[血肌酐<177μmol/L（2mg/dl）]和B组[血肌酐>177μmol/L（>2mg/dl）]。通常IA期病人中位生存期大于5年，而ⅢB期病人只有15个月。β_2微球蛋白是一种分子量11000的蛋白质，与免疫球蛋白的恒定区同源，这种免疫球蛋白是位于每个细胞表面主要组织相容Ⅰ类抗原（HLA-A,-B,-C）的轻链。血清β_2微球蛋白可以单独作为病人生存期的最有力的预后指标，可以替代分期。如果β_2微球蛋白<0.004g/L病人中位生存期为43个月，如果β_2微球蛋白>0.004g/L病人中位生存期只有12个月。一旦诊断骨髓瘤肯定，不典型的组织学特征也可以影响预后。IL-6可能是骨髓瘤细胞自分泌和/或旁分泌生长因子，IL-6水平升高与疾病进展有关。高标记指数和高水平血LDH及胸腺嘧啶激酶高水平有关，也和预后差有关。

影响预后的其他因素是细胞基因学异常、骨髓中的浆细胞百分比、全身状况、血清IL-6水平、可溶性IL-6受体、C反应蛋白、肝细胞生长因子、胶原Ⅰ的C末端交叉结合TGF-β和Syndecan-1。

治疗 大约10%骨髓瘤的病人将呈惰性病程，许多年病情进展非常缓慢。这类病人只有当血清中骨髓瘤蛋白升高至50g/L以上或有进展型骨骼病变时才需要抗肿瘤治疗。孤立性骨的浆细胞瘤和髓外浆细胞瘤局部放疗40Gy左右剂量后可以期望延长无病生存期。孤立性骨的浆细胞瘤病人隐匿性骨髓侵犯发生率很低，这些病人因为数个月后血清M成分缓慢下降或消失而被检测到，这些病人对全身化疗反应良好。

绝大多数骨髓瘤病人需要治疗。通常这类治疗分两类：全身化疗控制骨髓瘤进展，对症支持疗法以防止合并症严重而致死亡。所有Ⅱ期或Ⅲ期病人，有本周蛋白、进展性溶骨病变、椎体压缩性骨折、反复感染或血清M成分升高的Ⅰ期病人应该给予全身化疗。治疗能延长生存期和改善骨髓瘤病人的生活质量。

表113-2 骨髓瘤的分期系统

分期	标准	估计骨髓瘤细胞数×$10^{12}/m^2$体表面积
Ⅰ	符合下列各项	
	1. 血红蛋白>100g/L	
	2. 血钙正常<3mmol/L	<0.6（低）
	3. X线正常或只有孤立的溶骨病变	
	4. M成分合成率低	
	IgG<50g/L	
	IgA<30g/L	
	尿轻链<4g/24h	
Ⅱ	介于Ⅰ期和Ⅲ期之间	0.6～1.2（中）
Ⅲ	符合下列至少任何一项	
	1. 血红蛋白<85g/L	
	2. 血钙>3mmol/L	
	3. X线多处进行性溶骨性病变	>1.2（高）
	4. M成分合成率高	
	IgG>70g/L	
	IgA>50g/L	
	尿轻链>12g/24h	

根据血清肌酐水平的亚型

肌酐水平	分期	中位生存期（月）
A<177μmol/L	ⅠA	61
	ⅡA，B	55
B>177μmol/L	ⅢA	30
	ⅢB	15

根据β_2微球蛋白水平分期

水平	分期	中位生存期（月）
<0.004g/L（<4μg/ml）	Ⅰ	43
>0.004g/L（>4μg/ml）	Ⅱ	12

标准化疗方案为烷化剂（马法兰、环磷酰胺或瘤可宁）联合强的松，每4～6周应用4～7天。不同的烷化

剂作用大概相似，但对一种烷化剂耐药往往对其他的烷化剂亦耐药。常用剂量如下：马法兰每日 8mg/m²；环磷酰胺每天 200mg/m²；瘤可宁每日 8mg/m²；强的松每日 25～60mg/m²。马法兰最常用；但是因为它们之间抗肿瘤效应相似，又因为环磷酰胺对骨髓干细胞成分毒性更少以及比其他烷化剂导致的急性骨髓增生异常综合征(MDS)发生率更低，所以我们更偏向用环磷酰胺。根据骨髓的耐受程度调整用药剂量。然而，激素的用量很少有限制，似乎量愈大愈好。病人对治疗的反应通常很迅速，骨痛、高钙血症、贫血等得到满意的减轻，常常很少感染。血清 M 成分随症状改善滞后下降，通常需要 4～6 周才能下降。下降多少取决于肿瘤杀伤率和免疫球蛋白片段的分解代谢率或血清免疫球蛋白的类型(如 IgG)。轻链分泌后，功能性半衰期大约 6 小时，可以在治疗第一周内下降。然而，因为尿轻链水平与肾小管功能相关，所以它们不能作为肿瘤细胞杀伤率的可靠指标。肿瘤细胞杀伤率的计算是根据血清 M 成分水平推算而得的，主要根据每个肿瘤细胞以恒定的速度产生免疫球蛋白这个假设。大约 60% 的病人血清 M 成分水平及肿瘤细胞群能减少 75% 以上，说明对烷化剂联合强的松治疗有效。尽管肿瘤细胞减少少于 1 个对数级，但是临床反应可以持续数个月。M 蛋白水平的重要特征是不论下降多快或多少，治疗后它的生成率增加。为了改善治疗的反应率和反应程度，已经加用其他有效的化疗药物到治疗方案中。对病情进展较快的病人最可以得益于此种治疗。大剂量化疗加造血干细胞支持也正在相对年轻病人中试用。序贯应用联合化疗方案，随后给予两次大剂量马法兰加外周血造血干细胞移植，确诊 1 年之内的病人完全缓解率(CR)50%。而应用标准治疗完全缓解率很少(<10%)。长期追踪仍无有效的结论。异基因移植也可以产生很高的反应率，但治疗相关死亡率高达 40%。

理想的治疗间期仍不能肯定。大多数 1～2 年内每 4～6 周治疗一疗程，停止治疗往往伴随复发，一般在一年之内。再次治疗后第二次反应率可以达 80%。应用 α 干扰素等维持治疗可以延长反应的时间，但这种治疗有毒副反应而且常常不会延长生存期。随着每次复发，肿瘤的再生长率加速。这些观察提示对治疗的动力学抵抗性(细胞循环周期的细胞增加)或许比 MDR1 表达所控制的耐药性更重要。病人常常有反应，但反应的时间进行性缩短。对首次标准化疗原发耐药的病人中位生存期更少于 1 年。单独应用大剂量激素冲击疗法(强的松 200mg 隔日或甲基强的松龙每日 1g/m² 连用 5 天)或 VAD 联合化疗方案(长春新碱 0.4mg/d 每周连用 4 天静脉点滴，阿霉素 9mg/m²/d 每周连用 4 天静脉点滴，地塞米松 40mg/d 每周连用 4 天，连用三周)，对标准化疗方案原发耐药的病人可以提供有效的反应。大剂量马法兰对难治耐药的病人有效。反应停，一种血管生成抑制剂，对难治耐药病人有反应，但在治疗剂量下可以引起嗜睡。

大约 15% 病人在确诊后 3 个月之内死亡。随后每年死亡率大约 15%。该病在发展成急性终末期以前通常有 2～5 年的慢性期，终末期病人对化疗没有反应伴随全血细胞减少，骨髓瘤细胞广泛侵犯器官，生存期少于 6 个月。大约 46% 病人死于慢性期，原因有骨髓瘤进展(16%)，肾功能衰竭(10%)，败血症(14%)或肾功能衰竭伴败血症(6%)；26% 的病人死于急性终末期，主要由于骨髓瘤进展(13%)和败血症(9%)；5% 的病人死于急性粒细胞或单核细胞白血病。白血病与原发病的关系尚有争论，可能更倾向于长期应用烷化剂所致，大约 23% 的病人死于心肌梗死、慢性肺病、糖尿病或脑卒中，这些伴发的疾病更多地与病人的年龄有关，而不是肿瘤本身所致。

直接针对该病合并症的支持疗法与初次抗肿瘤治疗一样重要。高钙血症通常对糖皮质激素反应良好，并通过水合作用和促进尿钠排出治疗。降钙素被用于抑制皮质激素对骨骼的重吸收。二磷酸盐(如帕米磷酸钠 90mg 每月一次)减少破骨细胞对骨的重吸收，保持全身状况和生活质量；二磷酸盐可能还有抗肿瘤作用。增强骨骼的治疗诸如氟化物、钙片和维生素 D 加或不加雄激素，已经被推荐应用，但未证明有效性。因治疗而引起的肾功能恶化，可以在化疗期间应用别嘌呤醇以避免尿酸性肾病，保证高的液体入量以防脱水以及有助于及时排出轻链和钙。发生急性肾功能衰竭时，血浆置换对清除轻链的有效性大约是腹膜透析的 10 倍，快速减少蛋白负荷可以引起功能改善。应该注意泌尿道感染并尽早治疗。长期透析治疗不应该在抗肿瘤治疗失败的病人中开始。血浆置换可以是高粘综合征的治疗选择。肺炎球菌对骨髓瘤病人是一种致命的病原菌，然而肺炎球菌多糖疫苗可能不产生抗体反应。静脉预防应用免疫球蛋白为防止某些严重感染提供了一些希望，但这未做实验。长期口服应用抗生素可能是不合理的。发生下肢神经症状，严重的局限性背痛，或直肠和膀胱括约肌失控的病人应需要紧急脊髓 X 线摄影和局部放疗以缓解症状。大多数骨骼病变对止痛药和化疗药物有反应，但是某些疼痛性病变可能对局

部放疗即刻有效。慢性贫血可能对铁、叶酸、维生素B_{12}等补血药物有反应，某些对雄激素有效。有可能的话应该明确贫血的病理生理情况并且给予相应的特殊治疗。

华氏巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia)

在1948年，Waldenström描述了一种分泌IgM的淋巴浆样细胞恶性肿瘤。与骨髓瘤相比较，这种病有淋巴结和肝脾肿大、但主要的临床表现是高粘综合征。与这种病类似的相关病有慢性淋巴细胞白血病、骨髓瘤和淋巴细胞淋巴瘤。华氏巨球蛋白血症和IgM型骨髓瘤常常有相似的临床过程，IgM型骨髓瘤的诊断常被保留，是因为病人有溶骨性病变和病理性骨折。

巨球蛋白血症的原因尚不清楚。这种病与骨髓瘤类似，男性略多于女性，随年龄的增长发病率增加(中位年龄64岁)。有人报告某些巨球蛋白血症的病人IgM可能对髓鞘相关糖蛋白有特异性，这种蛋白与外周神经系统的脱髓鞘病有关，可能比多发性硬化病人的髓鞘基础蛋白丢失得更早和更广泛。有时候病人出现肿瘤以前已经发生了周围神经病变。有人推测全部过程由病毒感染开始，进一步产生与正常组织成分有交叉反应的抗体。

与骨髓瘤相似，这种病变亦侵犯骨髓；与骨髓瘤不一样的是，它没有骨骼病变或高钙血症。与骨髓瘤类似，血清中M成分超过30g/L，但与骨髓瘤不同的是，IgM蛋白大，几乎不自肾脏排泄和只有约20%病人分泌轻链。所以，肾脏病变不常见。κ轻链占轻链病例的80%。病人表现乏力、疲劳、反复感染，类似骨髓瘤病人，但是鼻衄、视觉障碍、神经症状如周围神经病、眩晕、头痛和暂时的轻瘫在巨球蛋白血症病人中更常见。体检可发现淋巴结大和肝脾大，眼底检查发现高粘综合征特有的血管分节和视网膜静脉扩张。病人可以有正细胞正色素性贫血，但是缗钱样排列和Coombs试验阳性比骨髓瘤病人常见得多。恶性淋巴细胞经常出现在外围血中。大约10%的巨球蛋白是冷球蛋白。这些单纯是M成分，不是在类风湿关节炎和其他自身免疫病中所见的混合的冷球蛋白。混合的冷球蛋白是IgM或IgA与IgM复合体形成。这两类病中，雷诺现象和严重的血管症状遇冷可以发生，但是混合性冷球蛋白与恶性肿瘤常常无关。根据病史和体检怀疑有冷球蛋白的病人应该用温暖的针管抽血，在温水的容器中传送到实验室，以免定量冷球蛋白时出错。

治疗 控制严重的高粘综合征诸如意识状态改变或轻瘫能够应用血浆置换立即见效，因为80%的IgM在血管内、氟达拉滨(每日25mg/m² 连续用5天，每四周一次)或Cladribine(每日0.1mg/kg连用10天，每四周一次)是很有效的单药。大约80%病人对化疗有反应。他们的中位生存期超过3年。如果没有其他严重器官损害，巨球蛋白血症病人比骨髓瘤可能有更长的生存期。

POEMS综合征 该综合征的特点是多发性神经病、脏器肿大、内分泌疾患、多发性骨髓瘤和皮肤改变(简称POEMS)。病人常常有严重的进行性的感觉运动的多发神经病，该病变与骨髓瘤引起的硬化性骨病变有关。多发神经病大约发生于1.4%的骨髓瘤病人，但是POEMS综合征是这群病人中极少的亚类。不象典型的骨髓瘤，肝大和淋巴结肿大发生于大约2/3的病人，脾大见于1/3的病人。淋巴结病变常常类似Castleman病的组织学表现，可能与IL-6过度产生有关。内分泌表现包括妇女的停经、男性的阳痿和男性乳房增生。高泌乳素血症是由于丘脑下部正常的抑制作用丧失所致，可以与其他中枢神经系统表现相联系，诸如视乳头水肿、脑脊液压力和蛋白升高。Ⅱ型糖尿病发生于1/3的病人。甲状腺机能低下和肾上腺机能不全偶尔可见。皮肤改变多种多样：色素沉着过度，多毛症、皮肤增厚，手指或足趾杵状膨大。其他表现包括外围水肿、腹水、胸腔积液、发热和血小板增多症。

该病的病理生理不清楚，但是已发现循环中前炎症因子IL-1、IL-6和TNF水平升高，而抑制因子转化生长因子β(TGF-β)比预期的更低。骨髓瘤的治疗可以使其他临床表现改善。

重链病

重链病(heavy chain disease)是一类很少见的淋巴浆细胞恶性肿瘤。它们的临床表现随不同的重链类型而改变。病人分泌一类有缺陷的重链，重链常常有完整的Fc片断，而Fd区有缺失。γ、α、μ重链病已经被人描述，但δ或ε重链病未见报道。分子生物学分析已经发现这些肿瘤的结构基因缺失引起所分泌的重链有异常。

γ重链病(Franklin病) 该病发病年龄范围很广，许多国家均有报道。特征性表现有淋巴结肿大、发热、贫血、肝脾大、身体不适和体弱。最有鉴别的症状是Waldeyer淋巴环侵犯引起的喉头水肿，可以发展成呼吸压迫症状。诊断主要依据有抗IgG而不是抗轻链的异常血清M成分(经常<20g/L)。M成分通常存在于血清和尿中。大多数副蛋白是γ_1亚型，但其他亚型亦可见。

病人可以有血小板减少症，嗜酸细胞增多和非特异性的骨髓改变。往往病程进展快而死于感染。然而有些病人化疗后可以生存5年。

α重链病(Seligmann病) 这是最常见的重链病。与地中海淋巴瘤密切相关，地中海淋巴瘤多发生于年轻人，侵犯小肠，最先在地中海沿岸发现，后在亚洲和南美洲均有发现。该病的特征是小肠粘膜固有层的淋巴浆样细胞的浸润，这种细胞能分泌短的α重链。若要证明α重链很困难，因为α重链常趋向于聚合，故电泳时似乎以模糊的成片条带代替尖峰。尽管有聚合现象，但高粘状态在α重链中不常见。没有J链二聚体，粘度不会迅速增加。在血清和尿中没有轻链。病人表现慢性腹泻、体重减轻、吸收不良和广泛的肠系膜和主动脉旁淋巴结肿大。呼吸道侵犯很少见。病人临床病程变化很大，某些可以变成弥漫性进展性淋巴瘤。化疗可以产生长期缓解。少数病人对抗生素治疗有效，故有人提出或许某些慢性肠道感染引起的抗原刺激作用是病因之一。化疗加抗生素治疗可能比单独化疗更有效。

μ重链病 单独分泌μ重链到血清中只发生于极少数慢性淋巴细胞白血病病人中。μ重链病的唯一特征是恶性淋巴细胞浆内出现空泡和尿中分泌μ轻链。因为某些完整的巨球蛋白不能与这些血清互相作用，故诊断时需要超速离心或凝胶过滤以肯定这些副蛋白不与轻链反应。肿瘤细胞的轻链和重链似乎都有缺陷。因为它们两者都包含在它们的胞浆中。这些病人治疗与其他慢性淋巴细胞白血病相同。

参考文献

BATAILLE R, HAROUSSEAU J-L: Multiple myeloma. N Engl J Med 336:1657, 1997

DIMOPOULOS MA, ALEXANIAN R: Waldenström's macroglobulinemia. Blood 83:1452, 1994

GARCIA-SANZ R et al: Primary plasma cell leukemia: Clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. Blood 93:1032, 1999

GHERARDI RK et al: Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. Blood 87:1458, 1996

HU K, YAHALOM J: Radiotherapy in the management of plasma cell tumors. Oncology 14:101, 2000

KONINGSBERG R et al: Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. J Clin Oncol 18:804, 2000

KYLE RA: "Benign" monoclonal gammopathy—after 20–35 years of follow-up. Mayo Clin Proc 68:26, 1993

———: Plasma cell disorders Hematol/Oncol Clin North Am 13:1117, 1999

LENHOFF S et al: Impact on survival of high-dose therpy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: A population-based study. Blood 95:7, 2000

SINGHAL S et al: Antitumor activity of thalidomide in refractory myeloma. N Engl J Med 341:1565, 1999

VESOLE DH et al: High-dose melphalan with autotransplanation for refractory multiple myeloma: Results of a Southwest Oncology Group phase II trial. J Clin Oncol 17: 2173, 1999

114 输血生物学和治疗

祝毓林 岑溪南 译 马明信 审

ACE	血管紧张素转换酶	FNHTR	发热性非溶血性输血反应
CCI	纠正计数增高指数	GVHD	移植物抗宿主病
CMV	巨细胞病毒	HTLV	人类T淋巴细胞病毒
HBV	B型肝炎病毒	PRBC	浓缩红细胞
HCV	C型肝炎病毒	RBC	红细胞
HGV	C型肝炎病毒	RD	随机供体
DAT	直接抗球蛋白实验	SDAP	单一供体机采血小板
DHTRs	延迟的溶血性输血反应	TA-GVHD	输血相关性GVHD
DIC	播散性血管内溶血	vWF	血管性血友病因子
FFP	新鲜冷冻血浆		

血型抗原和抗体

红细胞抗原和抗体的研究奠定了输血医学的基础。血清学研究首先发现了这些抗原的特性，目前许多抗原的分子组成和结构已为人所知。这些红细胞抗原或者是碳水化合物，或者是蛋白，基于其结构和抗原决定簇的相似性，被归类于某一血型系统。其他的血细胞成分和血浆蛋白也具有抗原性，能引起同种异基因免疫，产生抗另一个体的血型抗原的抗体。这些抗体被称为同种异基因抗体(alloantibodies)。

抗红细胞抗原的抗体可以因为“天然”的暴露而产生，尤其是暴露于类似血型抗原的碳水化合物。通过天然刺激出现的抗体通常由非T细胞依赖反应产生(因此不产生记忆)，抗体是IgM同种型。自身抗体(抗自身血型抗原的抗体)可以自发产生或者是感染性疾病的后遗效应(如肺炎支原体感染)，也经常属于IgM。这些抗体经常不具有临床意义，因为在体温情况下与抗原亲和力很低。但IgM抗体能激发补体级联反应而导致溶血。由同种异体的暴露产生的抗体，象输血或怀孕，一般属于IgG；IgG通常与抗原在较温暖的环境中结合而可以引起红细胞溶血。不象IgM抗体，IgG抗体能穿过胎盘，结合胎儿红细胞上相应的抗原，导致新生儿溶血病或胎儿水肿。

针对白细胞、血小板和血浆蛋白的同种异体免疫也可以导致输血并发症，例如发热和荨麻疹，但一般

不引起溶血。对这些非红细胞同种异体抗体的分析并不常规进行；但我们可以通过特殊的分析方法检测到。

ABO 抗原和抗体

第一个血型抗原系统-ABO 在 1900 年发现，在输血医学中占有最重要的地位。这个系统中主要的血型有 A、B、AB 和 O。O 型红细胞没有 A 或 B 抗原。这些抗原属于碳水化合物，连接在前体骨架上，然后作为鞘糖脂或糖蛋白位于细胞膜上，也以糖蛋白的形式被分泌到血浆和体液中。H 物质是 A 抗原和 B 抗原的前身物。将岩藻糖连接到前体骨架上的糖脂或糖蛋白形成了 H 物质。在 H 物质上加上 N-乙酰半乳糖胺形成了 A 抗原，加上半乳糖形成了 B 抗原。

决定 A 和 B 表型的基因在染色体 9p 上被发现，以孟德尔法则的共显性方式表达。基因产物为糖基转移酶，具有连接特定的抗原性碳水化合物的能力。缺乏“A”和“B”转移酶的个体在表型上为“O”型，而那些遗传了两种酶的个体为“AB”型。极少的个体缺乏 H 基因，不能编码岩藻糖转移酶，因此不能形成 H 物质。这些个体是纯合子等位基因(hh)，表现为孟买表型(Bombay phenotype)(O_h)。

ABO 血型系统之所以重要是因为所有的个体都要产生针对它们缺乏的 ABH 碳水化合物抗原的抗体。天然出现的抗 A 和抗 B 抗体称为同种凝集素(isoagglutinins)。因此，A 型个体产生抗 B 抗体，B 型个体产生抗 A 抗体。两种凝集素在 AB 型个体中都没有发现，而 O 型个体具有两种抗体。因此 AB 型个体是“万能受血者”，因为他们没有抗任何 ABO 表型的抗体，而 O 型者能为所有的受血者供血，因为它们不被任何一种 ABO 同种凝集素所识别。少见的孟买表型个体产生抗 H 物质的抗体(H 物质存在于所有的红细胞，除了 hh 表型的个体)和抗 A 与 B 抗原的抗体，因此只和其他的 hh 表型供体相容。

大多数人的 A 和 B 抗原由细胞分泌而存在于循环系统中。不分泌者易于患各种感染(如念珠菌，脑膜炎奈瑟菌，肺炎链球菌，流感嗜血菌)。许多生物体可以与细胞上的多糖结合，而可溶性的血型抗原可以阻止这种结合。

Rh 系统

在输血前试验中 Rh 系统是第二个重要的血型系统。Rh 抗原是一个 30-32kDa 的红细胞膜蛋白，这种蛋白没有明确的功能。虽然在 Rh 血型系统中超过 40 种不同的抗原已经被发现，但最主要表型由 5 个决定簇组合而成。具有 D 抗原者为 Rh 阳性，缺乏 D 抗原者为 Rh 阴性。2 对等位基因抗原，E/e，C/c，也属于 Rh 血型系统。这三个 Rh 基因，即 E/e、D、C/c，在 1 号染色体上以串联方式排列，并作为一个单倍型(haplotype)方式遗传，如 cDE 或 Cde。2 个单倍型能使 2～5 个 Rh 抗原的表型得以表达。

D 抗原是抗原性很强的同种抗原。大约 15% 的人(国内 < 1%)缺乏这种抗原，这些 Rh 阴性的个体通过输血或怀孕暴露于甚至少量的 Rh 阳性细胞，就能导致抗 D 同种抗体产生。

其他的血型系统和同种抗体

现在已知的血型系统超过 100 种，由 500 种以上抗原组成。某种抗原的存在或缺乏与各种疾病和异常有关；抗原也作为感染因子的受体发挥作用。在日常的临床实践中重要的同种抗体列于表 114-1。

表 114-1 红细胞血型系统和同种抗原

血型系统	抗原	同种抗体	临床意义
Rh (D,C/c, E/e)	红细胞蛋白	IgG	HTR, HDN
Lewis (Le^a, Le^b)	寡糖	IgM/ IgG	HTR 极少见
Kell (K/k)	红细胞蛋白	IgG	HTR, HDN
Duffy (Fy^a/Fy^b)	红细胞蛋白	IgG	HTR. HDN
Kidd (Jk^a/Jk^b)	红细胞蛋白	IgG	HTR(经常延迟出现)，HDN(弱)
I/i	碳水化合物	IgM	没有
MNSsU	红细胞蛋白	IgM/ IgG	抗 M 极少见引起 HDN，抗 S、s、U 可引起 HDN，HTR

注：HDN：新生儿溶血病；HTR：溶血性输血反应

抗 Lewis 系统碳水化合物抗原的抗体是输血前筛查时不相容性的最常见原因。Lewis 基因位于 19 号染色体，产物是一个岩藻糖基转移酶。抗原不是一个完整的膜结构，而是由血浆吸附到红细胞膜上。抗 Lewis 抗

原的抗体通常是 IgM，不能通过胎盘。Lewis 抗原可以被吸附到肿瘤细胞上，因此可以用作靶向治疗。

I 系统抗原也属于寡糖，与 H、A、B 和 Le 相关。I 和 i 不是成对的等位基因抗原，而是糖类抗原，二者只是在分支的长短上有所不同。i 抗原是一条不分支的链，被 I 基因产物，一种糖基转移酶，转变成有分支的链。分支过程影响所有的 ABH 抗原，在生后 2 年内分支逐渐增多。一些有冷凝集素病或者淋巴瘤的病人能产生抗 I 自身抗体，导致红细胞破坏。一些患有单核细胞增多症或支原体肺炎的病人偶然会产生具有抗 I 或者抗 i 特异性的冷凝集素。大多数成人缺乏 i 表达；因此为具有抗 i 抗体的病人找到供体并不困难。甚至虽然大多数的成人表达 I 抗原，在体温环境中抗原和抗体结合程度非常低。因此用温暖的血液输注可以阻止同种凝集。

P 血型系统是另一类糖类抗原，由专门的糖基转移酶调控。它的临床意义在于在梅毒或病毒感染的病例中，在极少情况下会导致阵发性冷性血红蛋白尿。在这些病例中，一种不常见的抗 P 自身抗体产生，在寒冷环境下结合红细胞，当变暖时固定补体。这些具有双相特性的抗体称为 Donath-Landsteiner 抗体。P 抗原也在膀胱上皮细胞上表达，可能是大肠杆菌结合的受体。

MNSsU 血型系统由 4 号染色体上的基因调节。M 和 N 是血型糖蛋白 A 的决定簇，是一种红细胞膜蛋白。S 和 s 是血型糖蛋白 B 上的决定簇。抗 S 和抗 s IgG 抗体可以在怀孕或输血后产生，导致溶血。抗 U 抗体极少见，但是一个大问题，因为几乎所有的人表达 U，所以每一个供体都不相容。

Kell 蛋白分子量很大(720 个氨基酸)，它的二级结构包含了许多不同的抗原决定簇。Kell 的免疫原性在 ABO 和 Rh 系统之后位居第三。Kell 前体蛋白(由 X 染色体上的一个基因控制)的缺乏是与棘红细胞增多症、红细胞生存周期缩短、进行性的肌营养不良包括心脏缺损有关。这种极少见的情况称为 McLeod 表型。K_X 基因与在 X 染色体上 NADPH 氧化酶的 91kDa 成分连锁，其突变或缺失可见于大约 60%的慢性肉芽肿病人中。

Duffy 抗原是共显性的等位基因。FY^a 和 FY^b 也作为间日疟原虫的受体。在地方性疟疾流行的地区，超过 70%的人缺乏这些抗原，因此间日疟感染可能对于人群具有选择性影响。

Kidd 抗原 JK^a 和 JK^b，可以引发一过性抗体产生，在配血相容的输血中出现的延迟性溶血性输血反应，经常与抗 JK^a 抗体的延迟出现有关。

输血前试验

一名受血个体的输血前试验包括“定型和筛选”。正向定型用 A、B 和 D 抗原的抗血清决定受者红细胞的 ABO 和 Rh 血型，反向定型检测病人血清中的同种凝集素，应该与 ABO 血型或正向定型相互关联。

同种抗体筛选能识别抗其他红细胞抗原的抗体。O 型红细胞具有大多数血型系统的主要抗原，将病人血清与已知的 O 型红细胞混合以进行同种抗体的筛选。通过凝集的结果识别抗原的存在与否来确定同种抗体的特异性。

当病人极需要浓缩红细胞输注时应进行交叉配血。交叉匹配的血液必须 ABO 相容，没有病人所具有的同种抗体相应的抗原。当交叉配血证实没有任何主要的不相容抗原存在，则可为病人保存此血液待用。

对于 Rh 阴性的病人，要尽可能提供 Rh 阴性血液成分，防止发生 D 抗原的同种免疫。紧急情况下，将 Rh 阳性血液输给缺乏抗 D 抗体的 Rh 阴性者也是安全的；然而，受血者可能被同种免疫而产生抗 D 抗体。Rh 阴性育龄妇女被输注了包含 Rh 阳性红细胞的血产品，应该接受抗 D 的被动免疫(RhoGam 或 WinRho)以减轻或阻止致敏。

血液成分

用于输血的血产品常规以全血(450ml)形式收集，其中加入各种抗凝剂。大多数供者的血液被处理成各种成分：浓缩红细胞、血小板和新鲜冷冻血浆或冷沉淀物(表 114-2)。全血首先通过低速离心被分离成浓缩红细胞和富含血小板的血浆。富含血小板的血浆然后被高速离心产生一个单位的随机供体血小板和一个单位的新鲜冷冻血浆。冷沉淀物是通过解冻新鲜冷冻血浆，沉淀血浆蛋白，然后离心分离而得。

血液分离置换技术用于从单一供者收集多个单位的血小板。这些来自单一供者通过血液分离置换获得的血小板(SDAP)，相当于至少六个单位的随机供者血小板，且比来自随机供者的血小板包含更少的污染白细胞。

血浆也可以通过血液分离置换法收集。用收集自多个供者的血浆可制备血浆衍生物如白蛋白、静脉注射免疫球蛋白、抗凝血酶和凝血因子浓缩物，这些制品需要加以处理以除去感染因子。

血管性血友病 vWD (von Willebrand's disease)是最常见的遗传性出血疾病，发生率为 1/800～1000 人。血管性血友病因子(vWF)为异质性血浆糖蛋白的多聚体，具有两个主要功能：(1)在高剪切力情况下，通过连接血小板膜受体于血管内皮下，来促进血小板粘附；(2)作为因子Ⅷ的血浆载体，因子Ⅷ是一种抗血友病因子，一种关键的血浆凝血蛋白。vWF 亚单位的分立区承担其各种重要功能。正常血浆 vWF 水平为 10mg/L。vWF 活性分布于一系列血浆多聚体中，分子量估计范围在 400000 至 20000000。单一大 vWF 前体亚单位在内皮细胞与巨核细胞中合成，裂解后装配 4 个硫酸链的多聚体，存在于血浆、血小板与血管内皮下。血浆 vWF 浓度中度减少或选择性丧失高分子量多聚体能降低血小板粘附功能，导致临床出血。

尽管 vWD 为异质性的，但其特定临床表现常见于所有综合征。除Ⅲ型疾病外，全部为常染色体显性遗传。病人为杂合子，具有一个正常与一个异常的 vWF 等位基因。轻型病例出血仅发生于术后或创伤后。更严重的病人有自发鼻衄或口腔粘膜、胃肠道、生殖泌尿道出血。实验室检查多种多样，最具诊断价值的组合为：(1)出血时间延长；(2)血浆 vWF 浓度下降；(3)应用瑞斯托霉素辅因子检测时，生物活性有平行降低；(4)因子Ⅷ活性下降。实验室检查的多样性与两种因素有关，即 vWF 缺陷的异质性及血浆水平，后者受 ABO 血型、中枢神经系统疾病、系统炎症与怀孕等因素影响。由于 vWD 是常染色体显性遗传疾病，某些 vWF 产物可由保留的正常的等位基因产生，因此有轻度缺陷的病人可能实验室结果随时有波动，有时可在正常范围。

有三种主要类型的 vWF。它们的遗传方式与实验室检测在图 116-2 中显示。具有 1 型疾病的病人最常见为轻-中度的血浆 vWF 下降。在更轻型病例中，尽管有止血障碍，但 vWF 水平仅较正常略低(50%活性，或 5mg/L)。在Ⅰ型疾病中，vWF 抗原、Ⅷ因子活性与瑞斯托霉素辅因子活性同正常多聚体的波谱比较是降低的。可以用十二烷基硫酸钠 (SDS)-琼脂胶电泳检测出来。

vWD 的变异型(Ⅱ型疾病)较为少见，以正常或接近正常水平的无功能蛋白为特征。Ⅱa 变异型 vWD 的病人有高分子量或中等分子量 vWF 多聚体的缺陷，这可由 SDS-琼脂胶电泳检测出来。这种疾病的产生是由于无能力分泌高分子量 vWF 的多聚体，或多聚体一旦从内皮细胞释放入循环即迅速被蛋白酶溶解。可以用 vWFA-2 的定位区域突变，识别家族中Ⅱa 型 vWD (图 116-3)。vWF 抗原数量与相关因子Ⅷ的总量通常正常在Ⅱb 变异型 vWD 中，高分子量多聚体也降低；然而，这种降低是由于 vWF 与血小板不适当结合造成的。血管内血小板聚集形式能够迅速从循环中被清除，导致轻度、可变的血小板减少症。位于四硫酸键环处即结合糖蛋白Ⅰb-Ⅸ的突变是导致Ⅱb 型缺陷的原因(图 116-3)。少数病人具有血小板膜缺陷，类似于Ⅱb 型 vWD——称为血小板型 vWD，这是由于糖蛋白Ⅰb-Ⅸ部分突变与 vWF 相互作用产生。总 vWF 抗原与Ⅷ因子水平是正常的。

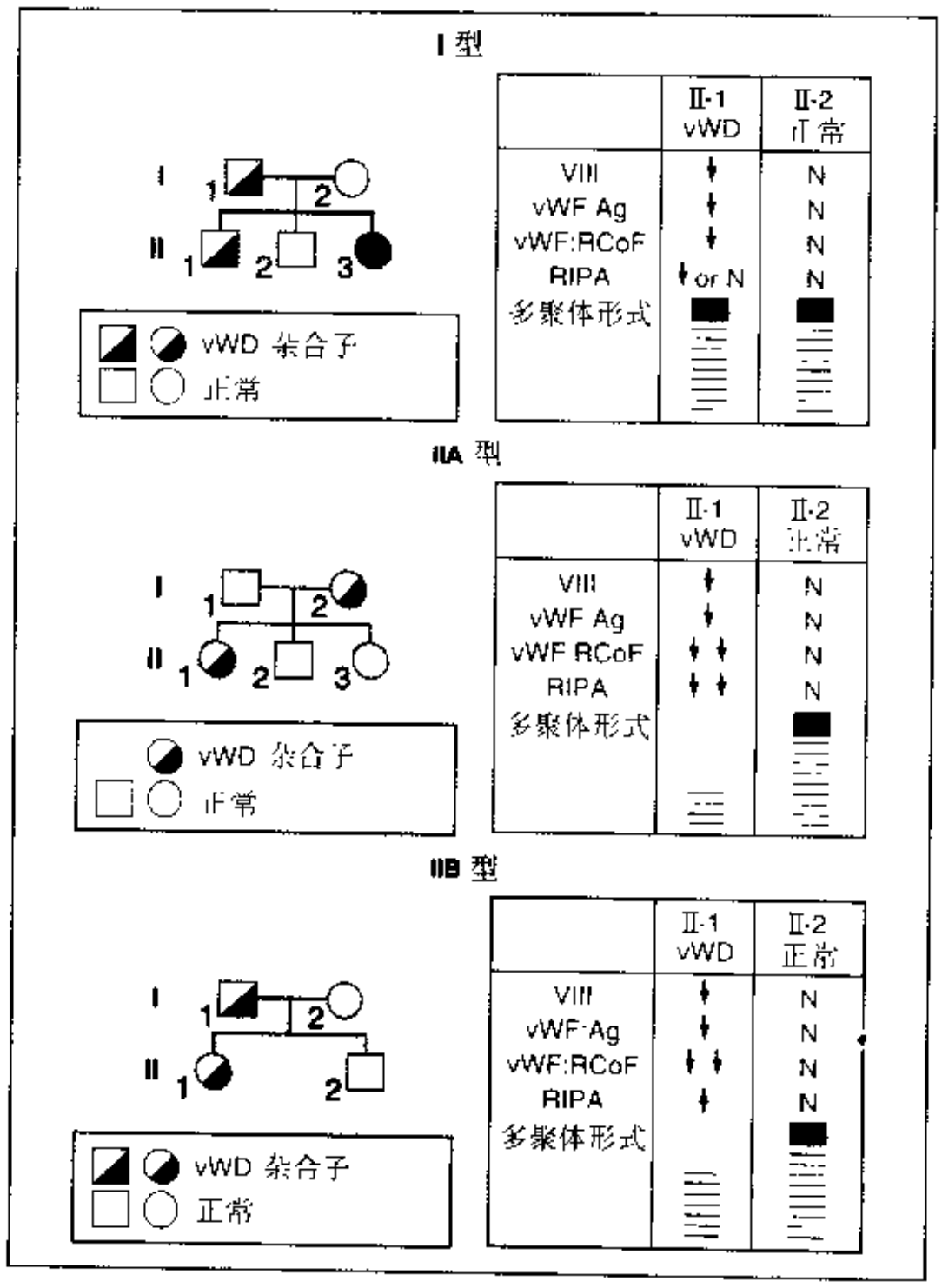


图 116-2 血管性血友病的遗传方式与实验室发现。

血小板功能试验包括由血浆 vWF 结合并携带的Ⅷ因子凝血试验，缩写为Ⅷ；vWF 总体蛋白的免疫试验，缩写为 vWF:Ag；病人的血浆支持瑞斯托霉素介导的正常人血小板凝聚的能力，缩写为 vWF:RcoF；瑞斯托霉素介导的病人血小板聚集，缩写为 RIPA。多聚体形式阐明了当血浆经过多酰胺胶体电泳后产生蛋白结合。Ⅱ1 与Ⅱ2 列表示第二代子代的表型。

大约 1/100 万人具有非常严重的 vWD，其表现型为隐性(Ⅲ型疾病)。Ⅲ型病人通常为具有轻微Ⅰ型疾病的父母(常为无症状)的子代。Ⅲ型病人可能是遗传了每个亲体的一个不同异常等位基因(双倍体杂合子或混合

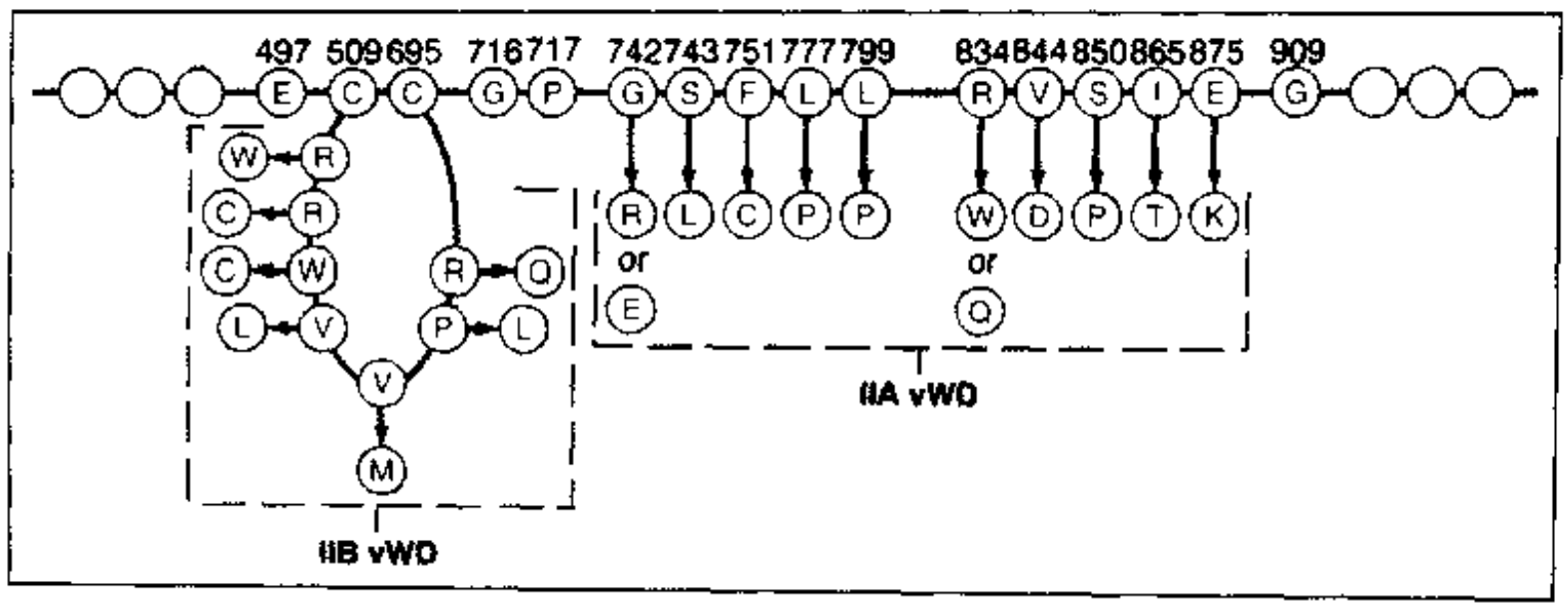


图 116-3 Ⅱa 与Ⅱb 型血管性血友病的突变位点。

在Ⅱa型病人中证实，突变区位于742—875氨基酸之间。这些结果中缺乏高与中分子量多聚体，或因为无法分泌高分子量形式的vWF，或因为其在循环中很快蛋白溶解降解。Ⅱb型病人也具有高分子量vWF的下降，但是此缺陷是由于蛋白A-1区(505—695氨基酸)突变，vWF无法正常结合血小板糖蛋白Ⅰb-Ⅸ

杂合状态）或单一缺陷的纯合子。Ⅲ型病人具有严重的粘膜出血而测不出vWF抗原或vWF活性，类似轻度血友病病人，其因子Ⅷ水平足够低，致使病人有时产生关节积血。vWF基因显著的缺失可在一些Ⅲ型家族中被发现。无义突变及缺失与无义等位基因突变共存的家族曾被报道。

ⅡN型疾病是由于因子Ⅷ结合vWF位点缺陷所致。病人表现为轻度血友病与Ⅷ因子的低水平。一个家族中男性与女性均患病可提示vWF在此病中起作用。

治疗

有两种治疗方法。保留了高分子量vWF多聚体(Humate-P, Alfanate)的Ⅷ因子的浓缩物是高度纯化与热处理破坏了HIV的制剂，可用于所有遗传型vWD的治疗。在手术期间或严重创伤后，病人需接受Ⅷ因子浓缩剂，每日2次，2或3天以确保理想的止血。小量出血如长时间鼻衄或严重月经过多需行单次输注。反复的月经过多，是罹患严重vWD妇女的主要问题，可以通过口服避孕药抑制月经来有效处理。

第二种治疗方法避免了血浆的应用，这是应用DDAVP或去氨加压素，一种血管加压素类似物，可有少量提升血压与液体潴留作用，能在正常个体与具有轻度vWD病人中同时提高血浆vWF水平。具有Ⅰ型疾病的病人是最佳DDAVP治疗的人选。但在手术前必须检测其反应性，且在术中必须监测vWF水平。因为当治疗持续超过48小时后，病人可能产生快速免疫反应。在术检查前，DDAVP不能应用于变异型vWD的病人，因为对于Ⅱa型病人其不能改善多聚体形式或改善止血，几实际中可能通过排除高分子量多聚体使缺陷更恶化，导致血管内血小板聚集，降低Ⅱb型病人血小板计数。其对于严重型vWD(Ⅲ型)也不是有效治疗。

获得性vWD 大多数vWD病例为遗传性的，但获得性vWD可能由于抑制vWF功能的抗体或由于淋巴系统的或其他肿瘤选择性吸收其表面的vWF多聚体所致。抗-vWF抗体产生于严重vWF病人多次输血后，或产生于自身免疫与淋巴系统增生性疾病的病人中。肿瘤表面的vWF吸收已在Waldenström巨球蛋白血症与Wilms肿瘤的病人中证实。在淋巴瘤病人中也被提及。获得性vWD的治疗焦点应基于疾病本身，因为血浆衍生物与DDAVP常常无效，而疾病本身是致命的。

血小板膜缺陷 调控血小板粘附与聚集的受体位于血小板表面的两种主要糖蛋白上。通过vWF结合糖蛋白Ⅰb-Ⅸ促进血小板粘附，此时纤维蛋白原在糖蛋白Ⅱb-Ⅲa复合物位点处链接血小板产生聚集。两个罕见的血小板缺陷以这些糖蛋白受体的丢失或缺陷为特征。Bernard-Soulier综合征的病人血小板粘附功能显著降低，由于糖蛋白Ib-ⅠX复合物缺乏或无功能而令vWF无法结合血小板。这种病人通常还有其他几种膜蛋白水平的下降、轻度血小板减少与巨大的血小板。具有Glanzmann病或血小板无力症的病人，其血小板的糖蛋白Ⅱb-Ⅲa复合物是缺乏的或无效能的。这种血小板不能结合纤维蛋白原以形成聚集，尽管血小板经历变形与分泌和大小均正常。

这两种疾病都是常染色体隐性遗传，其特征是显著的止血障碍与反复出现的严重粘膜出血。Bernard-Soulier血小板可与除瑞斯托霉素外的所有的刺激发生正常反应。与之相反，血小板无力症的血小板粘附是正常的，能与瑞斯托霉素产生凝集，而任何需要与纤维蛋白原结合的激动剂不能使之聚集，例如：二磷酸腺苷(ADP)、凝血酶或肾上腺素。

对这两种疾病出血期的唯一有效的治疗是输注正常血小板。同种免疫会最终限制输注血小板的寿命。此外，少数病人产生了所缺失蛋白的特异性抑制抗体这些抗体与蛋白结合后在输注的正常血小板上表达，从而损害其功能。

血小板释放缺陷 最常见的轻度出血疾病来自口服阿斯匹林与其他非甾体类抗炎药物(NSAID)，其抑制血小板产物是血栓素 A_2 (TXA_2)，TXA_2 是一种血小板分泌与聚集的重要介质(图 62-3 与图 62-4)。这些药物抑制了环氧化酶，环氧化酶能将花生四烯酸立即转化成不稳定的内过氧化物，即生成血栓素的中间产物。阿斯匹林是最具潜力的药物，因为其使血小板酶类发生不可逆的乙酰化，以至于单次剂量即可影响止血过程 5～7天。其他药物则是竞争性与可逆性抑制剂，具有更短暂的效应。阻碍 TXA_2 合成，部分抑制了血小板与弱激动剂结合后的释放和聚集，如 ADP、肾上腺素，产生了轻微的止血缺陷。给予高剂量的特定抗生素，尤其是青霉素，可以包被血小板表面，阻碍血小板释放，削弱止血。

病人通常症状轻微，例如容易皮下出血引起青肿。偶尔会有病人手术渗血时间延长，尤其在涉及粘膜表面的手术中更加明显，如牙周、口腔或重建、成形手术。若给 vWD 或血友病等病人抗血小板药物如阿斯匹林时，其抗血小板效能会更为显著。具有药物所致环氧化酶缺乏的病人，常有轻度出血时间延长，在与花生四烯酸、肾上腺素、低剂量 ADP 共同孵育时，其血小板不能聚集。服用阿斯匹林的病人，当有轻度出血障碍时，需治疗达 5～7 天，血小板对低剂量的胶原及凝血酶的反应是受损，而大剂量时则反应是正常的。对有症状的病人应鼓励使用不损害血小板功能的药物，如醋氨酚。尽管大多数环氧化酶缺乏的病例为药物所致，但偶尔也有病人为遗传性血小板环氧化酶活性障碍，损害血栓素产物或其受体水平下降，阻止血小板对 TXA_2 的应答。

影响止血的代谢性疾病中，尿毒症性血小板功能丧失在临床中最为重要。尿毒症损害血小板功能的机制还不很明确，酚类与胍基琥珀酸潴留、过量前列环素产物或损伤的 vWF-血小板相互作用均对此有影响。尿毒症的程度与出血症状和贫血相关。出血和贫血通常能通过透析逆转，且经常在红细胞输注或应用 EPO 后有改善。此外，浓缩 VIII 因子或 DDAVP 治疗均能提高血浆 vWF 水平，也可促进止血。联合雌激素能促进止血，可应用于长期治疗。

贮存池缺陷 血小板颗粒中含有大量腺嘌呤核苷酸、钙、粘附糖蛋白，例如血小板反应蛋白、纤连蛋白与 vWF。上述物质均可促进血小板粘附与聚集。血小板颗粒缺陷的病人有轻度出血异常。血小板贮存池缺陷可作为独立的遗传性的疾病，成为系统性颗粒包裹缺陷的一部分，例如眼皮白化病或 Hermancky- Pudlak 征或 Chediak-Higashi 综合征。这些病人在临床中无法将其与功能性血小板疾病区分开来，因为其均有易于青肿、粘膜出血与出血时间延长的特点。但这些病人可以与环氧化酶缺陷的病人区分，因为其血小板通常可以应答花生四烯酸而聚集。这些病人的血小板特殊颗粒构成物水平降低，如 ADP、5-羟色胺，颗粒形态也有异常，通过电子显微镜观察最佳。具有急性或慢性白血病或骨髓增生疾病的病人，偶尔会形成获得性贮存池障碍，这是由于发育不良的巨核细胞所导致。此外，具有肝病及一些 SLE 病人或有其他免疫复合物介导疾病的病人，其循环中的血小板在成熟前即脱颗粒。血小板脱颗粒与暂时性贮存池障碍也会发生于长期心肺搭桥术后。幸运的是，这些病人可通过血小板输注治疗。病人偶尔对 DDAVP 有反应。

血管壁疾病

血管疾病产生的出血(非血小板减少性紫癜)常较轻微且限于皮肤与粘膜，许多综合征产生出血的发病机理均未肯定，传统的止血试验，包括出血时间与血小板功能测验通常是正常的。血管性紫癜的产生，常由毛细血管内皮的细胞破坏、血管内皮下基质或支持血管的血管外结缔组织异常，或由于畸形血管形成而来。几种特发疾病可累及血管壁，导致更严重的出血与器官功能丧失。

血栓性血小板减少性紫癜 TTP 是一种突发的，常为致死性的疾病，起源于内皮损伤与随后的 vWF 和其他凝血前体物质从内皮细胞的释放。原因包括妊娠、转移癌、丝裂素 C、高剂量化疗、HIV 感染与特定的药物，如抗血小板药物抵克力得(ticlopidine)。特征性发现包括，微血管的透明纤维素血栓沉积、血小板减少、微血管病性溶血性贫血、发热、肾脏衰竭、意识水平的波动与短暂的局部神经障碍，动脉、毛细血管与静脉中透明血栓的出现而无任何血管壁炎性改变，这一特点有诊断价值。严重的 Coombs 试验阴性溶血性贫血，外周血涂片中破裂红细胞与红细胞碎片、合并血小板减少与最轻微的凝血系统激活有助于证实临床怀疑的 TTP。这种疾病需与血管炎及 SLE 相区别，因为它们易于发生 TTP。TTP 中血小板相关性 IgG 与补体水平正常。

急性 TTP 的治疗主要是置换性输血或血浆单采联合应用新鲜冰冻血浆输注。TTP 病人的血浆酶类有短暂

的不足，这些酶类能解聚从内皮细胞释放出来的超高分子量 vWF，治疗可以清除异常形式的 vWF，同时补充所缺乏的酶类。因此总体死亡率显著下降。大部分 TTP 病人可从原来的致死疾病中解救出来。在急性疾病中存活的大多数病人可完全恢复，没有残留肾脏或神经疾病。慢性、复发的 TTP 患者偶尔需要维持血浆单采与血浆输注，一小部分病人仅用糖皮质激素即可控制。

溶血性尿毒症综合征(HUS) 这是一种很类似 TTP 的婴儿与儿童罹患疾病。病人表现为发热、血小板减少、微血管病性溶血性贫血、高血压及不同程度的急性肾衰。许多病历提及的前驱表现为轻度发热或病毒性疾病，考虑为感染或免疫性复合物介导所致。有文献曾提及流行病相关的感染具有埃希大肠杆菌的特殊菌株(O157:H7)。与 TTP 相似，未发现有弥漫性血管内凝血。与 TTP 不同的是，仅限于肾人球小动脉和肾小球毛细血管内看到透明血栓。这些血栓并不存在于其他血管，且与尿毒症并不相关。神经症状并不常见。尚无有效治疗，然而对于急性肾衰可应用透析，开始的死亡率仅有 5%，10% ~ 50% 的病人有其他慢性肾脏损害。

Henoch-Schönlein 紫癜 或称为过敏性紫癜，是独特的、自限性血管炎，常见于儿童和年轻人。病人具有毛细血管内、肾小球膜组织内、小动脉的急性炎症反应，导致血管通透性增加、渗出与出血。血管病变包含 IgA 与补体成分。前驱症状可能为上呼吸道感染或链球菌性咽炎，或与食物、药物有关的过敏反应。病人出现一紫癜样或荨麻疹样皮疹，位于手臂、大腿的伸肌表面与臀部，同时出现多发关节痛或关节炎、腹部绞痛、局灶性肾小球肾炎性血尿。除外出血征象，所有凝血试验均正常。5% ~ 10% 会发展为慢性肾炎。糖皮质激素可使关节与腹部疼痛的症状减轻，但不能改变疾病进程。

代谢性与炎性疾病 急性发热性疾病可能导致毛细血管脆性增加而致皮下出血。包含病毒抗原的免疫复合物或病毒本身会破坏血管内皮细胞。此外，特定的致病原如导致洛矶山斑点热的立克次体，能在内皮细胞中复制而后破坏细胞。血小板减少症也是急性感染性疾病的常见结果，能够导致皮肤出血。此外，一旦血小板计数 $< 10 \times 10^9$/L，内皮细胞间出现裂隙，允许红细胞渗出至真皮，产生瘀斑。如磺胺、青霉素与别嘌呤醇类药物能够导致血管炎症，产生斑丘疹或荨麻疹样皮疹。这些机制有些是添加剂产生的，对于血小板减少症个体而言，药物反应导致出血疹加重。

有些时候，具有弥漫的多克隆的高球蛋白血症的病人会产生下肢的紫癜样病损——这是一种称为高球蛋白血症性紫癜的良性状态。多种单克隆丙种球蛋白病的病人能产生血管性紫癜，包括 Waldenström 巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、冷球蛋白血症。这些病人血浆粘度显著增高，影响毛细血管血流，导致视网膜出血、中枢神经系统功能紊乱及皮肤坏死。此外，球蛋白能够破坏血小板的聚集与粘附，妨碍纤维蛋白多聚体化。混合型冷球蛋白血症的病人会产生更广泛的斑丘疹，这是由于免疫复合物介导的血管壁损伤所致。混合型冷球蛋白血症(通常为 IgG 与抗 IgG)常联合关节痛、全身乏力、不能解释的肾炎。血浆置换能够暂时降低球蛋白水平，清除免疫复合物，改善病人症状。然而，长期治疗必须包括控制疾病产生的异常球蛋白和免疫复合物。

坏血病病人(维生素 C 缺乏)产生皮肤毛囊周的瘀性出血及肌肉中出血，偶有胃肠道与生殖泌尿道的出血。皮肤角化过度、齿龈膨胀、白细胞中维生素含量低能够证实诊断。维生素 C 用来合成羟(基)脯氨酸，这是胶原的基本成分。因此在坏血病中胶原合成受损。具有 Cushing 综合征的病人，糖皮质激素合成过多，或由于大量糖皮质激素治疗产生普遍的蛋白消耗，使血管周围支持结缔组织萎缩，显示皮肤出血或易于青肿。年老导致类似的手与手臂伸肌表面血管周围支持结缔组织萎缩，导致老年紫癜——深紫色，不规则形出血区，是由于小血管撕裂所致。

遗传性结缔组织基质疾病如 Marfan 综合征、Ehlers-Danlos 综合征、弹性纤维假性黄瘤的病人也容易青肿。Ehlers-Danlos 综合征的病人除具有脆弱的皮肤血管与青肿外，还可产生由于缺乏血管胶原网所致腹腔内血管动脉瘤破裂与中风。原发血管异常也可导致出血。具有 Osler-Weber-Rendu 病的病人(遗传性出血性毛细血管扩张症)，常因异常的毛细血管导致鼻衄与胃肠道出血，这是一种常染色体显性遗传疾病。这种病人可能产生肺的动静脉瘘。这些病人中有两个已识别的遗传缺陷，包括结合转化生长因子β(TGF-β)的蛋白、HHT-1 在内皮素中有突变，HHT-2 则在 ALK-1 上突变。具有结肠血管发育异常的病人胃肠道出血的发生率是增高的。在 Kasabach-Merritt 综合征中，病人具有非常广泛与进展的异常血管形成，使大部分肢端受累。出血可继发于弥漫性血管内凝血，这是由于弯曲血管中血流迟滞造成的。

参考文献

AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY PRACTICE GUIDELINE PANEL: Diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med 126:316, 1997

EWENSTEIN BM, HANDIN RI: von Willebrand's disease, in *Blood: Principles and Practice of Hematology*, RI Handin et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 1994, pp 1069–1094

KELTON JG: The clinical management of heparin-induced thrombocytopenia. Semin Hematol 36:17, 1999

WARKENTON TE, KELTON J: The platelet life cycle: Quantitative disorders in blood, in *Blood: Principles and Practice of Hematology*, RI Handin et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 1994, pp 973–1049

117 邱志祥 译

凝血和血栓形成疾病

先天性血浆凝血缺陷患者的主要表现是创伤后数小时或者数日后肌肉、关节和体腔内出血。大多数遗传性的血浆凝血缺陷为单个凝血蛋白的缺陷所致。其中的两个X连锁遗传病即Ⅷ因子和Ⅸ因子缺乏占了绝大多数。患者会出现严重出血和后遗残疾，需要特殊治疗。几乎全部患者有凝血酶原时间(PT)和部分凝血活酶时间(PTT)一项或两项异常。此时，可以先天性凝血缺陷患者的血浆为底物用PT、PTT方法进行定量分析。在不同血浆浓度下进行测定其校正效应，以正常血浆的标准的百分比来表示。大多数凝血因子的实际范围为平均值的50%～150%，多数人维持正常凝血所需的最低水平为25%。

获得性凝血障碍是更常见和更复杂的疾病，由多种凝血蛋白的缺陷所致，同时影响原发和继发止血过程。常见的获得性凝血障碍包括：弥漫性血管内凝血；肝脏疾患所致的出血素质；维生素K缺乏和抗凝治疗的并发症。

动脉血栓和静脉血栓形成被发现一百余年以来，尽管先天性和获得性凝血异常相对少见，但仍是较为常见的医学问题。血管粥样硬化、充血性心力衰竭、恶性肿瘤以及活动较少等因素是确切的易患因素，而对多数患者特定的凝血缺陷尚未被证实是血栓栓塞性疾病的危险因素。遗传性的凝血障碍可导致血液的高凝状态和血栓形成。这些疾患可发生于青年人，以致栓塞和血栓形成反复发作，甚至可累及家庭的不同成员。抗凝治疗和抗血小板治疗的基础是对凝血过程中的关键环节进行相应的调整，减少血栓形成的发生，故而了解其生化基础十分重要。

关于正常凝血的生理过程和出血及血小板疾病的主要临床表现参见第62章。

Ⅷ因子缺乏——血友病甲

病理过程和临床表现 抗血友病因子(AHF)或者Ⅷ因子凝血蛋白，是一个265kDa的单链大分子蛋白，调节内源性凝血途径中产生的Ⅹ因子的激活(图62-5和62-6)。在肝脏中合成，与von Willebrand因子(vWF)组成复合体。Ⅷ因子在血液中的浓度很低(10μg/L)，易受蛋白酶降解。Ⅷ因子的编码基因位于X染色体上。携带者检测和产前诊断方法已很完善。

男婴出生时患有Ⅷ因子缺乏或功能异常的几率为1/10000，其结果即血友病甲发生，临床特征为软组织、肌肉和承重关节的内出血。通常有症状者Ⅷ因子水平低于5%，血友病严重程度和血浆AHF水平呈正相关。血浆Ⅷ因子水平低于1%者为重度，即使无明显创伤也常发生出血；血浆Ⅷ因子水平在1%～5%者为中度，出血频率相对较少，而大于5%者为轻度，多在创伤后继发出血。Ⅷ因子水平高达25%者仅在严重创伤或者大型手术后方得以发现。大多数血友病甲患者Ⅷ因子水平低于5%。

血友病性出血出现在创伤后数小时或数日，可累及任何脏器，如不进行治疗，可持续数日甚至数周。出血后形成的大量血凝块压迫邻近脏器导致肌肉坏死(腔隙综合征)、静脉淤血(假性静脉炎)和神经的缺血性改变。腹膜后血肿压迫可导致股神经病变，积血和炎症组织可形成大的钙化包块，常被误诊为肿瘤(假性肿瘤综合征)。

严重的血友病患者出生后不久即可诊断。但是，中等程度的血友病则常在小儿开始爬或行走后才被发现，轻度者多到青少年或者成年后始被发现。典型的血友病患者承重关节如髋、膝、踝关节等肿胀、疼痛。关节内积血可造成滑膜炎症，长期反复出血，关节软骨受到侵蚀形成骨关节病、纤维化、关节畸形，乃至肌肉萎缩。任何关节均可发生出血，一旦发生于某一关节，则常常反复发作。

疑有血友病者应进行血小板计数、出血时间、PT、PTT检查。典型者PTT时间延长，而其他检查正常。临床上Ⅷ因子和Ⅸ因子缺乏表现相似，有出血史并且PTT延长的男性患者应该进行Ⅷ和Ⅸ因子的特殊检查。

治疗 血友病患者出血的治疗特点包括：(1)主观感觉早于客观证据。(2)出血征象常常在明确的创伤史

后出现，因此通常依赖早期症状如疼痛而发现；早期治疗最为有效、经济且多可挽救生命。(3)禁用阿司匹林或者含有阿司匹林的药物，因为该药物可损害血小板功能，加重出血；可以使用不损害血小板功能的 cox-2 抑制剂。

富含Ⅷ因子血浆的出现是血友病治疗中的重要里程碑。它减少了骨骼畸形的发生，使各种形式的急诊和选择性手术成为可能。Ⅷ因子沉淀剂的广泛使用也带来了不少并发症，包括病毒性肝炎、慢性肝脏疾患和艾滋病。冷沉淀，含有新鲜冰冻血浆中一半Ⅷ因子活性，而体积仅为其 1/10，易于制备，故而在医院和基层血库广泛使用。

有三项技术进展增加了Ⅷ因子使用的安全性，从而改变了医疗现状。首先，在特定条件下加热冰冻Ⅷ因子沉淀，可灭活艾滋病毒而不影响Ⅷ因子的活性。其次，利用单克隆抗体柱制备高纯度的因子Ⅷ。第三，目前已有基因重组Ⅷ因子问世。血友病患者可使用重组或纯化的Ⅷ因子，以避免艾滋病毒和非相关蛋白的影响。

1 单位因子是指 1 毫升血浆中存在的Ⅷ因子量，可提高受者血浆中的Ⅷ因子水平 2%/kg 体重。Ⅷ因子的半衰期为 8～12 小时，必须持续输入或至少每日两次才能维持一定的血浆Ⅷ因子水平。轻度血友病患者可以使用 DDAVP，可使血浆Ⅷ因子水平短暂增加 2～3 倍，尽管相对比较安全，但偶可致低钠血症，诱发老年人血栓形成。

轻微的软组织出血或者关节积血早期治疗时需要输注足量的Ⅷ因子，使Ⅷ因子水平提高到 15%～20%。较严重的关节积血或腹膜后出血需每日两次或持续输入Ⅷ因子，以保持其血浆浓度在 25%～50%至少 72 小时。大手术或中枢神经系统的出血可危及生命，Ⅷ因子水平需维持在 50%达两周以上。同时患者需进行康复治疗，制动受累关节以促进愈合，防止瘢痕挛缩。物理疗法有助于锻炼肌肉，保持关节灵活性。

每一位血友病患者术前必须检查有无Ⅷ因子抑制剂存在，无Ⅷ因子抑制剂存在者术前需要输注Ⅷ因子，且每日监测，术后维持Ⅷ因子水平在 50%以上至少 10～14 日。如进行关节置换或其他矫形手术，Ⅷ因子治疗应维持三周，直至伤口愈合，再进行物理治疗。

血友病患者在牙科操作之前也同样需要相应的治疗。填充龋齿需要单次输入Ⅷ因子，并给以 EACA 4～6g 每日四次，持续 3～4 日。EACA 为强效抗纤维蛋白溶解剂，抑制口腔分泌物中的血浆凝血酶原激活物，稳定口腔组织中形成的血凝块。另外，用来刷牙也同样有效。在大型口腔手术和牙周手术及拔除恒牙时需要短时住院，给予凝血因子治疗。术前开始应用，术后至少维持 2～3 日。

许多医疗中心设立了家庭保健项目，以便患者在早期出现症状时就能得到及时治疗。频繁出血的患者需定期输注Ⅷ因子。尽管预防性输注费用昂贵且颇不方便，但儿童早期使用确能降低关节积血发生率，甚至消除关节积血。另外，虽然目前血液制品传播艾滋病的几率极低，但许多患血友病者在进行治疗时仍有很多顾虑。

使用基因治疗的方法来校正凝血因子异常的方法大有前景，在狗身上进行的某些研究已经获得成功。目前正在进行临床研究。

并发症 许多血友病患者有多种肝炎的表现，多数患者肝脏细胞酶水平升高，肝脏活检异常。10%～20%的患者有肝脾肿大，少数会发展成为慢性活动型肝炎、慢性持续型肝炎或者肝硬化。同时患有血友病和晚期肝脏病变的部分患者在接受肝脏移植后能完全治愈。由于同性恋和静脉吸毒增加，血友病患者因频繁使用血液制品而容易感染艾滋病，出现所有艾滋病相关症状，包括弥漫性淋巴结增大和免疫性血小板减少。频繁输血的血友病患者 50%以上 HIV 阳性，甚至出现临床症状。由于Ⅷ因子沉淀剂制备的进步已能预防艾滋病的进一步蔓延。

血友病患者尽管频繁出血，但大多为内部出血，铁可充分再循环使用，严重的缺铁性贫血并不常见。有些患者因慢性鼻出血或胃肠道出血出现轻度缺铁性贫血。另外由于中等纯度的Ⅷ因子沉淀剂中有少量的抗 A 和抗 B 抗体存在，所以部分患者还会出现 Coombs 试验阳性的溶血性贫血。

多次输血之后，10%～20%的严重血友病患者会产生Ⅷ因子抑制物。通常为 IgG，可迅速中和Ⅷ因子的活性。已经发现有两种不同生物学特性和临床表现的抑制物存在。Ⅰ型具有典型的记忆效应，在接触Ⅷ因子后抗体滴度明显增高；Ⅱ型抑制物抗体滴度较低，且不受Ⅷ因子刺激的影响。Ⅰ型患者不能输入Ⅷ因子，控制出血要输入猪Ⅷ因子沉淀剂，不受抑制物影响；或包含微量的活性凝血因子的凝血酶原复合物，避免抑制剂造成的凝血抑制。但低滴度的Ⅱ型抗体对大剂量的Ⅷ因子有反应。

大剂量的Ⅷ因子及免疫抑制剂能诱导对人Ⅷ因子的耐受，这种方法价格昂贵，而并非总有效，仅用于

长期口服抗凝剂

香豆素类抗凝剂，包括华法令与双香豆素可防止维生素K环氧化物在肝微粒体的减少，导致维生素K缺乏状态(见图117-1)。药物通过损害凝血酶原复合物的生物活性，减慢了凝血酶的产生与凝块形成，可用于预防静脉血栓与肺栓塞的复发。尽管提倡应用药物负荷计量方案，但产生抗凝作用的最简便方法是香豆素制剂单剂给药，同时监测凝血酶原时间(PT)，直至获得满意的PT延长。举例来说，治疗最初可给予华法令5mg/天或其他药物的等效剂量，令PT延长至对照水平的1.5～2倍。尽管治疗后仅需几天即达到所需PT，但有效的抗凝与稳定的降低所有凝血酶原复合蛋白则需要应用华法令至少1周。大多数病人需要每天华法令维持剂量在2.5～7.5mg，以保持抗凝作用。

由于凝血活酶具有不同效力，令PT的改变范围很大。在一向规范口服抗凝剂作用的结果中，大多数医院、实验室采用了国际标准化比率(INR)的方法。在这项报道中，将病人PT与一组正常个体平均PT进行了比较。比率试验应用凝血活酶敏感性来校正，通过国际敏感性指数(ISI)测定。因此，INR = (PT病人/PT正常人)^{ISI}。应用INR可以令医生获得精确的抗凝作用水平，而独立于实验试剂，因此可依从出版推荐的抗凝治疗强度。抗凝治疗强度的变化与临床适应证有相关性(表118-2)。应用留置静脉导管持续输入华法令1mg/天，以预防导管尖端部位凝块形成，这种剂量不能改变PT。

表118-2 口服抗凝剂INR变化范围

状　态	INR	持续时间
静脉血栓形成		
治疗	2-3	3-6个月
预防	1.5-1.5	长期
房颤	1.5-2	长期
心肌梗死	2-3	2-3个月
狼疮样抗凝物	3-4	长期
机械性心脏瓣膜		
组织瓣膜	2-2.5	长期
机械性瓣膜	3-4	长期
心肌病	2-3	长期

注意：INR，国际标准化比值

华法令抗凝剂降低了深静脉血栓与肺、脑栓塞的复发，但也可导致出血。对任何应用口服抗凝剂的病人均需经常监测PT。尽管经过最小心处理，也能发生PT波动。许多药物可以改变肝微粒体对香豆素的代谢，或竞争白蛋白的结合位点，来增强或降低这些药物的效能(表118-3)。

表118-3 口服抗凝剂的药效与代谢改变

Ⅰ. 导致潜能增加的因素与凝血酶原时间延长的因素
- A. 双香豆素清除减少
  - 1. [药]戒酒硫
  - 2. [药]灭滴灵
  - 3. 药|甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异恶唑
- B. 白蛋白结合降低
  - 保泰松
- C. 某些药物或疾病的附加止血效应
  - 1. 阿斯匹林
  - 2. 肝素
  - 3. 肝脏疾病
  - 4. 血小板减少症
  - 5. 维生素K缺乏
- D. 维生素K代谢率加快
  - 1. 祛脂乙脂(降血脂药)
  - 2. 高代谢状态(如甲状腺机能亢进)

Ⅱ. 导致潜能下降的因素与凝血酶原时间缩短的因素
- A. 香豆素清除率加速——诱导肝脏代谢酶
  - 1. 巴比妥酸盐
  - 2. 利福平
- B. 吸收下降
  - [药]消胆胺
- C. 代谢损伤
  - 遗传性香豆素类抵抗

随着抗凝治疗时间的延长，出血的危险性增加，直至某一时间后复发血栓形成的危险性会下降。具有单一的无合并症的血栓栓塞病人，在3～6个月抗凝治疗后获得最大收益。大约10%口服抗凝剂1年的病人具有出血并发症，需要药物治疗。0.5%～1%的病人产生致命性出血。香豆素的抗凝效果可以通过输注新鲜冰冻血浆或给予维生素K来逆转。新鲜冰冻血浆作用迅速，但几个小时后即失效。维生素K的效能维持8～12小时；在给予维生素K后，维生素K拮抗剂很难应用于重新诱导抗凝。在许多病例中，减少华法令剂量或停药可以促进止血，停止出血。尽管有出血的危险性，一些病人可能需要终生抗凝治疗。

出血性皮肤坏死是一种罕见的并发症。病人产生此种并发症的原因为缺乏蛋白C。蛋白C是一种抗凝蛋白，其活性可被维生素K拮抗剂削弱。对于罹患蛋白C

缺乏的病人，只有当联合应用肝素或输注血浆恢复蛋白C水平至正常时，才可以开始应用口服抗凝剂治疗。具有遗传性香豆素类抵抗的病人需要非常高的剂量才能获得抗凝效果。精神障碍的病人可能偷偷摸摸地摄入香豆素，产生无法解释的出血与PT延长，此时香豆素水平测定可以确定是否摄入。

纤维蛋白溶解治疗

纤维蛋白溶解是正常止血步骤的重要部分之一，其起始于上皮细胞释放组织纤溶酶原激活物(tPA)或前尿激酶(proUK)。这些物质优先激活吸附在纤维蛋白凝块上的纤溶酶原，其机制是将溶解过程局限在包裹纤维蛋白的血栓的位置上。尽管纤溶在血管损伤后立即开始，但凝块溶解至血管复通需要7～10天才能完成。纤溶系统在正常时是很重要的，一旦有缺陷能令病人易于出血或反复血栓形成(第117章)。纤溶系统激活剂常被应用于血栓栓塞的病人中，以加速血凝块溶解(图118-1；表118-4)。

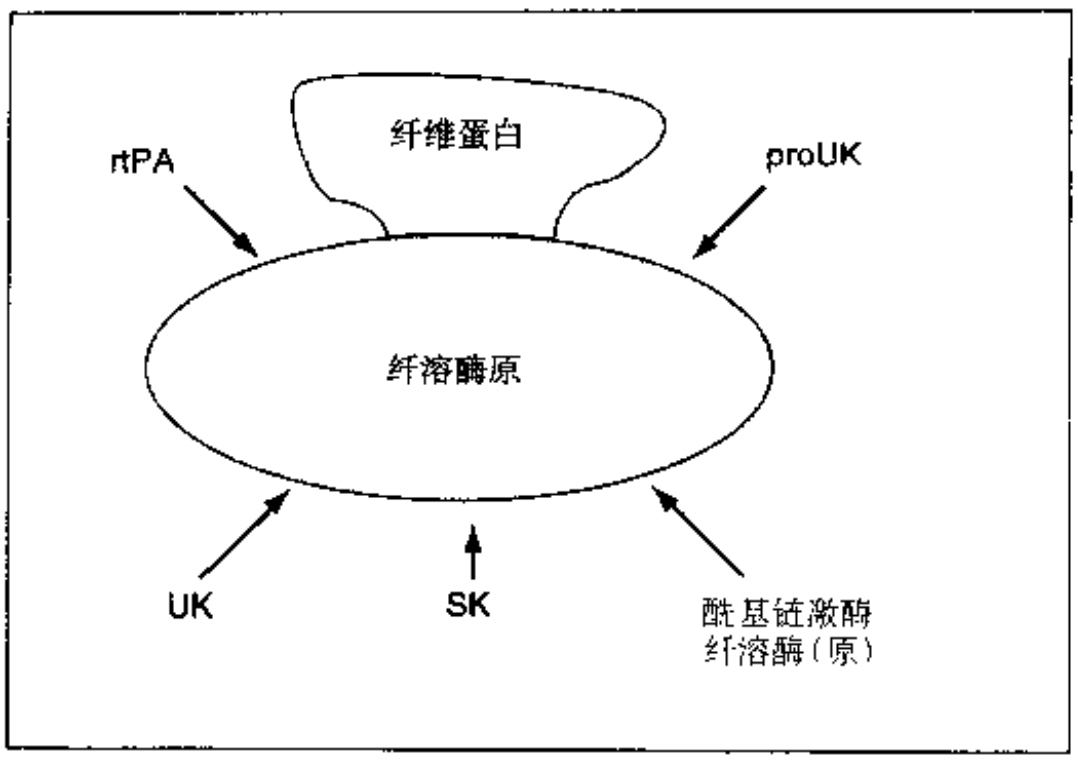


图118-1 在血栓溶解治疗中，多种纤维蛋白溶酶原激活剂的作用机制。

重组组织纤维蛋白溶酶原激活剂(rtPA)与前尿激酶(proUK)优先活化与纤维蛋白结合的纤维蛋白溶酶原，因此称为"纤维蛋白特异性"激活剂。尿激酶(UK)、链激酶(SK)与酰基化的链激酶-纤维蛋白溶酶原共价连接激活游离的和与纤维蛋白结合的纤维蛋白溶酶原

表118-4 纤维蛋白溶解激活剂

产物	来源	分子量	纤维蛋白特异性	并发症
重组组织纤维蛋白溶酶原激活剂(rtPA)	重组	70000	+	出血
前尿激酶(proUK)	黑色素瘤细胞培养	55000	+	出血
尿激酶(UK)	肾小管细胞培养	33000	—	出血
链激酶(SK)	β溶血性链球菌	47000	—	免疫反应：低血压，发热，出血
酰基化的链激酶-纤维蛋白溶酶	化学合成	139000	+/—	免疫反应：低血压，发热，出血

加速血凝块溶解的药物或起源于自然物质，或为化学衍生物。它们对纤维蛋白作用的特异性和发生的一些并发症种类有差异(表118-4)。例如，许多个体具有抗链球菌抗体，能够与链激酶反应，从而减少其效能，且导致发热。所有纤溶制剂均可导致出血。除了tPA与proUK外，一些其他剂型还不具有"纤维蛋白特异性"，即能够优先激活纤维蛋白产生部位的纤溶酶原。尽管这可以在理论上获得选择血凝块溶解的可能，而实际上"特异性"与"非特异性"纤溶药物的效能与毒性是类似的。而rtPA的同等效价剂量的费用是链激酶的10倍。

一些系统性纤溶常在输入临床有效剂量的纤维蛋白的特异性药物之后产生。在输入rtPA的溶解剂量后纤维蛋白原的水平可下降25%，此外，特异性与非特异性溶解药物均可导致出血，因为其不能识别生理性止血与病理性血栓。为了减少出血的危险，对于近期手术或有神经病变历史、胃肠出血、高血压的病人，不能推荐应用系统性纤溶治疗。

目前纤溶治疗的适应证列在表118-5中，现在纤溶治疗被推荐用于具有大块肺栓塞合并高血压、低氧血症、右心劳损的病人。它也可应用于有选择的周围动脉栓塞或阻塞的病人，或是具有广泛的髂股血栓性静脉炎的病人。尽管纤溶治疗可以促进静脉血栓溶解，但其长期效果仍未可知，没有确切的事实证明纤溶治疗可以减少静脉炎之后的并发症。相反对于腋静脉血栓而言，纤溶治疗具有显著的益处，而这一情况在传统抗凝治疗中并不常见。纤溶制剂也可应用于恢复阻塞的静脉导管与透析分流效力，对于此适应证来说，可局部滴注这些药物。很多应用纤溶药物来治疗冠状动脉疾病与心肌梗死病人的文献在第243章予以复习。梗死发生数小时之内给予纤溶治疗，可降低死亡率与心肌损坏。

表 118-5 纤维蛋白溶解治疗的可能适应证

急性冠状动脉闭塞
急性周围动脉闭塞
多发肺动脉栓塞伴严重缺氧血症、低血压
腋窝静脉栓塞
多发髂、股静脉血栓——效果上未证实
动脉与静脉导管阻塞 -低剂量，直接输入导管中
肝的静脉阻塞性疾病

尽管用药的剂量与形式有轻微区别，但对于所有纤溶药物来说，基本原则与并发症是相同的。链激酶与尿激酶是最古老且最被广泛研究的纤溶药物。链激酶是细菌酶，尿激酶是肾小管上皮细胞的产物 链激酶是一个纤溶酶原间接激活剂，可以与循环中的纤溶酶原相互作用，形成一个等克分子的复合物，具有蛋白溶解活性。接着链激酶-纤溶酶原复合物激活额外的纤溶酶原分子，以产生纤溶作用。与之相反，尿激酶具有内在的蛋白溶解活性，可以直接激活纤溶酶原。

对于链激酶而言，通常给予 250000 单位的负荷剂量，而不需考虑个人体重。由于病人可能具有抗链球菌抗体，此时需重复给予负荷剂量。此外病人可能产生急性过敏症状，包括荨麻疹，偶尔有血清病反应。尿激酶的负荷剂量为 4400 单位/公斤体重，输注时间 10～30分钟。两种方案可产生强烈溶解状态，可以通过纤维蛋白原下降、凝血酶时间延长，与优球蛋白的溶解时间延长来证实。优球蛋白的溶解时间是一种体外衡量纤溶活性的方法。在初始负荷剂量之后，输注链激酶 100000 单位/小时或尿激酶 4400 单位/公斤体重，持续 24～72 小时。理想时间内，溶解状态可以停用尿激酶与链激酶而通过给予 7～10 天肝素维持。肝素可以在给予纤溶药物同时开始使用。一旦发生血栓或栓塞纤溶治疗应尽可能快地开始进行。

特异性纤维蛋白溶解制剂，如 rtPA 或 proUK 也可静脉内应用。系统输注 100mg rtPA 大于 6 小时可恢复 75%病人的冠状血管功能。接着维持几天肝素。通过类似的方式应用 proUK，产生大致相同效果。但大量临床试验提示，对于维护急性阻塞冠状动脉功能而言，rtPA 要优于其他纤溶药物。

抗血小板药物治疗

抗血小板药物在处理动脉血管疾病与血栓栓塞病人中起重要作用，因为它们有独特的药理作用。阿斯匹林是这些药物中最为广泛被研究的。阿斯匹林的单次剂量，即可以不可逆的乙酰化作用使环氧化酶失活，从而抑制血小板产生血栓素 A_2。尽管阿斯匹林还可令包括上皮细胞在内的其他组织环氧化酶失活，但这些细胞很快合成该酶从而恢复功能。血小板没有细胞核，不能合成该酶，因此在其剩余寿命中持续失活。小剂量阿斯匹林片剂如每日 160mg 或隔日 325mg 即可抑制血小板血栓素产生与聚集。

有冠状动脉疾病且有不稳定心绞痛的病人，具有发生心肌梗死的高度危险(第 243 章)。加用阿斯匹林会显著降低病人的心肌梗死进程，尽管阿斯匹林对于慢性心绞痛发生的频率、强度与间隔时间没有治疗效果。给予心肌梗死病人阿斯匹林还可降低 25% 的再次梗死发生率，每日阿斯匹林治疗可减少初次梗死发生；术前开始联合应用阿斯匹林与潘生丁，还可增加冠脉搭桥部位的效能；同样联合应用华法令可减少心内瓣膜修复术的病人脑梗塞的发病率。尽管潘生丁是一种通用的抗血栓药物，但单独应用时效果很差。阿斯匹林在阿斯匹林-潘生丁联合实验中被证实是有效的药物

对于阻塞性脑血管疾病的病人，阿斯匹林可降低短暂性缺血性发作的频率，可以在很大程度上取代香豆素对于短暂缺血的抗凝治疗。初次中风病人给予阿斯匹林还可以降低 25% 再次中风的发生率。对于维持动静脉套管效能而言，阿斯匹林同样有效，动静脉套管应用于需要血液透析的病人。阿斯匹林加潘生丁也可以减慢某些类型肾小球肾炎的进程。尽管这些药物在治疗肾脏疾病中尚未被广泛应用。阿斯匹林对于经皮血管成形术或放置支架的血管功能的维持是无效的。尽管阿斯匹林目前在临床应用中毫无疑问是最有效的抗血小板药物，但大量新药仍在试验中以补充阿斯匹林治疗的不足。抵克力得是血小板功能潜在抑制剂，相对阿斯匹林而言是另一种可被选择的药物，且在维持冠脉支架功能的作用中优于阿斯匹林与华法令。抵克力得比阿斯匹林昂贵，且可导致一些严重的副反应，包括中性粒细胞减少与偶发的罕见的血栓性血小板减少性紫癜(TTP)的发作。一种相关药物氯吡格雷(plavix)已被提议作为一种取代药物，但是一些罕见的 TTP 病例在应用中也被提及。

单克隆抗体与两种重组的和化学合成的肽，目前还在临床实验中，已被证实能够阻碍血小板粘附或聚集功能。一种单克隆抗体的 Fab 片段，能阻止纤维蛋白原结合血小板 GpIIb/IIIa，因此抑制血小板聚集(abciximab, RheoPro)，已应用于因冠状动脉疾病而行血管成形

术的病人。RheoPro 的作用也在其他治疗中被评估，如作为纤溶治疗的一个辅助剂，应用于急性心肌梗死。一种与粘连蛋白的粘附序列一致的 RGD（精氨酸、肝氨酸、天门冬氨酸构成的环肽），被称为 eptifibatide（整合素）。作为小分子抑制剂（Aggrestat），在维持血管成形术与放置支架术的维持功效的作用上正与 RheoPro 同样有效。口服活化的 GpIIb/IIIa 抑制剂是否安全或有效，尚未被证实。

抗血栓形成治疗的应用发展迅速，然而，阿斯匹林目前仍是持久治疗的主要用药，且需要应用于任何冠脉与脑血栓形成的病人，可降低缺血事件达25%其至以上。进行血管成形术或放置支架的病人应紧急给予 RheoPro/整合素或 Aggrestat，接着应用 3 周抵克力得（ticlopidine）或氯吡格雷。

参考文献

ANANTHASUBRAMANIAM K et al: Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. Prog Cardiovasc Dis 42:247, 2000

AWTRY EH, LOSCALZO J: Aspirin. Circulation 101:1206, 2000

BHATT DL, TOPOL EJ: Antiplatelet and anticoagulant therapy in the secondary prevention of ischemic heart disease. Med Clin North Am 84:163, 2000

TCHENG JE. Clinical challenges of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor therapy. Bleeding, reversal, thrombocytopenia, and retreatment Am Heart J 139:538, 2000

第七部分

感染性疾病

第1篇　感染性疾病的基本探讨

119

王　艳　译　王贵强　审

传染性疾病概论：宿主与寄生虫之间的相互作用

尽管近几十年来传染性疾病在治疗和预防方面取得了令人瞩目的发展，但它目前仍旧是致死致残以及全球千百万患者生活质量恶化的主要原因。在对任何器官系统的感染性综合征进行诊断时都必须考虑到传染性疾病，这往往是对临床医生诊断技能的一种挑战。

传染性疾病流行病学的改变

抗生素的出现使一些医学界权威认为传染性疾病即将被彻底消灭，并将成为历史性话题。事实上，自二次大战以来已发展了数百种安全有效的化学制剂，其中包括对细菌、病毒、真菌和寄生虫均有效的药物。然而，现实使我们认识到：随着抗微生物制剂的发展，微生物的逃避能力也在发展，并用新的生存策略予以反击。在所有哺乳类病原体中存在抗生素耐药的比例非常惊人。耐青霉素的肺炎球菌和耐万古霉素的大肠球菌越来越常见，甚至还出现了对万古霉素敏感性降低的金黄色葡萄球菌。现在，这些数年前还易于治疗的病原体使感染控制出现了真正的临床问题。如结核、霍乱和风湿热这些原本被认为在发达国家已基本消灭的疾病已卷土重来，且来势凶猛。新近被发现或出现的传染病病原，其发病已开始与人类环境的改变及人和动物的迁移相关。病原体远离原栖息地致病的例子是1999年令人震惊的纽约黄病毒脑炎爆发。此前在美国从未分离出此种病毒，它与西尼罗河病毒相似或相同。

仅数十年来就已有许多的传染病原被发现。尽管我们在分子水平不断加深了对致病机制的理解，仍阻挡不了人粒细胞回归热埃里希体（human granulocytotropic ehrlichiosis）、埃博拉病毒、汉坦病毒及逆转录病毒如人免疫缺陷病毒等病原导致疾病的发生。即使在发达国家，传染性疾病于1980至1996年再次活跃，美国传染性疾病死亡率增加64%，创二十世纪四十年代以来的新高。

一些曾被认为无传染性的病原在疾病的研究中被进一步认识。例如：幽门螺杆菌作为消化性溃疡病的病原，并可能是胃癌的病原已被广泛接受；人乳头瘤病毒可能是侵袭性宫颈癌最主要的病原；一种新的人疱疹病毒（人疱疹病毒8型）被认为是卡波西肉瘤最可能的病原；EB病毒是某些淋巴瘤的病原，还可能在霍奇金病的发生中起作用。而另外一些未知病原的疾病有传染性病原存在的可能，如风湿热、良性淋巴肉芽肿病、炎性肠病。甚至有证据表明动脉粥样硬化也可能有传染性病原在起作用。

患者对疾病免疫反应的改变阻碍了传染疾病的医学发展。目前免疫耐受的宿主占严重传染疾病中相当大的比例。为防止移植后排斥或治疗肿瘤和炎性疾病而使用免疫抑制剂，某些感染，特别是HIV感染均可使宿主发生部分或完全免疫耐受。免疫抑制的发生较少与其他感染如流感、梅毒相关。传染病原与免疫力正常的宿主和平共存，在免疫系统不完善的宿主体内爆发并大肆破坏。获得性免疫缺陷综合征（艾滋病）患者机会感染病原如卡氏肺孢子虫、小球隐孢子虫和鸟分枝杆菌等感染机会显著增加。

生物恐怖主义(Bioterrorism)

近年来，通过一些政府的努力以及恐怖组织对生物武器的使用，生物恐怖主义的问题再次引起公众关注。迄今为止，还没有足够的证据证明生物武器已经有效地应用；事实上能够轻松应用可能仅仅是夸大其词。不过，传染性病原有能力大规模致病，引起社会动荡和恐慌，再加上这些病原价格相对低廉，因此被称为"穷鬼的核工厂"。

几种病原被认为是生物战的最佳候选。炭疽杆菌可引起人畜共患的炭疽病，被普遍看好。其坚硬芽孢可被炮击或其他分散机制所散布。吸入此病原可引起严重的肺炎，不经治疗死亡率达到95%。一项世界卫生组织的报告中称若将50公斤炭疽杆菌逆风散布到一个人口50万的城市，将会有9.5万人死亡，12.5万人丧失生活能力。此外，它发病隐袭，可能只有当大量严重感染患者死亡时才被发觉。1979年前苏联斯维尔德洛夫斯克附近一军事微生物研究机构发生意外泄漏，造成该机构顺风方向4公里范围内66人死于吸入性炭疽病。雇用人数最多时高达6万的苏联大规模生物战争计划直到近期才公之于众。目前世界上许多国家正在努力应对。美国为了应对令人恐惧的生物武器炭疽杆菌，近期已决定将对超过200万人进行预防接种以抵御此病感染。

天花是由天花病毒引起的一种古老的灾难性传染病。由于其传染性强、死亡率高、免疫人群减少，也被列为生物武器。其实有关生物武器最早的记录之一是由英国士兵将带有天花病毒的毛毯分发给美洲土著人所引发的大流行。由是否将美国和俄国政府实验室内现存的两种病毒种消灭而引发的讨论一直持续着。许多研究者相信还有未被记载的残余病毒存于世上。

生物武器必需兼备毒力和稳定性，其他传染性微生物，包括鼠疫的病原鼠疫耶尔森菌和兔热病的病原土拉热弗朗西斯菌，病毒性出血热的病原埃博拉病毒和马堡病毒以及肉毒杆菌毒素也能作为生物武器。虽然上述病原所致的疾病只要有足够的资源才可被有效治疗和预防，但通过基因调控或其他方法仍可使它们对抗生素甚至疫苗耐受，成为有力的攻击者。

感染中的宿主因素

对于任何感染过程而言，寄生虫与宿主相遇是先决条件。地理、环境和行为影响感染发生的可能性。尽管易感宿主和有毒力的微生物首次相遇的结局通常是宿主患病，但也有一些微生物可在宿主体内隐匿数年后才出现明显的临床症状。传染性疾病通常不单独发病；总是从一个传染源(如：污染水源)或在人群间(如：通过呼吸道飞沫)传播至整个群体。因此，临床医生必须从整体考虑，警惕社区内传染病流行。采集病史一定要详尽，包括旅游史、生活习惯、动物接触史、可能的污染环境暴露史及生活条件、工作条件等资料需一一列出。比如恶性疟原虫的感染，海拔高度、气候、地域、季节甚至一天中的不同时间等均有明显影响。抗药菌株常存在于某些特殊地理区域且变化较小，所以感染抗氯喹疟疾与旅游到这些地区密切相关。如果病史中遗漏此类重要细节，不及时或不当的治疗可能导致患者死亡。同样，患性传播疾病的机会在很大程度受性生活习惯的影响，比如习惯用何种避孕方法。掌握特殊风险因素和疾病相互关系方面的知识可指导医生更好地为患者服务，并有可能在疾病发展之前改变风险因素以及决定何时接种疫苗以达到有效免疫。

许多宿主特异性因素影响传染疾病的发病。年龄、免疫接种史、既往疾病史、营养状况、生育史、伴随疾病以及基本情绪状态等都可能在接触病原体后参与感染发生和发展。宿主本身的特异性和非特异性防御机制缺陷和疾病发生发展有密切的关系。通过对免疫缺陷患者不断深入的研究，进一步加深了我们对免疫机制的理解(表119-1)。比如，特异补体蛋白"膜攻击复合物"(membrane attack complex)缺乏者易患脑膜炎球菌感染反映了补体系统防御脑膜炎球菌感染的重要性。

医疗服务本身也可能增加患者感染的风险：(1)通过院内接触病原体，(2)通过皮肤破口(静脉内设备或外科切口)或粘膜表面(气管插管或导尿管)，(3)通过介入的异物，(4)抗生素应用后正常菌群的失衡，(5)免疫抑制剂的应用。

免疫反应

有感染就有病原微生物与宿主之间的相互作用以及不可避免的相互影响。因为健康宿主有一系列防御系统抵御感染，微生物的致病性有着特定的方式。细菌、病毒和寄生虫(第120和180章)的致病原理大体相近，但又各不相同，即使是同一种群不同属也可能不同。

微生物一旦进入血管或体内某一正常无菌环境中，就必须面对宿主强大完善的细胞和体液免疫系统。包括T淋巴细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞等介导的细胞免疫(第305章)，细胞免疫应答在对抗病原微生物的感染中具有非常重要的作用，包括大部分病毒、许多细菌(如支原体、衣原体、李斯特杆菌、沙门菌和分枝杆菌)、寄生虫(如锥虫、弓形虫和利什曼原虫)、真菌(如组织胞浆菌、隐球菌、球孢子菌)。通常T淋巴细胞被巨噬细胞和B淋巴细胞激活后，与宿主自身的主要组织相容性复合抗原共同应对外来抗原。被激活的T淋巴细胞可从多种途径对抗感染。细胞毒T细胞可直接攻击和溶解表达外来抗原的宿主细胞。辅助T细胞刺激B细胞增殖和免疫球蛋白的生成。B细胞和T细胞通过多种信号相互传达信息，通常同一时间发动多种信号。例如启动CD40-CD40配体可增加B细胞的反应性，而激活CD4+辅助T细胞需要信号分子B7-CD28轴。T细胞分泌的细胞因子(如干扰素)可直接抑制病原体的生长并激活宿主巨噬细胞和细胞毒细胞的杀伤作用，它还能通过刺激炎症反应(发热、急性期反应蛋白以及白细胞增加等)增强宿主的免疫应答能力。细胞因子刺激产生的反应并不都对宿主有利；感染性休克(第124章)和中毒性休克综合征(第139和第140章)就是与由大量炎症物质的释放有关。

网状内皮系统由位于肝脏(枯否细胞)、肺脏(肺泡巨噬细胞)、脾脏、肾脏(肾小球系膜细胞)、脑(小胶质细胞)和淋巴结的单核细胞衍生而成的吞噬细胞组成，功能是清除循环中的微生物。尽管这些组织巨噬细胞和多型核白细胞可独立杀伤微生物，但如果病原体首先经C3b等补体系统成分或/和抗体处理，其杀伤功效更佳。

胞外病原体，包括大多数带荚膜细菌(encapsulated bacteria)可被包括抗体、补体级联和吞噬细胞在内的体液免疫系统所攻击。

抗体是一种由成熟B淋巴细胞产生的复合糖蛋白(又称免疫球蛋白)，存在于在体液及粘膜表面。抗体能特异识别并结合外来抗原。免疫系统最为奇特的特点之一就是能够产生种类多得令人难以置信的抗体去识别每一种外来抗原，但却对自身组织细胞不产生应答。另外，为了确保精确的抗原特异性，抗体根据不同结构和功能进行了分类：IgG主要分布在循环中，可持续多年；IgM是最早产生的针对感染的特异抗体；分泌型IgA非常重要，存在于粘膜表面，而单体IgA存在于血清中；IgE在变态反应性疾病和寄生虫病中起重要作用。抗体可以直接阻止病原微生物的入侵，中和微生物分泌的毒素和酶，或通过巨噬细胞促进抗原(入侵者)的清除。免疫球蛋白通过促进特异性T淋巴细胞的抗体依赖的细胞毒效应(ADCC)参与细胞介导的免疫，同时还能促进补体成分在微生物表面的附着。

补体系统(第305章)由一组血清蛋白组成，它们互相协作、自我调节酶的级联效应，粘附在入侵微生物的表面，有时直接破坏入侵微生物。一些表面粘附蛋白(如C3b)如“调理素”通过巨噬细胞的吞噬作用清除微生物。最后，“终端”补体(C7、C8、C9)形成“膜攻击复合物”破坏细菌膜的完整性，导致溶菌，直接杀伤一些细菌(尤其是多数杀菌菌)。其他补体成分，如C5a作为多型核白细胞的化学诱导剂。补体活化有以下途径：经典途径首先由免疫复合物(如：抗原抗体复合物)激活，旁路途径由微生物成分激活，通常抗体不参与。多型核白细胞拥有抗体和C3b的受体，在抗体和补体协助下清除感染病原。

多型核白细胞是一种参与杀伤入侵微生物的寿命较短的血细胞。首先被化学诱导剂如C5a——一种在感染部位生成的补体活化产物——趋化至炎症部位。它通过内皮细胞表达的细胞粘附分子粘附固定在感染部位。内皮细胞表达的受体，称为选择蛋白(selectin)包括CD-62和ELAM-1等，与肿瘤坏死因子(TNF)和白细胞介素1等炎症细胞因子相互作用。选择蛋白分子与多型核白细胞上的特异受体结合后，导致多型核白细胞粘附于内皮，然后在细胞因子作用下，上调细胞间粘附分子1(ICAM1)的表达，并与多型核白细胞的β2整合素(β2 integrin)结合，从而促进血细胞渗出至血管外区域，导致花生四烯酸等多种分子释放，进一步促进、增强炎症反应过程。

患者资料的全面研究

据记载传染性疾病的临床表现多种多样：从危及生命的爆发型、病程较短的自限型至症状不明显的慢性病型。临床医生必须应用各种医疗技能对传染疾病进行诊断和适宜的治疗。首先，病史一定详尽，必须包括基础慢性病；诊疗经过；职业；旅游史；暴露于特殊病原的风险因素，如性关系、家族疾病、违禁药物使用、特殊动物、输血、进食污染的水或食物、或带毒昆虫的叮咬。传染疾病可以累及多个器官系统，因此进行各系统详细的检查可以为病程的确定提供重

要线索。物理检查必须全面，一些小细节需特别注意：轻柔的心脏杂音可能暗示细菌性心内膜炎；逐渐消失的皮疹暗示风湿热；视网膜损害暗示播散性念珠菌病或巨细胞病毒感染。

实验室检查

实验室检查应遵循快速，廉价，患者痛苦小，病因学确定的原则。培养是必做的方法，它可将正常菌群污染的可能性缩小到最小而得到相对最准确结果。经临床医生仔细指导而得到的痰标本远比粗略指导后由床旁容器中简单收集的痰标本更有价值。标本的革兰氏染色结果的解释应谨慎，同时需评估标本的质量。革兰氏染色结果应符合培养结果；如结果不一致可能提示条件要求苛刻的菌属(fastidious)或厌氧菌属感染等可能性。

微生物实验室与临床诊断密不可分(第121章)。优秀的实验人员会提供最佳的培养和运送条件以及相应的实验方法以利于诊断。如果有特殊潜在致病原的可能性，有经验的实验员会延长培养时间，使小量或生长缓慢的病原有足够的时间生长。寄生虫专家根据大便标本中发现的少见的、不易检测到的虫卵或包囊的特点作出特殊诊断的考虑。对于难以诊断的情况，须采集疾病急性早期的血清检测特异抗体的滴度。一些细菌和真菌有时培养结果阴性或抗生素使用后检测不到，却可在体液中检测到其抗原。聚合酶链式反应等技术可扩增特异核酸序列，使得宿主体内微量的外源性核酸也能被检测到。

治疗

对传染疾病的治疗，需要精确的临床判断及全面的医疗知识。一些危及生命的传染病如细菌性脑膜炎、败血症、病毒性脑炎、恶性疟都必须立即，有时甚至在明确致病原之前得到治疗。必须根据经验选择应用抗生素，对于临床表现符合的可能感染者也必须积极应用。相反，对于自限性疾病或尚未明确的特殊诊断、良好的临床判断会避免滥用抗生素。药物说明书所列的禁忌证(primum non nocere)必须遵循。应该清楚，所有的抗生素对患者都有潜在的风险(还有经济负担)。直接的毒性反应如：氨基糖甙类的耳毒性，HIV蛋白酶抑制剂所致的脂质营养不良，异烟肼、利福平等抗痨药的肝毒性。药物所致的变态反应也很常见，有时非常严重。由于重叠感染可能导致正常菌群被清除并产生耐药菌，因此感染性疾病抗感染治疗的基本原则是应用抗菌谱尽可能窄的抗生素。针对致病菌的治疗应尽可能不影响宿主的微生态环境。大多数感染性脓肿需要外科手术或经皮引流治疗。包括医疗设备在内的异物必须清除以防异物及其周围脏器感染。其他感染，如源于脏器穿孔、气性坏疽、慢性骨髓炎等导致的坏死性筋膜炎和腹膜炎，主要行外科手术治疗，此时抗生素仅起辅助作用。

免疫调节因素在传染性疾病治疗中的作用越来越受到关注。糖皮质激素有益于儿童流感嗜血杆菌脑膜炎和AIDS患者卡氏肺囊虫的治疗。但这些因素在其他传染病病程中所起的作用不确定，甚至在一些病例中(如:脑型疟和感染性休克)是有害无益的。包括前列腺素抑制因子、特异淋巴因子和TNF抑制因子的其他因子可调节免疫反应。特异抗体对于治疗和预防许多疾病都有一定作用。特异性免疫球蛋白能控制狂犬病和破伤风症状发展的作用早已被人们了解。最近，巨细胞病毒免疫球蛋白被证实在器官移植期间可阻碍病毒传播，对骨髓移植者巨细胞病毒肺炎的治疗也起了重要作用。目前急切需要设计完善的临床实验评估这些新的干预治疗方法。

展望

许多病原微生物具有遗传上的简单性，使得它们进行快速的演化，选择有利于生存的方向发展，导致传染疾病临床表现不断变化。而且，环境也在改变，宿主可能对于新出现的特殊病原更易感。

潜在的传染病病原常常以意料不到的方式出现，这就要求医生和公共卫生官员知识全面、时刻保持警惕、客观地研究不能解释的病例。对抗生素耐药的病原体（如:对所有已知抗生素均耐药的肠球菌,它所引起的感染根本无法治疗)的出现使我们意识到：我们正进入“后抗生素时代”。

有人认为传染病已不像以前那样严重危害人类健康，科学、医学和社会的进步使得与这些疾病的斗争更为有力，但事实并不乐观。当我们对微生物的大部分基础生物学有了深入理解时，传染性疾病又出现了全新的问题。我们被AIDS、丙型病毒性肝炎、埃波拉病毒感染等新出现的疾病以及再度出现的老敌人——结核、霍乱、鼠疫、化脓性链球菌感染所威胁。真正的传染病研究者可能不象其他人那样惊讶于这些情形，因为他们了解病原体的适应力和多样性令人难以置信。治疗方法即使尽可能地精巧、成功，我们也无法应对周围大量微生物不计其

数的致病方式。它们的绝对计数和传代能力令人恐慌。另外，环境的改变、迅捷的世界旅游、人口的迁移、抗生素和免疫抑制剂的大量使用均促进了传染病的发生和发展。尽管新疫苗、新抗生素的使用、全球环境的改善、治疗和预防传染疾病的新方法在不断发展，但是病原微生物也在不间断发展它的致病新策略，我们面对的是永无止境、不断发展的挑战。

表 119-1 与特定免疫缺陷相关的感染

宿主缺陷	与疾病或治疗相关的缺陷	常见的感染病原体
非特异性免疫		
咳嗽功能低下	肋骨骨折，神经肌肉功能障碍	可致肺炎的细菌，需氧和厌氧口腔菌
胃酸缺失	无盐酸症，组胺阻滞	沙门菌属，肠道病原体
皮肤完整性的破坏	贯通伤，脚癣	葡萄球菌，链球菌
	烧伤	铜绿假单胞菌
	静脉内插管	葡萄球菌，链球菌，G-杆菌，凝固酶阴性的葡萄球菌
介入设备	心脏瓣膜	链球菌，凝固酶阴性的葡萄球菌，金黄色葡萄球菌
	人工关节	葡萄球菌，链球菌，G-杆菌
正常菌群紊乱	抗生素的应用	艰难梭菌，念珠菌
清洁能力缺失		
引流不畅	泌尿系感染	大肠埃希菌
异常分泌	囊性纤维化	铜绿假单胞菌慢性肺部感染
炎症反应		
中性粒细胞减少症	血液系统恶性病，细胞毒的化疗，营养不良性贫血，HIV 感染	G-大肠杆菌，铜绿假单胞菌，葡萄球菌，念珠菌
趋化现象	Chédiak-Higashi 综合征，Job 综合征，蛋白质-热量营养不良	金黄色葡萄球菌，链球菌，流感嗜血杆菌，G-杆菌
	白细胞粘附缺陷 1 和 2	导致皮肤、系统感染，牙龈炎的细菌
(细胞)吞噬作用	系统性红斑狼疮，慢性髓性白血病，巨幼红细胞贫血	肺炎链球菌，流感嗜血杆菌
脾脏切除术后	—	肺炎链球菌，流感嗜血杆菌，其他链球菌，二氧化碳噬细胞菌属，田鼠巴贝虫，沙门菌
杀菌作用缺陷	慢性肉芽肿性疾病	过氧化氢酶阳性的细菌和真菌：大肠埃希菌，葡萄球菌，克雷白菌，铜绿假单胞菌，曲霉菌属，诺卡菌属
	Chédiak-Higashi 综合征	金黄色葡萄球菌，化脓性链球菌
	INF-γ 受体缺陷，IL-12 缺乏，IL-12 受体缺陷	分枝杆菌，沙门菌属
补体系统		
C3	先天性肝病，系统性红斑狼疮，肾病综合征	金黄色葡萄球菌，肺炎链球菌，铜绿假单胞菌，变形菌属
C5	先天性	奈瑟菌属，G-杆菌
C6，C7，C8	先天性，系统性红斑狼疮	脑膜炎奈瑟菌，淋球菌
旁路途径	镰状细胞病	肺炎链球菌，沙门菌属

续表

宿主缺陷	与疾病或治疗相关的缺陷	常见的感染病原体
免疫应答		
T淋巴细胞缺乏/功能障碍	胸腺不发育，胸腺发育不良，何杰金病，结节病，瘤状麻风	李斯特菌，分枝杆菌，念珠菌属，曲霉菌属，新生隐球菌，单纯疱疹病毒，水痘-带状疱疹病毒
	AIDS	卡氏肺囊虫，巨细胞病毒，单纯疱疹病毒，胞内鸟分枝杆菌，新生隐球菌，念珠菌属
	粘膜皮肤念珠菌病	
	嘌呤核苷磷酸化酶缺乏症	念珠菌属
	BrutonX连锁丙种球蛋白缺乏症	真菌、病毒
		肺炎链球菌，其他链球菌
B淋巴细胞缺乏/功能障碍	无丙种球蛋白血症，慢性淋巴细胞白血病，多发骨髓瘤，球蛋白功能不良	流感嗜血杆菌，脑膜炎奈瑟菌，金黄色葡萄球菌，肺炎克雷白菌，大肠埃希菌，兰伯贾第虫，卡氏肺囊虫，肠道病毒
	选择性IgM缺陷	肺炎链球菌，流感嗜血杆菌，大肠埃希菌
	选择性IgA缺陷	兰伯贾第虫，肝炎病毒，肺炎链球菌，流感嗜血杆菌
混合型T和B淋巴细胞缺乏/功能障碍	低丙种球蛋白血症	卡氏肺囊虫，巨细胞病毒，肺炎链球菌，流感嗜血杆菌，其他各种细菌
	毛细管扩张失调症	肺炎链球菌，流感嗜血杆菌，金黄色葡萄球菌，风疹病毒，兰伯贾第虫
	重症联合免疫缺陷	肺炎链球菌，流感嗜血杆菌，金黄色葡萄球菌，白色念珠菌，卡氏肺囊虫，水痘带状疱疹病毒，风疹病毒，巨细胞病毒
	湿疹-血小板减少-免疫缺陷综合征	与T和B淋巴细胞异常相关的感染因素
	X连锁的高IgM综合征	卡氏肺囊虫，巨细胞病毒，小球隐孢子虫

参考文献

ARMSTRONG G et al. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. JAMA 281:61, 1999

BERKELMAN RL, HUGHES JM: The conquest of infectious diseases: Who are we kidding? Ann Intern Med 119:426, 1993

BUCKLEY RH. Immunodeficiency diseases. JAMA 268:2797, 1992

DE JONG R et al. Severe mycobacterial and *Salmonella* infections in interleukin 12 receptor-deficient patients. Science 280:1435, 1998

FIELDS BN: Pathogenesis of viral infections, in *Virology*, BN Fields (ed). New York, Raven, 1996, pp 191–239

GOLD HS, EISENSTEIN BI. Introduction to bacterial diseases, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. GL. Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2000, p 2065

GRAYSTON JT, CAMPBELL LA. Editorial response: The role of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerosis. Clin Infect Dis 28:993, 1999

HENDERSON DA. Bioterrorism as a public health threat. Emerg Infect Dis 4:488, 1998

NEWPORT MJ et al. A mutation in the interferon-γ-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. N Engl J Med 335:1941, 1996

PILE JC et al. Anthrax as a potential biological warfare agent. Arch Intern Med 158:429, 1998

PUCK JM: Primary immunodeficiency diseases. JAMA 278:1835, 1997

QUAGLIARELLO V, SCHELD MW. Bacterial meningitis: Pathogenesis, pathophysiology, and progress. N Engl J Med 327:864, 1992

120 微生物致病的分子机制

王艳译 王贵强审

在过去的二十年间，与感染过程相关研究取得了快速进展，包括微生物和机体在感染和疾病过程中的相互作用机制，包括微生物进入宿主体内；微生物在体内生长；逃避宿主天然防御系统；组织侵袭及趋向；组织损伤；传播至其他宿主等。毒力是衡量微生物致病力的标尺，也是微生物致病因素的主要机制。这些致病因素能够促进微生物克隆(潜在致病微生物在宿主体内或体表简单的生存)，感染(病原体的附着、生长并逃避宿主的防御)，致病(通常由分泌的毒素或毒素代谢产物所致，但并不全是)。另外，宿主针对感染的炎症反应也促进了疾病的发生发展，导致某些临床体征

和症状的出现。要理解感染和疾病的基本问题，我们的首要是要了解微生物表面的分子结构、与宿主的相互作用和宿主的反应。

微生物的入侵和附着

入侵部位 微生物致病原可以从宿主的任何部位侵入。一般而言，微生物致病的类型与它入侵宿主的特定路径直接相关。最常见的入侵部位是与外界相通的部分，包括粘膜（尤其是呼吸道、消化道和泌尿生殖道）和皮肤。摄入、吸入和性传播是微生物入侵的经典途径。另外还有通过皮肤破损处（割伤、咬伤、烧伤、创伤）以及自然（如先天带菌者）或人工（如注射针头污染）的入侵途径。一些病原，如血吸虫，能从无破损的皮肤穿透进入机体。结膜是病原感染眼睛的入侵部位。

微生物的入侵与其本身的生物特性有关，表明微生物在机体组织内持续存在和生长需要特定的体液因素。经消化道粪口传播的微生物要能适应胃肠道各种环境（包括胃内低 pH 值和肠内高胆汁含量）、适应宿主外污染的食物和水的生物学特性。经呼吸道传播的微生物通常存在于喷嚏和咳嗽产生的飞沫中；此类病原在干燥环境中不能生存。经性传播途径感染的病原最适合在泌尿生殖道粘膜温湿的环境中生活。许多人类性传播病原仅感染人类，并不感染其他动物（如淋病奈瑟菌、梅毒螺旋体和人免疫缺陷病毒）。

通过皮肤传播的微生物的生物学特性多种多样。其中一些可以生活在多种环境下，如节肢动物的唾液腺或消化道，大型动物的口腔，土壤和水。包括疟原虫、利什曼原虫和锥虫的原生寄生虫具有复杂的生物学特性，它们可以在昆虫吸食哺乳动物血液时，通过外形的改变进入宿主体内。疟原虫在蚊虫叮咬时通过蚊子的唾液腺以感染性子孢子的形式侵入。利什曼原虫的前鞭毛体在白蛉的消化道内反流，在叮咬易感宿主时入侵。锥虫首先通过猎蝽感染宿主；这些病原在昆虫的胃肠道繁殖，当昆虫叮咬宿主时，由粪便释放出，附在宿主的皮肤表面。大部分直接附在无破损的皮肤上微生物最终会死亡，只有能耐受皮肤或毛囊内的脂肪酸、低 pH 值和其他抗微生物能力者，才能生存。一旦皮肤破损（尤其是坏死性），它将成为病原或其毒性产物入侵和生长的主要门户，如破伤风和烧伤创面的感染。动物叮咬后，病原由动物的唾液进入皮肤直达受感染者的组织内，如狂犬病病毒。

微生物附着 大部分微生物一旦进入宿主体内，就必须将自己锚定在组织或组织因子上；可能的例外情况是微生物直接进入血流繁殖。微生物致病机制研究中，针对于宿主受体的微生物特异配体或附着素的是主要部分。附着素包含各种表面结构，它不仅将微生物固定于组织、促进细胞入侵适宜的部位，同时还能引起宿主应答，启动致病过程（表 120-1）。大多微生物产生多种特异性附着素对应宿主的多种受体。这些附着素种类繁多，血清学特性各异，与其他微生物因子有叠加和协同作用，促进微生物粘附在宿主组织。此外，一些微生物（如结核分枝杆菌和肺炎军团菌）将宿主蛋白（如补体成分）吸附于自身表面，利用宿主天然蛋白受体粘附和入侵靶细胞。

表 120-1 微生物配体-受体的相互作用

微生物	微生物配体的类型	宿主受体
病毒病原体		
流感病毒	血凝素	唾液酸
麻疹病毒	H 糖蛋白	CD46/moesin
单纯疱疹病毒	gC 蛋白	肝素硫酸盐
人疱疹病毒 6 型	?	CD46
HIV	表面糖蛋白	CD4 和趋化因子
EB 病毒	外膜蛋白	CD21（=CR2）
腺病毒和柯萨奇病毒	纤维蛋白	柯萨奇-腺病毒受体（CAR）和主要组织相容性抗原 1 型
细菌病原体		
奈瑟菌属	纤毛	膜辅因子蛋白（CD46）
铜绿假单胞菌	纤毛和鞭毛	Asialo-GM1
	脂多糖	囊性纤维化透膜传导调节因子
大肠埃希杆菌	纤毛	神经酰胺/甘露糖和双半乳糖残基

续表

微生物	微生物配体的类型	宿主受体
化脓性链球菌	透明质酸被膜	CD44
耶尔森菌	透明质酸酶/透明质酸酶附属部位	β1 整合素
百日咳博德特菌	丝状血凝素	CR3
嗜肺军团菌	吸附 C3bi	CR3
结核分枝杆菌	吸附 C3bi	CR3
真菌病原体		
皮炎芽生菌	WI-1	可能为基质蛋白和整合素
白色念珠菌	int1p	细胞外基质蛋白
原生动物病原体		
间日疟原虫	裂殖子形式	Duffy Fy 抗原
恶性疟原虫	EBA-175	血型糖蛋白 A
溶组织内阿米巴	表面植物凝血素	N-乙酰葡糖胺

所有病毒必须与宿主细胞结合，进入其中进行复制。外壳蛋白作为病毒进入细胞的配体，而且至少需要一种以上的配体-受体相互作用才能完成；例如，HIV 利用包膜糖蛋白 gp120 与宿主细胞 CD4 及其他趋化因子受体结合而进入淋巴细胞。同样，麻疹病毒 H 糖白与宿主细胞的 CD46 和构膜蛋白结合。单纯疱疹病毒的 gD（也可能是 gH）蛋白介导病毒附着于宿主细胞，然后 gC 蛋白与宿主细胞的肝素硫酸盐结合；CD46 目前被认为是人疱疹病毒 6 型的细胞受体。真核寄生虫用其表面复杂的糖蛋白作为粘附素，其中一些是对宿主细胞碳水化合物特异的外源凝集素。

微生物粘附素中被研究最多的是细菌的纤毛和鞭毛。革兰氏阴性菌粘附宿主细胞和组织常使用纤毛。电镜下这些毛状影（每个细菌约几百条）集中在菌体的一端或均匀分布于整个表面。单个细菌的纤毛具有多种功能。大多数纤毛主要是由菌毛蛋白亚单位聚合而成。大肠埃希杆菌的大多菌株表达粘液-结合 1 型纤毛，它与宿主组织的结合可被 D-甘露糖抑制。其他的菌株产生 Pap（肾盂肾炎相关）或 P 菌毛粘附素，介导与人 P 血型红细胞糖苷脂的双半乳糖（半乳糖-半乳糖）残基的结合。这些纤毛的蛋白位于主要菌毛单位的尖端，对整个菌毛单位结合的特异性起重要作用。实验中对 1 型纤毛甘露糖-结合 FimH 尖端蛋白进行免疫处理，能够阻止大肠埃希菌感染小鼠和猴的膀胱。可导致腹泻的大肠埃希菌表达对于小肠隐窝细胞特异的类菌毛受体以及其他一些受体，均称为定植因子。

奈瑟菌属、莫拉菌属、霍乱弧菌和铜绿假单胞菌常见的菌毛介导其与靶细胞表面的粘附。这些纤毛具有相对保守的氨基末端区域和更易变异的羧基末端区域。一些菌株如淋球菌和脑膜炎奈瑟菌，其纤毛对于粘附至粘膜上皮细胞至关重要。其他菌株如铜绿假单胞菌，其纤毛仅部分介导细胞粘附宿主组织。霍乱弧菌应用两种不同类型的纤毛完成在肠内的繁殖。在此繁殖期给予抗生素制剂进行干扰应该有效，然而，尝试对人类疾病菌毛疫苗的研究迄今仍无较大进展。

鞭毛较长，附着在菌体的一端或两端（端鞭毛）或均匀分布在整个菌体的表面（外周鞭毛）。象纤毛一样，鞭毛也是由聚合或聚集的基础蛋白组成。鞭毛内蛋白亚单位形成一个紧螺旋结构，不同的菌属具有不同的血清型。螺旋体如苍白螺旋体和博氏疏螺旋体具有类似于鞭毛的轴丝，贯穿于菌体中心的长轴。通过旋转这些鞭毛，螺旋体可以游动。一些细菌没有明显的动力结构也能游动相当距离。

其他细菌结构也参与粘附宿主组织，如特异性葡萄球菌和链球菌蛋白可与纤维蛋白、纤维连接蛋白、层粘连蛋白、胶原蛋白等入细胞外基质蛋白结合　纤维连接蛋白常是多种病原体受体；它的特异结构 Arg-Gly-Asp（精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸）或 RGD 在粘附结合中起重要作用。链球菌的表面脂磷壁酸也可能促进与粘膜表面的粘附。铜绿假单胞菌的表面脂多糖（LPS）介导其结合于气道上皮细胞的囊性纤维化跨膜转导调节因子（CFTR）。凝固酶阴性的葡萄球菌可以迅速在假肢装置和医用导管内落户繁殖。其表面荚膜多糖促进了与假肢材料的结合。有报道称金黄色葡萄球菌能产生相同的荚膜多糖，也可促进其在假肢装置中的落户繁殖。

真菌粘附素 一些真菌粘附素被认为介导了真菌在上皮表面的落户繁殖，尤其是与纤维连接蛋白、层连接蛋白和胶原蛋白结构的粘附。白色念珠菌 INT1 基因和 int1p 的产物与哺乳类的整合素相似，它可以与细胞外基质蛋白结合。改变正常情况下无粘附的酵母菌的基因可使它们与人上皮细胞粘附。破坏白色念珠菌的 INT1 并不能清除与上皮细胞的粘附；此结果说明 int1p 和其他的粘附素共同介导了白色念珠菌粘附于上皮细胞。白色念珠菌表型与毒力相关，尤其与穿透角质上皮的能力相关。而 int1p 是白色念珠菌丝状生长所必需的。INT1 缺乏的白色念珠菌在感染小鼠模型中表现的毒力明显减弱。

一些真菌病原在吸入感染性物质后引发感染，病原菌被肺泡巨噬细胞摄入，并被改变致病表型。如白色念珠菌和皮炎芽生菌可与巨噬细胞上的 CD11b/CD18 整合素及 CD14 结合。皮炎芽生菌产生一种由 WI-1 编码、120 道尔顿的表面蛋白，它可介导粘附。WI-1 结合区域与耶尔森菌的透明质酸蛋白同源，可与同类的宿主细胞受体结合。组织胞浆菌荚膜一种未识别的因子也介导了真菌病原与整合素表面蛋白的结合。

宿主受体 宿主的靶细胞(如上皮细胞系粘膜表面)和细胞外粘液层内均有受体。微生物病原可与多种宿主受体结合而引发感染。(表 120-1)宿主选择性缺失某一病原的受体，可使易感人群对此病原自然耐受。例如四种致疟疾的疟原虫之一，间日疟原虫可与红细胞上 Duffy 血型抗原 Fy 结合。在西非，70%的人缺乏 Fy 抗原，因此对间日疟原虫的感染耐受。伤寒致病菌-伤寒沙门菌被摄入后利用囊性纤维化跨膜转导调节因子进入胃肠道粘膜下层。当囊性纤维化跨膜转导调节因子发生纯合子突变时，可致减短寿命的囊性纤维化疾病，杂合子携带者(如 4% ~ 5%的欧洲籍人)因为减弱了沙门菌感染的易感性而得到了选择优化。

大量病毒-靶细胞相互作用的研究表明，不同的病毒可以通过相同的宿主受体入侵。病毒病原确定的和可能的宿主受体很多。在宿主细胞膜结构中能作为病毒受体的有唾液酸、神经节苷酯、氨基葡萄糖多聚糖、整合素以及免疫球蛋白大家族的其他成员、组织相容性抗原、调节因子、补体成分的受体。

微生物入侵后的生长

病原微生物一旦定植于粘膜或皮肤，就开始复制而导致感染和疾病的发生。在细胞内，病毒释放核酸，病毒核酸可直接翻译为病毒蛋白(正链 RNA 病毒)，由 RNA 的负链翻译为互补的 mRNA(负链 RNA 病毒)，或翻译为互补的 DNA(逆转录病毒)；对于 DNA 病毒，病毒 DNA 在胞核和胞质内均直接翻译为 mRNA。细菌生长必需获取特殊的营养或在宿主组织内由前体细胞合成。例如，宿主组织内不能提供芳香族氨基酸，因此必须由病原菌的前体细胞合成。许多感染过程通常限制在特定的上皮表面：流感病毒在呼吸道粘膜，淋球菌在泌尿生殖道上皮，志贺菌在胃肠道上皮。解释这种特异性的理由有很多，其中被认为最重要的可能性是这些病原菌能从这些特殊的环境中获取生长和生存所需要的营养。

温度在某些病原感染特定组织也起一定的作用。普通感冒的病原——鼻病毒在 33°C 生长最好，在温度较低一些的鼻腔内比在肺内更利于复制。麻风病的病原——麻风分枝杆菌生活在温度相对低的部位。真菌病原感染皮肤、毛囊和指甲(皮肤癣菌感染)，也仅限于上皮表层温度较低的角质层。

许多细菌、真菌和原生物种能够以生物膜(biofilms)的多细胞团形式生长，这种能力是令人感兴趣的问题。这些多细胞团在生化学和形态学上均与浮游生物细胞等自由生长的单细胞明显不同。以生物膜形式生长会导致微生物的代谢、产生的细胞外致病因子发生改变，对杀虫剂、抗生素、宿主防御分子及细胞的易感性降低。生物膜形态发生学的调节受控于细菌总数量的感应系统。一些微生物的数量感应系统包括高丝氨酸内酯分子的产物，如 N-(3-氧癸酰)高丝氨酸内酯(N-(3-oxododecanoyl)) 和 N-丁基高丝氨酸内酯，它们与转录激活剂结合后调控基因的表达。铜绿假单胞菌慢性感染时在支气管粘膜生长，葡萄球菌和其他病原菌在植入性医疗装置上生长，嗜牙齿病原菌在牙齿表面形成牙菌斑，这些都是微生物以生物膜形式生长导致人类疾病的例证。其他许多病原菌在体外生长时能形成生物膜，如胃溃疡的致病原幽门螺杆菌；溶血尿毒症综合征的致病原之一 O157 大肠埃希菌；与细菌性阴道炎相关的阴道加德纳菌。

逃避宿主的自然防御

当微生物以多细胞形式出现并与粘膜/上皮表面发生相互作用时，宿主的表面天然防御机制将发挥作用。它可以感知病原菌的出现并参与对病原菌的清除。皮肤作为阻止微生物入侵的强大物理屏障，分泌对许多

微生物具有毒性的酸类和脂肪酸表层。葡萄球菌等能成功入侵皮肤的病原菌必须耐受这些不利条件。粘膜表面由厚粘液层组成屏障将微生物粘住，并通过粘液纤毛的运动、咳嗽、排尿等方式促进微生物清除至体外。分泌的粘液、唾液、眼泪含有溶菌酶等抗菌因子及干扰素等抗病毒因子。胃酸抑制了多数摄入病原菌的生存，鼻咽部、阴道、胃肠道等许多表面特异的粘膜含有共生的正常菌群，干扰了病原菌落户并感染宿主的能力。

病原菌生存必须与多种因素相作用：宿主细胞内环境、吞噬细胞、炎症反应以及能决定病原菌生存和生长的程度的宿主遗传因素。病毒致病原进入皮肤或粘膜上皮细胞后，宿主的多种遗传因素可限制其生长。这些遗传因素包括干扰素的生成、病毒入侵受体的修饰、年龄相关或激素相关的易感因素、营养状况，甚至吸烟、锻炼等生活习惯。

上皮细胞

过去十年间的研究表明，许多病原菌能利用表面特殊结构结合相应受体(图 120-1)，通过上皮细胞进入宿主细胞。但是此过程的精密性及在感染和致病中的重要作用并未得到很好的阐释。细菌进入宿主上皮细胞被看成向邻近或深部组织播散的方式，或是通向逃避巨噬细胞吞食和杀伤的避难所之路。例如，侵入上皮细胞就是志贺菌引发痢疾的重要环节。

奇怪的是，致病菌的大部分毒株并不善于入侵上皮细胞；只有在某些特定条件下如病原菌表面多糖荚膜缺失才可引起严重的疾病。流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、泌乳不能链球菌(B 组链球菌)及化脓性链球菌，它们发生等基因突变或变异导致荚膜缺失时，比野生型、有荚膜的亲代类型更易于进入上皮细胞，引发感染播散。这种现象说明入侵上皮细胞可能是宿主防御的一种表现；宿主通过将含有入侵致病菌的上皮细胞脱落，并启动亚临床炎症反应来清除致病菌。而随后上皮也因此打开了缺口，使未被吞噬的致病菌有机会进入粘膜下层。这种理论被伤寒沙门菌感染小鼠及尿路致病性大肠埃希菌感染膀胱的试验所证实。细菌的纤毛介导菌体附着于宿主细胞表面一种称为“尿血小板溶素”的胞膜糖蛋白上，引起附着有细菌的宿主细胞脱落。随后，剩余的细菌入侵剥脱的上皮，导致感染发生。也许少量细菌进入时，上皮细胞吞噬和亚临床炎症反应可有效清除病原菌。而大量细菌破坏粘膜表面、侵入宿主组织并复制时，就会致病。相反，上皮细胞对病原菌的反应不适当可能使病原菌在粘膜表面生存，如果逃避了其他宿主防御，病原菌继续生长，可造成局部感染。与此吻合，如上所述在大部分严重囊性纤维化病例中，由于一种蛋白 CFTR(囊性纤维化跨膜转导调节因子)的缺失或功能丧失，铜绿假单胞菌入侵上皮细胞。80%～90%的囊性纤维化患者主要的临床结局是铜绿假单胞菌引起的慢性气道表面感染　气道上皮细胞吞食、清除铜绿假单胞菌的失败是这些患者对慢性气道感染高度易感的重要因素之一。

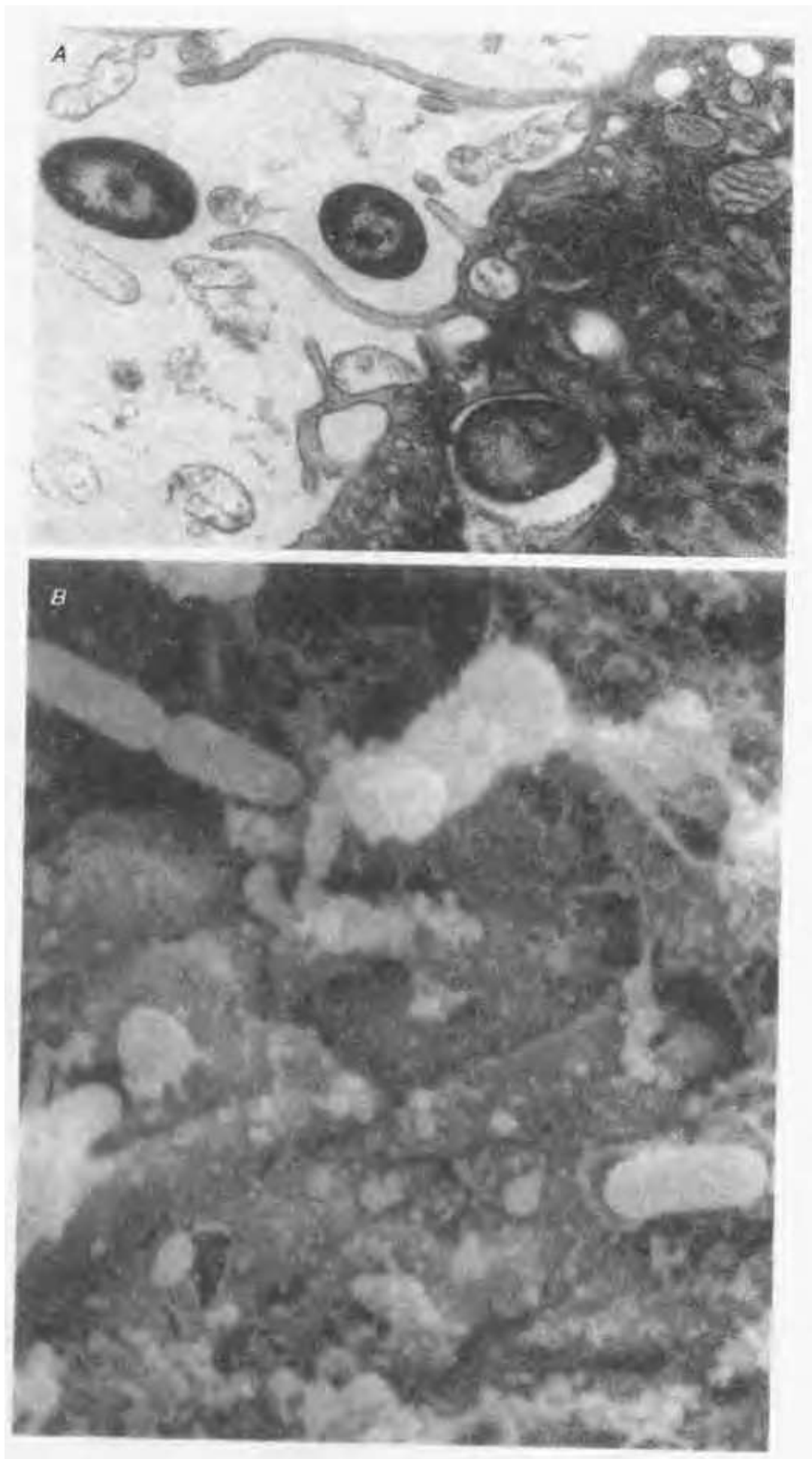


图 120-1　细菌入侵上皮细胞。

A　铜绿假单胞菌进入表达野生型囊性纤维化跨膜转导调节因子的培养气道上皮细胞，细胞受体负责细菌的摄入。*B*. 小鼠通过鼻内途径感染铜绿假单胞菌，致病菌进入小鼠气管上皮细胞

诊断

Duke 标准 只有对从心脏手术、尸体解剖或动脉血栓中获得的赘生物做了组织学或微生物学检查以后，感染性心内膜炎的诊断才能肯定。尽管如此，人们还是总结出了一个建立在临床、实验室和超声心动图所见基础上的敏感性和特异性都较高的诊断大纲，称为 Duke 标准(表 126-3)。具有两项主要指标、一项主要指标加三项次要指标，或五项次要指标可以作出心内膜炎的临床诊断。如果有其他诊断可以解释临床所见、如果在抗菌治疗后 4 天内症状消失且不再复发、如果抗微生物治疗后 4 天内行外科手术或尸体解剖没有心内膜炎的组织学证据，则心内膜炎的诊断不能成立。不能肯定也不能否定诊断者，可考虑为可疑感染性心内膜炎。对照这一标准对病理学证实的病例进行回顾性分析发现，90%符合肯定或可疑心内膜炎的标准，10%被错误地排除诊断(主要是由于超声心动图检查不彻底)。与专家的意见比较，Duke 标准能识别出专家肯定诊断的病例，但也有少数专家排除诊断者按 Duke 标准仍应诊为心内膜炎。这种假阳性诊断是该标准在临床上应用时的主要缺陷。如果所有肯定或疑似心内膜炎的患者都按照心内膜炎进行充分的治疗，则降低了的特异性将导致对一些病人治疗过度。有人对 Duke 标准提出了修改意见，旨在提高其特异性而不会明显降低其敏感性。具体修改意见是病人必须有至少一项主要指标或三项次要指标方能考虑为可疑的心内膜炎。

表 126-3 临床诊断感染性心内膜炎的 Duke 标准

主要指标
血培养阳性
两次间隔的血培养有感染性心内膜炎的典型病源微生物生长
草绿色链球菌、牛链球菌、HACEK 组，或
社会获得性金葡菌或肠球菌感染而无原发病灶，或
血培养持续阳性，符合下列条件之一—
抽取的血培养标本间隔 12 小时以上，或
三次标本的全部或四次以上标本的大部分阳性，第一次与最后一次标本抽取间隔至少 1 小时
心内膜受累的证据
超声心动图阳性
附着于瓣膜或其支持结构、血液反流束通路、或植入物上的心脏内可活动团块而无其他解剖情况可以解释，或
脓肿，或
新发生的人工瓣膜缝线部分裂开，或
新发生的瓣膜反流(原有杂音增强或发生变化不足以说明是新的反流)
次要指标
易感性：有易感的心脏情况或是静脉吸毒者
发热≥38.0℃(100.4°F)
血管表现：大的动脉栓塞、败血症性肺梗塞、真菌性动脉瘤、颅内出血、结膜出血、Janeway 病变
免疫学表现：肾小球肾炎、Osler 结节、Roth 斑、类风湿因子阳性
微生物学证据：不符合主要指标要求的血培养阳性、感染性心内膜炎病原体活动感染的血清学证据
超声心动图：提示感染性心内膜炎但不符合主要指标要求

Duke 标准适当地强调了菌血症和超声心动图所见在心内膜炎诊断中的作用。在较长时间内多次血培养阳性这一现象与心内膜炎患者菌血症细菌密度持续较低(≤100/ml)是一致的。未经治疗的心内膜炎患者如果最终获得了阳性的血培养结果，则其中 95%在治疗前所有的血培养结果都是阳性的，98%在最初的两次培养中就有微生物生长。该诊断标准也指出了血培养中分离出的微生物种类的重要性。在没有心内膜炎表现的患者血液中分离出能引起心内膜炎和菌血症的微生物(如金葡菌、肠球菌)时必须多次结果均为阳性且无原发局灶感染存在，方能认为符合一条主要指标。分离出很少引起心内膜炎但常污染血培养标本的微生物(如类白喉菌、凝固酶阴性菌种)时，也必须反复出现阳性结果才能作为一条主要指标。

血培养 血培养分离出致病微生物不仅对诊断而且对决定抗微生物治疗的药物及其用法都是非常重要的。在未经抗生素治疗者，应该在 24 小时内从不同静脉穿刺部位抽取 3 次血培养标本，理想的是第一次与最后一次相距 1 小时以上。如果培养在 48～72 小时后仍呈阴性，应该再取 2～3 次血培养，包括一次溶解离心培养(lysis-centrifugation culture)，而且应请实验室延长孵育时间或采用特殊培养基以求检出需特殊培养条件的微生物。对血流动力学稳定的亚急性心内膜炎患者尤其是前 2 周内接受过抗生素治疗的，不应一开始就按经验给以抗微生物治疗，这样，在必要时可以再次取血做血培养，而结果不会受经验治疗的干扰。对于可能需要紧急外科手术治疗的急性心内膜炎患者或血流动力学进行性恶化的患者应该在最初 3 次血培养标本取得后立即开始经验治疗。

非血培养的病因学检查 可采用血清学实验来鉴别一些不易用血培养发现的心内膜炎致病微生物，如

布氏杆菌属(Brucella)、巴尔通体属、军团菌属(Legionella)和 C. burnetii。通过对赘生物进行培养、特殊染色的显微镜检或用 PCR 方法检查单一的微生物 DNA 或 16S rRNA 也能检出致病原。

超声心动图 通过超声心动图的心脏影像可以提供感染性心内膜炎的解剖学证据、测量赘生物大小、发现心脏内并发症并可评价心脏功能。彩色血流二维检查以及连续和脉冲多普勒能获得满意结果。经胸壁超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE)是无创性检查且具有较高的特异性，然而它不能发现直径在 2mm 以下的赘生物，而且有 20% 的病人因肺气肿或体型关系而使检查在技术上难度较大，因此 TTE 只能在 65% 的确诊感染性心内膜炎者检出赘生物(即敏感性为 65%)。另外，TTE 不适于评价人工瓣膜或发现心脏内并发症。经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)安全且敏感性明显高于 TTE。TEE 能在 90% 以上确诊感染性心内膜炎患者中检出赘生物，但是仍有 6% ~ 18% 假阴性结果。TEE 是诊断人工瓣膜心内膜炎、发现心肌脓肿、瓣膜穿孔或心脏内瘘的最佳方法。

专家们主张对所有临床诊断心内膜炎的患者都做超声心动图评价，然而，超声心动图检查不应该作为对用其他原因可以解释的阳性血培养结果或不明原因发热患者的筛查手段。对于前期检查认为心内膜炎可能性较小(< 5%)的患者，一次高质量的阴性 TTE 结果已足够排除心内膜炎的诊断。对于因体型关系不易进行 TTE 检查以及可能有人工瓣膜心内膜炎或心脏内并发症高危因素的患者，TEE 是较好的影像检查方法。对于前期检查认为心内膜炎可能性介于 5% ~ 50% 之间的患者，首选 TEE 更经济(因如果首选 TTE，若结果阴性须再做 TEE)。对有心内膜炎可能者，TEE 阴性不能排除诊断，应在 7 ~ 10 天后重新进行多层面检查。

其他检查 很多实验室检查对心内膜炎的诊断没有帮助但在其治疗上却很重要，包括全血计数、血肌酐、胸部 X 线检查以及心电图检查。心内膜炎患者常见血红细胞沉降率、C 反应蛋白、循环免疫复合物和类风湿因子增高(表 126-2)。心导管检查只是在心内膜炎的老年患者手术治疗前评价冠状动脉情况时有用。

治疗

抗微生物治疗 从感染性心内膜炎患者无血管的赘生物中清除细菌是件困难的事情，因为宿主的抵抗力相对来讲不能到达该部位，而且细菌不在生长期，代谢上不活跃。因为必须杀灭赘生物中的全部细菌，心内膜炎的治疗药物必须是杀菌性的而且必须长期给药。抗生素通常经静脉给予并应达到较高的血清浓度，这样通过被动扩散即可在赘生物深处达到有效浓度。有效治疗的选择需要精确了解致病微生物对药物的敏感性。如果在明确病因以前就准备开始治疗，则必须权衡考虑“建立微生物学诊断的需要”与“疾病的潜在进展”或“紧急手术的需要”(见“血培养”部分)。选择治疗方案时必须权衡患者的个体情况，例如过敏、终末器官功能障碍、与同时使用的其他药物的相互作用以及副作用的危险等。

对累及人工瓣膜的心内膜炎(葡萄球菌感染除外)的治疗方案与自身瓣膜感染所用方案类似，只是应该多用药数周(表 126-4)。应该遵守建议的剂量和疗程，除非因副作用而需做改动。

表 126-4 常见微生物所致感染性心内膜炎的抗生素治疗[a]

病原体	药物、剂量、疗程	说明
链球菌		
青霉素敏感性[b]链球菌，牛链球菌	青霉素 G 200 万 ~ 300 万 U，IV q4h，4 周	—
	青霉素 G 200 万 ~ 300 万 U，IV q4h，加庆大霉素[c]1mg/kg，IM q8h，2 周	氨基糖甙类中毒风险较高及有并发症者忌用
	头孢三嗪噻肟 2g/d，IV 4 周	非即发型青霉素过敏者也可使用
	万古霉素[d]15mg/kg，IV q12h，4 周	严重或即发型 β - 内酰胺类过敏者用
青霉素相对耐药[e]链球菌	青霉素 G 300 万 U，IV q4h，4 ~ 6 周，加庆大霉素[c]1mg/kg，IV q8h，2 周	用于青霉素敏感性链球菌所致人工瓣膜心内膜炎，青霉素持续 6 周
青霉素耐药[f]的链球菌，需维生素 B_6 的链球菌	青霉素 G 300 万 ~ 400 万 U，q4h，加庆大霉素[c]1mg/kg，IV q8h，4 ~ 6 周	—

续表

病原体	药物、剂量、疗程	说明
肠球菌[a]	青霉素G 300万～400万U，IV q4h，加庆大霉素[c]1mg/kg，q8h，4～6周	链霉素耐药水平不高者可用链霉素7.5mg/kg，q12h代替庆大霉素
	氨苄青霉素2g，q4h，加庆大霉素[c]1mg/kg，IV q8h，4～6周	总用头孢菌素和carbapenems治疗肠球菌性心内膜炎
	万古霉素[d]15mg/kg，IV q12h，加庆大霉素[c]1mg/kg，IV q8h，4～6周	青霉素过敏者用万古霉素加庆大霉素
葡萄球菌		
甲氧苯青霉素敏感，自身瓣膜感染	萘夫西林或苯唑西林2g，IV q4h，4～6周，可加庆大霉素[c]1mg/kg，q8h，3～5天	如果分离的菌株对青霉素敏感（不产生β-内酰胺酶）可用青霉素300万～400万U，q6h
	头孢唑啉2g，IV q8h，4～6周，可加庆大霉素[c]1mg/kg，q8h，3～5天	非即发型青霉素过敏者可用头孢唑啉
	万古霉素[d]15mg/kg，q12h，4～6周	即发型青霉素过敏或严重过敏者用万古霉素
甲氧苯青霉素耐药，自身瓣膜感染	万古霉素[d]15mg/kg，IV q12h，4～6周	常规使用利福平无用
甲氧苯青霉素敏感，人工瓣膜感染	萘夫西林或苯唑西林2g，IV q4h，6～8周，加庆大霉素[c]1mg/kg，IM或IV q8h，2周，加利福平[b]300mg，q8h，6～8周	头2周用庆大霉素，使用利福平前确定庆大霉素敏感性，对青霉素严重过敏者用甲氧苯青霉素耐药葡萄球菌的治疗方案，轻度非即发型过敏者用头孢唑啉代替萘夫西林或苯唑西林
甲氧苯青霉素耐药，人工瓣膜感染	万古霉素[d]15mg/kg，IV q12h，6～8周，加庆大霉素[c]1mg/kg，IM q8h，2周，加利福平[b]300mg，PO q8h，6～8周	头2周用庆大霉素，使用利福平前确定庆大霉素敏感性(见正文)
HACEK微生物	头孢三嗪噻肟2g/d，IV 4周	可以使用相应剂量的另一种第三代头孢菌素
	氨苄青霉素2g，IV q4h，加庆大霉素[c]1mg/kg，IM或IV q8h，4周	确定氨苄青霉素敏感性，如果产生β-内酰胺酶则不用氨苄青霉素

微生物特异性治疗·链球菌 尽管引起心内膜炎的草绿色链球菌和牛链球菌多数菌株都对青霉素敏感(最低抑菌浓度MIC≤0.1μg/ml)，近期的文献报道指出血培养发现草绿色链球菌对青霉素的耐药性越来越高。在选择最佳治疗方案时，必须明确青霉素的MIC值(表126-4)。2周青霉素/庆大霉素方案不应用于治疗有并发症的自身瓣膜感染或人工瓣膜心内膜炎。尽管小规模研究提示采用每日单剂量头孢曲松(ceftriaxone)(2 g IV)加庆大霉素(3 mg/kg)或萘替米星(netilmicin)(4 mg/kg)治疗2周对青霉素敏感的链球菌性心内膜炎有效，这些资料还不足以支持将该方案作为常规疗法。对乙组链球菌导致的心内膜炎建议使用青霉素/庆大霉素治疗。

肠球菌 肠球菌对苯甲异恶唑青霉素(oxacillin)、乙氧萘胺青霉素(萘夫西林，nafcillin)和头孢菌素属耐药，只能被青霉素、氨苄青霉素、替考拉宁(teicoplanin)和万古霉素抑制。杀灭肠球菌需要协同使用在可达到的血清浓度下有效的、作用于细胞壁的抗生素(青霉素、氨苄青霉素、万古霉素和替考拉宁)和所分离菌株对其抗药性水平不高的氨基糖苷类抗生素(庆大霉素和链霉素)。如果分离的菌株对某种作用于细胞壁的药物有抗药性或者具有在500 μg/ml以上浓度庆大霉素或2000μg/ml以上浓度链霉素存在的情况下继续繁殖的能力(此种现象称为对氨基糖苷类抗生素的抗药性水平高)，则无效的抗生素不能参与杀灭细菌的协同作用。

对庆大霉素的抗药性水平高预示着妥布霉素(tobramycin)、奈替米星、阿米卡星(amikacin)以及卡拉霉素也无效。事实上，即使在肠球菌对庆大霉素抗药性水平不高时，也难以预测其他氨基糖甙类抗生素参与协同杀菌作用的效能，因此，总体来讲，这些药物不应用于治疗肠球菌性心内膜炎。

很清楚，必须检测引起心内膜炎的肠球菌对链霉素和庆大霉素的抗药性水平、是否产生β-内酰胺酶、以及对青霉素、氨苄青霉素(MIC≤16 μg/ml)和万古霉素(MIC≤8 μg/ml)的敏感性。如果分离的菌株能产生β-内酰胺酶，氨苄青霉素/舒巴坦(sulbactam)或万古霉素可作为作用于细胞壁的药物运用，如果青霉素/氨苄青霉素的 MIC > 16 μg/ml，可以考虑使用万古霉素，反之，如果万古霉素的 MIC > 8 μg/ml，则可以考虑使用青霉素或氨苄青霉素。在抗药性水平不高的前提下，氨基糖甙类抗生素应选用庆大霉素或链霉素。如果对这两种药物抗药性水平都高，应不使用氨基糖甙类抗生素，此时建议单用作用于细胞壁的药物治疗 8～12 周。如果单一药物治疗无效，或分离的菌株对所有常用药物都耐药，建议采用外科手术治疗。对耐多种药物肠球菌可能有效的较新的药物(quinupristin/dalfopristin、linezolid 以及 daptomycin)在心内膜炎治疗中的作用还有待研究。

葡萄球菌 对葡萄球菌性心内膜炎的治疗方案不是取决于细菌是否产生凝固酶，而是取决于患者体内是否存在人工瓣膜或其他装置、受累的自身瓣膜具体是哪一组以及分离的菌株对青霉素和甲氧苯青霉素的抗药性。95%的葡萄球菌产生青霉素酶，因此应认为所有分离的菌株都是耐青霉素的，直到实验结果证明该菌株不产生这种酶。对自身二尖瓣和主动脉瓣心内膜炎可以在一种β-内酰胺类抗生素的基础上加用庆大霉素(如果分离的菌株对其敏感的话)以增强治疗效果。加用庆大霉素有助于清除菌血症但并不能改善存活率。如果加用庆大霉素的话，应该限制在最初 3～5 天内以避免肾毒性。对这类病人如果用万古霉素治疗的话一般不会加庆大霉素。

由甲氧西林敏感性金葡菌引起的无并发症且局限于三尖瓣或肺动脉瓣的心内膜炎(几乎都是发生于静脉吸毒者)，通常可以用苯唑西林(oxacillin)或萘夫西林(而不是万古霉素)加庆大霉素联合治疗 2 周。若治疗过程中发热时间较长(≥5 天)，提示该患者应该接受标准治疗。

葡萄球菌性人工瓣膜心内膜炎应用多种药物治疗 6～8周。利福平是其中的重要成分因其可杀灭粘附于外来材料表面的葡萄球菌。为避免在体内出现抗药性，利福平与另两种药物合用，联合应用的药物应在药敏试验的基础上选择。因为很多葡萄球菌(尤其是耐甲氧西林的金葡菌和表皮葡萄球菌)对庆大霉素耐药，所以应该在利福平治疗开始前就使用庆大霉素。如果分离的菌株对庆大霉素耐药，应使用另一种氨基糖甙类抗生素或喹诺酮类药物替代。

其他微生物 尽管肺炎球菌引起的心内膜炎可以选择青霉素治疗，在开始治疗时还是应该使用头孢曲松和万古霉素，直到药敏试验证明致病菌对青霉素敏感。绿脓假单胞菌性心内膜炎采用抗假单胞菌青霉素[替卡西林(ticarcillin)或哌哌青霉素(piperacillin))和大剂量妥布霉素(每天 8 mg/kg,分三次用)治疗。肠杆菌科所致心内膜炎采用一种有效的β-内酰胺类抗生素加一种氨基糖甙类抗生素治疗。棒状杆菌性心内膜炎的治疗采用青霉素加一种敏感的氨基糖甙类抗生素，也可采用万古霉素治疗，后者对大多数菌株有较高的杀菌作用。念珠菌性心内膜炎的治疗包括使用两性霉素 B 加 5-氟胞嘧啶及早期外科手术，现在越来越多地长期使用氟康唑抑菌。

经验治疗 在没有血培养资料的情况下(获知血培养结果前或培养阴性)设计和施行治疗时，必须权衡病因学的临床和流行病学线索，而且应该考虑到两个方面的问题，即：与特殊心内膜炎症状有关的病原、治疗不满意时的危害。因此，对静脉吸毒者急性心内膜炎的经验治疗应该覆盖耐甲氧西林的金葡菌和革兰氏阴性杆菌。抽取血培养标本后立即开始以万古霉素和庆大霉素治疗能很好地覆盖这些细菌和很多其他的可能致病菌。在血培养阴性的情况下应除外衰弱性心内膜炎，并用血清学方法寻找需特殊培养基的病原体。如果前期没有使用抗生素而干扰培养结果，则血培养结果阴性者不像是金葡菌或肠球菌感染。所以在这种情况下治疗亚急性心内膜炎，是否覆盖这些细菌不是选药的决定因素。血培养阴性的自身瓣膜心内膜炎用头孢曲松(或氨苄青霉素)加庆大霉素治疗，如果累及人工瓣膜则应在这两种药物的基础上加用万古霉素

门诊病人的抗微生物治疗 对治疗依从性很高而且血培养无细菌生长、治疗期间无发热、临床或超声心动图没有发现将发生并发症的线索的患者可以在门诊完成治疗。门诊治疗的患者必须家庭环境稳定、静脉通路完好，应该选用在溶液中稳定性高的抗微生物药并进行细心随访。

抗微生物治疗的监测 现在已不推荐用“血清杀

菌滴度”（指治疗期间患者血清能杀灭99.9%按标准方法接种的病原微生物的最大稀释倍数）对接受标准化治疗的患者进行评价。然而，在治疗由非常见病原体所致心内膜炎时，这一评价指标可以反映患者特异性的体内抗菌效果，尽管其方法并未标准化且对结果的解释较为困难。对庆大霉素和万古霉素应该测定药物血清浓度。

25%～40%患者可能发生抗生素中毒，包括过敏反应，通常发生于治疗的第三周。应该定期进行血液检查以便发现与抗生素有关的终末器官损害。

在大多数患者，有效的抗生素治疗在5～7天内可明显改善和消除发热症状。应该每天重复血培养直至无细菌生长，如果体温有反复应该再做检查，治疗结束4～6周后再做血培养以证实确已痊愈。由草绿色链球菌、肠球菌或HACEK微生物引起的感染，在开始适当治疗后2天内血培养应转阴。对金葡菌性心内膜炎，β-内酰胺类抗生素治疗3～5天内血培养将转阴，而万古霉素治疗者血培养可持续阳性7～9天。如果适当抗生素治疗7天后患者仍有发热，应做检查除外瓣膜周围脓肿、心脏外脓肿（如脾脓肿、肾脓肿）或并发症（栓塞事件）等情况。退热后短时间内又出现发热应考虑这些并发症以及药物反应或住院引起的其他并发症。血清学检查异常（如血沉加快、类风湿因子阳性）恢复较慢，不能代表对治疗的反应。经过有效的治疗，赘生物逐渐变小，但在痊愈后3个月有一半无变化，另有25%甚至略微增大。

外科治疗 心脏内和中枢神经系统并发症是与心内膜炎有关的发病和死亡的重要原因。在有些病例，对这些并发症的有效治疗需要进行外科手术。对心内膜炎进行手术治疗的绝大多数临床适应证不是绝对的（表126-5）。因此必须个体化地考虑手术治疗的风险、益处和时机。

表126-5 心内膜炎患者心脏外科治疗的适应证

为达到最佳治疗效果需要手术
瓣膜功能障碍所致中重度充血性心力衰竭
人工瓣膜缝线部分裂开致不稳定
最佳抗微生物治疗后仍持续菌血症
缺乏杀灭致病微生物的有效治疗药物（如真菌或布氏杆菌所致心内膜炎）
金葡菌性人工瓣膜心内膜炎伴心脏内并发症
经最佳抗微生物治疗后人工瓣膜心内膜炎复发
血培养阴性的人工瓣膜心内膜炎持续性发热（≥10天）用其他原因不能解释
据信能改善预后的手术
感染扩散到瓣膜周围
累及主动脉瓣或二尖瓣的金葡菌心内膜炎对治疗无反应
活动幅度大的巨大赘生物（直径>10 mm），栓塞危险高
血培养阴性的自身瓣膜心内膜炎持续性发热（≥10天）用其他原因不能解释
高度耐药的肠球菌或革兰氏阴性杆菌所致心内膜炎治疗无效或复发

心脏内情况的手术适应证 大多数外科治疗是由于有了清楚的心脏内异常发现，这些异常通常是超声心动图发现的。由于人工瓣膜心内膜炎的高度侵袭性，多达40%的患者需要手术处理。许多病人心脏内同时出现了两种以上需手术治疗的情况。

充血性心力衰竭 由于新的瓣膜功能障碍或原有功能障碍加重导致的中重度顽固性充血性心力衰竭是心内膜炎的主要手术适应证。由瓣膜功能障碍所致中重度心力衰竭患者，接受药物治疗的60%～90%在6个月内死亡。在血流动力学障碍与此相似的情况下，外科治疗相关的死亡率在自身瓣膜心内膜炎者为20%～40%、人工瓣膜感染者则为35%～55%。外科手术可以解除巨大赘生物所致瓣膜狭窄或对因损伤而发生反流的瓣膜进行修补。

瓣膜周围感染 该并发症在自身瓣膜心内膜炎的发生率为10%～15%，在人工瓣膜感染者为45%～60%。在适当治疗期间仍有不能解释的持续性发热、心电图上新出现传导障碍、心包炎等情况下应考虑瓣膜周围感染。任何一组瓣膜的感染都可扩散，而最常见的是主动脉瓣感染。TEE下的彩色多普勒检查是发现瓣膜周围脓肿的较好方法（敏感性85%以上）。尽管瓣膜周围感染偶尔可用药物治愈，在持续发热、出现瘘管、适当治疗后感染复发，或植入的人工装置缝线裂开、不稳定时必须进行手术治疗。应该对心律进行监测，发生高度传导阻滞时需植入起搏器。

不能控制的感染 尽管给予了最佳抗生素治疗，血培养仍持续阳性或有用其他原因不能解释的持续性发热（不论患者血培养结果是否阳性），提示感染未被控制，应该进行手术治疗。根据临床经验，对引起心内膜炎的微生物缺乏有效抗微生物治疗手段时也建议选择外科治疗，这包括由酵母菌、真菌、*P. aeruginosa*、其他高度耐药的革兰氏阴性杆菌、布鲁杆菌属可能也包括 *C. burnetii* 等引起的感染。

金葡菌性心内膜炎 金葡菌感染所致人工瓣膜心内膜炎，药物治疗的死亡率超过70%，采用外科手术

治疗可将死亡率降低至25%。与金葡菌人工瓣膜感染有关的心脏内并发症患者，外科手术可将死亡率降低20倍。金葡菌所致自身主动脉瓣或二尖瓣感染，TTE证实有赘生物存在且治疗开始1周后仍有菌血症的也应考虑外科手术。单纯三尖瓣心内膜炎即使持续发热，也很少需要手术治疗。

预防外周栓塞　由于栓塞引起的发病和死亡主要局限于脑动脉或冠状动脉闭塞的患者。超声心动图明确赘生物大小和解剖特点尽管可以预测出外周栓塞的高危患者，但并不能识别出在哪些患者手术预防栓塞的益处一定大于手术本身的风险。栓塞风险大且手术同时能取得其他效果(如修补中度功能障碍的瓣膜或清除瓣膜周围脓肿)的患者选择手术治疗较好。

心脏手术的时机　纠正瓣膜功能障碍和进行性充血性心力衰竭的手术不能因为要加强抗生素治疗而延误，因这个过程将增加死亡风险。与此相似，当手术适应证没有得到控制或者有瓣膜周围感染存在时，手术也不能延误。只有在感染得到控制、充血性心力衰竭经药物治疗后得到完全代偿时，可以考虑推迟手术。血培养阳性的自身瓣膜心内膜炎患者有2%在手术后复发累及人工瓣膜的心内膜炎，活动性人工瓣膜心内膜炎患者手术后复发的比例为15%。这种感染复发的风险与不适当地推迟或取消手术引起的高死亡率相比还是可以接受的。

在合并心内膜炎神经系统并发症的患者，心脏手术后可以发生神经系统情况进一步恶化。神经系统病情明显恶化的危险与发生并发症和进行手术之间的时间间隔有关。在可能的情况下，发生非出血性栓塞性脑卒中后心脏手术应推迟2～3周，而发生出血性栓塞性卒中后应推迟4周。在心脏手术前，应夹闭破裂的真菌性动脉瘤并解除脑水肿。

心脏外并发症　3%～5%的心内膜炎患者发生脾脓肿。有效的治疗需在CT引导下行经皮穿刺引流或直接行脾切除。2%～15%的心内膜炎患者发生真菌性动脉瘤，这些患者的一半累及脑动脉，其表现为头痛、局部神经症状或出血。脑动脉瘤应做造影观察。部分病例可以恢复，但动脉瘤持续存在、扩大或有外漏则在可能情况下应予手术治疗。脑外动脉瘤表现为局部疼痛、肿块、缺血或出血，通常这些动脉瘤经切除治疗。

预后

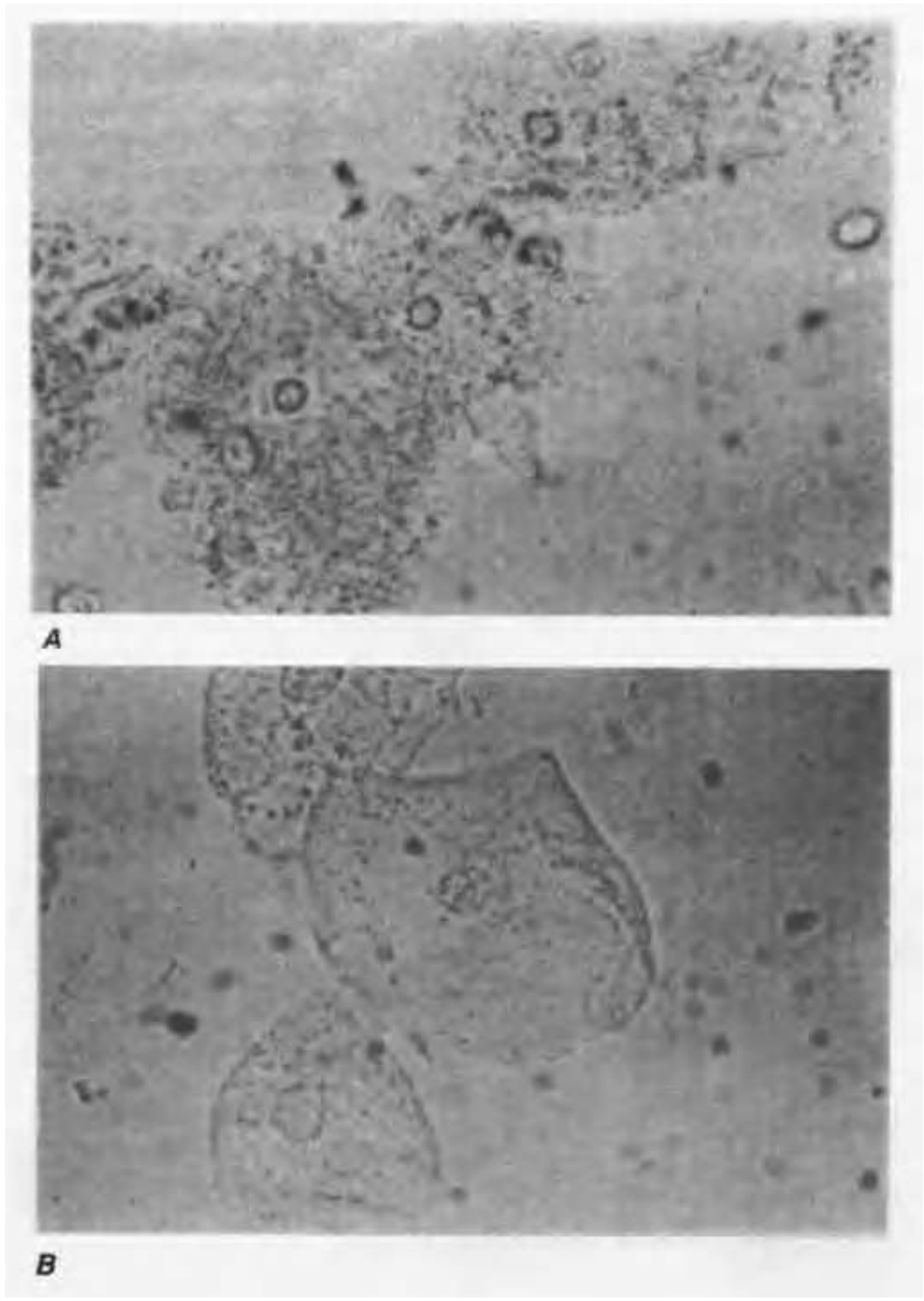
感染性心内膜炎的预后受很多因素影响，有些因素有相互作用。对预后有不良影响的因素有：高龄、合并存在的严重疾病、诊断延误、感染累及人工瓣膜或主动脉瓣、病原体具有侵袭性(如金葡菌)或抗药性(如*P. aeruginosa*、酵母菌)、心脏内并发症，以及严重神经系统并发症。死亡和不良预后通常与合并存在的其他疾病及心内膜炎相关性终末器官并发症而不是抗生素治疗失败有关。草绿色链球菌、HACEK微生物或对协同治疗敏感的肠球菌所致自身瓣膜心内膜炎患者的总体存活率为85%～90%。患金葡菌性自身瓣膜心内膜炎的非静脉吸毒者存活率为55%～70%，而静脉吸毒者患此感染的存活率为85%～90%。瓣膜置换术后2个月内起病的人工瓣膜心内膜炎，死亡率为40%～50%，而较晚发病者死亡率仅10%～20%。

预防

在有引起菌血症和心内膜炎危险的某些操作期间给以抗生素，这种预防性使用抗生素的益处尚不完全明了，事实上得益可能不多：仅50%自身瓣膜心内膜炎患者在暴露于感染以前知道自己有瓣膜病变、大多数心内膜炎病例没有接受侵入性操作的历史、35%患者的病源微生物不是预防性用药的靶标。牙科治疗被广泛认为是诱发心内膜炎的操作，但心内膜炎患者在发病前3个月内接受牙科治疗的并不比匹配的未感染对照者多。尽管如此，一个美国心脏病协会的专家委员会，与其他发达国家的类似顾问组一起，还是指出了那些被认为可诱发致心内膜炎细菌菌血症的操作(表126-6)、根据发生心内膜炎的相对危险度及其继发感染的严重性那些应该接受预防性用药的患者(表126-7)以及可作为预防性措施的用药方案(表126-8)。除了孤立性房间隔继发孔缺损、完全纠正后的动脉导管未闭、室间隔缺损或肺动脉瓣狭窄以外，先天性心脏缺陷患者即使在手术完全纠正缺陷后发生心内膜炎的几率仍较高。对易感的患者，保持良好口腔卫生状况、加强治疗局部感染可降低发生心内膜炎的危险。

表126-6　有心内膜炎中高度危险的患者以下操作时需进行预防[A]

牙科操作
拔牙
引起牙龈出血的牙周治疗、洁治
镶牙、脱牙再植
超过牙尖的牙髓(根腔)治疗或手术
牙龈下放置抗生素纤维或纱条
放置正畸带而非正畸支托
韧带内注射(麻醉)
呼吸系统操作
涉及粘膜的手术



A

B

图 132-1

A. 阴道上皮线索细胞，注意由于粘附了加特纳阴道杆菌导致的颗粒状外观及模糊的边缘(400×)。B. 正常阴道上皮细胞，细胞边缘清晰无颗粒感。

像治疗阴道滴虫病一样，但短期复发率较前一种方法稍高。阴道内应用 2% 氯洁霉素霜[每晚一支(5g 含 100mg 氯洁霉素磷酸盐)共 7 天] 或 5% 甲硝唑凝胶[每天两支(每支 5g 含 3.75mg 甲硝唑)共 5 天] 也是有效的且不会导致系统性的副反应。虽然如此，不管是口服或阴道内用药后的远期复发仍是令人烦恼的普遍问题。虽然新的性伴已经被认为是复发的危险因素之一，但应用甲硝唑对男性性伴的治疗不能降低细菌性阴道病的复发率。

目前尚缺乏可靠资料能支持以当前应用的口服或阴道内的乳酸杆菌制剂来治疗细菌性阴道病或减少其复发。临床药物试验正在评价反复阴道内接种乳酸杆菌使其粘附于阴道上皮并产生过氧化氢来减低复发率是否可行。

外阴阴道瘙痒、烧灼感或疼痛 外阴阴道念珠菌病能引起外阴瘙痒、烧灼感或疼痛，一般没有阴道分泌物增多或恶臭的症状。生殖器疱疹能引起相似的症状，其皮疹有时很难与念珠菌病引起的糜烂鉴别。外阴阴道念珠菌病的体征包括：红斑、水肿、糜烂及压痛，在阴道念珠菌病时，白色粘稠的阴道分泌物有时表现为白色鹅口疮样斑块或白色凝乳状物，粘附于阴道粘膜。几乎所有的有症状的外阴阴道念珠菌病度可以以白色念珠菌解释。它们大部分来源于繁殖于阴道或肠道内白色念珠菌的内生菌株。

外阴阴道念珠菌病的诊断通常包括在阴道分泌物中加入生理盐水或 10% 的 KOH 或进行革兰氏染色后镜检发现假菌丝或菌丝。虽然镜检的敏感性较培养低但症状符合率较好。

治疗 有症状和体征的外阴阴道念珠菌病需要治疗，通常阴道内给药 3～7 天，可以选择几种咪唑类抗真菌药(如咪康唑或克霉唑)中的任一种。这些制剂的非处方销售降低了治疗费用，也更加方便许多患有复发性外阴阴道念珠菌病的女性的治疗。但是，有许多购买这些制剂的女性并没有外阴阴道念珠菌病而是患有需要不同治疗的其他类型的阴道感染。因此，只有那些有典型的外阴瘙痒症状和明确的外阴阴道念珠菌病病史的女性才可以自行治疗。单次口服氟康唑(150mg)也是有效的而且是许多病人的首选。延长服药期或循环口服治疗适用于那些严重或频繁复发的外阴阴道念珠菌病内给药或单剂量以及那些对阴道内或口服治疗无效的患者。这样的患者有时需要除外糖尿病或 HIV 感染，尽管真正由这些系统性疾病导致的外阴阴道念珠菌病很少。对性伴侣的治疗不做常规要求。

阴道分泌异常及阴道炎的其他原因 在溃疡性阴道炎伴有葡萄球菌中毒休克综合征时应进行阴道分泌物革兰氏染色涂片及培养以迅速鉴定金黄色葡萄球菌。在炎症性脱屑性阴道炎时，阴道分泌物涂片中能找到中性粒细胞、脱落的肥大的阴道上皮细胞、数量增多的副基底细胞以及革兰氏染色阳性球菌，这一综合征应以 2% 的氯洁霉素霜治疗。女性阴道炎及外阴阴道综合征的其他原因还包括外来物的潴留：宫颈帽，阴道内杀精剂，阴道内抗菌剂制剂或灌洗，绝经期后女性或产后长期哺乳所致的阴道上皮萎缩，对橡胶避孕套的过敏反应，与 HIV 感染或白塞综合征相关的阴道小溃疡以及前庭炎(一种难以理解的综合征)。

粘液脓性宫颈炎

粘液脓性宫颈炎(MPC)指子宫内膜的柱状上皮和位于外子宫颈异位部位的连续柱状上皮以及皮下的炎症。

女性的 MPC 表示其性伴患有无症状男性尿道炎，此两者同样常见，且通常由相同病原体(奈瑟淋球菌或沙眼衣原体)引起，但男性尿道炎更难被认出。作为严重的女性细菌性感染的最常见症状，MPC 可以是盆腔炎症性疾病的前驱症状或体征，而且在孕期妇女可能导致产科并发症。目前美国超过一半以上的这种综合征仍然是特发性的。

MPC 的诊断要依靠在子宫颈口发现粘液脓性的黄色分泌物或者在子宫内膜的革兰氏或巴氏染色法涂片中发现多形核白细胞数量增多。MPC 还可以导致水肿性宫颈异位(详见以下)和子宫颈内轻微碰触即可导致的出血。与淋球菌或衣原体感染引起的宫颈管炎不同，由 HSV 引起的宫颈炎能导致宫颈外口复层鳞状上皮和柱状上皮的溃疡性皮损。以白色试子从宫颈内膜取得黄色的宫颈粘液提示多形核白细胞的存在。以未被阴道鳞状上皮细胞或阴道内细菌污染的分泌物作薄涂片并进行革兰氏染色，在每个 1000 倍的视野中发现≥20 个多形核白细胞则提示宫颈内膜炎(图 132-2)。在小心取材的宫颈内膜粘液中检测细胞内的革兰氏阴性双球菌对淋病的诊断有很高的特异性，但敏感性≤50%。因此，针对奈瑟淋球菌和沙眼衣原体所作的特异性和敏感性试验在 MPC 的评价中是必要的。

治疗 尽管以上提及的 MPC 的各项诊断标准在很多情况下对淋球菌或衣原体的感染缺乏较高的特异性和预见性，疾病控制和预防中心当前的治疗规范提倡在缺乏化验结果的情况下考虑经验治疗，“对那些被怀疑患有淋病或衣原体感染的患者，如果这两种感染在患者所在的人群中流行率较高或患者治疗后很难定位”，在这种情况下，治疗应包括能有效治疗淋病或衣原体感染的单剂量给药，就像表 132-4 所列出的对尿道炎的治疗一样。如果该地区的淋病发病率明显低于衣原体感染，则单独治疗衣原体就足够了。治疗那些与淋病或衣原体感染无关的宫颈管炎，其病原学和潜在的好处目前还难以确定。对患有 MPC 的女性的性伴应进行检查并给予与患者相同的治疗，除非患者所有性伴的针对淋病或衣原体感染的化验结果均为阴性，才可以给予不同的治疗或不治疗。

宫颈异位

宫颈异位，经常被误诊为“宫颈糜烂”，也容易和感染性宫颈管炎混淆。异位表现为单层柱状上皮从子宫颈内膜扩展至宫颈管外的可视区域。在有异位的时候，子宫颈口可以是光滑的或有轻微模糊的粘液，但很少有黄色脓性物。阴道窥器检查显示上皮是完整的。异位在青春期或成年早期较常见，在 10～30 岁期间逐渐消退，这是由于鳞状上皮化生逐渐代替了异位的柱状上皮所致。服用口服避孕药会导致异位的持续存在或再现，而吸烟会部分程度地加快鳞状上皮化生。烧灼法不能保证去除异位。由于异位使大片的易受感染的柱状上皮暴露于宫颈外，这使得宫颈更易受到奈瑟淋球菌、沙眼衣原体或 HIV 的感染。

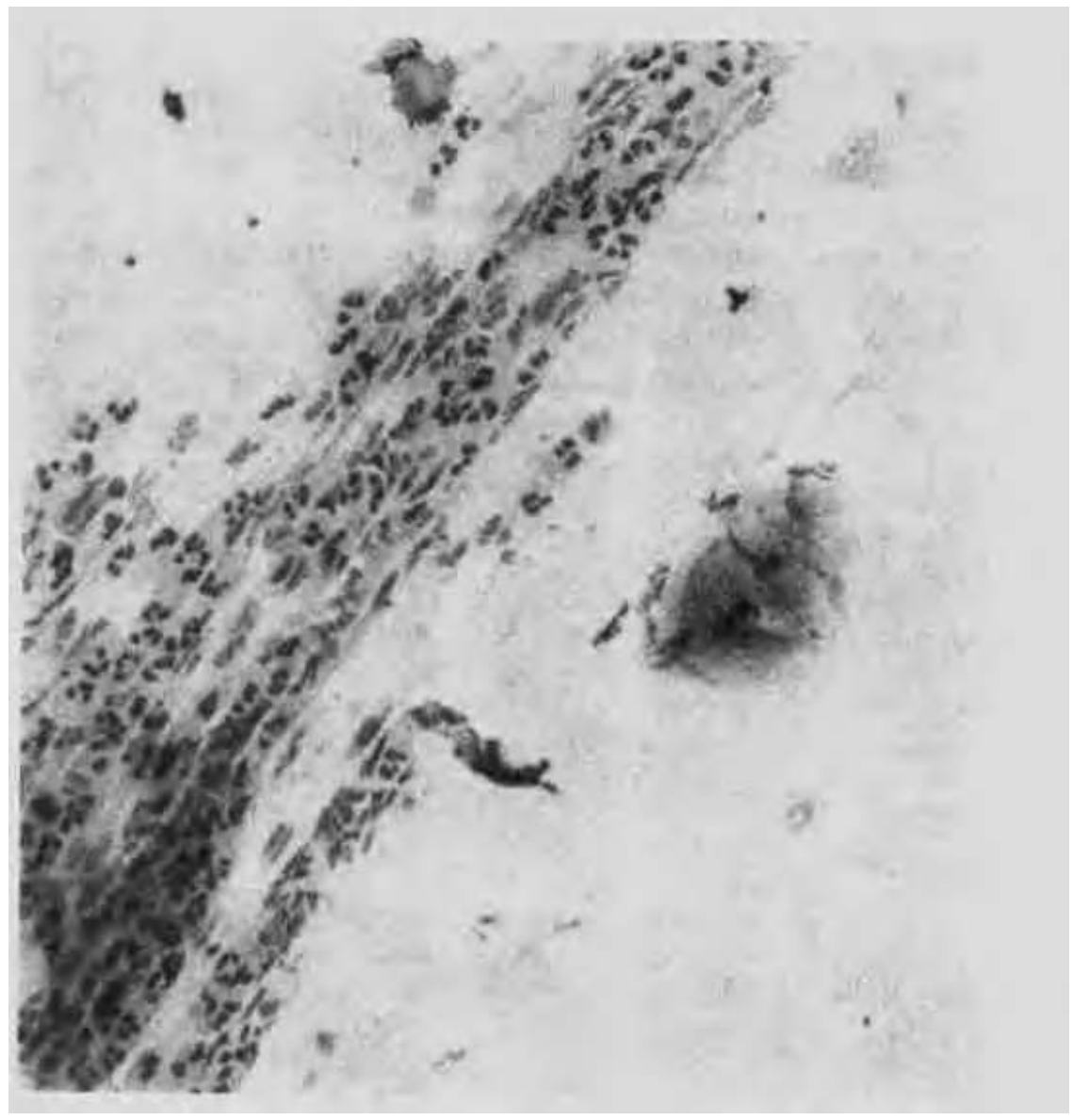


图 132-2 宫颈粘液染色，显示宫颈粘液呈丝条状，包含许多多形核白细胞。
注意在包含阴道上皮细胞的载玻片处见不到白细胞，白细胞粘附在丝条状的粘液边缘。

盆腔感染性疾病

见第 133 章。

生殖器溃疡性损害

生殖器溃疡反映着一系列的 STI，这其中的大部分明显增加了性途径播散或获得性 HIV 的危险性。正确的诊断、治疗和预防这些感染是很重要的。1996 年，在美国一期梅毒发病率最高的 10 个城市进行了一项关于生殖器溃疡的研究，对溃疡皮损进行聚合酶链反应(PCR)化验的结果表明患者中 62% 为 HSV 感染，13% 为苍白螺旋体感染，12%～20% 为杜克雷嗜血杆菌感染。

在亚洲和非洲，软下疳一度被认为是生殖器溃疡

中最常见的类型，其次是一期梅毒，再次是生殖器疱疹。由于在控制梅毒和软下疳方面的不懈努力，以及HIV感染导致的免疫低下人群的数量不断增多所致的生殖器疱疹的复发和迁延不愈更为常见，生殖器溃疡的PCR检测清楚表明，在许多发展中国家，生殖器疱疹是生殖器溃疡最常见的原因。时至今日，性病性淋巴肉芽肿和腹股沟肉芽肿引起的生殖器溃疡在发展中国家仍可见到，但在北美及欧洲已经很少见。生殖器溃疡的其他原因包括：(1)念珠菌病和破损的生殖器疣——这两者很容易得到公认；(2)泛发性皮肤病累及生殖器时的皮疹；(3)系统性疾病的皮肤表现，例如Stevens-Johnson综合征的生殖器粘膜溃疡。

尽管生殖器溃疡不能单靠临床来确诊，但是，在缺乏进一步化验结果的时候，临床表现加流行病学的资料通常可以指导初步治疗(表132-7)。针对所有的生殖器溃疡，临床医师均应做梅毒的快速血清学试验、暗视野及直接免疫荧光，或者做PCR试验检测苍白螺旋体，除非皮疹具有明显的HSV感染的特点(例如有疱疹样小水疱)。

典型的水疱、脓疱或在水疱脓疱之后出现群集分布的痛性溃疡提示生殖器疱疹。这些典型的临床表现使得对病毒的检测可有可无，但是许多病人要求确诊，而且区分是HSV-1还是HSV-2感染对预后有所提示，因为后者更易复发。

无疼痛及压痛、质硬的溃疡伴有腹股沟的坚硬、无压痛的肿大淋巴结提示一期梅毒。如果暗视野检查及梅毒的快速血清学试验的结果是阴性的而患者答应随访及停止性生活，则应在治疗开始之前连续几天内多次行暗视野检查以提高梅毒诊断的敏感性，同时应在1或2周后重复梅毒血清学试验。

表132-6 生殖器溃疡临床特征

特征	梅毒	疱疹	软下疳	性病性淋巴肉芽肿	腹股沟肉芽肿
潜伏期	9~90天	2~7天	1~14天	3天~6周	1~4周(可达6个月)
早期初发皮疹	丘疹	水疱	脓疱	丘疹、脓疱或水疱	丘疹
皮疹数量	一般1个	多个可融合	多个可融合	一般1个	不定
直径	5~15mm	1~2mm	不定	2~10mm	不定
边缘	陡直，隆起，圆或椭圆形	红斑	浸润，不完整，不规则	隆起，圆形或椭圆形	隆起，不规则
深度	表浅或深	表浅	浸润	表浅或深	隆起
基底	光滑，无脓，相对无血管	浆液的，发红，无血管	脓性，易出血	不定，无血管	红色，天鹅绒样，易出血
硬结	坚硬	无	柔软	偶尔坚硬	坚硬
疼痛	少见	常有压痛	明显压痛	不定	少见
淋巴结病	坚硬，无触痛，双侧	坚硬、无触痛，初发多双侧	压痛，可以流脓、窦道多单侧	压痛，可以流脓、窦道多单侧	无，假性横痃

表132-7 生殖器溃疡早期处理

常见原因

单纯疱疹病毒(HSV)

苍白螺旋体(早期梅毒)

杜克雷嗜血杆菌(软下疳)

常用的早期实验室检查

针对苍白螺旋体的暗视野检查，直接FA或PCR；RPR试验(如果结果为阴性，又怀疑为早期梅毒，应在一周后复查)；针对单纯疱疹病毒作培养，直接荧光，ELISA，或PCR；在流行地区，针对杜克雷嗜血杆菌作PCR及培养。

早期处理

续表

怀疑或确诊疱疹(有病史或水疱表现)
用阿昔洛韦、伐昔洛韦及泛昔洛韦治疗生殖器疱疹
确诊梅毒(暗视野、FA 或 PCR 显示苍白螺旋体，或者 RPR 反应证实)
对患者、血清学阴性的近期(如 3 个月以内)性伴及所有血清学阳性的性伴给以苄星青霉素 240 万单位即刻肌注。
怀疑或确诊软下疳(诊断性试验阳性或者存在皮损而除外了疱疹和梅毒)
环丙沙星 500mg 顿服或
头孢曲松 250mg 单次肌注

注：FA 荧光抗体；PCR 聚合酶链反应；RPR 快速血清反应素试验；
ELISA 酶联免疫吸附试验；HSV 单纯疱疹病毒

对生殖器疱疹来说，“不典型”或临床上较浅的溃疡较经典的水泡脓疱型皮疹更为常见。因此对皮疹进行 HSV 的特异性化验是需要的(第 182 章)。针对 HSV-2 血清抗体型的特异性的血清学试验已经商品化，结果可以是阴性的，特别是当患者是原发性生殖器疱疹的早期阶段或者生殖器溃疡是由 HSV-1 引起(占病例总数的 15%～30%)的时候。除此以外，HSV-2 抗体阳性并不能证明此次皮疹就是疱疹，因为将近 1/4 的美国人在刚进入成年的时候 HSV-2 的血清学反应就是阳性的。虽然如此，HSV-2 血清学阳性能帮助临床医师确定患者已经患有生殖器疱疹，提示医生仔细寻找症状，要求患者在出现复发时避免性生活或在平时考虑使用避孕套。

以培养(如果可以亦可用 PCR 技术)来确定杜克雷嗜血杆菌在以下几种情况是很有用的：当溃疡是痛性且有脓，尤其是在还可见到伴有波动感及表面有红斑的腹股沟淋巴结炎的时候；软下疳在该人群中流行；患者最近曾在软下疳的流行区(例如在发展中国家或北美的某些城市)内与人有性接触。增大、有波动感的淋巴结应抽取其内容物做培养或 PCR 试验检测杜克雷嗜血杆菌并做革兰氏染色及培养以排除其他化脓性细菌的存在。

如果生殖器溃疡持续存在的时间超过原发疱疹(2～3 周)或软下疳或梅毒(可达到 6 周)的自然病程，而且在对症的抗菌治疗之后不缓解，这时在疱疹、梅毒及软下疳的常规化验基础上，还需要活体组织检查以除外腹股沟肉芽肿、恶性肿瘤及其他非性病性的皮肤病。还应该做 HIV 的血清学检查，因为慢性持续存在的生殖器溃疡在患艾滋病时也是很常见的。

直接(在取得了诊断所必需的标本以后)对急性的生殖器溃疡进行对症治疗一般是适当的。对那些有典型的原发或复发的生殖器或肛门直肠疱疹的患者给予口服抗病毒治疗(第 182 章)是有益的。如果患者有非疱性的溃疡损害又不能复诊或可能会继续有性生活，则应接受针对梅毒的早期治疗。若患者处于软下疳的发病区域或患者有明显的局部淋巴结化脓，则应同时给患者针对软下疳的经验治疗。在资源匮乏难以进行诊断性化验的情况下，这种针对梅毒和软下疳的对症治疗的方法对这两种疾病的控制起了很大的作用。最后，尽管试图诊断疱疹、梅毒或软下疳，但在一周的观察过后诊断仍不明确，这时就需要经验性的抗微生物治疗。

直肠炎、直肠结肠炎、小肠结肠炎以及小肠炎

性获得性直肠炎，有局限于直肠粘膜的炎症，由经典的 STD 病原体直接感染了直肠所致。相反，炎症由直肠扩散至结肠(直肠结肠炎)，小肠与大肠同时受累(小肠结肠炎)，或者仅有小肠受累(小肠炎)，可以由性接触过程中的口交或肛交摄入的经典的肠内病原体引起。肛门直肠的疼痛以及直肠的粘液脓性或血性分泌物提示有直肠炎或直肠结肠炎。直肠炎常会导致里急后重(由于频繁的试图排便引起，但不是真正的腹泻)和便秘。而直肠结肠炎和小肠结肠炎更常见的是引起真正的腹泻。这三种情况的肛门镜检查很容易看到粘膜的渗出物和粘膜易出血(亦即“擦拭试验”阳性)，有时伴有粘膜的淤点或溃疡。应取分泌物样本做革兰氏染色及其他微生物学研究。乙状结肠镜或结肠镜检查显示在直肠炎的时候炎症局限于直肠，而在直肠结肠炎的时候病变扩散至乙状结肠。

艾滋病时代的到来给男同性恋者的肠内感染的临床及病原谱都带来了巨大的变化。因为高危险性的性行为在这个人群中在减少，以上所提及的各种急性肠道内的 STI 的发病率已经降低。与此同时，与艾滋病相

关的机会性肠道内感染的数量在迅速增加，许多还导致了慢性或复发性的症状。大部分的感染性直肠炎是由于肛交过程中被感染了奈瑟淋球菌、HSV 或沙眼衣原体而引起的。一期和二期梅毒也可以引起肛门或肛门直肠的皮疹，可以有症状也可以无症状。典型的淋球菌或衣原体性直肠炎累及直肠最远端的粘膜和肛门隐窝，临床表现较轻，没有系统表现。相反，由 HSV 引起的原发性直肠炎和山沙眼衣原体中能引起性病性淋巴肉芽肿(LGV)的血清型引起的直肠结肠炎常导致严重的肛门直肠疼痛，且经常有发热。肛周溃疡及腹股沟淋巴结炎大部分由 HSV 引起，在梅毒和 LGV 时也可发生。骶神经根受累时，经常表现为尿潴留、肛门括约肌松弛或便秘，可以使得原发性疱疹性直肠炎更复杂。LGV 的直肠活检的典型表现为陷凹脓肿、肉芽肿及巨细胞——与 Crohn 病的病理表现相似，发现这种表现时均应进一步作针对 LGV 的直肠培养及血清学检查，这是可治愈的感染。梅毒亦可导致直肠的肉芽肿，其中常可见到浆细胞或其他单核细胞浸润。

腹泻、腹胀或痉挛性疼痛而没有肛门直肠症状，肛镜检查无异常，乙状结肠镜检查发现有小肠的炎症或近端结肠炎。在无 HIV 感染的男同性恋中，肠炎经常是由肠兰伯鞭毛虫引起。性传染性直肠结肠炎最常见是由弯曲杆菌或志贺菌属引起。

性传播疾病的预防和控制

尽管在二十世纪九十年代，美国可治愈性性传播疾病的发病率在降低，其他的处于同等的经济发展状态的工业化国家在这方面的进步更大。例如：瑞典已经实际控制了淋病、梅毒和软下疳的传播，HIV 的传播率也很低。消灭梅毒是美国目前的一个全国性的目标。但是对性传播疾病的预防和控制还需要更大的努力。

预防和控制性传播疾病需要做到以下几点：(1)通过改变人群中易感和已感染者的性行为及性行为方式来降低平均性暴露率；(2)通过提倡安全的性交方式、在日常性生活或性交易过程中使用避孕套、乙型肝炎免疫法和许多其他的方法(例如通过早期发现和治疗其他STI 来降低 HIV 的性传播能力)来降低性传播力；(3)早期发现和治疗患者及其性伴以降低 STD 的感染持续时间。

初级保健医生一般不对违禁药物的使用或危险的性行为进行筛查，即使患者有典型的 HIV 感染或其他 STD 的表现。实际上，临床医师经常只关注对可治愈 STD 的发现和治疗以降低感染的持续时间。相对来讲，他们一般在危险性评估、降低危险的宣教、对性病接触者的追踪和治疗及提倡使用避孕套等方面缺乏培训和经验。保健管理的模式强加给经济利益和时间方面的约束进一步限制了筛查和预防服务的提供。就像图 132-3 所列：临床医师在发现和治疗 STD 方面的效果部分依赖于整个社会在教育年轻人如何认识 STD 的症状方面的效果；启发有症状者寻求进一步治疗；确保这种护理是易接受的、负担得起的、合适的，特别是对那些更易被感染 STD 的穷困的年轻患者。

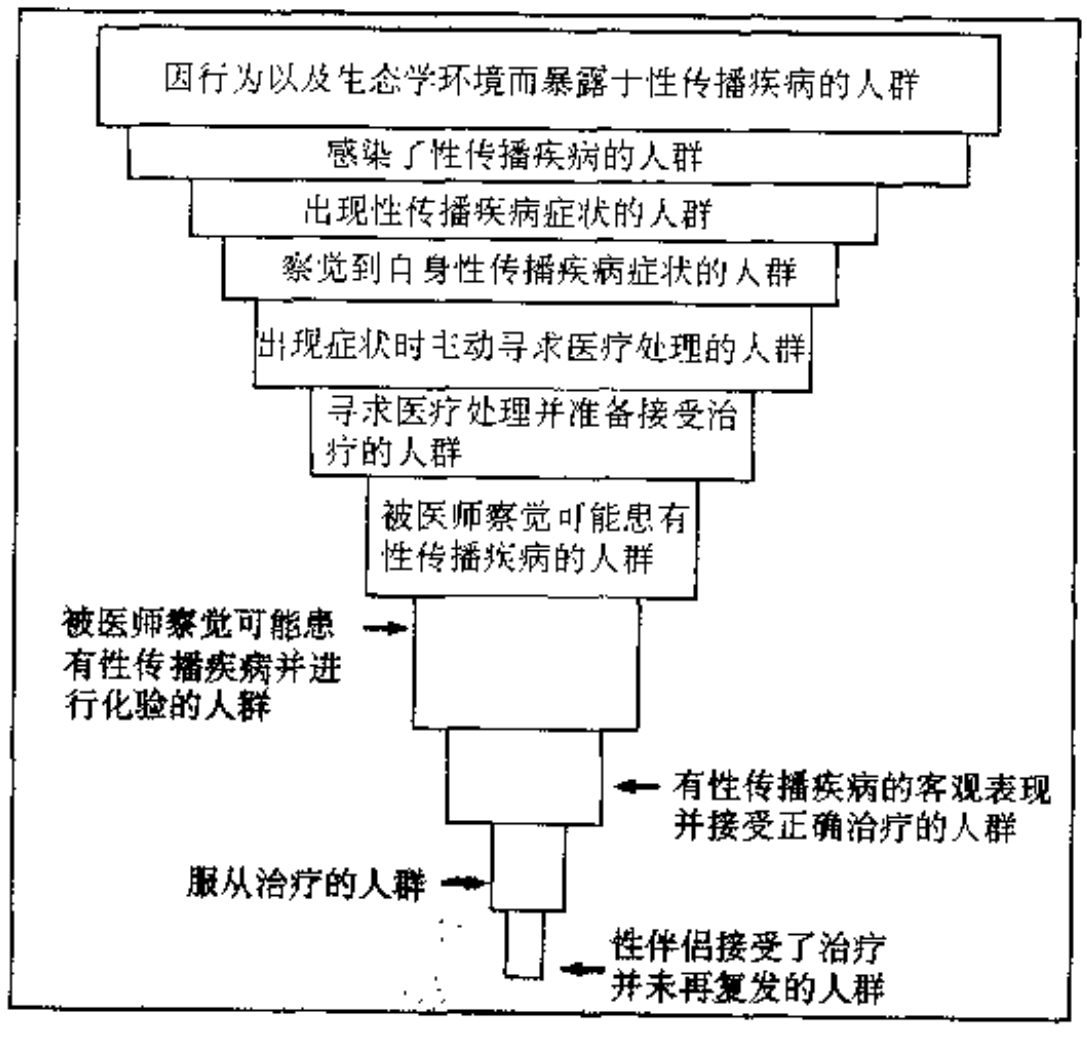


图 132-3 预防和临床干预性传播疾病(STD)的关键控制点。

由于很多感染者没有症状或者不能认识及陈述症状，作为选择性的筛查，临床医师应常规对青少年进行风险评价。美国强制预防服务机构的指导方针建议：对≤25 岁的性活跃女性，在她们任何一次接受健康护理(每年至少一次)的时候筛查沙眼衣原体；超过 25 岁的女性，如果有一个以上的性伴或在上次化验之后有新的性关系或被诊断为其他的 STD 也要接受化验。在美国，对年轻女性的宫颈沙眼衣原体感染的广泛筛查在某些地区使流行率降低 50%~60%，而且这种筛查有利于预防女性的盆腔感染性疾病。以尿液为基础的敏感的基因扩增试验可以作为男性、青少年男性以及无法行盆腔检查的女性的筛查的补充。

尽管目前在工业化国家，淋病明显少于衣原体感染，但对就诊于 STD 诊所的妇女和青少年女性以及来自于淋病高发地区的性活跃的女性青年行奈瑟淋球菌筛查仍然是适当的。初级保健时对无症状的男性常规筛查尿道淋病意义不大。但是，在一次低花费化验中进行结合奈瑟淋球菌和沙眼衣原体筛查的基因扩增试验可以促进高危人群中这两种感染的预防和控制。

所有新被检查出患有 STI 或在常规的 STI 风险评价中有高危险性的患者以及所有孕妇均应动员进行梅毒和 HIV 感染的血清学检查，并且在检查前后给予有关于 HIV 的正确宣教。几次随机试验表明，对 STD 患者开展降低危险性的宣教能明显降低以后患 STD 的危险性。那些已知处于高危状态例如男性同性恋及使用静脉注射者而没有接种疫苗的患者在免疫之前需进行针对 HBV 抗体的血清学化验。然而，在大多数年轻人当中，直接接种抗 HBV 疫苗更经济。

伴侣通知是鉴定及通知可能暴露于某种性病的已感染患者的性伴侣，并给予检查、化验及合适的治疗。最近总结了 22 份二十世纪九十年代关于伴侣通知的报告：淋病或衣原体感染的患者平均有 0.75～1.6 个性伴，其中的 1/4～1/3 被感染；梅毒患者平均有 1.8～6.3 个性伴，其中的 1/3～1/2 被感染；HIV 感染的患者平均有 0.76～5.31 个性伴，其中高达 1/4 被感染。感染的传播者或新近感染尚处于潜伏期者一般无症状或仅有轻微的症状，只有当他们的暴露被注意到的时候才会寻求治疗。因此，临床医师应尽量动员患者参加伴侣通知，以确保暴露的人受到注意，并要保证为所有参加者保密。在美国，地方保健部门经常为伴侣通知、治疗及宣教提供帮助。注意暴露于患者感染的适当阶段的性伴似乎是既可行也很有用。所谓适当阶段是指：淋病的第 1 个月；衣原体感染的前 1～2 个月；梅毒的前 3 个月。

新患 STD 的人总是能找到导致他感染的传染源；而且，他们通常在感染之后有新的(传播或暴露)性伴。对这两种接触者的鉴定和治疗的目的是不同的。对传染源的治疗有利于控制感染在社会中的进一步传播，对最新的接触者(典型者为配偶或稳定的性伴)的治疗既能预防性伴的严重并发症(如 PID.)也能预防患者的复发。

概括来讲，临床医师和公共卫生机构对 STD 的预防和控制有相同的责任。在保健管理领域、初级保健医师在预防以及诊断和治疗中的作用越来越重要。

参考文献

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION 1998 Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR 47(RR-1):1, 1998

CHERNESKY MA: Nucleic acid tests for the diagnosis of sexually transmitted diseases. FEMS Immunol Med Microbiol 24:437, 1999

CURTIS R, HOLMES KK: Individual-level risk assessment for STD/HIV, in *Sexually Transmitted Diseases*, 3d ed, KK Holmes et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1999, pp 669–683

DALABETTA G et al (eds): Syndromic management of sexually transmitted diseases. Sex Transm Dis 74(Suppl 1):S1, 1998

DIVISION OF STD PREVENTION: *Sexually Transmitted Disease Surveillance, 1998*. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention, 1999

ECKERT LO et al: Vulvovaginal candidiasis: Clinical manifestations, risk factors, and algorithm for case management. Obstet Gynecol 92:757, 1998

HOLMES KK et al (eds): *Sexually Transmitted Diseases*. 3d ed New York, McGraw-Hill, 1999

INSTITUTE OF MEDICINE: *The Hidden Epidemic. Confronting Sexually Transmitted Diseases*, TR Eng, WT Butler (eds). Washington, DC, National Academy Press, 1997

JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS) AND WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO): *Sexually Transmitted Diseases: Policies and Principles for Prevention and Care* UNAIDS/97.6, Geneva, 1999

KAMB ML et al: Efficacy of risk-reduction counseling to prevent human immunodeficiency virus and sexually transmitted diseases. A randomized controlled trial. Project RESPECT Study Group. JAMA 280:1161, 1998

MERTZ KJ et al: Etiology of genital ulcers and prevalence of human immunodeficiency virus confection in 10 US cities. The Genital Ulcer Disease Surveillance Group. J Infect Dis 178:1795, 1998

ROTHENBERG R, POTTERAT J: Partner notification for sexually transmitted diseases and HIV infection, in *Sexually Transmitted Diseases*, 3d ed, KK Holmes et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1999

TAO G et al: Missed opportunities to assess sexually transmitted diseases in U.S. adults during routine medical checkups. Am J Prev Med 18:109, 2000

VAN DYCK E et al (eds): *Laboratory Diagnosis of Sexually Transmitted Diseases*. Albany, NY, World Health Organization, 1999

133 盆腔炎

吴 成 廖秦平 译

定义 盆腔炎(pelvic inflammatory disease, PID)通常是指经由人宫颈或阴道上行至子宫内膜和/或输卵管的感染。感染可蔓延至生殖道之外导致盆腔腹膜炎、弥漫性腹膜炎、肝周炎或盆腔脓肿。在少数情况下，感染继发于盆腔邻近器官的感染，如：阑尾炎、局部回肠炎或憩室炎的蔓延，血源性播散所致(如结核)或某种热带疾病的罕见合并症(如血吸虫病)。宫内感染可原发(自发出现，通常为性传播)，或继发于入侵的宫腔外科操作(如诊刮，人流，上环或子宫输卵管造影术)，或继发于分娩。子宫内膜炎或子宫肌炎在急诊剖宫产未预防应用抗生素时尤其常见。

盆腔炎在妊娠期不常见。早在妊娠 7 周时，子宫输卵管连接即关闭，在孕 12～15 周时，绒毛膜羊膜接近

是细菌对它们的耐药性在一些地区正在传播，耐药机制可能是因为靶位异亮氨酸 tRNA 合成酶的变异，从而不再被抗生素抑制；也可能是因为质粒编码产生的一种与莫匹罗星的结合性差的靶位酶。

甲氧苄氨嘧啶和磺胺药

无论是革兰氏阴性菌还是革兰氏阳性菌对甲氧苄氨嘧啶和磺胺药最普遍的耐药机制是获得通过质粒编码的基因，来产生一种新的对药物不敏感的靶位——特别是对甲氧苄氨嘧啶不敏感的二氢叶酸还原酶以及对磺胺药不敏感的二氢喋啶合成酶。

喹诺酮类抗菌药物

自新的氟喹诺酮类抗菌药物被介绍到临床上以来，在葡萄球菌和假单孢菌属中，细菌对这些新的氟喹诺酮类抗菌药物的变异耐药迅速产生。最常见的耐药机制是因为靶位 DNA 螺旋酶和拓扑异构酶 IV 的一点或多点变异，阻止了这些抗菌药物与细菌 DNA 螺旋酶和拓扑异构酶 IV 的作用。而有些革兰氏阴性菌，变异的结果是使得细菌外膜多孔蛋白通透性下降以及将抗菌药物主动从胞浆运送到胞外。在革兰氏阳性菌中也可以发现细菌变异的结果，导致了喹诺酮类抗菌药物被主动从菌体内泵出。

利福平

细菌对利福平快速的耐药是通过 RNA 多聚酶 B 亚单位的变异，使抗生素不能与之结合。细菌快速的选择性耐药的变异主要限制了利福平对葡萄球菌的作用，因此，当利福平被用于治疗葡萄球菌引起的感染时，就需要与其他抗葡萄球菌药物合用。

多重抗菌药物耐药

一菌株对多种抗菌药物的耐药正在变得越来越常见。细菌耐药机制有两种。一是获得多种互不相关的耐药基因，二是单一基因或基因复合物的变异性的发展介导了对一系列无关的抗菌药物的耐药。获得多种耐药基因的多重耐药菌的结构的改变是通过一系列步骤的基因转移，是对大量抗生素使用地区的一种环境选择。相反，可以想象单一基因的变异可能只需要一步。通过获得新的基因而产生多重耐药的细菌包括与医院有关的革兰氏阴性菌、肠球菌和葡萄球菌，以及社区获得的沙门菌、淋球菌和肺炎链球菌。对多种无关的抗菌药物耐药性的变异发生在编码革兰氏阴性菌外膜蛋白和流出泵蛋白的基因。这些变异降低了细菌细胞内和胞浆中β-内酰胺类、喹诺酮类、四环素、氯霉素和甲氧苄氨嘧啶的浓度。在美国医院，多重耐药菌问题不断增加；对所有可供临床应用的抗菌药物耐药的细菌也被不断认识。

药代动力学

抗菌药物的药代动力学涉及不同时间的血清和组织药物浓度，反映药物的吸收、分布、代谢和排泄的过程。重要的参数包括血清药物的峰浓度和谷浓度以及通过计算得到的相应参数如半衰期、清除率和分布容积。药代动力学资料在确定抗菌药物的用药剂量、给药次数、排泄能力受损病人调整剂量以及药物间相互比较等方面是非常有用的。对基本的药代动力学原理的进一步讨论见第 70 章。

吸收

吸收资料包括口服、肌肉或静脉三种给药方式。

口服给药 多数细菌性感染病人是在门诊接受口服抗菌药物治疗。与非肠道给药相比，口服给药的优点有价格比较便宜，一般来讲副反应比较少，并且易被病人接受。口服药物吸收百分率（如药物的生物利用度）的范围从少至 10%～20%（红霉素和青霉素 G）到接近 100%（克林霉素、甲硝唑、强力霉素和甲氧苄氨嘧啶-磺胺异恶唑）。只要药物在感染的部位能够达到有效的抑菌或杀菌浓度，生物利用度的不同在临床上并不重要。然而，在一些生理和病理状况下（如对于一些药物来说食物的存在或低血压病人胃肠道血液的分流）、在药物间存在有相互作用时（如喹诺酮类抗菌药物和金属阳离子），或在病人依从性不好时，就会影响疗效。口服途径给药通常用于患有轻度感染并且药物的吸收不会受上述情况影响的患者。另外，口服途径给药也可用于严重疾病患者非肠道有效治疗后的序贯疗法。

肌肉给药 虽然肌肉途径给药的生物利用度通常是 100%，但是在美国肌肉途径给药的应用远不如口服或静脉给药。这部分是因为肌肉注射部位的痛疼和住院病人静脉给药相对容易。肌肉注射可能适用于一些需要立即给药并能获得可靠疗效的特殊适应证（如长效青霉素，包括苄星青霉素和普鲁卡因青霉素以及单剂头孢曲松治疗单纯性淋球菌感染）。

静脉给药 当口服抗菌药物对致病菌无效、药物的生物利用度不肯定或是需要给药的剂量太大而不能

口服时，就应静脉给药。静脉给药的生物利用度是100%，血清药物浓度在输液结束时达高峰。对于许多需要长期接受抗菌药物治疗，而又不适宜口服给药的门诊病人，使用非常方便的便携式泵在门诊进行静脉给药治疗是经济、有效、安全的。相反，一些像氟喹诺酮类口服抗菌药物对肠杆菌科细菌的抗菌作用与静脉给药一样都可获得满意疗效，因此，对于这些致病菌引起的感染使用氟喹诺酮类抗菌药物治疗，就可以让病人尽早地从医院返回到家中，或患者也可以直接在家中接受口服氟喹诺酮类药物治疗，这样就避免了住院。

分布 为了获得治疗效果，抗菌药物在体内的浓度必须要超过抗菌药物的最低抑菌浓度(MIC，第121章)。血清药物浓度通常都可以超过敏感细菌的最低抑菌浓度，但是由于多数感染都是血管外感染，因此，抗菌药物也必须要在感染部位达到有效浓度。大部分抗菌药物在肠液中的浓度与血清中游离药物浓度接近。然而，当感染位于“受保护”部位时，如脑脊液(CSF)、眼睛、前列腺、感染性心脏赘生物等，由于这些部位对抗菌药物的通透性较差，因此为治愈这些疾病，就需要较长时间的高剂量肠道外给药或局部给药。此外，即使是一种抗菌药物可以渗透到这些感染部位，但其抗菌活性也可因局部环境中的一些因素(如不适宜的pH)而受到影响，或被细菌降解产物灭活。例如，氨基糖甙类抗生素在酸性pH时抗菌活性减弱，因此，许多感染组织的酸性环境与氨基糖甙类抗生素单独治疗效果相对减弱有一定责任。另外，脓肿环境也降低了许多抗菌物的抗菌活性，为治愈这些脓肿，就需要外科引流。

虽然多数造成人类感染的病原菌是位于细胞外。但有些还是胞内致病菌如军团菌、衣原体、布鲁氏菌和沙门氏菌。如果抗菌药物不能进入到细菌细胞内发挥其抗菌作用，胞内致病菌就可以持续存在并可以致使感染疾患不断复发。一般而言，β-内酰胺类抗生素、万古霉素和氨基糖甙类抗生素的细胞穿透性比较差，而大环内酯类抗生素、四环素类抗生素、甲硝唑、氯霉素、利福平、复方新诺明和氟喹诺酮类抗生素的细胞穿透性比较好。

代谢与排泄 和其他药物一样，抗菌药物也是通过肝脏排出(代谢或胆道排泄)，以原形或代谢物的形式从肾脏排出，或同时经上述两种途径从体内清理掉。虽然有些抗菌药物如头孢噻肟、利福平和克拉霉素的代谢物同样具有抗菌活性，对总体疗效有作用，但是，对多数抗菌药物而言，代谢物不具有原有药物的体外抗菌活性。

了解抗菌药物排泄方式最实际的应用就是用于当排泄能力受损时调整剂量。在排泄功能受损的病人，抗菌药物最常见的、直接的、非特异性的毒性通常是因为没有适当减少剂量造成的。对于那些主要是原形经肾小球滤过的药物，其药物的清除与肌酐清除呈线性相关，因此，可以参考血肌酐来调整抗菌药物的剂量。不幸的是，有些主要经肝脏代谢的药，没有简单的参照物(如血肌肝)能够用于肝病患者的剂量调整。尽管在一些甚至严重肝病的病人，肝脏的残余代谢能力通常足以防止药物的蓄积和毒性作用，但是，对于经肝脏代谢的治疗指数狭窄的药物(如氯霉素)，因为监测血清药物水平的技术还没有普及，所以在肝病病人合理的治疗方案是改变治疗用药。

抗菌药物的治疗原则

对于特定的病人和特定的感染选择抗菌药物仅仅知道药物的抗菌作用机制和药物代谢动力学特点是远远不够的。下面将详细说明的基本化疗原则包括：第一，在开始治疗前，应该得到感染标本，以便通过显微镜细菌染色初步推断致病菌，同时做细菌培养以明确病原菌以及进一步进行细菌敏感性实验；第二，一旦致病菌被鉴定出来并且其对抗菌药物的敏感性也已确定，就应当选择最窄谱的有效抗菌药物；第三，要以抗菌药物的药代动力学特点和不良反应、感染的部位、宿主的免疫状态以及抗菌药物临床试验提供的疗效为依据来选择用药。

抗菌药物的体外抗菌活性 制定抗菌药物化疗方案最重要的一点是确定患者的感染致病菌对相应的抗菌药物的敏感性。有关敏感性实验的详细资料见其他章节(第121章)。这种实验是用以估计在适宜需氧菌或随意菌快速生长的标准条件下，细菌对抗菌药物的敏感性，并且仅仅是评价抗菌药物的抑菌作用。如果要评价抗菌药物的杀菌作用，测定像专性厌氧菌、嗜血流感杆菌、肺炎链球菌这样的挑剔菌的耐药性，决定可以有各种表达型的耐药原型，如对甲氧西林或苯唑西林耐药的金黄色葡萄球菌，还需要特殊的实验。

药代动力学参数和体外敏感实验结果的关系与临床的反应 抗菌药物体外抗菌活性实验的结果和抗菌药物的临床药代动力学参数两者之间的关系有助于预测药物的临床反应。如果血峰浓度超过最低抑菌浓度(MIC)至少4倍，通常认为这株菌对这一药物是敏感

的。划分敏感菌与耐药菌的药物浓度称为临界点(breakpoint)(图 137-2)。如果某种细菌的多数菌株在抗菌药物的临界点以下的浓度就可以被抑制，这株菌就被认为是在该抗菌药物的抗菌谱中(见下面的"抗菌治疗的选择")。

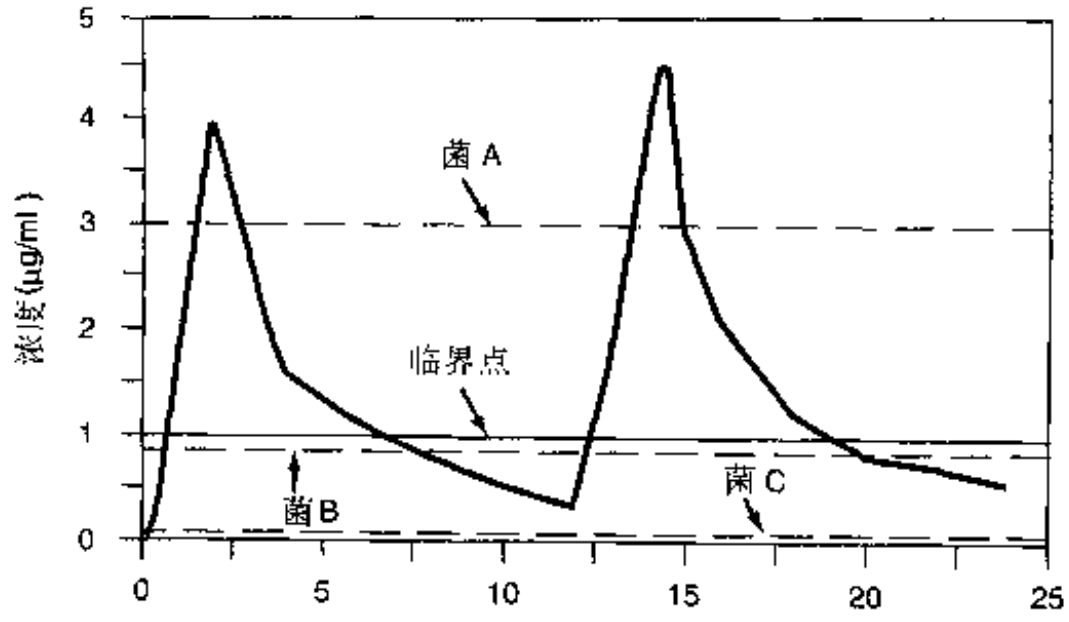


图 137-2 抗生素的药代动力学与敏感性之间的关系。

菌 A 耐药，菌 B 中度敏感，菌 C 非常敏感。

抗菌药物的药效学参数反映不同时间的抗菌药物在血清和组织中的浓度与体外敏感实验以及微生物对抗菌药物的反应三者之间的量效关系。三个药效学参数定量了这些关系：药物血清浓度与时间曲线的曲线下面积(AUC)与药物最低抑菌浓度(MIC)的比(AUC/MIC)、药物最大血清浓度(Cmax)与药物最低抑菌浓度(MIC)的比(Cmax/MIC)，以及在给药间隔，血清药物浓度维持在药物 MIC 以上的时间(T > MIC)。根据不同抗菌药物的药效学特点，可以把抗菌药物分为两类。一类是浓度依赖型(concentration dependent)(喹诺酮类抗菌药物，氨基糖甙类抗菌药物)。对于这类抗菌药物，增加其药物浓度就可以更快地杀灭细菌。还有一类是时间依赖型(time dependent)(β-内酰胺类抗生素，万古霉素类抗生素)。这类抗菌药物的抗菌作用与抗菌药物浓度维持在 MIC 以上的时间有关。对于浓度依赖型抗菌药物，在体外和动物研究中发现 Cmax/MIC 或 AUC/MIC 与细菌量的减少有很好的相关性。因此对于这类抗菌药物，给药的策略就是给予相对于细菌 MIC 而言尽可能高的剂量的抗菌药物来达到使这些比例最大化。这种给药方法通常给药间隔(相当于血清半衰期)较长。一大一次的氨基糖甙类抗生素的应用就是这些关系的实践结果。相对而言，时间依赖型抗菌药物的剂量策略强调的是即使在适当的给药间隔也有足够的抗菌药物，以维持血清抗菌药物浓度在 MIC 以上。一般而言是要求在给药间隔，药物浓度在 MIC 以上的时间至少占整个给药间隔时间的 40% ~ 50%。尽管这些关系的临床意义尚在研究阶段，但它们确实是使得抗菌药物的应用更合理。

宿主的状态 在制定抗菌药物化疗方案时，必须要考虑到宿主的各种因素。其中宿主的抗菌免疫功能最为重要，特别是宿主的调理吞噬细胞(opsonophagocytic)的功能。宿主主要的抗菌力量是多形核白细胞，所以对于伴有白细胞减少的病人，当怀疑有感染时，必须用杀菌抗菌药物对其可疑的感染进行强有力的、经验性的治疗(第 85 章)。同样，对于体液免疫功能低下的病人(如患有慢性淋巴细胞性白血病和多发性骨髓瘤)、外科手术病人、功能性无脾(如患有镰刀细胞病)的病人的囊状(encapsulated)致病菌引起的感染，特别是肺炎链球菌引起的感染，应该对其感染进行经验性治疗。

怀孕使一些抗菌药物对母体的毒性增加(如四环素的肝毒性)，怀孕还可以影响药物的处置和药代动力学过程，并且由于具有胎儿毒性的危险，因此怀孕严重地限制了治疗感染药物的选择。一些抗菌药物因为其安全性尚不确定或已知有毒性而成为孕妇的禁忌用药。这些抗菌药物包括所有的氟喹诺酮类抗菌药物、克拉霉素、红霉素酯(但不包括红霉素碱)和四环素类抗菌药物。关于其他抗菌药物的安全性的资料是有限的，但是在没有适宜替换的药物时，在益可能大于弊时，这些抗菌药物可以在高度警惕的前提下使用。这些抗菌药物包括氨基糖甙类抗生素、阿奇霉素、克林霉素、亚胺培南、甲硝唑，甲氧苄氨嘧啶和万古霉素。氯霉素，硝基呋喃和磺胺药在怀孕前六个月时可慎用，但从怀孕第六个月开始禁用。

合并病毒性感染的病人，抗菌药物的副反应异常高。如伴有传染性单核细胞增多症的病人和 HIV 感染的病人对氨苄西林和叶酸合成抑制剂的反应更常见。

此外，病人的年龄、性别、种族遗传特点以及排泄状态等都对可能与抗菌药物有关的副反应的发生以及反应类型有着决定性的影响。

感染部位 感染部位在决定选择抗菌药物的种类和给药剂量中起着主要作用。对于疑为脑膜炎的患者应采用可通过血脑屏障的抗菌药物治疗。另外，由于感染部位相对缺乏吞噬细胞和调理素，故应选用杀菌药物治疗。作为标准的脑膜炎治疗药物之一，氯霉素对于常见的引起脑膜炎的致病菌而言是杀菌药(如脑膜炎双球菌、肺炎链球菌和嗜血流感杆菌，但肠道阴性杆

菌除外)。氯霉素具有相当高的脂溶性，可以很好地进入脑脊液。然而，这些致病菌感染的主要治疗药物——β-内酰胺类抗生素，通常在CSF中浓度不高。它们治疗脑膜炎的疗效主要是基于在炎症期间血-脑和血与脑脊液屏障对嗜水分子的通透性增加，以及多数感染致病菌对即使是小剂量的β-内酰胺类抗生素都高度敏感这两方面的因素。

在细菌性心内膜炎，赘生物是主要的细菌感染部位，是保护细菌免于机体的正常预防功能作用的一个重要部位。治疗细菌性心内膜炎应选用经肠道外给药的杀菌药，治疗周期一定要长，而且要求所用药物的剂量要能够使其所达到的血浓度超过抗菌药物对致病菌的最低杀菌浓度(MBC)的8倍以上。骨髓炎涉及的部位通常是对清除感染菌的调整吞噬细胞的作用多少有阻碍的部位，其中无血管的骨(死骨片)也是影响宿主防预功能的异物。慢性前列腺炎是一种相当难治愈的感染性疾病。这是因为多数抗生素不能通过无孔的毛细血管作用于前列腺，特别是在非急性期。象甲氧苄氨嘧啶和氟喹诺酮类抗菌药物进入前列腺后，由于具有离子捕获(Ion trapped)的特点，而对前列腺炎具有独特的疗效。细胞内感染，特别是眼内炎，治疗很困难。这是因为药物在通过无孔的视网膜毛细血管时受阻而无法从血液中进入到玻璃体。而且即使在炎症时，这种屏障也几乎无法被破坏。因此，在许多情况下需要直接进行药物玻璃体注射。通常能够渗透到脓肿中的抗菌药物浓度是很可怜的，而且即使药物渗透到了脓肿中去，由于脓肿内部的条件如pH值低，存在水解抗生素的酶等因素的存在，都使得抗菌药物的抗菌作用削弱。

相反，当尿路感染仅局限在膀胱时，相对容易治愈。这部分是因为多数抗生素在尿液中的浓度高于它在血中的浓度。因此，虽然通常是依据抗菌药物在血液中可达到的浓度来确定细菌对抗菌药物的敏感性，但是，对于引起尿路感染的细菌而言，即使这种菌是我们通常意义上的耐药菌，但就其尿中药物浓度来说，仍然可以是敏感菌。对于那些只用于治疗尿路感染的抗菌药物，如呋喃坦定和乌洛托品，就需要用药物在尿液中的浓度来判定细菌对它们的敏感性。

联合化疗 抗感染药物化疗的原则之一是对已被分离鉴定出来的致病菌使用最具针对性的抗菌药物治疗。选用单一、窄谱、有效的抗菌药物治疗感染，可以减少对正常菌群的影响，也可以限制医院内获得的耐药菌的过度生长(如白色念珠菌、肠球菌、艰难羧状芽孢杆菌或耐甲氧西林葡萄球菌)，这样就避免了由于多种抗菌药物的应用可能引起的毒性，同时也减少了医疗费用。但是在一定情况下还是需用多种抗菌药物联合应用的。需要联合应用抗感染药物的情况归纳如下：

1. 预防耐药菌变异的突然发生 细菌可以以可察觉到的频度对一些抗菌药物的靶位蛋白的基因编码发生自发性变异。因此，使用这些抗菌药物治疗感染就可能造成感染部位的敏感菌被清除，而选择性地把耐药菌留下了，结果导致了抗感染治疗的失败。当抗菌药物对致病菌的MIC值与该药在血或组织的浓度接近时，和/或抗菌药物不易进入感染部位或不能发挥抗菌作用时，耐药菌通常就会出现。最常见的例子之一就是利福平对葡萄球菌感染，业胺培南对假单孢菌感染，环丙沙星对葡萄球菌和假单孢菌感染的治疗。在用氨基糖甙类抗菌药物单独治疗细菌性感染的过程中，也可发生因葡萄球菌对这类抗菌药物的变异而产生的耐药。为了防止这种细菌耐药性变异的发生，可用上述一种抗菌药物联合另一种与其抗菌作用机理不同的抗菌药物(如亚胺培南联合氨基糖甙类抗生素治疗假单孢菌引起的系统性感染)。然而，因为细菌耐药性的变异也可以随着联合化疗出现，因此，这种疗法并不是一定都能够获得成功的。

2. 协同或相加抗菌活性 很明显，对于一些细菌引起的感染，两种或两种以上抗菌药物联合应用的抗菌作用明显强于单一用药。这种抗菌药物的协同或相加作用通常可以根据体外抗菌实验的结果来进行判断。协同或相加作用是指对某一特定的致病菌，联合给药后，每种抗菌药物对细菌的MIC或MBC都下降。其中，协同作用是指，联合给药后，每种抗菌药物的抗菌活性较其单独应用时增强，因此药物联合后的抗菌活性强于每种药物单独应用的抗菌活性之和。在相加关系中，两药联合应用的抗菌活性等于两药单独应用的活性之和。经体外和动物实验研究证明了的最具协同或相加抗菌作用的例子之一就是一定的β-内酰胺类抗生素/氨基糖甙类抗生素的联合应用提高了抗菌药物对肠球菌、草绿色溶血性链球菌和铜绿假单孢菌的杀菌活性。这些抗菌药物联合后的协同或相加作用也表现在对一定的肠道革兰氏阴性菌和葡萄球菌的抗菌作用中。甲氧苄氨嘧啶和磺胺甲基异恶唑联合对许多肠道阴性杆菌具有协同或相加抗菌作用。其他一些抗菌药物联合后，并不表现出两药相互间的抗菌作用相加或增强，而是表现为两药相互之间的抗菌活性无关(即联合应用的抗菌药物的抗菌活性并不优于两药单独应用时的抗

菌活性)。有些抗菌药物联合后(如青霉素联合四环素抗肺炎链球菌),抗菌药物相互间的抗菌活性呈现拮抗作用(即联合用药的疗效差于任何一种药物的单独应用)。

3. 治疗多种潜在的致病菌　当疑是混合性细菌感染或绝症患者伴有尚不确定的感染(见下面的"经验性治疗")时,在得到细菌培养以及细菌对抗菌药物的敏感性实验结果以前,必须选用抗菌谱能够覆盖最可能的重要的致病菌的抗菌药物对其进行治疗。前者感染的例子有腹腔或脑脓肿和伴有微血管病变的糖尿病患者的肢体感染。后者包括白细胞减少病人的发热、住院病人口腔菌的吸入引起的急性肺炎,以及败血症休克或败血症症候群。

经验性治疗　有些情况下,抗菌药物的治疗要早于致病菌鉴定结果出来以前。这时抗菌药物的选择就要参考一些研究的结果,如某一部位或某种临床状态下的常见致病菌是什么;同时还要考虑药物的药效学特点;以及在某一医院或某一地区可能的致病菌的耐药变异特性。经验性治疗适用于以下情况。

1. 威胁生命的感染　必须对具有生命危险的患者的任何可疑的细菌性感染进行假设性治疗。而且一开始就要多种抗菌药物联合应用。以后,如果单一致病菌被分离鉴定出来,可再进行适当的药物调整。

2. 没有进行细菌培养的院外感染病人的治疗　许多情况下,对没有细菌培养结果的、也没有生命威胁的细菌性感染同样适宜进行经验性抗感染药物治疗。这些情况包括院外病人的感染,如社区获得性肺炎、膀胱炎、蜂窝织炎或局部伤口的感染、鼻窦炎、耳炎、尿道炎和前列腺炎。但是,如果这些感染中的任何一种感染在治疗结束后复发,或初次治疗失败,就需要努力得到细菌培养结果以指导再治疗。

抗菌药物化疗的选择

以下将详细说明各种抗菌药物的抗菌谱以及与其相对应的感染疾病。但这并不意味着包括所有可能的抗菌药物的适用情况。对于特定菌以及它们造成的感染在本章的其他地方会有更详细的讨论。

β-内酰胺类抗生素(表 137-2)

所有青霉素类抗生素(除外半合成的,耐青霉素酶的抗葡萄球菌青霉素)都可以被细菌产生的β-内酰胺酶水解,因此这些青霉素类抗生素对β-内酰胺酶产生菌无效。青霉素 G 的抗菌谱包括螺旋体(梅毒螺旋体、包柔螺旋体、钩端螺旋体)、链球菌(A 组、B 组、草绿色溶血性和肺炎链球菌)、肠球菌、多数奈瑟球菌、少数葡萄球菌、许多苛求的口腔菌(包括真菌属和 Prevotella spp.、链球菌、放线菌和梭菌属)、羧状芽孢杆菌属(难艰羧状芽孢杆菌除外)、出血败血性巴斯德菌、红斑丹毒丝菌和念珠状链杆菌。然而目前葡萄球菌普遍对青霉素 G 耐药,淋球菌、肠球菌和肺炎球菌对青霉素 G 的耐药性正在迅速增加,对青霉素耐药的脑膜炎双球菌,草绿色溶血性链球菌和口腔厌氧菌如真菌属和 Prevotella 也正在出现。青霉素 G 是治疗梅毒、雅司病、细螺旋体病、A 和 B 组链球菌感染、放线菌病、口腔和牙周感染、脑膜炎双球菌脑膜炎和脑膜炎双球菌菌血症、草绿色溶血性链球菌性心内膜炎、羧菌性肌坏死、破伤风、坏疽病、鼠咬热、出血败血性巴斯德菌感染和类丹毒(红斑丹毒丝菌)的选择用药。

氨苄西林扩大了青霉素 G 对一些革兰氏阴性杆菌的抗菌作用。氨苄西林对大肠杆菌、奇异变形杆菌、沙门菌、志贺菌和嗜血流感杆菌都具有抗菌活性,是氨苄西林敏感菌造成的尿路感染、沙门菌病、嗜血流感杆菌性脑膜炎和会厌炎,以及单核细胞增多性李斯特菌性脑膜炎治疗的选择用药之一。然而在有些情况下,细菌对氨苄西林的高度耐药已降低了它作为经验性治疗用药的价值。例如,在一些医院,80%以上的大肠杆菌和奇异变形杆菌对氨苄西林耐药,嗜血流感杆菌的耐药率在 10% ~ 30%。更为严重的是,在一些沙门菌感染暴发中,全部菌株都是氨苄西林的耐药菌。

耐青霉素酶青霉素类抗生素只用于治疗由葡萄球菌引起的细菌性感染,是对耐青霉素酶青霉素敏感的葡萄球菌造成的系统或深部感染的选择用药。然而,不幸的是,在美国医院平均有 30%的金黄色葡萄球菌和 60%以上的凝固酶阴性的葡萄球菌对这类抗生素耐药(如甲氧西林耐药)。这类抗菌药物的抗菌谱也包括许多对青霉素 G 敏感的革兰氏阳性菌。

抗假单孢菌青霉素类抗生素的抗菌谱包括氨苄西林的抗菌谱和一些非假单孢菌属的肠道革兰氏阴性杆菌。例如,哌拉西林对许多吲哚阳性的变形杆菌、肠杆菌、克雷伯杆菌、普鲁非登菌和沙雷菌都具有抗菌活性。但是,由于这类青霉素对β-内酰胺酶的敏感性而明显地限制了它们作为经验用药治疗怀疑由肠道革兰氏阴性杆菌引起的感染。这类化合物主要用于治疗已被证明或怀疑为铜绿假单孢菌和放线菌引起的感染,它们是这些感染的选择药物。它们的抗假单孢菌的活性依次为:哌拉西林 > 美洛西林 > 替卡西林 > 羧苄西

TSS较早的症状和体征在患病的最初几天会消失，然后出现器官灌注不足的合并症如肾脏和心肌功能不全、液体过多和成人呼吸窘迫综合征。患病大约一个星期后，面部、躯干和肢端的浅表的皮肤开始剥脱，随后手掌、足底和手指或足趾的较厚皮肤可能出现剥落。常见的晚期后遗症包括周围组织坏疽、可逆性的指甲和毛发脱落、肌肉软弱、长期虚弱和神经精神失常。

对TSS的不同诊断是一个伴随低血压的严重的发热性皮疹。如果病人在月经期伴随有阴道脓性分泌物排出，则诊断应该是明确的。而对表现不明确的病例，如皮疹可能是一过性的、多器官功能不全表现轻微、或(在非行经病人)最初的感染灶不明显，则其诊断是困难的。经对金黄色葡萄球菌进行治疗病人恢复则支持TSS诊断，同样实验室检查证实菌株能够产生毒素及对毒素的血清敏感试验都可能支持诊断。其他诊断包括葡萄球菌TSS、链球菌皮肤烫伤综合征、Kawasaki综合征、洛基山斑疹热、细螺旋体病、脑膜炎球菌脑膜炎、革兰氏阴性细菌败血症、病毒性皮疹综合征和严重药物反应。葡萄球菌TSS和链球菌TSS(第140章)在临床上是难以区分的。

TSS的治疗包括毒素产生部位的引流、积极补充液体和使用抗葡萄球菌抗菌素。近期的外伤，即使没有炎症体征，也应进行伤口探查和冲洗；异体装置应被移除。如果低血压对补液扩容无应答，则应使用升高血压药物维持血压。电解质异常，特别是低钙血症和低镁血症，必须纠正。耐青霉素酶的青霉素(奈呋西林，苯唑西林)和一代头孢菌素被广泛用于治疗TSS。临床的大量应用和实验室证据表明，蛋白质合成抑制剂如克林霉素，可能比β-内酰胺类制剂治疗效果更好。克林霉素疗法为900mg静脉给药，每8小时一次，既可以单独使用也可以与β-内酰胺类抗菌素联合使用(如果病人有可能为MRSA感染，则可与万古霉素联合使用)。如果患者所患严重疾病尚不能确定为TSS，那么在确诊前使用广谱抗菌素是必要的。14天的疗程(一些病例可能使用口服药治疗)也是必要的。病情严重需要使用血管升压药、需要施行机械通气、肾功能进行性恶化或感染病灶无法进行外科引流的患者，应静脉给予含有高浓度能够中和TSS毒素的免疫球蛋白进行治疗，单次静脉给药剂量为400mg/kg，能够产生达到保护水平的对抗TSST-1的抗体，并持续数周。糖皮质激素的使用并没有显示出有临床意义的效果。

由于阴道携带葡萄球菌可能持续存在或再感染，也因为超过半数的TSS病例不能引出机体免疫力，复发的行经病人的TSS是值得关注的；复发的非行经病人的TSS也已见报告。疾病复发的危险性可以通过TSST-1的血清转化试验进行评估。疾病急性期后不能进行血清转化试验(或不能进行抗体试验)的妇女应使用月经棉条或避孕工具长期抑制葡萄球菌感染。

葡萄球菌皮肤烫伤综合征 这个综合征包括一组各种各样由产生ET的金黄色葡萄球菌菌株引起的严重的皮肤疾病。葡萄球菌皮肤烫伤综合征的最严重表现形式为新生儿Ritter病和老年人的TEN。病情比较轻和常见的疾病包括新生儿天疱疮和(见于儿童和成人)大疱性脓疱病(见"皮肤软组织感染"，下文)。年龄大于5岁的人很少患葡萄球菌TEN；那些患TEN的病人几乎总是合并有基础疾患(肾脏功能不全，系统免疫抑制)。在成人中少见该综合征应归功于成人因毒素刺激而产生的获得性免疫，这种免疫促进肾脏对毒素的排泄，并可能减少人体对毒素作用的敏感性。葡萄球菌TEN或Ritter病常常以非典型前驱症状发病，急性期即出现红斑样皮质，红斑首先在眶周和口周出现，继而发展到躯干和四肢。Pastia线可能比较明显。皮肤呈砂纸样改变并较柔软。眼睑浮肿比较常见。在婴幼儿中，发热和易怒或嗜睡为常见症状，但是系统中毒症状并不常见。在数小时到数天内，上皮开始出现皱褶并脱落，轻微的皮肤刺激就能够引起皮肤剥脱(Nikolsky体征)，甚至未被波及的正常皮肤也会出现这种情况。皮肤脱落的部位表现为红色并发亮，但没有脓性分泌物，也没有葡萄球菌存在。皮肤脱落可能在大片状或不规则的小片状组织上继续存在。可能会出现表面松弛的大水疱。就象热烫伤一样，在这个阶段会有明显的体液和电解质的丢失，并可能继发感染。48小时内，表皮脱落部位皮肤开始干燥，第二轮皮肤脱落随即开始。整个疾病过程从发病到恢复需要大约10天时间。死亡率(因低血容量或败血症)在儿童为3%，但在成人中可达50%。治疗包括使用抗葡萄球菌药物、补充体液和电解质及皮肤脱落部位的局部护理。

葡萄球菌食物中毒 进食被污染的食物2~6小时后，葡萄球菌食物中毒会突然发作，表现为恶心、呕吐、腹部痉挛性疼痛和腹泻。其腹泻常常是非炎性的，且比霍乱或产毒大肠杆菌感染的腹泻量要少。缺少发热和寒战，而且病人神经系统表现正常。多数病例为自限性的，并在发作后8~24小时自愈。严重病例可能会出现血容量下降和低血压。在美国，尽管大部分病例可能不会就医并缺少诊断，但葡萄球菌中毒仍然是诊断为食物中毒的第二或第三病因。

食物中毒是由于摄入了 SE 所致，而 SE 是由进食之前的被污染食品的金黄色葡萄球菌所产生的。存在于食品媒介中的 SE 在被消耗之前会有一个较短的潜伏期。SE 对热稳定，能够耐受可以杀死产生 SE 的微生物的烹调环境。这种疾病有很高的发病率，夏季比一年中的其他季节更常见一些。加工过的肉类和奶油填充的烤制食品是常见的食物媒介，可能是因为葡萄球菌能够耐受高蛋白、盐、糖的环境和在这些环境中生长没有其他微生物竞争的原因。葡萄球菌食物中毒爆发流行的最重要的流行病学危险因素是摄入放置在温暖环境中较长时间的食品，因此在消费之前使毒素能够产生出来。被污染的准备用具和不良的个人食品卫生习惯常常会导致该病的发作。

葡萄球菌感染

金黄色葡萄球菌通过破坏宿主的防御屏障，常常在这屏障被破坏和功能丧失之后引起侵袭性疾病。引起葡萄球菌入侵的最常见的入口是皮肤和相关器官。慢性皮肤病，如湿疹和银屑病、皮肤破损，如穿通伤、挫伤和撕裂伤；皮肤附属物的畸形，如毛囊和指(趾)甲，都可以使葡萄球菌定植成为一个感染病灶，继之出现葡萄球菌的入侵。致病菌在鼻咽部的定植容易在下列情况下引起呼吸道感染，吸气、气道梗阻(如支气管被肿瘤阻塞或窦口被创伤、水肿或息肉阻塞)或纤毛功能被削弱(如在慢性支气管炎和急性病毒感染中)。气管插管给上呼吸道菌群提供了下行通道，包括致病菌如金黄色葡萄球菌，能够到达下呼吸道。

皮肤软组织感染 金黄色葡萄球菌是皮肤软组织感染中最常见的病原菌(第 128 章)。这类感染经常被体内的菌群感染引起，也就是，隐藏在鼻孔中或定植在其他部位的金黄色葡萄球菌。感染的最初致病过程表现为直接入侵皮肤和邻近组织或继发于先前已经存在的损伤。

发生于头发毛囊的葡萄球菌感染，其严重程度既可以微不足道，也可能致命。毛囊炎是一种发生在毛囊口的感染，表现为一个圆形黄色脓头，周围为红色边缘。这类感染常常是自限性的，尽管局部使用抗菌剂可以促进感染愈合，更重的病例可能需要局部或系统使用抗菌素。疖肿是毛囊深部组织感染坏死，最常发生于臀部、面部或颈部。疖肿柔软而疼痛，常常合并有发热和其他症状。外科引流和系统使用抗菌素治疗能够促进其愈合和病灶局限形成瘢痕。邻近一群毛囊的深部感染称为痈。这种疼痛的坏死性损伤最常发生于颈后部、肩部、臀部和大腿，多见于中老年男性。其周围和相邻基础组织发生强烈炎症，可能合并有菌血症，需要进行外科引流和系统使用抗菌素治疗。金黄色葡萄球菌还是引起急性甲沟炎——一种发生于指甲外侧皱褶的感染的常见致病菌。

金黄色葡萄球菌能够引起大疱性脓疱病，一种主要发生于儿童中的浅表皮肤疾病。由于剥脱性毒素引起表皮剥离形成直径 1～2cm 的大水疱，内含嗜中性粒细胞和微生物。非大疱性脓疱病最常因 β 溶血性链球菌感染所致，但是，金黄色葡萄球菌能够继发感染于脓疱损伤部位。治疗脓疱病可以使用局部用抗菌素，如莫匹罗星，对轻度和局限的感染已经足够了，然而对于感染已经扩散或严重感染或合并淋巴结炎的感染则需要给予系统治疗。

蜂窝织炎，一种在皮下组织中扩散的感染，有时会由金黄色葡萄球菌引起，但 β 溶血性链球菌是这种疾病更常见的致病菌(第 140 章)。继发于外科手术或创伤的感染比继发于很小的或不明显的皮肤破溃的蜂窝织炎在病原学上更可能是由葡萄球菌引起的，在这种情况下，将金黄色葡萄球菌和链球菌属都纳入经验性的抗菌治疗是合理的。丹毒，其特点是隆起的边缘很容易与周围正常组织相区别，它是在皮肤和皮下组织发生的更浅表的感染，A 群链球菌是其常见的致病菌，极少因金黄色葡萄球菌引起。

呼吸道感染 金黄色葡萄球菌通过两个途径进入肺实质：上呼吸道菌群吸入和血行播散。葡萄球菌性肺炎相对来说并不常见，但是严重的感染，它在临床上特征性的表现为胸痛、系统中毒症状和呼吸困难，病理上表现为严重的嗜中性粒细胞浸润、坏死和脓肿形成。脓胸是一个常见的合并症，它增加了已知的与这种感染相关的死亡率。金黄色葡萄球菌引起肺炎不需要宿主具有有利于在呼吸道定植和/或宿主防御机制损伤等易感因素。护理装置的长期滞留、最近使用过抗生素和住院等因素有利于金黄色葡萄球菌的定植，因而导致呼吸道感染。葡萄球菌肺炎最常见于住院病人气管插管或呼吸道病毒感染后。目前我们已知流感病毒既可以促进金黄色葡萄球菌在呼吸道的定植，也能够损伤呼吸道纤毛功能(并因此而损伤清除葡萄球菌的能力)。一个典型的病例是，一个患有流感样呼吸道疾病的病人(常常是年纪较大和/或住院的)，几天以后，病情迅速恶化，出现高热、呼吸困难、咳嗽、咳痰和感觉迟钝。通过对咳出的痰样本进行革兰氏染色，会发现大量的呈链状排列的革兰氏阳性球菌，因而葡萄球菌性肺

炎的诊断很容易确立。

在血管内感染病灶中形成细菌栓子后，金黄色葡萄球菌遂在肺部出现血行播散。化脓性肺栓塞常见的原因是右侧心内膜炎(特别是在注射药物使用者中)和血栓性静脉炎，而这些原因是静脉内导管最常见的合并症。胸痛和呼吸困难预示可能患有肺炎，尽管可能缺少用于诊断的痰标本，拍胸片可典型地显示多个斑点状浸润阴影，对诊断和疾病发病机理提供了重要的线索。

对咽痛的不同诊断尽管没有被特别讨论，金黄色葡萄球菌有时也会从患有渗出性咽炎的病人(特别是儿童)中作为优势致病菌被分离出来，并可能合并有猩红热样皮疹或出现系统中毒症状(就象在 TSS 中所见相同)。具有系统中毒症状和呼吸道培养阳性结果，但缺乏肺部浸润阴影的儿童可以诊断为气管炎。金黄色葡萄球菌还是慢性窦炎的重要致病菌，特别是在选择缺少有效抗金黄色葡萄球菌药物的压力之下。最终，金黄色葡萄球菌成为蝶窦炎的主要病原菌。

中枢神经系统感染 金黄色葡萄球菌可通过血行播散或直接从邻近组织进入中枢神经系统，它是脑脓肿的主要病原菌，特别是在二尖瓣和主动脉瓣心内膜炎形成栓子时更是如此。这种脓肿常常是多发的、很小的、散在分布在脑组织中。额筛窦或蝶窦感染或在外科手术或穿通性外伤后软组织感染直接扩散也可导致脑脓肿。患有葡萄球菌性脑膜炎的病人比患有厌氧菌或混合性致病菌脑膜炎的病人更可能出现发热、脑膜刺激征和其他感染症状。化脓性脑膜炎可能合并有葡萄球菌性脑脓肿，或在缺少脑脓肿证据的菌血症中患上该病。

金黄色葡萄球菌最可能是引起各种其他腔隙性、化脓性颅内感染的致病菌。硬膜下积脓经常通过在外科手术、外伤或窦炎后引起的颅骨骨髓炎直接扩散而患得。这种情况可能合并有脑膜炎、硬膜外脓肿或颅内静脉炎。硬膜下积脓主要表现为发热、头痛、呕吐和脑膜刺激症状。在感染过程中，脑水肿的出现常常伴随着脑梗塞，其结果是伴随精神状态的改变、癫痫发作和神经系统症状出现，且有时进展迅速。在一些病人出现脑膜刺激征和神经系统症状时应怀疑有患中枢神经系统感染的可能。MRI 是可选择的诊断性检查手段，由于有出现脑疝的可能，腰穿是禁忌证。尽管神经系统后遗症并不常见，早期进行外科引流和使用具有良好血脑屏障穿透性的抗菌素进行治疗可能是有效的。

金黄色葡萄球菌是脊柱硬膜外脓肿最常见的致病菌，而脊柱硬膜外脓肿常常与脊椎的骨髓炎或关节盘炎症有关。发热、背痛、神经根疼痛、肢端虚弱和内脏或膀胱的功能失调均提示该诊断，但是上述症状可能很轻微，可能会导致延误诊断。病人可能仅报告行走困难或虚弱，初期可能出现感知丧失。其主要的危险是由于脊髓和/或静脉受到压迫而导致脊髓坏死。早期认识到这种情况对于避免诸如截瘫的长期后遗症是很关键的。无论是否有硬膜外标本都应对脊柱进行 MRI 扫描。在 X 线透视或 CT 引导下进行针刺抽取标本可以证实诊断，但是开放性操作会产生较高的效果。尽管在诊断时如果没有发现病灶性的神经系统缺损，可能考虑单独使用抗菌素进行试验性治疗，但是及时通过椎板切除术进行外科减压对于保护正常的神经功能常常是必要的。如果出现神经功能的恶化，就应迅速紧急施行外科手术治疗。颅内硬膜外脓肿的发病机理与硬膜下积脓的发病机理相似，都继发于在窦炎、颅骨切开术或外伤后的葡萄球菌感染。临床症状反映了基础疾患的解剖学特征，包括骨髓炎加上大量的脓肿、脑水肿和硬膜下受累的影响。常常需要急诊外科引流进行治疗。

最后，金黄色葡萄球菌是化脓性颅内血栓性静脉炎的最常见的致病菌，特别是继发于窦炎、乳突炎和面部软组织感染后的化脓性颅内血栓性静脉炎。其临床表现反映了相邻的被感染的窦和血管的基础情况和解剖结构特点。病灶性的神经系统缺损，特别是颅内神经功能缺失，是海绵状窦血栓形成的特征性表现。矢状窦血栓形成可能表现为四肢软弱和精神状态的改变；外侧和岩部的窦的感染也会产生特征性的临床症状。颅内静脉炎可能合并有硬膜外脓肿、硬膜下积脓、脑膜炎和有时临床无法鉴别的其他类型的颅内感染。MRI 是可供选择的诊断性检查手段。

泌尿道感染 金黄色葡萄球菌是泌尿道感染不常见的致病菌。泌尿道上行感染几乎都是由于膀胱内器械操作所致(如膀胱内镜或放置留置导管)。在其他情况下，尿液中存在金黄色葡萄球菌，即使是很少量，仍提示存在葡萄球菌菌血症和肾脏的血行播散，可以有或无脓肿形成，在这种情况下应认定有葡萄球菌心内膜炎的可能。

血管内感染 金黄色葡萄球菌是引起自身和人工瓣膜急性细菌性心内膜炎的最常见的致病菌(第 126 章)，它可以感染以前正常的瓣膜。葡萄球菌心内膜炎是一种急性发热性疾病，病程短至几周，在病人引起医师注意时常常已经患有诸如脑膜炎、脑或内脏脓肿、周围血管血栓形成、心功能不全的瓣膜关闭不全、心肌脓肿和化脓性心包炎等合并症。除了在使用注射药物的

患者中，三尖瓣受累最常见外，最常被累及的瓣膜是二尖瓣和/或主动脉瓣。

心内膜炎的诊断是基于心脏杂音和远端肢体出现的诸如肢体连接部位的出血、指甲下的瘀斑或紫癜；重度的菌血症和超声心动显示的瓣膜赘生物可以明确证实心内膜炎。超声心动检查对了解是哪个瓣膜被感染、瓣膜功能受损或损伤情况、左心室功能情况及是否存在环状的或心肌的脓肿都是有帮助的。在检查赘生物和脓肿方面，经食管的超声心动(TEE)要比经胸壁的 TTE 更灵敏，但也更具有损伤性。不需要对所有已证实或怀疑是心内膜炎的病例实施 TEE 检查。如果 TTE 检查不能提供充分所需的资料，在存在顽固性菌血症或发热(暗示可能有脓肿)及预期会进行外科手术的情况下，对病人进行 TEE 是有用的。

自身瓣膜的葡萄球菌心内膜炎有很高的死亡率(约 40%)，应及时迅速地给予抗感染治疗。除血培养、超声心动外，如果怀疑有脑脓肿或脑膜炎，检查应包括头部 CT 扫描和腰穿；如果怀疑有骨髓炎，应进行放射性核素检查；如果因腹痛或持续发热或菌血症而怀疑有内脏脓肿，则应进行腹部 CT 扫描。与因其他微生物引起的心内膜炎一样，更换瓣膜的指征是：顽固的菌血症(在 5～7 天的治疗中)、瓣膜功能不全导致心衰、血管周围的或心肌的脓肿、或再度出现血栓栓塞。因为大比例的金黄色葡萄球菌性心内膜炎病人(约一半)患有上述合并症因而需要更换瓣膜，所以早一些对所有病例进行心血管外科医生会诊是必要的，常常也是迫切的。一旦有一个移除被感染瓣膜的指征，拖延手术只会使情况更糟糕。人工瓣膜的金黄色葡萄球菌感染(作为一个被替换瓣膜的合并症)如果出现上述指征之一，则几乎总是需要进行外科手术治疗。右侧心内膜炎，最常见于与使用注射药物或静脉导管植入有关，经常合并有化脓性肺栓塞，但是另一方面与左侧心内膜炎相比较其严重合并症的发生率较低，也很少应用外科手术治疗。也许只需要一个相对比较短的疗程，给予非胃肠道给药途径的联合疗法就能够治愈了，而其预后也相对较好。

金黄色葡萄球菌具有黏附并感染损伤组织的特性，使之成为除心内膜炎以外血管内感染的首要原因。血管感染是致病菌在损伤的管路血行播散的结果，特别是在出现粥样硬化蚀斑的大动脉，能够导致出现细菌性动脉瘤。由于邻近感染病灶(如血管外科手术后)的扩散，常常导致出现一个感染性的假动脉瘤，而一个血管内装置的污染，会导致化脓性静脉炎。动脉粥样硬化的葡萄球菌感染(最常见于腹部的主动脉或髂主动脉)，可能引起动脉瘤的发生，是一个潜在的具有灾难性的结果。这样的感染与重度的菌血症有关，可能导致破裂和大量的出血，这需要外科手术切除和感染血管旁路的建立来治疗。化脓性静脉炎也与重度菌血症和系统中毒有关，但是可能比动脉炎较少引起破裂。顽固的菌血症提示需要外科手术移除感染血栓或静脉，但是这样的手术在技术方面的困难使使用抗感染药物和抗凝剂进行保守治疗成为可能。

菌血症 一个典型的临床特色是，一个患有金黄色葡萄球菌菌血症的病人却找不到一个明确的原发感染病灶。在这种情况下，即使缺少变化的杂音、周围血管血栓栓塞症状、诊断性超声心动图检查，也必须小心地认定有心内膜炎的可能。区分心内膜炎和因其他原发病灶引起的菌血症常常是比较难的；另外，金黄色葡萄球菌可能二次播散到血管内引起诸如心脏瓣膜的病变或血管粥样斑块的形成。与患有单纯的菌血症不同，一个病人患有心内膜炎可能性增加的几条标准是：社区(相对于医院内)获得的感染，缺少明确的感染原发病灶和感染转移病灶的证据。对一个菌血症病人的检查应仔细，应包括腹部 CT 扫描、骨骼扫描或同位素扫描来检查可能存在于内脏的脓肿或骨髓炎。TEE 已经证明，在多至四分之一的缺少心内膜炎临床或 TEE 证据的菌血症病人中，他们的心脏瓣膜不正常，提示可能有心内膜炎存在。这一发现已经促使许多作者推荐对所有葡萄球菌菌血症病人进行 TEE 检查，他们赞成对持续发热或菌血症病人实施这个实验。

金黄色葡萄球菌菌血症的合并症包括腹部内脏脓肿、脑脓肿、脑膜炎、化脓性关节炎、骨髓炎、硬膜外脓肿和细菌性动脉瘤。即使已经发现了感染原发灶，高阶的或持续的菌血症仍然促使对这些可能的合并症进行一个全面的检查。葡萄球菌菌血症的报道死亡率在 11%～43%之间，导管相关的感染与非导管相关的感染相比，其合并症发生率和死亡率均较低。

肌肉骨骼感染 金黄色葡萄球菌是成人急性骨髓炎最常见的致病菌，也是儿童急性骨髓炎的首要致病菌(第 129 章)。急性骨髓炎可以经骨骼特别是已经受损的骨骼的血源性播散或由邻近的感染病灶直接扩散而来。成人血源性葡萄球菌骨髓炎的最常见的发病部位是椎体；在儿童中，富含血管的长骨干骺端最常被侵袭。成人急性骨髓炎常常合并有全身症状和被侵袭部位的疼痛，且常常数周或数月。白细胞增高、血沉加快和 C 反应蛋白升高等实验室结果有助于诊断。同时可能存

在也可能没有菌血症。急性骨髓炎给予4周非胃肠途径的抗感染治疗常常是有效的。

金黄色葡萄球菌也是发生于外科手术、外伤或血供阻断后的慢性骨髓炎的重要致病菌。按照许多金黄色葡萄球菌感染的消耗速度，慢性葡萄球菌骨髓炎可以没有疼痛，甚至数年或数十年没有症状，只有再次复发才会出现疼痛、窦道形成和脓液引流等症状。拍摄一张清晰的受侵袭部位的骨骼片会显示骨骼破坏。葡萄球菌感染病因学诊断最好建立在骨骼的活检或培养基础上，但损伤表面或窦道引流物的培养会产生误导性结果。治疗上需要对坏死骨骼进行外科清创术，然后给予较长疗程的抗菌素治疗。▸急性或慢性骨髓炎定义见第129章。

一种特殊的骨髓炎形式与人工关节或内置或外置式固定装置有关。疼痛、发热、肿胀和活动受限是一个被感染的人工装置的主要表现。一张清晰的骨骼片会显示人工装置已经松解，在骨骼片上常常显示粘固剂与骨骼的接触面出现X线可透过性增强。与人工装置相关的金黄色葡萄球菌骨髓炎单用抗菌素治疗很难治愈。持续存在的脓毒败血症、顽固的菌血症、临床症状和X线显示的松解体征，均提示应移除人工装置。尽管移除人工装置有时可能会因移除过程中的破坏而使病人恢复的时间延长，但与金黄色葡萄球菌感染相关的固定人工装置的移除是必要的。仅仅应用药物治疗后出现复发的情况并非不常见。对某个特定的病人，经过一个疗程大剂量不经胃肠道给药的抗菌素治疗后，在移除装置时使用口服抗生素作为抑制微生物的一种方法被认为是过于积极的措施。

金黄色葡萄球菌是脓毒败血症关节炎的一个主要致病菌(第323章)。其易感因素包括使用注射用药物、类风湿性关节炎、全身或关节内类固醇药物的使用、穿透性外伤、和以前因疾病或外伤受到损害的关节。膝、髋和骶髂关节被感染是最常见的。另外使用非胃肠途径进行抗菌治疗的同时，既需要对关节进行反复抽吸引流——对关节腔进行灭菌消毒、减少抽吸物中白细胞的数量、避免关节液的再积蓄，也需要对关节腔进行开放式或关节腔镜下的清创术或引流。金黄色葡萄球菌感染的关节如果不能进行充分引流会有永久性功能丧失的危险。金黄色葡萄球菌也是化脓性滑囊炎的最常见的致病菌(第325章)，常常侵犯肘部、膝、肩关节的粘液囊。和关节炎一样，充分的引流(通过重复抽吸、放置引流或开放式清创术)能够促进恢复和减少关节功能的丧失。

肌肉的金黄色葡萄球菌感染(化脓性肌炎；第128章)在温带气候条件下并不常见，腰肌脓肿在这类感染中是最常见的。腰肌的感染既可以经血行播散而来，也可以由椎骨骨髓炎部位直接扩散而来；导致的临床症状是髋部伸展时的疼痛和发热。尽管以前发热的病因不明，但腰肌脓肿通过腹部CT扫描或MRI检查还是相对容易诊断的。腰肌脓肿有时通过经皮导管引流治疗是有效的；如果不能，则可进行外科手术引流也同样有效。因为一些不好理解的原因，在热带存在着一些葡萄球菌性脓性肌炎(热带脓性肌炎)的病例；在美国，脓性肌炎病例常见于患有糖尿病、酒精中毒、接受免疫抑制治疗、血液恶性肿瘤等基础疾患的病人中。

诊断

金黄色葡萄球菌感染的诊断一般比较简捷，一般以从脓性物质或正常的无菌体液中分离出微生物作为依据。仅仅从单一的血培养中生长出金黄色葡萄球菌被认为是污染。临床标本不需要特殊的运送工具来保证微生物的生命力。从葡萄球菌脓肿中取得的脓性物质经革兰氏染色涂片总是发现有大量的中性粒细胞和在细胞内、外呈单个、成对、四联体或链状存在的革兰氏阳性球菌。金黄色葡萄球菌在标准的实验室培基中很容易生长。如果菌落呈触酶阳性和凝固酶或热核酶阳性，则可初步推测为金黄色葡萄球菌。商用试剂盒也可用于革兰氏阳性球菌的检测，其对金黄色葡萄球菌的检测结果一般是可靠的。

葡萄球菌中毒(如TSS)的诊断可能更困难，事实上其诊断完全依赖于临床资料。实验室的作用可能只是确认。例如，确认随着一个适合的疾病存在TSST-1的血清转换；确认从病人分离出的菌株在体外能够产生毒素；或在食物标本中发现SE。

治疗

对葡萄球菌感染进行治疗的基本要素是引流脓液，清除坏死组织，移除异体装置，和使用抗感染药物。充分引流的重要性无须过分强调，除了过小的葡萄球菌脓肿以外均需要引流来帮助治疗。在皮肤软组织感染中，外科引流有时是所要求治疗的全部。在异体装置存在的情况下，完全清除金黄色葡萄球菌感染是很困难的，如一个矫形外科器械，一个血管内导管或其他装置，或一个起搏器。例如，使用抗菌素治疗与导管相关的菌血症病人，发现不能移除导管的病人与移除导管的病人，在感染复发率与因感染导致死亡的百分率上，前者比后

异抗血清反应是分离鉴定链球菌是否为化脓性链球菌 的基础。

表 140-1 链球菌分类及引起人类相关感染情况

Lancefield	种类名称	溶血情况	典型感染
A	化脓型链球菌	β	咽炎、脓疱病、蜂窝织炎、腥红热
B	无乳链球菌	β	新生儿败血症、脑膜炎、分娩后感染、泌尿系感染、糖尿病溃疡感染、感染性心内膜炎
C	马链球菌	β	蜂窝织炎、菌血症、感染性心内膜炎
D	肠球菌属： 粪肠球菌 屎肠球菌	通常为非溶血性	泌尿系感染、非社区性菌血症、感染性心内膜炎
	非肠球菌属： 牛链球菌	通常为非溶血性	菌血症、感染性心内膜炎
C	犬链球菌	β	蜂窝织炎、菌血症、感染性心内膜炎、化脓性关节炎
可变或不分类	草绿色链球菌： 血液链球菌 可炼链球菌	α	感染性心内膜炎、齿龈脓肿、脑脓肿
	媒介链球菌 米勒链球菌 脉管链球菌 星座链球菌	可变	脑脓肿、内脏脓肿
	厌氧链球菌 马格纳斯链球菌	通常为非溶血性	鼻窦炎、肺炎、脓胸、脑脓肿、肝脓肿

A 族链球菌的主要表面蛋白为 M 蛋白，可分为 100 多个抗原类型，所产生的特异的血清抗体是细菌菌种分类的基础。M 蛋白分子存在于病原菌的细胞壁中，呈纤毛样结构，并从细胞表面以放射状向外延伸。M 蛋白的末梢氨基酸成分或 M 蛋白分子的终末氨基酸部分是各不相同的，但与蛋白接近区域的氨基酸是相对一致的，因此 M 蛋白类型不同，其抗原性也有差异。现在，一种新的技术——聚合酶联反应已用于鉴别 A 族链球菌 M 蛋白类型，这种技术可以扩增 M 蛋白基因的特异性片段，通过对扩增的基因片段的 DNA 物质分析，并与基因库(由 CDC 更新)进行比较，从而判断 M 蛋白的类型。这种新技术的应用使血清学分类法的需求相对减少。目前，血清学分类法只在少数相关的实验室应用。分离的 A 族链球菌 M 蛋白是否存在与其对新鲜人体血液中杀菌细胞的抵抗能力相关。这种现象的发生归因于，或至少部分归因于血浆纤维蛋白原与链球菌表面 M 蛋白之间的相互连接，因为它可以阻碍补体的活化作用，抑制细胞壁调节补体片段的沉淀。M 蛋白，这种特异性抗体，可以克服对杀菌细胞的抵抗力，因此，不同个体对引起先发感染的病原菌 M 蛋白所产生的抗体，可以保护相同类型 M 蛋白病原菌引起的继发感染，但对不同类型的 M 蛋白病原菌引起的感染则无效。

A 族链球菌还可以产生不同数量的由透明质酸组成的多聚糖帽。细菌产生大量的透明质酸产物，不同菌群可以呈现各自典型的粘膜表现。多聚糖帽在保护病原菌免受杀菌细胞的摄入和杀灭方面也起了重要的作用。与 M 蛋白相比，多聚糖帽为相对较弱的免疫原，所产生的抗体在人体保护性免疫方面所起的作用也相对较弱，其原因可能为链球菌多聚糖帽的表面结构与哺乳动物结缔组织结构相似。人体咽部寄生的 A 族链球菌，其多聚糖帽还可以连接 CD44——一种在人体咽部上皮细胞中存在的透明质酸结合蛋白，从而发挥重要的作用。

A 族链球菌产生大量的细胞外产物，具有局部和系统毒性，在感染的体内组织扩散方面起到重要的作用。这些产物包括链球菌溶血素 S 和 O(此种病原菌产物的毒性作用在于破坏细胞粘膜，导致细胞溶血)、链激酶、脱氧核糖核酸酶、外毒素 A、B 和 C。这种外毒素以前被称为红疹毒素，可以引起猩红热样皮疹。在 19 世纪

中叶，人们还没有意识到 A 族链球菌所产生的外毒素与严重的细菌侵入性感染相关，这些严重感染包括坏死性筋膜炎及其他系统性感染，最后往往导致链球菌感染+中毒休克综合征。一些细胞外产物可以产生特异的抗体，通过血清学诊断，能够判断机体近期是否有链球菌感染。实验室中有关这些抗体的检查目的为观察链球菌感染的发生情况，避免引发急性风湿热和链球菌后肾小球肾炎。

临床表现

咽炎 咽炎可见于任何年龄，但 A 族链球菌是引起儿童咽部感染的最常见致病菌。年龄小于 3 岁的咽炎患者少见。低龄儿童链球菌感染的典型症状为发热、不适和局部淋巴结肿大，通常无咽部的渗出性病变。感染常由带菌者从一个个体传播至另一个个体。呼吸道飞沫为细菌传播的主要途径，当然还有其他传播方式如通过饮食传播，在上文已被详细地介绍过。

潜伏期为 1～4 天，症状包括咽痛、发热、寒战、不适，有时伴有呕吐等腹部合并症，在儿童更常见。症状和体征往往是多种多样的，从轻度咽部不适、轻微咽部体征到严重咽痛，伴有咽部粘膜发红和肿胀，有时有咽后壁、扁桃体脓性渗出和颈前淋巴结肿大。

链球菌咽炎感染主要需与其他细菌和病毒引起的咽炎进行鉴别诊断。当有明显的病毒感染的症状和体征(如眼结合膜炎、鼻炎、咳嗽、颊粘膜或咽粘膜上单发的灰白色溃疡)时，链球菌则不是致病原因。其他的感染如单核细胞白血病和腺病毒感染，其咽部往往有大量的组织渗出；在美国已经非常少见的传染病——白喉，可在咽部产生假膜，与咽炎的表现和体征相似。溶血嗜血杆菌也可以引起咽炎，常常合并有猩红热样皮疹。其他原因如科萨奇病毒、流感病毒、支原体、淋病奈瑟菌和艾滋病病毒等引起的咽炎，常无脓性渗出。因为链球菌咽炎有多种多样的临床表现，同时许多其他病原体也可产生相同的临床症状，所以仅根据临床表现诊断链球菌感染是不可靠的。

咽部培养是诊断的金标准，咽拭子标本的正确收集(用无菌棉拭子在扁桃体和悬雍垂之间的区域稍用力涂抹)和留取，是得到正确诊断的敏感而特异的方法。快速诊断法包括乳胶凝集法和酶联免疫法，是咽部培养的较有价值的附属诊断方法。当不同的研究方法显示敏感性和特异性差异明显时，快速诊断法通常有 >95% 的特异性。因此，一个快速试验的阳性结果有助于判断诊断是否准确，从而使咽部培养变得并非十分必要。但是快速试验法没有咽部培养敏感(对比研究显示，其相对敏感率为 55%～90%)，所以，当快速试验法结果为阴性时，应该行咽部培养予以复核。

治疗 通常无合并症的链球菌性咽炎的病程约为 3～5天。治疗主要是预防脓性并发症和风湿热，并不能使疗程缩短。风湿热的预防依赖于咽部致病菌的清除而非临床症状的缓解，一般需要 10 天青霉素，可以是苯唑青霉素肌注或青霉素口服治疗(表 140-2)。红霉素可用于治疗对青霉素过敏的患者。经抗生素治疗后通常不推荐再进行培养，但对于一些病例，如反复发作链球菌感染及处于风湿热发作高危环境下(如近期有风湿热的爆发)的患者或家庭，进行培养还是很有必要的。

合并症 因为大多数的链球菌感染病例都使用了足量的广谱抗菌素治疗，所以并发化脓性合并症现已少见。合并症的产生是感染从咽部粘膜向深部组织扩散的结果，其方式有直接扩散、血行或淋巴扩散，常常引起颈部淋巴结炎、扁桃体和咽后壁脓肿、鼻窦炎、中耳炎、脑膜炎、败血症、心内膜炎和肺炎。局部并发症有：扁周或咽部脓肿，通常表现为长期轻微的症状或伴有高热和毒性表现的咽部疼痛。

无症状带菌者 细菌监测性研究结果显示，>20% 的个体咽部培养有链球菌感染，但并无相应的临床表现。对这种无症状带菌者或经足够疗程的抗菌素治疗后咽部培养仍阳性的无症状患者，没有明确的治疗指导方针。对于有症状的咽炎患者，或无症状的带菌者，可予青霉素治疗 10 天。有关链球菌感染和传播的回顾性研究显示，无症状患者以后发展为风湿热和传播疾病的危险性，要远远低于有症状患者，因此，在很多情况下，完全彻底地清除细菌的方式并非合理。但以下情况是个例外，即无症状带菌者为潜在的感染源，可将感染传播给他人，如咽部、皮肤、阴道和肛周存在的病原菌的无症状带菌者，可引起食物源性感染和产后感染。

治疗 为了避免将感染传播给他人，应采取措施以切断传播途径。对于青霉素治疗失败的病例，使用何种方法能得到最好的治疗效果，这方面的数据尚有限，但以下合并用药治疗已被证明可有效地清除病原菌，即青霉素 V (500mg, qid, 疗程 10 天)，加雷米封(600 mg, bid, 疗程 4 天)。口服万古霉素(250mg, qid)和雷米封(600 mg, bid)还可以清除直肠污染菌。但是，在经验治疗中，雷米封的应用并不广泛。

猩红热 猩红热由链球菌感染引发，常常合并咽

炎和典型的皮疹。皮疹由三种毒素引起，以前称为红毒素或猩红热毒素，现在被称为链球菌外毒素 A、B 和 C。过去，猩红热被认为是机体缺乏对 A 族链球菌产毒菌株的特异性免疫力而发生的反应性发热。感染了猩红热往往伴有 Dick 试验结果异常。少量的猩红热毒素皮内注射，易感人群可出现局部红斑，而具有特殊免疫力者则无反应。后续研究提示，猩红热皮疹的发展反映了暴露于毒素之前机体的一种高度敏感状态。近年来，虽然产生外毒素的 A 族猩红热在人群中普遍存在，但猩红热的发生却越来越少见，其原因尚不清楚。

猩红热的症状与单纯性咽炎相似，典型的皮疹出现于起病后的第 1～2 天，迅速扩展至全身，但手掌和脚底没有。皮疹由细小的丘疹组成，触摸皮肤呈典型的砂纸样改变。相关的体征有唇周苍白、草莓舌(舌乳头肥大，随后白苔脱落)、皮肤皱褶处红线(帕氏线)。皮疹存留 6～9 天，几天后，有手掌和脚底皮肤脱落。猩红热的鉴别诊断有其他原因伴有发热和皮疹的疾病，如麻疹、病毒疹、川崎病、中毒性休克、系统过敏反应(如药物疹)。

皮肤软组织感染 A 族链球菌、偶尔其他链球菌可引起皮肤、皮下软组织、肌肉和筋膜的感染。当有与组织感染相关的临床表现出现时，应提供方法以区分是皮肤感染还是软组织感染，但并非所有的病例都能单归为一类感染。典型的临床表现应作为判断患者组织感染程度、可能的临床疗程、是否需要外科介入及是否需要生命支持治疗的依据。

脓疱疹 脓疱疹是由 A 族链球菌(偶尔由其他链球菌或金黄葡萄球菌)引起的表浅皮肤的感染，多见于儿童，好发于温暖的季节，在亚热带和热带比在寒冷地区更常见。感染在环境卫生条件差的儿童中易发。研究显示，A 族链球菌首先侵犯完整的皮肤，而后出现临床感染。微小的外伤，如皮肤擦伤或蚊虫叮咬伤，可使病原菌接种入皮肤内。因此，建立良好的卫生条件是预防脓疱疹的最好措施。脓疱疹好发于面部(尤其在口鼻周围)和四肢，当然其他部位也有发病。其首先表现为红色丘疹，随后迅速发展成囊疱疹、脓疱疹，脓疱破裂后逐渐愈合形成典型的蜂巢样外壳。患者通常不感觉疼痛，也不出现其他合并症。发热不是脓疱疹的常规表现，一旦出现，应考虑是否合并深部组织感染或存在其他疾病。

脓疱疹具有典型的临床表现使诊断并不困难，其脓疱液培养多为 A 族链球菌和金黄葡萄球菌。长期追踪研究显示，在大多数的脓疱疹病例中，开始多为单独链球菌感染，随后有金黄葡萄球菌感染，假定其为继发性侵入致病菌。过去，青霉素对绝大多数脓疱疹感染是有效的，但是近些年来，对青霉素无效的病例越来越多。一项研究显示，金黄葡萄球菌作为致病菌引起脓疱疹感染已越来越多见，金黄葡萄球菌引起的大疱疹与链球菌引发的脓疱疹之间的区别在于：大疱疹受侵皮肤范围更广，其囊泡破裂愈合后形成薄纸样外皮，而非链球菌脓疱疹的琥珀样外壳。其他的疱疹样疾病如单纯疱疹、水痘、带状疱疹等也与脓疱疹易混淆，可根据各自的皮肤表现特点如疱疹是孤立还是群发、或 Tzanck 试验是否阳性来区分。不同的病例所获得的培养结果也不同，如脓疱疹培养为 A 族链球菌，而病毒性疱疹感染则由疱疹病毒引起。

治疗 链球菌脓疱疹的治疗同链球菌性咽炎。因为有证据表明金黄葡萄球菌已成为脓疱疹发病的相对多见的病原菌，所以本病的治疗原则为：选用对金黄葡萄球菌和链球菌都有作用的药物，如可选用双氯西林或头孢氨苄 250mg，qid，疗程 10 天。局部药膏的使用也是有效的。虽然肾小球肾炎可继发于皮肤或咽部链球菌感染后，但风湿热并不是链球菌皮肤感染的并发症(不同于链球菌性咽炎)，其原因尚不清楚。一种学说认为使风湿热得以进展的免疫反应仅发生在咽部粘膜，另一种观点则认为，引起咽炎发病的 A 族链球菌菌株的 M 蛋白类型不同于引起皮肤感染的链球菌，因此，引发咽炎的链球菌菌株可能会引起风湿热，而导致皮肤感染的菌株则不能。

蜂窝织炎 病原体侵入人体皮肤后可引起皮肤或软组织的感染，或导致蜂窝织炎。细菌的入侵点往往为皮肤上微小的损伤，如外科伤口、蚊虫叮咬后或其他皮肤完整性受到破坏的情况，但确切的入侵点常不明显。

链球菌蜂窝织炎的一种形式——丹毒，其临床表现为受损皮肤有明显的发红，且高于周围正常皮肤，触诊皮温升高，张力增加，有局部皮肤发亮和肿胀，当有外周淋巴结参与时，皮肤可呈现橘皮样改变。起病 2～3 天后，周围可有疱疹或水疱形成。病变常在数小时内迅速进展，多伴有发热和寒战。丹毒好发于一些固定区域，如面颊(多为鼻梁到侧面)或更低端。一次丹毒发作后，数年后可在同一部位复发，但这种情况并不常见。

具有上述典型临床表现的丹毒常由 β-溶血链球菌引起，主要为 A 族，偶尔为 C 或 G 族。单凭链球菌蜂窝织炎的临床表现往往不能作出诊断，因为蜂窝织炎的

受损皮肤不象丹毒那样具有典型的临床表现，常常表现为不象正常皮肤那样红润，与周围皮肤比较稍有褪色，患者仅有轻度不适。对于这样的病例，应格外小心需加用对抗其他病原菌，尤其是金黄葡萄球菌的广谱抗菌素，因为其他病原菌可引起与链球菌性蜂窝织炎相似的临床表现。如果在伤口和溃疡周围有蜂窝织炎的持续进展，应怀疑为葡萄球菌属的感染。

链球菌蜂窝织炎可侵犯按解剖部位正常分布的淋巴结，引起淋巴转移途径的破坏。在蜂窝织炎发生前，前臂、乳房、腋窝或远端淋巴结常常受累，导致深部静脉栓塞和慢性淋巴水肿，行冠状动脉旁路移植的腿部可发生蜂窝织炎。病原菌由受损皮肤表面进入人体，但有时蜂窝织炎的发病部位与病原菌的入侵部位相距很远，如一些患者有反复腿部蜂窝织炎发作，但当肢体末端的足癣治疗痊愈后，其腿部蜂窝织炎也不再出现了，可能的原因为链球菌由皮肤小伤口进入，产生比原发部位更早出现的邻近区域感染——腿部蜂窝织炎。

A 族链球菌是引起典型的伤口感染和术后 24 小时周围组织蜂窝织炎的少数病原菌之一。皮肤、皮下组织或深部组织蜂窝织炎感染，其伤口无明显渗出且迅速扩散。链球菌伤口感染或局部蜂窝织炎可以导致淋巴管炎，典型表现为感染部位的皮下淋巴结充血肿胀。

治疗

见表 140-2 和第 128 章。

表 140-2 A 组链球菌感染的诊疗

感染	治疗*
咽炎	苯唑青霉素 G 1.2MU 肌注；或青霉素 V 250mg，qid，口服，疗程 10 天。 （儿童 < 27kg：苯唑青霉素 600000U 肌注；或青霉素 V 250mg，qid，口服，疗程 10 天）
脓疱疹	同咽炎
丹毒/蜂窝织炎	严重：青霉素 G 1～2MU 静脉点滴，q4h 轻～中度：青霉素 1.2MU 肌注
坏死性筋膜/肌炎	外科治疗 + 青霉素 G 2～4MU 静脉点滴，q4h
肺炎肺脓肿	青霉素 G 2～4MU 静脉点滴，q4h 脓肿加引流

*青霉素过敏：红霉素（10mg/kg，口服，qid，最大剂量 250mg/次）可替代口服青霉素。胃肠道外治疗可选用：一代头孢，如果不是高度过敏表现（过敏反应、荨麻疹）或有潜在威胁生命的反应（如严重皮疹、发热）；万古霉素。

深部组织感染 坏死性筋膜炎是由坏疽溶血性链球菌引起，可影响皮下组织、深部筋膜和肌肉组织。感染多源自皮肤，当有外伤（有时非常轻微）时，病原菌即可进入人体；感染还可源于肠道细菌，当腹部手术后，致病菌可由肠道释放并入侵；另外，还有原因不明的深部组织感染如憩室或阑尾脓肿。坏死性筋膜炎细菌入侵部位常常不明显，有时入侵部位与具有临床表现的感染部位相距甚远。例如，病原菌可以手部的微小伤口进入人体而引起肩部或胸部感染。由肠道细菌引起的感染多为厌氧菌（脆弱拟杆菌、厌氧链球菌）和其他菌（通常为革兰氏阴性杆菌）的混合感染。非污染肠道致病菌感染多由 A 族链球菌引起，可单独或与其他致病菌（多见金黄葡萄球菌）共同致病，约 60% 的坏死性筋膜炎是由 A 组链球菌引起。临床表现为：起病急骤，伴有明显严重的受损部位的疼痛及全身不适、发热、寒战等中毒表现。体格检查：疾病早期常无明显异常体征，仅可见受损皮肤有轻微的红斑，但局部压痛和张力增高非常明显。相反，在皮下蜂窝织炎，皮肤异常表现非常明显，而局部压痛和张力增加仅为轻到中度。在感染进展过程中（起病数分钟到数小时），症状可急剧加重，皮肤改变愈发明显，局部皮肤呈灰白色或花纹样红斑和水肿。如在疾病进展过程中，患者出现麻木的感觉，则提示伴有皮肤下神经炎症。

肌炎多由金黄葡萄球菌引发，A 组链球菌偶尔可引起骨骼肌肉脓肿（链球菌肌炎），但很少伴有周围组织的坏死和皮肤变化。临床为亚急性表现，但暴发型常常出现严重的中毒症状，可出现菌血症，并有较高的致死率。暴发型链球菌肌炎与坏死性筋膜炎具有相同的发病过程，但坏死性感染仅影响肌肉本身而很少影响到筋膜层。

治疗 一旦怀疑坏死性筋膜炎，应早期行手术探查，以明确诊断，同时具有治疗作用。手术可以表现为筋膜而以上及筋膜肌肉间的坏死和渗出，并无肌肉病变，其范围往往广于临床有症状的感染部位，多需要行扩大的边缘清除术。手术和引流是治疗坏死性筋膜炎的主要方法，因为手术可以抢救患者的生命，同时，抗生素化疗是治疗坏死性筋膜炎有效的辅助方法。

肺炎和肺脓肿 A 组链球菌偶尔可引发肺炎，多见于平时身体健康者。其发病或急或缓，典型表现为：腹痛、发热、寒战、呼吸困难，咳嗽可存在但并不剧烈。大约一半的 A 族链球菌肺炎合并有胸腔积液，与肺炎链球菌引起的无菌性胸腔积液相反的是，A 族链球菌肺炎引起的胸水几乎都是有菌的。在发病初期 X 线

即可见胸水，并迅速增长。因为这种胸腔积液极易纤维化并分隔，如发生则需要胸廓切开术才能治愈，故对此类患者应早期行胸腔引流术。

菌血症、败血症和中毒休克综合征 A族链球菌菌血症常源于明确的局部感染灶。在无合并症的咽部感染，菌血症很少发生，蜂窝织炎或肺炎时偶有发生，而坏死性筋膜炎发生菌血症则相对常见。不明原因的菌血症，源自心内膜炎、脓肿和骨髓炎的可能性很大。链球菌菌血症还可以继发引起局部感染，如心内膜炎、脑膜炎、化脓性关节炎、骨髓炎、腹膜炎和内脏脓肿。

A族链球菌偶可引起新生儿感染综合征，通常以细菌性心内膜炎和菌血症多见。在无抗生素的年代，A族链球菌引起产后感染较为常见，但近年来B族链球菌成为主要致病菌。一些A族链球菌引起产后院内感染的暴发，主要起源于无症状带菌者，产后可使新生儿发病，带菌部位可能为皮肤、咽部、肛门和阴道。

20世纪80年代初，一些研究表明，A族链球菌感染的患者可发生链球菌感染性休克和多器官功能衰竭，这种情况被称为链球菌感染中毒综合征，以区别于葡萄球菌感染中毒综合征。1993年，由临床专家、微生物专家和流行病专家组成的专家组(CDC)，对A族链球菌感染中毒综合征的定义进行了详尽的描述。其主要临床表现包括发热、低血压、肾功能不全和呼吸窘迫综合征，还可出现各种各样的皮疹，但皮疹通常不进展。实验室异常指标包括明显的白细胞异常——不成熟中性粒细胞增多伴核左移、低钙血症、低蛋白血症和血小板减少，多在起病后2～3天明显。与金黄葡萄球菌感染中毒休克相反，大多数链球菌感染中毒综合征的患者表现为菌血症。最常见的相关感染为软组织感染、坏死性筋膜炎、肌炎或蜂窝织炎，当然还有一些其他少见的相关感染如肺炎、腹膜炎、骨髓炎和子宫内膜炎。链球菌感染中毒综合征的致死率约为30%，最常见的致死原因为休克和呼吸衰竭。因为本病进展迅速且死亡率高，所以早期的诊断非常重要。除了抗感染治疗外，患者应同时给予补液支持、复苏、升压和机械通气等治疗。如果发生了坏死性筋膜炎，还应予外科手术治疗。为什么有些患者可以发展为中毒休克综合征的原因还不清楚，但是早期研究显示，从该种患者身体上分离的链球菌菌株与其产物——溶血外毒素明显相关。一系列后续试验，特别是欧洲病例的结果显示，本综合征还与B、C链球菌产物相关。

治疗 链球菌外毒素或其他毒素在链球菌感染中毒休克综合征中起了一定的作用，因此，一些专家主张对相关的患者予以克林霉素治疗。他们认为，克林霉素通过直接抑制细菌蛋白质合成来发挥作用，与青霉素相比，其起效更快，因为青霉素是通过抑制细菌细胞壁合成发挥作用的。为支持此观点，研究者建立了链球菌小鼠感染模型，在使用克林霉素后，受染小鼠获得了比青霉素更高的存活率，但治疗人类感染的对比试验数据目前还没有报道。

表140-3 链球菌中毒性休克综合征的定义

Ⅰ. 分离出A族链球菌

A 从无菌部位(血、脑脊液、胸水或腹水、组织活检、外科伤口)

B 从有菌部位(咽、痰、阴道、皮下组织)

Ⅱ. 产生临床表现

A 低血压，成人收缩压低于90mmHg，儿童低于年龄5个百分点；

B 2个或多于2个体征

1. 肾衰：成人血肌酐≥177μmol/L (2mg/dl)，按年龄至少大于上限的2倍，原有肾脏疾病的患者，大于基础水平2倍或更多；
2. 凝血异常：血小板低于10万或伴有血管内凝血，PT延长，低纤维蛋白血症，FDP增加；
3. 肝病：SGOT、SGPT大于正常上限的2倍，对于原有基础肝病的患者，应大于原基础水平的2倍；
4. ARDS：急性发作的弥漫性肺渗出和肺水肿，无心功能衰竭，或急性外周水肿导致的急性弥漫性毛细血管渗出或低蛋白血症导致的胸水、腹水；
5. 全身红斑样皮疹，可伴有脱屑；
6. 软组织坏死，包括坏死性筋膜炎、肌炎和坏疽

C和G族链球菌

C和G族链球菌为β-溶血链球菌，偶可引起人类与A族链球菌相似的感染，包括咽炎、蜂窝织炎、软组织感染、肺炎、菌血症、心内膜炎、化脓性关节炎、产后败血症、脑膜炎、硬膜外脓肿、腹腔内脓肿和尿路感染，新生儿败血症也有报道。C族链球菌是引起家养

动物感染的最常见致病菌，尤其在马、牛中更多见，同时由于人类与动物接触或服用了未经巴氏消毒的牛奶，本菌还可以导致人类感染。

G族链球菌引发细菌性或化脓性关节炎的可能性大于C族链球菌，以上两种细菌的菌血症多发生于年老体弱或合并慢性疾病的患者，常无明显的局部感染，易引发心内膜炎和化脓性关节炎。有时病变可累及多个关节，并且与心内膜炎共同存在。

治疗 青霉素是治疗C、G族链球菌感染的首选药物。抗生素治疗方案同A族链球菌引发的感染(表140-2)。败血症和化脓性关节炎患者应予静脉点滴青霉素治疗(2～4mU,q4h)。几乎所有的C、G族链球菌都对青霉素敏感，其MIC值≤0.03μg/ml，极少菌株显示为耐药。低浓度的青霉素可以抑制细菌，但只有当浓度较高时，才具有杀死细菌的功能。细菌耐药的临床重要性还不清楚，因为一些病人对单独使用青霉素反应差，医生往往推荐C、G族链球菌性心内膜炎或化脓性关节炎患者加用庆大霉素治疗(肾功能正常1mg/kg q8h)。但是合并用药并没有显示比青霉素单独使用更优越的治疗效果。关节感染的患者常常需要反复的吸引、开放引流或手术切除治疗，患者对治疗的反应较差，尤其是年老体衰或多关节累及的患者更如此。人工关节的感染往往需要修复手术辅以抗感染治疗。尽管克林霉素对A族链球菌的耐药情况非常少见(美国分离菌株中耐药率小于2%)，但耐药还是存在的，因此，如果患者在治疗开始时就使用克林霉素，青霉素也应同时应用，直至分离菌株的药敏结果出来。

静脉注射免疫球蛋白是推荐的辅助治疗链球菌中毒性休克的方法，足量的免疫球蛋白可能会抑制抗体，中和链球菌毒素。有趣的是有报告显示静脉使用免疫球蛋白可获得满意的临床疗效，但并无相关试验具体治疗方法的报告。

B族链球菌

B族链球菌由于可引起牛发生乳腺炎而首先被认识，现在人们已意识到它是导致新生儿败血症和脑膜炎的致病菌，它还是引起妇女围产期发热的主要原因，偶尔还可以引起非孕妇女的严重感染。B族链球菌是由单一菌种——无乳链球菌组成，可通过对B族链球菌细胞壁中相关的碳水化合物抗原的特异性血清试验鉴定出来，如果用生化方法鉴定，包括马尿酸钠水解试验(99%分离菌株为阳性)、枯草杆菌敏感试验(92%耐药)和CAMP产物测定试验(98%到100%为阳性)，A族链球菌可被错认为B族链球菌。CAMP是由B族链球菌产生的磷脂酶，可与金黄葡萄球菌特异菌株产生的β溶血素协同导致溶血，可行交叉分层分离试验证明是否有上述细菌存在，金黄葡萄球菌菌株可在血培养基生长。B族链球菌由压缩为九分之一密度的多聚糖囊引起人类感染。试验证明，多聚糖囊是病原菌产生毒性的主要原因。多聚糖囊抗体为机体提供保护以对抗相同类型(囊分型不同)的B族链球菌感染。

新生儿感染

B族链球菌引起的新生儿感染按年龄可分为两种。先发感染发生在出生后第一周，多于出生后20小时发病，大约一半的新生儿出生时就有B族链球菌感染的表现，感染由出生前或出生中母体阴道中寄生的致病菌引起。监测性研究显示，约5%～40%的妇女为阴道和直肠B族链球菌带菌者。大约一半的新生儿出生经过阴道时，可被母亲阴道内的细菌污染，但只有1%～2%的受染新生儿表现为有明显临床表现的感染，使早产及分娩中的危险性常常增加(难产、伴有产科合并症、母亲发热)。先发感染的临床表现同其他新生儿败血症相同，典型表现有：呼吸窘迫、乏力、低血压。所有新生儿先发感染都有败血症，1/3～2/3合并肺炎或呼吸窘迫综合征，三分之一伴有脑膜炎。

后发感染发生在1～3月龄的婴儿，好发于3～4周的新生儿。感染的病原菌可在分娩的过程中获得(同先发感染)或出生后在与母亲、护士和其他人员接触后获得。脑膜炎是后发感染最常见的临床表现形式，多由含3型多聚糖囊的菌株产生，新生儿表现为发热、乏力、过敏反应、食欲下降或拒食。后发感染表现多种多样，包括无明显原因的菌血症、骨髓炎、化脓性关节炎、伴有下颌或前耳腺炎的面部蜂窝织炎。

治疗 对所有的B族链球菌感染可选用青霉素治疗，对可疑的细菌性败血症，经验治疗方案为阿莫西林加庆大霉素联合使用，直至获得培养和药敏结果。如果不是B族链球菌感染，多数儿科医师仍建议阿莫西林或青霉素与庆大霉素联合使用几天，直至有明显的临床症状的好转。当患儿有菌血症或软组织感染，应予200000U/kg/天剂量的青霉素治疗，如为脑膜炎，青霉素剂量为400000U/kg/天，脑膜炎应治疗至少14天，因为有短期内复发的危险性。

预防 B族链球菌新生儿感染在高危妇女中发病率并不是很高，高危因素包括：早产、胎膜早破(分娩前

孢杆菌的频率相等。因此，梭状芽孢杆菌感染的诊断应该基于临床而不是细菌学标准。

局限性皮肤和软组织感染不伴全身体征 这种情况原来指象厌氧性蜂窝织炎一样，单独由梭状芽孢杆菌或与其他细菌一起引起局限性感染，累及皮肤和软组织。没有全身毒性体征，虽然感染会侵犯局部，产生坏死。这些感染倾向于相对发展缓慢，逐渐扩展到邻近区域。局限性感染相对不疼，没有水肿。也许由于缺乏水肿，局限于伤口和周围组织内的气体会比气性坏疽更明显。但肌肉间没有气体。蜂窝织炎、肛周脓肿和糖尿病性足溃疡是典型的能分离出梭状芽孢杆菌的感染。如果治疗不恰当，这些局限性感染会通过皮下组织和筋膜平面扩展到肌肉，导致严重全身毒血症状。

海洛因成瘾者可出现局限的化脓性肌炎。这些病人可出现大腿和前臂等处的疼痛和压痛，继之出现波动感和捻发音，常需要外科引流。这些感染的不寻常之处在于一直局限而没有全身的毒血症状。而且，被感染的局部区域不一定是创伤或海洛因注射的部位。病理学检查显示为皮下脓肿、化脓性肌炎和筋膜炎，从中可以获得纯培养的梭状芽孢杆菌；偶尔会发现需氧菌和厌氧菌的混合感染。已报道伤口肉毒杆菌与注射黑焦油海洛因相关。

扩展性蜂窝织炎和筋膜炎伴全身毒血症状 这种情况指弥漫扩展的蜂窝织炎和筋膜炎，没有肌肉坏死，只有肌肉轻度炎症。表现为起病快，进展迅速，通过筋膜平面迅速蔓延(数小时内)。在软组织化脓产气和严重毒血症病例，感染迅速致死。体检有皮下捻发音，但很少有局限疼痛。未证实外科手术有价值，因为不像肌坏死时有明确受累的组织可切除。然而，对于快速进展的筋膜炎，切开受染组织仍然是治疗的基础。初始的局部病灶可能是非常良性的，来自于被肿瘤或其他感染累及的区域而不是来自于外伤。全身毒性效应包括溶血和毛细血管膜损伤。通常，感染在 48 小时内致死，尽管有包括抗毒和交换输血在内的积极治疗。此综合征最常见于肉瘤患者，特别是乙状结肠和直肠肉瘤。据推测，肿瘤侵犯筋膜后，结肠内容物渗入腹壁。病人表现为明显毒性，偶尔有全身捻发音。此综合征和其他病原体所致的坏死性筋膜炎相比有三方面不同：(1)快速致死；(2)快速组织侵犯；(3)以严重溶血为代表的全身毒性效应。

梭状芽孢杆菌肌坏死(气性坏疽) 梭状芽孢杆菌肌坏死发生于细菌从邻近创伤肌肉或软组织侵入健康组织时。感染源于被梭状芽孢杆菌污染的伤口。虽然 30% 以上的深伤口被梭状芽孢杆菌感染，但梭状芽孢杆菌肌坏死的发生率很低。在军事和民间环境下均可发生感染。气性坏疽发生的一项必备条件是创伤，特别是深组织撕裂伤。梭状芽孢杆菌肌坏死在单纯子弹贯通伤没有骨粉碎时相对少见，在炮弹碎片伤，特别是累及深部肌肉时相对常见。在民间病例，气性坏疽可来源于创伤、手术或肌肉注射。创伤不一定严重，但伤口很深，发生坏死，与表皮没有联系。

气性坏疽的潜伏期通常短：几乎总是 < 3 天，常常 < 24 小时。约 80% 由产气荚膜梭状芽孢杆菌引起，其余由诺维梭状芽孢杆菌、败血梭状芽孢杆菌和溶组织梭状芽孢杆菌引起。典型气性坏疽以伤口突然疼痛起病，这有助于鉴别扩展性蜂窝织炎。一旦开始，疼痛剧烈程度稳步增加，但是局限于感染区域，只有在感染扩展时疼痛才扩展。疼痛发生后，很快出现局部肿胀和水肿，伴随稀薄的，常常是出血性的渗出物。病人常常有显著心动过速，但是体温升高很少。疾病早期产气通常不明显，可能根本没有。可能见到伤口渗出物的泡沫。皮肤张力高，发白，常有蓝色大理石花纹，比正常发凉。症状进展快：肿胀，水肿，毒血症增加，大量血浆渗出，其可能有一种特殊的甜味。伤口渗出物的革兰氏染色可见许多革兰氏阳性杆菌以及相对少的炎细胞。

手术时，由于水肿、张力高，肌肉呈苍白色，但是手术刀探及时并不收缩。切开后，肌肉呈牛肉红色，不能生存，渐进展成黑色，易碎，并坏疽。建立早期诊断很重要，可做肌肉活检的冰冻切片。

除了低血压，肾功能衰竭和(常有的)身体捻发音外，肌坏死患者常常在陷入中毒性谵妄和昏迷，接近死亡时，对周围环境的易惊性升高。在未治疗病例，随着局部伤口进展，皮肤变成青铜色，出现大泡，被黑红色液体填满，伴随着皮肤坏死的黑色片状区。气体在疾病晚期出现(图 145-1)，但是不如厌氧菌蜂窝织炎明显。与子宫感染相反，伤口气性坏疽时黄疸很少见，当的确有黄疸时，几乎都与血红蛋白尿、血红蛋白血症和败血症相关。有报道没有创伤史发生梭状芽孢杆菌肌坏死的病例。这些病人有大泡状病灶和皮肤捻发音；病情快速恶化，很快出现肌坏死，尤其是四肢。

菌血症和梭状芽孢杆菌脓毒症 暂时性梭状芽孢杆菌菌血症作为相对常见的事件可发生在任何住院病

人身上，胃肠道、胆道或子宫有原发病灶的病人最常见。不经治疗，发热常常在24～48小时内消退。尽管败血症性流产后有梭状芽孢杆菌菌血症以及在恶露中常常能分离出梭状芽孢杆菌，大多数病人没有脓毒症的证据。在60个梭状芽孢杆菌菌血症病人中，一半有与菌血症可能相关的感染，而另一半则有完全不相关的疾病，比如结核性肺炎、脑脊髓膜炎，或胃肠炎。直到血培养结果回报，病人常常很健康而一些已经出院。因此，血培养为梭状芽孢杆菌阳性结果时，必须对病人进行临床评估，而不是简单地按血培养结果治疗。

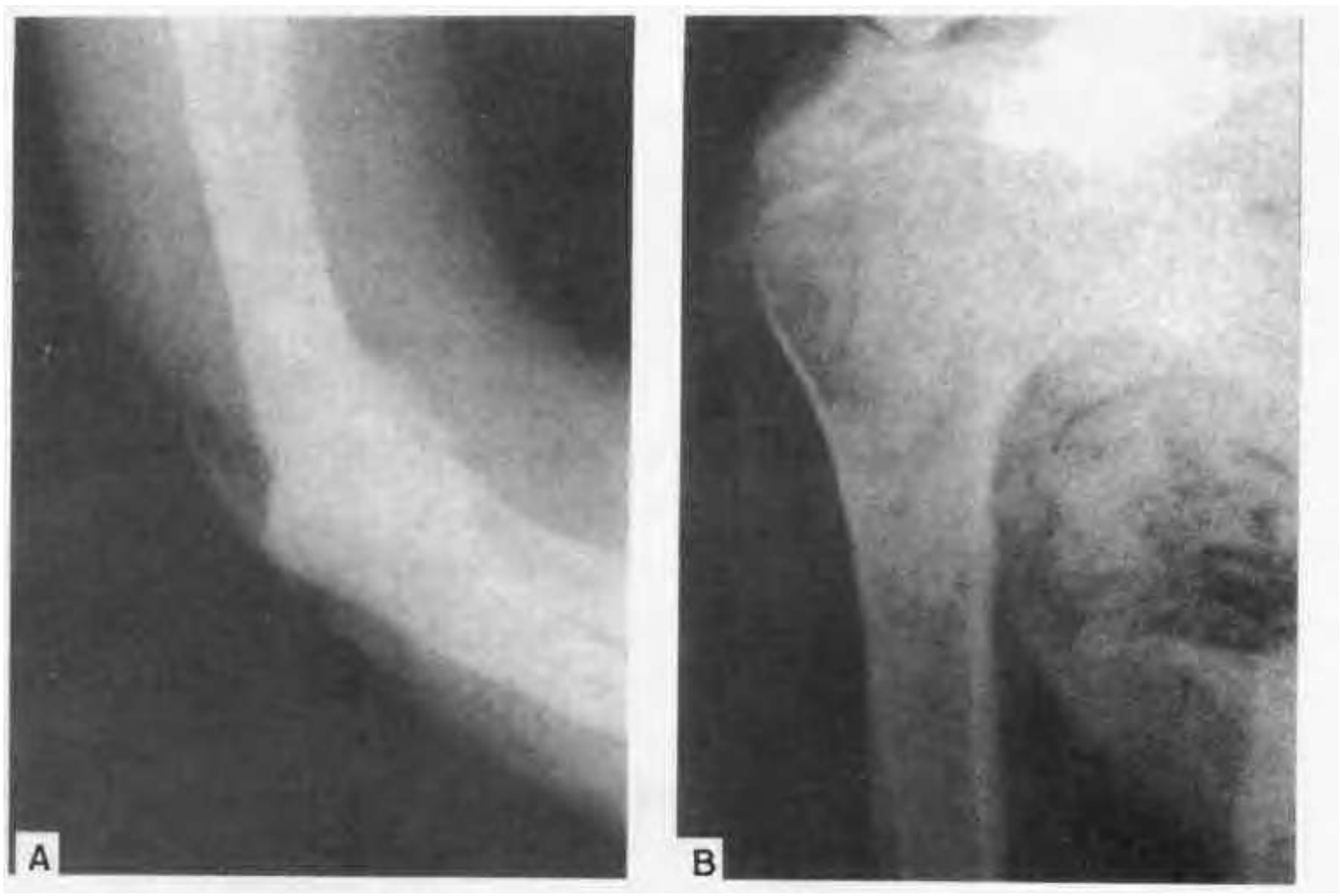


图145-1 自发性气性坏疽。

肘部(A)和肩部(B)的X线显示组织中的气体。病人发生手的自发性气性坏疽，快速扩展到臂，上行到胸部。血液和臂部坏死组织中败血梭状芽孢杆菌有生长。

梭状芽孢杆菌脓毒症不常见，却是致死疾病，主要发生在以下部位的梭状芽孢杆菌感染后：子宫，结肠或胆道。它应该和暂时性梭状芽孢杆菌菌血症鉴别，后者常见得多。产气荚膜梭状芽孢杆菌是大多数脓毒症和暂时性菌血症的病因。其余为败血梭状芽孢杆菌、污泥梭状芽孢杆菌和诺维梭状芽孢杆菌。在大医疗中心，梭状芽孢杆菌占所有阳性血培养的1%～2.5%。

梭状芽孢杆菌脓毒症病人，其细菌主要来源于女性生殖道，发生在败血症性流产后。异物的进入是一常见的前驱事件。在子宫内，剩余的坏死胎儿和胎盘组织以及受创伤的子宫内膜为梭状芽孢杆菌的生长提供条件。败血症性流产病例中只有一小部分(1%)发生严重的脓毒症。在这些病人中，脓毒症、发热和寒战开始于未遂流产后1～3天。开始有不适，头痛，严重肌痛，腹痛，恶心，呕吐，偶尔有腹泻。常常可见血性或棕色阴道分泌物。病人会快速进展到少尿、低血压、黄疸和血红蛋白尿。继发于产气荚膜梭状芽孢杆菌α毒素的溶血导致皮肤特征性的青铜色。和肌坏死一样，重症患者的心理状态有高警惕性和高忧虑性的特征。盆腔局部检查可见恶臭宫颈分泌物，偶尔伴有气体。常常可见宫颈周围的破口和宫颈段穿孔。如果感染累及子宫肌层和扩展至附件，会发现剧烈压痛、肌卫和附件包块。

对脓毒症患者的实验室研究显示白细胞计数升高，被血红蛋白微染的粉红色血浆。贫血和溶血的程度成比例，红细胞比积可能极低。血小板计数会减低，常常有弥散性血管内凝血的证据。可能发生少尿或无尿，进展性难治性低血压，出血及皮肤青肿。

梭状芽孢杆菌可以从胃肠道或胆道进入血流。这与以下情况相关：小肠或大肠的溃疡灶或梗阻，坏死性或浸润性恶性肿瘤，肠道手术或各种腹部大变动。病人可表现为急性发热性疾病，伴有寒战和发热，但是没有其他局部感染征象。一半病人发生血管内溶血。胆道或胃肠道症状如果存在，可能是寻找病因的唯一线索。阳性血培养为诊断提供确定的线索。

恶性疾病患者也可能快速发生致死性梭状芽孢杆菌脓毒症，特别是来源于胃肠道病灶者。这种情况下最常见的是败血梭状芽孢杆菌 。特征性体征和症状包括发热、心动过速、低血压、腹部疼痛或压痛、恶心、呕吐和(临终前)昏迷。心动过速与发热不成比例。只有20%～30%病人发生溶血。此综合征的一项显著特征是迅速进展，常常在12小时内死亡。

诊断

梭状芽孢杆菌疾病的诊断，除了阳性血培养结果，主要还必须基于临床表现。因为梭状芽孢杆菌存在于很多伤口中，从任何地方(包括血液)中单独分离到它，

并不一定提示严重的疾病。伤口渗出物、子宫刮出物或宫颈分泌物涂片可见丰富的大的革兰氏阳性杆菌以及其他微生物。培养应该在选择性培养基中进行，厌氧培养，以鉴定梭状芽孢杆菌。梭状芽孢杆菌肌坏死的诊断可通过肌肉活检冰冻切片。

严重梭状芽孢杆菌脓毒症患者的尿中可有蛋白和管形，一些病人会发生严重尿毒症。在严重毒血症病人中，可见到循环红细胞发生明显的变化。溶血性贫血进展极其迅速，出现血红蛋白血症、血红蛋白尿和血清胆红素升高。球形红细胞增多，细胞内渗透压升高，红细胞易碎，吞噬红细胞作用增强并有正铁血红蛋白血症。弥散性血管内凝血见于严重感染者。外周血的瑞氏或革兰氏染色涂片可证实梭状芽孢杆菌。

X线检查见到肌肉、皮下组织或子宫内的气体，这会给诊断提供重要线索。然而，发现气体不能确定梭状芽孢杆菌感染的诊断。其他厌氧菌，常常和需氧菌混合在一起，也会产气。

艰难梭状芽孢杆菌相关性结肠炎的诊断常常通过酶联免疫吸附试验(ELISA)对A毒素的检测来作出判断。与金标准——组织培养测定(主要要来检测B毒素)相比，特异性类似，敏感性稍低(70%～90%)。细胞毒性实验需要便利的组织培养、熟练的实验室技术员和较长的时间(通常48小时)，因为细胞病变的中和效应需要较长时间，中和试验常用污泥梭状芽孢杆菌或艰难梭状芽孢杆菌抗毒素进行。ELISA更快更容易进行。然而，当临床诊断有可能而ELISA阴性，判断有困难时，要作细胞毒性检测，因为它能多检出5%～10%的病例。这种情况下，用相同的方法对大便重复检测，通常不能提高诊断的检出率。内镜检查，虽然在PMC的诊断上有用，却不能建立病因学诊断，因此应该被用于更严重的病例以排除可能的诊断。很难从大便培养中分离出梭状芽孢杆菌。这种方法应该用于疾病爆发时的病因学研究，因为无症状人群也可能携带病原，但是产毒素的细菌才可致病。

治疗

创伤性伤口应该彻底清创。传统上，严重梭状芽孢杆菌感染抗生素治疗选择青霉素G(成人每日2000万单位)。但目前，单用青霉素G治疗气性坏疽是有争议的，因为一方面对青霉素的耐药性增加，另一方面动物实验的结果也不支持单用青霉素。在一个气性坏疽的鼠模型中，抑制毒素合成的抗生素似乎比细胞壁活性药物更有效；克林霉素治疗比青霉素更能提高存活率；联合应用克林霉素和青霉素优于单用青霉素。对于严重的梭状芽孢杆菌脓毒症，克林霉素剂量每6小时600mg，并联用大剂量青霉素(每4小时3～4百万单位)。虽然这种方法没有进行临床验证，但是在感染疾病的社区正被广泛接受。

无论怎样，应该使用青霉素以外的抗生素，但应该测定其体外活性，因为偶尔可以分离出耐药菌株。一般来讲，梭状芽孢杆菌在体外对以下药物敏感：头孢西丁、羧苄西林、氯霉素、克林霉素、甲硝唑、多西环素、亚胺培南、米诺环素、四环素、三代头孢菌素和万古霉素。在应用一种活性不可预测的抗生素治疗严重梭状芽孢杆菌感染前应该先测定其敏感度。一个伤口单纯梭状芽孢杆菌感染不必用抗生素治疗，局部皮肤和软组织感染清创比全身应用抗生素更有效。当感染扩展到邻近组织和出现发热和脓毒症全身症状时才需要抗生素。外科手术是梭状芽孢杆菌肌坏死和气性坏疽治疗的重要手段。对于累及四肢的快速进展的感染可能需要截肢。子宫肌坏死时需要子宫切除。腹壁肌坏死通常需要持续抗生素治疗以及重复进行受累肌肉的外科清创。

化脓性感染应该应用抗生素。经常必须用广谱抗生素，因为这些感染涉及混合菌群。氨基糖甙类可以用于治疗混合感染中需氧性革兰氏阴性菌。

多价气性坏疽抗毒素仍然被一些权威机构推荐使用。目前，美国已不再生产这种抗毒素，大多数中心已经停止其在可疑气性坏疽或流产后梭状芽孢杆菌脓毒症的治疗，因为其效用可疑而且对其来源的马血清有过敏的危险。

使用高压氧治疗气性坏疽也有争议。疗效不确切，但是几位知名权威相信高压氧能改善临床症状。然而，由于氧毒性和高大气压，这种治疗会有不良的反应。一些没有高比重氧舱的中心报道的死亡率并没有增加；如此看来，专业性外科和内科治疗以及控制并发症可能是气性坏疽治疗最重要的因素。高压氧治疗时不应延误筋膜切开。

艰难梭状芽孢杆菌相关性结肠炎的治疗需要停止错用的抗生素。一些病人不经治疗，2周后症状自行缓解。然而特异性治疗能缩短症状期。

艰难梭状芽孢杆菌所致腹泻应使用甲硝唑(500mg口服，每日3次，持续10～14天)治疗。一项比较甲硝唑(250mg每日4次)和口服万古霉素的随机试验表明两者效用和复发率(约9%)均相当。既然两者都有效，甲硝唑更可取，因为花费更少而且不会出现耐万古霉素的

肠球菌。出现复发时，不必考虑抗生素耐药，因为很少见；甲硝唑可重复使用。当一位艰难梭状芽孢杆菌相关性腹泻患者需要持续抗生素治疗严重感染如感染性心内膜炎时，应该在导致腹泻的该抗生素治疗期间以及停用后 10～14 天继续针对艰难梭状芽孢杆菌的治疗。万古霉素治疗艰难梭状芽孢杆菌相关性腹泻时，起始剂量为 125mg，每日 4 次，必要时剂量可高达 500mg，每日 4 次。当需要肠外抗生素治疗相关性腹泻时，可给予静脉内甲硝唑。万古霉素只有口服有效；口服后很少被吸收。如果甲硝唑治疗 48 小时后患者持续腹泻，有全身中毒的表现(例如发热和/或白细胞增多)，可换用万古霉素。对于特别严重病例，一些专家倡议联合应用口服万古霉素和甲硝唑，虽然没有试验支持此给药方案。

许多对初始治疗有反应的病人会出现症状复发和重复的阳性毒素检测结果。治疗后复发远比初始治疗无效常见得多。大多数复发见于停止治疗后 3～10 天。大多数复发病人对第二个疗程抗生素有效，但是一些仍然会出现多重复发。在这情况下有多种选择。一些权威报道逐渐减量每日或隔日服用万古霉素 1～2 月能成功防止复发。消胆胺树脂能结合艰难梭状芽孢杆菌的细胞毒素，用于治疗严重病例已获得一些成功。由于消胆胺也能结合万古霉素，两者不能联合应用。也已尝试重建正常结肠菌群治疗复发病例。在一项试验中口服酵母菌胶囊有一定疗效；口服乳酸菌素也被用于一些非控制性研究。静脉内给予免疫球蛋白用于一些儿童和成人复发感染获得成功，虽然此疗法并不被推荐。

参考文献

BORRIELLO SP: Clostridial disease of the gut. Clin Infect Dis 20:S242, 1995

CASTAGLIUOLO I et al: *Clostridium difficile* toxin A stimulates macrophage-inflammatory protein-2 production in rat intestinal epithelial cells. J Immunol 160:6039, 1998

CHAVES-OLARTE E et al: Toxins A and B from *Clostridium difficile* differ with respect to enzymatic potencies, cellular substrate specificities, and surface binding to cultured cells. J Clin Invest 100:1734, 1997

CLEARY RK: *Clostridium difficile*–associated diarrhea and colitis: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Dis Colon Rectum 41:1435, 1998

ELLEMOR DM et al: Use of genetically manipulated strains of *Clostridium perfringens* reveals that both alpha-toxin and theta-toxin are required for vascular leukostasis to occur in experimental gas gangrene. Infect Immun 67:4902, 1999

GERDING DN et al: *Clostridium difficile*–associated diarrhea and colitis. Infect Control Hosp Epidemiol 16:459, 1995

JOHNSON S et al: Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. N Engl J Med 341:1645, 1999

JUST I et al: Glucosylation of Rho proteins by *Clostridium difficile* toxin B. Nature 375: 500, 1995

KYNE L et al: Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. N Engl J Med 342:390, 2000

LORBER B: Gas gangrene and other *Clostridium*-associated diseases, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2000, pp 2549–2560

PRINSSEN HM et al: *Clostridium septicum* myonecrosis and ovarian cancer: A case report and review of literature. Gynecol Oncol 72:116, 1999

ROOD JI: Virulence genes of *Clostridium perfringens*. Annu Rev Microbiol 52:333, 1998

SCHALCH B et al: Molecular methods for the analysis of *Clostridium perfringens* relevant to food hygiene. FEMS Immunol Med Microbiol 24:281, 1999

SHARMA AK, HOLDER FE: *Clostridium difficile* diarrhea after use of tacrolimus following renal transplantation. Clin Infect Dis 27:1540, 1998

TIBBLES PM, EDELSBERG JS: Medical progress: Hyperbaric-oxygen therapy. N Engl J Med 334:1642, 1996

第6篇 革兰氏阴性细菌感染

146 脑膜炎球菌感染

于岩岩 译 徐小元 审

定义 脑膜炎奈瑟菌(Neiseria meningitidis)是两种危及生命疾病的病原，即脑膜炎奈瑟菌脑膜炎和重症脑膜炎奈瑟菌败血症，另外，脑膜炎奈瑟菌也可引起肺炎、化脓性关节炎、心包炎、尿道炎、结膜炎。目前，已有有效的疫苗，可用于预防。

病原 脑膜炎奈瑟菌是革兰氏染色阴性的需氧的双球菌，与其他奈瑟菌不同，脑膜炎奈瑟菌有荚膜多糖，细菌可在人群中通过呼吸道进行传播，细菌主要存在于鼻咽部或咽喉部。

流行病学

脑膜炎奈瑟菌感染引起的疾病分布于世界各地，可呈散发、学校或社区的暴发及大流行。

根据荚膜多糖抗原的不同，脑膜炎奈瑟菌可分为不同的血清群，抗原性的不同反映了多糖结构上的不同。血清群中，以 A、B、C、Y 和 W135 为主，占世界各地脑膜炎奈瑟菌疾病的 90% 以上。20 世纪的前 50

年，脑膜炎奈瑟菌引起的疾病多由 A 群引起，目前，在非洲撒哈拉周围及一些发展中地区，仍可见由 A 群脑膜炎奈瑟菌造成的反复流行；在工业化的国家，引起散发或流行的脑膜炎奈瑟菌性疾病多由 B、C 及 Y 群感染引起。20 世纪 90 年代，美国和加拿大的散发病例主要由 B 群感染引起，暴发病例多为 C 群感染所致。目前，美国的脑膜炎奈瑟菌感染病人中 1/3 由 Y 群感染引起。一般来讲，Y 群感染的病人多见于老年人和原有慢性疾患的病人，从肺炎的病人体内分离到的细菌，Y 群和 W135 群所占的比例明显高于其他群。

对脑膜炎奈瑟菌的分型仅用血清学分型是不够的，因为与荚膜的生物合成有关的基因可在不同的菌株间转移，被转移后的细菌荚膜结构发生改变，并由此而导致血清学分型的变化。因此，除血清学分型外，还可根据脑膜炎奈瑟菌外膜蛋白(OMP)抗原的不同，酶切后电泳，对不同菌株进行鉴定，另外，也可通过凝胶电泳 PCR 等方法进行鉴定及鉴别。

A 群脑膜炎奈瑟菌产生的Ⅲ-1 毒性复合物，于 1983—1984 年在尼泊尔被第一次发现，以后，在麦加、非洲的撒哈拉及热带地区均有发现；B 群的 ET-5 复合物，1970 年在挪威被第一次证实，在欧洲、古巴、南美和北美曾引起暴发；C 群的 ET-24 也曾有散发和暴发的病例报告，发生在美国和加拿大，此毒素的存在与高的发病率和病死率有关。

脑膜炎奈瑟菌可存在于无症状感染者的鼻咽部数月，在非流行季节，10% 的健康人中可分离到该菌，感染的易感因素包括：接触过脑膜炎奈瑟菌感染的病人或携带者，居住拥挤，主动或被动吸烟，近期有上呼吸道感染史。

温带地区，散发的脑膜炎奈瑟菌疾病，发病率为 1～10万人/年，发病高峰与冬季上呼吸道病毒感染的高峰一致，3～9 月儿童发病率最高(10～15/10 万人/年)，儿童较成人发病率高，青春期有一个小的发病高峰，这与参军、住宿等因素有关。成人年发病率低于 1/10 万，散发病例中，1/3 为年龄大于 18 岁的成年人。流行季节，各年龄组发病均有增加。

与脑膜炎奈瑟菌感染者有密切接触的人感染的发病率明显增加，为 400～1000/10 万，中小学生中有接触史者，发病率为 2～4/10 万，大学校园内，由于住校等原因，发病率较高。接触后的感染可发生在首发病例发病数月后，但多在 2 周内发病，在美国，占每年总发病人数的 2%。

疾病暴发时，可通过分子印记的方法证明脑膜炎奈瑟菌的来源是否一致。一般来讲，同一来源的暴发可发生在军队、学校、大学校园、监狱、校车、迪厅、俱乐部及宾馆中。

发病机制

脑膜炎奈瑟菌自上呼吸道入侵，主要感染无纤毛的粘膜细胞，由此进入粘膜下，并入血。感染脑膜炎奈瑟菌后，多数人无细菌入血，表现为带菌状态，带菌者也可以传播脑膜炎奈瑟菌，并且是主要的传染源。不同菌株其致病性不同但其机制不清。在适应了体内的生长环境后，细菌还可发生型的变化，并由此而引起荚膜多糖、LOS 及 IgA 蛋白激酶分泌水平的变化等。在某些人群中，B 组脑膜炎奈瑟菌 ET-5 株感染后病死率极高，但不同人群的病死率不同，这也说明宿主因素在发病中起重要作用。

脑膜炎奈瑟菌自鼻咽部入血后，如细菌繁殖较慢，细菌则容易在局部定植，如脑膜、关节及心包等部位；如细菌在血中繁殖较快，则在局部症状出现前引起 DIC、休克。

重症脑膜炎奈瑟菌败血症 在败血症休克中，脑膜炎奈瑟菌引起的休克进展最快，可导致皮肤出血和 DIC。

脑膜炎奈瑟菌的炎症分子是细胞壁上的内毒素或 LOS 或含有以上二种成分的外膜，它们很难与肽聚糖区别开来，脑膜炎奈瑟菌在生长过程中，有含有 LOS 囊泡的存在。脑膜炎奈瑟菌在血中的生长可达到很高的浓度，败血症病人血中内毒素的水平较其他细菌引起的败血症高 10～1000 倍。细菌及含有内毒素的囊泡可刺激单核细胞、中性粒细胞和内皮细胞产生细胞因子及其他炎性介质，并作用于其他中性粒细胞和内皮细胞。除此以外，脑膜炎奈瑟菌还可直接侵犯血管内皮细胞，产生促进凝血的物质，同时，也促进中性粒细胞的粘附。

重症脑膜炎奈瑟菌败血症的病人，血中的炎性介质水平较高，如 TNF-α、IL-1、IFN-γ、IL-8 及其他抗炎性介质，如 IL-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)、可溶性 IL-1 受体，可溶性 TNF 受体及 IL-10。败血症休克的病人白细胞对 LOS 的反应降低，抵抗炎症的介质占主导地位。

重症脑膜炎奈瑟菌败血症的病人凝血和抗纤溶作用占优势(图 146-1)。单核细胞表达大量的组织因子，血小板因子 A 及凝血酶水平较高，反映此时呈活动性凝血状态，而抗凝血酶及纤维蛋白原水平较低。凝血的组织调节因子及其相关系统如Ⅻ和Ⅺ因子、舒血管

素、高分子激肽原是活跃的，而抗凝血酶、蛋白C及S缺乏。蛋白C的水平与瘀斑的大小和病死率呈负相关，纤溶酶原水平也降低，纤维蛋白溶酶和抗纤维蛋白溶酶复合物及纤维蛋白酶原激活物的抑制物(PAI-1)水平升高。PAI-1水平与病死率相关，与多核细胞对PAI-1基因的刺激有关。

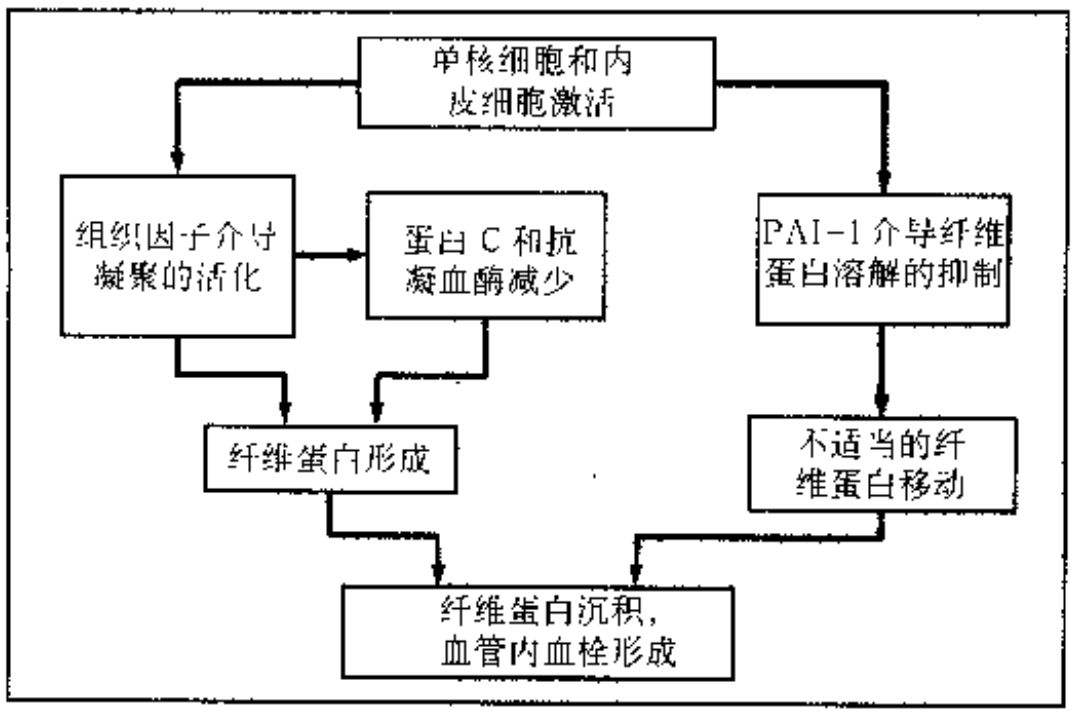


图146-1 重症脑膜炎奈瑟菌败血症的病人纤维蛋白沉积的发病机制。

纤维蛋白的沉积有两方面的益处。一方面，促进凝血，凝血过程可由组织因子的激活引起，也可由蛋白C、S和抗凝血酶的缺乏引起；另一方面，抗纤维蛋白的溶解，可由大量的PAI-1引起。血小板和中性粒细胞与血栓的形成有关，并由此引起血管的损伤，大血管的血栓还可导致局部的坏死和坏疽，有时甚至需要截肢(趾)。

败血症休克一般均为继发性的，DIC时有凝血功能异常。凝血功能异常在休克中起重要作用，但DIC与休克二者是独立的。在治疗的过程中，预防和逆转DIC对败血症休克无直接的治疗作用。

脑膜炎 脑膜炎奈瑟菌极易侵犯脑膜，感染往往从脉络膜或脑室膜开始，细菌粘附于毛细血管内皮细胞上，然后进入蛛网膜下腔。细菌内毒素引起局部的明显的炎症反应，细菌在脑脊液中生长并引起炎症反应，脑脊液中的内毒素、IL-6、TNFα、IL-1β、IL-1Ra及IL-10浓度超过血浆100～1000倍。炎症反应主要位于蛛网膜下腔及邻近区域。

脑膜炎奈瑟菌引起的脑膜炎与败血症相比，细菌的生长速度稍慢，但局部炎症反应更明显，如抗体的产生和巨噬细胞的吞噬作用，以杀灭脑脊液中的脑膜炎奈瑟菌，因此，脑膜炎病人的预后较重症败血症病人好(表146-1)。

表146-1 脑膜炎和重症脑膜炎奈瑟菌败血症的临床特征

特征	重症脑膜炎奈瑟菌败血症	脑膜炎
从症状的发生到需医疗处理的时间	短，平均12h	较长，≥1d
症状和体征	虚脱，出血点/紫癜，发热	发热、头痛，假性脑膜脊膜炎，神经状态改变，癫痫样发作
CSF培养	常阴性	常阳性
CSF内毒素、细胞因子的水平	低	高
血内毒素、细胞因子的水平	高	低
致死率	20%～40%	3%～10%
发生率	10%～30%	30%～40%

宿主的防御机制

具有杀菌性及调理素作用的抗体、补体及巨噬细胞能够阻止脑膜炎奈瑟菌在血中的生长(图146-2)。抗体中，起主要作用的是IgG和IgM，它们可与荚膜多糖相结合，感染后产生的免疫具有血清特异性，但不同型细菌荚膜下抗原产生的抗体有交叉免疫。婴儿由于经胎盘被动获得了IgG抗体，出生后即具有对脑膜炎奈瑟菌的抵抗力。随年龄的增长，被动获得的抗体水平逐渐下降，发病率逐渐增加，3～9个月龄时达高峰，之后，由于不断有一些与脑膜炎奈瑟菌有交叉免疫的细菌在人体的驻扎，脑膜炎奈瑟菌感染的发病率逐渐下降。也有人认为，脑膜炎奈瑟菌的IgA抗体升高与脑膜炎奈瑟菌感染的发病有关，可能是IgA阻断了有杀菌活性的IgM的作用。

杀菌过程中需要补体，同时补体也参与巨噬细胞的吞噬作用，补体C5-C9的缺乏则不能组成攻击细菌细胞膜的复合物。补体缺乏者感染后的临床表现较轻，多见老年人，易有少见血清型的感染，如W135、X、Y、Z和29E。补体C5-C9缺乏，属于常染色体隐性遗传，在缺乏者中，有一半的人感染过脑膜炎奈瑟菌，一些人呈反复发作。备解素缺乏者可发生严重的脑膜炎奈瑟菌感染。备解素是一种通过补体的替代途径杀灭细菌的蛋白质，其缺乏属于X连锁遗传，见于10～20岁的男性。

无论是抗原抗体复合物激活补体的经典途径，还

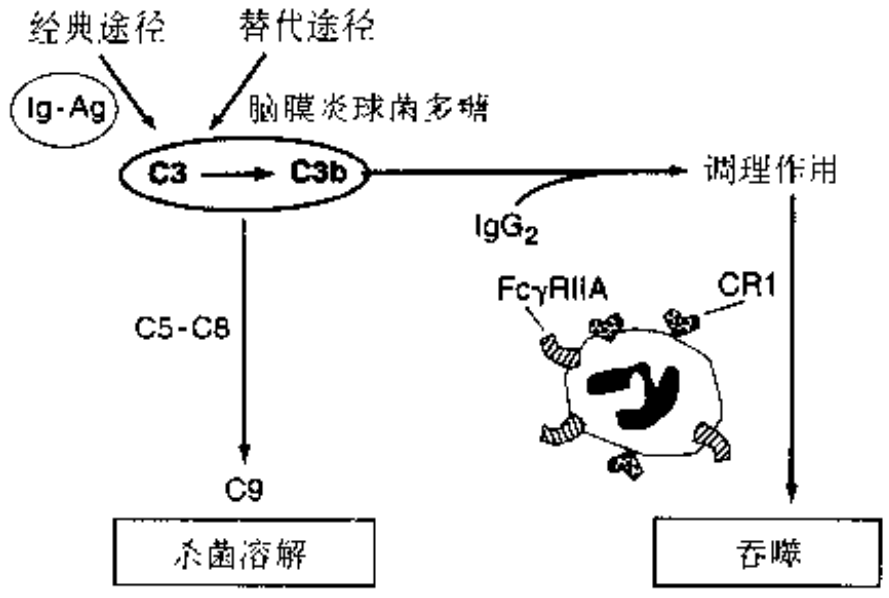


图 146-2 涉及抗脑膜炎球菌的免疫球蛋白和补体的保护机制。

是 LOS 或荚膜多糖激活补体的替代途径，C3b 的产生是非常重要的，没有 C3b 就不会有细菌的溶解和吞噬细胞有效的吞噬。只有产生了 C3b，才能形成攻击细菌细胞膜的复合物，引起细菌的溶解和吞噬细胞的吞噬。脑膜炎奈瑟菌的抗体主要是 IgG_2 亚型，IgG_2 包被的颗粒最终经过吞噬细胞的吞噬，而吞噬细胞 FcγRIIAR131 等位基因的缺失，可使吞噬细胞的吞噬 IgG_2 包被颗粒的能力降低，引起严重的脑膜炎奈瑟菌感染，C5-C9 缺乏的同时该等位基因缺失感染后病情更严重。

目前，有一些间接的证据提示，LOS 介导的炎症反应越明显，临床表现越轻，说明炎症反应对于限制脑膜炎奈瑟菌的生长是重要的，但与疾病严重程度相关的细胞因子的基因方面的研究尚未得出肯定的结论。

临床表现

上呼吸道感染 很多脑膜炎奈瑟菌性脑膜炎或败血症的病人在疾病早期可有咽痛或其他上呼吸道感染的症状，但不能肯定，这些症状是由脑膜炎奈瑟菌本身引起来的，因此，很难作出脑膜炎奈瑟菌性咽峡炎这样的诊断。年长者较年轻者更易出现上呼吸道感染的症状，如肺炎、鼻窦炎和支气管炎等。

脑膜炎球菌败血症 脑膜炎球菌败血症常与脑膜炎同时存在，其临床表现多样，且二者常有重叠的表现，见表 146-1。

10% ~ 30% 的败血症病人可单独存在，不合并有脑膜炎。部分败血症病人无任何临床症状，有症状者表现为寒战、发热、恶心、呕吐、肌肉疼痛，虚弱；特征性的表现是皮疹，表现为红斑、紫癜，重者为瘀斑，其分布多见与躯干及下肢，也可见于面部、上肢和粘膜；瘀点可融合成出血性疱疹，并发生坏死和溃疡；有凝血功能变化的病人甚至可出现肢体或指趾的缺血性改变，在正常皮肤与缺血的组织之间形成明显的分界。

重症败血症的病人，脑脊液检查可表现为生化、常规检查正常，培养阴性，这种无脑膜炎症表现的重症败血症病人预后较差，这种情况说明细菌在血中生长繁殖迅速，即使少量细菌侵入脑脊液也未得以生长并产生炎症，多数病人无急性反应的表现，如血沉不快，无 C 反应蛋白升高。

华佛综合征存在于 DIC 引起的微血栓、出血及组织损伤。虽然重症败血症病人无明显的肾上腺功能衰竭，但都存在肾上腺功能的不足。在疾病或促肾上腺皮质激素刺激的情况下，不能够产生足量的肾上腺皮质激素。几乎所有因重症败血症死亡的病人尸解均可发现肾上腺出血。

慢性脑膜炎球菌败血症较少见，表现为反复发热、皮疹和关节痛，持续数周至数月，皮疹可为斑丘疹或瘀点，可有脾大，部分病人可进展为脑膜炎或重症败血症，极少数人可出现心肌炎。

脑膜炎

（可详见第 372 章）

脑膜炎病人表现为发热、恶心、呕吐、头痛、颈强、嗜睡及意识障碍，这些表现与其他病原引起的脑膜炎无区别。脑膜炎奈瑟菌性脑膜炎伴败血症时，有皮肤的瘀点、瘀斑，脑脊液为化脓性，糖降低，蛋白升高，细胞的增加以中性粒细胞为主，革兰氏染色可见到细菌。脑脊液中找到细菌，而脑脊液中的细胞数无明显增加者预后不良。

其他表现 10% 的脑膜炎奈瑟菌感染病人有关节炎的表现，可出现在发病的早期，与脑膜炎奈瑟菌直接进入关节腔有关，出现在晚期的则与免疫复合物在关节腔的沉积有关。原发性脑膜炎奈瑟菌性肺炎主要见于成年人，军队中发病更多见，主要由 Y 群脑膜炎奈瑟菌感染引起，心包炎偶可见到，心肌炎已属罕见，原发性脑膜炎奈瑟菌性结膜炎易与败血症相混淆。以上各种情况均需进行全身性治疗。脑膜炎奈瑟菌性尿道炎可发生于口交者。

并发症 脑膜炎病人可发生颅神经麻痹、皮质静脉血栓性静脉炎和脑水肿，儿童可有硬膜下积液，永久性的并发症包括痴呆、耳聋和偏瘫。重症败血症病人可因缺血、坏死引起皮肤、肢体及指趾的永久性损伤。

诊断

在临床上，用于鉴别脑膜炎奈瑟菌感染及其他全身性感染的最有意义的临床表现是脑膜炎奈瑟菌感染的病人可有皮肤的瘀点、瘀斑，但是，病人出现了瘀点、瘀斑也要与一些感染相鉴别，如淋球菌败血症，斑疹伤寒、过敏性血管炎及一些病毒感染，有一半的成年人感染脑膜炎奈瑟菌感染者无脑膜炎及皮疹的表现。

只有找到细菌、抗原或细菌的DNA，才能够确诊，可检测血、脑脊液、滑膜液或皮肤等部位。培养应用MH或巧克力培养基，在35℃，5%～10%CO_2环境条件下，尽快接种，培养出的脑膜炎奈瑟菌革兰氏染色阴性，氧化酶阳性，发酵麦芽糖和葡萄糖。

涂片染色可查出脑脊液中85%的细菌，乳胶凝集试验敏感性稍差，PCR最敏感，且后二者的敏感性不受抗生素应用的影响。

喉或鼻咽部试子的培养应选择T-M培养基，以抑制口腔杂菌的生长，但一般用于流行病学调查，阳性结果不一定说明患有脑膜炎奈瑟菌感染，可能为病原菌的携带状态。

治疗

三代头孢菌素，如头孢氨噻肟2g，q8h，头孢曲松1g，q12h，除对脑膜炎奈瑟菌有效外，对肺炎双球菌及流感嗜血杆菌感染引起的脑膜炎也有效。关于青霉素，西班牙报道有高度耐药株的存在，在绝大多数国家仍可选用青霉素G，400万单位，q4h。对β内酰胺类抗生素过敏者可用氯霉素75～100mg/kg，q6h，目前，越南及法国有报道对氯霉素耐药的脑膜炎奈瑟菌。抗菌治疗应持续5天，有专家建议，在抗生素应用前，应用皮质激素，但有争议。

重症败血症的病人常有血浆外渗、休克及多器官功能衰竭，常有心肌损害，支持疗法非常重要，包括液体疗法，（在最初24小时内可能需要数升液体的灌入），吸氧，血管活性物质应用，如肾上腺素、多巴胺。有人认为，应尽早行血液透析或血浆滤过，对有出血倾向者应用新鲜血浆。在欧洲，专家则建议用抗凝治疗。重症败血症病人在给予液体疗法后仍处于休克，则建议用糖皮质激素1 mg/kg，q6h。目前正在开发一些新的药物，如增加渗透性的具有杀菌活性的蛋白（BPI），也称为中和蛋白，它可与脑膜炎奈瑟菌的LOS结合并与之中和，另外还有一些抗凝药物，如活性蛋白C、抗凝血酶和组织因子通路的抑制剂。最新的临床实验结果表明，重组的BPI能减少儿童重症脑膜炎球菌败血症的并发症，但不能减少病死率。

预后

病人就诊时有下列情况，提示预后不好：休克，瘀点，瘀斑，血白细胞数不升高，年龄60岁以上，昏迷病人无脑膜炎，但存在血小板减少、血中抗凝血酶或S、C蛋白减少，PAI-1水平升高，血沉慢或C反应蛋白低，均与病死率的升高有关。早期应用抗生素治疗可明显降低病死率。

预防

脑膜炎球菌多糖疫苗 四价疫苗（A、C、W-135和Y血清型）单剂注射可使80%～95%的易感人群获得免疫，一般，可给2岁以上儿童注射，如未满2岁儿童确需注射，也至少在3月龄以上，以预防A群脑膜炎奈瑟菌感染。一般来讲，免疫持续的时间不超过5年，目前，无针对B群菌株的有效疫苗，主要由于它的脂多糖是唾液酸同聚物，免疫原性较弱。补体缺乏、脾切除、镰状细胞贫血等人应注射四价疫苗，另外，接受疫苗注射的人还应包括退伍军人、在干燥季节去非洲旅游及到脑膜炎奈瑟菌流行区的人，新入学准备住校的学生也应注射。目前正在开发的脂多糖-蛋白共价疫苗有较好前景，C群共价疫苗已于1999年在英国上市。

对晚期补体复合物缺乏的筛查应在下列人员中进行：家族中有脑膜炎奈瑟菌感染者，自身反复脑膜炎奈瑟菌感染，15岁以上的感染者及A、B、C血清群感染者。

抗生素预防 家庭中有一人发病，其他人再感染发病的机会比社会中人群多500倍，因此家庭中有密切接触史的人应预防用药，如利福平600mg，q12h，用4次，也可用环丙沙星500 mg或氧氟沙星400 mg，一次口服，或单次注射头孢曲松250 mg。一旦有发病的病人，密切接触者应尽早行抗菌药物预防。

隔离 美国疾病预防与控制中心建议，病人在发病的最初24小时内应呼吸道隔离。

暴发的控制 3个月之内，在同一地区，有3个无密切接触的人发病，应称为暴发，暴发时发病率应达到10/10万人，感染的脑膜炎奈瑟菌在分子生物学的分型上是一致的。暴发时，应广泛接种疫苗，在学校及办公机构中应用抗生素预防，并报告卫生防疫部门。

参考文献

BRANDTZAEG P et al: Net inflammatory capacity of human septic shock plasma evaluated by a monocyte-based target cell assay: Identification of interleukin-10 as a major functional deactivator of human monocytes. J Exp Med 184:51, 1996

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Control and prevention of meningococcal disease. MMWR 46 (RR-5), 1997

FIJEN CA et al. Assessment of complement deficiency in patients with meningococcal disease in the Netherlands. Clin Infect Dis 28:98, 1999

KIRSCH EA et al: Pathophysiology, treatment and outcome of meningococcemia: A review and recent experience. Pediatr Infect Dis J 15:967, 1996

LEVIN P et al: Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsis: A randomised trial. Lancet 356:961, 2000

MACDONALD NE et al: Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers—a randomized controlled trial. JAMA 280:1685, 1998

PLATONOV AE et al: Meningococcal disease and polymorphism of FcγRIIA (CD32) in late complement component–deficient individuals. Clin Exp Immunol 111:97, 1998

ROSENSTEIN N et al: Efficacy of meningococcal vaccine and barriers to vaccination. JAMA 279:435, 1998

——— et al: The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992–1996. J Infect Dis 180:1894, 1999

STEPHENS DS et al. Sporadic meningococcal disease in adults: Results of a 5-year population-based study. Ann Intern Med 123:937, 1995

WESTENDORP RGJ et al: Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. Lancet 349:170, 1997

147 王 华 译

淋球菌感染

定义

淋病(gonorrhea)是一种经性途径传播的上皮的感染，经常表现为宫颈炎、尿道炎、直肠炎以及结合膜炎。如果不治疗，这些位置的感染可以导致局部并发症，如在女性可引起子宫内膜炎、输卵管炎、结节性卵巢脓肿、前庭大腺炎、腹膜炎、肝周炎；在男性可引起尿道周围炎和附睾炎；在新生儿可引起新生儿眼炎。播散性淋球菌血症并不常见，其主要表现包括皮疹、腱鞘炎、关节炎以及(在很少的病例里)心内膜炎和脑膜炎。

奈瑟淋球菌(Neisseria gonorrhoeae)是一种革兰氏阴性、无鞭毛或芽孢、成对生长(双球菌)的生物。在革兰氏染色中看来单个个体的外形像咖啡豆，两菌接触面稍内凹。像其他奈瑟菌属一样，淋球菌为需氧菌。它与其他奈瑟菌属不同的是它可以在选择性培养基中生长，能分解葡萄糖，但不分解麦芽糖、蔗糖和乳糖。

流行病学

美国淋病发病率已经明显降低，但每年仍有大约315000例新发病例被报道。在全世界范围内，淋病依然是公共健康领域的主要难题，是发展中国家的主要病因之一，而且可能在提高HIV的传播中发挥作用。

淋病主要感染城市人群中年轻、未婚、教育程度低的有色人种。被报道的病例数大约只占真实病例数的一半，这可能由以下原因造成：不报道，自行治疗以及未行培养确诊而给予非特异性治疗。在美国被报道的淋病病例数从20世纪60年代早期的大约250000增加至1978年的1010000。在美国，现代淋病发病率记录的高峰在1975年受到重视，每100000人口中有468例发病。这一高峰的到来认为与以下几个改变有关：诊断准确率的提高；避孕方式的改变；以及性行为方式的改变。尽管这一疾病的发病率已经逐步降低，目前估计为每100000人中有120人发病，但这一数字在工业化国家仍然是最高的。在过去的10年里，美国淋病的总体发病率进一步的降低可能反映了避孕套的应用在增加，这是为控制HIV的传播在公共卫生方面努力的结果。以前在美国，淋病的感染率在20～24岁的人群中是最高的，约占全部病例数的75%。随着性行为的调整，目前危险性最高的人群是15～19岁的性活跃女性。从种族方面来讲，美国黑人发病率最高，而亚洲人及来自太平洋地区的最低。

淋病在发展中国家发病率最高。在发展中国家任何一种性病的准确发病率都很难确定，这是因为缺乏监测及诊断标准多变所致。例如，在肯尼亚，据估计在1987年，10%的活的新生儿不幸地被性传播疾病感染，有4%的活的新生儿被报道感染淋球菌性新生儿眼炎。对怀孕女性的淋病的平均发病率的估计为：在非洲10%；在拉丁美洲为5%；在亚洲为4%。一项在非洲开展的研究明确地证实了非溃疡性的性传播疾病如淋病在HIV的传播中是一项独立的危险因素(第309章)。

淋病由男性传给女性比由女性传给男性更容易。若女性同已感染男性有过一次无保护措施的性接触，其被感染的可能性介于40%～60%之间。口咽部的淋病在与已感染男性有口淫行为的女性中发病率大约为20%。淋病通过舔阴直接传播的可能性很小。

在任何人群中总有一小部分的人会经常结交新的性伴，这些“核心人群成员”或称“高频率传播者”在维持性传播疾病在人口水平上的传播中起着重要作

用。另一个重要的作用因素是大量的无症状或症状轻微的患者被忽略了。这些人与那些有症状的患者不同，他们不克制性生活，因此会继续传播疾病。这一情况强调了接触途径的追踪和在线索病例中对性伴进行经验治疗的重要性。

发病机制和免疫学

外膜蛋白 ***菌毛*** 临床新鲜分离的奈瑟淋球菌菌株在半透明的琼脂上最初表现为可辨识的有毛的菌丛。由于菌毛基因的重排，菌毛的表达在非选择性的传代培养过程中很快会发生变化。这种改变是淋球菌形态变异的基础。有菌毛的菌株与无菌毛的变异株相比，对人类粘膜的脱落细胞有更强的粘附能力，而且在动物模型及人体接种试验中表现出更强的毒力。在输卵管外植块模型中，菌毛调节着淋球菌对无纤毛的柱状上皮细胞的附着，进而启动淋球菌吞噬作用，并通过这些细胞转运到基底膜附近的细胞间隙或直接进入上皮下组织。由于细胞因子的释放对附近有纤毛的柱状上皮细胞产生破坏，导致纤毛丢失和纤毛细胞的脱落，并且破坏输卵管的完整性。无菌毛的淋球菌对上皮的破坏速度慢很多。CD46（膜辅因子蛋白）在男性和女性的泌尿生殖器的上皮细胞中均有表达，而且被认为是菌毛的受体；这一亚单位被定位于菌毛分子的顶端，其在介导粘附的过程中是极其重要的。菌毛对淋球菌的遗传能力和变异来讲也是必需的，这使得遗传物质可以在活体中的不同谱系的奈瑟淋球菌中进行水平传送。

不透明体相关蛋白 另一种在对上皮细胞的粘附中有重要作用的淋球菌表面蛋白是不透明体相关蛋白（Opa，以前称为蛋白Ⅱ）。不透明体相关蛋白有助于淋球菌间的粘附，这是淋球菌菌丛在半透明的琼脂上表现为不透明的特点的原因，也是生物体能粘附于多种真核细胞的原因，其中包括多形核白细胞（PMN）。某些不透明体相关蛋白的变异体促进对上皮细胞的侵入，这一效应已经被认为与不透明体相关蛋白的能结合透明连接蛋白、葡糖胺聚糖和某些癌胚抗原家族成员（CD66）的能力相关。奈瑟淋球菌的每个细胞株具有11种不同的不透明体相关蛋白的基因，但通常只有3种是始终表达的。在正常的无菌部位例如输卵管和滑膜液分离到的菌株很少表达不透明体相关蛋白，而在粘膜部位分离的菌株通常形成不透明的菌丛。从事性交易的妇女有抗不透明体相关蛋白的抗体，与没有这些抗体的妇女相比更少发展成盆腔感染性疾病。

孔蛋白 孔蛋白（Porin，以前称蛋白Ⅰ）是最丰富的淋球菌表面蛋白，占外膜蛋白总量的50%以上。孔蛋白以三聚体形式存在，提供贯穿疏水性外膜的亲水性阴离子通道。孔蛋白在株系间的抗原变异中表现稳定，并形成淋球菌血清型的基础。已经有两种主要的血清型被鉴定：PorⅠA株系通常被认为与播散性淋球菌感染有关，而PorⅠB株系通常只引起生殖器局部的感染。播散性淋球菌感染株系通常可以抵抗正常人血清的破坏作用，不产生明显的局部炎症反应，因此在生殖器部位可以不产生症状，这些特点可能与PorⅠA株系结合补体下调分子导致炎症反应轻微这一能力有关。孔蛋白可以易位到宿主细胞的细胞膜上，然后启动淋球菌的入胞作用和侵入。另外，孔蛋白是有杀菌性的抗体和吞噬细胞调理素抗体的免疫学靶点，这两种抗体在由感染或接种含孔蛋白的疫苗引起的免疫刺激的应答反应中会升高。

其他外膜蛋白 其他值得注意的外膜蛋白包括11.8，一种在所有的淋球菌株系的表面以高浓度表达的脂蛋白，是以抗体为基础的诊断性试验的很好的靶点。还有转铁蛋白结合蛋白（Tbp1和Tbp2）以及乳铁蛋白结合蛋白，在活体中从转铁蛋白和乳铁蛋白上清除离子需要此两者。转铁蛋白和离子已经被证明能提高离子缺失的奈瑟淋球菌对人类子宫内膜细胞的附着。缺乏转铁蛋白结合蛋白以及乳铁蛋白结合蛋白的淋球菌无法在男性志愿者中建立起感染。IgA1蛋白酶由奈瑟淋球菌产生，而且能保护菌体不受粘膜IgA的作用。

脂多糖 淋球菌的脂多糖由磷脂A和低聚糖核心组成，这种低聚糖缺乏在其他革兰氏阴性细菌中可见到的重复的低聚糖类抗原侧链（第120章）。淋球菌的脂多糖有明显的内毒素活性，在输卵管模型中可导致局部的细胞毒性作用。脂多糖的糖芯在不同的生长条件下会发生高度的抗原变异，这一变异反映了决定脂多糖糖类结构的糖转移酶基因的调控和表达。这些表型的改变可以影响奈瑟淋球菌和体液免疫系统的成分（补体和抗体）之间的相互作用，还会影响菌体对包括专业吞噬细胞或非专业吞噬细胞（上皮细胞）的直接粘附作用。例如，被涎化的（sialylated）淋球菌在它们的脂多糖位点上结合了补体H因子，能下调补体激活旁路。脂多糖涎化还可以修饰位于脂多糖和孔蛋白上的结合杀菌性抗体的抗原决定簇，可以降低吞噬细胞调理素以及抑制多形核白细胞的氧化性裂解。虽然脂多糖的涎化可以赋予细菌降低炎症反应和逃避先天免疫系统的能力，但是在男性志愿者中进行的试验说明，涎化的

淋球菌在引起感染方面的能力可能低于未被涎化的菌株。脂蛋白的未涎化终端乳糖胺残基能结合上皮细胞上的唾液酸糖蛋白受体，进而在其他方面促进淋球菌对这些细胞的结合及随后的侵入，这个现象可以解释上面提到的差别。

宿主因素 除了淋球菌的结构与上皮细胞的相互作用，宿主因素在介导淋球菌进入非吞噬细胞的过程中似乎也很重要。由淋球菌引起的磷脂酰胆碱特异性磷脂酶 C 和酸性神经鞘磷脂酶的激活能导致甘油二酯和神经酰胺的释放，这是奈瑟淋球菌进入上皮细胞的基本要求。神经酰胺积聚于细胞内会导致凋亡，这将导致上皮完整性的破坏并促进淋球菌进入皮下组织。由补体激活引起的趋化因子的释放导致炎症反应，和脂多糖的引起炎症性细胞因子的释放的毒性效应相似。

缺乏终极补体成分(C5—C9)的人对复发性菌血症性淋球菌感染和脑膜炎球菌性脑膜炎以及脑膜炎球菌菌血症的易感性，很好地说明了体液免疫在宿主抵抗奈瑟菌感染的过程中的重要性。在患有泌尿生殖器淋病的患者中淋球菌孔蛋白能引起 T 细胞增生性反应。在粘膜淋病的患者中可以看到孔蛋白特异性的白介素 4 引起的 CD4 + 和 CD8 + 淋巴细胞的明显增加。表现出孔蛋白特异性辅助 T 细胞 2 型反应的细胞中的一部分能移至粘膜表面，并在抵抗疾病的免疫保护过程中发挥作用。尽管针对孔蛋白和脂多糖的杀菌性和吞噬细胞的抗体能提供部分保护，很少资料明确说明既往感染会产生保护性免疫反应。另一方面，那些被感染并产生高水平的针对另外一种外膜蛋白即减低可修复蛋白(以前称蛋白Ⅲ)的抗体的妇女特别容易反复感染奈瑟淋球菌，因为 Rmp 抗体能封锁针对孔蛋白和脂多糖的杀菌性抗体的效应。Rmp 很少表现出株系间的抗原变异；因此 Rmp 抗体可能能封锁对所有淋球菌的抗体介导的杀伤作用。封锁机制并没有完全清楚，但是 Rmp 抗体能非竞争性地抑制孔蛋白和脂多糖的抗体的结合是因为淋球菌外膜蛋白上这些结构的相似性，而封锁抗体如何抑制补体对淋球菌表面的结合或促进补体的失活则更不清楚。在无淋病病史的男性志愿者中，这些事件的纯效应可以影响对淋球菌的试验性感染的结果。因为 Rmp 能产生广泛的肠杆菌 OmpA 和脑膜炎球菌 4 型蛋白的相似体，这些抗体可能来自以前对这些菌株的交叉反应蛋白的暴露，并且在首次感染奈瑟淋球菌时也能发挥作用。

临床表现

男性淋球菌感染 急性尿道炎是男性淋病最常见的临床表现。潜伏期通常为 2～7 天，然而有些时候会更长或某些患者可以一直无症状。蛋白 1A 血清型菌株营养需求包括精氨酸、次黄嘌呤和尿嘧啶(如 AHU 营养型)，它比蛋白 1B 更容易引起较轻或无症状的尿道炎。尿道分泌物和排尿困难是主要的症状，而一般不伴有尿频或尿急。尿道分泌物开始量较少且为粘液样，在一两天之内量增多并变为脓性。淋菌性尿道炎一般比包括由沙眼衣原体引起的非淋菌性尿道炎(第 179 章)更严重和明显；但是例外的也很常见，单靠临床资料一般很难区别尿道炎的原因。大多数有症状的男性患者会寻求治疗而停止传染，还有大量的无症状者，他们数量不断累积，在任何时候都能占到全部感染者的 2/3。他们和那些带菌者(能播散病原体但无症状)一起成为传染扩散的源头。在有抗生素之前，尿道炎的症状大约持续 8 周。附睾炎目前并不是常见的并发症，淋球菌性直肠炎也很少见。淋球菌性尿道炎的其他常见的局部并发症包括由于阴茎背侧淋巴管炎或血栓性静脉炎导致的阴茎水肿，尿道壁的粘膜下炎症浸润导致的波动感，尿道周围脓肿或瘘管，尿道球腺的炎症或脓肿，精囊炎。患有包茎的男性可能会导致龟头炎。艾滋病时代早期，男同性恋者中淋球菌感染在减少，但令人困扰的是 20 世纪 90 年代在年轻的男同性恋中淋病的发病率在增高，这可能与避孕套使用的减少有关。肛门直肠和腮腺的淋病的临床特点将在下面讨论。

女性淋球菌感染 ***淋球菌性宫颈炎*** 粘液脓性宫颈炎是在美国妇女中最常见的性传播疾病的诊断，可以由奈瑟淋球菌、沙眼衣原体及其他微生物引起。宫颈炎可以合并念珠菌性或滴虫性阴道病。奈瑟淋球菌主要感染子宫颈口，但也可以感染子宫颈更外围处的鳞柱上皮交界区。除了极少数的情况外，由复层鳞状上皮覆盖的阴道粘膜不受感染。巴氏腺偶尔会被感染。

女性感染了奈瑟淋球菌通常会有症状。然而，那些无症状或症状轻微的女性可能耽误寻求治疗。阴道分泌物增多和排尿困难(一般无尿频或尿急)是最常见的症状。尽管女性淋病的潜伏期比男性更难以确定，但症状一般在感染后 10 天内出现，而且一般比衣原体性宫颈炎更急剧和强烈。

体检可以发现粘液脓性分泌物自子宫颈口流出。检查者可以在宫颈内膜取粘液标本来检查分泌物，包括在试子的白色背景下观察颜色，黄色或绿色的粘液

提示脓性，然而按这种标准只有35%的确诊淋球菌性宫颈炎的女性被认定有粘液脓性分泌物。由于革兰氏染色对女性淋病缺乏敏感性，标本应送交培养或作非培养性的化验(具体见以下)。水肿及脆性宫颈异位以及宫颈内膜轻触易出血在衣原体感染中更常见。

奈瑟淋球菌可以在有宫颈炎的女性的尿道和直肠发现，但是这两个部位很少被单独感染。女性尿道炎可以产生内源性排尿困难的症状，这一点经常被误认为是膀胱炎所致。尿液革兰氏染色未见细菌，尿培养也未产生 > 100000 个常见的尿路感染致病菌株，这样的脓尿意味着有沙眼衣原体性尿道炎的可能性。在这种情况下也有可能是奈瑟淋球菌性尿道感染，但这样的感染尿培养一般是阳性的。经耻骨联合处的阴道前壁对尿道加压可以出现尿道渗出。

淋球菌性宫颈炎的并发症 淋球菌感染向深部扩散可以引起性交困难和下腹部及背部的疼痛。在这样的病例中，考虑盆腔感染性疾病的诊断并给予相对应的治疗是非常必要的(第133章)。大约20%的淋球菌性宫颈炎会继发生殖道的上行感染，可以导致子宫内膜炎合并异常的月经出血、下腹正中疼痛和压痛以及性交困难。扩散至输卵管会导致急性输卵管炎，除症状外还可以合并有体征，包括盆腔检查时发现宫颈举痛及异常的附件肿块。患者可以有发热、白细胞增高、血沉加快或可以检测到C反应蛋白水平。合并沙眼衣原体感染会增加患盆腔感染性疾病的危险性，盆腔感染性疾病在临床上与子宫内膜炎及输卵管炎是极其相似的。由于输卵管的瘢痕导致的不孕是输卵管炎最具破坏性的后遗症；异位妊娠的危险性的增高也是很明显的。对淋球菌性输卵管炎给予及时(在发展成附件肿块之前)而合适的抗生素治疗几乎可预防所有病例中的输卵管性不孕。在有附件肿块的女性中有大约20%发生双侧的输卵管破坏。一半以上的输卵管性不孕妇女无盆腔感染性疾病病史，这些患有无症状输卵管炎的妇女可能被报告为下腹及盆腔的不适感(如痛经或性交困难)而归结为其他的诊断(如子宫内膜异位症)。感染扩散至盆腔可以导致盆腔腹膜炎，特点为恶心及呕吐。淋球菌或更常见为衣原体感染经腹膜腔扩散至上腹部可以引起肝周炎(Fitz-Hugh-Curtis综合征,第133章)。

淋球菌性阴道炎 健康妇女的阴道粘膜由复层鳞状上皮覆盖，通常不受奈瑟淋球菌的感染。然而，淋球菌性阴道炎可以发生于雌激素水平较低的女性(如青春期前的女性和绝经期后的妇女)，她们的阴道复层鳞状上皮通常较薄，只有基底层，因此可以被奈瑟淋球菌感染。阴道的剧烈炎症使物理检查(窥器和双合诊)相当痛苦。阴道粘膜发红水肿，存在大量的脓性分泌物。尿道和斯氏(Skene)腺及巴氏(Bartholin)腺的感染经常合并淋球菌性阴道炎。炎症性宫颈糜烂或纳博特(nabothian)囊肿发生脓肿也可以发生。合并宫颈炎可以导致子宫颈口流脓。

肛门直肠淋病 女性的解剖结构使得渗出物从宫颈扩散至直肠，奈瑟淋球菌有时在那些患无合并症的淋球菌性宫颈炎的女性患者的直肠发现。直肠单独感染只占女性淋病的5%，这样的女性通常无症状，但偶尔会有急性直肠炎，表现为肛门直肠疼痛或瘙痒、里急后重、脓性的直肠分泌物及直肠出血。在20世纪80年代，全美国男同性恋患者中淋球菌感染包括直肠感染的发病率降低超过90%，但在90年代，几个城市中证明在男同性恋患者中淋病重新出现。从男同性恋患者的直肠分离的淋球菌比其他的淋球菌分离株更容易产生对抗菌剂的耐药性。有多重耐药性的淋球菌更能抵抗粪便中的胆汁盐和脂肪酸，因此在男同性恋患者中发病率较高。多重耐药突变种包括一个DNA结合蛋白并导致编码耐药性结构输出的基因的脱抑制作用。这种情况也许是以旧的给药方法(包括青霉素或四环素)治疗直肠淋病有很高的失败率的原因。

咽部淋病 尽管有症状的咽炎偶尔与宫颈淋巴结炎同时发生，但是咽部淋病一般较轻微或无症状。咽部淋病获得方式为口-生殖器性行为，口淫比舔阴更易传播。大部分病例可自愈，而且从咽部传播至生殖道是很少见的。咽部的感染几乎总是与生殖器的感染同时存在。从咽部试取的标本应直接接种于淋球菌的选择性培养基。因为咽部的菌群混有脑膜炎奈瑟菌需要与其他的奈瑟菌种鉴别开来，咽部淋病的诊断较肛门生殖器淋病的诊断更困难且花费昂贵。

成人的眼部淋病 成人的眼部淋病通常是由于生殖器部位感染的自身接种所引起的。和生殖器感染一样，临床表现可以严重，偶尔也可以很轻或无症状。临床表现的多变可能是由于不同的感染菌株引起炎症反应的能力不同所致。

感染可以造成明显的眼睑水肿、充血、球结膜水肿以及大量的脓性分泌物。严重发炎的结膜可以包裹角膜和结膜缘。由浸润性多形核白细胞产生的裂解酶有时会引起角膜溃疡，但很少引起穿孔。

尽早的诊断和治疗是最重要的。脓性分泌物的革兰氏染色及培养能确立诊断。还应对生殖器部位取材作培养。

及时的抗生素治疗可减少并发症的发生，如胰腺炎、肝脾脓肿、心内膜炎、心包炎、睾丸炎、肝炎、脑膜炎、肾炎、心肌炎、肺炎、关节炎、骨髓炎和腮腺炎。即使给予及时的抗生素治疗，对于有免疫力的宿主也有10%的复发率。

将近1%～5%的患者进展为长期无症状的慢性携带者，他们的尿或粪便里携带伤寒菌至少一年。进展为慢性携带者的多为女性和合并有胆道异常(如胆石症、胆囊肿瘤)和胃肠道恶性病的患者。另外解剖学的异常也可能与细菌长期潜伏有关。

诊断

除了培养阳性外，没有其他的特异性实验室检查可诊断肠源型发热。有15%～25%的病例可检测到白细胞减少和中性粒细胞减少。大部分患者高热时白细胞计数是正常的。伤寒热的患者发病前10天内(尤其儿童)有白细胞增多，当出现继发感染或肠穿孔等并发症时病程的晚期也可出现。其他非特异实验室检查结果包括：肝功能中度升高(转氨酶、碱性磷酸梅和乳酸脱氢酶)，心电图有非特异性ST段和T波异常。

诊断伤寒和副伤寒的"金标准"是培养阳性。血培养的结果差异较大：感染后第一周90%阳性，到第三周末下降至50%。阳性率低是因为感染患者体内沙门菌数量降低(<15个细菌/ml)或/和近期用抗生素治疗过。离心分离并培养白细胞层，因白细胞层内有丰富的与细菌相关的血单核细胞。减短分离时间并不影响培养结果的灵敏性。

诊断依靠尿、便、玫瑰疹、骨髓、胃肠分泌物培养阳性。与血培养相比骨髓培养更为灵敏，即使应用抗生素治疗(≤5天)，仍有很高的阳性率(90%)。骨髓培养阴性的患者做小肠分泌物(最好通过非入侵性十二指肠绳获得)的培养可有阳性结果。如果血、骨髓、小肠分泌物全做培养，其结果阳性率可达到90%以上。发病后第一周便培养60%～70%为阴性，至感染后第三周未经治疗的患者可转为阳性。至第八周末大部分的患者从粪便中清除了细菌，但有一小部分转为慢性携带者，至少一年内便培养持续阳性。

几种血清学检查，包括检测"发热凝集素"的传统方法(Widal)结果也不稳定；因为其有较高的假阳性和假阴性结果，现临床上已不用。聚合酶链式反应和核酸探针方法正迅速发展。

治疗

在抗生素前时期，伤寒热的死亡率高达15%。1948年氯霉素开始用于治疗伤寒，从此改变了病程，死亡率降至<1%，发热持续时间由14～28天减至3～5天。直到20世纪70年代出现了质粒介导的对氯霉素耐药的菌株，氯霉素才不再作为标准治疗药物。因氯霉素耐药所致的死亡率增高及氯霉素的骨髓毒性，氨苄青霉素(每6小时1克，口服)和复方新诺明(TMP-SMZ;1天2次，每次2片)成为主要治疗药物。

1989年，出现了质粒介导的耐药伤寒菌。这类菌株对氯霉素、氨苄青霉素、甲氧苄氨嘧啶、链霉素、磺胺和四环素均耐药。象氯霉素耐药菌株一样，对氨苄青霉素和甲氧苄氨嘧啶耐药的菌株也是由质粒编码的。1994年，在美国分离的伤寒菌中有12%是质粒介导的耐药菌株(MDR)。喹诺酮或三代头孢现作为常规推荐治疗用抗生素。尽管一代、二代头孢和氨基糖甙类在体外对伤寒菌有效，但控制临床感染无效。

头孢曲松(1到2克肌肉或静脉注射)治疗10～14天与口服或静脉用氯霉素在治疗易感菌株方面疗效相等。初步研究表明，无并发症的患者用头孢曲松治疗5～7天有效。但近期有报道从一腹泻儿童体内分离出对头孢曲松耐药的沙门菌株，此儿童可能由经抗生素治疗的牛传播而来。

对于MDR伤寒菌感染者，喹诺酮是唯一一种有效的口服抗生素。用卷曲霉素做大规模的临床实验(500mg口服，一天两次，共10天)，如用吡啶羧酶较短疗程也可控制(10～15mg/kg，一天两次，共2～3天)。但喹诺酮耐药也有发生。1993年，在越南爆发了萘啶酸耐药的伤寒菌(NARST)感染，这可能是由于编码核酸促旋酶(喹诺酮的靶位点)的基因突变所致。印度也发现了NARST菌株。因此，伤寒菌所有的菌株必须经萘啶酸耐药性的检测以及喹诺酮临床应用敏感性的检测。NARST菌株感染的患者卷曲霉素的用量需增大(10mg/kg，一天两次，用10天)，吡啶羧酶的疗程也应延长(10～15mg/kg，一天两次，用7～10天)，或也可用对此菌株敏感的其他抗生素。

对于严重的伤寒菌感染(发热、意识障碍，如：谵妄、迟钝、木僵、昏迷，或感染中毒性休克，同时做伤寒或副伤寒培养阳性)，可考虑用地塞米松治疗。20世纪80年代早期，在雅加达进行对于用氯霉素治疗的患者合并用地塞米松(先给3mg/kg一次，之后为1mg/kg，共用八次，间隔6小时给药)治疗，其死亡率由56%降至10%。

1%～4%的患者最终发展成为伤寒菌慢性携带者，他们需用敏感抗生素治疗6周：口服羟氨苄青霉素、复

方新诺明、卷曲霉素或氟哌酸，对于敏感菌慢性携带者的细菌清除有效率几近80%。但对于存在解剖学异常的患者(如胆石症、肾结石)不能仅凭抗生素清除感染，还需手术纠正解剖学上的异常。

防治

因为沙门菌仅在宿主人的体内生存，且经污染的食物和水传播，理论上伤寒热的致病菌沙门菌是可以被彻底清除的。但在此病流行猖獗的发展中国家，缺少污水处理系统，彻底清除沙门菌近期内是不现实的。因此，去往发展中国家的旅游者需警惕他们的食物和水，必要时可注射疫苗。

有三种疫苗可供选择：(1)用热灭活、酚提取的全细胞疫苗(注射2次)；(2)Ty21a，一种减毒伤寒菌疫苗(口服4次)；(3)ViCPS，包含有细菌包膜提取的纯化Vi多聚糖(注射1次)。丙酮灭活的全细胞疫苗仅限于美国军方应用，接受全细胞疫苗、Ty21a和ViCPS的最小年龄分别为6岁、2岁和6个月。流行地区大规模的疫苗实验表明，三种疫苗在第一年的效力相近，3年累积效力全细胞疫苗(73%)高于Ty21a(51%)和纯化Vi(55%)。另外，热灭活的全细胞疫苗效力可持续5年，而Ty21a和ViCPS的效力最多分别可持续4年和2年。但全细胞疫苗的副作用发生率也远高于其他两种：接受全细胞疫苗者16%发热，10%需休息1天，而其他两种疫苗接受者仅1%～2%发热。

关于旅游者接种伤寒疫苗的资料很少，但一些证据表明其效力明显低于流行地区接种者。疾病控制预防中心(CDC)最近建议去发展中国家旅游、可能长时间接触污染的食物和水、或密切接触乡村土著人者接种疫苗；对于密切接触慢性携带者或在实验室工作经常接触伤寒菌者建议家庭内接种。由于副作用发生率低、短期效力相近，近来偏重于给旅游者接种Ty21a或ViCPS。

肠源型发热在美国是一种需报告监测的疾病，监测系统督促公共卫生部门追踪潜在传染源，确诊并治疗慢性携带者以防再次流行爆发。另外，因为有1%～4%的伤寒菌感染者成为慢性携带者，所以一旦表明存在慢性携带状态，监测病情并进行治疗是最重要的。

非伤寒沙门菌

流行病学

美国非伤寒沙门菌在近20年内增长1倍。最近，CDC估计每年有200万人发病，500至2000人死亡。尽管超过200种沙门菌的血清变异型被认为是人类的致病原菌，但美国报告的大部分病例的治病菌是伤寒沙门菌(S. typhimurium)或肠炎型沙门菌。热带气候的雨季和温带气候的温暖月份是沙门菌病的最高发季节，这与食物中毒的发病高峰时间一致。老人、儿童、免疫耐受的个体，包括血红蛋白病、艾滋病或某种原因引起的网状内皮系统被抑制的患者(如巴尔通体病、疟疾、血吸虫病、组织孢浆菌病)，其沙门菌病发病率和死亡率均明显增高。

与伤寒菌和副伤寒菌不同，非伤寒沙门菌病可从多种动物传染源传播而来。主要的传播方式是动物产品及污物(通常是鸡蛋、家禽、未煮熟的肉类、未消毒的奶制品、海产品和新鲜产品)污染的食物。

与鸡蛋有关的肠炎型沙门菌是引起食物中毒的主要病原。肠炎型沙门菌感染母鸡的卵巢和输卵管上段，因此鸡蛋内污染重于蛋壳壁的沉积。2万个鸡蛋中有近1个可能被肠炎型沙门菌感染。1974年至1994年间，美国的肠炎型沙门菌在鸡蛋中分离率增长了5倍(从5%至25%)；1998年美国农业部估计80%的沙门菌病与感染鸡蛋有关。母鸡体内肠炎型沙门菌的彻底清除很困难，因为感染不仅通过垂直传播至喂养的鸡群，也通过水平传播至接触的啮齿类动物和肥料。污染鸡蛋的传播途径可通过煮熟鸡蛋后液体蛋黄固化或鸡蛋产品消毒被切断。

另一个发达国家非伤寒沙门菌病发病率增高的原因是食物生产中心化、销售分布广泛。比如：1994年近25万患者发病的爆发流行原因是装运与发病有关的消毒冰淇淋原料的卡车之前运送过未消毒的鸡蛋。追溯相似的爆发流行疫情，均与食品制造相关，包括：消毒牛奶、婴儿处方、奶粉制品、辣椒粉土豆条和香味快餐。另外，大规模的流行与新鲜食品相关，包括：苜蓿芽、哈密瓜、新鲜腐烂的桔汁、西红柿片、肥料和水污染的扩散。

一个不常见的感染非伤寒菌的原因是接触外来的宠物，尤其是爬行动物。超过90%的爬行动物粪便携带非伤寒菌。20世纪70年代，14%的沙门菌感染病例与接触小乌龟有关，随后美国食品药品管理委员会明令禁止饲养此类宠物。但自1986年以来，非禁养的宠物数量增加(其中包括鼠蜥蜴)，沙门菌感染的比率也增加。其他一些宠物如：非洲豪猪、蛇、鸟、啮齿类、小鸡、小鸭、狗、猫均可作为非伤寒沙门菌的传病媒介。

非伤寒沙门菌血清变形的抗生素耐药现象增加。一种对氨苄青霉素、氯霉素、链霉素、磺胺、四环素耐药的血清型——DT104 在英国成为主要致病菌。此型较之其他非伤寒沙门菌发病率和死亡率均高。患病与接触病的农田动物或各种肉类制品相关。DT104 菌株在美国的流行率由 1979—1980 年的 0.6%增加至 1996 年的 34%，值得注意的是 1996 年从英国分离的 DT104 菌株环丙沙星耐药率为 14%，甲氧嘧啶的耐药率 24%。

临床表现

胃肠炎 感染非伤寒沙门菌多出现胃肠炎症状，与其他细菌或病毒引起的胃肠炎难以区分。进食污染的食物或水 6～48 小时，可出现恶心、呕吐和腹泻。患者最常见症状是腹部痉挛痛、发热(38～39℃)。腹泻通常为中量的非血性软便。但大量水样便、血便、痢疾样症状也不能排除诊断。还有少数患者表现为假性阑尾炎或类似炎性肠病的症状。

非伤寒沙门菌感染引起的胃肠炎多为自限性，发热 72 小时内缓解，腹泻 3～7 天好转。感染后 4～5 周便培养持续阳性，还有少数慢性携带者(小于 1%)持续阳性达 1 年以上。不推荐用抗生素治疗，一些研究表明抗生素治疗可能延长沙门菌的携带时间。新生儿、老人和免疫力低下者(如 HIV 感染者)感染非伤寒沙门菌胃肠炎极易脱水和播散，应住院用抗生素治疗。

菌血症和血管内感染 超过 5%的非伤寒沙门菌胃肠炎患者血培养阳性，这些菌血症的患者中有 5%～10%有局部感染。菌血症很常见，在婴儿、老人、严重感染者或免疫力低下者(如移植术后、HIV 感染者)可持续存在。血管对沙门菌易感；如果血培养 3 次或多次结果中超过一半为阳性，必须怀疑血管内感染。原先存在心血管系统疾病者发展成为心内膜炎的风险很高，而粥样硬化斑、修复补片、主动脉动脉瘤易发展为动脉炎。老年患者胃肠炎后持续发热并伴有背部、胸部或腹部疼痛，需怀疑动脉炎。心内膜炎和动脉炎很少见(小于 1%)，但是较为严重的致死性并发症。心内膜炎可并发心血管穿孔、菌环、中隔脓肿，而动脉炎可并发细菌性动脉瘤、动脉瘤破裂或脊柱骨髓炎。

与大部分的非伤寒沙门菌血清型不同，霍乱型沙门菌(S.choleraesuis)和都柏林型沙门菌(S.Dublin)通常多出现发热和持续菌血症，且无胃肠炎的病史。此类感染为侵入型的，多出现感染的转移。

局部感染 腹腔内感染 非伤寒沙门菌引起的腹腔内感染很少，通常表现为肝、脾的脓肿或胆囊炎。胰腺和肾上腺受累以及感染性嗜铬细胞瘤均有报道。肝胆系统的解剖学的异常是高危因素，包括：胆囊结石、腹部恶性肿瘤和镰状红细胞贫血(尤其合并有脾脓肿)。根治此类感染需手术纠正解剖学异常并引流脓肿。

中枢神经系统感染 沙门菌引起的中枢神经系统感染通常表现为脑膜炎，脑脓肿也有报道。脑膜炎多见于新生儿(4 个月以下)，且多有严重的后遗症，包括间断癫痫发作、脑水肿、脑室炎、脓肿形成、硬膜下积脓和永久性功能障碍(如：脑发育迟缓和脑瘫)。

肺部感染 非伤寒沙门菌引起的肺炎多表现为大叶肺炎，有时合并有肺脓肿、脓胸、胸膜渗出和气管胸膜瘘。大部分病例先前存在肺或胸膜的异常，包括恶性肿瘤。患有镰状红细胞贫血、服用糖皮质激素均可增加风险。重要的是需明确肺部感染是由沙门菌感染引起还是由继发感染引起。

泌尿生殖系统感染 由非伤寒沙门菌引起的泌尿系感染多表现为膀胱炎或肾盂肾炎，通常与原先存在的恶性肿瘤、泌尿系结石、组织结构的异常或免疫力低下(HIV 感染、肾移植)有关。由此型沙门菌引起的生殖系统感染非常罕见，多表现为卵巢和睾丸脓肿、前列腺炎或附睾炎。象其他的感染一样，生殖系统和泌尿系统感染可以同时合并有脓肿的形成。

骨、关节和软组织的感染 沙门菌骨髓炎多与镰状红细胞贫血、血红蛋白病或先前存在的骨病(如骨折)有关，通常累及股骨、胫骨、肱骨、腰椎。延长抗生素的治疗疗程可以减少复发和慢性骨髓炎的发生率。骨髓炎的患者可同时出现化脓性关节炎，通常累及膝、髋或肩关节。反应性关节炎(Reiter 综合征)可继发于沙门菌胃肠炎，最常见于 HLA-B27 组织相容性抗原阳性者。沙门菌可以引起非常少的软组织感染，通常发生于免疫力低下者的局部创伤部位。

诊断

粪便培养沙门菌阳性就可诊断非伤寒沙门菌胃肠炎。所有在临床实验室分离的沙门菌必须送至地区的卫生部门。当一些病例高度怀疑菌血症时(如热程延长或再次发热)，做血培养可以明确。一旦证实菌血症，重要的是明确是否严重(三次或多次血培养结果 50%以上阳性)；如果感染严重，可能发生血管内感染，就需要寻找感染源。另外，根据临床表现和转移的证据，关节液或脑脊液等其他部位体液的培养也是必需的。

治疗

沙门菌胃肠炎通常不推荐使用抗生素。其症状是自限性的，且短期的抗生素治疗并不能改变病程。双盲对照试验结果表明，抗生素治疗可增加复发率并延长胃肠道细菌携带时间。继发于腹泻的脱水应积极补液、补充电解质。

但是，对于转移感染风险较高的人群应尽早使用抗生素，包括新生儿(3个月以上)、50岁以上的老人(动脉粥样硬化或动脉瘤高危人群)、接受器官移植者、淋巴细胞增生症患者、HIV感染者、植有人工关节者、血管移植者、严重关节疾病或镰状红细胞贫血患者他们必须口服或静脉用抗生素持续2～3天直到热退。不推荐长期使用抗生素，因为可能会增加复发率和慢性携带者的发生率。少数慢性非伤寒沙门菌携带者同慢性伤寒沙门菌携带者一样，必须延长抗生素使用时间进行治疗。

非伤寒沙门菌引起的局部感染或致命性的菌血症必须用抗生素治疗(剂量同伤寒菌)。抗生素耐药菌株流行率的增加应经验性使用三代头孢或喹诺酮。如果菌血症不严重(血培养结果不到50%为阳性)，患者需治疗7至14天。患有艾滋病的沙门菌菌血症患者口服4周喹诺酮后还要接受1～2周静脉抗生素治疗。接受此疗法后再复发者，如对抗生素敏感，接受喹诺酮或复方新诺明长期治疗可抑制复发。

如存在血管内感染或心内膜炎，可用β内酰胺类抗生素治疗6周。氯霉素治疗成功率不高，不推荐使用。报道的少数沙门菌引起的血管内感染病例经喹诺酮治疗有效，对于敏感菌株这也可作为一种治疗方案的选择。但喹诺酮治疗疗程的延长可引起耐药。通常动脉瘤感染或血管内感染需手术切除，如手术治疗不可能，需终生维持抗生素治疗。肠道外非血管感染推荐用抗生素(根据感染部位而定)治疗2～4周。如慢性骨髓炎、脓肿、泌尿道或胆道结构异常，需行外科介入和抗生素延长疗程治疗以彻底根除感染。

预防和控制

随着抗生素耐药菌株的增加，非伤寒沙门菌病的发病率也在增加。发病率的增加与食品关系密切，其主要原因是食品污染的迅速发展和广泛分布。因此重要的是对食品加工的每一步进行监控，掌握从原材料到食品加工完成的各环节。肠炎型沙门菌流行率增加时需检测孵卵的母鸡。建议在所有护理部门、医院和商业食品服务部门用消毒鸡蛋代替大规模饲养鸡蛋。所有非伤寒沙门菌感染病历须上报公共卫生部门，以便进行追踪和监控病情、明确传染源，提供全球大规模流行病学资料。对于人类和动物谨慎应用抗生素非常必要，因为这样有利于减少抗生素耐药菌株的流行爆发

参考文献

COHEN JI et al. Extra-manifestations of *Salmonella* infections. Medicine 66:349, 1987

ENGELS EA et al: Typhoid fever vaccines: A meta-analysis of studies on efficacy and toxicity. BMJ 316 110, 1998

FEY PD et al: Ceftriaxone-resistant *Salmonella* infection acquired by a child from cattle. N Engl J Med 342:1242, 2000

GLYNN MK et al: Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT104 infections in the United States. N Engl J Med 338 1333, 1998

HOFFMAN SL et al: Reduction in mortality in chloramphenicol-treated severe typhoid fever by high-dose dexamethasone. N Engl J Med 310:82, 1984

HOFFMAN TA et al. Waterborne typhoid fever in Dade County, Florida. Clinical and therapeutic evaluation of 105 bacteremic patients. Am J Med 59:481, 1975

MERMIN JH et al: Typhoid fever in the United States, 1985–1994: Changing risks of international travel and increasing antimicrobial resistance. Arch Intern Med 158:633, 1998

SCHERER CA, MILLER SI. Molecular pathogenesis of salmonellae, in *Molecular Pathogenesis of Salmonellae*. EA Grosman (ed). San Diego, Academic Press, 2000, in press

STUART BM, PULLEN RL: Typhoid. Clinical analysis of three hundred and sixty cases Arch Intern Med 78:629, 1946

TAUXE RV: Emerging foodborne diseases. An evolving public health challenge. Emerg Infect Dis 3:425, 1997

157 细菌性痢疾

侯凤琴 译

定义 细菌性痢疾(Shigellosis，志贺菌病)是志贺菌属中某一细菌引起的急性感染性结肠炎。虽然此病经常被称作“细菌性痢疾”，但很多病人仅有轻微的水泻，而不发展为菌痢样症状。工业化国家很少有严重病例，例如美国，相反发展中国家经常出现严重的，常常是致死性的痢疾。

病因学 志贺菌是纤细的革兰氏阴性、没有动力的杆菌，并且是肠道杆菌科和大肠埃希菌属的成员。它们与大肠杆菌菌属关系如此密切，以至于用DNA杂交方法无法将两个属区别开。事实上志贺菌可以作为一个特殊致病的大肠杆菌。四个志贺菌群(痢疾志贺菌、福氏志贺菌、鲍氏志贺菌、宋内志贺菌)是根据菌体抗原O表面的主要成分和碳水化合物的发酵谱来确定的。多数志贺菌乳糖发酵阴性(宋内志贺菌迟缓乳糖发酵)，分解葡萄糖产酸但不产气，三糖铁斜面不产生

H_2S。此菌属以侵袭肠上皮细胞和引起人类感染和发病为特征，甚至接种量很少时也感染和发病(几百到几千个微生物)。

流行病学 本病全球分布，估计全球每年至少140000000例痢疾病人，每年几乎60万5岁以下儿童死于痢疾，发病主要在发展中国家。全球任何一个地方都可以发现这种微生物，但最常见于卫生条件差和拥挤的环境、这种环境促进人与人之间的传播。1994年一次重大的爆发流行发生在卢旺达内战的难民营里，几千人发病，死亡率高。

从1967—1988美国疾病预防和控制中心搜集的材料显示，在美国平均每年10万人口中有6人发病，有周期性地方性增长，可达每10万人有9~10人发病(大的爆发流行主要由宋内志贺菌引起)。基于这些材料，美国每年痢疾的发病人数估计在25000~30000人。1~4岁儿童估计每10万人有27人发病，但20岁以上人群每10万人只有2.6人发病。发病最常见于低收入少数民族裔居民占大多数的县，包括非洲裔美国人、西班牙裔人和土著美国人；在穷的都市社区、日间托儿所、智力迟钝的儿童托管所发病率极高。

将同一时期危地马拉裔印度农村儿童的发病率作一比较性研究，一个在321名这样的儿童中进行的前瞻性研究显示每年每10万儿童可有1万发病。

从志贺菌属的发现开始，关于志贺菌四个菌群的流行情况，在全球已有重大的变动。痢疾志贺菌1型一直是高死亡率的毁灭性流行的优势菌，第一次世界大战被福氏志贺菌所取代。而从第二次世界大战开始，发达国家福氏志贺菌就一直被宋内志贺菌取代。流行菌群的变迁原因不清楚。鲍氏志贺菌的流行一直限于印度次大陆。

志贺菌具有较高的宿主适应性(Host-adapt)，只是人类和少数其他灵长类动物的自然致病菌。人与人之间的传播通过粪-口途径，一般通过直接接触，但有时通过污染的载体传播，例如食物、水、苍蝇和污染物。从墨西哥进口的污染的欧芹，与一起许多洲的宋内志贺菌腹泻爆发流行有关。痢疾菌甚至可在被粪便污染的水池或湖水里娱乐，而被传染，并且在接触密切的特定人群中可以快速传播，例如：在日托幼儿园，智力迟钝看护中心，在船上航行的人员，在军队的人员中。男性同性恋者的肛-口性行为也可以传播志贺菌；引起他们发病的致病菌都是福氏志贺菌。HIV感染人群中志贺菌感染率远远超过非HIV感染者的感染率(第309章)。

细菌性痢疾的家庭继发的比率很高。接触病人(一般为学龄前的儿童)的家庭成员高达40%儿童和20%成人将感染志贺菌；志贺菌感染的儿童经常有症状，成人无症状，成人似乎已获得免疫力。相反，流行性的痢疾影响所有年龄段的人群，严重和致命病例多发生在儿童和老人。从1969年起，痢疾志贺菌1型的流行已再次出现在拉丁美洲、印度次大陆、亚洲的其他地方和非洲的中部及南部，并且因抗生素耐药和漏诊引起相对高的死亡率。迁延的无症状携带者不常见；除非有营养不良，一般细菌在几周内被清除掉。

发病机理和病理学 志贺菌是被口服摄入的，因为它们比其他肠道致病菌更容易抵抗较低的pH值(一个遗传调整特性)，因此通过胃酸屏障似乎没有什么困难。发病机理中特殊强调的步骤是对结肠上皮细胞侵袭和感染在细胞和细胞之间的播散。这个步骤包括开始细菌对结肠细胞的粘附，通过细胞内机制进入细胞，在这一过程中细菌开始包裹进入，然后脱离浆膜-封闭的小囊，类似喷气式运动向细胞膜推进，再侵袭比邻的细胞。这个侵袭的过程不仅提供了微生物逃避宿主防御的方式，而且允许它有效地局部扩散。虽然开始的侵袭是无害的，随后细胞内的繁殖引起细胞损伤和死亡，最后导致特征性的粘膜溃疡。

这些过程是相当复杂的，并且要求多基因的功能和调节要素来完成，而这些功能和调节要素均由染色体和一个120~140Mda质粒所编码，这些质粒存在于有毒性的志贺菌及能引起痢疾样疾病的侵袭性大肠杆菌里。随着对发病机理的进一步分析，已知参与发病机理的结构及调节基因的数目在持续增加。因这个过程仍在进一步细分，这些基因产物中的一部分通过引起宿主细胞支架的重组，来诱导细菌类吞噬样作用的能力。一旦单独的一个志贺菌侵犯了一个单独的宿主细胞，细菌在不接触细胞外环境和宿主防御系统的情况下，从吞噬细胞囊逸出而进入宿主细胞的胞浆，并繁殖，及在细胞间扩散可能发生。

最初的想法是志贺菌穿过肠上皮细胞来侵犯宿主；然而，应用细胞培养或兔回肠活体模型的研究已显示细菌开始的侵袭是通过抗原-标本M细胞(antigen-sampling M cell)。机体产生的炎症反应(中性粒细胞在固有层的浸润)的结果，改变了上皮细胞间紧密连接的功能完整性。这些改变让更多的细菌破坏细胞间的粘膜屏障，并对疾病的发展起着至关重要的作用。通过对带有CD18抗体的动物进行处理，如果中性粒细胞移行被直接抑制，微生物的侵袭不会逐步扩大。

1%，但在首次被感染地区，死亡率接近30%，那些地区因不熟悉这种疾病，故从一开始起全面展开的是完全无效的治疗。公众健康服务者及社区给予的强化教育在很大程度上增强了对疾病的认识及合理的治疗，并明显降低了死亡率。正如早在二十年前在非洲所见，流行性的爱尔托型是有能力生活在内陆水域的，而并非一定要生活在经典的海岸盐水里。病原体在许多拉丁美洲国家引进后已成为当地的流行性疾病。

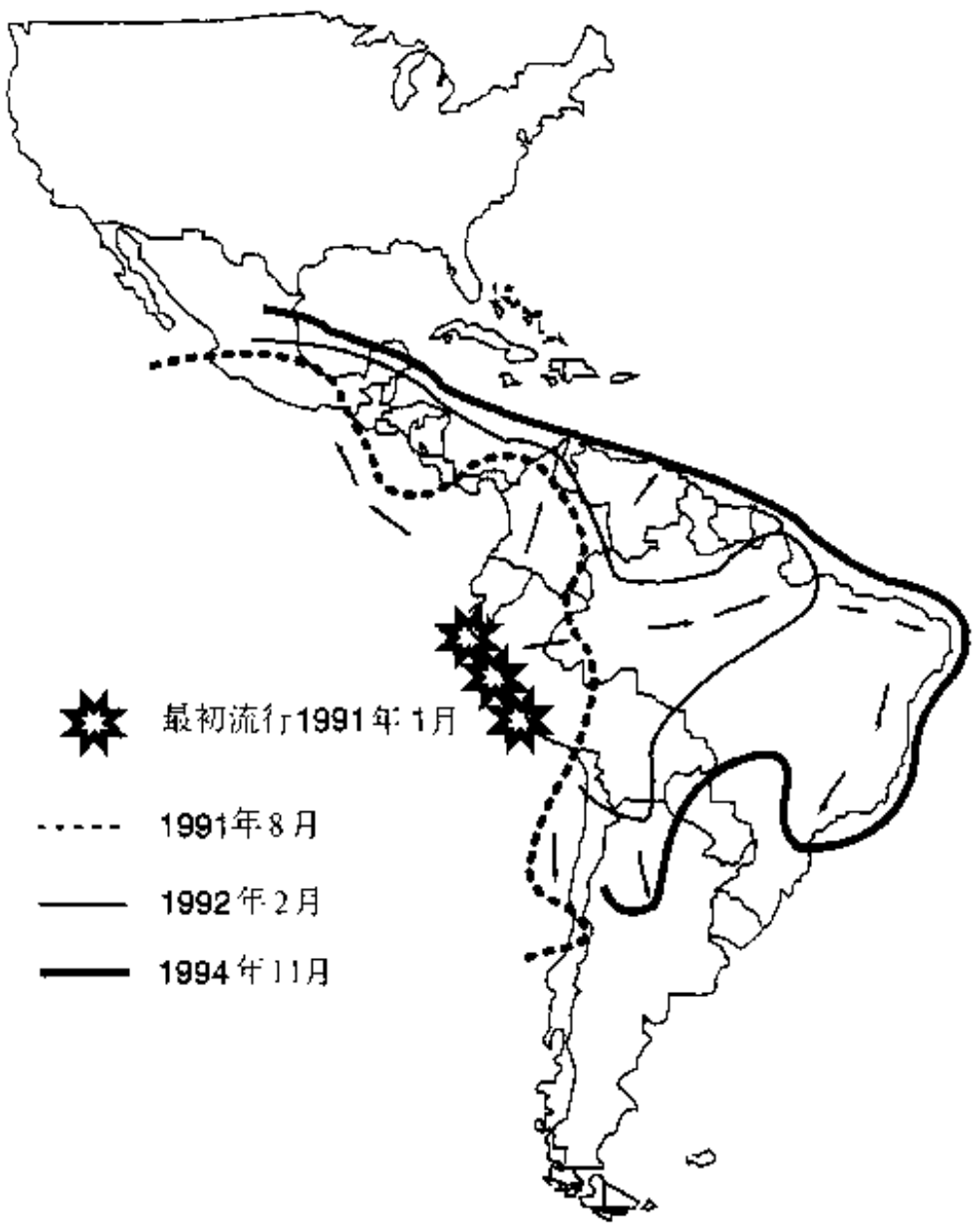


图 159-1 1991—1994 年美国 O1 群霍乱弧菌的传播。

与拉丁美洲流行有关的病例已出现在美国。发生于纽约及新泽西的11名病人，因为食用了由厄瓜多尔归来的旅游者非法偷运的蟹肉，在1991年的两次暴发流行中受到感染。尽管这种菌株的进一步传播并非限于美国，但这些病例无疑为那些即使远离流行区的公众健康专业人员敲响了警钟。

在1992年10月于马德拉斯的海港城市及印度南部的周边城镇出现了大规模霍乱暴发流行。病原体证实为霍乱弧菌的一种新的菌株，既不属于典型的可引发流行的O1群霍乱弧菌，也不属于目前已知的其余137种血清型中的任何一种。这种菌株迅速沿孟加拉湾蔓延开来，并于1992年12月抵达孟加拉。在那里仅1993年前3个月即引起100000多例霍乱，随后传播越过印度次大陆并波及周围的国家，截止1994年底已侵袭了巴基斯坦、尼泊尔、中国西部、台湾及马来西亚(见图159-2)。因对这种新型的O抗原及它的地域起源有了认识，自此正式命名这种病原体为O139孟加拉霍乱弧菌。

O139孟加拉霍乱弧菌与O1群霍乱弧菌所致的疾病在临床表现及流行病学性质上是无法区别的。由后者所产生的免疫力对前者并无保护力，尽管在O1群流行区O139孟加拉霍乱几乎都受到了限制，但它可发生于任何年龄，成人尤为多见，而且O139孟加拉霍乱弧菌首次引进的人群往往表现为严重且致命性霍乱。因为由O1群霍乱弧菌所获得的自然免疫力并不能交叉性地防御O139孟拉加霍乱弧菌。能够预防前者的疫苗很可能对后者无效。

正如O1群弧菌在它引起大流行前已在霍乱原发地区导致流行一样，O139流行从一开始即是灾难性的。一些权威人士认为O139霍乱弧菌的出现标志着第八次全球性霍乱暴发流行的开始。事实上，正如爱尔托型取代了原先的古典型一样，1993年的O139孟加拉弧菌也迅速地取代了爱尔托型，从而成为最常见的分离株，并在它的发生区成为临床霍乱最主导的成因(见图159-3)。然而，到了1994年初，O1群的爱尔托型又出人意料地在孟加拉卷土重来成为主流，取代了O139孟加拉霍乱弧菌，使之成为流行性霍乱的次要因素。在一些地区O1群霍乱弧菌仍占据主导地位，在另一些地区则O139霍乱弧菌周期性地重现。而于1994年初在亚洲东南部的一艘游船上的美国及英国游客中发生了一场经内陆性食物传播的暴发流行，则使人们对O139孟加拉霍乱的全球传播能力有了更深入的认识。630位游客中有6位患病，他们刚回到家里即开始出现症状。

发病机理 最终分析结果表明：霍乱是一种由毒素介导的疾病，它特征性的水泻归因于霍乱毒素(CTX)的作用。CTX是病原体在移居小肠后所产生的烈性的肠毒素，促进弧菌移居肠道的细菌学性质尚不完全清楚。对霍乱弧菌来说，如果要移居于小肠并产生CTX，它首先必须识别，并与之竞争及横越数个敌对的环境。首先是胃部的酸性环境。为了避免胃酸的杀菌作用，霍乱弧菌至少在某种程度上依赖其庞大的接种物体积(与志贺杆菌移居的条件相似)。接着病原体必须穿越小肠的粘液层，而霍乱弧菌的趋化性及移动性以及一系列蛋白酶均有助于病原体穿越这层覆盖在小肠上皮的凝胶层。对小肠粘膜上皮的粘附是由毒素互调绒毛(TCP)来介导的，这

样命名是因为 TCP 的合成调节是与 CTX 的合成相平行的。对自愿者的研究已证实：TCP 对于霍乱弧菌的移居是必要的。对移居实验动物小肠起重要作用的其他霍乱弧菌基因产物包括：辅助性移居因子 ABCD，一种细胞相关的血细胞凝集素、铁及镁转运蛋白及嘌呤与生物素生物合成酶类。

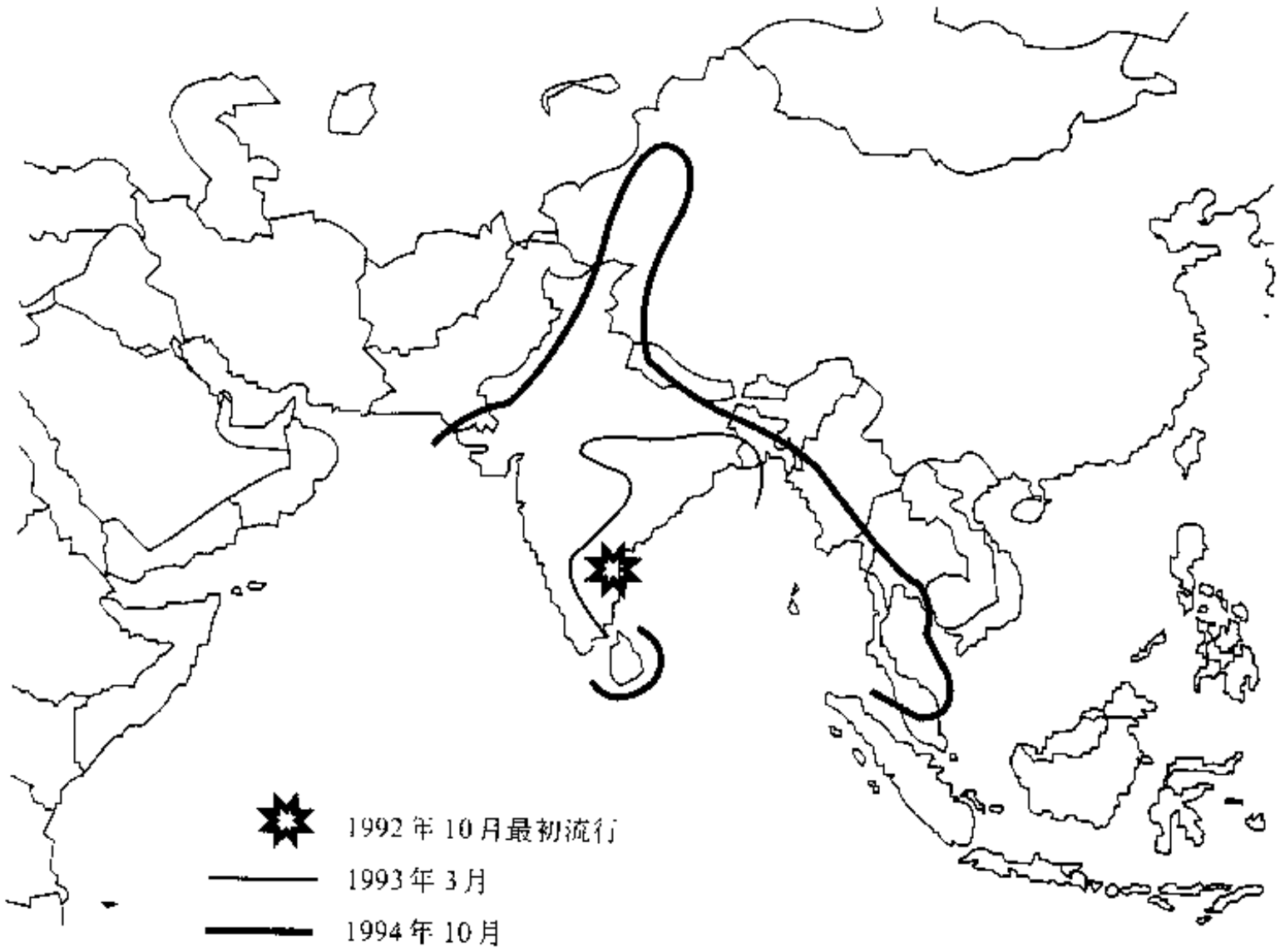


图 159-2 1992—1994 年印度次大陆和亚洲其他地区 O139 孟加拉霍乱弧菌的传播。

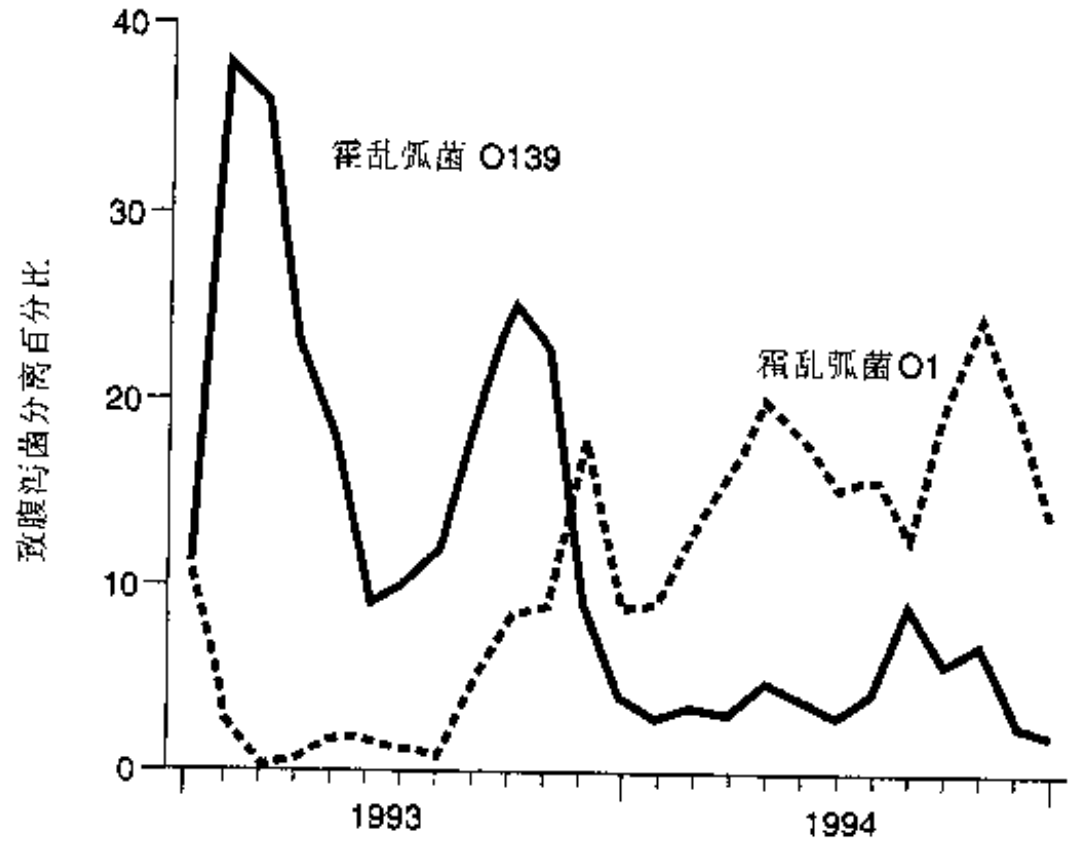


图 159-3 1993—1994 年在孟加拉国 O1 群和 O139 霍乱弧菌的分离。

CTX、TCP 及其他几种病毒因子，包括辅助性移居因子及各种外膜蛋白，均受到 TOXR 基因产物协调的调控。TOXR 蛋白具有开关作用。它能感受宿主与大量的调节性蛋白所处环境里所发出的各种信号，从而调整病毒基因的表达。病毒因子表达的共同调节，可使病原体合成满足它日常所需的各种蛋白质，以使它能够穿越一种微生物环境到达另一种环境。如同 TOXR 那样，由中枢性感受一效应蛋白来共同调节病毒基因的表达，这已成为在致病性菌血症的广大领域中迄今已发现的类似系统中的典范。一旦移居在人类的小肠，病原体即可产生 CTX。CTX 一半由单独的酶性部分组成(A 亚单位)，另一半由五部分联合组成(B 亚单位) B 亚单位的五部分与 GmI 神经节苷脂相连。这是位于空肠上皮细胞表面的糖脂，它的作用相当于毒素受体，并可能将 A 亚单位传递给它的细胞液靶组织。被激活的 A 亚单位(A1)不可逆地将 ADP 核糖基由尼可酰胺腺嘌呤二核苷酸转移到它的特异的靶蛋白上，即在小肠上皮细胞内环三磷酸腺苷的连接 GTP 的调节成分。在这种结构中这种 G 蛋白永远是上调具催化作用的环状亚单位；其结果是细胞内积聚了高浓度的环 AMP。在小肠上皮细胞环 AMP 可抑制绒毛细胞内的吸收性的钠转运系统，并可激活隐窝细胞的分泌性的氯转运系统，由此导致肠腔内氯化钠的积聚。为了维持渗透压，水被动性地移动，使等张的液体聚集在肠道。当这些液体的容量超过其余的肠腔的吸收能力时，即可导致水

污。除非丢失的液体及电解质补充充分，否则迅速可出现休克(源于严重的脱水)及酸中毒(源于碳酸氢盐的丢失)。

尽管环三磷酸途径的破坏是 CTX 引起过度的水分泌的原发性机制，但并不是其唯一的机制。越来越多的证据表明 CTX 也可通过前列腺素和/或神经组胺受体而促进肠腔分泌，很可能由 CTX 激活的分泌性机制的过剩也可导致重型霍乱的严重腹泻及脱水。

与 CTX 密码相对应的基因(CTXAB)是命名为 CTXϕ 中的噬菌体基因组的一部分，在霍乱弧菌表面上对应这种噬菌体的受体是霍乱弧菌小肠移居必需因子 TCP。在 TCP + CTXAB 霍乱弧菌细胞发生感染后，CTXϕ 基因组即可牢固地整合到霍乱弧菌染色体的特定位点上。因为 CTXAB 是流动性遗传性成分(CTXϕ)的一部分，这种噬菌体加速的转移将导致出现新的带毒基因性的霍乱弧菌血清型。另外，因为 CTXϕ 受体 TCP 是霍乱弧菌宿主移居因子，因而 TCP + CTXAB 霍乱弧菌株的 CTXϕ 感染很可能在人类小肠里是原发的。那些与霍乱弧菌发病机理密切相关的基因，包括调控 TCP 生物合成的基因，那些调控辅助性移居因子的基因，以及那些调节病毒基因表达的基因，都聚集在霍乱弧菌二条染色体中其中一条上。这种毒力基因的聚集被看作是霍乱弧菌的致病性岛屿。在其他细菌性病原体上也发现有类似的毒力基因聚集现象。现认为加速的基因转换将导致这些致病性岛屿的出现。

对 O139 孟加拉霍乱弧菌的分子学水平分析揭示出它引起霍乱暴发流行的起因及成因基础。不论是表现型还是基因型，孟加拉 O139 弧菌都不仅与引发第七次大流行的 O1 群爱尔托型密切相关，而且可能源于爱尔托型加速的基因转移。它与 O1 群弧菌拥有共同的毒力性质及通常的发病机制，包括都具有相同 CTX 前噬菌体及相同的 TCP。O139 孟加拉霍乱弧菌与引发第七次大流行的 O1 群爱尔托型菌株实际上几乎是相同的。但有两个重要的区别：新型 O139 LPS 产物及与免疫相关的荚膜多糖 O 抗原产物。这两种分子均为假定的毒力因子，在鼠的感染模型中均可独立地促进移居。O139 LPS 的产生能力取决于 1 个调控 O1 抗原生物合成的 22-kb DNA 片段去取代那个 35-kb 片段，此片段包含了调控 O139 LPS 及荚膜生物合成的基因。荚膜化并不是 O1 群菌株的特征，但可解释偶发 O139 菌血症时 O139 菌株对人类血清的耐药性。

临床表现 在 24 ~ 48 小时潜伏期后，霍乱以突发的无痛性水泻开始，腹泻量迅猛且庞大，随后不久出现呕吐。对于严重病例，大便量在第一个 24 小时可超过 250ml/kg。如果未能及时补充液体及电解质，继而可发生低容量性休克及死亡。常无发热表现。电解质紊乱导致的肌肉痉挛很常见。大便有典型的外观：呈非胆汁性，灰白色，淡云雾状，伴有一些粘液斑，无血液，有点甜但不难闻的味道，因与洗过米的水相似，故被称为米泔水样大便。临床症状与血容量缩减相平行：丢失液量达正常体重的 3% ~ 5% 时可出现口渴；丢失液量达正常体重的 5% ~ 8% 时，可出现体位性低血压、体弱无力、心动过速及皮肤弹性下降；当达到 10% 以上时，则少尿，脉细弱或触不到，眼窝凹陷(婴儿前囟凹陷)，皮肤起皱(洗衣妇皮肤表现)，嗜睡及昏迷均可发生。并发症源于容量及电解质的损耗作用，包括因急性肾小管坏死所致的肾功能衰竭。因此如果能够适当地补充盐及液体来治疗病人，并发症是可以避免的，而且此过程也呈自限性，可在数日内恢复。

实验室检查常显示：在非贫血病人中红细胞压积升高(因为血液浓缩)，中性粒细胞轻度增多，与肾前性氮质血症相一致的血液尿素氮及肌酐升高，血钠、钾、氯浓度正常，碳酸氢盐水平明显下降(< 15mmol/L)，阴离子间隙升高(因为血清乳酸盐、蛋白质及磷酸盐浓度是升高的)，动脉血 pH 值通常偏低(约 7.2)

诊断 对临床上疑为霍乱者，可进行大便霍乱弧菌的鉴定而得到证实；然面对病原体必须进行特异性的搜索。对于有经验的人来说，可直接在暗视野显微镜下观察新鲜大便悬滴而检测出病原体。进行原型或异型的特异性抗血清的免疫制动试验则可鉴定出血清型。病原体的实验室分离需采用选择培养基，其中最好的是硫代硫酸盐-枸橼酸盐-胆盐-蔗糖琼脂培养基(TCBS)，在这种培养基上病原体可长出一个平坦的黄色菌落。如果采样过程有可能耽搁，可将病原体接种于 Carey-Blaire 运送培养基和/或碱性蛋白胨含水丰富的培养基上。尽管在霍乱弧菌不常能分离出的地区作生化及性质鉴定是有一定价值的，但在流行区是没必要这样做的。常规的用于肠杆菌科的微生物生化试验可满足鉴定霍乱弧菌的需要。所有弧菌均氧化酶阳性。依据发酵蔗糖的能力，霍乱弧菌可与其他相似的拟态弧菌相区别。

在病程后期或当有效抗生素治疗已开始使用时，大便培养用于诊断霍乱弧菌感染的可行性下降了。尽管在临床实验室里血清弧菌抗体滴度是难以评价的，但在世界上的非霍乱流行区仍用于确定诊断。基于多

聚酶链反应及 DNA 探针的单克隆抗体技术可用于 O1 群及 O139 霍乱的诊断，但仍不可能适用于美国的临床实验室。

治疗 霍乱的治疗很简单：仅仅在于快速而充分地补充液体及电解质，基础量也需补足。在合理的治疗下病死率常 <1%。然而对由流行区国家飞往美国的旅客中所暴发的大规模的霍乱流行的分析表明：美国卫生专业人士仍有较高的误诊率，且他们的治疗原则尚有不妥的地方。综合分析这些问题，结论是常常未能口服适量的液体，进一步说明静脉补液疗法通常不是最佳治疗方案。

最终已证实液体可口服给予。这项研究得益于己糖-钠离子共同转运机制：在转动钠离子通过肠粘膜时可伴随诸如葡萄糖这样一个活性转运分子。因为大便中钠离子丢失很多，世界卫生组织(WHO)(见表 159-1)推荐使用含钠量达 90mmol/L 的液体。这种含钠量明显高于用于治疗大多数的其他成因所致腹泻的需要。这种液体是安全的，甚至对于婴儿，可与一些无钠液体如乳汁或水交替摄入。因为简便易行，WHO 建议将这种简单的溶液常规用于腹泻疾患的治疗，而不是试图按照病因学去选择那些复合性液体。

含糖类液体因其为可替代性的口服补液溶液，正受到越来越多的关注，因为它们具有较低的渗透性，因而可减少大便量。一种含有较低浓度的糖及盐的复合物也在霍乱病人中广为推崇，疗效也令人满意。然而，它的使用安全性备受关注，尤其是它可能会导致中-重度腹泻病人出现明显的低钠血症。商业性的口服补液溶液也含有葡萄糖及钠，但其浓度低于 WHO 推荐液体的含量，故它们仍不能用于霍乱的常规治疗。

对于严重脱水病人的起始治疗，静脉内液体补充只要可行则是最好的方法。因为这种病人严重的酸中毒(pH<7.2)是很常见的。乳酸林格液是同类商业产品中最好的(见表 159-2)，它必须同时附带性地补充钾，钾最好口服给予。严重脱水病人(丢液量≥10%体重)的总液体缺失量需在治疗最初 4 小时内安全地补充。第 1 小时内补足其一半，随后，口服补液开始使用，其目的在于保持液体入量与出量平衡。然而，对于那些持续性大量腹泻的病人可能需要长期静脉补液治疗才能弥补胃肠道液体的丢失。严重的低钾血症也可出现，但对口服或静脉补充的钾均有反应。在没有适当的仪器去监测病情进展情况下，口服补液及补钾比静脉途径更安全，并可受到尿量及口渴的生理性调节。

尽管对病原体敏感的抗生素对于治愈是不必要的，但它的使用可减少液体丢失的持续时间及量，而且也能加快病原体由粪便的清除。单剂量的四环素(2g)或强力霉素(300mg)对成人是有效的，但对于 8 岁以下儿童不推荐使用，因为它们可引起骨骼沉积并影响牙齿发育。耐药性的出现始终备受关注。治疗对四环素普遍耐药地区的成人霍乱，可予环丙沙星每天一次(30mg/kg，总剂量不超过 1g)或短程疗法(15mg/kg，每天二次连用 3 天，每天总剂量不超过 1g)，或用红霉素(每天总量 40mg/kg，分三次，共用 3 天)。这些都是临床上有效的替代治疗。这两种药物均可高效地减少大便量，且均明显优于 TMP-SMZ 合剂。因为喹啉的费用较高，WHO 推荐红霉素为四环素的首选替代治疗药物。对于儿童，推荐使用呋喃唑酮，其次为 TMP-SMZ 合剂。

表 159-1 世界健康组织口服补液盐(ORS)组成[a,b]

成 分	浓度(mmol/L)
钠离子	90
钾离子	20
氯离子	80
枸橼酸盐[c]	10
葡萄糖	110

[a] 含量(每包须加入到 1 升的饮用水中)：NaCl，3.5g；KCl，1.5g；糖，20g

[b] 如果没有已包装好的 ORS，可用一种简单的家庭制作品来代替：将 5 克氯化钠(约一平勺)混入 50 克预煮米饭中或将 40 克蔗糖混入 1 升的饮用水中，在此种情况下必须单独补充钾(可饮用橘汁或可可饮料)

[c] 10mmol/L 枸橼酸盐可提供约 30mmol/L 碳酸氢盐

表 159-2 霍乱病人粪便与静脉补液的电解质组成

项 目	浓度(mmol/L)			
	钠离子	钾离子	氯离子	基值
粪便				
成人	135	15	90	30
儿童	100	25	90	30
乳酸林格液	130	4*	109	28

*即最好予口服补钾以弥补粪便中的常规失钾量

需要指出的是，O139 霍乱弧菌常对上述两种药物耐药，却对喹啉、红霉素、四环素及氨苄西林敏感。因为价格低和/或相对其他药物的毒副作用少，红霉素对于儿童霍乱尤其是 O139 孟加拉霍乱出现地区者是一种很好的选择。单剂量红霉素治疗霍乱的效果尚未得

以论证。

控制 在暴发流行时首先应努力找到病原接触者并治疗潜伏期带菌者。其次，应开展流行病学研究以建立传播模型，从而找到最佳干扰途径。为了降低病死率，必须建立补液中心，并进行补液技术的指导。在这些情况中免疫并不是有效的控制手段。

预防 提供安全的水，提供粪便卫生处理设备，提高营养，在家务上留心食物的预备及贮存，均能明显减少霍乱的发生。近 20 年来人们在研制有效的霍乱疫苗方面已作了大量的努力。尤为关注的焦点集中在口服疫苗菌株上。传统的霍乱灭活疫苗通过肌肉注射给予，对于无免疫力的人群几乎不产生保护力。而且可导致一些副作用，包括注射区疼痛、不适及发热。疫苗有限的效果至少部分可归因于它不能引发肠道粘膜表面的局部免疫反应。

两种口服性霍乱疫苗正在研制中，第一种是全细胞灭活疫苗(WC)，它有两种形式，一种包含 CTX 的非毒性 B 亚单位(WC/BS)，另一种仅由杀灭的细菌组成。在孟加拉的现场试验中，这两种灭活疫苗与安慰剂相比较，在为期 3 年的评估期内可达到约 50% 的保护率。在起始 8 个月的随诊中，WC/BS 的保护有效率(69%)优于 WC 者(41%)。但此后两者相等或后者优于前者。免疫力在年龄大于 5 岁的接种人群中相对持久，但在年幼者则并不持久。

第二个研究在于活的减毒疫苗菌株的研制，例如创建或分离了缺少活性 CTX 的突变株。在活疫苗的设计上需满足 3 个条件：疫苗菌株必须能引发保护性免疫，对于给药者是安全的，且必须是最低限度地引发反应。安全标准包括不论是散发性还是通过环境中菌株加速基因转移而重获毒力的能力，以及给其他菌株提供毒性基因的能力。引发的反应性与它引起接种者出现发热或腹泻症状的能力有关。

CVD103-HgR 菌株，是一种在欧洲批准的为旅游者作免疫接种的口服霍乱活疫苗，源于霍乱弧菌的经典生物型。通过除去 CTX A 亚单位基因，插入一个标志耐药性可变的溶血系基因而获得。这种菌株已广泛用于测试自愿者，尽管它在人群粪便中排泌量很小，但一次单剂量即足以在约 75% 受试者中引起弧菌抗体滴度的明显增高，包括那些年龄介于 2～4 岁的儿童。对自愿者的研究也论证了这种疫苗在对抗经典型比爱尔托型霍乱更有效。不幸的是，在印度尼西亚儿童的大规模现场试验中，这种疫苗在引发防御临床霍乱的保护力方面是失败的。

其他消毒活疫苗的代表菌株已由爱尔托型及 O139 霍乱弧菌中研制出。对自愿者的研究中，这些疫苗菌株常出现明显的反应(如果活性 CTX 缺乏)，其原因尚不清楚。反应性可能源自其他毒性成分(如血液凝集素,蛋白酶或 RTX 毒素)。可能小肠移居本身也可导致出现反应。因此这些爱尔托型及 O139 源性的活疫苗菌株至少数年来不能获得批准。考虑到现今的非肠道疫苗的低效性，故对美国旅行者来说，仅当他们打算去观光的国家强令需要进行时，才推荐使用霍乱免疫预防。

其他弧菌种类

近年来对于那些并不引起临床型霍乱的弧菌的分类学、流行病学、生理机制及临床特点逐渐有了更好的认识。在弧菌种类中现已能够鉴别出 10 种人型病原体：包括那些与胃肠道疾病原发相关的种类(V.parahaemolyticus, non-O1 V.cholerae, V.mimicus, V.fluvialis, V.hollisae, V.furnissii)及与软组织感染原发相关的种类(V.vulnificus, V.alginolyticus, V.damsela)，另外 V.vulnificus 在一些感染宿主可成为原发败血症的一个成因。弧菌在世界各地的海岸水域中含量丰富，而且易于积聚在靠过滤摄食的软体动物组织内。在最佳条件下，一些弧菌能够在短至 9 分钟的时间里数目翻一番，因此海水及生的或未加工的甲鱼对于人类的感染仍是重要的感染源(见表 159-3)。弧菌在 28～44℃时生长最好，但 <4℃或 >60℃时几乎无法生存。大多数弧菌可在血液或麦康基胆盐琼脂上培养，这些培养基均含有足够的盐分以维持嗜盐病原体的生长。对于霍乱弧菌 TCBS 则是最好的选择培养基。在实验室标准生化试验可有助于各种类间的鉴别。这组弧菌中最重要的是弧菌 P 及弧菌 V，这两种及其他种类将在下文中详细讨论。

与胃肠道疾病原发相关的种类——弧菌 P 第一次并发弧菌 P 感染发生于 1953 年的日本工人中们，当时认为是肠炎的成因，现已认识到世界许多地方它均是一种重要的肠道致病菌。在来自日本的一项研究中发现，已报道的食物污染病例中，有 24% 归因于这种病原体，可能与在那里广泛食用生的海鲜有关。在美国弧菌 P 是数次已详细论证的常规来源性的腹泻暴发的罪魁祸首，典型地与摄入未加工或不正确处理海鲜或其他被海水污染的食物有关。大多数报道来自大西洋海岸、墨西哥湾及夏威夷。病原体在海水环境中无处

不在，而且能在高达 8%～10%盐浓度下生长。在 Wagatsuma 琼脂上产生溶血(即著名的 Kanagawa 现象)的能力与肠病有关。在一项研究中腹泻病人分离株中 96.5%是溶血的，而海水分离株约 1%是溶血的。溶血归因于一种 42-kDa 的热稳定性蛋白，其准确的生理病理学作用尚不明确，而弧菌 P 导致腹泻的机制仍不清楚。

弧菌 P 与两种不同的胃肠道表现有关。较常见的表现是水泻综合征。大多数病例伴有腹痛、呕吐及恶心，且约 1/4 病例有发热及寒战。潜伏期波动于 4 小时至 4 天，症状持续时间平均约 3 天。南美病例的大多数都是这种类型。较少见的综合征为痢疾，在印度及孟加拉曾有描述，特点为严重腹痛、恶心、呕吐及血性或粘液便。这两种类型中大多数病例是自限性的，而且无须住院及抗生素治疗。严重感染常与下列疾病有关：包括糖尿病，预先存在的肝病，铁过量状态或免疫抑制。偶发的严重病例应给予液体补充及抗生素治疗。正如前述霍乱那样，死亡极少见。尚无可靠的有助于鉴别的诊断特征。弧菌 P 应看做所有腹泻病例的可能成因，这种腹泻在流行病学上与海水及食用海鲜有关。

表 159-3 入选的非霍乱性弧菌特点

病原体	传播途径	易感人群	症状
弧菌 P	甲鱼,海水	正常人	胃肠炎
	海水	正常人	伤口感染
非 O1 群霍乱弧菌	甲鱼,旅行	正常人	胃肠炎
	海水	正常人	伤口感染,中耳炎
弧菌 V	甲鱼	免疫低下者*	败血症,继发性蜂窝织炎
	海水	正常人	伤口感染,蜂窝织炎
弧菌 A	海水	正常人	伤口感染,蜂窝织炎,耳炎
	海水	烧伤者,免疫低下者	败血症

*特别是伴有肝病或血色病者

除了胃肠疾病，弧菌 P 也是肠外感染少见病因之一，包括伤口感染、耳炎及很少见的败血症。

非 O1 群霍乱弧菌 异种的非 O1 群霍乱弧菌病原体在常规生化试验中与 O1 群无法鉴别，但却不能凝集 O1 抗血清，而非 O1 群霍乱弧菌中的 O139 孟加拉霍乱弧菌菌株和此病原体不能同分一组是因为前者有导致流行性霍乱的能力。正如前述，非 O1 群霍乱弧菌引起了数次已详细描述的经食物传播的胃肠炎的暴发流行以及散发耳炎、伤口感染及菌血症病例。美国分离株约一半是由大便标本获得。如同其他弧菌，非 O1 群霍乱弧菌广泛分布于海洋环境，但与其他大多数弧菌不同的是它们仅需微量氯化钠即可生存(如那些非嗜盐者)。已认知的美国病例均与食用牡蛎或近期旅游史，特别是去墨西哥有关。由非 O1 群霍乱弧菌所致腹泻病临床表现很多，可能反映了此组病原体毒力不同。有的分离株可产生一种非常类似 CTX 的肠毒素蛋白，有的可产生细胞毒素、溶血素及透明质酸酶。

与非 O1 群霍乱弧菌有关的胃肠炎，其典型的潜伏期少于 2 天，大便量多且呈水样，有时腹泻可使病人严重脱水，如同霍乱那样。有时大便呈半成形，量不多，血性或粘液性，常有腹痛、恶心、呕吐及发热。在一次发病中约 11%病人住院治疗，另一次发病中则有 50%病人住院。疾病持续时间约 2～7 天。如同霍乱那样，有明显脱水的病人应给予口服或静脉补液治疗，而抗生素的作用不确切。

约 10%非 O1 群分离株可致伤口感染或耳炎，有 20%者可致菌血症。肠外感染病人常有因职业或娱乐而接触海水的病史。伴有肝病的菌血症更易进展。存在肠道感染应给予抗生素治疗，在如何选择制剂及方案上尚缺乏资料。大多数菌株对四环素、氯霉素及其他制剂是敏感的。

原发性与软组织感染或菌血症有关的种类——弧菌 V 虽然弧菌 V 仅代表自然界发现的弧菌种类中极小的一部分(在一项研究中大西洋海岸分离株仅有 4%)，但它却是美国严重弧菌感染最重要的原因(来自路易斯安娜州的一项研究报道：0.8/100000 人)。弧菌 V 先前包含在弧菌 P 中，因其发酵乳糖能力及引起的临床综合征的不同于 1970 年而得以鉴别出。如同大多数弧菌那样，此菌在温暖的夏季繁殖，它的生长需盐性环境，但适宜的盐浓度应低于弧菌 P 及弧菌 A 所需浓度(可高至 8%，最适宜者为 1%)。人类感染一般发生于 5 月至 10 月的海岸地区，而且常累及 40 岁以上的男性。弧菌 V 常明显地与两个不同综合征有关：原发性败血症，典型地发生于先前有肝病的病人；原发性伤口感染，常发生于无合并症的病人。一些作者认为此病原体可引起胃肠炎，但证据尚不足。

弧菌 V 在动物模型中有明显侵袭性。它具有一系列毒性特征，包括一种抗吞噬的荚膜，血清耐药性，细胞毒素/溶血素(病原体的 Kanagawa 呈阳性)，胶原

诺卡菌喉炎、气管炎和支气管炎比肺炎少见得多。病变在主气道经常表现为单个结节或肉芽肿团块。曾有一些鼻窦炎的病例报道。

没有明显诺卡菌病患者的呼吸道分泌物中经常能够分离出诺卡菌。这些患者中绝大多数合并气道或实质异常的慢性肺病。

肺外播散 半数的肺诺卡菌病病例有肺外表现。在1/5的播散病例中，肺部病变并不明显。最常见的播散部位是脑。其他常见部位包括皮肤和支持结构、肾、骨和肌肉，但任何器官都可受累。曾有腹膜炎和心内膜炎的报道。肺外播散的典型表现是亚急性脓肿。少数肺外或中枢神经系统(CNS)的脓肿可形成瘘管并排出少量脓液。在一小部分肺炎或播散病变患者的血中可发现诺卡菌。

CNS感染时，脑脓肿通常在幕上，经常出现在多个部位，可以单发或多发(图165-1)。脑脓肿倾向于穿透到脑室或向外延伸入蛛网膜下腔。与其他类型的细菌性脑脓肿相比，本病的症状和体征从某种程度上说疼痛更轻或是无痛性的。脑膜炎少见，通常由邻近的脑脓肿播散而来。诺卡菌不易从脑脊液(CSF)中被复苏。

经皮接种引起的诺卡菌病 经皮接种诺卡菌引起的疾病通常表现以下三种形式之一：蜂窝织炎，淋巴皮肤综合征或放线足分枝菌病。蜂窝织炎一般在皮肤的可见裂口受土壤污染后1至3周出现。亚急性蜂窝织炎的病程为数日至数周，伴有疼痛、肿胀、红斑和局部温度增高。病变通常坚硬，无波动。疾病可发展从而累及深部肌肉、韧带、骨骼或关节。播散少见。N.asteroides在较寒冷的气候中常见，而N.brasiliensis在较温暖的气候中多见。



图165-1 右侧小脑的诺卡菌脓肿。
外观显示一个巨大脓肿和多发的子脓肿。

淋巴皮肤综合征在接种部位形成典型的脓皮病样病损，并伴有中心溃疡和脓性或蜂蜜色的引流物。皮下结节经常沿原发病变的引流淋巴管出现。淋巴管炎的形态与淋巴皮肤孢子丝菌病十分相似(第208章)。大多数淋巴皮肤综合征病例是由N.brasiliensis引起的。

放线足分枝菌病通常是以结节样肿胀起病，经常发生在创伤局部。典型病变部位是手和足部，但亦可累及后颈部、上背部、头和其他部位。结节最终破溃并很快出现多个瘘管，它们时有时无、此起彼伏。排出物呈浆液性或脓性，也可为血性，并经常含有菌丝团形成的0.1～2mm白色颗粒。病变沿筋膜缓慢地蔓延至受累区域邻近的皮肤、扦下组织和骨。经过数月或数年，受累部位可以有广泛的变形。累及软组织的病变仅有轻度疼痛，而影响骨、关节者疼痛程度较重。全身症状缺乏或轻微。放线足分枝菌病引起的感染播散罕见，且手和足部的病变通常只引起局部的功能障碍。头、颈、躯干部的病变可侵犯深部器官并引起严重的功能障碍或死亡。

角膜炎 诺卡菌属，通常为N.asteroids，是亚急性角膜炎的少见原因。感染通常发生于眼外伤之后。曾有泪腺诺卡菌感染的报道。疾病累及更深部的眼结构通常是播散的表现。

诊断

诊断的第一步是痰或脓液的检查，寻找弯曲、有分枝的、串珠状的革兰氏染色阳性丝状体，宽1μm长50μm。采用弱酸脱色的方法(如改良的Kinyoun法、Ziehl-Neelsen法和Fite-Faraco法)，则大多数诺卡菌在直接涂片上具有抗酸性。菌体通常可经银染着色。诺卡菌生长比较缓慢；菌落2周时才出现，直到4周才形成特征性的表现。几种血培养方式支持诺卡菌生长。血培养基富氧孵育4周及进行任意(blind)传代培养时可增加产量。诺卡菌的生长与其他常见病原体如此不同，所以实验室应保持警惕，当怀疑到诺卡菌时，应尽最大可能将其分离。由于诺卡菌是少数需氧微生物之一，用石蜡作为碳的来源，所以使用石蜡诱导(*baiting*)可有助于从混合培养中分离菌体。

肺炎病例的痰涂片经常为阴性。通常需要进行支气管镜检或肺分泌物吸引，除非可以通过其他更易达到的部位对病变组织进行取样。应避免经气管吸引，容易导致穿刺伤口周围组织的诺卡菌蜂窝织炎。

对于诺卡菌肺炎患者，应仔细追问病史并进行彻底体检以了解播散的可能性。应根据有提示意义的症状和体征继续进一步的诊断实验。若症状或体征提示脑部受累，应进行有和没有造影的头部 CT 和 MRI 检查。许多专家建议在所有肺或播散性病例中进行脑的影像学检查。

有临床指征时，应进行 CSF 或尿液的浓缩培养。放线足分枝菌病的病例，应在排出物中寻找颗粒。应对可疑的颗粒进行盐水洗涤，显微镜检，并进行培养。

有时从痰液或血液中分离出诺卡菌仅表示定殖、一过性感染或污染。在呼吸道定殖的典型病例，标本的革兰氏染色为阴性，培养仅间歇阳性。免疫抑制患者的阳性痰培养通常有意义。从无诺卡菌病表现的免疫功能正常的患者中分离出诺卡菌时，应对患者进行仔细观察而不治疗。宿主防御机制缺陷的患者，患诺卡菌病的危险性增加，通常使用抗微生物治疗。

用标准的生化实验很难将诺卡菌种彼此区分开来，从普通或重症患者分离的菌应送至相关实验室进行最后鉴定并进行药敏实验。药敏实验有助于鉴别种类，确定的临床价值较小，但有时可指导难治病例的治疗。

在体外，N.farcinica 株与绝大多数不同，通常对头孢类耐药，并且有 1/5 的病例对亚胺培南耐药。N.pseudobrasiliensis株经常表现对美满霉素或阿莫西林/克拉维酸耐药，而对环丙沙星或甲红霉素敏感。N.transvalensis对许多抗生素的耐药性增加，包括阿米卡星、妥布霉素、头孢噻肟、头孢曲松和阿莫西林/克拉维酸。N.nova 分离株的体外药敏试验对氨苄青霉素和红霉素敏感，但也成分性(constitutively)地产 β-内酰胺酶或可以出现在有 β-内酰胺类的环境中。

正在研究的诺卡菌感染的诊断实验，包括抗体实验、诺卡菌代谢产物和诺卡菌 DNA 检测。目前均尚未在临床使用。

治疗

磺胺类是治疗诺卡菌病的首选药物(表 165-1)。首先，应使用磺胺或磺胺异恶唑 6～8g/日，分四次服用。疾病控制以后，4g/日完成治疗。在难治病例，应监测磺胺水平并调整剂量以保持血清浓度在 100～150μg/ml 之间。磺胺甲基异恶唑(SMZ)与甲氧苄氨嘧啶(TMP)合用的作用与磺胺相当；有些专家认为合用可能更有效，但造成血液学毒性的危险更大。开始应每天分两次给予 10～20mg/kg 的 TMP 和 50～100mg/kg 的 SMZ。以后，每日剂量可分别降至 5mg/kg 和 25mg/kg。对磺胺过敏的患者，脱敏治疗通常可以保证这些便宜而有效的药物的持续使用。

美满霉素是公认的另一种可选择的口服药物，剂量 100～200mg，每日两次。其他四环素族通常无效。N. nova 感染可用红霉素(500～750mg，qid)和/或氨苄青霉素(1g，qid)治疗，但其他的诺卡菌种通常对这两种药物耐药。阿莫西林(500mg)与克拉维酸(125mg)合用，每日三次，对一些病例有效，但应避免在N.nova 引起的病例中使用，因为在这些病例中克拉维酸盐诱导β-内酰胺酶产生。氧氟沙星(400mg，Bid)和克拉霉素(500mg，Bid)都成功地治疗了一些病例。

阿米卡星，是确认的最好的不经胃肠道的药物，剂量 5～7.5mg/kg，Q12h。在肾功能减退或老年患者中要延长给药时间并监测血清水平。新的β-内酰胺类抗生素通常有效，包括头孢噻肟、头孢唑肟、头孢曲松和亚胺培南。但在某些由 N.farcinica 引起的病例中可能效果较差。

在接受免疫抑制治疗的患者，为了治疗基础疾病或预防移植排斥，如有必要应继续进行摄生疗法。在许多病例中，两种或更多种抗微生物药物被用来治疗诺卡菌病，经常是磺胺或美满霉素联用。但这种治疗是否比单一治疗更好还不清楚，而且联合治疗增加了毒性。

诺卡菌病的外科治疗与其他细菌性疾病相似。如果诊断不清、脓肿巨大并可以进入或对化学治疗无反应，就应对脓肿进行吸引、引流或切除。对于小的或无法进入的脓肿应进行药物治疗；在这些病例，应在 1 至 2 周内观察到临床的改善。即使影像学上的减轻经常滞后于临床改善，也应复查脑部的影像学以证实病变的消退。

诺卡放线足分枝菌病通常只需抗微生物治疗。在深部或病变广泛的病例，对严重受累组织的引流或切除有助于病变的愈合，但应尽可能保留结构和功能。

诺卡菌感染有复发的倾向(尤其是慢性肉芽肿病患者)，有必要进行长期的抗微生物治疗。如果疾病异常

广泛，或患者有免疫抑制，或对治疗反应缓慢，所采用的剂量就应超过表 165-1 中的推荐剂量。

肺部或 CNS 外的播散性诺卡菌病的死亡率小于 5%。CNS 疾病死亡率较高。治疗结束后应仔细随访患者至少 6 个月。任何有诺卡菌病和不明原因免疫抑制的儿童，都应进行检查以确定吞噬细胞呼吸爆发是否充分。

表 165-1 诺卡菌病的治疗

疾病	疗程	药物(每日剂量)[a]
肺或全身性		全身性治疗
宿主防御功能健全	6～12 个月	口服
宿主防御功能缺陷	12 个月[b]	1. 磺胺(6～8g)或甲氧苄氨嘧啶(10～20mg/kg)与磺胺甲基异恶唑(50～100mg/kg)合用
CNS 疾病	12 个月[c]	2. 美满霉素(200～400mg)
蜂窝织炎，淋巴皮肤综合征	2 个月	胃肠外
骨髓炎，关节炎，喉炎，鼻窦炎	4 个月	1. 阿米卡星(10～15mg/kg)
放线足分枝菌病	临床痊愈后 6～12 个月	2. 头孢噻肟(6g)，头孢唑肟(6g)，头孢曲松(2g)，亚胺培南(2g)
角膜炎	局部者：至外观愈合 全身性：至外观愈合后 2～4 个月	1. 磺胺滴眼液 2. 阿米卡星滴眼液 如上所列的全身治疗药

[a] 对每一类，选项按优先顺序排列。

[b] 在一些 AIDS 患者或慢性肉芽肿性疾病的患者，对肺或全身性疾病的治疗必须无限期/不确定地(indefinitely)延长。

[c] 若明显的 CNS 病变已切除，疗程可减至 6 个月。

参考文献

CHOUCINO C et al: Nocardial infections in bone marrow transplant recipients. Clin Infect Dis 23:1012, 1996

FILICE GA, NIEWOEHNER DE: Contribution of neutrophils and cell-mediated immunity to control of *Nocardia asteroides* in murine lungs. J Infect Dis 156: 113, 1987

———, SIMPSON GL: Management of *Nocardia* infections, in *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*, vol 5, JS Remington et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1984

KONTOYIANNIS DP et al: *Nocardia* bacteremia. Report of 4 cases and review of the literature. Medicine 77:255, 1998

MINAMOTO GY, SORDILLO EM: Disseminated nocardiosis a patient with AIDS: Diagnosis by blood and cerebrospinal fluid cultures. Clin In fect Dis 26:242, 1998

PALMER DL et al: Diagnostic and therapeutic considerations in *Nocardia asteroides* infection. Medicine 53:391, 1974

SATTERWHITE TK, WALLACE RJ JR: Primary cutaneous nocardiosis. JAMA 242:333, 1979

SMEGO RA Jr et al: Lymphocutaneous syndrome. A review of non-sporothrix causes. Medicine 78:38, 1999

TIGHT RR, BARTLETT MS: Actinomycetoma in the United States. Rev Infect Dis 3:1139, 1981

UTTAMCHANDANI RB et al: Nocardiosis in 30 patients with advanced human immunodeficiency virus infection: Clinical features and outcome. Clin Infect Dis 18:348, 1994

BERKEY P, BODEY GP: Nocardial infection in patients with neoplastic disease Rev Infect Dis 11:407, 1989

BROWN BA et al: Disseminated *Nocardia pesudobrasiliensis* infection in a patient with AIDS in Brazil. Clin Infect Dis 28:144, 1999

166 放线菌病

李湘燕 译

放线菌病(actinomycosis)是由厌氧菌或微需氧菌，主要是放线菌属引起的隐秘的渐进性感染，放线菌属主要寄居在口腔、大肠和阴道。而事实上，体内任何区域粘膜的破坏都会导致感染。放线菌病的临床表现变化万千；典型表现包括化脓灶，并且随着时间的推移逐渐被坚韧的纤维组织包裹。在一些病例中，化脓灶还可以有瘘管和窦道形成使之跨越自然的解剖界限而与周围组织相通。放线菌体内生长常呈团块状，称为谷粒或硫磺样颗粒。这种感染常被误认为肿瘤。在应用抗菌素之前，放线菌病很常见，而后急剧减少，虽然这种病是逐渐被认识的。放线菌病被称为“易

被误诊的疾病”，又有说法是“没有任何一种疾病像这样经常被有经验的内科医生误诊”。因此我们需要在诊断上对这种病提高警惕。充分认识整个疾病谱将有利于疾病的诊断和治疗，并且减少不必要的外科手术和疾病的发病率和死亡率。

致病原

放线菌病通常是由伊氏放线菌、A.naeslundii、A.odontolyticus、A.viscosus 感染所引起的。A.meyeri、A.gerencseriae、Propionibacterium propionicum 也是肯定但比较少见的致病菌。大多数放线菌病都是由多种细菌合并感染引起的，在感染的不同部位，放线共生放线杆菌、corrondens 艾肯菌、肠杆菌科和梭形杆菌属，类杆菌属、二氧化碳嗜纤维菌属、葡萄球菌和链球菌经常与放线菌同时被分离出来。这些菌种对放线菌病的发病机制的作用尚不太清楚。

在被诊断放线菌病的病人的临床标本中，越来越多的菌种被分离出来。虽然它们在疾病中的作用还不太清楚。A.europaeus、纽氏放线菌纽氏亚种、纽氏放线菌无硝亚种 A.radingae、A.Graevenitaii 和 A.turicensis 不太常见，但经常是机会致病菌。这些致病原所导致的典型放线菌病综合征的感染过程迄今为止还不太清楚。

流行病学

放线菌病的致病原都是正常口腔内菌群的成员，并且经常在支气管、胃肠道和女性生殖道中培养出来。感染通常伴随一生，仅在中间的数十年有一个发作高峰。男性感染的几率要高三倍，可能是与口腔卫生较差和/或受伤的几率较高有关。应用抗菌素后放线菌病的发病率减少的可能原因包括口腔卫生的改善和早期应用抗菌素治疗。那些不注意健康的人群毫无疑问是疾病的高危人群。

发病机制和病理

放线菌病发展的关键问题是粘膜屏障的破坏，从而使放线菌能够从它们寄居的口腔、下消化道和女性的泌尿生殖道侵入体内。局部感染，继而延伸，甚至(极少见)由血液向远端播散。初始的急性炎症反应紧接着伴随着特征性的慢性，隐匿期。病灶通常表现为单一或多个阶段并存。中央波动性的、包含中性粒细胞和硫磺样颗粒的脓腔是疾病诊断的关键(图 166-1)。脓腔的纤维壁被形象地称为“木栏”。反应性细菌和/或宿主因子还没有被确定。一旦定位后，放线菌病就以较慢的发展速度蔓延，甚至跨越组织界限。随着时间的推移，形成可以自动关闭或再开放的窦道，并延伸到皮肤、周围器官或骨头。这个独特的特点很像恶性肿瘤，因而很容易将二者混淆。

异物有利于感染的发生。常见的包括宫内避孕器(IUCDs)。另外，近来越来越多的报告显示放线菌病与艾滋病毒感染、器官移植和化疗有关。溃疡性粘膜感染(如:单纯疱疹或巨细胞病毒感染)和机体的免疫力异常都有利于感染的发展。

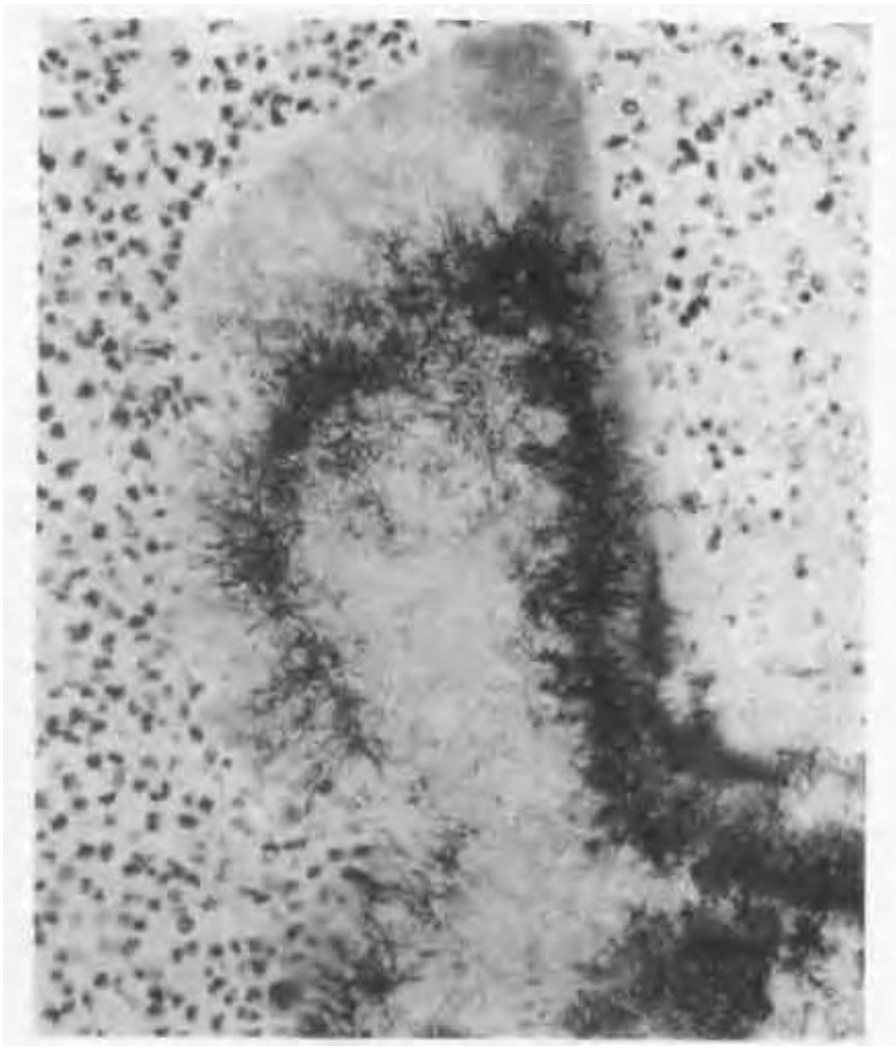


图 166-1 被炎性细胞包裹的放线菌硫磺样颗粒。
纤细的放线菌细丝被类似蛋白的嗜酸颗粒包裹(Slendore-Hoeppli 现象)。

临床表现

口腔、颈部及颜面疾病 放线菌病最常发生于口腔、颈部或颜面部，表现为软组织肿胀，脓肿或经常被误认为肿瘤的肿块。下颌角也经常被累及，但任何头颈部的肿块或反复感染均应考虑放线菌病的诊断。耳炎、筛窦炎、泪小管炎都可以出现。疼痛、发热和白细胞增多是常见表现。感染蔓延至颅骨、颈椎和胸椎是严重的并发症。

胸部疾病 胸部放线菌病的病程常常是隐匿和进展缓慢的，累及肺间质和/或胸膜腔。胸痛、发热和消瘦是常见症状。咳嗽、咳痰的性状多变。常见的影像学表现为肿块样病灶或肺炎。病变继续发展可以出现空洞形成和肺门淋巴结肿大。超过 50% 的病例出现胸膜肥厚、胸腔积液或脓胸。极少数病例可见到肺部的结节或支气管内膜病灶。放线菌病的肺部病灶逐渐发

展可以穿透肺叶间裂隙或胸膜，侵犯纵隔、邻近的骨头或胸壁，或通过窦道与之相连。如果没有上述表现，胸部放线菌病常被误认为肿瘤或肺炎，因为这更常见。

纵隔感染并不常见，通常是由胸部感染蔓延而来。但极少数情况是由于食道穿孔、创伤或由头颈部或腹部感染导致。纵隔和心脏结构可以有各种改变，因而可以有多种临床表现。单独的乳腺感染现在已经有报告。

腹部疾病 腹部放线菌病的诊断很困难。通常在一些刺激因素(如阑尾炎，憩室炎，消化道溃疡，异物致穿孔，肠道手术或宫内避孕器相关的盆腔疾病)出现后数月或数年才有临床症状。由于腹膜液体流动和/或原发病灶直接蔓延，腹部的任何器官、区域或空腔都可能被累及。病变常表现为脓肿或肿块，并与周围组织粘连，固定，从而被误认为肿瘤。在 CT 上可以看到密度不均的浸润性病变。病变进展可以有通向腹壁或肛周的窦道形成。腹部反复发作的感染或伤口和瘘管难以愈合(在没有炎症性肠病时)均提示放线菌病。

肝脏感染常表现为单个或多发的脓肿或肿块。单个病灶主要由隐秘病灶的血源传播而来。现代的影像学和经皮穿刺技术为该病诊断和治疗水平的提高提供了帮助。

泌尿生殖道的各个部分都可能被感染。肾脏感染通常表现为肾盂肾炎和/或肾脏或肾周脓肿。膀胱受累大多是由于盆腔感染蔓延所致，膀胱感染可能导致尿路梗阻或形成瘘管，与肠道、皮肤或子宫相连。

盆腔疾病 盆腔的放线菌病大多与宫内避孕器有关。当放置有宫内避孕器或近期才取出的病人有盆腔症状时，应考虑放线菌病，虽然这种危险性尚未被确定，并且看来比较小。宫内避孕器置入时间小于 1 年者发生放线菌病的可能性极小，但随着时间的延长，危险性逐渐增加。放线菌病可以在器具取出数月后出现症状。症状通常也是很隐匿的，常见症状包括发热，消瘦，腹痛，异常的阴道出血或分泌物。疾病的最早期多表现为子宫内膜炎，逐渐发展为盆腔内肿块或输卵管卵巢脓肿(图 166-2)。不幸的是，由于诊断经常被延误，当我们认识到该病时，类似恶性肿瘤或子宫内膜异位的“冰冻骨盆”已经形成。

有一个尚未确定的问题是从宫颈和子宫内膜的培养样本中分离出来或用免疫荧光测定的放线菌样微生物(ALOs)是否与宫内避孕器相关的感染有关，因为即使在放线菌病的活动期用巴氏涂片法也不能检测出放线菌样微生物。虽然宫内避孕器导致感染的危险性很小，但感染的后果却很严重。因此在获得大量数据资料之前，当检测出 ALOs 或免疫荧光阳性的微生物，并且症状无法解释时，应取出宫内避孕器，并且在除外其他疾病的情况下，按照早期盆腔放线菌病进行 14 天的经验治疗。当检测出 ALOs 或免疫荧光阳性的微生物，而病人无症状时，应对病人进行宣教并追踪观察，但不必取出避孕器。

中枢神经系统疾病 中枢神经系统的放线菌病很少见。常见表现为单发或多发的脑脓肿。脓肿在 CT 上表现为不规则的或结节样被厚壁包裹的环形增强病灶。其他表现如脑膜炎、硬膜外或硬膜下腔感染、海绵窦综合征也有报告。

肌肉骨骼疾病 放线菌病骨骼的感染通常是由邻近的软组织感染所致，但也可能与创伤(如下颌骨骨折)或血源播散有关。因为疾病发展很慢，所以新骨形成可以和骨质的破坏同时存在。四肢的感染很少见，大多是由创伤所致。皮肤、皮下组织、肌肉和骨骼(包括骨膜炎或急慢性骨髓炎)可以单独或合并受累。经常可以见到皮肤窦道形成。

播散性感染 某一部位感染的血源播散很少造成多个器官受累。肝脏和肺脏最常被累及，表现为类似恶性肿瘤转移的多发结节。临床表现隐匿，与疾病的程度不相符。

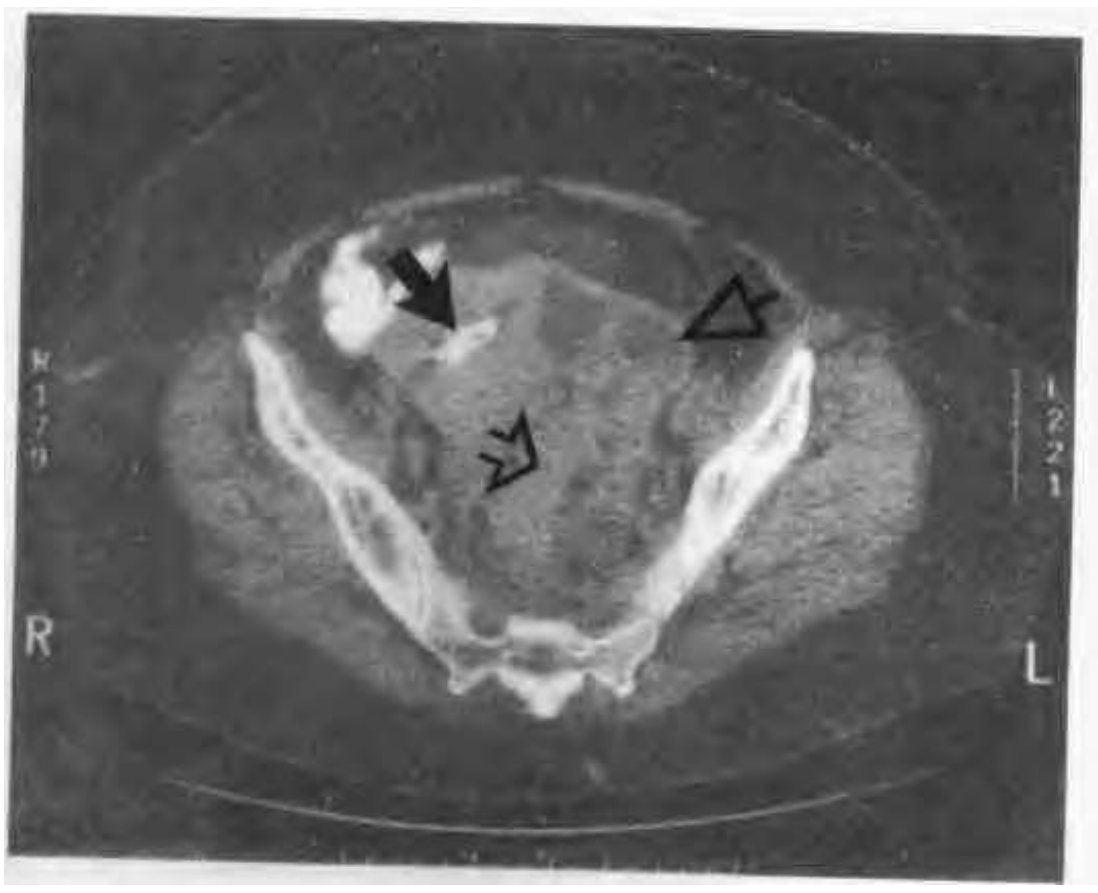


图 166-2 CT 显示盆腔放线菌病与宫内避孕器有关。
避孕器被纤维化的子宫内膜包裹(实心箭头所示)；还可以看到子宫内膜旁纤维化(开放箭头)和脓性区域(开放箭头)。

诊断

放线菌病的诊断很少被考虑到，尤其当其表现类似恶性肿瘤时。通常情况是，当外科做完广泛切除手术后，放线菌病才首先被病理科医生提及。由于单纯

内科治疗即可将放线菌病治愈，因此内科医生应该及时考虑到放线菌病，并用损伤最小的介入方法作出诊断，以避免不必要的外科手术。应用针吸和活检就可以成功地获得诊断所需的标本，如 CT 和超声引导下的针吸或活检。显微镜下发现硫磺样颗粒是最常见的获得诊断的证据，有时在窦道的分泌液或其他脓性分泌物中肉眼即可找到这种颗粒。虽然硫磺样颗粒是放线菌病的重要特征，但是这种颗粒也可以在足分枝菌病和葡萄状菌病中发现，但通过组织病理和微生物学检测可以很容易与放线菌病区分。只有少数病例可以用微生物学方法检测出放线菌，如果已用过抗菌素，则更加困难。因此为达到检测目的，应避免应用任何抗菌素。放线菌的初次分离需要约 5～7 天，但常常延长至 2～4 周。用免疫荧光方法检测伊氏放线菌、A. naeslundii 和 P. propionicum（由亚特兰大疾病防治中心提供）是很有意义的诊断方法。因为正常情况下这些细菌是口腔和生殖道的寄居菌群，所以如果在痰、支气管洗液和宫颈阴道分泌物中检测到，但没有硫磺样颗粒，诊断意义很小。放线菌还可以用适当的染色和培养方法在尿中检测到。

治疗

放线菌病需要大量长程的抗菌素治疗。虽然治疗应个体化，但对严重感染，合理有效的治疗方案是每天静脉用 1800～2400 万单位的青霉素治疗 2～6 周，随后口服青霉素或羟氨苄青霉素 6～12 个月。感染范围较小的病例，特别是那些仅累及口腔、头面部的感染，治疗的强度可以减小。如果治疗的强度超过了感染发展的程度，那么复发的危险性——放线菌感染的临床金标准——将被大大降低。该治疗原则对免疫受损的病人同样适用，虽然有艾滋病病人难治性感染的报告。目前已经得到肯定的抗菌素的经验用药见表 166-1。虽然在放线菌病中其他伴随细菌的作用尚不清楚，但多数分离后均发挥致病原的作用，因此在早期治疗方案中的抗菌谱应覆盖这些伴随菌种。目前有较多报告治疗有效的药物包括头孢三嗪、头孢唑肟、亚胺培南和环丙沙星。应避免应用的药物包括甲硝唑、氨基糖甙类、苯唑西林、双氯西林和头孢氨苄。

内外科联合治疗现在还被一些学者提倡。但是越来越多的文献支持单独内科治疗，即使是一些严重感染病例。可以用 CT 和核磁来监测病灶对治疗的反应。经皮穿刺引流是另一种治疗方法。如果涉及危险区域（如硬膜外腔，中枢神经系统），或正规内科治疗失败时，才考虑外科介入。

表 166-1 放线菌病的抗生素治疗：经验用药方案

药 物	剂 量
青霉素	1800～2400 万单位/天，静点，q4h
	1～2 克/天，口服，q6h
红霉素	2～4 克/天，静点，q6h
	1～2 克/天，口服，q6h
四环素	1～2 克/天，口服，q6h
多西环素	200mg/天，静点或口服，q12-24h
Minocyclin	200mg/天，静点或口服，q12h
克林霉素	2.7 克/天，静点，q8h
	1.2～1.8 克/天，口服，q6-8h

注：另外还需要包括针对伴随细菌的抗菌素。控制评估还没有进行治疗应根据感染的部位和程度而个体化。总的原则是，最大剂量抗菌素注射用药 2～6 周，然后继续口服治疗 6～12 个月，使治愈的可能性达到最大。

参考文献

FIORINO AS Intrauterine contraceptive device–associated actinomycotic abscess and *Actinomyces* detection on cervical smear Obstet Gynecol 87:142, 1996

GOODMAN HM, CENTENO BA Case records of the Massachusetts General Hospital, case 10-1992. N Engl J Med 326:692, 1992

RUSSO TA. Actinomycosis, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1999

SMEGO RA, FOGLIA G Actinomycosis Clin Infect Dis 26:1255, 1998

167 厌氧菌混合感染

李海潮 译

定义

厌氧菌是需要有还原氧才能生长的微生物，在含有 10% CO_2 条件下的固体培养基表面不能生长。相反，微需氧菌可以在 10% CO_2 的条件下或厌氧培养基上生长，在空气中含氧含量很少的情况下生长得最好，兼性厌氧菌在有氧或无氧的环境中均可生长。本章将论述非芽孢厌氧菌所致的感染。一般说来，与人类感染有关的厌氧菌是相对耐氧的。它们在有氧的条件下可以存活 72 小时，但这种条件下它们无法繁殖。更少的一部分致病性厌氧菌（正常菌群的一部分）只要接触到一点氧气，哪怕是低浓度的氧也会死掉。

非芽孢厌氧菌是人和动物粘膜表面正常菌群的组成部分。主要的生存场所包括口腔、下消化道、皮肤

副作用相对少见，发生在0.5%～10%的病例中，主要为良性反应，例如胃肠道不耐受、皮疹、眩晕和头痛。然而，许多严重的副反应已有报道，包括意识错乱、发作性癫痫、间质性肾炎、皮肤血管炎和急性肾衰。

分枝杆菌对氟喹诺酮能很快产生耐药性。其分子基础复杂，仅仅一些菌株表现出DNA螺旋酶A亚单位(gyrA基因)的错义性突变。抗氟喹诺酮的结核分枝杆菌日益受到关注：最近纽约报道了22例这样的病例。喹诺酮的抗结核治疗应限制于那些多重耐药或者不能耐受一线药物的病人。

麻风病(Hansen病)

目前麻风病的治疗仍然困难，特别是在发展中国家，其原因包括：疗程长，高费用，药物供给不充分，药物副作用多，病原对药物耐受性高，决定疾病治疗终点的难度大，以及难以进行药物敏感性试验(M.leprae在体外仍然不能生长)。虽然有许多药物对M.leprae有活性，但是只有四种药物在治疗麻风病上得到治疗效验，即氨苯砜(dapsone)、利福平、氯苯吩嗪(clofazimine)和乙硫异烟胺(ethioniamide)。

利福平是治疗麻风病的最有效的药物。该药对M.leprae有明显的杀菌作用，减少病人组织中的细菌数量比任何其他药物都快。氨苯砜是治疗麻风病的第二号药物。其主要作用是抑制细菌叶酸合成。氯苯吩嗪对M.leprae的杀菌作用弱。其主要是用于治疗耐氨苯砜的麻风病，可以减轻红斑结节性麻风病(ENL)的严重程度。乙硫异烟胺(250mg/d)还没有得到FDA的许可用于治疗麻风病，但在美国它可与利福平(600mg/d)合用来治疗对氨苯砜耐药的麻风病病人，该病人不能接受氯苯吩嗪的皮肤色素脱失的副作用。

非结核性分枝杆菌

尽管非结核性分枝杆菌比结核性分枝杆菌较少致病，但前者可引起肺、皮肤、骨和关节、淋巴结和软组织感染，而且在免疫妥协病人可致播散性感染，包括AIDS病人。M. avium-intracellular(细胞内鸟肿分枝杆菌,MAI)和堪萨斯分枝杆菌是非结核性分枝杆菌性肺部感染的两个最常见的病因。超过40%的艾滋病病人由于MAI招致疾病播散。

克拉霉素(clarithromycin)和阿齐霉素(azithromycin)是治疗MAI感染最有效的药物。克拉霉素是一与红霉素作用机制类似的大环内酯类药物。但克拉霉素吸收好，胃肠道副作用少而轻，病人易耐受。该药在组织和组织液中分布性好，在巨噬细胞中浓度高。由于克拉霉素的突变性耐药，其应该与其他药物联合应用，如乙胺丁醇、利福平或利福布丁。

阿齐霉素也属于大环内酯类药物。其比克拉霉素血浆水平低(通常≤0.5μg/ml)，但能在组织和巨噬细胞中达到高浓度，并且有较长的半衰期，提示该药能用于间歇治疗。常用剂量是250～500mg/d，肾衰病人不必改变药物剂量。最常见的副作用是胃肠道症状和可逆转的听力丧失。该药对于肺部和播散性MAI疾病的治疗作用似乎不如克拉霉素。两药有交叉耐药，耐药机制相同。

一线抗结核药对MAI作用小。目前MAI的治疗仍有争议，主要是因为缺乏临床对照实验。

对于堪萨斯分枝杆菌肺部感染，目前ATS推荐异烟肼(300mg)、利福平(600mg)和乙胺丁醇(15mg/kg)每日治疗，共18～24个月。大多数抗结核药对堪萨斯分枝杆菌有活性，除外吡嗪酰胺。

快速生长性分枝杆菌 M.fortuitum、M.abscesus和M.chelonae可致80%以上的快速生长性分枝杆菌性临床疾病。此类杆菌对抗结核药不敏感，除外丁胺卡那霉素(amikacin)。克拉霉素的出现明显改变了对该类菌感染的治疗途径，该药在血浓度≤4μg/ml下几乎能抑制所有的快速生长性分枝杆菌，除外20%的M. fortuitum和大多数M. smegmatis。其他有效药物包括丁胺卡那霉素、头孢西丁和强力霉素(doxycycline)、亚胺培南(impenem)。

参考文献

ALANGADEN GJ, LERNER SA: The clinical use of fluoroquinolones for the treatment of mycobacterial disease. Clin Infect Dis 25.1213, 1997

ALCAIDE F et al: Role of *embB* in natural and acquired resistance to ethambutol in mycobacteria. Antimicrob Agents Chemother 41:2270, 1997

BROGDEN RN, FITTON A: Rifabutin: A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 47:983, 1994

KEUNG A et al: Single and multiple dose pharmacokinetics of rifapentine in man: Part II Int J Tuberc Lung Dis 3:437, 1999

MCEVOY GK (ed): *AHFS Drug Information 1999*. Bethesda, MD, American Society of Health-System Pharmacists, 1999, pp 464–502

MUSSER JM: Antimicrobial agent resistance in mycobacteria Molecular genetic insights. Clin Microbiol Rev 8:496, 1995

NOLAN CM et al: Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: A 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. JAMA 281:1014, 1999

SREEVATSAN S et al: Mutations associated with pyrazinamide resistance in *pncA* of *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms. Antimicrob Agents Chemother 41:636, 1997

WALLACE RJ JR et al: American Thoracic Society statement: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J. Respir Crit Care Med* 156: S1, 1997

WHO EXPERT COMMITTEE ON LEPROSY. *Seventh report. Geneva, World Health Organization*, 1998, Technical Report Series, No. 874

169 李海潮 译

结 核

定义

结核(tuberculosis)是人类感染中最古老的疾病之一，其病原菌属于结核分枝杆菌系列。结核最常累及肺脏，约有1/3以上的患者还会累及其他的器官。如果治疗得当，由敏感致病菌所致的结核几乎百分之百都可以治愈。如果不治疗，则一半以上的患者在5年之内死亡。结核通常是通过肺结核患者咳出的微滴核空气传播。

致病因素

分枝杆菌属于分枝杆菌属，放线菌种。在结核分枝杆菌系列的人类致病菌中，最常见和最重要的就是结核分枝杆菌。该系列还包括牛型分枝杆菌(曾经是通过未消毒牛奶传播的结核的重要原因，现在只占发展中国家结核病病因中的一小部分)、非洲分枝杆菌(从西非和中非的一小部分病例中分离到)和小分枝杆菌("vole"杆菌，关系密切但是很少遇到)。

结核杆菌是一种棒状，无荚膜的细小需氧菌，大小约0.5～3μm。分枝杆菌，包括结核分枝杆菌不易着色，革兰氏染色呈中性。但是，一旦着色则不会被酸化乙醇脱色，因此，又称抗酸杆菌(AFB)，这种特点可用于识别结核杆菌。抗酸的主要原因是结核杆菌含有高浓度的分枝菌酸，长链交叉连接的脂肪酸以及其他的细胞壁脂质。具有一些抗酸特性的其他非结核菌的微生物包括：努卡菌、红球菌、军团菌(L. micdadei)、等孢子球虫和隐球菌。在分枝杆菌的细胞壁中，脂质(如分枝菌酸)和阿拉伯半乳聚糖以及糖肽连接在一起。这种结果使得细胞壁的通透性非常小，因此许多抗生素都不能发挥作用。分枝杆菌细胞壁中的另外一种分于脂阿拉伯(lipoarabinomannan)参与微生物-宿主间的相互作用，使得细菌容易在巨噬细胞内存活。结核分枝杆菌特有的一些蛋白质包含在结素的纯化蛋白衍生物(PPD)中，结素是从高热消毒的浓缩的肉汤培养基过滤出来的、非种属特异性分子的沉淀。结核杆菌全部基因组序列中包含4000多个基因，G-C含量很高。大部分基因编码参与脂质合成和分解的酶类，以及可能决定抗原变异的富含的蛋白。

流行病学

根据WHO90年代末期的报告，在每年350万～400万的新的结核病例(肺结核和肺外结核)中，90%来自于发展中国家。但是，由于在许多国家的计划中，病例的检出水平低，以及报告不完全，所报病例只是全部病例的一部分。据估计，1997年新增的结核患者为800万，95%来自于亚洲(500万)、非洲(160万)、中东(60万)和拉丁美洲(40万)的发展中国家。估计1997年死于结核人数为200万，98%在发展中国家。

从80年代中期开始，在许多工业化国家，结核病的病例受到关注，从持续下降到保持稳定甚至开始增加。这种现象开始出现在美国，后来很快在许多欧洲国家都发生了类似的变化。从1986—1992美国结核病例再度增加的原因有多个方面：来自于结核病高发国家的移民；HIV感染；耐多药结核(MDR)——至少耐异烟肼和利福平的耐多药结核的出现；以及贫穷、无家可归和药物滥用等社会问题。在有些地区(如纽约)，公共健康体系的恶化和结核管理机构的撤消也是情况恶化的原因之一。随着强化结核控制计划的实施，结核病例从1993年开始下降。到1998年，美国共报告结核病患者18361例(6.8/10万)。疾病预防和控制中心(CDC)报告，和1992年高峰时期相比，下降了31%。

在美国，结核在欧洲后裔的年轻人中少见，他们在过去的数十年中很少接触结核杆菌。相反，由于过去接触结核的危险度较高，在白种人的老年人中结核感染的发病率较高，发生活动性结核的病例数也在增加。结核还是美国HIV感染者、移民人群和下层和边缘人群中的青年人的好发疾病。同样，在欧洲来自于高流行国家移民中的结核病也成为公众健康的重要问题。

在非洲和亚洲的发展中国家，过去数十年中结核的流行趋势并不十分清楚。在有可靠记载的非洲国家，伴随着HIV流行的增加，在近十年中结核病增加了2倍以上。年轻人结核分枝杆菌感染人数的上升在多数发展中国家增加了活动性结核的发生率。如果不能加强结核的控制，从现在到2020年结核病在全球范围内将以每年40%的幅度递增。

从接触到感染，结核杆菌最常见的传播方式是肺结核患者通过咳嗽、打喷嚏和讲话等形成气溶胶形式的微滴核传播给其他人。小的微滴核会很快干燥；最小的微滴核(直径<5～10μm)可以在空气中悬浮数小

时，如果吸入则可直接进入到终末气道。每次咳嗽可以有3000个左右的感染核。过去感染结核的奶牛分泌的含有牛型分枝杆菌的生牛奶是重要的感染源。通过其他途径传播的结核杆菌，如皮肤或胎盘等少见，没有流行病学的意义。

结核患者的接触史、接触的强度和时间、患者的感染程度以及接触时的共同环境都是传播的重要影响因素。几例对密切接触患者的研究显示，痰中有抗酸杆菌的患者在感染的传播中起着至关重要的作用。这些患者常常有肺部空洞或呼吸道结核(支气管内膜或咽部结核)，咳出痰中可以有多达10^5/ml的抗酸杆菌。痰涂片阴性/培养阳性的患者传染性较少，痰培养阴性或肺外结核患者基本不传染。拥挤在一个通风很差的房间里是结核杆菌传播的最重要因素，因为这增加了同患者接触的强度。

总之，结核感染的危险主要取决于外源性因素。据估计在结核高度流行的国家因为诊断和治疗的延迟，一个结核杆菌阳性的患者可以感染20个人。

从感染到发病，与结核杆菌的传染不同，传染后是否发生感染主要取决于内源性的因素，如个体对结核自身的敏感性以及细胞免疫的功能水平。结核直接感染后出现的疾病称为原发性结核，常见于四岁以内的小孩。虽然本型疾病可能很严重或者发生播散，但是常常不会传染，如果稍大以后感染结核则累及免疫系统的机会明显增加，至少是短暂的。结核感染后的大部分人将在感染后1年到2年内发生结核。但是休眠菌在重新活动并引起继发性(原发后)结核前可以存在数年的时间，而继发性肺结核常常有传染性。总体说来，约有10%感染结核杆菌的患者最后发展成活动性肺结核，原先感染患者的再感染在结核传播率高的地区很常见，进一步促进了结核的发生。分子分型和结核杆菌株的比较显示，在美国内陆城市有1/3的活动性结核是由于近期的传染，而不是潜伏感染的复燃。

年龄是感染后疾病危险性的重要的决定因素。在感染人群中，青年人的发病率最高；原因尚不清楚。女性发病的高峰年龄为25～34岁。在这个年龄段女性患者发生结核的比例高于男性，而在老年人则相反。老年人因为免疫功能的衰退和存在其他的疾病，疾病的危险性增加。

有多种疾病有利于活动性结核的发生。感染人群中发生结核最危险的因素是合并HIV感染，因为细胞免疫功能受到抑制。潜伏结核发展为活动性结核的危险与患者免疫抑制的程度密切相关。在一组感染HIV、PPD试验阳性的患者，每100人年的结核发病数为2.6～13.3，取决于CD4+的细胞数。HIV感染患者发生结核的危险要远远高于非HIV感染的人。其他发生结核感染的危险因素还有矽肺；淋巴瘤、门血病和其他恶性肿瘤；1型糖尿病；免疫抑制剂治疗，包括器官移植者的治疗；和营养不良相关的情况，包括胃切除和空肠旁路手术。最后，陈旧的自愈的纤维性结核病灶是活动性结核高危因素。

疾病的自然病史

在化疗时代以前多个国家的研究表明，未经过治疗的结核常常是致命性的。1/3的患者在确诊后1年内去世，1/2的患者在5年内去世。痰涂片阳性患者的5年死亡率为65%。在5年时还存活的患者60%自愈，其余的仍然在排菌。

有效化疗的介入极大地改变了结核的自然病程。如果治疗恰当，治愈率会很高。但是不恰当地使用抗结核药物虽然能减少结核的发病率，但是可以导致慢性感染人数的增加，且常常是耐药菌。

发病机制和免疫

宿主和结核杆菌的相互作用在吸入感染患者排出的含有结核杆菌的液滴核的时候就已经开始了。大多数吸入的结核杆菌沉积在上呼吸道，被纤毛粘膜细胞排出，一部分(通常少于10%)进入到肺泡中。在肺泡中被非特异激活的巨噬细胞对结核杆菌进行吞噬。分枝杆菌侵入巨噬细胞可能部分是由于经细菌C3b的调理作用后C2a和细胞壁的结合，并被巨噬细胞所识别。巨噬细胞的杀菌活性和细菌毒力(部分地与细菌脂质含量丰富的细胞壁和糖脂被膜有关，两者都耐受补体和吞噬细胞的自由基)之间的平衡决定了细胞吞噬后的反应。入侵的细胞数量同样重要。

已经确定了与结核分枝杆菌毒力有关的几个基因。katG编码过氧化氢酶，其是一种可阻止氧化反应的酶；rpoV是几种基因开始转录的主要δ因子。这两种基因缺乏将导致毒力丧失。erp基因编码复制所需要的一种蛋白，也与细菌的毒力有关。在1994—1996年德克萨斯和田纳西两个县的结核爆发显示了高毒力株的影响。在这次爆发流行中记录到传染性增强，因而发病率增加，并且小鼠体内的菌株增殖速度快。

几组观察提示基因在耐受抗结核杆菌感染开始的非免疫因素中起作用。这种耐受作用表现在不同群体对结核感染的敏感程度不同。在小鼠，Nramp1(自然耐

受相关性巨噬细胞蛋白1)基因起着调节对结核杆菌耐受/敏感的作用。在人类定位于常染色体2q的NRAMO1可能决定了是否对结核的感染敏感。在西非的研究发现，具有NRAMP1基因的两个多态性(INT4和3'UTR)的异卵双胞胎感染结核的危险性明显增加，提示敏感性等位基因是显性基因(susceptibility allele behaves as dominant)。

在宿主-细菌相互作用的初始阶段，宿主的巨噬细胞通过产生蛋白溶解酶和细胞因子或杆菌开始增殖。如果细菌增殖很快就可以杀灭巨噬细胞，并发生溶解。溶解的巨噬细胞通过释放不同的趋化因子使血液中尚未活化的单核细胞到达病灶，并吞噬细菌。感染的开始阶段常常没有症状。

感染后2~4周，宿主出现了2个针对结核杆菌的反应：组织破坏反应和巨噬细胞活化反应。组织破坏反应是对不同细菌抗原产生的迟发性过敏反应(DTH)；可以破坏含有增殖细菌的未活化的巨噬细胞。巨噬细胞活化反应是细胞介导的具有杀灭和吞噬结核杆菌的巨噬细胞活化。虽然这两种反应都可以抑制结核杆菌的生长，但是这两种反应之间的平衡将决定随后出现的结核的形式。

随着特异性免疫反应的出现和大量活化的巨噬细胞在原发病灶周围的聚集，就形成了肉芽肿(结核结节)。这些病灶中包含淋巴细胞和活化的巨噬细胞，如上皮样细胞和巨细胞。开始只有新出现的组织坏死反应可以限制巨噬细胞内细菌的增殖。这种由不同细菌产物介导的反应不但破坏巨噬细胞，还会在病灶的中心产生早期的凝固样坏死。虽然结核杆菌可以存活，但是在这种坏死的环境中，由于氧分压低以及pH低，细菌的增殖将受到抑制。在这种情况下，有些病灶将通过纤维化或钙化而愈合，而其他的将继续进展。

细胞介导的免疫反应在早期阶段至关重要。在大多数感染者，被巨噬细胞处理过的细菌抗原刺激T淋巴细胞释放淋巴因子，这些淋巴因子进一步激活巨噬细胞。这些活化的巨噬细胞聚集在病灶中央，并有效地抑制了结核杆菌而不引起组织破坏。在病灶的中心部分，坏死的组织类似于软奶酪(干酪样坏死)。即使发生愈合，在巨噬细胞或坏死物质内仍然可以见到休眠细菌存在数年，甚至伴随患者一生。这些肺实质和肺门淋巴结的“愈合病灶”以后可以发生钙化(Ranke complex)。

在少数患者，巨噬细胞激活反应较弱，结核杆菌的增殖只能受到强化的DTH反应的抑制，将发生组织坏死。病灶有逐渐扩大的趋势，周围的组织逐渐被破坏。在病灶中央，干酪样物质发生液化。支气管壁和血管也受到侵犯和破坏，并形成空洞。含有大量结核菌的液化的干酪样物质通过支气管排出体外。在空洞内结核杆菌繁殖良好，可以通过咳出的痰液播散到气道和环境中。

在感染的初期，细菌通过巨噬细胞传播到局部的淋巴结中，并从那里广泛地播散到许多的器官和组织。虽然大多数的病灶倾向愈合，但是有一些播散的病灶也将发生和肺内病变类似的经过。在自然免疫力低下的幼儿，血行播散会导致致命性的粟粒性结核或结核性脑膜炎。

细胞免疫已证实对结核杆菌的感染具有部分的保护作用，而体液免疫没有明确的保护作用。有两种细胞非常重要：巨噬细胞直接吞噬结核杆菌，T细胞(主要是CD4+细胞)通过产生淋巴因子起到保护作用。

感染结核杆菌后肺泡巨噬细胞分泌多种细胞因子：IL-1导致发热；IL-6导致高球蛋白血症；TNF-α参与杀灭结核菌、肉芽肿形成和一系列全身反应，如发热和体重下降等。巨噬细胞是抗原处理和递呈给T细胞的重要细胞；结果出现CD4+细胞增殖，这对宿主抵抗结核杆菌非常重要。在HIV感染者由于CD4+T细胞数量和质量方面的缺陷而不能抑制结核杆菌的增殖。活化的CD4+细胞产生TH1型细胞因子，并参与MHC-II型限制的对结核杆菌感染细胞的杀伤。TH1CD4+细胞产生γ干扰素(IFN-γ)和IL-2促进细胞介导的免疫。TH-2细胞产生IL-4、IL-5和IL-10促进细胞免疫。这些不同因子间的相互作用和交叉调节决定了宿主的反应。细胞因子在促进细胞内杀灭结核杆菌中的作用尚未完全阐明。IFN-γ可引起NO释放，TNF-α似乎也很重要。最后，其他细胞如自然杀伤细胞(NK细胞)、“双阴性细胞”CD4-CD8-和γ/δ T细胞在保护性免疫反应中的作用尚不清楚。

结核杆菌含有不同的蛋白抗原。一些在细胞浆中和细胞壁上；一些则被分泌出来。用活的分泌蛋白的分枝杆菌对动物进行免疫接种后，动物出现保护性免疫反应，研究发现分泌性的抗原对于诱发T细胞的反应十分重要。具有保护作用的抗原是30-kDa(85B)和ESAT-6。保护性免疫反应可能是对多种大量的不同类型的细菌抗原的反应。

针对结核杆菌的DTH和免疫反应同时发生。该反应是PPD皮试的基础，而PPD皮试是目前唯一可以可靠反映无症状结核患者的试验。PPD反应的细胞学机制

上要和原先致敏的 CD4 + 细胞有关，该细胞被趋化到皮试部位。在那里 T 细胞进行增殖并分泌细胞因子。

1891 年 Robert Koch 在一个浓缩的液体培养基中发现了结核杆菌的成分。后来该成分被命名为“旧结核菌素”(OT)。开始时认为该成分有助于结核的治疗(后来被否定)。不久发现当 OT 被注入结核患者的皮下时可以诱发皮肤反应。1932 年 Seibert 和 Munday 通过硫化氨沉淀法纯化了该种物质。纯化物是一个有活性的蛋白片段，称做结核菌素 PPD。但是由于构成复杂多变，PPD 难以进行标化。1941 年 Seibert 和 Glenn 开发出的 PPD-S 被选做国际标准。以后，WHO 和 UNICEF 提议对 PPD 进行大规模的批量生产，命名为 RT23，并使其有了广泛的应用。PPD 最大的缺陷在于缺乏分枝杆菌的种特异性，原因在于该产品中有着大量的蛋白在不同种的分枝杆菌内高度保守。

虽然 DTH 与保护性免疫有关(PPD 阳性患者比 PPD 阴性患者对新的结核菌的敏感性低)，但是不能保证可以防止结核杆菌的活化。实际上，严重的活动性结核常常有着强烈的阳性皮试反应。

临床表现

结核分为肺内结核和肺外结核。在认识到 HIV 感染以前，80% 以上的患者为肺部感染。但是 2/3 的 HIV 患者同时有肺内和肺外结核或单独的肺外结核。

肺结核

肺结核分为原发性和继发性。

原发性肺结核　原发性肺结核是由于首次感染结核杆菌所致。在结核病高发地区，该种类型的肺结核常常发生于中叶和下叶。感染后病灶常常见于肺脏周边，并伴有肺门和支气管旁淋巴结肿大，后者可能在胸片上发现不了。大多数病例可以自行愈合，遗留有小的钙化结节(Ghon 病灶)。

在免疫功能受损的儿童和成人，如营养不良或 HIV 感染，原发性肺结核可以很快进展为临床疾病。初发的病灶体积变大并可能通过不同的途径进展。胸腔积液常见，是结核杆菌从邻近的胸膜下病灶穿透到胸膜腔中所致。在严重病例，原发部位迅速增大，中央出现坏死，出现急性空洞(进展期原发性肺结核)。在小儿肺实质中结核杆菌通过淋巴管播散，几乎无一例外地伴有肺门或纵隔淋巴结肿大。肿大的淋巴结可以压迫支气管引起阻塞，出现肺段或肺叶的塌陷。部分阻塞可以造成阻塞性肺气肿，还可以出现支气管扩张。血源性播散常见，并且常常没有症状，可以引起更为严重的原发性结核感染。从肺部病灶或淋巴结来源的结核菌进入到血流中，播散到不同的器官并形成肉芽肿。虽然常常自行愈合，但是免疫功能受损的患者(如 HIV 感染或麻疹恢复期)可以发生粟粒性肺结核和/或结核性脑膜炎。

原发后结核　也称为成人型、再燃或继发性肺结核，继发性肺结核源于内源性潜伏感染的重新活动，常常局限于肺尖和上叶后段，该部位氧浓度高，适宜于分枝杆菌的生长。另外，下叶背段也常常受累。肺实质病变的范围差别很大，从小的浸润到大空洞。空洞形成后，液化的坏死物排出到气道内在肺组织中形成卫星病灶，然后再出现新的空洞。肺段或肺叶的大范围病变相互融合产生结核性肺炎。有报道 1/3 以上的未经治疗的患者在发病后数周或数月内死于严重的肺结核，其余的患者或是自愈或是进展为慢性进行性消耗过程。在这种情况下，有些肺部病灶发生纤维化或钙化，但是其他部分的空洞可以持续存在。慢性病患者持续向环境中排菌。大多数患者对治疗有反应，在数周内出现退热、咳嗽减轻、体重增加和全身症状改善。

在疾病的早期阶段，症状和体征常常是非特异性的和隐匿的，主要有发热和盗汗、体重下降、厌食、不适和虚弱。但是，在绝大多数病例将出现咳嗽，开始为干咳，以后出现咳脓痰。常常可以见到痰中带血丝。大咯血是由于空洞壁上裸露的血管破裂所致。但是，咯血也可以是空洞内扩张血管破裂(Rasmussen 动脉瘤)或来源于旧的空洞内形成的曲菌球。胸膜性胸痛见于胸膜下病变或是因为持续咳嗽造成的肌肉牵拉损伤。病变广泛者还可能出现呼吸困难，有时甚至出现 ARDS。

体检发现对肺结核的诊断帮助不大。许多患者的胸部体检常常没有异常发现，有些患者的病变部位可以听到吸气相的水泡音，在咳嗽后更明显。有时因为支气管的部分狭窄可以听到干性啰音，或是在大空洞部位听到典型的空瓮音。全身症状包括发热(常常为间断的低热)和衰弱。在有些患者可以见到苍白和杵状指。最常见的血液检查所见为轻度贫血和白细胞增加。有报道可以发生抗利尿激素分泌不当(SIADH)，导致低钠血症。

肺外结核

按顺序排列，结核最常累及的部位是淋巴结、胸膜、泌尿生殖道、骨关节、脑膜和腹膜。但是所有的器官都有可能被累及。因为 HIV 感染者的血行播散，现在肺外结核远比过去常见。

淋巴结结核(结核性淋巴结炎) 是最常见的肺外结核(文献报道超过 25%)，在 HIV 感染者尤其常见。在美国，儿童和妇女(尤其是非白种人)非常容易罹患。淋巴结核表现为淋巴结的无痛性肿大，最常见的部位是颈部和锁骨上。淋巴结在疾病早期常常是分散的，但是可以出现炎症并形成排出干酪样物质的窦道。全身症状常常只见于 HIV 感染者，可以伴有或不伴肺部病变。诊断需要细针吸引或手术活检。AFB 见于 50% 以上的患者，培养的阳性率达 70% ~ 80%，组织病理可见肉芽肿病灶。在 HIV 感染者常常不能见到肉芽肿。鉴别诊断包括其他的感染以及肿瘤，如淋巴瘤或转移瘤(第 63 章)。

胸膜结核 病变累及胸膜在原发性肺结核常见，是由于少数结核菌穿透到胸膜腔所致。根据反应严重程度不同，积液量可以是少量的，不被注意，并自行缓解，或是大量胸腔积液引起发热、胸膜痛和呼吸困难。体检所见为胸腔积液的体征：叩诊呈浊音，呼吸音消失。胸片可以发现胸腔积液，不到 1/3 的胸片可以见到肺实质病变。胸腔穿刺可以确定积液的性质。积液为草绿色，有时呈血性；性质为渗出液，蛋白含量大于血浆的 50%，糖含量减少，pH 通常 < 7.2，可以见到 WBC(常常为 500 ~ 2500/ml)。早期以中性粒细胞为主，以后则是以单核细胞为主。间皮细胞数量很少或缺乏。直接涂片很少见到 AFB，但是约有 1/3 的患者培养阳性。诊断常常需要进行胸膜针活检，70%的患者可以发现肉芽肿病变和/或培养呈阳性。胸膜结核对化疗反应良好，也可以自愈。

结核性脓胸是肺结核的一个少见的并发症。常常是由于空洞破裂，大量的结核杆菌进入到胸膜腔中，或是由于肺部病变造成了支气管胸膜瘘所致。胸片显示有气液平的脓气胸。积液呈脓性、粘稠，含有大量的淋巴细胞。胸腔积液涂片镜检时抗酸染色以及胸水的培养常常呈阳性。通常需要外科手术引流结合化疗进行治疗。结核性脓胸可以引起严重的胸膜纤维化和限制性肺病。

上呼吸道结核 几乎都是空洞性肺结核的并发症，可以侵犯咽、喉和会厌。症状除慢性咳嗽外，还有声嘶和吞咽困难。临床发现取决于感染的部位，喉镜检查可以发现溃疡。痰涂片抗酸染色常常为阳性。有的病例可能需要活检才能诊断。肿瘤的表现和结核非常类似，但常常是无痛性的。

泌尿生殖道结核 占肺外结核的 15%，可以累及泌尿生殖道的任何部分，病因通常是原发感染所致的血源性播散。局部症状突出。尿频、排尿困难、血尿和侧腹痛常见。但是患者也可能没有症状直到肾脏出现严重破坏时才被发现。90%以上的患者尿检异常，为脓尿和血尿。脓尿酸化后培养(酸性尿)阴性要怀疑结核的可能。静脉肾盂造影有助于诊断。可能见到钙化和输尿管狭窄。晨尿三次培养对于 90%的患者可以确诊。严重的输尿管狭窄可以造成肾盂积水和肾脏损害。

女性的生殖道结核远远多于男性。在女性病变可以侵犯输卵管和子宫内膜造成不育、小腹部痛和月经失调。诊断需要活检或扩张和刮宫术获得标本的培养。在男性结核的好发部位是附睾，常常引起有轻微压痛的包块，外瘘管；也可以发生睾丸炎和前列腺炎。半数的生殖道结核同时合并泌尿道结核。泌尿生殖道结核对化疗反应良好。

骨结核 在美国骨关节结核占肺外结核的 10%。骨关节结核的病因为血行播散的结核灶的再燃(reactivation)或是来源于邻近脊椎旁淋巴结的播散。承重关节(脊柱、髋关节和膝关节——按顺序)最常受累。脊柱结核(Pott 病或结核性脊柱炎)常常累及连续的两个或以上的椎体。在儿童上部胸椎是最常见的病变部位，而下部胸椎和上腰椎是成人的好发部位。病变从椎体的上前方和下方到达邻近的椎体，并破坏椎间盘。在疾病的进展期，椎体的塌陷导致脊柱后凸(驼背)。还可以形成椎旁“寒性”脓肿。在脊柱上部，脓肿可以突出胸壁形成包块；在脊柱下部，脓肿可以侵犯腹股沟韧带或表现为腰肌脓肿。CT 或 MRI 可以显示病变的特征并提示病因，鉴别诊断包括其他感染或肿瘤。脓肿的穿刺吸引或骨活检可以证实结核的病因，因为培养常常为阳性，组织学表现非常典型。截瘫是脊柱结核的一个极其严重的并发症，是由于脓肿或病变压迫了脊髓所致。巨大脓肿造成的截瘫是急症，需要进行脓肿的引流。髋关节的结核可以引起疼痛和跛行；膝关节结核可以引起疼痛、肿胀，有时引起创伤。如果没有及时诊断，关节可能会受到破坏。骨结核对化疗有反应，但是严重的病例需要手术。

结核性脑膜炎和结核瘤 中枢神经系统结核占肺外结核的 5%。常见于小儿，也见于成人，尤其是 HIV

上的病例集中于少数几个国家：如印度、中国、缅甸、印尼、巴西、尼日利亚。在流行区，麻风的分布很不均衡，高发区紧邻低发区或不发病区。在巴西，大多数病例发生在亚马逊河盆地，而在墨西哥麻风多局限于西部地区。除了外来移民，在美国、加拿大、欧洲西北部麻风患者很少见。在美国约有4000位麻风患者，据报告每年有100～200个新发患者，他们多为来自墨西哥、东南亚、菲律宾及加勒比海，现居住在加利福尼亚、得克萨斯州、纽约、夏威夷等地的移民。

麻风的全球流行情况很难估测，因为在许多麻风高发区医疗及公共卫生基础措施严重缺乏。据估测被感染人数为1500000～8000000。估测的低限仅包括未完成化疗的患者，不包括身心受累的患者以及可能复发或导致某种免疫反应的麻风病患者。估测的高限包括感染可能已经治愈和许多没有出现与麻风相关的肢体变形或致残的患者。尽管世界范围的麻风流行病学统计数字有争议，但大家普遍认为每年新发病人数稳定，约为600000人。

麻风多发生于穷人及农村居民。也许由于麻风的潜伏期较长，目前认为它可能与艾滋病关系不大　大多数人对麻风具有天然免疫力，接触麻风后不发病。麻风高发年龄为20～30岁，在最严重的一型——瘤型麻风中，男性发病数为女性的2倍，儿童发病少见。在不同的国家类型麻风的发生率(见下文)差别较大，其原因可能部分为遗传因素。已知瘤型及结核样型麻风均与特定HLA相关(见下文)。在印度及非洲90%的麻风病例为结核样型；在东南亚50%为瘤型，50%为结核样型；在墨西哥90%为瘤型。

传播　麻风杆菌主要感染人类致病，但在得克萨斯州及路易斯安那州，15%的九带犰狳被麻风杆菌感染，接触犰狳偶可导致人类感染。在麻风杆菌的静脉内接种试验中，60%的犰狳发生严重的播散性肝、脾、淋巴结及皮肤感染，这些试验动物为麻风的实验室研究及临床研究提供了大量的麻风杆菌。

麻风的传播途径尚不明了，可能为多途径，目前认为鼻腔分泌物感染、接触被污染的土壤甚至带菌昆虫均有可能是主要的传染源。悬浮的麻风杆菌能引起免疫抑制小鼠感染，未治疗的瘤型麻风患者的一个喷嚏含有大于10^{10}个AFB。而且在麻风流行区，无麻风感染迹象的居民以及与瘤型麻风患者接触的19%的医务人员鼻腔中存在抗麻风杆菌IgA抗体，经PCR证实存在麻风杆菌基因片段。

以下几点线索提示麻风能经土壤传播。(1)在印度等流行国家，麻风主要发生在农村而不是城市　(2)在流行区域的土壤中已证实有麻风的代谢产物。(3)真皮的直接接种，如文身时可传播麻风；儿童麻风的好发部位为臀部及大腿。这些均提示通过污染土壤的微量接种可传播麻风。

麻风以昆虫为媒介进行传播的证据为麻风病院附近的臭虫和蚊子经常携带着麻风杆菌，而且通过试验感染上麻风的蚊子能使老鼠感染。一般认为皮肤接触不是麻风传播的重要途径。

在麻风流行区约50%的患者发病前有与麻风感染者(通常为家庭成员)密切接触史，但在非流行区只有10%的麻风患者发病前有明确的接触史，此原因不明。而且与瘤型麻风患者生活接触后最终发生麻风的可能性在流行区约为10%，而在非流行区仅为1%，与结核样型麻风患者接触后感染率非常低。治疗麻风患者的医护人员及患者的同事没有感染麻风的危险。

临床、组织学及免疫学谱

临床症状出现前的潜伏期为2～40年不等，通常为5～7年。麻风的临床表现为一疾病谱，并有相应的病理及免疫学表现。疾病谱从一端极性的结核样型(TT)、偏结核样型的界线类(BT)、偏瘤型的界线类(BL)，到另一端极性的瘤型麻风(LL)，这与疾病临床表现从局限到泛发、细菌量由少到多和机体对麻风杆菌的特异性细胞免疫力逐渐丧失的演变相对应。患者在临床疾病谱中所处的位置在很大程度上决定了其预后、并发症、反应状态及所需的化疗强度。

结核样型麻风　为疾病谱中最轻的一种，包括TT及BT两型。通常情况下，这类麻风的临床症状仅局限于皮肤及外周神经。结核样型麻风的初发皮损通常为边界清楚的色素减退斑，伴有感觉减退，随后皮疹向外周扩大，边缘隆起呈漩涡状。皮损中央逐渐萎缩变薄。充分发展的皮损明显麻木，汗腺、毛囊等附属器丧失，最后表现为一块至数块不对称分布的、色素减退的、麻木性、无瘙痒感、境界清楚的斑片，常有红色隆起的边缘(图170-1)。结核样型麻风的皮损直径自一至数厘米不等，通常干燥无汗，有鳞屑　结核样型麻风患者可有不对称的外周神经肿大。

在人类疾病中出现外周神经肿大的只有麻风与另一种少见的遗传性神经疾患。从小的手指神经到锁骨前神经，麻风患者的任何外周神经都能肿大，但最常受累的为尺神经、耳后神经、腓神经及胫骨后神经，出现所支配区域的感觉减退及肌肉病变。有时结核样



图 170-1 结核样型麻风的皮损：境界清楚的色素减退斑，有红色、隆起的边缘。

型麻风只出现神经干受累而没有皮疹，称为神经麻风。TT 型麻风可以自然消退，不出现麻风反应(见下文"反应状态")。BT 型麻风不会自然消退，可出现 1 型麻风反应，不出现麻风性结节性红斑(erythema nodosum leprosum,ENL)。在印度及非洲，TT 型麻风最常见，在东南亚，TT 型麻风少见，而 BT 型麻风多见。

组织病理显示 TT 型麻风的表皮可以受累，而其他类型麻风的表皮及真皮浅层均不受累，病变局限于真皮深层。HE 染色时 TT 及 BT 型麻风表现为境界清楚的非干酪样肉芽肿，有多数淋巴细胞及 Langhans 巨细胞。结核样型麻风中，T 细胞浸润神经束膜，明显破坏 Schwann 细胞及轴突，导致神经外膜纤维化，神经内膜被上皮肉芽肿替代，偶有干酪样坏死。AFB 通常缺乏或量很少。T 细胞对真皮神经的侵犯和破坏是麻风的病理特点。

结核样型麻风患者血循环中的淋巴细胞容易识别麻风分枝杆菌及其结构蛋白，麻风菌素试验阳性(见下文"诊断")。在结核样型麻风的皮损中 T 辅助细胞亚群 $CD^{4+}:CD^{8+}$ 为 2:1，T_H1 家族的前炎性细胞因子如白介素-2、γ-干扰素及白介素-12 等的 mRNA 含量丰富，相比之下，白介素-4、白介素-5 及白介素-10 的 mRNA 含量少。

瘤型麻风 麻风疾病谱中较严重的一端为瘤型麻风，包括 LL 及 BL。瘤型麻风的初发皮损为肤色或淡红色的丘疹或结节，单个皮疹渐增至直径 2cm 大小，新的丘疹和结节不断出现，并可互相融合。随后患者出现对称分布的皮色结节、隆起斑块及弥漫性的真皮浸润，皮损累及面部时出现狮面。晚期表现为眉毛和睫毛脱落(最初仅为眉毛的侧缘，见彩图 IID-56)，耳垂下坠，皮肤干燥脱屑，特别是足部皮肤。一种特殊的瘤型麻风，几乎只出现在墨西哥西部及加勒比海，该型麻风无肉眼可见的皮损，只有弥漫性的真皮浸润及明显肥厚，称之为弥漫性麻风瘤病。瘤型麻风中细菌浸润比结核样型更具有隐蔽性，侵犯更广泛，因此神经肿大及损伤广泛对称。瘤型麻风患者具有对称性肢端末梢神经病变，易出现对称性神经干增粗，亦可累及上呼吸道、眼前房和睾丸，引起相应的症状及体征。

瘤型麻风的病理改变局限于真皮，特别是影响真皮附属器。其病理特征为真皮有大量空泡化细胞，即泡沫细胞。除瘤型麻风外，泡沫细胞仅见于脂质沉积类疾病(lipid-storage disorders)。脂肪染色时这些泡沫强阳性，并可见大量的麻风杆菌，这与细胞壁脂质以及麻风杆菌特异的 PGL-1 有关。瘤型麻风的真皮几乎没有淋巴细胞及巨细胞，亦无肉芽肿。瘤型麻风的皮肤中细菌量多达 10^9，它们常聚集成堆。在外周神经，它们最初侵犯 Schwann 细胞，导致泡沫状变性的髓鞘形成以及轴突变性，随后发生 Wallerian 变性。另外，麻风杆菌大量存在于循环血液中以及除肺及中枢神经系统以外的所有器官，但病人并不出现发热，无主要器官功能受累。与 LL 相比，BL 真皮中淋巴细胞较多，AFB 及泡沫细胞较少。

未治疗的瘤型麻风患者的淋巴细胞通常不能识别麻风杆菌及其蛋白质成分，麻风菌素试验阴性(见下述"诊断"章节)。保护性细胞免疫力的缺失似乎具有抗原特异性，因为患者通常对机会感染、肿瘤、艾滋病没有易感性，并保持对白色念珠菌、毛癣菌、腮腺炎病毒、破伤风类毒素，甚至纯化的结核菌素的迟发性超敏反应。麻风杆菌特异的无反应性经过有效的化疗，有时可以逆转。在 LL 组织中 T 淋巴细胞亚群 CD8:CD4 为 2:1，且证实 T_H2 类细胞因子占优势，白介素-4、白介素-5 和白介素-10 的 mRNA 含量丰富，白介素-2、γ-干扰素、白介素-12 的 mRNA 含量低微。在瘤型麻风皮损中注射 γ-干扰素或白介素-2 能使 AFB 减少，并使瘤型麻风的组织学表现转化为结核样型，因此细胞因子可能介导保护性的组织反应。瘤型麻风患者的吞噬细胞功能没有缺陷，外周血单核细胞的杀菌能力和对 γ-干扰素的反应能力均正常。

LL 和 BL 患者均可发生 2 型麻风反应(ENL;见下述"反应状态")，但只有 BL 患者能发生 1 型麻风反应，LL 患者则不能。

反应状态 麻风反应包括几种常见的免疫介导的炎症反应状态，它使发病率大大升高。某些麻风反应出现于麻风确诊及正规化疗之前，这些促使患者就医

并确诊。其他麻风反应发生于化疗开始后，在这一种情况下，患者常对正规治疗丧失信心，误以为病情恶化。应该对可能发生这类反应的患者事先作出解释，向其描述将出现的临床症状，以确保其具有继续治疗的信心。

1型麻风反应(降级和逆向反应) 这些反应出现于几乎半数的界线类麻风患者，不出现于极型麻风患者，表现为原有的斑片、丘疹和斑块出现典型的炎症反应，有时出现新的皮疹及神经炎，在少数情况下可出现发热，通常为低热。在此过程中，最常受累的神经干为肘部的尺神经，可出现疼痛及触痛。神经受累患者如果不立即使用糖皮质激素治疗(见下文)，24小时内将出现不可逆转的神经损伤，最具有代表性的表现为腓神经受累时出现足下垂。

1型麻风反应如果出现于正规化疗前则称之为降级反应(downgrading reaction)，组织学表现更倾向于瘤型。如果出现于开始治疗后则称之为逆向反应(reversal reaction)，组织学表现倾向于结核样型。逆向反应常出现在治疗开始后的最初几月或几年，也可以出现于数年以后。

水肿是1型麻风反应最具有特征性的细微镜下变化，它的诊断主要依据临床。逆向反应以T_H1型细胞因子占优势，CD4+辅助细胞浸润，γ-干扰素和白介素-2水平升高。另外1型麻风反应与大量的T细胞携带的麻风杆菌特征性的γ/∂受体相关。

1型麻风反应最好应用糖皮质类固醇激素治疗，如强的松，初始量为40~60mg/天，当炎症消退时，缓慢减量，激素治疗需持续至少3个月，以免复发。由于糖皮质激素治疗过长有多种副作用，其适应证应严格限于以下情况：皮疹炎症反应强烈，可能引发溃疡时；当皮损位于面部等美容重要部位时；出现神经炎时。不符合以上标准的轻中度的麻风反应可顺其自然，禁止使用糖皮质激素。酞胺哌啶酮(反应停，thalidomide)对1型麻风反应无效。氯苯吩嗪(200~300mg/天)疗效不肯定，远不及糖皮质激素。

2型麻风反应 (ENL) ENL仅发生于麻风疾病谱近瘤端的麻风，累及近50%的该组患者。ENL有时可出现在麻风确诊及治疗开始前，这可提示麻风的诊断，但90%的ENL出现在常规化疗后2年内。ENL最常见的特点为成批出现的疼痛性的红斑丘疹，几天至一周自然消退，但可复发，伴有不适及明显发热。神经炎、淋巴腺炎、眼色素膜炎、睾丸炎、肾小球肾炎等也可出现，还可发生贫血、白细胞增多、肝功能异常，特别是转氨酶升高。对某个特定的患者而言ENL可只出现一批，也可表现为慢性复发。成批的ENL可症状轻微，也可症状严重而皮疹广泛，偶尔可导致死亡。

ENL丘疹的皮肤病理表现为血管炎或脂膜炎，有时可有多数淋巴细胞浸润，但其特征性表现为同时出现多形核白细胞。

已证实在ENL患者的外周血中肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor，TNF)升高，可能TNF在ENL的病理生理中起主要作用。由于其T_H2优势的细胞因子以及高水平的白介素-6、白介素-8，目前认为ENL是免疫复合物沉积的结果。但ENL的表皮细胞上HLA Dr框架抗原的表达——这为迟发型超敏反应的标志，以及ENL患者白介素-2和γ-干扰素的水平高于极性瘤型麻风患者的证据，均提示ENL还有其他的病理机制。

ENL治疗需个体化。若ENL轻微，无发热或其他器官受累，偶尔成批出现少量的皮肤丘疹，使用退热剂即可。如果皮疹较多，有发热不适和其他组织受累，1~2周的糖皮质激素治疗(起始剂量为40~60mg/天)通常有效。不管治疗与否，单个炎性丘疹持续时间不超过一周。治疗成功的标准为无新皮疹出现，其他系统症状及体征消失。两疗程的皮质类固醇激素治疗后，如果ENL仍复发并持续不退，则要用酞胺哌啶酮治疗，每晚服100~300mg，具体剂量根据ENL初发时的严重程度而定。因为在怀孕早期给予甚至单剂量的酞胺哌啶酮都能引起严重的出生缺陷，如海豹肢症等，所以在美国对育龄妇女使用该药严格限制，并需签知情同意书，服药前需作妊娠试验排除怀孕，并需采用避孕措施。酞胺哌啶酮对ENL有特效，但作用机制尚不完全清楚，可能与它降低TNF水平、减少IgM合成、减慢多形核白细胞的趋化有关。ENL反应控制后，低剂量的酞胺哌啶酮，每晚50~200mg，能有效预防ENL复发。高剂量的氯苯吩嗪，每晚300mg，对ENL有一定疗效，能适度减少控制ENL所需的激素量。

Lucio现象 这种少见的反应仅见于居住在加勒比海及墨西哥并具有播散性瘤型麻风瘤病皮疹的患者，他们大多没有经过治疗。这些患者出现复发性的、成批的、边界清楚的大溃疡，好发部位为四肢末端，也可泛发全身。皮疹泛发时，可继发感染及败血症，危及生命。特征性的组织病理学表现为表皮及真皮浅层的缺血性坏死，血管内皮细胞中有大量的AFB寄生，真皮深层的大血管内皮细胞增生及血栓形成。与ENL一样，Lucio反应也可能由免疫复合物介导。糖皮质激素及酞胺哌啶酮均对Lucio现象无效，必须采用有效的

溃疡局部治疗及全身抗菌治疗。溃疡倾向于慢性经过，难以愈合，在严重的病例，换血疗法(exchange transfusion)可能有效。

神经脓肿 各种类型的麻风，特别是 BT 型，可发生神经脓肿，最常见为尺神经。它使邻近的皮肤出现蜂窝织炎样表现。此时，受累神经肿胀，触痛明显。虽然糖皮质激素能减轻炎症，但必须迅速进行手术减压以避免不可逆的后遗症。

并发症 肢体 麻风患者神经损害后导致的感觉迟钝及肌肉病变是引起肢端并发症的主要原因。感觉迟钝影响精细触觉、痛觉及温觉受体，但通常不影响体位及振动 最常受累的神经干为肘部的尺神经，尺神经受累可导致第 4、5 指的爪形改变，受累手背的骨间肌肉萎缩，相应区域感觉丧失。正中神经受累可减弱大拇指的抗力及握力。桡神经受累虽然在麻风患者中少见，但可引起腕下垂。肌腱移位手术可恢复手的功能，但手术需在抗菌治疗 6 个月且急性神经炎发作停止后才能进行。

足底溃疡，特别是跖骨头部位的溃疡，可能为麻风神经病变最常见的并发症。足底溃疡可继发感染，引起相邻组织的蜂窝织炎及骨髓炎。由于正常足底脂肪垫的重要功能及完整性丧失，一旦初始溃疡形成，就会经常出现复发性溃疡，足垫由薄而弹性较差的纤维疤痕组织替代。足底溃疡的治疗方法包括对坏死及破坏组织行清创术；禁止足部承重；可使用一种全接触式模型(total-contact cast)或卧床休息；有效治疗继发感染，最常见的为金黄色葡萄球菌感染，溃疡愈合后需限制行走，特别是在最初几周，以后可逐渐缓慢地增加行走量。为预防溃疡复发，可使用加厚鞋或有特殊鞋垫的定制鞋。

腓神经麻痹可继发于麻风本身或某种麻风反应，它导致部分或完全足下垂，导致足底表面压力不均衡，产生溃疡。鞋内的简单非金属支架对足下垂有帮助，肌腱移位手术可纠正足下垂。少数情况下，麻风也能导致 Charcot 关节，尤其在足及踝部。

麻风患者指趾末端的缺损可由于感觉迟钝、创伤、继发感染所致，有时可出现严重的溶骨现象。近年来，由于麻风患者在烹调及工作时对指趾末端细心保护以及对麻风的早期治疗，指趾末端缺损的发生频率显著下降，严重程度明显减轻。

鼻 在瘤型麻风中，麻风杆菌对鼻粘膜的侵犯可导致鼻部慢性充血、鼻衄。生理盐水滴鼻剂可缓解这些症状。长期未治的瘤型麻风可进一步导致鼻软骨破坏，引起鞍鼻及嗅觉缺失，这在抗菌素前时代更常见。鼻部重建手术能显著改善美容缺陷。

眼 由于颅神经麻痹所致的兔眼及角膜感觉迟钝可加重麻风患者的病情，导致创伤、继发感染、角膜溃疡(不治疗时)及角膜混浊。当患者出现眼部症状时白天用滴眼液，晚上使用眼膏可保护眼睛以避免类似的并发症。麻风杆菌可侵入 LL 患者的眼前房，ENL 可引起葡萄膜炎，最终导致白内障和青光眼，所以在发展中国家，麻风为致盲的一个主要原因。用眼部裂隙灯检查 LL 型患者常能显示“角膜玻璃球”(corneal beading)，这代表麻风杆菌球。

睾丸 麻风杆菌侵犯睾丸，而 ENL 可引起睾丸炎。所以男性瘤型麻风患者经常出现轻重不一的睾丸功能障碍，黄体生成素和卵泡刺激素升高，睾丸激素降低，85%的 LL 患者以及 25%的 BL 患者射精不能或精液缺乏。LL 患者可出现阳痿或不育。睾丸激素替代疗法有时对阳痿有效。

淀粉样变 继发性的淀粉样变为 LL 型麻风及 ENL 的并发症，它在抗菌素时代较少发生。这种并发症可导致肝肾功能特别是肾功能异常。

诊断

麻风最常出现特征性的皮疹及组织病理变化，所以当来自麻风流行区的患者出现上述的皮疹或神经病变时，必须做病理活检确诊。结核样型麻风，最好在活动的皮损边缘取活检，因为外观正常的皮肤无特征性的病理改变。瘤型麻风的结节、斑块和硬化区是活检的理想部位，但外观正常皮肤的活检也能作出大致诊断。瘤型麻风与弥漫性高球蛋白血症有关，可导致血清学试验假阳性，如 VDRL、RA、ANA 等，引起误诊。有时结核样型麻风不出现：(1)皮疹典型，(2)感觉减退，(3)有肉芽肿等特征性表现，而只有非特异的淋巴细胞浸润。在这种情况下，三个特征性表现中，出现两个就够诊断标准。提倡对麻风“过诊断”(over-diagnosis)，以免漏诊，延误治疗。

抗 PGL-1 的 IgM 抗体在未治疗的瘤型麻风患者中 95%阳性，经有效治疗后滴度下降，但在未治疗的结核样型麻风患者中(由于其缺乏 AFB，结核样型麻风为最难确诊的一类麻风)，阳性率仅为 60%。而且，在流行区，暴露于麻风但没有临床症状的个体，可具有抗 PGL-1 的抗体。所以在结核样型麻风，PGL-1 的血清学几乎没有诊断价值。加热灭活的麻风杆菌(麻风菌素)一直作为一种皮试试剂，它可引起结核样型麻风患者

及非麻风个体的阳性反应，而瘤型麻风患者反应阴性，因此它几乎同样不具有诊断价值。麻风皮损的 PCR 在 LL 型及 BL 型麻风中阳性，50% 的结核样型麻风阴性，所以 PCR 几乎没有诊断价值。

与麻风皮疹相似，需鉴别的疾病包括结节病、利什曼病、寻常狼疮、淋巴瘤、梅毒、雅司、环状肉芽肿及其他引起色素减退的疾病。结节病可引起神经周围炎，但真皮神经内真正的肉芽肿形成对麻风有病理诊断意义。瘤型麻风患者的痰液中可检出 AFB，易误诊为肺结核。

治疗

有效药物 对麻风杆菌有确切疗效的药物包括氨苯砜 50 ~ 100mg/天，氯苯吩嗪 50 ~ 100mg/天；100mg 3 次/周或 300mg/月，利福平 600mg/天或 600mg/月。这些药物中只有利福平是杀菌剂。砜类药(叶酸拮抗剂)中最重要的是氨苯砜，它是最先发现对麻风有效的药物，目前仍是治疗麻风的主流药物。砜类药物治疗后，皮疹消退，麻风杆菌数量减少。尽管氨苯砜主要起抑菌作用，但单药治疗(monotherapy)仅导致 10% 因耐药复发。经过 18 年以上的治疗及而后的停药，仅有另外 10% 的患者复发，产生新的无自觉症状的发亮的组织样(histoid)结节。氨苯砜安全、廉价，但葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺失的患者用氨苯砜治疗可出现严重的溶血，那些没有葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺失的患者可出现红细胞存活率下降及血红蛋白数下降，平均下降 1g/dl。氨苯砜有时可引起过敏性皮炎，偶可出现砜类药综合征，如高热、贫血、剥脱性皮炎、单核细胞增多症等，这使氨苯砜的使用受到一定的限制。利福平可诱导微粒体酶，如糖皮质激素或口服避孕药与利福平同时服用时，有必要增加它们的剂量。浅色皮肤的麻风患者出于美容方面的考虑，常不能接受氯苯吩嗪治疗，因为氯苯吩嗪可引起皮肤异常的红黑颜色，尤其在皮疹部位更为突出，使患者在社交场合易暴露身份。

在动物模型及临床试验中对麻风杆菌有效的其他抗菌素包括：乙硫异烟胺/丙硫异烟胺；氨基甙类如链霉素、卡那霉素、阿米卡星(而非庆大霉素或妥布霉素)；二甲胺四环素；克拉霉素以及几种氟喹诺酮类药物特别是氟嗪酸(ofloxacine)。二甲胺四环素、克拉霉素及氟嗪酸似乎是仅次于利福平的麻风杆菌杀菌药，但这些药物还没有广泛用于麻风的治疗。

治疗方案的选择 对麻风患者需根据其临床及病理特点进行个体化抗菌治疗。结核样型麻风患者带菌量少，且患者具有保护性的细胞免疫反应，是易于治疗的一类麻风，经过适当的化疗肯定能被治愈。相反，瘤型麻风的带菌量比任何其他细菌性疾病的带菌量高，相关 T 细胞功能的缺乏使瘤型麻风患者需延长化疗期，甚至需终身化疗。所以治疗前对麻风仔细分类是重要的。在发达国家，虽然各型麻风的临床经验有限，但皮肤活检所需的条件完全具备，易于病理确诊。在发展中国家麻风的临床经验很多，但在麻风患者的治疗与整体医疗服务相结合方面存在缺陷。另外，皮肤病理不够普及，在此条件下，皮肤组织液涂片对诊断有益，但在很多地区皮肤组织液涂片的标本制作及诊断所需的条件也可能缺乏。

以下因素不利于麻风的合理治疗：

1. 不治疗，结核样型麻风可自然痊愈，延长的氨苯砜单药治疗(甚至对于 LL 型麻风)，治愈率为 80%。

2. 结核样型麻风，治疗前皮损中通常找不到细菌，所以治疗效果没有客观的评价指标。而且尽管治疗得当，TT 特别是 BT 的皮疹通常消退较少或不完全，而麻风复发和晚期的 1 型麻风反应常难以区别。

3. LL 型麻风患者经过延长的强化治疗后有活性的麻风杆菌仍持续存在，该菌是否有引起临床症状复发的倾向尚不肯定。因为含有利福平的化疗方案终止后，LL 型麻风的复发通常在 7 ~ 10 年才开始，因此需要长时间的随访，以便评价临床使用效果。

4. 尽管原发的麻风杆菌对氨苯砜耐药非常少见，但通常推荐多药联合治疗，至少对于瘤型麻风患者如此。在抗菌药物的最佳组合、剂量及疗程方面，只有极少量的动物实验及临床试验资料。

在 1982 年，世界卫生组织(WHO)推荐了“控制麻风的化疗方案”，该推荐方案紧接在长程氨苯砜单药治疗麻风的相对成功及氨苯砜耐药的报告之后。下列因素使麻风治疗更加复杂，如在最流行区麻风的治疗手段缺乏，病人和治疗方案的实施者对许多麻风患者需要终身治疗的原方案灰心丧气。WHO 第一次描述了各类麻风治疗的明确疗程，假使在发展中国家每天使用利福平治疗的费用太高而不能支付，则鼓励每月服用一次利福平，作为多药联合化疗的一部分。

随后的几年，WHO 的推荐方案被广泛实施。治疗所需的疗程，特别是瘤型麻风治疗所需的疗程日益缩短。出于治疗目的，WHO 将麻风分为少菌型及多菌型。最初将真皮中没有 AFB 的患者归类为少菌型，有 AFB 的患者归为多菌型。由于察觉到涂片方法在麻风分类中不可靠，目前规定如果患者具有 5 块或 5 块以上的皮疹属于多菌型，5 块以下的皮疹属于少菌型。对于少菌

巴结肿大是双侧的，可伴肛门和外阴硬下疳出现。直肠硬下疳导致直肠周围淋巴结肿大，宫颈和阴唇硬下疳导致髂骨或直肠周围淋巴结肿大。硬下疳一般在4～6周内愈合(2～12周)，但淋巴结肿大可持续数月。

二期梅毒 二期梅毒的多种多样的表现通常包括限局性或弥漫性对称性粘膜皮肤损害和泛发性无痛性淋巴结肿大。愈合中的初发硬下疳还存在于15%的患者。皮疹包括斑疹、丘疹、丘疹鳞屑，偶见脓疱性梅毒疹；常常一种以上皮疹同时存在。皮疹可以很稀少，约有25%的患有可辨别的二期梅毒皮疹的患者不知道他们有皮肤病表现。最初的皮疹是双侧对称性的，粉红或淡红色，不痒，散在，直径5～10mm的圆形斑，分布在躯干和四肢近端(见彩图IID-50)。数天或数周后，直径3～10mm的丘疹也出现了。这些皮损可以发展成同动脉内膜炎和血管周围单一核细胞浸润增加有关的坏死性损害(很像脓疱)，分布广泛，经常累及掌跖(见彩图IID-48)，也可见于面部和头皮。5%以上的病例有累及毛囊的微丘疹——毛囊性梅毒疹，可以导致斑片状脱发(斑秃)，包括头发、眉毛、胡须的脱落，进行性的动脉内膜炎症性阻塞和缺血引起的表浅的丘疹鳞屑(丘疹鳞屑性梅毒疹)，最终可以导致中心性坏死(脓疱性梅毒疹)。

在躯体温暖潮湿间擦部位，包括肛周、女阴、阴囊、大腿内侧、腋窝、乳房下皮肤，丘疹可扩大，糜烂，生成宽的潮湿的粉色或灰白色高度传染的损害称为扁平湿疣(见彩图IID-49)；10%的二期梅毒患者可以发生这些皮损。表浅的粘膜损害，称为粘膜斑，发生在10%～15%的患者中，可以累及唇、口腔粘膜、舌(图172-1)、腭、咽、外阴和阴道、阴茎龟头或包皮内侧。典型的粘膜斑是无痛性的银灰色糜烂面，周围有红晕。在复发性二期梅毒中，扁平湿疣是特别常见的，皮损倾向于不对称分布，但更有浸润性，很像晚期梅毒的皮损。这些特征可能反映了细胞免疫能力的增高。

躯体症状可同二期梅毒同时或之前出现，包括咽痛(15%～30%)、发热(5%～8%)、体重减轻(2%～20%)、不适(25%)、恶心(2%～10%)、头痛(10%)、假性脑膜炎(5%)。急性脑膜炎仅出现在1%～2%的病例中，但超过30%的病例有脑脊液的细胞数量和蛋白水平的升高。30%的病例在一期和二期梅毒期间可以从脑脊液中找到螺旋体；这种发现通常但不总是和其他脑脊液异常相关。

二期梅毒少见的合并症包括肝炎、肾病、胃肠道受累(肥厚性胃炎、斑片状直肠炎、溃疡性结肠炎、直肠乙状结肠肿块)、关节炎和骨膜炎。表明是二期梅毒的眼的表现包括其他疾病不能解释的瞳孔异常、视神经炎和色素性视网膜炎综合征、经典的虹膜炎(特别是肉芽肿性虹膜炎)或葡萄膜炎。二期梅毒的诊断常常在患者对激素治疗反应不好时才考虑。据报道有5%～10%的二期梅毒患者有前葡萄膜炎，可以从这些患者的房水中检测到螺旋体。梅毒性肝炎是通过不寻常的血清碱性磷酸酶水平异常升高和与病毒性肝炎不同的非特异性的组织病理学表现来鉴别的，包括多形核白细胞和淋巴细胞的中等浸润，一些肝细胞被破坏，无胆固醇血症、肾脏受累产生同急性肾病综合征相关(或很少相关的出血性肾小球肾炎)的蛋白尿，特征是上皮下电子致密物和肾小球免疫复合物沉积——这种表现说明为免疫复合物性肾小球肾炎。



图172-1 二期梅毒患者的舌粘膜斑。

潜伏梅毒 梅毒血清学检查阳性，但脑脊液检查正常，没有梅毒临床表现，诊断为潜伏梅毒。诊断通常是建立在有过一期或二期梅毒病史、有梅毒接触史或娩出过先天梅毒儿的基础上。以往的血清学阴性或有过梅毒或有接触史可以帮助考虑潜伏梅毒的病程。早期潜伏梅毒指的是感染后一年内，晚期潜伏梅毒(在未治疗的患者中为感染超过一年的)同感染复发相关的免疫力和再感染的抵抗力增加有关。在此期间仍可间断在血液中发现螺旋体。患有潜伏梅毒的孕妇可以传染子宫内的胎儿。更多的是，梅毒可以通过输入多年病程的潜伏梅毒患者的血液而被传染。以前认为未经治疗的潜伏梅毒患者有三个转归：1. 持续感染终生；2. 发展成晚期梅毒；3. 感染自行痊愈，血清学转阴。然而，现在很明显看到，不经治疗，敏感的螺旋体抗体检测很少转阴。大约70%未治疗的潜伏梅毒患者从来没有晚期梅毒的临床症状，但自行痊愈的发生是可

疑的。

晚期梅毒 慢性进行性炎症性疾病导致三期表现在梅毒致病早期就开始出现了，尽管这些表现可数年不出现临床症状。早期梅毒性主动脉炎在二期损害消退后不久即出现。梅毒早期有脑脊液异常的患者发生晚期神经病合并症的危险性最高。

无症状神经梅毒 中枢神经系统梅毒是包含了早期侵入的一个连续过程，常在感染后的最初数周或数月内出现，无症状性，最终可以或不发展成神经系统表现。传统上，无症状性神经梅毒的诊断是对于那些缺乏神经症状和体征，但脑脊液有异常，包括单一核细胞增多、蛋白浓度升高、VDRL(性病实验室玻片试验)有反应的患者做出的。这些异常可以在超过 1/4 未治疗的晚期潜伏梅毒患者中发现，正是这些患者被认为具有发生神经合并症的危险性。然而，在一期和二期梅毒患者中，苍白螺旋体可以从 40% 的患者脑脊液中被分离，甚至有些并无其他脑脊液异常。尽管在早期梅毒这些表现的治疗方案并不确切，但看起来可以得出结论，即使有这些表现的早期梅毒患者确实是无症状的神经梅毒，也应按神经梅毒去治疗。在未治疗的无症状神经梅毒患者中，可能进展为临床神经梅毒可能性的总体累积在头 10 年为 20%，且随时间延长而增高。最可能发生在那些脑脊液细胞增多和蛋白水平升高程度最大的患者上。未治疗的潜伏梅毒患者但脑脊液正常可能没有发展成神经梅毒的危险。

症状性神经梅毒 尽管混合表现是常见的，但症状性神经梅毒主要的临床表现包括脑膜、脑膜血管和脑实质梅毒。最后的一种包括了躯体轻瘫和脊髓痨。症状为脑膜梅毒表现常在感染后一年内发生，感染后 5～10 年为脑膜血管梅毒，感染后 20 年为躯体轻瘫，在 25～30 年为脊髓痨。然而，症状性神经梅毒，特别是抗生素发明以后，常表现为不典型症状，而是混合轻微型或不完全综合征。

脑膜梅毒可以累及大脑或脊髓，病人表现头痛、恶心、呕吐、颈项强直、颅神经麻痹、惊厥、智力改变。脑膜血管梅毒表现为软脑膜和蛛网膜弥漫性炎症，以及大中小血管灶性或广泛的动脉受累。最常见的是累及青年人中等脑动脉的中风综合征；然而，不像一般的栓塞性或血栓性中风综合征那样突然发作，脑膜血管梅毒表现发生于亚急性脑炎前驱症状(头痛、头晕、失眠和精神异常)之后，而这些是发生在渐进性的血管综合征以后。

躯体轻瘫的表现反映了广泛的实质性损害，包括同记忆损害相关的异常：个性，反应，反射(过度)，眼(如 Argyll Robertson 瞳孔)，知觉(错觉、妄想、幻觉)，智力(近期记忆下降，方向、计算、判断、自知力下降)，语言能力。脊髓痨是后角、后跟和后跟神经节脱髓鞘的症状和体征。症状包括：共济失调性宽基步态和拍脚；感觉异常；膀胱障碍；阳痿；反射消失；位置觉、深痛觉、温度觉消失；营养性关节变性(Charcot 关节)和由痛觉消失导致的足穿通性溃疡。小的不规则的 Argyll Robertson 瞳孔是脊髓痨和轻瘫的共同特征，无对光反应，仅有调节反应。视神经萎缩也常同脊髓痨有关。

心血管梅毒 心血管梅毒表现是由于动脉内膜炎堵塞了给大血管提供血供的营养血管，这种情况下产生中等程度的坏死伴有弹力组织的破坏，特别在主动脉弓升段和横段，导致无合并症的主动脉炎、主动脉反流、囊状动脉瘤或冠状动脉口狭窄。症状出现在感染后的 10～40 年内。心血管梅毒在男性中更常见，发病年龄较女性早，美国黑人比白人更易出现。在抗生素发明前，10% 的晚期未治疗患者发生有症状的心血管梅毒合并症，主动脉反流是动脉瘤的 2～4 倍。然而尸检发现一半的未经治疗的美国黑人男性梅毒患者有梅毒性主动脉炎。

X 线片上升主动脉的线性钙化显示无症状性梅毒性主动脉炎，而动脉硬化很少有这种体征。主动脉扩张和主动脉闭合时的鼓性心音不一定是主动脉炎。梅毒性动脉瘤——通常为囊性的，偶有纺锤形——不会导致主动脉分离。约 1/10 梅毒引起的主动脉瘤累及腹主动脉，而动脉硬化性腹主动脉瘤常位于肾动脉下。随年龄的增长，有超过 40% 的心血管梅毒患者有神经系统的受累。

眼的晚期损害 伴有疼痛、畏光、视力下降的虹膜炎或脉络膜视网膜炎不仅发生在二期梅毒，也是晚期梅毒相当常见的表现。虹膜粘连到前晶状体可以产生固定瞳孔，不同于 Argyll Robertson 瞳孔。

晚期良性梅毒 (树胶肿) 树胶肿可以是多发的或弥漫性但通常是孤立性损害，直径从极小到几厘米。组织病理学表现，树胶肿为肉芽肿性炎症，包括中心坏死，周围有单一核细胞、上皮样细胞和纤维母细胞浸润；偶见巨细胞和血管周围炎。尽管很少在显微镜下看到螺旋体，还是有报道从这些损害中发现过。最常受累部位包括皮肤和骨骼系统，口腔和上呼吸道，咽、肝和胃；然而，任何器官都可受累。皮肤树胶肿为无痛性硬结节、丘疹鳞屑或溃疡性损害，形成特征性的环形或弧形，周边伴色素沉着。树胶肿通常是无

痛的，可自愈，遗留瘢痕．但也可以在发病部位加重，常具有损毁性。这些损害很像其他慢性肉芽肿损害，包括结核和类肉瘤、麻风、深部真菌感染。骨树胶肿常累及腿的长骨，但其他骨都可受累。外伤可诱发特殊部位受累。症状包括局部的疼痛和压痛。骨的晚期树胶肿的放射线表现包括骨膜炎或损毁性或硬化性骨炎。上呼吸道树胶肿可导致鼻间隔或硬颚的穿孔。树胶肿性肝炎可以产生上腹痛和压痛伴低热，可能与脾大和贫血发生有关。

同树胶肿相关的组织病理学和广泛的组织坏死表明对苍白螺旋体的迟发超敏反应。某些个体可能有对苍白螺旋体超强的迟发超敏反应，可能是由致敏的T淋巴细胞和巨噬细胞介导的。因为组织病理学表现有指导性但无特异性，晚期良性梅毒的诊断是靠血清学检测和治疗实验证实的。青霉素治疗使活动的树胶肿损害快速痊愈。

先天梅毒 苍白螺旋体通过胎盘从患梅毒的孕妇传染给胎儿，传染可以发生在孕期的各个阶段，但先天梅毒一般在妊娠4个月以后出现，这时胎儿的免疫力开始出现。这个时间性表明先天梅毒的致病机理同宿主的免疫功能有关，而与螺旋体的直接毒力作用关系不大。孕妇患早期梅毒但未治疗，胎儿感染的几率估计是75%～95%，而超过2年病程而未治疗的孕妇胎儿感染率则降至35%。在妊娠第16周以前对母体适当的治疗可以预防胎儿感染。未治疗的母体可导致高达40%的胎儿死亡率(因为胎儿得病晚而死产比流产更常见)、早产、新生儿死亡或非致命性先天梅毒。在娩出的活婴中，只有爆发性先天梅毒在出生时可出现临床表现，这些婴儿愈后很差。最常见的临床问题是血清学阳性的母体娩出的看起来正常的婴儿。在孕早期常规血清学检测对所有的人群都是值得的，即使在产前梅毒低发区。在梅毒发病率高的地区和病人属高危人群时，梅毒血清学检测应在孕第6～9个月和分娩时重复进行。

先天梅毒的临床表现根据时间性可以分为三型：(1)早期梅毒，在2岁以内发生(常在2～10周内出现)，有传染性，很像成人严重的二期梅毒；(2)晚期梅毒，在2岁以后发生，无传染性；(3)其余特征。先天梅毒的最早体征通常是鼻炎，或鼻塞(23%)，很快出现其他的皮肤粘膜损害(35%～41%)。包括大疱(梅毒性天疱疮)、水疱、表浅的鳞屑、瘀斑和(晚期)丘疹鳞屑性损害、粘膜斑、扁平湿疣。最常见的早期损害为骨改变(61%)、包括骨软骨炎、骨炎、骨膜炎。肝脾肿大(50%)、淋巴结肿大(32%)、贫血(34%)、黄疸(30%)、血小板减少、白细胞增多是常见的。

新生儿先天梅毒一定要和其他的泛发性先天感染相鉴别，包括风疹、巨细胞病毒或单纯疱疹病毒感染、弓形体病，还要和胎儿真核红细胞增多症相鉴别。新生儿死亡通常是因为肺出血、继发细菌感染或严重的肝炎。

晚期先天梅毒是指2岁以上未治疗的患儿。大约60%的病例感染持续亚临床状态；其他病例临床表现在某种程度上不同于成人后天晚期梅毒。例如，心血管梅毒很少发生在晚期先天梅毒，而间质性角膜炎是较常见的，发生在5～25岁之间。其他同间质性角膜炎相关的表现是第八神经性耳聋和复发性关节病。双侧膝关节渗出称为Clutton关节。无症状的神经梅毒在未治疗的患者中占1/3，而临床表现神经梅毒的患者在6岁以上的未治疗的患者中占1/4。树胶肿性骨膜炎发生在5～20岁之间，同非性病性地方性梅毒一样，倾向于使腭和鼻中隔破坏。

典型特征包括哈钦森(Hutchinson)齿——中心凹槽，牙间隙变宽，中央有向上的楔形切迹，和桑葚状磨牙——六龄齿有多个发育不良的尖。先天梅毒患儿异常的面容包括额隆起、鞍鼻、发育不良的上颌骨。以前胫骨弓形为特点的军刀胫少见。皲裂是指口角和鼻处的线性瘢痕，为早期面部皮疹继发细菌感染所致。其他特征包括不明原因的神经性耳聋、陈旧的脉络膜视网膜炎、视神经萎缩，及由于以往的间质性角膜炎导致的角膜浑浊。

实验室检查

病原体检测 皮损渗出物的暗视野显微镜检测在评价湿润的皮损如一期梅毒的硬下疳或二期梅毒的扁平湿疣时是有用的。由经过培训的观察者鉴定的单个的特征性运动的微生物能帮助确诊。不推荐用这种方法检测口腔或肛门溃疡，因为很难将苍白螺旋体同这些部位可能存在的其他螺旋体区别开来。

大多数梅毒是在那些不能做暗视野显微镜检查的地方做出诊断的。苍白螺旋体直接荧光抗体检测(DFA-TP)是中心实验室比较可靠的方法之一，对可疑损害取材后涂片固定，用荧光结合的多克隆抗螺旋体抗体检测其中的苍白螺旋体。更敏感的PCR方法已经开展，但仅在实验研究中采用。

苍白螺旋体可以在适当的银染色的组织中被发现，但结果应小心解释，因为很像苍白螺旋体的人工假象

经常见到。采用特异性的单克隆或多克隆抗苍白螺旋体的抗体，通过免疫荧光或免疫组化方法可以更可靠地检测到苍白螺旋体。

梅毒血清学实验 有两种梅毒血清学实验：非螺旋体性和螺旋体性。两种实验方法对任何螺旋体感染的人群都有反应，包括雅司、品他和地方性梅毒。

非螺旋体抗体实验检测直接抗心磷脂-卵磷脂-胆固醇抗原复合物的 IgG 和 IgM。最常用的梅毒非螺旋体抗体实验是快速血浆反应素实验(RPR)，可以自动化的(ART)，及 VDRL 实验。在这些实验中，抗体通过与抗原形成显微镜下或肉眼可见的絮状凝集而被检测到。RPR 实验比 VDRL 贵，但容易实行，不用加热血清；被用来进行临床或查体时快速血清学诊断。然而 VDRL 实验仍是检测脑脊液的标准方法。

RPR 和 VDRL 实验同样敏感，可以用来做初筛实验或血清抗体的定量实验。滴度反映了疾病的活动情况。早期梅毒发展时可见滴度升高四倍或更高。在二期梅毒中 VDRL 的滴度常达到 1:32 或更高。早期梅毒治疗后以两个稀释度浓度持续性下降是对治疗有适当反应的基本证据。VDRL 滴度并不直接与 RPR 滴度一致，连续定量实验(如为检测对治疗的反应)方法一定要前后一致。

两种标准的螺旋体实验方法用来确认阳性非螺旋体实验结果：荧光螺旋体抗体吸附实验(FDA-ABS)和苍白螺旋体抗体凝集实验。苍白螺旋体微血凝分析实验(MHA-TP)已被 Serodia TP-PA 实验(Fujirebio，东京)代替，后者对一期梅毒更敏感。苍白螺旋体凝集实验(TPHA)在欧洲广泛应用，但在美国不用。凝集分析和 FTA-ABS 实验都很特异，当用来确认阳性的非螺旋体实验时，对梅毒诊断有很高的阳性确诊性。然而，即使这些实验在正常人群筛查中也有高达 1% ~ 2% 的假阳性。新的酶联免疫吸附实验也可用来进行确证实验。

VDRL 实验、FTA-ABS 实验和 MHA-TP 在未治疗的梅毒各期相应的敏感性列于表 172-1 中。在一期梅毒中有 1/4 的患者非螺旋体实验无反应。在较早的一期梅毒中，或者通过 FTA-ABS 实验，或者如果最初 VDRL 实验阴性，通过单纯在 1 ~ 2 周后重复一次 VDRL 实验，抗体就有可能被检测出来。在二期梅毒中，所有的非螺旋体和螺旋体实验都阳性，如果患者有其他同时存在的皮肤粘膜损害，结果阴性基本可以除外梅毒(少于 1% 二期梅毒患者未稀释的血清 VDRL 实验阴性或弱阳性，但高倍稀释后阳性——为前滞现象)。早期梅毒治疗后非螺旋体实验会转阴或在较低的滴度阳性，而螺旋体实验治疗后常保持阳性，因此在患过梅毒的患者用螺旋体实验检测当前感染状态是无用的。

在临床实际工作中，大多数医生需要熟悉梅毒血清学检测的三种用途：(1)用来筛查或诊断大量血清(如 RPR 或 VDRL 实验)；(2)抗体滴度定量检测确定梅毒临床活动性或检测对治疗的反应(如 RPR 或 VDRL 实验)；(3)非螺旋体抗体实验阳性或临床可疑梅毒诊断的患者进行梅毒确诊(如 FTA-ABS 或血清 TP-PA)。

为检测怀疑患有先天梅毒的新生儿的 IgM，可选择梅毒 Captia-M 实验(Trinity Biotech，Jamestown，纽约)和 19S IgM FTA-ABS 实验。

梅毒血清假阳性 因为在其他组织中可以发现非螺旋体实验所用的抗原，因此没有感染螺旋体的人也可阳性，尽管滴度很少超过 1:8。对一组因临床可疑、有接触史或对性传播疾病高危人群进行筛查，不到 1% 为假阳性。现在的 VDRL 和 RPR 实验特异性为 97% ~ 99%，假阳性现大多限于那些列于表 172-2 中的情况。假阳性在自身免疫性疾病中是常见的。非螺旋体实验假阳性率随年龄增长而增高；70 岁以上的人中有 10% 假阳性。非螺旋体实验假阳性的患者中，梅毒是通过螺旋体实验阴性除外的。

神经梅毒评估 中枢神经系统无症状性的受累是通过检测脑脊液，发现细胞增多、蛋白浓度增高和 VDRL 阳性滴度来确定的。脑脊液异常可以发生在高达 40% 的一期和二期梅毒及 25% 潜伏梅毒患者中。在年老的无症状的血清学阳性个体中，腰穿很少进行。将一期和二期梅毒患者的脑脊液接种于兔子后，发现苍白螺旋体的比例高达 30%，但对潜伏梅毒患者的脑脊液接种则很少见到。脑脊液检出苍白螺旋体同其他脑脊液异常是相关的；但是，螺旋体也可以从其他指标都正常的脑脊液中检测出来。在青霉素发明以前，发展成临床神经梅毒的危险性与早期梅毒的脑脊液改变程度成正比。脑脊液检查对于任何血清学阳性且有神经症状和体征的患者的评价是必需的，而且推荐对于所有的未经治疗的病期不明或病期超过一年的患者都进行脑脊液检查。在一些早期梅毒患者无症状神经梅毒的可能性不会通过这些推荐而减少。因为标准的治疗方案中，用苄星青霉素治疗早期梅毒，在脑脊液中药物达不到杀螺旋体浓度，因此一些专家建议对二期和早期潜伏梅毒进行腰穿，尤其是伴有 HIV 感染的患者。

简言之，腰穿应该在超过一年的潜伏梅毒、可疑的神经梅毒、除了症状性神经梅毒以外的其他晚期合并症(因为无症状神经梅毒可以同其他晚期合并症同时

存在)等的患者中进行。脑脊液检查最应该在下面情况下进行：有神经症状和体征；治疗失败；血清反应素滴度≥1:32；HIV 抗体阳性；其他活动性梅毒的证据(如主动脉炎、树胶肿、视力或听力改变)；计划用非青霉素治疗。

脑脊液的 VDRL 实验有很高的特异性，但相对不敏感，甚至在某些进行性有症状的神经梅毒病例都阴性。敏感度在脑膜血管梅毒和轻瘫中最高，在无症状神经梅毒和脊髓痨中较低。在所有梅毒病期中，脑脊液非吸附性 FTA 实验阳性率远远高于 VDRL 实验，但 FTA 实验阳性可能反映了血清抗体到脑脊液的被动转移。然而，无反应的 FTA 实验结果可以用来除外神经梅毒。

感染 HIV 患者梅毒评估 因为对梅毒的高危人群(市内人群，同性恋活跃男性，许多发展中国家人群)被 HIV 感染的危险性也升高，这两种感染常存在于同一患者身上。有证据表明梅毒和其他生殖器溃疡性疾病对于 HIV 感染的获得和传播可能是重要的危险因素。

同时有 HIV 感染患者的梅毒表现可有改变，已有许多病例报告，HIV 感染的患者，经标准抗梅治疗后神经梅毒复发。已有几例早期梅毒患者经苄星青霉素治疗后，仍从脑脊液中分离出苍白螺旋体。最近 U.S. 多中心对早期梅毒研究表明，伴有或不伴有 HIV 感染治疗反应都相同，尽管本研究缺少有效的统计证据除外 HIV 的影响，并且有 41% 病例失访。这项研究证实了早期梅毒中枢神经系统受累的高发性及经标准治疗后苍白螺旋体的持续存在：43 例 HIV 感染患者中有 11 例，88 例无 HIV 感染的患者中有 21 例在治疗前脑脊液中检测到苍白螺旋体；治疗后经过腰穿的 35 例患者(一些是 HIV 感染的，另一些是无 HIV 感染的)中有 7 例仍从脑脊液中检测到苍白螺旋体。

合并 HIV 感染的梅毒患者临床和实验室少见表现的发生率不清楚。这种改变可能依赖于 HIV 感染的病期和免疫受损的程度。没有明确的证据表明绝大多数合并 HIV 感染的早期梅毒患者的血清学实验敏感度或对治疗的血清学反应不同于那些没有 HIV 感染的患者表现。对两组患者血清学结果解释应当是相同的。

新诊断为 HIV 感染的患者应当检测梅毒。由于有关 HIV 感染的早期梅毒患者经标准苄星青霉素治疗后脑脊液中苍白螺旋体持续存在的一些报道，一些专家建议对所有合并感染的患者都进行脑脊液检查以发现神经梅毒的证据，而不考虑梅毒的临床分期；如果脑脊液异常或不能进行脑脊液检查，都要治疗神经梅毒。其他专家不提倡对合并 HIV 感染的早期梅毒患者常规检测脑脊液，认为标准治疗是有效的。治疗后的血清学检测对所有梅毒患者是重要的，尤其是那些合并 HIV 感染的患者。

治疗

获得性梅毒的治疗 青霉素 G 是所有分期的梅毒首选的药物。苍白螺旋体可被很低浓度的青霉素 G 杀死，但因为螺旋体特殊的低复制率，需要一个长时间的疗程。对青霉素治疗梅毒的有效率在应用 50 年后仍未减退。其他有效的抗梅毒药物包括：四环素、红霉素和头孢菌素。氨基甙类和大观霉素只有在很大的剂量上才抑制梅毒，磺胺药和喹诺酮是无效的。

血清中青霉素 G 的水平超过 0.03μg/ml，至少持续 7 天，被认为是治疗早期梅毒所必需的。一种治疗方案的复发率随感染进程从接种到血清学阴性初期，到血清学阳性一期，到二期、晚期梅毒而增高。因此有可能，但未证实，当感染进展时，更长的疗程为治愈需要的。因此，一些专家应用比美国公众健康服务部门推荐的疗程更长时间的青霉素治疗二期、潜伏或晚期梅毒。

治疗梅毒的药物总结见表 172-3，并在下面进行讨论。

早期梅毒 对于在 3 个月内接触过梅毒，但血清学阴性且无梅毒体征的个体推荐预防治疗(流产的，"流行病学的")，在治疗前，应进行各种检查和血清学检测以明确诊断。预防治疗方案与早期梅毒的治疗方案相同。

苄星青霉素 G 是治疗早期梅毒(包括一期、二期和早期潜伏梅毒)应用最广泛的药物，尽管它比普鲁卡因青霉素注射更疼痛。单剂量 240 万单位可以治愈 95% 的早期梅毒患者。因为这种药物对二期梅毒有效率略低一些，一些医生建议二期梅毒患者在第一次剂量治疗 1 周后再注射 240 万单位。苄星青霉素 G 治疗合并 HIV 感染的早期梅毒患者可见临床复发。因为在 HIV 感染的患者中有可能有较高的神经梅毒复发的危险，一些专家建议对合并 HIV 血清学阳性的梅毒各期患者进行脑脊液检测；如果有任何中枢神经系统梅毒的证据，都应进行神经梅毒的治疗。

对青霉素过敏的早期梅毒患者，可以用多西环素或四环素治疗 2 周。尽管没有很好的对照研究，且耐受性不好，这些药物疗效是可以肯定的。虽然头孢曲松和阿齐霉素在动物中有对苍白螺旋体有抗菌的活性，但在人体试验中，对任何分期的梅毒两种药物都还没有可推荐的治疗方案。

续表

家　族	代表举例	RNA/DNA类型	脂质外膜
副粘液病毒科	副流感病毒	(－)RNA	有
	呼吸道合胞体病毒		
	新城疫病病毒		
	腮腺炎病毒		
	麻疹病毒		
流感病毒科	流感病毒A，B，C	(－)RNA，8个片段	有
班亚病毒科	汉坦病毒	(－)RNA，3个环形片段	有
	加利福尼亚脑炎病毒		
	白蛉热病毒		
沙砾病毒科	淋巴细胞脉络丛脑炎病毒	(－)RNA，	有
	拉萨病毒	2个环形片段	
	南美出血热病毒		
呼肠孤病毒科	轮状病毒	dsRNA，10～12个片段	无
	呼肠孤病毒		
	科罗拉多热病毒		
逆病毒科	人类T淋巴细胞病毒1，2HIV-1，2	(＋)RNA，2个不同的片段	有
DNA病毒			
类乙型脑炎病毒科	HBV	dsDNA和部分ssDNA	有
细小病毒科	细小病毒B19	ssDNA	无
乳多空病毒科	人类乳头瘤病毒	dsDNA	无
	JC病毒		
	BK病毒		
腺病毒科	人类腺病毒	dsDNA	无
疱疹病毒科	单纯疱疹病毒1，2*	dsDNA	有
	水痘带状疱疹病毒**		
	EBV***		
	巨细胞病毒****		
	人类疱疹病毒6		
	人类疱疹病毒7		
	Kaposi肉瘤相关的疱疹病毒*****		
痘病毒科	水痘病毒	dsDNA	有
	Orf病毒		
	传染性软疣病毒		

*又叫HHV1，2；**HHV-3；***HHV-4；****HHV-5；*****HHV-8



图 180-2 主要病毒家族(包括感染人类的种族)的结构简图。

病毒根据基因组型和相似大小进行分类。致人类疾病的每一家族的病毒范例参见表 180-1。

病毒体内感染

感染的过程：在细胞水平病毒的感染过程

病毒与细胞表面的相互作用 首先，病毒吸附到细胞表面的受体上。吸附是病毒表面的蛋白分子与细胞膜表面的分子相互作用的结果。例如，脊髓灰质炎病毒包膜蛋白与细胞膜上的免疫球蛋白亚型相结合；鼻病毒包膜蛋白与细胞膜内黏附分子 1 相结合；埃可病毒的包膜蛋白与一种黏附分子相结合；流感病毒 A 外被膜上的红细胞凝集素蛋白与唾液酸相结合；人类免疫缺陷病毒外被膜上的糖蛋白与 CD4 相结合，启动一个有联合受体作用的化学因子受体；单纯疱疹病毒外被膜上的糖蛋白与细胞表面的透明质酸相结合，启动一个免疫球蛋白亚家族的成员或一个 TNF 的受体；EBV 病毒的糖蛋白与 B 细胞的 CD21 结合。吸附需要在 4 或 37℃下进行，吸附后的病毒仍可被抗体中和。吸附过程可引起病毒表面蛋白变化，稳定性丧失，有利于下一步进入细胞。

吸附之后，病毒穿过细胞膜或与细胞膜融合，而不能被中和抗体识别，从而其核酸成分进入细胞质中。所有病毒均通过穿透和脱去外膜过程使核酸成分进入细胞质，穿透和脱去外膜及以后病毒复制的过程所需的能量是由细胞代谢和细胞质膜及骨架系统发生化学变化所提供的。因此，穿透过程在 37℃以下时会进行得很慢。病毒以多种方式穿过细胞膜，病毒的表面蛋白与细胞的受体相互作用可以引起病毒糖蛋白或包膜

蛋白以及细胞表面蛋白的变化，这有利于下一步的穿透。病毒表面的多种蛋白分子与细胞表面的多种受体的相互作用促使了病毒与受体的相互吸附，这种聚集促进了信号的传导和细胞膜的变化。细胞经常误把受体与所谓的配体结合，使受体聚集并以胞饮的方式把病毒带入细胞内。胞饮是微小 RNA 病毒、腺病毒、疱疹病毒、人类免疫缺陷病毒、流感病毒进入细胞的重要方式。很多情况下，病毒进入胞质需要其核内体的酸化作用。

流感病毒是在低 pH 值下完成穿透过程的一个较好例证。流感病毒的血球凝集素介导吸附、受体聚集和胞饮同时进行。在低 pH 值下，血球凝集素暴露的亲水区构型发生变化，它可以与细胞膜相互作用，并促进病毒与细胞膜的融合。研究表明 HIV 外被膜上糖蛋白在与 CD4 及化学因子受体相互作用后发生了类似的构型变化。流感病毒的 M2 膜蛋白引起外胞膜上的离子通道的开放，进一步促进了病毒的脱胞膜的进行。病毒与细胞膜的融合使它们的脂质和蛋白也相互融合，进而使流感病毒的核衣壳进入胞质中。但具体的融合过程和生物化学变化还不很清楚。对于更复杂的病毒如疱疹病毒，不同的糖蛋白可与不同种类细胞或不同的有极性上皮细胞表面的不同受体相互作用。病毒的糖蛋白及其他蛋白介导的吸附对进一步的融合起很重要的作用。

病毒的基因表达和复制 病毒脱去外膜进入细胞后，其基因组被转运至进行表达和复制的部位。要产生有感染性的子代，病毒必须：(1)复制自己的核酸；(2)产生结构蛋白；(3)把核酸和蛋白组装成子代病毒颗粒。不同的病毒用不同的方法完成这一过程。DNA（除痘病毒外）病毒在细胞核中完成核酸的复制及组装过程。RNA 病毒（除流感病毒外）在细胞质中完成转录和复制核酸及组装过程。以下分别介绍 DNA 病毒和 RNA 病毒的复制过程，正链 DNA 病毒和负链 RNA 病毒的情况将分别介绍。

正链 RNA 病毒：医学中常见的这类病毒有微小 RNA 病毒、黄热病毒和外衣病毒(togavirus)及杯状病毒。正链 RNA 病毒的基因组不需要相关酶的帮助即可进入细胞质，细胞核糖体识别基因组 RNA 上的介导进入核糖体的序列并与其连接，进而合成一聚合蛋白，它是病毒所有蛋白或大多数蛋白的聚合体。聚合蛋白上蛋白酶可把聚合蛋白上的聚合酶和其他的一些蛋白切割下来。以基因组 RNA 为模板转录出逆性基因组 RNA。在病毒 RNA 聚合酶的作用下以逆性基因组 RNA 为模板转录出正链基因组和 mRNA。正链 RNA 病毒在细胞质中组装。

负链 RNA 病毒：医学中常见的这类病毒有棒状马伯格-埃伯拉病毒、副粘液病毒、班亚病毒。负链 RNA 病毒的基因组在 RNA 聚合酶及一个或多个相关蛋白的帮助下进入细胞质。除流感病毒外，此类病毒均在细胞质中复制。病毒的 RNA 聚合酶参与转录 mRNA 和逆性基因组 RNA，它是 RNA 复制的模板。mRNA 编码病毒的结构蛋白、RNA 聚合酶及相关因子。流感病毒是一个很特殊的负链 RNA 病毒，它在细胞核中进行 mRNA 及其逆性基因组 RNA 的复制。包括流感病毒在内的所有的负链 RNA 病毒均在细胞质中组装。

双链片段性的 RNA 病毒：这类病毒的基因组由 10～12 个 RNA 片段构成，属于呼肠孤病毒家族(reovirus)，在医学中常见的有轮状病毒(Rotavirus)和克罗拉多蜱热(Colorado tick fever)病毒。这类病毒含有 RNA 聚合酶复合体，在细胞质中完成复制和组装。

DNA 病毒：医学中常见的这类病毒有乳头状病毒(papovavirus)和人类乳头瘤病毒、细小病毒、腺病毒、疱疹病毒、痘病毒。除痘病毒外，大多数 DNA 病毒必须在细胞核中在 RNA 聚合酶 2 的帮助下完成 DNA 的转录。例如：疱疹病毒的核包囊进入细胞后通过微管系统进入细胞核，病毒 DNA 释放到核中。

在病毒蛋白和细胞蛋白共同参与下完成转录调控和 mRNA 向细胞核的转移。例如疱疹病毒其间层蛋白可引起病毒极早期基因的转录，这种基因在病毒感染细胞后立即表达。该基因的转录需要病毒间层蛋白和早期细胞转录因子的参与。在神经元细胞的胞质中单纯疱疹病毒所需的这种早期细胞转录因子是减少的，这可以解释为什么单纯疱疹病毒在神经元常处于潜伏状态。

基因通常以串联形式表达。病毒极早期基因是早期基因的启动子，但其他 DNA 病毒的早期基因的转录并不需要这种病毒编码的启动子。大多数早期基因编码的蛋白是 DNA 合成和后期基因转录所必需的。后期基因编码的蛋白是病毒的结构蛋白和病毒组装及释放的必需蛋白，它们的转录完全离不开 DNA 的复制，因此 DNA 复制的抑制因子同样会抑制后期基因的转录。

不同的 DNA 病毒有不同的 DNA 复制方法。本身为线形的疱疹病毒 DNA 在感染的细胞中转变为环形。在细胞溶解性病毒感染时，疱疹病毒的环形基因组在“滚动环”机制下复制成线形形式。疱疹病毒编码一个 DNA 聚合酶和至少六个与其 DNA 复制相关的蛋白。这

些病毒还可以编码一些酶，这些酶可以使三磷酸脱氧核糖核苷的量增加。基因组为线形的腺病毒在病毒编码的 DNA 聚合酶和起始蛋白复合体的帮助下复制出完全线形的基因组。乳头状病毒的双链环形基因组在 DNA 复制酶的辅助下合成子代的环形 DNA 基因组。乳头状病毒的两个早期蛋白对其 DNA 复制及其长期潜伏在细胞中起很大作用。乳多空病毒的其他早期蛋白对保持有利于病毒 DNA 复制的细胞形态起很大作用。有时人类乳头瘤病毒整合到宿主的染色体中，这样可使病毒早期蛋白的过度表达并刺激细胞的生长，因此这点有时会促进恶变的发生，如宫颈癌(详见下文"长期病毒感染与肿瘤")。细小病毒是最小的 DNA 病毒，其基因组大小只有乳头状病毒的一半，包括两个基因，是负单链 DNA。自主复制的细小病毒如 B19 依靠细胞 DNA 复制，并需病毒编码的 Rep 蛋白参与。其他细小病毒如 AAV 是不能进行自主复制的，需要在腺病毒及疱疹病毒家族成员的辅助下完成复制。AAV 被认为是潜伏在人类基因中的一个安全成分，因为它的 Rep 蛋白使其整合在一个固定的染色体位点上。

痘病毒是最大的 DNA 病毒，是唯一一个在细胞质中进行复制和组装的病毒。它可编码与 DNA 合成有关的转录因子、RNA 聚合酶码和 RNA 帽化(capping)及聚合腺苷酸合成相关的酶。痘病毒 DNA 有特殊的结构，其线形双链 DNA 的两链末端靠一共价键连接使得其基因组又是一个单链环形结构。此外在 DNA 末端有一些逆行重复结构，在 DNA 复制中，基因组在这些逆行重复结构处断开，面这些逆行重复结构在病毒编码的 DNA 聚合酶作用下进行自身全部链的合成。如痘病毒中的疱疹病毒编码一些可促进脱氧核酸前体合成的酶，进而有利于病毒 DNA 合成。

同时具有 DNA 和 RNA 的病毒：逆转录病毒、慢病毒、HBV 都不是单纯的 DNA 或 RNA 病毒。

逆转录病毒、慢病毒是有外包膜的 RNA 病毒，有两个完全相同的基因组和相关的逆转录酶及整合酶。逆转录病毒、慢病毒与其他病毒不同处在子它们可自行部分逆转录为具有复制功能的双链 DNA 片段，并常规整合进宿主基因组参与它们的复制。细胞的 RNA 聚合酶 2 和转录因子对整合的原病毒基因组的复制进行调控。一些逆转录病毒也可编码转录和 RNA 复制所需的调控因子，如 HTLV1 和 2 的 Tax 和 Rev，HIV1 的 Tat 和 HIV2 的 Rev。转录的原病毒的全长包括病毒末端的一个启动子和有双重作用的基因组 RNA，以及既可组装入细胞核，又可作为编码病毒 Gag 蛋白、聚合酶/整合酶蛋白和包膜糖蛋白的 mRNA。Gag 蛋白包括一个可以切割 mRNA 成为多个部分的蛋白酶，其中一个是包被病毒 RNA 的病毒基质蛋白。病毒的 RNA 聚合酶/整合酶、基质蛋白和细胞 tRNA 是病毒核衣壳的重要组成部分，HIV 的 Gag 蛋白酶是抑制 HIV 复制的一个重要的靶位。人类基因组中逆转录病毒的简单的 DNA 残余物提示可以复制出简单的逆转录病毒，但其他支持这些的例子还很少。

HBV 复制是特别的，因为病毒编码的逆转录酶和基因组 RNA 参与复制其不完全的双链环形的 DNA 链，这是在感染细胞中病毒成熟之前进行的。进入细胞质后，病毒逆转录酶/DNA 聚合酶辅助 DNA 合成和细胞核中闭合环形基因组的形成。在细胞 RNA 聚合酶 2 辅助下从病毒闭合环形附加子中转录出 mRNA。在感染细胞的胞质中，有帽的聚合腺苷酸化的基因组及末端的大量复制物组装成核心颗粒。其 RNA 与病毒逆转录酶有关。该逆转录酶把全部的有多余末端和核心颗粒的已加帽的 RNA 转变为部分双链 DNA。HBV 成熟后以出芽形式穿出细胞膜，并带有病毒表面抗原蛋白。

病毒的组装和释放 大多数病毒的核酸及蛋白的合成和组装是同步的。感染的细胞在不能清除其内的病毒时，成熟的病毒的组装和释放标志着感染潜伏期的结束。RNA 病毒和痘病毒的核酸是在胞质中组装成核胞囊的。所有 DNA 病毒，除痘病毒外，核酸是在胞核中组装成核胞囊的。通常二十面体的核衣壳蛋白可自行组装为高密度的有序的衣壳结构。疱疹病毒的组装需要组装素的参与。然后病毒核酸盘绕在组装好的衣壳上。例如疱疹病毒 DNA 盘绕好后，衣壳相关的核酶可切断 DNA 两末端的序列。有螺旋型衣壳的病毒其衣壳的组装是蛋白成分绕核酸聚集成的。

病毒需要从感染的细胞中释放出去，而不被黏附在其细胞膜上。通常，有外包膜的病毒以出芽的方式从感染细胞的包膜处获得其外包膜，大量合成的病毒包膜糖蛋白封闭了细胞表面的受体，进而有利于病毒的释放。一些病毒编码的膜蛋白有酶的作用，可分解细胞的受体；例如，流感病毒可编码一种有神经氨酸酶功能的糖蛋白，可分解感染细胞膜上的唾液酸疱疹病毒的核衣壳而获得其外包膜的过程是这样的：在细胞核中组装好后，以出芽的方式通过核膜进入内质网。有外包膜的疱疹病毒释放出细胞的方式有两种，一种是病毒在包质中的囊泡通过胞吐的方式使其获得外包膜而成熟释放；另一种方式是在胞质中去包膜，再在胞膜处获得包膜。大多数情况，无外包膜的病毒是通

过感染细胞的死亡和溶解释放出来的。

病毒复制的失败

有机体的生长靠基因的复制和细胞的分裂，而病毒的繁殖则是通过复制大量病毒核酸和结构蛋白进行的，一个细胞即可繁殖出大量的病毒。许多病毒颗粒只是部分组装而不能形成一个完整的病毒个体。许多表似成熟的病毒实际是功能不完全的或无功能的基因组。尽管组装成功的比率很低，但通常一个病毒感染细胞后可释放出 10～1000 个成熟的病毒个体。这些病毒可带有不同于原病毒的基因组，在前面有关病毒复制的内容中曾提到过此类基因缺陷病毒。由子核酸合成不完整，此时组装即会产生大量基因缺陷的病毒。腺病毒的组装效率很低，高的病毒感染率限制了腺病毒的重组量，这点可用于基因治疗。基因组变异的病毒也可复制并有一定的医学意义。一般来讲，病毒核酸复制的错误率要较细胞的高，RNA 聚合酶及逆转录酶要较 DNA 聚合酶的出错率高。由于变异的病毒可以逃避宿主的免疫反应或耐受抗病毒药物而更易引起疾病，持续的丙肝病毒感染即因为病毒的变异而产生持续的免疫逃避。两种相关病毒同时感染一个细胞，其基因成分会发生重组及交叉。这种变化的发生率是很低的，它可以是潜在的，可以改变病毒的毒性和流行病学特点。鸟流感病毒或哺乳动物流感病毒 A 的血清凝集素基因进入人流感病毒基因组中会产生一种新型流感病毒。

病毒复制不需要的基因

病毒基因编码的蛋白并不都直接参与其核酸的复制和组装的过程，有些是参与病毒转录的调控或组装，这些蛋白可以分为四类：(1)直接或间接改变细胞生长的蛋白；(2)抑制细胞 RNA、DNA 或蛋白的合成，从而促进病毒 mRNA 的有效转录和转移的蛋白；(3)促进细胞的生存或抑制其凋亡的蛋白，由此病毒可以生长成熟并从感染的细胞中释放出来；(4)可以减弱宿主的炎性反应或免疫反应的蛋白，从而可以使病毒在感染人群中最大限度地存在，并可以有效地感染新的宿主。痘病毒家族和疱疹病毒家族中的一些病毒可以编码有这类作用的蛋白。有些病毒的蛋白可与细胞蛋白很相似，而其他则很不一样。病毒学研究渐渐关注于病毒可在人或动物体内长期生存的具体机制，这些机制包括：细胞生长的调控，细胞的生存，大分子的合成，蛋白水解的进行，免疫或炎性反应的抑制，免疫耐受，细胞因子拟态或细胞因子阻塞。

宿主范围

宿主范围(Host range)的概念源于组织培养时病毒复制的不同细胞类型。大多数情况宿主范围受病毒在吸附和穿透过程中所需的特异细胞表面蛋白的限制，此外它通常还受病毒启动子的限制。大多数 DNA 病毒需要细胞 RNA 聚合酶 2、细胞转录复合体组成物及活性成分和转录辅助因子的参与，不同组织中的这些因子也是不同的，细胞处在不同的周期(静止期和循环活动期)这些因子也是不同的。

人类病毒感染中宿主范围的概念包括这些因素和其他内容：(1)大多数病毒在体外可感染不止一种类型的细胞；(2)病毒生活周期和复制程度受现细胞的不同激活状态影响。这点在人类乳头状病毒、疱疹病毒和慢病毒很常见，在复制活跃的感染初期之后可为静止的或潜伏的感染状态，此状态可使病毒长期生存。

病毒的病理效应和对凋亡的抑制

大多数病毒的复制过程会对所感染的细胞有不良作用，抑制细胞 DNA、RNA 及蛋白质的合成。其抑制作用可能源于病毒需要阻止或限制非特异的、宿主固有的抵抗因子如干扰素。通常病毒抑制宿主蛋白的合成是通过攻击其转移起始复合体中的一个成分完成的，一般该成分不是病毒 RNA 有效转移所需要的。例如，脊髓灰质炎病毒的 2A 蛋白酶可切割细胞的这个复合体，该复合体可与细胞 mRNA 的 5’端相互作用，进面有利于 mRNA 的转移。由于脊髓灰质炎病毒 RNA 中有进人核糖体的序列，在没有了 5’端，病毒也可高效地转移。流感病毒可通过与细胞新生的 mRNA 的 5’端相互作用完成病毒自身 mRNA 的初始合成，同时也抑制了细胞自身 mRNA 的作用执行。HSV 的外壳蛋白可抑制细胞 mRNA 的转运。

凋亡是病毒介导的抑制细胞大分子合或及其自身核酸复制的必然结果。诱导凋亡对一些病毒出细胞起重要作用(特别是那些无外包膜的病毒)，许多病毒已在感染细胞凋亡之前获得了全部或部分基因，这一延期有利子病毒复制的完成。腺病毒和疱疹病毒可编码细胞蛋白 Bc12 的类似物，它可阻止有丝软骨素对前凋亡刺激的加强作用。痘病毒和一些疱疹病毒可编码 Caspase 抑制物。包括 HPV 和腺病毒在内的许多病毒可编码抑制 p53 或减弱凋亡的蛋白。

病毒的体外感染

病毒的衣壳和外包膜有保护其基因组，实现其由一个细胞移至另一个细胞和感染新的宿主的作用。通常大多数病毒通过气态溶胶颗粒、污染的水或食物及直接接触传染。所有这些情况，感染均由上皮或黏膜表面开始，并沿其播散或向组织深部发展。感染也可通过血液、淋巴液或脑脊液进行播散。肠外接种也可使病毒在人-人或人-动物之间传播。

首次感染 首次感染可持续数天至数周，此过程中感染部位病毒的量先升高再降低，直至消失。该速率的快慢与组织或器官对病毒及免疫因子的授受能力的大小有关，与病毒在该部位的复制能力及机体特异和非特异的免疫力有关。一般肠病毒、腮腺炎病毒、麻疹病毒、风疹病毒、轮状病毒、流感病毒、腺病毒、单纯疱疹病毒、水痘病毒感染后清除需 3～4 周。其中有些病毒易发生变异或逃避固有免疫及获得性免疫反应，这时感染会持续数月。常见的首次感染超过数周的病毒有：巨细胞病毒，EBV，乙肝病毒，丙肝病毒，丁肝病毒，人类乳头瘤病毒，触染性软疣(molluscum contagiosum)病毒(传染性软疣病毒)，人类免疫缺陷病毒。这些病毒中有些的首次感染相与长期感染相很难区别。

病毒在特异位置的复制会引起相应症状的出现，症状的出现与病毒复制的量关系不大。例如脊髓灰质炎病毒、肠病毒、麻疹病毒、狂犬病病毒、腮腺炎病毒及感染神经细胞的单纯疱疹病毒感染后引起的局限性症状与它们在黏膜表面的复制量有明显关系。同样，与宫内感染风疹病毒或 CMV 的情况有关。

首次感染可有特异或非特异的免疫应答清除。而且，免疫健全的机体可对同样病毒的二次感染有良好的清除能力。免疫力不能阻止病毒二次暴露后在体表的短暂或长期的迁移过程。

长期感染和潜伏感染 引起长期感染和潜伏感染的病毒相对较少。乙肝病毒、丙肝病毒、狂犬病病毒、人类乳头瘤病毒、HTLV、人类免疫缺陷病毒和一些痘病毒是例外。引起长期感染的机制很多。长期的丙肝病毒感染及一定程度的人类免疫缺陷病毒感染是由于病毒的变异，失去抗原决定簇的变异病毒的不断产生使宿主不能进行有效的免疫应答。人类免疫缺陷病毒还可直接引起免疫抑制，使 CD4 + T 细胞不断减少，并减弱 CD8 + T 细胞的免疫应答能力。人类免疫缺陷病毒编码的 Nef 蛋白，可使主要组织相容复合体 1 的表达降低，进而使其感染的细胞不能被 CD8 + 细胞所溶解。高变异率和病毒载量的大小可以促进耐药的人类免疫缺陷病毒的长期感染。

相反，疱疹病毒和乳头状病毒的变异率很低，它们的长期感染是由于它们可以潜伏存在，并在一定时候爆发。这里的潜伏是指：病毒的基因成为细胞基因组的一部分，并在 DNA 聚合酶的协助下进行复制，但其中与感染相关的基因未表达，因此不能产生感染性病毒。人类乳头瘤病毒潜伏在上皮细胞中并在其中复制，一些子代细胞为病毒的潜伏感染提供了场所，而另一些进行鳞状化的细胞为病毒的进一步感染提供了条件。例如疱疹病毒在不能再生的神经细胞中潜伏，在早期造血细胞中复制(HSV 和 VZV)[EBV 和可能的 CMV、HHV-6、HHV-7，以及 Kaposi 肉瘤相关的疱疹病毒(KHSV 或称 HHV-8)]。再造血前体中病毒的激活是一个连续过程，而潜伏在神经组织中的病毒的激活是一个间断过程。在潜伏期，疱疹病毒和乳头状病毒的基因组可逃避免疫反应。在免疫应答很强烈的宿主中，它们如何逃避直接的、有效的、免疫反应的机制还不清楚。单纯疱疹病毒、人类乳头瘤病毒和水痘病毒不被清除可能与生活在鳞状上皮的中层和上层有关。已知单纯疱疹病毒和巨细胞病毒可以编码一种使 MHC1 类分子表达下降和感染细胞表达抗原肽的能力降低的蛋白，因而使这些细胞躲避 CD8 + 的 T 淋巴细胞的杀伤作用。潜伏感染和间断发作使 HPV 和疱疹病毒能在人体中长期存在，并不断传染给新的宿主。

像痘病毒、传染性软疣病毒，它们不能引起潜伏感染，但可以引起增生组织的长达数月到数年的感染。这种病毒可以编码一种能阻止炎性反应的化学因子的同系物，还可以编码阻止细胞毒性 T 淋巴细胞杀伤的 MHC1 的类似物。

长期的病毒感染与肿瘤 人类的 20% 的恶性肿瘤与病毒感染有关。通常，肿瘤的发生率是很低的，但长期致癌基因病毒的感染可引发。恶性肿瘤病人发病早期可有严重的病毒感染，一些病毒感染细胞后可引起其基因变异，进而发展成可自主生长生存的恶性细胞。大多数肝细胞癌与慢性炎症、免疫及 HBV、HCV 感染后的再生有关。流行病学数据表明 HBV、HCV 感染与肝癌有关，病毒编码的蛋白诱发的肝细胞的损害和修复可导致肝癌的发生，个别病历中可见 HBV DNA 整合至病人基因组，这也与肿瘤发生有一定关系。

大多宫颈癌与生殖系统高危病毒 HPV 长期感染有

关。偶尔可见编码的 HPV E6、E7 蛋白的那部分基因整合到宿主基因组中。HPV 16 或 18 的这种蛋白的过分表达抑制了至少两种重要的抗肿瘤机制的进行，使细胞的生长和生存发生复杂变化。如果足够量的恶性细胞侵入到周围组织，会使细胞周期及染色体均发生变化。

同样，鼻咽癌是中国和北非常见的一种恶性肿瘤，其发生的早期可见 EBV 的长期感染，并可见感染的上皮细胞中 EBV 制癌基因 LMP1 的表达。制癌基因 LMP1 的高水平表达提示有 Hodgkin 病的可能。患 Hodgkin 病的年轻人中肿瘤细胞 50% 以上源于 EBV 感染的细胞。皮肤型成人 T 细胞淋巴瘤/白血病的发生与长期感染 HTLV-1 有关，此类病人的癌细胞中可见 HTLV-1 Tax 和 Rex 蛋白的表达。

HIV 感染后发生，认为与性传播有关的 Kaposi 肉瘤中可见一种新型的与 EBV 相关的疱疹病毒 KSHV 感染。分子学研究表明，所有 Kaposi 肉瘤中均可见 KSHV DNA 的表达，其中包括那些 HIV 感染、移植及家族遗传的患者。

包括流行病学数据在内的很多资料均表明：病毒感染与许多恶性肿瘤发病有关，例如，所有肿瘤细胞中均检测到病毒的 DNA，培养表明病毒有改变人类细胞的能力，体内研究数据可见特异的病毒基因对生长的细胞有改变效应，体外病理学资料可见恶变细胞及即将恶变的细胞中均有变化的病毒基因表达。

EBV 是唯一的一个靠机体正常免疫反应抑制感染的 B 淋巴细胞的潜在的无限制生长的病毒。在最初感染 EBV 的阶段，EBV 潜在感染 B 淋巴细胞并至少表达 8 种引起细胞连续增殖的病毒蛋白、体内感染的细胞无限制生长或 T 细胞缺陷的大鼠。大多数病毒蛋白抗原性很强，这些病毒感染细胞可以短时间侵犯循环中的 10% 的 B 淋巴细胞，使感染早期出现辅助性和细胞毒性 T 淋巴细胞反应过强。病毒感染的细胞数量迅速下降，百万分之一的 EBV 感染的细胞生存下来，不表达可引起 B 淋巴细胞增殖的病毒蛋白。这些生存的细胞是潜伏的感染部位。在免疫健全的宿主中 EBV 感染的 B 淋巴细胞可能终生不会过度增殖。但免疫抑制的 AIDS 病人或器官移植的病人，EBV 感染的 B 淋巴细胞由于表达那些病毒基因而不断生长，不能被机体免疫系统控制，出现持续不断的生长并引起潜在的致命的淋巴细胞增殖性疾病。临床研究表明：通过体外增强 T 细胞反应能力，调节 EBV 特异性 T 细胞，及用抗体包被毒素法进攻增殖的 B 细胞，这些方法都有治疗病毒感染的恶性肿瘤的作用。

机体如何抵抗病毒感染 病毒感染初可以产生非特异性因子。皮肤及黏膜是很重要的保护屏障。一旦病毒感染细胞，机体便会产生干扰素，它们是很重要的局部的抵抗因子。病毒感染还会诱发细胞产生其他细胞因子。细胞表面与病毒抗原簇结合的 MHC1 和 2 类分子可与 T 细胞特异受体结合。由病毒诱导细胞而产生的细胞因子、炎性物质及抗原成分可进攻感染部位的炎症细胞、树突状细胞、中性粒细胞及 NK 细胞和 B 淋巴细胞。在病毒感染的前几天，干扰素和 NK 细胞起重要作用，在出现抗体反应后，中性粒细胞和巨噬细胞的吞噬作用也很重要。

感染后的 7～10 天可出现病毒特异性抗体反应，病毒特异性 HLA2 与限制性的 CD4 + 辅助 T 淋巴细胞反应，和病毒特异性 HLA1 与限制性的 CD8 + 细胞毒性 T 淋巴细胞反应。这些反应在感染的 2～3 周达到高峰，有利于恢复。在感染的 2～3 周内，IgM 转换为 IgG，且最初感染部位的黏膜处出现 IgA。抗体可通过与病毒表面结合中和病毒，阻止其吸附和穿透。补体可促进中和作用。抗体和补体均可使感染病毒并在其表面表达病毒蛋白的细胞溶解。一个有外胞膜的病毒感染细胞后，可以使该细胞表面表达病毒外胞膜糖蛋白，进而引起抗体和补体的进攻。

在首次感染后的几个月内均可见抗体反应和 CD4/CD8T 淋巴细胞反应。少数产生抗体的记忆性淋巴细胞可长期存在，并可在同一病毒二次感染时迅速激活，成为抗感染的早期屏障。免疫记忆的 T 细胞保持记忆的时间要长于抗体的再次反应所保持的时间，特别是首次感染与再感染之间的间隔较长的情况下可见到。

一些病毒由于基因组发生变化从而受到宿主的保护。腺病毒编码的小 RNA 可抑制感染的细胞合成 IFN 抑制因子。腺病毒 E1A 可抑制 IFN 介导的细胞基因组的转录。腺病毒 E3 蛋白可阻止 TNF 诱导的细胞溶解，并阻止感染细胞合成 HLA1 抗原。HSV ICP47 和 CMV US11 可阻止 1 类抗原表达。EBV 编码可抑制 NK 细胞及 T 淋巴细胞反应的 IL-10 同源染色体。牛痘病毒 B15R 是 IL-1 受体的诱导物。牛痘病毒 B8R 是可阻止 TNF 效应的 TNF 受体。牛痘病毒 CrmA 可抑制 CD8 + 细胞毒性细胞的杀伤有病毒感染的细胞能力。一些痘病毒和疱疹病毒可编码化学因子的阻止物，进而抑制细胞的炎性反应。上述例子进一步说明了宿主的各种抗病毒因子是很重要的。病毒的最终成功需要在宿主的辅助下播散。

已经有很多有关病毒特异性免疫反应的论述。严

内。

肠道病毒感染在社会经济不发达地区更常见，尤其是人口拥挤和卫生保健落后以及贫困的热带地区。婴幼儿感染最常见；新生儿、较大儿童和成年人均可引起严重疾病。发展中国家，儿童幼年时即被感染，脊髓灰质炎病毒感染常不引起麻痹；在卫生保健较好的国家，较大儿童和成年人可能血清阴性，感染病毒后易发生麻痹。婴儿从母体获得的被动免疫可减少发病的危险性。幼儿是最常见的受侵犯者，且经常是引起肠道病毒感染家庭爆发的先证者。在气候温和的地区，肠道病毒感染的发病高峰在夏秋季；在热带地区，无明显季节性。

大多数肠道病毒感染由于粪便污染手指或用具，主要通过粪-口途径传播。潜伏期末，患者的粪便和咽部即有病毒存在。摄食病毒污染的食物或水亦可引起疾病。有些肠道病毒(如引起急性出血性结膜炎的肠道病毒 70)能通过手指到眼睛直接接触传播。一些能引起呼吸道疾病的病毒，如柯萨奇病毒 A21，空气传播很重要。肠道病毒还能通过胎盘从母体传给胎儿，引起新生儿严重疾病。尚未见到肠道病毒通过输血或者昆虫叮咬传播的文献报道。在医院婴儿室可发生柯萨奇病毒和埃可病毒的院内传播感染。

诊断

最常用的诊断方法是细胞培养分离肠道病毒。采自病人的粪便、鼻咽或咽喉部的标本，培养常常阳性，但这不能说明其与疾病直接有关，而可能是亚临床感染的病人。因为咽喉部病毒可在短期内消失，所以从咽喉部分离出病毒比从粪便中分离对诊断更有意义。脑脊液(CSF)、血清、体腔液体及组织培养的阳性率低，但培养一旦阳性即能确诊是肠道病毒引起的疾病。有些病例，只能从血液或者 CSF 中分离病毒，因此，多处取标本是必要的。感染早期培养的阳性率较高。大多数人类肠道病毒在接种细胞培养后 1 周内能生长。因为存在中和抗体、缺乏易感细胞或者标本处理不当，可能造成培养阴性。柯萨奇病毒 A 需要接种到特殊的细胞培养或者接种到乳鼠。

肠道病毒血清型的鉴定主要用于流行病学研究，临床意义不大，但对鉴定流行期间各种肠道病毒感染、鉴别咽部或粪便中脊髓灰质炎病毒和其他肠道病毒感染有意义。应采集可疑脊髓灰质炎病人的血清标本，还应采集病人急性期和恢复期粪便和咽部标本作培养。CSF 培养阴性者，通常在出现症状后 2 周内采集粪便作培养，阳性结果即可确诊。如果分离出了脊髓灰质炎病毒，应送到大西洋疾病控制和预防中心(CDC)鉴定是野生型还是疫苗病毒。

聚合酶链反应(PCR)用于扩增 CSF、血清、尿液、咽拭子和组织中病毒的核酸。一对引物能检测感染人类的 92%以上的血清型。对照研究结果显示，CSF PCR 检测敏感性≥95%，特异性 > 80%，且比培养快。血清 PCR 检测也有很高的敏感性和特异性。接受免疫球蛋白治疗的有免疫缺陷者肠道病毒感染时，病毒培养可能阴性，PCR 对其诊断和随访可能非常有用。也可进行抗原检测和用特殊探针对人体组织中的肠道病毒序列进行杂交检测，但其敏感性不如 PCR。

肠道病毒感染的血清学诊断由于有大量血清型和缺少共同抗原而受限。虽然血清学试验对培养证实而发生了血清转化的罕见病例的诊断有帮助，但通常仅限于流行病学研究。在发病后不久和 4 周以后分别采集血清并冻存。最常用的是检测中和抗体的效价；补体结合抗体的检测敏感性差。检测病毒特异性 IgM 效价可区别急性和慢性感染。

治疗

大多数肠道病毒感染的患者病情轻，具能自愈；心脏、肝脏及 CNS 受累的患者需加强支持治疗。丙种球蛋白减少或缺乏者患慢性肠道病毒性脑膜脑炎和皮肌炎时，可静脉注射、鞘内注射、室内注射免疫球蛋白，且治疗效果明显。此治疗可使病情稳定或者痊愈；但有些病人治疗无效，病情恶化。病情危重的新生儿患者可静脉注射针对感染病毒的高效价免疫球蛋白，这些患儿可能没有从母体中获得抗体。一项有关新生儿肠道病毒感染的研究显示，免疫球蛋白含有很高效价的针对感染病毒的抗体，能减少病毒血症的发生率；但因病例数太少，有待进一步验证。用安慰剂作对照的肠道病毒无菌性脑膜炎的研究和一项有关柯萨奇病毒的研究显示，口腔、鼻孔应用一种能与病毒结合的抗病毒制剂可减轻症状。对某些严重肠道病毒感染者，可试用。不宜使用糖皮质激素。

为了减少流行期间肠道病毒在医院内的传播，认真洗手，穿隔离衣，戴手套很有必要。感染肠道病毒 7 日后出现肠道症状。

脊髓灰质炎病毒感染

临床表现 大多数脊髓灰质炎病毒感染者无症状。在 3～6 日潜伏期后，大约 5%的感染者出现发热，全

身不舒，咽痛，厌食，肌痛和头痛(即流产型脊髓灰质炎)。这些症状一般3日后消失。大约1%的感染者表现为无菌性脑膜炎(即非麻痹性脊髓灰质炎)。CSF检查淋巴细胞增多，糖含量正常，蛋白含量正常或者轻度增高；早期可见多形核细胞。有些患者，尤其是儿童，可先有全身不适和发热。

麻痹型病例最少见。一日或数日之后，部分无菌性脑膜炎病例出现背部、颈部肌肉剧烈疼痛，且很快或者逐渐发展至无力。部分病例无菌性脑膜炎的表现明显好转，但1~2日后，再次出现发热并发生麻痹(瘫痪)；这种情况儿童患者比成年人更常见。无力一般是不对称的，近端比远端更多见，且最常累及下肢、上肢或腹部、胸部或球部肌肉(bulbar muscles)。发热期出现瘫痪，体温正常后瘫痪亦停止发展。也可发生尿潴留。检查可见肌肉无力，肌束震颤，肌张力下降，受累部位反射减弱或者消失。部分病例在反射消失前可出现短暂的反射亢进。患者常述感觉异常，但有关感觉方面的客观试验结果正常。球麻痹可引起吞咽困难、分泌物难以排出或者发音困难。如果累及延髓呼吸中枢，或者膈或肋间神经麻痹，可发生呼吸功能不全，严重的延髓病变还会导致循环衰竭。麻痹型病人大多数在感染后数周到数月部分功能有所恢复。大约2/3的病人有神经系统后遗症。

麻痹型多见于年龄较大的患者、孕妇及在出现CNS症状时期有创伤者。扁桃体切除者易患球麻痹型，肌肉注射有增加肢体麻痹的危险。

到目前为止，在美国由于脊髓灰质炎活疫苗引起的脊髓灰质炎病例很少。1997年和1998年报告的4例中，有3例发生于第1次或者第2次接受口服脊髓灰质炎病毒疫苗(OPV)预防者，1例发生于一位与OPV接受者有接触的成年人。从疫苗接种到症状发作一般平均间隔3周。与疫苗相关的脊髓灰质炎病例中大约有5%发生在社区成员，他们并未与疫苗直接接触。这类病例中大约有15%患者是免疫功能不全的儿童或者成人，其中大多数血丙种球蛋白减少或缺乏。他们从接种疫苗到症状发作平均间隔6周，最长可到6个月。口服疫苗发病的危险估计是1/2500000。免疫功能不全的病人比免疫功能正常的儿童此危险约高2000倍。

脊髓灰质炎后综合征再次出现无力，疲劳，肌束震颤和肌群萎缩疼痛，这些肌群通常在20~40年前麻痹发生初期曾被累及。此综合征女性更常见，且可延长急性疾病的病程。其隐匿起病，有时还会扩展引起疾病初期未累及的肌肉无力。一般预后较好；很少继续进展，持续1~10年。脊髓灰质炎后综合征产生的原因是进行性功能障碍和运动神经元损伤，即最初感染时所致的神经元损伤未能持续代偿，或者是再次感染了脊髓灰质炎病毒。

预防和根除(亦见第122章) 1952年美国脊髓灰质炎发病率达到高峰，共有57879例患者，此后于1955年采用灭活疫苗，通过口服疫苗，于1961年西半球由野生脊髓灰质炎病毒引起的疾病最终被消灭。直到1979年美国文献报道年在免疫功能低下的宗教组织成员中有病例发生。1991年，最后报道西半球由野生脊髓灰质炎病毒引起的脊髓灰质炎。

1988年，世界卫生组织(WHO)提出，在2000年前消灭脊髓灰质炎。从1988年到1997年，全球的病例数减少了89%，1998年，46个国家共报告了6227例病例。确诊的病例中80%以上发生在印度、巴基斯坦、孟加拉国和尼日利亚。到这些地区旅行的没有免疫或者部分免疫的旅行者顾虑就是可能发生脊髓灰质炎。欧洲和北美洲脊髓灰质炎的爆发流行是从印度输入的病例引起的，显然，全世界要消灭脊髓灰质炎，必须消灭野生型病毒。疫苗的接种率不高，未预防接种的儿童，生活环境卫生条件差、拥挤、疫苗储存条件不符合要求及低水平的疫苗反应等条件促进爆发流行。

由于包含三种脊髓灰质炎病毒血清型的活的OPV发展，通过猕猴肾细胞培养发现，野生型病毒减少了。OPV株不同于野生株，前者的核苷酸数目较后者少60个。为了确保接种后对三种血清型发生免疫发应，剂量要足。肌肉注射其他疫苗(活的或者减毒的)时，可同时服OPV，但在此后第一个月内，应尽量避免肌肉注射，因为肌肉注射有增加与疫苗相关的脊髓灰质炎发生的危险。福尔马林(甲醛)灭活三种活的脊髓灰质炎病毒血清型，便能生产出灭活的疫苗。美国从1988年开始使用高效价灭活的脊髓灰质炎疫苗(IPV)。

人体接种OPV和IPV后产生的抗体至少能持续存在5年，此抗体包括IgG和IgA。与IPV接种者相比，OPV接种者暴露于脊髓灰质炎病毒时再感染野生型病毒的机会更少。尽管IPV安全有效，但是OPV还有以下优势，服用方便，价格低廉，并能产生肠道免疫以减少野毒株病毒在社区传播的危险性。鉴于全球消灭脊髓灰质炎(包括输入病例的危险性减少)和疫苗相关的脊髓灰质炎病例，1997年CDC建议儿童按给2次IPV之后再给2次OPV或者4次均给IPV方案预防接种。为了进一步减少与疫苗相关的脊髓灰质炎病例发生的危险性，1999年6月免疫实施顾问委员会建议所有儿童

接受 IPV 疫苗接种。从 2000 年 1 月开始，儿童应该在第 2、4、6～18 个月，4～6 岁时分别接受 IPV。OPV 只被用于以下特殊情况：(1)控制脊髓灰质炎暴发流行的大规模免疫活动；(2)4 周内将要到脊髓灰质炎流行区旅游的未被免疫的儿童；(3)父母亲未接受 IPV 免疫的儿童。这些儿童在接受 OPV 预防之前，至少应接受 2 次 IPV。服 OPV 之前，应讨论发生与疫苗相关的脊髓灰质炎的危险性大小。推荐成人使用的疫苗接种方案情况见表 193-1。

表 193-1 成年人脊髓灰质炎病毒疫苗接种方案

1. 美国居民、未预防接种的成年人不需要常规接种脊髓灰质炎病毒疫苗，以下情况例外：
   a. 到存在脊髓灰质炎病毒或者脊髓灰质炎可能流行或者呈地方流行的地区的旅行者应该接种；
   b. 本社区成员中有野生型病毒引起的脊髓灰质炎患者，该社区内的其他成员应该接种；
   c. 需要处理可能含有野生型脊髓灰质炎病毒的标本的实验室工作人员应该接种；
   d. 与可能正在排泌野生型脊髓灰质炎病毒的病人密切接触的卫生保健工作者应该接种；
   e. 儿童将接受 OPV，与这些儿童有接触的人们应该接种。
2. 有一种剂量 IPV 被推荐用于需要免疫的成年人。

缩写：IPV 灭活脊髓灰质炎疫苗；OPV 口服脊髓灰质炎疫苗。

资料来源：感染性疾病委员会 1997 年修改报告的红皮书。

柯萨奇病毒、埃可病毒和其他肠道病毒

在美国，每年估计有 500 万～1000 万例有症状的肠道病毒感染者。无菌性脑膜炎和新生儿非特异性发热最常见的原因是肠道病毒感染。有些血清型可引起某些临床综合征(表 193-2)，但很多有重叠。从 1970 年到 1983 年，70%的肠道病毒感染由人类 64 种血清型的 10 种引起。在确诊的肠道病毒感染中，埃可病毒 9 和 11 占 24%；埃可病毒 4、6 和 30 及柯萨奇病毒 A9、B2～B5 占 46%。

表 193-2 与肠道病毒血清型有关的常见临床表现

临床表现	相关的病毒血清型	
	柯萨奇病毒	埃可病毒(E)和肠道病毒(Ent)
无菌性脑膜炎	A2，4，7，9，10；B1-5	E4，6，7，9，11，16，18，19，30，33；Ent70，71
皮疹	A4，5，9，10，16；B1，3-5	E4-7，9，11，16-19，25，30；Ent71
新生儿全身性疾病	B2-5	E4-6，9，11，14，16，19
手足口病	A5，7，9，10，16；B2，5	Ent71
疱疹性咽峡炎	A1-10，16，22；B1-5	E6，9，11，16，17，25；Ent71
心肌炎，心包炎	A4，9，16；B1-5	E6，9，11
麻痹	A4，7，9；B1-5	E2，4，6，9，11，30；Ent71
胸肌痛	A1，2，4，6，9，10，16；B1-6	E1-3，6，7，9，11，12，14，16，19，24，25，30
肺炎	A9，16；B1-5	E6，7，9，11，12，19，20，30；Ent68，71

非特异性发热疾病(夏季流感) 肠道病毒感染最常见的临床表现是非特异性发热疾病。在 3～6 日的潜伏期后，病人急起发热，伴全身不适、头痛。个别病人可同时出现上呼吸道症状，有些病人还可出现恶心，呕吐。这些症状一般持续 3～4 日，大多数病人 1 周内恢复。肠道病毒感染引起的发热性疾病夏季和初秋季节多见，而其他呼吸道病毒感染晚秋至初春季节多见。

新生儿无显著特点的疾病 虽然，婴儿在前 3 个月均可发生严重的疾病，但大多数严重的肠道病毒感染见于出生后一周。新生儿通常出现细菌性败血症样表现，发热，易激惹，嗜睡。实验室检查可见白细胞增多，核左移，血小板减少，肝功能异常，CSF 中淋巴细胞增多。还可引起心肌炎，低血压，暴发性肝炎，弥漫性血管内凝血(DIC)，脑膜炎，脑膜脑炎及肺炎。虽然患儿的母亲提供了近期患过病毒样疾病的病史，但仍难以鉴别肠道病毒感染和细菌性败血症。

无菌性脑膜炎和脑炎 在确诊的青少年无菌性脑膜炎病例中有 90%由肠道病毒引起。其典型的临床表现为急性发热，寒战，头痛，畏光，眼球运动时疼痛，恶心，呕吐。查体无局部神经体征，可表现出易激惹，

嗜睡。部分病例发热先减轻，几日之后又加重并出现脑膜炎体征。其他临床表现，如腹泻，肌痛，皮疹，胸痛，心肌炎和疱疹性咽峡炎，有助于肠道病毒感染的诊断。CSF 检查通常可见淋巴细胞增多，在病程初期，可见多形核白细胞(指中性粒细胞)，甚至可占优势，提示有可能为细菌或者其他非病毒性脑膜炎。有时，经过治疗的细菌性脑膜炎尤其难以除外。肠道病毒脑膜炎，在发病 24 小时内，CSF 细胞计数一般不超过 1000/μl，以淋巴细胞为主。葡萄糖含量正常，蛋白正常或轻度升高(≤100mg/ml)，此点有助于诊断。肠道病毒和流行性腮腺炎病毒引起的脑膜炎，其临床表现相似，但流行性腮腺炎时 CSF 检查糖含量下降，肠道病毒感染时 CSF 糖含量正常，可有多形核白细胞一过性升高及淋巴细胞增多。虽然 CSF 异常能持续数周，但症状通常在一周内即消失。与儿童相比，成年人肠道病毒脑膜炎一般病情较重。神经系统的后遗症罕见，大多数病人预后良好。

肠道病毒脑炎比肠道病毒脑膜炎更少见。因患者出现定向力障碍，进行性昏睡，有时癫痫发作而被诊断。严重的原发性脑炎可以发生，偶尔也可见炎症明显的脑膜炎病例并发较轻的脑炎。病毒性脑炎病例中估计有 10% ~ 20% 由肠道病毒所致。免疫功能正常的患者一般预后良好。

血丙种球蛋白减少或者缺乏的病人及重症联合免疫缺陷病人可发生慢性脑膜炎或脑炎；其中约有 50% 有皮肌炎样综合征，有周围性水肿、皮疹和肌炎。也可引起慢性肝炎。患者接受丙种球蛋白替代治疗时可发生神经疾病。引起此种情况最常见的病原体是埃可病毒(尤其是埃可病毒Ⅱ)

与脊髓灰质炎病毒相比，其他肠道病毒引起的麻痹是偶发的，而且一般较轻。大多数病例由肠道病毒 70 和 71 或柯萨奇病毒 A7 和 A9 引起。格林-巴利综合征也与肠道病毒感染有关。有的研究证明肠道病毒还与慢性疲劳综合征有关，但意见不一。

胸肌痛(博恩霍儿姆病，Bornholm disease) 胸肌痛的病人可有急性发热、胸膜炎、胸肌痉挛和上腹部疼痛等临床表现。胸痛成年人更多见。腹痛儿童更多见。严重发作时，呈刀割样疼痛，一般持续 15 ~ 30min，伴出汗，呼吸急促。发作后 1 小时内体温达到高峰，疼痛消失时体温下降。受累的肌肉有触痛，可闻及胸膜摩擦音。血白细胞计数和胸部 X 线检查正常。此类患者大多数有柯萨奇病毒 B 引起，而且发生于流行期间。数日后症状消失，复发者罕见。治疗方面可用非甾体类抗炎制剂，受累肌肉局部热敷。

心肌炎和心包炎 急性心肌炎病例中估计有 1/3 由肠道病毒引起。在一些急性心肌炎和心包炎患者的心包积液和心肌组织中检出了柯萨奇病毒 B 及其 RNA。肠道病毒引起的心肌炎和心包炎多见于新生儿、青少年。2/3 以上是男性。患者常发生上呼吸道感染，临床表现有发热，胸痛，呼吸困难，心律失常，偶有心力衰竭。文献报道，有半数病例可闻及心包摩擦音，心电图(ECG)显示 ST 段抬高或 ST-T 异常。血清心肌酶水平升高。一般新生儿病情严重，大多数年龄较大的儿童和成人可完全恢复。有 10% 的病人进一步发展为慢性扩张型心肌病。有的后遗慢性缩窄性心包炎。

皮疹 肠道病毒感染是引起儿童夏秋季皮疹的原因。虽然多种肠道病毒可导致皮疹，但某些病毒可引起特殊的综合征。埃可病毒 9 和 16 通常引起皮疹和发热。皮疹可以是离散的(风疹样的)，也可互相融合(麻疹样的)，从面部开始出现，扩散到躯干和四肢。埃可病毒 9 最常引起风疹样皮疹。与风疹不同的是肠道病毒引起的皮疹发生在夏季，而且不引起淋巴结病变。风疹的皮疹退热后出现，可呈斑丘状，见于面部和躯干。埃可病毒 16 所致皮疹是玫瑰疹样，有家庭聚集现象。肠道病毒还可引起其他皮疹，如多形红斑、疱疹、荨麻疹、瘀点或瘀斑。也可出粘膜疹，包括类似麻疹时所见的 Koplik 斑。

手足口病 手足口病的潜伏期为 4 ~ 6 日。患者出现发热，食欲不振，全身不适，继之出现咽喉痛，颊粘膜及舌部疱疹(彩图 11D-39)，然后手背上出现疱疹，有压痛，有时累及手掌。此疱疹可由小变大，溃破形成溃疡。大约 1/3 病人皮疹见于软腭、悬雍垂、扁桃弓上。1/3 病人见于脚上(包括足底)、臀部。此病非常常见，婴幼儿发病率接近 100%。一般病程 1 周。大多数病例由柯萨奇病毒 A16 或者肠道病毒 71 引起。

1998 年，台湾发生肠道病毒 71 感染流行，引起数千例手足口病或者疱疹样咽峡炎。严重的并发症有 ONS 疾病、心肌炎和肺出血。死亡病例中大约有 90% 是≤5 岁的儿童，而且与肺水肿或者肺出血有关。CNS 并发症包括无菌性脑膜炎、弛缓性麻痹(与脊髓灰质炎相似)、菱形脑炎(肌阵挛、震颤或共济失调)。出现 CNS 并发症的患者平均年龄是 2.5 岁，脑炎患者磁共振成像(MRI)通常显示脑干损害。

疱疹性咽峡炎 疱疹性咽峡炎通常由柯萨奇病毒 A

引起，临床表现为急性发热、咽喉疼痛、吞咽困难，于口腔后部、在软腭、前腭弓及悬雍垂上出现灰白色疱疹，周围充血，可形成溃疡，持续数周。与疱疹性口腔炎比较，肠道病毒引起的疱疹性咽峡炎不伴牙龈炎。柯萨奇病毒 A10 常引起急性淋巴结咽炎，表现于咽后部出现白色或黄色小结节，周围充血．此损害不形成溃疡。

急性出血性结膜炎 急性出血性结膜炎患者的临床表现为急性发作，剧烈眼痛，视物模糊，畏光，流泪。检查可见球结膜水肿，结膜下出血，点状角膜炎和结膜滤泡。常伴耳前淋巴肿大。流行性和医源性急性出血性结膜炎与肠道病毒 70 和柯萨奇病毒 A24 有关。20%患者出发热，头痛等全身症状，一般 10 日后完全恢复。此病起病急，病程短，有助于与其他病原体，比如腺病毒、衣原体引起的眼部感染鉴别。流行期间，有些肠道病毒 70 引起的急性出血性结膜炎患者可出现麻痹。

其他表现 肠道病毒极少引起儿童肺炎和普通感冒。虽然尸体解剖时曾在几例胰岛素依赖型糖尿病病患儿的胰脏中分离到了柯萨奇病毒 B，但大多数病例未能分离到病毒。肠道病毒感染还可引起其他疾病，如支气管炎，细支气管炎，哮喘，传染性淋巴细胞增多症，多肌炎，急性关节炎和急性肾炎。

呼肠孤病毒

呼肠孤病毒(Reoviruses)为双链 RNA 病毒，有 3 种血清型。血清学研究提示大多数人在儿童期已感染过，但难以确定其与某一特定疾病有明确关系。可能大多数感染者无症状或者引起的病情很轻。儿童呼肠孤病毒感染暴发可引起上呼吸道症状，但较轻。此病毒亦能引起婴儿和儿童轻度胃肠炎，但很少见。推测第 3 型呼肠孤病毒可引起新生儿特发性肝炎，并且与肝外胆管闭锁有关，因为这些病人中有部分患者呼肠孤病毒抗体升高，有研究用 PCR 方法于其肝胆组织中检测到了病毒的 RNA，并且在一例患者的肝门部检测到了病毒。

参考文献

ABZUG MJ et al: Neonatal enterovirus infection: Virology, serology, and effects of intravenous immune globulin. Clin Infect Dis 20:1201, 1995

AHMED A et al. Clinical utility of the polymerase chain reaction for diagnosis of enteroviral meningitis in infancy. J Pediatr 131 393, 1997

CHEN RT et al Seroprevalence of antibody against poliovirus in inner-city preschool children: Implications for vaccination policy in the United States JAMA 275:1639, 1996

COCHI SL et al (eds): *Global Poliomyelitis Eradication Initiative: Status Report* J Infect Dis 175(Suppl 1):S1–S292, 1997

DALAKAS MC et al: The postpolio syndrome: Advances in the pathogenesis and treatment Ann NY Acad Sci 753:1, 1995

HO M et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. N Engl J Med 341:929 1999

HUANG C-C et al: Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection N Engl J Med 341:936, 1999

MCKINNEY R et al: Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemic patients Rev Infect Dis 9 334, 1987

PREVOTS DR et al: Poliomyelitis prevention in the United States New recommendations for routine childhood vaccination place greater reliance on inactivated poliovirus vaccine Pediatr Ann 26.378, 1997

ROTBART HA (ed): *Human Enterovirus Infections*. Washington, DC, ASM Press, 1995

ROTBART HA et al Treatment of human enterovirus infections. Antiviral Res 38:1, 1998

STREBEL PM et al Intramuscular injections within 30 days of immunization with oral poliovirus vaccine— a risk factor for vaccine-associated paralytic poliomyelitis N Engl J Med 332:500, 1995

194 陆海英 译 于岩岩 审

麻 疹

定义

麻疹(measles，rubeola)是一种急性发疹性呼吸道传染病，有典型的临床表现和特征性的皮疹。美国和其他地区自 1963 年开始普种麻疹减毒活疫苗，因此在普种疫苗的大多数发达国家，麻疹不再是一种常见病，但是麻疹在美国仍不时地呈散发性小规模流行，而在发展中国家仍有麻疹大流行，并构成儿童发病率和死亡率的一个持续病因。

病因

麻疹病毒(morbillivirus)属副粘液病毒家族麻疹病毒属中的一员，它与能引起犬、猪、牛和羊等反刍动物瘟疫的病毒关系密切，仅有一种抗原型．麻疹病毒呈多型的球型结构，直径约 100～250nm，由六种蛋白组成。病毒中心为卷曲的螺旋形核糖核酸(RNA)和三种蛋白；外膜有基质蛋白，能产生两种短的表面糖蛋白，分别为圆锥形的血凝素(H 蛋白)和呈哑铃形的融合蛋白(F 蛋白)。麻疹病毒的基因组已被测序，因此可鉴别野生株麻疹病毒和疫苗型麻疹病毒，此外，野生株麻疹病毒有基因的变异，已鉴定的基因型有八种。

流行病学

麻疹呈全球性分布，虽然其他灵长类动物也可被

实验性感染，但只有人类是其唯一的自然宿主。美国在普种疫苗前，约 2～5 年的冬季发生一次大流行，在流行季节，每年约有 500000 例麻疹病人，血清学检查表明约 99% 的成年人感染过麻疹。普种疫苗后，疾病控制和预防中心(CDC)报告的例数下降，1983 年病例数最少，仅有 1497 例；1990 年麻疹病例数有所上增，多于 27000 例(死亡 89 人)。经常规两剂量疫苗接种，麻疹的发病率得到控制(CDC 报道 1993 年仅有 312 例)。麻疹的发病主要原因是首次疫苗接种失败(可达 5%)和第二次疫苗接种失败或免疫力的下降。

最近，大多数麻疹患者为学龄前儿童，1993 年－1996 年间，美国每年麻疹病例少于 1000 例；1995 年及 1996 年分别为 309 例和 508 例。分子学研究表明自 1993 年，美国本土的麻疹传播已被阻断，大多数病例是因外来进口麻疹病毒引起。小于 2 岁和成人的死亡率最高，细胞免疫受损的病人易患重型，甚至致命性麻疹。在美国，与麻疹相关的死亡率约 0.3%，而在发展中国家常大于 1%，有些地方高达 10%。

麻疹病毒通过呼吸道分泌物传播，主要通过空气，也可直接接触大的飞沫颗粒而感染。病人在出现症状前的 1～2 天到出疹后 4 天均有传染性，以前驱期的传染性最强，从感染到出现症状和出疹的平均时间间隔分别是 10 天和 14 天。

发病机理和病理

麻疹病毒侵入呼吸道上皮，通过血循环到网状内皮系统，麻疹病毒可以感染所有种类的白细胞，因此可以造成皮肤、呼吸道和其他器官的感染，可形成病毒血症和病毒尿症。麻疹的特征性病理变化是在细胞核和细胞浆中出现多核巨细胞，即 Warthin-Finkelday 细胞，在呼吸道和淋巴组织中均可找到这种细胞。麻疹病毒直接侵犯 T 淋巴细胞，引起抑制性细胞因子如 IL-4 水平的升高，在细胞免疫功能暂时受抑制而导致麻疹发病中起着重要的作用。全呼吸道感染可引起麻疹特征性的咳嗽和感冒，以及较少见的哮鸣、支气管炎和肺炎。呼吸道的广泛受损可造成纤毛数量的减少，易继发如肺炎和中耳炎等的细菌感染。

特征性抗体在出疹后才可检测到，由细胞毒 T 细胞和自然杀伤细胞组成的细胞免疫在宿主的防御中起着重要的作用，细胞免疫功能受损的病人极易患重型麻疹，但患孤立无丙种球蛋白的儿童不受影响。病毒在皮肤毛细血管上皮细胞内引起的免疫反应是麻疹粘膜斑(Koplik 斑，一种特征性皮疹)以及皮疹形成的主要原因。免疫缺陷的宿主可缺少这些表现，但病情可能很危重。病程的早期，在受损的皮肤可检测到病毒的抗原。

麻疹脑炎的病理改变有局部的出血、充血和血管周围脱髓鞘病变，麻疹脑炎患者的脑脊液中很少能分离到麻疹病毒，脑脊液的改变可能与被感染细胞周围局部的细胞免疫因子相互反应有关。

临床表现

麻疹初期有 2～4 天的呼吸道的前驱期症状，如不适、咳嗽、鼻塞等呼吸道症状，伴有流涕、流泪等结膜炎，突发高热(体温可高达 40℃，很可能预示第二次病毒血症)。在此阶段，皮疹还未出现，因此常被误诊为感冒。皮疹出现之前，在口腔第二磨牙附近的粘膜可出现 1～2mm 灰白色绕以红晕的小白点，既特征性的麻疹粘膜斑，如果没有仔细检查很容易被忽略。麻疹粘膜斑一般只见于麻疹，并在皮疹出现后很快消失。

典型的疹子呈斑丘疹，不痒，首先出现于发际、耳后，逐渐发展到躯干、肢体，包括手掌和足底，常表现外为全身性皮疹。在此阶段，病人处于病程的极期，第四天，皮疹按出疹顺序隐退，留有棕色色素斑和脱屑。出疹后的第四天或第五天，体温开始下降。长期的发热提示有并发症，淋巴结肿大、腹泻、呕吐及脾大也较常见。由于病毒侵犯呼吸道，即使是没有并发症的患者，胸片检查也可以表现异常。整个病程可持续约 10 天。成人麻疹比小儿的要重，体温更高，皮疹更重，并发症也更多。

轻型的麻疹症状轻，皮疹少，多见于经主动和被动免疫后具有一定免疫力的个体，包括一些仍部分保留从母体获得的抗体、年龄小于 1 岁的婴儿、有免疫力的个体偶尔也可患轻型麻疹。

并发症

麻疹的并发症根据受侵犯部位可分三组：呼吸道并发症；中枢神经系统并发症；胃肠道并发症。呼吸道症状，如喉炎、哮鸣、支气管炎等可见于没有并发症的麻疹患者。中耳炎是幼儿最常见的并发症；并发肺炎(尤其是成人)是麻疹患者住院的常见原因，病毒性肺炎占大多数，但继发链球菌、肺炎球菌或金黄色葡萄球菌等细菌性肺炎也不少见。原发的巨细胞性(Hecht)肺炎多见于免疫抑制或营养不良的患者。

无中枢神经症状的麻疹患者其脑电图很多表现异常，1/1000 的患者有中枢神经系统症状，如发热、头

毒；(2)急性感染的血清学证实，(3)感染组织中病毒抗原的发现(如,角膜切片检查,皮肤活检或大脑)；(4)病毒的核糖核酸(RNA)通过多聚酶链反应(PCR)的发现。实验室具有参考价值的临死前标本，用高敏的和特异性的方法能证实狂犬病。从唾液中分离出病毒，证实在唾液中存在病毒的 RNA，动物颈部皮肤活检标本中易发现病毒抗原。角膜上皮标本检查阳性率低。在未预防接种者中，血清或 CSF 狂犬病抗体的检查有助诊断，尽管此抗体直到疾病的后期才可能出现。从死后尸检或大脑活检中获得大脑标本应接受：(1)为分离病毒进行鼠接种研究；(2)荧光抗体(FA)染色检测抗原；(3)组织学和/或电子显微镜检查内基小体或逆转录 PCR 检测狂犬病病毒 RNA。

暴露后狂犬病预防接种很少在 CSF 中出现抗狂犬病病毒的中和抗体。预防后如果存在这种抗体通常发现滴度较低(<1:64)，而人狂犬病 CSF 滴度可能在 1:200～1:160000 变化不等。

鉴别诊断 狂犬病与其他病毒性脑病很难区别。最有助诊断的线索是咬伤史或接触潜伏期感染动物的唾液。在美国病例中有咬伤史的患者不常见，应寻找近期去狂犬病疫源地相关旅游史。在鉴别诊断中还存在一些其他问题，包括被动物咬伤后的歇斯底里症(类恐水症)，Landry/Guillain-Barré 综合征，脊髓灰质炎和狂犬病疫苗接种后引起的过敏性脑脊髓炎；最后的问题通常是与接受疫苗的神经组织相关，通常在接种后的 1～4 周开始。

治疗

暴露后预防(参见图 197-1) 尽管在美国人类狂犬病是罕见的,但每年约 35000 人接受暴露后预防。决定最初的暴露后预防应包括下面的情况:(1)是否有身体接触唾液或含有狂犬病病毒的其他类似物;(2)动物是否确诊有狂犬病或怀疑狂犬病或相关区域暴露(如,生活在美国陆地上的所有人若被蝙蝠咬伤后应接受暴露后预防)；(3)暴露于这些情况下的其他环境(如,是否被激怒或未激惹的动物咬伤),咬伤是与喂养动物被激怒相关的。

如果众所周知或怀疑在某一动物种群中存在狂犬病,并累及人类感染,那么被涉及的动物如果可能应被捕杀。任何野生动物被暴露于狂犬病、任何病动物、未预防接种或迷路的家畜涉及感染狂犬病、任何动物遭受了未激惹动物的咬伤、表现异常行为或怀疑患狂犬病的动物,应当被人道地杀死。此动物的头颅应立即送合适的实验室进行狂犬病 FA 检查。如果大脑通过 FA 技术检查结果是阴性的,能推测其唾液不含有病毒,被其咬伤的人不必要进行治疗。人暴露于已逃跑野兽,有携带狂犬病的能力(蝙蝠、臭鼬、草原狼、狐狸、浣熊等),并且居住在已知道有狂犬病或怀疑狂犬病存在的地区的人一经暴露后,应进行狂犬病的主动或被动免疫(见下)。

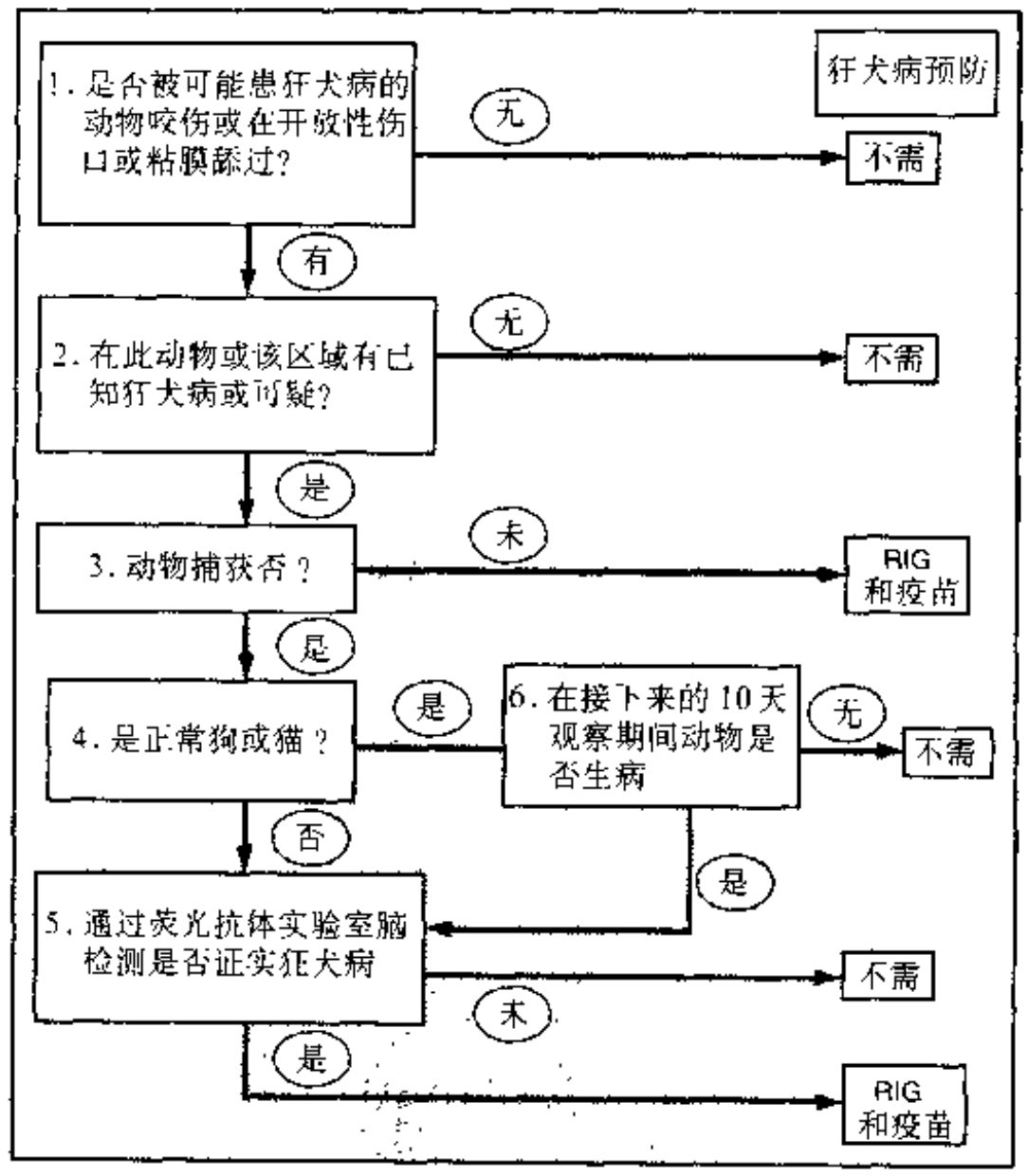


图 197-1 狂犬病暴露后预防的步骤。

在猫科或犬科狂犬病非流行地区，一个健康的狗、猫或白鼬咬人后，它应被隔离或观察 10 天。人可以不必要采取预防措施，除非咬人的动物病情发展出现狂犬病的临床症状。如果动物在观察期间发病或行为异常，它应被杀死进行 FA 检查。实践和流行病学资料证明 10 天后动物仍保持健康，那么咬人的那个时期不传播狂犬病病毒。在犬科类狂犬病高流行地区，动物的大脑应立即检查，特别是在严重咬伤的病例，更有正当理由。啮齿类动物、家兔类动物和野兔几乎从未获得抗狂犬病暴露后的预防。除非那个暴露后的人能排除咬伤、抓伤或粘膜暴露。人和蝙蝠之间直接接触后应考虑到暴露后预防。

狂犬病的暴露后预防包括严格的伤口清创处理和狂犬病疫苗及抗狂犬病免疫球蛋白的联合应用。暴露后预防应在暴露后尽可能早地应用。狂犬病的潜伏期变化较大，因此，建议狂犬病的临床症状还未出现，暴露后预防就应开始进行。

1. 伤口的清创和处理。咬伤的伤口部位彻底清创和处理是狂犬病预防工作的重要组成部分。伤口应用肥皂水擦洗，接着用水冲洗。机械清创和化学清创同样重要。四价氨盐复合物如1%～4%氯化洁尔灭，1%西曲溴铵或聚乙烯吡咯烷酮碘溶液应被用来消毒。破伤风类毒素和抗生素应作为必需的预防被应用。

2. 用马或人血清制备的抗狂犬病抗血清进行被动免疫。暴露后抗狂犬病预防接种应包括被动抗体和疫苗两种的应用。除外曾接受过暴露前预防的个体。首选人狂犬病免疫球蛋白(RIG)，因马血清制备的抗血清可能引起血清病。RIG仅在暴露后预防开始时应用。RIG的建议剂量是20IU/kg。马抗血清的剂量是40单位/kg。全剂量应注入伤口及其周围组织。维持量应在远离接种疫苗的部位进行肌肉注射。

3. 用抗狂犬病疫苗进行主动免疫。在美国有三种狂犬病疫苗被采用：(1)人二倍体细胞疫苗(HDCV)，它既可肌肉注射也可皮下注射；(2)狂犬病吸附疫苗(RVA)；(3)纯化鸡胚细胞疫苗。后两种疫苗是肌肉注射。每种疫苗从狂犬病病毒的不同株中获得，并用少许不同方式制备。三种疫苗被认为同样有效和安全，三种疫苗中的任何一种均能与RIG联合应用。HDCV的5次1ml剂量均为肌肉注射，最好是在三角肌或大腿的前侧部，不应在臀部注射。HDCV的5次注射应按下列时间在28天内完成：0、3、7、14和28天。世界卫生组织也推荐第21天和第90天注射。对这些疫苗的严重反应是不常见的，快速高敏反应，如荨麻疹，每650个接种者中约有1个出现此反应。全身反应，如发热、头痛和呕吐为较轻的全身反应，占1%～4%。局部反应，如在注射部位出现肿块、红斑和硬结，约占15%～20%。Guillain-Barré综合征虽有报道但却十分罕见。

在发展中国家，某些其他的有效的狂犬病疫苗已经被获准并推广应用。它们包括用鸡胚细胞、早期大鼠细胞、Vero细胞和鸭胚细胞制成的疫苗。这些制品中的一些是比美国食品和药品管理委员会(FDA)认定的疫苗缺少免疫基因，免疫接种后的血清抗体的效价是被某些权威推荐的。RIG和HDCV的联合应用在几乎所有的接种者体内可诱导出高滴度的中和抗体。仅在狂犬病发展的预防上可见这种用法不成功。在美国从1980－1996年已经接受暴露后预防的狂犬病人中均产生高滴度抗体。单独应用疫苗比联合应用失败率高，特别是严重被咬伤者。在发展中国家因为费用，暴露后预防主要推广应用狂犬病疫苗进行皮下注射预防。RIG加HDCV的0.1ml皮下注射量的联合应用，在0天8个位点，7天4个位点，28天和90天的各一个位点注射可产生良好的抗体反应和取得了可喜的临床效果。世界卫生组织已经赞成下面用法：0、3、7天2个0.1ml量在2个皮下位点注射，21天和90天1个0.1ml在单一位点皮下注射。FDA不赞成皮下注射为常规暴露后预防。

暴露前预防 在接触狂犬病病毒的高危人群中，包括兽医、洞穴探险者、实验室工作人员和从事与动物有关的工作人员，均应接受狂犬病疫苗的暴露前预防。在0、7、21或28天应用HDCV3个1ml肌肉注射或3个0.1ml皮下注射。同时伴随应用氯喹——干扰抗狂犬病疫苗的物质。根据危险程度，血清学试验的间期应为6个月至2年不等。

免疫复合反应由荨麻疹、关节痛、关节炎、血管水肿等多系统症状组成。在接受HDCV肌肉注射维持量的人群中多于6%的人有此反应。这种反应是自限的，并且此反应的出现与疫苗中人类血清白蛋白的变异、β-丙内酯的存在和对抗此抗原的Ig抗体的发展有关。

在高危地区工作的人群应周期性进行抗体的接种。当中和抗体滴度低于1:5，应给维持量。维持量1ml肌肉注射或0.1ml皮下注射。曾接受过暴露前预防的个体进行暴露后预防应在0～3天给HDCV2个肌肉注射量。但不必给RIG。

MOKOLA 病毒

Mokola病毒最早是从尼日利亚捕获的野生尖鼠体内分离出来的，并显示了与狂犬病病毒相关的形态学和血清学。接着从南非的猫体内也分离出此病毒，提示此病毒比以前流行的更为广泛。临床感染仅有两例报道，且都是儿童。一个病人以非致命的表现为特征：发热、咽炎和痉挛；从CSF中发现Mokola病毒。第二例病人，发热伴咳嗽和呕吐，接着几天之内出现嗜睡、神志不清和全身乏力，但CSF是正常的，病人进一步发展至深昏迷，发作10天之内死亡。从病人大脑中分离出Mokola病毒，组织病理学部分检查显示出许多神经组织的细胞浆中含有完整的清晰可辨的颗粒——内基小体。

水泡口炎病毒

水泡口炎(vesicular stomatitis)是一种动物病毒性疾病。偶然感染人类。它以急性、自限性和类感冒疾病存在。这种动物病是在美国和南美洲发现的，主要感染家牛、马、猪、野鹿、浣熊、臭鼬和红猫。

在动物，水泡口炎特征表现为口腔粘膜上的小水泡，特别是舌、乳腺和足跟。传播方式可能是直接接触；然而，在温暖的气候有流行趋势，从巴拿马的吸血白蛉和新墨西哥洲的豹脚蚊中分离出此病毒，提示这些昆虫可能是病毒携带者。两种不同的血清类型，在新泽西州和印度分别被确定，在北美洲许多暴发疾病归因于新泽西州株。

在人类，水泡口炎在实验室工作人员中是很常见的。在一篇报道中，某实验室全体工作人员的3/4用手触摸过感染的实验动物或处理此病毒均产生中和抗体。然而，在自然条件下工作人员直接接触感染动物，特别是牛也有传染此病的可能。在感染后的1～6天会突然发作、发热(体温在40℃以上)，寒战、大汗、肌痛、萎靡不振，头痛和眼痛。病人中的1/3～1/2有咽痛和颈部和/或下颌下淋巴腺肿大。水泡引起口腔粘膜的损害，结合膜炎和鼻伤风在约20%的病例中被证实。偶尔出现在手指的角质层下上皮层内的小水泡通常与病毒的直接感染有关。症状一般持续3～4天，但偶尔此过程是双相的。不显性感染是常见的，实验室工作人员中有血清感染的证据，仅约1/2报道有症状。在巴拿马的一些地区，人群的17%～35%有中和抗体对抗水泡口炎病毒。

鉴别诊断包括手-足-口病，疱疹性咽峡炎，初期疱疹性咽炎和其他的皮肤粘膜综合征及流行性感冒。病人体内不常见有病毒分离出来。但是，在急性期和恢复期血清中有抗水泡口炎病毒的复合固定抗体和/或中和抗体滴度的上升可以帮助确诊。治疗是非特异性的。

参考文献

ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES (ACIP): Human rabies prevention—United States, 1999. MMWR 48:RR-1,1999

Case records of the MGH 21-1998: A 32-year-old woman with pharyngeal spasms and paresthesia after a dog bite. N Engl J Med 339:105, 1998

Compendium of animal rabies control 1999 MMWR 48:RR-31-9, 1999

DIETZSCHOLD B et al: Human diploid cell culture rabies vaccine (HDCV) and purified chick embryo cell culture (PCEC) both confer protective immunity against infection with the silver fixed rabies virus strain (SH BRV). Vaccine 16:1656, 1998

FISHBEIN DB, ROBINSON LE: Current concepts. Rabies. N Engl J Med 329:1632, 1993

JAVADI MA et al: Transmission of rabies by corneal graft. Cornea 15:431, 1996

NOAH DL et al: Epidemiology of human rabies in the United States, 1980 to 1996. Ann Intern Med 128:922, 1998

PAPE WS et al: Risk for rabies transmission from encounters with bats, Colorado 1977–1996. Emerg Infect Dis 5:433, 1999

SMITH JS: New aspects of rabies with emphasis on epidemiology, diagnosis, and prevention of the disease in the United States. Clin Microbiol Rev 9:166, 1996

STRADY A et al: Antibody persistence following preexposure regimens of cell-culture rabies vaccines: 10-year follow-up and proposal for a new booster policy. J Infect Dis 177:1290, 1998

TANTAWICHIEN T et al: Antibody response after a far site intradermal booster vaccination with cell culture rabies vaccine. Clin Infect Dis 28:1100, 1999

198 节肢动物和啮齿动物源性病毒所致的感染

赵 鸿 译 傅希贤 审

在发达国家，绝大多数引起医学重视或需要在医院诊治的病毒感染是由潜伏在人类宿主体内的病毒(如单纯疱疹病毒)或可以在人群中不断传播的病毒(如麻疹病毒、流感病毒和HIV)引起的。但还有一些病毒在自然界传播，只偶然感染人类并致病；其中有些病毒通常借助于节肢动物在人群中播散。大多数这类病毒或者由节肢动物储存或者造成啮齿动物的慢性感染。这类病毒的传播方式并不是分类的合理基础。动物源性病毒中至少有7个病毒科病毒对人有致病性(表198-1)。这7科病毒的形态学、复制机制和遗传特性各不相同。病毒所属的科、属信息提示它的储存方式、对抗病毒制剂的敏感性和部分发病机理，但并不提示它在人类所致的临床综合征。

节肢动物和啮齿动物源性病毒

沙粒病毒科 沙粒病毒科(Arenaviridae)病毒为球形。病毒利用正、反义RNA基因组的两个片段复制，自细胞浆膜芽生而出直径110～130nm的颗粒。沙粒病毒科有两个主要的分支：旧世界病毒，如拉沙热病毒、淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒(lymhocytic choriomeningitis viruse，LCMV)和新世界病毒，包括引起南美出血热的病毒。病毒慢性感染啮齿动物从而持续存在于自然界，病毒与啮齿动物间有一一对应的关系。被感染的啮齿动物可长期向外界排出病毒，并可能终生有病毒血症；一些沙粒病毒科病毒常可垂直传播。人吸入含沙粒病毒科病毒的气雾而被感染，病毒最终沉积于终末气道；人还可能因密切接触啮齿动物及其排泄物，经粘膜或破损的皮肤而被感染。

布尼亚病毒科 布尼亚病毒科(Bunyaviridae)包括4个病毒属。这些球状病毒有3个负链RNA片段，在高尔基体内成熟为直径90～120nm的颗粒，以胞吐方式排出细胞外。绝大多数布尼亚病毒属病毒是由蚊子传播的，有1个病毒血症的脊椎动物中间宿主，许多病毒还可在其特异的蚊子宿主间经卵传播，其中1个血清组以库蠓(bitting midges)为媒介。白蛉或蚊子是白蛉病毒属

(Phlebovirus,因本属病毒所致疾病以白蛉热最为人知而得名)病毒的传播媒介，蜱是内罗病毒属(Nairovirus)病毒的传播媒介。这2属病毒也可由节肢动物宿主经卵垂直传播或由有病毒血症的脊椎动物宿主水平传播。布尼亚病毒科中唯独汉坦病毒属病毒不是由节肢动物传播的，啮齿动物为其贮存宿主并长期向外界排毒。象沙粒病毒科病毒一样，汉坦病毒属病毒通常有严格的病毒-啮齿动物种特异性。汉坦病毒属病毒在啮齿动物间水平传播，不造成啮齿动物宿主的慢性病毒血症。

其他科 黄病毒科病毒是正链单股RNA病毒，在细胞内质网形成40～50nm的颗粒。本章所讨论的黄病毒为黄病毒属(Flavivirus)病毒，依种系发育和抗原性不同分为2类，分别由蚊子和蜱在脊椎动物间传播。蚊传黄病毒属病毒包括黄热病毒、全部4型登革热病毒和脑炎病毒，蜱传黄病毒属病毒包括了地理分布不同的一组病毒，其中一些可致脑炎或出血性疾病伴脑炎。呼肠孤病毒科病毒为多片段基因组的双股RNA病毒，这些80nm的颗粒是本章所讨论病毒中唯一没有脂质外膜的病毒，对去垢剂不敏感。本章所讨论的披盖病毒科病毒均为甲病毒(Alphavirus)，以蚊子为媒介在脊椎动物中传播。→纤丝状病毒科和弹状病毒科分别在第199、197章讨论。

表198-1 动物性病毒的主要科及其典型成员的一些特点

病毒科	属	综合征：典型病毒	传播方式
沙粒病毒科	旧世界复合体	FM，E：淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒 HF：拉沙热病毒	慢性感染啮齿动物，常有持续性病毒血症；常垂直传播
	新世界或Tacaribe复合体	HF：南美出血热病毒(Machupo,Junin,Guanarito,Sabia)	慢性感染啮齿动物，有时有持续性病毒血症；可能发生垂直传播
布尼亚病毒科	布尼亚病毒属	E：California血清组病毒(La Crosse、Jamestown Canyon、California脑炎) FM：Bunyamwera、group C、Tahyna病毒属	蚊-脊椎动物圈，常见经卵垂直传播
		FM：Oropouche病毒	由库蠓传播
	白蛉热病毒属	FM：白蛉热，Toscana病毒	白蛉热可在脊椎动物间传播，主要经白蛉的卵传播
		FM：Punta Toro病毒	
		HF，FM，E：Rift Valley热病毒	在蚊-脊椎动物间传播，经蚊卵传播
	内罗病毒属	HF：克里米亚-刚果出血热	在蜱-脊椎动物间传播，也可经蜱卵传播
	汉坦病毒属	HF：汉坦、Dobrava、Puumala病毒	啮齿动物为贮存宿主，可长期保存病毒，但未证实病毒血症长期存在
		HF：Sin nombre和相关Hantaviruses	Sigmodonitine啮齿动物贮存宿主
纤丝状病毒科[a]		HF：埃博拉病毒(4种亚型)和马波(Marburg)病毒	不详
黄病毒科	蚊传黄病毒属	HF：黄热病病毒	蚊-脊椎动物间传播，经卵传播很少见
		FM，HF：登革热病毒(4种亚型)	
		E：St. Louis、日本、West Nile和Murray Valley脑炎病毒属；Rocio病毒属	
	蜱传黄病毒属	E：中欧蜱传脑炎，俄罗斯春夏脑炎，Powassan病毒	蜱-脊椎动物间传播
		HF：Omsk HF、Kyasanur Forest病毒属	

续表

病毒科	属	综合征：典型病毒	传播方式
呼肠孤病毒科	Coltivirus 环状病毒	HF，E：克罗拉多蜱热病毒 FM，E：Orungo、Kemerova 病毒	蜱-脊椎动物间传播 节肢动物-脊椎动物间传播
弹状病毒科[b]	囊状病毒属	FM：囊状胃炎病毒(印度，新泽西)，Chandipura、Piry 病毒	白蛉-脊椎动物间传播，经白蛉的卵传播
披盖病毒科	A 组病毒属	AR：Sindbis、Chikungunya、Mayaro、Barmah Forest 病毒，罗斯河病毒 E：东方、西方、委内瑞拉马脑炎病毒	蚊-脊椎动物间传播

[a] 纤丝状病毒科在第 199 章讨论

[b] 弹状病毒科在第 197 章讨论

注：FM：发热肌痛综合征；AR：关节炎、皮疹综合征；E：脑炎综合征；HF：出血热综合征

节肢动物和啮齿动物源性病毒的主要特点

人类已认识的动物源性病毒有 500 余种，其中约 1/4 可感染人类，本章仅讨论选定的节肢动物和啮齿动物源性病毒的主要特点。动物性病毒仍发生着基因演变，“新”的动物性病毒正不断地被发现。环境变化影响传播媒介、贮存宿主和人类，因而病毒的流行病学也在不断地演变着。动物性病毒在热带地区的数量最多，也存在于温带和寒冷地区。不同病毒的分布和活动季节各不相同，主要依赖于生态条件如降雨量和温度，它们影响了传播媒介和贮存宿主的密度及感染的发展。

保存和传播 传播媒介叮咬了有病毒血症的脊椎动物后即感染了节肢动物源性病毒。病毒穿透传播媒介的肠壁并扩散到全身，形成慢性系统性感染，最终到达唾液腺。这段时间即为体外孵育期。典型的例子如蚊子，体外孵育期约持续 1～3 周。就健康脊椎动物因节肢动物叮咬而被感染这一点而言，节肢动物使传播链继续。通常，节肢动物被感染后没有明显损伤，被感染的脊椎动物仅有短暂的病毒血症而无明显的疾病表现。节肢动物宿主保存病毒的另一机制即经卵传播，这常见于布尼亚病毒科病毒。

啮齿动物源性病毒，如汉坦病毒科病毒和沙粒病毒科病毒保存于自然界慢性感染的啮齿动物宿主体内。象节肢动物源性病毒一样，啮齿动物源性病毒与啮齿动物间有高度的特异性，而且贮存宿主/传播媒介没有明显的疾病。

流行病学 节肢动物源性和啮齿动物源性病毒的分布严格受限于它们贮存宿主/传播媒介的栖息地，这也是鉴别诊断的重要依据。表 198-2 为主要的节肢动物源性和啮齿动物源性病毒大致的地理分布。每个科、属甚至血清学相关的每种病毒常可见于多个地区，但并不是在所有的地区，病毒均有致病性，也并不是在所有的地区都是常见病因之一，因此有些病毒并未列入表中。尽管脊椎动物贮存宿主通常并无明显疾病表现，但是非人类种属的动物疾病是非常有用的诊断线索，而且特定动物的血清学检测是检查病毒循环的一种有效方法。

表 198-2 常见重要的人类动物源性病毒性疾病的地理分布

地区	沙粒病毒科	布尼亚病毒科	黄病毒科	弹状病毒科	披盖病毒科
北美洲	淋巴细胞脉络丛脑膜炎	La crosse，James-town canyon，加利福尼亚脑炎，汉坦病毒肺综合征	圣路易，Powassan 脑炎，登革热	囊状胃炎	东方、西方马脑炎
南美洲	玻利维亚，阿根廷，委内瑞拉，巴西 HF；淋巴细胞脉络丛脑膜炎	Oropouche，C 组，Punta Toro 感染；汉坦病毒肺综合征	黄热病，登革热，Rocio 病毒感染	囊状胃炎，Piry 病毒感染	Mayaro 病毒感染，委内瑞拉马脑炎

续表

地区	沙粒病毒科	布尼亚病毒科	黄病毒科	弹状病毒科	披盖病毒科
欧洲	淋巴细胞脉络丛脑膜炎	Tahyna，Toscana，白蛉热，肾综合征 HF	西尼罗，中欧蜱传，俄罗斯春夏脑炎	—	Sindbis 病毒感染
中东	—	白蛉热，克里米亚-刚果 HF	西尼罗脑炎，登革热	—	—
东亚	—	白蛉热；汉坦，Seoul 病毒感染	登革热；日本、俄罗斯春夏脑炎；Omsk HF	Chandipura 病毒感染	—
西南亚	—	白蛉热，克里米亚-刚果 HF	西尼罗，日本脑炎；登革热；Kyasanur 森林病	—	Chikungunya
东南亚	—	Seoul 病毒感染	日本脑炎，登革热	—	Chikungunya
非洲	拉沙热	Bunyamwera 病毒感染，Rift Valley 热	黄热病，登革热	—	Sindbis 病毒感染，Chikungunya
澳大利亚	—	—	登革热，Murray Valley 脑炎	—	罗斯河、Barmah 森林病毒感染

这些疾病中的大多数是在乡村获得的，有些疾病在城市也有传播媒介。Seoul（汉城）病毒、白蛉热、Oropouche 病毒即为城市病毒的例子，最引人注意的是黄热病、登革热和 Chikungunya 病毒，它们以埃及伊蚊（Aedes aegypti）为主要或替代的传播媒介而在人类传播。蚊子叮咬史对个体的诊断意义不大，蜱叮咬史的诊断特异性较高。沙粒病毒科或汉坦病毒科病毒感染者常有啮齿动物接触史，但特异性也较小。气雾确实可以感染没有接触过啮齿动物的人。

综合征 节肢动物源性和啮齿动物源性病毒所致人类疾病常表现为亚临床感染。感染后可能出现的反应谱很广，对于大多数疾病预后的知识非常有限。与这些病毒有关的常见疾病综合征可分为4组：发热并肌痛、关节炎并皮疹、脑炎和出血热。为讨论方便将大多数病毒归入某一组，但彼此间常有重叠。如：西尼罗和委内瑞拉马脑炎病毒在脑炎病毒中讨论，但在流行期间，它们可引起许多轻度发热综合征和相对少见的脑炎病例。同样，裂谷热（Rift Valley fever）病毒是引起出血热的一种最常见病毒，但它致发热性疾病的比例相当高，偶尔还可见脑炎病例。淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒（LCMV）最常见疾病表现为发热、肌痛综合征，即使有中枢神经系统受累也较轻，且先有发热和肌痛，因此将其归入发热肌痛综合征组。登革热病毒感染也是发热肌痛的病因之一，因为发热肌痛不但是在美国最常见的综合征，也是它在全世界最常见的表现。但登革出血热将在出血热部分讨论，因其发病机理复杂，是世界上一些地区重要的儿科疾病。

诊断 尽管流行病学资料偶尔可为推测病因提供临床和流行病学线索，但每一例均应有实验室诊断。大多数节肢动物源性和啮齿动物源性病毒，用各种方法检测的感染恢复期血清均比急性期血清标本（起病后3～4天内收集）的抗体滴度高。研究人员努力开发检测出血热的快速方法，现在已有的方法有：检测抗原的酶联免疫吸附试验（ELISA）和 IgM-捕捉 ELISA，这些方法可以在数小时内检测单份血浆标本以提示诊断，在严重病例尤其有用。更为敏感的逆转录多聚酶链式反应（RT-PCR）甚至可在标本中还检测不出抗原时即可确诊，同时还可提供病毒相关的有用的遗传资料。初步资料显示：随着疾病的进展，适用于发热肌痛综合征的检测都将有阳性结果。汉坦病毒感染与这里讨论的其他病毒的不同之处在于：其严重急性疾病是免疫病理损伤所致；患者血清中的 IgM 可作敏感和特异性检测。ELISA 试验的每一份血清标本均应包括一个阴性对照，否则将有假阳性结果。

做诊断时，脑炎患者通常已无病毒血症或抗原血症，脑脊液中也无病毒。此时，血清学和 RT-PCR 方法是有效的诊断手段。IgM 捕捉法在同时检测血清和脑脊液标本时越来越有用。经典的血清学检测法和 IgG ELISA 法提示既往曾有病毒感染，因为当地医疗设施很少或仅引起轻微或亚临床感染而未做出及时诊断。

本章的其余部分描述了由节肢动物源性和啮齿动物源性病毒引起的其他综合征和各种疾病间的特异性

差别。值得提醒的是，本章所讨论的大部分疾病都未详细地用现代医学方法研究过，因此所提供的资料可能是不完全或有偏颇的。

发热和肌痛

发热和肌痛构成的综合征是与动物性病毒感染相关的最常见的综合征。表 198-1 所列病毒科中的许多病毒都可引起这一综合征，但表中仅列出了与此综合征密切相关和在生物医学上较重要的一些病毒。

典型的发热肌痛综合征表现为突起发热、寒战、剧烈肌痛和不适。患者可诉关节痛，但体检无关节炎。厌食为其特征性主诉，且常伴有恶心，甚至呕吐。常有头痛甚至是剧烈头痛，伴畏光、眼眶后痛。异常体征很少，常仅限于结膜充血、上腹和肌肉触痛。症状持续时间各不相同，常为 2～5 天，一些病例有双期经过。疾病谱可自亚临床到一过性功能不全。

少见的表现还包括斑丘疹。可有鼻出血，但不一定提示出血素质。一些病毒所致的少见病例还可能表现为无菌性脑膜炎，但边远地区的畏光、肌痛的患者因不检测脑脊液而较难诊断。尽管一些病例有咽炎或影像学提示肺部浸润，但这些病毒不是呼吸系统原发性致病原。鉴别诊断包括无黄疸型钩端螺旋体病、立克次体病和本章讨论的其他综合征的早期阶段。这些疾病通常被描述为“流感样”，尤其在疾病的最早阶段，但通常无咳嗽和鼻炎而易与感冒区分开。

本综合征常可完全恢复。有些病例，尤其是淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒和登革病毒感染后可有长期无力和非特异性症状。治疗是支持性的。阿斯匹林可加剧出血和 Reye 综合征而被禁止使用。最好的预防方法是控制媒介，但这将是昂贵甚至是不可能的。以控制蚊子为例，消灭孳生地是最经济和环保的办法；在某一指定地点喷药灭蚊以暂时减少蚊子的数量可起到预防的作用，但在过去这种方法并没有明显的效果。个人防护媒介的方法如：避开媒介的栖息地和活动高峰时间，主要依据媒介及其习性选择用帐篷屏障阻止媒介进入居所，涂抹节肢动物驱除剂[如间苯甲酰二乙胺(diethyltoluamide, DEET)]，穿灌有扑灭司林(permethrin)的衣服，均是可行的方法。

淋巴细胞脉络丛脑膜炎(LCM) 人常因吸入含家鼠分泌物和排泄物的气溶胶感染 LCMV。LCMV 属于沙粒病毒科，可由母鼠垂直传播。经垂直感染的小鼠终生有病毒血症，且所有组织中的病毒浓度均很高。感染的宠物仓鼠也是传染源之一。免疫学实验室广泛应用 LCMV 检测 T 淋巴细胞功能。LCMV 还可感染培养细胞和传代肿瘤细胞，造成科研人员和动物饲养员的感染。患者可能居住于被啮齿动物感染的居所或有与其他的啮齿动物接触史。美国、阿根廷和德国的地方性流行区报告的成人抗体检出率为 5%～10%。

LCM 与普通的发热肌痛综合征的不同之处在于它是逐渐起病。LCM 有时可能出现睾丸炎、短暂脱发、关节炎、咽炎、咳嗽和斑丘疹等伴随症状。估计有少于 1/4 的患者在 3～6 天的发热后短暂缓解，随后重新发热并伴严重头痛、恶心和呕吐、脑膜刺激征，约持续 1 周左右。患者几乎都能完全恢复，仅极少数出现典型的脑炎表现。一过性脑积水可延缓恢复。

发热早期常有白细胞和血小板减少，并可从血中分离出病毒。中枢神经系统(CNS)阶段 CSF 中有病毒，血中有抗体。LCM 的发病机理被认为与成年小鼠颅内直接接种病毒后相似；病毒诱导机体的免疫系统产生 T 细胞介导的免疫病理性脑膜炎。患者 CSF 中单核细胞计数每微升为数百到几千，1/3 病例有糖降低。IgM 捕捉 ELISA 法检测血清和 CSF 标本，结果常为阳性；RT-PCR 法已用于检测 CSF 标本中的病毒。

急性发热患者伴有明显白细胞减少和血小板减少，应考虑有无 LCMV 感染。无菌性脑膜炎有下列情况之一即应警惕 LCM：明显的发热前驱、成年人、秋季、CSF 中糖低或单核细胞计数〉1000/μl。

妊娠妇女感染 LCMV 后，胎儿可有先天性脑积水和脉络膜视网膜炎。母亲感染后的表现很轻，仅为短暂发热性疾病，所以一旦疑诊即应为母亲和胎儿检测病毒抗体，尤其是 TORCH 阴性的脑积水新生儿[TORCH：T 为弓形虫病(toxoplasmosis)，O 为其他情况(先天性梅毒和病毒)，R 为风疹(rubella)，C 为巨细胞病毒(cytomegalovirus)，H 为单纯疱疹病毒(herpes simplex virus)]

Bunyamwera 病毒感染 蚊传 Bunyamwera 血清组病毒除澳大利亚和南极外，可见于各大洲。在非洲，Bunyamwera 病毒和它的近亲 Ilesha 病毒常可引起发热。本组其他相关病毒常与下述地区的发热性疾病有关：东南亚(Batai virus)，欧洲(Calovo virus)，南美(Wyeomyia virus)。北美的 Cache Valley 病毒与人类发热性疾病有关，少数情况下可致更严重的系统性疾病；血中有此病毒抗体常与先天性畸形有关。中美的 Fort Sherman 病毒可引起发热-肌痛综合征。

C 组病毒感染 C 组病毒包括至少 11 种由蚊子传

播的病毒，常见于新热带森林中。人进入美洲丛林时，C组病毒是致病的最常见虫媒病毒，感染后可表现为急性发热性疾病。

Tahyna病毒感染 California血清组病毒(见下边讨论的California脑炎)见于中欧和西欧，相关病毒也见于俄罗斯。Tahyna病毒对人类健康的影响仅在捷克斯洛伐克共和国讨论过；在那里，病毒是发热性疾病的主要原因，有些病例还可出现咽炎、肺部综合征和无菌性脑膜炎。蚊子多的地区，虫媒病毒有可能意外地成为疾病的病因，这一点应当记住。

Oropouche热 Oropouche病毒常在中美洲和南美洲由库蠓(Culicoides paraensis)传播。城市和乡村的可可树皮和其他蔬菜沉淀物中库蠓的密度高。巴西和秘鲁的一些城镇曾有过数千人患病的爆发流行。多数病例均有皮疹和无菌性脑膜炎。

白蛉热 白蛉热由白蛉(巴浦白蛉属，Phlebotomus papatasi)传播。雌性白蛉第一次吸血时经口感染病毒，第二次吸血后产卵时即可以将病毒传给子代。在双翅目及其传播的相关病毒控制中，这种典型的经卵传播方式是第一次被认识。白蛉热以往被描述为“3日热”，即白蛉热基本上是短暂、虚弱的良性感染过程。白蛉热既无皮疹也无CNS受累，均可完全恢复。

白蛉热分布在环地中海地区，向东延伸穿过巴尔干地区到中国、中东和西南亚。在城乡均可发现传播媒介白蛉，它体形小，可以穿透蚊帐和纱窗，飞行范围小。天灾和战争时常有流行。在欧洲的一些地区，像二战后为控制疟疾一样，居室中喷洒药物可大大降低白蛉的数量和病毒的传播，而且发生率还将继续减少。地方性流行区，病毒常侵袭旅游者和军人，当地人因在少年时感染产生的保护力而很少患病。另外两种病毒属Sicilian和Naples之间没有交叉保护性。约30多种白蛉热病毒属病毒均由白蛉和蚊子传播，但大多数对人类健康没有太大的影响。

Toscana病毒病 Toscana病毒是布尼亚病毒科白蛉热病毒属病毒，主要由环地中海地区白蛉传播。目前尚无已知的脊椎动物增殖宿主。Toscana病毒感染常见于夏季，乡村居民和度假者多见；返回德国和斯坎地那维亚的旅游者中已发现该病患者。Toscana病毒病可表现为无并发症的发热性疾病，但常可表现为无菌性脑膜炎，自CSF中可分离出病毒。

Punta Toro病毒病 在与新世界白蛉和感染人类有关的白蛉热病毒属中，Punta Toro病毒病是最为人知的。临床上与Sicilian或Naples白蛉热病毒所致疾病相似，但流行病学不同。Punta Toro病毒感染为散发性，见于热带森林，传播媒介栖息于树上。还没有引起流行的报道，但地方性流行区居民的抗体检出率提示累积终生暴露率>50%。

登革热 4型登革病毒(1~4型)均以埃及伊蚊(A. aegypti)为主要传播媒介，均引起相似的临床综合征。少数病例，当第二次感染了与第一次血清型不同的登革热病毒时，可以出现伴有严重休克的登革出血热(见下文)。散发性病例可见于地方性传播和流行区。疾病在纬度25°N和25°S之间可常年传播，在美国最北的费城为季节性活动。随着蚊子从热带到亚热带地区的加速传播，世界上大多数地区都将成为登革热病毒传入的地区；尤其是感染者乘飞机旅行，使登革热和登革出血热越来越常见。美国南部的条件适宜登革热病毒生存，也是可能爆发登革热的地区。墨西哥湾沿岸地区常有贮水容器，埃及伊蚊的数量最多，爆发登革热的可能性更大。埃及伊蚊同时也是黄热病和曲昆贡亚病毒(Chikungunya viruses)的传播媒介；常在人类居住区附近不太新鲜的水中(如水瓶、花瓶、废弃的容器、椰子壳、旧轮胎等)中孳生；喜欢在人类居所活动，在白天叮咬吸血。

典型患者经过2~7天的潜伏期后，突然发热、头痛、眼球后痛、背痛伴严重的肌痛，并因此得名“断骨热”。起病第1天，常有斑疹、腺病(淋巴结肿大)、腭板水疱、巩膜充血。疾病约持续1周，同时可出现厌食、恶心或呕吐、明显的皮肤过敏。当体温将要下降时，躯干部可出现斑丘疹并扩散到四肢远端和面部。无并发症的登革热常可见鼻出血和散在瘀斑。患者既往若有胃肠道损伤，在登革热的急性期可有消化道出血。

实验室检查包括白细胞降低、血小板降低和血清转氨酶升高。IgM ELISA法、恢复期配对血清学检查、急性期检测抗原的ELISA法或RT-PCR法均可确诊。患者急性期血标本用接种蚊子或蚊子细胞培养的方法很容易分离到病毒。

克罗拉多蜱热(Colorado tick fever) 美国每年有数百例克罗拉多蜱热病例。本病见于海拔1200~3000米的美国西部山区，每年自3月到11月间，因被感染的安氏革蜱(Dermacentor andersoni tick)叮咬而发病。小的哺乳动物作为增殖宿主。疾病最常见表现为发热、肌痛；脑膜炎也不少见；出血性疾病、心包炎、心肌炎、睾丸炎和肺部表现也有报道。少数病例还可出现皮疹。疾病常持续7~10天，常有双相热型。20世纪以来，

本病最主要的鉴别诊断有：落基山斑点热和兔热病。

克罗拉多蜱热病毒感染成红细胞和其他骨髓细胞后，红细胞内有病毒，并可持续数周。利用这一特点，用免疫荧光染色法检测血涂片将有助于诊断。临床实验室检查可发现白细胞降低和血小板降低。

环状病毒(Orbivirus)感染 环状病毒科包括许多人和脊椎动物致病原。例如，Orungo 病毒在热带非洲地区由蚊子广泛传播，并可引起人类发热性疾病。Kemerova 复合体包括 Kemerova、Lipovnik 和中欧、俄罗斯的 Tribec 病毒，它们由蜱传播，与发热和神经系统疾病相关。

泡状胃炎 见第 197 章。

脑炎

虫媒病毒性脑炎是一组季节性疾病，常见于气候较温暖的月份。发病率明显与时间、地点有关，主要依赖于生态因素。病毒所致的病例-感染比率(即临床与亚临床感染之比)、死亡率和后遗症各不相同(见表 198-3)。人类并不是这类病毒的重要增殖宿主。

表 198-3 虫媒病毒性脑炎的主要特点

病毒	自然循环	潜伏期(天)	每年的病例数	病例/感染之比	年龄	病例-致死性之比，%	后遗症
La Crosse	triseriatus 伊蚊-花栗鼠(经蛟卵传播)	3～7	70(美国)	<1:1000	<15 岁	<0.5	10% 有复发性癫痫；极个别病例有严重缺陷；推测有少部分病例有学习能力下降和行为改变
圣路易	尖音、致倦和跗斑库蚊-鸟	4～21	85，流行年有成百上千病例(美国)	<1:200	年轻人较轻；>40 岁(尤其老年人)患者常较重	7	老年人常有
日本	三代喙库蚊-鸟	5～15	>25000	1:200-300	各年龄；地方性流行区为儿童	20～50	常见(约一半病例)，可能较重
西尼罗	库蚊-鸟	3～6	?	很低	以儿童和老年人为主	—	少见
中欧	篦子硬蜱-啮齿动物，食虫目	7～14	成千	1:12	各年龄；儿童较轻	1～5	20%
俄罗斯春夏	全沟硬蜱-啮齿动物，食虫目	7～14	成百	—	各年龄，儿童较轻	20	约一半病例；常严重；肢带麻痹
Powassan	cookei 硬蜱-野生哺乳动物	10	1(美国)	—	各年龄，儿童稍多见	10	常见(约一半病例)
东方马	脉毛蚊属-鸟	5～10	5(美国)	成人 1:40 儿童 1:17	各年龄，儿童多见	50～75	常见
西方马	跗斑库蚊-鸟	5～10	20(美国)	成人 1:1000 儿童 1:50 婴儿 1:1	各年龄，<2 岁儿童多发(老年人死亡率增高)	3～7	仅常见于<1 岁的婴儿
委内瑞拉马(流行性)	未知(在流行区，多种蚊子和马)	1～5	?	成人 1:250 儿童 1:25 (大约)	各年龄，儿童多见	10	—

截止到目前为止，本部分讨论的所有病毒性脑炎的发病机理均相似。人被受染节肢动物叮咬吸血后即被感染。普遍认为病毒血症最初是自淋巴系统开始的。病毒血症导致 CNS 受累的可能途径为：感染嗅觉神经上皮，经筛板进入 CNS 或感染脑毛细血管经多点进入 CNS。病毒血症阶段，除蜱传黄病毒脑炎有明显的发热和系统性疾病表现外，此时仅有很少或没有临床表现。疾病在 CNS 发展，部分由于直接的神经元感染及其后的损伤，与水肿、炎症和其他间接作用有区别。常见的病理表现为神经元灶性坏死，炎症性神经胶质结节和由淋巴细胞组成的血管周围鞘；病变的严重程度和分布因病毒而各异。受累区域呈现“灌注过多”现象：血流量正常或增多但摄氧少。

典型患者的前驱表现为非特异性全身症状，包括发热、上腹痛、眩晕、咽痛和呼吸系统症状。随后很快出现头痛、脑膜刺激征、畏光和呕吐。深部脑组织受累的表现有：昏睡、嗜睡和智力障碍(包括精神状态检查的发现或连续减 7 的运算错误)；再严重的患者将有明显的定向障碍，甚至昏迷。还常见有震颤、腹壁反射消失、颅神经麻痹、偏瘫、单肢轻瘫、吞咽困难和额叶征。疾病的早期可有惊厥和局部定位体征，也可出现于病程中。有些患者表现为突然发热、惊厥和其他 CNS 受累征象。人类感染的临床表现可自无明显症状到热病性头痛、无菌性脑膜炎，甚至全脑炎；这些表现的发生率和严重程度还因所感染病毒的不同而各异。

急性脑炎持续时间短可数天，长可 2 到 3 周；需数周或数月恢复到原来功能状态。急性颅内压增高、抗利尿激素异常分泌、呼吸衰竭和惊厥的昏迷病人，必须及时处理。恢复期常见的主诉包括精力难以集中、虚弱、震颤和性格改变。这些病毒性脑炎没有特异性治疗。唯一有效的预防措施是控制传播媒介和个人防护措施；在一些地区可考虑使用日本脑炎和蜱传脑炎病毒疫苗(见下文相关部分)。

虫媒病毒脑炎的诊断依赖于详细评估有 CNS 受累的发热病人，通过实验室检查确定病原体病毒，快速确诊可治疗的单纯疱疹病毒性脑炎，利用 CSF 检查排除细菌性脑膜炎，除外脑脓肿。鉴别诊断应考虑：钩端螺旋体病、神经性梅毒、莱姆病、猫抓热和新病毒脑炎如马来西亚的 Nipah 病毒感染。CSF 检查，细胞计数显示有中等量细胞增多(数十或数百甚至几千个细胞)；疾病早期可有较多的多核白细胞，但常以单核细胞为主。CSF 中糖水平正常。例外的情况如东方马脑炎，疾病的头 72 小时内 CSF 中以多核白细胞为主，糖低。LCM，CSF 中淋巴细胞计数可达数千，糖浓度降低。影像学检查仍在发展中。不管 CT 还是 MRI，除发现已有的改变或有弥漫性水肿外，可无异常发现。一些东方马脑炎患者可有局灶性异常；一些严重的日本脑炎患者可有双侧丘脑损伤，常为出血性。脑电图常显示弥漫性异常，对诊断没有直接帮助。

潜伏期末期或疾病早期，可检测到体液免疫应答。血清和脑脊液均应检测 IgM 抗体。从血中或脑脊液中不能分离出病毒，但严重的日本脑炎患者脑脊液中可发现病毒。可以从脑组织中找到病毒和病毒抗原，但它们的分布可能是灶性的。

California、La Crosse 和 Jamestown Canyon 病毒性脑炎 California 脑炎病毒的分离确证了 California 血清组病毒是脑炎的一种病原，“California 脑炎”也因用 California 病毒做诊断性抗原而得名。事实上，这种病毒所致脑炎的病例数并不多。California 血清组病毒中，La Crosse 病毒是引起脑炎的主要病原。La Crosse 病毒感染所致的“California 脑炎”最常见于美国中西部，也可见于中部和东部的一些地区，尤其是西弗吉尼亚、田纳西、北卡罗林和乔治亚。California 血清组病毒包括 13 种其他病毒，其中一些可致人类疾病的病毒可能因为血清学分组过于复杂而归组错误；这些病毒包括 Jamestown Canyon、Snowshoe Hare、Inkoo 和 Trivittatus 病毒，它们均以伊蚊(Aedes)为传播媒介，经卵传播是其自然史中一个重要的因素。

La Crosse 病毒的传播媒介是 Triseriatus 伊蚊。除了典型的经卵传播，蚊子可因叮咬有病毒血症的花栗鼠和其他哺乳动物或与其他蚊子交配而被感染。蚊子在树洞、废弃轮胎中孳生，白天叮咬吸血；因此感染 La Crosse 病毒的危险因素包括：在森林地区娱乐、居住在森林边、住家附近有废弃轮胎。中西部地区原为 La Crosse 病毒感染的地方性流行区，经改善环境后降低了 La Crosse 病毒感染的发生率。大多数病例发生于 7 月到 9 月间。亚洲虎蚊(Asian tiger mosquito)和 A. albopictus 可以将病毒传给小鼠，在实验室中也可经卵传播；这种侵袭性嗜人血蚊子都有都市化的能力，它们将病毒传播给人的作用是值得注意的。

地方性流行区的抗体检出率≥20%，提示感染是常见的；但 CNS 疾病主要发生在 15 岁以下儿童。疾病可表现为伴意识障碍的无菌性脑膜炎或严重的致命性脑炎。尽管可有前驱症状，但 CNS 疾病常突然起病，表现为发热、头痛、昏睡，常伴恶心、呕吐、惊厥(见于

一半的患者)和昏迷(见于约 1/3 的患者)。临床常见灶性癫痫、偏瘫、震颤、失语症、舞蹈病、巴彬斯基征和神经功能失常的其他征象，但后遗症不常见。约10%患者在随后的几个月有复发性癫痫，其他严重后遗症很少见。曾有发生读书水平下降和轻微性格改变的报道。治疗以支持疗法度过 1～2 周的急性阶段；在此期间必须重视癫痫状态、脑水肿、抗利尿激素异常分泌的检测和处理。利巴韦林(Ribavirin)已用于严重病例，正在进行此药的临床试验。

血白细胞计数常增高，有时可达 20000/μl，常有核左移。CSF 细胞计数在典型病例为 30～500/μl，单核细胞为主(但有些病例 25%～90%的细胞为多核白细胞)。蛋白水平正常或轻度增高，糖正常。用 IgM 捕捉试验检测血清和 CSF，是特异性病毒学诊断方法。人类仅在大脑可分离出病毒。

Jamestown Canyon 病毒可引起成人严重脑炎，常以明显的呼吸系统疾病起病。人类感染病例见于纽约、威斯康星、密歇根、俄亥俄、安大略和北美的其他地区；传播媒介为伊蚊，白尾鹿为其主要宿主。

圣路易脑炎(St. Louis encephalitis) 圣路易脑炎病毒在库蚊和鸟之间传播。圣路易脑炎病毒在美国中部和西部的乡村居民中引起低水平地方性感染，以附斑库蚊(C. tarsalis)为传播媒介(见下文"西方马脑炎")。曾在美国中部和东部城市发生数百甚至数千病例流行的是由主要在城市活动的蚊子——尖音库蚊(C. pipiens)、致倦库蚊(C. quinquefasciatus)传播引起的。大多数病例发生于每年 6 月至 10 月。上述两种蚊子在不流动的污水和富含有机质的下水道污物中孳生，黄昏时叮咬人。清洗下水道和堆满垃圾的管道系统不但是昂贵的也是不可能的，但给房间装上纱窗和采取个人防护措施却是有效的办法。常在乡村活动的库蚊在黄昏和户外最活跃，使用杀虫剂和改变活动时间可以避免蚊虫叮咬。

疾病的严重程度随年龄增长而加重。儿童和年轻人主要表现为无菌性脑膜炎或轻度脑炎，严重和致命性病例主要发生在老年人。各年龄组的感染率相似，因此老年人对疾病易感是老年化的一种生物学结果。本病突然起病，有时可有前驱表现，起病时有发热、昏睡、意识障碍和头痛。另外，还常见颈强直、肌张力减退、反射亢进、肌阵挛和震颤。严重病例还出现颅神经麻痹、偏瘫和惊厥。患者常述排尿困难、脓尿，尿中病毒抗原阳性。总的死亡率约 7%，60 岁以上患者中可达 20%。恢复较缓慢。老年患者恢复期常有长期情绪不稳、注意力不集中、记忆力下降、虚弱和震颤。

患者 CSF 中常有 10 个到数百个细胞，以淋巴细胞为主，糖正常。外周血白细胞升高并有核左移。

日本脑炎 日本脑炎病毒见于整个亚洲，包括俄罗斯的远东地区、日本、中国、印度、巴基斯坦和东南亚地区，偶尔可在西太平洋群岛引起流行。这种病毒已在 Torres Strait 岛发现，澳大利亚本土附近也已发现一例。这种黄病毒尤其常见于灌溉水稻地，那里既有天然鸟类脊椎动物宿主，也是将病毒传播给人类的蚊子如三代喙库蚊(C. tritaeniorhyncus)的孳生地。另外，日本脑炎病毒也可在猪和马体内增殖，分别致猪流产和马脑炎。为猪和马进行预防接种可降低病毒的传播。日本制造了一种有效疫苗，是将从小鼠脑组织中提纯的病毒用福尔马林灭活而得的。此疫苗已在美国获准应用于人。疫苗分别在第 0、7、30 天或 0、7、14 天给予。夏季去亚洲乡间的旅游者应当接种疫苗，当地临床感染的危险性为每周 0.05～2.1/10000。接种疫苗后全身性迟发过敏反应或皮肤过敏反应的发生率约为 0.1%～1%。这些反应可能很严重，但很少致命，常见于接种后第 1 到 9 天，常见表现为瘙痒、荨麻疹和血管性水肿。中国已使用减毒活疫苗，但目前尚未被美国推荐使用。

西尼罗病毒感染 西尼罗(West Nile)病毒在非洲、中东、南欧和亚洲由库蚊在野鸟中传播。它是不伴 CNS 受累的发热性疾病的一种常见病原，偶尔还可引起无菌性脑膜炎和严重脑炎，尤其多见于儿童和老人。西尼罗病毒引起的发热肌痛综合征与其他病毒的不同之处在于：它通常在躯干部出现斑丘疹并可有淋巴结肿大。常可伴发头痛、眼痛、咽痛、恶心、呕吐和关节痛(但不是关节炎)。在非洲，病毒还引起严重和致命的肝坏死。

1996 年，西尼罗病毒在 Danube Flood 平原包括 Bucharest 引起 300 余例 CNS 疾病，死亡率为 10%。1999 年，在美国纽约和美国其他东北部地区引起 60 余例无菌性脑膜炎或脑炎，并引起牛、珍奇观赏鸟和其他鸟类一个接一个地死亡。西尼罗病毒性脑炎在老年人最严重，且常与肌无力甚至迟缓性麻痹有关。西尼罗病毒被认为由普遍存在的尖音库蚊在纽约市传播。病毒于 2000 年夏季再次出现于美国东北部的大部分地区，而且有因鸟的迁徙而在美国扩散的可能。

西尼罗病毒与圣路易病毒和日本脑炎病毒都归黄病毒组。Murray Valley 和 Rocoio 病毒也属黄病毒组，在蚊子和鸟中保存，所致临床表现与日本脑炎相似。Murray Valley 病毒偶尔引起流行和散发病例。Rocoio 病毒在

1975—1977年在巴西的局部地区引起反复流行，然后消失。

中欧蜱传脑炎和俄罗斯春夏脑炎 现在已确定了整个欧洲大陆的蜱传黄病毒谱，其中许多是与农业有关的致病原，如英国的羊跃病病毒(louping ill virus)。从斯堪地那维亚到乌拉尔，中欧蜱传脑炎由篦子硬蜱(Ixodes ricinus)传播。人类发病集中在4月到10月，6、7月为高峰。与中欧蜱传脑炎病毒相关，毒力稍强的病毒是俄罗斯春夏脑炎病毒，由全沟硬蜱(I.persulcatus)传播，可见于从欧洲经乌拉尔到太平洋地区。蜱主要在春季、夏初传播疾病，夏末传播疾病的可能性较小。小的哺乳动物是两种病毒的脊椎动物增殖宿主。感染的危险性因不同地理位置而各异，在某一特定地域的危险性可以很高。人在户外活动后或食人受染山羊或其他动物未消毒的奶后而患病。

典型的中欧蜱传脑炎潜伏期为7～14天或更长些，随后进入发热肌痛阶段并持续2～4天。发热肌痛阶段与病毒血症有关。缓解数天后重新出现发热和脑膜刺激征。CNS阶段的临床表现轻重不同。年轻患者常表现为轻度无菌性脑膜炎，严重病例可出现脑炎并昏迷、惊厥、震颤和运动征，持续7～10天。脊髓受累可出现典型的肢带麻痹和呼吸麻痹。大多数患者均可恢复，仅少数有明显缺陷。远东病毒感染的病程进展更快，它引起的脑炎综合征有时可无缓解期，临床表现比欧洲脑炎综合征更严重，死亡率高，常有后遗症，主要是四肢、躯干和颈部近侧肌肉的下运动神经原麻痹。

疾病早期可自血中分离到病毒。CNS阶段，血清和/或CSF中可检测到IgM抗体。发热早期可有血小板减少，这一点与其他蜱传黄病毒病如Kyasanur forest病的早期出血阶段相似。其他蜱传黄病毒包括英国的羊跃病病毒和Powassan病毒较少引起脑炎。

蜱传脑炎无特异性治疗。澳洲、德国和俄罗斯已经制造出有效的铝佐剂福尔马林灭活的疫苗。澳大利亚疫苗使用两次，两次间隔1～3个月可有效预防蜱传脑炎。这种方法诱导的抗体应答与第0天和第14天给予疫苗诱导的抗体应答是相似的。其他疫苗可产生相似的中和抗体滴度。据报道，接种后发生格林-巴利综合征的几率很小，所以在传播季节进入地方性疫区田间的个人应当进行预防接种。中欧和远东病毒株间有交叉中和反应，但福尔马林灭活疫苗间是否也有交叉保护作用尚在研究中。地方性流行区0.2%～4%的蜱可能被感染。被蜱叮咬后是否用免疫球蛋白呢？虽然没有对照资料证明有效，但被蜱叮咬后立即给予高滴度特异性制剂是有益的。免疫球蛋白必须立即给予，否则有引起抗体介导的加重病情的危险。

Powassan脑炎 Powassan脑炎病毒是蜱传脑炎病毒中的一员，由硬蜱(I.cookei)在加拿大东部和美国的小哺乳动物中传播，而且那里已经发现了20例患者。其他种属的蜱可以在更广泛的地区传播病毒，如肩突硬蜱(I.Scapularis，也称为I.dammini)是实验室的传播媒介，在美国已经越来越引起重视。Powassan脑炎患者常为儿童，发病季节为5月到12月，户外活动后患病。潜伏期约1周左右。Powassan脑炎常较严重，常有后遗症。

东方马脑炎 东方马脑炎(Eastern equine encephalitis，EEE)主要见于美国东海岸沼泽地的地方性流行区和密歇根的一些内陆性疫点。发病季节为每年的6月到10月。此时正是病毒自鸟-脉毛蚊属(Culiseta)传播链涌向别的蚊子属如烦扰伊蚊(A.solicitans)或骚扰伊蚊(A.vexans)的时候，而后二者更易叮咬哺乳动物，人也易于在此时患病。白纹伊蚊(A.albopictus)属可以自然感染病毒，是实验室中一种有效的传播媒介，它在病毒传播中的作用应当引起重视。马是病毒侵袭的一种常见动物。未经接种的马患病是人类发病的一种先兆，但马在病毒增殖中没有明显的作用。

EEE是最具破坏性的虫媒病毒性疾病；起病急骤，进展迅速，死亡率高，常有后遗症。疾病的严重性可从病理检查和急性期CSF变化反映出来。死后脑组织病理检查发现广泛坏死性损伤和多形核白细胞浸润。起病后1～3天内CSF中多核白细胞增多，另外，外周血常有白细胞增多伴核左移。实验室工作人员可用福尔马林灭活的疫苗进行防护，但未推广使用。

西方马脑炎(Western equine encephalitis，WEE) 美国西方马脑炎的生活周期主要在附斑库蚊(C.tarsalis)和鸟(主要是麻雀和雀科鸣禽)之间完成。马和人均可感染WEE病毒，表现为脑炎，但病毒不在体内增殖。圣路易脑炎在同样的地域内经相似的传播链传播，但比WEE流行期早1个月左右(即7月到10月间)引起人类患病。WEE于1930—1950年期间在美国西部、中部和加拿大发生大流行，但近年没有此病的相关记载。1987年美国曾有41例病例，1988—1995年仅有4例。在灌溉时采取控制蚊子的综合措施和使用农用杀虫剂是减少发病的有效方法；另外黄昏时在窗户紧闭的房间内可以避开主要媒介叮咬吸血的高峰时间。

WEE病毒引起典型的弥漫性病毒性脑炎。年轻人，尤其是2岁以下的儿童的感染率和发病率较高。年轻人和老人患病的死亡率较高。急性期出现惊厥的患者，

1/3有癫痫后遗症。1岁以内的幼儿，尤其是1个月以内的新生儿，发生运动和智力障碍的危险更大。5～9岁后男性临床脑炎的发生率是女性的两倍。这可能是与男孩更喜欢在户外活动，较多地暴露于媒介有关；也可能与生物学差异有关。实验室工作人员可用福尔马林灭活的疫苗进行防护，但未推广使用。

委内瑞拉马脑炎 委内瑞拉马脑炎病毒包括6型病毒。“兽疫流行性”病毒(IAB和IC亚型)和“地方性兽病性”病毒(ID到IF亚型和Ⅱ到Ⅵ型)之间有重要区别。“兽疫流行性”病毒的自然史尚不明确，但在美国人和马中引起周期性的广泛流行。马和骡体内高水平病毒血症造成一些种属的蚊子被感染，受染蚊子叮咬人时再将病毒传给人，从而使病毒传播链得以继续。人也可有高水平病毒血症，但在病毒传播中可能并不重要。“地方性兽病性”病毒主要见于潮湿的热带森林栖息地，在库蚊(Culex)和啮齿动物间保存。它可使人类患病，但不是马的病原，不引起兽疫流行。

兽疫流行性委内瑞拉马脑炎自1930年到1969年，在委内瑞拉、哥伦比亚、厄瓜多尔、秘鲁和其他南美洲国家间隔≤10年发生1次大流行。疫病穿过中美洲直到墨西哥，于1972年到达南德克萨斯州。引起1969年到1972年爆发流行的病毒基因序列分析提示，病毒来源于兽用疫苗中残存的“未灭活”病毒。使用减毒活疫苗(TC-83)后，爆发流行在德克萨斯州终止(TC-83最初应用于美国军队中)。引起爆发流行的病毒随后被用于制造灭活兽用疫苗。直到1995年都没有兽疫流行，1995年后在哥伦比亚、委内瑞拉和墨西哥再次发生兽疫流行。1995年前、后流行的兽疫均是由兽疫流行性病毒IC亚型引起的。IC亚型病毒和地方性兽病性病毒ID亚型在种系发生上的关系最近。这一发现提示南美北部正在发生着兽疫流行性病毒的活动性演变。

兽疫流行期间可有广泛的人类感染，其中10%～60%有临床表现。大多数感染表现为急性发热性疾病，仅少数表现为脑炎。因暴露于实验室气溶胶或疫苗事故而被感染者中，没有表现为脑炎的。这一点支持感染委内瑞拉马脑炎病毒后CNS受累的发生率较低。最近一次的委内瑞拉马脑炎大流行发生于1995年哥伦比亚和委内瑞拉，有85000余例临床病例，4%有神经系统受累症状(儿童比例高于成人)，300例死亡。

委内瑞拉马脑炎病毒的地方性兽病性病毒株常引起急性发热性疾病，尤其多见于佛罗里达Everglades和中美洲潮湿的大西洋沿岸地区。脑炎病例仅在佛罗里达发生过，3例均由II型地方性兽病性病毒引起(因此也称为Everglades病毒)，这3例既往均有大脑疾病。从遗传变异推测Everglades进入佛罗里达不超过200年，它与ID亚型最接近提示病毒演变导致兽疫流行性病毒株在南美洲活动。

预防兽疫流行性委内瑞拉马脑炎，可为马接种减毒TC-83疫苗或从该病毒株制备的灭活疫苗。人也可用相似的疫苗进行预防，但严格限于实验室工作人员，因有接种后反应且疫苗数量有限。另外，野生病毒株和TC-83疫苗对胎儿可能有某种程度的致病性。地方性兽病性病毒和兽疫流行性病毒在遗传学和抗原性上均不同，用后者制备的疫苗预防前者感染的方法是无效的。

关节炎和皮疹

真正的关节炎是一些病毒性疾病的一种常见伴发表现，如风疹(由披盖病毒科非甲病毒属病毒引起)病毒、细小病毒B19、乙肝病毒；腮腺炎病毒、肠道病毒、疱疹病毒和腺病毒感染偶尔也可伴关节炎。虽然甲病毒属病毒是否是关节炎的常见病因，仍有争议。但本文讨论的甲病毒属病毒均引起急性发热性疾病伴真正的关节炎和斑丘疹。风湿性疾病引起单纯关节痛、关节周围肿胀和关节腔积液(很少见)。大多数这类疾病都不严重，关节的表现在儿童比成人少。在温带地区常夏季发病。现在没有特异性治疗，也没有获准使用的疫苗。

辛德毕斯病毒感染 辛德毕斯(Sindbis)病毒由蚊子在鸟中传播。北欧病毒株(在芬兰引起Pogosta病、前苏联引起Karelian热、瑞典引起Okelbo病)与南非病毒株在遗传学上相关。两种病毒株感染均引起关节炎皮疹综合征。辛德毕斯病毒感染常与暴露于乡村环境有关，潜伏期常<1周。

疾病常以皮疹和关节痛起病。全身症状不明显，低热或无发热。皮疹首先出现于躯干，扩散至四肢，自斑疹发展至疱疹，持续约1周。关节炎常为多关节、游走性，并有功能障碍。急性期常在数天后缓解。常见受累关节为腕、踝、指(趾)、膝、肘关节，近端轴关节炎症较轻。持续性关节痛，有时是关节炎成为主要问题，可持续数月甚至数年，但可无关节变形。

曲昆贡亚病毒感染 曲昆贡亚(Chikungunya，意为“使弯曲”)病毒可能来源于非洲，在非洲大陆上非人类灵长类哺乳动物中保存，由伊蚊中的覆蚊亚属(A.Stegomyia)以与黄热病病毒相似的方式传播。象黄热

病病毒一样，曲昆贡亚病毒很容易在城市人群中由埃及伊蚊(A.aegypti)传播。埃及伊蚊-曲昆贡亚病毒传播链已进入亚洲，并成为一个危害健康的重要问题。曲昆贡亚病毒感染在非洲农村为地方性流行病；在非洲和亚洲的城镇，本病为间歇性流行。曲昆贡亚病毒感染是必须控制埃及伊蚊的原因之一(其他原因如登革热和黄热病)。

本病最常见于成人，临床表现急骤。2～3天的潜伏期后，常突然起病，表现为发热、严重关节痛伴寒战和全身性症状，如头痛、畏光、结膜充血、厌食、恶心和上腹痛。游走性多关节炎主要累及手腕、踝和脚等小关节，大关节很少受累。皮疹常与退热同时发生，即起病后第2或3天前后；躯干和四肢最多；疹退时伴脱屑。偶可见瘀斑，鼻出血并不少见。但曲昆贡亚病毒甚至在儿童也不是引起出血热综合征的常见病毒。一些患者可有白细胞降低，谷草转氨酶(AST)升高，C反应蛋白(CRP)升高，血小板计数轻度降低。恢复常需数周。一些老年患者的关节僵硬、关节痛，关节腔反复积液可持续数年；尤其是HLA-B27的患者。已有减毒活疫苗，但仍需进一步研究。

O'nyong-nyong病毒是与曲昆贡亚病毒相近的一种病毒。1960年在整个东非和中非造成至少200万人患病的大流行。患者主要表现为关节痛和皮疹。O'nyong-nyong病毒神秘地出现后又消失了，仅在肯尼亚偶尔有病例提示该病毒的持续存在，直到1997年再次引起短暂流行。

马亚罗热(Mayaro fever) 马亚罗病毒在美国森林中由趋血蚊属(Haemagogus)和非人类灵长类动物保存。它常引起地方性流行，有时也可引起人类流行性感染。临床表现为与曲昆贡亚病毒病相似的综合征。

流行性多关节炎(Ross River病毒感染) 自20世纪初，罗斯河(Ross River)病毒在澳大利亚引起有独特临床特点的疾病流行，现在每年继续造成农村和近郊数千人患病。病毒以伊蚊和其他蚊子为传播媒介，推测经卵传播使病毒得以持续存在。尚未确定脊椎动物宿主，但一些哺乳动物包括袋鼠可能为其宿主。地方性传播见于新几内亚。1979年病毒席卷整个东太平洋群岛，造成成百上千例病例。患者将病毒自一个岛屿带到另外一个岛屿，波利尼西亚伊蚊(A.polynesiensis)和埃及伊蚊也造成人群中的传播。

本病起病急骤，潜伏期为7～10天，关节痛预示疾病开始。皮疹常同时或随后出现。也有一些病例可先有皮疹，数日后出现关节痛。全身性症状包括低热、虚弱、肌痛、头痛和恶心，这些表现常不突出，许多病例甚至可以没有。多数患者因关节受累而出现功能障碍，影响睡眠、行走和抓握。腕、踝、掌指、指间关节和膝关节最常受累，其次为脚趾、肩和肘关节。常见表现为关节周围肿胀、腱鞘炎，1/3患者确实是关节炎。仅1/2关节炎患者在4周内可以恢复正常活动，10%患者3个月时活动仍受限。极少数患者症状可持续1～3年，但没有进行性关节病变。阿斯匹林和非甾体类抗炎药是有效的对症治疗药物。

临床实验室检查可正常或异常。类风湿因子和抗核抗体阴性，血沉加快。关节腔积液单核细胞计数1000～60000/μl，巨噬细胞中有罗斯河病毒抗原。IgM抗体检测可诊断罗斯河病毒感染，IgM抗体偶尔可存在数年。疾病早期用接种蚊子或蚊子细胞培养的方法可自血中分离出病毒。每年罗斯河病毒感染的流行对澳大利亚的经济影响巨大。日前已经研制出了一种灭活疫苗，用于小鼠证实有保护作用。

也许是对虫媒病毒尤其是罗斯河病毒很感兴趣，澳大利亚已经发现了致关节病变的其他虫媒病毒，包括布尼亚病毒科的Gan Gan病毒、Kokobera病毒(为一种黄病毒)、甲病毒属的Barmah forest病毒。Barmah Forest病毒引起的感染是常见的，必须用特异性检查与罗斯河病毒感染区别。

出血热

病毒性出血热(hemorrhagic fevers，HF)综合征是一组因血管不稳定、完整性下降而致的疾病。毛细血管直接或间接受损导致通透性增加和破裂(尤其是血小板功能降低时)，造成局部出血，血压下降，严重病例可并发休克。皮肤潮红和结膜充血是局部循环受损最常见、最易于观察的表现。出血是间断的，在大多数病例预示血管广泛损伤而非致命性的血容量降低。弥漫性血管内凝血(DIC)常发生于肾综合征出血热、克里米亚-刚果出血热(Crimean-Congo HF)和一些丝状病毒HF的早期阶段，偶尔见于其他出血热的严重病例。一些病毒性出血热综合征可有特定器官受损，如肾综合征出血热常为肾脏受累，汉坦病毒肺综合征为肺受累，黄热病为肝脏受累，但所有这些疾病的体循环紊乱都是关键问题。

对HF的发病机理了解甚少，引起HF的病毒较多。一些病毒对血管系统甚至是对靶器官实质细胞的直接损伤是主要的发病机理；另一些病例中，可溶性介质

常伴干酪样坏死。肺和肺门淋巴结常有钙化。感染后可产生抗粗球孢子菌的 IgM 和 IgG 抗体，但两者均无保护作用。通过特异性 IgG 抗体的量可粗测抗原量(即感染强度)，滴度高者预后差。粗球孢子菌抗原引起的迟发型变态反应很常见，这种临床类型预后好，如原发性肺疾病的自限性。在球孢子菌抗原的皮内试验中，约半数患播散性疾病的患者结果为阴性，这些患者预后差。

临床表现 有症状的原发性肺感染表现为发热、咳嗽、胸痛、不适，有时有变态反应。胸片示浸润、肺门淋巴结肿大或胸腔积液。可见外周血嗜酸粒细胞轻度增多。数天至 2 周后疾病可自行好转，通常能自愈。

慢性薄壁空洞型患者中，半数有咳嗽或咯血，另一半则无症状。慢性进行性肺球孢子菌病可引起咳嗽、咳痰、不同程度的发热和体重下降。播散的首发表现通常在原发感染时出现。多年后偶尔会出现播散的再活动，尤其是并发何杰金病、非何杰金淋巴瘤、肾移植、艾滋病患者或其他病因所致的免疫抑制时。当出现发热、不适、肺门或气管旁淋巴结肿大、血沉增快，高滴度的补体结合反应，提示原发肺球孢子菌病患者有持续性异常，则要怀疑播散。久之，病变可见于骨、皮肤、皮下组织、脑膜、关节和其他部位。慢性脑膜炎表现为头痛，缓慢发作，伴或不伴播散性球孢子菌病的其他体征。脑脊液培养和涂片常阴性，但通过补体结合试验通常可检测到脑脊液中的抗体。皮肤损害为无痛性斑丘疹；软组织和骨损害中含有脓液，可表现为排液性的窦道。如不治疗，播散性球孢子菌病可在几周至几年内致死。

在 HIV 感染患者，播散性球孢子菌病进展很快。发热伴皮肤、骨损害可为首发表现。有弥漫性肺浸润者预后差。血培养如果阳性，亦在疾病晚期。

诊断 怀疑有球孢子菌病时，可通过涂片和培养来检查痰、尿、脓液。化验单应清楚注明怀疑球孢子菌病，因为霉菌型必须十分小心处理，以防止实验室人员的感染。活检时，应注意将小球体与芽生状态的芽生菌和隐球菌进行鉴别，但成熟的球体的外观具诊断意义。

血清学试验有助于诊断球孢子菌病。乳胶凝集试验和琼脂凝胶扩散试验有助于血清中球孢子菌抗体的筛查。补体结合试验可用于脑脊液检测，并可用于筛查试验检测到的血清抗体的证实和定量。补体结合试验阳性的患者人数依疾病的严重程度和实验室而不同。在有孤立性肺空洞的患者或原发肺感染的患者，阳性者少见，而有多器官播散的患者的血清几乎全部阳性。血清转化对原发肺球孢子菌病有利，但发病后 8 周才会出现。未浓缩脑脊液的补体结合试验阳性对脑膜炎有诊断意义。脑膜旁病灶很少引起脑脊液补体结合试验阳性。

在原发肺球孢子菌病有症状的第 3 ~ 21 天间，内孢囊素皮内试验可由阴性转为阳性(≥5mm，24 或 48 小时)。皮内试验有助于流行病学调查，如调查群体病例或界定流行区。采用皮内试验作为诊断方法价值有限，很早以前感染球孢子菌可导致皮内试验持续阳性，而厚壁空洞或播散性球孢子菌病患者皮内试验则可阴性。在 HIV 感染患者皮内试验阳性并不预示播散。艾滋病患者出现补体结合抗体应立即寻找活动性感染灶。

治疗 原发肺球孢子菌病通常可自愈。一些医师对少见的严重或持久性原发感染的患者采用静脉二性霉素 B 或伊曲康唑治疗数周，希望能控制播散或防止其转成慢性肺疾病。

患严重或快速进行性播散性球孢子菌病的患者，可先静脉注射二性霉素 B 0.5 ~ 0.7mg/kg/d，治疗 2 ~ 3 个月，症状改善者或缓慢播散性感染的患者可予伊曲康唑(200mg，每天 2 次)或氟康唑(400 ~ 600mg/d)治疗。口服制剂有助于长期控制感染，治疗应持续数年。球孢子菌脑膜炎患者通常可在起始时给予氟康唑(400 ~ 800mg/d)，但需鞘内注射二性霉素 B。脑积水是脑膜炎未能控制的常见并发症。骨病变的外科清创术或脓肿引流均有一定的疗效。对治愈的播散性球孢子菌病，应监视预后。

当感染局限于一个肺叶时，切除慢性进展性肺损害为化疗的辅助治疗。单个薄壁空洞如可自愈，一般不必切除。这样的空洞对化疗反应差。

参考文献

CATANZARO A et al: Fluconazole in the treatment of chronic pulmonary and nonmeningeal disseminated coccidioidomycosis. Am J Med 98:249, 1995

PISH DG et al: Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection. A review of 77 patients. Medicine 69:384, 1990

GALGIANI JN: Coccidioidomycosis: A regional disease of national importance. Rethinking approaches for control Ann Intern Med 130:293, 1999

—— et al: Practice guidelines for the treatment of coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 30:658, 2000

KIM K et al: Chronic pulmonary coccidioidomycosis: Computed tomographic and pathologic findings in 18 patients. Can Assoc Rad J 49:401, 1998

KIRKLAND TN, FIERER J: Coccidioidomycosis: A reemerging infectious disease. Emerg Infect Dis 2:192, 1996

SCHNEIDER E et al: A coccidioidomycosis outbreak following the Northridge, California, earthquake. JAMA 277:904, 1997

203 芽生菌病

郭力勋 张建中 译

病原学 皮炎芽生菌(Blastomyces dermatitidis)是一种双相真菌，室温时呈白色或褐色霉菌型，但在宿主体内或37℃培养时呈出芽、圆形酵母型细胞。该真菌的鉴定主要根据其形态、双相性、霉菌型菌丝上产生的小孢子或核酸杂交结果。当两种相反配型的分离株一同在特殊培养基上近距离生长时，可形成孢子结构，像酵母提取物或土壤提取凝胶，此时为真菌的完全状态(终末状态)，称为皮炎组织胞浆菌。

流行病学 感染局限于某些地区和年龄。芽生菌病在任何地区都少见，但大多数病例位于美国的东南、中部和大西洋中部；少部分病例在美国的其他地区和加拿大。在非洲、墨西哥、中美洲和南美洲亦有病例报告(极少)。多数患者年龄在20～69岁之间。男女比例约为10:1。芽生菌病的感染与职业无关。

致病机理和病理学 皮炎芽生菌感染由吸入土壤、腐败植物或腐烂的木质中的真菌所致。一些集体发病者由参加在水边树林区的娱乐活动而感染。感染不会在人群之间传播。初始的肺感染可自行愈合，或转为慢性。慢性病患者可出现肺脏其他部位的播散、空洞或支气管粘膜病变。不管肺病变是否会自行痊愈，感染通常会血行播散至皮肤、皮下组织、骨、前列腺、附睾或鼻、口、喉粘膜。感染偶尔会播散至脑、脑膜、肝、淋巴结或脾。脾损害出现后数周或数年播散可不明显。进行性感染少见，仅限于有基础病的患者或HIV感染患者或接受免疫抑制剂治疗的患者。炎症反应包括淋巴细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞。假上皮瘤样增生显著，易误诊为鳞癌。

临床表现 一些患者可有急性自限性肺炎。发热、咳嗽、咳痰、肌痛和不适通常在一个月内自行好转。随着皮炎芽生菌从痰中消失，肺浸润也缓慢好转。

在绝大多数患者，芽生菌病呈无痛起病，进程缓慢。常见发热、咳嗽、体重下降、乏力、皮肤损害和胸痛。皮肤损害好发于暴露部位，几周内自丘疹增大为界限清楚的疣状结痂或溃疡性损害。疼痛和局部淋巴结肿大少见。大的慢性皮损中心逐渐愈合，伴瘢痕和挛缩。粘膜损害类似鳞癌。2/3患者胸部X线检查可发现异常，一个或更多肺或结节浸润。钙化、肺门淋巴结肿大和大量胸腔积液少见。几乎任何骨均可见溶骨性损害，表现为冷脓肿或窦道排液。延及邻近的关节可导致无痛性肿胀、疼痛和活动受限。前列腺和附睾的损害类似结核。

诊断 诊断芽生菌病应在痰、脓液或尿液中培养出芽生菌。专业人员可根据涂片或组织病理切片的病原体形态来诊断芽生菌病。痰液细胞学涂片可见真菌，但易被忽视。

治疗 少数患者可仅患一过性肺损害，但没有指标能将这些患者与那些局部进展或播散者进行区别。因此，每位患者都应接受治疗。静脉注射二性霉素B适用于患快速进行性感染、严重感染或有中枢神经系统损害的患者。皮肤和非空洞性肺损害应治疗大约8～10周。成人推荐的总剂量约为2g。空洞性肺疾病或感染波及肺外和皮肤者应治疗10～12周，总量≥2.5g。

口服伊曲康唑(200mg，每天2次，与食物同服)适用于治疗轻至中度的无痛性非脑膜芽生菌病且能认真服药的患者。伊曲康唑治疗应持续6～12个月。

经合理治疗的患者的病死率≤15%。

参考文献

BAUMGARDNER DJ et al: Epidemiology of blastomycosis in a region of high endemicity in north-central Wisconsin. Clin Infect Dis 15:629, 1992

BRADSHER RW: Blastomycosis: Fungal infections of the lung. Update 1989. Semin Respir Infect 5:105, 1990

CHAPMAN SW et al: Endemic blastomycosis in Mississippi: Epidemiological and clinical studies Semin Respir Infect 12:219, 1997

——— et al: Practice guidelines for the management of patients with blastomycosis. Clin Infect Dis 30:679, 2000

MANGINO JE, PAPPAS PG: Itraconazole for the treatment of histoplasmosis and blastomycosis. Int J Antimicrob Agents 5:219, 1995

PAPPAS PG et al: Blastomycosis in immunocompromised patients. Medicine 72:311, 1993

SACCENTE M et al: Vertebral blastomycosis with paravertebral abscess Report of eight cases and review of the literature. Clin Infect Dis 26:413, 1998

204 隐球菌病

郭力勋 张建中 译

病原学 隐球菌病(Cryptococcosis)是由酵母型真菌新型隐球菌感染引起的。该真菌通过出芽复制，形成圆形、酵母样细胞。在宿主内和特定的培养基上，每个酵母细胞周围均有大的多糖荚膜。该真菌在沙堡或其他简单培养基上20～37℃培养时，呈光滑、乳白色菌落。鉴定主要靠大体和显微镜下形态、生化试验结

果和37℃时生长状态。核酸杂交结果或在尼日尔种子琼脂上形成棕褐色色素亦可用来鉴定菌种。

该真菌有4种荚膜血清型：A、B、C和D。也有两种配型。相反配型共同培养可产生一过性二倍体状态，由血清型A和D产生的变体，称为新型线黑粉菌新型变种，由血清型B和C产生的新型隐球菌杆孢变种。血清型A和D不在配型状态下培养时，称为A、D新型隐球菌新型变种，血清型B和C不在配型状态下培养时，称为新型隐球菌各特(gattii)变种；一种单颜色培养基可鉴别这两种变种。

流行病学 风干的鸽子排泄物通常含有血清型A或D(新型隐球菌新型变种)。桉树周围的垃圾中曾分离出新型隐球菌各特变种。到目前为止，桉树分离物为血清型B。这些桉树在澳大利亚的分布与新型隐球菌各特变种感染的分布一致。这些树种普遍见于其他亚热带地区，可解释这些感染相对局限于温暖地区。

由新型隐球菌新型变种引起的隐球菌病，是HIV晚期感染的常见并发症。在美国的一些地区，该病发病率有所下降，可能是因为高活性抗逆转录病毒治疗和对口咽部念珠菌病应用氟康唑治疗的结果。进行实体器官移植或应用糖皮质激素治疗的患者和结节病患者感染新型隐球菌新型变种的几率在增高。几乎所有这样的感染均由血清型A引起，但血清型D感染亦出现在西欧20%的病例中。各特变种感染在艾滋病患者和其他免疫妥协的患者中少见，即使在亚热带地区，那里各特变种感染可发生于既往体健者。

动物，尤其是猫，可患隐球菌病，但不会传染给其他动物或人类。人类感染的来源尚不可知，少数病例可因角膜移植、肾或其他实体器官移植而感染。青春期前的隐球菌病患者少见。

致病机理和病理学 将真菌吸入肺内可致感染。肺感染有自愈倾向，通常无症状。无症状血行播散至脑可引起隐球菌在皮质、灰质和基底节聚集，少部分可聚集在中枢神经系统的其他区域。这些病灶周围的炎症反应通常很少。在更加慢性病例，致密的基底蛛网膜炎很典型。肺损害的特征是高度肉芽肿性炎症。组织中隐球菌最好通过乌洛托品银染色或过碘酸-席夫酸染色来检测。虽然组织粘蛋白卡红染色强阳性结果具有诊断意义，但染色变化大，可从强阳性至阴性。

临床表现 在得到诊断时，多数患者已有脑膜脑炎。这种感染若不恰当治疗，都是致死性的；在有症状后2周至几年的时间内都可能死亡。早期表现包括头痛、恶心、蹒跚步态、痴呆、易怒、意识模糊和视力模糊。不伴或伴轻微发热和颈强直。1/3的病例在诊断时有明显的视神经乳头水肿。大约1/4的病例可出现颅神经麻痹，呈典型不对称性。其他偏侧性的体征少见。随着感染的进展，可出现昏迷加深和脑干受压体征。尸检时在较急性的病例经常发现有脑水肿，而在较慢性的病例则发现有脑积水。

大约40%的肺隐球菌病患者出现胸痛，20%的患者出现咳嗽。胸部X线检查可见一个或多个致密浸润灶，界清。空洞、胸腔积液和肺门淋巴结肿大不常见。钙化不明显，纤维化条索也少见。

10%的隐球菌病患者有皮肤损害，绝大多数有皮肤损害的患者有播散性感染。可出现一个或几个无症状小丘疹，并缓慢增大；中央逐渐软化，导致溃疡。4%的病例出现溶骨性损害，通常表现为冷脓肿。隐球菌病少见的表现包括前列腺炎、眼内炎、肝炎、心包炎、心内膜炎和肾脓肿。

诊断 在艾滋病患者或有HIV感染危险因素的患者出现发热和头痛，意味着可能患有隐球菌病、弓形体病或中枢神经系统淋巴瘤。磁共振成像一般不能显示隐球菌病的病灶。大多数隐球菌病脑实质损害出现于患脑膜炎的新型隐球菌各特变种感染患者。在无艾滋病的患者，由新型隐球菌引起的脑膜炎类似结核分枝杆菌、荚膜组织胞浆菌、粗球孢子菌引起的感染，或类似转移癌。腰穿是最有用的诊断方法。半数以上的病例脑脊液沉积物印度墨汁染色涂片可显示荚膜酵母菌，但人工假象可引起混淆。无艾滋病的患者，半数病例脑脊液中葡萄糖降低，蛋白通常升高，常可见脑脊液淋巴细胞增多。在艾滋病患者，脑脊液异常不明显，但印度墨汁染色涂片阳性率更高。

隐球菌脑膜炎患者，包括所有脑脊液涂片阳性者中，大约90%通过乳胶凝集试验可检测到脑脊液中有荚膜抗原。也可用酶免疫测定(EIA)来检测隐球菌抗原。有时上述检验会出现假阳性，培养为确诊手段，在无症状的艾滋病患者，血清抗原检查不能用子筛查试验。新型隐球菌常出现在脑膜脑炎患者的尿中。10%～30%的患者可出现真菌血症，在艾滋病患者尤其常见。

就放射线检查和症状来说，肺隐球菌病类似恶性病变。仅10%的病例痰培养阳性，仅1/3的病例血清抗原检查阳性。新型隐球菌偶尔可见于一个或多个痰标本中，为支气管内膜腐生菌。通常需进行活检来诊断。

皮肤隐球菌病可误诊为粉刺、基底细胞癌或结节病。艾滋病患者，可有多数皮肤损害，有时易误诊为传染性软疣，活检标本可见无数隐球菌。骨隐球菌病类似结核。

治疗 患隐球菌病的艾滋病患者，治疗初始时可采用静脉注射二性霉素 B (0.7mg/kg/d)，至少两周，直至临床症状稳定。之后可予氟康唑。二性霉素 B 联合应用 5-氟胞嘧啶(25mg/kg,每 6 小时一次)治疗 2 周，对发病率和病死率影响极小。二性霉素 B 治疗后，可用氟康唑(400mg)，每天一次。剂量为每天 800mg 时，处于毒性和有效性的边缘。氟康唑联合应用 5-氟胞嘧啶可使胃肠道不适发生率增加。感染控制后，可采用较小剂量氟康唑(200mg/d)。伊曲康唑维持治疗的疗效不及氟康唑。在抗逆转录病毒治疗后 CD_4^+ T 细胞计数持续升高的患者，目前尚不知是否可以安全停用氟康唑维持治疗。

在非艾滋病患者，治疗目标为治愈感染，而不仅仅是控制症状。单一强化治疗可一直用到所有既往培养阳性的病灶(尤其脑脊液)全部转阴。腰穿脑脊液葡萄糖正常为目的之一，但治疗期间不必要求脑脊液或血清抗原完全正常。二性霉素 B (0.6～0.7mg/kg/d,10 周以上)是最好的疗法。二性霉素 B 联合应用 5-氟胞嘧啶可加速培养转阴，但除非 5-氟胞嘧啶血浆水平低于 100μg/ml，否则毒性很大。有病例报告认为，不伴 HIV 感染的患者应用氟康唑或二性霉素 B 脂质体有效，但治愈隐球菌脑膜炎的剂量和疗程不定。二性霉素 B 脂质复合体和二性霉素 B 胶体悬液需进一步研究，目前不推荐使用。

在隐球菌病，脑积水可为本病表现或为疾病的并发症。其他后遗症有失明、痴呆和个性改变。对有明显脑水肿并有初发视力模糊的患者，提倡每天腰穿或脑脊液分流，希望能避免永久失明。

中枢神经系统外隐球菌病患者通常需要静脉注射二性霉素 B 治疗，可合并或不合并应用 5-氟胞嘧啶。既往体健者，肺、皮肤或骨有单一病灶，并且脑脊液、尿或血中无隐球菌的一些患者，观察或切除病灶即可。

预防 在 CD_4^+ T 细胞计数 < 200/μl，尤其是计数 < 50/μl的 HIV 感染患者，氟康唑(200mg/d)可减少隐球菌病的发病率。每周一次氟康唑无预防作用。每天服用氟康唑益处不大，因为当前在美国艾滋病患者中，隐球菌病发病率低，服用氟康唑费用高，不主张预防应用。

参考文献

MEYOHAS M-C et al: Pulmonary cryptococcosis: Localized and disseminated infections in 27 patients with AIDS. Clin Infect Dis 21:628, 1995

MURAKAWA GJ et al: Cutaneous *Cryptococcus* infection and AIDS: Report of 12 cases and review of the literature. Arch Dermatol 132:545, 1996

POWDERLY WG et al: Measurement of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: Value in the management of AIDS-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 18:789, 1994

——— et al: A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 332:700, 1995

REX JR et al: Catastrophic visual loss due to *Cryptococcus neoformans* meningitis. Medicine 72:207, 1993

SAAG MS et al: A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 28:291, 1999

——— et al: Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis 30:710, 2000

SPEED B, DUNT D: Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. Clin Infect Dis 21:28, 1995

VAN DER HORST CM et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. NIAID Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 337:15, 1997

205 念珠菌病

郭力劭 张建中 译

病原学 白色念珠菌(Candida albicans)是粘膜念珠菌病最常见的病原菌，占住院患者念珠菌血症病例的半数以上。分离出的白色念珠菌中一小部分转变为新的菌种：都柏林念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌、季也蒙念珠菌、光滑念珠菌(以前称为光滑拟球酵母菌)、克柔念珠菌，和可能引起致死性血液感染的其他一些念珠菌。这些非白色念珠菌的菌种主要通过血管内插管进入血液。在美国，念珠菌感染占医院内血液感染最常见病因的 1/5。

所有对人类致病的念珠菌，都是人类的共生菌，尤其是在口腔、粪便和阴道。在简单培养基上 25～37℃培养时，生长很快，呈卵圆形、出芽细胞。在特殊培养基和组织中，可形成菌丝或长的分支结构，称为假菌丝。光滑念珠菌与其他念珠菌不同，它在体外或感染组织内不形成真菌丝或假菌丝。白色念珠菌和都柏林念珠菌在血清中可形成微管或形成厚壁大孢子，称为厚膜孢子，可依此形态来进行鉴别。所有念珠菌的最终鉴别需要进行生化试验。

致病机理 念珠菌病多发生于广谱抗生素治疗后，表现为口腔、阴道和粪便内念珠菌逐渐繁殖增加。另

外，局部和系统性因素也可使感染发生。口咽部鹅口疮尤其好发于新生儿和糖尿病、HIV 感染及有义齿的患者。外阴阴道念珠菌病(见第 132 章)在怀孕的第三期尤其常见，肛周念珠菌可通过留置的导尿管进入尿道。皮肤念珠菌病通常累及浸渍皮肤，如婴儿的尿布区、下垂的乳房下或经常接触水的双手或戴不透气的手套。当粘膜或皮肤的完整性受到破坏时，念珠菌能进入深部组织，如创伤、手术或消化道溃疡所致胃肠道穿孔或用于肿瘤化疗的细胞毒药物所致粘膜损伤。虽然正常情况下念珠菌不存在于皮肤，但口腔、直肠或阴道及外科伤口或气管造口术部位的引流物可污染插孔或脐或中心静脉插管的皮肤处。静脉药物滥用或 3 度烧伤也能为念珠菌提供感染途径，导致深部念珠菌病。一旦念珠菌通过体表屏障，低体重新生儿和中性粒细胞减少或接受糖皮质激素治疗的患者，宿主的防御机制会受到严重抑制。血源种植尤其常见于视网膜、肾、脾和肝。

临床表现 鹅口疮表现为散在和融合性的粘着性白斑，多位于口腔和咽部粘膜，尤其是口和舌。损害通常为无痛性，但口角出现裂隙可引起疼痛。无法解释的口咽部鹅口疮，可能为 HIV 感染的表现。口腔鹅口疮在急性 HIV 感染患者中常见，当 CD_4^+ 细胞计数下降时更加常见。当 CD_4^+ 细胞计数 $< 50/\mu l$ 时，也常发生食道念珠菌病。HIV 感染与外阴阴道念珠菌病也有一定关系。

皮肤念珠菌病表现为间擦部位红色浸渍、甲沟炎、龟头炎或肛周瘙痒。会阴和阴囊皮肤念珠菌病可伴有大腿内侧散在的脓疱。慢性皮肤念珠菌病或念珠菌性肉芽肿的典型表现为角化过度性皮损，界限清楚；有甲营养不良，易碎；累及头皮时，可引起脱发；可合并口腔、阴道念珠菌病。系统性感染很少见，但可引起面部和双手的严重变形。其他表现可有慢性表皮癣菌病，牙齿发育不良和甲状旁腺、肾上腺或甲状腺功能低下。这些患者 T 细胞功能存在多种缺陷。外阴阴道念珠菌病(见第 132 章)，可致瘙痒、白带，性交或排尿时出现疼痛等。窥器检查可发现粘膜发红和少量渗出物，常有白色凝乳状物。

食道念珠菌病通常无症状，但可引起胸骨后疼痛或吞咽时阻塞感。多数损害在食道远端 1/3 处，内镜检查时可见局部红肿、白斑或溃疡。在患血液系统恶性肿瘤和巨细胞病毒感染的艾滋病患者，需要活检或刷洗来诊断和检测合并感染，特别是患单纯疱疹。食道影像学(吞钡检查)不敏感，但可显示痉挛或粘膜不规则。念珠菌性食道炎可引起出血和饮食减少。在一些中性粒细胞减少患者可出现自食道的血源播散，但在 HIV 感染患者少见。

在尿道梗阻时，念珠菌可引起膀胱炎、肾盂炎或肾乳头坏死。当对有念珠菌繁殖的尿道进行手术或器械检查时，可导致念珠菌血症。然而，从尿中培养出念珠菌的大多数患者仅仅表现为膀胱中真菌繁殖。中段尿标本被阴道念珠菌污染亦很常见。

在有免疫力的患者，由血管内插管所致的念珠菌血症，当插管去除后可痊愈。即使在念珠菌血症消失及患者体温正常后亦可发生视网膜的灶性播种。在念珠菌血症发生后 2 周内，可出现单侧或双侧少量白色视网膜渗出物。病变可自行愈合或缓慢增大。可形成玻璃体液混浊，患者出现视力模糊、眼痛或有盲点。在接下来的几周可发生视网膜剥离、玻璃体脓肿，并可播散至前房。这些视网膜损害可见于 10% 的没有中性粒细胞减少的念珠菌血症患者，所以要对所有念珠菌血症患者进行系统性抗真菌治疗。应采用眼底镜检查来确认有无视网膜损害，如果有，应积极治疗使其完全消退。有眼损害的多数病例无中性粒细胞减少。相反，肝脾念珠菌病通常出现于正处于中性粒细胞减少症恢复期的急性白血病患者。来自门静脉和静脉循环的肠道播种，最好称为慢性播散性念珠菌病。可出现发热、血清碱性磷酸酶中度升高，超声、磁共振成像(MRI)或计算机体层摄影(CT)检查时，可发现肝、脾、肾多发小脓肿。在中性粒细胞减少患者，患急性念珠菌病期间可在皮肤的任何部位出现小的红斑丘疹(彩图 ⅡD-57D)。如果患者没有因播散性念珠菌血症很快死亡，皮损中央可发生坏死。亦可累及肌肉，引起疼痛。皮损的环钻活检有助于将这种极度严重的疾病与马拉色菌毛囊炎相鉴别，后者表现类似，但病程良性，可累及发热、出汗患者的胸骨角或四肢。

在中性粒细胞减少患者有时可见血源播种，放射学检查可见肺内小结节。除血源性念珠菌病外，念珠菌肺炎很少见。病原体种植于自体的或置换的心瓣膜主要源于中心静脉插管；有时，瓣膜种植可见于静脉药物滥用者。可出现大动脉血栓，如髂动脉或股动脉。静脉注射不纯的棕色海洛因可致一种临床综合征，包括念珠菌眼内炎和化脓性毛囊炎，有时伴脊椎脊髓炎。这种弥漫的毛囊炎好发于多毛部位，包括头皮和面部长胡须处。

念珠菌可引起无痛性关节炎，多见于膝关节，常发生于接受关节内糖皮质激素注射治疗的患者、免疫

抑制患者和低出生体重新生儿。在移植期间，置换关节可受感染。关节液中念珠菌生长很少见，可使实验室将其误认为污染菌。

血源播散可导致脑脓肿或慢性脑膜炎。脑室腹膜短路术感染时，诊断困难，因为症状隐匿，腰部脑脊液培养阴性。

诊断 涂片中可见假菌丝及通过培养证实可诊断浅表念珠菌病。可对皮肤、甲和口腔、阴道粘膜进行刮片检查。单纯培养不能用于诊断；然而在免疫抑制患者，多发浅表部位念珠菌好转可能预示有内脏感染。

念珠菌引起的深部病变可通过活检标本组织切片或脑脊液、血、关节液或手术标本的培养来诊断。血培养可用于诊断念珠菌性心内膜炎和血管内插管引起的败血症，但阳性率低于其他播散性疾病。血清试验检测抗体或抗原无意义。

治疗 浸渍部位的皮肤念珠菌病，减少皮肤潮湿和摩擦，外用抗真菌制剂治疗有效。可应用制霉菌素粉或环吡司胺霜或唑类霜剂。克霉唑、咪康唑、益康唑、酮康唑、硫康唑和肟康唑有霜剂或洗剂等剂型。念珠菌外阴阴道炎用唑类栓剂的疗效优于制霉菌素栓剂。咪康唑、克霉唑、噻康唑、布康唑和特康唑阴道制剂的疗效接近。念珠菌外阴阴道炎的全身治疗可采用氟康唑150mg单次给药，比外用治疗方便，但引起副作用的几率高。在治疗口腔、食道念珠菌病中，克霉唑锭剂每天5次，比制霉菌素悬液的疗效好。在食道炎中，口服氟康唑(100～200mg，每日1次)比克霉唑锭剂更方便，更有效。食道炎在氟康唑治疗无效时，可重复内镜检查，以排除其他情况。伊曲康唑悬液(100～200mg/d)可用于氟康唑治疗无效的念珠菌食道炎患者。二性霉素B悬液作用有限，但可试用于对唑类无效的口咽部念珠菌病患者。

HIV感染患者的复发性口咽部念珠菌病治疗棘手。CD_4^+细胞计数<100/μl的患者，接受氟康唑长期治疗时，可产生对唑类的耐药，需增加剂量来保持疗效，复发也早，最终对任何剂量的氟康唑均变得无效。这些患者对唑类耐药增加提示患口咽部念珠菌病的HIV感染患者应治疗每次个别发作，只有当发作变得频繁不能耐受时，才每周或每天进行预防治疗，应采用保持缓解的最低剂量。相反，患念珠菌食道炎的艾滋病患者易复发，对确诊病例，提倡用氟康唑预防治疗。多数患口咽部念珠菌病的HIV感染患者，对唑类耐药时也常有食道炎。几乎所有的对唑类耐药的口咽部或食道念珠菌病患者对静脉二性霉素B(0.3～0.5mg/kg/d)治疗有效，但治疗结束后常立即复发。

膀胱念珠菌病对二性霉素B(50μg/ml，持续5天)膀胱灌注治疗有效。如果无膀胱插管，可口服氟康唑控制念珠菌尿症。在所有类型的浅表念珠菌病，如果不去除其潜在的致病因素，治疗成功后常见复发。

静脉二性霉素B可用于治疗播散性念珠菌病。脱氧胆酸制剂的常用剂量为0.5～0.7mg/kg/d。在一项开放、非对照研究中显示二性霉素B脂质制剂对播散性念珠菌病有效，但最佳剂量和剂型尚不知道。氟康唑可用于治疗慢性粘膜皮肤念珠菌病，成人剂量为100mg/d。

在有免疫能力的患者，由血管内插管导致的白色念珠菌真菌血症，应拔除导管，并给氟康唑(400mg/d)或二性霉素B(0.5mg/kg/d)。患外周静脉化脓性静脉炎的患者，应切除其静脉受感染的部分。对念珠菌血症，患者体温正常后应继续治疗2周。应根据感染的念珠菌来选择应用氟康唑还是二性霉素B。克柔念珠菌很少引起念珠菌血症，但体外对氟康唑耐药。光滑念珠菌对氟康唑敏感，但研究病例太少，不能判定该念珠菌引起的念珠菌血症对氟康唑的疗效是否与二性霉素B一样好。葡萄牙念珠菌对二性霉素B耐药，但对唑类敏感。念珠菌眼内炎，虽有用氟康唑治愈病例的报告，但较好疗法是静脉注射二性霉素B，合并或不合并应用5-氟胞嘧啶。当出现念珠菌性玻璃体脓肿时，部分平面玻璃体摘除术利于诊断和治疗。玻璃体液内注射二性霉素B亦有效。

感染的关节、胸腔或腹腔内，很少需要采用二性霉素B注射。通常需要去除假体，包括假关节、心瓣膜、腹膜透析导管和中心静脉插管。脓液聚集(如腹部手术后)需要外科引流或在CT指引下经皮置管；例外情况是慢性播散性念珠菌病，肝、脾或肾有无数小脓肿，不能有效引流，需要长期抗真菌治疗。总的说来，对慢性播散性念珠菌病患者，治疗应持续至体温降至正常和无中性粒细胞减少后至少2周。治愈后长时间仍可有影像学异常。如果患者不接受二性霉素B治疗，在中性粒细胞再次减少时该病可复发。在既往有慢性播散性念珠菌病患者，可重复应用细胞毒治疗，甚至骨髓移植，但在中性粒细胞减少期间应预防应用二性霉素B。

在接受异基因骨髓移植的患者，氟康唑能减少深部真菌病的发生率，剂量为400mg/d，直至骨髓移植。虽然用氟康唑预防治疗亦可减低浅部念珠菌病的发病率，但浅部真菌感染容易诊断和治疗。曲霉菌病用氟康唑预防感染无效。在白血病和其他中性粒细胞减少患者，研究发现预防应用氟康唑无益处。

输血疟疾

疟疾能够通过输血、针刺损伤、与感染疟疾的药物成瘾者共用注射器或器官移植而传播。在这些情况下潜伏期经常很短，因为没有红细胞前期出现。这些病理的临床表现和处理与自然获得性感染一样，尽管在药物成瘾者恶性症更为严重。对间日疟原虫和卵形疟原虫感染不需要用伯氨喹(Primaquine)作化学药物治疗。

疟疾的慢性并发症

热带性脾肿大(反应过度的疟疾性脾肿大) 慢性的或反复的疟疾感染引起高丙球蛋白血症、正色素性正细胞性贫血；在某些情况下，造成脾肿大。在热带非洲和亚洲的疟疾地方性流行区的某些居民，对反复疟疾感染表现出一种异常的免疫反应，以巨大的肝肿大、脾肿大为特征，血清 IgM 和疟疾抗体滴度明显升高，肝窦状隙的淋巴细胞增多，在非洲，周围血 B 淋巴细胞增多。这种综合征与细胞毒性 IgM 型抗抑制性淋巴细胞(CD8+)抗体和抗 CD5+T 细胞抗体的产生有关。CD4+T 细胞与 CD8+T 细胞比值增加。人们认为，这些情况导致非抑制性 B 细胞产生 IgM 和冷球蛋白(cryoglobulins)的形成(IgM 凝聚和免疫复合物形成)。这种免疫过程刺激网状内皮系统增生和清除能力增加，最终造成脾肿大。患有反应过度性疟疾性脾肿大(HMS)的患者存在腹部肿块或腹部下坠感，偶尔腹部剧痛，提示脾周围炎。贫血和某种程度的各类白细胞减少是常见的，但在许多病例，在外周血涂片上不能找到疟原虫。呼吸道和皮肤感染增加；许多患者死于严重的脓毒血症。生活在地方性流行区的 HMS 个体应该接受抗疟药物预防；效果一般良好。在非地方性流行区，建议接受治疗。某些病例，对治疗无反应，克隆性淋巴增生可以出现，然后发展为恶性淋巴增生性疾病。

三日疟肾病 慢性或反复的三日疟原虫感染，可能有其他疟原虫种属，可以引起肾小球的可溶性免疫复合物损伤，导致肾病综合征。此外，其他不确定的因素一定会参与这个过程，因为仅有极少数疟疾感染患者发展为肾病。组织学的表现是局灶性或节段性肾小球肾炎，伴毛细血管基底膜的破裂。在电子显微镜下可以看到内皮细胞下浓密的沉积物；免疫荧光显示补体和免疫球蛋白沉淀；在儿童的肾组织标本中，三日疟原虫抗原经常见到。粗颗粒型基底膜组织荧光沉淀(主要为 IgG3)伴选择性蛋白尿比细颗粒型基底膜免疫荧光沉淀(主要为 IgG2 型)伴非选择性蛋白尿者预后要好。三日疟肾病一般对抗疟药或糖皮质激素和细胞毒药物治疗反应较差。

伯基特(Burkitt)淋巴瘤和 EB 病毒感染 疟疾相关免疫抑制继发淋巴瘤病毒感染是可能的。伯基特淋巴瘤与 EB 病毒密切相关。这种儿童期肿瘤的发病率在非洲的疟疾流行区是很高的。

诊断

疟原虫的确定 疟疾的诊断仍然是在经罗曼诺夫斯基(Romanovsky)染色的外周血涂片上找到疟原虫的无性繁殖型。血涂片阴性，如果高度怀疑疟疾应重新制备涂片进行检查。吉姆萨 pH 7.2 染色常用；瑞氏染色、Field 或 Leishman 染色也可使用。应检查薄厚两种血涂片(见彩图 VI-3 到 VI-21 和彩图 VI-23 到 VI-33)。

薄血涂片应快速空气干燥，无水甲醇固定，染色，然后应该在油镜下检查图片尾部的红细胞。原虫血症的水平是以 1000 个细胞中被疟原虫感染的红细胞的数目来表达的，这个数字再换算成每微升血中疟原虫感染红细胞的数目。简单、敏感、以特定抗体为基质的诊断纸条和诊断卡试验，可以直接检测恶性疟原虫特异性的、富含组氨酸蛋白 2(HRP-2, histidine-rich protein 2)或者乳酸脱氢酶的抗原，采用手指血标本即可。这些试验中的某些试剂盒带有第二抗体，可以将恶性疟疾同其他危险性小的疟疾区别开来。疟原虫血症和预后之间的关系是复杂的；一般情况下，每微升血液中 $>10^5$ 个疟原虫患者死亡的危险性增加，但无免疫能力的患者可能在相当低数量的疟原虫时死亡，但是，有一半免疫能力的患者可以耐受疟原虫血症水平数倍于上述数字而仅有轻微症状。在重症疟疾，预后不良的指征包括：较成熟的恶性疟原虫显著增多(例如：>20%的疟原虫有明显的疟色素)；在外周血涂片中存在循环裂殖体；>5%的中性粒细胞中存在吞噬的疟色素。治疗开始后的几天仍可以见到配子体；除非在血涂片中也可以见到滋养体，配子体的存在并不表示耐药。

厚涂片应厚薄不均。血膜应空气干燥，不需固定即可染色。多层红细胞相互重叠，在染色过程中被溶解，厚血涂片的好处是疟原虫集中(与薄涂片相比多 20~40倍)，增加诊断的敏感性。疟原虫和白细胞均计数，由总的白细胞数可计算每单位容积的疟原虫数目。假定白细胞计数 8000/μl，最少应该计数 200 个白细胞。厚血片的解释需要一些经验，因为人工误差是常见的。在确定厚血片疟原虫阴性前，应在油镜下检查 100~200 个视野。有时在外周血单核细胞或多核白细胞内看

到吞噬的疟色素。即使没有检测到疟原虫，也提供了近期感染的线索。疟原虫清除以后，疟色素常在外周血吞噬细胞内、骨髓抽出物内和皮内穿刺后挤出的液体涂片内明显的存在几天。用荧光染料吖啶橙对疟原虫染色在疟原虫血症水平较低的病例可以快速诊断。

实验室检查 正色素性正细胞性贫血常常存在。白细胞计数一般低于正常，虽然在非常严重的感染可以升高。血沉和C反应蛋白浓度升高。血小板计数一般减低至$10^5/\mu l$。严重的感染可能伴有凝血酶原和部分凝血酶原激酶时间延长，以及严重的血小板减少。抗凝血酶III水平即使在轻度感染也减少。在无并发症的疟疾患者，血浆电解质浓度、血尿素氮和肌酐一般正常。重症疟疾的表现可以包括代谢性酸中毒，葡萄糖、钠、碳酸盐、钙、磷和蛋白的血浆浓度降低。同时，乳酸、血尿素氮、肌酐、尿酸、肌肉核苷酸、结合和未结合胆红素升高。高丙球蛋白血症常见于有免疫力和半免疫力的个体，尿分析一般正常。在成人和有脑型疟疾儿童，腰椎穿刺的平均开放压是CSF（脑脊液）-160mm；CSF一般正常，有时总蛋白水平［<1.0g/L（100mg/dl）］和细胞计数（<20/μl）轻度升高。

预防

在热带的大部分地区，疟疾的消灭仍然不是可行的，因为按蚊滋生的广泛分布，大量的受到感染的人，以及在有些资源基本建设和控制计划方面措施不利。在当地，对疾病的控制是通过明智地使用杀虫剂去杀死传播媒介，快速诊断和适当的患者处理，对高危人群给予化学预防药。疟疾研究者应尽自己最大的努力去更多地了解疟原虫-人-蚊子-环境之间的互相作用，和发展更有效的控制和预防措施。没有危险但有效且长效的疫苗在不远的将来有可能普遍使用（第122章）。虽然在较遥远的将来，希望有一种或者更多的疟疾疫苗出现，但是目前的预防和控制措施继续依靠抗传播媒介和药物预防这一举措。

对疟疾的个人防护 采用简单的措施减少在疟区被蚊虫叮咬的次数是非常重要的。这些措施包括：在蚊虫叮咬高峰时间（通常在傍晚和黎明，但也可整夜）避免暴露在蚊虫活动的场所，使用驱蚊剂，合适的衣服，使用杀虫剂浸泡的蚊帐。蚊帐的广泛使用，特别是用除虫菊酯处理的蚊帐，可以减少疟疾的发生率，在西非和东非，已显示出可减少死亡率。

药物预防（表214-3） 治疗上的几个方面和抗疟药物预防一样存在争论。介绍药物预防依靠本地疟原虫药物敏感性的有关知识和获得疟疾感染的可能性。药物预防从来就不是完全可靠的，到疟疾流行区旅游的患者发热的鉴别诊断始终应该考虑到疟疾，即使他们正在服用预防性抗疟药。

表214-3 对疟疾的预防和自我治疗

药物	用法	成人剂量	儿童剂量
预防：			
甲氟喹	用于已有耐氯喹疟疾报告的地区	228mg基质（250mg盐）口服，一次/周	<15kg：4.6mg基质/kg（5mg盐/kg） 15-19kg：1/4片/周 20-30 kg：1/2片/周 31-45 kg：3/4片/周 >45 kg：1片/周
强力霉素[b]	作为甲氟喹替代药应用	100mg口服，一次/天	>8岁：2mg/kg，每天口服； 最大剂量100mg/d
氯喹	用于无耐氯喹疟疾报告的地区	300mg基质（500mg盐）口服，一次/周	5mg基质/kg（8.3mg盐/kg）口服，一次/周；最大剂量，300mg基质
氯胍（在美国不能用）	作为甲氟喹或强力霉素替代药与氯喹同时服用	200mg口服一次/每天，与每周一次氯喹联合应用	<2岁：50mg/天 2-6岁：100mg/天 7-10岁：150mg/天 >10岁：200mg/天
伯氨喹[c]	只用于进行G6PD缺乏试验之后的旅游者；防止暴露后疟疾复发或预防	暴露后：15mg基质（26.3mg盐）口服；每天一次，用14天预防：30mg基质/每天	0.3mg基质/kg（0.5mg盐/kg）口服，每天一次，用14天

续表

药物	用法	成人剂量	儿童剂量
阿托喹酮-氯胍[c]	作为甲氟喹替代药应用	250/100mg，口服一次/天	11-20kg：62.5mg/25mg 21-30kg：125mg/50mg 31-40kg：187.5mg/75mg >40kg：250mg/100mg
自我治疗：乙胺嘧啶-周效磺胺[d]	在耐氯喹疟疾地区，服用甲氟喹或强力霉素的人旅游期间应该携带	3片(75mg乙胺嘧啶和1500mg周效磺胺)口服，单剂量	5-10kg：1/2片 11-20kg：1片 21-30kg：1 1/2片 31-45kg：2片 >45kg：3片

[a] 美国以外制造的片剂含250mg基质。

[b] 不能用于妊娠妇女或<8岁儿童。

[c] 伯氨喹和阿托喹酮-氯胍，在耐氯喹恶性疟地区可以提供安全有效的抗疟药物预防，但需要更多的资料，特别是在儿童中服用。这些药物不应用于妊娠。

[d] 只推荐用于治疗，不用于预防。

正准备到疟疾病区旅游的妊娠妇女应被告知有潜在的危险性。所有处于地方性流行区危险性的孕妇应该定期接受有规律的产前检查。假如对这些药物没有高水平的耐药，应该服用氯喹或者氯胍，或间断性应用乙胺嘧啶-周效磺胺治疗。此外，抗疟药预防对在引起高度可能死亡率的疟疾地区的3个月和4岁之间的儿童应该使用；这样的药物预防在许多国家可能不是一个严密的或者经济的可行措施。在流行区的无免疫力的母亲(一般为移居到这些地区)所生的儿童应该从生下来就接受药物预防。

旅游者在外出前至少一周应该开始服用抗疟药。这样任何不适的反应可被发现，需要时，治疗性的抗疟药血液浓度可以达到。抗疟药物预防应在旅游者离开地方性流行区后持续4周。

甲氟喹(mefloquine)已经成为多数热带地区选择的抗疟预防药物；因为它常是有效的抗多重耐药恶性疟制剂，耐受性良好。不良反应有轻度恶心、头晕、模糊思维；睡眠障碍和不适相对常见。大约每10000个服用此药的人中有一个发展为急性可逆性精神方面的反应，表现为精神错乱、精神病、抽搐或脑病。甲氟喹在妊娠中的药物预防作用仍是不确定的；在非洲的研究中，甲氟喹药物预防在妊娠期是有效安全的。然而，在泰国的一项研究中，用甲氟喹治疗疟疾与死产的危险性增加有关。

每日服用强力霉素是一种有效的替代甲氟喹的药物，也显示出对某些红细胞前期疟原虫的预防效果。强力霉素一般耐受较好，但可以引起外阴阴道念珠菌感染、腹泻和光敏感。不能用于8岁以下儿童或孕妇。联合应用药物阿托喹酮-氯胍盐酸盐(3.75/1.5mg/kg，或250/100mg每天，成人剂量)近来已经显示出是耐药地区非常有效的甲氟喹药物预防的替代药物。这种药物必须与食物或牛奶饮料同服，因为该药是高度亲脂性的；成人和儿童耐受性均较好。

虽然在东亚、大洋洲和南美洲已有耐氯喹间日疟出现的报道，氯喹仍是预防药物敏感性恶性疟和其他疟原虫感染的选择药物。世界上有少数几个地区已有耐氯喹恶性疟。虽然有些患者因不适、头痛或瘙痒不能服用此药，但氯喹一般耐受良好。伴有丝虫感染可引起或加重氯喹诱导的瘙痒。氯喹在妊娠时使用是安全的。长期服用大于5年，可出现特征性的剂量相关性视网膜病变，但这种情况在作为抗疟预防药物使用的剂量时是少见的。特应性或过敏性反应也少见。骨骼肌病和心肌病是长期预防用药中的一个潜在的问题；最常出现于治疗类风湿性关节炎使用大剂量时。神经精神反应和皮疹少见。氨酚喹(Amodiaquine)，一种与氨基喹啉(Amonoquinoline)相关的药物，与粒细胞缺乏症的高度危险有关(2000例长期使用此药的患者中有1人)，不应用于预防。

在过去，二氢叶酸还原酶抑制剂乙胺嘧啶(Pyrimethamine)和氯胍曾广泛使用，但恶性疟原虫和抗

间日疟原虫的抗药株限制了两种药的使用。而抗疟喹啉类药物如氯喹，在疟原虫发育的红细胞内期发挥作用，二氢叶酸还原酶抑制剂也抑制疟原虫在肝内的红细胞前期的生长和蚊体内的发育。虽然口腔溃疡见于使用氯胍的患者的8%，但氯胍是安全的，耐受性好；在妊娠中作为预防用药是安全的。不推荐乙胺嘧啶和周效磺胺联合作为预防用药，因为严重的毒副作用发生率较高。主要有表皮剥脱性皮炎和其他皮疹、粒细胞缺乏、肝炎和肺嗜酸粒细胞增多症。乙胺嘧啶和氨苯砜(dapsone)联合应用(0.2/1.5mg/kg，每周一次；最大量25/200mg)，在某些国家是二线用药，在抗氯喹恶性疟地区也能使用。这种合用一般耐受性较好；然而，耐药性正在增加。氨苯砜可以引起止铁血红蛋白血症和过敏性反应，大剂量时可导致粒细胞缺乏症的显著危险。伯氨喹(primaquine)(0.5mg/kg，或每天30mg)，在耐药地区的临床试用中也证明是安全有效的。氯胍和乙胺嘧啶-氨苯砜合用在美国是不行的。

因为在非洲和世界其他地区(图214-2)抗氯喹疟原虫的强度和传播增加，美国疾病控制和预防中心(CDC)建议对所有旅游者给予一周剂量的甲氟喹。通过拨打电话可获得有关24小时旅游和疟疾的消息。地区性和疾病特异性的文件可从CDC获得。有关预防用药失败的评价或疟疾治疗的咨询可从各州和地方卫生部门及CDC获得。

治疗 当一个处在疟疾流行区或来自疟区的患者有发热表现时，应该制备厚薄血涂片，立即检查以确定诊断和鉴别感染疟原虫的种属。如果第一次血涂片阴性，应在两天中至少每12小时重复检查血涂片。重症疟疾患者或不能口服药的患者应该接受胃肠外抗疟治疗。如果对感染的病原体的耐药状况任何怀疑时，应给予奎宁或奎尼丁。有几种药可用于口服治疗，药物的选择依据可靠的感染疟原虫的敏感性。尽管近来有证据表明，抗氯喹间日疟已出现(来自印度尼西亚部分地区，大洋洲和巴西)，氯喹仍然是“良性”人类疟疾(间日疟原虫，卵形疟原虫，三日疟原虫)选择的治疗药物。各种抗疟药的特性在表214-4列出。FDA批准的药物治疗方案在表214-5详细说明。抗疟药的可用性在国家之间显著不同。许多在地方性流行区用于治疗疟疾的药物在温带国家例如美国不能使用。

表214-4 抗疟药的性质

药物	药物的动力学性质	抗疟活性	次要毒性	主要毒性
奎宁，奎尼丁	良好的口服和肌肉内吸收能力(奎宁)；Cl和V_d减少，但在疟疾中，血浆蛋白的结合(主要与α1酸性糖蛋白)增加(90%)；奎宁$t_{1/2}$：疟疾16h，健康人11h；奎尼丁$t_{1/2}$：疟疾13h，健康人8h。	主要作用于滋养体血液期；杀灭间日疟、卵形疟和三日疟的配子体；对肝内期无作用。	常见：“金鸡纳中毒”：耳鸣，高调听力丧失，恶心，呕吐，烦躁，体位性低血压；ECG QTc间期延长(奎宁一般<10%，但奎尼丁可达25%) 少见：腹泻，视力障碍，神经肌肉麻痹 注意：味道非常苦	常见：低血糖 少见：低血压，失明耳聋，心律不齐，血小板减少症，溶血，溶血-尿毒症综合征，血管炎，淤胆型肝炎，皮疹 注意：奎尼丁心脏毒性较大
氯喹	良好的口服吸收，非常快的肌肉内和皮下吸收；复杂的药物动力学；巨大的Cl和Vd(不受疟疾影响)；在疟疾中，血液浓度情况依分布过程而定；$t_{1/2}$：1~2个月。	同奎宁，但在无性周期早期作用较弱。	常见：恶心，烦躁，黑皮肤 患者可发生瘙痒，体性低血压 少见；调节困难，皮疹 注意：味苦，耐受较好	急性：低血压性休克(非胃肠给药)，心律不齐，神经精神反应 慢性：视网膜病(累积剂量>100g)，骨骼肌和心肌病
甲氟喹	充足的口服吸收；无胃肠外制剂；$t_{1/2}$：14~20天(在疟疾较短)	同奎宁	恶心，头晕，烦躁，思维模糊，失眠，噩梦精神分裂	神经精神反应，抽搐，脑病

续表

药　物	药物的动力学性质	抗疟活性	次要毒性	主要毒性
四环素，强力霉素[a]	极好的吸收；$t_{1/2}$：四环素 8 小时，强力霉素 18 小时	较好的抗疟活性；不应单独用于治疗	胃肠道耐受性差，在生长的骨骼和牙齿中沉淀，光过敏，念珠菌病，良性颅内压增高腹泻	在肾功能受损患者可出现肾衰竭(四环素)
盐酸卤泛群[b]	吸收高度不稳定，与脂肪摄取有关；$t_{1/2}$：1～3 天(活性去丁基代谢产物 $t_{1/2}$：3～7 天)	同奎宁	腹泻	心脏传导障碍；房室传导阻滞；ECG QTc 间期延长；潜在的致死性快速心律失常
青蒿素和衍生物(蒿甲醚，青蒿琥酯)	良好的口服吸收，肌肉内注射蒿甲醚吸收性能不定，蒿甲醚和青蒿琥酯生物转化为活性代谢产物双氢青蒿素；所有药物均迅速排出；$t_{1/2}$：<1h	广泛的期特异性，比其他药物作用迅速；对肝内期无作用	网织红细胞计数减少；发热；过敏	动物试验报告油基肌肉注射制剂有神经毒性，但在人体没有明确证据
乙胺嘧啶	良好的口服吸收，肌肉内吸收不定；$t_{1/2}$：4 天	用于血液期，主要作用于成熟形式；预防药	良好的耐受性	巨细胞性贫血，各类血细胞减少，肺浸润
氯胍	良好的口服吸收；生物转化为活性代谢产物环氯胍；$t_{1/2}$：16h	预防用药；不单独用于治疗	良好的耐受性；口腔溃疡，少见的脱发	肾衰竭患者可发生巨细胞性贫血
伯氨喹	完全口服吸收；活性成分未知；$t_{1/2}$：7h	根治；杀灭间日疟原虫和卵形疟原虫的肝内期原虫；杀灭恶性疟原虫的配子体	恶心，呕吐，腹泻，腹痛，溶血，正铁血红蛋白血症	严重 G6PD 缺乏个体可发生大量溶血
阿托喹酮	吸收高度可变，与脂肪摄取有关；$t_{1/2}$：30～70h	主要作用于滋养体血液期	无明确毒性	—
Lumefantrine	吸收高度可变，与脂肪摄取有关；$t_{1/2}$：3～4 天	同奎宁	无明确毒性	—

[a] 四环素和强力霉素不应该用于妊娠妇女和 <8 岁儿童。

[b] 卤泛群不应该用于 ECG QTc 间期长的患者，或已知有传导障碍的患者或服用可能影响心室复极的药物，例如：奎尼丁，奎宁，甲氟醚，氯喹，安定药，抗心律失常药，三环抗抑郁药，特非那定，阿司咪唑。

缩写：Cl，全身清除率；Vd，总表面分布容积；G6PD，葡萄糖-6-磷酸脱氢酶。

表 214-5　抗疟药的推荐治疗剂量

药　物	无合并症疟疾(口服)	重症疟疾[a](胃肠外给药)
氯喹	10mg 基质/kg，随后在 24h 10mg/kg，在 48h 5mg/kg，或在 12，24 和 36h 给予 5mg/kg(总剂量，25mg/kg)；用于间日疟原虫或卵形疟原虫，加服伯胺喹(0.25mg 基质/kg/d，用 14 天[c])以达到根治。	10mg 基质/kg，8h 内匀速输入，随后，15mg/kg，2h 内输入，或肌肉内注射，3.5mg 基质/kg，或每 6h 皮下注射(总剂量 25mg/kg)[b]
周效磺胺/乙胺嘧啶	25/1.25mg/kg，单剂口服(成人 3 片)	—

续表

药　物	无合并症疟疾(口服)	重症疟疾[a](胃肠外给药)
甲氟喹	15mg/kg，随后 8～12h 后给予第二次剂量 10mg/kg	--
奎宁	每 8h，10mg 盐类/kg，用 7 天，与四环素[d](4mg/kg qid)或强力霉素(3mg/kg，每天一次)或克林霉素(10mg/kg bid)合用，(二次)用 7 天	20mg 盐类/kg，4h 内[e]静脉内输入，随后，每 8h 10mg/kg，在 2～8h 内输入
葡萄糖酸奎尼丁盐	—	10mg 基质/kg，1～2h 内匀速输入，随后每分钟 0.02mg/kg，心电图监测[f]
青蒿琥酯	与甲氟喹 25mg/kg 合用，12mg/kg，3～5 天内分次使用(例如，4mg/kg，用 3 天，或 4mg/kg 一天，然后每天 2mg/kg，用 4 天)；假如单独应用，用 7 天(一般首剂 4mg/kg，随后，每天 2mg/kg)	2.4mg/kg，静脉内或肌肉内即刻应用，随后，在 12h 和 24h 应用 1.2mg/kg，然后每天应用
蒿甲醚	与青蒿琥酯相同	3.2mg/kg 肌肉内即刻注射，随后每天 1.6mg/kg
阿托喹酮-氯胍	用于 40kg 体重以上成人，每剂量含 4 片(每片含阿托喹酮 250mg 和氯胍 100mg)，每天一次，用 3 天，与食物同服	—
蒿甲醚-卤泛群	用于体重大于等于 35kg 成人，每剂量含 4 片(每片含蒿甲醚 20mg 和卤泛群 120mg)，在 0，8，24 和 48h(半免疫者)或在 0，8，24，36，48 和 60h(未免疫者)，饭后服用	—

[a] 一旦患者能够口服片剂，应该使用口服治疗替代胃肠外治疗。

[b] 耐氯喹恶性疟现在非常普遍。

[c] 在大洋洲和东南亚，剂量应该是 0.33～0.5mg 基质/kg。本方案不应用于 G6PD 缺乏的各种变型患者。

[d] 四环素和强力霉素不能用于妊娠妇女或 8 岁以下儿童。

[e] 替代方案，30 分钟内输入 7mg 盐类/kg，随后 4h 内输入 10mg 盐类/kg。

[f] 某些著者推荐低剂量静脉内输注奎尼丁：1～2h 内 6.2mg 盐类/kg，随后每分钟 0.0125mg/kg。

注意：在重症疟疾，如果对感染虫株对氯喹的敏感性有任何怀疑，应该使用奎宁或奎尼丁。

重症疟疾 由于耐药，在许多国家，氯喹在治疗重症疟疾中不能长期应用。抗心律失常药葡萄糖酸奎尼丁同奎宁一样有效，并且较易得到，在美国可代替奎宁治疗疟疾。奎尼丁的应用必须密切配合心脏监测，以避免心律失常和低血压。总血浆水平超过 8μg/ml，QTc 间期 > 0.6s，或 QRS 宽度超过基线的 25%，提示应减慢输注速度。如果心律失常或盐水无反应性低血压出现，应停止用药。奎宁比奎尼丁安全；除非接受治疗者有心脏疾病，心血管监测是不需要的。在亚洲某些地区，中药青蒿素衍生物(蒿甲醚和青蒿琥酯)已经成为治疗重症疟疾的一线药物。这些药物迅速有效地抗多重耐药恶性疟，至少比奎宁或奎尼丁有效和安全。在美国还不能使用。

重症疟疾是内科急症，需要加强护理和小心处理。应该称量患者体重。如果昏迷，应在床旁守护。经常观察患者的一般情况是主要的措施。辅助药物例如大剂量糖皮质激素、尿素肝素、葡聚糖是无效的。

肠胃外抗疟治疗应尽快开始。初期的负荷剂量应该给予尽快达到治疗浓度。如果注射过快，奎宁和奎尼丁将引起危险的低血压；当静脉内给药时，必须控

制输液速度，仔细观察。奎宁和奎尼丁在重症疟疾的最佳治疗范围时不完全清楚的，但奎宁的总血浆浓度为8～15mg/ml，奎尼丁3.5～8.0mg/ml时是有效的，不会引起严重的毒性。在重症疟疾，这些生物碱的体内清除和体表分布明显减少，血浆蛋白的结合增加，因此给药后血药浓度要稍高。如果2天以上患者病情仍然严重或出现急性肾功能衰竭，奎宁和奎尼丁的维持剂量应减少30%～50%，以防止药物的毒性蓄积。初次剂量不能减少。如果给予青蒿素衍生物之一或氯喹，也不需要减少剂量，即使出现肾功能衰竭。严重患者应建议换血，虽然其明确的指征还没有取得一致意见。已经建议，如果安全可行，疟原虫血症水平在5%～15%应考虑换血，>15%是换血指征。在脑型疟疾，为防止抽搐，预防性肌肉内注射苯巴比妥的作用也是仍不确定的。

当患者意识丧失时，每4～6小时应测血糖水平，如低于2.2mmol/L(40mg/ml)，应及时静脉内输注葡萄糖进行治疗。静脉内注射奎宁或奎尼丁治疗的所有患者应持续输入5%～10%葡萄糖。每6～12小时应该测定疟原虫技术和血细胞比容水平。贫血进展迅速；如果血细胞比容降至20%以下，应缓慢输入全血(最好用鲜血)或压积血球，并密切注意循环状况。应该每天检查肾功能。谨慎使用小剂量利尿剂以预防液体过量可能是需要的，特别是老年人。在这种情况下，用晶体或血液恢复血容积是需要的。准确的评价是需要的，在重症疟疾液体平衡的处理是困难的，特别是成人，因为体内水分过多(导致肺水肿)和水分不足(引起肾损伤)之间的界限很小。如果需要，应该测量肺动脉闭合压，维持在正常范围的低限。一旦患者能够喝水，应该换为口服抗疟治疗。

无并发症疟疾，由间日疟原虫、三日疟原虫、卵形疟原虫和已知恶性疟原虫敏感株引起的感染应该用口服氯喹治疗(总剂量25mg基质/kg)。在非洲，抗氯喹株常对周效磺胺/乙氨嘧啶敏感。对这一合用药耐药的地区，可使用：(1)奎宁加四环素或强力霉素(或克林霉素)，或(2)甲氯喹；四环素和强力霉素不能用于孕妇或8岁以下儿童。口服奎宁非常苦，可有规律地产生金鸡纳中毒，包括耳鸣、高音耳聋、恶心、呕吐和烦躁。需经5～7天有规律的服药才能适应。甲氯喹应用的总剂量为25mg/kg(15mg/kg,8～12h以后10 mg/kg)，可与青蒿琥酯或蒿甲醚合用(每天4mg/kg,用3天)。虽然对甲氯喹的耐药性已经在泰国、缅甸、越南和柬埔寨发现，这种药仍是这些地区以外的常用有效的抗多重耐恶性疟原虫株制剂。蒿甲醚和氯胍是近来推荐使用的耐受性好的抗疟药，使用3天。这两种药是有效地抗多重耐药性疟疾制剂。

在服用任何口服抗疟药后1小时应监测患者是否呕吐。对症治疗，使用温热纱布，扑热息痛口服，降低热度，减少患者呕吐的可能性。轻度的中枢神经系统反应(恶心、头晕、睡眠障碍)是常见的。在亚洲，甲氟喹治疗引起严重的神经精神反应的发生率是1/1000，但在非洲和高加索人中可能高达1/200。所有抗疟喹啉(氯喹、甲氟喹和奎宁)可加重与疟疾有关的直立性低血压。儿童比成人耐受性要好。孕妇、儿童、不能口服治疗的患者，以及怀疑其患有疟疾的无免疫力的人应该仔细观察，住院治疗。如果对感染的疟疾虫种的鉴定不能满意时，应按恶性疟给予治疗。血涂片阴性不能排除疟疾；1～2天后应检查厚血片以排除诊断。接受疟疾治疗的无免疫力的个体，应该每天进行疟原虫计数，直至厚血片阴性，表示疟原虫被清除为止。如果服药后48小时，疟原虫血症的水平不能下降至25%以下，或者如果7天后疟原虫血症没有清除，可能存在抗药性，应改变治疗方案。奎宁(或奎尼丁)和四环素应该用于多重耐药感染，但如果在这个地区恶性疟对药物敏感，用氯喹、周效磺胺/乙胺嘧啶或甲氟喹治疗是最可取的，因为这些药物耐受性较好，服用方便。

预防耐药 在大部分热带地区，耐药恶性疟的分布、发生率和强度正在增加。在疟疾学家中，对预防耐药的信心正在增长。在地方性流行区，用简单药物治疗恶性疟时间应该不会太长；同样的理论已在治疗结核病和HIV/AIDS中应用。这种策略的基础是基于同时应用两种或更多的作用模式不同的药物：第一，一种青蒿素衍生物(蒿甲醚,青蒿琥酯或去氢青蒿素)服用3天；另外用一种慢作用抗疟药。在恶性疟原虫仍然敏感的地区，可以应用青蒿琥酯加甲氟喹，蒿甲醚加lumefantrine，奎宁加四环素或克林霉素(虽然四环素不能用于孕妇或8岁以下儿童)。阿托喹酮/氯胍也是有效的抗耐药疟疾制剂，也能与青蒿琥酯合用，防止耐药的恢复。当在泰国、缅甸和柬埔寨出现对甲氟喹明显耐药时，甲氟喹/青蒿琥酯合用在这些地区仍是相当有效的。青蒿素衍生物、lumefantrine(在美国均未被许可)和阿托喹酮-氯胍耐受性好，无明显副作用。

并发症

急性肾功能衰竭 如果血尿素氮或肌酐的水平上

升，尽管足够的再水化(rehydration)作用已经出现，也应限制液体的输入，以防止血容量过多。透析的指征与其他分解代谢过度性急性肾功能衰竭的方法一样(第269章)。即使应用适当的腹膜透析，在热带继发细菌感染是常见的，血液透析或血液过滤是更好的方法。某些患者排出少量尿液，就足以控制液体平衡；如果其他透析指征并不出现，这些患者可以保守处理。肾功能常在数天之内改善，但完全恢复可能需要几周。

急性肺水肿 患者应该采取45°卧位，吸氧和静脉给予利尿剂。肺动脉闭合压可能是正常的，表示肺毛细血管通透性增加。如果直接的措施失败，应该尽早开始正压通气(第233章)。

低血糖 开始缓慢输注50%葡萄糖(0.5g/kg)，然后输入10%葡萄糖(每小时0.10g/kg)。此后应有规律地检查血糖水平，因低血糖复发是常见的，特别是接受奎宁或奎尼丁治疗的患者。在严重的疟疾患者，低血糖常与代谢性(乳酸性)酸中毒一起出现，预后不良。

其他并发症 发生自发性出血的患者应该输注新鲜血，静脉内给予维生素K。抽搐应该静脉内或直肠给予苯二氮卓类治疗，如果需要可给予呼吸支持。在任何失去知觉伴有抽搐的患者应怀疑吸入性肺炎的发生，特别是有持续性通气过度的患者；应该给予静脉内抗生素制剂和吸氧，进行肺清洗。在非洲，恶性疟儿童中常见的系统性沙门菌属和其他感染的治疗应该考虑。在抗疟治疗中，无明显理由，任何患者突然出现病情恶化的情况时，应怀疑低血糖或革兰氏阴性菌败血症的可能。

巴贝虫病

巴贝虫病是一种动物的原虫性疾病，由蜱传播；人偶然感染。最初表现为非特异性发热疾病。巴贝虫(babesia)侵入红细胞，形态学类似疟原虫，因此提出了一个诊断问题。

病原学和自然生活史 巴贝虫有100多种，田鼠巴贝虫(B.microti)和分歧巴贝虫(B.divergens)是引起多数人类感染的两种。硬蜱，特别是肩突硬蜱和篦子硬蜱，是巴贝虫的传播媒介。当吮食时，硬蜱吸入巴贝虫，在硬蜱的肠壁内巴贝虫繁殖。然后巴贝虫移行到唾液腺；吸血进入脊椎动物宿主，经过蜱幼虫、若虫或成虫完成传播周期。在红细胞内，巴贝虫的无性繁殖产生2个或4个巴贝虫。

流行病学 巴贝虫感染野生的和家养的动物，呈全球性分布。在美国沿东北海岸出现的几乎均是田鼠巴贝虫。在来自华威顿和加利福尼亚的患者中分离的巴贝虫已鉴定为WA-1型巴贝虫，是一种遗传性和抗原性与田鼠巴贝虫明显不同的虫种。在密苏里分离的一株与这些株不同，提示巴贝虫病可能是一种"再出现的感染"(emerging infection)。鹿蜱、肩突硬蜱，是与田鼠巴贝虫有关的传播媒介。在欧洲，分歧巴贝虫是已报道的22例巴贝虫病的主要病原体；南斯拉夫、俄罗斯、法国、大不列颠及北爱尔兰联合王国和爱尔兰多数也是这种巴贝虫感染。

输血是巴贝虫病的另一来源。在已报道与输血有关的20多例患者中，在供血者中不常检测到巴贝虫，但血液的巴贝虫血清学试验是阳性结果。

分歧巴贝虫感染已在欧洲的几个国家接受脾切除的患者中散在发生。篦子硬蜱可能是这些病例的传播媒介，这种巴贝虫在牛中间传播。被感染的人因其无脾状态而容易发病。

肩突硬蜱幼虫和若虫以啮齿动物血为食物，成虫以鹿血为食物；若虫在春夏期间最多，很容易吸人血为食物。在某些地方性流行区，人群中的血清流行率可以>20%。这个数字表明无症状感染比通常所想到的要多。

临床表现 田鼠巴贝虫感染的潜伏期大约1~4周。免疫抑制患者，脾切除个体和老年人发病最严重。临床表现变化多端；症状和体征包括逐渐起病的有规律的发热，寒战，出汗，肌肉痛和疲劳。轻度肝脾肿大和轻度溶血性贫血可以出现。虫血症水平可以超过10%。疾病可以持续数周或数月。

分歧巴贝虫感染的患者病情较重。迅速出现寒战、发热、恶心、呕吐、溶血性贫血(可进一步发展为黄疸)、血红蛋白血症和肾功能衰竭。分歧巴贝虫感染常是致命的。

诊断 不管患者是否有接触蜱或蜱咬的病史，生活在地方性流行区的发热个体均应用姬姆萨染色的厚薄血片(见彩图VI-22)检查小的红细胞内原虫。田鼠巴贝虫的出现类似于恶性疟原虫的小环状体。然而，与疟原虫感染不同，巴贝虫感染不引起原虫内色素的产生。没有裂殖体或配子体形成。在红细胞内分裂，田鼠巴贝虫能够形成4个子原虫(daughter parasites)，粘附到细胞浆的链上；这种四裂体(tetrad)形式偶尔在人血涂片上见到，但其是一个鉴别的特征。间接免疫荧光抗体试验对田鼠巴贝虫感染的诊断是有用的，但不能代替血涂片。疾病发作以后2~4周血清抗体滴度升高，然后6~12个月以上下降；与其他巴贝虫种和疟原虫可

发生交叉反应。

大约50%的田鼠巴贝虫感染患者有抗伯氏包柔螺旋体(Borrelia burgdouferi)的抗体，后者是莱姆病的病原体(见第176章)；这个数字随地理区域不同而变化。混合感染的发生率不是很惊人，因为两种原虫均是通过肩突硬蜱传播的。这种硬蜱种属也是人粒细胞埃利希病的主要传播媒介；同样的硬蜱可以引起一种以上的蜱传播疾病。将患巴贝虫病患者的血注入仓鼠或沙田鼠腹膜内，2~4周内可检测到虫血症。

治疗 在有完整脾的患者中田鼠巴贝虫感染如果不治疗常是自限性的，不管治疗或不治疗症状可以持续数月。因为无症状的虫血症可能延长症状和体征的出现，对所有巴贝虫感染的患者应劝其治疗。合用奎宁(650mg口服，每天3次)加克林霉素(600mg口服，tid或1.2g，胃肠外给药，bid)，7~10天一般是有效的。但可能总是不能杀灭巴贝虫。儿童剂量是硫酸奎宁，20~40mg/kg/d；克林霉素，25mg/kg/d，分三次服用，用7~10天。当奎宁和克林霉素治疗无效时，阿托喹酮悬浮液(750mg，bid)加阿齐霉素(500~1000mg/d)可能有效，特别是治疗无脾患者伴有高水平田鼠巴贝虫血症的严重感染时已取得成功。除奎宁和克林霉素治疗外，可采用换血疗法。

参考文献

BAIRD JK et al: Primaquine for prophylaxis against malaria among nonimmune transmigrants in Irian Jaya, Indonesia. Am J Trop Med Hyg 52:479, 1995

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: *Health Information for International Travel, 1999–2000*. Atlanta, Department of Health and Human Services, 1999

GARNHAM PCC: Malaria parasites of man: Life cycles and morphology (excluding ultrastructure) in malaria, in *Principles and Practice of Malariology*, WH Wernsdorfer, I McGregor (eds). Edinburgh, Churchill Livingstone, 1988, pp 61–96

GELFAND JA, CALLAHAN MV: Babesiosis. Curr Clin Top Infect Dis 18:201, 1998

HERWALDT BL et al: Babesiosis in Wisconsin: A potentially fatal disease. Am J Trop Med Hyg 53:146, 1995

HOFFMAN SL, MILLER LH: Perspectives on malaria vaccine development, in *Malaria Vaccine Development*, SL Hoffman (ed). Washington, DC, ASM Press, 1996, pp 1–13

KRAUSE PJ et al: Persistent parasitemia after acute babesiosis. N Engl J Med 339:160, 1998

NEWTON P, WHITE N: Malaria: New developments in treatment and prevention. Annu Rev Med 50:179, 1999

PASLOSKE BL, HOWARD RJ: Malaria, the red cell and the endothelium. Annu Rev Med 45:283, 1994

SHANKS GD: Malaria prevention and prophylaxis, in *Bailliere's Clinical Infectious Diseases*, vol 2-2, G Pasvol (ed). London, Bailliere Tindall, 1995, pp 331–349

SNOW RW: Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non-pregnant population. Bull World Health Org 77:624, 1999

STEKETEE RW et al: Impairment of a pregnant woman's acquired ability to limit *Plasmodium falciparum* by infection with human immunodeficiency virus type-1. Am J Trop Med Hyg 55(Suppl):43, 1996

WHITE NJ: The treatment of malaria. N Engl J Med 335:800, 1996

———: Malaria pathophysiology, in *Malaria: Parasite Biology, Pathogenesis, Protection*, I. Sherman (ed). Washington, DC, ASM Press, 1998, pp 371–385

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Control of tropical diseases. Severe and complicated malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 84(Suppl 2):1, 1990

215 利什曼病

杨铁生 译

综述

定义 利什曼病(leishmaniases)是指由专性细胞内原虫利什曼原虫引起的各种临床综合征。利什曼病是地方性流行病，在形形色色生态环境中，在热带、亚热带和欧洲南部均有流行，范围从沙漠到雨林，从乡村到都市周围地区。利什曼病是典型的媒介传播动物性传染病，啮齿动物和犬作为常见的储存宿主，人作为偶然宿主。在人类，内脏、皮肤和粘膜利什曼病是由于通过单核吞噬细胞系统巨噬细胞感染所致，分别在皮肤和鼻-口咽粘膜。当前所面临的挑战包括：在新的地理性区域和宿主人群中(HIV感染人群中的内脏利什曼病)利什曼病的再复发；需要用于现场的快速诊断试验；有效安全价廉的口服疗法；控制措施和免疫预防制剂。

病原学 引起人类各种形式的利什曼病的利什曼原虫在表215-1中列出。黑热病是典型的，但不仅仅是由杜氏利什曼原虫复合体的原虫引起的；Old World皮肤利什曼病由热带利什曼原虫(L. tropica)、大型利什曼原虫(L. major)和埃塞俄比亚利什曼原虫(L. aethiopica)引起；New World(大陆型)(或称美洲型)皮肤利什曼病由墨西哥利什曼原虫复合体的原虫和Viannia亚种引起；粘膜利什曼病由Viannia亚种的某些原虫引起。

生活史 利什曼原虫是由雌性白蛉的叮咬而传播的〔白蛉属(旧大陆)或罗蛉属(新大陆)〕。当白蛉试图吮食时，它们吐出利什曼原虫的有鞭毛的前鞭毛体(promastigote)进入哺乳动物宿主的皮肤。前鞭毛体粘附到巨噬细胞上的受体，被吞噬，在吞噬溶酶体内转变，进入无鞭毛的无鞭毛体期(amastigote)，以二分裂法繁殖。感染的巨噬细胞破裂以后，无鞭毛体被其他巨噬细胞吞噬。如果被正在吮食的白蛉摄入，无鞭毛体转变为前鞭毛体，需要至少7天成为有传染性。

表 215-1 引起人体疾病的主要利什曼虫种

虫　种[a]	临床综合征[b]	地理分布
利什曼原虫亚属		
杜氏利什曼原虫复合体		
杜氏利什曼原虫	VL(PKDL,OWCL)	中国，印度次大陆，西南亚，埃塞俄比亚，肯尼亚，苏丹；在次撒哈拉非洲可能散发
婴儿利什曼原虫	VL(OWCL)	中国，中亚，中东，西南亚，南欧，北非，埃塞俄比亚，苏丹；在次撒哈拉非洲散发
恰加斯利什曼原虫	VL(NWCL)	中美洲和南美洲
墨西哥利什曼原虫复合体		
墨西哥利什曼原虫	NWCL(DCL)	得克萨斯，墨西哥，中美洲和南美洲
亚马逊利什曼原虫	NWCL(ML,DCL,VL)	巴拿马和南美
热带利什曼原虫	OWCL(VL)[c]	中亚，印度，西南亚，中东，土耳其，希腊，南非，埃塞俄比亚，肯尼亚，纳米比亚
大型利什曼原虫	OWCL[d]	中亚，印度，西南亚，中东，土耳其，南非，中北非的塞舌尔地区，埃塞俄比亚，苏丹，肯尼亚
埃塞俄比亚利什曼原虫	OWCL(DCL)	埃塞俄比亚，肯尼亚
VIANNIA 亚属		
巴西利什曼原虫	NWCL(ML)	中美洲和南美洲
圭亚那利什曼原虫	NWCL(ML)	南美洲
巴拿马利什曼原虫	NWCL(ML)	中美洲
秘鲁利什曼原虫	NWCL[e]	秘鲁(安第斯山西侧)

[a] 除此之外其他的虫株已有感染人体的报告。

[b] 缩写：VL，内脏利什曼病；PKDL，黑热病后皮肤利什曼病；OWCL，旧大陆型皮肤利什曼病；NWCL，新大陆型(美洲型)皮肤利什曼病；DCL，弥漫型皮肤利什曼病；ML，黏膜利什曼病；括弧中显示的是与各种虫株有关的少见的临床综合征。

[c] 热带利什曼原虫也引起利什曼病复发和亲内脏利什曼病。

[d] 大型利什曼原虫样生物体也引起新大陆皮肤利什曼病。

[e] 由这个虫株引起的皮肤利什曼病综合征称为黏膜皮肤利什曼病(uta)。

免疫学 对利什曼病的免疫学的了解的进展使这种寄生虫病 T 细胞亚群和细胞团子的研究范例，其控制对细胞内病原体的抵抗力和易感性。在鼠大型利什曼原虫感染范例是最好的证明。在近亲繁殖小鼠，由 TH1 和自然杀伤细胞产生的 γ 干扰素(IFN-γ)产生抵抗力。白细胞介素-12 诱导天然 T 细胞分化 TH1 细胞，诱导 T 细胞和自然杀伤细胞产生 IFN-γ。相比之下，产生 IL-4 的 TH2 细胞的扩增介导易感染。

在小鼠，不是所有的利什曼病对利什曼感染的易感性是由遗传决定的，应用于人类感染，遗传的决定正在被观察。然而，对再感染的治疗和抵抗的相容性原理是与利什曼原虫特异性 TH1 细胞的扩增、IFN-γ 的产生、巨噬细胞的活化以杀伤细胞内无鞭毛体有关系的。在人内脏利什曼病 IL-10 与病理学明显相关；此外，IL-4 可能影响疾病的进程。

一般的诊断要点 利什曼病的确诊需要发现利什曼原虫。通过光学显微镜检查鉴定无鞭毛体，从感染部位获得的抗体(例如，薄血溶片，组织学切片)应该用姬姆萨染色或其他染色法染色。在油镜下检查无鞭毛体(直径 2～4μm)，有一个核和一个杆状动基体(图 215-1)；杆状动基体是一种特殊的线粒体结构，含有核外 DNA。寄生虫学证实的其他方法包括体外培养(例如三 N 培养基)、动物接种、使用分子生物学技术，正在研究之中(例如 PCR)。

感染人类的利什曼原虫种属形态学上是一样的。通过对培养的前鞭毛体的同工酶分析可以作出鉴别，也可采用单克隆抗体特异性鉴定或各种分子生物学方法鉴定。

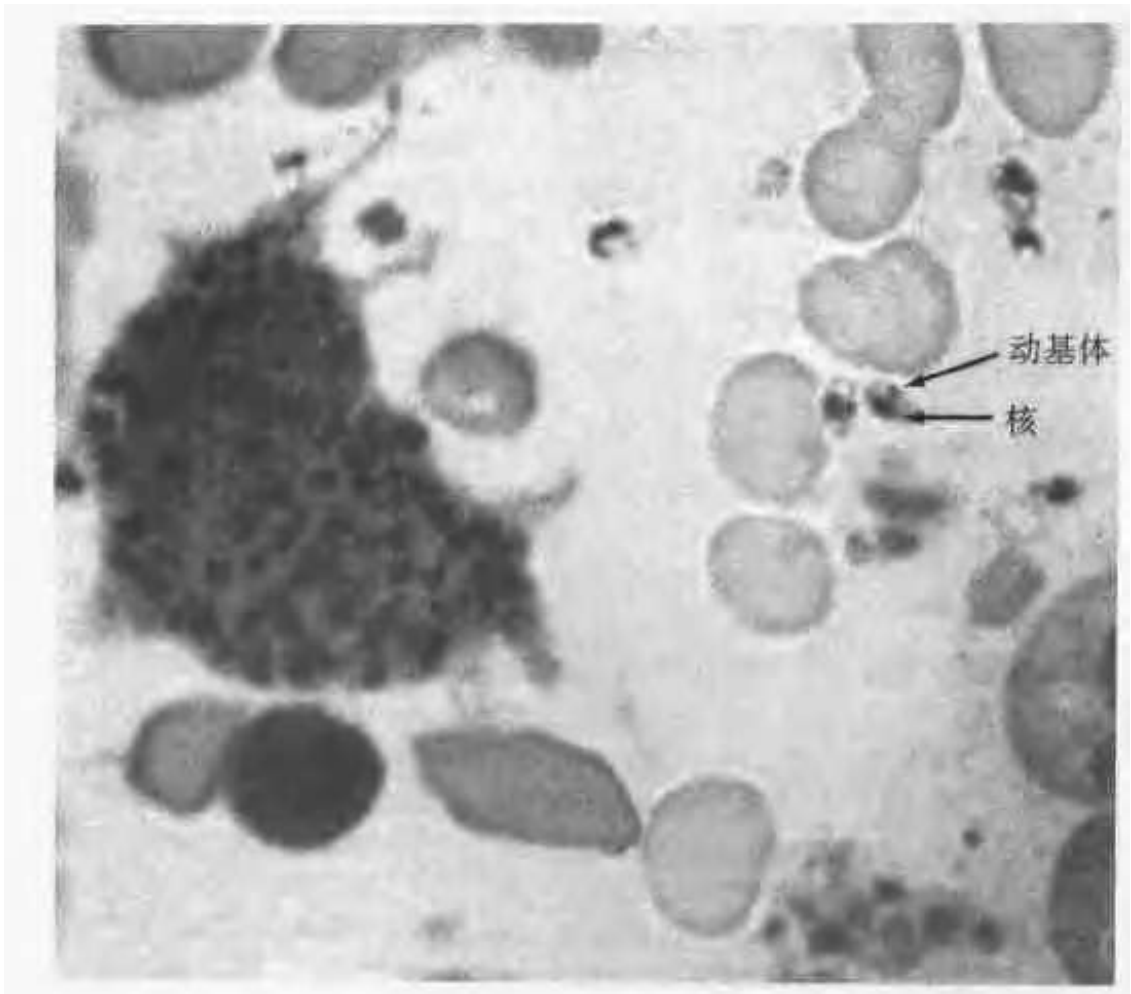


图 215-1 来自一名内脏利什曼病患者的骨髓标本中的无鞭毛体(利什曼原虫的组织型)。

每个无鞭毛体有一个核和动基体。细胞外的无鞭毛体可能是在标本处理期间从单核吞噬细胞中释放出来的。

用于诊断的间接免疫学方法包括利什曼原虫特异性细胞介导免疫的血清学方法和试验(例如皮试,迟发型超敏反应)。这些方法是否有用部分依赖于临床综合征(见下文)。传统的血清学方法(例如间接免疫荧光抗体试验)不能可靠地鉴别过去和现症感染,在美国已没有被批准的利什曼素皮试制剂可以使用。分子生物学方法的进展(例如重组/合成抗原的生产)可能引起更好的诊断技术的发展。

一般治疗要点 对于一个利什曼病的病例,主要的是考虑患者的疾病是否能够导致不良后果或死亡,因此而需要迅速的有计划的治疗,一般是高度有效的。过去的几十年,五价锑(sb^v)化合物、葡萄糖酸锑钠(sodium stibogluconate)和甲基葡胺锑(meglumine antimonate)已成为抗利什曼治疗的主要制剂(表 215-2)。毒性(表现为肌痛、关节痛、疲劳、氨基转移酶水平升高、化学性胰腺炎、心电图异常)随着治疗的进程日益变得常见,但一般不影响治疗,是可逆性的。

表 215-2 利什曼病治疗药物方案[a]

临床综合征,药物	给药途径	方案
内脏利什曼病		
一线药		
五价锑[b]	IV, IM	200mg Sb^v/kg qd,用 28 天
两性霉素 B,脂质体[c]	IV	2~5 mg/kg qd(总量:一般 15~21mg/kg)
替代药		
两性霉素 B(脱氧胆酸)	IV	0.5~1mg/kg qod 或 qd(总量:一般 15~20mg/kg)
硫酸巴龙霉素[d]	IV, IM	15~20mg/kg qd,用 21 天
戊烷脒羟乙磺酸盐	IV, IM	4mg/kg qod 或每周三次,用 15~30 次
皮肤利什曼病		
一线药		
五价锑[b]	IV, IM	20mg Sb^v/kg qd,用 20 天
胃肠外替代药		
戊烷脒羟乙磺酸盐	IV, IM	3mg/kg qod,用 4 次,或 2mg/kg qod,用 7 次
两性霉素 B,脂质体[c]	IV	0.5~1mg/kg qod 或 qd(总量:可达 20mg/kg)
口服替代药		
酮康唑	PO	600mg/d 用 28 天[e]
伊曲康唑	PO	200mg bid 用 28 天[e]

续表

临床综合征，药物	给药途径	方案
氨苯砜	PO	100mg bid 用 28 天[c]
粘膜利什曼病		
一线药		
五价锑[b]	IV，IM	20mg Sb⁵⁺/kg qd，用 28 天
替代药		
两性霉素 B（脱氧胆酸）	IV	1mg/kg qod 或 qd（总量：一般 20～40 mg /kg）
戊烷脒羟乙磺酸盐	IV，IM	2～4mg/kg qod 或每周三次，用≥15 次

[a] 其他资料见文章。为达到最大的效果和最小的毒性，依据患者的特性，表列的方案应该个体化。

[b] 美国疾病控制和预防中心（CDC）提供五价锑（Sb⁵⁺）化合物葡萄糖酸锑钠（Pentostam；喜兰素威康，PLC，联合王国；100mg Sb⁵⁺/ml），通过 CDC 药物服务中心（404-639-3670）分发给持有美国执照的医生。其他广泛使用的五价锑化合物，葡甲胺锑（Glucantime；Rhone Poulenc，法国；85mg Sb⁵⁺/mL），主要在世界的西班牙语和法语地区使用。

[c] 两性霉素 B 脂质体包括脂质两性霉素 B、两性霉素 B 脂复合体和两性霉素 B 硫酸胆甾烯基。美国 FDA 最近批准下述关于对具免疫能力患者应用脂质体两性霉素 B 的方案：3mg/kg qd 在 1～5 天，14 天，21 天应用，总剂量 21mg/kg；对免疫抑制患者，批准方案是 4mg/kg qd，在 1～5 天，10，17，24，31 和 38 天应用，总剂量 40mg/kg。对具免疫能力患者已提出的替代方案包括在 1～5 天和 10 天用 3～4mg/kg qd，用于来自欧洲或巴西的患者；3mg/kg qd，用于来自非洲的患者；2～3mg/kg qd，用于来自印度的患者。

[d] 正如本著作中所述，无商品供应。

[e] 成人剂量

传统的胃肠外五价锑替代物二性霉素 B 和喷他咪羟乙磺酸盐一般认为比较容易诱发严重的或不可逆的毒性（例如，肾毒性）。然而，这些制剂在某些情况下可以应用（见下文；表 215-2），部分原因是因为新的剂型（例如二性霉素 B 的脂质制剂）或这些药物的剂量治疗方案，在某些方面减少了五价锑的作用。许多其他药物已被用作五价锑的替代品或辅助药物，常以最适资料为证据。这些药物中的某些制剂可能在某种情况下是有用的，有一个忠告：即使临床试验结果很好，也不总是在其他情况下也能用于治疗患者。到目前为止，多数非胃肠外药物对某些利什曼原虫种属有一定的效果，但不是令人满意的。

预防和控制 利什曼原虫的典型传播是灶性的，局限于“热点”（hot spots），部分原因是白蛉的飞行范围有限；这些昆虫有短的一次性飞行方式，一般仍在它们的繁殖地点近百米之内。它们聚集在黑暗的湿润地方，栖息地范围从沙漠到雨林；住家周围的白蛉聚集在建筑物的破砖碎瓦之中。

个人的防护措施包括当白蛉最活动的时候（黄昏到黎明）避免户外活动；使用器械例如纱窗和蚊帐阻止白蛉，网眼大约是蚊子大小的 1/3；穿保护性衣服；在暴露皮肤应用驱蚊药。用二氯苯醚菊酯浸泡处理衣服蚊帐纱窗也是有用的；可以用杀虫剂在住房内喷洒。疫苗正在研究。在只有人是感染的最初储存宿主的地方，治疗患者是一种有效的控制措施。在选择的地点，例如住所内部或周围，传播媒介的控制和储存宿主的限制也是有用的。

内脏利什曼病

世界的内脏利什曼病（visceral leishmaniasis）的 90% 以上出现在孟加拉国、印度东北部（特别是 Bihar state）、尼泊尔、苏丹和巴西东北部。典型的致病虫种是杜氏利什曼种属（表 215-1）。这种利什曼原虫不仅通过白蛉传播，也可通过先天的和肠胃外传播（例如通过输血或注射器针头）。感染自叮咬部位的巨噬细胞开始（例如在白蛉叮咬部位的皮肤巨噬细胞），在缺乏特异性免疫（例如对利什曼原虫）和非特异性免疫（例如对结核菌素）的情况下，通过单核吞噬细胞系统播散。

临床表现 内脏感染仍然可以是亚临床的或有症状的，表现为急性、亚急性或慢性过程。在某些地区，隐性感染人数远远超过临床显性感染；营养不良是疾病发展的一个危险因素。潜伏期通常从数周到数月，但也可长达数年。其实，通用名词内脏利什曼病包含了疾病的严重性和表现。名词黑热病（指某些患者的皮肤变成灰色）一般会使人想起恶液质的典型表现，有严

重的寄生虫感染的发热患者和有威胁生命的疾病。脾大(脾多数情况下是软的,无触痛)比肝大更明显,事实上脾是巨大的;肝脾肿大是由于网状内皮系统细胞增生所致。周围淋巴结肿大在某些地区常见,包括苏丹。

异常实验室检查与疾病的进展有关,包括全血细胞减少,贫血,白细胞减少(中性粒细胞减少,嗜酸粒细胞减少明显,相对的淋巴细胞增多和单核细胞增多),血小板减少,以及高γ球蛋白血症(主要为IgG,为多克隆B细胞活化所致)和低白蛋白血症。贫血的原因可能包括骨髓浸润,脾功能亢进,自身免疫性溶血性贫血和出血。

某些患者发展为黑热病后皮肤利什曼病。这种综合征表现为皮肤损害(包括斑点、丘疹、结节和斑块),典型的损害面部最明显。这些损害可在治疗期间或治疗后几个月内出现(例如在非洲东部),或者几年以后出现(例如在印度);内脏利什曼病可以复发,持续性皮肤损害患者可以作为感染的储存宿主。

热带内脏利什曼病(Viscerotropic leishmaniasis)是由热带利什曼原虫(L.tropica)引起的,是典型的亲皮肤性(dermotropic),在波斯湾的沙漠风暴行动中服役的美国士兵中发生。被传染的个体有轻微的利什曼原虫血症和内脏感染的非特异性表现(例如:疲劳、发热和胃肠道症状)。

诊断 虽然分子生物学技术已在研究之中,内脏利什曼病的寄生虫学诊断传统上仍是经过在染色的涂片上或组织分离物及活检标本的培养(例如脾、肝、骨髓或淋巴结)中找到利什曼原虫来完成的。脾穿刺的诊断效果是最高的(98%,明显高于其他标本90%),但穿刺可以引起出血。

黑热病(florid kala-azar)患者常有相对严重的虫荷(parasite burdens),出现高滴度的抗利什曼原虫抗体(用于诊断,但无保护作用),未检测到利什曼原虫特异性细胞介导免疫(采用利什曼素皮肤试验反应和淋巴细胞增殖以及对利什曼抗原IFN-γ反应仅仅在恢复之后才明显注意到)。相比之下,热带内脏利什曼病诊断可能是困难的,因为虫荷较轻,抗体反应很小。一种有希望的非侵入性诊断黑热病的血清学方法正在研究,使用K39处理的硝酸纤维素试纸条,K39是一种重组的利什曼原虫多肽;这种技术正在作小范围试验。

内脏利什曼病的鉴别诊断包括其他引起发热或内脏肿大的热带传染病(例如伤寒、粟粒性结核、布鲁菌病、疟疾、热带脾肿大综合征和血吸虫病)以及白血病和淋巴瘤。黑热病后皮肤利什曼病应该与斑疹伤寒、雅司病和麻风相鉴别。

治疗 因为如果未经合适的治疗,黑热病患者一般会死亡,所以高度有效的治疗是主要的。密切监测出血和患病期间发生的感染,例如肺炎和腹泻。印度以外的地方用五价锑化合物仍是常见的(表215-2)。如果对五价锑化合物治疗无反应,胃肠外制剂的使用(表215-2)应该考虑,甚至可作为一线药物,或者如果因为其他原因(例如治疗期间的毒性)非锑剂治疗是有益的。

治疗的一个主要进展是已经出现二性霉素B的脂质体,是以脂质代替脱氧胆酸。这些脂质体被动地以巨噬细胞丰富的器官为目标,比传统的二性霉素B更昂贵,但肾毒性较少,可短期应用。其他胃肠外应用药物在某些方面是有价值的,包括氨基糖甙类巴龙霉素,在印度已作为单一疗法使用,或者作为五价锑的辅助药物。还有喷他脒。口服制剂miltefosine正在临床试用阶段,已初步显示是高度有效的,可以耐受。

典型的患者在治疗的第一周期间就可退热。异常实验室检查和脾大可以维持数周或数月后消失。治愈的最好指征是至少6个月期间不再复发。如果患者的状态有问题,重新检测组织样本。某些利什曼原虫的持续存在是不能作为预后不良的指征的,而利什曼原虫的明显消失不能保证患者不再复发。

HIV感染个体的和黑热病 黑热病已成为在两种传染病作为流行区的地理区域内HIV-1感染个体中的主要的机会性感染。到目前为止,多数双重感染已在欧洲南部报道,此地婴儿利什曼原虫(L.infantum)是地方性流行虫种。在HIV感染患者,即使相对无毒的利什曼原虫种也能播散到内脏。在混合感染的患者中临床利什曼病可能表示新获得的或在活动的感染;多数有临床证据的利什曼病的混合感染患者每毫升血中CD_4^+淋巴细胞数少于200。最近的资料提示利什曼病是HIV感染的发病机制中的辅助因子;杜氏利什曼原虫的磷脂多糖(lipophosphoglyean)(一种主要的表面分子)诱导HIV将CD_4^+细胞转移。

黑热病的诊断在下列患者应该考虑:曾经在利什曼病流行区居住的HIV感染患者或有临床表现的HIV感染患者,例如不能解释的发热、器官肿大、贫血或全血细胞减少。混合感染患者可能黑热病的表现不常见,部分原因是因为利什曼原虫的不典型的定位(例如在胃肠道)。

经典的血清学方法的诊断敏感性在混合感染患者比免疫受损患者要低(50%与>90%)。然而,通过非侵入性方法进行的寄生虫学诊断在混合感染患者要早,

在这些患者的循环血单核细胞中较常发现利什曼原虫；姬姆萨染色外周血涂片的敏感性是50%，血沉棕黄层标本的培养敏感性70%。寄生虫学诊断的侵入性方法(例如骨髓抽取物的显微镜检查或培养)明显具有高的灵敏性，特别是非治疗患者，常有重度虫负荷。

混合感染患者对标准的抗利什曼原虫治疗最初可能有反应，尽管比多数免疫受损个体药物毒性要多。然而，混合感染患者常表现为慢性的或复发的病程，看来不考虑药物的使用计划会诱导和抑制治疗。

皮肤利什曼病

皮肤利什曼病传统上分为新大陆(美洲)或旧大陆疾病。新大陆疾病的地方性名称包括chiclero溃疡、森林雅司病(pian bois)和粘膜皮肤利什曼病(uta)；旧大陆疾病包括东方疖(oriental sore)、bouton d' orient aleppo evil和Baghdad boil。世界的皮肤利什曼病的病例的90%多发生在阿富汗、阿尔及利亚、印度、伊拉克、沙特阿拉伯、叙利亚、巴西和秘鲁。在美洲，利什曼病地方性流行区从德克萨斯南部到阿根廷北部；典型的病原体是墨西哥利什曼原虫(L.mexicana)复合体中的虫种和Viannia亚种(表215-1)，但也包括大型利什曼原虫样生物体和恰加斯利什曼原虫(L.chagasi)。旧大陆皮肤利什曼病是由热带利什曼原虫/大型利什曼原虫、埃塞俄比亚利什曼原虫以及婴儿利什曼原虫(L.infantum)和杜氏利什曼原虫(L.donavani)引起。

临床表现 明显的临床疾病其潜伏期从数周到数月。首发症状通常是在白蛉叮咬部位出现丘疹，但在巴西利什曼原虫感染也可表现为局部淋巴结病(有时是腹股沟淋巴结炎)。多数皮肤损害的进展从丘疹到结节到溃疡，伴有中心凹陷(直径有几厘米)，周围为凸起的硬的边缘(图215-2)。某些损害持续表现为结节或斑块。可以出现多发性原发损害，卫星结节样损害，局部腺病，孢子丝菌样皮下结节，损害处疼痛或瘙痒，继发细菌感染。感染的原虫种属、损害的局限性以及宿主的免疫反应是临床表现和未治疗的损害长期存在的决定因素。例如，新大陆利什曼病，由墨西哥利什曼原虫引起的损害比巴西利什曼原虫引起的要小，很少转为慢性。旧大陆利什曼病，大型利什曼原虫易引起“湿性”渗出性损害，与中心结痂的“干性”损害相比很少转为慢性，后者由热带利什曼原虫引起。损害的自发性消除不能排除再活动或再感染。

皮肤利什曼病中的多种利什曼原虫性和单一利什曼原虫性分别由少见的综合征弥漫性皮肤利什曼病(diffuse cutaneous leishmaniasis, DCL)和复发性利什曼病(recidivans leishmaniasis)所代表。两种疾病均是治疗困难的。DCL，由埃塞俄比亚利什曼原虫(旧大陆)或墨西哥利什曼原虫复合体(新大陆)引起，在对利什曼原虫特异性无反应的情况下发生，表现为慢性弥散性非溃疡性皮肤损害；这些损害的组织病理学检查中可见许多利什曼原虫但淋巴细胞少见。复发性利什曼病，少有的利什曼原虫引起的超反应性变异通常由热带利什曼原虫引起，表现为面颊部的一种慢性单个损害，缓慢进展，尽管中心已经愈合。



图215-2 来自哥斯达黎加的一名新大陆(美洲)皮肤利什曼病患者的上臂溃疡性皮肤损害，外侧边缘突起。

诊断 皮肤溃疡的刮取物用于组织学检查，皮肤损害和淋巴结的抽吸物用于体外培养，活检标本用于检查和培养。活检标本的组织学切片的检查有助于排除其他诊断，在姬姆萨染色薄涂片上无鞭毛体显得较大，很容易识别(例如皮肤刮取物的涂片，活检标本的印片)。因损害的老化，无鞭毛体少见，寄生虫学确认变的较为困难。

血清学方法对诊断皮肤利什曼病是一种不敏感的方法；抗体滴度一般是在最低的水平，除了患有DCL的患者。相比之下，利什曼皮肤试验反应通常出现于单纯性皮肤利什曼病或复发性利什曼病患者活动性感染期间，但在DCL患者中无此反应。

皮肤利什曼病常与下列疾病相混淆，包括热带利什曼病、创伤性和静脉淤滞性溃疡、异物反应、昆虫叮咬处的重复感染、蝇蛆病、脓疱病、真菌感染(例如孢子丝菌病)、分枝杆菌感染、以及其他疾病(例如结节病，新生物)。DCL和复发性利什曼病应该分别与瘤型麻风和寻常狼疮相鉴别。

治疗 关于是否治疗和如何治疗皮肤利什曼病应该依据是否有粘膜扩散(在美洲的Viannia亚种中的某些虫种，表215-1)以及部位(例如面部)、数目、大小、发展和皮肤损害的长期性。当时机成熟时，推荐静脉内

或肌肉内五价锑化合物治疗(表215-2)。在哥伦比亚的研究中(主要流行Viannia亚种),用喷他脒短程治疗(表215-2)是有效的(治愈率96%),耐受性相当好。因此,喷他脒可能是很好的五价锑化合物胃肠外药物替代物。对抗利什曼原虫治疗的临床反应是硬结开始缩小;疗程结束以后逐渐痊愈。典型的复发通过损害区域的临床反应来证明。

虽然许多口服制剂已经用于治疗利什曼病,即使这些最有效的制剂充其量也是起到较温和的作用,只是对某些利什曼原虫种或株有效。口服制剂milterfosine正在被评价。在新大陆利什曼病中,酮康唑(ketoconazole)对墨西哥利什曼原虫和巴西利什曼原虫亚种有某种效果,可能比伊曲康唑(itraconazole)更有效(至少对Viannia亚种有效),耐受性较好(表215-2)。氨苯砜在印度看来有效,但在哥伦比亚无效。辅助免疫疗法仍在试验阶段,但在DCL中可能是有用的。局部或表面治疗在某些感染病例可能应该考虑,没有粘膜播散的危险(例如由墨西哥利什曼原虫或大型利什曼原虫引起的良性损害)。局部处理的例子包括应用混有巴龙霉素和氯化甲苄乙氧胺(methylbenzethonium chloride)的软膏(在美国未获许可),皮肤损害内应用五价锑,热疗和冷冻疗法。

粘膜利什曼病

鼻咽粘膜利什曼原虫感染相对少见,但有可能出现皮肤利什曼病的损害转移性并发症。尽管有抗利什曼原虫细胞介导免疫,粘膜疾病仍然发展。最常见的引起此病的病原体是Viannia亚种/典型的巴西利什曼原虫亚种,但也有椰油巴拿马利什曼原虫亚种和圭亚那利什曼原虫亚种。虽然粘膜疾病通常是在最初的皮肤损害愈后几年之内出现临床症状,但皮肤和粘膜损害可以同时存在或相隔数十年出现。典型的,发展为粘膜疾病的患者的最初的皮肤损害没有经过治疗或经过合适的治疗。

粘膜受累一般的最初表现是持续的不常见的鼻部症状(例如,鼻出血)伴鼻粘膜的红斑和水肿,然后表现为进行性的溃疡,鼻咽部破坏。实验室资料(例如,阳性血清学试验)是有用的,但少见无鞭毛体,使寄生虫学的证实有些困难。鉴别诊断包括结节病、新生物、中线肉芽肿、鼻硬结症、巴西芽生菌病、组织胞浆菌病、麻风、梅毒和三期雅司。

使用一种五价锑化合物治疗对轻度粘膜疾病有一定效果,而进展性疾病可能对此没有反应或多次复发(表215-2)。二性霉素B(脱氧胆酸)是目前可用的最好的替代药物。治疗期间出现呼吸系统受累的体征的患者辅以糖皮质激素治疗可能是有益的。

参考文献

ALVAR J et al: *Leishmania* and human immunodeficiency virus coinfection: The first 10 years. Clin Microbiol Rev 10:298, 1997

BERMAN JD: Human leishmaniasis: Clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. Clin Infect Dis 24:684, 1997

———: Editorial response: U.S. Food and Drug Administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis Clin Infect Dis 28:49, 1999

BERNIER R et al: The lipophosphoglycan of *Leishmania donovani* up-regulates HIV-1 transcription in T cells through the nuclear factor-KB elements. J Immunol 160:2881, 1998

HERWALDT BL: Leishmaniasis. Lancet 354:1191, 1999

———, BERMAN JD: Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. Am J Trop Med Hyg 46:296, 1992

JHA TK et al: Miltefosine, an oral agent, for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. N Engl J Med 341:1795, 1999

KENNEY RT et al: Splenic cytokine responses in Indian kala-azar before and after treatment. J Infect Dis 177:815, 1998

LAGUNA F et al: Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. A randomized trial comparing meglumine antimonate with amphotericin B. AIDS 13:1063, 1999

MAGILL AJ et al: Visceral infection caused by *Leishmania tropica* in veterans of Operation Desert Storm. N Engl J Med 328:1383, 1993

MEYERHOFF A: U.S. Food and Drug Administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. Clin Infect Dis 28:42, 1999

REED SG: Diagnosis of leishmaniasis. Clin Dermatol 14:471, 1996

SUNDAR S et al: Rapid accurate field diagnosis of Indian visceral leishmaniasis. Lancet 351:563, 1998

WEIGLE K, SARAVIA NG: Natural history, clinical evolution, and the host-parasite interaction in New World cutaneous leishmaniasis. Clin Dermatol 14:433, 1996

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Control of the leishmaniases. Technical Report Series 793. Geneva, World Health Organization, 1990

216 锥虫病

杨铁生 译

恰加斯病

定义 恰加斯病(Chagas disease),或称美洲锥虫病(American trypanosomiasis),是由原虫寄生虫克鲁斯锥虫引起的一种动物源性寄生虫病。急性恰加斯病通常是一种轻度发热性疾病,是初次感染生物体的结果。急性疾病自行消退以后,多数感染者仍然始终处在慢性恰加斯病的不确定期,特点为不太明显的寄生虫血症,早期可检测到抗克氏锥虫的抗体,缺乏临床症状。在对慢性感染患者的检测中,心脏和胃肠损害的发展可导致严重的病情,甚至死亡。

生活史和传播 克氏锥虫通过吸血的锥蝽属昆虫在哺乳动物宿主间传播，这种昆虫常称为猎蝽(reduviid bug)。因为吸入含有循环的寄生虫的动物或人的血而这种昆虫受到感染。摄入的锥虫在锥蝽的肠中繁殖，感染性锥虫在下次吸血时随粪便排出。含有感染性锥虫的猎蝽粪便感染了皮肤、粘膜或结膜时会传播到第二脊椎动物宿主。克氏锥虫也能通过输入感染者的血而传播，能从母亲传给胎儿，以及在实验室意外中受到感染。

病理学 一种硬结性炎性损害称为恰加斯病结节(hagoma)，常常出现在锥虫入侵部位。局部组织学改变包括白细胞内、皮下组织细胞内锥虫的存在，间质水肿发生，淋巴细胞浸润，附近淋巴结的反应性增生。锥虫通过淋巴和血流播散以后，肌肉(包括心肌)可以成为重度寄生部位。感染组织切片中存在的特征性的假性囊肿是繁殖的锥虫细胞内聚集而成。

慢性恰加斯病的发病机制了解很少。心脏是最常受累的器官，病变包括两心室扩大、心室壁变薄、心尖动脉瘤和附壁血栓。广泛的淋巴细胞浸润、弥漫性间质纤维化和心肌细胞萎缩常见，但心肌组织中很少见到锥虫。传导系统受累常会影响希思束的右分支的左前分支。慢性恰加斯病胃肠道、食管和结肠可以呈现极度扩张。在显微镜检查中，可见局灶性炎性损害伴淋巴细胞浸润，肠肌层神经丛中的神经元的数目明显减少。

流行病学 克氏锥虫病仅在美洲发现。人们发现携带克氏锥虫的野生的和家养的哺乳动物和受感染的猎蝽从美国南部到阿根廷南部呈不规则分布。当受感染的媒介昆虫栖息停留于拉丁美洲常见的原始的木制、砖坯和石头房屋时，人在传播环节中受到感染，因此，人克氏锥虫感染是中南美洲农村地区的穷人中主要的健康问题。在农村中，大多数新的克氏锥虫感染发生于儿童，但由于多数病例未得到诊断，发病率不清楚。在城市地区，每年通过输血也使数千人受到感染。数十个 HIV 伴急性复发的慢性克氏锥虫感染患者已经报道。这些患者常表现有克氏锥虫脑脓肿，在有免疫能力的患者中不出现这些表现。最近，估计有 1600 万到 1800 万人有慢性克氏锥虫感染，1/3 以上生活在巴西。在许多拉丁美洲国家包括墨西哥，慢性恰加斯病是发病率和死亡率的主要原因，因为许多慢性感染者最终会出现心脏损害和胃肠道疾病的症状。

在最近几年，由于成功控制了传播媒介，加强了血库管理，在许多地方性流行国家，克氏锥虫传播率有所下降。在南美洲(乌拉圭、巴拉圭、玻利维亚、巴西、智利和阿根廷)对“南美猎蝽”采取的主要措施开始于 1991 年，提供了许多为达到控制目的而设置的机构。如果目前的趋势继续保持，到 2003 年，在大多数地方性流行范围传播将基本被控制。

急性恰加斯病在美国少见。已报道 5 例本地传播和 4 例输血传播的患者。然而，在过去的 26 年，7 个实验室获得性感染和 9 个急性恰加斯病输入患者已报告给 CDC。相比之下，美国的慢性克氏锥虫感染的流行在近几年有所增加。

自 70 年代中期以来，大量的拉丁美洲人移民到美国。在首都华盛顿进行的一项研究中，5% 的萨尔瓦多和尼加拉瓜移民被发现有慢性克氏锥虫感染。据后来的研究和几个美国血库的研究估计，现在居住在美国的受感染的移民总数达 5000 多人。这些克氏锥虫携带者的存在，造成通过输血传播的极大危险。上述 4 例输血有关的病例即是证据。

临床病程 急性恰加斯病的第一个体征至少在锥虫侵入后 1 周才出现。当锥虫通过破损处进入皮肤，可以出现红斑肿胀的硬结区(美洲锥虫肿)，合并局部淋巴结病变。罗曼尼亚征是急性恰加斯病的典型体征，包括单侧眼睑和周围软组织的无痛性水肿，当结膜为侵入部位时能够造成这种结果。这些最初的局部体征之后出现全身不适、发热、食欲减退、面部和下肢水肿，麻疹样皮疹也可出现。可以出现全身淋巴结病和肝脾肿大。严重的心肌炎少见。急性恰加斯病多数死于心脏衰竭。神经学体征不常见，但脑膜脑炎已有报道。事实上，所有患者急性症状大多自行消除；然后进入慢性克氏锥虫感染的无症状期或隐匿期。

初次感染后数年或数十年，慢性恰加斯病的症状变得日趋明显。心脏常常受累，症状由心律失常、心肌病和血栓栓塞引起。右束支传导阻滞是最常见的心电图异常，但其他类型的房室传导阻滞、室性期前收缩、心动过速-过缓综合征经常发生。心肌病常导致右心室或双心室性心脏衰竭。附壁血栓栓塞可在脑或其他部位形成。巨食管患者可有吞咽困难、吞咽痛、胸痛和反胃。可发生吸入，特别是睡眠期间，反复发生吸入性肺炎是常见的。体重减轻、恶病质和肺部感染可导致死亡。巨结肠患者可有腹痛和慢性便秘，巨结肠进一步发展可引起梗阻、肠扭转、败血症和死亡。

诊断 急性恰加斯病的诊断需要锥虫的检测。新鲜抗凝血或血沉棕黄层的显微镜检查是发现活动性锥

虫的最简单的方法。在姬姆萨染色厚薄血涂片上也可看到锥虫。当重复寻找锥虫结果阴性时，应该进行小鼠接种、特殊培养基中的血培养或动物接种诊断法。用最后一种技术，未感染的猎蝽以患者的血液喂食。当操作适当时，所有这些诊断方法在急性恰加斯患者的多数和慢性感染患者至少一半会得出阳性结果。然而，因为急性恰加斯病的早期治疗是相当重要的、尽管湿片和涂片阴性，也必须在这些间接的方法可以利用之前，根据临床和流行病学资料作出决定，对克氏锥虫感染开始治疗。血清学试验诊断急性恰加斯病的帮助是有限的。

慢性恰加斯病的诊断是通过检测结合到克氏锥虫抗原的抗体来作出的。锥虫的证实不是非常重要的。多种高灵敏度的抗克氏锥虫抗体的血清学试验已在拉丁美洲广泛应用，包括补体结合试验、免疫荧光试验和 ELISA。然而，这些常规测定方法的一个持久的问题是假阳性反应的发生，明显的是与其他寄生虫感染或自身免疫病患者的血清的反应。由于这个原因，一般建议，一种方法阳性要有两种其他试验证实，在每次试验中应包括特异性好的阳性和阴性对照血清。检测抗克氏锥虫抗体的一种高度敏感和特异性的方法是采用放射标记克氏锥虫抗原免疫沉淀试验和电泳技术。使用重组克氏锥虫蛋白作为抗原的血清学诊断方法正在建立，基于 PCR 扩增克氏锥虫 DNA 序列的试验也在研究之中。然而，这些试验仍然不能作为常规应用。

治疗 恰加斯病的治疗是不令人满意的。硝呋莫司(nifurtimox)是美国可以使用的唯一有效的抗克氏锥虫药。用于急性恰加斯病，硝呋莫司可明显减少症状和锥虫血症的持续时间，降低死亡率。然而，此药根除锥虫的能力是低下的。有限的研究显示只有 70% 的急性感染经过过程治疗获得寄生虫学治愈。尽管此药作用有限，在急性恰加斯病硝呋莫司治疗应尽早开始。然而，当实验室意外发生时，即克氏锥虫感染可能存在，应不必等待临床或寄生虫学感染指征，尽早应用硝呋莫司治疗。

硝呋莫司的常见副作用包括腹痛、厌食、恶心、呕吐和体重减轻，对药物的神经学反应可包括烦躁、定向力障碍、失眠、颤搐、感觉异常、多神经炎和癫痫发作。当减量或停止治疗时这些症状常会消失。推荐每日剂量，成人 8 ~ 10mg/kg，青少年 12.5 ~ 15mg/kg；1 ~ 10 岁儿童 15 ~ 20mg/kg。每日剂量应分 4 次口服，治疗应持续 90 ~ 120 天。硝呋莫司可从亚特兰大乔治亚 CDC 药物服务部获得。

苯并咪唑是第二种用于治疗恰加斯病的药物。它的效果与硝呋莫司相同。副作用包括周围神经病变、皮疹和粒细胞减少症。推荐口服剂量，5mg/kg/d，用 60 天。苯并咪唑在拉丁美洲广泛应用。

不管患者是不明确的还是恰加斯病的慢性症状期是否应用硝呋莫司或苯并咪唑的问题已争论了多年。克氏锥虫感染的试验动物和人的研究提示锥虫的消灭减少了心脏病变的发生或进展。由于这些发现，一个国际专家组建议，所有克氏锥虫感染患者均用一种药物或另一种药物治疗，不管他们的临床状态或感染持续时间如何。

使用别嘌醇(allopurinol)、氟康唑(fluconazole)和伊曲康唑(itraconazole)治疗急性恰加斯病已在实验室动物中广泛研究，在人体小范围试用。这些药物中没有一种已经显示出抗克氏锥虫活性的水平以使其有理由在患者中使用。在小鼠中的研究已经显示重组 γ 干扰素减少了急性克氏锥虫感染的持续时间和严重性；然而，该药在急性恰加斯病患者中的应用没有经过系统的评价。

出现与克氏锥虫感染有关的心脏疾病和/或胃肠疾病的患者应该就诊于合适的亚科专家以进一步评价和治疗。心脏移植对恰加斯心脏病变晚期患者是一种选择。应该建议术后用硝呋莫司或苯并咪唑预防服药，否则，外科手术后要求的免疫抑制已经显示导致克氏锥虫感染的再次活化，常常造成严重后果甚至死亡。

预防 因为药物治疗是不能令人满意的，疫苗也不能应用，在地方性流行国家克氏锥虫传播的控制必须依赖住所中传播媒介昆虫数目的减少，通过喷洒杀虫剂，改善居室环境，加强教育来达到这一目的。此外，在地方性流行区，对献血者进行克氏锥虫筛查的程序需要完善和改进，以减少由于输血而引起传播的发生率。在地方性流行区旅游的旅行者应避免居住在城镇地区以外的破损的房屋内。使用蚊帐和杀虫剂会提供另外的保护。

在美国，如何更好地避免通过输血传播克氏锥虫的问题不是容易解决的。因为没有方法把已经接受的克氏锥虫感染的血从 FDA 使用的血库中清除。血清学过筛试验仍不是一种选择。FDA 目前强调使用调查表来确定和延缓有高度克氏锥虫感染危险的供血者。这种方法可能是有效的，不能减少血液供应的危险性。但主要的是记住，以调查表为唯一根据的方法在限制

输血相关的其他传染性病原体的传播方面不是安全成功的。

由于慢性克氏锥虫感染可能会有严重的后果，应该谨慎地对来自地方性流行区的移民进行克氏锥虫感染的诊断试验。已感染的个体的鉴定也是重要的，因为起搏器的植入有益于某些出现不详的节律紊乱的患者。先天性传播的可能性也是筛选献血者的另一个重要的理由。

实验室工作人员在接触克氏锥虫和感染的传播媒介时应该戴手套和防护眼睛。

非洲锥虫病

定义 非洲锥虫病(sleeping sikness)或称人非洲锥虫病(HAT)，是由属于布氏锥虫复合体的有鞭毛的原虫性寄生虫引起，通过采采蝇传播给人。在未治疗的患者，锥虫首先引起发热，随后数月或数年后出现进行性神经损伤和死亡。

寄生虫及其传播 东非型(罗得西亚)和西非型(冈比亚)非洲锥虫病分别由两种锥虫亚种引起：布氏罗得西亚锥虫和布氏冈比亚锥虫。这些亚种形态学上不能鉴别，但引起的疾病流行病学和临床表现均不相同。这些锥虫由舌蝇属的吸血采采蝇传播。当采采蝇食入受感染的哺乳动物宿主的血液时获得感染。在采采蝇的中肠经多次繁殖以后，锥虫移行至液腺。当再次吸血注入新的宿主而发生传播。注入的锥虫在血液和其他细胞外间隙中繁殖。在哺乳动物宿主因抗原变异长期逃避免疫杀伤作用，其抗原变异即指表面的糖蛋白的抗原结构周期性改变。

发病机制和病理 被受感染的采采蝇叮咬以后一周左右可以出现自限性炎症损害(锥虫性下疳)。锥虫通过淋巴和血流播散会出现全身性发热性疾病。没有中枢神经系统(CNS)受累的 HAT 一般称为Ⅰ期锥虫病。在此期，广泛的淋巴结病变和脾肿大反映了明显的淋巴细胞和组织细胞增生以及桑葚状细胞的侵袭，这种桑葚状细胞是可能 IgM 产生有关的浆细胞。动脉内膜类，血管周围锥虫和淋巴细胞的浸润，可以在淋巴结和脾脏发生。Ⅰ期患者常发生心肌炎，在布氏罗得西亚锥虫感染特别常见。

Ⅰ期 HAT 并发的血液学表现包括中度白细胞增多、血小板减少和贫血。高水平免疫球蛋白，主要为多克隆 IgM，是其特征，嗜异性抗体、抗 DNA 抗体、类风湿因子常能检测到。高水平免疫复合物在组合损伤和增加血管通透性中可能起到主要作用，促进了锥虫的播散。

Ⅱ期锥虫病涉及 CNS 的受累。血管周围部位锥虫的存在伴有明显的单核细胞的浸润。脑脊液(CSF)的异常包括压力增高，总蛋白浓度升高和淋巴细胞增多。此外，在 CSF 中常可发现锥虫。

流行病学 引起非洲锥虫病的锥虫仅在非洲发现。大约 5 千万人有获得 HAT 的危险，每年发生几万例新病例。没有准确的资料可以利用，因为在 HAT 流行的发展中国家健康统计常是不完整的。在最近几年，睡眠病已有增多趋势，主要流行区在苏丹、象牙海岸、扎得、中非共和国和许多其他地方性流行国家。

人是布氏冈比亚锥虫的唯一储存宿主，该种锥虫广泛分布于中、西非的热带雨林地区。冈比亚锥虫病主要是农村人口的一个问题；旅游者很少被感染。中、东非的大草原和森林地区的锥虫耐受性羚羊是布氏罗得西亚锥虫的主要储存宿主。牛也能被感染，但一般死于锥虫感染。因危险的结果大部分是因接触叮咬了野生动物的采采蝇所致，人获得布氏罗得西亚锥虫感染只是偶然的，通常是在有感染的野生动物和传播媒介存在的地区工作时受染的。此外，在东非野生动物园参观者中偶有病例发生，过去的 22 年期间，21 例输入 HAT 已经报告给 CDC，其中多数是由布氏罗得西亚锥虫所致。

临床病程 某些患者在锥虫侵入部位可出现疼痛性锥虫性下疳。血源性和淋巴性播散(Ⅰ期)是以发热为标志的。典型的持续数天的高热和正常不发热期交替出现。淋巴结病是布氏冈比亚锥虫病的主要表现。淋巴结是分散的，可移行的，有弹性和无压痛。颈淋巴结常明显肿大，颈后三角区淋巴结肿大，或称温特博特姆征，是冈比亚锥虫病的典型所见。瘙痒和斑丘疹是常见的。不常见的症状包括全身不适、头痛、关节疼痛、体重减轻、水肿、肝脾肿大和心动过速。

CNS 受累(Ⅱ期)以隐袭性变化多端的神经表现的进展为特征，并发有 CSF 的进行性异常。表现为进行性表情淡漠，出现白天嗜睡(由此命名“睡眠病”)，有时坐立不安和夜间失眠相交替。无精打采的凝视伴自主动作的丧失，言语变得迟钝和模糊不清，锥体束外的体征包括舞蹈病样运动、震颤和肌纤维自发性收缩。共济失调常见，患者可以看来像有帕金森病，有不稳步态，肌张力过高和震颤。在后期，进行性神经损伤

导致昏迷和死亡。

西非和东非锥虫病之间最显著的区别是后者常伴有较急性的病程。典型的，在旅游者中，感染的全身症状例如发热、不适和头痛，在其回到家中以后很短时间或旅行结束前即可出现。与发热无关的持续性心动过速在布氏罗得西亚锥虫病的病程早期是常见的，在CNS疾病出现之前可因心律失常和充血性心力衰竭而引起死亡。一般来说，未经治疗的布氏罗得西亚锥虫病约在数周到数月内造成死亡，血液淋巴期CNS期之间常常没有一个明显的区别。

诊断 HAT的确诊需要检测到锥虫。如果下痈存在，应该挤出液体直接通过显微镜检查高度活动的锥虫。液体也应涂片固定，用姬姆萨染色。通过在病程早期针吸淋巴结获得的物质也应作同样的检查。湿片检查和系列血标本的薄厚血片姬姆萨染色也是有用的。如果血液中未见锥虫，应该努力去浓缩锥虫；最简单的方法包括使用定量血沉棕黄层分析管。在这些管子中，用吖啶橙包被，通过离心从血液中分离锥虫。因为经过染色，在光镜下很容易看到锥虫。从10～15ml抗凝血棕黄层中或25～50ml经DEAE纤维素柱过滤的血液离心后获得的沉淀物中也能查到锥虫。锥虫可以从骨髓穿刺中看到；骨髓穿刺物可以像血液、棕黄层、淋巴结穿刺物和CSF一样接种于液体培养基。最后，将这些标本接种小鼠或大鼠，也可检测到布氏罗得西亚锥虫感染，在一周或2周以内可导致明显的锥虫血症。虽然这种方法对检测布氏罗得西亚锥虫有高敏感性，但由于宿主特异性，此法不能检测布氏冈比亚锥虫。

对于所有被怀疑患HAT的患者应接受CSF检查。CSF细胞计数的增加是可检测到的第一个异常表现，颅压增高、总蛋白水平和IgM增高。CSF离心沉淀物中可看到锥虫。从其他任何部位发现锥虫的患者其CSF的任何异常都应该认为有CNS受累的病理变化，必须对CNS疾病给予特殊治疗。

许多血清学方法可用来协助诊断HAT，但其敏感性和特异性很不稳定，是否决定治疗应取决于锥虫的证实。这些血清学试验有流行病学调查的价值。

治疗 治疗HAT使用的传统药物是舒拉明(suramin)、喷他脒和有机砷制剂。此外，盐酸依氟鸟氨酸(DMFO)是FDA 1990年11月推荐的治疗西非锥虫病的药物。在美国，这些药可以从CDC获得。HAT的治疗必须个体化，要考虑感染的锥虫种类(布氏冈比亚锥虫或布氏罗得西亚锥虫)、CNS疾病的存在与否、副作用以及耐药性。HAT治疗的药物选择在表216-1中综述。

表216-1 人非洲锥虫病的治疗[a]

病原体	临床分期	
	Ⅰ期(正常脑脊液)	Ⅱ期(异常脑脊液)
布氏冈比亚锥虫(西非)	苏拉明或依氟鸟氨酸	依氟鸟氨酸
	二线药：喷他脒	二线药：锥虫砷胺加苏拉明
布氏罗得西亚锥虫(东非)	苏拉明	美拉胂醇
	二线药：喷他脒	

[a] 有关剂量和疗程见正文。

舒拉明对Ⅰ期疾病是高度有效的。然而，它可引起严重的副作用，必须在医生的严密监视下应用。应该给予100～200mg静脉内试验剂量以检测患者有无过敏反应。成人剂量是在第1，3，7，14和21天静脉内1g。儿童是在第1，3，7，14和21天静脉内20mg/kg(最大1g)。药物应以新鲜配制的1%水溶液缓慢静脉注射。在20000人中大约有1个患者有即刻的严重的可能致死的药物反应，出现恶心、呕吐、休克和癫痫发作。不太严重的反应包括发热、畏光、瘙痒、关节痛和皮疹。肾损害是舒拉明最常见的严重副作用。短暂的蛋白尿增加或者尿沉渣中出现管形和红细胞，应该终止治疗。舒拉明不能用于肾功能不全患者。

DMFO是治疗西非锥虫病Ⅰ、Ⅱ期的高度有效药物。在FDA批准的临床试验中，这种药物治愈了600例Ⅱ期患者的90%以上。推荐的治疗计划是每天400mg/kg静脉内，分4次，用2周。副作用包括腹泻、贫血、血小板减少、癫痫发作和听力损失。需要大剂量和治疗期间较长是其不利方面，使其难以推广使用。

喷他脒是Ⅰ期HAT患者的替代药物，虽然某些布氏罗得西亚锥虫感染对这个药没有反应。成人和儿童其剂量是每天4mg/kg。肌肉内或静脉内注射用10天。常见的副作用包括恶心、呕吐、心动过速和低血压。这些反应常是短暂的，不用中止治疗。其他副作用包括肾中毒性、肝功能试验异常、中性粒细胞减少、皮疹、低血压和无菌性脓肿。

美拉胂醇(melarsopral)是治疗东非锥虫病伴 CNS 受累的选择药物。美拉胂醇对Ⅰ、Ⅱ期均有效，因此也用于治疗对舒拉明和/或喷他脒治疗无效或不能耐受的Ⅰ期患者。然而，由于此药的相关的高度毒性，美拉胂醇曾用作治疗Ⅰ期疾病的首选药物。在成人此药应每 3 天一个疗程。剂量是每天 2～3.6mg/kg 静脉内注射，分 3 次，用 3 天；1 周后每天 3.6mg/kg，也分 3 次，用 3 天。最后一个疗程 10～21 天后重复。在虚弱的患者，用美拉胂醇治疗前先给予舒拉明 2～4 天。美拉胂醇开始剂量 18mg，以后逐渐增加至标准剂量。对于儿童，一个月内总剂量为 18～25mg/kg。开始剂量是 0.36 mg/kg 静脉内注射，以后隔 1～5 天逐渐加大剂量，至最大剂量 3.6mg/kg，共给药 9 或 10 次。

美拉胂醇毒性很强，应该慎用。在某些报告中，反应性脑病的发生率已高达 18%。反应性脑病的临床表现包括高热、头痛、震颤、语言能力减退、癫痫发作，甚至昏迷和死亡。用美拉胂醇治疗在第一个脑病体征出现时应该中止，但在体征消失以后数天应重新开始应用小剂量。药物的外渗可导致强烈的局部反应。呕吐、腹痛、肾中毒和心肌损伤可以发生。

不能耐受美拉胂醇的Ⅱ期东非锥虫病患者的治疗是一个疑难问题。锥虫胂胺(tryparsamide)和舒拉明联合应用是一个可能的方法，但其效果仍很有限，因为舒拉明不能很好透入 CNS，锥虫胂胺对罗得西亚锥虫比对冈比亚锥虫的有效力要差。锥虫胂胺治疗计划是每次单一静脉内注射 30 mg/kg(最大 2g)，每 5 天一次，共 12 次。舒拉明治疗是每 5 天静脉内注射 10 mg/kg，也是共 12 次。锥虫胂胺能引起脑病、发热、呕吐、腹痛、皮疹、耳鸣和各种眼部症状。作为一种选择，DMFO 也可作为不能耐受美拉胂醇的患者的治疗药物，但是应该注意，此药对罗得西亚锥虫的效力是不稳定的。

预防 HAT 在非洲已形成复杂的公共卫生和兽疫流行的问题。通过重点消灭传播媒介和药物治疗感染人群这样一些控制措施，在某些地区已取得明显的进步；然而，解决综合问题的最佳方案还没有取得一致意见，严重的流行继续出现。个人通过避免进入已知隐藏有感染昆虫的地区，穿防护服装，使用驱蚊剂，可减少获得锥虫病的危险。不推荐使用化学药物预防。没有疫苗可以用于预防锥虫的传播。

参考文献

BOCCHI EA et al: Higher incidence of malignant neoplasms after heart transplantation for treatment of chronic Chagas' heart disease. J Heart Lung Transplant 17:399, 1998

GOMES ML et al: Chagas' disease diagnosis: Comparative analysis of parasitologic, molecular, and serologic methods. Am J Trop Med Hyg 60:205, 1999

GUZMAN BRACHO C et al: Risk of transmission of *Trypanosoma cruzi* by blood transfusion in Mexico [Spanish]. Pan Am J Public Health 4:94, 1998

KIRCHHOFF LV: American trypanosomiasis (Chagas' disease): A persistent problem in Latin America now affects the United States. N Engl J Med 329:639, 1993

———: American trypanosomiasis (Chagas' disease). Gastroenterol Clin North Am 25: 517, 1996

——— et al: Increased specificity of serodiagnosis of Chagas' disease by detection of antibody to the 72- and 90-kilodalton glycoproteins of *Trypanosoma cruzi*. J Infect Dis 155:561, 1987

LEIBY DA et al: Seroepidemiology of *Trypanosoma cruzi*, etiologic agent of Chagas' disease, in U.S. blood donors. J Infect Dis 176:1047, 1997

OCHS DE et al: Postmortem diagnosis of autochthonous acute chagasic myocarditis by PCR amplification of a species-specific DNA sequence of *Trypanosoma cruzi*. Am J Trop Med Hyg 54:526, 1996

PARADA H et al: Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: A clinical, parasitological and histopathological study. Int J Cardiol 60:49, 1997

SARTORI AM et al: Follow-up of 18 patients with human immunodeficiency virus infection and chronic Chagas' disease, with reactivation of Chagas' disease causing cardiac disease in three patients. Clin Infect Dis 26:177, 1998

SCHMUNIS GA et al: Interruption of Chagas' disease transmission through vector elimination. Lancet 348:1171, 1996

睡眠疾病

DONELSON JE et al: Multiple mechanisms of immune evasion by African trypanosomes. Mol Biochem Parasitol 91:51, 1998

Drugs for parasitic infections. Med Lett Drugs Ther 40:1, 1998

EKWANZALA M et al: In the heart of darkness: Sleeping sickness in Zaire. Lancet 348: 1427, 1996

HUNTER CA, KENNEDY PGE: Immunopathology in central nervous system human African trypanosomiasis. J Neuroimmunol 36:91, 1992

JORDAN AM: *Trypanosomiasis Control and African Rural Development*. London, Longman, 1986

PEPIN J, MILORD F: The treatment of African trypanosomiasis. Adv Parasitol 33:1, 1994

STERNBERG JM: Immunobiology of African trypanosomiasis. Chem Immunol 70:186, 1998

TRUC P et al: Parasitological diagnosis of human African trypanosomiasis: A comparison of the QBC® and miniature anion-exchange centrifugation techniques. Trans R Soc Trop Med Hyg 92:288, 1998

217 杨铁生 译

弓形虫感染

定义 弓形虫病(toxoplasmosis)是因感染专性细胞内寄生虫刚地弓形虫(toxoplasma gondii)而引起的疾病。出生以后获得的急性感染可以是无症状的，但是，常常造成宿主组织内慢性持续性包囊形成。急性和慢性弓形虫病是弓形虫引起的出现临床显著表现的一种状态，包括淋巴结病、脑炎、心肌炎和肺炎。先天性弓形虫病是新生儿的一种感染，是因为弓形虫经胎盘从感染的母亲传给胎儿而引起。这些婴儿在出生时通常

是无症状的，但出生后逐渐表现出广泛的体征和症状，包括脉络膜视网膜炎、斜视、癫痫和精神运动性障碍。

病原学 刚地弓形虫是一种感染禽类和哺乳动物的细胞内球虫。刚地弓形虫的生活史中有两个明显的分期：非猫期和猫期。在非猫期，含有缓殖子或子孢子卵囊的组织包囊被一种中间宿主(例如：人、鼠、羊或猪)摄入。因胃酸作用包囊被迅速消化。缓殖子(bradyzoite)或子孢子(sporozoites)被释放，进入小肠上皮，迅速转化分裂为速殖子(tachyzoites)。速殖子能够感染除红细胞外的所有哺乳动物细胞并在其内部复制。一旦粘附到宿主细胞上，弓形虫侵入细胞，形成一个纳虫泡并在内部分裂。弓形虫持续复制直到细胞内产生虫的数目达到非常多，细胞破裂，释放的弓形虫又感染邻近的细胞。

作为这一过程的结果，被感染的器官很快显示出明显的细胞病理学变化。多数速殖子依靠宿主的体液和细胞介导免疫反应被局限在一定范围，含有许多缓殖子的组织包囊，在全身性速殖子感染后 7～10 天出现。这些组织包囊在各种宿主器官出现，但主要在 CNS 和肌肉内持续存在。这个慢性期的发生完成于生活史的非猫部分。在免疫受损宿主中的活动性感染由于包囊内寄生虫的自发释放最有可能在 CNS 内迅速转化成为速殖子。

弓形虫的生活史中最重要的一期在猫(终末宿主)体内进行，弓形虫的有性相确定为在猫宿主内卵囊的形成。这种肠上皮循环开始于摄入缓殖子组织包囊，终止于几个中间期产生配子体之后。配子体融合产生合子，形成卵囊，作为一种非子孢子卵囊，随粪便排出体外。在合适的大气温度下空气中暴露 2～3 天以后，非感染性卵囊子孢子产生 8 个子孢子。含子孢子卵囊被中间宿主摄入，例如，清洁打扫猫的小箱子的一个人，在谷仓周围刨食的一头猪或者也许是一只鼠。在中间宿主弓形虫完成其生活史。

流行病学 刚地弓形虫感染众多的哺乳动物和禽类。其血清学阳性率依人群的地区和年龄而有所不同。通常，热的干燥的气候条件与感染的低阳性率有关。在美国和多数欧洲国家，血清转化率随年龄和接触而增加。例如，在美国，10～19 岁个体中的 5%～30%，50 岁以上个体的 10%～67% 显示血清学阳性，血清学阳性率大约每年增加 1%。在中非、法国、土耳其和巴西，血清阳性率较高。

传播 ***经口传播*** 人弓形虫感染的主要来源仍是不清楚的。传播一般经口进行，因摄入污染的粪便中的含子孢子卵囊或未煮熟的肉中的缓殖子而感染。在猫急性感染期间，一只猫每天可以排出多达 1 亿个寄生虫。这些非常稳定的含子孢子卵囊是高度感染性的，在土壤中仍然可以存活许多年。卵囊传播感染发作期间感染的人会出现对卵巢/子孢子期的特异性抗体。

儿童和成人也能从含有缓殖子的组织包囊获得感染。单个卵囊的摄入可引起人的感染。在发展中国家，未煮熟或冷冻的肉类是感染的重要来源。在美国，羔羊产品的 10%～20%，猪肉产品的 25%～35% 可检出含缓殖子的包囊。牛肉中的检出率则较低，也许低于 1%。这些不同的肉产品中的缓殖子卵囊的直接摄入可造成急性感染。

经血液和器官传播 除经口传播外，移植期间经血液或器官产品直接传播弓形虫发生率是很低的。冷冻抗凝血可培养出活的弓形虫，可能是接受输血的个体感染的来源。刚地弓形虫感染也已见于肾和心脏移植受者，而移植前未被感染。

经胎盘传播 妊娠期间获得刚地弓形虫感染的妇女中大约 1/3 将弓形虫传播给胎儿；其余人会生下正常的未被感染的婴儿。影响胎儿后果的众多因素中，感染时妊娠年龄是关键(见下文)。少数资料提供了作为先天性疾病的来源复发性感染的作用。因此，妊娠前血清学阳性的妇女一般对急性感染具有保护作用，不会生产出先天性感染的新生儿。

下列通用准则可被用来评价先天性感染。如果受孕前≥6 个月母亲受到感染基本没有危险。如果受孕前<6 个月获得感染，在感染和受孕减少之间的间期内经胎盘感染的可能增加。在妊娠期，如果头三个月母亲受到感染，经胎盘感染的发生率最低(大约 15%)，但新生儿的疾病最严重。如果感染发生于第三个三个月期间，经胎盘感染的发生率最高(65%)，但婴儿在出生时常常无症状。出生时正常的已感染的婴儿比未感染的儿童学习能力障碍和慢性神经性后遗症的发病率要高。只有少部分(20%)刚地弓形虫感染的妇女出现临床感染体征。当孕后常规血清学试验显示特异性抗体存在时常常第一次意识到弓形虫感染的诊断。

发病机制 当含有缓殖子的组织包囊或含有子孢子的卵囊被宿主摄入以后，由于消化过程弓形虫从包囊中逸出。缓殖子对胃蛋白酶的消化能力有抵抗作用，可侵入宿主的胃肠道。进入细胞内，经巨噬细胞转化成为侵袭性速殖子。这些速殖子诱导寄生虫特异性分泌性 IgA 反应。经胃肠道，弓形虫播散到各种器官，特别是淋巴组织、骨骼肌、心肌、视网膜、胎盘和 CNS。

在这些部位，弓形虫感染宿主细胞，复制、侵入邻近细胞。在这种情况下，感染出现的特点是：细胞死亡，急性炎症反应，周围局部坏死。

在正常免疫宿主，体液和细胞免疫反应控制了感染；弓形虫致病力和组织侵袭性可能是株特异性的。速殖子被各种免疫机制隔绝，包括杀寄生虫性抗体、含基团介质的巨噬细胞的活化、IFN-γ 的产生和 CD8 + 表型细胞毒性 T 淋巴细胞的激活。这些抗原特异性淋巴细胞能杀死细胞内弓形虫和弓形虫感染的靶细胞。速殖子被急性感染的宿主清除，含有缓殖子的组织包囊开始出现，常常在 CNS 内和视网膜内。在免疫受损宿主或胎儿，控制速殖子感染播散所需要的免疫因素是缺乏的。这种免疫状态使速殖子持续存在，引起进行性局部破坏，导致器官衰竭(例如，坏死性脑炎、肺炎和心肌炎)。

含有缓殖子的包囊的持续感染在有免疫能力宿主是常见的。这种终身感染通常仍是亚临床的。虽然缓殖子处于一个慢性代谢期，但包囊在 CNS 内可以变性和破裂。这种变性过程，伴有新的含缓殖子包囊的出现，是免疫受损个体复发感染最可能的来源，在有免疫功能的宿主中是抗体滴度持续存在的最可能的刺激物。

病理学 由于速殖子的增殖导致细胞死亡和局部坏死，诱导了任何组织或感染细胞的强烈的单核细胞炎症反应。这些炎症损害的常规组织病理染色很少看到速殖子。然而，用弓形虫抗原特异性抗体进行免疫荧光染色能够显示弓形虫或抗原存在的证据。与速殖子引起的炎症过程相对比，含有缓殖子的包囊引起的炎症只在早期出现，即使这种炎症可能对存在的速殖子抗原发生反应。一旦包囊成熟，炎症过程不再能够检测到，包囊仍在脑实质内处于免疫学静止状态直至破裂。

淋巴结 急性感染期间，淋巴结活检证实有特征性的表现，包括滤泡增生和含有嗜酸粒细胞胞浆的组织巨噬细胞的不规则聚集。在这些标本中肉芽肿很少是明显的。虽然速殖子不常见，但通过两种方法可以证实。其一将感染的组织接种给小鼠，看其有无发病，或者通过 PCR 检测 P30 (SAG-1)或 P22 (SAG-2)表面抗原或 B1 抗原的 DNA 片段的 PCR 扩增是证实淋巴结组织速殖子感染的有效和敏感的方法。

眼 在眼部，单核细胞、淋巴细胞和浆细胞的浸润可以产生单一或多灶性损害。肉芽肿性损害和脉络膜视网膜炎可在急性坏死性视网膜炎后的眼后房见到。感染的其他眼部并发症包括虹膜睫状体炎、白内障和青光眼。

中枢神经系统 CNS 受累期间，可见局灶性和弥漫性脑膜脑炎，伴有坏死和小胶质结节。无 AIDS 的患者中坏死性脑炎其特征为小的弥漫性损害伴邻近部位的血管周围的白细胞聚集成套状。在 AIDS 人群，除单核细胞、淋巴细胞、浆细胞外，多形核白细胞可以存在，含有缓殖子的包囊常在靠近坏死组织边缘地方发现。

肺 死于弓形虫病的 AIDS 患者中，40% ~ 70% 有心肺受累。间质性肺炎在新生儿和免疫受损患者可以出现。肺泡间隔加厚和水肿伴明显的单核细胞和浆细胞浸润。这种炎症可以蔓延至内皮细胞壁，速殖子和含缓殖子的包囊已在肺泡膜内看到。并发的支气管肺炎可由其他微生物引起。

心脏 心肌组织内的包囊和聚集的弓形虫在死于弓形虫病的 AIDS 患者是明显的。局灶性坏死伴周围炎症细胞浸润与透明样坏死和心肌细胞破坏有关。在某些患者，心包炎与弓形虫病有关。

其他部位 播散性感染期间的病理改变与淋巴结、眼和 CNS 中描述的变化一样。在 AIDS 患者，骨骼肌、胰腺、胃和肾脏可被侵犯，伴坏死和炎症细胞浸润，常规染色可检测到速殖子的存在(少见)。大的坏死损害可以直接引起组织破坏。此外，这些不同器官的急性感染引起的继发性损害包括胰腺炎、肌炎和肾小球肾炎已经报道。

宿主免疫反应 在正常宿主，急性弓形虫感染引起保护性的级联免疫反应。弓形虫进入宿主，在肠粘膜水平引起粘膜免疫反应，包括抗原特异性分泌型 IgA 的产生。直接针对 P30 (SAG-1)的血清 IgA 抗体滴度已经显示是先天性和急性弓形虫病的有用标志。急性感染母亲的乳清 IgA 含有高滴度的抗刚地弓形虫抗体，在体外能够阻断肠上皮细胞的感染。在小鼠，直接针对弓形虫的肠分泌 IgA 是丰富的，与粘膜 T 细胞的诱导有关。

在宿主体内，刚地弓形虫迅速诱导 IgM 和 IgG 血清抗体，达到可检测的水平。在先天性感染的婴儿中可出现 IgG 类的单克隆 γ 球蛋白病。患先天性感染的新生儿 IgM 水平可以增加。由感染引起的多克隆 IgG 抗体在血清补体存在下在体外是杀寄生虫的，是染色试验的基础。然而，细胞介导免疫是宿主感染期间弓形虫引起的主要的保护反应。巨噬细胞被激活，受抗体调理素作用的弓形虫被吞噬。这种激活能够通过氧依赖性和氧非依赖性过程导致弓形虫的死亡，如果弓形虫没

经常表示肺动脉高压、肺血流的增加或狭窄后的肺动脉扩张。

震颤 可触及的、低频率的与心脏杂音有关的振动。二尖瓣返流的收缩期杂音可以在心尖部触到，当手掌放在心前区，主动脉瓣狭窄的震颤可以通过手掌向右颈部传导。肺动脉瓣狭窄的震颤更经常向左颈部放散传导，由于室间隔缺损的震颤经常局限在左胸骨边缘附近的第三和第四肋间隙。

叩诊 应该在每一个病人身上应用，鉴别正常或异常的心脏、胃和肝的位置。无论怎样，在对有正常心脏位置病人，除了叩诊外，在鉴别心脏的扩大方面，仍应仔细观察和触诊。

心脏听诊

从心脏听诊中获取更多的信息，观察者应注意以下几个原则：(1)听诊应在安静的房间里进行以避免正常活动的噪音分散听力；(2)最合适的听诊，注意力应当集中在心脏循环阶段，在每个听诊事件期望发生；(3)心音或杂音的时机选择可能被精确地计算出，在心脏循环中与它有关的其他的可观察的事件中(颈动脉搏动、心尖搏动或 JVP)；(4)确定心音或杂音的意义，经常在不同的生理学和/或药理学干预的过程中必须观察时机的选择或其强度的交替(表 225-1)。

心音

心音的主要成分是在心血管系统中与血液的突然增加或减少有关的振动而产生的。在研究同时应用超声心动图，心音图记录的声音表明第一和第二心音，主要是由房室间和半月瓣的关闭和与这些关闭相伴的事件产生的。第一心音的强度是受以下因素影响的：(1)二尖瓣瓣叶在心室收缩期开始时的位置；(2)左室压力搏动升高的速率；(3)二尖瓣疾病的出现和二尖瓣结构的缺损；和(4)在心脏和听诊器之间的组织、空气或液体的数量。如果由于心动过速舒张期变短，如果高心脏排出量、房室间血流增加或由于二尖瓣狭窄，房室间血流延迟或由于正常短间期导致心房收缩先与心室收缩，S1 可以较亢进。在短 PR 间期中可以反映。在二尖瓣狭窄中，S1 亢进是有意义的。由于左房压的升高，在等容收缩期开始时，二尖瓣是受影响的，它仍然保持着开放。一个柔和的 S1 可以归因于由于胸壁而声音传导不好，由于左室压力搏动的缓慢上升；由于长 P-R 间期或由于瓣膜物质的减少不能完全关闭，如二尖瓣关闭不全。由于二尖瓣僵硬和钙化，二尖瓣前叶固定不动时，S1 也是柔和的，甚至出现在以二尖瓣狭窄为主要表现时。

S1 的两个高强度成分的分裂由 10 秒到 30 秒，是正常现象(表 225-1)。S1 的第一个成分来源于二尖瓣关闭和第二个成分为三尖瓣关闭。S1 的宽度最经常出现在完全右束支阻滞和源于右心室压力搏动的开始。S1 的逆分裂是在二尖瓣成分跟随三尖瓣的成分，可以在严重二尖瓣狭窄、左房粘液瘤和左束支阻滞的病人中出现。

听得见的第二心音(S2)的分裂在呼吸时正常可区别主动脉第二心音的肺动脉第二心音的成分。当血流流入右心室，增加它的每搏量和射血间期及延长肺动脉瓣的关闭。P2 与肺动脉压力曲线的切迹正好吻合。P2 被“悬吊时间”的间隔期从右心室压力曲线上分离出来，这个间隔期的绝对意义反映了肺血流的阻力和有特征性的肺血管床的阻塞。这个间期延长的生理性的 S2 分裂是明显的，与右室容量负荷过重和肺血管床的扩张有关。无论怎样，在肺血管阻力增加的病人，“悬吊时间”是明显减少的，S2 分裂缩窄出现了。在呼气时，S2 分裂持续经常是异常的。在病人的右上位时(听诊最好在肺动脉瓣听诊区或胸骨左缘)，这样的分裂可以见许多原因：右室激动延迟(右束支阻滞)，左室异常跳动，左室起搏器，右室收缩延迟，增加右室压力负荷(肺栓塞或肺动脉瓣狭窄)，或肺动脉瓣关闭延迟，以及由于右室容量负荷过重，与之有关的右室衰竭或肺血管床阻塞的消失和悬吊时间的延长(房间隔缺损)。

在肺动脉高压时，P2 是亢进的。第二心音分裂可以消失、正常或增强，依赖于导致肺动脉高压、肺血管阻塞和右室代偿失调的出现或缺如。早期主动脉瓣关闭不全发生在二尖瓣返流或室间隔缺损，也可以导致呼气过程中分裂的持续，它也可以发生在限制性心包炎的病人中。在房间隔缺损的病人中，左房和腔静脉使右房的充盈比例在呼吸循环中相互地不同，所以右房血流保持不断。因此，右室射血的容积和持续时间，并不因呼吸而明显增加，几乎没有呼吸使 S2 的分裂增加，这种现象称为第二心音的固定分裂，是有诊断价值的。

主动脉瓣关闭延迟导致的 P2 提前于 A2 归因于所谓的 S2 的逆分裂。分裂在呼气和在肺动脉瓣关闭延迟时最大，在正常呼吸过程中减小。S2 逆分裂最常见的原因是左束支阻滞和从右心室异位跳动的左心室的延迟激动。左室收缩期的机械性延长，导致 S2 的逆分裂。

也可以由严重的主动脉流出梗阻和大的主-肺动脉分流、收缩期高压和缺血性心脏病或左室衰竭的心肌病导致。P2 正常时要比在左侧第二肋间隙听到的 A2 柔和，P2 在这个部位考虑有肺动脉高压时要比 A2 大，除非在有房间隔缺损的病人。

第三心音(S3)是一个低振幅的声音，产生在 A2 之后的心室 0.14～0.16 秒，在快速充盈末期，这个声音经常发生在正常小儿和有高心排血量的病人中。无论怎样，超过 40 岁以上的病人，S3 经常表明心室功能的损害；房室瓣的关闭不全或是其他条件可增加心率或心室充盈容积。左侧 S3 的最好听诊应该用钟形听诊器，在呼气过程中，在左室心尖部和病人左侧位时。右侧 S3 的最佳听诊区在胸骨左缘或在剑突下，并且经常在吸气时声音响量，且经常被功能性三尖瓣返流的收缩期杂音伴随着。第三心音经常在心衰治疗后消失。

一个 S3 是比正常心音早(在 A2 之后 0.01～0.12 秒)和较高振幅的心音(心前区叩击)，经常发生在有限制性心包炎(第 239 章)的病人中，它的出现依赖于粘连的心包的限制程度，S3 出现在舒张充盈期的突然停止时。

开瓣音(OS)是一个主要的、高振幅的、舒张早期的声音，它经常归因于房室瓣的狭窄，最常见是二尖瓣。它经常的最佳听诊区在较低的胸骨左缘和心脏基部发出，A2-OS 的间隔期与意味着左房压增高有相反的联系，范围在 0.04～0.12 秒。在第二肋间隙，一个 OS 经常与 P2 混淆。无论怎样，仔细听诊将显示 S2 的两个成分，有 OS 跟随着。三尖瓣狭窄的开瓣音在舒张期与二尖瓣 OS 相比发生较晚，并且经常在有以二尖瓣疾病为主的病人中被忽视。

第四心音(S4)是一个低振幅、收缩期之前的声音，是在心室充盈过程中在心室产生的，它与一个有效的心房收缩有关，最好用钟形听诊器听诊，这个声音在房颤病人中听不到。当心室顺应性消失时，增加了心室充盈阻力时，S4 产生，并经常出现在具有全身性高血压、主动脉瓣狭窄、肥厚性心肌病、缺血性心脏病和急性二尖瓣返流的病人中。大多数有急性心梗和窦性心律的病人可听到 S4，第四心音经常被可见到和触到的收缩前期左室的扩张所伴随，这个心音在病人左侧卧位于左室心尖部听诊心音最响亮，而且在仰卧位时，在温和的等张、等长运动时，心音增强。右侧位的 S4 出现在继发于肺动脉瓣狭窄或肺动脉高压的右室肥厚的病人，并经常在 JVP 时可见一突出的收缩前期的 a 波。

一个 S4 经常伴随房室传导延迟，甚至在临床确诊不是心脏病时，随着年龄的增加，可听到 S4 的机会增加。在老年人中没有其他心脏病的证据而听到 S4 是异常的情况仍留有争议。

喷射音是一个尖的、高振幅声音，发生在收缩早期和跟随第一心音之后，喷射音发生在半月瓣狭窄时，并与主动脉和/或肺动脉扩张有关的条件下，主动脉喷射音经常在左心室心尖部和在右侧第二肋间隙听得最清楚。肺动脉喷射音在较上的胸骨左缘听诊最响亮，最后，不象其他的右侧的声学事件，在呼气时听得清楚。

非喷射性或收缩中期的喀喇音，伴有或没有晚期收缩期杂音，经常表示二尖瓣的一个或两个瓣叶的脱垂(第 236 章)。它们可以由三尖瓣脱垂产生，也可能是腱索功能性的，或一个或两个房室瓣长度不相等；其在沿着较低的胸骨左缘和左室心尖部听得清楚。收缩期的喀喇音可以是一个或多个，可以发生在收缩期的任何时候，但是经常较收缩期的喷射音晚一些。

心脏杂音

(也见第 34 章)心脏的杂音是由血流柱产生的振动引起的，是围绕在心脏和大血管的血液产生湍流，形成旋涡和“洞穴”(就象由于压力的突然下降形成气泡一样)。

杂音的强度(响度)可以被分成 I～IV 级，I 级杂音非常微弱，以至于只有特殊的努力才能听到，IV 级杂音通常伴有震颤；而 VI 级杂音只要听诊器与胸部接触即可听到，杂音的形状可以是新月形、非新月形、新月形-非新月形(钻石形)，或平顶形。杂音开始和停止的精确时间依赖于不断地在心脏循环中两个房室腔压力的上升和消失的不同(图 225-4)。

杂音在胸壁的最佳听诊部位和向哪一个区域传导可以帮助鉴别杂音起源于心脏的哪一个部位。例如，主动脉瓣狭窄的杂音经常在右侧胸骨第二肋间听诊最响亮，并向颈动脉传导。相反，二尖瓣返流的杂音经常在心尖部听得最响。当二尖瓣后叶主要受损时，杂音可以放射到胸骨左缘或心脏底部，而当前叶受较严重感染时，则可放射到腋下和后背部，在后一种情况，返流的血液直接返回左心房后壁。

对心脏杂音的分类只根据时间、结构、部位、传导方向、振幅和强度经常是很困难的。无论怎样，在心脏血流动力学变化过程中，注意到杂音特征的变化，听诊者经常能鉴别出它的正确起源和意义(表 225-1)。

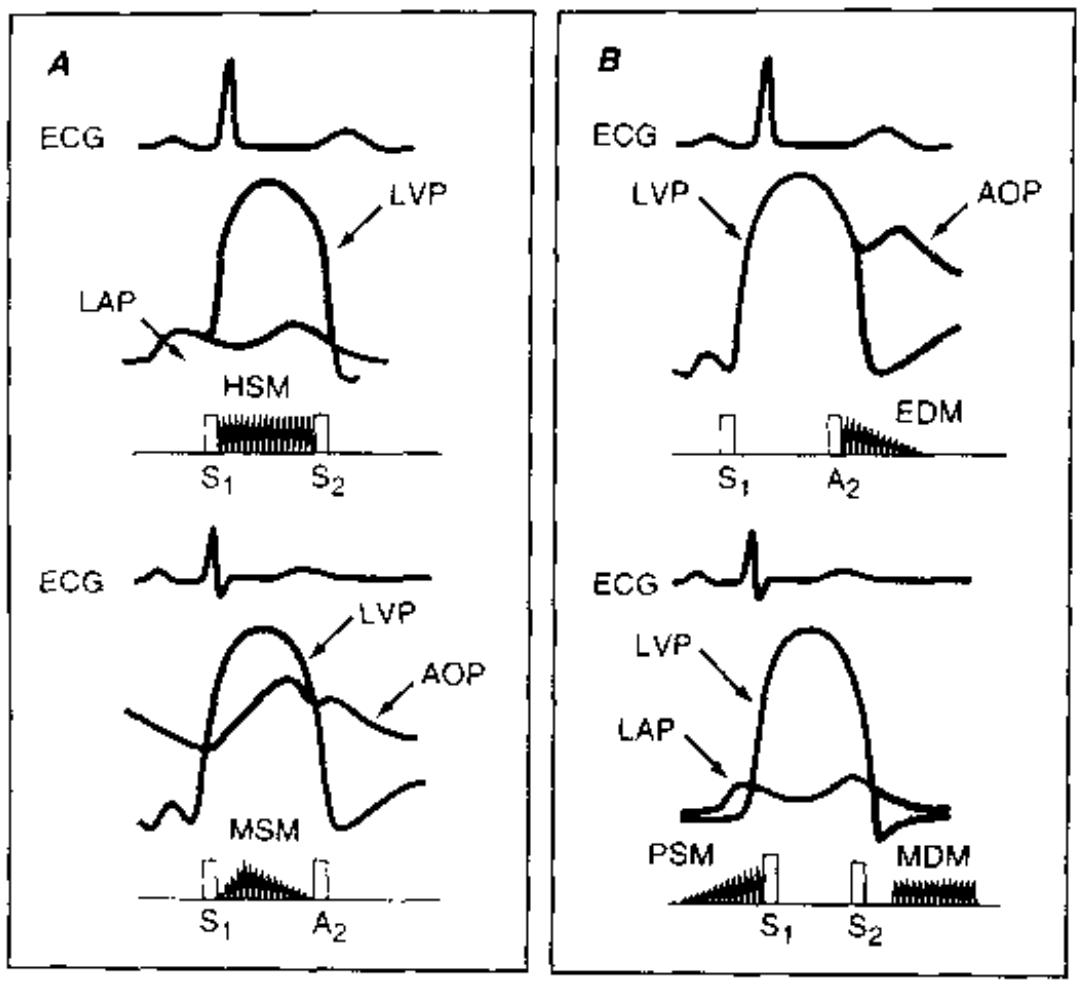


图 225-4

A. ECG 的示意图，主动脉压(AOP)，左室压(LAP)，左房压(LAP)。阴影区表示在收缩期交通瓣压力的不同。HSM，全收缩期杂音；MSM，收缩中期杂音 B. ECG 的代表图，主动脉压(AOP)，左室压(LVP)，左房压(LVP)，阴影区代表舒张期交通瓣压力的不同。EDM，舒张早期杂音；PSM，收缩前期杂音，MDM，舒张中期杂音。

在吸气时杂音增强(是全身静脉回流的方式)表明杂音起源于右侧循环；而过度呼气意义不大，延长呼气压力在关闭声门后(如 Valsalva 法)，减少大多数杂音的强度，通常减少左、右心室的充盈(如心室前负荷)。收缩期杂音与肥厚性心肌病有关联，由于二尖瓣脱垂的收缩晚期杂音是排除的，在 Valsalva 法可能矛盾地被增强。归因于血流通过正常或梗阻的半月瓣时产生的杂音在强度上在伴随心室提前收缩或房颤的长 R-R 间期的循环中是增加的。相反，由于房室瓣返流或室缺的杂音在有舒张期延长时也不会变化，在减少了左室容积，肥厚性心肌病的杂音仍持续增强，偶尔杂音是由二尖瓣脱垂产生。蹲坐，同时增加静脉回流、全身的动脉阻力和心室的后负荷，增强了大多数杂音。那些由于肥厚性心肌病和由于脱垂的二尖瓣使二尖瓣返流产生的杂音通常是减弱的。持续地握力运动，增加全身动脉的压力和心率，经常增加二尖瓣返流、主动脉返流和二尖瓣狭窄产生的杂音，但是经常减轻由于主动脉瓣狭窄或肥厚性心肌病产生的杂音。药动学的干预包括亚硝酸异戊酯的吸入，减少全身动脉压力增加血流，从而增加了由于瓣膜狭窄而产生的杂音的强度，减少了那些由于主动脉瓣或二尖瓣返流产生的杂音(表 225-1)。通过两侧胳膊袖带充气使外周动脉短暂闭合使收缩压上升 20mmHg (2.66kpa)达 5 秒，经常由于使左侧回流受损而增加杂音；这个方法应用于几乎所有的病人，且不需要服用任何药物。

表 225-1 生理学和药理学干预下心音和心脏杂音的强度改变

呼吸 收缩期杂音归因于三尖瓣返流或肺动脉瓣血流通过一个正常或狭窄的瓣膜产生，三尖瓣狭窄或肺动脉瓣返流的舒张期杂音通常在吸气时增加，就像右侧的 S3 和 S4，左侧的杂音和心音经常在呼气时响亮。

Valsalva 法 大多数杂音在长度和强度上减轻。两种方法除外：一个是肥厚性心肌病的收缩期杂音，经常变得较响亮；另一个是二尖瓣脱垂，变得较长或较响亮，随着 Valsalva 法的减少，右侧的杂音倾向于返回限制强度较左侧的杂音要早些。

在室早或房颤之后 起源在正常或狭窄的半月瓣的杂音在伴有室早的循环或在房颤的长的循环之后增强。相反地，AV 瓣返流的收缩期杂音无变化，减小(乳突肌功能失调)，或变得稍短些。

位置的变化 站立时，大多数的杂音减小，两种情况除外：肥厚性心肌病的杂音，变得响亮，和二尖瓣脱垂的杂音变得长且响亮。蹲坐时，大多数的杂音增强，但是，那些肥厚性心肌病和二尖瓣脱垂的杂音经常柔和和可能消失，被动地抬高上肢经常产生同样的结果

运动 由血流通过正常或梗阻的瓣膜(如肺动脉瓣狭窄，二尖瓣狭窄)的杂音，变得较响亮。在等张和不剧烈的等长(抓举)运动时，二尖瓣返流、室缺和主动脉瓣返流的杂音在抓举运动时也是增加的。无论怎样，肥厚性心肌病的杂音在接近于最大握力运动量时经常是减小的 左侧的 S4 和 S3 经常在运动时是增强的，特别在缺血性心脏病时。

药理学的干预 随着亚硝酸异戊酯吸入产生相对的低血压过程中，二尖瓣返流、室缺和主动脉瓣返流的杂音是减小的；当主动脉瓣狭窄或硬化时杂音增强。二尖瓣脱垂的反应经常是双重的(首先是柔和的，然后是响亮的，却难以控制)。动脉的收缩剂肾上腺素可以产生相反的效果。

短暂的动脉闭合 在双上肢对称充气短暂压迫超过收缩压高峰 20mmHg 时，增大二尖瓣返流、室缺和主动脉瓣返流的杂音，但其他原因不能出现杂音。

收缩期杂音 全收缩期杂音是在收缩期当血流在两个房室腔之间流动产生不同压力时出现的，如左室与左房或右室之间(图 225-4)。压力阶差产生在收缩早期且持续到舒张期几乎结束。因此，全收缩期杂音在

主动脉射血之前开始，且与S1一起开始，并在S2后结束时有最大强度。全收缩期杂音伴有二尖瓣或三尖瓣返流、室缺和某种条件下的主肺动脉分流。虽然典型高振幅的二尖瓣返流的杂音通常在整个收缩期为连续的，但杂音的形状被认为是可能不同的。二尖瓣返流和室缺的全收缩期杂音在短暂运动时产生且通过吸入亚硝酸异戊酯出现低的左室收缩压时减小。三尖瓣返流的杂音多伴有肺动脉高压，是全收缩期的，且经常在吸气时增加。并不是所有二尖瓣或三尖瓣返流或室缺的病人都有收缩期杂音(第236章)。通常，一个轻度的瓣膜关闭不全的射血，可以通过彩色多普勒技术看得到，而与听得到的杂音无关，尽管有最好的听诊器。一些返流射血经常不表示临床上的心脏疾病。细小的二尖瓣返流通过多普勒在超过45%以上的人群中均可被发现。三尖瓣返流超过70%；且肺动脉返流超过88%。正常的主动脉返流并不经常遇到，且多在老年人中发现(图225-5)。

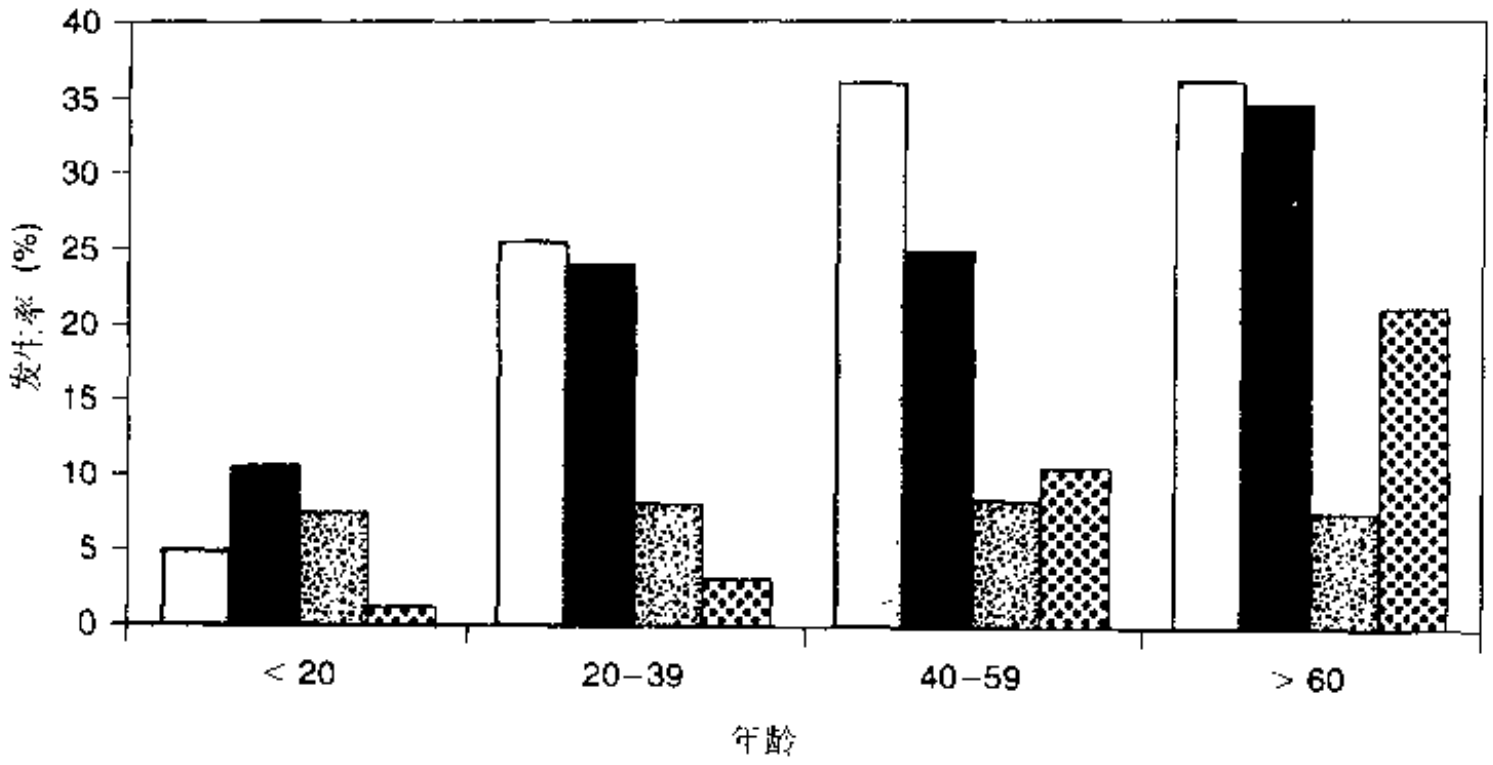


图225-5 在临床各年龄段通过多普勒超声所发现的二尖瓣、三尖瓣、肺动脉瓣和主动脉瓣返流的比例。

收缩中期的杂音 也叫收缩期喷射音。经常是钻石形状，发生在当血液通过主动脉瓣或肺动脉瓣式喷射形成(图225-4)。当心室压力增高足以使半月瓣开放时，杂音在S1后开始很短地出现。当喷射速度增加，杂音开始时变响亮，当喷射下降时，杂音减弱。在心室压力下降至主动脉瓣或肺动脉瓣关闭时杂音结束。当半月瓣是正常时，一个增加的血流频率(就象发生在升高的心排血量状态下)，喷射进瓣膜后的扩张的血管里，或通过薄的胸壁增加声音的传播可以是这个杂音。大多数温和的功能性收缩期杂音是收缩中期并起源于肺动脉流出带。无论是心室的瓣膜或亚瓣膜的梗阻，也可以导致这样一个收缩中期杂音，强度与流速有关。

主动脉瓣狭窄的杂音是左侧收缩中期的杂音的原型(Prototype)。这个杂音的部位和传导是受主动脉根部高强度的喷射所影响。在主动脉瓣膜狭窄时，杂音偶尔特别响，甚至较高调，并向右颈动脉(不对称的)放散传导。在肥厚性心肌病中，收缩中期杂音起源于左心室(坏)(Cavity)，且经常是较低的左胸骨边缘和心尖部声音最大，并相对地几乎不向颈动脉侧(放散)传导。当主动脉瓣僵硬(钙化)时，主动脉关闭的声音(A2)可以是柔和的和听不见的，以至于杂音的长度和结构(形状)是很难确定的。收缩中期的杂音也可发生在由乳突肌功能失调所致的二尖瓣返流或不经常的三尖瓣返流的病人中。二尖瓣返流所致的这样的杂音经常与那些起源于主动脉的杂音相混淆，特别是老年人。

病人的年龄和杂音最大强度的部位决定收缩中期杂音的意义是有帮助的。在成年人，有很薄的胸壁和一个高速的血流，一个微弱的或柔和的收缩中期且在肺动脉瓣区听到的杂音，经常没有临床意义，当在主动脉瓣听诊区听到一个较响的杂音不能表明是先天性主动脉瓣狭窄。在老年病人中，肺动脉瓣血流的杂音是较少见的。当主动脉瓣收缩期杂音普遍时不能是由于主动脉的扩张、主动脉瓣狭窄的明显程度或由于主动脉瓣叶的非狭窄性增厚。主动脉瓣和肺动脉瓣的收缩中期的杂音在吸入亚硝酸异戊酯后和在伴随心室期前收缩的心血管循环中增强，而那些由于二尖瓣返流的杂音则不变或变得较柔和。主动脉瓣收缩期的杂音通过增加主动脉阻力(impedance)干预时是减小的，例如那些短暂的动脉的闭合。超声心动或心导管术可以区别一个先天性或获得性的半月瓣狭窄所致的杂音，还是主要的(夸大的)功能性的杂音。

收缩早期杂音与第一心音同时开始，结束于收缩中期。

在大的室间隔缺损伴有肺动脉高压时，在收缩期结束后的分流可能是减低或缺如的，产生一个收缩早期杂音。同样的杂音发生在小孔型的室缺时，分流在收缩晚期被干扰，一个收缩早期杂音是没有肺动脉高压后的三尖瓣返流的特征。在合并有感染性心内膜炎

的滥用毒品者，损害是常见的，杂音发生在收缩晚期。一个大的返流的右房的 v 波可达到正常的右室压力水平，限制了收缩早期杂音。

在急性二尖瓣返流的病人，返流到无顺应性的左房，并有一个巨大的 v 波。经常有一个响亮的收缩早期杂音。当左室和左房压力阶差减小时，在收缩晚期杂音减弱，

收缩晚期杂音是微弱或柔和的、高振幅的心尖部杂音。在射血后开始，不遮盖任何心音。它们可能由于梗死或这些肌肉的缺血所致的乳突肌功能失调或由于左室扩大致乳突肌变形有关。它们可以出现在只有心绞痛的病人中，但在心梗或弥漫性心肌病的病人中常见。收缩晚期杂音伴随收缩中期的喀喇音归因于由于二尖瓣脱垂入左房所致的收缩晚期的二尖瓣返流(第 236 章)。

舒张期杂音 舒张早期杂音(图 225-4)开始于或稍后于 S2，相当于心室压力下降到低于主动脉或肺动脉的压力时产生的。因在舒张期返流的血量或速率是逐渐下降的，故肺动脉高压导致的主动脉返流或肺动脉瓣返流所产生的高调的杂音通常是非新月形的。主动脉瓣返流的微弱的高调杂音是很难听到的，除非当病人向前倾斜坐位和整个呼气后屏住呼吸、在左侧胸骨中部边缘以上的瞩用固定的压力咳嗽时。主动脉瓣返流的舒张期杂音在心房压急剧升高时是增强的，如握力运动时；在心房压下降时杂音减小，如吸入亚硝酸异戊酯。先天性肺动脉瓣返流而不伴肺动脉高压的舒张期杂音是低中调的。这个杂音延迟发生，因为返流相应的逆压力阶差忽略不计而在肺动脉瓣关闭开始时返流的血量是很小的。

舒张中期的杂音常因二尖瓣或三尖瓣产生(图 225-4)。发生在左室充盈早期，由于瓣膜口和血流的速率之间不相称引起。通过血流量正常或增加时，这样的杂音可能特别响(Ⅲ级)，尽管有轻度的 AV 瓣狭窄。相反地，如果心排血量明显减少时，尽管有严重的梗阻，杂音可能是柔和的，甚至是听不到的。当狭窄明显时，舒张期杂音延长，且杂音的持续时间要比严重瓣膜梗阻产生杂音的强度可靠得多。

二尖瓣狭窄的低调舒张中期杂音，特征性地伴随着开瓣音(OS)。在将钟形听诊器放在左室搏动的位置时，可以听到一个特殊的声音，在病人左侧听诊最佳。二尖瓣狭窄的杂音只在左室心尖部听到，且不能通过做轻度的仰卧运动或吸入亚硝酸异戊酯后杂音可能增强。在三尖瓣狭窄时，舒张中期的杂音局限在沿着胸骨左缘相对有限的部位，且可能在吸气时更响些。

舒张中期的杂音可能在下列情况时产生：在回流通过二尖瓣时，在二尖瓣返流、动脉导管未闭或室缺的情况下，回流通过三尖瓣时，在三尖瓣返流或房缺时。这些杂音与激流似地通过房室瓣，经常伴随一个 S3，或倾向于伴随左向右分流或严重的房室瓣返流有关。一个柔和的舒张中期杂音有时可在急性风湿热的病人中听到(Carey-Coobs 杂音)。它是由于二尖瓣瓣叶的感染或向二尖瓣返流的结果而左房血过量所致。

在急性严重的主动脉返流，左室舒张压可能超过左房压，引起舒张期二尖瓣返流，导致一个舒张中期杂音。在慢性的严重的主动脉瓣返流中，杂音经常可能出现在舒张中期或收缩前期(Austin-Flint 杂音)。这个杂音是由当血液从主动脉根部和左房同时进入左室时由二尖瓣前叶产生的。

收缩前期杂音——开始在左室充盈期且伴随着心房收缩产生在窦性节律下。它经常由于房室瓣的狭窄所致，且产生象舒张中期充盈的隆隆音一样的杂音，但它们经常是半月形的，在一个响亮的 S1 时达到强度的高峰。收缩前期的杂音与房室瓣的阶差相符合。它可能是较小的直至右或左房收缩时。三尖瓣狭窄和窦性节律最特征性的是收缩前期的杂音。右房或左房粘液瘤可能偶尔产生舒张中期或收缩早期的杂音，类似二尖瓣或三尖瓣狭窄。

连续性杂音 开始在收缩期，高峰在 S2 附近，连续在整个或部分舒张期。这些杂音是在高压和低压区持续不断的血流通过收缩期的结束和舒张期开始时产生的。动脉导管未闭产生的持续性杂音就像肺动脉的压力比主动脉的压力特别低时产生的杂音一样长。这个杂音在升高全身动脉压时增强，在吸入亚硝酸异戊酯时减弱。当出现肺动脉高压时，舒张期的部分可以消失，只剩下收缩期局限的杂音。一个连续性杂音在主肺动脉间隔缺损的病例中不常见，且经常与严重的肺动脉高压有关。外科导致的连接和锁骨下肺动脉吻合术产生的杂音与导管未闭的杂音相同。

连续性杂音可能由先天性或后天的全身性动-静脉瘘、冠状动脉动-静脉瘘、左冠状动脉从肺动脉的异常起源、Valsalva 窦和右位心之间的交通这些疾病所产生的。连续性杂音也可以在小的房缺伴有高左房压的病人中发生。与肺动脉动-静脉瘘有关的杂音可以是连续的，但经常是在收缩期。连续性杂音也可以归因于当狭窄部分两侧之间有明显压力的不同时在收缩性全身性(如肾脏)或肺动脉的血流方式的失调。在后背的连

续性杂音可以出现在主动脉缩窄时；肺栓塞在部分血管闭塞时，也可以引起连续性杂音。

在无弹性的动脉，连续性杂音可能归因于快速血流通过弯曲的血管时。这些杂音典型地发生在有严重肺动脉血流梗阻的紫绀病人的支气管动脉的侧枝循环时。“乳房杂音”是在妊娠晚期和产后早期在胸部可听到的一个不可知的杂音，可能在收缩期或是连续的。一个不可知的颈静脉的嗡嗡声是连续性的杂音，经常在病人的右上部右锁骨上窝的中部可以听到。嗡嗡声经常在舒张期较响，也可在按压同侧的颈内静脉数次自动消失。一个响亮的静脉的嗡嗡声向锁骨下部位的传导可以导致动脉导管未闭的误诊。

心包摩擦音 心包摩擦音是收缩期前、收缩期和舒张早期的一种搔抓样成分；如果仅发生在收缩期，可与心脏杂音或心脏以外的声音相混淆。病人于直立位躯干前倾时，听得最清楚，吸气时可增强。

对伴有心脏杂音的病人的诊断步骤参见图 34-3。该图尤其适用于儿童和 40 岁以下的成人。

参考文献

BRAUNWALD E: The clinical examination, in *Primary Cardiology*, L Goldman, E Braunwald (eds). Philadelphia, Saunders, 1998, pp 27–43

———: Physical examination of the heart and circulation, in *Heart Disease*, 6th ed, E Braunwald et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2001

CHOONG CY et al: Prevalence of valvular regurgitation by Doppler echocardiography in patients with structurally normal hearts by 2-dimensional echocardiography. Am Heart J 117:636, 1989

CLEMENT DL, COHN JN: Salvaging the history, physical examination and doctor-patient relationship in a technological cardiology environment. J Am Coll Cardiol 33:892, 1999

CRAWFORD MH: *Examination of the Heart*, Part 2: *Inspection and Palpation of Venous and Arterial Pulses*. Chicago, American Heart Association, 1990

EILEN SD et al: Accuracy of precordial palpation for detecting increased left ventricular volume. Ann Intern Med 99:628, 1983

EWY GA: The abdominojugular test: Technique and hemodynamic correlates. Ann Intern Med 109:456, 1988

LEMBO NJ et al: Bedside diagnosis of systolic murmurs. N Engl J Med 318:1572, 1988

O'ROURKE RA: Approach to a patient with a heart murmur, in *Primary Cardiology*, L Goldman, E Braunwald (eds). Philadelphia, Saunders, 1998, pp 155–173

PERLOFF JK (ed): *Physical Examination of the Heart and Circulation*, 2d ed. Philadelphia, Saunders, 1990

SHAVER JA: Cardiac auscultation: A cost-effective diagnostic skill. Curr Probl Cardiol 20(7):441, 1995

YOSHIDA K et al: Color Doppler evaluation of valvular regurgitation in normals. Circulation 78:840, 1988

226 蒋宝琦 译

心 电 图

心电图是对心脏产生的电信号的一种图形记录。电信号是通过与肢体远端和胸壁连接的金属电极检测，继而放大被心电图机记录的。心电图导联如实地反映了这些电极间电位的即刻差异。

ECG 的临床应用优势在于，它是一种无创、迅速、便宜、高度通用的检查。除了用于诊断心律失常、传导异常与心肌缺血外，ECG 可能揭示与危及生命的代谢异常相关的其他发现(如，低血钾)或心脏性猝死的易感性增加的情况(如，长 QT 间期综合征)。冠状动脉内血栓的形成或急性心肌梗死早期的介入治疗重新关注心肌缺血 ECG 变化的特异性与敏感性。

电生理学

(参见第 229 章和第 230 章)

心脏的除极化是心脏收缩的触发事件。心脏发传播电流有 3 个组分组成：心脏起搏细胞、特殊的传导组织与心肌细胞本身。不过，ECG 仅记录心房与心室肌产生的除极与复极电位。在静息状态下，心肌细胞处于极化状态；也就是，由跨膜离子浓度的差异在细胞形成的电势。心房肌细胞与心室肌细胞的跨膜电势约为 90mV，内为负电。当这些细胞受到了一个关键的阈上电信号刺激，它们迅速除极，并瞬间地逆转膜的极化状态。这种除极化过程在心房与心肌表面象波浪一样传播。心肌纤维向原始静息状态的恢复发生在复相。

正常心脏跳动的除极刺激起源于窦房结，窦房结是由起搏细胞汇集而成。这些细胞自发激动，也就是，它们表现出自律性。心电激动的第一时相是除极波的

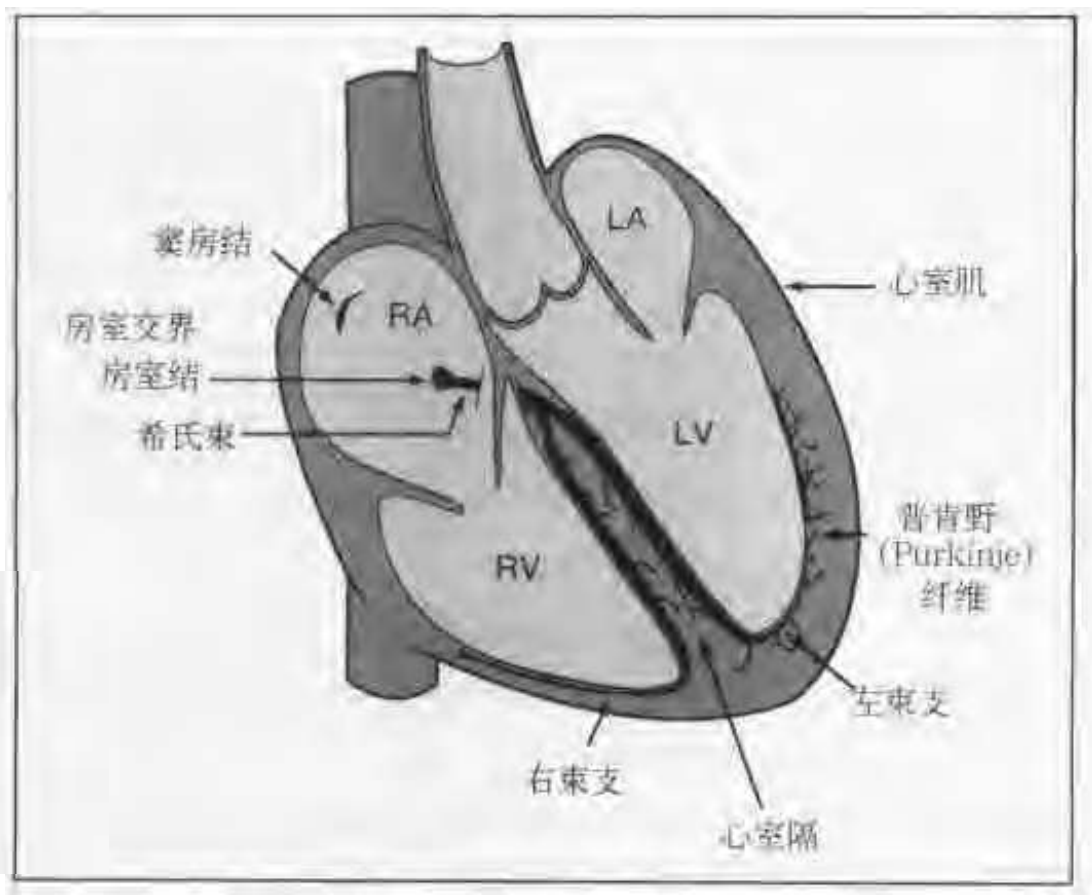


图 226-1 心导联系统的简图。

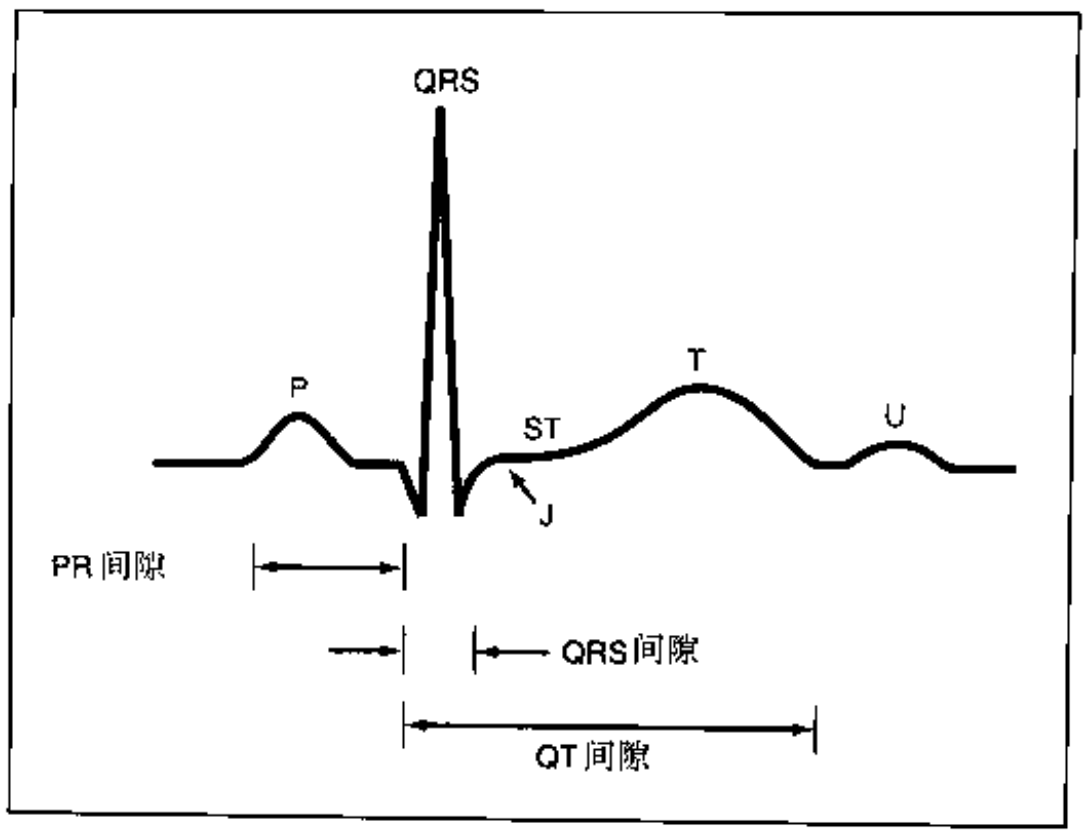


图 226-2 心电图基本波形。

R-R 间隙没显示；其为两个连续的 QRS 复合波之间的时间。

传播通过右和左心房，继而心房收缩，激动进一步刺激房室结与希氏束区域的起搏细胞与特异的传导组织，这两个区域共同构成了房室交界区。希氏束分为两个主要的分支，右束支与左束支，它们通过普肯野纤维迅速传导除极波到右心室与左心室壁，左束支又分为两个分支，左前分支与左后分支。除极波继而穿透心室壁，从心内膜到心外膜，触发心室收缩。

因为心脏的除极与复极波具有方向与幅度，它们可以用向量表示。心电向量图可显示与测量这些瞬间的电势，在临床实践中已较少应用。然而，心电向量分析的大体原则仍然是理解正常与异常心电图波形的产生的基础。向量分析阐述了心电图的一个中心概念，即 ECG 记录了来自不同的连接到身体表面的复杂的电信号空间与时间的总和。这一特点决定了 ECG 敏感性与特异性的固有的局限性(特定区域来的电活动可能被抵消或太弱而不能被记录，还有同一个向量可来自选定区域或反方向向量的丢失)。

ECG 波形与间隔

ECG 波形用按字母顺序排列，开始是 P 波，P 波反映了心房的除极。QRS 复合波代表了心室除极，ST-T-U 复合波(ST 段、T 波与 U 波)代表了心室的复极。J 点是 QRS 波末端与 ST 段开始的交叉点。心房复极通常太低而不能检出，但是，在特定情况如急性心包炎或心房梗死可变得明显。

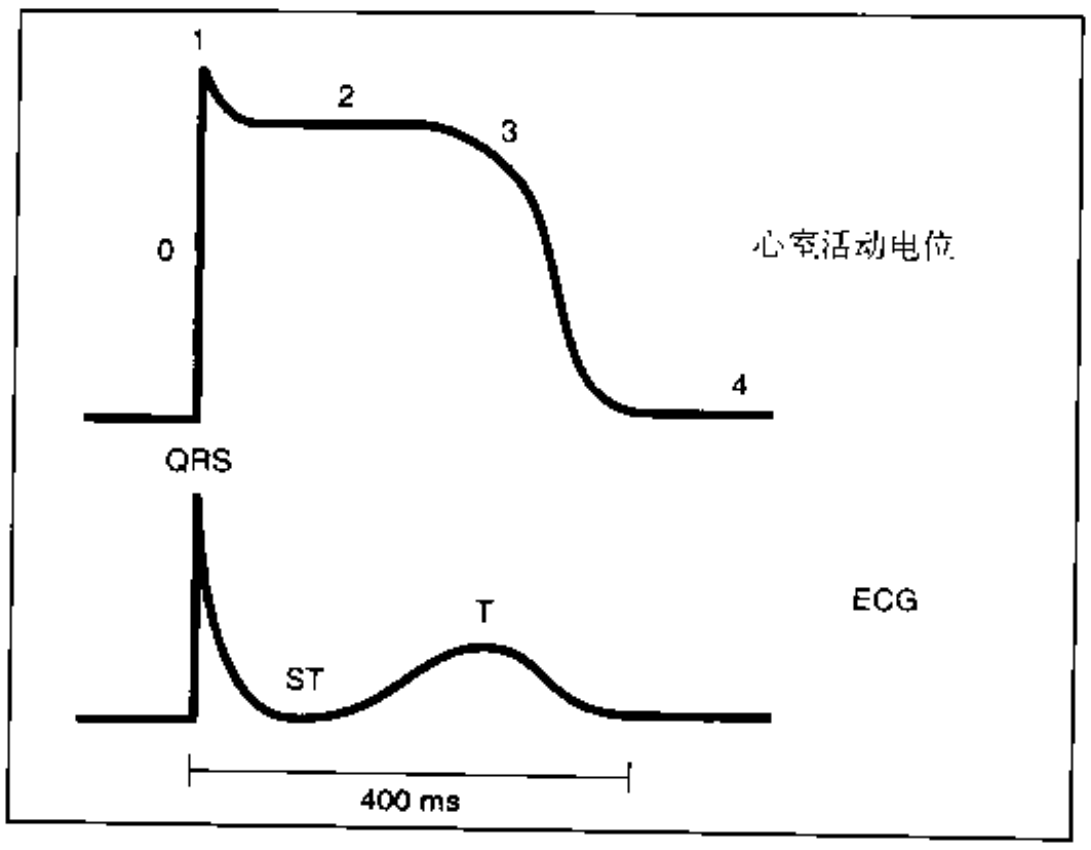


图 226-3 在第 229 章描述的心室活动电位的不同时相所对应的 QRS-T 波。

细胞外 QRS-T 波形与同步获得的不同时相的单个心肌纤维心肌动作电位一致，细胞外 ECG QRS-T 波形通常与同时获得的不同时相的单个心肌纤维记录的心室动作电位向一致。动作电位快速升支(0 相)与 QRS 波的开始向一致。平台期(2 期)与 ST 段等电位线一致，主动的复极化与 T 波的轨迹一致。降低 0 相坡度的因素通过损伤 Na^+(如药物奎尼丁，或普鲁卡因酰胺，或高钾血症)倾向于增加 QRS 时程。延长动作电位平台期的情况增加 QT 间期(如乙胺碘呋酮，低钾血症)。相反，缩短心肌复极(2 期)的情况，如狄高辛或高血钾，可致

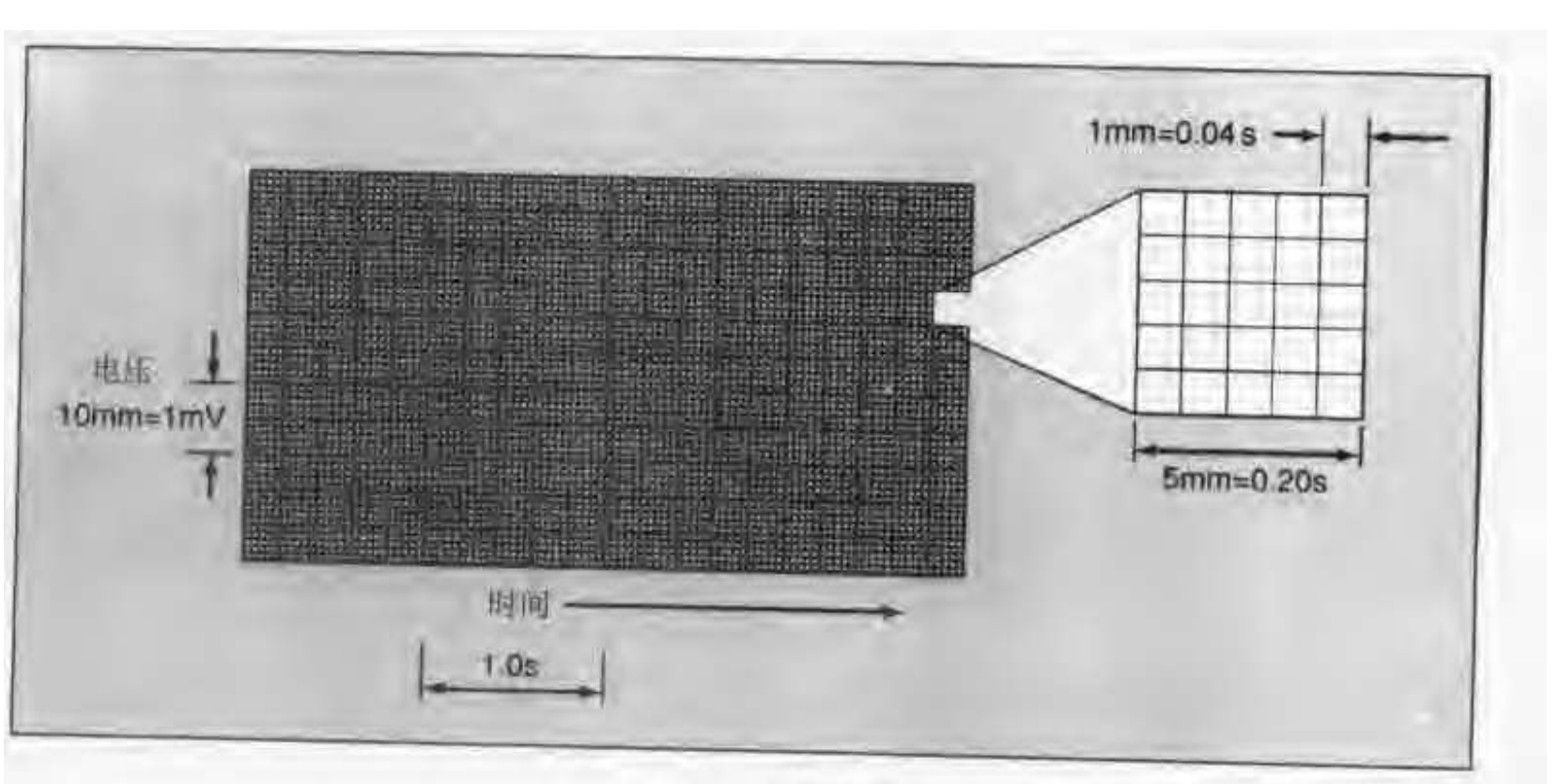


图 226-4 心电图记录纸。

ST 段缩短。

心电图通常被记录在特殊的被分为 $1mm^2$ 栅格样的心电图纸上，因为心电图纸的速度通常是 25mm/s，最小的水平分隔相当于 0.04s (40ms)，粗线条间隔为 0.2 s。垂直轴上，心电图测量一个给定的波形或反折的幅度(1mv = 10mm 标准描图下，以下谈及的心室肥厚的电压标准以 mm 表示)。有 4 个主要的 ECG 间期：PR、RR、QRS 与 QT。心室率(每分心跳次数)能通过 R-R 间期分占了几个大间隔(0.2s)而迅速计算出来，1 个隔相当于 300 或一个小隔 0.02s 相当于 1500。RR 间期测量的是心房与心室除极之间的时间(正常 120 ~ 200ms)，它包括了通过激动房室结区的细胞而产生的生理性延搁。QRS 间期(正常 100 ms 或较少)反映了心室除极的间期。QT 间期包括心室除极与复极时间并与心室率反向变化。心率相关的 QT 间期(矫正的 QT 间期)，QTC，能够通过公式 QT/ R-R 计算出并且通常≤0.44s 。

QRS 波进一步被细分为特殊的偏斜或波形。如果 QRS 起始波在一个特定的导联为负向，就被命名为 Q 波；第一个正向的波称为 R 波。R 波后的负向波为 S 波。后来的正向或负向波分别被标记为 R′和 S′。小写字母(qrs)用于相对幅度较小的波。一个完全的负向 QRS 波被命名为 QS 波。

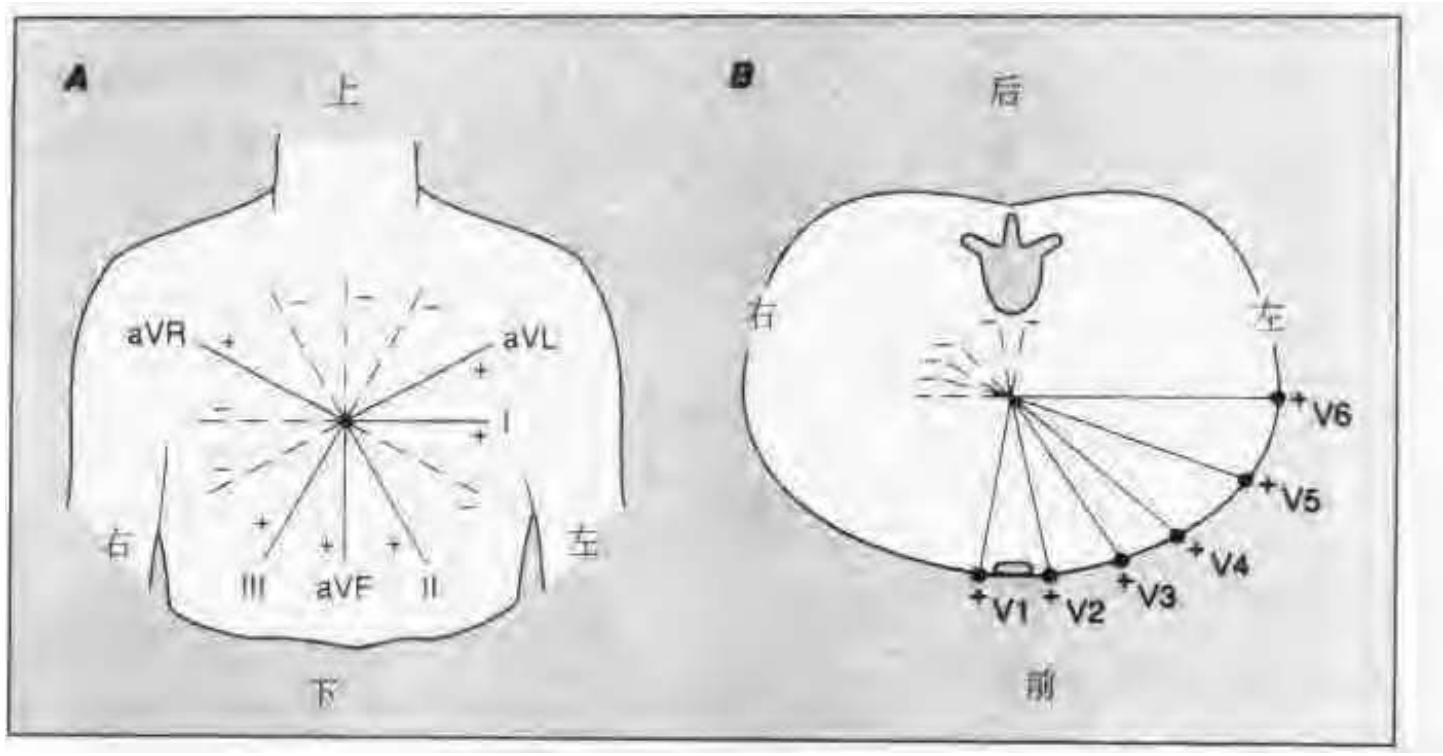


图 226-5 6 个额面(A)与 6 个水平面(B)的导联提供心电活动的三维表现。

ECG 导联

传统的 12 导联心电图记录防在身体表面的两个电极间的电位差异。这些导联分为两组：6 个肢体导联与 6 个胸导联。肢体导联记录的电势被传送到额面，胸导联记录的电位被传送到水平面。6 个肢体导联进一步被细分为 3 个双极导联与 3 个单极导联。每一个双极导联记录两个肢端电极间的电位差异：导联 I = 左臂与右臂间电势，导联 II = 左腿与右臂间电势，导联 III = 左腿与左臂间电势。单极导联记录相对于某一约等于 0 电压位置的电极(被称为中央末端或无关电极)。因此 AVR = 右臂，AVL = 左臂，AVF = 左腿。小写字母 a 提示这些单极电压被增加 50%。右下肢电极的功能相当于接地。六个额面导联的空间方向与极性被描绘在 hexaxial 图上。

六个胸导联为单导联记录是通过以下位置记录获

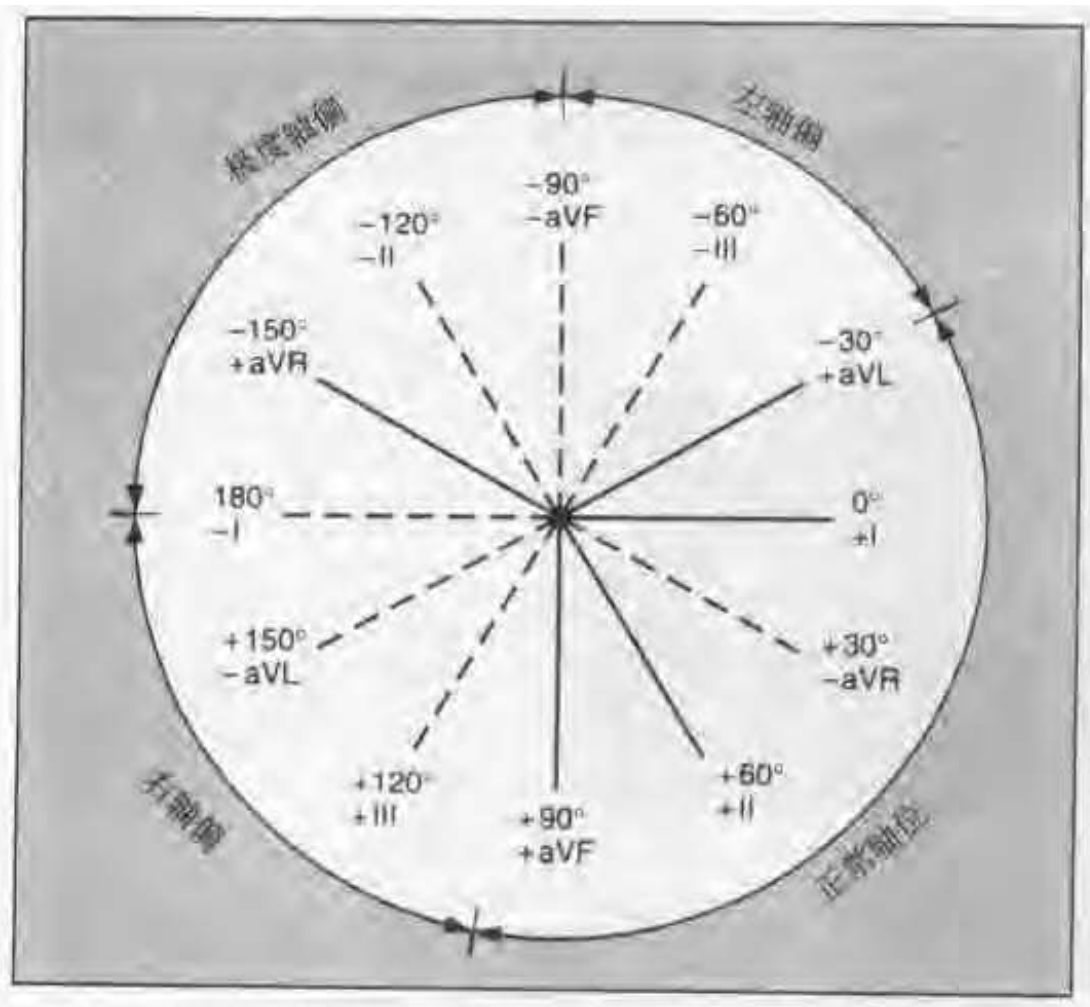


图 226-6 在 hexaxial 图上的额面导联(肢导)的表现。

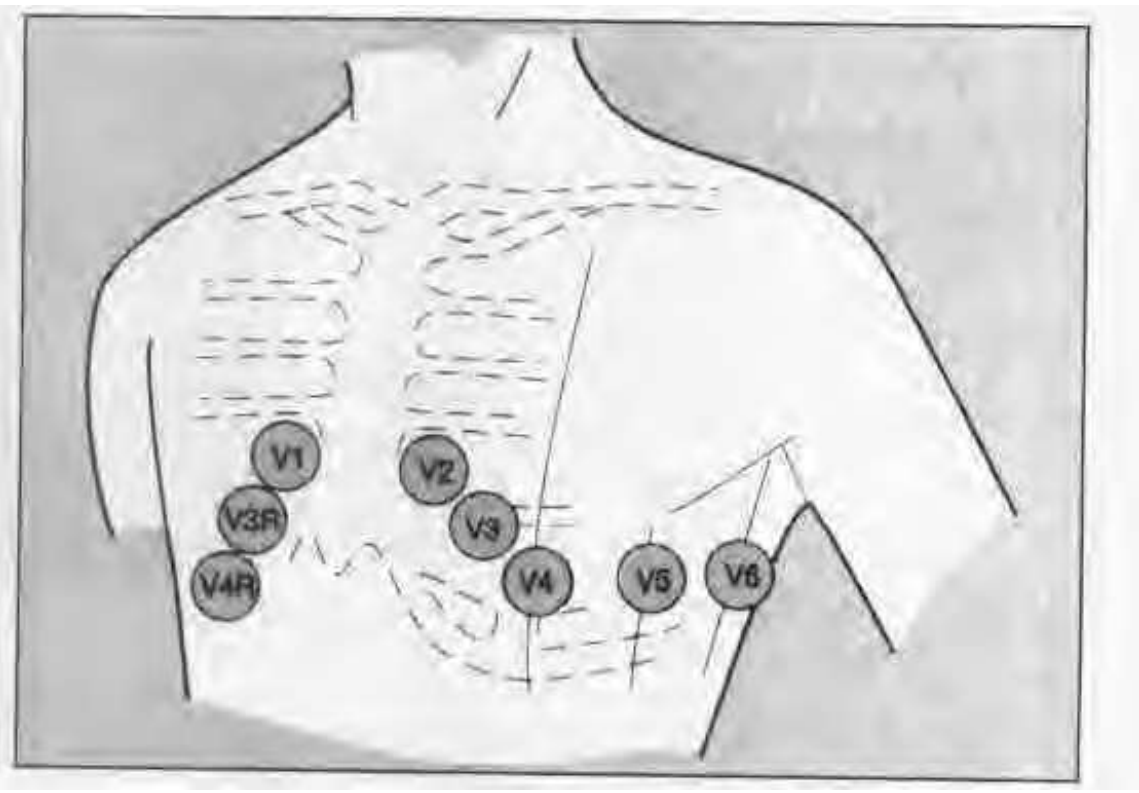


图 226-7 水平导联的电极放置部位。

得的：导联 V1，胸骨右缘第 4 肋间紧靠胸骨柄；导联 V2，胸骨左缘第 4 肋间紧靠胸骨柄；导联 V3，V2 与 V4 连线中点；导联 V4，第 5 肋间，左锁骨中线；导联 V5，腋前线，与 V4 同一水平；导联 V6，腋中线，与 V4、V5 同一水平。

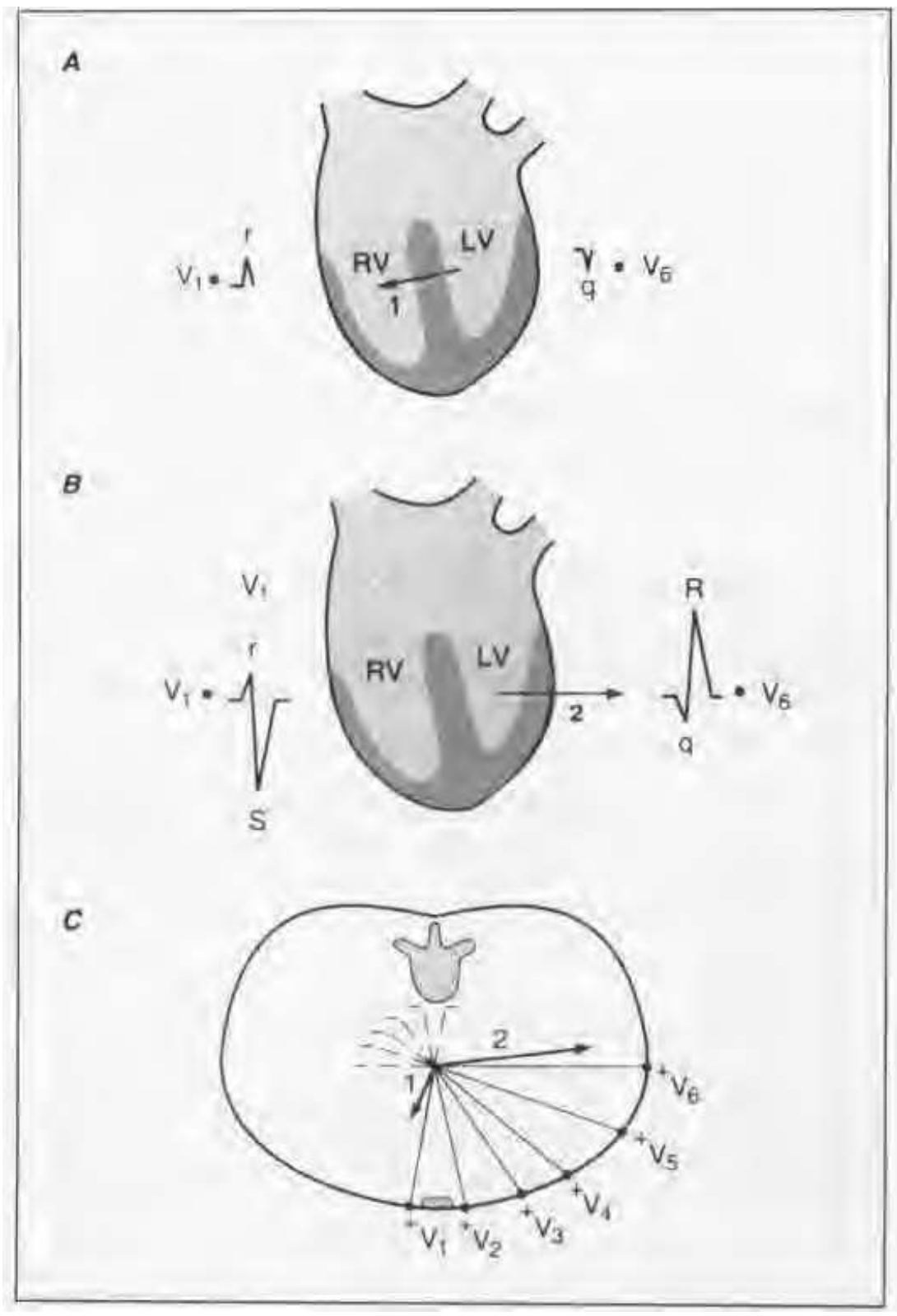


图 226-8 心室去极化可分为 2 个时相，每一时相用一矢量代表。

额面与水平面的导联共同为心脏电活动提供一个三维征象。每一个导联都可比作不同的摄像镜头角度，从不同的方位来"看"同一事件：心房与心室除极化与复极化。在一些特定的情况下有一些额外的导联可作为常规的 12 导联心电图的补充。例如，右前胸导联 V_3R，V_4R 等，对发现急性右室缺血的证据是有用的。食道导联可能揭示体表 ECG 不能发现的心房电活动。另外遥感记录器与动态 ECG（Holter）记录分别通常使用一个或 2 个改良的电极。心腔内 ECG 与电生理检查将在第 229 与 230 章讨论。

ECG 导联的设定，如果一个波的除极向某一导联的正极就记录到一个正向的偏折，如果一个波的除极向某一导联的负极就记录到一个负向的偏折。如果一个向量的平均方向是在某一导联轴的右方，将记录到双极波（正向与负向相等）。

正常心电图的产生

P 波 正常的心房除极向量方向向下并指向身体左侧，反映了除极从窦房节到右房继而到左心房壁的传播。因为这些向量指向 II 导联的正极与 AVR 导联的负极，正常的 P 波在 II 导联正向，AVR 导联负向。相反，来自任一心房下部或房室交界区域的异位起搏点可能产生逆向 P 波（II 导联负向，AVR 导联正向）。

QRS 波 正常心脏除极以一迅速、持续的前向波向前扩散。这种复合波可被分为两个主要的连续项，每一项可用平均向量代表。第一项是室间隔从左到右除极，第 2 项由大部分的右心室与左心室同步除极化形成；通常由更重要的左心室主导，因此第 2 向量指向左、后。因此右侧的胸前电极（V1）将记录一个双向的除极过程，即一个小的正向波（间隔 r 波），随后为一大的负向波（S 波）。左胸前导联，如 V6，将记录同一顺序、一个小的负向波（间隔 q 波），随后为一个相对较高的正向波（R 波）。从右到左，中胸导联表现为 R 波幅度的逐渐增加（正常 R 波演变）与 S 波幅度的逐渐降低。在 R 波与 S 波幅度大约相等的导联被称为变换区（常为 V3 或 V4）。

肢体导联的 QRS 形态在正常人之间变化很大，主要依据 QRS 电轴，它反映了 QRS 平均向量的变化，并影响额面 6 个导联，正常情况下，QRS 电轴在 $-30°$ ~ $100°$之间变化。电轴 < $-30°$为电轴左偏，电轴 > $100°$为电轴右偏。电轴左边可以是正常变异，但更常见于左心室肥厚，左前分支系统阻滞（左前分支阻滞或半阻滞），或下壁心肌梗死。电轴右偏也可见于正常变异（特别在儿童或年轻成人），在左右上肢导联接反的情况下更常见到，或者在右心室负荷过重（急性或慢性）、左心室侧壁心肌梗死、右位心、左侧气胸，或左后分支阻滞。

T 波与 U 波 正常情况下，T 波平均向量大致与 QRS 向量一致。由于除极化与复极化是相反的电活动过程，这种正常的 QRS-T 向量的一致性，提示通常复极必须从与除极相反的方向（如，从心室外膜到内膜）开始。通常 U 波小而圆形的波折（≤1mm）在 T 波后，通常与 T 波极性一致。U 波幅度异常增加最常见于药物（如：

奎尼丁，普鲁卡因酰胺，双异吡啶）或低血钾。很显著的U波是尖端扭转性室性心动过速易感性增加的标志。胸前导联的U波倒置是不正常的并且可能是心肌缺血的征象。

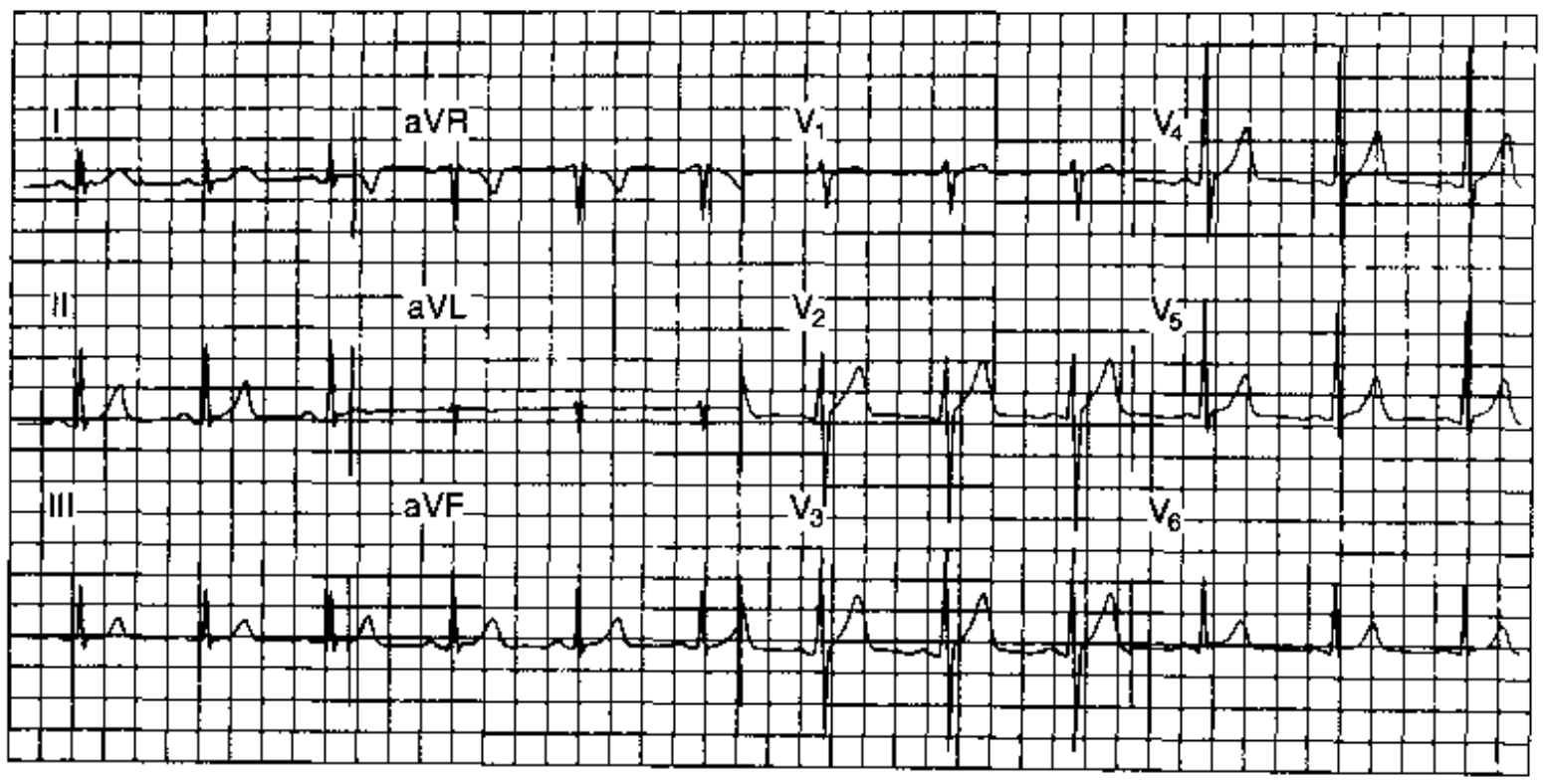


图 226-9 健康个体正常心电图。
窦性心律，75次/分。PR间期0.16秒；QRS波群（时程）0.08秒；QT间期0.36秒；平均QRS电轴约+70°。胸前导联显示正常R波移行，V3导R波与S波振幅相等。

主要心电图异常

心脏扩大和肥厚

右心房负荷过重（急性或慢性）可导致P波振幅增加（≥2.5mm）（图226-10）。左心房负荷过重的典型表现为V1导联P波双峰，增宽或不增宽（≥120ms），1个或多个肢体导联P波切迹（图226-10）。这一情况也可发生在左房传导延迟而无确定心房扩大的情况下，这就是一般所说的左心房异常。

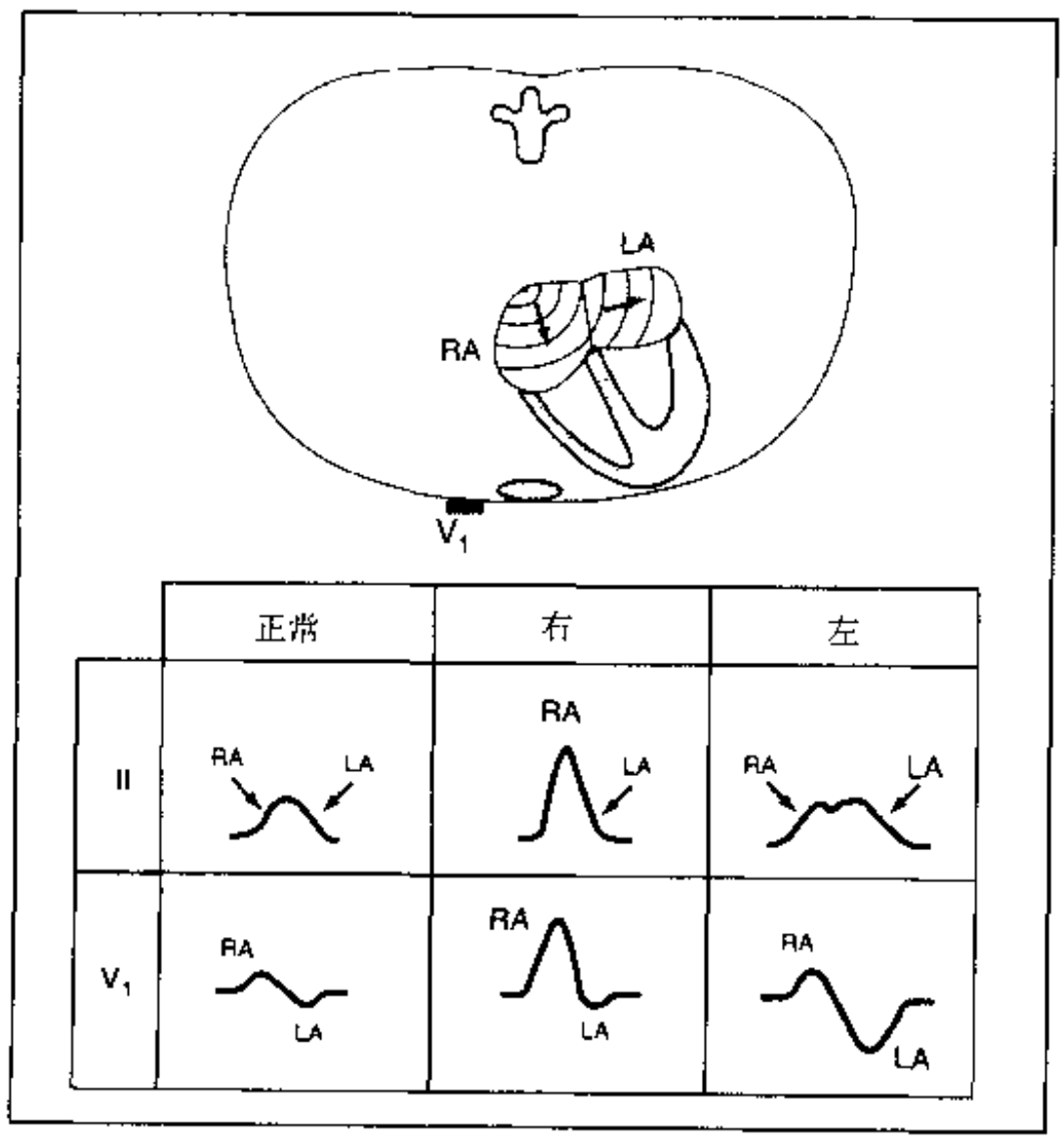


图 226-10 右心房（RA）负荷过重可能导致肢导或胸导P波高尖。左心房（LA）异常可能导致肢导P波增宽、有切迹；V1导P波双峰，主波方向向下，提示左心房除极延迟。

压力负荷过重（如肺动脉瓣硬化或肺动脉高压）导致右心室肥厚的特点是V1导R波相对高耸（≥S波），一般伴有电轴右偏（图226-11）；或者V1导或V3R导呈qR型。心包中位导联ST段压低和T波导致也很常见。这种所谓的心室过劳状态为肥厚心肌除极异常所致。伴有右室容量负荷过重的第二孔型房间隔缺损导致的右心室肥厚通常有不完全或完全右束支阻滞且QRS轴右倾的表现。

肺栓塞（第261章）导致的急性肺源性心脏病，其心电图可能正常或有多种异常表现。窦性心动过速是最常见的心律失常，尽管也可出现其他类型的心动过速，如房颤、房扑。QRS电轴可能右倾，有时呈现所谓的$S_1Q_3T_3$表现（Ⅰ导S波显著，Ⅲ导出现Q波，T波倒置）。基性右室扩张也可表现为V1-V4导R波移行不良且T波倒置（右室“过劳”），类似急性前壁心梗。也可表现为右束支传导阻滞。

阻塞性肺疾病（第237章）所致的慢性肺源性心脏病通常不出现上述右室肥厚的心电图表现。不是右胸导联R波高大，慢性肺疾病更为典型的表现是右胸至中胸导联R波较小（R波移行不良），部分原因是由于横膈和心脏向下移位。由于肺过度通气，肢导低电压十分常见。

以左胸导联R波高耸和右胸导联S波加深为基础已经提出了很多不同的左室肥厚（图226-11）的电压标准[如，SV1 +（RV5或RV6）≥35mm；或（RV5或RV6）≥25mm]。复极异常（ST段压低和T波倒置）也可见于R波为主的导联（左室“过劳”）。然而，胸前导联电压增

高可能是正常变异的一种表现。左室肥厚可能使肢导电压升高(如,RaVL≥11～13mm,RaVF≥20mm,$R_{I}+R_{III}$≥25mm),伴有或不伴有胸导电压升高。左房异常可能增加处于电压标准边界的左室肥厚的可能性。左室肥厚通常进展为完全或不完全性的左束支传导阻滞。在肥胖者和妇女中,左室肥厚的传统电压标准的敏感性可能下降。左室肥厚的心电图证据是包括猝死在内的心血管发病率和死亡率增加的主要无创标志。然而,由于其假阳性和假阴性结果,ECG 对诊断心房或心室扩大的价值有限,更详细的信息来自超声心动图(第 227 章)。

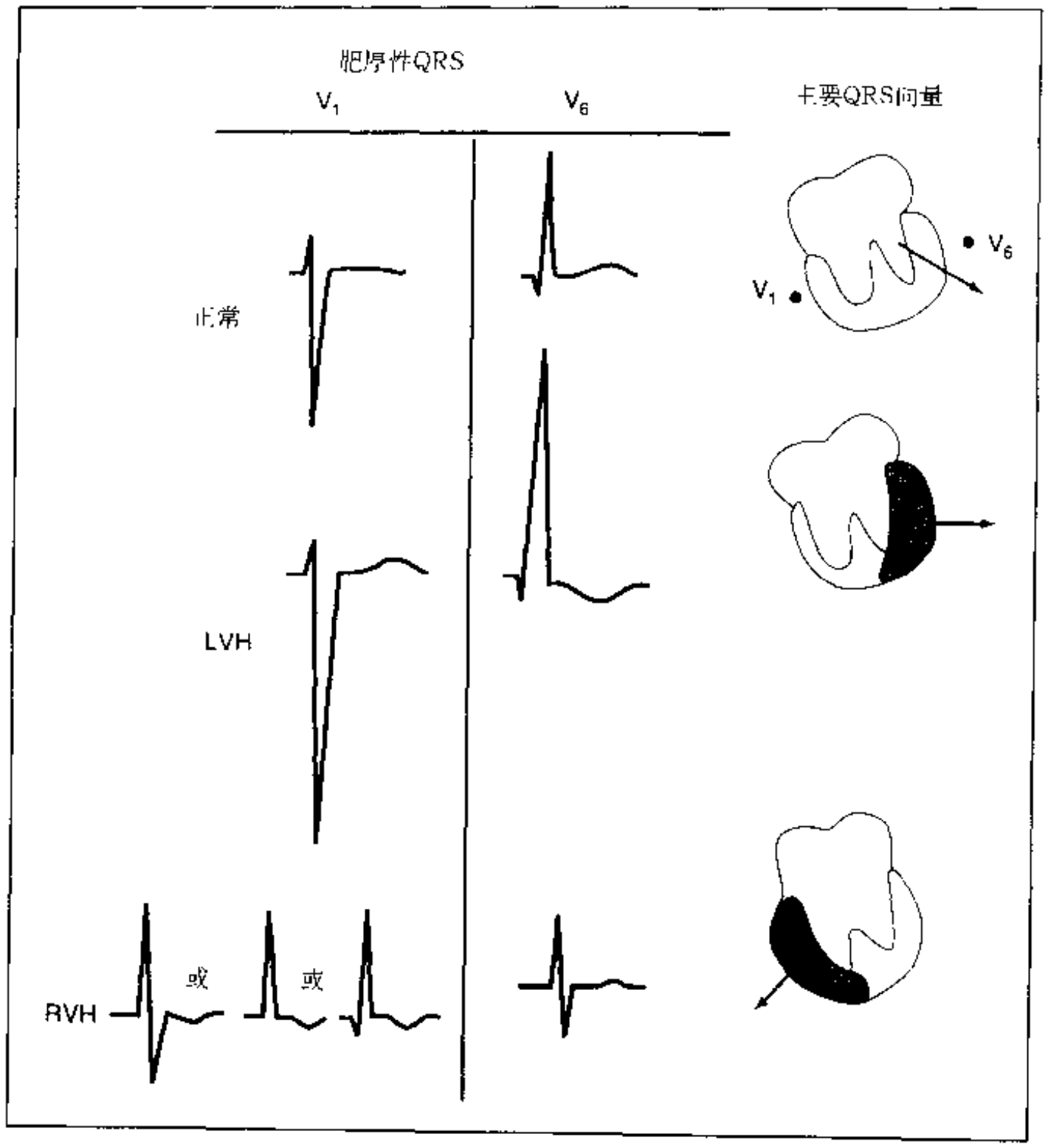


图 226-11 左心室肥厚(LVH)使指向左后的电力振幅增加。

此外,复极异常可能导致以 R 波为主的导联 ST 段压低和 T 波倒置("过劳"状态)。右心室肥厚(RVH)可能使 QRS 轴右偏;这种作用通常表现为 V1 导 R、RS、qR 型。右胸导联可能出现 T 波倒置("过劳"状态)。

束支阻滞

左、右束支系统固有的传导损害(室内传导障碍)导致 QRS 间期延长。完全束支传导阻滞的 QRS 间期≥120ms;不完全束支传导阻滞的 QRS 波群的时间在 100ms 至 120ms 之间。QRS 向量通常指向去极化延迟的心肌范围(图 226-12)。因此,右束支阻滞时终末 QRS 向量指向前右(典型者 V1 导呈 rSR'型,V6 导呈 qRS 型)。左束支传导阻滞时心室除极的早期和晚期受到影响。主要 QRS 向量指向左后。此外,原来从左至右的室间隔激活也因室间隔去极化变为从右至左而被打破。结果,左束支阻滞使 V1 导负向占优(QS),V6 导完全正向(R)。绝大多数右室起搏患者可在尖锐的起波信号后看到与左束支阻滞相同的波形,因为这类患者的左室激动相对延迟。

多种情况下可能出现束支传导阻滞。在无器质性心脏病的患者中,右束支阻滞比左束支阻滞更为常见。右束支阻滞也可出现在先天性(如,房间隔缺损)或获得性心脏病(如,瓣膜病、缺血性心脏病)中。左束支阻滞常是以下四种情况之一的表现:缺血性心脏病、长期高血压、严重的主动脉瓣膜病和心肌病。束支传导阻滞可以是长期的或间断的。束支阻滞可能与心率相关,如其常于心率超过某个标准值时发生。

继发于人工起搏的束支阻滞和除极异常不仅影响心室除极(QRS),而且具有特征性的继发性复极(ST-T)异常。束支阻滞时,T 波与 QRS 终末方向极性相反(图 226-12)。这种不一致的 QRS-T 波向量是由继发于除极化改变的复极顺序改变所致。与之相反。原发性复极异常取决于 QRS 的变化,以及与心肌本身电特性的改变有关(如,静息电位和动作电位时程的改变),而不是仅改变复极的顺序。缺血、电解质失衡和洋地黄等药物均可导致这种原发 ST-T 改变。原发和继发的 T 波改变可能共存。例如,左束支阻滞时右胸导联 T 波倒置或右束支阻滞时左胸导联 T 波倒置可能是缺血及其他异常存在的重要标志。

左束支系统部分阻滞("半阻滞")(左前或左后分支阻滞)一般不会使 QRS 波群时间延长,而是表现为使 QRS 电轴转位(分别左倾或右倾)。左右束支系统可发生

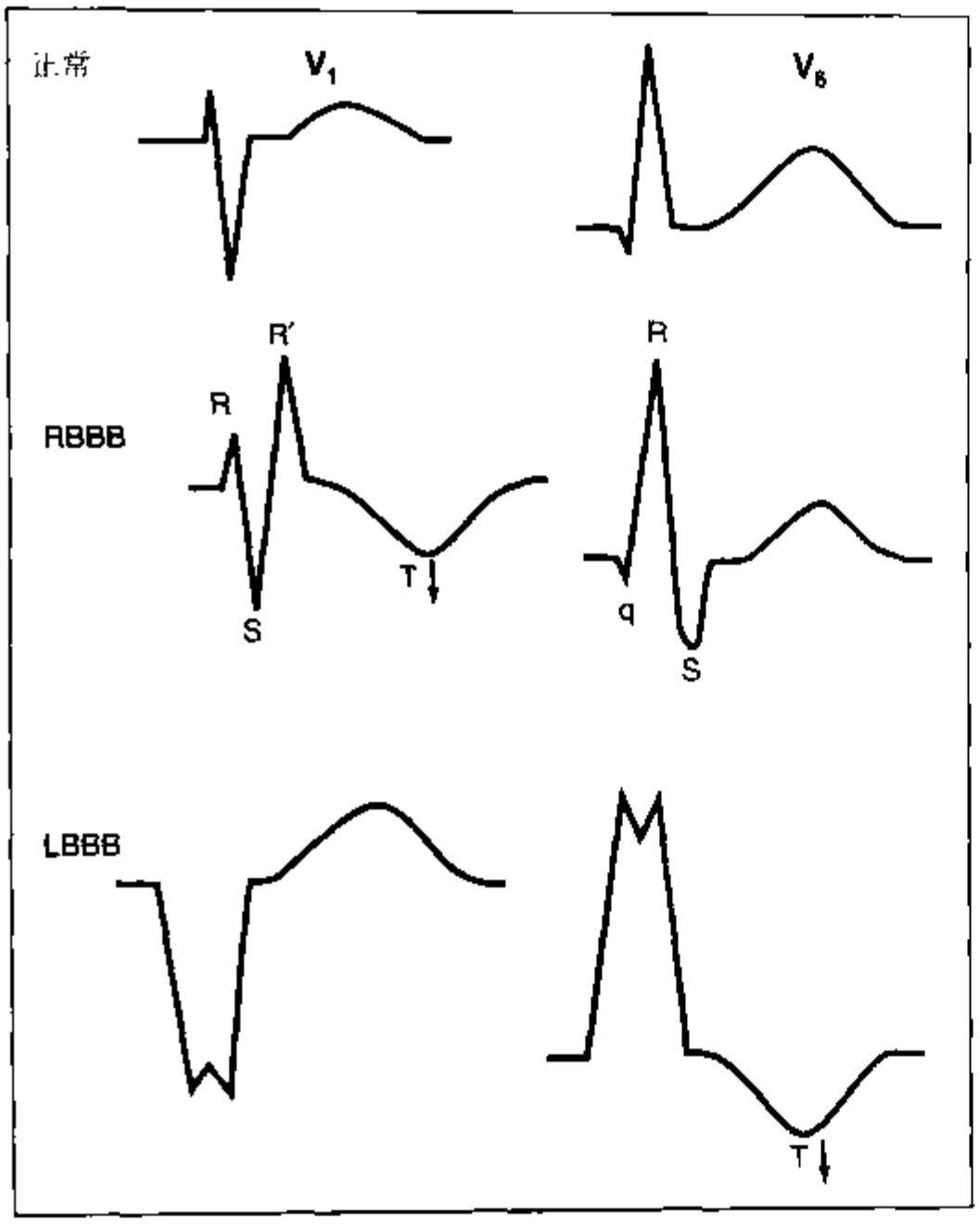


图226-12 V_1 和 V_6 导联左束支阻滞和右束支阻滞的典型QRS-T改变与正常者的对照。

注意箭头所示右束支阻滞的 rSR' 波群与继发的 T 波倒置，以及左束支阻滞的宽 R 波和继发的 T 波倒置。

更为复杂的分支或束支阻滞。如双支阻滞包括右束支和左后分支，右束支和左前分支以及完全左束支阻滞。无症状的长期双束支阻滞患者发展为高度 AV 传导阻滞的风险相对较低。与之相反，急性前壁心梗后新出现的双支传导阻滞发展为完全心脏阻滞的风险很大。左

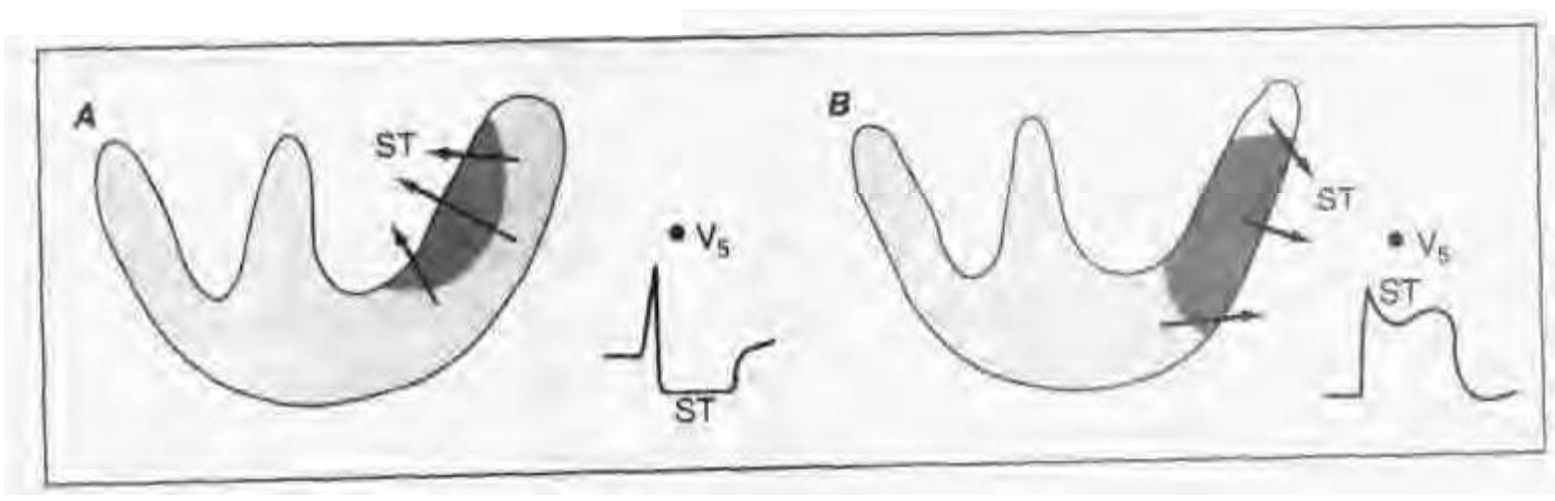


图 226-13 急性缺血引起了损伤电流。

A 图示显著的心内膜下缺血，产生的 ST 向量指向受累心室内层和心室腔，心电图导联记录到 ST 段的压低。B 图示缺血累及心室外层(透壁性或心外膜下损伤)，ST 向量指向外面，心电图导联记录到 ST 段的抬高。

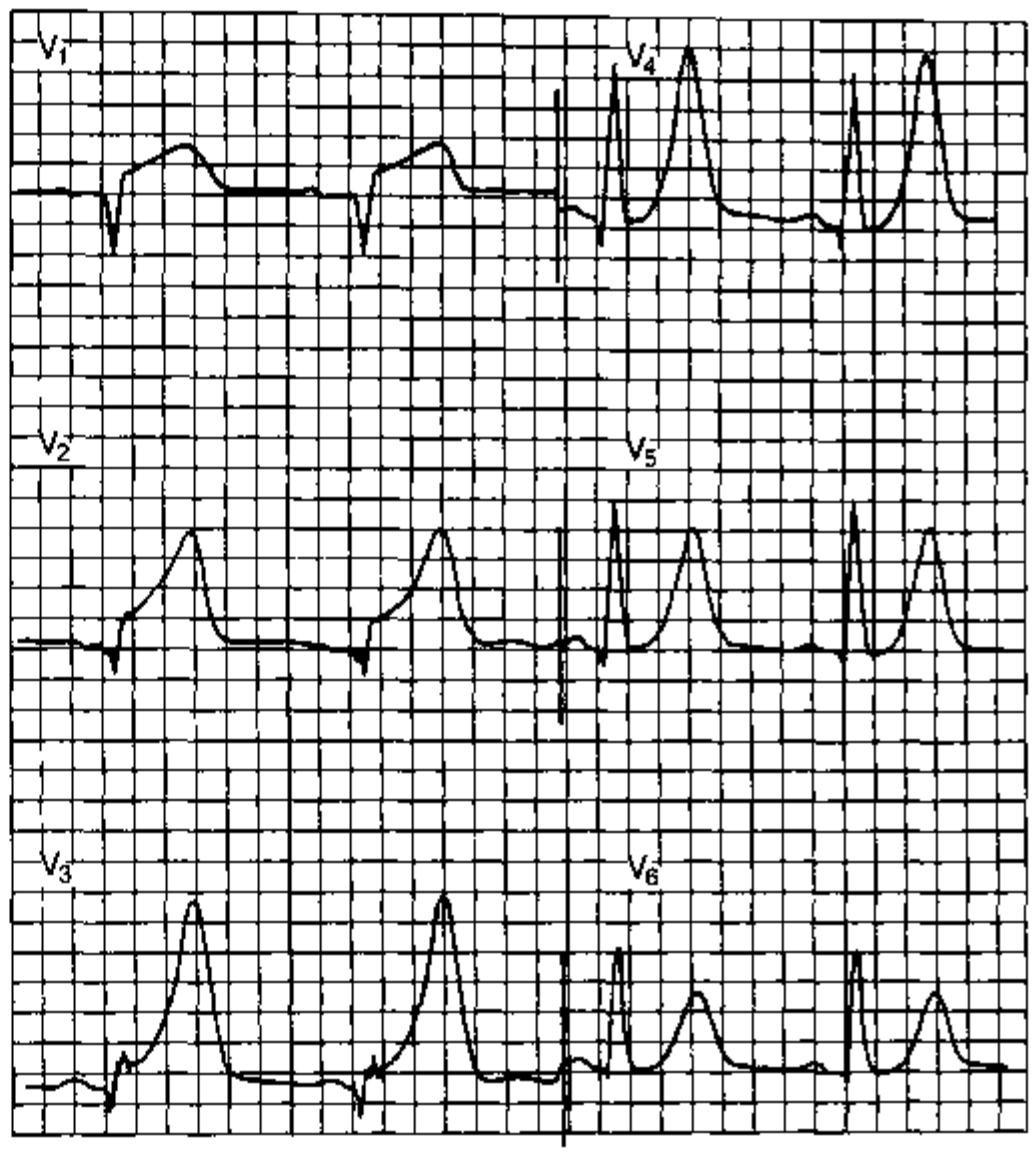


图 226-14 前间隔心肌梗死的超急性期。

注意 T 波高尖(V_1 和 V_2)伴 ST 段抬高和 Q 波(V_1～V_3)

右束支阻滞的交替是三支传导阻滞的标志。然而，存在 PR 间期延长和双支传导阻滞并不一定就是三支阻滞，因为房室结疾病合并双支传导阻滞也可表现为这种形式。减慢心室传导的外源性因素(毒性因素)也可以导致室内传导阻滞，特别是高钾血症或药物(I 类抗心律失常药、三环类抗抑郁药、酚噻嗪)

QRS 波群时间延长并不一定就是传导延迟，也可能是心室经旁道预激的结果，如在 WPW 综合征(第 230 章)和相关疾病中。诊断 WPW 的三联症为宽 QRS 波群、PR 间期相对缩短和 QRS 起始部模糊(delta 波)，后者是由于心室肌异常激活所致。旁道的存在使之易发生折返性室上性心动过速(第 230 章)。

心肌缺血与梗死

(也见于第 243 章)

心电图是诊断急性和慢性缺血性心脏病的基础。心电图表现决定于许多重要因素：病程特点(可逆性即缺血与不可逆性即梗死)、病程

(急性与慢性)、程度(透壁性与心内膜下)、位置(前壁与下后壁)以及伴随的基础疾病(心室肥厚、传导异常)。

缺血对心肌细胞电特性的影响呈复杂的时间依赖性。严重的急性缺血能降低静息膜电位，缩短动作电位时程。以上变化在正常和缺血区产生电压梯度，因此电流就流过这些区域。这些所谓的损伤电流在体表心电图上表现为 ST 段的偏移(图 226-13)。如果急性缺血是透壁性的，则 ST 向量偏向外层(心外膜)，使缺血区的 ST 段抬高，有时在缺血的极早期可产生高的正向 T 波，称为超急性期 T 波。因为缺血常局限于心内膜下，所以 ST 向量向心内膜下和心室腔偏移，相应导联(心前导联)ST 段压低(aVR 导联 ST 段抬高)。许多因素影响急性缺血时 ST 段偏移的幅度。多个导联 ST 段的抬高或压低常提示非常严重的缺血。从临床角度看，把急性心肌梗死分为 ST 段抬高性和非 ST 抬高性心肌梗死很有用，因为只有前者才需要急性再灌注治疗(第 243 章)。

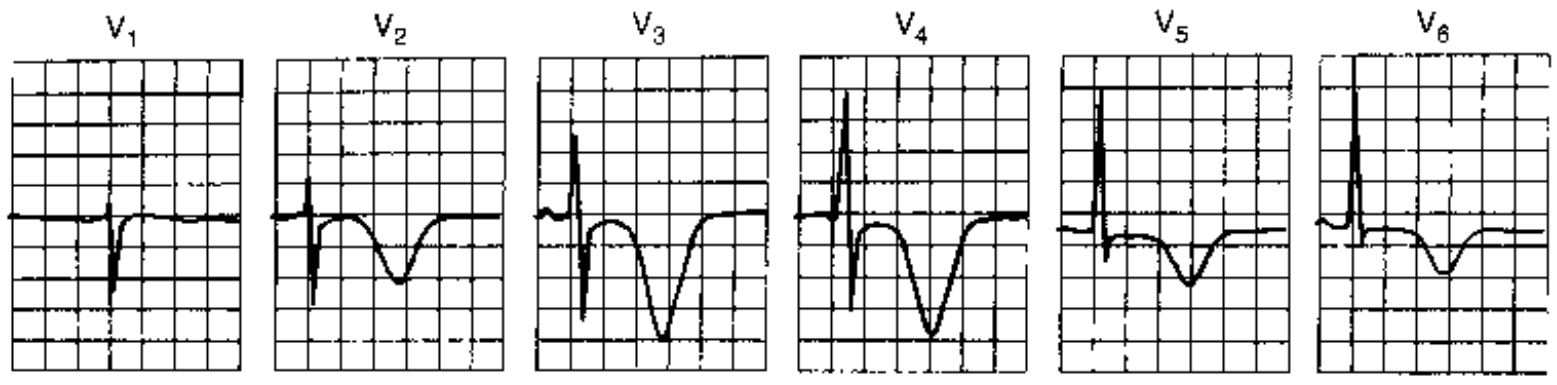


图 226-15 严重前壁缺血(伴或不伴心肌梗死)可产生心前导联显著的 T 波倒置。
这种变化常伴随左前降支的高度狭窄。

心电图在 ST 段抬高中的定位作用优于在非 ST 段抬高中的作用。例如，急性前壁透壁性心肌梗死表现为一个或多个心前导联($V_1 \sim V_6$)、Ⅰ、aVL 导联的 ST 段抬高和 T 波增高(图 226-14)。前间隔缺血在 $V_1 \sim V_3$ 导联产生上述变化，心尖或侧壁缺血则表现在 $V_4 \sim V_6$ 导联。下壁透壁性缺血表现在Ⅱ、Ⅲ和 aVF 导联，后壁缺血则间接反映为对应的 $V_1 \sim V_3$ 导联 ST 段压低。下壁心肌梗死时可见这些对应导联的 ST 段显著压低，尤其是后壁或侧壁延展时。右室缺血常在右侧胸导联(图 226-7)产生 ST 段抬高。缺血性 ST 段抬高是急性心肌梗死极早期的表现，在随后的数小时至数天内继之以相同导联的 T 波倒置和 Q 波出现(慢性缺血的 T 波倒置与

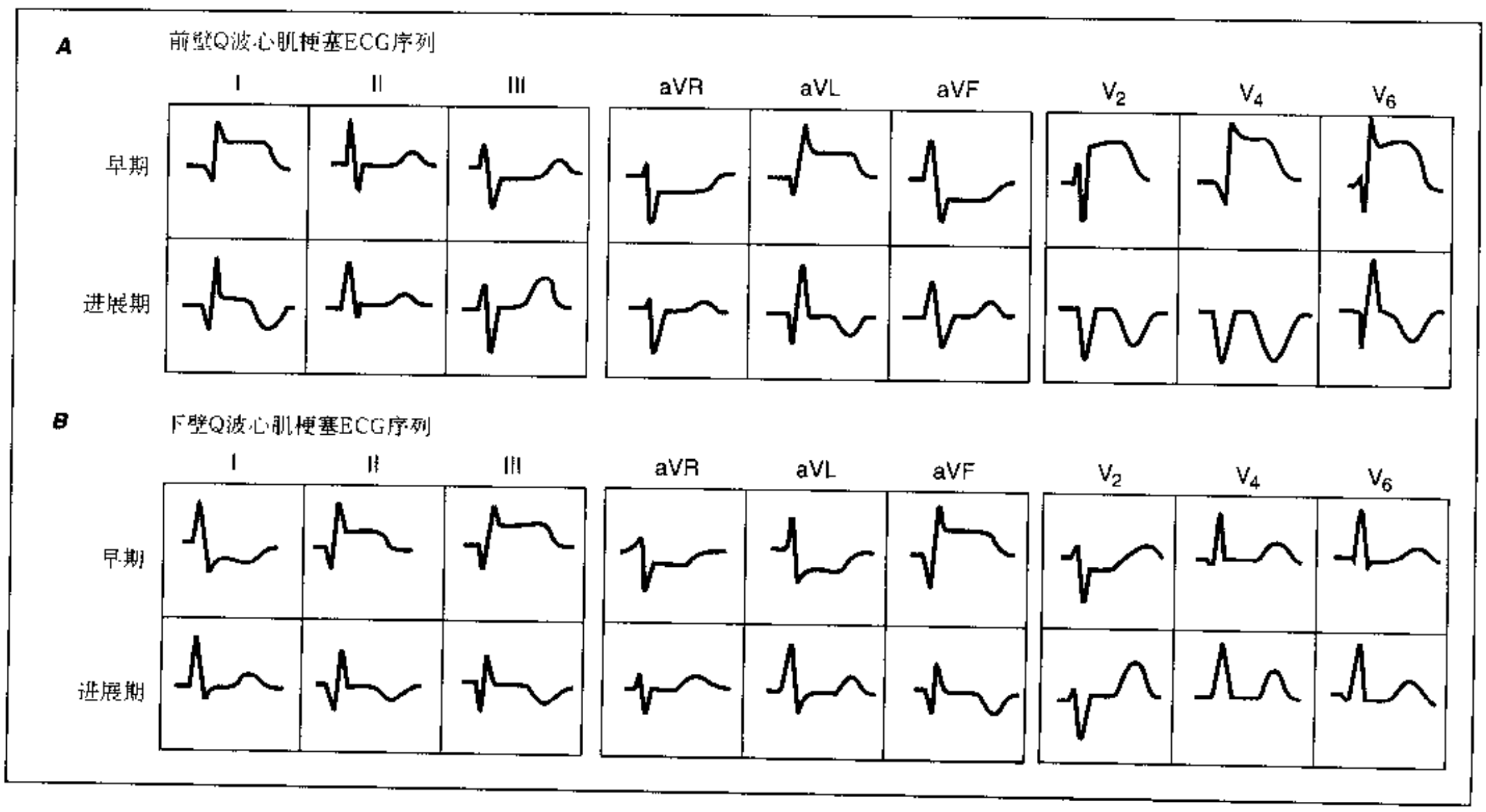


图 226-16 急性前壁(A)和急性下壁(B)Q 波性心肌梗死的去极化和复极化演变。
前壁心肌梗死时Ⅰ、aVL 导联和心前导联的 ST 段抬高，可伴随Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联的对应性 ST 段压低。相反，急性下壁(或后壁)心肌梗死可伴随 $V_1 \sim V_4$ 导联的对应性 ST 段压低。

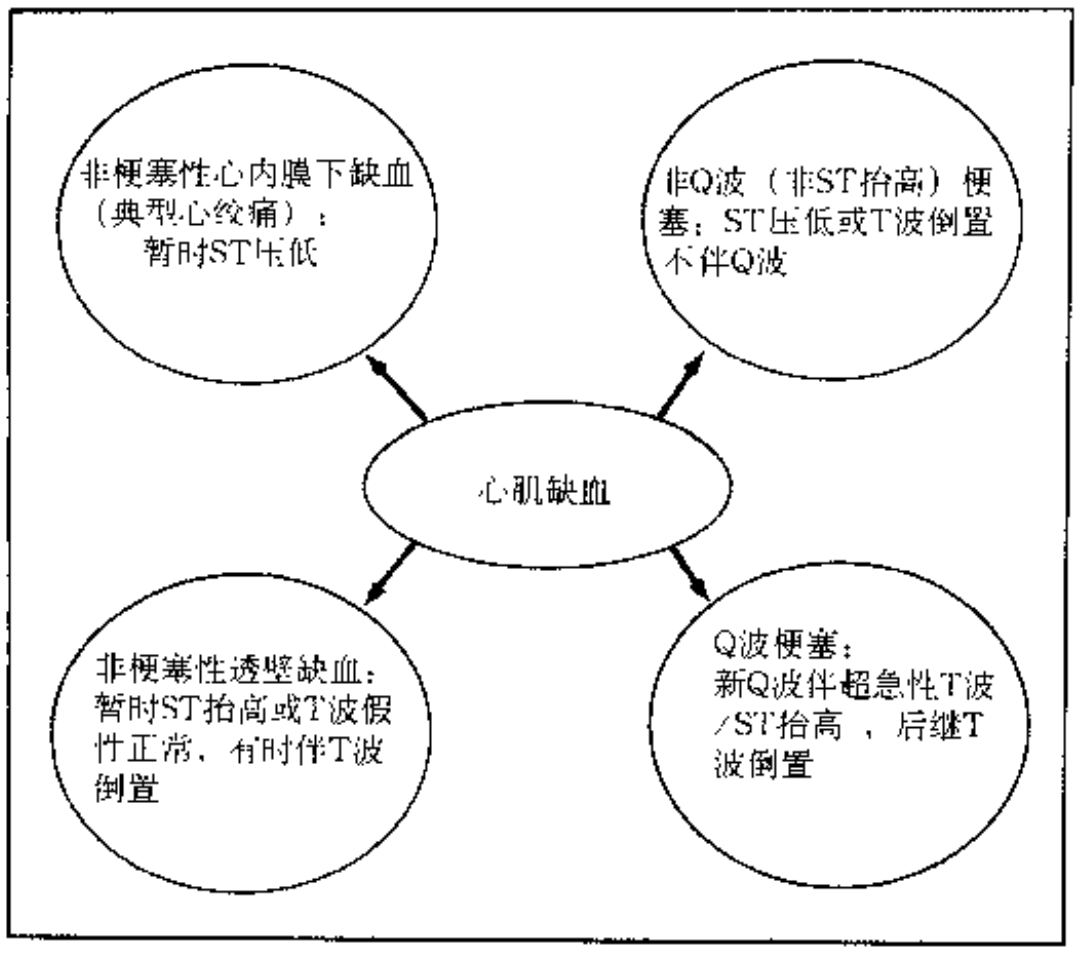


图 226-17 急性心肌缺血的心电图变化类型。

心电图可以正常或非特异性改变。而且，这些变化并不互相排斥。比如，一个非 ST 段抬高的心梗可以发展为 Q 波心梗，ST 段抬高的心梗也可以发展为非 Q 波心梗，或者 Q 波心梗后出现 ST 压低的 T 波倒置。

复极延长有关，常伴随 QT 间期延长）。可逆性透壁性缺血如冠状动脉痉挛引起者（Prinzmetal 变异性心绞痛）可引起一过性 ST 段抬高而无 Q 波形成。抬高的 ST 段可在数分钟内完全消失或继之以持续数小时至数天的 T 波倒置，这取决于缺血的严重程度和持续时间。若缺血性胸痛患者多个心前导联（$V_1 \sim V_4$）的 T 波倒置很深，伴或不伴心肌酶的抬高，常提示冠状动脉左前降支严重病变（图 226-15）。相反，平时心电图 T 波倒置的患者发作急性透壁性缺血时，T 波可能正常化（假性正常化）。

心肌梗死时去极化（QRS）的变化常伴随复极化（ST-T）的异常。足量的心肌坏死可使前壁或下壁导联的 R 波幅度降低或产生明显异常的 Q 波（图 226-16）。以往认为，异常 Q 波是透壁性心肌梗死的标志，心内膜下心肌梗死不产生 Q 波。但是，对心电图和病理相关性的仔细研究表明，透壁性心肌梗死可不产生 Q 波，而心内膜下（非透壁性）心肌梗死有时也可产生 Q 波。因此，用“Q 波性”和“非 Q 波性”来对心肌梗死进行分类更合理。缺血性心脏病主要的急性心电图变化见图 226-17。后壁或侧壁心肌梗死时去极化力量的丧失使得 V_1 和 V_2 导联的 R 波幅度对应性增高，而常规导联没有具诊断意义的 Q 波。心房梗死时可见心房损伤电流产生的 PR 段偏移、P 波形态变化或房性心律失常。心肌梗死后数周至数月，这些心电图变化可仍然存在或逐渐消失。Q 波性心肌梗死后心电图完全正常者很少见，但也可见到，尤其梗死面积很小时。相反，Q 波性心肌梗死后数周或更长时间仍有 ST 段抬高，尽管不一定有明显的室壁瘤，但常伴随严重的室壁运动异常（无运动或反常运动区）。

缺血产生的心电图变化可自发发生，也可被许多运动实验（心电图负荷实验）诱发（第 244 章）。严重缺血性心脏病的患者进行运动实验很可能诱发心内膜下缺血的症状（多个导联 ST 段水平或下斜形压低）。运动时 ST 段抬高常见于 Q 波性心肌梗死后。这一复极化的变

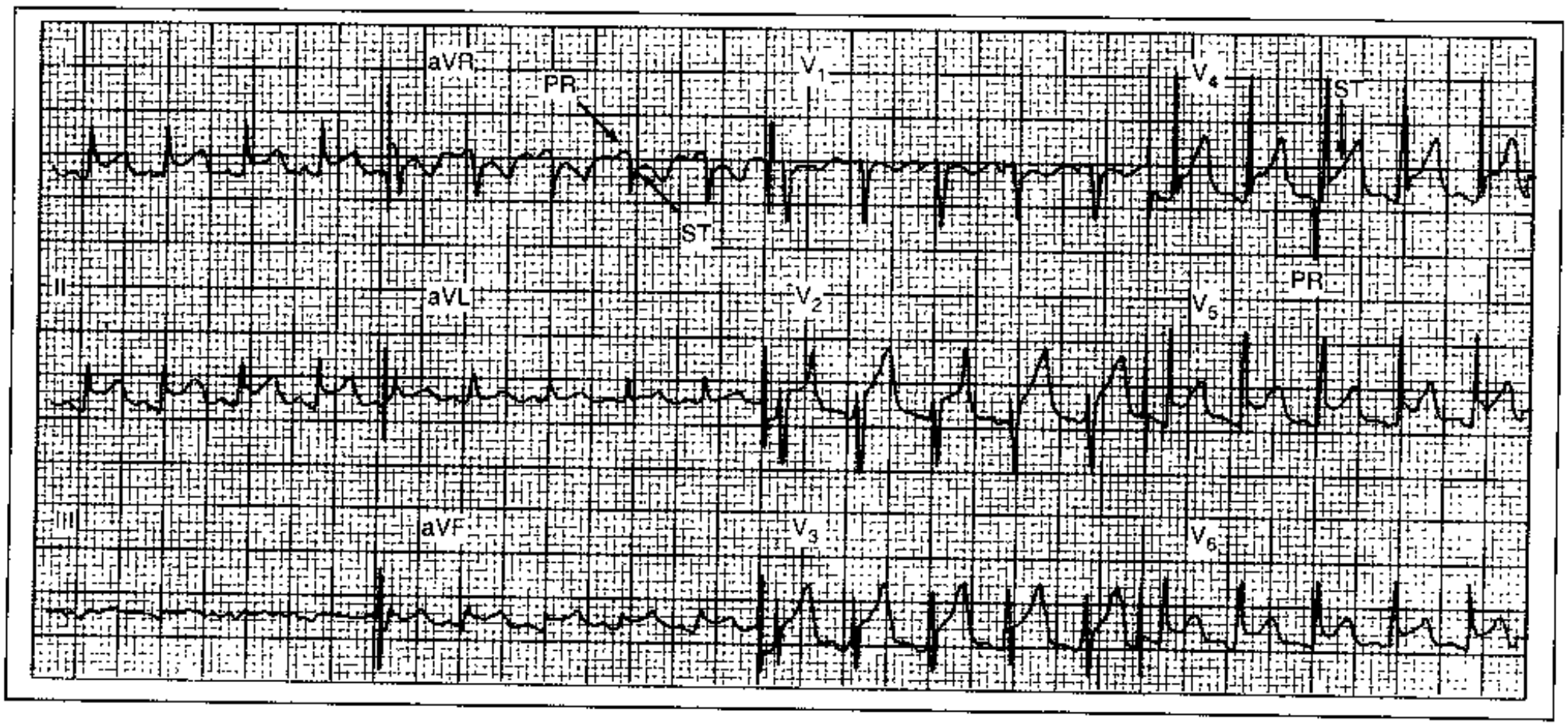


图 226-18 急性心包炎常产生 ST 段抬高（由于心室电流受损）。

快速起搏终止；剩余的病人需要进行心脏复律。诱发或终止单形性 VT 的能力，可评价药物和电生理治疗心律失常的效果。

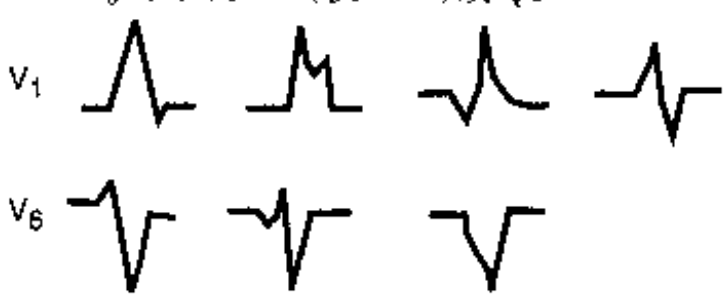
程序刺激终止 VT 的可重复性，使得对抗心动过速起搏器长期治疗发作性心律失常效果的评估成为可能。不幸的是，快速起搏，这种治疗的最有效手段，可能加速心律失常和/或导致 VF。因此，抗心动过速起搏只有包括除颤功能时才是可行的治疗手段。

表 230-5 宽 QRS 心动过速

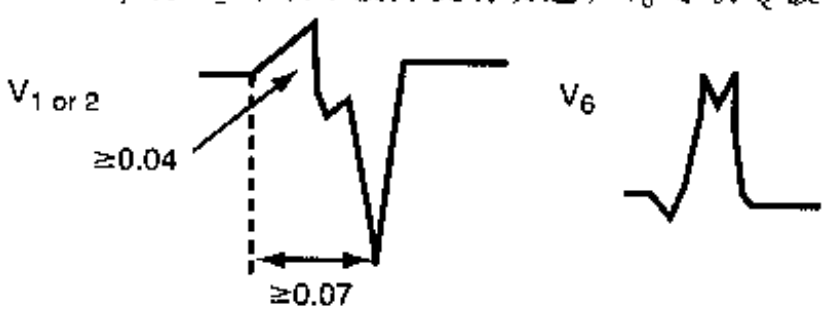
ECG 倾向于 VT 的标准

1. AV 分离
2. QRS 宽度：>0.14 秒伴 RBBB 形态
   >0.16 秒伴 LBBB 形态
3. QRS 电轴：LAD 伴 RBBB 形态
   极度 LAD 伴 LBBB 形态
4. 胸前导联 QRS 相一致
5. QRS 多形性

RBBB：V_1 导联呈单相或双相
V_6 导联为 RS（仅 LAD）或 QS



LBBB：V_1 导联宽的 R 波≥0.04 秒
QRS 起点在 S 尖端≥0.07 秒
V_1 或 V_2 导联 S 波降支有切迹，V_6 导联 Q 波。



临床特点 VT 所致的症状取决于心室率、心动过速持续时间和存在基础心脏疾病及其程度。当心动过速时心率很快且与严重的心肌功能不全、脑血管病相关时，常出现低血压和晕厥。然而，血流动力学稳定不能除外 VT。快的心室率，心房对心室充盈作用的缺如，以及异常心室激动顺序都是 VT 时心输出量减少的重要因素。

VT 的预后取决于基础疾病的情况。如果急性心梗后 6 周内出现持续性室速，预后较差，一年死亡率 75%。心梗后发生非持续性室速患者死亡的风险是没有心律失常对照组的 3 倍。然而，非持续性心动过速和随后猝死的因果关系尚未评估。没有心脏疾病的单形性室速患者的预后较好，发生猝死的风险非常低。

治疗： 在治疗开始之前应考虑治疗每种特殊类型 VT 的风险-效益比。因为预防性应用抗心律失常药可能导致或使原心律失常恶化，因此这一点十分重要。一般来讲，没有基础心脏病的 VT 患者的病程良好；无症状的非持续性 VT 患者不需治疗，因为他们的预后不受影响。先天性长 QT 综合征的患者除外，这些病人如果不进行治疗，可出现反复发作的多形性 VT，且因猝死而导致的死亡率较高。没有心脏病的持续 VT 患者通常需要治疗，因为心律失常可以导致临床症状。β 受体阻滞剂、维拉帕米、IA、IC、或 III 类抗心律失常药、氨力农均对其有效。对于有基础心脏病的 VT 患者，如果存在明显的血流动力学损害，或存在缺血、充血性心力衰竭或中枢神经系统低灌注，应立即直流电复律迅速终止心律失常（见下）。如果有基础心脏病的患者能够很好地耐受 VT，可试用药物治疗。普鲁卡因胺可能是紧急治疗的最有效的药物。它可能终止或不能终止心动过速，但几乎对所有病人都能减慢心率。对于药物未能终止心律失常的稳定患者，可经静脉插入起搏导管至右室心尖部，超速起搏终止心动过速。

程序刺激可能是预防复发、持续 VT 可选择的最有效的手段。在证明无抗心律失常治疗的情况下心动过速可以再次被诱发之后，可以连续对药物进行研究，并且可以选择能够预防心动过速诱发的药物；如果药物治疗后应用一个完整的刺激方案，超过 80% 的患者能够长期（>2 年）成功地预防心律失常。不能坚持治疗会导致心律失常复发，通常是由于没有将程序刺激作为评估药物有效性评估的方法。实验室证明有效的药物水平需要长期维持。不幸的是，对可诱导的 VT 的仅为 50% 可预防。尽管一些人推荐应用 Holter 检测指导治疗，但其意义不大。

抗心动过速起搏器是终止心动过速的一种方法自动抗心动过速起搏器不能单独应用，因为在 VT 期间起搏可能加速心动过速，使稳定的心律失常变为不稳定而导致严重的血流动力学障碍。然而，同时应用 ICD（见下文）与抗心动过速起搏能够终止不稳定心律失常。

心内导管和术中标测使终止 VT 的外科技术得到发展。激动标测技术能够定位心律失常的起源部位。在可进行专业标测的中心，手术能够成功地治愈绝大多数已标测患者心动过速。尽管多数有缺血性心脏病和 VT 的患者存在明显的左室功能损害和多支冠状动脉病变，手术死亡率为 8%～15%。术后随访，>90% 的幸存者不应用（2/3 患者）或应用（1/3 患者）原来无效的抗心律失常药控制心律失常。随着射频技术的发展和定

位 VT 起源标测技术的改进，在入选病人中，射频消融已成为一种有效的治疗手段。在技术熟练的中心，入选病人的治愈率接近 75%。

特殊类型的 VT

尖端扭转型室性心动过速(图 230-13)的特点是 QRS 波群形态多样，振幅和周期长度不断变化，并在基线周围振动。从定义上讲这种心律失常与 QT 延长有关，或者可能是电解质紊乱(特别是低钾血症和低镁血症)、应用多种抗心律失常药(特别是奎尼丁)、吩噻嗪、三环类抗抑郁药、液态蛋白饮食、颅内事件和心动过缓，特别是三度房室传导阻滞所致。它也可能是一种先天性异常，在年轻人表现为尖端扭转型室速(晕厥或猝死)。

心电图表现为多形性 VT 伴有明显的 QT 延长，常超过 0.60 秒。这些病人常发生与晕厥有关的非持续性多形性 VT，但他们可能发展为 VF 或猝死。

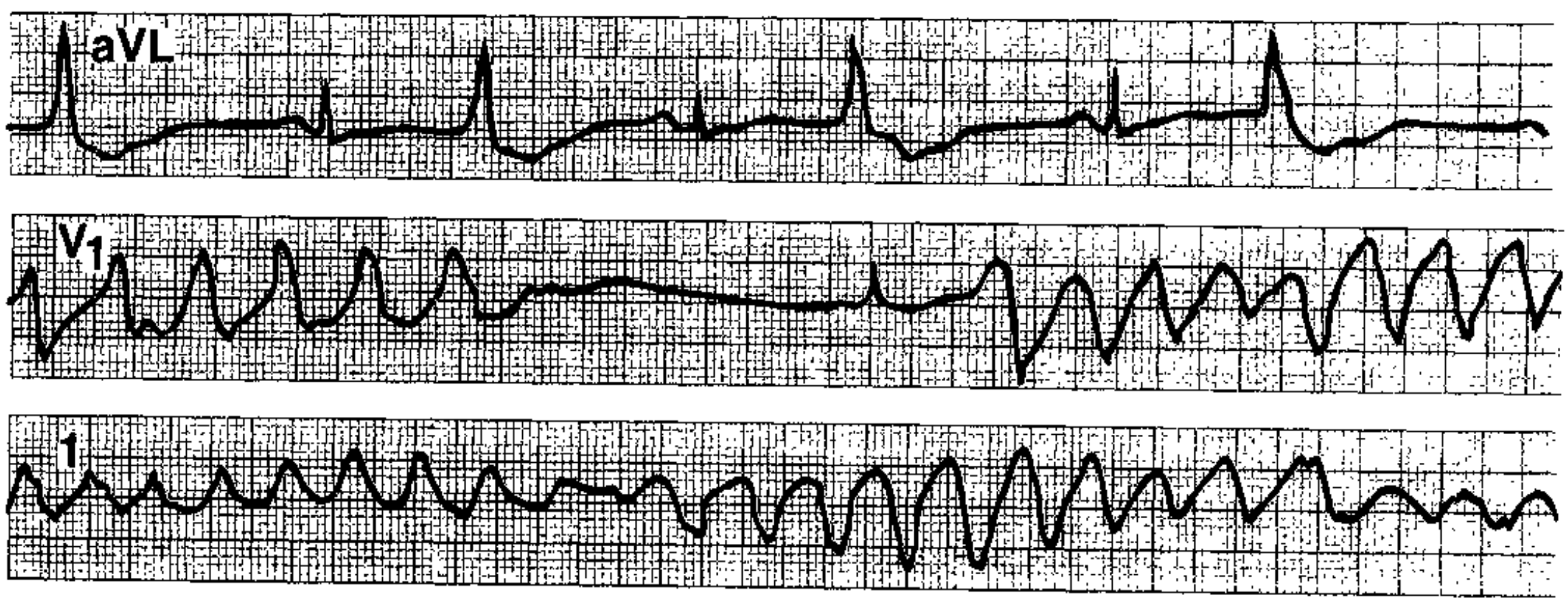


图 230-13 药物(丙吡胺)引起的尖端扭转型室速。多型性室速伴 Q-T 间期延长。

治疗应针对去除病因，即，纠正代谢异常并停用导致 QT 间期延长的药物。对于药物引起的尖断扭转型室速，心房或心室超速起搏以及补充镁剂对终止和预防心律失常有益。对于先天性长 QT 综合征患者，β 受体阻滞剂是唯一的治疗手段；能缩短 QT 间期的药物也可能有用(如苯妥英)。颈胸廓交感神经切除术被认为是治疗先天性长 QT 综合征的方法，但单独用此方法常无效。当 β 受体阻滞剂无效时，一些研究者联合应用起搏器、β 受体阻滞剂和交感神经切除术，但并不都有效且可导致 Horner 综合征。最近，选择有双腔起搏功能的 ICD 和 β 受体阻滞剂治疗复发患者。

缺血性心脏病患者发生由“R-on-T” VPC 诱发的多形性心动过速可能是由于折返所致，他们的治疗完全不同。这不是真正的尖端扭转型室速。在这些病例中，I 类或 III 类抗心律失常药可能有效，并且应用足量。然而，这些心律失常可能是由于急性严重缺血所致，可能仅对改善缺血有反应，通常是应用血管再成形术。

加速心室自主心律，也称为慢 VT，心率范围 60～120bpm，通常见于急性心梗，常发生在再灌注期。也可见于心脏手术后；心肌病患者、风湿热或洋地黄中毒；以及没有心脏病的患者中。心律失常通常短暂，很少引起明显的血流动力学障碍和症状。

这种心动过速很少需要治疗，仅在因房室分离导致血流动力学障碍、出现症状时考虑治疗。对于绝大多数病人阿托品能够加快窦性心律从而超速抑制心室率。

心室扑动和心室颤动

(图 230-14；也见第 39 章)

这种心律失常最常见于缺血性心脏病。也见于口服抗心律失常药，特别是那些导致 QT 间期延长和尖端扭转型室速的药物，严重低氧血症或缺血，以及 AF 且心室率快的 WPW 患者。VF 常常导致心脏停搏。这些心律失常发作后常出现意识丧失，如果不治疗则导致死亡。Holter 监测记录的心脏停搏提示有 3/4 的猝死是由 VT 或 VF 所致。

对于非缺血性 VF 的患者，发作常以一段由成对 VPC 所诱发的短而迅速的 VT 开始。然而，急性心梗或缺血患者中，VF 常由单个落在 T 波(易损期)上的室性早搏所激发，导致快速 VT 并转化为 VF(图 230-14)。

VF 发生时的临床状态十分重要，多数心梗后 48 小时内发生的原发性 VF 的患者预后较好，复发和猝死率非常低。但它们的短期死亡率可能轻度增加。相反，

与急性心梗无关的 VF 的患者在事件发生后 1 年内的死亡率为 20% ~ 30%。

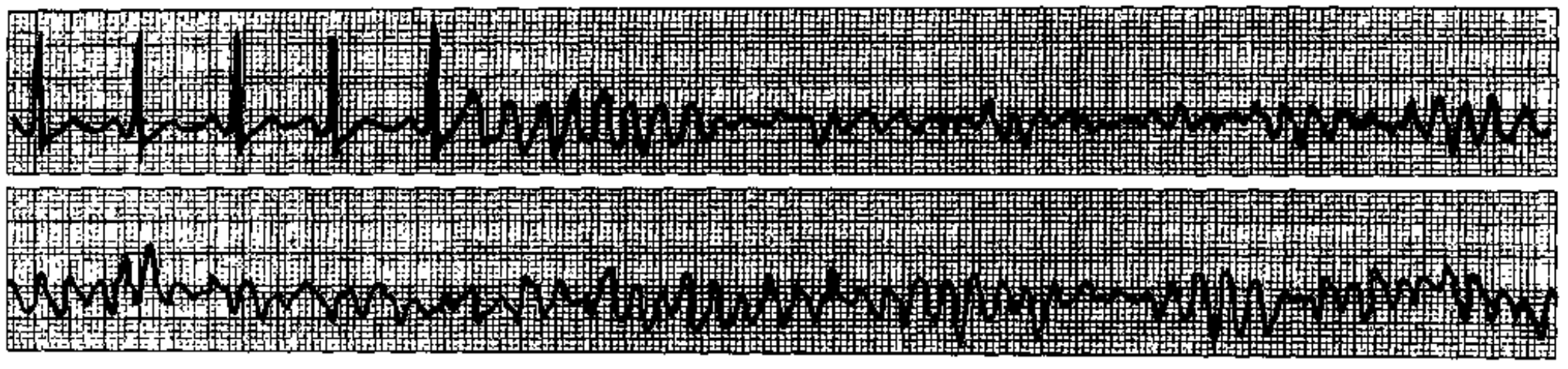


图 230-14 室颤，由过早的 VPC 诱发快速多型性室速，迅即转为室颤。

心室扑动通常有如正弦波，速率在 150 ~ 300 次/分之间。这种波形摆动使之不可能认定特殊的心律失常形态而与某些快速 VT 相鉴别。心室颤动则是粗糙的不规则波动，其振幅形态与速率多变(图 230-14)。电生理研究证实不管体表心电图的粗糙不规则波形是否明显，心室颤动往往起始于 VT，是后者最终进入折返的多个微小波失败而发生的快速反复波动的结果。

电生理研究对由心脏骤停复苏的病人有帮助。大约 70%有心肌梗死既往史的病人，其程控刺激能再诱发出持续性 VT。其中某些病人有可能行消融术，尤当 VT 可减慢并可加以标测者。最近几项二级试验证实病人予以 ICD 或胺碘酮治疗(表 230-6)，前者 3 年存活更好，但以 LVEF 分为 > 35%或 < 20%相比较，则生存相当。需进一步的亚组分析以明确哪些病人可因 ICD 而最大获益。

遗传 许多进展有助于识别对 VT 及 SCD 相关的综合征负责的基因。四个特例包括：先天性长 Q-T 综合征(LQTS)，梗阻性肥厚型心肌病(HOCM)(第 238 章)，致心律失常右室发育不良以及 Brugada 综合征。后者为最近发现的一种紊乱，其心电图表现为 V_{1-3}呈假性 RBBB 类型伴 ST 段抬高与终末 T 波倒置(图 230-15)。其临床表现为心脏结构正常但出现室颤。心脏钠通道突变(SCN5A)与此有关。同一基因亦对 LQTS 负责，但二种综合征突变不同。

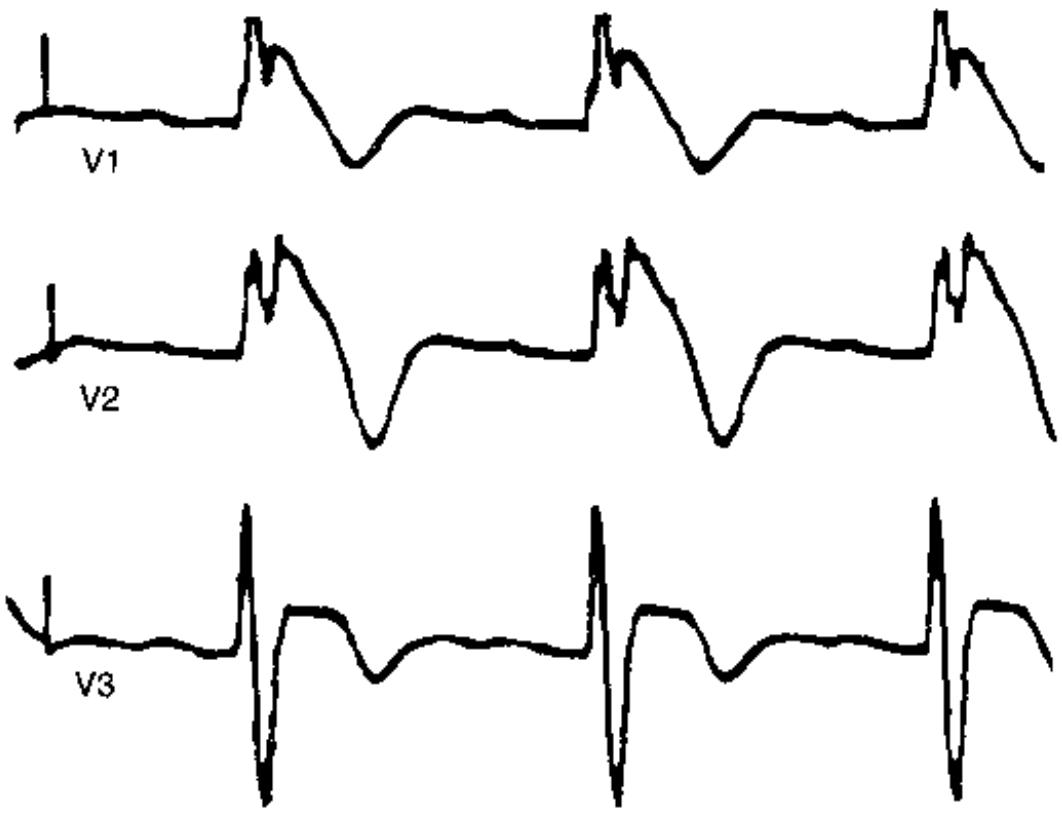


图 230-15 Brugada 综合征。
注意 S-T 抬高及 T 波倒置，在 V_{1-3}貌似 RBBB。

表 230-6 ICD 治疗试验与抗心律失常药物(AAD)：VT/VF 病人

	AVID	CIDS	CASH
设计	ICD 与胺碘酮(或甲磺胺心定)	ICD 与胺碘酮	ICD 与胺碘酮 美托洛尔 普罗帕酮
标本数	n = 1016 AAD = 509 ICD = 507	n = 659 胺碘酮 = 331 ICD = 328	n = 346 A = 92 M = 97 P = 58 ICD = 99
病人人选标准	Vf 存活者； VT 伴晕厥； VT 伴 EF < 40%	Vf 存活者 VT 伴晕厥 VT 伴 EF < 35% 及周期 < 40ms	Vf 存活者 (无 EF 条件)
病死率			
药物或对照	17.7% 25.3% 1 年 2 年	35.95 30% 3 年 3 年	19.6% 2 年
ICD	10.7% 18.4% 1 年 2 年	24.6% 25% 3 年 3 年	12.1% 2 年
病死率因 ICD 下降	39% 27% 1 年 2 年	31% 20% 3 年 3 年	37% 2 年

治疗

药物抗心律失常治疗 开始药物抗心律失常治疗前，必须纠正可能使心律失常恶化的因素，如一过性代谢异常、充血性心力衰竭或急性缺血；在一些病例这可能就足以控制心律失常。此外，必须考虑到药物治疗可能是心律失常发展的原因或恶化因素。必须认识到我们并不了解抗心律失常药物对快速心律失常自发的作用。在一些病例中，它们可能促进心律失常发作。

抗心律失常药主要用于三种情况：(1)终止急性心律失常；(2)预防心律失常复发；(3)预防致死性心律失

常的发生，已查知患者存在发生这种心律失常的风险但从未发生过。

目前应用的绝大多数抗心律失常药(表 230-4)的毒性/治疗比率相对较低；所有药物均有致心律失常作用(表 230-7)，且因此可能使已存在的心律失常恶化。目前应用的绝大多数抗心律失常药均可测定血药浓度。治疗和毒力水平仅可作为每个个体病人选择合适治疗剂量的粗略指导。在最后分析时，已知患者的治疗水平是能够控制心律失常的药物浓度，而毒力水平是发生不能控制的副作用的药物浓度。由于许多有害作用直接与药物浓度相关，因此应该选择能够获得有效抗心律失常效应的最小血药浓度。

表 230-7 常见抗心律失常药物的毒性

药物	非心律失常毒性	致心律失常毒性			
		TDP[a]	1:1 房扑	VT/VF	心动过缓
地高辛	食欲不振、恶心呕吐、视觉改变	房性心动过速，VT，房室传导阻滞，房性和室性过早除极；预激伴房颤或房扑时心室率加速			
奎尼丁	食欲不振、恶心呕吐、腹泻、金鸡纳中毒、耳鸣、听力和视觉改变、血小板减少、溶血性贫血、皮疹、增加地高辛浓度	2%	+ +	+ +	+
普鲁卡因胺	红斑狼疮样综合征、食欲减退、恶心	2%	+	+ +	+
丙吡胺	抗胆碱能样作用：口干、尿潴留、视觉损害(避免应用于闭角型青光眼)；便秘、充血性心力衰竭	2%	+	+ +	+
利多卡因	眩晕，意识障碍、谵语、癫痫发作、昏迷；肝衰、心衰使副作用增加	—	—	—	+[b]
美西律	共济失调、震颤、步态障碍、皮疹，呕吐	—	—	—	—
氟卡尼	头晕、恶心	少见	+ + +	+ +	+ +
普罗帕酮[c]	味觉障碍、支气管痉挛	少见	+ + +	+ +	+ +
胺碘酮	肺浸润和纤维化、药物性肝炎、甲亢或甲减、光过敏、外周神经病、震颤	少见	+ + +	+ + +	+ + +
索他洛尔	支气管痉挛	+ + +	+	+	+ + +

[a] TDP(尖端扭转型室速)通常发生在心率缓慢、QT 间期延长、低血钾或低血镁，以及房颤转化为窦性心律等情况。QT 间期延长和 TDP 不是药物剂量相关的现象。QT 间期延长是一种剂量相关的现象并且将在中毒浓度发生。应监测 QT 和 WRS 间期并减少时间期延长的药物剂量。

[b] 可能抑制窦房结功能不全患者的窦房结功能；可能抑制完全心脏传导阻滞患者的逃逸点。

[c] 避免在既往 MI 患者和左室功能不全患者中应用、与房室结阻滞药物联合应用以避免发生 1:1 房扑的风险。

注：VT/VF，室速/室颤

为了确定一名患者的治疗水平，必须有一个判断药物效用的标准。对于一名存在持续心律失常的患者，可根据经验给药直至心律失常得到抑制。如果可以确定可重复的诱发心律失常的因素，可在诱发试验过程中进行一系列的药物试验。不幸的是，大多数心律失常是散发的且无诱发因素，是不可预测的。在这些病例中，如果要知道对每种抗心律失常药的自发性心律失常的发生率，可能需要几个月来评估药物有效性。这种对药物有效性的评估可能对非致命性心律失常是足够的。然而，这种评估模式对可能导致血流动力学稳定性受损、晕厥或心脏骤停的心律失常是不充分的。在这类病例中，判断药物有效性的方法有两种。第一，在对照状态和给抗心律失常药后连续监测心电图，以确定每种药物对自发的房性和室性早搏的作用。这种方法预先假定造成持续心律失常的机制与导致局部过早去极化的原因相同(可能正确或不正确)，并且因此去除局部过早除极点即可预防持续性心律失常。这种方法有很多局限性。首先，患者自发早搏的频率通常多变，这可能干扰抗心律失常药的作用。其次，25%～30%的存在持续性室性心动过速如 VT、VF 的患者有少量早搏。最后，已在许多患者中证实同一种抗心律失常药物对自发早搏和持续性心律失常的作用不同。

另一种可以选择的方法是设定刺激。数目众多的研究已经证明临床上绝大多数室上速和室速可以复发，并可以安全地被这种技术终止。有关无心律失常药物的基线状态的研究已经初步完成。如果患者的临床心律失常可反复发作，那么各种抗心律失常药预防心律失常复发的能力可在静脉给药后活口服药达到稳态血药浓度后进行评估。这种方法假定：(1)诱发的和自发的心律失常是相同的；(2)预防心律失常诱发与预防自发性心动过速的给药方式相同。这一方法在多种 PSVT、VT 和 VF 患者中得到了验证。如果仔细操作，此项技术是安全的，其可能出现的并发症与经血管导管相同。设定刺激所致结果的适当解释取决于患者自发的心律

失常和其在电生理试验中诱发的心律失常的相互关系，包括心率和形态，以确定电生理试验中诱发的心律失常与患者自发的引起临床症状的心律失常相同。

抗心律失常药的分类 人们提出的抗心律失常药的分类有很多种；最常用的是 Vaughan-Williams 提出后修改的一种(表 230-2)。这种分类法以抗心律失常药对心脏细胞的(1)刺激电流(Na^+ 或 Ca^{2+})、(2)动作电位时程以及(3)自动节律性(4 期除极)的修改能力为基础。这些药物对局部心肌细胞的作用被认为可以解释药物的一些抗心律失常特性。因此 I 类和 IV 类抗心律失常药抑制刺激电流使传导速率减慢，并且可以阻断传导已经很缓慢的异常兴奋点的传导而终止心律失常。III 类抗心律失常药通过延长动作电位时程而达到抗心律失常作用。然而，这类药物有很多局限性。这些药物在体内的电生理作用与它们对局部细胞的作用不同。同样，对心率和纤维结构的作用未考虑在内。不是所有的药物(如，腺苷)适于这一类。最后，一些药物(如胺碘酮)显示出多类药物的特性。目前常用的抗心律失常药的用途、活性和毒性总结于表 230-4 和 230-7。

心动过速的电治疗 ***起搏器*** 心脏起搏可用于终止以及在某些患者中预防室上性和室性心律失常复发。因为许多快速心律失常是由折返机制所致的，冲动沿环路传递，一次适当时机的起搏冲动可以穿入并及早使部分环路去极化，使下一次循环波前落入其不应期，从而终止这一环路。起搏治疗心律失常常用于那些药物治疗无效或在心动过速中血流动力学维持稳定的患者。在埋植起搏器前，所有类型的起搏治疗均要求在电生理试验中重复证实其终止心律失常的有效性和可靠性。

起搏器的类型终止心律失常形式的选择取决于：(1)心动过速频率(心率 > 160bpm 者很少选用单独期前刺激)；(2)心律失常类型(房扑、VT 很少可被单独额外刺激终止)；以及(3)同期的药物治疗。

由于许多心动过速不能被单独期前刺激终止，起搏器被改进为允许产生多个额外刺激(短阵快速起搏)。目前，起搏器几乎专门用于室性心律失常，因为射频消融能够成功治疗室上性心律失常。

心脏起搏也用于预防室性心动过速。与 QT 间期延长和心动过缓(间断扭转性室速)相关的多形性 VT 最为需要预防。心房和/或心室起搏心率 90～120bpm 可使电逆转的均质性增加，并且明显减少心律失常复发倾向。

起搏器可以自给自足或通过外部射频源补充能量。自足型起搏器的功能可以是自动的(如，同时具有心律失常识别功能)，或可以被外部磁场激活。全自动系统的主要优势是不需要患者来识别心律失常以使之终止。体外激活系统的优势(现在已很少应用)包括：(1)错误感知导致的不必要治疗的风险减少，(2)开始监测的时机就是准备终止心律失常的时刻。如果起搏技术用于终止 VT，并使心律失常加速的风险增加，这种监测通常有所帮助。

起搏治疗的局限性主要与下列情况有关：(1)心律失常的特点经过一段时间后发生改变，使设定的起搏器参数不再能终止心动过速；(2)加速心动过速的风险，刺激心房发展为 AF，刺激心室发展为快速 VT 和 VF；(3)将室上性心动过速误识为室速并给予不必要的治疗，诱发 VT 或 VF。未来可以完成心脏复律和除颤功能的起搏器将增加起搏治疗心律失常的适应性(见下)。

心脏复律和除颤 电复律和除颤仍是最可靠的终止心律失常的方法。通过使全部或至少是大部分心肌同时去极化，放电可以终止折返性心律失常。体外复律是 2 块电极板放置在胸壁上，间距 12cm，紧贴胸壁，其中一块通常放置在胸骨右侧第 2 肋，另一块放置在左腋前线第 5 肋间。如果患者意识清楚，给予短效巴比妥酸盐作为麻醉剂或遗忘性药物，如地西泮、美达西泮，以预防患者的不适。同时需要一名能熟练保持气道通畅的人员。

除心室扑动和 VF 外所有心律失常均采用 QRS 波群同步放电，因为非同步放电可诱发 VF。所用能量的大小根据心动过速的类型而不同。除 AF 外，能量水平 25～50Ws 通常可以终止 SVT，而 AF 一般要求 ≥100Ws。要终止 VT，能量应 ≥100Ws。即便低于 25Ws 的能量也能成功终止心律失常，它也有诱发 VF 或 AF 的较高风险。想要终止 VF 至少需要 200Ws 的能量。如果第一次放电失败，所有的重复放电应使用除颤器所能达到的最大放电能量(320～400Ws)。

除颤是适应证取决于临床情况和患者的一般状态。任何导致低血压、心肌梗死或心力衰竭而需要迅速终止的心动过速(除窦性心动过速外)考虑应用体外除颤。药物治疗不能终止的心律失常也可通过电复律终止。复律后常见一过性心动过缓、室上性或室性易激惹，通常抗心律失常干预。

埋植型心脏复律除颤器 ICD 的发展使之能够迅速识别并终止致死性室性心律失常。这些设备可进行 < 1～40Ws 的放电，放电量可事先设定。目前应用的 ICD 具有抗心动过速起搏功能，因此 VT 可被识别并且不通过痛苦的放电即可终止。在这种装置中，高能放电用于低血压 VT、加速 VT 或设定时程内终止失败的 VT(图 230-16)。ICD 现可经静脉埋植，一些体积小到可以

运动 关于运动与体育锻炼的建议取决于运动种类的性质与先天性心脏病的种类及严重程度，先天性心脏病患者若有左室流出道梗阻或肺血管疾病，若从事轻到中等程度以上运动有发生晕厥，甚至猝死的风险。法洛(Fallot)四联症患者若从事等性锻炼，可导致体循环血管阻力下降，相应的右室流出道梗阻会加重右向左分流，呼吸中枢会对由此产生的血气及 pH 值变化作出反应，从而导致主观上气短症状的加重。

心脏缺陷分类

表 234-3 提供了心脏畸形的一个分型标准。它可以对先天性心脏病临床表现、功能变化及先天缺损部位作大致分型。

表 234-3 先天性心脏病分类

非紫绀型伴左向右分流

Ⅰ. 心房水平的分流
- A. 房间隔缺损
  - 1. 第一孔未闭型
  - 2. 第二孔未闭型
  - 3. 窦静脉型
- B. 房间隔缺损并二尖瓣狭窄(Lutembacher 综合征)
- C. 部分肺静脉畸形引流

Ⅱ. 心室水平分流
- A. 室间隔缺损
  - 1. 入口处室间隔
  - 2. 室间隔肌部
  - 3. 室间隔膜部
  - 4. 室间隔漏斗部
- B. 室间隔缺损伴主动脉瓣返流
- C. 室间隔缺损并左室-右房分流

Ⅲ. 主动脉根部-右心分流
- A. 瓦氏窦瘤破裂
- B. 冠状动静脉瘘
- C. 起源于肺动脉干的左冠状动脉畸形

Ⅳ. 主-肺动脉水平分流
- A. 主-肺动脉窗
- B. 动脉导管未闭

Ⅴ. 多水平分流
- A. 完全性房室共同通道
- B. 室间隔缺损并房缺
- C. 室缺并动脉导管未闭

非紫绀型无分流性先心病

Ⅰ. 左心畸形
- A. 先天性左房流入梗阻
  - 1. 肺静脉狭窄
  - 2. 二尖瓣狭窄
  - 3. 三心房
- B. 二尖瓣返流
  - 1. 房室中隔(心内膜垫)
  - 2. 先天性纠正性大血管错位
  - 3. 起源于肺动脉下的左冠状动脉畸形
  - 4. (二尖瓣双孔，先天性二尖瓣穿孔，伴异常附着的额外瓣膜联合，先天性短或缺腱索，后瓣裂口伞状二尖瓣等.
- C. 原发性扩张的心内膜纤维化
- D. 主动脉口狭窄
  - 1. 瓣上分离
  - 2. 主动脉瓣狭窄
  - 3. 瓣上狭窄
- E. 主动脉瓣返流
- F. 主动脉缩窄

Ⅱ. 右心畸形
- A. 非紫绀型三尖瓣 Ebstein 畸形
- B. 肺动脉狭窄
  - 1. 漏斗下部
  - 2. 漏斗部
  - 3. 肺动脉瓣狭窄
  - 4. 瓣上型(肺动脉及分支狭窄)
- C. 先天性肺动脉瓣返流
- D. 原发性肺动脉干扩张

紫绀型

Ⅰ. 肺动脉血流增加
- A. 完全性大血管错位
- B. Taussing-Bing 型右室双出口
- C. 动脉干
- D. 完全性肺静脉畸形引流
- E. 无肺动脉狭窄的单心室
- F. 单心房
- G. 法洛四联症伴肺动脉瓣闭锁及侧支循环增加
- H. 三尖瓣闭锁并巨大室缺，无肺动脉狭窄
- I. 左心发育不良(主动脉瓣二尖瓣闭锁)

Ⅱ. 正常或低肺血流
- A. 三尖瓣闭顶
- B. Ebstein 畸形，伴右向左分流
- C. 肺动脉瓣闭锁伴右向左心房分流
- D. 肺动脉狭窄或闭锁伴室缺(法洛四联症)
- E. 肺动脉狭窄伴右向左心房分流
- F. 完全大血管错位并肺动脉狭窄
- G. 右室双出口并肺动脉狭窄
- H. 单心室并肺动脉狭窄
- I. 肺动静脉瘘
- J. 上腔静脉-左房交通

其他

Ⅰ. 先天性纠正性大血管错位

Ⅱ. 心脏异位

Ⅲ. 先天性完全心脏阻滞

对具体病人缺损分型，需要回答一系列基本的问题。病人是紫绀型还是非紫绀型肺动脉血流增加与否，畸形源于左心还是右心，哪侧心室占主导地位，肺动脉高压存在与否，在上述问题基础上，应用诸如经胸、经食道超声心动图、多普勒成像、磁共振成像，以及血流动力学研究和心血管造影等更为精确的诊断技术，就可以对先心病作出精确的解剖及功能评价。

非紫绀型左向右分流的先心病

房间隔缺损

在成年人中这一常见心脏畸形多发生于女性。静脉窦型房缺发生于高位房间隔上腔静脉入口附近，常伴有右肺静脉到上腔静脉和右房的异常引流。第一房孔缺损是紧靠房窦瓣的房室间隔缺损，二者均可以出现破损和功能不全。第一房间孔缺损常发生于 Down 综合征患者，尽管这一染色体缺陷性疾病的特征性改变是更为复杂的房室间缺损合并公用的房室瓣及室间隔垫后部缺损。卵圆窝缺损是最常见的房缺类型，属于第二房间孔缺损，缺损部位位于房间隔中部，该型房缺应与永存卵圆孔相区别。出生后不久，在卵圆孔发生功能性关闭之后，随之而来的是解剖上的卵圆孔闭合，但是残存的“管道(probe)未闭”属正常变异。而房间隔缺损是指真正的房间隔缺乏，意味着解剖与功能上均未闭合，房缺左向右分流的程度取决于房缺面积、双心室的舒张特性以及肺循环与体循环的阻力(差别)。左向右分流可导致右室舒张期超负荷以及肺血流增加。

尽管可能有某种程度体格发育不良及呼吸道感染易患因素，但房缺病人早年常缺乏症状。心肺症状则发生在老年病人。在 40 岁以后，大量房缺病人发展为房性心律失常，双向面后是右向左血液分流，肺动脉高压，以及心衰。暴露于高海拔慢性环境缺氧条件下的病人，有早年发生肺动脉高压的倾向。

体格检查 体检常可发现显著的右室心脏搏动，并可触及肺动脉搏动。第一心音正常或分裂，伴三尖瓣关闭音增强。流经肺动脉瓣血流增加，可出现收缩中期的肺动脉喷射音。第二心音分裂增宽，并随呼气相对变窄。在第四和胸前左缘可听及反映二尖瓣血流增加的舒张中期隆隆样杂音。在第一房间孔缺损病人，心尖区震颤和全收缩期杂音，提示合并有二尖瓣或三尖瓣功能不全，或者合并有室间隔缺损。

当肺血管阻力增加并导致左向右分流减少时，体检时体征会发生相应变化。肺动脉瓣及三尖瓣杂音强度会减低。第二心音肺动脉成分及肺动脉喷射音增强，以致第二心音的两个成分混淆，并可以出现肺动脉返流性舒张期杂音。紫绀及杵状指会伴随着右向左分流的发展而出现。

当成年房缺患者合并房颤时，体检时容易将二尖瓣狭窄和肺动脉高压混淆，三尖瓣的血流杂音及高度分裂的第二心音可能会分别被误认为是二尖瓣狭窄的舒张期杂音及二尖瓣开瓣音。

心电图 第二房间孔缺损病的心电图通常表现为电轴右偏和右胸前导联 rRr′，提示室间隔后基底部激动延迟和右室流出道扩大。静脉窦型房缺病偶尔可发生异位心房起搏点或一度房室传导阻滞。第一房间孔缺损患者，右室传导功能障碍常伴有特征性的电轴左偏及面向量偏上并逆向转位。根据肺动脉压力水平，各型房缺可有不同程度右房右室肥厚。胸部 X 线会发现右房右室增大，肺动脉及其分支扩张，以及增厚的肺血管影。

超声心动图 超声心动图会发现在右室超负荷病、肺动脉右室扩张、收缩期间隔运动减低或反向运动。在用力下，右胸骨旁或心尖超声切面，可直接观察到房间隔缺损部位。在大多数情况下，二维超声心动检查，辅以常规或彩色多普勒检查，就可以取代心导管检查，来确诊房间隔缺损。在静脉窦型房缺，经胸超声心动图诊断常不明确，可以考虑采取经食道超声心动检查。当临床证据不一致，或怀疑有明显肺动脉高压及伴发畸形，以及可能有冠状动脉疾病时，就应采取心导管检查。

治疗 手术修补的最佳年龄在 3～6 岁，但对所有患有不复杂房缺的病人，若有明显左向右分流，如，肺-体循环血流比值超过 2∶1 时，均应建议手术治疗，甚至对超过 40 岁但不伴有肺动脉高压的病人来说，手术风险较低，手术结果预后也非常好。在体外循环条件下，可利用心电或其他修复材料，将缺损封闭，第一房间隔缺损病人，破裂、变形、功能不全的瓣膜通常也需要修复。手术过程中，可利用经食道超声心动检查来监测二尖瓣手术修复的结果。对房间隔缺损小，并轻微左向右分流的患者，及有严重肺血管病而无明显左向右分流患者，均不应手术。

静脉窦型及第二房间孔缺损患者极少在 50 岁以前死亡。在 50～60 岁之间进行症状加重常可致残，并随年龄持续增加。内科治疗主要包括积极治疗呼吸道感

染，针对房颤式室上性心动过速的抗心律失常药物治疗，以及对高血压、冠心病心衰的常规治疗。除非房缺伴瓣膜返流，或新近用补丁(patch)修补过，发生感染性心内膜炎的风险极小(第 126 章)。

室间隔缺损

无论是单独存在还是作为复合病变的一部分，室间隔缺损都非常常见。室间隔缺损多位于膜部，且常为单发的。有室间隔缺损导致的功能障碍基本上取决于缺损的面积和肺血管的状态，而不是取决于缺损部位。小到中等的室间隔缺损常常最初在成年人发现，而大多数有单独巨大室间隔缺损的病人则在非常年轻时就会到医院治疗，且经常需手术治疗。

室间隔缺损的自然病史有较大差异，可以自动闭合，也可导致充血性心衰，甚至幼年夭折。在病程发展过程中，可以出现肺血管梗阻、右室流出道梗阻、主动脉返流，以及感染性心内膜炎。自动闭合常发生于小室缺病人，且大多数闭合发生于低龄儿童患者。

患巨大室缺伴肺动脉高压的病人极易发展成肺血管梗阻。因此，应当在肺血管疾病尚处于可逆阶段，或者尚未发生前，对极大室缺采取手术修复。有严重肺血管梗阻的患者(Eisenmenger 综合征)，成年期症状主要有胸痛、紫绀、咯血、劳力性呼吸困难。右向左分流可导致紫绀、杵状指及红细胞增多症。对所有病人而言，术前肺血管阻力升高的程度是决定手术预后的关键因素。如果肺血管阻力小于伴循环的 1/3，术后肺血管疾病较少进展。然而，如果术前肺血管阻力中到重度升高，则术后肺血管病要么不变，要么加重。

在婴儿时期就有中到重度左向右分流的患者，约 5%～12%发展为右室流出道梗阻。随着时间和瓣下右室流出道梗阻的进展，此类病人的表现越来越与法洛四联症相似。

在约 5%的病人中，瓣叶组织缺陷或瓣叶从室间隔缺损部位脱垂，可导致主动脉瓣功能不全。主动脉瓣返流可使临床病程复杂化，甚至决定病情的发展。

二维超声心动加常规或彩色多普勒检查，通常可明确室间隔缺损的部位或数目，并可发现其他伴随的畸形。血流动力学及心血管造影检查可用来评价肺血管状况，并区分解剖改变的细节。

治疗 对于肺动脉压力正常并轻度分流(肺-体循环血流比小于 1.5～2.0)的患者，不推荐手术治疗。当有中到重度左向右分流，肺-体循环血流比 > 1.5～2.0 时，若没有高肺血管阻力禁忌，应当手术修复缺损。

动脉导管未闭

动脉导管起源于肺动脉分叉处，在左锁骨下动脉远端与主动脉吻合。正常情况下，胎儿的动脉导管处于开放状态，但在出生后即迅速闭合。通过导管的血流量取决于体-肺循环间压力及阻力关系，也取决于导管的横截面积和导管长度。动脉导管未闭的病人，其肺动脉压力是正常的，在整个心动周期中，主-肺动脉间压力差和分流持续存在，产生了临床上具有特征性的胸左上端震颤和收缩来增强的连续性机器样杂音。那些出生后就存在重度左向右分流的成年动脉导管未闭患者，常常会发展为伴肺动脉高压的肺血管梗阻(Eisenmenger 综合征)、右向左分流，以及紫绀。严重的肺血管病导致导管中血液逆向流动，未氧和的血液分流到降主动脉，从而是脚趾，而非手指发生紫绀和杵状趾，即为“差异性紫绀”。成年动脉导管未闭的死因中占首位的是心衰和感染性心内膜炎，偶有严重肺血管梗阻引起导管瘤样扩张、钙化和破裂。

治疗 在没有重度肺血管病和左向右分流占优势情况下，应通过手术结扎或切断未闭的动脉导管。应用螺线圈、钳、充填剂或伞通过介入导管封堵治疗尚处于实验阶段。胸腔手术也是实验性治疗手段。对于已成功治愈的感染性心内膜炎患者，因为动脉导管尚遗留某种程度的水肿和脆性，手术应延期数月。

主动脉根部与右心间分流

引起主动脉根部与右心分流的常见原因有以下三个：先天性主动脉瓦氏窦动脉瘤瘘，冠状动静脉瘘，起源于肺动脉干的左冠状动脉起源异常，瓦氏窦瘤是由主动脉中层与主动脉瓣纤维环之间分离或未融合导致。瓦氏窦瘤的破裂多发生在 40 岁左右，大多数主动脉心室瘘位于右冠瓣和右室之间，偶尔发生于无冠瓣和右房之间。突然发生的瓦氏窦瘤破裂，可产生胸痛、跳跃性脉搏。舒张期增强持续性的杂音，心脏容量负荷增加。二维超声心动及多普勒超声心动图有助于确诊。心导管检查可以测量左向右分流量。胸主动脉造影可直接发现瘘管。药物治疗主要是针对心衰、心律失常和心内膜炎。手术时，动脉瘤被关闭式切除，主动脉壁或者直接被缝合到心脏，或者通过人工血管吻合于心脏上。

冠状动静脉瘘 冠状动静脉瘘是少见的心血管畸形，在冠状动脉与右侧心腔(冠状窦、右室、右房)间存在交通。血液分流的程度较轻，心肌供应受影响不大。

可能的并发症包括感染性心内膜炎，血栓形成导致阻塞或血栓栓塞，瘤样瘘管破裂，以及罕见的肺动脉高压和充血性心衰。无症状病人常常由于胸骨中下段浅而响亮的连续性杂音而发现。多普勒超声心动图可显示瘘管引流的部位。若引流部位浅，二维超声心动也可发现。逆行胸主动脉造影及冠状动脉造影可显示瘘管的大小与解剖特征，并可通过缝扎或经介入导管封堵而闭合。

第三种可导致主动脉根部到右室分流的心血管畸形是起源于肺动脉干的左冠状动脉起源异常。尽管有大约20%的患者未经手术治疗可存活到青春期或以上，但出生后1年内发生的心肌梗死和纤维化通常会导致死亡。心电图前外侧壁心肌梗死的改变支持该病的诊断。成年患者的手术治疗包括用内乳动脉和大静脉行冠状动脉搭桥建立冠状动脉旁路。

无分流非紫绀性先天性心脏病

先天性主动脉口狭窄

可导致左室流出道梗阻的心血管畸形包括先天性主动脉瓣狭窄、单纯瓣下狭窄、瓣上狭窄，以及肥厚型梗阻性心肌病。

主动脉瓣狭窄 本病男性发病率是女性的3～4倍。先天性二叶式主动脉瓣尽管在早年不易觉察，但仍是最常见的先天性心脏病畸形之一。它本身并不一定伴有瓣口狭窄。因为二叶式主动脉瓣随年龄增长会出现瓣口狭窄，或者成为心内膜炎感染部位，所以在成年人难以与风心病或退行性钙化性主动脉瓣狭窄相鉴别。

先天性变形，僵硬的主动脉瓣所伴随的血流动力学改变，可导致晚年主动脉瓣增厚、钙化。显著的血流动力学梗阻会引起左室壁向心型肥厚及主动脉扩张（临床表现及血流动力学异常在第236章讨论）

治疗 药物治疗包括预防治疗感染性心内膜炎，对心功能储备降低、等待手术的病人，可给予洋地黄类药物、利尿剂治疗，并限制钠盐摄入。对于重度主动脉瓣狭窄的病人，即使没有症状，也应避免从事紧张的体力活动。对于轻度梗阻患者，应限制参加竞技性体育活动。出现严重梗阻患者，如主动脉瓣口面积 $<0.5cm^2/m^2$，继发于左室功能不全，或心肌缺血的症状，或者有左室功能不全的血流动力学证据等，应考虑主动脉瓣置换术。对于无症状儿童，青少年或青壮年患者，若有严重主动脉瓣膜狭窄而无钙化及类似情况，常采用主动脉瓣球囊成形术治疗。老年患者因为有恶性肿瘤、肝肾功能衰竭等复杂临床情况而不能耐受手术时，球囊成形术可短期内改善病情。瓣膜球囊成形术也可以作为严重心衰患者主动脉瓣置换的过渡治疗。

主A瓣下狭窄 最常见主动脉瓣下狭窄病因是特发性肥厚型心脏病。大约1/3病人一出生即存在肥厚型心肌病（见第238章）。相比而言，单纯主动脉瓣下狭窄病人的临床及生理学改变均与主动脉瓣狭窄相似。病变常常位于主动脉瓣根部以下，环绕左室流出道的纤维或膜性膈膜。超声心动图可发现主动脉瓣下梗阻。多普勒检查可发现主动脉瓣近端返流，并可测定主动脉瓣压力阶差及返流严重程度。治疗包括膈膜及纤维脊的切除。

主动脉瓣上狭窄 本病为位于冠状动脉开口以上水平、瓦氏窦上方的升主动脉根部局限性或弥漫性狭窄，与其他类型主动脉口狭窄不同，冠状动脉暴露于升高的左室收缩压，常常扩张，扭曲，并可能过早发生粥样硬化。新的资料表明，本病基因缺陷位点位于与弹性蛋白基因位点相同的第七对染色体的亚单位上。

主动脉缩窄

从缩窄部位看，主动脉缩窄可发生于全主动脉的任一部位，但以左锁骨下动脉远端到动脉韧带之间最为常见。先心病患者中，主动脉缩窄约占7%，男性发病率为女性2倍，性发育不全病人中更为多见。临床表现取决于缩窄的部位及长度，以及其他心脏畸形伴随情况，最常见为并发二叶式主动脉瓣Willis环的瘤样动脉扩张，可导致突然破裂而出现死亡的危险。

大多数单纯局限性主动脉缩窄的儿童及青年没有临床症状。临床症状可有头痛、鼻、肢体末端发冷及活动时跛行。体检时发现心脏杂音、上肢高压以及前臂无脉、弱脉或迟脉时，才常常会引起人们对心血管系统疾病的注意。在肋间隙、腋窝和肩胛间区可触及增粗、搏动的侧支血管。上肢及胸部可能较下肢发育快。如果主动脉缩窄严重，出现整个心动周期中通过病区的高速喷射血流，那么在前胸、背部及肩胛区的收缩中期杂音会变为连续性杂音。胸部外侧的新增收缩期或连续性杂音，反映通过扩张的曲的侧支循环血流的增加。心电图会有左室肥厚改变。X线可发现位于左侧纵隔上方的扩张的左锁骨下动脉以及扩张的主动脉。沿左侧纵隔出现的主动脉缩窄处前后动脉扩张影（"3"字征）是本病特征性改变。由扩张侧支血管侵蚀所

致的肋骨压痛是一个重要的影像学改变。二维超声胸骨旁或胸骨上切面，可发现缩窄的部位或长度，多普勒检查则可以记录并测量压力阶差。经食道超声、MRI、数字血管减影可直观看到主动脉缩窄的长度及严重程度和伴随的侧支循环。在成年人，心导管检查主要用于评价冠状动脉状况。

本病的主要风险来自于严重高血压，包括脑动脉瘤、脑出血、主动脉破裂、过早冠状动脉粥样硬化、左室衰竭，以及感染性心内膜炎。

治疗 本病通常需要手术治疗。最常用的是缩窄段血管切除加端端吻合和锁骨下皮瓣血管成形术。如果缩窄过长，可能会需要血管移植、补片修复或血管搭桥。在没有残存缩窄情况下，术后高血压可能与术前高血压有关。对于未手术治疗的主动脉缩窄病人，经皮球囊扩张治疗是有争议的，但对术后再缩窄患者，球囊扩张加支架植入治疗往往是成功的。

单纯肺动脉口狭窄

右室流出道梗阻可发生在肺动脉瓣下、瓣上及肺动脉瓣，或者是这些部位的联合病变。外围肺动脉多处狭窄是风疹性胚胎畸形的一个特征病变，可与家族性或散发的主动脉瓣上狭窄并存。肺动脉瓣狭窄是最常见的右室梗阻形成。

相对狭窄部位而言，梗阻病变的严重程度是决定临床病程的最重要的决定因素。在心输出量正常条件下，收缩期最大跨瓣压力阶差在 50～80mmHg 之间为中度狭窄，小于 50mmHg 为轻度狭窄，大于 80mm/Hg 为重度狭窄。轻度肺动脉瓣狭窄患者通常没有临床症状，梗阻严重程度随年龄增长变化不大。狭窄明显的病人，梗阻的严重程度随年龄而加重。症状因梗阻严重程度不同而不同。疲劳、呼吸困难、右室功能衰竭、昏厥可限制老年人的活动，因为在这些病人中到重度梗阻可阻止活动时心排出量的增加；重度梗阻患者，由于室间隔是完整的，右室收缩压有可能超过左室。中到重度肺动脉狭窄，右室射血延迟，肺动脉瓣关闭也相应延迟，且程度较弱。由于右室肥厚，心腔顺应性降低，只有通过增强右室收缩来增加右室充盈。由心房收缩增强，可出现第四心音，大静脉搏动波，偶有收缩期前的肝脏搏动。右侧胸骨旁的心脏抬举样搏动，胸骨左缘上端的震颤及粗糙收缩期喷射样杂音，以及杂音之前的收缩期射血者，均支持肺动脉瓣狭窄的临床诊断。三尖瓣返流的全收缩期逐渐减弱的杂音可能伴有重度肺动脉瓣狭窄，特别是在有充血性心衰时。紫绀通常是由于未闭卵圆孔或房缺的右向左分流所致。当病人为瓣上或外围肺动脉狭窄时，杂音为收缩期或连续性，在狭窄部位最清楚，并向血管远端肺里传导。

心电图对评价右室梗阻的程度有帮助。轻度狭窄患者，心电图常为正常的。而中到重度狭窄常伴有电轴右偏和右室肥厚。心室劳损及ⅡV 导联 P 波高振幅，均提示重度狭窄。轻到中度肺动脉口狭窄患者，心电图上心脏大小及肺血管影一般正常。当有肺动脉瓣狭窄时，狭窄部位后可有明显的主肺动脉和左肺动脉扩张。当存在严重梗阻及由此导致的右室功能衰竭时，通常有明显的右房右室增大。当有重度肺动脉口狭窄、右室功能衰竭及心房水平右向左分流时，肺血管可减少，二维超声心动图可观察肺动脉瓣，多普勒超声心动图可估计流出道压力阶差。

治疗 瓣膜球囊成形心导管技术治疗肺动脉瓣狭窄有效。中到重度梗阻的直接外科手术松解安全性较高，多发外周肺动脉狭窄常不能手术治疗，但一支主肺动脉干分叉处的狭窄可手术纠正。

伴有肺血流增加的紫绀型先天性心脏病

完全性大血管错位

在这种情况下，主动脉从右室发出，走行于肺动脉右前方，而肺动脉则起源于左室(图 234-1，左)，这样就存在两个相互隔离而平行的血液循环。因此若出生存活，则必须在二者之间存在交通。大多数病人有房

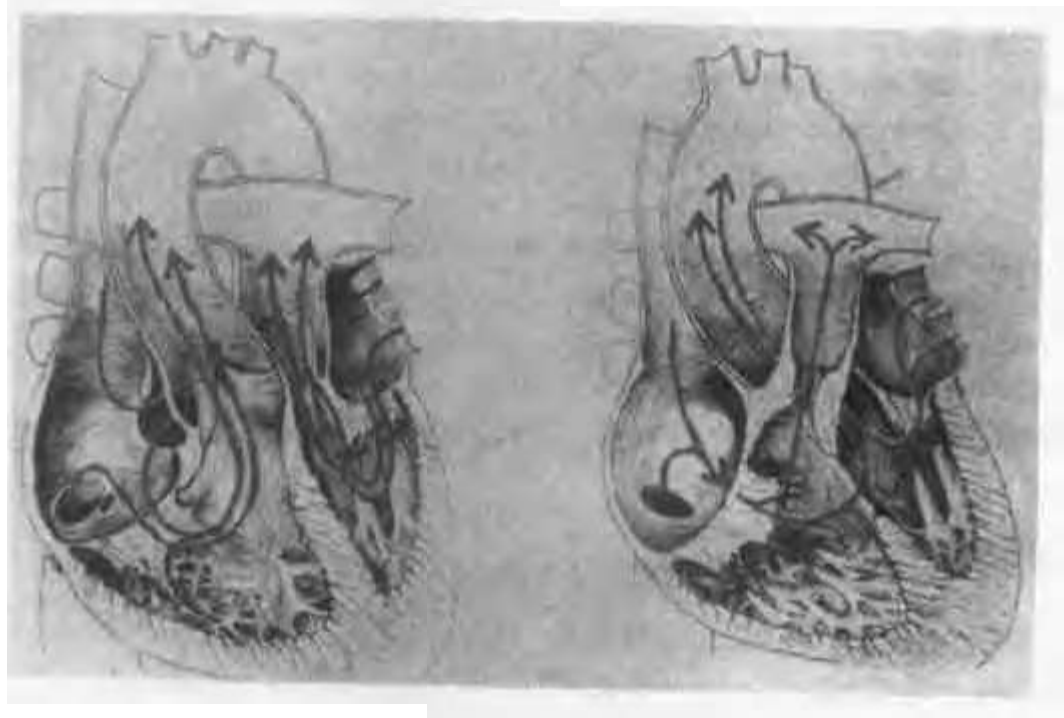


图 234-1 左图示完全性大血管错位。
主动脉由右室发出，肺动脉由左室发出，两个循环间的唯一交通是通过未闭的卵圆孔。右图示两个最重要的解剖异常：巨大室缺与右室流出道梗阻。跨过室缺发生右向左分流。

内交通，2/3有动脉未闭，1/3有室缺。

治疗 球囊、旋磨术或者外科手术切除以及在幼年时的心房连接处的扩张都是使体循环及肺循环静脉血在心内混合的一个简单的过程。体肺动脉的吻合术可能适应那些具有严重的左室流出道梗阻及肺血流减少的病人。通过重新建立静脉回流可以完成心内修补术(房内开关,也就是 Mustard 或 Senning 术)，这样就使体循环的血直接通过二尖瓣进入左心室以及肺动脉，同时，肺静脉的血直接通过三尖瓣分流到右心室并进入到大动脉。这种修补术的预后是不错的。但是猝死是让人很担忧的一个问题。在幼年时期，通过将冠状动脉与后动脉的变换，以及横断、对照并吻合主动脉与肺动脉(动脉开关术)矫正这种畸形是比较优越的一种方式。对于那些有室缺的病人就有必要进行旁路手术绕过严重的左室流出道梗阻。正确的手术方式使用心内迷路和心外的导管修补术代替肺动脉(Rastelli 手术)。

单心室

它包括房室隔的复杂病变或者普通的房室隔向单心室腔的开放。其伴随病变包括大动脉位置及关系的异常、肺动脉瓣、瓣下狭窄或者主动脉瓣下狭窄。

成人的生存率依赖于相对正常的肺血流和良好的心室功能。Fontan 通道的修复可以应用于那些体循环静脉和肺动脉之间有通道的病人。

肺血流减少的紫绀型先天性心脏病

三尖瓣闭锁

这种畸形是以三尖瓣闭锁、一个心房间的连接、右心室及肺动脉的发育不良为特征。临床表现为严重的紫绀，这种紫绀是由体循环及肺循环在左心室内的混合引起的。心电图表现为右心房的扩大、电轴左偏和左心室肥大。房间隔造口术以及缓解手术来提高肺血流一般是通过体循环动脉或静脉与肺动脉之间的吻合来实现的。它可以使患者存活二三十年。对于那些具有正常或低肺动脉阻力和好的左心室功能的病人可以使用 Fontan 房-肺动脉连接。

Ebstein 异常

它是以三尖瓣向右心室的脱垂(它的脱垂归因于三尖瓣叶的异常)、Ebstein 三尖瓣组织的异常和三尖瓣返流为特征的。三尖瓣口的异常使位于房室环及瓣叶起始部的右心室“心房化”。通常右心室是萎缩的。虽然临床表现多种多样，一些病人是以由右向左分流的进行性加重的紫绀为首发表现的，或者三尖瓣返流及右心室功能不全，或阵发性房性心动过速的临床表现。诊断需要二维超声心动包括三尖瓣及二尖瓣位置关系的异常及三尖瓣叶间的脱垂三尖瓣。多普勒可发现三尖瓣返流。外科办法包括三尖瓣叶粘在一起时的修补或原始瓣膜的修补。

Fallot 四联症

包括室间隔缺损、右室流出道梗阻、主动脉骑跨、及右心室肥大。右室流出道梗阻的严重程度决定它的临床表现。右室流出道的发育不良从轻度到完全(肺动脉闭锁)。肺动脉瓣狭窄、瓣上及周围肺动脉可能并存；很少有单面的肺动脉狭窄(通常左侧)。25%的病人有右侧的主动脉弓及降主动脉的畸形。从心室到主动脉及肺血管的阻力决定了血流动力学及临床表现。因此，右室流出道梗阻的严重程度是有重要意义的。当梗阻严重时肺血流显著减少和体循环血容量的降低引起血液通过缺损的室间隔由右向左分流。严重的紫绀和溶血的发生，症状及继发的体循环低氧血症表现显著，在一些婴幼儿梗阻程度很轻，但是却进行性发展。

心电图表现为右心室及右心房(不很多)肥大。放射学检查揭示了正常大小的靴形心脏有很明显的右心室及肺动脉段凹，肺血管影减轻，主动脉弓可能在右侧。二维超声心动从骨窗可见室间隔缺损及肺动脉瓣下狭窄；选择性心肌显像可揭示具体的右心室流出道情况、肺动脉瓣及肺动脉主要分支的口径；冠状动脉造影揭示了冠脉的解剖。

治疗 许多因素可影响到 Fallot 的治疗，包括感染性心内膜炎、血栓、溶血、凝血缺陷、脑梗塞和脓肿。所有的病人我们都建议行适当的手术治疗，正确的手术可以避免进行性的梗阻，生长迟缓，及由溶血及低氧血症引起的并发症。肺动脉的大小比婴幼儿的年龄及形体大小对于手术的选择更为重要。有杂音的肺动脉缺陷对于早期外科手术是个相对禁忌证。当这个问题出现，造一个体循环动脉及肺动脉循环的分流这样的手术可以使其完全纠正，这个手术可以在少年时期风险相对较低时进行。

其他形式的先天性心脏病

先天性可纠正换位 这种畸形的基础是两种解剖

包括肌肉萎缩、肌病和多发性肌炎，2）心脏电复律后，3）甲状腺机能减退症，4）卒中，5）外科手术，6）继发于外伤、抽搐和长期固定不动造成的肌肉损伤。

CKMB 比 CK 优越，原因是 CKMB 在心脏外组织中浓度不高，所以相对而言特异性更好。但是，心脏手术、心肌炎和心脏电复律通常也可引起 CKMB 水平升高。CKMB:CK 比活性相对指数≥2.5 提示 CKMB 升高的原因是心肌而不是骨骼肌损伤，但不具有诊断意义。当骨骼肌损伤引起的 CK 升高或当 CK 正常但 CKMB 升高时，该比值意义减小。

临床医生应综合考虑 AMI 最初 24 小时内全部系列检测结果，不能凭 CK 或 CKMB 的单次测定作出 AMI 的诊断。骨骼肌释放的 CKMB 产生典型的“平台状”类型，而 AMI 时坏死心肌释放的 CKMB 在冠状动脉阻塞后 20 小时达到高峰。当心肌组织型 CKMB（CKMB2）释放到血液循环中，羧肽酶将其羧基端的赖氨酸切掉，产生血清型 CKMB1，CKMB1 和 CKMB2 电泳迁移率不同。CKMB2:CKMB1 > 1.5 对诊断 AMI 高度敏感，尤其在冠状动脉阻塞开始后的 4～6 小时。

心脏特异性肌钙蛋白 T（cTnT）和心脏特异性肌钙蛋白 I（cTnI）氨基酸序列不同于这些特异性蛋白的骨骼肌形式的氨基酸序列。因为这些特异性蛋白在心肌和骨骼肌中存在差异，所以用 cTnT 和 cTnI 高度特异性单克隆抗体定量测定，对于诊断 AMI 有很大意义。在健康人群体内测定不到 cTnT 和 cTnI，但是 AMI 后可增加 20 倍以上（正常值通常设定为轻度高于干扰值）。cTnT 和 cTnI 的测定具有诊断意义，是现有最好的诊断 AMI 的生化标志物。当临床怀疑骨骼肌损伤或小面积心肌梗死时，用 CK 和 CKMB 不能明确诊断，所以心脏肌钙蛋白的诊断价值更大。在 AMI 后 cTnI 持续升高 7～10 天，cTnT 水平持续升高 10～14 天。所以，出现胸痛症状 24～48 小时后怀疑 AMI 的就诊患者，cTnT 和 cTnI 能取代 LDH 及其同工酶测定。

肌红蛋白在 AMI 开始后最初数小时就可释放到血液中。虽然肌红蛋白是 AMI 后最早升高的血清心脏标志物之一，但是缺乏心脏特异性，而且肌红蛋白快速排泄到尿中，在心肌梗死开始后的 24 小时内恢复正常水平。

虽然临床上 CKMB、cTnT 和 cTnI 都可以作为诊断 AMI 的指标，但是许多医院用 cTnT 和 cTnI，而不是用 CKMB 作为诊断 AMI 的常规血清心脏标志物。由于每个患者同时测定 cTnT、cTnI 和 CKMB 并不昂贵，所以可同时测定作为诊断依据。但是对于心脏特异性肌钙蛋白升高超过一周、反复发作的缺血性胸痛和怀疑再梗的患者，用在血中持续存在时间更短的血清心脏标志物（如 CKMB 或肌红蛋白）更容易做出诊断。

一直以来认为总蛋白释放量与梗死面积成正比，蛋白峰浓度与梗死面积相关性差。但是在 AMI 最初的数小时，闭塞的冠状动脉再次开通（无论是自发性或机械性或通过药物）可引起心脏标志物峰值（再灌注后 8～12 小时）提前或更高。

临床证实 AMI 的患者血清心脏标志物出现特征性增高。不稳定性心绞痛患者通常 CK 和 CKMB 水平并不增加，但是，约 1/3 不稳定性心绞痛患者 CK 和 CKMB 正常，而 cTnT 和 cTnI 升高，可能提示存在微栓塞。这些 CK 和 CKMB 水平正常，cTnT 和 cTnI 升高的患者预后差，应该认为这些患者存在 MI，治疗方法下文介绍。

如果住院后诊断仍不明确时，为确定 MI 的诊断，应该在住院时、住院后 6～9 小时和 12～24 小时测定血清心脏标志物。

多形核白细胞增多是心脏损伤的非特异性反应。多形核白细胞在胸痛开始后数小时内升高，可持续 3～7 天，通常达到 12000～15000/ml。血沉升高比白细胞升高慢，在第一周达到高峰，有时可持续升高 1～2 周。

心脏影像 在 AMI 患者中，二维超声心动（第 227 章）是最常用的检查手段。AMI 患者几乎都存在室壁运动异常。甚至当心电图没有 ST 段抬高表现时，超声心动仍可观察到室壁运动异常。虽然超声心动不能区分陈旧的心脏瘢痕和急性严重缺血，但由于超声心动的简便性和安全性，使其成为一种筛查手段。在急诊室用超声心动观察有无室壁运动异常，对决定下一步治疗有重要意义，例如是否患者接受再灌注治疗［如溶栓或经皮冠状动脉介入（PCI）］。为了解预后，超声心动可评价左室功能；如果存在左室功能减退应该用血管紧张素转换酶抑制剂治疗（见下文“血管紧张素转换酶抑制剂”）。超声心动也可能识别出右室心肌梗死、室壁瘤、心包积液和 LV 血栓。另外，室间隔穿孔和二尖瓣反流是 AMI 严重并发症，可用多普勒超声心动进行鉴别并定量。

怀疑 AMI 的患者可用放射性核素显像技术协助诊断。但是因其应用的复杂性和在许多临床情况下缺乏敏感性和特异性，核素显像比超声心动应用少。^{201}Tl 和 ^{99m}Tc 与心肌血流成正比地在心肌分布和聚集（第 244 章），大多数患者在透壁性心肌梗死发生后的最初数小时可出现放射性缺损（“冷区”）。但是，虽然灌注扫描敏感性好，但是不能区分急性梗死和慢性瘢痕，所以

对诊断 AMI 的特异性差。核素心血池通过^{99m}Tc 标记的红细胞，可检查出 AMI 患者室壁运动异常和 LVEF 降低。当右室射血分数降低时对了解梗死血液动力学和诊断右室心梗有价值。核素心血池特异性也不强。

治疗

住院前治疗

AMI 预后很大程度上与两类并发症有关：1）电的并发症(心律失常)和 2）机械并发症(泵衰竭)。大多数院外死亡的 AMI 患者是心室颤动导致的猝死。这种猝死大多发生在 AMI 后的最初 24 小时内，其中 50%以上发生在第一小时内。所以，疑及 AMI 的患者住院前治疗的主要内容包括：1）患者能辨别 AMI 的症状并恰当求医；2）急救医疗小组快速开始复苏，包括除颤；3）将患者转送到有经验的医疗机构，这些机构的医护人员必须能熟练处理心律失常，提供心脏高级的生命支持；4）尽早完成再灌注治疗。在整个过程中最耽误时间的不是将患者转送到医院的过程，而是患者从出现症状到求医的时间。医务人员应该加强公众宣教，使患者了解胸痛的意义，并在必要时寻求帮助，只有这样才能把患者开始出现症状到求医的时间缩短。在救护车中由经过训练的人员进行监测和治疗，将梗死发作到进行治疗的时间进一步缩短。

急诊室的最初治疗

在急诊室发现疑为 AMI 患者时，治疗内容主要是控制胸痛、快速识别出需要进行再灌注治疗的患者，将低危患者安排进入合适的病房，同时避免误使 AMI 患者出院。AMI 治疗的许多方面始于急诊室，然后再进入下一步的住院治疗阶段。

现在认为阿司匹林是治疗 AMI 的必要用药，在急性冠脉综合征中是非常重要的(图 243-2 和 243-3)。在急诊室嚼碎 160～325mg 阿司匹林，通过粘膜吸收，可快速抑制血小板环化酶，从而减少 TAX2。然后每天口服 160～325mg 阿司匹林。

如果 AMI 患者左室功能衰竭和肺部固有的疾病使通气灌注异常，会导致低氧血症，需要常规进行氧疗。如果氧饱和度仪或动脉血气分析测得动脉氧饱和度正常的患者可每日进行数小时氧疗，无须持续氧疗以减少费用。但是当存在低氧血症，应该在梗死后的最初 6～12 小时用鼻导管或面罩吸氧(2～4L/ml)；随后再重新评价以决定是否继续进行氧疗。

控制疼痛

吗啡对治疗 AMI 疼痛是非常有效。但是，吗啡可能减少交感神经介导的小动脉和静脉收缩，使静脉容量扩张，可减少心输出量和动脉压。但是可能降低心输出量和动脉压并不是应用吗啡的禁忌证。与静脉容量相关的低血压通常可通过抬高下肢而快速缓解，但是有些患者需要静脉应用盐水扩容。患者可能有大汗、恶心，但通常是一过性的，随着疼痛缓解这些症状会有所好转。吗啡也有兴奋迷走神经的作用，可能引起心动过缓或加重心脏传导阻滞，尤其是下后壁心肌梗死患者。吗啡的这些副作用通常可用阿托品(静脉内 0.5mg)对抗。通常小剂量(2～4mg)吗啡每 5 分钟重复静脉使用，而不是大剂量一次皮下使用，因为皮下使用无法预测吸收程度。

在应用吗啡前，大多数 AMI 患者舌下含服硝酸甘油是安全的。每次 0.4mg，只要不出现低血压，间隔 5 分钟可再次含服一次，共含服 3 次。一度认为连续含服硝酸甘油在 AMI 是禁忌的，但是发现硝酸甘油除了减少或消除胸部不适外，还可能降低心肌氧耗量(通过降低心脏前负荷)和增加心肌供氧量(通过扩张梗死相关动脉和侧支循环)。最初含服硝酸甘油有效的患者，以后胸痛可能再现，尤其当伴有其他持续性心肌缺血的证据(如 ST 段或 T 波进一步改变)时，应考虑应用静脉硝酸甘油。收缩压低(＜100mmHg)或临床怀疑右室梗死(心电图下壁梗死、颈静脉怒张、肺部清晰和低血压)的患者不应使用硝酸酯类药物治疗。在 24 小时内应用过磷酸二酯酶 5 抑制剂(sildenafil)治疗勃起功能障碍的患者不能应用硝酸酯类药物，因为磷酸二酯酶 5 抑制剂可加重硝酸酯类药物的降低血压作用。有时会发生硝酸酯类药物的特异性反应即突然出现明显的低血压，可迅速被静脉应用阿托品所逆转。

静脉 β 阻滞剂也可用于控制 AMI 症状。推测静脉 β 阻滞剂是通过降低心肌氧耗量控制患者的心肌缺血，从而可有效地缓解症状。更重要的是有证据表明静脉 β 阻滞剂可降低住院死亡率，尤其是高危患者(见下文 β 阻滞剂)。经常应用的是美多心安，只要患者心率大于 60 次/分，收缩压大于 100mmHg，PR 间期小于 0.24s，啰音不超过膈上 10cm，就可以每 2～5 分钟 5mg，总共用 3 次。在最后一次应用静脉美多心安后 15 分钟，开始口服美多心安 48 小时，每 6 小时服用 50mg，以后每 12 小时服用 100mg。

与β阻滞剂不同，钙拮抗剂在AMI急性期作用甚微，有证据表明短效二氢吡啶(dihydropyridine)可能增加死亡危险。

治疗方案(图243-2和243-3)

首诊12导联心电图是筛查和诊断的主要工具。心电图中2个以上连续导联ST段抬高，V1-V3至少抬高2mm，其他导联至少抬高1mm，应考虑进行再灌注治疗(图243-2)。如果没有禁忌证(见下文中的溶栓禁忌证和并发症,)，在30分钟内开始溶栓治疗最为理想。下文讨论如何选择溶栓和直接PCI(球囊成形或支架)。心电图没有ST段抬高，溶栓治疗无益，有证据表明这类患者溶栓可能是有害的。这些患者(图243-3)的药物治疗包括控制胸痛(上文已经讨论)、阿司匹林、抗凝血酶治疗(最好用低分子肝素治疗)和静脉硝酸甘油以期控制反复发生的心肌缺血。高危患者应考虑静脉应用GPII b/III a抑制剂。图243-3提供了非ST段抬高患者的进一步治疗建议。

限制梗死面积

除了梗死部位还有其他因素影响冠状动脉阻塞导致心肌坏死的数量。当梗死中心区域有不可逆性坏死组织时，可能通过及时恢复冠状动脉灌注、减少心肌氧耗量、防止有害代谢产物聚集和减少再灌注损伤介质的冲击(如钙超载和氧自由基)而改善周围缺血心肌的结局。近1/3 AMI患者可能在24小时内出现梗死相关冠状动脉自发性再灌注，促进梗死组织愈合。无论药物(溶栓)或机械(血管成形和支架术)方法完成再灌注治疗，均可促使自溶患者梗死相关动脉进一步开通、并大大增加血流恢复病人的数目。梗死相关动脉血流及时恢复能限制梗死区域的大小。止痛、治疗充血性

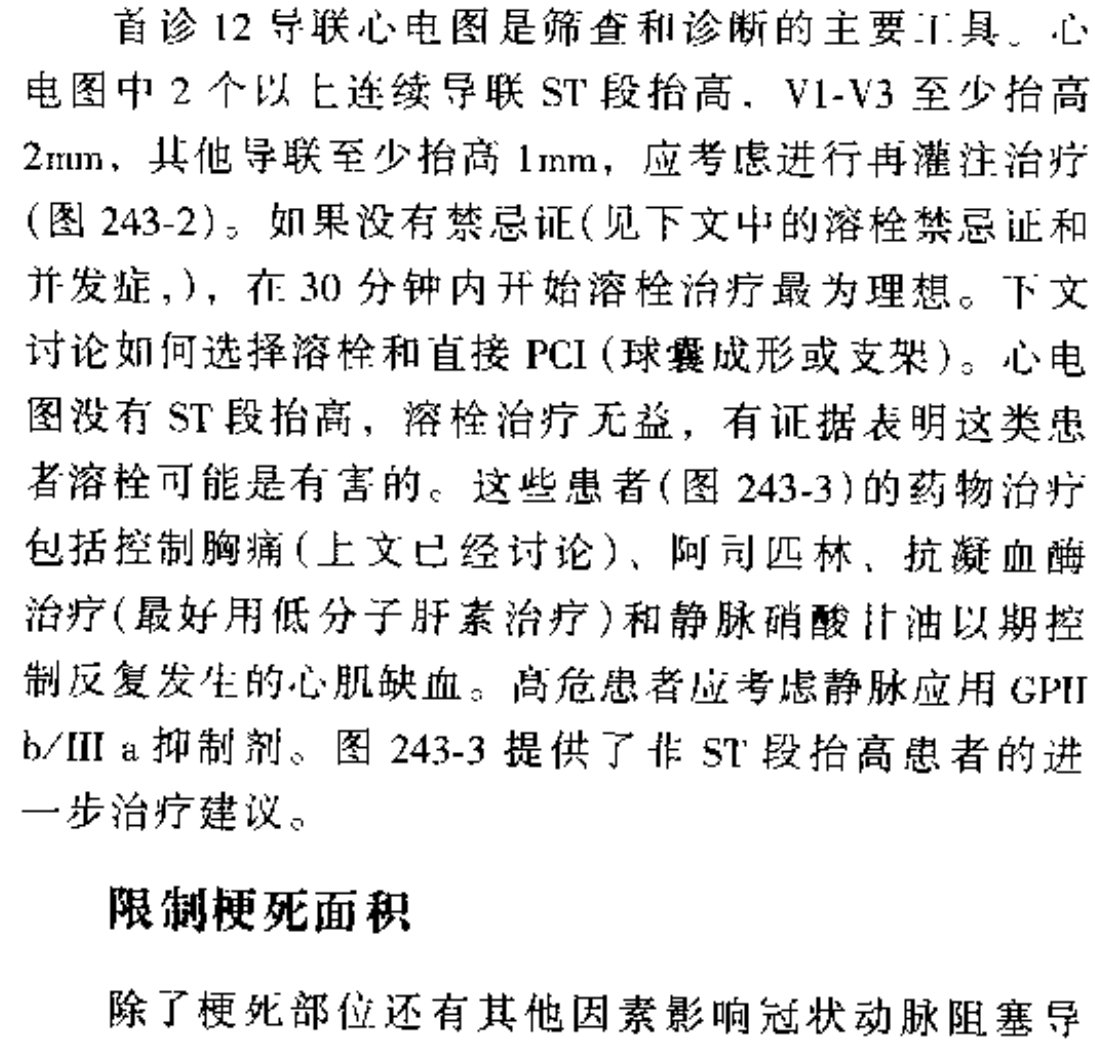


图243-2 ST段抬高患者的治疗方案。

AMI患者应该用阿司匹林、β阻滞剂(在没有禁忌证的情况下)和抗血凝血酶治疗(尤其应该用纤维蛋白相对特异性溶栓药)。应用链激酶的患者可能不需要合并应用其他抗凝血酶药物。发病12小时之内的患者可以进行溶栓应迅速接受这类治疗或考虑经皮腔内冠状动脉成形术治疗。如果溶栓治疗有禁忌证时，也应考虑立即行直接冠状动脉介入术。为减少直接冠状动脉介入术中血栓合并症，应用静脉GPII b/III a抑制剂可能有益。

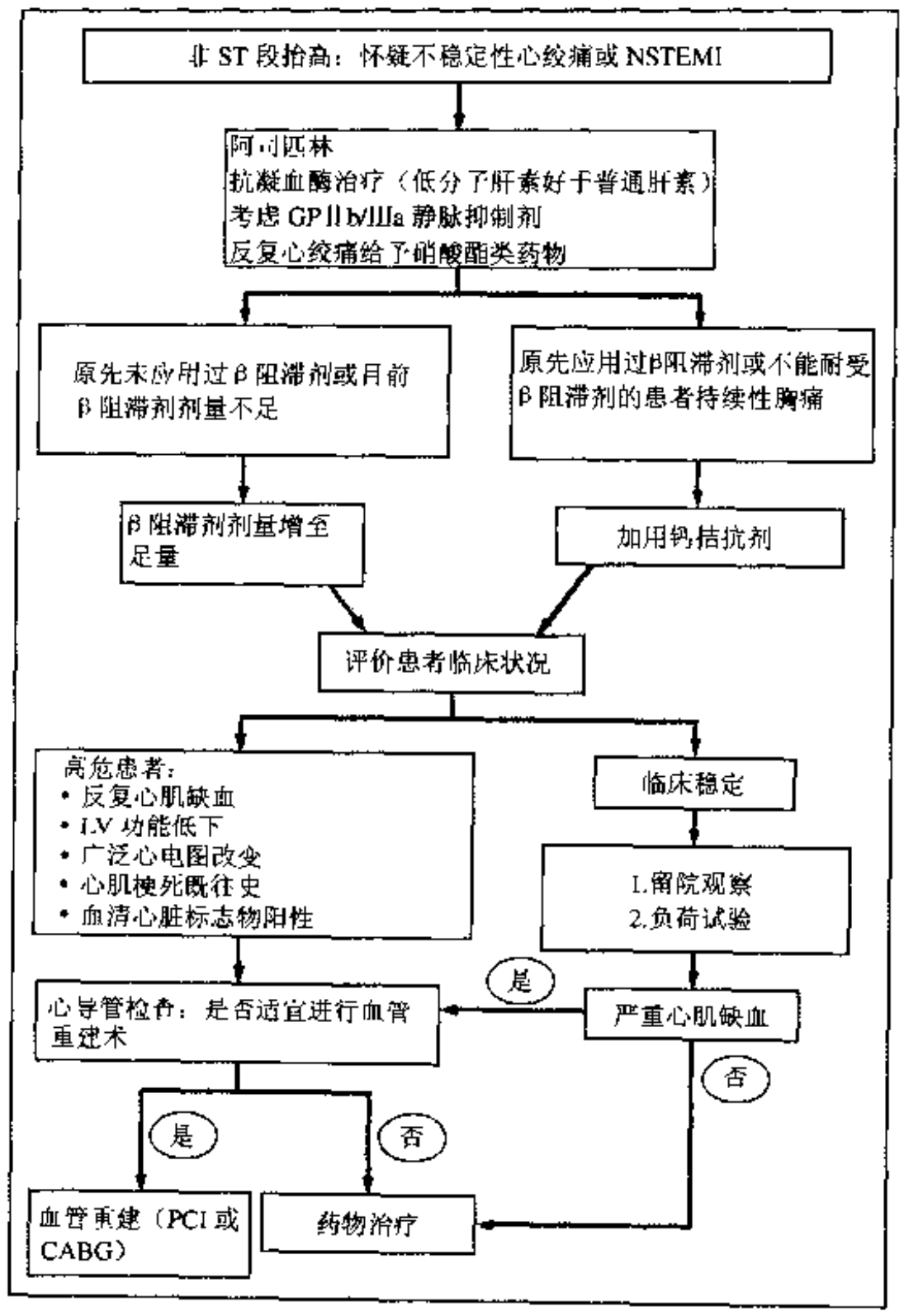


图243-3 不稳定性心绞痛和非ST段抬高AMI患者的治疗方案。

这些患者应该用抗凝血酶和阿司匹林治疗。对反复发作心绞痛的患者应该使用硝酸酯类药物。如果静脉应用GPII b/III a抑制剂，高危患者死亡和心脏缺血事件的危险性下降。需要使用足量的β阻滞剂；如果不可能应用或有使用禁忌证时，应该考虑使用钙拮抗剂。高危患者应作冠状动脉造影以期对临床适合者选择血管重建手术。如果患者病情稳定，应该留观住院，考虑进行负荷试验以诱发心肌缺血。CABG：冠状动脉旁路移植术；LV：左室

心力衰竭、减少心动过速和治疗高血压使氧供和氧需保持平衡从而保护缺血心肌，并延长再灌注治疗的时间窗，为再灌注治疗挽救更多心肌。

AMI患者应避免使用除了阿司匹林之外的非甾体类抗炎药和糖皮质激素。因为这些药物可延缓梗死区域的愈合并增加心脏破裂的危险性，还可使梗死瘢痕加大。另外，这些药物可以增加冠状血管阻力，减少缺血心肌的血液灌注。

溶栓

美国食品和药品管理局(FDA)已经批准溶栓药物组织纤溶酶原激活剂(tPA)、链激酶、APSAC和reteplase(rPA)静脉应用治疗AMI。这些药物使纤溶酶原转换为纤溶酶，随后溶解纤维蛋白血栓。虽然原来强调各种溶栓药物之间的纤维蛋白特异性不同，如纤维蛋白特异性的tPA，无纤维蛋白特异性的链激酶，但现在认为这些差异仅仅是相对的，因为tPA在某种程度上也具有全身纤溶特性。溶栓的主要目的是迅速使冠状动脉恢复通畅。

通过血管造影评价冠脉罪患血管的血流，通常用简单的定性指标TIMI分级系统来表示：TIMI血流0级：梗死相关动脉完全闭塞；TIMI血流1级：造影剂通过梗死部位但远处血管床没有灌注；TIMI血流2级：造影剂可到达远端血管床，但是与正常血管相比灌注缓慢；TIMI血流3级：梗死血管血流正常充分灌注。早期认为TIMI2级和3级血流统称是冠状动脉再通指标，但现在认为只有TIMI3级血流是再灌注治疗的目标。梗死相关动脉完全灌注更能限制梗死面积、维持左室功能和减少短期、长期死亡率。血管造影评价溶栓效果的相对新方法有TIMI框式计数和TIMI心肌灌注评分。

在AMI症状出现1小时内进行溶栓治疗可减少50%住院死亡的相对危险，并且这种益处多半可保持至少10年。溶栓治疗可减少梗死面积、左室功能异常和严重并发症(如室间隔破裂、心源性休克和恶性室性心律失常)的发生率。因为只有在发生不可逆性损伤前，才有可能挽救心肌。为达到最大限度地挽救心肌，再灌注治疗(溶栓或介入治疗)的时机是最重要的。溶栓治疗的时间上限因人而异，当然应“争分夺秒”，在症状出现后的1~3小时内治疗获益最大。但AMI症状出现后3~6小时内进行治疗仍可轻度减少死亡率，梗死后12小时溶栓仍可能获益，尤其是胸痛继续存在、心电图ST段持续抬高并没有新Q波形成的患者仍可进行溶栓治疗。除了考虑早期溶栓的可能性外，更倾向于进行溶栓治疗的临床因素有前壁梗死、血流动力学不稳定性心肌梗死和心电图提示心肌广泛受累。虽然65岁以下患者死亡率下降比老年人相对减少，但是老年人绝对死亡率(15%~25%)更高，使两组人群死亡率绝对下降数相似。

有数据显示晚期冠状动脉再灌注治疗也可改善左室功能和减少死亡率。晚期再灌注治疗的效益不是来自于减小梗死面积而是通过防止梗死延展、促进侧支循环、改善心肌收缩性能和减少电不稳定性促进梗死区域组织愈合。另外血管成形术后冠状动脉血流增加可能使冬眠心肌(即梗死相关冠状动脉狭窄，前向血流灌注缓慢，使相关区域心肌收缩差，第244章)收缩力增加。

与链激酶相比，tPA恢复完全再灌注更有效，即血流恢复到TIMI3级，存活率也增加。目前推荐的tPA使用方案是静脉推注15mg，随后在30分钟内进行静脉滴注50mg，之后的60分钟内静脉滴注35mg。链激酶是1小时静脉滴注150万单位。reteplase 2~3分钟内静脉推注1000万单位，30分钟后静脉推注第二次1000万单位。

新的再灌注治疗方案是静脉GP Ⅱb/Ⅲa抑制剂联合应用减量的溶栓药物。这种再灌注联合治疗方案通过抑制血小板聚集、削弱血栓结构和使溶栓药物透入血栓深部而促进溶栓速率和强度。

禁忌证和合并症 溶栓的绝对禁忌证包括任何时间的脑出血、最近一年内出现非出血性卒中或其他脑血管事件、病史中出现显著高血压(收缩压超过180mmHg和/或舒张压超过110mmHg)、怀疑主动脉夹层和活动性内脏出血(除外月经)。随着年龄增加出血危险性也增加，老年人如果有大量濒危心肌而没有其他溶栓禁忌证，那么溶栓治疗是有益的。

是否进行溶栓治疗需要谨慎评价危险性/获益比。溶栓相对禁忌证，包括目前应用抗凝剂(INR大于2)，最近(2周内)侵入性或外科手术操作或心肺复苏时间长(10分钟以上)、已知的出血性素质、妊娠、出血性眼病(如出血性糖尿病视网膜病变)、活动性消化性溃疡和有严重高血压病史但目前控制好的患者。因为链激酶有过敏反应的危险，所以患者如果在最近5天至2年中应用过链激酶则不能重复使用链激酶。

应用链激酶的患者有2%出现链激酶过敏反应。应用该药物后4%~10%患者出现轻度低血压。尽管很少，但在有严重过敏反应时可发生严重低血压

出血是最易见和最严重的并发症。因为当患者需

要介入治疗时需要输血的出血更常见，所以接受溶栓的患者应该避免不必要的动、静脉穿刺。出血性卒中是最严重的并发症，在接受溶栓治疗患者中的发生率为0.5%～0.9%。发生率随年龄增加而增加，70岁以上的患者颅内出血的发生率是65岁以下患者的2倍。大规模试验提示tPA或rPA颅内出血发生率稍高于链激酶。

不推荐溶栓后常规血管造影并对狭窄的罪犯血管进行介入治疗(PCI)。因为溶栓后PCI梗死相关动脉突然闭塞发生率高需要进行冠状动脉旁路手术，死亡率也增加。溶栓治疗后，需要冠状动脉造影指征是：(1)再灌注失败(90分钟后胸痛持续和ST段抬高)，此时需要考虑补救性PCI；或(2)冠状动脉再闭塞(ST段再次抬高和/或胸痛复发)或反复缺血进展(如住院早期复发心绞痛或出院前运动试验结果阳性)，此时需要考虑做择期PCI。如果患者冠状动脉解剖不适宜做血管成形术，但是存在大量濒危心肌或复发性心肌缺血，需要进行血管再通时则考虑冠状动脉旁路移植术。

经皮冠状动脉介入治疗(见第245章)，对未进行溶栓治疗的AMI患者，在最初的数小时内进行PCI，通常血管成形术和/或支架术对恢复灌注是非常有效的。这种治疗在有经验的医疗中心对有溶栓禁忌证但仍需要再灌注治疗的患者尤其有益。PCI比溶栓治疗更能使阻塞的冠状动脉开通，并能获得更好的短期和长期临床疗效。但是否直接PCI在有组织的研究中所报道的这种益处尚需待确定。而且PCI从入员和设备使费用昂贵、需要一组医疗人员随时应诊，所以其应用仅限于少数医院。

住院治疗

冠心病监护病房(CCU)

CCU常规配备可以连续监护每个患者心律，并在必要时监测血流动力学的设备。通常还备有除颤器、呼吸机、非侵入性起搏器、插入起搏导管和漂浮导管所需的设备。同样重要的是组织训练有素的护士队伍以便识别心律失常；调整抗心律失常、血管活性和抗凝药物剂量；实施心脏复苏，包括必要时进行电除颤。

患者在发病早期入住CCU才能使患者从CCU所能提供的昂贵诊疗措施中获益。低危患者(如没有血流动力学异常和重要心律失常的患者)可入住“中间监护病房”，这种病房中也有心电监测和训练有素的医护人员。

CCU的留住时间取决于患者是否需要继续进行监护。如果已经排除AMI(理想的是在8～12小时内)且通过口服药物控制症状的患者可转出CCU。确定为低危AMI(先前无心肌梗死且无持续性胸痛、充血性心力衰竭、低血压或心律失常)的患者可能在24～36小时安全地转出CCU。

活动 AMI最初数小时内，凡增加心脏工作负荷的因素均可能增加梗死面积。所以，AMI患者在最初的12小时内应该卧床休息。但是，应该鼓励没有并发症的患者24小时内在监护下坐起。这样做对患者心理健康有益并且可降低肺毛细血管楔嵌压。没有低血压和其他并发症的患者，第2或3天可室内活动，逐渐增加活动的次数和时间，可淋浴。梗死后第3或4天，患者可逐渐增加活动，直至每次180米，每天活动至少3次。

饮食 因为AMI后患者有呕吐和误吸的危险，所以最初的4～12小时中应禁食或进流食。CCU中的饮食每天脂肪应小于总热量的30%，胆固醇小于300mg，碳水化合物占总热量的50%～55%。避免饱餐，进食富含钾、镁和纤维的低钠食物。应限制糖尿病和高甘油三酯血症患者饮食中的糖量。

排便 卧床和为止痛而使用的麻醉药通常会引起患者便秘。推荐用床旁便桶而不是用便盆，进食富含纤维素的食物，推荐常规应用通便药物如多库酯钠(每日200mg)。尽管采取这些措施患者仍便秘，可用缓泻药。AMI患者轻柔地做直肠检查是安全的。

镇静 许多患者在住院期间需要镇静，用镇静剂的目的是为了使患者能耐受被迫不活动。安定(5mg)、奥沙西泮(15～30mg)或氯羟去甲安定(0.5～2mg)，每天给药3或4次，通常是有效的。上述任何药物可以在晚上再给一次以保证患者晚间睡眠好。在患者进入CCU的最初数天镇静尤其重要，因为24小时监护严重影响患者睡眠。但是镇静不能替代给患者一个安静的环境。CCU应用的许多药物如阿托品、H_2阻滞剂和麻醉约可产生谵妄，尤其是老年人。应该鉴别药物引起的谵妄和患者本身的躁动，所以在给患者应用抗焦虑药物之前重新检查一遍患者的用药是非常明智的。

药物治疗

抗栓药物 大量实验室和临床证据证明在AMI的发病过程中血栓形成起了重要的作用，所以AMI早期

需要应用抗血小板和抗凝血酶治疗。抗血小板和抗凝血酶治疗的主要目标是达成并保持梗死相关动脉开通。次要目标是减少患者血栓形成的倾向，使室壁血栓或深静脉血栓形成的可能性减小，因为附壁血栓和深静脉血栓均有可能引起肺栓塞。抗血小板和抗凝血酶治疗的程度某种意义上决定了 AMI 死亡率下降的程度。

如前所述(见"急诊室的最初治疗")，阿司匹林是 AMI 患者标准的抗血小板制剂。抗血小板合作试验提供了 AMI 抗血小板治疗(主要用阿司匹林)效益的证据。9 个随机试验近 20000 名 AMI 患者的数据显示对照组与抗血小板治疗组死亡率分别为 11.7% 和 9.3%。这一差别可使每 1000 名 AMI 患者减少 24 例死亡。简言之，经抗血小板治疗每 1000 名患者减少 2 例卒中和 12 例复发性梗死。

GP IIb/IIa 受体是基础和临床科学家关注的焦点(第 116 章)。由于溶栓药物对富含血小板血栓比含血小板少的血栓的效果差，血小板聚集在最初溶栓成功后的再阻塞中起到重要作用。GP IIb/IIa 抑制剂可促进溶栓并减少再灌注血管再次闭塞的比例。用药物阻断 GP IIb/IIa 受体。这些药物可防止 AMI 患者 PCI 时的血栓并发症、减少死亡和非 ST 段抬高性 AMI 药物治疗中的再梗。临床工作中应用的标准抗凝药物是普通肝素(UFH)。尽管有大量临床试验，但是溶栓药物治疗过程中应用肝素的确切机理尚不明了。当肝素与阿司匹林和非纤维蛋白特异性溶栓药物如链激酶合用时，现有数据并不能显示肝素对冠状动脉开通或死亡率产生有益的影响。虽然没有被最终证实，但有数据显示在联合应用 tPA 和阿司匹林后立即静脉应用肝素可促进血栓溶解，并使梗死相关动脉开通。但是其代价就是出血危险性轻度增加。大多数应用 tPA 的临床医生也静脉推注和静脉滴注肝素，静脉推注 60U/kg，随后以 12U/kg 静脉滴注维持。APTT 在肝素治疗期间应维持在正常值的 1.5～2 倍。

AMI 患者抗凝治疗的另一个选择是低分子肝素(LMWHs)，通过酶或化学解聚反应产生不同长度的糖链，但是平均分子量约为 5000Da。LMWHs 与普通肝素相比最大的优点是增加抗因子 Xa:IIa 比，降低血小板因子 IV 敏感性，抗凝活性更稳定可靠，生物利用度更好，所以可以皮下注射。因为 LMWHs 具有稳定抗凝效果，所以无需常规进行出血的实验室监测如 APTT。虽然 LMWHs 有许多相似的药理特性，但是它们各自也有许多不同的特征，所以这些药物不应被看作是一组药物，而应分别对待。LMWHs、nadroparin 和 dalteparin 与普通肝素在治疗效果上相似，而依诺肝素(1mg/kg 皮下注射 Q12H)在降低非 ST 段抬高 AMI 患者死亡率和心脏缺血事件方面优于普通肝素。没有实验提供 LMWHs 之间的比较。

前壁 AMI、严重 LV 功能失调、充血性心力衰竭、栓塞史、二维超声心动显示室壁血栓或心房颤动的患者全身或肺动脉血栓栓塞危险性增加。这些患者住院期间应接受抗凝治疗(普通肝素或 LMWHs)，随后至少接受 3 个月的华法令治疗。

β 阻滞剂 AMI 患者使用 β 阻滞剂的效益被分做两个方面：急性期立即给药和梗死后二级预防时逐渐增加剂量长期服用。急性期静脉应用 β 阻滞剂可改善心肌氧供需平衡，减少疼痛、梗死面积和恶性心律失常的发生。9 个随机试验 27000 名患者的回顾性分析显示，静脉应用随后口服 β 阻滞剂可使死亡率、非致死性再梗死和非致死性心脏骤停危险性降低 15%。胸痛开始后很快溶栓的患者用 β 阻滞剂后死亡率下降幅度并没有增加，但是复发性心肌缺血和再梗死发生率减少。AMI 后使用 β 阻滞剂对大多数患者是有益的，除了一些有特殊禁忌证的患者(心力衰竭或严重左室功能障碍、心脏阻滞或低血压或有哮喘病史)，长期预后好的(定义为预期年死亡率小于 1%)患者获益降低(55 岁以下左室功能正常，没有复杂室性心律失常和没有心绞痛的患者)。

虽然支持非 ST 段抬高性 AMI 患者使用 β 阻滞剂的数据有限，但是有证据支持这类患者应用 β 阻滞剂可降低心血管死亡和再梗死率，增加长期存活的可能性

血管紧张素转换酶抑制剂 血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂减少 AMI 后死亡率，这种获益可以与阿司匹林、β 阻滞剂的效益相加。高危人群(老年或前壁心肌梗死、先前存在心肌梗死和/或左室功能障碍)获益最大，但是有证据显示将 ACE 抑制剂非选择性地应用于所有血流动力学稳定 AMI 患者(收缩压大于 100mmHg)也可有短期效果。机理是减少梗死后左室重构(见下"左室功能异常")和充血性心力衰竭。心梗后长期应用 ACE 抑制剂，再梗率可能更低。

ACE 抑制剂应在 24 小时内应用于所有 AMI、明显 CHF 和血液动力学稳定的 ST 段抬高或左束支传导阻滞患者。几乎没有证据支持非 ST 段抬高或只有 ST 段压低而没有 CHF 的 AMI 患者立即应用 ACI 抑制剂。出院前，应该用影像学检查来评价 LV 功能。ACE 抑制剂应继续用于临床有高血压或 CHF 的患者，这些 CHF 患者影像学检查可见 LV 功能降低或大片室壁运动异常。

其他药物 虽然硝酸酯类药物(静脉或口服)对死

亡率的直接影响轻微(每 1000 名患者减少 3～4 例死亡)，但是可缓解 AMI 患者的疼痛。因为这类药物对缺血和左室重构也产生有益影响，所以临床医生在心肌梗死开始后的最初 24～48 小时内常规静脉滴注硝酸甘油(起始剂量为 5～10μg/min，血液动力学稳定时可渐增至 200μg/min)。

其他药物(β阻滞剂、阿司匹林、溶栓药物)临床试验不断有证据显示在心肌梗死中的益处，与此不同的是不同种类钙拮抗剂的多项试验结果并没有证实这类药物在 AMI 中的益处。所以，AMI 患者不推荐常规应用钙拮抗剂。

小规模试验显示应用改善心肌代谢药物葡萄糖-胰岛素-钾溶液(GIK)是有益的。GIK 可减少血浆游离脂肪酸浓度，改善心室功能。糖尿病 AMI 患者严格控制血糖可降低死亡率。然而是否应给所有 AMI 患者静脉滴注 GIK 尚无定论。

AMI 患者细胞内镁水平常下降，但是血清中不能显示出来，因为镁大部分在细胞内，少于身体总量 1% 的镁离子存在于血管中。是否对 AMI 高危患者常规应用镁离子仍未确定。目前，住院时常规测定血清镁，如果降低应该及时纠正，以降低心律失常的危险性。晚期(超过 6 小时)或没有并发症的 AMI 低危患者常规应用镁剂并无益处。高危患者是否有益尚待观察。

并发症和治疗

左室功能异常

AMI 后，梗死和非梗死区域 LV 形态、大小和厚度均发生一系列改变。这一过程称为心室重构，通常在梗死后的数月至数年中发展为临床明显的 CHF。AMI 后不久 LV 开始扩张，导致急性期梗死区域扩展(即肌束断裂、正常心肌细胞裂解和坏死区域组织丧失，导致梗死区域不成比例地变薄和拉长)，此后非梗死节段也拉长。整个腔室扩大与梗死面积和部位相关，LV 心尖部梗死心室扩张更明显、血流动力学改变更大、心力衰竭更频繁而且预后更差。ACE 抑制剂和其他血管扩张剂(如硝酸酯类)可改善心室进行性扩张及其临床后果。所以患者射血分数小于 40% 时，无论是否存在心力衰竭，都应该使用 ACE 抑制剂。

血流动力学评估

现在泵衰竭是 AMI 住院死亡的主要原因。无论是心肌梗死早期(梗死后 10 天内)还是晚期，缺血坏死的范围与泵衰竭程度和死亡率有关。泵衰竭最常见的临床体征是肺部啰音和 S3、S4 奔马律。胸片上常见肺淤血。血液动力学表现是 LV 充盈压和肺动脉压增高，这些改变可由心室顺应性降低(舒张性心力衰竭)和/或继发于心脏扩张每搏输出量减少(收缩性心力衰竭)引起(第 231 章)。

Killip 最先提出将患者分为 4 组：I 级，没有肺或静脉淤血的体征；II 级，中度心力衰竭，肺底部啰音，S3 奔马律，呼吸急促或右心衰体征包括静脉和肝淤血；III 级，严重心力衰竭、肺水肿；IV 级，休克，有收缩压小于 90mmHg，外周血管收缩，周围性紫绀，意识模糊和少尿的证据。1967 年建立了这种分类方法，不同级别的院内死亡率分别为：I 级，0%～5%；II 级，10%～20%；III 级，35%～45%，IV 级，85%～95%。随着治疗的进展，每一级别的死亡率下降，可能减少 1/3 至 1/2。

当 LV 收缩功能严重损害 20%～25% 时，出现 LV 功能异常的血液动力学证据。40% 以上左室梗死达到或超出 40% 通常会引起心源性休克(见下)。将漂浮导管放入肺动脉内监测 LV 充盈压；这项技术对低血压和/或有 CHF 临床征象的患者有帮助。用肺动脉导管也可测定心输出量，加上监测动脉内压力，可以计算全身血管阻力，指导调整缩血管和舒血管药物。有些 AMI 患者左室充盈压明显升高(大于 22mmHg)，心排指数正常(2.6～3.6L/min/m^2)。另外一些患者左室充盈压相对较低(小于 15mmHg)，心排指数下降。前者用利尿剂效果好，而后者通过静脉滴注胶体溶液扩张血容量而达到治疗效果。

血容量不足 一些 AMI 患者表现出的低血压和血管性虚脱可能与血容量不足有关，而血容量不足很容易纠正。此外，在 AMI 早期减少液体摄入、应用利尿剂、疼痛或药物引起呕吐均可以引起血容量不足。在进行其他治疗前确认并纠正血容量不足是很重要的。中心静脉压更能反映 RV 而不是 LV 充盈压，不足以指导调节血容量，而 AMI 患者几乎总是更多地影响左室而不是右室功能。不同患者的理想 LV 充盈压或肺毛细血管楔嵌压差异很大。需要密切观察患者的血氧饱和度和心输出量，使每个患者的肺毛细血管楔嵌压达到理想水平(通常接近 20mmHg)。心输出量达到稳定状态时，进一步增加左室充盈压只能加重充血性心力衰竭的症状，并降低全身氧饱和度，并不升高动脉压。

治疗 AMI 患者 CHF 的治疗与继发于其他心脏病的

急性心力衰竭治疗(避免血容量不足、利尿剂、减低后负荷、正性肌力支持)相同(第232章)，只是AMI患者不宜用洋地黄。AMI心力衰竭患者利尿剂治疗最为有效，因为利尿剂减少收缩性和/或舒张性心力衰竭引起的肺淤血。静脉应用速尿或其他襻利尿剂后，左室充盈压降低，端坐呼吸和呼吸困难的症状得以改善。但是这些药物会引起过度利尿而使血容量、心输出量、血压和冠状动脉灌注压下降，所以应用这些药物时应该谨慎。应用不同形式的硝酸酯类药物降低前负荷和缓解充血性心力衰竭的症状。口服硝酸异山梨酯、硝酸甘油乳剂或静脉硝酸甘油通过扩张静脉降低前负荷，但并不降低总血容量，从而优于利尿剂。另外，如果存在心肌缺血，硝酸酯类药物可能改善缺血心肌的心室顺应性，因为缺血引起LV充盈压增高。肺水肿患者的治疗见第232章，但必须小心应用血管扩张剂，以防止严重低血压。如前所述，ACE抑制剂是治疗AMI后CHF的理想药物，尤其对长期预后有益。

心源性休克

近年来，积极减少梗死面积、及时治疗进行性心肌缺血和其他MI并发症使心源性休克的发生率从20%降到7%左右。其中只有10%在住院时就有心源性休克，90%是在住院期间出现的。心源性休克患者常有严重多支病变，并有从梗死中心向周围坏死逐片延展的证据(图243-4)。

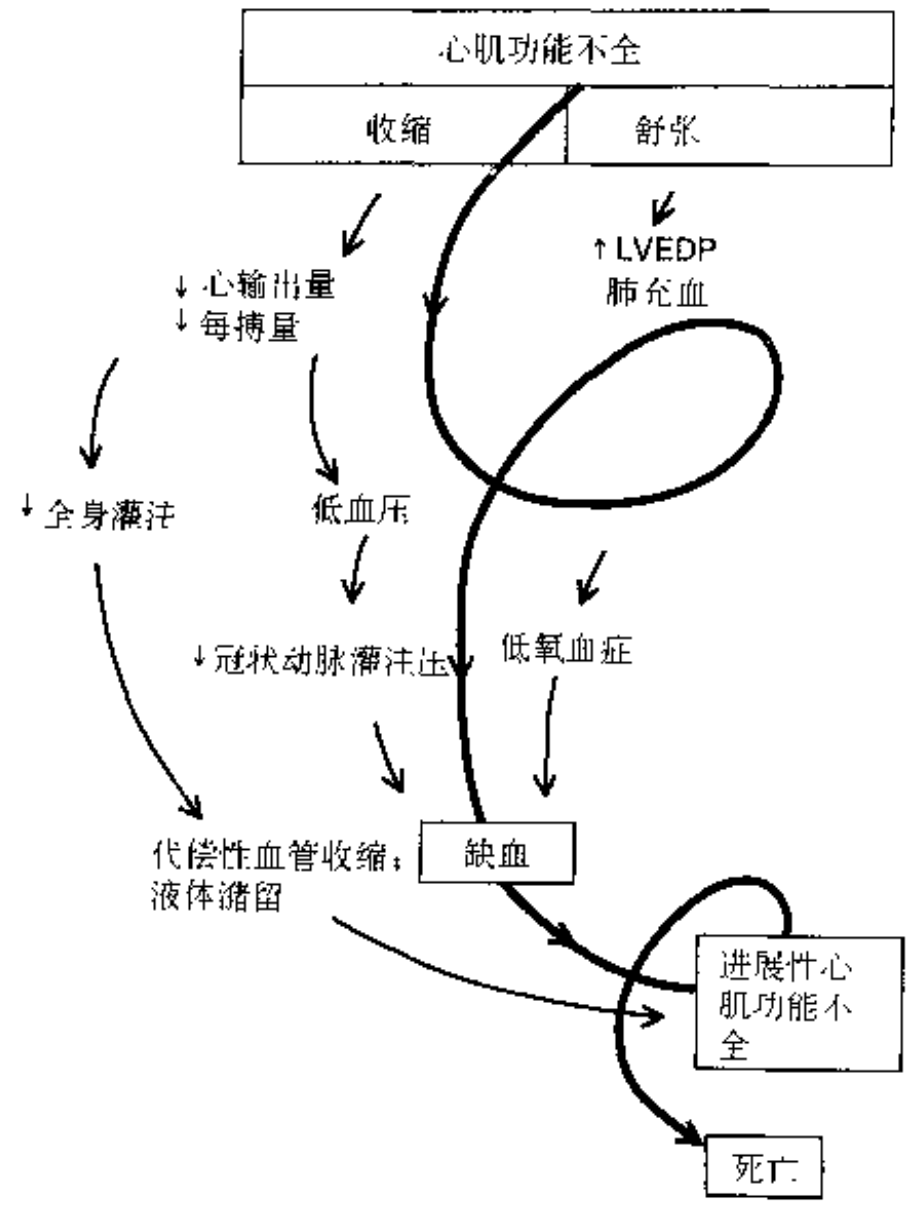


图243-4 心源性休克病理生理：心肌梗死后收缩和舒张功能不全，引起肺淤血和心输出量降低。

发生全身和冠状动脉低灌注使心肌缺血加重。虽然为了维持循环有大量代偿机制，但是仍有可能失代偿并使血液动力学恶化。发生心功能不全恶性循环，如果不打破恶性循环会导致死亡。LVEDP：左室舒张末期压。

应将心源性休克视作严重的LV衰竭。心源性休克这一综合征的特征是在面临左室充盈压增高(大于18mmHg)时，有明显的低血压，收缩压小于80mmHg和心排指数显著减少(小于1.8L/min/m^2)。单纯低血压不是心源性休克的诊断基础，因为许多平稳恢复的患者也可有数小时的严重低血压。这些患者常有左室充盈压降低，通常静脉输液可纠正低血压。与低容量性低血压不同，心源性休克死亡率通常高于70%；但是，最近通过冠状动脉血管成形术或外科血管重建及时恢复血流灌注，使心源性休克的这一高死亡率降低了近50%。

住院期间发展为心源性休克的危险因素包括高龄、住院时LV射血分数低下、大面积梗死、先前有心肌梗死和糖尿病病史。存在数个危险因素的患者在发生心源性休克前可以考虑插入心导管和采取机械性再灌注治疗(血管成形术或外科手术)。

严重心力衰竭的病理生理 心肌梗死后心源性休克的主要原因是可收缩心肌数量的减少。由于最初病变使心脏功能受到损害，动脉压、冠状动脉灌注压下降。冠状动脉灌注压和心肌血流减少使心功能受损加重，心肌梗死面积增加，形成恶性循环(图243-4)。心律失常和代谢性酸中毒可引起心肌灌注不足，并进一步促使其恶化。正是这种正反馈机制使心源性休克综合征的死亡率很高。

治疗 由于心源性休克的生理学和预后差，提示所有这类患者如有可能都应该连续监测动脉压、LV充盈压(用肺动脉球囊漂浮导管测定肺毛细血管楔嵌压反映左室充盈压)和反复测定心输出量。当合并肺水肿时，为了保证血氧饱和度，有必要进行气管内插管，因某些血管抑制性反射活动可能是对剧烈疼痛的反应，因此缓解疼痛是重要的。因为麻醉剂有降低血压的倾向，应该谨慎应用。治疗的主要目标是应用缩血管药物升高动脉压(见下)、主动脉内球囊反搏以维持冠状动脉灌注和保持血容量保证LV充盈压维持在理想水平(接近20mmHg)。

缩血管药物 可静脉应用不同药物增加心源性休

克患者的动脉压和心输出量。但是所有药物都有其缺点或问题，没有一种药物能改变心源性休克患者的预后。异丙肾上腺素是一种合成的拟交感胺类药物，现在很少用于治疗 AMI 合并心源性休克。虽然这种药物可增加心肌收缩力，但也扩张周围血管和增加心率，从而增加心肌氧耗量和减少冠状动脉灌注压，可能使缺血损伤扩展。去甲肾上腺素(第 72 章)是一种具有强有力缩血管作用的有效的 α 肾上腺素能作用的药物，同时也具有 β 肾上腺素能活性，因而增加心肌收缩力。因为它使后负荷增加和心肌收缩力加强引起心肌氧耗量明显增加，因此只应用于病情相对危重或心源性休克伴全身血管阻力较低的患者。起始剂量是 2～4μg/min，如果 15μg/min 血压仍不能恢复，则进一步增加剂量也不能提高疗效。

多巴胺(第 72 章)对许多严重心力衰竭的患者是有效的。低剂量(2～10μg/kg/min)时由于兴奋 β 受体，有正性变时性和正性肌力的作用。更高剂量兴奋 α 受体有缩血管作用。较小剂量(≤2μg/kg/min)时，也有独特的扩张肾和内脏血管床的作用，显然对心肌氧耗量几乎没有作用。静脉多巴胺起始剂量是 2～5μg/kg/min，每 2～5 分钟增加剂量直到最大剂量 20～50μg/kg/min。收缩压保持于达 90mmHg。多巴酚丁胺是合成的拟交感胺类药物，在常规剂量范围 2.5～10μg/kg/min 时，有正性肌力作用和较弱的正性变时性作用或周围血管收缩作用。当需要缩血管作用时不宜使用此药。然而，低血压程度较轻的患者，特别是如要避免正性变时性作用时，多巴酚丁胺可能是非常有用的药物。

氨力农和米力农是正性肌力药物，没有儿茶酚胺的结构和亦无抑制磷酸二酯酶的作用。这些药物的药理作用类似于多巴酚丁胺，但是有更明显的扩血管作用。氨力农的起始剂量是 0.75mg/kg，2～3 分钟内给入。如果有效，随后 5～10μg/kg/min 静脉滴注。如果必要，剂量可短期增至 15μg/kg/min。米力农负荷剂量是 50μg/kg，10 分钟内给入，随后以 0.375～0.75μg/kg/min 的剂量维持静脉滴注。

主动脉内气囊反搏术(IABP) 主动脉内气囊反搏提供的机械辅助系统可增加舒张压和心输出量，可能对心源性休克有益。一根末端带有球囊的导管经皮、股动脉插入主动脉内，在舒张早期球囊自动充气，增加冠状动脉血流量。在收缩早期球囊放气，后负荷下降。用 IABP 可使很大一部分患者血流动力学状态改善。但是如果未进行早期血管重建，用 IABP 方式治疗的心源性休克患者长期存活率仍然很低。IABP 最好用于值得采用机械性干预治疗方法(外科手术或血管成形术)的患者(如持续性缺血、室间隔穿孔或二尖瓣返流)，IABP 应用成功的患者心源性休克可能好转。如果有主动脉返流存在或怀疑主动脉夹层动脉瘤则是使用 IABP 的禁忌证。

继发于 AMI 的心源性休克在治疗过程中，即便采取了上述措施，心源性休克仍有可能继续恶化，因为大部分心源性休克患者是严重、弥漫冠状动脉粥样硬化引起的大面积心肌梗死所致。SHOCK 试验是一项随机研究，比较了心源性休克患者急诊血管重建(PCI 或 CABG)和先用药物稳定延迟进行血管重建的效果。虽然两组 30 天死亡率没有显著差异，但 6 个月和 1 年死亡率急诊血管重建组显著降低。75 岁以下患者从急诊血管重建中获益更大。但是，有条件进行急诊血管重建的心源性休克患者很少，因为这类技术价格昂贵。但是早期静脉溶栓治疗可以全面推广，这种治疗可减少心肌坏死的面积，从而减少心源性休克这一综合征的发生率。

右室梗死

约有 1/3 下后壁心肌梗死患者至少有轻度 RV 坏死。偶尔下心肌后壁梗死患者也可能存在广泛 RV 梗死，极少数患者心肌梗死仅局限于 RV。临床显著的 RV 梗死可引起严重 RV 衰竭［颈静脉怒张，Kussmaul 征(第 225 章)、肝肿大］伴或不伴低血压。心电图右心导联 ST 段抬高，尤其 V_4R 导联，多见于 RV 梗死患者发病头 24 小时内。二维超声心动对确定 RV 功能不全很有帮助。右心导管检查时常显示类似于心脏填塞或缩窄性心包炎的特征性血流动力学类型(第 239 章)。治疗包括：扩容来保持足够的 RV 前负荷，并通过降低肺动脉楔嵌压和肺动脉压来增加 LV 功能。

心力衰竭的机械因素

游离壁破裂 心脏破裂是 AMI 严重的并发症，通常发生在症状出现后的第一周内；随着患者年龄增加发生率增加。首次梗死、有高血压病史、没有心绞痛病史和大面积 Q 波梗死患者心脏破裂发生率较高。心脏破裂典型临床表现是脉搏、血压、意识突然丧失而心电图继续显示窦性心律(明显的电机械分离或无脉的电活动)。心肌继续收缩，但是没有前向血流，因为血液流入心包。随后发生心包填塞(第 239 章)，胸外心脏按压是无效的。游离壁破裂通常是致命的，但是已经有报告紧急心包穿刺后立即进行外科手术治疗获得成

功的患者。

室间隔穿孔 虽然室间隔穿孔的发生类似于游离壁破裂，但是治疗成功的机会更大。室间隔穿孔患者突然出现严重 LV 衰竭并有全收缩期杂音，通常伴有胸骨旁震颤。室间隔穿孔通常不易与乳头肌断裂引起的二尖瓣返流鉴别，漂浮导管检查两者均出现肺毛细血管楔嵌压的高 V 波。床旁做漂浮导管检查证实左向右分流(即在右室水平含氧量增高)时可作出室间隔穿孔的诊断。彩色多普勒血流超声也是床旁诊断室间隔穿孔的很好工具。长时间的血流动力学改变可以造成器官损伤和其他并发症，可早期干预包括滴注硝普钠和 IABP 得以防止。

在主动脉收缩压水平部分地决定返流量方面，急性二尖瓣返流的病理生理同急性室间隔穿孔相似，主要的差别是回流的血液进入哪一个心室腔。室间隔穿孔，LV 输出量的一部分射入右心室。与二尖瓣返流相似，用机械(IABP)和/或药物(硝酸甘油或硝普钠)降低主动脉收缩压可减少由穿孔引起的血流动力学紊乱。

二尖瓣返流(也见第 236 章) AMI 最初数天内二尖瓣返流收缩期杂音的发生率变化很大(从 10% ~ 50% 患者)，与所研究的人群和研究者的诊断水平有关。只有一小部分 MR 患者出现急性血流动力学障碍，是晚期 CHF 的危险因素，这些患者存活率降低。

AMI 后 MR 最常见的病因是因缺血或梗死引起的二尖瓣功能失调。收缩功能损害或室壁瘤形成引起左室扩张或 LV 大小或形态的改变也可引起乳头肌收缩障碍和二尖瓣叶对合不良。可有乳头肌和乳头肌头部断裂。随后 LV 功能迅即恶化，加重 MR。前文已经就 MR 与室间隔穿孔的鉴别诊断进行了讨论。乳头肌断裂或功能失调严重 MR 而心脏功能相对好的患者出现急性心力衰竭时，二尖瓣修补或置换术后可以明显改善患者症状。

如果 MR 患者主动脉收缩压降低，LV 输出量的更大一部分将会射入主动脉，从而达到减少返流的目的。IABP 通过机械方法降低主动脉内收缩压，静脉滴注硝酸甘油或硝普钠减少全身血管阻力，已经成功地用于 AMI 严重 MR 患者。手术治疗最好延迟到肺淤血改善、梗死心肌得到愈合后进行。但是，如果患者血流动力学和/或临床情况不能改善或稳定，应该及时进行外科手术，即使在 AMI 急性期。

心律失常(见第 229 和 230 章)

AMI 症状出现后早期心律失常发生率更高。梗死相关性心律失常的发生机理包括自主神经失衡，电解质紊乱、缺血和缺血心肌减慢传导。当有适合的设备和训练有素的医护人员时，通常能成功地治疗心律失常。因为大多数心律失常引起的死亡发生在梗死后的最初数小时内，所以治疗的效果与患者就医的时间直接相关。目前治疗 AMI 心律失常方面有了很大进展。

室性早搏 几乎所有 AMI 患者均会出现偶发的室性早搏，无需治疗。而过去频发、多源或发生在舒张早期的室性早搏(被称作恶性心律失常)常规用抗心律失常药物治疗以减少室性心动过速和心室颤动的危险，现在药物治疗用于持续性室性心动过速。当未出现有临床意义的室性心动过速时，现在已经不用抗心律失常药物(早期静脉利多卡因或晚期口服)预防室性早搏，因为这种治疗实际上可能增加死亡率。β 阻滞剂在消除 AMI 患者室性早搏和预防心室颤动方面是有效的。如上所述(见 β 阻滞剂)，β 阻滞剂应常规用于无禁忌证的患者。另外，低钾血症和低镁血症也是 AMI 患者心室颤动的危险因素；血清钾浓度应调整至 4.5mmol/L，血清镁浓度应调整到 2.0mmol/L。

室性心动过速和心室颤动 AMI 最初 24 小时内可发生室性心动过速和心室颤动，而且没有任何预兆。可通过预防性应用利多卡因减少心室颤动的发生。但是并不能减少 AMI 死亡率。事实上，利多卡因除了引起可能的非心脏并发症，还可能增加心动过缓和心脏停顿的危险性。因此，而且随着心肌缺血的早期治疗，更频繁地应用 β 阻滞剂，电复律和电除颤几乎全部成功，所以不再推荐常规预防性应用抗心律失常药物。但对于不能送医院或没有人住 CCU(有经过识别和处理心室颤动专业训练的医护人员)的患者，应保留常规预防性应用抗心律失常药物。

血液动力学稳定的持续性室性心动过速患者应该静脉应用利多卡因(先静脉推注负荷量 1.0 ~ 1.5mg/kg，再静脉滴注 20 ~ 50μg/kg/min)、普鲁卡因酰胺(20 ~ 30 分钟内静脉推注负荷量 15mg/kg，再静脉滴注 1 ~ 4mg/min)或胺碘酮(10 ~ 15 分钟内静脉推注负荷量 75 ~ 150mg，随后的 6 小时中持续静脉滴注 1.0mg/min，然后 0.5 mg/min 维持)；如果室性心动过速不能及时终止，应予电复律(见第 230 章)。如果心室颤动或引起血液动力学恶化的室性心动过速，应立即使用 200 ~ 300J(非同步电除颤)。如果电复律不成功，在应用肾上腺素(静脉推注 1mg 或 1∶10000 肾上腺素 10ml 心内注射)、溴苄胺(静脉推注负荷量 5mg/kg)或胺碘酮(静脉推注负荷量 75 ~ 150mg)后，再次电复律可能奏效。

AMI 患者室性心律失常，包括少见形式尖端扭转性

室性心动过速(Lorsade de pointes)(见第 230 章)，可能因其他合并症(如低氧血症、低钾血症或其他电解质紊乱)或药物毒性(如用地高辛或奎尼丁)而发生。始终应寻找这类继发心律失常的原因。

尽管原发性心室颤动(如急性心肌缺血引起而没有心力衰竭、休克、束支传导阻滞或室壁瘤等诱因)患者院内死亡率增加，但出院时存活的患者长期预后好。而继发于泵衰竭的心室颤动患者预后差。住院晚期(即住院最初 48 小时后)出现心室颤动或室性心动过速的患者，住院期间和长期随访中死亡率增加。这些患者应进行电生理检查(第 230 章)。

加速性室性自主节律 加速性室性自主节律(AVIR,"缓慢室性心动过速")是一种心率在 60～100 次/分的室性心律，见于 25% 的 AMI 患者。溶栓治疗再灌注时通常短暂出现。AIVR 的频率通常与其前后的室性心律频率相似，并且引起的血液动力学改变很小，除非通过心电图，否则很难发现。大多数 AIVR 患者，只要有持续心电监测，无需治疗。因为这种心律失常转变为严重心律失常的机会极小，一旦发生，要用增加窦性心律的药物(阿托品)治疗。

室上性心律失常 窦性心动过速是最常见的室上性心律失常。如果继发于其他原因(如贫血、发热、心力衰竭或代谢性紊乱)，应该进行病因治疗。但是，如果是由交感过度兴奋引起，如高动力状态，则适用 β 阻滞剂。其他常见的室上性心律失常是心房扑动和心房颤动，这些心律失常通常继发于 LV 衰竭。若有心力衰竭存在时地高辛通常是治疗室上性心动过速的首选药物。没有心力衰竭时，β 阻滞剂、维拉帕米或硫氮卓酮对于控制心室率非常有效，同时可控制心肌缺血。如果心律失常持续超过 2 小时且心室率超过 120 次/分，或心动过速引起心力衰竭、休克或心肌缺血(反复疼痛或心电图改变)，应予同步电复律(100～200J)。

加速性交接区心律原因不同，但可能出现在下后壁心肌梗死患者。需要排除地高辛过量。部分 LV 功能严重异常的患者，损失了心房的有效收缩导致心输出量明显减少，此时应该进行右心房或冠状动脉窦起搏。

窦性心动过缓 如果窦性心动过缓引起血液动力学改变，则应该治疗。阿托品是增加心率最有效的药物，开始静脉推注 0.5mg。如果心率低于 50～60 次/分，另外给予 0.2mg，总量不超过 2mg。如果应用阿托品后仍为持续性心动过缓(小于 40 次/分)可能需要起搏治疗。应避免应用异丙肾上腺素。

房室和室内传导阻滞(也见第 229 章) 前壁比下壁心肌梗死引起完全性房室传导阻滞住院内和出院后死亡率明显增高。因为下壁心肌梗死引起的 III 度房室传导阻滞通常是由于迷走兴奋和/或腺苷释放，所以是短暂的。前壁心肌梗死心脏阻滞通常与传导系统的缺血性功能障碍有关，而且可能常常伴以广泛的心肌坏死。

心脏传导阻滞患者增加心率的有效方法是临时起搏。但是，前壁心肌梗塞患者增加心率对预后仅有很少影响，因为大面积梗死是预后差的主要原因。但是如果为改善血流动力学应该进行临时起搏。下后壁心肌梗塞完全性房室传导阻滞患者伴心力衰竭、低血压、显著心动过缓或有意义的室性早搏时，临时起搏是有益的。当这些患者同时伴有右室心肌梗塞时，心室起搏效果差，因为丧失了心房收缩对心室的充盈。这些患者需要双腔房室顺序起搏。

药物治疗无效的窦性心动过缓(心率小于 50 次/分)、莫氏 II 型 II 度房室传导阻滞、III 度房室传导阻滞或双束支传导阻滞(如右束支传导阻滞合并左前分支阻滞)的患者体外无创性起搏电极应放在"需要"模式。少数 AMI 急性期心动过缓发展为持续性双束支并有一时性 III 度房室传导阻滞者，建议安置永久起搏器，因为这类患者的回顾性研究提示安置永久起搏器后远期猝死的危险性下降。

其他并发症

复发性胸部不适 25% 的 AMI 住院患者出现复发性心绞痛。这一比例在溶栓成功的患者中更高。因为复发性或持续性心肌缺血通常预示着最初的梗死部位延展或有心肌出现新的再次梗死区，使 AMI 后危险性成倍增加。这些患者应再次溶栓或立即冠状动脉造影和机械性血管再通。也可再次应用溶栓药物。

心包炎(也见第 239 章) 心包摩擦音和/或心包疼痛常见于透壁性心肌梗塞患者。可用阿司匹林(650mg，一日四次)治疗。准确诊断心包炎引起的胸痛是非常重要的，否则可能会误诊为复发性心肌缺血和/或梗死延展并不恰当地使用抗凝剂、硝酸酯类药物、β 阻滞剂或冠状动脉造影。心包炎的疼痛放射到斜方肌，这一特点是心包炎的典型症状，很少见于心肌缺血。存在急性心包炎(疼痛或持续性心包摩擦音)时应用抗凝剂有引起心包填塞的潜在危险，所以不应使用抗凝剂，除非有必须使用的指征。

血栓栓塞 临床上只有 10% 的 AMI 患者出现血栓栓塞的并发症，而尸检时有 20% 患者可发现血栓栓塞，提示血栓栓塞在临床上通常是隐匿的。血栓栓塞至少

是25%的AMI患者住院后死亡的主要原因。动脉栓塞来源于LV附壁血栓，大多数肺动脉栓子来源于下肢静脉血栓。

血栓栓塞最常发生在大面积梗死(尤其是前壁)、心力衰竭和超声心动发现左室血栓的患者。来源于梗死部位心室的动脉栓塞发生率少但确实存在。二维超声心动显示1/3前壁心肌梗死而极少下壁或后壁心肌梗死患者有左室栓子。动脉栓塞通常是一个主要的并发症，如当脑血管受累时偏瘫、肾血管受累时出现高血压。当超声心动或其他技术清楚证实有血栓形成或大面积节段性室壁运动异常、而超声心动或其他技术没有发现附壁血栓时，仍需要全身抗凝(若无禁忌证)，因为通过抗凝治疗，可显著降低血栓栓塞并发症的发生率。恰当的治疗时间尚未明确，但是3～6个月可能是明智的。

左室室壁瘤 室壁瘤通常被描述为室壁运动障碍或局部扩张性的矛盾性室壁运动。如果要保持室壁瘤患者每搏输出量和心输出量，功能正常的心肌纤维必须缩得更短；否则，整个心室功能减退。真性室壁瘤是由瘢痕组织组成，并非很易破裂，亦与心脏破裂无关。

LV室壁瘤通常发生在AMI后数周至数月；这些并发症包括心力衰竭、动脉栓塞和室性心律失常。心尖部室壁瘤是最为常见，临床很容易检出。体格检查的最主要体征是心尖部双搏动，心尖部搏动弥散或心尖搏动异位。二维超声心动很容易诊断室壁瘤，也可发现室壁瘤的附壁血栓。

假性室壁瘤是破裂的心肌被局部心包和机化的血栓、血肿一起包裹起来，这种情况是罕见的。假性室壁瘤可扩大，通过一狭窄通道与左室腔相连。因为假性室壁瘤常有自发性破裂，一旦确认应进行外科手术治疗。

心梗后危险性分层和治疗

许多临床因素可使AMI早期恢复后心血管危险性增加。这些重要因素包括持续性心肌缺血(自发或被诱发)、LVEF降低(小于40%)、体格检查发现肺底啰音或胸片有肺淤血以及有症状的室性心律失常。其他增加危险性的特征包括先前的心肌梗死病史、70岁以上、糖尿病、长时间的窦性心动过速、低血压、休息时无心绞痛症状而存在ST段改变(隐匿性缺血)、梗死相关动脉(IRA)不通(若已行CAG)、持续的高度心脏传导阻滞或心电图发现新的室内传导异常。必须针对危险因素的重要程度进行个体化治疗。

AMI恢复后进行危险性评估的目的是预防再梗和死亡。AMI后早期评估通常采用无创性检查。病情稳定的患者，在出院前进行次极量运动负荷试验以捕捉心肌缺血和室性早搏，并为患者早期恢复提供运动指导。另外，极量(症状限制性)运动负荷试验可在AMI后4～6周进行。通常也评价休息和运动时LV功能。超声心动或核素心室造影可识别LV射血分数降低的患者，需服用ACE抑制剂(见"血管紧张素转换酶抑制剂")。低工作负荷时出现心绞痛的患者，灌注显像出现可逆性缺损或LVEF降低的患者，证实心肌缺血的患者和运动引起症状性室性心律失常的患者均应被认为是复发MI或心律失常死亡的高危人群。应该建议患者进行冠状动脉造影和/或有创性电生理检查。

运动试验也有助于为患者提供个体化的运动建议，没有上述不良症状的患者可进行更大运动量的锻炼，出院前运动负荷试验可通过验证运动耐量建立患者的自信心。而且，尤其当没有心律失常或心肌缺血时，医生有客观证据提示患者不会马上有危险。

许多医院心脏康复运动计划是在医院进行，出院后继续实施。这些计划应包括教育计划使患者了解其疾病和相关危险因素。

没有并发症的AMI患者住院时间是5天。康复期的其他时间是在家中度过。在最初2周内，应鼓励患者逐渐增加在家中的活动，天气好时进行户外散步。在此期间可恢复的正常性生活。2周后医生必须根据患者运动耐受情况调整患者活动。大多数患者在2～4周内可重返工作岗位。

心肌梗死的二级预防

各种二级预防措施至少可部分提高AMI后的远期存活率。AMI后长期抗血小板治疗(通常是阿司匹林)可使复发心肌梗死、卒中或心血管死亡危险降低25%(每治疗1000名患者减少36例事件发生)。另外，长期服用阿司匹林的患者，发生AMI的可能性更小，并且更可能表现为非Q波心肌梗死。另一类抗血小板药物ADP受体拮抗剂氯比格雷(每天口服75mg)可用于不能耐受阿司匹林患者的二级预防。ACE抑制剂应用于临床有心力衰竭证据、LVEF中度降低或大面积室壁运动异常的患者，可预防晚期心室重构和复发缺血事件

良好设计，安慰剂对照临床试验证实AMI后长期

以明显缓解或完全消失。但是，近20%患者由于扩张部位再狭窄，6个月内再次出现心绞痛。再狭窄是由于扩张部位局部过度增殖和血管收缩。PCR后6个月之后出现复发性心绞痛，通常是在新部位出现新病变，而不是再狭窄。无论是再狭窄或疾病进展，大多数PCR后问题可通过再次PCR解决。所以成功进行PCR后的5年中，只有10%患者需要CABG。当患者有严重冠状动脉粥样硬化需要进行PCR或CABG时，不能忽视动脉粥样硬化危险因素的控制，以便减慢动脉粥样硬化的进展和新病变的出现(第244章)。

非球囊技术

传统的球囊成形术(PTCA)是1990年前广泛应用的唯一介入性血管成形术。虽然PTCA可用于多种冠状动脉病变而且短期和长期结果尚好，但是某些冠状动脉病变(如偏心性钙化、开口处病变、包含血栓的病变或分叉病变)应用该项技术困难、存在一些问题如突然闭塞和再狭窄，使得新的、非球囊技术得到发展，包括置入支架和旋切。这些方法在90年代早期从临床研究进入到常规临床使用，现在占经皮冠状动脉介入性治疗的70%～80%。通过这些技术的合理应用，已经提高了大多数病变的治疗成功率、安全性和长期效果(再狭窄率)。但是这些技术花费高于PTCA，可是PTCA后患者因为要治疗再狭窄所以长期花费并没有减少。现在单独使用球囊扩张术的比例减小(占所有PCR的20%)。使用非球囊技术前后仍需应用球囊扩张术。

支架

支架是金属装置，送入狭窄的冠状动脉处后扩张(通过球囊或支架自动扩张)，使之达到正常管腔的直径。支架克服了球囊扩张术的两个主要局限性：血管壁的弹性回缩和斑块的局部夹层。支架扩张后的管腔比球囊成形术完成后的管腔直径大，从而使随后再狭窄发生率减少1/3(即，支架再狭窄为20%，球囊成形术为33%，临床再狭窄率前者为10%，后者为16%～20%)。支架内再狭窄的出现，不是因支架挤压而是支架内新生内膜的过度增生(图245-4)。可通过旋切多余组织(见下)、球囊扩张和局部应用β或α放射线抑制新生内膜增生，从而达到治疗支架内再狭窄的目的。

90年代早期美国食品和药品管理局(FDA)批准了两种球囊扩张支架设备：一种线圈型设计用于稳定急性或威胁生命的急性闭塞，另一种管型设计可以选择性治疗冠状动脉本身的狭窄。许多情况证明管型设计支架应用的有效性，包括再狭窄和大隐静脉移植血管狭窄(图245-3)。90年代晚期，研发了大量第二代支架，使其更易到达扭曲或远端病变并适用于更多血管直径和长度。第二代支架因其独特的优点已经完全取代了第一代支架(图245-5)。目前正在进行支架(治疗动脉瘤或穿孔)和涂层(抑制支架血栓和支架内增生)的进一步改进。



图245-3 大隐静脉桥病变支架置入术。

左：LAD的大隐静脉桥(8年)严重偏心性狭窄；中：PTCA后因血管壁弹性回缩仍存在狭窄并有斑块撕裂(夹层)；右：支架置入后，弹性回缩与夹层均消失，造影显示正常大小光滑管腔。

早期经验提示金属支架容易引起血栓阻塞，急性(24小时内)或亚急性(1～14天，峰值在第6天)血栓形成，所以需要进一步抗凝(阿司匹林、潘生丁和华法令)以防止血栓形成。这种抗凝治疗将支架血栓发生率减少到3%，但是住院时间需要更长，而且股动脉局部血管并发症发生率更高。以后的数据提示许多血栓并发症是支架不完全扩张的结果，支架完全扩张同时应用抗凝药物(阿司匹林加血小板ADP受体阻滞剂、噻氯吡

啶或氯吡格雷），血栓形成和血管并发症发生率更低（每种少于1%）。设备、合并用药和指征的快速进展奠定了支架置入术在介入性血管成形术中的地位，所有PCR中置入1个或更多支架的比例为70%～80%。

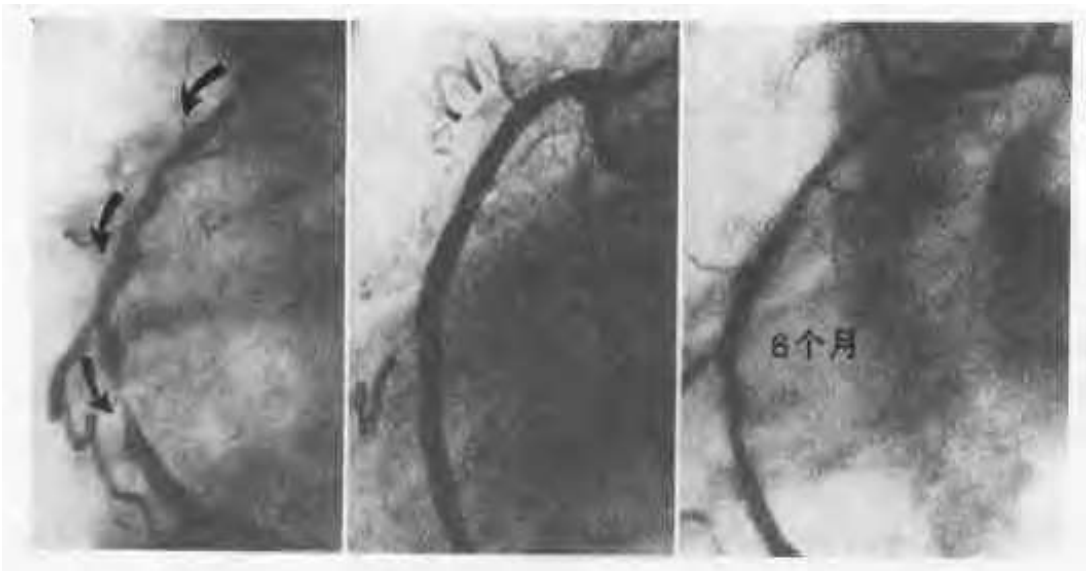


图245-4 RCA（右冠状动脉）长病变的近期与远期结果。

左：长（50mm）病变（箭头）见于RCA；中：两个长支架（第2代：25mm与35mm）置入示RCA近中通畅良好；右：支架术后6个月因支架内新的内膜增殖而使管腔变小，良性、轻度增殖性狭窄在支架内较常见（尤其长支架），若病变进展，症状复现或运动试验异常，需再次介入治疗（如旋切术），可能用放射抑制组织过度增生。

冠状动脉旋切术 PTCA或支架置入挤压动脉粥样硬化斑块扩张冠状动脉管腔，而冠状动脉旋切术通过从病变处去除斑块达到扩张管腔的目的。通过导管顶端的窗孔完成治疗。这一技术1990年作为第一个非球囊技术得到批准并用于临床，仍然用于治疗左前降支起始或主要冠状动脉分叉处非钙化病变（图245-6）。虽然已经证明比传统球囊成形术更有效，但支架置入简单而且更适用于大多数类型的病变。转动式旋切钻头，顶端镶有钻石颗粒，钻头直径1.25～2.5mm，旋转速度为140000至160000rpm。钻头行进过程中，旋切动脉粥样硬化斑块，将其切为小碎片（5～25μm），这些小碎片可通过远端冠状动脉微循环并被清除。这种装置可有效地治疗长的（20mm以上）、钙化、开口处病变或支架内狭窄。抽出式内膜切除导管术联合应用远端低速旋转切割和持续真空吸入冠状动脉阻塞物。这项技术限制了切割的有效性，现在仅用于更软的病变（如大隐静脉移植血管的动脉粥样硬化）或血栓性损害。建立在Bernoulli原理基础上的新型吸收装置移除斑块的效果更好，血管破裂机会更少。

激光血管成形术不是机械性的，柔软导管（外径在1.2～2mm）中的光纤在阻塞的冠状动脉斑块处释放激光［紫外光波长（308mm）到红外线中部（波长2000μm）］。联合应用热和光化学等效应，在冠状动脉狭窄处释放激光能量，可以去除非钙化性斑块。虽然激光已经用于治疗开口和弥漫性冠状动脉病变，这项技术昂贵，而且可以通过其他技术治疗这些病变，如冠状动脉旋切术。

总结

随着新技术的不断发展如支架置入、冠状动脉旋切、新的药物以及循证医学（"evidence-based" practices）优势等，过去20年的介入性血管重建（PCR）已经从新奇的治疗方法变为冠状动脉重建的主要方法之一。短期和长期效果已经有所提高，而且介入治疗的数量也不断增加，发展的步伐已经加快。

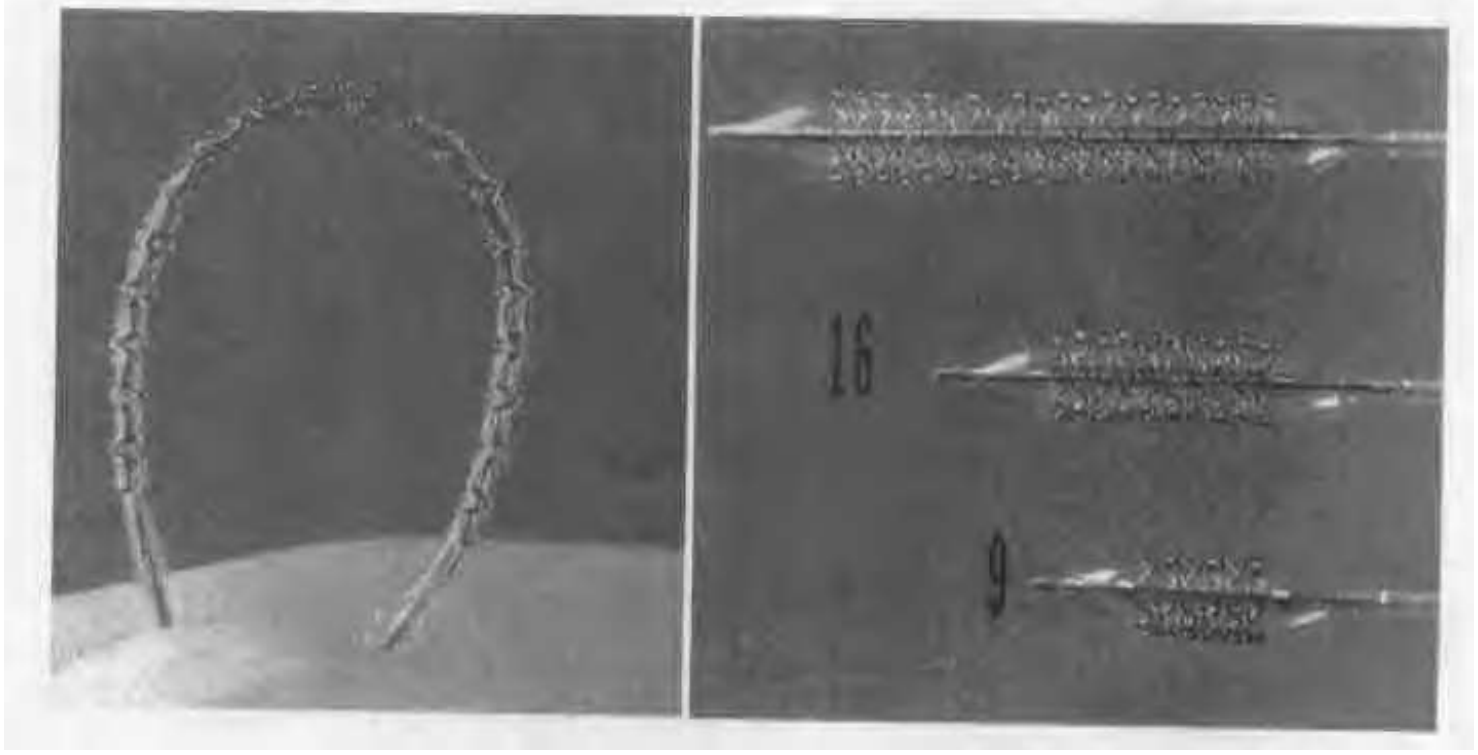


图245-5 第2代支架。

左：可塑型第2代支架在球囊上随意弯曲；右：不同长度支架（32mm右上图；16mm与9mm）置于扩张球囊上。自1997年以来，支架放置已占全部PCR术的70%以上。

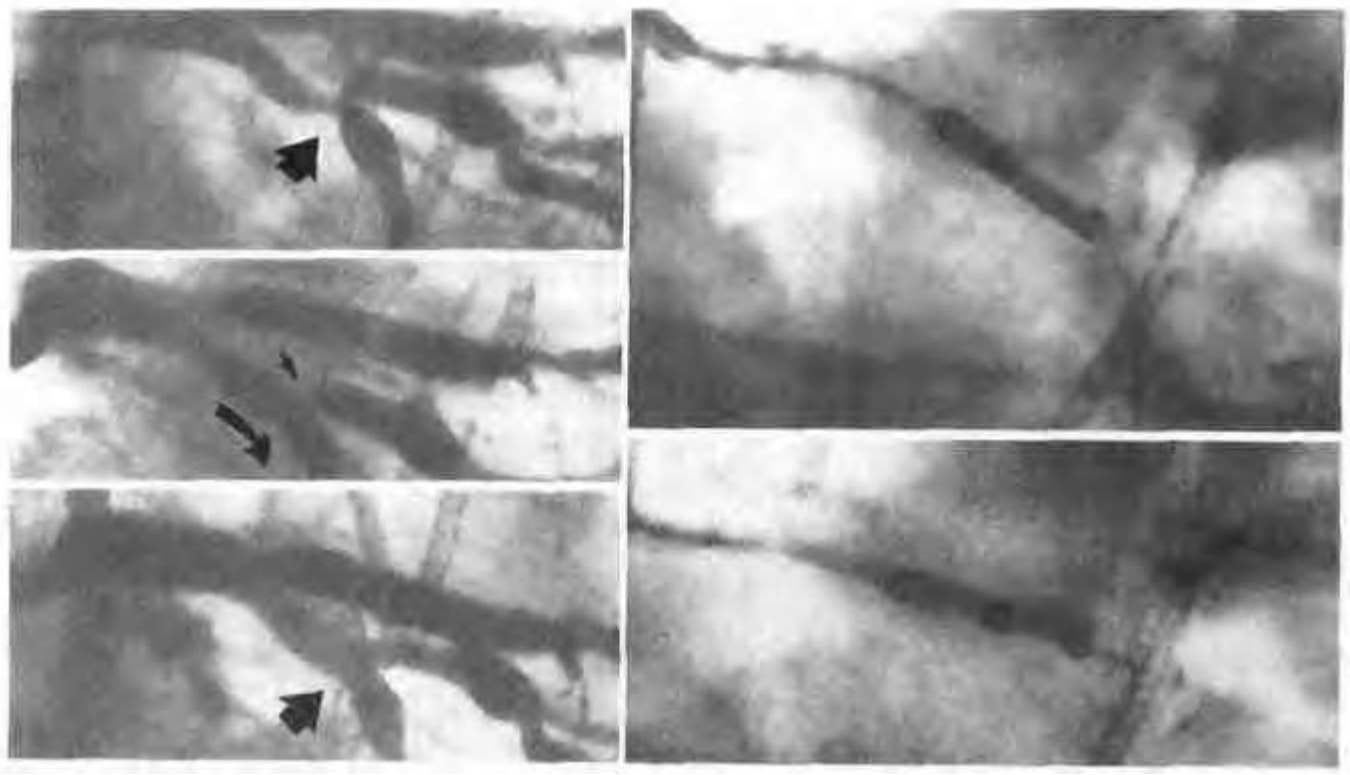


图 245-6 LCx 分叉处病变的治疗。

左上图：病变累及 LCx（circumflex coronary artery）主支与大的缘支（箭头）；右上图：旋切术（LCx 主支）；左中图：LCx 的狭窄经旋切已消失（弯箭头），但缘支狭窄仍存在（小箭头）；右下图：缘支经旋切术；左下图：术后结果良好（箭头），造影无残余狭窄（LCx 主支与缘支）。

参考文献

BAIM DS: Coronary angioplasty, in *Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*, 6th ed, D Baim, W Grossman (eds). Baltimore, Lippincott, Wilhams & Wilkins, 2000

CARROZZA JP et al: Coronary intervention: Angioplasty, stents, and atherectomy, in *Evidence Based Cardiology*, S Yusuf et al (eds). London, BMJ Books, 1998

DETRE KM et al: Coronary revascularization in diabetic patients—a comparison of the randomized and observational components of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). Circulation 99:633, 1999

FISCHMAN DL et al: A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. N Engl J Med 331:496, 1994

GIBBONS RJ et al: ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina—executive summary and recommendations. Circulation 99: 2829, 1999

HIRSHFELD JW et al: Recommendations for the assessment and maintenance of proficiency in coronary interventional procedures. J Am Coll Cardiol 31:722, 1998

KONG DF et al: Outcomes of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease. Circulation 98:2829, 1998

KUNTZ RE, BAIM DS: Defining coronary restenosis: Newer clinical and angiographic paradigms. Circulation 88:1310, 1993

LEON MB et al: A randomized trial comparing three anti-thrombotic drug regimens following coronary-artery stenting. N Engl J Med 339:1665, 1998

POPMA J: Interventional cardiology, in *Heart Disease*, 6th ed, E Braunwald, D Zipes, P Libby (eds). Philadelphia, Saunders, 2001

WEAVER WD et al: Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction—a quantitative review. JAMA 278: 2093, 1997

246 高血压性血管病

蒋宝琦 译

在发达国家中动脉血压升高可能是最为重要的公共卫生问题。它非常普遍，无症状，容易发现，容易治疗，如果未经治疗通常导致致命的并发症发生（第 35 章）。在 20 世纪 60 年代末期和 70 年代通过官方及非官方机构进行的广泛教育计划，致使在 80 年代末期未诊治的病人数量显著降低约 25%，同时伴有心血管死亡率的下降。然而遗憾的是，在 90 年代中期这种有益的发展趋势逐渐衰退。未诊断的高血压病人的数量增加了近 33%，心血管死亡率降低的曲线日趋平坦，缺乏治疗的高血压个体出现慢性病的数量增加。举例来说，终末期肾病的发病率由 1982 年的 < 100/100 万人上升至 1995 年的 > 250/100 万人，1988—1991 年 55 岁至 75 岁充血性心力衰竭的发病率约为 1976—1980 年的两倍多。因此，虽然我们对动脉血压升高的病理生理学的认识逐渐增加，但是在 90% ~ 95% 的病例中，我们对病因学（以至可能的预防和治疗的方法）的认识在很大程度上仍然不清楚。所以在大多数病例中高血压的治疗是非特异性的，导致大量轻微副作用的产生以及不顺应率的相对增高（50% ~ 60%）。

发病率 高血压的发病率依所研究人群的种族构成和限定标准而定。在 Framingham 研究中，白种郊区人群约 1/15 的个体血压 > 160/95mmHg，约一半的个体血压 > 140/90mmHg。在非白种人群中有更高的发病率的记录。女性的发病率与年龄紧密相关，50 岁以后出现明显增加。这种增加的机制虽不清楚，但推测可能与绝经期后体内激素的变化有关。因此，高血压的发

病率的女性和男性的比例由 30 岁的 0.6 比 0.7 上升至 65 岁的 1.1 比 1.2。

表 246-1 高血压的分类

收缩期高血压伴脉压增宽
Ⅰ. 主动脉顺应性降低(动脉硬化)
Ⅱ. 每搏输出量增加
A. 主动脉瓣返流
B. 甲状腺功能亢进症
C. 高动力心脏综合征
D. 发热
E. 动静脉瘘
F. 动脉导管未闭
收缩期和舒张期高血压(外周血管阻力增加)
Ⅰ. 肾脏
A. 慢性肾盂肾炎
B. 急性和慢性肾小球肾炎
C. 多囊肾
D. 肾血管狭窄或肾梗死
E. 大多数其他严重肾疾病(小动脉性肾硬化症,糖尿病肾病等)
F. 产生肾素的肿瘤
Ⅱ. 内分泌
A. 口服避孕药
B. 肾上腺皮质机能亢进
1. 库欣病和库欣综合征
2. 原发性醛固酮增多症
3. 先天性或遗传性肾上腺性征综合征(17α-羟化酶和 11β-羟化酶缺陷)
C. 嗜铬细胞瘤
D. 粘液性水肿
E. 肢端肥大症
Ⅲ. 神经性的
A. 心因性的
B. 间脑综合征
C. 家族性自主神经功能异常(Riley-Day)
D. 多发性神经炎(急性卟啉病,铅中毒)
E. 颅内压增加(急性)
F. 脊髓横断(急性)
Ⅳ. 其他
A. 主动脉缩窄
B. 血管内容量增加(输液量过多,真性红细胞增多症)
C. 结节性多动脉炎
D. 高钙血症
E. 药物因素,如糖皮质激素、环孢霉素
Ⅴ. 病因不明
A. 原发性高血压(>90%的全部高血压病例)
B. 妊娠毒血症
C. 急性间歇卟啉症

各种类型的继发性高血压的发病率依所研究人群的性质和血压升高的范围而定,虽然报道在中年男性中继发性高血压的发病率为 6%,但在普遍人群中没有已获得的数据显示继发性高血压的发病率。另一方面,在转诊中心的血压大幅度升高的病人中,这一报道为 35%。高血压的不同类型列于表 246-1,它们相对的发病率列于表 246-2。

表 246-2 在一般人群及特殊转诊病人[a]不同类型高血压的发病率

诊 断	一般人群,%	转诊病人,%
原发性高血压	92~94	65~85
肾性高血压		
肾实质	2~3	4~5
肾血管	1~2	4~16
内分泌性高血压		
原发性醛固酮增多症	0.3	0.5~12
库欣综合征	<0.1	0.2
嗜铬细胞瘤	<0.1	0.2
口服避孕药诱导	0.5~1	1~2
其他	0.2	1

[a] 评估基于大量文献报道

原发性高血压

病人伴有动脉血压升高而病因不明,称之为原发性高血压(primary, essential,或 idiopathic hypertension)。毋庸置疑,揭示高血压的机制成为最主要的问题,其归因于在调节动脉血压中涉及的各个系统——外周和/或中枢肾上腺素,肾脏,激素和血管——以及这些系统内在关联的复合体。已经描述了在原发性高血压病人中的几种异常情况,通常提出其中的一个或几个因素为高血压的主要机制。但仍不能确定是否这些个体的异常为原发性或继发性,是单一疾病病程的不同表述或是不同疾病统一体的反应,从累积的资料来看多支持后一种假设。因此,正如肺炎是由不同种的感染因素所致,即便临床表现可能相似,但原发性高血压可能有多种不同的病因。因此,原发性高血压和继发性高血压的区分并不明确,而且两者的诊断和治疗方法也经过修改。举例来说,当一组原发性高血压的病人被分入一个不同的亚组中(如,低肾素原发性高血压),病人并不像继发性高血压那样被重新分类,而仍然归为原发性高血压组。在本章中,因特异性器官结构或基因缺陷导致高血压的个体都限定为高血压的继发形式。与之相反,全身化或功能性异常所致高血压的个

体，即便这些异常相互无关，也归类于原发性高血压。

遗传因素

很早以前就将遗传因素假定为高血压发病的一个重要因素。在动物研究及人群研究中均可找到支持这一观点的数据。一种方法已经用于评估家族中血压的相关性(家族集聚)。由这些研究得出，以相关系数表达的最小化的遗传因素约为0.2。然而，在不同研究中遗传因素大小的变异再次强调了原发性高血压人群的不均质性。此外，大多数研究支持遗传可能为多因素的或不同遗传缺陷作为其表型表达致使血压升高的观点。最后，不论在单基因缺陷(如糖皮质激素治疗的醛固酮增多症和Liddle综合征)还是易感基因(血管紧张素原和α-Adducin基因)中均有报道其具有一个升高动脉血压的序列(见下述和第331章)。然而，在表246-3中所列的研究中，大多可能基因不能给出链接或与高血压的相关性不符。然而，关于这些阴性结论的正确性存在不确定性。由于高血压人群的异质性，高血压和基因两者的阳性相关可能隐藏于较高的假阴性结果之中。因此，明确高血压人群的中间型需将病人分入更为相同的亚组中；可以更容易地评估特异性候选基因的作用。表246-4阐述了这种方法。

表246-3 假设与原发性高血压相关的基因

基因	中间型的使用	统计方法	
		相关	连锁
11β-羟化酶/醛固酮合酶	尿18-OH皮质醇	未做	阳性
β亚单位上皮钠通道	无	未做	阳性
血管紧张素原	严重的，早发的高血压	阳性	阳性
血管紧张素转换酶	无	阴性[a]	阴性
肾素	无	阴性	阴性
血管紧张素Ⅱ AT1受体	无	阴性	阴性
糖皮质激素受体	血浆皮质醇增加	阳性	未做
肾激肽释放酶	无	阴性	未做
内皮素1	无	阴性	未做
胰岛素受体	无	阳性	未做
人类SA位点	无	阳性	阴性
α-Adducin	无	阳性	未做
内皮细胞Adducin	无	阳性	未做
内皮细胞NO合成酶	无	阳性	未做
脂蛋白Apo CⅢ	无	阳性	未做
脂蛋白脂酶	无	阳性	未做

[a] 一项阳性研究

注释：OH，羟基；NO，一氧化氮。

出处：GH Williams，NDL Fisher，in E Braunwald (ed)：*The Genetics of Human Hypertension In Heart Disease，Update* 5. Philadelphia，Saunders，1995.

表246-4 中间型在基因分析中的作用

基因	表现型	
	中间	远期
转换酶 血管紧张素原	血管紧张素Ⅱ对肾脏的影响	BP升高
Aldo合酶	增加18-OH皮质醇	BP升高
激肽释放酶	降低尿激肽释放酶	BP升高
Na^+/H^+交换	增加Na/Li CTT	BP升高

注释：BP，血压；OH，羟基；CTT，反转运。

出处：GH Williams，NDL Fisher，in E Braunwald (ed)：*The Genetics of Human Hypertension In Heart Disease，Update* 5. Philadelphia，Saunders，1995.

环境

大量环境因素涉及高血压的发展，包括盐的摄取，肥胖，职业，酒精的摄入量，家庭大小以及密集程度。在更为富裕的社会中，这些因素与年龄均被假设为使血压升高的重要因素，与之相反，在较贫穷的人群中，随年龄增长血压逐渐降低。

盐敏感度

在环境因素中人们最为关注的是盐的摄入量。这个因素阐明了高血压人群的异质性，在约60%的高血压病人中血压与钠的摄入有特殊关联。这些对盐特殊敏感的病因包括：原发性醛固酮增多症，双侧肾动脉狭窄，肾实质疾病，以及低肾素原发性高血压，约占病人总数的一半。其余的病人病理生理学仍不明确，但基本的作用因素包括：氯化物的摄入，钙的摄入，广泛的细胞膜缺陷，胰岛素抵抗，以及“无调节”(见下述)。

肾素的作用

肾素是肾脏球旁细胞分泌的一种酶，在负反馈环路中与醛固酮相连(第331章)。虽然多种因素可调节其分泌，但主要决定因素是个体的容量状态，尤其与饮食中钠摄入的变化有关。肾素与其底物相互作用的终末产物为血管紧张素Ⅱ。靶组织对这种肽的反应唯一取决于膳食中电解质的摄入。举例来说，钠的摄入通常调节肾上腺和肾血管对血管紧张素Ⅱ的反应。限制钠摄入，肾上腺反应上调并且肾血管反应性收缩，钠负荷过重产生相反的效应。在高血压病人中观察到血浆肾素活性的范围较正常血压个体增宽。因此，一些

高血压病人被限定为低肾素原发性高血压，另一些人被限定为高肾素原发性高血压。

低肾素原发性高血压 大约20%符合其他原发性高血压标准的病人血浆肾素活性受到抑制。这种情况在非洲血统的人群中较白种人更为常见。虽然这些病人无低钾血症，但报道其细胞外液体容量扩大，并假设但未经证实其钠潴留且肾素受抑归因于不明原因的盐皮质激素产生过多。另一方面，某些研究，但并非全部研究提示这些病人的肾上腺皮质对血管紧张素II的敏感可能是其机理。此假设不仅能解释这些患者血浆肾素活性较低的原因，还表明其可能是高血压的病因。在正常或是高钠饮食的人群中，醛固酮分泌所受的抑制变少，导致轻度高醛固酮血症而致使钠潴留和血容量增加以及血压升高。因为在正常肾素水平的高血压人群中存在此种敏感性的变异，所以低肾素水平的高血压人群可能也不会与此截然相反，而是与其他原发高血压人群类似。

失调节的原发性高血压 另一高血压亚型患者的肾上腺病变与在一些低肾素水平的患者中所观察到的结果相反——对限钠的低肾上腺反应性。在这些患者中，钠的摄入并不影响其肾上腺或肾脏血管对血管紧张素II的反应性。因为缺少钠介导的对血管紧张素II靶器官的调节作用，所以将该亚型患者命名为“失调节者”。此人群约占高血压总人群的25%～30%，他们摄入低盐饮食时其血浆肾素活性为正常或是偏高；因为此类患者肾脏排钠机制有缺陷，所以其血压对食盐比较敏感。与其他高血压患者相比，胰岛素抵抗的发生率更高，但此种病理状态可被血管紧张素转换酶抑制剂纠正。另外，此种失调节状态可能是由基因所决定的(与血管紧张素基因一特定的等位基因相关)。由此可见，失调节者可能是在高血压人群中研究最为透彻的一种亚型。

高肾素的原发型高血压 近15%的原发性高血压患者其血浆肾素活性高于正常范围。有研究提示血浆肾素在这些患者血压升高的病理过程中起着重要的作用。然而，大多数研究表明沙拉新(与洛沙坦类似的一种物质，是血管紧张素II的竞争性拮抗剂)仅在不到1/2的患者中能显著降低血压。由此引导一些研究者推测升高的血浆肾素和动脉血压可能均继发于肾上腺素系统活性的增加。据推测，在血压能被血管紧张素II受体拮抗剂降下来的血管紧张素依赖的高肾素型高血压患者中，肾素水平以及相应的血压的增高是由于失调节所致。

钠离子与氯离子或钙离子比值

大多数有关盐类在高血压进程中作用的研究表明钠离子是非常重要的。然而，一些研究者提出氯离子也具有同样重要的作用。此说法基于给盐类敏感的高血压动物模型喂以不含氯离子的钠盐后，其血压并无明显升高。钙离子也参与了一些原发性高血压的病理过程。在流行病学研究中，低钙摄入与血压的升高相关；而另有报道表明在一些高血压患者中白细胞内钙离子浓度是升高的。另外，钙离子拮抗剂是有效的抗高血压药物。一些研究发现高血压的盐敏感性与钙离子存在相关性。据推测盐类摄入过多合并肾脏排钠障碍可导致循环内排钠因子继发性升高。上述因子之一——所谓的类地高辛排钠因子，抑制毒毛花甙敏感的钠钾ATP酶，从而导致细胞内钙离子聚集以及血管平滑肌的高反应性。

细胞膜缺陷

另一个有关盐类敏感的高血压的解释表明其与细胞膜总的缺陷相关。此理论从许多有关循环因子的研究数据中得出，尤其是红细胞，已发现其具有钠离子跨细胞膜转运障碍。因为已发现不同转运系统的活性有上升和下降，所以有可能上述异常一些是原发而另一些是继发。现已明确上述钠离子的转运异常反映了未被定义的细胞膜的变异，且此种缺陷发生于许多或是全部机体的细胞内，尤其是血管平滑肌细胞。此缺陷引起血管平滑肌内钙离子的异常聚集，结果导致对缩血管因子的高反应性。经运用红细胞研究后发现，可推测该缺陷发生于35%～50%的原发性高血压患者中。另一些研究表明红细胞的此种钠转运异常不是一成不变的，可被环境因子所改变。

上述理论的最终的共同点是细胞内钙离子浓度的升高导致血管活性的增加。然而，如上所述，有好几种机理可导致此种钙离子异常聚集。

胰岛素抵抗

胰岛素抵抗和/或高胰岛素血症被认为与一些高血压患者的动脉血压升高相关。虽然现已明确相当一部分高血压人群存在胰岛素抵抗和高胰岛素血症，但目前还不能肯定两者是否具有明确的因果关系。在非胰岛素依赖的糖尿病(NIDDM)或肥胖患者中胰岛素抵抗是很常见的。高血压人群较非高血压人群其NIDDM和肥胖的患病率明显升高。然而，有几项研究发现高胰岛

素血症和胰岛素抵抗出现在仅具有高血压而无 NIDDM 的患者，提示此种关系不仅仅是共生关系。如前所述，这些患者集中表现出失调节的表型。

高胰岛素血症可通过一种或多种机理来升高动脉血压。目前已清楚胰岛素的一些(并非全部)靶器官对胰岛素能产生抵抗作用。涉及稳定血糖的组织抵抗作用更强(因此产生高胰岛素血症)，而涉及高血压的组织则否。首先，高胰岛素血症导致肾脏储钠上升(至少是在急性期)，并导致交感系统活性增加。上述作用之一或全部可导致动脉血压升高。其二，继发于胰岛素促有丝分裂的血管平滑肌增生作用可导致血压升高。其三，胰岛素可调节跨细胞膜的离子转运，从而可增加胰岛素敏感的血管或是肾脏组织的细胞内钙离子浓度。此机制与前述膜缺陷理论类似，可导致动脉血压的升高。其四，胰岛素抵抗可为其他病理过程的标志，如可为血压升高的根本原因的失调节状态。但有必要指出，目前胰岛素在控制动脉血压方面的作用并不清楚，因此，其是否为高血压的致病因子目前还不能肯定。

表 246-5 高血压预后不良的危险因子

黑色人种
年轻人
男性
舒张压持续 > 115mmHg
吸烟
糖尿病
高脂血症
肥胖
过度饮酒
靶器官损害的征象：
1. 心脏：
心脏扩大
心电图的缺血或左室劳损的改变
心肌梗死
充血性心力衰竭
2. 眼部
视网膜渗出和出血
视乳头水肿
3. 肾脏：肾功能不全
4. 神经系统：脑血管事件

前文所描述的高血压的不同特征在特定的高血压人群中很少有一成不变的。一些可能是患者目前代谢和激素状态的表现，而不是疾病过程中的特定特征。例如，一位患者的胰岛素抵抗继发于肥胖，其可导致钠潴留、血容量增加以及肾素抑制作用。此患者可被称为“低肾素型原发性高血压”。如果此患者减肥，此种钠潴留倾向就会被逆转。如果血压不能恢复正常，此患者可能被称为“正常或高肾素型的原发性高血压”。因此，上述一些特征不能认为是特定高血压患者惟一或永久的特征。

原发性高血压病程的调节因子

年龄、种族、性别、吸烟、饮酒、血清胆固醇、糖耐量以及体重均可改变此症的预后。当仅患高血压时，如不治疗，则年龄越小其预期寿命就越低。在美国，城区黑人的高血压患病率是白种人的两倍，其高血压死亡率则是四倍以上。在所有的白人与非白人中，女性的高血压患者在 65 岁以前较男性预后要好，绝经前妇女的高血压患病率较经年龄矫正后的男性或绝经后妇女为低。然而，与相应的正常血压人群相比，女性高血压患者与男性患者具有相同的心血管疾病致死的危险性。高血压均伴随着动脉粥样硬化的加快。因此，与动脉粥样硬化进展相关的独立危险因子，如高血清胆固醇、糖耐量受损和/或吸烟明显增加了高血压致死率(与性别、年龄或种族无关，见第 241 章)。毫无疑问肥胖和动脉血压也存在正相关。体重的增加伴随着正常血压人群高血压发病率的增加，肥胖的高血压患者减轻体重可降低其血压或是可降低其高血压的治疗强度。而此种改变是否与胰岛素抵抗相关目前还不得而知。

自然病史

因为原发性高血压是多基因疾病，除血压外有许多因素可影响其病程。因此，是否具有相关危险因素可使其心血管致死率相差 20 倍(如表 246-5)。虽有例外情况，但如果具有高血压的成年人不经治疗其血压随着时间的推移而增高。另外，现已发现在有效控制高血压的药物出现之前，高血压患者预期寿命要降低 10～20 年，此结果与动脉粥样硬化的加速有关，而此种加速与血压升高的程度相关。即使病变相对较轻——如无靶器官损害的证据，如果高血压 7～10 年未治疗，其也具有较高的严重并发症发生率。近 30% 的患者可出现动脉粥样硬化并发症，超过 50% 的患者可出现与高血压相关的靶器官损害，如心脏扩大、充血性心力衰竭、视网膜病变、脑血管意外和/或肾功能不全。因此，即使仅具有轻度高血压，如不治疗也是一种进展的致死性疾病。

继发性高血压

如前所述，仅有一小部分血压升高的患者其病因是明确的。然而这些患者不能忽略，至少因为：(1)病因矫正可能治愈其高血压；(2)上述继发疾病的表现可为原发性高血压的病因学研究提供方向。几乎所有的继发性高血压均与激素分泌和/或肾脏功能的异常相关，在别的章节会有更详细的描述。

肾性高血压

(参见第 278 章)

由肾脏疾病所产生的高血压是以下因素的结果：(1)肾脏排水排钠功能失调导致血容量增加；(2)肾脏分泌缩血管物质的异常导致全身或局部动脉张力的增加。肾性高血压可具体细分为包括先兆子痫和子痫在内的肾血管性高血压以及肾实质性高血压。肾血管性高血压可简单理解为肾动脉主干或主要分支的狭窄引起的肾组织灌注不全导致肾素-血管紧张素系统的激活(参见第 331 章)。循环内血管紧张素原 II 的升高通过直接缩血管作用、刺激可致水钠潴留的醛固酮分泌和/或肾上腺素能神经系统而导致动脉血压的升高。在临床上，尽管肾素活性的测定参照钠平衡指数进行了矫正，可仅有约一半的具有肾血管性高血压的患者有外周血浆中肾素活性的绝对升高。

肾素-血管紧张素系统的激活也为急性和慢性肾实质疾病中出现的高血压提供了理论解释。在此解释下，肾血管性与肾实质性高血压的唯一区别是：后者肾组织的灌注减少是由于肾内多种小血管的炎性和纤维化改变所致。然而，上述两种情况还有许多其他不同之处，提示肾实质疾病中还有其他机制可导致高血压。较特异的有：(1)肾实质疾病外周肾素活性的升高远不及肾血管疾病；(2)心输出量在肾实质性高血压时是正常的(除非出现贫血和尿毒症)，而在肾血管疾病时则轻度升高；(3)后者体循环对倾斜和 Valsalva 动作的反应性是增加的；(4)肾实质疾病患者的血容量有增高的趋向，而侧支循环严重不足的肾血管疾病患者血容量是降低的。肾实质疾病产生高血压的机理的其他解释还有受损的肾脏：(1)能产生出肾素以外的目前还不清楚的缩血管物质；(2)不能产生必要的缩血管激素物质(可能是前列腺素或是缓激肽)；(3)不能灭活血液中缩血管物质，和/或排钠功能不全。在最后一种情况中，潴留的钠如前文所述可导致高血压。虽然包括肾素-血管紧张素在内的上述所有解释可能在部分患者中是明确的，但有关钠潴留的假说是最有吸引力的。一些观察结果，诸如排钠过多的慢性肾盂肾炎或多囊肾患者不会患高血压以及通过透析或利尿剂清除体内的水和钠盐可在大多数肾实质疾病的患者中有效地控制高血压，为钠潴留假说提供了依据。

由肾小管旁细胞肿瘤或肾母细胞瘤分泌肾素过多导致的高血压是一种少见的肾性高血压形式。此症的初发症状与高醛固酮血症类似，可出现高血压、低血钾以及醛固酮的过度分泌。然而，与原发性醛固酮血症相反，外周肾素活性不是降低而是升高的。此症患者的肾功能是正常的，其肾动脉无明显病变而肾静脉肾素活性却增高，由此可与其他继发性醛固酮血症鉴别。

内分泌性高血压

肾上腺性高血压 高血压可为不同肾上腺皮质疾病的表现。在原发性醛固酮血症(见第 331 章)的患者中，高血压与醛固酮所导致的钠潴留之间存在明确的相关性。正常人只有在钠摄入的情况下才会引起醛固酮所致的高血压。由于醛固酮通过刺激肾小管潴钠排钾导致钠潴留，因此在大多数原发性醛固酮增多症患者中低血钾是显著的特征，血清钾的水平可以作为简单的筛查化验。血浆肾素活性长期抑制的水、钠潴留效应是明确诊断的关键。大部分临床情况下，血浆肾素水平和血浆或肾脏醛固酮水平相平行，但原发性醛固酮增多症患者由于醛固酮自发分泌造成醛固酮水平增高并相对固定，而血浆肾素水平受抑制且对低钠反应不敏感。原发性醛固酮增多症可以继发于肿瘤或双侧肾上腺增生。在手术治疗前对二者加以区分非常重要，因为后者引起的高血压通常难以通过手术缓解。

大量糖皮质激素的钠潴留效应同样可用来解释 Cushing 综合征严重病例发生的高血压(可能部分原因是皮质醇浓度增加引起肾脏的 11β-羟类固醇脱氢酶系统的饱和)(第 331 章)。另外，文献记载某些 Cushing 综合征患者盐皮质激素增加。然而许多 Cushing 综合征患者的高血压并非容量依赖，从而使研究者思考这可能是继发于糖皮质激素介导的肾素生成(血管紧张素介导性高血压)。在 C-11 或 C-17 羟化酶缺乏引起的肾上腺增生综合征形成过程中，脱氧皮质酮引起水钠潴留并产生高血压，常伴有血浆肾素活性抑制。

嗜铬细胞瘤患者中(第 332 章)，肿瘤分泌肾上腺素和去甲肾上腺素(常局限于肾上腺髓质)增多，从而过

度刺激肾上腺素能受体，使外周血管收缩和心脏激动。尿中肾上腺素和去甲肾上腺素和/或它们的代谢产物分泌增多有助于明确诊断。

肢端肥大症(见第328章) 高血压、冠状动脉粥样硬化和心脏肥大是常见的并发症。

高钙血症(见第340章) 甲状旁腺功能亢进症的患者中超过1/3发生高血压，通常认为原因是肾结石和肾钙沉积症所致的肾实质损害。然而，钙水平增高有直接收缩血管的效应。在某些病例，高血压可随高血钙的纠正而消失。这样就出现矛盾的情况，甲状旁腺功能亢进症时血钙水平的增高使血压增高，而流行病学研究则表明高钙摄入降低血压。更令人困惑的是，钙离子拮抗剂治疗高血压有效。尚需要进一步的研究来解释这些有争议的观察结果。

口服避孕药 多年以前，内分泌性高血压的常见原因是使用含雌激素的口服避孕药。然而，或许这与现代口服避孕药雌激素含量低有关，目前多项研究表明这一结论并不正确。

对于这些服用避孕药而发生高血压的患者，其机制可能为肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活。因此，容量增加(醛固酮)和血管收缩(血管紧张素II)两个因素同样重要。口服避孕药中的雌激素成分促进肝脏合成肾素作用物——血管紧张素原，后者继而促进于血管紧张素II的生成增加并导致继发性醛固酮增多症。部分正在服用口服避孕药的妇女血清血管紧张素II和醛固酮浓度增加的同时动脉压也有所增加。然而，实际上只有少数人的动脉压超过140/90mmHg的水平，且其中1/2在停药后6个月内高血压得到缓解。

尚不清楚为什么有些妇女服用口服避孕药发生高血压而有些则不会，可能因为：(1)血管对血管紧张素II的敏感性增加；(2)存在轻度的肾脏疾病；(3)家族因素(半数以上有高血压家族史)；(4)年龄(高血压在35岁以上的妇女中更多见)；(5)避孕药的雌激素成分，和/或(6)肥胖。实际上，有些研究者提出口服避孕药只是使原发性高血压妇女的病情得以显露。

主动脉缩窄

(见第234章)

缩窄性高血压可能由于血管自身的收缩或肾脏血流循环的改变，后者导致少见的肾动脉性高血压。体格检查和常规X线结果常常可以使血管缩窄的诊断明确。

高血压的效应

高血压患者寿命缩短；最常见的死亡原因是心脏病，脑卒中和肾功能衰竭也较常见，特别是那些严重视网膜病变的患者。

心脏影响

体循环压增高引起心脏负荷过度后，首先出现左心室向心性肥厚使心功能得以代偿，其特点为心室壁增厚。最终，心室功能恶化，室腔扩大，出现心脏衰竭的症状和体征(第231章)。可能会因伴随冠心病的发展和心肌肥厚引起需氧量增加而出现心绞痛(第244章)。查体发现心脏增大，左心室搏动增强。主动脉关闭音增强，可有轻度主动脉反流杂音。高血压心脏病时收缩期前心音(心房音、第四心音)多见，可有舒张早期心音或奔马律。心电图可出现左心室肥厚的改变(第226章)，但同超声心动图相比，其对心肌肥厚的诊断率较低。疾病晚期可发现缺血或梗死的证据。大部分高血压造成的死亡是由于心肌梗死或充血性心力衰竭。近期的资料表明，某些心肌损害是正常或高盐摄入时由醛固酮介导而非仅由血压增高和血管紧张素II水平增高造成。

神经系统影响

长期高血压引起的神经系统影响可分为视网膜和中枢神经性系统的改变。由于视网膜是可以对动脉和小动脉进行直接检查的唯一组织，反复进行眼底镜检查可以观察高血压对血管影响的发展(表35-2)。高血压视网膜改变的Keith-Wagener-Barker分级为评估高血压患者病变进展提供了简明有效的方案。高血压的病情发展常伴随病灶的痉挛、进展性动脉狭窄、出血、渗出和视乳头水肿。这些视网膜损害常造成暗点、视觉模糊甚至失明，特别是在黄斑处出现视乳头水肿或出血。高血压损害可能进展迅速，如果治疗使血压显著下降也可能很快改善。少数情况下，这些损伤可不经治疗而好转。相反，内皮和平滑肌增生可造成视网膜动脉粥样硬化，这种病变同时可准确反映其他器官的相似改变。硬化改变并不像高血压损害那样发生迅速，也不会随治疗而很好的改善。随着血管壁的增厚和僵硬，硬化的动脉扭曲并在共同纤维鞘内动静脉交叉处压迫静脉，由于血管壁透光性减弱，动脉的反射光线也发生改变。

中枢神经系统功能异常在高血压患者中也很常见。

枕部头痛是高血压主要的早期症状，常发生于早晨。其他还有头晕、轻度头痛、眩晕、耳鸣和视觉模糊或晕厥，但更严重的症状源于血管闭塞、出血或脑病(第361章)。其中前两种疾病发病机制显著不同。脑梗死常继发高血压患者中动脉粥样硬化的加重，而脑出血是动脉压增高和脑血管微血管瘤的结果(Charcot-Bouchard血管瘤)。目前仅知道年龄和动脉压影响微血管瘤的发展，因此，动脉压与脑出血的相关性强于同脑梗死和心肌梗死的相关性。

高血压脑病包括下述复合症状：严重的高血压、意识障碍、颅内压增高、伴视乳头水肿的视网膜病变、癫痫发作。发病机制不明但似与动脉痉挛或脑水肿无关。神经定位体征通常少见，如果出现则提示梗死、出血或一过性脑缺血的诊断。虽然一些研究者提出使这些患者适当降低动脉压可以改善脑血流，大多数研究并不支持这一观点。

对肾的影响

(见第278章)入球动脉和出球动脉及肾小球毛细血管丛的动脉粥样硬化损伤是高血压患者肾血管损伤的常见原因，导致肾小球滤过率下降和小管功能异常。肾小球损伤可导致蛋白尿和镜下血尿，约10%高血压患者死于肾功能衰竭。高血压患者失血不仅见于肾损伤，鼻出血、咯血、子宫出血也较常见。

对高血压患者的诊断

在第35章概述了对高血压患者的首次详细评估。其中包括重要的病史、体格检查和为明确诊断并决定治疗方案的基本实验室检查(表35-2)。

继发性高血压的诊断

通过病史、体格检查、基本实验室检查得到的线索可以提示高血压的少见病因并提示特殊检查。例如，突然发生的严重高血压和/或年龄在25岁以下或50岁以上患者发生的任何程度的高血压均应进行相关实验室检查，以除外肾血管性高血压和嗜铬细胞瘤，查体发现双侧上腹部包块符合多囊性肾病时应进行腹部超声检查或静脉肾盂造影(IVP)。肌苷或血清尿素氮升高并伴有蛋白尿和血尿，则应警惕肾功能不全的可能(第268章)。如果首次药物治疗失败，也提示需要继发性高血压的特殊检查。采用特殊诊断方法要根据继发性高血压最可能的原因。

嗜铬细胞瘤(见第332章) 收集高血压患者24小时尿样并检测儿茶酚胺及其代谢物是诊断嗜铬细胞瘤最简单且最有效的方法。检测血清儿茶酚胺的水平也有意义。甚至对那些没有阵发性高血压的患者也应作这些检查，因为超过半数的嗜铬细胞瘤患者血压固定。很少需要进行诱发实验，抑制实验在某些情况下有一定价值。

Cushing综合征(见第331章) 筛查Cushing综合征的最好方法是检测24小时尿皮质醇和肌苷或睡眠时服1mg地塞米松，继而在早上7—10AM测量血清皮质醇。尿肌苷 < 2750nmol (100μg)或抑制后血清皮质醇 < 140 nmol/L (5μg/dl)可明确除外Cushing综合征。

肾血管性高血压(见第278章)在过去的10年中诊断肾血管性高血压的标准方法由快速顺序静脉肾盂造影发展至以下三种无创技术中的一种：卡托普利增强放射性核素肾扫描，双向多普勒血流，或磁共振成像。然而，螺旋CT也许是最敏感、最有特异性的检查方法，虽然它能生成3维图像，但是仍需要静脉注射造影剂。

对可外科治疗的肾脏疾病，需联合肾血管造影和肾静脉肾素测定作为确定性检查。肾动脉造影既可以发现肾动脉损伤，还可明确损伤是否由于动脉粥样硬化或由于纤维或肌纤维发育不良。它不能证明损伤是由于高血压造成的，也不能预测外科治疗的机会。必须注意到：(1)正常血压人群通过血管造影和尸检常可发现肾动脉狭窄；(2)原发性高血压是常见病，可以同时伴有并不引起高血压的肾动脉狭窄。因此可采用双侧肾静脉导管插入术测量肾素活性来评价动脉造影中所发现任何损伤的功能改变。当一个肾发生缺血而另一个正常时，所有释放的肾素来源于受累的肾。最直接的后果是，缺血的肾脏比正常的肾静脉血浆肾素活性显著增强，约1.5倍或更高。不仅如此，流经正常肾静脉的血流表示了肾静脉人口以下的次级静脉腔的水平。

如果在对肾静脉血采样前对患者精心照顾并进行准备，例如，间断服用肾素抑制药物，如β阻滞剂，至少10天；严格控制低盐摄入至少4天；和/或给予转化酶抑制剂24小时，预期上述患者中约80%可以通过手术治疗显著获益。当动脉造影显示肾动脉的分支发生阻塞损伤时，应采取尝试从肾静脉主干取的血样去确定高血压造成的局部肾内动脉损伤。

原发性醛固酮增多症(见第331章) 这些患者常常表现低血钾。当低血钾首次被发现时通常伴随利尿剂

治疗，此时需要加以评估。如果低血钾存在，血浆肾素活性和醛固酮水平的关系成为原发性醛固酮增多症诊断的关键。醛固酮浓度或分泌速率增高而血浆肾素活性在原发性醛固酮增多症时降低。而且它的水平相对不受钠平衡改变的影响。因此，醛固酮和肾素的比值增高。原发性醛固酮增多症明确后的关键问题是评价疾病是单侧还是双侧，因为外科手术清除病变的方法只能在不具有侧支循环的患者中有效。

血浆肾素活性测定 研究显示，大多数高血压患者应当测定血浆肾素活性，并结合24小时尿钠排泄率评定患者当前的肾素水平高低。以往人们认为这对疾病治疗和预后很重要。但是，如前所述，根据现有的资料和诊疗方案，除了明确有肾血管疾病或肾上腺皮质激素过量(对这些病人而言，肾静脉肾素和受抑制的外周肾素水平可能具有诊断、治疗价值)，这种随机测定的有效性并不确定。

治疗

指征 事实上，凡舒张压持续高于90mmHg或年龄在65岁以上，收缩压高于160mmHg的患者都接受检查和治疗的指征。在某一特定的血压水平上，最终出现血管并发症的风险都是男性高于女性，年轻人高于老年人，糖尿病患者高于非糖尿病患者。可能会有争议认为治疗一个70多岁、无症状而仅是舒张压高于90mmHg的女病人时，难以为治疗过程中产生的令人不适的副反应找到合适的理由；而另一方面，却较容易向一个20多岁、舒张压大于110mmHg的男病人解释，因为这些患者预期可以从治疗中得到最大收益。幸运的是，许多病人将能选择既可以控制血压又可以使副作用降低到最小程度的治疗方案，尤其是随着越来越多关于特异性治疗药物对改善病人生活质量的研究报告出笼。

合适的指导方案是，除非存在特殊的反指征，所有舒张压高于90mmHg或收缩压高于140mmHg的患者都应接受治疗。单纯收缩期高血压(收缩压大于160mmHg且舒张压小于89mmHg)且年龄65岁以上的病人也应接受治疗。在一个严格控制的前瞻性研究结果出来之前，人们一直不能确定65岁以下的单纯收缩期高血压患者会从治疗中得益。不稳定高血压或未经治疗的单纯收缩期高血压应当每隔6个月规律性地接受一次随访检查，因为进展性或持续性高血压经常加重。最后，如果患者有冠心病或相关的心血管疾病，即使血压没那么高，进行降压治疗也是合理的。例如舒张压介于85mmHg和90mmHg之间的心绞痛、糖尿病患者，就应接受治疗。

血压控制在多少合理呢？以往认为140/90mmHg是理想水平。现在看来，对于非糖尿病患者仍然适用，高血压最佳治疗试验(HOT)显示：舒张压分别控制在80mmHg和90mmHg的患者在心血管疾病发病风险方面没有明显区别。糖尿病患者与此不同，英国前瞻性糖尿病研究(UKPD)表明，血压144/82mmHg的患者心血管疾病发病率明显低于血压154/87mmHg的患者。HOT研究人员在其糖尿病子课题中的资料也证明了这一现象。因此，将糖尿病病人的血压控制在正常范围，如130/85mmHg，看来是合理的。虽然尚未得到确切证明，对于所有年轻人或中年人，在适用此降压目标时应审慎考虑。其有赖于存在的其他心血管危险因素。对于老年人，140/90mmHg的降压目标是可以接受的。纵然还欠缺收缩压降至160mmHg以下的确切资料，重要的是，有信心的人取得什么样的降压目标取决于其他危险因素的数量和严重程度。

明确了继发性高血压的手术适应证并不意味着就要开展手术治疗。作出决策有赖于患者的年龄、一般状况，既往史以及血压对药物治疗的反应、对肾血管性高血压患者，血管成形术的可行性，手术修复较肾切除术的优越性以及肾功能损害的程度都必须考虑到。小动脉硬化引起的肾血管性高血压患者，年龄和一般健康状况很重要，因为没有证据表明合并其他血管疾病的老年患者，狭窄的修复会增加其预期寿命。纤维发育异常可以导致肾动脉狭窄，对于这样的年轻患者，作出临床决策时，详细了解病史具有突出的意义；如果动脉造影显示狭窄是由内膜或外膜纤维化引起的，损害有可能会得到改善，这时，手术或血管成型术就是需要的。中膜纤维化通常保持稳定，如果药物治疗能够控制血压，则手术或血管成型术就是不必要的。

原发性醛固酮增多症患者，如腹部CT及双侧肾上腺静脉取样查醛固酮均不能发现肿瘤。关于手术的决策也须慎重考虑，因为这些患者可能患有多结节增生，切除双侧肾上腺可以清除过多的醛固酮，但高血压通常仍会持续。如果能够用醛固酮受体抑制剂，如螺内酯或其他药物控制低钾血症，并且可以用降压药控制血压，那么就可以不采取手术治疗。

一般治疗

所有持续性和大多数不稳定性高血压患者都要考虑非药物治疗。常用的一般治疗措施包括：1. 减轻压

力；2. 饮食控制；3. 规律性需氧锻炼；4. 减肥(如有必要)；5. 控制其他导致小动脉狭窄的危险因素。情绪和环境压力的减轻是患者住院后血压改善的原因之一。虽然不能让所有患者摆脱所有的内部或外部压力，但应先告诫他们避免一些不必要的压力。少数情况下，可以建议患者调换工作或改变一下生活方式。有人认为放松技术有助于降低血压，但是单独这一方法是否具有长期效应并不确定。

饮食控制的三个方面：

1. 因为限制钠的摄入及控制血容量在降压方面的功效已得到认可，所以要求患者严格控制钠的摄入量。当前有些研究人员认为这是不必要的，他们的结论基于以下两个发现：(1)许多患者的血压对钠摄入量不敏感；(2)对血钠敏感的患者还可以利用利尿剂减少体内钠储备。但是，通过对以往饮食研究的回顾性分析证实：钠的摄入量每天减少 75mmol，则收缩压下降 5mmHg，舒张压下降 2.6mmHg。另外，有报道证明，虽然轻度控制钠的摄入对血压的直接作用很小，但它能增强几乎所有降压药的效能。这样既能以较小剂量的药物控制血压，又能减少药物的副作用。而且，如前所述，对某些高血压病人，钠的摄入量的确能够影响血压水平。

一些研究也报道了增加钾和/或钙的摄入可降低动脉血压。例如，一项荟萃分析显示饮食中的钾由 50 增至 120mEq/天同限盐一样可使血压降低(收缩压下降 6mmHg，舒张压下降 3.4mmHg)。但是是否据此改变饮食配方尚有争议。由于适当增加钙质(每天 1.5g 钙)，还可降低与年龄相关的骨质疏松症的程度，因此补钙可能是一种有益的辅助疗法。一种特殊的有用的方法是 DASH(可降低血压的饮食方法)饮食，使用富含钾且饱和及总胆固醇低的天然食物。这种饮食可显著降低临界和 1 级高血压患者的血压(定义见表 35-1)。

2. 对于超重患者应限制热卡摄入，有些肥胖病人单纯通过减肥即可使血压降低。抗高血压干预和治疗(TAIM)的研究试验发现，6 个月平均减轻 4.4 公斤可体重使血压下降 2.5mmHg。

3. 建议限制含胆固醇和饱和脂肪食物的摄入，因这可减少动脉硬化并发症的发生率。减少酒精的摄入使之 < 15ml/天也是有益的。在心功能允许范围内可进行有规律的运动，运动不仅有助于控制体重，而且还可降低血压。等张运动(慢跑、游泳)较等长运动(举重)好，因为等长运动可增加血压。上面所述的饮食疗法主要在于控制其他危险因素。在这一方面可采取的更重要的措施是让吸烟者戒烟。

高血压的药物治疗(表 246-6)

要合理应用抗高血压药物，必须了解药物的作用机制和作用环节，通常这些药物可分为六类：利尿剂、抗肾上腺素制剂、血管扩张剂、钙通道拮抗剂、血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂。

表 246-6 高血压的治疗药物——根据作用部位

作用部位	药物	剂量	适应证	禁忌证	常见或特殊的副作用
(一) 利尿剂					
肾小管	噻嗪类	依个别药物	轻度高血压；辅助中重度高血压的治疗	糖尿病，高尿酸血症，原发性醛固酮增多症	钾流失，高血糖，高尿酸血症，皮炎，紫癜，忧郁，高血钙
	如氢氯噻嗪	口服 12.5～25mg，每日 1 次			
	肾小管作用利尿剂	口服，	轻度高血压，作为严重高血压、恶性高血压尤其肾功能衰竭患者的辅助治疗	高尿酸血症，原发性醛固酮增多症	钾流失，高尿酸血症，高血糖，低钙血症，血恶液质，皮疹，恶心，呕吐，腹泻
	如速尿	20～80mg，每日 2～3 次			
	保钾利尿剂				
	螺内酯	口服 25mg，每日 2～4 次	盐皮质激素过多导致的高血压，辅助噻嗪类治疗	肾功能衰竭	高钾血症，腹泻，男性乳房女性化，月经不调

续表

作用部位	药物	剂量	适应证	禁忌证	常见或特殊的副作用
	氨苯蝶啶	口服，25～100mg 每日1次	同上	同上	高钾血症，恶心，呕吐，腿痛性痉挛，肾结石，胃肠运动紊乱
	阿米洛利	口服，5～10mg 每日1次			
（.）抗肾上腺素能制剂					
1. 中枢	可乐定	口服，0.05～0.6mg，每日2次	轻度和中度高血压，肾疾病伴高血压		体位性低血压，嗜睡，口干，停药后反跳，失眠
	胍那苄	口服，4～16mg，每日2次			
	胍法辛	口服，1～3mg，每日1次			
	甲基多巴（另可阻断交感神经）	口服，250～1000mg，每日2次；	轻度和中度高血压（口服），恶性高血压（静注）	嗜铬细胞瘤，活动性肝病应用 MAO 抑制剂时（静注）	体位性低血压，镇静，疲劳，腹泻，阳痿，发热，男性乳房女性化泌乳，Coombs 试验阳性（可能与溶血有关），慢性肝炎，急性溃疡性结肠炎，狼疮样症候群
2. 自主神经节	曲美芬	静注，250～1000mg，每 4-6 小时 1 次（可出现耐受）			
		静注，1～6mg/min	严重或恶性高血压	严重冠状动脉疾病，脑血管功能不全，糖尿病（降血糖治疗时），青光眼，前列腺疾病	体位性低血压，视力减退症状，口干，便秘，尿潴留，阳痿
3. 神经末梢	胍乙啶	口服，每日 10～150mg	中至重度高血压	嗜铬细胞瘤，严重冠状动脉疾病，脑血管功能不全，应用 MAO 抑制剂时	体位性低血压，心动过缓，口干，腹泻，阳痿，体液滞留，哮喘
	胍那决尔	口服，5～50mg，每日2次			
4. α受体	酚妥拉明	静注，1～5mg	怀疑或肯定为嗜铬细胞瘤	严重冠状动脉疾病	心动过速，物理，头晕，潮红
	苯氧苄胺	口服 10～50mg，每日1次或2次（可出现耐受）	肯定为嗜铬细胞瘤		体位性低血压，心动过速，缩瞳，鼻塞，口干
	哌唑嗪	口服，1～10mg，每日2次	轻、中度高血压	老年慎用	突发晕厥，头痛，镇静，头昏，心动过速或抗胆碱能神经作用，体液滞留
	特拉唑嗪	口服，1～20mg，每日1次			
	多沙唑嗪	口服，1～16mg，每日1次			

续表

作用部位	药物	剂量	适应证	禁忌证	常见或特殊的副作用
5. β受体	普萘洛尔	口服，10～120mg，每日2～4次	轻、中度高血压（尤其有高动力循环者），肼屈嗪的辅助治疗	充血性心力衰竭，哮喘，糖尿病（行降糖治疗时），用MAO抑制剂时，COPD，病窦综合征，2～3度心脏传导阻滞	头晕，忧郁，支气管痉挛，恶心、呕吐、腹泻，便秘，心力衰竭，疲劳，雷诺综合征，幻觉，高甘油三酯血症，高胆固醇血症，银屑病，患心脏病的病人突然停药可诱发心绞痛或心肌受损
	美托洛尔	口服，25～150mg，每日2次			
	纳多洛尔	口服，20～120mg，每日1次			
	阿替洛尔	口服，25～100mg，每日1次			
	噻吗洛尔	口服，5～15mg，每日2次			
	倍他洛尔	口服，10～20mg，每日1次			
	喷酮心安	口服，2.5～10mg，每日1次			
	吲哚洛尔	口服，5～30mg，每日2次			休息时心动过缓作用不如其他β受体阻断剂
	醋丁洛尔	口服，200～600mg，每日2次			
6. α/β受体	拉贝洛尔	口服，100～600mg，每日2次 静脉，2mg/min			同β受体阻断剂，更易发生体位性效应
	卡维地洛	口服，12.5～50mg，每日1次或分次服			
（三）血管舒张剂					
血管平滑肌	肼屈嗪	口服，10～75mg，每日4次 静脉或肌肉注射10～50mg每6小时1次（可出现耐受）	作为中重度高血压的辅助治疗（口服），恶性高血压（静脉或肌肉注射）及肾脏病伴高血压	红斑性狼疮，严重冠状动脉疾病	头痛，心动过速，心绞痛，厌食，恶心，呕吐，腹泻，狼疮样症候群，皮疹，潮红，体液潴留
	米诺地尔	口服，2.5～40mg，每日2次	严重高血压	严重冠状动脉疾病	心动过速，加重心绞痛，明显体液潴留，体毛生长，颜面粗糙，可能有心包积水
	二氮嗪	静注，1～3mg直至总量达150mg	严重或恶性高血压	糖尿病，高尿酸血症，充血性心力衰竭	高血糖，高尿酸血症，钠潴留
	硝普钠	静注，0.5～8μg/kg/min	恶性高血压		焦虑，无力，吞咽困难，恶心，呕吐，肌颤，氰化物中毒
（四）血管紧张素转换酶抑制剂					

续表

作用部位	药物	剂量	适应证	禁忌证	常见或特殊的副作用
	卡托普利	口服，12.5～75mg，每日2次	轻度至重度高血压、肾动脉狭窄	肾功能衰竭（减少剂量），双侧肾动脉狭窄，妊娠	白细胞减少、全血细胞减少、低血压，咳嗽、血管水肿、荨麻疹、发热，味觉下降，双侧肾动脉狭窄，可出现急性肾功能衰竭、高血钾
	依那普利	口服，2.5～40mg，每日1次			与上述相同，白细胞减少不明显，但咳嗽和血管性水肿较明显
	依那普利	静注，0.625～1.25mg，每6～8小时5分钟以上			
	福辛普利	口服，10～40mg，每日1次			所有这些药物均可每日1次，但如每天2次给半量副作用将减少，福辛普利比其他药物通过胆道排泄多
	赖诺普利	口服，5～40mg，每日1次			
	喹那普利	口服，5～80mg，每日1次			
	雷米普利	口服，1.25～20mg，每日1次			
	群多普利	口服，1～4mg，每日1次			
（五）血管紧张素受体拮抗剂					
	洛沙坦	口服，25～50mg，每日1次或2次	轻度至重度高血压、肾动脉狭窄	妊娠，双侧肾动脉狭窄	低血压，双侧肾动脉狭窄者可出现急性肾功能衰竭，高血钾
	缬沙坦	口服，80～320mg			
	依贝沙坦	口服，150～300mg，每日1次			
（六）钙通道阻断剂					
血管平滑肌	二氢吡啶类：				
	硝苯地平	口服，30～90mg，每日1次	轻度到中度高血压	心力衰竭，2～3度心脏阻滞	心动过速，潮红，胃肠道紊乱，高血钾、水肿，头痛
	氨氯地平	口服，2.5～10mg，每日1次			
	非洛地平	口服，5～10mg，每日1次			
	依拉地平	口服，2.5～10mg，每日1次			
	尼卡地平	口服，20～40mg，每日1次			

续表

作用部位	药物	剂量	适应证	禁忌证	常见或特殊的副作用
	硫苯卓类：				
	硫氮唑酮	口服，30～90mg 每日 4 次或控释制剂 180～300mg 每日 1 次	轻度到中度高血压	心力衰竭，2～3 度心脏阻滞	同氨氯地平，但无心动过速或水肿，可引起心脏阻滞、便秘，肝功能受损
	苯烷胺类衍生物：				
	维拉帕米	口服，30～120mg 每日 4 次或缓释制剂 120～480mg 每日 1 次	轻度到中度高血压	心力衰竭，2～3 度心脏阻滞	

注释：MAO，单胺氧化酶；COPD，慢性阻塞性肺疾病；XL，CD，SR 是长效或维持释放的制剂。

利尿剂(参见第 232 章)

噻嗪类是最常用及研究最多的利尿剂，其早期效应与利钠和容量减少有关，长期使用有人报告也有降低周边血管阻力的作用。传统上，噻嗪类利尿剂是组成高血压治疗方案的重要药物，常在 3～4 天内发挥作用。而且长期的临床试验显示噻嗪类可降低发病率和死亡率。然而近来发现服用此类药物可造成不利的代谢后果，包括由于排钾过多而致低钾血症，尿液潴留而致高尿酸血症、糖耐量减低和高脂血症，因此常规应用受到一定限制。如果剂量≤氢氯噻嗪 25mg/天的剂量，这些副作用将会减少。作用较强的襻利尿剂呋噻咪和布美他尼也具有降压作用，但由于作用时间短，较少应用。螺内酯通过对抗内源性盐皮质酮，可促进肾脏排钠增加，因此它对原发和继发性盐皮质酮增加者疗效尤为明显。然而一项心力衰竭的临床试验应用低剂量的螺内酯使死亡率降低 30%，提示即使当醛固酮水平相对正常时，应用醛固酮受体拮抗剂也会有益。尽管氨苯蝶啶和阿米洛利对醛固酮并无直接拮抗作用，但其作用部位与螺内酯相同，可促进钠的再吸收。除氨苯蝶啶具有微小内在抗高血压活性以外，这三种药物作为醛固酮受体的拮抗剂作用于相同的部位均是有效的。它们的主要副作用是高血钾，特别是在肾功能受损的病人。为减少钾流失，上述三种保钾利尿剂均可与噻嗪类利尿剂合用。

抗肾上腺素能制剂(参见第 72 章)

这类药物可作用于一个或多个部位，包括血管运动神经中枢周边儿茶酚胺释放的神经元或阻断位于靶组织的肾上腺素受体。对中枢有明显作用的药物有可乐定、甲基多巴、胍那苄和胍法辛。这些药物及其衍生物主要为 α 受体兴奋剂，通过刺激位于大脑血管运动神经中枢的 α_2 受体，减少交感性兴奋输出，从而降低血压，常常也使心输出量和心率降低。这种作用以可乐定和胍那苄较明显，但压力感受器反射不受影响，因此不致出现体位性低血压症状。但是这些药物特别是可乐定和胍那苄停用后，偶尔可引起血压反弹。这可能与上述药物作用于节后神经的 α 受体、抑制去甲肾上腺素分泌以及停药后去甲肾上腺素的分泌增加有关，一般不用于一线治疗。

另一类抗肾上腺素能制剂为神经节阻断剂，现在很少用。因其副作用，现在神经节阻断剂仅在严重高血压需尽快降压时静脉注射，如快速制剂曲美芬。

许多药物作用于神经节后肾上腺素神经末梢，但因其副作用现在很少应用。胍乙啶及其同类短效药物胍那决尔可阻断肾上腺素能神经末梢囊泡内去甲肾上腺素的释放，减少心输出量，且收缩压降低较舒张压降低更明显，能引起较其他作用于神经末梢药物更明显的体位性效应。体位性低血压是常见的副作用。

最后一类作用于肾上腺素的药物是阻断周边肾上腺素受体，即 α、β 受体或两者均阻断(参见第 72 章)。

α 受体阻断剂 通常这些药物也不用于一线治疗。酚妥拉明和苯氧苄胺阻断去甲肾上腺素对 α 受体的作用。上述两药可阻断突触前 α_2 受体和突触后 α_1 受体，阻断突触前 α_2 受体可导致药物耐受。哌唑嗪因选择性阻断突触后 α 受体，即 α_1 受体，因此作用更强。由于突触前 α 受体活性仍存在，可抑制去甲肾上腺素的释放，因而很少发生药物耐受。同样哌唑嗪很少引起心动过速，但比直接扩张血管的制剂如肼屈嗪容易导致体位性低血压，首次服用后偶尔可导致明显的低血压

因其可使心血管事件的发生率增加而限制了它的使用。

β受体阻断剂(参见第244章) 各种有效的β受体阻断剂通过阻断交感神经对心脏的作用，对降低心脏交感神经活性增高者的心输出量和血压最为有效。这些药物常被用于一线治疗。此外，β受体阻断剂还可阻断交感神经介导的肾小球旁细胞肾素的分泌，这也是其降低血压的重要作用之一。β受体阻断剂特别适宜与血管平滑肌扩张剂联合应用，因血管扩张剂可反射性地引起心率增快；也可与利尿剂联合应用，因为利尿剂可导致循环中肾素活性升高。实际上，大约半数或半数以上的高血压病人均无交感神经张力增加的证据，但应用β受体阻断剂仍可使血压降低。而且同利尿剂一样，在临床的长期试验中β受体阻断剂可降低发病率和死亡率。但是β受体阻断剂在某些敏感个体可能诱发充血性心力衰竭和哮喘。由于β受体阻断剂能抑制低血糖时的交感神经反应，对正在接受降血糖治疗的糖尿病患者，应用时要特别小心。目前已有心脏选择性β受体阻断剂(β_1受体阻断剂)问世，如美托洛尔、阿替洛尔，用于治疗伴有支气管痉挛的高血压患者较应用非选择性β受体阻断剂如普奈洛尔、噻吗洛尔更为优越。非选择性β受体阻断剂纳多洛尔与同类的其他药物不同，以其原形从尿中排泄，半衰期为14～20小时，因此仅需每日口服一次。阿替洛尔只需每日给药一次。吲哚洛尔和醋丁洛尔为非选择性β受体阻断剂，有部分兴奋作用，服用后很少发生心动过缓。拉贝洛尔可阻断α和β受体，因目前仍没有验证它对死亡率影响的研究故不用于一线治疗。它降低血压的机制有β受体阻断作用，又有直接减少体循环阻力的作用。它作用快，但体位性症状和慢性性功能障碍的副作用较其他β受体阻断剂多见。

血管扩张剂

这类药物一般不用于一线治疗。肼屈嗪是本类药物中最常用者，它可直接松弛血管平滑肌，可口服和静脉给药，主要作用于动脉血管阻力而不是静脉血管容量，用药后不出现体位性血压变化可证明这一点。遗憾的是肼屈嗪对周边血管阻力的作用，可因反射性交感神经张力增加，使心率和血压增加而部分抵消，这限制了肼屈嗪在严重冠状动脉疾病患者中的应用，但是若与β受体阻断剂或甲基多巴、可乐定等药物合用，可阻断反射性交感神经张力增加对心脏的作用，因此疗效增加。肼屈嗪的剂量超过每日300mg可造成红斑性狼疮样症候群的严重副作用。

米诺地尔的作用更强，但可产生明显的多毛症和水钠滞留，因此主要适用于严重高血压和肾功能不全患者。

二氮嗪为噻嗪类的衍生物，主要用于急症病人。它不是利尿剂，可引起钠滞留，但与其他噻嗪类药物一样可降低糖耐量，为保证疗效，必须静脉快速给药，给药后可立即降压，效果可持续数小时。硝酸钠静脉给药也有直接扩张血管的作用，起效和失效均很快。后三种药仅用于治疗高血压急症(表246-7)。

表246-7 恶性高血压的治疗药物

药物		给药途径	起始剂量	作用时间			有无口服制剂
				起效	峰效	持续时间	
迅速起效	硝酸钠	持续静脉推注	0.25μg/kg/min	<1分钟	1～2分钟	2～5分钟	无
	硝酸甘油	持续静脉推注	5μg/min	1～5分钟	2～6分钟	3～10分钟	无
	二氮嗪	静脉弹丸式推注	50mg每5～10min直到600mg	1～5分钟	2～4分钟	4～12小时	无
		持续静脉推注	每分钟0.1～0.3ug/kg	<5分钟	5～10分钟	30分钟	无
	艾司洛尔	持续静脉推注	250～500μg/min×1min，然后50～100μg/kg/min×4min	1～2分钟	2～3分钟	10～20分钟	无
缓慢起效	依那普利	静注	每6小时1.25mg	10～15分钟	3～4小时	6～24小时	有
	肼屈嗪	静注、肌注	每20分钟5～10mg共3次	10～20分钟	20～40分钟	4～12小时	有
	拉贝洛尔	静注	每10分钟20～80mg直至300mg	5分钟	20～30分钟	3～6小时	有
	尼卡地平	静注	每小时5～15mg	5～10分钟	20～40分钟	1～4小时	有

血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂

以上讨论的几类药物中也有一些同时具有抑制肾素分泌的作用，如可乐定、利血平、甲基多巴和β受体阻断剂。另一类药物可抑制使血管紧张素Ⅰ转化为血管紧张素Ⅱ的酶的活性，在最初的治疗中这些药物逐渐

较多应用。这些药物不仅能抑制强血管收缩物质(血管紧张素Ⅱ)的产生，还可延缓血管扩张物质(缓激肽)的代谢，影响前列腺素的产生(卡托普利最明显)，能改变交感神经系统的活性。这类药物特别适用于肾实质性或肾血管性高血压及恶性高血压。但是在双侧肾动脉狭窄的患者可出现肾功能的快速恶化。与β受体阻断剂和噻嗪类一样，也可对轻度的单纯高血压有效，副作用少、尤其是对病人生活质量有影响的副作用较少。

对于肾素系统已被激活者，如伴有严重心力衰竭、利尿剂治疗后或严格限制钠盐者，为避免显著血压降低，ACE 抑制剂应谨慎应用。一般在利尿剂停用 2～3 天后开始应用 ACE 抑制剂，必要时还可延迟应用。

血管紧张素受体拮抗剂

这类药物的作用与 ACE 抑制剂的作用相似。但是，它们不是阻断血管紧张素Ⅱ的产生，而是竞争性地阻断血管紧张素Ⅱ与血管紧张素 HAT_1 受体亚基的结合。它们的用法和耐受性与 ACE 抑制剂相似，但不引起咳嗽和血管神经性水肿。

钙通道阻断剂

钙通道阻断剂分三类：苯烷胺类衍生物(如维拉帕米)、硫苯卓类(如硫氮唑酮)及二氢吡啶类(如氨氯地平)。目前，前两类药物中均只有一种治疗制剂，而第三类有一系列制剂。三类药物均通过作用于 L 型电压依赖性钙通道 α_1 亚单位上的特异性部位而调节钙流入细胞内。这样，尽管还有其他钙通道类型(如 T 型和 N 型)，这些药物的作用只是部分地调节流入细胞内的总钙量。每一类药物在 α_1 亚单位上都有一个特异性的结合位点，而且这些位点在不同的组织不定地表达，因此每种制剂均有相对的特异性。因此，当这三类药物中的制剂引起血管舒张时，通常只有二氢吡啶类能引起反射性心动过缓。硫氮唑酮和维拉帕米都能减慢房室传导——二氢吡啶类所不具备的一种特征。钙通道阻断剂有负性肌力作用，可用于心绞痛的治疗(见第 244 章)，因此对伴有心力衰竭的高血压病人应慎用。关于钙通道阻断剂用于高血压的治疗有很多争议。这些争议部分来自不充分的资料及短效制剂(如硝苯地平)和长效制剂应用之间的困扰。一些事实在一定程度上有助于解决这种争议。首先，大家公认的是尽管短效的硝苯地平以前常用于高血压的治疗，但曾被报道它可增加急性冠脉综合征的发病率，因此不应用于高血压的治疗。其次，SYST-EUR(欧洲收缩期高血压)试验的结果证实长效的钙通道阻断剂较先前报道的利尿剂和β受体阻断剂一样可相同程度地降低死亡率。因此长效钙通道阻断剂常用于一线治疗。

药物治疗方法

药物治疗的目的在于单用或联合应用以上讨论的药物使血压恢复正常而副作用最小，理想的治疗方式应针对导致血压升高的病理基础予以纠正，如用螺内酯治疗原发性醛固酮增多症。随着人们对各种高血压病人发病机制的进一步了解，采用特异性药物治疗方案的可能性逐渐增加。这样使血压恢复正常而副作用很少。对于发病机制不明者，只能从药物的疗效、安全性、对生活质量的影响和服药方法等方面考虑，制定经验性治疗方案。当联合用药时应取作用于不同环节的药物。但是，除某些严重高血压患者(舒张压 > 130mmHg)需要同时应用几种药物进行强化治疗外，大多数病人开始均应单药治疗。

由于有很多有效的抗高血压药物也就有了较多的有效的治疗方案，但很难说明哪一种是理想的。利尿剂或β受体阻断剂曾被用作初期治疗的首选药物。当病人的情况不需要特殊治疗时，有两个主要的拥有治疗指南的权威机构：世界卫生组织-高血压国际协会(WHO-ISH)(表 246-1 和 246-2)和高血压预防、监测、评价和治疗美国第六联合国立委员会(JNC VI)。在无特殊治疗时，除了什么样的药物应用于初始治疗外，基于随机临床试验(表 246-8)的结果两者的治疗方法在大多数方面是相同的。JNC VI 建议以利尿剂和/或β受体阻断剂开始治疗，因为试验证明这两种药物均可降低死亡率。WHO-ISH 指南建议六类药物中的任何一种药物均可用于初始治疗(表 246-9)，两种不同的建议部分反映了 WHO-ISH 委员会回顾了近期更多的关于死亡率的临床试验的资料，一个临床试验证实长效钙通道阻断剂与安慰剂相比可降低发病率和死亡率，这个结果与以前报道的利尿剂和β受体阻断剂相同，另一个临床试验报道 ACE 抑制剂同利尿剂和β受体阻断剂一样在减少死亡率方面是有效的(表 246-8)。

以下有几项限制均适用于两种指南：

1. 药物以小剂量开始治疗，如血压未控制，适当增加剂量。

2. 选择既能治疗又对并存疾病没有危害的药物开始治疗。

3. 如适当剂量的第一种药物未能控制血压，从另一种不同且有互补作用的药物中选择第二种药物。

表 246-8 高血压的随机临床试验

试验	病例数及特征	试验用药	终点	结果	结论
SYST-EUR，Staessen 等，1997	4695，>60岁，随访2年	尼群地平/依那普利或HTZ安慰剂	一级：死亡、所有心血管事件、中风	有效治疗使总中风率减少42%（P=0.003）；非致命性中风减少44%（P=0.007）。所有致死性及非致死性心脏终点减少26%（P=0.03） 心血管性死亡减少27%（P=0.07）	在单纯收缩期高血压的老年病人，尼群地平可减少心血管并发症；用这种方案治疗1000个病人5年可防止29例中风和/或53个心血管终点事件的发生
SYST-EUR，Tuomilehto 等，1999	4695，>60岁，随访2年	尼群地平/依那普利或HTZ安慰剂	一级：死亡、所有心血管事件、中风	糖尿病患者的总死亡率减少55%，心血管疾病的死亡率减少76%；所有心血管事件减少69%；非致死性中风减少73% 糖尿病患者的死亡率及所有心血管事件的减少显著多于非糖尿病患者（P=0.04～0.01）	钙通道阻断剂可明显减少老年高血压患者的心血管发病率和死亡率；这种效应在糖尿病患者较明显
CAPPP 试验，Hansson 等，1999	10985，25～66岁，舒张压≥100mmHg，随访2年	卡托普利、利尿剂/β受体阻断剂	一级：致死性和非致死性心肌梗死、中风和其他心血管死亡的联合终点	一级终点相对危险度 P=0.52；卡托普利治疗组的心血管死亡率较低，相对危险度0.77，P=0.092；卡托普利组的致死性和非致死性中风多见，相对危险度1.25，P=0.044	在预防心血管发病率和死亡率方面，卡托普利和传统的治疗方法没有区别
HOT 研究，Appel 等，1997	18790，50～80岁，舒张压100～115mmHg，随访3～4年	非洛地平及其他四种制剂使舒张压降至90mmHg或85mmHg或80mmHg	主要心血管事件	86.5mmHg时心血管死亡率最低；血压降得更低一些是安全的，但危险性不会进一步降低；在糖尿病患者，目标血压=80mmHg组比目标血压=90mmHg组的心血管事件发生率降低51%（P趋势=0.006）	积极使舒张压降至82.6mmHg与心血管事件的低发生率有关
DASH 试验，Appel 等，1997	459个糖尿病患者，血压80～95mmHg；8周，钠的摄入和体重保持不变	富含水果及蔬菜的饮食，饮食富含水果、蔬菜及低脂的奶制品，对照组（一般的美国饮食）	血压	联合饮食比对照组饮食分别降低收缩压和舒张压5.5及3.0mmHg（P<0.001）；水果和蔬菜饮食效果迅速	富含水果、蔬菜及低脂奶制品的饮食能充分降压
Messerli 等，1998	关于β受体阻断剂和利尿剂在老年高血压病人（60岁）作为一线治疗疗效的荟萃分析；随访约5年	利尿剂，8个试验；β受体阻断剂，2个试验	脑血管事件、心血管疾病、中风死亡率、心血管死亡率、所有原因引起的死亡率	利尿剂显著降低脑血管事件似然比（0.61），心血管疾病似然比（0.74），中风死亡率似然比（0.67），心血管死亡率似然比（0.75）、所有原因引起的死亡率似然比（0.86）；β受体阻断剂仅显著降低心血管事件似然比（0.74）	在老年高血压病人，利尿剂作为一线药物降低发病率和死亡率优于β受体阻断剂

注释：HTZ，氢氯噻嗪；BP，血压。

表 246-9 高血压药物治疗选择指南

药　物	绝对适应证	相对适应证	绝对禁忌证	相对禁忌证
利尿剂	心力衰竭，老年，收缩期高血压	糖尿病	痛风	血脂紊乱、性活跃的男性
β受体阻断剂	心绞痛，心肌梗死后，心动过速	心力衰竭，妊娠，糖尿病	哮喘和 COPD，心脏阻滞[a]	血脂紊乱，运动员及体力活动的病人，周围血管疾病
ACE 抑制剂	心力衰竭，左心室功能不全，心肌梗死后，糖尿病肾病		妊娠，高血钾，双侧肾动脉狭窄	
钙通道阻断剂	心绞痛，老年，收缩期高血压	周围血管疾病	心脏阻滞[b]	充血性心力衰竭[c]
α受体阻断剂	前列腺肥大	糖耐受，血脂紊乱		体位性低血压
血管紧张素 II 受体拮抗剂	ACE 抑制剂引起的咳嗽	心力衰竭	妊娠，双侧肾动脉狭窄，高血钾	

[a] 2～3 级房室传导阻滞；

[b] 维拉帕米或地尔硫卓引起的 2～3 级房室传导阻滞；

[c] 维拉帕米或地尔硫卓。

注释：COPD，慢性阻塞性肺疾病；ACE，血管紧张素转换酶

来源：1999 年世界卫生组织制定。

4. 选择患者可能耐受最好的药物开始治疗；长期的依从性与第一种药物的耐受性和效应有关。

5. 几乎所有的患者需两种药物合用时，均可应用利尿剂。

6. 噻嗪类药物只能应用小剂量，如氢氯噻嗪或其同类药物≤25mg/天，除非有一些紧急原因。

7. 当初始治疗适当时，可选用低剂量联合治疗：

a. 利尿剂与β受体阻断剂、ACE 抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂。

b. 钙通道阻断剂与 ACE 抑制剂或β受体阻断剂。

8. 一种或两种药物可控制大约 90% 高血压病人的血压；在 HOT 研究中，为使舒张压 < 90mmHg，大约 70% 的病人需应用两种药物。

若两种药物仍未控制血压，则主要药物应增加至全量，如卡托普利或阿替洛尔 100mg，依那普利 20mg，或地尔硫卓 360mg。若血压仍未控制，则应对上述继发性高血压的原因进行详细检查，如未发现继发原因，再进行食物分析，常可发现有高钠摄入。将每日钠摄入量降至 5g/天以下，血压常可得到控制。若血压仍未控制，则应更换主要药物，保留噻嗪类药物。若 ACE 抑制剂未曾应用，选用时应小心，因在已服用利尿剂的病人加用 ACE 抑制剂，可导致明显的低血压。若改用药物仍未满意控制血压，可联合应用钙通道阻断剂和 ACE 抑制剂，或利尿剂与 ACE 抑制剂、肼屈嗪三药联用可能有效。

如果血压得到控制，可逐渐减量或撤除一些药以达到最低治疗剂量，使血压维持在 140/90mmHg 以下。三联或四联药物治疗是否能保证降低血压尚不清楚。

少于 5% 的高血压患者经上述治疗血压仍未控制，此时应首先考虑治疗失败的原因(见表 246-10)；若未发现则可加用表 246-6 列出的血管扩张剂(如肼屈嗪)或肾上腺素阻断剂(如哌唑嗪或可乐定)，血压得到控制后，应顺序撤除原有药物以达到控制血压所需的最少量的用药方案。

上述建议适用于大多数高血压病人，但由于个体对不同药物和不同联合方案的反应有很大差异，因此，应用时要有一定的灵活性。对于那些需用多种药物控制的高血压病人，一旦找到适当的联合，就应尽量简化联合方案，从而使病人容易接受。为了减少服药对病人生活、工作的干扰，应尽量减少每日服药的次数。原发性高血压的药物治疗常是终身性的，对于大多数患者无明显症状，若方案复杂则很难被病人接受，尤其当治疗方案对患者的生活质量有不利影响时，更难为病人接受。最后，代表充分控制血压的收缩压水平尚不肯定。降低舒张压至 < 90mmHg 是适当的，并可降低发病率和/或死亡率。

表 246-10 高血压病人治疗效果不好的原因

1. 患者的依从性差
2. 容积过多
   (1) 摄入钠过多
   (2) 继发于非利尿的抗高血压药物
   (3) 肾损害引起
3. 体重增加
4. 药物剂量不当
5. 药物对抗
   (1) 感冒药
   (2) 拟交感神经药物
   (3) 口服避孕药(雌激素)
   (4) 肾上腺皮质醇
6. 继发性高血压

五类高血压病人由于并发的疾病或状况需要特殊考虑。下面将详细说明这几类。

肾脏疾病

对于伴有肾功能障碍的高血压患者在降低血压时，早期常伴有血肌酐的升高，这种变化并非肾脏结构的进一步损伤，可以继续治疗。随着高血压的控制，最终肾功能可以恢复正常。然而，如果高血压病人应用 ACE 抑制剂，出现血肌酐升高，则应格外小心，因为这类病人可能有双侧肾动脉疾病。所以对于有肾功能受损的高血压病人，应用 ACE 抑制剂治疗时应特别谨慎，必须在最初 3 周内经常复查肾功能(每 4～5 天)。双侧肾动脉狭窄是应用 ACE 抑制剂的禁忌，而单侧肾动脉狭窄且肾功能正常者，甚或伴有或不伴有糖尿病的慢性肾功能衰竭者可考虑选用 ACE 抑制剂。

冠状动脉疾病

对于同时需用洋地黄的病人，应用噻嗪类药物时需小心，应注意有无低钾血症，如果有，则需迅速纠正。这类病人如须停用 β 受体阻断剂则需小心缓撤。而钙通道阻断剂和 ACE 抑制剂较适用于这类病人，因为它们能使其他药物(特别是非特异性血管扩张剂)造成的副作用降低到最低水平。

糖尿病

由于许多抗高血压药物对糖尿病代谢有不利影响，所以高血压伴糖尿病者治疗较困难，这类病人采用 ACE 抑制剂治疗较为适宜，因为它对糖和脂质代谢无不利影响，还可通过降低肾血管阻力和改善肾灌注压减少糖尿病肾病的发生，而肾血管阻力增加及灌注压降低是这类病人肾脏损害的主要因素。

妊娠

孕妇伴有高血压或妊娠过程中发生高血压(妊娠诱发高血压、子痫前兆、子痫)治疗很困难。由于目前尚不能肯定子宫有自动调节血液供应的功能，所以在妊娠期降低血压可能导致胎盘及胎儿的血流灌注减少，因此，常采用保守的降压措施。在第二、三个月妊娠期，若舒张压不超过 95mmHg，不用抗高血压治疗。一般说来，不应严格限制钠盐摄入和/或应用利尿剂，以免对胎儿造成损害。由于同样原因 β 受体阻断剂应慎用，甲基多巴、肼屈嗪及在很小程度上钙通道阻断剂对胎儿无不利影响，因此是最常选用的抗高血压药物。硝普钠和 ACE 抑制剂可能对胎儿有不利影响，应避免使用，其他抗高血压药物对胎儿的影响尚不清楚。

高龄

大于 65 岁的高血压病人，特别是那些大于 75 岁的病人，确实给医生带来了挑战。几项研究显示对健康的老年病人，不管是男性还是女性，用相对适当剂量的抗高血压药物治疗可明显降低中风和与中风相关的死亡。不管病人是收缩期和舒张期高血压或孤立性收缩期高血压确实如此。因为这些研究的对象是健康的老年病人，虽然有些病人有其他的疾病，所以这些研究结果可被推断的广泛性尚不清楚。因此对于老年的高血压病人，仍建议个体化治疗。

在美国高血压病人得到有效治疗的不到 1/3，所谓无效者中仅有很少数是由于药物的效果不佳。大多数病人因下述原因未得到有效控制：(1)高血压未被发现；(2)对无症状的高血压病人未采取有效措施；(3)无症状的高血压病人未能坚持治疗。为了克服后一种因素，必须教育病人在找到有效治疗方案后遵医嘱坚持治疗，为了得到病人的合作必须减少治疗的副作用和不适应因素。

恶性高血压

恶性高血压除了血压显著升高伴视乳头水肿、视网膜出血和渗出外，还包括高血压脑病的表现，如剧烈头痛、呕吐、视力障碍(包括短暂失明)、短暂瘫痪、木僵和昏迷。这可能与脑血管痉挛和脑水肿有关。少数病例死亡尸检发现脑血管内有多发小血栓。心功能

失代偿及肾功能急剧恶化是恶性高血压的其他严重并发症，可表现为尿少。恶性高血压的血管病变特征是小动脉、细小动脉血管壁纤维素样坏死，但可经有效的抗高血压治疗逆转。

恶性高血压的发病机制不明，但是两个独立的病理过程——脑动脉扩张和广泛的细小动脉纤维素样坏死，与临床的症状和体征的发生有关。脑动脉扩张的原因与血压显著升高，脑血流自动失调节机制失代偿有关，因此脑血流明显增多，形成恶性高血压的脑病表现。许多病人还有微血管内溶血性贫血的表现，肾功能恶化可能为其原因。大多数病人周边血液中血浆肾素活性升高，醛固酮产生增加，这些可参与血管损害的发生。

约不到1%的高血压病人可发展为恶性高血压，原发性和继发性高血压均可发生。首次发现高血压时即为恶性高血压者极少，治疗时发生者更少。恶性高血压发生的平均年龄是40岁，男性多于女性。在缺乏有效抗高血压治疗的年代，恶性高血压诊断后的生存期不到2年，大多数病人死于肾功能衰竭、脑出血或充血性心力衰竭。随着有效抗高血压治疗的出现，至少半数病人存活可达5年以上。

治疗 恶性高血压是一临床急症，需紧急治疗。但应与重度高血压鉴别鉴别，因为恶性高血压如过分积极治疗可导致心肌和脑的灌注潜在的危险性减少。治疗的初期目的是：(1)纠正医学上的并发症；(2)使舒张压降低1/3，但不低于95mmHg。用于治疗恶性高血压的药物，根据起效的快慢分为两类(表246-7)。第一类在数分钟内发挥作用，但长期治疗效果不佳。若病人有痉挛或动脉血压需迅速降低，必须选择快速起效类药物。

第一类前三种药物需要持续静脉滴注及密切监测。硝普钠持续静脉滴注的剂量为0.25～8.0μg/kg/min。因其同时扩张动脉和静脉，因此可用于这种情况，并且较神经节阻断剂优越，在于其不产生快速抗药反应，可连续应用数天几乎无副作用。应用剂量必须用输液泵严格控制。硝酸甘油扩张静脉优于动脉，以5～100μg/min的速度持续静脉滴注给药。特别适用于冠状动脉旁路移植术、心肌梗死、左心衰竭或不稳定性心绞痛。二氮嗪应用最为方便，不需要静脉滴注。但它可能不如其他药物更有效。它主要作用于细小动脉，而不是静脉，50～100mg一次快速静脉注射，1～5分钟可发挥抗高血压效应。如需要通常5～10分钟后可重复注射相同剂量，或通常数小时后当血压又升高时。总量不能超过600mg/天。少数病人应用二氮嗪后，血压可降至正常以下。若怀疑病人有主动脉剥离或心肌梗死，则不能应用二氮嗪。由于本药可增加心肌收缩力，常同时给予β受体阻断剂。依那普拉，是ACE抑制剂依那普利的一种静脉制剂，也被证明有效，特别是在那些左心衰竭的病人。最后静脉应用的拉贝洛尔尤其适用于伴心肌梗死或心绞痛的患者，因其不增加心率，但它对以前β受体阻断剂治疗过的病人无效；对伴有心力衰竭、哮喘、心动过缓或心脏阻滞者禁用。也可作为对肼屈嗪无反应的惊厥患者的一种替代治疗。

接受上述药物治疗的病人均须用其他药物进行长期治疗，表246-7中所列的需要30分钟或以上的时间才达到高峰效果的第二类药物，有利于以后的口服给药和长期维持治疗。如果需要延迟达到高峰效果的时间，静脉使用肼屈嗪很多病人可在10分钟内获得疗效，有效的给药方法为每10～15分钟给药10mg，直至达到充分治疗效果或总剂量达50mg。为达到充分治疗效果需每6小时重复肌注或静脉给药。对伴有明显冠状动脉疾病的患者应用肼屈嗪应十分小心。有心肌缺血表现

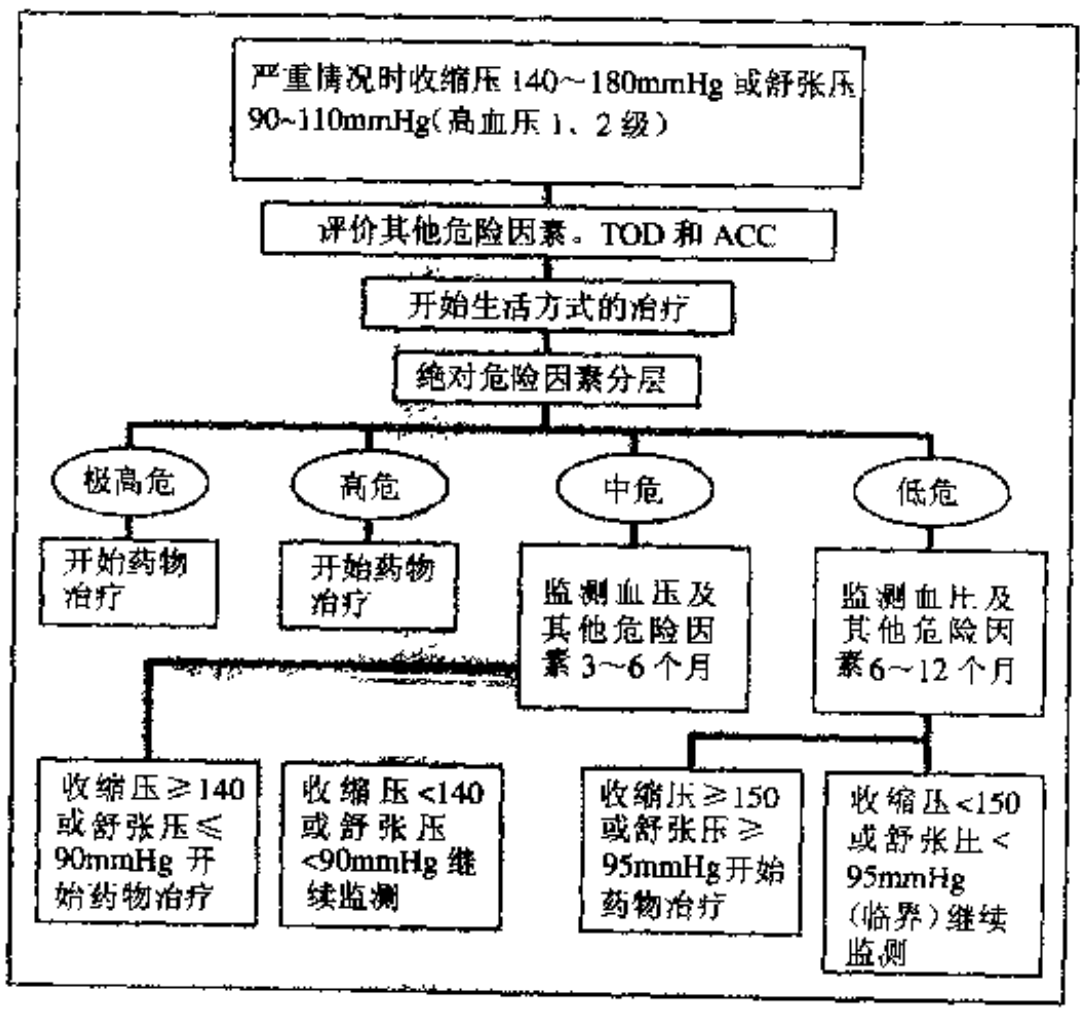


图246-1 高血压患者的起始治疗。

用于初始治疗的药物见表246-9。在初始评价时，患者的心血管危险性根据以下三类进行分层：血压水平(1到3级不同于低到高危)；危险因素-吸烟、肥胖、男性等——不同于0个危险因素(低危)、三个或更多的危险因素(高危等同于糖尿病)、靶器官受损(TOD)、或糖尿病(不管其他危险因素存在与否均为高危)；临床心血管或肾脏疾病(不管其他危险因素存在与否均为极高危)。SBP，收缩压；DBP，舒张压；TOD，靶器官受损(以前WHO高血压2期)；ACC，临床相关症状包括临床心血管疾病和肾脏疾病(以前WHO高血压3期)。

或主动脉夹层者禁用此药。对有惊厥前兆的病人有效。艾司洛尔是一种β受体阻断剂，1～2分钟起效，特别适用于主动脉夹层和高血压危象的围手术期。其主要副作用是负性变力作用，对伴有充血性心力衰竭、阻塞性肺疾病或哮喘的患者应用此药尚存有疑问。

使用呋噻咪为一重要的辅助治疗。口服或静脉给药，可在血压降低的同时，保持钠的排泄，因此可加速脑病和充血性心力衰竭的恢复，而且可维持患者对所用的抗高血压药物的敏感性。若病人有心功能不全也可用洋地黄类(参见第232章)。

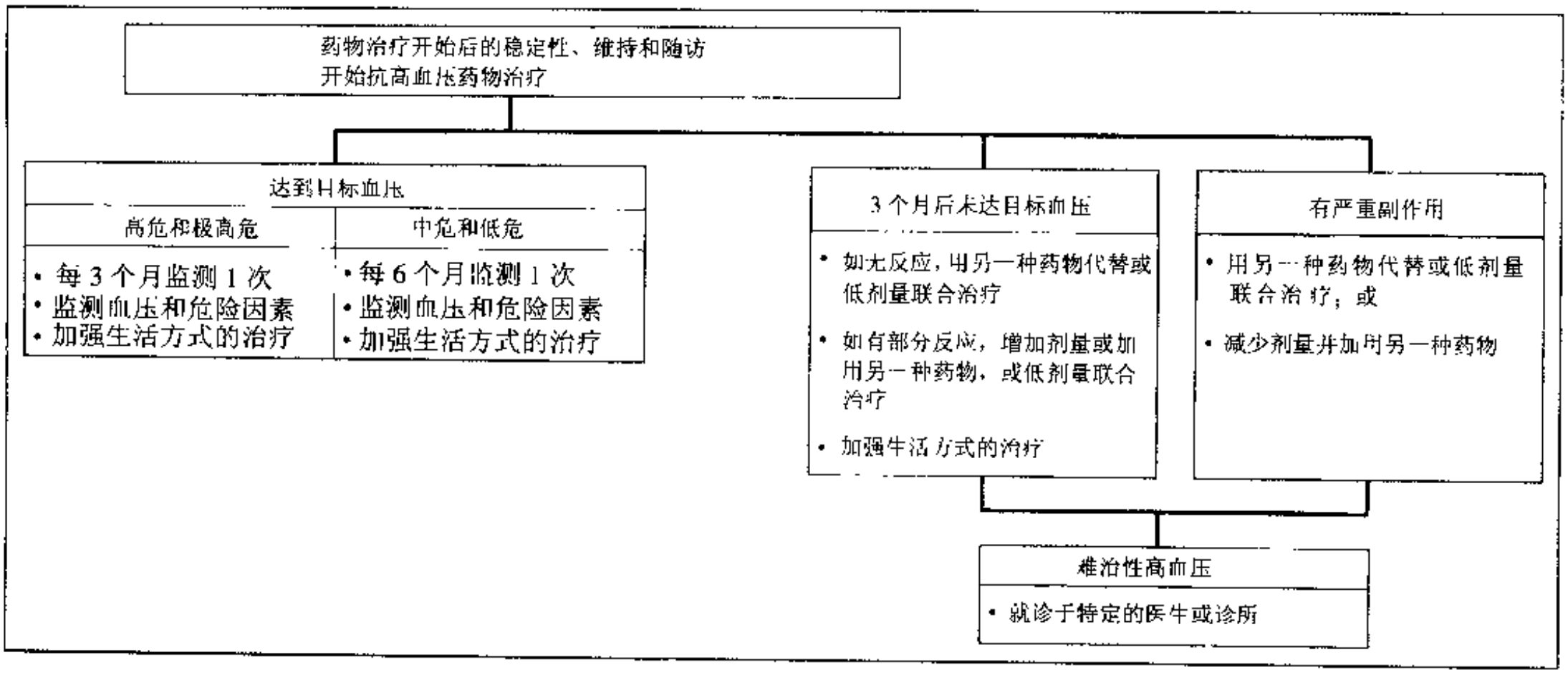


图246-2 高血压患者抗高血压药物治疗开始后的方案。

初始步骤及危险的定义见图246-1，初始药物的选择见表246-9。

恶性高血压病人若怀疑为嗜铬细胞瘤，应收集尿液测定儿茶酚胺的代谢产物，应避免使用那些可增加儿茶酚胺释放的药物如甲基多巴、利血平和胍乙啶等。静脉用药应选择酚妥拉明，用药时应小心观察，以防止血压过低。

对于上述任何治疗均无效且肾功能进行性恶化的患者也不应放弃治疗。其中有些病人可用腹膜透析或血液透析清除体内过多的水分，有助于降低血压，最终改善肾功能。另外一些难治性高血压且肾功能衰竭的患者，对减少血容量和降低血压的治疗措施，包括使用长压定均无效，尤其同时伴有血浆肾素活性显著升高者行双侧肾切除术可减轻高血压。以后长期进行透析或接受同种肾移植。但是应尽可能避免双侧肾切除术，因为：(1)肾脏促红细胞生成素缺乏可促进贫血；(2)对维生素D的代谢有不利影响；(3)所有残存的肾功能将全部丧失。

参考文献

APPEL LJ et al: A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group N Engl J Med 336:1117, 1997

CONLIN PH, WILLIAMS GH: Use of calcium blockers in hypertension. Adv Intern Med, 43:533, 1998

DAHLOF B et al: Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 338:1281, 1991

DE WARDENER HE: Salt reduction and cardiovascular risk: The anatomy of a myth. J Hum Hypertens 13:1, 1999

DOMINICZAK AF et al: Genes and hypertension: From gene mapping in experimental models to vascular gene transfer strategies. Hypertension 35:164, 2000

GRIFFITH LE et al: The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure. Am J Hypertens 12:84, 1999

HANSSON L et al: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 351:1755, 1998

——— et al: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy of cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. Lancet 353:611, 1999

HIRSCHL MM: Guidelines for the drug treatment of hypertensive crises. Drugs 50:991, 1995

JAFFE LS, SEELY EW: The heterogeneity of the blood pressure response to hormonal contraceptives. Curr Opin Endo Diab 2:257, 1995

JULIUS S et al: Overweight and hypertension: A 2-way street? Hypertension 35:807, 2000

KAPLAN N: Systemic hypertension: Mechanisms and diagnosis, in *Heart Disease*, 6th ed, E Braunwald et al (eds). Philadelphia, WB Saunders, 2001

LAKSHMAN MR et al: Diuretics and beta-blockers do not have adverse effects at 1 year on plasma lipid and lipoprotein profiles in men with hypertension. Arch Intern Med 159:551, 1999

MESSERLI FG, GRODZICKI T: Antihypertensive therapy in the elderly: Evidence-based guidelines and reality. Arch Intern Med 159:1621, 1999

——— et al: Are beta-blockers efficacious as first line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. JAMA 279:1903, 1998

MORTENSEN RM, WILLIAMS GH: Aldosterone action (physiology), in *Endocrinology*, 4th ed, LJ DeGroot et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2000

PRISANT LM, MOSER M: Hypertension in the elderly: Can we improve results of therapy? Arch Intern Med 160:283, 2000

PUSCHETT JB: Diuretics and the therapy of hypertension. Am J Med Sci 319:1, 2000

Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and

考虑预防治疗。低剂量的普通肝素(术前2小时5000单位,然后术后每8~12小时5000单位),华法令及外部气动压迫均有效。低剂量肝素减少了与胸、腹部手术和长时间卧床有关的深静脉血栓形成的危险性。已显示低分子肝素可预防普通外科或矫形外科手术后患者的深静脉血栓形成,实际上对所有急性病患者均有效。人们认为低分子肝素比传统的肝素更有效,而出血的发生率相似或减少。Danaparoid是一种低分子量的类肝素物质,可用于髋关节手术后病人的预防。使凝血酶原时间的INR到达2.0~3.0这一剂量的华法令可预防骨折和矫形手术后的深静脉血栓形成。手术前夜开始服用华法令,并持续整个康复期。神经外科或经尿道前列腺切除术时,即使低剂量的肝素或华法令也可导致严重出血,此时腿上的外部气动压迫装置有助于预防深静脉血栓形成。

浅静脉血栓形成

大隐静脉、小隐静脉或其分支的血栓,即浅表静脉血栓,不会引起肺栓塞。浅静脉血栓形成与静脉内导管及输液有关,常发生于曲张的静脉,其发生也可能和深静脉血栓形成有关。游走性浅静脉血栓常是恶性肿瘤的标志,也见于血管炎的患者,如血栓性闭塞性脉管炎患者。浅静脉血栓的临床表现易与深静脉血栓形成相鉴别。病人主诉血栓处疼痛。查体可见沿浅静脉走行的红色发热、有触痛的条索。周围可呈红色,有水肿。

治疗 主要是支持疗法。首先让病人卧床,并抬高患肢及热敷。抗非甾类体炎药可减轻疼痛,但也可掩盖血栓延伸的临床表现。如大隐静脉在大腿处形成血栓,且血栓向隐-股静脉交汇处延伸时,应考虑抗凝治疗,以防血栓延伸至深静脉系统和发生可能的肺栓塞。

静脉曲张

静脉曲张是由于隐静脉瓣膜的结构或功能缺陷、固有的静脉壁薄弱、静脉内压力增高,或少见的动静脉瘘引起的浅静脉扩张、迂曲。静脉曲张分为原发性和继发性。原发性静脉曲张发生于浅静脉系统,女性好发,是男性的2~3倍。约一半病人有静脉曲张的家族史。继发性静脉曲张是由于深静脉功能不全和交通静脉缺陷,或由于深静脉闭塞导致的侧支循环的浅静脉扩张所致。

患有静脉曲张的病人常常关注他们腿部的美观。症状包括长时间站立后腿部钝痛和压迫感;抬高下肢可缓解。下肢沉重感及踝部轻度浮肿少见。广泛的静脉曲张可引起踝附近的皮肤溃疡。浅静脉血栓可反复形成,而静脉曲张破裂和出血罕见。腿下垂位时用肉眼观察即可确立静脉曲张的诊断。

常用保守治疗静脉曲张。周期性抬高患肢、避免长时间站立、穿弹力袜均可减轻症状。弹力袜能产生与静脉内静水压相抗衡的压力。症状轻微的静脉曲张可用硬化剂注射治疗,将硬化剂注入曲张的静脉并用绷带加压。常用的外科疗法为大隐静脉和小隐静脉的广泛结扎或剥脱,对有严重症状、反复浅静脉血栓形成和/或形成皮肤溃疡的病人可采用外科治疗。仅为美观也可用外科治疗。

慢性静脉功能不全

慢性静脉功能不全是由于深静脉血栓形成和/或瓣膜功能不全引起。深静脉血栓形成后,柔软的静脉瓣增厚、短缩,以致不能防止血液倒流;静脉僵硬,管壁增厚。尽管血栓栓塞后,大多数静脉可再通,但近端的大静脉可仍然闭塞。因为增加的压力使静脉扩张,瓣叶不能闭合,所以远端静脉瓣出现继发性功能不全。无静脉血栓时,也可发生原发性深静脉瓣功能不全。静脉功能不全的病人常主诉腿部钝痛,长久站立可加重,抬高患肢可缓解。检查发现腿周径增加、水肿及浅表静脉曲张。腿的远端可出现红斑、皮炎和色素沉着,内踝及外踝附近可有皮肤溃疡。蜂窝组织炎可能反复发作。建议病人避免长时间站立或久坐;经常抬高患肢是有益的。白天应穿渐进性压力袜。如出现皮肤溃疡,则应加强这些措施。溃疡可先用湿敷后干敷治疗,偶尔在局部用稀释的抗生素溶液。可使用市售的含抗菌素溶液的敷料及加压绷带,每周更换直至溃疡愈合。治疗复发性溃疡及严重水肿可通过外科方法阻断功能不全的交通静脉。外科瓣膜成形术及闭塞静脉旁路移植术少用。

淋巴管疾病

毛细淋巴管是由单层内皮细胞构成的盲端管道。由于基底膜缺乏或孔径较大,所以间质蛋白或颗粒可以进入淋巴毛细管。淋巴毛细血管逐渐汇入含平滑肌有舒缩功能的大血管。中、小淋巴管逐渐汇入较大的淋巴管,其中大多数流入胸导管。淋巴循环参与间质液体的吸收及炎症反应。

淋巴水肿 淋巴性水肿可分为原发性及继发性(表248-3)。原发性淋巴水肿的患病率大约为1/10000人，可由于淋巴管发育不良、增生低下或阻塞所致。它可能与先天性卵巢发育不良综合征(Turner综合征)、先天性睾丸发育不全综合征(Klinefelter综合征)、Noonan综合征、黄甲综合征、间质淋巴管扩张综合征及淋巴管肌瘤病有关。女性较男性多见。有三种临床亚型：出生后短期内就发病的先天的淋巴水肿；于青春期发病的早发性淋巴水肿；及常在35岁以后发病的迟发的淋巴水肿。先天性淋巴水肿(Milroy病)及早发性淋巴水肿(Meige病)的家庭构成可能是外显率多样的常染色体显性遗传，常染色体隐性遗传或性连锁遗传少见。

继发性淋巴性水肿是一种获得性疾病，主要是由于正常淋巴管道阻塞或损害所致(表248-3)。常由链球菌引起的反复发作的细菌性淋巴管炎是淋巴性水肿极常见原因。全世界继发性淋巴性水肿的最常见原因是丝虫病(第221章)。前列腺癌及淋巴瘤等肿瘤也可阻塞淋巴管。乳腺癌的手术治疗及放疗都可引起上肢淋巴性水肿。少见的原因包括结核、接触性皮炎、性病肉芽肿、类风湿性关节炎，妊娠及止血带引起的淋巴性水肿。

淋巴性水肿一般是无痛性的，但是病人腿部可有慢性沉重感，多数人关注患肢的外观。下肢的淋巴性水肿最初累及足部，然后逐渐向上蔓延至腿部，致使整个肢体水肿。早期水肿较软并易被压陷。至慢性期，肢体呈木质状，组织变硬，纤维化。此时按压水肿部位不再凹陷。患肢丧失了正常的轮廓，脚趾呈方形。淋巴水肿应与能引起单侧肢体水肿的其他疾病，如深静脉血栓形成及慢性静脉功能不全相鉴别。后者水肿较软，常有淤积性皮炎、色素沉着及浅表静脉曲张。

淋巴性水肿病人的诊断应包括病因学检查，以明确病因。腹部和骨腔超声及计算机体层摄影可于诊断阻塞病变，如肿瘤。MRI可发现筋膜外间隙水肿，并显示淋巴结和扩张的淋巴管。很少使用淋巴闪烁扫描和淋巴管造影，但两者均可用于确诊，或鉴别原发性和继发性淋巴性水肿。淋巴闪烁图扫描是将含有放射性标记物锝的胶原注射到受累肢体的远端皮下组织。淋巴管造影是将造影剂注入分离出并插有套管的远端淋巴管。原发性淋巴性水肿显示淋巴管缺陷，增生低下或扩张。继发性淋巴水肿的淋巴管常常是扩张的，并且可据此推断可能的阻塞部位。

治疗 必须嘱咐下肢端淋巴性水肿的病人精心护理他们的足部，以防止淋巴管炎复发。皮肤卫生非常重要，润肤剂可防止皮肤干燥。预防性应用抗生素常有效，真菌感染应积极处理。应鼓励病人参加体育活动；经常抬高患肢可减轻水肿的程度。包括利于淋巴引流的按摩等物理治疗可能是有效的。病人穿渐进性压力长筒袜以减轻站立时淋巴性水肿的程度。偶尔，可在家里使用间歇性气动压力装置减轻水肿。禁用利尿剂，因可导致血容量减少及代谢紊乱。最近，显微外科的淋巴-静脉吻合术已成功，它使淋巴液从阻塞的淋巴管改道流入静脉系统。

表248-3 淋巴水肿的原因

原发性
先天性(包括Milroy病)
早发的淋巴性水肿(Meige病)
迟发的淋巴性水肿
继发性
复发性淋巴管炎
丝虫病
结核
肿瘤
手术
放疗

参考文献

AQEL MB, OLIN JW: Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). Vasc Med 2:61, 1997

BAUMGARTNER I et al: Constitutive expression of VEGF165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. Circulation 97:1114, 1998

DAWSON DL et al: Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication. Circulation 98:678, 1998

DORMANDY JA, RUTHERFORD RB: Management of peripheral arterial disease (PAD). J Vasc Surg 31:51, 2000

DE CATERINA R: Endothelial dysfunctions: Common denominators in vascular disease. Curr Opin Lipid 11:9, 2000

GOULD MK et al: Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute venous thrombosis. Ann Intern Med 130:789, 1999

KEARON C et al: A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromobembolism. N Engl J Med 340:901, 1999

LOSCALZO J et al: *Vascular Medicine*, 2d ed. Boston, Little, Brown, 1996

SZUBA A, ROCKSON SG: Lymphedema: Classification, diagnosis and therapy. Vasc Med 3:145, 1998

THE COLUMBUS INVESTIGATORS: Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. N Engl J Med 337:657, 1997

WORKING PARTY ON THROMBOLYSIS IN THE MANAGEMENT OF LIMB ISCHEMIA: Thrombolysis in the management of lower limb peripheral arterial occlusion—a consensus document. Am J Cardiol 81:207, 1998

第九部分

呼吸系统疾病

第1篇 诊 断

249 李 楠 阚呈立 译

呼吸系统疾病的诊断

患有呼吸系统疾病的患者常因症状、胸片异常或二者皆有而就诊。初诊时特殊的症状和胸片异常提示了一系列诊断的可能性。通过搜集体格检查、肺功能检查、其他影像学检查和纤维支气管镜检查资料，提出鉴别诊断。本章节将以病史、体格检查和胸片为重点，根据患者不同的表现类型而提出诊断。→肺功能检查的讨论见第 250 章，其他诊断方法见第 251 章。

临床表现

病史

呼吸困难(气短)和咳嗽是呼吸疾病患者基本的症状。少见一些的症状包括咯血和胸痛，常具有胸膜性疼痛的特征。

呼吸困难(参见第 32 章) 当评价一个患者的气短时，首先应明确症状出现所经历的时间。原本健康的患者出现急性气短(数小时至数天)可能患有影响气道(支气管哮喘急性发作)、肺实质(急性肺水肿或急性感染如细菌性肺炎)，胸膜腔(气胸)或肺血管(肺栓塞)的急性疾病。亚急性起病者(数天至数周)提示已存在的气道疾病的发作(支气管哮喘或慢性支气管炎)、进展较慢的肺实质感染或非感染性炎症(艾滋病患者的卡氏肺囊虫肺炎、肺炎支原体或真菌肺炎、韦格内肉芽肿、嗜酸性粒细胞性肺炎、闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎和很多其他疾病)、神经肌肉疾患(格林-巴利综合征、重症肌无力)、胸膜疾病(多种病因导致的胸腔积液)或慢性心脏病(充血性心功能不全)。慢性起病者常提示慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性间质性肺病或慢性心脏病。慢性气道疾病(不仅是 COPD 还有支气管哮喘)是以发作和缓解为特点。患者常有因气短而活动严重受限的时期，但也可间以症状轻微或无症状的时期。相反，许多肺实质疾病是以慢性进行性加重为特点。

其他呼吸系统症状 咳嗽(见第 33 章)可能预示着肺部疾病的存在，但是本质上无益于鉴别诊断。咳嗽伴有咳痰常见于气道疾病，也可见于支气管哮喘、慢性支气管炎或支气管扩张。

咯血(见第 33 章)可源于气道、肺实质或血管疾病。气道疾病可能是炎症性(急性或慢性支气管炎，支气管扩张或囊性纤维化)或肿瘤性(支气管癌或支气管癌样瘤)。引起咯血的肺实质疾病既可以是局限性(肺炎、肺脓肿、结核或曲菌感染)，也可以弥漫性(Goodpasture 综合征、特发性肺含铁血黄素沉着症)。与咯血相关的血管性疾病包括肺血栓栓塞性疾病和肺动静脉畸形。

胸痛(见第 13 章)引起胸痛的呼吸系统疾病一般起源于壁层胸膜。因此呼吸运动可加重疼痛，故称为胸膜性疼痛。此类疾病包括原发性胸膜受累疾病，如影响到胸膜的肿瘤性或炎症性疾病，或是肺实质疾病蔓延到胸膜，如肺炎或肺梗塞。

其他病史资料 为了获得完整的病史资料，需要明确探究与肺部疾病相关的危险因素。应向所有患者询问当前和过去的吸烟史，尤其是卷烟。吸烟史要包

括吸烟的年数和强度(即每天吸烟包数)，如果患者已戒烟，应询问已戒烟的时间。随着戒烟时间的延长，患肺癌的危险性逐渐降低，除年龄之外引起的肺功能下降也随戒烟停止。COPD和肿瘤是吸烟最主要的呼吸系统并发症，但是其他呼吸系统疾病(如自发性气胸，呼吸性细支气管炎-间质性肺病，嗜酸性粒细胞性肉芽肿、和Goodpasture综合征相关的肺出血)也与吸烟相关，也应询问在家里或工作场合的明显的被动吸烟史，因其可能是肺部肿瘤或气道疾病加重的危险因素。

患者可能接触与肺病相关的其他可吸入物，其可能通过直接毒性或免疫机制导致肺脏疾病(见第253、254章)。这些接触因素可能与职业或业余爱好有关，提示询问职业史和个人史的重要性，后者可能与个人嗜好或家庭环境有关。主要因素包括与尘肺相关的无机粉尘(尤其是石棉和二氧化硅粉尘)和与过敏性肺泡炎相关的有机抗原(特别是来自霉菌和动物蛋白的抗原)。支气管哮喘，女性较男性多发，常因接触了环境过敏原(家中的尘螨、宠物毛屑或蟑螂抗原，或是外界环境中的花粉和草类)或特殊职业接触后(二异氰酸盐)加重。也应询问与呼吸道感染患者(尤其是结核病)或在有地方性病原体(组织胞浆菌病、球孢子菌病、芽生菌病)的区域停留等与特殊感染原的接触史。

对合并非呼吸系统疾病或危险因素及此类疾病的既往治疗也应询问，因为其可能使患者容易出现呼吸系统或非呼吸系统并发症。常见病例如与胸膜或肺实质相关的系统性类风湿性疾病(见第312章)、肺转移性肿瘤、发生于血液系统和淋巴结恶性疾病的宿主防御机制损伤和继发感染。应询问艾滋病的危险因素，因为肺脏不仅是艾滋病相关感染最常发生的部位，而且常受累于艾滋病的非感染性并发症(见第309章)。非呼吸系统疾病的治疗可能与呼吸系统并发症相关，可能是伴随而来的感染对宿主防御机制的影响(免疫抑制剂、癌症化疗)、或是对肺实质(癌症化疗、放疗，或是其他药物治疗如乙胺碘呋酮)或气道(β受体拮抗剂引起气道阻塞，血管紧张素转化酶抑制剂引起咳嗽)的直接作用(见第253章)。

家族史对评价有遗传因素参与的疾病非常重要。这些疾病包括囊性纤维化、α1-抗胰蛋白酶缺陷和支气管哮喘。

体格检查

视诊、触诊、叩诊和听诊的一般原则适用于呼吸系统体检。体格检查的目的不仅应确定肺脏和胸廓的异常，而且应发现反映原发性肺部疾病的其他征象。

视诊 应观察呼吸频率、方式和深度和双肺活动的对称性。过快、费力的呼吸或使用辅助呼吸肌提示呼吸需求增加或呼吸用功增加。不对称的病变影响到肺可引起胸廓活动的不对称，例如大气道的支气管内阻塞、单侧肺实质或胸膜疾病，或单侧膈肌麻痹。明显的胸廓畸形包括脊柱后凸侧弯和强直性脊柱炎，都能改变胸廓的顺应性，增加呼吸功，引起呼吸困难。

触诊 触诊能评价肺扩张的对称性，通常能证实视诊所见。语音震颤传导到胸壁并通过触觉语颤感知有无，及其对称性。如果肺与胸壁之间存在胸腔积液或支气管内阻塞改变了声音传导，可导致语音传导降低或消失。相反，肺实变区域的语音传导可以增强。

叩诊能感知胸壁组织的相对清音或浊音。正常含气肺组织叩诊为清音。相反，实变肺组织或有胸腔积液时叩诊呈浊音，肺气肿或胸腔积气时叩诊为过清音。

肺部听诊时，听诊者应注意呼吸音的性质和强度，以及是否出现额外的或非正常的声音。通过听诊器在肺脏周边听到的正常呼吸音称为肺泡呼吸音，其吸气相较呼气相声长且强。当支气管内阻塞、胸腔内气体或液体影响了声音传导，呼吸音的强度将减低或呼吸音消失。肺脏实变使声音传导加强，产生的支气管呼吸音，具有管状性质，呼气相更强。听说话或耳语的声音也能评价语音传导，当肺实变时，分别出现支气管语音和胸耳语音。发“E”声音听起来更像“A”，带有鼻音或羊叫的性质，称为羊鸣音(egophony)。

原发的异常呼吸音包括湿啰音、哮鸣音和干啰音。典型的湿啰音在吸气相出现，是由于肺泡和小气道随着呼吸开放和闭合产生的，常出现在间质性肺病、微小肺不张或肺泡腔有液体填充时。哮鸣音一般呼气相较吸气相明显，反映当气流受限时气道壁的振动，可能是由支气管痉挛、气道水肿或陷闭、新生物或分泌物腔内阻塞引起。干啰音是由气道腔内的流动液体产生，流动的液体与移动的气体之间的粘性摩擦产生低调振动的声音。其他异常声音包括胸膜摩擦音和喘鸣音。胸膜摩擦音反映了有炎症的胸膜表面相互摩擦，常在呼吸周期的吸气相和呼气相均能听到。喘鸣音，主要在吸气相出现，反映了气流通过狭窄的上气道，如见于婴儿期的喉炎。

呼吸系统常见疾病的胸部体格检查总结见表249-1。

表 249-1 不同临床疾病的典型胸部体检

疾病名称	叩诊	触觉语颤	呼吸音	语音传导	异常呼吸音
正常	清音	正常	肺泡呼吸音(肺底)	正常	无
肺实变或肺不张(气道通畅)	浊音	↑	支气管性呼吸音	支气管语音，耳语胸语音，羊鸣音	湿啰音
肺实变或肺不张(气道阻塞)	浊音	↓	↓	↓	无
支气管哮喘	清音	正常	肺泡呼吸音	正常	哮鸣音
间质性肺病	清音	正常	肺泡呼吸音	正常	爆裂音
肺气肿	过清音	↓	↓	↓	无或哮鸣音
气胸	过清音	↓	↓	↓	无
胸腔积液	浊音	↓	↓[1]	↓[1]	无或胸膜摩擦音

[1] 可随着肺脏的萎陷而改变，语音传导可加强。

必须对呼吸系统疾病患者进行详细的全身体格检查。要注意颈部和锁骨上区的肿大淋巴结。急性二氧化碳潴留和低氧血症患者可出现精神异常甚至昏迷。手指碲酸盐着色见于严重吸烟者。牙齿和齿龈感染可见于吸入性肺炎和肺脓肿患者。

杵状指趾可见于肺癌、间质性肺病和慢性肺部感染如支气管扩张、肺脓肿和脓胸。杵状指趾也可见于由右向左分流的先天性心脏病和多种慢性炎症性疾病，如炎症性肠病和心内膜炎。很多全身性疾病如系统性红斑狼疮、硬皮病和类风湿性关节炎即使原发症状和体征不在肺部，也可出现肺部并发症。相反，常累及呼吸系统的疾病如结节病，也可在其他系统发现体检异常，包括眼部病变(葡萄膜炎、肉芽肿性结膜炎)和皮肤病变(结节性红斑、皮肤肉芽肿)。

胸部影像学

胸部影像学常是有呼吸系统症状的患者进行的第一项检查，也是无症状患者有病的最初证据。后者最常见的例子是在因非呼吸原因进行检查时胸片发现单发或多发结节或团块影。

影像学表现可提示多种可能的诊断(见图 249-1 和 249-2)。累及肺实质的局限性不透亮区称为结节(直径 $<6cm$)，团块(直径 $\geq 6cm$)，或浸润影。密度增高的弥漫性疾病常以肺泡性、间质性或结节性为特点。相反，局限性透亮度增加见于肺囊肿或大泡，弥漫性者可见

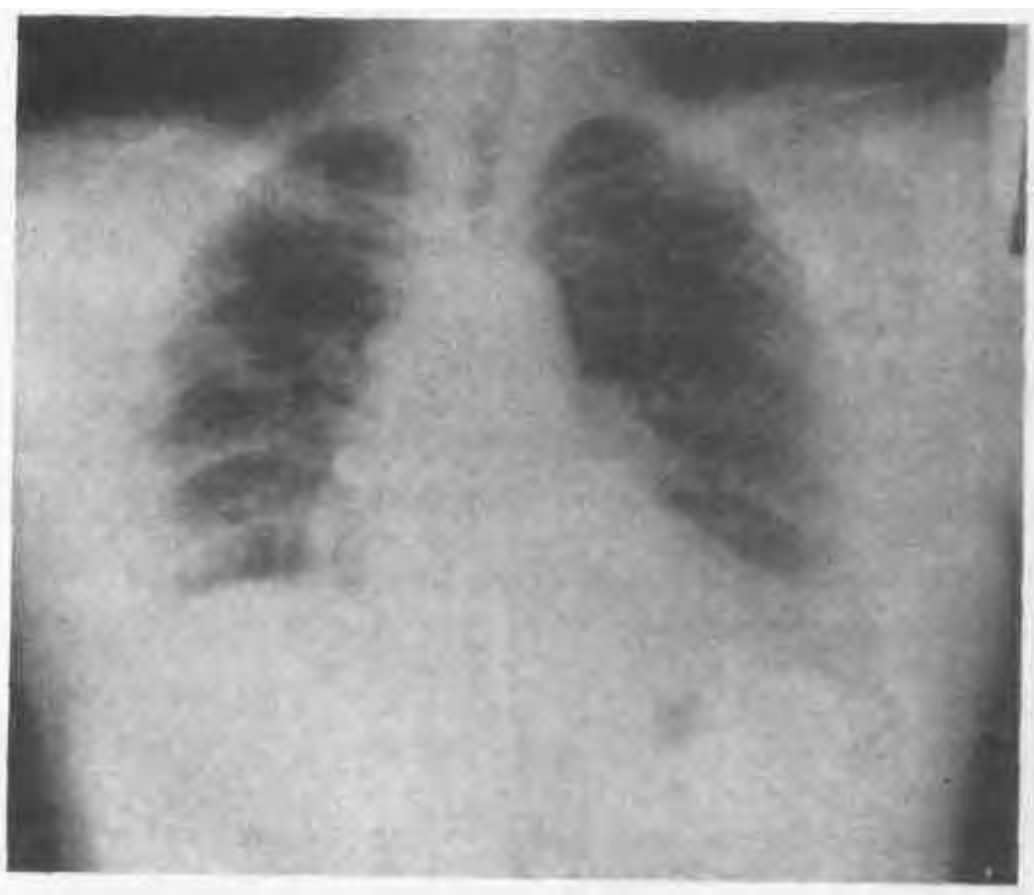


图 249-1 由于特发性肺纤维化导致弥漫性肺间质疾病的病人的后前位胸片的表现。



图 249-2 由于急性呼吸窘迫综合征(ARDS)导致弥漫性肺泡浸润的后前位胸片的表现。

于肺气肿。胸片对胸膜疾病的诊断特别有用，尤其是胸膜腔积气或积液。肺门和/或纵隔异常增大提示肿物或淋巴结肿大。

常见疾病的胸部影像学类型总结见表 249-2。

表 249-2 主要呼吸系统疾病的常见影像学类型

单发局限性高密度影：结节(<6cm)或团块(≥6cm)
原发或转移瘤
局灶性感染(细菌性脓肿,分枝杆菌或真菌感染)
韦格内肉芽肿(单发或多发结节)
类风湿性结节(单发或多发结节)
血管畸形
支气管囊肿
局限性不透亮区(浸润影)
肺炎(细菌性、非典型性、分枝杆菌或真菌感染)
新生物
放射性肺炎
闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎
支气管中心性肉芽肿
肺栓塞
弥漫性间质性肺病
特发性肺纤维化
有系统性类风湿性疾病的肺纤维化
结节病
药物引起的肺病
尘肺
过敏性肺炎
感染(肺囊虫、病毒肺炎)
嗜酸细胞性肉芽肿
弥漫性肺泡疾病
心源性肺水肿
急性呼吸窘迫综合征
弥漫性肺泡出血
感染(肺囊虫、病毒或细菌性肺炎)
结节病
弥漫性结节性疾病
肿瘤转移
血行播散性感染(细菌、分枝杆菌、真菌)
尘肺
嗜酸细胞性肉芽肿

其他诊断方法 为进一步明确胸片的异常，常需做胸部电子计算机体层成像(CT)扫描(见第 251 章,表 265-2)。CT 在检测微小病变方面较普通胸片更敏感，并且根据病变形式提示特异性诊断。→关于其他影像学检查方法的深入探讨，包括磁共振显像(MRI)、闪烁照相和血管造影术，见第 251 章。

肺脏功能的变化是呼吸系统疾病的一个结果，可通过肺功能检查进行客观评价，其对气体交换的影响可通过动脉血气或脉氧仪测定(见第 250 章)。作为肺功能检查的一部分，测定用力呼气流量可评价有无气道阻塞，这见于影响气道结构或功能的疾病如支气管哮喘和 COPD。肺容积测定评价有无限制性病变，见于累及肺实质或呼吸泵功能的病变和胸腔内占位等。

支气管镜在某些情况下用于直接观察气道内的病变和获取多种气道或肺实质中的样本(见第 251 章)。

临床表现类型和诊断性检查的综合作用

有呼吸系统症状但胸片正常的患者，最常患影响气道的疾病，如支气管哮喘或 COPD。但是 COPD 常有影像学异常，如膈肌平坦和血管影减淡。其他胸片正常的呼吸系统疾病包括呼吸泵(胸壁或支配胸壁的神经肌肉)或肺循环异常，偶见于肺间质疾病。胸部体检和肺功能检查常能帮助鉴别诊断。胸片正常或相对正常的阻塞性病变常常在体检和肺功能检查上有特征性表现。同样，呼吸泵或间质性疾病也可通过体检或肺功能显示的限制性疾病的特殊表现给予提示。

肺实质或胸膜疾病常常既有呼吸系统症状又有胸片异常。弥漫性或局灶性肺实质病变常在影像学上有改变，胸片通常能立即发现胸膜腔内积气和积液(分别称作气胸和胸腔积液)。

只有影像学异常而无呼吸系统症状者提示病变仅影响到气道或肺实质的局部。单发或多发结节或团块影可能提示胸腔内恶性病变，也可是当前或既往感染性病变的表现。影像学有弥漫性实质性肺病的患者可能没有症状，如某些肺结节病的病例。

对于呼吸疾病患者，必须考虑到过去 40 年发生在美国影响呼吸系统疾病的相对发病率的巨大变化。慢性感染性疾病如肺脓肿和支气管扩张减少了。除了 AIDS 患者和东南亚移民这两组易感人群中发病人数有增加，结核的发病在下降。慢性支气管炎和肺气肿的患者生存时间延长，在慢性呼吸系统疾病人群中占的比例越来越大，患有环境相关性和药物相关性肺病的患者比例也有增加。现代洲际旅行增加了西方社会肺部寄生虫感染，并且 AIDS、糖尿病、恶性肿瘤患者和接受免疫抑制剂治疗的患者免疫力下降，导致多种过

去少有致病的微生物引起的肺部机会感染增加。

参考文献

ALBERT RK et al (eds): *Comprehensive Respiratory Medicine*. St. Louis, Mosby, 1999

DEGOWIN R et al: *DeGowin & DeGowin's Diagnostic Examination*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2000

EBI-KRYSTON KL: Respiratory symptoms and pulmonary function as predictors of 10-year mortality from respiratory disease, cardiovascular disease, and all causes in the Whitehall Study. J Clin Epidemiol 41:251, 1988

IRWIN RS, MADISON JM: Anatomical diagnostic protocol in evaluating chronic cough with specific reference to gastroesophageal reflux disease. Am J Med 108:1265, 2000

JUNIPER EF: Impact of upper respiratory allergic diseases on quality of life. J Allergy Clin Immunol 101:5386, 1998

MARTINEZ FD et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. N Engl J Med 332:133, 1995

WEINBERGER SE: *Principles of Pulmonary Medicine*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 1998

WELTY C et al: The relationship of airways responsiveness to cold air, cigarette smoking, and atopy to respiratory symptoms and pulmonary function in adults. Am Rev Respir Dis 130:198, 1984

250 阙呈立 译

呼吸功能紊乱

通气是肺更新肺泡内气体的过程。在常规诊断中使用的通气功能的测定包括定量测定在某一情况下肺内所含气体容量以及气体排出肺的速率。在呼吸诊断中常用的两种肺容量是肺总量(TLC)和残气量(RV)。前一种是最大吸气后肺内包含的气体的容量，而后一种是在最大呼气末肺内残留的气体容量。从 TLC 到 RV 过程中肺呼出的气体容量叫做肺活量(VC)(图 250-1)。

临床上测定气流通常是通过让受试者吸气到 TLC 然后用力呼气到 RV 获得。在用力呼气动作过程中从呼出容积相对于时间(即肺量图)的记录中常可获得 3 个值：(1)在呼气的第一秒呼出的气体容积[一秒用力呼气容积(FEV)，或 FEV1]；(2)呼出的总容量[用力肺活量(FVC)]；和(3)在 VC 的中间 50%的平均呼气流速[在 VC 的 25%～75%的用力呼气流速(PEF)，或 $FEF_{25-75\%}$，也叫做最大呼气中期流速(MMEF)](图 250-2)。

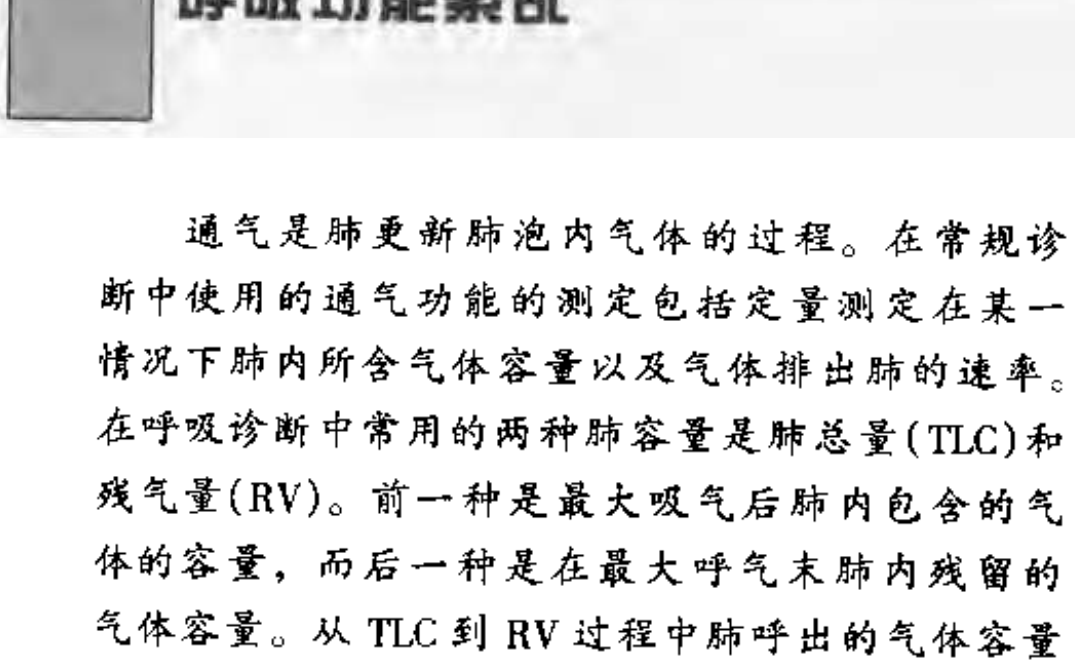


图 250-1 反映肺容积的方块图(左)和呼吸描计图(右)。

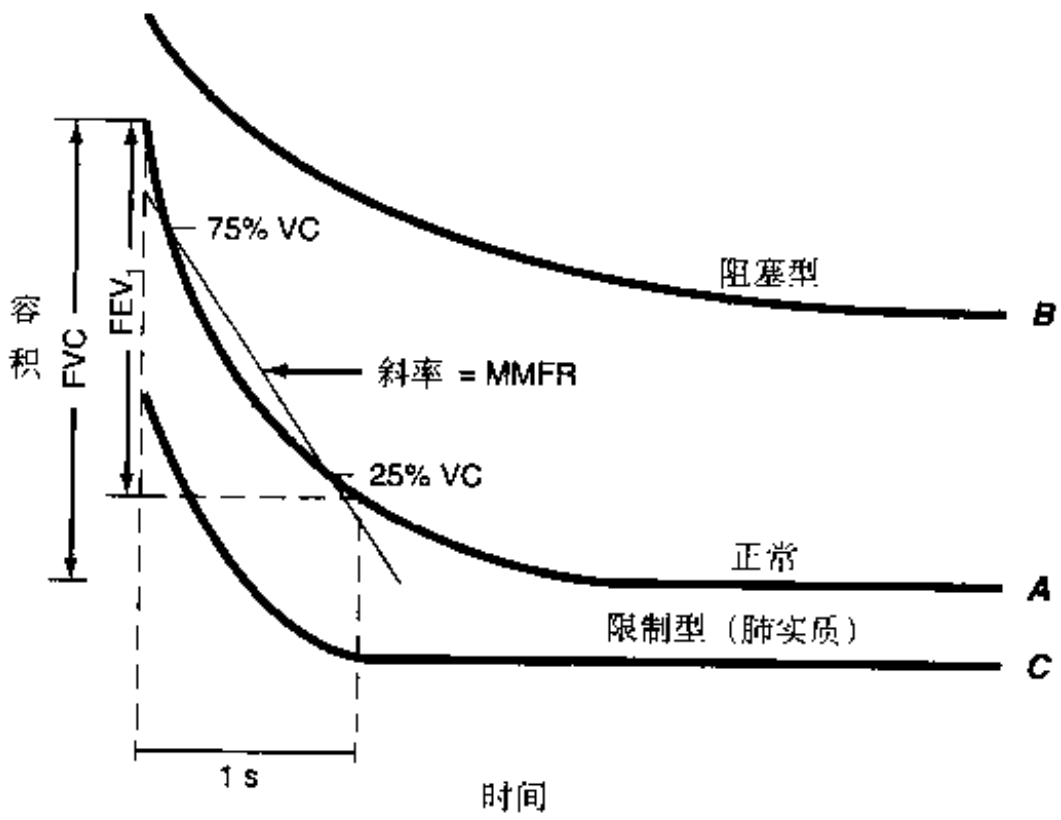


图 250-2 用力呼气的呼吸描计图的比较：正常(A)，阻塞型(B)和肺实质限制型。

生理特性

肺是一个弹性结构，包含抵抗扩张的胶原和弹性纤维。为使正常的肺含气，要么在气道和肺泡腔施加内在的正压，要么在肺外给予外源的负压。肺的压力-容积曲线描述肺内含的气体容量与牵张压力(跨肺压，或 P_{TP}，定义为内外压之差)的关系(图 250-3A)。

胸壁也是一个弹性结构，具有类似弹簧的可伸缩的特性。胸壁的压力-容量曲线描述胸壁包含的容积与牵张胸壁的压力之间的关系(图 250-3B)。假定胸壁容量不同于其静态容量，作用于它的内或外压必然改变。

对于功能残气位(FRC)，定义为在正常呼气末肺中所含的气体。由于肺仅部分充气，因此其弹性回缩力趋向使肺排空。同时，胸壁处于的容积是其弹性回缩促使其向外扩张(的位置)。肺收缩的趋势与胸壁反向扩张的趋势相等的肺容积为 FRC(图 250-3C)。

对于肺和胸壁要获得除静息容量(FRC)之外的容量，要么作用在它们上的压力必须被动改变(如，由呼吸机输送给气道和肺泡正压)或呼吸肌必须主动对抗肺和胸壁回到 FRC 的趋势。在吸气到 FRC 以上的容量过程中，吸气肌主动对抗呼吸系统降低容量到 FRC 的趋势。在主动呼气到 FRC 以下的容量的过程中，呼气肌的活动必须克服呼吸系统增加容量回到 FRC 的趋势。

在 TLC，吸气肌施加的扩张肺的最大力量主要被肺

比青霉素高，可能是阿莫西林优于青霉素的主要特点。在口服头孢菌素中，头孢克罗、头孢羟氨苄和头孢氨苄对青霉素敏感菌株的作用各不相同。头孢呋辛和头孢泊肟对青霉素敏感菌株有作用，对青霉素中度耐药的菌株作用不肯定，而对青霉素高度耐药的菌株无效。

对其他抗生素的耐药性，如大环内酯类(红霉素、克拉霉素和阿奇霉素)、克林霉素、四环素和强力霉素及甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲异恶唑等，青霉素中度耐药菌株较青霉素敏感菌株常见，而且在青霉素高度耐药的菌株中最普遍。总体来说，肺炎链球菌菌株对大环内酯类的耐药性约 14%，克林霉素为 4%，四环素超过 10%，TMP-SMZ 为 20% ~ 30%。对新一代氟喹诺酮类而言(左氧氟沙星、加替沙星、莫西沙星和斯帕沙星)，无论是否为青霉素的敏感菌株，其耐药率 < 4%。以上一代氟喹诺酮类药物(如环丙沙星)对肺炎球菌 MIC 相关的血清水平为判定标准，对这些药物的耐药最多只达其临界活性。

对经验治疗来说，应在局部区域出现耐药菌株模式的指导下选择最佳抗生素。由于细菌在其他区域或局部区域选择抗生素使用模式的压力下发生突变，产生新的耐药菌株病原菌，并在社区中播散，因此经验选择抗生素治疗应按照不断演变的抗生素耐药模式而不断更改。IDSA 已发表了一份关于社区获得性肺炎的治疗指南。指南强调疑诊肺炎时，要尽可能进行胸部 X 线检查和确立微生物学诊断(如痰涂片革兰氏染色，有或无培养结果)。强力霉素和新一代氟喹诺酮类药物被推荐作为初次经验治疗的口服药物选择，尤其怀疑耐青霉素肺炎球菌感染。大环内酯类和阿莫西林的有效性取决于局部社区肺炎球菌的敏感性。

有特殊流行病学因素或合并特殊病原感染者，如发生肺结构病变或疑为误吸时，治疗方案也要进行相应调整。吸入性肺炎可选用阿莫西林/克拉维酸盐、克林霉素或阿莫西林与甲硝唑联合治疗，这些药物可有效对抗口腔厌氧菌，如单独使用甲硝唑则不足以控制微需氧革兰氏阳性球菌感染，必须联合应用 β 内酰胺类药物以弥补这一缺陷。可疑流感嗜血杆菌感染选择大环内酯类抗生素时，因红霉素对该菌的作用较差，推荐使用阿奇霉素或克拉霉素，其他用于流感嗜血杆菌感染的药物有阿莫西林/克拉维酸盐、强力霉素或氟喹诺酮等。β 内酰胺类抗生素对非典型肺炎的病原体(如支原体、肺炎衣原体或军团菌)无效，推荐使用强力霉素、大环内酯类或氟喹诺酮类。

IDSA 指南推荐肺炎球菌性肺炎的治疗应持续 7 ~ 10 天，或直到病人无发热症状持续 72 小时。军团菌、肺炎衣原体或支原体所致肺炎的治疗应持续 2 ~ 3 周，阿奇霉素除外，因其在组织内的药物半衰期维持时间长，故疗程只需 5 天。

社区获得性肺炎：治疗住院病人 病情较重需接受住院治疗的社区获得性肺炎(图 255-1)必须行胸部 X 线检查确立肺炎的诊断，立即进行微生物学评估(包括痰标本革兰氏染色和培养以及两份不同静脉穿刺抽取血样的培养)，并基于痰标本革兰氏染色和目前局部地区肺炎病原体对抗生素敏感性的了解程度，尽快(入院后 8 小时以内)开始抗生素经验治疗(表 255-6 和 255-7)，且常需经胃肠外途径给予抗生素治疗。如患者无咳痰，临床症状不典型，胸片呈弥漫浸润影，病情迅速恶化，经验治疗反应差，是采用介入方法获取病原的指征，这对于免疫功能低下的病人尤为重要，对病情严重和迅速恶化的病人在全面评估时就应开始使用广谱抗生素治疗，但经验治疗并不可能包含所有可能的病原体，同时又不产生不必要的毒性反应和开销。实际上，免疫功能低下的病人(包括中性粒细胞减少症和 HIV 感染)，多种微生物和非感染性因素均可导致肺部疾患，并呈增长趋势。有时如果不能及时给予特异性治疗，可在短期内出现死亡，因此应尽快确立诊断，及时给予有效治疗。

表 255-6 对社区获得性肺炎住院病人的经验抗生素治疗

病原体	应用抗生素指征的评估[a]							
	青霉素 G	二代头孢菌素	三代和四代头孢菌素[b]	甲硝唑	甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲异恶唑	红霉素	氨苄青霉素/舒巴坦	新一代氟喹诺酮[c]
肺炎链球菌	±[d]	±[d]	+[d]	−	±[d]	±[d]	±[d]	+[d]
金黄色葡萄球菌	−	+	+	−	+	+	+	+
流感嗜血杆菌	−	+	+	−	+	±	+	+
卡他莫拉菌	−	+	+	−	+	+	+	+

续表

病原体	应用抗生素指征的评估[a]							
	青霉素G	一代头孢菌素	三代和四代头孢菌素[b]	甲硝唑	甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲异恶唑	红霉素	氨苄青霉素/舒巴坦	新一代氟喹诺酮[c]
厌氧革兰氏阳性球菌	+	+	+	±	−	±	+	±
厌氧革兰氏阳性杆菌	−	−	−	+	−	−	+	±
肺炎衣原体	−	−	−	−	−	+	−	+
嗜肺军团菌	−	−	−	−	±	+	−	+
肺炎支原体	−	−	−	−	−	+	−	+

[a] +，有效；−，无效；±，有时有效。

[b] 头孢曲松、头孢噻肟，头孢吡肟

[c] 左氧氟沙星，加替沙星，莫西沙星，斯帕沙星。

[d] 在美国，当前约42%的菌株对青霉素耐药(15%对青霉素高度耐药；氨苄青霉素较青霉素作用略差)，20%对头孢呋辛耐药(与一代头孢菌素和头孢噻吩类似)，4%～5%对三代和四代头孢菌素高度耐药，20%～30%对甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲异恶唑耐药，7%～10%对强力霉素(四环素)耐药，14%对红霉素耐药，对新一代氟喹诺酮耐药<4%。

表255-7 肺炎住院病人的抗生素治疗剂量[a]

药物	剂量
氨苄青霉素/舒巴坦	3g静脉滴注 q6h
氨曲南	2g静脉滴注 q8h
头孢唑啉	1～2g静脉滴注 q8h
头孢吡肟	2g静脉滴注 q8h
头孢噻肟，头孢唑肟	1-2g静脉滴注 q8-12h
头孢他啶	2g静脉滴注 q8h
头孢曲松	1～2g静脉滴注 q12h
头孢呋辛	750mg静脉滴注 q8h
环丙沙星	400mg静脉滴注或750mg口服 q12h
克林霉素	600～900mg静脉滴注 q8h
红霉素	0.5～1.0g静脉滴注 q6h
庆大霉素(或妥布霉素)	5mg/kg/d按3等份剂量静脉滴注 q8h
亚胺培南	500mg静脉滴注 q6h
左氧氟沙星	500mg静脉滴注或口服 q24h
甲硝唑	500mg静脉滴注或口服 q6h
萘夫西林	2g静脉滴注 q4h
青霉素G	3百万单位静脉滴注 q4-6h
哌拉西林/他唑巴坦	4.5g静脉滴注 q6h
替卡西林/克拉维酸盐	3.1g静脉滴注 q4h
万古霉素	1g(15mg/kg)静脉滴注 q12h

[a] 对于肾功能衰竭的病人剂量应进行相应的调整。关于每种病原体治疗时间的指南已在本章和有关特异性感染因子的章节中给出。

青霉素和氨苄青霉素仍被选用治疗青霉素敏感肺炎球菌感染。研究显示大剂量静脉内给予青霉素G(10～20百万单位/天)、氨苄青霉素(2g每6小时)、头孢曲松(1或2g每24小时)、或头孢噻肟(1～2g每6小时)足以用于治疗青霉素中度耐药菌株(MIC 0.1～1μg/ml)所致的肺炎。静脉给予大剂量青霉素对治疗高度耐药肺炎球菌所致的肺炎是否有效性尚不明确，但头孢噻肟和头孢曲松对这些菌株的MIC通常低于青霉素或氨苄青霉素以及其他的β内酰胺类抗生素。如对青霉素MIC≥1μg/ml，对头孢噻肟或头孢曲松的MIC≤2μg/ml时，头孢噻肟或头孢曲松治疗可能有效。然而，有些地区对头孢菌素高度耐药菌株的治疗已成一大难题。如肺炎球菌肺炎患者病情严重，同时伴合并症以及所居住地区有青霉素或头孢菌素高度耐药菌株流行，因所有青霉素耐药菌株均对万古霉素敏感，所以开始经验治疗时应考虑使用万古霉素(1g静脉滴注每12小时)。

如果痰标本的革兰氏染色结果不明确或无结果，IDSA指南推荐在普通医疗单位的住院病人进行经验治疗可选用一种β内酰胺类(如头孢曲松和头孢噻肟等)或β内酰胺/β内酰胺酶抑制剂复合制剂，也可加用一种大环内酯类抗生素，或单独使用一种氟喹诺酮类。在ICU住院病情严重的病人，应在β内酰胺类的基础上加用一种大环内酯类抗生素或新一代氟喹诺酮类以覆盖军团菌感染。出现下列情况时，应进一步进行调整治疗方案：肺结构病变(如支气管扩张症)需选用抗绿脓假单胞菌的β内酰胺类加用一种大环内酯类抗生素，或新一代氟喹诺酮类加用氨基糖甙类；青霉素过敏时可选用

新一代氟喹诺酮类，或联合应用克林霉素；可疑误吸时可选用新一代氟喹诺酮类加用克林霉素或甲硝唑，也可选用β内酰胺/β内酰胺酶抑制剂复合制剂。最近对13000例因肺炎住院的老年患者经比较病情的严重性、病情基本的特征和治疗的进展，开始即选用一种氟喹诺酮类或一种大环内酯类联合一种二代或抗非假单胞菌性三代头孢菌素治疗与开始单独给予抗非假单胞菌性三代头孢菌素治疗的死亡率相比，研究结果显示前者在30天内的死亡率降低了26%～36%。这一结果提示支原体、军团菌和肺炎衣原体等病原体在这些病人中十分重要。

如果病人临床症状得到迅速改善，而且抗生素口服给药可很容易被吸收并在组织中的浓度超过MIC水平，则3天内可将治疗由静脉改为口服，完成7～10天的序贯疗程，对金黄色葡萄球菌或需氧革兰氏阴性杆菌感染或发展为化脓性合并症，则需要延长疗程。军团杆菌、肺炎衣原体或支原体所致的肺炎，除阿奇霉素外均应治疗2～3周。厌氧菌感染性肺脓肿的治疗与吸入性肺炎推荐的治疗方法相同，待胸片病变消失或仅有少量稳定的瘢痕后结束治疗(间隔2周进行一次胸部X线检查)。短程治疗对大多数患者效果显著，但为防止复发治疗应持续≥6周。肺脓肿极少需要手术治疗，其指征包括大量咯血和疑诊肿瘤，支持治疗包括吸氧和静脉补液，辅以吸引排除分泌物，纤维支气管镜检查，必要时给予通气支持。对支气管镜引流大量充满脓液的肺脓肿时应谨慎操作，以免发生大量脓液溢入气道。

有HIV感染高危因素和不典型肺炎综合征的患者应警惕卡氏肺囊虫感染，后者常为HIV感染的标志性诊断之一，并潜在一定的危险性，但同时需排除结核和其他病原所致的非典型肺炎。经验治疗可给予TMP-SMZ(15～20mg甲氧苄氨嘧啶/kg/天，分4次静脉或口服给药)或戊烷脒(3～4mg/kg/天，静脉)。确诊卡氏肺囊虫感染者，疗程3周。有些研究提示TMP-SMZ比戊烷脒更有效，但其确实疗效有待于进一步比较研究。两种药物不良反应的发生率和严重程度大致相同。PCP病人如$PaO_2 \leqslant 70mmHg$，在病程早期加用糖皮质激素(强的松40mg 2次/日，并逐渐减量)，可降低进行机械通气的几率，并可提高病人的生存率以及改善功能状态，而且必须在治疗末期进行预防性治疗，避免PCP的复发。

院内获得性肺炎 在医疗机构(如疗养院或医院)所获得肺炎的致病菌常为肠道需氧革兰氏阴性杆菌、铜绿假单胞菌或金黄色葡萄球菌，伴或不伴口腔厌氧菌感染。与院外感染治疗相似，选择经验治疗应按照痰标本的革兰氏染色结果(表255-7和255-8)、院内感染流行的易患病原、及其所在医疗机构有关病原的抗生素敏感模式等。有时为了尽快作出诊断，需采取介入性诊断措施，尤其是免疫功能低下患者(如前述的概要)。

在医疗机构培养得到的金黄色葡萄球菌常是甲氧西林耐药菌株，不仅对所有β内酰胺类抗生素耐药，而且也可能对克林霉素、红霉素以及氟喹诺酮类抗生素耐药，仅对万古霉素是敏感，因此，如肺炎出现耐甲氧西林菌株感染时，经验治疗应联合使用万古霉素。

对难治性多种抗生素耐药菌性肺炎，革兰氏阴性杆菌肺炎开始即可选用对铜绿假单胞菌有效的β内酰胺类抗生素(如头孢他啶、头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、替卡西林/克拉维酸盐、氨曲南或亚胺培南)，或经非胃肠途径给予氟喹诺酮类抗生素(环丙沙星、氧氟沙星、加替沙星或左氧氟沙星)。在氟喹诺酮类抗生素中，环丙沙星仍是最有效的抗假单孢菌药物。替卡西林/克拉维酸盐和哌拉西林/他唑巴坦对控制铜绿假单胞菌感染较其他青霉素类效果好(如单独使用替卡西林或哌拉西林)，而且后者对控制常见的肺炎克雷白杆菌引起的感染有时也不理想。如考虑铜绿假单胞菌感染，主张给予大剂量替卡西林/克拉维酸盐和哌拉西林/他唑巴坦的复合制剂；否则复合剂量越小，替卡西林和哌拉西林的含量越少，则难以达到有效的生物活性。氨苄青霉素/舒巴坦是另一种非胃肠途径给药的β内酰胺/β内酰胺酶抑制剂的复合制剂，对许多院内感染病原体无效，如铜绿假单胞菌、肠杆菌属和沙雷菌属等，不主张用于治疗院内获得性肺炎。

对重症患者，尤其是易发生耐药菌感染的患者(如铜绿假单胞菌)，应谨慎给予β内酰胺/氨基糖甙类或β内酰胺/氟喹诺酮类联合治疗。β内酰胺类与氨基糖甙类联用对杀菌具有协同作用；氟喹诺酮类与β内酰胺类或氨基糖甙类联用，并不能提高单独使用氟喹诺酮类的快速杀菌作用，但可增加抗菌谱，控制可能发生的耐药菌感染，治疗混合感染，防止出现抗生素耐药。

由需氧革兰氏阴性杆菌和厌氧菌联合感染所致的肺炎，在痰标本的革兰氏染色上表现为多种细菌混合感染，常选择以下其中一种治疗方案：(1)头孢吡肟或头孢他啶+甲硝唑或克林霉素；(2)氨曲南或氟喹诺酮类+克林霉素；(3)亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦或替卡西林/克拉维酸盐。对铜绿假单胞菌感染的治疗应包括两种控制该菌的药物(表255-8)。

表 255-8 基于痰标本革兰氏染色，院内获得性肺炎抗生素的经验治疗

病　因	治　疗
假设为金黄色葡萄球菌	萘夫西林或万古霉素[a]
假设为肠道需氧革兰氏阴性杆菌或铜绿假单胞菌	1. 头孢他啶或头孢吡肟 ± 氨基糖甙类
	2. 替卡西林/克拉维酸盐或哌拉西林/他唑巴坦 ± 氨基糖甙类
	3. 氨曲南 ± 氨基糖甙类
	4. 亚胺培南[b,c] ± 氨基糖甙类
	5. 氟喹诺酮类[c] ± 氨基糖甙类或 β 内酰胺类
混合菌群	1. 头孢他啶或头孢吡肟 + 克林霉素(或甲硝唑) ± 氨基糖甙类[e]
	2. 替卡西林/克拉维酸盐或哌拉西林/他唑巴坦 ± 氨基糖甙类[e]
	3. 氨曲南 + 克林霉素(或甲硝唑[d]) ± 氨基糖甙类[e]
	4. 亚胺培南[b,e] ± 氨基糖甙类[e]
	5. 氟喹诺酮类[c] + 克林霉素(或甲硝唑[d,e]) ± 氨基糖甙类或 β 内酰胺类

[a] 如已知院内存在金黄色葡萄球菌，应使用万古霉素；否则，可选用一种抗葡萄球菌的 β 内酰胺类抗生素，如萘夫西林或头孢唑啉

[b] 如院内有超广谱 β 内酰胺酶菌株局部流行时选用。

[c] 如院内有产生染色体编码的诱导性 β 内酰胺酶产生时选用。

[d] 甲硝唑与万古霉素或另一种抗生素联合应用，可控制微需氧和厌氧革兰氏阳性球菌。

[e] 如院内出现耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌应加用万古霉素。

粘质沙雷杆菌、阴沟肠杆菌、费氏柠檬酸杆菌、摩氏摩根菌、铜绿假单胞菌和醋酸钙不动杆菌等需氧革兰氏阴性杆菌为院内获得性感染常见的病原体，可通过染色体编码诱导 β 内酰胺酶产生，而且产生 β 内酰胺酶的细菌对院内获得性肺炎的治疗具有十分重要的影响。上述病原体通过两种相关机制对抗生素产生耐药，即诱导产生染色体编码的 β 内酰胺酶和控制表达 β 内酰胺酶的基因选择性突变缺失。控制基因在缺乏 β 内酰胺药物时抑制 β 内酰胺酶产生，但当存在 β 内酰胺类药物时，重新产生 β 内酰胺酶。这组微生物发生控制基因缺失的突变率相对较高，可导致持续产生大量 β 内酰胺酶(稳定去阻遏)。去阻遏突变株不仅对三代头孢菌素、氨曲南和广谱青霉素耐药，而且克拉维酸、他唑巴坦或舒巴坦也不能抑制染色体编码诱导性 β 内酰胺酶的产生。

对引起肺组织感染的细菌而言，开始使用抗生素时就应考虑到治疗过程中会出现选择性耐药 β 内酰胺去阻遏突变株，尤其是严重免疫功能低下的病人，由于宿主的防御机制不能控制少量耐药突变株生长，而成为治疗上一个十分棘手的难题。唯一对去阻遏突变株起作用的 β 内酰胺类抗生素是第 4 代头孢菌素类头孢吡肟和碳青霉素烯类亚胺培南。氟喹诺酮类和氨基糖甙类对这些突变株也可能具有一定作用。除铜绿假单胞菌天然耐药外，TMP-SMZ 对所有革兰氏阴性杆菌可能均有一定疗效。氨基糖甙类抗生素单独用于治疗革兰氏阴性杆菌性肺炎的疗效有一定争议，由于在支气管分泌物中药物水平较低，其应用有一定的局限性，在脓性分泌物相对酸性的环境、感染肺组织内厌氧环境以及铜绿假单胞菌感染时产生的钙和镁二价阳离子可使其失活，另外，其肾毒性和耳毒性通常造成药物的用量不足。所有这些问题与不可预知的药代动力学结合在一起，十分有必要检测氨基糖甙类抗生素的血清浓度水平。如果感染严重的免疫功能低下病人的病原体表现为多种耐药的院内微生物，除非已产生耐药，一般可选择氟喹诺酮类、头孢吡肟和亚胺培南等作为有效的经验治疗药物。有些克雷白杆菌和大肠杆菌菌株已经获得了质粒编码的超广谱 β 内酰胺酶，体外检测对头孢他啶和氨曲南耐药。超广谱 β 内酰胺酶对所有三代头孢菌素和氨曲南耐药，有些菌株可能也对哌拉西林/他唑巴坦和头孢吡肟耐药，而且许多菌株对氟喹诺酮类也耐药，而目前唯一有效的药物是碳青霉素烯类，如亚胺培南。因此，必须不断更新院内获得性肺炎病原对抗生素敏感性的相关知识，同时又要具体问题具体分析，在预防实践中加以总结。

金刚烷胺(大多数成年人 200mg/天，65 岁以上的老年人 100 mg/天)在 A 型流感爆发时对未免疫的病人中可有效预防流感 A 型病毒感染，并用于治疗(5～7 天)早期流感 A 型病毒感染。利巴韦林对治疗呼吸道合胞

病毒感染有效。静脉给予阿昔洛韦(5～10mg/kg Q8h，7～14天)治疗水痘病毒性肺炎。巨细胞病毒性肺炎的疗效反应差，但静脉给予免疫球蛋白与更昔洛韦联合使用有时可获得一定疗效。汉坦病毒肺综合征的治疗以支持疗法为主，总死亡率为55%。

预防

肺炎的预防包括：(1)尽可能减少接触病原体；(2)有病原感染接触史，需增强宿主的反应能力。前者包括通过护理接触传播病原体(如需氧革兰氏阴性杆菌)感染的病人时，应及时洗手和带手套；对经空气微粒传播病原体(如结核分枝杆菌)所致肺炎的病人，应嘱其戴口罩或生活在有负压的隔离房间；有传染性疾病的患者迅速给予适当化疗；纠正引起误吸的不利因素。后者主要是对高危人群进行预防性治疗或免疫。如接触或已经接触病原体的病人在出现症状以前进行预防性治疗(如社区爆发A型流感时预防性给予金刚烷胺，异烟肼预防性治疗结核及TMP-SMZ治疗卡氏肺囊虫肺炎等)，对处于发病后的恢复期病人有再发可能者，可给予预防性治疗(如HIV感染的病人使用TMP-SMZ预防卡氏肺囊虫肺炎复发)。预防院内获得性肺炎需要良好的控制感染的措施，权衡广谱抗生素的使用，保持病人的胃酸度，因为胃酸是预防院内感染性革兰氏阴性杆菌病原体在胃肠道定植的主要因素。预防应激性溃疡主张使用硫糖铝，因其可维持胃酸酸度，不推荐使用H_2阻滞剂。预防院内呼吸机相关性肺炎可采取以下策略：取半卧位，持续吸引残留沉积在气管内插管气囊上方的分泌物，使用热-湿交换器减少循环管道内的冷凝水的积留。肺炎链球菌、b型流感嗜血杆菌、流感病毒A和B以及麻疹病毒等疫苗已在临床使用(第122、138、149、190和194章)。对年龄>65岁或存在基础疾病可能患流感或肺炎的个体，强烈推荐使用流感和肺炎球菌疫苗。对仍然能够诱发免疫应答的HIV病人推荐给予肺炎球菌、流感嗜血杆菌和流感疫苗。目前销售有23价肺炎球菌疫苗，可覆盖引起系统疾病88%的血清型以及8%的相关血清型。由于肺炎球菌对多种抗生素的耐药不断增加，因此对高危人群进行相应免疫显得十分重要。对先天或获得性低球蛋白血症的病人可静脉给予免疫球蛋白进行替代治疗。某些选择性IgG_2亚型缺陷、复发性鼻窦-肺感染和对荚膜多糖疫苗无免疫应答的病人可能仍然对荚膜多糖产生一种抗体反应，生成一种与荚膜脂多糖通过共价结合的蛋白质，如共轭流感嗜血杆菌b型疫苗和试验中共轭肺炎球菌疫苗的蛋白质。

参考文献

BARTLETT JG et al: Community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for management. Clin Infect Dis 26:811, 1998

BOWTON DL: Nosocomial pneumonia in the ICU—year 2000 and beyond Chest 115: 28S, 1999

DOERN GV et al: Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: 1997 results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Clin Infect Dis 27:764, 1998

FINE MJ et al: A prediction rule to identify low risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 236:243, 1987

GLEASON PP et al Associations between initial antimicrobial therapy and the medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. Arch Intern Med 159: 2562, 1999

HAHN DL et al: Association of *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis and adult-onset asthma. JAMA 266:225, 1991

JACOBS MR: Treatment and diagnosis of infections caused by drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis 15:119, 1992

LEVISON ME, BUSH L: Pharmacodynamics of antimicrobial agents. Bactericidal and postantibiotic effects. Infect Dis Clin North Am 3:415, 1989

—— et al: Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. Ann Intern Med 98:466, 1983

MEEHAN TP et al: Quality of care, process and outcome in elderly patients with pneumonia. JAMA 278:2080, 1997

PALLARES R et al: Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain N Engl J Med 333:474, 1995

RAMIREZ JA et al: Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 155: 1273, 1995

SANDERS CC, SANDERS WE JR: Clinical significance of inducible β-lactamase in gram-negative bacteria. Eur J Clin Microbiol 6:435, 1987

SHELHAMER JH et al: NIH Conference: Respiratory disease in the immunosuppressed patient. Ann Intern Med 117:415, 1992

STEINHOFF D et al: *Chlamydia pneumoniae* as a cause of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Berlin. Clin Infect Dis 22:958, 1996

WOODHEAD MA et al: Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. Lancet 1.671, 1987

256 邓小梅 译

支气管扩张症

定义

支气管扩张症是指支气管异常和永久性的扩张。扩张可以是局限性的、涉及肺局部气道；或弥漫性的、涉及更广泛气道。虽然该定义基于支气管病理改变，但慢性或反复扩张的气道感染和聚集在这些气道的相关分泌物所致临床表现经常提示支气管扩张症的诊断。

病理学

支气管扩张症的支气管扩张与中等大小气道壁的破坏和炎症有关，病变经常位于段或亚段支气管 气道壁的正常结构，包括软骨、肌肉和弹性组织被破坏，

并被纤维组织替代。扩张的气道内经常含有脓性物质，其远端气道常被分泌物堵塞或被纤维组织取代。显微镜下特点包括支气管及支气管周围炎症和纤维化、支气管壁溃疡、鳞状上皮化生和黏液腺增生。受累气道远端的肺实质异常，包括不同程度的纤维化、肺气肿、支气管肺炎和肺不张。由于炎症，支气管壁的血液供应增加，伴随支气管动脉和支气管-肺动脉循环间吻合支扩张。

1950 年 Reid 描述了三种不同类型的支气管扩张。柱状支气管扩张，支气管表现为均一扩张的管道，远端小气道被分泌物堵塞。曲张性的支气管扩张，受累支气管有不规则或串珠样的扩张类似于曲张的静脉。囊状支气管扩张，支气管在末梢有囊样扩张，囊中看不见支气管结构。

病原学和发病机理

支气管扩张症是支气管壁结构成分炎症和破坏的结果，感染是引起炎症的常见原因，微生物如绿脓杆菌和流感嗜血杆菌可产生色素、蛋白酶和其他毒素，这些物质损伤呼吸道上皮和黏膜纤毛的清除功能。宿主的炎性反应，主要由于中性粒细胞释放介质，导致上皮损伤。由于抗感染的保护作用受损，扩张的气道更易于细菌寄生和生长，结果导致炎症损伤气道、削弱微生物清除功能、进一步感染，感染激发更大炎症，形成恶性周期。

感染原因 引起与支气管扩张有关的下呼吸道感染的主要病毒是腺病毒和流感病毒。致病力强的细菌感染，尤其是可引起坏死的微生物如金黄色葡萄球菌、肺炎克雷白杆菌和厌氧菌感染，当抗生素治疗不恰当或不及时时仍然是引起支气管扩张主要原因。有作者报道 HIV 感染病人可有支气管扩张症，或许部分是由于反复的细菌感染。结核通过引起肺实质和气道的坏死、及间接由于支气管狭窄或支气管外淋巴结压迫导致气道堵塞的后果，也可引起支气管扩张。从支气管扩张症病人痰中经常可培养出非结核分枝杆菌，其原因是由于继发感染或寄生。然而，现在已认识到这些微生物，尤其是鸟分枝杆菌也能作为支气管扩张症的发展和/或进展的原发病原体。支原体和可引起坏死的霉菌感染是引起支气管扩张症的少见原因。

宿主抵抗力降低与反复感染有关。局部抵抗力下降的主要原因是支气管内堵塞，细菌和分泌物不能从堵塞的气道内及时清除，导致反复或慢性感染。缓慢生长的支气管内新生物如癌或许也与支气管扩张有关。异物吸入是引起支气管堵塞的另一主要原因，尤其在儿童患者。支气管狭窄、分泌物或肿大的淋巴结外部压迫也可导致气道堵塞。

广泛性肺防御功能下降见于免疫球蛋白缺乏症、原发性纤毛功能紊乱、或囊状纤维化患者，感染和支气管扩张较广泛。伴多种低 γ-球蛋白血症、其反复感染和支气管扩张与免疫球蛋白功能紊乱有关，病人经常有鼻窦或皮肤感染的病史，少数支气管扩张症病人可发现 IgG 亚型缺陷，特别是 IgG_2 缺陷。

与纤毛功能不足有关的原发紊乱称为原发性纤毛运动障碍，可见于 5% ~ 10% 的支气管扩张病人。此缺陷包括：纤毛的动力蛋白臂、放射辐和微小管异常，纤毛不能正常运动，它们之间协调的、向前推进的作用减弱，细菌清除作用受损。临床表现为反复上或下呼吸道感染，如鼻窦炎、中耳炎和支气管扩张症。由于正常精子的能动性也依靠合适的纤毛功能，男性病人通常患有不育症(第 335 章)。大约 50% 原发性纤毛运动障碍病人属于 Kartagener 综合征，该综合征表现为内脏反位伴支气管扩张和鼻窦炎。

囊状纤维化(第 257 章)，气管内黏液与细菌清除障碍有关，导致各种微生物寄生和反复感染，特别是绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、大肠杆菌和 Burkholderia cepacia 感染。

非感染原因 一些支气管扩张症与接触能激起严重炎症反应的有毒物质有关，例如吸入有毒气体象氨或吸入酸性胃内容物，而后者经常伴有吸入细菌。气道的免疫反应可以触发炎症反应、破坏性变化和支气管扩张，此机制可以部分解释支气管扩张症伴过敏性支气管肺曲菌病(ABPA)，该病是由于机体对寄生于气道的曲菌产生过敏反应所致(第 253 章)。伴 ABPA 的支气管扩张症经常涉及末梢气道，并与黏液蛋白栓塞有关。支气管扩张症也可发生在溃疡性结肠炎、类风湿性关节炎和干燥综合征病人，这些病人免疫反应是否触发气道炎症反应还不清楚。

α1-抗胰蛋白酶缺乏病人，常见的呼吸道合并症是早期发生弥漫性肺气肿，但偶尔也可伴支气管扩张症。黄甲综合征病人，约 40% 合并支气管扩张，该综合征是由于淋巴管发育不全，表现为淋巴浮肿、胸膜渗出和甲黄色变三连征。

临床表现

典型病人表现为持续或反复咳嗽和咳脓性痰、50% ~ 70% 病人咯血，可能是由于易损的、炎性气道黏

膜出血，较大量出血经常是由于肥大的支气管动脉出血所致。

当一特殊感染发作导致支气管扩张时，病人可描述一严重肺炎后出现慢性咳嗽和咳痰。或许病人无明显诱因，症状发生隐袭。在某些病例，病人无症状，或干咳，经常见于发生于上肺叶的干性支气管扩张症。呼吸困难或喘鸣通常反映广泛性的支气管扩张或伴有慢性阻塞性肺疾病。当感染加重时，痰量增加变脓，咯血增加，病人可出现发热。如此发作可以是由于气道感染加重，但也可以是与肺炎浸润肺实质有关。

支气管扩张症的胸部体格检查变化很大，肺部可听见干、湿啰音和哮鸣音，表示受损气道含有分泌物。与其他类型的慢性肺部感染类似，可以出现杵状指。伴有严重的、弥漫性的肺疾病，特别是伴有慢性低氧血症的病人，可以有肺心病和右心衰竭。慢性感染和炎症可导致淀粉样变性，但少见。

放射线和实验室检查

虽然胸部 X 线检查在评价可疑支气管扩张症时很重要，但表现是非特异性的。在某些轻度病人，X 线胸片可以正常。囊状支气管扩张，扩张气道可以有囊性空腔，伴有或无气-液平面。这些异常有时难以与大泡性肺气肿时的扩大气囊或伴严重肺间质疾病病人的蜂窝肺区别。其他异常与扩张的气道壁周围炎导致支气管壁增厚有关。由于受累的肺实质不张和含气减少，扩张的气道经常呈平行聚集，纵断面看时，扩张的气道可以表现为双轨征；横断面看时，因为扩张的气道内充满分泌物，气道腔 X 线透过性下降，产生不透光的管状或分支管状结构，可见戒指征。

支气管造影术，通过导管或支气管镜滴入碘造影剂使气道显影，可提供可靠的支气管扩张的气道影像。然而，该技术现在已被计算机断层扫描(CT)取代，在横断面 CT 可提供可靠的扩张气道的影像(图 256-1)。随着高分辨 CT (HRCT)的应用，图像可达 1.0～1.5mm 厚度，探测支气管扩张的敏感性进一步提高。HRCT 的其他特点可提示支气管扩张症的特异病因，如相对末梢气道的支气管扩张提示 ABPA，而存在多发肺内小结节(结节样支气管扩张)提示鸟分枝杆菌感染。

痰检查显示大量中性粒细胞和各种寄生或感染菌，合适的痰图片和培养经常为抗生素治疗提供指导。

另外要诊断引起支气管扩张症的原因。局部支气管扩张，纤维支气管镜检查或许显示有基础的支气管内狭窄。其他情况如上叶病变提示由结核或 ABPA 所致。广泛支气管扩张症，在囊状纤维化病人测定汗液的氯化物水平，怀疑原发性纤毛运动障碍者评价鼻或支气管黏膜纤毛或精子的结构或功能，定量测定免疫球蛋白或许可以解释反复的气道感染。哮喘病人合并末梢支气管扩张或其他组织学特点提示 ABPA 时，曲菌的皮肤实验、血清学检查和痰培养对确定 ABPA 诊断有帮助。

肺功能检查可以证明由于弥漫性支气管扩张或合并慢性阻塞性肺疾病所致的气流阻塞。支气管高反应性，如乙酰甲胆碱激发实验阳性，和吸入支气管扩张剂后气流阻塞的部分可逆性较常见。

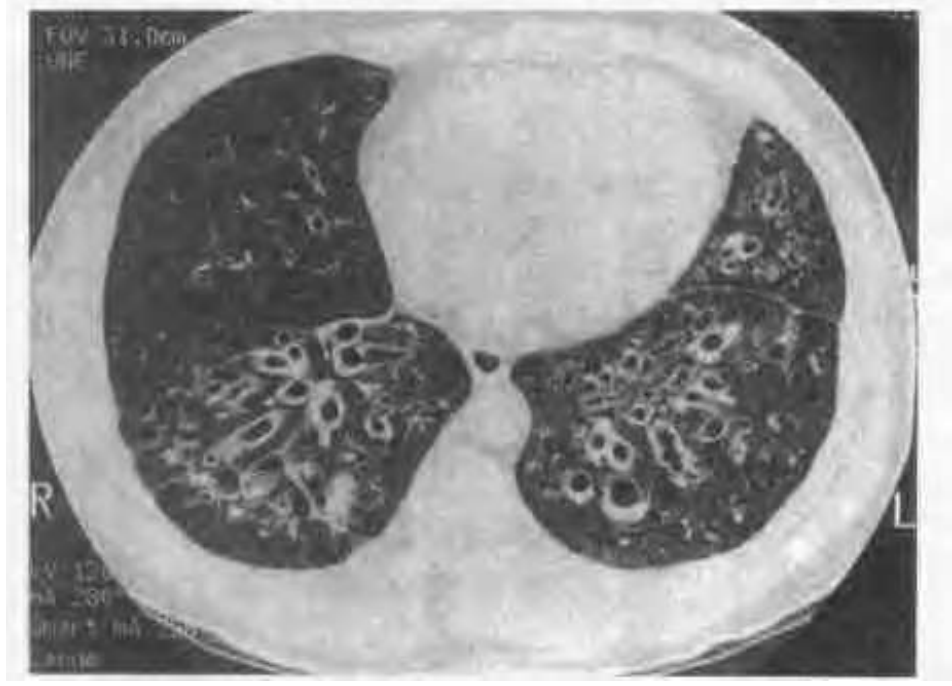


图 256-1 支气管扩张症的 HRCT 显示双下叶和舌叶扩张的气道，在横断面，扩张的气道表现为戒指征。
(经允许摘自 Weinberger)。

治疗

治疗有 4 个主要目的：(1)去除可确定的基础病；(2)促进气管-支气管分泌物清除；(3)控制感染，特别是在急性发作期；(4)逆转气流阻塞。当发现可治疗的病因时，应给予恰当的治疗，如用免疫球蛋白治疗低免疫球蛋白血症、抗结核药治疗结核、或糖皮质激素治疗 ABPA。

典型的分泌物是大量和粘稠性的，并引起临床症状。震动、拍击胸部和体位引流的物理疗法经常对伴粘稠分泌物的病人有帮助。黏液溶解剂对稀释分泌物和帮助排痰是否有效有争议。雾化重组的 DNA 酶，该酶通过分解从中性粒细胞释放的 DNA 面减少痰的粘稠性，已显示在囊状纤维化病人可以改善肺功能，但对于由于其他原因导致的支气管扩张症的益处还未被发现。

抗生素在治疗中起重要作用，对于不经常加重的

病人，当急性加重期痰量增加和变脓时，通常应用抗生素治疗。虽然抗生素的选择可以依据痰涂片 Gram 染色和培养，但初期经常给予经验性治疗(如给予氨苄青霉素、阿莫西林、甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异恶唑、或头孢克罗)。当存在绿脓杆菌感染时，口服喹诺酮类药物或肠道外给予氨基糖甙类药物或三代头孢菌素是合理的。伴慢性脓痰的病人除短期应用抗生素外，更长期应用抗生素如口服阿莫西林、或吸入氨基糖甙类抗生素，或间断但规则单一或交替抗生素治疗也被应用。

伴气道高反应性和可逆性气流堵塞的病人，支气管扩张剂对改气道阻堵塞和帮助清除分泌物尤其有用。虽然过去外科治疗经常应用，但更有效的抗生素和支持治疗已大部分取代了外科治疗。然而，当支气管扩张是局限性的和尽管合适的药物治疗病变进展时，应考虑病变肺的外科手术切除术。

出现大量咯血时，血液经常来自扩张的支气管循环。当保守治疗包括休息、应用抗生素不能解决问题时，可选择外科手术切除术或支气管动脉栓塞术(第 33 章)治疗。如果病变局限，手术可以成功，但对于病变较广泛者，栓塞术是更理想的选择。病变广泛的病人，慢性低氧血症和肺心病提示需要长期氧疗。晚期病人经各种治疗无效，可以选择肺移植治疗。

参考文献

AFZELIUS BA: Immotile cilia syndrome: Past, present, and prospects for the future. Thorax 53:894, 1998

JONES A, ROWE BH: Bronchopulmonary hygiene physical therapy in bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease: a systemic review. Heart & Lung 29:125, 2000

KANG EY et al: Bronchiectasis: Comparison of preoperative thin-section CT and pathologic findings in resected specimens. Radiology 195:649, 1995

KING MA et al: Bronchial dilatation in patients with HIV infection: CT assessment and correlation with pulmonary function tests and findings at bronchoalveolar lavage. AJR Am J Roentgenol 168:1535, 1997

LUCE JM: Bronchiectasis, in *Textbook of Respiratory Medicine*, 3d ed, JF Murray, JA Nadel (eds). Philadelphia, Saunders, 2000, pp 1325–1342

NICOTRA MB et al: Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. Chest 108:955, 1995

WALLACE RJ JR et al: Polyclonal *Mycobacterium avium* complex infections in patients with nodular bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 158:1235, 1998

WEINBERGER SE: *Principles of Pulmonary Medicine*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 1998

257 贺 蓓 译 孙永昌 审

囊性纤维化

囊性纤维化(cystic fibrosis，CF)是一种表现为多系统受累的单基因疾病。典型病例首发症状和体征出现于儿童期，但在美国约 7% 的病人到成年后才得到确诊。由于治疗手段的改善，目前超过 36% 的病人是年龄超过 18 岁的成年人，12% 的病人年龄超过 30 岁。男性 CF 病人中位生存期超过 32 年，女性为 29 年。因此，CF 已不再只是一种儿科疾病，内科医生必须认识和治疗其并发症。本病以慢性气道感染为特征，最终导致支气管和细支气管扩张、胰腺外分泌性功能不全和肠功能紊乱、汗腺功能失常及泌尿生殖系统功能障碍。

发病机理

遗传因素 CF 是一种由位于第 7 号染色体上的基因突变导致的常染色体隐性遗传性疾病。CF 的发病随人种不同而不同。在北美和北欧的白人中大约每 3000 个活产儿中有一个发病，美国黑人中每 17000 个活产儿中有一个发病，而夏威夷的亚裔居民中每 90000 个活产儿中有一个发病。CF 基因最常见的突变(70% 的 CF 染色体)为一处三个碱基对(bp)的缺失，导致 CF 基因蛋白产物，即囊性纤维化跨膜调控子(cystic fibrosis transmembrane regulator，CFTR)在第 508 位的苯丙氨酸(ΔF_{508})缺失。现已识别存在大量的(>800)相对少见(<2%)的 CF 基因突变，因此很难用 DNA 诊断技术来检测人群中的杂合子，也没有简单的生理学测定可以识别杂合子。

CFTR 蛋白 CFTR 蛋白是一含有 1480 个氨基酸的多肽链，它是 cAMP 调控的 Cl^- 通道，此外，正如其名称所指，也是其他离子通道的调控子。在正常上皮细胞的质膜上可发现 CFTR 的正确排序形式(见图 257-1)。生化研究显示 ΔF_{508} 突变导致了 CFTR 蛋白排序错误和细胞内降解。因此，在适当的细胞位点上 CFTR 的缺失通常是 CF 的病理生理的一部分。而 CF 基因的其他突变，虽然 CFTR 蛋白排序正确，但在适当的细胞位点上无功能或只有部分功能。

上皮功能障碍 受 CF 影响的上皮在原始状态下表现出不同的功能；例如，有些为容量吸收功能(气道和远端肠上皮)，有些无容量吸收功能但有盐吸收功能(汗腺导管)，其他表现为容量分泌功能(近端肠上皮和胰腺上皮)。正是由于这些原始活性如此不同，CF 对电解质和水的转运模式产生非常不同的作用也就不足为奇了。不过，也有一致之处，即所有受累组织均表达了异常的离子转运功能。

器官特异性病理生理

肺脏 CF 的诊断性生物物理特征是气道上皮的经

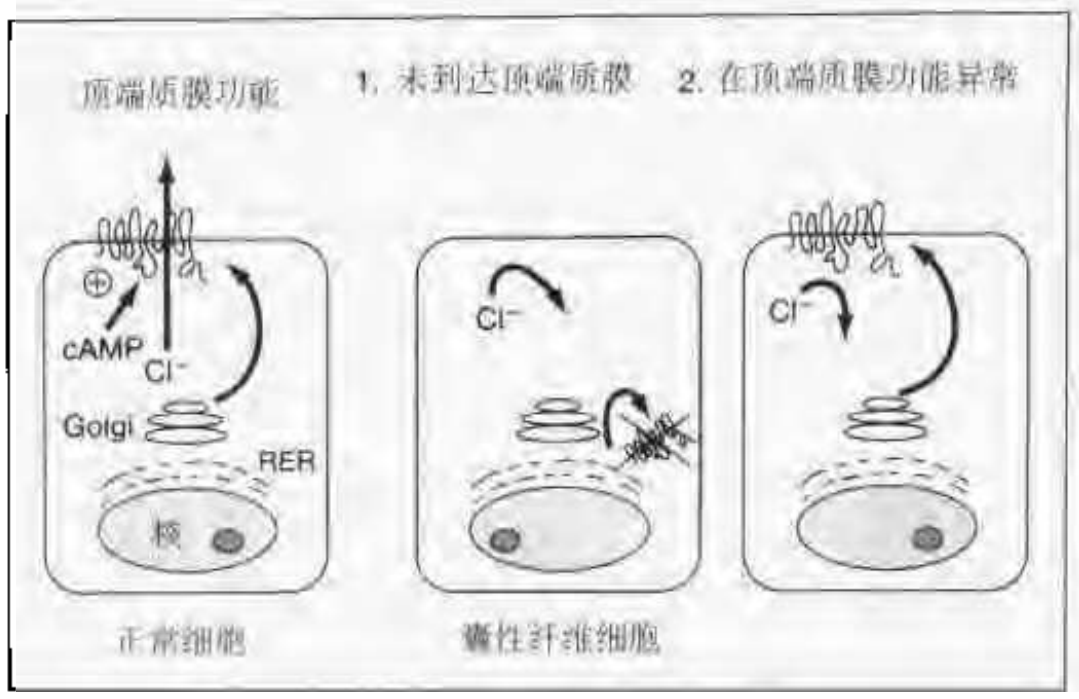


图 257-1 CFTR 的细胞代谢。

在正常细胞(左图)中，CFTR 在粗面内质网中合成，在高尔基体中糖基化，位于质膜上时作为 Cl^- 通道和作为其他离子通道的调控子而发挥作用。CF 基因突变的两种可能结果如右图所示：(1)影响蛋白折叠，如 ΔF_{508} 突变造成 CFTR 在细胞内降解，没有蛋白被转运到质膜上；(2)其他突变时，加工异常的蛋白可以被转运到质膜上，但是功能异常。

上皮电位差(potential difference，PD)增大。经上皮 PD 不仅反映了活化离子的转运速率，也反映了浅层上皮对离子流的阻抗。CF 气道上皮的 Na^+ 转运速率增加，Cl^- 通透性下降(见图 257-2)。Cl^- 通透性受损至少部分反映了由 cAMP 依赖性激酶和蛋白激酶 C 共同调控的、由 CFTR 的 Cl^- 通道功能介导的 Cl^- 转运的缺乏。一项重要的发现是气道上皮表达可替换的 Cl^- 通道，这种“可替换”的 Cl^- 通道(Cl_a^-)不同于 CFTR，是由细胞内 Ca_i^{2+} 水平调控的。如只进行 Cl^- 转运，此通道可替代 CFTR，可能成为潜在的治疗靶位。

CF 气道上皮的常见特征是 Na^+ 吸收增加。CF 的 Na^+ 转运异常不是 CF 上皮表型的普遍特征，看来仅限于容量吸收上皮。最近的研究表明，Na^+ 转运增加反映了 CFTR 对 Na^+ 通道活性的强大的抑制性调控作用的缺失。看来，CFTR 如同一个“开关”一样协调 Na^+ 吸收和 Cl^- 分泌的平衡，抑制 Na^+ 通道活性是这种作用的一部分。

CF 气道病理生理的主要假说是异常的高 Na^+ 吸收和低 Cl^- 分泌减少了粘液中水和盐的成分，并耗竭了总纤毛液(perciliary liquid，PCL)，使气道中的粘液不能在纤毛摆动和咳嗽时被正常清除。另一种假说认为，CF 气道的主要缺陷是分泌物中盐浓度的升高抑制了抗微生物物质的功能。但是对体内盐浓度的直接测定没有证据表明 CF 和正常气道分泌物中盐浓度有差别。

CF 气道易于发生金黄色葡萄球菌和绿脓杆菌慢性感染，说明其他尚未发现的气道表面液体的异常可能损伤肺的防御机能。也可能是假单胞菌属具有在 CF 气道中浓厚粘液斑块上生物膜菌落(biofilm colonies)中生长的习性。

胃肠道 CF 的胃肠的作用是多方面的。在外分泌胰腺，胰导管上皮顶端膜上 CFTR Cl^- 通道的缺失限制了顶端膜 Cl^--HCO_3^- 交换器将 HCO_3^- 和 Na^+ 分泌(通过一被动过程)到导管中的功能。HCO_3^--Na^+ 和水分泌的不足使胰腺中的酶滞留，最终破坏全部胰腺组织。由于分泌的 Cl^- 和水减少，CF 肠上皮就不能冲掉肠隐窝中的粘液素和其他大分子物质。远端肠对液体的过量

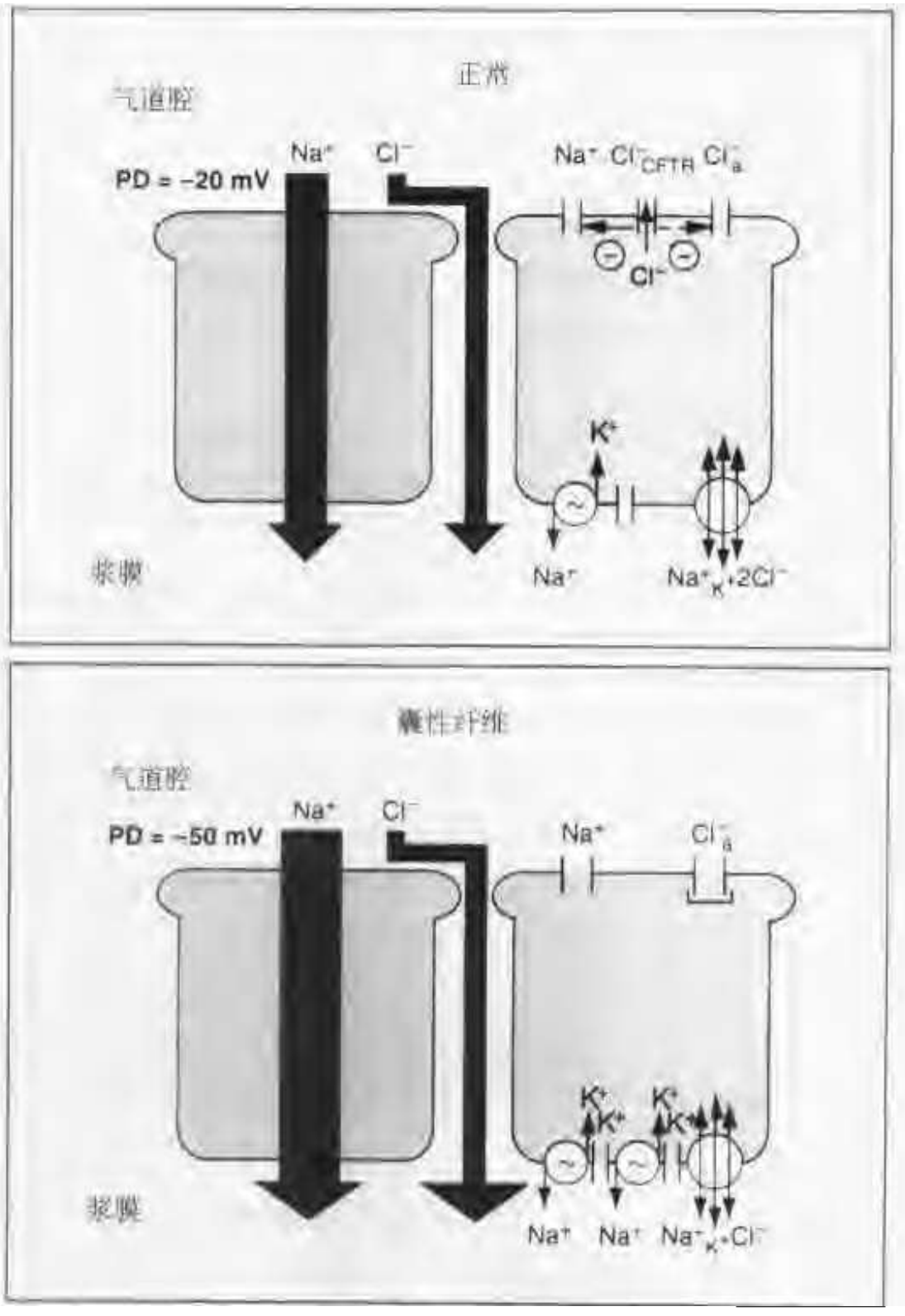


图 257-2 正常气道上皮(上图)和 CF 气道上皮(下图)的离子转运特征的比较。

矢量显示了 Na^+ 和 Cl^- 转运的路线和程度。离子转运的正常基本模式是经氨氯吡咪敏感的 Na^+ 通道从腔内吸收 Na^+。在 CF 时 Na^+ 吸收增加，由于 CFTR Cl^- 通道缺失或功能障碍，使 CF 气道上皮启动 cAMP 介导的 Cl^- 分泌能力减低。Na^+ 吸收增加反映了 CF 时 CFTR 对 Na^+ 通道抑制作用的消失。Cl^-a：可替换的 Cl^- 通道；PD：电位差；CFTR：囊性纤维化跨膜调控子。

吸收会加重 CFTR 介导的液体分泌的减少，反映了由 CFTR 介导的 Na^+ 吸收调节的紊乱(由 Na^+ 通道介导，也可能由其他 Na^+ 转运体，如 Na^+-H^+ 交换器)。这些功能紊乱导致肠内容物的脱水和大肠小肠梗阻。在肝胆系统中，约有 25%～30% 的 CF 病人因肝导管 Cl^- 和水分泌不足造成胆汁潴留、点状胆汁性硬化和胆道增生。CF 胆囊上皮分泌水盐紊乱可导致慢性胆囊炎和胆石症。

汗腺 CF 病人汗腺分泌的汗液体积正常，但是因为导管上皮细胞不能吸收 Cl^-，它们不能从汗腺中吸收 NaCl。

临床特点

大部分 CF 病人在儿童期发病，约 15% 的病人在出生后 24 小时内出现肠梗阻，即胎粪性肠梗阻，其他在出生后 1～2 年发病的常见症状，还可表现为呼吸道症状，最典型的是咳嗽和/或反复发生的肺浸润，并不健壮。但有相当一部分的病人(约 7%)在 18 岁以后才被确诊。

呼吸道 上呼吸道疾病在 CF 病人中相当常见，儿童期的慢性鼻窦炎常常导致鼻塞和鼻溢，鼻息肉的发病率接近 25%，常需手术治疗。

CF 病人的下呼吸道首发症状是咳嗽，咳嗽逐渐变成持续性，并且咯粘液、脓性、通常发绿的痰。临床稳定期与加重期交替发生，加重期咳嗽加剧，体重下降，痰量增加，肺功能下降。加重期需要积极治疗以恢复肺功能，包括不断的体位引流，口服或静点抗生素(见下)。随着病情进展，加重期出现越来越频繁，肺功能不能完全恢复，最终导致呼吸衰竭。

CF 病人有明显的痰细菌学特征。对新近诊断病人的肺脏分泌物标本的检查发现流感嗜血杆菌和金黄色葡萄球菌最常见，以后绿脓杆菌为下呼吸道分泌物中培养出来的典型细菌。反复应用抗生素后，痰中细菌以绿脓杆菌为主，且绿脓杆菌常为粘液型，同时可能出现几种对抗生素敏感性不同的细菌。已从痰中发现能够致病的 Burkholderia (以前叫假单胞菌)cepacia。这种病菌的某些菌株可在病人之间传播，应注意院内防治。从 CF 病人痰中发现的其他革兰氏阴性杆菌还有某些黄杆菌属和加氏假单胞菌，偶尔也有变形杆菌的粘液型、大肠杆菌和克雷白杆菌。有 50% 的 CF 病人痰中有曲霉菌，10% 的病人有过敏性支气管肺曲霉菌病。CF 病人中很少见到结核杆菌感染。10%～20% 的成年 CF 病人痰培养可出现非结核分枝杆菌阳性，在某些病人，这种细菌是致病的。

患 CF 的儿童首先发生的肺功能异常是残气量与肺总量的比值增加，提示 CF 时小气道病变是最先出现的功能性异常。随着病情进展，用力肺活量和第一秒用力呼气量出现了可逆和不可逆的改变。可逆改变反映了气道内分泌物增多和/或气道反应性，占 CF 病人的 40%～60%，不可逆改变反映了气道壁的慢性破坏和细支气管炎。

CF 病人的早期 X 线改变是过度充气，反映了小气道阻塞。然后出现腔内粘液嵌塞，支气管套袖征(cuffing)，最后是支气管扩张，如印戒征等。右上叶常是发病最早最重的部位，但原因不明。CF 病人不需要常规做 CT 和 MRI。

CF 肺病伴有许多间断出现的并发症，常见的有气胸(超过 10% 的病人发生)；在肺部病变进展时，痰中带血常见，往往与肺部感染有关，还可出现致命性大咯血，但出血部位很难经支气管镜检查定位；呼吸衰竭和肺源性心脏病是晚期 CF 的突出特征。

胃肠道 婴幼儿胎粪性肠梗阻综合征表现为腹胀，不能排便和呕吐。腹平片可见小肠内气液平、颗粒状胎粪和小结肠。在儿童和青年，会有类胎粪性肠梗阻综合征或远端肠梗阻。此综合征表现为右下腹疼痛，食欲不振，偶有呕吐，常可在腹部触及包块。由于 CF 病人常可发生阑尾炎，故该综合征易被误诊为阑尾炎。90% 以上的 CF 病人因同时伴有外分泌性胰腺功能紊乱，肠道症状更为复杂。由于胰腺酶分泌不足，造成蛋白和脂肪吸收不良，大便频繁、恶臭且量多，同时有脂溶性维生素，即维生素 E 和维生素 K 吸收不良的症状和体征。胰岛 β 细胞数量不少，但随年龄增长出现功能下降，因此在年龄较大的 CF 病人可发生高血糖和胰岛素需要量增加。

泌尿生殖系统 男性和女性 CF 病人发育均较晚，成熟延迟，可能继发于慢性肺疾病营养不良和生殖内分泌功能不足。95% 以上的男性 CF 病人会出现少精，可能是液体分泌不足导致输精管闭塞造成。20% 的女性 CF 病人不孕，原因为慢性肺疾病影响月经周期、或子宫颈粘液粘稠阻止精子移动、或输卵管/子宫壁液体转运异常。90% 以上的足月 CF 孕妇可产下活婴儿，常可进行正常母乳喂养。

诊断

由于 CF 突变种类很多，所以 DNA 分析不能作为主要诊断方法，CF 的诊断主要靠临床标准结合汗液中

Cl^-水平分析。汗液中的 Na^+ 和 Cl 浓度随年龄而改变，但是与其他肺疾病患者相比，CF 病人汗液中 Cl^- 浓度大于 70mEq/L。

DNA 分析技术被越来越多地应用到 CF 病人的诊断中，但是对基因型-表型关系的理解尚不足以用来判断预后。已经确定了 ΔF_{508} 纯合子与胰功能不全的关系，但 ΔF_{508} 纯合子和肺疾病的关系还没确定。

大约 1% ~ 2% 的有临床综合征的 CF 病人汗液中 Cl^- 浓度正常，其中大多数患者鼻经皮 PD 升高，且达到 CF 的诊断范围，同时注射 β-肾上腺素兴奋药后汗腺也不分泌。CFTR 基因的点突变，即 3849 + 10bpC→T，与汗液 Cl^- 浓度正常的一半病人有关。

治疗

治疗的目的是促进分泌物清除，控制肺部感染，补充营养，解除肠梗阻，最终基因治疗也可作为一种治疗选择。

肺疾病 清除肺内分泌物的主要方法是呼吸训练、flutter valves 和拍背咳痰，经常应用可维持肺功能。3% ~ 7% 的高渗盐水雾化吸入，可促进分泌物排出，正在引起更多的关注。

95% 以上的 CF 病人死于肺感染带来的并发症，抗生素是主要的治疗手段，应在痰培养的指导下选择抗生素。早期应用常有效，使用原则是疗程要足够长。由于 CF 病人抗生素的总体清除率和分布容积增加，所以比其他有相同肺部感染病人的抗生素使用剂量要大。

咳嗽和咳痰增加要口服抗生素治疗。典型的针对葡萄球菌的抗生素有半合成青霉素和头孢菌素。口服的环内沙星可能会降低假单胞菌的数量，控制症状。但快速产生的耐药菌可能影响疗效，所以应该间断用药(2 ~ 3 周)，不能长期使用。如果病情加重或为耐药菌感染，需要静脉滴注抗生素。传统静脉滴注在医院内进行，现在院外也很常见。常用两种抗生素，一种为氨基糖甙类，治疗绿脓杆菌，阻止耐药菌的产生。应监测药物剂量，使庆大霉素和妥布霉素的峰值在 10μg/ml 左右，谷值在 2μg/ml 以下。通常头孢菌素类，如头孢他啶，和/或青霉素衍生物作为第二种抗生素。根据培养结果加用对葡萄球菌和/或流感嗜血杆菌有效的抗生素。雾化吸入抗生素对 CF 病人肺感染也有效。雾化吸入大剂量氨基糖甙类，如每日两次，每次 600mg 妥布霉素对延缓病情进展有作用。雾化也可使用其他药物，如粘菌素(静脉滴注相对无效)。

用于清除粘液的药物有很多，N-乙酰半胱氨酸可溶解粘液中的糖蛋白，但对清除粘液和/或改善肺功能无效。而重组人 DNA 酶可以降解 CF 病人痰中的浓缩的 DNA，降低痰液粘稠度，短期治疗增加气流量。长期应用 DNA 酶(6 个月)可延长两次加重期的间隔。很多病人接受了 DNA 酶的试验性治疗，结果显示疗效很好。临床正在试验性应用旨在保留分泌物中水盐成分的药物，最有前途的是长效核酸(UTP)化合物，它可诱导 CF 气道分泌液体。

吸入 β-肾上腺素兴奋剂可以有效控制气道收缩，短期可增加气流，但长期无效。吸入抗胆碱药效果相似。口服类固醇不是控制气道收缩的一线药物，也不能改善肺功能的不可逆成分。类固醇对过敏性支气管肺曲霉病有效。

气道壁慢性损害在某种程度上反映了部分由炎性细胞释放的炎性酶的破坏活性。到目前为止，还没有特异性的抗蛋白酶类药物。但有一类 CF 青少年亚群对长期大剂量的非类固醇药物(布洛芬)治疗有一定反应。

许多肺部并发症需要紧急处理。治疗肺不张最好用物理疗法加抗生素治疗。肺压缩不足 10% 的气胸病人可以观察，无须处理。胸内导管用于使塌陷的肺扩张，有基础疾病的肺脏需要置管的时间通常较长，因以后可能限制肺移植，硬化剂应谨慎使用。少量咯血除抗感染和评估机体凝血状态及维生素 E 水平外，不需特殊治疗。如大量咯血，做支气管动脉栓塞有效。CF 最危险的并发症是呼吸衰竭和肺源性心脏病。针对这两种并发症，最有效的治疗是积极治疗肺部疾病和氧疗，经面罩做无创正压通气是有效的辅助治疗。最终，治疗 CF 呼吸衰竭唯一有效的方法为肺移植(见第 267 章)，肺移植的二年生存率超过 60%，肺移植病人主要死于移置排斥，通常与闭塞性细支气管炎有关。移植的肺不会发展成 CF 特异性表型。

胃肠道疾病 维持足够的营养是 CF 病人所必需的。胰酶替代疗法对大部分(大于 90%)CF 病人有效。胶囊中含有 4000 ~ 29000 单位的酯酶，酶的剂量(常不超过每餐 20000 单位/公斤)取决于体重、腹部症状和大便性状。还须补充脂溶性维生素，特别是维生素 E 和 K。在成年人中高血糖很常见，需胰岛素治疗。

治疗类胎粪性肠梗阻的急性梗阻，使用高张泛影酸盐或其他高张放射性对比剂灌洗远端结肠，使用含渗透活性药物(如丙二醇或乳果糖)的盐溶液补充摄入量和调节胰酶，从而控制症状。持续存在的症状提示胃肠道恶性肿瘤，在 CF 病人恶性肿瘤的生存率增高。

肝胆并发症按照非 CF 病人治疗。晚期肝病可行肝脏移植，肝移植的二年生存率超过 50%。

心理因素 CF 病人的心理负担很重。健康保险、职业的选择、家庭计划和预期寿命成为主要问题。因此，帮助 CF 病人调节心理状态至关重要。

参考文献

BEAR CE et al. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) Cell 68:809, 1992

BOUCHER RC et al: Cystic fibrosis, in *Textbook of Respiratory Medicine*, 3rd ed, JF Murray, JA Nadel (eds). Philadelphia, Saunders, 2000, pp 1291–1324

CHENG SH et al: Defective intracellular transport and processing of CFTR is the molecular basis of most cystic fibrosis. Cell 63:827, 1990

DINWIDDIE R: Pathogenesis of lung disease in cystic fibrosis. Respiration 67 3, 2000

DRUMM M: What happens to DeltaF508 *in vivo*? J Clin Invest 103:1369, 1999

FITZSIMMONS SC. *CFF Patient Registry. 1997 Annual Report*. Bethesda, MD, Cystic Fibrosis Foundation, 1998

HIGHSMITH WE et al: A novel mutation in the cystic fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentrations. N Engl J Med 331:974, 1994

HULL J et al: Elemental content of airway surface liquid from infants with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 157:10, 1998

KNOWLES MR et al: Ion compositon of airway surface liquid of patients with cystic fibrosis as compared to normal and disease-control subjects. J Clin Invest 100:2588, 1997

KONSTAN MW, BERGER M: Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: Onset and etiology. Pediatr Pulmonol 24:137, 1997

——— et al: Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 332:848, 1995

MATSUI H et al: Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. Cell 95:1005, 1998

O'LOUGHLIN EV et al Abnormal epithelial transport in cystic fibrosis jejunum. Am J Physiol 260:G758, 1991

RAMSEY BW et al: Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 328:1740, 1993

SMITH JJ et al: Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. Cell 85:229, 1996

ZIELENSKI J, TSUI LC: Cystic fibrosis: Genotypic and phenotypic variations. Annu Rev Genet 29:777, 1995

258 王建丽 译 贺 蓓 审

慢性支气管炎、肺气肿和气道阻塞

定义 慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)是指一组以用力呼气时最大呼气流量下降为特征的病情缓慢进展的慢性呼吸系统疾病。其气流阻塞大部分是不可逆的，但有时也可表现出不同程度的可逆性和气道高反应性。COPD 可以合并有哮喘，但当存在异常的气道反应性时，二者的鉴别常引起争议。COPD 由慢性支气管炎和肺气肿组成，这是两种不同的疾病，虽然二者经常同时存在。该定义除外了其他引起慢性气流阻塞的疾病如肺囊性纤维化(见第 257 章)、闭塞性细支气管炎(见第 259 章)，以及支气管扩张(见第 256 章)。

肺气肿是一解剖学名称，是指终末细支气管远端气腔的永久性和破坏性的扩大，正常结构消失，但并不伴有明显的纤维化。慢性支气管炎是一临床定义，凡咳嗽、咳痰每年发病持续至少三个月，连续两年或两年以上，且除外其他原因者，即可诊断。慢性支气管炎可以没有气流受限，但 COPD 临床上常有明显的气流受限。

流行病学 COPD 是一常见疾病，估计约有 16000000 美国人患有该病，其中男性多于女性、白人多于黑人。社会经济地位较低的阶层和有低出生体重史者发病率较高。在美国，COPD 排在死亡原因的第四位，在前十位的死亡原因中，COPD 是唯一一个死亡率仍在持续上升的疾病。COPD 的流行高峰在七十年代和八十年代，然后患病率下降，这主要归因于病人的死亡。

疾病机制

发病机制

COPD 是由累及远端气腔的炎症逐渐发展而成的。氧化物活性增加和抗氧化物活性的下降，即氧化应激，参与了炎症和 COPD 的发展。香烟烟雾可产生高浓度的氧自由基，包括超氧化物、过氧化氢和次氯酸。同时，香烟烟雾也是 Fe^{2+} 的一个独立来源，可以使铁蛋白释放 Fe^{2+}。此外，香烟烟雾还可催化嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和肺泡巨噬细胞将 O_2^- 和 H_2O_2 合成为高度活化的羟自由基。香烟的焦油中含有一氧化氮(nitric oxide,NO)，并可诱导一氧化氮合成酶的生成。在有氧化剂存在的情况下，NO 被代谢成为有细胞毒性的过硝酸盐。当 α-抗胰蛋白酶(α-antitrypsin，α_1-AT)失活时，弹性蛋白酶将会降解弹性蛋白，而香烟烟雾、氧化剂、活化的中性粒细胞和Ⅱ型肺泡上皮细胞均可使 α_1-AT 和基质金属蛋白酶抑制剂失活。氧化应激还可诱导粘液高分泌。香烟烟雾还有趋化作用，并可引起粘附因子的上调。另外，吸烟可增加中性粒细胞通过肺循环的运输时间，增加粘附，并使细胞变形能力下降。吸烟和弹性蛋白酶均可增加前炎性因子核转录因子 kB (nuclear transcription factor kB,NFkB)和白介素-8 的表达，后者在 COPD 患者中升高，并可募集中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞和 T 淋巴细胞。

COPD 患者小气道粘膜下 CD8 淋巴细胞、嗜酸性粒

细胞、巨噬细胞和肥大细胞数目均有所增加。吸烟者的中性粒细胞数目增加，但其数目的增加与气流阻塞程度无明显相关性。慢性气流阻塞患者髓过氧化物酶和嗜酸细胞阳离子蛋白水平较不伴气流阻塞者高。巨噬细胞和肥大细胞可产生与纤维生成有关的转化生长因子-β（transforming growth factorβ，TGF-β）。慢性气流阻塞患者灌洗液中 TGF-β 含量升高两倍，且 TGF-β 的量与一秒钟用力呼气流量 FEV1 呈明显负相关。吸烟可导致脂质过氧化和 DNA 损伤；肺癌和癌前病变患者普遍存在 P53 基因位点的突变；这些均是肺癌的易患因素。

危险因素

COPD 以 FEV1 降低和 FEV1 下降速度加快为特征。FEV1 降低有三条途径：(1)儿童期生长发育受损，成年初期 FEV1 峰值较低，但随着年龄增长，FEV1 下降速度与正常人无异(例如：儿童初期感染和被动吸烟)。(2)生长发育正常，FEV1 峰值较低并提前出现，但下降速度正常(例如：哮喘和被动吸烟者)。(3)生长发育正常，FEV1 峰值正常，但下降速度加快(例如：吸烟者和暴露于环境中危害程度较低的其他因素)。

吸烟 吸烟不但是生前慢性支气管炎的最常见的相关因素、而且与尸检时肺气肿程度明显相关。流行病学研究表明，COPD 与烟草消耗的数量(包年)有剂量-效应关系。约 90% 的 COPD 患者是吸烟者或有既往吸烟史。实验室研究表明，长期吸烟可损害呼吸道上皮纤毛运动，抑制巨噬细胞功能，引起粘液腺的肥大与增生；将狗暴露于大量的香烟烟雾可产生肺气肿样改变。此外，吸烟还可抑制抗蛋白酶活性，使多形核白细胞快速释放蛋白溶解酶。通过刺激粘膜下兴奋性受体，吸烟还可引起迷走神经介导的平滑肌收缩，导致气道阻力急剧升高。伴有气道反应性增高的 COPD 患者，其气流阻塞进展更为迅速。小气道阻塞是年轻的吸烟者最早出现的异常表现，且在戒烟后可完全恢复。

虽然戒烟并不能使已经很明显的气流阻塞完全恢复，但所有的戒烟者，其肺功能下降速度明显减慢。被动吸烟与呼吸道症状如咳嗽、咳痰和喘息有关。吸烟不但是引起气流阻塞的最常见的独立危险因素，而且还与下面将要讨论的其他危险因素有协同作用。

空气污染 在重工业城市和地区，慢性支气管炎和肺气肿的发病率和死亡率都很高。气管炎的恶化与二氧化硫(SO_2)和其他特殊物质的重度污染周期明显相关。将实验动物暴露于高浓度的二氧化氮(NO_2)可产生小气道阻塞(细支气管炎)。目前尚无确切的证据表明 NO_2 与人类气流阻塞的发生和恶化有关，即使是高浓度的 NO_2（见第 254 章）。

职业因素 从事接触无机、有机粉尘或有害气体职业的工人慢性支气管炎发病率较高。流行病学调查表明，许多从事这类工作的工人，例如暴露于甲苯和二异氰酸盐的塑料厂工人，以及纱厂工人（见第 254 章），其肺功能下降速度较常人为快，提示职业暴露与他们日后劳动能力的丧失有关。

感染 慢性支气管炎患者中，急性呼吸道疾病的发病率、死亡率和发病次数均较高。人们作了许多尝试，试图将这些疾病与病毒、支原体和细菌感染联系起来，然而，人们只发现鼻病毒在病情恶化时更为常见，换句话说，致病菌、支原体和除鼻病毒外的其他病毒在病情恶化期出现的几率与病情缓解期相比并无变化。不过流行病学研究提示，急性呼吸道疾病不仅是慢性气流阻塞的主要原因之一，而且也是病情进展的主要因素之一。吸烟者即使只有轻度的呼吸道病毒感染，也可暂时引起或加重小气道阻塞。有证据表明儿童期的重症病毒性肺炎可能导致慢性气流阻塞，部位主要在小气道。

遗传因素 尽管吸烟与 COPD 有很强的因果联系，但只有 15%～20% 的吸烟者 FEV1 下降速度较快，发展成为 COPD。流行病学表明，COPD 病例有家族聚集倾向，这提示不同个体对烟草是否敏感有其基因基础。孪生子研究表明，在控制了主动吸烟和被动吸烟等因素后，同卵孪生子的 FEV1 的相关性比异卵孪生子更好，且远远超过共享基因型百分比更少的家族成员。一组 α_1-AT 水平正常的 COPD 患者的一级亲属，仅仅是吸烟者和有既往吸烟史者其 FEV1 较对照组有所下降，而对照组的吸烟者和非吸烟者亲属其 FEV1 均在正常范围。这些数据表明，对吸烟的反应有其遗传危险因素的参与。

α_1-AT 缺乏 到目前为止，α_1-AT 缺乏是唯一一个被证明与 COPD 特异相关的基因异常。α_1-AT 是一个丝氨酸蛋白酶抑制剂，含有 394 个氨基酸，由位于 14q32.1 上大小为 12.2kB 含有 7 个外显子的基因编码，α_1-AT 主要由肝脏合成，中性粒细胞和单核细胞也能合成少量 α_1-AT。肝脏合成的 α_1-AT 被释放入体循环，并在体循环里被中性粒细胞弹性蛋白酶降解。α_1-AT 的正常水平为 20～48μmol/L，超过 11μmol/L（即正常值的 35%）即被认为有保护作用。已知 α_1-AT 有 75 个等位基因，以常染色体共显性遗传方式遗传。其基因型通常可分为正常型、缺乏型、无效型或机能不良型。最常

见的等位基因缺陷是 ZZ（或 Pi^{ZZ} 表型），这是由于位于342位上的谷氨酸被赖氨酸取代，从而引起多肽的自发性聚合，明显阻碍了 α_1-AT 由肝脏释放入体循环。那些释放入体循环的 α_1-AT 极易被氧化和发生自发性聚合，进一步妨碍了酶的功能。残存的 α_1-AT 含量与肝硬化有关（见第 299 章），当血循环中 α_1-AT 的水平进一步下降时（2.5～7μmol/L，为正常值的 10%），可导致抗蛋白酶缺乏。Pi^{ZZ}，这种最常见的 α_1-AT 异常的疾病，在欧裔中发病率为 1:2000～1:7000，在东方人和非洲人中罕见。Pi^{MS} 表型者，其 α_1-AT 水平为 15～33μmol/L（平均为正常值的 52%），Pi^{null} 表型者血浆中探测不到抗蛋白酶。杂合子抗蛋白酶水平介于正常和纯合子之间。

临床上 α_1-AT 明显缺乏者，其水平低于 11 μmol/L，其基因型多为纯合的 Pi^{ZZ}、$Pi^{nullnull}$ 或 Pi^{nullZ}，年轻时就可以出现严重的肺气肿、慢性支气管炎或支气管扩张。约 2% 的肺气肿是由 α_1-AT 缺乏引起，该病在 25 岁以下罕见，多在 40 岁左右开始出现咳嗽和呼吸困难。尽管没有一个真正意义上的基于人群的调查，从全国登记的 1129 例重症 α_1-AT 缺乏的病例来看，典型病例 45 岁左右发病，患者的 FEV1 和肺弥散容积≤预计值的 50%。大部分患者有劳累性呼吸困难和喘息，但只有不到半数的患者有慢性咳嗽。大约 80% 的患者有家族肺病史。约 25% 的患者有肝脏疾病的家族史。吸烟的 α_1-AT 缺乏者，FEV1 平均每年下降 100～130ml，而有既往吸烟史者和无吸烟史的 α_1-AT 缺乏者，FEV1 平均每年下降 50～80ml。

病理

COPD 的病理改变累及大气道、小气道和终末呼吸单位。在大小气道均可见到气道狭窄，这是由于炎症持续存在，气道正常结构发生改变所致。

气道上皮可见鳞状上皮化生、纤毛细胞萎缩以及粘液腺肥大。发生重构的上皮组织产生多种细胞因子，使炎症过程得以持续存在和放大。小气道是气流受限的主要部位，各种小气道病变，包括杯状细胞增生，粘膜和粘膜下炎性细胞浸润，水肿，气道周围纤维化，腔内粘液栓塞，平滑肌增生，均可引起管腔狭窄。浸润的炎性细胞以 CD8 + T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞为主。上皮下网状层的明显增厚是支气管哮喘的特征性表现，在 COPD 中见不到该表现。

在中央气道，上皮下炎症表现为嗜酸性粒细胞和 CD8 + T 淋巴细胞的数目增加。与支气管哮喘不同的是，嗜酸性粒细胞既未活化，也未脱颗粒。在上皮层还可见到中性粒细胞，但在上皮下层见不到。在慢性支气管炎患者的较大的软骨性气道可以见到粘膜下粘液腺肥大。对这种解剖变化的定量分析，即 Reid 指数，是基于粘膜下腺的厚度与整个气道壁厚度之比。无慢性支气管炎病史者，其平均比值是 0.44 ± 0.09，有慢性支气管炎病史者，其平均比值是 0.52 ± 0.08。虽然 Reid 指数低者很少出现症状，Reid 指数高者通常有症状，但其数值间有很大的重叠，因此，许多人虽有大气道的形态学改变，却无慢性支气管炎。

肺气肿开始于肺泡孔的数目和大小的增加，最终导致肺泡隔以及肺泡所附着的终末细支气管和呼吸性细支气管的破坏。按照所累及的肺终末细支气管远端的气体交换单位（腺泡）的类型不同，将肺气肿分为两类。小叶中央型肺气肿，主要累及呼吸性细支气管，而周围的腺泡改变不明显。由于肺脏有强大的储备功能，只有当相当多的呼吸单位受累时，才会出现机体的机能障碍。腺泡中心受损区域的毛细血管床减少，而通气未受损，故通气血流比增大，这时，相对于通气而言存在灌注不足。同时，腺泡的周围部位挤满了小的肺泡，而此处毛细血管未受损，故通气血流比减小，这时，相对于灌注而言存在通气不足，使肺泡-动脉氧分压差增大（PA_{O_2}-Pa_{O_2}）（见第 250 章）。

随着年龄的增长，普通人也会出现气腔的扩大和肺泡导管直径的增加，这在 50 岁以上者的肺脏中极为常见，可能会被误诊为肺气肿。

全小叶型肺气肿既累及腺泡的中央部分也累及腺泡的周围部分。若病变范围广泛，会导致肺泡-毛细血管气体交换面积减少，肺弹性回缩特性丧失。当肺气肿很严重时，小叶中央型肺气肿和全小叶型肺气肿常在同一肺脏内并存，很难区分到底是哪一型。

病理生理

气流受限 尽管慢性支气管炎和肺气肿都可以没有气流阻塞的证据，但若病情逐渐进展，患者开始出现呼吸困难时，通常都有明显的气流阻塞。气流受限和气道阻力增加可以是由于肺气肿引起的弹性回缩力下降所致，也可以是由于气道径向牵引力丧失使小气道陷闭增加所致，还可以是由于小气道内狭窄使气道阻力增加所致。

除了在平静呼吸时为气道提供径向支持外，肺脏的弹性回缩特性还是最大呼气流速的一个主要决定因素。肺脏的静态回缩压是肺泡压与胸膜腔内压的压差，用力呼气时，肺泡压和胸膜腔内压都很高，这时在气

道内一些位点气道内压与胸膜腔内压相等。当这些位点固定后，随着胸膜腔内压的升高呼气流速不再加快，因此，在肺泡和这些位点之间的有效驱动压是肺的弹性回缩压(见图 258-1)。可见，最大呼气流速代表了气道口径、肺弹性回缩压、气道陷闭能力之间的复杂的动态的相互作用。结构与功能的相关性研究表明，小气道阻塞与气流阻塞的相关性最好，其次是肺弹性回缩力的丧失，气道陷闭能力相关性较差，可能是相对不太重要。压力-气流关系改变的一个直接后果，是慢性支气管炎和肺气肿患者的呼吸功增加。由于流量-阻力功是流速依赖性的，当通气量必须增加时，例如运动时，呼吸功有一个不相称的增加。

肺过度充气 在慢性支气管炎和肺气肿时，第 250 章提到的肺容积的各个亚项，都有不同程度的异常。残气量和功能残气量(functional residual capacity，FRC)几乎总是高于正常。FRC 是肺脏向内的回缩力与胸壁向外的回缩力平衡时肺的容积，因此，肺脏弹性回缩力的丧失引起 FRC 的增加。此外，如果在呼吸系统尚未达到其静态平衡点时吸气就已开始，气流阻塞引起的呼气延长不能满足，导致 FRC 的动态增加(动态过度充气)。动态过度充气更增加了气流阻塞引起的不适，主要是因为这时膈肌变平，膈肌纤维变短并垂直附着于下位肋骨上，从而使膈肌处于一个不利的力学位置上。活动后呼气末肺容积的增加及随之而来的吸气容积的减少均与呼吸困难的程度密切相关。肺总量(total lung capacity，TLC)的增加也很常见，虽然确切的机制尚不清楚，但人们发现肺总量的增加与肺弹性回缩力下降有关。虽然患者的肺活量也经常降低，但即使是明显的气道阻塞也可以有正常或接近正常的肺活量。

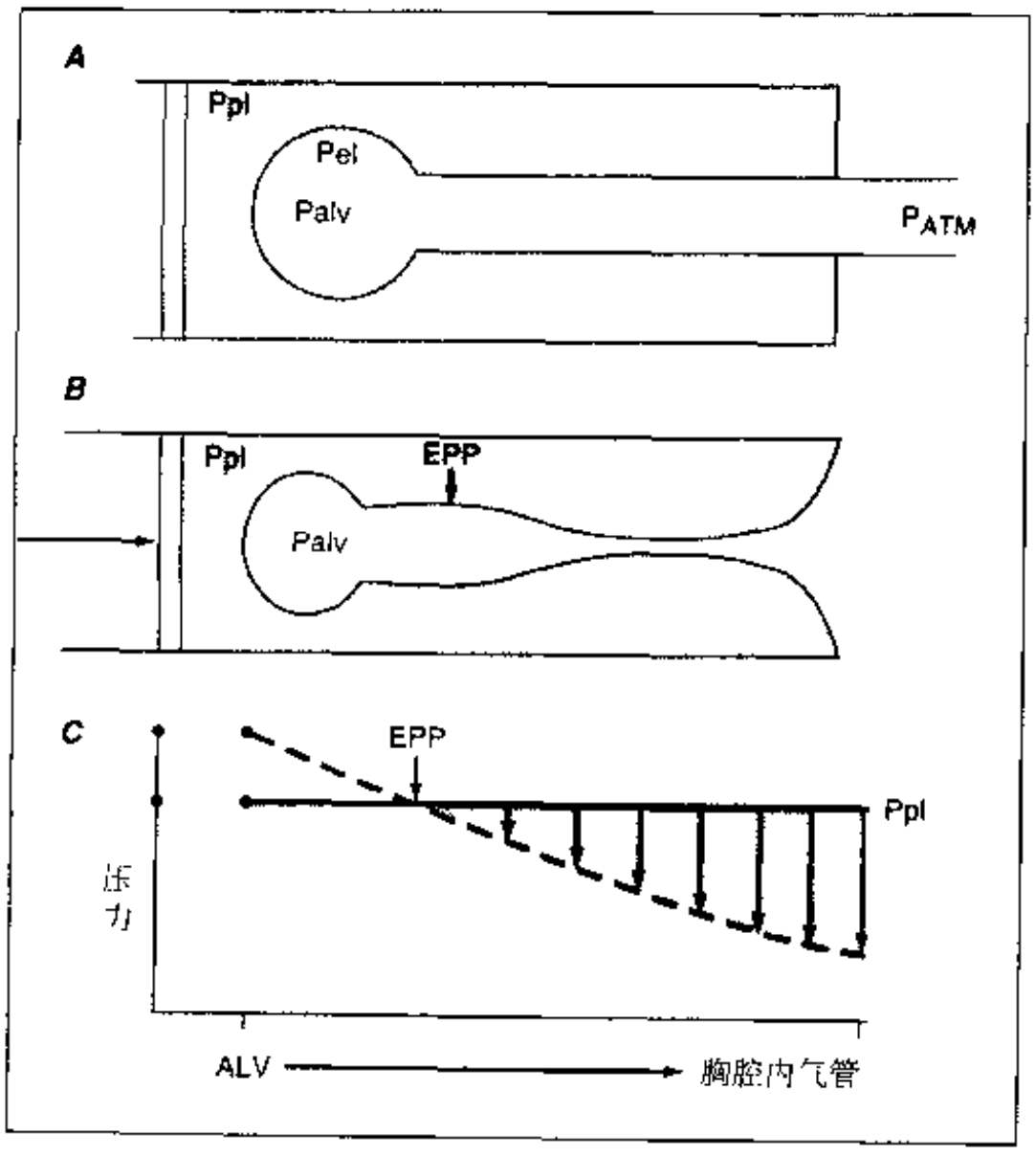


图 258-1

A：无气流时肺和胸内气道的图解。肺泡压(alveolar pressure，Palv)比胸膜腔内压(pleural pressure，Ppl)高，高出的部分正好等于肺弹性回缩压(elastic recoil pressure of lung，Pel)，亦即，$Palv = Ppl + Pel$。无气流时，Palv 与大气压(atmospheric pressure，P_{ATM})相等，由于 Pel 的存在，所有胸内气道外压小于内压。B：用力呼气时肺的图解。此时，胸膜腔内压是正压(箭头所指)，$Palv = Ppl + Pel$，但是沿着气道出现压力的下降，这与气流有关。在气道某一点 Ppl 与局部支气管压力相等，这一点称为等压点(equal pressure point，EPP)。从等压点开始，朝着口腔的部分，Ppl 超过局部支气管压，因此出现气道受压。C：从肺泡到胸内气道的气道内压用虚线(--)表示，Ppl 用实线(—)表示。因此，从肺泡到 EPP 的驱动压等于 Pel，Pel 的下降(例如弹性回缩特性丧失)意味着驱动压变小和流速下降。

气体交换受损 在慢性支气管炎和肺气肿中经常可以见到一定程度的通气和血流分配不均，若通气血流比例严重失调，气体交换受损，可出现动脉血气分析异常。小气道狭窄可使远端腺泡的通气下降，若毛细血管未受损，则会引起通气血流比下降，导致轻度至中度低氧血症。若小气道狭窄与肺气肿并存，肺泡壁的破坏使肺泡毛细血管床减少，可保持通气血流匹配和 PaO_2 正常。分流引起的低氧血症并不常见。肺内的一些区域相对于通气而言存在灌注不足，这将增加无效通气(例如 V_d/V_t；见第 250 章)。若静息时 CO_2 正常生成时，由 $PaCO_2$ 反映的净有效肺泡通气可以是过度、正常或不足，这主要取决于总分钟通气量与无效通气的比值。

气体交换受损的严重程度和大部分临床表现取决于肺脏功能紊乱时的通气反应。部分患者，以呼吸极其费力和慢性呼吸困难为代价，使其分钟通气量明显增加，其结果是：虽然 V_d/V_t(生理无效腔/潮气量)较高，但 $PaCO_2$ 可正常或低于正常；虽然 PAO_2-PaO_2 压差较大，但 PaO_2 相对较高。其他患者呼吸中度费力，呼吸困难相对较轻，分钟通气量正常或中度增加，其 $PaCO_2$ 升高，PaO_2 明显降低。

慢性支气管炎和肺气肿患者的通气反应有明显差异，许多年来，人们一直在研究和讨论其原因。大部分研究资料表明，那些能保持 $PaCO_2$ 正常或低于正常者，其呼吸驱动相对于血气值有所增加；而那些有慢性 $PaCO_2$ 升高和 PaO_2 降低者，相对于其明显紊乱的血气值而言，其呼吸驱动减弱。个体差异是中枢或外周

化学感受器敏感性不同，还是存在其他传入途径尚不明确。

肺循环 肺循环功能紊乱不仅表现在局部血流分布上，而且表现在整体的压力-血流关系异常上。在疾病晚期，静息时通常有轻至中度的肺动脉高压；运动时肺动脉压进一步升高，其升高与心输出量的增加并不相称。肺血管床总横截面积的减少可归因于大中肌性肺动脉壁的增厚，肺动脉和肺小动脉血管平滑肌收缩增强，以及肺泡隔破坏引起的毛细血管丢失。单纯的毛细血管床减少很少导致严重的肺动脉高压和肺心病，除非已是接近临床终末期(见第237章)。肺泡氧分压降低引起的肺血管收缩更为重要。体外实验表明，伴有严重低氧血症的COPD患者，其肺动脉对药物刺激表现为收缩力增强和舒张功能受损。COPD患者与正常人肺动脉的这种差异可以通过抑制NO合成酶而消除，提示患者内皮NO合成代谢有缺陷。经过治疗使肺泡氧分压升高后，这种收缩增强可以部分逆转。

低氧血症与酸中毒有协同作用，推测这在急慢性呼吸衰竭发作期起很重要的作用。常见于重度吸烟者的慢性缺氧，尤其是伴有一氧化碳氧合血红蛋白血症时，不但可以引起肺血管收缩，还可导致继发性红细胞增多症。后者尽管还未证明是引起肺动脉高压的重要原因，但可以增加肺血管阻力。正如在第237章中讨论过的，右室后负荷增加可引起右室肥厚，与血气异常一起，导致右心衰竭。患者在快动眼睡眠期可以出现低通气，导致氧饱和度下降，有时非常严重。反复的氧饱和度下降可以引起肺动脉高压。

肾脏和激素功能异常 已经证明慢性低氧血症和高碳酸血症可以引起循环中去甲肾上腺素、肾素和醛固酮水平升高，以及抗利尿激素水平降低。COPD患者肾动脉内皮与肺动脉内皮有相似的缺陷，可以引起血流从皮质向髓质分流，损害了肾脏储备功能。血流动力学改变和激素功能异常导致水负荷和盐分泌的异常，与右室功能不全一起，使部分COPD患者出现多血质和紫绀。

恶液质 COPD晚期患者有时可有体重下降。当体重指数(body-mass index, BMI) $< 25kg/m^2$ 时，病情恶化的频率增加，存活率下降。恶液质是由于热卡摄入不能与呼吸功增加引起的能量消耗增加同步所致，不过最近的研究表明可能还有其生化基础。低氧血症使循环中肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factorα, TNF-α)水平升高，而体重下降与TNF-α水平相关联。

外周肌肉功能障碍 COPD晚期，蛋白质和肌肉作为废用的部分丢失。骨骼肌大量丧失，伴有肌力的相应减弱。上下肢近端肌带受累尤为明显，导致日常活动时出现呼吸困难。骨骼肌肌肉成分发生改变、耐力强于肌力。这些改变与FEV1的变化平行，而与糖皮质激素的应用无关，虽然后者也可引起肌病和肌无力。

骨质疏松 疾病晚期，骨密度的下降也很常见。超过半数的COPD患者骨密度下降超过1SD，超过三分之一的COPD患者骨密度比正常人低2SD。椎骨骨折特别常见，这些变化在长期接受糖皮质激素治疗的患者中更为严重。

自然病史

COPD常见于五十多岁的人，表现为FEV1降低，且随着年龄的增长，FEV1下降速度增快。对正常人而言，FEV1通常在25岁时达到其峰值，以后以每年降低35ml的速度呈线性下降。对出现COPD的易感个体而言，FEV1每年下降50～100ml。FEV1较快下降与粘液高分泌，尤其是对男性而言，以及气道高反应性有关。急性恶化并不改变FEV1的下降速度。只有出现中重度气道阻塞时，患者才会有呼吸困难和体力活动受限。患者的个体差异性很大。大部分患者在FEV1降至预计值的40%以下时出现劳累性呼吸困难；FEV1降至预计值的25%以下时出现静息时呼吸困难。当FEV1降至预计值的25%以下时除出现静息时呼吸困难外，还常出现CO_2潴留和肺心病。当伴有呼吸道感染时，气道阻塞程度的轻微变化就会使症状和气体交换发生很大变化。因此，取得的每一点疗效都会有回报。

恶化 COPD临床过程的特征是：病情缓慢进展，相对稳定期与急性恶化期相交替，平均而言，病情每年都会有一些加重。恶化是指先前稳定的疾病，出现了呼吸困难，喘息，咳嗽症状加重，痰量增多，为粘痰或脓性痰；伴有不同程度的水潴留，气体交换功能恶化和通气血流比例失调；肺过度充气，呼吸功增加。在一定范围内，膈肌和神经肌肉驱动能够代偿增加的呼吸功，$PaCO_2$不会升高，一旦超过代偿范围，就会出现高碳酸血症和呼吸性酸中毒。心输出量的增加通常不足以代偿呼吸肌氧耗量的增加，更加重了通气血流不匹配和高碳酸血症引起的低氧血症。

大部分COPD的恶化被认为是由急性气管炎和支气管炎引起，通常是感染性的，大部分是原发细菌感染或原发病毒感染后继发细菌感染。病情恶化也可由左心衰竭、心律失常、气胸、肺炎和肺血栓栓塞诱发，并需与这些疾病鉴别。此外，还应排除上气道阻塞、

误吸、鼻炎或鼻窦炎、支气管哮喘和胃食道反流。虽然对个体而言，COPD 恶化很严重并有潜在生命危险，但它并不加快 FEV1 的下降速度。

临床表现

病史

COPD 患者常有吸烟史，每日至少一包，至少吸烟 20 年。在不吸烟者中该病较为少见。典型病例在 50 多岁时发病，通常由于有咳嗽、咳痰或急性胸部疾病而引起注意；直到 60 或 70 多岁时才出现劳累性呼吸困难。患者呼吸困难的感觉与客观体征并不密切相关，这在老年人尤为明显。“吸烟者的咳嗽”通常出现在清晨，一般咯白痰，病情恶化时变为脓性痰。疾病早期这些症状是间歇或偶然出现，痰量一般较少。若痰量超过每天 60ml，应进一步检查是否有支气管扩张。咳嗽的频率和严重程度一般与呼吸功能受损程度无明显相关性。患者也可有喘息，但并不能以此判断病情的严重程度。随着 COPD 的进展，恶化发生的频率增加，每次恶化时病情更重，气体交换功能障碍进一步恶化，呼吸困难逐渐加重，活动耐力进行性受限。随着低氧血症的加重，可出现红细胞增多症和紫绀。清晨头痛的出现提示有明显的 CO_2 潴留。疾病晚期常有体重下降，这时预后更差。当血气紊乱严重时，外周水肿和水潴留等肺心病的症状、焦虑、抑郁和睡眠紊乱也并不少见。

临床检查

COPD 患者的体征并不敏感，且重复性差。病情较轻时，异常体征很少或没有异常体征，需要客观辅助检查来确诊。疾病早期唯一的异常发现可能是用力呼气时喘息和用力呼气时间延长，超过 6 秒。随着疾病进展，过度充气的体征变得更为明显，包括胸廓前后径增加，吸气时下位肋骨边缘回缩(Hoover 征)，心脏浊音界缩小，心音遥远，呼吸音减低，可以听到粗糙的吸气相爆裂音和干啰音，主要出现在肺底部。为使其受损的呼吸肌处于较好的力学位置，重度气流阻塞的患者多采取一种特殊的三脚架式的坐姿：颈向前倾，上身支撑在肘臂上。缩唇呼吸可延长呼气时间，有助于减少动态过度充气。肺心病和右心衰竭主要表现为下垂性水肿和肝脏肿大压痛(见第 237 章)。若有肺动脉高压，则肺动脉瓣区第二心音亢进；随着右室收缩，还可闻及三尖瓣区返流性杂音；这些体征可被过度充气所掩盖。若右侧压力足够高，吸气时颈静脉会充盈(Kussmaul 征)。当严重低氧血症和红细胞增多症并存时，紫绀在某种程度上而言并非严重低氧血症的一个可靠指标。

影像学征象 为排除其他诊断，首先应拍一后前位和侧位胸片。轻症患者胸片可完全正常。随着 COPD 的进展，可出现肺气肿、过度充气和肺动脉高压的异常表现。肺气肿表现为肺透亮度增加，吸烟者这些改变在上肺叶更为明显，而 α_1-AT 缺乏者这些改变出现在肺底部。肺大泡是指直径大于 1cm 的放射透亮区，围以细线状弧形阴影，这是肺气肿的高度特异性表现。伴有过度充气时，胸部上下径变长，膈肌变平，心脏呈垂位，心影变窄，侧位片可见胸骨后间隙增大，胸膈角超过 90°。伴有肺动脉高压时，肺动脉增粗然后突然变细，心脏右缘突出，侵入胸骨后间隙。“污浊肺野”的出现提示有细支气管炎。

对肺气肿的诊断而言，CT 比平片的敏感性和特异性都高，但除非是为了除外支气管扩张或是为了评价肺大泡病变，否则无须行此检查。有人认为，肺气肿的病变不均是行肺减容手术(lung volume reduction surgery，LVRS)的一个指征。

肺功能检查 由于临床表现并无特异，在 COPD 的诊断中，对是否存在该病、严重程度如何、以及气流阻塞的可逆程度进行客观评价就很必要。FEV1 正常基本上可排除诊断。呼吸描记图上可以看出，COPD 患者容积的下降随时间而变化，在 3 到 5 秒内不能达到平台。用力呼气时气流持续时间明显大于 10 秒。流量-容积曲线显示呼气过程中各种肺容积时的流速均下降。呼气流量从容积轴下凹。当绘制流量-绝对肺容积曲线时，因为有过度充气，整条曲线向高容积处移位。在评价 FEV1 下降速率时，一系列的肺容量测定值都很重要。

气流阻塞可逆性的判断方法是，比较吸入支气管扩张剂(通常是一短效的 β_2-肾上腺素受体激动剂)前后的肺功能。只有在患者的临床稳定期才可行该检查。在检查之前，应停用短效支气管扩张剂至少 6 小时，长效支气管扩张剂至少 12 小时，茶碱类药物至少 24 小时。可逆实验阳性是指 FEV1 或 FVC 在用药前后改善至少 12%或绝对值增加超过 200ml。吸入支气管扩张剂后的 FEV1 值对判断预后很有用。尽管只有 1/3 的 COPD 患者于任意一天在肺功能室吸入支气管扩张剂后可逆阳性，但若在不同时间用不同支气管扩张剂进行实验，

2/3 的 COPD 患者可逆阳性。由于在任一实验期间所获得的对支气管扩张剂的反应程度都不能预测用药后病人的临床受益程度，因此，临床上支气管扩张剂的使用并不考虑肺功能实验中获得的急性反应结果。美国胸科协会推荐按照 FEV1 值对 COPD 分期。第Ⅰ期，轻度，FEV1≥预计值的 50%；第Ⅱ期，中度，FEV1 占预计值的 35%～49%；第Ⅲ期，重度，FEV1＜预计值的 35%。

肺容积可用来判断有无过度充气；一氧化碳弥散量(Dlco)与肺气肿的程度负相关，但并无特异性，并且可能会漏掉轻症患者；这二者都无须常规检查，不过 Dlco 有助于区分慢性支气管哮喘和肺气肿。轻症患者无须行血气分析检查，但对Ⅱ期和Ⅲ期 COPD 患者应常规检查血气分析。肺动脉高压和肺心病患者如果白天血气分析正常，则应监测夜间氧饱和度以判断夜间氧饱和度下降情况。对于有白天过度嗜睡主诉和有打鼾史者，应行多导睡眠监测以了解是否合并睡眠呼吸暂停。

α_1-AT 水平无须常规检查，但对以下患者应行 α_1-AT 检测：无吸烟史的慢性支气管炎或慢性气流受限者；伴有支气管扩张者；伴有肝硬化但无肝硬化危险因素者；早发的肺气肿；肺基底部的肺气肿；50 岁以下的持续性支气管哮喘患者以及有 α_1-AT 缺乏家族史者。

治疗

COPD 的治疗原则是：预防疾病进一步进展，防止肺功能进一步恶化，治疗并发症，避免病情恶化。

1. 戒烟(另见第 390 章)

肺脏健康研究表明，戒烟可延长 COPD 患者的寿命。其生存期延长可能与戒烟后恶性肿瘤和心血管疾病发病率下降，以及戒烟后第一年 FEV1 明显增加有关。戒烟后 FEV1 下降速率可逆转到与不吸烟者相同。虽然用支气管扩张剂治疗后第一年 FEV1 也可获得相似改善，但单纯药物治疗并不能改变以后时间内 FEV1 的下降。即使是不太成功的戒烟者与持续吸烟者相比仍能从戒烟中获益。

虽然戒烟的益处已被证明，但坚持戒烟很难做到。总共有 6%的吸烟者能成功做到长期戒烟，70%～80%的戒烟者在短期内又开始吸烟。成功的戒烟需要内科医生积极有效的持续的干预。内科医生需要在患者回访时记录有关该问题的情况，判断患者是否愿意戒烟，向患者推荐关于戒烟的最好的方法，为患者提供精神的和药物的支持，对患者的努力安排密切的随访。“肺龄”概念的提出有助于督促患者戒烟。“肺龄”是指根据观察到的 FEV1 值判断患者处于哪一生理年龄。一个 50～60 多岁的吸烟者的肺龄可能相当于一个 70～80 多岁的正常人的肺龄。尼古丁片和尼古丁口香糖可以提高戒烟率，这在有尼古丁依赖的戒烟者中更为明显。安非拉酮(150mg，每日两次)也有额外的收益，持续用药组一年的戒烟率为 22.5%，而安慰剂组为 6%。戒烟后典型患者体重增加 3～4kg。为最大限度地减少体重增加、不愿意戒烟或不能坚持戒烟的发生，需劝告拟戒烟者减少热卡摄入并增加体力活动。

2. 支气管扩张剂

支气管扩张剂通过改善通气、降低呼气末肺容积和减少死腔而改善呼吸困难症状，提高活动耐力。虽然 COPD 患者的气流受限相对固定，但对支气管扩张剂通常都有一定程度的反应。支气管扩张剂有定量吸入剂(也有一些干粉吸入剂)、雾化制剂和口服制剂。吸入剂可将药物直接送入气道，全身吸收少，副作用小。吸入剂的正确使用包括选择好时间，吸气动作与吸入剂的打开要协调。这对慢性肺脏病患者常有一定的难度。通过反复教患者使用方法或使用储雾器，这些困难可以克服。气溶胶雾化吸入与定量吸入剂相比并无药理学上的优势，其应用限制于那些始终不能正确掌握定量吸入剂用法的患者。口服给药与吸入剂相比依从性要好，但全身副作用更大，而疗效并无提高。

主要有三类支气管扩张剂用于 COPD 的治疗：短效和长效的 β_2-肾上腺素受体激动剂，抗胆碱能药物和茶碱类药物。短效的 β_2-肾上腺素受体激动剂(沙丁胺醇，吡布特罗，特布他林，奥西那林)有相对的气道选择性，对心率和血压的影响较小，一般 5～15 分钟即产生明显的扩张气道作用，作用时间持续 4～6 小时。长效 β_2-肾上腺素受体激动剂(口服的缓释沙丁胺醇和吸入的沙美特罗)15～30 分钟起效，作用时间持续 12 小时。抗胆碱能药物(异丙托溴铵)30～60 分钟起效，作用时间持续 4～6 小时。茶碱类药物通常口服给药，每 12 小时或 24 小时一次。支气管扩张剂的推荐用法见表 258-1。

与短效 β_2-肾上腺素受体激动剂相比，规律使用异丙托溴铵可以改善基础 FEV1 值。异丙托溴铵和 β_2-肾上腺素受体激动剂合用，临床效果优于单独使用任一种药物，而且副作用并无增加。沙美特罗单独使用时，与异丙托溴铵相比，产生的支气管扩张作用时间更长，可以改善 FEV1，并且使用数月后对药物的敏感性不会下降。不过，目前尚无沙美特罗与其他药物联合使用

时的疗效评价结果。

茶碱是一较弱的支气管扩张剂，且治疗窗窄。它的大部分临床效果并非来自其支气管扩张作用。治疗量的茶碱可以增加通气驱动，增强膈肌收缩力，增加心输出量。20% 的 COPD 患者应用茶碱后通气功能改善，活动耐力增加，生活质量提高。茶碱若与 β_2-肾上腺素受体激动剂合用，患者活动耐力和生活质量可有进一步的改善。一般认为，茶碱的治疗范围是 10～20μg/ml，若浓度再高，虽然疗效会更好，但毒性明显增加。老年人和有心脏肾脏疾病者茶碱中毒的危险性更大。对每个患者来说，最佳剂量应该是疗效最好而且副作用最小。

表 258-1 COPD 患者支气管扩张剂的治疗原则

分期	FEV1% 预计值	治疗
I	> 50	β_2-肾上腺素受体激动剂
II	35～49	β_2-肾上腺素受体激动剂和抗胆碱能药物联合使用
III	< 35	在上述治疗的基础上加用长效 β_2-肾上腺素受体激动剂和/或缓释茶碱，可考虑口服糖皮质激素治疗

来源：Celli et al，1995，and Pearson et al，1997.

3. 糖皮质激素

由于 COPD 和支气管哮喘一样，是一种气道炎症性疾病，糖皮质激素在直觉上是种很有吸引力的治疗方法。然而，临床实验表明，与支气管哮喘相比，用糖皮质激素治疗 COPD 收效甚微。糖皮质激素的疗效与喘息程度有关，但支持其应用的资料很有限。与安慰剂相比，仅有超过 10% 的患者主观症状改善，FEV1 或 FVC 增加超过 20%。临床上并不能可靠识别对糖皮质激素治疗有效者，尽管通常把对吸入 β_2-肾上腺素受体激动剂的反应作为一预测指标。III 期患者联用支气管扩张剂疗效并不令人满意时，予以强的松治疗，方法为 30～40mg/天，疗程为 10～14 天，疗效有待于证明。糖皮质激素长期全身用药会产生很多副作用，特别是可加重骨质疏松，增加椎骨骨折的危险性。全身使用糖皮质激素时，应采用最低有效剂量，必要时可隔日给药。吸入糖皮质激素可减少全身副作用。三个大规模的临床实验表明，吸入糖皮质激素并不能改变 FEV1 的下降速度。虽然吸入糖皮质激素并不减少 COPD 恶化的次数或频率，但可减轻其严重度，减少必需住院治疗的次数，吸入糖皮质激素后患者症状和活动耐力均有改善。

4. α_1-AT 缺乏的治疗

对 α_1-AT 缺乏者，如果吸烟在 COPD 的发病中起重要作用，则戒烟是治疗的重要基础。从人血浆库中获得的外源性 α_1-AT，以 60mg/kg 的剂量每周静脉输注一次，可使 α_1-AT 患者体内 α_1-AT 达到有保护作用的水平。由于费用昂贵和治疗不便，α_1-AT 替代疗法仅用于 18 岁以上、α_1-AT 水平 < 11μmol/L、虽已戒烟但已有气流阻塞者。最近发表的一项大规模非随机试验发现，这种治疗明显降低了患者的 5 年死亡率(RR 0.64)，FEV1 的下降速度也有所降低。上述的两个例子中，大部分受益患者的 FEV1 占预计值的 35%～49%。这些结果尚需随机对照试验进一步验证。

5. 氧疗

晚期 COPD 患者常有严重的进行性发展的低氧血症，可引起细胞内缺氧，导致生理机能受损。为预防组织缺氧，正确用氧很必要，需综合考虑心输出量、血红蛋白浓度和动脉氧饱和度(arterial O_2 saturation，SaO_2)的情况。长期氧疗可以逆转继发性红细胞增多症，增加体重，减轻肺心病，改善神经精神症状，提高活动耐力和日常活动能力。有两项重要的研究，一个在美国进行，另一个在英国进行，都证明长期氧疗可延长生存期，并且生存期随每日吸氧时间的延长而延长，其机制尚不清楚，可能与肺血流动力学稳定性增加有关。

患者是否需长期氧疗，需要测定静息时的动脉血气，并在有效的临床治疗 30～90 天后，于临床稳定期再测一次动脉血气以进一步确认。一旦判定一个稳定期患者需要氧疗，则氧疗需持续终生。$PaO_2 \leqslant 55mmHg$ 或 $SaO_2 \leqslant 88\%$ 的患者需吸氧至 $SaO_2 \geqslant 90\%$。若 PaO_2 在 56～59mmHg 之间，$SaO_2 \geqslant 89\%$，如果血球压积 ≥55%，或是有肺心病或其他肺动脉高压的客观证据，患者同样也需要氧疗。若患者静息时 $PaO_2 \geqslant 60mmHg$，$SaO_2 \geqslant 90\%$，但运动或睡眠时出现低氧血症，同样也需要氧疗。氧疗的目的是使患者吸氧后在静息时、走路时和睡眠时 $SaO_2 \geqslant 90\%$。每日至少吸氧 15 小时方可延长生存期。

通常经鼻导管给氧，流速 2～5L/分，节氧套管也

同样有效。经气管给氧更有利于节省氧气，但需保留导管并保持导管卫生，故并不适用于所有患者。氧气以压缩气体或压缩液体的形式储存，也可以通过制氧机获得，制氧机是通过一种分子筛除去大气中的氮气而使氧气浓缩。给氧方式应适合患者的生活方式和病情需要。一般需要一固定的氧源，可以是依赖电力发动的制氧机，也可以是重 100kg（200 磅）装有压缩氧气的 H 型氧气罐。为不增加气流阻力，连接氧源和患者导管的管道长度不能超过 15 米。能够活动的患者如果日常活动范围超过此限度，则需准备可活动的便携式氧源，如重 10kg（22 磅）装有压缩氧气的可滚动的 E 型氧气罐，重 2kg（4.5 磅）的便携式铝氧气罐，或者重 3kg（6.6 磅）的液氧包。制氧机可以无限期地提供氧气。若氧源是压缩气体或液体，其供氧时间由装置的大小和患者的吸氧量决定。便携式装置仅能供氧 4～5 小时。

氧疗一般很安全。氧气罐应关紧，以防止翻倒或调节阀脱开后有爆炸可能。氧气应储存在远离火焰或其他热源处。有流动氧气时应绝对避免烟火。

6. 预防

COPD 稳定期无须预防性使用抗生素。近年来推荐所有慢性心肺疾病患者接种流感疫苗，不过其客观益处尚未完全被证实。肺炎球菌 23 价多糖疫苗也被推荐使用。流感病毒 A 暴发流行时，未接种疫苗的高危人群应予金刚胺预防。

7. 康复

气流受限，呼吸困难，肌肉丧失和适应力下降，这些都有损心肺健康，使日常活动逐渐受限，生活质量下降。肺康复是为慢性呼吸系统疾病患者提供的一种多元化的训练方案，以个体化方式进行，目标是使患者的身体状况和社会化行为达到最佳状态。一个肺康复方案包括运动训练、患者教育、心理社会行为干预和定期评价康复效果，将 COPD 生理损害引起的病残和障碍减至最小。经有效的药物治疗后症状仍持续存在或有劳动力丧失的 COPD 患者应行康复治疗。肺功能并非纳入康复治疗的主要依据。运动训练包括力量和耐力的训练，其运动量为达到最大分钟氧耗量或极限心率的 60%～75%左右，每次 20～30 分钟，每周 2～5 次。患者教育包括：缩唇呼吸，其他可使呼吸困难减至最小的呼吸方案，保存体力技巧，用药原则，定量吸入剂的正确使用，营养，临终治疗的选择。行为干预重点是呼吸困难，抑郁，生活自理，关于管理、应对和角色功能的问题（on issues of control, coping, and role function）。对于呼吸困难症状、活动耐力、日常活动量和生活质量应定期随访。肺康复治疗可以增加患者对 38%～80%次极量运动的耐受时间，提高对 6 分钟内步行 80～113 米的活动量的耐受。经康复治疗后，还可以见到有临床意义的呼吸困难的减轻和生活质量的提高。不过没有临床试验证明康复治疗可以延长生存期。治疗费用和资源消耗的降低也没有统计学意义。

除积极给予药物治疗外，当 COPD 进展到Ⅲ期，并发高碳酸血症和肺动脉高压时，应考虑外科治疗。

8. 移植（另见第 267 章）

肺气肿在一般人群中很常见，是肺移植的最常见的适应证。如果 COPD 患者已至终末期，预后比手术的统计学存活率更差时，应积极考虑行肺移植。肺移植的指征是：COPD 患者在予最大量药物治疗后，FEV1 仍低于预计值的 25%，且伴有肺动脉高压或肺心病。$PaCO_2 \geqslant 55mmHg$ 者和病情进行性恶化者应优先考虑。必须排除支气管哮喘和其他气流受限可逆的疾病。肺移植前如果有条件应予康复治疗和长期氧疗。

9. 肺减容手术（LVRS）

LVRS，或称肺切除术，可以减轻伴有严重劳动能力丧失的Ⅲ期 COPD 患者的呼吸困难症状，改善其运动功能。肺气肿严重的肺组织在术中被切除，使剩余的肺实质弹性回缩力增加，可以减轻过度充气，增强膈肌功能，使通气功能和活动能力改善 25%～50%。早期无对照的研究表明，LVRS 住院死亡率为 5%～18%，平均住院天数为 9～18 天，且常有明显漏气。每例 LVRS 费用为 33000～70000 美元。由于病源众多，费用昂贵，并且该手术是否有益还有很多问题没有答案，因此，美国将此手术的应用限定于一多中心随机对照实验中，即国家肺气肿治疗试验（National Emphysema Treatment Trial, NETT），比较 LVRS 与药物治疗的差别。Ⅲ期肺气肿患者若想进入 NETT，需是 75 岁以下，有重度过度充气，予最好的药物治疗后呼吸困难依然严重者。LVRS 的禁忌证与肺移植相似，包括仍然吸烟者、明显肥胖或恶液质，以及不能成功进行康复治疗者。关于何为理想的或较为理想的手术人选并无一致意见。放射影像学示病变不均匀，且无明显气道疾病者可能更容易从手术中获益。NETT 结果显示，术后一年开始，LVRS 取得的改善开始丧失，有报道 FEV1 下降加快，平均 100ml/年，这些变化在术后通气功能改善明显者更为突出。呼吸困难的改善和活动耐力的提高可维持三年左右，随后也开始下降。除非这些问题能够解决，否则 LVRS 仍将是一试验性手段。

10. 恶化的治疗

按轻重分类 控制 COPD 恶化的第一步是判断是否有必要收住院，这应综合考虑症状进展是否迅速，初治效果如何，意识水平，有无呼吸窘迫，血气紊乱的严重程度以及血气结果与患者稳定期相比有无恶化等因素。在做出决定的过程中，应着重考虑患者能否在家中治疗以及家庭能提供什么样的护理。

家庭治疗 对于轻度恶化，适于院外治疗的患者，可联合使用短效 β_2-肾上腺素受体激动剂和抗胆碱能药物。短效 β_2-肾上腺素受体激动剂可以每小时给药一次，抗胆碱能药物最多每 4～6 小时给药一次。使用定量吸入剂时可用储雾器。并无证据表明雾化给药更为有效。

如果患者痰量增多或出现脓性痰，提示感染是病情恶化的原因。出现痰量增多和/或脓性痰，并伴有气短症状加重时，应予抗生素治疗。引起 COPD 轻度恶化的常见病原体有：肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他摩拉汉菌，可予复方新诺明、强力霉素或羟氨苄青霉素治疗。当然，抗生素的选择还应考虑当地抗菌素敏感情况。

COPD 恶化时院外治疗是否需用糖皮质激素还需要进行进一步的对照研究。已予口服糖皮质激素治疗的患者可继续使用该药；用支气管扩张剂未能获得满意效果者也可用该药治疗，用法是 20～40mg/日，疗程为 7～10 天，若糖皮质激素用药不超过三周，可直接停药。

住院治疗 需要住院的患者，应着重于改善通气和气体交换功能，维持酸碱平衡。可予支气管扩张剂、抗生素和口服糖皮质激素治疗，同时还需要吸氧以使 $SaO_2 \geqslant 90\%$。β_2-肾上腺素受体激动剂和抗胆碱能药物一般每 4～6 小时给药一次，β_2-肾上腺素受体激动剂可根据需要加至每 20 分钟给药一次。由于大剂量 β_2-肾上腺素受体激动剂可能引起低钾血症，故频繁使用该药时要密切监测血钾水平和心率。若 β_2-肾上腺素受体激动剂和抗胆碱能药物效果不佳，是否应加用茶碱尚存争议，不过，目前美国和英格兰胸科协会仍推荐使用茶碱，其血药浓度维持在 10～20μg/ml 为宜。口服糖皮质激素可轻度改善 FEV1 值，并可缩短 COPD 恶化患者的住院日。最近的研究表明，较为严重的 COPD 恶化与气道分泌物中发现的肠杆菌有关，因此，推荐初治时用二代或三代头孢菌素、氟喹诺酮类药物、二代大环内酯类药物，或广谱青霉素。应尽量取到有诊断意义的足够的痰液，可能的话根据地区微生物敏感谱和痰培养结果进行个体化治疗。氧疗是 COPD 恶化时的一个重要治疗措施。对大部分患者来说，保持 PaO_2 在 60mmHg 到 65 mmHg，$SaO_2 \geqslant 90\%$ 很重要。许多患者吸氧后高碳酸血症恶化。如果吸氧量很小，刚刚使 $SaO_2 \geqslant 90\%$，所引起的高碳酸血症一般不足以引起临床重视。吸氧后 $PaCO_2$ 升高原因很多，如潮气量减少导致死腔增加，以及 Haldane 效应，后者是指饱和血红蛋白增加时，CO_2 解离曲线右移。初始 PaO_2 越低且治疗后 PaO_2 升高越多，可以看到 $PaCO_2$ 升高越多。pH < 7.25，PaO_2 < 50mmHg 的患者病情非常危险，需密切观察。

对于有高碳酸血症恶化危险的患者，可以使用能控制 O_2 浓度的 Venturi 面罩。吸入氧分数（FIO_2）在 0.24～0.28 时一般足以使 $SaO_2 \geqslant 90\%$。

机械通气（另见第 266 章） 患者若有意识障碍、呼吸窘迫（呼吸频率大于 35 次/分）和/或矛盾运动，严重低氧血症，明显的呼吸性酸中毒（pH < 7.25），或者治疗后病情仍继续恶化等表现，应立即以无创（面罩）或有创（气管插管）方式予以通气支持。通气支持的目的是为药物治疗起效赢得时间，缓解呼吸肌疲劳，改善气体交换异常，同时还要尽量避免机械通气的各种主要并发症。

无创性正压通气（noninvasive positive-pressure ventilation，NIPPV）是以鼻面罩与患者连接，可在有使用经验的病房使用。适应证是患者清醒能够配合，没有重度嗜睡，血流动力学稳定，能够自己咳痰清除气道分泌物。在这种情况下，NIPPV 能够成功地使 70% 以上的患者避免行气管内插管。如果予以 NIPPV 后 60 分钟内 pH 和 $PaCO_2$ 有改善，则说明 NIPPV 有效。每日予以 NIPPV 6～8 小时可以使呼吸肌充分休息，并可避免使用传统有创通气。如果 NIPPV 失败，可继以气管内插管和传统的机械通气，并不会使预后更糟。NIPPV 的成功使用可减少重症监护时间和住院时间，减少院内获得性肺炎的发生，降低费用。

在予以气管内插管和传统的机械通气之前，应综合考虑患者是否愿意使用该治疗，患者的生活质量如何，患者可否从中受益以及治疗费用问题。如果无法明确探知患者的意愿，或者该措施是否适当不太肯定时，应先予气管内插管和机械通气。如果随后发现通气支持并不适宜，可以撤机。

气管内插管完成后，可以选择控制通气、辅助-控制通气、间歇指令通气或压力支持通气模式，吸入氧分数 FIO_2 一般为 0.24～0.40，足以保证 $SaO_2 \geqslant 90\%$ 和 PaO_2 达到 60 ～65 mmHg。分钟通气量应适当，保证 pH

>7.25，但不一定使 $PaCO_2$ 恢复正常。上机的 COPD 患者应尽量避免过度通气和过度充气。因为所设置的呼气时间参数明显延长，这才保证有足够的呼气时间，使每次呼吸都能完全排空。呼气时间至少需要 3～4 秒，通过将潮气量和呼吸频率减到最小可以做到这一点。通过吸气(I)流速增加和将 I:E 调至 1:2 或更高，可使呼气(E)时间稍微延长。呼气时间不足可引起动态过度充气，进而出现内源性呼气末正压(instrinsic positive end-expiratory pressure，PEEPi)。PEEPi 与使用外源性 PEEP 一样，能引起低血压。若上机的 COPD 患者突然出现低血压，应直接测量 PEEPi 或使患者与呼吸机脱离 30～60s，以除外 PEEPi。PEEPi 和过度充气均将膈肌置于力学劣势，增加呼吸功，明显增加撤机困难。通气支持几天后，如果引起恶化的因素已得到控制，气道阻塞减轻，气流交换改善，可考虑撤机。

撤离呼吸机的原则将在第 266 章详细讨论。

恶化后的预防 COPD 每次呼吸衰竭发作时院内死亡率是 11%～25%，这与发作的严重程度、患者平时的健康和营养状况、是否有肺心病和充血性心力衰竭有关。有关疾病演变的资料在对患者进行教育和指导其随后的治疗中很有用。机械通气后仍存活的患者，六个月死亡率约为 40%，2/3 的患者以后有频繁的病情恶化，健康状况通常很差。

参考文献

BERNARD S et al: Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 158:629, 1998

BROCHARD L et al: Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 333:817, 1995

CELLI B et al: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 152:S77, 1995

CONNORS AF et al: Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). Am J Respir Crit Care Med 154: 959, 1996

FEIN A: Lung volume reduction surgery: Answering the crucial questions. Chest 113: 277S, 1998.

HOGG JC: Chronic bronchitis: The role of viruses. Semin Respir Infect 15:32, 2000

LAREAU SC et al: Pulmonary rehabilitation 1999. Am J Respir Crit Care Med 159:1666, 1999

MADISON J, IRWIN R: Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 352:467, 1998

NIEWOEHNER DE et al: Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 340:1941, 1999

O'BYRNE PM, POSTMA DS: The many faces of airway inflammation. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 159:S1, 1999

PEARSON M et al: BTS Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 52(Suppl 5):S1, 1997

PIQUETTE CA et al: Chronic bronchitis and emphysema, in *Textbook of Respiratory Medicine*, 3d ed, JF Murray, JA Nadel (eds). Philadelphia, Saunders, 2000, pp 1187–1246

SCHOLS AM: Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med 6:110, 2000

SETHI JM, ROCHESTER CL: Smoking and chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med 21 67, 2000

259 肺间质性疾病

章巍 王广发 译

AIP	急性间质性肺炎	FVC	用力肺活量
ARDS	急性呼吸窘迫综合征	GM-CSF	粒-单细胞集落刺激因子
BAL	支气管肺泡灌洗	HRCT	高分辨率 CT
BG	支气管肉芽肿	ILD	间质性肺疾病
BOOP	闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎	IPF	特发性肺纤维化
COP	隐原性机化性肺炎	LAM	淋巴管平滑肌瘤病
CTD	结缔组织病	NSIP	非特异性间质性肺炎
DAH	弥漫性肺泡出血综合征	PAP	肺泡蛋白沉着症
DIP	脱屑性间质性肺炎	PLCH	肺朗格罕斯细胞组织细胞病
D_{LCO}	一氧化碳肺弥散量	SLE	系统性红斑狼疮
DTPA	亚乙基三胺五乙酸	TLC	肺总量
FEV_1	第一秒用力呼气容积	UIP	寻常性间质性肺炎

间质性肺疾病(ILD)是一大组影响肺实质——肺泡、肺泡上皮、上皮毛细胞血管、这些结构间的腔隙以及血管周围和淋巴组织的疾病。这一组异质性的疾病具有相似的临床、放射影像、生理或病理的表现，所以被归入一大类疾病。这些疾病的患病率和死亡率都相当高，而且对其中大部分疾病目前还没有公认的好的治疗方法。

一直以来，ILD 很难分类，因为有超过 200 种已知的疾病表现弥漫性的肺实质侵犯，这种侵犯或者是原发的，或者是一种多器官损害的疾病如结缔组织病(CTD)的一种重要表现。可把这组疾病分成两大类，一类是病因已知的，一类是病因未知的(表 259-1)。这两大类又可以根据有无肺间质或血管区肉芽肿的组织学证据再分为许多亚类。每一种 ILD 都有急性期，一般也有慢性期。偶尔也可见到疾病是反复发作性的，在亚临床的发作间期。

病因不明的 ILD 中最常见的是结节病(见第 318 章)、特发性肺纤维化(IPF)和 CTD 相关的肺纤维化(第 311～317 章)。在病因已知的 ILD 中最多见的是职业和

环境因素暴露，特别是吸入无机和有机粉尘以及各种烟雾或气体引起的(第 253 和 254 章)。对许多种 ILD，特别是如果能积极地寻找职业和环境暴露史的话，进行临床诊断是可能的。就其他类型的 ILD 来说，组织学检查则对于诊断是至关重要的。组织学标本通常是通过胸腔镜或开胸肺活检取得的。高分辨率 CT(HRCT)扫描由于影像学和组织学相关性很好，所以可以进一步改善诊断的准确性。

表 259-1 主要的肺泡和肺间质炎症性疾病

肺部反应：肺泡炎、间质炎症和纤维化	
病因已知的	
石棉肺	放射线
烟雾、气体	吸入性肺炎
药物(抗生素、胺碘酮、金制剂)及化疗药物	成人呼吸窘迫综合征后遗症
病因未知的	
特发性间质性肺炎	肺泡蛋白沉着症
特发性肺纤维化(寻常性间质性肺炎)	淋巴细胞浸润性疾病(结缔组织病相关淋巴细胞性间质性肺炎)
脱屑性间质性肺炎	嗜酸细胞性肺炎
呼吸性细支气管炎相关间质性肺病	淋巴管平滑肌瘤病
急性间质性肺炎(弥漫性肺损害)	淀粉样变性
隐原性机化性肺炎(闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎)	遗传性疾病
非特异性间质性肺炎	结节性硬化症、神经纤维瘤病、尼曼-皮克病、高雪病、Hermansky-Pudlak 综合征
结缔组织病	胃肠或肝脏疾病(Crohn 病、原发性胆汁性肝硬化、慢性活动型肝炎、溃疡性结肠炎)
系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、系统性硬化症、干燥综合征、多发性肌炎-皮肌炎	移植物抗宿主病(骨髓移植、实质器官移植)
肺出血综合征	
肺出血-肾炎综合征、特发性肺含铁血黄素沉着症、孤立性肺毛细血管炎	
肺部反应：肉芽肿性疾病	
病因已知的	
过敏性肺泡炎(有机粉尘)	无机粉尘：铍硅
病因未知的	
结节病	支气管肉芽肿病
朗格罕斯(Langerhans)细胞肉芽肿(肺嗜酸细胞肉芽肿)	淋巴样肉芽肿病
肉芽肿性血管炎	
韦格纳肉芽肿、变应性血管炎和肉芽肿病	

发病机理

ILD 是非恶性疾病，并且不是由已知的感染因素引起的。引起肺损伤发展成为纤维化的确切过程还不清楚。虽然有多种引致肺损伤的始动因子，但肺组织的免疫致病机制确是很有限，而且修复的机制也有共同特点。现已发现 ILD 有两种主要的病理类型：一种是肉芽肿型(图 259-1)，另一种是以炎症和纤维化为主的类型。

肉芽肿型肺疾病

这类疾病的特点是 T 淋巴细胞、巨噬细胞和上皮细胞在肺实质内聚集并形成独立的结构(肉芽肿)。肉

芽肿性的病变可发展成为纤维化。许多肉芽肿性肺病的病人可以没有严重的肺功能损害，而且那些有症状的病人经过治疗也会改善。最主要的鉴别诊断是要鉴别结节病(第318章)和过敏性肺炎(第253章)。

炎症和纤维化

最初，病变是肺泡上皮表面的损伤造成肺泡腔和肺泡壁的炎症。如果这种病变慢性发展，就会播散到邻近的肺间质和血管部分，并最终造成间质纤维化。其他重要的ILD病理类型包括弥漫性肺泡损伤(急性或机化性)、脱屑性间质性肺炎、呼吸性细支气管炎、淋巴细胞性间质性肺炎以及一种机化性肺炎[闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎(BOOP)]。所有这些疾病的预后中最令人头痛的就是发生肺泡壁、肺泡腔或血管不可逆的瘢痕形成(纤维化)，因为这种纤维化过程通常是进行性发展的，并可引起严重的肺通气功能和气体交换的损害。

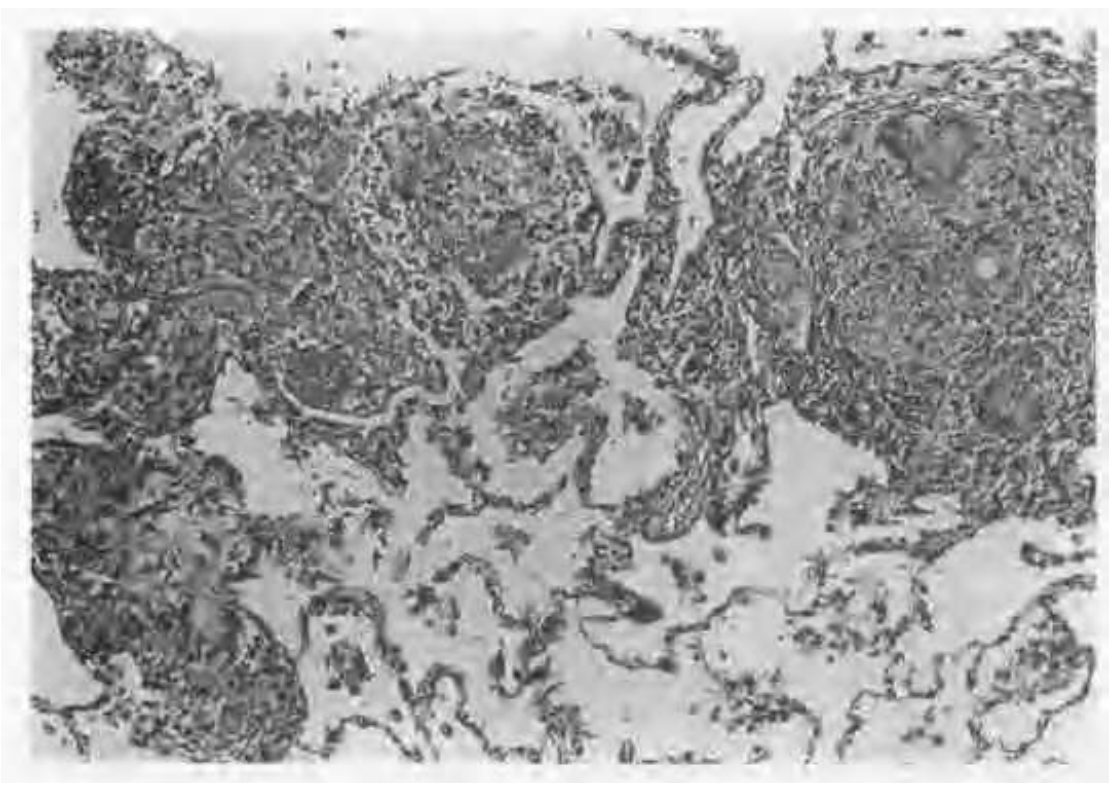


图259-1 过敏性肺炎。

肉芽肿性炎症伴有散在的变形的小肉芽肿，这种肉芽肿主要表现为巨细胞簇。

ILD患者就诊的主要原因是出现进行性劳力性呼吸困难或顽固性干咳。也可出现咯血、喘鸣和胸痛。一般是由于发现X线胸片上间质性阴影而导致将诊断锁定在ILD范畴。

病史

疾病的持续时间 急性发病(几天到几周)不常见，一般发生于过敏(药物、真菌、寄生虫)、急性特发性间质性肺炎、嗜酸性肺炎以及过敏性肺炎。这些病在X线胸片上可表现为弥漫性的肺泡性阴影，因此可能与不典型肺炎相混淆。亚急性发病(几周到几个月)，虽然所有的ILD都可能表现为亚急性发病，但亚急性发病更常见于结节病、药物引起的ILD、肺泡出血综合征、隐原性机化性肺炎(COP)以及系统性红斑狼疮(SLE)或多发性肌炎合并的急性免疫性肺炎。多数ILD的症状和体征是慢性的(数月至数年)，例如，特发性肺纤维化、结节病、肺朗格罕斯细胞组织细胞病(PLCH)(也叫朗格罕斯细胞肉芽肿病、嗜酸性肉芽肿和组织细胞病X)、尘肺以及结缔组织病。间断发病不常见，可见于嗜酸性肺炎、过敏性肺炎、隐原性机化性肺炎、血管炎、肺出血以及Churg-Strauss综合征。

年龄 多数结节病、结缔组织病相关的ILD、淋巴管平滑肌瘤病(LAM)、PLCH、遗传性ILD(家族性特发性肺纤维化、高雪病、Hermansky-Pudlak综合征)的病人都在20岁至40岁之间发病。多数IPF病人年龄大于50岁。

性别 LAM和结节性硬化症的肺损害只发生于生育期的女性。同样Hermansky-Pudlak综合征和结缔组织病引起的肺间质病女性比男性更常见；但类风湿性关节炎的肺间质病则更常见于男性是个例外。因为有职业性因素，所以尘肺也更常发生于男性。

家族史 家族史有时候有助于诊断，因为已证实结节性硬化症和神经纤维瘤病有家族遗传性(常染色体显性遗传)。常染色体隐性遗传发生于尼曼-匹克病、高雪病以及Hermansky-Pudlak综合征。在结节病和家族性肺纤维化(一种类似于IPF的疾病)也发现了越来越多的家族聚集现象。

吸烟史 PLCH、脱屑性间质性肺炎(DIP)、肺出血-肾炎综合征以及呼吸性细支气管炎的病人几乎都是吸烟者或曾是吸烟者。2/3～75%的IPF病人有吸烟的历史。

职业和环境暴露史 必须严格地按时间顺序追问病人一生的就业史，包括特殊的职业和已知的环境因素暴露史。过敏性肺炎(图259-1)病人的呼吸系统症状、发热、寒战及胸片异常常和病人的嗜好(养鸽者肺)或工作场所(农民肺)存在时间上的关联(第253章)。症状可在病人离开暴露地点几天后减轻或消失；相反，当病人回到暴露地点后症状又可再次出现。

其他重要的既往史 寄生虫可引起肺嗜酸细胞增多症，所以对一个ILD病人或疑诊ILD的病人应该追问外地旅行史。对所有ILD的病人还应该查找HIV感染的危险因素，因为一些情况可能在疾病的开始阶段或临床发病阶段出现，比如HIV感染、BOOP、急性间质性

肺炎、淋巴细胞性间质性肺炎或弥漫性肺泡出血。

呼吸系统症状和体征

呼吸困难是ILD病人特别是特发性肺纤维化、过敏性肺炎、COP、结节病、嗜酸性肺炎及PLCH病人的常见而突出的主诉。一些病人，尤其是结节病、矽肺、PLCH、过敏性肺炎、类脂性肺炎或癌性淋巴管炎的病人，特别是在疾病的早期在X线胸片上有广泛的肺实质病变，但没有明显的呼吸困难。喘鸣是一种不常见的ILD的临床表现，但在慢性嗜酸性肺炎、Churg-Strauss综合征、呼吸性细支气管炎以及结节病的病人均有报道。在大多数ILD临床上有意义的胸痛是不常见的。但是胸骨后不适是结节病的常见表现。呼吸困难突然加重，尤其是与急性胸痛相关时，可能提示自发性气胸，这种情况可发生于PLCH、结节性硬化症、LAM及神经纤维瘤病等。咯血和痰中带血丝是ILD的罕见表现，但可见于弥漫性肺泡出血综合征(DAH)、LAM、结节性硬化症和肉芽肿性血管炎。疲乏和体重减轻是所有ILD的常见症状。

体检

体格检查通常没有特异性。体检最常见的体征是呼吸频数和双侧肺底吸气末干燥的湿啰音，吸气末湿啰音在多数ILD常见，与炎症有关，但在肉芽肿性肺疾病不太常见。在胸片没有异常时也可以有湿啰音。在细支气管炎的病人，可以听到散在的吸气末期高调的干啰音，即所谓的吸气性哮鸣。心脏体检除了在疾病的中期或末期出现肺动脉高压或肺心病时，一般是正常的(第237章)。在一些病情严重者可出现紫绀和杵状指。

实验室检查

一些病人即使在没有明确的CTD时也可检测到抗核抗体、抗免疫球蛋白抗体(类风湿因子)以及循环免疫复合物。LDH升高是ILD常见的非特异性异常。结节病时血清血管紧张素转换酶常升高。怀疑过敏性肺炎时血清沉降素可证实过敏原的暴露，但对疾病并不是诊断性的。如果疑诊血管炎，则需查抗中性粒细胞胞浆抗体或抗基底膜抗体。除非有肺动脉高压，一般心电图检查是正常的；在肺动脉高压时心电图可表现为电轴右偏或右室肥厚。同样，超声心动图在有肺动脉高压时可表现为右室扩张和/或右室肥厚。

胸部影像学检查

胸部X线片 最早引起考虑ILD诊断的线索可能是胸部X线片的异常。在胸片上常可见到双下肺网格状阴影。也可见结节样或肺泡实变和网状肺纹理增加的混合阴影(见图249-1)。一部分ILD表现为主要分布在上肺的结节样阴影[结节病、PLCH、慢性过敏性肺炎、矽肺、铍肺、类风湿性关节炎(渐进性坏死性结节型)、强直性脊柱炎]。但胸部X线的表现并不能准确反映疾病的临床和组织病理学分期。胸片上蜂窝肺的表现与病理上的小囊状气腔和进行性纤维化有关；出现蜂窝肺表现则提示预后不良。大多数情况下胸片的表现是非特异性的，一般不能据此作出特异性的诊断。

计算机断层扫描(CT) HRCT对早期发现和确诊可疑的ILD比胸部平片要好。HRCT对判断病变的严重程度也比平片要好，特别是对胸部平片未发现异常的病人非常有用。HRCT扫描还常常更有助于发现伴随的疾病，例如纵隔淋巴结肿大、癌或肺气肿。在某些临床情况下HRCT可能足以诊断IPF、结节病、过敏性肺炎、石棉肺、癌性淋巴管炎和PLCH，而不需要进行肺活检。当需要作肺活检时，HRCT有助于确定最佳的取材部位。

放射性核素扫描 ^{67}镓肺扫描对判断ILD的炎症程度价值有限。可溶性雾化的亲水性放射性核素，例如DTPA-^{99m}锝，如果从肺中排出加速则为肺上皮通透性增高的一个指标，后者主要由炎症引起。这项检查提供了评价ILD活动性的一种评价方法。如果IPF的DTPA-^{99m}锝清除正常，提示病情稳定，如果清除加快则患者存在恶化的可能。

肺功能检测

肺量测量及肺容量 肺功能检测对评价ILD患者肺脏受累程度非常重要。多数类型的ILD出现限制性通气功能障碍，表现为肺总量(TLC)、功能残气量、残气量降低(第250章)，第一秒用力呼气容积(FEV1)及用力肺活量(FVC)降低，但二者的下降与TLC的下降有关，FEV1/FVC比值通常正常或增加。随着病情进展，肺脏更加僵硬，造成肺容量进一步下降。只有几种疾病(结节病和过敏性肺炎不常见，而在结节硬化症和LAM常见)在胸部X线出现间质影，而肺功能检查表现为阻塞性气流受限。

弥散功能 多数ILD肺脏一氧化碳的弥散量(D_{LCO})降低很常见，但并非特异性改变。降低部分是由于肺

泡毛细血管消失，但更重要的是通气灌注(V/Q)的不匹配。纤维化或细胞浸润造成顺应性降低的肺区通气差，但仍然保持充分的血流，因而这些区域 V/Q 就象真正的静脉血掺杂。D_{LCO}下降的程度与病期并不相关。

动脉血气 休息时血气可以正常或提示低氧血症(继发于通气灌注的不匹配)及呼吸性碱中毒。静息时动脉氧分压正常(或氧饱和度)并不能除外运动或睡眠中存在显著的低氧血症。CO_2 潴留罕见，通常为疾病终末期的一个表现。

心肺运动试验 由于静息时低氧血症不总存在，而且可能检测不到运动导致的严重低氧血症，可通过进行运动试验同时检测血气分析来发现气体交换的异常。动脉失氧合、死腔不能随运动成比例下降[例如，高 V_D/V_T 比(第 250 章)]以及呼吸频率的额外增加伴有潮气量补偿低于预计值，可以对生理异常及疾病程度提供有用的信息。动态观察静息和运动时气体交换为随诊疾病活动度及治疗反应的很好方法，特别是在 IPF 的患者。

纤维支气管镜及支气管肺泡灌洗(BAL)

在有选择的疾病(例如，结节病、过敏性肺炎、DAH、肿瘤、肺泡蛋白沉积症)进行灌洗液的细胞分析可以在各类 ILD 中缩小鉴别诊断的范围。BAL 在确定病期、评价疾病进展及治疗反应中的作用尚缺乏了解，BAL 在临床评价和处理上的应用价值尚需确立。

组织和细胞检查

肺活检是确定诊断及评价疾病活动的最有效方法。该检查可以发现比原来预期疗效更好的病理过程，特别是慢性过敏性肺炎、COP、呼吸性支气管炎相关性 ILD 或结节病。须在开始治疗前进行活检。确定诊断可以避免患者治疗无效或由此引起严重合并症后的困惑和焦虑。

通过纤维支气管镜进行多次经支气管壁活检(4～8 块活检)通常是最初步的选择，特别是在疑诊结节病、淋巴管性肿瘤转移、嗜酸粒细胞肺炎、Goodpasture 综合征或感染时。如果经支气管壁活检没有确定诊断，则有经电视辅助胸腔手术或开胸肺活检的指征。需多部位，通常为两叶，获得足够大的活检组织。肺活检的相对适应证包括严重心血管疾病、“蜂窝”等提示弥漫终末期病变的放射线表现、严重肺功能减退或其他，尤其是在高龄者的手术主要危险因素。

治疗

尽管 ILD 的病程各不相同，但常呈进行性发展，而且病情多隐袭。应仔细考虑各种可治疾病的可能。由于治疗不能逆转纤维化，治疗的主要目标是永久去除已知的加重因素，早期识别并持续抑制急慢性炎症过程，从而减少进一步肺损害。

静息或运动时的低氧血症($PaO_2 < 55mmHg$)需要吸氧。如果发展为肺心病，则有时需要利尿及放血治疗(第 237 章)。

药物治疗 糖皮质激素为抑制 ILD 肺泡炎的主要治疗，但成功率低。尚无有关糖皮质激素治疗 ILD 的安慰剂对照研究，因此没有直接证据表明类固醇可以改善经常用这类药物治疗的此类疾病的预后。推荐糖皮质激素用于有症状的特发性间质肺炎、嗜酸细胞肺炎、COP、CTD、结节病、急性无机粉尘暴露、急性放射性肺炎、DAH 及药物导致的 ILD 患者。对于有机粉尘暴露，急性和慢性期均推荐使用糖皮质激素。

尚不知道糖皮质激素治疗多数 ILD 的最佳剂量和恰当疗程，一般开始剂量为强的松 0.5～1mg/kg，一日一次口服(基于病人的瘦身体重)。这一剂量持续 4～12 周，而后对患者重新进行评价。如果患者病情稳定或改善，逐渐减量至 0.25～0.5mg/kg，依病程再维持此剂量 4～12 周。糖皮质激素减量过快或使用时间过短，可导致复发。如果患者病情持续恶化，在应用糖皮质激素的同时应加用第二种药物(见下)，强的松剂量减量或维持在每天 0.25mg/kg。

环磷酰胺和硫唑嘌呤(每天 1～2mg/kg 瘦身体重)合用或不合用糖皮质激素已尝试用于 IPF、血管炎及其他各种 ILD，获得不同的成功。主观症状改善通常至少需要 8～12 周，如果这些药物无效或不能耐受，可试用包括甲氨喋呤、秋水仙碱、青霉胺及环孢霉素在内的其他药物。但这些药物在 ILD 治疗中的地位有待进一步确定。

尽管经上述治疗，许多 ILD 仍为慢性、不可逆的疾病，可考虑肺移植(第 267 章)。

不同类型的 ILD

特发性肺纤维化

几个危险因素似乎和 IPF 这种常见病因不明的 *ILD* 的发生有关，包括吸烟、抗抑郁药物的使用、继发于

过肺脏、胸壁的回缩被动完成。吸气完成时，呼吸机内部回路使气道压回到大气压水平或特定的呼气末正压(PEEP)水平。

PEEP在不稳定因素存在时能帮助保持肺泡开放，从而通过改善V/Q比例失调来纠正低氧和肺不张。0~10cmH_2O的PEEP一般是安全有效的，更高水平的PEEP只有在FiO_2增加到0.6仍存在顽固低氧血症时才建议采用。

气道的建立和维持

首先需行气管内插管，以允许正压型呼吸机将高于大气压水平的气体送入肺内。对患有肾功能不全、肿瘤消散综合征、挤压伤、伴血钾升高的各种情况以及肌肉营养不良综合征的患者，在插管时如果需要神经肌肉的松弛，应避免使用通过神经肌肉去极化发挥作用的药物，如琥珀胆碱。对存在心功能不全或体循环张力降低的患者，阿片类和苯唑安定类药物对血流动力学可能会产生不利影响，因此在这种情况下应谨慎使用。吗啡可使组织肥大细胞内的组织胺释放增加，在哮喘患者可加重气道痉挛，这时可用芬太尼、舒芬太尼和阿芬太尼来替代。氯胺酮(开他敏，Ketamine)可增加体循环动脉压、颅内压，并产生幻觉，因此在高血压危象、颅内压增高或有精神病史的患者应慎重使用。

需长时间插管进行辅助通气的患者应考虑进行气管切开。尽管目前还未建立进行气管切开的适应证界定，一般预期需要机械通气三周以上的患者应考虑做气管切开。尽管气管切开并不能降低咽损伤或气管狭窄的发生率，但可能使患者感到舒适并可以参与一些康复锻炼。

呼吸机模式

各种呼吸机模式有不同的呼吸触发、循环和限制方式，常用的呼吸机模式如图266-1所示。触发可以是由一个吸气用力或由定时器启动，它规定了呼吸机开始给予一个辅助呼吸的敏感度。循环周期决定了吸气终止的因素。例如，在容量循环周期通气时，吸气在特定潮气量供给患者后终止。其他循环方式包括压力循环、时间循环和流量循环。限制因素是由操作者来决定的值，如气道压高限，在整个呼吸循环中由呼吸机内部的转换器来监测，如果超过了规定值，吸气气流就马上停止，呼吸机排气至大气压或特定PEEP水平。

辅助控制通气模式(ACMV) 一个吸气循环可以由患者的吸气用力触发，如果在一段时间窗内未检测到患者的用力，则由呼吸机内部的定时器来触发，每一次呼吸给予一个固定的潮气量。呼吸频率是由患者决定或由操作者定下的较高的基本频率来决定(图266-1A)。在机械通气开始时一般推荐采用ACMV模式，

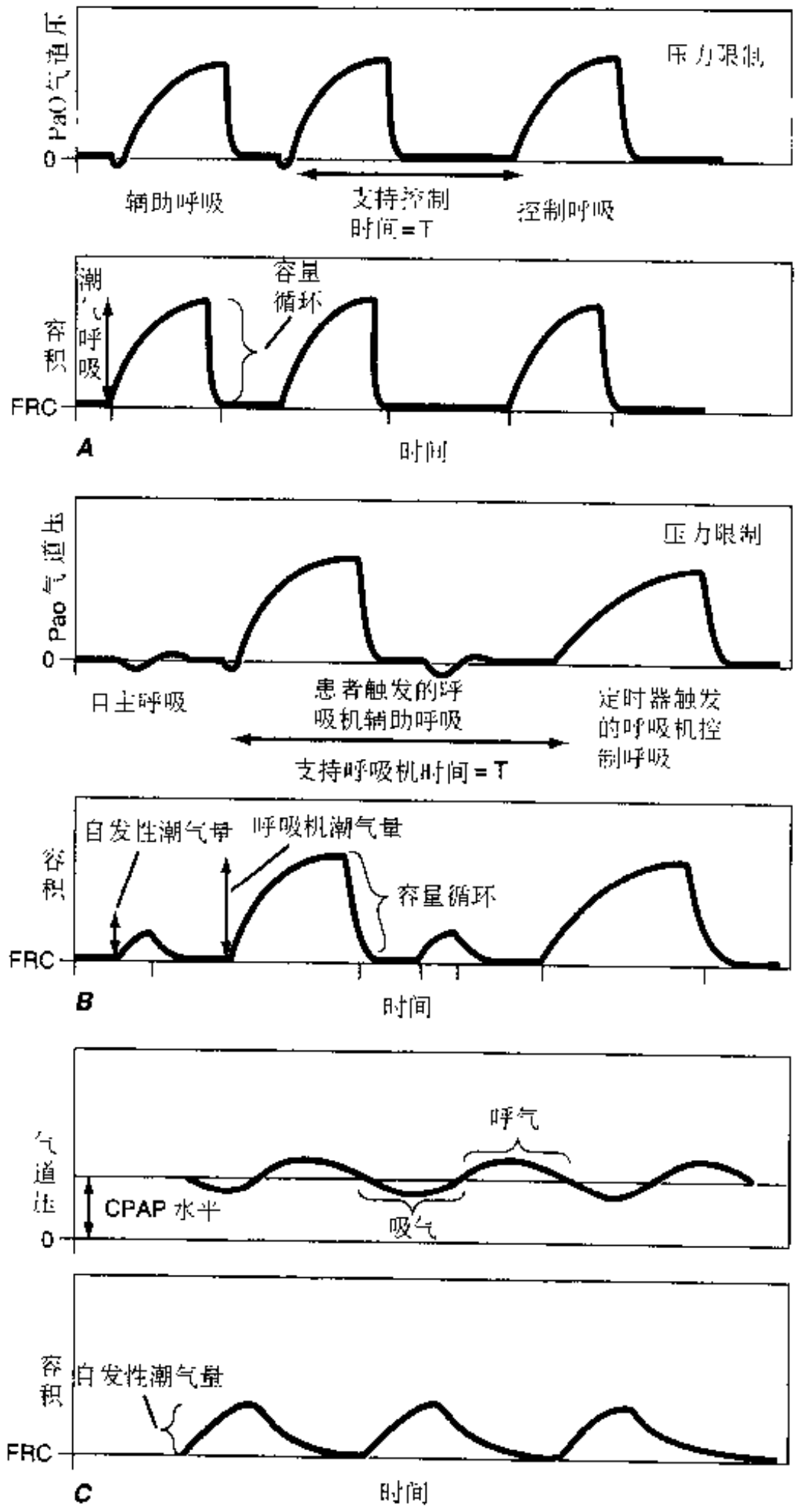


图266-1

A. ACMV的气道压和肺容积-时间曲线。辅助通气呼吸由患者用力触发，控制呼吸由呼吸机定时器触发，无论是患者还是定时器触发，每一次呼吸都是一次完整的容量循环呼吸，气道压为相应变量。压力限制在吸气峰压水平之上。B. SIMV的气道压和肺容积-时间曲线。在患者触发的辅助呼吸和定时器触发的呼吸之间为患者的自主呼吸，自主呼吸的潮气量决定于患者的力量和肺阻力。辅助和控制呼吸是容量循环的。C. CPAP的气道压和肺容积-时间曲线。自主呼吸在一个由使用者设定的升高的平均气道压水平之上进行。FRC，功能残气量。

因为它能保障在没有完整呼吸驱动情况下的基本每分通气量，并允许患者存在吸气触发时与呼吸机循环保持同步性。

当患者由于非呼吸或非代谢因素如焦虑、疼痛或气道受刺激而呼吸急促时，使用 ACMV 方式会出现问题，这时可能会出现呼吸性碱中毒并引起肌阵挛或抽搐。如果患者在吸气循环之间的呼气时间不足，可能会出现动态过度充气(所谓 auto-PEEP)的情况。auto-PEEP 使静脉回流受阻，心输出量下降，气道压升高，并且易于发生气压伤。ACMV 方式不宜用于将要脱机的患者，因为它在每次患者启动呼吸时都要提供充分的呼吸机帮助。

同步间歇指令通气(SIMV) SIMV 和 ACMV 最主要的区别在于前者允许患者在呼吸机所给的呼吸次数之间进行同步呼吸，即不需要呼吸机帮助。然而，由患者吸气用力所触发的同步指令呼吸频率是由操作者决定的。如果患者没有触发一次呼吸，呼吸机将给予一个规定潮气量并开始下一个吸气循环(图 266-1B)。SIMV 与 ACMV 的区别在于只有预定的呼吸次数是由呼吸机帮助完成的。

SIMV 允许有完整呼吸驱动的患者在辅助呼吸之间锻炼吸气肌，这一特点使 SIMV 成为对插管患者进行支持通气和脱机的有效模式。呼吸频率过快的患者应用 SIMV 可能有一定困难，因为他们可能在呼吸机程序规定的吸气循环中试图呼气。如果出现这种情况，气道压就可能超过吸气压高限，呼吸机辅助呼吸将失败，分钟通气量也会低于操作者规定的预设值。这时如果呼吸频率过快是由呼吸性酸中毒或代谢性酸中毒造成的，则需要转换为 ACMV 模式以增加分钟通气量，使 pH 值恢复正常，并且要重新决定进一步的措施。

持续气道正压(CPAP) 这种模式不是一个真正的呼吸机支持模式，因为所有呼吸都是由患者自己触发的。呼吸机在每次吸气时提供新鲜气体至呼吸回路并使呼吸回路保持一个持续的压力，这个压力是由操作者设定的，范围为 0 ~ 20cmH_2O (图 266-1C)。CPAP 适用于已成功脱机只需少量呼吸机支持的患者评估其拔管可能性，以及有完整呼吸系统功能而需要气管内插管保护气道的患者。

压力控制通气(PCV) 这种通气模式是时间触发、时间循环、压力限制的。在吸气相给予开放的气道一个由使用者设定的压力，并在整个吸气相保持这一压力(图 266-2A)。由于吸气的气道压是由操作者设定的，潮气量和吸气流速相对为依赖性变量，而不是非依赖性变量，不能由使用者来决定。PCV 模式适用于存在气压伤的患者，因为气道压可以被限制，也适用于开胸

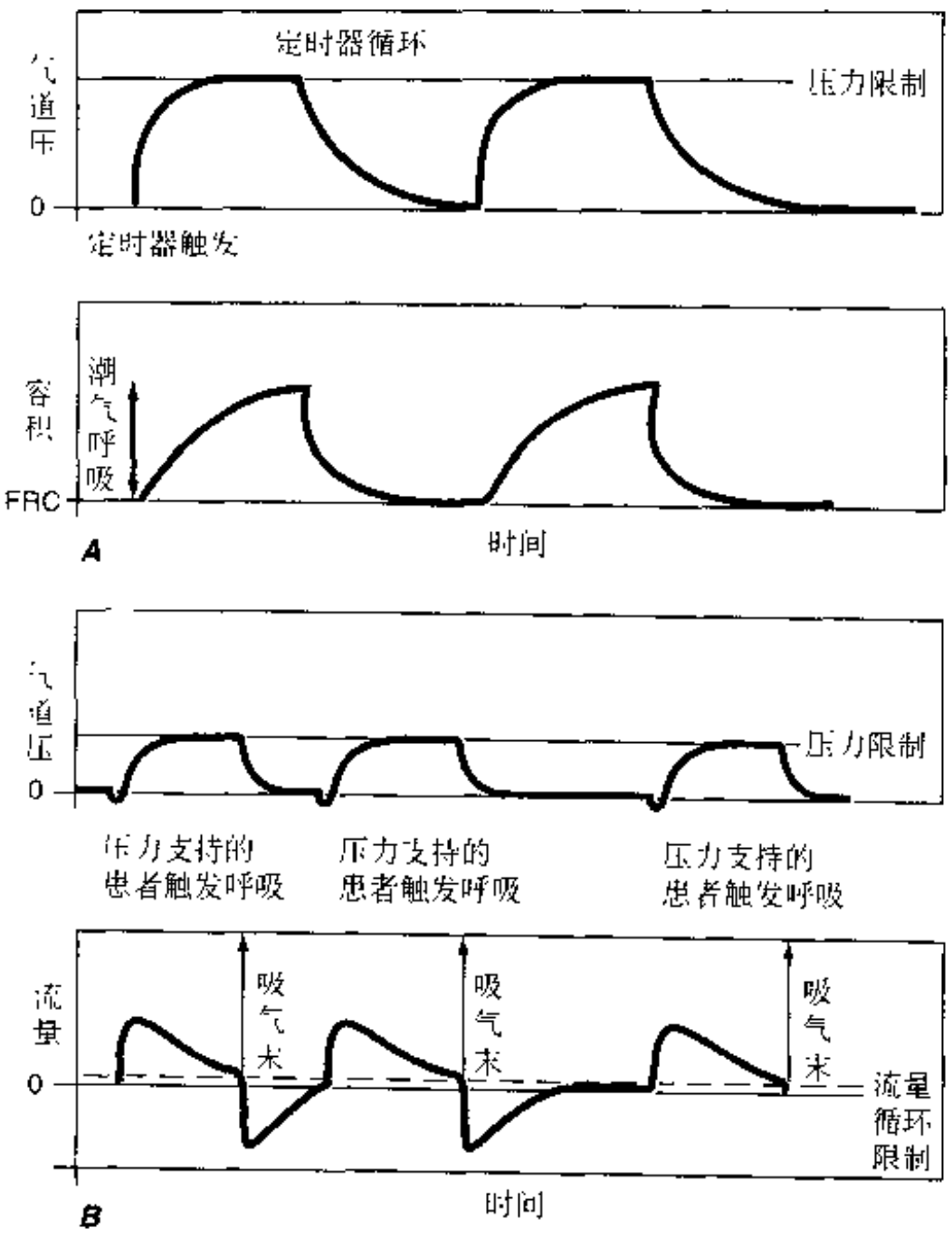


图 266-2

A. PCV 的气道压和肺容积-时间曲线。所有呼吸均为定时器触发、循环和压力限制的。气道峰压由操作者设定，潮气量为相应变量。这里所显示曲线的压力限制仅略高于压力控制水平。实际应用中并不需要这样，但是对有气压伤的患者在使用这种通气模式时，应当将压力限制设定在略高于压力控制水平的范围。B. PSV 的气道压和肺容积-时间曲线。所有呼吸均为患者触发、流量循环。当吸气流速降至一个呼吸机内部设定好的阈值时吸气停止。所示图中，压力限制设定在略高于压力支持水平之上。实际应用中并不需要这样，各个值可以独立设定。FRC，功能残气量。

术后的患者，因为需要限制在新的缝合线上的剪切力。使用 PCV 模式时，必需监测分钟通气量和潮气量，分钟通气量随流速或压力-控制值而变化。

由于时间循环和时间触发的特点，PCV 最主要的限制是人机非同步性。因为 PCV 要求患者被动地接受呼吸机通气，大部分患者需要深度镇静以维持这种通气模式，对于血液动力学不稳定的患者可能有一定的危险性。

吸气时间延长的 PCV 模式常常用于严重低氧性呼吸衰竭的患者。这种反比通气(IRV)方式可以增加平均扩张压而不增加气道峰压。与 PEEP 联用可以使萎陷的

肺泡扩张，改善氧合。IRV 相对于常规的容量循环通气方式副作用要小一些，因为后者为了要使分流达到同样的减少时需要更高的气道峰压。

压力支持通气(PSV) 这种通气模式是由患者触发、流量循环、压力限制的，特别适用于脱机过程。PSV 的吸气相在吸气气流降到某一水平时终止；大部分呼吸机的吸气流速不能由操作者调节。使用 PSV 时，只有当呼吸机感受到吸气用力时患者才能接受呼吸机的帮助(图 266-2B)。对呼吸驱动降低的患者，PSV 可以与 SIMV 方式联合使用以保障基本的容量循环，可以自主呼吸或作为各种治疗策略的接轨。

PSV 模式可以为大部分脱机患者很好耐受；PSV 的参数可以设定在充分或接近充分提供呼吸机支持的水平，在数日内可以逐渐降低条件使呼吸肌适应。

开放肺通气(OLV) 与其说 OLV 是一种通气模式，不如讲它是用于对严重呼吸衰竭患者进行容量循环或压力控制通气的一种策略。使用 OLV 时，通气支持的主要目标是维持恰当的氧合，以及通过选择一定水平的 PEEP 来避免肺泡单位的循环开放和关闭，保证大多数肺泡在潮气通气时保持充气。通过调节潮气量和呼吸频率使血碳酸正常、血 pH 值正常并不是主要目的。临床和实验室观察表明高气道压和肺泡反复开闭可以造成肺泡微结构的损伤，由炎症因子或气压伤又进一步引起肺损伤。目前有数据表明小潮气量(即 6ml/kg)提供恰当的通气支持比常规 10～15ml/kg 的潮气量发生副作用的几率要少。这些潜在的并发症对有呼吸衰竭的患者可产生严重的后果。相反，高碳酸血症和相应产生的呼吸性酸中毒从生理上更容易耐受，除非是有明显血液动力学异常、心室功能障碍、心律失常或颅内压升高的患者。OLV 主要用于急性肺损伤造成低氧性呼吸衰竭患者的治疗。尽管有关 OLV 的随机临床实验为数不多，已有数据表明对于急性肺损伤患者，OLV 可以减少死亡率，改善气体交换。

俯卧位机械通气 急性呼吸窘迫综合征患者由于局部肺不张造成肺内分流，引起低氧血症。近年来有关 ARDS 的研究证明塌陷病变部位主要在肺的相应局部，为了使这些塌陷区域周围肺组织的压缩效力得到平衡而将气道压提高虽然能够改善气体交换，但可以导致气道峰压升高而产生潜在的危险性。实验室和临床研究表明，俯卧位通气能够通过改善局部跨肺扩张压并不使其他肺泡过度膨胀而减少分流、改善氧合。在临床实践中，俯卧位通气已被联合应用于容量循环和压力控制通气模式，临床效果相当，对有严重低氧性呼吸衰竭的患者是常规通气支持方式的附加手段。

无创通气(NIV) 通过一个密闭的面罩或鼻罩进行的无创通气传统上主要用于治疗睡眠暂停，近年来已被广泛应用于其他呼吸衰竭患者的通气支持治疗。在进行 NIV 治疗时，面罩或者鼻罩装置往往联合应用 PSV 或双水平气道正压方式，这两种模式都能够被神志清醒的患者所耐受，并易于保持人机同步。NIV 用于急性或慢性呼吸衰竭患者治疗的成功率报道不一。其广泛应用的局限性主要在于患者不能耐受，这是因为 NIV 要求面罩要密闭，而对于呼吸困难的患者来说在躯体和情绪上都不舒适。总的来说，有 NIV 治疗经验的中心多报告临床治疗成功、发病率减少，而经验比较少的中心成功率也有限。在严重呼吸衰竭时的有创治疗和有经验的呼吸治疗及医生队伍是重症监护成功应用 NIV 的关键。

体外膜氧合器(ECMO) 这种非常规使用的通气支持模式有一个大面积的膜与患者的循环系统接触来交换 CO_2 和 O_2。通过膜两侧的弥散来完成肺脏的被动气体交换功能。1970 年 ECMO 首次代替正压通气用于一例 ARDS 患者的治疗。最初的研究未能证明 ECMO 能够提高患者的生存率。尽管一些非对照实验曾经证明 ECMO 能够改善 ARDS 患者的预后，直至 1993 年一项研究对 ARDS 患者采用 ECMO 和常规通气治疗方法的生存率进行了对比，结果表明两组的死亡率无差异，但 ECMO 治疗组患者的发病率和医疗费用增加。目前，对 ARDS 患者不建议使用 ECMO。

机械通气患者的管理策略

大多数患者在机械通气开始时都采用 ACMV 或 SIMV 方式，因为这类模式能够保障患者在不能触发呼吸时达到由使用者设定的备份分钟通气量。一旦插管患者的氧合得到稳定，则需要制定进一步的治疗呼吸衰竭的方案，要根据患者的临床状况相应地调节呼吸机参数。如果呼吸功能得到改善，首先要降低 PEEP 和供氧。当患者在 $FIO_2 < 0.5$ 和 $5cmH_2O$ 的 PEEP 情况下能够达到恰当氧合时，就应当降低机械通气的支持水平。原先全部依靠呼吸机支持的患者可以先转变为能够脱机的模式，如 SIMV、PSV 或 SIMV 联合 PSV，然后逐渐撤离呼吸机，具体方法见脱机部分。在呼吸机支持开始后而患者的情况仍继续恶化者可能需要提高 O_2、PEEP 或改变通气模式如 IRV。

表 266-1 常用机械通气模式的临床特征

通气模式	独立变量（由使用者设定）	相应变量（由使用者监测）	触发/循环限制	优点	缺点	初设定值
ACMV[a]	FIO_2 潮气量 通气频率 PEEP 水平 吸气气流方式 吸气峰流速 压力限制	气道峰压， PaO_2，$PaCO_2$ 平均气道压 吸呼比	患者/定时 压力限制	有定时保障 人机同步 患者控制分钟通气量	不适用于脱机 有发生呼吸性碱中毒的危险	$FIO_2 = 1.0$[b] Vt = 10-15ml/kg[a] $f = 12 \sim 15$/min $PEEP = 0 \sim 5cmH_2O$ 吸气流速 = 60L/min
SIMV[a]	同 ACMV	同 ACMV	同 ACMV	脱机时有定时保障	同步性可能差	同 ACMV[a]
CPAP	FIO_2 CPAP 水平	潮气量 频率，气流方式 气道压 PaO_2，$PaCO_2$ I/E	无触发 压力限制	能够评估自主呼吸功能 帮助防止肺不张	无储备保障	$FIO_2 = 0.5 \sim 1.0$[b] $CPAP = 5 \sim 15\ cmH_2O$
PCV[a]	FIO_2 吸气压力水平 通气频率 PEEP 水平 压力限制 I/E	潮气量 流速，气流方式 分钟通气量 PaO_2，$PaCO_2$	定时/患者 定时/压力限制	系统压力可调节 可用于气压伤时的治疗 有定时保障	需要深度镇静 不适用于脱机	$FIO_2 = 1.0$[b] $PC = 20 \sim 40cmH_2O$[a] $PFEP = 0 \sim 5cmH_2O$ $f = 12 \sim 15$/分 $I/E = 0.7/1 \sim 4/1$
PSV	FIO_2 吸气压力水平 PEEP 压力限制	同 PCV + I/E	吸气气流 压力限制	保证同步性 脱机时应用	无时间储备保障	$FIO_2 = 0.5 \sim 1.0$[b] $PS = 10 \sim 30cmH_2O$[a] 一般用 $5cmH_2O$ $PEEP = 0 \sim 5cmH_2O$

[a] 开放肺通气(OLV)包括上述各种通气模式，潮气量(或所给压力)为 5～6ml/kg，呼气末正压获得最大肺泡充气

[b] FIO_2 一般先设为 1.0，除非特殊情况下需要降低 FIO_2，如曾使用博来霉素进行化疗者。一旦血气分析表明氧合恰当，FIO_2 应在能耐受情况下每次降低 0.1～0.2，直至能使 $SaO_2 > 90\%$ 的最低 FIO_2。

缩写：f，频率；I/E，吸呼比

机械通气患者的一般支持

刚刚开始机械通气的患者往往需要一定的镇静和止痛以保障可接受的舒适性，一般联合使用苯二氮卓类药物和阿片类药物静脉给药。常用的药物有氯羟去甲安定(lorazepam)、咪达唑仑(midazolam)、安定、吗啡和芬太尼。

在监护病房接受机械通气不能活动的患者发生深静脉血栓的几率增加，可以预防性地应用肝素皮下注射和/或使用充气垫。也可以使用低分子量肝素，其效果相当，并可以减少肝素相关性的血小板减少。

对有神经系统疾病或 ARDS 相关的严重呼吸衰竭患者应预防弥漫性胃肠道粘膜损伤，这类有效的药物包括组织胺受体拮抗剂(H_2-受体拮抗剂)、抑酸剂和粘膜保护剂如硫糖铝。近来有研究表明使用硫糖铝能够减少院内感染的发生率，它不会引起胃内 pH 的变化，可以减少胃肠道内的院内感染致病微生物在 pH 接近中性环境下的繁殖。

所有插管患者都要通过鼻胃管或口胃管进行肠道营养支持。对于基础营养正常的患者，应在 7 日内开始营养支持，对营养不良的患者则应在 72 小时内开始营养支持。病情危重患者予以镇静药物后往往出现胃排空延迟，但在给予动力药物如西沙比利或胃复安后即

可缓解。有严重胃肠病变的患者可以采用胃肠外营养来取代肠内营养。

机械通气的并发症

气管插管和正压通气对许多器官系统都有直接或间接的影响，包括肺和上呼吸道、心血管系统和胃肠道系统。肺脏的并发症包括气压伤、院内感染、氧中毒、气管狭窄和呼吸肌损伤。当气道压增高(即 > $50cmH_2O$)时可出现气压伤，临床上表现为间质气肿、纵隔气肿、皮下气肿和气胸。前三种情况只要通过降低气道压就可以解决，但临床上明显的气胸造成低血压、肺顺应性下降和血流动力学改变时，则需要胸腔内置管。

插管时间长于72h的患者易于发生院内感染，这主要是由于从气管插管气囊旁的小缝隙自上气道吸入所致。最常见的微生物包括革兰氏阴性肠杆菌、金黄色葡萄球菌和厌氧菌。由于机械通气患者的插管和上气道往往有细菌繁殖，院内感染的诊断需要用“保护性毛刷”气管镜取气道内分泌物并进行菌落计数来辨别致病原。

当需要 $FIO_2 \geqslant 0.6$ 长于72h时可能导致氧中毒，这种情况有时可以采用PEEP而降低 FIO_2 至0.6以下来预防。尽管认为氧中毒是由于氧自由基对肺间质的损伤造成的，采用抗氧化剂如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、硒化物和维生素E的治疗仍处于实验阶段。

由于胸腔内压增高、静脉回流减少引起的低血压一般可以通过扩容来纠正。对于存在低血压或由于肺水肿造成的呼吸衰竭患者，做肺动脉导管进行血流动力学监测，有利于指导血容量、FIO_2 和PEEP水平的调节来改善氧输送。

正压通气对胃肠道的影响包括应激性溃疡和轻到中度的胆汁淤积。一般可以用 H_2-受体拮抗剂或硫糖铝来预防应激性溃疡。由于胸内压增高压迫门静脉所引起的轻度胆汁淤积(即总胆红素 $\leqslant 4.0$)多为自限性。严重的胆汁淤积可能与正压通气无关，而和原发性肝脏损害有关。

机械通气的脱机

机械通气的撤离需要满足一定的条件。拔管的患者必须有完整的上气道功能，但这一点在插管时很难估计。因此，当一个患者能够通过气管插管自主呼吸，而一旦拔管后就出现尖锐的声音或出现反复吸入时，应考虑到可能是上气道功能障碍或吞咽功能障碍并需建立一个更稳定的气道。吸痰时的咳嗽反射表明患者有排除分泌物的能力。呼吸驱动和胸壁的功能可以通过观察呼吸频率、潮气量、吸气压和肺活量来估计。脱机指征指的是呼吸频率/潮气量比(呼吸次数/分钟/升)，它对于预测拔管成功可能性有一定敏感性和特异性。患者在无机械通气支持而通过气管内插管呼吸时，这一比值若小于105，表明拔管可能成功。吸气压大于 $-30cmH_2O$，肺活量大于10ml/kg表明胸壁和膈肌功能能够接受。当 CO_2 的清除率足以维持动脉血pH在7.35~7.40范围，且在 $FIO_2 < 0.5$、$PEEP \leqslant 5cmH_2O$ 情况下能保持 $SaO_2 > 90\%$，表明肺泡通气量适合。尽管很多患者不能满足脱机的所有条件，但满足的条件越多，越易于耐受脱机。

患者从呼吸机支持脱机的方法有很多种。短期上机几乎不需要呼吸肌恢复的患者可以通过T型管或CPAP来脱机，而插管时间较长需要呼吸肌逐渐恢复的患者最好用SIMV和PSV方式来脱机。

T型管脱机包括试行以自主呼吸为主和给氧、开始可以5min/h，然后每1小时休息一次，逐渐增加至5~10分钟一间隔，直至患者能够耐受数小时脱离呼吸机支持，这时可以试行拔管。CPAP的脱机方式与T型管类似，只是自主呼吸是连接在呼吸机上的CPAP模式。

采用SIMV的脱机方式时，根据血气分析和呼吸频率监测情况逐渐地每次降低2~4次/分钟的指令备份频率。在降低指令频率时如果呼吸频率大于25次/分钟，表明呼吸肌疲劳，需要在锻炼过程中间以休息。以后逐渐增加锻炼时间直至患者在SIMV次数小于4次/分钟时不需要休息，并能保证较高的呼吸频率且保持稳定，这时在考虑拔管前可考虑再用CPAP模式或T型管。

PSV，如前所述，主要用于机械通气的脱机。PSV一般从一个充分的呼吸机支持水平开始(PSV-max)，即患者在容量循环通气时，将PSV设定在一个略低于吸气峰压的水平，然后逐渐地将压力支持水平每次降低 $5cmH_2O$，直至呼吸频率增加至25次/分钟的水平，这时应使用较高压力支持和较低压力支持相互交替来使肌肉得到恢复而防止膈肌疲劳。以后逐渐降低PSV条件至支持水平正好能克服气管内插管的阻力(约 $5 \sim 10cmH_2O$)，这时可以停止支持，给患者拔管。

参考文献

AMATO MBP et al: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 338:347, 1998

ESTEBAN A et al: A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. N Engl J Med 332:345, 1995

HILL LL, PEARL RG: Flow triggering, pressure-triggering, and autotriggering during mechanical ventilation. Crit Care Med 28:579, 2000

HINSON JR, MARINI JJ: Principles of mechanical ventilator use in respiratory failure. Annu Rev Med 43:341, 1992

INGENITO EP, DRAZEN JM: Mechanical ventilators, in *Principles of Critical Care*, 2d ed., JB Hall, GA Schmidt, LDH Wood (eds). New York, McGraw-Hill, 1997, pp 142–154

MACINTYRE NR. Principles of mechanical ventilation, in *Textbook of Respiratory Medicine*, 3d ed, JF Murray, JA Nadel (eds). Philadelphia, Saunders, 2000, pp 2471–2486

MORRIS AH et al: Randomized clinical trial of pressure control inverse ratio ventilation and extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory distress syndrome. Am J Resp Crit Care Med 149:295, 1994

RANIERI VM et al: Physiologic effects of positive end expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controlled mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis 147:5, 1993

YOUNES M: Proportional assist ventilation. A new approach to ventilatory support. Am Rev Respir Dis 45:114, 1992

267 章 巍 译

肺 移 植

从 20 世纪 80 年代以来，肺移植已成为治疗终末期肺疾病的一种方法。对不同的精心选择的病例，可以有几种不同的手术方式：单侧肺移植、双侧肺移植、心肺联合移植(第 233 章)以及活体肺叶移植。最成功的手术方式是心肺联合移植，在 1989 年以前，这种手术方式的适应证很多，而且手术数量逐渐增多。从 1989 年开始，单侧和双侧肺移植手术的数量很快增多，而且随着对心脏供体需求量的增大，可供进行心肺联合移植的器官数量急剧减少。到 90 年代中期单侧和双侧肺移植手术的数量也因为供体缺乏而进入平台期，保持在全世界范围内每年大约 1250 例的水平。在这些手术中，60% 是单侧肺移植，40% 是双侧肺移植。心肺联合移植手术的数量每年约 100 至 150 例。国际心肺移植学会登记处(the Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation)与联邦器官分配网络(United Network for Organ Sharing)在 1999 年所作的联合报告中记录，累计共有 8997 例独立肺移植和 2350 例心肺联合移植。

适应证

肺气肿，不论是吸烟引起的还是继发于 α_1-抗胰蛋白酶缺乏的，都是肺移植的最大适应证。肺气肿病人占单侧肺移植数量的 55%，双侧肺移植数量的 29%，心肺联合移植的 6%。其他单侧肺移植的主要适应证包括特发性肺纤维化(21%)和原发性肺动脉高压(5%)。囊性纤维化病人是接受双侧肺移植手术的最大群体，大约占总数的 34%，其次是肺气肿、原发性肺动脉高压(10%)、以及特发性肺纤维化(7.5%)。接受心肺联合移植最多的是原发性和继发性肺动脉高压(54%)和囊性纤维化(16%)。随着单侧肺移植和双侧肺移植的普及，心肺联合移植的适应证变得越来越少，现在大多数接受这种手术的病人不是同时患有左心室病变和终末期肺疾病，就是患有艾森曼格(Eisenmenger)综合征的不可逆的充血性心脏病。接受活体肺叶移植的不是儿童就是年轻人，多数是患囊性纤维化的病人。在多数这种手术中，两个肺下叶分别由两个捐献者提供，捐献者常常(但不总是)与受者有亲属关系。活体肺叶捐献在肺移植手术中占的数量有限，对捐献者的危害尚能接受。

受体选择

因为供体肺是通常实体脏器移植中最难得的，所以必须从终末期肺病病人中仔细挑选最有可能成功的受体。1998 年发表的选择肺移植受体的国际指南(International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates)把这种选择过程进行了进一步标准化。规定了单侧肺移植的年龄限制是大约 65 岁，双侧肺移植是 60 岁，心肺联合移植是 55 岁。能有效控制并且没有引起终末期器官损害的慢性疾病(如系统高血压)病人可以进行肺移植。但是如果这种慢性疾病常常会引起肺外脏器损害(如糖尿病)，则需要对疾病的靶器官的功能进行详细的评估。

肺移植的绝对禁忌证包括主要脏器(除了肺)功能障碍、HIV 感染、2 年内活动的恶性肿瘤(除皮肤的基底细胞癌和鳞状细胞癌外)、乙型肝炎病毒抗原阳性、以及活检证实有肝损害的丙型肝炎。相对的禁忌证包括：有症状的骨质疏松症；影响胸腔的严重的骨骼肌肉疾病；大量糖皮质激素应用；体重小于 70% 或大于 130% 理想体重；评估前 6 个月酒精、烟草或麻醉品滥用/成瘾；心理社会问题，包括不能通过药物和咨询有效控制的不合作状态；需要有创通气；以及真菌或不

激素主要对单核-巨噬系统起作用，防止 IL-6 和 IL-1的释放　大剂量应用糖皮质激素后淋巴细胞减少主要是由于循环血淋巴细胞与淋巴组织隔离。

环孢霉素是一种具有强大免疫抑制作用的真菌肽，它作用于神经钙蛋白通道以阻断 IL-2 及其他前炎症因子的 mRNA 转录，从而抑制 T 细胞增生。虽然可单独应用，但与糖皮质激素联用更为有效。因为环孢霉素可阻断 T 细胞产生 IL-2，所以它与激素联用被期望能在巨噬细胞→IL-6/IH →T 细胞 →IL-2 的途径中起双重阻断作用。就像前面所提到的，环孢霉素应用于成千上万肾移植患者所获得的成功疗效给人以深刻的印象。在它的毒性作用中(肾毒性、肝毒性、多毛症、震颤，齿龈增生)，仅肾毒性是治疗中的一个重要问题，下面将作进一步讨论。

他克莫司(FK-506)是一种与环孢霉素作用模式相同和副作用相似的真菌性大环内酯类药物，但并无产生多毛和齿龈增生的作用。此药首先被应用于肝移植，而且可能完全替代环孢霉素，或者被试作环孢霉素控制不佳的移植排斥反应患者的替代药物。

Sirolimus (以前被称作雷帕霉素)是另一种真菌性大环内酯类药物，但它有不同的作用模式：抑制 T 细胞生长因子途径，防止其对 IL-2 和其他细胞因子作出反应。它与环孢霉素联合应用的临床试验显示此药有一定的希望。

表 272-2　免疫抑制药物的应用

药　物	药　理　学	机　制	副　作　用
糖皮质激素	低白蛋白血症和肝病时生物利用度增加；通常用强的松/强的松龙	与胞浆受体和热休克蛋白结合，阻断 IL-1、-2、-3、-6、TNF-α 及 IFN-γ 的转录	高血压，糖耐量异常 血脂异常，骨质疏松
环孢霉素(CsA)	脂溶性多肽，不同的吸收性，较易预测的微乳化性	与胞质蛋白、神经钙蛋白形成三分子复合物→阻断细胞因子(如 IL-2)产生；可能刺激 TNF-β 生成	肾毒性，高血压，血脂异常，糖耐量异常，多毛症，齿龈增生
他克莫司(FK-506)	大环内酯类药物，易吸收	与 FkBp-12 神经钙蛋白形成三分子复合物→阻断细胞因子产生；可能刺激 TGF-β	与CsA 相似，但多毛症和齿龈增生较少见，更易发生糖尿病
硫唑嘌呤	硫基嘌呤类似物	其肝脏代谢产物抑制嘌呤合成	骨髓抑制(WBC > RBC > PLt)
麦考酸酯(mycophenolate mofetil，MMF)	代谢产物是麦考酸	通过次黄嘌呤核苷酸脱氢酶抑制嘌呤生成	腹泻/肠痉挛；少见剂量依赖性的肝损害、骨髓损害
Sirolimus	大环内酯类药物，口服生物利用度低	与 FkBp-12 复合物阻断 IL-2 受体通道的 p70 S6 激酶增生	高脂血症，血小板病

淋巴细胞抗体　将被宿主淋巴细胞免疫的动物血清注射入受者体内，针对移植组织的细胞免疫会被明显抑制。细胞免疫的作用比体液免疫作用大。血清的球蛋白部分(抗淋巴细胞球蛋白，ALG)是常用制剂。为了能应用于人类，人的外周淋巴细胞、胸腺细胞或来自脾/胸腺导管裂隙的淋巴细胞被注入马、兔子或山羊体内产生淋巴血清，然后从中分离出球蛋白部分。针对特定淋巴细胞亚群的单克隆抗体提供了一种更精确和标准的治疗。OKT_3 是针对 CD_3 分子，而后者是 T 细胞抗原变化复合物的组成部分；因此所有成熟的 T 细胞都表达 CD_3 分子，CD_4 或 CD_8 也是分子完全激活簇的组成部分，针对它们的单克隆抗体提供更具选择性的针对 T 细胞亚群的潜力。另一种具有更高选择性的治疗手段是针对 IL-2 受体的 55kda 的 IL-2 受体的α链，此种分子仅在已被激活的 T 细胞表面表达。这种鼠抗体的问题在于可能导致人抗鼠抗体(HAMA)的产生，它会缩短使用有效期。基因工程的单克隆抗体可解决这个问题。在经临床证实可缩短排斥反应期后，两种这样的 IL-2 受体抗体已被同意应用，它们或是鼠 Fab 与人 Fc 相结合成的嵌合蛋白，或者通过将鼠的结合位点与人 IgG 相连接而使其“人化”。它们的确切临床作用还有待研究。

受者的临床经过处理　*围手术 48 小时内应进行*充分的血液透析，且应注意血钾浓度是否过高，以

防手术中发生心律失常。术后常规应用利尿剂，必须仔细监测，有些情况下利尿剂用量很大，反映出缺血的肾小管不能调节钠和水的排泄；大量利尿会导致钾丢失。多数慢性尿毒症患者存在细胞外液量过多，在手术后的一段时期内维持增多的液体量是有必要的。急性肾小管坏死(ATN)可立即导致无尿，或者随后发生最初短时间的移植肾功能障碍。当尸体供者低血压或者血流停止与器官移植的间隔时间(热缺血)长于几分钟时，容易发生 ATN。一般恢复时间需 3 周，尽管也有报导需 6 周。许多移植中心在开始几天避免应用环孢霉素，而是使用 ALG 或单克隆抗体配合骁悉、强的松治疗，直到肾功能稳定才开始应用环孢霉素。

排斥期 早期诊断排斥反应可使病人得到及时的治疗，从而保护肾功能，防止不可逆性肾损害。排斥反应的临床表现很少有发热、浮肿、移植部位压痛这样的特征。排斥反应可仅以血肌酐升高为表现，伴/不伴尿量减少。关键点在于要排除其他引起肾功能恶化的因素。

移植肾的动脉造影和放射性邻碘马尿酸钠肾图对于探查肾血管和肾血流的改变很有意义，甚至在无尿情况下。很少发生肾静脉血栓，如果因为技术因素引起血栓形成，可能是可逆的，需及时处理。诊断性超声可用于排除尿路梗阻或证实出现了肾周的尿液、血液或淋巴聚积。若开始时肾功能正常，则血肌酐水平的升高可能是发生排斥反应的敏感和可靠的指标，也可能是唯一的征象。

神经钙蛋白抑制剂(环孢霉素或他克莫司)可能通过与排斥反应相同的方式引起肾功能恶化。实际上，这些免疫抑制剂的应用使排斥反应更易被耐受，唯一的诊断方法是肾活检。神经钙蛋白抑制剂对肾脏有收缩入球小动脉的作用，而且在持续的大剂量治疗之后可导致永久性的血管和间质损伤。除了血管紧张素转酶(ACE)抑制剂以外，非甾体类抗炎药也可能使血肌酐水平升高。在移植最初的几个月后应用前者是安全的，而所有肾移植患者都应避免使用后者。虽然间质纤维化、肾小管空泡形成以及动脉壁增厚这些现象已被注意到，但还没有一种损害被普遍接受用以诊断神经钙蛋白抑制剂的肾毒性。基本上，如果肾活检未显示有中度和活跃的细胞排斥反应，血肌酐水平会随药物的减量而下降。血药浓度非常高或非常低是有意义的，尽管一个病人的血药浓度连续性变化有意义，但它与肾功能没有严格的相关性。如果肾活检证实有排斥反应，应采取恰当的治疗。排斥反应一期常静脉应用甲基强的松龙 500～1000mg/天，连用 3 天。对此治疗无反应是应用抗体治疗(通常 OKT_3)的指征。

OKT_3 单克隆抗体，静脉应用 10 到 14 天，对 90% 以上的一期排斥应有效，而对甲基强的松龙冲击失败和严重的再发性排斥反应的情况效果不佳。OKT_3 的主要问题是在治疗初始的 1、2 天内可发生严重的系统反应。寒颤、高热、高血压、头痛是抗体对靶向 T 细胞产生效应的直接结果，很可能与 OKT_3 潜在激活 T 细胞使其非特异性单克隆释放单细胞因子，尤其是 TNF-2 有关。如果水负荷过多的无尿患者应用此抗体会导致肺水肿。其他单克隆抗体，如 IL-2 受体抗体，没有此类反应。复发或反弹的排斥反应可能需要另外的治疗在这种情况下，甲基强的松龙可能有效，即使在初期无效。尽管第一阶段治疗导致 HAMA 产生，但如果抗体滴度低，并且不针对 OKT_3 的结合位点区，则可给予第二阶段治疗。

问题的处理 移植术后由于免疫抑制治疗使感染的临床表现变得不明显。硫唑嘌呤的主要毒性作用是骨髓抑制，而麦考酸酯的骨髓抑制作用较小，神经钙蛋白抑制剂则无此毒性作用。然而所有药物都使患者对不常见的机会性感染易感。感染的症状和体征可被掩盖和扭曲，无明显诱因的发热很常见。只有在几天或几周后，病毒或真菌感染的症状才明显表现出来。细菌感染在移植术后的第 1 个月最常见。虽然伤口感染伴或不伴尿瘘最为常见，但无明显病灶的全身性感染也常有发生，所以一定要特别强调这些病人血培养的重要性。迅速进展的肺部疾患是非常危险的，因为它可在 5 天之内导致患者死亡。当这些表现变得明显时，除维持强的松剂量以外，停用其他免疫抑制剂，且应采取积极的诊断措施，包括经气管和开放性肺活检在内。卡氏肺囊虫感染应用磺胺甲氧苄啶治疗；两性霉素 B 在治疗系统性真菌感染中有效。应用小剂量磺胺，每天或隔日 1 次对预防卡氏肺囊虫感染很有效。咽部念珠菌感染可局部应用制霉菌素。组织性真菌感染需要全年用药如氟康唑。小剂量应用两性霉素(总量 300mg) 2 周对氟康唑耐药的真菌感染可能有效。大环内酯类抗生素，特别是酮康唑和红霉素，以及一些钙通道拮抗剂(地尔硫卓、维拉帕米)可与神经钙蛋白抑制剂竞争 P_{450} 代谢酶，导致免疫抑制剂的血药浓度升高。像米妥英纳和卡马西平这样的兴奋剂可增加代谢酶，从而使血药浓度降低。曲霉菌、放线菌和巨细胞病毒(CMV)感染也可能发生。

CMV 对肾移植患者来说是很常见也很危险的感染。直到移植后的第 1 个月末才会有特征性表现。活动性 CMV 感染有时与排斥反应并存，偶尔与排斥反应混合存在。CMV 感染的高危患者是那些本身没有抗 CMV 抗体而又接受 CMV 抗体阳性供者肾脏的人(死亡率 15%)。连续静脉应用高滴度的 CMV 免疫球蛋白可有效减低此危险性。预防性应用更昔洛韦也有效。发热病人可通过检测血 CMV 抗原做出早期诊断。根据 CMV IgM 抗体增加也可做出诊断。CMV 血培养的敏感性较低。CMV 组织侵犯常发生于胃肠道和肺。如果没有得到治疗，晚期将发生 CMV 性视网膜病。活动性 CMV 病常用更昔洛韦治疗。许多对 CMV 有免疫力的病人在应用重度免疫抑制剂治疗(如 OKT_3)后，病毒可被激活，更昔洛韦与 OKT_3 同时应用对于预防 CMV 激活有效。糖皮质激素治疗的并发症包括胃肠道出血、伤口不易愈合、骨质疏松、糖尿病、白内障和出血性胰腺炎。移植患者如果出现不能解释的黄疸，怀疑有肝炎或药物毒性时应停止或减量应用免疫抑制剂。令人奇怪的是，在此种情况下停用硫唑嘌呤或神经钙蛋白抑制剂至少几周不会导致排斥反应的发生。

阿昔洛韦治疗单纯疱疹病毒感染有效。

虽然理论上抗血小板制剂和抗凝药可防止慢性排斥反应的血管损伤，但实际应用并没有取得效果。服用神经钙蛋白抑制剂的患者若血肌酐持续高于 220μmol/L (2.5mg/dl)以上是减量的指征，特别是神经钙蛋白抑制剂的血药浓度升高时。现在看来长期聚积的毒性对肾脏的危险性较低，通常，若移植后半年内排斥反应轻微或没有排斥反应，则在随后几个月至几年内减少免疫抑制治疗是安全的，但慢性进行性血管病仍有可能发生。

尽管免疫抑制剂有潜在的致畸作用，但是肾移植后的男性和女性都已成为父母。后代先天性异常的发病率并没有增高。

肾小球损伤　即使当原发病是孤立肾被意外摘除时，仍有 10% ~ 15% 的同种移植会发生肾小球损伤它的病因与慢性排斥反应有关。在一些病例中，损伤与原发肾小球疾病相似，多数情况下，原发性肾损害再发对短期预后没有威胁，而且原发性肾小球肾炎并不是移植的禁忌。局灶节段肾小球硬化有 30% 会复发，有 1/3 患者的移植肾失去功能。溶血尿毒综合征也有较高的复发率。

肿瘤　接受免疫抑制治疗的患者肿瘤的发生率为 5% ~ 6%，或者是同年龄组正常人群的 100 倍。最常见的是皮肤、口唇癌和宫颈原位癌，以及淋巴瘤，如非霍杰金淋巴瘤。肿瘤的危险性与移植后服用免疫抑制剂的总量和时间成正比。有必要监视皮肤癌和宫颈癌的发生。

其他并发症　高钙血症意味着增生的甲状旁腺还没有恢复。股骨头无菌性坏死可能由于预先存在高甲状旁腺素，后又被糖皮质激素治疗加重。血液透析时随着钙磷代谢的改善，甲状旁腺相关并发症的发生率明显减少。持续性高甲状旁腺活性可能需要行甲状旁腺全切术。

高血压可能由以下原因引起：(1)原有肾脏；(2)移植排斥反应；(3)肾动脉狭窄，如果与髂动脉分支做端-端吻合；(4)神经钙蛋白抑制剂的肾毒性。后者可随药物的减量而改善。尽管可以应用 ACE 抑制剂，但最初多应用钙通道拮抗剂。所有病人的血压控制目标为 120 ~ 130/70 ~ 80mmHg。

慢性肝炎，尤其是乙型肝炎，可能在十年左右的时间内进行性发展，成为致命性疾病。一些研究表明，持续性乙肝表面抗原阳性有更高的危险性。当移植受着开始接受免疫抑制治疗时，内型肝炎的存在也是一个顾虑。

慢性透析和肾移植患者心肌梗死和卒中的发生率较正常人群高，尤其是糖尿病患者。促成因素包括糖皮质激素的应用、高血压和高血糖。低密度脂蛋白胆固醇升高和高密度脂蛋白胆固醇降低在移植后可能更明显，而且需要治疗。冠状动脉和外周血管疾病在肾移植受者中有较高的流行。随着糖尿病患者数量的增加和受者平均年龄的增加，由上述原因导致死亡的百分数也在缓慢增长。50% 以上受者因心血管病死亡。除严格控制血压和血脂以外，密切监测患者以行进一步的药物或手术干预是一项重要的处理措施。

参考文献

COSIO FG et al: Relationships between arterial hypertension and renal allograft survival in African-American patients. Am J Kidney Dis 29:419, 1997

MASSY AZ, KASISKE BL: Post-transplant hyperlipidemia: Mechanisms and management J Am Soc Nephrol 7:971, 1996

MCKAY DB et al: Clinical renal transplantation, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 6th ed, B Brenner (ed) Philadelphia, Saunders 2000, pp 2542–2605

PIRSCH J et al: A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation 63:977, 1997

SAYEGH MH, TURKA LA: The role of T-cell costimulatory activation pathways in transplant rejection. N Engl J Med 338:1813, 1998

——— et al Transplantation immunobiology, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 6th ed, B Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2000, pp 2518–2541

STEWART G et al: Ischemic heart disease following renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 15:269, 2000

273 肾小球损伤的病因学

于仲元 赵慧萍 苏 华 译

肾小球是一种特殊的毛细血管网，它输送超滤液到鲍曼囊即肾小管的最近心端部分。两个成熟的肾脏有将近1.6万个肾小球(范围在0.5～2.4万)。它们每天可生成120～180升超滤液。肾小球滤过滤决定于肾小球血流、滤过压及表面积。这些参数通过入球、出球小动脉张力及系膜细胞收缩性的改变来调节。小动脉张力和系膜细胞收缩性依次由神经内分泌因子、局部肌层反射及内皮细胞源性血管活性物质如NO、前列腺素和内皮素来调节。健康人的肾小球内皮层可抗血栓、抗白细胞和血小板粘附，因此可防止滤过时不适当的血栓形成和炎症反应。正常情况下肾小球滤过膜的理化及电荷特性可防止大部分血浆蛋白及所有血细胞的滤出。肾小球滤过屏障由带孔的肾小球内皮层、基底膜及上皮细胞的足突和裂隙组成。壁层上皮可维持鲍曼囊的完整性，从而促进血浆的滤过。基于上述生理功能，事实上所有肾小球损伤均可导致肾小球滤过功能下降和/或尿中出现血浆蛋白及白细胞。

肾小球疾病的临床病理联系

主要的肾小球疾病如第274章所述。图273-1总结了肾小球疾病的主要形态学和临床特点。这些病理改变可由各种不同的发病机制造成。因此，快速诊断、恰当处理和正确的预后评估是多步骤过程，需要：(1)认识临床综合征的表现；(2)勾画肾小球损伤的基本形态模式；(3)除外导致肾小球功能障碍的肾限制性疾病和系统性疾病。

表273-1 肾小球疾病的主要临床表现

类 型	典型临床表现	典型病理表现	常见病因
弥漫增生性肾小球肾炎	急性肾炎综合征：数天或数周内发生急性肾衰、高血压、浮肿、少尿、尿沉渣阳性、亚肾病性蛋白尿	由于中性粒、单核细胞的浸润，小球毛细血管簇的构成细胞弥漫性增加，肾小球内皮细胞、系膜细胞增生	免疫复合物肾小球肾炎：特发性的，感染后的，SLE，亚急性感染性心内膜炎，冷球蛋白血症，HSP，非免疫性肾小球肾炎和抗肾小球基底膜疾病(常为新月体性肾炎，见下面)
新月体性肾小球炎	急性肾小球肾炎：数周至数月内发生亚急性肾衰、尿沉渣阳性、高血压、浮肿、少尿，数量不确定	大部分肾小球纤维性坏死，鲍曼囊内新月体形成，它由增生的壁层上皮细胞、浸润的巨噬细胞及纤维素构成	免疫复合物性肾炎(如上述)，非免疫复合物性肾炎：Wegener肉芽肿，镜下多动脉炎，肾局限的新月体性肾炎、抗肾小球基底膜疾病(Goodpasture综合征)
局灶增生性肾小球肾炎	轻、中度肾小球肾炎：肾小球滤过率轻中度下降，尿沉渣阳性	少于50%肾小球有节段性增生坏死，偶尔有新月体形成	多数引起弥漫增生性和新月体性肾炎的疾病的早中期或恢复期IgA肾病/HSP
系膜增生性肾小球肾炎	慢性肾小球肾炎：蛋白尿、血尿、高血压，对肾小球滤过率有各种影响	系膜细胞和系膜基质增生	IgA肾病/HSP，多数引起弥漫增生性和新月体性肾炎的疾病的早中期或恢复期，与微小病变肾病和局灶节段肾小球硬化有关
膜增殖性肾小球肾炎	各种肾炎、肾病特点的组合：急性或亚急性肾小球滤过率下降，蛋白尿常在肾病综合征范围内，尿沉渣阳性	系膜细胞弥漫增生，巨噬细胞浸润，系膜基质增加，肾小球基底膜增厚和双层化	免疫复合物性肾炎(同弥漫增生性肾炎)，与血栓性微血管病有关(见下面)，与沉积病有关，肾移植或骨髓移植后
微小病变性肾小球肾炎	肾病综合征：蛋白尿＞3～3.5克/天，低白蛋白血症，浮肿，高脂血症，脂类尿、血栓素质，肾小球滤过率减少10%～30%	光镜正常，电镜显示足突消失	特发性，与药物所致的间质性肾炎、HIV感染、海洛因、霍杰金病及其他淋巴病有关

续表

类　型	典型临床表现	典型病理表现	常见病因
局灶节段肾小球硬化(FSGS)	肾病综合征(同上)	<50%肾小球被无形的玻璃样物质陷夹，发生节段性毛细血管塌陷，电镜显示足突消失	原发性：特发的，HIV，海洛因，溶酶体病，进行性神经病性肌萎缩，任何原因引起肾单位减少的继发反应(高滤过损伤)
结节性或球性硬化	蛋白尿，慢性肾功能不全	大部分肾小球硬化及间质纤维化	糖尿病肾病，多数上述肾小球疾病的潜在长期结果
膜性肾病	肾病综合征(同前)	肾小球基底膜弥漫增厚，围绕免疫沉积物形成钉状突起	特发性；感染性(如：HBV、HCV、梅毒、血吸虫病、麻风，疟疾)；药物(如：金、青霉素、卡托普利)；自身免疫性疾病(系统性红斑狼疮，风湿性关节炎)；副肿瘤性的
沉积病	肾炎、肾病特点的组合，数月至数年发生肾功能衰竭、蛋白尿、血尿、高血压	系膜区扩大，肾小球毛细血管壁增厚，各种细胞性增生及新月体形成	淀粉样变，冷球蛋白血症，轻链沉积病，原纤维/免疫聚体性肾小球肾炎
血栓性微血管病	急性或亚急性肾衰：不同程度的高血压、浮肿、蛋白尿，尿沉渣常有红细胞，但比肾病综合征或急进性肾小球肾炎病人的阳性的情况少	肾小球毛细管内微血栓，伴或不伴内皮损伤	特发的，与胃肠道感染、药物(如：抑排卵药，丝裂霉素 C、环孢霉素)有关；其他疾病：SLE，硬皮病，青血症，恶性高血压
非免疫性基底膜异常	无症状性血尿和各种肾功能衰竭	Alport 综合征：系膜细胞过多，局灶硬化，间质纤维化，电镜下可见基底膜分裂	Alport 综合征，薄基底膜肾病，指甲-髌骨综合征，卵磷脂-胆固醇酰基基底膜肾病

* 包括最常见的病因；全表见第 274 章

注：弥漫性，≥50%的肾小球受累；局灶性，<50%的肾小球受累；球性，≥50%的肾小球血管袢受累；节段性，<50%的肾小球血管袢受累

专门用语

在表示肾小球损伤时，肾小球肾炎和肾小球病这两个词是可互相替换的。尽管一些作者因炎症损伤的证据如淋巴细胞浸润、抗体沉积和或补体激活而同意前者。原发性肾小球疾病的病理改变局限于肾脏且任一系统的特征(如肺水肿、高血压、尿毒症综合征)为肾小球功能障碍的直接结果。通常情况下，但不是所有情况原发性与特发性的意义相同。继发性肾小球疾病是多系统紊乱的一部分。通常，急性是指肾小球损伤发生在数天或数周内，亚急性或快速进展性是指数周或数月以上，而慢性常发生在数月或数年时间内。少于50%的肾小球损伤为局灶性病变，大于50%则为弥漫性病变。按损伤累及部分或全部肾小球毛细血管袢分为节段性和球性。增生代表系膜细胞数量的增加，其原因可以是白细胞浸润或现存肾小球细胞的增生。增生可分为毛细血管内和毛细血管外，毛细血管内增生指内皮细胞或系膜细胞增生，而毛细血管外增生指鲍曼囊内的细胞增生。新月体是在鲍曼囊内形成的半月形的细胞聚集体，它常由增生的壁层上皮细胞和浸润的单核细胞组成。由于新月体性肾小球肾炎常与快速进展的肾功能不全有关，在临床上，新月体性肾小球肾炎与急进性肾小球肾炎意义相同。膜型是指肾小球基底膜由于免疫复合物的沉积而增厚。硬化是指与基底膜和系膜基质有相同的超微结构及化学组成的同种非纤维性细胞外物质的增加。此过程与纤维化不同，纤维化是 I 型和 III 型胶原的沉积，而且常是新月体或小管间质性炎症愈合的结果。

主要临床病理类型　多数肾小球疾病仍根据形态学特点分类和命名(如图 273-1)。主要的炎症性肾小球病为局灶增生性肾小球肾炎(如增生细胞主要为系膜细胞则称作系膜增生性)、弥漫增生性肾小球肾炎和新月体性肾小球肾炎。这些疾病的特征性表现为以红细胞、红细胞管型、白细胞和小于 3g/d 的蛋白尿为特点的肾

源性尿检异常。肾功能不全的程度与增生硬化的程度成比例。

损伤肾小球蛋白滤过屏障(即基底膜和脏层上皮细胞)的主要类型包括：膜性肾病，微小病变和局灶节肾小球硬化。这些类型的典型表现是：肾病范围的蛋白尿(>3g/d)，少量红细胞、白细胞或细胞管型。由于重度蛋白尿，所以肾病综合征会有低白蛋白血症、浮肿、高脂血症和脂类尿。膜增值性肾小球肾炎，正如其名字所提示，是以肾炎、肾病特点相结合的混合性损伤。

肾小球沉积病是一组以异常蛋白和纤维物质在血管外沉积为特点的疾病。它们可以肾炎和/或肾病为表现，因此与上述肾小球疾病在临床及形态学上有交义。

血栓性微血管病是一组以肾微血管内血栓为主要病理表现的疾病，常导致肾功能不全。

肾小球损伤的主要决定因素

肾小球损伤严重性的重要决定因素包括：(1)原发伤害和继发系统损伤的性质；(2)肾小球损伤的位点；(3)疾病开始、发展的速度和强度。

原发伤害 肾小球对各种炎症性、代谢性、血流动力性、毒性及感染性伤害易感。多数人类肾小球疾病由免疫攻击、糖尿病或高血压诱发。各种伤害可引起相同的临床病理表现，这意味着它们在细胞和分子反应水平有重叠。例如，感染(链球菌性咽炎，细菌性心内膜炎)和血管炎(Henoch-Schonlein 紫癜，显微性多动脉炎)都可导致以肾炎综合征为表现的急性增生性肾小球肾炎。代谢性疾病(糖尿病)和沉积病(淀粉样变)都可引起以肾病综合征为表现的肾小球硬化。有一条重要的推论，即，可抑制继发性系统损害的药物在治疗各种病因的肾小球疾病上被证明有效。

损伤位点 肾小球不同位点损伤的结果可根据细胞在局部环境中的生理功能预测(图 273-3)。肾小球基底膜内皮和内皮下层损伤导致的病变包括：(1)白细胞浸润导致的炎症性肾小球肾炎；(2)血流动力学不稳定导致微循环血栓；(3)血管和内皮细胞收缩导致急性肾功能衰竭。通常来说，这些表型之一决定特定的临床表现。系膜损伤常始发于免疫因素，范围较局限，对肾小球滤过率影响较小，患者的典型表现为无症状性尿检异常和轻度肾功能受损。蛋白尿是肾小球基底膜内皮下层和脏层上皮细胞受损的主要临床表现。

在系膜损伤的情况下，GFR 常常仅轻度受损。壁层上皮细胞损伤的典型病理表现是新月体形成，新月体是肾小球疾病或复杂的增生性或膜损伤肾病的重要形态学表现。

损伤的开始、强度和发展的速度 为证明此点的重要性，比较急性感染后肾小球肾炎和 IgA 肾病这两种免疫复合物性肾炎具有启发性意义。感染后肾小球肾炎以肾小球毛细血管壁内快速广泛的免疫复合物形成为特点，常诱发急性肾功能衰竭，有典型的急性炎症反应的标志：补体激活，白细胞浸润，溶酶体酶释放，大量增生，血管张力及通透性的波动。相反，IgA 肾病以缓慢、持续的大部分局限在系膜区的免疫复合物形成为特点，补体激活及继发性介导系统较少；或者 GFR 稳定，或有肾功能不全 10 至 20 年内进行性发展(表 273-2)。

表 273-2 肾小球损伤的原发性机制

损伤机制	一些肾损害	肾小球疾病
免疫性[a]	免疫球蛋白[b]；细胞介导的损害[b]；细胞因子(或其他可溶性因子)；持续性补体激活	免疫复合物介导的肾小球肾炎；非免疫性肾小球肾炎；原发性局灶节段肾小球硬化；膜增殖性肾小球肾炎
代谢性[a]	高血糖症[b]；Fabry 病和涎酸累积症	糖尿病肾病；局灶节段肾小球硬化
血流动力性[a]	系统性高血压[b]；肾小球内高压[b]	高血压性肾硬化；继发性局灶节段性肾小球硬化
毒性	大肠杆菌毒素；治疗药物(如非甾体类抗类药)；消遣性药物(海洛因)	血栓性微血管病；微小病变；局灶节段性肾小球硬化
沉积性	淀粉样胶原纤维	淀粉样肾病
感染性	HIV；亚急性细菌性心内膜炎	HIV 肾病；免疫复合物性肾小球肾炎
遗传性	IV 型胶原 α5 链基因缺陷；基底膜变薄	Alport 综合征；薄基底膜肾病

[a] 最常见的类型；[b] 这些类型中最常见的损伤

免疫性肾小球损伤

免疫介导的肾小球肾炎代表了一大部分后天性肾病。多数情况与抗体(常常是自身抗体)在肾小球毛细血管从内沉积有关，说明体液免疫失调。细胞免疫机制通过调节抗体产生和抗体依赖的细胞毒性对抗体介导的肾小球肾炎的病因学有作用。此外，细胞免疫机制则在非免疫性肾小球肾炎的病理生理中起首要作用，

疫荧光显微镜下的发现，对于典型病例可以不必再行肾活检。它们是血清 C3 水平、抗-GBM 抗体及抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)(图 274-1)。正如在第 273 章中讨论的，在免疫复合物性肾炎中，肾脏是免疫损伤的靶位，大部分病例通过免疫复合物的原位形成或少见的情况下通过循环免疫复合物在肾小球沉积的方式。这些患者典型的有低补体血症(90%低 C3 和 CH_{50})和血清学抗-GBM 抗体及 ANCA 阴性。在抗-GBM 病中，肾小球是免疫损伤的直接靶位，肾小球炎症由针对 IV 型胶原 α3 链的一个 28kDa 自身抗原的自身抗体引发。将近 90%～95%的抗-GBM 病患者有可通过免疫方法检测到的循环抗-GBM 自身抗体；血清补体水平通常正常，ANCA 常为阴性。pauci-免疫性肾小球肾炎的发病机制尚有待明确，然而，大部分患者循环 ANCA 阳性，提示有体液免疫的异常调节。而单个核白细胞及小的免疫物质在肾小球沉积提示也有细胞免疫机制的参与。在 ANCA 相关性肾病中，血清补体水平常正常，抗-GBM 抗体常阴性。

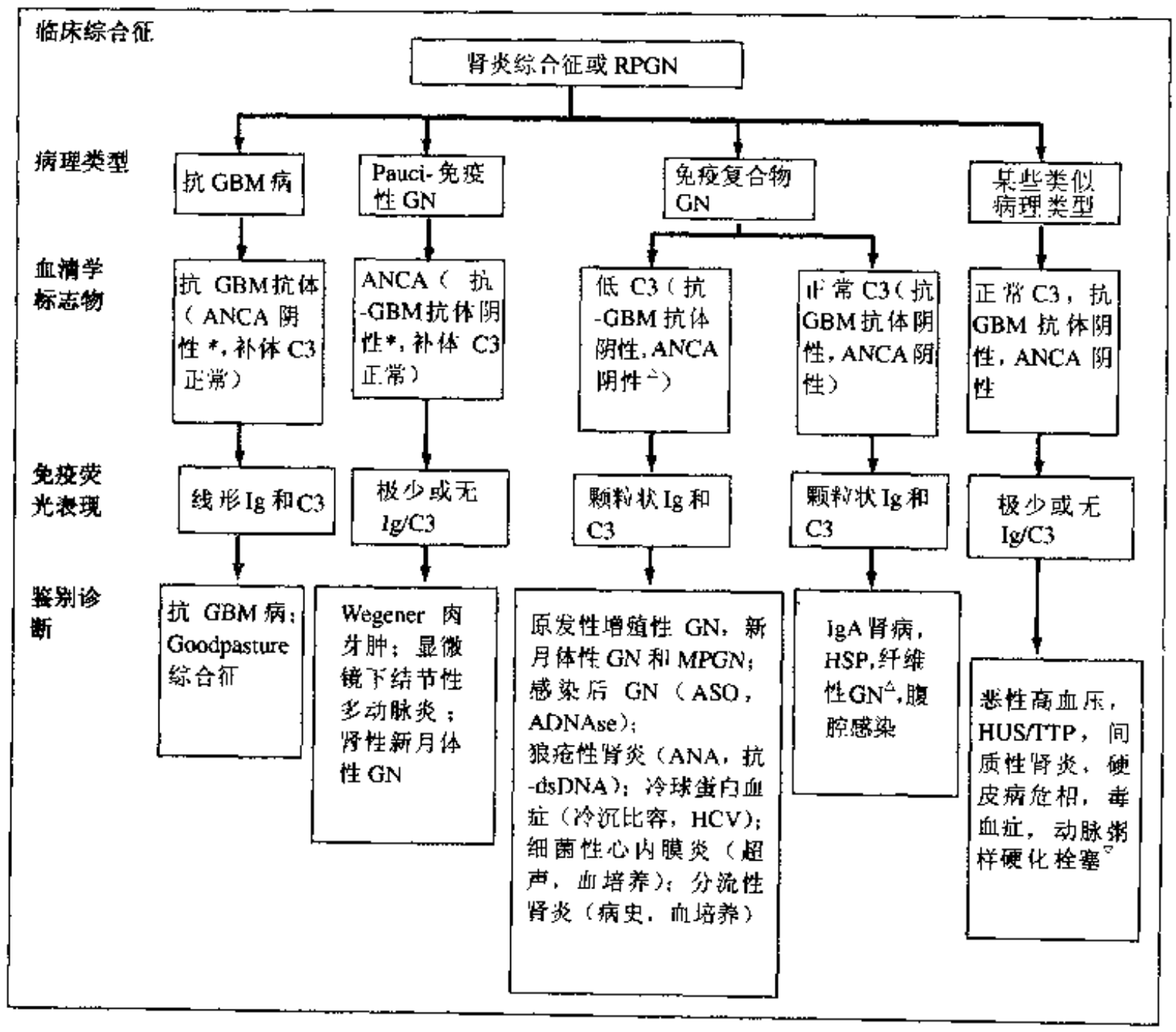


图 274-1 肾炎综合征和急进性肾炎的鉴别诊断。

缩写：GN，肾小球肾炎；RPGN，急进性肾小球肾炎；MPGN，膜增殖性肾小球肾炎；GBM，肾小球基底膜；ANCA，抗中性粒细胞胞浆抗体；Ig，免疫球蛋白；C3，补体 3；ASO，抗链球菌溶血素 O 抗体效价；ADNAse，抗脱氧核糖核酸酶抗体效价；ANA，抗核抗体；抗-dsDNA，抗双链 DNA 抗体；HCV，丙型肝炎病毒；echo，超声；HSP，Henoch-Schonlein 紫癜；HUS，溶血尿毒综合征；TTP，血栓性血小板减少性紫癜。

* 近 20%的抗-GBM 病患者 ANCA 阳性，提示预后较好。

△肾炎综合征和 RPGN 不是 IgA 肾病和纤维性 GN 的常见表现。

▽动脉硬化栓塞性肾病可有一过性低补体血症。

免疫复合物性肾小球肾炎 免疫复合物性肾小球肾炎可能是：(1)特发性的，(2)是对一个已知抗原刺激的反应(例如：感染后肾小球肾炎)，或(3)多系统免疫复合物疾病的一部分(如：狼疮肾炎，过敏性紫癜，冷球蛋白血症，细菌性心内膜炎；图 274-1)。在这里，我们主要讨论最典型的原发性免疫复合物性肾小球肾炎，即感染后肾小球肾炎。主要的继发性免疫复合物性肾小球肾炎在第 275 章中讨论。当有各种增殖成分时，肾炎综合征和 RPGN 偶尔不易与另外两种原发性肾小球肾炎区别，即膜增殖性肾炎(MPGN)和 IgA 肾病。因为肾炎

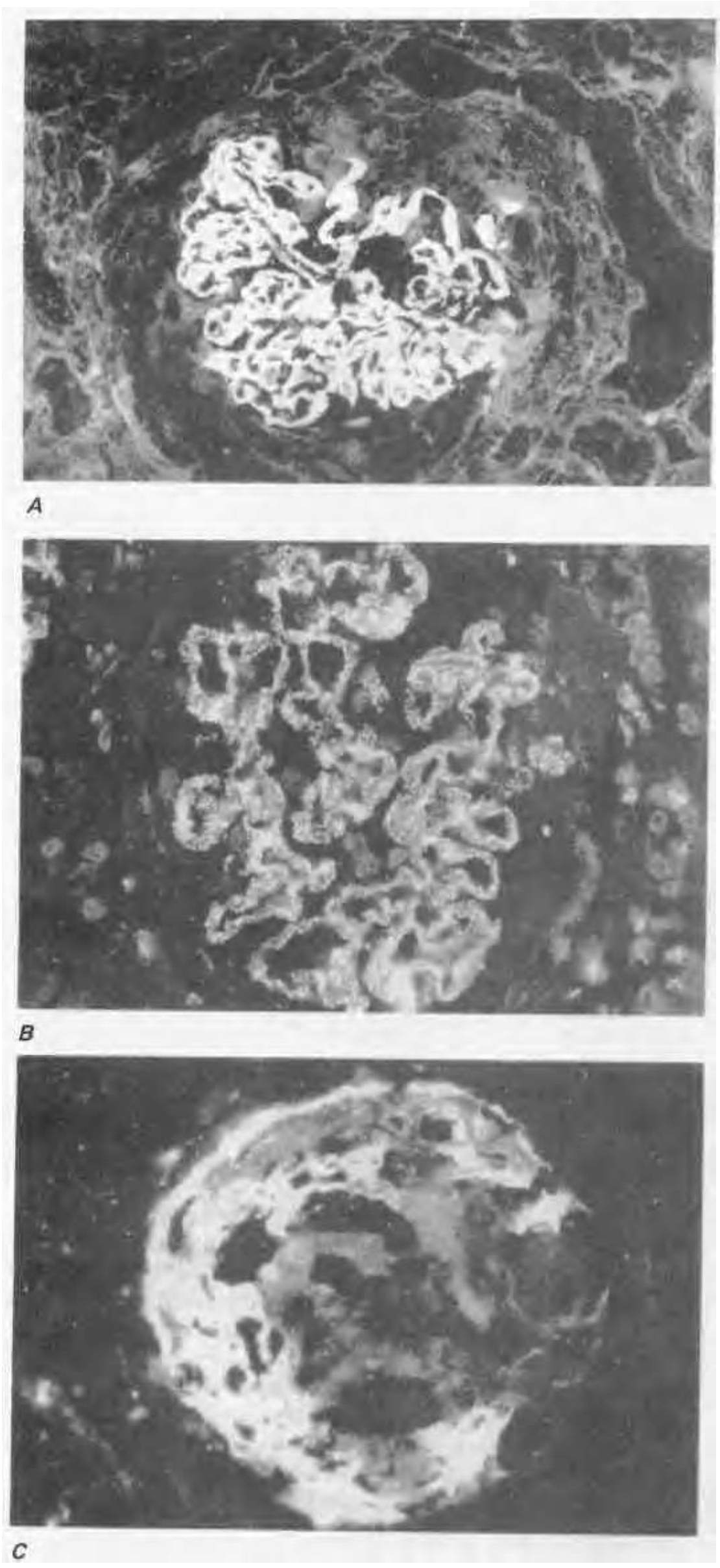


图 274-2 抗肾小球基底膜抗体病、免疫复合物介导的肾小球肾炎和 pauci-免疫性肾炎患者肾活检标本的典型免疫荧光表现。

A、B 标本对免疫球蛋白进行染色，可见抗 GBM 病的典型线形“丝带样”表现(A)和免疫复合物介导肾小球肾炎的颗粒样沉积(B)。在 pauci-免疫性肾炎有极少量或无免疫球蛋白沉积(未见)；但在新月体可见大量纤维蛋白(C)。

综合征和无症状性血尿也是 MPGN 和 IgA 肾病的常见临床表现，这两种疾病分别在后面章节的肾病综合征和无症状性尿液异常中讨论。

链球菌感染后肾小球肾炎 这是典型的感染后肾小球肾炎及急性肾炎综合征的主要原因。尽管此病可发生流行，但大部分病例是散发的。肾炎一般在 A 群 β 溶血性链球菌致肾炎菌株感染的咽炎后 10 天或皮肤感染(脓疱病)后 2 周出现。已知的肾炎菌株包括 M 型 1、2、4、12、18、25、49、55、57 和 60。对这些菌株的免疫是型特异性的，并且长期存在，重复感染及再发肾炎很少。流行性的链球菌感染后肾炎最常发生在冬天患咽炎后的 2 至 6 岁儿童。由于目前广泛及时地应用抗生素，这种情况在发生频率上有减少的趋势。皮肤感染引起的链球菌感染后肾炎常与皮肤卫生较差或另一种皮肤病的链球菌感染有关。

链球菌感染后肾炎的典型临床表现为伴有少尿型急性肾功能衰竭的典型肾炎综合征；然而，大部分患者表现较轻。实际上，在流行过程中，亚临床病例要多出临床病例 4 到 10 倍。典型患者常表现为肉眼血尿(红色或“烟”尿)、头痛及其他一般症状，如厌食、恶心、呕吐及不适。肾囊的肿胀可以导致腰背痛。查体可提示高血容量表现、水肿和高血压。尿沉渣检查为肾炎性，有变形的红细胞、红细胞管型、白细胞，偶尔会有白细胞管型和亚肾病性蛋白尿。少于 5% 的患者发展成肾病性蛋白尿。后者可以只出现在急性肾炎缓解及肾血流和 GFR 恢复阶段。合并风湿热极少见。

血清肌酐常有轻度升高。血清 C3 水平和 CH_{50} 在 90% 病例在 2 周内是下降的。C4 水平正常，提示补体替代途径的活化。补体水平常在 6 到 8 周恢复正常。此期过后的持续低水平提示有其他原因，如存在 C3 肾炎因子(见“膜增殖性肾小球肾炎”)。大部分患者(>75%)有短暂的高 γ 球蛋白血症和混合性的冷球蛋白血症。先期的链球菌感染可以仍然很明显或自行或经抗生素治疗后缓解。大部分患者(>90%)有抗链球菌酶的循环抗体如抗链球菌溶血素 O (ASO)抗体、抗脱氧核糖核酸酶 B (抗-DNA 酶 B)抗体、抗链激酶(ASK 酶)抗体、抗烟酸腺嘌呤二核苷酸酶(NADase)抗体和抗透明质酸酶(AH 酶)抗体。ASO、抗 DNA 酶 B、抗 NAD 和 AH 酶对于咽炎感染后最为有用，而抗 DNA 酶 B 和 AH 酶对于链球菌皮肤感染更为敏感。抗体效价 7 天后有升高的趋势，1 月后达到高峰，3 到 4 个月后恢复正常水平。这些检查都是相对特异性的，假阳性率 <5%。早期的抗生素治疗可以避免抗体反应的发生。

急性链球菌感染后肾炎常通过临床和血清学诊断，没有必要进行肾活检，特别是伴有典型感染史的儿童。光镜下的病理特点是弥漫性增生性肾小球肾炎。新月体不常见，肾小球外累及轻微。免疫荧光可见弥漫性颗粒状 IgG 和 C3 沉积，可有“满天星”表现(图 274-2)。肾小球毛细血管壁的广泛免疫球蛋白沉积(“花环样”)预后不良。电镜下特点为大的电子致密物沉积在内皮下、上皮下和系膜区。急性炎症反应大部分由内皮下和系膜区沉积物通过激活补体、诱发白细胞聚集及肾小球损伤引起。然而，上皮下沉积在电镜下更明显，可能由于内皮下和系膜区沉积可更有效地被浸润的吞噬细胞清除。大块上皮下免疫物沉积，或“驼峰”，因影响肾小球蛋白滤过屏障，可能与更严重的蛋白尿相关。→免疫复合物肾炎发病机理在第 273 章中更详细地讨论。

除了链球菌感染后肾炎之外，肾炎综合征和 RPGN 可以因其他病毒、细菌、霉菌和寄生虫感染而合并急性免疫复合物性肾炎。许多证据可提示，弥漫增生性免疫复合物肾炎是常见的急性和亚急性细菌性心内膜炎的合并症，常伴有低补体血症。肾小球病变在心脏感染去除后有明显缓解。分流性肾炎是一种以免疫复合物肾炎为特点的综合征，继发于房室分流感染和儿童脑积水的治疗。最常见的致病微生物为凝固酶阴性链球菌。肾损伤常较轻并伴有低补体血症。30%的病例中合并有肾病综合征。急性增生性肾炎也可以合并慢性化脓性感染和腹腔脓肿。患者常表现为一种不明原因的发热和阳性的尿沉渣，尽管肾活检可发现含 IgG 和 C3 的免疫沉积物，但血清补体水平常正常。

治疗 链球菌感染后肾炎的治疗重点在于使用抗生素减轻链球菌感染及提供积极治疗，直至肾脏炎症的自发缓解。患者在急性炎症期应卧床休息。利尿剂和降压药物用于控制细胞外液量和血压。很少需行透析来控制高血容量或尿毒症症状。链球菌感染后肾炎预后较好，很少发展至 ESRD。镜下血尿在急性炎症后可以持续 1 年的时间，但最终会消失。虽然儿童一般可完全恢复，但成人偶尔仍可残留肾损伤。

抗肾小球基底膜病 抗-GBM 病是一种自身免疫性疾病，抗Ⅳ型胶原自身抗体诱导发生 RPGN 和新月体性肾炎(图 273-1，274-1 和 274-2)。急性肾炎综合征少见。有 50%到 70%的患者有肺出血；临床抗-GBM 抗体和肺出血合并出现被称为 Goodpasture 综合征。抗-GBM 病是一个病因未明的少见疾病，年发病率为 0.0005%。发病年龄上有双峰。Goodpasture 综合征的患者一般为年轻男性(5～40 岁；男女比例为 6:1)。比较而言，在第二峰的患者一般在 60 岁左右，很少有肺出血且男女性别比例基本持平。靶抗原是 IV 型胶原 α3 非胶原(NCI)域成分，α3 链在肾小球和肺泡基底膜有特异性表达。尚未明确对这种 Goodpasture 抗原自身耐受性丧失的诱发因素。偶见患有此病的双胞胎与 HLA-DRw2 基因有关，从而提示可能与此基因有关。吸烟、近来有上呼吸道感染或常接触挥发性有机溶剂的患者更易发生肺出血。这些发现提示各种对肺泡基底膜的刺激可能呈递了先前已存在的 Goodpasture 抗原与循环自身抗体相互作用尚不明确是否环境因素也诱发了肾炎的发生。抗-GBM 抗体与 GBM 的结合诱导补体活化，白细胞聚集，增殖性肾炎坏死，肾小球毛细血管壁断裂，纤维素渗漏至鲍曼囊以及新月体形成(第 273 章)。同样的结合在肺部可导致肺泡毛细血管壁断裂和肺出血。

抗-GBM 病常表现为血尿、肾炎性尿沉渣、亚肾病性蛋白尿和几周内快速进展性肾衰竭，伴或不伴肺出血。当肺出血发生后，常预示肾炎在几周或数月内发生。咯血的严重程度不同，可轻至毛玻璃样肺浸润的 X 线表现和轻度呼吸困难到危及生命的肺出血。高血压不常见，发生在不到 20%的病例。

诊断用血清学标记物为对 IV 型胶原 α3 链 NCI 域特异的循环抗 GBM 抗体(图 274-1)。采用特异性的免疫方法在抗-GBM 病患者 90%以上可检测到抗-GBM 抗体。如果无免疫方法，采用间接免疫荧光可在 60%～80%的患者检测到循环抗-GBM 抗体，例如通过将患者血清与正常人肾组织共同孵育的方法。补体水平正常。约 20%的患者有低 ANCA 效价，常为核周 ANCA (第 275 章)，其病理生理学意义尚不清楚。偶有患者胞浆 ANCA 阳性，其为共存肾小球外肾血管炎的信号。有肺部累及的患者由于肺出血常有小细胞低色素性缺铁性贫血，胸片表现为双肺门异常和肺间质阴影而难于与肺水肿和肺部感染区别。在与后者区别上，一氧化碳弥散量非常有用，肺出血患者由于肺泡血摄取一氧化碳增多而增高，而感染和肺水肿的患者是下降的。

肾活检是抗-GBM 病诊断的金标准。典型的光镜表现为弥漫性增生性肾小球肾炎，伴局部坏死病变和 50%以上肾小球新月体形成(新月体性肾炎)。免疫荧光表现为线性 IgG 沿 GBM 沉积(图 274-2)。70%以上的患者也有 C3 的同样分布。偶可见沿小管基底膜的显著 IgG 沉积和小管间质炎症。电镜可见无免疫物质沉积的非特异性炎症改变。肺活检的典型特点包括肺出血、肺泡间隔断裂、含铁血黄素巨噬细胞以及沿肺泡毛细

血管基底膜的 IgG 沉积。

应提出的是 Goodpasture 综合征不是肺肾综合征的唯一病因(如肾衰竭和肺出血)。其他引起此临床综合征的重要原因包括重度心功能衰竭合并肺水肿(常有出血)和肾前性氮质血症；各种原因的肾衰竭合并高血容量和肺水肿；免疫复合物介导的血管炎如系统性红斑狼疮(SLE)、过敏性紫癜和冷球蛋白血症；pauci-免疫性血管炎如 Wegener 肉芽肿和多小动脉结节；感染如 Legionnaire病；以及伴肺栓塞的肾静脉血栓形成。总之，这些疾病可以通过对临床、血清学和组织病理学发现的灵活分析而鉴别开。

治疗 在采用免疫抑制治疗之前，80%以上的抗-GBM 肾炎患者在 1 年内发展至 ESRD，许多患者死于肺出血或尿毒症的合并症。早期及积极采用血浆置换、糖皮质激素、环磷酰胺及硫唑嘌呤后，肾脏功能的维持及患者生存率都有明显改善。一般来说，应每天或隔天施行急诊血浆置换直至循环中不能检测到抗-GBM 抗体为止(一般 1 至 2 周)。血浆置换同时，应开始使用强的松(1mg/kg/d)，与环磷酰胺(2 ~ 3mg/kg/d)或硫唑嘌呤(1 ~ 2mg/kg/d)联用以抑制新的抗-GBM 抗体的生成。开始用药是否及时是治疗效果至关重要的决定因素。如果治疗开始在血清肌酐超过 442μmol/L (5mg/dl)之前的话，一年肾脏存活可接近 90%，但在肾功能衰竭更严重时才开始治疗的话，可低至 10%。需要透析的患者很少能够恢复肾功能。可连续监测抗-GBM 抗体以评价治疗反应。复发并非少见，升高的抗体效价常可起预警作用。ESRD 的患者，肾移植是一个有效可行的治疗选择。移植前抗-GBM 抗体效价持续阴性 2 到 3 个月，则移植肾抗 GBM 肾炎的复发很少发生。然而，在少数 Alport 综合征患者，尽管第一次移植肾对于受者免疫系统有正常的 GBM 成分，在肾移植后会再次出现抗-GBM 肾炎。

pauci-免疫性肾小球肾炎 主要的 pauci-免疫性肾小球肾炎是特发性肾性新月体肾炎、镜下结节性多动脉炎和 Wegener 肉芽肿(图 274-1)。临床表现上，RPGN 较急性肾炎综合征更常见，常见的病理改变为坏死性肾炎伴 50%以上肾小球新月体形成(新月体肾炎)。临床特点和肾小球组织病理学的明显重叠以及大部分患者循环 ANCA 阳性，提示这些疾病谱为一种单一的疾病。在这里，我们重点讨论特发性肾性新月体肾炎。→有肾外表现的 ANCA 相关性肾炎又称 Wegener 肉芽肿、Churg-Strauss 综合征和镜下结节性多动脉炎在第 275 章中讨论。

特发性肾性新月体肾炎 此病在中年和老年患者更常见，发病率上男性稍高。患者的典型临床表现为 RPGN，肾炎综合征少见。常为核周 ANCA IgG，对髓过氧化物酶有特异性(第 275 章)，可在 70% ~ 90%的患者检测到(图 274-1)。血沉和 C 反应蛋白可能会升高；然而，C3 水平正常，循环免疫复合物、冷球蛋白及抗-GBM 抗体阴性。大部分患者光镜下可见新月体，常并有坏死性肾炎。免疫物沉积少见或没有。免疫荧光可见在新月体内有大量纤维蛋白沉积(图 274-2)。大部分患者可予以大量糖皮质激素治疗，可合用或不用环磷酰胺或硫唑嘌呤(第 275 章)。

肾病综合征

一般特点和合并症

肾病综合征是以各种肾脏和肾外表现为特点的临床综合征，最显著的表现为尿蛋白 > 3.5g/(1.73m^2·24h)(临床上，> 3.0 ~ 3.5g/24h)，低白蛋白血症、水肿、高脂血症、脂肪尿和高凝状态。需强调的是蛋白尿，此乃由于肾小球蛋白滤过屏障改变，即 GBM、足突及其裂孔的改变。肾病综合征的其他表现及引起的代谢合并症皆继发于尿蛋白的丢失，也可在蛋白尿程度更低一些时出现或在有更大量蛋白尿时却没有。

一般来说，尿蛋白量越大血清白蛋白水平越低。低白蛋白血症可因肾代谢增加和肝脏白蛋白合成不足(虽然常为增加的)等因素而进一步加重。肾病综合征水肿形成的病理生理学目前了解很少。有待证明的假说认为低白蛋白血症导致血管内胶体渗透压降低，引起细胞外液从血管内向组织间隙渗漏。血管内容量下降，可刺激肾素-血管紧张素-醛固酮轴和交感神经系统激活及血管加压素释放(抗利尿激素)，抑制心房利尿钠多肽释放。这些神经和体液反应促进了肾脏水钠潴留，恢复血管内容量并进一步促进向组织间液渗漏。然而，此假说没有解释许多血浆容量增加及肾素-血管紧张素-醛固酮轴抑制的患者发生水肿的原因。后者提示原发性肾性水钠潴留可能在某些病例也促进了水肿的形成。

高脂血症被认为是肝脏脂蛋白合成增加的结果，降低的胶体渗透压和增加的尿蛋白丢失调节了脂质稳态而促发肝脏脂蛋白合成增加。大部分患者有低密度脂蛋白和胆固醇的增加，而极低密度脂蛋白和甘油三酯在病情极重的患者有上升的趋势。尽管尚未明确证

明，高脂血症可能会加速动脉粥样硬化和肾病的进展。

高凝状态在起源和病因上可能是多因素的，至少部分由于尿抗凝血酶Ⅲ的丢失、蛋白C和蛋白S水平和/或活性的改变、肝脏合成增加造成的高纤维蛋白原血症、纤溶酶下降及血小板聚集增加引起。作为这些改变的结果，患者可出现自发性外周动脉或静脉血栓形成、肾静脉血栓形成及肺栓塞。急性肾静脉血栓形成的临床表现包括突发腰或腹痛、肉眼血尿、左侧精索静脉曲张(左侧睾丸静脉引流至肾静脉)、蛋白尿增加及急性GFR下降。慢性肾静脉血栓形成常为无症状性的。膜性肾病、膜增殖性肾炎和淀粉样变引起的肾病综合征患者肾静脉血栓形成很常见(发生率高至40%)。

肾病综合征的其他代谢性合并症包括蛋白营养不良和由于转铁蛋白丢失造成的铁抵抗性小细胞低色素性贫血。由于尿维生素D3结合蛋白排泄增多造成维生素D缺乏而引起低钙血症和继发性甲旁亢，然而，甲状腺素结合球蛋白的丢失可造成甲状腺素水平低下。对感染的易感性增加可能由于尿中丢失和代谢增加而引起的低水平IgG。另外，患者可能有对治疗药物不可预测的药代动力学改变，因为这些药物通常都与血浆蛋白结合。

病因学和鉴别诊断

尿蛋白 > 150mg/24h即为异常，可由多种机制引起。肾小球性蛋白尿来源于从受损肾小球滤过屏障渗漏的血浆蛋白；肾小管性蛋白尿乃由于小管对于通常可滤过肾小球并被肾小管重吸收和代谢的小分子量血浆蛋白重吸收功能丧失；溢出性蛋白尿是由于循环中过多而滤过的蛋白，常为免疫球蛋白轻链。小管性蛋白尿不会超过2g/24h，因此，从概念上讲，不会引起肾病综合征。溢出性蛋白尿发生在那些有临床和实验室证据的多发性骨髓瘤或其他淋巴细胞增生性恶性变的患者中，当用一般的检测方法(对白蛋白敏感，而不能检测出轻链)和磺基水杨酸法(二者均可检出)检测结果相矛盾时应高度怀疑。

肾病综合征可出现于任何损伤阴离子电荷屏障或GBM结构及足突和其裂孔的疾病中。以下六种疾病占成人肾病综合征病例的90%以上：微小病变(MCD)、局灶节段性肾小球肾炎(FSGS)、膜性肾病、MPGN、糖尿病肾病和淀粉样变。作为系统性疾病的表现，糖尿病肾病和淀粉样变在第275章中讨论。对于成人肾病综合征患者，肾活检对于明确诊断、指导治疗和了解预后是很有价值的检查方法。大部分的儿童肾病综合征为MCD，可采取糖皮质激素的经验治疗，不必行肾活检。

微小病变病 微小病变病占儿童和小于16岁年轻人肾病综合征的80%，占成人的20%(表274-1)。发病年龄的高峰在6到8岁。患者典型表现为肾病综合征和良性尿沉渣。镜下血尿发生率在20%～30%。高血压和肾功能不全少见。

MCD[亦称为肾小球无病变性(光镜下)疾病、脂性肾病或足突病]这样命名是因为肾小球大小和结构在光镜下是正常的。典型的免疫荧光IgG和C3阴性。可能可见轻度系膜区细胞数目增多及C3和IgM沉积。有时候，系膜增生与IgA肾病相同，可能与少量IgA在系膜区沉积有关，然而，这种情况的自然病史和治疗反应与典型的MCD相同。电镜下为弥漫性脏层上皮细胞足突融合(图274-3)。这种形态学发现即为以前文献中提到的足突融合。

表274-1 微小病变病(无病变性肾病，脂性肾病)的常见病因

特发性(主要)
与全身性疾病或药物有关
NSAIDs、利福平、干扰素α等诱发的间质性肾炎
何杰金病和其他淋巴细胞增殖性恶性病变
HIV感染

注：NSAIDs：非甾体类消炎药

MCD的病因不清，绝大部分病例为特发性(表274-1)。MCD有时发生于上呼吸道感染后、免疫性及过敏性打击后。有遗传性过敏症和MCD的患者HLA-B12阳性率高，提示存在遗传学基础。常与间质性肾炎有关的MCD是非甾体类消炎药(NSAIDs)、利福平和干扰素-α的一个少见副作用。偶与淋巴系统增殖性恶性病变(如何杰金淋巴瘤)相关，且在麻疹等病毒感染时MCD有转好的趋势及特发型对免疫抑制药物(见下文)反应好等提示了其发病的免疫学机制。在儿童，尿蛋白主要含白蛋白及微量高分子量球蛋白和α_2巨球蛋白。这种选择性蛋白尿及结合足突融合提示其足突的损伤和肾小球蛋白滤过屏障阴离子的减少。在成人，蛋白尿常为非选择性，提示更广泛的膜滤过能力的损伤。

治疗 MCD对类固醇激素非常敏感，预后很好。自愈率在儿童占30%～40%，成人更低。近90%儿童及50%成人在8周大剂量口服糖皮质激素后开始缓解。强的松的一般用量为：儿童按60mg/m^2体表面积用约4周，此后再按40mg/m^2体表面积隔天继续服用4周；成人按1～1.5mg每公斤体重每天用药4周，继续以1mg

续表

类型和原因	发生率(%)	特殊诱因比率(%)[1]	男女比例	病因	诊断	治疗
特发性结石		20	2:1	不明	无上述表现	口服磷酸盐、饮水
尿酸结石	5~8					
痛风		50	3:1 到 4:1	遗传	临床表现	补碱，别嘌呤醇
特发性		50	1:1	遗传(?)	尿酸结石，无痛风	若尿酸 > 1000mg/24d 则口服补碱、别嘌呤醇
脱水		?	1:1	肠道疾病，习惯	既往史，体液从肠道丢失	补液、补碱，纠正可逆因素
Lesch-Nyhan 综合征		少见	只见于男性	遗传	次黄嘌呤磷酸转移酶缺乏	别嘌呤醇
恶性肿瘤		少见	1:1	肿瘤	临床作出诊断	别嘌呤醇
胱氨酸结石	1		1:1	遗传	结石类型；胱氨酸分泌增加	大量补液、补碱，必要时用青霉胺
鸟粪石结石	10~15		2:10	感染	结石类型	抗微生物药物，必要时慎选手术

[1] 形成特殊结石所占比例，特殊类型结石的原因

[2] 尿钙 > 300mg/24h（男性），> 250mg/24h（女性），或 > 4mg/kg/24h（不分性别）。甲亢、Cushing 综合征、结节病、恶性肿瘤、制动术、维生素 D 缺乏、快速进展性骨病和 Paget 综合征均可引起高尿钙，应与特发性高尿钙症鉴别。

结石的临床表现

生长在肾乳头和集合系统的结石不会产生临床症状。常是由于其他原因行影像学检查时发现了无症状性肾结石。结石与良性、恶性肿瘤、肾囊肿、泌尿生殖系统结核病一起均为孤立性血尿的常见原因。但经常有结石破碎，进入输尿管或嵌顿在输尿管肾盂结合处，此时会有疼痛和痉挛。

结石的排泄 结石能自行穿过输尿管而不产生任何症状，但也可能会有疼痛和出血。疼痛是渐渐出现的，常见于侧腹部，但在 20~60 分钟内程度增强，有时需要止痛药来控制症状。疼痛可局限在侧腹部，也可向下、向前扩散至痛侧的耻骨上区、睾丸或会阴部。疼痛转移到下部说明结石已通过了输尿管的下三分之一，但若没有转移性疼痛，则不能预测结石的部位。结石若位于输尿管的膀胱壁内段会引起尿频、尿急和排尿困难，此时易与泌尿系感染混淆。大多数直径小于 0.5cm 的结石能自行通过输尿管。

静脉肾盂造影是诊断急性肾绞痛的标准方法；但 CT 平扫也作为一项诊断方法。CT 的好处之一是能发现 X 线不能穿过的结石，而且行 CT 不必注射造影剂。

其他症状 鹿角状钙结石、鸟粪石结石、胱氨酸结石、尿酸结石常常过大，而不易通过输尿管。它们渐渐充满肾盂，也能延伸通过肾漏斗到达肾盏。

肾钙质沉着 钙结石在肾乳头形成。大多能破碎，引发绞痛，但能停留在原处，因此行 X 线检查时能发现多个肾乳头钙化。这种情况叫做“肾钙质沉着”。肾乳头钙质沉着常见于遗传性远端肾小管性酸中毒和其他类型严重的高钾血症。在肾髓质海绵病（见第 276 章）时，双侧的远端集合管均可发生钙化。

泥浆状结石 若尿中含有足量的尿酸或胱氨酸，可造成输尿管的突然阻塞。而草酸钙结晶不会出现上述情况，因为即使患严重的高草酸尿症，每日经尿液排出的草酸也不足 100mg。高尿酸尿症者每日排出 1000mg 尿酸，胱氨酸尿症者每日排出 400~800mg 胱氨酸。磷酸钙结晶会造成乳糜尿，但不会阻塞输尿管。

感染 虽然泌尿系感染不是导致结石病的直接原因，但结石病可见于泌尿系操作和手术后，而它们又是揭示疾病常行的诊治方法。因此，结石和泌尿系感染能互相影响，使病情加重，并影响疗效。肾脏已有感染灶，又因结石造成尿液阻塞，可致脓毒血症并加重肾组织的损害。因为此时由于尿液排出通路受阻，使得感染处成为一个闭塞或部分闭塞的空间，易于形成局部化脓灶。结石间可有细菌滋生，造成反复的泌尿系感染。另一方面，导致感染的细菌含有尿素酶，可引发尿路的粪石。

活动性结石病 活动性结石病是指有新的结石形成或已有的结石变大。因此需要作肾脏的影像学检查，

以发现新的结石，确定结石是新有的而不是以前存在的。

结石的发病机理

结石常是由于平衡被打破而引起。肾脏必需重吸收水分，但也必须排泄一些溶解性较低的物质。在适应饮食、气候、活动时，必须使这两种截然相反的需求保持平衡。但实际上尿中含有还有一些物质，它能妨碍钙盐及其他将钙与可溶性复合物相连的物质晶体化。这种保护机制对机体是不利的。由于经肾排泄的物质过多，和/或对水的重吸收已达极限，尿液含有不可溶物质，使其成过饱和状态。这样会有晶体形成，变大，聚集形成结石。

在草酸钙溶解平衡过程中，钙离子和草酸根化学反应的产物被称作平衡溶解产物。如果去掉已形成的结晶物，并且在溶液中加入钙离子或草酸根，就会增加活性产物，但溶液可依旧清澈，不会形成新的结晶。这种溶液是亚稳定过饱和液。若加入草酸钙晶体，它就会变大，最终活性产物达到一个阈值，能自发地形成固态物质。此阈值被称作亚稳性限度(limit of metastability)。尿路中的结石要长大需要尿液，平均的尿液量应高于平衡溶解产物。在结石的形成过程中常有过多的过饱和尿液。尿液中的钙、草酸、磷酸相互间或与其他物质如柠檬酸一起形成了多种稳定可溶的化合物。结果，它们自由离子的活性低于其化学反应的浓度，而且仅能由间接的方法检测。减少配基(ligand)如柠檬酸的量，而不改变尿中总的钙含量能增加离子的活性。脱水或钙、草酸、磷酸、胱氨酸、尿酸过多分泌，均能使尿液变得过饱和。尿液的 pH 值也很重要，因为磷酸和尿酸均为弱酸，在尿液 pH 值的生理范围内为游离状态。碱性尿液含有更多的负二价的磷酸根，更有利于透磷钙石和磷灰石的聚集。尿液 pH 值低于 5.5 时，主要含尿酸晶体(pH 为 5.47)，而磷酸晶体含量很少。另一方面，草酸钙的溶解度不受尿液 pH 值变化的影响。测量 24 小时尿的过饱和量也许会减少仓促作诊断的可能性。暂时脱水，尿液 pH 值变化，餐后分泌过多，能比常态下有更大的成石可能。

晶核的形成 单一成分晶核 若尿液中草酸钙达到过饱和，这两种离子在集合管中聚集。许多小的聚集体最终都分散开了，因为它们内部的聚集力太弱了，不能抵消离子自由运动的倾向。100 个离子形成的聚集体能够保持稳定，因为内部的吸引力能与表面的引力保持平衡。这种聚集体一旦能稳定存在，晶核就会在过饱和的尿液中形成，同时肾脏还应分泌这些物质，以维持这种过饱和状态。弱尿液中能经常形成稳定的晶核，使其能永久形成固态物质，此时就到了成石的关键时刻。

多成分的晶核 如果过饱和的尿液中已有与草酸钙结构相近的晶核，尿液中游离状态的钙离子、草酸根就会像草酸钙一样沉积在晶核表面。此种由外来晶核引发的聚集成为多成分晶核。细胞碎片、肾乳头上的钙化灶，还有尿中的晶体，均可作为晶核，形成草酸钙结石。此时尿中草酸钙的含量并未达到形成单一成分晶核所需的量。

阻止晶体形成的因素 稳定存在的晶核需要变大，聚集成为能产生临床表现的结石。尿的蛋白质能阻止晶体的形成，阻止草酸钙、磷酸钙的聚集，但不能影响尿酸、胱氨酸和鸟粪石的聚集。无机焦磷酸盐能有效地抑制聚集，但对磷酸钙的效果要比对草酸钙强。柠檬酸抑制晶体的发展和形成，主要是因为柠檬酸能与过饱和尿液中的钙形成化合物。尿液中的其他成分如糖蛋白能抑制草酸钙结石形成过程中的三个步骤。随着结石的慢慢发展，亚稳定浓度的上限不断增高，因为离子聚集成结石的关键步骤被抑制。由于存在这些抑制物，尿中晶体的形成过程要比在单纯的盐溶液中慢，而且亚稳定浓度上限还在不断升高。

肾结石的诊断和治疗

多数肾结石病患者的成石原因是可以逆转的。通过血、尿的化验检查能发现原发的诱因。若成人患有反复形成的肾结石和儿童患单个结石，均应详查。针对门诊病人实用的检查有：收集 2～3 次 24 小时尿，每次均抽取相应的血标本；化验血和尿中的钙、尿酸、电解质、肌酐、尿 pH 值、尿量、草酸、柠檬酸。结石病发生的危险性随着饮食、活动、环境而变化，所以收集的尿标本中至少应有一次为病人周末在家里时留的尿，而另一次是在工作一天后留的尿。如果有条件，应预测一下结石的组分，因为治疗取决于结石的类型(见表 279-1)。无论原发病是什么，都应建议每个肾结石病患者避免处于脱水状态，应保证摄入有足够的水，这样每日至少有 2 升尿。由于治疗时机已被延误，必须在评估肾结石的活动性和严重性之后方能选择用药，同时应注意用药以防止出现新的结石。

治疗

对于肾脏和尿道已存在的结石，应采取内科和外科综合疗法。结石所在的位置、阻塞的范围、受影响和未受影响的肾组织的功能、是否有泌尿系感染、结石通过的情况、手术和麻醉的风险，根据这些情况决定特殊的治疗方法。一般来讲，严重的阻塞、感染、难以治疗的疼痛、严重的出血均为手术取出结石的指征。

过去，通过手术或在膀胱镜指引下经膀胱逆行将一有弹性的网放入尿道，以取出结石。现在有三个可供选择的方法。体外碎石术是指用超声波作用于肾脏、肾盂、输尿管的结石，通过一个模拟的反光镜将肾脏结石定在中心位置。高伏电荷产生强力、集中的冲击波。冲击波经过水做的介质作用于患者。也可以将患者置于水槽中，或将患者和超声波发生装置间放置一水垫。经过此作用后，多数结石在超声波的作用下经由输尿管排到膀胱。经皮超声碎石术需要经由一个侧腹部的切口，将一硬质膀胱镜样的器械放入肾盂中。结石能被一小型的超声饱和电抗器打碎，碎片能被直接取出。最后一种方法是经输尿管镜的激光碎石术。这些取石方法在很大程度上已代替了肾盂切开取石术和输尿管切开取石术。

钙结石

特发性高钙血症 （见第341章）这种疾病有遗传倾向，诊断该病并不困难（见表279-1）。一些病人患有原发性肠道钙高吸收，导致暂时的餐后高钙血症，这样抑制了甲状旁腺素的分泌。同时缺乏肾小管重吸收钙的刺激因子，这样加重了钙的滤过负荷。一些病人，肾小管丧失重吸收钙的功能，由于钙从尿中大量丢失，引起继发性甲状旁腺功能亢进。肾脏合成的1,25-二羟维生素 D_3 增加，促进肠道对钙的重吸收。过去，这种“重吸收”与“肾”相分离的高钙血症被用于诊断。然而，这些也许不是区别的要点，但它是疾病整体的集中表现。维生素D过多或维生素D受体过多均可导致维生素D活性增高，这也许是许多病人高钙血症的原因。高钙血症能增加尿中的草酸钙和磷酸钙，因而能增加尿的饱和度，继而引发结石。

治疗　噻嗪类利尿剂能降低特发性高钙血症者尿钙，能有效抑制结石的形成。三项历时3年的随机试验显示：噻嗪类利尿剂组结石形成要比安慰剂组低50%。药物的作用是减少细胞外液的量，大量使用NaCl能降低该药的疗效。必须注意噻嗪类利尿剂所致的低钙血症，因为低钙血症能减少尿中柠檬酸的量，从而增加尿中钙离子的含量。

高尿酸尿症　约有20%的草酸钙结石者有高尿酸尿症，主要因为从肉、鱼、家禽中摄入过多嘌呤。结石形成的原因可能是从尿酸盐中析出草酸钙。低嘌呤饮食对此类病人有好处，但多数病人难以做到。治疗的另一方法是服用别嘌呤醇，该药在随机对照试验中显示有效。一般100mg 2次/日的药量足够。

原发性甲状旁腺功能亢进（见表341）　凭借不能用其他原因解释的高钙血症，伴有血甲状旁腺素不相称的升高，可诊断此病。高钙血症能增加尿中磷酸钙和/或草酸钙的饱和度（表279-1）。应提高诊断水平，在肾损害、骨损害出现前行甲状旁腺切除术。

远端肾小管性酸中毒（见第276章）　此病可能是由于远端肾单位功能缺陷，不能在血和尿中建立正常的pH梯度，导致高氯性酸中毒。在系统酸中毒时，尿的最低pH值大于5.5提示本病。如果仅有轻度的代谢异常，诊断此病尚有困难，可按体重口服氯化铵1.9mmol/kg，但尿pH值不低于5.5。高钙血症、碱性尿和尿中柠檬酸降低能使磷酸钙过饱和。常会发生磷酸钙结石、肾钙化，也可有骨软化症、佝偻病。肾损害常见，肾小球滤过率逐渐降低。使用碱制剂能逆转高钙血症，抑制结石形成。碳酸钙常用方法是：按体重0.5～2.0mmol/kg/d，分4～6次服用。另外可用相同剂量的柠檬酸钾，每天3～4次。在不完全性肾小管性酸中毒时，缺乏系统性酸中毒的症状，但在外加酸负荷如氯化铵后尿pH值不会低于5.5。不完全性肾小管性酸中毒可见于某些由于特发性高钙血症而有泌尿系结石者。此时肾小管性酸中毒在结石发生方面的作用并不清楚。而噻嗪类利尿剂有治疗作用。一些不完全性肾小管性酸中毒的患者由于尿中柠檬酸含量低，尿液呈碱性，而形成磷酸钙结石，若发展为完全性肾小管性酸中毒时最好用碱剂治疗。

高草酸尿症　过多地吸收饮食中的草酸导致草酸尿，肠源性草酸尿症。此病为脂肪吸收障碍（第286章）的并发症。脂肪吸收障碍可见于多种情况，包括：细菌过度增殖综合征，胰腺、胆道的慢性疾病，在治疗肥胖症时做空肠回肠旁路术（jejunoileal bypass），或由于炎性肠病行回肠切除术。由于脂肪吸收障碍，肠腔中的钙与脂肪酸结合，而未与草酸结合，草酸以游离的形式被肠道吸收。肠道中未被吸收的脂肪酸和胆盐运

至结肠，会损伤肠粘膜，促进草酸的吸收。对于肠道功能正常的人，进食富含草酸的食物是导致尿草酸轻度增高的常见原因，但很少会达到肠源性高草酸尿症病人尿的草酸浓度。遗传性高草酸尿症很少会引起严重的高草酸尿症，患者常表现为儿童期反复发生的草酸钙结石。Ⅰ型遗传性高草酸尿症是一种丙胺酸过氧化氢酶(二羟乙酸氨基转移酶)缺陷的常染色体隐性遗传病。Ⅱ型是D-甘油脱氢酶缺陷。用乙酰乙二醇和甲氧氟烷麻醉，均能引起草酸过度分泌和高草酸尿症。无论何种原因引起的高草酸尿症均能导致小管间质性肾病(第277章)和肾结石病。

治疗　对于继发于肠道草酸过度吸收的高草酸尿症，可口服草酸结合树脂——消胆胺8～16g/d，纠正脂肪吸收不良，并采用低脂低草酸饮食。另一种方法是进食同时补充钙剂，能与肠道中的草酸结合，沉淀。治疗遗传性高草酸尿症包括大量饮水，中和量的磷酸，维生素B_6(25～200mg/d)。服用柠檬酸也用一定益处。虽然经过综合治疗，也会出现反复发作肾结石所致的不可逆性肾损害。部分肝移植以纠正酶的缺陷，联合单侧肾移植在遗传性高草酸尿症的治疗中已获成功。

高柠檬酸尿症　尿中的柠檬酸与钙结合形成可溶性化合物，有效地减少游离钙，能抑制钙结石形成。结石病患者中有15%～60%的人有高柠檬酸尿症，可为单一异常，或伴有其他的代谢异常。高柠檬酸尿症可继发于其他系统性疾病，如肾小管性酸中毒、慢性腹泻或低钾血症。它也可以为一种原发性疾病，称作特发性高柠檬酸尿症。

治疗　治疗是用碱剂，因其能增加尿柠檬酸的排泄。通常是用碳酸氢盐或柠檬酸盐。钾盐优于钠盐，能增加尿钙的排泄，增强疗效。最近一项随机的有安慰剂组作对照的试验表明，患特发性高柠檬酸尿症时用柠檬酸钾治疗有效。

特发性钙结石病　一些病人经过全面的代谢系统检查也没有发现有与结石形成有关的代谢方面的疾病。最好的治疗方法也许是大量饮水，使白天和夜晚的尿比重均固定或低于1.005。口服磷酸盐，每日磷的摄入量在2克，能降低尿钙，增加尿中焦磷酸盐的含量，能减少结石的复发。正磷酸盐最初会引发轻度的恶心、腹泻，但继续服药能增加对该药的耐受性。噻嗪类利尿能减少尿钙的排出，别嘌呤醇能减少尿酸的排泄，因此对该病有治疗作用。

尿酸结石　由于尿中有非游离状态的尿酸，其在第9号氮处质子化，使尿处于过饱和状态，从而形成尿酸结石。痛风、特发性尿酸结石和脱水者，其平均pH值低于5.4，常在5.0以下。非游离状态的尿酸占多数，其溶解度只有100mg/L。若高于此浓度，会处于过饱和状态，即会产生结晶，形成结石。若出现高尿酸尿症，尿的过饱和浓度值会升高，但由于尿的pH值低，此时即使每日排出的尿酸量正常，也使尿液处于过饱和状态。骨髓增生综合征、恶性肿瘤化疗、Lesch-Nyhan综合征均能产生大量的尿酸，引发高尿酸尿症，此时即使尿pH值正常也会产生结石和尿酸砂石。若尿酸晶体阻塞肾脏的集合管，会导致急性肾功能衰竭。

治疗　治疗有两个目的：提高尿pH值；降低尿酸的过多分泌，使其低于1g/d。补充碱剂，1～3mmol/kg/d，按体重算出总量，分3～4次给予，一次是在临睡时给予。碱性药物的剂型很重要。当尿液的pH值升高时，柠檬酸钾能降低钙盐结晶的危险性，而柠檬酸钠或碳酸氢钠却能增加此危险。如果过夜尿的pH值低于5.5，晚间碱剂的量应增加或在临睡前应加用乙酰唑胺250mg。既有高尿酸尿症又有尿酸结石的患者应采用低嘌呤饮食。虽已大量饮水，用碱剂，采用低嘌呤饮食，但仍有磷酸钙结石反复形成者，应常规加用别嘌呤醇。如果同时存在高尿钙，应予以特殊治疗，因为单用碱剂就能诱使磷酸钙结石形成。

胱氨酸尿和胱氨酸结石

(见第352章)在此病中近端肾小管和空肠对含有两个碱基的氨基酸——胱氨酸、赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸吸收障碍，这些未吸收的氨基酸从尿中丢失。仅有不溶性的胱氨酸会形成结石，引起临床症状。

发病机制　由于肾小管刷状缘和肠上皮细胞对氨基酸的转运障碍，形成了胱氨酸尿。看起来胱氨酸、赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸通过同一肾脏排泄通路。因为输入赖氨酸能减少肾小管对其他三种氨基酸的吸收。然而，胱氨酸还有其独立的转运机制。因为胱氨酸尿可独立于二碱基氨基酸尿存在。纯合子性的胱氨酸尿患者其肠道的缺陷不尽相同，有氨基酸尿的杂合子的携带者，其缺陷的程度在家族间也不同。第352章列出了三种遗传类型。在Ⅰ型胱氨酸尿症的患者中，发现了编码碱性氨基酸的转运体，定位于2号染色体的SLC3A1基因异常。连锁分析发现Ⅲ型胱氨酸尿症的基因位于第19号染色体上。

诊断　胱氨酸结石仅见于有胱氨酸尿症的患者，但有10%胱氨酸尿症的患者其结石中不含有胱氨酸；因此为了诊断需要，均应分析每个结石的组分。许多

纯合型胱氨酸尿患者，晨起第一次尿沉渣中典型地常含有扁平的、六角形的、盘状的胱氨酸结晶。尿硝普钠试验也能发现胱氨酸尿症。此试验的阳性标准是每克肌酐对应 75～125mg 尿胱氨酸，此浓度比患胱氨酸尿症的病人的浓度低，但比正常人的要高。因此试验敏感度高，在许多无症状的杂合型胱氨酸尿症的患者中，此试验也为阳性。硝普钠试验阳性或在尿沉渣中发现胱氨酸时，应测量每日的胱氨酸排泄量。正常成人胱氨酸排泄量为 40～60mg 每克肌酐。杂合子常低于 300mg/g，纯合子常高于 250mg/g。

治疗 大量饮水，在夜间也应保证有足够的水摄入。每日尿量应超过 3 升。用碱剂增加尿的 pH 值，使其大于 7.5。低盐饮食(100mmol/d)能使胱氨酸的排泄量减少 40%。像青霉胺、巯丙酰甘氨酸这些药物，其副作用常常发生，可形成可溶性的二硫胱氨酸-药物复合物。只有在补充液体、限制盐的摄入、补充碱剂后仍无效时，才考虑使用这些药物。卡托普利含有一个自由的巯基，能与胱氨酸结合，给一些病人使用后，获得一些疗效。以证明低蛋氨酸饮食在临床上无治疗效果，但病人应避免进食大量的蛋白质。

鸟粪石结石

泌尿系感染，尤其是变形杆菌感染能造成鸟粪石结石。变形杆菌含有尿素酶，能将尿素降解为 NH_3 和 CO_2。NH_3 变为 NH_4^+，将尿液的 pH 值提高到 8 或 9。CO_2 水化为 H_2CO_3，再分解成 CO_3^{2-}，它能与钙化合成为 $CaCO_3$ 沉淀。NH_4^+ 与 Mg^{2+}、PO_4^{3-} 化合成为 $MgNH_4PO_4$(鸟粪石)。结果碳酸钙与鸟粪石混合，形成结石。如果没有泌尿系感染也不会出现鸟粪石，因为尿中作为对生理刺激应对的 NH_4^+，其浓度很低。以下因素会造成慢性变形杆菌感染：受损的尿路；泌尿系器械操作或手术；尤其长期抗生素治疗，因其有利于变形杆菌在尿路中大量繁殖。

治疗 若病人能耐受操作，可选用下述的尿道灭菌法以完全去除结石。外科切开有利于缩小结石，且在发生阻塞时能改善肾功能，但手术后仍有 25% 的病人会有结石复发。用能溶解鸟粪石的溶肾石酸素冲洗肾盂、肾盏，能减少术后结石复发。像碎石术、经皮肾石切除术这些新方法单独使用或合用，已在很大程度上取代了外科手术。据报道，这些疗法的结石清除率已达 50%～90%。抗微生物药物最好用于急性感染。它还能保证外科手术后尿液无菌，以期减少结石复发，最大程度地抑制结石形成。根据尿培养和手术取出的结石成分培养的结果选用抗生素。乌洛托品扁桃酸盐能降低尿 pH 值，使甲醛处于游离状态。当出现结石时，其能起到慢性抑制炎症的作用。不适合做手术的病人可用尿素酶抑制剂醋羟胺酸来治疗。虽然醋羟胺酸有治疗作用，但其也有许多副作用，如：头痛、颤抖、血栓性静脉炎，从而限制了它的应用。长期口服 NH_4Cl 能降低尿液的 pH 值，抑制结石形成，但也会增高尿钙浓度，促进草酸钙结石的形成。

参考文献

BORGHI L et al: Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: A 5 year randomized prospective study. J Urol 155:839, 1996

BRUNO M, MARANGELLA M: Cystinuria: Recent advances in pathophysiology and genetics. Contrib Nephrol 122:173, 1997

COE FL, PARKS JH: New insights into the pathophysiology of and treatment of nephrolithiasis: New research venues. J Bone Miner Res 12:522, 1997

CONSENSUS CONFERENCE: Prevention and treatment of kidney stones. JAMA 260:977, 1988

CURHAN GC et al: Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk of kidney stones in women. Ann Intern Med 126:497, 1997

HEILBERG IP: Update on dietary recommendations and medical treatment of renal stone disease. Nephrol Dial Transplant 15:117, 2000

KRAMER G et al: Role of bacteria in the development of kidney stones. Curr Opin Urol 10:35, 2000

RODMAN JS: Struvite stones. Nephron 81(Suppl 1):50, 1999

SEGURA JW et al: Ureteral Stones Clinical Guidelines Panel summary report on the management of ureteral calculi. J Urol 158:1915, 1997

280 于仲元 赵慧萍 苏 华 译

泌尿系感染和肾盂肾炎

定义

急性泌尿系感染根据解剖位置被分为两大类：下尿路感染(尿道炎和膀胱炎)；上尿路感染(急性肾盂肾炎，前列腺炎，肾内和肾周脓肿)。上述感染可单独发生，也可伴发、可无任何临床表现，也可表现为下述症状。尿道和膀胱感染常被视为表面感染(粘膜的感染)，而前列腺、肾盂、肾脏的化脓性感染常是肾组织受侵。

从微生物学角度看，当在尿中、尿道、膀胱、肾脏或前列腺中发现病原微生物时，就可视作有尿路感染(UTI)。在大多数情况下，从“清洁取出”的尿标本——中段尿中检测到 105 个细菌/ml 提示有感染。然而，有些真正的菌落计数在 102～104 个/ml 的患者缺乏明显的细菌尿。而在有症状的病人，尿中少量的细菌

(102～104 个/ml)就表明有严重的感染。由耻骨上膀胱穿刺、"进-出"双向尿管、留置尿管中获得的尿液标本，一般菌落计数为 102～104 个/ml 就表明有感染。相反，偶有中段尿菌落计数大于 105 个/ml，多为尿液标本被污染，尤其在同一尿液标本中发现有多种细菌。

抗生素治疗后再次发生的泌尿系感染可因原发感染菌株持续存在(可由细菌种类、革兰氏染色、血清型、分子型检查进行鉴别)，或是新菌株感染。在停用抗生素治疗 2 周内发生明显的"同种细菌"再次感染，是由于肾脏或前列腺的感染未愈(称作复燃)，或是阴道或肠道寄生菌导致膀胱的再次急性感染。

排尿困难、尿急、尿频不伴有明显的细菌尿被称为"急性尿道综合征"。此概念虽被广泛使用，但缺乏解剖正确性，因为许多有此症状者其实是膀胱感染。而且，由于许多病人能说出此病的诱因，"综合征"这一说法常指病因不清的疾病，用在这里并不合适。

慢性肾盂肾炎是指肾脏细菌感染所致的慢性肾间质病变(第 277 章)。许多非感染性病变也会引起肾间质病变，但那是不同于慢性肾盂肾炎的病变。

急性尿路感染：尿道炎、膀胱炎、肾盂肾炎

流行病学 从流行病学上看，UTI 分为尿管相关性的(或称医源性的)感染和非尿管相关性(或称社区获得性)感染。这两种类型可有或无临床表现。急性社区获得性感染极常见，美国每年有超过七百万人发病。女学生发病率为 1%～3%，由于成年后有性生活，发病率明显增加。急性有症状的感染最主要见于年轻女性；一项前瞻性研究表明，这一年龄组每个患者的年发病率为 0.5～0.7。发展为无症状细菌尿的机会与有症状感染的机会对等。此病很少见于 50 岁以下的男性，但常见于 20～50 岁的女性。无症状细菌尿在老年男、女性中更多见，某些研究示其比率达到 40%～50%。

病原学 许多不同的微生物能感染泌尿系统，但目前最常见的致病菌是革兰氏阴性杆菌。在无尿管、无尿道畸形、无结石的患者有 80%的急性感染是由埃希大肠杆菌造成的。其他革兰氏阴性杆菌，尤其变形杆菌、克雷白杆菌、偶有肠杆菌引起一些单纯性感染。这些病原体和沙雷菌属、假单胞菌属，在复发性感染和有泌尿系操作、结石、阻塞患者感染中起越来越重要的作用。它们在医源性感染、尿管相关性感染(见下)中起重要作用。变形杆菌其特点是产生尿素酶，克雷白杆菌能产生细胞外粘液和多糖，使得易于形成泌尿系结石，也容易与结石患者区别。

革兰氏阳性球菌较少引起 UTI。然而，葡萄球菌属的腐生菌——抗新生霉素的凝固酶阴性的葡萄球菌，引发约 10%～15%的年轻女性患有症状的急性 UTI 肠球菌偶尔引起女性的急性单纯性膀胱炎。肾结石或既往有泌尿系操作或手术的患者较易受肠杆菌和金黄色葡萄球菌的感染。若从尿中分离出了金黄色葡萄球菌应怀疑是否有肾脏的感染。

约 1/3 有排尿困难、尿频的女性其中段尿培养或者细菌数少，或者完全没有细菌生长，但既往被诊断为尿道综合征。其中约 3/4 的女性有脓尿，而 1/4 的无脓尿且少有感染的客观证据。这些妇女中的大多数人，其中段尿标本中有低量(102～104 个/ml)的典型尿道病原菌，如：埃希大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、克雷白杆菌或变形杆菌。这些细菌常是引起感染的病原菌，因为从耻骨上穿刺取出的尿液中能分离出这些细菌，它们与脓尿有关，用适当的抗生素治疗有效 另外一些有急性尿道综合征、脓尿，但尿中无细菌(甚至经耻骨上穿刺取尿液检查)的女性，性传播性沙眼衣原体、淋球菌、单纯病毒是重要的病原体。这些病原体多见于有新的性伴侣，且性生活活跃的女性。

导致 UTI 的非细菌性病原体，其概念仍然界定不清。有急性排尿困难、尿频的患者其尿液中常能分离出解脲脲原体，但许多无尿道症状的人的标本中也能分离出该物质。脲原体属能解释部分尿道炎和膀胱炎。从急性前列腺炎和急性肾盂肾炎患者的前列腺和肾组织中，分别分离出解脲脲原体和人支原体，它们也许是这些感染性疾病的病原体。腺病毒引起儿童和年轻人的急性出血性膀胱炎，常为流行性发作。然而从尿中也能分离出其他病毒(如：巨细胞病毒)，但认为它们不是 UTI 的病原体。留置尿管者或糖尿病患者常有白色念珠菌和其他真菌增殖，有时会发展成为侵入性感染(见第 205 章)。泌尿生殖道的分枝杆菌感染将在第 169 章中讨论。

发病机制和感染来源 尿道应被视作一个独立解剖单位。它由尿道和肾脏这一连续的管道组成。大多数的 UTI，细菌经由尿道到达膀胱。细菌可沿膀胱向上感染，这是大多数肾实质感染的主要途径。

阴道口和远端尿道正常情况下有类白喉、链球菌、乳酸杆菌和葡萄球菌生长，但没有引起 UTI 的革兰氏阴性肠杆菌。女性易患膀胱炎，而革兰氏阴性肠杆菌聚集在肠道口处、尿道周围的皮肤，在细菌尿发生前、发生时远端尿道也有革兰氏阴性肠杆菌。感染尿道周围革兰氏阴性杆菌的易感因素现在还不清楚，但因抗

生素改变了阴道的正常菌群，有其他生殖系统的感染，或用避孕药(尤其用杀精子药物)，似乎起了很大的作用。阴道中缺乏正常寄居的乳酸杆菌，有利于埃希大肠杆菌繁殖，而前者在正常情况下能产生大量的 H_2O_2，尿道周围的细菌可经常、少量地进入膀胱，在某些情况下如性交有利于这些细菌进入尿道。是否接着会发生膀胱感染，取决于菌株的致病性、接触细菌的组织的大小、宿主局部和系统的免疫防卫能力这些因素的相互作用。

正常情况下，膀胱内的细菌很快就被清除掉了，这部分是由于尿液的冲刷和稀释作用，部分由于尿液和膀胱粘膜的抗菌性。大多数人尿液中尿素浓度高、渗透压高，所以正常人膀胱尿液有抑菌、杀菌作用。前列腺分泌物也有抗菌作用。感染发生后，多形核白细胞进入膀胱上皮层和尿液中，在消除细菌尿中起重要的作用。局部产生的抗体所起到的作用尚不清楚。

血源性肾盂肾炎常见于患慢性疾病或接受免疫抑制剂治疗的身体衰弱的病人。原发于骨、皮肤、血液或其他部位的感染灶，造成肾脏转移性葡萄球菌或念珠菌感染时，会出现细菌尿或真菌尿。

发病的影响因素 ***性生活*** 女性的尿道与阴道位置近，长度短(约 4cm)，在阴唇之下，所以尤其易有革兰氏阴性杆菌繁殖。性交能使细菌进入膀胱，造成一过性膀胱炎；这是年轻女性 UTI 重要的发病机制。性交后排尿能减低膀胱炎发生的危险性，也许是因为利于清除性交时进入膀胱的细菌。另外，将杀精子复合物与阴道膜或子宫颈帽联用，或使用带有杀精子层的避孕套均能极大地改变正常阴道口处的菌群，与埃希大肠杆菌在阴道内繁殖有极大的关系，增加了 UTI 发生的危险性。

50 岁以下没有异性或同性肛交史的男性，极少患 UTI，若没有问清既往史，诊断结果往往不可靠。在男性前列腺肥大所致的尿道阻塞是细菌尿的重要易患因素。在男性，同性恋增加了膀胱炎的发生率，可能与肛交有关。感染了 HIV 的男性(和女性)，其 $CD4^+$ T 细胞计数小于 200μg/L，发生细菌尿和有症状 UTI 的危险性增加。最后，认为未作包皮环切增加了新生儿和儿童 UTI 发生的危险性。

妊娠 2%～8%的妊娠妇女会发生 UTI。但在妊娠期，较少发生有症状的上尿路感染。20%～30%的妊娠妇女有细菌尿，之后发展为肾盂肾炎。妊娠期上尿路感染的易患因素有：输尿管弹性下降；输尿管蠕动降低；膀胱段输尿管瓣膜暂时性无功能。分娩时或分娩后在膀胱留置导尿管会增加感染机会。妊娠期 UTI，尤其是上尿路感染会增加低体重儿、早产、新生儿死亡的发生率。

阻塞 任何影响尿液自由流动的因素——肿瘤，狭窄，结石或前列腺肥大——均可导致肾盂积水，增加了 UTI 的发生率。泌尿系阻塞并发感染可导致肾组织急性损害。因此当发生感染时，最重要的是诊断和修复阻塞性损伤。另一方面，当阻塞程度轻微、为非进行性的，或没有并发感染，应慎选外科矫正术。因为对于这种病例，手术带来的感染会对肾造成更大的损害，而轻度的阻塞对肾功能不会造成明显的损害。

神经原性膀胱无能 脊髓损伤、背段脊髓结核、多发性硬化症、糖尿病和其他疾病均能影响神经系统对膀胱的支配作用，可能与 UTI 有关。使用导尿管引流膀胱中的尿液能引起感染，膀胱中尿液潴留能加重感染。手术后局部制动，导致骨质脱钙，产生高尿钙、结石形成、阻塞性肾病是另一加重因素。

膀胱输尿管返流 返流的定义是尿液从膀胱进入输尿管，有时会进入肾盂。膀胱输尿管返流发生在排尿时，或见于膀胱内压力增高时。实际情况下，在行排泄性膀胱输尿管 X 线片时，逆行注入 X 线能或不能穿透的造影剂能观察到此种返流现象。在解剖上，膀胱输尿管结合处的损伤有利于细菌的返流，从而造成上尿路感染。但因为膀胱和输尿管间常有尿液相通，甚至正常的尿路也有这种情况，在感染时可有细菌返流，但现有的影像学技术可能观察不到这种返流。

有尿路解剖缺陷的儿童常有膀胱输尿管返流，发育正常但有尿路感染的儿童也会出现返流。在后者，随着年龄的增长，这种返流会消失。对有返流的 UTI 儿童长期随访发现肾功能损害与明显的返流有关，而与感染无关。

开发适用于儿童的非侵入性检查，并将此作为诊断返流的常规检查项目。儿童最需要有效的检查 同时，有不能解释的肾衰或有肾脏斑痕形成者应行有关返流的检查，因为 UTI 不足以说明这些疾病。另一方面，有反复 UTI，但其肾盂造影示尿路正常的儿童行排泄性尿路造影，仅为确诊经静脉肾盂造影不能发现的返流，这一做法受到质疑。

细菌致病力因素 并不是所有的埃希大肠杆菌对未受损的尿路粘膜均有相同的感染能力。某一菌株当其进入膀胱时，它的致病力明显影响了 UTI 发生的可能性。能致未留置尿管病人患有症状 UTI 的埃希大肠杆菌菌株，都属于 O、K、H 这样少数几种血清型。这些尿

道病原体克隆已积累了一些致病基因，这些致病基因在细菌染色体的“致病力岛”处紧密连锁。细菌对于尿路上皮的粘附能力是感染发生的第一个关键步骤。从埃希大肠杆菌到变形杆菌，它们的菌毛(菌体表面毛发样的蛋白质结构)与上皮细胞表面的受体结合，介导了粘附过程。这种粘附启动了粘膜上皮细胞的一些重要反应，包括：分泌 IL-6、8；导致细菌和上皮细胞凋亡；导致上皮细胞脱落。除了菌毛，尿路致病性埃希大肠杆菌还常产生鞭毛和 aerobactin(一种清除铁的含铁血黄素)，而且对人血清中的杀菌反应有抵抗力。几乎所有引起急性肾盂肾炎和大多数引起急性膀胱炎的埃希大肠杆菌都是尿路病原体。相反，若有尿路结构或功能异常的人，又发生了感染，其致病菌缺乏这种尿路病原体所具有的特性。也就是说，不具备这些特性也能感染受损尿路。

基因因素 越来越多的证据显示宿主的基因因素的影响对 UTI 的易患性。患复发性 UTI 的妇女，其母方患 UTI 的记录要比对照组多。尿路上皮细胞表面细菌粘附受体的数量和类型，至少部分是由基因决定的。许多这些结构是血型抗原的组分，在红细胞和尿路上皮细胞表面均有表达。如 P 菌毛介导埃希大肠杆菌与 P 阳性的红细胞粘附，而几乎所有引起急性单纯性肾盂肾炎的菌株菌有 P 菌毛。相反，P 血清型阴性的人，缺乏这些受体，患肾盂肾炎的可能性就小。研究还表明，血型抗原非分泌型的人患复发性 UTI 的危险性增加。上皮细胞表面由基因决定的糖脂与疾病的易患性有关。

感染的定位 不幸的是，目前可用于鉴别是肾实质感染还是膀胱感染的方法，可信度低，也不便于临床常规使用。发热或 C-反应蛋白升高常与急性肾盂肾炎有关。而膀胱炎很少有上述两种表现，但在肾盂肾炎这两种表现却很常见。

临床表现

膀胱炎 膀胱炎患者常诉有排尿困难、尿频、耻骨上疼痛。尿液常呈明显的云絮状，而且有恶臭，30%的病例有血尿。多数患者的尿中都能发现白细胞和细菌。然而，有些患膀胱炎的女性其尿中细菌仅有 10^2 ~ 10^4 个/ml。这些病人的尿用革兰氏染色法，却找不到细菌。体检仅能发现输尿管处和耻骨上区有触痛。如果有明显的生殖器损伤或阴道排液，尤其尿培养细菌少于 10^5 个/ml，则病原体可能会引起输尿管炎、阴道炎或宫颈炎，这些病原体有：沙眼衣原体、淋球菌、滴虫、真菌，单纯疱疹病毒。包括体温高于 38.3℃、恶心、呕吐这些突出的系统性症状以及肋脊角的触痛，常与肾脏感染相伴。然而，缺乏这些表现并不意味着感染仅局限在膀胱和输尿管。

急性肾盂肾炎 急性肾盂肾炎的症状在数小时或数天内发展很快，包括：发热，寒颤，恶心，呕吐，腹泻。可出现或不出现急性膀胱炎的症状。除了发热、心动过速、全身酸痛，体检还能发现：单侧或双侧肋脊角有明显的深压痛或腹部有深触痛。有些患者以革兰氏阴性菌败血症为主要表现。许多病人有明显的白细胞减低，尿液中的白细胞在革兰氏染色的颗粒中能看到细菌。一些病人尿液中有白细胞管型，这些管型有诊断特异性。在疾病的急性期可有白细胞尿；如果急性期症状已消失，但白细胞尿仍持续存在，就应排除是否有结石、肿瘤、结核。

除了有肾乳头坏死、肿形成、尿路阻塞，急性肾盂肾炎通常在治疗后 48 ~ 72 小时有明显效果，其他症状可经治疗后消失，但细菌尿或排尿困难却能持续存在。对于严重的肾盂肾炎，即使使用适当的抗生素，发热消退仍然很慢，或可持续存在数天。

尿道炎 约 30% 有急性排尿困难、尿频、脓尿的女性患者，其中段尿培养或者无细菌生长，或者为污染菌，没有实际意义。临床上，此类病人不易与膀胱炎区别。此时应注意将下列两种病人区别：有性传播性病原体感染如沙眼衣原体、淋球菌或单纯疱疹病毒；少量的埃希大肠杆菌或葡萄球菌感染尿路或膀胱　若女性患者为渐渐起病，无血尿，无耻骨上压痛，症状持续 7 天以上，应怀疑是否患有滴虫病或淋病。若最近新换了性伴侣，而此性伴侣近来曾患滴虫性或淋菌性尿道炎；体检发现患粘液脓性宫颈炎，这两种情况都增加了患性传播性疾病的可能(见第 132 和 133 章)。大量的血尿，耻骨上压痛，突然起病，病程小于 3 天，既往有 UTI 的病史，均有利于诊断埃希大肠杆菌性 UTI。

尿管相关性 UTI(见第 135 章)　医院内有 10% ~ 15% 留置尿管的病人会出现细菌尿。留置尿管者每天的感染危险是 3% ~ 5%。埃希大肠杆菌、变形杆菌、假单胞杆菌、克雷白杆菌、沙雷菌、葡萄球菌、肠球菌、真菌常会引发感染。许多院内感染的细菌要比社区获得性 UTI 的病原菌有更强的耐药性。下列因素能增加尿管相关性 UTI 的发生危险：女性，严重的基础疾病，尿管与排泄管道不连续，尿管的其他部件不完善，缺乏系统的抗细菌疗法。

当细菌进入膀胱时，就能引起感染。细菌沿下列一、两种途径进入膀胱：尿管腔内途径，细菌通过输

尿管内尿液进入膀胱；输尿管周围途径，细菌沿尿管外的尿液外鞘进入膀胱。院内获得性感染的病原体经下述途径进入患者的尿管或尿液收集系统：医护人员的手，污染的溶液或灌洗液，污染的器具或消毒液，细菌常在尿管与集合管的连接处或尿袋的入口处。在24～72小时内细菌沿管内液体进入膀胱。另外，会阴和尿路周围皮肤会有病人自己的肠道粘液，经由尿管外表面也能进入膀胱。而后一种途径在女性患者尤为常见。研究表明，细菌在尿管表面的粘附、生长能力与尿管相关性UTI的发生有很大关系。细菌在尿管的生物膜上生长，最终会形成由细菌、细菌多糖、宿主尿液蛋白、尿盐组成的鞘。这些鞘可保护病原菌，使其免受抗生素和吞噬细胞的作用。

临床上，多数尿管相关性UTI症状轻微，没有发热，常在去除尿管后就能好转。尿管相关的细菌性上尿路感染的发生率还不清楚。有1%～2%的尿管相关性细菌尿患者为革兰氏阴性菌尿，是尿管导致的UTI中最严重的并发症。反复有报道称尿管系统是院内病人革兰氏阴性菌血症最常见的来源，约占全部病例的30%。

有些病人插管时间小于2周；使用了消毒密闭的集尿系统；在插管时严格注意无菌操作，平素注意尿管的无菌处理；采取措施尽量避免交叉感染，也能避免发生UTI。其他保护措施包括：短期系统应用抗生素；尿道周围局部使用抗生素药膏；使用事先已将尿管和集尿管道连接好的导尿系统；在尿管中充入抗生素，在尿袋中也装入抗生素。上述这些方法均在设立对照组的实验中显示有保护作用，但并未被推荐成常规方法。

尽管有预防措施，大多数插管时间超过2周的病人最终会出现细菌尿。但现在对于无症状细菌尿是否需要治疗，以及治疗的方法和时程尚无明确的结论。若怀疑有细菌感染，那么拔除尿管并在短期内联合使用抗生素，也许是最好的治疗方法，而且细菌尿常能消失。对于患无症状尿管相关细菌尿的老年女性应积极治疗，因为若不治疗，她们大多会发展成为有症状者。若不拔除尿管，仅用抗生素，治疗常常失败，而且会导致耐药性更强的细菌感染。在这种情况下，细菌尿常会被忽略，直到病人出现症状或发展成为出现菌血症的高危患者。在这些情况下，系统使用抗生素或使用尿道膀胱灭菌法可减轻细菌尿的程度，减少发生菌血症的可能性。由于脊髓损伤，小便失禁或其他原因，一些院内或疗养院的病人需要暂时留置膀胱尿管。现还没成功避免感染的方法，这些长期留置尿管的病人最后都出现细菌尿。如果可能的话，由护士或病人间断地插入尿管会减少此类病人发生细菌尿，减少尿管相关性感染。如果出现系统性症状，应采取治疗措施，但对此类无症状性细菌尿者治疗没有明显的好处。

实验室检查

确定尿中细菌的数量和类型是极为重要的诊断措施。在有症状的患者尿中细菌量大(≥105个/ml)。对于无症状患者，在治疗前应连续收集两次尿标本作细菌学检查，且每次标本中的细菌数应≥105个/ml。

膀胱尿液中大量的细菌部分是由于细菌寄居在膀胱的小凹时大量繁殖，此时来自于输尿管或肾盂的尿液中细菌量少于105个/ml，但也说明有感染。同样，耻骨上膀胱穿刺所得的尿液只要有细菌，或从尿管内所获的尿液细菌≥102个/ml也说明有感染。有些情况下，尿液环境不利于细菌生长，即使有细菌感染，细菌计数也相对较低，如：使用抗生素治疗；尿素浓度高；尿液的渗透压高；尿液pH值低。鉴于上述原因，在收集尿液标本前，不要用含有抗生素的溶液冲洗膀胱。大量饮水利尿或频繁排尿也能减少尿液中的细菌计数。

除了标准的细菌培养法外，现在还有快速检测细菌尿的方法。这些方法通过检测光密度值，生物体发光，或其他方法能发现有细菌生长，检查速度快，常在1～2小时得出结果。若将105个/ml菌落形成单位视为细菌尿，这上述方法与尿培养法相比，其敏感性达95%～98%，其阴性结果否定细菌尿存在的准确率大于99%。然而，若将102～104个/ml菌落形成单位视为细菌尿，则上述方法的敏感性就降至60%～80%。

对有症状病人的尿液进行显微镜检有很大的诊断价值。若患者的菌落计数为105个/ml，用革兰氏染色法处理其未经离心的尿液，再进行显微镜检，可在超过90%的尿液标本中发现细菌尿，这一发现对诊断很特异。然而，若患者尿液中菌落计数低(102～104个/ml)，显微镜检查就不一定总有阳性发现。尿液显微镜检细菌阳性常为诊断感染提供有力的证据，但镜检阴性也不能除外有感染。通过对有症状患者的尿液进行显微镜下仔细的计数，若发现脓尿则高度提示患有UTI。几乎所有的急性细菌性UTI都有脓尿，若缺乏脓尿则应高度怀疑此项诊断。若没条件作显微镜检，可行白细胞酯酶计数，但在诊断脓尿方面，它不如显微镜检敏感。若没有细菌尿，但有脓尿(无菌性脓尿)，则说明有特殊病原菌感染，如沙眼衣原体、解脲脲原

体、结核分枝杆菌或真菌。另外，无菌性脓尿液可见于非感染性泌尿系疾病，如：结石，解剖畸形，肾钙质沉着，输尿管膀胱返流，间质性肾炎，多囊肾。

虽然许多作者建议任何怀疑患 UTI 的病人均应行尿培养和药敏试验，但对于表现为急性单纯性膀胱炎并始又未做尿培养的女性患者，做上两项检查更实用，更有价值。现在广泛使用两种方法，以决定治疗方案。第一种，只要有典型的病史和/或体检发现典型体征，就开始治疗。第二种，女性患者有急性膀胱炎的症状和体征，没有并发症因素者，应做尿液显微镜检(或行白细胞酯酶检查)。若发现脓尿和/或细菌尿，则足以诊断现有感染，可不必行尿液培养和药敏试验，应行经验性治疗。然而，若女性患者症状和尿液检查结果不足以诊断膀胱炎，则应做尿培养。对所有怀疑有上尿路感染，有并发症因素的病人有必要行治疗前尿培养和药敏，因为此时可能有任何复杂的病原体感染，而治疗方案应个体化。

治疗

下述为 UTI 的治疗原则：

1. 对于女性患者，除了急性单纯性膀胱炎，其他泌尿系感染性疾病必须用合格的标本作尿培养、革兰氏染色，或其他快速诊断性试验，以在治疗开始前明确感染的病原微生物。若获得尿培养的结果，应根据药敏试验选择抗生素。

2. 应注意除外阻塞、结石这类影响预后的因素，如果允许，则应尽量纠正。

3. 临床症状消失并不意味着细菌感染已治愈。

4. 每种治疗结束后，无论其失败(治疗期间症状和/或细菌尿没有减轻，或紧随治疗后的登记尿培养仍有细菌生长)，还是成功(症状消失，没有细菌尿)??

5. 一般来讲，下尿路的单纯性感染仅需要短期治疗，而上尿路的感染需要较长时间的治疗。治疗结束后，由于上尿路感染灶没有清除，可致近期内相同菌株再次感染。但更常见的原因是(尤其是膀胱炎经短期治疗后)阴道内有持续存在的致病菌。治疗停止 2 周后再发生的感染，常由新的菌株引起，也可以是既往感染的菌株持续存在于阴道和肠道的粘液中。

6. 尽管细菌的耐药性比过去有所增长，但社区获得性感染，尤其首次感染，常对多种抗生素敏感。

7. 反复感染者，有器械操作史者，或近期住过院的病人，应怀疑是否有耐药菌的感染。

发生 UTI 的解剖部位对治疗的成败有很大影响　膀胱性细菌尿(膀胱炎)的致病菌株常对各种抗生素都敏感，治疗效果好；过去只需差不多 500mg 的卡那霉素肌肉注射就能治愈大多数的膀胱炎患者。然而，对于上尿路感染者，单一一种抗生素的治疗方案大多失败。许多病人即使经过 7 天疗法，也未获治愈。有些病人需要长期治疗(2～6 周)，以清除持续存在的感染灶。

急性单纯性膀胱炎　大于 90%～95% 得病原菌是下列细菌之一：埃希大肠杆菌和解脲脲原体。虽然耐药菌株类型随地域而有所不同，在许多地方耐药性不断增长，大多数菌株对多种抗生素敏感。在美国的大多数地方，超过 1/4 的由埃希大肠杆菌引起的急性膀胱炎对阿莫西林、磺胺类药物、头孢氨苄、甲氧苄胺嘧定(TMP)菌耐药，而对增效联磺片(TMP-SMZ)也基本耐药。

许多作者主张，用单一一种抗生素治疗急性膀胱炎。单药治疗的优点有：经济；用药的依从性好；副作用小；而且如果是肠道、阴道、会阴处的耐药菌感染，在选择抗生素时可供选择的余地更大。然而，单药治疗后其复发率要高于 3 天疗程治疗后，而且单药治疗对阴道埃希大肠杆菌的清除率不如长疗程治疗。用 TMP、TMP-SMZ、诺氟沙星、卷曲霉素或氧氟沙星进行 3 天治疗，不仅保留了单药治疗副作用小的优点，而且提高了疗效(见表 280-1)；现在 3 天治疗法正越来越多地用于急性膀胱炎者。下列患者不能用单药治疗，也不能用 3 天疗法：有肾盂肾炎症状或体征的女性患者；有尿路畸形或结石者；既往曾感染过耐药菌者。男性 UTI 患者常并发尿路畸形或前列腺疾病，因此也不能用单药治疗或 3 天疗法。根据经验，对他们一般采用 7～14 天的氟代喹诺酮治疗。

对于患急性输尿管炎的女病人，应根据病原菌的类型选药。滴虫病可用灭滴灵(1 克顿服)，或用强力霉素治疗(100mg，Bid，7 天)。女性患者有急性排尿困难、尿频、尿培养阴性、无脓尿，抗生素治疗常无效。

急性单纯性肾盂肾炎　临床上无结石或尿路疾病表现的女性患者大多为埃希大肠杆菌感染。虽然现在还未制定最佳治疗方法和疗程，但用氟代喹诺酮和氨基糖甙类抗生素，或第三代头孢菌素治疗 7～14 天常有效。因为引起肾盂肾炎的埃希大肠杆菌有超过 25% 的菌株，在体外对阿莫西林和 TMP-SMZ 耐药，故首次治疗时不用这两种药。对大多数病人，至少在治疗的最初几天，抗生素应由静脉给予，但若病人症状轻微，经 7～14 天的口服抗生素(常用卷曲霉素或氧氟沙星)治

疗即可，用或不用肠道外给药均可(见表 280-1)。经 72 小时治疗无效者或治疗后又复发者，应注意是否有未察觉的化脓菌感染、结石、尿路疾患。

复杂性 UTI 由尿管、器械、尿道畸形或尿道功能失调性疾病、结石、阻塞、免疫抑制、肾衰或糖尿病引起的典型的复杂性 UTI 常由院内获得性细菌引起，包括：埃希大肠杆菌，克雷白杆菌，变形杆菌，沙雷菌，假单胞杆菌，肠球菌，葡萄球菌 许多致病菌均是耐药菌。理想的经验性治疗抗生素应为广谱的，以覆盖这些病原菌。

在细菌培养出敏感抗生素前，症状轻微病人可以口服氟喹诺酮类药物，如环丙沙星或氧氟沙星。有严重疾病的病人如急性肾盂肾炎或可疑尿毒症，应采取住院治疗以及注射用药。通常，经验性治疗包括单独肌注青霉素，头孢菌素 + 氨基糖甙类，以及(无球菌感染时)头孢三嗪或头孢他定。当敏感抗生素谱形成时，将可以选择特异性更高的抗生素进行治疗。治疗通常需要 10～21 天，确切的时间由感染严重程度及其对抗生素敏感程度决定。停止治疗后 2～4 周应行加强培养以明确是否治愈。

妊娠时，急性膀胱炎可应用 7 天阿莫西林、呋喃妥因或头孢菌素。所有妊娠妇女前 3 月出现菌尿者无症状时应进行监测，否则按表 280-1 中方案治疗。治疗后应每月一次进行培养以明确是否治愈，直至分娩。妊娠妇女患急性肾盂肾炎应住院治疗并行注射用药，通常用头孢菌素或广谱青霉素，对妊娠期间复发者应给予持续小剂量呋喃妥因以预防。

无症状菌尿是非常普遍的，尤其在老年人中，但是除妊娠妇女外不会产生副作用，因此不需抗生素治疗。实际上抗生素反而会增加细菌耐药性。但对于高危病人如嗜中性白细胞减少症、肾移植、梗塞或其他复杂情况者需治疗，应早期给予敏感药物治疗 7 天。大多数未进行进一步治疗的菌尿病人应进行监测。对于持续无症状菌尿的高危病人应长期治疗(4～6 周)。

泌尿系评估

仅极少数复发 UTI 的妇女在膀胱镜检查或静脉肾盂造影中发现明确的损害，在这些病人中，上述检查并非常规。泌尿系评估应有选择地进行，如有复发感染的妇女、儿童期有感染史、结石、无痛血尿、复发的肾盂肾炎等。大多数 UTI 男性被认为有混合感染，应进行评估。患有与性生活有关的膀胱炎的年轻男性，未行割礼或患有艾滋病者除外。目前有急性感染或存在结石梗阻症状和体征的人群应进行快速泌尿系评估：通常应用超声。

预后

对于患单纯膀胱炎或肾盂肾炎患者经治疗通常能完全缓解症状。下尿路感染妇女应引起关注：她们会有不适感，呈现病态，不能胜任工作，并处于亚健康状态。膀胱炎亦会导致上尿路感染及菌血症，尤其是应用仪器时，但很少发生肾脏损害。膀胱炎再次发作时可能为再次感染而非复发。

成人中急性单纯性肾盂肾炎很少发展到肾功能损害及慢性肾病阶段。上尿路感染的再次发作通常为复发而非再次感染，应进行必要检查以明确有无结石存在或泌尿道畸形。如两者均未找到，应行 6 周化学治疗以根除未愈感染灶。

在孩子或存在尿道梗阻、神经性膀胱、肾脏结构异常或患糖尿病的成人再发 UTI 时，很少发展为慢性肾病。上述病人以及无泌尿系疾病或梗阻倾向的成人中无症状菌尿发病率增高，但大多数不发生肾脏损害。

预防

那些经常复发有症状的 UTI (平均≥3 次/年)妇女是长期应用小剂量抗生素预防复发的适当人群。这些妇女应避免应用杀精子剂及性交后立即排尿。每天或每周三次单独服用 TMP-SMZ (80/140mg)、TMP (100mg)或呋喃妥因(50mg)非常有效。诺氟沙星以及其他氟喹诺酮类药物被用于肾盂肾炎的治疗。肾盂肾炎的预防仅在有症状菌尿充分治疗根治后才进行。在性生活后可以应用同样的预防手段以避免患有与性生活相关 UTI 的妇女有症状感染发作。对其他病人，包括慢性前列腺炎、前列腺切除术后、围手术期以及无症状菌尿妊娠妇女进行预防治疗是有益的。

肾乳头坏死

当肾盂感染的发展与肾血管疾病或泌尿道梗阻相关时易发展为肾乳头坏死。糖尿病、镰状细胞病、慢性酒精中毒，以及血管性疾病患者易患此并发症。血尿、侧腹或腹部疼痛、寒战发热为常见症状，并可发展为急性肾功能衰竭伴少尿、无尿。极少数情况下，慢性 UTI 患者发生肾乳头坏死时可无症状，其诊断依赖于坏死组织由尿中排出或肾盂造影显示“环状阴影”。在糖尿病患者或慢性梗阻患者中突然出现肾功能恶化，即使缺乏发热和疼痛症状，也应考虑诊断肾乳头坏死。

肾乳头坏死常为双侧，当发生于一侧时，行肾切除术可防止感染扩散，延长生命。

气肿性肾盂肾炎和膀胱炎

这种不常见临床病变常发生于糖尿病患者中，与泌尿系梗阻或感染相关。该气肿性肾盂肾炎的典型表现为快速进展的临床过程、高热、白细胞增多、肾实质坏死，发酵的气体蓄积于肾内及肾包膜，大多数病人尚有脓尿、糖尿，多因埃希大肠杆菌引起，有时也可为其他细菌单一感染所致。X线片中可见到组织中的气体，最好的确诊手段为CT检查。对于气肿性肾盂肾炎患者需要外科手术加上系统的抗生素治疗以防止死亡。

气肿性膀胱炎也常发生于糖尿病病人，常与埃希大肠杆菌或其他致病性革兰氏阴性杆菌感染、膀胱出口梗阻有关。这些患者通常比那些气肿性肾盂肾炎患者发生的严重疾病要少，并且比后者进展速度慢。典型病例为：浮肿、排尿困难、尿频、(有些患者)气尿。CT显示气体存在于膀胱腔内及膀胱壁。通常，系统应用抗生素保守治疗、减轻出口梗阻是有效的，但一些病人对此无效，需行囊切除术治疗。

肾及肾外膜脓肿

见第130章。

前列腺炎

前列腺炎这一词用于前列腺的多种炎症情况，包括急、慢性特异性细菌感染，最常见的病例为存在前列腺炎的症状及体征但未发现特异性致病体。急性细菌性前列腺炎患者可通过基本的典型症状和体征来确诊，包括脓尿、菌尿。对于正确划分可疑慢性前列腺炎病人，留取中段尿标本及前列腺按摩液标本进行培养并行白细胞计数有价值。在上述研究基础上，病人可分类为慢性细菌性前列腺炎、慢性非细菌性前列腺炎和前列腺痛(prostatodynia)。可疑慢性前列腺炎病人通常有腰背部疼痛，会阴或睾丸部不适，轻度排尿困难及下尿路梗阻症状。镜下脓尿可能为前列腺疾病唯一的客观依据。

急性细菌性前列腺炎

当其自发发作时，常产生于年轻人，可能与留置导尿有关。典型表现为：发热、寒战、排尿困难、烦躁焦虑、前列腺极度柔软。前列腺按摩液为脓性分泌物，培养可见大量细菌，细菌可能来自发炎的腺体。由于上述原因，且因为可通过革兰氏染色及尿培养进行病原学诊断，应避免用力按摩前列腺。对于未留置导尿病例，感染通常由普通泌尿道革兰氏阴性菌(埃希大肠杆菌或克雷白杆菌)引起。实际上，若尿中发现单一革兰氏阴性杆菌，可静脉应用氟喹诺酮、三代头孢或氨基糖甙，如果发现革兰氏阳性菌可应用头孢或新青Ⅱ。尽管这些药大多数不扩散入未发炎的前列腺中，但在急性细菌性前列腺炎中，对抗生素的反应非常迅速，可能因为药物能快速渗透入急性发炎的前列腺中。在留置导尿管的病人中致病菌的范围较广，包括院内获得性革兰氏阴性杆菌以及球菌。在这些病人中确立是否为革兰氏菌谱很有用。亚胺培南、氨基糖甙类药、氟喹诺酮、三代头孢在早期治疗中即应应用，直到分离出致病菌并行敏感实验证实。尽管在一些病人中急性感染可能导致脓肿形成、附睾-睾丸炎、生殖器疱疹、败血症和残留的脓肿形成，但其远期预后较好。自从抗生素出现后，急性细菌性前列腺炎显著下降。许多急性前列腺炎的诊断实际上可能是后尿道炎。

慢性细菌性前列腺炎

此病已少见，但在有复发菌尿史的男性中仍存在。发病前经常缺乏征兆，并且前列腺触诊通常正常。部分病人逐渐表现梗阻症状及会阴部疼痛。感染间断向膀胱扩散，经常导致急性排尿困难。中年男性出现感染复发的典型表现强烈提示慢性细菌性前列腺炎。提取前列腺液或前列腺按摩后尿液中的埃希大肠杆菌、克雷白杆菌、变形杆菌，或其他病原菌的培养定量超过排空后首次尿或中段尿中细菌计数，抗生素可迅速缓解急进期相关症状。但很少能有效根除前列腺的感染灶。导致无效的因素包括长期应用抗生素导致前列腺低渗透性消失，及前列腺低pH值关闭了药物通路。氟喹诺酮类药物如环丙沙星和氧氟沙星，曾经被认为比其他抗生素更有效，但是通常必须应用12周以保证疗效。经常发生急性膀胱炎并尝试药物治疗失败的病人，应延长治疗时间(通常用磺胺药物，TMP或呋喃妥因)，同时注意控制症状和保持膀胱尿中无菌。前列腺全切术显然可以治愈慢性前列腺炎，但是应考虑发病率，经尿道前列腺切除术安全但仅有1/3患者治愈。

无菌性前列腺炎

某些患者出现前列腺炎症状、体征，前列腺按摩液和按摩后尿液中白细胞数升高，培养无细菌生长，无细菌性前列腺炎发作病史，则定义为无菌性前列腺

只食物进入胃，胃期便被激活。此期的分泌是由于营养物质(氨基酸和胺)直接刺激 G 细胞释放胃泌素，胃泌素通过直接和间接机制激活壁细胞(见下文所述)。胃壁牵拉也可引起胃泌素释放和酸生成。胃酸分泌的最后一期发生在食物进入肠道时，由肠腔受牵拉和营养物质消化所介导。在这些过程中一系列抑制胃酸生成的途径也同时启动。作为对盐酸的反应，胃粘膜内分泌细胞(D 细胞)释放一种胃肠道激素生长抑素。生长抑素可以抑制酸生成，这种作用既有直接机制(壁细胞)，也有间接机制[减少肠嗜铬样细胞(ECL)释放组织胺以及 G 细胞释放胃泌素]。除此之外，神经因素(中枢和外周)以及体液因素(胰泌素，胆囊收缩素)在平衡酸分泌过程中也起一定作用。在生理状态下，以上过程都是自发出现的。

泌酸的壁细胞位于泌酸腺体内，附近存在其他在胃腺分泌过程中起重要作用的细胞元素(ECL 细胞，D 细胞)(图 285-5)。这种独特的细胞也分泌内因子。壁细胞表达几种泌酸刺激物的受体，包括组织胺(H_2)、胃泌素(胆囊收缩素 B/胃泌素受体)，以及乙酰胆碱(毒蕈碱型受体，M_3)。它们都是 G 蛋白相关的、七个跨膜单位的受体。组织胺与 H_2 结合导致腺苷环化酶活化和环磷单腺苷的增加。胃泌素和毒蕈碱型受体激活因其蛋白激酶 C/磷酸肌醇信号通路活化。以上每条信号通路又调节下游一系列激酶的活化，最终控制泌酸泵，即 H^+，K^+-ATP 酶。不同配体与其相应的受体结合引起不同信号通路活化，这就解释了为什么组织胺与胃泌素或乙酰胆碱联合时的加强作用。更重要的是，以上发现同时也解释了为什么阻断一种类型的受体(H_2)，其他刺激物(胃泌素，乙酰胆碱)通过不同途径的泌酸也减少。壁细胞还表达抑制泌酸物的受体(前列腺素，生长抑素，EGF)。

H^+，K^+-ATP 酶产生高浓度的氢离子。它是一种固定在细胞膜上的蛋白，由两个亚单位组成，α 和 β。活性部位存在于 α 亚单位；β 亚单位的功能尚不清楚。该酶利用 ATP 的化学能量将氢离子从壁细胞胞浆内转移到分泌小管内，同时将钾离子换出。H^+，K^+-ATP 酶存在于泌酸小管和非泌酸的胞浆微管泡内。微管泡对钾离子不通透，使得此部位质子泵失活。质子泵在非泌酸微管泡和泌酸小管的分布取决于壁细胞活性(图 285-2)。在静息状态下，只有 5% 的质子泵存在于泌酸小管，而当壁细胞激活时，微管泡立即转变为泌酸小管膜，此时 60% ~ 70% 的质子泵被活化。一旦壁细胞活性失去，质子泵可以再还原成胞浆微管泡的非活化状态。

主细胞主要分布于胃底，其功能为合成分泌胃蛋白酶原，即具有蛋白分解作用的胃蛋白酶的非活化前体。胃内的酸性环境可使非活化的胃蛋白酶前体裂解，并为胃蛋白酶活性维持提供低的 pH 环境(< 2)。当 pH 值为 4 时，胃蛋白酶活性显著下降，当 pH 值 ≥ 7 时，胃蛋白酶将不可逆失活并变性。许多促酸分泌的物质同样也刺激胃蛋白酶原的释放。胃蛋白酶在 PUD 的发病机制中所起的精确作用尚未明确。

消化性溃疡的病理生理基础

PUD 包括胃溃疡和十二指肠溃疡。溃疡的定义是指粘膜表面直径大于 5 毫米、深度达到粘膜下层的缺损。十二指肠溃疡(DU)和胃溃疡(GU)在病因、诊断和治疗上有许多共同之处，但二者在某些方面仍有区别。

流行病学 ***十二指肠溃疡*** 约 6% ~ 15% 的西方人群患有 DU。从 1960 年到 1980 年 DU 的发病率逐步下降，之后保持稳定水平。死亡率、手术率和内科诊治率在过去的 30 年中均下降超过 50%。DU 发生率下降的原因可能与幽门螺杆菌感染减少有关。在发现幽门螺杆菌之前，初治之后频繁复发是 DU 自然病程的一大特点。幽门螺杆菌的根除显著减少了复发率。

胃溃疡 胃溃疡比十二指肠溃疡发病年龄偏大，发病高峰出现在 60 岁。一半以上的 GU 患者为男性，且较 DU 少见，这可能是因为胃溃疡起病更隐袭，很多时候有并发症发生时才表现出来。尸检研究显示的 DU 和 GU 发生率相似。

病理 ***十二指肠溃疡*** DU 多出现于十二指肠的第一段(> 95%)，约 90% 位于幽门附近 3 厘米以内。直径多小于 1 厘米，但有时也可达到 3 ~ 6 厘米(巨大溃疡)。溃疡通常边界光整，有时可深达固有肌层。溃疡底部经常有嗜酸性坏死区，周围有纤维组织。恶性十二指肠溃疡极少见。

胃溃疡 与十二指肠溃疡不同，胃溃疡有恶性可能。良性 GU 经常发生于胃窦与泌酸粘膜交界处的远端。此交界区变异性很大，但通常胃窦粘膜可以延伸到胃小弯的三分之二以及胃大弯的三分之一处。良性 GU 很少发生于胃底部。在组织学上 GU 与 DU 相似。幽门螺杆菌相关的良性 GU 与胃窦炎有关。相反，NSAID 相关的 GU 不伴有慢性活动性胃炎，却可以有化学性胃病的表现。

病理生理 目前已经明确幽门螺杆菌和非甾体类抗炎药介导的损伤是大多数 DU 的病因。胃酸参与粘膜

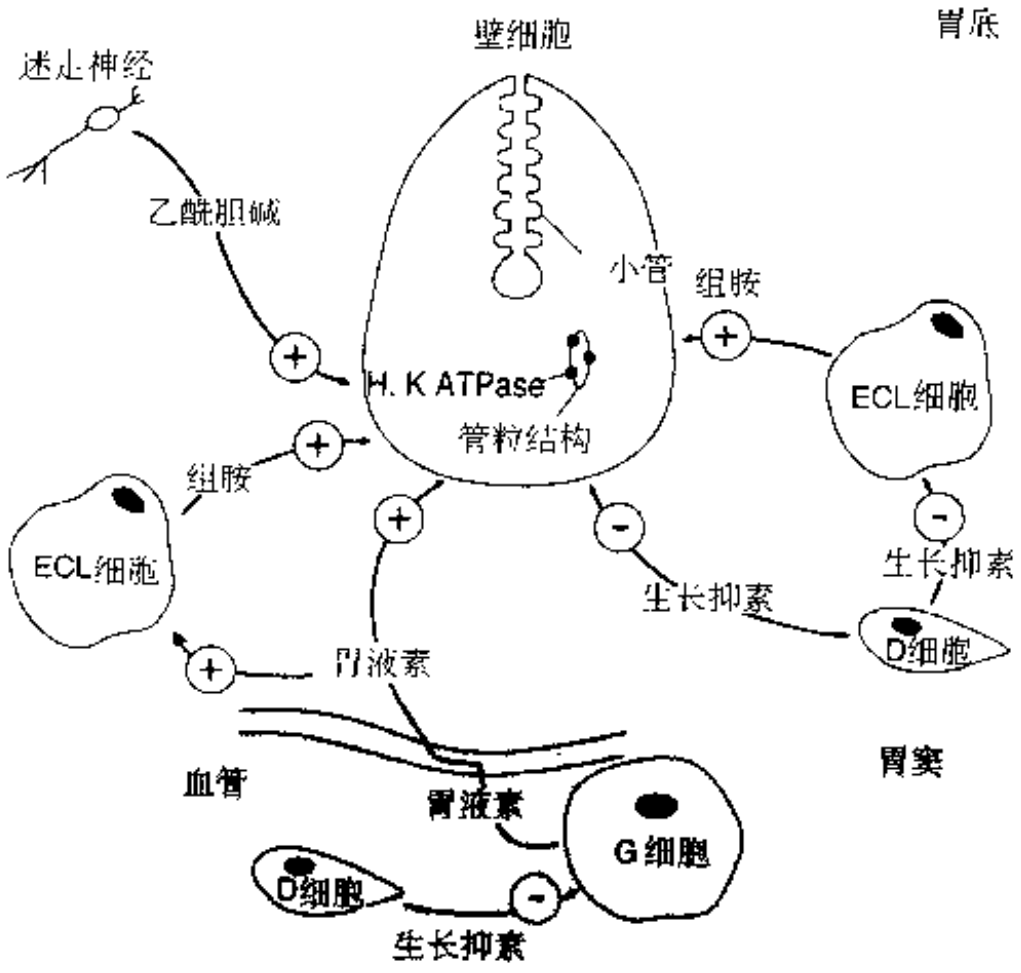


图 285-5 细胞水平上胃酸分泌的调节。

ECL细胞，肠嗜铬样细胞。

损伤，但不起主要作用。

十二指肠溃疡 DU 病人存在许多泌酸异常(表 285-1)。其中，DU 病人的平均基础和夜间胃酸分泌比对照人群高；但是，DU 病人与对照人群之间有明显重叠。出现此种异常的原因尚不清楚，但幽门螺杆菌感染又可能参与其中。一些 DU 病人的胃排空液体过快，但是此种现象并不普遍存在；假使其在 DU 形成中有一席之地，其机制也不清楚。活动性 DU 病人十二指肠球部碳酸氢盐分泌较对照人群明显减少。幽门螺杆菌感染又可能也参与了此过程。

表 285-1 十二指肠溃疡病人中报道的病理生理异常

异 常	发生频率，%
↑夜间酸分泌	70
↓十二指肠 HCO_3 分泌	70
↑十二指肠酸负荷	65
↑白天酸分泌	50
↑五肽胃泌素刺激 MAO	40
↑胃泌素敏感程度	35～40
↑基础胃泌素	35～40
↑胃排空	30
↓胃泌素释放后 pH 抑制	25
↑餐后胃泌素释放	25

注：MAO，最大酸分泌

胃溃疡 与十二指肠溃疡相同，大多数 GU 是由于幽门螺杆菌或 NSAID 介导的粘膜损害。出现在幽门前区、伴有 DU 或十二指肠瘢痕的胃体部 GU 的发病机制与 DU 相似。GU 病人的胃酸分泌(基础和刺激后)正常或减少。当 GU 进展到胃酸水平最少时，粘膜防御因子就可能出现损害。

一些 GU 病人静息和刺激后幽门括约肌压力异常，伴有十二指肠胃反流。虽然胆汁酸、溶血卵磷脂和胰酶可以损伤胃粘膜，但明确的 GU 发病机理仍未明确。GU 病人有胃延迟排空固体内容物，但是这种情况并非普遍存在。在正常幽门屏障受损(幽门成形术，胃肠吻合术)的病人中，经常合并浅表性胃炎，而没有明确的溃疡出现，这一现象不支持十二指肠胃反流作为 GU 发病的解释。

幽门螺杆菌和消化性泌酸障碍 胃部幽门螺杆菌感染是大多数 PUD 的病因。这种细菌也参与了胃粘膜相关淋巴样组织(MALT)淋巴瘤和胃腺癌的发病。虽然幽门螺杆菌的整个基因组都已测序完毕，但是目前仍然不清楚这种存在与胃内的细菌是如何引起十二指肠溃疡的，以及其根除是否会减少胃癌的发生。

细菌：幽门螺杆菌最初被称作幽门弯曲杆菌，为革兰氏阴性，在显微镜下呈棒状，最常寄居于覆盖胃粘膜表面的粘液凝胶深层，或是粘液层与胃上皮之间。它可以粘附于胃上皮，但正常情况下不侵袭细胞。它的特性使得其可以生存于胃的侵袭性环境中。其外形呈 S 形(大小约 0.5×3 微米)，生有多个有鞘鞭毛。幽门螺杆菌最初定居于胃窦部，但之后逐渐向胃的近端迁移。在恶劣环境下它可以休眠以求生存，此时其外形变为球菌状。幽门螺杆菌可以表达一系列因子，粘附于为粘膜并产生粘膜损伤。这些因子包括尿素酶(使尿素分解为 NH_3 和水，以碱化局部酸环境)、过氧化氢酶、脂肪酶、粘附素、血小板活化因子、细胞毒素相关基因蛋白(Cag A)、pic B(包括细胞因子)，以及空泡毒素(Vac A)。幽门螺杆菌有许多菌株，各菌株表达上述因子(Cag A，Vac A 等)的能力不同。幽门螺杆菌相关的不同疾病有可能是由于感染的菌株不同，因而致病机制不同造成的。

流行病学：世界各地幽门螺杆菌流行情况不同，在很大程度上取决于该地区总体的生活水平。在发展中国家，80%人口有可能在 20 岁以前即已被感染。而在美国，幽门螺杆菌在儿童时期感染则相对少见。全美幽门螺杆菌的感染率约为 30%，其中出生于 1950 年以前的人口感染率更高。在年龄小于 30 岁的美国人中约有 10%感染了该细菌。感染率随年龄而增加，50 岁的人群中大约 50%被感染。

易于感染幽门螺杆菌的因素包括较低的社会经济地位和教育水平。正是这些因素，而不是种族因素，造成黑人和拉丁美洲人的幽门螺杆菌感染率是相似年龄段白人的一倍。对幽门螺杆菌感染的危险因素总结见表285-2。

表285-2 幽门螺杆菌感染的危险因素

出生或居住于发展中国家
低的社会经济地位
家庭人口众多
不卫生的生活环境
食物或饮水不洁
接触感染病人的胃内容物

幽门螺杆菌通过人与人传播，传播方式为口-口或粪-口。在发展中国家其感染正在日益减少。美国目前的感染率比30年前下降了超过50%。

病理生理：幽门螺杆菌感染实际上经常与慢性活动性胃炎相关，但只有10%～15%的感染者进展为明显的消化性溃疡。发生此种差别的原因未明确。最初研究显示超过90%的DU与幽门螺杆菌有关，但是只有30%～60%的DU病人和70%的GU病人存在幽门螺杆菌感染。与幽门螺杆菌或NSAID［或者罕见的Zollinger-Ellison综合征(ZES)］无关的溃疡的病理生理机制尚不清楚。

幽门螺杆菌感染的最终结局(胃炎、PUD、胃MALT淋巴瘤、胃癌)取决于细菌与宿主之间复杂的相互作用(图285-6)。

1. 细菌因素：幽门螺杆菌能够定居于胃部，引起粘膜损伤，并躲避宿主的防御。不同的幽门螺杆菌菌株产生不同的致病因子。细菌基因组的一个特殊区域即致病岛，它编码致病因子Cag A和pic B。Vac A虽然并非致病区所编码，但也是致病因子之一。以上这些致病因子，连同其他的细菌组分，能够造成粘膜损伤。尿素酶可以使细菌存在于胃的酸性环境中，它所产生的NH_3能够对上皮细胞造成损害。该细菌分泌的表面因子具有趋化中性粒细胞和单核细胞的作用，也参与了上皮细胞的损伤(具体见下)。幽门螺杆菌还产生蛋白酶和磷脂酶，分解粘液凝胶的糖蛋白脂质复合体，由此降低了粘膜防御第一道屏障的功效。幽门螺杆菌表达粘附素，帮助细菌附着子胃上皮细胞表面。虽然革兰氏阴性细菌的脂多糖(LPS)经常在感染过程中起着重要作用，但幽门螺杆菌的LPS与其他微生物相比免疫活性较低，它有可能引起较轻微的慢性炎症反应。



图285-6 决定幽门螺杆菌诱导的胃肠疾病的细菌及宿主因素。
MAIT，粘膜相关淋巴样组织

2. 宿主因素：宿主对幽门螺杆菌感染表现出炎性反应，产生非免疫性的胃上皮细胞损伤。在急、慢性感染期均有中性粒细胞反应。除此以外，慢性炎症期还有T淋巴细胞和浆细胞的浸润，参与抗原特异性细胞免疫和体液免疫。幽门螺杆菌感染后上皮细胞和免疫调节细胞释放出一系列细胞因子，包括致炎细胞因子肿瘤坏死因子(TNF)-α、白细胞介素(IL)1α/β、IL-6、干扰素(IFN)-γ以及粒细胞-单核细胞集落刺激因子。许多化学因子，如IL-8和生长调节癌基因(GRO)-α，在中性粒细胞趋化/激活过程中起一定作用，而RANTES作为一种单核细胞趋化因子，也存在与幽门螺杆菌感染的粘膜。

幽门螺杆菌介导十二指肠溃疡的原因尚不清楚。其中一种解释为：DU病人的十二指肠存在有胃上皮化生，致使幽门螺杆菌能够粘附其上，继发于宿主反应产生局部损伤。另有理论认为胃窦部幽门螺杆菌感染可以导致酸分泌增加，使得十二指肠酸增多，产生粘膜损害。幽门螺杆菌感染的个体基础和诱导[进食、胃泌素释放肽(GRP)]胃泌素释放增加，而分泌生长抑素的D细胞有可能减少。幽门螺杆菌感染诱导酸分泌增加的机制有可能为通过幽门螺杆菌和致炎细胞因子(IL-8、TNF和IL-1)直接和间接作用于G、D和壁细胞(图285-7)。幽门螺杆菌感染还与十二指肠粘膜碳酸氢盐产生减少相关。目前以上各种理论均有相应的支持和反对的资料，因此，为何胃的幽门螺杆菌感染会导致十二指肠溃疡的机制仍有待进一步探讨。

NSAID诱发的疾病 流行病学：NSAID是美国最常应用的药品之一。仅美国一个国家每年就销售超过300亿片的非处方和700亿片的处方药。NSAID诱发的疾病

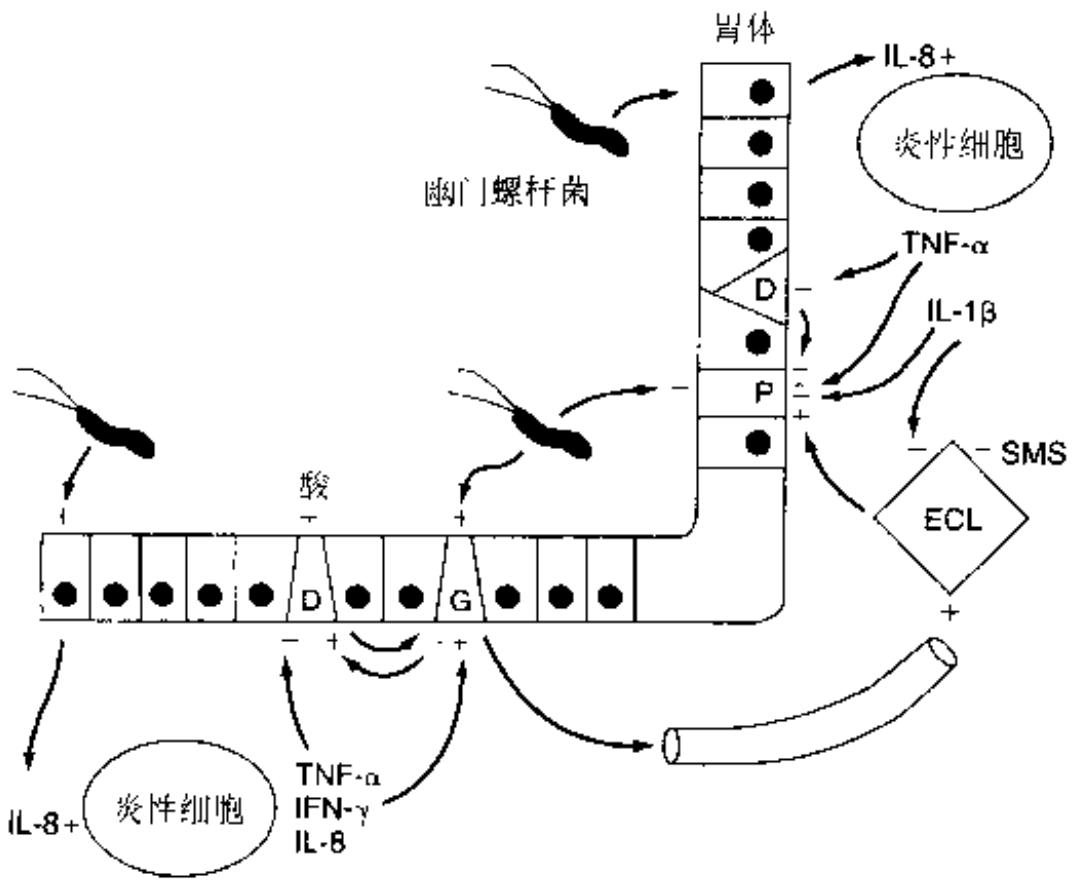


图 285-7 幽门螺杆菌有可能引起胃分泌异常的潜在机制。

D，生长抑素细胞；ECL，肠嗜铬样细胞；G，G 细胞；IFN，干扰素；IL，白细胞介素；P，壁细胞；SMS，生长抑素；TNF，肿瘤坏死因子 （改编自 J Calam 等：胃肠病学 113:543,1997）

范围很广，轻者恶心、消化不良(据报道其发生率高达 50%～60%)，重者出现严重的胃肠道并发症，如用药者中每年有 3%～4%发生单纯消化性溃疡合并出血或穿孔。每年大约有 20000 人死于 NSAID 导致的严重胃肠道并发症。而且，消化不良症状与 NSAID 诱发的疾病病理没有关联。80%以上有严重胃肠道并发症的病人没有前驱消化不良症状。因为缺少能够引起警惕的症状，所以在使用 NSAID 的病人中，应确定哪些病人发生相关疾病的发病率和死亡率增高。表 285-3 总结了已经明确的和可能的危险因素。

表 285-3 NSAIDs 诱导胃十二指肠溃疡的危险因素

已经确定的因素	可能因素
老年	合并幽门螺杆菌感染
溃疡病史	吸烟
同时应用糖皮质激素	酗酒
大剂量 NSAID	
多种 NSAID	
同时应用抗凝药物	
严重或多系统疾病	

病理生理：前列腺素在维持胃十二指肠粘膜完整性和修复过程中起重要作用。因此阻断前列腺素合成能够妨碍粘膜防御和修复，从而通过全身性机制促进粘膜损伤。图 285-8 总结了全身应用 NSAID 后导致粘膜损伤的病因途径。

局部接触 NSAID 也可造成粘膜损伤。阿司匹林和许多 NSAID 在胃的酸性环境中呈弱酸性，以非离子化亲脂性形式存在。在上述条件下，NSAID 穿过上皮细胞的类脂膜，在细胞内变为离子化形式，导致细胞损伤。在局部，NSAID 还能够引起表面粘液层的改变，允许 H^+ 和胃蛋白酶逆弥散，造成上皮细胞进一步损伤。

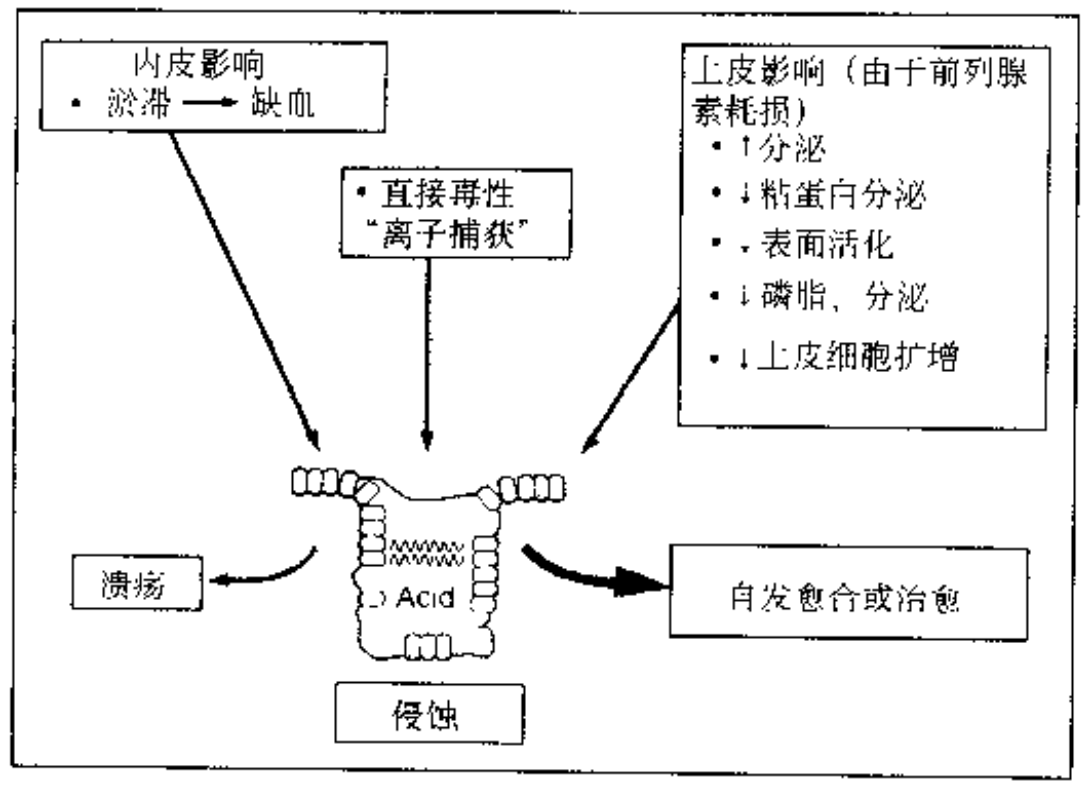


图 285-8 NSAID 有可能诱导粘膜损伤的机制。

消化性酸分泌疾病的其他病因 吸烟被认为是 PUD 的病因之一。不仅吸烟者中溃疡的发生率比不吸烟者多，而且吸烟可以降低愈合率，降低药物疗效，增加诸如穿孔之类的溃疡相关并发症。吸烟者更容易患溃疡的机制尚不清楚。目前研究有以下几种理论：胃排空障碍、近端十二指肠碳酸氢盐产生减少以及吸烟介导的有害游离基的产生。吸烟者胃酸分泌并没有异常，尽管有以上多种理论，吸烟能够诱导消化性溃疡高发的公认机制尚未建立。

目前认为遗传倾向在溃疡的发生过程中也占有一席之地，DU 患者的直系亲属中比其他人发生溃疡的危险性高 3 倍，但是其主要原因为幽门螺杆菌通过接触传播造成的。O 型血和非分泌者的溃疡发生率增加，提示遗传在溃疡发生中的作用，但是研究表明幽门螺杆菌更易与 O 型抗原相结合。因此，遗传在普通消化性溃疡中的作用还不确定。

心理性应激曾被认为对 PUD 发病有作用，但不同关于心理因素在其发病过程中作用的研究显示出矛盾的结果。虽然 PUD 与特定的人格特征相关联(神经过敏症)，但是这些特征也出现在患有非溃疡性消化不良(NUD)和其他功能性及器质性疾病的病人中。因此，在有关领域需要更多的工作进行研究，但目前尚没有找到典型的 PUD 人格。

食物也曾被认为与消化性疾病的发病有关。某些特定的食物会引起消化不良，但是没有确切的证据显示溃疡形成与特定的食物有关。含有酒精和咖啡因的饮料也是如此。某些慢性疾病也与 PUD 有关(表 285-4)。

表 285-4 与消化性溃疡相关的疾病

较强相关的疾病	可能相关的疾病
系统性肥大细胞增生	甲状旁腺机能亢进
慢性肺疾病	冠状动脉疾病
慢性肾衰	真性红细胞增多症
肝硬化	慢性胰腺炎
肾结石	
α抗胰蛋白酶缺乏	

多重因素参与 PUD 的发病。其中最重要的是幽门螺杆菌感染和服用 NSAIDs。与幽门螺杆菌及 NSAIDs 不相关的 PUD 可能会有所增加。消化性溃疡的发生并不依赖于刺激物或有害物，其产生是粘膜保护/修复和侵袭性因素之间不平衡的结果。胃酸在粘膜损伤中起要素作用。

临床表现

病史 腹痛见于许多胃肠疾病，包括 DU 和 GU，但是腹痛对于 DU 或是 GU 的预测价值不高。有 10% 以上的 NSAIDs 诱导的粘膜病变表现为没有前驱症状，直接出现并发症(出血、穿孔和梗阻)。虽然相关性很差，但对可以患有消化性溃疡的病人进行仔细询问病史和查体是明确诊断的基础。

DU 和 GU 均可表现为上腹部烧灼样疼痛或抓挠样不适。也可以表现为定位不清的疼痛或饥饿痛。典型的 DU 疼痛节律为餐后 90 分钟到 3 小时出现，抑酸药或进食后通常可缓解。病人从睡眠中疼醒(多在午夜到凌晨 3 点之间)是最具鉴别意义的症状，有三分之二的 DU 病人可以出现。但是，此症状也出现于三分之一 NUD 的病人。GU 病人疼痛的节律与 DU 有所不同，可以由进食诱发。GU 病人还经常伴有恶心和体重下降。在美国，对有消化不良症状的病人进行内镜检查发现患有溃疡者小于 30%。即便如此，有典型溃疡症状的病人中经胃镜检查 40% 有溃疡存在，40% 患有胃十二指肠炎。

溃疡病人腹痛的机制尚不清楚。有几种可能的解释，包括酸诱导的十二指肠化学受体激活、增强了十二指肠对胆酸和胃蛋白酶的敏感性，或胃十二指肠运动性的改变。

腹痛强度或部位的改变，或出现伴随的其他症状如恶心和/或呕吐，提示可能出现溃疡的并发症。持续性消化不良，不能够用食物或抑酸剂缓解，或向后背放射，均提示有可能为穿透性溃疡(胰腺)。突发剧烈弥漫性全腹疼痛提示穿孔的可能。进食后加重、伴有恶心、呕吐未消化食物，提示胃排出梗阻。柏油样便或呕吐咖啡样物提示出血可能。

体格检查 GU 或 DU 病人最常见的异常体征是上腹部压痛。20% 的病人有中线偏右侧疼痛，然而其诊断价值不高。体格检查对于发现溃疡合并症极为重要。心率过快和直立位低血压提示继发于呕吐或活动性胃肠失血所造成的脱水。剧烈的压痛、板状腹提示穿孔可能。出现振水音说明胃内有积液，提示幽门梗阻。

PUD 相关合并症 ***胃肠道出血*** 胃肠道出血是 PUD 最常见的并发症，出现于约 15% 的病人中，在年龄大于 60 岁的病人中尤其常见。老年人群中发生率较高可能是由于 NSAIDs 使用增多的结果。有 20% 的病人在发生溃疡相关性出血之前没有任何警告性症状或体征。

穿孔 溃疡相关性并发症中占第二位的是穿孔，据报道占 PUD 的 6%～7%。与出血相似，老年人发生穿孔的比例增高，有可能是 NSAID 使用增加造成的。穿孔时溃疡底可穿透到邻近器官。DU 多向后穿透至胰腺，导致胰腺炎发生，而 GU 多穿透至肝左叶。也有报道 GU 相关的为结肠瘘发生。

幽门梗阻 幽门梗阻时溃疡相关合并症中最少见的，发生率为 1%～2%。病人可以是继发于溃疡炎症和幽门附近区域水肿之后的相对性梗阻。此中梗阻常常在溃疡愈合后好转。不可逆的机械性梗阻也可以发生，是由幽门周围区域瘢痕形成造成的。后者需要内镜(球囊扩张)或外科干预治疗。机械性梗阻时症状和体征可以隐袭发生。新出现的早饱、恶心、呕吐、餐后腹痛加重，以及体重下降均应警惕幽门梗阻的可能

鉴别诊断 需要与胃或十二指肠溃疡鉴别的胃肠和非胃肠道疾病很广泛。最常见的上腹部不适诊断是 NUD。NUD，即功能性消化不良或原发性消化不良，是指一组以无溃疡的上腹痛为特点的多重疾病的总称据报道美国人口中有 30% 以上患有消化不良、有超过 60% 以消化不良为主诉的病人没有明确诊断。NUD 病因尚不清楚，幽门螺杆菌在 NUD 中的作用存在争议。

有些疾病也会表现出“溃疡样症状”，包括上消化道肿瘤、胃食管反流、血管疾病、胰腺胆囊疾病(胆绞痛、慢性胰腺炎)，以及胃十二指肠 Crohn 病。

诊断性评估 鉴于腹痛对溃疡的诊断特异性小，而且许多疾病与溃疡表现相似，临床医师经常需要明

确是否有溃疡存在。溃疡的诊断需要借助于放射性(钡餐)或是内镜。

上消化道钡餐造影仍是诊断溃疡的首要检查。单纯钡剂造影诊断 DU 敏感性为 80%，气钡双重造影敏感性可达 90%。小溃疡(< 0.5cm)、已有瘢痕形成，或是手术后病人的敏感性均有所下降。DU 表现为边界清楚的龛影，最常见于球部。GU 可以是良性或恶性。典型的良性 GU 为突出胃腔外的游离龛影，粘膜皱襞从溃疡边缘向内放射性集中。大于 3cm 的以及与肿物相连的溃疡多为恶性。但有 8% 的 GU 放射学诊断为良性，胃镜或手术证实为恶性。因此放射学检查为 GU 者必须继续行内镜检查并取活检。

胃镜是上消化道检查最具敏感性和特异性的检查方法。除了能够直接观察粘膜外，胃镜检查还能够将粘膜检查情况录像，并能进行组织活检以排除恶性可能(GU)，或是检测幽门螺杆菌。胃镜尤其有助于检测影像学检查未能发现的过小病变、不确定的影像学异常，以及判断溃疡是否是失血原因。

虽然检测幽门螺杆菌的方法已在第 154 章中提及，现将简要总结列于此(表 285-5)。快速尿素酶试验，即对活检组织进行尿素酶检测，其敏感性和特异性均在 90% ~ 95% 以上。为不需内镜检查即诊断幽门螺杆菌感染，随后建立了数种非侵袭性的方法。常规检查包括血清学检测、^{13}C 或 ^{14}C 尿素呼气试验，以及粪便幽门螺杆菌抗原检测。

有时有些复杂性或难治性 PUD 患者还需要进行一些特殊试验，如血清胃泌素测定、胃酸分析或假饲(见下文"Zollinger-Ellison 综合征")。对于难治的、幽门螺杆菌阴性的 PUD 病人，还有必要进行阿司匹林或 NSAID 检测(血或尿)。

表 285-5 幽门螺杆菌检测方法

试　验	敏感性/特异性,%	评　价
侵袭性(需要胃镜/活检)		
快速尿素酶法	80 ~ 95/95 ~ 100	简单；近期应用 PPI、抗生素或铋剂而引起假阴性；
组织学	80 ~ 90/ > 95	需要病理学检查及染色；提供组织学信息；
培养	—/—	耗时、价格昂贵、取决于经验；可以进行药敏试验
非侵袭性		
血清学	> 80/ > 90	价格便宜、方便；早期随访效；
尿素呼气试验	> 90/ > 90	简单，快速；可用于早期随访；近期治疗后可出现假阴性(见快速尿素酶试验)

治疗

在幽门螺杆菌被发现之前，PUD 治疗以 Schwartz 的名言"无酸即无溃疡"为指导。虽然现在仍认为酸分泌在 PUD 的发病机制中起重要作用，根除幽门螺杆菌和治疗/预防 NSAID 诱导的疾病发生成为治疗的中流砥柱。表 285-6 总结了治疗酸分泌疾病常用的药物

表 285-6 治疗消化性溃疡的药物

药物种类/机制	举　例	剂　量
抑酸药		
制酸剂	Mylanta、Maalox、Tums、Gaviscon	100 ~ 140mEq/L，饭后 1 ~ 3 小时及睡前
H_2 受体拮抗剂	西咪替丁	800mg 睡前
	雷尼替丁	300mg 睡前
	法莫替丁	40mg 睡前
	尼扎替丁	300mg 睡前
质子泵抑制剂	奥美拉唑	20mg/d
	兰索拉唑	30mg/d
	拉贝拉唑(*rabeprazole*)	20mg/d
	潘妥拉唑	40mg/d
粘膜保护剂		
硫糖铝类	硫糖铝	1g qid
前列腺类似物	米索前列腺醇	200μg qid
含铋复合物	碱式水杨酸铋(BSS)	见抗幽门螺杆菌疗法(表 285 - 7)

有人建议只有能够在结构上明确辨别且无转移的病人才进行外科手术。另有一些人则认为应采取更积极的方法，所有没有肝脏转移的病人都应进行探查，所有十二指肠发现的肿瘤都应该切除；之后摘除胰腺头部肿瘤，并行胰腺远端切除术。两种观点结果没有明确进行过比较。

全身转移的内分泌肿瘤治疗结果不理想；胃泌素瘤也不例外。一系列内科治疗，包括化疗(链脲霉素、5-氟尿嘧啶、阿霉素)、IFN-α、肝动脉栓塞可以导致很大的毒性，并且不能明显提高总生存率。外科手段包括减容，对有肝转移的进行肝移植效果甚微。因此，早期诊断和进行手术是治疗此病的唯一机会。胃泌素瘤病人5年和10年生存率分别为62%～75%和47～53%。全部肿瘤切除或腹腔探查术阴性的病人5年和10年生存率大于90%。不完全切除的病人5年和10年生存率分别为43%和25%。有肝转移的病人5年生存率小于20%。提示预后好的因素有原发性十二指肠壁肿瘤、孤立的淋巴结肿瘤、外科手术为探查到的肿瘤。提示预后差的因素包括肝转移或在散发性胃泌素瘤病人中出现Cushing综合征表现。

应激相关的粘膜损伤

休克、败血症、大面积烧伤、严重创伤或颅脑损伤后可以诱发急性糜烂性胃粘膜改变或单纯溃疡合并出血。此种表现归类于应激诱导的胃炎或溃疡，损伤最常出现于胃的泌酸部位(胃底和胃体)。最常见的临床表现为胃肠道出血，通常量较小，但有时可以威胁生命。需要机械通气的呼吸衰竭和潜在的凝血异常为出血的危险因素，在急性损伤或刺激后48～72小时内易发生。

在组织学上，应激性损伤没有炎症改变或幽门螺杆菌感染；因此，“胃炎”这一名称用词不当。虽然颅脑损伤和严重烧伤后的应激溃疡(分别称为Cushing溃疡和Curling溃疡)伴有胃酸分泌增加，粘膜缺血及正常的保护屏障破坏在发病过程中起重要作用。应激性胃炎时应用抑酸剂作为预防性措施可以明显减少出血，由此可以推知胃酸对于粘膜损伤起一定作用。

随着重症监护病房的普遍开展，应激性溃疡胃肠道出血的发生显著减少。据估计出血发生率从20%～30%下降到15%以下。这一结果引发了有关是否需要预防性措施的争论。应激性溃疡/胃炎病人出血产生血流动力学变化后内科(内镜，血管造影)与外科的治疗手段受益有限，这一事实支持对高危病人(机械通气、凝血障碍、多器官衰竭、严重烧伤)应予以预防性治疗。持续注射H_2受体阻滞剂或每2～3小时注射液体制酸剂，使胃内pH维持在3.5以上是行之有效的方法。硫糖铝混悬液(每4～6小时1g)同样有效。如果经上述措施后仍有出血，则需进行内镜检查，动脉内注射血管加压素或栓塞治疗。如果仍无效，应考虑外科手术。虽然迷走神经切除术和胃窦切除术也可以使用，但全胃切除术更好一些，在此种状况下其死亡率非常高。

胃炎

所谓“胃炎”是指组织学上胃粘膜发生炎性改变。胃炎不等同于内镜下所见的粘膜红斑，也不是多变性的“消化不良”。导致胃炎的病因广泛而多样。胃炎分类可以根据病程长短(急性和慢性)、组织学特点、解剖分布或病因机制(表285-13)。

表285-13 胃炎的分类

Ⅰ. 急性胃炎	Ⅱ. 慢性萎缩性胃炎
急性幽门螺杆菌感染	A型：自身免疫性，胃体为主
其他急性感染因素	B型：幽门螺杆菌相关，胃窦为主
1. 细菌性(非幽门螺杆菌)	未明确的
2. 海尔曼幽门螺杆菌	Ⅲ. 不常见的胃炎类型
3. 蜂窝织炎性的	淋巴细胞性
4. 分枝杆菌	嗜酸细胞性
5. 梅毒性	Crohn病
6. 病毒性	类肉瘤病
7. 寄生虫性	孤立性肉芽肿性胃炎
8. 真菌性	

胃炎的组织学、腹痛或消化不良的临床表现以及内镜下胃粘膜的表现相关性很差。因此没有典型的胃炎的临床表现。

急性胃炎 最常见的引起急性胃炎的原因为感染。幽门螺杆菌的急性感染可以诱发胃炎。然而，幽门螺杆菌的急性胃炎没有进行过广泛研究。据报道表现为突发的上腹痛、恶心、呕吐，有限的组织学研究显示为中性粒细胞浸润，伴有水肿和充血。如果不进行治疗，可以转为慢性胃炎。急性幽门螺杆菌感染后低胃酸持续1年。

胃内高酸环境可能是胃的感染少见的原因之一。胃细菌感染或蜂窝织性胃炎是罕见的有潜在生命危险

的疾病，表现为明显的弥漫性胃全层急性炎症浸润，有时伴有坏死。老年人、酗酒者、AIDS 病人可以发生。医源性因素包括息肉切除术和粘膜注射印度墨水。相关细菌有链球菌、葡萄球菌、大肠杆菌、变形杆菌及嗜血菌。支持疗法及抗生素应用无效时可行胃切除术。

其他种类感染性胃炎可以出现在免疫低下的病人中，如 AIDS、疱疹性(单纯疱疹病毒)或 CMV 性胃炎。后者组织学检查可以见到核内包涵体。

慢性胃炎 慢性胃炎在组织学上指主要的炎性细胞浸润为淋巴细胞和浆细胞，少见中性粒细胞。炎症分布可以呈斑片状，最初类及胃粘膜表层和腺体部分。以后可以进展为更严重的腺体损害，伴有萎缩和化生。慢性胃炎根据组织学特点分类，包括浅表性萎缩改变和胃萎缩。

早期表现为慢性浅表性胃炎。炎症改变局限于粘膜表面的固有层，伴有水肿和细胞浸润，与未受累的腺体分开。其他表现包括粘液细胞中粘液减少，腺体细胞有丝分裂相减少。下一步进展为萎缩性胃炎。炎症浸润向粘膜深处扩展，伴有腺体的进行性变形和破坏。最终期为萎缩胃。腺体结构消失；缺乏炎症细胞浸润。内镜下粘膜非常薄，下面的血管清晰可见。

慢性胃炎过程中胃腺可以有形态学变化。肠化生是指胃腺体转化为小肠粘膜腺型，含有杯状细胞。化生改变分布可以为局部或广泛累及全胃。肠化生是重要的胃癌先兆因素。

慢性胃炎还可以根据累及部位不同分类。A 型主要累及胃体(自身免疫性)，B 型主要累及胃窦(幽门螺杆菌相关)。此种划分完全为人为的。对于胃体/胃窦混合的情况可以称为 AB 型胃炎。

A 型胃炎 是较少见的类型，主要累及胃底和胃体，胃窦不受累。传统认为，此型胃炎伴有循环抗壁细胞抗体和抗内因子抗体，与恶性贫血相关(第 107 章)；因此也称作自身免疫性胃炎。自身免疫表现并不总存在。

超过 90%的恶性贫血病人和 50%的 A 型胃炎病人可以检测到抗壁细胞抗体。抗壁细胞抗体对胃粘膜细胞有细胞毒性作用，直接对抗 Na^+-K^+ APT 酶。T 细胞也在此型胃炎损伤中起一定作用。

恶性贫血病人的家人中也存在壁细胞抗体和萎缩性胃炎。此种抗体还见于 20%的 60 岁以上人群和大约 20%的白斑和 Addison 病患者。约一半的恶性贫血病人有针对甲状腺抗原的抗体，30%甲状腺疾病患者存在循环抗壁细胞抗体。对 A 型胃炎，抗内因子抗体比壁细胞抗体更为特异，40%的恶性贫血病人有此抗体，另一项符合此型胃炎为自身免疫机制的指标是特异性组织相容性复合物单倍体，如 HLA-B8 和-DR3 的高发生率。

此型胃炎中含有壁细胞的胃腺被特异性攻击，导致无胃酸分泌。壁细胞是内因子的来源所在，缺乏内因子可引起维生素 B_{12}缺乏，并产生相应的后果(巨幼细胞性贫血、神经功能障碍)。

胃酸在反馈性抑制 G 细胞释放胃泌素中起重要作用。无胃酸分泌，加之胃窦粘膜(G 细胞所在)相对不受累，导致高胃泌素血症。恶性贫血病人胃泌素水平可以显著性升高(>500pg/ml)。胃泌素营养作用可以引起 ECL 细胞增生，导致胃类癌肿瘤发生。胃窦切除术后胃类癌病变即有所缓解，更支持胃泌素在胃类癌发生过程中的作用。高胃泌素血症和无胃酸分泌也见于非恶性贫血的 A 型胃炎。

B 型胃炎 或称为胃窦为主的胃炎，是较为常见的

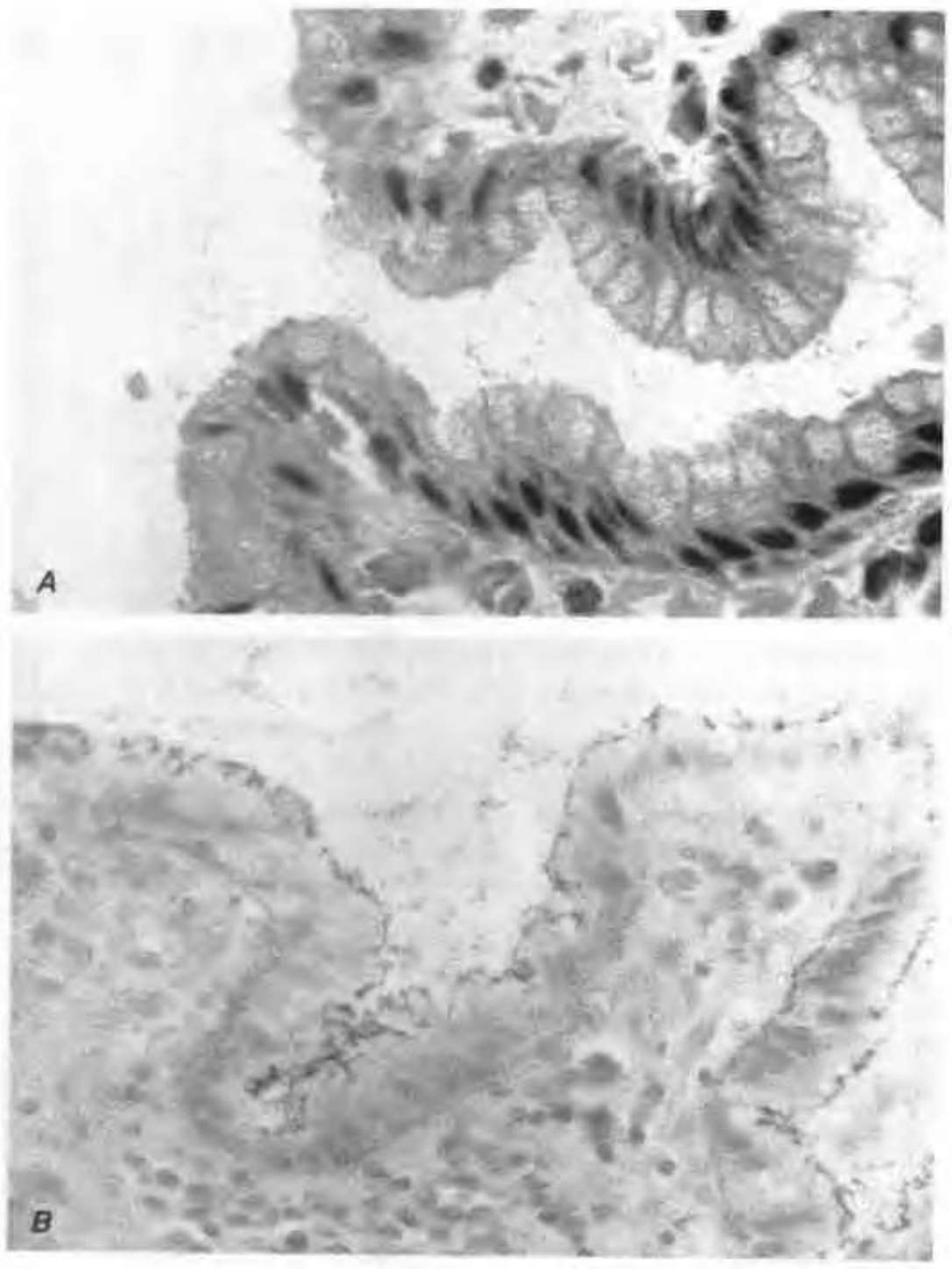


图 285-12 慢性胃炎和幽门螺杆菌。

A. HE 染色胃粘膜显示表面小凹细胞、吸附的粘液、粘液内散在的细菌。B. Steiner 银染色胃粘膜表层，显示表皮表面尖部层列大量深染的微生物，注意没有组织侵袭。

慢性胃炎类型。幽门螺杆菌是其病因。虽然称为“胃窦为主”，其用词并不恰当，因为研究表明受感染个体炎症过程向胃体和胃底进展。进展为全胃炎只不过是时间问题，据估计需要 15～20 年。此类胃炎随年龄增加而增加，超过 70 岁人群 100%患有此病。幽门螺杆菌根除后组织学有所改善。随着胃萎缩进展幽门螺杆菌数量显著下降，炎症严重程度与细菌的数量相关。在早期，仅有胃窦炎症时，幽门螺杆菌数量最多，固有层密集的慢性炎症浸润，伴有上皮细胞多形核白细胞浸润(图 285-12)。

慢性幽门螺杆菌诱导的胃炎中，先出现多个局灶萎缩性胃炎，随后胃萎缩伴有化生。后者可最终导致胃腺癌的发生(图 285-13;第 90 章)。现在认为幽门螺杆菌感染是胃癌的独立危险因子。全世界范围普查表明胃腺癌患者幽门螺杆菌感染率高于对照组。幽门螺杆菌血清学阳性可使胃癌的危险性提高 3～6 倍。在老年人中校正了血清学假阴性之后危险性提高到 9 倍。幽门螺杆菌感染诱发癌症的机制还不清楚。但是，并不推荐为预防胃癌发生而普遍根除幽门螺杆菌。

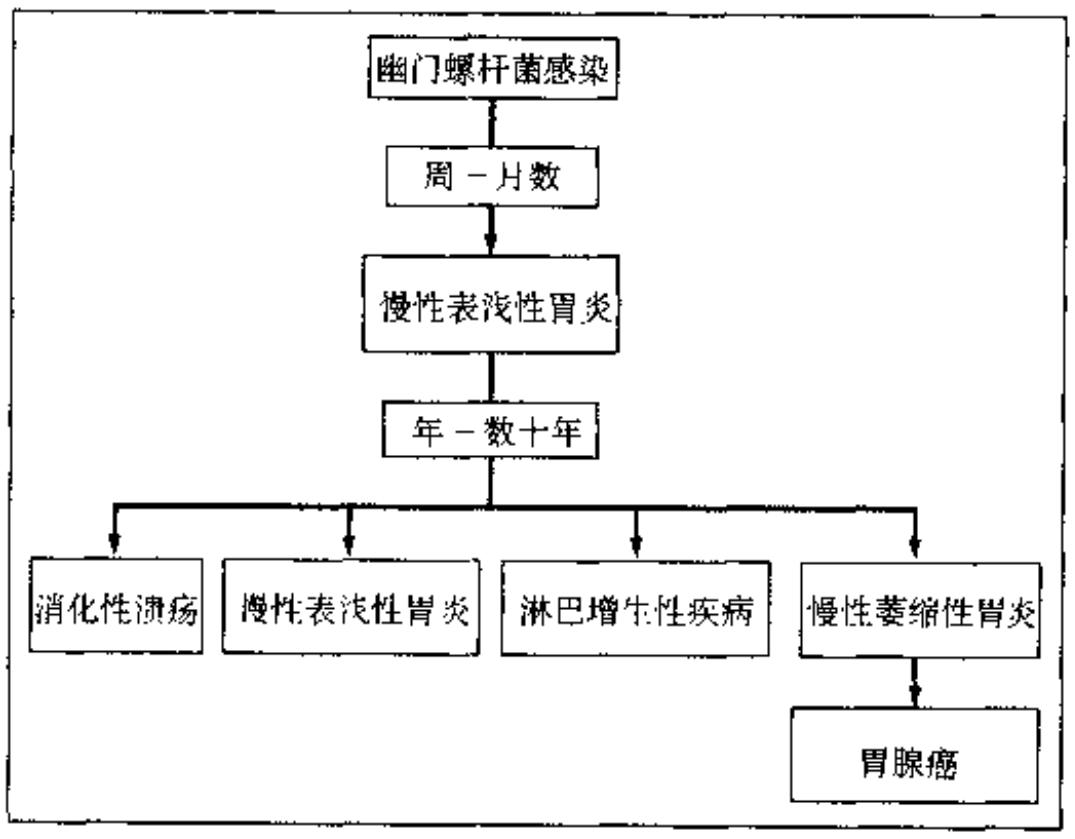


图 285-13 幽门螺杆菌感染的远期后果。

幽门螺杆菌感染还与低级 B 淋巴瘤发生有关，也称作胃 MALT 淋巴瘤(第 112 章)。感染导致的慢性 T 细胞刺激产生细胞因子促进 B 细胞肿瘤的发生。根除幽门螺杆菌后经常会引起肿瘤消退，说明肿瘤的生长依赖于该细菌。治疗感染后可能需要 1 年以上肿瘤才能消退。此种病人需要每 2～3 个月进行 EUS 检查 1 次。如果肿瘤稳定或缩小，不需再进行其他治疗。如果肿瘤仍旧生长，有可能为高级 B 细胞淋巴瘤。当肿瘤在组织学上转为高级侵袭性淋巴瘤时，便失去了对幽门螺杆菌根除反应的特性。

治疗 慢性胃炎的治疗是针对胃炎的产生后果而不是炎症本身。伴有恶性贫血者需要长期胃肠道外补充维生素 B_{12}。除非发生 PUD 或低级 MALT 淋巴瘤，并不建议常规根除幽门螺杆菌。

其他类型胃炎 淋巴细胞性胃炎组织学特点为上皮细胞表面大量淋巴细胞浸润。此过程最初发生与胃体，包括有 T 细胞和浆细胞。此类性慢性胃炎的病因不清。在口炎性腹泻的病人中可见到此病，但二者是否有共同因素参与致病并不清楚。淋巴细胞性胃炎没有特异的症状。部分病人内镜下可见增厚的皱襞。这些皱襞上面经常有小的结节，结节中心有凹陷或糜烂；此型疾病也称为天花样胃炎。幽门螺杆菌可能在淋巴细胞性胃炎中不起主要作用。糖皮质激素或色甘酸钠治疗疗效不详。

嗜酸性胃炎特点为显著的嗜酸粒细胞浸润于胃的各层(粘膜层、固有肌层和浆膜层)。病人通常有血液内嗜酸粒细胞增高及全身过敏症状。受累部位可有所不同，从孤立的胃病到弥漫性的嗜酸粒细胞胃肠炎。胃窦受损为主，内镜表现为明显的皱襞水肿，可以导致幽门梗阻。病人可表现为上腹部不适、恶心、呕吐。糖皮质激素治疗效果较好。

肉芽肿性胃炎可能与多种系统性疾病相关。Crohn 病胃也可受累，可以表现为经活检可见的肉芽肿性浸润，或明显的溃疡和狭窄。胃 Crohn 病通常伴发小肠疾病。几种较少见的感染性疾病可以导致肉芽肿性胃炎，包括组织胞浆菌病、念珠菌病、梅毒及结核。其他病因还有：类肉瘤病、特发性肉芽肿性胃炎及嗜酸性肉芽肿累及胃部。不易明确此类胃炎的某一特殊病因，有时需要反复的内镜活检和细胞学检查。有时，为了排除恶性可能需要手术取全层活检。

Ménétrier 病 是一种罕见疾病，特点为胃粘膜大而扭曲的皱襞。胃内大的皱襞鉴别诊断包括 ZES、恶性疾病、感染性(CMV、组织胞浆菌病、梅毒)，浸润性疾病如类肉瘤病。Ménétrier 病粘膜皱襞在胃体和胃底最典型。组织学上表现为大面积小凹增生(表面和腺体粘液细胞增生)，取代了大多数主细胞和壁细胞。这种增生产生了显著的皱襞变化。胃腺凹陷延长，可以变得非常扭曲。虽然固有层可以有轻度慢性炎性浸润，但目前认为 Ménétrier 病不是胃炎的一种。此病的病因还不清楚。生长因子如 TGF-α 的过高表达有可能参与发病。

Ménétrier 病临床表现为上腹间断疼痛，伴恶心、呕吐、食欲不振及体重下降。可以有隐性消化道出血，但

显性出血很少见，其出现源于粘膜表面的糜烂。20%～100%的病人(取决于就诊时间)有蛋白丢失性胃病，伴有低白蛋白血症和水肿。由于壁细胞被替代，胃酸分泌通常减少或消失。大的皱襞可以在影像学(钡餐)或内镜见到。内镜检查要作粘膜深处的活检(作细胞学检查)，以明确诊断同时排除其他类似表现疾病的可能性。若活检不能明确，需要手术全层活检排除恶性病。

治疗 用抗胆碱能药物、前列腺素、PPIs、强的松、H_2受体拮抗剂等多种药物治疗，疗效各异。抗胆碱能药物可减少蛋白丢失。有低白蛋白血症的病人建议高蛋白饮食以补充蛋白质丢失。溃疡应进行常规治疗。持续严重的蛋白丢失需要行全胃切除术。有人主张作胃次全切除；此手术由于难以在正常和增生组织之间进行有效和长期的吻合，有可能增加致病率和致死率。

参考文献

AGREUS L, TALLEY NJ Dyspepsia Current understanding and management. Annu Rev Med 49:475, 1997

BERARDI RR, WELAGE LS Proton-pump inhibitors in acid-related diseases. Am J Health Syst Pharm 55:2249, 1998

CAPPELL MS, SCHEIN JR: Diagnosis and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal toxicity. Gastroenterol Clin North Am 29:97, 2000

GRAHAM DY et al Practical advice on eradicating *Helicobacter pylori* infection Postgrad Med 105:137, 1999

KALANTAR J et al: Chronic gastritis and nonulcer dyspepsia. Curr Top Microbiol Immunol 241:31, 1999

MCCOLL KE et al: Interactions between *H. pylori* infection, gastric acid secretion and antisecretory therapy. Br Med Bull 54:121, 1998

MITCHELL HM: The epidemiology of *Helicobacter pylori*. Curr Top Microbiol Immunol 241:11, 1999

NORTON JA et al Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. N Engl J Med 341: 635, 1999

PEEK RM JR, BLASER MJ. Pathophysiology of *Helicobacter pylori*–induced gastritis and peptic ulcer disease Am J Med 102:200, 1997

WOLFE MM et al: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs N Engl J Med 340:1888, 1999

286 蒋 绚 译

吸收功能紊乱

吸收功能紊乱可由多种病因造成，它的临床表现也是多种多样的。几乎所有这些临床问题都与一种或几种食物营养素在小肠中的吸收减少有关，并且通常被认为是吸收不良综合征。吸收不良综合征仅代表一个病理生理状态，它并不提供分析疾病的病因解释，也不能被认为是确凿的最终诊断。仅有的引起吸收增加的两个临床病症是血色素沉着症和 Wilson 病：分别引起铁和铜的吸收增加。

这些临床表现中虽然不是全部，但大部分与脂肪泻有关，即大便中脂肪的排泻量增多，超过饮食中摄取脂肪量的6%。某些吸收功能紊乱则与脂肪泻无关：原发性乳糖酶缺乏症，是一种先天性的小肠刷状缘二糖酶乳糖酶的缺乏，它引起的腹泻只与乳糖吸收不良有关。恶性贫血与小肠吸收氰钴胺(维生素 B_{12})明显减少有关，这是因为吸收氰钴胺所必需的胃壁细胞分泌的内因子缺乏所造成的。

各种病因的腹泻均可存在吸收障碍(见第 42 章)，原因如下：首先，腹泻通常与一种或多种膳食营养素吸收减少有关，和/或是这些营养素吸收减少的后果。腹泻可能继发于造成脂肪泻的小肠病理过程，也可能继发于脂肪泻本身。因此，非特异性脂肪泻(celiac sprue，见下)既与小肠粘膜广泛的形态学改变有关，还与数种膳食营养素的吸收减少有关；相反，一般脂肪泻是由于未吸收的脂肪酸作用于小肠、结肠离子通道所致。例如，油酸和蓖麻油酸(它们是由细菌羟基化的脂肪酸，是蓖麻油的活性成分，一种应用广泛的轻泻药)可导致结肠氯分泌的激活，这种作用可能继发于细胞内钙的增加。而且腹泻本身可表现为轻度脂肪泻(即摄入 100g 脂肪餐脂肪排泄量 < 11g)。第二，由于腹泻既是症状又是体征，大部分病人会指出他们有腹泻，但他们不会说他们有脂肪吸收不良。第三，许多肠道疾病是以腹泻为主要症状(例如，溃疡性结肠炎，继发于大肠杆菌产生内毒素的旅行者腹泻)，但不一定与膳食营养素的吸收减少有必然联系。

腹泻作为一种症状(例如当病人用它去描述他们肠运动类型时)，可以是大便变稀，或大便量的增加，或肠蠕动的增加，或者以上三种变化的任意组合。而腹泻作为一种体征，是指大便中水分大量增长或者是在进食西式饮食时大便重量每 24h > 200～225ml 或 g。若摄入高纤维含量饮食时，大便重量通常会超过 400g/24h。因此，临床医师搞清楚患者所谓腹泻的含义是非常必要的，特别是由于 10% 的找胃肠科医生看病寻找腹泻原因的患者，大便中的水分含量定量测定并未增加 对这种不好解释的腹泻需做进一步的评估。这些患者的肠

蠕动可能弱，频繁，有一些松弛，患直肠炎时伴大便紧迫感，但大便的重量和体积并没有增加。

与由小肠和/或大肠肠液及电解质分泌不当引起的腹泻相比，确定患者腹泻的原因是否因一种或多种膳食营养素的吸收减少所致则同样是十分重要的。前者常被称为分泌性腹泻，后者称为渗透性腹泻，但是分泌性与渗透性因素可同时存在于同一疾病之中。所以这种对腹泻性质的分类并不总是很精确。尽管如此，对大便电解质的测定和空腹对大便排出量影响的观察仍能帮助我们区别腹泻的性质。

延长空腹时间(>24小时)对大便排出量的影响结果，可有效判定膳食营养素是否为导致患者腹泻的原因。分泌性腹泻如内毒素介导的旅游者腹泻不会受空腹时间延长的影响，因为内毒素刺激小肠分泌肠液和电解质是不受进食影响的。相反，在原发性乳糖酶缺乏症，腹泻继发于乳糖吸收不良，长期空腹后腹泻将毫无疑问地停止。因此，禁食后收集至少24h大便量，若大便排泄量明显减少，可假定膳食营养素吸收不良与腹泻相关。如果禁食后大便排出量的持续不变则提示腹泻很可能是继发性的，并且腹泻不是由于膳食营养素吸收不良造成的。肠腔内(例如大肠杆菌内毒素)或循环系统内(如血管活性肠肽)的促分泌剂可能是导致禁食延长患者腹泻仍持续不变的原因。禁食可观察到作用可与大便电解质和渗透压的测定结果可以进行比较，并与之相关。

大便电解质与渗透压的测定包括水样便中测得的Na^+和K^+浓度与大便渗透压的比较，以确定是否存在所谓的大便渗透压差(stool osmotic gap)。可以用下面的公式进行计算：

$2\times$(大便[Na^+]+大便[K^+]) ≥大便渗透压

用大便中阳离子浓度的2倍来估计大便阴离子浓度。明显的渗透压差的存在提示患者的大便液中存在除Na/K/阴离子以外其他物质，而它可能是引起腹泻的原因。最初测定大便渗透压时，它总是大于要求的290~300mosmol/kg.H_2O，说明细菌分解了未被吸收的碳水化合物，这一反应可能发生在排便前，或等待化验时在大便盒中发生，即使大便冷藏后也不能避免。因此，大便渗透压被估计为300mosmol/kg.H_2O。当计算值和估计值相差>50时，则认为存在渗透压差，它提示腹泻是因未被吸收的膳食营养素造成的，例如，某种脂肪酸和/或碳水化合物。当计算值和估计值相差<25~50时，可假定膳食营养素不是引起腹泻的原因。由于渗透性腹泻的因素(如膳食营养素吸收不良)和分泌性腹泻的因素可以同时存在，所以有时临床上此方法对这两种腹泻的区分不及教学分析中清楚。从理论上讲，渗透压差的存在与长时间空腹状态下大便排出量的明显减少相关，而无渗透压差与长时间空腹患者的大便排出量不减少对应。

营养素的消化和吸收

小肠和结肠的长度分别是300cm和80cm。但是因为皱襞、绒毛(存在于小肠内)、微绒毛的存在，其具有效功能的表面积大约是同样长度的空腔表面积的600倍。小肠具有功能的表面积在某种程度上比一个双打网球场还大，除了消化和吸收营养素外，肠上皮细胞还具有其他几种功能：

1. 屏障和免疫防御功能。肠道暴露于大量潜在的抗原、肠内的和侵入的微生物之中，它可以极有效地阻挡所有这些因素的侵入；肠粘膜还可以合成分泌出分泌型的Ig A球蛋白。

2. 液体和电解质的吸收和分泌。肠道每天吸收大约7~8L液体，这包括饮食中的水分摄入(1~2L/d)和唾液、胃液、胰液、胆汁和小肠液(6~7L/d)，肠道还会对数种刺激产生反应，特别是对细菌和细菌产生的肠毒素的反应，导致肠液和电解质的分泌，并经常引起腹泻(见第131章)

3. 合成和分泌某些蛋白质。肠道粘膜是合成蛋白质的主要部位，其中包括脱辅基脂蛋白(apolipoproteins)

4. 合成几种具有生物活性的氨基酸和多肽。肠道是人体最大的内分泌器官之一，并产生几种氨基酸和多肽，作为旁分泌和激素介质调节肠道功能。

小肠和大肠在解剖结构上不同，小肠具有绒毛结构，而结肠没有；小肠和大肠在功能上同样不同，营养物质消化和吸收是在小肠，而不是结肠。尽管某些营养素只在小肠特定部位吸收，并没有精确的解剖学特征来划分十二指肠、空肠和回肠。另一方面，小肠内的绒毛细胞(和结肠表面的上皮细胞)和隐窝细胞具有独特的解剖学特征和功能特性。小肠上皮细胞持续不断地更新，隐窝基底部新增殖的上皮细胞经过48~72h的移行到达绒毛的顶端(或者结肠表面)，成为分化良好的上皮细胞并具有了消化和吸收的功能。小肠粘膜高比率的更新可以解释服药治疗中腹泻和其他消化

道症状缓解很快的原因，新的未接触过这些毒素的细胞已产生。同样重要的是绒毛/表面细胞和隐窝细胞都具有各自的功能；消化水解酶主要存在于绒毛上皮细胞的刷状缘，吸收和分泌功能也是分开的。吸收功能主要是在绒毛/表面细胞进行的，而分泌功能由小肠及大肠内的隐窝细胞完成。

营养素、矿物质和维生素是通过同一种或多种主动转运方式吸收的(小肠液及电解质的吸收和分泌机制将在第 42 章讨论)。主动转运机制是能量依赖型的并由膜转运蛋白介导的。这些转运过程表现为物质逆着电化学浓度梯度或者在不存在该浓度梯度的情况下进行的网膜运动。小肠对氨基酸和单糖(如葡萄糖)的吸收也是一种特殊类型的主动转运——继发主动转运。这种逆着浓度梯度对营养素进行的主动转运是一种 Na^+ 依赖型的转运，并且基于转运膜表面顶膜的 Na^+ 浓度梯度。Na^+ 梯度是由 Na^+，K^+-ATP 酶维特的，即所谓基底侧膜上的 Na^+ 泵。它泵出 Na^+ 以保持细胞内的低 Na^+ 浓度，以及转运膜顶膜两侧的 Na^+ 浓度梯度。因此，葡萄糖主动吸收和依赖刺激葡萄糖转运的 Na^+ 的吸收既需要转运膜顶膜上的转运蛋白、SGLT，又需要基底侧膜上的 Na^+，K^+-ATP 酶。葡萄糖的吸收是具有 Na^+ 依赖性的，同时葡萄糖也可以刺激 Na^+ 和肠液的吸收，它就是腹泻患者进行口服补液治疗的生理学基础(见第 42 章)。

尽管小肠上皮细胞是吸收和离子及水流动的主要媒介，在固有层(Lamina Propria)中的几类细胞(如肥大细胞，巨噬细胞，肌纤维细胞)和肠内的神经系统与上皮细胞共同作用，调整粘液细胞的功能。小肠的功能是小肠上皮细胞和小肠肌之间整合反应和相互作用的结果。

胆汁酸的肠肝循环

饮食中不含胆汁酸，它是通过一系列与胆固醇的分解代谢相同的酶联反应在肝脏合成的。事实上，通过对胆汁肠肝循环的干预，可以使血清胆固醇在达到一个新的稳态水平前下降 10%。胆汁酸有原发或继发两种：原发性胆汁酸在肝脏由胆固醇合成而来，而继发性胆汁酸是由肠内的原发性胆汁酸通过结肠细菌酶的作用合成的。两种原发性胆汁酸包括胆酸和鹅脱氧胆酸；两种含量最多的继发性胆汁酸包括脱氧胆酸和石胆酸。肝脏每天合成大约 500mg 胆汁酸，它们或者与牛磺氨酸结合，或者与甘氨酸结合，分别形成牛磺氨酸结合型胆汁酸及甘氨酸结合型胆汁酸，并随胆汁分泌进入十二指肠。胆汁酸的主要功能是：(1)促进胆汁流动；(2)通过混合性微胶粒的形成来溶解胆固醇和磷脂；(3)通过在近端小肠形成混合性微胶粒，增加对食物中脂质的消化和吸收。

胆汁酸主要是通过主动的、仅存在于回肠内的 Na^+ 依赖性过程进行吸收的；尽管胆汁酸在空肠、回肠和结肠内通过非载体介导的转运方式也有相对少量被吸收。结合型胆汁酸进入结肠后通过结肠细菌酶分解成非结合型胆汁酸，并被快速回吸收。结肠细菌酶也可以将胆汁酸去羟基化，成为继发性胆汁酸。

由肠道吸收的胆汁酸经门静脉回到肝脏，并由肝脏再次分泌(见图 286-1)。胆汁酸的合成主要受 7α-羟化酶自动调节，此酶也是胆固醇降解过程中的起始酶。由肠道回吸收到肝脏的胆汁酸量的减少，与胆汁酸的合成/胆固醇的分解增多相联系，这有助于保持胆汁酸池容量的相对恒定。然而这种使胆汁酸合成增加的能力是有极限的，大约可增加到原来水平的 2～2.5 倍(见下文)。胆汁酸池的容量大约是 4g，在每两餐之间胆汁酸可以经肠肝循环途径循环 2 次，或者每 24 小时循环 6～8 次。胆汁酸只有相对较少的一部分不被小肠重吸收，而每日随着大便排泄到体外。粪便中损失掉的胆汁酸量由肝脏合成补充。

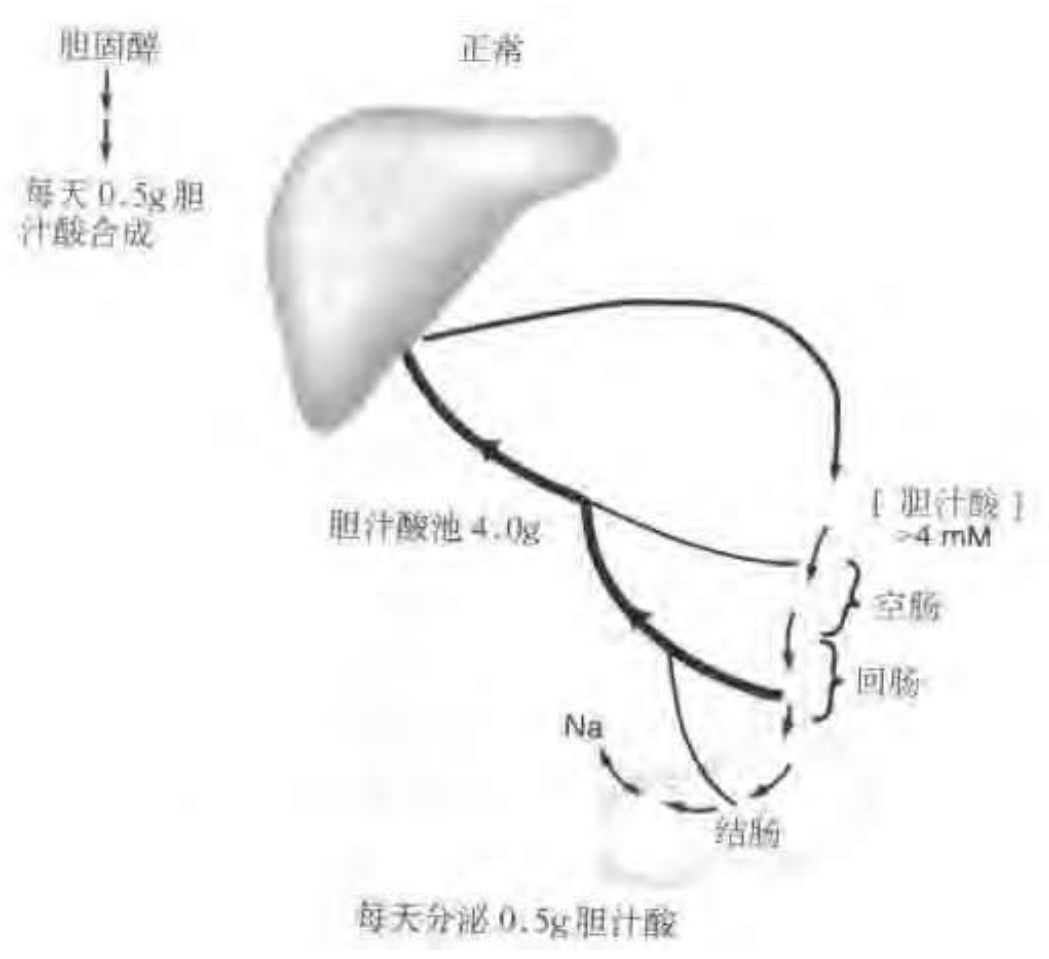


图 286-1 本图描述胆汁酸的肠肝循环。

胆汁酸的合成即胆固醇的分解，是在肝脏中进行。在两餐之间和夜晚，分泌的胆汁酸进入胆汁并且储存在胆囊内。十二指肠中的食物会导致胆囊收缩素的释放，胆囊收缩素是胆囊收缩的有力刺激剂，使胆汁酸进入十二指肠。胆汁酸主要是通过仅位于回肠的 Na^+ 依赖性通路进行吸收。每天只有较少量的胆汁酸(约 500mg)不被吸收而随大便排出体外。大便中丢失的胆汁酸由胆汁酸的合成来弥补。*胆汁酸池*，即人体中任意时刻胆汁酸的总量，是 4g。在每次进食期间，胆汁酸可经肠肝循环途径循环 2 次，或每 24h 循环 6～8 次。

对于活动性 CD，每周 15mg 可有效维持缓解。潜在的毒性包括白细胞减少和肝纤维化，因此需定期监测血常规和肝脏酶学变化。肝组织学活检对于长期用药患者的作用尚不确定。超敏性肺炎是一种罕见但严重的并发症。仅当硫唑嘌呤和 6-巯基嘌呤均无效或不能耐受时才选用 MTX。

环胞素 A 环胞素 A（CSA）通过强有力地抑制 T 细胞介导的免疫反应而起到免疫抑制作用。CSA 主要作用于 T 辅助细胞，抑制 IL-2 的产生，但也可减少细胞毒 T 细胞的募集，并阻断其他细胞因子的作用，包括 IL-3、IL-4、α 干扰素和肿瘤坏死因子。起效要快于硫唑嘌呤和 6-巯基嘌呤。

对静脉糖皮质激素耐药的重度 UC 患者中，82% 能通过静脉使用 CSA（每日 4mg/kg）获得满意疗效，并使患者免于结肠切除手术。口服 CSA 的长期疗效并不理想，但如果患者出院时已经开始服用硫唑嘌呤或 6-巯基嘌呤，则可维持长期缓解。80% 的顽固性瘘管形成患者对静脉使用 CSA 有效，但必须服用硫唑嘌呤或 6-巯基嘌呤以维持缓解期。口服大剂量（每日 7.5mg/kg）CSA 仅对活动期病变有效，但如果离开 6-巯基嘌呤或硫唑嘌呤单独使用，则不能有效维持缓解期。应监测血药浓度，维持在 200～400ng/ml 之间。

CSA 具有潜在的严重毒性，必须经常监测肾功能高血压、牙龈肥厚、多毛症、感觉异常、震颤、头痛和电解质紊乱均为常见的副作用。如果血清肌酐水平升高，则提示减药甚至停药。治疗过程中可出现惊厥发作，尤其是当胆固醇水平低于 120mg/dl 时。当联合其他免疫抑制治疗时，可发生机会性致病菌感染，最常见为卡氏肺囊虫肺炎，因此，应采取预防性措施

营养治疗 食物抗原可作为粘膜免疫反应的刺激源 肠道休息配合全肠内或肠外营养，对活动期 CD 患者有效。肠道休息和全胃肠外营养在诱导活动期 CD 的缓解方面，与糖皮质激素具有同等的疗效，但对于缓解期的维持则不如糖皮质激素有效。肠内营养如要素饮食或肽制剂，疗效与糖皮质激素和全胃肠外营养相当，但这些饮食口感不好。肠内营养可向小肠粘膜上皮细胞提供生长增殖所必需的重要营养成分，并且没有全胃肠外营养的并发症。与 CD 相反，要素饮食和全胃肠外营养不能有效地治疗活动期 UC。UC 和 CD 的非规内科治疗见表 287-6。

表 287-6 IBD 的内科治疗

溃疡性结肠炎：活动期				
	轻度	中度	重度	暴发型
远段病变	5-ASA 口服和/或灌肠	5-ASA 口服和/或灌肠 糖皮质激素灌肠 口服糖皮质激素	5-ASA 口服和/或灌肠 糖皮质激素灌肠 口服或静脉用糖皮质激素	静脉用糖皮质激素 静脉用 CSA
广泛病变	5-ASA 口服和/或灌肠	5-ASA 口服和/或灌肠 糖皮质激素灌肠 口服糖皮质激素	5-ASA 口服和/或灌肠 糖皮质激素灌肠 口服或静脉用糖皮质激素	静脉用糖皮质激素 静脉用 CSA
溃疡性结肠炎：缓解期				
远段病变	5-ASA 口服和/或灌肠 6-巯基嘌呤或硫唑嘌呤			
广泛病变	5-ASA 口服和/或灌肠 6-巯基嘌呤或硫唑嘌呤			
Crohn 病：活动期				
轻中度		重度	肛周病变或瘘管形成	
5-ASA 口服和/或灌肠 甲硝唑和/或环丙沙星 口服糖皮质激素 6-巯基嘌呤或硫唑嘌呤		5-ASA 口服和/或灌肠 甲硝唑和/或环丙沙星 口服或静脉糖皮质激素 6-巯基嘌呤或硫唑嘌呤	甲硝唑和/或环丙沙星 6-巯基嘌呤或硫唑嘌呤 Infliximab 静脉 CSA	

续表

Infliximab	Infliximab
	要素饮食或全胃肠外营养
	静脉 CSA
Crohn 病：维持期	
炎　　症	肛周病变或瘘管形成
5-ASA 口服和/或灌肠	甲硝唑和/或环丙沙星
甲硝唑和/或环丙沙星	6-巯基嘌呤或硫唑嘌呤
6-巯基嘌呤或硫唑嘌呤	

注：CSA，环胞素 A

新一代药物治疗 ***抗肿瘤坏死因子抗体*** 肿瘤坏死因子(TNF)是肠道炎症中关键的炎性介质和细胞因子 IBD 患者的 TNF 表达上调。Infliximab 是一种小鼠和人嵌合性的 TNF 单克隆抗体，对 CD 疗效显著。Infliximab 可阻断血清和细胞表面的 TNF，并可能通过固定补体和抗体依赖的细胞毒作用使产 TNF 的巨噬细胞和 T 细胞发生溶解。对糖皮质激素、6-巯基嘌呤和 5-ASA 耐药的活动性 CD 患者，接受静脉 Infliximab (5mg/kg)治疗后，65%的患者病情可获得改善；1/3 达到完全缓解。首次治疗有效的患者每隔 8～44 周后再次使用，仍能获得满意疗效。因此，Infliximab 可能对维持缓解期有效。但关于利用 Infliximab 对缓解期进行维持治疗仍需更多的试验进一步验证。

Infliximab 对顽固性肛周病变和肠皮肤瘘的 CD 患者也有效，改善(瘘管引流量减少 50%)率达 68%，50%可达完全缓解。Infliximab 对炎症和瘘管的作用平均至少可持续 12 周，某些患者甚至更长。

Infliximab (分子结构的 25%来源于小鼠)抗体产生率为 13%。有一种罕见的不良反应为狼疮样综合征，停药后可以恢复正常。9%的患者可检测到抗双链 DNA 抗体，但与临床狼疮无关。

在接受 Infliximab 治疗的 1000 多例患者中，有 4 例出现淋巴瘤：1 例为 CD，2 例类风湿性关节炎，1 例为 AIDS。由于这些疾病本身就增加了患淋巴瘤的危险性，而至于 Infliximab 是否会导致淋巴瘤目前尚无定论。总之，Infliximab 对于顽固性 CD 炎症和瘘管形成有极佳的疗效，但仅当必要时才应使用。至于 Infliximab 在 UC 中的疗效仍存在分歧。

新一代的免疫抑制剂 瘤可宁(Tacrolimus)作用机制类似于 CSA，对儿童顽固性 IBD 以及有广泛小肠病变的成人患者有效。

霉酚酸酯钠(Mycophenolate mofetil，译者注：商品名即骁悉)通过可逆性抑制单磷酸次黄嘌呤核苷脱氢酶，阻断单磷酸次黄嘌呤核苷转化为单磷酸鸟嘌呤核苷，从而抑制淋巴细胞的嘌呤从头合成途径，结果使得细胞内单磷酸鸟嘌呤缺乏，抑制细胞毒 T 细胞的产生以及活化 B 细胞的抗体产生。CD 或 UC 患者服用 500mg，每日 2 次，或每日 15mg/kg，耐受性很好，并且可以减少糖皮质激素的用量。

酞胺哌啶酮(译者注：即反应停)可抑制单核细胞和其他细胞产生 TNF，对糖皮质激素耐药的 CD 和瘘管型 CD 有效，但需随机对照试验加以证实。

抗炎细胞因子 IL-10 是一种抗炎细胞因子，具有免疫抑制作用，由 T 细胞和 B 细胞亚型、巨噬细胞以及单核细胞产生。可降低 Th 1 细胞合成 IL-2 和 γ 干扰素，并限制 IL-1、IL-6、IL-8、TNF、IL-12 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的产生。IL-10 对活动期 CD 有一定的疗效。

IL-11 是一种促血小板生成的细胞因子，具有粘膜保护作用，可减轻动物模型中结肠的炎症。似乎对活动期 CD 有效，但需更多的试验加以证实。

外科治疗 ***溃疡性结肠炎*** 几乎近一半的弥漫型慢性 UC 患者在起病的前 10 年需进行外科手术治疗。手术的适应证见表 287-7。并发症的发生率择期手术为 20%，急诊手术 30%，而紧急直肠结肠切除者高达 40%，风险主要来自出血、污染、败血症以及神经损伤。一次性全结肠切除并做回肠造口术是可供选择的术式，但新兴的术式还要求术者在手术去除病变的直肠粘膜的同时，要尽可能地保护排便功能。

回肠肛门囊袋成形术(IPAA)是最常采用的维持排便功能的术式。由于 UC 是粘膜病变，因此，应剥离直肠的粘膜至肛管齿状线，或至齿状线上方 2cm 处 将回肠做成囊袋样，成为新的直肠。然后回肠囊袋与肛管环周端端缝合。如果操作仔细，可不损伤肛门括约肌，保持正常的排便功能。手术的总体并发症为 10%，肠梗阻是主要的并发症。5%～10%的患者回肠囊袋失

败，需转为永久性的回肠造口术。常常会有一些炎症的直肠粘膜未被去除干净，因此，需定期进行内镜检查。极个别患者的回肠囊袋粘膜会发生非典型增生。

接受IPAA的患者每日常需排便6～8次。根据确定的生活质量指数，其在参加运动和性生活方面要优于回肠造口术患者。IPAA最常见的后期并发症是囊袋炎，发生于1/3的UC患者。症状包括大便次数增多、水样便、痉挛、急迫感、夜间大便溢出、关节痛、不适以及发热。抗生素治疗有效，但3%的患者久治不愈，最终需将囊袋切除。

表287-7 手术适应证

溃疡性结肠炎	Crohn病
顽固性疾病	小肠型CD
暴发型疾病	经内科治疗无效的缩窄和肠梗阻
中毒性巨结肠	大出血
结肠穿孔	顽固性瘘管
结肠大出血	脓肿
肠外疾病	结肠和直肠型CD
结肠梗阻	顽固性疾病
结肠癌预防性切除	暴发型疾病
结肠非典型增生或结肠癌	对内科治疗无效的肛周病变
	顽固性瘘管
	结肠梗阻
	结肠癌的预防性切除
	结肠非典型增生或结肠癌

Crohn病 大部分CD患者在其一生中至少经历一次手术，手术的必要性与疾病的病程和病变的部位有关。有小肠累及的CD患者80%可能需接受手术。单独结肠受累者有50%的手术可能性。手术适应证见表287-7。

小肠病变 由于CD是慢性复发性病变，手术很难治愈，因此，切除肠段时要尽可能少。当前治疗梗阻性CD的外科术式包括切除病变的节段和狭窄成形术。前者是最常采用的术式，大部分患者可行一期吻合，以恢复肠道的连续性。但如果既往已经切除大量的小肠，而发生狭窄的肠段又比较短，并且还处于正常的肠道粘膜之间时，可行狭窄成形术，以避免发生短肠综合征。纵行切开狭窄肠道，并横向缝合切口，使得狭窄处增宽。狭窄成形术的并发症有长期肠麻痹、出血、瘘管形成、脓肿、泄漏和再狭窄。

结直肠病变 有相当部分的CD结肠炎患者由于顽固性病变、暴发型病变以及肛直肠病变而需手术治疗。有几种术式可供选择，包括临时性的回肠造口术、病变结肠的节段性切除甚至是全结肠和直肠切除。对于节段性病变患者，可切除病变的肠段，并行一期吻合。弥漫型结肠炎患者中，有20%～25%的直肠未受累及，可足以保留直肠。多数外科医生认为，CD是IPAA的禁忌证，因为囊袋失败率高。转向性结肠造口术可能有助于严重的肛周病变和直肠阴道瘘的愈合，但病情常在重新吻合结肠后复发，这些患者最终需行全结肠切除和回肠造口术。

炎症性肠病和妊娠

对年龄进行校正后，UC患者的生育能力基本正常。相反，CD患者的生育能力下降，与疾病的程度相关，当病情缓解时，生育能力可以恢复。CD的炎症可以侵犯卵巢和输卵管，尤其是邻近末段回肠的右侧附件。此外，直肠周围、会阴部和直肠阴道脓肿以及瘘管可造成性交困难。柳氮磺胺吡啶可导致男性患者的不育，但停药后可以恢复。

UC患者的胎儿预后与正常人相当，而CD患者发生自发性流产、死胎和发育缺陷的危险性随着病情的活动而增加，与药物关系不大。妊娠期间的CD和UC的病情与受孕时一致。大多数CD患者可经阴道分娩，但对于有直肠肛门和直肠周围脓肿以及瘘管形成的患者应选择剖腹产，以避免瘘管进一步加重，或延伸至会阴侧切瘢痕。

妊娠期间，使用柳氮磺胺吡啶、5-ASA和奥沙拉秦是安全的，但服用柳氮磺胺吡啶的同时应补充叶酸。哺乳期间使用柳氮磺胺吡啶未发现对婴儿有不良反应。妊娠期间局部使用5-ASA也是安全的。一般说来，妊娠期间使用糖皮质激素比较安全，适用于中重度患者。婴儿通过哺乳获得的糖皮质激素的量微乎其微。妊娠期间比较安全的抗生素为氨苄西林、头孢菌素或环丙沙星。甲硝唑在大剂量时，具有致畸性和致癌性，并可分泌入乳汁，应避免使用。

妊娠期间使用6-巯基嘌呤和硫唑嘌呤的危险性很小甚至没有，但目前缺乏更多的经验。如果妊娠期患者由于对某种药物(如糖皮质激素)产生依赖、或病情恶化而须服用6-巯基嘌呤和硫唑嘌呤时，应该在患者知情同意的前提下使用。其对哺乳期间的影响尚不清楚。

关于环胞素 A 对妊娠的影响的资料很少。有一组小样本的研究报道，对妊娠期间的重度 IBD 患者静脉使用环胞素 A，80%顺利分娩，未发现肾毒性、先天发育不良和发育缺陷。但由于缺乏可靠的数据，应尽量避免使用环胞素 A，除非当患者不接受此治疗，就需进行外科手术。在妊娠和哺乳期间禁止使用甲氨喋呤。

仅当出现严重出血、穿孔和巨结肠等紧急情况而内科治疗无效时，才采用外科手术。全结肠切除和回肠造口术使术后自发流产的危险性高达 60%。接受手术的 CD 患者的胎儿死亡率很高。回肠造口术和 IPAA 患者可以妊娠。

老年人的 IBD

老年人 IBD 的常见症状包括腹泻、体重下降和腹痛。老年人 CD 多累及远段结肠，并好发于女性。直肠炎可占 50%，经常得不到及时的诊断。需与 CD 鉴别的疾病有缺血性结肠炎、憩室病、肠易激综合征、感染性结肠炎和恶性肿瘤，包括结肠癌、淋巴瘤和类癌。老年人 CD 手术率高，在回肠炎、回结肠炎和弥漫性结肠炎的患者，首次发病即需急诊或早期手术者高达 50%。而且，手术并发症多于年轻患者，但术后的复发率更低。大多数老年患者与年轻患者一样，对药物治疗有效。

老年人中，UC 更多见于男性，常表现为腹泻和体重下降，其远段结肠分布比年轻人更常见。大多数老年患者对药物治疗有效，尤其是 5-ASA 制剂和与小剂量糖皮质激素联合应用的免疫抑制剂。老年患者更常接受环胞素 A 的治疗，但随着年龄增长而下降的肌酐清除率会影响剂量的选择。在老年人中，糖皮质激素的并发症如骨质疏松和高血糖的发生率增加。老年人可以耐受 6-巯基嘌呤和硫唑嘌呤。与年轻人相比，老年人 UC 手术的并发症和死亡率增加，住院日也延长。既然病变常局限于远段结肠，并且病程相对短，因此，老年人 UC 和结肠型 CD 的结肠癌的危险性并不比普通人群增加。

IBD 与恶性肿瘤

溃疡性结肠炎 病程较长的 UC 患者发生结肠上皮非典型增生和结肠癌的危险性增加(见图 287-8)。散发型(SCC)和结肠炎相关(CAC)的结肠癌之间有几点区别。第一，SCC 多来源于腺瘤样息肉，而 CAC 起源于扁平的非典型增生和非典型增生相关的病变或肿物(DALM)。第二，SCC 的多部位同时癌的发生率为 3%～5%，而 CAC 可高达 12%。第三，SCC 的平均发病年龄为 60 多岁，而 CAC 为 30 多岁。第四，SCC 以左侧分布为主，而 CAC 均匀分布于整个结肠各段。第五，CAC 中粘液癌和间变癌多于 SCC。在分子水平，CAC 的 p53 突变要早于 SCC，而 APC 基因突变要晚于 SCC。

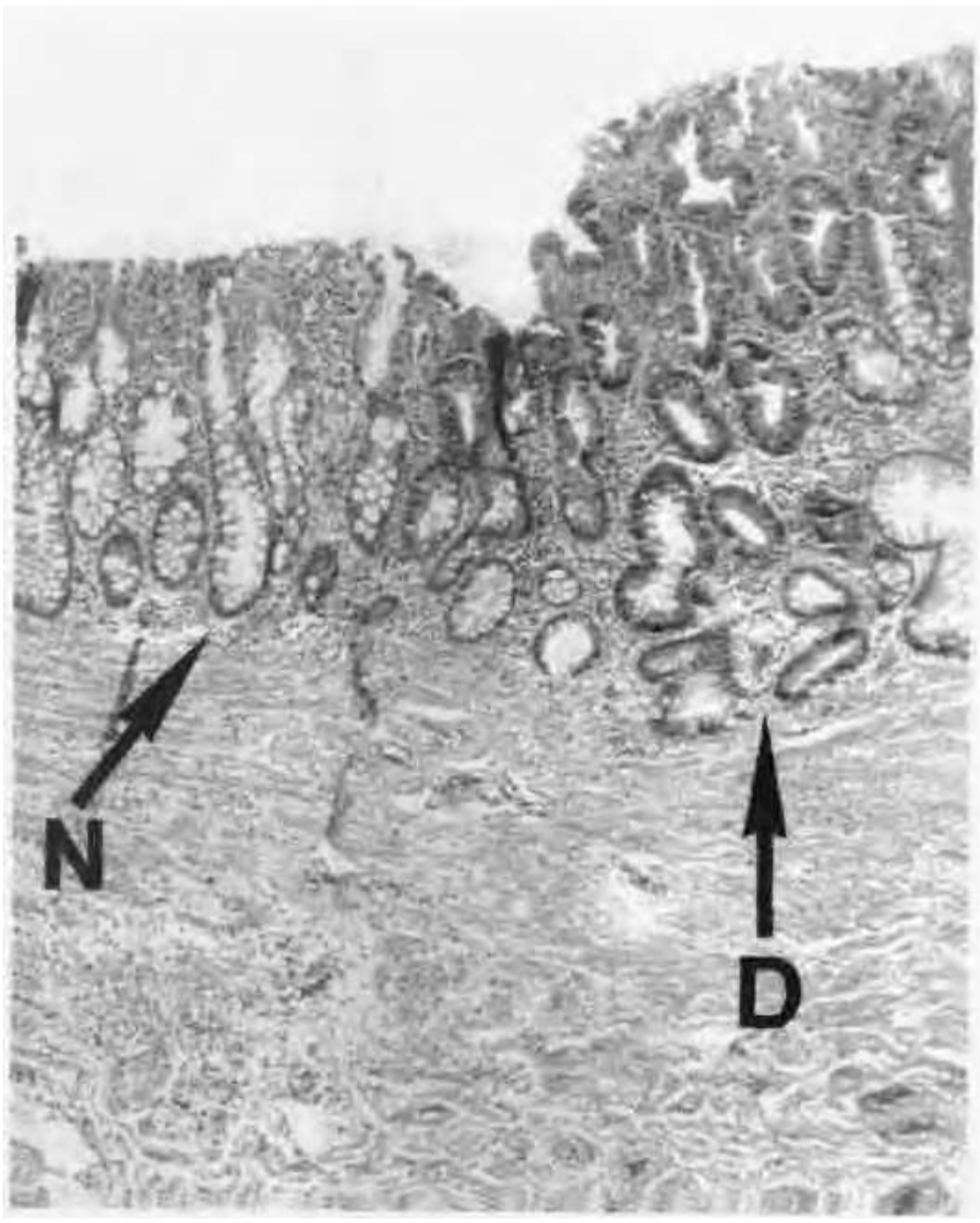


图 287-8 1 例 UC 患者低倍镜下非典型增生粘膜到无非典型增生粘膜的移行变化。

慢性 UC 患者发生恶性肿瘤的危险性随着病程和病变的弥漫程度而增加。全结肠炎型患者，8～10 年后结肠癌的发生率增至每年 0.5%～1%。既然已经观察到慢性 UC 患者结肠癌发生率明显增加的现象，就有必要进行定期内镜检查并取活检做组织学监测。应提倡对病程大于 8～10 年的全结肠型患者或病程大于 12 年的左侧结肠型患者，每年或每 2 年进行一次结肠镜检查，并多点活检，以筛查和监测继发的非典型增生和结肠癌。

Crohn 病 CD 合并结肠癌的危险因素为结肠(或回结肠)受累和长期病程。对于相同病变范围和病程的 UC 和 CD 来说，其结肠癌的危险性大致相当。对于结肠广泛累及的 CD 患者，22 年后，结肠癌的总体危险性增加 18 倍，累计达到 8%。因此，上述对 UC 进行内镜监测

的策略同样适用于慢性结肠型 CD 患者。狭窄处可用儿童结肠镜通过，对于不能通过者，可每年进行钡灌肠检查。如果找到恶性的证据，就应行结肠切除。

非典型增生和结肠癌的处理 如果结肠镜发现高度非典型增生，UC 患者常接受结肠切除，而 CD 患者可行结肠切除或节段切除。如果为低度非典型增生，处理方法存在争议。许多专家建议立即切除结肠，但有人建议在 1～6 月内重复结肠镜检查，以观察有无复发的非典型增生。慢性结肠炎的息肉可经内镜切除，前提是息肉周围的粘膜没有非典型增生。

IBD 患者其他恶性肿瘤的发病率增加。CD 患者发生非 Hodgkin 淋巴瘤和皮肤鳞状细胞癌的几率增加。虽然 CD 患者发生小肠癌的机会增加 12 倍，但这种肿瘤非常罕见。

IBD 患者的生活质量

在评价和治疗 IBD 患者时，对其健康相关的生活质量进行评估有重要作用。尽管临床试验常采用传统的疾病活动指数如 Crohn 病活动指数(CDAI)来评定治疗效果，但这些措施不能反映生活质量。炎症性肠病问卷调查表(IBDQ)是一个经过验证的、疾病特异性的量表，可用来评定患者的生活质量。包括 32 项问题，涉及总体功能、全身和肠道症状、功能和交际的受损以及情感的障碍等。与普通人群相比，IBD 患者的 6 个方面的生活质量均有受损。UC 患者最关注的问题是假肛袋、癌症、药物的疗效、疾病的不确定性以及手术。CD 患者最关注的问题是疾病的不确定性、营养问题、药物的疗效、手术以及假肛袋。

参考文献

BLUMBERG RS et al: Animal models of mucosal inflammation and their relation to human inflammatory bowel disease. Curr Opin Immunol 111:648, 1999

FEAGAN BG et al: A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. N Engl J Med 342:1627, 2000

HANAUER SB, MEYERS S: Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol 92:559, 1997

IRVINE EJ: Quality of life issues in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 92:18S, 1997

ITZKOWITZ S: Inflammatory bowel disease and cancer. Gastroenterol Clin North Am 26: 129, 1997

KIRSNER JB (ed): *Inflammatory Bowel Disease*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2000

KORELITZ BI: Inflammatory bowel disease and pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 27:213, 1998

KORNBLUTH A, SACHAR DB: Ulcerative colitis practice guidelines in adults. Am J Gastroenterol 92:204, 1997

SHANAHAN F et al: Neutrophil autoantibodies in ulcerative colitis: Familial aggregation and genetic heterogeneity. Gastroenterology 103:456, 1992

TARGAN SR et al: A short-term study of chimeric monoclonal cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. N Engl J Med 337:1029, 1997

288 肠易激综合征

肖文斌 译

肠易激综合征(IBS)是一种表现为排便异常和腹痛，却没有可检测到的结构异常的消化道疾病。IBS 缺乏确切的诊断标志，因此，所有的定义都是基于临床表现作出的。表 288-1 列出了 IBS 的罗马诊断标准(译者注：此为罗马 I 标准，目前有更新的罗马 II 标准，内容略有变化)。IBS 是临床实践中最常遇见的、但又是最不被了解的常见疾病之一。即使现在，仍有许多内科医生根本不把 IBS 当成一种疾病，他们认为 IBS 只不过是精神应激的躯体化表现中的一种而已。随着一些可测定结肠、消化道动力和内脏感觉功能的新技术的出现，以及人们对大脑调节胃肠道功能的重要作用的深入了解，近年来，关于 IBS 的致病机制方面已取得显著的进步。由此也可能会使 IBS 的治疗方法得到改善。

表 288-1 IBS 罗马诊断标准

腹痛或腹部不适*	至少 25% 的时间有以下以及 2 个或以上的症状
排便后缓解	大便次数的改变
和/或	大便性状的改变
大便次数改变	排便困难
和/或	便不尽感
大便性状改变	粘液便

* 病程必须大于 3 个月

临床表现

IBS 好发于年轻人，大部分患者在 45 岁以前发病。但有些研究认为多达 92% 的中老年人也常被 IBS 的症状所困扰。实际上，许多被冠以“疼痛性憩室病”的老年人很有可能就是 IBS。女性为男性的 2～3 倍，而且 80% 的重度 IBS 属于女性。IBS 可分成两大型：最常见的是腹痛并伴有大便习惯改变包括便秘、腹泻或二者皆有；第二型为无痛性腹泻。第二型所占的比例小于 20%，也可能是独立的疾病，但常被认为是 IBS 的一种变异类型。

腹痛 IBS 患者腹痛的程度和部位变异很大。疼痛

的部位分布：下腹部25%，右侧20%，左侧20%，剑突下10%。腹痛常为阵发性和痉挛性，但也可以是在持续隐痛的基础上加重。腹痛的程度可以轻至不被察觉、但也可重至影响日常工作。尽管如此，IBS罕有因进食不够而发生的营养不良。而且，疼痛几乎全发生在清醒状态，极少会影响睡眠。饮食和精神应激常是腹痛的诱因，而排便、排气后即可缓解。

排便习惯改变 大便习惯的改变是IBS最典型的表现。症状常在成年后出现。最多见的是便秘腹泻交替，其中有的以便秘为主，有的以腹泻为主。起病时，便秘可以是发作性的，但最终会发展成持续性，并对泻药越来越不敏感。大便常坚硬呈细条样，可能是由于粪便在结肠储存的时间过长以及结肠痉挛导致水分吸收过多所致。大多数患者还可有便不尽感，致使患者在短时间内反复去排便。以便秘为主要症状的患者可以在便秘持续几周或几个月后，又发生短期的腹泻。也有人以腹泻为主要症状。IBS患者腹泻的特点是排少量稀便，常小于200ml。没有夜间腹泻。饮食和精神应激可加重腹泻。部分患者的大便带有大量的粘液，因此，IBS也曾被称为“粘液性肠炎”。但这是一种误解，因为IBS患者肠道并没有炎症。便血不是IBS的表现，除非患者有痔疮。一般不会发生营养不良和体重下降。

腹胀 IBS患者常诉腹胀、嗳气或排气，这些症状均与气体增多有关。但实际上仅有一小部分患者产气增加，大多数患者肠腔内气体并无增多。即使是轻度腹胀，也有许多患者感觉到明显得症状，这提示这些症状的出现是源于患者的耐受程度下降，而不是肠腔内产气增加。此外，IBS患者更易出现远段肠道的气体反流到近段，导致所谓的嗳气。

上消化道症状 25%～50%的IBS患者可有消化不良、烧心、恶心和呕吐等症状。因此，IBS患者的异常可能并不仅限于结肠。对小肠动力作长时间的监测发现，患者在清醒状态时小肠动力异常的发生率很高，而在睡眠时与正常人无差异。还有一个特殊的发现，即经常发作的间隔0～9分钟的簇集性收缩，平均持续46分钟，并与阵发性的腹痛和腹部不适相关。接受心理应激或静脉用新斯的明的IBS患者也有类似的表现。精神应激时，移行复合波可暂时消失。因此，IBS可能是一种可以在小肠测到的发作性的动力疾病。

病理生理

IBS的发病机制尚不清楚，肠道运动和感觉、中枢神经系统功能异常、心理障碍、应激和肠腔内因素都可能起一定的作用。

IBS患者的结肠肌电和运动在不受刺激的情况下基本正常，但在受到刺激时表现为明显的异常。患者在进餐后直肠乙状结肠的运动可持续3个小时以上。与正常人相比，激惹性刺激能诱发出IBS患者的结肠过度运动。例如，直肠充气后，便秘型和腹泻型IBS患者均表现为明显的扩张诱发的收缩，并且持续时间延长。

与动力的研究相似，IBS患者对内脏刺激的感觉反应也经常表现为过度增强。74%的患者有餐后痛，可能与食团进入回盲瓣有关。内脏扩张常可诱发过重的症状。进行直肠气囊扩张时，IBS患者非疼痛和疼痛感觉容量均小于正常人，而直肠张力无差别，提示IBS患者存在内脏传入神经的异常。IBS对电刺激直肠粘膜的感觉正常，而对机械刺激异常，表明IBS的内脏高敏感性可能是有选择性的。对功能性消化不良和非心源性胸痛的患者进行类似的研究发现也存在胃和食道的感觉高敏感性，这就意味着这些疾病可能有一个共同的病理生理基础。与肠道高敏感性相反，IBS患者躯体痛阈并无异常。因此，IBS的传入神经的异常可能具有选择性，仅位于支配内脏的神经，而不累及躯体。内脏高敏感性的具体机制仍不清楚，可能与以下因素有关：①终末器官的“静息”伤害感受器激活增加；②通过NO和其他神经递质使脊髓兴奋性增加；③伤害性信息通路的内源性调节异常；④长时间的内脏高敏感性与神经突触的可塑性有关，并可导致对内脏刺激的神经反应发生永久性或半永久性变化。

以下证据强烈提示中枢神经系统参与IBS的发病：①临床上情感障碍或应激均可导致症状的加重；②患者对作用于中枢皮层的治疗方法有效。正电子发射技术(PET)显示IBS患者局部大脑区域血流有异常。直肠扩张时，正常人的前扣带回血流增加，而前扣带回富含阿片受体，激活时能抑制感觉的传入。相反，IBS患者无论是在直肠扩张还是期待直肠扩张时，其前扣带回的血流量无增加，而前额叶血流增加。额叶活动增加后可激活大脑警觉系统，使得警觉性增加。而前扣带回和前额叶具有相互抑制的功能。因此，IBS患者前额叶回激活而前扣带回无激活可能是一种可导致内脏高敏感性的中枢异常。

80%的IBS存在不正常的精神特征，然而，并没有一种特异的精神病诊断适用于IBS。有研究认为幼时的性虐待和躯体虐待与IBS的发生有关。与IBS相关的性虐待包括言语侵犯、暴露狂、性骚扰、性接触和强奸，尚不清楚这种性或躯体虐待与IBS之间存在何种病理生

低、但却是病毒的靶抗原，能与宿主抗原共同吸引细胞毒性T淋巴细胞来破坏感染HBV的肝细胞。而细胞毒性T淋巴细胞介导的效应和T细胞产生细胞毒素的程度不同决定了急性乙肝患者转归与病情轻重的差别，即有的康复，有的转为慢性肝炎，有的病情较轻，而有的发生急性爆发性肝炎。

新近的研究结果对急性乙型肝炎的病毒清除机制有了进一步的认识。黑猩猩实验感染HBV后的急性乙肝模型显示，尽管急性乙型肝炎中存在着强烈的细胞毒T细胞反应和病毒感染肝细胞的清除，但是，在T细胞浸润高峰之前及最严重的肝脏组织损害、生化改变发生之前已经有90%以上的HBV DNA得以清除。这项观察提示炎性细胞因子而不是细胞毒抗病毒机制参与了早期的病毒清除，这一作用清除了受染肝细胞浆中HBV复制中间体以及细胞核中的病毒共价闭合环状DNA。

在HBV相关的病理作用及预后中起主要作用的究竟是病毒还是机体一直是个争议的问题。如前所述，前C区变异株在HBV感染时，易引起严重的病理类型如重症肝炎、爆发性肝炎。表明，在特定的情况下，相对重要的是病毒本身的特性而非宿主与致病机制有关。还有一个现象，在HDV重叠感染时会产生比HBV单独感染更严重的肝损害。还有实验表明，体外转染HDV基因的细胞能够表达HDV抗原，并在缺乏任何免疫因素的情况下发生坏死。这些都提示病毒对病理机制的作用。与之相似的情况是，在因乙型肝炎终末期而接受肝移植的患者，新的移植肝有时也会发生急进性肝损害，在这些临床病例中，新肝出现了特征性的组织学变化，表现为纤维性胆汁淤积性肝炎，其超微结构观察发现大量的HBsAg窒息了细胞。这个现象还提示，在同种异体移植时为抑制免疫排斥反应而应用免疫抑制剂的情况下，HBV对肝细胞可能存在直接的细胞毒作用而不需要免疫机制的参与。

尽管HBV感染中肝损伤的确切机制尚未完全明了，但对核衣壳蛋白的研究揭示了高度复制的慢性HBV感染母亲(HBeAg阳性)所生婴儿对HBV产生免疫耐受的意义。在表达HBeAg的转基因大鼠，宫内暴露于能通过胎盘的HBcAg即可诱导T细胞对核衣壳蛋白耐受，进而解释了为什么幼年感染HBV不能发生或延迟发生免疫清除，感染终身存在。

丙型肝炎 毫无疑问，细胞介导的免疫反应及细胞毒性T淋巴细胞通过细胞因子的病毒清除作用是HCV感染致肝脏病理损伤及感染控制的主要机制，感染了HCV的淋巴细胞在调节抗病毒免疫反应中也可能发挥了重要的作用。已发现在慢性丙型肝炎患者中，肝组织中存在着针对核衣壳抗原、包膜抗原及非结构蛋白抗原的HLA I类抗原限制性T细胞，但这些病毒特异的细胞毒性T淋巴细胞反应并非与肝损伤的程度及其康复相平行。有些自限性丙型肝炎可能与体内存在某些HLA等位基因有关，但这种关联并非广泛适用。由于病毒抗原和宿主自身抗原存在交叉反应，可进一步解释部分丙型肝炎患者会并发自身免疫性肝炎或产生抗肝肾微粒体抗体(抗-LKM)(见第297章)

肝外表现 免疫复合物介导的组织损伤显然是急性乙型肝炎肝外损伤的主要原因，急性乙型肝炎前驱症状中的血清样综合征就是免疫复合物沉积于组织血管壁进而引起补体系统反应的结果，临床上随之出现荨麻疹、血管神经性水肿、发热、关节炎等。在这些病人HBV感染早期，HBsAg滴度很高，在抗原过剩的情况下，与一定数量的抗-HBs结合成可溶的循环免疫复合物。在乙型肝炎的关节炎期，血清中补体成分下降，在血清中还可检出含有补体成分、HBsAg、抗-HBs、IgG、IgM、IgA和纤维蛋白的循环免疫复合物。

在慢性乙型肝炎中，还可以见到其他类型的免疫复合物性疾病，偶尔可见到有肾病综合征表现的肾小球肾炎，在肾基底膜可观察到HBsAg、免疫球蛋白、C3的沉积。在HBV感染的患者中有不到1%的病人会发生结节性多动脉炎，而在这些患结节性多动脉炎的患者中，有20%～30%的血清中存在HBsAg(见第317章)。在他们的中、小动脉中均有HBsAg、免疫球蛋白、补体成分的沉积。以前曾报道乙型肝炎还并发另外一种肝外表现，即冷球蛋白血症(EMC)。其临床特征是动脉炎和皮肤血管炎(接触性紫癜)。血清中含有一种以上免疫球蛋白的冷沉淀免疫复合物(见第275章)。患有这种综合征的患者多有慢性肝脏疾病，和HBV感染关系有限，但却有一定比例的患者患有丙型肝炎。EMC患者的免疫复合物中含有HCV RNA，且其浓度高于血清中的浓度，所以HCV在EMC致病性中可能有重要意义。

病理学

典型的组织学损伤在各种肝炎都是相似的，包括小叶内弥漫单核细胞浸润，肝细胞坏死，枯否细胞增生，不同程度的胆汁淤积。各种有丝分裂体和多核细胞、玫瑰花结及假腺体形成，说明有肝细胞再生。单核细胞浸润主要是小淋巴细胞，偶尔也有浆细胞和嗜酸粒细胞。肝细胞损害包括肝细胞的变性、坏死、气

球样变性、嗜酸性变性(形成所谓的“Councilman 小体”)。在慢性乙型肝炎患者的肝细胞胞浆中含有 HBsAg，用免疫组织化学方法，经地衣红染色后可见毛玻璃样细胞。在无并发症的病毒性肝炎中，网状结构一般不受破坏。

丙型肝炎的肝组织损伤中，炎性浸润相对较轻，窦状细胞活性增强，淋巴细胞聚集，出现脂滴，有时出现胆管损害，胆管上皮细胞堆积但未累及基底膜。丁型肝炎偶可出现小泡状脂肪变性。戊型肝炎的肝组织损伤以胆汁淤积为特征。而前文曾提到，急性甲型肝炎的胆汁淤积恢复较慢。

急性肝炎较少出现桥接坏死(亚急性坏死、融合片状坏死)等更严重的组织学损害。由于肝细胞大片坏死，网状结构塌陷，使小叶间连接成桥。这种损害的特征包括网状结构塌陷、炎性碎片、肝细胞变性等，病变横跨相邻的汇管区、汇管区到中央静脉，或从中央静脉到另一中央静脉。这种损害对疾病的预后有重要意义。大量文献报道，出现这种损害的患者一般会出现亚急性重症肝炎，于数周至数月后死亡，或进展为慢性重症肝炎，坏死后肝硬变。在急性肝炎患者，这种关系并不明确。虽然因急性重症肝炎住院患者发生桥接坏死的比例较高，并可发生慢性化，肝硬变，甚至死亡，但在一般的急性肝炎中，桥接坏死的发生率一般为 1% ~ 5%。前瞻性研究也不能说明桥接坏死会影响急性肝炎的预后。因此，这种对慢性肝炎预后判断有意义的病理损害在急性肝炎中几乎没有什么作用，所以，在急性肝炎患者不再将肝活检作为常规来观察有无桥接坏死。另外一种大块肝坏死(爆发性肝炎、黄色肝萎缩)的显著特征是死后尸检可见小的萎缩柔软的肝脏，组织学检查可见大块肝坏死，大部分肝小叶中肝细胞死亡，广泛的网状结构塌陷、萎缩。

以免疫荧光和免疫过氧化物酶标记抗体进行组织学研究，发现 HBsAg 存在于感染 HBV 肝细胞的胞浆及浆膜，而 HBcAg 主要存在于胞核，但胞浆和胞膜也偶尔散在可见。HBV 感染的肝活检标本经电子显微镜观察，也证实了 HBsAg 存在于胞浆，而 HBcAg 颗粒存在于胞核。这些形态学研究说明 HBV DNA 首先在胞核内合成，装入核心颗粒，在胞浆中被包膜包裹而组成完整的 HBV 病毒颗粒。另外，HDV 抗原存在于胞核，HAV、HCV、HEV 抗原均存在于胞浆。

流行病学

在不同肝炎病毒的血清学检查建立之前，所有的病毒性肝炎只被分成“传染性”肝炎或“血清性”肝炎两类。然而，传播的方式相互重叠，仅仅根据临床表现和流行病学特征并不能准确区分不同类型的病毒性肝炎(表 295-2)。准确区分病毒性肝炎的不同类型依赖于特异性血清学试验。

甲型肝炎 粪-口传播几乎是甲型肝炎病毒唯一的传播途径。不良的个人卫生习惯和居住拥挤促进病毒在人与人之间的传播。大爆发与散发病例均有食物、水源、牛奶、冻存品、水果及贝类接触史。家庭及机关单位常呈聚集性发病。流行病学调查显示，甲型肝炎好发于秋末冬初，在温热带地区，每 5 ~ 20 年随非免疫人群的出现而有一个流行性爆发高峰。然而在发达国家，甲型肝炎的发病率已明显下降，主要归因于卫生条件的改善。急性甲型肝炎后无携带者状态，HAV 在自然界长期存在可能依赖于非流行、不典型的亚临床感染。

在一般人群中可通过检测血清抗-HAV 反映既往 HAV 感染，在高年龄人群和社会卫生经济水平低下人群中，检出率可能会升高。早在 70 年代，美国城镇居民血清学普查显示，HAV 感染率约 40%，而大部分人既往没有明显的临床症状。在其后的几十年里，美国抗-HAV 的检出率逐渐下降。在发展中国家的儿童，由于经常性的接触和感染，抗-HAV 检出率高。在发达国家，随着儿童亚临床感染率的逐渐下降，成年人成为易感者。成人的甲型肝炎临床症状比较突出。不同寻常的是，随着甲型肝炎感染率的下降，成人易感者的发病率却在增加，并出现典型的临床症状甚至出现重症肝炎。曾进入流行区的人可能成为另一个未流行地区的传染源。近年的流行病学资料显示，甲型肝炎主要发生于托幼机构、新生儿室、同性恋患者、吸毒的人群。虽然认为甲型肝炎并不经血传播，但也有几次爆发与输入凝血因子浓缩物有关。

乙型肝炎 长期以来一直认为经皮肤接种是乙型肝炎传播的主要途径。但今天看来，既往以“血清性肝炎”来表示 HBV 的流行病学谱显然不恰当。经血途径传播的肝炎并不都是由 HBV 感染引起的，并且有 2/3 的急性乙型肝炎患者并没有明确的皮肤暴露史。现在已逐渐认识到，许多乙型肝炎患者源于不明显的或隐匿的经皮损传播。在 HBV 感染者的各种体液中均能发现 HBsAg 存在，特别是精液，唾液，至少有一些具有传染性。虽然它们的传染性要弱于血清，但用这些体液经皮肤或非皮肤途径接种仍能感染实验动物模型。在非经皮肤的传播模式中，经口传播可能是一个潜在

的、低效的传播途径。在非经皮肤传播途径中影响最大的两个途径是密切接触，特别是性行为和围产期感染。

非洲亚撒哈拉人群 HBV 感染率特别高，认为大多是在婴幼儿密切接触而感染。围产期感染主要发生在各种 HBV 感染的母亲所生婴儿，包括 HBsAg 携带的母亲或妊娠头三个月发生急性乙型肝炎的母亲或产后早期。围产期感染在北美或西欧并不多见，但在远东和发展中国家却是 HBV 感染持续存在最重要的传播途径。虽然围产期确切的传播模式尚不清楚，还有约 10% 的感染发生于宫内，流行病学资料显示感染主要发生在分娩中而与哺乳无关。围产期传播的可能性取决于 HBeAg 的情况，90% HBeAg 阳性的母亲可能将 HBV 传染给她们的子女，而抗-HBe 阳性的母亲所生子女感染率则不足 10% ~ 15%。婴儿期感染的大部分病例没有临床症状，很可能成为 HBsAg 携带者。

表 295-2 病毒性肝炎的临床和流行病学特征

特征	甲型肝炎	乙型肝炎	丙型肝炎	丁型肝炎	戊型肝炎
潜伏期(大)	15 ~ 45，平均 30	30 ~ 180，平均 60 ~ 90	15 ~ 160，平均 50	30 ~ 180，平均 60 ~ 90	14 ~ 60，平均 40
发作形式	急性	隐匿或急性	隐匿	隐匿或急性	急性
好发年龄	儿童，青壮年	青壮年(性，皮肤传播)，婴儿	任何年龄，成人多见	任何年龄(与 HBV 相似)	青壮年(20 ~ 40 岁)
传播途径					
粪-口传播	+ + +	−	−	−	+ + +
经皮损传播	不常见	+ + +	+ + +	+ + +	−
围产期	−	+ + +	±[a]	+	−
性传播	±	+ +	±[a]	+ +	−
临床特征					
严重程度	轻	有时较重	中等	有时较重	轻
爆发	0.1%	0.1% ~ 1%	0.1%	5% ~ 20%[b]	1% ~ 2%[c]
慢性化	无	1% ~ 10%(婴儿感染为 90%)	常见(50% ~ 70% 发生慢性肝炎；80% ~ 90% 为慢性感染)	常见[d]	无
携带者	无	0.1% ~ 30%[e]	1.5% ~ 3.2%	不一定[f]	无
癌变	无	+(婴儿感染)	+	±	无
预后	佳	年老体弱者差	一般	急性者较良；慢性者较差	好
预防	IG 灭活疫苗	HBIG； 重组疫苗	无	乙肝疫苗(对 HBV 携带者无预防措施)	不确定
治疗	无	干扰素，拉米呋啶	干扰素联合利巴韦林	干扰素 ±	无

[a] 和 HIV 同时感染并有高病毒血症者感染率达 5%。

[b] HBV 和 HDV 同时感染爆发性肝炎发病率为 5%；慢乙肝基础上重叠 HDV 感染者达 20%。

[c] 世界上不同地区以及同一国家不同人群间发病率不一样，见正文。

[d] HBV 和 HDV 急性同时感染和 HBV 单一感染的慢性化率一致。而在 HDV 和 HBV 重叠感染时不受影响。

[e] 孕妇可达 10% ~ 20%。

[f] 在地中海国家常见，在北美，西欧罕见。

全世界目前大约有 3.5 亿 HBsAg 携带者，美国与西欧的一般人群中 HBsAg 的阳性率为 0.1% ~ 0.5%。在

远东及一些热带国家以及高危人群中阳性率高达 5% ~ 20%，高发人群包括 Down 综合征、麻风病人、白血病、何杰金症、多动脉结节患者，及正在进行血液透析的肾脏病人与静脉药瘾者。

其他的 HBV 高发人群还包括急性感染者的配偶，滥交者特别是滥交的同性恋者，经常接触血液的卫生工作人员，反复接受输血的人群特别是血友病等因血液成分缺乏反复使用血制品者，弱智者，犯人与弱智看护机构、监狱的工作人员。还有可能包括慢性患者的家人。在自愿献血员中抗-HBs 的阳性率为 5% ~ 10%，反映了既往 HBV 感染情况。HBV 感染率随社会经济状况低下、年龄增加以及暴露于血液制品而增加。

由于感染流行情况、传播途径以及人群生活习惯不同，使 HBV 感染流行模式有明显的地域性差异。在远东及非洲，乙型肝炎是一种新生儿与青壮年疾病，因为母婴传播、循环往复而使感染率居高不下。而在西欧及北美洲，乙型肝炎患者主要见于青年及成年人，发生于性活跃期，生活和职业性皮肤暴露也会造成感染。

丁型肝炎 HDV 感染呈世界分布，但有两个流行模式，在地中海国家如北非、南欧和中东地区，HDV 在乙型肝炎患者中流行，主要为非经皮注射传播，特别是人与人之间的密切接触而传播。在非流行地区，如美国及北欧，HDV 感染频繁接触血及血制品的人群，主要是静脉药瘾者和血友病患者。HDV 可经吸毒者传播，也可因从流行区向非流行区迁移而传播。因此，有利于经皮肤暴露传播的人群迁移方式与人类行为在 HDV 感染的输入性和流行扩散中起重要作用。偶尔可见因移民而出现重症肝炎的大爆发，如南非的一个边远村庄和美国的一些城镇。这样的爆发流行可能与急性乙型肝炎同时发生或者重叠感染于 HBV 感染者。最终，使流行区和非流行区难以区分。

丙型肝炎 70 年代早期，由于取消了商业献血员，并常规进行 HBsAg 筛检，使输血后肝炎发生率明显下降，但并未完全消失。70 年代，每个病人接受经 HBsAg筛检的自愿者血液后发生肝炎的可能性大约是 10%，或者每接受一个单位血液有 0.9%的可能发生肝炎。在这些肝炎患者中，90% ~ 95%可经血清学检测排除甲、乙型肝炎，从而命名为非甲非乙型肝炎。接受混合凝血因子等血制品者肝炎发生率高达 20% ~ 30%。而白蛋白、免疫球蛋白等经过 60℃加热处理或冷乙醇分馏的血液制品接受者则可避免输血后肝炎的发生。

在 80 年代，具有 AIDS 感染危险的献血员退出献血，同时，开展献血员的抗-HIV 筛查，这使得非甲非乙型肝炎的发生率进一步降低至 5%以下。在 80 年代末 90 年代初，认为 ALT 和抗-HBc 检测可以发现有可能传播非甲非乙型肝炎的献血员，并因此将 ALT、抗-HBc 作为替代筛查指标，此后，随着 HCV 的发现，进行了第一代抗-HCV 的免疫检测，使输血后肝炎的发生率更进一步下降。在 1986—1990 年间，在一所城市大学医院进行的非甲非乙型肝炎前瞻性研究中发现，输血相关肝炎的发生率在开始替代检查后从 3.8%降至 1.5%每个病人(0.45%降至 0.19%每单位血液)，在第一代抗-HCV 免疫检测以后进一步下降至 0.6%每个病人(0.03%每单位血液)。随着第二代抗-HCV 免疫检测方法的建立，输血后丙型肝炎的发生率更低，仅 0.001%。

丙型肝炎除经血传播外，还可经静脉吸毒等经皮肤暴露途径传播。随着吸毒者的减少，又使 HCV 的感染率下降了 80%。此外，该病毒经职业性接触血制品而传播，血液透析病房的感染率也随之增加。因静脉药瘾者中新病例的减少，经血途径传播肝炎总的发生率降低了 80%；因为加强了对献血员的筛查，输血后丙型肝炎的发生率也有所下降，尽管如此，到 90 年代初为止，丙型肝炎总的发病率几乎没有什么改变 直到对献血员进行抗-HCV 排除性筛检，因静脉用免疫球蛋白而发生丙型肝炎的散发病例才明显减少。

有输血后肝炎病史的病人，血友病或其他使用凝血因子治疗者以及静脉药瘾者血清抗-HCV 抗体的检出率高达 90%，其中，输血后肝炎几乎都发生在 1992 年第二代 HCV 筛查试剂推广前。在无明确高危因素的散发性非甲非乙型肝炎患者中，HCV 的感染率为 60% ~ 70%，自愿献血员为 0.5%；在美国，普通人群为 1.8%，即约有 400 万人感染 HCV。HCV 感染在全世界的发生率大体相当，仅在个别国家明显升高。如埃及的一些城市人群中约有 20%以上感染 HCV。在美国、非洲及墨西哥裔美国人感染率比白人相对要高，30 ~ 49 岁的成年男性感染率更高。20%散发性急性肝炎实际上最终经检查明确为慢性丙型肝炎，慢性丙型肝炎还占慢性肝病的 40%，是肝移植的主要原因，估计在美国死于该病的患者每年达 8000 ~ 10000 例。

大多数抗-HCV 阳性的无症状献血员以及 40%有急性丙型肝炎病史的人群并不属于高危人群。但如仔细询问病史，许多献血员都有过高危因素相关的行为，即使没有明确的危险因素，急性丙型肝炎病人大多社会经济状况低下。通过对抗-HCV 阳性的献血员详细询

问，他们多有共用鼻烟具吸服可卡因的行为，这也是感染 HCV 的潜在危险因素。

作为血源感染性疾病，性接触及围产期感染都应该是 HCV 潜在的传播途径，但这两个传播途径作用有限。虽然约 10% ~ 15% 急性丙型肝炎患者报告有潜在的性行为传染源，但大多数研究尚未明确证明性接触能传播 HCV。性接触和围产期传播 HCV 的可能性约 5%，明显低于 HIV 和 HBV 的传播率。此外，通过性接触传播 HCV 者一般不止一个性伴，往往同时患有其他性传播性疾病。在稳定的单一性伴的人群中很少发生。哺乳并不能增加感染 HCV 的母亲将病毒传播给婴儿的可能性。卫生工作人员的感染率并不比一般人群高，但如果有偶然的针刺伤，其感染 HCV 的危险性将增至 3% 到 10%。家庭内的密切接触很少能传播 HCV。

其他容易感染 HCV 的人群包括需要血液透析、器官移植、因癌症化疗而需输血的病人。在使用免疫抑制剂的患者中，抗-HCV 的水平低而难以检出。如需明确诊断，则要进行 HCV RNA 检测。新发病的急性丙型肝炎病例现已很少见，但在二、三十年前曾有过短暂静脉吸毒的健康人群中，新确诊的病例仍较普遍，这些病人通常数年未得到确诊，在常规医学检查、申请保险或准备献血时才被发现。

戊型肝炎 戊型肝炎是类似于甲型肝炎，经肠道传播的一种非甲非乙型肝炎，主要发生于亚洲、印度、非洲、中美洲。一般在水源遭污染如洪灾后爆发，但散发病例也有发生。戊型肝炎病毒区别于其他肠道病毒的流行病学特征是在密切接触的人群中很少发生人-人间传播。现在 HEV 感染率有上升趋势，主要是人们对甲型肝炎的免疫力提高的原因，戊型肝炎好发于青壮年。在已知的流行区外如美国，是否发生戊型肝炎还不清楚。初步研究显示，非流行区散发性非甲乙型肝炎与戊型肝炎无关。在美国仅有从流行区入境的人发病的报告。

临床及实验室特征

症状与体征 不同肝炎病毒所引起的病毒性肝炎的潜伏期长短不一。一般来说甲型肝炎 15 ~ 45 天(平均 4 周)，乙型、丁型肝炎 30 ~ 180 天(平均 4 ~ 12 周)，丙型肝炎 15 ~ 160 天(平均 7 周)，戊型肝炎 14 ~ 60 天(平均 5 ~ 6 周)。急性肝炎的前驱症状是全身性的，且表现不一，如食欲不振，恶心，呕吐，疲乏不适，肌肉关节痛，头痛，畏光，咽喉肿痛及卡他症状。持续 1 ~ 2 周进入黄疸期。食欲不振、恶心、呕吐常常与嗅觉及味觉的改变有关。发热一般为 38 ~ 39 ℃低热，常见于甲、戊型肝炎，而乙、丙型肝炎少见。如乙型肝炎出现发热则预示血清病综合征的发生，39.5 ~ 40 ℃的高热很少见，伴有全身症状。在临床黄疸期前 1 ~ 5 天还可能出现茶色尿及白陶土样大便。

进入临床黄疸期后，上述前驱症状逐渐消失 部分病人体重下降 2.5 ~ 5 千克。且在整个黄疸期持续下降，肝脏渐增大，质地软，并有胀痛不适。偶有病人出现淤胆表现。10% ~ 20% 的急性肝炎患者有脾及颈淋巴结肿大 黄疸期有个别病人出现蜘蛛痣，恢复期消失 进入恢复期后，临床症状渐消失。但肝脏肿大和肝损的一些生化改变仍会持续一段时间。黄疸后期长短不一，一般为 2 ~ 12 周，在急性乙、丙型肝炎中时间会更长。所有甲、戊型肝炎患者在黄疸出现后 1 ~ 2 个月临床及生化异常可完全恢复，而在乙、丙型肝炎中，3/4 无并发症的患者黄疸出现后 3 ~ 4 个月完全恢复，其余 1/4 病人的生化指标异常可能持续较长时间。有部分患者则根本不出现黄疸。

急性或慢性乙型肝炎均可并发丁型肝炎。HBV 感染的时间决定了 HDV 的感染期。当乙、丁型肝炎同时感染时，虽然临床症状较重，但仅凭临床症状和生化检查很难区别于单纯 HBV 感染。与急性乙型肝炎相比，慢性乙型肝炎可能有利于 HDV 的复制。急性乙型肝炎尚未完全恢复时发生急性 HDV 感染即有可能出现这种现象 更常见的是在慢性乙型肝炎基础上发生急性丁型肝炎叠加感染，患者多会发生慢性化。在这样的病例中，HDV 重叠感染表现为临床病情恶化或者表现为慢性 HBV 感染过程中的一次急性肝炎发作。慢性乙型肝炎叠加 HDV 感染常引起临床病情恶化(见下文)。

除了其他肝炎病毒重叠感染，慢性乙型肝炎急性发作时一般会引起 HBeAg 阳性到抗-HBe 阳性的血清学转换，或从复制状态变成不复制状态。这种反应多发生在慢性乙型肝炎使用免疫抑制剂治疗撤退的过程中。其原因可能是细胞介导的 HBV 感染肝细胞杀伤的恢复。还有极少部分临床恶化的病例是由于出现了病毒前 C 区的基因变异(见上文)。

实验室检查 血清 AST 和血清 ALT(以前称为 SGOT 和 SGPT)在急性肝炎的前驱期有不同程度的增高，且早于血清胆红素的增高(图 295-2 和 295-4)。但是，转氨酶急性增高的幅度与肝细胞损害的严重程度不成比例。高峰可达 400 ~ 4000 国际单位不等，甚至更高 AST 与 ALT 水平常在临床黄疸期达高峰，恢复期渐渐下降至正常。无黄疸性肝炎的诊断稍困难，需依赖于临

床表现、转氨酶升高，有时伴有结合胆红素轻度升高。

在血清总胆红素超过 43μmol/L（2.5mg/dl）时，巩膜及皮肤均出现黄染，黄疸明显时，血清总胆红素可能会升高至 85～340μmol/L（5～20mg/dl）。ALT 下降后，胆红素仍可继续升高。大多数患者的总胆红素中直接胆红素和间接胆红素各占 50%。当总胆红素水平升高至 340μmol/L（20mg/dl）且持续不降，提示可能发生重症肝炎，然而有些溶血性贫血病人，如 6-磷酸葡萄糖醛酸转移酶缺乏和镰刀性贫血，也常常因反复发生的溶血而出现血清胆红素升高，甚至高达 513μmol/L（30mg/dl）以上，并不一定伴随不良的预后。

急性期中性粒细胞及淋巴细胞一过性降低，然后出现淋巴细胞相对增加，并可出现异型淋巴细胞，约占总数的 2%～20%。这些异型淋巴细胞类似于传染性单核细胞增多症所见。急性病毒型肝炎患者的凝血酶原时间（PT）测定具有重要意义，明显延长反映肝细胞大量坏死致肝脏合成功能受损，提示预后不良。血清总胆红素和转氨酶轻度增高的患者有时也可见 PT 延长。重症肝炎患者由于长时间的恶心、呕吐，碳水化合物摄入不足，肝糖原储备减少而发生低血糖。一般的急性肝炎患者中，碱性磷酸酶可能正常或轻度增高，血清白蛋白一般不下降。还有一些病人会出现短暂的轻度脂肪泻，及轻度的镜下血尿、蛋白尿。

急性病毒性肝炎一般都会出现轻度的 γ 球蛋白升高。急性期约 1/3 以上 IgG、IgM 水平升高，IgM 在急性甲型肝炎中明显升高。病毒性肝炎的急性期，血清中还可能出现抗平滑肌抗体、抗细胞器抗体，有时有低滴度的类风湿因子（RF）、抗核抗体、嗜异性抗体等，在丙、丁型肝炎中，可见检出抗肝肾微粒体抗体（抗-LKM）。但在这两种肝炎中出现的抗-LKM 抗体类型并不一样，也不同于 II 型自身免疫型肝炎中的抗-LKM（第 297 章）。病毒性肝炎中出现的这些自身抗体是非特异的，在其他病毒性或系统性疾病中也可出现。相反，肝炎病毒感染中或感染后出现的病毒特异性抗体才是具有诊断意义的血清标志物。

如上所述，血清学检查是诊断甲、乙、丙、丁、戊型肝炎简单有效的方法。粪便与血清 HAV 检查尚不能常规开展，因此甲型肝炎的诊断依赖于急性期 IgM 型抗-HAV 的检测（图 295-2）。但类风湿因子（RF）的存在会导致检测中的假阳性结果。

通常根据血清中检出 HBsAg 作出 HBV 感染的诊断。少数情况下，急性 HBV 感染时 HBsAg 滴度太低，即使用现行高度敏感的免疫检测方法仍难以检出。对这些病例的诊断只能依赖于 IgM 型抗-HBc 的检出。

HBsAg 滴度的高低与乙型肝炎的临床严重程度不成比例。有时候 HBsAg 滴度的高低与肝细胞的损害程度成反比。例如，免疫抑制的乙型肝炎病人，HBsAg 呈现高滴度，而在慢性乙型肝炎患者呈现低滴度（但是，一般轻度的慢性乙型肝炎时 HBsAg 滴度要比慢性重症肝炎更高），急性爆发性肝炎时，HBsAg 滴度很低。以上观察表明，乙型肝炎肝细胞损害严重程度和临床病程可能与患者对 HBV 的免疫反应程度的不同有关，而不是血中 HBsAg 的滴度。而在免疫力正常的患者，HBV 的复制程度与肝损伤程度相关（见下文）。

另一个对乙型肝炎患者有价值的血清学标志是 HBeAg，其主要的临床价值在于它是病毒感染力的一个相对指标。由于 HBeAg 在急性乙型肝炎早期即可出现，所以 HBeAg 的持续阳性对慢性化的预测有价值。

有些病人并不知道其 HBsAg 已经阳性多长时间，比如，一个献血员发现 HBsAg 阳性并为此向医生咨询，此时 IgM 型抗-HBc 检查有助于区别近期的急性感染还是既往感染，前者表现为 IgM 抗-HBc 阳性，后者则表现为 IgM 抗-HBc 阴性、IgG 抗-HBc 阳性。但患者体内高滴度的类风湿因子可能会导致 IgM 抗-HBc 检测的假阳性。

急性乙型肝炎患者 HBsAg 阳性，很少能同时检出抗-HBs，但约 10%～20% 的慢性乙型肝炎患者可检出低滴度的抗-HBs，但这种抗体不是抗原决定簇 a 特异的，而是针对不同亚型抗原决定簇的，如 HBsAg 为 ad 亚型而抗-HBs 为 y 亚型。大多数情况下，这种现象并不能归因于两种不同亚型 HBV 的感染，抗-HBs 阳性也不表示 HBV 代表 HBsAg 的立即清除，实际上，所检出的抗-HBs 无明确的临床意义。

表 295-3 经常遇到的 HBV 感染后血清学模式

HBsAg	抗-HBs	抗-HBc	HBeAg	抗-HBe	意义
+	-	IgM	+	-	急性 HBV 感染，高度传染性
+	-	IgG	+	-	慢性 HBV 感染，高度传染性
+	-	IgG	-	+	急性 HBV 感染后期或慢性感染，低度传染性
+	+	+	+/-	+/-	1. 一个亚型的 HBsAg 和另一个亚型的抗-HBs（常见）
					2. HBsAg 向抗-HBs 的血清学转换过程（罕见）

续表

HBsAg	抗-HBs	抗-HBc	HBeAg	抗-HBe	意义
-	-	IgM	-	+/-	1. 急性乙型肝炎感染
					2. 抗-HBc 窗口期
-	-	IgG	-	+/-	1. 低水平 HBsAg 携带者
					2. 既往感染
-	+	IgG	-	+/-	乙型肝炎感染恢复期
-	+	-	-	-	1. 疫苗(HBsAg)接种后的免疫反应
					2. HBV 既往感染(?)
					3. 假阳性

由单一 HBsAg 制成的乙型肝炎疫苗接种后，血清中出现单一的抗-HBs。常见的 HBV 感染血清学模式见表 295-3。检测肝脏和血清中 HBV DNA 已有成熟的方法。象 HBeAg 一样，HBV DNA 也是 HBV 复制的指标，但更敏感且能定量测定，分子杂交方法测定的敏感性可达到 $10^5 \sim 10^6$ 拷贝病毒颗粒/ml，在 HBV DNA 低于该水平时，传染性与肝脏损害都很有限，且 HBeAg 检测阴性。现在，检测 HBV DNA 的方法已从原来低敏感的杂交方法发展至扩增的方法，如 PCR 依赖的方法，其敏感性高达 100～1000 拷贝/ml。随着灵敏度的提高，更适用于低于一般检测阈值 HBV 感染的检测。这些标志在慢性乙型肝炎接受抗病毒治疗(包括干扰素，拉米呋啶)过程中对 HBV 复制程度的动态监测更有价值。在免疫水平正常的患者中，HBV DNA 存在提示病毒复制，且 HBV DNA 高低与肝脏损伤程度呈比例。血清中 HBV DNA 较高时，病毒抗原表达量增加，除非免疫抑制干扰了细胞毒性 T 细胞对已感染 HBV 的肝细胞的攻击，否则病毒复制致肝脏炎症加剧，而经抗病毒治疗后病毒复制降低，随之肝脏病理损伤得到改善。

丙型肝炎常见 ALT 升高，特异性的血清学诊断为抗-HCV。随着第二、三代免疫检测方法(兼顾了结构蛋白和非结构蛋白抗原)的应用，在急性丙型肝炎早期，ALT 升高初始即可检出抗-HCV，在急性丙型肝炎恢复期抗-HCV 消失，但也有 5%～10%的急性丙型肝炎患者始终抗-HCV 阴性。在慢性丙型肝炎患者中，抗-HCV 的检出率为 95%以上。有时非特异性的免疫反应会干扰抗-HCV 的检测，特别是在象自愿献血员一样的低危人群以及类风湿因子阳性者。于是又建立了一个新的替代方法即重组免疫印迹测定(RIBA)。是将病毒特异性抗原蛋白分片段结合到硝酸纤维膜上，然后和待检血清温育，从而检出特异的抗体反应。这种 RIBA 法常用于献血员抗-HCV 的确认，但临床检测中已采用 HCV RNA 取代了 RIBA。HCV RNA 是检测 HCV 感染的最为敏感的试验，是 HCV 感染的"金标准"。在急性丙型肝炎 ALT 升高前甚至在抗-HCV 出现前即可检测到 HCV RNA。HCV RNA 一般持续阳性，但在慢性丙型肝炎中有时也呈间断阳性。特别是那些肝功能正常的无症状携带者。还有一部分丙型肝炎患者，由于抗-HCV 一直阴性，他们的诊断要依赖于 HCV RNA 的检测。如果经皮肤注射接触了血液及血制品，并出现典型的肝炎表现，但上述试验又都阴性，应该诊断为其他未明原因的肝炎。

有两种扩增技术可用来检测 HCV RNA。一是分支链互补 DNA 法，利用标记在互补 DNA 探针上的酶反应并显色达到信号扩增来反映 HCV RNA 的量。另一种是 PCR 扩增，是将 HCV RNA 逆转录成互补 DNA，再经数十个循环的 DNA 合成、聚合。这两种方法都可用来进行病毒相对负荷的测定。PCR 的灵敏度较高，可达 $10^2 \sim 10^3$ 拷贝/ml，明显高于 bDNA 法的 2×10^5 拷贝/ml。病毒含量与疾病的程度及预后关系并不大，但它对预测抗病毒治疗反应是很有帮助的。HCV 基因型测定的意义同样如此(见第 297 章)。

还有部分丙型肝炎患者中出现抗-HBc 阳性，表明一些人群暴露于多个经血液途径肝炎病毒的共同危险性。这类病人的抗-HBc 几乎都是 IgG，说明是既往感染，很少有低滴度病毒携带的现症感染。

丁型肝炎现症感染的诊断依赖于肝细胞中检出 HDV 抗原，更实用的是血清抗-HDV 新出现或滴度进行性升高。循环中 HDV 抗原检测对急性感染有诊断价值，但存在时间很短，有时根本测不出。由于 HBsAg 消失后，抗-HDV 一般检不出，对急性自限性乙、丁型肝炎同时感染的血清学诊断很难。丁型肝炎的早期诊断很困难，直至 30～40 天后抗-HDV 出现方能作出诊断

当一个急性肝炎患者血清中同时存在 HBsAg 和抗-

HDV时，检测抗-HBc的类型就可以明确HBV和HDV感染的关系。IgM型抗-HBc并不能区分是急性还是慢性肝炎，但它的出现可提示近期感染，而阴性则说明是既往感染。当HBV和HDV同时感染时，血清中可检出IgM型抗-HBc，当在HBV感染的基础上重叠HDV感染时，抗-HBc则为IgG型。

检测HDV RNA可用来观察HDV的复制情况与传染性。目前，检测HDV RNA探针方法仅用于有限的研究工作。同样，戊型肝炎的分子生物学诊断也仅限于研究工作。

急性肝炎一般不需要进行肝活检，但当诊断不明确或临床上有慢性化趋势需明确诊断时才作肝活组织检查。

对急性肝炎的诊断常采用规范化的方法(表295-4)，急性肝炎时，首先要进行HBsAg、IgM型抗-HAV、IgM型抗-HBc以及抗-HCV检查。不论是否伴有IgM型抗-HBc，HBsAg阳性表示HBV感染。IgM型抗-HBc阳性时考虑为急性感染，IgM型抗-HBc阴性则考虑是慢性感染。IgM型抗-HBc阳性时，即使HBsAg阴性也可作出急性乙型肝炎的诊断。如检出IgM型抗-HAV则可诊断急性甲型肝炎。如果IgM型抗-HAV与HBsAg同时阳性，则提示HAV与HBV的重叠感染；如果IgM型抗-HBc阳性(不论HBsAg是否阳性)，则诊断为急性甲型肝炎合并急性乙型肝炎；而IgM型抗-HBc阴性时，则表示在慢性HBV感染的基础上发生急性甲型肝炎。如果抗-HCV阳性，支持急性丙型肝炎诊断。有时为了进一步明确诊断，需要检测HCV RNA，疾病后期动态观察抗-HCV。如果上述血清学标志均为阴性时，则诊断为非甲、乙、丙型肝炎，但需要恰当的流行病学调查。

如果是慢性肝炎，首先应该检查HBsAg和抗-HCV。

表295-4 急性肝炎的简明诊断思路

血清学试验结果				诊断意义
HBsAg	IgM抗-HAV	IgM抗-HBc	抗-HCV	
+	-	+	-	急性乙型肝炎
+	-	-	-	慢性乙型肝炎
+	+	-	-	慢乙肝基础上重叠急性甲型肝炎
+	+	+	-	急性甲、乙型肝炎
-	+	-	-	急性甲型肝炎
-	+	+	-	急性甲、乙型肝炎(HBsAg滴度在检测阈值之下)
-	-	+	-	急性乙型肝炎(HBsAg滴度在检测阈值之下)
-	-	-	+	急性丙型肝炎

抗-HCV阳性支持慢性丙型肝炎的诊断，而HCV RNA阳性即可确诊。如果血清学检查支持慢性乙型肝炎诊断，则可进一步检查HBeAg及抗-HBe来评价传染性。对这类患者检测HBV DNA，能更敏感、定量反映HBV DNA的复制情况，特别在抗病毒治疗时会很有帮助(见第297章)。乙型肝炎患者出现下列情况时还应检测抗-HDV：重症爆发型肝炎，慢性重型肝炎，慢性乙型肝炎急性发作，有反复经皮肤暴露史以及来自于HDV流行地区。

预后

既往健康的甲型肝炎患者可完全恢复而不留有任何后遗症。约95%～99%既往健康的急性乙型肝炎患者与此相似，预后良好，可以完全恢复。但有一些临床与实验室指标可能提示病情复杂，病程迁延。老年人或合并其他系统疾病的患者病程会延长，甚至会发展成重型肝炎。发病之初即出现腹水、周围浮肿或肝性脑病症状均提示预后不良。PT延长、血清白蛋白降低、低血糖、高胆红素血症提示肝细胞严重坏死。有以上表现的患者均应立刻住院治疗。一般甲、乙型肝炎的病死率很低，仅约0.1%，但在年长者或合并其他脏器功能衰竭者病死率会明显上升。对于需要住院治疗的急性乙型肝炎患者病死率可达1%。输血后丙型肝炎急性期的病情一般较乙型肝炎轻，且多为无黄疸型，很少出现死亡，但具体的死亡率还不清楚。在亚洲和印度等地区，因水源污染而爆发的戊型肝炎病死率达1%～2%，在孕妇中上升为10%～20%。同时发生急性乙、丁型肝炎的病死率并不一定高于单纯乙型肝炎病人，但在最近几次因集体注射毒品而爆发的乙、丁型肝炎混合感染病例中病死率达5%。在慢性乙型肝炎基础上感染丁型肝炎后，爆发性肝炎发生率和病死率也随之上升。虽然丁型肝炎的病死率尚无明确报告，

但在一个高 HBV 携带的独立人群中因爆发严重的 HDV 重叠感染而死亡的病死率超过了 20%。

并发症和后遗症

极少部分甲型肝炎患者在急性肝炎完全恢复后数周至数月会复发，表现为临床症状再现，转氨酶上升，偶可出现黄疸，以及粪便排毒等。急性甲型肝炎还有一个不常见的类型为胆汁淤积性肝炎，其特征是黄疸期延长伴全身瘙痒。极偶尔情况下肝功能异常持续数月，甚至达一年。即使可能出现以上的并发症，甲型肝炎仍属自限性疾病，不会发展为慢性肝炎。在急性乙型肝炎的前驱期，5%～10%的患者可能会出现血清病样综合征，其表现包括关节痛与关节炎，皮疹，血管神经性水肿，偶有血尿、蛋白尿。以上症状出现于黄疸前期，常被误诊为风湿性疾病。确诊依靠特征性的转氨酶升高和血清 HBsAg 阳性。前面曾提到，EMC 是一种免疫复合物疾病，可并发于丙型肝炎患者。近来丙型肝炎患者并发皮肤疾病如迟发性皮肤卟啉病，扁平苔癣已引起人们的重视。但具体的发病机制还不清楚。

病毒性肝炎最严重的并发症是爆发性肝炎即大块肝坏死，所幸发病率很低。这常发生于乙、丁型肝炎和戊型肝炎，甲型肝炎中很少发生，仅见于少数老年患者或有慢性肝病患者。爆发性肝炎中约 50% 为乙型肝炎，其中大部分与 HDV 感染有关。合并有丁型肝炎的急性乙型肝炎患者约 1/3 会发生爆发性肝炎，慢性乙型肝炎基础上重叠感染 HDV 将有 2/3 发生爆发性肝炎。丙型肝炎一般不会发生爆发性肝炎。但戊型肝炎则可出现如上面提到的并发症，病死率可达 1%～2%，在孕妇感染中更高达 20%。爆发性肝炎患者一般会有肝性脑病的症状及体征，并可能发生深昏迷。肝脏缩小，PT 明显延长。如果同时出现肝脏进行性缩小，黄疸迅速加深，PT 明显延长，特别是伴有转氨酶下降，临床上表现为精神错乱、定向力障碍、嗜睡、腹水、浮肿时提示患者发生了肝衰竭及肝性脑病。常出现脑水肿，颅内压升高，有胃肠道出血、全身感染、呼吸衰竭、心力衰竭、肾功能衰竭等表现都表示进入终末期。死亡率极高，出现深昏迷后死亡率超过 80%，但一旦存活，肝脏功能及病理损伤将得以恢复。如有供肝，对爆发性肝炎早期实行肝移植可挽救生命。

注意观察急性乙型肝炎患者临床显著恢复后 HBsAg 是否消失非常重要，目前尚缺乏明确区分急性肝炎与慢性肝炎急性样发作(自发活动)的实验室指标。大约有 10% 的病人在急性乙型肝炎痊愈后 HBsAg 阳性持续 6 个月以上，其中有一半的病人在今后的几年内 HBsAg 会逐渐消失，而另一半则成为 HBsAg 阳性携带者。最近资料显示，在身体健康、免疫功能正常的青少年，急性乙型肝炎临床恢复后真正的慢性化率仅约 1%。以前统计的过高的慢性化率是由于没有排除慢性乙型肝炎急性样发作，这些病人在急性样发作前即有 HBsAg 阳性，以后 HBsAg 几乎不可能阴转。不论慢性化率是 10% 还是 1%，一般都能检出抗-HBc，而抗-HBs 可能测不出，或者呈低滴度亚型特异性(见上文"实验室检查")。这类患者包括无症状携带者，低活动的轻度慢性肝炎，伴或不伴肝纤维化的中、重度慢性肝炎。以下人群的急性乙型肝炎极有可能转变为 HBsAg 携带者，他们包括婴幼儿、Down 综合征、维持血液透析或包括 HIV 感染者在内的免疫力低下的病人。

慢性肝炎是急性乙型肝炎感染后期的一种并发症，发生于一小部分急性肝炎恢复后，但更常见于无急性发病过程的慢性感染者(见第 297 章)。下列临床及实验室特征提示急性肝炎将转向慢性化：①食欲不振，体重下降，疲乏未能完全恢复并且肝脏持续肿大；②急性肝炎病程迁延，病情重，肝活检显示仍有桥接坏死及多小叶坏死；③急性肝炎后 6～12 个月内转氨酶、血清胆红素、球蛋白仍不能恢复正常；④急性肝炎后 HBsAg 持续阳性超过 6 个月，HBeAg 阳性超过 3 个月。

急性丁型肝炎感染并不能增加急性乙型肝炎的慢性化率，但有加重慢性乙型肝炎病情的可能。丁型肝炎的重叠感染可使无症状携带者或轻度慢性乙型肝炎进展成慢性重症肝炎，肝硬化，也可加速慢性乙型肝炎的慢性化进程。一些患者感染 HDV 后可导致慢性乙型肝炎发生爆发性肝炎。但也有一些重叠感染的病例仅表现为轻度肝炎，甚至无症状携带者，在感染数年后病情逍遥。输血后发生的急性丙型肝炎中，50% 以上患者肝功能异常将超过一年。据以往统计，急性丙型肝炎后转成慢性的比例高达 70%，这些患者中，大部分肝组织学表现为中到重度的慢性肝炎。即使那些肝功能、生化指标恢复正常的患者其周围循环中仍可检出高水平的 HCV RNA。因此，急性丙型肝炎后实际存在 HCV 慢性感染的比例要高达 85%～90%。虽然许多慢性丙型肝炎患者没有临床症状，其中 20% 的患者在急性发作后 10～20 年内将逐渐进展成肝硬化。一些系列的病例统计资料则表明超过 50% 的慢性丙型肝炎患者存在肝硬化。慢性丙型肝炎在慢性肝病中的比例达 1/4，由此导致的终末期肝病占欧美国家肝移植患者的

比例也达1/4。但大部分慢性丙型肝炎感染初始20年内的发病率及病死率均较低。慢性丙型肝炎的进展程度与病毒基因型、感染时年龄、感染时间长短、免疫状态、是否长期过量饮酒及是否合并其他肝炎病毒感染有关。相反，甲、戊型肝炎均不能导致慢性肝病。

病毒性肝炎罕见的并发症包括胰腺炎、心肌炎、非典型性肺炎、再生障碍性贫血、横贯性脊髓炎、周围神经病变。HBsAg携带者，特别是婴幼儿时期感染HBV者有较高的肝癌危险性。慢性丙型肝炎也具有较高的癌变危险性，癌变几乎毫无例外地发生于肝硬化患者，并总是发生于数十年后，这一时间约为30年(见第91章)。儿童的乙型肝炎患者很少出现黄疸，面部、臀部与肢体的无瘙痒性丘疹，淋巴结病(儿童肢端丘疹性皮炎)或Gianotti-Crosti综合征。

鉴别诊断

首先要与病毒性疾病相鉴别，如巨细胞病毒感染引起的传染性单核细胞增多症、单纯疱疹病毒感染和柯萨奇病毒感染，弓体病与病毒性肝炎有一些共同的临床症状、也会出现血清转氨酶的升高，但很少出现胆红素升高。在HBsAg、抗-HBc、IgM型抗-HAV、抗-HCV均阴性的情况下，嗜异性凝集试验以及针对以上病原体的特异性血清学实验有助于鉴别诊断。全身性病毒感染一般都伴有ALT增高。其他易与病毒性肝炎混淆并可能引起肝损伤的疾病有钩端螺旋体病、酵母菌感染、布鲁病、分枝杆菌感染、肺囊虫病等。有很多药物和一些麻醉剂可引起类似急性肝炎或胆汁淤积样的临床症状(见第296章)，所以详细询问药物应用史也很重要。以前曾多次发作的难以解释的“急性肝炎”也是重要的病史，因为这可能提示病人患有慢性肝炎。还要排除酒精性肝炎，但它引起的血清转氨酶升高一般不明显，并还有其他酒癌红斑等表现。如肝活检发现脂肪浸润、中性粒细胞炎性反应、乙醇透明小体等，都提示肝损害更可能与酒精有关，借此可区别于病毒性肝炎。由于急性肝炎可有右上腹痛、恶心、呕吐、发热、黄疸等表现，常与急性胆囊炎、一般的胆道结石、逆行胆管炎相混淆。由于急性肝炎不宜进行手术，在剖腹手术前排除这些疾病是非常重要的，对不易鉴别的病例可经皮肝活检加以排除。老年肝炎也易与一般的胆道结石或胰腺肿瘤引起的阻塞性黄疸相混淆。由于老年人急性肝炎易重症化，且死亡率高，故进行包括肝功能生化检查、胆道造影，甚至肝活检在内的全面检查是必需的，以排除原发性肝细胞疾病。还有一种易与急性肝炎临床表现相混淆的疾病是急性右心衰竭，造成肝脏被动充血或灌流不足综合征，包括休克、严重的低血压、严重的左心衰竭。其他需要鉴别的疾病包括所有干扰静脉心脏回流的疾病、如右房粘液瘤、缩窄性心包炎、肝静脉阻塞(Budd-Chiari综合征)或静脉闭塞性疾病。临床特征足以区分这些血管性疾病与病毒性肝炎。在妊娠期，急性脂肪肝、妊娠胆汁淤积、子痫、HELLP综合征(即溶血、高酶、血小板下降)也易与病毒性肝炎相混淆。偶有恶性肿瘤肝转移类似于急性肝炎或爆发性肝炎，遗传性、代谢性肝脏疾病如Wilson病，α1抗胰蛋白酶缺乏征也应与病毒性肝炎相鉴别。

治疗

急性发作的治疗 虽然对慢性乙、丙型肝炎的治疗已有了一定的进展(见第297章)，但急性乙、丙型肝炎的治疗方法有限。在健康成年人因感染HBV出现急性乙型肝炎的病人中，有99%的患者会痊愈。因此对急性乙型肝炎抗病毒治疗并不能提高其治愈率，也无必要。但对个别严重的急性乙型肝炎患者予以慢性肝炎常用治疗药物，核苷类似物拉米呋啶，每日100mg口服，取得了初步的成功。但应注意，还没有该药物治疗急性乙型肝炎肝炎的临床药物实验，重型急性乙型肝炎也不是该药许可的适应证，恰当的疗程还没有确定。典型的急性丙型肝炎患者很少能痊愈，大部分会转成慢性丙型肝炎，其慢性化率可达85%～90%，小规模临床实验的综合分析提示采用α干扰素抗病毒治疗(300万U,肌肉注射,每周2次)是有益的，持续反应率约40%，因此可降低其慢性化率。而其治疗期限及是否需要加用核苷类似物利巴韦林尚无定论。最合理的方案是执行慢性丙型肝炎治疗的推荐方案(见第297章)。由于近20年来，急性丙型肝炎的发病率极低，故对它们的治疗机会也不多。现在传染科医生还经常遇到一些因污染针头刺伤而患丙型肝炎的卫生工作者，事故发生后应当监测ALT升高和HCV RNA，一旦确诊为急性丙型肝炎，尽早予以抗病毒治疗。

尽管这些特异性治疗有一定效果，大部分的急性肝炎抗病毒治疗一般都无必要。仅有部分临床症状较重的患者需住院治疗，一般患者无需住院。绝对卧床和长时间卧床休息并不能增加痊愈率，大部分的患者限制运动量即可。应该保证高热卡饮食，鉴于大部分的患者晚上恶心明显，在早上进食高热卡多能忍受。急性期病人持续呕吐而不能进食者应进行静脉内营养。

应避免使用有肝损、胆汁淤积副作用以及经肝代谢的药物。如果瘙痒严重，可试用胆盐吸附类药物如消胆胺来减轻症状。类固醇激素对急性肝炎并无价值，对有桥接坏死的一些重症肝炎进行类固醇对照试验也表明激素治疗无任何效果。事实上，这种治疗可能是有害的。

除了粪-口传播的甲、戊型肝炎及难以控制的乙、丙型肝炎大出血的病人外，对患者绝对隔离实无必要，因为大部分的甲型肝炎住院病人排毒渐消失，这部分住院病人的传染可能性并不大，因此并不提倡严格的肠道隔离。接触甲型肝炎的床单或其他排泄物时戴手套仍然是有效的。对乙、丙型肝炎应强调的是注意血液管理，接触患者血液及其他体液时要戴手套操作，注意一些卫生习惯如洗手等。此外，对其他病人通用的预防措施也适用于病毒性肝炎患者。

住院观察要持续到临床症状确实改善，ALT 及胆红素有明显的下降趋势，PT 恢复正常。轻度的转氨酶升高对一般的日常活动并不禁忌。

爆发性肝炎的治疗目的是维持水、电酸碱平衡，维持心肺功能，控制大出血，纠正低血糖，治疗昏迷期其他的并发症，期待肝脏的再生与修复。同时限制蛋白质的摄入，并口服乳果糖和新霉素。类固醇激素曾用来进行对照试验，但效果并不理想。此外，交换输血、血浆置换、人交叉循环、猪肝灌注以及血液灌注都曾应用，但并不能提高生存率。精心护理确是延长生命的一个因素，对爆发性肝炎患者，原位肝移植能明显提高生存率，并取得了较好的效果。

预防

急性肝炎治疗方法有限，慢性病毒性肝炎抗病毒治疗也只有部分患者奏效(见第 297 章)，所以，进行免疫预防更显重要。对于不同类型的病毒性肝炎，预防措施并不一样。过去的免疫预防完全依赖于冷乙醇分馏的球蛋白被动免疫，球蛋白来源于大量献血员的血浆，含有抗体。现在甲、乙型肝炎的预防已有疫苗可供主动免疫。

甲型肝炎 可采用免疫球蛋白来被动免疫或灭活疫苗进行主动免疫。各种制备方法生产的免疫球蛋白(IG)都含有相当滴度的抗-HAV，足以起到预防效果。当暴露于 HAV 或处在潜伏期的早期，应用 IG 可以防止甲型肝炎的发生。在部分情况下，IG 虽不能完全清除感染，但可使之成为隐性感染。密切接触甲型肝炎病人(家庭、机关单位)的暴露后预防，予以 IG0.02ml/kg 体重，尽早应用效果更好，但一般于暴露 2 周内应用都有效。办公室、工厂、学校、医院内的偶然接触，可能已经产生免疫力的年长人群以及抗-HAV 明确阳性者一般不需要免疫预防。在日托幼儿园，一旦发现一例甲型肝炎，其他儿童、工作人员以及患病儿童的家庭成员均应进行免疫预防。但发生了源于同一传染源的爆发时，在潜伏期应用 IG 往往难以奏效，此时的预防可能减少继发病例的发生。如果到热带同家、发展中国家以及常规旅游线路以外的地区旅游时，且无疫苗主动免疫可推荐使用 IG 来预防。如果逗留时间不超过 3 月，予 0.02ml/kg 体重即可。如果超过 3 月或长期居住，应每 4～6 个月注射一次，每次剂量为 0.06ml/kg 体重。血源免疫球蛋白一般比较安全，没有传播 AIDS 的危险，因为在冷乙醇分馏过程中 25% 的乙醇足以灭活 HIV。

由组织培养的 HAV 减毒株制备的福尔马林灭活疫苗已证明能安全有效地起到预防和免疫作用。甲型肝炎疫苗一般在大于 2 岁的人群中应用，在初次接种 4 周后即可产生有效的免疫力。推测 4 周内可能有暴露(如进入流行区旅游)，甲型肝炎疫苗是首选的暴露前预防手段。如果提前出发，则需接种首剂甲型肝炎疫苗的同时在其他注射部位予以 0.02ml/kg 体重的 IG。甲型肝炎疫苗接种后免疫力持久，一般大于 20 年。如果感染甲型肝炎的危险性持续存在，如频繁地进入流行区或在流行区长期逗留，则需进行重复接种以加强免疫，加强时可不再重复使用 IG。其他需要接种甲型肝炎疫苗的人群包括军人、有甲型肝炎循环爆发的人群、幼儿园工作人员、经常接触甲型肝炎及其粪便标本的工作人员、甲型肝炎高发区的儿童及慢性肝病患者。因为有报告慢性丙型肝炎发生爆发性甲型肝炎的危险性增加，尽管对此尚未得到公认，慢性丙型肝炎患者已被列入甲型肝炎疫苗接种范围。其他患甲型肝炎的高危人群还包括滥交的男性同性恋者，经常注射毒品者，因凝血功能紊乱而经常注射浓缩凝血因子者，都应当接种甲型肝炎疫苗。已获批准的甲型肝炎疫苗接种剂量及次数因品种不同而异，但都采用肌肉注射。由史克公司(SmithKlinb Beecham，Havrix)生产的甲型肝炎疫苗用于 18 岁以上的成年人注射 2 次，中间间隔 6～12 个月，每次 1.0ml(含 1440 酶联免疫分析单位(ELU))；用于 2～18 岁的儿童及青少年在 0、6、12 月共接种 3 次，每次 0.5ml(含 360ELU)或接种 2 次，间隔 6～12 个月，每次 0.5ml(含 720ELU)；如果是莫克(Merch，vaqta)公司生产的甲型肝炎疫苗，17 岁以上的成年人应该间

隔6个月接种2次，每次1.0ml(50U)，2~17岁的儿童及青少年间隔6~18个月接种2次，每次0.5ml(25U)。甲型肝炎疫苗能有效地预防家庭内部继发感染，但对其他暴露后预防的效果尚需进一步验证。

乙型肝炎 1982年以前，乙型肝炎的预防依赖于被动免疫方法，一种是注射含有中等水平抗-HBs的常规IG，另一种是含高滴度抗-HBs的高效价乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)。标准IG的临床应用效果一直未定，即使经过几个临床实验证实的HBIG也遇到了挑战。其作用似乎在于仅能降低临床显性发病率，而不是预防感染。第一代的主动免疫疫苗诞生于1982年，由健康的HBsAg携带者血清中无感染性的22nm球形HBsAg颗粒纯化而成。1987年酵母菌表达的基因工程疫苗取代了血源疫苗。现行使用的疫苗含有无糖基化的HBsAg，有两个疫苗在美国已获准应用。根据暴露前与暴露后预防的不同，有两种预防方案。

暴露前的预防接种用于频繁接触的人群，包括经常接触血液的工作人员、需血液透析的患者及相关工作者、福利院工作人员、经常注射毒品者、同性及异性滥交者、需长期大量使用血制品的血友病患者等、HBsAg携带者家庭内或性接触、在流行地区居住或大范围的旅行、18岁以前尚未接种疫苗的儿童、流行国家第一代移民的家庭成员等。方法是三角肌肌肉注射(不是臀部)乙型肝炎疫苗，在0、1、6个月共3次，妊娠不是接种禁忌证。在低流行地区，虽然有安全有效的乙型肝炎疫苗，但对那些高危人群的预防效果并不理想。自乙型肝炎疫苗问世以来，美国新的乙型肝炎病例仍不断上升，在高危人群的感染者中曾应用乙型肝炎疫苗的不足10%，散发的急性乙型肝炎人群中仅有30%不属于高危人群。因此在低流行的地区(包括美国)，儿童应进行常规疫苗接种从而降低HBV感染率。在婴儿广泛接种乙型肝炎疫苗以后出生尚未进行接种的儿童，可在11~12岁接种，这一方案可扩大到0~18岁未接种的青少年。

现在可以进行临床应用的有2种乙型肝炎疫苗，效果相当。一种每支含10μg HBsAg(Recombivax-HB)，另一种每支含HBsAg 20μg(Engerix-B)。这两种疫苗应用的剂量有所不同。采用Recombivax-HB时，小于11岁的HBsAg阴性母亲所生儿童2.5μg即可，而母亲阳性者及11~19岁的青少年则需5μg，免疫力正常的成人用10μg，透析病人及免疫抑制的病人则需40μg。采用Engerix-B时，10岁及以下儿童10μg，10岁以上儿童及免疫力正常的成人用20μg，透析病人及其他有免疫抑制者用40μg。

对未行疫苗接种而已接触HBV的人应予HBIG与乙型肝炎疫苗联合预防，前者使外周血中快速达到高滴度的抗-HBs，后者能起到长期的免疫预防效果或使暴露后的临床发病减轻。对HBsAg阳性的母亲所生婴儿应在生后立即肌肉注射HBIG 0.5ml，然后在12小时内开始正规全疗程3支重组乙型肝炎疫苗(剂量同上)。对那些经皮肤或粘膜途径直接接触HBV阳性的血液及体液者，如偶然的刺伤，黏膜破损等，暴露后应尽早肌肉注射0.06ml/kg体重的HBIG，并在1周内开始全疗程乙型肝炎疫苗接种。对与急性肝炎患者有性行为的人应在14天内肌肉注射HBIG 0.06 ml/kg体重，随后进行全疗程的乙型肝炎疫苗接种。HBIG及乙型肝炎疫苗可同时应用，但应在不同部位肌注。

乙型肝炎疫苗的具体保护期尚不清楚。免疫力正常的疫苗接种者中，80%~90%体内抗-HBs有效水平至少保持5年以上，且有60%~80%者达10年以上。此后，即使抗-HBs检测不出，仍能持续地预防发病及慢性化。当前，加大乙型肝炎疫苗剂量并不适宜，除非在抗-HBs已经阴转的免疫抑制病人或者抗-HBs消失后持续经皮肤接触HBV的免疫力正常者，应增加剂量接种。另外，对血液透析的病人，在疫苗接种后应每年监测抗-HBs，当滴度低于10mIU/ml时应给予大剂量接种。

丁型肝炎 可通过接种乙型肝炎疫苗来预防丁型肝炎感染。但现在还没有阻止HBV携带者重叠感染HDV的免疫制剂。因此，应尽量减少和丁型肝炎患者的密切接触，防止经皮肤接触HDV。

丙型肝炎 IG对预防丙型肝炎感染无效，已不再用于围产期婴儿、针刺伤、性接触后的预防。虽然现已研究出诱导包膜蛋白抗体的原型丙型肝炎疫苗，但实际应用的可行性很低。由于HCV有不同的型和准种，高度变异后快速逃逸中和抗体的作用，故仅以一个疫苗来预防HCV感染是非常困难的。采取以下措施预防输血后丙型肝炎的发生已经取得了显著的成绩，这些措施包括：废除商业献血，采用自愿献血员，检测抗-HBc等(以往还包括ALT)以发现经血途径感染的危险因子，排除AIDS的高危人群，检测抗-HIV，最重要的是进行敏感的抗-HCV血清学试验。血浆池制品以及浓缩的血制品仍采用化学与加热的方法处理。

由于没有特效的主动及被动免疫，丙型肝炎的预防只能依靠减少与丙型肝炎患者的接触，尽早发现临床隐性感染患者并及时治疗。1992年以前有部分献血

这包括肾前性氮质血症、低血容量(例如,继发于胃肠道出血或利尿药治疗)导致的急性肾小管坏死,或者氮负荷增加(例如,出血所致)。药物的肾毒性也常需考虑,特别是当患者使用了如氨基糖甙类或造影剂等药物时。肝肾综合征的诊断有赖于发现血清肌酐水平升高[>133mmol/L(>1.5g/dl)](肌酐水平不因血容量扩增或停用利尿药而降低),以及不明显的尿沉淀。明显的尿钠潴留支持该诊断,典型病例的尿钠浓度低于5mmol/L,此浓度低于无并发症的肾前性氮质血症中通常所见的浓度。

治疗 治疗通常难以成功。虽然有些低血压及低血容量病人对输注低盐白蛋白有反应,但扩容治疗一定要小心进行,避免加重曲张静脉出血。扩血管治疗,包括静脉内应用小剂量的多巴胺,是无效的。虽然曾报告TIPS可改善某些病人的肾功能,但不推荐使用。适宜的肝肾综合征患者,应选择肝移植治疗。

肝性脑病

定义 肝性(门-体性)脑病是一种复杂的神经精神性综合征,以神志及行为紊乱、人格改变、波动性神经学体征、扑翼样震颤(Asterixis或"Flapping tremor")以及独特的脑电图改变为特征。脑病可呈急性可逆性或慢性进行性。严重病例可发生不可逆性昏迷和死亡。急性发作可反复发作,频率各异。

发病机制 导致肝性脑病的确切原因尚不清楚。发病机制中最重要的因素包括严重的肝细胞功能障碍和/或大部分门静脉血流在肝内和肝外绕过肝脏分流到体循环中。结果造成由肠道吸收的各种毒素不能在肝脏解毒,并导致中枢神经系统(CNS)代谢紊乱。氨是最常被认为参与肝性脑病发病机制的物质。许多(而不是全部)肝性脑病病人的血氨水平升高,而当血氨水平降低时,其脑病可痊愈。其他可导致肝性脑病发生的化合物或代谢产物包括硫醇(源于蛋氨酸的肠道代谢产物)、短链脂肪酸和酚类。假性神经化学递质(如对羟苯-β-羟乙胺),它们部分是由于血浆中芳香族氨基酸和支链氨基酸水平发生改变而产生,也可发挥一定作用。血脑屏障对这些物质的通透性增加可能也是参与脑病发生的附加因素。几项观察提示,中枢神经系统中一种抑制性神经递质,γ-氨基丁酸(GABA)的浓度升高,在导致肝性脑病患者的意识水平降低中起了重要作用。中枢神经系统中GABA浓度的升高反映出肝脏不能有效提取氨基酸前体或不能清除肠道产生的GABA。支持这一观点的其他证据表明,通过GABA受体发挥作用的内源性苯二氮卓类物质能促进肝性脑病的发生。这些证据包括:在爆发性肝功能衰竭的病人脑组织可提取出1,4-苯二氮卓;观察到一些病人和实验动物使用氟马西尼,一种苯二氮卓拮抗剂之后,可产生部分反应。然而,由于氟马西尼对肝性脑病病人的作用并不一致,而且内源性苯二氮卓类物质的检测方法存在潜在的缺陷,因此,并不能肯定这些物质在肝性脑病发病机制中所起的作用。有人发现氨可对GABA受体的激活产生直接增强作用,提示上述致病因素中有几种可能通过共同的最后通路而在肝性脑病的发病中产生神经元抑制作用。最后,通过磁共振检查发现肝硬化病人的基底节密度增高,提示锰过度沉积也促进了肝性脑病的发生。需行进一步研究以确定螯合剂治疗是否能产生长久疗效。

本来处于稳定状态的肝硬化病人,常因一个明确的诱发事件(见表299-3)而发生肝性脑病。胃肠道出血可能是最常见的易感因素,可导致氨以及其他含氮类物质产生增多并被吸收。饮食中蛋白增加同样可通过大肠细菌的作用而增加内源性含氮类物质产量。电解质失衡,特别是由于过度使用利尿剂、过于积极行放腹水治疗或者呕吐而导致的低钾性碱中毒,可促进肝性脑病的发生。全身碱中毒可导致非离子型氨(NH_3)的数量高于铵离子(NH_4^+)的数量。只有非离子型氨(不带电荷)易通过血脑屏障并在中枢神经系统聚积。低钾血症也可以使肾脏直接产氨。尽管其机制并不清楚,但不恰当使用中枢神经抑制性药物(如巴比妥、苯二氮卓类药物)以及急性感染可诱发和加重肝性脑病。其他潜在的诱发因素包括重叠发生的急性病毒性肝炎、酒精性肝炎、肝外胆道梗阻、便秘、手术以及其他并发症。

表299-3 肝性脑病的常见诱因

氮负荷增加	药物
胃肠道出血	麻醉剂、镇静剂
饮食中蛋白过量	利尿剂(见"电解质失衡")
氮质血症	其他
便秘	感染
电解质和代谢失衡	手术
低钾血症	并发的急性肝病
低氧血症	进行性肝病
低钠血症	门-体分流
低血容量	

肝性脑病的临床表现多种多样,各种神经系统的异常,包括局灶性病变,都可能出现。急性脑病病人的神经系统病症,可在其诱发因素得到矫正和/或肝功

能改善后，得以完全逆转，而慢性脑病患者的病症具有不可逆性且进行性加重。小脑水肿经常发生，并可影响临床表现以及急、慢性脑病的总死亡率。

当出现以下四个主要因素时，应考虑肝性脑病的诊断：(1)急性或慢性肝细胞性疾病和/或广泛的门-体侧枝分流(后者可能是自发性的，如继发于门静脉高压症；也可通过手术如门腔静脉吻合术而建立)；(2)认知能力及精神紊乱，可表现为健忘和精神错乱，直至发展为意识模糊和昏迷；(3)交替发生的各种神经系统体征包括扑翼样震颤、木僵、反射亢进、足底伸肌征，以及罕见的癫痫症状；(4)脑电图上可出现特征性(但非特异性)的对称性、高电压的三相慢波(每秒 2～5 个)。扑翼样震颤(肝性震颤)是指处于持续自主体位的肢体、头部以及躯干发生的一种无节律的非对称性的下坠。展示该体征的最好方法是让病人伸出双臂，并使双手背屈。由于诱发扑翼样震颤需要让肌肉持续处于自主收缩状态，因此，昏迷病人不会表现出该体征。扑翼样震颤并非肝性脑病的特异性体征，也可见于其他类型的代谢性脑病病人。睡眠紊乱是肝性脑病的早期症状之一，表现为睡眠/清醒周期颠倒。肝性脑病的其他临床症状包括人格改变、情绪紊乱、精神错乱、自理及书写能力下降、以及白天嗜睡。不同病程的肝性脑病病人可出现肝臭，这是一种独特的呼出气体及尿中的霉臭味道，据信由硫醇引起。

对肝性脑病进行分期和分类有助于跟踪病程及评价治疗效果。表 299-4 列出了一种有用的分类方法。

表 299-4 肝性脑病的临床分期

分　期	精神状态	扑翼样震颤	脑电图
Ⅰ期	欣快或抑郁，轻度精神错乱，言语不清，睡眠紊乱	+/−	三相波
Ⅱ期	倦怠，中度精神错乱	+	三相波
Ⅲ期	显著的精神错乱，语无伦次，嗜睡，但可唤醒	+	三相波
Ⅳ期	昏迷；最初对剧烈刺激有反应，随后无反应	−	δ波

对肝性脑病进行诊断一般使用排除法。虽然在适当的临床背景下检测到血氨水平升高可高度提示该诊断，但尚无一种肝功能异常能起到诊断性作用。脑脊液检查无明显异常，脑 CT 检查也无特征性异常改变，除非在很晚的Ⅳ期出现了脑水肿。一系列疾病，特别是与急、慢性酒精中毒有关的病症，其临床特征类似于肝性脑病。这包括急性酒精中毒、过量使用镇静剂、极度谵妄、Wernicke 脑病以及 Korsakoff 精神病(见第 373 章)。也应考虑到硬膜下血肿、脑膜炎、低血糖以及其他代谢性脑病，特别是当病人伴有酒精性肝硬化时。若遇到年轻的肝病患者合并神经系统异常，应除外 Wilson 病。

治疗(见图 299-4)　有必要早期诊断并迅速治疗肝性脑病。对急性重症肝性脑病(第Ⅳ期)病人需要给予常规的针对昏迷病人的支持治疗措施。针对肝性脑病的特殊治疗目的在于：(1)消除或治疗诱发因素；(2)通过降低肠道对蛋白和含氮产物的吸收而降低血氨(以及其他毒素)水平。当发生急性胃肠道出血时，应使用缓泄剂(必要时灌肠)以迅速清除肠道的积血，降低氮负荷。饮食中应不含蛋白质，并应避免便秘。使用乳果糖(一种非吸收性二糖，能发挥渗透性缓泄剂的作用)可减少氨的吸收。乳果糖经结肠细菌代谢后还可降低肠道的 pH 值，从而有利于氨转化为难于吸收的铵离子。此外，乳果糖实际上还能对细菌的代谢产生直接影响而减少氨的产生。紧急情况下，可每小时给予 30～60ml 乳果糖糖浆直到产生腹泻为止；此后，可对剂量进行调整(一般是一天三次，每次 15～30ml)使病人每天能有两到四次软便。也可以口服“非吸收性”抗生素(如新霉素，每 6 小时给予 0.5～1.0g)来降低肠道内细菌产氨。然而，尽管其吸收性很差，但血液中的新霉素

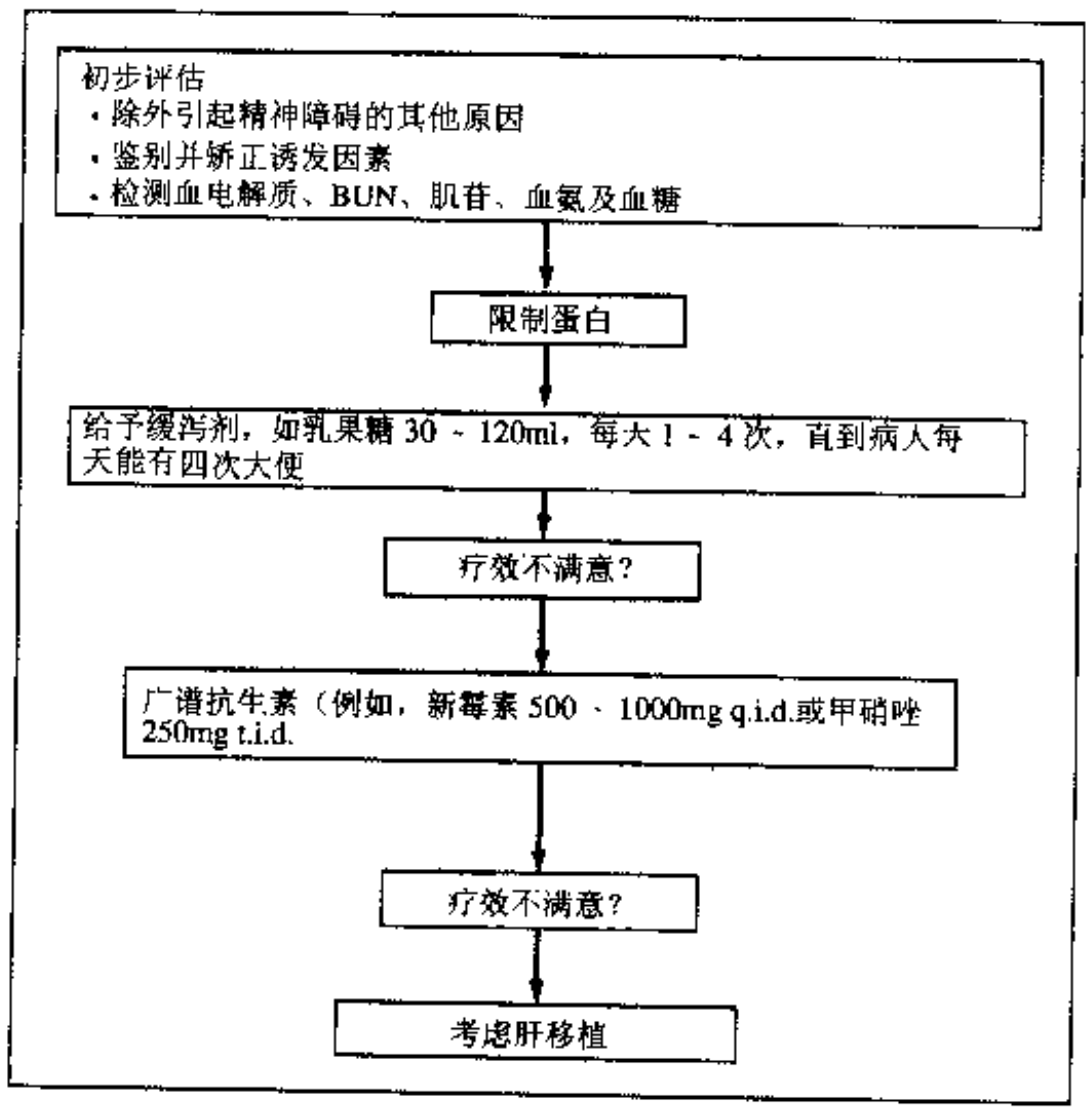


图 299-4　肝性脑病的处理方法。

BUN，血尿素氮。

仍可蓄积到足以产生肾脏毒性的浓度。使用广谱抗生素如甲硝唑也可以产生同样效果。使用左旋多巴、溴可汀(Bromocriptine)、必需氨基酸的酮基类似物等药物、或静脉注射富含支链氨基酸的氨基酸制剂来治疗急性肝性脑病的效果仍未得到证实。如需要紧急治疗，使用氟马西尼(flumazenil)，一种短效的苯二氮卓拮抗剂，可能会对由苯二氮卓类药物诱发的肝性脑病产生疗效。旨在清除毒性物质的血液灌注疗法以及直接针对并发的脑水肿的治疗对急性脑病的治疗价值亦未得到证实。用包含猪或人源性肝细胞的体外肝脏辅助装置使患者康复或等到肝移植的治疗效果尚未得到证明，目前正处于研究中。

使用乳果糖可有效控制慢性肝性脑病。对慢性肝性脑病的治疗措施应包括限制饮食中蛋白含量(一般每天不超过60g)以及使用小剂量乳果糖或新霉素。肾毒性或耳毒性可能会限制新霉素的长期使用。有证据表明植物蛋白可能优于动物蛋白。

肝硬化的其他后遗症

凝血病 肝硬化病人常表现出各种类型的细胞性或体液性凝血功能异常。脾功能亢进可导致血小板减少症。若病人酗酒，则乙醇可对骨髓直接产生抑制作用。蛋白质合成减少可导致纤维蛋白原(凝血因子Ⅰ)、凝血酶原(凝血因子Ⅱ)、以及Ⅴ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子的减少。由于胆汁淤积而引起的脂溶性辅因子维生素K的吸收不良，可导致除凝血因子Ⅴ之外的各种凝血因子水平降低(见第286章)。在所有凝血因子中，Ⅶ因子起着关键作用。肝硬化时，Ⅶ因子最先耗竭，而且，由于其半衰期短，因此，血浆置换治疗常不能矫正凝血酶原时间延长。初步研究提示，选择性补充凝血因子Ⅶ可纠正肝硬化病人的凝血酶原时间。

肝细胞癌 见第91章。

低氧血症和肝肺综合征

定义和发病机制 三分之一的慢性肝病病人可发生轻度的低氧血症。肝肺综合征病人以低氧血症、斜卧呼吸(platypnea)以及直立性低氧血症(orthodeoxia)为典型表现。低氧血症通常由肺内血管扩张导致右至左肺内分流引起，这可以由对比增强超声心动图或大聚合体白蛋白肺灌注扫描测得。分流形成的机制不清楚，但动物模型提示，内皮素-1和肺一氧化氮水平与分流的程度相关，而肝硬化时二者均升高。

治疗 尽管大的动静脉分流可以行栓塞治疗，但尚无特异性的有效疗法。目前逐渐认识到，若尚未并发晚期肺动脉高压，则行肝移植可最终缓解肝肺综合征

参考文献

ALCOHOLIC, POSTNECROTIC, AND CRYPTOGENIC CIRRHOSIS

ARROYO V, GINÉS P: Arteriolar vasodilation and the pathogenesis of the hyperdynamic circulation and renal sodium and water retention in cirrhosis. Gastroenterology 102 1077, 1992

BACON BR et al: Nonalcoholic steatohepatitis. An expanded clinical entity. Gastroenterology 107:1103, 1994

CALDWELL H et al: Cryptogenic cirrhosis. Clinical characterization and risk factors for underlying disease Hepatology 29:664, 1999

CARITHERS RL et al: Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial Ann Intern Med 110:685, 1989

FRIEDMAN SL: The cellular basis of hepatic fibrosis. N Engl J Med 328:1828, 1993

MCCULLOUGH AJ, O'CONNOR JFB: Alcoholic liver disease: Recommendations for the American College of Gastroenterology Am J Gastroenterol 93:2022, 1998

RAMOND M-J et al: A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis N Engl J Med 326:507, 1992

SHETH SG et al: Nonalcoholic steatohepatitis Ann Intern Med 126 137, 1997

BILIARY AND CARDIAC CIRRHOSIS

BEUERS U et al Ursodeoxycholic acid in cholestasis: Potential mechanisms of action and therapeutic applications. Hepatology 28:1449, 1998

BONNAND AM et al: Clinical significance of serum bilirubin levels under ursodeoxycholic acid therapy in patients with primary biliary cirrhosis Hepatology 29:39, 1999

COMBES B et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Hepatology 22:759, 1995

KAPLAN MM et al: Medical progress: Primary biliary cirrhosis N Engl J Med 335 1570, 1996

LOCKE GR III et al: Time course of histological progression in primary biliary cirrhosis. Hepatology 23:52, 1996

METCALF JV et al: Natural history of the early primary biliary cirrhosis Lancet 348:1399, 1996

POUPON RE et al: Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis N Engl J Med 330:1342, 1994

——— et al: Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 113:884, 1997

WOLFHAGEN FH et al: Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus A double-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology 113:1264, 1997

HEPATIC ENCEPHALOPATHY

BASILE AS, JONES EA: Ammonia and GABAergic neurotransmission Interrelated factors in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. Hepatology 25:1303, 1997

JALAN R et al: Review article: Pathogenesis and treatment of chronic hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther 10:681, 1996

KRIEGER D et al: Manganese and chronic hepatic encephalopathy. Lancet 346:270, 1995

RIORDAN SM, WILLIAMS R: Treatment of hepatic encephalopathy N Engl J Med 337 473, 1997

VARICEAL HEMORRHAGE

CELLO JP et al: Endoscopic sclerotherapy compared with percutaneous transjugular intrahepatic portosystemic shunt after initial sclerotherapy in patients with acute variceal hemorrhage. Ann Intern Med 126:858, 1997

GARCIA-VILLARREAL L et al: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding after recent variceal hemorrhage. Hepatology 29:27, 1999

GRACE ND: Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding secondary to portal hypertension Am J Gastroenterol 92:1081, 1997

LAINE L et al: Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding: A meta-analysis. Ann Intern Med 123 280, 1995

PAGLIARO L et al: Prevention of first bleeding in cirrhosis: A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment. Ann Intern Med 117:59, 1992

PLANAS R et al: A prospective randomized trial comparing somatostatin and sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding. Hepatology 20:370, 1994

SANYAL AJ et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts compared with endoscopic sclerotherapy for the prevention of recurrent variceal hemorrhage. Ann Intern Med 126:849, 1997

STIEGMANN GV et al. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. N Engl J Med 326:1527, 1992
SUNG JJY et al: Octreotide infusion or emergency sclerotherapy for variceal haemorrhage Lancet 342:637, 1993

PORTAL HYPERTENSION AND ASCITES

CHUNG RT et al: Complications of chronic liver disease. Crit Care Clin 11:431, 1995
D'AMICO G et al The treatment of portal hypertension: A meta-analytic review Hepatology 22:332, 1995
GINÉS P et al. Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. N Engl J Med 325:829, 1991
MARTIN P-Y et al: Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and salt and water retention in cirrhosis. N Engl J Med 339:533, 1998
OCHS A et al: The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. N Engl J Med 332:1192, 1995
POYNARD T et al: Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. N Engl J Med 324:1532, 1991
RUNYON BA et al: Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. Hepatology 27.264, 1998
SHIFFMAN ML et al: The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt for treatment of portal hypertension and its complications: A conference sponsored by the National Digestive Diseases Advisory Board. Hepatology 22:1591, 1995
STANLEY AJ et al: Long-term follow of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPS) for the treatment of portal hypertension: Results in 130 patients. Gut 39:479, 1996

SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS

NAVASA M et al: Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 111:1011, 1996
ROLACHON A et al: Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: Results of a prospective controlled trial. Hepatology 22:1171, 1995
RUNYON BA et al: Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis: A randomized controlled study of 100 patients. Gastroenterology 100:1737, 1991

OTHER COMPLICATIONS OF CIRRHOSIS

ABRAMS GA et al. Use of macroaggregated albumin lung scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: A new approach. Gastroenterology 114:305, 1998
BERNSTEIN DE et al: Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: A preliminary study. Gastroenterology 113:1930, 1997

300 肝脏漫润性、遗传性及代谢性疾病

邓咏梅 译

许多播散性、全身性或代谢性疾病累及肝脏时，肝脏常有弥漫性的细胞浸润或化学物质及代谢产物的聚集。化学物质可聚集在细胞外或细胞内；可累及肝细胞、Kupffer 细胞或其他网状内皮细胞。尽管肝脏浸润性疾病的病因及肝外表现各不相同，但肝内的病变却很相似。典型的特征为肝脏普遍性肿大，质地坚实，肝功能逐渐呈现非特异性恶化，而门脉高压或腹水的体征不常见。有时临床鉴别诊断困难，对于辅助的临床检查也不能作出诊断的患者，肝脏弥漫性浸润病变为诊断提供了极好的组织学检查依据。

肝脏脂肪变性(脂肪肝)及非酒精性脂肪肝炎

由于肝细胞内弥漫性中性脂肪(甘油三酯)浸润，导致轻度至中度肝脏肿大是脂肪肝重要的临床及病理表现，CT、超声及磁共振(MRI)等影像学检查也可有相应的改变表明肝脏脂肪增加。多种机制可引起肝脏脂肪浸润。根据肝细胞内的脂肪滴为大囊泡性或微囊泡性，可将脂肪肝分为两大类(见表 300-1)，此外，肝脏脂肪浸润可伴随炎症坏死反应，称之为非酒精性脂肪肝炎(NASH)。

表 300-1 肝脏脂肪变性的原因

大囊泡性脂肪肝(肝细胞含大脂肪滴)
酒精、酒精性肝病*
糖尿病*
肥胖*
蛋白-热量营养不良
全胃肠外营养(TPN)*、空肠回肠旁路手术
药物*，如：氨甲喋呤、阿斯匹林、维生素 A、糖皮质激素、乙胺胰呋酮、合成雌激素、核苷类似物(ddI, AZT)
微囊泡性脂肪肝(肝细胞含微脂肪滴)
Reye 综合征
妊娠急性脂肪肝
牙买加呕吐病
药物，如：丙戊酸、四环素、核苷类似物

* 可能与炎症坏死反应有关

大囊泡性脂肪肝

大囊泡性脂肪肝是脂肪肝最常见的类型，通常见于酒精中毒或酒精性肝病、糖尿病、肥胖或长期胃肠外营养的患者。对肝脏行苏木精及伊红染色(H-E 染色)显示肝细胞含有大空泡，细胞核被挤到一侧。通常，肝脏内的脂肪本身并没有太大危害，随上述易患因素的改善或消除，脂肪可以消失。

病因 因患者的年龄、代谢及营养状态、地理分布不同，大囊泡性脂肪肝的原因也不同。(1)慢性酒精中毒是美国及其他饮酒较多的国家脂肪肝最常见的原因。脂肪浸润的严重程度与酗酒的程度及持续时间成一定的比例。此外，在西方国家，非酒精性脂肪肝炎(NASH)与肥胖有关，约 1/3 以上患者患有 2 型糖尿病或高血脂症。炎症活动出现时可能反映以下几方面的综合作用：即氧化应激反应、脂质过氧化以及细胞因

子的异常表达，尤其是肿瘤坏死因子(TNF)的增加。(2)蛋白质营养不良，尤其是婴幼儿的蛋白质营养不良，是非洲、南美洲和亚洲热带地区严重脂肪肝最主要的原因。肝脏的变化与严重蛋白质营养不良(Kwashiorkor病)的其他临床及病理特征有关。(3)治疗病理性肥胖症的空肠回肠旁路手术有时可引起严重的脂肪肝及致命的肝衰竭。(4)Cushing综合征及需服用大剂量糖皮质激素的患者可发生肝脏脂肪浸润。(5)许多慢性病，尤其是并发营养障碍或吸收不良的疾病，肝细胞内脂肪含量增加。例如严重的溃疡性结肠炎、慢性胰腺炎及长期心力衰竭的患者死亡时，肝脏有中度脂肪变性。(6)长期维持全胃肠外营养(TPN)的患者也可患脂肪肝。某些脂肪浸润及脂肪肝炎的病因并不明确。

急性脂肪肝由多种肝脏毒素引起，常伴有肝功能衰竭的症状和体征。四氯化碳中毒、DDT中毒以及摄入含黄磷的物质均可导致严重的肝脏脂肪变性。急性和慢性酒精中毒引起的脂肪肝也属于这一类，可伴有肝脏迅速迅增大及肝脂肪变。

临床表现 脂肪肝的症状及体征与脂肪浸润的程度、蓄积的时间过程及基础病因有关。肥胖或糖尿病的慢性脂肪肝通常无症状，或仅有肿大的肝脏及其轻压痛，肝功能试验正常，或者有碱性磷酸酶或转氨酶轻度升高。与此相反，高静脉营养所致急性肝脏脂肪变有明显压痛，这可能是Glisson包膜受牵拉所致。同样，大量酗酒后所致的急性脂肪肝可有右上腹痛和压痛，常伴有胆汁淤积的实验室证据。肝毒素引起的脂肪肝的临床表现与其他原因引起的爆发性肝功能衰竭类似，有肝性脑病的表现，凝血酶原时间明显延长，转氨酶明显升高及不同程度的黄疸。脂肪肝通常被认为是一个良性的临床病程，可随病因的消除而好转，但某些脂肪肝可导致显著的肝纤维化甚至肝硬化。最近研究表明15%～50%的肝纤维化或肝硬化患者其基础病是非酒精性脂肪肝炎(NASH)。通过长期随访，30%的肝纤维化患者十年后发展为肝硬化。可能某些“隐原性”肝硬化由长期的NASH所致，到肝病晚期时肝脏脂肪减少。

诊断 慢性酒精中毒、营养不良、控制不好的糖尿病或肥胖症患者，如肝脏普遍肿大、坚实而无压痛，并有轻度肝功能障碍，应怀疑脂肪肝。通常可经CT、MRI或B超查出。轻度转氨酶升高与肝脏脂肪变性有关。酒精性肝炎以AST升高更为明显且AST/ALT比值大于2。当诊断不能肯定时，肝脏穿刺活检可见到肝脂肪含量增加、任何原因的肝纤维化，并可发现潜在的原发性疾病。

治疗 摄入足够营养物、戒酒、去除致病毒素及纠正有关的代谢性疾病常可使脂肪肝恢复。临床应用去脂肪药物，如胆碱，理由尚不充分。一旦确诊，应戒酒，认真控制糖尿病，减轻体重或纠正肠道吸收的缺陷。酒精性脂肪肝患者戒酒和饮食纠正4～8周后，肝脏脂肪逐渐消失。停止静脉高营养两周后，同样可减轻肝脏脂肪浸润。试验性研究表明对NASH患者给予维生素E及放血术治疗有效。对伴发胰岛素抵抗的患者予曲格列酮治疗有效。

微囊泡性脂肪肝

微囊泡性脂肪肝为脂肪肝较少见的形式。显微镜下显示脂肪存在于许多小空泡中。尽管大囊泡及小囊泡都含有甘油三酯脂肪滴，却表现为不同的形态，其机制仍不清楚。

妊娠急性脂肪肝(AFLP)是妊娠后期发生的一个综合征，常伴有黄疸及肝功能衰竭，肝脏常缩小。AFLP常见于怀男婴的母亲，可能与长链3'-羟基酰基COH脱氢酶缺失有关。先兆子痫或HELLP综合征可并发子痫，临床表现与AFLP相似，可进展为严重肝功能障碍，但其肝脏大小正常。上述情况均有转氨酶轻度升高(常<500)。如果及时诊断AFLP并终止妊娠可使病情好转。再次妊娠时复发的几率很少。

微囊泡性脂肪蓄积也可见于丙戊酸毒性反应及四环素过量。有代表性的微囊泡性脂肪肝见于牙买加呕吐病，因食用含有A型降糖氨酸的未成熟的西非荔枝果所致。有报道用核苷类似物治疗时可并发乳酸酸中毒及微囊泡性脂肪肝所致的严重肝损伤。

Reye综合征(伴有脑病的脂肪肝)

这种急性病只见于15岁以下的儿童。临床特征为呕吐、进行性中枢神经系统受损和肝损伤的体征及低血糖。形态学上可见肝脏和肾小管的广泛脂肪空泡变性。肝脏线粒体酶活性降低引起线粒体功能障碍。尽管病毒和药物尤其是水杨酸可能和本病有关，但病因尚不清楚。有报道，在Reye综合征暴发流行期间，儿童使用阿斯匹林的量及其血清水杨酸浓度均较一般人群高。认识到这种关系并减少阿斯匹林的用量可减少Reye综合征的发病率。然而，未用水杨酸的患者也可患这种疾病。死亡病例的肝脏增大呈黄色，细胞内有明显弥散性脂肪微囊泡形成。有些患者也可有肝小叶外周区带坏死。肝脏以外的主要改变有：肾小管细胞

脂肪变性、脑水肿和脑神经元退行性变。电镜显示肝脏、脑及肌肉线粒体结构改变。

本病发病时常有上呼吸道感染，尤其是流感或水痘病毒感染。1～3 天内出现持续呕吐伴木僵，并很快进展为惊厥和昏迷。肝脏肿大，但无黄疸或黄疸很轻。实验室检查的主要改变有转氨酶升高、凝血酶原时间延长、低血糖、代谢性酸中毒和血氨升高。Reye 综合征死亡率约 50%。治疗方法包括输注 20% 的葡萄糖和冰冻血浆，静注甘露醇以减轻脑水肿。本病治愈后未见到有慢性肝病。

贮存疾病

脂肪贮存疾病包括遗传疾病，如 Gaucher 病(脑苷脂沉积病)及 Niemann-Pick 病(神经鞘磷脂沉积病)。其他与肝脏脂肪增加有关的罕见疾病包括 β-脂蛋白缺乏症、Tangier 病、Fabry 病(弥漫性体血管角质瘤)和Ⅰ型及Ⅴ型高脂血症(详见第 344 章)。某些控制不良的糖尿病及很多青少年型糖尿病，糖原可在肝细胞内聚集引起肝脏肿大，然而，脂肪浸润引起的肝肿大更常见(见上述)。酮症酸中毒及大剂量胰岛素治疗可进一步加重肝肿大。

肝脏矿物质沉积

Wilson 病 本病罕见，是铜代谢障碍引起的遗传疾病。Wilson 病见于青少年时期或成年早期，因为这时过多的铜沉积在肝脏或其他组织。其特征性的表现是血浆铜蓝蛋白降低。编码 P 型铜转运 ATP 酶突变引起铜排泄受损从而导致铜的蓄积。临床上，患者于青少年时期或成年早期表现为慢性肝炎、肝硬化或其他并发症。少部分患者可表现为爆发性肝炎。铜的沉积使肝病伴有基底节软化和退行性变(肝豆状核变性)，从而导致锥体外系的神经和精神症状。角膜后弹性层棕色色素沉着(即 Kayser-Fleischer 环)较常见。也可有溶血性贫血，尤其是爆发性疾病者。肝活检因铜水平的不同可有从爆发性肝炎到慢性肝炎、大结节性肝硬化等不同程度的表现。典型的表现为肝细胞呈气球样变、糖原增加伴细胞核内糖原空泡。所有 40 岁以下无原因可解释的慢性肝炎或肝硬化患者应除外 Wilson 病的可能性。及时诊断很重要，终身治疗可阻止终末器官的进行性损伤 详见第 348 章。

血色病 血色病是一种相对常见的遗传性疾病。因肠道吸收铁失调而导致铁的聚集。85%～95% 的遗传性血色病患者纯合子发生点突变(282 位密码子的酪氨酸突变为胱氨酸)。肝脏是铁贮存的主要部位，最易受影响，肝细胞内有弥漫性的铁过度沉积，与继发性铁负荷过重和含铁血黄素沉着症不同，后者是铁特征性沉积在网状内皮系统内。肝脏铁负荷过重常导致肝肿大。虽然肝功能在疾病初期正常，如果疾病未及时治疗，进行性的肝损伤可导致肝硬化。及时诊断并制定有效的终身治疗方案可减轻铁负荷并阻止疾病的进展。详见第 345 章。

其他浸润性及代谢性疾病

α_1-抗胰蛋白酶缺乏症 纯合子血清 α_1-抗胰蛋白酶缺乏(α_1AT)的成年患者易患肺气肿。血清电泳可见 α_1-球蛋白缺乏(α_1AT 在正常情况下占 α_1 球蛋白的 90% 以上)提示该种疾病，直接测定 α_1AT 能证实这一诊断。淀粉电泳能准确地确定各种表现型。虽然已发现了 75 种等位基因，但只有 PiZ 和 PiS 与临床疾病相关。这些改变了的表现型的分子基础与单一核苷酸取代有关。如 PiZ 是由 G(鸟嘌呤)和 A(腺嘌呤)换位，导致 α_1AT 蛋白第 292 个氨基酸残基上的赖氨酸由谷氨酸取代。这种酶缺乏的患者肝细胞内存有 PAS(过碘酸 Schiff)反应阳性的球蛋白。约 10% 的纯合子 α_1AT 缺乏(即 PiZZ 表现型)的儿童会发展为明显的肝脏疾病，包括新生儿肝炎和进行性肝硬化。据认为婴儿所有肝脏疾病中，15%～20% 可能由 α_1AT 缺乏所致。成年人 α_1AT 缺乏最常见的表现是无症状性肝硬化，这种肝硬化可以从小结节进展为大结节，可伴发肝细胞癌。这些患者肝脏疾病的发生与肺部疾病的发展无关。详见第 258 章。

Hurler 综合征 是一种少见的遗传性疾病，其特征是全身许多组织有广泛性的粘多糖(硫酸软骨素 B 和硫酸乙酰肝素)沉积，肝脏常肿大并变硬，显微镜下可见 Kupffer 细胞和其他巨噬细胞增大并充满异染的颗粒，疾病后期可并发肝硬化。详见第 349 章。

卟啉病 见第 346 章

网状内皮疾病(参见第 61 和 113 章)

各种白血病和淋巴瘤常可见到中度到重度的肝和脾肿大。如果有黄疸，多是由溶血所致的轻度黄疸，尽管胆汁淤积与淋巴瘤的伴癌综合征有关。重度和持久的黄疸很少见，且多由肿瘤压迫引起肝内外胆管阻

发病初期应用以明确诊断并提供有效的治疗。

梗阻性黄疸 长达数周或数月逐渐发生的胆总管梗阻通常先表现为黄疸或瘙痒，而不伴有胆绞痛或胆管炎的症状。胆管结石的病人虽然可表现为无痛性黄疸，但这一临床表现更多的是胰头、胆管或 Vater 壶腹恶性肿瘤导致胆道梗阻的特征。

胆管结石引起胆道梗阻的病人时常伴有慢性结石性胆囊炎，而且此时的胆囊相对而言也许不太扩张。胆管结石导致胆道梗阻的病人大多数不能触及胆囊构成了 Courvoisier 定律的基础，即：胆道梗阻时触及肿大的胆囊提示继发于恶性疾病而不是结石病。随着胆道内压力的升高，胆道梗阻可导致肝内胆管逐渐扩张。肝胆汁流出受阻、结合胆红素逆流入血引起黄疸、深色尿(胆红素尿)和浅色大便(无胆汁便)。

任何一位血胆红素水平超过 85.5μmol/L (5mg/dl) 的胆囊炎病人都应怀疑有无胆总管结石。除非伴有肝脏疾病或存在导致严重高胆红素血症的其他因素，胆管结石病人的血胆红素水平最高很少超过 256.5μmol/L (15.0mg/dl)。血胆红素水平达到或超过 342.0μmol/L (20mg/dl)提示肿瘤导致胆道梗阻的可能。胆道梗阻时，血碱性磷酸酶水平几乎都要升高，碱性磷酸酶升高常常先于临床黄疸出现，而且可能是常规肝功能检查中唯一异常的项目。胆道梗阻特别是急性梗阻时血转氨酶水平可升高 2～10 倍。胆道梗阻解除后血转氨酶水平通常很快恢复正常，而血胆红素水平则需 1～2 周才能恢复正常。血碱性磷酸酶水平常常在血胆红素水平降下来之后缓慢下降。

胰腺炎 非酒精性急性胰腺炎病人中最常伴随的疾病是胆道疾病。15% 的急性胆囊炎病人和 30% 以上的胆管结石病人有胰腺发炎的生化表现，而且可能的共同因素是结石排经胆总管。急性胆囊炎病人出现下列症状时要考虑伴发胰腺炎的可能：(1)出现背痛或腹痛波及左侧腹；(2)持续呕吐、出现麻痹性肠梗阻；或(3)出现胸腔积液，尤其是左侧胸腔积液。手术治疗胆结石病时一般要同时处理胰腺炎。

继发性胆汁性肝硬变 继发性胆汁性肝硬变是伴随或不伴随复发性胆管炎长期或间断胆道梗阻的并发症，尽管该并发症可见于胆管结石病人，但更常见于狭窄或肿瘤引起长期胆道梗阻的病人。继发性胆汁性肝硬变一旦确诊，即使在矫正胆道梗阻后也会不断发展，不断加重的肝硬化程度可导致门脉高压症，甚或肝功能衰竭和死亡。长期胆道梗阻还与临床上脂溶性维生素 A、D、K 缺乏有关。

诊断与治疗 胆管结石的诊断通常靠胆道造影(表 302-3)，术前用 ERCP 或在胆囊切除时行术中胆道造影。多达 15% 的胆囊切除病人会被证实并发胆总管结石。随着腹腔镜胆囊切除术的出现，胆囊结石并发胆总管结石的处理日渐明确。术前性 ERCP 和乳头切开取石当为首选。这样不仅清除了胆管结石，而且还可明确与胆囊管有关的胆道解剖。胆结石病人凡有下列危险因素者要行 ERCP：(1)有黄疸或胰腺炎病史，(2)肝功能异常，(3)超声波检查显示胆总管扩张或有结石。另外，如果术中胆道造影发现胆管有残余结石可行术后 ERCP。随着腹腔镜技术的改进，术前 ERCP 的必要性可望有所减少。

腹腔镜胆囊切除术和 ERCP 的广泛应用已经使复杂胆道疾病的发生率有所降低和行胆管切开 T 管引流的必要性有所减少。在胆管结石自然排出或取石后行经内镜胆道留置支撑管(EBS)对年老体弱的高危胆总管结石病人而言是首选的治疗方法。

表 302-3 胆管疾病诊断方法比较

优越性	局限性	禁忌证	并发症	评注
肝胆超声波检查				
快捷 同时检查胆囊、肝、胆管、胰腺 可明确胆管扩张 不受黄疸、妊娠影响 可引导针吸活检	肠气 过度肥胖 腹水 钡剂 胆管不全梗阻 难以显示胆总管末端	无	无	了解胆道梗阻的首选方法
计算机断层扫描(CT)				
同时检查胆囊、肝、胆管、胰腺 可明确胆管扩张	严重恶液质 可移动假体 肠梗阻	妊娠	如用碘造影剂可发生过	适于检查肝、胰腺肿块 在肝胆超声检

续表

优越性	局限性	禁忌证	并发症	评注
和肿块	胆管不全梗阻		敏反应	有受限时是
不受黄疸、气体、肥胖、腹水影响	花费高			评价胆道梗阻的首选方法
图像很清晰	不便于随时检查			
可引导针吸活检				
磁共振胰胆管显影(MRCP)				
显示胰胆管很有用	不能实施介入治疗			
可显示胰管扩张或狭窄、胰管缩窄、胰腺分离				
对胆管扩张、狭窄和胆管内疾病敏感度很高				
经皮经肝胆道造影(PTC)				
胆管扩张时极易成功	胆管不扩张或硬化	妊娠	出血	胆管扩张时通常首选胆道造影
近端胆道显影良好		难纠正的凝血功能障碍	胆道出血	
可单独显示梗阻的左侧肝内胆管		大量腹水	胆汁性腹膜炎	
胆汁细胞学检查/培养		肝脓肿?	菌血症	
可经皮经肝引流			脓毒血症	
经内镜逆行性胰胆管造影(ERCP)				
可同时行胰管造影	胃十二指肠梗阻	妊娠	胰腺炎	下列情况下首选胆道造影：胆管不扩张
观察十二指肠和乳头并活检		急性胰腺炎?	胆管炎	
最宜显示末端胆道	Roux en Y 胆肠吻合?	重度心肺疾病?	脓毒血症	胰腺、壶腹部或胃十二指肠疾病?
胆汁或胰液细胞学检查			感染的胰腺假性囊肿	既往有胆道手术史
经内镜括约肌切开、取石			穿孔(罕见)	PTC 禁忌或失败
胆道测压			低氧血症	
不受腹水、凝血功能障碍和脓肿的影响			误吸	需内镜括约肌切开治疗

注：GB，胆囊；CBD，胆总管；HBUS，肝胆超声；PTHC，经皮经肝胆道造影；静脉胆道造影已是过时的技术，因为胆总管结石漏诊率可达40%，即使应用断层扫描技术胆管显影也很差，现已很少使用该技术，特别是有其他可供选择的胆道造影技术时。

胆管损伤、狭窄与胆道出血

手术创伤导致的肝外胆管损伤大约95%要发生良性胆管狭窄，约500例胆囊切除术就有1例发生胆管损伤。胆管狭窄可在术后很快表现为胆漏或脓肿形成，也可在手术刺激后长达2年以上发生胆道梗阻或胆管炎。经皮经肝穿刺或经内镜胆道造影可作出诊断。经内镜刷取胆管狭窄处的细胞学检查是一确定病变性质的有效手段，而且比单纯的胆汁细胞学检查准确。一旦脱落细胞学检查阳性，肿瘤性狭窄即可诊断。这一方法对易于发展为胆管癌的原发性硬化性胆管炎病人而言尤其重要。尽管手术治疗的死亡率、并发症发生

率、复发性胆管炎或继发性胆汁性肝硬变发生率都很高，但由经验丰富的外科医生施行胆肠吻合矫正手术的成功可能性通常很大。

胆道出血可发生于肝、胆管的外伤或手术损伤，肝脓肿或肝动脉瘤的胆管内破裂，胆管癌或肝癌出血，胆管结石或肝胆管寄生虫的机械性损伤并发症。诸如肝活检、经皮经肝穿刺胆道造影和经肝穿刺胆管置管引流之类的诊断方法也可并发胆道出血。病人时常表现为典型的三联征：胆绞痛、梗阻性黄疸、黑便或便潜血阳性。虽然有时可在胆道造影中发现胆管内有血块的证据而作出诊断，但仍需选择性血管造影才可确诊。尽管少量的胆道出血不需手术治疗，但大多数胆道出血仍需手术结扎出血的血管。

胆管外压性疾病

胆道部分或完全梗阻有时源自胆管外压。此类梗阻性黄疸的最常见病因是胰头癌。胆道梗阻也可发生于急性或慢性胰腺炎、淋巴瘤或转移癌累及肝门部淋巴结。后者应与巨大肝肿瘤占据肝脏引起的淤胆鉴别。

肝胆寄生虫病

成人寄生虫或其虫卵感染胆道可引起慢性复发性化脓性胆管炎，有些还伴发多发肝脓肿、胆管结石、胆道梗阻。该病较为少见，但在中国南方和东南亚某些地区的居民中确实可发生。最常见的病原微生物有吸虫或血吸虫，如肝吸虫、后睾吸虫或猫睾吸虫、肝片形吸虫。胆道还可因成人十二指肠蚯蚓状蛔虫钻入胆管或由棘球绦虫引起的肝寄生虫性囊肿破入胆管而感染。诊断可经胆道造影和在大便中查出特异性虫卵作出。一旦发生胆道梗阻，首选开腹胆总管探查、胆管引流，并同时应用抗生素。应该强调的是在远东地区色素结石引起的胆源性肝炎或许比寄生虫导致的胆管炎更为常见。

硬化性胆管炎

原发或特发的硬化性胆管炎的特征为受累的肝外胆管和/或肝内胆管进行性地发炎、硬化、闭塞。该病约70%与炎性肠道病，尤其是溃疡性结肠炎有关。此病还与多发性纤维硬化综合征(虽然罕见)有关，如：后腹膜硬化、纵隔硬化和/或输尿管周围硬化症，Riedel甲状腺肿，或眼眶假性肿瘤。艾滋病病人的胰胆管造影可显示胆管变宽、胰管梗阻，偶可发生胰腺炎(见第309章)。另外，艾滋病病人的胆道病变有感染和类似于原发硬化性胆管炎的胰胆管造影改变。所见改变有：(1)只广泛累及肝内胆管，(2)累及肝内外胆管，(3)壶腹部缩窄，(4)胆总管胰腺段狭窄，(5)胰管受累。导致感染的有关病原微生物有隐孢子虫、细胞内无活性的分枝杆菌、巨细胞病毒、微粒子虫、等孢子球虫 此外。无结石性胆囊炎10%以上的病人会发生该病。经内镜Oddi括约肌切开(并非没有危险)对伴发乳头缩窄的艾滋病病人可有效地缓解疼痛。继发的硬化性胆管炎可发生于经久不愈的胆管结石、胆管癌、手术或外伤导致的胆管损伤、或毗邻组织的炎性病灶。

原发的硬化性胆管炎病人时常表现为慢性或间断性胆道梗阻的症状和体征：黄疸、瘙痒、右上腹痛、或急性胆管炎，及至病程进入晚期，胆道完全梗阻，可继发胆汁性肝硬变、肝衰、门脉高压伴曲张静脉破裂出血。通常胆道造影发现多发的、弥漫分布的狭窄胆管间以正常或扩张的胆管而产生的串珠样改变，即可作出诊断(图302-2D)。对可疑病例首选的胆道造影技术是ERCP，因为肝内胆管广泛受累使PTHC很难施行。一旦确诊了硬化性胆管炎，就应寻找相关疾病，特别是慢性炎性肠道病。

最近一项关于305例患有原发硬化性胆管炎的瑞典后裔的自然病程和转归的研究表明，134例(44%)病人在诊断时无症状，而且平均随访63个月生存率还相当高。预后差的独立因素有年龄、血胆红素浓度和肝脏组织学改变。24例病人(8%)发生了胆管癌。在该组研究人群中，81%的原发硬化性胆管炎病人伴有炎性肠道病，二者关系密切。

治疗

用消胆胺治疗有助于控制瘙痒症状，有胆管炎和临床表现时使用抗生素也很有必要。维生素D和钙剂有助于预防慢性淤胆病人常见的骨质丢失。糖皮质激素、氨甲蝶呤、环孢霉素尚未发现有无疗效。UDCA可改善肝功能，但有无提高生存率的作用尚无报道。一旦发生胆道完全梗阻或重度狭窄，则需应用球囊扩张、留置支撑管，偶尔也需外科手术治疗。然而，胆肠吻合或导管支撑后常发生复发性胆管炎，并进而发展成吻合口狭窄。对硬化性胆管炎并发慢性溃疡性结肠炎的病人施行结肠切除术的作用尚不清楚。此病预后不良，确诊后无论如何治疗平均生存9~12年。年龄、血胆红素水平、肝组织学分期和脾肿大是评估原发硬化性胆管炎病人生存期长短四个预测因素，并构成了评价危险指数的基础。原发硬化性胆管炎是肝移植的最

常见应用指征之一。有两项基于 627 例和 3147 例硬化性胆管炎病人的研究发现，胆囊息肉的伴发率分别为 6.7% 和 6.9%，而且多见于男性。胆囊息肉直径小于 10mm 的无症状病人随访 5 年很少有变化。如果息肉直径大于 10mm 并快速生长，那么就应考虑行胆囊切除术。

参考文献

AFDHAL NH et al: Mucin-vesicle interaction in model bile: Evidence for vesicle aggregation and fusion before cholesterol crystal formation. Hepatology 22:856, 1995

APSETEIN MD, CAREY MC: Pathogenesis of cholesterol gallstones: A parsimonious hypothesis. Eur J Clin Invest 26:343, 1996

BERR F et al. 7-Alpha-dehydroxylating bacteria enhance deoxycholic acid input and cholesterol saturation of bile in patients with gallstones. Gastroenterology 111:1611, 1996

BROOME V et al: Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. Gut 38:610, 1996

DICKSON ER: Primary sclerosing cholangitis: Refinement and validation of survival models. Gastroenterology 103:1893, 1992

FORT JM et al: Bowel habit after cholecystectomy: Physiologic changes and clinical implications. Gastroenterology 111:617, 1996

FREEMAN ML et al: Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. N Engl J Med 335:909, 1996

GEENEN JE et al: The efficacy of endoscopic sphincterotomy after cholecystectomy in patients with sphincter-of-Oddi dysfunction. N Engl J Med 320:82, 1989

HOLZKNECHT N et al: Breath-hold MR cholangiography using snapshot techniques: A prospective comparison with endoscopic cholangiography. Radiology 206:657, 1998

JOHNSTON DE, KAPLAN MM: Medical progress: Pathogenesis and treatment of gallstones. N Engl J Med 328:412, 1993

MARINGHINI A et al: Gallstones, gallbladder cancer, and other gastrointestinal malignancies: An epidemiologic study in Rochester, Minnesota. Ann Intern Med 107:30, 1987

MAY GR et al: Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution. A meta-analysis of randomized trials. Aliment Pharmacol Ther 7:139, 1993

MCMAHON AG et al: Laparoscopic versus minilaparotomy cholecystectomy: A randomized trial. Lancet 343:135, 1994

MIQUEL JF et al: Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, American Indians and Maoris. Gastroenterology 115:937, 1998

PAULETZKI J et al: Gallbladder emptying and gallstone formation: A prospective study on gallstone recurrence. Gastroenterology 111:765, 1996

RANSOHOFF DF, GRACIE WA: Treatment of gallstones. Ann Intern Med 119:606, 1993

SARIN SK et al: High familial prevalence of gallstones in the first degree relatives of gallstone patients. Hepatology 22:138, 1995

SHIFFMAN M et al: Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients. Ann Intern Med 122:999, 1995

STRASBERG SM: Cholelithiasis and acute cholecystitis. Bailliéres Clin Gastroenterol 22: 643, 1997

TRAUNER M et al: Molecular pathogenesis of cholestasis. N Engl J Med 339:1217, 1998

第3篇 胰腺疾病

303 对胰腺疾病病人的诊疗方法

杨晓东 译

一般情况(综述)

胰腺炎包括急性胰腺炎和慢性胰腺炎，尽管关于急性胰腺炎的发病率已经有统计(美国每年有 5000 个新发病人，死亡率约 10%)，但是关于复发的急性胰腺炎以及慢性胰腺炎的发病人数仍不清楚。目前只有一项关于慢性胰腺炎的前瞻性研究数据，显示每年每 10 万人中有 8.2 个新发病例，流行病学调查发病率为 26.4/10 万人，这些数据可能低估了其发病率及流行病学，因为非酒精诱发的胰腺炎很大程度上被忽略了。尸解时，慢性胰腺炎的发病率为 0.04% ~ 5%。由于胰腺位置位于腹膜后方，难以直接检查到，且胰腺炎所引起的腹痛没有特异性，因而胰腺炎的诊断较困难，经常只能依靠血淀粉酶的升高来诊断。但许多慢性胰腺炎的患者并没有血淀粉酶的升高，还有一些慢性胰腺炎的患者表现为胰腺外分泌功能不足的症状和体征。这些均可以成为胰腺疾病的客观证据。然而胰腺外分泌的储备功能是很强大的，只有超过 90% 的胰腺功能受损时脂肪和蛋白质的消化功能才受到影响，病人才会有表现。即使是最敏感的测定胰腺外分泌的方法——肠促胰液肽刺激实验，也只有在胰腺的外分泌功能受损超过 60% 时才会表现为异常。无创性的间接胰腺外分泌功能测定(苯替酪胺、血清胰蛋白酶原)大多于明显的胰腺疾病状态下如胰腺钙化、脂肪泻或糖尿病时才会有异常表现。而在疾病隐匿阶段时多为正常。因而我们无法知道无临床表现的胰腺外分泌功能不良的病人(功能受损小于 90%)数量到底有多少。

急性和慢性胰腺炎以及胰腺功能不足的临床表现是多种多样的。病人可以有高甘油三酯血症、维生素 B_{12}吸收不良、高钙血症、低钙血症、高血糖、腹水、胸腔积液和血淀粉酶正常的慢性腹痛。实际上，只有

病人有典型的临床表现如上腹部严重的持续疼痛并向后背放射，同时伴有血清淀粉酶的升高时临床医生才会想到胰腺炎的诊断。因而只有极少数的胰腺炎患者能被正确地诊断。

正如第304章所强调的，胰腺炎的病因也同它的临床表现一样是多种多样的。尽管我们经常提到的病因包括酒精滥用和胆道疾病，其实胰腺炎的病因还包括药物导致、创伤和病毒感染以及代谢病和结缔组织疾病。大约30%的急性胰腺炎和25%～40%的慢性胰腺炎患者其病因是不明确的。

诊断胰腺疾病有价值的实验

有许多实验可用来评估胰腺的外分泌功能。在表303-1中列出了一些特殊实验及其在诊断急慢性胰腺炎中的用途。在大多数研究机构，胰腺功能实验检查经常在病人怀疑胰腺炎而无创性检查(超声、CT)和有创性检查(经内镜逆行胰胆管造影 ERCP)显示正常或不能确定的情况下进行，在这种情况下胰腺直接刺激实验是最敏感的。

表303-1 急性和慢性胰腺炎以及胰腺肿瘤的检测方法

实　验	原　理	评　价
体液中胰酶的变化		
淀粉酶		
1. 血清淀粉酶	胰腺炎症引起酶分泌增多	简便，20%～40%假阴性和假阳性，结果高于正常3倍以上时可靠
2. 尿淀粉酶	急性胰腺炎时肾淀粉酶清除率升高	血清水平正常时尿中水平可能不正常；假阴性和假阳性
3. 淀粉酶/肌酐清除率(Cam/Ccr)	肾淀粉酶清除率大于肌酐清除率	并不比血淀粉酶敏感度高，许多假阳性
4. 腹水	腺体或主胰管破裂导致局部淀粉酶升高	可诊断胰腺炎，但在小肠梗阻和溃疡穿孔时可出现假阳性
5. 胸水	胰腺炎导致胸膜渗出	肺癌和食道穿孔时发生假阳性
6. 同工酶	P-淀粉酶同工酶由胰腺分泌，S淀粉酶同工酶常由其他器官分泌	在诊断急性胰腺炎时较血总淀粉酶更敏感，用于鉴别非胰腺性血淀粉酶升高
血脂肪酶	胰腺炎症导致酶升高	新的方法极大简化了检测手续，阳性率在70%～85%
血清胰蛋白酶原	胰腺炎症导致酶升高	急性胰腺炎时升高，慢性胰腺炎有脂肪泻时降低，慢性胰腺炎不合并脂肪泻或合并脂肪泻但胰腺功能正常时正常
胰多肽(PP)	胰多肽基本全部来自胰腺，经营养物和激素刺激后释放，其释放与胰酶分泌水平相平行	在慢性胰腺炎时，PP的基础水平、食物刺激水平和激素刺激水平(肠促胰液肽或CCK)均下降，PP水平迅速升高大于125pg/ml可除外慢性胰腺炎和胰腺癌，胰腺内分泌肿瘤时PP可升高
与胰腺结构有关的检查		
放射学和放射核医学检查		
1. 腹平片	急性和慢性胰腺炎均不正常	简便，大于50%的急慢性胰腺炎为正常
2. 上消化道造影	十二指肠皱褶增厚，胃移位或十二指肠窗扩大显示有胰腺肿块(炎症、肿瘤、囊肿)	简便，经常为正常，很大程度上被超声和CT取代
3. 超声	可观察到水肿、炎症、钙化，假性囊肿和肿物	简便，无创，便于连续观察，用于假性囊肿的诊断
4. CT扫描	提供胰腺及其周围结构的详细情况	用于诊断胰腺钙化、胰管扩张和胰腺肿瘤，有时不能区别炎症和肿瘤的肿块
5. 选择性血管造影	可诊断胰腺肿瘤：(1)通过腹腔或肠系膜上分支显示肿瘤或；(2)通过肿瘤染色，肿瘤血管移位	适用于：(1)怀疑胰岛细胞瘤；(2)胰腺或十二指肠切除术前，对不能切除的胰腺癌很有价值

续表

实　验	原　理	评　价
6. 经内镜逆行胰腺胆管造影	通过置管于胰腺和胆总管，显示胰-胆管系统的影像	对60%～85%的病例可提供有价值的资料，鉴别慢性胰腺炎和胰腺癌时有时会有困难
7. 内镜超声(EUS)	内镜超声(EUS)通过高频探头可以产生高品质的图像，展现胰管的变化、更清晰地显现胰腺实质的变化	与ERCP和CT相比较，并没有明显的优势，其敏感度和特异性仍有待研究
8. 磁共振胰胆管成像	可以产生清晰的胰管三维图像，无创性手段	可用来评估一些行ERCP检查有风险的病人如老年人，尽管还有待完善，但有可能会取代ERCP作为诊断检查
通过超声或CT引导的胰腺活检	通过超声用细针经皮行局部病变处活检	诊断率高；不用开腹；需要特殊的技术手段
胰腺外分泌功能检查		
分析十二指肠液观察直接刺激胰腺反应		
1. 肠促胰液肽-胰酶(CCK)试验	肠促胰液肽导致胰液和HCO_3^-分泌增加，CCK导致胰酶分泌增加，胰腺的分泌反应与胰腺组织功能性肿物有关	对隐匿性疾病的检测敏感，包括十二指肠置管和透视检查；正常酶反应不良；慢性胰腺炎时重叠，胰腺的分泌储备功能强大
测定胰酶观察胰腺间接刺激反应	试验餐(脂肪、糖水化合物和蛋白)引起CCK的释放增加，后者引起酶分泌增加，胰蛋白酶浓度增高	用于检查胰腺外分泌功能不足，胃排空延迟时有假阴性。原发消化道黏膜疾病和胆总管结石时为假阳性，不能确定分泌储备功能
1. Lundh试验餐		
2. 苯替酪胺试验(Bz-Ty-PABA)	合成多肽(Bz-Ty-PABA)特异性地经糜蛋白酶水解，释放PABA，然后PABA吸收、代谢，通过尿液排除	是简便和可信的胰腺外分泌功能检查，测量血中的PABA水平可提高敏感性，在美国尚未开展
3. 胰月桂酰试验	荧光素被胰腺弹性蛋白酶水解并吸收，可以测定尿中的荧光素	敏感性和特异性均与血胰蛋白酶原近似，尚未在美国开展
测量消化道的消化产物		
1. 显微镜检粪便中的未消化肌肉纤维和脂肪	缺少蛋白代谢和脂肪代谢酶会引起肌肉纤维和甘油三酯消化下降	简单、可信，对胰腺功能轻度不足时该检测不敏感
2. 粪便脂肪定量检测	缺少脂肪代谢酶会引起脂肪消化不良	可信，参考重度吸收不良的标准；不能区别消化不良和吸收不良
3. 粪便氮	缺少蛋白代谢酶会导致蛋白消化不良，结果是粪便中氮排量上升	不能区别消化不良和吸收不良，敏感度低
测定粪便中的胰酶	胰腺分泌的蛋白代谢酶	极具特异性，敏感度与血清胰蛋白酶原相近
1. 弹性蛋白酶		
其他	将$VitB_{12}$本身的^{57}Co和标记猪R蛋白^{58}Co的$VitB_{12}$混合给予，由于必须通过蛋白酶将R蛋白分离，故测尿中的$VitB_{12}$标记比率可反映出外分泌功能	费时费钱
1. 双重标记Schilling(希林)实验		

体液中的胰腺酶学变化

血清淀粉酶水平测定被广泛用于急性腹痛或后背疼痛病人的急性胰腺炎筛选检查。当血清淀粉酶水平大于65u/L时，即怀疑急性胰腺炎；而大于130u/L时，即高度可疑胰腺炎。而超过正常3倍水平以上，并除外消化道穿孔以及血管栓塞时即可诊断胰腺炎。在急性胰腺炎时血清淀粉酶常在发病24小时之内升高并持续1～3天，除非有严重的胰腺坏死、不完全性胰管阻塞和假性胰腺囊肿形成，血清淀粉酶一般在3～5天后恢复正常。约85%的急性胰腺炎患者有血淀粉酶水平升高。在下列一些情况下血清淀粉酶可能是正常的：(1)如果延迟取血(2～5天)；(2)慢性胰腺炎较急性胰腺炎更多的是潜在的异常；(3)有高甘油三酯血症，胰腺炎患者有高甘油三酯血症时，会造成血淀粉酶和脂肪酶活性降低的假象。

血淀粉酶升高还常见于其他情况(表303-2)。这是由于除胰腺外其他器官(如唾液腺、肝脏、小肠、肾脏、输卵管)也可以分泌淀粉酶，而且一些肿瘤组织(如肺癌、食道癌、乳腺癌和卵巢癌)亦产生淀粉酶。淀粉酶同工酶分为两类：来源于胰腺组织(称为P-淀粉酶同工酶)和来源于非胰腺组织(称为S-淀粉酶同工酶)。淀粉酶同工酶的测定在临床上是很重要的。在正常血清中，约35%～45%的淀粉酶是胰腺分泌的。因而在急性胰腺炎的患者中，其血清中总淀粉酶水平较胰腺分泌的P-淀粉酶同工酶更快恢复至正常。所以在急性胰腺炎发病1天后，P-淀粉酶同工酶水平比血清总淀粉酶水平更敏感。在过去在某些情况(如手术后，急性酒精中毒和糖尿病酮症酸中毒时)，可以测到淀粉酶升高。这时我们往往认为是急性胰腺炎，实际上这时血清淀粉酶的升高是由于S淀粉酶同工酶的升高所致。要鉴别胰腺或非胰腺来源的淀粉酶仅靠一些简单的检测很困难。而且，这些检测在血清淀粉酶轻或中度升高时更不可靠。在这种情况下检测血清胰蛋白酶原(由几家商业实验室检测)会有帮助。由于这种酶是由胰腺特异性分泌的，若患者血清淀粉酶轻度升高而血清胰蛋白酶原正常，可基本上除外胰腺炎的诊断。尿淀粉酶测定，包括淀粉酶/肌酐清除率也并不比血淀粉酶的测定更敏感，更具有特异性。

腹水淀粉酶升高除见于急性胰腺炎外，还可见于：(1)胰原性腹水，如主胰管破裂或假性胰腺囊肿渗漏；(2)腹腔其他疾病刺激胰腺(如小肠梗阻、小肠梗塞和消化性溃疡穿孔)。胸水淀粉酶升高见于急性胰腺炎、慢性胰腺炎、肺癌和食道穿孔。

脂肪酶可能是目前诊断胰腺炎最好的单个检测酶。由于技术和物质的进步，特别是浊度计分析检测的应用，为临床检验提供了更多的手段。新的脂肪酶检测已将共脂肪酶作为共同病因，目前已完全自动化。

表303-2 血淀粉酶和尿淀粉酶升高的原因

胰腺疾病	
一、胰腺炎	二、胰腺外伤
A. 急性胰腺炎	三、胰腺肿瘤
B. 慢性胰腺炎 胰管梗阻	
C. 胰腺炎并发症	
1. 假性胰腺囊肿	
2. 胰原性腹水	
3. 胰腺脓肿	
非胰腺性疾病	
一、肾功能不全	四、高淀粉酶血症
二、唾液腺病变	五、烧伤
A. 腮腺炎	六、糖尿病酮症酸中毒
B. 结石	七、妊娠
C. 放射性涎腺炎	八、肾移植
D. 上颌面手术	九、脑外伤
三、“肿瘤性”血淀粉酶升高	十、药物：吗啡
A. 肺癌	
B. 食道癌	
C. 乳腺癌 卵巢癌	
其他腹部疾病	
一、胆道疾病：胆囊炎、胆总管结石	
二、腹腔内疾病	
A. 消化性溃疡穿孔或穿透性溃疡	
B. 小肠梗阻或梗塞	
C. 宫外孕破裂	
D. 腹膜炎	
E. 主动脉瘤	
F. 慢性肝脏疾病	
G. 术后血淀粉酶升高	

胰蛋白酶原的检测(或胰蛋白相关免疫反应)比淀粉酶和脂肪酶的检测理论上更具有优势。因为胰蛋白

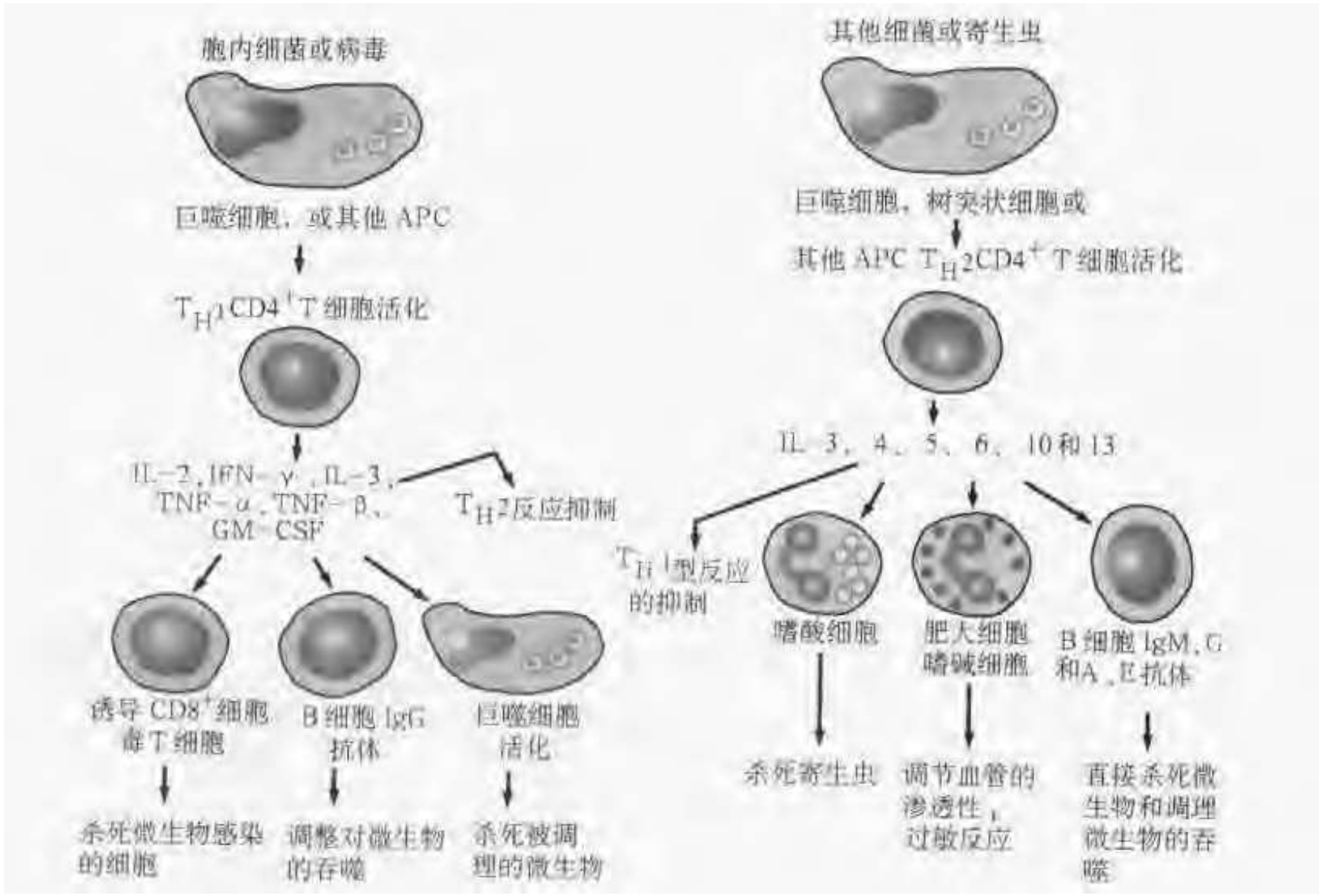


图 305-13 CD4$^+$ 辅助 T 细胞 1（T_H1）和 T_H2 细胞独立分泌细胞因子，这些细胞因子有部分重叠。

T_H1 CD4$^+$ 细胞常在免疫和炎症反应中活化，抵抗细胞内的细菌或病毒；而 T_H2 CD4$^+$ 细胞常对某型抗体产物活化，抵抗微生物和细胞外包被的细菌；它们也可在过敏性疾病中活化。APC，抗原导递细胞；GM-CSF，粒-巨噬细胞克隆刺激因子；IFN，干扰素；IL，白介素；TNF，肿瘤坏死因子。

天然 B 细胞表达表面 IgD 和 IgM，通过结合天然抗原到 B 细胞表面 IgM 激活 B 细胞接触抗原。T_H2 细胞接触 B 细胞或通过“旁观者”效应释放细胞因子后，诱导改变 Ig 的基因组成，以刺激 Ig 基因重组。这些事件可“转换”表达重链外显子，刺激 B 细胞分泌 IgG，IgA 或在某种情况下分泌 IgE 抗体。IgE 抗体与 IgM 抗体具有相同的 V 区抗原特异性，可与多种细胞外细菌、原虫和蠕虫反应。活化 T 细胞表达的 CD40 配子可诱导 B 细胞抗体的异型转换及对细胞因子的反应。发生 CD40 配体突变的病人的 B 细胞不能进行异型转换，因面不能产生记忆性 B 细胞。这种免疫缺陷综合征为 X 连锁的高 IgM 综合征（见第 308 章）。

对宿主微生物的免疫介导的损伤机制

很多宿主先天性和获得性的免疫系统对外源微生物集聚具有快速而有效的清除作用。在这些情况下，获得性免疫系统的经典“武器”（T，B 细胞）要面对先天性免疫系统的细胞（巨噬细胞，树突状细胞，NK 细胞，中性粒细胞，嗜酸粒细胞，嗜碱性细胞）和可溶性产物（微生物肽，pentraxins，补体和凝固系统）（见第 64 和 310 章）。

通常有 5 个宿主防卫阶段：（1）白细胞迁移至抗原位点；（2）巨噬细胞和先天性免疫系统的其他细胞和系统对病原抗原非特异性识别；（3）由 T 和 B 淋巴细胞介导外源性抗原识别；（4）由补体成分、细胞因子、激肽、蛛网膜酸代谢和巨噬细胞-嗜碱性产物动员的特异和非特异的效应细胞面扩增炎症反应；（5）巨噬细胞、中性粒和淋巴细胞参与抗原的毁损并最终由吞噬细胞（巨噬细胞或中性粒细胞）移走抗原颗粒或直接通过细胞毒机制（包括巨噬细胞，中性粒细胞和淋巴细胞）作用。在正常情况下，宿主防御通过这些阶段有序进行，控制免疫和炎症反应以保护宿主不受人侵抗原侵犯。然而，宿主防卫系统任何功能的丧失都会损害自体组织并产生临床症状。对于某种病原体或抗原，正常的免疫反应本身即会引起组织损伤。例如，脑对某些病原如 M 分枝杆菌的免疫和炎症反应与这些器官性疾病的发病有很大关系（见第 169 章）。另外，疾病的死亡率与某些肺炎有关（如由肺细胞卡氏肺囊虫肺炎），其炎症渗出大于微生物本身对器官的损伤（第 209 章）。因此，了解正常的保护前炎症反应如何介导细胞内杀伤非常重要。以下简要讨论白细胞迁移至炎症部位，免疫复合物形

成功能，快速型超敏反应，抗体的细胞毒反应，迟发型细胞过敏反应及免疫竞争细胞的程序化死亡等的机制。

淋巴细胞-内皮细胞反应的分子基础 淋巴细胞在血流和外周淋巴器官运行的循环型式在淋巴细胞-内皮细胞反应水平控制淋巴细胞亚型进入器官。简而言之，淋巴细胞-内皮细胞反应可调节淋巴细胞进入炎症组织。淋巴细胞和内皮细胞表达粘附分子，在抗原刺激的位置释放淋巴细胞，延迟细胞在组织中的存留及再次进入循环淋巴池。淋巴细胞迁移开始于淋巴细胞粘附血管的特殊区域，称为高内皮小静脉(HEVs)。大多粘附分子的重要内容见表 305-10。这些分子通常不与其配体相连，只有在粘附分子上发生确定的反应（配子活化）后才结合配子。在粘附分子上诱导构型-依赖性决定子可由细胞因子或细胞上的其他粘附分子的配体完成。

淋巴-内皮细胞反应的第一个阶段为粘附和滚动，即淋巴细胞在后毛细小静脉离开流动的血流细胞而沿静脉内皮细胞滚动(图 305-14)，淋巴细胞滚动由 L-选择素分子(LECAM-1，LAM-1)介导减慢细胞通过静脉的时间，以活化粘附细胞。

淋巴细胞内皮细胞反应的第二阶段为粘附触发，由趋化因子或内皮细胞驱使细胞因子刺激淋巴细胞完成。参与粘附触发的细胞因子有：IL-8 家庭成员，血小板活化因子，白三烯 B_4 和 B_5。继趋化因子活化后，淋巴细胞在细胞表面遮蔽 L-选择素，上调细胞 CD11b/18 (MAC-1)或 CD11a/18 (LFA-1)分子，使淋巴细胞牢固地粘附于 HEVs。

淋巴细胞通过粘附 L-选择素到外围淋巴结而使 HEVs 的碳水化合物定居在周围淋巴结，而淋巴细胞定居到肠的派伊尔(Peyer)结，主要靠 HEVs 派伊尔结上粘附 α4，β7 整合素至 MadCAM-1 的寡糖。然而，幼稚淋巴细胞主要通过 L-选择素，转移至粘膜派伊尔结的淋巴聚集，而记忆淋巴细胞则是通过 α4，β7 整合素聚集。α4，β1 整合素(CD49d/CD29，VLA-4)-VCAM-1 反应是启动记忆淋巴细胞与多器官炎症位置的 HEVs 相互作用的重要因素。

白细胞迁移入 HEVs 后的第三个阶段为粘着和定位，即淋巴细胞粘附并固定于粘附部位。这阶段主要由 HEVs 上的 αL，β2 整合素 LFA-1 与整合素配体 ICAM-1 和 ICAM-2 调节。在前三个阶段仅需几秒钟，而第四阶段穿内皮迁移需要大约 10 分钟。虽然控制淋巴细胞穿内皮迁移的分子机制尚未完全弄清，HEV CD44 分子和 HEV 多糖-蛋白质复合物分子(细胞外基质)被认为在这一过程中起重要的调节作用(图 305-14)。金属蛋白酶的表达可消化富含非纤维胶原的内皮下基膜，它是淋巴细胞穿至血管外所必需的。

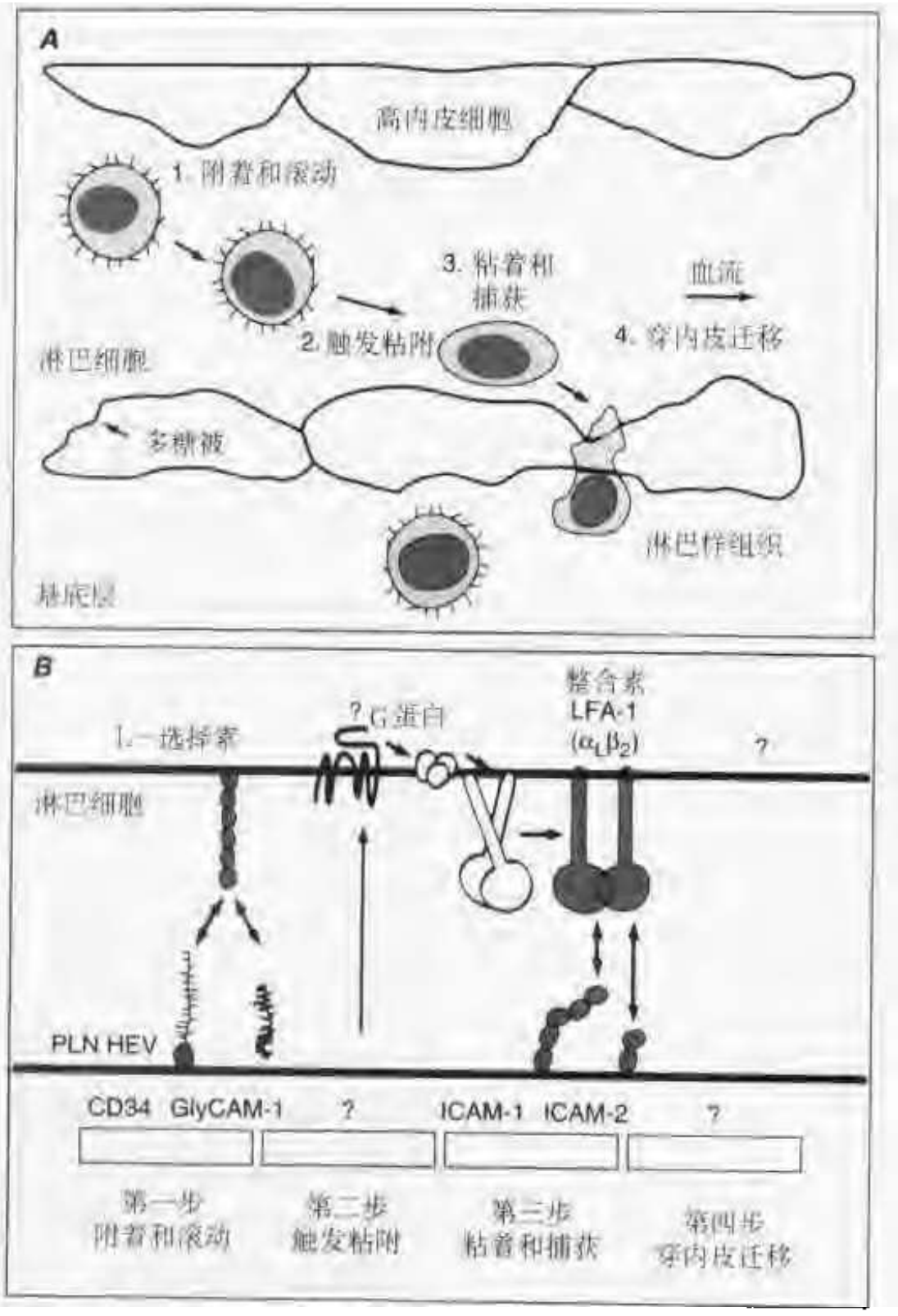


图 305-14 淋巴细胞转移入高内皮静脉(HEV)。

A. 血循环中的淋巴细胞最初通过微毛与高内皮细胞连接。这种最初的粘附是一过性的，并常表现为沿 HEV 内皮滚动(第一步：粘附和滚动)。淋巴细胞黏附的活化(第 2 步：粘附的触发)使粘着稳固，它对机械的切应力稳定(第三步：粘着和滞留)。而后，淋巴细胞转移出内皮细胞，穿过 HEV 基膜后进入淋巴组织(第四步：穿内皮迁移)。HEV 的腔面主要被糖基覆盖，可能对淋巴细胞的迁移有重要作用(详见文中具体描述)。B. 在外周淋巴结(PLN)淋巴细胞与 HEV 的初始反应由 L-选择素介导，可识别以下的 HEV 粘液样对抗受体：CD34 和糖基化依赖细胞粘附分子 1 (GlyCAM-1)。淋巴细胞粘附的发生通过 G 蛋白-配对受体活化，但在 HEV 中的淋巴细胞如何生理性地活化局部因子尚未明确。完整的白细胞功能相关分子 1 (LFA-1)(ab：CD11a/CD18)和它的 HEV 对抗物-受体细胞内粘附分子 1 (ICAM-1)和 ICAM-2 对于淋巴细胞滞留在 PLN HEV 中具有主要作用。淋巴细胞经内皮迁移的分子机制尚未明确。

诱导 HEV 的形成异常可能会造成很多慢性炎症疾病的炎症状态。在胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)的动物

膜型中，MAdCAM-1 和 ClyCAM-1 在炎性胰岛的 HEVs 上呈现高表达，应用抑制 L 选择素和 α4 整合素治疗可阻断 IDDM 的发展(见第 333 章)。诱导淋巴迁移粘附分子的异常作用可见于类风湿关节炎(第 312 章)、桥本甲状腺炎(第 330 章)、Graves 病(第 330 章)、系统性硬化(第 371 章)、Crohn 病(第 287 章)和溃疡性结肠炎(第 287 章)。

免疫复合物形成 抗原和抗体形成的免疫复合物是宿主防御中清除抗原的高效机制。然而，依免疫复合物形成的水平及它们的物化成分，可能会导致自体和外源细胞的损伤。抗原暴露后，形成的可溶性抗原抗体复合物可自由循环，如果不能被网状内皮系统清除，将沉积于血管壁及其他组织如肾小球(见第 317 章)。

速发型超敏反应 驱使抗过敏 IgE 反应的辅助 T 细胞通常为 T_H2 型诱导 T 细胞，可分泌 IL-4，IL-5，IL-6 和 IL-10。肥大细胞和嗜碱性细胞对 IgE 的 Fc 区(FcRI)受体具高亲和性，并通过细胞连接抗过敏 IgE 效应“武装”嗜碱性细胞和肥大细胞。介质的释放由抗原(变应原)与 Fc 受体连接的 IgE 反应驱使，作用于过敏性疾病的病生理变化(表 305-6)。由肥大细胞和嗜碱性细胞释放的介质可分为三种功能型：(1)提高血管的通透性和平滑肌收缩者(组胺，血小板活化因子，SRS-A，BK-A)；(2)趋化或活化其他炎症细胞者(ECF-A，NCF，血细胞三烯 B_4)；(3)调节释放其他介质者(BK-A，血小板活化因子)(见表 310)。

对抗体的细胞毒反应 在这类免疫损伤中，抗正常或异己细胞或组织的补体固定(C1 连接)抗体(IgM，IgG1，IgG2，IgG3)，通过经典途径连接补体，启动一系列类似于由免疫复合物沉积的事件，导致细胞裂解和组织损伤。这类反应的例子包括输血反应中的红细胞溶解，抗肾小球基底膜抗体形成的 Goodpasture 综合征，以及抗表皮抗体包括烧伤皮肤病所致的寻常型天疱疮。

经典的迟发型超敏反应 炎症反应由单核细胞启动，而不仅仅是抗体本身的反应称为延迟型超敏反应。延迟一词与第二阶段反应相对应，其发生在抗原暴露 48～72 小时后。而速发型超敏反应发生在 12 小时内，由嗜碱性细胞释放介质或预先形成抗体促发抗原的反应。例如，对于感染 M 分枝杆菌的个体，行皮内 PPD 试验，在 48～72 小时出现皮肤试验阳性则提示感染了分枝杆菌。

经典的迟发型超敏反应引发的细胞免疫异常主要见于 T 细胞(主要而非仅仅是分泌 IFN-γ，IL-2，TNF-α T_H1 的辅助型 T 细胞)和巨噬细胞。首先，在异己抗原部位发生局部免疫和炎症反应，上调内皮细胞粘附分子表达，刺激淋巴细胞聚集在组织周围。图 305-12 简要显示了抗原由树突状/郎罕细胞或单核-巨噬细胞加工处理，并呈递到小部分表达抗原特异 TCR 的 $CD4^+$ T 细胞上。APCs 产生的 IL-12 诱导 T 细胞产生 IFN-γ(T_H1 反应)。由 APCs 分泌的 IL-1 和 IL-6 增强抗原特异性 T 细胞的克隆扩增，分泌其他细胞因子(主要为 IL-2，IFN-γ 和 INF-β)，动员不同族的 T 细胞和巨噬细胞到细胞炎症反应部位。其中，由 IL-2 诱导的 CD8 + 胞毒 T 细胞为活化的杀伤细胞。巨噬细胞被动员后，不断地向表皮细胞转化，并融合形成多核巨细胞。这类单核细胞浸润称为颗粒性炎症。真菌感染(网状内皮细胞真菌病)(第 201 章)，分枝杆菌感染(结核菌，麻风杆菌)(第 169 和 170 章)，滴虫感染(性病性淋巴肉芽肿)(第 179 章)，寄生虫感染(血吸虫病)(第 224 章)，毒素反应(铍中毒)(第 254 章)和有机灰尘过敏反应(过敏性肺炎)(第 253 章)等为延迟超敏反应引起的疾病。另外，延迟型超敏反应在自身免疫性疾病如类风湿关节炎、暂时性关节炎和韦格纳肉芽肿病中(见第 312 章和 317 章)对组织损伤有很重要的意义。

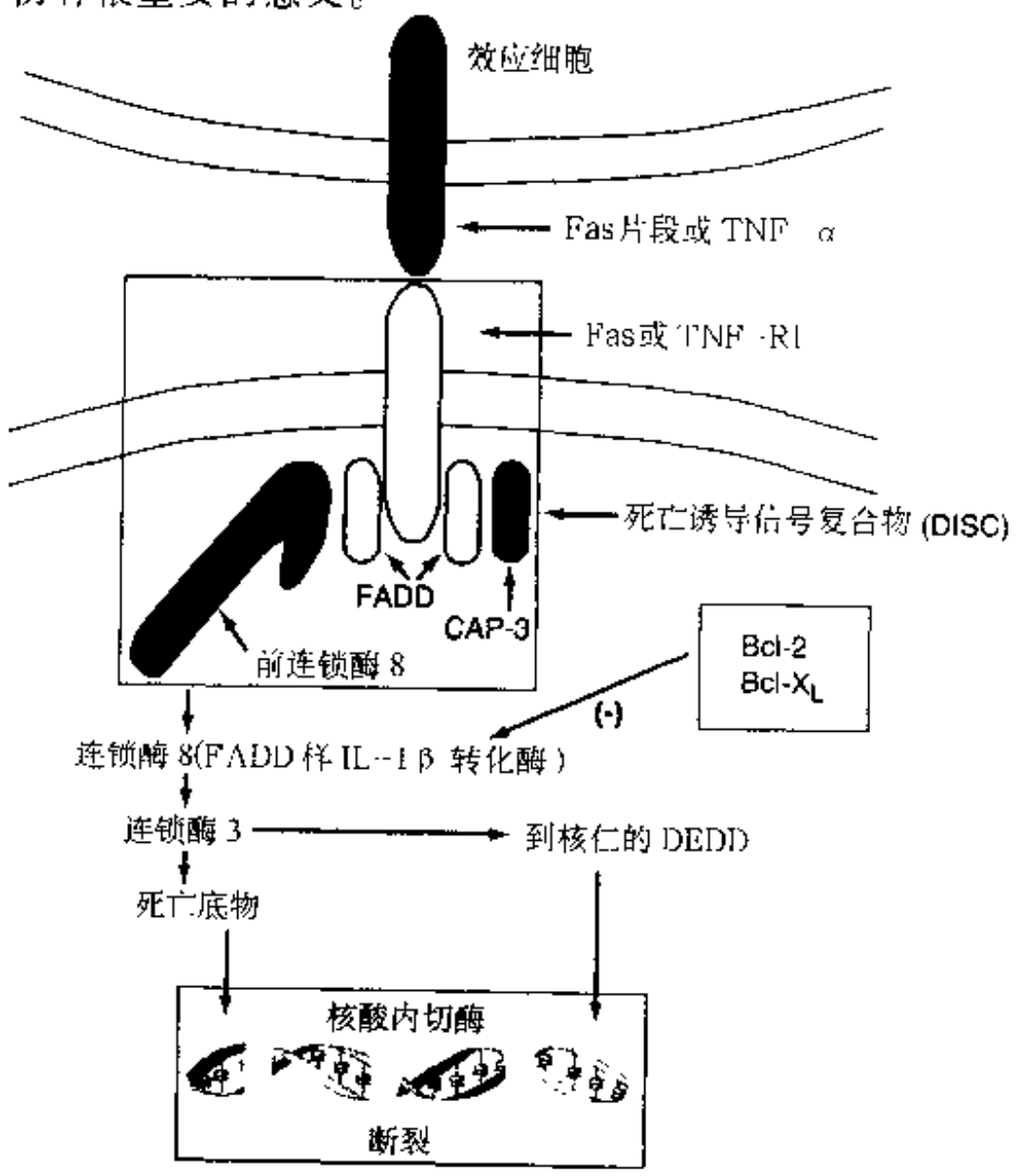


图 305-15 调节细胞程序化死亡的细胞内信号途径。

Bcl-2 和 Bcl-XL 这两种蛋白可抑制细胞程序化死亡。级联活化可造成包含 DNA 结合蛋白(DEDD)的死亡效应区域转移，抑制 DNA 转移入细胞核内。当 CD95 与 Fas 配体连接，或肿瘤坏死因子受体 I(TNF-RI)与 TNF-α 连接时，通过前连锁酶 8、FADD 和 Cap-3 蛋白形成死亡诱导信号复合物(DISC)。信号连锁被活化，最终在核内产生节段的 DNA，导致细胞死亡。IL，白介素。

控制细胞程序化死亡(凋亡)的细胞和分子 凋亡对调节抗原的正常免疫反应有关键作用。通常有很多种刺激可刺激细胞表面受体(如 TNF 受体家庭成员或相关蛋白)或胞浆受体(如神经酰胺,糖皮质激素),活化多组蛋白酶如 FADD-样 IL-1β 转化酶(FLICE)或 Caspase8(图 305-15)。这些蛋白酶可以分裂分子导致细胞自身死亡,或者活化其他酶分裂分子引起细胞死亡(图 305-15),致使以胞浆(肌动蛋白)和核内细胞骨架蛋白凋亡以及在调节间期裂解 DNA(核小体)为标志的细胞死亡。应用琼脂糖凝胶电脉中电子微显微镜可见核分裂和 DNA 的标志。某种细胞溶质蛋白如 Bcl-2 和 Bcl-XL 的表达,可通过抑制细胞溶解蛋白酶的活化而诱导细胞死亡来负反馈地调节凋亡。例如,在胸腺中,低水平表达 Bcl-2 蛋白的 T 细胞被阴性选择而诱导凋亡,而具有高水平 Bcl-2 的髓质胸腺细胞可被诱导扩增(阳性选择)。

因此,在免疫系统内,凋亡是在阴性选择中从胸腺驱除自反应 T 细胞的机制。在脾和淋巴结中,当接触抗原或抗原反应辅助 T 细胞时,可自外周淋巴器官内驱除自反应 B 和 T 细胞。接触抗原特异的 CD8 + 细胞毒 T 淋巴细胞后可驱除病毒感染或恶性细胞。调导凋亡是细胞毒 T 淋巴细胞溶解靶细胞的两个重要机制之一,另一机制为释放细胞毒穿孔分子。

免疫功能的临床评价

进行免疫学临床评价需要研究免疫系统中参与宿主防御及疾病病理机制的四个主要部分:(1)体液免疫(B 细胞);(2)细胞介导免疫(T 细胞,单核细胞);(3)网状内皮系统的吞噬细胞(巨噬细胞)及多形核白细胞;(4)补体。需要进行评价的症状包括慢性感染、反复感染、罕见的感染因素,及某些自身免疫性综合征。临床评价的类型可提供免疫缺陷的信息(第 308 章)。细胞免疫缺陷通常由感染病毒、分枝杆菌和真菌引起。细胞免疫缺陷病的典型病例为 AIDs(见第 309 章)。抗体缺陷常导致反复的细菌感染,通常为肺炎球菌 S 和流感嗜血杆菌感染(见第 308 章)。吞噬功能的异常表现常为金黄葡萄球菌引起的反复的皮肤感染(见第 64 章)。早期或晚期补体成分缺陷与自免性肺炎及反复奈瑟菌感染(见表 305-10)相关,第 308 章将进一步探讨免疫功能的初筛试验。

表 305-9 人类免疫球蛋白的物理,化学和生物特性

特性	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
分子形式	单倍体	单倍体,双倍体	五聚体,六聚体	单倍体	单倍体
其他链	无	J 链,SC	J 链	无	无
亚型	G1,G2,G3,G4	A1,A2	无	无	无
重链同型	Gm(=30)	无 A1,A2m(2)	无	无	无
分子量,kDa	150	160,400	950,1150	175	190
沉降衡量,Sw20	6.6S	7S,11S	19S	7S	8S
碳水化合物含量%	3	7	10	9	13
成人平均血清水平,mg/ml	9.5~12.5	1.5~2.6	0.7~1.7	0.04	0.0003
总血清 Ig 百分比	75~85	7~15	5~10	0.3	0.0019
血清半衰期,日	23	6	5	3	2.5
合成率,每日 mg/kg	33	65	7	0.4	0.016
抗体化合价	2	2,4	10,12	2	2
经典补体活性	+(G1,2?,3)	-	++	-	-
旁路补体活性	+(G4)	+	-	+	-
通过 Fc 联合细胞	巨噬细胞,中性粒细胞,大颗粒淋巴细胞	淋巴细胞	淋巴细胞	无	肥大细胞,嗜碱性细胞,B 细胞
生物活性	胎盘转运,很多抗原反应第二抗体	分泌免疫球蛋白	初次抗体反应	成熟 B 细胞标志	过敏,抗寄生虫反应

表 305-10 补体缺陷和相关疾病

成分	相关疾病
经典途径	
C1q, C1r, C1s, C4	免疫复合物综合征，[a]化脓性感染
C2	免疫复合物综合征，[a]很少有化脓性感染
C1 抑制物	很少有免疫复合物疾病，很少有化脓性感染
C3 和旁路途径 C3	
C3	免疫复合物综合征，[a]化脓性感染
D	化脓性感染
备解素	奈瑟菌属
I	化脓性感染
H	溶血性尿毒征
膜攻击复合物	
C5, C6, C7, C8	反复奈瑟菌属，免疫复合物疾病
C9	极少有奈瑟菌属

注释：免疫复合物综合征包括系统性狼疮(SLE)和狼疮样综合征，肾小球肾炎和血管炎。

免疫治疗

目前主要应用非特异的免疫调节或免疫抑制剂如糖皮质激素或细胞毒药物治疗自身免疫和炎症性疾病。寻找新的治疗目的是特异性地干扰病理性免疫反应，保持非病理性免疫反应的完整性。干扰病理性免疫反应的方法包括：应用抗炎症细胞因子或特异性细胞因子抑制物作为抗炎因子；应用单克隆抗体抗 T 或 B 淋巴细胞作为治疗；由口服可溶性 CTLA-4 蛋白诱导反应丧失；应用静脉 Ig 治疗某种感染和免疫复合物介导性疾病；应用特异性细胞因子重建免疫系统成分(表 305-11)(见第 64,308 章和 309 章)。

细胞因子和细胞因子抑制物 目前，人类抗 TNF-α 单克隆抗体(MAB)鼠被应用于类风湿关节炎和溃疡性结肠炎的研究。应用抗 TNF-α 抗体治疗的前景很好，开创了以 TNF-α 为靶治疗其他形式自免和/或炎症性疾病的方法。目前，抗-TNF-αMAB 已被应用于治疗类风湿关节炎病人。

其他研究中的细胞因子抑制物包括重组的可溶性 TNF-α 受体(R)的融合人类 Ig 和可溶性 IL-1 受体(称为 IL-1 受体拮抗剂，或 IL-1 ra)。可溶性 TNF-αR 和 IL-1 ra 可抑制类风湿关节炎患者的病理性细胞因子如 TNF-α 和 IL-1 的活性。同样，抗 IL-6、IFN-β 和 IL-11 可抑制病理性的前炎症因子。抗 IL-6 可抑制 IL-6 的活性，而 IFN-β 和 IL-11 可减低 IL-1 和 INF-α 的产生。

目前已经证明 IL-12 基因突变病人易受多种分枝杆菌的感染。IL-12 为诱导 IFN-γ 和细胞毒 T 淋巴细胞(CTLs)抗细胞内微生物的关键的细胞因子，它对多种感染的治疗正处于研究中，如 M 分枝杆菌和多种癌症。在后一阶段，IL-12 将被研究用于增强诱导抗肿瘤 CTL 来提高抗肿瘤细胞免疫的能力。

目前已成功应用 IFN-γ 治疗慢性肉芽肿疾病的吞噬细胞缺陷(第 64 章)。周期性地对 HIV 早中期感染者注射 IL-2 可部分或持续提高 CD4 + T 细胞。

表 305-11 免疫调节因子发展现状

因子	机制	研究阶段
1. 抑制免疫反应和炎症的细胞因子和细胞因子抑制物		
抗-TNF-α 单克隆抗体	抑制 TNF-α	已批准用于类风湿关节炎 FDA；用于 Crohn 结肠炎的试验阶段
重组 TNF-受体-IG 融合蛋白	抑制 TNF-α	用于类风湿关节炎的试验阶段
重组 IL-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)	抑制 IL-1α 和 β	用于类风湿关节炎的试验阶段
抗-IL-6 单克隆抗体	抑制 IL-6	用于类风湿关节炎的 I 期试验阶段
干扰素-β	抑制 IL-1，降低滑液 T 细胞	用于类风湿关节炎的试验阶段
干扰素-γ	诱导单核/巨噬细胞活性	在慢性肉芽肿疾病的单核/巨噬细胞吞噬缺陷中具有有效的治疗作用
IL-11	抑制 TNF-α 和 IL-1 产生	用于 Crohn 结肠炎的试验阶段
IL-12	刺激抗-肿瘤和抗-病毒或细菌细胞毒 T 淋巴细胞反应	在癌症病人中的应用正处于试验阶段，计划在预防和治疗人类严重感染中进行试验
2. 抗 T 或 B 细胞的单克隆抗体		

续表

因 子	机 制	研究阶段
抗-CD3 抗-T 细胞单克隆抗体	抑制 T 细胞功能，诱导 T 淋巴细胞减少	FDA 批准用于心、肾移植病人的排斥治疗
抗-CD4 单克隆抗体	抑制 T 细胞功能	对类风湿关节炎处于试验阶段
抗-CD40 配体(CD154)单克隆抗体	抑制 CD40-CD40 配体反应；诱导 T 细胞耐受	在预防肾移植排斥中进行初期试验
3. 可溶性细胞分子		
可溶性 CTLA-4 蛋白	抑制 CD28-B7-1 和 B7-2 反应；诱导器官移植耐受；在免疫疾病中抑制自身免疫性 T 细胞反应	对骨髓移植引起 GVHD 的预防和治疗牛皮癣进行试验
4. 静注免疫球蛋白		
IVIg	网状内皮细胞阻断；补体抑制；调节异型/抗异型抗体；调节细胞因子产生；调节淋巴细胞产生	FDA 批准治疗川崎病和免疫血小板减少性紫癜；治疗移植物抗宿主病，多发硬化，肌无力，格林-巴利综合征，和临床支持的慢性炎症性脱髓鞘多神经病变
5. 免疫重建的细胞因子		
IL-2	诱导外周记忆 CD4 + 和 CD8 + T 细胞增殖	试验治疗 HIV 感染
IL-7	诱导胸腺生成更新	考虑用于治疗与 T 细胞相关的疾病

T 和 B 细胞的单克隆抗体 抗人类 T 细胞的 OKT3 MAB 已作为 T 细胞特异性免疫抑制剂替代抗胸腺细胞球蛋白(ATG)治疗实体器官移植排斥反应多年。OKT3 较 ATG 产生的过敏反应少，但易诱导人类抗鼠 Ig 抗体，从而限制了其应用。抗 CD4MAB 用于类风湿关节炎的治疗正处于试验阶段。但 CD4MAB 会诱导较强的免疫抑制，使患者易感多种感染。应用 MAB 抗 T 细胞分子 CD40 配子(CD154)以诱导移植器官耐受正处于研究中，并取得了肯定的疗效。

调导耐受 随着可溶性 CTLA-4 蛋白在临床试验中的应用，特异性的免疫治疗已进入了一个新的里程。在器官或骨骼移植过程中应用 TCR/CD28 配体可阻断 T 细胞活性，该治疗在动物和早期人类临床试验中已取得了肯定的疗效。应用 CTLA-4 蛋白可降低 HLA-不相配骨髓移植病人的排斥反应。另外，有研究报导，可溶性 CTLA-4 在治疗牛皮癣中可下调自身免疫性 T 细胞反应。

静脉输注免疫球蛋白(IVIg) IVIg 已成功应用于阻断网状内皮细胞功能及对多种免疫性贫血如免疫血小板减少(第 116 章)等中的免疫复合物的清除。另外，IVIg 在某些炎症综合征如川崎综合征(第 317 章)中可成功地预防组织损伤或作为 Ig 替代法治疗多种免疫球蛋白缺陷(第 308 章)。对照的临床试验肯定了应用 IVIg 控制病人多种疾病的临床症状如移植物抗宿主病、多发硬化、重症肌无力、格林-巴利综合征和慢性脱髓鞘神经病变(表 305-11)。

因此，对免疫系统功能较新的认识已进入到静脉免疫治疗用药领域，提高了对特异性而非毒性治疗免疫和炎症疾病的认识。

参考文献

ABBAS AK et al (eds): *Cellular and Molecular Immunology*, 2d ed. Philadelphia, Saunders, 1994

ARMITAGE RJ et al. CD40L. A *multifunctional* ligand. *Semin Immunol* 5:401, 1993

BENSCHOP RJ, CAMBIER JC: B cell development: Signal transduction by antigen receptors and their surrogates. Curr Opin Immunol 11:143, 1999

DURIE FH et al: The role of CD40 in the regulation of humoral and cell-mediated immunity. Immunol Today 15:406, 1994

FOXWELL BMJ et al: Interleukin-7 can induce the activation of Jak-1, Jak-3, and STAT5 proteins in immune T cells. Eur J Immunol 25:3041, 1995

GEORGI: AJT et al: Disease susceptibility, transplantation and the MHC. Immunol Today 16:209, 1995

GIRARD JP, SPRINGER TA. High endothelial venules (HEVs): Specialized endothelium for lymphocyte migration. Immunol Today 16:449, 1995

GLEICH GJ: Eosinophils, basophils and mast cells. J Allergy Clin Immunol 84:1024, 1989

HAYNES BF et al: The role of the thymus in immune reconstitution in aging bone marrow transplantation and *AIDS*. *Ann Rev Immunol*, *18.529*, *2000*

HERMAN A et al: Superantigens: Mechanism of T-cell stimulation and the role in immune

responses. Annu Rev Immunol 9:745, 1991
JANEWAY CA et al (eds): *Immunobiology. The Immune System in Health and Disease*, 4th ed. New York, Garland, 1999
JUNE CH et al: The B7 and CD28 receptor families. Immunol Today 15:321, 1994
KELLEY WN et al (eds): *Textbook of Rheumatology*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 1993, chaps. 6, 7, 10, 13, 15, 16
KOPP EB, MEDZHITOV R: The Toll-receptor family and control of innate immunity. Curr Opin Immunol 11:13, 1999
KROEMER G et al: The biochemistry of programmed cell death. FASEB J 9:1277, 1995
LAM K-P, RAJEWSKY K: B cell development, in *Inflammation Basic Principles and Clinical Correlates*, 3d ed. J Gallin, R Snyderman (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, pp 151–166
MEDZHITOV R, JANEWAY CA Jr.: Innate immunity: Impact on the adaptive immune response. Curr Opin Immunol 9:4, 1997a
———, ———: Innate immunity: The virtues of a nonclonal system of recognition. Cell 91:295, 1997b
MODLIN RL et al: The Toll of innate immunity on microbial pathogens. N Engl J Med 340:1834, 1999
MORETTA A et al: Major histocompatibility complex class I–specific receptors on human natural killer and T lymphocytes. Immunol Rev 155:105, 1997
PAUL WE (ed): *Fundamental Immunology*, 2d ed. New York, Raven, 1989
ROBEY E, ALLISON JP: T-cell activation: Integration of signals from the antigen receptor and costimulatory molecules. Immunol Today 16:306, 1995
ROMAGNANI S: CD4 effector cells, Chapter 12, in *Inflammation Basic Principles and Clinical Correlates*, 3d ed. J Gallin, R Snyderman, eds. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, pp 177–184
SCAFFIDI C et al: Apoptosis signaling in lymphocytes. Curr Opin Immunol 11:277, 1999
SIEGAL FP et al: The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. Science 284:1835, 1999
SPRINGER TA: Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: The multistep paradigm. Cell 76:301, 1994
SUGITA M et al: Molecule of the month: CD1—a new paradigm for antigen presentation and T cell activation. Clin Immunol Immunopathol 87:8, 1998
THOMAS ML: The regulation of antigen-receptor signaling by protein tyrosine phosphatases: A hole in the story. Curr Opin Immunol 11:270, 1997
WEISS A, LITTMAN DR: Signal transduction by lymphocyte antigen receptor. Cell 76:263, 1995
VAN LEEUWEN JEM, SAMELSON LE: T cell antigen-receptor signal transduction. Curr Opin Immunol 11:242, 1999

306 主要的组织相容性基因复合物

何 菁 译 栗占国 审

AS	强直性脊柱炎	RA	类风湿关节炎
CTL	细胞毒T淋巴细胞	ReA	反应性关节炎
ER	内质网	SLE	系统性红斑狼疮
KIR	杀伤细胞-抑制细胞受体	TCRs	T细胞受体
MHC	主要组织相容性复合物	TNF	肿瘤坏死因子
NK	自然杀伤细胞		

HLA复合物及其产物

人类主要组织相容性复合物(MHC)称为人类白细胞抗原(HLA)复合物，是第6号染色体上的一段4百万碱基(Mb)(6P21.3)的基因、已知的基因为HLA I类和HLA II类基因，其产物对免疫学特异性和移植物组织相容性非常关键，是易感多种自身免疫性疾病的重要因素。HLA区的许多其他基因对先天性和抗原特异的免疫系统也很重要。HLA区和动物MHC的基因组成、基因序列、蛋白结构和功能等具有高度保守性。对MHC的认识很大程度来自于对鼠MHC，称为H-2复合物的研究。而对其他种动物的MHC认识较少。在这一章将讨论MHC在人类的应用。

HLA I类基因位于HLA区终端DNA的2-Mb伸展区(图306-1)。经典的(MHC Ia型)HLA-A，-B和-C位点产物参与细胞间感染、肿瘤和同种移植物等免疫反应，并表达于所有有核细胞，在人群中具有高度多形性。多形性是指等位基因在基因位点的高度的可变性，使不同人表达不同的等位基因。已鉴定出HLA-A，HLA-B，HLA-C上大约分别有100个，200个，50个等位基因。位点上的每个等位基因可编码一个重链(又称α链)，与非多肽轻链β_2-微球蛋白非共价相连，在第15号染色体上编码。

HLA基因的命名和它们的产物反映了在旧的血清学基础上新的DNA序列信息的引入。在I类基因中，HLA-A，-B和-C位点的等位基因最早于1950，1960和1970年自多胎妇女的同种抗血清中检出。在正常妊娠过程中，胎儿细胞上可表达出抗父母的抗原。血清学同型由一系列数字标记，如HLA-A1，HLA-B8。HLA-C位的等位基因被记录为HLA-Cw，而非HLA-C，以用于区分HLA编码的补体位点C_2和C_4。随着DNA序列分析和20世纪80年代的命名机制的应用，特别是PCR的应用，已发现在大多数血清学命名的特异性中具有紧密相关的等位基因，其中仅有几个氨基酸不同，称为父母特异性的亚型。目前，依WHO命名，I类等位基因具有一个独自的命名方式，包括位置，血清学特异性及序列亚型。例如，HLA-A*0201表示：血清学定义的等位基因HLA-A2上的亚型1。新的等位基因按照已知等位基因的序列同源性或缺少同源性被命名和记录，以连续的序号区分等位基因，而不考虑血清学反应性。亚型之间可区分每型的核苷酸不同，而非在氨基酸序列水平命名，并用数字标注；如，HLA-B*07021和HLA-B*07022为HLA-B*0702的两种不同的HLA-B1亚型。II类基因的命名如下所述，由于II类分子的两条链被相邻很近的HLA-编码位点所编码而具有多形性的，用不同个体上同型DRB位点的不同序号来表示。精确的HLA基因型需要进行DNA序列分析，在DNA序列水平确定等位基因有助于认识HLA分子作为肽接合配体的重要性，分析HLA等位基因与某些疾病的联系，研究HLA的各组基因及HLA在自移植排斥和移植物抗宿主疾病中的多样性。

目前 HLA I类和 II 类序列的数据可以从因特网上下载(例如,美国社会的组织相容性和免疫基因学的网址: www.swmed.edu/home-pages/ashi/sequences/seq3.htm)。并且不断出现的 HLA 基因列在已出版的杂志上。

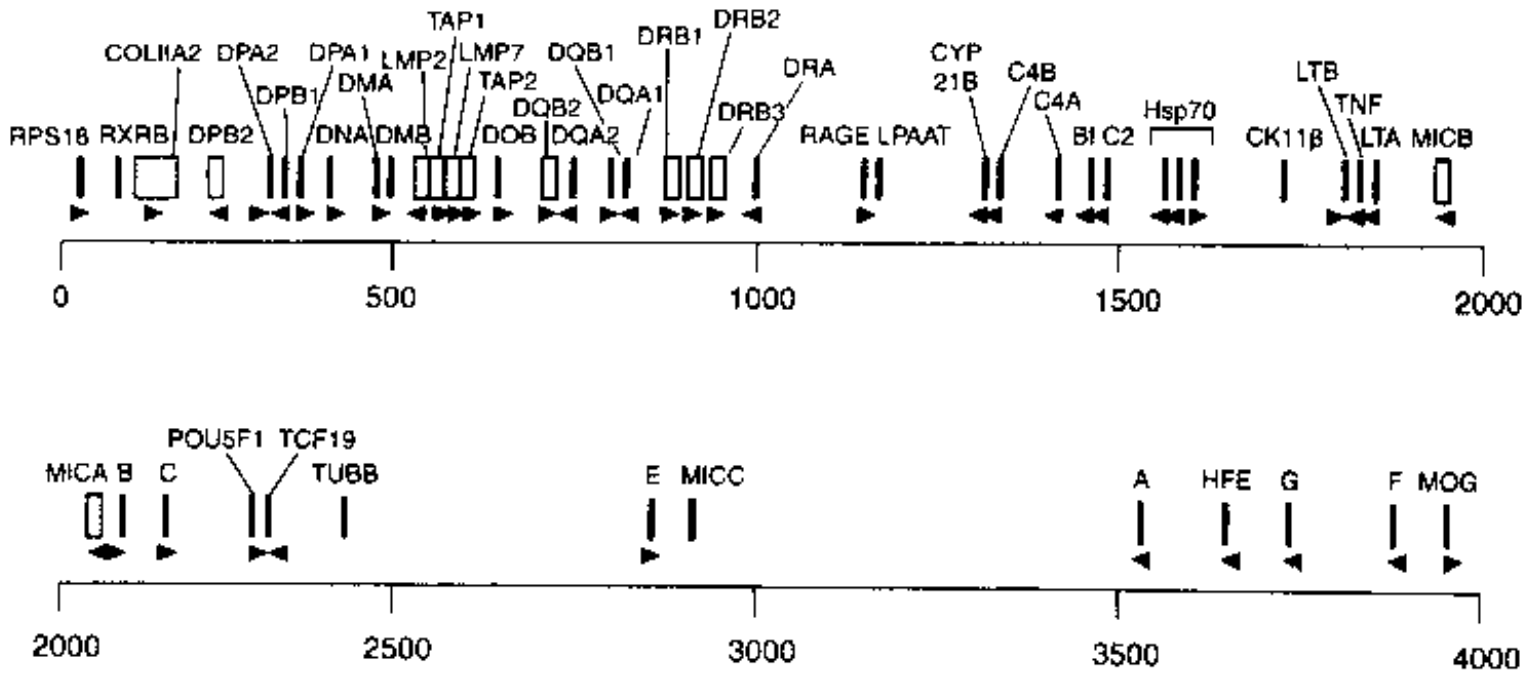


图 306-1 HLA 区段图。

显示 I 类和 II 类位点，免疫学中的其他重要位点，和该区域其他基因图的一部分。基因走向由箭头表示。单位为 1 千碱基(kb)，从 DP 到 A 的距离大约为 3.2cm。包括 A 与 B 间的 0.8cm(包括 C 与 B 间的 0.2cm)，B 和 DR-DQ 间为 0.4～0.8cm，DR-DQ 和 DP 间为 1.6～2.0cm。

如图 306-2 所示，I 类和 II 类 HLA 分子独特的结构特征是肽结合槽，它可使这些分子与一大类肽序列形成高度稳定的复合物，并作为抗原被 T 细胞识别。对于 I 类分子，肽的结合给细胞表面的肽提供了外显位(肽来自于细胞内蛋白)，并作为 CD8 + T 细胞上的蛋白的读出位，这种蛋白可在体细胞内产生。该位点编码的分子的多肽性主要影响氨基酸残基，这些残基构成肽结合槽，进一步增强肽的排列使其结合不同的 HLA 分子，并产生重要的功能性免疫分化，造成不同个体间的移植不相容性。

不典型或典型的 Ib 型 MHC 分子，HLA-E，-F 和-G 较 MHC Ia 的多形性少，除了 HLA-E 外，均具有较多的组织分布限制性。HLA-E 分子同样具有肽类型的限制性，是经典的 I 类 MHC 分子上裂解下来的一段肽，由 NK 细胞抑制受体 NKG2A 或 NKG2C 与 CD94 相配(见下及第 305 章)形成靶位。HLA-G 选择性表达子绒毛膜滋养细胞上，胎儿的细胞数量直接与母代组织相关。它可连接一大类肽，以六种不同的可替换的拼接形式表达，并向 NK 细胞和 T 细胞提供抑制信号，这可能与形成母胎耐受有关。目前，对于 HLA-F 的功能尚不了解。虽然 HLA-C 是 I 类分子，其多形性程度和表面表达的水平明显低于 HLA-A 和 HLA-B。而且，在功能上，HLA-A 和-B 分子主要为呈递抗原至 CD_8 + T 细胞表达 αβT 细胞受体(TCRs)，而 HLA-C 分子主要为 NK 细胞识别靶位(见下)。除了已鉴定的 I 类样基因，某些 HLA-连接和编码的其他染色体基因表现出与 Ia 和 Ib 分子较远的同源性，但共享 I 类分子的三维结构。6p21 号染色体上包括被 HLA-B 的中心粒编码的 MIC-A 和 MIC-B。HLA-HFE 位于距 HLA-F 端粒 3～4cm (centi-Morgan)处。MIC-A 与 MIC-B 不结合肽，但在应激诱导的过程中表达于肠和其他表皮上，作为某些 γδT 细胞和 NK 细胞的活化信号。HLA-HFE 在遗传性血色素沉积症中编码缺陷基因(见第 345 章)。在非 HLA 的 I 类样基因中，CD_1 指表达某些 T 细胞的糖脂或其他非肽配体的分子家族，包括具有 NK 活性的 T 细胞；在溶酶体中 FcRn 连接 IgG 并保护其不被降解(见第 305 章)；Zn-α_2-糖蛋白 1 连接非肽配体后可促进脂肪组织中甘油三酯的降解。如 HLA-A，-B，-C，-E，-F 和-G 的重链，其中的每一个都与 β_2 微球蛋白形成一个异二聚体(图 306-2)；I 类样分子 HLA-HFE、FcRn 和 CD_1 也与 β_2 微球蛋白结合，但 MIC-A、MIC-B 和 Zn-α_2-糖蛋白 1 不与微球蛋白相连。

HLA II 类区也显示在图 306-1 上。复合的 II 类基因排列在距 HLA 区中心粒 1Mb 以内，形成不同的单倍型。单倍型指沿一段染色体片段在多形位点上的一组等位基因。在 HLA 背景上，单倍体或指嵌于很多多型 HLA 位点的一大段 HLA 区(也称为延长的单倍体)或指紧密连接于 DR 和 DQ 位点的限制性更强的片段。复合的 II 类基因在一个独立的单倍体上表达，可分成三个主要的亚区：HLA-DR，-DQ 和 DP。每一个亚区包括至少一个功能 α(A)位和一个功能 β(B)位。这些编码蛋白结合形成一个成熟 II 类 HLA 分子的 α 和 β 多肽链。DRA 和 DRB 基因编码一个 HLA-DR 分子；DQA_1 和 DQB_1 基

因产物形成 HLA-DQ 分子，而 DPA_1 和 DPB_1 基因编码 HLA-DP 分子。由于 DRB 基因（DRB_1，DRB_2 和 DRB_3 等等）有很多，两个表达 DR 的分子通过结合 DRA 基因的 α-链产物与独立的 β 链被编码在大多单倍体上。

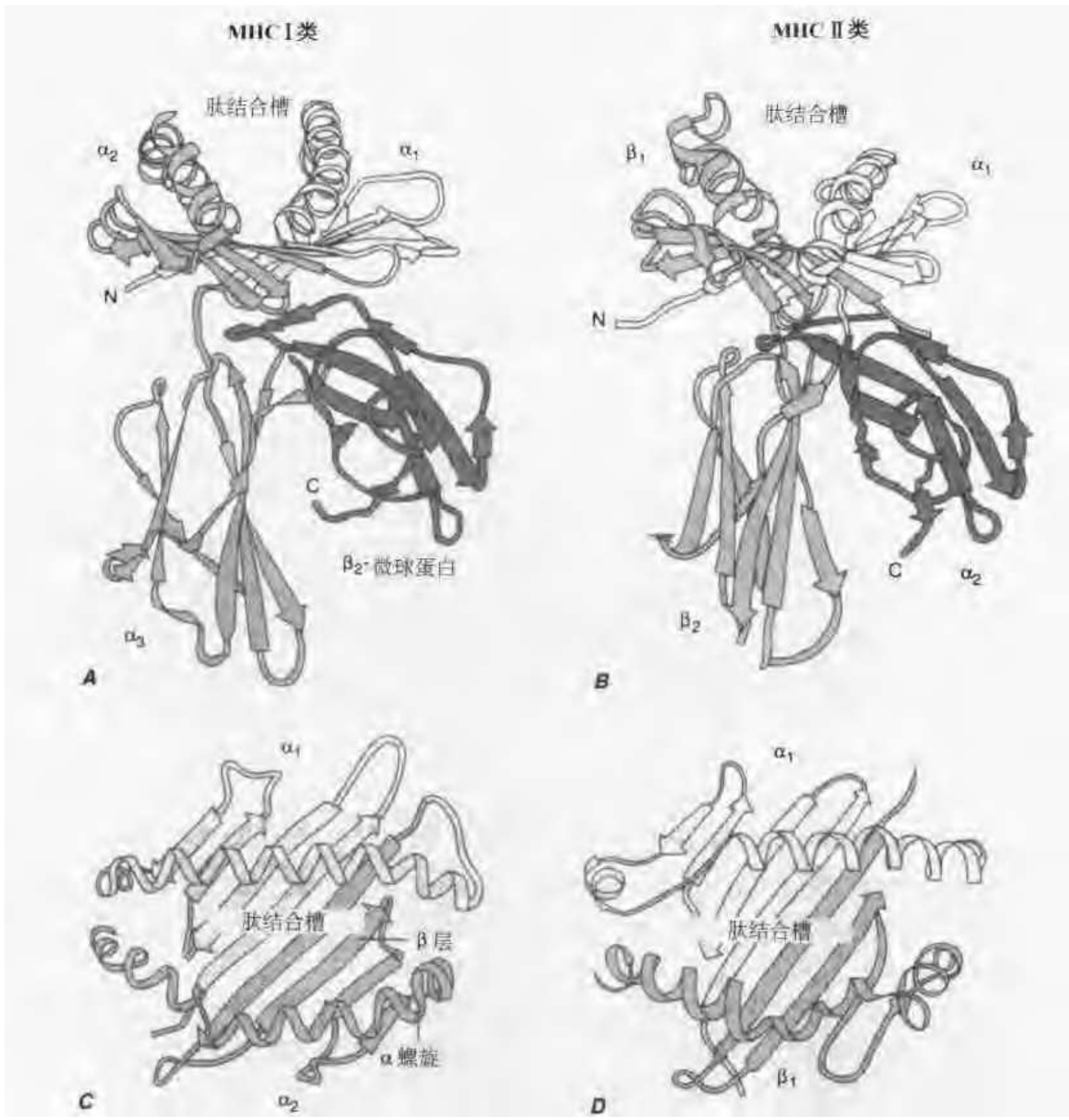


图 306-2 MHC Ⅰ类和 Ⅱ类分子的从侧面（A，B）和从上面观（C，D）图解。

Ⅰ类的 α_1 和 α_2 域和Ⅱ类的 α_1 和 β_1 域构成 β 层叠板以形成肽结合槽底部，而 α 链形成肽结合槽的侧面。来自细胞表面的 α_3 域（A）和 β_2 域（B）成分形成 CD8 和 CD4 的连接区。

Ⅱ类区最早称为 D 区，其等位基因产物首先在刺激淋巴细胞增殖混合淋巴细胞反应中被检测到，被命名为 Dw_1，Dw_2 等等。随后，这种血清学方法被用于检测外周血 B 细胞的基因产物，其抗原称为 DR（D 相关）。当其他的 Ⅱ 类位点被明确后，继之命名为 DQ 和 DP。

HLA Ⅱ 类 DRB 和 DPB 位点具有高度多形性，大约共有超过 200 个 DR 等位基因和 75 个 DP 等位基因。在 DQ 区，DQA_1 和 DQB_1 是多形性的，具有 20 个 DQA_1 等位基因和 40 多个 DQB_1 等位基因。目前应用保守的“位置 * 等位基因”命名，例如被 DRB_1 位点编码的血清学特异的 DR_4 亚型称为 DRB_1 * 401，-402 等等。除了等位基因的多形性外，不同的 DQA_1 等位基因产物具有不同的限制性，与不同的 DQB_1 等位基因正相或反相配对以形成联合复合物，表达Ⅱ类分子的数量增加。由于在普通人群中存在大量等位基因的多形性，大多数人在Ⅰ类和 Ⅱ 类位点上是杂合体。因此，大多数人表达 6 种Ⅰ类分子（分别为两个 HLA-A，-B 和-C），大约 8 个 Ⅱ 类分子——2 个 DP，2 个 DR（这类单倍体具有其他的功能性 DRB 基因），和 4 个 DQ（两正位，两反位）。

多肽性残基在II类分子上的位置与I类相同，主要位于影响肽结合位内(见下)。对于II类分子，细胞表面的肽主要来自于细胞外环境中的蛋白，通过红细胞浆质-溶酶体途径运行，呈递给CD4+T细胞。

MHC上的其他基因

免疫学相关的基因除了I类和II类基因外，很多基因分布在HLA内，具有重要的免疫学功能。MHC基因功能的现代概念中包括很多增加的基因。如以下将详细讨论的TAP和LMP基因编码的分子参与HLA I类生物合成途径的中间步骤，而TAP或LMP的缺失基因可能会明显地改变I类介导的免疫识别。其他类型的HLA基因，如DMA和DMB，表现类似II类途径的功能。这些基因编码的细胞内分子促进HLA II类分子与抗原适当的结合(见下)。HLA I类和II类复合物的中间一族基因被命名为HLA III类区，包含两个紧密相关的细胞因子：肿瘤坏死因子(TNF-α)和淋巴毒素(TNF-β)；补体成分C_2、C_4和Bf；热休克蛋白(HSP)70和酶21-羟基酶。

I类基因HLA-A，-B，-C表达于所有的有核细胞，在白细胞上较其他细胞水平高。相反，类基因表现分布局限性：HLA-DR和HLA-DP基因连续表达于大多髓细胞家系的细胞上，而所有三个II类基因家族(HLA-DR,-DQ和-DP)可被某些炎症细胞因子如干扰素γ的刺激所诱导。在淋巴细胞系，II类基因在B细胞上构建并于人类T细胞上诱导。躯体上大多内皮、上皮细胞，包括血管内皮和肠内皮均可被诱导表达II类基因。而这些体细胞组织通常只表达I类而非II类基因。在局部炎症期间，被细胞因子刺激所动员表达II类基因发生免疫反应。免疫反应中的其他基因，如TAP和LMP，易被信号如干扰素γ上调。

其他基因和基因成分 目前我们已经得到整个HLA区很大比例的基因序列产物的序列数据，这些数据可在网上找到(如www.sanger.ac.uk/HGP/Chr6/)。新的基因也随即被发现，其功能以及微随体区和其他基因成分尚需进一步明确。II类区的基因密度很高，大约每30kb编码一个蛋白；而I类和III类区更高，约每15kb编码一个蛋白。有趣的是这些区域的GC(胍+脱氧胞苷)含量不同。脊椎动物基因相关的GC成分具有很大范围的马赛克结构，与染色体连接相关。同源基因的GC成分区称为等叉位。HLA I类和III类区属于H3(高GC)等叉位，具有53%GC，而II类区属于L或H1等叉位(低GC)，具有40%～50%GC。这两个等叉位的界限位于II类和III类区之间的边界处。

连锁不平衡

除了具有较广的多态性外，HLA复合物的另一个标志性特征为连锁不平衡。在等位基因连接位点通过Hardy-Weinberg平衡确定，并由HLA内某些位点间低重组率而反映出。在家系研究中，几乎没有DR和DQ位点间的重组，而且在每一人群组中均可发现具有DR和DQ等位基因特殊排列的特征性单倍体。同样，补体成分C2，C4和Bf几乎不变地共同遗传，这些位置的等位基因具有独特的单倍体。相反，虽然物理距离很近，在DQ和DP间有一个重组热点，之间的基因距离为1～2cm。目前发现，某些延伸的单倍体从DQ进入I类区嵌在中间。其中最值得注意的是10%～30%的北方欧洲得克萨斯人具有单倍体DR3-B8-A1。HLA连锁不平衡的基因机制尚未明确。目前有一种假说，选择性的压力可以形成某种单倍体型，但尚需进一步验证。通过确定某型HLA疾病与单一等位基因上的某个位点的相关，很难从HLA和免疫学疾病的关系得到连锁不平衡的结论。

MHC的结构和功能

I类和II类分子所具有的独特的结构特异性及特殊的功能域对HLA复合物的基因和免疫学成分很重要已经知道的I类和II类HLA分子的主要功能为结合抗原肽以呈递抗原到T细胞。从HLA分子的氨基酸残基的角度看，特异性肽结合到HLA分子可信区的能力直接反映氨基酸残基之间分子适应性。由多个肽形成的四级结构称MHC-肽复合物，通过连接TCR与T淋巴细胞联系。在T细胞的发育过程中，TCR-MHC-肽反应的第一个位置为胸腺。在胸腺中表达的自体肽可发育胸腺，使MHC分子表达在胸腺皮质上，并造血性地衍生抗原呈递给细胞，进行阳性和阴性选择(见第305章以详细了解T细胞的胸腺选择)。在维持耐受(第305章)和初次免疫反应时，成熟的T细胞与MHC分子相遇。由于大多数抗体反应和所有的T细胞反应都是T细胞依赖的(第305章)，MHC-肽-TCR反应具有特异性，是启动多种抗原-特异性免疫反应的中心事件。胸腺中表达的MHC-T细胞复合物构造TCR的种类。对于潜在的致免疫的肽，肽的产生和连接HLA分子的能力是免疫反应是否发生的主要决定因素；独特个体的HLA分子结合肽的种类对个体免疫反应有重要作用。

当 TCR 分子连接 HLA-肽复合物时，形成同时连接抗原肽和 HLA 分子的中间分子。这种识别依赖连接反应的强度和时程，解释了活化 T 细胞的特殊需要，即 TCR 必须同时对抗原肽和 HLA 分子特异。呈递分子的多形性特征以及对每个分子上的肽种类决定了 MHC 限制性及对 T 细胞特异性的表现。分别连接 CD_8 或 CD_4 分子到 I 类或 II 类分子可促使 T 细胞与 HLA-肽复合物的反应，从而使 T 细胞选择性活化。

I 类结构(图 306-2A)

由以上所描述的，MHC I 类分子细胞表面显示的肽来自于细胞内蛋白，为 NK 细胞的自识别提供信号。表面表达的 I 类分子包括一个 MHC-编码的 44-kDa 糖蛋白重链，一个非 MHC 编码的 12kDa 轻链 β_2-微球蛋白；以及一个抗原肽，大约长 8 至 11 个氨基酸，为来自于细胞内产生的蛋白。重链包括 3 个域，称为 α_1，α_2，α_3。α_1 和 α_2 域形成一个“链间二聚体”，一起构成肽结合槽。这个槽在 HLA-A 和 B 分子中大约 3nm 长，最多 1～2nm 宽(30Å × 12Å)，而在 HLA-C 上更宽一点。在细胞表面表达的分子中，每个域提供逆平行 β 板的 8 个链中的 4 个，膜远端形成槽的底，两个 α 螺旋卷曲在一起形成槽壁(图 306-2A)。膜锚定于 α_3 域，和非共价相连的 β_2 微球蛋白链位于 β 板的膜远端，折叠在免疫球蛋白的确定区。肽结合槽中的肽非共价地结合在延伸的确定区，N 和 C 末端锚定在槽的口袋中(分别为 A 和 F 口袋)。这些肽大多情况下具有一个突出的扭结或弓起，为距 N 末端大约 1/3 处的抬起离开槽底肽的主要链。

MHC 分子结合肽的突出特点是具有与肽序列形成高度稳定的复合物的能力，这是靠肽序列不依赖或依赖性的结合力完成的。前者由氢键和范德瓦尔力作用于肽结合槽保守区，并沿着肽骨架运载或引导原子，后者依赖 6 个边口袋靠不规整的表面产生的氨基酸侧链的突起结合在槽内。与口袋连接的侧链和某些肽侧链反应。在不同的 I 类等位基因和单倍体上序列的多形性主要影响排列在口袋处的残基，残基与肽形成序列依赖性的结合，特殊序列“修饰”于肽边缘，结合特定的 MHC 分子。

I 类生物合成(图 306-3A)

经典的 MHC I 类分子的生物合成反映了它们表达内源性肽的作用。重链反向插入胞浆内质网(ER)膜，在 ER 中糖基化并按顺序连接伴随蛋白 calnexin 和 ERp57，而后形成具有 β_2 微球蛋白的复合物，这个复合物与伴随的 calreticulin 和 MHC 编码的分子 tapasin 相关。同时，肽在胞液内以多种亚单位的形式由细胞内蛋白产生，活化多种催化剂蛋白酶复合物，由 MHC-编码 TAP(转运相关抗原途径)异二聚体转入 ER。肽在 ER 内连接伴随蛋白并被肽酶修饰，连接新生的 I 类分子，并获得粘附性，形成补体，成为折叠重链 β_2 微球蛋白肽三聚体复合物。该复合物迅速从 ER 转运，通过止和反高尔基体，在高尔基体 N 端连接的寡糖进一步被加工，最后达细胞表面。其他蛋白可在 MHC I 类分子聚集时应用，例如，伴随蛋白的 BIP 和 HSP70，但它们在该途径中的作用还不完全明确。目前，对表面 MHC I 类降解途径尚不清楚，小部分重链在 MHC I 类分子聚集时通过溶酶体途径被降解。

在胞液中，复合亚单位和多种催化蛋白酶将细胞内的蛋白以裂解的形式分裂，产生由 TAP 转运的肽。蛋白酶的抑制子可明显减少 I 类抗原提呈肽的表达，而其他蛋白裂解系统也可产生与 I 类分子连接的肽。MHC 编码的蛋白酶亚单位 LMP2 和 LMP7 可影响肽谱生成，但不具有蛋白酶功能。在某些情况下，肽可以特殊形式来自细胞外蛋白，且与 I 类分子相关，但并不必须进入 I 类途径。肽可明显与胞液中的伴随物，包括 HSP90 和 HSP70 结合。

I 类功能

肽抗原呈递 据估计在任何细胞上，I 类等位基因可连接若干种独立类型的肽。大多数肽为自体肽，宿主免疫系统通过一种或多种机制达到耐受，例如在胸腺中的克隆清除或克隆在外周的失能力或克隆忽视(第 305—307 章)。然而，I 类分子可结合活化 CD8T 细胞上所表达的外源肽，当 T 细胞较幼稚时，可分化为细胞裂解 T 淋巴细胞(CTL)。这些 T 细胞及其后代再次遇到活化的 I 类肽时，通过其 αβT 细胞受体在 Fas/Cd59 和/或穿孔素介导下分泌细胞毒和/或细胞因子(第 305 章)，或与其他 I 类分子和肽结合表达相同的免疫化学物质以刺激 TCR。综上所述，T 细胞在特殊的 MHC 等位基因的背景下识别外源抗原的现象称为 MHC 限制性，特异的 MHC 分子称为限制因素。I 类分子呈递外源肽的最常见原因为病毒感染。病毒蛋白的肽进入 I 类途径并产生强的 CTL 反应损毁病毒感染的细胞，这是一种重要的抗病毒感染的抗原特异性防御(第 305 章)。对于某些病毒感染，例如乙类肝炎，CTL 诱导靶细胞凋亡被认为是较直接的病毒本身的细胞病理效应更重要的组织损

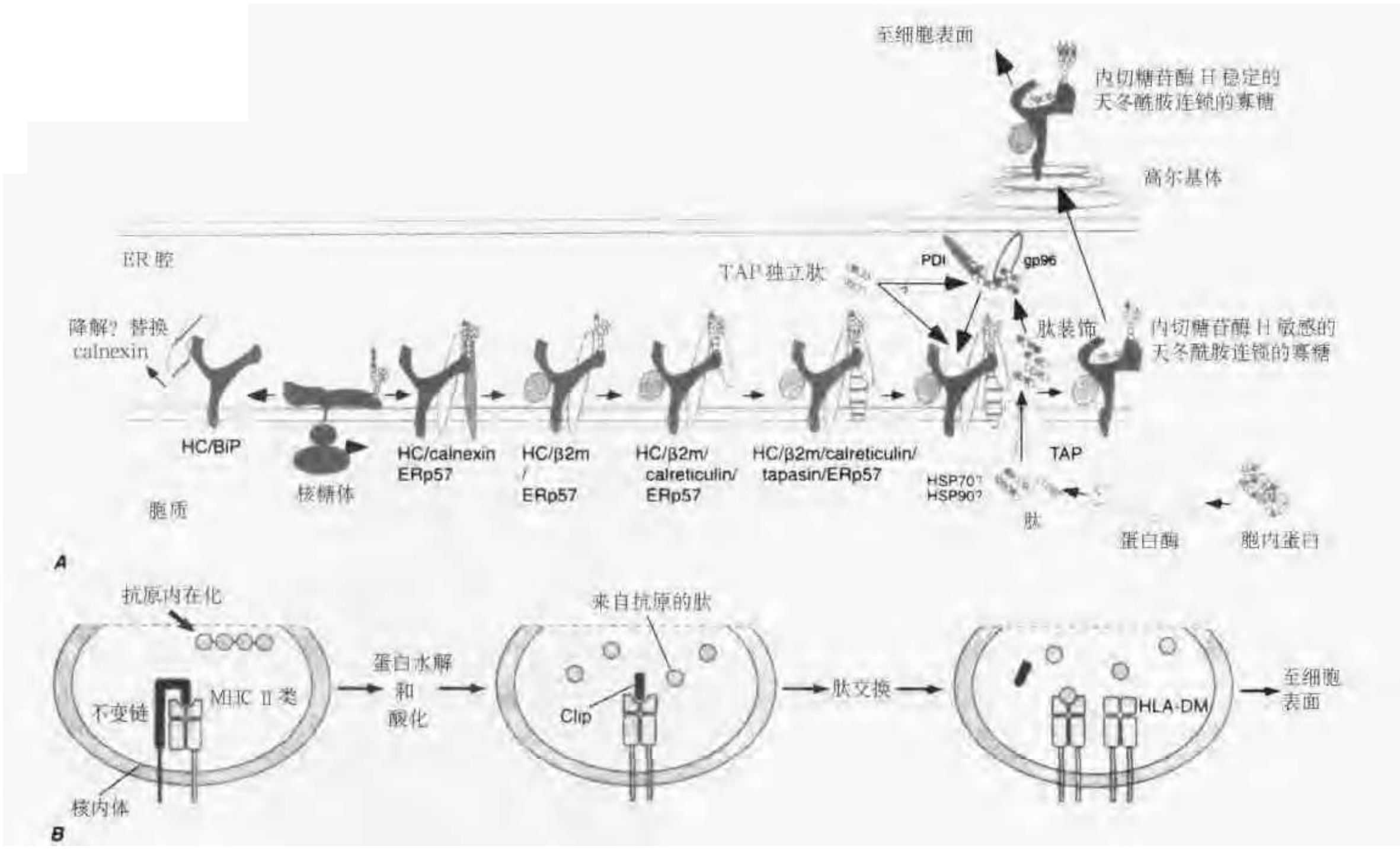


图 306-3 I类(A)和II类(B)分子的生物合成。

A. 新生的重链(HC)出现，通过一系列的伴随反应与 β_2 微球蛋白(β_2m)和肽相关。蛋白酶产生的肽由 TAP 转运至内质网(ER)。在 ER 内经过 N-末端处理的肽与伴随分子相关，包括 gp96 和 PDI。当肽连接 HC-β_2m 时，HC-β_2m 三聚体复合物存中在 ER 中，以分泌的途径转移到细胞表面。在高尔基体中，N-连接的寡糖加入唾液酸残基而成熟。B. HLA II 类分子的聚集和抗原呈递途径。经过高尔基体和后高尔基体部分转运后，II 类恒链复合物移入酸性的核内体，在这里恒链被蛋白裂解成片段，由抗原肽移动，通过与 DMA-DMB 伴随蛋白反应而被加速。II 类分子-肽复合物继而被转移至细胞表面。

伤机制。I 类途径在抵抗病毒感染防御中的重要性被认为是多种病毒产物干扰正常的 I 类生物合成途径，从而阻断表达病毒抗原的基因。

细胞内产生的其他肽可由 I 类分子以免疫原的形式呈递，其中的肽来自于细胞内非病毒感染因素(例如李斯特菌，疟原虫)，肿瘤抗原，微小组织相容性抗原，以及某些自体抗原。另一种情况是在细胞表面表达的 I 类分子被认为是获得并表达的外源性肽。

I 类 HLA 分子在移植、感染和自身免疫性疾病中的重要性将在下文阐述。

NK 细胞识别(也见第 305 章) NK 细胞在先天性免疫反应中具有重要意义。它可通过接触缺乏 MHC I 类分子表达的细胞活化而分泌细胞毒素和细胞因子，随即 NK 细胞活化被抑制，表达 I 类 MHC 细胞。在人类，NK 细胞识别 I 类分子的形式可由两类受体家族执行，杀伤细胞-抑制细胞受体(KIR)家族和 CD94/NKG2 家族。KIR 家族被编码在染色体 19q13.4 上，组成免疫球蛋白(Ig)超家族的糖蛋白，以结合 HLA I 类分子并抑制 NK 细胞介导的细胞毒性。据估计约有 40 个基因被分为两个亚家族：KIR2D 和 KIR3D，分别包括 2 个或 3 个 Ig 域。KIR2D 分子主要识别 HLA-C 上的等位基因。后者在重链的 α 域中，具有 77 位的天冬酰胺和 80 位的赖氨酸，或者是 77 位的丝氨酸和在 80 位的天冬酰胺。KIR_2D 家族的不同成员识别这类多形性的交替形式及 HLA-C 重链的其他残基。KIR_3D 分子主要识别 HLA-B 等位基因。后者携带两个由同型的血清学命名的超典型多形性：HLA-Bw4 和-Bw6，它们由在重链上的 α1 域的第 77 号到第 83 号残基决定。主要的 Bw4 超典型的等位基因可结合 KIR3D 分子。虽然 KIR 识别某些 HLA-A 和-Bw6 等位基因，这些等位基因大多不具有 KIR 配体。

抑制 NK 受体的 HLA 第二家族位于染色体 12p12.3-13.1NK 复合体上，并由 1 个 CD94 和 4 个 NKG2 基因编码：A、C、E 和 D/F。这些分子为 C 形(钙结合)植物凝集素，并以二硫键异二聚体形式存在于 CD94 和各种 NKG2 糖蛋白之间。CD94/NKG2A 表面结合 HLA-E 和-G 及多个 HLA-A，-B，-C 的等位基因。CD94/NKG2C 主要与 HLA-E 结合。其他 NKG2 分子的特异性尚未被明确。NK 细胞在免疫反应中的功能已于第 305 章讨论。

II 类结构

II 类分子特殊的功能结构与 I 类分子相似，如图 306-2B 所示，具有一个抗原结合槽，排列在支撑架上延伸到细胞外环境。然而与 HLA I 类分子结构比较，β_2-微球蛋白并不与 II 类分子相关，而且 II 类分子是一个异二聚体，由一个 29kDa 的 β 链和一个 34kDa 的 α 链组成。象 I 类分子，在延伸的 α 螺旋环结合的槽中的结合肽，II 类分子的每个链的氨基末端形成抗原结合因素，一个由 A (α 链)基因编码，另一个由 B (β 链)基因编码。与 I 类槽相同的是 II 类抗原-结合槽由口袋准确地连接到结合肽氨基酸残基的侧链上；而与 I 类槽不同的是 II 类槽两端均是开放的。由于 N 和 C 末端的肽可通过开放的末端延伸，II 类分子连接的肽的长度各异。在结合肽中大约有 11 个氨基酸与 II 类分子形成紧密连接，其骨架中的氢键和特异的侧链反应性结合，以提供稳定性和特异性的连接(图 306-4)。

基因的多形性可区分不同的 II 类基因，其与 II 类分子氨基酸组成的改变相对应，而且这些不同位点主要聚集在抗原结合槽内的口袋附近。II 类分子的关键特征可以解释为什么在基因学上不同个体具有功能不同的 HLA 分子。

综上所述，I 类肽复合物倾向于由 CD8T 细胞识别，而 II 类肽复合物主要由 CD4T 细胞识别。在抗原识别事件中，这些反应为活化特异性的 T 细胞连接提供了重要的信号。CD8 的识别位点位于 MHC I 类分子 α3 结构域，而 CD4 的识别位点位于 II 类分子的 β2 结构域，二者均远离肽结合位点。

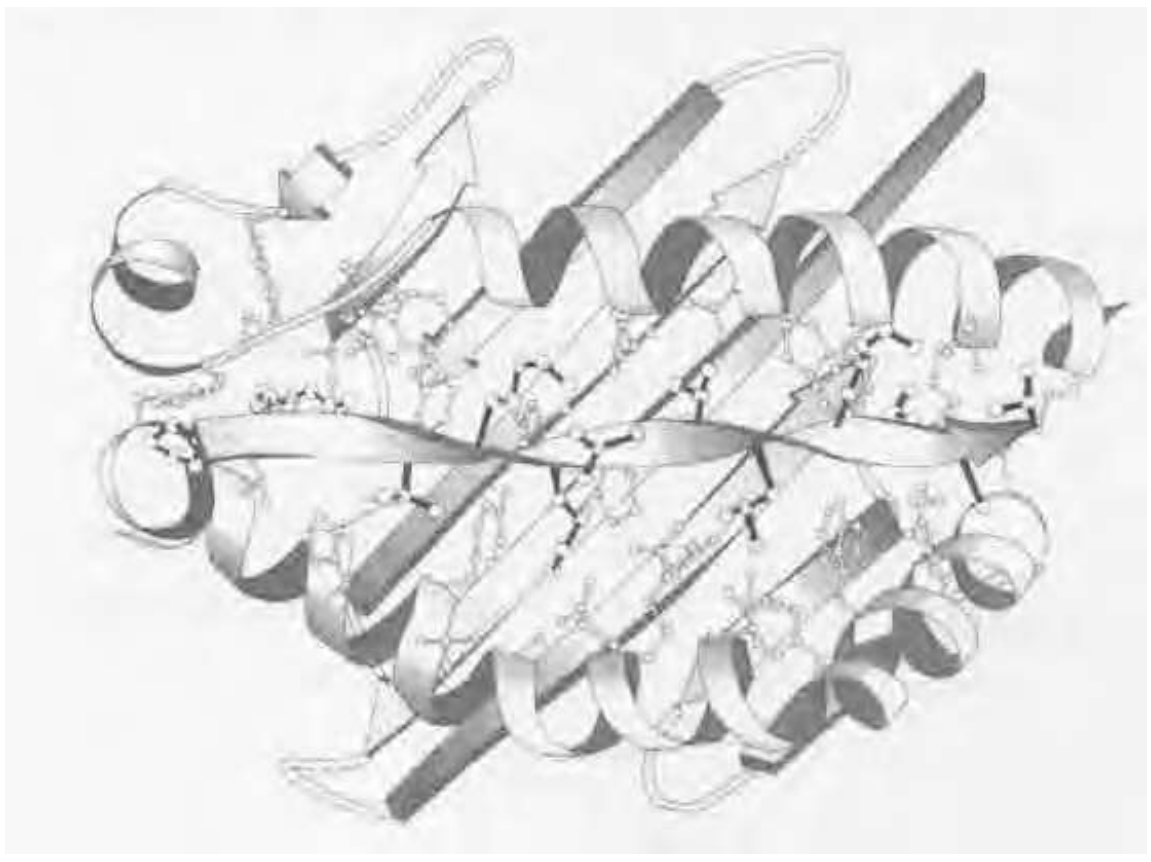


图 306-4 从上向下看 HLA-DR1 分子，包括肽在流感血凝素中 306-318 肽的图示。

肽的 N 端在左侧，肽相对平的位于肽结合槽中，延续的部分卷曲。35%的肽表面可潜在地与 T 细胞上的抗原受体反应。肽结合位处的口袋可容纳 13 个结合肽中的 5 个，显示 HLA-DR1 的肽特异性。在保守的 HLA-DR1 区和肽的主链间有 12 个氢键，提供了肽的均一形式。槽的末端是开放的，不同的肽可延长出两端。总之，肽与 I 类分子的连接是在 N 和 C 末端的保守残基被铆钉在口袋中进行的，肽的中间部分典型地向上卷曲并伸出槽外。

表 306-1 主要的 HLA I 类和 II 类分子相关的疾病*

	标志	基因	相关强度
脊柱关节病			
强直性脊柱炎	B27	B * 2702,-04,-05	++++
瑞特(Reiter)综合征	B27		++++
急性前尿道炎	B27		+++
反应性关节炎(耶尔森、沙门、志贺、衣原体菌属)	B27		+++
银屑病性关节炎	B27		+++
胶原血管性疾病			
幼年类风湿性关节炎，	DR8		++
少关节型	DR5		++
类风湿性关节炎	DR4	DRB1 * 0401，-04，	++
干燥综合征	DR3	-05	++
系统性红斑狼疮			
得克萨斯	DR3		+
日本	DR21		++
自身免疫性肠病和皮肤病			
谷胺-过敏性肠病(腹腔疾病)	DR3	DQA1 * 0501 DWB1 * 0201	+++
慢性活动性肝炎	DR3		++
疱疹性皮炎	DR3		+++
寻常型牛皮癣	Cw6		++
寻常型天疱疮	DR4	DQB1 * 0402	+++
	DR6	DWB1 * 0503	
自身免疫性内分泌病			

续表

	标志	基因	相关强度
1型糖尿病	DR4	DQB1 * 0302	+++
	DR3		++
甲亢(Graves)	DR2	DQB1 * 0602	–[b]
	B8		+
甲亢(日本)	DR3		+
肾上腺功能不全	B35		+
	DR3		++
自身免疫性神经疾病			
重症肌无力	B8		++
	DR3		+
多发性硬化	DR2	DRB1 * 1501 DRB5 * 0101	++
其他			
白塞病	B51		++
先天性肾功能不全	B47	21-OH (Cyp21B)	+++
发作性睡眠	DR2		++++
Goodpasture 综合征(抗-GBM)	DR2		++

[a] 表中列出不同疾病相关的 HLA 基因，HLA 血清型或连接标志常发现与疾病相关。所列出的基因为已经鉴定出的反应相关的等位基因、相关的强度显示易感程度，++++ 为相对危险性 > 10，+++ 为相对危险性 > 5，++ 为相对危险性 > 3，+ 为相对危险性 > 1.5。

[b] 强度负相关，即预防该病的相关基因。

II 类分子的生物合成和功能

II 类分子在细胞内的聚集发生于某些特殊的相对独立的途径，这与 I 类途径明显不同。如图 306-3B 所示，II 类分子在 ER 聚集并与伴随分子相连形成恒链。恒链至少具有两个功能。第一，结合 II 类分子并阻隔肽结合槽，以阻止抗原肽的结合。恒肽的这一作用解释了 I 类和 II 类 MHC 途径的重要不同，即为什么 I 类分子表达的外源性肽来自 ER 内新合成的蛋白，而 II 类分子没有这一特性；第二，恒链含有分子局部信号，可引导 II 类分子进入后高尔基体称为核内体，行成特异的酸性区。在这里，蛋白酶裂解恒链，抗原肽占据了 II 类槽。这时通过细胞内途径，MHC-编码的 DM 分子催化加速了 II 类槽内肽的交换，有助于形成 MHC 肽复合物的特异性和稳定性

当 MHC 肽复合物沉积到细胞外膜时，通过表达在淋巴细胞上的特异性 TCR 形成 T 细胞识别的靶。由于核内体环境含有来自细胞外环境的内在蛋白，II 类肽复合物常含有源于细胞外蛋白的连接抗原。应用这种方法，II 类肽的负荷途径提供了在细胞外区域的免疫监视。这种允许 II 类分子结合外源肽的特征是区分于 I 类内源性途径的关键。

HLA 在移植中的作用

现代临床移植学是从 1950 年发展起来的，供者和受者的 HLA 相同时，同种移植的存活率很高，这使我们开始认识 HLA 系统。虽然很多与移植排斥的分子事件中，I 类和 II 类等位基因的不同是最主要的，I 类分子可以用不同的方式促进 T 细胞反应。对于同种移植物，如果宿主与供者有一个或多个 I 类位置不匹配，宿主 T 细胞可经典地被直接同反应性活化，此时宿主 T 细胞上的抗原受体与同移植物上的异己 I 类分子反应：同基因 MHC 分子可主导任何 TCR 反应，使肽与 TCR 结合或是两个 TCR 互相结合。宿主抗移植 T 细胞反应的另一类是宿主抗原呈递细胞启动并加工供者 MHC 抗原，最终由宿主 MHC 分子呈递肽。这种机制称为不直接的同体反应性或交叉引物(priming)。虽然抗原处理的分子学和细胞学基础尚待明确，但在同体移植物排斥中有重要作用。同种移植物上的 I 类分子由宿主和供者共享，宿主 T 细胞反应由移植物而非宿主的 I 类分子表达、促发。这些内源性抗原肽存在的基础称为小的组织相容性抗原。在供者与宿主之间的非 MHC 位置编码结构基因上有基因区别，这些基因具有翻译成肽的作用。这些位点称为小组织相容性位点，仅有一小部分肽与 HLA 等位基因相关，大多位点无确定的典型区别。近几年，很多实验研究鉴定啮齿动物的小组织相容性抗原的肽和父母蛋白。在共同移植物排斥反应中，T 细胞帮助产生 I 类限制性 CD8 细胞。进一步讲，典型 II 类本身足以驱使同移植物排斥。

相关的感染性疾病

很早就有人推测感染因素是 HLA 系统中等位基因分化的推动力。这一点很难被确定，但对于这个假说的主要部分如已找到的 HLA 等位基因强相关易感特殊感染性疾病极少见。已发现分枝杆菌和麻风病毒的易感性与 HLA-DR_2 ($DR\beta_1$ * 15)轻度相关，进展性 HIV 与很多 HLA 单倍体型如 HLA-B35、HLA-CW * 04 和 HLA-A_1-B_8-DR_3 (在某些研究中)(第 309 章)相关。抵御感染性疾病的最好的例子为疟疾，其 B * 5301、DRB1 * 1302

续表

机　制	自身抗体	病理结果
免疫复合物沉积或原位形成	抗-DNA 抗核苷酸 抗-RNP， 抗-IgG	肾病

注释：CNS，中枢神经系统

参考文献

ANDRE I et al: Checkpoints in the progression of autoimmune disease: Lessons from diabetes models. Proc Natl Acad Sci USA 93:2260, 1996

BERNAL A et al: Superantigens in human disease. J Clin Immunol 19:149, 1999

GIANANI R, SARVETNICK N: Viruses, cytokines, antigens, and autoimmunity. Proc Natl Acad Sci USA 93:2257, 1996

MADAIO MP: The role of autoantibodies in the pathogenesis of lupus nephritis. Semin Nephrol 19:48, 1999

MCDEVITT HO: The role of MHC class II molecules in susceptibility and resistance to autoimmunity. Curr Opin Immunol 10:677, 1998

MOLLER E: Mechanisms for induction of autoimmunity in humans. Acta Paediatr Suppl 424:16, 1998

O'GARRA A et al. CD4+ T-cell subsets in autoimmunity. Curr Opin Immunol 9:872, 1997

PARISH CR, O'NEILL ER Dependence of the adaptive immune response on innate immunity: Some questions answered but new paradoxes emerge. Immunol Cell Biol 75: 523, 1997

RAY S et al: Pathogenic autoantibodies are routinely generated during the response to foreign antigen A paradigm for autoimmune disease. Proc Natl Acad Sci USA 93: 2019, 1996

RIDWAY WM, FATHMAN CG. The association of MHC with autoimmune disease: Understanding the pathogenesis of autoimmune diabetes. Clin Immunol Immunopathol 86:3, 1998

ROSE NR: The role of infection in the pathogenesis of autoimmune disease. Semin Immunol 10:5, 1998

STEINMAN L, CONLON P: Viral damage and the breakdown of self-tolerance. Nat Med 3:1085, 1997

VANDERLUGT C, MILLER SD: Epitope spreading. Curr Opin Immunol 8:831, 1996

VON HERRATH MG, OLDSTONE MBA: Virus-induced autoimmune disease. Curr Opin Immunol 8:878, 1996

VYSE TJ, TODD JA: Genetic analysis of autoimmune disease. Cell 85:311, 1996

308 主要的免疫缺陷性疾病

何　菁　译　栗占国　审

ADA	腺苷脱氨酶	NK	自然杀伤
AT	共济失调-毛细血管扩症	PNP	嘌呤核苷磷酸酶
Btk	布鲁特酪氨酸激酶	PPD	纯化蛋白衍生物
EBV	EB 病毒	SCID	严重联合免疫缺陷
IFNGR1	干扰素 γ 受体 1	TCR	T 细胞受体
IFNGR2	干扰素 γ 受体信号传导链	WHN	弯曲-螺旋-裸链 (winged-helix-nude)
MHC	主要组织相容性复合物		

免疫功能由发育独立而功能相互联系的淋巴细胞介导，B 和 T 淋巴细胞的活化及它们的产物在宿主防御中与网状内皮系统中的其他细胞紧密相关。树突状细胞、皮肤中的郎罕细胞和吞噬细胞可捕获和呈递抗原到 T 和 B 细胞以启动免疫反应。当淋巴细胞的细胞因子产物被活化时，巨噬细胞也可发生效应。巨噬细胞和多形核白细胞的清道夫活性抗体可结合细胞因子，在补体系统引导下特异化。自然杀伤(NK)细胞为一族特异的具有 MHC I 类分子受体的颗粒状淋巴细胞，可自发地杀死肿瘤和病毒感染细胞，通过免疫和炎症细胞的细胞因子产物增加活性。NK 细胞具有细胞表面受体，以 IgG 抗体为靶分子行使杀伤活性。嗜碱性细胞和组织肥大细胞与 IgE 抗体的反应可造成速发型超敏反应，这将在第 310 章详细讨论。这些联系对于分析病人易感免疫缺陷性是十分重要的。

T 和 B 细胞的分化

先天性和获得性免疫缺陷的功能缺陷常被看作是由免疫竞争细胞在不同途径、不同位置造成的缺陷。造血干细胞亚型在转移至胸腺前限制淋巴细胞分化。胸腺是 T 细胞生成场所，而胎肝和成人的骨髓为 B 细胞发育起始处(图 308-1)。未成熟的 T 和 B 细胞通过循环进入脾、淋巴结、肠和其他外周淋巴器官。在这些位置，它们会遇到由树突状细胞或巨噬细胞提呈的抗原，并反应性增殖，分化，并介导免疫反应。有关的部分解释见第 305 章。

T 和 B 细胞的分化可以停留在第一个或第二个阶段，反映出免疫反应的联合的细胞反应，T 淋巴细胞起关键作用。免疫缺陷主要包括 T 细胞，并常常与正常 B 细胞功能相关。然而，免疫缺陷的特征为不能产生抗体，这可能与 T 细胞缺陷有关，而与异常的细胞介导免疫无关。

与免疫缺陷一致的临床疾病特征

免疫缺陷综合征无论是先天的、自发获得的或医源性的，均以易发感染为标志，常引起自身免疫疾病和淋巴网状恶变，感染的类型常是提供先天免疫缺陷的第一线索。

体液免疫缺陷的病人易发生反复或慢性囊肺感染、脑膜炎和菌血症，常由脓性细菌，如嗜血杆菌、肺炎链球菌和葡萄球菌引起，与其他化脓性生物一起常造成中性粒细胞贫血或补体成分(C_3)缺陷而反复感染。抗体、补体和吞噬细胞这三部分一起可抗化脓性生物，对细菌感染者是很重要的。

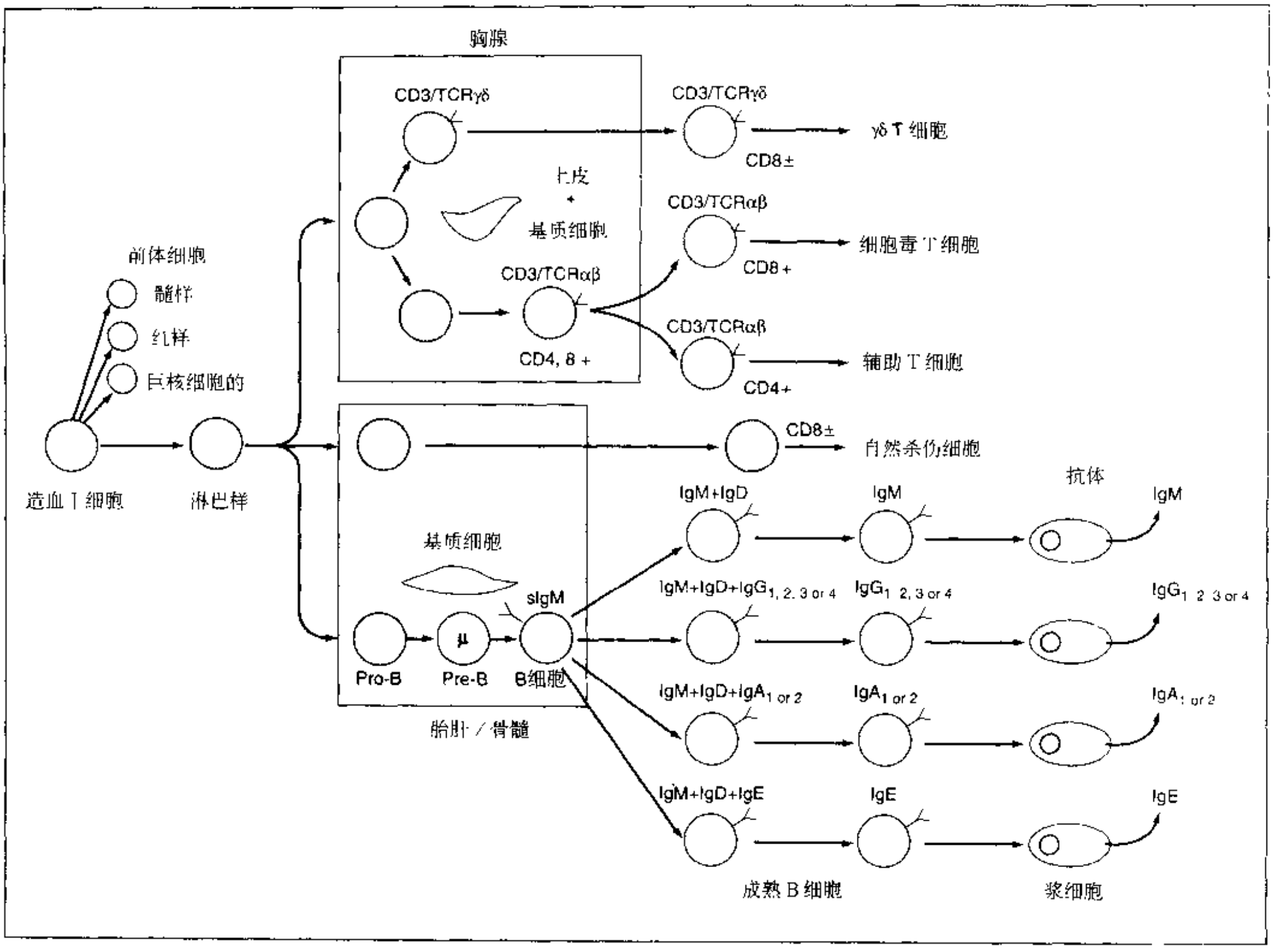


图 308-1 造血干细胞分化为 T、B 和 NK 细胞系的假设模型。

抗原呈递树突状细胞可从淋巴和髓系的前体分化而来，在这里没有显示。T 和 B 细胞的发育失败可能源于影响这两型细胞的缺陷的干细胞或先天的代谢错误。其他造血干细胞系的缺失较少见。T 或 B 细胞缺失主要由淋巴组织发育不良，包括胸腺和胎肝-骨髓复合物引起。B 细胞功能缺陷可源于骨髓前体不能产生前 B 细胞，或前 B 细胞不能生成 B 淋巴细胞后代。同样，在 T 细胞系中，分化可以在不同水平被停滞；在胸腺细胞水平的停滞，而不能发育为辅助亚型，可视为免疫缺陷病人。巨球蛋白血症和某些 T 细胞功能缺陷患者可表现循环中有正常数量的 B 或 T 细胞、B 淋巴细胞分化成浆细胞失败会造成先天性的细胞异常或 T 细胞调节

抗体缺陷患者的细胞介导的免疫是完整的，对病毒感染有较强的反应，初次感染如水痘型带状疱疹或风疹的临床过程(除合并细菌感染)与正常人无明显区别。然而由于长期不能建立正常的免疫反应，以致患者发生反复发作性水痘和麻疹。这些观察显示完整的 T 细胞足以控制病毒感染，而抗体在限制病毒的初次分布及长期防御中有重要作用，但也有例外。丙球蛋白缺乏的病人不能从他们的循环中清除乙型肝炎病毒，并呈进展性，常为致命的过程。脑脊髓灰质炎常继发于应用活病毒疫苗的病人。对于先天性丙球蛋白缺乏的患儿，慢性脑炎可能经过几个月或几年发展而来，这对病人是非常危险的。埃可病毒和腺病毒已从该病人的脑、脊液或其他部位分离出。

发生异常的严重感染，如较大儿童或成人的 H 流脑脑炎，反复的细菌性肺炎可提示体液免疫缺陷的可能。慢性中耳炎常发生于丙球蛋白缺乏血症的病人，而在正常成人中较罕见。全鼻窦炎几乎发生于所有免疫球蛋白缺陷的病人。但由于在正常人群中并不罕见而帮助不大。皮肤或尿道的细菌感染在丙球蛋白缺陷病人中较少见。

肠道寄生虫兰氏贾第鞭毛虫的寄生常造成抗体缺陷病人腹泻。

细胞介导的免疫异常倾向于病毒感染的扩散，特别是隐性病毒如单纯疱疹(第 182 章)、水疱型单纯疱疹

(第 183 章)，及巨细胞病毒(第 185 章)。另外，病人几乎无一例外地感染并发展为粘膜皮层念珠菌和反复的获得性系统性真菌感染，由卡氏肺孢子虫引起的肺炎很常见(第 209 章)。很多由隐孢子虫属感染造成的肠炎可发展到胆囊管，造成硬化型胆囊炎。

T 细胞缺陷常伴随某些抗体反应异常(图 308-1)，但低丙种球蛋白血症患者无相应的临床表现。这部分解释了为什么具有原发性 T 细胞缺陷的病人易发生过度的细菌感染。

由于最严重的免疫缺陷常发生于婴儿，他们同时缺少细胞和体液免疫功能。严重联合免疫缺陷(SCID)病人的易感染因素很多，并常同时发生包括通常不致病的生物、病毒、细菌和真菌感染。由于供者的淋巴细胞不能被受者排斥，输血可产生致命性的移植物抗宿主疾病。

对免疫缺陷病人的评价

病史和体格检查常显示是否具有包括抗体-补体-吞噬细胞系统或细胞介导免疫的问题。病史中有由于常青藤中毒而发生接触性皮炎者提示有完全的细胞免疫。持续的粘膜念珠菌感染可提示细胞介导的免疫缺陷。淋巴细胞贫血和缺少可触及的淋巴结是较为重要的发现。然而，广泛的免疫缺陷病人可能会有弥散的淋巴增生。大多免疫缺陷病人可通过局部或区域性的临床或实验室化验明确诊断。更精确的评价免疫学功能和治疗可能需要应用特异性检查手段。表 308-1 列出了广泛的实验室观察项目。

体液免疫 体液免疫缺陷常伴随血清中一种或多种抗体的浓度减少。免疫球蛋白正常水平随年龄变化，成人 IgM 浓度为 1.0 ± 0.4g/L，大约在 1 岁时达到；IgG (10.0 ± 3.0g/L)在 5～6 岁达到；IgA (2.5 ± 1.0g/L)在青春期达到(第 305 章)。评价的范围较宽，因此很难确定正常的最低限。合理的估计最低标准为 IgM < 0.4g/L、IgG < 5g/L、IgA < 0.5g/L。确定病人产生特异性抗体的能力对于明确低丙种球蛋白血症的界限十分重要。同种血细胞凝集素、抗链球菌素"O"及"热凝集素"为有价值的评估标准，并且，评价破伤风、白喉毒素、H 流感囊性多糖及 S 肺炎血清型的免疫前、后滴度可用于评价体液反应。

估计循环中 B 和 T 淋巴细胞的数量对于判定免疫缺陷型别的病理机制很有价值。B 型淋巴细胞出现膜相连接的免疫球蛋白，它们与 α 和 β 链单位，及 B 细胞表面上的连接特异性分子(表 308-1)相关，可以通过特异性单克隆抗体以明确。

由于抗体缺陷可通过补体成分的缺陷临床模拟，测量总的溶血性补体(CH_{50})可部分用于对宿主防御的评价。由于早期和晚期补体成分的缺陷易发细菌感染(第 305 章)，单独测量 C_3 不足以进行筛选。

表 308-1 宿主防御状态的实验室评价

初筛评价[a]
不同涂片的全血数
血清免疫球蛋白水平：IgM，IgG，IgA，IgD，IgE
其他可行的评价
由免疫荧光法定量血单核细胞数，应用单克隆抗体的标志[b]评价
T 细胞：CD3，CD4，CD8，TCRαβ，TCRγδ
B 细胞：CD19，CD20，CD21，Ig(μ,δ,γ,α,κ,λ)，Ig 相关分子(αβ)
NK 细胞：CD16/CD56
单核细胞：CD15
活性标志：HLA-DR，CD25，CD80(B 细胞)，CD154(T 细胞)
评价 T 细胞功能
1. 迟发型过敏反应皮肤试验(PPD，念珠菌属，组织胞浆菌属，破伤风毒素)
2. 分裂素的增殖反应(抗-CD3 抗体，植物血凝素，刀豆球蛋白 A)和同源细胞(混合淋巴细胞反应)
3. 产生细胞因子
评价 B 细胞功能
1. 自然或一般获得的抗体；同型血凝素；普通病毒(流感，风疹，麻疹)和细菌(白喉，破伤风)的抗体
2. 对蛋白(破伤风毒素)和碳水化合物(肺炎球菌疫苗，H.B 型流感疫苗)抗原的免疫化反应
3. IgG 亚型决定子的反应能力
补体
1. 分析 CH_{50}(经典和旁路途径)
2. C3，C4 和其他补体
吞噬功能
1. 四唑氮蓝的减少
2. 分析化学趋化性
3. 细菌杀伤活性

注释：[a] 结合病史和体格检查，这些实验可明确诊断大于 95% 的原发性免疫缺陷的患者。

[b] 该表的单克隆抗体标志可被扩展或缩小至某一特殊的临床问题。

细胞免疫 T淋巴细胞可通过TCR/CD3复合物表面分子枚举，巨噬细胞也可低水平地表达这类分子，CD4分子为辅助T细胞的标志。相反，CD8αβ异二聚体由细胞毒T细胞表达，CD8也可由某些γδT细胞和NK细胞表达，但常为αα同二聚体分子。

正常水平的血清免疫球蛋白和抗体反应是完整的辅助T细胞的可靠标志，T淋巴细胞功能可直接由皮肤迟发型超敏反应试验检测，该试验主要包括对儿童或成年人敏感的多种抗原。常用的皮肤试验抗原是一种1:5稀释的破伤风毒素，几乎所有人对此是敏感的。也可应用PPD、组织胞浆、流行性腮腺炎抗原和金球菌或毛癣菌属提取物进行实验。

T淋巴细胞的功能可以通过在体外对病人敏感的抗原反应性细胞增殖估计，或对来自于不相关供者的淋巴细胞，交叉连接CD3/TCR复合物的抗体，或T细胞有丝分裂原如植物血细胞凝集素和刀豆素A等的增殖能力来估计。反应常由测量新合成的DNA放射活化的胸苷数量来评价。活化的T细胞产生的细胞因子(或白细胞介素)可在混合淋巴细胞环境中通过T细胞活化裂解靶细胞来确定。最后可通过分析检测T细胞表面受体的缺陷和它们在信号传导通路中的特殊因子来评价其是否存在。

分类

原发性免疫缺陷可以先天存在或发生在生命晚期。目前根据其遗传的形式和基因缺陷是否影响T、B细胞来进行分类(表308-2)。以下将重点讨论三个概念：(1)理论上免疫缺陷被视为细胞分化缺陷；(2)包括T或B细胞分化发育缺陷或其分化中的抗原依赖性缺陷；(3)B细胞分化缺陷在某些情况下反应错误的T-B协作。

继发的免疫缺陷是由先天性的T、B细胞发育或功能异常引起，例如AIDS，它可继发于感染人类免疫缺陷病毒患者(第309章)。其他的免疫缺陷的例子包括营养不良、蛋白丢失、肠病和小肠淋巴管扩张。该病也可源于高分解代谢状态的免疫缺陷，如发生肌肉萎缩、淋巴网状恶变的免疫缺陷，及应用X线、抗淋巴细胞抗体或免疫抑制药物治疗后出现的免疫缺陷。

表308-2 主要免疫缺陷的分类

联合免疫缺陷	
严重的联合免疫缺陷(SCID)	主要的T细胞免疫缺陷
重组酶活性基因(RAG1/2)缺陷	DiGeorge综合征
腺苷脱氨酶(ADA)缺陷	裸体综合征
白介素受体γ链(γ_c)缺陷	T细胞受体缺陷
Janus-相关激酶3(JAK3)缺陷	MHC II类缺陷
网状生殖力障碍	TAP-2缺陷(MHC I类缺陷)
	ZAP70酪氨酸激酶缺陷
	嘌呤核苷磷酸酶(PNP)缺陷
主要抗体缺陷	
X连锁γ球蛋白缺乏血症(Bruton酪氨酸激酶缺乏)	Ig重链基因缺失
常染色体隐性丙球蛋白缺乏血症	IgA缺陷
Mu重链缺陷	IgG亚型的选择性(伴或不伴IgA)缺陷
替代轻链(γ5/14.1)	普通可变的免疫缺陷(CVID)
高IgM综合征	抗体缺陷伴正常的免疫球蛋白
X连锁(CD40配体缺陷)	婴儿一过性低球蛋白血症
其他	
其他已确定的免疫缺陷综合征	
干扰素γ受体(IFNGR1, IFNGR2)缺陷	共济失调-毛细血管扩张症(ATM缺陷)
白介素-12和白介素-12受体缺陷	X-连锁淋巴增生综合征(SH2D1A/SAP缺陷)
免疫缺陷合并胸腺瘤	高IgE综合征
威-奥综合征(WAS蛋白缺陷)	
继发或其他疾病的免疫缺陷	
染色体不稳定或缺陷配对	免疫缺陷伴皮肤缺陷
布卢姆综合征	缺指-外胚层发育不全-裂缝综合征
着色性干皮病	免疫缺陷伴肢体缺失、感觉丧失，鱼鳞癣
范科尼(Fanconi)贫血	部分白化病
ICF综合征	先天性角化不良
Nijmegen断裂综合征	内塞顿(Netherton)综合征
塞克尔(Seckel)综合征	无汗外胚层发育不良
染色体缺陷	巴勒(Papillon-Lefevre)综合征
Down综合征(21三体)	先天鱼鳞病
Turner综合征	遗传代谢缺陷：
18号染色体缺失或成环	肢皮炎肠病
骨架异常	运钴胺素2缺陷
短臂骨架发育不良(短臂综合征)	1型乳清酸尿
软骨-毛发(干骺端软骨生成)发育不良	难治性腹泻，异常面容，
免疫缺陷合并整体发育延迟	

续表

继发或其他疾病的免疫缺陷	
Schimke 免疫骨化发育不良	脆发和免疫缺陷
Dubowitz 综合征	甲基丙二酸血症
Kyphomelic 发育不良合并 SCID	生物素依赖羟化酶缺陷
肌肝脑眼体偏症	甘露糖过多症
生长延迟，面部异常及免疫缺陷	谢迪亚克-东(Chediak-Higashi)综合征
早老症	高分解免疫球蛋白
	家族性高分解症
	肠淋巴扩张症
	其他
	慢性粘液皮肤念珠病
	遗传性或先天性小脾或无脾
	伊弗马克(Ivermark)综合征

发生率 作为一个群体，原发性免疫缺陷相对较常见。最常见的是单独 IgA 缺乏，在北美约占 1/600，普通易变的免疫缺陷病为一种以低丙种球蛋白血症为特征的相关异常，排在第二位。两种免疫缺陷常发生于年轻人。

原发性免疫缺陷为幼年起病，并常早期致死，故严重形式相对少见。然而先天性低丙球蛋白血症者可以进行替代抗体治疗并活到中年，在免疫缺陷疾病中心，大约三分之二免疫缺陷病人为成年人。

严重联合的免疫缺陷(SCID 综合征) SCID 综合征以体液和细胞介导的全部免疫功能损坏为特征，患者易感严重的真菌、细菌和病毒感染。它常以 X 连锁或常染色体隐性遗传的形式先天发生，或呈散发状态发生。患儿若不经过治疗很少活过 1 年。

该综合征与各种免疫竞争的细胞缺陷相关，由基因突变造成，其产物与 T、B 和 NK 细胞的正常分化有关。

某些以淋巴细胞贫血、T 和 B 细胞发育失败为特征的常染色体隐性的 SCID 源于 RAG-1 或 RAG2 基因的突变，其活性需要 V(D)J 重组。SCID 小鼠在 DNA 依赖的酪氨酸激酶基因的功能丢失突变中证明也可以造成人类的 SCID，因为该酶是 V(D)J 基因重组过程的另一个关键酶。ADA 基因突变引起大约一半常染色体隐性遗传的 SCID 缺少嘌呤代谢酶-腺苷脱氨酶(ADA)。淋巴系分化发育不全与 ADA 缺陷相关。由于 ADA 缺陷，细胞内聚集腺苷酸核酸，干扰如 DNA 合成等关键的代谢功能，造成淋巴系分化发育不全。

SCID 也可以以 X 连锁的遗传方式发生。胸腺细胞分化发育失败和外周 T 细胞和 NK 细胞的缺乏见于 X 连锁的 SCID。B 淋巴细胞数量正常，但表现功能缺陷缺陷基因编码 IL-2，-4，-7，-9 和-15 受体的共用 γ 链，干扰重要部位的细胞因子的功能。

在 X 连锁的 SCID 中，T-NK-B$^+$ SCID 表型可以以常染色体显性遗传的形式遗传，该病是由于 JAK3 蛋白激酶缺陷基因突变造成的，这种酶与 IL-2，-4，-7，-9 和-15受体的共用 γ 链相关，是信号传导通路中的关键元素。

治疗 SCID 病人的细胞缺陷理论上与多能造血干细胞或淋巴系统的前代、后代保持相同。因此，所有类型的 SCID 病人的免疫缺陷可以通过移植组织相容性骨髓作为干细胞源来修补，同时可显示出基质微环境是否完整，是否可以支持 T 和 B 细胞发育。然而，对于 RAG 缺陷和 JAK3 缺陷的病人需要持续的免疫球蛋白替代治疗，直到缺陷性 B 细胞先于骨髓移植被清除，并被来自于供者的正常 B 细胞替代。对于没有组织相容性供者的 ADA 缺陷患者，应用外源性 ADA(结合到多乙烯、乙二醇以延长其半衰期)可提高免疫功能和临床症状。ADA 基因治疗已被应用但未获成功。治疗 SCID 病人需要较强的基因研究中心进行，不幸的是，这些病人不能应用活的病毒疫苗或输血治疗，这些途径可造成致命的移植物抗宿主疾病。

原发性 T 细胞免疫缺陷 由于 T 细胞功能具有多种功能，T 细胞发育异常可能与广泛的免疫缺陷有关，包括联合的免疫缺陷，细胞介导免疫的选择性缺陷和抗体缺陷综合征。这些缺陷可以是先天的(第 309 章)或是获得性的。

DiGeorge 综合征 该病是源于单纯的 T 细胞缺陷的典型例子，由第三和第四咽下囊的胸腺上皮元素发育失败造成。很多 DiGeorge 综合征病人在基因图上示：染色体 22q11 异常，另一些表现 10p 异常。依赖胚胎神经脊源性的细胞发育缺陷包括：特异的大血管病变导致的先天心衰；源于甲状旁腺发育不良的低钙血症手足搐搦；及正常胸腺缺失。外形的异常可能包括：异常的耳朵，短的上唇中央部，下颌过小，及两器官距离过远等。血清免疫球蛋白的浓度通常是正常的，但抗体，特别是 IgG 和 IgA 亚型的反应被破坏。T 细胞水平减低，而 B 细胞水平正常。患者通常有一个小的组织学正常的胸腺位于舌颈底或颈附近，

发育出数量减少，但是具有功能的T细胞，不足以行宿主防御

裸体综合征(the nude syndrome) 该病是一种由whn(弯曲螺旋裸链)基因突变引起的与裸鼠相同的人类疾病，临床上由毛囊和胸腺上皮发育损害造成。该病的表型以先天性无毛发、鼻萎缩和大多T细胞缺陷为特征的。

T细胞受体缺陷 由于抗原特异性T细胞受体(TCR)的表达和功能依赖其结合的CD3γ，δ，ε和ζ-η链，这些受体的任何组成的缺陷基因可破坏T细胞的发育和功能。目前，已明确了遗传性CD3γ和CD3ε突变的免疫缺陷。CD3γ突变是由选择性CD8T细胞缺陷造成的，而CD3ε突变具有使CD4T细胞减少的倾向，由此显示出CD3的每个组分在不同信号传导中的不同作用。

主要组织相容性复合物(MHC)Ⅱ类缺陷 由于大多数抗原B细胞的反应需要T细胞参与，任何基因缺失(或获得性异常)可干扰T细胞发育和细胞介导免疫而产生抗体和体液免液。MHC II类缺陷是这类免疫缺陷之一，TCRαβ必须“看到”蛋白抗原作为肽片段结合在由MHC I类或II类编码的螺旋槽内。患者的抗原呈递细胞不能在表面表达II类分子DP、DQ和DR。辅助CD4T细胞在胸腺中产生的数量有限，其不能“看到”周围抗原。患者常反复发生支气管肺部感染、慢性腹泻及严重的病毒感染，并且在4岁前是致命的。该缺陷由结合在II类MHC启动子编码核心转录因子的基因突变引起。II类的转化性基因突变是在MHC II类缺陷的一个突变亚型，RFX基因突变编码其他II类MHC基因转录因子，与缺陷性发育和其他家族——RFXANK B亚型、RFXS C亚型和DFXAP D亚型的CD4T细胞功能相作用。

Zap70酪氨酸激酶缺陷 反复和机会性感染常在Zap70酪氨酸缺陷患者出生后一年内发生。酪氨酸激酶是TCR/CD3信号传导连锁反应中的关键成分。同时在两条等位基因Zap70上发生的遗传性突变较罕见，其可导致CD8T细胞选择性缺失和CD4T细胞失功能，但细胞数量正常。患者发生严重的免疫缺陷是不可避免的结果。

嘌呤核苷磷酸代谢缺陷 嘌呤核苷酸酶(PNP)基因的功能缺失突变常常与严重的选择性T淋巴细胞功能缺失有关。该酶与ADA在同一嘌呤缓解路径中发生作用；细胞内脱氧鸟苷三磷酸盐聚集可能造成该病的毒性效应。

共济失调-毛细血管扩张症 共济失调-毛细血管扩张症(AT)是一种常染色体隐性基因异常病，以小脑共济失调、眼皮的毛细血管扩张，及免疫缺陷为特征。ATM基因与磷酸脂-肌醇-3激酶的序列相同，均包括在信号传导中。ATM基因属于基因的保守家族，可指导DNA修复并在细胞分裂时参与DNA合成。ATM基因的危害效应较广。在患者行走开始和进行时，躯干运动失调变得更明显。毛细血管扩张主要表现为眼巩膜、面部蝶区和耳部的毛细血管扩张，可作为早期诊断标志。免疫缺陷可在临床上表现为反复和慢性窦肺感染以致支气管扩张，但并不是所有病人都有过度的免疫缺陷。卵巢发育不全经常发生。血清持续高水平的癌胚蛋白，包括α胚蛋白和肉瘤胚胎抗原，具有诊断价值。致死的原因常为慢性肺病和恶变。肉瘤，特别是淋巴细胞瘤也较常见。

免疫学异常可能与胸腺发育不全相关。明显的胸腺未成形与胚胎时期的胸腺表现相同。外周T细胞，特别是在淋巴组织间隙中体积减少。皮肤移植的表皮失功能及延迟排斥反应很常见。虽然B淋巴细胞发育正常，很多病人血清呈IgE和IgA缺陷。少数患者会有血清IgG水平如IgG2、IgG4亚型降低。

缺陷的DNA修复机制使细胞高度易感射线诱导的染色体损坏，并易发展为肿瘤。AT较少见，发病率大约为1/10000到1/100000，其中1%为AT突变杂合子。杂合子状态增加了细胞的射线敏感性和癌症，特别是妇女乳腺癌。

治疗 除了症状上的缓解，目前对这些病人的治疗很有限。应避免肝疫苗和输血及包括各种T细胞的治疗。光照及X线照射也应避免。胸腺表皮移植的介入治疗可修复裸体综合征病人的T细胞缺陷和大多DiGeorge综合征T细胞缺陷的严重病例。目前已应用甲氧苄啶-磺胺甲恶唑来预防性治疗卡氏肺囊虫病。T细胞缺陷病人常因多种抗体缺失而表现低血清水平的IgG，因此建议用免疫球蛋白输注治疗。

免疫球蛋白缺陷综合征 ***X连锁γ球蛋白缺乏血症***

由于1岁末源于母亲的免疫球蛋白已经消失，男性患儿常从这个时期开始发生反复的细菌感染。B细胞祖先可在患者的骨髓中发现，但在循环中缺失。患者的循环中几乎没有产生免疫球蛋白的B淋巴细胞，而且缺少主要和次要的淋巴滤泡。前B细胞水平发育性的阻断较明显(图308-1)。布鲁顿酪氨酸激酶(Btk)基因突变对X连锁的γ球蛋白缺乏血症有作用。杂合子女性患者的B细胞携带具有Btk基因的X染色体，而T细胞和

经过抗基因药物治疗。这些实验可以很好地识别患者曾经使用的抗逆转录病毒药物。判定何种抗逆转录病毒治疗方法最适合个体应用的临床价值仍在研究当中。

其他试验 已经研究了多种标记 HIV 疾病活动的实验室试验，包括：(1)对来自血浆、外周血单核细胞或定居的 $CD4^+$ T 细胞的具有复制能力的 HIV 的定量培养；(2)β2 微球蛋白、可溶性 IL-2 受体、IgA、酸稳定的内源性干扰素或 TFN-α 的外周血水平；(3)细胞表面分子(如 $CD8^+$ T 细胞上的 CD3 或 HLA-DR)的测定。虽然这些试验为疾病活性的标记，有利于对 HIV 疾病的发病机制的了解，但是并未对监测 HIV 疾病发挥重要的作用。

临床表现

HIV 感染的临床表现广泛，从初期感染相关的急性综合征到长期的无症状期到疾病晚期。HIV 疾病开始于初期感染，在不同时期持续进展。如上述，急性病毒复制和进行性免疫损伤发生于多数患者的 HIV 感染的过程中，除了长期病程无进展者，即使在临床潜伏期未治疗的 HIV 疾病也将不可避免地进展。

急性 HIV 综合征

据估计在初期感染后约 3～6 个星期内 50%～70% 的 HIV 感染者患有急性临床综合征(图 309-27)。临床严重性的程度不同。尽管已有迹象表明症状性血清转化提示存在疾病病程加重的危险性，但尚没有明确的证据。急性 HIV 感染的初始爆发的病毒水平和随后的疾病过程之间不存在相关性。表 309-7 列出了典型的临床发现，随着病毒血症的爆发出现。该综合征是一个典型的急性病毒综合征，与急性感染单核细胞增多症相似。此综合征一般可持续一到数周，随着 HIV 免疫反应的出现和病毒血症水平的下降逐渐缓和。在感染期间存在机会性感染，这反映了免疫缺陷的存在。免疫缺陷由 $CD4^+$ T 细胞的减少引起，也可能是因为存在 $CD4^+$ T 细胞的功能障碍，而后者由病毒血症水平相关的病毒包膜蛋白与细胞表面 CD4 分子之间的交叉反应引起。急性 HIV 综合征伴有大量的免疫异常，包括外周血淋巴细胞亚群的多种紊乱。所有淋巴细胞和 T 细胞亚群($CD4^+$ 和 $CD8^+$)的数目开始减少。因为 $CD8^+$ T 细胞增加，所以出现 $CD4^+/CD8^+$ T 细胞比例的倒置。T 细胞受体分析断定可能存在 $CD8^+$ T 细胞亚群的选择性和一过性扩张。全部外周血 $CD8^+$ T 细胞量可能较正常增高或恢复正常，而 $CD4^+$ T 细胞水平通常较低。大约 70% 的初发 HIV 感染者可能患有淋巴结病。大部分患者的综合征可自行恢复，许多患者仅遗留轻度的 $CD4^+$ T 细胞减低，并且在出现进行性下降之前维持不同时间的稳定(见下文)，某些患者的 $CD4^+$ T 细胞数目可恢复至正常。在初发感染后(甚至在综合征消失后)，大约 10% 患者表现了免疫学和病情恶化。大部分患者在初发感染后有一个长期的临床潜伏期。

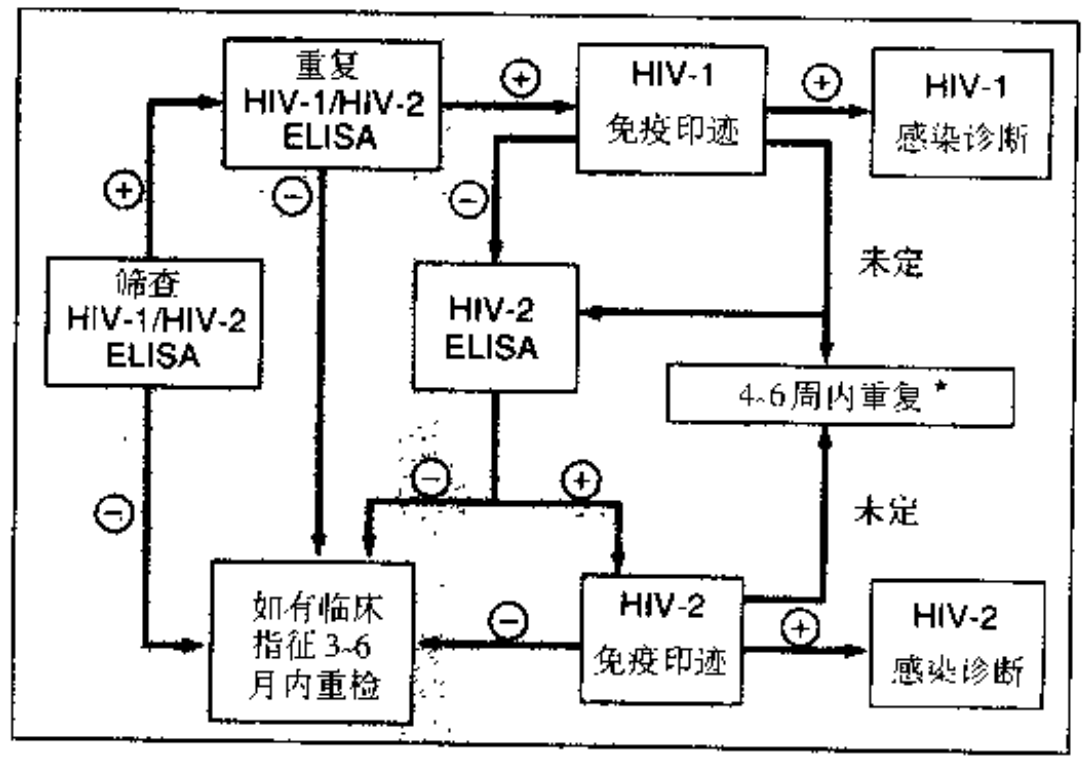


图 309-24 诊断 HIV－1 或 HIV－2 感染时血清试验应用的指导程序。

4～6 周后稳定的不确定的 Western blot 结果和 HIV 感染不符。但是，应当在 3 个月后复查以排除 HIV 感染，或者可能可以检验 HIV RNA 上的 HIV-1 p24 抗原。

表 309-7 急性 HIV 综合征的临床表现

全身性	神经性
发热	脑膜炎
咽炎	脑炎
淋巴结病	外周神经障碍
头痛/眶后疼痛	脊髓病
关节痛/肌痛	皮肤性
嗜睡/不适	红斑性斑丘疹
厌食/体重下降	皮肤粘膜溃疡
恶心/呕吐/腹泻	

引自：Tindall and Cooper

无症状期：临床潜伏期

从感染到出现临床表现的时间不等。但是，多数患者大约为10年。HIV疾病的进展速度与HIV RNA的水平直接相关。具有高水平的HIV RNA的患者比低水平患者更快地发展至症状阶段(图309-17)。如果长期病情无进展者的$CD4^+$ T细胞计数经过较长时间后有所下降，那么下降的程度也极小。这些患者的HIV RNA水平通常极低。尽管其他患者的$CD4^+$ T细胞稳定地进行性下降至极低的水平，但仍无临床症状。在这些患者，并发症可能是HIV感染的首发表现。在HIV感染的无症状期间，$CD4^+$ T细胞下降的平均速度大约为每年50/μl。当$CD4^+$ T细胞计数降至200/μl以下时，由此引起的免疫缺陷十分严重，以致使患者处于罹患机会性感染和肿瘤的高危状态，以至于出现明显的临床症状。

症状期

HIV疾病的症状可以出现在HIV感染病程的任何时期。$CD4^+$ T细胞计数下降时出现症状。$CD4^+$ T细胞计数 < 200/μl时，可出现严重的并发症。如果HIV感染者出现任一种HIV相关的感染，提示该患者将出现严重的细胞介导的免疫缺陷(C期，表309-2)。继发感染的病原的特征是条件致病菌，如卡氏肺囊虫、非典型抗酸杆菌、巨细胞病毒和其他微生物，当不存在免疫系统受损时这些微生物不是常见的致病源，但继发感染也包括常见的细菌和抗酸杆菌病原体。AIDS患者中大约80%的死亡直接由非HIV感染引起，其中细菌感染最为多见。随着抗逆转录病毒联合治疗和预防感染的治疗原则(表309-8)的广泛使用，继发感染的发生率已明显下降(图309-28)。随着患者存活期增长并更好地接受治疗和预防，HIV疾病的临床表现更趋复杂。必须强调，在HIV疾病中原发或继发性并发症的治疗重点在于联合抗逆转录病毒的治疗和采取预防措施更好地控制HIV复制。

表309-8 1999年HIV感染者预防机会性感染的USPHS/IDSA指南

病原体	适应证	首选	其他
1. 一级和二级预防的常用方法			
卡氏肺孢子虫	CD4 < 200/μl或口咽念珠菌病或无法解释的发热 > 2周 PCP初次爆发	甲氧苄胺/磺胺甲恶唑(TMP/SMZ) 1DS片 qd	氨苯砜 50mg bid PO 或 100 mg/d PO 氨苯砜 50mg PO + 乙氨嘧啶 50mg/周 PO + 甲酰四氢叶酸 25mg/周 PO TMP/SMZ，1SS片 qd 氨苯砜 200mg PO + 乙氨嘧啶 50mg + 甲酰四氢叶酸 25mg PO/周 通过呼吸监测口喷雾器予以的戊烷脒 300mg qm 阿托喹酮 1500mg/d PO
结核分枝杆菌病			
异烟肼敏感	皮肤试验 > 5mm或既往阳性且未治疗或与活动性结核患者接触	异烟肼 300mg PO + 维生素B 50mg/d PO × 9个月	利福布丁 300mg PO + 吡嗪酰胺 20(mg/kg)/d PO × 2个月
		异烟肼 900mg PO + 吡嗪酰胺 100mg PO 2×/周 × 9个月	利福平 600mg/d PO × 4个月
异烟肼耐药	和极可能感染异烟肼耐药结核杆菌的患者的适应证一样	利福平 600mg PO + 吡嗪酰胺 20(mg/kg)/d POq × 2个月	利福布丁 300mg PO + 每天吡嗪酰胺 20(mg/kg)/d PO × 2个月 利福平 600mg/d PO × 4个月 利福布丁 300mg/d PO × 4个月
多药耐药	和极可能感染多药耐药性结核杆菌的患者的适应证一样	请教当地公众健康专家	
鸟-胞内分枝杆菌	CD4计数 < 50/μl	阿奇霉素 1200mg/周 PO	利福布丁 300mg/d PO

续表

病原体	适应证	首选	其他
复合菌		克拉霉素 500mg bid PO	阿奇霉素 1200mg/周 PO + 利福布丁 300mg/d PO
	既往曾患播散性疾病	克拉霉素 500mg bid PO + 乙胺丁醇 15 (mg/kg)/dPO + / −	阿奇霉素 500mg/d PO + 乙胺丁醇 (15mg/kg)/dPO + / − 利福布丁 300mg/d PO
		利福布丁 300mg/d PO	
刚地弓形虫	IgG 抗体和 CD4 计数 < 100/μl	TMP/SMZ 1 双倍剂量片剂 qd	TMZ/SMZ 1 单倍剂量片剂 qd 氨苯砜 50mg/d PO + 乙胺嘧啶 50mg 每周 PO + 甲酰四氢叶酸 25mg 每周 PO 阿托喹酮 1500mg/d PO
	既往有弓形虫性脑炎	磺胺嘧啶 500 ~ 1000mg qid PO +	克林霉素 300 ~ 450mg 16-8hPO +
		乙胺丁醇 25 ~ 75mg/d PO + 甲酰四氢叶酸 10mg/d PO	乙胺丁醇 25 ~ 75mg/d PO + 甲酰四氢叶酸 10 ~ 20mg/d PO
水痘 - 带状疱疹病毒	未进行免疫或没有接触史的患者有与水痘或带状疱疹的重要的接触史	96 小时内注射水痘-带状疱疹免疫球蛋白 6.25ml	
新型隐球菌	既往感染	氟康唑 200mg/d PO	两性霉素 B 0.6 ~ 1.0mg/kg 3 × /周 IV
			伊曲康唑 200mg/d PO
荚膜组织胞浆菌	既往感染	伊曲康唑 200mg/d bid PO	两性霉素 B 1.0 (mg/kg)/周 IV
粗球孢子菌	既往感染	氟康唑 400mg/d PO	两性霉素 B 1.0 (mg/kg)/周 IV 伊曲康唑 200mg/d PO
沙门菌属	曾有菌血症	服用环丙沙星 500mg bidPO 数月	
巨细胞病毒	曾有终端器官疾病(任何)	更昔洛韦 5 ~ 6mg/kg 5 ~ 7 天/周 IV 更昔洛韦 1000mg tid PO 膦甲酸 90 ~ 120 (mg/kg)/d IV	庆大霉素 5mg/kg 每隔一周 IV
	既往视网膜炎	持续释放的更昔洛韦植入物 q6 - 9 个月 + 更昔洛韦 1 ~ 1.5g tid PO	fomivirsen 1 小瓶注射进玻璃体 q2-4 周

2. 常用免疫治疗方法

HBV	所有易感患者(抗 HBc 和抗 HBs 阴性)	肝炎病毒 B 疫苗:3 次
HAV	所有患有慢性丙型肝炎的易感患者(抗 HAV 阴性)	肝炎病毒 A 疫苗:2 次
流感病毒	所有患者,一年一次	病毒 1 次/年
肺炎链球菌	所有患者	如果 CD4 计数 > 200/μl,肺炎球菌性疫苗 0.5ml im × 1 当 CD4 计数 < 200/μl 进行初次免疫,之后 CD4 计数 > 200/μl 时进行再次免疫

续表

病原体	适应证	首选	其他
3. 预防严重的频繁复发的方法			
单纯疱疹	频繁/严重复发	阿昔洛韦 200mg tid PO 阿昔洛韦 40mg bid PO 法昔洛韦 500mg bid PO	
念珠菌	频繁/严重复发	法昔洛韦 100～200mg/d PO 伊曲康唑溶剂 200mg/d PO 酮康唑 200mg/d PO	

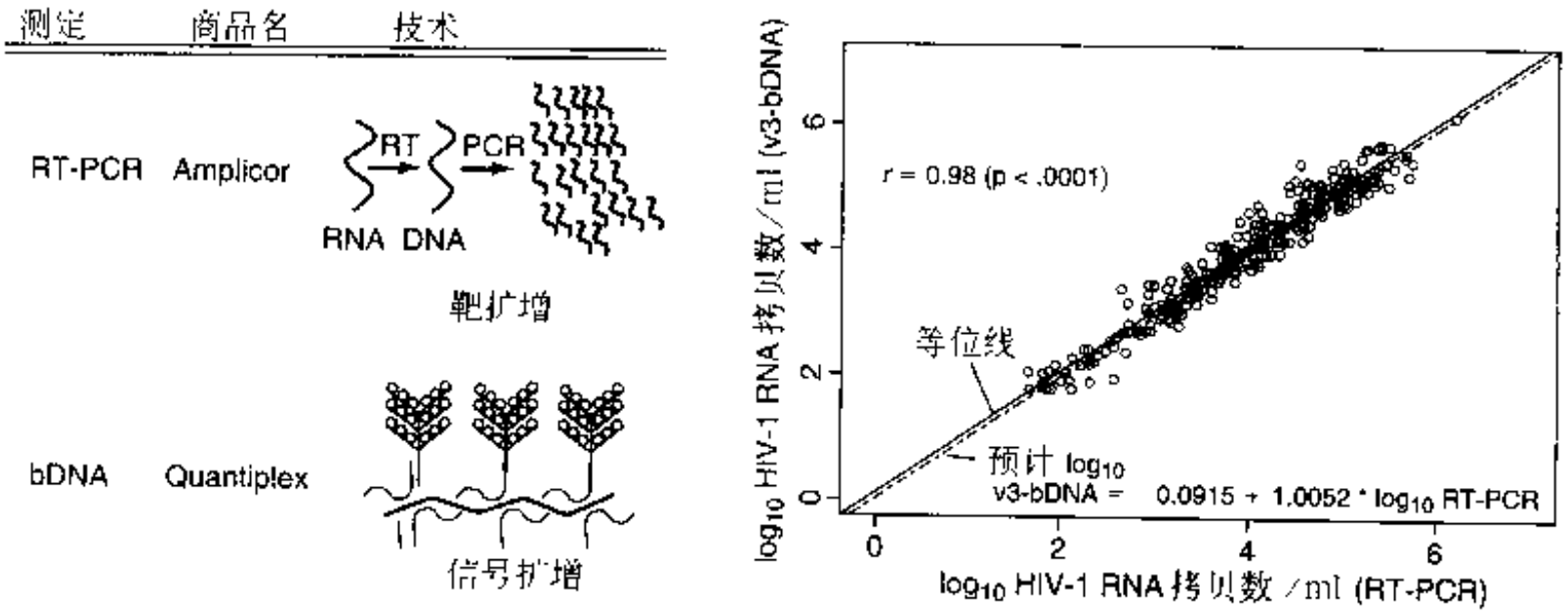


图 309-25 RT-PCR 和 bDNA 测定方法的比较。

A. RT-PCR 和 bDNA 的图解。详见文章。B. 伴有等位线(固相)和适宜的回归线的 log10v3 bDNA 对 log10v3 RT-PCR 的散点图。回归线的方程式位于右下角。两个测定方法之间达成了一个良好的协议。V3，bDNA 的版本 3。(见 Highbarger 等)

呼吸系统表现 急性支气管炎和鼻窦炎是所有 HIV 感染阶段的常见疾病。$CD4^+$ T 细胞计数较低的患者容易出现严重并发症。鼻窦炎表现为发热、鼻充血和头痛。可以通过 CT 或 MRI 作出该诊断。最常累及的是上颌窦，其次是筛窦、蝶窦和额窦。一些患者可能无需抗微生物治疗症状即可改善，但接受抗微生物治疗的患者的影像学的改善出现得更快且更为显著。可能是微生物(如 H. 流形性感冒病毒和肺炎链球菌菌属)感染率的增高导致鼻窦炎的高发生率。低 $CD4^+$ T 细胞计数的患者可能出现鼻窦的毛霉菌病。与其他患病人群的感染病程相比，HIV 感染者的鼻窦毛霉菌病可能进展得更慢。因此为了更有效地治疗，除了局部和系统性的两性霉素 B 的治疗以外，尚需要频繁的有创性的局部清创术。

肺部疾病是 HIV 感染的最常见的并发症之一。其中最主要的是肺炎，如细菌感染和卡氏肺囊虫感染。肺部受累的其他主要原因包括分枝杆菌感染、真菌感染、非特异性的间质性肺炎、卡波西肉瘤和淋巴瘤。

HIV 感染者的肺炎的发生率增高。HIV 感染者易于为微生物感染。肺炎链球菌(第 138 章)和 H. 流行性感冒病毒(第 149 章)是 AIDS 患者的细菌性肺炎的主要病源。这可能由 HIV 疾病继发的 B 细胞功能改变和/或嗜中性粒细胞的功能缺陷造成。肺炎球菌感染可能是 HIV 疾病患者最早发生的严重感染，可以表现为肺炎、鼻窦炎和/或菌血症。HIV 感染者的肺炎球菌肺炎的发生率增加了 6 倍，肺炎球菌菌血症的发生率增加 100 倍；肺炎球菌疾病也可见于免疫系统相对不全的患者。一项研究发现首发肺炎球菌肺炎时基础 $CD4^+$ T 细胞计数是 0～300 /μl。有趣的是对肺炎球菌感染的炎症反应与 $CD4^+$ T 细胞计数成比例变化。由于具有肺炎球菌疾病发生的高危险性，经常推荐的预防措施之一是对患有 HIV 感染且 $CD4^+$ T 细胞计数 > 200 /μl 的患者进行肺炎球菌多糖的免疫。对具有晚期阶段多种表现和具有较多病毒数量的患者进行此项介入治疗的益处尚不清楚。

卡氏肺囊虫性肺炎(PCP)曾是 AIDS 的标志，而开始有效的预防措施和联合抗逆转录病毒治疗后，PCP 的发生率已显著下降。PCP 最常见于既往有 PCP 病史和 $CD4^+$ T 细胞计数 < 200 /μl 的患者。*79% 患有 PCP 的* HIV 感染者的 $CD4^+$ T 细胞计数 < 100 /μl，95% 患者的

$CD4^+$ T 细胞计数 < 200 /μl、反复发热,盗汗、鹅口疮和无法解释的体重下降也与 PCP 的发生率增高相关。因此,$CD4^+$ T 细胞计数 < 200 /μl (或 CD4 百分数 < 15)的 HIV 感染者应预防 PCP。如今,当 HIV 感染者接受恰当的抗逆转录病毒的治疗和预防时,PCP 的发生率接近 0。现在 HIV 感染者在初发 PCP 时 $CD4^+$ T 细胞的平均计数为 36 /μl,继发 PCP 时为 10 /μl。PCP 通常表现为发热和咳嗽,伴或不伴少量的白痰。也可表现为一个特征性的胸骨后疼痛,吸气时加重,为剧烈的疼痛或烧灼样疼痛。HIV 相关的 PCP 进展可能非常缓和,表现为数周的非典型症状。任何 $CD4^+$ T 细胞 < 200 /μl 的 HIV 感染者出现发热、肺部并发症或不明原因的体重减轻时,应鉴别诊断 PCP。在 PCP 早期,胸部 X 线常正常或为轻度的双侧肺间质浸润。致密的肺门浸润影的典型表现在 AIDS 患者中并不多见。如伴有 PCP 的 HIV 感染者已接受气雾化戊烷脒预防 PCP,则 X 线可发现上肺叶空洞性病变,这提示结核。其他少见的胸部 X 线表现包括肺叶浸润和胸膜渗出。常规实验室检测对于 PCP 的鉴别诊断意义不大。此类患者常可出现轻度的白细胞增多症,但是,如果曾患有中性粒细胞减少症则表现不明显。动脉血气分析可提示低氧血症、PaO_2 下降和动脉-肺泡(a-A)梯度增加。动脉血气分析不仅有助于 PCP 的诊断,而且为疾病严重程度的分期和指导治疗提供了重要信息。在痰标本、支气管肺泡灌洗液、经支气管活检或开放肺活检中发现卡氏肺囊虫滋养体或包囊时,方可明确 PCP 的诊断。当组织学活检不能作出诊断时,PCR 被用来检测临床标本中特殊的卡氏肺囊虫 DNA 序列。

卡氏肺囊虫感染除了引起 HIV 感染者的肺炎外,还可引起其他许多临床问题。在初期感染时可出现耳部受累,表现为涉及外耳道的息肉样肿物。接受气雾化戊烷脒预防 PCP 的 HIV 感染者可能出现各种肺外卡氏肺囊虫感染的表现。其中包括眼脉络膜损伤、类似 Burger 病的坏死性血管炎、骨髓低度增生和肠梗阻。其他受累器官包括淋巴结、脾、肝、肾脏、胰腺、心包、心脏、甲状腺和肾上腺。受累器官可能表现为囊性改变,在 CT 或超声上可能类似钙化灶。PCP 或播散性卡氏肺囊虫性肺炎的标准治疗是甲氧苄啶/磺胺恶唑(TMP/SMZ)。TMP/SMZ 副作用的发生率高,尤其是皮疹和骨髓抑制。治疗轻到中度 PCP 的其他方法有氨苯砜/甲氧苄啶和克林霉素/伯氨喹啉。静脉内的戊烷脒可以治疗病情危重而不能耐受 TMP/SMZ 的患者。对于 PaO_2 < 70mmHg 或 a-A 梯度 > 35mmHg 的患者,除了特异的抗微生物治疗外,还应当加用糖皮质激素的治疗。总之,疗程应为 21 天,然后进行再次的预防。以前曾患有 PCP、$CD4^+$ T 细胞计数 < 200/μl 或 CD4 比例 < 15%、患有 2 周以上不能解释的发热的患者及有口咽念珠菌病病史的患者应预防 PCP。预防措施一般是 TMP/SMZ,每日一次双倍强度的药片。此方法也可防御弓形虫病和其他细菌性呼吸道病原。不能耐受 TMP/SMZ 的患者可选择氨苯砜加甲酰四氢叶酸、由呼吸 II 型喷雾器控制的雾化戊烷脒和阿托喹酮。如果患者接受了联合抗逆转录病毒治疗,并很好地抑制 HIV 的水平(即 < 500/升),且至少 3 ~ 6 个月 $CD4^+$ T 细胞计数 < 200/μl,则可以停止 PCP 的一级预防。但是,迄今为止,对于二期预防仍无一致的意见。

过去认为结核杆菌在美国已经消失,现在则随着 HIV 的流行(第 169 章)重新出现。世界上与 AIDS 相关的死亡中将近 1/3 与结核杆菌(TB)有关。美国将近 5% 的 AIDS 患者患有活动性结核。HIV 感染增加了活动性结核病的发病率,危险度为 15 ~ 30。对于未进行治疗且 PPD 皮肤试验阳性的 HIV 感染者,活动性结核病的发生率为每年 7% ~ 10%。未治疗的结核病可以使 HIV 感染的病情恶化。出现活动性结核病时,HIV RNA 的血浆水平增加,当治疗见效时则下降。在非洲裔美国人和西班牙人、纽约和迈阿密的患者、发展中国家的患者中活动性结核病最常见于 25 ~ 40 岁的 HIV 感染者。在这些人群中,20% ~ 70% 新近的活动性结核病发生于 HIV 感染者。在 HIV 感染流行中,结核病可能是对公众和医务人员健康的最严重威胁。与非典型分枝杆菌(如 MAC)的感染相比较,活动性结核病常出现于 HIV 感染早期,可能是 HIV 感染的首发表现。存在结核杆菌病时 $CD4^+$ T 细胞的平均计数是 326/μl。HIV 感染者的结核病表现多样,通常与 $CD4^+$ T 细胞计数有关。较高 $CD4^+$ T 细胞计数的 HIV 感染者的典型活动性结核病表现为发热、咳嗽、呼吸困难、体重下降和盗汗,其胸部 X 线表现为肺尖的空洞性病变。对于 $CD4^+$ T 细胞计数低的患者,播散性疾病更为常见。与粟粒性播散、胸膜炎和肺门和/或纵隔淋巴结增大相一致的胸部 X 线表现为弥散的或下叶的双侧网状结节性浸润。感染也可发生于骨、脑、脑脊膜、胃肠道、淋巴结,尤其是颈部淋巴结和内脏。大约 60% ~ 80% 的患者患有肺部疾病,而 30% ~ 40% 患有肺外疾病。对于正考虑作出肺结核的患者应当使用呼吸隔离和负压舱。这项措施对于限制院内感染和感染的机会性传播意义重大。受累部位的微生物培养可明确诊断。15% 患者的血培养是阳性。重症结核病患者的 PPD 皮肤试验可为阴性,所

以 PPD (-)时不能除外结核杆菌感染。结核病是 HIV 感染的并发症，可能治愈。对于 HIV 感染者和无 HIV 的患者，结核病的治疗一般相同(第 169 章)。因为药物动力学的相互作用，如 HIV 感染者正应用 HIV 蛋白酶抑制剂或非核苷逆转录酶抑制剂，则应用利福布丁取代利福平进行治疗，而应用利托那韦治疗的患者则应当避免使用这两种药物。如治疗同时可监测病情变化，则疗效最佳。如果所有 HIV 感染者都接受 PPD 皮肤试验，从而积极寻找结核杆菌潜在感染的证据，则及时有效地预防活动性结核病是可行的。在此情况下 PPD 试验(-)没有意义。如果 HIV 感染者的皮肤试验反应 > 5mm 或者有密切接触活动性结核病的家族史，则应接受为期 9 个月的异烟肼的治疗或 2 个月的利福平和吡嗪酰胺的治疗或 2 个月的利福布丁和吡嗪酰胺的治疗。

HIV 感染者也可见到非典型分枝杆菌感染，且其发病率增高。至少有 12 种不同的分枝杆菌的感染，包括牛型分枝杆菌和鲁尼恩分类中所有四类的典型病原的感染。最常见的非典型分枝杆菌是鸟分枝杆菌或细胞内分枝杆菌菌属，即鸟-胞内分枝杆菌复合菌(MAC)。MAC 感染主要见于美国而少见于非洲。具有结核杆菌感染的病史将降低 MAC 感染的发病率。MAC 感染可能由环境(如土壤和水)中普遍存在的微生物引起。可能的感染途径是呼吸道和胃肠道。MAC 感染是 HIV 感染的后期并发症，发生于 $CD4^+$ T 细胞计数 < 50/μl 时。诊断时 $CD4^+$ T 细胞的平均计数为 10/μl。主要表现为全身症状，如发热、体重减轻和盗汗。至少 85% 的 MAC 感染的 HIV 感染者有分枝杆菌菌血症，在骨髓活检时常常可以发现大量的分枝杆菌。将近 20% 的患者的胸部 X 线表现异常，最常见的是双侧的下叶浸润，这提示存在粟粒性播散。也可见到肺泡或结节性浸润和肺门和/或纵隔的淋巴结增大。其他临床发现包括支气管内损伤、腹痛、腹泻和淋巴结病。通过血液或受累组织的培养可以作出诊断。连续两次痰标本的 MAC 阳性表现高度提示肺部感染。培养可能需要 2 周。治疗包括一种大环内酯类药物(通常为克拉霉素)和乙胺丁醇。一些内科医生选择利福布丁、环丙沙星或丁胺卡那霉素之一作为第三种药物以治疗患有广泛疾病的患者。治疗一般为终身性，但开始高度抗逆转录病毒治疗(HAART)后，对于 HIV 复制程度较低和 $CD4^+$ T 细胞计数持续 6 个月 > 100/μl 的患者可能可以进行间断性治疗。当 HIV 感染者的 $CD4^+$ T 细胞计数 < 50/μl 时，应进行对 MAC 的初期预防。当患者的 HAART 持续抑制病毒的复制且 $CD4^+$ T 细胞计数增加并持续 3 到 6 个月 > 100/μl 时，可间断进行预防。

马红球菌是多形性抗酸性革兰氏阳性非芽孢杆菌，能够引起 HIV 感染者的肺部和/或播散性感染。常表现为发热和咳嗽。放射线影像学上可见到空洞性损伤和实变。血培养通常为阳性。依据药敏试验进行治疗。

AIDS 患者可见到肺部的真菌感染。肺部隐球菌感染表现为发热、咳嗽、呼吸困难，还可表现为咯血。超过 90% 的患者的胸部 X 线可见到局部或扩散性的间质性浸润。此外还可见到肺叶浸润、空洞性改变、胸膜渗出和肺门或纵隔淋巴腺增大。一半以上的患者有真菌血症，90% 伴随中枢神经系统感染。粗球孢子菌是美国西南部的地方性霉菌，可引起 HIV 感染者的复发性肺综合征，这种情况下大部分患者的 $CD4^+$ T 细胞计数小于 250/μl。临床表现为发热、体重减轻和咳嗽。胸部 X 线表现为广泛的播散性网状结节性浸润，也可见到小结节、空洞、胸膜渗出和肺门的淋巴腺增大。血清学试验对于具有免疫功能的宿主有意义，但是 25% 的患有球孢子菌感染的 HIV 感染者的血清学试验是阴性。浸润性曲霉菌病不是 AIDS 特有的疾病，一般见于伴有中性粒细胞减少症及使用糖皮质激素的 AIDS 患者。AIDS 患者的曲霉菌感染可有特殊的呼吸道表现，可引起伪膜性气管支气管炎。原发肺感染可伴有组织胞浆菌病，但是，当患有播散性疾病时可以见到组织胞浆菌病的最常见肺部表现，这可能是由疾病复发引起的。此时呼吸系统症状常常较轻微，10% ~ 30% 的患者表现为咳嗽和呼吸困难。大约 50% 患者的胸部 X 线表现异常，表现为弥散性间质性浸润或弥散性小结节。

HIV 感染者的两种明确的特发性间质性肺炎形式是淋巴样间质性肺炎(LIP)和非特异性间质性肺炎(NIP)。LIP 常见于儿童，也可见于大约 1% 的 HIV 感染的成人患者。此疾病是肺的良性浸润，是 HIV 和 EBV 感染中淋巴细胞多克隆活化表现之一。50% 的病例通过经支气管活检诊断，而另外 50% 的病例的诊断需要进行开放性肺活检。该疾病通常为自限性，不必进行特异性治疗。病情严重者应用短期的糖皮质激素。尽管由于 HAART 的应用，NIP 少见，但是达到半数的未治疗的 HIV 感染者可能出现 NIP 的表现。组织学上存在血管周和支气管周的淋巴细胞和浆细胞的浸润。发热和干咳的患者常伴有轻度的胸部不适。胸部 X 线表现通常正常或为轻度的间质性病变。与 LIP 类似，该病程也有自限性，不需要治疗。

心血管系统表现 心脏疾病在 HIV 感染者的尸检中相对常见(25% ~ 75% 的尸体解剖)，但临床上却少

见。最常见的临床表现是扩张型心肌病，被称为 HIV 相关的心肌病，与充血性心力衰竭有关。此疾病通常是 HIV 感染的后期并发症，组织学上表现为心肌炎，因此，有人主张进行静脉内免疫球蛋白治疗。此时可以直接证实 HIV 存在于心脏组织中，对于此时 HIV 是否发挥直接作用仍有争议。患者表现为典型的充血性心力衰竭，主要为水肿和呼吸短促。因为 IFN-α 或核苷类似物治疗的副作用，HIV 感染者也可出现心肌病，一旦停止治疗病情就可以逆转。卡波西肉瘤、隐球菌病和查加斯病可累及心肌，导致心肌病。一系列研究已发现患有 HIV 感染和可治疗的心肌炎的大部分患者患有与弓形体病有关的心肌炎。大部分患者也有中枢神经系统弓形体病，因此，脑组织的 MRI 和双倍剂量对照的 CT 扫描应作为每个伴有心肌病的晚期 AIDS 患者的检查之一。

HIV 感染者还有其他许多心血管问题。心包渗出可能见于晚期 AIDS。易患因素有结核病、充血性心力衰竭、分枝杆菌感染、隐球菌感染、肺部感染、淋巴瘤和卡波西肉瘤。心包炎很少见，但是在一系列研究中 5% HIV 疾病患者有中到重度的心包渗出。曾发现与心包的卡波西肉瘤有关的心包填塞和死亡，可能由卡波西肉瘤急性出血引起。大部分患者患有高甘油三酯血症和高胆固醇血症，且冠状动脉疾病在解剖中相对常见。作为 HAART 的副作用，此问题似乎越来越常见。虽然未发现这些患者中临床重要的缺血性心脏病的发生率增加，但许多人认为这只是时间问题。已发现非细菌性栓塞性心内膜炎。当存在无法解释的栓塞现象时应考虑该诊断。当迅速给予静脉内戊烷脒时，可以因心血管系统衰竭引起低血压。

口咽部和胃肠系统表现 口咽部和胃肠道病变常见于 HIV 感染。最常见的原因是继发感染。此外口咽和胃肠损伤可能伴随卡波西肉瘤和淋巴瘤出现。

口腔损伤包括鹅口疮、多毛粘膜白斑病和阿弗他溃疡，尤其常见于未治疗的 HIV 感染者，由念珠菌属感染引起的鹅口疮和可能由 EBV 引起的多毛粘膜白斑病经常提示中度的早期免疫衰退，通常发生于 $CD4^+$ T 细胞计数 $<300/\mu l$ 的患者。在一项研究中，55% 患有口腔念珠菌病的 HIV 感染者在第二年发展为 AIDS。鹅口疮为一种白色干酪样渗出性病变，经常发生于口咽后部的红斑粘膜上(彩图 IID-43)。虽然最常位于软颚，但是早期损伤经常沿牙龈缘发生。直接检查刮片，如发现假菌丝成分即可作出诊断。培养结果不具有诊断意义，因为即使无鹅口疮，多数 HIV 感染者的咽喉部念珠菌培养可为阳性。多毛粘膜白斑病表现为白色的叶状损伤，通常沿舌体两侧分布，有时出现在颊粘膜近端。口腔的多毛粘膜白斑病不是癌前病变。其损伤与 EBV 复制有关，标志着 HIV 相关免疫缺陷。严重病例对局部的鬼臼树脂或系统性的阿昔洛韦治疗有反应。后部口咽的阿弗他溃疡常见于 HIV 感染者。这些损伤没有明确的病原，可引起剧烈疼痛并影响吞咽。局部麻醉可使症状得到迅速的短期缓解。在此情况下镇静剂有效，这提示其发病机制可能涉及组织破坏性细胞因子的作用。颚部、舌或牙龈的溃疡也可由隐球菌病或组织胞浆菌病引起。

食管炎(图 309-29)可表现为吞咽痛和胸骨后疼痛。通常需要上消化道内镜检查以作出正确诊断。食管炎可能由念珠菌属、CMV 或 HSV 引起。CMV 易于引起单发的大溃疡，而 HSV 感染经常引起多发的小溃疡。食管可能也是卡波西肉瘤和淋巴瘤的病灶。食管粘膜可见病原不明的巨大的痛性溃疡，对沙利度胺的治疗可能有反应。胃酸缺乏是 HIV 感染者的常见问题，而其他胃肠道问题一般少见。卡波西肉瘤和淋巴瘤可累及胃部。小肠和大肠感染引起的腹泻、腹痛和偶尔的发热是 HIV 感染者的最严重的胃肠道问题之一。其中包括细菌、原虫和病毒的感染。

细菌和真菌可能引起胃肠道的继发感染。小肠的病原有沙门菌属、志贺菌属和弯曲杆菌，它们的感染更多见于男同性恋者，且 HIV 感染者更为严重和易于复发。未治疗的 HIV 感染者获得鼠伤寒沙门菌感染的危险率增加了大约 20 倍。这些疾病可能表现为数周的非特异性症状，如发热、厌食、疲劳和不适。腹泻是常见的。通过血培养和便培养可以作出诊断。一般进行长期的环丙沙星的治疗。在有伤寒的地区 HIV 感染者的伤寒沙门菌感染率也增加。志贺菌，尤其是福氏志贺菌可以引起 HIV 感染者的严重肠道病变。高达 50% 的患者有菌血症，HIV 感染者的弯曲杆菌感染的频率增加。空肠弯曲菌是最常分离到的菌株，但其他菌株的感染也有报道。患者经常表现为痉挛性腹痛、发热和血性腹泻。感染可能表现为直肠炎。便检查可见白细胞。患者可以发生全身感染，其中高达 10% 感染患者表现为菌血症。多数菌株对红霉素敏感。腹痛和腹泻可见于 MAC 感染。

真菌感染也可引起 HIV 感染者的腹泻。组织胞浆菌病、球孢子菌病和橙色霉菌病都可引起 HIV 感染者的发热和腹泻。已发现由球孢子菌(C. immitis)感染导致的腹膜炎。

新型隐球菌是 AIDS 患者的脑膜炎的首发原因(第 204 章)。约 2% 早期 AIDS 患者表现为该疾病，其 $CD4^+$ T 细胞计数常 < 100/μl。隐球菌性脑膜炎在非洲的 AIDS 患者中尤为常见，发病率为 0 ~ 20%。大多数病人主诉一个亚急性脑膜脑炎的症状：发热、恶心、呕吐、记忆力状况改变、头痛和脑膜刺激征象。癫痫和局灶神经缺欠的发生率低。脑脊液检查可能正常或仅表现为白细胞和蛋白水平的中度增高。除了脑膜炎，患者还可能发生隐球菌病。约 1/3 的患者同时患有隐球菌肺炎。少见的隐球菌感染表现为类似触染性软疣的皮肤损伤、淋巴结病、腭和舌的溃疡、关节炎、胃肠炎、心肌炎和前列腺炎。前列腺可能是隐球菌潜伏感染的病灶。通过脑脊液的墨汁染色确认微生物的存在或通过发现隐球菌抗原做出隐球菌脑膜炎的诊断。中枢神经系统的隐球菌病的诊断可能需要活检结果。治疗上予以静脉内的两性霉素 B，剂量是每天 0.7mg/kg，同时给予氟胞嘧啶，口服 25mg/kg Qid 共 2 周。接着予以氟康唑，400mg/d 口服，共 8 周，然后终生服用氟康唑 200mg/d。其他可能引起 HIV 感染者的脑膜炎的真菌是 C. immitis 和假膜组织胞浆菌。脑膜脑炎也可由棘阿米巴属和耐格里原虫属引起。

HIV 脑病也称 HIV 相关痴呆症或 AIDS 痴呆综合征，包括许多中枢神经系统疾病的体征和症状，常发生于 HIV 感染的晚期，进展缓慢可达数月。该疾病以智力减退为主要特征，其定义为认知能力较前降低。此疾病可表现为注意力下降、健忘加剧、阅读困难或越发严重的难于完成复杂行为。最初这些症状可能不易与抑郁症或疲劳相鉴别。与皮质性痴呆(如阿尔茨海默病)相比，失语症、失用症和失认症少见，所以一些研究者将 HIV 脑病归为亚皮质痴呆(见下文)。HIV 脑病的患者除了表现为痴呆以外，也可能表现为运动和行为异常。运动异常包括步态不稳、平衡能力差、震颤和快速转换行动困难。当累及脊髓时，可出现声音增大和深跟腱反射。HIV 脑病晚期可出现大小便失禁。行为异常包括淡漠和缺乏主动性，甚至发展为无所事事。一些患者出现兴奋或轻度躁狂症。与中毒/代谢性脑病引起的痴呆患者的嗜睡状态相比，这些改变通常没有警醒状态的严重改变。

HIV 脑病是约 3% 的 HIV 感染者在 AIDS 初期的特定表现，且在未有免疫缺陷的临床证据时很少发生。严重的 HIV 脑病可见于将近 1/4 的 AIDS 患者。当免疫功能下降时，HIV 脑病的危险性和严重性增加。一系列的尸解显示 80% ~ 90% 的 HIV 感染者有中枢神经系统受累的组织学证据。现存多种 HIV 脑病的分类体系。表 309-11 显示了一个常见的临床分类体系。

表 309-11 HIV 脑病的临床分级(AIDS 痴呆复合征)

级别	定义
0 级	智力和运动功能正常
0.5 级(可疑/亚临床)	缺乏、微小或可疑的症状，没有工作或日常生活能力受损。可能存在轻度的体征(反应、缓慢的眼部或四肢运动)。步态和力量正常。
1 级(轻度)	不能进行更高要求的工作或日常活动，没有可疑的功能、智力或运动受损的证据(可能包括神经心理测试的症状或体征)。没有支持能够行走。
2 级(中度)	能够进行基本的自我护理活动，但不能工作或维持更高要求的日常生活。可以行走，但是可能需要一个专一的支架。
3 级(重度)	主要是智力伤残(不能明白新闻或个人事件，不能进行复杂的对话，所有的效率减慢)，或运动障碍(没有帮助不能行走，经常伴有上肢运动缓慢和笨拙)。
4 级(中末阶段)	几乎无所作为。智力和社会理解力和效率处于初级水平。几乎或完全无语。下肢轻瘫或截瘫，伴有尿便失禁。

来源：见 JJ Sidtis，RW Price，Neurology 40：197，1990

尽管 HIV 脑病被认为由 HIV 直接作用于中枢神经系统引起，但确切病因仍不清楚。通过 DNA 印迹、原位杂交、PCR 和电子显微镜检查已在 HIV 脑病患者的脑内发现 HIV。多核巨细胞、巨噬细胞和微神经胶质细胞是中枢神经系统内保护病毒的主要细胞。组织学上的主要病变见于脑的亚皮质区域，包括苍白和神经胶质瘤病、多核巨细胞脑炎和空泡性脊髓病。较少见的播散性或局灶性海绵状改变发生于脑白质。

尚无特殊的 HIV 脑病诊断标准，该综合征必须与许多影响 HIV 感染者的中枢神经系统的疾病相鉴别(表 309-10)。如存在认知能力的下降，则可以诊断痴呆。如患者过去有简易智力状态检查(MMSE)(表 309-12)分数，则可以根据 MMSE 进行客观评定。因此所有 HIV 感染者应进行一次基础的 MMSE。但是，轻度 HIV 脑病患者的 MMSE 分数可能没有变化。中枢神经系统的 MRI 或 CT 检查常显示大脑萎缩(图 309-30)。MRI 也可能显示 T2 时相上的小片密度增高影。对于伴有神经系统异常的 HIV 感染者，腰穿具有重要的评价意义，也常有助于除外或做出机会性感染的诊断。患有 HIV 脑病时，脑脊液可能有一些非特异的脑脊液细胞和蛋白水平的增高。在脑脊液中常能发现 HIV RNA，且 HIV 培养可为阳性，但这并不是 HIV 脑病的特异性表现。脑脊液里存在 HIV 和 HIV 脑病之间好象没有关联。HIV 脑病患者的脑脊液中可见到 β_2 微球蛋白、新蝶呤和喹啉酸的水平增高，其中喹啉酸是色氨酸的代谢产物，可以引起中枢神经系统的损伤。这些发现提示这些因子同炎性细胞因子一样可能参与此综合征的发病。

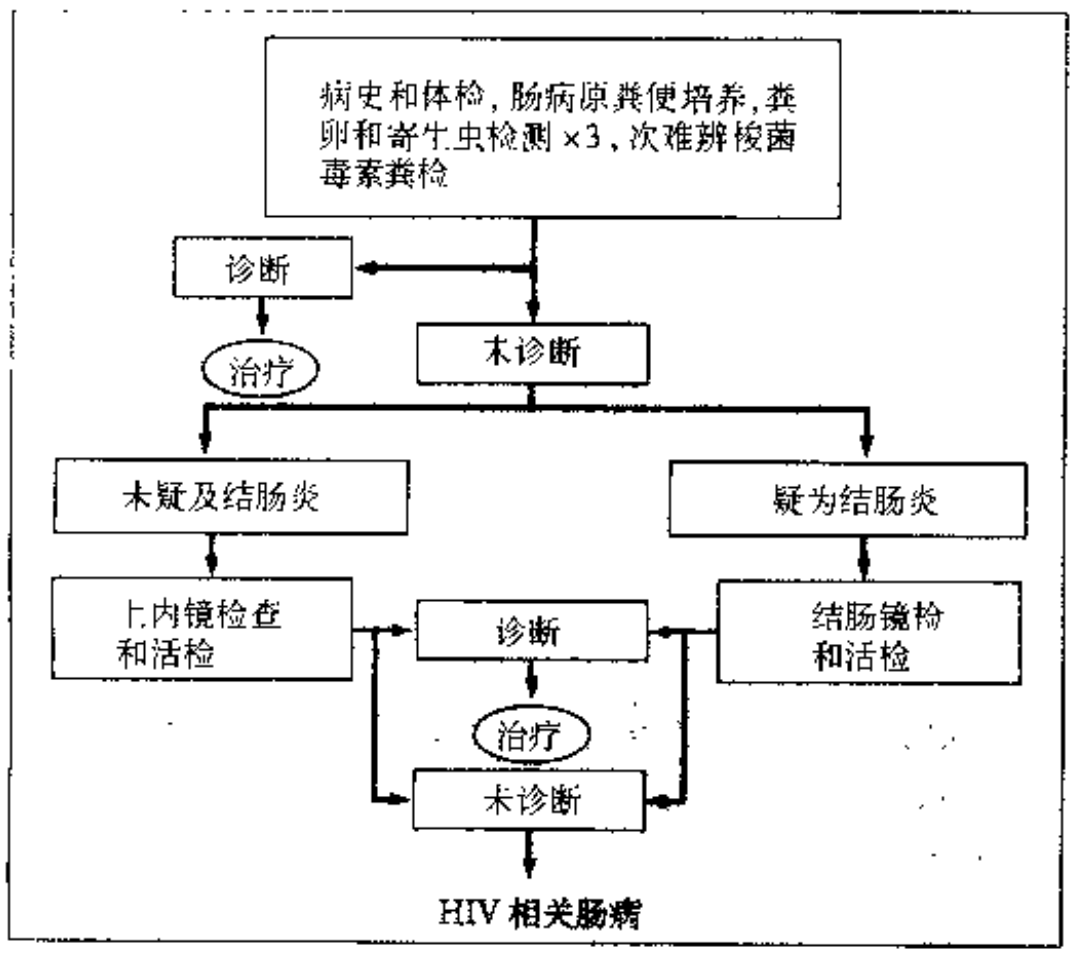


图 309-30 对一个 HIV 感染者的腹泻的评估公式。

HIV 相关的肠病是一个排他性诊断，只有当其他通常可以治疗的腹泻性疾病除外后方可作出诊断。

抗逆转录病毒的联合治疗有益于 HIV 脑病的改善。经抗逆转录病毒治疗的成人和儿科患者的神经精神测试得分可改善。在抗逆转录病毒治疗开始后，认知能力可出现明显而迅速的改善，这提示至少一部分此类患者是快速可逆的，再一次证实了发病过程中至少存在部分的可溶性介质作用。这些患者对于镇静剂的副作用的敏感性增强。这些对症治疗的药物和锥体束外副作用的危险性增高有关，因此患有 HIV 脑病的患者接受这些药剂治疗时必须谨慎监测。

癫痫可能是机会性感染、肿瘤或 HIV 脑病的表现之一(表 309-13)。因为频繁存在电解质的异常，所以这些患者发生癫痫的阈值下降。癫痫见于 15%～40%患有大脑弓形体病的患者，15%～35%患有原发中枢神经淋巴瘤的患者，8%患有隐球菌脑膜炎的患者和 7%～10%患有 HIV 脑病的患者。癫痫也可见于中枢神经系统结核病、无菌性脑膜炎和进行性多灶性脑白质病。癫痫可能是 HIV 疾病的临床症状。在对 100 个初次表现为癫痫的 HIV 感染者的研究中，大脑的大量损伤是最常见的病因，引起此组人群中 32 个患者发病。这 32 个病例中 28 例由弓形体病引起，4 例由淋巴瘤引起。HIV 脑病则引起另外 24 例癫痫。隐球菌性脑膜炎是第三位最常见的病因诊断，引起 100 人中 13 例癫痫。而 23 例未发现病因，可能是 HIV 脑病的亚型。在这 23 个病例中，16 例(70%)发生过 2 次或更多次癫痫，所以患有 HIV 感染和癫痫的患者均应使用抗惊厥药，除非存在可迅速校正的病因。苯妥英依然是治疗的首选，但超过 10%的 AIDS 患者有对此药物的过敏反应，因此必须考虑选择镇静安眠剂或丙戊酸。

表 309-12 简易智力状态测定(MMSE)

问 题	得 分	最高分
1. 你在哪里？(州、县、市、医院、诊所)	每个 1 分	5
2. 今天是星期几、日期、月份、季节、年份、时间？	每个 1 分	5
3. 跟我说下列三个词：黄色、苹果、俄亥俄	每个 1 分	3
4. 从 100 开始倒着数数，限时 7 秒，或者如果患者拒绝，则令其倒着拼出“world”	如果数到 5 后停止，得满分或每一个正确的字母 1 分	5
5. 回忆第三个问题中给出的三个词	每个 1 分	3
6. 为“手表”然后“铅笔”命名	每个 1 分	2

续表

问题	得分	最高分
7. 重复“不、如果、和、或但是”	如果正确给 1 分	1
8. 顺次的三个步骤：用你的右手拿这张纸，折叠成两半，放在地板上	每 1 个正确的动作 1 分	3
9. 默默准备然后遵从打印成模块的命令：闭上 你的 眼睛	如果正确 1 分	1
10. 写一句话	如果句子中含有一个主语和动词，且有意义(忽略拼写和语法)得 1 分	1
11. 画 一个由数字和指针的表，并使时间指为 8:20	如果正确 2 分	2
12. 临摹下面这个标志	如果保留了所有的边和角，如果叉部分形成一个四角形，得 1 分	1

表 309-13 引起 HIV 感染患者的癫痫的病因

疾　病	引起首次癫痫发作的比例,%	已患癫痫患者的比例,%
HIV 脑病	24 ~ 47	7 ~ 50
脑弓形体病	28	15 ~ 40
隐球菌脑膜炎	13	8
初发的中枢神经系统淋巴瘤	4	15 ~ 40
进行性多灶性脑白质病	1	

参见 Holtzman 等



图 309-31 AIDS 患者的严重的糜烂性直肠周的单纯疱疹。

HIV 感染者可能表现为由多种原因引起的局灶性神经性缺陷。最常见的原因是弓形体病、进行性多灶性脑白质病和中枢神经系统淋巴瘤。其他病因有隐球菌感染(见上文和第 204 章)、脑卒中和复发性查加斯病(即南美洲锥虫病)。

AIDS 患者中弓形体病是继发性中枢神经感染的最常见病因，但是在 HARRT 时代，其发病率正在下降。此病最常见于加勒比和法国的患者。弓形体病通常是 HIV 感染的晚期并发症，其 $CD4^+$ T 细胞计数常常 < 200/μl。大脑弓形体病是一个复发性综合征。与抗微生物抗体阴性的患者相比，血清阳性者的发病率增高 10 倍。HIV 感染者在初始确立诊断时就应进行抗刚地弓形虫抗体的筛选。应教授血清阴性的患者如何减少弓形虫初发感染的危险性，包括不食用生肉和接触土壤或更换小猫盒子后仔细洗手。HIV 感染者最常见的临床表现是发热、头痛和局灶性神经缺欠。患者可能表现为癫痫、轻偏瘫或失语症，这些症状是局灶性缺欠的表现，或出现脑水肿症状，以精神错乱、智力倒退和嗜睡为特征，甚至发展至昏迷。尽管以往的病例中只见到简单的损伤，但是以多个部位的多源性损伤的 MRI 发现为基础的诊断值得怀疑。病理上，这些损伤通常表现为炎症和中心性坏死，符合增强 MRI 上的环形增强(图 309-34)或者当无法进行 MRI 检查或 MRI 为禁忌证时在双重剂量的增强 CT 上的环形增强。此疾病中常存在周围水肿。除了弓形体病以外，HIV 感染者的单一或多发的增强团块性损伤的鉴别诊断包括原发性中枢神经系统淋巴瘤(见下文)和较少见的结核或真菌或细菌性脓肿。确诊靠脑组织活检。但是，如果在活检过程中弓形体病的发病率较高，对于尚未完成 2 ~ 4 周的经验性治疗的患者行脑组织活检尚需谨慎。如果患者的刚地弓形虫为血清阴性，则由弓形体病引起团块性损伤的可能性小于 10%。在此情况下，可尽快进行脑

组织活检。标准治疗是磺胺嘧啶和甲乙嘧啶和至少4～6周的甲酰四氢叶酸。其他治疗方法包括克林霉素和乙胺嘧啶联合治疗、阿托喹酮加乙胺嘧啶及阿齐霉素加乙胺嘧啶加利福布丁。复发较常见，故推荐既往有弓形体脑炎的患者接受磺胺嘧啶、乙胺嘧啶和甲酰四氢叶酸的维持治疗。$CD4^+$ T细胞计数 < 100/μl 和有弓形体抗体的患者应接受对弓形体病的初始预防治疗。为了预防刚地弓形体感染应用双倍强度的TMP/SMZ药片，而幸运的是这种与卡氏肺囊虫的预防相同的每天服药方法为抗弓形体病提供了充足的初级预防。如存在有效的抗逆转录病毒治疗和 $CD4^+$ T细胞计数持续3～6个月 > 100/μl 时，在未来可能会使用对弓形体病的间歇性预防措施。

JC病毒是一种人类乳头瘤状病毒，是进行性多灶性脑白质病(PML)的病原，是AIDS患者的重要的条件性致病原(第373章)。将近70%普通成人有抗JC病毒抗体，后者提示既往感染，<10%的健康成人有病毒正在复制的证据。PML是JC病毒感染的唯一已知的临床表现。它是AIDS的晚期表现。见于0～4%的AIDS患者。PML损伤最初表现为皮质下白质内的脱髓鞘性小灶性病变，最后融合成片。大脑半球、小脑和脑干都可被累及。典型者有多灶性神经缺失的长期病程，伴或不伴精神状态的改变。可能会出现共济失调、轻偏瘫、视野缺损、失语症和感觉缺陷。MRI的典型表现为：多发的非加强的脑白质损伤，可能会融合，首先侵犯枕骨片和顶骨片。这些损伤在T2时相上信号增高，在T1时相上信号减低。在未应用有效的抗逆转录病毒的联合治疗时，大部分患有PML的患者在3～6个月内死于疾病发作。目前尚没有对PML的特殊治疗，但是应用HARRT治疗PML患者，其症状消失可达2.5年以上。产生较好预后的因素包括基础 $CD4^+$ T细胞计数 > 100/μl 及HIV病毒的水平维持于 < 500 拷贝/ml。基础病毒数量不具有独立的预示存活的意义。如上所述，PML是少见的机会性感染之一，不论是否广泛应用HARRT，都将继续发生。

复发性美国锥虫病可能表现为急性脑膜脑炎，伴有局部神经体征、发热、头痛、呕吐和癫痫。在美国南方，Chagas病的复发被认为是AIDS限定的症状，可能是初发AIDS限定的症状。影像学上病变表现为单发或多发的低密度影，典型者伴有环状增强和水肿。主要发生在皮质下区，此特点可以鉴别弓形虫病的深部损伤。活检标本或脑脊液中能够发现克氏锥形虫无鞭毛体或锥形虫，其他脑脊液发现包括蛋白增高和脑脊液淋巴细胞轻度增多(< 100个细胞/μl)。直接检查血液能够识别微生物。治疗包括苯并咪唑(2.5mg/kg tid)或硝呋莫司(1mg/kg tid)，至少60天，然后用其中任何一种药物维持终身治疗，剂量是每周三次，每次5mg/kg。

脑卒中可发生于HIV感染者。与其他引起HIV感染者的局灶性神经缺陷的原因相比，脑卒中起病突然。HIV感染者的继发性感染性疾病中，可能与脑卒中有关的是由大脑的水痘带状疱疹或神经梅毒引起的血管炎和与真菌感染有关的脓毒性栓塞。HIV感染者的脑卒中的鉴别诊断包括动脉粥样硬化性大脑血管性疾病、血栓性血小板减少性紫癜和应用可卡因或苯丙胺。

下文将从肿瘤性疾病的角度讨论原发性中枢神经系统淋巴瘤。

脊髓疾病或脊髓病见于20%的AIDS患者，通常是HIV脑病的一部分。事实上，90%的HIV相关的脊髓病的患者具有某些痴呆的证据，这提示在这两个情况下可能有类似的病理过程。脊髓疾病的三种主要类型都可见于AIDS患者。第一个类型是空泡性脊髓病。此类型在病理上与伴发恶性贫血的脊髓亚急性联合退化相似。尽管维生素 B_{12} 的缺乏可见于AIDS患者，但并不是引起AIDS患者脊髓病的主要原因。空泡性脊髓病的特点是一个亚急性过程，通常伴有步态紊乱，主要是共济失调和痉挛状态，可随着疾病的进展出现膀胱和肠功能障碍。异常的体征有深跟腱反射和伸肌足底反射亢进。脊髓疾病的第二个类型累及背侧束，表现为纯粹的感觉性共济失调。第三个类型本质上也是感觉性的，伴有下肢感觉异常和感觉迟钝。与HIV脑病患者的认知力问题相比，这些脊髓综合征对抗逆转录病毒药物的反应不良，主要为支持性治疗。

累及外周神经的脊髓疾病之一是脊髓病和多发性神经根病的综合征，与CMV感染有关。此综合征通常见于HIV感染的晚期，暴发性起病，伴有下肢和骶骨感觉异常、行走困难、反射消失、上行感觉消失和闭尿症。病情在数周内迅速进展。脑脊液检查显现以中性粒细胞为主的脑脊液细胞增多症。脑脊液的PCR检查可以发现CMV DNA。应用更昔洛韦和膦甲酸进行治疗可以迅速改善症状，所以尽快开始膦甲酸或更昔洛韦的治疗对于减轻永久性神经损伤十分重要。以前曾针对CMV疾病进行治疗的患者应考虑两种药物的联合治疗。在HIV感染者中，其他累及脊髓的疾病包括HTLV-1相关的脊髓病(HAM)(第191章)、神经梅毒(第172章)、单纯疱疹病毒感染(第182章)或水痘带状疱疹病毒的感染(第169章)、结核(第169章)和淋巴瘤

(第 112 章)。

HIV 感染者常出现外周神经病。该病可发生于 HIV 疾病的全过程，表现各异。在 HIV 感染早期可表现为一个类似格林-巴利综合征的急性炎症性脱髓鞘性的多发性神经病(第 378 章)。也可能出现一个类似慢性炎症性脱髓鞘性的多发性神经病(CIDP)的进行性或复发性持续性的炎症性神经病。患者通常表现为进行性乏力、反射消失和极微弱的感觉改变。脑脊液检查经常显示脑脊液的单核细胞增多，外周神经活检显示血管周围的浸润性病变，后者提示发病与自身免疫有关。血浆交换和静脉内予以免疫球蛋白的治疗获得不同的成功。由于糖皮质激素具有免疫抑制作用，所以对于其他治疗难以控制的 CIDP 应当慎用糖皮质激素。另一种见于 AIDS 患者的自身免疫性外周神经病是多发性单神经炎(第 378 和 317 章)，该疾病由外周神经的坏死性动脉炎引起。HIV 感染者的最常见的外周神经病是远端感觉性多发性神经病，该疾病可能由 HIV 直接感染引起或者是双脱氧核苷治疗的副作用。电生理研究显示 2/3 的 AIDS 患者可能有外周神经疾病。其症状通常是足部或下肢的突发性疼痛，阳性发现包括对针刺、温度和触觉的长袜状感觉消失和踝反射消失。运动的改变轻微，经常限于深部足肌肌无力。可能因为某些病例由抗逆转录病毒药物引起，所以该疾病对抗逆转录病毒治疗的反应多种多样。双脱氧核苷引起下肢的外周多发性神经病的表现可能是行走时如履薄冰。外周神经病的其他鉴别诊断包括糖尿病、维生素 B_{12}缺乏和甲硝唑或氨苯砜的副作用。停止服用双脱氧核苷后，如果远端对称性的多发性神经病没有消失，则进行对症治疗，如加巴喷丁、胍、三环类或止痛药可能对感觉迟钝有效。一些患者可能对抗逆转录病毒治疗有反应。初期的研究提示神经生长因子可能对一些情况有效。

肌病可使 HIV 感染复杂化，其病因包括 HIV 感染、齐多夫定和全身消耗性综合征。HIV 相关肌病的严重程度不同，既有无症状的肌酸激酶水平增高，又有以近端肌无力和肌痛为特征的亚急性综合征。无症状的患者的肌酸肌酶可能快速增高，尤其是在锻炼身体之后。作为独立的实验室发现，肌酸激酶增高的临床意义尚不清楚。伴有更严重的肌病的患者有各种炎症性和非炎症性病理过程，包括伴有炎性细胞的肌纤维坏死、线形体杆状小体、胞质体和线粒体异常。通常伴有肌痛的深部肌无力可能见于长期的齐多夫定治疗之后。该药物的这种毒副作用为剂量依赖性，与该药物干扰线粒体的聚合酶有关。停用此药后病情可逆转。齐多夫定诱导的肌病的组织学特征是存在红色的参差不齐的肌纤维

眼部表现 大约一半的早期 HIV 感染者出现眼科病变。最常见的异常眼底镜检查为棉絮状斑点。这些硬性白色斑点位于视网膜表面，边缘通常不规则，是继发于微血管疾病的视网膜局部缺血部位。这些病变有时与小范围的出血有关，因此难以与巨细胞病毒所致的视网膜炎相鉴别。然而，与巨细胞病毒性视网膜炎相比，这些损害不引起视力减退，易于维持稳定或随着时间延长有所恢复。

HIV 感染的最严重的并发症之一是巨细胞病毒性视网膜炎。具有巨细胞病毒性视网膜炎高危性的患者($CD4^+$ T 细胞计数 < 100/μl)应每 3 ~ 6 个月进行一次眼底镜检查。多数巨细胞病毒性视网膜炎发生于 $CD4^+$ T 细胞计数 < 50/μl 的患者。在应用 HAART 之前，巨细胞病毒反应性综合征见于 25% ~ 30% 的 AIDS 患者。巨细胞病毒性视网膜炎通常表现为无痛性进行性视力丧失患者也可能主诉视力模糊、飞蚊症及眼冒金星。这种病症通常累及双侧，对一只眼的影响比另一只大。经验丰富的眼科医生根据临床症状可作出诊断。特征性的视网膜表现为血管周的出血和渗出(见彩图Ⅲ-1)。当表现不典型或治疗无效而对诊断产生怀疑时，可应用分子诊断技术检测玻璃体或体液标本。视网膜的巨细胞病毒感染会导致坏死性炎症过程，不可避免地发展为视力丧失。因为视网膜局部萎缩或既往的感染，巨细胞病毒性视网膜炎可由于孔源性视网膜脱离而恶化。巨细胞病毒性视网膜炎的治疗为静脉用更昔洛韦或膦甲酸，可选择 cidofovir。对于复发的巨细胞病毒性视网膜炎患者，更昔洛韦和膦甲酸的联合治疗比单药治疗略有效。3 周的诱导期后用一种药物进行全身的维持治疗。虽然多数患者需要静脉持续治疗，但临床试验显示一种有更好的口服生物利用度的更昔洛韦的前体药物很有前景。如果巨细胞病毒性疾病局限于眼部，可以考虑更昔洛韦释放性眼球内植入物，周期性注射反义核酸制剂 forimivirsen，或玻璃体内注射更昔洛韦或膦甲酸；有人选择眼球内植入和口服更昔洛韦的联合治疗。一般应避免玻璃体内注射 cidofovir，因为这可以增加葡萄膜炎和张力减退的发病率。维持治疗应持续至 $CD4^+$ T 细胞计数 > 100 ~ 150/μl 并超过 6 个月。大部分 HIV 感染和巨细胞病毒性疾病的患者随着抗逆转录病毒治疗的开始出现一定程度的葡萄膜炎。病因不清，然而，有人认为可能与对巨细胞病毒的免疫反应增强有关。有些病例还需要应用局部的糖皮质激素。

人类单纯疱疹病毒和水痘-带状疱疹病毒都可以引起快速进展的双侧坏死性视网膜炎，又称为急性视网膜坏死性综合征。与巨细胞病毒性视网膜炎相比，这个综合征与疼痛、角膜炎和虹膜炎有关。常与口唇单纯疱疹病毒或三叉神经的带状疱疹病毒感染有关。眼科检查显示广泛的灰白色周围损害。这种情况通常伴有视网膜剥离，因此识别这种情况非常重要，并应尽快应用静脉内阿昔洛韦以减少视力的丧失。

其他许多继发感染也可引起 HIV 感染者的眼部问题。卡氏肺囊虫能导致脉络膜损害，可在眼科检查中偶然发现。这些损害的典型表现为双侧性，有视盘直径的 1/2～2 倍的大小，呈轻度增加的黄白牙斑状。它们通常无症状，可能与棉絮状渗出混淆。弓形虫病引起的脉络膜视网膜炎可单独发生，或更为常见的是与中枢神经系统弓形虫病相关。

其他播散性感染和消耗性症状 小型的革兰氏染色阴性的似立克次体的生物巴尔通体的感染在 HIV 感染患者中越来越多见(第 163 章)。虽然 CDC 不认为巴尔通体(Bartonella)感染是 AIDS 限定的疾病，但是许多专家认为该疾病反映了严重的细胞介导的免疫缺陷。通常病人的 $CD4^+$ T 细胞计数 < 100/μl。巴尔通体感染的临床表现有杆菌性血管瘤病、猫抓症及战壕热。杆菌性血管瘤病通常由 B.henselae 感染引起。其特征为血管增生，可导致与卡波西肉瘤的皮损相混淆的不同的皮肤损害。与卡波西肉瘤的损害相比，这种杆菌性血管瘤病的损害通常为分枝状，疼痛性，典型者发生于有系统性症状时，感染可扩展至淋巴结、肝(紫癜性肝炎)、脾、骨、心脏、中枢神经系统、呼吸道及胃肠道。猫抓症通常首先表现为接种部位的丘疹。随后的几个星期内发展为局部淋巴腺增大及不适。B.quintana 感染通过虱传播，并与战壕热，心内膜炎，淋巴腺增大及杆菌性血管瘤病有关。这种生物体很难培养，诊断经常通过应用 Warthin-Starry 或相似的染色方法来鉴定活检标本中的生物体。治疗可应用红霉素或强力霉素，为期至少三个月。

组织胞浆菌病是一种机会性感染，最常见于密西西比河和俄亥俄河流域、波多黎各、多米尼加共和国及南非的病人。这些都是 H.capsulatum 感染的地方性流行区域(第 201 章)。由于地区分布受限，所以在美国 AIDS 病例中组织胞浆菌病仅为 0.5%。组织胞浆菌病通常为 HIV 感染的晚期临床表现，然而，它可能为 AIDS 相关性疾病的最初表现。在一项研究中，患组织胞浆菌病和 AIDS 的患者的 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数平均为 33/μl。虽然组织胞浆菌病可能表现为一个初发的肺部感染，而可能由复发引起的播散性疾病是 HIV 感染者的最常见表现。患者通常有 4～8 周的发热和消瘦病史。肝脾肿大和淋巴结病分别见于 25% 的患者。中枢神经系统疾病(脑膜炎或大范围损害)可见于 15% 的患者，骨髓受累也很常见，33% 的患者伴有血小板减少症、中性粒细胞减少症及贫血。大约有 7% 的患者有皮肤粘膜的损害，包括斑丘疹和皮肤或口腔溃疡。呼吸系统症状通常是轻度的，其中一些病例的胸部 X 线显示弥漫性浸润或弥漫性结节影。经过血液、骨髓或组织培养发现微生物从而作出诊断。经典的治疗为应用两性霉素 B，每天 0.7～1.0mg/kg，直到总量达到 1g，继而用伊曲康唑维持治疗。在轻度感染时，单独应用伊曲康唑治疗可能是合适的。

随着 HIV 感染传播到东南亚，马尔尼菲青霉的播散感染被认为是 HIV 感染的并发症及发生地区的 AIDS 限定的情况。马尔尼菲青霉是泰国第三位常见的 AIDS 相关性疾病，排在结核和隐球菌病之后。该疾病多在雨季被诊断。临床特点包括：发热，全身性淋巴结病，肝脾大，贫血，血小板减少症，及带中央脐状的丘疹性皮肤损害。治疗为应用两性霉素 B 后应用伊曲康唑。

内脏利什曼病(第 215 章)通过白蛉传播，在居住或旅游至这种原虫感染流行地的 HIV 感染者中的发病率越来越高。临床表现有肝脾大、发热和血液学异常。也可表现为淋巴结肿大和其他身体症状。这种生物可在骨髓穿刺液的培养物中分离出来。组织学染色可能是阴性，抗体效价检测几乎没有帮助。HIV 感染者通常对用五价锑复合物进行的标准治疗有很好的起始反应。然而，根除这种生物体非常困难，且复发感染很普遍。

全身消耗症状是 AIDS 相关情况，其定义是体重不知不觉地下降 > 10%，与间断或持续性发热和慢性腹泻或疲劳持续 > 30 天有关，除了 HIV 感染没有其他的确定因素。在美国大约有 10% 的 AIDS 患者以全身消耗症状作为最初的 AIDS 相关性情况。这种症状的持续性表现为伴发散发的肌纤维变性和偶发的肌炎的严重的肌肉萎缩。糖皮质激素可能有益。然而，这种方法必须仔细权衡使 HIV 感染的免疫缺陷加重的风险。雄激素、生长激素及总的胃肠外营养作为治疗性干预已被应用，并取得了不同程度的成功。

肿瘤性表现 在 HIV 感染者中明显增多的肿瘤是卡波西肉瘤和非何杰金淋巴瘤。另外，以下疾病也呈增加趋势：何杰金病、多发性骨髓瘤、白血病、黑色素瘤以及颈部、大脑、睾丸、口腔和肛门的肿瘤。近

加。

老年性 RA 60 岁以上的 RA 的发病率继续上升。晚发 RA 患者多预后不良，表现为 RA 持续性活动，X 线提示疾病频繁恶化，系统反复受累和关节功能迅速下降。侵袭性疾病主要局限于类风湿因子滴度高的患者。而类风湿因子阴性(血清阴性疾病)的老年 RA 患者，通常表现为较轻的自限性疾病。

实验室检查

对于 RA，没有特异的诊断性实验。类风湿因子是 IgG Fc 段的特异性自身抗体，可出现于三分之二以上的患病成人。目前应用较为普遍的是检测 IgM 型类风湿因子。类风湿因子并不是 RA 的特异性抗体，可见于约 5%的健康人，在人群中出现的几率随年龄的增长而增长，65 岁以上的老人有 10% ~ 20%的阳性率。除 RA 外，很多疾病都可出现类风湿因子，包括系统性红斑狼疮、干燥综合征、慢性肝脏疾病、结节病、肺间质纤维化、传染性单核细胞增多症、乙型肝炎、结核病、麻风病、梅毒、亚急性结核性心内膜炎、内脏利什曼病、血吸虫病和寒冷型疾病。除此以外，类风湿因子在接受预防接种或输血后的正常个体也可短暂出现，且也可出现在 RA 患者的亲属中。

仅有类风湿因子并不能确诊 RA。人群中仅有三分之一类风湿因子阳性的个体患有 RA。因此，类风湿因子作为 RA 的筛选实验意义不大。但类风湿因子阳性对判断预后很有意义，因为类风湿因子滴度高患者易发生严重和侵袭性疾病，且常伴有关节外表现。类风湿因子在有类风湿结节和血管炎的患者均可出现。总之，类风湿因子的检测可用于有提示性临床表现的患者以协助诊断，如果滴度高，提示发生严重系统性疾病的危险性高。在 RA 患者中可以检测到多种其他的自身抗体，包括抗聚丝蛋白(filagrin)、胍氨酸、calpastatin 、剪接体的成分(RA-33)和未明抗原 Sa 抗体。其中有些抗体可以在疾病的早期，类风湿因子出现之前出现，因此可能对诊断有益。

活动性 RA 患者，常有正细胞正色素性贫血。骨髓中可见大量储存铁。患者可有贫血和血小板增多，多提示病情活动。血常规示白细胞数目正常，也可有轻度的白细胞增多，向 Felty 综合征发展的患者可有白细胞减少。出现嗜酸性粒细胞通常提示有严重的系统性疾病存在。

几乎所有的活动性 RA 患者都有红细胞沉降率的升高，很多急性期反应物如血浆铜蓝蛋白和 C 反应蛋白也会升高，提示有关节损伤的进展。

通过分析滑膜液，以确定有无炎症性关节病存在，但结果不具有特异性。关节液可浑浊，粘稠度下降，蛋白含量升高，糖含量正常或轻微下降，白细胞数量从 5 ~ 50000/μl 不等；多形核白细胞最多见。滑液白细胞计数 > 2000/μl，多形核白细胞比例 > 75%，以上是炎症性关节病的重要特征，但并不是 RA 的诊断指标。局部产生的免疫复合物激活经典补体途径，可使滑液溶血性补体、C3、C4 相对于全血蛋白浓度显著下降。

影像学检查

在疾病早期，受累关节 X 线片仅能看到软组织水肿和关节渗出，对确诊无助。随着疾病的发展，这些异常极其明显，但是没有一种 X 线发现可作为确诊 RA 的指征。而 RA 的诊断是由以下特征性临床表现确定的，包括对称性关节受累，发病数周内的近端指间关节明显骨质缺失，疾病持续活动数月出现关节软骨破坏及骨骼侵蚀。X 线的主要价值为确定软骨破坏和骨侵蚀的程度，尤其在评价改善病情的抗风湿药物和外科干预的疗效时意义较大。其他形式的骨骼和关节成像，包括 99mTc 骨扫描和磁共振成像，可发现 X 线无法发现的早期炎症改变，而这些成像技术对 RA 患者的常规诊疗并无太大必要。

病程和预后

RA 的病程因人而异，但多迁延不愈，伴有不同程度的关节异常和功能损害。在发病 10 年之内，约 50%的患者丧失工作能力。10 ~ 12 年后，80%以上的患者出现残废和关节畸形。以下一种或多种情况的出现，提示出现侵袭性疾病和进展为关节畸形和残废的可能性大，包括 20 以上个关节出现炎症，红细胞沉降率明显升高，放射学表现有骨骼侵蚀，高滴度的类风湿因子出现，关节出现功能性废用，炎症持续发作，高龄发病，病态生存，社会经济状况不良，HLA-DRβ1*0401 或 HLA-DRβ1*0404 存在。随访时有无红细胞沉降率持续升高、残废和骨骼纵向疼痛，是预测患者是否会丧失工作能力的最好的指标。没有这些指标的患者疾病发展较为缓慢。发病方式对预测残废的发展无助。大约 15%的 RA 患者会有短期的炎症过程，而不残留有大的残废并自行缓解，这些个体缺乏与疾病进展相关的临床表现。

RA 患者的许多特征对判断预后有意义。如在发病的第一年，疾病则可自行缓解。白人中女性比男性更

容易发生持续性滑膜炎和侵袭性疾病。类风湿因子、C反应蛋白和结合珠蛋白水平升高，早期出现皮下结节和骨骼侵蚀，疾病持续活动时间大于一年和急性期反应物持续性升高的患者，预后较差。RA患者放射片骨骼侵蚀通常以一定的速度进展，大部分炎症关节在2年内明显侵蚀，且出现功能性废用，以足部关节最为明显。随着时间的推移，侵袭性关节损害不再继续，而功能性废用会不断恶化。

RA患者的平均预期寿命比正常人低3～7岁，疾病持续在15%～30%的患者是死亡率升高的原因。有严重患者，死亡多由感染和胃肠道出血引起。相关的早期死亡危险因素包括残废、病程长、病情重、糖皮质激素的应用和社会经济状况不良。

诊断

从发病到诊断约需9个月，诊断的延误和发病早期疾病的非特异性表现有关。RA典型表现为发病1～2年内出现的肢体大小关节的对称性多关节炎，不累及除颈椎外的椎间关节，据此较易作出诊断。有些特征性表现可以提示炎症性质，如晨僵、皮下结节。此外，类风湿因子阳性，炎症性滑液伴有多形核白细胞升高，受累关节近端骨质脱矿和骨骼侵蚀的放射学表现也能支持疾病的诊断。

疾病早期，在仅有全身症状或非对称性间断性关节痛和关节炎时，诊断较为困难。在确诊之前，有必要对病情进行一段时间的观察。RA的确诊主要依靠特征性的临床表现和其他炎症性疾病的排除。仅有类风湿因子阳性或红细胞沉降率升高，尤其在老年关节痛的患者，并不能作为RA确诊的依据。

1987年，美国风湿病学会修订了RA的诊断标准(表312-1)。和其他非类风湿疾病相对照，这些标准的敏感性是91%～94%，特异性是89%。虽然这些标准是为流行病学分类而设立的，但在指导诊断方面也有益处。然而，没有达到这些标准，尤其在疾病的早期，并不能排除疾病的诊断。而且，在早期关节炎的患者中，这些标准并不能有效区分疾病是否进行性进展。

表312-1 1987年修订的类风湿性关节炎的分类标准

1. 分类

a 将一个患者分类为有类风湿性关节炎(RA)，七条标准中需要有四条成立。

b 有两条或更多临床表现，诊断不能排除。

2. 标准[a]

a 晨僵：持续至少1小时。

b 关节炎至少三组关节肿胀或积液：14个可能受累的关节为右或左近端指间关节、掌指关节、腕、肘、膝、踝和掌趾关节

c 手关节炎：关节肿胀累及腕、掌指或近端指间关节。

d 对称性关节炎：即同时出现在左右两侧关节的对称性关节炎。

e 类风湿结节：由医师观察到的骨骼突出部位的皮下结节，位于伸侧表面或关节周围区域。

f 血清类风湿因子阳性：所有方法在正常人检出率<5%。

g 放射X线照片变化：手后前位和腕关节放射X线片中可见骨侵蚀或骨质疏松。

[a] 标准a～d至少须持续6周，标准b～e必须由医师观察到。

治疗

基本原则 RA的治疗目的为：(1)缓解疼痛，(2)减轻炎症，(3)保护炎症关节，(4)维持关节功能，(5)控制系统累及。由于RA的病因未明，病理机制并不完全清楚，目前应用的许多治疗药物的机制也不清楚，很多治疗都是经验性的，只能非特异地抑制炎症和免疫过程，以期改善症状，阻止关节结构进行性破坏。

对RA，有很多一般性治疗方法，首先应试图解决患者所遇到的心理问题及生活问题。可用物理治疗或适当休息以减缓RA的症状。除此以外，夹板固定炎症关节能减少炎症关节的不必要活动。通过锻炼等养生治疗可使患者维持肌肉力量和关节运动能力，而不使关节炎症恶化。很多矫形和支持性设施在支持患病关节和矫形方面有益。可对患者及家属进行宣教，帮助他们认识疾病的危害，制订合适的治疗方案，提高患者的生活质量。

对RA的药物治疗包括以下几点：第一是应用阿司匹林和其他非甾体类抗炎药(NSAID)和普通的止痛剂，控制局部炎症的症状和体征。这些制剂在缓解炎症的症状和体征方面起效很快，但对减缓疾病的进展疗效并不显著。最近已发现，在炎症部位起上调环氧合酶(Cox)对碘氧基苯甲醚的Cox-2特异性抑制剂(CSIS)，对疼痛和炎症的疗效同NSAID相当，且胃十二指肠溃疡

的发生率减低。二线药物包括小剂量的糖皮质激素。小剂量的糖皮质激素可抑制炎症的症状和体征，阻止骨骼侵蚀的发生和发展。当系统治疗未能抑制炎症发展时，关节内应用糖皮质激素通常能短期缓解症状。三线制剂包括被划分为疾病调节药或慢作用抗风湿药的很多制剂，这些制剂能够降低急性期反应物的水平，减少 RA 炎症成分的损伤力。研究表明，联合应用缓解病情的抗风湿药(DMARD)，在控制 RA 的症状和体征方面有很大的应用前景。第四类药物为 TNF-α 中和制剂，此制剂可缓解 RA 的症状和体征。第五类药物为免疫抑制剂和细胞毒药物，可延缓病情发展。用二十碳五烯酸代替 o-3 脂肪酸，如食用鱼油中二十碳五烯酸代替食用肉中 o-6 基本脂肪酸，也能改善 RA 患者的症状。很多非传统方法在治疗 RA 方面也有效果，包括饮食治疗，服用植物或动物提取物，预防接种，应用激素和局部应用各种药物。这些药物都很昂贵，对 RA 的治疗效果目前尚无定论。然而，心理上认为这些药物有效，使许多患者能够坚持应用这些药物。

药物·非甾类抗炎药　除阿司匹林外，许多 NSAID 都可用于 RA 的治疗。这些制剂能够抑制 COX 酶的活性，抑制前列环素和血栓素的生成，具有止痛、抗炎和解热作用。NSAID 的不良反应包括胃激惹、氮质血症、血小板无力及过敏性鼻炎和哮喘，均与环氧合酶的抑制有关；而皮疹、肝功能异常、骨髓抑制等不良反应，与环氧合酶无关。没有任何 NSAID 的效果优于阿司匹林。新型的 NSAID 和现用制剂相比并没有表现出更好的治疗作用。此外，在不良反应的发生率方面，新型制剂不一定优于传统制剂。最近的证据表明，在花生四烯酸代谢为各种炎症介质中起作用的有两种同工酶：Cox-1 和 Cox-2。Cox-2 抑制是 NSAID 抗炎作用的原因，而 Cox-1 抑制是药物不良反应发生的根源。目前所用的 NSAID 类药物对两种酶均有抑制作用，用此类药物治疗对患者有利有弊。现已证明 CSI 可用于治疗 RA。临床实验证明 CSI 同经典的 Cox-非特异性 NSAID 一样，能有效抑制 RA 的症状和体征，但是，胃十二指肠不良反应的发生率减少。CSI 可能会代替传统的 Cox-2 非特异性 NSAID，对 NSAID 胃肠道不良反应高危的患者，包括 65 岁以上的老人，有消化性溃疡的患者，接受糖皮质激素或抗凝剂治疗或需要大剂量的 NSAID 的患者，可考虑应用新型 NSAID 治疗。

缓解病情的抗风湿药　研究表明，很多制剂都能改变 RA 病程。这些制剂包括甲氨喋呤、金制剂、D-青霉胺、抗疟药和硫唑嘌呤。尽管这些制剂在化学结构和药理学上并无相似性，但在实际应用中有很多共同特征。表现为较小的非特异性抗炎和止痛作用，因此除了少数应用 DMARD 即可使病情缓解的病例，应用这些药物治疗期间还需服用 NSAID。约三分之二的患者用药数周或数月以后，临床症状和疾病活动的血清学指标得到改善，且类风湿因子、C 反应蛋白和红细胞沉降率也会下降。而且，有证据表明 DMARD 在 RA 的整个病程中都可延缓骨骼的侵蚀，加速损伤修复，因此此类药物应早期应用。

选择哪一种 DMARD 作为 RA 的首选药，目前仍有争议。研究表明，几种药物的疗效相当。其中，甲氨喋呤由于起效快，且作用持续，患者多能坚持服用，并受到临床医师的青睐。DMARD 都有较强的毒性，因此需精心指导用药。在决定首选药时，首先应考虑药物的毒性。值得注意的是，一种 DMARD 对患者治疗无效并不能说明另一种也无效。

目前没有特征性的临床指标预测 DMARD 的治疗效果。也没有明确的应用某种制剂治疗的适应证。目前多主张早期应用 DMARD 治疗，但此说法尚有争议。

甲氨喋呤是目前常用的 DMARD 类药物，可间断服用低剂量(7.5～30mg/周)。大多数风湿病学家建议在疾病初期，尤其对侵袭性 RA 患者，可用甲氨喋呤。甲氨喋呤对 RA 疗效确切，作用比其他 DMARD 迅速。由于临床疗效好，毒性小，患者坚持服用的时间长。长期研究表明甲氨喋呤虽不能够诱导疾病缓解，却能够抑制疾病的症状。甲氨喋呤治疗 6 个月后，病情会有很大改善，并可在以后持续作用。其主要毒性包括胃肠道不适、口腔溃疡、药物性肺炎、剂量相关性肝功能异常和可逆转性肝纤维化。肝纤维化病程隐匿，需做肝活检方可诊断。对有持续且反复肝功能异常的患者，可做肝脏的活组织检查。服用甲氨喋呤的同时服用叶酸和甲酰四氢叶酸治疗，可在维持有效性的同时减小甲氨喋呤的不良反应。

糖皮质激素治疗　系统应用糖皮质激素能够有效改善 RA 的症状。目前提倡应用小剂量(7.5mg/日)泼尼松，可以有效控制症状。最近研究表明，小剂量的糖皮质激素治疗可能会延缓骨骼的侵蚀，数月的大剂量糖皮质激素冲击治疗，可能对一些患者有效，且能巩固 DMARD 的疗效。

TNF-α 中和制剂　最近，连接和中和 TNF-α 的生物制剂也开始应用于临床。一种是可溶性 TNF-α 受体融合蛋白依坦奈塞(entanercept)，第二种是人鼠融合 TNF-α 单克隆抗体(infliximab)。临床实验证明 TNF-α 中和制剂

联合或不联合应用甲氨喋呤，对应用 DMARD 治疗无效的 RA 非常有效。尽管这些药物可持续控制多数患者的症状和体征，但对骨骼侵蚀的抑制作用目前仍不明确。TNF-α 中和制剂的不良反应包括感染和抗 DNA 抗体产生，后者多不引起系统性红斑狼疮的表现。为避免不良反应，此类药物应在有经验的医师的指导下应用。

免疫抑制治疗　已证明(硝基)咪唑硫嘌呤、来氟米特、环孢菌素和环磷酰胺对 RA 的治疗有效，且同 DMARD 具有类似的治疗作用。然而，这些制剂并不优于 DMARD，却会引起很多不良反应，且环磷酰胺还可使患者发生恶性肿瘤。因此，这些药物仅用于对 DMARD 治疗无效的患者。偶尔，关节外疾病如类风湿性血管炎可能需要细胞毒类药物治疗。

手术　对有严重关节损害的患者，需手术治疗。可在足跟、膝盖和肩关节施行关节塑形和关节置换。手术的目的是缓解疼痛，减少残废。重塑性手术可改善关节的形态和功能。对一些持续性单关节炎的患者，可直接或通过关节镜行滑膜切除术，如膝关节滑膜切除术，可使症状得到短期缓解，但并不能阻止骨骼破坏，也不能延缓疾病的发展。早期腕关节滑膜切除术会阻止肌腱的断裂。

对患者的治疗方案

RA 患者的治疗因人而异(如图 312-3 所示)：可根据炎症的性质，炎症发生的频率，疾病的致残力，骨骼侵蚀的程度，患者对治疗的反施行，关节损伤的进展和治疗的不良反应的不同，实行不同的治疗。在疾病的早期，可用 NSAID 或 CSI 对症治疗。

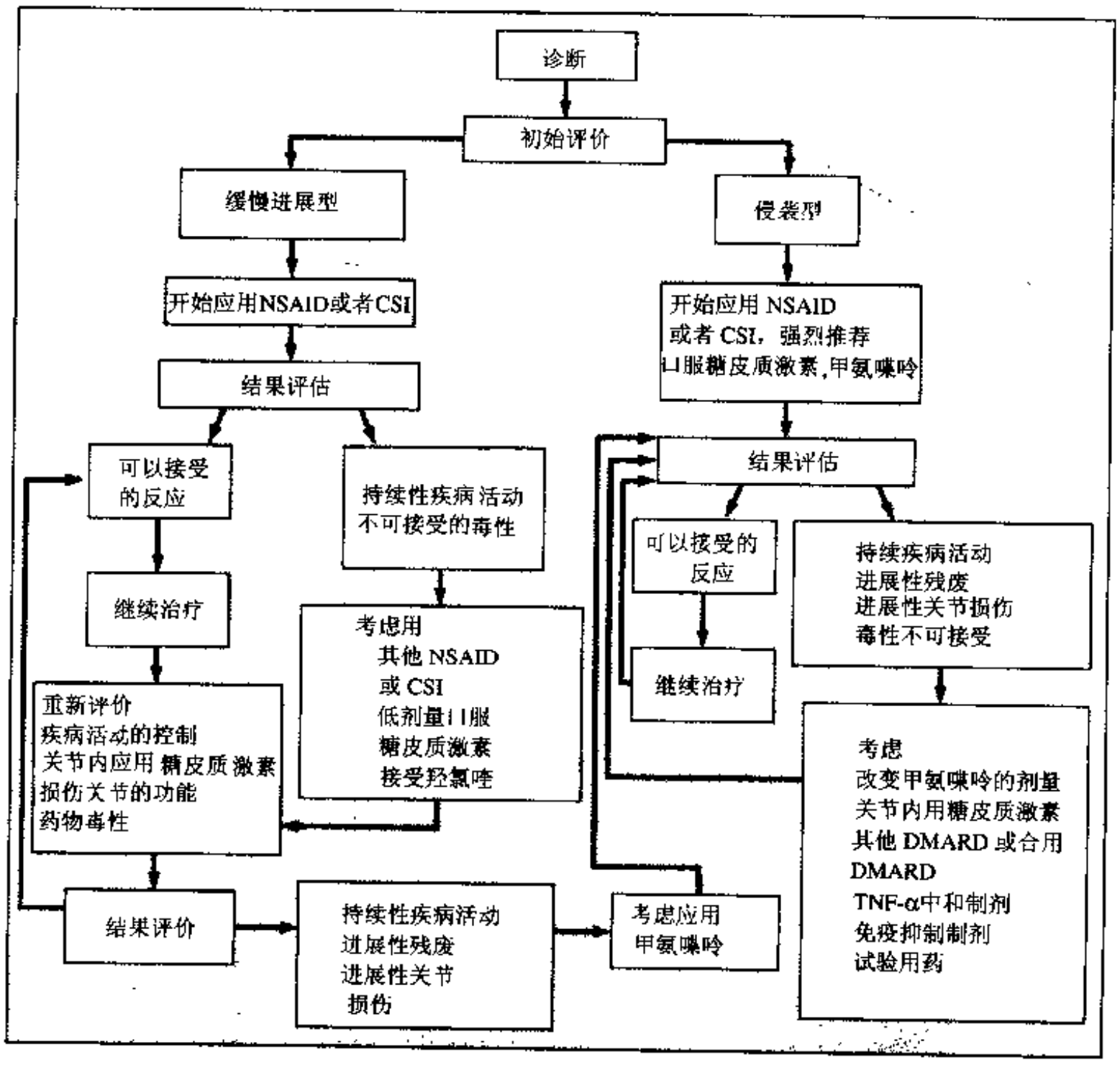


图 312-3　类风湿性关节炎的用药原则。

NSAID，非甾类抗炎药；CSI，Cox-2 特异性抑制剂；DMARD，改善病情的抗风湿药物；TNF-α，肿瘤坏死因子 α。

发病一段时间以后，需开始应用 DMARD 和/或口服小剂量的糖皮质激素治疗；对侵袭型患者，在诊断 1～3 月内即需应用；而在无痛性 RA 或静息期患者，可能多年都不需要这类治疗。有骨骼侵蚀和软骨破坏的患者

需要用 DMARD 治疗。其他适应证包括：持续性关节疼痛，关节肿胀或功能破坏，持续性炎症，多关节炎症，急性期反应物水平升高和类风湿因子的滴度升高。有人提出，可用侵蚀性疾病的预后指数来决定在 RA 的早期是否用 DMARD 类药物治疗。是否应用 DMARD 和/或口服小剂量的糖皮质激素需要凭经验判断，判定指标为关节肿胀程度和功能活动的情况，患者对疼痛的忍耐力和对治疗的期望。在完全知情的情况下，患者必须在决定应用 DMARD 和/或口服小剂量的糖皮质激素中起积极作用。

所有的 DMARD 都有免疫抑制作用，因此需长期监测用药。如果 DMARD 对患者治疗有效，在用药过程中应密切监护，避免药物的不良反应。局部注射糖皮质激素可减轻关节局部的炎症。此外，为缓解症状，需用 NSAID 或 CSI 治疗，即使在炎症消退后，由于软骨丧失或伴发的退行性关节病或关节功能的改变，也需要应用 NSAID 或 CSI 治疗。手术有助于缓解疼痛，促进关节功能恢复。最近，有人提出一种治疗 RA 的替代性方法。即在疾病的早期，开始应用多种制剂治疗炎症，随后应用一种或多种制剂控制疾病的活动。这种替代性的治疗方法的有效性还未得到证实。

参考文献

ABU-SHAKRA M et al: Clinical and radiographic outcomes of rheumatoid arthritis patients not treated with disease-modifying drugs. Arthritis Rheum 41:1190, 1998

BUCHT A et al: Expression of interferon-gamma (IFN-γ), IL-10, IL-12 and transforming growth factor-beta (TGF-β) mRNA in synovial fluid cells from patients in the early and late phases of Rheumatoid arthritis (RA). Clin Exp Immunol 103:357, 1996

GOUGH A et al: Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 25:1282, 1998

GRAUDAL NA et al: Radiographic progression in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 41:1470, 1998

HARRISON BJ et al: The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population-based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. J Rheumatol 25:2324, 1998

KAARELA K, KAUTIAINEN H: Continuous progression of radiological destruction in seropositive rheumatoid arthritis. J Rheumatol 24:1285, 1997

KANIK KS et al: Distinct patterns of cytokine secretion characterize new onset synovitis versus chronic rheumatoid arthritis. J Rheumatol 25:16, 1998

KIM H-J et al: Plasma cell development in synovial germinal centers in patients with rheumatoid and reactive arthritis. J Immunol 162:3053, 1999

KOTAKE S et al: IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. J Clin Invest 103:1345, 1999

KRAAN MC et al: Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. Arthritis Rheum 41:1481, 1998

KWOH CK et al: American College of Rheumatology Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 39:713, 1996

LAWRENCE RC et al: Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis Rheum 41:778, 1998

LIPSKY PE, DAVIS LS: The central involvement of T cells in rheumatoid arthritis. Immunologist 6:121, 1998

MACDONALD KPA et al: Functional CD40 ligand is expressed by T cells in rheumatoid arthritis. J Clin Invest 100:2404, 1997

MAINI RN et al: Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 41:1552, 1998

MORELAND LW et al: Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. N Engl J Med 337:141, 1997

MORITA Y et al: Expression of interleukin-12 in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 41:306, 1998

MU H et al: Tumor necrosis factor α microsatellite polymorphism is associated with rheumatoid arthritis severity through an interaction with the HLA-DRB1 shared epitope. Arthritis Rheum 42:438, 1999

PLANT MJ et al: Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: Results of an 8-year prospective study. J Rheumatol 25:417, 1998

RAU R et al: Long-term combination therapy of refractory and destructive rheumatoid arthritis with methotrexate (MTX) and intramuscular gold or other disease-modifying antirheumatic drugs compared to MTX monotherapy. J Rheumatol 25:1485, 1998

SCHULZE-KOOPS H et al: Reduction of Th1 cell activity in the peripheral circulation of patients with rheumatoid arthritis after treatment with a non-depleting humanized monoclonal antibody to CD4. J Rheumatol 25:2065, 1998

SHARIF M et al: Changes in biochemical markers of joint tissue metabolism in a randomized controlled trial of glucocorticoid in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 41:1203, 1998

SIMMS RW et al: American College of Rheumatology Guidelines for Monitoring Drug Therapy in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 39:723, 1996

SIMON LS et al: Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor. Arthritis Rheum 41:1591, 1998

SMOLEN JS et al: Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: A double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet 353:259, 1999

STEIN CM et al: Combination treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate for forty-eight weeks. Arthritis Rheum 40:1843, 1997

SYMMONS DPM et al: Long-term mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: Early presenters continue to do well. J Rheumatol 25:1072, 1998

THOMAS R, LIPSKY PE: Could endogenous self-peptides presented by dendritic cells initiate rheumatoid arthritis? Immunol Today 17:559, 1996

VINCENT C et al: Immunoblotting detection of autoantibodies to human epidermis filaggrein: A new diagnostic test for rheumatoid arthritis. J Rheumatol 25:838, 1998

WAGNER U et al: HLA markers and prediction of clinical course and outcome in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 40:341, 1997

WEINBLATT WE et al: Long-term prospective study of methotrexate in rheumatoid arthritis: Conclusion after 132 months of therapy. J Rheumatol 25:238, 1998

——— et al: A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Engl J Med 340:253, 1999

WEYAND DM et al: The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 41:817, 1998

WOLFE F, HAWLEY D: The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: Work disability: A prospective 18-year study of 823 patients. J Rheumatol 25:2108, 1998

———, SHARP JT: Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 41:1571, 1998

313 程永静 译 栗占国 审

系统性硬化症(硬皮病)

EMS	嗜酸性粒细胞增多-肌痛综合征	SLE	系统性红斑狼疮
		IL	白介素
PDGF	血小板源性生长因子	SSc	系统性硬化症
GVHD	移植物抗宿主反应	MCTD	混合性结缔组织病
RNP	核糖体蛋白	TGF	转化生长因子
ICAM-1	细胞间粘附分子 1		

定义

系统性硬化症(SSc)是一种不明原因的慢性多系统

疾病，以结缔组织纤维化引起的皮肤增厚和胃肠道、肺、心和肾脏等内脏器官受累为特征。表313-1列出了SSc和硬皮病样疾病的分类。SSc主要表现为微血管异常。皮肤和内脏器官受累的程度因人而异。此病有两个亚型，二者之间有重叠，但可以区分(表313-2)。一种亚型是指弥漫型皮肤硬皮病，以急骤进展的肢体、面部和躯干的对称性皮肤增厚为特征，病变易累及肾脏和其他内脏器官。另一个亚型是局限型皮肤硬皮病，对称性皮肤增厚多局限于远端肢体和面部，常有CREST综合征的特征性表现，即皮下钙质沉积、雷诺现象、食管蠕动异常、指(趾)硬化和皮肤毛细血管扩张。局限型皮肤硬皮病预后相对较好，但有一些患者多年后可发生肺动脉高压或胆汁性肝硬化。内脏器官受累可在没有皮肤病变的情况下发生，即系统性硬化症不伴有皮肤硬化。SSc的预后由内脏器官疾病的严重程度决定，尤其与肺、心和/或肾的累及有关。

表313-1 硬皮病/系统性硬化症和硬皮病样疾病的分类

系统性硬化症
局限型皮肤病变
弥漫型皮肤病变
SSc不伴有皮肤硬化
未分化结缔组织病
重叠综合征
局限性硬皮病
硬斑病
带状硬皮病
硬斑病伴偏面萎缩
化学性硬皮病样疾病
毒性油综合征
氯乙烯诱导疾病
博莱霉素诱导的纤维化
喷他佐辛诱导的纤维化
环氧树脂和芳香烃诱导的纤维化
嗜酸性粒细胞增多-肌痛综合征
其他硬皮病样疾病
Buschke成人硬肿病
硬化性粘液水肿
慢性移植物抗宿主病
嗜酸性筋膜炎
糖尿病指端硬皮病
原发性淀粉样变性和与多发性骨髓瘤有关的淀粉样变性

表313-2 系统性硬化症的亚型

	弥漫型	局限型[a]
皮肤受累	远端和近端肢体，面部，躯干	肘的远端，面部
雷诺现象	一年内发病或在皮肤变化时发病	多年后可进展为皮肤病
器官受累	肺(间质纤维化)	胃肠道，肺，10%患者
	肾(肾血管高血压危象)	在疾病发生10～15年后发展为肺动脉高压，胆汁性肝硬化
甲襞毛细血管	扩张或消失	扩张但并不消失
抗核抗体	抗拓扑异构酶	抗着丝点

[a] 也指CREST(钙质沉着，雷诺现象，食管运动机能低下，指趾硬化和皮肤毛细血管扩张)

为了能在临床研究中达到一致，美国风湿病协会(现称为美国风湿病学会)制订了诊断系统性硬化症的初步标准。主要的标准为：双手手指(包括近端掌指关节)、整个肢体、面部、颈部、肠和腹部的硬皮病样皮肤变化。次要标准为：指(趾)硬化，手指凹陷性疤痕或指腹组织丧失和双肺基底部纤维化。主要标准加两个以上次要标准，即可作出诊断。这些标准的敏感性为97%，特异性为98%。然而，这些标准在临床中对有SSc，却没有达到这些标准的人，是不适用的。硬皮病可仅局限于皮肤、皮下组织和肌肉，而无系统症状，称为局限性硬皮病，最常发生于儿童和青年女性，但任何年龄均可发病。按皮损形态和分布又可分为：硬斑病，其特点为一处或多处皮肤硬结；带状硬皮病可累及一个肢体和面部，一侧前额或头皮的带状硬皮病可产生偏面萎缩，由于类似箭伤，故叫做弓状挛缩畸形(en coup desabre)。

SSc也可以有其他结缔组织病的表现，重叠综合征这一名词就用于指这类患者。重叠综合征包括未分化结缔组织病和混合性结缔组织病。未分化结缔组织病可用于有结缔组织病的表现，却没有达到任何结缔组织病诊断标准的患者。在有系统性红斑狼疮(SLE)、系统性硬皮病、多肌炎、风湿性关节炎的临床特征，却没有达到任何疾病的分类诊断标准，且血清中有高滴度的循环抗核糖体蛋白(RNP)抗体的患者，可考虑为混合性结缔组织病(MCTD)，将在本章后面予以讨论。嗜酸性筋膜炎和同污染的L-色氨酸的摄取(第382章)有关的嗜酸性粒细胞增多-肌痛综合征(EMS)患者均有硬皮

病样皮肤改变，属硬皮病样疾病，也将在这一章讨论。

流行病学

SSc 在世界范围内分布，各种族均可发病。儿童和青年男性不多见，发病率随年龄的增长而增长，高峰出现在 30～50 岁。女性多见，男女之比是 1:3，育龄女性为发病的最高人群，男女比例可上升至 1:8。SSc 的患病率为 19～75/100000 人，在年轻黑人女性中多发，发病率约为 19/1000000 人。在美国俄克拉荷马州的土著乔克多人中，SSc 的患病率(472/100000 人)很高，是迄今发现的患病率最高的种族。由于在调查中可能忽略早期不典型患者，因此，发病率和患病率有可能被低估。目前尚不明确遗传在疾病中起到的作用。家族调查研究发现少数硬皮病患者有患本病的家族史，家族中其他成员患有其他结缔组织病或抗核抗体阳性的几率增高，提示此病有基因易感性。但 SSc 患者的配偶也有抗核抗体阳性率增高，且 SSc 患者的同卵双胞胎，并不都发生 SSc，表明环境因素也在其中起作用。免疫遗传学研究尚未明确主要组织相容性复合体和 SSc 易感性之间的相关关系。许多研究表明 SSc 与 HLA-A1，-B8，-DR3 或与 DR3/DR52 相关。有人报道 C4A 等位基因(C4AQ0)和 HLA-DQA2 是疾病易感性的标志。特定的 HLA 型别和 SSc 患者的特异自身抗体之间有相关性。如抗着丝点抗体与 HLA-DQB1*05 等位基因相关，与-DQB1*0301，-*0401 或-*0402 的相关性次之。抗拓扑异构酶 1 抗体，在许多人群中常与 HLA-DQβ1*0301 相关，如高加索人和非洲北美人。

许多环境因素同 SSc 和硬皮病样疾病的发生有关。SSc 在广泛接触硅尘的煤炭工人和金矿工人常见，提示硅尘可能是易感因素。接触聚氯乙烯化合物的工人可有同 SSc 类似的症状，如雷诺现象、肢端骨质溶解、硬皮病样皮肤损害、肺纤维化和甲襞毛细血管异常。这些工人还可出现肝纤维化和血管肉瘤。人们发现，暴露于相同量的聚氯乙烯并不会发生同等程度的疾病，提示遗传因素可决定易感性和疾病的严重程度。硬皮病的发生也与暴露于环氧树脂和芳香硫基化合物如石油精、甲苯和三氯化烯相关。1918 年，在西班牙，很多人在食用了掺有苯胺的食用油(油菜籽油)后，出现了类似硬皮病的多系统疾病。约 20000 人受累。起初表现为间质性肺炎、嗜酸性粒细胞增多、关节痛、关节炎和肌炎，接着出现关节挛缩、皮肤增厚、雷诺现象、肺动脉高压、干燥综合征和指端骨质吸收。人们注意到接受非麻醉性镇痛剂喷他佐辛治疗的患者有广泛的真皮和皮下组织硬化。抗癌制剂博莱霉素可引起纤维化皮肤结节、线状色素沉积、脱发、雷诺现象、手指坏疽和肺下叶肺纤维化。近期研究表明，在乳房植入硅胶的妇女，发生硬皮病和其他结缔组织病的危险性增加。而在植入硅胶的周围皮肤可发生局部的纤维化。以上环境因素和某些感染源可能对提示病因有帮助，但 SSc 确切的发病原因目前仍不清楚。

病理机制

SSc 的突出特点是皮肤和其他器官胶原及其他胞外骨架蛋白的过度生成和沉积，包括纤溶酶、细胞粘合素和氨基葡聚糖。病程涉及免疫机制，有血管内皮细胞的激活和/或损伤，同时存在纤维母细胞的激活导致胶原过度生成。

SSc 的早期改变为血管损伤，可累及皮肤、胃肠道、肾脏、心脏和肺脏的细动脉、小动脉和毛细血管。开始多表现为雷诺现象，多由血管收缩引起。早期可有血管内皮细胞和基底层损伤，随后内膜增厚，管腔狭窄，最终会引起血管的闭塞。随着血管损伤发展，皮肤和其他部位的微血管床减少，产生慢性缺血状态。广泛视野显微镜在甲襞可看到毛细血管缺失和代偿性毛细血管扩张同时存在。在皮肤，可有明显的毛细血管扩张。内皮细胞损伤可使 SSc 患者血清中 VIII/VW 因子水平升高。

很多机制在 SSc 内皮损伤和激活中起作用。可有一个或多个机制同时参与，并可找到相应的证据。如在一些患者中分离出的内皮细胞毒因子可降解基底层，使其释放 IV 型胶原和层粘连蛋白。内皮细胞毒因子是 IV 型胶原酶的一种，位于细胞毒性 T 细胞内，又叫粒酶 1。IV 型胶原和层粘连蛋白片段可以激活对基底层的免疫反应。在一些 SSc 患者中可以观察到对 IV 型胶原和层粘连蛋白的抗体和细胞介导免疫反应，可能在内皮损伤中起作用。抗内皮细胞抗体(AECA)可能是微血管损伤的另一机制，在 25% 的 SSc 患者，AECA 介导对人内皮细胞的抗体依赖性细胞毒作用。据报道，在 SSc 患者中，循环 AECA 在血清中的阳性率从 21%～85% 不等。阳性率的不同反映了在患者选择、化验类型和内皮来源的不同。这些抗体在 SSc 中并无特异性，可见于其他类型的结缔组织病。已证明这些抗体和手指梗塞、肺动脉高压和肺泡毛细血管弥散障碍有关。研究表明 AECA 启动程序性细胞死亡(凋亡)，在 SSc 病理机制中可能起重要作用。AECA 也会诱使 SSc 患者内皮细胞血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1)、细胞间粘附分子-

1(ICAM-1)、E-选择素和P-选择素的表达，刺激趋化因子IL-1、IL-8、单核细胞趋化蛋白的生成，使淋巴细胞和内皮结合，移入血管周围组织。在SSc的早期阶段可观察到血清VCAM-1、ICAM-1、P-选择素水平增高。

内皮损伤可使血管收缩，前列环素生成减少，而前列环素可以抑制血管扩张和血小板聚集。血小板和受损的内皮结合后被激活且释放血栓素，它是一种强有力的血管收缩因子。激活的血小板释放的血小板源性生长因子(PDGF)是平滑肌细胞和纤维母细胞的趋化因子和促有丝分裂因子；释放转化的生长因子(TGF)β可以刺激纤维母细胞胶原的合成。细胞因子可刺激内膜纤维化，且可以穿过受损内皮，使外膜和血管周围纤维化。在SSc患者，由内皮细胞暴露于寒冷环境中所产生的血管收缩因子内皮素-1升高。内皮细胞分泌内皮源性松弛因子(EDRF)(一氧化氮)可对抗内皮素-1的血管收缩作用。但在SSc患者中并不能看到EDRF代偿性升高，说明它的合成过程受到损害。感觉神经系统破坏可致血管扩张神经肽缺乏，引起血管收缩。血管收缩可引起再灌注损伤，内皮破坏并可引起血管闭塞和纤维化。

有证据表明细胞介导的免疫损伤在SSc纤维化中起了重要作用，T细胞、巨噬细胞、内皮细胞和其他细胞同细胞因子和生长因子以多种形式相互作用，刺激纤维化的产生。原因如下：(1)血管内皮是细胞免疫的靶点。内皮基底膜的层粘连蛋白和Ⅳ型胶原可诱导SSc患者体外淋巴细胞转化。(2)在SSc的早期阶段，真皮小血管周围可有单核细胞浸润，多为辅助-诱导T细胞。随后，单核细胞浸润纤维化周围的正常皮肤。(3)血清CD4+T细胞水平增高，CD4+和CD8+T细胞的比例上升，反映了T细胞的高反应性。激活T细胞的产物IL-2和IL-2受体水平升高与纤维化有关。(4)除此以外，在SSc患者中，血清T细胞激活产物IL-4也会升高，可以趋化纤维母细胞，刺激增殖和胶原生成。(5)最近的研究表明，从SSc患者的肺泡支气管灌洗液中分离出的CD8+T细胞可产生IL-4和/或IL-5的RNA。有这两种细胞因子的患者易发生肺泡炎且用力肺活量减低，提示这些细胞因子在肺间质纤维化中起作用，但需要更大规模研究证实。(6)由激活T细胞产生的干扰素γ，可以刺激巨噬细胞而抑制纤维母细胞胶原合成。在SSc患者血清中干扰素γ水平下降。体外激活从SSc患者分离的T细胞，干扰素γ生成不增加，提示SSc患者不能正常抑制纤维化的生成。

在SSc损伤处如肺泡可见浸润的巨噬细胞数量增加。激活的巨噬细胞分泌很多细胞因子包括IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)α、TGF-β和PDGF。已发现IL-1能刺激纤维母细胞增殖和胶原合成。IL-6可以刺激纤维母细胞在局部释放金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)，以限制胶原的破坏。TNF-α与干扰素γ协同作用可使内皮细胞溶解，且可诱导内皮粘附分子的表达(见上)，从而与T细胞结合，随后引起血管损伤。由巨噬细胞和其他细胞分泌的TGF-β和PDGF的作用将在下面讨论。此外，巨噬细胞还可分泌纤溶酶，纤溶酶由纤维母细胞分泌，是一种大分子骨架蛋白。纤溶酶在SSc损伤部位同胶原相互作用，通过整合素受体同纤维母细胞和单核细胞结合，作为巨噬细胞趋化因子在疾病的病理机制中起作用。

其他证据也提示SSc病理机制中有细胞免疫参与，即在骨髓移植后移植物抗宿主病(GVHD)患者和慢性GVHD的鼠模型中，病损部位表现为硬皮病样外观，这种状态与T细胞激活有关。GVHD和SSc都与皮肤硬化、关节挛缩、胃肠道和肺脏受累、干燥综合征和抗核抗体出现有关。在GVHD中，常有雷诺现象和肾脏累及。

肥大细胞也参与纤维化的发展。在受累真皮及未受累皮肤均可见肥大细胞数量增加，肥大细胞与T细胞相互作用，脱颗粒释放产物，刺激纤维母细胞胶原合成，最终引起纤维化。在疾病早期肥大细胞释放的组织胺可促进水肿的形成。

在SSc患者中，纤维母细胞生长调控异常可使胶原、纤溶酶、粘多糖合成增加。SSc患者的纤维母细胞在体外培养时可产生过量的胶原。这些胶原的生化特征正常，Ⅰ型和Ⅲ型胶原的比例同正常皮肤相同。在细胞因子的作用下，SSc患者的纤维母细胞持久激活。激活的纤维母细胞亚群可持续表达基质基因。此类细胞产生的胶原是相同组织的其他细胞产生胶原的2~3倍。研究表明，通过原位杂交，纤维母细胞表达Ⅰ和Ⅲ型胶原mRNA的水平升高，在受累皮肤的真皮血管周围尤为明显。胶原也可在其他器官的血管周围沉积，包括心肌、肌肉和肾脏。小量纤维母细胞表达高水平的Ⅵ型和Ⅶ型胶原mRNA。Ⅶ型胶原是固定原纤维的主要成分，可见于皮肤、皮下基底膜，具有稳定基底膜与真皮附着的作用。在SSc患者，Ⅶ型胶原见于整个真皮层，可使皮肤硬化。SSc患者的受累皮肤和外观正常皮肤的纤维母细胞均可有PDGF受体表达，而正常人的纤维母细胞无PDGF受体表达。TGF-β可上调*PDGF*受体在SSc患者成纤维母细胞的表达，并且可与PDGF同

时作用，刺激 SSc 纤维母细胞增殖。巨噬细胞和纤维母细胞能分泌 PDGF 和 TGF-β，且可刺激 T 细胞释放 TGF-β。TGF-β 也能诱导 PDGF 相关肽的自分泌，促进纤维母细胞分泌结缔组织生长因子(CTGF)。在纤维母细胞，TGF-β 与 CTGF 相互作用，刺激纤维母细胞增殖和胶原合成。已发现，SSc 患者血清 CTGF 水平升高，且与皮肤和肺纤维化的程度相关。

成纤维细胞可激活 T 细胞，使其释放细胞因子，刺激纤维化，已证明 SSc 患者成纤维细胞粘附分子表达增高，ICAM-1 与 T 细胞上特异的整合素结合，促进 T 细胞受体和 MHC Ⅱ型分子及成纤维细胞上的抗原相互作用，从而激活 T 细胞，释放细胞因子；T 细胞也可与胞外骨架分子如胶原、纤溶酶和层粘连蛋白相互作用，并被激活。

最近研究表明，微嵌合状态可能在 SSc 的病理机制中起作用。可由以下几点证实：(1)SSc 和异基因骨髓移植后 GVHD 患者的临床表现相似。(2)女性对 SSc 易感，且在分娩后妇女 SSc 的发病率明显增高。(3)胎儿始祖细胞在分娩后正常妇女的血清中能持续存在多年。同正常对照相比，SSc 患者血清中胎儿细胞的数量增加。(4)微嵌合状态也可发生于未孕妇女和有 SSc 的男性，非宿主细胞可来自输血、双胞胎细胞移植或子宫内母体细胞。在怀孕期间很少发生细胞的双向流通。微嵌合状态在 SSc 的病理机制中的作用机理目前尚不明确，但小量非宿主细胞会干扰免疫调节，引起自身免疫。

人们注意到，在 >90% 的 SSc 患者中有染色体的异常，这些获得性异常包括染色体断裂，无着丝粒断片和环状染色体，可见于 30% 有丝分裂细胞。人们在 SSc 患者及一级亲属血清中发现了一种染色体断裂因子，但在染色体异常中的作用尚不明确。

病理学

皮肤 在皮肤，薄的表皮覆盖同表皮平行分布的紧密的胶原束。胶原的指状突起从真皮向皮下组织延伸和皮下组织相连。皮肤附属物萎缩，表皮突丧失。疾病早期，皮肤小血管周围有 T 细胞、单核细胞、浆细胞和肥大细胞浸润，尤其在受累皮肤的浅层真皮最常见。

胃肠道 在食管的下 2/3，组织学检查可见粘膜变薄，固有层、粘膜下和浆膜层胶原含量升高。纤维化的程度比皮肤要轻。食管和整个胃肠道受累部分肌层萎缩，肌肉萎缩的数量比纤维代替的数量要多且明显。常有粘膜溃疡存在，可能由于 SSc 并发消化性食管炎引起的。慢性食管返流可引起低位食管(Barrett 食管)化生，化生是一种癌前病变。在食管上 1/3 横纹肌不易受累。在整个胃肠道也可发现相似的变化，尤其在十二指肠第二和第三部分、空肠和大肠。大肠肌层萎缩可引起广口憩室。在疾病的晚期，胃肠道受累部位扩张。在固有层也可见到淋巴细胞和浆细胞浸润。

肺脏 肺脏受累表现为弥漫性间质纤维化、肺泡膜增厚、支气管周围和胸膜纤维化。可有细支气管上皮增生，伴有肺纤维化。间隔破裂可引起小囊肿和大疱性肺气肿局限型皮肤 SSc 患者，可有肺细动脉和小动脉内膜增厚，弹性膜断裂和肌层肥厚，并可引起肺动脉高压而无肺间质纤维化。

肌肉骨骼系统 伴有关节炎的患者，滑膜病变同早期风湿性关节炎患者的表现相似，可见滑膜水肿，淋巴细胞和浆细胞浸润，可有特征性的纤维膜在滑膜内覆盖。在疾病的晚期滑膜发生纤维变性，在腱鞘表面和所覆盖的筋膜上可见纤维蛋白沉积。

原发肌病的组织特征包括间质或血管周围淋巴细胞浸润，肌纤维变性和间质纤维化，肌肉组织小动脉增厚和毛细血管数目减少。在考虑为 SSc 和多肌炎重叠综合征的患者，病理和电生理表现为近端肌肉多肌炎。

心脏 心脏受累表现为心肌纤维变性，血管周围不规则纤维化。血管壁纤维素性坏死，同冠状动脉粥样硬化疾病的患者心肌梗塞时的变化相似。血管壁纤维化也累及传导系统，引起房室传导阻滞和心律不齐。在一些患者可见到纤维素性心包炎和心包积液。

肾脏 1/2 以上的患者有肾脏累及，表现为小叶间动脉内膜增生、肾小球小动脉向心性纤维素性坏死和肾小球基底膜增厚，可以有小的皮质梗塞和肾小球硬化。SSc 患者肾脏病理变化通常和恶性高血压患者的肾脏变化不能区别。SSc 患者肾脏免疫荧光检查可见在受累血管壁有 IgM、补体成分和纤维蛋白原沉积。肾脏血流图可见叶间动脉收缩，与在雷诺现象中所见到的指动脉血管痉挛相似。已证明寒冷诱发的雷诺现象会使肾血流量减少。

其他器官 原发性肝脏累及并不常见。局限型皮肤 SSc 患者，可发生原发性胆汁性肝硬化。患者可有甲状腺纤维化，但不一定存在自身免疫性甲状腺炎。

牙周膜可增厚，被硬骨板代替，放射 X 线可以表现为牙周间隙增宽，且可能引起牙龈炎和牙齿松动。口腔腔隙变小和粘膜干燥可影响进食和口腔卫生。

临床表现(表 313-3)

表 313-3 系统性硬化症的临床特征

临床特征	在病程中所占的百分比	
	局限型[a]	弥漫型[a]
雷诺现象	95～100	90～95
皮肤增厚	98[b]	100
皮下钙质沉积	50	10
毛细血管扩张	85	40
关节痛/关节炎	40	70
肌病	5	50
食管运动机能低下	80	80
肺纤维化	35	40
孤立的肺动脉高压	<10	<1
充血性心力衰竭	<1	30
肾危象	<1	15

[a] SSc 的局限型皮肤和弥漫型皮肤亚型。

[b] 2%或更少的患者有 SSc 不伴有皮肤硬化。

雷诺现象 SSc 通常隐匿起病；首发症状通常为雷诺现象和手指肿胀。大约 95% 患者会出现雷诺现象，即指手指、脚趾或鼻尖和耳垂的小动脉和微小动脉阵发性挛缩，通常由于暴露于冷空气、振动或因心理紧张而诱发。患者可有苍白和/或发绀，在转暖后皮肤出现潮红。苍白和/或紫绀患者通常有受寒的病史，多伴有指和/或趾的麻木，皮肤潮红时，患者可有疼痛和麻刺感。并不是所有的患者都会经历这三个颜色变化阶段。手指苍白是雷诺现象最可靠的证据。在局限型皮肤 SSc，雷诺现象可先于皮肤变化几月甚至几年出现。在弥漫型皮肤 SSc，典型的皮肤变化可在雷诺现象出现后一年内出现。在雷诺现象出现后二年，仅以此为唯一症状的少数患者将最终发展成为 SSc。

皮肤特征 在疾病的早期，手指和手肿胀，肿胀也可出现于前臂、足、下肢和面部，而下肢相对少见。水肿期可以持续几个星期、几月甚至更长。水肿可以是凹陷或非凹陷性的且伴有红斑。皮肤变化从肢体远端开始，向近端发展。随后，皮肤逐渐变硬，增厚且最终紧密连接于皮下组织(硬化期)。弥漫型皮肤 SSc 患者多有广泛的皮肤累及，首先累及肢体，随后可有面部和躯干受累。皮肤变化急剧进展和内脏受累(尤其是肺、心和肾脏)的高危险性相关。在弥漫型皮肤 SSc 患者中，皮肤变化通常在 3～5 年达到高峰，然后缓慢进展。而局限型皮肤 SSc 患者皮肤变化进展更为缓慢，多局限于手指或远端肢体和面部。在 SSc 的这两个亚型中，皮肤增厚通常在远端肢体明显。多年以后，皮肤会软化，回到正常厚度或变薄、萎缩。

皮肤硬化使肢体屈曲挛缩，限制了完全伸展。手掌和骨骼突出处，如肘、踝和近端指间关节可出现溃疡，并可继发感染。指尖、跖侧指腹软组织丧失，出现凹陷性疤痕。在肢体、面部和躯干的皮肤，即使没有阳光暴晒，也可有色素沉积。皮肤色素沉积可发生在浅表血管和肌腱。也可出现类似白斑病的色素缺失区域如眼眉、发际和躯干，皮肤呈糠皮样点状色素脱失。有些患者皮肤还可出现弥漫性皮革化，皮肤丧失毛发、皮脂腺和汗腺脱失，使皮肤变得干燥且粗糙。阴道干燥可引起性交困难。

一些患者，尤其是局限型皮肤 SSc 患者，关节外组织、指(趾)、鹰嘴和髌前粘液囊和沿前臂伸侧表面皮肤的皮内和皮下组织可有钙质沉积，钙质可从破坏的皮肤处排出。面部受累可使口唇变薄，皮肤皱纹和面部表情丧失。患者可有张口困难，且影响进食和牙齿保健。鼻子呈桃状或面包样外观，在口周垂直于唇的部位，可出现皱纹。多年以后，在手指、面部、唇、舌和颊粘膜，可有毛细血管扩张，多见于局限型皮肤 SSc 患者。手指甲襞毛细血管床可有毛细血管增生，伴有少量或不伴有毛细血管缺失，这些通常提示有局限型皮肤硬皮病存在。在弥漫型皮肤硬皮病，可有毛细血管床的解体，在毛细血管缺失区域，可伴有毛细血管扩张。通过广角显微镜或眼科观察仪器可观察到毛细血管变化，但在仅有雷诺现象的患者并不能观察到。

肌肉骨骼特征 SSc 患者可有手指和膝的疼痛、肿胀和僵硬，也可有同类风湿关节炎相似的对称性多关节炎。在疾病的进展阶段，关节运动时可听到皮革劈啪音，尤其在膝关节更易听到。腕关节的腱鞘广泛纤维性增厚，可产生腕管综合征。严重皮肤受累患者可有肌无力，多由废用性萎缩引起。SSc 肌病可单独存在，多无肌酶异常。一些患者可有以近端肌无力和肌酶升高为特征的肌炎，这些特征同多肌炎(重叠综合征)相同。除了末节指骨外，肋骨、锁骨和下颌骨也可出现骨的再吸收。

胃肠道特征 SSc 患者多有胃肠道受累。>50% 患者可有食管受累，表现为胃食管括约肌紧张性下降和远端食管扩张，并可引起腹胀、上腹部或后胸部的灼烧痛和胃内容物返流，在平卧和前倾时最为明显。常有消化性食管炎发生，可导致下端食管狭窄，运动受限，却很少引起出血。Barrett 化生并不常向腺癌转变。神经肌肉功能失调可使食管运动功能丧失并引起吞咽

困难。食管测压或全息 X 线照相术可见食管下三分之二蠕动波振幅减少或消失。在没有结缔组织病的情况下，雷诺现象与食管运动丧失有关。疾病的晚期可有胃食管返流、低位食管扩张和弛缓。胃受累患者的钡餐造影可见胃扩张，运动弛缓和排空延迟。在主诉早饱的患者，钡餐造影可见胃出口阻塞。

小肠运动低下可导致腹胀和腹痛，并可有肠道阻塞或麻痹性肠梗阻(假性肠梗阻)。无活力肠段的细菌过度生长或淋巴器官纤维化可引起吸收不良综合征，患者可有体重减轻、腹泻和贫血。在十二指肠第二、第三部分和空肠，X 线可见肠扩张，肠壁正常，柔韧性丧失，钡餐消失延迟。偶尔有小肠积气症发生，X 线可表现为囊肿或小肠壁的线状条纹。囊肿破裂可引起良性气腹。大肠受累可以引起慢性便秘和阵发性肠梗阻。弛缓肠段可作为肠套叠发生的中心。钡灌肠可见肠扩张，肌肉弛缓和广口憩室。肛门括约肌松弛引起的肛门脱出症在临床上较为少见。许多患者可能有 SSc 的胃肠道特征，但极少或无皮肤或其他器官累及，称作 SSc 不伴有硬皮病。血管扩张可致胃肠道出血。胃粘膜下毛细血管扩张在内镜下表现为宽的条纹，称为“西瓜胃”。

肺脏特征 至少三分之二的 SSc 患者有肺脏受累，目前是 SSc 死亡的最主要的原因，而既往死亡率最高的肾脏疾病目前多能得到有效治疗。肺脏疾病最常见的症状是劳力性呼吸困难，通常伴有干咳，听诊可闻及双肺底水泡音。影像学表现为肺纤维化的患者和肺功能检查中有限制性肺疾病的患者，可有呼吸系统的临床表现。

肺功能检查表现为肺活量降低和肺顺应性下降；换气功能受损表现为弥散能力减低和运动后低氧血症。即使胸片正常，肺功能也可能异常。胸片可以表现为下 1/3 肺野的线状高密度影、斑点和蜂窝状阴影。高分辨计算机断层扫描(HRCT)和支气管灌洗(BAL)可提示早期间质性肺疾病。HRCT 中，活动性肺泡炎表现为“磨砂玻璃样”外观。肺泡炎患者肺泡中巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性细胞数量增多，可通过支气管灌洗诊断并治疗。

SSc 患者可有肺间质纤维化和血管损伤。肺间质纤维化是弥漫型或局限型皮肤 SSc 患者最主要的并发症。弥漫型皮肤 SSc 且有拓扑异构酶 I 抗体的患者，是发展成严重的肺纤维化的易感人群。局限型皮肤 SSc 患者，如果没有严重的肺间质纤维化，多年以后会出现严重的肺动脉高压。肺动脉高压是由于内膜纤维化和中膜肥厚，引起肺动脉、小动脉狭窄和阻塞而最终形成的，小于 1/10 的患者会有此病理表现。肺动脉高压患者起初表现为劳力性呼吸困难，最终可出现右心衰竭。肺动脉压可以通过非侵入性二维超声心动图观察到。随着肺动脉压的进展，SSc 患者的预后越来越差；平均存活期约为 2 年。

较少见的肺病变有胃食管返流引起的吸入性肺炎，由胸廓皮肤广泛纤维样变引起的胸部运动受限。肺纤维化患者，可有细菌和病毒叠加感染及肺泡细胞和支气管源性癌细胞数量增多。

心脏特征 SSc 患者原发性心脏受累表现为：心包炎伴或不伴有心包积液，心衰和不同程度的心脏传导阻滞或心律不齐。多数弥漫型皮肤 SSc 患者有心脏异常、<10%的患者可见由心肌纤维化引起的心肌病，且主要见于弥漫型皮肤 SSc 患者。放射性核素检查可见由心肌纤维化引起的心室功能异常。由寒冷诱发的手部血管痉挛可使心肌灌注缺失，间断性冠状血管痉挛可引起心肌损伤，心肌收缩束坏死，并可引起痉挛性心绞痛，但冠脉血管造影可以正常。本病患者也可出现继发于高血压的左心衰竭或继发于肺动脉高压的肺源性心脏病。

肾脏特征 未经有效治疗的患者多死于肾衰。严重的肾脏疾病主要发生于弥漫型皮肤 SSc 患者，在 2～3 年内急剧进展为广泛皮肤增厚的患者，有发生肾脏危象的危险性。肾脏危象以恶性高血压为特征，可以急剧进展为肾功能衰竭。患者可有高血压性脑病、严重头痛、视网膜病、惊厥、左心衰、血尿和蛋白尿，随后发生少尿和肾衰。高血压危象的机制为肾素-血管紧张素系统的激活。在应用有效的抗高血压药物治疗前，大多数患者在 6 个月内死亡。少量患者可以在没有高血压的情况下发生肾脏危象。肾衰可以在疾病的晚期，在有轻到中度高血压或蛋白尿的情况下隐匿发生。上述患者在心衰或过度利尿时可有肾血流量减少诱发的肾脏危象。微血管病性贫血是肾衰即将发生的指征，可以发生在血压正常的患者。慢性心包积液也是肾衰即将发生的征兆，临床上应引起重视。

其他特征 SSc 患者常有口干和/或眼干的症状。口唇粘膜活组织检查可以看到干燥综合征特征性的小唾液腺淋巴细胞浸润或继发于 SSc 的腺内或腺周纤维化。在口唇活检组织中可以见到 SS-A (Ro)和/或 SS-B (La)抗体，SS-A (Ro)和/或 SS-B (La)抗体也可出现于干燥综合征(SSc 和干燥综合征重叠综合征)患者，但在唾液腺纤维化的患者并不存在。

甲状腺纤维化患者可出现甲状腺机能不全的特征性表现，患者可有高水平的抗甲状腺抗体。其他临床表现包括三叉神经痛和阴茎突起减小引起的男性性功能不全。男性性功能不全多由血管和/或小静脉自主神经功能失调引起，患者血清中睾丸素和性腺激素水平正常。在局限型皮肤 SSc 患者，偶尔可观察到胆汁性肝硬化。

实验室发现

患者可有红细胞沉降率的升高和低增生性贫血。贫血可由以下原因引起：(1)慢性炎症是 SSc 贫血的最主要原因。(2)贫血也可由胃肠道出血的铁缺乏引起。(3)小肠的弛缓引起的细菌过度生长可引起维生素 B_{12} 和/或叶酸缺乏性贫血。(4)肾小动脉内纤维蛋白可引起微血管病性溶血性贫血。约一半的患者可有多克隆高 γ 球蛋白血症(主要为 IgG)。25% 的患者可有低滴度的类风湿因子。血清中可有冷球蛋白。用人类鼻咽癌细胞系(HEp-2)做底物，可在 95% 的患者检测到的抗核抗体(表 313-4)。抗核抗体中，抗拓扑异物酶 I(Scl-70)抗体，抗细胞核抗体和抗着丝点抗体对 SSc 有高度特异性。抗拓扑异物酶 I，起初叫抗-Scl-70，可识别核酶 DNA 拓扑异物酶 I，在 DNA 复制中解旋或 RNA 转录中起作用。这些抗体可在 20% 的 SSc 患者和 40% 弥漫型皮肤硬皮病患者存在，其出现与弥漫性皮肤累及、间质性肺病和肾及其他内脏器官受累有关。已报道，在乔克托族本土美国人中，这些抗体出现的几率增高，且与弥漫型皮肤硬皮病有关，但在其他疾病中很少见，且不与抗着丝点抗体同时出现。抗着丝点抗体可和位于染色体动原体区的蛋白抗原反应，此抗体可在 40%～80% 的局限性皮肤 SSc 或 CREST 综合征的患者出现，但在弥漫型皮肤 SSc 的患者仅有 2%～5% 的阳性率，且在其他结缔组织病中极少出现。在雷诺现象的患者，若发现抗着丝点抗体存在，提示有发展成局限型皮肤 SSc 的可能。抗核抗体对 SSc 相对特异，可在 20%～30% 的患者中出现。许多抗核抗体与 SSc 有关：抗-RNA 多聚酶 I、II 和 III 抗体可见于弥漫型皮肤 SSc 有肾和心脏累及的患者。抗 Th-RNP 抗体可见于局限型皮肤 SSc 的患者，抗-PM-Scl，以前称作抗-PM1，同抗-Ku 一样，可见于局限型皮肤 SSc 和多肌炎重叠的患者。抗-U3 RNP(抗原纤维素)抗体对 SSc 高度特异，且可能和骨骼肌肉病、肠累及和肺动脉高压有关。抗 U1 RNP 抗体可见于 5%～10% 的 SSc 患者和 95%～100% 的 MCTD 重叠综合征患者。在 MCTD 中，滴度通常很高(见下)。抗-SS-A(Ro)和/或抗-SS-B(La)可见于 SSc 和干燥综合征重叠综合征的患者。

表 313-4 系统性硬化症的自身抗体

自身抗体	临床相关性	百分率[a]
抗拓扑异构酶 1	弥漫型皮肤 SSc	40
抗着丝点	局限型皮肤 SSc	60～80
抗 RNA 多聚酶 I、II、III	弥漫型皮肤 SSc	5～40
抗-ThRNP	局限型皮肤 SSc	14
抗-U1RNP	混合性结缔组织病	95～100
抗-PM/Scl	重叠综合征(SSc，多肌炎)	25

[a] 指主要临床表现的近似百分比

诊断

SSc 的诊断在有雷诺现象、典型皮肤损害和内脏受累的患者并不困难。雷诺现象可以是 SSc 的初发症状，但多数仅有雷诺现象的患者后来并不发展为结缔组织病。其他引起雷诺现象的原因包括胸廓出口(前斜角肌和颈肋)综合征、肩手综合征、创伤(手提钻或振动机操作者)、冻伤、氯乙烯暴露和循环冷球蛋白或冷凝体素存在。带状硬皮病和硬斑病属局限性硬皮病，在临床上可以和 SSc 区分。在疾病的早期，关节或肌肉症状明显时，SSc 和类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮或多肌炎不能区分。在有不明原因的肺纤维化、肺动脉高压、心肌病、心源性休克、心脏传导阻滞、吞咽困难或吸收不良综合征的患者，可考虑为 SSc 不伴有皮肤硬化。许多疾病有硬皮病样皮肤损害但缺乏内脏受累的表现。硬肿病(Buschke 成人硬肿病)主要发生于儿童，且以累及面部、头皮、颈、躯干和近端肢体的无痛性皮肤硬肿为特征。通常无手和足受累。硬肿病和葡萄球菌感染有关，且通常为自限性，可在 6～12 个月内缓解，组织学可见真皮和骨骼肌肉的粘多糖聚积。硬化性粘液水肿表现为淡黄色或淡红色的丘疹，可引起面部和双手的弥漫性皮肤增厚。真皮可有酸性粘多糖聚积。许多患者中可有单克隆 IgG 存在。有胰岛素依赖性糖尿病的患者可有指端硬皮病。原发性淀粉样变和多发性骨髓病相关的淀粉样变可以弥漫累及肢体和面部的皮肤，表现为硬皮病样外观。可通过活组织检查鉴别这些疾病。

病程和预后

SSc 的病程各异。在疾病分化为明显的亚型之前，

很难预测患者的预后。局限型皮肤 SSc 患者，尤其是抗着丝点抗体阳性者，预后良好，但 < 10% 的患者，在 10～20 年后发展成肺动脉高压。吸收不良综合征和原发性胆汁性肝硬化是许多局限型皮肤 SSc 患者的死亡原因。而弥漫性皮肤 SSc 患者，尤其是发病年龄较大者，通常预后不良。此外，男性患者预后不良。急骤进展型广泛性皮肤增厚的患者可有肾脏和其他内脏器官受累。肺、心和肾脏受累可致患者死亡。但肾衰患者在经过有效的药物治疗和血液透析治疗后，存活率大大提高。弥漫型皮肤 SSc 患者的 5 年、10 年存活率分别为 70%、55%。局限型皮肤 SSc 患者的 5 年、10 年存活率分别为 90%、75%。

在疾病发作数年后，皮肤可自行软化。软化的顺序和起初皮肤受累的顺序相反，开始于躯干，接着为近端肢体，最后为远端肢体。指端硬皮病可以持续存在。皮肤厚度可以最终达到正常，也可以萎缩。

治疗

SSc 虽不能治愈，但可减缓症状，改善功能。一旦 SSc 的诊断明确，应对患者和家属进行指导教育。在整个病程中，需要对患者反复解释和安慰。依据病情的严重程度，需对患者监测血压、血细胞计数，并且常规监测肾脏和肺脏功能。

由于病程和严重程度各异，很难对 SSc 患者的药物治疗疗效进行评价。许多用于 SSc 的药物长期效果尚不确切。在对照研究中，有报道 D-青霉胺同类似药物相比，可以减轻皮肤增厚，阻止重要器官病变的进展。用 D-青霉胺治疗的患者，五年存活率为 80%。这一药物可干扰分子间或分子内胶原的交联反应，并且有免疫抑制作用，可使胶原生成减少。青霉胺的使用宜从小剂量开始，这样患者可以很好耐受，开始 250mg/日，然后每 1～3 月加量，直到 1.5g/d 的耐受剂量。虽然一些患者可以耐受较高的剂量，但多数患者的维持剂量在 0.5～1g/日之间，餐前 1 小时或餐后 2 小时服药有利其吸收。此药毒性很强，较严重的不良反应包括：肾小球肾炎伴肾病综合征，再生障碍性贫血，白细胞减少，血小板形成减少和重症肌无力。其他不良反应有发热、皮疹、食欲不振、恶心和味觉丧失。患者每月要做全血计数(包括血小板计数)和尿分析。早期弥漫型皮肤 SSc 患者，应用大剂量 D-青霉胺(750～1000mg/日)和小剂量 D-青霉胺(125mg/日)的 2 年双盲随机对照研究发现，在皮肤增厚、肾危象、其他器官受累的发生率和患者的死亡率方面，二者之间并无明显差别。这一结果表明，应用≥125mg 青霉胺隔日治疗，对此类患者并无益处。硫唑嘌呤、甲氨喋呤、环磷酰胺和其他免疫抑制剂可作为急剧进展型疾病的二线用药，但目前尚缺乏对照性研究资料。重组干扰素 γ、5-氧嘧啶和体外光化学治疗可以使一些患者疾病的活动性参数得到控制。然而，在对照性、前瞻性研究中，没有任何一种治疗能够抑制或逆转 SSc 患者的病程。由于弥漫型皮肤 SSc 起病急，且在疾病的早期累及内脏器官(肺脏,心脏或肾脏)，因此患者的预后较差，可在大剂量免疫抑制治疗后进行自体干细胞移植治疗。此设想基于大剂量的免疫抑制剂如环磷酰胺可以逆转或控制临床病程，自体干细胞移植使造血系统快速重建的原理。此治疗的疗效尚需进一步临床验证。

抗血小板治疗在 SSc 的治疗中具有重要作用。小剂量阿司匹林可以阻止血栓素 A_2 的生成，抑制血管收缩和血小板聚集。此外，双嘧达莫(200～400mg 每日分次服用)可减少血小板粘附对血管壁的损伤。尽管这些药物从理论上适用，但 2 年双盲研究表明应有这些药物对患者并无益处。秋水仙碱和苯丁酸氮芥对此类患者的疗效也并不确切。

糖皮质激素适用于有心肌炎或心包炎的患者，可用泼尼松，初始剂量为 40～60mg/日，根据临床改善的情况(见下)逐渐减量。泼尼松(20～40mg/日)可以减轻早期皮肤水肿。糖皮质激素不能用于 SSc 无痛性原发性肌肉病变。大剂量的糖皮质激素可以加速急性肾功能衰竭。早期弥漫型皮肤 SSc 患者的回顾性研究表明：大剂量应糖皮质激素(泼尼松≥15mg/日)和硬皮病肾危象的发生之间明显有相关性。基于这些观察，在治疗心肌炎、心包炎或早期皮肤炎症方面，可考虑应用免疫抑制药物(如甲氨喋呤、硫唑嘌呤或环磷酰胺)，而应避免应用糖皮质激素治疗。

雷诺现象的治疗旨在控制血管痉挛。建议患者穿衣要暖和，戴手套和穿短袜，保持躯体温暖使外周血管扩张，戒烟，去除外部紧张的诱因，避免应用如安非他明、麦角他明一类的药物，避免受凉，夏天时慎用空调。β 受体阻滞剂可加重雷诺现象，应慎用。交感缩血管神经阻滞药如利血平、α-美多巴、盐酸酚苄明、哌唑嗪对雷诺现象的治疗可能有用，但严重的不良反应限制了它们的应用。钙拮抗剂、硝苯吡啶、硫氮卓酮和长效氨氯地平可以减轻雷诺现象，但有轻微头痛和心悸的不良反应。患者通常能耐受缓释的硝苯吡啶；应用剂量开始为 30mg/日，可逐渐增加到 60～90mg/日的有效剂量，以控制症状。硝酸甘油贴膜用于受累手

续表

抗中性粒细胞胞浆自身抗体生成
Wegener 肉芽肿
Churg-Strauss 综合征
显微镜下多血管炎
T 淋巴细胞反应和肉芽肿形成
Wegener 肉芽肿
颞动脉炎
大动脉炎
川崎病
Churg-Strauss 综合征

病理性免疫复合物形成 普遍认为，血管炎属于免疫复合物介导疾病，包括血清病和一些结缔组织病，如系统性红斑狼疮(第 311 章)。尽管免疫复合物在血管壁沉积是人们广泛接受的血管炎的病理机制，但免疫复合物在血管炎发病机制中的作用并未完全阐明。循环免疫复合物并不一定在血管壁沉积并伴发血管炎，且许多活动性血管炎患者并没有循环和沉积的免疫复合物存在。在血管炎综合征中，很少证实过免疫复合物中有抗原存在。但已知 B 型肝炎病毒抗原不仅存在于系统性血管炎患者的循环免疫复合物中，还存在于沉积的免疫复合物中。值得注意的是，在结节性多动脉炎的患者中(见下)，原发性混合性冷球蛋白血症和 C 型肝炎病毒感染有关；已证明 C 型肝炎病毒颗粒和 C 型肝炎病毒抗原抗体复合物存在于这些患者的冷沉积物中。有人报道，在持续性细小病毒 B19 感染和一些血管炎之间有相关性，然而，二者相关的病理机制并不清楚。

免疫复合物介导的血管炎引起组织损伤的机制类似人们所知的血清病。在这一模式中，在抗原过多的情况下，抗原抗体免疫复合物形成且沉积于血管壁，通过 IgE 介导机制，血小板和肥大细胞释放的血管活性胺如组织胺、缓激肽和白三烯，使血管渗透脆性增高。复合物的沉积可激活补体成分，尤其是 C5a 可以吸引中性粒细胞。中性粒细胞渗入血管壁，吞噬免疫复合物，释放胞浆酶，损害血管壁。亚急性或慢性期，单核细胞渗入血管壁。血管炎综合征的命名是根据血管腔的损害和血管供应组织的缺血变化的不同而命名的。

抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA) ANCA 是抗中性粒细胞胞浆蛋白的直接抗体。ANCA 在大部分系统性血管炎患者都存在，尤其在 Wegener 肉芽肿，显微镜下多血管炎和坏死性新月体性肾小球肾炎的患者常见。根据抗体的作用靶点不同，ANCA 可分为两种。胞浆型(c)ANCA 是指当血清抗体和中性颗粒结合时，通过荧光显微镜观察到的弥漫颗粒状胞浆着色方式。存在于嗜中性嗜苯胺蓝颗粒蛋白酶-3，是一种 29kDa 的中性蛋白酶，是主要的 c-ANCA 抗原。90%以上的典型 Wegener 肉芽肿和活动性肾小球肾炎的患者，c-ANCA 阳性。核周(p)ANCA 是指局限于外周或核的中性指示剂着色方式。p-ANCA 的主要靶点是髓过氧化物酶，其他靶点包括弹性蛋白酶、组织蛋白酶、乳铁蛋白、溶菌酶和杀菌/增加通透性蛋白。据报道，p-ANCA 在显微镜下多血管炎、结节性多动脉炎、Churg-Strauss 综合征、新月体性肾小球肾炎和 Goodpaster 综合征中，阳性率各不相同，除血管炎性疾病外，p-ANCA 还可见于非血管炎性疾病如一些类风湿性和非类风湿性自身免疫病、炎症性肠病、应用特定药物、感染性心内膜炎、囊性纤维化患者的结核性呼吸道感染。

目前仍不明确血管炎综合征的患者易出现 ANCA，而在其他炎症性疾病中很少出现的原因。然而，很多体外观察都提示 ANCA 在血管炎综合征的发病中起作用。中性粒细胞在静息状态时，存在于胞浆苯胺蓝颗粒中的蛋白酶-3，明显不能接近血清抗体。然而，当中性粒细胞被转移至细胞膜表面的肿瘤坏死因子(TNF)α或白介素(IL)-1、蛋白酶-3 激活时，在细胞膜可以和胞外的 ANCA 相互作用。然后中性粒细胞脱颗粒，产生活性氧成分，引起组织破坏。内皮细胞也会将胞内蛋白酶-3 转移至细胞膜，被 TNF-α、IL-1 或干扰素(IFN)γ 的激活后，蛋白酶-3 与 ANCA 反应，通过补体介导的细胞毒作用或抗体依赖性细胞毒作用引起组织破坏。除了这些体外观察资料外，目前并没有确定性的证据表明 ANCA 在血管炎综合征的病理机制中直接作用，且它们的出现可能仅仅是一种伴随现象，事实上，很多临床和实验室检查对 ANCA 和原发疾病连锁存在异议。很多血管炎的患者 ANCA 阴性，抗体滴度的绝对值和疾病的活动性并没有明显的相关性；且血管炎患者，尤其是 Wegener 肉芽肿患者，在缓解期的几年之内也可能有高滴度的 c-ANCA 存在。因此，ANCA 在系统性血管炎的病理机制中的作用，仍旧是一个有争议的问题。

T 淋巴细胞反应和肉芽肿形成的病理机制 血管炎除了可由经典的免疫复合物介导的机制引起外，也可由 ANCA 及其他病理机制引起。最常见的是延迟的高敏反应和细胞介导的免疫损伤，肉芽肿性血管炎组织病理特征可以提示这一点。然而，免疫复合物本身可引起肉芽肿反应。血管内皮细胞在被诸如 IFN-γ 等细胞因子激活后，可以表达 HLA Ⅱ 型分子。这一表达使这些

细胞参与免疫反应成为可能，如可与 CD4 + T 淋巴细胞以类似抗原呈递巨噬细胞的方式反应。内皮细胞能分泌 IL-1，IL-1 可激活 T 淋巴细胞，启动或扩大血管内的局部免疫反应。此外，IL-1 和 TNF-α 是内皮细胞白细胞粘附分子 1（ELAM-1）和血管细胞粘附分子 1（VCAM-1）强的诱导剂，可以促进白细胞与血管壁内皮细胞的粘附。有人提出，其他机制在某些血管损伤中也起作用，如直接的细胞毒反应，抗体对血管成分直接作用或抗体依赖性细胞毒作用。但目前并不明确它们在血管炎病理机制中所起的作用。

目前尚不清楚特定个体对特定抗原刺激反应发生血管炎，而另一些人却不发生的原因。但可能有很多因素在血管炎的最终形成中起作用，包括基因易感性和对特定抗原发生免疫反应相关的调控机制的异常。当免疫复合物是血管炎的主要发病原因时，网状内皮系统从血中清除免疫复合物的能力、免疫复合物的大小和理化性质、血流的相对紊乱度、不同血管的血管内流体静压和血管内皮细胞的完整性等因素的不同可能解释为什么只有特定类型的免疫复合物引起血管炎，为什么血管炎仅仅选择性发生于特定患者的特定血管。

诊 疗 思 路

基于血管炎综合征的异质性，对怀疑血管炎的患者，应逐步工作，以确立诊断，明确分类（表 317-1）及疾病活动的方式和程度，并选择合理的治疗方案（图 317-1）。由于很多血管炎综合征的患者需积极应用糖皮质激素和免疫抑制剂治疗，而另外一些血管炎可自行消退，只需对症治疗，因此，以上的逐步工作都很重要。对怀疑有血管炎的病人，做抗体滴度的检测可能有助于诊断。然而，血管炎综合征不能仅因 ANCA 抗体滴度阳性而作出诊断并予以治疗。血管炎的确诊依赖于受累组织的活组织检查。没有主观和客观的证据支持的受累器官的“盲目”活组织检查成功率非常低，应避免采用。对怀疑经典结节性多动脉炎、大动脉炎或多动脉炎重叠综合征的患者，对可疑受累器官，应做血管造影。而当患者仅有局部皮肤血管炎而没有内脏受累的临床征象时，不应常规做血管造影。

可以根据临床症候群、实验室、活组织检查和 X 线照片发现，对特定综合征进行适当分类，并予适当治疗。如果确认了加速血管炎进展的致病抗原，应尽可能将抗原祛除。如果综合征自行消退，无需进一步的治疗。如果疾病继续活动，应实行治疗。如果血管炎与潜在的疾病有关，如感染、赘生物、结缔组织病，应对潜在疾病进行治疗。如果与潜在的疾病有关血管炎综合征自行消退，无需进一步治疗。但如果不能自行消退或未找到潜在疾病且血管炎持续存在，应按照血管炎综合征的所属类别进行治疗。治疗方案的选择应考虑各个综合征的特点，基本治疗原则将在本章最后予以讨论。

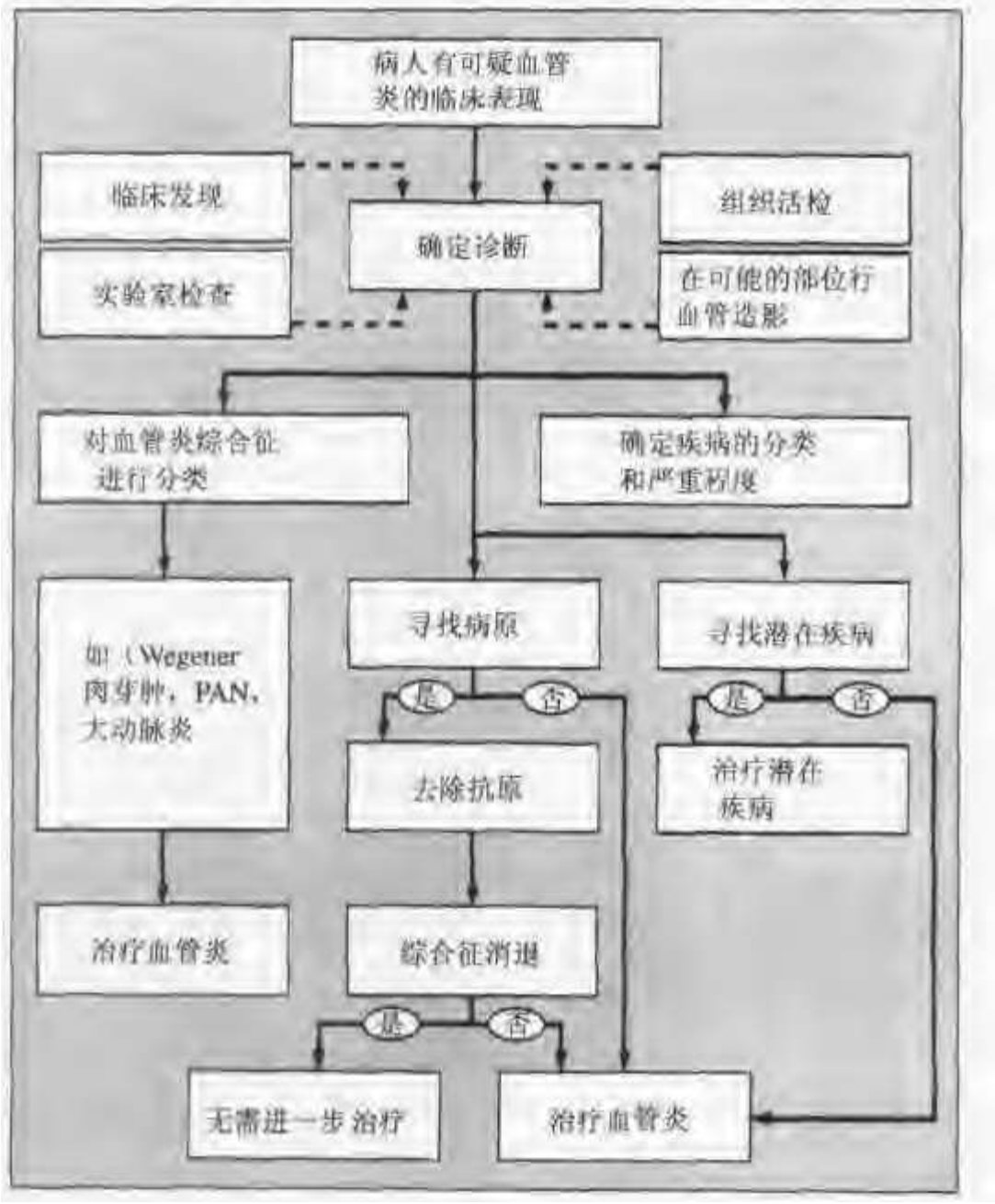


图 317-1 可疑血管炎患者的诊断步骤。

系统性坏死性血管炎

结节性多动脉炎和显微镜下多血管炎

定义 经典的结节性多动脉炎（PAN）是 1966 年由 Kussmaul 和 Maier 描述的。它是一种累及中、小肌肉动脉的多系统、坏死性血管炎性疾病，以肾脏和内脏动脉的受累为特征。经典的 PAN，可累及支气管血管，却不累及肺动脉；经典的 PAN 可无肉芽肿、嗜酸性粒细胞增多和过敏性素质。1948 年，Davson 将显微镜下多血管炎（显微镜下多动脉炎）这一名词引入文献。1982 年召开的对系统性血管炎命名系统进行统一的 Chapel Hill 会议，正式采用了这一名词，即指一种有极少或无

免疫复合物(panci-immune)，累及小血管(毛细血管、小动脉、小静脉)的坏死性血管炎。坏死性动脉炎也可累及中、小动脉，因此和经典的 PAN 有共同特点。显微镜下多血管炎患者，常出现肾小球肾炎和肺泡毛细血管炎。

发病率和患病率 由于许多 PAN 的报道事实上不仅包括经典的 PAN，而且包括显微镜下多血管炎，还有许多其他类型的血管炎，因此精确估计此病的发病率是很困难的。这两种疾病并不常见，而经典的 PAN 比显微镜下多血管炎更为少见。PAN 和显微镜下多血管炎平均发病年龄约为 50 岁，男性发病率略高于女性。

病理生理和病理机制 经典的 PAN 的血管损伤是中、小肌肉动脉的坏死性炎症。损伤是局灶性的，易累及动脉的分支点，可以迂回传到邻近的静脉。而在经典的 PAN 中，并没有原发性静脉受累，如果存在，提示有显微镜下多血管炎或多血管炎重叠综合征(见下)存在。在疾病的急性期，多形核中性粒细胞浸入血管壁各层和血管周围地区，使内膜增生，血管壁变性。当损伤进展至亚急性或慢性期时，单核细胞渗入损伤区域，在血管壁发生纤维素性坏死，接着引起血管腔的损害，血栓形成，受累血管供应组织的梗塞，有些病例甚至可引起出血。当损伤愈合时，此处有胶原沉积，并可使血管腔进一步闭合。同受累动脉平行分布的动脉瘤，可扩张到 1cm 以上，是 PAN 的特征性表现。肉芽肿和原发性嗜酸性粒细胞增多伴嗜酸性粒细胞组织浸润并不是特征性的临床表现，其存在可提示变应性肉芽肿性血管炎(见下)。

此病可累及多器官系统，临床病理发现可反映血管受累和所致缺血性变化的程度和部位。如上所述，肺动脉在 PAN 中并不受累，且支气管动脉受累也并不常见，而肺的毛细血管炎在显微镜下多血管炎的患者却经常发生。经典的 PAN 中肾脏病理几乎完全是多动脉炎，并不伴有肾小球肾炎。不同的是，肾小球肾炎在显微镜下多血管炎中非常常见。在有明显的高血压的患者，肾小球肾炎的损伤中可发现典型的肾小球硬化的病理特征。此外，在身体的其他部位可有高血压的病理变化。

B 型肝炎抗原血症出现于约 20%～30%的系统性血管炎患者，尤其是经典的 PAN，且同时有 B 型肝炎抗原和免疫球蛋白组成的循环免疫复合物，免疫荧光可见 B 型肝炎抗原，IgM 和补体沉积在血管壁，这些都提示此病的病理机制中有免疫因素参与。有人报道，5%的经典 PAN 患者都曾有 C 型肝炎病毒感染；但在血管炎中的作用尚不清楚。已知毛细胞白血病与经典的 PAN 有关；二者相关的病理机制尚不清楚。

表 317-3 与经典结节性多动脉炎与器官系统受累相关的临床表现

器官系统	发病百分率	临床表现
肾脏	60	肾衰，高血压
肌肉骨骼	64	关节炎，关节痛，肌痛
外周神经系统	51	外周神经病，多种单神经炎
胃肠道	44	腹痛，恶心和呕吐，出血，肠梗塞和穿孔，胆囊炎，肝梗塞，胰腺梗塞
皮肤	43	皮疹，紫癜，结节，皮肤梗塞，网状青斑，雷诺现象
心脏	36	心力衰竭，心肌梗塞，心肌炎
泌尿生殖道系统	25	睾丸，卵巢或附睾疼痛
中枢神经系统	23	脑血管事件，精神状态改变，惊厥

临床和实验室表现 经典 PAN 临床多表现为非特异性的全身症状。一半以上的病例可有发热，体重减轻，不适。本病也可有其他器官系统血管受累的临床表现，并可能是疾病最主要的表现(表 317-3)。在经典的 PAN，常有肾脏受累，表现为高血压、肾功能不全或由微血管病引起肾出血。在显微镜下多血管炎，肾脏特征性的损害为急性肾小球肾炎。

经典的 PAN 没有诊断性血清学实验。75%以上的患者，血中白细胞升高，且以中性粒细胞升高为主。嗜酸性粒细胞增多仅见于极少病例，当以高水平出现时，可提示过敏性血管炎和肉芽肿的诊断。慢性贫血，红细胞沉降率升高几乎一直存在。其他常见的实验室发现可反映特殊器官的受累。本病可有高 γ 球蛋白血症，且 30%以上的患者 B 型肝炎表面抗原阳性。部分(< 20% = PAN 患者 ANCA 阳性(通常是 p-ANCA 型)。显微镜下多血管炎和 ANCA 强烈相关，且通常为 p-ANCA 型，有人报道 c-ANCA 也同样与其相关。而在 Wegener 肉芽肿(见下)患者，几乎都是 c-ANCA 型的。在经典的 PAN，动脉造影图可以发现中、小肌肉动脉的特征性异常，如血管瘤。

诊断 受累器官活检可发现特征性的血管炎存在，据此可以作出经典 PAN 的诊断。在不易进行活检的组织和部位，受累器官血管造影的表现，尤其是肾、肝和内脏血管系统的中、小动脉血管瘤，都可提示诊断。

动脉血管瘤并不是经典 PAN 的病理特征；而且，血管瘤并非一直存在，血管造影的发现可能局限于血管狭窄段和阻塞段。对于有结节性皮肤损害、睾丸疼痛和肌肉症候群的患者，这些部位的活组织检查多可提示诊断，而无症状器官的盲目活组织检查结果经常是阴性的，对诊断无意义。小血管炎的出现尤其是肾小球肾炎和肺毛细血管周围炎是经典的 PAN 和显微镜下多血管炎的鉴别点。肾脏和肺的活组织检查对显微镜下多血管炎有确诊价值。

预后 同显微镜下多血管炎一样，未经治疗的 PAN 预后极差。病程以暴发性恶化、间断急性突发及进展为特征。经典的 PAN，患者通常死于肾衰；胃肠道并发症，尤其是肠梗阻和肠穿孔；心血管疾病。而显微镜下多血管炎，患者多死于肾衰和肺出血。可有难治的高血压，并合并其他器官异常，如肾脏、心脏和中枢神经系统，并可致死亡。据报道未经治疗的患者的 5 年存活率在 10%～20%之间，经治疗后，存活率有所上升(见下)。

治疗 对经典的 PAN，目前有有效的治疗方案，即泼尼松(1mg/kg/日)和环磷酰胺(2mg/kg/日)联合应用(在“Wegener 肉芽肿”一章中对治疗方案有具体阐述)。据报道这一方案可使 90%以上的患者长期缓解。轻型患者，单纯应用糖皮质激素就可使病情缓解。此外，有人报道，与 B 型肝炎病毒抗原血症相关的 PAN 患者，利用抗病毒制剂阿糖胞苷合并血浆置换(可以应用糖皮质激素或不用)治疗可使病情长期缓解；应用 IFN-α 和血浆置换，对此类病人也有一定的治疗效果。应密切监测血压并及时治疗可减少 PAN 患者肾、心脏和神经系统并发症，以降低死亡率。显微镜下多血管炎，尤其是在有肾小球肾炎存在时和 Wegener 肉芽肿(见下)的治疗方案相似。

变应性肉芽肿性血管炎

(Churg-Strauss disease)

定义 变应性肉芽肿性血管炎是 1951 年由 Churg 和 Strauss 描述的，是一种以肉芽肿性血管炎为特征的多器官系统疾病，尤其在肺更易发生。疾病以各种类型和大小血管(包括静脉和小静脉)的血管炎、血管内外肉芽肿形成、嗜酸性粒细胞组织浸润为特征。此类患者多有严重哮喘和外周嗜酸性粒细胞增多。

发病率和患病率 变应性肉芽肿性血管炎并非常见疾病，由于所报道的血管炎综合征有多种类型，同经典的 PAN 一样，确切的发病率很难估计。此病可发生于任何年龄，但儿童可能除外。平均发病年龄为 44 岁，男女之比为 1.3:1。

病理生理和病理机制 变应性肉芽肿性血管炎的患者，血管炎可累及中小肌肉动脉、毛细血管、静脉和小静脉。组织学特征为存在于组织甚至血管壁本身的肉芽肿性反应，常和嗜酸性粒细胞的组织浸润有关。此病可发生于人体任何器官；肺脏最常受累，还可累及皮肤、心血管系统、肾脏、外周神经系统和胃肠道。此病的病理机制未明，但和哮喘及嗜酸性粒细胞增多、肉芽肿形成密切相关，提示此病为高敏现象，即一种异常的免疫现象。

临床和实验室表现 变应性肉芽肿性血管炎的患者可表现为非特异性的临床表现，如发热、不适、食欲不振和体重减轻，这些都是多系统疾病的特征。患者多有严重哮喘和肺浸润。1/3 以上的患者有临床上可以识别的心脏疾病，62%的患者活检有心脏受累，23%的患者可因此死亡。约 70%的患者有皮肤损伤，表现为皮肤、皮下结节和紫癜。在变应性肉芽肿性血管炎的患者，肾脏疾病并不多见，且通常比典型的 PAN 和显微镜下多血管炎症状要轻。

几乎所有的变应性肉芽肿性血管炎患者，都有特征性的实验室发现，即嗜酸性粒细胞显著增高，在 80% 的患者中，大于 1000 细胞/μl。其他实验室发现同 PAN 和显微镜下多血管炎类似。

诊断 变应性肉芽肿性血管炎的诊断可通过对有特征性临床表现的患者进行活组织检查而作出(见上)。典型表现为肉芽肿形成性血管炎伴有嗜酸性粒细胞增多。

预后 未经治疗的变应性肉芽肿性血管炎患者预后不良，5 年存活率为 25%，多因肺及心脏疾病死亡。

治疗 已报道糖皮质激素治疗可使生存率提高 50%以上。轻型患者，疾病可自行缓解，也可经短期糖皮质激素治疗缓解。在糖皮质激素治疗失败或出现暴发性病例，可联合应用环磷酰胺和泼尼松(隔日应用)，可使很多病人完全缓解(参见“Wegener 肉芽肿”)。

多血管炎重叠综合征

许多有系统性血管炎的患者所表现出来的临床病理特征并不与临床分类精确相符，却有典型 PAN、变应性肉芽肿性血管炎、Wegener 肉芽肿、大动脉炎和血管炎高敏症候群的重叠特征，这一亚群的患者称为多血管炎重叠综合征。此病是一独立疾病，同其他系统性坏死性血管炎一样，可有不可逆转的器官系统功能丧

失。诊疗注意事项和预后与典型的 PAN、过敏性多血管炎、过敏性脉管炎和肉芽肿相同。

Wegener 肉芽肿

定义 Wegener 肉芽肿是一独立疾病，以呼吸道肉芽肿性血管炎及肾小球肾炎为特征。此外，可不同程度地累及小动脉和小静脉，表现为播散性血管炎。

发病率和患病率 Wegener 肉芽肿并非常见病，发病率很难估计。在黑人中尤为少见；男女之比为 1:1。疾病可发生于任何年龄，平均年龄约为 40 岁；约 15% 的患者在 19 岁前发病。

病理生理学和病理机制 Wegener 肉芽肿的组织病理学特征为小动脉和静脉的血管炎伴肉芽肿形成，可发生于血管内或血管外(图 317-2)。肺脏受累的典型表现为多发、双侧结节空腔浸润(图 317-3)，在活检中几乎可无一例外地发现典型坏死性肉芽肿性血管炎。当支气管内疾病活动或有纤维素性结痂时，可能会导致肺不张。典型的上呼吸道损伤，尤其是窦道和鼻咽部的损伤，可以提示炎症、坏死和肉芽肿形成，可有或无血管炎。

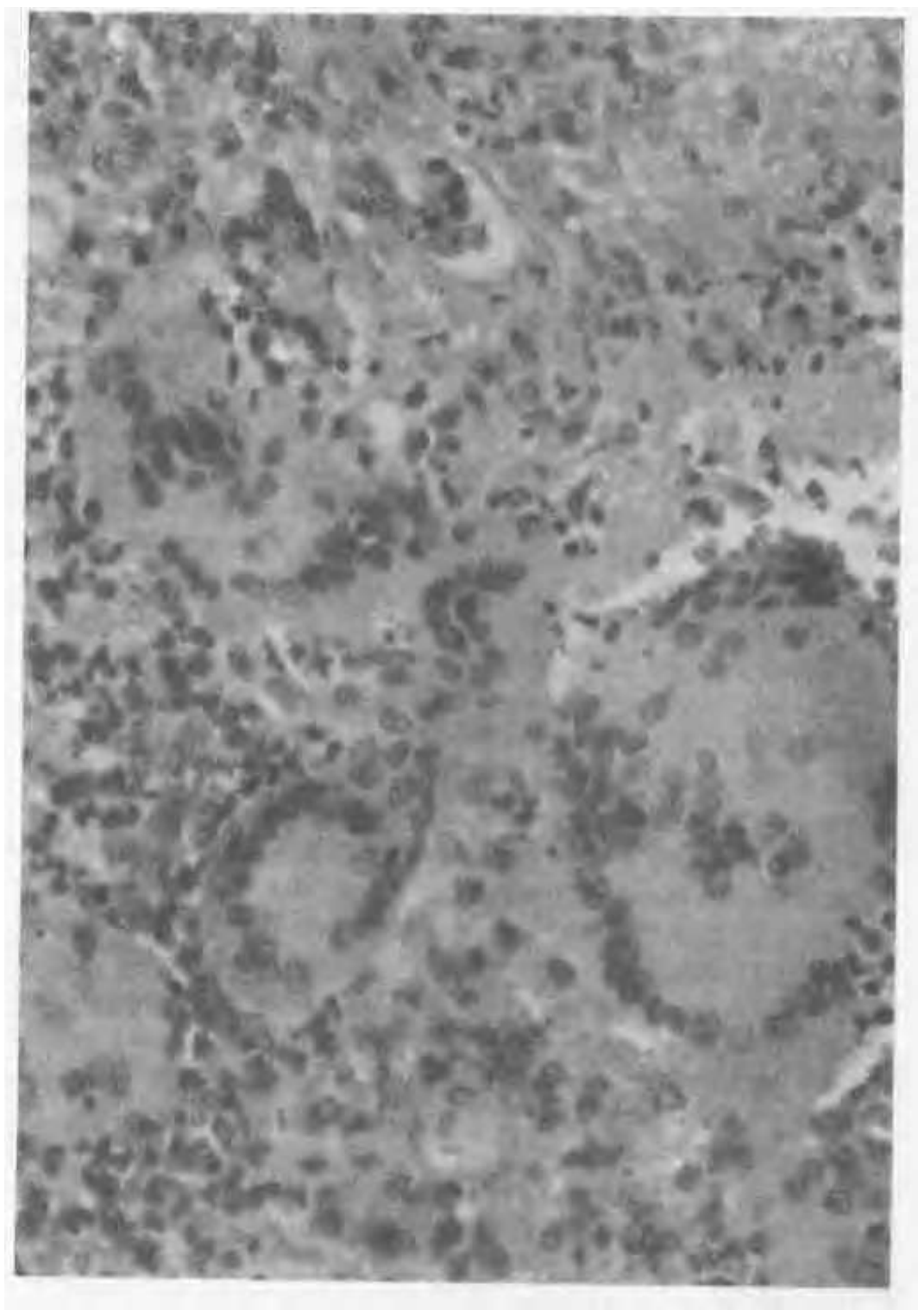


图 317-2 Wegener 肉芽肿病人的皮肤活检。
可见坏死性血管炎和肉芽肿形成。此断面可见肉芽肿炎症区域，大量多核巨细胞形成。



图 317-3 Wegener 肉芽肿病人的计算机断层扫描。
病人有多发，双侧腔隙浸润。

在疾病的早期，可有局灶和节段性肾小球肾炎，也可有急进性新月体性肾小球肾炎，但很少有肉芽肿形成。典型表现为上下呼吸道和肾脏疾病三联征，但任何器官都可有血管炎和/或肉芽肿形成。

上呼吸道和肺脏可有肉芽肿性血管炎，提示对经过上呼吸道或残留于上呼吸道的外来或内在抗原，机体有异常高敏反应，但这一疾病的免疫病理机制目前并不明确。据报道，慢性鼻腔金黄色葡萄球菌带菌者，Wegener 肉芽肿的发病率增高，但这一有机物在疾病的病理机制中所起的作用尚不清楚。

从 Wegener 肉芽肿患者提取的外周血单核细胞可有 IFN-γ 分泌增多，但 IL-4、IL-5、IL-10 分泌正常。IFN-γ 的增高可被外源性 IL-10 抑制。此外，Wegener 肉芽肿患者可有外周血单核细胞 TNF-α 分泌量增加且 CD4 + T 细胞升高。并且，外周血单核细胞产生的 IL-12 量增加。以上这些发现表明 Th1 型细胞因子在这一疾病的病理机制中起作用，且可能是治疗的靶点。

大部分 Wegener 肉芽肿患者有 ANCA 产生，多为 c-ANCA，但 ANCA 在疾病的病理机制中的作用并不明确。

临床和实验室表现 典型患者可出现严重的上呼吸道症状，如鼻窦疼痛，流涕瘙痒或鼻出血，伴或不伴有鼻粘膜溃疡(表 317-4)。继之可能出现鼻中隔穿孔，引起马鞍鼻畸形，严重者有浆液性耳炎，其可作为咽鼓管阻塞的并发症出现。

肺脏受累可以表现为无症状的肺浸润或表现为咳嗽、咯血、呼吸困难或胸部不适。肺部受累可见于 85%

~90%的患者。约16%的患者可发生由活动性病变和结痂引起的声门下狭窄，且可引起严重的气道阻塞。

表317-4 Wegener肉芽肿：美国国立卫生研究院研究的158例患者中，各种临床表现发生的频率

临床表现	发病初期出现的百分率	在整个病程中出现的百分率
肾脏		
肾小球肾炎	18	77
耳/鼻/喉	73	92
鼻窦炎	51	85
鼻病	36	68
中耳炎	25	44
听力丧失	14	42
声门下狭窄	1	16
耳痛	9	14
口腔损伤	3	10
肺脏	45	85
肺浸润	25	66
肺结节	24	58
咯血	12	30
胸膜炎	10	28
眼		
结膜炎	5	18
泪囊炎	1	18
巩膜炎	6	16
眼球突出	2	15
眼痛	3	11
视觉丧失	0	8
视网膜损伤	0	4
角膜损伤	0	1
虹膜炎	0	2
其他[a]		
关节痛/关节炎	32	67
发热	23	50
咳嗽	19	46
皮肤异常	13	46
体重减轻（大于体重的10%）	15	35
周围神经病	1	15
中枢神经系统疾病	1	8
心包炎	2	6
甲状腺功能亢进	1	3

[a] 少于1%的患者有腮腺、肺动脉、乳房或低位泌尿生殖道（尿道、子宫颈、阴道和睾丸）受累。

Wegener肉芽肿可累及眼睛(52%)，可以表现为轻度结膜炎、泪囊炎、巩膜外层炎、巩膜炎、肉芽肿性硬化性色素膜炎和毛细血管血管炎，球后物质损伤可引起眼球突出，以上损伤可同时存在。

皮肤损伤(46%)表现为皮肤丘疹、小水疱、紫癜、溃疡、皮下结节；活组织检查可见血管炎和/或肉芽肿形成。心脏受累(8%的患者)表现为心包炎、冠状动脉血管炎，心肌病较少见。神经系统表现(23%)包括颅神经炎、单神经炎，大脑血管炎和/或肉芽肿形成少见。

肾脏疾病(77%的患者)通常是疾病最主要的临床表现，且如果不予治疗可使多数患者死亡。很多静息期患者仅表现为轻度肾小球肾炎伴蛋白尿、血尿和红细胞管型；但一旦出现肾功能异常，若不及时治疗，则很快出现肾衰。

当疾病活动时，大多数患者有非特异的症状和体征，如不适、虚弱、关节痛、食欲不振和体重减轻。发热可能提示疾病活动，但在继发感染时更常见，感染通常源于上呼吸道。

实验室特征性表现包括ESR水平显著升高，轻度贫血和白细胞增多，轻度的高γ-球蛋白血症(尤其是IgA型)和类风湿因子轻度升高。血小板增多可以作为急性期反应物出现。在典型的Wegener肉芽肿伴有呼吸道和肾小球肉芽肿性血管炎的患者，约90%的患者c-ANCA阳性。然而，在没有肾脏疾病的情况下阳性率下降至70%。

诊断 Wegener肉芽肿是一临床病理诊断，在有上下呼吸道疾病伴有肾小球肾炎的患者，相应的组织活检可见坏死性肉芽肿性血管炎，据此可作出诊断。从胸廓造口术获得的肺脏组织的活组织检查，对疾病的诊断有很高的价值，几乎无一例外地能发现肉芽肿性炎症伴有坏死性血管炎，但也可无阳性发现。通过肾脏活组织检查可确诊有无肾小球肾炎。

c-ANCA阳性对Wegener肉芽肿诊断的特异性很高，尤其是有活动性肾小球肾炎存在时更为明显。然而，c-ANCA是辅助性的，除极少数例外情况下，不能代替组织诊断。ANCA假阳性可在一些感染性疾病和肿瘤中出现。

具有典型临床和病理表现的患者，很容易作出Wegener肉芽肿的诊断。但如果以上典型特征都不存在，则需要和其他肉芽肿性疾病鉴别，尤其是变应性肉芽肿性血管炎、Goodpasture综合征(第275章)、上呼吸道和肺部肿瘤、感染性疾病如组织胞浆菌病(第201章)、皮肤粘膜利什曼病(第215章)、鼻硬结症（第30章）和非感染性肉芽肿疾病。

值得注意的是，此病还需与中线肉芽肿和上呼吸道占位鉴别，这些疾病是中线破坏性疾病的一部分，可有肢体组织破坏、中线上呼吸道(包括鼻窦)组织断裂；常有面部皮肤侵蚀，但在 Wegener 肉芽肿患者极少出现。血管受累可以剧烈炎症反应和坏死的形式出现，但在原发性血管炎中少见。当发展为系统性疾病时，常有新生瘤的形成。因此，中线肉芽肿可能是血管源性免疫增殖损伤的一部分(AIL)。人们认为，后者属于胸腺后 T 淋巴细胞增殖损伤疾病，并应按此类疾病进行治疗(第 112 章)。特发性中线肉芽肿可用于中线肉芽肿的广义诊断，多在多处活检未能发现炎症和坏死以外的任何表现时作出。在这种情况下，肿瘤细胞可能被广泛的炎症反应所覆盖，局部应用 50Gy (5000rad)的照射治疗对这些患者有效。Wegener 肉芽肿患者上呼吸道损伤禁用放射治疗。

Wegener 肉芽肿还要和淋巴样肉芽肿鉴别，后者也属 AIL 疾病。淋巴样肉芽肿以肺、皮肤、中枢神经系统和肾脏受累为特征，在这些器官，不典型淋巴细胞和类浆细胞在血周围管浸润。从经典意义上讲，此病并非炎症性血管炎，而是不典型单核细胞的血管浸润。约 50% 的患者会发生恶性淋巴瘤。c-ANCA 是 Wegener 肉芽肿患者和前述患者鉴别的重要依据。

治疗 以前，Wegener 肉芽肿几乎都是致命性的，通常在临床有明显肾病发生后的几个月内死亡。单独应用糖皮质激素可使症状改善，而对疾病整个病程的改善却没有作用。已证明，这一疾病最有效的治疗是：环磷酰胺(2mg/kg/日)合并应用糖皮质激素治疗。在治疗过程中，应密切监测白细胞计数，随时调整环磷酰胺的剂量，使白细胞计数维持在 3000/μl 以上，这种情况下，中性粒细胞可维持在 1500/μl 以上。应用此治疗方案，通常可诱导临床缓解，而无白细胞减少和相应感染的危险性。在诱导临床缓解后，环磷酰胺应继续应用一年时间，然后逐渐减量，停药。

在开始治疗时，可用糖皮质激素和环磷酰胺。泼尼松，开始常规用 1mg/kg/日(在治疗的第一个月)，逐渐变为隔日服用，在应用 6 个月后逐渐减量，停药。

应用上述治疗方案，此病的预后很好；在 90% 以上的患者病情明显改善，75% 的患者可获得完全缓解。很多有不可逆肾衰的患者，在进行适当的治疗后，可获得缓解，并成功进行了肾移植。

上述治疗方案可诱导临床明显缓解，但长期随访表明，约 50% 的缓解患者，可有一次或多次复燃。几乎所有的患者都可重新诱导缓解；然而，由于疾病是不可逆的，大部分患者可有某种程度的病态存在，如各种程度的肾功能不全、听力丧失、气管狭窄、马鞍鼻畸形和慢性鼻窦功能受损。在评估疾病是否复燃时，ANCA 的滴度这一指标可以使人误入歧途。许多已获缓解的患者，在多年以后，ANCA 仍维持很高的滴度。除此以外，40% 以上的缓解患者，c-ANCA 的滴度上升 4 倍以上时，并没有疾病的复燃。因此，不能仅仅因为 ANCA 的滴度升高就重新调整治疗方案和加大治疗的力度；而是应督促临床医生仔细检查患者，发现疾病活动的客观证据，以便密切监测病情，指导治疗。

治疗中要注意药物的不良反应。由于前述治疗方案需要在治疗实行后的 3 个月内转为隔日应用糖皮质激素治疗，且最终在 6～12 个月内停药，因此除长期每日应用糖皮质激素的患者外，多不发生如糖尿病、白内障、感染、骨质疏松和严重的 Cushing 综合征等糖皮质激素不良反应。而与环磷酰胺相关的不良反应，却较为常见且严重，50% 的患者可发生不同程度的膀胱炎，6% 的患者可发生膀胱癌，2% 的患者可发生骨髓增生异常。

许多报道表明，间断静脉注射环磷酰胺(1g/m2/月)，代替每日应用药物口服，可以成功治疗患者，并可减少不良反应发生的频率和严重程度，但却使疾病的复燃率增加。因此，我们强烈建议，环磷酰胺应每日口服应用。

尽管要注意相关的不良反应，但在即刻危及生命的患者，如急进性肾小球肾炎，应首选环磷酰胺和糖皮质激素合并的治疗方案。然而，对于并不即刻危及生命的患者或不能耐受环磷酰胺不良反应的患者，可用甲氨喋呤合并糖皮质激素治疗。可应用泼尼松合并甲氨喋呤口服，甲氨喋呤的初始剂量为 0.3mg/kg，最大量为 15mg/周。如果治疗 1～2 周后能够很好地耐受，剂量可以增加到 2.5mg/周，直到 20～25mg/周的剂量并维持在此水平。42 位患者中，有 33 位获得缓解(79%)。19 位患者复燃；这 19 位患者中，有 15 例是在接受每周 15mg 或更小剂量的甲氨喋呤时，发生复燃的；19 例患者中，有 13 例应用第二个疗程的甲氨喋呤合并泼尼松治疗，其中 10 例获得二次缓解。甲氨喋呤的不良反应包括转氨酶升高(24%)，白细胞减低(7%)，机会性感染(9.5%)，甲氨喋呤肺炎(24%)和胃炎(2%)。

硫唑嘌呤，以 1～2mg/kg/日的剂量口服，对一些患者的治疗有效，对由环磷酰胺诱导缓解的患者，可维持缓解，因此应用较为广泛。此药可与糖皮质激素联合应用。有报道表明，甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲异恶唑

对治疗 Wegener 肉芽肿，尤其在有严重肾脏和肺部疾病的患者有效，但并不肯定。甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲异恶唑可使 Wegener 肉芽肿患者呼吸道疾病的复燃率降低，而对其他器官，并无疗效，因此，甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲异恶唑仅用于 Wegener 肉芽肿上呼吸道疾病。

颞动脉炎

定义 颞动脉炎，也叫颅动脉炎或巨细胞动脉炎，是一种大、中动脉的炎症。可累及一个或两个动脉分枝，尤其是颞动脉，并因此得名。然而，颞动脉炎是一种系统性疾病，可以累及很多部位的动脉。

发病率和患病率 颞动脉炎的发病率因研究单位和地域的不同而不同。在斯堪纳维亚和美国大量斯堪纳维亚人聚集的地区多发，而在南欧地区的人发病率却相对较低。50 岁以上的人年发病率为 0.49 ~ 23.3/100000 人。多发生于 55 岁以上的老人；也可发生于 40 岁或更年轻的人。此病在女性比男性多见，在黑人中少见。据报道有家族发病趋势，且同 HLA-DR4 相关。除此以外，基因连锁分析表明颞动脉炎同 HLA-DRB1 等位基因位点相关，尤其是 HLA-DRB1*04 基因。此病和风湿性多肌痛密切相关，后者比前者要常见。

病理生理和病理机制 颞动脉最常受累，患者可有多个大、中动脉的系统性血管炎表现。组织病理学上，表现为受累血管全血管炎，炎症单核细胞浸润血管壁，且频繁有巨细胞形成。内膜增生，内膜弹力层断裂。受累血管组织的缺血可引起器官的病理生理变化。T 淋巴细胞膜表面可表达特异性抗原受体和大量细胞因子，这些都提示颞动脉炎的发病涉及免疫病理机制。在多数颞动脉炎和风湿性多肌痛的患者，循环血液的单核细胞可有 IL-6 和 IL-1β 的表达。在颞动脉炎患者，T 细胞进入血管损伤的部位，产生大量 IL-2 和 IFN-γ，可使动脉炎进展。颞动脉炎患者损伤部位组织浸润性 T 细胞受体序列分析表明有 T 细胞限制性克隆扩增，提示残存在血管壁的抗原被小部分 T 细胞识别。

临床和实验室表现 疾病以发热、贫血、血沉升高和老年患者头痛综合征为特征。其他的临床表现包括不适、疲劳、食欲不振、体重减轻、大汗和关节痛。风湿性多肌痛综合征以颈、肩、下背、足跟和大腿肌肉僵硬、疼痛为特征。

颞动脉炎患者可有头痛，动脉触痛、增厚或结节，在疾病的早期血管可搏动，在晚期可闭塞。本病可有头皮疼痛、颌骨和舌的活动不良(claudication)。尤其是未经治疗者，可有缺血性视神经病，并可引起严重的视觉症状，在某些患者甚至可突发失明。而多数患者，在有客观的眼疾之前的几个月的时间内，有头和眼睛方面的主诉。注意这些症状并制订合适的治疗方案(见下)，通常会避免此类并发症的发生。据报道此病还可有肢体跛行、中风、心肌梗塞、内脏器官梗塞等并发症，值得注意的是，颞动脉炎患者升主动脉瘤发病率明显增高，可因动脉瘤破裂死亡。

除了 ESR 升高外，特征性的实验室检查包括正常色素或轻度低色素性贫血。常见肝功能异常，尤其是碱性磷酸酶的水平升高。IgG 和补体水平升高。血清肌氨酸激酶多不升高。

诊断 对有发热、贫血、ESR 升高，伴有或不伴有风湿性多肌痛的老年患者，可以作出颞动脉炎和相关的临床病理综合征的临床诊断。确诊要通过颞动脉活组织检查而作出。由于血管受累可以是片段性的，通过常规活检可有漏诊，因此建议做系列部分样本活组织检查。当颞动脉临床表现正常却强烈怀疑有颞动脉炎存在时，建议做很多厘米片段的活组织检查以明确诊断，据报道颞动脉超声图对诊断有益。在视觉症状和体征存在的情况下，颞动脉活检应尽快进行，且在活检之前不应该延误治疗。已报道颞动脉活检即使在应用糖皮质激素治疗 14 天以后也可有血管炎的阳性发现。对糖皮质激素治疗有显著疗效，更能支持颞动脉炎的诊断。

治疗 颞动脉炎对糖皮质激素治疗极其敏感，开始可用泼尼松 40 ~ 60mg/日，约用一个月，然后逐渐减为 7.5 ~ 10mg/日的维持量。为了减轻年老患者应用糖皮质激素的不良反应，疾病缓解后可试用隔日治疗。当发现有视觉症状和体征后，应调整治疗方案，以控制这些症状和体征。由于疾病有复燃的可能，治疗至少应持续 1 ~ 2 年。ESR 可作为炎症疾病活动的有用指标，有助于我们判断减量的方案和速度。然而，ESR 的升高，尤其在无症状患者，可在应用糖皮质激素减量过程中发生，并不一定反映动脉炎的加重。在这种情况下，减量应在密切监测下进行。如果在减量过程中力图维持正常 ESR 水平，几乎无一例外地会发生糖皮质激素治疗的不良反应。预后通常良好，大多数患者可获得完全缓解，且通常在停药后维持完全缓解。

大动脉炎

定义 大动脉炎是一种大、中动脉的炎症和狭窄

性疾病，主要累及主动脉弓及其分支。因此，此病又称为主动脉弓综合征。

发病率和患病率 大动脉炎是一少见病，比颞动脉炎更为少见。在青少年女性和年轻妇女中多发。此病在东方较为常见，但发病不受种族和地域限制。

病理生理和病理机制 这一疾病极易累及大、中动脉、主动脉弓及其分支；肺动脉也可受累。血管造影图可显示大动脉受累，我们将最常受累的动脉列于表317-5、以供临床医师参考。其中，主动脉近端主要分支比远端更易受累。此病的病理特征是全血管炎伴炎症单核细胞浸润，且偶有巨细胞浸润。血管内膜明显增殖和纤维化，中层有结痂和血管形成，内膜弹力层破坏变性。可有管腔狭窄伴或不伴有血栓形成。常有营养血管受累。各个器官的病理变化，也能反映受累血管的血流受损的情况。

此病的免疫病理机制目前不清楚。很多血管炎综合征中可有循环免疫复合物出现，但它们在病理机制中的重要性却不清楚。

表317-5 大动脉炎患者的动脉造影异常的频率和动脉受累的临床表现

动脉	动脉造影异常的百分率	可能出现的临床表现
锁骨下	93	肾破行、雷诺现象
颈动脉根部	58	视觉变化，晕厥，一过性缺血性发作，中风
腹主动脉	47	腹痛，恶心，呕吐
肾	38	高血压、肾衰
主动脉弓或根	35	主动脉关闭不全，充血性心力衰竭
脊椎	18	视觉变化，头晕眼花
腹腔轴*	18	腹痛，恶心、呕吐
髂骨	17	
肠系膜	17	腹痛，恶心、呕吐
		腿跛行
肺	10～40	不典型胸痛，呼吸困难
心脏的冠状动脉	<10	胸痛，心肌梗塞

* 在这些部位的动脉造影所发现的损害，通常是无症状的，但可以潜在引起症状。

临床和实验室表现 大动脉炎是一种系统性疾病，既有局部症状，也有全身表现。全身症状包括不适、发热、盗汗、关节痛、食欲不振和体重减轻，可在血管明显受累数月之前出现。局部表现为受累血管的疼痛，接着会出现受累血管供血器官的缺血症状。受累血管(尤其在锁骨下动脉)搏动可丧失。表317-5列出了血管造影异常和临床表现发生的几率。

疾病可暴发，也可逐渐进展或稳定不变。患者通常因充血性心力衰竭或脑血管事件而死亡。

特征性实验室发现包括ESR水平升高、轻度贫血和免疫球蛋白水平升高。

诊断 对于有外周动脉血管搏动减弱或消失，双侧血压不对称和动脉杂音的年轻女性患者，应高度怀疑有大动脉炎存在。确诊可以通过动脉造影的特征性表现来作出，包括血管壁不规则、狭窄、狭窄后扩张、动脉瘤的形成、闭塞和对侧的循环血量增加。除有肾脏禁忌，所有患者都应做全部大动脉的动脉造影，才能完全描绘出疾病的分布和程度。血管炎症的病理表现可明确诊断，但活组织检查较为困难。

治疗 此病病程各异，可自行缓解。对死亡率统计说法不一，从小于10%到75%不等。每日应用40～60mg泼尼松能够缓解症状，但单独应用不一定提高生存率。急性发病时可用糖皮质激素治疗，对狭窄血管应积极实行手术和/或血管塑形，两种方法合并应用可明显纠正由于肾动脉狭窄引起的高血压，改善内脏和肢体血流，降低中风引起的死亡的危险性，从而提高生存率，除非急需，外科纠正狭窄动脉仅在血管炎控制良好的情况下进行。用此方法治疗可使死亡率下降至10%以下。在对糖皮质激素耐药的病例，可用甲氨喋呤(>25mg/周)，但临床疗效尚需进一步验证。

Henoch-Schönlein 紫癜

定义 Henoch-Schönlein紫癜，也叫做过敏性紫癜，是一种累及小血管的，以明显的紫癜(常见的分布部位为臀部和下肢)、关节痛、胃肠道症状和肾小球肾炎为特征的血管炎综合征。

发病率和患病率 过敏性紫癜通常见于儿童；多数患者的年龄在4～7岁之间；也可见于婴儿和成人。此病并非罕见病；在一组调查研究中显示，在儿童医院每年可有5～24个患者因此病入院。男女之比为1.5:1。目前人们已注意到过敏性紫癜有季节发病的趋势，尤其在春季高发。

病理生理和病理机制 目前认为过敏性紫癜的病理机制是免疫复合物沉积。已证明很多刺激性抗原包括上呼吸道致病微生物、各种药物、食品、蚊虫叮咬和免疫预防针剂可致紫癜。IgA是免疫复合物中最常见

的抗体，且已在这些患者的肾脏活检中得到证实。

临床和实验室表现 在儿童，50%的患者可出现皮肤、肠道、关节方面的临床表现。在成人，皮肤症状可在70%以上的患者出现，仅有少于20%的患者有肠道和关节方面的症状。事实上，典型的紫癜可见于所有的患者；多数患者，虽没有明显的关节炎，却有关节疼痛的症状存在。约70%的儿童患者可有胃肠道受累，以腹部绞痛为特征，可有恶心、呕吐、腹泻和便秘，且常有直肠段的血性粘液。本病很少有肠套叠发生。肾脏受累通常以轻度肾小球肾炎为特征，表现为蛋白尿和镜下血尿，多有红细胞管型(第275章)；通常不需治疗即可自行缓解。少数患者可发生急剧进展性肾小球肾炎，并可致肾衰、死亡。许多研究发现肾脏疾病在成人比在儿童严重，但还需进一步研究确认。成人肾脏疾病发病可能更加隐匿，因而需要密切监测。心肌受累在成人中多见，但极少见于儿童。

常规实验室检查可见轻度白细胞增多，血小板计数正常，偶有嗜酸性粒细胞增多。血清补体成分正常，在一半以上的患者，IgA水平升高。

治疗 过敏性紫癜预后良好。大多数患者可完全恢复，且有很多人不需治疗。儿童和成人的治疗方法相似。可用糖皮质激素治疗，如泼尼松，初始剂量1mg/kg/日，根据临床反应逐渐减量，已证明这一方案在减轻水肿、关节痛、腹部不适等方面有效；但对皮肤和肾脏的疗效并不明确，且此方案不能缩短活动性病变的病程，也不能减小疾病复发的机会。据报道，对于急进性肾小球肾炎的患者，可用血浆置换合并免疫抑制剂治疗。

皮肤为主型血管炎

定义 皮肤为主型血管炎(Predominantly custaneous vasculitis)和过敏性血管炎、皮肤白细胞破碎性血管炎可更换应用。由于这些疾病症候群的异质性，没有一个名词能完全充分表示此病。这组疾病常见有皮肤小血管的受累。人们推测这组综合征与对抗原的异常高敏反应有关，如致病微生物、药物或其他外源或内源性物质，而在多数患者，疾病是特发性的，并不能检测到明确的抗原。过敏性血管炎这一名词会使人误入歧途，因为其他类型的血管炎综合征可能也和某种形式的高敏反应或对不明抗原的异常免疫反应有关。皮肤白细胞破碎性血管炎是一个较好的名词，然而，并不是所有的患者都有白细胞破碎，我们选择应用皮肤为主型血管炎，是因为皮肤受累是主要的临床表现，而皮肤并非唯一受累器官。事实上，在这种类型的血管炎中，任何器官系统均可被累及，但皮肤外器官受累的严重程度比系统性坏死性血管炎要轻。

发病率和患病率 本病发病率不详，但比系统性坏死性血管炎要常见。疾病可发生于任何年龄，男女均可发病。

病理生理和病理机制 皮肤为主型血管炎的典型组织病理特征为小血管血管炎，毛细血管后微静脉是最常受累的血管；毛细血管和微动脉的受累率稍低。本病以白细胞破碎为特征，急性期有中性粒细胞浸润，且血管周围有中性粒细胞核残骸持续存在。在亚急性和慢性期，单核细胞浸润；在某些亚群疾病，可有嗜酸性粒细胞浸润，也可有红细胞渗出血管壁，引起紫癜。

本病是由免疫复合物沉积引起的，但免疫复合物并非在所有亚群疾病的发病中起作用(见上)。依据高敏反应中所涉及的抗原不同，皮肤为主型血管炎可分为两个类型。一种由药物、微生物、外源性蛋白质等外源性抗原引起，如原发性混合性冷球蛋白血症和C型肝炎病毒感染有关；另一种由内源性抗原引起，如“自身”蛋白质如DNA或免疫球蛋白可以同自身抗体形成免疫复合物，引起系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎的表现；肿瘤抗原可与抗体形成免疫复合物，引起与特定赘生物有关的血管炎。某些淋巴肉瘤也可以分泌细胞因子，在疾病的发病中起作用。

临床和实验室表现 广义皮肤为主型血管炎的典型皮肤损害为明显紫癜；也可有血管炎的其他表现，包括瘀斑、丘疹、水疱、大疱、皮下结节、溃疡、突发或慢性风疹。除皮肤损害外，也可有其他器官系统的受累，我们可以根据器官受累的程度不同，将疾病划分为不同的亚群。即使在仅有皮肤受累的患者，也可有全身表现如发热、不适、肌痛、食欲不振。皮肤损害可以表现为瘙痒甚至严重疼痛，伴有烧灼感和蚊虫叮咬感觉。由于流体动力学对毛细血管后微静脉的影响，在行走患者，最常见的皮损通常发生于下肢，而在卧床患者通常发生于骶尾部。水肿和色素沉着通常发生在复发或慢性损伤部位。

皮肤为主型血管炎没有特异性的实验室诊断依据。患者可有轻度白细胞增多伴或不伴有嗜酸性粒细胞增多，ESR轻度升高，这些都是本病特征性的实验室表现。某些病例，可有冷球蛋白和类风湿因子出现。血清补体水平不定。

药物性血管炎 皮肤药物反应的形式有多种，血管炎是其中之一(第37和59章)，药物性血管炎通常表现为明显的紫癜，可全身或局限于下肢或其他独立区域分布；也可表现为荨麻疹、溃疡和出血性水疱(第59章)。可有发热、不适、多关节肿痛等全身症状发生，但多局限于皮肤。可引起血管炎的药物包括别嘌呤醇、噻嗪类利尿剂、金制剂、磺胺类制剂、二苯乙内酰脲和青霉素(第59章)。

血清病和血清病样反应 这些反应以发热、荨麻疹、多关节痛为特征，在7～10天接触和2～4天再次接触异质性蛋白(典型血清病)或非蛋白药物如青霉素或含硫制剂(血清病样反应)后发生。多数表现都不是由于血管炎引起的；然而，偶有患者会有典型皮肤静脉炎，并可进展为系统性血管炎。

与其他潜在性原发病相关的血管炎 很多疾病可以血管炎作为潜在原发病的继发表现。其中最常见的是结缔组织病，尤其是系统性红斑狼疮(第311章)、类风湿性关节炎(第312章)和干燥综合征(第314章)。此类血管炎最常见的表现是孤立的皮肤小静脉炎，临床上和外来抗原引起的皮肤为主型血管炎不易区别。也可能会发生暴发性系统性坏死性血管炎和PAN症候群不能区分。

冷球蛋白血症，可见于多种血管炎综合征。原发性混合性冷球蛋白血症(第275章)，可表现为皮肤为主型血管炎，然而，典型病例除可有皮肤受累外，还与肾小球肾炎、关节痛、肝脾肿大、淋巴结病有关。

血管炎也与某些恶性肿瘤相关，尤其是淋巴和网状内皮组织的赘生物。恶性肿瘤时常有局限于皮肤的白细胞破碎性静脉炎；也可发生广泛分布的系统性血管炎。尤其值得注意的是毛细胞白血病(第112章)和经典的PAN之间有相关性。

白细胞破碎性血管炎主要累及皮肤，偶可累及其他器官，但也可能是其他疾病的一部分，这些疾病包括：亚急性结核性心内膜炎、Epstein-Barr病毒感染、HIV感染、慢性活动性肝炎(还有很多其他的感染)、溃疡性结肠炎、先天性各种补体成分缺乏、腹膜后纤维化和原发性胆汁性肝硬化。已报道皮肤为主型血管炎和α_1-抗胰蛋白酶缺乏、肠旁路手术和原发性多软骨炎相关。

诊断 此类血管炎的诊断可根据活组织检查中血管炎的表现而作出。由于主要累及皮肤，通常容易得到活检取材。对于假定有孤立的皮肤血管炎的患者，诊断的着重点在于寻找血管炎的病原，是由外源性制剂如药物或感染引起，还是由内源性状态如潜在性疾病(图317-1)所引起。除此以外，应仔细进行体格检查和实验室检查，以排除系统性疾病的可能性：通常从非侵入性的检查开始，如果临床有证据支持原发疾病的存在，可应用侵入性的检查方法以协助诊断。

治疗 多数皮肤为主型血管炎可自行消退，部分在最终完全缓解之前会有缓解和复燃。对有持续性皮肤疾病或发生皮肤外器官受累的患者，人们试行了很多治疗方法，得到了多种不同结果。此类血管炎治疗多不尽如人意，但由于疾病多局限于皮肤，因此不会有生命危险。当认定血管炎由某种抗原刺激物引起时，应将其祛除；如果这一抗原是微生物，应实行适当的抗微生物治疗。如果血管炎和出潜在性疾病引起，可针对原发病进行治疗。对自限性疾病，仅需对症治疗。当疾病持续却没有找到相应的病因时，是否进行治疗应根据症状的轻重和治疗的危险性综合评定。治疗上，首先选用糖皮质激素，通常用泼尼松(1mg/kg/日)，应用一段时间后，可直接停药或隔日应用，最后停药。对糖皮质激素耐药病例，可用免疫抑制剂治疗。局限于皮肤的慢性血管炎患者，对任何治疗反应都好，多不需用免疫抑制剂。环磷酰胺对系统性血管炎是最有效的药物，但其潜在的不良反应限制了它在皮肤为主型血管炎的应用。对暴发病例，可用血浆置换疗法。氨苯砜(dapsone)对仅有持久性隆起性红斑的皮肤血管炎(见下)治疗有效，但在很多孤立的皮肤血管炎，很少有成功报道。

川崎病

川崎病(Kawasaki disease，粘膜与皮肤淋巴结综合征)是一种儿童急性、发热性、多系统疾病。以对抗生素无反应、非化脓性颈淋巴结炎和皮肤粘膜变化如水肿，充血性结膜炎，口腔、唇和手掌红斑，皮肤及手指脱屑为特征。这一疾病通常为良性的、自限性的，但约25%的患者会发生冠状动脉瘤，总致死率为0.5%～2.8%。在疾病恢复期的第三到第四阶段可有并发症发生。几乎所有的死亡后被活检的病例中，均有冠状动脉血管炎存在。表现为典型的内膜增殖和血管壁单核细胞浸润。沿着动脉可见串珠状动脉瘤和血栓形成。大多数研究者认为以前人们所报道的儿童的PAN病例，事实上是未认识的川崎病的并发症。其他临床表现包括心包炎、心肌炎、心肌缺血、梗塞和心脏肥大。

此病的发病可由机体对血管内皮细胞的免疫介导损伤引起。目前已有免疫激活的证据即：患者血清中有激活的辅助T细胞和单核细胞升高，血清可溶性IL-2受体水平升高，外周血单核细胞自发产生IL-1水平升高，抗内皮细胞抗体，血管内皮细胞的细胞因子诱导激活抗原水平升高。已报道在释放毒性休克综合征毒素1的新型S.aureus和川崎病之间有强烈的相关性，表明免疫介导损伤在疾病的发病中起作用，同超抗原在毒性休克综合征中的作用相似，此物质可作为超抗原在川崎病中起作用。然而，为了研究T细胞反应是由超抗原启动还是常规抗原启动，有人对川崎病患者T细胞受体作了分析，却没有取得一致的结果。

2.8%的患者有致命性并发症发生，但平稳恢复的患者预后良好。已证明，在疾病的早期，大量γ-球蛋白(2g/kg单独输注10小时以上)与阿司匹林(100mg/kg/日，应用14天后，变为3～5mg/kg/日应用几周)合并应用，对减轻冠状动脉病变有益。

中枢神经系统孤立血管炎

中枢神经系统孤立血管炎是一并不多见的临床病理疾病综合征，以局限于中枢神经系统血管炎为特征。小动脉最常受累，但任何大小的血管都可累及。炎症通常以单核细胞浸润伴或不伴有肉芽肿形成为特征。通常与巨细胞病毒、梅毒、脓细胞结核和水痘-疱疹病毒感染有关，还与何杰金病和苯丙胺过量应用有关；然而，大多数病例并不能找到潜在的病灶。

患者可有严重头痛、精神改变、局灶性神经病变。通常没有全身症状。血管受累严重时，可发生大面积的神经损害。动脉造影图可见特征性的血管异常，由此我们可作出诊断，且可通过大脑皮质和软脑膜活组织检查确立诊断。在没有脑组织活检的情况下，注意不要将与其他疾病相关的血管痉挛错误解释为原发性血管炎。此病预后不良，偶可自行缓解。许多研究表明，单独应用糖皮质激素或对类固醇耐药的患者合并应用环磷酰胺治疗，可诱导小部分患者病情持续缓解，应用方法同系统性血管炎。

血栓闭塞性动脉炎

血栓栓塞性动脉炎(Buerger disease)是一种不明原因的外周血管炎症闭塞性疾病，可有动脉和静脉受累。原始病变可能为血栓形成，因此，这一疾病并非典型的血管炎。但因在血栓部位有强烈的炎症反应，且在动脉血管壁营养血管通常有血管炎存在，因此多将此病归类为血管炎。本病将在第248章详尽讨论。

白塞病

白塞病是以反复发作的口腔和生殖器溃疡、虹膜炎、皮肤损伤为特征的临床病理综合征。基本病变是白细胞破碎性小静脉炎，任何大小的血管均可受累

混合性血管炎

混合性血管炎有多种疾病同时存在，很多都是罕见病，以受累血管的不同程度的炎症反应为特征 Cogan综合征表现为非梅毒性间隙性角膜炎和前庭听力症状。此病与系统性血管炎相关，可累及不同大小的血管，也可累及主动脉瓣。

持久性隆起性红斑是一种不明原因的慢性皮肤疾病，以持续红色、紫色和淡黄色丘疹、斑块和结节为特征，通常在肢体伸侧表面对称分布；组织学检查可见白细胞破碎性小静脉炎，同时有明显的皮肤炎症浸润。据报道此病和链球菌感染有关，应用氨苯砜治疗疗效显著。

特定的感染可以引起炎症性血管炎。如立克次体能侵入小血管内皮细胞引起血管炎(第177章)，除此以外，与特定的系统性真菌性疾病如组织胞浆菌病(第201章)相关的血管周围炎症反应可能与原发性血管炎的病程类似。

治疗原则

一旦血管炎的诊断确立，一定要作出诊疗计划(图317-1)。血管炎综合征代表很大范围的一群疾病，严重程度各有不同。许多需要应用糖皮质激素和免疫抑制剂积极治疗，而另一些患者只需用非甾体类抗炎药保守和对症。由于一些治疗方案确实有潜在不良反应，因此，做任何治疗，都要权衡利弊。血管炎综合征各个类型都有自己特定的治疗方案；但还需掌握一些基本的治疗原则：一方面，在有不可逆性的器官系统功能衰竭以及发病率和死亡率高的疾病中，应立即应用糖皮质激素和/或免疫抑制剂，如Wegener肉芽肿(见上)；另一方面，在几乎不引起不可逆性器官系统功能衰竭的血管炎，且通常对以上治疗无反应的患者，应

325 复发性多软骨炎和其他关节炎

贾 园 译 栗占国 审

复发性多软骨炎

复发性多软骨炎是一种病因不清的少见的炎性疾病，病变呈发作性、逐渐进展，主要累及耳、鼻及喉气管支气管软骨，其他表现还包括巩膜炎、感觉神经性听力丧失、多关节炎、血管炎、心脏病变、皮肤病变和肾小球肾炎。本病在40～50岁人群中最常见，也可见于儿童及老年人，没有性别差异，所有种族人群均有发病，无家族发病倾向，患者的HLA-DR4频率显著高于正常人群，但还没有发现明确的HLA-DR4等位基因亚型。近30%的患者同时患有另一种风湿性疾病，最常见为系统性血管炎，其次为类风湿关节炎、系统性红斑狼疮和干燥综合征，与本病相关的非风湿性疾病包括炎症性肠病、原发性胆管硬化和骨髓发育不良综合征。

本病的诊断标准是由McAdam等在几年前提出，Damiani和Levine在几年后对之进行了修改，这些标准在临床上广为应用。McAdam等提出的标准为：(1)两个耳廓的反复软骨炎；(2)非侵蚀性炎症性关节炎；(3)鼻软骨炎；(4)眼部炎症包括结合膜炎、角膜炎、巩膜炎/巩膜外层炎和/或葡萄膜炎；(5)喉和/或气管软骨炎；以及(6)耳蜗和/或前庭损伤，表现为感觉神经性听力丧失、耳鸣和/或眼花。当具有这些特征中的三条或以上并有活检支持时可以确诊；Damiani和Levine之后提出当具有一条或一条以上的特征且活检阳性时，或当两个或两个以上独立部位具有软骨炎并对糖皮质激素或氨苯砜治疗反应好，或具备三条或三条以上的特征时可确立诊断。在大多数有明显症状的慢性患者中并不需要进行活检来确诊。

病因和发病机理

最早在组织学上出现的软骨异常为嗜碱染色的局部或广泛性脱失，提示软骨基质的蛋白多糖耗尽。在受累软骨邻近部位有炎性浸润，以单核细胞为主，偶尔浆细胞也参与，急性发病时也可出现多形核白细胞。软骨的破坏从外侧开始向中心发展，出现裂隙样破坏及软骨细胞的丢失。退化的软骨由肉芽组织取代，之后出现纤维化并在局部出现钙化，可出现小范围的软骨再生。免疫荧光检查发现在病变处有免疫球蛋白和复合物沉积。通过电子显微镜在退化软骨基质中可观察到细颗粒状物质的存在，可能是酶或免疫球蛋白。

免疫机制在复发性多软骨炎的发病机制中发挥一定作用，炎症部位有免疫球蛋白和补体的沉积存在。同时在一些患者的血清中可检测出Ⅱ型胶原抗体、基质素-1(matrilin-1)抗体和免疫复合物。以Ⅱ型胶原免疫大鼠可导致听软骨炎，提示Ⅱ型胶原免疫反应在发病机制中可能起到较为重要的作用。Ⅱ型胶原抗体在这些动物的血清中呈阳性，且在耳的炎症部位可检测出有免疫沉积存在。患者软骨标本中存在淋巴细胞说明有淋巴细胞的转化，提示细胞介导的免疫也可引起组织损伤，而在部分患者中已证实有针对Ⅸ型和Ⅺ型胶原的体液和细胞免疫反应。最近一项研究发现，用软骨基质蛋白(基质素-1)免疫的大鼠可发生严重的吸入相喘鸣和鼻中隔的肿胀。软骨基质蛋白是一种非胶原性蛋白，存在于软骨的细胞外基质，在气管中浓度高，同时也存在于鼻中隔，但不存在于关节软骨。被免疫的大鼠在近会厌的喉部有严重的炎症出现，出现特征性的CD4+和CD8+T细胞数目增加，所有大鼠均出现软骨基质蛋白的IgG抗体，炎症主要由T细胞所介导，这一研究结果提示对多种软骨蛋白的免疫反应在复发性多软骨炎的发病中发挥重要作用。

幼年兔静脉内注入天然木瓜蛋白酶可引起软骨基质的溶解，木瓜蛋白酶是一种蛋白溶解酶，在4小时内可引起正常听觉衰退，大约7天后出现基质的重建。在复发性多软骨炎中，被炎症介质活化的软骨细胞、多形核白细胞和单核细胞释放出的有活性的蛋白溶解酶引起软骨基质丢失的可能性大。

临床表现

复发性多软骨炎常为急性发作，患者突然出现一处或两处软骨炎症，而在临床表现出现前数周，患者可先有发热、乏力和体重下降等表现，某些患者最初仅表现为间断的关节疼痛和/或肿胀，或无法解释的眼部炎症、听力下降、瓣膜性心脏病，或出现肺部症状，使得患者在数月甚至数年内不能得以正确诊断。患者的软骨受累形式和发作频率多种多样。

听软骨炎是本病最常见的表现，见于40%的患者，且最终可在85%的患者病程中出现(表325-1)。患者的单侧或双侧耳部受累，可先后或同时发生，表现为耳

部软骨突发疼痛、压痛和肿胀，耳垂因非软骨结构故不受累；病变部位的皮肤呈深红色或青紫色。长期或反复发作可导致软骨破坏，耳朵松软、下垂，软骨肿胀可导致咽鼓管阻塞(引起中耳炎)或外部听路阻塞，任一部位的阻塞均可使患者听力受损。内耳听路或耳蜗分枝的炎症可引起患者听力丧失、头晕、眼花、共济失调、恶心及呕吐。在首次或以后的发作中，患者的鼻软骨可出现肿胀发炎，近50%的患者最终出现鼻部受累，表现为鼻腔不通、溢液、鼻衄及鼻梁发红、肿胀、压痛和塌陷，可引起马鞍样变形。在部分患者中马鞍鼻发生隐袭，可无明显伴随的炎症出现。鞍鼻在年轻患者尤在妇女中更为多见。

表325-1 复发性多软骨炎临床表现

临床特点	发生率(%)	
	病初	病程中
耳软骨炎	40	85
听力丧失	10	30
鼻软骨炎	25	55
鞍鼻变形	20	30
眼残疾	20	50
呼吸道疾病	25	50
关节炎	35	50
主动脉返流	-	5
血管炎	3	10

关节炎是复发性多软骨炎的表现之一，可见于近1/3甚至一半的患者中，并可在其他表现出现之前已持续数月。患者的关节炎通常表现为非对称性的少关节或多关节炎，外周大小关节均可受累，每次发作可持续数日至数周，可自然缓解，通常不引起关节变形。患者关节呈现热、肿、压痛，关节液为非炎性。除外周关节外，肋骨软骨、胸骨柄和胸锁关节软骨也可受累，这些软骨破坏可引起胸部凹陷变形，甚至引起前胸壁关节连枷。复发性多关节炎可见于类风湿关节炎、Reiter综合征、银屑病关节炎或强直性脊柱炎患者中。

50%以上患者可有眼部表现，包括结合膜炎、巩膜外层炎、巩膜炎、虹膜炎和角膜炎，可出现眼球角膜溃疡、穿孔甚至失明；其他表现还包括眼睑和眶周水肿、下垂、白内障、眼神经炎、眼外肌麻痹、视网膜血管炎和肾静脉阻塞。

近50%的患者有喉气管支气管受累，表现为声音嘶哑、干咳、喉及近端气管压痛。若出现粘膜水肿、气道狭窄和/或喉或气管软骨塌陷则可引起喘鸣及危及生命的气管阻塞，此时必须进行气管切开治疗。支气管软骨塌陷可引起肺炎，病情进展后可引起呼吸道通气障碍。

约50%的患者伴有主动脉返流，可引起主动脉环扩张或瓣膜破坏，呈进展性，二尖瓣和其他心瓣膜很少受累。心脏的其他表现还包括心包炎、心肌炎和心脏传导异常，患者还可出现胸或腹主动脉近端动脉瘤，偶尔甚至可发生动脉瘤破裂。

患者还可出现系统性血管炎，包括白细胞破碎性血管炎、多动脉炎、一过性动脉炎和Takayasu动脉炎(见第317章)。神经系统异常常由潜在的血管炎引起，患者可表现为癫痫、中风、共济失调及颅神经或外周神经病变，第Ⅳ和第Ⅷ对颅神经常常受累。近25%的患者伴有皮肤病变，包括紫癜、结节红斑、多形性红斑、血管水肿/荨麻疹、网状青斑和脂膜炎，但这些都不是复发性多软骨炎的特异性表现。在部分没有系统性血管炎表现的患者中应注意患者可能伴有新月体形成的节段性坏死性肾小球肾炎。

疾病的经过在不同患者中表现多种多样，患者每次发作的持续时间可从数日至数周，之后可自然消退；病情可反复发作，但间隔时间从数周至数月不等。也有部分患者疾病可呈慢性、潜伏过程。有些患者可仅出现一或两次软骨炎。研究显示本病的5年生存率为74%，10年生存率为55%，与以前的结果相比，仅有约一半患者的死因是由复发性软骨炎本身或在治疗时出现的并发症所致。肺部并发症仅占所有死亡病例中的10%。通常患者的病变累及范围越广泛则预后越差。

实验室检查

患者常出现轻度的白细胞升高、正细胞正色素性贫血，血沉常升高，偶尔类风湿因子和抗核抗体呈低滴度阳性。大多数患者的Ⅱ型胶原抗体呈阳性，但并无特异性，外周血循环免疫复合物呈阳性，尤其在早期活动性患者中；γ球蛋白水平可升高；抗中性粒细胞抗体(ANCA)胞浆型(C-ANCA)或核周型(P-ANCA)在活动性患者中可呈阳性。对上、下呼吸道受累者可进行影像学检查如线性断层摄影术、喉气管造影术、CT及支气管镜。支气管造影有助于证实患者有无支气管狭窄，吸入-呼出流量分析有助于了解胸廓内气道梗阻情况。胸片可显示支气管和/或主要支气管的狭窄及动脉

瘤引起的上或下行主动脉增宽以及主动脉功能不全时出现的心脏肥大。X线检查还可提示耳、鼻、喉或气管在以前受累部位出现的钙化。

诊断

本病的诊断有赖于对疾病的典型临床表现的认识程度。对耳、鼻或呼吸道受累软骨进行活检有助于明确诊断，但仅在临床表现不典型时才有必要。Wegener肉芽肿患者也可出现鞍鼻和肺部受累，但不累及听觉，在气管支气管中存在的肉芽肿病变有助于与本病进行鉴别。Cogan综合征患者可有间隙角膜炎、前庭和听觉异常，但该综合征不累及呼吸道和耳部。Reiter综合征患者也可出现少关节炎及眼部病变，故在疾病初期与复发性多软骨炎相似，但患者有尿道炎和典型的皮肤粘膜病变且同时缺乏鼻或耳软骨病变，故可与本病进行鉴别。类风湿关节炎由于也可出现关节炎和眼部炎症，故在疾病开始时也与复发性多软骨炎表现相符，但类风湿关节炎是侵蚀性和对称性关节病变，并且类风湿因子的滴度在类风湿关节炎中更高，有助于与本病鉴别。耳郭部位的细菌感染可被误诊为复发性多软骨炎，但它常只累及单侧耳并包括耳垂，故可作鉴别。听软骨也可因创伤或冻伤而受损。

复发性多软骨炎可在多种自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、干燥综合征和血管炎患者中发生，这些自身免疫病在大多数患者中比多软骨炎早发数月至数年，可能是因为患者免疫异常所致。

治疗

对活动性软骨炎或伴有血管炎的患者予以强的松40～60mg/天可控制疾病的活动性，疾病控制后应逐渐减量，部分患者可以考虑停药，部分患者则需要10～15mg/天的小剂量维持治疗以控制疾病活动性。当强的松无效，或患者需要大剂量强的松才能控制病情时应考虑予以免疫抑制剂如甲氨喋呤、环磷酰胺或硫唑嘌呤。有研究者认为甲氨喋呤对治疗复发性多软骨炎非常有效，并有报导氨苯砜和环孢霉素在一些患者中也有效。有明显眼部炎症的患者常需要局部眼内类固醇药物及大剂量的强的松治疗；主动脉瘤患者可能需要进行心瓣膜置换或修补术治疗；喉部受累的早期患者，在受损部位注射糖皮质激素对患者可能有帮助。当患者出现严重的呼吸道梗阻时需要进行气管切开，气管支气管塌陷的患者可能需要气道支架。

其他关节炎

神经性关节疾病

神经性关节疾病(Charcot关节)是伴有痛觉或本体感受丧失或两者均有的进展性破坏性关节炎，同时肌肉反射(用于调节正常关节运动)也减弱，因失去这些保护性机制，患者关节容易反复受伤，导致软骨和骨出现进展性损害。神经性关节病一词是由Jean-Martin Charcot在1868年首次描述一名脊髓结核患者时开始使用的，“Charcot关节”一词常与“神经病性关节”互换使用。目前糖尿病是神经性关节病最常见的病因，与本病相关的其他疾病包括麻风病、雅司病、脊髓空洞症、脊髓脊膜突出、先天性无痛症、腓骨肌肉病变(Charcot-Marie-Tooth疾病)和淀粉样变。经常在负重关节注射糖皮质激素及CPPD晶体性关节炎患者其关节表现可能与本病相似。本病受累关节的分布与其原有的神经性疾病(表325-2)相关；脊髓结核患者的膝、髋和踝关节常常受累，脊髓空洞症患者的盂肱关节、肘和腕关节常受累，糖尿病患者易受累的关节为跗骨和跗跖关节。

表325-2 神经性关节病的相关疾病

糖尿病	淀粉样变
脊髓结核	麻风病
脊髓脊膜突出	先天疼痛淡漠
脊髓空洞症	腓侧肌肉萎缩

病理和病理生理 神经性关节炎的病理改变与严重的骨关节炎的关节改变相同，关节软骨断裂最终丧失，伴有软骨下骨质致密化，关节边缘可有骨赘形成。在进展迅速的患者中，关节表面可出现侵蚀改变，患者还可出现骨折、骨失活及关节内松质骨出现。通过显微镜可发现在滑膜组织中软骨和骨碎片的存在。

目前至少有两种发病机制已明确与神经性关节炎相关：异常的自主神经系统使关节血流及之后的骨重吸收增加，骨质丢失尤其在糖尿病足患者中可为疾病的最初表现。由于深感觉、本体感觉和保护性神经肌肉反射的丧失，关节易反复损伤，包括出现韧带撕裂和骨折；经常注射糖皮质激素的关节其损伤是由糖皮质激素的止痛效果导致已损害关节的过度使用使软骨损伤加速所致。但仅有部分神经病患者发生神经性关

节炎，其原因尚不明。

临床表现 神经性关节病常从单关节开始，逐渐侵犯其他关节，这是由原发神经性疾病所决定。受累关节的病变逐渐加重，出现过度的骨性生长及滑膜渗液，在关节腔内可触及游离体。当病情进展后患者可出现关节不稳定、半脱位和关节骨擦音。部分患者病情进展迅速，破坏严重，关节在数周至数月内可出现大量的骨碎片。患者感觉到的疼痛比实际上关节受累的程度轻，关节内存在的骨折、骨赘或骨节可引起突发关节痛。

本病最常见于糖尿病患者，发生率约为0.5%，在50岁以上、患糖尿病数年的患者中易发(但也有例外)。病变最初最常累及跗骨和跗跖关节，之后可累及跖趾关节和距胫关节，而脊柱和膝关节很少受累。约20%的神经病关节炎患者可出现双足异常，患者常将足痛归因于曾经所受的创伤如足部扭伤。神经性改变在足骨发生骨折或脱位后可进展迅速，常出现足和踝关节肿胀，跗骨向下塌陷使足底凸起，称“摇椅足”，较大的骨赘可从患者的足顶部突出。骨痂常形成跖骨头，可以引起溃疡感染和骨髓炎。X线检查可提示远端跖骨吸收、变细。“利斯弗朗骨折-脱位”可用于描述跗跖关节出现的破坏性改变。

诊断 神经病性关节炎的诊断依据是在具有原发感觉性神经病的患者中出现本病的临床表现和特征性的X线表现。鉴别诊断包括骨髓炎、骨坏死、进展性骨关节炎、压力性骨折及CPPD沉积疾病。本病最初的X线表现与骨关节炎相似，可出现关节间隙狭窄、软骨下骨硬化、骨赘形成和关节渗出，后者常继发于严重的关节破坏之后；在进展性关节病患者中可见软组织肿胀、骨质重吸收、骨折、大量骨赘形成、关节外骨碎片和关节半脱位表现。但通过X线很难将本病与骨髓炎尤其是糖尿病足进行鉴别。神经性关节疾病的关节边缘清晰，而在骨髓炎中是模糊的，常常需要通过影像学检查和关节液、关节组织学培养除外骨髓炎，磁共振显像有助于疾病鉴别。以^{111}铟标记血细胞或免疫球蛋白G进行骨扫描检查也有助于鉴别诊断，骨髓炎患者通常表现为摄取增加，与神经性关节炎表现不同，而以锝进行的骨扫描检查因在两种疾病中均表现为摄取增加，故对鉴别诊断没有意义。神经性关节炎患者的关节液为非炎性，呈黄色甚至血性，可含有滑膜、软骨及骨碎片。若在关节内找到CPPD结晶，则提示患者为晶体性关节炎，若未发现CPPD结晶且白细胞数目增多则提示为骨髓炎。

治疗 治疗的主要目的是保持关节的稳定性。即使对原发疾病进行有效的治疗，患者的关节疾病也常不能得以缓解。支架和夹板可能对患者有所帮助，但因患者自己不能对压力进行很好的调节，故在应用时需要密切监视病情。在糖尿病患者中，若能在早期认识并通过减少足部负重来治疗Charcot足8周以上，可防止疾病进一步进展。将不稳定关节进行融合可能有利于改善关节功能，但常出现骨性不连接，尤其当关节固定不充分时。

肥厚性骨关节病和杵状指

肥厚性骨关节病(hypertrophic osteoarthropathy，HOA)是以手指杵状变为特征，当病情进展后可出现骨膜新骨形成及滑膜渗出。HOA可以原发性或家族发病形式出现，常于幼年起病，而继发性HOA则与胸内恶性肿瘤、化脓性肺病、先天性心脏病及其他多种疾病相关，多见于成年人。杵状指几乎是所有HOA患者的必有表现，并可作为唯一表现单独出现(图325-1)，当杵状指单独存在时，常提示为疾病的早期阶段或作为HOA的主要表现之一。



图325-1 杵状指。

病理和病理生理 在HOA患者中，远端手指骨的改变开始表现为骨膜炎，继以新骨形成，在此阶段可在新骨膜骨和下方皮层之间看到透X线区。在患者病情进展后新骨中出现多层沉积，与皮质相邻引起皮质增厚。骨的外层为一薄层，表面规则，骨膜新骨形成先出现于胫骨、腓骨、桡骨和尺骨，在少见的情况下还累及股骨、肱骨、掌骨、跖骨和指(趾)骨的近端、远端骨干，偶尔肩胛骨、锁骨、肋骨和骨盆骨也可受影响，在病程久的患者中这些改变还可见于干骺端和肌腱附着处，邻近骨间膜可发生骨化。骨改变的分布常呈两侧对称。手和足远端第三指节的软组织可变厚，

邻近软组织中有单核细胞浸润，甲床和手指掌垫出现结缔组织增生，使远端指骨外形呈短棒状。杵状指中小血管扩张、血管壁增厚，并且动静脉吻合增多。在受累关节内可见滑膜水肿，并出现不同程度的滑膜细胞增生、滑膜下层增厚、血管充血、血管血栓性闭塞和少量淋巴细胞浸润。

HOA的发病机制已有几种理论，多数不能成立或未能解释HOA中所有的临床病症，以前曾提出过的神经性和体液性理论似乎已不能解释HOA的发生。神经性理论的基础是在患有肺肿瘤及HOA患者中的一小部分在切除迷走神经后观察到其症状得以改善，故提示来源于肿瘤部位的迷走神经刺激物经神经反射传出神经冲动至远端引起HOA，但这一理论并未能解释不伴有迷走神经刺激的HOA患者的发病机制，如在先天性发绀性心脏病或动脉瘤患者中。体液理论指出正常流经肺组织时呈非活性或被清除的可溶性物质到达全身循环后被活化，并引起HOA病变，这些物质包括前列腺素、铁蛋白、缓激肽、雌激素和生长激素，但这些物质在HOA患者中的水平与未患HOA者相比并无明显区别，而且这些物质也不能解释与动脉瘤或感染性动脉移植相关的局部HOA的发生机制。

最近有研究提示血小板在HOA的发生中有一定作用，已证实静脉循环中的巨核细胞和大的血小板颗粒在流经正常肺组织时呈碎片样，而在发绀性先天性心脏病和其他有右向左分流疾病的患者中，这些大的血小板颗粒可绕过肺组织到达远端肢体，并在肢体远端与内皮细胞相互作用。目前已证实在细菌性心内膜炎患者的感染性心脏瓣膜上、在动脉瘤的血管壁上和感染性动脉移植物上有血小板块的形成，这些血小板微粒也可到达四肢远端并与内皮细胞相互作用。肢体远端的血小板内皮激活将引起血小板衍生生长因子(PDGF)和其他引起结缔组织和骨膜增生的细胞因子的释放，PDGF和转化生长因子β(TGF-β)可刺激纤维母细胞引起细胞生长和胶原合成。在原发性和继发性HOA患者中，维勒布兰德(Willebrand)因子抗原的血浆水平升高，提示内皮有活化和损伤现象。在原发HOA患者的受累皮肤中已证实有异常胶原的存在，病变皮肤部位的纤维母细胞促使胶原合成增加、α1(I)前胶原mRNA增加，并上调胶原转录。同时许多其他因素也参与了HOA的发病，目前还需要进一步的研究阐明。

临床表现 原发HOA也称为“厚皮性骨膜炎”或“Touraine-Solente-Gole综合征”(“厚皮性骨膜病”)，常从青春期发病，少数患者在一岁内起病。本病属常染色体显性遗传性疾病，男孩的发生率是女孩的九倍，近1/3的患者有原发HOA家族史。

原发HOA的临床特征是杵状变、骨膜炎和少见的皮肤表现。少数患者不出现杵状变，主要表现为皮肤改变和骨膜炎，患者出现皮肤变厚、变粗糙、鼻唇沟变深，前额出现皱纹，可有眼睑沉重感并下垂，皮肤常为油性，手足出汗过多。患者也可出现粉刺、脂溢性皮炎和毛囊炎等表现。部分患者头皮变厚并出现皱纹，称为“同状头皮”。四肢远端尤其小腿由于新骨和软组织的增生而变厚；在患者病情进展后下肢远端外观可似大象腿。骨膜炎可在继发HOA患者中出现，通常没有疼痛感。杵状指可形成大的、球根状变形，手指活动笨拙；患者的脚趾也可有杵状变。本病患者也可有关节和关节周围的疼痛，尤其在踝和膝关节，并且关节周围骨的过度生长可使关节活动轻度受限。在腕、膝和踝关节可出现非炎性渗出，通常没有滑膜肥厚表现。原发性HOA的其他异常表现还包括肥厚性胃病、骨髓功能衰竭、女性盾式分布、男子乳房女性化和头盖骨缝缺陷。原发HOA患者在成年后症状可以消失。

继发于某种原发病的继发性HOA较原发性常见的多，它可伴随多种不同的疾病出现，并可在这些相关疾病临床表现出现之前的数月出现，杵状指的出现远比HOA常见。由于杵状变在几个月内逐渐进展且常无症状出现，故病情常由医生发现而不是被患者本人发现。患者手指尖可伴有烧灼感，杵状指表现为指尖增宽，远端指垫变大，指甲突起，失去了指甲与角质层之间正常存在的15度角，指甲下方的手指增厚程度比远端指间关节增厚更为明显。进行客观指标测量时是测量患者的10个手指指甲下方及远端指间关节的直径，当各手指比值的总和大于10时提示存在杵状变。也可同时将患者四个手指的背侧放在一起来观察杵状变，正常情况下，在相对的手指之间可见空隙，但发生杵状变后此空隙消失。压迫患者指甲下方时可感觉到弹性，指甲可轻易地在甲床上摇动，患者常伴有明显的甲周红斑。当杵状变进一步进展后手指可呈鼓槌样改变，远端指间关系伸展过度，四肢远端的骨膜受累引起灼热或深部疼痛感，软组织可出现肿胀，皮肤可见少许红斑。压迫前臂和下肢远端时患者产生剧烈疼痛。

本病患者也可出现关节痛，多出现于踝、腕和膝关节，可伴有关节渗出，常为少量的非炎性渗出液，患者的手指小关节很少受累，某些关节或骨的疼痛可能为潜在的肺部恶性肿瘤的表现之一，并可在杵状指

之前出现。当病变与恶性肿瘤(常为支气管癌)相关时，HOA 的进展非常迅速，与原发性 HOA 不同，在继发性 HOA 中皮肤汗液及油脂过多的分泌和面部皮肤增厚并不常见。

5% ~ 10%的胸廓内恶性肿瘤患者可发生 HOA，最常见的是支气管肺癌和胸膜肿瘤(表 325-3)，而肺转移癌很少引起 HOA。本病也见于发生胸部感染包括肺脓肿、脓胸、支气管扩张、慢性阻塞性肺病和较为少见的肺结核患者中，HOA 也可伴随慢性间质性肺炎、肉芽肿和囊性纤维化出现，后者的杵状变比 HOA 更常见。其他可引起杵状变的病因还包括有右向左分流的先天性心脏病、细菌性心内膜炎、Crohn 病、溃疡性结肠炎、口炎性腹泻和食道、肝、小肠、大肠肿瘤，在右向左分流的先天性心脏病患者中，单独存在的杵状指表现要比 HOA 更为多见。

表 325-3 肥厚性骨关节病相关疾病

肺	心血管
支气管肺癌和其他肿瘤	先天性紫绀性心脏病
肺脓肿、积脓、支气管扩张	亚急性细菌性心内膜炎
慢性间质性肺炎	动脉移植物感染[1]
囊性纤维化	主动脉瘤[2]
慢性阻塞性肺病	下肢大动脉瘤[1]
结节病	动脉管开放[2]
胃肠道	下肢大血管动静脉瘘[1]
炎性肠病	甲状腺(甲状腺杵状指)
口炎性腹泻	甲状腺机能亢进(Graves 病)
肿瘤：食道、肝、肠	

[1] 单侧受累

[2] 双侧下肢受累

单侧杵状变可发生于有四肢大动脉瘤、动脉移植物感染及臂管动静脉瘘的患者中。发生足趾杵状变而无手指杵状变时与感染性腹主动脉瘤和开放性动脉导管有关。单个手指的杵状变可发生于创伤之后，痛风和肉芽肿患者也可出现。虽然在大多数疾病中杵状变要比出现综合征的全部表现更为多见，但当在动脉移植物感染而没有杵状变表现的患者中可发现受累肢体存在骨膜炎。

不论治疗与否，甲状腺功能亢进(Graves 病)偶尔可出现手和足骨的杵状变和骨膜炎，称“甲状腺杵状指”，其骨膜炎呈非对称性，发生于掌骨、指骨骨中和骨干部分，而四肢长骨很少受累。在这些患者中血清长效甲状腺刺激因子(LATs)水平升高。

实验室结果 实验室的异常可反映出原发疾病的存在。受累关节的关节液白细胞数目小于 500/μl，以单核细胞为主。X 线显示在新骨膜骨下方沿着长骨方向在其远端有弱的透 X 线线形区，常见于踝、腕和膝关节、远端指骨末端可见骨质重吸收。放射性核素检查显示沿长骨的皮质边缘，在皮质周围有线形摄取，此改变早于其他的 X 线改变。

治疗 在对 HOA 患者进行治疗时需要明确 HOA 的相关疾病，并予以正确治疗，如针对肿瘤予以切除或有效的化疗，针对慢性肺部感染予以抗生素治疗或引流，在这些治疗之后，HOA 的症状和体征可完全缓解。

迷走神经切断术或经皮阻断迷走神经可使某些患者的症状减轻。阿斯匹林、其他非甾体抗类药(NSAIDs)或止痛剂有助于控制 HOA 的症状。

纤维肌痛

纤维肌痛是一种常见病，其特征为广泛的肌肉骨骼疼痛、僵硬、感觉异常和不易恢复的困倦、易疲劳感，并伴随有多处的压痛点，其病变分布广泛，表现呈两侧对称。本病主要累及女性，其发病率是男性的 8 或 9 倍。在大多数国家、人种及所有类型的气候地带中均有本病的发生。依据 1990 美国风湿病大会(ACR)的分类标准，在美国，纤维肌痛在普通人群中的患病率女性为 3.4%，男性为 0.5%。和以前的报导相比，本病并非主要发生于年轻女性，而是主要发生在 50 岁以上的妇女中，患病率随着年龄的增加而增加，70 ~ 79 岁人群的患病率为 7.4%，而在儿童中很少见。一些风湿病医疗中心报导本病的患病率可高达 20%。

发病机理 本病的发病机制目前已有几种假说，其中睡眠困扰是发病因素之一。在大多数患者中都存在着不易恢复的困倦或是醒后患者精力不能得以恢复。患者的脑电图检查提示正常的第 4 相睡眠[非快速动眼期(NREM)睡眠]被许多重复的 α 波打乱，故认为第 4 相睡眠的缺失对本病的发生有一定的作用，以下的观察证实了这一理论：通过诱导 α 波人为搅乱正常人的第 4 相睡眠，可使正常人出现纤维肌痛症状。但是这种睡眠失调在健康人、心情悲痛者及在睡眠呼吸暂停、发热、骨关节炎或类风湿关节炎患者中也存在。本病患者的脑脊液检测发现血清素的代谢水平低，提示调节疼痛和 NREM 睡眠的神经递质血清素的不足也与本病的发病有关。但应用影响血清素代谢的药物对患者进

表 328-6 伴有垂体瘤的遗传性综合征

综合征	临床特征	染色体定位	基因	蛋白质	可能的功能或缺陷
多发性内分泌腺瘤1型(MEN-1)	甲状旁腺肿瘤、胰腺内分泌肿瘤和垂体前叶肿瘤(泌乳素瘤最多见)	11q13	*MEN1*	Menin	细胞核，不明
家族性肢端肥大症	GH细胞腺瘤，肢端肥大症或巨人症	11q13和其他位点	非*MEN1*	—	—
McCune-Albright综合征	多发性骨纤维性发育不良、皮肤色素斑；内分泌异常：性早熟、GH细胞腺瘤、肢端肥大症或巨人症	20q13.2(嵌合体)	*GNAS1* (*gsp*)	Gsα	信号转导或失活；GTP酶失活可引起不依赖于GHRH的内源性cAMP升高
Carney综合征	皮肤和心脏粘液瘤、Cushing综合征、肢端肥大症	2p16	—	—	端粒改变？

来源：Adapted from T Prezant, S Melmed, in S Webb (ed): *Pituitary Tumours*: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. BioScientifica, Bristol, UK 1998.

多发性内分泌腺瘤(MEN)1为一种常染色体显性遗传综合征，主要以甲状旁腺、胰岛和垂体腺瘤的遗传易感性为特征(第339章)。MEN-1由*MENIN*的胚源性失活性突变引起，*MENIN*是定位于染色体11q13上的一个内源性表达的抑癌基因。杂合性缺失，或残存的正常*MENIN*等位基因发生体细胞性突变，可导致肿瘤形成。约半数受累患者发生泌乳素瘤，肢端肥大症和Cushing综合征相对少见。

Carney综合征 以多斑点的皮肤色素沉着、粘液瘤及包括睾丸、肾上腺和垂体腺瘤在内的内分泌肿瘤为特征。肢端肥大症见于约20%的患者。这种常染色体显性遗传综合征与染色体2p16上的微卫星改变相关联。

McCune-Albright综合征由多发性骨纤维性发育不良、皮肤色素斑以及许多内分泌疾病组成，其中包括垂体GH分泌瘤、肾上腺腺瘤和卵巢功能自主性(第343章)。激素分泌过多的原因是由于Gsα中GTP酶活性的失活所致的内源性cAMP产生。Gsα突变发生在合子形成以后，从而导致一种嵌合体形式的突变表现。

家族性肢端肥大症 是一种罕见的疾病，其中的家族成员可表现为肢端肥大症或巨人症。该病与不同于*MENIN*位点的染色体11q13位点上的LOH相关联。

其他蝶鞍肿瘤

颅咽管瘤 起源于Rathke囊。其出现于垂体柄附近，并常延伸至鞍上池。这类肿瘤通常体积大，呈囊性，并有局部浸润。许多呈部分钙化，故在头颅X线和CT显像中有特征性表现。所有患者中半数以上在20岁之前出现，常伴有颅内压升高的征象，包括头痛、呕吐、视乳头水肿及脑积水。还可伴随有视野异常、个性改变和认知障碍、颅神经损伤、睡眠障碍及体重增加。垂体前叶功能异常和尿崩症常见，约半数受累儿童出现生长发育迟缓。

治疗常采用经颅或经蝶窦手术切除，继之对术后残余肿瘤的放疗。这种方法可获得长期生存并最终治愈，但大多数患者需要终生使用激素替代治疗。若垂体柄未受累，并可在术中被保留，则垂体前叶功能异常的发生率明显减少。

Rathke囊肿 由于Rathke囊退化不全所致，为被覆鳞状上皮的小囊肿(<5mm)，尸检时这类囊肿见于约20%的个体。虽然Rathke裂的囊肿通常不会长大，并经常偶然才被诊断，但约1/3在成年时表现为垂体柄受压所致的压迫症状、尿崩症及高泌乳素血症。发生脑内积水罕见。手术前MRI上见到囊壁提示该病的诊断，并可与颅咽管瘤相鉴别。囊肿内容物介于脑脊液样液体至粘液样物质之间。蛛网膜囊肿罕见，MRI显像与脑脊液强度相等。

蝶鞍脊索瘤通常表现为骨斜坡侵蚀、局部侵犯，偶有钙化。MRI可见到正常的垂体组织，这是脊索瘤与侵袭性垂体腺瘤的不同之处。细针针吸术可获得粘蛋白性物质。

脑膜瘤起源于蝶鞍区者，可能难以与无功能性垂体腺瘤相鉴别。MRI上可呈不对称性，而CT上可显示骨侵蚀的证据。脑膜瘤可引起压迫症状。

组织细胞增多症X 包含许多种与嗜酸细胞性肉芽肿病灶相关的症候群。尿崩症、突眼及穿凿性溶骨性

骨损害(*Hand-Schüller-Christian病*)伴有 MRI 上可见到的肉芽肿性损害，还可伴有典型的腋窝皮疹。垂体柄可能受累者罕见。

垂体转移瘤发生于约3%的癌症患者。血行转移灶几乎仅见于垂体后叶。因此，尿崩症可为肺、肠胃道、乳腺及其他部位的癌症中垂体转移的一种表现特征。约半数的垂体转移瘤源自乳癌；约25%的乳癌患者有这种沉积灶。垂体柄受累导致垂体前叶功能不全者罕见。MRI 很难鉴别转移性病变和侵袭性垂体腺瘤，需要对已切除的肿瘤组织进行组织学检查方能诊断。原发性或转移性淋巴瘤、白血病和浆细胞瘤也可发生在蝶鞍内。

下丘脑错构瘤和神经节细胞瘤可能起源于星形胶质细胞、少突神经胶质细胞和不同分化程度的神经元细胞。这些肿瘤可过度表达下丘脑神经肽，包括 GnRH、GHRH 或 CRH。在产生 GnRH 的肿瘤中，儿童表现为性早熟、精神运动迟缓以及与笑相关的癫痫发作。使用长效 GnRH 类似物治疗产生 GnRH 的错构瘤，可有效地抑制促性腺激素的分泌及控制青春期的发育。偶尔，错构瘤还可伴有颅面部异常，肛门闭锁，心、肾和肺疾病，以及垂体功能不全(*Pallister-Hall综合征*)。下丘脑错构瘤常与垂体相邻，术前 MRI 诊断可能有困难。在经蝶窦手术时所切除的组织中，存在下丘脑神经元的组织学证据可能是原发性下丘脑病变最重要的指标。

下丘脑神经胶质瘤和视神经胶质瘤主要发生在儿童期，且常表现为视力缺损。成人中肿瘤侵袭性更强；约 1/3 可伴有神经纤维瘤病。

脑部胚细胞性肿瘤可能起源于蝶鞍内。这类肿瘤包括无性细胞瘤，可伴有尿崩症和视力缺损，转移罕见。生殖细胞瘤、胚胎癌、畸胎瘤及绒毛膜癌可起源于蝶鞍旁区域并产生 hCG。这些胚细胞性肿瘤表现为性早熟、尿崩症、视野缺损及渴感障碍。许多患者有 GH 缺乏伴有身材矮小。

下丘脑病变对代谢的影响

下丘脑易受到肿块病变、肉芽肿性疾病、感染和出血的损伤。累及下丘脑前区和视前区的病变可引起反常的血管收缩、心动过速和过高热。急性过高热常由于出血性损害所致，但也可发生变温症。中枢性体温调节紊乱由下丘脑后区损伤所引起。周期性体温过低综合征包含发作性的直肠温度 < 30℃、出汗、血管扩张、呕吐和心动过缓(见第 20 章)。颅咽管瘤、下丘脑外伤和炎症性疾病所致的腹内侧核损伤，可出现多食和肥胖，这一区域似乎存在能量-饱感中枢，此处中黑素-促皮质素受体可受瘦素、胰岛素、POMC 产物及胃肠道肽类的影响(见第 77 章)。正中隆起受累可引起约50%的患者出现尿崩症。儿童早期中下丘脑神经胶质瘤可伴有以严重进行性消瘦和生长障碍为特征的间脑综合征。烦渴或渴感减退与位于视前核的中枢渗透压感受器的损伤有关(见第 339 章)。进展缓慢的下丘脑病变可引起嗜睡和睡眠周期紊乱，也可引起肥胖、体温过低和情绪爆发。下丘脑中央病变可刺激交感神经元，导致血清儿茶酚胺和皮质醇水平升高。这些患者易出现心律失常、高血压和胃糜烂。

评估

局部肿物效应 蝶鞍病变的临床表现依肿物的解剖学位置及其扩展的方向而有所不同(表 328-7)。蝶鞍背侧顶部对软组织从蝶鞍范围内向外扩展的抵抗最小，故垂体腺瘤常向鞍上方向扩展。最终也可发生骨侵害。

表 328-7 蝶鞍肿块病变的特征[a]

受累结构	临 床 影 响
垂体	性腺功能减退症
	甲状腺功能减退症
	生长发育障碍和成人生长激素缺乏
	肾上腺功能减退症
视束	红色觉丧失
	双颞侧偏盲
	上侧或双颞侧视野缺损
	盲点
	失明
下丘脑	体温调节异常
	食欲和渴感障碍
	肥胖
	尿崩症
	睡眠障碍
	行为功能障碍
	自主神经功能障碍
海绵窦	眼肌麻痹 ± 上睑下垂或复视
	面部麻木
额叶	个性异常
	嗅觉丧失
大脑	头痛
	脑积水
	精神病
	痴呆
	笑性癫痫发作

[a] 蝶鞍肿物扩展时，首先压迫蝶鞍内垂体组织，随后常向背侧侵袭穿过硬脑膜而上抬视交叉，或向两侧侵袭至海绵窦。直接脑压迫和骨侵蚀罕见。微腺瘤可表现为头痛。

头痛是鞍内小肿瘤的常见特征，甚至没有明显的鞍上扩展时也是如此。因为垂体受限制的特征，鞍内压力的微小变化即可牵拉硬脑膜板。然而，头痛的严重程度与腺瘤的大小或扩展的相关性差。

鞍上扩展可通过几种机制引起视力丧失，最常见者为压迫视交叉，但也可发生对视神经的直接侵害或CSF流动的受阻而引起继发性视力障碍。有功能性或无功能性的鞍内肿物所致的垂体柄压迫，均可能使门脉血管受压，阻碍下丘脑激素及多巴胺进入垂体，从而导致高泌乳素血症和同时存在的其他垂体激素缺失。这种“柄切断”现象也可由外伤、伴有后床突垂体柄压迫的颈部扭伤、颅底骨折所引起。肿瘤向侧方发展可侵犯海绵窦并压迫其神经成分，导致第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ颅神经麻痹，还可影响第Ⅴ颅神经的眼支和上颌支(见第367章)。根据神经损伤的程度，患者可表现为复视、上睑下垂、眼肌麻痹以及面部感觉减退。扩展入蝶窦内表明垂体肿物已侵蚀穿透鞍底。侵袭性肿瘤也可能侵入上颚顶部，并引起鼻咽阻塞、感染以及罕见的CSF漏。颞叶及额叶均可被侵犯，导致沟回性癫痫发作、个性异常和嗅觉丧失。侵袭性垂体肿物对下丘脑的直接侵犯可引起重要的代谢性改变、性早熟或性腺功能减退症、尿崩症、睡眠障碍、体温调节障碍以及食欲异常。

MRI 给予钆(gadolinium)前后行矢状面和冠状面T1加权自旋回波序列MRI显像，可使垂体精确显影，并具有下丘脑、垂体柄、垂体组织和周围鞍上池、海绵窦、蝶窦以及视交叉的清晰图形。垂体高度介于儿童中的6mm至成人中的8mm，妊娠期和青春期，垂体高度可达10～12mm。成人垂体上面外观平坦或轻度凹陷，但在青春期和妊娠的个体中，垂体上面可呈凸状，系生理性垂体扩大之故。垂体柄应该是垂直的。确定骨侵蚀的范围或钙化的存在需要CT扫描。

垂体的软组织密度在MRI上呈轻微不均匀性。垂体前叶信号强度在T_1相上与脑质相类似(图328-5)。腺瘤密度在T_1相上通常低于周围正常组织，而在T_2加权相上该信号强度增高。垂体后叶的高磷脂成分可产生明亮的增强信号。

蝶鞍肿物一般在MRI上作为意外发现被遇到，其中大多数为垂体腺瘤(偶发瘤)。该发现与在尸检系列中无临床症状的垂体微腺瘤可发现于多达25%的垂体中的观察结果相一致。在没有激素分泌过多时，MRI可安全地监测这类小的病变，每年进行一次，若无长大的证据，可延长检查间隔。对于偶然发现的大腺瘤，应考虑手术切除，因为约1/3具有侵袭性或引起局部压迫效应。如果有激素分泌过多的证据，需要特异性治疗。若遇到较大的肿物(>1cm)时，还应与非腺瘤性病变相鉴别。脑膜瘤常伴有骨肥厚，颅咽管瘤可有钙化并常为低密度；而神经胶质瘤在T_2加权相上呈高密度。



图328-5 垂体腺瘤。

冠状面MRI增强造影后T_1加权相显示，蝶鞍和鞍上区中有一个与垂体腺瘤相一致的均匀增强性肿块(箭头)；小箭头所指处为颈动脉。

眼科检查 因视束可能与扩展性垂体肿物相邻，故对于所有患有与视交叉毗连的蝶鞍肿块病变的患者，均应使用视野检查技术进行可复制的视野评估。红色觉丧失是视束受压的早期征象。典型者可观察到双颞侧偏盲或双颞侧上方视野缺损，反映了视交叉下部和后部内的视束受累。早期诊断可降低失明、盲点以及其他视力障碍的危险。

实验室检查 对存在功能性垂体腺瘤的临床特征者(如肢端肥大症、泌乳素瘤或Cushing病)，应进行实验室检查(见下述)。然而，对于无明显激素过多临床特征的蝶鞍肿块而言，实验室检查适用于确定肿瘤的性质以及评估出现垂体功能减退的可能性。当MRI上疑有垂体腺瘤时，最初的激素检查通常包括：(1)基础PRL，(2)胰岛素样生长因子(IGF)I，(3)24小时尿游离皮质醇(UFC)和(或)过夜口服地塞米松(1mg)抑制试验，(4)α亚单位、FSH和LH水平，(5)甲状腺功能检查。根据上述试验结果，决定是否需行其他激素检查。在对垂体功能减退更详尽的评估之前，月经史、睾酮水平、8A.M.皮质醇及甲状腺功能检查，常可发现在进一步检查或手术之前需要激素替代治疗的垂体激素缺乏患者。

组织学检查 经蝶窦手术时所获得的垂体瘤标本

进行免疫组织化学染色，可证实临床和实验室的发现，并且在激素检查不明确时或在临床上为无功能性肿瘤的情况下，可提供组织学诊断。偶尔，需要通过电子显微镜进行超微结构评价以协助诊断。

治疗

概述 成功的蝶鞍肿块的治疗需要准确的诊断和最佳治疗方式的选择。多数垂体瘤为良性，且生长缓慢。临床特征由局部肿块效应以及由腺瘤直接引起的或者为治疗后果的激素分泌过少或过多综合征所致。因此，对于这类患者而言，终身治疗及随访是必要的。

钆增强垂体显影的 MRI 技术学的改进，经蝶窦手术和立体定向放射治疗(包括 γ 刀放射疗法)的新进展，以及新的治疗药物的出现，均提高了垂体瘤治疗的水平。垂体瘤治疗的目标包括纠正过多的垂体激素分泌，改善激素分泌过多综合征的症状和体征，缩小或去除大的肿瘤块以缓解毗邻结构的受压。应保护残存的垂体前叶功能，摘除肿瘤块有时可使其功能恢复正常。理想的治疗结果是腺瘤不再复发。

经蝶窦手术 对垂体瘤而言，经蝶窦切除比经额切除是更可取的手术途径，除非是罕见的额沟或中央沟、视神经周围的或向后侵犯斜坡背面的侵袭性鞍上肿块。术中显微镜有助于直视下区分腺瘤样组织与正常垂体组织，也有助于显微解剖 MRI 可能发现不了的小肿瘤(图 328-6)。经蝶窦手术也避免了额下手术途径所必需的颅侵入和脑组织操作。有三维术中定位的内镜技术已改善了可视性和接近肿瘤组织的入路。内镜方法创伤也较少，由于该技术在鼻内进行，无需经蝶窦的牵开器。

垂体手术除了纠正激素分泌过多外，还适用于侵犯周围结构的肿块病变。对于扩展性垂体肿块伴有持续性头痛、进行性视野缺损、颅神经麻痹、脑内积水或偶有垂体内出血和卒中者，需要行外科减压或切除术。术后持续的 CSF 漏，可能需要再次手术。经蝶窦手术有时用于垂体组织活检及组织学诊断。

若有可能，垂体肿块病变应予选择性切除，正常组织只有妨碍有效的解剖分离时才被处理或切除。非选择性半垂体切除术或垂体全切除术可能的适应证为垂体未能发现明显肿块病变、存在多灶性病变或残留的非肿瘤性垂体组织有明显的坏死。这种策略增加了发生垂体功能减退的可能性及终身激素替代治疗的需要。

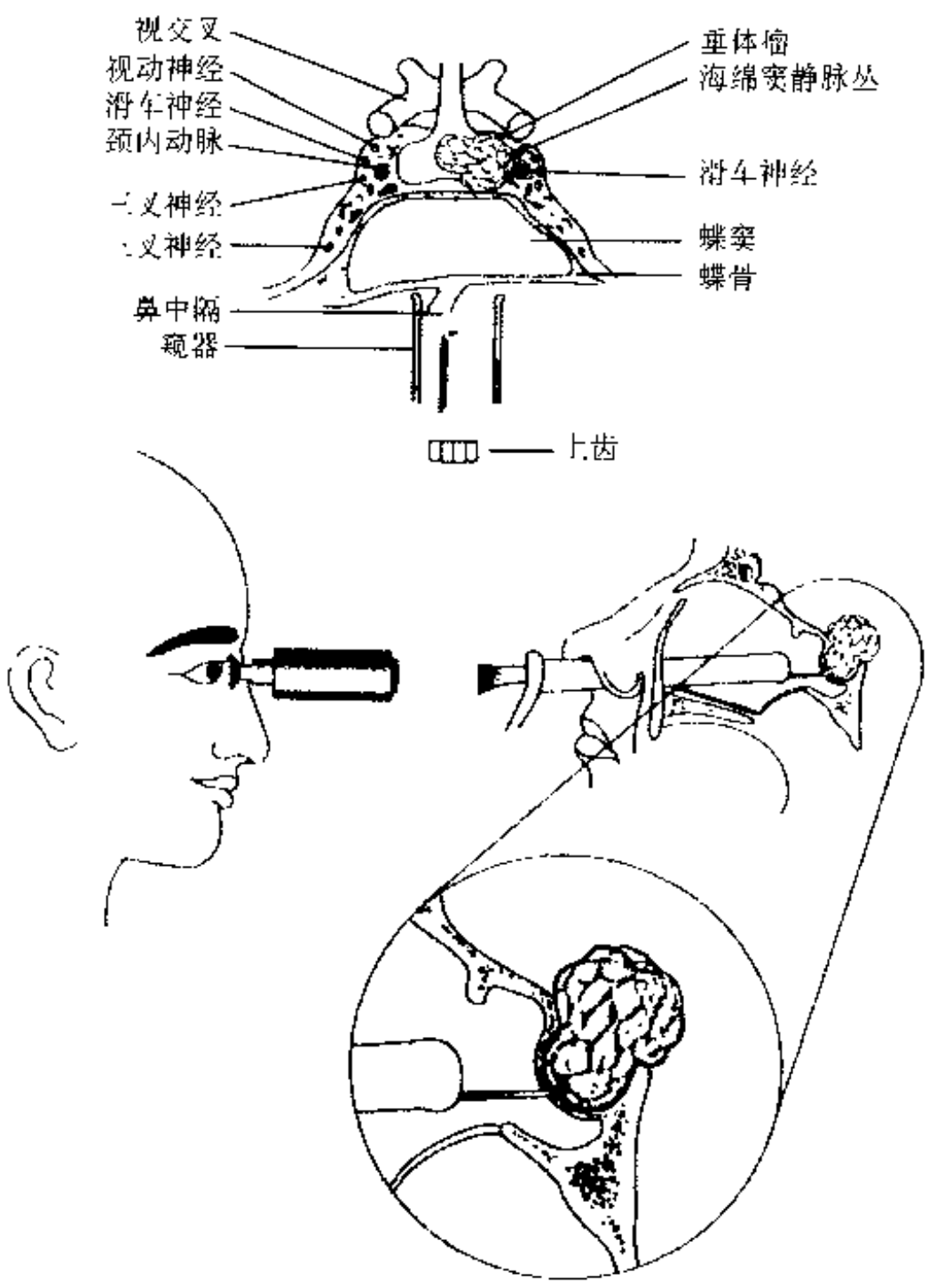


图 328-6 通过鼻内途路进行经蝶窦切除垂体肿块。(摘自 *Fahlbusch R: Endocrinol Metab Clin 21:669, 1992.*)

术前局部压迫征象，包括视野缺损或垂体功能受损，可能通过手术而得以恢复，尤其是在这些损害持续时间不长时。对于大的或侵袭性肿瘤，需要确定最大限度地切除肿瘤与保留垂体前叶功能之间最佳的平衡点，在年轻患者中对于保存生长和生殖功能尤需如此。同样，肿瘤侵犯到蝶鞍以外者，罕可获得手术治愈，外科医生必须对肿瘤广泛切除的风险与利益比作出判断。

副作用 肿瘤大小和侵犯程度在很大程度上决定了手术并发症的发生率。手术死亡率约 1%。暂时性尿崩症和垂体功能减退发生于多达 20% 的患者。永久性尿崩症、颅神经损伤、鼻中隔穿孔或视力障碍可见于多达 10% 的患者。CSF 漏发生于 4% 的患者。较不常见的并发症有颈动脉损伤、视力丧失、下丘脑损伤和脑膜炎。微腺瘤术后很少发生永久性的副作用。

放射治疗 放射治疗不仅作为垂体或鞍旁肿瘤的主要治疗，而且更常作为手术或药物治疗的辅助治疗。通过 MRI 的精确定位，采用高电压直线加速器和精确

的同心旋转涡，可得到集中的兆电子伏辐射。精确放射的主要决定因素是多次随诊期间复制患者的头部位置及保持照射时头部绝对不动。总剂量 < 50Gy (5000rad)，按每次 180cGy (180rad)，分开于 6 周左右给予。立体定向放射手术可从钴 60 源(γ 刀)、直线加速器或回旋加速器而释放单次高能巨大剂量，γ 刀手术的远期效果尚不清楚。

放射疗法在垂体瘤治疗中的作用取决于多种因素，包括肿瘤的性质、患者的年龄以及手术和放射专长的使用情况。因放射治疗起效相对较慢，故常作为术后治疗。作为外科手术的辅助手段，放射治疗可用于治疗肿瘤残余，并力图用于防止肿瘤再度生长。放射疗法为去除无功能性肿瘤术后明显的肿瘤组织残余提供了唯一有效的手段。分泌 PRL、GH 或 ACTH 的肿瘤组织对药物治疗也有效。

副作用 在近期内，放射治疗可引起一过性恶心和虚弱。脱发、味觉丧失和嗅觉丧失可能持续更长的时间。在已接受头颈部放射或垂体定向放射的患者中，垂体激素合成障碍常见。50% 以上的患者在 10 年内发生 GH、ACTH、TSH 和(或)促性腺激素分泌障碍，通常由于下丘脑损伤所致。因此，放射治疗后需要采用检测垂体前叶激素的储备进行终身随访。据报道，接受垂体放射的患者中约 2% 可出现视神经损伤伴有视神经炎所致的视力减退。既然任何一次治疗时放射剂量 ≤ 2Gy (200rad)，且最大剂量 < 50Gy (5000rad)，故颅神经损伤罕见，立体定向放射治疗的出现，可减少对邻近结构的损伤。常规放射治疗后发生继发性肿瘤的累积风险为 10 年后 1.3% 和 20 年后 1.9%。

药物治疗 垂体瘤的药物治疗呈高度特异性，并取决于肿瘤的类型。对于泌乳素瘤而言，多巴胺受体激动剂是可供选择的治疗。对于肢端肥大症和 TSH 分泌瘤，可用生长抑素类似物，偶尔亦可用多巴胺受体激动剂。ACTH 分泌瘤和无功能性肿瘤，一般对药物治疗无反应，故需要手术和(或)放射治疗。

泌乳素

合成

PRL 由 198 个氨基酸组成，分子量为 21500kDa，与 GH 和人胎盘催乳素(hPL)具有微弱的同源性，这是由于第 6 号染色体上一个共同的 GH-PRL-hPL 前体基因的复制与分离所致。PRL 在泌乳素细胞中合成，约占垂体前叶细胞总数的 20%。泌乳素细胞和生长激素细胞来源于一个共同的前体细胞，后者可引起一种同时分泌 PRL 和 GH 的肿瘤。显著的泌乳素细胞增生可发生于妊娠中晚期和哺乳期头几个月时。泌乳素细胞数目中这类暂时性适应性变化是由雌激素所致。

分泌

胚胎 PRL 合成始于妊娠 12 周(较 GH 晚约 4 周)。正常成人血清 PRL 水平约为女性 10 ~ 25μg/L，男性 10 ~ 20μg/L。PRL 呈脉冲式分泌，最高分泌峰发生于快速动眼睡眠时相。血清 PRL 峰值水平(多达 30μg/L)发生于 4:00A.M. ~ 6:00A.M. 之间。PRL 血中半衰期约为 50 分钟。

PRL 是垂体激素中唯一以主要中枢调控机制呈抑制性的激素，由多巴胺介导的 PRL 释放的抑制所致。该调节通路的例证为垂体柄切断后所发生的自主性 PRL 分泌过多，垂体柄切断常由颅底肿块病变所致。

多巴胺的作用由多种受体亚型所介导，每种都是 7 次穿膜的 G 蛋白偶联受体(GPCR)超家族的成员之一。在垂体中，多巴胺 2 型(D_2)受体占优势，并介导 PRL 的抑制作用。小鼠 D_2 受体的靶性破坏(基因敲除)可引起高泌乳素血症和泌乳素细胞的增殖。D_2 受体激活可抑制 cAMP 通路，引起细胞膜的超极化和电压门控钙通道的关闭，通过减少细胞内游离钙离子而阻断分泌颗粒的胞吐(exocytosis)。因为多巴胺具有强力的 PRL 抑制作用，故生理性、药理性或病理性多巴胺作用的变化均可提高 PRL 水平。如下所述，多巴胺受体激动剂在治疗高泌乳素血症性疾病中发挥重要作用。

TRH(焦 Glu-His-Pro-NH2)是一种下丘脑三肽，在静动脉注射后 15 ~ 30 分钟内使泌乳素释放。TRH 对 PRL 调节的生理学意义尚不清楚，因其似乎主要调节 TSH(见第 330 章)。血管活性肠肽(VIP)也可诱导 PRL 释放，而糖皮质类固醇和甲状腺激素则抑制 PRL 分泌。

在运动、进餐、性交、小手术操作、全身麻醉、急性心肌梗塞以及其他类型的急性应激后，血浆 PRL 水平升高。妊娠期间 PRL 水平也明显增加(约 10 倍)，并在产后 2 周内迅速下降。一旦开始哺乳，基础 PRL 水平将持续升高；吮吸可刺激反射性 PRL 水平升高，持续约 30 ~ 45 分钟。吮吸乳房可激活下丘脑的神经传入通路，诱导 PRL 释放。随着时间的推移，由吮吸诱导的反应减弱，哺乳间歇期 PRL 水平恢复正常。

作用

PRL 受体为 I 型细胞因子受体家族的一个成员，该

受体家族还包括 GH 和白细胞介素(IL)6 受体。配体结合引起受体二聚体形成，从而激活 Janus 激酶(JAK)通路所介导的细胞内信号转导。JAK 通路的作用是使转录的信号转导和激活剂(STAT)家族的成分发生磷酸化。STAT 蛋白转位至细胞核，并作为转录因子而作用于靶基因。在乳房中，小叶腺泡上皮细胞可在 PRL、胎盘催乳素、孕酮升高和局部旁分泌的生长因子作用下增殖；乳汁产生是多种激素复杂的相互作用的结果(见第 337 章)。

PRL 用于诱导和维持泌乳、降低生殖功能及抑制性冲动。这些功能有助于确保母亲泌乳呈持续性而不受妊娠的干扰。PRL 在多种水平上抑制生殖功能，包括抑制下丘脑 GnRH 和垂体促性腺激素的分泌，还包括使女性和男性个体中性腺类固醇生成减少。对于下丘脑，PRL 介导的 GnRH 受抑制可导致脉冲性 LH 分泌的丧失和排卵前 LH 高峰的消失。对于卵巢，PRL 可阻断卵泡形成和抑制颗粒细胞芳香化酶活性，导致雌激素降低和排卵停止。PRL 还有黄体溶解作用，导致月经周期中黄体期缩短或不充分。在男性中，LH 分泌减少导致睾酮水平降低和精子生成减少。上述激素变化使高泌乳素血症患者性欲减退及生育能力降低(见第 54 章)。

PRL 产生广泛的代谢作用，以确保持续泌乳的维持。PRL 可增加胃肠道钙吸收、动员骨钙、升高胆酸以及诱导胰腺 β 细胞生长。重要的是，PRL 可作用于大脑中枢，影响母体行为、食欲刺激和痛觉。与这些效应相伴随，骨矿密度的维持被打破，故高泌乳素血症可伴有骨丢失和远期发生骨质疏松症的危险性增加。新生骨的成骨细胞中富含 PRL 受体，伴随的低雌激素血症可加速高泌乳素血症女性患者中的骨丢失。

高泌乳素血症

病因学 在男性和女性中，高泌乳素血症都是最常见的垂体激素分泌过多综合征。分泌 PRL 的垂体瘤(泌乳素瘤)是引起 PRL 水平 > 100μg/L 的最常见原因(见下述)。不太明显的 PRL 升高也可由微泌乳素瘤所致，但更经常由药物、垂体柄受压、甲状腺功能减退症或肾功能衰竭所致(表 328-8)。

表 328-8 高泌乳素血症的病因学

Ⅰ. 生理性分泌过多
A. 妊娠
B. 哺乳
C. 胸壁刺激
D. 睡眠
E. 应激
Ⅱ. 下丘脑-垂体柄损伤
A. 肿瘤
1. 颅咽管瘤
2. 垂体肿块鞍上扩展
3. 脑膜瘤
4. 无性细胞瘤
5. 转移瘤
B. 空泡蝶鞍
C. 淋巴细胞性垂体炎
D. 伴垂体柄压迫的腺瘤
E. 肉芽肿
F. Rathke 囊肿
G. 放射
H. 外伤
1. 垂体柄截断
2. 鞍上手术
Ⅲ. 垂体分泌过多
A. 泌乳素瘤
B. 肢端肥大症
Ⅳ. 系统性疾病
A. 慢性肾功能衰竭
B. 甲状腺功能减退症
C. 肝硬化
D. 假孕
E. 癫痫发作
Ⅴ. 药物引起的分泌过多
A. 多巴胺受体阻滞剂
1. 酚噻嗪类：氯丙嗪、奋乃静
2. 丁酰苯类：氟哌啶醇(haloperidol)
3. 硫杂蒽类
4. 灭吐灵(metoclopramide)
B. 多巴胺合成抑制剂
1. α-甲基多巴
C. 儿茶酚胺耗竭剂
1. 利血平
D. 鸦片类
E. H_2 受体拮抗剂
1. 西咪替丁、雷尼替丁
F. 丙咪嗪类(imipramines)
1. 阿米替林、阿莫沙平(amoxapine)
G. 5-羟色胺再摄取抑制剂
1. 氟西汀(Fluoxetine)
H. 钙通道阻滞剂
1. 维拉帕米
I. 激素类
1. 雌激素类
2. 抗雄激素类

注：高泌乳素血症 > 100μg/L，几乎总是提示垂体泌乳素分泌腺瘤的存在。在进行广泛的检查之前，应排除生理性原因、甲状腺功能减退症以及药物引起的高泌乳素血症。

断没有帮助。对于无功能性和促性腺激素分泌性肿瘤，因其肿块效应通常需要切除，故诊断通常依赖于被切除肿瘤组织的免疫组织化学分析。

虽然肢端肥大症或 Cushing 综合征通常表现为独特的临床特征，但临床上不明显的生长激素细胞腺瘤或促肾上腺皮质激素细胞腺瘤可通过 IGF-1 值正常和 24 小时尿游离皮质醇水平正常而被排除。若有垂体肿块的患者中 PRL 水平 < 100μg/L，应考虑导致垂体柄受压迫的无功能性腺瘤。

治疗 未危及视力、无症状、小的无功能性腺瘤，可通过定期的 MRI 和视野检查进行随访，不必立即干预。然而，对于较大的大腺瘤，经蝶窦手术是缩小肿瘤体积和解除肿块效应的唯一有效方法(图 328-13)。虽然手术通常不可能摘除所有的腺瘤组织，但有术前视野缺损的患者中 70% 视力可获改善。原先存在的、由肿瘤肿块效应所致的垂体功能减退症常有所改善或可能完全缓解。术后早期并发症有尿崩症和(或)抗利尿激素分泌不当。术后约 6 个月开始，应每年进行 MRI 扫描以观察肿瘤是否再生长。在手术切除成功后的 5～6 年内，15% 左右的无功能性肿瘤复发。若经蝶窦手术后遗留有较多的肿瘤，可能需要辅助性放射治疗以阻止肿瘤生长。如果术后无明显残余肿块存在，放射治疗可以推迟。

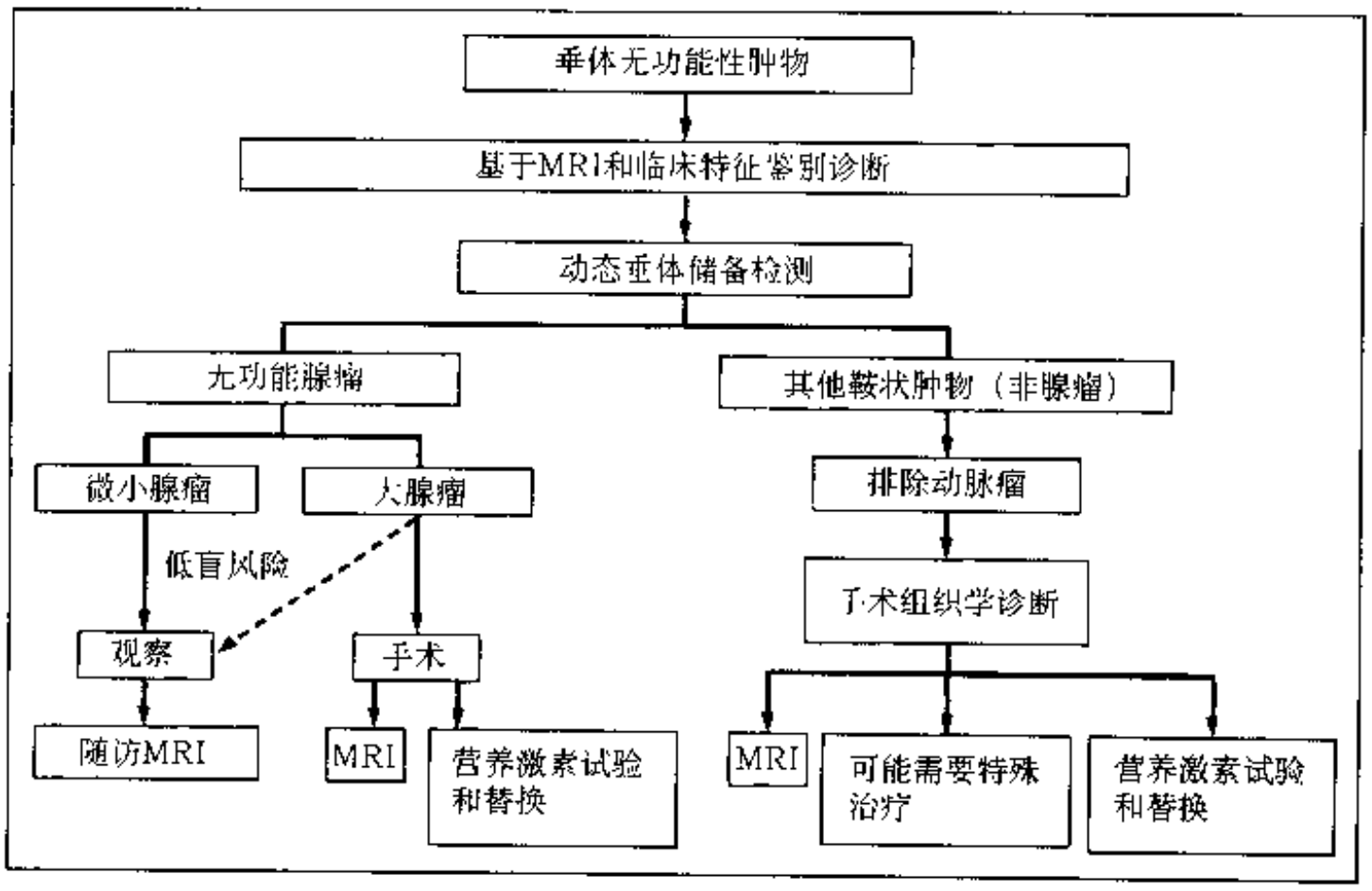


图 328-13 垂体无功能性肿物的治疗。

无功能性垂体瘤对多巴胺受体激动剂治疗反应差，有 < 10% 的患者可见轻度肿瘤缩小。虽然已明确垂体无功能性腺瘤中存在 SSTR2 和 5 亚型，但奥曲肽并不能使这类肿瘤缩小，只是轻度抑制促性腺激素和? 亚单位的水平。视力改善有时发生于 MRI 未见肿瘤体积明显缩小时，可能与视束受压得以减轻有关。选择性 GnRH 拮抗剂 Nal-Glu GnRH 可抑制 FSH 分泌过多，但并不影响腺瘤的大小。

促甲状腺激素

合成和释放

TSH 分泌细胞占垂体前叶细胞总数的 5%。TSH 在结构上与 LH 和 FSH 相关，TSH 与 LH 和 FSH 有共同的 α 亚单位，但含有特异性的 TSHβ 亚单位。TRH 是下丘脑的一种三肽(焦谷氨酰-组氨酰-脯氨酰胺)，其通过 GPCR 刺激磷脂酶 C、蛋白激酶 C 和钙的通路而起作用。TRH 刺激 TSH 的合成和分泌，亦可刺激泌乳素细胞分泌 PRL。TSH 分泌受 TRH 的刺激，而甲状腺激素、多巴胺、SRIF 及糖皮质类固醇则通过消除 TRH 的诱导作用来抑制 TSH 分泌。

当甲状腺激素对 TSH 负反馈抑制解除时，促甲状腺激素细胞被兴奋。因此，甲状腺损伤，包括甲状腺切除术、放射引起的甲状腺功能减退症、慢性甲状腺炎或长期接触致甲状腺肿物质，均可伴有 TSH 增高。长期未经治疗的甲状腺功能减退症可导致促甲状腺激素细胞增生和垂体扩大，后者在 MRI 检查时可以很明显。

作用

TSH 以脉冲方式分泌，但由于 TSH 脉冲幅度相对较低而其半衰期相对较长，故与其他垂体激素相比，这种波动是不大的。因此，单次 TSH 测定足以评估其血中水平。TSH 与甲状腺滤泡细胞上的 GPCR 结合，进而刺激甲状腺激素的合成和释放(见第 330 章)。

TSH 缺乏

TSH 缺乏所致的中枢性甲状腺功能减退症的特征类似于原发性甲状腺功能减退症所见的表现，但一般较轻。垂体性甲状腺功能减退症的特点是在游离甲状腺激素减低的同时有基础 TSH 水平降低。相反，下丘脑性甲状腺功能减退症(可能由于内源性 TRH 缺乏所致)患者可呈 TSH 水平正常或甚至轻度升高。有证据显示，这种情况下所产生的 TSH 由于糖基化作用改变而使其生物活性降低。

静脉注射 TRH (200μg)在 30 分钟内可引起 TSH (和 PRL)水平增高 2～3 倍。虽然 TRH 试验可用于评估 TSH 的储备，但发现甲状腺轴的异常通常可根据基础的游离 T_4 和 TSH 的水平，而无需进行 TRH 试验。

甲状腺激素替代治疗应在确立肾上腺功能充分后开始。剂量调整以甲状腺激素水平和临床指标、而非 TSH 水平为根据。

TSH 分泌性腺瘤

产生 TSH 的大腺瘤罕见，但一旦出现常为大的且有局部侵犯的肿瘤。患者通常表现为甲状腺肿大和甲状腺功能亢进症，反映了 TSH 产生过多。诊断依据为证明血清游离 T_4 水平升高、TSH 分泌不适当的正常或升高以及垂体腺瘤的 MRI 证据。游离 α 亚单位水平升高可见于约半数的患者中，并支持 TSH 分泌性腺瘤的诊断。

重要的是排除其他引起 TSH 分泌不适当的原因，如甲状腺激素抵抗，这是由甲状腺激素 β 受体突变所致的一种常染色体显性遗传病(见第 330 章)。垂体肿物的存在和 α 亚单位水平的升高提示 TSH 分泌性肿瘤。异常白蛋白血症性高甲状腺素血症综合征，由血清甲状腺激素结合蛋白的各种突变所致，也以甲状腺激素水平升高为特征，但 TSH 水平正常而非降低；然而，在这类疾病中，游离甲状腺激素水平正常，其中大多数是家族性疾病。

治疗

首选的治疗手段是通过手术去除或减小肿瘤体积，可采用经蝶窦入路或额下入路。由于这类腺瘤中大多数为大的且有局部侵犯的肿瘤，故常达不到完全切除。术后约 2/3 患者的循环中甲状腺激素水平可达到正常。甲状腺切除或抗甲状腺药物(甲巯咪唑或丙基硫氧嘧啶)可用于降低甲状腺激素水平。多巴胺受体激动剂对抑制这类肿瘤的 TSH 分泌罕见有效。然而，生长抑素类似物治疗可有效地使 TSH 和 α 亚单位分泌过多恢复正常，使 50%患者的肿瘤体积缩小，使 75%患者的视野得以改善；使大多数患者恢复正常甲状腺功能　在一些患者中，奥曲肽可显著抑制 TSH，而引起生化性的甲状腺功能减退症，后者需要同时的甲状腺激素替代治疗　兰乐肽(30mg 肌注)是一种长效生长抑素类似物(见上述)，在每 14 天治疗 1 次的患者中，可有效地抑制 TSH 和甲状腺激素。

尿崩症

有关尿崩症的诊断与治疗，参见 329 章。

参考文献

BRUCKER-DAVIS F et al: Thyrotropin-secreting pituitary tumors: Diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. J Clin Endocrinol Metab 84:476, 1999

Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: Summary statement of the Growth Hormone Research Society workshop on adult growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 83:379, 1998

DELADOEY J et al: "Hot spot" in the PROP1 gene responsible for combined pituitary hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 84:1645, 1999

GREENMAN Y, MELMED S: Diagnosis and management of nonfunctioning pituitary tumors. Ann Rev Med 47:95, 1996

HONEGGER J et al: Surgical treatment of craniopharyngiomas: Endocrinological results J Neurosurg 90:251, 1999

KOJIMA M et al: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 402:656, 1999

MELMED S et al: Current treatment guidelines for acromegaly J Clin Endocrinol Metab 83.2646, 1998

MOLITCH ME: Diagnosis and treatment of prolactinomas. Adv Intern Med 44:117, 1999

NEWELL-PRICE J et al: The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocr Rev 19:647, 1998

NEWMAN CB et al: Medical therapy of acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 28:171, 1999

NIEMAN LK: Cushing's syndrome. Curr Ther Endocrinol Metab 6:161, 1997

SHALET SM et al: The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. Endocr Rev 19:203, 1998

SHIMON I, MELMED S: Genetic basis of endocrine disease: Pituitary tumor pathogenesis. J Clin Endocrin Metab 82:1675, 1997

SHIN J et al: Cystic lesions of the pituitary: Clinicopathological features distinguishing craniopharyngioma, Rathke's cleft cyst, and arachnoid cyst. J Clin Endocrinol Metab 84:3972, 1999

SNYDER PJ: Gonadotrope adenomas. Curr Ther in Endocrinol Metab 6:56, 1997

SONINO N, BOSCARO M: Medical therapy for Cushing's disease Endocrinol Metab Clin North Am 28:211, 1999

TREIER M et al: Multistep signaling requirements for pituitary organogenesis in vivo Genes Dev 12:1691, 1998

TSIGOS C. Differential diagnosis and management of Cushing's syndrome. Ann Rev Med 47 443, 1996

WEBSTER J: A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactemia and inhibition of lactation Drug Safety 14:118, 1998

329 神经垂体疾病

肖文华 洪天配 译

神经垂体，亦称垂体后叶，是由下丘脑视上核和室旁核的大细胞性神经元投射到蝶鞍后部的轴索所形成。神经垂体可产生两种激素：(1)精氨酸血管加压素(AVP)，也称为抗利尿激素(ADH)；(2)催产素。AVP 作用于肾小管引起水潴留，导致尿液浓缩。通过吸吮反应，催产素可刺激产后泌乳。AVP 缺乏导致尿崩症(DI)，其特点为产生大量稀释性尿液。AVP 产生过多或不当可导致低钠血症，反映了水潴留的存在。尚无已知的临床病症与催产素缺乏或过多有关。

血管加压素

作用

AVP 是由一个六肽二硫环与一个 C 末端羧基为酰胺化的三肽尾部所组成的九肽(图 329-1)。AVP 最重要的(若非唯一的)生理作用是通过促进尿液浓缩而影响水分排出的速率。这种抗利尿作用由增加肾单位远端小管和髓质集合管腔内细胞对水渗透的通透性而获得。在 AVP 缺乏时，这些细胞不能让水通透，故仅重吸收来自皮质肾单位相当大量的稀释性滤过液中的极少数。低 AVP 浓度可导致被最大稀释(比重及渗透压分别为 1.000 和 50mmoL/L)的大量(达 0.2ml/kg/min 之多)尿液产生，此即称为水利尿。当 AVP 存在时，衬于末端集合管内的细胞的管腔面变为选择性可对水通透，允许水顺着由高渗肾髓质形成的渗透压梯度回扩散。因此，通过肾小管的稀释性液体被浓缩，尿流速率减低。这种抗利尿效应的幅度直接成比例地随着血浆 AVP 浓度而变化。介导该效应的通路为 AVP 与细胞浆膜表面上的 G 蛋白偶联的 V_2 受体结合，腺苷酸环化酶的激活，以及将一种称为水孔蛋白 2 (aquaporin2)的蛋白质所组成的水通道插入到管腔面(图 329-2)。编码 V_2 受体和水孔蛋白 2 的基因已被克隆，且似乎仅在肾脏远端小管和集合管中表达。已开发了对人 V_2 受体具有明显激动剂或拮抗剂作用的非肽类和肽类 AVP 类似物，用于治疗 AVP 产生不足或过量所引起的水代谢紊乱(见下述)。

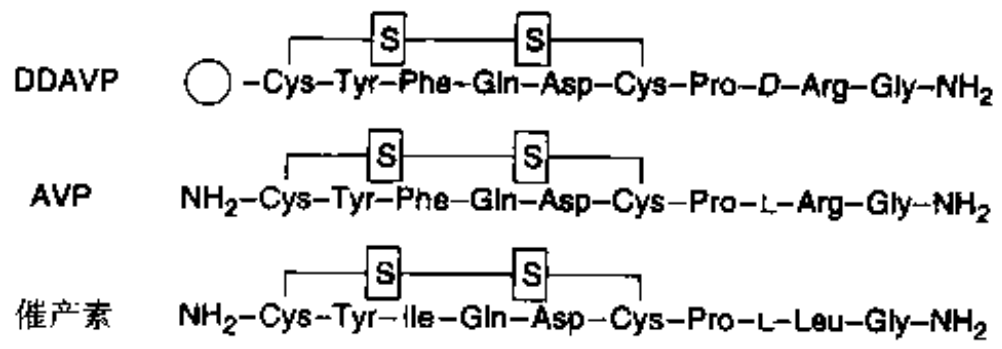


图 329-1 精氨酸血管加压素(AVP)、催产素和 1-脱氨-8-右旋-精氨酸血管加压素(DDAVP)的一级结构。

AVP 在高浓度时也有一些其他作用，包括皮肤和胃肠道血管平滑肌收缩、肝糖元分解以及加强促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)诱发促肾上腺皮质激素(ACTH)的释放。这些效应由与磷脂酶 C 偶联的 V_{1a}或 V_{1b}受体所介导。编码这些受体的基因也已被克隆并测序，且可在许多器官中表达，其中包括血管、垂体前叶和后叶以及脑部某些其他区域，但其在人体生理学或病理生理学中的作用尚未确定。

合成

AVP 通过一种包括了称为神经垂体素运载蛋白Ⅱ的结合蛋白和称为 copeptin 的糖基化肽在内的多肽前体而合成。编码 AVP 前体的基因定位于 20 号染色体，有 3 个外显子，可在视上核和室旁核内独特亚群的大细胞神经元、小细胞神经元中表达。与即将分泌的其他肽类激素相似，新合成的 AVP-神经垂体素运载蛋白Ⅱ前体可从胞液转运至内质网，在此处信号肽被断开，而前激素原在通过高尔基器移至神经分泌囊泡前发生折叠和寡聚体形成；然后沿神经轴索向下转运，并进一步裂解为 AVP、神经垂体素运载蛋白Ⅱ和 copeptin。刺激神经元可导致钙内流，神经分泌囊泡与细胞膜融合，其内容物排入体循环中。

分泌

AVP 分泌主要受体液的“有效”渗透压调节。这种调控由称为渗透压感受器的特殊细胞所介导，后者似乎位于靠近视上核的下丘脑前正中部。该渗透压感受器对血浆钠及某些其他有效溶质如甘露醇浓度的轻微变化十分敏感，但对其他溶质如尿素和葡萄糖则反应极微弱或缺如。它们似乎有抑制性和兴奋性两种组分，共同围绕一个特定的调定点协调作用以调节 AVP 分泌。因此，当血浆渗透压/血钠降至分别为 280mOsmol/kg 或 135mEq/L 的某个最低水平或称阈值水平时，血浆 AVP 被抑制至低水平或测不出的水平，结果产生水利尿。

相反，当血浆渗透压/血钠上升超过这个“阈值”时，血浆 AVP 直接成比例地急剧升高；当血浆渗透压和血钠达到 295mOsmol/kg 和 143mEq/L 时，AVP 则达到足以产生最大抗利尿作用的浓度。然而，这个渗透压调节系统的精确“设定”和“敏感性”明显因人而异，显然为遗传学影响所致，且在妊娠期、月经周期及正常老龄化过程中也有变化；还可因各种病理状况而改变或破坏。

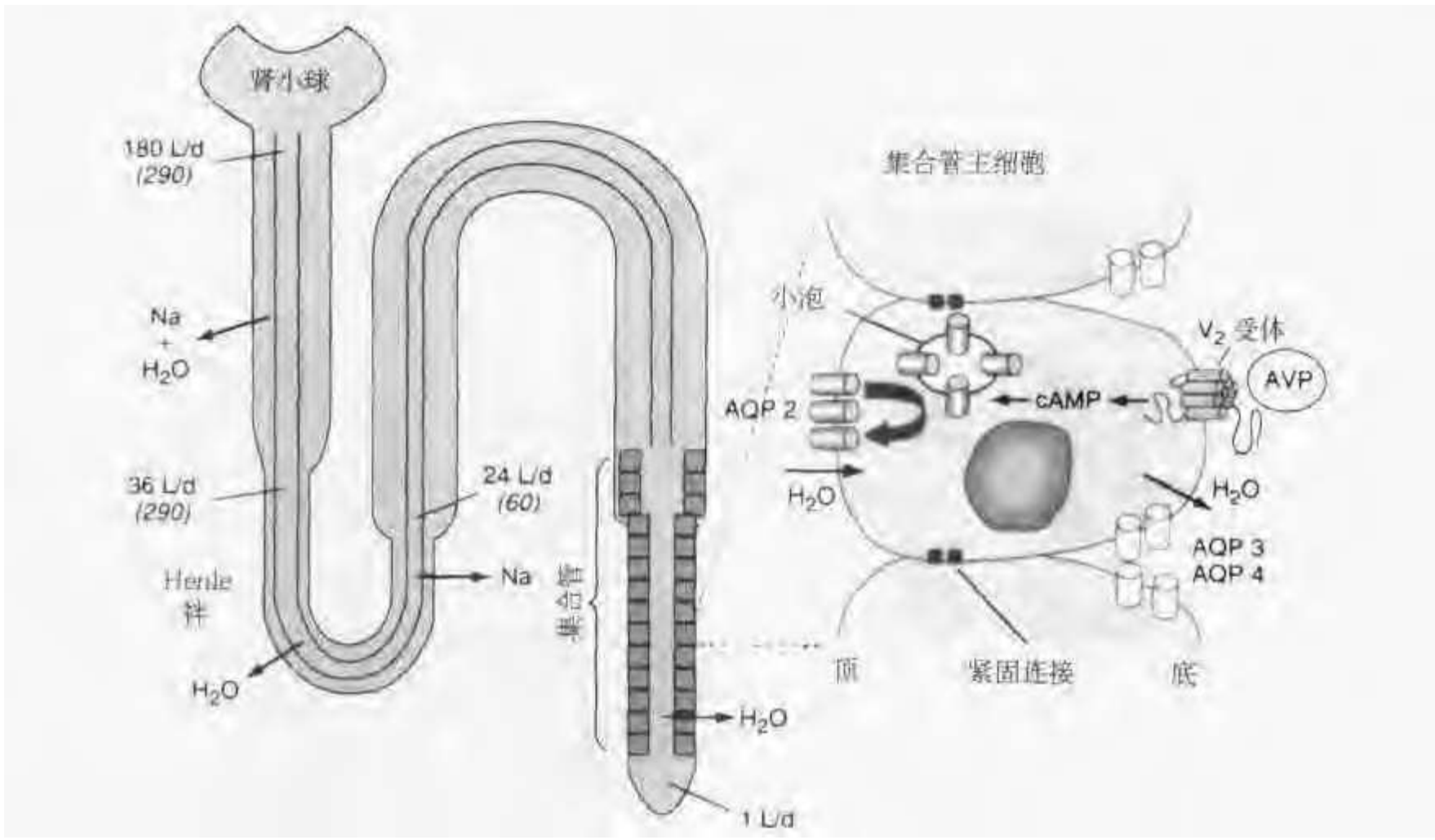


图 329-2 AVP 在尿量调节中的抗利尿效应。

在一个标准的 70 公斤成人，肾滤过约 180L/日的血浆。其中，大约 144L（80%）在近端小管中等渗地被重吸收，另有 8L（4%～5%）在 Henle 袢降支以无溶质状态被重吸收。剩余液体通过在升支中选择性重吸收钠和氯化物而被稀释至渗透压约 60mmol/kg。当 AVP 缺乏时，从该袢流出的尿液可大体不变地流经远端小管和集合管，从而导致最大限度的水利尿。当 AVP 存在时，溶质-自由水渗透性地通过集合管主细胞而被重吸收，从而导致排出容量明显较小的浓缩尿液。这种抗利尿作用由 G 蛋白偶联的 V_2 受体所介导，该受体升高细胞内 cAMP，从而诱导水孔蛋白 2（AQP2）水通道转位进入顶端细胞膜。其结果为通透性增加，允许水的内流，从而通过基底侧表面上的 AQP3 和 AQP4 水通道扩散出该细胞。横跨该细胞流动的净速率取决于顶端胞膜中 AQP2 水通道的数目以及小管液与肾髓质之间渗透压梯度的强度。位于细胞侧面的紧密连接可阻止不受调节水分的流动。

AVP 分泌也可能为血容量或血压急性变化所影响。 节系统在 AVP 分泌中无疑发挥重要的作用。这种压力调节大多由发起源于冠状动脉、主动脉和颈动脉中跨壁压力感受器的传入神经所介导；经由迷走神经和舌咽神经投射到脑干的孤束核；然后上行至下丘脑的视上核和室旁核。这些通路调节 AVP 释放是通过维持一种紧张性抑制性张力，该张力在血压或血容量下降 > 10%～20%时减低。这个压力调节系统在 AVP 分泌的生理学中可能仅具有较小的重要性，因为影响它所需的血液动力学变化要比一般在正常活动过程中所见到者大。此外，中等的血液动力学刺激不会破坏或超越渗透压调节系统，但必然会按照与低血容量或低血压的幅度相称的数值降低其阈值或调定点。然而，在急性、严重的血液动力学功能失调患者中，压力调

AVP 分泌也可能被多种其他非渗透性可变因素所兴奋，其中包括恶心、急性低血糖症、糖皮质类固醇不足、吸烟，也许还包括高血管紧张素血症。催吐刺激是极有力的，因其通常可引发血浆 AVP50～100 倍的立即升高，甚至当恶心为短暂性并与呕吐或其他症状无关时亦如此。它们似乎通过延髓呕吐中枢起作用，并可能被止吐药物如氟奋乃静的治疗完全阻断。没有证据说明疼痛或其他有害应激对 AVP 有任何影响，除非它们引起血管迷走神经反应而伴有相应的恶心和低血压。

代谢

通过静脉循环，AVP 快速分布到一个与细胞外液

容量大小大体相同的空间中。并自该空间以 10～30 分钟的半衰期被不可逆地清除。大部分 AVP 的清除是由于在肝肾中的降解。此激素的尿液廓清率在正常情况下比肌酐廓清率低得多，但可能变化达 10 倍之多，取决于个体差异及总溶质清除率的变化。因此，测定尿 AVP 排泄速率并非总是反映激素分泌或血浆水平变化的一个可靠指标。妊娠期间，由于胎盘产生一种 N 末端肽酶而使 AVP 代谢性清除率增加 3～4 倍。

渴感

尽管 AVP 通过改变尿自由水排泄的速率来调节体液的有效渗透压，但它不能降低不显性水分排出或在某一最小必需水平以下的尿液水分排出。因而，另一个机制即渴感就成为避免高渗性脱水所必需。与 AVP 相似，渴感主要由位于下丘脑前正中部并可识别血浆钠和某些其他有效溶质浓度细微变化的渗透压稳定器来调节。除了似乎被“设定”得略高一点以外，其作用与 AVP 的渗透压稳定器相似。这种安排可保证只有在脱水及其所致的血浆渗透压升高开始超过抗利尿机制的防御能力时，才会出现渴感、多饮和体液稀释。

催产素

催产素也是一个 9 肽，并仅在第 3 和第 8 位上与 AVP 不同(图 329-1)。然而，其抗利尿效应相当弱，似乎主要作用于乳腺导管以促进哺乳时乳汁排出(见第 337 章)。它还可通过刺激子宫平滑肌的收缩来帮助启动或促进分娩，但迄今尚不清楚这种作用对正常分娩是否为生理性或必需的。对乳腺和子宫的效应均由与磷脂酶 C 相关连的 G 蛋白偶联受体所介导。该受体的拮抗剂已被开发，并在人体中验证是否有可能用于治疗早产。

催产素也由一个大分子前体所合成，编码该前体的基因定位于 20 号染色体上，与 AVP 基因十分接近，但在方向和大小上有所不同，且仅编码一个信号肽、该激素及相关的神经垂体素运载蛋白。催产素也可在与 AVP 不同的大细胞神经元中表达，并且在人类中不受任何相同的调节因素所影响。实际上，可能除了产后阶段乳头刺激外，在人类没有其他刺激可被证明恒定地诱发此激素的释放。血浆催产素在妊娠期或在分娩启动时不增高，尽管后一种情况可通过上调催产素受体而被促进。催产素的分布和清除与 AVP 相似，催产素也由肝脏和肾脏以及由胎盘产生的 N 末端肽酶所降解。

血管加压素分泌和作用的不足

尿崩症

临床特征 AVP 分泌或作用不足通常可表现为尿崩症(DI)，即一种以产生异常大量的稀释性尿液为特征的综合征。24 小时尿量 > 50ml/kg 体重，而渗透压 < 300mOsmol/kg。多尿可产生尿频、遗尿和(或)夜尿的症状，可影响睡眠并导致白天轻度疲乏或嗜睡。还可伴有渴感及相应的液体摄入增加(多饮)。脱水的临床征象不常见，除非有液体摄入障碍。

病因学 AVP 分泌不足可为原发性或继发性。原发性类型通常由神经垂体发育不全或不可逆性破坏所致，并有多种的命名如神经垂体性 DI、神经性 DI、垂体性 DI、颅性 DI 或中枢性 DI。可由各种先天性、获得性或遗传性疾病所致，但特发性几乎占一半的机会(表 329-1)。神经垂体性 DI 的遗传性类型通常以常染色体显性方式传递，由 AVP-神经垂体素运载蛋白Ⅱ基因编码区的多种多样的突变所致。突变的前体不能适当地或有效地被加工，并最终损坏神经元，从而可解释本病的显性方式传递和延迟起病的原因。还可出现一种 X 连锁隐性遗传的类型。原发性血浆 AVP 缺乏还可由胎盘产生的 N 末端氨基肽酶使其代谢增加所引起。因为其征象和症状在妊娠期间出现，并常在分娩后数周缓解，故被称为妊娠性 *DI*。然而，亚临床 AVP 分泌缺乏常可能发现于这些个体的非妊娠状态中，提示神经垂体的损伤亦可能与 AVP 不足有关。最后，原发性 AVP 缺乏也可能各由多种疾病或毒素引起的神经垂体畸形或破坏所导致(表 329-1)。

表 329-1 尿崩症的原因

垂体性尿崩症	肾性尿崩症
获得性	获得性
头部创伤(闭合性和贯通性)	药物性
肿瘤	钾
原发性	去甲金霉素
颅咽管瘤	甲氧氟烷
垂体腺瘤(蝶鞍上)	两性霉素 B
无性细胞瘤	氨基糖甙类
脑膜瘤	顺铂
转移性(肺、乳腺)	利福平
血液性(淋巴瘤、白血病)	膦甲酸

续表

垂体性尿崩症	肾性尿崩症
肉芽肿性	代谢性
神经肉芽肿病	高钙血症、高尿钙
组织细胞增多症	低钾血症
播散性黄瘤	阻塞性(输尿管或尿道)
感染性	血管性
慢性脑膜炎	镰状细胞病及其性状
病毒性脑炎	缺血(急性肾小管坏死)
弓形体病	肉芽肿性
炎症性	神经肉芽肿病
淋巴细胞性漏斗部神经垂体炎	肿瘤
Wegener 肉芽肿病	肉瘤
红斑狼疮	浸润性
硬皮病	淀粉样变性
化学毒素	妊娠性
河豚毒素	特发性
蛇毒	遗传性
血管性	X 连锁隐性遗传(AVP 受体-2 基因)
Sheehan 综合征	常染色体隐性遗传(水孔蛋白-2 基因)
血管瘤(颈内动脉)	常染色体显性遗传(水孔蛋白-2 基因)
主动脉冠脉旁路	原发性多饮
缺氧性脑病	获得性
妊娠性(血管加压素酶)	精神性
特发性	精神分裂症
先天畸形	强迫症
视中隔发育不全	致渴性(渴感异常)
颅面中线缺损	肉芽肿性
前脑无裂畸形	神经肉芽肿病
垂体发育不全或易位	感染性
遗传性	结核性脑膜炎
常染色体显性遗传(AVP-神经垂体素运载蛋白基因)	头部创伤(闭合性和贯通性)
常染色体隐性遗传(AVP-神经垂体素运载蛋白基因)	脱髓鞘病变
常染色体隐性遗传-Wolfram(4p-WFS1 基因)	多发性硬化症
X 连锁隐性遗传(Xq28)	药物性
染色体 7q 缺失	锂
	卡马西平
	特发性
	医源性

继发性 AVP 缺乏可由液体摄入过量引起的分泌抑制所产生，这种情况被称为原发性多饮，可分为三个亚型，其中之一被称为致渴性 DI，似乎是由渗透压调节机制的“调定点”降低引起渴感不适当增强所产生。有时与脑部多灶性疾病如神经肉芽肿病、结核性脑膜炎或多发性硬化症一起发生，但通常为特发性。第二种亚型称为精神性多饮，与渴感无关，多饮似乎为精神病的一个特征。第三亚型可称为医源性多饮，是由于根据卫生专业人士或大众媒体的建议为了对其他疾病可能的预防或治疗益处而增加液体摄入。

AVP 抗利尿作用的原发性缺陷可导致肾性 DI（表 329-1），可为遗传性、获得性或因应用多种药物所致。遗传性类型通常以 X 连锁方式传递，为 V_2 受体基因编码区的突变所致。一种常染色体隐性遗传类型是由编码远端肾单位中组成水通道的水孔蛋白的基因突变所致。

AVP 抗利尿作用的继发性缺陷是多尿本身的结果，可能为髓质浓度梯度的洗脱和(或)水孔蛋白功能的受抑所致，通常可在多尿被纠正后 24～48 小时消除，但经常使对某些常用于鉴别诊断的急性试验的解释复杂化。

病理生理学 当 AVP 的净分泌或抗利尿效应下降达 >80%～85%时，在基础状态下的激素产生量不足以浓缩尿液，尿液排出速率呈指数增加至有症状的水平。如果 AVP 缺陷为原发性(如患者有垂体性、妊娠性或肾性 DI)，多尿可导致体内水分的轻度(1%～2%)减少以及血浆渗透压和血钠浓度的相应增加，从而刺激渴感和水摄入量的代偿性增加。因此，除非患者也有渴感的缺陷(见下述)或由于其他某些原因而不能饮水，否则不会出现明显脱水的体征或实验室征象。

在垂体性、妊娠性或肾性 DI 患者中，抗利尿功能缺陷的严重性有明显不同。在一些患者中，AVP 分泌或作用不足很严重，以致基础尿液排出量接近最大值(10～15ml/min)；甚至强烈的刺激如恶心或严重脱水，也不能使血浆 AVP 升高至足以浓缩尿液。然而，在其他患者中，AVP 分泌或作用不足较不明显，温和的刺激如数小时禁饮、吸烟或血管迷走神经反应即可使血浆 AVP 增高，而足以产生明显的抗利尿作用。这些患者所能达到的最大尿渗透压一般低于正常，大多是因为长期多尿本身使其最大浓缩能力暂时受损。然而，在一些部分性的垂体性或肾性 DI 患者中，尿渗透压可能达到 800mOsmol/kg 这么高的水平(图 329-3)。

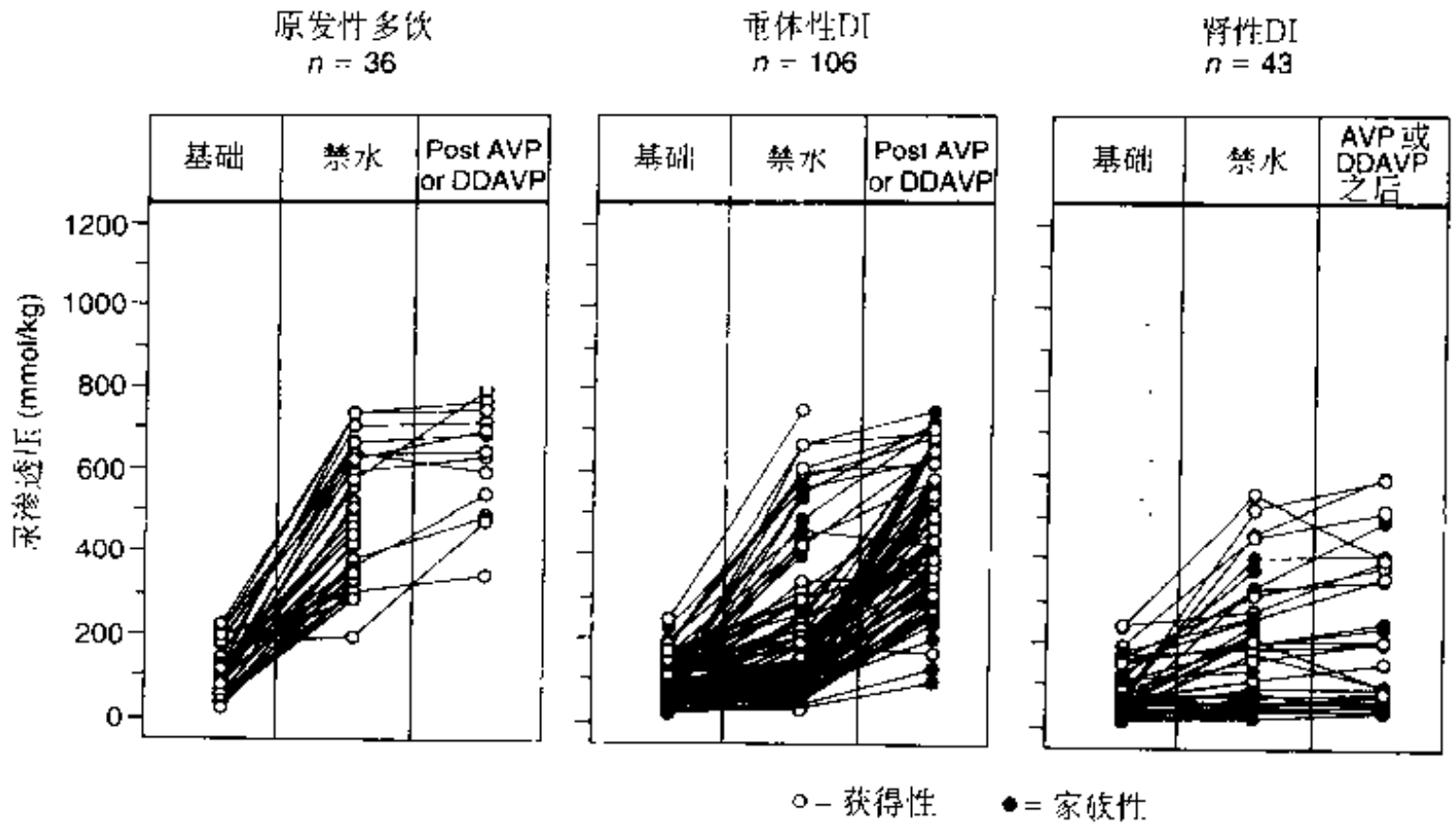


图 329-3 原发性多饮(左)、垂体性 DI(中)或肾性 DI(右)患者在任意液体摄入的基础情况下、禁水期间以及应用 AVP 或 DDAVP 后的尿渗透压。正常范围以阴影区表示。DI，尿崩症。

在原发性多饮中，多饮和多尿的发病机理正好与神经垂体性、肾性和妊娠性 DI 相反。因而，液体摄入过量使体内水分轻度增加，故而使血浆渗透压、AVP 分泌以及尿液浓缩度下降。后者可导致尿自由水排泄的代偿性增加，其变化与摄入量成正比。因此，除了药物或疾病通过刺激或模拟内源性 AVP 使代偿性水利尿受损外，临床上能够见到的水分过多并不常见。

在致渴性类型的原发性多饮中，因渴感的渗透压阈值似乎被向左重新设定，常明显低于 AVP 释放的阈值，故液体摄入过量。结果，渴感不正常地增强且不可能被完全缓解，因为在血浆渗透压降低足以消除致渴性刺激之前，血浆 AVP 受抑制，并产生代偿性水利尿。因此，典型致渴性 DI 患者可有慢性口渴、多饮和多尿的主诉，而与垂体性、妊娠性或肾性 DI 患者的主诉无法鉴别。当禁水或遭受其他某些急性渗透性或非渗透性刺激时，其血浆 AVP 升高总是正常的，但因慢性多尿也可使其肾浓缩尿液的能力减低，故相应的尿液浓缩度升高常低于正常。因而，其对这些刺激的抗利尿反应可能与部分性垂体性、部分性妊娠性和部分性肾性 DI 患者的反应难以区别(图 329-3)。

鉴别诊断 当存在尿频、遗尿、夜尿和(或)持续性口渴的症状时，应该排除非多尿的原因。24 小时尿量 > 50ml/kg(在一个 70kg 的人 > 3500ml)应怀疑 DI。如果 24 小时尿的渗透压 > 300mOsmol/kg，则患者存在溶质性利尿，应该对未控制的糖尿病或其他较少见原因的溶质排出过多进行评估。然而，若 24 小时尿的渗透压 < 300mOsmol/kg，则患者存在水利尿，应该进一步做出评估以确定存在何种类型的 DI。

在鉴别各种类型的 DI 时，病史、体检和常规实验室检查可能有帮助，但常常很不够，因为这些发现极少能有确诊的意义。除了在随意液体摄入的基础情况下有明显脱水的罕见患者外，这种评估应该由禁水试验开始。为了使患者的不适减至最少、避免过度脱水并使所获得的信息增至最大，该试验应在早晨开始，而水的平衡应该通过每小时测量体重、血浆渗透压和(或)血钠浓度以及尿量和尿渗透压进行密切监测。

如果在体重下降达 5%或血浆渗透压/血钠超过正常上限之前，禁水不导致尿液浓缩(渗透压 > 300mOsmol/kg，比重 > 1.010)，则原发性多饮和 AVP 分泌或作用的部分性缺陷大体可以排除(图 329-3)。在这些患者中，严重的垂体性或肾性 DI 常可通过给予去氨加压素(DDAVP，0.03μg/kg 皮下或静脉注射)并于 1～2 小时后复查尿渗透压进行鉴别。增加 > 50%提示严重的垂体性 DI，而反应较小或缺如则强烈提示肾性 DI。

然而，这些间接标准对诊断在禁水期间可浓缩尿液的患者并无帮助，因为尿渗透压变化在原发性多饮以及部分性垂体性和部分性肾性 DI 中十分相似(图 329-3)。在这种情况下，鉴别这些病症最安全和最可靠的方法为在禁水试验前及试验期间收集血浆或尿液检测 AVP，并结合对应的血浆或尿液渗透压分析结果(图 329-4)。这种方法总是可将部分性肾性 DI 与部分性垂体性 DI 和原发性多饮区分开。若在血浆渗透压/血钠明显高于正常范围时测定激素，亦可将垂体性 DI 与原发

性多饮加以区别。然而，当发生尿液浓缩时，仅通过禁水试验难以达到所需的高渗性脱水的水平。因此，通常需加高渗(3%)盐水输注，并在血浆渗透压升至 > 300mOsmol/kg (Na^+ > 145mmol/L)时重复 AVP 测定。如果高渗盐水以每分钟 0.1ml/kg 的速率输注并持续禁水，该终点通常在 30 ~ 120 分钟内达到。

DI 的鉴别诊断也可借助于垂体和下丘脑的磁共振显像(MRI)。在大多数健康成人和儿童中，垂体后叶在正中矢状位 T1 加权像时出现高密度信号。该“亮点”在垂体性 DI 患者中几乎总是缺如或非常小，而在原发性多饮者中 80% ~ 90% 可以见到。所以，存在正常亮点实际上可除外垂体性 DI，而其缺如可支持但不能证实该诊断。因此，MRI 所见必须谨慎地、并且只能结合基于 AVP 测定或治疗反应不同的其他诊断性试验来加以解释。

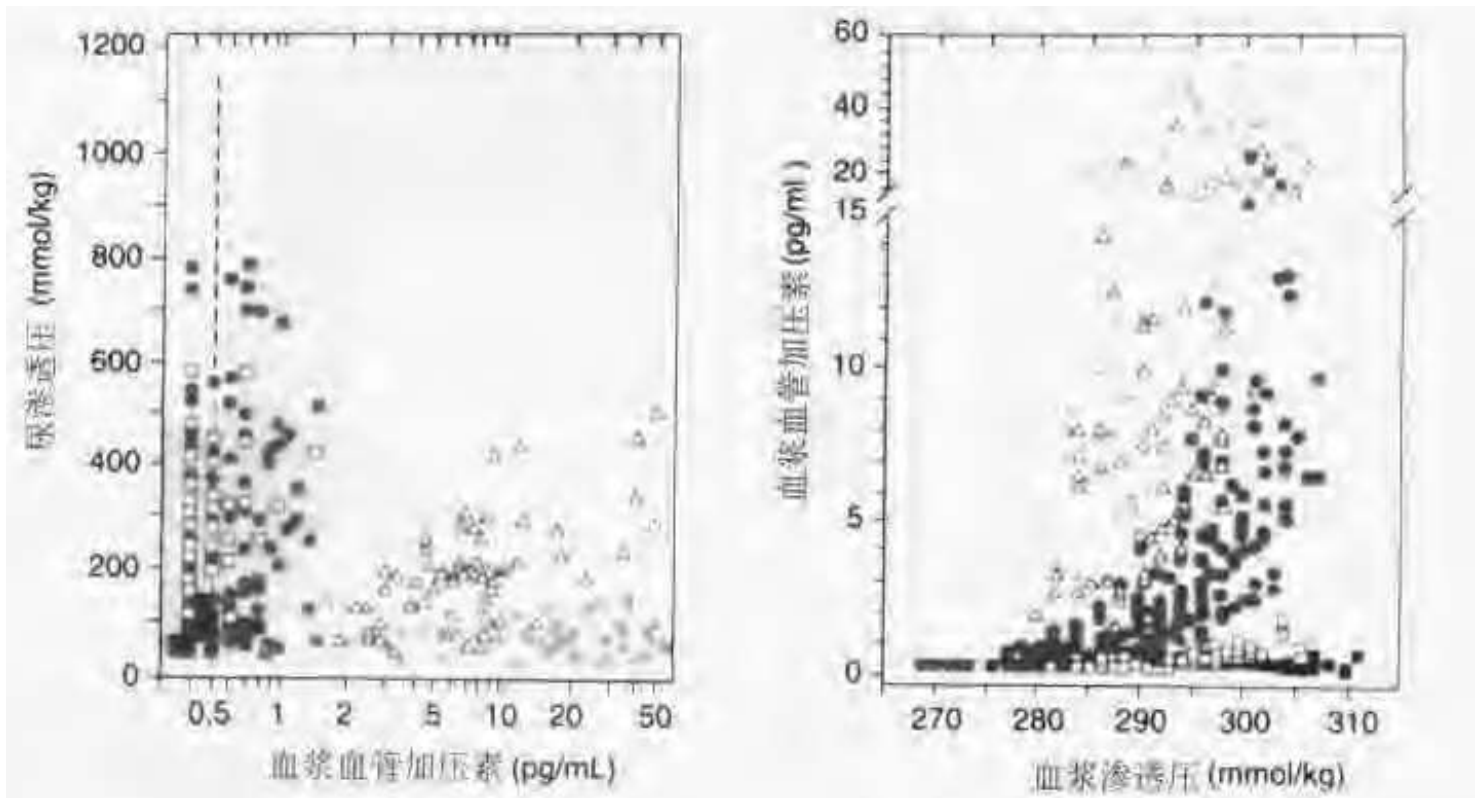


图 329-4 原发性多饮(●)、部分性(□)或严重性(■)垂体性尿崩症(DI)、部分性(△)或严重性(▲)肾性 DI 患者在禁水-高渗盐水输注试验前和试验期间，血浆 AVP 与尿渗透压(左)和血浆渗透压的关系(右)。

治疗 无并发症的垂体性 DI 的征象和症状可以经 DDAVP 治疗而完全缓解(图 329-5)。DDAVP 是一种合成的 AVP 类似物(图 329-1)，可选择性地作用于 V_2 受体，以剂量依赖性方式增强尿液浓缩并减少尿液流量。然而，DDAVP 较 AVP 更能抵抗降解，故作用持续时间长 3 ~ 4 倍。这种特性使它特别适用于治疗妊娠性 DI 或垂体性 DI 的妊娠期间。DDAVP 可通过静脉或皮下注射、鼻吸入或口服片剂给药。完全控制垂体性 DI 所需的剂量变异很大，取决于患者及其给药途径。然而，其剂量范围通常为注射 1 ~ 2μgqd 或 bid，鼻喷雾 10 ~ 20μgbid 或 tid，口服 100 ~ 400μgbid 或 tid。药物作用起效快，时间范围从短至注射后 15 分钟到口服后 60 分钟。当当按足以使尿渗透压和尿流量完全正常化的剂量给药时，DDAVP 可引起体内总水量的轻微(1% ~ 3%)增加及血浆渗透压和血钠浓度相称的降低，从而快速消除渴感和多饮。因此，水平衡得到维持，而不发生低钠血症，除非患者存在伴随的渴感渗透压调节异常或由于其他某些原因摄入或接受过量的液体。所幸的是，垂体性 DI 患者中出现渴感异常者 < 10%，而过量摄入的其他原因通常可通过告诫患者关于非渴感原因饮水的危险而得以消除。因此，大多数垂体性 DI 患者可按足以维持正常尿液排出的剂量持续应用去氨加压素；而不需要忍受为预防水中毒而间断停药所造成的不便和不适。

垂体性 DI 也可用氯磺丙脲(Diabinese)治疗。其抗利尿作用机理不详，可能为增强少量 AVP 的效应或直接激活 V_2 受体。在严重的或部分性垂体性 DI 患者中，氯磺丙脲以类似于治疗糖尿病所用的剂量(125 ~ 500mg，每日一次)，可按与 DDAVP 相似的方式增强尿液浓缩和降低尿液流量、渴感和多饮。其抗利尿作用通常比 DDAVP 所产生的作用稍慢且较小，但几乎总是足以减少尿量 30% ~ 70%。此外，其抗利尿效应可通过与噻嗪类利尿剂合用而明显增强。水负荷可降低氯磺丙脲的抗利尿效应，使其特别适用于治疗垂体性 DI 合并渴感异常的患者，因为该药比 DDAVP 更不容易产生水中毒。然而，与 DDAVP 不同，氯磺丙脲可有其他的副作用，其中包括低血糖症，可能由于热量摄入严重减少或剧烈体育锻炼而促发，还表现为对乙醇的戒酒硫(Antabuse)样反应。因氯磺丙脲的致畸性不详，故在妊娠性 DI 的治疗中禁用。

原发性多饮不能按通常方式用 DDAVP 治疗，因为持续抑制代偿性水利尿几乎总会在 24 ~ 48 小时内导致水中毒的发生。这种并发症也可由应用噻嗪类利尿剂、吸烟或其他内源性 AVP 分泌的非渗透刺激因素所致。医源性多饮经常可通过劝告患者来纠正；然而，对精神性或致渴性 DI 却无有效的治疗。对后一种情况，夜尿或夜间遗尿经常可通过睡前应用单次小剂量 DDAVP 而得以安全控制。如果精心地调整剂量使其抗利尿作用不超过 8 ~ 10 小时，将不会导致水中毒，因为致渴性 DI 以及其他类型的 DI 均倾向于夜间饮水比白天少。精

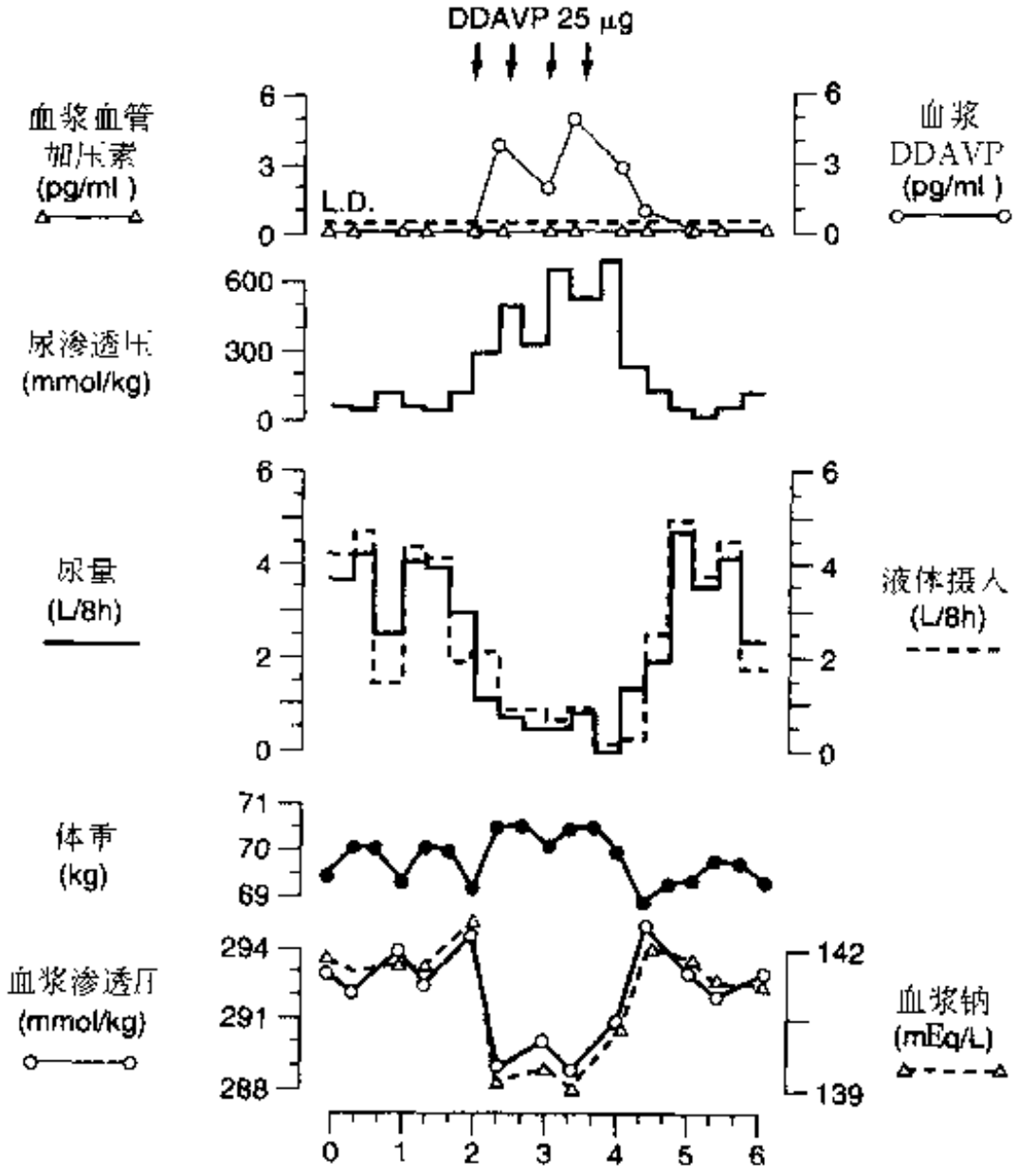


图 329-5 在无并发症的垂体性尿崩症患者中，DDAVP 治疗对水平衡的效应。

注意：治疗可使渴感、液体摄入量以及尿液排出量快速地降至正常，而仅有体内水分（体重）的轻度增加和血浆渗透压/血钠的降低。[引自 *Endocrinology and Metabolism*, *4th e*, *P Felig*, *L Frohman* (*eds*), *New York*, *McGraw-Hill*, *2001*]

神性或致渴性 *DI* 患者的家属或其他护理人员，也应被告知有关可刺激或模拟内源性 *AVP* 抗利尿效应的多种疾病或药物所致的水中毒的危险（见下述）。

肾性 DI 的症状和征象对 DDAVP 或氯磺丙脲治疗无反应，但可能通过噻嗪类利尿剂和（或）氨氯吡咪治疗结合低钠饮食而减轻。前列腺素合成抑制剂（如吲哚美辛）对许多患者也有效。

渴感缺乏性高钠血症

临床特征 渴感缺乏性高钠血症的特征为慢性或复发性高渗性脱水以及 AVP 对渗透性刺激反应缺乏。尽管有脱水，但患者只有轻微渴感或没有渴感，甚至可能抵制任何增加其经口摄入液体量的努力。高钠血症的严重程度不一，并伴随有相称的低血容量征象，例如心动过速、体位性低血压、氮质血症、高尿酸血症和低钾血症。还可发生肌肉无力、疼痛、横纹肌溶解症、高血糖、高脂血症及急性肾功能衰竭。大多数患者神志清楚，除非有严重的高血糖和（或）高渗状态，或由于再水化（rehydration）过度进而发生低钠血症。

病因学 渴感缺乏性高钠血症是由于正常情况下调节渴感和 AVP 分泌的下丘脑渗透压感受器的发育不全或结构破坏所致。渗透压感受器的缺陷通常可追溯到一种已知的先天性或获得性下丘脑疾病，但有时是特发性的（表 329-2）。神经性垂体和它的其他调节性传入神经一般不受累。典型 MRI 显示正常垂体后叶的亮点，而且 AVP 对非渗透性刺激因素的反应也正常。偶尔，神经垂体也受累，导致一种特别严重且难以处理的混合性水平衡缺陷。

表 329-2 渴感缺乏性高钠血症的原因

获得性
血管性：前交通动脉闭塞
肿瘤
原发性
颅咽管瘤
松果体瘤、生殖细胞瘤
脑膜瘤
神经胶质瘤
转移性（肺、乳腺）
肉芽肿性：神经肉芽肿病
组织细胞增多症
外伤性：闭合性
贯通性（垂体-下丘脑手术）
精神性：精神病性抑郁症
其他：脑积水
神经变性
艾滋病、巨细胞病毒性脑炎
特发性
先天性
中线结构畸形（中膈和胼胝体）
小头畸形
遗传性
常染色体隐性遗传（Schinzel-Giedion 综合征）

病理生理学 缺乏渴感及不能饮用足够水分以补充肾脏和肾外丢失，可减少体内总水量并升高血浆渗透压/血钠。血浆肾素活性和醛固酮分泌也增高，而血钾因尿排泄增加而降低。高渗性脱水发生的严重程度、频率和速度在不同患者间或同一患者的不同时间中有非常明显变化，大多是由于不显性丢失和（或）肾脏丢失的速率不同。

在近乎所有的渴感缺乏性高钠血症患者中，AVP 分泌的渗透压调节也受损（图 329-6）。若存在高渗性脱水时测量该激素，可使这种缺陷明显化，但罕见有严重到足以产生 DI。然而，在再水化期间，一些患者在

高钠血症完全纠正之前，可显现出血浆 AVP 进一步的降低并发生 DI。在另一些患者中，渗透压调节缺陷似乎是完全的，因为无论血浆渗透压和血钠是高于、处于或低于正常范围，其基础血浆 AVP 保持相对固定。因此，如果水分过多，这些患者不能显现代偿性水利尿，并很快发生低血钠综合征，这在临床和生化方面不能与急性抗利尿激素分泌不当综合征即通常所称的 SIADH（见下述）区分。在几乎所有患者中，AVP 分泌异常仅限定于渗透压调节系统，因为该激素对所有非渗透性刺激因素如恶心的反应正常。

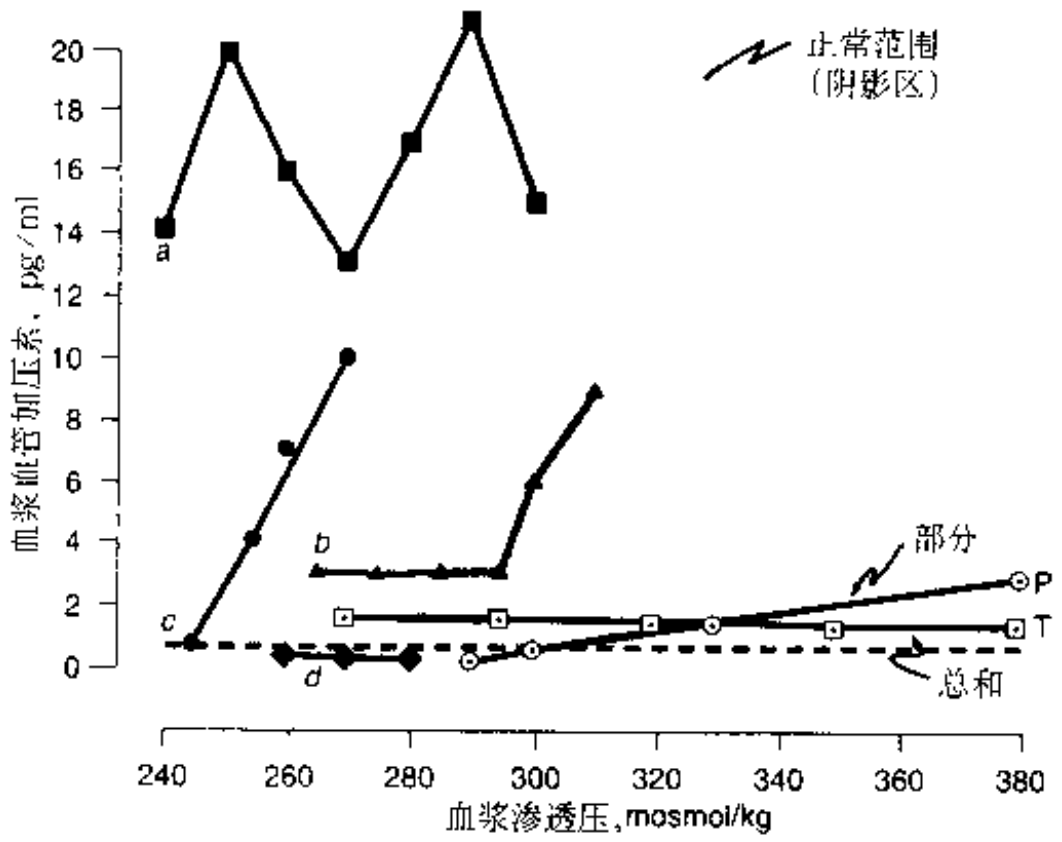


图 329-6 渴感缺乏性高钠血症(AH)和抗利尿激素分泌不当综合征(SIADH)中的渗透压调节机能障碍的异质性.

每一条线代表一个不同的 AH（中空符号）或 SIADH（实心符号）患者在水负荷和(或)3%盐水输注时血浆 AVP 与血浆渗透压的关系。阴影区显示这种关系的正常范围。横向虚线显示低于该水平时此激素测不出并且通常不能引起尿液浓缩的血浆 AVP 水平。P 线和 T 线分别代表部分性(○)或完全性(□)的选择性渴感和 AVP 渗透压调节缺陷患者。在后者中，血浆 AVP 不会随血浆渗透压的升高或降低而变化，而是维持在一个足以浓缩尿液的范围之内，甚至在水过量产生低渗性低钠血症时也如此。相反，如果渗透压调节缺陷是部分性的(○)，患者再水化在使血浆渗透压和血钠降至正常之前，就使血浆 AVP 抑制至可导致尿液稀释和多尿的水平。*a-d* 线代表在 SIADH 患者中所观察到的血浆 AVP 渗透压调节的不同缺陷。在 *a* 线(■)中，血浆 AVP 明显升高并大幅度波动，与血浆渗透压的变化没有关系，提示渗透压调节的完全丧失。在 *b* 线(▲)中，血浆 AVP 固定在一个轻微升高的水平，直到血浆渗透压达到正常范围时才开始适当地升高，提示渗透压调节机制中抑制性组分的选择性缺陷。在 *c* 线(●)中，血浆 AVP 在血浆渗透压达到正常范围以前，即与后者紧密相关地升高，提示渗透压稳定器向下重新设定。在 *d* 线(◆)中，血浆 AVP 似乎有正常的渗透压调节，提示抗利尿作用不当是由某些其他异常所致。

鉴别诊断 渴感缺乏性高钠血症应该与多种其他原因造成的高钠血症相鉴别。从病史、体检和常规实验室检查通常可作出这类区别。如果一个意识清醒的患者存在明显高钠血症时却否认渴感和(或)不强烈渴望饮水，渴感降低或渴感缺乏的诊断可以肯定地作出。这个诊断可由低血容量的实验室证据(氮质血症、低钾血症、高尿酸血症、高肾素血症)及相应的血浆 AVP 缺乏所支持。再水化期间密切监测这些变量和尿渗透压，有助于根据对被动水化的反应来鉴别发生 DI 或 SIADH 的患者。如果患者就诊时反应迟钝或处于其他状态不能回答问题或不能饮水，渴感缺乏性高钠血症的可能性可在治疗后通过评价渴感和血浆 AVP 对有监控的禁水-高渗盐水输注试验(与评估 DI 所描述的试验类似)的反应来评估。

治疗 如果患者清醒，渴感缺乏性高钠血症应该采用经口给水治疗；若患者反应迟钝或不能配合，则经静脉给予 0.45% 盐水。纠正缺乏所需要的自由水($\triangle FW$)升数可由体重的 kg 数(BW)和血清钠浓度的 mmol/L 数(S_{Na})通过公式 $\triangle FW = 0.5BW \times [(S_{Na} - 140)/140]$ 来估算。如果血糖(S_{Glu})升高，测得的 S_{Na} 应该进行校正(S^*_{Na})，公式为 $S^*_{Na} = S_{Na} + [(S_{Glu} - 90)/36]$。这个数值加上持续不显性丢失和尿液丢失的许可量应该在历经 24～48 小时的期间中给予。如果再水化期间存在或发生 DI，DDAVP 也应该按标准剂量给予，以尽量减少尿液丢失。如果存在高血糖和(或)低血钾，应该给予胰岛素和(或)钾的补充。在治疗 DI、SIADH 或急性肾功能衰竭所呈现的征象期间，应该密切监测上述变量以及尿液排出量和血浆尿素或肌酐。

一旦急性水、电解质失衡得到纠正，应该进行头颅 MRI 和垂体前叶功能的检测。也应该制订一个可预防或尽量减少水、电解质失衡复发的长期治疗计划，其中包括一个患者可根据水平衡的每日变化用来调整液体摄入的可行性方法。达到这些目标最有效的方法是患者若有 DI 时可给予 DDAVP 或氯磺丙脲完全控制，并教给患者如何利用体重的每日变化作为调整液体摄入量的指标。给予患者固定的液体摄入量很少是令人满意的，因为未考虑到必然出现的不显性失水中有许多不能控制的变化。

血管加压素分泌和作用的过多

低钠血症(参见第 49 章)

临床特征 AVP 分泌或作用过多导致出现了更高

浓缩的尿液量减少。如不伴有液体摄入量的相应减少，AVP 可抑制性的减弱将导致水潴留及血浆渗透压/血钠的降低。若低钠血症逐渐发生或已存在数日以上，可能没有症状。但如发生迅速，则几乎总伴随有水中毒的症状和征象，其中可能包括轻度头痛、精神错乱、厌食、恶心、呕吐、昏迷及惊厥。严重低钠血症可能导致死亡。根据抗利尿作用增强的原因不同，也可能存在渗透压不当的渴感和(或)液体摄入以及其他水、电解质平衡紊乱。

病因学 渗透压不当的抗利尿作用可由原发性 AVP 分泌或作用异常所致，或者可继发于某种公认的非渗透性刺激因素，如低血容量、低血压或糖皮质类固醇缺乏等(表 329-3)。原发性类型一般称为 SIADH 或正常血容量性(Ⅲ型)低钠血症，有许多不同的原因，包括肺癌或其他肿瘤异位产生 AVP、许多疾病或药物所致的原位释放 AVP 以及应用外源性 AVP、DDAVP 或大剂量催产素。异位性类型由原发性或转移性恶性肿瘤异常地和可能不受调节地表达 AVP-NPⅡ基因所致，除非异位性病源可被根除，否则该症通常不能缓解。原位性类型最常出现在急性感染或中风的患者中，但这些疾病破坏渗透压调节的机制尚不清楚。与 SIADH 十分相似的一种类型的急性或慢性低钠血症也可由持续性恶心或单纯性糖皮质类固醇缺乏而刺激 AVP 分泌所致，在这些患者中，特异性治疗(止吐药或糖皮质类固醇)可快速而完全地纠正 AVP 分泌过多，这些治疗对其他类型的 SIADH 无效。

表 329-3 抗利尿激素分泌不当综合征(SIADH)的原因

肿瘤	神经病性
癌症	Guillain-barré 综合征
肺	多发性硬化症
十二指肠	震颤性谵妄
胰腺	肌萎缩性脊髓侧索硬化症
卵巢	脑积水
膀胱，输尿管	精神病
其他肿瘤	周围神经病
胸腺瘤	先天性畸形
间皮瘤	胼胝体发育不全
支气管腺瘤	唇裂或腭裂
类癌	其他中线结构缺陷
神经节细胞瘤	代谢性
Ewing 肉瘤	急性间歇性卟啉症
头部创伤(闭合性和贯通性)	肺源性
感染	哮喘
肺炎，细菌性或病毒性	气胸
脓肿，肺或脑	正压通气
空洞(曲菌病)	药物
结核，肺或脑	血管加压素或 DDAVP
脑膜炎，细菌性或病毒性	氯磺丙脲
脑炎	催产素，大剂量
AIDS	长春新碱
血管性	卡马西平
脑血管闭塞，出血	尼古丁
海绵窦血栓形成	酚噻嗪
	环磷酰胺
	三环抗抑郁剂
	单胺氧化酶抑制剂
	5-羟色胺再摄取抑制剂

继发性类型的渗透压不当的抗利尿作用通常可分为两种：Ⅰ型(高血容量性)和Ⅱ型(低血容量性)低钠血症。Ⅰ型见于钠潴留、水肿形成的状态，如充血性心力衰竭、肝硬化或肾病，被认为是由于“有效”血容量下降所致。Ⅱ型见于钠消耗状态，如严重的胃肠炎、滥用利尿剂或盐皮质类固醇缺乏，可能由于血容量和(或)血压的下降所致。

病理生理学 在 SIADH 中，只有在水摄入量超过不显性丢失和尿液排出的速率，对 AVP 渗透性抑制的干扰才可导致明显的体液扩张和稀释。这类水摄入量异常通常由渴感渗透压调节的伴随缺陷所致，但也可由于精神性或医源性因素包括静脉使用液体所致。

在 SIADH 中，抗利尿作用的渗透压调节缺陷可能为四种不同类型中的任何一种(图 329-6)。在其中的一种中，AVP 分泌对血浆渗透压/血钠的变化保持充分的反应，但是渗透压调节系统的阈值或调定点异常地降低。具有这种渗透压稳定器向下重新设定的患者与其他类型的渗透压调节缺陷的患者不同，如果他们的液体摄入量高到足以使其血浆渗透压/血钠降低至新的调定点，就能够最大限度地抑制血浆 AVP 并稀释尿液。另一种较小的亚组(约占所有患者的 10%)则没有可证实的 AVP 渗透压调节缺陷(图 329-6)，因此，其不适当的抗利尿作用可能是由于其他的异常，如肾脏对正常低水平 AVP 的抗利尿效应的敏感性增强或通过一种不依赖于 AVP 和 V_2 受体的机制而活化水孔蛋白 2 水通道。

SIADH 中因水潴留过多所致的细胞外容量扩张也可引起心房利钠激素的增加、血浆肾素活性的抑制以及尿钠排泄的代偿性增加，后者有助于减轻高血容量但

却加重低钠血症。因此，低钠血症的原因既有体内总钠量的减少又有体内总水量的增加。急性水潴留和血浆钠下降也可导致细胞内容量的升高。所产生的脑肿胀使颅内压升高，并可能导致水中毒的急性症状。数天后，这种细胞内容量扩张可能由于细胞内溶质的失活或清除而减轻，从而导致常与该期间低钠血症一起出现的症状的缓解。

在Ⅰ型(水肿性)或Ⅱ型(低容量性)低钠血症中，对 AVP 及尿液浓缩的渗透性抑制可由有效血容量或绝对血容量实质性减少所致的血液动力学刺激来拮抗。在两种情况中，对 AVP 抑制不充分似乎是由于渗透压稳定器向下重新设定。所产生的抗利尿作用经常因继发于低血容量的近端肾单位内钠重吸收增加所致的滤过液向远端运输减少而增强。如果不伴有相应的水分摄入减少，随之发生的尿液排出明显减少也可导致体液的扩张和稀释伴有低钠血症的症状。这可减弱但不能完全消除抗利尿作用，因为水潴留量通常不足以完全纠正有效或绝对血容量降低。因此，与 SIADH 不同，血浆肾素活性升高，导致继发性醛固酮增多症和低钾血症。作为低钠血症基础的水和盐平衡失调也与 SIADH 不同，Ⅰ型中体内总钠量及体内总水量增加，而Ⅱ型中二者均减少。

鉴别诊断 当存在与水中毒一致的无法解释的症状或征象时，应测定血清钠。如果血钠低并且这种减低不能用血浆葡萄糖或其他溶质如甘露醇的升高来解释(譬如，血浆渗透压也低)，则所存在的低渗性低钠血症的类型可通过从病史、体检和常规化学检查估测细胞外液容量加以确定。如果这些结果模棱两可或相互矛盾，测定尿钠排泄速率或血浆肾素活性可能有帮助。然而，如果 SIADH 已稳定或缓解，或者如果患者有肾脏保钠的原发性缺陷、秘密的利尿剂滥用、或低肾素性醛固酮减少症所致的Ⅱ型低钠血症，这些测定可能产生误导。如果血清钾升高而不象通常在Ⅰ型和Ⅱ型低钠血症中所见的降低时，可能需怀疑低肾素性醛固酮减少症。血浆 AVP 测定一般没有诊断价值，因为该测定在所有三种类型低钠血症中的异常方面均呈现出同样的极大变异。对于满足 SIADH 临床标准的患者，也应该测定血浆皮质醇，以排除未被怀疑的继发性肾上腺功能不全。如果血浆皮质醇正常且没有 SIADH 其他明显的原因，还应该对隐匿性肺癌进行仔细检查。

治疗 对于急性 SIADH，治疗低钠血症的重点是将液体总摄入量限制在不显性丢失和尿液排出量的总和之下。总摄入量应包括从食物中转化的水量(300～500ml/日)。因为成人中不显性丢失通常近似于 500ml/日，所以可自由决定的总摄入量(液体形式中的所有水分)应该至少比尿量少 500ml。如果上述情况可做到，这个缺额通常可减少体内水分并升高血清钠每日约 1%～2%。如果希望更快地纠正低钠血症以消除严重的症状或征象，液体限制可辅以静脉输注高渗(3%)盐水。这种治疗的优点为纠正对低钠血症起部分作用的钠缺乏以及产生有助于清除某些多余水分的溶质性利尿。然而，如果低钠血症已存在超过 24～48 小时并纠正过快，该盐水输注也有产生中心性桥脑脱髓鞘的潜在可能，这是一种以四肢轻瘫、共济失调及眼外肌运动异常为特征的潜在致死性的急性神经性综合征(见第 376 章)。下列指南即使不能消除，也似乎能尽量减少这种并发症的危险：3%盐水应以每分钟≤0.05ml/kg 体重的速率输注；其效应应该通过至少每小时一次快速测定血清钠来持续监测；一旦血清钠升高 12mmol/L 或达到 130mmol/L，无论何者先出现，就应停止输注。还应该持续监测尿液排出量，因为 SIADH 的自发缓解可能导致急性水利尿，后者大大加速了限制液体和输注 3%盐水所产生的血清钠升高的速率。

对于慢性 SIADH，用去甲金霉素 150～300mg 每日 3～4 次口服，或氟氢可的松 0.05～0.2mg 每日 2 次口服治疗，可最大限度减轻或消除低钠血症。去甲金霉素的效应在 7～14 天时出现，是由于产生可逆性类型的肾性 DI 的结果，潜在的副作用包括光毒性和氮质血症。氟氢可的松的效应也在 1～2 周时出现，部分是由于钠潴留增加和可能的渴感抑制所致；还可增加尿钾排泄，可能需要通过饮食调整或药物来补充；氟氢可的松可能引起高血压，偶尔迫使治疗中断。

一种或一种以上可阻断 AVP 抗利尿效应的非肽类 AVP 拮抗剂可能很快在美国被批准使用。这类拮抗剂在急性或慢性 SIADH 中的初步研究表明，其可导致尿自由水排泄的剂量依赖性增加，如果与适度限制液体摄入量相结合，可逐渐减少体内水分并纠正低钠血症，而没有任何已知的不良反应。因此，对于具有不能用其他更特异性的治疗如止吐药或糖皮质类固醇纠正的 AVP 分泌不当的那些 SIADH 类型，它们可能成为可供选择的治疗。

当类 SIADH 综合征归因于持续性恶心和呕吐或单纯性糖皮质类固醇缺乏时，给予止吐药或氢化可的松可快速而完全地纠正所有异常。与其他治疗一样，必须注意确保血清钠不会升高过快或过高。

对于Ⅰ型低钠血症，目前可利用的仅有的治疗是

严格限制液体、应用尿素或甘露醇以产生溶质性利尿和(或)应用强心剂或血清白蛋白以纠正有效血容量降低。这些治疗中没有一种特别有效，而且某些方法(如应用甘露醇或白蛋白)可带来明显的危险。高渗盐水输注是禁忌的，因为其可使钠潴留和水肿加重，并可能加速心血管的失代偿。然而，初步研究表明，AVP 拮抗剂在Ⅰ型低钠血症中几乎可能与在 SIADH 中一样安全有效。因此，它们也可能成为可供这种类型低钠血症选择的治疗方法。

对于Ⅱ型低钠血症，阻止水、钠的丢失和(或)用生理盐水或高渗盐水口服或静脉输注补充缺乏，通常可方便和快速地纠正 AVP 分泌和水平衡的缺陷。与治疗其他类型低钠血症一样，必须注意确保血浆钠不会上升过快。限制液体或应用 AVP 拮抗剂是禁忌的，因为它们仅可加重原有的容量丢失，并可能导致心血管的失代偿。

参考文献

BICHET DG: Vasopressin receptors in health and disease. Kidney Int 49:1706, 1996

———, FUJIWARA TM: Diversity of nephrogenic diabetes insipidus mutations and importance of early recognition and treatment. Clin Exp Nephrol 2:253, 1998

DRINCIC A, ROBERTSON GL: Treatment of diabetes insipidus, in *Hormone Replacement Therapy for Contemporary Endocrinology*, AW Miekle (ed). Totowa, NJ, Humana Press, 1999, pp 21–38

HANSEN LK et al: The genetic basis of familial neurohypophyseal diabetes insipidus. Trends Endocrinol Metab 8:363, 1997

KNEPPER MA: Molecular physiology of urinary concentrating mechanism: Regulation of aquaporin water channels by vasopressin. Am J Physiol 272:F3, 1997

KOVACS L, ROBERTSON GL: Syndrome of inappropriate antidiuresis. Endocrinol Metab Clin North Am 21:859, 1992

OHNISHI A et al: Potent aquaretic agent: A novel nonpeptide selective vasopressin 2 antagonist (OPC-31260) in men. J Clin Invest 92:2653, 1993

ROBERTSON GL: Disorders of thirst in man, in *Thirst: Physiological and Psychological Aspects*, D Ramsey (ed). London, Springer, 1991, pp 453–475

———: The use of vasopressin assays in vasopressin physiology and pathophysiology. Semin Nephrol 14:368, 1994

VERBALIS JG: Hyponatremia: Epidemiology, pathophysiology, and therapy. Curr Opin Nephrol Hypertens 2:636, 1993

FNA	细针抽吸	SLE	系统性红斑狼疮
FTC	滤泡性甲状腺癌	TBG	甲状腺素结合球蛋白
GPCR	G 蛋白偶联受体	TBII	TSH 结合抑制性免疫球蛋白
hCG	人绒毛膜促性腺激素	Tg	甲状腺球蛋白
IFN	干扰素	TPO	甲状腺过氧化物酶
ILs	白细胞介素	TRH	促甲状腺激素释放激素
IRMAs	免疫放射测定法	TRs	甲状腺激素受体
MEN	多发性内分泌腺瘤	TSH	促甲状腺激素
MNG	多结节性甲状腺肿	TSH-R	促甲状腺激素受体
MRI	磁共振显像	TSI	甲状腺刺激性免疫球蛋白
MTC	甲状腺髓样癌	TTF	甲状腺转录因子
NIS	Na^+/I^- 同向转运子	TTR	甲状腺运载蛋白

甲状腺产生两种相关的激素，甲状腺素(T_4)和三碘甲状腺原氨酸(T_3)(图 330-1)。这些激素在发育期间对细胞分化起关键性作用，并有助于维持成人中产热和代谢的稳态。甲状腺激素经过激素核受体起作用从而调节基因的表达。甲状腺疾病主要由于自身免疫过程所致，自身免疫过程既可刺激甲状腺激素的产生过多(甲状腺毒症)，也可引起腺体破坏及甲状腺激素产生不足(甲状腺功能减退症)。此外，甲状腺新生物形成过程可导致良性结节和各种形式的甲状腺癌。

解剖和发育

甲状腺位于颈部、气管前方、环状软骨和胸骨上切迹之间。甲状腺由两叶组成，通过峡部相连。通常大小为 12～20 克，血管丰富，且质地柔软。产生甲状旁腺激素(见第 341 章)的四个甲状旁腺位于甲状腺各极的后部。喉返神经穿过甲状腺的两侧边界，在甲状腺手术时必须加以识别以避免声带麻痹的发生。

甲状腺在妊娠第 3 周从原始咽部的底部发育而成。腺体从舌基处的盲孔沿着甲状舌管迁移到达其在颈部中的最终位置。这个特征可解释在舌基底部出现的罕见的异位甲状腺组织(舌甲状腺)，还可解释沿着该发育管道出现的甲状舌管囊肿。正常情况下，甲状腺激素合成大约开始于妊娠第 11 周。

甲状旁腺在嵌入甲状腺之前，从第三咽囊(下面腺体)和第四咽囊(上面腺体)迁移而来。来自后鳃体的神经嵴衍生物形成甲状腺髓质 C 细胞，C 细胞可产生降钙素。C 细胞虽然在甲状腺的上 1/3 和下 2/3 交界处密度最大，但其可散布于甲状腺的任何部位。

330 甲状腺疾病

吴红花 陈 宇 译 洪天配审

AIT	胺碘酮所致的甲状腺毒症	PTC	乳头状甲状腺癌
		RTH	甲状腺激素抵抗
ATC	退行性甲状腺癌	RXRs	视黄酸 X 受体
CT	计算机 X 线体层显像	SES	正常甲状腺功能病态综合征
ESR	红细胞沉降率		

续表

肾脏病变
大血管
冠状动脉病变
周围血管病变
脑血管病变
其他
胃肠道(胃轻瘫、腹泻)
泌尿生殖系(尿路病变、性功能障碍)
皮肤病变

慢性并发症的危险性随着高血糖病程的延长而增加，通常在高血糖十年后变得明显。由于2型糖尿病可能存在无症状性的长期高血糖，故多数2型糖尿病患者在诊断时即有并发症。

1型和2型糖尿病的微血管并发症都是慢性高血糖的结果。包含大量1型或2型糖尿病患者的随机前瞻性临床试验已经明确证实，降低慢性高血糖可防止或减少视网膜病变、神经病变和肾脏病变。其他未完全确定的因素也影响并发症的发生，例如，有些患者尽管糖尿病病程很长，但决不发生肾脏病变或视网膜病变，多数这类患者与发生微血管并发症患者的血糖控制没有差别。由于这些观察结果，故推测可能存在有关发生特定并发症的遗传易感性。然而，与这类易感性有关的遗传基因位点迄今尚未被确定。

显示慢性高血糖在大血管并发症发生中具有致病作用的证据较不肯定，但某些结果提示慢性高血糖在大血管病变发生中起作用。例如，冠状动脉疾病事件及其死亡率在2型糖尿病患者中高2~4倍，这些事件与空腹和餐后血糖水平以及HbA1c相关。其他因素(血脂异常和高血压)在大血管并发症中也起重要作用。

并发症的发病机理

尽管慢性高血糖是导致糖尿病并发症一个重要的致病因素，但是高血糖导致如此多种的细胞和器官功能障碍的机制尚不清楚。已提出三种并不相互排斥的主要理论，以解释高血糖如何引起糖尿病慢性并发症(图333-7)。

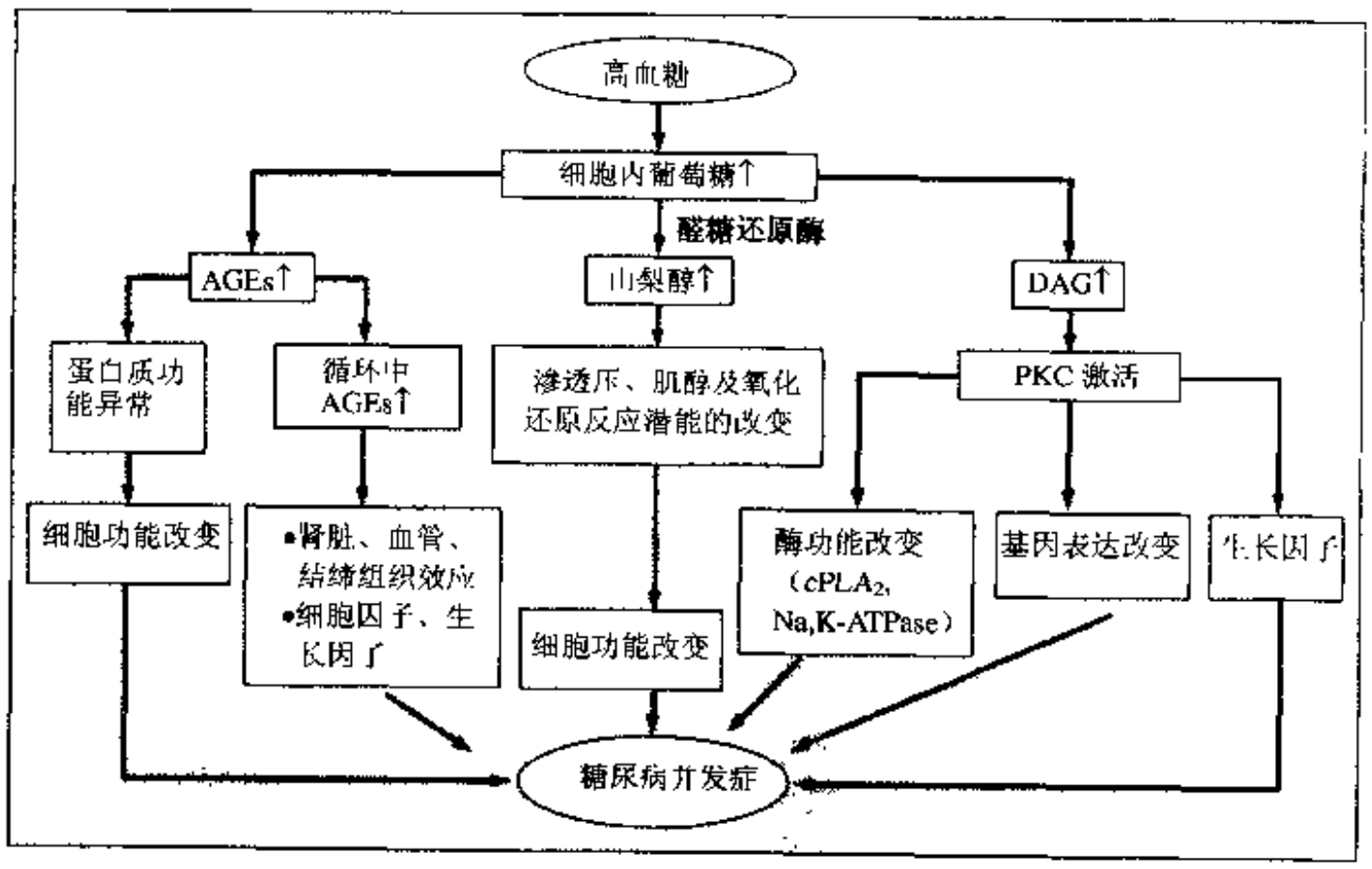


图333-7 糖尿病相关性并发症可能的分子机制。

AGEs，高级糖化终末产物；PKC，蛋白激酶C；DAG，二酰基甘油；$cPLA_2$，磷脂酶A_2；Na，K-ATPase，钠-钾ATP酶。

第一种假说是细胞内葡萄糖增加通过细胞蛋白质的非酶糖化作用引起高级糖化终末产物(AGEs)的形成。非酶糖化作用由葡萄糖与蛋白质上的氨基相互作用所致。已证实AGEs与蛋白质(如胶原蛋白、细胞外基质蛋白)交联、加速动脉粥样硬化、促进肾小球功能障碍、减少一氧化氮合成、导致内皮功能障碍及改变细胞外基质成分和结构。血清AGEs水平与血糖水平相关，这类产物因肾小球滤过率下降而蓄积。

为了解释慢性高血糖如何导致糖尿病并发症而提出的第二种假说，是基于高血糖可通过山梨醇途径增加葡萄糖代谢的观察结果。细胞内葡萄糖主要通过磷酸化作用和随后的糖酵解进行代谢，但当细胞内葡萄糖增加时，某些葡萄糖被醛糖还原酶转化为山梨醇。山梨醇浓度增加可影响细胞生理学的几个方面(肌醇降低、氧化还原能力改变)，并可导致细胞功能障碍。然而，应用醛糖还原酶抑制剂在人体中验证这种理论，尚未证实对视网膜病变、神经病变或肾脏病变的临床终点存在有益的效应。

第三种假说提出了高血糖增加二酰基甘油的形成，导致蛋白激酶C(PKC)的某些异构体激活，随之影响许多种导致糖尿病相关性并发症的细胞事件。例如，葡萄糖激活PKC在体外可改变内皮细胞和神经元中纤维连接蛋白、IV型胶原、收缩蛋白、细胞外基质蛋白的基因转录。生长因子在糖尿病相关性并发症中似乎起

重要作用，血管内皮生长因子(VEGF)在糖尿病增殖性视网膜病变中局部增高，并在激光光凝术后下降。转化生长因子β(TGF-β)在糖尿病肾病中增加，并可能刺激基底膜胶原产生和肾小球系膜细胞产生纤维连接蛋白。其他生长因子如血小板衍化生长因子、表皮生长因子、胰岛素样生长因子1、生长激素、碱性成纤维细胞生长因子、甚至胰岛素均已提示在糖尿病相关性并发症中发挥作用。

尽管高血糖是糖尿病并发症最初的触发因素，但还不清楚究竟是同一个病理生理学过程在所有并发症中起作用或是某些过程在某些器官起主要作用。最后，氧化应激和自由基产生作为高血糖的后果，也可能促进并发症的发生。

血糖控制与并发症

糖尿病控制和并发症试验(DCCT)提供了降低慢性高血糖可防止1型糖尿病许多早期并发症的确切证据。这个大规模、多中心的临床试验将超过1400例1型糖尿病患者随机分为强化糖尿病治疗组与常规糖尿病治疗组，然后评估其视网膜病变、肾脏病和神经病变的进展情况。强化糖尿病治疗组患者接受每日多次胰岛素注射，同时加强教育、心理及医疗的支持；常规糖尿病治疗组患者接受每日两次胰岛素注射，每季度进行一次营养、教育及临床的评估。前一组的目标是血糖正常；后一组的目标是防止糖尿病症状。强化糖尿病治疗组患者的HbA1c(7.2%)明显低于常规治疗组患者(9.0%)。

DCCT的结果证实了改善血糖控制可减少非增殖性及增殖性视网膜病变(减少47%)、微量白蛋白尿(减少39%)、临床肾病(减少54%)和神经病变(减少60%)。血糖控制的改善还可延缓早期糖尿病并发症的进展。大血管事件未见显著减少的趋势。DCCT的结果预测强化糖尿病治疗组患者将使视力丧失推迟7.7年，终末期肾病(ESRD)推迟5.8年，下肢截肢推迟5.6年。如果将所有糖尿病并发症相加，强化糖尿病治疗组患者可以比常规治疗组患者多享受15.3年以上没有明显糖尿病微血管并发症或神经并发症的生活。或者可以说，强化糖尿病治疗组患者寿命延长5.1年。DCCT中改善血糖控制的益处即便在研究结束及血糖控制恶化后仍然存在。

改善血糖控制的益处可见于HbA1c测定值的全部范围内(图333-8)，提示在任何HbA1c水平下改善血糖控制均可获益。因此，没有一个HbA1c应被降低和DM并发症可被预防的HbA1c阈值。这一发现的临床意义在于糖尿病治疗目标是使HbA1c尽可能接近正常，而使患者免受过多的低血糖症危险。

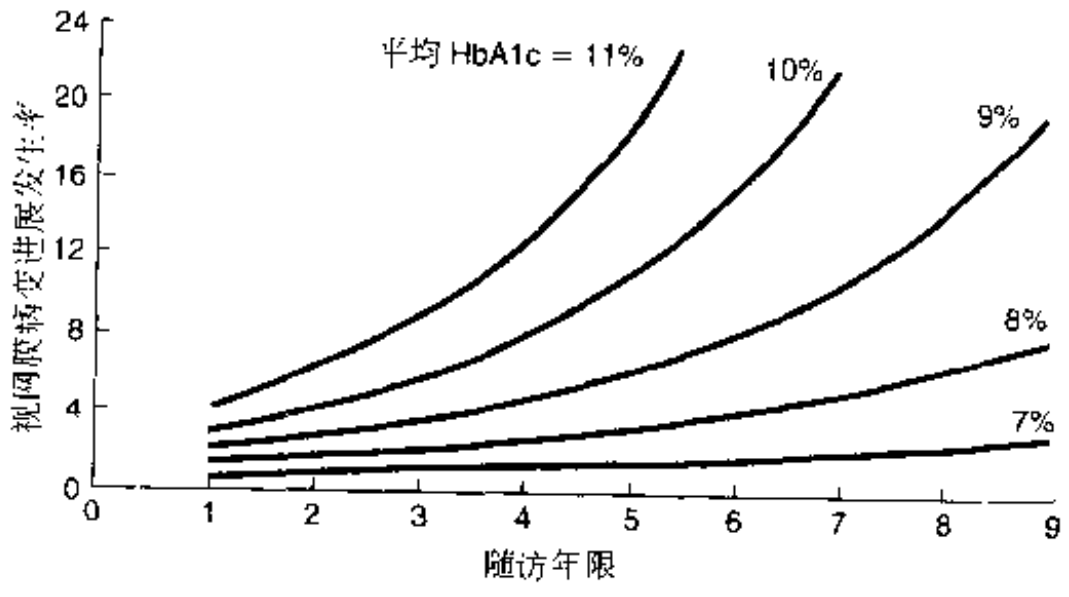


图 333-8 血糖控制和糖尿病病程与糖尿病视网膜病变的关系。

在糖尿病控制和并发症试验中，患者视网膜病变的进展被描绘成与随访期限和不同曲线代表的不同HbA1c值的函数关系。(引自 *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*, *Diabetes*, 44: 968, 1995)

关于DCCT的发现是否适用于胰岛素抵抗、高胰岛素血症和肥胖占主导地位的2型糖尿病患者，已出现相当多的争论。有人担心伴有体重增加和外加胰岛素治疗的方法可能使原有的胰岛素抵抗和高胰岛素血症恶化。尽管有这类担心，但大多数现有的资料支持DCCT的结果可以推广到2型糖尿病患者。

英国糖尿病前瞻性研究(UKPDS)对5000多例2型糖尿病患者进行了长达10年以上的研究。这项复杂且重要的研究应用了多种治疗方案，并监测了强化血糖控制的效应和治疗危险因素对糖尿病并发症进展的影响。新诊断的2型糖尿病患者随机分为：(1)强化治疗组，使用胰岛素、一种磺脲类或二甲双胍的各种联合方案；(2)常规治疗组，使用饮食调整和药物治疗，以控制症状为目标。此外，患者随机地被分配到不同的抗高血压方案组中。强化治疗组患者HbA1c控制至7.0%，而常规治疗组为7.9%。UKPDS显示HbA1c每降低一个百分点，可伴有微血管并发症降低35%，糖尿病相关性死亡减少25%，所有原因的死亡率降低7%。与DCCT一样，血糖控制与并发症发生之间具有持续性关系。虽然血糖控制对心血管并发症的影响无统计学显著性，却使致死性和非致死性心肌梗死减少16%。

UKPDS的主要发现之一是严格血压控制显著减少大血管和微血管并发症。实际上，血压控制的益处大于血糖控制的益处。血压降低至中等水平(144/

82mmHg)可减少糖尿病相关性死亡、中风、微血管终点事件、视网膜病变和心功能衰竭的危险性(危险性降低32%~56%)。改善血糖控制并不明确降低(或增加)心血管病死亡率，但与脂蛋白危险因素谱的改善有关，如甘油三酯降低和高密度脂蛋白(HDL)增高。

一项在瘦的日本2型糖尿病患者中进行的小规模试验，将患者随机分为强化血糖控制组与常规胰岛素治疗组(Kumamoto研究)，同样观察到视网膜病变和肾脏病变的危险性降低。这些结果表明改善血糖控制对糖尿病病因可能不同的不同种族患者(亦即其表型不同于DCCT和UKPDS的患者)均有效。

DCCT、UKPDS和Kumamoto研究的发现均支持这样的观点，即慢性高血糖在糖尿病微血管并发症的发病机理中发挥了致病性作用。这些里程碑性的研究证明了代谢控制的价值，并强调了：(1)强化血糖控制对所有类型糖尿病的重要性，(2)2型糖尿病中早期诊断和严格血压控制的重要性。

糖尿病眼部并发症

糖尿病在美国是年龄介于20~74岁人群致盲的首要原因。已发现糖尿病患者致盲的可能性比非糖尿病患者高25倍，突显了该问题的严重性。失明主要是进展性糖尿病视网膜病和临床上黄斑水肿明显的结果。糖尿病视网膜病变分为两个阶段：非增殖性和增殖性。非增殖性糖尿病视网膜病变通常出现在糖尿病第一个10年的晚期或第二个10年的早期，其特点为视网膜微血管瘤、点状出血和棉絮样片状渗出(见彩图Ⅳ-15)。轻度非增殖性视网膜病变可进展为更广泛的病变，其特征为静脉血管口径的改变、视网膜内微血管异常以及更多的微血管瘤和出血。引起非增殖性视网膜病变的病理生理学机制包括视网膜周细胞减少、视网膜血管通透性增加、视网膜血流改变及视网膜微血管系统异常，所有这些均导致视网膜缺血。

视网膜缺氧导致新生血管出现是增殖性糖尿病视网膜病变的标志。这些新生血管可能出现在视神经和(或)黄斑处，且容易破裂，从而导致玻璃体出血、纤维化和最终的视网膜剥离。并不是所有非增殖性视网膜病变患者均发展为增殖性视网膜病变，但非增殖性视网膜病越严重，5年内进展为增殖性病变的机会越大。这为糖尿病视网膜病变的早期发现和治疗提供了明确的机会(下文中讨论)。相反，只有在增殖性糖尿病病变存在时，临床上明显的黄斑水肿才可能出现。荧光血管造影常有助于发现黄斑水肿，黄斑水肿在未来3年引起中度视力丧失的机会为25%。

糖尿病病程及血糖控制程度是发生视网膜病变的最好预测指标。患糖尿病>20年的患者中几乎均可发现非增殖性视网膜病变(1型糖尿病5年发生率为25%，而15年发生率为80%)。虽然视网膜病变具有遗传易感性，但其对视网膜病变发生的影响小于糖尿病病程或血糖控制程度。

治疗 糖尿病视网膜病变最有效的治疗方法就是预防。对于1型或2型糖尿病患者，强化血糖控制将大大延缓视网膜病变的发生或减慢其进展。相反，在血糖控制改善最初的6~12个月内，已确诊的视网膜病变可能会暂时性恶化。所幸的是，这种进展是一过性的，从长远来看，血糖控制改善使糖尿病视网膜病变减少。已知视网膜病变的患者在开始强化治疗时，应考虑行预防性光凝术。一旦出现视网膜病变加重，改善血糖控制带来益处较小，但适当的眼科护理可防止大多数失明的发生。

与控制血糖同等重要的是对所有糖尿病患者进行定期、全面的眼科检查。若能早期发现，大多数糖尿病眼病可被成功地治疗。由初级保健人员或糖尿病专家进行常规、不散瞳的眼科检查不足以确切地发现糖尿病眼病。糖尿病眼病的处理需要对这类疾病富有经验的眼科专家。激光光凝术对保存视力非常有效。增殖性视网膜病变通常用全视网膜激光光凝术治疗，而黄斑水肿则用病灶激光光凝术治疗。尽管未能明确显示运动可使增殖性糖尿病视网膜病变恶化，但大多数眼科学家建议严重糖尿病眼病的患者应限制与反复Valsalva动作有关的体力活动。阿司匹林治疗(650mg/日)似乎并不影响糖尿病视网膜病的自然病程，但其他抗血小板药物的试验正在进行中。

糖尿病肾脏并发症

糖尿病肾病是美国终末期肾病(ESRD)的首要原因，也是糖尿病相关性发病和死亡的首要原因。糖尿病患者的蛋白尿与生存率明显降低和心血管疾病危险性升高相关。糖尿病肾病患者几乎均同时有糖尿病视网膜病变。

与其他微血管并发症一样，糖尿病肾病的发病机理与慢性高血糖症有关(图334-7)。慢性高血糖导致ESRD的机制虽然未完全确定，但包括下列方面：可溶性因子的相互作用(生长因子、血管紧张素Ⅱ、内皮素、AGEs)，肾脏微循环的血流动力学改变(肾小球高滤过、肾小球毛细血管内压增高)，以及肾小球的结构改变

(细胞外基质增多、基底膜增厚、系膜增生、纤维化)。其中某些效应可能是通过血管紧张素受体介导的。吸烟可加速肾功能减退。

糖尿病肾病的自然病程见如图 333-9 所示，其特征是事件呈相当可预测性的模式。虽然事件发生的这种顺序对 1 型糖尿病患者是确定的，但 2 型糖尿病也可能有相似的模式。肾小球高灌注和肾脏肥大发生于 DM 发病后第一年，并由肾小球滤过率(GFR)增加所反映。在糖尿病最初的 5 年中，随着 GFR 恢复正常，出现肾小球基底膜增厚、肾小球肥大和肾小球系膜容量增大。1 型糖尿病 5～10 年后，40%的患者尿中开始排泄少量白蛋白(微量白蛋白尿)。微量白蛋白尿定义为 24 小时留尿时的 30～300mg/d 或一次性留尿时的 30～300g/mg 肌酐。1 型糖尿病中出现微量白蛋白尿(早期肾病)是进展为明显蛋白尿(>300mg/d)的一个非常重要的预测指标。此时患者血压可能轻度升高，但通常仍维持在正常范围。一旦出现明显蛋白尿，GFR 将恒定下降，近 50%的患者在 7～10 年发展至 ESRD。早期的病理改变及白蛋白排泄异常随着血糖恢复正常而呈可逆性。然而，一旦肾病变得明显，则其病理改变可能为不可逆性的。

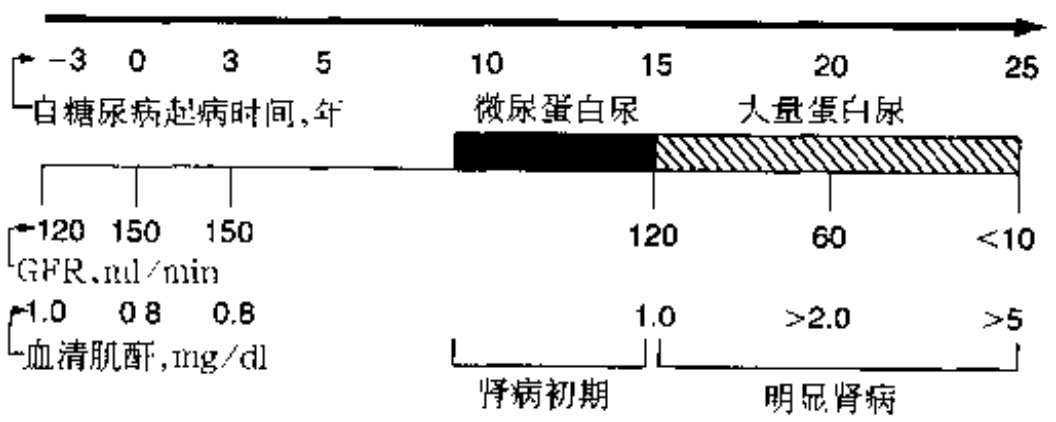


图 333-9 糖尿病肾病的发展进程。

显示自糖尿病起病的时间、肾小球滤过率(GFR)和血清肌酐的关系。(引自 *DeFronzo RA, in Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders, 1998*)

2 型糖尿病中发生的肾病在以下方面与 1 型糖尿病不同：(1)诊为 2 型 DM 时即可能存在微量白蛋白尿或明显肾病，反映了其有很长的无症状期；(2)2 型 DM 中高血压更常伴有微量白蛋白尿或明显肾病；(3)2 型糖尿病中微量白蛋白尿对进展为明显肾病的预测意义较小。最后，应该指出的是，2 型糖尿病的白蛋白尿可能继发于与糖尿病无关的因素，如高血压、充血性心力衰竭、前列腺疾病或感染。

其他肾脏疾病也可能见于糖尿病患者中。许多糖尿病患者可发生 IV 型肾小管性酸中毒(低肾素性醛固酮减少症)。这类患者有发生高血钾的倾向，后者可因某些药物而加重[特别是血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂]。糖尿病患者易出现放射造影剂诱发的肾脏毒性，用造影剂进行放射学检查的糖尿病患者应该在造影剂使用前后充分水化，并应在检查后监测血清肌酐数日。

治疗 糖尿病肾病最好的治疗方法是预防。作为综合性糖尿病保健的一部分，应在可能采取有效治疗措施的早期阶段时发现微量白蛋白尿。推荐用于发现微量白蛋白尿的策略概括于图 333-10 中。有效延缓微量白蛋白尿向明显肾病进展的干预措施包括：(1)控制血糖接近正常，(2)严格控制血压，(3)应用 ACE 抑制剂。

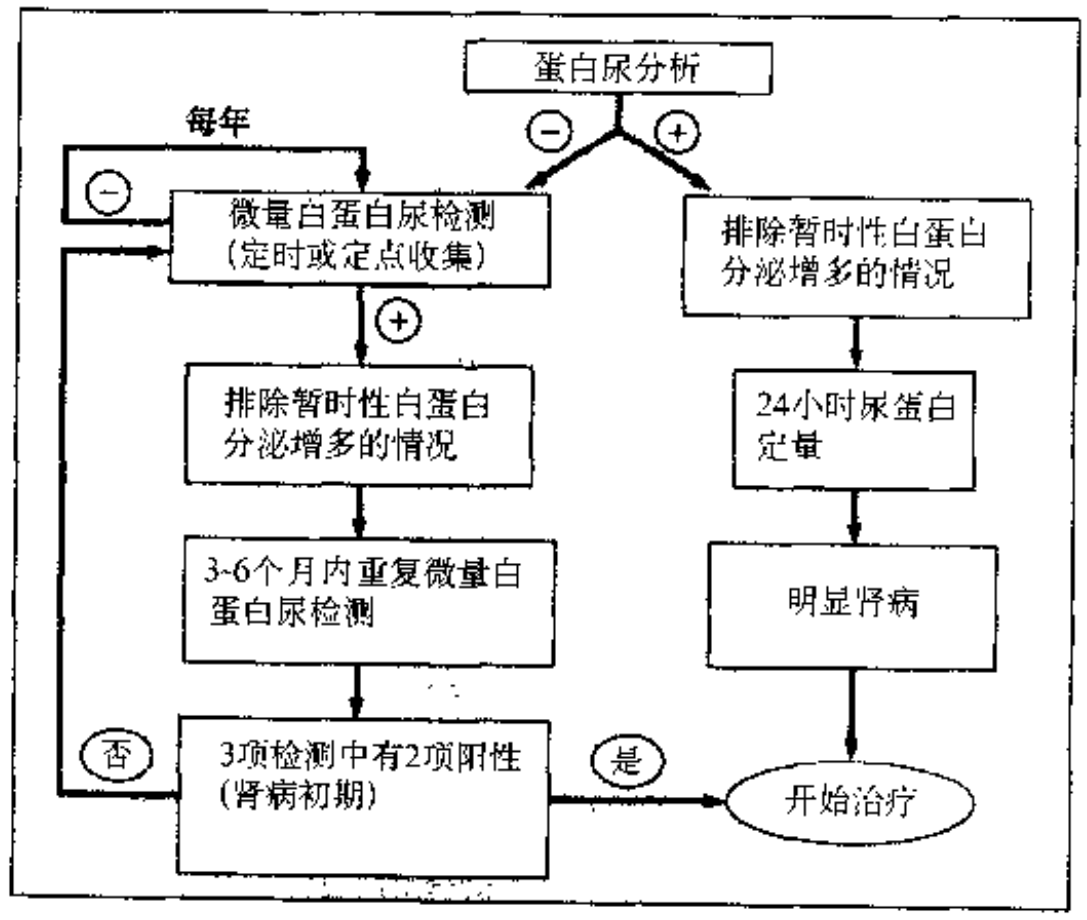


图 333-10 微量白蛋白尿的筛查。

(引自 *DeFronzo RA, in Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders, 1998*)

在 1 型和 2 型糖尿病中，改善血糖控制均可降低微量白蛋白尿出现和进展的速度。然而，一旦出现明显肾病，改善血糖控制是否可延缓肾病进展尚不清楚。因为肾脏是胰岛素降解的一个场所，故在肾功能减低阶段时胰岛素需要量可能会下降。此外，降糖药物(磺脲类和二甲双胍)可能出现蓄积，故禁用于肾功能不全时。

许多 1 型或 2 型糖尿病患者发生高血压。1 型和 2 型 DM 中的大量研究均证明严格控制血压对减少白蛋白排泄和延缓肾功能降低有效。对于没有蛋白尿的糖尿病患者，血压应维持在 <130/85mmHg。对于微量白蛋白尿或明显肾病的患者，血压目标值应该在稍微更低的水平(120/80mmHg)。高血压的治疗将在下面讨论。

ACE 抑制剂可减少 1 型或 2 型糖尿病患者明显肾病的进展，应在 1 型或 2 型糖尿病伴微量白蛋白尿的患者

中给药。治疗2～3个月后，应复查尿蛋白，并增加药物剂量直到白蛋白尿消失或达到最大剂量。若ACE抑制剂存在不可接受的副作用(高钾血症、咳嗽和肾功能不全)，可选择血管紧张素II受体阻滞剂或钙通道阻滞剂(苯烷基胺类)，但它们对延缓肾小球滤过率下降的疗效未获证实。使用任何药物达到血压控制均非常重要，但只有ACE抑制剂已显示出对糖尿病肾病具有药物特异性的、独立于血压控制之外的益处。

美国糖尿病学会(ADA)专家小组共识会议建议，对于有微量白蛋白尿的糖尿病患者，应轻度限制蛋白摄入量(每日0.8g/kg,此即成人推荐的每日供给量,约占每日热卡摄入量的10%)；对于有明显糖尿病肾病的患者，应进一步限制蛋白摄入量(每天0.6g/kg)，但目前尚缺乏蛋白限制的有效性的确切证据。

诊断早期肾病后，应考虑肾脏病学的会诊。一旦接着发生明显肾病，发展为ESRD的可能性非常大。与非糖尿病患者相比，糖尿病患者中的血液透析伴有更多的并发症如低血压(自主神经病变、反射性心动过速的丧失)、更难建立血管通路及加速进展的视网膜病变。糖尿病人群中发生ESRD后的生存期比具有相似临床特点的非糖尿病人群更短。动脉粥样硬化是透析时糖尿病患者死亡的首要原因，高脂血症应予积极治疗。获自活体亲缘供体的肾脏移植是首选的治疗方法，但需要长期免疫抑制治疗。胰肾联合移植有望使血糖恢复正常，但需要坚实的专门技术。

神经病变与糖尿病

糖尿病神经病变发生于大约50%病程长的1型或2型糖尿病患者中，可表现为多神经病变、单神经病变和(或)自主神经病变。与其他糖尿病并发症一样，神经病变的发生与糖尿病病程和血糖控制程度相关。因为糖尿病神经病变的临床特点与其他神经病变相似，故只有在除外其他可能的病因(见第378章)后，才能做出糖尿病神经病变的诊断。

多神经病变与单神经病变 糖尿病神经病变最常见的类型为远端对称性多神经病变。其最常表现为远端感觉丧失，也可出现感觉过敏、感觉异常和疼痛。随着神经病变的进展，可出现这些症状的任何组合。体格检查可发现感觉丧失、跟腱反射消失和位置觉异常。感觉异常的特点为麻木感、麻刺感、锐痛感或烧灼感，开始于足部并向近端蔓延。神经性疼痛发生于某些这类患者中，偶尔可发生在其血糖控制改善后。典型的疼痛发生在下肢，通常在休息时出现，夜间加重、急性(持续<12个月)和慢性类型的痛性糖尿病神经病变均已见有报道。随着糖尿病神经病变进展，疼痛减轻并最终消失，而下肢感觉缺失持续存在。

糖尿病多神经根病是一种以单根或多根神经根分布区内的严重伤残性痛为特征的综合征，可伴有运动性无力。肋间或躯干神经根病可导致胸部或腹部疼痛。腰神经丛或股神经受累可导致股部或髋部疼痛，并可伴有髋部屈肌或伸肌的肌无力(糖尿病肌萎缩)。所幸的是，糖尿病多神经根病通常为自限性疾病，可于6～12个月缓解。

单神经病变(单发性颅神经或外周神经功能障碍)在糖尿病中比多神经病变少见，表现为单根神经分布区内的疼痛和运动性无力。血管性病因得到认同，但其发病机理不清。第III颅神经受累最常见，表现为复视。体格检查发现眼睑下垂和眼肌麻痹，但瞳孔对光反射正常。有时第IV、第VI或第VII(Bell麻痹)颅神经受累。还可发生周围性单神经病变或一根以上神经同时受累(单神经病变的多样性)。

自主神经病变 病程长的1型或2型糖尿病患者可出现自主神经功能障碍的征象，可累及胆碱能、去甲肾上腺素能、肽能(如胰多肽、P物质等肽类)系统。糖尿病相关性自主神经病变可累及多个系统，其中包括心血管、胃肠道、泌尿生殖、排汗和代谢等系统。自主神经病变影响心血管系统，可引起静息性心动过速和体位性低血压，猝死的病例报告也已被归因于自主神经病变。胃轻瘫和膀胱排空异常也可能与糖尿病所见的自主神经病变有关(讨论见下文)。上肢多汗而下肢无汗是由于交感神经系统功能障碍所致。足部无汗可引起皮肤干燥、裂开，增加皮肤溃疡的危险性。自主神经病变可减少反向调节激素的释放，导致不能适当地感受低血糖症(未感知的低血糖症；见第334章)，从而使患者容易有严重低血糖症的危险，并使改善血糖控制的努力复杂化。

治疗 糖尿病神经病变的治疗尚不满意。改善血糖控制应予继续，其可改善神经传导速度，但糖尿病神经病变的症状不一定能改善。改善血糖控制的努力可能会由于自主神经病变和未感知的低血糖症而变得复杂化。避免神经毒素(酒精)、补充可能缺乏的维生素(B_{12},B_6,叶酸；见第75章)及对症治疗是主要治疗方法。醛糖还原酶抑制剂一般并不能明显缓解症状。足部感觉丧失使患者面临溃疡形成及其后遗症的危险，因此，这类问题的预防具有最为重要的意义。由于急性糖尿病神经病变引起的疼痛可在第1年后缓解，随着

糖尿病所致的进展性神经元损伤的出现，可停用镇痛剂。慢性疼痛性糖尿病神经病变难以治疗，但对三环类抗抑郁剂(阿米替林、去甲丙咪嗪、去甲替林)、加巴喷丁(gabapentin)、非甾体类抗炎药(肾功能障碍时避免使用)以及其他药物(慢心律、苯妥英、卡马西平、辣椒素乳膏)可能有反应，可能需要转诊到疼痛治疗中心。

治疗继发于自主神经病变的体位性低血压是困难的，许多种药物具有有限的效果(氟氢可的松、甲氧胺福林、可乐定、奥曲肽和育亨宾)，但却有明显的副作用。非药物方法(盐摄入量足够、避免脱水和利尿剂使用、下肢支撑长筒袜)可能具有一定的益处。

胃肠道与泌尿生殖系统功能障碍

长期1型和2型糖尿病可影响胃肠道(GI)和泌尿生殖系统的动力和功能。最显著的GI症状是胃排空延迟(胃轻瘫)以及小肠和大肠的动力改变(便秘或腹泻)。胃轻瘫可表现为厌食、恶心、呕吐、早饱、腹部气胀等症状。摄入放射性标记的食物后行核医学闪烁扫描是证实胃排空延迟的最佳检查方法，但摄入放射性标记的食物后行非侵入性的“呼吸测定”方法正在发展中。虽然继发于慢性高血糖的副交感神经功能障碍在胃轻瘫的发生中占重要地位，但高血糖本身亦可损害胃排空。夜间腹泻与便秘相交替是糖尿病相关性GI自主神经病变的一种常见表现。在1型糖尿病中，上述症状还应提示对乳糜性口炎性腹泻进行评估，这是因为其发生率日益增加。在病程长的糖尿病中，食道功能障碍常见，但通常为无症状性。

糖尿病自主神经病变可导致泌尿生殖系统功能障碍，包括膀胱病变、勃起功能障碍及女性性功能障碍(性欲下降、性交困难、阴道干燥)。糖尿病膀胱病变的症状开始为不能感觉膀胱充满及膀胱不能完全排空(见第48章)。随着膀胱收缩功能的降低，膀胱容量和排空后残余尿增加，导致排尿不畅、排尿频率下降、尿失禁和反复泌尿道感染的症状。诊断性评估包括膀胱内压测量和尿流动力学测定。

勃起功能障碍与逆向射精在糖尿病中很常见，并可能是糖尿病神经病变最早期的征象之一。随着患者年龄的增长和糖尿病病程的延长，勃起功能障碍发病率增加，可发生于没有糖尿病自主神经病变的其他征象存在时。

治疗 目前对糖尿病这些并发症的治疗仍不充分。改善血糖控制应该是首要的目标，因为随着血糖控制达到接近正常，某些方面(神经病变、胃功能)可得到改善。较易消化(流食)、脂肪和纤维含量低的食物少量多餐可使胃轻瘫症状尽可能减轻。西沙比利(每餐前10~20mg)可能是最有效的药物，但除了特殊情况外，其已从美国市场应用中撤出。具有某些疗效的其他制剂包括多巴胺激动剂(甲氧氯普胺5~10mg，多潘立酮10~20mg，每餐前一次)及乌拉胆碱(每餐前10~20mg)。红霉素与胃动素受体相互作用，并可促进胃排空。无细菌过度生长的糖尿病腹泻可用洛哌丁胺对症治疗，但可能对较大剂量可乐定(0.6mg tid)或奥曲肽(50~75μg tid，皮下注射)也有反应。用抗生素治疗细菌过度生长有时有效(见第286章)。

糖尿病膀胱病变应利用定时排尿或自我放置导尿管进行治疗。药物(乌拉胆碱)治疗效果不一。勃起功能障碍可选用的药物为西地那非(sildenafil)，但其对糖尿病患者的疗效比非糖尿病人群稍差(见第51章)。女性性功能障碍可通过使用阴道润滑剂、治疗阴道感染以及全身或局部雌激素替代治疗得到改善。

心血管病的发病率和死亡率

心血管疾病在1型或2型糖尿病患者中发病率增加。Framingham心脏研究显示糖尿病中某些心血管疾病如周围血管疾病、充血性心力衰竭、冠状动脉疾病、心肌梗塞和猝死显著增加(危险性增加1~5倍)。最近美国心脏学会将糖尿病定为心血管疾病的一个主要危险因素(与吸烟、高血压及高脂血症相同类别)。因为糖尿病(尤其是2型糖尿病)患者中基础心血管疾病的发病率极高，故对于存在提示心脏缺血症状、外周动脉或颈动脉疾病、静态心电图提示陈旧心肌梗死、计划开始运动锻炼、蛋白尿或两个其他心血管疾病危险因素的糖尿病患者，应寻找动脉粥样硬化性血管疾病的证据(ADA推荐)。糖尿病患者中没有胸部疼痛者(“寂静性心肌缺血”)常见，对于接受外科大手术的患者，有必要进行全面的心脏评估。

其发病率和死亡率升高似乎与高血糖和其他心血管危险因素的协同作用有关，例如，在对所有已知的心血管危险因素进行控制后，男性2型糖尿病使心血管疾病死亡率增加2倍，女性增加4倍。糖尿病患者中大血管疾病的危险因素包括血脂异常、高血压、肥胖、体力活动减少和吸烟。对糖尿病人群特异的其他危险因素为微量白蛋白尿、大量蛋白尿、血清肌酐升高和血小板功能改变。胰岛素抵抗可表现为血清胰岛素水平升高，其与糖尿病和非糖尿病个体中心血管并发症危险性增多相关。具有胰岛素抵抗和2型糖尿病的患者

治疗糖尿病的胰岛素和磺脲类药物之外，乙醇摄入是低血糖症相对常见的原因。脓毒血症和肾功能衰竭经常并发低血糖症，但在其他危重疾病不常见。内分泌功能减退、非β细胞肿瘤和内源性高胰岛素血症(包括胰岛素瘤所致者)是低血糖症罕见的原因。引起低血糖症的酶源性代谢异常也罕见，但在婴幼儿和儿童则较常见(见第350和352章)。

药物 与磺脲类药物和苯甲酸衍生物(如瑞格列奈)不同，其他口服降糖药物——双胍类(如二甲双胍)、α-糖苷酶抑制剂(如阿卡波糖、米格列醇)和噻唑烷二酮类(如曲格列酮、罗格列酮、吡格列酮)都不是通过刺激胰岛素分泌起作用的。因此，在使用这些药物时，胰岛素水平通常随血浆葡萄糖水平降低而相应下降。然而，这些药物可能以其他方式对低血糖症产生影响。用α-糖苷酶抑制剂治疗可改变低血糖症的处理，应该使用单纯的葡萄糖，而不是进食复合碳水化合物。噻唑烷二酮类和二甲双胍可使合用胰岛素或胰岛素促分泌剂治疗的患者更容易出现低血糖症。

乙醇阻断糖异生，但不阻断糖原分解。因此，酒精所致的低血糖症典型者发生于狂饮数天之后，其间患者进食极少，从而导致糖原耗竭。这种情况下的低血糖症可以很严重，死亡率高达10%。在诊断时血乙醇水平与血浆葡萄糖浓度相关性差，因为低血糖症出现在后，并且经常可阻止患者进一步饮酒。

喷他脒可用于治疗肺囊虫性肺炎和其他的寄生虫感染，该药对胰腺β细胞具有毒性作用，初期可引起胰岛素释放，接受治疗的患者中有约10%发生过低血糖症，随后易于导致为糖尿病的发生。奎宁也可刺激胰岛素分泌，但在接受奎宁治疗的严重疟疾患者中，高胰岛素血症对低血糖症发病的贡献大小尚有争议。水杨酸盐和磺胺可引起低血糖症，但是非常罕见。有报道显示，低血糖症也可归因于非选择性α受体拮抗剂(如心得安)和其他各种药物。

危重疾病 快速和广泛的肝损害(如严重的中毒性肝炎)可引起空腹低血糖症，因为肝脏是内源性葡萄糖产生的主要部位。心力衰竭患者中所报道的低血糖症的机制尚不清楚，但可能与肝充血有关。虽然肾脏是葡萄糖产生的一个来源，但单用这点来解释肾功能衰竭患者的低血糖症或许过于简单化，肾功能衰竭时胰岛素的清除明显减少，并且已有报道糖异生前体的动员减少。

脓毒血症有时并发低血糖症，其原因是多方面的，有内源性葡萄糖产生受损，可能是肝脏低灌注的结果；有葡萄糖利用增加，由于富含巨噬细胞的组织(如肝、脾、和回肠)以及肌肉中的细胞因子所致。脓毒血症时患者的营养是不够的，低血糖症可见于长期饥饿，可能是由于全身脂肪储存减少和随后出现的糖异生前体(如氨基酸)耗竭的结果，这就需要增加葡萄糖的利用。

内分泌功能减退 至少在成人中皮质醇或生长激素对防止急性低血糖症都不是关键性的。但对未经治疗的原发性肾上腺皮质功能不全(Addison病)或垂体功能减退症的患者来说，延长空腹时间可出现低血糖症。厌食和体重下降是慢性皮质醇缺乏的典型特征，并可能导致糖原耗竭和增加对糖异生的依赖。皮质醇缺乏可伴有糖异生前体水平降低，提示在糖原耗竭的情况下，底物限制性糖异生是皮质醇缺乏个体中耐受空腹能力受损的原因。生长激素缺乏在幼儿中可引起低血糖症，而在垂体功能减退症的成人中，除延长空腹外，葡萄糖利用率增高(如在运动、妊娠时)或葡萄糖产生率降低(如饮酒后)均可促发低血糖症。对空腹低血糖症的患者，当病史提示有垂体或肾上腺疾病以及其他的低血糖症原因不明显时，应评估皮质醇和生长激素的分泌。

如前所述，有反向调节作用的胰升糖素反应和肾上腺素反应同时缺失对糖尿病低血糖症的发病起关键作用。然而，如果糖皮质激素替代治疗充分，则低血糖症不是双侧肾上腺切除所致的肾上腺素缺乏状态的一种特征；同样，如果其他葡萄糖调节系统正常的话，应用肾上腺素能阻滞剂也不会出现低血糖症。有病例报道显示，空腹低血糖症可归因于单独的胰升糖素或肾上腺素缺乏，尽管在新生儿病例中不能完全排除有高胰岛素血症，而在成人中其他反向调节缺陷可能也在起作用。因此，常规评价胰升糖素和肾上腺素分泌是没有依据的。

非β细胞肿瘤 空腹低血糖症可发生于一些患有较大间充质肿瘤或其他肿瘤(如肝细胞瘤、肾上腺皮质肿瘤、类癌)的患者，常称为非胰岛细胞瘤低血糖症。其葡萄糖的动态变化方式类似于高胰岛素血症的患者，但低血糖症时的胰岛素分泌相应地受到抑制。在大多数情况下，低血糖症是由于过度产生一种加工不完全类型的胰岛素样生长因子(IGF)Ⅱ。虽然总IGF-Ⅱ水平并不总是升高，但循环中游离IGF-Ⅱ水平则增高，低血糖症可能由IGF-Ⅱ作用于胰岛素或IGF-Ⅰ受体所致。因为负反馈抑制生长激素分泌，故IGF-Ⅰ水平倾向于减低，从而引起IGF-Ⅱ与IGF-Ⅰ比例增加。

内源性高胰岛素血症 内源性胰岛素分泌过多所

致的低血糖症可能的原因如下：(1)原发性胰岛β细胞异常，典型者为单发性β细胞瘤(胰岛素瘤)，有时为多发性胰岛素瘤，或者为不伴有解剖学联系的功能性β细胞异常，特别是在婴儿或年龄小的儿童；(2)β细胞促分泌剂(常为磺脲类药物)以及理论上的β细胞刺激性自身抗体；(3)胰岛素自身抗体；(4)或许还有异位性胰岛素分泌。这些疾病中任何一种都不是常见的。内源性高胰岛素血症更有可能出现在看起来健康的个体，而没有明显的其他低血糖症原因，如相关的药物史、危重疾病、内分泌功能减退或非β细胞肿瘤。意外的、秘密的或甚至是恶意的磺脲类药物或胰岛素应用在这类个体中也应该加以考虑。

内源性高胰岛素血症的基本病理生理学特征是低血糖时胰岛素的分泌不能降至非常低的水平，这可通过检测胰岛素、胰岛素原和C肽来证实，C肽是胰岛素原加工的产物。关键的诊断发现是在出现低血糖症状的空腹状态下，当血糖浓度≤2.5mmol/L(≤45mg/dl)时，血浆胰岛素浓度≥36pmol/L(≥6μU/ml)和血浆C-肽浓度≥0.2mmol/L(≥0.6ng/ml)。胰岛素和C肽水平不需要绝对很高(例如相当于正常血糖时的正常值)，只需在空腹低血糖时有不适当的增高；血浆胰岛素原浓度有不适当的增高，特别是在胰岛素瘤的患者。由于磺脲类药物可刺激胰岛素分泌，故其所造成的葡萄糖、胰岛素和C肽水平的变化形式不能与原发性β细胞异常所致的情况相区别，测定血浆或尿中的磺脲类药物可鉴别这类情况。胰岛素抗体产生的自身免疫性低血糖症出现在由餐后向吸收后状态的转变过程，这是因为胰岛素与其抗体缓慢解离。血浆总的和游离的胰岛素浓度不适当地增高、鉴别是通过发现循环中存在胰岛素抗体，而是否需要常规测定这类抗体仍有争议，因为自身免疫性低血糖症似乎罕见。胰岛素受体抗体是低血糖症的另一种罕见原因，并通常出现在有其他自身免疫病的背景下。已报道少量明显的异位性胰岛素分泌(来自一种非β细胞肿瘤)的病例。

胰岛素瘤和其他原发性β细胞异常 胰岛素瘤罕见，但因为大约90%是良性的，故其是潜在的致命性低血糖症中一种可以治疗的原因。年发病率估计为1/250000，女性约占60%，在散发性病例中，起病时的年龄中位数为50岁，但在多发性内分泌腺瘤1型时则常在21～30岁出现(见第339章)。胰岛素瘤发生在胰腺内的占99%以上，且通常较小(1～2cm)，大约5%～10%的胰岛素瘤是恶性的，其证据为存在转移。

胰岛素瘤引起临床注意几乎总是因为低血糖症而不是肿物效应。如前所述，可能需要异常低的血浆葡萄糖浓度才会引起低血糖的症状和体征，因为反复发生的低血糖症使其血糖阈值漂移。虽然症状性低血糖可见于隔夜空腹后，但常见于运动后。罕见的症状性低血糖发生于餐后，但这类患者中大多数也有空腹低血糖症的证据。

奥曲肽(octreotide)扫描可定位大约一半的胰岛素瘤。过去广泛使用动脉造影，但可有假阴性和假阳性结果，一般倾向于使用不太有侵入性的计算机X线体层显像(CT)或磁共振显像(MRI)扫描，可检出45%～75%的肿瘤。术前超声波在某些患者中是有价值的，术中超声波显像的敏感性高，可定位触诊不能发现的肿瘤。单个胰岛素瘤的外科切除一般是根治性的，对不能切除的胰岛素瘤患者，抑制胰岛素分泌的二氮嗪(diazoxide)以及生长抑素类似物奥曲肽可用于治疗低血糖症

人为性低血糖症 人为性低血糖症是由于恶意或自己注射胰岛素或服用磺脲类药物所致，与胰岛素瘤具有许多共同的临床和实验室特征，最常见于医务人员、糖尿病患者或其亲属以及具有其他人为性疾病史的人。当疑有这个诊断时，查找先前的医疗记录是有用的，它可显示因类似发作而入院以及相关的实验室检查资料。对使用外源性胰岛素的个体，人为性低血糖症与胰岛素瘤的区别可借助于有高胰岛素水平而没有同时的C肽水平升高，C肽受外源性胰岛素所抑制。如上所述，磺脲类药物可刺激内源性胰岛素分泌，因此，只能通过测定血浆或尿中的药物水平来确定。在因低血糖症而需要禁食试验的每个患者中，均应考虑人为性或秘密的低血糖症，除实验室检查外，观察患者的行为可帮助做出该诊断。

对患者的处理

除识别与记录低血糖以及经常的紧急处理之外，低血糖症发病原因的诊断对选择一种可阻止或至少最大限度地减轻反复发作性低血糖症的治疗方法是至关重要的。诊断流程见图334-3。

识别与记录 对可疑低血糖症患者常需要紧急治疗，然而，在给予葡萄糖前应尽可能先采血，以便有血浆葡萄糖水平的记录，低血糖症有说服力的记录需要满足Whipple三联征。因此，测定血浆葡萄糖理想的时间是在伴有低血糖症状的发作期间。在患者没有症状时所测定的血浆葡萄糖浓度正常并不能排除先前有症状时的低血糖。当低血糖症的原因不清时，进一步

的测定应该包括葡萄糖、胰岛素、C肽、磺脲类药物水平、皮质醇和乙醇。

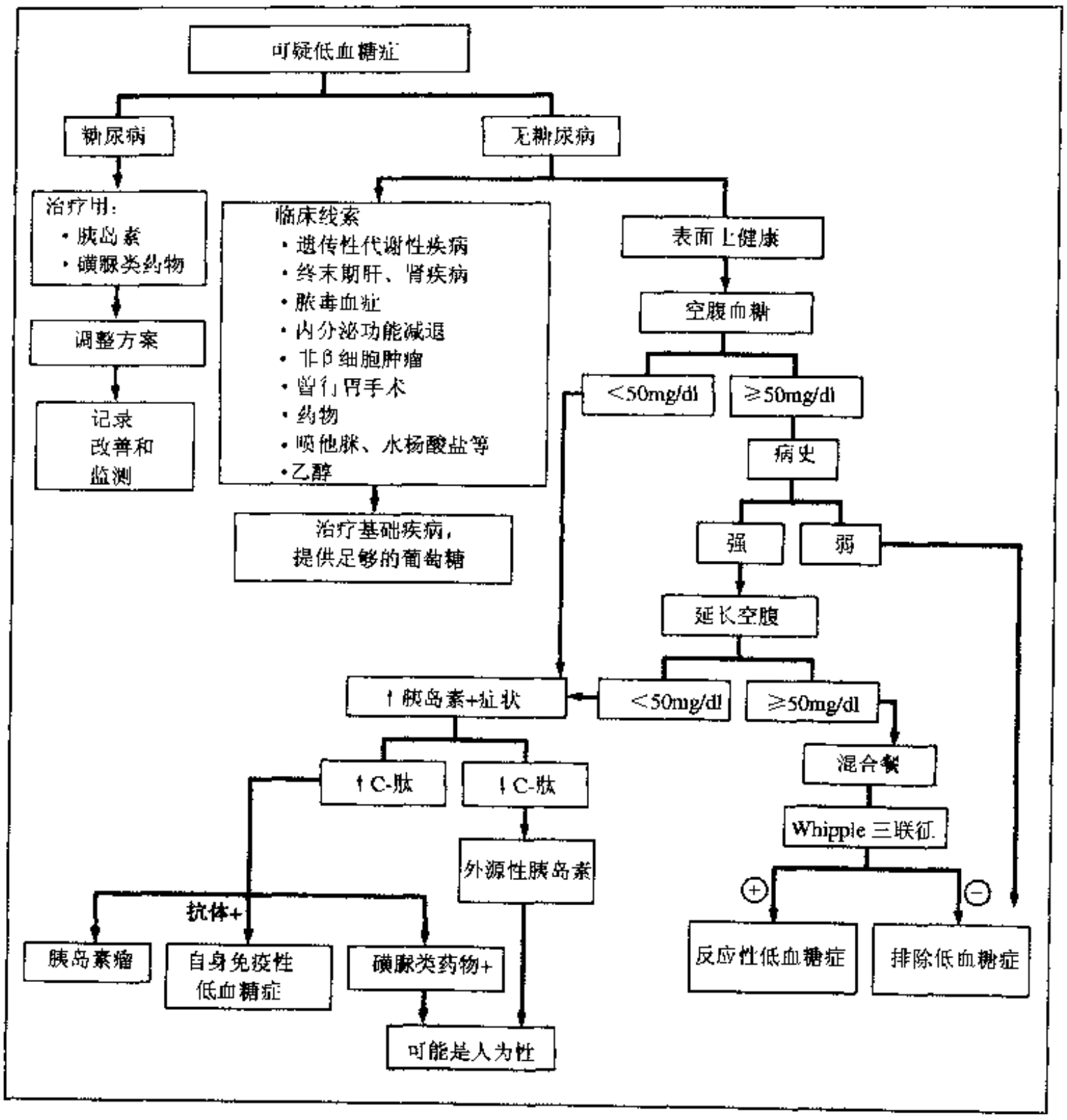


图 334-3 根据症状史、血浆葡萄糖浓度降低或两者均有，对可疑低血糖症患者的诊断思路。

低血糖有时是偶然发现的，一个没有相应症状的人查出血糖明显降低很可能是实验室错误，这种错误是采血后血中有形成分仍在进行葡萄糖代谢所致。这种人为的葡萄糖水平降低特别容易出现在白细胞、红细胞或血小板计数异常增高时，但如果延迟血浆或血清与有形成分的分离，也可出现低葡萄糖水平。

低血糖症发病原因的诊断 在记录到低血糖症的成人患者中，病史、查体和所得到的实验室资料对似乎可能的低血糖症发病原因和进一步的诊断性评估有指导作用(图 334-3)。相关的病史内容包括：药物史，特别是使用降血糖药物或饮酒；相关的危重疾病(肝、肾或心脏功能衰竭，脓毒血症或营养不足)；先前的胃手术伴有餐后低血糖症；提示皮质醇或生长激素缺乏的特征；伴有低血糖症的遗传性酶缺乏；或具有非β细胞肿瘤的特征。没有上述表现时，必须考虑用药错误、内源性高胰岛素血症或秘密使用磺脲类或胰岛素。没有记录到自发性低血糖时，在门诊观察期间，隔夜空腹或禁食有时可激发低血糖并有助于诊断性评估；如果这些方法不能显示有低血糖症，而临床高度怀疑时，经常需要将禁食延至 72 小时以便做出诊断。这种试验应在医院进行并要严密监视，如果血浆葡萄糖降至 < 2.5mmol/L (< 45mg/dl)和患者出现症状，应终止试验。在给予葡萄糖或允许患者进食之前，采集血标本进行有关检查是必要的。

紧急治疗 如患者能够并愿意，用葡萄糖片或含葡萄糖的液体、糖块或食物口服治疗是合适的，合理的起始剂量为 20 克葡萄糖。如果神经缺糖症妨碍了进食，必须采用非胃肠道治疗，应使用 50%溶液静脉给予葡萄糖(25 克)，随后持续输注 5%或 10%葡萄糖；如果静脉治疗不能实施，可皮下或肌肉注射胰升糖素，

特别是在1型糖尿病患者。由于胰升糖素主要通过刺激糖原分解起作用，故在糖原耗竭(如酒精诱发的低血糖症)的患者中无效。这些治疗升高血浆葡萄糖浓度只是暂时性的，一旦可能应鼓励患者进食，以便补充糖原储存。

反复发作性低血糖症的预防 反复发作性低血糖症的预防需要了解低血糖症的发病原因。有影响的药物要停用或减少剂量，应记住磺脲类药物所引起的低血糖症在许多小时或数天之后仍可再发生。基础的危重疾病常能得到治疗。如果缺乏皮质醇和生长激素，可行替代治疗。手术、放疗或化疗缩小非β细胞肿瘤可缓解低血糖症，即便肿瘤不能治愈；使用糖皮质激素或生长激素也可减少这些患者的低血糖发作。手术切除单个胰岛素瘤经常是治愈性的；如果不能切除和在非肿瘤性原发性β细胞异常的患者中，可以使用二氮嗪或奥曲肽药物治疗。自身免疫性低血糖症的治疗(如用糖皮质激素)尚存在较多问题，但该病经常是自限性的。如不能治疗，需要经常进食和避免空腹，某些患者可能需要在睡前吃未煮的玉蜀黍淀粉或夜间胃内葡萄糖输注。

参考文献

CRYER PE: *Hypoglycemia. Pathophysiology, Diagnosis and Treatment.* New York, Oxford Univ Press, 1997

FRIER BM, FISHER BM: *Hypoglycaemia in Clinical Diabetes.* Chichester, Wiley, 1999

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP: Adverse events and their association with treatment regimens in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 18:1415, 1995

THE UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP: UKPDS 24: A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. Ann Intern Med 128:165, 1998

SERVICE FJ: Hypoglycemic disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 28:467, 1999

335 睾丸疾病

张俊清 译 洪天配 审

睾丸可产生精子和调节男性性功能的类固醇激素，这两个过程均在下丘脑-垂体系统复杂的反馈调控下进行，从而使睾丸具有类似于卵巢及肾上腺的生物合成和调节的特征。睾丸激素还可在胚胎发育时决定基础男性表型的形成(见第338章)。影响睾丸功能的疾病很常见，不育症发生于大约5%的男性中，Klinefelter综合征(XXY)发生于1/500的男性中，且常被漏诊。各种各样的疾病可引起性腺功能减退症，并可用激素替代来治疗。睾丸也是恶性肿瘤的好发部位，这类肿瘤大多数对放疗和(或)化疗高度敏感(见第96章)。

睾丸功能的生理学与调节

睾丸由两个部分组成，即合成雄激素类固醇的间质(Leydig)细胞簇和产生并运送精子的生精小管系统。这两部分受垂体促性腺激素的调节，黄体生成素(LH)刺激Leydig细胞的功能，而卵泡刺激素(FSH)则调控Sertoli细胞的功能和精子发生(图335-1)。

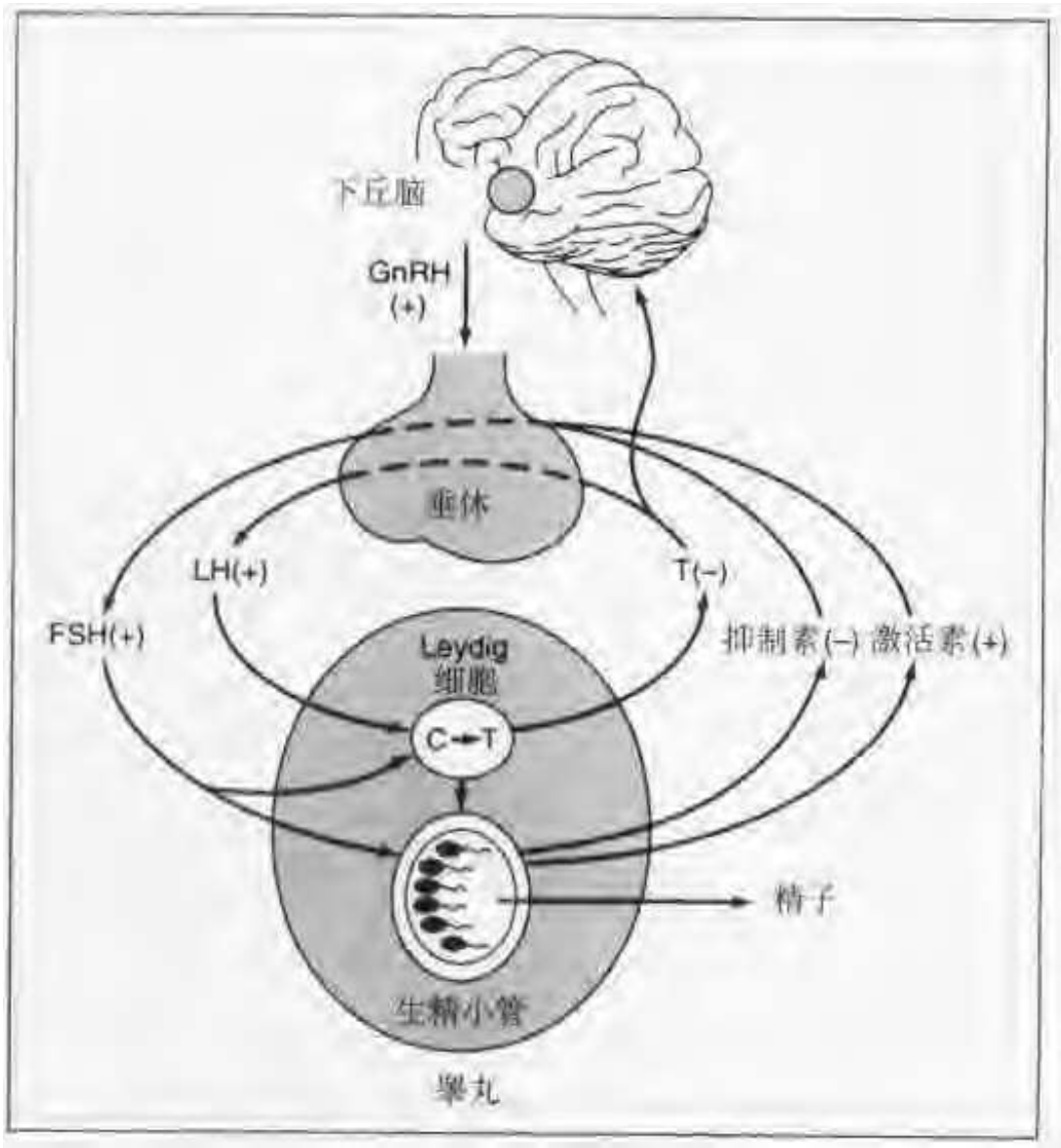


图335-1 LH和FSH对睾酮和精子产生的调节。
C，胆固醇；T，睾酮。

促性腺激素的调节与睾丸功能

促性腺激素释放激素(GnRH)又称为黄体生成素释放激素(LHRH)，可调节促性腺激素LH和FSH的产生(见第328章)。因为下丘脑GnRH以不连续的脉冲进行分泌，所以血浆中LH、FSH和睾酮的浓度不是恒定的，而是以脉冲方式上下波动，反映了GnRH的分泌(图335-2)。脉冲分泌以LH最为明显，因为与FSH相比其血浆半衰期相对较短；LH刺激后睾酮的脉冲分泌也很

明显，尽管这些脉冲可因刺激 Leydig 细胞类固醇合成和分泌的需要而有所减弱。女性中 LH 脉冲的频率和幅度随月经周期而变化，与女性不同，成年男性中 LH 脉冲的频率相对恒定，约每 1～2 小时一次。

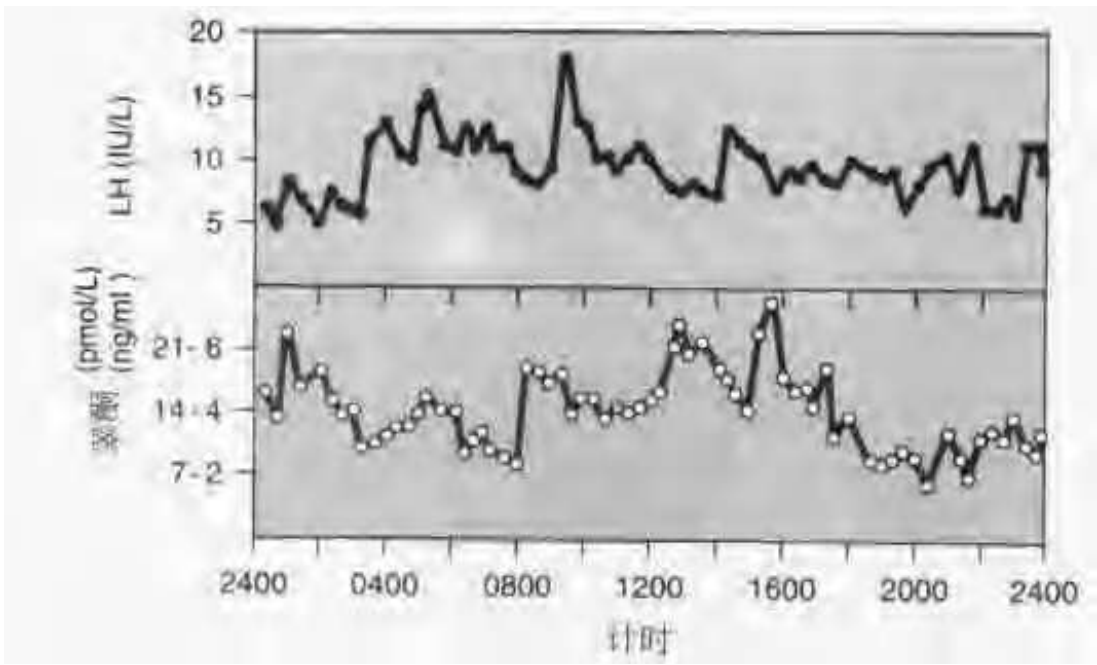


图 335-2 一名正常男性中每 20 分钟取样的 24 小时血浆 LH 和睾酮谱。

（来自 Griffin and Wilson.）

睾酮分泌主要受垂体 LH 的调节，FSH 可能通过刺激一种加强睾酮产生的 Sertoli 细胞来源的因子而增加睾酮的分泌。睾酮反馈调节下丘脑-垂体 LH 的产生，它减少下丘脑 GnRH 的脉冲频率并降低垂体对 GnRH 的敏感性，从而降低 LH 水平。虽然垂体能将睾酮转化为双氢睾酮和雌激素，但睾酮本身却是垂体分泌促性腺激素的主要调节物。在一般情况下，LH 分泌对睾酮的反馈作用特别敏感，在给予接近正常每天睾酮分泌量（约 20μmol 或 6mg）的外源性雄激素后，LH 分泌几乎完全被抑制。然而，长期血浆 LH 升高（如睾丸缺如时）使垂体对雄激素的负反馈调控变得较不敏感。

FSH 受 GnRH 的调节，还受性腺肽类即抑制素（inhibin）和激活素（activin）的调节。抑制素 A 和 B 均为异二聚体蛋白（由 α-β_A 或 α-β_B 亚单位组成），可选择性抑制 FSH 而不影响 LH；激活素为同型二聚体蛋白（由 β_A 或 β_B 亚单位组成），能选择性刺激 FSH 的生成。抑制素 B 是男性中抑制素的主要形式，由 Sertoli 细胞产生，可反馈调控 FSH 的生成。激活素在垂体和性腺中产生，通过自分泌和旁分泌机制刺激 FSH 的生成。

两种垂体激素（LH 和 FSH）调节睾丸功能的联锁系统提供一种精确的双向调控机制，其中来自 Leydig 细胞和生精小管的激素信号反馈作用于下丘脑-垂体系统以达到调节它们自身的功能（图 335-1）。

Leydig 细胞

睾酮的合成 27 碳甾醇胆固醇转化成雄激素和雌激素的生化途径如图 335-3 所示。在 Leydig 细胞中重新合成的或来源于血浆脂蛋白的胆固醇，经由以下 5 种酶促反应而转化成睾酮：（1）胆固醇侧链断裂（CYP11A1）；（2）3β 羟类固醇脱氢酶/异构酶 2（3β-HSD2）；（3）17α-羟化酶（CYP17）；（4）17，20 裂解酶（CYP17）；（5）17β 羟类固醇脱氢酶 3（17β-HSD3）。17α-羟化酶和 17，20 裂解酶的反应由单一种细胞色素 CYP17 所催化；该酶的翻译后修饰（磷酸化）和酶辅因子的存在赋予 17，20 裂解酶的活性，从而使雄激素在睾丸和肾上腺网状带中合成。前 4 种反应在肾上腺和睾丸中均可发生。睾酮合成的限速步骤是由类固醇急性调节蛋白（StAR）将胆固醇输送至线粒体内膜，在此处可经 CYP11A1 进行侧链断裂而生成孕烯醇酮。来自垂体的 LH 刺激 StAR 蛋白和类固醇合成途经中某些酶的活性。其他类固醇如雌二醇可在 Leydig 细胞中少量合成。

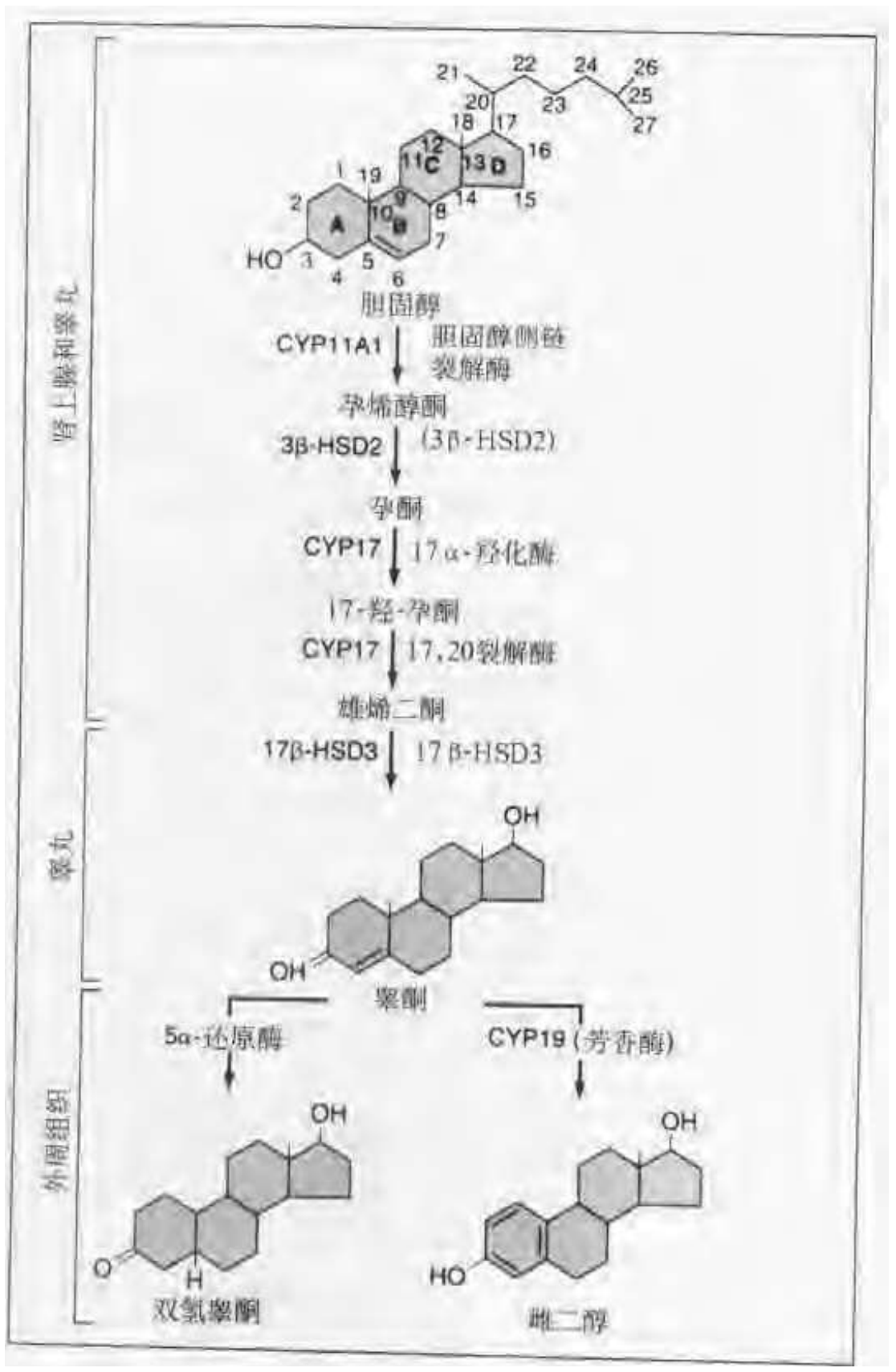


图 335-3 27-碳甾醇胆固醇转化为雄激素和雌激素的生化途径。

孕激素 孕酮是21碳类固醇(图336-3)，是黄体分泌的主要激素，并发挥孕前效应，即诱导雌激素作用下的子宫内膜分泌活性，从而为受精卵的着床作准备。孕酮也可诱导子宫内膜的蜕膜反应 其他效应包括抑制子宫收缩、增加宫颈黏液黏度、促进乳腺腺体发育和升高基础体温(产热效应)。

雄激素 卵巢合成许多种19碳类固醇，包括脱氢表雄酮、雄烯二酮、睾酮和双氢睾酮，主要在基质细胞和卵泡膜细胞中合成。主要的卵巢19碳类固醇是雄烯二酮(图336-3)，其中部分分泌进入血浆中，部分在卵泡颗粒细胞中转化为雌激素或在间质中转化为睾酮，雄烯二酮还可在外周组织中转化为雌激素和睾酮。只有睾酮和双氢睾酮是能与雄激素受体结合并可诱发女性中男性化征象的真正雄激素(见第53和335章)。

其他激素 抑制素以2种类型(A和B)由卵泡分泌，抑制下丘脑-垂体系统的FSH释放。激活素也由卵泡分泌，可促进FSH分泌，并对卵巢类固醇生成具有局部效应。卵泡抑素(follistatin)是激活素结合蛋白，可使激活素和其他转化生长因子-β(TGF-β)家族成员的作用减弱。

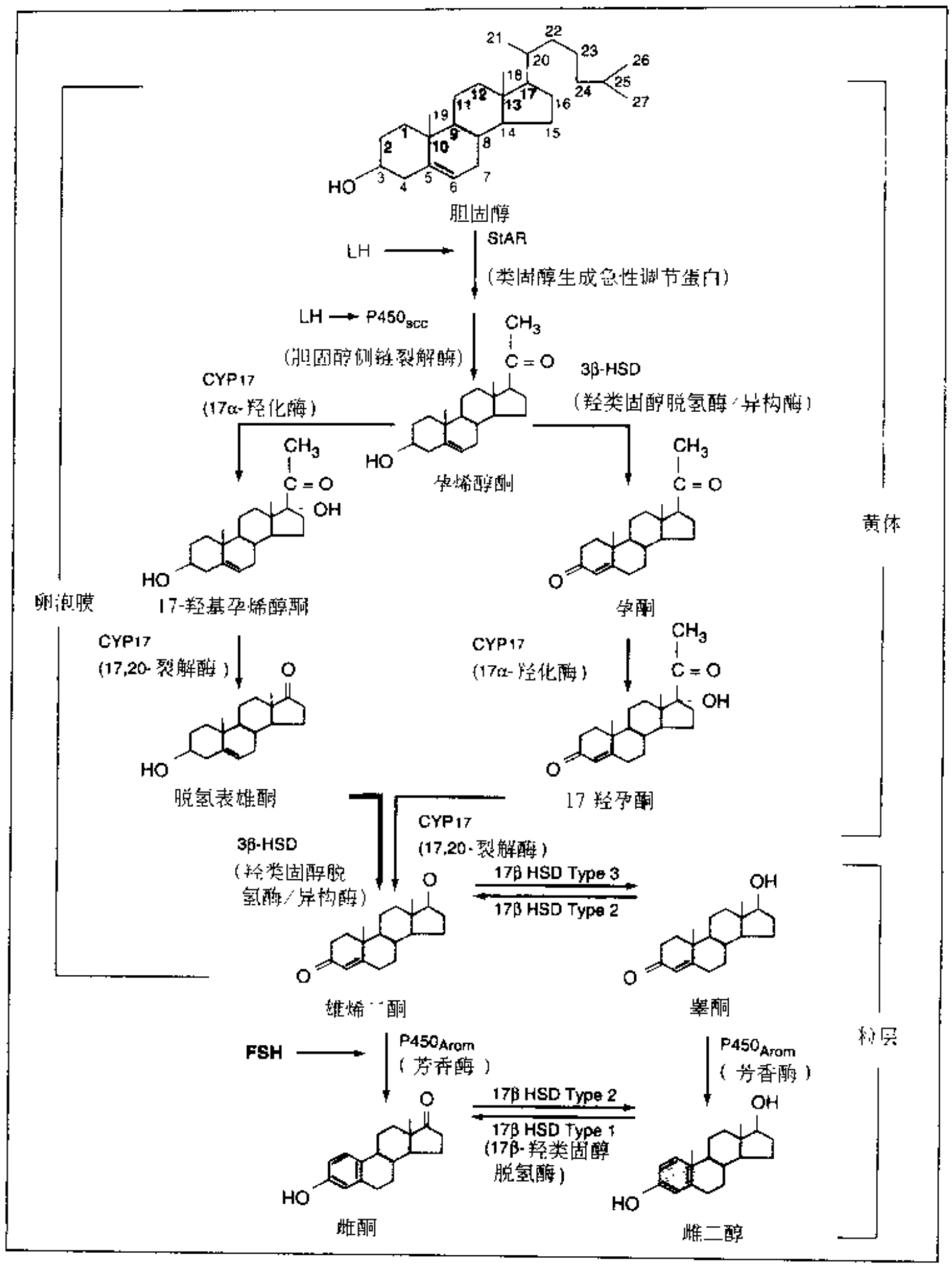


图336-3 卵巢中类固醇激素生物合成的主要途径。

黄体细胞、间质细胞和卵泡颗粒细胞的主要酶成分由括号来显示；结果，这些细胞分别主要产生孕酮和17-羟孕酮、雄激素以及雌激素。黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)在调节这一通路中的主要作用位置以水平箭头来显示。虚线强调了17-羟孕酮的代谢在人类卵巢中是有限的。StAR，类固醇生成急性调节蛋白。17βHSD，17β-羟类固醇脱氢酶。(来自 *Carr*, 1998.)

有些卵巢激素在人体生理学中的作用尚不清楚。松弛素是由人类黄体和由蜕膜所产生的一种多肽类激素，在动物中可引起宫颈变软和耻骨联合松弛为分娩做准备。催产素、血管加压素、其他下丘脑和垂体激素也存在于颗粒细胞和(或)黄体细胞中，但它们在这些细胞中的功能尚不清楚。卵泡调节蛋白(FRP)发现于人卵泡液中，可抑制卵泡颗粒细胞分泌和生长。性腺激泌素(gonadocrinins)是从大鼠卵泡液中提取的肽类，在体外和体内实验中均可刺激垂体FSH和LH的释放。卵泡颗粒细胞可分泌卵母细胞成熟抑制物(OMI)，这是一种可防止早发性排卵的因子。此外，在男女两性的性腺中，减数分裂诱导物质

(MIS)可触发减数分裂的开始，这一事件在卵巢发育比在睾丸发育中更早出现。局部的生长因子[包括胰岛素样生长因子(IGFs)-1和2、TGF-α和β]也可影响卵巢的类固醇分泌。

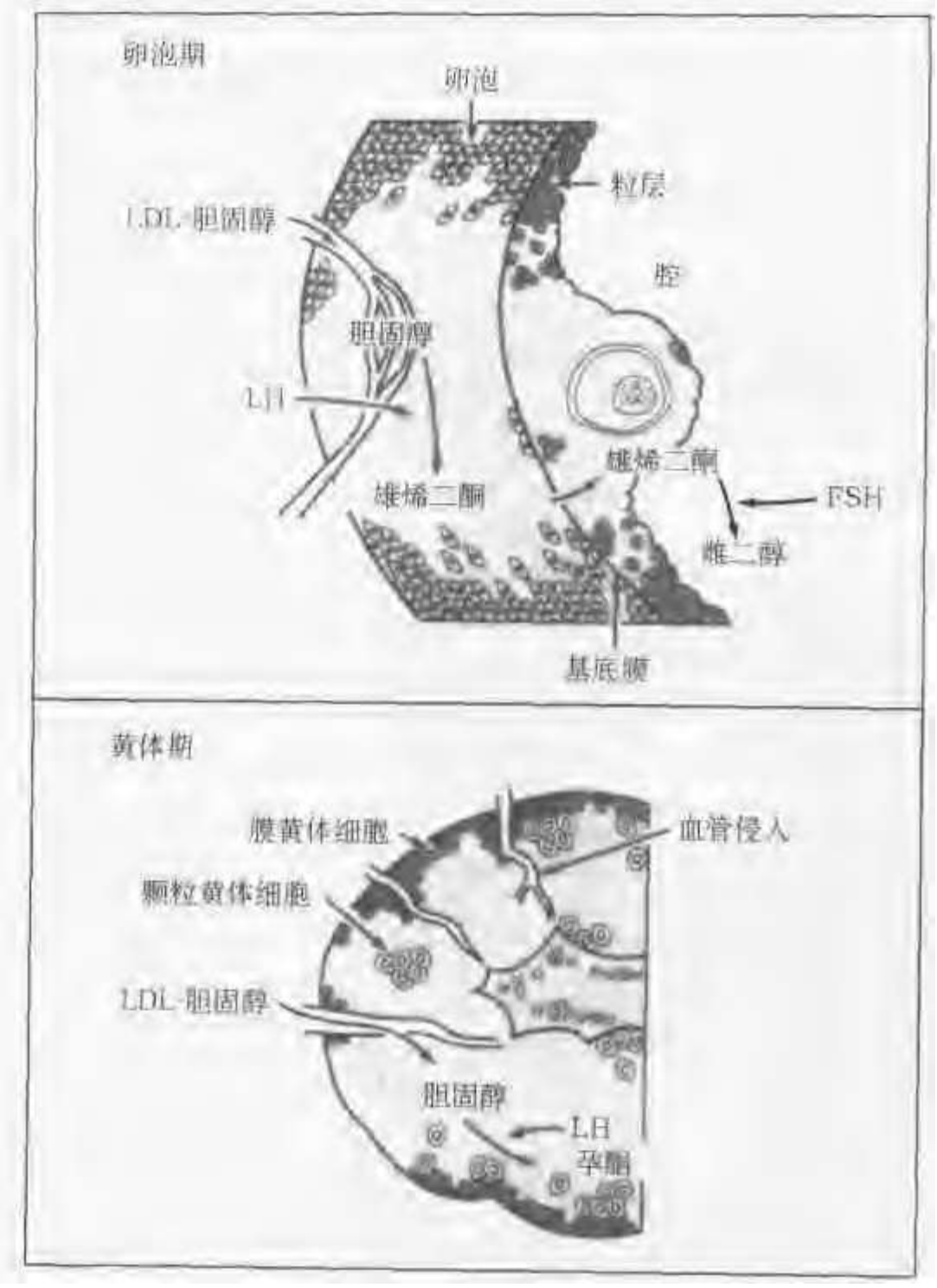


图 336-4 卵泡期(上图)和黄体期(下图)卵巢中的细胞间相互作用。

LDL，低密度脂蛋白；FSH，卵泡刺激素；LH，黄体生成素。

(来自 *BR Carr et al: Fertil Steril* 38:303, 1982.)

正常的月经周期 月经周期被分为卵泡期或称增生期和黄体期或称分泌期(图336-5)。LH和FSH的分泌基本上受卵巢类固醇激素(尤其是雌二醇)和抑制素(选择性抑制FSH)的负反馈控制，但促性腺激素对不同水平雌二醇的反应有所不同。FSH分泌随雌激素水平上升而进行性受抑制(典型的负反馈)。相反，LH分泌受持续性低水平的雌激素的最大抑制，而受正在升高的雌二醇水平的促进(正反馈)。雌激素的反馈同时作用于下丘脑和垂体，负反馈可抑制GnRH和促性腺激素的产生，正反馈则与GnRH分泌频率增加和垂体对GnRH的敏感性增强有关。

月经周期的长度被定义为从一次月经出血发生开始到下一次月经开始的时间。在育龄妇女中，月经周期平均为28±3天，平均出血时间为4±2天。较长的月经周期(通常以不排卵为特征)出现于月经初潮和临近绝经期时。在每个月经周期末，血浆雌激素和孕激素下降，循环中FSH水平上升。在FSH的影响下，卵泡招募导致卵泡发育，并在下一个月经周期中将成为优势卵泡。

在月经开始后，卵泡发育继续，但FSH水平下降。在月经中期前大约8~10天，LH急剧升高，血浆雌二醇水平因优势卵泡中颗粒细胞雌二醇生成而开始上升。在卵泡期的后半部分时，LH水平也开始升高(由于正反馈)。正好在排卵前，雌二醇水平达到高峰，继之下降。此后不久，血浆LH水平的进一步升高可介导卵泡的最终成熟，接着在LH高峰后16~23小时出现卵泡破裂和排卵。LH升高伴随有血浆FSH水平较轻微的升高，其生理学意义尚不清楚。恰好在月经中期前，血浆孕酮水平也开始上升，并促进雌二醇对LH分泌的正反馈调节作用。

在黄体期开始时，血浆促性腺激素下降，而血浆孕酮升高。雌激素的继发性升高进一步抑制促性腺激素。临近黄体期结束时，孕酮和雌激素水平下降，FSH水平开始升高以启动下一个卵泡的发育(通常在对侧卵巢)和下一个月经周期。抑制素A水平在卵泡期很低，但在黄体期达到高峰；相反，抑制素B水平在卵泡期升高，而在黄体期降低。

随着血浆中卵巢激素的变化，子宫内膜经历了显著的改变(图336-5)。与血浆雌激素和孕激素水平降低以及黄体期后期黄体功能下降同步，供应子宫内膜血液的螺旋小动脉发生强烈的血管痉挛，从而引起缺血性坏死、子宫内膜剥落和出血，这种血管痉挛由局部合成的前列腺素所引起。出血的开始记录为月经周期的第1天。至月经周期的第4~5天，子宫内膜变得很薄。在增生期，子宫内膜的腺体生长由雌激素所介导。在排卵后，孕酮水平升高使子宫内膜进一步增厚，但其快速生长变慢。接着子宫内膜进入分泌期，以腺体迂曲、螺旋小动脉盘绕和腺体分泌为特征。如未受孕，随着黄体功能开始衰退，引起月经来潮的事件顺序再度重复出现。

基础体温的双相性变化是排卵周期的特征性表现，且由孕酮水平的改变所介导(图336-5)。基础体温升高0.3~0.5℃开始于排卵后，在黄体期中持续存在，并在下一次月经开始时回到正常基线值(36.2~36.4℃)。

正常周期中卵巢细胞间的相互作用 LH 刺激卵泡周围的卵泡膜细胞以形成雄激素，雄烯二酮扩散穿过卵泡基底膜进入颗粒细胞，并在此被芳香化为雌激素(图 336-3 和 336-4)。

前一个月经周期后期的 FSH 升高可通过增加卵泡颗粒细胞增生而刺激初级卵泡的成长和招募，最终导致优势卵泡的形成。FSH 或 FSH 受体突变的患者中只见到初级卵泡的事实突显了 FSH 的这种功能。在卵泡颗粒细胞中，FSH 也可刺激雌激素合成。雌二醇分泌增加导致雌二醇受体数量增加和卵泡颗粒细胞的进一步增生。在卵泡期后期，FSH 与雌二醇协同作用，诱导 LH 受体在卵泡颗粒细胞上的表达。LH 通过这些受体起作用而使月经中期的孕酮分泌增加。目前认为，卵泡生成的孕酮数量受到作为类固醇生成底物的胆固醇的可利用性和大多数孕酮被卵泡膜细胞转化为雄烯二酮这种事实的限制。排卵前，卵泡的颗粒细胞浸泡于卵泡液中，但只有很少数的循环血液进入，因此血浆低密度脂蛋白(LDL)进入。如图 336-4 所示，排卵后卵泡颗粒细胞被血管化，血浆胆固醇可用于作为黄体合成孕酮的主要底物。因此，黄体合成孕酮增加是底物可利用性增高的结果。黄体分泌孕酮的高峰出现在排卵后 8 天，这时卵泡颗粒细胞达到最大的血管化。

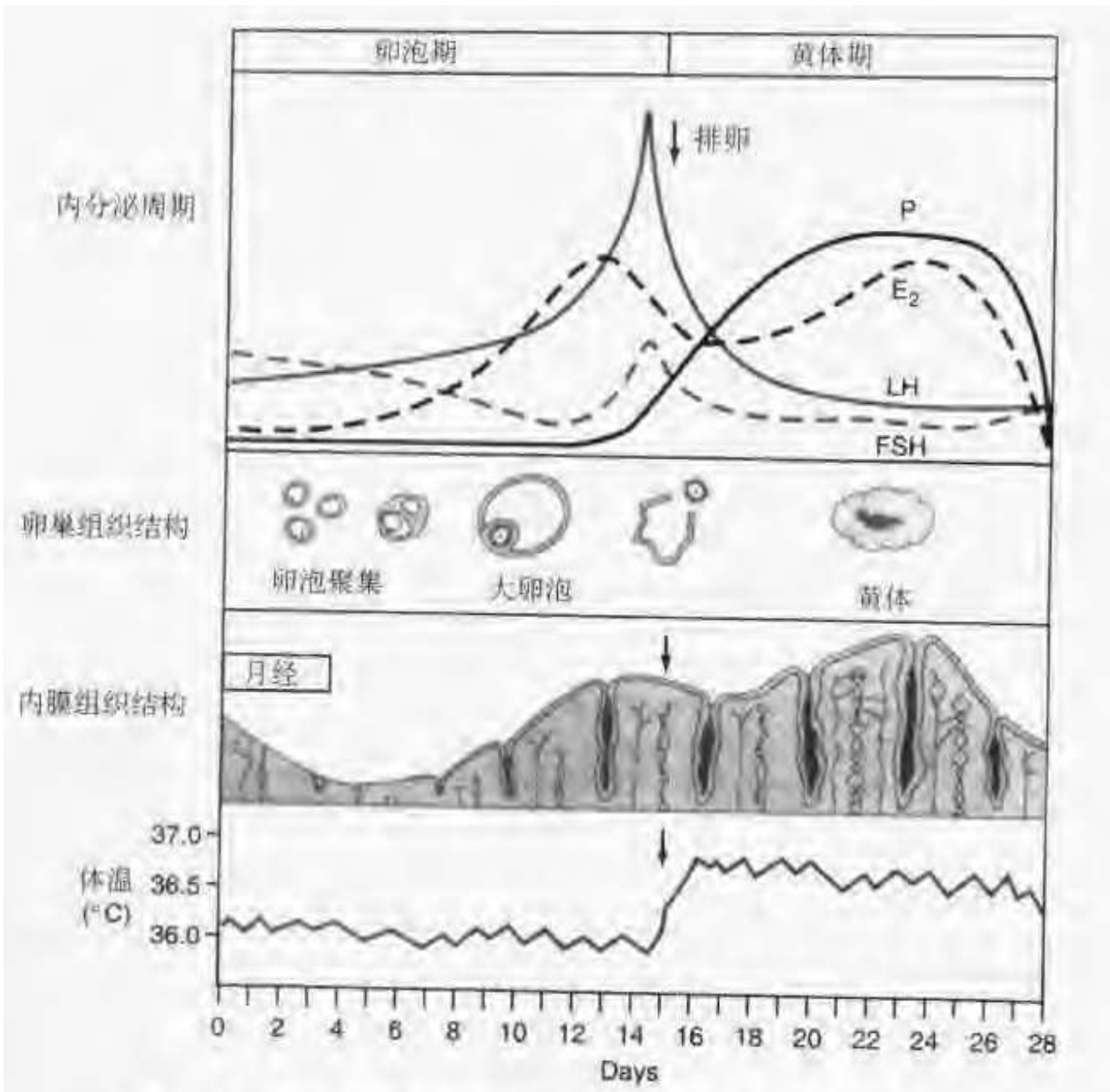


图 336-5 整个正常月经周期中激素、卵巢、子宫内膜和基础体温的变化及其相互关系。

绝经期

绝经被定义为女性中最后一次的月经出血。然而，这一术语常用于指包含育龄期到最后一次月经出血之间的过渡时期和最后一次月经出血之后的一段时间。在这段时间内，卵巢功能进行性丧失，并产生一系列内分泌、躯体和心理的变化。

妇女月经出血终止时的平均年龄为 51～52 岁。由于女性的平均寿命接近 80 岁，故大约 1/3 的寿命是在生育功能停止之后。绝经期前，月经周期的形式所有变化，但因 FSH 升高使卵泡招募加速，故月经间隔常变短。周期第 3 天，FSH 和雌二醇水平常升高。排卵周期在一段时间内可继续，然后不排卵变得常见。

绝经是卵泡耗竭的结果。卵子数量的减少开始于尚在母体子宫内时；到绝经期时，仍有少数卵子存在，且似乎没有功能。只有少量卵子在育龄期因排卵而丢失，大多数卵于由于闭锁而丢失。卵泡发育停止导致雌二醇、抑制素和其他激素产生减少，这些激素减少导致对下丘脑-垂体中心的负反馈调节丧失，于是血浆促性腺激素水平升高，FSH 水平升高比 LH 更早和更高(图 336-1 和 336-6)。绝经期后女性中 FSH 浓度高于 LH 可能是由于卵巢抑制素分泌减少的缘故，或者由于 FSH 在血浆中清除的速率较 LH 慢，还可能由于雌二醇对 LH 产生的正反馈调节丧失。

绝经期后女性的卵巢变小且皱缩，残余细胞主要为基质细胞。血浆中雌激素和雄激素水平下降但并不是缺乏(图 336-6)。绝经期前，血浆雄烯二酮几乎等量地来源于肾上腺和卵巢；绝经期后，卵巢的贡献停止，故血浆雄烯二酮水平下降 50%(图 336-6)。然而，绝经期后的卵巢继续分泌睾酮，可能在基质细胞中形成。

排卵女性中的循环中雌激素由两种来源而来。月经周期中，平均雌激素生成大约 60%是以雌二醇的形式主要由卵巢所形成；其余的是雌酮，主要在腺外组

织中由雄烯二酮转化而来。绝经期后，腺外雌激素生成是雌激素合成的主要途径。由于脂肪组织是腺外雌激素产生的主要场所，故外周雌激素形成在肥胖的绝经后女性中实际上可能增加，以至于总雌激素产生率可能等于或高于绝经前女性，所形成的主要雌激素为雌酮而非雌二醇。

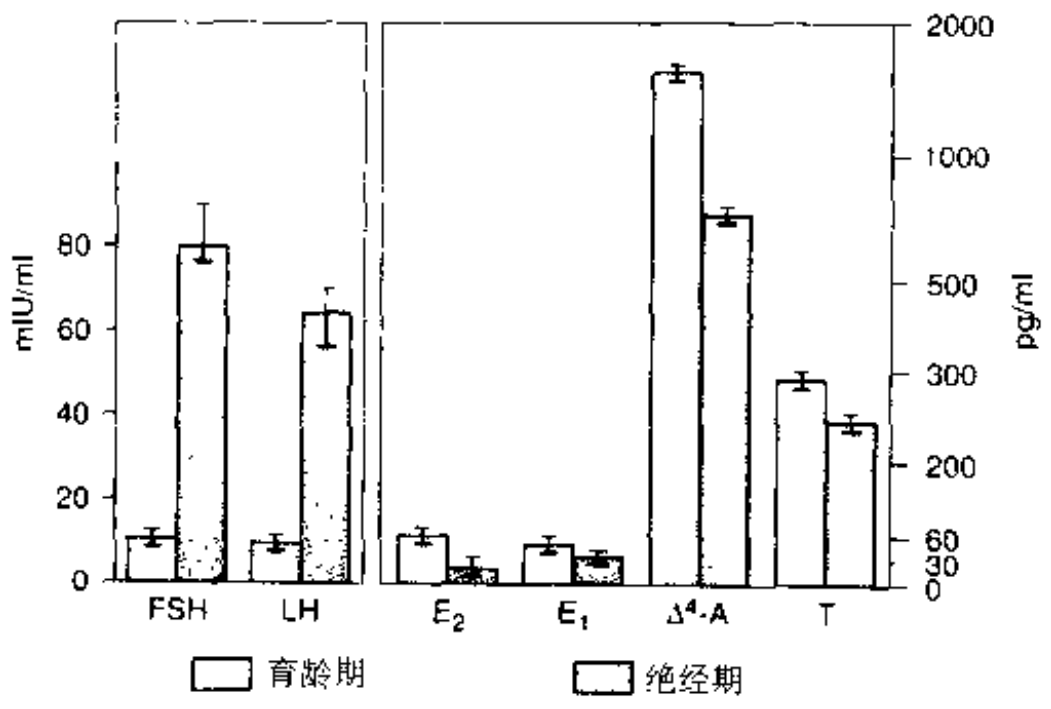


图 336-6 育龄期女性与绝经期女性之间激素浓度的不同。

FSH，卵泡刺激素；LH，黄体生成素；E_2，17β-雌二醇；E_1，雌酮；Δ^4-A，雄烯二酮；T，睾酮。（来自 *SSC Yen et al (eds), Reproductive Endocrinology, Philadelphia, Saunders, 1999; and from DR Mishell Jr, V Dajavan (eds), Reproductive Endocrinology, Infertility, and Contraception, 2nd ed, Philadelphia, Davis, 1986.*）

最常见的绝经期症状为血管舒缩不稳定(热潮红)、泌尿生殖道上皮和皮肤萎缩、乳房体积变小、骨质疏松等。大约40%的绝经期女性出现严重的症状而需要就医。

热潮红的发病机理尚不清楚。热潮红的出现与反映下丘脑 GnRH 分泌的 LH 分泌脉冲之间存在密切的时间关系。儿茶酚胺、前列腺素、内啡肽、神经紧张素(neurotensin)的代谢变化可能与雌激素产生降低一起而发挥一定的作用。与热潮红相关的症状包括神经质、焦虑、易激惹和抑郁，可能并不都是完全由雌激素缺乏所引起。

绝经期的女性生殖道和乳房组织体积变小是由于雌激素缺乏引起。阴道黏膜和子宫内膜通常变薄和萎缩(虽然有 1/5 的绝经后女性可出现子宫内膜增生)。

骨质疏松是老化过程中可怕的痛苦之一，雌激素缺乏与其发生之间存在密切的关系。在 60～90 岁之间的老年人中，大约1/4的女性和1/10的男性出现过脊柱或髋骨骨折，其发病率在老年白人女性中是最高的。这类骨折是不能独立生活、死亡和患病的主要原因骨折相关的死亡率从 60～64 岁年龄组的 < 10% 上升到 80 岁以上年龄组的 > 30%(见第 342 章)。多种因素影响骨质疏松的发生，其中包括种族、饮食、活动、吸烟和一般健康状况等，雌激素缺乏尤其重要。白人和亚洲人绝经后女性更易患骨质疏松及其并发症，这是因为其骨量在绝经期前就较少，所以骨密度丢失就会产生更为严重的后果。雌激素缺乏引起骨质疏松的另一个证据是，在自然原因或手术去势所致的提前绝经的女性中可早期发生骨质疏松。绝经期后女性心血管疾病的发病率增加，这是由于高密度脂蛋白(HDL)胆固醇水平下降以及雌激素减少对血管内皮和反应性的影响。

激素状态的实验室和临床评价

女性的激素状况通常可通过病史和体格检查来评价。一般来说，存在第二性征如正常的女性乳房发育表明过去的雌激素分泌充足，而存在规律、可预知的月经周期提示排卵正常以及促性腺激素、雌激素、孕激素和雄激素的产生适当，并且流出通道完整。这样的病史对评价卵巢激素状况可能比实验室检查更有意义。然而，实验室检查在评价内分泌功能失调或不育症的女性中可提供有价值的辅助信息。

垂体促性腺激素

血浆促性腺激素可用放射免疫测定法(RIA)、荧光免疫测定法(FIA)、或免疫放射测定法(IRMA)进行检测。由于 FSH 和 LH 均以脉冲方式分泌，故单次血清样本所得到的结果可能难以说明问题。因此，每隔 20 分钟取多次血标本共 2 小时，混合后可能得到一个平均值。血清促性腺激素测定对于评估可疑的卵巢功能衰竭的女性以及对于证实多囊卵巢综合征(PCOS)和低促性腺激素性性腺功能减退症的诊断时最为有用。排卵女性中血清 LH 和 FSH 的正常范围分别为 0.8～57 和 1.4～21IU/L。FSH 水平持续 > 40IU/L，可诊断卵巢功能衰竭，而 LH 值 < 0.8IU/L 提示低促性腺激素性性腺功能减退症。然而，在实际工作中，促性腺激素水平也可能是模棱两可的，必须结合其他的表现加以综合分析。

表 336-1 排卵女性血中主要卵巢类固醇激素的浓度

类固醇激素	结合*	月经周期的时相	血浆浓度，nmol/L（ng/ml）
雌二醇	SHBG 和白蛋白	滤泡期	0.07～2.6（0.02～0.7）
		黄体期	0.7（0.2）
孕酮	白蛋白	滤泡期	0.2～1.1（0.05～0.3）
		黄体期	0.4（0.1）
孕酮	CBG 和白蛋白	滤泡期	3（1）
		黄体期	16～80（5～25）
雄烯二酮	白蛋白	—	5.6（1.6）
睾酮	SHBG 和白蛋白	—	1.4（0.4）

* SHBG，性激素结合球蛋白；CBG，皮质醇结合球蛋白

修订于 MB Lipsett, in *Reproductive Endocrinology*, SSC Yen et al (eds), Philadelphia, Saunders, 1999.

卵巢激素

主要卵巢激素的平均血浆水平和生成速率参见表 336-1。

雌激素 正常女性第二性征的存在提示过去雌激素产生充足。现在的雌激素状况可通过盆腔检查来评价。存在阴道润湿、皱褶，伴有宫颈黏液丰富、清亮、稀薄、可拉成丝以及涂片时可见树状分支或蕨样变是雌激素产生足够的有力证据。细胞学检查示成熟的阴道上皮细胞和大量核固缩的角化鳞状上皮细胞，可确认足够的雌激素水平的存在。

孕酮撤退试验可作为子宫内膜、流出道和雌激素状况的功能评价。在甲羟孕酮醋酸酯试验（10mg 口服，Qd 或 Bid，共 5 天）结束后或在孕酮（100mg）单次肌肉注射后，若在 1 周到 10 天内出现月经，则说明之前的雌激素作用足以引起撤退性出血。

由于在正常月经周期中血浆雌激素水平变化较大，加之在月经周期异常的女性中难以判断周期中的天数，故测定血浆或尿中雌激素水平对常规评价雌激素状态的意义不大。血浆雌二醇测定在应用促性腺激素诱导排卵时有助于预防卵巢过度刺激综合征，还可在拟行体外受精的妇女中与超声波检查联合用于监测卵泡的发育状况。

孕酮 周期性、可预知的月经也意味着在月经周期的黄体期中可分泌足够的孕酮。孕酮评价有助于检测排卵和评估不育症妇女的黄体期是否充分。有几种孕酮的功能检测法可供使用，其中最廉价且最有用者是在整个周期中每日监测基础体温。由于孕酮的产热特性，故表现为排卵后体温升高持续大约 2 周的正常每月双相性曲线是黄体期孕酮分泌的有效征象（图 336-5）。在黄体期即月经周期的第 20～22 天，出现宫颈黏液黏度大、不易拉丝或不呈蕨样变，阴道细胞学检查主要为中间细胞，或者子宫内膜活检示分泌性上皮，可作为孕酮分泌附加的评价方法。另外，为了评价黄体的功能，可测定血清孕酮。

雄激素 在正常情况下，卵巢可分泌雄烯二酮、睾酮和脱氢表雄酮。在雄激素过多情况下，多毛症和（或）男性化常见。雄激素过多的评估见第 53 章。

妊娠诊断

妊娠通常根据病史和体格检查来确定。也就是说，一个原来月经有周期性、可预知的妇女出现停经，伴随乳房压痛、不适、倦怠和恶心，体格检查时子宫增大变软。

胎盘产物的检测有助于诊断妊娠。人绒毛膜促性腺激素（hCG）由胎盘滋养细胞分泌进入母体血浆中，并经尿中排出。应用抗 hCG 抗体检测血清或尿中的 hCG 含量，可能在排卵 8～10 天后、第一次停经前发现妊娠，比通过临床评价而能做出妊娠的诊断早得多。检测血清或尿中 hCG 的 β 亚单位可能对 LH 过多与 hCG 过多之间进行鉴别，故在评估患有滋养细胞疾病（如葡萄胎或绒毛膜癌）的女性时具有重要的鉴别意义。以 hCG 为基础的敏感且特异的妊娠试验现已可用于患者在家中进行检测。

卵巢功能障碍

青春期前年龄

若乳房发育开始于 8 岁以前或月经初潮出现在 9 岁以前，则其青春期被认为是早熟的。发育中的性征与遗传性别和性腺性别相一致的异常，亦即女孩中的女性化或男孩中的男性化，称为同性性早熟；而异性性早熟则是指性征与遗传学性别不符，即女孩中的男性化或男孩中的女性化。男孩的青春期异常在第 335 章中讨论。

同性性早熟 女孩中的同性性早熟可分为 3 大类（表 336-2）。

表 336-2 性早熟的鉴别诊断

Ⅰ. 同性性早熟
A. 真性性早熟
1. 体质性
2. 器质性脑病
3. 先天性肾上腺增生症
B. 假性性早熟
1. 卵巢肿瘤
2. 肾上腺肿瘤
3. McCune-Albright 综合征
4. 甲状腺功能减退症
5. Russell-Silver 综合征
6. 含有雌激素的药物
C. 不完全性性早熟
1. 乳房过早发育
2. 肾上腺功能早现
3. 阴毛早现
Ⅱ. 异性性早熟
A. 卵巢肿瘤
B. 肾上腺肿瘤
C. 先天性肾上腺增生症

真性性早熟 真性性早熟的特征是除提早外青春期的发育顺序正常，包括促性腺激素分泌增加和有排卵的月经周期。体质性或特发性的性早熟占 90% 的病例。在这类个体中，未能发现中枢神经系统-下丘脑-垂体轴的任何早熟原因，其诊断可通过 GnRH 兴奋试验时发现成人方式的 LH 和 FSH 释放而得以确定。多达半数的这类患者有异常的脑电图发现。第二性征和伴随有生育危险的排卵性周期的提早出现可能引起显著的情绪障碍。因此，立即开始治疗是必需的。GnRH 类似物可抑制促性腺激素产生，减少雌激素合成，从而阻止性早熟；还可能预防骨骺闭过早及其所致的身材矮小。

约 10% 的病例是由于器质性脑病所致，其中包括脑肿瘤(下丘脑神经胶质瘤、星形细胞瘤、室管膜细胞瘤、生殖细胞瘤和错构瘤)、脑炎、脑膜炎、脑积水、头损伤、结节性硬化和神经纤维瘤病。有必要将这组患者与特发性异常的患者进行鉴别，确定为特发性异常的患者偶尔被证实患有这类肿瘤。所幸的是，大多数足以引起性早熟的严重器质性病变患者都有明显的神经系统症状和体征。所有性早熟患者的检查均应至少包括头颅平片以及脑部的计算机 X 线体层显像(CT)或磁共振显像(MRI)。治疗是否成功取决于病变的性质，但定位良好的肿瘤经手术和放射治疗有时可获成功。

女孩中同性性早熟的一种罕见原因是 21-羟化酶缺乏所致的先天性肾上腺增生症，其治疗推迟至 4～8 岁才开始。在开始糖皮质激素替代治疗后，这类个体可能出现同性性早熟(见第 331 章)。

假性性早熟 假性性早熟是指女孩由于雌激素生成增加而出现女性化但不排卵或出现周期性月经。分泌雌激素的卵巢囊肿或肿瘤(卵泡颗粒细胞-泡膜细胞肿瘤)是引起假性性早熟最常见的原因。在 Peutz-Jeghers 综合征中，可发生卵泡颗粒细胞-泡膜细胞肿瘤伴有肠息肉和黏膜色素沉着。分泌雌激素(或分泌可在腺外部位转化为雌激素的雄激素)的其他卵巢肿瘤包括无性细胞瘤、畸胎瘤、囊腺瘤和卵巢癌(见第 97 章)。卵巢肿瘤通常可通过直肠腹部检查或通过超声波、CT、MRI 和(或)腹腔镜而被检查出来。卵巢畸胎瘤和绒毛膜癌以及分泌 hCG 的其他癌肿并不引起女孩中的性早熟，除非这些肿瘤也分泌雌激素(hCG 或 LH 在没有 FSH 的情况下不能诱导卵巢的雌激素生成)。偶尔，女性化的肾上腺肿瘤通过直接产生雌激素或通过分泌弱效雄激素(在腺外组织中被转化为雌激素)而导致同性性早熟。

假性性早熟的其他原因如下：

1. McCune-Albright 综合征(多骨纤维性结构不良症)是由于胚胎形成过程中所发生的 G 蛋白 Gsα 的激活性突变，从而导致在不同组织中的嵌合型表达。其特征为咖啡牛奶斑、囊性骨纤维性发育不良和性早熟。在卵巢中，Gsα 突变可模拟 FSH 的作用，导致自主性的卵泡发育和雌激素生成。偶尔，这种异常也可引起真性性早熟(见第 343 章)。

2. 原发性甲状腺功能减退症偶尔伴有 FSH 分泌增多，引起卵巢的雌激素分泌。甲状腺功能减退症引起的促甲状腺激素(TSH)水平升高也可能兴奋 FSH 受体。

3. Russell-Silver 综合征或称先天性不对称可伴有身材矮小和早熟性女性化。

4. 含有雌激素的药物，包括用含有雌激素的乳膏治疗尿布疹，或食用经雌激素处理的动物或家禽的肉或口服任何一种雌激素，都可引起这种异常。

不完全性同性性早熟 这个术语用于描述单一个青春期事件的过早发育，并包括数种类型。7 岁以前的乳房发育(乳房过早发育)不伴有雌激素分泌增多的其他证据以及不伴有骨成熟过早，被认为是由于雌激素分泌一过性增加或者由于对青春期前所生成的少量血中雌激素的敏感性一过性增高。通常，这种异常呈自限性，可自行消退。偶尔，腋毛和(或)阴毛(肾上腺功能早现和阴毛早现)可在没有任何其他第二性征发育的情况下出现。这种现象与正常青春期范围内的肾上腺

雄激素分泌有关，并可通过缺乏阴蒂肥大而与男性化综合征区别开。这种异常无需治疗，患者约在通常的时间进入青春期。

异性性早熟 青春期前女性中的男性化通常是由于先天性肾上腺增生症或卵巢肿瘤或肾上腺肿瘤分泌雄激素所致。男性化的临床表现见第 53 和 331 章中的描述。先天性肾上腺增生症女孩中的男性化通常在不同程度的性模糊的背景下发生(见第 338 章)。

性早熟的评价 性早熟的评价涉及详细的病史和体格检查，其中包括直肠腹部检查、腹部超声、骨龄测定、GnRH 兴奋试验以及测定甲状腺激素、TSH 和促性腺激素(必要时还包括雌激素和雄激素)。若怀疑有神经系统异常且未发现卵巢肿瘤或肾上腺肿瘤的证据时，应行 MRI 和(或)CT 扫描。

生育年龄

月经周期异常·*异常子宫出血* 在月经初潮与绝经期之间，几乎每位女性都经历过一次或多次异常子宫出血，本文将其定义为在频率、持续时间或数量上与正常月经周期时所见到的方式不同的任何子宫出血方式。许多种描述性的术语(如月经过多、子宫不规则出血和月经频多)已用于描绘异常子宫出血的方式。一种更为理性的方法是将异常子宫出血分为与排卵周期相关的方式和与无排卵周期相关的方式。

排卵性周期 有排卵周期的正常月经出血是自发、规律、周期性和可预知的，且常伴有不适(痛经)。与这种方式有偏差但仍然有规律和可预知的周期者，最常是由子流出道的器质性疾病所致。例如，不伴有出血性体液不调的规律但延长和过多的经期出血(月经过多)可由子宫异常如黏膜下平滑肌瘤、子宫内膜异位或子宫内膜息肉所引起。以点滴出血或少量出血为特征的规律、周期性和可预知的月经被称为月经过少，是由于流出道阻如宫内粘连或宫颈瘢痕所引起。在两次规律、排卵性月经之间出现的经间出血常也是由于宫颈或子宫内膜病变所致。器官性疾病与异常子宫出血之间相关性的一个例外是出现比每隔 21 天更频繁的规律月经(月经频发)，这类周期可能是一种正常的变异型。

无排卵周期 数量、开始时间和持续时间均不可预知的且通常为无痛性的子宫出血被称为功能障碍性子宫出血。本症不是由于子宫异常所致，而是由于持续无排卵所致；若在优势卵泡及其所产生的黄体影响下的卵泡期和黄体期的正常顺序存在阻断时，即可发生本症。如上所述，排卵性周期中的子宫出是由于孕酮撤退所引起，并需要子宫内膜首先经过雌激素的作用(若去势或绝经期后女性给予孕酮时，则通常并不出现撤退性出血)。

功能障碍性子宫出血可发生于排卵周期所必需的下丘脑-垂体-卵巢的同步模式存在短暂阻断的女性中，最常出现在生育年龄的两极(月经初潮早期和围绝经期)，但也可出现在暂时性应激或间发性疾病之后

原发性功能障碍性子宫出血可由下列三种异常所引起：

1. 雌激素撤退性出血：出现于给予去势或绝经期后女性使用雌激素并继之撤药时。与其他类型的功能障碍性子宫出血一样，这种类型的月经出血通常是无痛性的。

2. 雌激素突破性出血：出现于存在持续性子宫内膜的雌激素刺激而不被周期性孕酮分泌和撤退所阻断。这是功能障碍性子宫出血最常见的类型，通常是由于与慢性无周期性雌激素产生相关的无排卵，如 PCOS 女性。这类女性可能有不规则不可预知的月经、月经稀发或闭经等病史(见下述)。再者，雌激素突破性出血还可见于长期而非间断给予雌激素的性腺功能减退症女性或雌激素分泌性卵巢肿瘤的女性。雌激素突破性出血可能量大，其持续时间、出血量和出现时间都是不可预知的。子宫内膜常因出血间期的修复不完全而变薄。

3. 孕激素突破性出血：出现于孕激素与雌激素比率异常升高时，如使用持续性小剂量口服避孕药的女性。

对于功能障碍性子宫出血患者的处理，应从仔细询问月经方式和先前激素治疗的病史入手。因为并非所有生殖道的出血都来源于子宫，必须通过体格检查除外直肠、膀胱、阴道或宫颈来源的出血。如果出血源于子宫，则必须除外妊娠相关性疾病如流产或异位妊娠。

治疗 一旦功能障碍性子宫出血的诊断成立，合理的治疗方法如下：在第一次出现功能障碍性出血时，如果出血量不大或没有出血性体液不调的证据，对患者可能只需进行观察。如果出血量中等，可应用相对较大剂量的雌激素类口服避孕药 3 周以达到控制。另外，小剂量口服避孕药每日 3～4 次应用 1 周、接着调整至常规剂量直至 3 周的方案也是有效的。如果子宫出血更为严重，则需住院，卧床休息、肌注戊酸雌二醇(10mg)和羟孕酮己酸酯(500mg)、或者静注或肌注结合雌激素(25mg)一般可控制出血。在初始的治疗后，应开始补铁，使用周期性口服避孕药 2～3 个月(若不打算怀孕，还可更长)可预防再次出血。另外，每 2～3 个月

可口服应用甲羟孕酮醋酸酯 10mg 每日一次或两次共 10 天来诱发月经。如果激素治疗不能控制子宫出血，则可能需行子宫内膜活检、宫腔镜检查或扩张术和刮宫术来帮助诊断和治疗。的确，对于有患子宫内膜癌危险性的女性(如临近绝经年龄或高度肥胖的女性)，在激素治疗前应获得子宫标本；子宫内膜癌在有排卵的育龄女性中罕见。

闭经 闭经的一个可接受的定义是无论有无第二性征、到 15 岁时仍无月经初潮，或者在原来有周期性月经的女性中不来月经达 6 个月。然而，不能满足上述标准的女性，若有下列情况也应进行评价：(1)患者和(或)她的家庭非常在意，(2)到 13 岁时尚未出现乳房发育，(3)存在任何性别不确定或男性化(见第 338 章)。闭经常被分为原发性(女性从未有过月经来潮)和继发性(过去曾有过时间长短不一的月经来潮，但现已停止)。然而，有些疾病既可引起原发性闭经，也可引起继发性闭经。例如，大多数性腺发育不全患者具有原发性闭经，但有些患者存在少数卵泡，并可短期排卵，因此偶尔可导致怀孕。再有，持续无排卵(PCOS)患者通常有继发性闭经，但偶尔也有原发性闭经。由于上述原因，将闭经分为原发性和继发性，其意义不如按基础生理学紊乱所进行的分类：(1)解剖学缺陷，(2)卵巢功能衰竭，(3)持续无排卵伴有或不伴有雌激素存在。

解剖缺陷 生殖道的解剖或结构缺陷不会出现月经出血。从女性生殖道的尾端开始，阴唇会合处常伴有性发育异常，尤其是女性假两性畸形(先天性肾上腺增生症或暴露于宫内母体雄激素，见第 338 章)。先天性阴道缺陷、处女膜闭锁和横向阴道隔也可引起闭经。这类女性在梗阻后面常有经血堆积，并可能有周期性、可预知的腹痛发作。

较严重的 Müller 管(副中肾管)异常包括 Müller 管发育不全(Mayer-Rokitansky-Kaüster-Hauser 综合征，见第 338 章)，作为原发性闭经的一种原因，其发生率仅次于性腺发育不全。本病可由编码抗 Müller 管激素(AMH)或其受体(AMHR)的基因突变所致。这种综合征女性具有 46，XX 核型、女性第二性征和正常的卵巢功能(包括周期性排卵)，但阴道缺如或发育不全。子宫通常只包括未发育的双角索条，但如含有子宫内膜，则可能发生周期性腹痛和经血堆积，这与其他类型的出口梗阻一样。1/3 的这种综合征女性有生殖道异常，1/10 有骨骼异常，通常累及脊柱。主要的诊断难题在于将 Müller 管发育不全与完全性睾丸女性化进行鉴别，后者中具有睾丸的 46，XY 遗传学男性可分化为女性表型，但阴道仅为一盲袋，且无子宫。睾丸女性化的女性具有女性化的乳房，但阴毛和腋毛稀少，本症为 X 连锁性疾病，是由于雄激素受体突变引起严重的睾酮作用抵抗所致(见第 338 章)。睾丸女性化可通过证实血清睾酮达男性水平和 46，XY 核型来诊断，而证实为 46，XX 核型、具有代表排卵的双相性基础体温曲线、黄体期中的孕酮水平升高，则可确立 Müller 管发育不全的诊断。

在具有性幼稚的 46，XY 而表型为女性者中，子宫缺如的一个罕见原因是所谓的睾丸退化综合征或称睾丸发育不良(见第 338 章)。

引起闭经的其他子宫异常包括宫颈瘢痕或狭窄所致的梗阻，常由手术、电烙术、激光治疗或冷冻手术所引起。这类子宫内膜的破坏(Asherman 综合征)常发生于治疗产后出血的强力刮宫术或合并感染的治疗性流产之后。其诊断可通过子宫输卵管造影术或利用宫腔镜对子宫内膜瘢痕或粘连的直视检查加以确定。

流出道疾病的治疗方法是手术。

卵巢功能衰竭 原发性卵巢功能衰竭伴有血浆促性腺激素水平升高，可由多种原因引起。最常见的原因是性腺发育不全，其中生殖细胞缺如，卵巢被纤维条纹所替代(见第 65 和 338 章)。根据染色体的核型，性腺发育不全女性可分为两大组。最常见的类型是由于 X 染色体中遗传物质的缺失，约占性腺发育不全病例中的 2/3。45，X 核型见于大约半数患有这种疾病的女性中，大多数有躯体缺陷，包括身材矮小、蹼颈、盾状胸和心血管缺陷，统称 *Turner* 表型。其余的 X 染色体异常女性有染色体的镶嵌现象，伴有或不伴相关的 X 染色体结构异常。最常见类型的镶嵌现象是 45，X/46，XX。性腺肿瘤在 45，X 的患者中罕见，但性腺恶性肿瘤可能出现于包含 Y 染色体的染色体镶嵌现象女性中。因此，对于所有与卵巢功能衰竭相关的闭经病例均应进行染色体分析，如果存在 Y 染色体，则应摘除条纹性腺。识别 Y 染色体存在与否的一种方法是通过聚合酶链反应对 Y 染色体性别决定区(SRY)进行扩增(见第 338 章)。部分性或完全性 X 染色体缺失所致的性腺发育不全女性中，大约 90%从未有过月经出血，其余 10%有足够的卵泡以引起月经，偶尔可生育；这类个体的月经和生育时限总是短暂的。

1/10 被发现有双侧条纹性腺的患者存在正常的 46，XX 或 46，XY 核型，并被认为是单纯性性腺发育不全。这类患者身高正常或高于正常，此乃由于在正常染色体组成的情况下雌激素介导的骨骺闭合障碍所致。单纯性性腺发育不全并不引起表型异常或染色体同源性

异常(见第 338 章)。偶有 46，XY 核型的女性可出现男性化表现包括阴蒂肥大，且在条纹性腺中肿瘤发生率增加；因此，如上所述，若有 Y 染色体存在时，则条纹性腺应进行预防性摘除。大约 2/3 的 46，XX 性腺发育不全女性未曾有过月经，而其余者有过一次或多次月经来潮，偶尔也可生育。

引起卵巢功能衰竭和闭经的其他原因包括编码 17α-羟化酶和 17，20-裂合酶活性的 *CPY17* 基因缺陷、卵巢功能早衰、卵巢抵抗综合征、继发于恶性肿瘤化疗或放疗后的卵巢功能衰竭。17α-羟化酶缺乏以原发性闭经、性幼稚和高血压为特征，高血压是由于脱氧皮质酮(DOC)产生增加所致；而 17，20-裂合酶缺乏女性有原发性闭经和性幼稚，而血压正常(见第 331 和 338 章)。卵巢功能早衰或早发绝经的诊断可适用于 40 岁以前停止月经的女性。这类女性的卵巢与绝经期后女性的卵巢相似，由于卵泡闭锁加速，故没有或只含有少许卵泡。由于卵巢抗体引起的卵巢功能早衰可能是多内分泌腺功能衰竭的一种成分，可与肾上腺功能不全、甲状腺功能减退症和其他自身免疫病一起出现(见第 339 章)。卵巢功能衰竭的一种罕见类型是卵巢抵抗综合征，其中卵巢含有许多发育状态停留于窦期前的卵泡，可能是因为卵巢中对 FSH 作用的抵抗。这类个体中的一个亚群具有 FSH 或其受体的突变。为了鉴别本症与单纯性性腺发育不全的 46,XX 类型,后者也伴有性不成熟,必须进行卵巢活检。然而,做出这种鉴别在临床上意义不大,因为这两种情况中不育症的常规治疗通常不成功。要求怀孕的卵巢功能衰竭女性,可用激素替代进行治疗或将供体胚胎移植到宫腔或输卵管中。

持续无排卵 至少 80%或更多的妇科内分泌疾病由持续无排卵所引起。持续无排卵妇女不能自发地排卵，但经过适当治疗后可能排卵。这类妇女的卵巢并不以正常的周期性方式分泌雌激素，这在临床上有助于鉴别可产生足够雌激素而使孕酮治疗后出现撤退性出血的女性与不能产生足够雌激素效应的女性，后者常有下丘脑-垂体功能障碍。

雌激素存在的持续无排卵 在给予孕酮后有撤退性出血的持续无排卵女性被认为处于“动情期”状态之中，这是由于通过循环中雄烯二酮的腺外芳香化而非周期性地产生雌激素(主要是雌酮)。本症常被称为多囊卵巢综合征(PCOS)，以不育、多毛、肥胖、闭经或月经稀发为特征。若 PCOS 的女性中出现自发性子宫出血，则其开始时间、持续时间和出血量都是不可预知的；有时出血可很严重。这种功能障碍性子宫出血通常是由于雌激素突破性出血(见上述)

正如 Stein 和 Leventhal 最初描述的那样，本症以卵巢增大、多囊为特征，但现在已知其与许多种卵巢的病理学所见有关，其中只有某些可导致增大，并且没有一种是特异性的。最常见的发现是白色、光滑、硬化的卵巢，伴有囊壁增厚、处于不同闭锁阶段中的多发卵泡囊肿、卵泡膜和基质增生、白体罕见或缺如其他卵巢有卵泡膜细胞增殖症，其中卵巢基质增生，并可能含有充满脂质的黄体细胞。因此，PCOS 的诊断只是一种临床诊断，其依据为同时存在持续无排卵和不同程度的雄激素过多。引起 PCOS 的基本缺陷尚不清楚，可能有几种不同的原因。

在大多数 PCOS 的女性中，月经初潮如期出现，但子宫出血的开始时间、持续时间和数量都是不可预知的。虽然有些女性中出现原发性闭经，但闭经可在经历不同时间的月经后出现。雄激素过多的表现(多毛症)通常在月经初潮前后变得明显。一种假说提出本症在肥胖女孩中作为一种过分增强的肾上腺功能初现而发生(图 336-7)。肾上腺雄激素水平升高与肥胖的联合使腺外组织雌激素生成增加，这种雌激素对 LH 分泌起正反馈而对 FSH 起负反馈，结果导致血浆中 LH 与 FSH 水平的比率特征性地大于 2。随后，LH 水平升高可引起卵巢基质细胞和卵泡膜细胞增生以及雄激素产生增加，反过来提供更多的底物用于外周组织的芳香化，并使持续无排卵持续存在。在本症的进展阶段中，卵巢成为雄激素产生的主要场所，但肾上腺也可继续分泌过多的雄激素。肥胖越严重，这个过程持续存在就越明显，因为越多的雄激素被脂肪组织的基质细胞转化为雌激素，反过来通过正反馈而加重不当的 LH 释放。PCOS 女性中的卵泡具有很低的芳香酶活性，但 FSH 治疗可诱导正常的芳香酶。PCOS/卵泡膜细胞增殖症、男性化、黑棘皮症和胰岛素抵抗之间存在相关性；在卵巢中，胰岛素可通过与胰岛素样生长因子受体相互作用而使胰岛素抵抗状态下的雄激素合成增加。

治疗 PCOS 的治疗是针对打断其自身持续的周期，可通过几种途径实现，如减少卵巢雄激素分泌(通过楔形切除或使用口服避孕药)、减少周围雌激素形成(通过减轻体重)、增加 FSH 分泌[通过应用克罗米酚、人绝经期促性腺激素(hMG)、GnRH(戈那瑞林，gonadorelin)经便携式输注泵给药，纯化 FSH(尿促卵泡素)]。治疗的选择取决于临床所见和患者需要。*减轻体重的措施*对所有肥胖女性都是适用的。如果患者无多毛症且不

想怀孕，可每月给予甲羟孕酮醋酸酯 10 天以诱发周期性撤退性月经，这样的治疗可预防子宫内膜过度增生的发生；如果患者有多毛症且不想怀孕，则可用混合性雌激素-孕激素口服避孕药来抑制卵巢(可能还有肾上腺)来源的雄激素生成。混合性口服避孕药还适用于月经出血时间延长或数量过多时。一旦雄激素过多得到控制，可考虑通过剃毛、脱毛剂或电解脱毛法来治疗过去存在的毛发生长(见第 53 章)。如果要求怀孕，必须诱发排卵。胰岛素增敏剂二甲双胍和噻唑烷二酮类可改善 PCOS 女性的生育力。克罗米酚在 3/4 的病例中可促进排卵，还可用 hMG、尿促卵泡素或戈那瑞林来诱导排卵(见第 54 章)。在应用 hMG、尿促卵泡素或戈那瑞林前，应用 GnRH 类似物进行预处理可能提高排卵和妊娠的几率。PCOS 的女性在促性腺激素治疗后，可使卵巢过度刺激的危险性增加，自然流产率也增加。对于激素治疗无效的患者，另一种治疗方法是在腹腔镜下用激光或烧灼器进行卵巢钻孔术；然而，这种操作并发卵巢粘连的发生率较高。

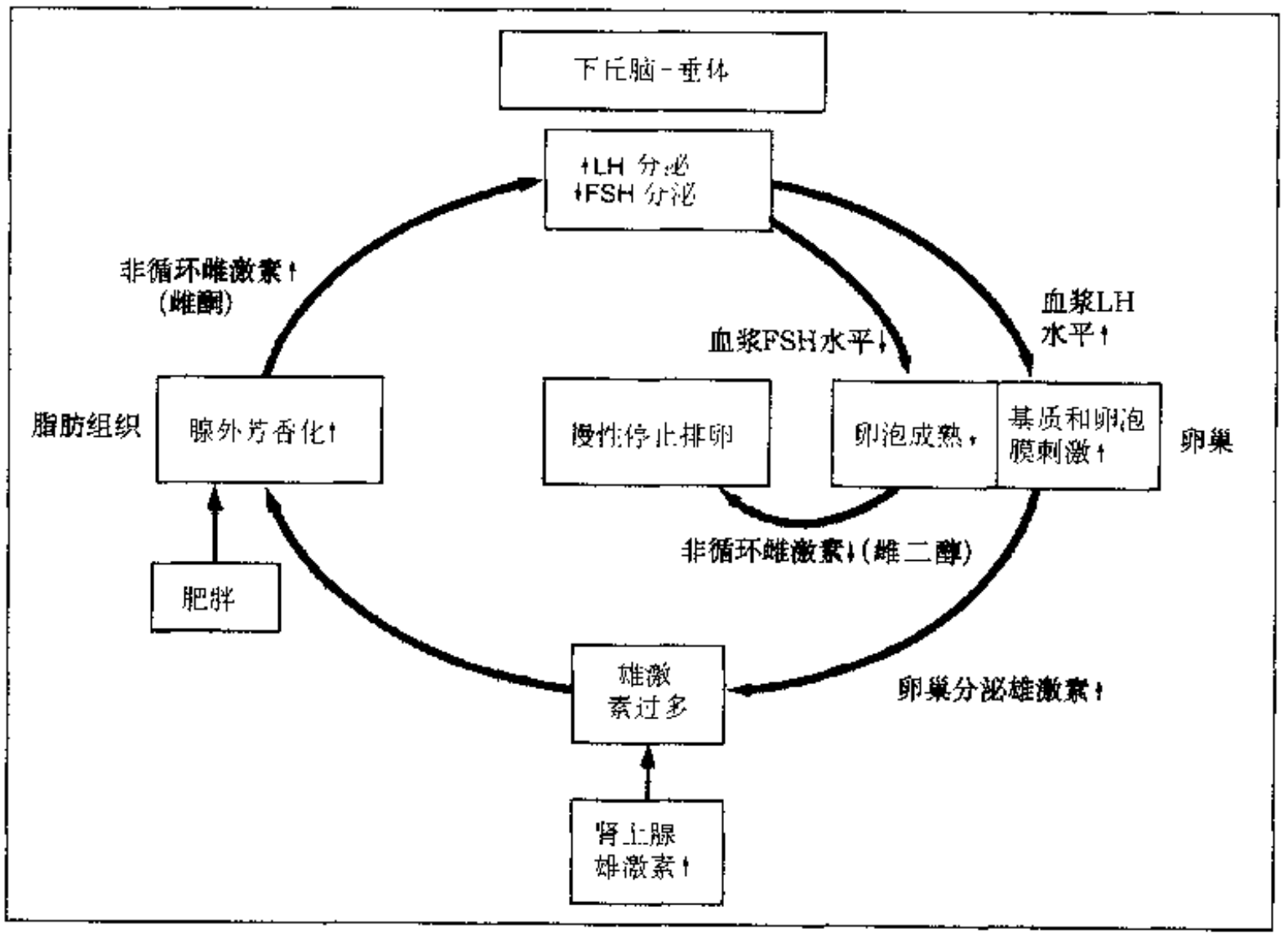


图 336-7 多囊卵巢综合征(PCOS)中持续无排卵启动和持续存在的可能机制。

这一循环可能是经由肾上腺雄激素过多或肥胖而进入或触发，二者均导致腺外的雌激素生成增加。PCOS 的治疗包括在数个步骤中的任何一处打断该循环。来自 *SSC Yen et al (eds), Reproductive Endocrinology, Philadelphia, Saunders, 1999; and from U Goebelmann, in Reproductive Endocrinology, Infertility, and Contraception, 2nd ed, DR Mishell Jr, V Dajavan (eds), Philadelphia, Davis, 1986.*

雌激素存在的持续无排卵也可见于卵巢肿瘤，其中包括卵泡颗粒细胞-泡膜细胞肿瘤、Brenner 瘤、囊性畸胎瘤、黏液性囊腺瘤和 Krukenberg 瘤(见第 97 章)。这些肿瘤可自身分泌过多的雌激素或产生雄激素在腺外场所进行芳香化，结果出现持续无排卵和 PCOS 的临床特征。偶尔，肿瘤未累及的卵巢区域可表现为 PCOS 的特征性组织学改变。雌激素存在的持续无排卵的其他原因有肾上腺产生雄激素过多(常为部分性 21-羟化酶缺乏所致的成人发病型肾上腺增生)和各种甲状腺疾病。

雌激素缺乏的持续无排卵 雌激素产生减低或缺如并且经孕酮治疗后不出现撤退性出血的持续无排卵女性，通常具有垂体或中枢神经系统疾病所致的低促性腺激素性性腺功能减退症。

孤立性低促性腺激素性性腺功能减退症伴有嗅觉缺陷(嗅球缺陷)被称为 Kallmann 综合征(见第 328 和 335 章)。受累女性有性幼稚，并存在 GnRH 合成和(或)释放的缺陷。使 GnRH 产生受损并导致低促性腺激素性性腺功能减退症的下丘脑病变，包括颅咽管瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、神经胶质瘤、Hand-Schüller-Christian 病、畸胎瘤、内胚窦肿瘤、结核、结节病和转移性肿

瘤等，这些病变可引起下丘脑的抑制或破坏。中枢神经系统创伤或放疗也可引起下丘脑性闭经以及生长激素、促肾上腺皮质激素(ACTH)、血管加压素、甲状腺激素等的分泌缺乏。

更为常见的是，引起持续无排卵的促性腺激素缺乏被认为是由于下丘脑或更高级中枢的功能性紊乱所致。年轻女性中有应激事件史者常见。例如，持续无排卵可在第一次离家或经历挚爱亲友去世的女性中突然开始。与卵泡早期的正常女性相比，患者促性腺激素和雌激素水平降低或在正常低限。另外，严酷的运动如慢跑或跳芭蕾舞、导致体重明显减轻的饮食均可引起持续无排卵，尤其是在有先前月经不规律历史的女孩中。这类女性的闭经似乎并不是仅仅由于体重减轻所致，而是由于体脂减少和慢性应激的共同作用。一种极端类型的体重减轻伴持续无排卵见于神经性厌食。神经性厌食的特点为年轻女性中出现闭经伴有重度体重减轻、对进食和体重增加具有扭曲的态度、扭曲的身体概念。在神经性厌食中，闭经可发生于体重减轻之前、之后或同时(见第 78 章)。在成功治疗过程中，促性腺激素变化可重现正常青春期时所见到的变化(图 336-1)。

另外，慢性消耗性疾病如终末期肾病、恶性肿瘤和吸收障碍被认为也可通过下丘脑机制而引起低促性腺激素性性腺功能减退症。

治疗下丘脑疾病所致的持续无排卵的方法包括缓解应激状况、减少运动以及必要时纠正体重减轻。这类女性似乎易于发生骨质疏松。对于不想怀孕的女性，建议给予雌激素替代治疗以诱导并维持正常的第二性征以及预防骨质丢失；若要求怀孕时，则需要促性腺激素或戈那瑞林治疗(见下述“治疗”部分)。适当时，治疗应针对下丘脑的原发病。

垂体疾病可通过至少两种机制而引起雌激素缺乏类型的持续无排卵：(1)由去除或干扰促性腺激素细胞的病变直接影响促性腺激素分泌(嫌色细胞腺瘤、Sheehan 综合征)；(2)通过过量泌乳素抑制促性腺激素分泌(泌乳素瘤)。垂体瘤大约占所有颅内肿瘤的 1/10，可能不分泌激素，也可能分泌一种或一种以上激素(见第 328 章)。50% ~ 70% 的垂体瘤患者中有泌乳素水平升高，可因为肿瘤本身分泌泌乳素(泌乳素瘤)，或者因为肿瘤包块干扰下丘脑对泌乳素分泌的正常抑制作用。

泌乳素瘤可分为微腺瘤(直径 < 10mm)和大腺瘤(> 10mm)。泌乳素过多伴有 LH 和 FSH 水平降低构成低促性腺激素性性腺功能减退症的一个特殊亚型。1/10 或更多的闭经女性具有血清泌乳素水平升高，而半数以上同时有溢乳和闭经的女性存在泌乳素水平升高。闭经最常与雌激素产生减少或缺如有关，但泌乳素分泌瘤偶尔可有正常的排卵型月经或雌激素存在的持续无排卵。泌乳素分泌性腺瘤的诊断率增加可能由于几种因素所致，包括对疾病的意识提高、放射学检查方法的改进和放射免疫测定泌乳素的有效性等。由于以前的尸解研究显示有 9% ~ 23% 的垂体腺瘤患病率可见于无症状的女性中，故无症状个体中微小腺瘤的临床意义和预后尚不清楚。然而，任何大小的肿瘤若伴有闭经或溢乳的症状，特别是出现视野缺损或严重头痛时，则需要溴隐亭治疗或进行神经外科评估。在妊娠后半程中，泌乳素分泌性垂体瘤可能增大，从而引起头痛、视交叉压迫、双颞侧偏盲和失明。因此，在为了达到怀孕的目的而诱发排卵前，必须除外垂体瘤的存在。高泌乳素血症的评价、鉴别诊断和治疗见第 328 章中所述。

大的垂体瘤如无功能细胞性腺瘤，不论是否存在高泌乳素血症，除可有促性腺激素缺乏外，还可能伴有其他激素的缺乏(见第 328 章)。

颅咽管瘤被认为起源于 Rathke 囊的残余，占颅内肿瘤的 3%，最常出现于十几岁时，可侵犯鞍上区域。许多这类肿瘤发生钙化，可通过常规头颅平片做出诊断。患者常表现为性幼稚、青春期延迟以及促性腺激素缺乏所致的闭经；TSH、ACTH、生长激素和血管加压素的分泌也可受损。

全垂体功能减退症可自发产生，由参与垂体发育的转录因子(Pit1；Prop1)突变所致，由垂体腺瘤的手术或放射治疗引起，或者发生于产后出血之后(Sheehan 综合征)。后一种疾病患者的特征为不能泌乳和排卵、阴毛和腋毛脱落、甲状腺功能减退症和肾上腺功能不全(见第 328 章)。

闭经的评价 评价闭经女性的常规步骤如图 336-8 所示。体格检查时，应注意三个方面的问题：(1)乳房、阴毛、腋毛和外生殖器的发育程度；(2)现有的雌激素状态；(3)子宫存在或缺如。所有闭经的女性中均应除外妊娠，即使病史和体格检查都不支持妊娠，进行适当的妊娠筛查试验也是明智的。一旦排除了妊娠，闭经的原因常可在临床上做出诊断。例如，原来有月经的妇女中存在刮宫术病史提示 Asherman 综合征；对于原发性闭经和性幼稚的女性，必须在性腺发育不全与垂体功能减退症之间进行鉴别诊断，性腺发育不全(Turner 综合征)或流出道解剖学缺陷(Müller 管发育不

全、睾丸女性化和宫颈狭窄)常根据体格检查发现而提出诊断。若疑为特殊原因时，应直接进行检查以确认其诊断(进行染色体核型分析或血浆促性腺激素测定)。初始评价时检测血清泌乳素和 FSH 水平也有帮助

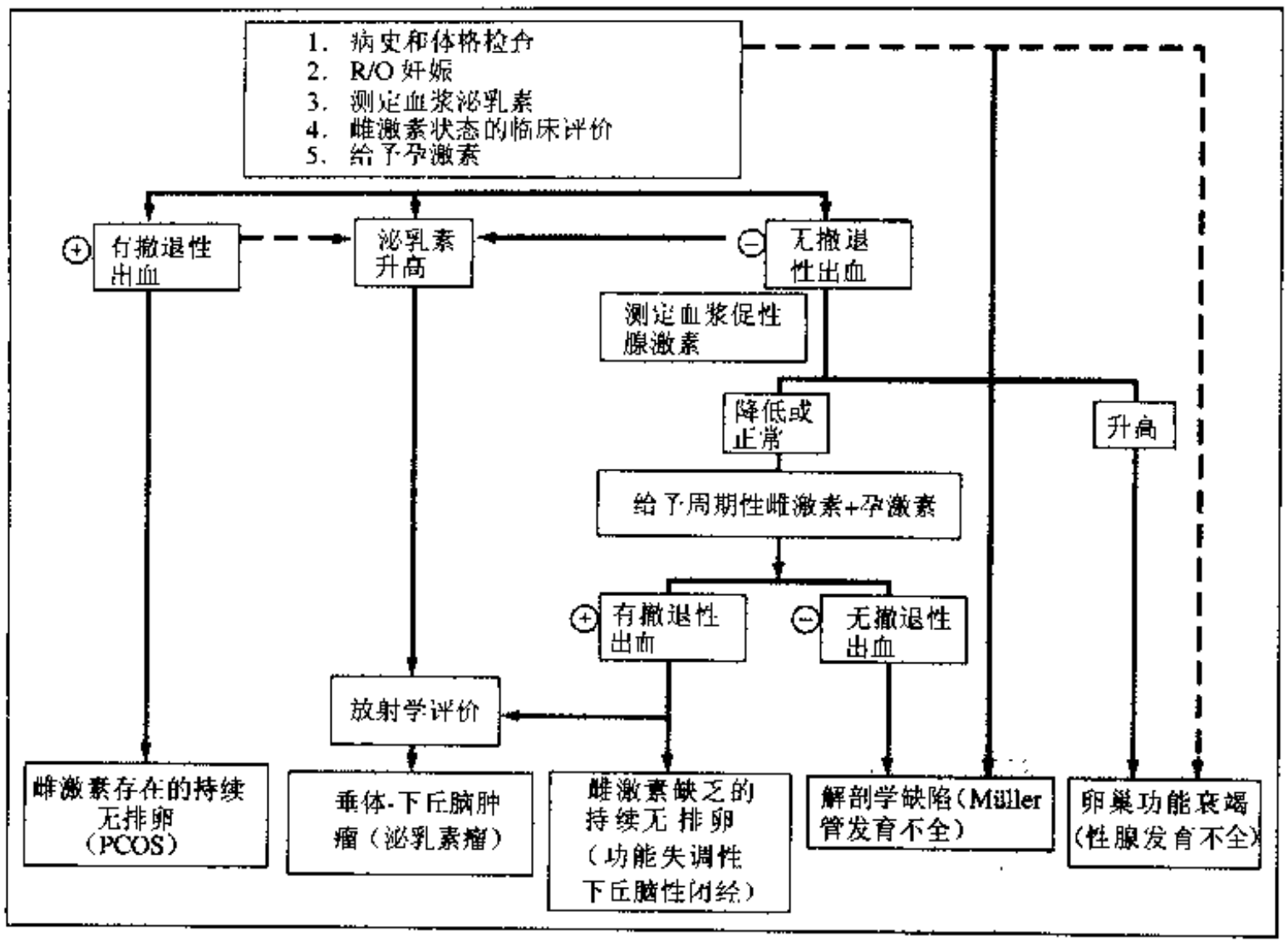


图 336-8 评价女性闭经的流程图。

每种分类最常见的诊断列于括弧中。虚线表示在某些情况下仅凭病史和体格检查即可做出正确的诊断。

通过确定阴道黏膜是否湿润和皱褶、宫颈黏液能否拉丝以及干燥后是否呈蕨样变，可评价雌激素状态。如果这些标准不能确定，则需行孕前诱发试验，通常给予甲羟孕酮醋酸酯 10mg 口服 Qd 或 Bid 共 5 天或孕酮油剂 100mg 肌注(需强调的是孕激素应在除外妊娠后才能应用)。如果雌激素水平足够(且流出道也完好)，则应在结束孕酮治疗 1 周内出现月经性出血。如果出现撤退性出血，则诊断为雌激素存在的持续无排卵，通常为 PCOS 所致。

如果不出现撤退性出血或只有极少量的阴道点滴出血，则随后检查的种类取决于初次泌乳素测定的结果。如血浆泌乳素升高或存在溢乳，则应行垂体的放射学检查。在雌激素缺乏而 FSH 水平升高的不排卵女性中，若血浆泌乳素水平正常时，则可诊断为卵巢功能衰竭。若促性腺激素水平降低或正常，则其诊断不是下丘脑-垂体疾病、就是流出道的解剖缺陷。如前所述，流出道异常的诊断通常是根据病史和体格检查所见而怀疑或确立的。如果体格检查结果不明确时，给予雌激素加孕酮的周期性治疗(每日口服 1.25mg 结合雌激素共 3 周，在雌激素治疗的最后 7～10 天加用甲羟孕酮醋酸酯 10mg Qd)并接着观察 10 天是有意义的。若不发生出血，可通过子宫输卵管造影术和宫腔镜来确定 Asherman 综合征或其他流出道解剖缺陷的诊断。若雌激素-孕激素联合治疗后发生撤退性出血，则提示雌激素缺乏的持续无排卵(功能失调性下丘脑性闭经)的诊断。对于后一种情况，不论泌乳素水平高低，可能需要行垂体-下丘脑区域的放射学检查，这是因为垂体-下丘脑肿瘤有漏诊的危险，还因为功能失调性下丘脑性闭经的诊断是排他性诊断(见第 328 章)。

不育症 不育症是指在未避孕的性交一年后仍不能怀孕，可累及大约 10%～15%的夫妻，是妇科中一个常见的就诊原因(见第 54 章)。男性因素占不育症原因的 40%(见第 335 章)。在女性中，排卵障碍占 30%的病例；盆腔因素如输卵管疾病或子宫内膜异位症占 50%；宫颈因素约占 10%；10%～20%的不育症女性未能找到原因。

妊娠的医学方面(参见第 7 章) 对于进行疾病医学评价或考虑手术的所有育龄女性，都应考虑到妊娠的可能性。X 线暴露、药物和麻醉剂等均可能对发育中的胎儿有害，许多种疾病在妊娠期间均可能加重，其中包括高血压、心脏病、肺病、肾病、肝病、内分泌和代谢疾病。育龄期出现的异常阴道出血或闭经应立刻

想到妊娠并发症，如不全流产、异位妊娠或滋养细胞疾病(葡萄胎或绒毛膜癌)。存在这些妊娠并发症的女性常有腹部疼痛和阴道出血的病史，并可能有腹腔内出血的证据。

绒毛膜癌因其复杂多变的临床表现而成为一个特殊的问题。半数这样的恶性肿瘤出现于合并有葡萄胎的妊娠之后，其余则出现于自发流产、异位妊娠或正常分娩之后。患者可能因子宫、肝脏或卵巢破裂而出现腹腔内出血，可有肺脏表现(咳嗽、咯血、胸痛、呼吸困难和呼吸衰竭)或胃肠道症状，常为慢性失血或黑便。另外，患者可出现脑部转移或肾脏受累。可通过证实血浆中 hCG 的 β 亚基水平升高而确立诊断。可应用化疗药物(放线菌素 D 和/或氨甲喋呤)进行治疗甚至治愈，→男性中绒毛膜癌的表现在第 96 章中讨论。

卵巢肿瘤 见第 97 章

治疗

孕激素类 孕激素类的主要用途为与雌激素联合以保证子宫内膜的完全成熟，两者联合用于计划生育药物，用于治疗性腺功能减退状态。然而，在某些情况下，孕激素治疗本身即已足够：诱发对雌激素作用后的子宫内膜的孕前效应(在用于评价闭经的诊断试验中)，抑制垂体促性腺激素而用于避孕(只含孕激素的避孕药或含有孕激素的植入物)，用于防止 PCOS 过度增生的预防性措施，用于子宫内膜癌和乳癌病例中减轻症状，用于治疗子宫内膜异位症。即使想要获得直接的孕前效应时，现行的口服药物也已可用合成的衍生物代替天然产生的激素。口服孕激素类包括甲羟孕酮醋酸酯、醋酸甲地孕酮、炔诺酮、炔诺孕酮和微粒化孕酮。胃肠外制剂包括孕酮油剂、甲羟孕酮醋酸酯悬浮液和 17-羟孕酮已酸酯，阴道孕酮栓剂用于治疗黄体期缺陷，孕激素植入物可用于长期避孕。

最常见不良的副作用是突破性出血，出现于持续应用孕激素类时。其他副作用包括恶心、呕吐和多毛症。肝功能异常是 17α 位被烷基替代的衍生物中的一种副作用。若已知或怀疑有妊娠时，则合成孕激素类是禁忌证，这是因为存在出生缺陷的危险性。

雌激素类 雌激素类用于治疗性腺功能衰竭、计划生育和治疗功能障碍性子宫出血。然而，现行的口服或胃肠外制剂中没有任何一种可以使月经周期正常的绝经期前女性重现循环中雌二醇水平的特征性变化方式(图 336-5)。可经口服给药的雌激素包括：模拟雌二醇作用的非甾体类制剂(如己烯雌酚)，必须经水解后才有活性的雌激素结合物(常为来自妊娠母马尿中的硫酸雌酮)，不能被代谢为雌二醇的雌激素类似物(炔雌醇甲醚、炔雌醚，图 336-9)。即使口服给予微粒化雌二醇，其在体内也很快被转化为雌酮。由于口服治疗既不能替代也不能模仿缺乏激素的每日分泌方式，故这类治疗必须被看成是药理性代替而不是生理性替代。同样，应用胃肠外雌激素类极少能模仿生理情况。结合雌激素的胃肠外制剂与口服衍生物相似，是雌二醇不良的前体，而雌二醇酯(雌二醇苯甲酸酯和雌二醇戊酸酯)也很少使血浆雌二醇水平能模仿该激素正常的每月分泌性周期。经皮肤给予雌二醇可使血中雌二醇水平保持恒定，并对于治疗绝经期症状有效。阴道雌激素环或乳膏可用于阴道萎缩的局部治疗，但有不同程度的全身性吸收。雌激素替代的副作用在不同年龄阶段中有所不同。

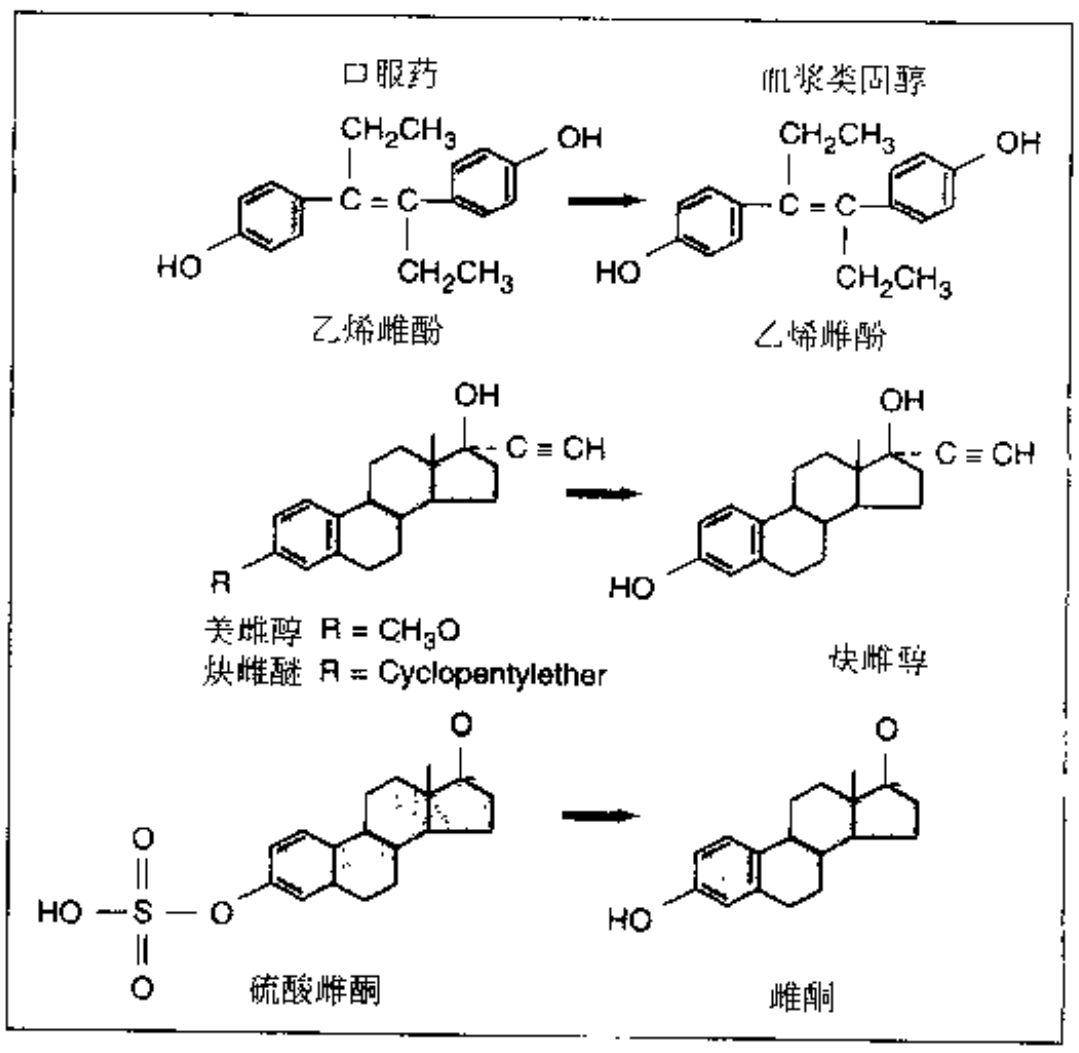


图 336-9 所应用的雌激素类药物的血中形式。

雌激素减少症 对于雌激素产生减少的女性，不论是由于卵巢疾病(性腺发育不全)或是由于低促性腺激素性性腺功能减退症，雌激素周期性治疗应在预期的青春期开始，以诱发女性第二性征的发育和维持，并预防骨质疏松。最常用的方案是结合雌激素(0.625～1.25mg/d 口服)加甲羟孕酮醋酸酯(在每月雌激素治疗的最后几天中 2.5mg/d 或 5～10mg，以预防子宫内膜过度增生的出现)。另一种方案是可给予口服避孕药(见第 54 章)。接受雌激素替代治疗的女性中出现异常出血必需行子宫内膜的组织学评价。这种替代治疗或使用

能衰竭以及血液系统恶性肿瘤，后者可由于恶性肿瘤的细胞更新过快或者由于化疗所致的肿瘤细胞破坏而引起高磷血症。

治疗 治疗在于谋求降低血磷酸盐，可采用能结合磷酸盐的制酸剂或透析，后者常是治疗肾功能衰竭所需要的。若低钙血症严重并出现症状时，尽管补充钙可能是必需的，但在高磷血症期给予钙剂易于促进骨外钙沉积和加重组织损伤。$1,25(OH)_2D$ 水平在高磷血症期可能降低，而在肾功能衰竭恢复过程中的少尿期则可恢复正常。

甲状旁腺切除术后的纤维性骨炎 既然囊性纤维性骨炎是甲旁亢中的一种不常见的临床表现，因此甲状旁腺手术后的严重低钙血症也较少见。然而，若有严重的囊性纤维性骨炎时，骨矿缺乏可很严重，故在甲状旁腺切除术后，如果钙剂补充不足，则低钙血症可持续数天。治疗可能需要静脉给予钙剂；有时需要加用骨化三醇和补充口服钙剂数周至 1～2 个月，直至骨缺陷完全被纠正(这当然对于骨骼具有治疗益处)，从而使静脉补钙可能停用和(或)减量。

低钙血症的鉴别诊断

必须注意确保存在真正的低钙血症；此外，如上所述，急性短暂性低钙血症可以是许多严重、急性疾病的一种临床表现。然而，慢性低钙血症通常可归因于少数几种伴有 PTH 缺乏或 PTH 无效的疾病。重要的临床标准包括病程、相关疾病的症状或体征、提示遗传性异常的临床特征的存在等。营养史可能有助于识别老年人中的维生素 D 和钙摄入不足，酒精过度摄入史可能提示镁缺乏。

甲旁减和 PHP 一般是终身性疾病，通常(但不总是)于青春期发病。因此，成人中近期出现的低钙血症更可能是由于营养缺乏、肾功能衰竭或肠道疾病引起维生素 D 缺乏或无效所致。然而，颈部手术即使是在很久以前进行，也可伴有迟发的术后甲旁减。有癫痫发作史的患者应注意是否用过抗惊厥药物。发育缺陷，特别是儿童期和青春期出现的发育缺陷，可能提示 PHP 的诊断。佝偻病以及许多种神经肌肉综合征和畸形可能提示维生素 D 作用无效，其原因不是维生素 D 代谢缺陷，就是维生素 D 缺乏。

在没有肾功能衰竭或大量组织破坏的情况下，低钙和高磷的表现几乎总是意味着甲旁减或 PHP 的存在。低钙和低磷提示维生素 D 缺乏或无效，从而使 PTH 对钙代谢的调节作用受损(但不影响磷酸盐的清除)。在维生素 D 缺乏、抗惊厥药物治疗、胃肠道疾病、维生素 D 代谢的遗传性缺陷等情况下，相对性的 PTH 无效可导致代偿性的继发性甲旁亢。过多的 PTH 对肾小管磷酸盐转运的作用相对较强大，磷酸盐转运比钙转运较少依赖于维生素 D，这可解释肾脏磷酸盐的大量丢失和低磷血症的发生。

上述表现形式也可能出现例外。大多数类型的低镁血症是由于长期营养缺乏(如慢性酒精中毒)所致。在这种情况下，尽管低钙血症主要是由于急性 PTH 缺乏所致，但是血磷酸盐水平通常降低，这与甲旁减时磷酸盐水平升高不同。慢性肾功能衰竭时尽管存在继发性甲旁亢，但是却常伴有低钙血症和高磷血症。

通常应用 PTH 免疫测定、维生素 D 代谢产物测定和尿中 cAMP 对外源性 PTH 反应的测定来确立诊断。在遗传性和获得性甲旁减以及在严重低镁血症中，PTH 水平测不出或在正常范围内。低钙血症患者中出现上述结果则支持甲旁减的诊断，这不同于 PTH 作用无效时即使有轻度低钙血症也可伴有 PTH 水平升高。因此，未能发现 PTH 水平升高可确立甲旁减的诊断，PTH 水平升高则提示继发性甲旁亢的存在，见于维生素 D 作用的相关性异常所致的激素无效的许多情况中。25(OH)D 和 $1,25(OH)_2D$ 的测定有助于鉴别诊断。25(OH)D 水平降低或正常低限提示维生素 D 缺乏，可能是由于缺乏日光照射、维生素 D 摄入不足或小肠吸收不良所致。在 PTH 浓度升高的情况下，$1,25(OH)_2D$ 水平降低提示 PTH 作用无效，可见于慢性肾功能衰竭、严重维生素 D 缺乏、维生素 D 依赖性佝偻病 I 型、PHP 等疾病。抗惊厥药物治疗所致的轻度低钙血症、佝偻病和低磷血症可通过用药史来作出诊断。

治疗

低钙血症状态 甲旁减、PHP、慢性肾功能衰竭以及遗传性维生素 D 代谢缺陷的治疗包括使用维生素 D 或维生素 D 代谢产物和补充钙剂。维生素 D 本身是补充维生素 D 最便宜的剂型，常用于治疗无并发症的甲旁减和某些伴有维生素 D 作用无效的疾病。若维生素 D 作为预防性用药时，如用于老年人或长期抗惊厥药物治疗的患者，则其安全性要好于效力更强的代谢产物。然而，长期应用维生素 D 治疗低钙血症的大多数情况，由于 $1,25(OH)_2D$ 形成不足，故需要比每日替代剂量高 50～100 倍的用药量。在这种情况下，因为大剂量的维生素 D 治疗可发生中毒反应(由于在脂肪组织中储存)，故维生素 D 不如其活性代谢产物安全。骨化三醇起效

更快，且生物半衰期也较短。

正常个体中仅需要维生素 D（5μg/d）、骨化二醇或较小剂量的骨化三醇（0.25～1.0μg/d）即可预防佝偻病。相反，治疗甲旁减时，一般需要 1～3mg/d（1000～3000μg/d）的维生素 D_2 或 D_3，骨化二醇所需的剂量也很高（每日数百 μg）。骨化三醇治疗甲旁减时的剂量不变，这是由于其缺陷在于 25（OH）D-1α-羟化酶的羟化作用障碍。

甲旁减患者应每日口服给予给予 2～3g 的元素钙。口服钙剂和维生素 D 或骨化三醇两类制剂的剂量可独立进行调整。对于较为脆性的甲旁减患者，若低钙血症与高钙血症发作交替出现，给予骨化三醇并使用噻嗪类利尿剂（如上所述）可能使治疗变得更容易。

参考文献

ARNOLD A et al: Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. J Clin Invest 95:2047, 1995

BASTEPE M, JÜPPNER H: Pseudohypoparathyroidism: New insights into an old disease. Endocrinol Metab Clin North Am, in press, 2000

BODY JJ et al: A dose-finding study of zoledronate in hypercalcemic cancer patients. J Bone Miner Res 14 1557, 1999

CHEN H et al: Outpatient minimally invasive parathyroidectomy: A combination of sestamibi-SPECT localization, cervical block anesthesia, and intraoperative parathyroid hormone assay. Surgery 126:1021, 1999

CHOU Y-H W et al: Mutations in the human Ca^{2+}-sensing-receptor gene that cause hypocalciuric hypercalcemia. Am J Hum Genet 56:1075, 1995

CRYNS VL et al: Frequent loss of chromosome arm 1p DNA in parathyroid adenomas. Genes Chromosomes Cancer 13:9, 1995

HABENER J et al: Hyperparathyroidism, in *Endocrinology*, 4th ed, L DeGroot et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2000

HERBERT SC et al: Role of the Ca^{2+}-sensing receptor in divalent mineral ion homeostasis. J Exp Biol 200:295, 1997

JÜPPNER H et al: The gene responsible for pseudohypoparathyroidism type Ib is paternally imprinted and maps in four unrelated kindreds to chromosome 20q13.3 Proc Natl Acad Sci USA 95:11798, 1998

MALLETTE LE, EICHORN E: Effects of lithium carbonate on human calcium metabolism. Arch Intern Med 146:770, 1986

NEMETH EF et al: Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor Proc Natl Acad Sci USA 95:4040, 1998

NUSSBAUM SR, POTTS JT JR: Medical management of hyperparathyroidism and hypercalcemia, in *Endocrinology*, 4th ed, L DeGroot et al (eds). Philadelphia, Saunders. 2000

PIERCE SH et al: A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor (see comments) N Engl J Med 335:1115, 1996

POLLAK MR et al: Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Effects of mutant gene dosage on phenotype. J Clin Invest 93:1108, 1994

POTTS JT JR et al (eds): Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 6 (Suppl 2):S1, 1991

——— et al: Parathyroid hormone and parathyroid hormone–related peptide in calcium homeostasis, bone metabolism, and bone development: The proteins, their genes, and receptors, in *Metabolic Bone Disease*, LV Avioli, SM Krane (eds.). New York, Academic, 1997, p 51

SALUSKY IB et al: The renal osteodystrophies, in *Endocrinology*, 4th ed, L DeGroot et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2000

SCHWINDINGER WF et al: Targeted disruption of *Gnas* in embryonic stem cells. Endocrinology 138:4058, 1997

SEGRE GV, POTTS JT JR: Differential diagnosis of hypercalcemia, in *Endocrinology*, 4th ed., L DeGroot et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2000

SILVERBERG SJ et al: Longitudinal measurements of bone density and biochemical indices in untreated primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 80:723, 1995

——— et al: Primary hyperparathyroidism: 10-year course with or without parathyroid surgery. N Engl J Med 341:1249, 1999

STEWART AF et al: Malignancy-associated hypercalcemia, in *Endocrinology*, 4th ed, L DeGroot et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2000

THAKKER RV: Molecular genetics of parathyroid disease. Curr Opin Endocrinol Diab 3 521, 1996

WERMERS RA et al. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism. Am J Med 104: 115, 1998

YU S et al: Variable and tissue-specific hormone resistance in heterotrimeric Gs protein α-subunit ($G_s\alpha$) knockout mice is due to tissue-specific imprinting of the $G_s\alpha$ gene. Proc Natl Acad Sci USA 95:8715, 1998

ZHANG P et al: A homozygous inactivating mutation in the parathyroid hormone/parathyroid hormone–related peptide receptor causing Blomstrand chondrodysplasia. J Clin Endocrinol Metab 83:3365, 1998

342 骨质疏松症

王国英 洪天配 译

骨质疏松症（oteoporosis）以骨骼强度减低为特征，常见于绝经后女性，但是亦可发生于具有基础疾病或与骨质脱矿相关的主要危险因素的男性和女性。该症的主要临床表现是椎骨和髋骨折。在美国有 1 千万以上的个体患有骨质疏松症，但只有 10%～20%得到诊断和治疗。

定义

骨质疏松症被定义为骨量（或骨密度）的减少或脆性骨折的存在。骨组织中的骨量减少通常伴有骨骼结构的破坏，从而导致骨折的危险性明显增加。在实际操作中，骨质疏松症又被定义为较平均值低 2.5 个标准差（SD）的骨密度值，亦即 T 值为-2.5。骨密度低于青年人正常范围的下限（T 值低于平均值超过 1 个 SD）即为骨密度降低，这部分人被认为发生骨质疏松症的危险性增高。

流行病学

在美国，高达 800 万女性和 200 万男性患有骨质疏松症（T 值 < －2.5），另外还有 1800 万人存在使他们发生骨质疏松症危险性增高的骨量水平（即骨量 T 值 < －1.0）。随着年龄的增长，由于骨组织进行性丢失，故骨质疏松症的发生率增加。在女性中，绝经期（一般在 50 岁以后）时的卵巢功能丧失可触发快速的骨丢失，以至于 70 岁时大部分女性可达到骨质疏松症的诊断标准。

骨折的流行病学与骨密度丢失的趋势相似，50 岁以前桡骨远端的骨折发生率增加，而 60 岁时达到平台，

此后随着年龄的增加骨折仅有轻度增加。相反，髋骨折的发生率在70岁以后每5年增加一倍(图342-1)。这种流行病学的差异可能与年龄增长导致跌倒方式发生变化有关，老年人较少以手臂伸展的姿势跌倒。美国每年至少有150万人因骨质疏松症而发生骨折。随着人群继续老龄化，骨折总人数将持续升高。

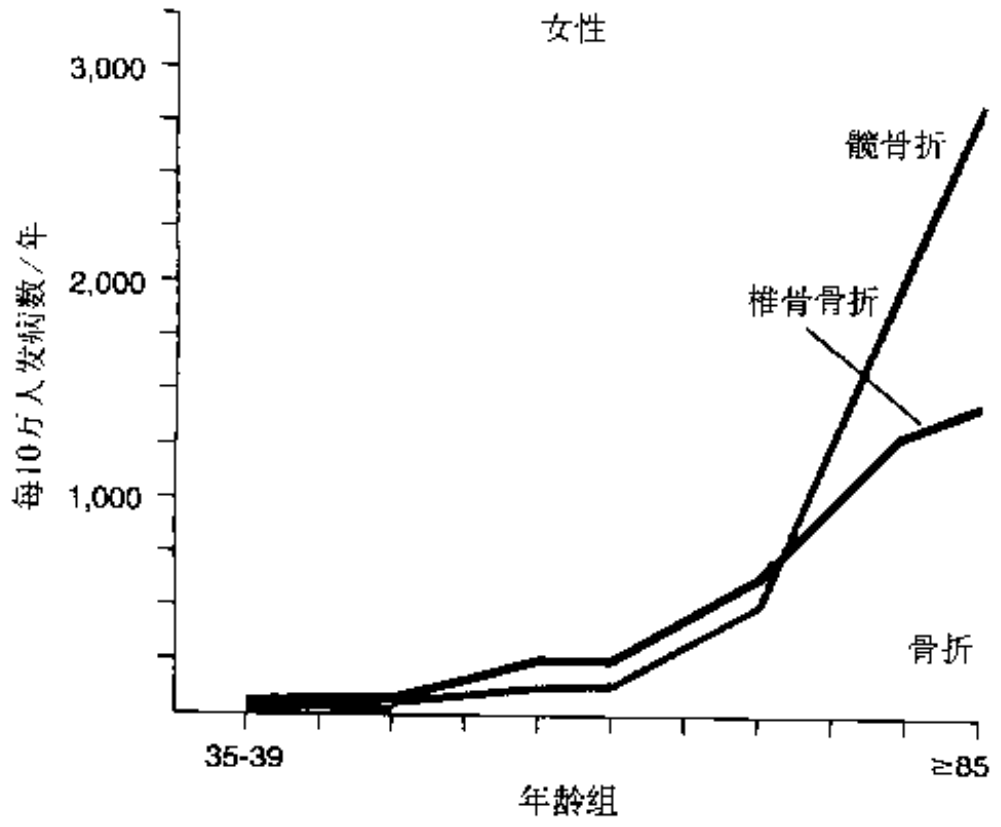


图342-1 椎骨骨折、髋骨折和Colles骨折随年龄改变的流行病学。(引自 *LJ Melton III, in BL Riggs, LJ Melton II (eds): Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management, 2d ed. Rochester, MN, Mayo Foundation, 1995.*)

美国每年大约有300 000人发生髋骨折，其中大多数需要住院和手术治疗。一个50岁的白人在其一生之中发生髋骨折的可能性为女性14%和男性5%，而非洲裔美国人的危险性则低得多(约为上述比率的一半)。在手术后数月内，髋骨折可伴有高发病率的深部静脉血栓形成和肺栓塞(20%～50%)，死亡率介于5%～20%。

美国每年大约有500000例椎骨压缩性骨折，其中只有一小部分得到临床诊断，因为许多骨折没有明显症状，常由于其他原因进行放射检查时才偶然被发现(图342-2)。椎骨骨折大多不需要住院治疗，但可伴有远期合并症和死亡率轻度增高。多发性骨折可导致身材变矮(经常为数英寸)、脊柱后凸、与背部生物力学改变有关的继发性疼痛和不适等。胸椎骨折可伴有限制性肺病，而腰椎骨折则伴有腹胀、早饱感和便秘等腹部症状。

美国每年发生大约200000例腕骨骨折。其他骨骼的骨折也可随着骨质疏松症而发生，倘若骨丢失是一种全身性现象，这就不足为奇。骨盆和肱骨近端的骨折明显与骨质疏松症有关。尽管某些骨折显然是较大创伤的结果，但骨质疏松的骨骼发生骨折阈值的降低(图342-3)。骨质疏松性骨折的各种常见危险因素总结于表342-1中。既往骨折史、骨质疏松性骨折的家族史和低体重均为骨折的独立预测因素。增加跌倒或骨骼脆弱危险性的慢性疾病，如痴呆、Parkinson病、多发性硬化症等，也可增加骨折的危险性。



图342-2 脊柱X线侧位片显示重度的骨质减少和重度的楔形畸形(严重的前脚压缩)。

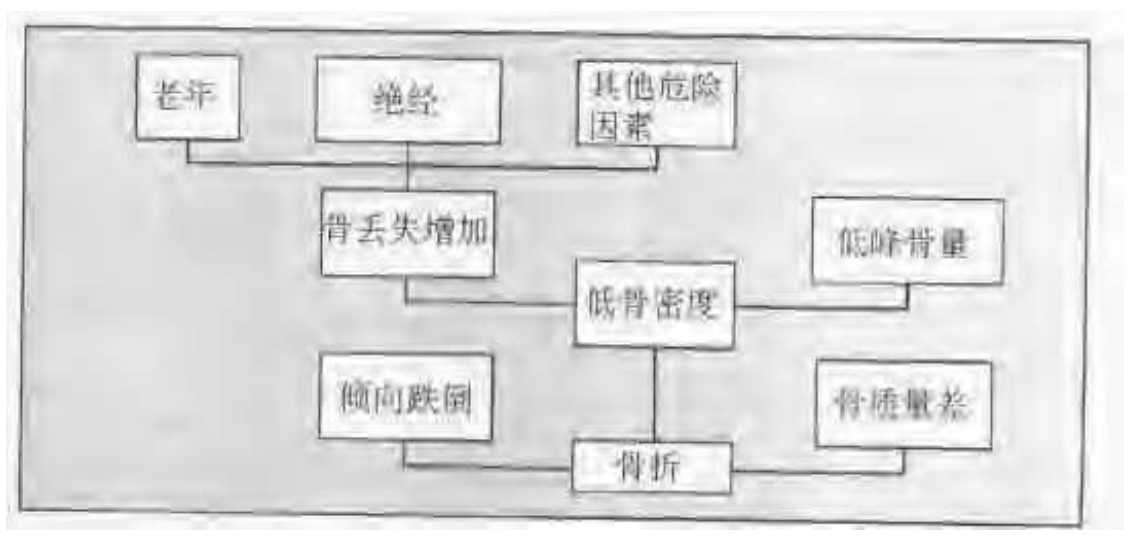


图342-3 引起骨质疏松症性骨折的因素。

在美国和欧洲，骨质疏松症相关性骨折在女性中较男性更为常见，推测是由于女性中峰值骨量较低以及绝经后骨丢失所致。然而，在某些其他文化背景的人群中，骨密度和年龄相关性髋骨折增加的这种性别差异并没有如此明显，可能是由于遗传、体力活动程度或饮食习惯的缘故。

表 342-1 骨质疏松症性骨折的危险因素

不可更改的因素	雌激素缺乏
成年后骨折的个人病史	早期绝经(<45 岁)或双侧卵巢切除术
一级亲属中的骨折病史	长期的闭经史(>1 年)
女性	低钙摄入
高龄	酗酒
白种人	经过适当的纠正后仍有视力减退
痴呆	反复跌倒
可能更改的因素	体力活动不足
当前的吸烟	健康状态不佳或脆弱
低体重,<58kg(127lb)]	

病理生理学

骨重建 骨质疏松症是由于骨重建过程中正常的年龄相关性改变引起的骨质丢失以及加重这一过程的内外部因素所致，上述改变可能与低峰值骨量相互重叠，因此，骨重建过程是理解骨质疏松症病理生理学的基础(见第 340 章)。骨骼通过线性增长和骨皮质外层表面上新的骨组织的添加而使其体积增加(图 342-4)，后面这一种过程即为骨模拟现象，也使长骨在形态上适应其所承受的应力。青春期的性激素产生增加是最大程度的骨骼成熟所必需，骨量和骨密度在成年早期达最大化。营养和生活方式在骨骼生长中也起着重要的作用，但遗传因素是峰值骨量和骨密度的主要决定因素。骨骼生长、峰值骨量和身材高矮由很多基因调控，但骨骼的结构和密度很可能由不同的基因所调控。对双胞胎的研究已表明，骨密度和体积估计 50% ~ 80% 由遗传因素所决定。尽管在具有骨质疏松症家族史的个体中峰值骨量通常较低，但是候选基因[维生素 D 受体、I 型胶原、雌激素受体(ER)、白细胞介素(IL)6 及胰岛素样生长因子(IGF)I] 的相关性研究尚未取得一致的结果。连锁研究提示，第 11 号染色体上的一个遗传学位点与高骨量相关。

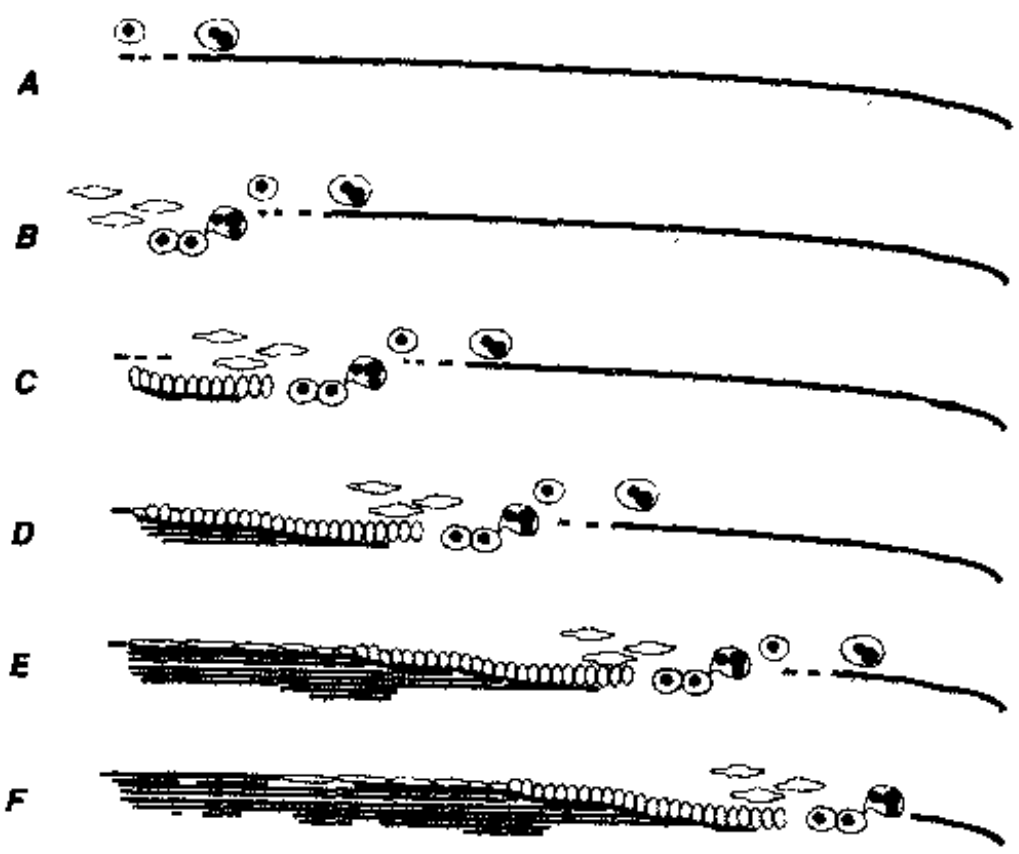


图 342-4 骨重建的机理。

基本分子单位(BMU)大约以 10μm/日的速度沿着小梁骨表面移动，该图描述了约 120 天的骨重建。A. BMU 的起点：衬里细胞收缩，使胶原暴露，并吸引前破骨细胞。B. 破骨细胞融合成多核细胞，多核细胞再吸收形成一个空腔。单核细胞继续吸收，前成骨细胞被激活而增殖。C. 成骨细胞排列于空腔底部，并且开始形成类骨质(黑色)。D. 成骨细胞继续形成和矿化。先前的类骨质开始矿化(水平线)。E. 成骨细胞开始变平。F. 成骨细胞转变成衬里细胞；起始部位表面的骨重建(图的左侧)目前已完成，但 BMU 仍在向前推进(向右侧)。[引自：*SM Ott, in JP Bilezikian et al (eds): Principles of Bone Biology, vol. 18. San Diego, Academic Press, 1996, pp 231-241.*]

一旦达到峰值骨量，骨重建过程便成为骨骼的主要代谢活动。骨重建过程具有 3 种主要功能：(1)修复骨骼内的微损害，(2)保持骨骼的强度，(3)提供骨钙来维持血清钙水平。钙的急性需要涉及破骨细胞介导的骨吸收和骨细胞的钙转运。过量和累积的应力所致的骨骼微损害可能诱导骨重建的激活。

骨重建亦受数种循环激素和局部产生的生长因子的调节，前者包括雌激素、雄激素、维生素 D 和甲状旁腺素(PTH)等，后者包括 IGF-I、IGF-II、转化生长因子(TGF)β、甲状旁腺素相关肽(PTHrP)、ILs、前列腺素、肿瘤坏死因子(TNF)和骨壳蛋白配体等(图 342-5)。其他的影响因素还包括营养(特别是钙摄入量)和体力活动的程度。这种重建过程的最终结果是被吸收的骨由同等数量的新生骨组织所替代，因此，骨量在成年期达到峰值后保持不变。然而，30 ~ 45 岁以后，骨吸收与骨形成过程出现失衡，骨吸收超过骨形成。这种不平衡可能开始于不同的年龄，在不同的骨骼部位有所不同，并且在女性绝经后进一步恶化。骨丢失过多可能是由于破骨细胞的活性增强和(或)成骨细胞的活性减低所致，另外，骨重建的激活频率增加可加剧每一个骨重建单位的微小失衡。

在小梁骨中，如果破骨细胞有足够的侵袭力可穿透骨小梁，则新骨形成因无模板而不能发生，因而可能引起迅速的骨质丢失。在皮质骨中，骨重建激活增加可使骨骼含有更多的孔隙，如果骨骼的总直径没有发生变化，那么这种孔隙增加对皮质骨强度的影响则较小。然而，骨膜表面的新骨形成减少，加之皮质内的骨吸收增加，可降低长骨的生物力学强度。即使是正常骨质丢失方式中的轻度亢进，亦可增加骨质疏松

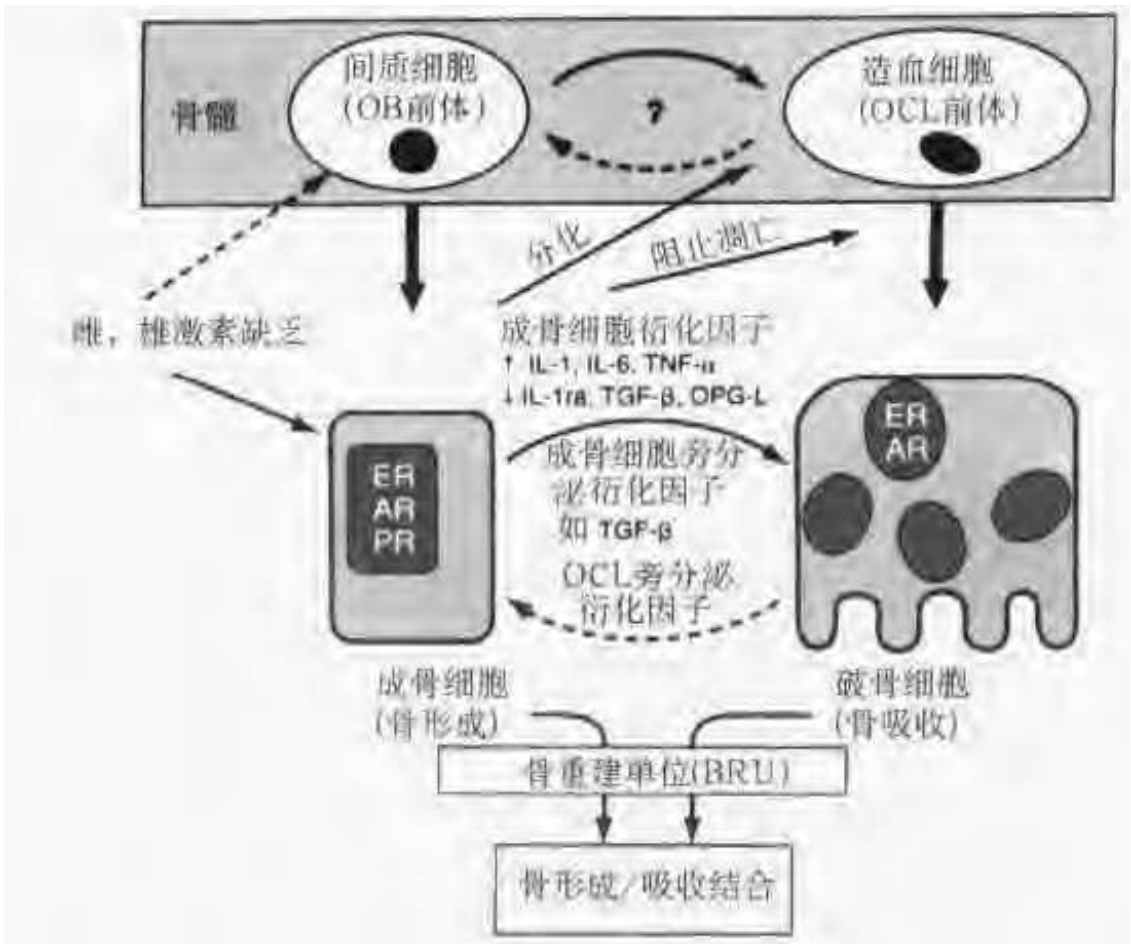


图 342-5 骨细胞中类固醇在骨吸收和骨形成位点上的作用及其与生长因子/细胞因子的相互作用。

雌激素抑制破骨细胞(OCL),这是介导骨吸收的细胞；雌激素刺激成骨细胞(OB),这是介导骨形成的细胞。OB 产生许多可介导雌激素作用的生长因子和细胞因子，其中某些可间接调节 OCL。雌激素缺乏可刺激 OB 产生 IL-1、IL-6 和 TNFα，抑制凋亡，并延长 OCL 的寿命。雌激素缺乏减少 IL-1ra，从而提高 OCL 对 IL-1 的敏感性。雌激素缺乏还减少 TGF-β 和 OPG-L 的产生，二者均为介导破骨细胞凋亡的因子。实线表示非常明确的通路，虚线表示较不明确的通路。ER，雌激素受体；AR，雄激素受体；OPG，骨壳蛋白(osteoprotegerin)；OPG-L，骨壳蛋白配体；IL，白细胞介素；IL-1ra，白细胞介素 1 受体拮抗剂；TGF-β，转化生长因子 β；TNFα，肿瘤坏死因子 α。(引自 *TC Spelsberg et al: Mol Endocrinol 13:819, 1999.*)

性骨折的危险。

钙的营养 生长发育期钙摄入不足可降低峰值骨量，从而增加晚年发生骨质疏松症的危险。在成年期，钙缺乏导致继发性甲状旁腺功能亢进症和骨重建速率增高。PTH 刺激维生素 D 在肾脏中的羟化，导致1,25-二羟维生素 D[1,25$(OH)_2$D]水平升高和胃肠道钙吸收增加，PTH 也可减少肾脏钙丢失。尽管上述效应对于改善钙缺乏而言是适当的短期体内稳态反应，但是由于使骨重建位点上持续存在不平衡，故其长期效应对骨骼则是有害的。

每日钙摄入的总量小于 400mg 可能对骨骼是有害的，但是每日摄入 600～800mg 范围(美国成人中平均钙摄入量)对骨骼的影响存在更多的疑问。成人中推荐的每日所需摄入量 1000～1200mg 对调节钙平衡可适应人群的异质性(见第 73 章)。

维生素 D(参见第 340 章) 严重的维生素缺乏可导致儿童的佝偻病或成人的骨质软化症。越来越多的证据表明，维生素 D 缺乏可能比过去所认为的更为常见，特别是高危个体，如老年人、生活于北部纬度的人以及患有营养不良、吸收不良或慢性肝肾疾病的人。轻微维生素 D 缺乏可导致代偿性的继发性甲状旁腺功能亢进症，是骨质疏松症和骨折的一个重要危险因素。一些研究显示，综合医疗服务机构中 50% 以上的住院病人表现为维生素 D 缺乏的生化特征，包括 PTH 和碱性磷酸酶水平升高而离子钙水平降低。业已证实，生活于北方地区的女性中，其维生素 D 水平在冬季时降低，这可伴有明显的季节性骨丢失，反映了骨转换的增加。维生素 D 和补充钙剂的治疗可预防这种季节因素对骨代谢的影响。也有资料显示，北方地区的人群中，摄入较大量的维生素 D 和具有较高水平的 25-羟维生素 D[25(OH)D] 者骨折的发生率减少(见下述)。

雌激素状态 雌激素缺乏很可能通过两种不同但却相互关联的机制而引起骨丢失：(1)新的骨重建位点的激活，(2)骨形成与骨吸收之间不平衡的加重。激活频率的改变可导致短暂性的骨丢失，直至骨形成与骨吸收之间达到新的稳态。然而，骨重建的不平衡却导致持续性的骨量减少，并且只有通过骨形成超过骨吸收的骨重建事件才能加以纠正。另外，骨骼中更多重建位点的存在增加了骨小梁被穿透的可能性，从而消除新骨形成的模板，并加速骨组织的丢失。

最常见的雌激素缺乏状态是绝经(平均发生于 51 岁)时的卵巢功能停止。因此，就目前的平均寿命而言，一个普通女性将要在没有卵巢雌激素供应的情况下生活 30 年左右。雌激素缺乏导致骨丢失的机制总结于图 342-5 中。骨髓细胞(巨噬细胞、单核细胞、破骨细胞前体、肥大细胞)以及骨细胞(成骨细胞、骨细胞、破骨细胞)均可表达 ERsα 和 β。雌激素缺乏的净效应是增加破骨细胞的招募并可能增加破骨细胞的活性。雌激素还可能通过调控凋亡(apoptosis)的速率，而在决定骨细胞的寿命方面起重要的作用。因此，在雌激素缺乏的情况下，成骨细胞的寿命可能缩短，而破骨细胞的寿命则延长。

由于骨重建开始于骨表面，而小梁骨较皮质骨具有大得多的骨表面面积(约占总面积的 80%)，故小梁骨将更容易受到雌激素缺乏的影响。骨折最早发生于主要由小梁骨提供骨强度的部位，因此，椎骨骨折是雌激素缺乏最常见的早期后果。

体力活动 不活动如长期卧床休息或瘫痪可引起明显的骨丢失。同理，运动员较一般人群具有更高的

骨量。上述的骨量改变如发生于生长期和青春期前则最为明显。成人在恢复体力活动后骨量增加的能力较儿童为差。流行病学资料支持长期高强度的体力活动对骨骼存在有益效应。在农村社区和体力活动一直持续到老年的地区，骨折的危险性较低。然而，若体育活动在成年后才开始，中等强度的体育活动增加骨量的效果并不很明显，大约只能增加 1% ~ 2%。目前公认，体力活动较多的个体较不容易跌倒，而且具有更强的保护自己免于跌倒的能力，因而减少骨折的危险。

慢性疾病 各种各样的遗传性和获得性疾病均可伴有骨质疏松症的危险性增加(表 342-2)。每种疾病引起骨丢失的机制各不相同，且通常由多种因素所致，其中包括营养、体力活动程度减少、影响骨重建速率的各种因素等。

表 342-2 成人中与全身性骨质疏松症危险性增加相关的疾病

性腺功能减退状态	血液系统疾病/恶性肿瘤
Turner 综合征	多发性骨髓瘤
Klinefelter 综合征	淋巴瘤和白血病
神经性厌食	恶性肿瘤相关的甲状旁腺激素相关肽(PTHrP)产生
下丘脑性闭经	
高泌乳素血症	肥大细胞增生
其他原发性或继发性的性腺功能减退状态	血友病
	地中海贫血
内分泌疾病	选择性遗传性异常
Cushing 综合征	成骨不全
甲状旁腺功能亢进症	Marfan 综合征
甲状腺毒症	血色病
胰岛素依赖性糖尿病	磷酸酶过低症
肢端肥大症	糖原贮积病
肾上腺功能不全	同型胱氨酸尿症
营养性疾病和胃肠道疾病	Ehlers-Danlos 综合征
营养不良	卟啉病
胃肠外营养	Menkes 综合征
吸收不良综合征	大疱性表皮松解症
胃切除术	其他异常
严重肝病，特别是胆汁性肝硬化	肢体固定
	慢性阻塞性肺病
恶性贫血	妊娠和哺乳
风湿性疾病	脊柱侧凸
类风湿性关节炎	多发性硬化症
强直性脊椎炎	结节病
	淀粉样变性

药物 临床上所应用的许多种药物可能对骨骼存在有害效应(表 342-3)。糖皮质激素是药物诱导性骨质疏松症中的一种常见原因。确定骨质疏松症与糖皮质激素或其他因素相关的程度通常是不可能的，因为糖皮质激素治疗可与本身也伴有骨量丢失的某些原发病(如类风湿性关节炎)的效应相互重叠。甲状腺激素剂量过大可以加速骨重建，并引起骨丢失。

表 342-3 成人中与全身性骨质疏松症危险性增加相关的药物

糖皮质激素	甲状腺素过量
环孢霉素	铝
细胞毒药物	促性腺激素释放激素激动剂
抗惊厥药物	肝素
酒精过量	锂

与药理剂量的糖皮质激素相比，其他药物对骨骼的不利影响则较小。抗惊厥药物被认为可增加骨质疏松症的危险性，但许多惊厥患者同时伴有维生素 D 缺乏，这是由于抗惊厥药物可诱导细胞色素 P450 系统，从而改变维生素 D 的代谢。接受移植的患者发生快速骨量丢失和骨折的危险性增高，其原因不仅与应用糖皮质激素治疗有关，而且与应用环孢霉素、他克莫司(tacrolimus，FK506)等其他免疫抑制剂治疗有关。另外，这类患者通常具有易于发生骨质减少的基础性代谢异常，如肝衰竭或肾衰竭。

吸烟 长期吸烟对骨量具有不利的效应。这些效应可能直接由对成骨细胞的毒性效应所介导，也可能间接由改变雌激素代谢所介导。一般而言，吸烟者比普通人群早 1 ~ 2 年出现绝经。吸烟对骨生长也有继发性效应，如疾病、脆弱、运动减少和需要应用其他药物(如糖皮质激素用于治疗肺病)。

骨量的测定

目前有数种估测骨量或骨密度的无创性检查方法，其中包括双能 X 线吸收测量法(DXA)、单能 X 线吸收测量法(SXA)、定量的计算机 X 线体层显像(CT)和超声波。

DXA 是一个非常精确的 X 线检测技术，已经成为大多数医疗中心测定骨密度的标准方法。尽管 DXA 可用于任何骨骼部位的骨密度测量，但在临床应用中通常测量腰椎和髋骨。便携式 DXA 测定仪已经研制成功，可测定足跟部(跟骨)、前臂(桡骨和尺骨)或手指(指骨)等部位的骨密度，而且 DXA 亦可用于测定身体构成。在 DXA 技术中，两束 X 线能量用于估测矿化组织的面积，矿物质含量除以面积，这可部分地纠正身材高矮

续表

基　因	染色体定位	cDNA/蛋白	基因组结构长度/#外显子
尿卟啉原Ⅲ合酶	10q25.2→q26.3		
看家性		1296bp/265aa	34kb/外显子1，2B-10
红细胞特异性		1216bp/265aa	34kb/外显子2A，2B-10
尿卟啉原脱羧酶	1p34	1104bp/367aa	3kb/10个外显子
粪卟啉原氧化酶	3q12	1062bp/354aa	14kb/7个外显子
原卟啉原氧化酶	1q23	1431bp/477aa	5.5kb/13个外显子
亚铁螯合酶	18q21.3	1269bp/423aa	45kb/11个外显子

[a] cDNA碱基对(bp)、编码氨基酸的数目(aa)、基因组长度-千碱基对(kb)以及外显子的数目均在表中显示。

不同的调节机制控制着用于血红蛋白合成的血红素的产生。编码基因位于X染色体上的红细胞特异性ALA合酶的表达水平比肝脏ALA合酶为高，而且一种红细胞特异性的调节机制调控铁向红细胞内的转运。在红细胞分化过程中，血红素生物合成过程中的酶活性增加。

肝性卟啉症

急性肝性卟啉症的特征为快速发病的神经系统表现。在急性发作期，患者存在血浆和尿液中卟啉前体ALA和PBG的浓度明显升高，这些卟啉前体均来源于肝脏。

ALA脱水酶缺乏性卟啉症

这是一种罕见的常染色体隐性遗传病，只有在很少数的病人中见到报道，本病的起病和严重程度有所变化，可能取决于残存ALA脱水酶活性的水平。其神经系统并发症的治疗和预防与其他急性卟啉症相同(见下述)。

临床特征 其临床表现多种多样。首先报道的病例是两位无亲缘关系的德国男性，青春期发病，临床表现为腹痛和神经病变，类似于急性间歇性卟啉症(AIP;见下述)。一名瑞典的婴儿表现为成长发育障碍，需要输血或胃肠外营养治疗。推测，起病时间更早及临床表现更重提示酶缺乏更为完全。一名比利时男性在63岁时出现急性多发性运动神经病变和红细胞增多症。近期报道一位日本妇女在69岁时出现首次急性发作，表现为抗利尿激素分泌不当综合征。

诊断 患者尿液中ALA和粪卟啉的水平增加。红细胞中ALA脱水酶的活性小于正常值的5%。因为琥珀酰丙酮(在遗传性酪氨酸血症患者中积聚，且其结构类似于ALA)和铅均可抑制ALA脱水酶，增加尿液中ALA排出，并且引起类似于急性卟啉症的临床表现，所以在ALA脱水酶缺乏性卟啉症的鉴别诊断时应该考虑到铅中毒和遗传性酪氨酸血症(延胡索酰乙酰乙酸酶缺乏)。已报道的病例中的免疫学研究发现，存在无功能性的酶蛋白，可与抗ALA脱水酶抗体发生相互作用。DNA分析发现不同的错义突变，其在婴儿发病型患者中导致G133R和V275M氨基酸替换，而在青少年发病型患者中则为R240W和A274T。

杂合子在临床上没有症状，且ALA的排泄水平也不增高，但可通过证实红细胞ALA脱水酶活性为中等水平或ALA脱水酶基因存在特异性突变而被发现。本病的产前诊断尚未实现，但通过检测培养后的绒毛膜绒毛或羊水细胞中ALA脱水酶的活性应该是有可能做到的。

治疗 治疗方法与AIP的治疗相似(见下述)。严重受累的婴儿可通过高营养和定期输血进行支持。持续的生长发育障碍需行肝移植，但肝移植并不能改善血液学的表现。

急性间歇性卟啉症

这种肝性卟啉症是一种常染色体显性遗传病，由于HMB合酶(也称为PBG脱氨酶)活性只及正常水平的一半所致。本病分布范围广，但在斯堪的那维亚以及可能在大不列颠尤为常见。大多数杂合子个体中都可以发现该酶的缺乏，但临床表现具有高度的变异性。环境或激素的因素，如药物、饮食、类固醇激素等，与本病的激活有关，可以诱发临床表现的出现。避免已知的诱发因素可预防本病的发作。

临床特征 大多数杂合子在临床上继续是无症状性(隐性)的，除非暴露于使卟啉产生增多的因素。常见的诱发因素为内源性和外源性的性腺类固醇激素、卟啉原类药物、饮酒、低热量饮食(通常为了减轻体重而制定的)。表346-4列出了对AIP[而且对遗传性粪卟

啉症(HCP)和杂色卟啉症(VP)]有害的主要药物以及已知是安全的一些药物和麻醉剂。目前已有更为广泛的被认为有害或安全的药物清单(见参考文献),但是许多药物的资料仍然不够全面。另外,感染和手术也可引起本病的发作。

表 346-4 AIP、HCP 及 VP 中不安全和安全的药物种类

不安全	安全
巴比妥类	麻醉性镇痛剂
磺胺类抗生素	阿斯匹林
眠尔通	对乙酰氨基酚
格鲁米特(glutethimide)	酚噻嗪
甲乙哌酮(methyprylon)	青霉素及其衍生物
乙氯维诺(ethchlorvynol)	链霉素
苯分妥英(mephenytoin)	糖皮质激素
琥珀酰亚胺(succinimides)	溴化物
卡马西平	胰岛素
丙戊酸	阿托品
吡唑酮(pyrazolones)	
灰黄霉素	
麦角类	
合成的雌激素和孕激素	
达那唑	
酒精	

注:AIP,急性间歇性卟啉症;HCP,遗传性粪卟啉症;VP,杂色卟啉症。

由于内脏神经症状很少在青春期之前出现,并且常为非特异性症状,所以需要有严格的疑诊指标以便做出诊断。本病可以致残但很少会致命。腹痛是最常见的症状,通常为持续性且定位不明确,但也可能为痉挛性。肠梗阻、腹部膨隆以及肠鸣音减弱常见,但也可出现肠鸣音亢进和腹泻。由于这些症状是神经性而不是炎症性,故通常没有或仅有轻微的腹部压痛、发热和白细胞增多。其他特异性的表现包括:恶心,呕吐,便秘,心动过速,高血压,精神症状,四肢、头部、颈部、胸部的疼痛,肌肉无力,感觉丧失,排尿困难,尿潴留等。心动过速、高血压、坐立不安、震颤和多汗是由于交感神经过度兴奋所引起。

外周神经病变是由于轴突退行性变(而非脱髓鞘作用)所致,主要累及运动神经元。急性发作时不一定都会出现明显的神经病变,腹部症状通常更为突出。运动神经病变首先累及近端肌肉,肩部和双臂更为常见。受累的进程和程度有所不同。深部的腱反射可能正常或亢进,但通常随着神经病变的进展而减弱或消失。运动神经性肌无力可以是非对称性和局灶性的,并可能累及到颅神经。感觉神经变化如感觉异常和感觉丧失较不显著。进行性肌无力可导致呼吸肌麻痹和球麻痹,如果诊断和治疗不及时可能造成死亡。猝死可能由交感神经过度兴奋和心律失常所致。

急性发作时可出现精神症状,如焦虑、失眠、抑郁、定向力障碍、幻觉和偏执狂。癫痫发作可能是由于神经系统病变或低钠血症所致。癫痫发作的治疗很困难,因为实际上所有抗癫痫发作的药物(除了溴化物之外)都可能加重 AIP(氯硝安定可能比苯妥英或巴比妥类安全)。低钠血症是由于下丘脑受累引起的血管加压素分泌不当所致,或由于呕吐、腹泻、摄食不足或肾脏钠丢失过多引起的电解质缺失所致。也可出现持续性高血压和肾功能受损。若发作缓解时,腹痛可能在数小时内消失,轻瘫在数日内开始好转,并在以后的数年中可能继续改善。

诊断 急性发作时血浆和尿液中的 ALA 和 PBG 水平升高。尿中 PBG 排泄通常为 220 ~ 880μmol/日(50 ~ 200mg/日)[正常值为 0 ~ 18μmol/日(0 ~ 4mg/日)],尿 ALA 排泄为 150 ~ 760μmol/日(20 ~ 100mg/日)[正常值为 8 ~ 53μmol/日(1 ~ 7mg/日))]。随着临床症状的改善,尤其是输注高铁血红素之后,这些化合物的排泄一般会减少(见下述)。尿 PBG 水平正常可有效地排除 AIP 作为当前症状的一种原因。粪卟啉水平在 AIP 时一般正常或轻度增加,这与 HCP 和 VP 时相反。大多数无症状性("隐性")HMB 合酶缺陷的杂合子个体存在尿 ALA 和 PBG 排泄正常,因此,检测红细胞中的 HMB 合酶有助于进一步证实本病的诊断和筛查无症状性的家系成员。

大多数 AIP 杂合子(经典型 AIP)个体的红细胞中可发现酶缺乏。应注意的是,若由于同时存在的疾病而使红细胞生成增加时,则 AIP 个体中新生红细胞的酶活性较高,甚至可能升高达正常范围。然而,一些罕见的红细胞类型的 AIP(红细胞性 AIP 或变异型 AIP)患者可出现,酶活性水平在红细胞中正常而在非红细胞组织中则降低(见下述)。红细胞性和看家性类型的 HMB 合酶由同一个基因所编码,该基因有 2 个启动子:一个启动子使普遍表达的看家性 mRNA 产生,另一个启动子则使红细胞特异性的 mRNA 转录。在无亲缘关系的 AIP 家系中,已发现了该基因编码区中存在若干个缺失和超过 150 个不同的点突变(图 346-2)。这些突变改变了突变酶的动力学特性和(或)稳定性,或导致终止密码子提前出现。红细胞性 AIP 变异型表现为非红细胞组织中酶活性为正常的一半而红细胞中酶活性正常,引起这种变异型的突变包括起始蛋氨酸密码子的点突变(阻

码翻译)或内含子1的5'供体剪接位点的点突变(导致 HMB合酶转录产物的异常剪接)。

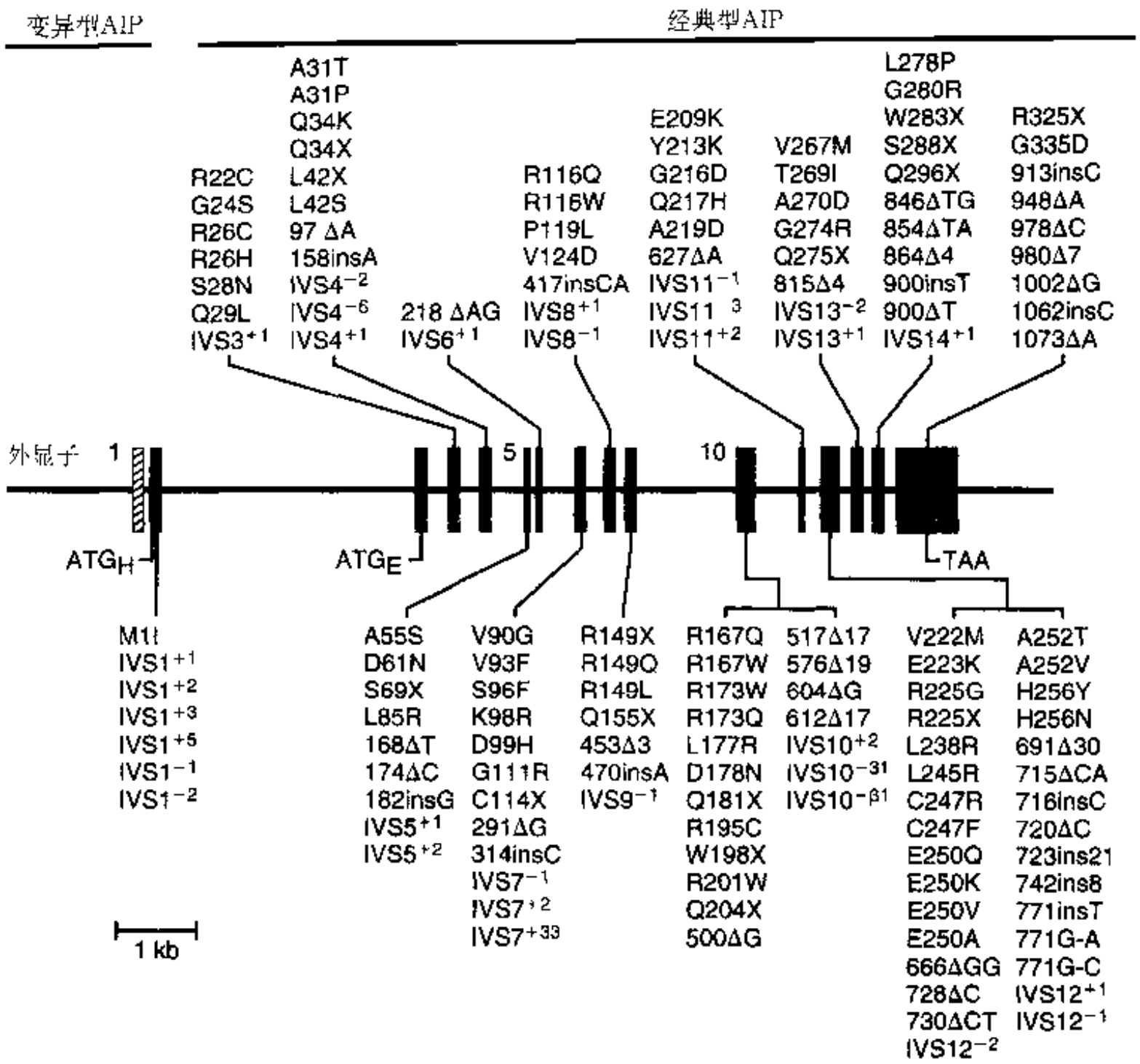


图 346-2 导致急性间歇性卟啉症(AIP)的 HMB 合酶基因的突变。

突变命名法:字母,氨基酸的单个字母代码;数字,密码子的位置

利用 HMB 合酶基因中的各种多态性位点可以识别本病的杂合子。目前正致力于识别所有 AIP 家系中 HMB 合酶基因的特异性突变;这一信息将有可能用于识别罹病家系中的所有杂合子,进而建议他们避免那些可引起急性发作的因素。通过培养羊水细胞和绒毛膜绒毛可以对有危险性胎儿作出产前诊断。

治疗 在急性发作期时,麻醉性镇痛剂可用于治疗腹痛,酚噻嗪可用来治疗恶心、呕吐、焦虑和坐立不安。水合氯醛可用于失眠,如果需要弱效的镇静剂,小剂量的苯二氮卓类很可能是安全的。虽然在卟啉症的急性发作期静脉输注葡萄糖(最少 300g/日)是有效的,但如果患者较长时间不可能进食,则采用一个更为完善的胃肠外营养支持方案可能获益。然而,静脉给予血红素能够较葡萄糖更为有效地减少卟啉前体的排泄,并很可能使患者更快地恢复。如果延误治疗,则对血红素治疗的反应会降低。因此,在急性发作出现后应尽快开始血红素治疗,每日注射 3 ~ 4mg,共 4 天,制剂类型可用高铁血红素(Abbott Laboratories)、血红素白蛋白或精氨酸血红素(Leiras Oy, Turku, Finland)。精氨酸血红素和血红素白蛋白的化学结构稳定,并且产生静脉炎或抗凝血效应的可能性比高铁血红素小。急性发作后病人恢复的速度取决于神经损伤的程度,若及时治疗可能迅速恢复(1 ~ 2 天)。严重的运动神经病变可能需要数月或数年才能恢复。明确并避免诱发因素,可加速疾病的恢复并预防再次发作。多种诱发因素同时存在可能导致一次有症状的发作。频繁、明确的周期性发作可见于一些女性中,可以采用长效促性腺激素释放激素类似物进行预防(这一适应证没有得到美国食物和药品管理局的批准)(见第 336 章)。

迟发性皮肤卟啉症

迟发性皮肤卟啉症(PCT)是最常见的一种卟啉症,可以为散发性(Ⅰ型)或家族性(Ⅱ型和Ⅲ型),也可发生于接触卤代芳香烃后。所有类型的 PCT 中都存在

URO 脱羧酶缺乏。Ⅰ型 PCT 中红细胞的 URO 脱羧酶活性正常。Ⅱ型 PCT 为常染色体显性遗传病，在红细胞和其他组织中都存在酶缺乏。Ⅲ型 PCT 中酶缺乏仅限于肝脏。正常个体暴露于许多种卤代芳香烃后，可以引起肝脏 URO 脱羧酶的缺乏，并产生类似于 PCT 的卟啉变化形式。肝红细胞生成性卟啉症(HEP)是一种常染色体隐性遗传类型的卟啉症，由明显的系统性 URO 脱羧酶活性缺乏所致。

临床特征 主要的临床特征为皮肤光过敏，而没有观察到神经系统表现。充满液体的大小水疱可发生于阳光暴露的部位，如面部、手背和足背、前臂、下肢等。这些部位的皮肤脆弱，轻微的创伤可能引起大水疱的形成。小水疱形成前后可能出现白色小斑片，称为粟粒疹。大水疱和剥脱的皮肤愈合缓慢，且易于发生感染。其他特征包括多毛和色素沉着过度(尤其是面部)以及皮肤增厚、瘢痕和钙化等，类似于系统性硬化病的皮肤改变。

许多因素可造成肝脏 URO 脱羧酶缺乏的发生，其中包括过量摄入酒精、铁和雌激素。由于发现引起血色病常见的 HFE 突变 C282Y 和 H63D 的发生率在Ⅰ型和Ⅱ型 PCT 患者中增高(见第 345 章)，故强调了肝脏铁过多作为一种诱发因素的重要性。多种化学品也可以诱发 PCT；在 20 世纪 50 年代，土耳其东部发生 PCT 的流行是由于小麦被杀真菌剂六氯苯污染所致。PCT 也可发生于接触其他化学品之后，其中包括二氯苯酚、三氯苯酚、2,3,7,8-四氯二苯-(*p*)-二氧杂环己二烯(TCDD,二恶英)。PCT 患者会特征性地出现肝脏损伤，并有发生肝细胞癌的危险性，肝细胞癌不产生卟啉。

HEP 类似于先天性红细胞生成性卟啉症(CEP)，通常表现为大疱状皮肤损害、多毛、瘢痕、婴儿期或儿童期出现尿色发红。

诊断 肝脏、血浆、尿液及血浆中卟啉含量增加。尿液中 ALA 水平可能轻度增加，但 PBG 水平正常。尿液中的卟啉主要是尿卟啉和 7-羧化卟啉，而粪卟啉、5-羧化卟啉、6-羧化卟啉的含量较少。血浆卟啉也增加，增加的卟啉类型与上述尿液中的情况相似。异粪卟啉在粪便中的含量增加，有时在血浆和尿液中亦可增加。发现异粪卟啉增加对于肝脏 URO 脱羧酶缺乏具有诊断意义。

Ⅱ型 PCT 与 HEP 可通过发现红细胞中 URO 脱羧酶减少来进行鉴别。在Ⅱ型 PCT 的患病个体和具有潜在疾病的家庭成员中，肝脏、红细胞和培养的皮肤成纤维细胞中的 URO 脱羧酶活性大约为正常的 50%。在 HEP 患者中，URO 脱羧酶活性明显缺乏，其水平通常仅为正常的 3% ~ 10%。在无亲缘关系的Ⅱ型 PCT 与 HEP 病人中，已发现 URO 脱羧酶基因编码区中一些不同的点突变(图 346-3)。肝脏铁过多与散发性和家族性类型 PCT 的发生有关。如前所述，同时遗传有引起血色病的 HFE 基因突变使患者对 PCT 诱发因素的易感性增加。在家族性 PCT(Ⅱ型和Ⅲ型)中，铁可抑制残余的正常酶活性，因此肝脏中的酶活性小于正常的 50%。在Ⅰ型 PCT 中，肝脏 URO 脱羧酶活性降低并不伴有酶蛋白含量减少，提示该酶以无活性形式存在；放血疗法诱导疾病缓解后，肝脏 URO 脱羧酶活性可逐渐升高。

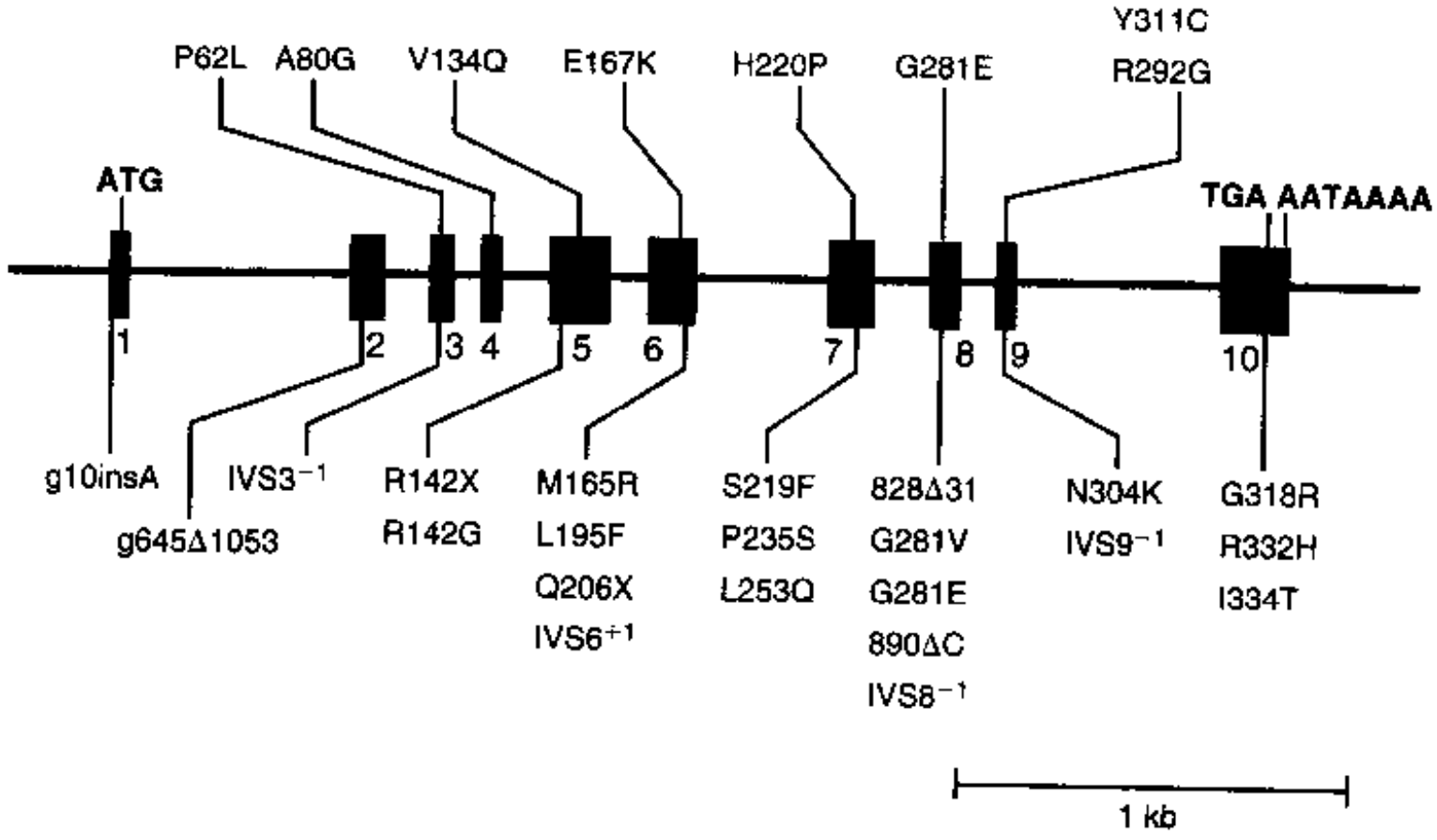


图 346-3 导致家族性迟发性皮肤卟啉症(下方)和肝红细胞生成性卟啉症(上方)的 URO 合酶基因的突变。
突变命名法同图 346-2 中。

治疗 应该停用酒精、雌激素、补铁剂，并尽可能停用任何可能加重本病病情的药物，但这一步骤并不总能使病情得到改善。反复放血疗法以减少肝脏铁含量几乎总是可以获得完全的反应。每1～2周可去除一个单位(450ml)的血液。因为大多数病例中铁负荷过重并不明显，所以仅做5～6次的放血治疗就可能使病情得到缓解。应密切监测血红蛋白水平或红细胞压积以及血清铁蛋白，以防出现铁缺乏和贫血。疾病缓解后，即使铁蛋白水平恢复正常也可能不需要持续进行放血疗法。复发时可再行放血治疗。

氯喹或羟基氯喹也可以用来治疗PCT，二者均可与过量的卟啉结合并促进其排泄。应该用小剂量(例如，125mg磷酸氯喹，每周2次)进行治疗，因为标准剂量可导致一过性的、有时是明显的皮肤光过敏和肝细胞损害的增加。肝脏影像学检查可以诊断或排除并发的肝细胞癌。对于有终末期肾病的病人，使用促红细胞生成素有助于PCT的治疗。

遗传性粪卟啉症

HCP是一种常染色体显性遗传类型的肝性卟啉症，其原因是由于COPRO氧化酶的活性仅为正常水平的一半。可能发生皮肤光过敏。已报道了少数纯合子HCP的病例。

临床特征 引起AIP发作的因素同样也可以诱发HCP。本病在青春期之前为潜伏性，症状更多见于女性。内脏神经症状和其他临床表现实际上与AIP者相同。皮肤光过敏可能与PCT和VP相似。在罕见的纯合子病例中，皮肤损害可能在儿童期就开始出现。

诊断 尿液和粪便中粪卟啉明显增高见于有症状的患者中，有时在无症状的患者中也会增高。尿ALA和PBG水平在急性发作期增高，但症状消退后可能恢复正常。虽然诊断可以通过测定COPRO氧化酶的活性而得到进一步证实，但这类检查并未广泛开展，并且需要红细胞以外的其他细胞。

治疗 神经系统症状的治疗与AIP的治疗相同(见上文)。如果出现皮肤损害时，放血疗法和氯喹治疗均无效。

杂色卟啉症

VP是由于PROTO氧化酶活性缺乏所致的一种肝性卟啉症，以常染色体显性方式遗传，可表现为神经系统症状、皮肤光过敏或两者并存。

临床特征 内脏神经的症状和体征发生于青春期后，与AIP或HCP者相似(见上文)。对AIP有害的药物、类固醇激素和营养因素同样也可引起VP的发作。皮肤表现较HCP更为常见，但通常不与内脏神经症状同时出现。因为VP、HCP及PCT的皮肤损害不能通过临床检查或活检进行区分，所以上述疾病必须通过分析血、尿和粪便中的卟啉及其前体进行诊断。

VP在南非尤为多见，每1000名南非白人中就有3人患有本病。大多数人是1688年从荷兰移民到南非的一对夫妇的后裔。纯合子VP在婴儿期或儿童期可出现皮肤光过敏、神经系统症状和发育障碍(包括生长迟缓)；所有病例均具有红细胞中锌原卟啉水平升高，这是迄今已报道的所有纯合子性卟啉症中的一种特征性发现。

双重性卟啉症是指VP与家族性PCT同时发生，已报道于若干个家系中。切斯特卟啉症(Chester porphyria)曾报道于一个英国大家族中，其中患者表现为急性卟啉症发作，且PROTO氧化酶和HMB合酶的缺乏同时存在，没有观察到光过敏。究竟切斯特卟啉症是否为VP或AIP的一种变异型尚不清楚。

诊断 当VP出现症状时，粪便中的原卟啉和粪卟啉水平以及尿中的粪卟啉水平均升高。急性发作时尿ALA和PBG水平升高。血浆卟啉水平增高，尤其在有皮肤损害时更为明显。通过检测中性pH值时血浆中卟啉的荧光发射光谱可以迅速地鉴别VP与其他所有类型的卟啉症。该试验对于鉴别VP与PCT特别有用。

检测培养的成纤维细胞或淋巴细胞中的PROTO氧化酶活性尚未广泛开展。一些隐性的VP病例可以通过测定VP患者亲属的粪便中卟啉而得到诊断。

治疗 与AIP一样，急性发作可用高铁血红素进行治疗。除了避免日光照射外，几乎没有有效的措施可用于治疗皮肤损害。β胡萝卜素、放血疗法以及氯喹均没有帮助。

红细胞生成性卟啉症

在红细胞生成性卟啉症中，来源于骨髓红细胞和血浆中的卟啉沉积于皮肤上，从而导致皮肤光过敏。

X连锁性铁粒幼细胞性贫血

XLSA是由于红细胞类型的ALA合酶的活性缺陷所致，可伴有无效的红细胞生成、乏力和苍白。

临床特征 典型的男性XLSA病人在婴儿期即可出现顽固性的溶血性贫血、苍白和乏力，可有继发性脾功能亢进，出现铁负荷过重，并可发生含铁血黄素沉着症。疾病的严重性取决于剩余的红细胞ALA合酶活性的水平以及特异性突变对5'磷酸吡哆醛补充的反应

性(见下述)。外周血涂片表现为小细胞低色素性贫血，伴有明显的红细胞大小不均、异形红细胞和红细胞多染色性；白细胞和血小板正常。血红蛋白含量减少，平均红细胞体积和平均红细胞血红蛋白含量降低。最近已报道病情较轻的晚发型病例。

诊断 骨髓检查显示细胞过多伴左移、巨幼红细胞生成伴成熟异常，可见各种各样的普鲁士蓝染色的铁粒幼红细胞。尿中卟啉前体水平、尿和粪便中的卟啉水平均正常。骨髓中红细胞性 ALA 合酶的水平降低，但在有正常看家性 ALA 合酶存在的情况下，红细胞性 ALA 合酶的水平难以检测。确诊需要证实红细胞性 ALA 合酶基因中存在突变。

治疗 严重贫血可能对维生素 B6 补充有反应。维生素 B6 对于 ALA 合酶的活性是必不可少的，ALA 合酶维生素 B6 结合位点中的突变已发现于一些对维生素 B6 有反应的患者中。维生素 B6 补充可能有助于避免输血或减少输血频率。对维生素 B6 无反应的患者可能依赖于输血，并需要螯合剂治疗。

先天性红细胞生成性卟啉症

CEP 是一种常染色体隐性遗传病，也称为 Gunther 病，由于 URO 合酶活性的明显缺乏所致，可伴有溶血性贫血和皮肤损害。CEP 的特点是尿卟啉I和粪卟啉I异构体的积聚。

临床特征 从婴儿期的早期就开始出现严重的皮肤光过敏。阳光暴露部位的皮肤较脆弱，大小水疱容易破溃和感染。特征性表现包括皮肤增厚、局灶性色素沉着不足或过度、面部和四肢多毛。皮肤损害的继发感染可导致面部和双手的毁容。卟啉在牙齿和骨骼中沉积，因此牙齿表现为红棕色，暴露于长波紫外光时可发荧光。溶血可能是由于红细胞内卟啉含量明显增加所引起，并可导致脾大。已报道了病情较为缓和类型的成人病例。

诊断 尿卟啉和粪卟啉(主要为 I 型异构体)在骨髓、红细胞、血浆、尿液和粪便中堆积。诊断应该通过证实 URO 合酶活性的明显缺乏进一步确定。通过测定羊水中的卟啉含量以及培养的羊水细胞或绒毛膜绒毛中的 URO 合酶活性可以进行产前诊断。对 20 多个无亲缘关系的病人进行突变等位基因的分子分析显示，存在基因重排、mRNA 加工缺陷以及一些导致氨基酸替换的点突变。

治疗 足量输血可以有效地抑制红细胞生成，但却可导致铁负荷过重。脾切除术可能减轻溶血，并减少输血的需要。预防日光照射和轻微的皮肤创伤非常重要。β胡萝卜素可能具有一定的治疗效果。如果并发细菌感染，应该迅速进行治疗。近来，骨髓移植已被证明对数例依赖于输血的儿童是有效的，这一事实为干细胞基因治疗提供了理论依据。

红细胞生成性原卟啉症

红细胞生成性原卟啉症(EPP)是由于亚铁螯合酶活性部分性缺乏所致的一种常染色体显性遗传性疾病，原卟啉在红细胞和血浆中积聚，并经胆汁和粪便中排泄。EPP 是最常见的红细胞生成性卟啉症，并且是第二大常见的卟啉症，仅次于 PCT。

临床特征 通常在儿童期就开始出现皮肤光过敏。皮肤表现与其他卟啉症有所不同。小疱性皮肤损害罕见。阳光暴露几分钟内即可出现皮肤红肿、烧灼感和瘙痒等，类似于血管性水肿的表现，其症状可能与所见到的皮肤损害不成正比。稀疏的大小水疱仅见于10%的病例。慢性皮肤改变可能包括苔藓化、皮革样假性小水疱、嘴唇沟槽、指(趾)甲改变等。严重的瘢痕罕见，色素改变、皮肤脆弱以及多毛也同样罕见。

过量原卟啉的主要来源是骨髓的网织红细胞。红细胞的原卟啉是游离的(未与锌形成复合物)，且主要与血红蛋白结合。在血浆中，原卟啉与白蛋白结合。通常没有或仅有轻度的溶血和贫血。

肝功能一般正常，但在某些病人中，原卟啉的积聚可导致慢性肝病，逐步发展可出现肝衰竭和死亡。肝脏并发症常在红细胞和血浆中原卟啉水平增高之后出现，其部分原因可能是由于原卟啉在肝脏中的积聚所引起。原卟啉是不能溶解的，在肝细胞中形成结晶状结构，从而可使肝脏的胆汁排出量减少。至少部分由原卟啉所构成的胆结石可见于一些病人中。

某些专性杂合子(obligate heterozygotes)没有症状，红细胞中的原卟啉水平没有增高或仅有轻度增高。因此，这一疾病中存在表型的变异。

诊断 骨髓、外周血红细胞、血浆、胆汁和粪便中原卟啉水平增高。尿液中卟啉和卟啉前体的水平正常。培养的淋巴细胞或成纤维细胞中的亚铁螯合酶活性降低。

治疗 口服β胡萝卜素(120～180mg/日)可使许多病人对日光的耐受性提高。其剂量可能需要调整，以使血清胡萝卜素水平维持在所推荐的范围 10～15μmol/L (600～800μg/dl)。胡萝卜素血症所致的轻度皮肤颜色改变是唯一明显的副作用。β胡萝卜素的有益效应可能包括清除单线态氧和自由基。可惜，胡萝卜素对于伴有

体外可阻止尿黑酸的氧化和聚合作用，但是这种治疗的效果尚未确定。对症治疗与骨关节炎的治疗相似。

胱氨酸病

定义 胱氨酸病是一种以机体组织中游离胱氨酸在溶酶体内堆积为特征的罕见疾病。其可导致胱氨酸结晶出现于角膜、眼结膜、骨髓、淋巴结、白细胞和内脏器官中。已发现了3种变异型：婴儿型(肾病型)，在出生后10岁内出现Fanconi综合征和肾功能不全；青少年型(中间型)，在11～20岁时出现肾病的表现；成人型(良性型)，以胱氨酸沉积于角膜而非肾脏中为特征。

遗传因素 所有类型都是以常染色体隐性性状遗传。婴儿型的肾病性胱氨酸病基因编码一种膜内在蛋白质，这是一种假定的溶酶体胱氨酸转运子。该基因定位于染色体17p13.1，并被命名为CTNS，其在胰腺、肾脏、骨骼肌、胎盘和心脏中呈高表达。一种常见的65kb缺失是欧洲人婴儿型胱氨酸病家系中大部分患者的病因。青少年起病型和成人起病型的肾病性胱氨酸病与婴儿型具有相同的等位基因。专性杂合子的细胞内胱氨酸浓度介于正常人与受累患者中间，但未见有临床异常。

其基本缺陷是胱氨酸从溶酶体流出受损，而非胱氨酸分解代谢的异常。溶酶体胱氨酸流出是一个ATP依赖性的主动过程。组织的胱氨酸含量在婴儿型中可能是正常的100倍以上，而在成年型中则可能是正常的30倍以上。溶酶体中的细胞内胱氨酸与其他细胞内或细胞外池中的胱氨酸并不发生交换，故血浆和尿中胱氨酸浓度均不会显著升高。在婴儿型和青少年型中，肾脏中的胱氨酸堆积可引起肾功能不全。视网膜周边的斑片状色素脱失和退行性变见于婴儿型和青少年型。胱氨酸结晶还可能沉积于角膜、眼结合膜或葡萄膜中。

临床表现 在婴儿型中，异常表现通常到6～10个月龄时才变得明显。突出的表现为生长迟缓、呕吐、发热、维生素D抵抗性佝偻病、多尿、脱水和代谢性酸中毒等。普遍性近端肾小管功能障碍(Fanconi综合征)导致高磷酸盐尿症和低磷酸盐血症、肾性糖尿、多种氨基酸尿、血浆肉碱降低、低尿酸血症以及常见的低钾血症等。尿毒症或并发感染所致的死亡通常发生于10岁以前。眼部表现突出，由于胱氨酸沉积于角膜中，故通常在出生后1年内就出现畏光，视网膜退行性变甚至可能更早出现。在年龄较大的患者中，常可见到甲状腺功能减退症、胰岛素依赖性糖尿病和青春期延迟。

相反，成年型患者只有眼部异常。常见的主诉为畏光、头痛、眼睛灼痛或发痒。肾小球和肾小管功能及视网膜的完整性未受到损害。青少年型的表现介于这两者之间。眼部和肾脏表现直到出生后第2个10年时才变得明显。该型的肾脏病变尽管较婴儿型轻，但最终也会导致肾功能不全。

诊断 对于任何患有维生素D抵抗型佝偻病、Fanconi综合征或肾小球功能不全的儿童，都必须要考虑本病。六角形或长方形胱氨酸结晶可发现于角膜(通过裂隙灯检查)、外周血或骨髓白细胞、直肠黏膜活检组织中。通过测定白细胞中胱氨酸的含量可确定诊断。通过证实培养羊水细胞中的胱氨酸含量升高可对婴儿型进行产前诊断。

治疗 成年型是良性的，故不需要治疗。婴儿型或青少年型中肾病的对症治疗包括：保持足够的液体摄入量以预防脱水；纠正代谢性酸中毒；补充钙、磷和维生素D以治愈佝偻病；补充肉碱(每日100mg/kg)以弥补尿中丢失增多。给予游离硫醇半胱胺的特效治疗可延缓肾功能不全的进展及促进生长，该化合物在溶酶体中通过与半胱氨酸形成一种混合的二硫化物而起作用，使半胱氨酸得以通过一个不受本病累及的无关的转运子而从溶酶体中转运出去。如果在患儿2岁前开始治疗，则效果更好。含半胱胺的滴眼剂可去除角膜胱氨酸结晶，但需要频繁应用(每日10～14次)。

肾移植可使肾病性胱氨酸病和终末期肾病患儿获益，能耐受该手术而且不出现免疫问题的患者，其肾功能可恢复正常，移植的肾脏不会出现胱氨酸病特征性的功能异常(即Fanconi综合征或肾小球功能不全)。然而，患者可能继续在角膜和其他器官(甲状腺、脑和肌肉)处出现胱氨酸的堆积。

原发性高草酸尿症

定义 原发性高草酸尿症是两种罕见的常染色体隐性遗传病的总称，其特征为长期的尿中草酸排出过多以及草酸钙性肾结石和肾钙沉着症。通常，两种类型的患者在出生后不久发生肾功能不全并死于尿毒症。草酸钙沉积可在肾脏和肾外组织中广泛分布，从而导致一种称为草酸盐贮积症的情况。

遗传因素 原发性高草酸尿症的代谢基础与乙醛

酸代谢途径有关。在Ⅰ型高草酸尿症中，尿液中草酸盐以及氧化型和还原型乙醛酸盐的排泄增加。这些物质合成过多是由于乙醛酸代谢受阻所致。大多数患者中的原发性缺陷是肝脏过氧化物酶体酶-丙氨酸：乙醛酸氨基转移酶缺乏。编码该酶的基因(AGXT)定位于染色体2q36-37上，在Ⅰ型高草酸尿症患者中已明确了几种不同的突变，其中某些突变将此酶错误地引导到线粒体，并使其丧失功能。

在Ⅱ型高草酸尿症中，L-甘油酸与草酸盐一起被过多地排泄。在这种情况下，白细胞(推测还有其他组织)中D-甘油酸脱氢酶的活性缺乏，该酶在丝氨酸分解代谢途径中催化羟基丙酮酸还原为D-甘油酸。此酶活性缺乏时，堆积的羟基丙酮酸改为被乳酸脱氢酶还原为甘油酸的L-异构体而随尿液排出。此酶同时还有乙醛酸还原酶活性，其缺乏可促进乙醛酸氧化为草酸，从而引起草酸生成增加。

结石形成、肾钙沉着症和草酸盐贮积症均与草酸钙的不溶解性有关。肾脏外草酸盐沉积以心脏、动静脉壁、男性泌尿生殖道以及骨骼中尤为显著，特别是Ⅰ型高草酸尿症。

临床表现 肾结石和草酸盐贮积症在1岁以内就可能出现。大多数患者在2～10岁之间都经历过肾绞痛或血尿，并在20岁以前死于尿毒症。随着尿毒症的出现，患者可能发生严重的周围动脉痉挛和坏死，伴有因而发生的血管功能不全。随着肾功能衰竭恶化，草酸盐排泄量下降。在症状延迟出现的患者中，尽管有反复发作的肾结石，但已有报道可存活至50岁或60岁。Ⅱ型高草酸尿症是一种较轻的疾病类型，肾外器官受累较少，肾功能受损出现晚。

诊断 正常儿童或成人中草酸盐排泄量小于每天0.5mmol(60mg)/1.73m^{2}体表面积。Ⅰ型或Ⅱ型高草酸尿症患者的排泄量是这一数值的2～4倍。这两型间的区别有赖于测定能识别它们的其他有机酸来确认：Ⅰ型中的羟基乙酸，Ⅱ型中的L-甘油酸。因为吡哆醇缺乏或慢性回肠疾病患者可能排泄过量的草酸盐，故以上这些情况也必须加以排除。

治疗 没有令人满意的治疗方法。增加尿量可暂时地降低尿中草酸盐浓度。大剂量吡哆醇(100mg/d)可能使一些患者尿中草酸盐减少，但远期疗效不明显。高磷酸盐饮食似乎可减少肾绞痛发作的频率，但草酸盐排泄却不受影响。肝肾联合移植可纠正该酶的缺乏并替换受损的器官。对于肾功能衰竭出现前即已得到诊断的患者，肝移植似乎是有前途的。

参考文献

DANPURE CJ: Primary hyperoxaluria, in *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 8th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2001, pp 3323–3367

ELSAS LJ, ACOSTA PB: Nutritional support of inherited metabolic diseases, in *Modern Nutrition in Health and Disease*, 9th ed, ME Shils et al (eds) Baltimore, Williams & Wilkins, 1998, Chap 61

GAHL WA: Cystinosis: A disorder of lysosomal membrane transport, in *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 8th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2001, pp 5085–5108

LA DU BN: Alkaptonuria, in *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 8th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2001, pp 2109–2123

MUDD SH et al: Disorders of transsulfuration, in *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 8th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2001, pp 2007–2056

NYHAN WL, OZAND PT: *Atlas of Metabolic Diseases*. London, Chapman & Hall Medical, 1998

ROSENBERG LE, SCRIVER CR: Disorders of amino acid metabolism, in *Metabolic Control and Disease*, 8th ed, PK Bondy, LE Rosenberg (eds). Philadelphia, Saunders, 1980, pp 583–776

ROSENBLATT DS, FENTON WA: Inherited disorders of folate and cobalamin transport and metabolism, in *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 8th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2001, pp 3897–3933

SCRIVER CR, KAUFMAN S: Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine hydroxylase deficiency, in *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 8th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2001, pp 1667–1724

353 遗传性膜转运缺陷

高洪伟 译 洪天配 校

特异性膜转运子介导许许多多物质跨细胞浆膜的转运。运转底物的种类包括氨基酸、糖类、阳离子、阴离子、维生素和水。本章中所讨论的疾病有3个共同点：均以一种或多种化合物转运的特异性缺陷为特征；均以一种显性或隐性性状进行遗传，表明遗传缺陷是单一遗传基因位点的变化所致；均被认为是一种特异性膜蛋白的原发性改变。许多这类缺陷在生理学和遗传学上的特点已经十分明确。这里仅讨论氨基酸、己糖和氯化物转运受损的遗传性缺陷，以作为所遇到的各种异常的例子，其他物质转运缺陷在本书其他章节中进行讨论。

随着发现新的膜转运子以及阐明某些过去病理生理改变不明的疾病的分子发病基础，遗传性膜转运异常的数目会越来越多。最先被发现的膜转运异常累及肠道或肾脏，但是现已证实，膜转运过程对每个器官的正常生理功能都是至关重要的。转运子分子的突变已在心脏、肌肉、脑部、内分泌器官和感觉器官等组织或器官中得到证实(表353-1)。在

某些病例中，相同的表型可由不同基因的突变(非等位基因异质性)所引起，通常是因为这些基因编码相互作用的蛋白质。在另一些病例中，同一基因的不同突变(等位基因异质性)可导致不同的疾病，这取决于突变引起功能性失活的程度、显性负性效应的存在与否、反常的功能激活等。

表 353-1 遗传性膜转运障碍

物质和疾病分类	各自的底物	存在转运缺陷的组织	提出的缺陷分子基础	主要临床表现	遗传方式	讨论章节
氨基酸						
经典型胱氨酸尿症	胱氨酸、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸	近端肾小管、空肠粘膜	共享型二元胱氨酸转运蛋白	胱氨酸肾结石	常染色体隐性	353
二元性氨基酸尿症	赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸	近端肾小管、空肠粘膜	二元转运蛋白	I 型：良性 II 型：蛋白质不耐受、高氨血症，精神发育迟缓 有胱氨酸肾结石的危险性	常染色体隐性	353
高胱氨酸尿症	胱氨酸	近端肾小管	胱氨酸转运蛋白		常染色体隐性	353
赖氨酸尿症	赖氨酸	近端肾小管、空肠粘膜	赖氨酸转运蛋白	惊厥、躯体和精神发育迟缓	可能为常染色体隐性	353
Hartnup 病	中性氨基酸	近端肾小管、空肠粘膜	共享型中性氨基酸转运蛋白	持续的中性氨基酸尿症、间断的糙皮病症状	常染色体隐性	353
色氨酸吸收障碍	色氨酸	空肠粘膜	色氨酸转运蛋白	吲哚尿症、高钙血症？肾钙沉着症？	很可能为常染色体隐性	353
蛋氨酸吸收障碍	蛋氨酸	空肠粘膜	蛋氨酸转运蛋白	α-羟丁酸尿症，白发，精神发育迟缓，惊厥，过度换气发作，浮肿	很可能为常染色体隐性	353
组氨酸尿症	组氨酸	近端肾小管，空肠粘膜	组氨酸转运蛋白	精神发育迟缓	常染色体隐性	353
亚氨基对羟苯甘氨酸尿症	甘氨酸、脯氨酸、羟脯氨酸	近端肾小管，空肠粘膜	共享型甘氨酸-亚氨基酸转运蛋白	无	常染色体隐性	353
二羧基氨基酸尿	谷氨酸、天冬氨酸	近端肾小管，空肠粘膜	共享型二羧基氨基酸转运蛋白	无	很可能为常染色体隐性	353
胱氨酸病	胱氨酸	溶酶体膜	胱氨酸转运蛋白	肾功能衰竭，甲状腺功能减退症，失明	常染色体隐性	352
己糖						
肾性糖尿	D-葡萄糖	近端肾小管	D-葡萄糖转运蛋白(Na^+依赖性)	糖尿，而血糖正常	常染色体隐性	353
葡萄糖-半乳糖吸收障碍	D-葡萄糖 D-半乳糖	空肠粘膜，近端肾小管	共享型 Na^+ 依赖性葡萄糖-半乳糖转运蛋白	喂食葡萄糖、乳糖、蔗糖或半乳糖后发生水泻	常染色体隐性	286，352

续表

物质和疾病分类	各自的底物	存在转运缺陷的组织	提出的缺陷分子基础	主要临床表现	遗传方式	讨论章节
葡萄糖转运子蛋白综合征	D-葡萄糖	广泛存在	易化性葡萄糖转运子GLUT1	惊厥，精神发育迟缓	常染色体隐性	353
Fanconi-Bickel 综合征	D-葡萄糖	肝脏、肾脏、胰腺、肠道	易化性葡萄糖转运子GLUT2	生长障碍性佝偻病，肝肾糖原贮积病，低血糖症或高血糖	常染色体隐性	353
糖原贮积病 ID 型(?)	D-葡萄糖	肝脏微粒体	易化性葡萄糖转运子GLUT7	低血糖症，中性粒细胞减少症，糖原贮积病	常染色体隐性	350
脂质						
家族性高胆固醇血症	胆固醇	成纤维细胞、淋巴样细胞系、白细胞	细胞膜 LDL 胆固醇受体蛋白	高胆固醇血症，肌腱黄色瘤、弓形角膜，冠状动脉粥样硬化	常染色体显性	344
长链脂肪酸转运缺陷	长链脂肪酸	肝脏	脂肪酸转运子	非酮症性低血糖症，急性肝功能衰竭	常染色体隐性	
尿酸盐						
低尿酸血症	尿酸	近端肾小管	尿酸盐转运蛋白	低尿酸血症，高尿酸尿，高尿钙?	常染色体隐性	278
阴离子						
家族性低磷血症性佝偻病	无机磷	近端肾小管，空肠粘膜	内肽酶 PHEX 的磷酸盐调节物同源物	低磷血症，磷酸盐尿症，低磷血症性佝偻病/骨质软化症	X 连锁显性	342
先天性高氯性腹泻	氯化物，硫酸盐	回肠和结肠粘膜	Cl^-/HCO_3^- 交换泵载体蛋白(DRA)	羊水过多，水泻，粪便中氯含量升高，无尿氯，代谢性碱中毒伴血容量不足，醛固酮增多症	常染色体隐性	286，353
Dent 综合征，X 连锁隐性低磷血症性佝偻病伴肾钙沉着症	氯化物，磷酸盐	近端肾小管	电压门控 Cl^- 通道 CLCN5	蛋白尿，高尿钙，肾钙沉着症、肾结石，佝偻病	X 连锁隐性	342
低磷血症性佝偻病伴高尿钙	磷酸盐	肾小管	磷酸盐转运子	低磷血症性佝偻病，高尿钙	常染色体隐性	342
Bartter 综合征	钠，氯化物	肾小管	Na，K，2·Cl 协同转运子，顶部 ATP 调节性 K^+ 通道，基侧部 Cl^- 通道	低氯性代谢性碱中毒，高尿钙，醛固酮增多症	常染色体隐性	49，276

续表

物质和疾病分类	各自的底物	存在转运缺陷的组织	提出的缺陷分子基础	主要临床表现	遗传方式	讨论章节
Gitelman综合征	钠，氯化物	远曲小管	Na^+/Cl^- 协同转运子 SLC12A3	低钾性代谢性碱中毒，低镁血症，低尿钙	常染色体隐性	49、276
先天性肌强直	氯化物	肌肉	Cl^- 通道 CLCN1	肌强直，肌肉痛性痉挛	常染色体显性和隐性	383
Pendred综合征	碘化物，氯化物	甲状腺、耳蜗	不依赖 Na^+ 的 I^- 和 Cl^- 转运子	耳聋，伴或不伴甲状腺肿	常染色体隐性	330
囊性纤维化	氯化物	肺，胰腺、汗腺	离子通道蛋白	肺、胰腺破坏	常染色体隐性	257
远端肾小管性酸中毒（I型-梯度性）	氯化物，碳酸氢盐	远端肾小管、红细胞	阴离子交换体 SLC4A1	高氯性酸中毒，低钾血症，获得性肾钙沉着症，高尿钙，椭圆形红细胞增多症	常染色体显性	276
家族性甲状腺肿	无机碘化物	甲状腺、唾液腺、胃粘膜	碘化物转运蛋白	先天性甲状腺功能减退症（克汀病），甲状腺肿	很可能为常染色体隐性	330
软骨成长不全1B型，骨发育不全症2型，骨畸形性发育不良	硫酸盐	成骨细胞、软骨细胞	硫酸盐转运子	骨骼发育不良，侏儒症，畸形	常染色体隐性	343
Dubin-Johnson综合征	胆汁酸	肝脏	胆管有机阴离子转运子 ABCC2	黄疸，肝肿大，结合性高胆红素血症	常染色体隐性	294
阳离子						
近端肾小管性酸中毒（II型-HCO_3^-丢失）	氢离子	近端肾小管	近端小管 H^+ 杂载体蛋白	高氯性酸中毒，碳酸氢盐丢失	很可能为常染色体隐性	276
Menkes病	铜	除肝脏以外的绝大多数组织	铜转运 ATP 酶（ATP7A）	严重的精神发育迟缓，毛发扭曲（卷毛），典型面容，动脉迂曲，过多的缝间骨，热不稳定性	X连锁隐性	355
远端肾小管性酸中毒	氢离子	远端肾单位、耳蜗	H^+ ATP 酶 ATP6B1	高氯性酸中毒，生长障碍，感音神经性耳聋	常染色体隐性	49，276
Liddle综合征	钠	集合管	上皮细胞 Na^+ 通道 SCNN1（激活）	高血压，低血钾，代谢性碱中毒	常染色体显性	49，276
I型假性醛固酮减少症	钠	集合管	上皮细胞 Na^+ 通道 SCNN1（失活）	低钠血症，生长障碍，高钾血症	常染色体隐性	49，331

续表

物质和疾病分类	各自的底物	存在转运缺陷的组织	提出的缺陷分子基础	主要临床表现	遗传方式	讨论章节
高血钾性周期性麻痹，先天性肌强直病	钠	肌肉	肌肉细胞 Na^+ 通道 α 亚单位 SCN4A	周期性麻痹，肌肉萎缩，程度不同的肌强直	常染色体显性	383
胰岛细胞增殖症	钾	胰岛 β 细胞	磺脲受体 SUR1、K^+ 通道 KCNJ11	新生儿低血糖症，高胰岛素血症	常染色体隐性	334
Wilson's 病	铜	肝、肾	铜转运 ATP 酶(ATP7B)	运动障碍和精神障碍，肝豆状核变性	常染色体隐性	348
Darier 病	钙	角化细胞、肌肉、脑部	肌浆 Ca^{2+}-ATP 酶 ATP2A2	角化性皮肤丘疹，大泡性病变，精神病	常染色体显性	57
长 QT 综合征	钾、钠	心肌	电压门控 K^+ 通道 KCNQ1、KCNH2、KCNE2、Na^+ 通道 SCN5A	晕厥，心率失常，猝死	常染色体显性	230
Jervell 和 Lange-Nielsen 综合征	钾	心脏、内耳	电压门控 K^+ 通道 KCNQ1、KCNE1	晕厥，心率失常，猝死，耳聋	常染色体隐性	234
良性家族性新生儿癫痫	钾	脑部	电压门控 K^+ 通道 KCNQ2、KCNQ3	新生儿惊厥，但发育正常	常染色体显性	360
水						
肾性尿崩症(AVP 抵抗性)	水	远端肾小管	AVP 受体	多尿，多饮，低渗尿	X 连锁隐性	276、329
肾性尿崩症	水	集合管	水孔蛋白 2(水通道)	多尿，脱水，低渗尿	常染色体隐性和显性	329
维生素						
幼年性恶性贫血	钴胺(维生素 B_{12})	回肠粘膜	内因子-钴胺素复合体受体	巨幼细胞性贫血	常染色体隐性	107
叶酸吸收障碍	叶酸	小肠	叶酸转运蛋白	巨幼细胞性贫血	常染色体隐性	107
Rogers 综合征	硫胺素	广泛存在	硫胺素转运子 SLC19A2	巨幼细胞性贫血，糖尿病，耳聋	常染色体隐性	75
其他						
唾液酸贮积	唾液酸(单糖)	溶酶体	唾液酸转运蛋白 AST	精神发育迟缓	常染色体隐性	349
肉毒碱转运	肉毒碱	肌肉、肾脏、成纤维细胞	高亲和力肉毒碱转运子 OCTN2	低酮性低血糖症，心肌病，肌张力减退	常染色体隐性	334

续表

物质和疾病分类	各自的底物	存在转运缺陷的组织	提出的缺陷分子基础	主要临床表现	遗传方式	讨论章节
良性复发性与进行性的家族性肝内胆汁淤积	胆盐	肝	磷脂酰胆碱转运子MDR3，磷脂转运子FIC1，胆盐排出泵	胆汁淤积，肝脏肿大，肝硬化，肝功能衰竭	常染色体隐性	294
原发性胆汁酸吸收障碍	胆盐	肠道	Na^+依赖性胆汁酸转运子	先天性腹泻，脂肪泻	常染色体隐性	294
糖原贮积病Ⅰb型	D-葡萄糖	肝脏微粒体	6-磷酸葡萄糖转运子	低血糖症，中性粒细胞减少症，糖原贮积病	常染色体隐性	350

氨基酸转运障碍

如表353-1所示，已描述了10种氨基酸转运障碍。其中5种(胱氨酸尿症，二元性氨基酸尿症，Hartnup病，亚氨基对羟苯甘氨酸尿症，二羧基氨基酸尿)表现为对结构上相关性氨基酸的转运障碍，提示存在基团特异性的膜受体或载体。除了亚氨基对羟苯甘氨酸尿症、二羧基氨基酸尿外，这类缺陷都有重要的临床后果。其余5种疾病仅累及一种氨基酸的转运，表明存在底物特异性的转运系统。上述疾病中每一种均影响肾脏或肠道或两者中的氨基酸转运，其他组织中则不受累。

胱氨酸尿症

定义 胱氨酸尿症是最常见的先天性氨基酸转运障碍性疾病，其特点是肾小管重吸收功能受损并从尿中排出过量的二元氨基酸即赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸和胱氨酸。类似的转运缺陷也存在于肠粘膜中。由于胱氨酸是溶解度最低的天然氨基酸，故胱氨酸排泄过量易于形成肾脏、输尿管和膀胱结石，从而引起相应的临床症状和体征。

遗传因素 胱氨酸尿症是最常见的先天性疾病之一，在很多种族中的发病率为1/15000～1/10000。该病为常染色体隐性遗传，且由近端肾小管和小肠细胞顶部刷状缘中的膜载体蛋白功能受损所致。

胱氨酸尿症有3种遗传学变异型，每种类型纯合子中的尿氨基酸排泄方式和肾脏清除异常是相似的，但是通过研究纯合子中的肠道转运方式和杂合子中的尿排泄方式却发现3种类型存在差别。Ⅰ型纯合子缺乏转运蛋白介导的小肠对胱氨酸、赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸的转运；而杂合子尿中氨基酸排泄模式正常。Ⅱ型纯合子缺乏肠道的赖氨酸转运，但对胱氨酸尚有一定转运能力；杂合子尿中上述4种氨基酸的排泄均有中度的增加。Ⅲ型纯合子肠道对上述4种氨基酸仍保留一定的转运能力，杂合子尿中赖氨酸和胱氨酸有一定程度的增加。Ⅰ型胱氨酸尿症的基因(SLC3A1)编码溶质载体家族3(solute carrier family 3)，且定位于染色体2p16.3上。其他2种类型的胱氨酸尿症(Ⅱ型和Ⅲ型)由SLC7A9基因突变所致，该基因定位于染色体19q13上，并编码SLC3A1正确加工所需的轻链亚单位。

临床表现 经典型胱氨酸尿症的纯合子中可出现胱氨酸和其他二元氨基酸的大量排泄。胱氨酸结石占全部泌尿系结石的1%～2%，但却是儿童中泌尿系结石最常见的原因。胱氨酸在生理性尿pH值范围内(4.5～7.0)的最大溶解度约为1200μmol/L(300mg/L)，由于受累纯合子每天胱氨酸的排泄量常为2400～7200μmol(600～1800mg)，故结晶尿和结石形成的危险将持续存在。结石形成通常在20～30岁时才会出现临床表现，但也可能在1岁之内出现或在出生时就有膀胱结石。可具有泌尿道结石的典型症状和体征，即血尿、侧腹部痛、肾绞痛、尿路梗阻和感染(见第279章)。反复泌尿系结石可能导致进行性肾功能不全。

诊断 泌尿系结石中有胱氨酸的存在是胱氨酸尿症的特征性表现。然而，由于胱氨酸尿症患者中半数的结石由混合性成分所组成，还由于多达10%患的者中可能检测不到胱氨酸核心，故对于所有泌尿系结石患者都应该做尿液硝普盐试验以除外本症的诊断。硝普盐试验阳性(樱桃红色出现)还可见于某些胱氨酸尿症的杂合子、高胱氨酸尿症、同型胱氨酸尿症和巯基乳酸-半胱氨酸二硫化物尿。若尿中胱氨酸含量超过

表 360-8 抗癫痫药物的选择

	原发全面性发作	部分性发作	失神发作	非典型失神，肌紧张，强直
一线药物	丙戊酸；拉莫三嗪	卡马西平；苯妥英；丙戊酸；拉莫三嗪	乙琥胺；丙戊酸	丙戊酸
次选	苯妥英；卡马西平；托吡酯；苯巴比妥；苯丙氨酯	加巴喷丁；tiagabine；	拉莫三嗪；氯硝西泮	托吡酯

续表

表 360-9 常用抗癫痫药物

通用名	商用名	主要作用	剂量与给药间隔	半衰期	治疗范围	副作用		药物相互作用
						神经	全身	
苯妥英	大仑丁	强直-痉挛性局灶性发作	300-400mg/d（3-6mg/kg，成人；4-8mg/kg，儿童） qd-bid	24h（变易较大，剂量依赖性）	10-20 μg/ml	头晕 复视 共济失调 不协调 精神错乱	牙龈增生 淋巴结病 淋巴结病 骨软化 面部粗糙 皮肤红疹	异烟肼、磺胺可升高药物水平；酶诱导药物可降低药物水平；改变叶酸代谢
卡马西平	痛惊宁 痛平宁	强直-痉挛性局灶性发作	600-1800mg/d（15-35mg/kg，儿童） bid-qid	10-17h	6-12 μg/ml	共济失调 头晕 复视 眩晕	再生障碍性贫血 白血病 胃肠道症状 血钠减低 肝毒素	酶诱导药物降低其水平； 红细胞生成素升高其水平； 丙氧酚、西咪替丁升高其水平
丙戊酸	德巴金 定百痉	无强直-痉挛性，缺乏不典型症状无肌痉挛局灶性发作	750-200mg/d（20-60mg/kg） bid-qid	15h	50-150 μg/ml	共济失调 镇静作用 震颤	肝毒素 血小板减少 胃肠症状 一过性脱发 高氨血症	酶诱导药物降低其水平
拉莫三嗪	Lamictal	局灶性发作 强直-痉挛性，缺乏不典型症状，肌痉挛 Lennox-Gastaut综合征	150-500mg/d bid	25h 14h（酶诱导） 59h（合并使用丙戊酸）	尚未建立	头晕，复视 镇静 共济失调 头痛	皮肤红疹 Stevens-Johnson综合征	酶诱导药物降低其水平，丙戊酸升高其水平
乙琥胺	乙琥胺（Zarontin）	小发作	70-1250mg/d（20-40mg/kg） qd-bid	60h，成人 30h，儿童	40-100 μg/ml	共济失调 疲倦 头痛	胃肠症状 皮肤红疹 骨髓抑制	
加巴喷丁	Neurontin	局灶性发作	900-2400mg/d tid-qid	5-9h	尚未建立	镇静 头晕 共济失调 疲惫	胃肠道症状	无

续表

通用名	商用名	主要作用	剂量与给药间隔	半衰期	治疗范围	副作用		药物相互作用
						神经	全身	
托吡酯	Topamax	局灶性发作 强直-痉挛性	400mg/d bid	20-30h	尚未建立	精神性运动缓慢，镇静，语言障碍，疲倦，感觉异常	肾结石（避免与碳酸酐酶合用）	酶诱导药物降低其水平
Tiagabine	Gabatril	局灶性发作 强直-痉挛 Lennox-Gastaut综合征	32-56mg/d bid-qid	7-9h	尚未建立	精神错乱 镇静 抑郁 头晕 语言障碍 感觉异常 精神病	胃肠症状	酶诱导药物升高其水平
苯巴比妥Luminol		局灶性发作 强直-痉挛	60-180mg/d（1-4mg/kg，成人）；（3-6mg/kg，儿童） qd	90h（儿童70h）	10-40μg/ml	镇静 共济失调 精神错乱 头晕 抑郁	皮肤红疹	丙戊酸升高其水平，苯妥英通过诱导肝酶提高代谢
扑米酮	Mysoline	强直-痉挛 局灶性发作	750-1000mg/d (10-25mg/kg) bid-tid	扑米酮 4-12μg/ml 苯巴比妥， 10-40 μg/ml	同苯巴比妥			
氯硝西泮Klonopin		缺乏非典型性表现 肌痉挛	1-12mg/d (0.1-0.2mg/kg) qd-tid	24-48h	10-70μg/ml	共济失调， 镇静 疲倦	厌食症	酶诱导药物降低其水平
苯丙氨酯Felbatol		局灶性发作 Lennox-Gastaut综合征	2400-3600mg/d， (45mg/kg，儿童) tid-qid	16-22h	尚未建立	嗜睡 头晕 镇静 头痛	再生障碍性贫血 肝衰竭 体重下降 胃肠症状	增加苯妥英、丙戊酸和卡马西平代谢
Levetiracetam	Keppra	局灶性发作	1000-3000mg/d bid	6-8h	尚未建立	镇静 疲乏 不协调 精神病	贫血 白血病	未知
唑尼沙胺Zonegran		局灶性发作	200-800mg/d	50-68h	尚未建立	镇静 头晕 精神错乱 头痛	厌食 肾结石	酶诱导药物增加其水平

续表

通用名	商用名	主要作用	剂量与给药间隔	半衰期	治疗范围	副作用		药物相互作用
						神经	全身	
奥卡西平	Trileptal	局灶性发作	900-2400mg/d bid	10-17h	6-12μg/ml	疲乏 共济失调 头晕 复视 眩晕 头痛	见卡马西平	酶诱导药物增加其水平； 可增加苯妥英水平

除了功效，其他一些因素也影响了对药物的选择。如服用是否方便(一天1次或一天3~4次)，药物的副作用等。几乎所有的抗痫药都会产生相似的、剂量相关的副作用，如镇静、共济失调、复视等。使用时应密切观察病人，及时调整剂量以减轻副作用。大多数药物还可产生特殊的毒性如药疹、骨髓抑制或肝脏损伤等。虽然这些情况出现的几率不高，但在药物选择时还是应当充分考虑到这些因素。在药物使用过程中，也应进行相应的化验监测(血细胞计数、肝功能等)。

部分性发作的药物选择： 对于部分性发作以及部分性发作继发全面性发作，卡马西平和苯妥英钠是最常用的一线药物。这两种药的功效相似，但药代动力学和毒性有所不同，这也是决定病人具体选择哪种药物的重要因素。苯妥英钠的半衰期较长，一天只需服用1~2次；而卡马西平的半衰期短，每天需服用2~3次(现已有一种昂贵的缓释卡马西平上市)。卡马西平的优势在于它的代谢遵从单一的药代动力学曲线，药物剂量、血清水平及毒性水平呈线形关系。与此相反，苯妥英钠在动力学方面显示了饱和特性，即标准治疗剂量上的轻微加量即可产生明显的副作用，这也是急性苯妥英钠中毒的主要原因之一。长期应用苯妥英钠还可影响容貌(多毛、面部粗糙、齿龈肥厚等)，因此一般不用于年轻而又需要长期服药的患者。卡马西平有肝毒性，还可导致白细胞减低、再障，因此禁用于对这些疾病易感的患者。

对一些部分性发作病人，特别是部分性发作继发全面性发作的病人，丙戊酸是有效的替代治疗药物。丙戊酸钠(Depakote)对胃肠的刺激作用较小。尽管丙戊酸很少引起骨髓抑制作用，肝毒性也较小，但使用时还应进行化验监测。那些已有骨髓抑制或肝病的病人应避免使用本药。非剂量依赖的、不可逆的、致命的肝衰竭是有关丙戊酸的一种相当罕见的并发症，<2岁的患儿出现的几率最高，特别是那些同时合用其他抗痫药或患先天代谢病的患儿。因此，对于婴儿或儿童患者，应用本药应特别慎重，只有当益处远大于危险性时才可使用。

拉莫三嗪、加巴喷丁、托吡酯和苯巴比妥一般用于部分性发作的联合药物治疗。其中拉莫三嗪与一线药物比较功效相近，因此目前已用于单独治疗。所有病人，特别是儿童，在治疗开始时都应密切观察是否有拉莫三嗪引起的皮疹。由于丙戊酸可抑制拉莫三嗪代谢，延长其半衰期，因此拉莫三嗪用作丙戊酸的联合治疗药物时，要缓慢加量。加巴喷丁是唯一一种与其他药物无明显相互作用的药物。因此，它是最安全的联合治疗用药，特别适用于那些对其他药物的副作用非常敏感的患者。直到最近，苯巴比妥和其他巴比妥类药物仍被用于多种癫痫的一线治疗。然而，巴比妥类药物可引起成人镇静、儿童多动以及其他认知功能的改变。因此，此类药物的应用应受到严格限制，只有在无其他合适的替代治疗方案时才可使用。

全面性发作抗痫药物的选择： 对于原发的全面强直-阵挛性发作，丙戊酸是首选用药，拉莫三嗪、卡马西平和苯妥英钠可作为替代用药。丙戊酸对失神发作、肌阵挛发作及失张力性发作也非常有效，因此可用于治疗混合了各种发作形式的全面性癫痫综合征。乙琥胺仍然是单纯失神发作的首选用药，但它对强直-阵挛发作或部分性发作无效。乙琥胺偶尔会引起骨髓抑制作用，使用时应定期监测血像。拉莫三嗪虽然常用于部分性发作，但对混合性或全面性癫痫综合征如JME或Lennox-Gastaut综合征等也有疗效。

治疗的起始及监控： 由于个体对抗痫治疗的反应不可预料，所以应向病人详细说明有关的治疗方案。

病人应知道治疗的目的是防止发作，同时尽可能地减少副作用。剂量的调整是逐步的、实验性的，有时难免会出现错误。这一过程通常会持续数月甚至更长时间。为了减轻副作用，治疗开始后药物的剂量只能缓慢增加。病人应知道，一些轻微的副作用如轻度镇静、认知功能的轻微改变或平衡失调等会在几天内逐渐消失。起始剂量通常为有效剂量的最低值(表 360-9)，只有在前一剂量较稳定的情况下(5 个或更多半衰期后)，才能增加剂量。

治疗开始后，监测血清药物浓度非常有用。然而，目前出版的血清药物浓度有效范围对于实际的临床治疗只能起到大致参考作用。药物剂量是否合适，并没有明确的化验指标，关键还是看癫痫发作的频率及药物的副作用。传统方法测量的是血清中药物总的浓度(包括游离及蛋白结合的药物浓度)，然而只有游离的药物浓度才能真正反映脑内细胞外药物的功效水平。那些血清蛋白水平减低的病人(肝或肾的损伤可导致血清白蛋白减低)，其血清中游离药物浓度与蛋白结合药物浓度的比率会增高。虽然总的浓度不高，但游离药物浓度已达到有效控制癫痫的范围。这些病人应给予“亚治疗量”的药物，而不必从开始即给予治疗剂量的药物，只有当癫痫不能控制时才需加量。监测游离药物浓度对这些病人更有实际意义。总之，监测血清药物浓度更多的是为了和文献中的记载相符合，对于实际的治疗监控则没有太多意义。

若一种药物已经达到最大剂量，而病人仍持续癫痫发作，则需要换药。开始时，病人在仍坚持服用第一种药物的基础上加用第二种药物。逐渐调整第二种药物的剂量，使之既能有效控制痫性发作，又无明显的副作用。之后将第一种药物逐渐减量并停药(通常需数周)。再根据撤换第一种药物之后痫性发作的反应进一步调整第二种药物的剂量。

何时停药： 70% 的儿童和 60% 的成年患者，若痫性发作完全控制，则最终可停药。临床研究证实，以下病人停药后痫性发作复发的可能性最小：(1)完全控制痫性发作 1～5 年；(2)不论是部分性还是全面性发作，仅有单次痫性发作；(3)神经系统检查，包括智商检查正常；(4)EEG 正常。痫性发作停止多长时间可以停药尚无定论，而且不同的发作类型也不一样。然而，对于一个符合以上 4 项标准而痫性发作又已停止 2 年以上的病人来说，在告知其停药的好处及潜在危险的基础上，可以逐渐停药。对于大多数病人，药物减量的过程应持续 2～3 个月。大多数的复发发生在停药后 3 个月内，因此，刚停药的病人应避免危险的活动如开车或游泳等。

难治性(refractory)癫痫的治疗 大约 1/3 的病人单一药物治疗效果不好，此时应进行联合药物治疗。那些由结构损伤导致的灶性癫痫发作及最终发展为混合性发作的病人，尤应进行多种药物治疗。目前，关于联合用药并无基本原则。对于大多数病人，常用的联合治疗包括了一些一线用药，如卡马西平、苯妥英钠、丙戊酸以及拉莫三嗪。如这些药物效果不好，则合用一种新型药物如托吡酯或加巴喷丁。肌阵挛性发作若对丙戊酸效果不好，可合用氯硝西泮；失神发作可合用丙戊酸和乙琥胺。监测药物效果、副作用、血清药物浓度的原则同样适用于联合用药。除此之外，还应注意药物间的相互作用。若症状仍无改善，则可在维持前 2 种用药的基础上加用第三种药物。若有效，则可将前 2 种药物逐渐减至最低剂量。

难治性癫痫的外科治疗 即使应用联合治疗，仍有大约 20% 的患者对药物不起反应。此时，外科治疗可使其中部分病人基本或完全控制痫性发作。如果一个病人被确诊为癫痫综合征，药物治疗又不起作用，此时，认识外科治疗的价值就显得尤为重要。与其对病人进行多年不成功的药物治疗，还不如在确定药物治疗无效后尝试外科治疗。

对颞叶癫痫的病人，最常施用的手术包括前正中颞叶切除术或更加局限的海马及杏仁体切除术。起源于非颞叶区域的局灶性癫痫可切除部分新皮层区或精确切除受损区域(受损脑叶切除术)。当脑叶不能被切除时，施行破坏皮层内联系的软脑膜下横切术，有时可起到抑制发作传播的作用。当半球异常如巨脑回畸形或其他发育不良性疾病引起严重的痫性发作时，可切除病侧半球或多个脑叶。有时，胼胝体切除对抑制强直或失张力性发作非常有效，尤其当这些发作是混合性癫痫(如 Lennox-Gastaut 综合征)的一部分时。

手术前的评估侧重于病人痫性发作的结构和功能基础。住院病人要监测视觉 EEG 以明确痫性发作的解剖部位，并明确发作的电生理学异常与临床表现间的关系。通常情况下，常规头皮及蝶骨电极对于定位已足够。神经影像学技术的发展使得一些有创性电生理检查如深层植入电极或硬膜下电极应用的越来越少。高清晰度 MRI 已被常规用来检查结构异常。功能影像学技术如 SPECT 或 PET 可帮助进一步验证解剖异常的区域是否为真正的致痫区域。一旦导致癫痫发作的主要区域被确定，则应进一步做一些其他检查，包括神

经心理学检查以及颈动脉内异戊巴比妥试验(Wada test)等以确定语言及记忆区，并借此推测手术对大脑正常功能的影响。一些病例，确切的切除区域直到手术过程中才能最后确定。术中的电生理学记录及皮层刺激可帮助分辨病变和正常功能区域的脑组织。

术前评测技术及显微外科技术的进步已使癫痫手术的成功率逐步提高，术后出现严重并发症的几率 < 5%。功能定位技术的应用则明显减少了由于不适当切除脑组织而引起的神经系统后遗症出现的几率。例如，70% 施行颞叶切除术的病人病情得到完全缓解，另有 15% ~ 25% 的病人癫痫发作的频率减少 90% 以上。由大脑半球异常引起的灾难性癫痫的病人，在施行大脑半球切除术后病情也可得到明显改善。通常术后需要继续抗痫药物治疗，但发作频率的明显减少已显著改善了病人的生活质量。

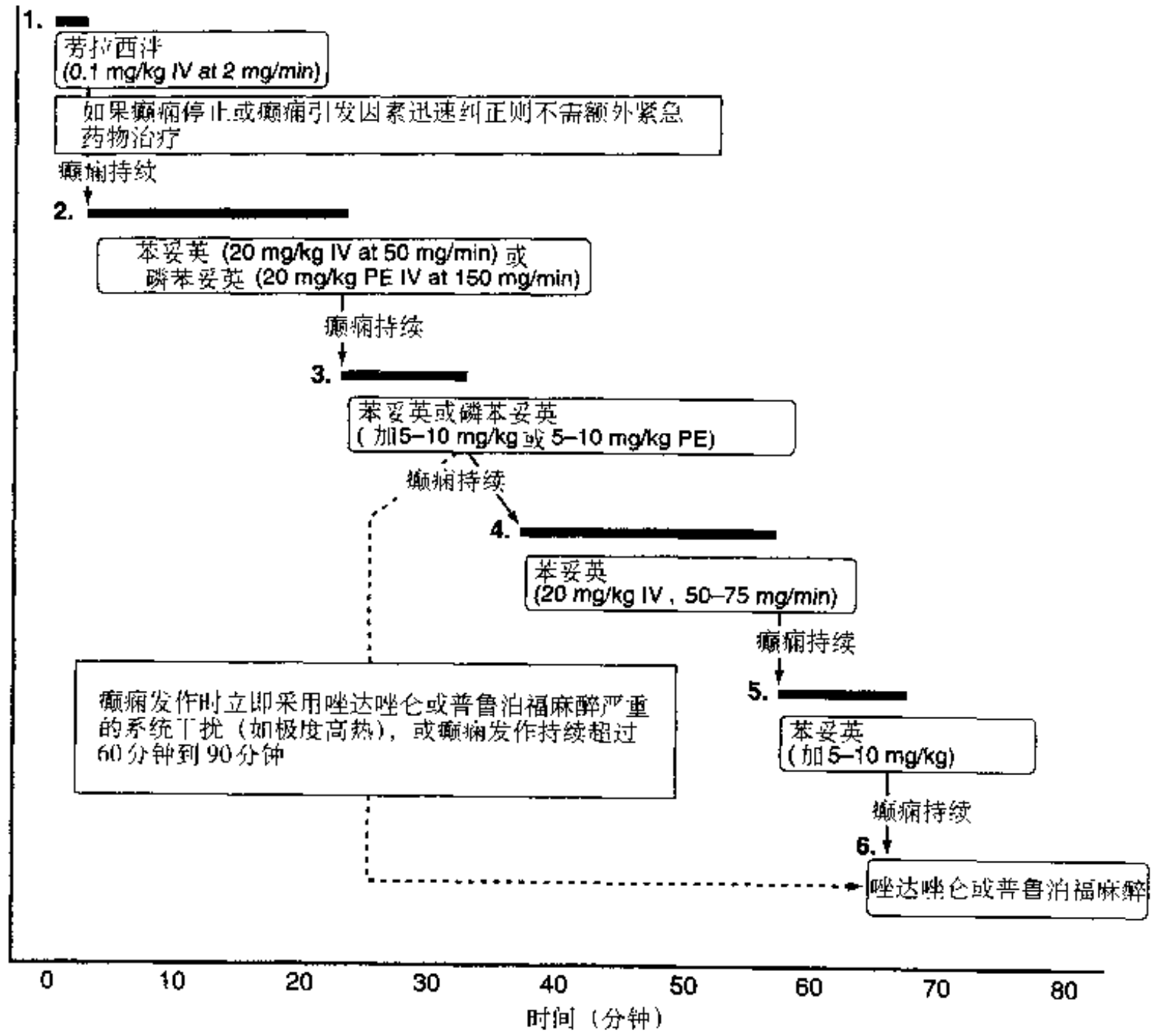


图 360-3 成年癫痫持续状态病人强直-痉挛状态(tonic-clonic status)的药物治疗。

迷走神经刺激(VNS) 对于那些药物疗效不好，又不能施行手术的病人，可试用迷走神经刺激法控制痫性发作。具体的方法是，在左侧颈段中部放置一个双头电极，电极与一个放置于锁骨下区域的皮下微型发电机连接，发电机对迷走神经间断发送电子脉冲。虽然实验已证实刺激迷走神经核可激活导致痫性发作抵御能力增加的皮层及皮层下传导通路，但 VNS 的确切作用机制仍不清楚。实际上，VNS 的效果还不如新近上市的新型抗痫药物。但 VNS 手术的副反应较少，而且由脉冲刺激引致的副作用如短暂性声音嘶哑、咳嗽、呼吸困难等一般较轻微，且病人易于耐受。

癫痫持续状态的治疗

癫痫持续状态是指持续的痫性发作，或发作间期伴意识障碍的间断痫性发作。传统观念认为，若发作时间持续 15 ~ 30 分钟，则可诊断为癫痫持续状态。然而实际上，当发作时间持续超过 5 分钟时，即应立即给予抗痫治疗。

由于持续的癫痫发作可导致呼吸循环衰竭、高热以及代谢紊乱，而这些又可导致不可逆性的神经损伤，因此，癫痫持续状态必须得到紧急处理。即使是那些神经肌肉已瘫痪但仍有痫性刺激的患者，他们的 CNS 也同样会受到损伤。癫痫持续状态的常见原因是抗痫药物的戒断、代谢障碍、药物中毒、CNS 感染、CNS 肿瘤、执拗性癫痫以及头外伤等。

当病人有明显抽搐时，全面性癫痫持续状态的诊断较易确定。然而，经过了 30 ~ 45 分钟不间断的发作后，症状逐渐趋于平静，病人可能仅表现为指尖轻微阵挛或细小的快速眼动。这一时期有可能突发心律亢进、高血压及瞳孔放大。对于这样的病人，EEG 是确定诊断的唯一依据。因此，若病人停止了抽搐，但还昏睡不醒，则应查 EEG 以明确是否仍处于癫痫持续状态。

对于癫痫持续状态病人，应首先维持正常的呼吸循环及处理高热，进行简单的神经系统检查后，迅速建立静脉通路，并进行必要的实验室检查以确定有无代谢异常。抗惊厥药物应立即给予，详细的治疗流程见图 360-3。

有关发作以外的其他问题

发作间期的行为 癫痫的副反应常延续至发作间期，副反应的大小很大程度上取决于痫性发作的病因、控制水平以及药物的副作用等。很多病人在发作间期完全正常，可进行高质量的生活。与此相反，那些病因为发育异常或脑损伤的病人在发作间期往往有认知障碍或其他的神经功能缺陷。发作间期频繁的 EEG 异常往往与记忆力或注意力损伤有关。许多病人，特别是那些颞叶癫痫的病人，通常会有逐渐加重的近记忆损伤。

癫痫病人有可能发展为各类精神疾患如抑郁、焦虑或精神病。精神疾患出现的可能性取决于许多因素，包括病因、发作频率、发作的严重程度以及病人的年龄和既往史等。20%的患者可出现抑郁，癫痫病人的自杀率也高于一般人群。抑郁可用心理或药物方法治疗。选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂对痫性发作无影响，但三环类抗抑郁剂却会降低机体对发作的抵御能力。焦虑本身即可为痫性发作的临床表现，焦虑和精神病行为有时可被看作是发作后谵妄状态的一部分。发作间期的精神病较少见，通常出现于发作频率明显增加的时期，表现为维持正常行为 1 周，之后出现持续数天至数月的激动狂乱、精神病行为。抗精神病药或抗焦虑药对这类精神病非常有效。

关于某些癫痫(特别是颞叶癫痫)病人是否存在所谓“发作间期人格障碍”的问题一直存在争论。目前流行的观点认为，大多数病人发作间期的人格异常是由结构性脑损伤、抗痫药物或心理因素所引起，而不是痫性发作的直接后果。

癫痫的死亡率 癫痫病人的死亡率较对照组增高 2~3 倍。癫痫的病因,如儿童常见的神经发育异常或系统性疾病以及成人常见的脑肿瘤或中风等是导致病人死亡的主要原因。然而，有一小部分病人可死于一种称之为“癫痫非预料性突然死亡(SUDEP)”的综合征。这种急性情况见于抽搐性发作的年轻患者，多于夜间发生。目前的理论认为脑干介导的痫性发作所引起心肺功能异常是导致这一综合征的主要原因，但其具体的病因及机制仍不清楚。

社会心理学问题 尽管随着健康教育水平的提高，癫痫被社会误解的情况逐渐好转，但实际上癫痫仍带有明显的文化特征。因此，许多病人深藏自己的恐惧，如害怕智力下降或死于一次痫性发作等。这一问题应通过耐心细致地教育病人及病人的亲属、老师、同事及其他相关人员而得以解决。美国癫痫联合会可帮助患者解决这些问题，并可提供大量有用的教育资料。

工作及驾驶 即使是发作完全控制，许多病人也面临是否被雇用或是否能继续留任的问题。日前，联邦及州立法机构已开始着手解决可能出现的雇主歧视癫痫病人的现象。病人也应勇于维护自己的合法权利。医疗机构也应成为病人权益的维护者。

被剥夺驾照往往是癫痫导致的严重社会后果之一。由于不同地区和国家的法律不同，医生应非常清楚本地区癫痫和驾照间的有关管理规定。医生有责任告知所有病人，在癫痫尚未完全控制的情况下，驾车无论是对自己还是对他人都是非常危险的(除非痫性发作不伴意识障碍及运动功能障碍)。大体来说，大多数州允许病人在发作间期的 3 个月至 2 年内(服或停服药物)驾车。

有关女性患者的特殊问题

月经癫痫 一些女性在月经期间痫性发作的频率明显增高。这反映了雌激素或孕激素对神经元兴奋性或抗痫药物水平(改变药物与蛋白结合力)的影响。在经期前 7~10 天至月经停止时与抗痫药物联合应用乙酰唑胺(250~500mg/d)可有效控制发作频率。一些病人还可采用月经期间加大抗痫药物剂量或口服避孕药以改变月经周期的方法来控制痫性发作。

怀孕 许多癫痫妇女均可顺利怀孕并生下完全健康的婴儿。然而有时怀孕会对癫痫产生一定影响。50%的妇女怀孕期间痫性发作的频率不变；另有 30%上升；20%下降。怀孕期间内分泌的改变、药代动力学的改变(如加速肝脏药物代谢或影响血浆蛋白结合)以及药物联合治疗方案的改变等是导致发作频率改变的主要原因。因此，应对孕期妇女进行更严格的临床观察并监测血清药物的水平。若发作频率或药物副作用明显增加，应进一步检测血清中未结合药物的浓度。

癫痫母亲所生婴儿发生致命异常的危险性是 5%~6%，而健康母亲是 2%~3%。抗痫药物导致的婴儿畸形是危险性增加的主要原因。随着药物联合应用的数量增加，危险性也逐渐增加(3 种药物联合应用可导致 10%的婴儿畸形)。已知有一种表现为面部畸形、唇裂、腭裂、心脏缺损、手指脚趾嘴甲发育不全的综合征与苯妥英钠有关。而其他一线用药包括丙戊酸及卡马西

平却未出现此异常。但应用丙戊酸或卡马西平的母亲所生的婴儿却有1%～2%出现神经管畸形，而正常情况下出现神经管畸形的几率是0.5%～1%。关于新型药物的安全性目前所知甚少。

目前认为，痫性发作对母亲及胎儿的损伤较药物导致胎儿畸性的危害更大。因此，孕期妇女应坚持有效的抗痫治疗。如果可能，最好单一用药并尽量减少药物剂量，特别是孕期前3个月更应如此。虽然未经证实确实有效，孕期妇女还是应服用叶酸(1～4mg/d)，这是因为抗痫药物有可能是通过破坏叶酸而导致神经管畸形的。

酶诱导剂如苯妥英、苯巴比妥及扑痫酮等可导致50%的新生儿出现短暂的、可逆性的维生素K(一种凝血因子)缺乏。虽然出血的几率并不大，但在孕期的最后2周，母亲还是应口服维生素K(20mg/d)。婴儿出生时应立即肌注维生素K 1mg。

避孕 对于正在服用避孕药的患者，医生在处方抗痫药物时应特别小心。卡马西平、苯妥英、苯巴比妥及托吡酯等可通过酶诱生或其他机制而明显拮抗口服避孕药的作用。通常可通过调整避孕药，或改变用药形式的方法来抵消抗痫药物的影响。

哺乳 不同药物渗入母乳中的比例有所不同。母乳中的药物浓度与血清中相比，乙琥胺是80%，苯巴比妥是40%～60%，卡马西平是40%，苯妥英是15%，丙戊酸是5%。考虑到母乳喂养的优点，以及缺乏抗痫药物对婴儿长期有害的证据，因此还是应当鼓励母乳喂养。然而，如果出现了药物影响婴儿的症状，如厌食或嗜睡等，则应停止母乳喂养。

参考文献

BATE L, GARDINER M: Genetics of inherited epilepsies. Epileptic Disorders 1:7, 1999

BRODIE MJ, DICHTER MA: Antiepileptic drugs. N Engl J Med 334:168, 1996

CHADWICK D: Seizures and epilepsy after traumatic brain injury. Lancet 355.334, 2000

DEVINSKY O: Patients with refractory seizures. N Engl J Med 340:1565, 1999

ENGEL J JR: Surgery for seizures. N Engl J Med 334:647, 1996

KOTAGAL P, LUDERS HO (eds): *The Epilepsies. Etiologies and Prevention* San Diego, Academic Press, 1999

LOWENSTEIN DH, ALLDREDGE BK: Status epilepticus. N Engl J Med 338:970, 1998

MCNAMARA JO. Emerging insights into the genesis of epilepsy. Nature 339(6738 Suppl): A15, 1999

SACKELLARES JC, BERENT S (eds): *Psychological Disturbances in Epilepsy* Boston, Butterworth-Heinemann, 1997

SCHILLER Y et al: Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery. Neurology 54:346, 2000

WYLLIE E (ed): *The Treatment of Epilepsy. Principles and Practice*, 2d ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997

361 脑血管疾病

肖卫忠 寿艳红 译 樊东升 审

脑血管病主要发生在中老年。美国每年因脑血管病大约可致20万人死亡，同时有大量病人遗留神经功能残疾。脑卒中的发病率随年龄而增加；很多人在他们的“黄金年龄”出现神经功能残疾，而且这部分人群在西方国家正迅速增加。脑血管病的范畴包括缺血-梗塞和颅内出血(表361-1)。很多以动脉和心脏疾患为基础的疾病是可预防的；近年来由于对高血压病有较好的认识和治疗，脑血管病导致的致死率和致残率已开始下降。

表361-1 脑血管病的病理生理学分类

中风亚型	发病率,%	CT表现	原因
缺血性	85		
血栓	25		
腔隙性中风	20～25	低密度区通常 $<1cm^3$	小血管透明质脂肪变性
大血管	1～5	不同	颅内动脉粥样硬化
栓子	75		
心内栓子	20	楔状皮层/皮层下低密度区	见表361-2
动脉-动脉	15	楔状皮层/皮层下低密度区	主动脉的颈总动脉或颅内动脉粥样硬化
隐发性的	30	楔状皮层/皮层下低密度区	详细病情检查发现无病因
其他	10	不同	
出血	15		
实质内	10	脑实质内高密度区	高血压，AVM，淀粉样血管病
硬膜下	<1	硬膜下间隙高密度区	创伤
硬膜外	<1	硬膜外间隙高密度区	创伤
蛛网膜下腔	1～2	蛛网膜下腔高密度区	动脉瘤破裂，创伤

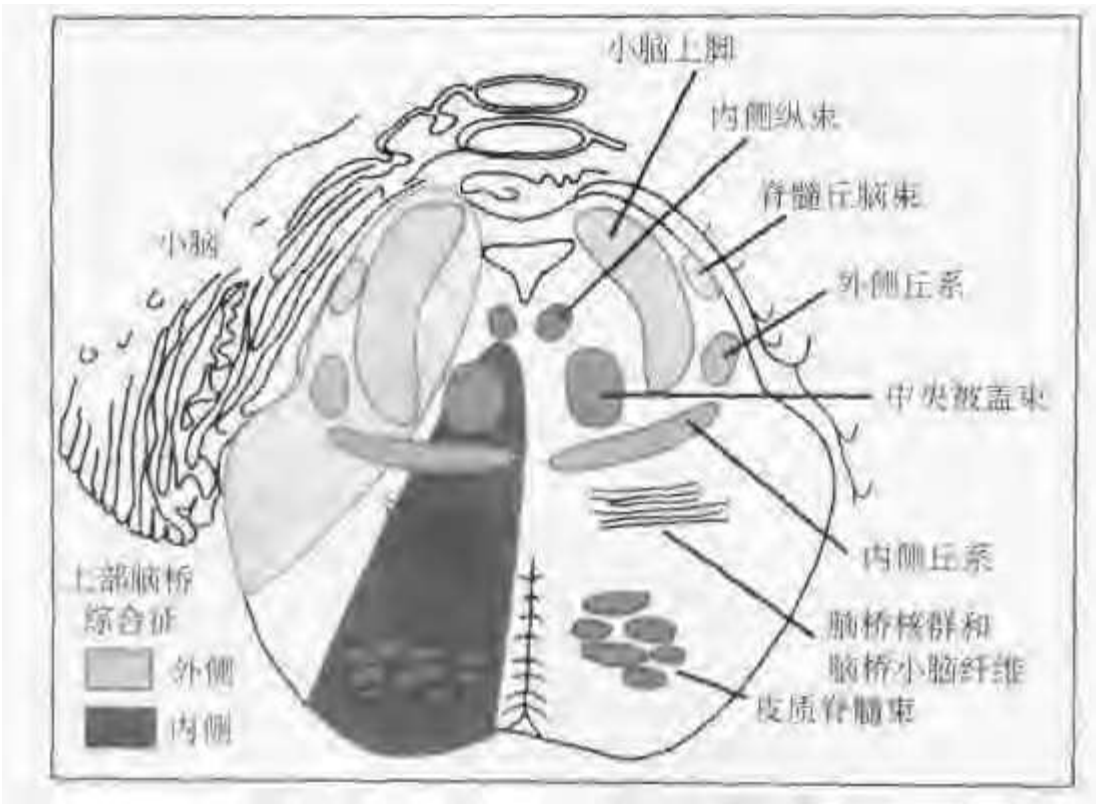


图 361-7 症状和体征：受损结构。

1. 桥脑上部内侧综合征(基底动脉上部旁正中分支)

病变同侧：

小脑性共济失调(可能)：小脑上和/或中脚

核间性眼肌麻痹：内侧纵束。

肌阵挛症候群：软腭、咽、声带、呼吸器、面部、眼球运动装置等；定位不肯定——中央被盖束(?)齿状核投射纤维(?)下橄榄核(?)

病变对侧：

面部、上肢和下肢瘫痪：皮质延髓和皮层脊髓束。

偶有触觉、振动觉和位置觉受损：内侧丘系。

2. 桥脑上部外侧症候群(小脑上动脉综合征)

病变同侧：

肢体和步态共济失调，向病变侧倾倒：小脑中脚和上脚、小脑上表面，齿状核。

头晕、恶心、呕吐，水平眼震：前庭神经核。

协同注视麻痹(同侧)：桥脑侧视中枢。

眼球反侧偏斜：不肯定。

瞳孔缩小，眼睑下垂，面部出汗减少(Horner 综合征)：下行交感纤维。

震颤：齿状核(?)小脑上脚(?)

病变对侧：

面部、肢体、躯干痛温觉受损：脊髓丘脑束。

触觉、振动觉和位置觉受损，下肢比上肢重(有痛觉和触觉受损不一致的倾向)：内侧丘系(外侧部分)。

短暂的(5～30 分钟)和反复发作的，常在一天内发作数次。这种形式的发作提示血流间断性减少，许多神经科医师使用肝素治疗以预防血栓扩延。

基底动脉的粥样硬化血栓形成性闭塞乃至梗塞通常导致双侧脑干体征。注视麻痹或伴有同侧偏瘫的核间性眼肌麻痹可能是双侧脑干缺血的仅有表现。更常见的是表现为明显的双侧桥脑病变的体征。基底动脉完全性闭塞的死亡率是很高的。

小脑上动脉 闭塞可致严重的同侧小脑性共济失调，恶心，呕吐，构音障碍和对侧肢体、躯干、面部的痛、温觉丧失(脊髓丘脑束和三叉丘脑束)，偶可发生部分性耳聋，同侧上肢共济失调性震颤，Horner 综合征和软腭肌阵挛。常常发生部分性综合征(图 361-7)。在范围大的中风，水肿及阻塞可致中脑受压及产生脑积水，这种症状可能进展迅速，这时神经外科治疗可能是保住生命的方法。

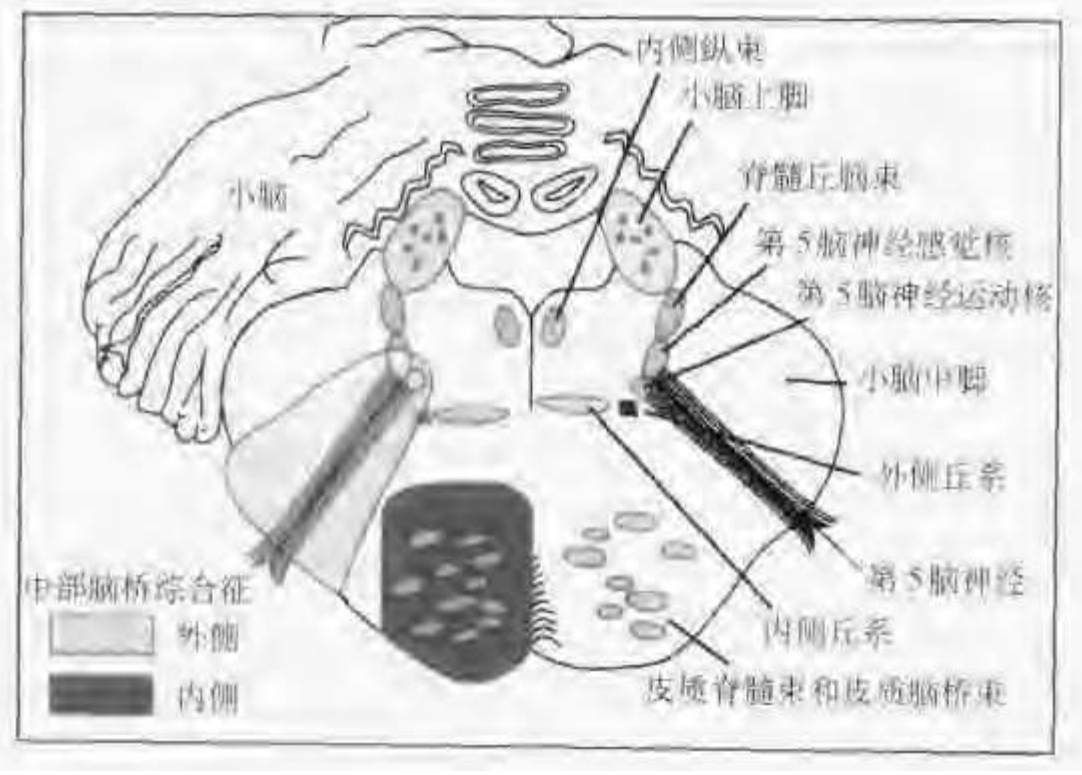


图 361-8 症状和体征：受损结构。

1. 桥脑中部内侧综合征(基底动脉中段旁正中支)

病变同侧：

肢体和步态共济失调(双侧都受损时更明显)：桥核

病变对侧：

面部、上肢和下肢瘫痪：皮质延髓束和皮质脊髓束。

当病变扩展到后部时，触觉和本体觉有不同程度受损：内侧丘系

2. 桥脑中部外侧综合征(短旋动脉)

病变同侧：

肢体共济失调：小脑中脚。

咀嚼肌瘫痪：第五对颅神经运动纤维及其核。

一侧面部感觉受损：第五对颅神经感觉纤维及其核。

病变对侧：

肢体、躯干痛、温觉受损：脊髓丘脑束。

小脑前下动脉 闭塞引起不同程度的梗塞。因为该动脉的大小和供血区随小脑后下动脉的大小和供血区的不同呈相反的变化。它主要症状包括：(1)同侧耳聋、面肌无力、眩晕、恶心、呕吐、眼震、耳鸣、小脑性共济失调，Horner 综合征和协同性侧视麻痹；和(2)对侧痛、温觉缺失。接近动脉起始部的闭塞可引起皮质脊髓束体征(图 361-9)。

肢体同侧：肢体共济失调——小脑中脚

基底动脉一侧短旋支闭塞可影响桥脑外侧 2/3 区域及小脑中或上脚，而其一侧的旁正中支闭塞影响桥脑中部双侧楔形区域(图 361-7～9)。

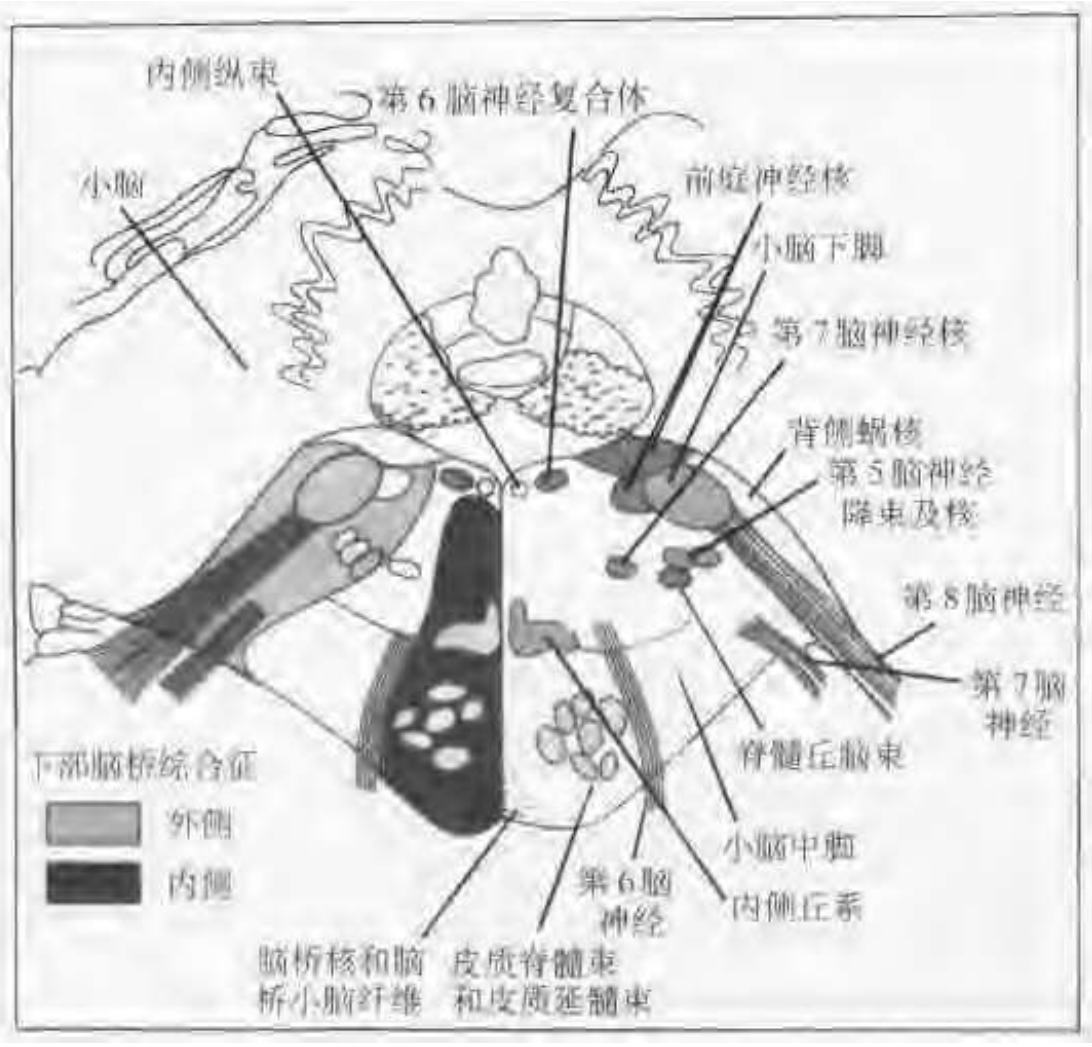


图 361-9 症状和体征：包括结构。

1. 内侧下部脑桥综合征(基底动脉旁内侧分支闭塞)

一侧受损：

闭塞侧的凝视麻痹(会聚功能保持)：旁凝视中枢受损。

眼球震颤：前庭神经核。

肢体和步态的共济失调：小脑中脚。

复视和向一侧凝视：外展神经。

对侧受损：

面部、手臂和腿部的麻痹：低位脑桥的皮质脊髓束和皮质延髓束。

半侧肢体的痛温触觉受损：内侧丘系。

2. 旁侧下部脑桥综合征(小脑动脉前部和下部闭塞)

一侧受损：

水平和垂直的眼震、眩晕、恶心、呕吐、震动幻视：前庭神经和核。

面部麻痹：第七对脑神经。

患侧的凝视麻痹：侧视中枢。

耳聋、耳鸣：听神经或耳蜗神经。

共济失调：脊髓小脑束或小脑半球。

面部感觉受损：第五对颅神经核和下行纤维。

对侧受损：

半侧肢体疼痛和灼热感(包括面部)：脊髓丘脑束。

基底动脉分支的闭塞通常导致运动、感觉和颅神经的单侧症状和体征。只要症状持续为单侧性，对基底动脉闭塞的忧虑可减少。

小血管“腔隙性”中风 腔隙性梗塞是指由于动脉粥样硬化或透明脂肪变性致 Willis 环、大脑中动脉主干、椎动脉和基底动脉中的一条小的穿通支闭塞所引起的梗塞。“小血管中风”是指小的穿通支的闭塞，而非指机械性损伤。

病理生理 大脑中动脉主干，组成 Willis 环的诸动脉(A1 段，前和后交通动脉，P1 段)基底动脉和椎动脉都发出 100～300cm 直径的分支穿入大脑或脑干的深部灰质和白质中(图 361-1)，每条这样小的分支都可闭塞或因在其他起始部动脉粥样硬化或因血管壁透明脂肪变性增厚。这些小血管的动脉硬化所产生的小梗塞即为腔隙，梗塞的大小从 3～4mm 至 1～2cm。高血压和年龄是主要危险因素。腔隙性梗塞大约占所有中风的 20%。

临床表现 最常见的腔梗症候群如下：(1)纯运动性偏瘫，由内囊后肢或桥脑基底部梗塞引起。面部、上肢、下肢几乎总是受累。(2)纯感觉性中风，由丘脑腹外侧部梗塞引起。(3)共济失调性轻偏瘫。(4)构音障碍和肢体不灵活表明脑桥基底和内囊膝部的梗塞。(5)单纯运动半球的运动性失语是供应膝状体和内囊前肢及邻近的放射冠的豆状核纹状体的分支形成血栓闭塞的结果。

症状 1 和 2 常常重叠。以上讨论了大脑后动脉深穿支闭塞的结果。椎基底动脉的深穿支闭塞的症状包括同侧的共济失调和对侧的下肢麻痹，半身麻痹伴水平凝视麻痹，半身麻痹伴交叉性第六对颅神经麻痹。低位基底动脉分支梗塞症状包括核间性眼肌麻痹、水平凝视麻痹和小脑共济失调。

以构音不清为表现的假性球麻痹属内囊区双侧的梗塞，是豆状核纹状体动脉病变的结果。在对高血压采取有效治疗之前，多发的腔梗会造成假性球麻痹的症状(主要是构音障碍和失语)。可表现为情感的不稳定，意志减退，双侧的锥体束征。

腔隙性梗塞可表现为一些较为短暂的症状。一天可发作数次，每次持续数分钟。腔梗状态在几天或几小时后恢复。在几周和几月后会恢复得更完全。在一些患者却会产生严重的持久的残疾。抗栓治疗并不能阻止最终发生的卒中。

许多血管源性的栓子导致腔梗的症状发作并伴有小血管梗塞。因此，在对患者进行评估时要寻找(颈部和心脏)血栓的来源。

发现中风的原因

医生根据临床表现，暂时的表面现象及发现的体征，经常能提出几个中风的原因和把中风的可能原因局限在几点。有针对性的实验室和影像学检查能做出初步的病因解释。原因不明的中风，数月或数年后当新的症状出现时，才能做出确切的病因诊断。遗憾的是将近 30% 的中风病人病因描述存在着不能明确解释中风和被任意扩大的现象。但是这些中风病人与那些

病因为动脉粥样硬化性血栓形成的病人具有相同的临床表现。

临床检查应集中在周围血管系统(听诊颈动脉有无杂音,血压及两臂血压比较),心脏(心律失常,杂音),肢端病变(外周栓子),视网膜病变[高血压和胆固醇栓子(粥样斑块)所致];同时通过全面的神经系统检查做出定位诊断。所有病人都应检查胸部X线片,心电图,尿液分析,全血细胞计数,血沉,血电解质,血尿素氮,肌酐,血糖,梅毒的血清学检查,血脂,凝血酶原时间,部分凝血活酶时间。心电图可以提示传导阻滞、心律失常及近期心梗的证据。通常腰穿可以进一步证实或排除蛛网膜下腔出血或可发现作为中风原因之一的脑膜炎。然而,在可疑有颅内肿物的病人身上,应禁止施行腰穿。因此,在怀疑有中风昏迷的病人或有偏侧神经系统体征伴有颅内压增高的病人通常应避免做腰穿。最后,几乎总是要做脑的影像学检查并考虑给病人溶栓治疗。

脑影像学检查(另见第358章)

CT扫描 CT图像能明确或排除中风的原因之一出血,而且可以发现脑实质外的出血,肿瘤,脓肿以及引起中风的其他情况。在梗塞后最初数小时,CT扫描通常见不到异常,且可能在梗塞后24到48小时,CT上仍不能清析地看到。在颅后窝,由于骨的伪影的影响,CT可能不能显示小的缺血中风灶,在皮层表面的小的梗塞灶也可能被漏掉。CT扫描能发现大多数幕上的腔隙性梗塞灶。如果梗塞直径<2厘米,且一直持续存在,即可诊断腔隙性梗塞,为脑底主要动脉的一个小的深支闭塞所致。大脑中动脉分布区的较大的深部白质梗塞可以表现为腔隙综合征,但它是由大血管的闭塞和盗血引起。亚急性梗塞在CT增强扫描上可出现增强的特征,且静脉可以显影。较新一代的扫描仪,静脉内注射造影剂可使大的脑动脉显影。这种CT血管造影能明确有无大的血管病变,对于急性中风的治疗有价值。

MRI 做MRI时如果能恰当地定序,那么对于脑内任何部位的梗塞,包括后颅窝和皮层表面的病灶均能可靠地确定其位置和范围。MRI同样能识别颅内出血或其他异常。磁场越强,影像越精确可靠。对于早期脑梗塞,弥散加权像和FLAIR(流体衰减反向恢复)成像(第358章)比普通核磁(MR)更敏感(图361-10)。MRA对于颅外段颈动脉内的斑块及颅内大血管狭窄高度敏感。对于较严重的血管狭窄,与传统的X线血管造影相比,MRA有过高估价血管狭窄程度的倾向。随脂肪饱和度的变化而改变的核磁能使颅内外动脉的解剖形态显影。这种敏感的技术能使血管壁内的凝血块显影,同时显示了颈动脉或椎动脉的解剖形态,明确了相当一部分年轻患者(年龄<45)中风的原因。伴有颈、颌骨或耳后疼痛的中风,伴有或不伴有Horner综合征的病人,都应提倡做此种影像学检查或传统的X线血管造影。

MRI对于急性出血不如CT敏感且比CT价格贵,不是很容易做到。幽闭恐惧也限制了它的应用。由于上述这些限制,故大部分急性中风病例的原始记录都应用的是CT。然而,除此情况,在几乎每一个中风病例中,MRI比CT能提供更多的信息。

脑血管造影 对于明确脑动脉粥样硬化性狭窄和其他病理改变包括动脉瘤、血管痉挛、血管内的血栓、肌纤维的发育异常、动静脉瘘、血管炎以及血流的侧支循环,传统的X线脑血管造影是"金标准"。血管内的介入技术,目前进展较快,应用它,在细软的颅内血管放置支架及对已狭窄的血管进行气囊扩张血管成形术。最近的研究表明,去除血管内的血栓能使急性大脑中动脉中风的病人血管有效再通,提高临床治疗效果。通过多中心调查,在不久的将来,在脑血管重建方面,血管造影及血管内介入很可能成为一项常规技术。

超声技术 通过超声波检查结合能评价血流速度的多普勒B型超声("复式"超声)能可靠地识别和量化颈内动脉狭窄的起始部。经颅多

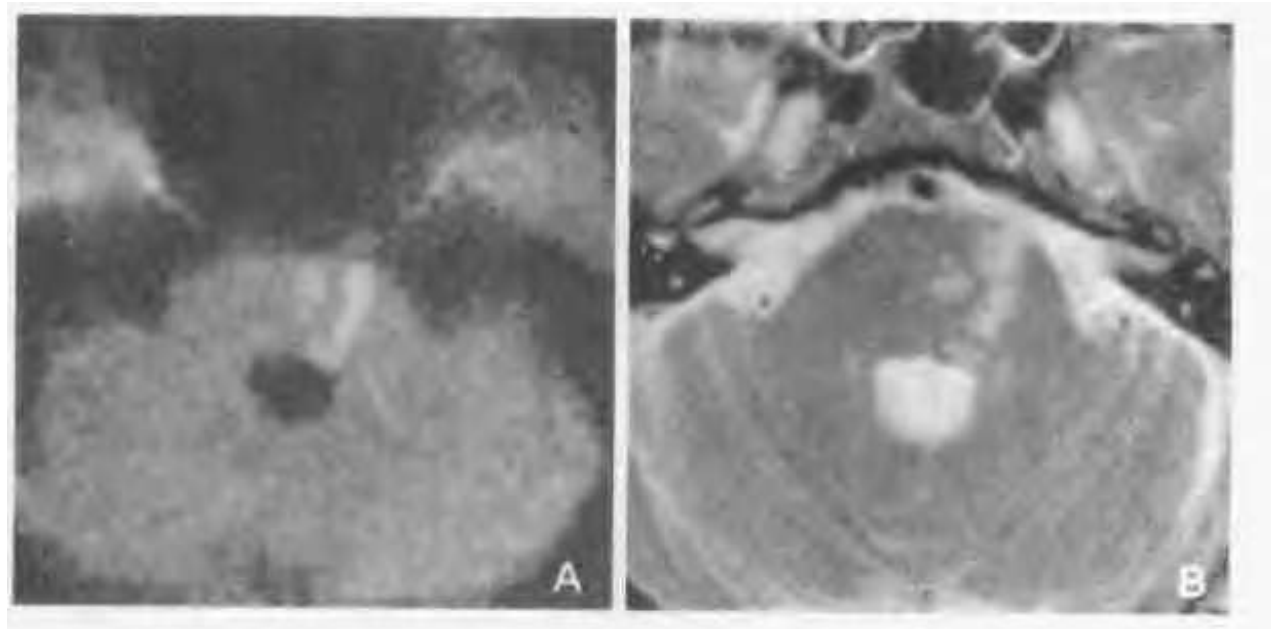


图361-10 急性中风的磁共振成像。

A.突发左腭及舌瘫的一位妇女后颅窝的弥散加权成像显示左侧脑桥基地部局限的弥散信号。与A图像同时做的T_2加权像无梗塞的证据(未显影)。B.2天后T_2加权像清晰地显示梗塞的区域。

普勒(TCD)评价大脑中动脉、大脑前动脉、大脑后动脉及椎基底动脉血流也很有价值。因管腔狭窄使血管内血流速度加快，故这种技术能探测大脑中动脉、椎动脉远端及基底动脉的狭窄病变。当颈内动脉的起始部或颈动脉虹吸部存在狭窄或血液动力学的明显改变，TCD能评价Willis动脉环前部或后部侧支循环情况。对于许多病例，核磁血管造影结合颈动脉和经颅多普勒超声来评价颈动脉的病变以决定外科手术，从而无须做传统的X线血管造影。两者的结合比X线血管造影价格便宜，且降低了操作过程中继发性中风的危险性。

超声不能可靠地区别完全或不完全颈动脉闭塞，只有X线血管造影能准确地区分开。

其他技术 双氙技术(严格地叫氙CT)和PET能够对脑血流进行定量分析。这些技术通常用作研究(第358章)，但在明确动脉有无显著性狭窄及设计血管重建术方面它们是有价值的。SPECT、CT灌注及MR灌注技术可报告相对脑血流，目前也作为研究工具。

发现栓子来源

如果中风的临床征象提示大血管缺血或突然发病或影像学检查提示栓塞，那么就有理由研究栓塞的原因。发现准确的栓子来源可以直接治疗，从而减少死亡率和发病率。按受累动脉将栓塞进行分类(如MCA栓塞，前面已讨论过)或按栓子来源将栓塞分类，栓子要么来自另一动脉(动脉-动脉栓塞)，要么来自心脏。以下讨论这两种栓塞的原因。

心源性栓子的中风 ***病理生理学*** 心源性栓子引起的中风大约占全部缺血性中风的20%。由心脏病引起的中风是由心房或心室壁或左侧心脏瓣膜处形成的血栓栓塞所导致，这些血栓继而脱落导致动脉循环栓塞。它们也可能很快碎裂或溶解掉，仅表现为TIA。相反，动脉闭塞也可能长时间持续存在，发生中风。如随后出现远端血栓形成，那么就会出现进展性卒中。

来自心脏的栓子，大多滞留在大脑中动脉或其分支上；大脑前动脉区域很少被累及。栓子足够大到堵塞大脑中动脉主干(3～4mm)导致大面积梗塞，包括深部灰质、白质、皮层表面的部分及其下的白质。小栓子可以堵塞小部分皮质或深入到动脉分支。梗塞的部位和面积包括血管受累的范围，通常取决于侧支循环的状况。

所有的缺血性中风通常都存在不同程度的血管充血，然而血液渗出经常与栓塞有关。因为栓子移动和溶解，已梗塞的脑组织的再通很可能会引起点状出血。有时，有足量的血液渗出到梗塞部位，在CT扫描时即可见出血性梗塞。这种典型的缺血性梗塞的出血变化发生在梗塞后12到36小时，而且经常是无症状的。在梗塞区明显的出血或多或少地导致临床上的恶化。当大脑中动脉主干闭塞及豆纹动脉分布区出现大的梗塞，在侧支循环建立前，这种情况很可能发生。水肿总是伴有组织坏死。在大梗塞区域，大面积的水肿可压迫邻近组织，增加缺血程度；同时也使颅内压增高引起一侧脑组织到另一侧的脑疝。

在大多数国家中，心源性栓子引起中风原因多半是非风湿性的(通常称为非瓣膜性)心房纤颤、心肌梗塞、人工瓣膜、风湿性心脏病及缺血性心肌病(表361-2)。引起脑栓塞的心脏疾患将在心脏病的不同章节中讨论。这里强调几个相关的方面。

非风湿性心房房颤是脑栓塞最常见的原因。房颤病人中风的平均发生率是5%。发病率依某些高危因素的不同而不同，包括老龄、高血压、左室功能低、心源性栓塞、糖尿病、甲状腺毒症。年龄大于60岁的没有这些高危因素的患者每年有0.5%的卒中率。华法令的应用指导原则也基于这些高危因素。卒中机制的假说是在纤颤的心房或继发于栓塞后的心室扩大中造成栓子的形成。左室扩大及充血性心力衰竭是形成心房栓子的高危因素。在二尖瓣狭窄及房颤时风心病通常会造成缺血性中风。

卒中的心源性栓塞的原因在表361-2中已列出。近期发生的心肌梗塞可以是栓子的来源，尤其是透壁或心室前间壁坏死时。严重的二尖瓣脱垂常常是栓子的来源。

当静脉血栓迁移至动脉循环时会出现逆向栓塞，通常通过隐藏着的卵圆孔或房间隔。在胸廓或食道旁的静脉注射生理盐水做球囊扩张超声心动图，显示了这种逆向栓塞的导管。另外，当立即静脉注射生理盐水时，会出现右向左的分流。还可在MCA、TCD中观察到高强度的支流。每一种技术都对观察右向左的分流有较高的敏感度。脂肪和肿瘤栓塞、细菌性心内膜炎、空气、临产时的羊水栓塞都偶会发生这种情况。

细菌性心内膜炎引起瓣膜赘生物可引起多个脓毒性栓子，在卒中患者身上可见到多种不同的体征。如此，使细菌性心内膜炎成为致栓的最可能的原因。常会发生微小的梗塞，较大的脓毒性梗塞会引起脑脓肿。有的大的脓毒栓子可以引起梗塞出血。应用抗凝剂和溶栓剂常常无效。由脓毒性栓子引起的心肌动脉瘤会增加SAH和脑叶出血的几率。

临床表现 卒中常突然出现，一旦出现即发展达高峰。某些神经科症状显示栓塞常为心源性。在MCA，

这些包括：(1)顶盖前区综合征：表现为面瘫，严重的吞咽困难和构音困难；(2)臂丛及手麻痹综合征，表现为上臂及手麻痹，伴或不伴皮肤感觉的异常；(3)单独出现的 Broca 或 Wernicke 吞咽不能；(4)左侧视觉忽略。当非优势半球顶叶受损时，突然出现半侧斜视，表明大脑后动脉栓塞。突然出现足及肩的无力，表明大脑前动脉栓塞。突然嗜睡、上视不能和双侧上睑下垂，预示基底动脉血栓，尤其是 Percheron 动脉栓塞。

高危因素包括既往短暂性脑缺血史或卒中史、高血压、心衰、糖尿病、冠状动脉疾病、二尖瓣狭窄、瓣膜修补术后、甲状腺毒症。

在卒中时发生的痫性发作有 3% ~ 5% 出现梗塞，常会有栓塞性中风而不是血栓形成，并伴有皮质表层的梗塞。另 3% ~ 5% 患者会有癫痫发作，在中风后持续 6 ~ 18 个月。在老年人中许多异源性癫痫的原因也许是一种静止的皮质梗塞的结果。

动脉-动脉卒中 动脉硬化斑块中形成的血栓可栓塞远处的动脉，最常见的来源于颈动脉分叉。但任何病变的血管都可能是其来源，包括主动脉弓、颈总动脉、颈内动脉、椎-基底动脉。

颈内动脉和椎-基底动脉及在 Willis 动脉环周围的血管解剖标本发现它们是青年卒中常见栓子的来源。在中风发生之前几小时或几天病变的血管通常会疼痛。颅外血管的解剖发现它常常不会引起出血，因为其血管外膜较厚。另一方面，颅内血管的解剖结构改变会引起 SAH。因为颅内血管的内膜薄，可以形成假性动脉瘤，需积极治疗以防破裂。这种解剖结构形成的原因往往未知，且复发性也较少。Ehlers-Danlos IV 型、Marfan 病、囊性中层膜形成、肌纤维发育不良和解剖都有关系。创伤(常常为摩托车事故或运动创伤)可引起颈动脉、椎动脉解剖改变。颈部按摩也和解剖改变及中风有关。

栓塞性卒中的实验室及影像评价 对高度怀疑有心源性栓子的患者应做出完整的心功能评估，包括年轻人、有心脏病史者、出血性梗塞者、有痫性发作者。持续的心电监测可显示出间歇的房颤。超声心动可显示瓣膜病、心脏内血栓或肿瘤，或心肌运动不能。在扩大的动脉中自身回声对比结果要与卒中相联系，且可代表心房中自发凝血的一种趋势。在对瓣膜、左房、主动脉起始部的显影上，食道超声心动图优于经胸廓的超声心动技术。所有病人都应做 B 超引导下的静脉导管，以寻找栓子来源。单纯房颤甚至左房凝血块足可以引起栓塞。

血栓性栓塞可显示单个的低密度区，在 CT 上表现苍白色的梗塞灶。在梗塞 1 ~ 2 天后可见到此区的出血性淤点。MRI 能较好显示幕上或幕下的梗塞。和 MRA 相比，它可帮助用来定位动脉血栓的来源是颈内还是颈外。脂肪饱和的 CT 可用于那些卒中发生在颈部疼痛的患者，可敏感地发现动脉解剖的异常。颈动脉超声和 TCD 技术可显示颈动脉粥样硬化或颅内血管狭窄。X 线血管成像技术通常不被采用。

血管影像(CT、MRI、TCD)在卒中早期常可显示一条或多条血管的闭合，经常会发生完全性的血栓溶解。在数天后影像学检查可恢复正常。

卒中的其他少见因素(表 361-2)

高凝障碍(第 62 章)基本的原因增加了静脉血栓的危险性，因而引起静脉窦血栓。S 蛋白的缺乏和同型半胱氨酸也可以引起动脉血栓。系统性红斑狼疮和心内膜炎也是血栓性卒中的原因。这些因素往往伴有抗磷脂酸症状。也许需要长期的抗凝治疗来防止进一步卒中。

静脉窦血栓 侧窦和矢状窦的小静脉血栓常是怀孕、产后、脓毒症、颅内感染(脑膜炎)的合并症。实验室证实有血栓形成倾向的患者其发病率增加。表 361-2 所示包括红细胞增多症、小细胞性贫血、C 和 S 蛋白缺乏、V 因子突变、抗凝血酶原 3 缺乏、同型半胱氨酸缺乏、以及前凝血酶原 G20210 突变。有前凝血酶原 G20210 突变的妇女口服避孕药有出现静脉窦血栓的危险。患者可表现为头痛、局部神经系统体征(尤其是下肢轻瘫)和癫痫发作。除非颅内血管出血，CT 通常是正常的。可使用 MR 静脉造影和 X 线血管成像看到静脉窦的闭塞。静脉窦血栓的程度越严重，患者就会表现出进展性的 ICP 和昏迷症状。静脉用的肝素尽管有引起颅内出血的可能，但可降低发病率和死亡率，长期应用的效果也不错。肝素可阻止血栓进一步形成，减低静脉窦压力和缺血。如果没有发现隐藏的高凝状态，许多医生常应用华法令 3 ~ 6 月，再换为阿司匹林，具体情况要视静脉窦血栓消退的程度和持续的不确定高凝状态而定

肌纤维营养不良 影响颈动脉，常发生于女性。颈动脉和椎动脉显示出环行的节段性狭窄和扩张。闭塞常为不完全性的。此过程常不对称，伴有耳鸣、TIA 和卒中。此症的病因和自然史不明，这种卒中常在动脉狭窄严重时发生。抗凝和抗血小板治疗可能有效。

颞部动脉炎 相对常见，见于老年人。颈内动脉系统，尤其是颞动脉发生亚急性炎性肉芽肿，为大细胞型。从眼动脉分出的后睫状动脉的闭塞会引起单盲或全盲。可用糖皮质激素阻止。颈内动脉没有感染，因而很少引起卒中。异源性的大细胞性血管炎包括从主动脉弓分出的大血管，可引起颈动脉和椎动脉血栓

在地理上西半球不常见。

肉芽肿性动脉炎 常单独发生。表现为多结节动脉炎和 Wegener 肉芽肿，包括远处颅内主要小血管分支。在脑、视神经、脊髓产生小的缺血性的梗塞。脑脊液淋巴细胞增多，蛋白也有所增高。原发的中枢神经系统血管炎很少见。常会感染小或中等大小的血管。常要用脑活检和高分辨度的 X 线血管成像来作出诊断。患有血管炎的患者常伴有潜隐进展的白色或灰色的栓塞、显著的头痛和认知受损。糖皮质激素免疫抑制剂、环磷酰胺的使用可逆转缺血。随着病程结束，很多患者可获得较好的康复。

药物 尤其是安非他明、可卡因，可引起卒中。机理是引起高血压和药物引起的血管炎。戒药是最好的治疗。无资料显示何种治疗有效。

血管炎可作为细菌、结核和梅毒性脑膜炎的后遗症。

Moyamoya 病 所知甚少，是一种大的颅内血管闭塞疾病。尤其是远处的颈内动脉、大脑前动脉和中动脉的主干，没有血管的炎症。豆纹动脉在闭塞部位周围有丰富的侧支循环。在 X 线血管成像上显示出“烟雾”的征象。其他侧支包括皮质表面的软脑膜和头皮动脉分支的硬脑膜吻合。此病可见于亚洲儿童和年轻人，在有动脉硬化的成年人也可见到。儿童发病的病因学未知。因为硬脑膜吻合破裂出血会发生 SAH，使用抗凝剂很危险。扩张的豆纹动脉的破坏会引起脑实质的出血，而且大的表面动脉也会发生进行性的闭塞，造成大动脉分布区的卒中。将颅外颈动脉分流至硬脑膜或两个 MCA 可防止中风和出血。

可逆的广泛脑阶段性血管收缩 是一种假说。患者可有头痛、波动的神经系统体征和症状。有时可发生脑栓塞。原因未明。头部外伤、偏头痛、拟交感药物、惊厥和产后均可与此相关。X 线血管造影是诊断的唯一方法。但造影自身又可造成血管痉挛，此假说有待证实。

Binswanger 病（慢性皮质下脑病） 是一种少见病。皮质下梗塞的白质呈亚急性进展。CT 和 MRI 显示脑室旁白色梗塞灶和神经胶质的增生。在深部小动脉的白质中有脂肪变性，与高血压患者一样。常伴腔隙性梗塞。它显示出在深部动脉和 Willis 环边缘区缺血的一种类型。此症的病理生理基础不明。常见于有严重长期高血压的老年人。

CADASIL（伴皮质下梗塞和白质脑病的脑血管病） 是一种遗传病。表现为小血管卒中、进行性痴呆，MRI 可见广泛的对称性白质改变。约 40% 患者有先兆性偏头痛，常伴有短暂的运动和感觉障碍。常在 40～50 岁发病。这种常染色体显性遗传性疾病是由于 Notch-3 基因突变引起。它是高几率存在的基因家族成员，以表皮生长因子在细胞外区域重复为特征。确诊要靠脑活检，显示血管平滑肌细胞内典型的易渗出的包涵体。后者也可在皮肤活检中见到。CADASIL 是唯一的单基因缺血性卒中综合征，它还有待于进一步被描述。因缺乏研究基础，遗传学研究尚未开展。

治疗

急性卒中的处理 在作出卒中的临床诊断后，将进行下述一系列评估和处理过程（见表 361-4）。第一个目的是防止和逆转脑损伤。在初期稳定后，应进行急诊非对比头颅 CT 扫描以区分缺血性和出血性卒中，虽然在脑出血时易出现较深的意识反应迟钝水平或较高的初期血压，但无可靠的临床证据以便结论性地区分缺血和出血，且神经功能缺失缓解可提示缺血。第二个目的是获得对卒中机制的准确理解，因而可阻止脑损伤的进展或开始防止出现再次卒中。可在急性期住院期间进行上述处理，但依赖于卒中的严重程度，这也可在门诊病人中进行。进行这一评估的频度并不存在一致性，主要因为在初始卒中后有关每天复发的危险性的资料很少。

表 361-4 急性中风的临床处理

神经病变的新发作：中风或 TIA？	灶性新病变的鉴别诊断
	中风或 TIA
	伴有类 Todd 轻瘫的癫痫
	肿瘤
	偏头痛
	代谢性脑病
	发热/感染和旧的中风
	高血糖症
	高钙血症
	肝性脑病
初始评估和处理	ABC，血糖
	非增强头部 CT
	出血
	内科和外科治疗
	肿瘤或其他 CNS 处理
	相应治疗
	与急性缺血性中风一致的正常或低密度区
	考虑溶栓，肝素、阿司匹林
	维持血压和水化
	视不同情况给予适当护理
继而住院处理	评估中风原因和危险因素
	二级预防计划（药物，改变危险因素）
	专家会诊
	营养支持
	出院计划应包括：减少风险因素的处方，包括何时给予抗高血压治疗和抗血栓预防药物

注：ABC，气道处理，呼吸支持，心脏状态

一般原则 局灶性脑缺血期间，存在脑灌注压梯度，因而在数分钟内组织的核心出现梗死，而环绕核心区的周围组织仅表现为边缘性缺血。缺血半暗带可在数分钟至数小时内进展而形成梗死，这依赖于许多因素(见第376章)。挽救这些处于危险中的组织是急性期卒中治疗的目的。半暗带组织在系统血压仅有很小的降低时即可进展为梗死，因为在这一区域内，脑血流的自主调节已受损。因此，除非在血压 > 185/110，并将应用溶栓治疗，否则在处理时，病人的血压不宜降得过低。早期形成血栓而堵塞的血管的再通可恢复半暗带的血流而防止梗死。这一概念促进了有关静脉内和动脉内溶栓治疗以及动脉内血栓切除等机械方法的研究。

逆转或减轻组织梗死体积的治疗措施涉及下述五个范畴：(1)内科支持；(2)溶栓；(3)抗凝；(4)抗血小板因子；(5)神经保护。

内科支持 在脑梗塞发生时，即刻治疗的目的是使缺血周围区域的脑灌注处于最佳状态。注意采取有针对性的方法以防止卧床病人的一般并发症——感染(肺炎、泌尿系和皮肤)和伴肺栓塞的深静脉血栓形成。

除非存在恶性高血压(见第246章)或伴发心肌缺血，否则升高的血压不应降得过低。当面临心肌和脑的竞争性需求时，可首先使用β1受体阻断剂艾司洛尔以降低心率，从而降低心脏的工作和维持血压。如果血压较低，可适当升高血压，利用输液或血管收缩药物以增加缺血半暗带区的灌注。发热是有害的，应使用解热药处理。

5% ~ 10%的病人可发生充分的脑水肿，引起反应迟钝或脑疝。水肿高峰出现于发病后第二或第三天，但引起的占位效应可持续10天。梗塞越大，临床上出现脑水肿的可能性越大。在后颅窝，即使小脑的少量水肿也可引起急性的颅内压升高，继而脑干受压而引起昏迷和呼吸骤停，这需要急诊手术减压。限制水的入量和静脉内使用甘露醇可增加血浆渗透压，但应避免低血容量症，因为低血容量有助于引起低血压和加重梗塞。正在进行试验，以观察在具有显著的脑水肿的半球梗塞患者中部分颅骨切开术和头骨隆起(偏侧颅骨切除术)的临床效果。

溶栓治疗 对急性脑梗塞时溶栓因子的使用已进行了广泛的研究。在梗塞后数小时内进行的血管造影经常证实与患者现有体征和症状相符合的动脉堵塞。正是动脉堵塞和急性神经系统综合征的相关性促进了在卒中患者中进行溶栓治疗的研究。

由于链激酶治疗的患者出现较高的死亡率，其主要原因是症状性颅内出血，因而早期的三个静脉内使用链激酶的试验被停止。这些试验中，登录了卒中发生后数小时的患者，这可解释较高的出血发生率。

欧洲合作性急性卒中研究组(ECASS)在症状出现6h内的缺血性卒中患者中，观察了静脉内使用重组组织纤溶酶原激活物(rtPA;1.1mg/kg ~ 100mg最大量;一次性给予10%，然后剩余的于60min内给予)和安慰剂的效应。治疗的平均时间为4h。总的来说，由于大量的脑出血，溶栓治疗无明显的治疗效果，但是，在那些早期CT扫描无大面积梗塞征象的患者中，神经系统结局得到改善。

国立神经系统疾病和卒中研究所(NINDS)rtPA卒中研究组在选择的急性卒中患者的研究中证实了rtPA具有明确的治疗效果。NINDS研究组在症状出现3h内的缺血性卒中患者中，观察了静脉内使用rtPA(0.9mg/kg ~ 90mg最大量;一次性给予10%，然后剩余的于60min内给予)和安慰剂的效应。半数患者于90min内得到治疗。在接受rtPA治疗和安慰剂治疗的患者中，症状性颅内出血的发生率分别为6.4%和0.6%。在rtPA组，死亡率有无意义的4%降低(安慰剂组为21%，rtPA组为17%)，仅具有小量残疾的患者数目具有显著的12%的绝对增加(安慰剂组为32%，rtPA组为44%)。因此，尽管症状性颅内出血的发生率增加，但是，在缺血性卒中发作后3h内静脉内使用rtPA可改善临床预后。所用的rtPA剂量低于ECASS，并且半数患者在卒中发作后90min内进行治疗。这两个特点可解释本研究不同于与ECASS研究的结果，即得到更多更佳的治疗效果和出血危险性的降低。

最后，ECASS-II观察了NINDS的rtPA的剂量(0.9mg/kg，最大量90mg)，但允许患者于6h内接受rtPA，如同ECASS-I。虽然未见明显的效果，但此后的分析发现有改善。

由于试验设计存在明显的区别，包括所用的药物和剂量、溶栓治疗的时间和卒中的严重程度，因而急性缺血性卒中的溶栓治疗的确切效果仍不清楚。在较为严重的卒中，从症状出现至治疗的时间间隔较长和所用rtPA的剂量较大等情况下，颅内出血的危险性增加。在卒中发作后3h内静脉内使用0.9mg/kg的剂量看来是安全的。许多医院已建立了专门的卒中治疗组以促进这一治疗的开展。在美国和加拿大，这一药物现已被同意用于急性卒中的治疗，当卒中症状开始出现后的3h内，应尽量在这一3h的时间窗内使用该药。卒

中发作的时间定义为患者症状开始出现的时间或患者至少看起来是正常的时间。一名醒来时伴有卒中的患者，其发作时间定义为其起床时间。表 361-6 总结了使用 rtPA 的适合标准和建议。

最近进行的有关溶栓因子蛇毒去纤维酶(安克洛酶)的试验为溶栓治疗急性缺血性卒中的有效性提供了进一步的证据。

有关动脉注射溶栓药物以增加血凝块处的药物浓度和降低系统性出血并发症的治疗方法已引起人们的兴趣。最近两个利用动脉内溶栓治疗卒中发作后 6h 内的急性大脑中动脉堵塞的试验[PROACT 和 PROACT II (prolyse 在急脑血栓形成脑栓塞的应用)]证实了这一治疗的好处。不过，FDA 并不同意颅内使用溶栓方法治疗急性卒中。对有选择的患者，也证实动脉内溶栓方法治疗基底动脉堵塞有效，但所有的动脉内治疗仍是试验性的。

抗凝治疗 抗凝治疗在动脉硬化性脑缺血中的作用仍不确定。最近的几个试验观察比较了在初始发作后 12～24h 内抗血小板和抗凝治疗的效果。急性卒中治疗 Organon 10172 的美国试验(TOAST)观察了低分子量肝素的急性卒中治疗中的作用，该研究不能证实低分子量肝素效果高于阿司匹林。在国际卒中试验(IST)和中国急性卒中试验(CAST)中，观察比较了皮下使用未分级肝素和阿司匹林的效果。总之，这些在总计 40541 的人群中进行的试验，证实在使用阿司匹林而不是安慰剂的患者中，2～4 周内卒中和死亡降低 1%。皮下注射给予肝素[没有检测部分凝血酶原时间(PTT)]并不能提供超过阿司匹林的附加效果且增加出血的发生率。因此，这些试验并不能支持在≥12h 期间的动脉硬化性卒中患者中使用肝素。

在急性缺血性卒中(即 <6h)中，较好的有关抗血小板或抗凝剂的作用的研究很少。肝素已广泛用于渐进性 TIA，尽管缺乏与这一指征相关的对照研究的资料。在约 20%的急性卒中患者中，神经功能缺失可在缺血后几个小时至 1～2 天内发生进展。为了防止一些患者症状的加重，许多内科医师对新近患有轻度缺血性卒中的全部患者行肝素化治疗。理论上，肝素可防止血栓形成的血管内血凝块的增大，或可以防止更多的栓子出现。如果大血管未闭，一些神经病学家利用肝素，直至可评估颈部和颅内血管的开放，然后换用阿司匹林。肝素化后 7 天内出血并发症的发生率为 10%，其中严重出血的发生率为 2%。很清楚，必须阐明这一治疗方法的价值。

肝素化一般借助于输液而不是一次性给约，同时监测并维持活化的 PTT，使其约为正常值的两倍而完成肝素化。这一治疗可维持 2～5 天。在治疗期间，必须监测患者是否出现出血性并发症，鉴定肝素化是否完全，做出有关的进行颈动脉内皮切除术、长期抗凝或抗血小板治疗的决定。如果选择了长期抗凝治疗，当国际标准化比率(INF)在 2～3 的范围内时，可间断使用华法令和肝素。

抗血小板因子 阿司匹林是仅有的已被预期用于急性缺血性卒中治疗的抗血小板因子，最近的大样本试验 IST 和 CAST 发现在卒中发作后 48h 内使用阿司匹林可轻微地降低卒中复发的危险性和死亡率。在 IST 的 19435 名患者中，那些被安排服用阿司匹林的患者在 14 天内具有轻微的较少的死亡(9.0%对 9.4%)、明显的较少的缺血性卒中的复发(2.8%对 3.9%)、无过多的出血性卒中(0.9%对 0.8%)，在 6 个月时具有降低患者死亡率或依赖性的倾向(61.2%对 63.5%)。在 CAST，21106 名缺血性卒中患者接受了持续 4 周的阿司匹林(160mg/天)或安慰剂治疗，在阿司匹林组，早期死亡率、缺血性卒中的复发率和出院后的依赖性或死亡率均具有很小的降低(依次为 3.3%对 3.9%、1.6%对 2.1%和 30.5%对 31.6%)。这些试验证实在急性缺血性卒中的治疗中，使用阿司匹林是安全的，且产生小的但明确的净治疗效果。对每 1000 例阿司匹林治疗的急性缺血性卒中患者，在最初几周内可防止 9 例死亡或非致死性卒中的复发，在 6 月时可防止大约少于 13 例的死亡或依赖性。

正在进行急性卒中治疗的临床试验以观察作用于糖蛋白 IIb/IIIa 受体的因子的作用。

神经保护 神经保护是一个对缺血大脑进行治疗以尽可能长时间地延长大脑对缺血的耐受而允许采用其他措施以减轻缺血的概念。低温可能是一种最为有效的神经保护因素，但现在仅用于临床试验的受试者。已证实阻断氨基酸通路的药物可保护动物的神经元和胶质，但尽管已进行了多个临床试验，但仍不能证实这些药物对人也具有有益的治疗效果。

初级和次级预防 ***一般原则*** 大量的内科和手术干预以及生活方式的改变均可用于预防卒中，其中一些因为其费用低和危险性小而可被广泛应用，其他一些则代价昂贵，且实施具有明确的危险性，但对有选择的高危患者是有价值的。

患者的临床危险性概况的评价可有助于确定提供哪种预防措施。除了已知的缺血性卒中的危险因素外

(上)，确定的临床特征也有助于增加卒中的危险性(见表 361-3)。北美症状性颈动脉内皮切除术试验(NASCET;见下)发现甚至在具有同样程度的颈动脉狭窄的患者中，特别是在只有 70% ~ 99% 狭窄的患者中，预期选择的 9 个危险因素可预测接受内科治疗的患者的血管结局的危险性。在高危险组(那些具有超过 6 个危险因素的患者)卒中的总危险性高于低危险组(那些具有低于 6 个危险因素的患者)。在高危险组，接受内科治疗的 39% 患者，在 2 年内全部发生了同侧的卒中。低危险组的卒中发生率低于高危险组的一半，但仍有 17%。

动脉硬化性危险因素 在第 241 章中已描述了引起动脉硬化的各种危险因素之间的关系。老龄、具血栓形成性卒中的家族史、糖尿病、高血压、吸烟、血胆固醇升高和其他一些因素均已被证实是或可能是缺血性卒中的危险因素，很多是通过它们与动脉硬化的关系介导，高血压是最明显的危险因素，大体上，所有的高血压均可被治疗。已知的脑血管病的存在并不是针对获得正常血压的治疗的禁忌证。而且在老龄患者，已确定了治疗收缩性高血压的价值。必须采取护理措施以避免高血压的过度处理，但治疗的目的是逐步获得正常的血压。

对于冠状动脉性疾病的高胆固醇血症的处理已很明确，但有关其在卒中预防中的作用仅进行了很少的研究。在最近的几个研究中发现 statin 类药物可降低卒中的危险性。由于冠状动脉性疾病是患有脑血管病患者死亡的最为常见的原因，因而对于心和脑来说，高胆固醇血症的治疗似乎是非常明智的。在所有的患者中，吸烟必须被劝阻(见第 390 章)。在糖尿病患者，是否严格控制血糖以降低卒中的危险性尚不确定。

抗血小板因子 动脉血栓形成性卒中 抗血小板聚集因子通过抑制动脉内血小板的聚集而防止动脉血栓形成性事件，包括 TIA 和卒中。这些病变可发生于病态的动脉，诱导血栓形成，阻断动脉或脱落栓塞于远端循环。阿司匹林、氯吡格雷(clopidogrel)和联合应用阿司匹林加延长释放的潘生丁是最常用于这一目的的抗血小板因子。由于其副作用明显，噻氯匹定(ticlopidine)已被基本放弃。

阿司匹林是被最为广泛研究的抗血小板因子，其抗血小板效应是通过使血小板内的环氧化酶乙酰化而实现，从而不可逆地抑制血小板内血栓烷 A_2 的形成。血栓烷 A_2 是一种引起血小板聚集和血管收缩的前列腺素。这一效应是持久的，可维持于通常的血小板的 8 天生存期，自相矛盾的是，阿司匹林也抑制内皮细胞内前列腺环素的形成，前列腺环素是一种抗血小板聚集和舒张血管的前列腺素。这一效应是短暂的。一旦阿司匹林从血中清除，有核的内皮细胞再生成前列腺环素。每天一次使用低剂量阿司匹林可抑制血小板内血栓烷 A_2 的形成，实质上并不抑制前列腺环素的形成 FDA 推荐每天服用 50 ~ 325mg 阿司匹林以预防卒中。

噻氯匹定可阻断血小板表面的 ADP 受体，因而可防止糖蛋白 IIb/IIIa 受体活化而引起的级联反应，糖蛋白 IIb/IIIa 受体活化可引起纤维蛋白原结合至血小板而导致继发的血小板聚集。噻氯匹定较阿司匹林更为有效，但具有引起腹泻、皮疹、发生率较低的中性粒细胞减少症和血栓形成性血小板减少性紫癜等缺点。氯吡格雷通过与噻氯匹定相同的机制发挥作用，但没有这些重要的副作用。虽然在卒中预防中，许多内科医师已将氯吡格雷作为噻氯匹定的等同物而接受，但 CARPIE[在具有缺血性发作危险的患者中氯吡格雷与阿司匹林作用的比较研究(Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events)]试验显示较小而显著的效果，该研究达到了 FDA 的认可。氯吡格雷联合应用阿司匹林的研究现正在脑血管疾病和心血管疾病患者中进行。

潘生丁是一种可抑制多种细胞对腺苷再摄取的抗血小板因子，包括那些血管内皮细胞。腺苷的积聚是血小板聚集的抑制剂。潘生丁的作用至少部分通过其对血小板和血管壁磷酸二酯酶的作用介导，也加强前列腺环素和血管内皮产生的一氧化氮的抗血小板聚集效应和通过抑制血小板磷酸二酯酶而发挥作用，该酶是可降解 cAMP。由此引起的 cAMP 水平的升高可抑制血小板的聚集。在卒中预防中，潘生丁具有有争议的经历。欧洲卒中预防研究-2 证实了每天 50mg 阿司匹林和延长释放的潘生丁两者在卒中预防中的效果，且当这两种药联合使用可显著而明显地降低卒中的危险性。联合使用延长释放的潘生丁和阿司匹林胶囊已批准用于卒中的预防。

许多大样本的临床试验已清楚证实大多数抗血小板因子可降低那些具有血管动脉粥样硬化性血栓形成性疾病危险性的患者的所有主要疾病(如缺血性卒中、心肌梗死和所有血管原因引起的死亡)的危险性。非致死性卒中的危险性总的相对降低约 25% ~ 30%，所有血管疾病的危险性相对降低约 25%。绝对降低依赖于单个患者而具有明显的变异。

阿司匹林非常便宜，低剂量使用，已被推荐用于

所有成人以预防卒中和心肌梗死。但是，它可引起上腹部不适、胃溃疡和胃十二指肠出血，这可以无症状或危及生命。因此，并不是每一个40或50岁的成人均应被劝告规律地使用阿司匹林，因为动脉粥样硬化性血栓形成的卒中的危险相当低，而阿司匹林副作用的危险性可能超过了卒中的危险性。相反地，每一例患过动脉粥样硬化性卒中，且没有禁忌证的患者均应规律地使用抗血小板因子，因为平均每年再次发生卒中的危险性为8%～10%，其他不多的百分比的患者将患有心肌梗死或血管性死亡。很明显，使用抗血小板因子得到的治疗效果远远超过了治疗的危险性。

同样地，抗血小板因子及其剂量的选择，必须使卒中的危险性、治疗的危险性和费用与预期的效果形成均衡状态。但这些资料具有较小的权威性，并且治疗建议也不同。许多专家认为低剂量(每天30～75mg)和高剂量(每天650～1300mg)阿司匹林具有基本相同的效果。一些专家主张使用很小的剂量以避免副作用，然而其他一些专家主张使用高剂量阿司匹林以确信能得到最大的预防效果。在北美，大多数内科医师主张每天服用阿司匹林325mg，而大多数欧洲的内科医师建议每天服用50～100mg。类似地，阿司匹林、氯吡格雷或阿司匹林加潘生丁的选择必须与后者较阿司匹林更为有效但价格也较高这一事实相均衡。

栓塞性卒中 虽然华法令预防与心房纤颤相关的缺血性卒中的效果优于阿司匹林，但一些患有心房纤颤的患者具有低的缺血性卒中的发生率，另外其他一些患者具有出血的高危险性，并且因这一并发症而丧失了预期的抗凝治疗的效果。还有一些患者具有相当高的卒中危险性，华法令可取得很好的预防效果而不考虑其很高的出血发生率。预防性治疗依赖于已知的个别患者的相对危险性和效果。心房纤颤的卒中预防II期试验显示在低危险的(无高血压、无新近的心力衰竭或未患过血栓形成-栓塞)、<75岁的患者接受阿司匹林治疗，则每年血栓形成-栓塞的发生率仅为0.5%。因此，对无危险因素的<75岁的患者，应合理推荐单用阿司匹林治疗(表361-5)。

表361-5 推荐的心房纤颤的抗栓预防

年龄	风险因素	预防方法
≤65	≥1	华法令INR2－3
	0	阿司匹林或无
65～75	≥1	华法令INR2－3 华法令INR2－3或阿司匹林
>75	0	华法令INR2－3

表361-6 急性缺血性rtPA的治疗方法

指征	禁忌证
临床诊断中风	BP持续>185/110
症状发作到用药时间≤3小时	血小板<100,000；HCT<25%；
CT未显示出血或明显水肿	葡萄糖<50或>400
年龄≥18岁	48小时内使用肝素，PTT延长，INR升高
病人或代理人同意	症状迅速改善
	3个月内曾有过中风或头部损伤；颅内出血
	此前14天内曾有大手术
	轻微中风症状
	此前21天内曾有胃肠道出血
	新近心肌梗死
	昏迷

rtPA的应用
- 建立两个外周静脉通道
- 对rtPA进行资格评估
- 0.9 mg/kg静脉注射(最大量90mg)
- 连续血压监测(上臂)
- 无其他抗栓治疗24小时
- 出现神经状态下降或不能控制的血压变化，停药，给予冷沉淀物，脑影像急诊
- 避免尿道插管≥2小时

抗凝治疗 动脉粥样硬化血栓形成性卒中 仅有不多的资料支持长期使用华法令以预防不论是颅内还是颅外的动脉粥样硬化性血栓形成性卒中。几个大样本的试验正在进行中。

栓塞性卒中 最近几个试验证实慢性非瓣膜性(非风湿性)心房纤颤患者(INR的范围为2～3)使用抗凝治疗可预防脑栓塞，并且很安全。对于早期预防和曾患有卒中或TIA的患者，华法令的抗凝治疗可降低危险性约65%，且其价值明显超过每年的1%的主要的出血并发症。作出使用抗凝治疗作为基本预防手段的决定主要基于发病的危险因素(表361-5)。一些危险因素的存在打破了支持抗凝治疗的均势。

由于在未治疗的风湿性心脏病患者，每年有很高的卒中危险，所以对卒中的早期预防没有进行双

盲方式的研究。这些患者一般均接受长期的抗凝治疗。

在急性心肌梗死患者，抗凝治疗也降低栓塞的危险性。在存在前Q波梗死、明确的左心室功能异常、充血性心力衰竭、附壁血栓形成或心房纤颤时，大多数临床医师推荐使用3个月的抗凝治疗。如果心房纤颤持续存在的话，则建议长期使用华法令。

血栓栓塞是假的心脏瓣膜植入的最主要的并发症之一。在这种情况下，证实抗凝治疗对卒中的预防是有效的，而单用抗血小板治疗则无效。但与华法令抗凝联合使用，阿司匹林可明确增加预防效果。对于假心脏瓣膜患者，推荐使用较高水平的抗凝治疗(INR的范围为3～4,依赖于瓣膜类型)。

如果不能消除栓子的来源，则在大多数患者，抗凝治疗需无限期地持续使用。许多神经病学家主张在一种预防形式无效的患者(即具有不同的TIA的卒中)，可联合使用抗血小板因子和抗凝药物，这一经验性方法可使患者罹受更高的出血危险。

不明原因的缺血性卒中的二级预防存有争议。一些内科医师要求在抗血小板治疗后，应进行3～6个月的抗凝治疗。正在进行的卒中试验的结果有助于阐明最佳的治疗方案。

手术治疗　动脉粥样硬化性阻塞性疾病的手术治疗主要限于颈动脉动脉内皮切除术，以切除位于颈部的颈内动脉起源处的斑块(见下)。

气囊血管成形术联用安置支架可用于增加狭窄的颈内动脉开放的频度，维持其畅通。这一方法尚没有同动脉内皮切除术进行预期的比较。在血管舒张期间，有关斑块远端栓塞的担心是存在的。一些神经介入中心正在应用血管成形术和安置支架治疗颅内动脉粥样硬化性疾病。颈总动脉近端、锁骨下和椎动脉的手术不常使用，且被安置血管内支架和血管成形术代替。已证实颅外至颅内的旁路手术治疗动脉粥样硬化性狭窄无效，且难以达到常规的动脉内皮切除术的效果。虽然是实验性的，但旁路手术对烟雾病患者或罕见的颅内狭窄和与血流降低相关的TIA的患者有一定的治疗效果。

颈动脉疾病　已证实颈动脉内皮切除术可有效地预防卒中和TIA。在美国，每年约进行100000例这样的手术以去除堵塞血管的动脉粥样硬化性斑块。最为重要的临床鉴别是症状性和无症状性颈动脉狭窄。症状性狭窄解释为与卒中或TIA发作的血管分布区同侧的颈动脉狭窄，如左侧颈动脉狭窄的患者伴有短暂性表达性失语。无症状性颈动脉狭窄解释为缺乏与颈动脉病变相关的卒中或TIA的临床体征或症状。由于这些情况的自然病史具有显著的区别，因此，这种鉴别是非常重要的。

在NASCET和欧洲颈动脉手术试验(ECST)中，研究了症状性颈动脉狭窄。这两个试验显示对于>70岁的颈动脉狭窄患者，手术治疗可取得明显的效果。在NASCET中，接受内科治疗的患者和接受同样内科治疗加颈动脉动脉内皮切除术的患者，2年内累积的同侧卒中的平均发生率分别为26%和9%。手术组的这17%的绝对降低是赞成手术治疗的65%的相对危险的降低。NASCET也显示虽然效果不是很强，但手术治疗对具有50%～70%狭窄的患者也有显著的效果。ECST发现手术治疗对具有0%～30%范围的颈动脉狭窄的患者有害无益。

一名患者卒中的危险性及手术治疗的可能效果与视网膜对半球症状的存在、动脉狭窄的水平、相关的药物治疗的程度、一般的手术发生率和死亡率以及其他因素有关。具有多种动脉粥样硬化危险因素、症状性半球缺血、程度很高的合适的颈内动脉狭窄的患者以及一般的围手术期发病率和死亡率≤6%的，常规均应进行颈动脉内皮切除术。但是，对于一些个别外科医师，如果围手术期卒中发生率>6%，则将丧失颈动脉内皮切除术的治疗效果。

无症状性颈动脉粥样硬化研究(ACAS)阐明了无症状性颈动脉病变的手术适应证。在该研究中，将颈动脉狭窄≥60%的患者随机分为阿司匹林治疗组和阿司匹林治疗加手术组。5年内手术组同侧卒中(含围手术期的卒中或死亡)发生的危险性为5.1%，而阿司匹林组的危险性则为11%。虽然本研究证实了53%的卒中危险性的降低，但在5年内卒中的绝对危险性仅降低5.9%或每年降低1.2%。因为女性在围手术期并发症的发生率较高，所以5年内她们仅具有17%的卒中相对危险性的降低。在手术组，接近一半的卒中是由术前血管造影引起。

无症状性颈动脉狭窄的自然病史为每年约2%的卒中发病率，而症状性颈动脉狭窄则为每年13%。对于无症状性颈动脉狭窄患者，是否推荐使用颈动脉动脉内皮切除术尚存有争议，且依赖于许多因素，包括患者的优先选择、年龄和共发疾病。对于无症状性颈动脉狭窄的患者，一般主张使用可降低动脉粥样硬化危险因素的药物治疗和325mg/天的阿司匹林。伴有心房纤颤的患者，建议他们注意TIA是很重要的，且如果转

的完整性和支配血管的交感神经传出部分的完整性。交感神经的传出功能可由 II 相的血压应答或血压超射来评价。此试验的结果取决于受试者的年龄、姿势、呼气压、呼气时间、FVC 和用药情况。记录每次心跳时的血压变化这种非侵入性的记录方法可直接测定交感神经传出至血管的部分，而并不受正常压力感受器反射弧存在的影响。

(3) 催汗功能　产生汗液的能力可定性和定量地评价，交感神经节后纤维释放乙酰胆碱可使排汗减少。定量促汗轴反射试验(QSART)可测定由乙酰胆碱介导排汗减少的自主神经功能，此反应的减弱或消失表明促汗轴节后纤维损害。例如腿部出汗减少可最早出现于某些周围神经病变(如糖尿病性)的自主神经功能障碍中。温度调节发汗试验(TOT)可定性地评价体温升高后局部的排汗反应。置于身体前表现的指示剂在体温升高时可根据不同的排汗量而变色，由此测定局部的汗液分泌量。不同形式的排汗异常可提示中枢性或周围性病变，例如躯体单侧性排汗减少提示有中枢神经系统损害。测定人工诱导电位后的肢体皮肤流电反应是另外一种定性检测有无排汗的方法，此反应容易测量但容易耐受。

(4) 直立位血压记录　在卧位倾斜 80°、直立位分别记录每次心跳时血压可定量测定直立位的血压调节失常，评价倾斜位血压变化之前必须保持卧位休息 20 分钟以上。此试验有助于解释不明原因的晕厥和发现迷走介导的晕厥。

(5) 寒冷刺激升压试验　此试验到评价交感神经功能。试验者将一只手浸入冰水中(1～4℃)，分别测量 30 秒和 1 分钟时的血压收缩压及舒张压，通常升高 10～20mmHg;此反射的传入通路是脊髓丘脑束，因此与压力感受器反射弧的传入支不同。当脊髓丘脑束完整时试验的异常反应结果表明有自主神经中枢或交感神经传出功能异常。当寒冷刺激升压试验结果正常而瓦尔萨尔瓦反应异常，则可将病变定位于压力感受器反射弧的传入支。

(6) 药理学试验　药理学评价可将自主神经功能损害定位于中枢神经系统或 PNS，此试验要控制试验的时间、病人体位、病人主动性水平和所摄入的食物，测定时要尽量减小病人的压力，测定血浆内神经递质代谢产物的浓度和注药后的反应可区别自主神经功能障碍的 CNS 病因或 PNS 病因(表 366-5)。

表 366-5　中枢和外周自主神经功能障碍的药理学评价

	中　枢	外　周	整　体
卧位血浆 NE 水平	正常	低	正常
直立位血浆 NE 水平	无变化	低	加倍
注射 NE 后血压的反应	正常/升高	过度反应	正常/升高

ANS 功能障碍的特殊综合征

多系统萎缩(MSA)　MSA 是一个少见病种，与多种临床综合征的表现有重叠之外，包括纹状体黑质变性(Shy-Drager 综合征)，进展性核上瘫(见第 363 章)，橄榄体脑桥小脑萎缩(见第 364 章)。此临床综合征包括多种 ANS 功能障碍的临床表现(OH,阳痿,膀胱功能障碍,肠道功能障碍和无汗)，同时也有中枢神经系统疾病的表现如强直、震颤、共济失调或眼球运动异常。大多数病人只表现为 ANS 功能障碍的表现，而在 5 年之内逐渐出现其他神经元病变的表现　纹状体黑质变性的病人表现为 Parkinson 样症状，而运动过缓和强直的表现比震颤更突出。单纯大脑皮质病变或纹状体黑质变性也可有锥体束征，有些病人两种亚型的表现均有。

这些疾病一旦出现就不可逆地进行性发展 9～10 年，直到死亡。药理学的差异可将 MSA 与 ANS 功能障碍的外周病变病因区别开来(表 366-4)。神经病理学表现包括伴神经元缺失和中枢神经系统区域神经胶质增生的初发神经元变性，包括脑干、小脑，纹状体和脊髓胸腰段的中间外侧柱。ANS 异常也可与帕金森病、亨廷顿病同时存在。

脊髓损害　任何原因引起的脊髓病变都可能导致局部 ANS 功能丧失或反应过强，大脑的下行传导通路通常调节交感神经的兴奋性和部分自主神经反射。脊髓横断或半切可使肠、膀胱、性腺、体温、调节或心血管功能的自主神经反射增强。损伤水平以下皮肤感觉缺乏可导致伴随外界热冷接触有危险的体温升高或降低。四肢瘫病人同时表现有卧位高血压和站立后的直立位低血压、膀胱压力升高，或皮肤肌肉的刺激可诱发自主神经放电显著增加，耻骨上方膀胱按压、管样植入、管样梗阻、泌尿系感染常见且可纠正，这种现象称为自主神经无反射，在 C6 水平以上的脊髓创伤的病人中 85% 出现。卧位高血压的患者，头抬高会导致颅内出血和死亡。

周围神经和神经肌肉接头障碍　周围神经病变(第 377 章)是自主神经功能障碍最常见的病因，神经病变

由糖尿病、淀粉样变、慢性酒精中毒、卟啉病、急性感染性多神经炎引起，影响交感神经、副交感神经的小髓鞘或无髓鞘纤维。神经肌肉接头障碍包括肉毒中毒和兰-伊(Lambert-Eaton)综合征。

(1) 糖尿病(DM) DM 自主神经功能损害可在病程中的任一阶段开始出现(见第 333 章)，通常表现为副交感迷走神经功能异常，检测深呼吸时心率减慢，分布于内脏、颈动脉窦和迷走神经的小有髓鞘/无髓鞘神经纤维的缺失是具有特征性的。广泛的小胃肠神经元病变可导致蠕动受限(胃轻瘫)、恶心、呕吐、营养不良、胃酸缺乏、便秘。其他的症状还包括阳痿、尿失禁、瞳孔调节异常和 OH。低血糖血症的典型症状、体征可能会表现不出来，因为肾上腺交感神经的损害使肾上腺素释放缺乏。过量的胰岛素也可引起显著的低血压。自主神经功能障碍可使 QT 时期延长，并增加猝死的危险性。高血糖可成为自主神经功能障碍的一个危险因素。对 DM 神经病变的生化和药理学研究与定位于 PNS 的自主神经功能不全相配伍(卧位低血浆神经 NE 水平和过度的升压反应)。

(2) 淀粉样变 自主神经病变在单发性和多发性淀粉样变中均可见到(见第 319 章)。虽然患者通常表现为远端痛性神经病变伴有感觉缺失，但自主神经功能的缺陷也可促进多神经病变的进展。常见的死亡原因是心脏或肾脏损害，尸体解剖的研究发现有多器官的淀粉样变，包括有导致自主神经功能不全的两个部位：神经内血管和自主神经节。病理学检查可发现有髓/无髓神经纤维的缺失。

(3) 酒精性神经病变 慢性酒精中毒者可出现到交感迷走神经和交感传出神经功能异常，其交感神经迷走神经及交感神经纤维和神经节有显著的病理改变。阳痿是较突出的表现，但同时存在性激素的异常常常掩盖了副交感因素参与发病的作用。自主神经功能不全的临床症状通常在多神经严重病变时出现。OH 也是韦尼克(Wernicke)脑病患者的突出表现(第 376 章)。自主神经病变可能也是酒精中毒高死亡率的一个危险因素(第 387 章)。

(4) 卟啉症 每个卟啉症的患者都有自主神经功能障碍，这点可在大量急性间歇型患者中被证明(见第 346 章)，其症状表出为心动过速、出汗、尿潴留、高血压或低血压(很少见)，其他较突出的症状包括焦虑、腹痛、恶心、呕吐。急性发作期和缓解期都会有自主神经功能异常的表现。在急性发作期的高儿茶酚胺水平与心动过速和血压的水平相关。

(5) 急性感染性多神经炎(Guillain-Barré syndrome，GBS) 血压波动和心律失常的表现常很严重(见第 378 章)，据估计有 2% ~ 10% 的 GBS 的重症病人有致死性的心血管衰竭。也出现有异常排汗、括约肌功能障碍和瞳孔调节障碍。脱髓鞘的表现可发生在迷走神经、舌咽神经、交感神经链、白交通支。自主神经功能障碍与运动、感觉的功能障碍严重性并无明显相关。

(6) 肉毒中毒 毒物与胆碱能神经末梢的突触前膜结合，被胞质摄取，通过消化神经递质释放的关键蛋白阻断乙酰胆碱的释放。其临床表现包括瘫痪和自主神经功能障碍，另有视力模糊、口干、恶心、瞳孔反射消失或缓慢、便秘、尿潴留(见第 144 章)。

纯自主神经衰竭(PAF) 这种散发的综合征包括姿势性低血压、阳痿、膀胱功能障碍和无汗等表现。在发病 5 年后出现，女多于男，但这类疾病并不缩短寿命，临床及药理学特性的研究均提示有原发的交感神经元节后病变。交感神经节内神经元密度严重减少，导致卧位血浆低 NE 水平和去甲肾上腺素能神经的超敏性(见表 366-5)，此病早期临床诊断较困难，因为患者可仅单一表现为 OH，提示 PAF 可能；但后期可逐渐发展为多系统萎缩的症状(如上所述)。

姿势直立位的过速综合征(POTS) 此综合征表现为症状性的直立位不耐受(非 OH)和心率 > 120 次/分钟，或站立后心率加快 > 30 次/分钟，这种情况在成年中常出现，但发病年龄范围亦很广，伴有头部轻浮感、呼吸短和运动不能的症状。多数病例的病因不明，可能参与发病的因素有循环容量减少，静脉淤滞，脑干调节损害或 β 受体高敏感性。对一患有此疾病患者的研究表明，神经 NE 传递突变导致突触内神经 NE 清除功能损害在发病中起主要作用。只有 1/4 的病人最终可恢复正常的日常生活。开始在治疗上的进展是扩容姿势训练，如治疗无效可用氟氢可的松、苯巴比妥、β-受体阻滞剂和胆碱，有一定疗效。

餐后低血压 健康的老年人、高血压病人和养老院中的老年人，有无餐后低血压(PPH)发生并不被人所重视。用餐后周围血管容量反应性减少转移至内脏循环的机制参与了发病。进餐时给健康的或者高血压的病人服用起降低血压作用的心血管药物的做法值得怀疑。PPH 也可与 DM、帕金森病、肾衰血透治疗、心血管疾病、截瘫和自主神经功能不全等伴发。

遗传疾患 Riley-Day 综合征(家族性自主神经功能异常)是在 Ashkenazi 犹太人的成人及儿童中常染色体隐性遗传性疾病，缺陷基因位于 9 号染色体长臂上，但仍

未被鉴定。表现为流泪减少、多汗、痛觉减退、反射消失，舌菌状乳头缺失、血压不稳定等。发作性腹部危象和发热常见。胞内乙酰胆碱敏感性增加和真皮内组胺释放的轴反应消失是具有诊断意义的标志。休息位血浆神经NE水平正常而直立位时不升高表明合并有传入神经损害，神经病理学检查提示有小的有髓/无髓鞘神经纤维缺失

原发多汗 此综合征表现为手掌和足心的出汗量增加，人群中约0.6%～1%有些异常，病因不明(可能有遗传因素参与)，在非危险情况下可能是社交障碍(如握手)或残疾(如书写障碍)，该症状通常在青春期出现，并随年龄进展。止汗药(如氯化铝)有时有效。T2神经节切除术交感神经切除在大于90%的原发多汗患者中有效。内镜下经轴的T2交感神经切除术的出现降低了并发症的发病率。最常见的并发症是继发多汗，可于数月内自发出现。其他并发症包括复发性多汗(10%)、Horner综合征(<2%)、味觉性出汗、伤口感染、血胸和肋间神经痛。在手掌部多汗症的病人中应用局部反射肉毒中毒的方法阻断专配汗腺的胆碱能节后交感神经纤维，然而此技术因需反复注射而应用受限(其效力常维持4个月后减退)、其他原因还有注射痛、肉毒毒素价格昂贵及可能有暂时性内源性手肌无力。抽液式电离子透入疗法对某些病人有效。

其他 自身免疫因素参与自主神经功能不全的发病，这点已被证实；已在某些急性冷发性自主神经功能异常增生的自主神经病变的患者体内发现，自主神经节中有乙酰胆碱受体的自身抗体，其他伴随自主神经功能不全的有感染、恶性肿瘤。下丘脑功能障碍可影响自主神经功能并导致体温调控、食欲、性功能及昼夜节律异常(见第328章)。

反射性交感神经营养障碍和灼性神经痛 无法证明ANS在这些障碍致病中的原发作用从而导致命名上的差异，复杂的区域性疼痛综合征(CRPS)I、II型已用来替代原反射性交感神经营养障碍(RSD)和灼痛。

CRPS I型是一种区域性疼痛综合征，通常在皮肤受到无害性刺激时产生的疼痛，并不相关，且并不局限于某单一周围神经的损坏。CRPS II型是周围神经损伤后出现的区域性疼痛综合征，自发痛首先出现在受损神经支配时区域，之后范围逐渐扩大。

疼痛是CRPS最初的临床特征，另外血管舒缓异常、促汗功能异常或灶性水肿也可单独或同时存在，但却是诊断所必需的。肢痛综合征就不符合此标准，在最好分型为“非特异性肢痛”，在CRPS中局限性出汗(静息状态下汗量增加)和血流学变化可以造成患肢与健肢温度的差异。

CRPS I型可分为3个临床相，但现在认为它实际变化远比原想的多，I相包括疼痛、肿胀，在肢体远端出现，受伤后数周至3个月之内，疼痛为弥漫性自发的烧灼感或跳动感，患肢温暖，水肿，关节疼痛，可有排汗量增加和毛发生长。II相(受伤后3～6月)患肢变细，皮肤发亮、发冷，再过3～6月(III相)后有皮肤萎缩和皮下组织屈曲挛缩。

这两型的治疗效果均不令人满意，有望治疗这些严重残疾及疼痛综合征的方法有各种手术及药物治疗，并且有一些相互矛盾的有效性报告。临床试验提示早期运动加理疗或类固醇的非甾体类抗炎药(NSAID)、钙通道阻滞剂、苯妥英钠、类阿片和降钙素。星状神经节阻滞是一种常用的侵入性治疗技术，尽管此法可带来暂时性的疼痛缓解，但反复阻滞后的有效性尚不能确定。

治疗

自主神经功能不全的治疗通常局限于缓解症状，而对原发损害的治疗并不能促进自主神经功能病史和查体发现是决定其恢复难易的关键(见表366-3)

OH的症状可以很严重，也可很轻微，神经源性的OH只有在其影响到日常生活时才予以治疗。非药物性干预可有一定效果，患者应避免无盐或脱水状态而最大限度地摄入盐分(食用高盐食品)，且每天饮用至少2～2.5L水，睡觉时保持头高位可减少夜间多尿、清晨姿势性低血压和低血容量，并减少卧位高血压。通常建议患者在清晨起床前先坐起把腿悬在床边几分钟。适当训练是值得推崇的，但强度训练或是长期卧床是要禁止的。可导致血管舒张恶化的因素(摄入酒精、高温环境)可导致严重的低血压。非处方药中包括有拟交感神经药，但必须谨慎应用，因为其可能会在自主神经功能不全合并神经支配的高敏状态病例中导致恶性高血压。

多数患者需要用药物控制OH，氟氢可的松是首选，剂量为口服0.1～0.3mg Bid；它可增加肾保钠和增加动脉对去甲肾上腺素的敏感性。药物敏感的患者可增加液体超载，充血性心衰、卧位高血压和低钾，由于分布缓慢，补钾是必要的，应避免卧位血压>200/110mmHg。

中度严重的OH可用氟氢可的松和α1-受体阻断剂甲氧胺福林，口服吸收好，可引起小动脉在无中枢神

经系统或心脏刺激时收缩，初始剂量为 5mg tid，餐前 30～50 分钟口服，最大可增加至 10mg Q4h，副作用包括瘙痒、汗毛竖立和卧位高血压。

OH 伴发餐后组分时可对一些措施有反应。多次少量低碳水化合物饮食，可减少餐后的内脏分流从而减少 PPH。进食时服用前列腺素抑制剂(布洛芬或消炎痛)可防止 PPH，咖啡因(250mg 或两杯咖啡)可在清晨每天一次饮用。生物素类似物奥曲肽可通过抑制有血管扩张和降低血压作用的胃肠肽的释放治疗餐后晕厥，剂量可 25μg ihBid，到 100～200μg ih tid，虽然没有加压作用，但奥曲肽对防止正常老年人发生 PPH 可能有效。

α2-受体拮抗剂盐酸可乐定可用于治疗伴腹泻的 OH，但必须除外同时有非神经源性 OH 存在。治疗开始前由于伴发低血压的危险性大，初始剂量为 0.1～0.2mg，每天早晨口服，如果出现嗜睡、口干、便秘、卧位高血压或低血压是非剂量限制的，用药剂量可再逐渐增加。奥曲肽对此类患者也可有效。

OH 伴贫血可予红细胞生成素治疗，一项研究发现收缩压增加 20mmHg 直立后症状的改善伴随有红细胞压积(HCT)的正常化，剂量为 25～75U/kg，ih 每周 3 次，用药 2～6 周后 HCT 升高，故持续 1 周的用量是必需的，但血管内容量的增加伴随 HCT 的升高可加重卧位高血压。

许多有 ANS 功能不全的患者表现出对各种药物的过度敏感，故应避免复合应用可致低血压的药物，例如帕金森神经功能障碍开始即选择抗胆碱能药物的多巴胺复合物更好。

由于此类患者可能有异常的压力感受器反射，周围小动脉的交感神经支配受损，过度的药物反应，异常的液体平衡或肾上腺髓质功能不足，所以麻醉方法的选择是一个特别的问题。比麻醉选择更重要的是内科医生对此类疾病的认识：自主神经功能不全可能对周围手术期和手术后处理的影响。

参考文献

BRAUS DF et al: The shoulder-hand syndrome after stroke: A prospective clinical trial. Ann Neurol 36:728, 1994

JANSEN RW, LIPSITZ LA: Postprandial hypotension: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. Ann Intern Med 122:286, 1995

LOW PA (ed): *Clinical Autonomic Disorders*, 2d ed. New York, Lippincott-Raven, 1997

——— et al: Efficacy of midodrine vs. placebo in neurogenic orthostatic hypotension. JAMA 277:1046, 1997

MATHIAS CJ: Orthostatic hypotension: Causes, mechanisms, and influencing factors. Neurology 45(Suppl 5):S6, 1995

MCLEOD JG: Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. Invited review. Muscle Nerve 15:3, 1992

POLINSKY RJ: Clinical autonomic neuropharmacology. Neurol Clin 8:77, 1990

ROBERTSON D, DAVIS TL: Recent advances in the treatment of orthostatic hypotension Neurology 45(Suppl 5):S26, 1995

SHANNON JR et al: Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency. N Engl J Med 342:541, 2000

STOLMAN LP: Treatment of hyperhidrosis. Dermatol Clin 16:863–67, 1998

VELDMAN PHJM et al: Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: Prospective study of 829 patients. Lancet 342:1012, 1993

VERNINO S et al: Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. N Engl J Med 343:847, 2000

367 常见颅神经疾患

朱桂霞 译 樊东升 审

内科学中颅神经病变的症状和体征是常见的，它们通常在广泛的神经紊乱的背景下发展而来，这种情况下颅神经的受累可能代表了疾病的原发的临床表现。在其他疾病中病变主要局限于一个或几个颅神经；这些独特的疾病将在本章中讲述。眼球运动障碍将在第 28 章中讲述；嗅觉、味觉、听觉障碍在第 29 章中讲述；眩晕及前庭功能障碍在第 21 章中讲述。

面部感觉障碍

三叉神经(第Ⅴ对颅神经)支配面部及颅顶前半部头皮的感觉(见图 367-1)，其运动部分支配咬肌和翼状咀嚼肌的运动。

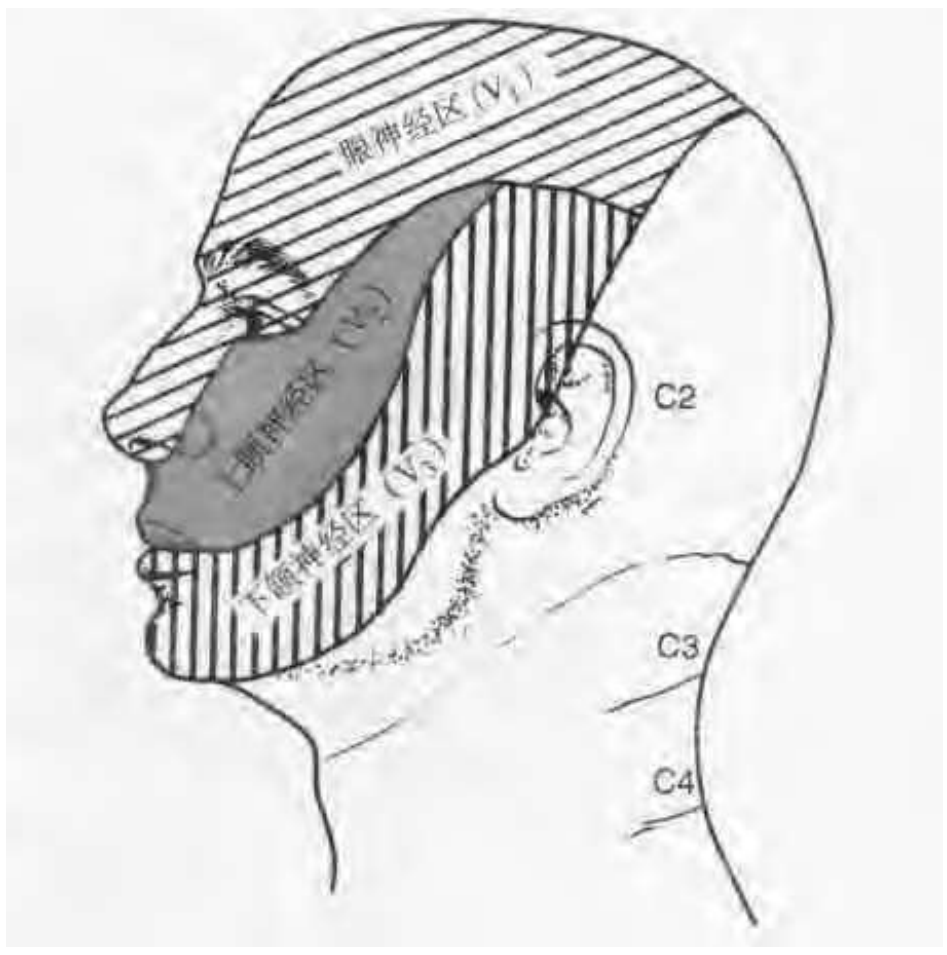


图 367-1 三叉神经的三个感觉支，包括眼神经、上颌神经、下颌神经。

三叉神经痛(痛性抽搐)

最显著的三叉神经功能紊乱就是痛性抽搐，是一种在嘴唇、齿龈、面颊或颏部的以发作性剧痛为特征的疾病，以及极为罕见者可有第Ⅴ对颅神经眼支分布区的疼痛。此病几乎惟独发生于中、老年人。疼痛持续时间很少超过数秒或一两分钟，但程度之剧烈足以令病人畏缩，因而使用了“抽搐(tic)”一词。发作甚为频繁，昼夜均可，一次发作可持续好几个星期。另一特征是疼痛的起始是由于刺激面、唇或舌部的某一区域(即所谓“触发点”)或活动这些部位而引起。检查未发现感觉丧失的客观体征。促使发作的适当刺激是轻触，也可能是产生痒感的刺激，而不是有害或热性刺激。通常触发一次发作需要多次冲动在时间和空间上的累积，发作后继以长达2、3分钟的无反应期。

本病的诊断依赖于上述严格的临床标准，并且应将本病与其他类型的面部或头部神经痛以及颌部、牙齿或鼻窦疾病引起的疼痛疾病相区别(见第15章)。痛性抽搐常没有可指明的原因；典型病例中，不需要进行神经系统影像学检查。偶尔当发生于较年轻的成年人时，可能为多发性硬化斑块造成第Ⅴ对颅神经入桥脑处的根性损伤所致。伴随带状疱疹或肿瘤而产生的痛性抽搐非常罕见。仍不能肯定且有争议的观点是，痛性抽搐的疼痛可能是由于后颅窝丰富或扭曲的血管造成神经或神经根的刺激性损害所致。然而占位性病变例如累及三叉神经的动脉瘤，神经纤维瘤或脑膜瘤通常引起感觉缺损(见如下三叉神经性神经病)。

治疗 卡马西平是首选的药物治疗，对大约50%～75%的病人有效。初次剂量为单一剂量100mg与餐同服，逐渐加大剂量(每1～2天加量100mg)，直至疼痛基本缓解(>50%)。大多数病人需要200mg每日4次的维持剂量。剂量超过1200mg并不能增加疗效。卡马西平重要的副作用有眩晕、平衡失调、镇静，少数者出现粒细胞缺乏症，如治疗有效，应坚持服药约1个月，然后逐渐减至维持量。如果卡马西平不能耐受或无效，可试用苯妥英钠300～400mg/天，亦可采用力奥来素，可单用或与卡马西平或苯妥英钠合用，起始剂量为5～10mg每日3次，根据需要增至20mg每日4次。

如果药物治疗无效，应采取手术疗法。应用最广泛的一种名为射频热疗神经根切断术即以热能损伤三叉神经或半月神经节的方法，另一种为部分外科医生所推荐的手术即将甘油注至Meckel腔隙中；上述两种手术方法短期缓解率在95%以上，但长期随访显示在相当部分已治愈病人中疼痛相继复发。在经验丰富者的操作之下，并发症和发病者均少见。该手术可致部分面部麻木，并且用于治疗三叉神经第一支疼痛时，患者面临角膜去神经支配而继发角膜炎的危险。

第3种治疗为微血管减压术，需要住院数日以实施枕骨下开颅术。此方法有80%的有效率，但疼痛可能复发，在少数病例中还有可能损伤第Ⅶ、Ⅷ对颅神经。

三叉神经性神经病

除痛性痉挛外，还有多种疾病可累及三叉神经(见表367-1)。大部分表现为面部感觉丧失或颌部肌肉的无力。张口时下颌偏斜表明歪斜侧的翼状肌无力。颅中窝肿瘤(脑膜瘤)，三叉神经的肿瘤(神经鞘瘤)，或颅底部肿瘤(转移瘤)可引起运动和感觉都受累的体征。海绵窦内的病变可累及三叉神经的第一、二分支，眶上裂病变则损害第一支(眼支)。伴有角膜感觉缺失时，可增加溃疡的危险(神经性角膜炎)。

表367-1 三叉神经疾病

核的(脑干)病变
多发性硬化
中风
神经胶质瘤
淋巴瘤
神经节前病变
脑膜瘤
转移瘤
慢性脑膜炎
Gasser神经节病变
三叉神经瘤
带状疱疹
感染
外周神经病变
创伤
Guillain-Barré综合征
药物
肉状瘤病

下颌感觉缺失(精神性神经病变)可能是系统性恶性肿瘤的唯一临床症状。特发型的三叉神经性神经病变罕见。其特点为三叉神经支配区的麻木和感觉异常，有时为双侧性，伴感觉缺失，但无颌部肌肉的无力通常可以恢复。但患者受这些症状困扰可达好几个月甚至数年之久。麻风病也可累及三叉神经。

咀嚼肌的强直性痉挛，即“牙关紧闭”，为破伤风的症状(见第143章)，也可能作为接受苯妥英钠类治疗

的患者的特异性反应；较次要者还可能与咽部、下颌关节，牙齿和牙龈的疾病有关。

面神经疾病

第Ⅶ对颅神经支配与面部表情相关的所有肌肉。其感觉成分很小(中间神经)；它传导舌前2/3的味觉，并很可能传导来自外耳道前壁的冲动。面神经的运动核位于外展神经核的前外侧部，离开桥脑后随听神经一同进入内耳道。随后在自身的骨道即面神经管内继续其行程，再从茎乳孔出颅。然后穿过腮腺并发出分支支配面部肌肉。

在茎乳孔处面神经的完全阻断造成所有的面部表情肌麻痹。口角下垂，皮肤皱纹消失，不能皱额和闭眼。试图闭合眼睑时，可见麻痹侧的眼球向上转动(Bell现象)。下睑也下垂，泪点离开结膜，泪水遍及面颊部，食物滞留于齿颊之间，口角流涎。患者主诉面部沉重或麻木，但并无感觉缺失，味觉也完好无损。

如果病变位于中耳部分，出现同侧舌前2/3的味觉丧失。如果至镫骨肌的神经受到阻断，可出现听觉过敏(对响亮的声音产生痛苦的感觉)。内耳道内病变也可累及邻近的听觉和前庭神经，引起耳聋、耳鸣或眩晕症状。产生面神经麻痹的脑桥内病变通常波及外展神经核，并且常常累及皮质脊髓束和感觉束。

如果周围性面瘫已持续一段时间，而运动功能的恢复不完全，此时可出现面部肌肉持续且弥漫性的收缩，睑裂变窄，鼻唇沟加深。活动面部某一肌群，可引起所有面肌的收缩(伴随运动或连带运动)，此后可发展为面肌痉挛并无期限地持续下去，由每一次面肌的运动而促发(偏侧面肌痉挛)。这种现象可以是Bell麻痹的短暂性或持续性后遗症，但也可由面神经的刺激性症状所致(如听神经瘤，压迫神经但可由手术解除的畸变动脉，或基底动脉的动脉瘤)。然而最常见类型偏侧面肌痉挛的原因和病理学尚不清楚。第Ⅶ对颅神经的异常性再生可能引起其他的令人困惑的病症。如果原来与眼轮匝肌相关的纤维支配了泪腺，那么面部的任何活动就会引起异常流泪(鳄鱼泪)。还有一种不常见的面部连带运动，即张口时引起面瘫侧的眼睑闭合动作(颌动瞬目反射)。

Bell麻痹

面神经麻痹最常见的类型是特发性的，即Bell麻痹。该病症的年发病率约为23/100000人，或在人的一生中每60～70人中约有一人发病。这种麻痹的发病机理尚不清楚，但有文献报道其与存在于神经内膜液及耳后肌肉中的单纯疱疹病毒Ⅰ型DNA有关

临床表现 Bell麻痹的起病相当突然，通常无力在48小时内发展至高峰。麻痹前1～2天可有耳后疼痛，可出现单侧味觉丧失，也可存在听觉过敏。有些病例脑脊液(CSF)的淋巴细胞可轻度增多。MRI可显示膝状神经节和面神经肿胀及均一高信号，有些病例可出现肿胀的神经被陷压在颞骨中。至少80%的患者可在数周或数月内恢复。肌电图检查对判断预后有一定价值；发病后数十天去神经支配的证据表明已存在轴索变性，要延缓较长时间(通常为3个月)才能出现神经再生，而且可能是不完全的。第一周表现为不完全麻痹，是提示预后最好的征候。

鉴别诊断 在鉴别Bell麻痹时必须考虑到面神经麻痹还有许多其他的原因。侵入颞骨的肿瘤(颈动脉体瘤，胆脂瘤，皮样囊肿)可引起面神经麻痹，但起病隐匿，并呈进行性病程。据推测膝状神经节的带状疱疹引起的Ramsay-Hunt综合征，具有严重的面神经麻痹，并有咽部、外耳道和头皮的其他部位的水疱疹；通常第Ⅷ对颅神经也受损。听神经常通过局部压迫累及面神经。梗塞、多发性硬化导致的脱髓鞘和肿瘤是可能阻断面神经的常见的脑桥病变；脑干病变的其他体征通常可同时出现。双侧面神经麻痹(双侧面瘫)见于Guillain-Barré综合征(见第378章)以及一种名为眼色素层腮腺热(Heerfordt综合征)的结节病。在流行病区莱姆病是面瘫的常见原因。Melkersson-Rosonthal综合征由罕见的三联征组成，即复发性面神经麻痹，复发性(最后呈持续性)的面部(特别是唇部)水肿，以及不恒定存在的舌纹。其病因未知。麻风病经常损害面神经 面神经病可在糖尿病患者身上见到。

所有这些形式的核性或周围性面神经麻痹多应与核上性者区别开来。后者的额肌和眼轮匝肌与下部的肌肉相比较少累及，因为上部面肌接受双侧运动皮质的皮质脊髓束的支配，而下部面肌则只受对侧半球的神经支配。核上性病变可存在情感性和随意性面部运动的分离，并常伴有某种程度的上下肢瘫痪或失语(优势半球病变时)。

实验室检查 临床上如病人有以下情况可诊断Bell麻痹：(1)典型的临床表现，(2)不存在其他原因所导致面瘫的前驱症状的危险因素，(3)外耳道无带状疱疹的皮损，(4)除面神经外其余神经系统查体正常 尤其要特别注意第Ⅷ对颅神经，其在脑桥延髓连接处及颞骨

是要尽可能予以切除。对于成年患者，在手术切除PNET后，应施以化疗和全轴索放疗，对于原发肿瘤要增大放射线剂量。尽管一半的患者在治疗后五年复发，但积极的治疗仍可延长生存期。

CNS淋巴瘤

原发性CNS淋巴瘤 有一些中度到高度恶性的B细胞淋巴瘤，它们发生于轴索而没有全身淋巴瘤的证据。它们最常发生于有免疫损害的个体，尤其是器官移植术受者或AIDS患者(第309章)。但原发性CNS淋巴瘤在免疫功能正常及免疫功能受损的个体发生率均增加。在免疫受损的患者，CNS淋巴瘤都有Epstein-Barr病毒(EBV)感染肿瘤细胞。c-myc基因发生染色体易位见于CNS以外的EBV感染的淋巴瘤，而不见于原发性CNS淋巴瘤。

在免疫功能正常的患者，神经影像学检查最常显示一均匀增强的团块状损害。在免疫受损的患者，原发性CNS淋巴瘤可呈多中心，有环状增强影或源于脑膜(图370-4)。立体定向针活检可以明确诊断。起病开始即发生软脑膜受累的，见于约15%的患者，约50%患者则发生于疾病过程中。而且，约有15%的患者眼球也受累。因此，在明确照射部位而行放疗以前有必要行裂隙灯检查，甚至前房穿刺术或玻璃体活检。

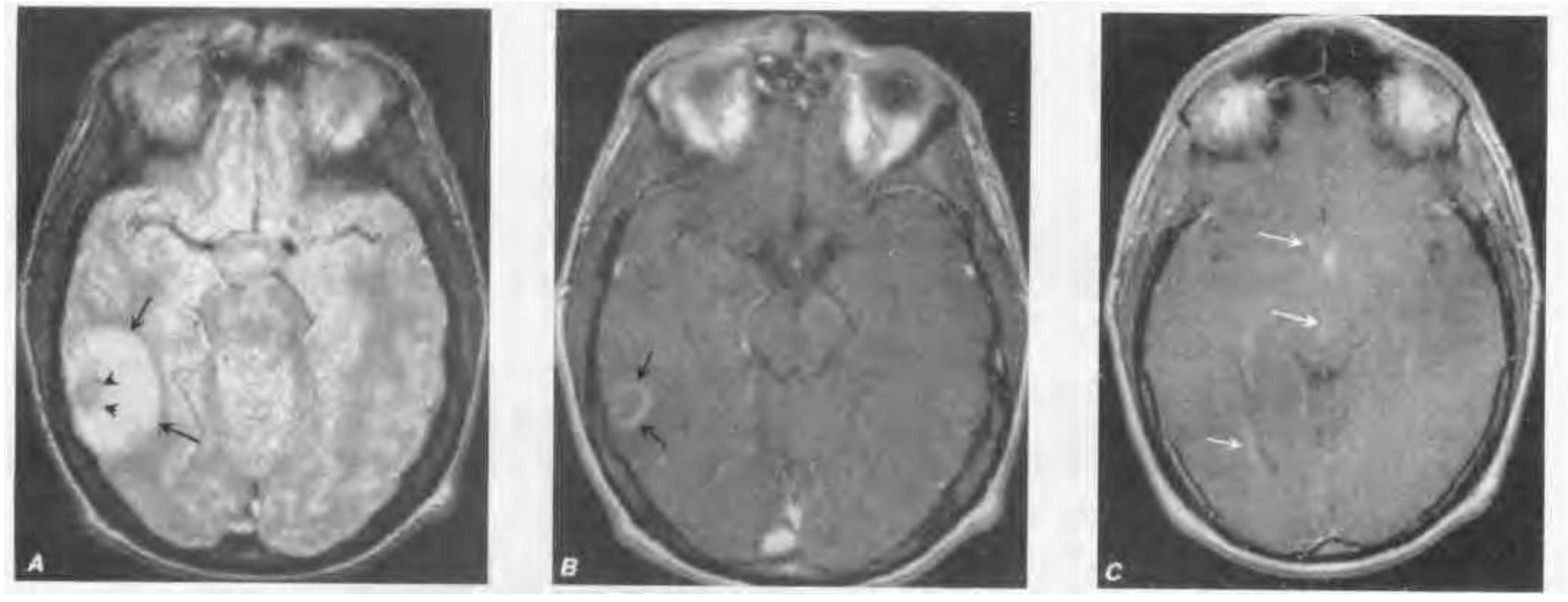


图370-4 中枢神经系统淋巴瘤的MRI像。

原发性CNS淋巴瘤相对于组织学特点相似的CNS以外的淋巴瘤来说预后不好。许多患者在应用大剂量糖皮质激素后，其临床过程及影像学检查提示有效。但是病情的改善是暂时的，几个星期后，病情又会恶化。主要的治疗措施是放疗，包括大剂量氨甲喋呤在内的联合全身化疗也有效。如果软脑膜受累，则也可应用鞘内化疗。尽管对患者施以积极治疗，仍有超过90%的患者复发。根据记载，有CNS淋巴瘤的免疫功能正常的患者生存期约18个月，如用全身化疗还可以延长一些。对于器官移植的受者，消除免疫抑制状态可以延长生存期。有AIDS相关原发性CNS淋巴病的患者，其生存期很短，通常不超过3个月。治疗前的功能状况、免疫抑制的程度、诊断时CNS播散的程度均可能影响预后。

继发性CNS淋巴病 继发性CNS淋巴瘤几乎总是伴随着发生于有全身进行性疾患的成年人，如肿瘤累及骨、骨髓、睾丸或颅内窦道的B细胞性淋巴瘤或B细胞性白血病的成年患者。软脑(脊)膜的淋巴瘤通常可由CSF检查或脑及脊髓的对比增强CT扫描和钆增强的MRI扫描发现。治疗方案包括全身化疗、鞘内化疗及CNS放疗。尽管总的预后取决于原发性淋巴瘤的过程，但上述治疗还是可以有效抑制软脑膜的病变。

垂体腺病

见第328章。

脑膜瘤

脑膜瘤起源于中胚层，可能是来自发育成蛛网膜粒的细胞。这些肿瘤都是良性的，且附着在硬脑膜上。它们可以浸润颅骨，但不常浸润脑组织。脑膜瘤的发生可以沿着矢状窦，覆盖在脑沟上，位于桥-小脑角或沿着脊髓背部蔓延。发病率女性高于男性，中年最高。

脑膜瘤可因患者表现局部癫痫发作，慢性进展的局灶神经功能缺损或颅内压增高而行 CT 或 MRI 扫描时附带发现。如果影像学检查显示一个基于硬脑膜轴外的高信号、均匀对比增强的团块，则脑膜瘤的诊断基本可以确定，尽管也要考虑硬脑膜转移瘤(图 370-5)。

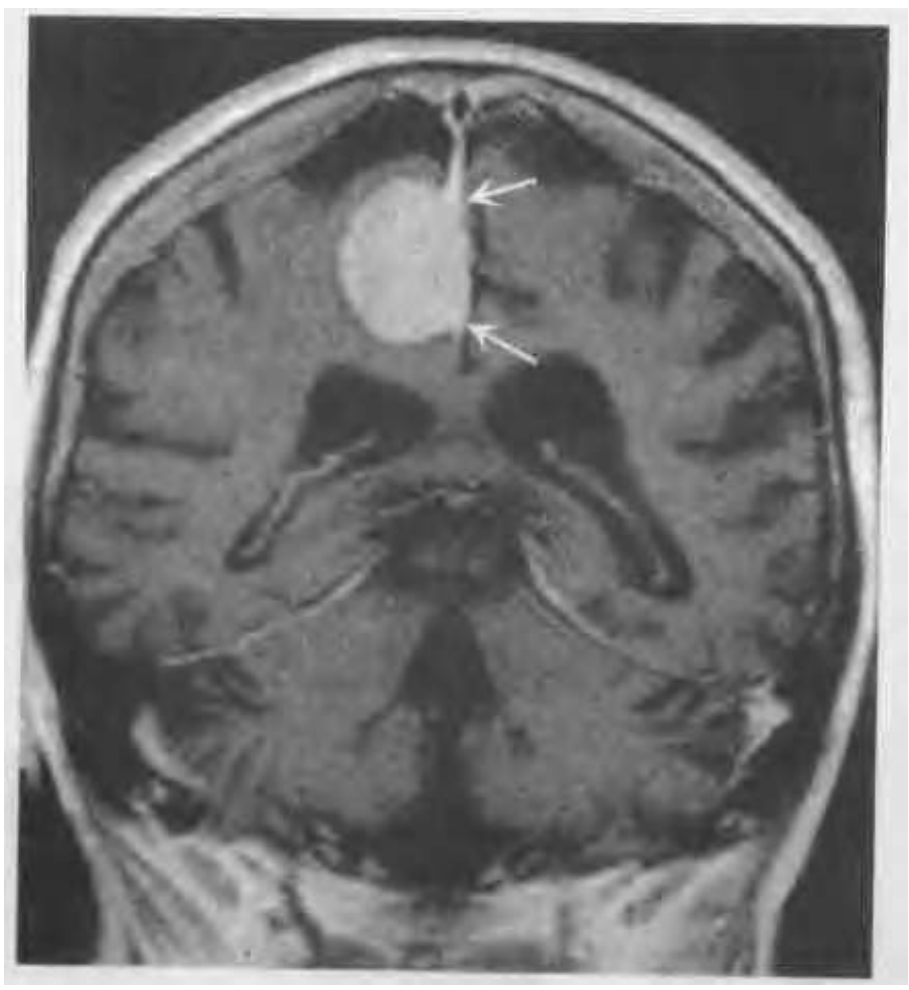


图 370-5 脑膜瘤的 MRI 的 T1 加权像。

脑膜瘤也可有一“硬膜尾”，即肿块主体一侧的硬脑膜上的线样增强影。但是，其他硬脑膜的肿瘤也可有此表现。

手术彻底切除良性的脑膜瘤，则可以治愈。如果无法彻底切除，局部体外放疗可将再发率减少到小于 10%。对于无法手术的脑膜瘤，可以考虑用伽玛刀行靶向放射术或重粒子放疗。老年人小的、无症状的、被偶然发现的脑膜瘤可以安全施用放疗；这些肿瘤的生长速度大约为每年其直径增加 0.24cm，而且很少引发症状。

极少的脑膜瘤侵袭脑组织或有恶性的组织学证据，如核的多形性。高度有丝分裂的标记也预示着肿瘤具有侵袭行为。血管外皮细胞瘤，尽管严格来说其并非脑膜瘤，是一种具有明显侵袭行为的脑膜的肿瘤。具有侵袭性的脑膜瘤和血管外皮细胞瘤，即使看上去彻底切除了，也经常复发，需要行术后放疗。没有证据证实化疗有效。

雪旺细胞瘤

这一类肿瘤也称做神经瘤、神经鞘瘤。它们源于神经根的雪旺(Schwann)细胞，最常见于第八对颅神经(又称前庭神经鞘瘤，以前称为听神经鞘瘤)。其次，第五对颅神经也较常见。该肿瘤可以起源于除视神经及嗅神经以外所有的颅神经根和脊神经根，因为这两对神经由少突胶质细胞而非雪旺细胞形成髓鞘。2 型神经纤维瘤病(见下)强烈预示着前庭神经鞘瘤。脊神经根的神经鞘瘤也可见于 2 型 NF 和 1 型 NF。

典型的第八对颅神经的神经鞘瘤起源于该神经的前庭部分。因为前庭系统适应了该颅神经的逐渐破坏，所以前庭神经鞘瘤以进行性的单侧听力丧失为特征而非眩晕或其他前庭症状。无法解释的单侧听力丧失应进行检查，包括测听法、脑干听觉诱发电位或 MRI 扫描(第 29 章)。随着前庭神经鞘瘤的生长，它可以压迫小脑、脑桥或面神经从而产生相应症状。只有极少情况下，神经鞘瘤在组织学上和临床表现上为良性。它们在 MRI 扫描上呈现高信号和均匀增强的肿块。前庭神经鞘瘤扩大了内听管，这一影像学特点有助于与其他的桥-小脑角的肿块进行区别。

神经鞘瘤应尽可能手术切除。如果肿瘤较小，通常是可能保留受累耳听力的。如果肿瘤较大，患者通常会聋，虽然这样，还是要手术切除来阻止肿瘤进一步压迫后颅窝结构。对于神经鞘瘤，伽玛刀也有效，但在费用及并发症的发生率上与外科手术相同。而且，立体定向放射手术的远期效果，包括发生继发性放射线诱发的肿瘤在内，尚未明确。

其他良性脑肿瘤

表皮样瘤是囊样肿瘤，囊肿的外周为增殖的表皮细胞，囊肿的中心为更加成熟的表皮细胞。这些成熟的细胞脱落进入囊肿的液体中心。目前认为表皮样瘤来源于胚胎期颅内的表皮残余组织。表皮样瘤发生于轴外近中线处、中颅窝、蝶鞍上区或脑桥小脑角。表皮样瘤易于切除且彻底切除后可以治愈。不必要行术后放疗。

目前认为皮样囊肿是起源于胚胎的皮肤组织的残余部分，在神经管关闭时，包入 CNS 内。它们最常位于幕上中线以及桥-小脑角。在组织学上它们完全由真皮的各种结构构成，包括表皮、毛囊以及汗腺，它们经常钙化。治疗采用手术切除。

颅咽管瘤目前认为是起源于神经颞束的残余组织，即前垂体腺起源的中胚层结构(第 328 章)。典型的颅咽管瘤是位于蝶鞍上的团块。从组织学上说，颅咽管瘤与上皮肿瘤相似，它们通常是囊肿，在成人有 80% 发生钙化。由于解剖位置它们可以产生下列症状：儿童

的发育障碍，成人的内分泌功能障碍以及不论在何种年龄的人群中出现视觉丧失。治疗用手术切除；如手术不能完全切除，则在术后加用体外放射线照射或是立体定向的放射外科治疗。

胶样囊肿是一种细胞起源未知的良性肿瘤，它发生在第三脑室内，并能阻断脑脊液流动。少见的良性脑肿瘤，包括神经细胞瘤、室管膜下瘤以及多形黄色星形细胞瘤。这一类肿瘤主要的治疗方法为手术切除，且可以治愈。

神经皮肤综合征

这类病也称为斑痣性错构瘤病，是由于一组基因异常导致的一系列皮肤发育异常，伴有神经系统肿瘤的高发生率(表 370-1)。为常染色体显性遗传病，外显率不尽相同。

神经纤维瘤病 1 型(多发性神经纤维瘤病) NF1 的特征性病变是皮肤的神经纤维瘤、被称为咖啡牛奶色斑的皮肤色素损害(多位于身体非暴露部位如腋下)，以及被称作 Lisch 结的虹膜错构瘤和胫部假关节。神经纤维瘤是发生于周围神经的良性肿瘤，由增殖的雪旺细胞及成纤维细胞组成，表现为多发、可扪及、质韧的皮肤赘生物。通常无症状，但如果它们长于封闭的腔内，如椎孔内，就可能产生压迫性脊神经根病或神经病，同时也可发生椎管狭窄引起的脑积水、脊柱侧凸、身材矮小、高血压、癫痫以及智力发育迟缓等症状。

第 17 号染色体上的 NF1 基因突变可引起 von Recklinghausen 病。NF1 是一个肿瘤抑制基因，它编码一种名叫神经纤维素的蛋白，该蛋白调节 ras 鸟苷三磷酸酶激活蛋白途径的信号传导。伴有 NF1 基因突变的患者患神经系统肿瘤的危险性增大了，这类肿瘤包括丛状神经纤维瘤、星形细胞瘤和嗜铬细胞瘤。神经纤维瘤可再次恶变形成肉瘤。

2 型神经纤维瘤病 NF2 的特点是超过 90% 的遗传该基因的个体发生双侧前庭神经鞘瘤。携带 NF2 基因的患者易于发生脑膜瘤、神经胶质瘤、颅神经及脊神经的神经鞘瘤。另外 NF2 患者易发生一种特征性的白内障，即儿童后囊下晶状体混浊，而多发咖啡牛奶色斑和周围神经纤瘤则很少见。

NF2 的患者通常表现在其三十多岁时出现进行性单侧听力丧失。这时可通过 MRI 发现双侧前庭神经鞘瘤(图 370-6)。想要通过手术来治疗潜在的肿瘤并且尽可能长时间地保持听力是很困难的。

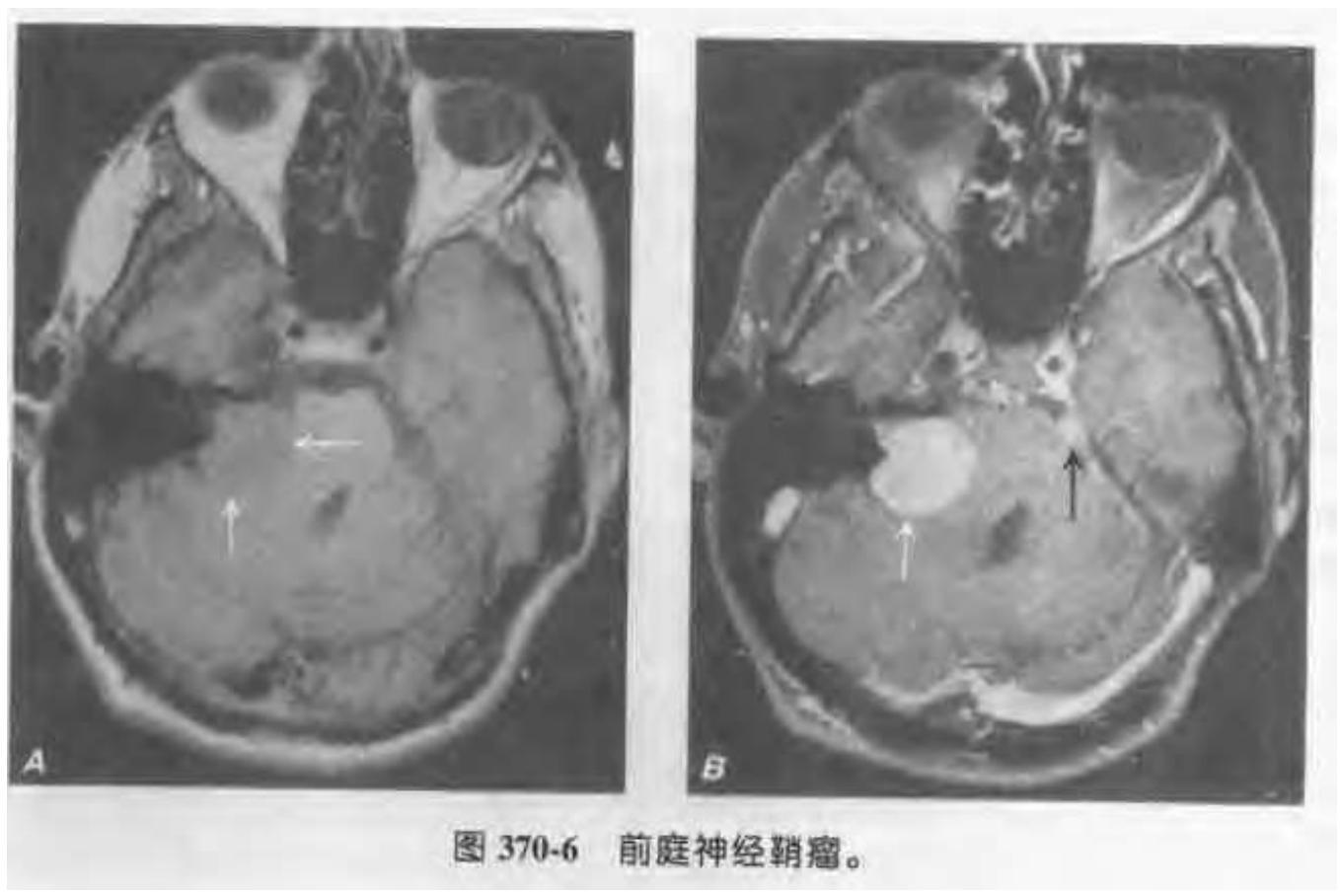


图 370-6 前庭神经鞘瘤。

NF2 基因在第 22 号染色体长臂，编码被称作神经纤维素 2、schwannomin 或者 merlin 的一种蛋白。该蛋白与包括 moesin、ezrin 和 radixin 在内的细胞骨架蛋白家族同源。

管状硬化(结节性硬化) 管状硬化的特点是皮肤损害、癫痫发作和精神迟滞。皮肤的损害包括皮脂腺瘤(面部血管纤维瘤)、桉树叶状浅色斑(最好用伍德灯在紫外线下看)、鲨鱼革斑(腰骶区背部的黄色皮肤增厚)和脱色痣。神经影像学检测会发现特征性的室管膜下结节，该结节可以钙化。遗传有管性硬化基因的患者易发生室管膜瘤和儿童的星形细胞瘤，这种星形细胞瘤超过 90% 都是室管膜下区大细胞性星形细胞瘤。这些肿瘤都是良性的，可以沿着视网膜或侧脑室边缘发展，它们可以阻塞室间孔而致脑积水，也可以发生心肌的横纹肌瘤，肾、肝、肾上腺和胰腺的血管肌瘤。

治疗只能对症。主要治疗包括：针对癫痫发作用抗惊厥药，分流脑脊液减轻脑积水，通过行为治疗及教育来改善精神迟滞。病情严重的患者通常死于 30 岁前。

第 9 号染色体长臂(TSC-1)和第 16 号染色体短臂(TSC-2)均突变可以引发管状硬化。突变的基因编码管状素，这是一种调节其他细胞蛋白的鸟苷三磷酸酶激活蛋白活性的蛋白。

von Hippel-Lindau 综合征 这一综合征由视网膜、小脑和脊髓的成血管细胞瘤组成，是生长缓慢的囊样肿瘤。也可以发生肾上腺样瘤、肾细胞癌、嗜铬细胞瘤和肾、胰腺、附睾或肝脏的囊肿。由成血管细胞瘤产生的红细胞生成素可以引起红细胞增多症。von Hippel-Lindau (VHL)肿瘤抑制基因位于第 3 号染色体长臂，编码一种蛋白可能抑制由 RNA 聚合酶-2 介导的转录延伸。

脑转移瘤

原发肿瘤转移到脑的机制 绝大多数脑转移瘤是由血液途径播散而来。脑转移瘤的解剖学分布通常与局部脑血流量相平行，易于分布于灰白质交界区、中脑与大脑后动脉分布范围的交界区。脑转移瘤最多来自于肺；包括原发肺癌和转移到肺的肿瘤均可转移到脑。乳腺癌易于转移到小脑和垂体后。有两种模式可以解释这种倾向性。一种是静脉血流由胸廓逆流至颅骨，另一种则认为小脑和垂体提供了乳腺癌细胞生长的良好环境(即种子与土壤假说)。

肺癌(肺腺癌及小细胞肺癌)、乳腺癌(尤其是导管癌)、胃肠道恶性肿瘤和黑色素瘤是常见的易于转移到脑的肿瘤(表 370-2)。某些不太常见的肿瘤也倾向于转移到脑，包括胚细胞肿瘤和甲状腺癌。相比而言，前列腺癌、卵巢癌很少转移到脑。而且，转移到骨端的乳腺癌不再转移到脑。因此，脑的局部环境仅适于一部分肿瘤生长。脊髓实质很少发生转移癌。

表 370-2 转移到神经系统的原发肿瘤的频率

原发肿瘤部位	脑转移，%	软脑膜转移，%	脊髓转移压迫，%
肺	40	24	18
乳腺	19	41	24
黑素瘤	10	12	4
胃肠道	7	13	6
生殖泌尿道	7		18
其 他	17	10	30

已知癌发生转移瘤的评价 典型的脑转移瘤在 MRI 上很易于区别，它呈球形损害，在 T1-加权相相对于正常脑组织为低密度或异常密度影，在 T2-加权相则呈高密度影。脑转移瘤还可以用钆来增强显影效果，这反映了钆可以渗出丧失了血-肿瘤屏障的肿瘤血管(图 370-7)。小的转移瘤呈均匀增强，典型的大转移瘤则呈现包绕中心非增强坏死组织的环形增强影，这些组织之所以坏死是由于其长出了自身的供血范围。转移瘤可由不同程度的水肿包绕，也可看到出血，反映了肿瘤内异常血管的出血。

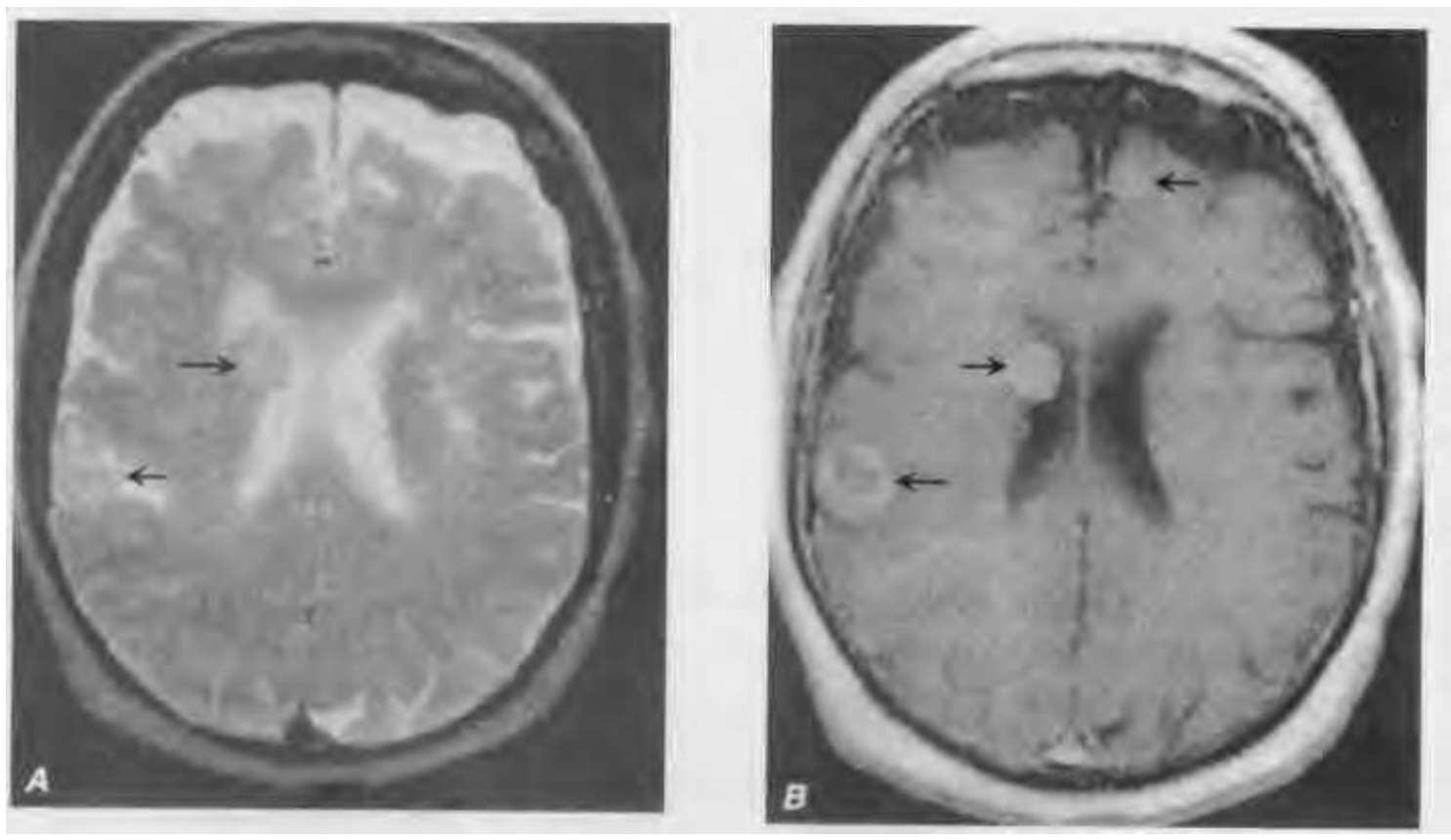


图 370-7 脑转移瘤。
A. 轴位 T2 加权像；B. 增强 T1 加权像

脑转移瘤的放射线表现并不特异。环形增强的损害可以来自于脑脓肿、放射性坏死、弓形体病、肉芽肿(结核病、肉样瘤病)、脱髓鞘损害、原发脑肿瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、卒中、出血及外伤。就发现脑转移瘤来说，对比增强 CT 扫描不如 MRI 敏感。因为脑实质内的转移瘤的细胞几乎不进入脑脊液，脑脊液的细胞学检查并不能检测出肿瘤细胞。检测脑脊液中的肿瘤标记物如癌胚抗原(CEA)对诊断几乎没有帮助。

未知原发肿瘤的脑转移瘤 通常，到医院就诊的人群中，三分之一的有脑转移瘤的患者未发现原发肿瘤。这些患者常表现为癫痫发作或进行性的神经功能缺失。神经影像学检查发现一个或多个环状增强损害。如果患者没有免疫损害，也没有发生脑脓肿的危险因素，上述放射线改变最有可能就是由于脑转移瘤。

诊断性评价源于对原发肿瘤的寻找。血液检查应包括 CEA 及肝功能。还应仔细检查皮肤是否有黑色素瘤；检查甲状腺是否有肿物，对胸部、腹部和盆腔进

行 CT 扫描。如果上述检查结果都是阴性的，则进一步的检查包括骨扫描，其他放射性核素扫描及全消化道钡餐检查都不可能会有阳性结果。检查出的原发肿瘤经常是肺癌，尤其是小细胞肺癌，以及黑色素瘤，即使在做过进一步的检查后，仍有 30% 的患者未发现原发肿瘤。

组织学诊断是重要的。如果找到了原发肿瘤，通常行原位组织活检而不用行脑活检。如果在手术易达到的部位发现单一的脑损害，或是未找到原发肿瘤，或是原发肿瘤位于不易活检的部位，则应对转移到脑的肿瘤进行活检或切除。

治疗

一旦其他部位肿瘤转移到脑，除有极少情况外，一般无法治愈。治疗只能减轻症状，目的是为了防止残疾，减少痛苦，并尽可能延长病人的生命。现已发表的研究结果多把生存期放在首位，没有考虑到病人的生活质量问题。然而，现在普遍认为糖皮质激素、抗惊厥药物以及放射治疗能够提高很多病人的生活质量，目前仍未明确外科手术治疗及化疗的作用。

一般治疗 大剂量糖皮质激素通常能够改善脑转移瘤患者的症状。在给药 6～24 小时内即可见到症状明显减轻，持续给药可维持疗效。然而糖皮质激素在体内累积，可产生毒性。因此，在条件允许的情况下，应对脑转移瘤进行更确切的治疗以便撤药。三分之一的脑转移瘤病人有一次或多次癫痫发作。当有幕上的转移癌时，可根据经验使用抗惊厥药预防癫痫发作。

特殊治疗 放射疗法 放疗是脑转移瘤病人首选的治疗方法。由于在全脑，除了神经影像学检查能够观察到的转移瘤外，在显微镜下还可看到多处瘤细胞沉积，因此，通常对全脑进行放疗。已经有对照试验证实了放疗的优点，但明确的剂量-效应关系还没有确定。通常，30～37.5Gy 剂量的药物分为 10～15 次进行照射；对于单一的或是较大的转移灶也可进行额外剂量(增强)的病灶照射。

手术 经 CT 检查，约有 40% 的脑转移瘤病人为单一病灶，对于那些位于手术易达到部位的单一的转移瘤，通常采用手术切除以减轻症状。现已证明，在控制住了系统疾病的前提下，对单一的脑部病灶完全切除能够提高病人的生存期并减少残疾。如果术后使用全脑的放疗则可以延长病人的生存期。

化疗 对于某些脑转移瘤，包括乳腺癌、肺小细胞癌以及胚细胞癌，进行全身化疗是有效的。尽管对脑转移瘤的治疗经常不如对原发肿瘤的疗效明显，但在某些情况下，全身化疗以及激素治疗还是会取得明显效果的。对于那些神经病变稳定的病人，经过最初的 2～4 个疗程的全身化疗后，可使癌肿缩小，从而有利于放疗。即使经过化疗后取得了完全的放射性缓解，仍要进行全脑的放疗。

实验性疗法 这类治疗包括立体定向的放射线外科疗法、基因治疗、免疫疗法、动脉内化疗以及靠药物的渗透压穿过血脑屏障的化疗。

软脑膜转移癌

软脑膜转移癌也称为癌性脑膜炎、脑膜癌病，在某些特定的肿瘤也被称为白血病性脑膜炎或淋巴瘤性脑膜炎。有软脑膜转移癌临床证据的患者占实体癌发生转移患者的 8%，而尸体解剖证实的则高达 19%。实体癌转移到软脑膜以乳腺癌、肺腺癌以及黑素瘤较为常见(表 370-2)。有四分之一的原发癌患者可得到控制；因此有效地治疗软脑膜的病变能够提高病人的生活质量及延长生命。

在病理上，可以见到转移癌以三种形式的浸润：(1)覆盖在软脑膜表面一薄层弥散的肿瘤细胞；(2)肉眼可见的在脑膜内以及神经根上呈结节状生长的转移癌；(3)在软脑膜内呈斑块状的转移癌，并有许多细胞脱落到蛛网膜下腔，并且肿瘤组织已侵犯到血管周隙。软脑膜转移癌可与中枢神经系统实质的转移癌并存。

癌组织通常通过血流转移到脑膜。另一途径为：位置表浅的实性转移癌的细胞可直接脱落到蛛网膜下腔内。一部分肿瘤，包括皮肤的鳞状细胞癌及非何杰金淋巴瘤，能沿着周围神经生长并通过此途径种植到脑脊膜上。

临床表现 软脑膜转移癌表现为神经系统的不同水平的症状和体征，通常作为已知的全身恶性肿瘤的一个伴发症状。经常出现脑病症状，其特征性病变为由于结节状神经根受压而产生的脑神经病和脊神经根病。阻断后颅窝的脑脊液循环可产生脑积水。当并发脊脑实质内转移瘤时可产生局部神经功能缺损。

实验室评价 软脑膜转移癌的诊断依靠脑脊液中发现恶性瘤细胞，MRI 显示脑脊膜上的结节状瘤体或是弥漫性脑脊膜密度增强(图 370-8)，也可以通过脑脊膜活检诊断。CSF 检查通常类似脑膜炎表现，脑脊液中淋巴细胞增多，蛋白质升高，糖量正常或降低。由于脑脊液通路的堵塞，脑脊髓的全程 MRI 检查可提示脑积

水，并发现结节状脑脊膜转移癌。



图 370-8 肿瘤性脑膜炎。

治疗 对某些病人，主要采用鞘内化疗以及针对软脑膜病灶的体外局部放射疗法。尽管软脑膜转移癌病人的预后很差，但大约 20% 的病人经过积极治疗后症状可缓解 6 个月左右。鞘内疗法能够使脑脊膜肿瘤处于高浓度化学药物之下而对全身毒性却很小。氨甲喋呤在鞘内应用能安全地分布，并且对由一系列实性癌及淋巴瘤转移来的软脑膜癌有效；也可以用阿糖胞嘧啶和硫替哌两种药物。鞘内化疗可以通过重复腰椎穿刺或通过内在的 Ommaya 蓄器。它是由一端位于一侧侧脑室，一端与另一个移植在头皮下的容器相连的导管组成。可采用放射性核素流检查来检测是否存在 CSF 通路未闭的情况。

由于扩散的阻力很大，鞘内化疗对于在脑脊膜上的或是沿神经根分布的较大的肿瘤不易产生疗效。因此，可以采用体外放射疗法。尽管有发生腹膜炎的危险，脑积水可采用脑室-腹膜分流。

恶性脊髓压迫症

由实性转移瘤所致的脊髓压迫通常是由于椎体转移瘤增大至硬脑膜外间隙。易于转移到骨骼的原发癌包括肺癌、乳腺癌和前列腺癌。在 90% 的患者当中，首发症状常为后背痛且疼痛明显。典型的后背痛为钝痛，可能有局部触痛。如某一神经根受压，也可出现根性疼痛。脊髓受压而产生的神经系统体征是由病变的平面决定的；胸髓最常受累。无力、感觉缺失以及自主神经功能障碍(尿急、大小便失禁以及男性阳痿)是脊髓受压的特征性表现。一旦出现脊髓受压症状，病情就会快速进展。因此，为了防止不可逆性神经功能缺损，最重要的是及早诊断，并治疗恶性肿瘤所致的严重的并发症(诊断及处理见第 368 章)。

周围神经系统的转移癌

全身肿瘤可压迫或侵犯外周神经。潘氏病(Pancoast tumor,发生在肺尖部的癌)的直接扩展或是受肺癌、乳腺癌、淋巴瘤等侵袭的淋巴结增大均可压迫到臂神经丛，前列腺癌、卵巢癌或是淋巴瘤的腹膜后转移均可压迫腰骶神经丛，脑神经的分支在穿出颅骨时可受到颅骨转移瘤的压迫，并且垂体转移瘤可侵犯到附近的孔洞及窦道。神经外膜一般能有效地阻止实性癌向外周神经的侵袭，但有些肿瘤能够特异地侵袭外周神经并沿着外周神经蔓延。皮肤的鳞状细胞癌可沿着三叉神经的分支扩散，并侵犯到颅内。非何杰金淋巴瘤可能会营养神经，并能导致一种类似于多数性单神经病的综合征。局灶性体外放疗可以缓解疼痛，防止周围神经功能的不可逆性缺损，甚至可能恢复功能。

对于那些伴有臂丛及腰骶丛症状的癌症病人，可能很难区分出是肿瘤侵袭还是射线损伤。大剂量的射线治疗或是出现肌纤维震颤(肌肉的涟漪状收缩)提示为射线损伤，疼痛则表明为肿瘤损害。X 线片无法明确诊断，有时需行手术探查。

治疗并发症

射线毒性 神经系统对放射导致的迟发性损害很敏感。损伤机制还不清楚，但可能与射线产生的自由基有关。从组织学上说，有脱髓鞘病变，小动脉的玻璃样变，甚至有脑组织的梗塞与坏死。然而，在没有血管病变的时候也能发生放射性损害，提示缺血是一个后期的临床表现，并不能解释全部损害。

脑组织的放射性损害可根据症状出现的时间进行分类。急性放射性损害是在治疗过程中或治疗后马上出现。就目前的记载，它在体外照射情况下很少出现，但可能发生在立体定向放射手术后。临床症状包括头痛、嗜睡、及以前就存在的神经功能缺损的恶化。早期迟发性放射性损害在治疗后 4 个月

以内发生。在 MRI 扫描中出现脑白质 T2 信号的增强。

如不经治疗，尽管有时放射性坏死可自发地好转或经类固醇激素治疗后好转，但中枢神经系统的放射性坏死的病变可能会扩展。如果患者预计最少能活 6 个月并且 Karnofsky 功能量表评分良好，则对进展性放射性坏死最好的治疗方法是手术切除。曾有非正式的报导说用抗凝药物肝素及香豆素治疗有效。放射性损害也会促进大动脉的粥样硬化的发展，使放射治疗后几年内发生中风的危险性显著提高。

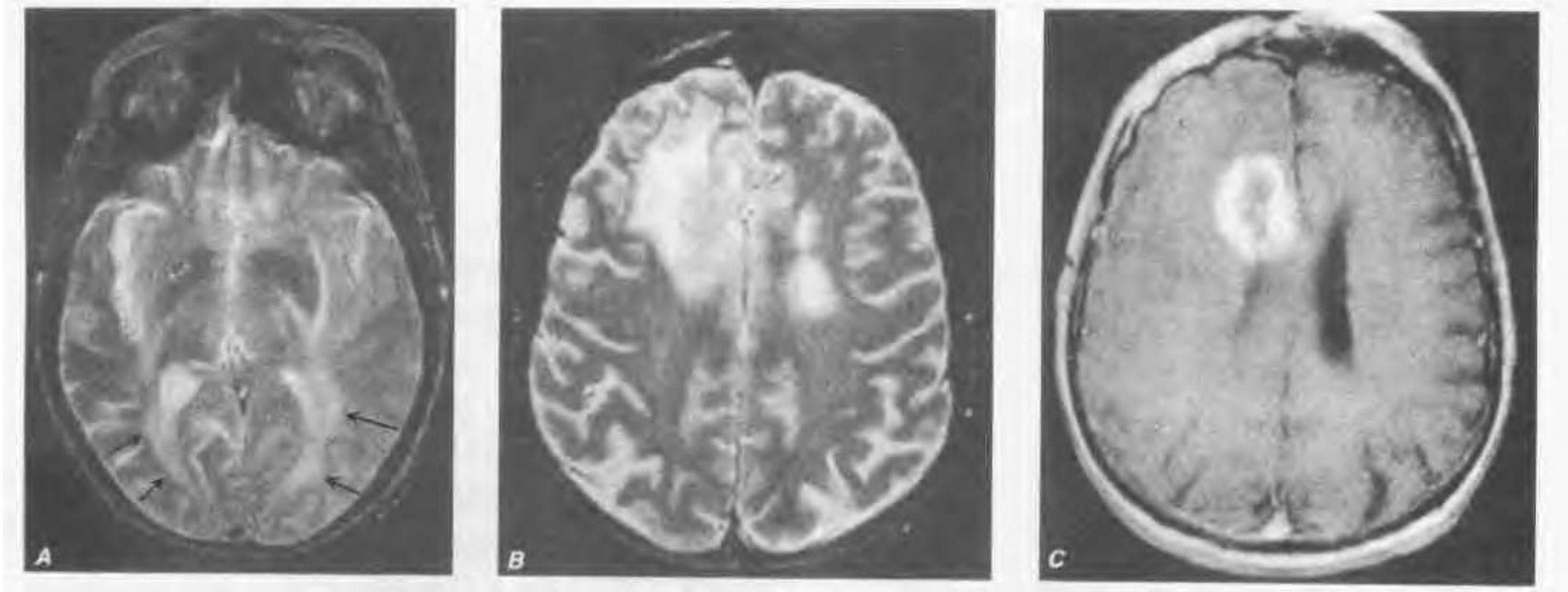


图 370-9 放射损伤。

A. 全脑受放射治疗(5500cGy)后 1 年发生迟发放射损伤；B 和 C. 鼻咽癌放疗(7000cGy)后 3 年局部放射性坏死

下丘脑或是腺垂体经放射性治疗后，经常会出现内分泌机能障碍。生长激素是垂体分泌的激素里对放射性治疗最敏感的一种激素，甲状腺刺激素是最不敏感的；ACTH、催乳素以及促性腺激素的敏感性居中。

发生继发性肿瘤是放疗后的另一并发症，一般在放疗多年后发病。根据照射部位的不同，患者患神经胶质瘤、脑脊膜癌、肉瘤以及甲状腺癌的发病率增加。

化疗的并发症 用于治疗原发性脑肿瘤的化疗方案，它通常包括患者可以很好耐受的亚硝基脲。少数情况下，治疗中枢神经系统肿瘤的亚硝基脲及其他一些药物可以引起患者精神状态的改变(如意识模糊、抑郁)、共济失调和癫痫发作。神经系统中毒的一个常见原因就是对恶性肿瘤的化疗。顺铂通常可以引起耳鸣及双侧高频听力丧失，在年轻患者更易发生。当累积剂量超过 450mg/m^2，顺铂可以引起一种对称性的大纤维轴性显形感觉神经病，紫杉醇(Taxol)也可引起类似的症状。5-氟尿嘧啶和大剂量的胞嘧啶、阿拉伯糖苷可以引起小脑功能障碍，中断治疗后则可缓解。长春新碱经常用于治疗淋巴瘤，它可以引起急性肠梗阻，同时还可引发一种伴有足下垂和感觉异常的进展性远端对称性感觉运动神经病。

参考文献

BIGNER DD, MCLENDON RE, BRUNER JM (eds): *Russell and Rubinstein's Pathology of Tumors of the Nervous System.* New York, Oxford Univ Press, 1998

BIGNER SH: Cerebrospinal fluid cytology: Current status and diagnostic applications. J Neuropath Exp Neurol 51:235, 1992

BYRNE TN: Spinal cord compression from epidural metastases. N Engl J Med 327:614, 1992

CAIRNCROSS JG et al: Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. J Natl Cancer Inst 90:1473, 1998

GUTMANN DH et al: The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. JAMA 278:51, 1997

KORI SH et al: Brachial plexus lesions in patients with cancer: 100 cases. Neurology 31:45, 1981

MAHER ER, KAELIN WG: von Hippel-Lindau disease. Medicine 76:381, 1997

MCKUSICK VA (ed): *Online Mendelian Inheritance in Man.* URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/. Washington, DC, National Library of Medicine, 1999

MECKLING S et al: Malignant supratentorial glioma in the elderly: Is radiotherapy useful? Neurology 47:901, 1996

NG H-K, LAM PYP: The molecular genetics of central nervous system tumors. Pathology 30:196, 1998

OLSON JD et al: Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. Neurology 54:1442, 2000

PATCHELL RA et al: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 322:494, 1990

POSNER JB: *Neurologic Complications of Cancer.* Philadelphia, FA Davis, 1995

SKLAR CA, CONSTINE LS: Chronic neuroendocrinological sequelae of radiation therapy. Int J Radiation Oncol Biol Phys 31:1113, 1995

VON DEIMLING A et al: Molecular pathways in the formation of gliomas. Glia 15:328, 1995

WILSON CB: Meningiomas: Genetics, malignancy, and the role of radiation in induction and treatment. J Neurosurg 81:666, 1994

371 多发性硬化与其他脱髓鞘疾病

周 棉 译 樊东升 审

脱髓鞘疾病(demyelinating disease)由于多发常见、易侵犯年轻人、表现多样、以及发病机制涉及神经生物学、免疫学、病毒学和遗传学等学科的一些基本问题，而在神经病学中占有一个独特的地位。这些疾患都具有炎症反应以及选择性破坏中枢神经系统髓鞘而周围神经系统不受累的特点。脱髓鞘疾病目前尚无特异性的检测方法，其诊断依赖于对疾病所造成中枢神经系统损害特征性临床表现的认识。

多发性硬化

多发性硬化(MS)的特点为：(1)复发缓解或进展性病程；(2)表现中枢神经系统炎症、脱髓鞘、神经胶质增生(结瘢)的病理三联。经典的MS损害在时间和空间分布上是播散性的。美国大约有35万MS患者，而在全球则为110万人。在西方社会，MS是造成青壮年神经性残疾中仅次于外伤的第二大因素。当前证据表明，MS是一个发生于某些环境背景中具有遗传易感性人群的自身免疫性疾病。MS的表现变化多样，既可为良性过程，也可为急速进展的致残性疾病，对患者及其家庭的生活方式和目标有深刻的影响。MS的并发症影响到身体的多个系统，因此，为获得最适的临床疗效，所采取的措施涉及许多方面。

发病机制

解剖 MS得名于在肉眼下即可见脑的多发结瘢区域。这些被称为斑块的病灶是一些很容易与周围白质区分的界限分明的灰色或粉红色区域。斑块的大小从1~2毫米至数厘米不等。很少在尸检中发现的急性MS损害是静脉周围袖套样的炎性单核细胞浸润，其中主要是T淋巴细胞和巨噬细胞，它们也浸润白质组织并可能主导脱髓鞘反应。在炎症部位，血脑屏障虽被破坏但血管壁本身保留，据此可与血管炎区别。在某些炎性病灶，存在一种被称为小囊状脱髓鞘的特征性髓鞘损害，表现为包绕在轴突柱周围致密的多层髓鞘解体和髓鞘膜碎片重建形成的网状物。至少在某些患者中，髓鞘特异性自身抗体与小囊状髓鞘膜结合，这些自身抗体被认为能促进脱鞘反应和刺激巨噬细胞及小胶质细胞(特化的骨髓源性中枢神经系统巨噬细胞)吞噬髓鞘碎片。随着损害继续发展，星型胶质细胞大量增生(神经胶质增生)。少突胶质细胞，即髓鞘形成细胞，在多数MS损害早期也是增生的，但它们往往在细胞浸润和神经胶质增生时又被破坏。存活下来的少突胶质细胞或那些从前体细胞池新分化而来的细胞可使裸露的轴突部分复鞘化，从而导致形成影子斑块。MS的病灶可从中心向周围逐渐扩展，一些慢性病灶可见到组织学上从中心到边缘逐渐增加的清晰梯度。

临床症状的严重程度与斑块的数量和大小("斑块负荷")并没有精确的对应关系。因此，一个广泛的斑块负荷可能只引起轻微的症状；反之，看起来很小的病理改变却可造成严重的残障。偶有一些病例可无临床症状或仅有一些如面痛之类"非特异"的孤立症状，但在尸检时却意外发现MS证据。

最近对MS损害超微结构的研究结果提示，在不同的患者中可能存在不同的病理改变。斑块中不管是少突胶质细胞的命运(即存活或死亡)，还是有无抗体和补体的沉积，都证明存在着异质性。一个小样本的病例研究发现，在原发进展型MS存在一种特征性的少突胶质细胞病变；该发现若经证实，将提示原发进展型MS是一个独立的疾病。最后，尽管MS的特征是选择性脱髓鞘而不累积轴突，但部分或完全的轴突破坏甚至空腔形成也是可以发生的。轴突丢失的程度似乎与不可逆性的神经残障相关。轴突丢失和空腔形成在MS的亚型视神经脊髓炎或Devic综合征中尤为突出。

生理 脱髓鞘对轴突传导既可为负性也可为正性作用。负性传导异常包括轴突传导减慢、高频而非低频刺激时出现不同的传导阻滞或完全传导阻滞。脱鞘纤维的传导阻滞也可以是对环境温度升高或代谢紊乱的反应。传导阻滞的发生机制可能系因正常情况下埋藏在髓鞘下的电压依赖性钾通道暴露所致的轴突膜静息电位超极化。正性传导异常包括自发或机械刺激后产生的异位发放、脱髓鞘轴突间的异常"串话(crosstalk)"。传导阻滞的可变性解释了许多患者在数小时或数天内出现的症状波动以及与发热或运动相关的特征性病情恶化。异位发放的产生或"串话"现象可导致出现Lhermitte征、阵发性症状或感觉异常。旨在改善MS传导异常的试验性治疗包括使用降低发放产生阈值的钙通道拮抗剂和带有4-氨基吡啶的钾通道药理学阻滞剂。

流行病学 MS中女性约为男性的两倍。两性的发

病率从青少年到35岁均稳步上升，之后逐渐下降。男性发病的平均年龄比女性略晚，部分原因是由于原发进展型MS中男性多见一些，而后者的平均发病年龄较晚。起病小于2岁和大于80岁的MS很少见，但也曾有文献报道。各种流行病学观察结果均支持某些类型MS中环境暴露的影响作用，简述如下。

区域和危险度　MS主要发生于居住在温带气候的人群。南、北半球的发病率均随着离赤道距离的增加而逐渐上升。在北美和欧洲，患病率和南北梯度大致相似。已知最高的患病率(250/10万)在苏格兰北部的Orkney群岛，在斯堪的纳维亚和北欧MS也很常见。大量研究也提示MS的区域危险度。例如，日本的MS患病率很低(2/10万)，但日裔美国人却居中等(15/10万)。

患病率变化　来自美国、欧洲和澳大利亚的研究显示，MS患病率在20世纪有所上升，但这些发现也可能是现代检诊水平提高所造成的假象。

集群报道　MS曾有几个可能的点流行报道，其中最可信的是来自第二次世界大战期间被英国占领的丹麦沿海Faeroe群岛的报告。

遗传因素　MS存在着内在的遗传易感性，在此重点概述如下。

(1) 不同种族的危险度　同一环境中居住的不同种族其MS患病率不同。在美国，白人的患病率比其他种族高，世界其他地区的研究也是如此。

(2) 家族聚集性　MS患者的一、二、三级亲属患病危险渐次升高。患者兄弟姐妹的终生患病危险度为5%，而父母和子女则相对稍低。对MS患者配偶、非亲缘兄弟姐妹、领养者的研究显示，MS的家族聚集性主要取决于其共有的遗传而非环境因素。

(3) 孪生子研究　MS遗传影响最有说服力的证据来自于对孪生子的研究，在单卵双生子，一致患病率约30%，而双卵双生子仅5%(近似非双生子同胞)。

MS的遗传方式并不能用一个简单的遗传模型来解释。对于孪生子和家系的研究，以及发现当距离MS先证者基因愈远，发病的危险性呈非线性下降，这些都不能用单基因假说解释。可能易感性是由许多独立的基因位点决定的(多基因遗传)，每个构成了危险性的一小部分　也有可能MS的易感性是由不同的遗传原因引起的。连锁和相关研究证实位子6号染色体上的主要组织相容性复合体(MHC)是MS的遗传决定因素之一。这个复合体编码向T细胞呈递肽抗原的组织相容性抗原(HLA系统)。MHC的Ⅱ区(HLA-D)同MS的关系最密切、易感性可能是由于DR2等位基因的出现和它相应的单体型，分子式为DRB1*1501，DQA1*0102，DQB1*0602。其他涉及MS易感性的基因位于3、5、16和19号染色体上。

免疫学　MS可能是一个自身免疫病，至少部分由T细胞介导。证据来自对实验模型实验性过敏性脑脊髓炎(EAE)的对比研究和对MS患者免疫系统的直接研究。

T细胞的自身活性　髓鞘碱性蛋白(MBP)在EAE中是很重要的T细胞抗原，可能在MS中也是如此。MS患者的外周血中可检测到激活的MBP反应活性的T细胞，而非MS人群中没有。MS患者的脑脊液中，针对MBP(和其他髓鞘蛋白)的T细胞数也比非MS人群要高。MS病灶中，MBP反应活性的T细胞存在的直接证据来自从斑块组织克隆的T细胞受体分子的抗原结合区的序列分析。DR2易感基因可能影响针对MBP的免疫反应，因为它和MBP的89—101氨基酸序列具有很高的亲和力；在DR2阳性的人群中，MBP的这一区域可能对于T细胞反应起免疫主导作用。

自身抗体　不断有证据表明，自身抗体在MS发病中占有一席之地，可能与致病性T细胞反应起协同作用。在EAE中，针对髓鞘少突胶质细胞细胞糖蛋白(MOG,一种数量偏小的髓鞘蛋白)的自身抗体被发现介导类MS脱髓鞘反应；最近，抗MOG的自身抗体也在活动的MS病灶中检测到。因此，MOG是MS体液自身抗原的一个很好的候选者。异常体液免疫的证据存在于MS患者的脑脊液中。膜攻击复合体能在CSF中检测到，提示存在补体介导的抗体损害。升高的免疫球蛋白水平容易测量到，并且是MS的CSF的特征。寡克隆抗体——来自一小部分不同分子的扩增——在多数病例中存在。寡克隆免疫球蛋白在其他慢性炎性反应也能检测到，包括感染，因此对MS并非特异。它是局部合成，每个患者的具体模式都是独特的。曾试图确定多数寡克隆免疫球蛋白所针对的抗原，但没有取得成功。

细胞因子　大量的细胞因子和趋化因子在MS患者的脑、CSF、外周血中被检测到，这些分子可能调节细胞间的相互作用。同EAE相比较，调节细胞免疫的TH1细胞因子，包括白介素(IL)-2、肿瘤坏死因子(TNF)-α、干扰素(IFN)-γ，传统认为是MS发病的关键。TNF-α或IFN-γ通过损伤少突胶质细胞或髓鞘膜直接破坏组织。遗憾的是，旨在阻止TH1反应的治疗措施目前对于MS的治疗并不成功。而且，用人源化的TNF-α治疗的一个最近的临床试验甚至恶化了MS。对MS自

身抗体的鉴定提示，TH2 细胞因子(包括 IL-4、IL-5、IL-10)可能是致病因素，并且可以解释为什么基于 TH1 的治疗措施效果不满意。

触发因素 MRI 扫描表明，许多复发型的 MS 患者几乎每个月就有一次多灶的炎性反应爆发，或者比临床发作频繁 7～10 倍。这项发现提示存在更大范围的 MS 的亚临床状态。爆发似乎和活化的 T 细胞穿过血脑屏障进入脑内有关；爆发的触发因素不清楚。一些患者可以在非特异的上呼吸道感染后出现复发，提示某些病毒和髓鞘抗原的分子相似性可能触发发作，或者某些病毒作为超抗原激活致病的 T 细胞(第 305 章)。

微生物学 如上文提到的那样，流行病学调查支持环境暴露因素在 MS 发病中的作用。MS 危险性同样和高的社会经济地位相关，反映较好的卫生条件和延迟暴露于一些感染因子。某些病毒，如脊髓灰质炎和麻疹病毒，首次感染的年龄越晚，越容易产生神经系统后遗症。目前研究最广泛的病毒诱导的脱髓鞘疾病的实验模型是 Theiler 病毒感染，一种类似麻疹病毒和犬瘟热病毒的鼠冠状病毒。某些 Theiler 病毒株感染后导致少突胶质细胞的慢性感染，出现多灶性的外周血管淋巴细胞浸润，很类似于 MS 的病灶表现。

有报道说在 MS 患者中，血清和 CSF 中许多病毒抗体滴度都升高，包括麻疹、单纯疱疹病毒、水痘、风疹、Epstein-Barr、流感病毒 C 和一些副流感病毒株。并且，大量的病毒和细菌从 MS 组织和体液中获得。最近声称还涉及人疱疹病毒 6 型(HHV-6)和肺炎衣原体。任何感染因素在 MS 的偶然作用未得到证实。

临床表现

MS 的起病可以突然也可以隐袭。症状可以很严重也可以很轻微，以至于患者数月甚至数年不去就医。最初的症状常为以下一种或几种：无力或单肢或几个肢体的灵活性下降，步态异常，视神经炎，感觉障碍，复视，共济失调(表 371-1)。

表 371-1 MS 的起病症状

症状	所占比例	症状	所占比例
虚弱	35	Lhermitte 征	3
感觉缺失	37	疼痛	3
感觉异常	24	痴呆	2
视神经炎	36	视力丧失	2
复视	15	面瘫	1
共济失调	11	阳痿	1
眩晕	6	肌纤维震颤	1
突发性发作	4	癫痫	1
膀胱症状	4	摔倒	1

肢体的无力症状可表现为疲劳、步态异常或灵活性下降。起初，无力可能只在运动后才能发现。无力经常伴有锥体束征，包括肌张力增高(痉挛状态)、反射亢进、足底伸肌反应和腹壁浅反射消失。偶尔，如果后根传入带有病灶，运动反射弧的传入纤维被中断，腱反射可以消失(类似周围神经损害)。

视神经炎通常表现为视力下降，模糊，或中心视野色觉去饱和作用。这些症状可以很轻微，也可在数小时数天内进展至严重的视力丧失，极罕见的情况下可致光感完全丧失。视觉症状通常为单眼，但也可双眼发生。眶周疼痛经常在视力下降之前或伴随出现，眼球活动能加重疼痛。眼底检查可以正常或有视盘水肿(视乳头炎)。由于淋巴细胞跨血管壁移行，视网膜血管周围偶尔可有静脉鞘形成。一次视神经炎发作之后经常伴有视盘苍白(视神经萎缩)。葡萄膜炎很少出现。

视力模糊在 MS 中可以是视神经炎或复视的结果。这两个原因可以通过让病人遮住一只眼看有无视力障碍来区分。复视可以是由于核间性眼肌麻痹(INO)，或第六(极少第三和第四)对颅神经支配的眼外肌无力造成。INO 包括同侧内侧纵束受损，眼球外展受损或变慢。这个传导束将第六对颅神经核团与对侧的第三对颅神经核团联系起来。显著的眼震经常在外展位能看见，伴有小的扭曲偏斜。INO 可以表现类似单独的内直肌麻痹。辐辏反射在 INO 中存在，有助于两者的鉴别。双侧的 INO 强烈提示 MS。其他的注视障碍包括由于同侧外展核或旁正中桥脑网状结构病变造成水平注视麻痹，水平注视麻痹加上 INO 的“一个半”综合征，获得性钟摆样眼震。

感觉症状通常包括感觉异常(麻刺感，针刺感，烧灼痛)或感觉减退(麻木或无感觉)。不愉快的感觉如“肿胀”，“潮湿”，“粗糙”，或者身体被“紧紧包裹感”很常见。感觉症状通常在肢体、躯干、头部的一个局部区域开始，然后在几小时几天内扩展到同侧或对侧区域。躯干的感觉平面具有诊断帮助，因为它证实是脊髓而不是 PNS 病变造成的感觉症状。

步态和肢体的共济失调反映了小脑或小脑通路的脱髓鞘改变。在后期的 MS，小脑性构音障碍(扫描语言)很常见。当运动和感觉障碍共存的时候，小脑受累的真正程度不易被确定。

膀胱功能障碍包括尿急或尿不畅，排空不全，尿失禁。便秘也很常见。大多数 MS 患者在某些时候都会出现其中一个或几个症状，甚至有的可以为首发症状。

便急和便失禁要少见一些。

认知障碍可在病程的早期或晚期被发现。认知缺陷最常包括记忆丧失，注意力受损，解决问题困难，信息处理减慢，认知任务之间转换困难。判断力受损和情感障碍可以很明显。这些症状影响了大约20%患者的日常生活。

60%的病人在病程中有抑郁体验。自杀率是同年龄对照组的7.5倍。

疲劳在大多数MS患者中都出现。正午时最显著，或者一天中持续存在。疲劳症状包括广泛的运动无力，注意力不集中，倦怠，嗜睡。

热敏感是当患者遇热时现有症状加重，或出现新的症状。例如，在一次热浴或运动后出现短暂的视力模糊加重。在一次发热性疾病中，MS一过性症状加重是很常见的现象，有时甚至是戏剧性的变化(假性恶化)。

其他症状 Lhermitte征是当患者屈颈或做其他颈部活动，或咳嗽时出现短暂的放电或电击样感觉。通常这些症状由脊柱放射至腿，或放射至上肢，也可由腰椎活动引起。Lhermitte征对于MS不是特异性的，其他的脊髓病变，如颈椎病，也可出现。

阵发性的症状是短暂和刻板的。紧张性痉挛包括伴随肢体、面部、躯干紧张性收缩出现的不愉快的麻刺感或其他感觉。其他阵发性症状包括构音障碍、共济失调、复视、短暂的单侧肢体麻痹、半面痉挛、感觉异常和疼痛。发作可以很短暂或者持续超过30秒。发作通常聚集出现，一天可以发作许多次，患者可以确定诱发的因素，如过度换气或某些独特的活动。

三叉神经痛，一种剧烈的尖锐的面部疼痛，也可发生。某些症状提示是MS而不是特发性三叉神经痛，包括50岁前起病，双侧发病，客观的面部感觉丧失，持续性而不是阵发性疼痛。

面肌无力也可类似贝尔麻痹；然而，MS导致的面肌无力通常不伴有同侧味觉丧失或耳后疼痛。

面肌颤搐，或面肌慢性似有似无的收缩，也很常见。这些运动涉及眼轮匝肌。面肌颤搐可能是由于皮质球束受损或面神经在脑干的通路上的病灶。

眩晕可以突然出现，呈现戏剧性的变化，伴有步态不稳和呕吐，类似急性迷路炎。如果同时伴有三叉神经或面神经受损，垂直眼震，不伴有潜伏期的眼震或疲劳，提示眩晕是脑干病变而不是终末器官造成的。听力丧失也可出现但并不常见。

病程

大约85%的MS患者在起病时经历过一次突然发作，伴有一些症状和体征。此后，临床相可被分为急性恶化发作(加重或复发)和逐渐进展性病残，或两者同时存在。国际公认的有四种临床相。复发缓解型MS(RRMS)有复发，伴或不伴有完全缓解，在两次发作之间临床相对稳定(图371-1，A和B)。大约50%的RRMS患者在起病10年后转变为继发进展型MS(SPMS)。继发进展相的特点是病残逐渐进展伴或不伴有复发(图371-1，C和D)。反之，原发性进展型MS(PPMS)病残从起病时就逐渐进展，不伴有复发(图371-1，E和F)。大约10%的患者是这种临床相。进展复发型MS在起病时病残逐渐进展，在疾病后期有一次或多次复发，大约有5%的患者是这种表现。

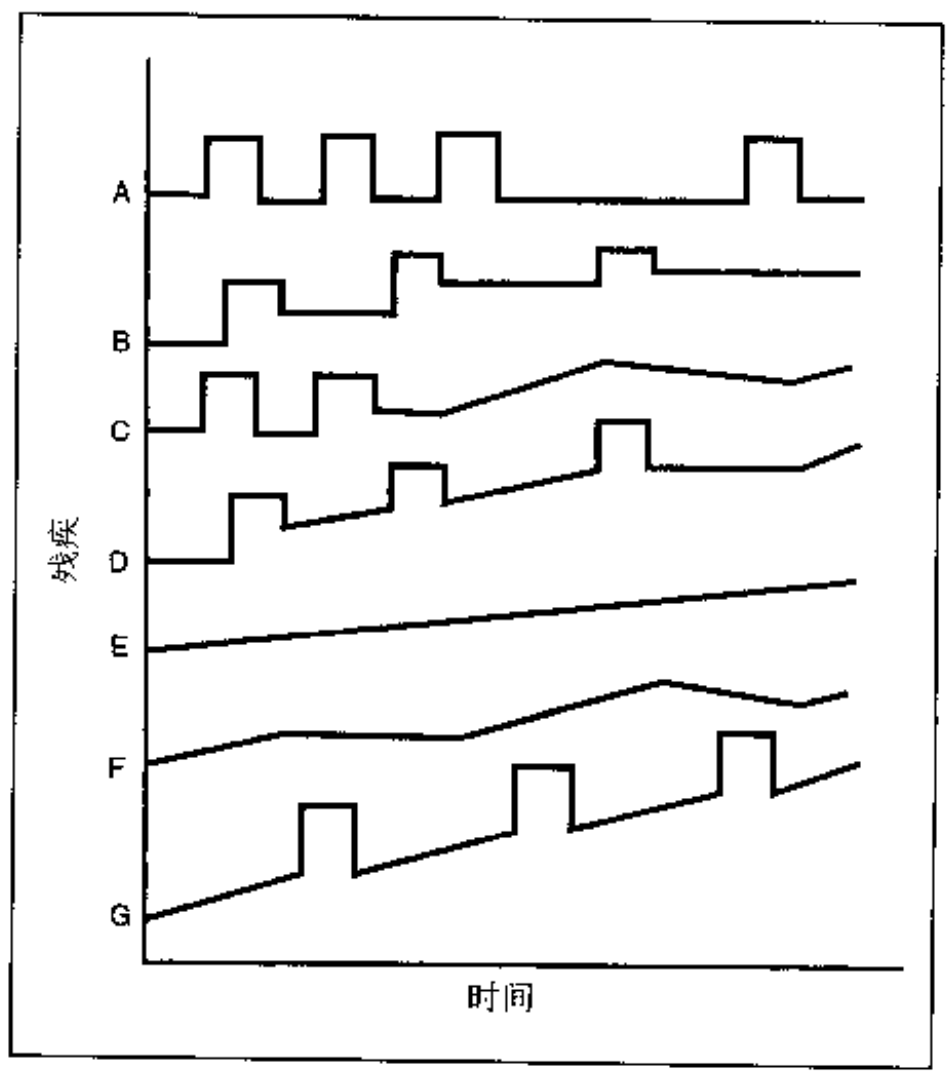


图371-1 MS的临床相。

A、B. 复发-缓和型；C、D. 继发进展型；E、F. 原发进展型；G. 进展复发型

诊断

没有可确诊的诊断试验。临床上确诊MS的诊断标准需要两次或两次以上发作和两处或两处以上体征，反映CNS解剖上不相邻白质的病理改变(表371-2)。症状要持续至少一天，两次不同发作间隔要至少28天。神经系统查体至少要有一处体征，另一处可以是异常的临床辅助检查，包括脑和脊髓的MRI，视、听、体感

诱发电位。对于病残逐渐进展大于6个月而没有复发的患者，鞘内的IgG合成可以支持诊断。

表371-2 MS的诊断标准

1. 检查发现有中枢神经系统的客观异常
2. 受损必须反映白质长束的主要疾病，包括：锥体束、小脑束，视神经，内侧纵束 视神经、后柱
3 体检或病史必须反映CNS两个或更多的区域受损：(1)MRI：病灶直径必须>3mm；(2)诱发反应测试
4. 临床相必须包括：(1)涉及CNS不同部位的两次或多次恶化发作，每次至少持续24h，相隔至少1个月；或(2)如果伴有CSFIgG合成增加，病情逐渐加重至少超过6个月
5. 15~60岁发作
6. 病人的神经状况不能很好地归因于其他疾病，在某些病例实验室检查可有帮助：CSF分析；头部或脊椎MRI；血清VB_{12}水平；血沉；HTLV-1滴度；类风湿因子，血VDRL，血管紧张素转换酶，极长链脂肪酸，肌活检，线粒体DNA分析
诊断归类
1. MS明确：符合上述6条标准
2. MS可能：除外ⓐ两项症状但仅一项客观异常或ⓑ两项以上客观异常但仅一项症状，符合其他标准
3. 有MS的风险：除外一项客观异常和症状符合其他标准

诊断试验

MRI 脑和脊髓MRI的广泛应用对于MS的诊断和治疗具有革命性意义。符合MS确诊标准的患者95%都能通过MRI发现疾病相关的病灶(见图371-2)。静脉对比剂DPTA渗透入脑内，提示血管通透性增高，是MS病灶形成的早期表现，可能是炎症反应的标志。DPTA的增强效应持续达2~8周；残留的MS斑块中的水肿，炎症反应，脱髓鞘，轴索丢失和神经胶质增生在自旋回波顺序(T2加权)和质子密度相仍呈局部高信号。病灶经常从脑室表面向周围扩展，符合病理上发现的MS静脉周围脱髓鞘反应(Dawson手指)。病灶也常发生在脑干、胼胝体、小脑和脊髓。胼胝体前部的病灶尤其具有诊断意义，因为这一部位在脑血管病中很少累及。MRI用于MS诊断的标准见表371-2。

T2加权相信号异常的数量和临床残疾程度的关联不大。大约1/3的T2加权相高信号灶在T1加权相是低信号。这些“黑洞”是不可逆的脱髓鞘反应和轴索丧失的更特异的标志，可能和临床病残的关系更大。随着新的影像技术出现，包括磁转移成像和质子磁共振成像，这些技术能将不可逆的脱髓鞘反应、轴索丧失和可逆的水肿及炎症反应区别开，MRI和临床状况的关系会更密切。

诱发电位 诱发电位试验能检测出视、听、体感或运动通路上的传导减慢和缺失。这些试验利用计算机平均技术来记录神经系统在重复感觉刺激下的电活动。80%~90%的MS患者具有一个或多个诱发电位的异常。但是，任何能够中断所测量通路的神经系统疾病都会出现诱发电位的异常，因此，它对于MS不是特异性的。当患者只有一处神经系统检查异常时，诱发电位异常可以提供第二处亚临床病变的证据，从而具有诊断价值(表371-2)。

脑脊液检查 CSF异常包括鞘内IgG合成异常增高，寡克隆带，单核细胞增生。各种各样的公式用来区别鞘内合成的IgG和由于血脑屏障破坏而被动进入脑脊液的血清IgG。其中一个公式用CSF中IgG和白蛋白的比值除以血清中这个比值(CSF IgG指数)。CSF寡克隆带可以用琼脂凝胶电泳测出。75%~90%的MS患者有两条或更多的寡克隆带。寡克隆带可在MS起病时出现，随着时间每个患者的带数目可以增加。为了排除全身源性的寡克隆带的可能，平行的血清标本测量很重要。

其他的CSF异常也可发生，但对MS更不特异些。在一大组MS患者中，25%出现CSF单核细胞增生(>5个细胞/μl)。MS患者CSF细胞计数通常<20/μl，计数>50/μl很不常见，但可在急性脊髓炎中出现。细胞增生>75/μl或者发现多形核细胞则MS的诊断不太可能。细胞增生在年轻的复发缓解型MS比年老的进展型MS患者更常见。CSF蛋白总含量通常正常或轻度升高。蛋白升高>100mg/dl很少见，应该想到其他诊断如感染或肿瘤的可能。

鉴别诊断

许多关于MS的诊断公式被提出(表371-2)。尽管有用，它们不能取代合理的临床判断。没有一个单独的临床表现或试验对于MS是有诊断性的。对于能找到CNS白质不同区域受损的复发缓解型的年轻成年患者，诊断比较容易做出。当以下情况出现时，其他诊断的可能性应该考虑：(1)症状局限在后窝，颅颈交界处，脊髓；(2)患者年龄小于15岁或大于60岁；(3)临床病程起病时即进行发展；(4)患者从未有视力、感觉或膀胱症状。对于起病急骤或呈爆发性类似脑血管病的患者，或症状轻微，神经系统查体正常的患者，诊断也很难做出。对于这样的情况，需详细询问病史，有无

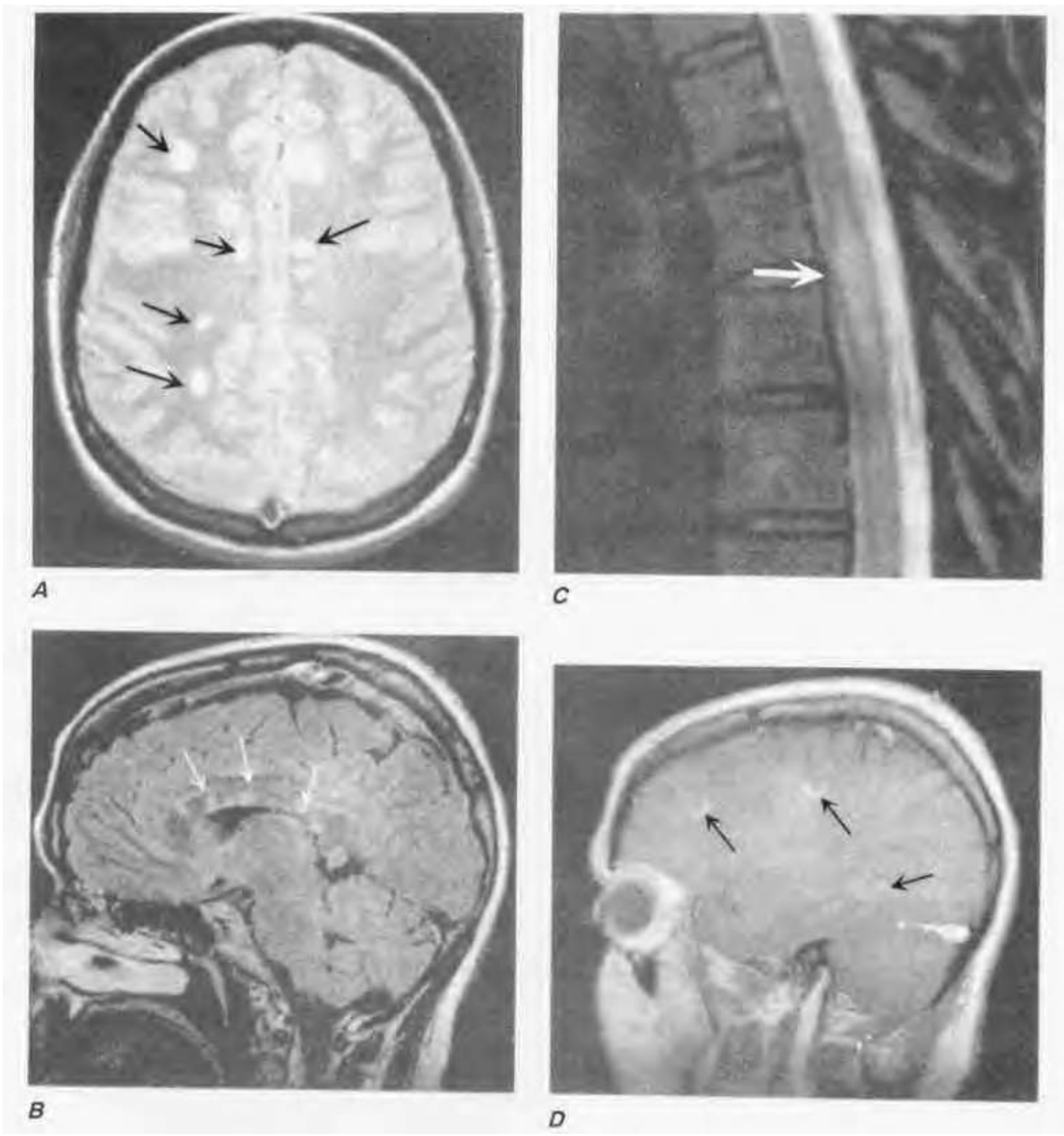


图 371-2 MS 的 MRI 像。

没有回忆起来的以前的发作史。偶尔，由于大量炎症反应和肿胀形成的巨大病灶也可在 MS 患者出现，类似原发或转移性肿瘤。

大多数患者查体能提供神经系统疾病的证据。异常体征通常比接诊时预期的更为广泛。例如，一位 MS 患者可能只有一条腿有症状，而两条腿都有体征。如果能排除这些症状是由一个病灶引起的，这种发现则很有帮助。反之，一些在 MS 不常见或少见的症状将会对诊断提出疑问。这些包括失语，锥体外系综合征提示帕金森病，舞蹈病，单纯痴呆，伴有肌束震颤的肌肉萎缩，周围神经病，发热，头痛，癫痫发作，昏迷。

系统性红斑狼疮(SLE)很少产生类似 MS 的复发或进行加重的疾病表现；其他 SLE 的表现也会出现(见第 311 章)。白塞综合征可以产生慢性的视神经病和脊髓病，但更常见表现为急性或亚急性多灶性 CNS 损害；特征性的口腔和生殖器病变，葡萄膜炎，血沉增快可与 MS 区别。(见第 316 章)。复发缓解型的 CNS 症状在 Sjögren 综合征中也有描述。结节病可有颅神经麻痹(尤其第七对颅神经)，进展性视神经萎缩或脊髓病(见第 318 章)，全身各系统均受累有助于和 MS 鉴别。莱姆包柔螺旋体病可累及视神经、脑干、脊髓，而没有特征性的皮疹，发热，或脑脊膜神经根炎(见第 176 章)。其他慢性感染，包括脑膜血管性梅毒、HIV 感染，也需要考虑。HTLV-I 型相关的脊髓病(HAM；热带痉挛性截瘫)具有特征性的背痛、主要影响下肢的进展性痉挛状态和膀胱症状(见第 373 章)。诊断建立在血清和 CSF 中特异性 HTLV-I 抗体检出和病毒的分离。HTLV-II 逆转录病毒感染也可引起类似 HTLV-I 感染导致的进展性脊髓病。

如上所述，对于一个既往健康的人，一次局灶的 CNS 疾病的急性发作可以提示一次卒中或偏头痛。进展

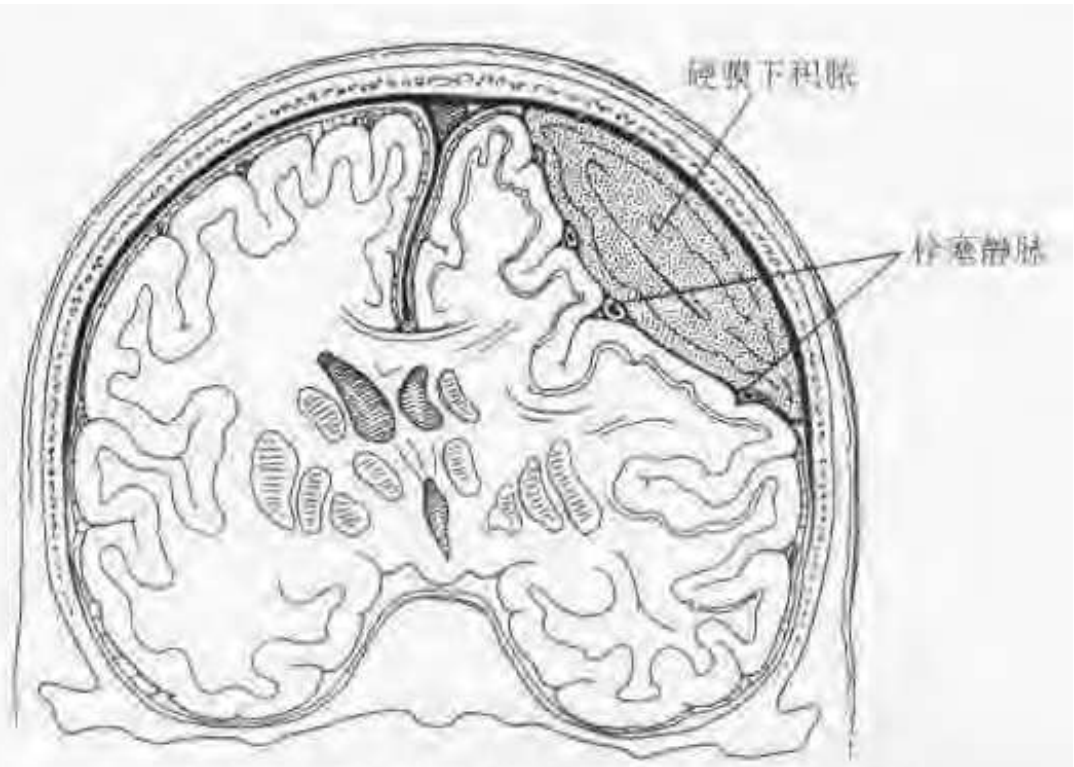


图 372-3 硬膜下积脓(SDE)是指聚积在硬膜和蛛网膜之间的脓液。

这可能反映了鼻窦的解剖和发展的性别差异。**SDE** 可发生于头外伤的并发症或神经外科引流硬膜下血肿术后。硬膜下渗出物的继发感染可能导致积脓，尽管事先并无神经外科干预而继发血肿感染者极为少见。

病原学 需氧和微需氧的链球菌以及厌氧菌是鼻窦炎合并 SDE 的常见致病菌。当 SDE 继发于神经外科术后或头外伤者，葡萄球菌和革兰氏阳性球菌为主要病原菌。SDE 应与硬膜下积液相鉴别，特别是婴儿和儿童，可能会合并细菌性脑膜炎。硬膜下渗出液为无菌的富含蛋白质的液体，由硬膜内层的薄壁毛细血管和静脉的渗透性增加而来。

病理生理学 鼻窦炎合并 SDE 可发生于与鼻窦相连的静脉粘膜的感染性血栓性静脉炎的逆行传播或额窦或其他鼻窦后壁的骨髓炎在邻近颅内的扩散。神经外科术后合并 SDE，细菌可被直接带入硬膜下腔。SDE 的演变速度极快，因为硬膜下腔是一个大腔隙，对感染传播几乎没有机械屏障。在鼻窦炎合并 SDE 的患者，化脓往往开始于大脑半球的前上侧，而后扩展至后侧。SDE 常合并其他颅内感染，包括硬膜外积脓(40%)、皮层血栓性静脉炎(35%)、颅内脓肿或脑炎(>25%)。皮层静脉血栓产生大脑皮层下和皮层下白质的坏死，伴有局灶神经系统的损坏和癫痫(见下)。

临床表现 SDE 病人的典型临床表现为发热和进行加重的头痛。患者也可有与鼻窦炎和其他原发颅内感染灶相关的症状和体征。随着感染的发展，局灶神经系统损害、癫痫和颅内压增高的体征常会出现。头痛是临床表现中最常见的主诉，首发于硬膜下感染的部位，然后变得更加严重和广泛。对侧的轻偏瘫和偏瘫是最常见的局灶神经系统损害，它可发生于 SDE 对皮层的直接作用或静脉血栓的结果。癫痫开始为部分运动性发作，继而为全面性发作。癫痫可由于 SDE 对皮层的直接刺激或由于皮层静脉血栓(见上)。在未经治疗的 SDE 中，团块效应和颅内压的增高可引起意识加重恶化，最后导致昏迷。

诊断 神经影像学为 SDE 的诊断提供了很大的帮助(图 372-4)。MRI 对确诊 SDE 和相关颅内感染较 CT 优越。钆的应用极大地提高了诊断，因其可增强积脓的边缘，将其从脑实质的背景中清晰地描绘出来。颅内的 MRI 对确诊鼻窦炎和其他 CNS 感染、皮质静脉血栓、脑水肿和脑炎有极大价值。

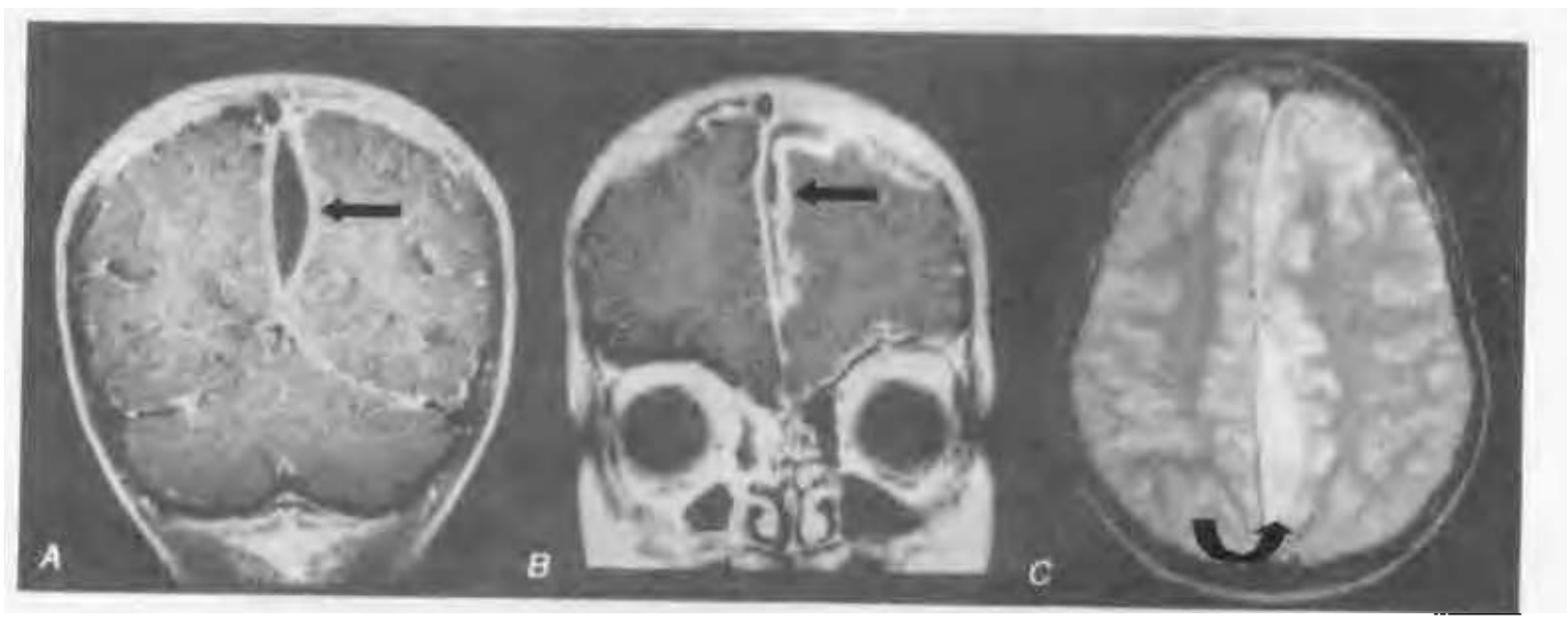


图 372-4 硬膜下积脓 MRI 像。

对 SDE 的所有病人应避免脑脊液检查，因其不能为诊断提供有用的信息，却会增加脑疝的危险性。

鉴别诊断 可引起头痛、发热、局灶神经系统体征和癫痫发作，进而很快出现意识障碍的疾病，包括：SDE、细菌性脑膜炎、病毒性脑炎、脑脓肿、上矢状窦血栓和急性播散性脑脊髓炎。

治疗 通过钻孔、引流或颅骨切开术等紧急神经外科手术排除积脓，这是处理感染的决定性一步。经验性抗生素治疗包括使用三代头孢菌素(如头孢氨噻和头孢三嗪)、万古霉素和甲硝唑(见表 372-3 和 372-4 使用剂量)。静脉

抗生素应持续使用四周，病原菌的特异性诊断依据钻孔和颅骨切开术获得的脓液革兰氏染色和培养结果而定，并相应调整开始的经验性抗生素治疗谱。

预后 预后受病人在医院中的意识水平、积脓范围大小和治疗开始速度的影响。神经系统的长期后遗症包括癫痫和轻偏瘫，发生于>50%的病例。

硬膜外脓肿

定义 颅内硬膜外脓肿是发生于颅骨内侧面和硬膜之间潜在腔隙的化脓性感染(图 372-5)。

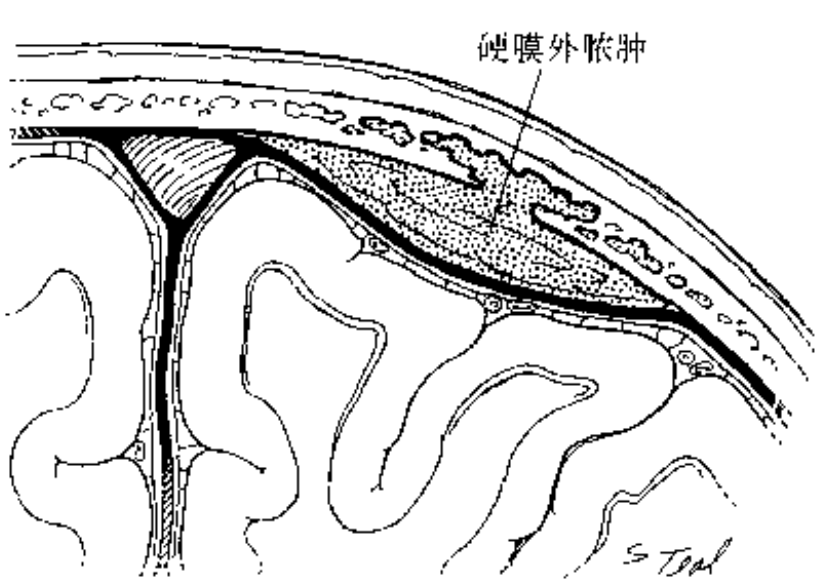


图 372-5 硬膜外脓肿是指存在颅骨内侧面和硬膜之间潜在腔隙的脓液。

病理学和病理生理学 颅内硬膜外脓肿可为颅骨切开术和复合性颅骨骨折的并发症或是额窦、中耳、乳突和眼眶感染播散的结果。硬膜外脓肿也可发生于邻近区域的骨髓炎、当颅骨切开术时并发该处伤口或骨碎片的感染、或硬膜外间隙的直接感染。额窦、中耳、乳突和眼眶的感染可通过血栓性静脉炎的静脉逆流到达硬膜外间隙、或通过骨髓炎感染直接蔓延。硬膜外间隙与硬膜下间隙不同，它是一个潜在的，而不是一个实际的空间，硬膜与颅骨内侧面紧密结合，这样感染在播散时必须先将硬膜与颅骨剥离。因此，硬膜外脓肿较 SDE 范围小。颅内硬膜外脓肿与脑脓肿不同，极少由颅外原发灶的血源性播散引起。颅内硬膜外脓肿的病原学与 SDE 相似(见上)。由额窦、中耳感染或乳突炎引起颅内硬膜外脓肿的病原体常为链球菌或厌氧菌，颅骨切开术或复合颅骨骨折并发硬膜外脓肿时，常见的病原菌为葡萄球菌或革兰氏阴性菌。

临床表现 典型的病人表现为半侧头痛和持续性发热，当这些症状出现于新近的脑外伤、神经外科手术后或有额窦炎、乳突炎和中耳炎时，应始终怀疑该诊断。

诊断 颅内 MRI 是确诊颅内硬膜外脓肿的可选手段，CT 的敏感性由于内侧颅骨的人为信号而受到限制。在 MRI 中，硬膜外脓肿表现为双凸面、月牙形的液体影，在 T_2 加权相时信号较脑脊液还高，在 T_1 加权相时，液体影的信号强度在脑组织和 CSF 之间。应用钆增强后，可在 T_1 加权相看到显著增强。

治疗 是神经外科尽快引流的指征。经验性抗生素治疗，在手术后留取的化脓液进行革兰氏染色和培养结果之前，应包括应用青霉素、三代头孢菌素、乙氧氨青霉素或万古霉素和甲硝唑(表 372-2 和 372-3)。当病原体确定后，抗生素治疗可进行相应调整。外科引流后抗生素治疗应持续三周。

化脓性血栓性静脉炎

定义 化脓性颅内血栓性静脉炎是皮质静脉和静脉窦的感染性静脉血栓形成，它可以是细菌性脑膜炎、SDE、硬膜外脓肿或面部皮肤、矢状窦、中耳或乳突感染的并发症。

解剖和病理生理学 大脑静脉和静脉窦没有瓣膜，因此血流可以向任何方向流动。上矢状窦是最大的静脉窦(图 372-6)，它接受来自额叶、顶叶和上枕部静脉和大脑镰静脉的血液。镰静脉与脑膜静脉连接，细菌性脑膜炎是上矢状窦感染血栓形成的易患因素。因镰静脉流入上矢状窦，所以为脑膜感染提供了一条传播途径，特别是化脓性渗出物在上矢状窦附近时。感染也可通过附近的 SDE 和硬膜外脓肿波及上矢状窦。呕吐所致的脱水、高凝状态和免疫异常包括循环抗磷酸酯抗体的存在，也对脑静脉窦血栓形成起一定作用。血栓形成可以从一个窦到另一个窦。尸检中可发现多个窦中有不同组织学年龄的血栓。上矢状窦血栓形成经常伴随上皮质静脉血栓形成和小量实质出血。

上矢状窦汇入横窦(图 372-6)。横窦接受来自双侧中耳和乳突的小静脉血液。横窦在汇入颈内静脉前变成乙状窦。感染性横/乙状窦血栓形成可为急性和慢性中耳炎或乳突炎的并发症，感染从乳突房细胞经由交通静脉或直接侵入横窦。在颅底，海绵窦较上矢状窦位置低，海绵窦收集来自上下眼静脉至面静脉的血液，面静脉中的细菌可以通过这些静脉进入海绵窦。蝶窦和筛窦中的细菌可通过小的交通静脉进入海绵窦。蝶窦和筛窦是导致感染性海绵窦血栓形成最常见的原发感染灶。

临床表现 上矢状窦感染性血栓形成的表现为头痛、恶心和呕吐、意识模糊、局灶性或全面性癫痫，并可迅速发展为昏睡和昏迷。双下肢力弱和双侧病理征或偏瘫经常存在。

动眼神经、滑车神经、外展神经、三叉神经的眼支和上颌支以及颈内动脉都通过海绵窦。感染性海绵窦血栓形成的症状有发热、头痛、额部和眼后窝疼痛、复视。典型体征有上睑下垂、突眼、球结膜水肿、眼外肌运动障碍，因有颅神经Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ受损，在第Ⅴ对颅神经支配的眼支和上颌支分布区有感觉减退和感觉过敏，并可检出角膜反射减弱，还可见扩张、迂曲的视网膜静脉和视乳头水肿。

横窦血栓形成的常见主诉为头痛和耳痛。横窦血栓形成也可表现为眶上裂综合征，特点为中耳炎、第Ⅵ对颅神经麻痹、眼后窝或面部疼痛。乙状窦和颈内静脉血栓形成可表现为颈痛。

预后 感染性静脉窦血栓形成的诊断在MRI中表现为受感染静脉窦的流空效应，提示该诊断。由MRI静脉造影或脑血管造影的静脉段确诊。颅内出血的存在提示脑内和脑膜静脉血栓性静脉炎，但需脑血管造影确诊。

治疗 感染性静脉窦血栓形成通常运用抗生素和脱水治疗。抗生素治疗的选择依据易感因素或相关情况而定。调整剂量的肝素抗凝治疗对非感染性静脉窦血栓形成有效，也可用于治疗感染性静脉窦血栓形成或合并细菌性脑膜炎患者。当应用抗生素治疗和静脉补液后症状进一步加重时，由感染性血栓性静脉炎引起的颅内小灶出血不是肝素治疗的绝对禁忌证。用尿激酶、血栓内r-tPA和静脉肝素治疗非感染性静脉窦血栓已有成功病例报道，但对于感染性静脉窦血栓形成还未有这些治疗的经验报道。

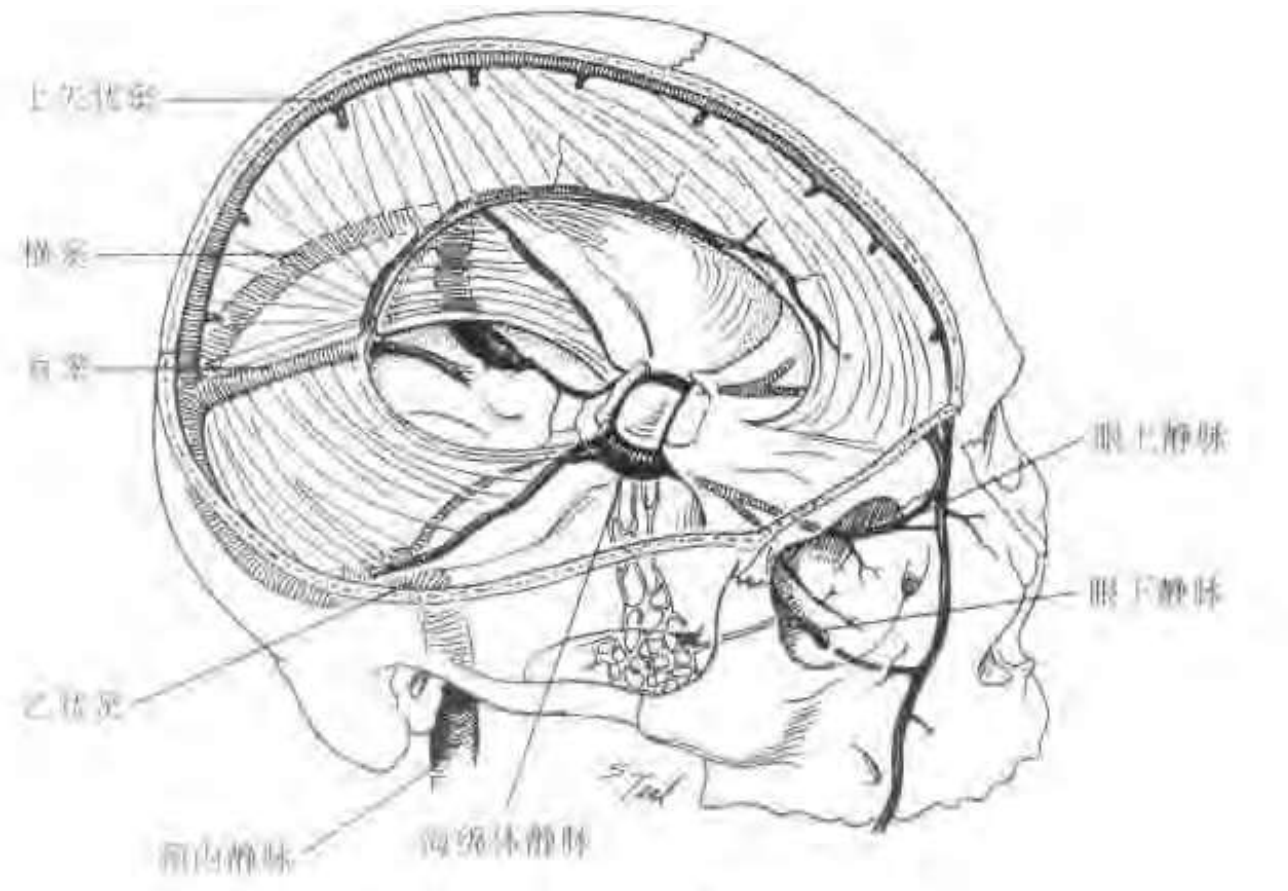


图372-6 大脑静脉窦的解剖图。

MATHISEN GE, JOHNSON JP. Brain abscess. Clin Infect Dis 25:763, 1997

SUBDURAL EMPYEMA

DILL SR et al: Subdural empyema: Analysis of 32 cases and review. Clin Infect Dis 20: 372, 1995

NATHOO N et al: Intracranial subdural empyema in the era of computed tomography: A review of 699 cases. Neurosurgery 44:529, 1999

CRANIAL EPIDURAL ABSCESS

GELLIN BG et al: Epidural abscess. In *Infections of the Central Nervous System*, 2d ed, WM Scheld, RJ Whitley, DT Durack (eds). Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, 507–522

SILVERBERG AL, DINUBILE MJ. Subdural empyema and cranial epidural abscess. Med Clin North Am 69:361, 1985

SUPPURATIVE THROMBOPHLEBITIS

SOUTHWICK FS et al: Septic thrombosis of the dural venous sinuses. Medicine 65:82, 1986

参考文献

ACUTE BACTERIAL MENINGITIS

COYLE PK: Glucocorticoids in central nervous system bacterial infection. Arch Neurol 56:796, 1999

DURAND ML et al: Acute bacterial meningitis in adults: A review of 493 episodes. N Engl J Med 328:21, 1993

FANG CT et al: Klebsiella pneumoniae meningitis: Timing of antimicrobial therapy and prognosis. QJM 93:45, 2000

PELTOLA H: Prophylaxis of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am 685, 13 1999

QUAGLIARELLO VJ, SCHELD WM: Treatment of bacterial meningitis. N Engl J Med 336: 708, 1997

ROOS KL: *Meningitis: 100 Maxims in Neurology*. London, Arnold, and New York, Oxford University Press, 1996, 1–208

——— et al: Acute bacterial meningitis in children and adults, in *Infections of the Central Nervous System*, 2d ed, WM Scheld, RJ Whitley, DT Durack (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, 335–401

SCHUCHAT A et al: Bacterial meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med 337: 970, 1997

TAUBER MG, MOSSER B: Cytokines and chemokines in meningeal inflammation. Biology and clinical implications. Clin Infect Dis 28:1, 1999

BRAIN ABSCESS

MAMELAK AN et al: Improved management of multiple brain abscesses. A combined surgical and medical approach. Neurosurg 36:76, 1995

373 病毒性脑膜炎与脑炎

傅 瑜 译 樊东升 审

已报道数百种病毒可引起急性感染并损伤中枢或周围神经系统。这些疾病，其临床特点的很多方面取决于感染是否主要局限于脑膜（脑膜炎）或扩散累及脑实质（脑炎）、脊髓（脊髓炎）或神经根（神经根炎）。在一些病例中同时受累的区域不止一个（脑膜脑炎、脊髓神经根炎等）。病毒也可引起中枢神经系统（CNS）慢性或持续感染，由HIV引起的感染见第309章，人类T细胞白血病病毒-I

型和Ⅱ型感染见第368章，肠病毒见第375章。

急性病毒性感染

病毒性脑膜炎

临床表现 病毒性脑膜炎综合征为：发烧、头痛、脑膜刺激征连同炎性CSF改变(见后)。发烧时可伴不适、肌痛、厌食、恶心、呕吐、腹痛和/或腹泻。很容易看到轻度的嗜睡或昏睡。当出现进一步的意识改变如浅昏迷、昏迷或显著的意识模糊时，提示应立即考虑改变诊断。同样，痫性发作、颅神经瘫痪或其他局灶的神经体征或症状提示脑实质受累时，已不再是单纯的病毒性脑膜炎。病毒性脑膜炎引起的头痛在额部或眶后，常伴畏光和眼球活动时痛。大多数病例会出现颈部刺激征，但为轻度，且仅表现在限制颈部前屈，一般没有严重的脑膜刺激征如Kernig征(第372章)、Brudzinski征。

病因学 75%～90%的无菌性脑膜炎是由肠道病毒所致(表373-1)。属于肠道病毒类的病毒是微小RNA病毒家族的成员，包括柯萨奇病毒、埃可(ECHO)病毒(人肠道细胞病变孤病毒)、脊髓灰质炎病毒和人类肠道病毒68～71。使用各种不同的诊断工具包括CSF PCR方法、培养、血清学检查，可在75%～90%的病毒性脑膜炎病例中发现特异性病毒。在30%～70%的病例中CSF培养为阳性，病毒的分离率取决于特异性病毒因子。大约三分之二培养为阴性的无菌性脑膜炎，通过CSF PCR检查可确定出特异的病毒病原(见下)。

表373-1 引起急性脑膜炎的病毒

常见	不常见	很少见
肠病毒	HSV-1	腺病毒
虫媒病毒	LCMV	CMV
HIV	腮腺炎病毒	EBV
HSV-2		流感病毒A/B、VZV

流行病学 由于大多数病例在公共卫生机构就诊而未报道，因此在美国很难统计出确切的病毒性脑膜炎发病率。在温暖的季节——夏季和早秋，病例数有实质性增加，出现一个高峰月发病率，为1/100000。这反映出肠道病毒、虫媒病毒感染的季节主导性。某些导致脑膜炎的病毒，其戏剧性的季节偏爱性为诊断提供了一个有效但不总是确实可靠的线索(表373-2)。

表373-2 引起脑膜炎的病毒的季节性

夏季和早秋	秋季和冬季	冬季和春季	无季节性
虫媒病毒	LCMV	腮腺炎病毒	HIV
肠病毒			HSV

实验室诊断

(1) CSF检查 诊断脑膜炎最重要的实验室检查为CSF检查。典型的病毒性脑膜炎CSF是脑脊液淋巴细胞增多(25～500/ml)、蛋白水平正常或轻度增加[0.2～0.8g/L(20～80mg/dl)]、糖含量正常、脑脊液压力正常或轻度升高(100～350mmH_2O)。无论对CSF的湿涂片进行革兰氏染色或快速酸染色，还是印度墨汁染色都看不到病原体。少数情况下，在发病最初48小时内，尤其是病人感染人肠道细胞病变孤病毒9或东方马病毒时，多形核中性粒白细胞(PMN)可能会占优势。然而，当脑脊液PMN的增多持续出现时，应尽快考虑细菌性脑膜炎或类脑膜炎感染。病毒性脑膜炎的脑脊液细胞总数一般在25～500/μl，但在淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)和流行性腮腺炎病毒感染时，细胞总数偶尔可至数千/毫升。尽管在10%～30%出流行性腮腺炎病毒和LCMV感染的病例中CSF糖含量会下降，但病毒感染时CSF糖含量一般正常。极少的情况下，CSF糖含量下降出现在由人肠道细胞病变孤病毒、其他肠道病毒、2型单纯疱疹病毒(HSV)和水痘带状病毒(VZV)感染的脑膜炎。总之，脑脊液淋巴细胞增多伴低糖含量应提示为真菌、李斯特菌或结核菌性脑膜炎或非感染性病变(如类肉瘤、瘤性脑膜炎)。

一些测定各种CSF蛋白、酶、介质、包括C-反应蛋白，乳酸、乳酸脱氢酶、新喋呤、喹啉、白细胞介素(IL)1β、IL-6、可溶的IL-2受体，β_2微球蛋白和肿瘤坏死因子(TNF)含量的实验已被建议作为病毒性和细菌性脑膜炎之间潜在的区别，或特殊病毒感染类型的标记物(如HIV感染)，但一般使用受限。

(2) 聚合酶链反应扩增病毒核酸 使用PCR扩增来自CSF特异性病毒的DNA或RNA已成为诊断CNS病毒感染最重要的手段。即使在标准培养方法为阴性时，经常能从感染单疱脑炎(HSV-1)和复发性淋巴细胞性脑膜炎(HSV-2)病人的CSF中扩增出HSV的DNA。PCR也用于因肠道病毒、巨细胞病毒(CMV)、EB病毒(EBV)和VZV引起的CNS病毒感染的常规诊断。在脑膜炎病人CSF中进行基因组扩增和检出肠道病毒RNA(柯萨奇病毒、灰质炎病毒、人肠道细胞病变孤病毒、肠道病毒)

是对这一组病毒的首选诊断步骤。

(3) CSF 培养 总体上 CSF 的培养结果对于诊断病毒性感染是令人失望的(表 373-3)，推测由于传染性病毒普遍为低浓度以及个别病毒需要单独的培养步骤。为分离病毒，应立即将 2ml 的 CSF 送至微生物实验室，并尽可能快地冷冻和处理。用于分离病毒的 CSF 标本决不能储存在 -20℃冰箱中，因为通常在这种温度下病毒不稳定，而且大多数冰箱有自由结霜——加热循环，不利于病毒的稳定。最好的做法是在 -70℃的冰箱中储存 > 24 小时。

表 373-3 从脑脊液中可能培养出的病毒

非常可能	相当可能	很小或不可能
柯萨奇病毒，埃可病毒，LCMV，腮腺炎病毒	HIV，腺病毒，虫媒病毒，HSV-2，VZV，狂犬病毒	脊髓灰质炎病毒，HSV-1，EBV

(4) 其他来源的病毒分离 除了 CSF，还可从其他部位、体液中分离病毒，如咽喉、大便、血、尿。可在粪便中查出肠道病毒和腺病毒，在血中查出虫媒病毒、某些肠道病毒和 LCMV，在尿中查出流行性腮腺炎病毒和 CMV，在咽拭子中查出肠道病毒、流行性腮腺炎病毒、腺病毒。在肠道病毒感染时，粪便中排出病毒可持续几周。即使在粪便中查出肠道病毒也无诊断意义，其可能来自以前肠道病毒感染排泄的残渣。在肠道病毒流行时，可出现一些无症状个体。

(5) 血清学检查 对于某些病毒，如虫媒病毒，血清学检查仍是重要的诊断工具，但对于 HSV、VZV、CMV 和 EBV 却帮助不大，因为这些病毒的抗体在一般人群中血清阳性率高。可通过证明在急性期和恢复期(2~4 周后典型地获得)之间存在血清转换，或证明出现病毒特异性 IgM 抗体，作出病毒感染的诊断。可在 CSF 中测定抗病毒抗体(见下)。抗体反应的时间通常是指主要对回顾性建立特异性诊断有用的血清学数据，但它们在最初的诊断和处理的价值是有限的。绝大多数 CNS 的病毒感染与鞘内合成抗病毒抗体有关，这导致 CSF 与血清相比的抗体率升高(CSF/血清抗体指数)。

集中在 CSFγ-球蛋白的凝胶电泳或等电势可显示出现寡克隆带。此带与很多病毒感染有关，包括 HIV、HTLV-I、VZV、流行性腮腺炎病毒、亚急性硬化性脑炎(SSPE)和进行性风疹性全脑炎。抗病毒抗体通常直接作用于病毒蛋白。由于一般在虫媒病毒、肠道病毒或 HSV 感染中看不到寡克隆带，因此发现寡克隆带有一定的诊断价值。寡克隆带也可出现在一些非感染性神经病(如多发性硬化)和非病毒感染(如梅毒、莱姆螺旋体)中。

(6) 其他实验室检查 对所有怀疑病毒性脑膜炎的病人应进行全血记数和分类、肝功能检查、测定红细胞沉降率、血尿素氮、血浆电解质、血糖、肌酸酐、肌酸激酶、酵缩酶、淀粉酶、酯酶。特殊检查结果的异常将提示特别的病因诊断。对大多数病例 MRI、CT、EEG、回声检查、EMG 和神经传导检查不是必需的。当出现不典型症状或异常特征导致诊断问题时，最好选择性地使用它们。

鉴别诊断 在鉴别诊断中最重要的问题应除外由非病毒导致的酷似病毒性脑膜炎的疾病。应该考虑和除外的主要疾病范围是：(1)细菌性脑膜炎和其他传染性脑膜炎(如支原体、李斯特菌属、布鲁杆菌属、柯克斯立克次体属和立克次体属)；(2)类脑膜炎感染或部分接受治疗的细菌性脑膜炎；(3)培养可能为阴性的非病毒感染性脑(脊)膜炎(如真菌、结核、寄生虫、梅毒)；(4)瘤性脑膜炎；(5)继发非感染性炎性疾病的脑膜炎，如肉样瘤、白塞病、眼色素层脑膜炎。

特殊病毒病因学

(1) 肠道病毒(第 193 章) 肠道病毒是病毒性脑膜炎最常见的病因(>75%病例经病因学诊断)。当典型的病例发生在夏季时，特别是儿童(<15 岁)(表 373-4)，应首先想到肠道病毒。然而，尽管在夏季高发，但一年之中均可看到散发的 CNS 肠道病毒感染病例。体格检查时应仔细寻找是否有皮疹、手-足-口病、疱疹性咽峡炎、胸膜痛、心肌心包炎和出血性结膜炎，这些病可能是肠道病毒感染的特征。对于这些感染，通过 CSF PCR 扩增出肠道病毒的 RNA 已成为首选的诊断步骤。

表 373-4 引起 CNS 感染的肠道病毒的血清型

引起 CNS 感染的频率	脊髓灰质炎病毒	柯萨奇病毒	埃可病毒	肠病毒
经常	—	B5	7，9，11，30	70，71
不经常	—	A9，B3，B4	4，6，18	—
很少	1-3	B_1，B_6	2，3，12，22	—

(2) 虫媒病毒 虫媒病毒感染好发于夏季，有明确的地理区域性和流行性，所有的因素反映出其通过感染的昆虫载体传染的生态学特点(图 373-1)(表 373-6；第 198 章)。在夏季或早秋，一个局限性区域出现群发的脑膜炎病例时，应考虑虫媒病毒性脑膜炎。尽管非病毒性疾病(如莱姆病)引起脑膜炎或伴随假性脑膜炎(如洛矶山斑点热)的头痛也可表现为这种方式，但有蜱暴

露或旅游或居住在相应的地理区域史提示可能是科罗　拉多蜱热病毒或 Powassan 病毒感染。

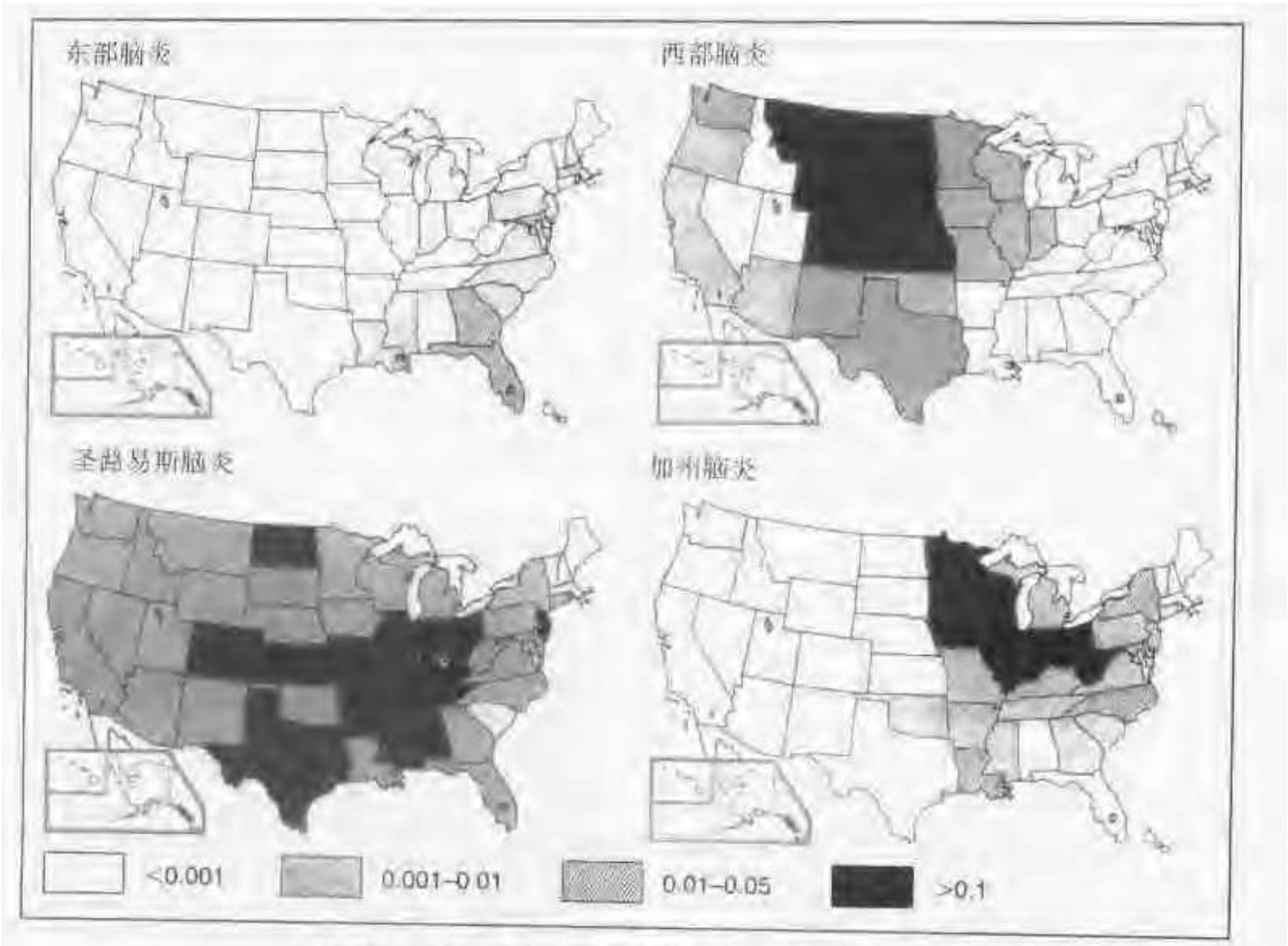


图 373-1　虫媒病毒感染性脑炎在美国的发生率。

（3）HSV-2 脑膜炎　在生殖器疱疹感染的初期患者中，约 25%女性和 11%男性发生 HSV-2 脑膜炎。在这些患者中，20%出现复发性脑膜炎。在某些系列中，HSV-2 已成为成人，特别是女性无菌性脑膜炎的最重要原因。总之，它可能成为仅次于肠道病毒引起病毒性脑膜炎的原因。尽管在第一次脑膜炎时，可从 CSF 中培养出来 HSV-2，但在复发的 HSV-2 脑膜炎中，培养结果总是阴性的。诊断依赖于从 CSF 中通过 PCR 扩增出 HSV-2 的 DNA。几乎所有的复发性 HSV 脑膜炎都由 HSV-2 所致，但有报道少数病例为 HSV-1 引起的。大多数良性复发性淋巴细胞性脑膜炎，包括那些符合 Mollaret 脑膜炎诊断标准的，看来可能是 HSV 所致。可无生殖器损害，而且大多数病人无生殖器疱疹感染史。尽管在脑膜炎发作时而不是症状缓解间期，可以从 CSF 中通过 PCR 扩增出 HSV 的 DNA，但 CSF 培养是阴性的。

（4）VZV 脑膜炎　当同时出现水痘或带状疱疹时应考虑 VZV 脑膜炎。然而，已有报道在某些系列中，40%的 VZV 病毒性脑膜炎病例没有皮疹，认识到这一点很重要。VZV 作为脑膜炎病因的发病频率变化非常大，在不同的群组中从低至 3%到高达 20%。在儿童中增加使用活减毒水痘疫苗，有望降低其发病频率。除脑膜炎外，脑炎（见下）、水痘（见下），VZV 还可引起小脑共济失调。典型的症状发生在儿童，表现为突发性肢体和躯干的共济失调。相似的综合征很少发生在与 EBV 和肠道病毒有关的感染中。PCR 已经很快成为诊断 CNS VZV 感染的主要工具。对脑脊液 PCR 结果阴性的病人，可通过证实其有 VZV 特殊鞘内抗体合成和/或在 CSF 中出现 VZV IgM 抗体或 CSF 培养阳性作出 CNS VZV 感染的诊断。

（5）EBV 感染　EBV 感染也可引起无菌性脑膜炎，伴或不伴传染性单核细胞增多症。在 CSF 发现不典型的淋巴细胞或在外周血中出现不典型的淋巴细胞增多症提示该诊断。证实对病毒衣壳抗原产生 IgM 抗体、抗早期抗原弥漫性成分的抗体、或抗核心抗原抗体滴度的随后升高均提示急性 EBV 感染。几乎不能从 CSF 中培养出 EBV，但可从一些与 CNS EBV 感染有关病人的 CSF 中扩增出 EBV 的 DNA。HIV 感染伴原发性 CNS 淋巴瘤的病人即使没有脑膜脑炎，其 CSF 中 EBV DNA 的 PCR 也可为阳性。

（6）HIV 脑膜炎　任何已知或确定是 HIV 感染危险因素的病人应怀疑是 HIV 脑膜炎。无菌性脑膜炎是原发性暴露于 HIV 的常见表现，发生在 5%～10%的病例中。在一些病人中，血清转化可延迟数月；然而通过 PCR 或 P24 蛋白检测出 HIV 基因组可确定诊断。从某些

得病理标本。也不能从面神经中培养出病毒或检测出病毒的抗原和核酸。然而，对面神经麻痹的病人进行面神经减压术的研究显示，通过 PCR 检测病人的神经内膜液体，结果 14 个 Bell 麻痹的病人中 80% 检测出 HSV 的 DNA；在 90% 的 Ramsay-Hunt 综合征病人中检测出 VZV 的 DNA。这些为病毒在面神经麻痹中起的作用提供了强有力的证据。

听觉和/或前庭综合征可能是病毒侵犯第八颅神经所致。流行性腮腺炎、麻疹和 VZV 与单侧或双侧神经耳聋有关　血清流行病学研究也提示，在急性听力丧失中可能是副流感病毒、腺病毒和 HSV 的原因。鉴于从前庭神经节中通过 PCR 检测出 HSV 的 DNA，提示 HSV 也在某些前庭神经炎病例的发病机制中起作用。

慢性和持续性 CNS 病毒性疾病

进行性多灶性白质脑病　临床特点和病理　进行性多灶性白质脑病(PML)是一种进行性疾病，病理特点是 CNS 内分布有多灶的、不同大小的脱髓鞘区域。除了脱髓鞘，还有星形细胞和少突神经胶质细胞特征性细胞学改变。星形细胞可怕地变大，含有浓染、变形、奇特的细胞核和频繁的有丝分裂图像。少突神经胶质细胞有变大、浓染的细胞核，核内有由 JC 病毒微粒的结晶排列组成的病毒包涵体。病人通常出现视野缺陷(45%)，典型的为同侧偏盲，精神受损(38%)(痴呆、混淆、人格改变)。早期可不出现运动无力，但最终有 75% 的病例出现。

几乎所有病人(>95%)均有免疫抑制性疾病。在 HIV 流行前，常见的相关疾病是淋巴组织增生病、免疫缺陷状态、骨髓及外骨髓增殖病和慢性感染或肉芽肿病。自从 1984 年以来，这些相关疾病在 PML 中的重要性已被 AIDS 取代。>60% 目前诊断为 PML 的病例发生在 AIDS 病人中，相反，估计近 1% 的 AIDS 病人将发展成 PML。早期的迹象表明，与 AIDS 相关的 PML 其基本特征与和 AIDS 无关的 PML 没有显著差别。

诊断的研究　PML 的诊断通常由 MRI 提示，而很少是 CT。MRI 比 CT 更敏感，显示位于脑室周围、半卵圆中心、顶枕区、小脑的不对称的多灶融合性白质损害。这些损害的 T2 信号增加，T1 信号降低。PML 的损害一般无增强或仅在外周有少量增强，没有水肿或团块效应。CT 显示低密度、无增强的白质损害，没有水肿和占位效应。

CSF 一般正常，尽管蛋白轻度升高和/或发现 IgG。<25% 的病人出现脑脊液淋巴细胞增多，主要是单核细胞，很少超过 25 个/μl。从 CSF 中 PCR 扩增 JC 的 DNA 已经成为重要的诊断工具。研究中发现，CSF PCR 扩增 JC 的 DNA 有高度的特异性，但其敏感性变化很大　少数缺乏 PML 的临床或影像学证据的 HIV 感染病人，在其 CSF 中通过 PCR 扩增出 JC 的 DNA。但仍需确定这些结果是假阳性还是 PML 临床前迹象。

PCR 检测 CSF 的 JC 病毒 DNA 为阳性伴典型的 MRI 损害和相应的临床表现是 PML 的诊断依据。病人的 CSF PCR 结果为阴性时，需要脑活检确定诊断。在脑组织活检或尸检时，通过免疫组化、体外杂交或 PCR 扩增可检测出 JC 病毒抗原和核酸。由于在正常病人的大脑中也能发现该病毒的抗体和染色体物质，因此如果伴随特征性的病理改变时，检测出 JC 病毒抗原和核酸应考虑到 PML 的诊断。

治疗　对 PML 无有效的治疗。最近随机对照试验未显示静脉和/或鞘内使用阿糖胞苷有效。根据独立的病例报告，一个随机对照试验显示 cidofovir 对某些病人有效。一些合并 HIV 的 PML 病人，在使用高度活跃的抗逆转录病毒治疗后出现戏剧性的临床改善伴免疫状态的提高。

亚急性硬化性全脑炎(SSPE)　临床特征和流行病学　SSPE 是 CNS 中少见的慢性进展性脱髓鞘疾病伴脑组织慢性不随意的麻疹病毒感染。在美国每年报道的病例少于 10 例。自从使用了麻疹病毒疫苗，发病率有实质性下降。大多数病人在早年(2 岁)有原发性麻疹感染史，潜伏 6～8 年后发展成进行性神经异常。约 85% 的病人确诊时年龄在 5～15 岁。最初的表现为在学校表现差、情绪差和人格改变。CNS 病毒感染的典型信号包括发热和头痛，不会发生。由于疾病是进展性的，病人出现进展性智能减退、局部和/或全面性痫性发作、肌阵挛、共济失调和视力失调。在疾病的晚期，病人无反应，四肢瘫，强直，反射活跃，病理反射阳性。

诊断的研究　EEG 示典型的周期性突然发放的 3～8 次/秒的高电压、尖慢波，随后出现平坦的背景波。CSF 示无细胞，蛋白正常或轻度升高，显著升高的 γ-球蛋白(>20% 总 CSF 蛋白)。CSF 抗麻疹抗体水平总是升高，经常出现寡克隆抗麻疹抗体。CT 和 MRI 示多灶性白质损害、皮质萎缩、脑室扩大。使用特殊的培养方法可从脑组织中培养出麻疹病毒。通过免疫组化可检出病毒抗原，体外杂交和 PCR 扩增可检出病毒基因组。

治疗　对 SSPE 无有效的治疗。有报道某些病人单独使用异丙肌苷(100mg/kg/天)，或联合鞘内或经脑室

使用干扰素，可延长生存，并有临床改善，但没有临床对照试验。

进行性风疹全脑炎 临床特点和流行病学 这是一种极少见的疾病，主要影响患先天性风疹综合征的儿童。尽管有独立的病例报道，可在儿童风疹后出现该病。至今在男性儿童中总共报道约20个病例。潜伏期8～19年，病人出现进行性神经异常。最初的症状类似于SSPE，包括在学校表现差、行为改变、癫性发作，随后出现严重的进行性痴呆、共济失调、偏瘫征(强直、反射活跃、病理反射)和视力失调。在晚期，病人全面性精神错乱、沉默和四肢瘫，通常合并眼球麻痹。

诊断 CSF示轻度淋巴细胞增多、轻度蛋白升高、显著升高的γ-球蛋白和风疹病毒特殊寡克隆带。CT扫描显示脑室扩大、皮层和小脑萎缩、白质低密度。在一个病例中报道，从移植和共同培养的脑活检标本中分离出风疹病毒。

治疗 目前无有效治疗。异丙肌苷和金刚烷胺均无效。通过使用活体减毒风疹疫苗，通过普遍防止先天性和儿童风疹感染有望消灭该病。

参考文献

BALE JF: Viral encephalitis. Med Clin North Am 77:25, 1993

BERGER JR, CONCHA M: Progressive multifocal leukoencephalopathy: The evolution of a disease once considered rare. J Neurovirol 1:5, 1995

CINQUE P et al: The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: A consensus report. J Neurol Neurosurg Psychiatr 61:339, 1996

COHEN JI et al: Recent advances in varicella-zoster virus infection. Ann Intern Med 130: 922, 1999

CONNOLLY KJ, HAMMER SM: The acute aseptic meningitis syndrome. Infect Dis Clin North Am 4:599, 1990

DEBIASI R, TYLER KL: Polymerase chain reaction in the diagnosis and management of central nervous system infections. Arch Neurol 56:1215 , 1999

FONG IW, TOMA E: The natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS. Clin Infect Dis 20:1305, 1995

GILDEN DH et al: Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. N Engl J Med 342:635, 2000

GOH KJ et al: Clinical features of Nipah virus encephalitis among pig farmers in Malaysia. N Engl J Med 342:1229, 2000

JOHNSON RT: Acute encephalitis. Clin Infect Dis 20:971, 1995

———: *Viral Infections of the Nervous System*, 2d ed. Philadelphia, Lippincott Raven, 1998

LANCIOTTI RS et al: Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. Science 286:2333, 1999

ROOS KL (ed): Central nervous system infections. Semin Neurol 12:155, 1992

ROTBART HA: Enteroviral infections of the central nervous system. Clin Infect Dis 20: 971, 1995

RUST RS et al: La Crosse and other forms of California encephalitis. J Child Neurol 14 1, 1999

SCHELD WM et al: *Infections of the Central Nervous System*, 2d ed. New York, Lippincott-Raven, 1997

TSAI TF: Arboviral infections in the United States. Infect Dis Clin North Am 5:73, 1991

TYLER KL, MARTIN JB (eds): Contemporary Neurology Series, vol 41: *Infectious Diseases of the Central Nervous System*. Philadelphia, FA Davis, 1993

374 慢性和复发性脑膜炎

李 坚 译 樊东升 审

脑膜(软膜、蛛网膜、硬膜)的慢性感染如未治愈可导致长期的神经功能缺损甚至死亡。当特征性的神经系统症状持续>4周，脑脊液有持续的感染性反应(白细胞>5/μl)，通常考虑这一诊断。病因有很多，准确的治疗依赖于病因学的确定。慢性脑膜炎可分为5类：(1)脑膜感染，(2)恶性肿瘤，(3)非感染性炎性疾病，(4)化学性脑膜炎，(5)脑膜旁感染。

临床病理生理

慢性脑膜炎的神经系统表现(表374-1)取决于感染的部位及其后果。伴或不伴颈抵抗和脑积水的持续头痛、颅神经病变、放射性神经痛、认知力和人格改变是主要特征。这些可单独存在或合并出现。当它们合并出现时，意味着沿脑脊液循环路径弥散的感染已经发生了。在一些病例中，一个基础的系统性疾病的出现意味着一个特殊因素或一类因素可能成为疾病的原因。当临床表现促使敏锐的医生检查脑脊液是否有感染征象时，慢性脑膜炎通常可以诊断。

表374-1 慢性脑膜炎的临床表现

症 状	体 征
慢性头痛	视神经乳头水肿+/-
颈部或背部疼痛	Brudzinski或Kernig脑膜刺激征
人格改变	精神状态改变：倦睡、精神不集中，缺乏方向感，记忆力丧失，额侧释放征(抓握，吸吮，口吻反射)
面部无力	外周第7对颅神经麻痹
双视	第3、4、6颅神经麻痹
视力丧失	视神经乳头水肿，视神经萎缩
听力丧失	第8对颅神经麻痹
上肢或下肢乏力	脊髓病或根神经病
上肢或下肢麻木	脊髓病或根神经病
括约肌失调	脊髓病或根神经病；额叶功能失调
迟钝	共济失调

脑脊液由脑室内脉络丛产生，通过狭窄的孔径进入包绕脑和脊髓的蛛网膜下腔，沿脑基底部和大脑半球表面循环，被蛛网膜粒吸收进入上矢状窦。脑脊液流动为感染及恶性肿瘤沿脑、脊髓、颅神经和脊神经根的快速播散提供了路径，经可穿入脑组织的围绕血管的蛛网膜袖(Virchow-Robin 间隙)，可发生从蛛网膜下腔到脑实质的扩散。

颅内脑膜炎 脑膜的痛觉纤维(第 15 章)受感染刺激，造成头、颈或背部疼痛。在孔道或蛛网膜粒的脑脊液通路梗阻可导致脑积水和高颅压症状，包括头痛、呕吐、淡漠或嗜睡、步态不稳、视乳头水肿、视力丧失、上视障碍或第Ⅶ颅神经麻痹(第 376 章)。在慢性脑膜炎病程中认知和行为改变也可源于血管损害，可发生抽搐、卒中或脊髓病。

经 CSF 循环的炎症经常沉积播种在脑干及颅神经周围，以额颞叶下面较明显。这些病例被称为基底脑膜炎，常表现为多颅神经病，包括视力丧失、面瘫、听力丧失、复视、咽喉部感觉或运动异常、嗅觉减退或面部感觉丧失和咀嚼无力。

脊膜炎 感觉和运动神经根通过蛛网膜下腔和脊膜时可以受损。这些病例可表现为多神经根病，包括放射痛、感觉丧失、无力和括约肌功能障碍。脊膜感染包裹脊髓造成脊髓病。慢性进行性累及多组颅神经和/或脊神经根的患者应考虑慢性脑脊膜炎。电生理检查(肌电图、神经传导速度、诱发电位)有助于明确颅神经和脊神经根是否受损。

系统性疾病表现 在一些患者中，系统性疾病的证据为慢性脑膜炎的根本原因提供了线索。在进行诊断性检查前必须认真询问病史和仔细体格检查。诊断性检查费用较高，时间长，创伤性检查有相应的危险。应注意采集完整的旅行史、性生活史和感染接触史。感染原因经常与发热、乏力、食欲下降、神经系统外的局灶或弥漫感染有关。感染原因主要与免疫抑制患者有关，特别是 AIDS 患者，慢性脑膜炎可不伴头痛或发热。无菌性炎症经常产生系统性疾病表现，但脑膜炎可以是首发症状。原发肿瘤的临床证据在癌性脑膜炎的患者中可以出现或缺如。

患者的诊治处理

患者出现慢性头痛、脑积水、颅神经病、神经根病和/或认知功能下降应考虑腰穿查找脑膜炎的证据。偶尔当影像学检查(CT 或 MRI)显示脑膜相对强化时做出诊断。除了近期神经外科手术史外，这种情况通常属异常发现。一旦脑脊液检查确定慢性脑膜炎，应进一步做：(1)脑脊液分析，(2)基础系统性感染或非感染性炎症的诊断，(3)脑膜活检病理学检查，以明确病因(表 374-2 和表 374-3)。

表 374-2 慢性脑膜炎的感染原因

病因	脑脊液的成分	诊断实验	危险因子和全身表现
普通细菌			
部分可治疗的化脓性脑膜炎球菌	单核细胞或混合性单核-多形核细胞	脑脊液培养和革兰氏染色	与急性细菌性脑膜炎相一致的病史和不完全治疗
脑膜旁感染	单核细胞或混合性单核-多形核细胞	增强 MRI 或 CT	中耳炎，肺炎，因脑脓肿行右至左心肺分流，局部神经体征；颈、背部、耳和窦部触痛
分结核枝杆菌	感染早期为单核细胞，除外多形核细胞(白细胞 < 500/μl)低 CSF 葡萄糖，蛋白增高	结核菌素皮试可能阴性；脑脊液 AFB 培养；脑脊液结核菌硬脂酸检测；脑脊液抗酸染色和蛋白膜；PCR	暴露史；继往结核病；免疫抑制或 AIDS；幼童；发热；脑膜炎，夜汗，粟状 TB(X 片或肝活检)；血管炎所致的中风
Lyme 病(Bannwarth 综合征)：博氏疏螺旋体	单核细胞；蛋白增高	血浆 Lyme 抗体滴定；免疫印迹	蜱咬史或适当暴露史；红斑皮疹；关节炎，根神经病，Bell 麻痹；脑膜脑炎-多发性硬化-类综合征
梅毒：苍白密螺旋体	单核细胞；蛋白增高	CSF VDRL；血清 VDRL(或 RPR)；FTA 或 MHA-TP 血清 VDRL 在三期梅毒可阴性	适当暴露史；HIV 检测阳性；“痴呆”；因动脉内膜炎发生脑梗塞
不常见细菌			

续表

病　因	脑脊液的成分	诊断实验	危险因子和全身表现
放线菌属	多形核细胞	厌氧培养	脑膜旁脓肿或窦道；肺炎
诺卡菌属(Nocardia)	多形核细胞；偶尔单核细胞；糖常降低	需数周分离；	相关脑脓肿可能出现
布氏杆菌属(Brucella)	单核细胞；蛋白升高；糖常低	CSF抗体检测，血清抗体检测	食入未经巴氏消毒的牛奶制品；有羊、牛接触史；发热，关节痛，肌痛
极少见细菌			
钩端螺旋体病；波氏假阿利什菌			
真菌			
新生隐球菌	单核细胞；某些AIDS病人中不升高	血、尿培养；CSF抗原检测	AIDS和免疫抑制；鸽子接触史；由于播撒感染皮肤和其他器官受累
粗球孢子菌(Coccidioides immitis)	单核细胞(有时10%～20%的嗜酸性粒细胞)；糖常降低	CSF、血清抗体检测	暴露史(美国西南部)；黑皮肤人种中毒性加强
念珠菌属(Candida spp.)	多形核细胞或单核细胞	真菌染色和CSF培养	静脉毒品滥用；最近手术；静脉治疗过长；播撒性念珠菌病
原虫类			
鼠弓形虫(Toxoplasma gondii)	单核细胞	活检或对临床经验治疗反应	通常伴有颅内脓肿；常发生于HIV阳性的病人
锥虫病(Trypanosomiasis)	单核细胞，蛋白水平升高	脑脊液IgM升高；在脑脊液和血培养中鉴定出锥虫	非洲地方病；疮；淋巴结病；睡眠异常
肠虫			
猪囊尾蚴病(Cysticercosis)	单核细胞；可有嗜酸性粒细胞；糖水平可能低下	CSF间接血细胞凝集测定；血清ELISA免疫测试	基底脑膜多发结节，脑积水，肌肉钙化
有棘颚口线虫(Gnathostoma spinigerum)	嗜酸粒细胞增多，单核细胞	外周嗜酸粒细胞增多	有食生鱼的历史；常发生在泰国和日本；蛛网膜下出血；痛性神经根病
病毒			
腮腺炎	单核细胞	血清抗体	无腮腺炎病史和免疫接种史；可引起脑膜脑炎；可持续3～4周
肠病毒	单核细胞	CSF病毒分离	先天性低丙种球蛋白血症；方法发生脑膜炎的病史
HIV(急性逆转录病毒综合征)	单核细胞	血清、CSFP^{24}抗原；HIV病毒血症	HIV风险因素；皮疹，发热，淋巴结病；外周血淋巴原细胞

表 374-3 慢性脑膜炎的非感染性病因

病　因	脑脊液成分	诊断实验	危险因子和全身表现
恶性病	单形细胞，蛋白水平增高，糖含量下降	CSF 重复细胞学检测；脑膜活检	乳腺癌、肺癌、胃癌和胰腺癌的转移；黑素瘤、淋巴瘤、白血病；脑膜神经胶质瘤，脑膜肉瘤；脑无性细胞瘤
化学物质（可引起脑膜炎反复发生）	单核细胞或 PMN，低糖，高蛋白，蛛网膜下出血引起的脑脊液黄病	CT 增强扫描或 MRI	最近有蛛网膜下腔注射史；突发头痛病史；最近有听神经瘤和颅咽管瘤切除史；脑或脊髓表皮样肿瘤
原发炎症性			
中枢神经肉状瘤病	单核细胞；高蛋白；低糖	血清、CSF 血管紧张素转化酶检测；脑损坏区活检	中枢神经麻痹；下丘脑功能失调；胸片异常；外周神经病或肌病
Vogt-Koyanagi-Harada 综合征（脑膜炎反复发生）	单核细胞		反复发生脑膜脑炎伴葡萄膜炎、视网膜分离、秃头症
神经系统孤立性肉芽肿性脉管炎	单核细胞，高蛋白	血管造影或脑膜活检	亚急性痴呆；多发性脑梗塞；近期带状疱疹眼炎
系统性红斑狼疮	单核细胞或多形核细胞	抗 DNA 抗体；抗核抗体	
药物性高血压	多形核细胞；偶尔单核细胞或嗜酸粒细胞增多		布洛芬、异烟肼、磺胺和托美丁等用药史；停药后改善；反复用药反复发生
Wegener 肉芽肿	单核细胞		与窦、肺和肾病灶相关；中枢神经麻痹；皮肤病损；外周神经病
其他：多发性硬化，Sjögren 综合征			

慢性脑膜炎有两种临床类型。第一类，症状慢性、持续；第二类，复发、反复发作。后一种类型未经特殊治疗两次发作间所有症状、体征和脑脊液异常均可恢复。在这些患者中，可能的原因包括 HSV-2 型感染、表皮样瘤、颅咽管瘤、胆脂瘤引起脑脊液瘘导致化学性脑膜炎；原发性炎症包括 Vogt-Koyanagi-Harada 综合征、Behet 综合征（第 316 章）、Mollaret 脑膜炎、系统性红斑狼疮（第 311 章）、药物过量。慢性脑膜炎的病程也有诊断价值；例如，未经治疗的结核性脑膜炎患者生存期很少超过 4～6 周。

流行病学相当重要并为选择实验室检查提供方向。相关特征包括：结核史或类似疾病接触史，到过经皮肤感染霉菌疾病的地区（加利福尼亚 San Joaquin 山谷和球孢子菌病流行的西南诸州），到过地中海地区或进食未经消毒的食物（布鲁氏菌），到过 Lyme 病疫区（康涅第格、纽约、马萨诸塞），性传播疾病接触史（梅毒），免疫损害患者与鸽子及排泄物接触（隐球菌），园艺活动（孢子丝菌病），进食未煮熟牛奶或接触猫（鼠弓形体），泰国或日本居民（棘颚口线虫），南太平洋居民（广州血管圆线虫），农村居民和浣熊类动物接触者（拜林蛔虫），拉丁美洲居民、菲律宾人、东南亚人易出现嗜酸粒细胞性脑膜炎（绦虫）。

局灶性脑实质损害体征在慢性脑膜炎患者中出现提示脑脓肿或其他脑膜附近感染的可能；确定潜在感染源支持这一诊断（慢性耳流脓史、鼻窦炎、右-左心脏或肺分流、胸膜肺炎）。在一些病例中，诊断可通过皮肤病灶的确认和活检确定（Behçet 综合征、隐球菌、芽生菌病、SLE、Lyme 病、静脉用药史、孢子丝菌病、锥虫病），也可通过增大的淋巴结确定（淋巴瘤、结核、肉瘤、HIV 感染、继发梅毒、Whipple 病）。认真的眼科检查可以发现葡萄膜炎（Vogt-Koyanagi-Harada 综合征、肉瘤、中枢神经系统淋巴瘤）、角膜结膜炎（Sjögren 综合征）、虹膜睫状体炎（Beh et 综合征），并且有必要检查脑积水患者视力减退情况。阿弗他口疮、生殖器溃疡、眼前房积脓提示 Beh et 综合征。肝脾增大提示淋巴瘤、肉瘤、结核、布鲁杆菌病。生殖器区或大腿疱疹病灶提示 HSV-2 感染。乳腺结节、可疑皮肤色素斑或腹部肿块提示癌性脑膜炎的可能。

影像学 一旦临床症状提示慢性脑膜炎可能，脑脊液检查是必要的。但如果存在高颅压可能，腰穿前应先行脑的影像学检查。因脑脊液再吸收障碍造成交通性脑积水的患者，腰穿是安全的并可暂时缓解症状。

但如果颅内压是由于占位病变、脑水肿、脑脊液循环梗阻(梗阻性脑积水)等原因引起增高，此时腰穿有引起脑疝的潜在危险(图 374-1)。梗阻性脑积水通常需要脑脊液脑室引流。

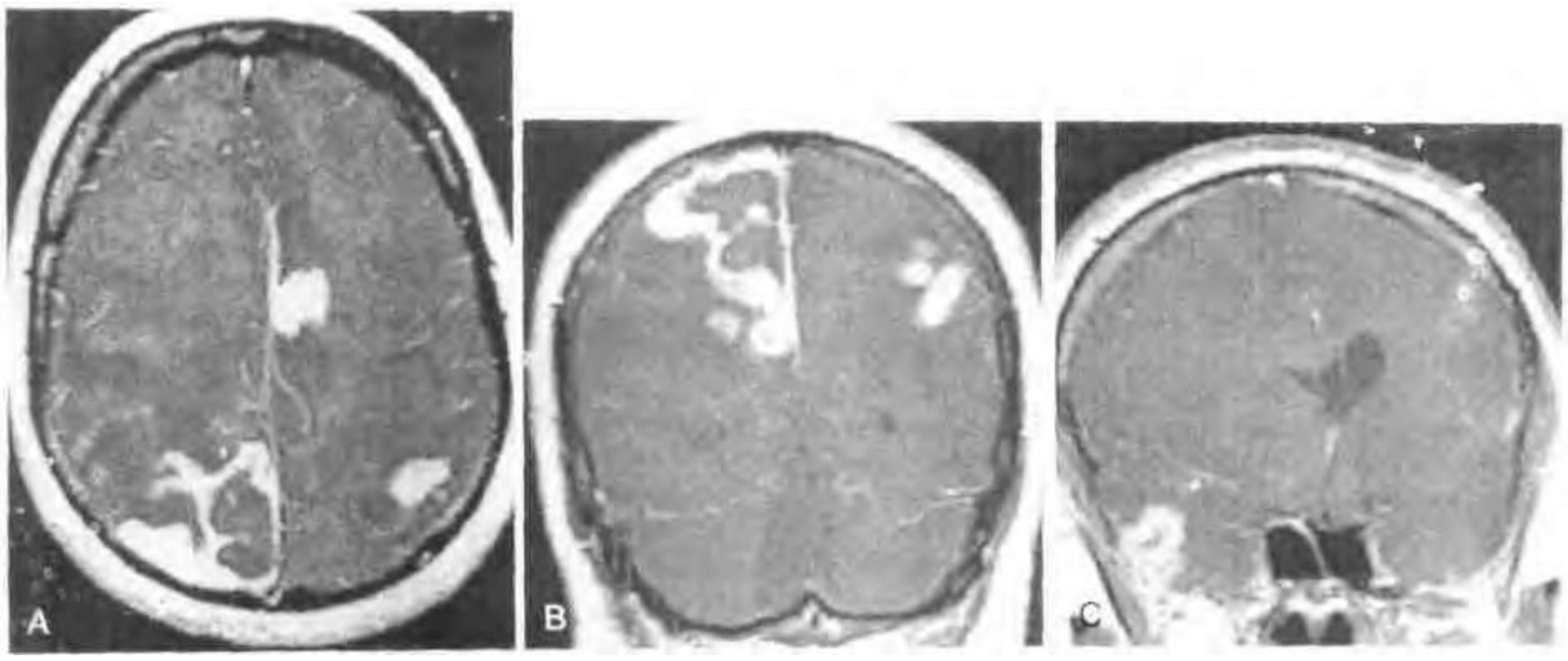


图 374-1 脑结核。

脑和脊髓的 CT 或 MRI 增强检查可明确脑膜强化、脑膜附近感染(包括脑脓肿)、脊髓包裹(癌性、炎症和感染)、脑膜或神经根的结节状沉淀(癌性或肉瘤性)。影像学检查可在脑膜活检前用于确定脑膜疾病的位置。

脑血管造影可用于慢性脑膜炎、卒中的患者、确定脑动脉炎(肉芽肿性动脉炎、感染性动脉炎)。

CSF 分析 CSF 压力应当测量，并留样本送检细菌培养、细胞计数和分类、革兰氏染色、糖和蛋白测定。对原因不明的患者，CSF 应送检 VDRL 试验、耐酸杆菌染色和培养、霉菌墨汁染色和培养，在合成培养基上不易生长的细菌和霉菌培养，隐球菌抗原测定、寡克隆带、细胞学检查。其他特殊 CSF 检查(表 374-2 和 374-3)或血检查和培养应据病史、体格检查、初步的 CSF 结果选择(如嗜酸粒细胞性、单核细胞性或多核细胞性脑膜炎)，通过 PCR 试验确定 CSF 中可疑病原体的 DNA 序列，可以作出快速诊断。

在多数慢性(非复发性)脑膜炎患者中，CSF 单核细胞占优势。发病 3 周后中性粒细胞占优势时，主要的病因考虑为诺卡放线菌、以色列放线菌、布鲁菌、结核分枝杆菌(仅 5% ~ 10% 早期病例)、各种霉菌(皮炎芽生菌、白色念珠菌、荚膜组织胞浆菌、曲霉属、假霉样真菌属、分枝瓶霉属)和非感染性原因(SLE、外源性化学性脑膜炎)。当嗜酸粒细胞占优势或在脑脊液主要是单核细胞反应中出现少数嗜酸粒细胞时，鉴别诊断包括寄生虫病(广州血管圆线虫、棘颚口线虫、拜林蛔虫或犬弓蛔虫感染、囊虫、血吸虫、包虫病、鼠弓形体感染)、霉菌感染(脑脊液单核细胞增多者嗜酸粒细胞占 6% ~ 20%，特别是球虫性脑膜炎)、肿瘤(淋巴瘤、白血病、转移瘤)或其他炎性疾病(肉样瘤病、嗜酸粒细胞增多综合征)。

如果初步检查不能确定病因，扩大诊断性检查范围通常是必要的。此外，诊断某些感染或恶性肿瘤需反复提取大量 CSF 标本。例如通过检查大量 CSF 沉淀后样本诊断淋巴瘤或癌性脑膜炎。霉菌性脑膜炎的诊断需大量 CSF 做沉淀物培养。如果常规腰穿无满意结果，在基底部脑膜附近的颈池部位穿刺获取样本是有益的。

实验室检查 除脑脊液检查外，应行明确相关的基础疾病的检查。结核菌素试验、胸部放射学检查、尿分析和培养、血细胞计数和分类、肝肾功能检查、电解质检查(包括钙、磷)、血沉、抗核抗体、血浆血管紧张素转换酶水平通常需要检测。肝或骨髓活检可为某些粟粒性结核、弥漫性霉菌感染、肉样瘤病或转移瘤的诊断依据。对胸部 X 线或 CT 异常发现，可进一步行支气管镜或经胸穿刺活检。

脑膜活检 对有严重病残、需行脑室减压术或病情快速进展的患者应高度考虑行诊断性脑膜活检。外科医生、病理学家、微生物学家和细胞学家应密切合作，以便获得足够量的标本并做适当的培养、组织学和分子学检查，包括电镜和 PCR 检查。通过 MRI 或 CT 增强检查确定活检部位可使脑膜活检诊断阳性率增高。随着近年显微外科技术的发展，通过微创手段可对基底脑膜的多数部位进行活检。Cheng 等报告，47% 的 MRI 强化患者行脑膜活检，其中 80% 的病例强化区域活检获得确诊；非强化区域活检仅 9% 确诊，肉样瘤病

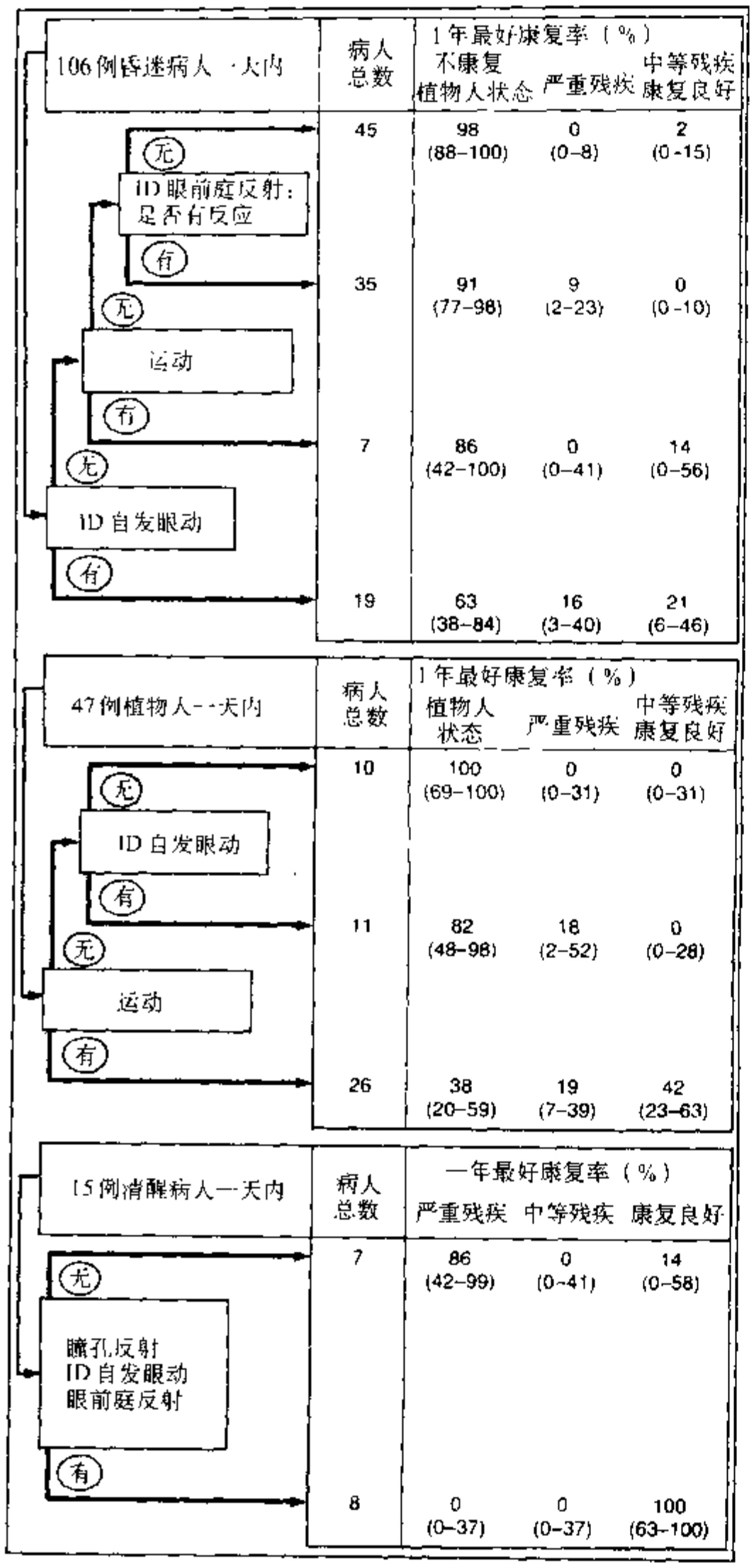


图 376-3 缺血缺氧性脑病在1天内临床检查所提供的有用的预后信息。

这些反射消失并出现持续性的瞳孔散大，对光反射消失则表明预后严重。在损伤后3天临床检查仍表现瞳孔对光反射消失，躯体对疼痛刺激无反应则表明此种昏迷预后极差。电生理检查，发病一周内早期双侧的皮层体感诱发电位（SSEP）消失也表明预后极差。缺血缺氧性脑病的远期表现包括持续性昏迷，包括植物状态（见第24章）、痴呆、视觉失认（第25章），帕金森综合征、舞蹈症、小脑性共济失调、肌阵挛、癫痫发作和健忘状态，这是由于选择性损伤到海马的缘故（第26章）。

病理发现 主要的组织结构上的发现是广泛的多灶性的腔隙性皮层坏死（见图376-4），海马几乎全部受累。海马的CA1神经元是最脆弱的部分，即使是最短暂的缺血缺氧发作均可致其损伤，这或许可以解释为什么在短暂的心跳骤停后会出现选择性的永久性的记忆丧失的原因。在基底节区、下丘脑或脑干会出现散在的小区域的梗塞或神经元缺失。在一些病例，双侧丘脑的大面积的病灶可能影响了丘脑和丘脑外的关于涉及觉醒的传导通路，这可用来解释导致慢性持续性植物状态的病理情况。一种特殊类型的缺血缺氧性脑病，又称为分水岭梗塞，发生于相邻两个大血管的远端的供血区域，可以导致认知功能丧失，包括视觉失认，肢体近端无力重于远端。

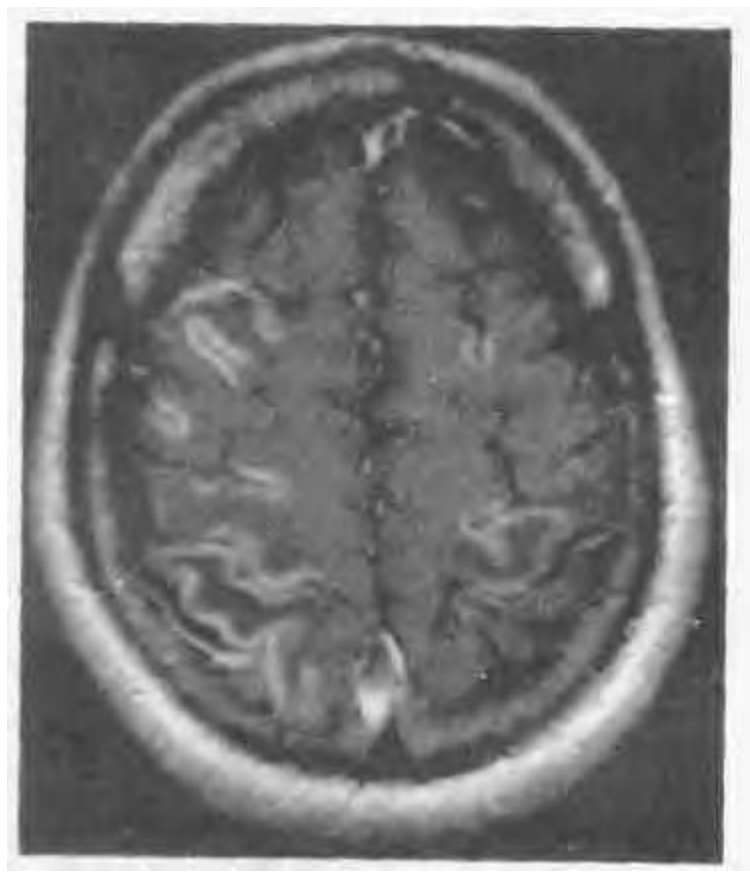


图 376-4 缺血缺氧性脑病腔隙性皮层坏死。
（MRI T1加权像）

诊断 诊断主要是基于病史中有缺血缺氧事件，比如心跳骤停，收缩压 < 70mmHg，或 Pa_{O_2} < 40mmHg 通常是必需的条件，虽然绝对水平和缺血缺氧持续时间都是细胞损伤的重要决定因素。偶然情况下，一个缺氧缺血综合征的临床和影像学检查不能发现明确的低血压或低血氧的证据。一氧化碳中毒的患者还可检查出碳氧血红蛋白增高，皮肤呈樱桃红色。

治疗 最直接的治疗为恢复循环呼吸功能。包括

保证呼吸道通畅，确保供氧充足和充分通气，恢复脑供血，无论是应用心肺复苏、补液治疗还是应用收缩血管的药物或安放心脏起搏器。低温疗法和神经保护剂的应用是针细胞损伤瀑布的不同方面，但这只是试验证明有效，还没有肯定的临床应用价值。

严重的一氧化碳中毒可以用高压氧来治疗。为控制痫性发作可应用抗惊厥药物，但若只是为了预防则可以不用。脑缺血后的肌阵挛性癫痫可以通过口服氯硝安定 1.5～10mg/天或丙戊酸钠 300～1200mg/天分服。脑缺血缺氧后若发生持续的肌阵挛癫痫状态，即便是发作得以控制，也往往预示着严重的预后。

延期的缺氧后脑病

延期的缺氧后脑病是一种不常见的情况，在缺血缺氧性脑病的病人已经开始恢复时又出现典型的情感淡漠，思维混乱，易激惹。神经系统缺损的症状进一步加重包括步态不稳，弥漫性的肌强直和痉挛状态，持续性的帕金森样状态或肌阵挛，有时，偶尔可见发病 1～2 周后的昏迷甚至死亡。在大脑组织内可见广泛的脱髓鞘样病变。

一氧化碳和氰化物中毒也可以导致迟发性脑病。当患者病情复发时，很可能只表现一个轻微的临床症状，比如说帕金森综合征的病人可以只有运动减少和肌强直，而没有典型的震颤。症状在几个月后仍有可能加重恶化，并可以在 CT 和 MRI 检查中看到基底节区病变的证据。

代谢性脑病

意识状态的改变可以有多种描述，如神志不清，谵妄，判断力减退和脑病，可发生于很多患有严重疾病的 ICU 病人身上。年老的病人常易于发生谵妄，是一个以知觉混乱为特征的意识状态，表现为大量的幻觉、错觉及睡眠障碍。这可能是由于药物的治疗作用、睡眠剥夺、疼痛和焦虑引致的。术语“精神 ICU”即用来描述这种极度兴奋的精神状态。如果在 ICU 中有家庭成员在场对躁动的患者平静下来及配合检查有所帮助。在严重病例中，可以应用小剂量的安定药物(如氟哌定醇 0.5～1mg)。从根本上来说，精神异常的恢复在于改善潜在的疾病及回归到熟悉的生活环境中去。

在 ICU 中，一些代谢性疾病以导致不同程度的意识水平的改变为主要表现。高碳酸血症脑病患者可以表现为头痛，神志不清，精神恍惚或昏迷。肺换气不足综合征(低通气综合征)最常发生于那些肺气肿或慢性肺部疾患存在慢性 CO_2 潴留的病人接受氧疗时(详见第 236 章)。$Paco_2$ 的升高导致的 CO_2 麻醉可达到麻醉剂的效果。而由 $Paco_2$ 的升高所致的脑血管扩张可导致颅内压的升高。肝性脑病为不自主活动，可发生于慢性肝衰竭或急性重症肝衰竭的患者。高血糖和低血糖均会引起脑病，高钠血症和低钠血症亦是如此。神志不清、眼球活动障碍和共济失调步态是急性 Wernick 病的特征性表现(详见下文)。

脓毒败血症性脑病

发病机理 败血症(sepsis)的病人，机体对感染因子的反应导致了循环中炎性介质的释放，从而引起脑病。重症疾患，与“系统炎症反应综合征”(SIRS)相结合，可以导致多系统器官功能衰竭。这一综合征可以发生于严重感染、高热或外伤，甚至于没有一个明确的感染证据的情况中。许多重症患者，败血症或 SIRS 均发展为脑病而不能解释，这样的情况均被广义地称为败血症脑病。尽管导致神经功能障碍的确切介质还不清楚，但是很明白的一点是，该脑病并非是多器官的代谢失衡这么简单的事。许多细胞因子比如肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1(IL-1)、IL-2 和 IL-6 都参与了这一过程。

诊断 败血症性脑病表现为一弥漫性的脑功能障碍而没有明确的定位体征。意识混乱，查体不合作，激越，注意力水平的波动都可以出现在典型病例中。在重症病例中，特别是伴有血流动力学障碍的患者，意识水平的降低更为突出，有时甚至会达到昏迷。反射亢进和额叶释放症状如抓握反射和吸吮反射(详见第 356 章)可引出。不自主运动如肌阵挛、震颤或不能保持固定的姿势的状态可发生。败血症性脑病在大多数败血症患者及 MSOF 患者中相当普遍。因为在危重疾病患者中有许多潜在的因子可以导致神经功能障碍，但必须排除结构上的、代谢性的、中毒性的、中枢神经系统内的感染性的脑病(如脑膜炎，脑炎)之后才能诊断为败血症脑病，故这一诊断非常严格。尽管患有败血症脑病并导致昏迷的病人有 50% 的死亡率，这反映出原有基础疾病的严重性，而不单纯是败血症性脑病的直接后果。从神经科来说，对于基础疾病的成功的有效治疗，可以几乎完全治愈脑病而无明显后遗症状。

脑桥中央溶解症

这主要表现为四肢瘫和假性球麻痹。致病因素包括严重的潜在的疾患或营养缺乏，许多病例是与快速

纠正低钠血症或伴有高渗状态有关。病理表现为在脑桥部位的非炎症性的脱髓鞘反应，相关的轴突和神经元也可受累。MRI 检查对于诊断至关重要(见图 376-5)，并且可以鉴别一些部分受累的类型，如仅表现为意识障碍，构音障碍，和/或没有四肢瘫的步态失平衡。对于严重的低钠血症的患者的治疗，应着眼于缓慢地纠正低钠，比如说在 24 小时内纠正 10mmol/L(10mEq/L)或在 48 小时内纠正 20mmol/L。

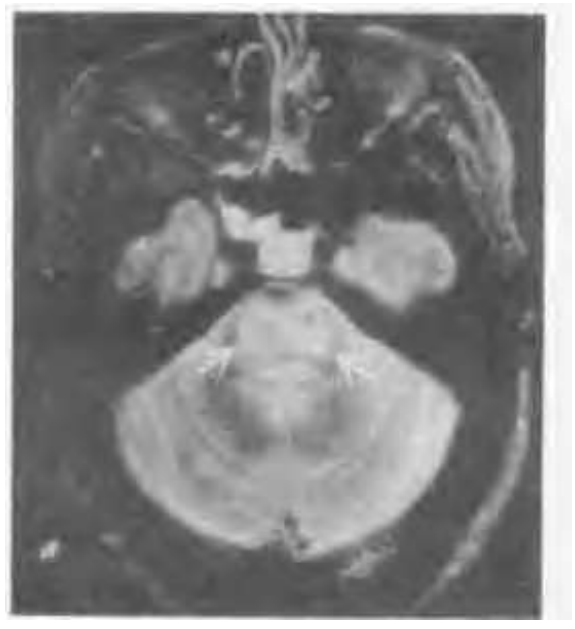


图 376-5 中央脑桥部位的髓鞘破坏。

Wernicke 病

Wernicke 病是一种常见的并且可以预防的由于缺乏维生素 B_1 导致的神经功能障碍。在美国，大多数病例是因为酒依赖造成的，那些由于剧吐、饥饿、接受血液透析、肿瘤、艾滋病伴有营养不良的病人同样是 Wernicke 脑病的易患危险因素。典型的临床症状三联症包括眼肌麻痹、共济失调和全脑混乱(global confusion)。然而，只有约 1/3 的急性 Wernicke 病患者表现为典型的三联症。许多病人表现有严重的定向力障碍，淡漠，注意力下降，却很少有因酒精戒断出现的激越或谵妄症状。如果本病不治疗，可能会导致昏迷，不省人事，甚至死亡。本病的眼球运动异常包括侧视时有水平眼震，外直肌麻痹(常为双侧)，共轭凝视麻痹，偶可见上睑下垂。共济失调步态与多发性神经病，小脑病变，前庭功能障碍有关。瞳孔通常不受累，但会随着病情发展而变小。

Wernick 脑病也往往可以有营养性疾患的其他表现，比如多发性神经病。偶尔可发生弱视或脊髓性痉挛性共济失调。心动过速和体位性低血压与自主神经系统功能受累有关或与心血管系统的脚气病并存。在给予维生素 B_1 治疗几小时内病人即可有眼肌麻痹症状的恢复，但是水平性眼震将会持续存在。共济失调的改善也较眼球运动障碍的恢复慢。约有半数的病人为不完全康复，遗留有行动缓慢，行走拖曳，步基增宽，并且不能两脚一前一后地走直线。精神状态如淡漠、困倦和混乱等的恢复更为缓慢。当这些症状消失后，酒精戒断的表现，如近记忆力的减退及学习障碍将会突出表现(Korsakoff 综合征)。Korsakoff 综合征通常为一个持续的状态。其余的精神状态典型的有记忆力的中断，言语散漫，普通事物的顺序颠倒。

病理过程 在间脑、侧脑室周围、中脑、脑干与小脑蚓上部都可见到病灶，表现为对称性的脱色的结构。在第三脑室、导水管和第四脑室也有，并伴有淤斑。在急性病例偶可见到出血表现，并且乳头体的萎缩可见于多数慢性病例中，还可见到内皮细胞的增生，脱髓鞘和一些神经元的缺失。这些改变可以通过核磁扫描发现(见图 376-6。)酒精戒断缺陷可能与丘脑背中央核的病变有关。

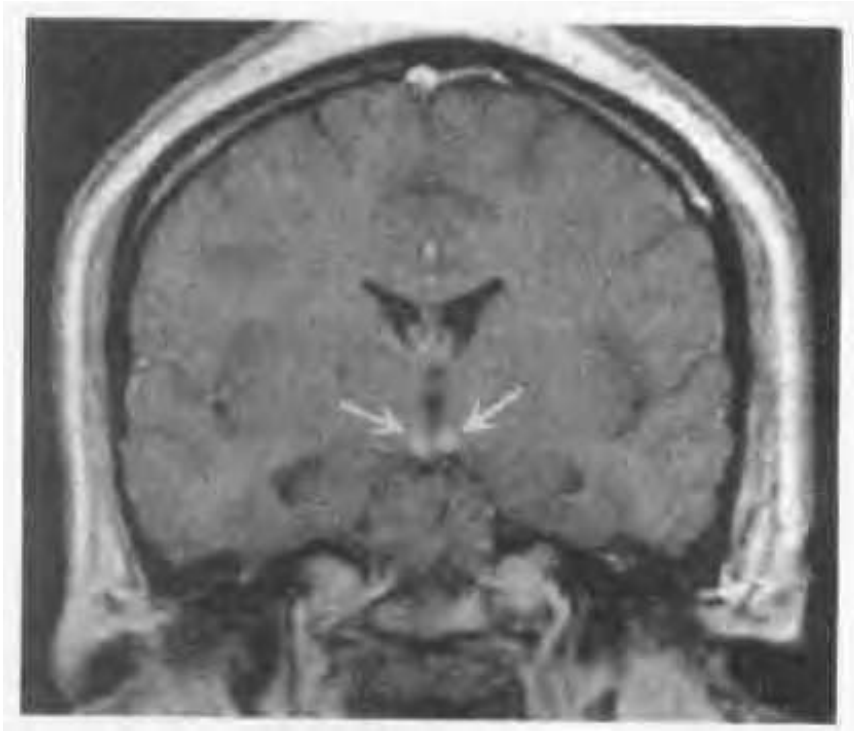


图 376-6 Wernicke 病的 Ti 加权像。

发病机理 维生素 B_1 是数种酶的共同因子，如转酮醇酶、丙酮酸盐脱氢酶和 α-酮糖脱氢酶。维生素 B_1 的缺乏导致脑内弥漫的糖利用减少，最终导致线粒体 RNA 的损坏。谷氨酸盐堆积导致 α-酮戊二酸盐脱氢酶的活性降低，结合能量缺乏导致运动性毒性(excitotoxic)细胞损伤。

治疗 Wernicke 病是一个需要立即给予维生素 B_1 治疗的急性病。维生素 B_1 的用量为 50 毫克，静脉注射或肌肉注射。这样的剂量必须每天给予直到患者恢复到正常饮食。治疗同时还要给予糖溶液静脉输注。输糖溶液可以减轻 Wernicke 病的症状(特别是早期病例和症状不典型的病人)。由此可见，维生素 B_1 和静脉输糖水应给予所有的酒精依赖者并需要治疗

的病人。

系统性疾病伴发的危重的周围神经系统病变

伴有周围神经系统(PNS)障碍的危重疾病包括下面两种情况：(1)需要紧急处理的原发的神经系统疾患，如气管插管，机械通气；和(2)继发于系统性危重病的周围神经表现，通常为 MSOF 所致。前者包括急性多神经病，如格林-巴利综合征(详见第 378 章)，神经肌肉接头病，包括重症肌无力(详见第 380 章)和肉毒中毒(详见第 144 章)及原发性肌肉病如多发性肌炎(详见第 382 章)。后者则是由于系统性疾病本身或治疗所引起的周围神经系统病变。

对于周围神经系统受累的病人的呼吸功能评价的一般原则，无论病因如何，包括肺功能(呼吸机)的评价，如最大呼吸阻力(MIF)和肺活量(VC)，以及延髓肌肉功能的评价。无论造成肌肉无力的原因是什么，当 MIF 下降至小于 $-25cmH_2O$ 或肺活量小于 1L 时，均应行气管插管。严重的膈肌无力的病人行气管插管以预防急性上呼吸道堵塞和反复的吸气。对于 PNS 障碍可能导致呼吸功能受累的病人，应监测动脉血气或经皮氧饱和度。不过气管插管和机械通气应当在气道通气不足导致氧饱和度下降或二氧化碳潴留之前予以应用。机械通气的原则详见第 266 章。

神经(变性)病

正如在危重患者中脑病是一个非常显而易见的神经功能障碍一样，周围神经系统功能障碍也相当普遍。特别是那些维持了数周的危重患者和感染败血症的患者。临床上，凡是接受气管插管及机械通气后不能脱机的情况发生，而不能用原有的危重疾病和败血症来解释的情况，都应怀疑与周围神经病变有关。重症多发神经病是指与重症疾患相关的最常见的 PNS 并发症，可见于重症患者的维持期、败血症和 MSOF。神经系统表现有全身无力，腱反射减低和四肢远端的(手套袜套样)感觉丧失。电生理检查显示为弥漫性对称性的远端的轴索性感觉运动神经病。病理研究证实为轴突变性。对于危重疾病多发性神经病的准确的发生机制尚不清楚，但是循环因子如细胞因子(与败血症及 SIRS 有关)被认为参与到其中。文献曾报道有 70% 之多的败血症病人伴有不同程度的神经病，尽管只有其中很少的一部分发生了严重的呼吸肌麻痹需要机械通气维持，甚至不能脱机。针对原发疾病的特异而有效的治疗，对这种神经病也是有效的。有时可以见到一些病人可以自然恢复，这一过程可以延续数周至数月，并需要长期的通气支持及护理，甚至要持续到原有的重症疾患减轻之后。

神经肌肉传导障碍

神经肌肉传导缺陷是重症疾病无力的原因之一。重症肌无力(详见第 380 章)可以作为一方面来考虑，但是继发于神经肌肉接头处递质传导的持续性无力症状，大多数是由药物作用引起的。影响到神经肌肉传导的药物有许多，包括有抗生素，特别是氨基糖甙类、β-阻滞剂。在 ICU，非去极化神经肌肉阻滞剂(nd-NMBAs)，作为肌肉松弛药物是引起肌无力最常见的原因。在这一类药物中主要包括巴夫龙、维库溴铵、罗库溴铵、阿曲库铵，它们通常被用来简化机械通气操作或其他重症监护常规操作，可是在长期应用持续的神经肌肉阻滞剂之后直到终止上述药物几个小时到几天之内都会有肌肉无力的症状。对于这些肌肉神经阻滞剂所导致的延期效应的危险因素包括有女性、代谢性酸中毒和肾功能衰竭。

长效神经肌肉阻滞剂并不引起 PNS 的永久性损害。当停止给上述药物后几天之内，肌力可望完全恢复。一般来说，神经肌肉阻滞剂的最小剂量即可达到预期的效果，而且，当在 ICU 中应用这些药物时应当注意周围神经兴奋性监测，了解神经肌肉接头功能。

肌肉病

危重患者特别是那些败血症病人，即使在表面上看来营养供给充足的情况下，经常会发现肌肉的废用性萎缩。这好比是一种假说，在多种因素作用下，致使肌肉被分解了。这些因素有：由于 SIRS 导致可的松的升高和儿茶酚胺的释放及其他循环因子的减少，在这一病症中如恶液质肌病，血清肌酸肌酶(CK)水平和肌电图检查都是正常的。肌肉活检可见 II 型纤维萎缩。在长期的败血症患者中，也可见到髓束的肌肉纤维坏死。这种所谓的“败血症肌病”其典型的临床表现为在数日内肌肉无力的症状迅速进展并可有血清肌酸肌酶和尿微球蛋白的升高。肌电图和肌肉活检在早期都可表现为正常，随病情发

展肌电图会显现出异常自发电位，肌电图则可见到整束的肌纤维坏死并伴有炎症反应。

急性四肢瘫痪性肌肉病　描述了应用糖皮质激素及 nd-NMBAs 后的炎症的肌无力综合征。最常见的情况发生于哮喘病患者需要应用大量的糖皮质激素及 nd-NMBAs，使其易于机械通气操作。这个肌肉病并不是由于 nd-NMBAs 在神经肌肉接头处的延迟效应引起的，而是造成一个真正的肌肉破坏的病变。有时这种肌病也可由单纯应用大剂量的糖皮质激素导致。在临床上，这一综合征在那些原发的肺部疾患已经减轻但仍不能脱离呼吸机辅助呼吸病人中很容易被识别出来。在病理学上，I 型纤维和 II 型纤维都会发生空泡样变及再生的证据。急性四肢瘫肌病的预后很好。如果患者可以从原有的肺部疾患中幸存，肌病也可以逐渐恢复至正常。然而，由于这一综合征中有肌肉本身的确切损害，不仅仅是阻滞剂在神经肌肉接头处的延迟作用，所以恢复的过程可能需要数周至数月之久；气管造口术及长期的通气支持也是必需的，目前还不清楚除了避免应用 nd-NMBAs 之外如何可以预防这种肌病。这类药物一点不用常常做不到，但周围神经兴奋性的监测可以帮助避免过量应用这些药物。当然，预防神经肌肉阻滞剂的延迟效应和预防这一肌病的发生是一致的。

参考文献

BEAL AL, CERRA FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. JAMA 271:226, 1994

BOLTON CF et al: The neurological complications of sepsis Ann Neurol 33:94, 1993

HIRANO M et al: Acute quadriplegic myopathy: A complication of treatment with steroids, nondepolarizing blocking agents, or both. Neurology 42.2082, 1992

KIMELBERG HK: Current concepts of brain edema Review of laboratory investigations. J Neurosurg 83:1051, 1995

LARSSON L et al: Acute quadriplegia and loss of muscle myosin in patients treated with nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids: Mechanisms at the cellular and molecular levels. Crit Care Med 28:34, 2000

LAURENO R: Central pontine myelinolysis following rapid correction of hyponatremia. Ann Neurol 13:232, 1983

LEE JM et al: The changing landscape of ischemic brain injury mechanisms. Nature 399 A7, 1999

LEVY DE et al Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma JAMA 253:1420, 1985

ROPPER AH: Neurological intensive care. Ann Neurol 32:564, 1992

ROSNER MJ et al: Cerebral perfusion pressure: Management protocol and clinical results. J Neurosurg 83:949, 1995

SEGREDO V et al: Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. N Engl J Med 327:524, 1992

THE MULTI-SOCIETY TASK FORCE ON PVS: Medical aspects of the persistent vegetative state (2). N Engl J Med 330:1572, 1994

VICTOR M et al: *The Wernicke-Korsakoff Syndrome and Related Disorders Due to Alcoholism and Malnutrition*. Philadelphia, Davis, 1989

ZANDBERGEN EG et al: Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischemic coma. Lancet 352:1808, 1998

ZOCHODNE DW et al: Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. Brain 110:819, 1987

第 3 篇　神经与肌肉疾患

377 周围神经病患者的诊治

崔金琰译　樊东升审

周围神经病是指任何原因引起的外周神经病变的总称，其病症表现多样，因而使医生很难知道从何处着手及如何进行处理。

用以评价和治疗神经疾病的临床及电诊断(EDX)方法现被归纳于图 377-1。EDX 是指神经肌肉的电生理检查，包括神经传导测试和肌电图。它是神经病变评估的组成部分，并被认为是神经系统检查的延伸。利用这种方法，检查者能确定每位患者神经病变的发展速度、病灶分布及严重程度，并根据电生理出现的问题来判断是单神经病、多数性单神经病，还是多发性神经病。通常三者的 EDX 检查结果有明显差异。在将手中掌握的临床和电诊断资料汇总之后，常使可能的鉴别诊断和治疗方案缩小到易于处理的数量。

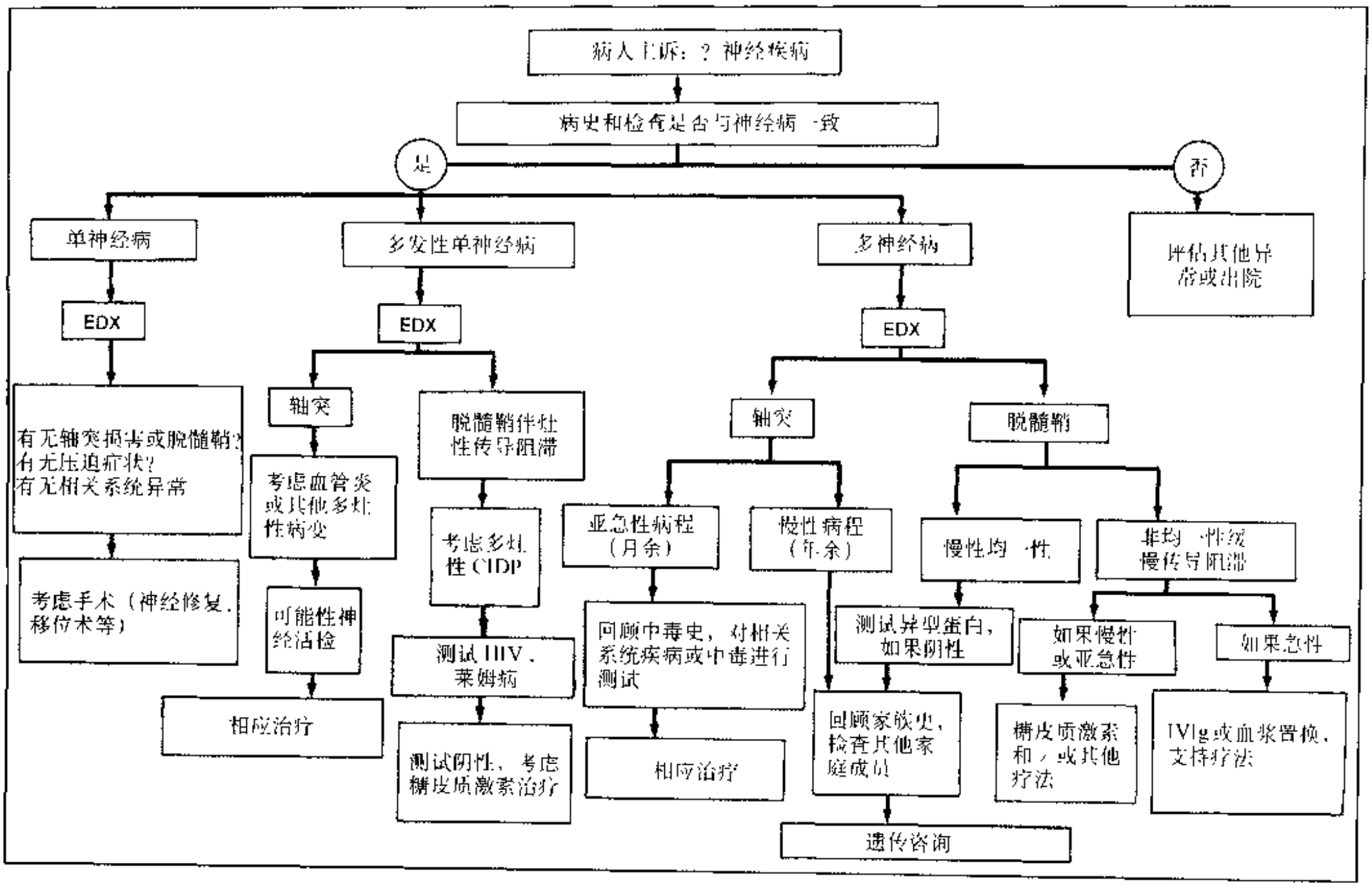


图 377-1 外周神经病的评估途径。

单神经病

单神经病是指单一神经干的局限性损害，故提示有局部的原因。直接损伤、压迫和包裹性改变是常见病因。尺神经沟或肘管部位的病变所致的尺神经病与腕管内压迫所造成的正中神经病，占临床所见单神经病的绝大部分。下文将描述这些疾病。其他常见的单神经病在表 377-1 列出。EDX 检查作为单神经病的部分评价指标，主要用来判断局部病变的性质（脱髓鞘或轴索变性），而且在严重的单神经病中还用于判定神经纤维是否保持其完整性。

表 377-1 常见单神经病

神经	起源（脊髓水平）	支配肌肉	通常病变部位	临床特征	评论
上肢					
肩胛上神经	C5、C6	肩胛上肌，冈下肌	肩胛骨上切迹	肱骨外旋肌无力	无感觉缺乏
胸长神经	C5-C7	前锯肌	可变	肩胛骨翼	无感觉缺乏
腋神经	C5、C6	三角肌，小圆肌	靠近肩关节	肩关节外展无力；肩萎缩	感觉缺乏类似C5脊神经根病损（见图23-2、3）
桡神经	C5-T1	三头肌，肱桡肌，腕和指伸肌	肱骨螺旋形凹槽	腕垂症最明显；手指和拇指伸肌麻痹	星期六晚上麻痹（急性压迫）是常见原因
尺神经	C8、T1	手腕的尺伸反应，第4、5指长伸肌，大部分内侧手肌肉	肘部尺骨沟	手指内收与外展和拇指内收无力；骨间萎缩	可为急性或隐性；感觉症状明显（见图23-2、3）

续表

神　经	起源(脊髓水平)	支配肌肉	通常病变部位	临床特征	评　论
正中神经	C6-T1	拇短展肌；前臂旋前肌，指长、拇长伸肌	腕管	特征性的感觉症状和缺乏；不能用食指和拇指比划圆圈	感觉受损，见图 23-2，3；腕管综合征
下肢					
股神经	L2-L4	髂腰肌和股四头肌		膝盖扭曲(buckling，紧扣)；膝反射消失；大腿前肌萎缩无力	与糖尿病相关；感觉异常(见图 23-2)
股外侧皮支	L2，L3	无	腹股沟韧带	大腿外侧感觉迟钝，痛觉过敏	感觉异常性股痛
闭孔神经	L3，L4	股收肌	骨盆内或耻骨处	髋关节内收无力	内侧大腿感觉受损
坐骨神经	L4-S3	腘旁腱肌肉，髋展肌，膝以下所有肌肉	坐骨切迹附近	小腿和肌腱严重无力	不常见，除战争伤外
胫骨后神经	L5-S2	腓肠肌(近端)趾伸肌和其他足肌肉	踝管	足底疼痛和麻木，脚趾屈肌无力	踝管综合征
腓神经	L4-S1	脚、趾背伸肌，外翻肌	腓骨颈	足外翻无力，脚下垂	L5，S1 感觉根分布区感觉异常

在缺乏神经干外伤的病史时，支持保守治疗的因素包括突然起病、无运动功能的缺失、很少或缺乏感觉障碍的体征(尽管可能存在疼痛和感觉症状)以及按电诊断标准无法证实有轴索变性。支持积极治疗(含外科干预)的因素有慢性病程，体检发现有不断恶化的神经缺失，尤其是运动功能和电诊断证据表明病变已引起一定程度的 Wallerian 变性。

尺神经病 尺神经完全麻痹造成典型的爪形手畸形，其原因是手部小肌肉萎缩无力、掌指关节处指过伸和指间关节屈曲。以第 4、5 指的屈曲畸形最明显。感觉丧失发生在第 5 指、第 4 指的尺侧半及手掌的尺侧缘。肘部尺神经的浅表位置是压迫性麻痹的常见部位。恰好在肘的远端由连接尺侧屈腕肌两个头的腱膜弓所形成的肘管内，尺神经可受到包捆。而且长时间掌根受压，如使用手工工具和骑车握把，也可引起尺神经掌深支损伤，导致手部小肌肉无力却无感觉丧失(表 377-1)。

腕管综合征 腕管内的正中神经位于由九条肌腱形成的密闭区域。腕部正中神经包捆(腕管综合征)可能继发于过度用腕、伴关节炎的腱鞘炎或局部浸润，比如肢端肥大症时的结缔组织增厚、淀粉样物质或粘多糖沉积。伴腕管综合征发生率增高的其他系统疾病有甲状腺机能减退、类风湿性关节炎和糖尿病，但它们只占所有病例的少数。腕管综合征的主要症状是拇指、食指和中指的夜间性感觉异常。伴随无力，上述区域出现用针刺检查可证实的麻木。最终出现明显的外展拇短肌的无力及萎缩。腕管综合征的主要治疗方法是切断腕部韧带以松解嵌压的神经。在腋窝与腕之间正中神经的不完全损害引起灼性神经痛(一种特别严重的灼痛类型；第 12 章；表 377-1)。

踝管综合征 伴随几条肌腱和胫后动脉，胫神经远端位于踝管内，恰处于中踝后。由于位置浅表，胫神经远端易被压迫或受外伤。其原因包括踝部扭伤或骨折，穿着不合适的鞋袜，外伤后导致神经附近的组织纤维化、形成囊肿或腱鞘瘤、关节炎和腱鞘炎。特征性症状是踝区疼痛和仅限于足部的感觉异常，在行走时尤其明显。体检时，踝管内胫神经干对触诊敏感，仅足部可证实有感觉缺失，且足趾跖屈肌无力。电诊断检查和用局麻药后的神经阻滞有助于确诊。可常的治疗是踝管胫神经的大范围外科解压。就病理生理与

治疗措施而言，踝管综合征与腕管综合征相似，但前者更少见(表 377-1)。

多发性神经病

多发性神经病的典型征象是发生在获得性中毒或代谢性神经病变的状态下。首发多是感觉症状，包括足跟、趾尖或常分布于足底的刺痛、烧灼感、带状感觉迟钝。症状和体征呈对称性、向远端逐渐发展的特点。如多发性神经病始终轻微，则可能缺乏客观的运动和感觉体征。

随着病情进展，感觉迟钝可蔓延到下肢下部。双足深浅感觉丧失，踝反射消失，并有足趾背屈无力，这在母趾最易检出。在某些病例中，病初即有双足无力，而此前缺少感觉症状。病情进一步恶化，感觉丧失呈渐进的“储备”样方式向心性发展。病人可诉双足麻木或笨拙感，或者叙述成“我感觉好象是踩着木桩走路”。在体检时，病人用足跟行走困难，且出现脚掌拍地。继而，膝腱反射消失和足下垂更为明显。当感觉障碍的分布区到达上胫部时，通常已存在指尖的感觉减退。尽管自发性疼痛的程度不同，但一般可以耐受。对感觉减退区的轻微刺激，一旦被觉察，可引起极度不适(痛觉过敏)。因本体觉丧失，步态不稳与肌无力程度可不相称。

下肢无力重于上肢，各种感觉、反射丧失以及肌萎缩均呈一种向心性、对称渐进的方式发展，伸肌肌群的运动无力重于相对应的屈肌肌群。当感觉障碍区达到肘及大腿中部时，于下腹常见帐篷形的感觉减退区。由于神经病变加重，该区面积扩大，其顶点呈喙形上延至胸骨。这时病人常无法站立、行走和用手持物。

一般来说，神经纤维损伤的根据是轴索长度，而无须考虑根性或干性分布，因此用袜套-手套来描述感觉丧失的方式恰如其分。通常，运动丧失也呈渐进性、末梢性和对称性的表现。

尽管多发性神经病是指一种广泛对称的，通常是远端性和渐进性的病变过程，但由于其发生速度、严重程度、感觉与运动混合的特点，以及有无阳性症状的可变性，因而它是高度多样化的疾病。例如，患亚急性、严重感觉不良性的多神经病和脱发的早期铊中毒患者，与有 40 年病史隐袭进展的笨拙步态，体征包括足下垂、下肢下部肌萎缩、弓形足和轻微无症状的远端感觉缺失的遗传性多神经病患者几乎无相似性(第 379 章)。两者在多发性神经疾病范畴中处于相反的两端。

随着对鉴别周围神经疾病新亚型和识别该病与中毒、系统性疾病新联系的能力有所提高，这类疾病的分类变得更为复杂。其次，我们对神经疾病所观察到的临床现象的病理生理学基础的掌握已得到迅速提高，但这些进展主要是描述性的，而在理解任何一种多发性神经病神经组织内的基本致病因素方面却少有进步。

多发性神经病各主要分组的重要特征总结于表 377-2，特殊的多发性神经病主要方面见表 377-3 和 377-6。

表 377-2 多发性神经病的主要类型

类型	病程	原因	评论
轴突的			
急性	数天至数周	卟啉病；大量毒性物质(砒霜，吸入)；格林-巴利综合征	见表 377-3 和第 346 章；见表 377-4；见第 378 章
亚急性	数周至数月	主要是毒性或代谢性多发性神经病；见表 377-3 和表 377-4	清除毒性物质，治疗相关系统性疾病
慢性	数月至数年	<5 岁，考虑毒性或代谢性原因；>5 岁，考虑遗传基础，或者糖尿病	见表 377-3 和 4，参考第 379 章
脱髓鞘			
急性	数天至数周	几乎所有的都是格林-巴利综合征的常见形式；见第 378 章	极少可能，包括白喉多神经炎或鼠李果中毒
亚急性	数周至数月	主要是 CIDP 的复发形式；见第 378 章	极少，上述毒性物质 + 金硫葡糖和紫杉酚
慢性	数月至数年	许多可能，包括遗传、炎性自免疫、其他毒性和代谢性多发性神经病	参考第 378 章和第 379 章；见表 377-3 和 4

表 377-3 与全身疾病关联的多发性神经病

全身疾病	轴突的			脱髓鞘			感觉对运动	自主神经	评论
	急性	亚急性	慢性	急性	亚急性	慢性			
糖尿病	−	±	+	−	±	+	S、SM，M 极少	± 至 +	见表 377-5
尿毒症	±	+	+	−	−	−	SM	±	适当透析可得到控制；肾移植可治愈
卟啉症(3 型)	+	±	−	−	−	−	M 或 SM	± ~ +	可能近端 > 远端，可有近端非典型感觉缺陷
维生素缺乏，不包括 B_{12}	−	+	+	−	−	−	SM	±	涉及硫胺、吡哆醇、叶酸
重症疾病(败血症)	−	+	±	−	−	−	M > S	−	败血症病人
慢性肝病	−	−	−	−	−	+	S 或 SM	−	通常轻微或亚临床表现
癌(感觉运动)	−	+	+	−	−	−	SM	±	由于神经节炎主要是小细胞肺癌和乳腺癌
癌(晚期)	−	+	+	−	−	−	S > M	±	轻度，可能与消瘦有关
HIV 感染	−	±	+	−	−	−	S≫M	−	AIDS 晚期，其他神经病发生
Lyme 病	−	±	+	−	−	−	S > M	−	可变，见正文
淋巴瘤，包括 Hodgkin 病	−	+	+	+	+	±	见上	±	同“癌”
多发性骨髓瘤，溶解型									症状性神经病不常见
多发性骨髓瘤，骨硬化型	−	−	±	−	±	+	SM	−	可表现为严重神经传导速度减慢
意义不明的单克隆丙种球蛋白病									
IgA	−	±	+	−	−	−	SM	−	主要是 IgM_k 可与 MAG 结合
IgG	−	+	+	−	−	−	SM	−	
IgM	−	−	−	−	±	+	SM 或 S	−	

注：S，感觉；M，运动；SW，感觉运动；MAG，髓磷脂相关糖蛋白

多数性单神经病(多灶性神经病)

它是指单根非相邻的神经干同时或相继地部分性或完全性受累，损害延续数日或数年不等。由于基本的多数性单神经病的病程以多灶、随机的方式累及周围神经，故而病变进展倾向于使神经系的缺损较少是斑片状和多灶性，却更易融合和对称。结果使一些患者表现为远端对称性神经病变。因此，注意疾病的早

期症状是很重要的，这有助于判断一种特殊的神经病变确实是多灶性单神经病。

多发性神经病和多灶性单神经病的评价及诊断

诊断这些神经疾病常依赖于症状出现前的数周或数月所发生的未被重视或已遗忘的因素。询问近期病毒性疾病史、其他系统的症状、新的用药情况、溶剂、农药或重金属的暴露史、家庭成员或同事有无相似症状、饮酒习惯、先发生的内科疾病。医生应问询病人在无神经病状时是否健康，他们的回答将提示有无基础的系统性疾病。

初发症状如何？即使在远端性多发性神经病，位于单侧足底的症状可在其他症状出现前维持数日或一周，但病人常会描述一种以向心性方式平缓、对称发展的远端渐进性功能障碍。初发症状分布于单个指神经，此时仅涉及一根手指的半侧，继而病变逐渐扩展、联合，这提示多灶性的疾病过程(多灶性单神经病)，它可同全身性脉管炎或冷凝蛋白血症并存。

神经病变的发展可从数日内迅速加重到持续多年静止不变。进展缓慢、病程超过5年的多发性神经病，尤其是以远端萎缩和无力为主要表现，且很少或无阳性感觉症状时，最易诊断。糖尿病多发神经病和副蛋白血症性神经病的病程也长达5～10年。中毒或代谢性原因引起的轴索变性倾向于数周到一年或更长时间的发展，而脱髓鞘性神经病变的进展速度有很大变化，范围从Guillain-Barré综合征(第378章)的数日到其他疾病的几十年。

在神经病变的过程中，病情波动主要出现两种可能性：(1)疾病复发和(2)再次的中毒性暴露。发生在数周或数月里的缓慢的症状波动(反映神经病变的活动性发生改变)不应与症状的逐日变化或每天波动相混淆。而后者在所有神经疾病中都很常见。以腕管综合征为例，其感觉减退可能在夜间明显，而在白天消失。

神经干触诊以检查其增粗与否是神经系统检查时易被遗忘的项目。在单神经病和多数性单神经病时，对可疑神经干进行全长触诊以便发现有无局部增厚、神经纤维瘤存在、尖端触痛、或Tinel现象(沿神经干的走行轻叩引起该神经支配的感觉区域出现刺痛)，以及牵拉神经干而诱发疼痛。麻风性神经炎常见神经干梭形增粗，而神经干的串珠状改变可见于淀粉样多发性神经病。几种遗传学上决定的肥大性神经病可见所有神经干一致性增粗，常至晾衣绳般粗细甚或更粗。

大多数神经病累及全部粗细神经纤维，但有时病损会局限在或大或小的纤维上。主要累及小神经的多发性神经病，以针刺觉和温度觉降低常伴疼痛、灼痛性的感觉不良为主，并伴有自主神经功能障碍，但运动能力、平衡及腱反射相对保留。淀粉样和远端型糖尿病多发性神经病的某些病例属于这一类型。相反，大型纤维受累的多发性神经病的特征是反射消失、感觉性共济失调、相对较轻的皮肤感觉缺失以及多变的、通常又是严重的运动功能障碍。

对于多发性神经病或多数性单神经病的患者，标准的检查包括全血计数、血沉、尿液分析、胸部X线检查、血糖测定和血清蛋白电泳。进一步的检查需结合病史、查体和电诊断检查的结果来确定(图377-1)。

电诊断 EDX检查是对所有可疑神经病患者的一种常规检查。仅靠临床检查通常不可能区分轴索性和脱髓鞘性疾病；而此时电诊断分析却十分有效。脱髓鞘的电诊断特征是神经传导速度减慢(NCV)，诱发复合动作电位(CAP)分散，传导阻滞(刺激神经近端与神经远端相比时肌肉CAP波幅明显降低)，以及远端潜伏期显著延长(第357章)。相反，轴索性神经病的特征是诱发的CAP波幅降低而NCV相对保存。由于诊断和处理方法不同，因此鉴别原发的脱髓鞘神经病和轴索性神经病是很重要的。

在临床检查难以确定有无感觉功能受累时，EDX也可帮助确诊。它可提供有关亚临床病变分布的信息，因而能使诊断焦点突出。可由电诊断学家澄清的其他问题包括：

① 区别是原发于神经或是肌肉的疾病(神经病或肌病)；
② 区别根性或从性神经病变还是更远端的神经干受累；
③ 区分全身型多发性神经病和广泛的多灶性神经干病变；
④ 上、下运动神经元性无力的鉴别；
⑤ 对已知的全身性多发性神经病，区别是原发性脱髓鞘神经病还是轴索变性；
⑥ 在原发轴索和脱髓鞘神经病变中，评估神经疾病的性质、活动度及可能的预后等特征；
⑦ 如果是单神经疾病，分析病变部位及其对神经纤维的主要影响，尤其是鉴别脱髓鞘的传导阻滞和Wallerian变性；
⑧ 神经肌肉接头疾病的特征；

⑨ 对于容积和力量正常的肌肉，识别诸如慢性部分性失神经、肌束震颤及肌强直等重要特征；

⑩ 分析肌痉挛，将其与生理性挛缩予以区分。

如果一个特殊病历，有亚急性或慢性进行性多神经病，且 EDX 发现轴索病变，应考虑一长串的代谢病和外源性中毒（表 377-3 和 377-4）。如病程拖延数年，遗传性神经病的可能性增加（第 379 章），因而务必对家族成员进行检查，并要格外留意其家族史。如果 EDX 结果显示神经原发脱髓鞘，则病因完全不同。可能性包括免疫介导的获得性脱髓鞘神经疾病（第 378 章），以及基因决定的神经病，其中某些以均一的、严重的 NCV 减慢为特征（第 379 章）。

表 377-4 与部分药物和环境毒素关联的多发性神经病

	轴突的			脱髓鞘			感觉对运动	自主神经	CNS	评论
	急性	亚急性	慢性	急性	亚急性	慢性				
药物										
胺碘酮（Amiodarone）	−	−	+	−	−	+	SM	−	−	剂量依赖性神经病
金硫葡糖	±	±	−	+	+	−	SM	−	−	异质性反应
顺铂（Cisplatin）	−	+	+	−	−	−	S	−	−	严重感觉神经病
氨苯砜（Dapsone）	−	±	+	−	−	−	M	−	−	剂量相关的单纯性运动神经病
双硫仑（Disulfiram）	±	+	+	−	−	−	SM	−	±	通常于用药后数月发生
异烟肼	−	±	+	−	−	−	S > M	−	−	吡哆醇拮抗剂
毒素										
丙烯酰胺（Acrylamide）	−	±	+	−	−	−	S > M	±	+	大纤维神经病
砷	±	+	+	−	−	−	SM	±	±	皮肤改变，指甲 Mees 线
白喉毒素（Diphtheria toxin）	−	−	−	+	+	−	SM	−	−	临床少见；可与格林-巴利综合征混淆
无机铅	−	−	+	−	−	−	M > S 或 M	−	±	伴腕下垂的选择性运动神经病

如果临床特征提示是多数性单神经病，EDX 能回答是原发轴索性还是脱髓鞘性病变。临床症状属多数性单神经病，在 EDX 检查时常有多灶的持续性传导阻滞的成年患者，有近三分之一的人呈现出清晰的脱髓鞘疾病的表现。多灶性脱髓鞘性神经病可能代表了慢性炎症性脱髓鞘性神经病范畴中的一个部分，或者当病变呈现多灶且仅有运动受累时，应纳入多灶性运动神经病的相关类别。对多灶性运动神经病处理的进一步讨论参见第 378 章。

其余三分之二的多数性单神经病患者，其 EDX 检

查呈灶性轴突损害。尽管在这些病人中缺血被怀疑为神经病变的基础，但仅半数患者显示一种累及神经滋养血管的疾病，常为脉管炎。对已证实有神经滋养血管脉管炎患者的处理与全身性脉管炎的治疗相同(第317和378章)。如果多数性单神经病的病因虽经随访仍无法确定，治疗宜保守。本病许多患者的病情发展将会停止或至少部分性地逆转。

多数性单神经病症候群也可作为以下疾病的表现形式：麻风、结节病、某些类型的淀粉样变性、嗜伊红细胞增高综合征、冷球蛋白血症、艾滋病神经病变和多灶性糖尿病性神经病。

神经活检 踝部的腓肠神经是皮神经活检的理想部位。使用这种侵入性检查的指征很少。主要的适应证为不对称性和多灶性神经病引起多数性单神经病的临床表现，虽经其他实验室检查仍对发病基础不清楚。诊断考虑出脉管炎、多灶性脱髓鞘性神经病、淀粉样变性、麻风病和偶然包括结节病所致。当触诊发现一根或多根皮神经增粗时，神经活检也是有帮助的。另一种临床应用是建立某些由遗传决定的儿童疾病的诊断，这些疾病包括：异染性白质营养不良、Krabbe病、巨大轴性神经病、婴儿性神经轴性营养不良。在所有隐性遗传的疾病中，中枢神经系统和周围神经系统会同时受累。

在亚急性和慢性发展的远端对称性多发神经病中，倾向于施行腓肠神经活检。由于这是一种收效较低的检查，因而临床上并不鼓励使用。当活检可提供其他方法不能获得的关键资料时，神经活检可作为已被批准的研究方案的一部分来使用。

特殊类型的周围神经病

由于某些神经疾病的重要性和独特性，在此对其进行个别描述。

糖尿病性神经病变 糖尿病性神经病变的分类见表377-5。这一分类的局限在于大多数病人不能划归于任何单一的类型，相反却具有几种相重叠的临床特征。例如，许多远端的以感觉性多发性神经病为主的糖尿病患者，也可出现自主神经功能失调，常为肢体的血管舒缩功能障碍和泌汗异常。同样，患近端运动症候群的患者常有自主神经功能失常的特征(包括男性患者的阳痿)和某种程度的远端感觉性多发性神经病。更为复杂的是这类患者似乎易发生颅神经的单神经病。疼痛是糖尿病性神经病的主要特征(表377-5)，但其发生频率及严重程度变化较大。

表377-5 糖尿病性神经病变的分类

对称性
1. 远端的以感觉性多发性神经病为主：a. 主要是大纤维受影响；b. 混合的；c. 主要是小纤维受影响
2. 自主神经病
3. 慢性进行性近端运动神经病
非对称性
1. 急性或亚急性近端运动神经病
2. 颅单神经病
3. 躯干神经病
4. 肢体陷夹性(entrapment)神经病

不论是胰岛素依赖性或非依赖性糖尿病，神经病变发生于长期高血糖的情况下(数十年)。与糖尿病有关的最常见的神经病变是弥漫性感觉和自主神经型(表377-5的"对称性"项目中的第1、2型)。感觉性和自主神经型多发型神经病为慢性病程和隐袭进展，因而在少年期发病的糖尿病患者可能到30～50岁才出现症状，而成年起病的糖尿病患者趋向于50岁后才发病。局灶性和多灶性神经病很少见，但十分引人注目(表377-5中"不对称性"一项的第1、2、3型)。患者极少在45岁以前发病且通常以亚急性或急性起病。颅神经的单神经病变是指孤立性的第6和第3颅神经麻痹。后一种情况中有3/4的病例瞳孔不受影响，半数发生局部疼痛或头疼。躯干(胸腹部)神经病变为痛性，累及单侧一根或多根肋间或腰神经，且常与不对称性近端运动神经病共存。在不对称性近端运动神经病，最显著的特征是股神经和闭孔神经支配的肌肉无力(股四头肌、髂腰肌和大的内收肌)，及同侧的膝反射消失。感觉缺失少见，但臀和大腿前部的疼痛可很明显。所有多灶性和局灶性神经病变的疼痛常在几周至一年内消退，且功能得到部分或完全的恢复。对称性近端运动神经病具有同样的特点(表377-5中"对称性"一项的第3型)。

缺血被认为是局灶性和多灶性糖尿病神经病变的起因，而且缺血也可能是对称性多发性神经病的基础，还包括神经代谢异常。

糖尿病性神经病的处理目标是最满意地控制高血糖和抑制症状性疼痛。经长期糖尿病治疗和对症处理后，慎重控制病情的患者中神经病变的出现显著减少。醛糖还原酶抑制剂在阻止或逆转糖尿病并发症，包括神经病变的作用机制仍不清楚。包裹性神经病通常适用外科手术减压。

HIV感染的神经疾病 在HIV感染者中常见神经

疾病，但因患病阶段的不同而表现为不同类型的神经病变。随着血清反应阳转，在 HIV 感染后的无症状期，GBS 和 CIDP（第 378 章）是较易发生的神经病。治疗同 HIV 阴性患者。在随后的症状期，可见以轴突病变为特征的多数性单神经病，呈典型的亚急性或慢性病程。在某些病例已证实有神经滋养血管的脉管炎。

最常见的神经病变是远端、对称性、主要是感觉性的多发性神经病，它在 HIV 感染的症状晚期缓慢进展，并常与症状性脑病和脊髓病共存（表 377-3；第 309 章）。有报道称用齐多夫定（zidovudine）治疗能使多发性神经病好转。HIV 感染晚期的感觉性多发性神经病需与使用核苷类似物治疗导致的中毒性多发性神经病相鉴别（表 377-4）。疾病晚期，可见一种累及马尾、严重具破坏性的、亚急性和不对称性的多神经根神经病，它是巨细胞病毒机会性感染神经根所致。发病早期用甘环鸟苷能遏制此病。

莱姆病的神经病变 一种局灶或多灶性神经根神经病在扁虱咬后螺旋体原发感染后的几周、几月甚至几年内发生。尽管通常是感觉症状，即感觉不良或疼痛，但神经病变的分布易变，可以灶状、不对称的形式累及颅神经、脊神经根或外周神经。神经病变常是慢性和迁延性的，脑脊液淋巴细胞增多是其特征。许多患者出现自发的好转，抗生素治疗能缩短病程，常用静脉注射头孢三嗪噻肟治疗（第 176 章）。

带状疱疹 这是一种由水痘-疱疹病毒感染引起的感觉性神经炎，以一个或多个后根神经节的急性炎症为特征。在受累神经根支配的皮肤表面出现刀割样疼痛和痛觉过敏，常持续 3～4 天，随即在相同的节段出现疼痛性皮疹，其特征是在红色基底上出现痛性隆起的水疱。通常疼痛在数周内缓解。如果炎症扩散至相应的运动神经根，则出现节段性运动无力和肌萎缩。动眼神经麻痹可能与三叉神经节的眼支受累并存（眼肌麻痹型疱疹）。面神经麻痹可伴有膝状神经节的损害及同侧鼓膜或外耳道的疱疹性皮疹（Ramsay-Hunt 综合征）。

在不足 5% 的患者，神经病变引起的疼痛持续位于受累神经节分布的皮区。这种疼痛被称作疱疹后神经痛，它具有强烈、烧灼样、疼痛过敏和顽固的特性，常支配患者的余生。年龄增长是出现这种结果的危险因素。利用卡马西平或三环类抗抑郁药如去甲丙咪嗪能使某些病人的疼痛降低到可耐受的水平（第 12 章）。

麻风性神经炎 这是神经疾病的一种遍及全球的主要病因。麻风分枝杆菌类微生物易侵犯在皮神经小分支处的 Schwann 细胞，尤其是那些与无髓鞘的神经纤维相关联的 Schwann 细胞。麻风分枝杆菌在体内温度最低的组织中聚集。已公认有两种类型的麻风性神经炎，即结核型和瘤型，实际上它们代表着该病范畴中的两种极端类型，介于其间的称为界限型（二态）麻风（斑片状和多灶性的皮肤及神经损害）。治疗取决于该病例在此范畴中所属的类型（第 170 章）。结核型（高抵抗力）麻风为任何部位单一片状皮肤感觉减退或感觉缺失。受累皮片常增厚、变红或色素减退。在这一型极少或不能检测到麻风分枝杆菌。如果浅表位置的神经干（典型的是皮神经）刚好在受累皮区下走行，则可能被炎症反应所波及而导致相关的单神经病。可触及此神经增粗并呈串珠状。瘤型（低抵抗力）麻风特点是免疫耐受性、大量细菌感染和广泛的皮肤增厚、皮肤感觉丧失及无汗，仅身体最温暖的部位可免受损伤，显然是指腋、腹股沟和头皮下。运动体征（局部无力和萎缩）是因损伤与皮肤紧邻的混合神经，特别是正中神经、尺神经、腓神经和面神经所致。

Bell 麻痹 由面神经管内的面神经炎症造成第七颅神经麻痹，其发病机制尚不清楚。水肿可能在引起神经纤维压迫中起一定作用，进而导致单侧的面肌麻痹。

结节病 该病累及单根或多根周围神经，产生非对称性单神经炎及多神经炎。有报道单侧或双侧面神经麻痹与腮腺炎和眼葡萄膜炎相伴存（Heerfordt 综合征）。

多发性颅神经炎 本病为局限于颅神经的缓解与复发的多数性单神经病（第 367 章）。常合并有非活动的结核性颈淋巴结炎（淋巴结结核）和结节病。对基础疾病的治疗可阻止颅神经麻痹的发生。

特殊周围神经病变的表现

有些疾病选择性累及周围神经系统，比如运动神经、臂丛或植物神经系统，引起特定系统或部位发生局限性功能障碍。

自主神经性神经病 自主神经系统调节内脏器官和植物功能（第 363 章）。许多药物调整特殊的自主功能，但也可发生节前或节后神经元结构改变的自主神经性神经病（自主神经功能失调）。通常它是更为广泛并影响躯体外周神经功能的多发性神经病变的一种表现，如见于糖尿病性神经病、GBS 和酒精性多发性神经病，但偶尔也见到全自主功能失调的症候群。

自主神经失调的症状主要是负性的（即功能丧失），包括伴头晕或晕厥的姿势性低血压、无汗、低体温、无张力性膀胱、顽固性便秘、涎腺和泪腺分泌衰竭引

起的口干和眼干、瞳孔和睫状体调节丧失造成的视力模糊、以及男性阳痿等，也可出现正性现象(功能亢进)，这包括发作性高血压、腹泻、发汗过多、心动过速或过缓等。

单纯运动神经病 凡损伤运动单位的任一部位——脊髓前角细胞、运动轴突或神经肌肉接头——均能导致单纯的下运动神经病，而无感觉损害。前角细胞疾病(运动神经元疾病)和运动轴索病的临床鉴别很困难，因为两者有共同的表现(无力、肌肉失神经萎缩、反射亢进或消失、肌束震颤)。电诊断检查也可能无法给原发病变定位(神经病变或神经元病变)，除非该病灶有脱髓鞘特征，才能确定是神经的病变。

运动神经元疾病包括肌萎缩侧索硬化的下运动神经元型、多发性肌炎、遗传性脊肌萎缩症、以及成年氨基己糖激酶 A 缺陷的变异型。运动神经疾病可见于铅和氨基砜中毒，偶尔有卟啉症，亦可见于多灶性运动神经病，后者是一种于中年起病、慢性不对称性的疾病，EDX 检查见持续性的传导阻滞，且常伴有高浓度的抗神经节糖苷抗体(特别是抗 GM1 抗体)。神经肌肉接头疾病(如 Lambert-Eaton 肌无力综合征、蜱咬麻痹、其他类型的神经肌肉阻滞)为纯运动性，而且能借助电诊断识别和定位。有些运动感觉型多发性神经病具有显著的运动系统症状和体征，比如遗传性运动感觉性神经病、GBS 和 CIDP，然而亚临床的感觉成分则需用电诊断和定量感觉试验来确证。

单纯感觉神经病 仅累及感觉的临床疾病并不常见(表 377-6;第 23 章)。症状表现可有：(1)主要反映大型传入神经纤维受损的症状有振动觉和本体感觉缺陷、反射消失、合并或缺乏针刺觉减退的感觉性共济失调；(2)主要反映小型传入神经纤维受损的症状有麻木和皮肤对针刺及温度刺激的感觉减退，常伴疼痛和灼性感觉异常；(3)由大小纤维损伤而引起全面的感觉症状。尽管病变形式多变，但通常呈远端和对称性的分布，尤其是在大纤维神经病变时。

表 377-6 感觉神经病

原因	过程	受影响的神经纤维大小		神经病	评论
		小	大		
毒素/药物			+ +	+	
顺铂	亚急性/慢性	+	+ +	+/−	剂量相关
维他命 B_6	亚急性/慢性	+			剂量相关
紫杉酚	急性/亚急性	+ +	+	−	NGF 可能有保护性
全身疾病					
副肿瘤性	亚急性	+	+ +	+ +	大多数是 SCLC 和乳腺癌
Sjögren 综合征	亚急性/慢性	+/−	+	+ +	可变
异常蛋白血症(主要是 IgM_k)	慢性	+	+ +	−	脱髓鞘；可与 MAG 和其他髓磷脂糖蛋白结合
特发性					
急性感觉神经病	急性	+/−	+ +	+ +	恢复差；持续缺乏
慢性共济失调神经病	慢性	+/−	+ +	可能	逐步进展
遗传性					
很多，见第 379 章	慢性	可变		一定程度	进展

注：NGF，神经生长因子；MAG，髓磷脂相关糖蛋白；SCLC，小细胞肺癌

绝大多数严重和广泛的纯感觉症状说明病情危重且难以痊愈，此情形意味着背根与三叉神经节的神经元胞体发生了不可逆转的病变。这类疾病被称作感觉神经元神经病。中等剂量的感觉神经中毒引起有潜在可逆转性的神经病变，但在高剂量中毒时，导致不可逆的神经疾病(表 377-6)。

神经丛病 这一术语是指臂丛或腰骶丛的疾病。臂丛病变的特点是运动和感觉体征不同于上肢的单神经病或多发性神经病的体征。常见的病因是神经丛的直接损伤、特发性臂丛神经炎(也称作神经痛性萎缩)、颈肋或颈带、恶性肿瘤浸润、以往曾进行放射治疗。当臂丛上部(从第 5～7 颈根发出)损伤时，出现肩胛带肌和上臂肌肉无力及萎缩。损伤由第 8 颈根和第 1 胸神经根所形成的臂丛下部，引起前臂和手部远端肌肉无力、萎缩和局限性感觉缺失。一般而言，特发性臂丛神经炎、放射性臂丛神经炎［放射量 > 60Gy (6000rad)］以及某些特殊类型的外伤(上肢被猛力向下拉)导致臂丛上部损伤。相反，恶性肿瘤浸润、颈肋或颈带、其他特定形式的外伤(上肢被猛力向上拉)引起下臂丛损伤。腰骶丛神经病很少见，可由特发性腰骶神经炎、腹腔后出血、恶性肿瘤浸润所致，或因长期的糖尿病而伴发。

寒冷效应 寒冷直接对外周神经造成有害影响，而不是通过缺血这一中介过程起作用。寒冷损伤神经发生在长期暴露于中等低温状态下，常是肢体受损，如将脚浸入海水中，并不需要组织真正冻结。有髓纤维的脱髓鞘变性是冻伤的病理表现。通常，因寒冷损伤了神经的肢体出现感觉缺失和感觉减退，皮肤血管舒缩功能不稳定，疼痛和对轻微寒冷的显著敏感，这些现象可持续多年。其病理生理机制尚不清楚。

营养改变 已知完全失神经支配的肌肉、骨骼和皮肤，包括头发及指甲可发生一系列能被察觉的变化，即使人们并不全都理解。至于那一部分改变是单纯由失神经支配引起，或是因废用、活动不能及负重不能引起，尤其是因反复发作未被注意的无痛性创伤所致，均不清楚。相当多的证据支持这一观点，即皮肤溃疡、愈合不良、组织重吸收、神经元性关节痛以及肢体残缺是由于肢体不敏感部位反复的、不被注意的损害所致。这一系列事件可因患者和医生对不敏感部位的适当重视与治疗而避免。

神经疾病的恢复

与中枢神经系统的轴突相反，在适当的条件下周围神经纤维有很强的再生能力。继轴突变性后神经再生的过程长达 2 月到 1 年以上，这与神经病变的严重程度和需要再生的轴索长度有关。造成神经病变的原因一旦被解除，如脱离接触神经毒性物质或异常代谢状态被纠正后，再生即可发生。继发脱髓鞘的缺陷可迅速恢复，因为完整的轴突只要在数周内就可再髓鞘化。举例来说，GBS 的病人仅发生脱髓鞘而无继发性轴突变性，可在短至 3～4 周的时间内从卧床不起和四肢麻痹恢复到正常肌力。

周围神经肿瘤

这些肿瘤大部分为良性，而且可起源于任何神经干或神经小分支。尽管周围神经肿瘤可发生在包括脊神经根和马尾的身体任何部位，但多数位于皮下，表现为柔软的肿物，有时伴皮肤的紫色变。公认周围神经肿瘤有两种主要类型：神经鞘瘤(schwannoma)和神经纤维瘤。神经鞘瘤通常为单发，且在神经鞘内生长，相对易于剥离。与之相反，神经纤维瘤常是多发，在神经内膜的实质内生长，难以剥离，并可发生恶变，是 von Recklinghausen 神经纤维瘤(NFI)的标志特征(第 370 章)。

参考文献

ASBURY AK, THOMAS PK: *Peripheral Nerve Disorders*, 2d ed. Oxford, Butterworth-Heinemann, 1995

BOLTON CF, BREUER AC: Critical illness polyneuropathy. Muscle Nerve 22:419, 1999

CHALK CH: Acquired peripheral neuropathy. Neurol Clin 15:501, 1997

DAWSON DM et al: *Entrapment Neuropathies*, 3d ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. Ann Intern Med 122:561, 1995

DYCK PJ, THOMAS PK (eds): *Diabetic Neuropathy*, 2d ed, Philadelphia, Saunders, 1999

——— et al (eds): *Peripheral Neuropathy*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 1992

HOLLAND NR et al: Small-fiber sensory neuropathies: Clinical course and neuropathology of idiopathic cases. Ann Neurol 44:47, 1998

MOORE RD et al: Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy vs those on combination therapy with didanosine, stavudine, and hydroxyurea. AIDS 14:273, 2000

STEWART JD: *Focal Peripheral Neuropathies*, 3d ed. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, 1999

WARD JD: Improving prognosis in type 2 diabetes. Diabetes Care 22 (Suppl 2): B84, 1999

WOOLF CJ, MANNION RJ: Neuropathic pain: Aetiology, symptoms, mechanisms and management. Lancet 353:1954, 1999

ZOCHODNE DW: Diabetic neuropathies: Features and mechanisms. Brain Pathol 9:369, 1999

378 王宏利 译 樊东升 审

Guillain-Barré 综合征与其他免疫介导性周围神经病

Guillain-Barré 综合征

Guillain-Barré 综合征(GBS)是一种急性的，常为严

家庭作业和检测治疗的依从性。一旦患者达到满意的疗效，应维持治疗1~2年以预防复发。

广泛性焦虑障碍

临床表现 广泛性焦虑障碍(GAD)患者表现为持续的、过度的、伴或不伴现实基础的担忧。通常伴有肌肉紧张、注意力损害、自主神经功能兴奋、感到处于边缘状态或坐立不安以及失眠等其他症状和体征(表358-7)。通常20岁之前发病，可能存在童年的恐惧和社会退缩病史。广泛性焦虑障碍患者一级亲属的发病率增高；家系研究也提示GAD和各自独立存在。超过80%的GAD患者同时患有重症抑郁、心境恶劣或社交恐怖。在这些患者中，同患物质滥用也很常见，特别是酒精或/和镇静/催眠药滥用。GAD患者很轻易地就因微不足道的事过分担心，从而扰乱自己的正常生活；与惊恐障碍不同，GAD患者的躯体不适主述如气短、心悸和心动过速相对少见。

表358-7 广泛性焦虑障碍(CAD)的诊断标准

A. 至少在6个月以上的多数日子里，对于一些事件或活动如工作或学习呈现过度的焦虑和担心

B. 病人发现难以控制自己不去担心

C. 这种焦虑和担心伴有下列6中症状中的3项以上(在过去的6个月的多数日子里至少有几种症状)：a. 坐立不安或感到紧张；b. 容易疲倦；c. 思想难以集中或头脑突然变得空白；d. 激若；e. 肌肉紧张；f. 睡眠障碍(难以入睡或常醒转)

D. 这种焦虑和担心不限于某种轴I精神障碍，例如，不在于患有惊恐发作，不在于在公众场合感到难堪，不在于离家或离开亲人，不在于体重增加，不在于多种躯体诉述，不在于患严重疾病，而且这种焦虑和担心不是发生在创伤后的应激障碍之时

E. 此种焦虑、担心或躯体症状引起社会、职业或其他重要功能领域的明显不幸或损害

F. 此障碍并非由于某种物质或一般躯体情况(如甲亢所致的直接生理效应)，也排除心境障碍、心理性障碍或广泛性发育障碍的可能

病因和病生理 在焦虑的实验模型中，致焦虑剂有一个共同特性，即改变苯二氮卓类物质与氨基丁酸(GABA)/氯离子通道的复合物的结合。现在认为，只与不同的两个$GABA_A$受体位点结合：I型，神经解剖分布广泛；II型，集中在海马、纹状体和新皮层。各类苯二氮卓类药物的抗焦虑作用和副作用如镇静和记忆损害都受其与I型和II型相对的结合程度相关。五羟色胺(5-HT)在焦虑的发病和治疗中也占有一席之地。丁螺环酮，部分$5\text{-}HT_{1A}$受体拮抗剂，和$5\text{-}HT_{2A}$受体拮抗剂及$5\text{-}HT_{2C}$受体拮抗剂(如拉法唑酮)也有良好的抗焦虑作用。

治疗 药物和心理治疗干预相结合对GAD患者是最有效的治疗，但症状完全缓解少见。短期应用苯二氮卓类物质通常是有必要的，优先选择劳拉西泮、去甲羟安定、替马西泮(其中前两种通过结合形式而非氧化方式代谢，因而肝功能的变化不会引起药物在体内的聚积)。首剂应选用最低剂量并根据症状调整药物剂量。各种苯二氮卓类药物在每公斤体重的毫克数、半衰期、脂溶性、代谢途径及活性代谢产物各不相同。吸收快、脂溶性的制剂如地西泮，起效快，但滥用的潜在危险也相应高。使用苯二氮卓类药物通常不超过4~6周，因为存在耐受和滥用及依赖的危险。提醒同时使用酒精或其他镇静类药物的患者，同时服用可能引起神经毒性和其他功能的损害，这一点在治疗中也很重要。鼓励患者分清周围环境的突发事件，预测自己的反应，然后制定有效的防御措施这样的积极的方法也是治疗的关键要素。

苯二氮卓类药物的副作用通常与它们的半衰期相关。相对长效制剂，如安定、利眠宁、氟西泮和氯硝西泮倾向于积累代谢产物，引起镇静、认知损害、精神运动抑制。相对短效的制剂如阿普唑仑和去甲羟安定可能导致日间焦虑、早醒和断续反复的焦虑以及失眠。尽管患者对苯二氮卓类药物的镇静作用越来越高，但却很少能习惯药物引起的精神运动方面的副作用。对长半衰期的药物撤药时要逐渐减少剂量(每1~2周减10%)，6~10周减完。而戒断短效苯二氮卓类药物相对更困难。医生需要为患者换用另一种长效制剂或联合另一类药物如β-受体阻滞剂或卡马西平。撤药反应根据依赖的严重度和时间而不同，包括：抑郁，焦虑，瞻望，嗜睡，出汗，耳鸣，自主神经功能紊乱，异常神经肌肉运动，以及极少见的癫痫。

丁螺环酮和azaspirone是非苯二氮卓类抗焦虑药。其优点是无镇静作用，没有耐受性和依赖性。与苯二氮卓类药物和酒精没有相互作用，也没有滥用和脱抑制的潜在危险。但是，它需要数周才可能起效，且每天须服用三次。使得对苯二氮卓类药物敏感的患者服用后不能产生与苯二氮卓类药物同样的药效。不过，

此药对头部外伤或痴呆患者的焦虑或激越的疗效佳。

老年患者在使用苯二氮卓类药物应特别小心。老年患者药物吸收快，肝代谢和蛋白结合以及肾脏排泄功能减弱，药物在体内的分布就相应增加。医源性的精神运动性损伤能导致摔伤和骨折，意识障碍或交通意外。如果要用的话，起始剂量应尽量地低，并且要严密监测疗效和药物反应。孕期和哺乳期禁用。这些因素，伴随可能出现的医源性的疾病，显著增加了药物的毒性。

恐怖症

临床表现 恐怖症以对客体或场所显著持久的恐惧为主要特征，在暴露于相应场景时出现快速的焦虑反应。患者力图回避这种恐怖刺激，而回避通常会损害其职业或社会功能。惊恐发作可能由恐怖刺激所激发或是自发出现在疾病的过程中。与其他焦虑不同，恐怖症在特定的场合出现焦虑。一般的恐怖包括：幽闭恐怖，血液恐怖，飞行恐怖。社交恐怖不同于其他恐怖，它是个体暴露于陌生人前或被他人评估或检查时出现的特殊社交或行为的恐怖表现。在每一个病历中，患者都知道这种恐惧过分、不合理。恐怖症的具体表现因不同的性别、种族、文化而不同。

恐怖症较常见。其年患病率为9%，终生患病率为10%～11%。疾病多发于儿童和成人早期。存在家族聚集性。女性双生子研究报道，高空恐怖、社交恐怖和动物恐怖在单卵双生子中的同病率为23%，双卵双生子同病率为15%。确诊通常在成人，而追溯病史发现患者儿童期已出现对陌生人、场所或一定客体的回避行为。

治疗 在恐怖症的治疗方面，近期的对照实验研究已经报道了数种药物的有效性。β-受体阻滞剂（如心得安，事前2小时口服20～40mg）能有效地治疗“行为焦虑”（并非通常的社交恐怖），并且明显预防和减轻 焦虑的伴随躯体症状，如出汗、心动过速、心悸和颤抖。MAOI和SSRI除了抗抑郁外还对社交恐怖有效。苯二氮卓类药物对减轻恐怖症的恐惧回避很有帮助，但恐怖症的慢性病程特征限制了它的使用。

行为心理治疗也是治疗中的重要组成部分，因为单纯药物治疗复发率较高。行为认知策略是治疗的基础，其治疗策略是建立在这样的基础之上，即：对在恐怖持续存在中扮演重要角色的恐怖刺激的歪曲认识和解释。个体和群体治疗组教会患者如何辨别与产生恐惧的场所相联系的特定的负性思想，并帮助患者减轻对恐惧的失控。在脱敏治疗中，将恐惧场景分成不同的等级，并鼓励患者学习并掌握如何逐步暴露于焦虑刺激中。

社交恐怖的患者通常同患酒精滥用和其他精神障碍（如进食障碍）的比率高。如果焦虑得到很好的控制，那么其他共存疾病也会同时得到改善。

应激障碍

临床表现 患者在遭受严重的精神创伤如重伤或死亡的威胁、亲人的亡故之下可以出现焦虑情绪。这种反应可在创伤后很快发生（急性应激障碍），也可延迟后重现（创伤后应激障碍，PTSD）（表385-8）。在两种综合征中，患者常伴有分离症状和情感反应迟钝的症状。患者出现人格解体，不能回忆创伤的特定情节，但这些会以思维插入、做梦或闪回的方式重现，尤其是在存在原始创伤的线索时。患者经常极力回避这些刺激，但同时这些刺激又加速了对创伤的回忆，导致警觉性增高，唤醒阈降低，易对小事出现惊跳反应。应激障碍患者发生其他焦虑、情绪和物质相关的精神障碍的危险性增高。5%～10%的美国人在其一生中的某一阶段满足PTSD的诊断标准，女性较男性更易发生。

表385-8 创伤后应激障碍的诊断标准

A. 患者曾暴露于某一创伤性事件，存在以下二者：
1. 患者亲自体验、目睹或遭遇某一或数件涉及真正的或几乎招致的死亡或严重损伤，或者涉及自己或他人躯体完整性遭到威胁的事件
2. 患者对害怕、失助或恐惧的反应
B. 以下列一种以上的方式持续地重新体验到这种创伤事件：
1. 反复闯入性地痛苦地回忆起这些事件，包括印象、思想或知觉
2. 反复痛苦地梦见此事件
3. 似乎创伤事件正在重现动作或感受，包括这种体验、错觉、幻觉和分离性闪回发作于再现之时的感觉，发生于意识清醒或酒醉时
4. 暴露于作为此创伤事件的象征或很相像的内心或外界迹象之时，出现强烈的心理痛苦和烦恼
5. 暴露于作为此创伤事件的象征或很相像的内心或外界迹象之时，出现生理反应

续表

C. 对此创伤伴有的刺激作持久的回避，对一般事物的反应显得麻木(在创伤之前不存在此种情况)，如下列3项以上：

1. 努力避免有关此创伤的思想、感受或谈话
2. 努力避免会促使回忆起此创伤的活动、地点或人物
3. 不能回忆起此创伤的某一重要方面
4. 明显很少或无兴趣参加有意义的活动
5. 有脱离他人或觉得他人很陌生的感受
6. 对未来没有远大设想，如不期望有一好的职业、婚姻、儿女或生活
7. 情感范围有所限制

D. 警觉性增高(在创伤前不存在)的持续症状，表现为下列2项以上：

1. 难以入睡，或睡得不深
2. 激若或易发怒
3. 注意力难以集中
4. 警觉过高
5. 过分的惊吓反应

E. 病期(B、C、D的症状)超过1个月

F. 此障碍产生了临床上明显的痛苦和烦恼，或在社交、职业或其他重要方面的功能缺损

发生PTSD的危险因素包括既往的精神疾病史和高度神经质外向的人格特征。单卵和双卵双生子的研究表明，PTSD的症状与遗传的影响相关，而与环境不相关。

病因和病生理机制 PTSD的病生理假说是蓝斑的去甲肾上腺素在面对应激时的过度释放。在海马和扁桃体的蓝斑放射部位增加的去甲肾上腺素活动理论上促进建立在害怕基础上的记忆的解码。与创伤事件相关的刺激在PTSD患者身上可以引起更强烈的交感神经的活动。

治疗 急性应激障碍通常具有自限性，典型的治疗以苯二氮卓类药物的短期使用和支持性/疏导性的心理治疗为主。而对于慢性反复发作的PTSD，则需要一个更为复杂的药物和行为治疗。TCA如丙咪嗪和阿米替林，MAOI的苯乙肼和SSRI(氟西汀、舍曲林、西肽普兰、帕罗西汀)均能减轻焦虑、强制重现症状和回避行为。曲唑酮，是一种具有镇静作用的抗抑郁剂，它常用于夜间帮助睡眠(50～100mg)。在非对照的实验中，卡马西平、丙戊酸或阿普唑仑也证实对PTSD有效。应激障碍可与物质滥用尤其是酒精的滥用共存。

对PTSD患者的心理治疗有助于患者减少回避行为，改善低沉情绪，掌握如何克服创伤重现的恐惧感；最有效的方式是通过逐步体验创伤经历，鼓励患者摆脱回避行为。

强迫性障碍(OCD)

临床表现 OCD以前被认为是相对罕见的疾病，但近期的流行病学资料提示起全球的终生患病率为2%～3%。OCD以强迫思维和强迫行为为主要特征，这些症状可损害患者的日常生活。常见的还有害怕被污染和细菌感染，反复洗手，反复计数和反复检查门是否锁上了。强迫症状对每个患者功能损害的程度不同，但一般在所有的病历中，强迫行为每天存在超过一个小时以缓解因核心恐惧引发的焦虑。因为患者对自己的想法和行为感到尴尬，所以常常掩饰自己的症状。医生必须就反复出现的念头和行为询问特定的问题，特别是当其存在躯体线索如擦破和擦红的手或头发斑片状脱落(因反复梳头或拔毛癖引起)时。抽动症有时也会合并OCD。OCD通常逐渐发病，初发于成人，但儿童也不少见。其通常的病程呈波动性，但有一些病历可能会表现社会心理功能的稳定性损害。

病因和病生理机制 关于OCD遗传学的贡献是源于单卵双生子较双卵双生子有较高的同病率以及家系研究显示的与Tourette障碍的聚集性，OCD在男性和第一个出生的孩子身上多发。

解剖上，OCD的行为与涉及额叶皮质的眶部、尾状核和苍白球的额-皮质下神经环路相关。影像学研究显示，尾状核的体积减小，额叶白质和尾状核头异常以及额叶的眶皮质的糖代谢增加。尾状核似乎与习惯

和技能学习的获得及维持特别有联系，而且，尾状核糖代谢率的减低与对强迫行为有效的干预相平行。

治疗 氯丙咪嗪、氟西汀、氟伏沙明已证实对治疗OCD有效。氯丙咪嗪由于其治疗剂量(150～250mg/日)出现明显的抗胆碱能和镇静的副作用，因而很难耐受。OCD的治疗效果与其抗抑郁的作用无关。氟西汀(40～60mg/日)和氟伏沙明(100～300mg/日)的效果与氯丙咪嗪相同，而副作用相对轻。氟伏沙明属于结构独特的SSRI类药物，通过肝P450微粒体系统代谢(氟西汀也通过此系统代谢)；它特异性抑制III A4的同工酶，而与作用于III A4的特非那定和阿司咪唑没有相互作用，而后者可能导致威胁生命的心律失常。仅有50%～60%的患者对单纯的药物治疗有效。对治疗抵抗的患者，增加其他五羟色胺类制剂如丁螺环酮或神经阻滞剂或苯二氮卓类药物可能有效。当达到了治疗效果时，通常是长期维持治疗的指针。

对某些患者尤其是那些时间-消耗性的强迫，行为治疗会起到和药物治疗相同的效果。有效的治疗方式是逐渐增加应激场景，将应激分类并记在日记里，做用新的活动代替他们的强迫行为的家庭作业。

心境障碍(情感性精神障碍)

心境障碍(mood disorders)是以情绪、行为及情感活动紊乱为特征的一类疾病。心境障碍可分为：(1)抑郁障碍；(2)双相情感障碍；(3)与躯体疾病和酒药依赖相关的抑郁。抑郁症与双相情感障碍的区别在于其没有躁狂或轻躁狂的发作期。单纯抑郁与双相情感障碍的关系不明确。在双相情感障碍的家族中抑郁症的发生率增高，但反之却并非如此。通常抑郁症伴随有高度的社会功能损害。在世界卫生组织全球疾病负担中，单相中度抑郁引起人类生活功能失调的比率在所有疾病中位居第四，而到2020年将会跃居第二位。

与躯体疾病相关的抑郁

发生在躯体疾病期间的抑郁很难作出评估。因为抑郁的症候群可能是患者应对躯体疾病的心理应激反应，或是由治疗躯体疾病的药物引起，也可以仅仅是与躯体疾病诊断同时存在。

事实上每一种药物治疗都有可能诱发抑郁。通常降压药、降脂药以及抗心律失常药都有可能诱发抑郁症状。在降压药物中，β-肾上腺素能受体阻滞剂和Ca^{2+}通道阻滞剂最可能引起抑郁情绪。医源性抑郁也可出现在使用糖皮质激素、抗生素、系统的止痛药、抗帕金森药物和抗癌药的患者身上。为了明确药物治疗与患者情绪变化之间是否存在因果关系，有必要绘制症状变化的时间图，有时还需要进行选择性药物治疗的经验性实验。

20%～30%的心脏病患者表现有抑郁情绪。如果使用自评量表结果比例更高。心肌梗死后的抑郁症状不仅对患者疾病的恢复有害，而且还与较高的死亡率和再发率相关。抑郁症患者的心率变化明显减少(提示其副交感神经系统的活性减弱)，而且这一点已被视为一种机制。根据这一机制，有抑郁情绪的患者更倾向于出现室性心律失常和高的发病率。尽管三环类抗抑郁药已经被用于治疗合并心脏病的抑郁症多年，而且其奎尼丁样反应可能对之前存在心律失常的患者有帮助，但在有束支传导阻滞的患者禁用。有时它们也相反会促使心律失常发生。此外，三环类抗抑郁药诱导的心动过速与患者进行性的心力衰竭也不无相关。对SSRI类药物的使用经验有限，但到目前为止还没有发现其有诱导心电图改变或不良的心脏副作用。SSRI类药物可能影响肝脏对抗凝物质的代谢，从而使抗凝作用增强。

流行病学研究有癌症的抑郁患者的患病率存在很大的变异，这可能是由于样本的肿瘤部位的不同、疾病的严重度以及药物或外科治疗方法的不一致引起的。其总的平均患病率为25%，而胰癌和喉癌的抑郁患者其患病率为40%～50%。评价患病率的有效性很复杂，因为极度的恶液质有可能被误认为是抑郁症症候群的一部分。与进展性的胃癌患者相比，胰癌患者的抑郁患病率高，但持续时间短。已经发现，对癌症患者进行抗抑郁治疗不仅改善其情绪，而且同样改善患者的生活质量。心理治疗特别是集体心理治疗，可能对短期抑郁、焦虑、疼痛症状和复发率以及长期存活率有一定的作用。一项乳腺癌患者的研究证实，集体心理治疗组较对照组存活率高。

神经疾病的患者，特别是脑血管病、帕金森病，多发性硬化和创伤性脑外伤的患者抑郁症发病率高。左半球卒中，特别是累及到背侧额叶皮质区时，最易引起抑郁。三环类和SSRI类抗抑郁剂以及单胺氧化酶抑制剂和复合性的兴奋药对治疗继发于卒中的抑郁有效。

糖尿病患者的抑郁患病率波动于8%～27%，其情绪障碍的严重度与疾病的躯体症状以及血糖的高低相关。抗抑郁药物对血糖水平的影响使得抗抑郁治疗变得复杂化。MAOI可诱发低血糖和体重增加。三环类药

物可导致高血糖和嗜糖。SSRI 象 MAOI 一样，可以导致血糖急剧下降，但它们服用方便，而且还可规律饮食，提高用药的依从性。

甲状腺功能低下经常伴有抑郁发生，最常见的是抑郁情绪和记忆损害。甲状腺机能亢进的状态通常在老年病人也会有相同的表现。通常情绪会随着甲状腺功能的恢复而改善，但辅助的抗抑郁治疗也是必要的。处在亚临床状态的甲低患者也会存在对甲状腺替代的抑郁症状和认知功能的障碍。

抑郁障碍

临床表现 重症抑郁被定义为每天都存在抑郁情绪至少持续两周(表 385-9)。每次发作以悲伤、漠不关心或冷淡，或易激惹为特征，通常伴有植物神经功能的改变，包括：睡眠模式、食欲和体重的改变以及运动性激越或迟滞，疲倦，注意力受损且做事犹豫不决，羞耻感或负罪感及想死的念头。抑郁患者对所有娱乐活动有深刻的愉快感丧失，还表现早醒，感到不同于悲伤的烦躁不安。通常情绪会有昼夜的变化(以清晨的几个小时里最重)。但矛盾的是，这些较重的特点却提示此类患者对抗抑郁剂治疗的效果好。

表 385-9 重症抑郁发作的诊断标准

A. 在同一个 2 周时期内，出现与以往功能不同的明显改变，表现为下列 5 项以上，其中至少 1 项是：(1)心境抑郁或(2)丧失兴趣或乐趣。注：不包括明显由于一般躯体情况或与心境协调的妄想幻觉所致的症状。

1. 几乎每天的一大中大部分时间都有心境抑郁，其或者是主观体验，或者是他人的观察
2. 几乎每天的一大中大部分时间对所有活动的兴趣都显著降低
3. 体重显著减轻(未节食)或增加，或者每天食欲几乎减退或增加
4. 几乎每天失眠或嗜睡
5. 几乎每天精神运动性激若或迟缓
6. 几乎每天疲乏或缺乏精力
7. 几乎每天感到生活没有价值，或者不合适的过分自责
8. 几乎每天感到思考或集中思想的能力减退，或者犹豫不决
9. 反复想到死亡，想到没有特殊计划的自杀意念

B. 这些症状并不符合混合发作的标准

C. 这些症状产生了临床上明显的痛苦和烦恼，或在社交、职业或其他重要方面的功能缺损

D. 这些症状并非由于某种药物或一般躯体疾病如甲亢所致的直接生理性效应

E. 这些症状不可能归于离丧；后者即是在失去所爱者后出现这些症状并持续 2 个月以上，其特点为显著的功能缺损，病态地沉湎于生活无价值、自杀意念、精神病性症状

大约 15% 的人在其一生中的某一阶段会有重度抑郁的发作，6% ~ 8% 的首诊患者满足抑郁障碍的诊断标准。但抑郁却通常不被诊断，甚至得不到有效的治疗。如果医生怀疑一个病人存在重度抑郁，那么首先要明确他是单相抑郁发作还是双相中的抑郁发作，或者是继发于普通躯体疾病或物质滥用的抑郁。后两者占抑郁的 10% ~ 15%。医生还应该通过直接提问的方式来评估患者自杀的危险程度。因为如果患者不被提示引导，通常不愿意主动述说自己的想法。如果没有发现患者有特定的计划或存在明显的自杀危险因素(过去企图自杀的病史，深刻的无望感，并存的躯体疾病或物质滥用或社会分离)，这时应推荐患者到精神科专业医生处进行及时的治疗。在评价自杀风险时，医生应以一种同情和充满希望的态度关注患者，对患者否定自杀企图或努力使自己的症状最小化敏感。焦虑、惊恐或激越可以明显加重短期自杀的危险性。如果不治疗，会有近 15% 的抑郁症患者自杀，而大多数此类患者在他们自杀的前一个月内寻求过医生的帮助。

有一些抑郁患者，其心境障碍不表现发作性，且不明显地伴有社会心理功能的障碍或日常生活的改变。恶劣心境障碍是由一组慢性的渐进发展的轻型抑郁症状组成(持续至少 2 年)。这些症状在严重程度和导致功能障碍上要轻于重症抑郁；然而这两种情况有时很难区分，并且不能同时发生(称为“双重抑郁”)。许多患者对抗抑郁治疗感到悲观、无兴趣和自信。恶劣心境存在于约 5% 的患者中。

跨文化的研究表明，不同文化的人群虽然抑郁的外部临床表现不同，但核心症状相同。抑郁的发病率随年龄的增加而增加；女性的患病率约为男性的2倍(不论年龄)，性别的差异被认为是反映了社会文化的差异。但近期的纵向双生子的研究提示成年女性发生重症抑郁的可能性存在很大的遗传因素，而且环境因素的影响也是暂时的，并不影响终生患病率。心理应激、负性生活事件以及抑郁发作的发生之间的关系很复杂。负性生活事件可加速或导致抑郁的发生，而近期的资料显示遗传因素影响个体对应激事件敏感性。在大多数病历中，生物学及心理社会因素都对抑郁症的加速与进展密切相关。强应激事件包括亲人的去世、受到攻击或严重的婚姻家庭问题。

单相抑郁障碍通常发生在成年早期，且终生存在复发的可能性。既往发作的次数可以预测复发的危险性；单次发作的患者有50%～60%至少复发1次或2次。多次发作的患者病情越来越重，发作更频繁。未治疗的患者发作时间变异大，可以从几个月到几年。病人的复发率及临床表现的进展也会有变异。一小部分患者病情严重时会出现精神病性症状。而对于老年患者，抑郁症状可能会伴有意识障碍或错误痴呆(即假性痴呆)。抑郁的季节性发作称为季节性情感障碍，发作和复发可以预测。这种情况在女性更为常见，表现为精力不足、疲倦、体重增加、嗜睡以及发作性的贪食。这种病的发生随着与赤道距离的增加而增加，而且可以通过光线的照射而使情绪得到改善。

病因学及病生理机制 单相抑郁的神经生物学机制目前仍不清楚，尽管遗传因素的证据不如双相情感障碍那么充足，但是单卵双生子(46%)较双卵双生子(20%)的同病率高，且几乎没有证据证明共同的家庭环境有任何影响。在单相抑郁中观察到的情感、行为以及认知障碍功能与基底节区病变引起的症状相平行，这提示其神经生物变化可能涉及前额叶皮层和基底节区的神经网络。PET对脑中糖代谢的研究结果发现，抑郁病人的尾状核与额叶代谢率的减少随着病情康复可以回到正常水平支持这一假说。SPECT研究也发现血流中也有改变。某些病人的MRI发现有越来越多的皮质下白质损害。然而因为这些发现更多地出现在迟发性抑郁的病人身上，它们的重要性还有待证实。大量的研究文献发现在一些复发抑郁的病人当中脑室比增加，但这些发现是否可信或代表真正的大脑萎缩还存在争议。

对自杀死亡病人的大脑解剖发现去甲肾上腺素系统的活动改变，包括在大脑皮层中与α1、α2及β-肾上腺素能受体的结合增加，以及在蓝斑去甲肾上腺素神经元总的数量与密度的减少，血浆色氨酸水平减低、五羟吲哚乙酸(5-HT在脑中的主要代谢产物)在脑脊液中的水平减低，以及血小板5-HT的运输载体减少都提示抑郁症患者5-HT系统有改变。也有报道在自杀病人中脑内5-HT受体增加。在得到有效治疗的抑郁症患者血液中色氨酸耗竭(5-HT的氨基酸前体)会快速逆转。然而在未经治疗患者身上没有有利的证据支持色氨酸减少后会引起心境低落的假说。这提示如果抑郁症患者存在突触前5-HT功能失调，那么它可能在抑郁症病因学中起一定的作用，但并非其病因。

反映抑郁症植物神经系统症状和体征的神经内分泌异常包括：(1)皮质醇和CRH的释放增加；(2)肾上腺肿大；(3)糖(肾上腺)皮质激素对地塞米松的抑制性反应减弱；(4)TSH对TRH的释放反应变迟钝。抗抑郁剂治疗可使这些垂体-肾上腺轴的变化恢复正常。

症状严重性的昼夜不同以及大量的神经生化以及神经激素循环节律的改变正好提示生物学的差异可能是继发于原发的生物节律调控的缺陷。重症抑郁患者的以下发现具有一致性，即：快速动眼睡眠时相(REM)缩短，REM的密度增加，以及在某些情况下Ⅳ-δ慢波睡眠时相缩短。

尽管抗抑郁药物可在几个小时内阻断神经递质的摄取，但通常它们几周以后才会起效，这也暗示着在第二信使系统及可能影响代谢活动的转录因子发生了神经适应性的改变。

治疗 治疗需要把缓解短期症状和长期的维持治疗协调起来，避免症状复发。达到避免再次发作的目的最有效的干预措施是药物治疗。但是联合治疗合并心理治疗会帮助患者处理自尊心的缺乏和自我的不道德感，以提高治疗效果(图385-1)。如果症状在1个月内没有得到明显的改善，大约有40%的首次治疗的抑郁症患者会退出治疗和停止服药，除非患者有额外的支持。用药效果的提高与下列因素有关：(1)在治疗第4～6周时频繁求助医生；(2)提供必要的教育材料；(3)精神科咨询。尽管SSRI类药物被广泛使用，但仍然没有令人信服的证据表明，这类抗抑郁药物比TCA更有效。在所有抑郁症患者中，如果在治疗6～8周给予足够剂量药物，有60%～70%的患者对任一种所选的抗抑郁药物有效。目前，还没有一种理想的抗抑郁药物：没有一种药物能够快速起效，有中等的半衰期能在剂量和血液浓度水平之间达到平衡，较低的副作用，

放射治疗的耐受性更差。

肠粘膜的生发中心在肠隐窝，亦称利伯屈恩隐窝(crypts of Leiberkühn)，新形成的细胞以移行细胞的形式沿肠隐窝壁上行，直至成熟。小肠的上皮层是人体细胞中更新最快的系统，可以在3～6天内完全更新。在首次放射治疗后12～24小时内，在粘膜层就可以发现死亡细胞的病理学证据。由于粘膜表面的再生能力，在放射治疗的一个常规疗程内，很少发生粘膜表层的完全剥蚀，但是，可以看到灶性糜烂区；在放射治疗后2～3周内，组织学外观已接近正常。

急性放射性小肠病的症状为恶心、呕吐、腹泻和痉挛性疼痛。腹泻发病机制的相关因素为吸收障碍和肠道菌群改变。症状的严重程度，如同其他解剖区域一样，与受照射的体积和辐射的总剂量成正比。

慢性放射性小肠病的症状为腹泻、腹部痉挛、恶心、吸收障碍、呕吐和肠梗阻。在放射性小肠病的慢性阶段，受辐射的肠道部位可以发生进行性纤维化、穿孔、瘘道形成和狭窄。大部分慢性病变的临床表现多发生于在放射治疗后6个月至5年间。

保守非侵入性的治疗常可控制胃肠症状；低残渣或营养要素饮食可能对改善症状有益。当非手术治疗不能减轻严重的症状时，则为手术治疗的适应证。

膀胱 辐射对膀胱的损伤一般在放射治疗开始后3～6周出现症状，通常在放射治疗结束后3～4周消失。病人经常抱怨尿频和排尿困难，膀胱镜检查常可发现类似急性膀胱炎改变的弥漫性粘膜改变，有时可以观察到脱屑和溃疡；如果没有感染，泌尿系统常只需对症治疗即可。同时使用细胞毒素(如环磷酰胺——cyclophosphamide)进行化疗，会增加急性膀胱反应的严重度。

对膀胱进行高剂量照射的晚期效应有间质纤维化、毛细管扩张和溃疡，血管扩张则容易发生破裂，导致无痛性血尿；这些改变通常很难与肿瘤复发和进展相区别。60Gy以上剂量的辐射可能导致膀胱收缩。

睾丸和卵巢 一般情况下，B型精原细胞对辐射作用非常敏感，而A型精原细胞对辐射的抵抗性要强些，因为它们的细胞周期长，而细胞在其细胞周期的不同时相对辐射的敏感性可有很大差异。塞尔托利细胞(Stertoi cell,亦即支持细胞)和睾丸间质细胞(亦即Leydig cell)的放射敏感性要低于精原细胞。辐射剂量即便小至75cGy，亦可观察到促卵泡激素(FSH)和黄体化激素(LH)水平增；10cGy的低剂量辐射，可导致睾丸B型精原细胞损伤。对正常男性睾丸进行单剂量辐射导致永久性不育的所需剂量据信为6～10Gy；正常男性睾丸接受8～100cGy剂量的辐射9～18个月后，精子数量就可恢复。

导致卵巢功衰竭所需的辐射剂量与年龄有关。3～4Gy单剂量辐射可以导致大部分40岁以上的女性闭经；在年轻女性中，卵子发生对放射的敏感性远远低于男性精子放生对辐射的敏感性。

急性全身照射

照射对人类全身的急性影响的资料主要来自日本原子爆炸的存活者、1954年暴露于放射尘的马绍尔人和切尔诺贝利核电站核泄露的暴露者。急性全身辐射的早期症状，即辐射前驱综合征，仅持续一小段时间；临床表现取决于全身辐射量，辐射剂量高于100Gy时，通常在24～48小时因神经系统和心血管系统衰竭发生死亡，此即为“脑血管综合征”。因为脑血管损伤引起死亡很快，故其他系统的衰竭还来不及发生。

当辐射剂量在5～12Gy时，受照射者数天后会死于“胃肠综合征(gastrointestinal syndrome)”。这期间会出现下列症状，如恶心、呕吐、持续数天的腹泻，从而导致脱水、败血症和死亡。除非给予支持治疗(液体、电解质、血液制品和抗生素)，全身辐射剂量超过10Gy都是致死的。肠粘膜剥蚀的进展情况取决于辐射剂量，多在3～120天内发生；此种原因造成的死亡通常发生在辐射对血液生成的影响充分展现之前。

当全身辐射剂量在2～8Gy时，受照射者多于2～4周后死于骨髓衰竭，即“造血综合征(hematopoietic syndrome)”，但直到成熟的造血细胞都被耗竭，辐射对造血系统的影响才会完全显露；这期间的临床表现主要包括寒战、疲劳和瘀点性出血。任何明显的辐射暴露后12～48小时内，都会发生周围血液淋巴细胞减少症；辐射暴露超过5～6Gy时，淋巴细胞减少的速度和数量与辐射暴露并不完全相关。在急性辐射暴露于≥10Gy时，有些干细胞仍可存活。死亡原因通常为感染及出血，且常发生于贫血形成之前(红细胞的半寿期为100～120天)。

如果不给予支持治疗，$LD_{50/60}$(50%的受辐射者在60天内死亡的剂量)大约为3.25Gy。不同人可耐受的全身辐射剂量有很大的差别，年幼者和老年人对辐射的敏感性远比中年和青年人敏感；而一般情况下，女性则比男性对辐射耐受力更强。人们的辐射暴露剂量<2Gy时，仅需一般治疗或无需治疗，但在数天内应每日进行血细胞计数的监测。

对受到全身急性辐射的病人进行骨髓移植的作用，

目前仍存在争论。当辐射剂量 < 8Gy，给予支持性治疗即可使病人存活；辐射暴露剂量大于 10Gy 时，大部分受照射者会死于胃肠综合征。因此，辐射暴露剂量达到 8 ~ 10Gy 的病人，进行骨髓移植可能会有用，尽管切尔诺贝利的经验并没能证实这一点。某人遭受辐射暴露后要估计其受到的辐射量是困难的，但这种估算必需很快进行，因为如果进行骨髓移植，在辐射暴露后 3 ~ 5 天内进行最为有效。

辐射和诱癌作用

辐射引起的一些非致死性 DNA 序列改变可引起恶性变，所以电离辐射暴露可能引起继发肿瘤也就并不奇怪。然而，不可理解的是，当辐射剂量超过一定的水平之后，危险性反而下降了；是否存在一个没有任何不良生物效应的“安全”剂量，目前还不清楚。对低水平辐射暴露后发生癌的危险性的估计往往来自高剂量辐射或急性辐射暴露危险性的外推。因此，发生癌危险性的预测目前多倾向于利用可分析的资料对得出的假设进行修正。

人类接受电离辐射的整个历史表明，辐射后癌症的发生率有明显增高。研究对象包括第二次世界大战期间原子爆炸幸存者、用舌头舔刷子尖的镀镭表盘油漆工、经常接受 X 线透视检查的结核病患者、接受脊柱放疗的强直性脊柱炎患者、接受乳腺放疗的产后乳腺炎患者等人。年龄过小时接受电离辐射会使辐射诱导癌发生的机会增加，但辐射诱导癌的发病年龄与原发癌的发病年龄相似，而且有资料反对把辐射作为辐射暴露后癌发病率增高的唯一原因。表 394-5 列出了在一些特殊情况下观察到的某些癌症。

由于目前辐射的安全剂量还不明确，所以还需谨慎避免日常的电离辐射暴露。

表 394-5 放射引起的一些癌症

暴露类型	观察到的癌症类型
婴儿良性情况的颈部照射	甲状腺癌
某些恶心肿瘤的放射治疗	甲状腺癌
	乳腺癌
	胃癌
	黑素瘤
	肺癌
	照射区内的肉瘤
头部照射	中枢神经系统肿瘤
产后乳腺炎的放射治疗	乳腺癌
镭刻度盘刷漆工添刷尖	骨肉瘤
铀矿开采	肺癌
宫内照射	白血病

参考文献

HALL EJ: *Radiobiology for the Radiologist*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, 1994

METTLER FA JR, UPTON AC *Medical Effects of Ionizing Radiation*, 2d ed, Philadelphia, Saunders, 1995

MOSS WT, COX JD: *Moss' Radiation Oncology Rationale, Technique, Results*, 7th ed. St. Louis, Mosby, 1994

PEREZ CP, BRADY LW: *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 3d ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998

RUBIN P: Late effects of normal tissues consensus conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:5, 1995

RUIFROK ACC, MCBRIDE WH: Growth factors: Biological and clinical aspects. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43:877, 1999

395 重金属中毒

刘和亮 译 赵金垣 审

金属是各种毒物中主要的一类，可通过职业和环境暴露对人体健康构成严重威胁。相对于其他潜在毒物，与其他的潜在性危害相比，其重要性的一个重要提示是美国有毒物质和疾病管理署的排名，这个排名表记录了有毒废物地点按毒物的发病情况和毒性程度排列的所有毒物，表中列于第一、二、三和第六位毒物均是重金属，分别是铅、汞、砷和镉。本章专门论述了这几种毒物各自的来源、代谢、毒性作应以及中毒的合理治疗。

金属原子本身的稳定性使它们在生物材料中比较容易被追踪和测量，虽然测量所得的水平的临床意义常不太清楚。金属主要以尘埃和烟雾的形式吸入(后者定义为燃烧产生的微小颗粒)；金属中毒也可来源蒸气暴露(如制造荧光灯产生的汞蒸汽)。当金属通过污染的食物或饮料或通过手-口途径(特别多见于儿童)摄入时，它们在胃肠道的吸收情况因金属特殊的化学形式和个体的营养状态而有很大不同。金属一旦被吸收，血液是其转运的主要介质，其有着十分精细的代谢动力学，此过程依赖于扩散能力、结合形式、生物转运效率、细胞内配体的有效性等各种因素。一些器官(如骨，肝和肾)可以蓄积相对较高浓度的金属多年，绝大多数金属通过肾脏和胃肠道排出体外，部分金属也可通过唾液、汗液、呼气、乳汁，以及表皮、头发和指甲的更新脱落而排出。

有些金属，如铜和硒，作为微量金属(第75章)是正常代谢功能所必需的，但在高水平暴露时则是有毒的。另外一些金属，如铅和汞，是非生理需求的外来化合物，理论上任何水平的暴露都具有毒性作用。事实上，目前的许多研究都聚焦于那些非生理需求金属低水平的暴露对慢性疾病、对健康细微变化影响以及对公众健康的影响。

治疗金属中毒最重要的一点是终止毒物暴露，另一点是使用螯合剂，用来结合金属使其变成稳定的毒性较低的环状化合物，并增强其排出。主要的螯合剂是二巯基丙醇(dimercaprol，亦称英国抗路易士气——British Anti-Lewisite，BAL)、依地酸盐(EDTA)，二巯琥珀酸(succimer，dimercaptosuccinic acid——DMSA)以及青霉胺，它们的不同使用方法取决于何种金属中毒及其临床表现。活性炭不能结合金属，因此在急性金属摄入的中毒病例中，用途即十分有限。

除了本章详细讨论的四种金属外，另外几种金属也应提及。患有严重肾脏病的病人进行透析而发生脑病，与铝有明显关系(第341章)；老年性痴呆发生大脑皮层和海马区的神经元纤维缠结(neurofibrillary tangle)的病人体内铝水平升高，此病高发地区饮用水和土壤中亦可见高水平的铝。但实验室和流行病学证据表明，早老性痴呆与铝的相关性仍然很弱，因而无法断定铝是神经变性性疾病的诱因或促进因素。六价铬有腐蚀和致敏作用，生产铬酸盐和含铬颜料工厂的工人肺癌的危险性会明显增加。采用氯化钴作为啤酒强化剂(fortifier)可使大量饮酒者发生致命的心肌病。锰的职业性暴露(如一些锰矿工人、干电池生产工人以及电弧焊工人等)1到2年即可引起帕金森综合征，如步态障碍、站立不稳、面具脸或表情呆滞、震颤，以及精神症状。甲茂基三羰基锰(methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl，MMT)作为汽油添加剂使用之后，对环境中锰暴露潜在毒性的关注亦渐增加。镍暴露可引起过敏反应，在职业环境中吸入低水溶性的镍化合物(如次硫酸镍和氧化镍)则与肺癌危险性增加有关。硒的过度暴露可以引起呼吸系统和眼睛的局部刺激、胃肠道刺激、肝炎、脱发、色素脱失以及外周神经损害。暴露于某些有机锡(特别是三甲基和三乙基锡衍生物)的工人可发生精神运动障碍，如震颤、惊厥、幻觉和精神病症状。

此外，铊——常用作生产某些杀虫剂、金属合金和焰火的成分——可通过皮肤、消化道和呼吸系统吸收，一次摄入剂量大于1g或大于8mg/kg时即可引起严重中毒；早期症状为恶心和呕吐，腹痛和呕血，继而出现精神混乱、精神病、器质性脑综合征和昏迷。射线难以穿透铊，在急性摄入4到6小时内予催吐或洗胃；普鲁士蓝可阻止肠道对铊的吸收，单次口服剂量为250mg/kg。与其他类型的金属中毒不同，活性炭可干扰铊的肠肝循环从而能减轻铊在肠到的再吸收及中毒的严重程度；其他措施尚有强制利尿、氯化钾治疗(它可促进铊从肾脏排出)和腹膜透析。

铅

来源 铅的开采和用于工业生产、制作家庭用品已有数世纪的历史。铅的毒性作用及其临床表现被称为“铅毒症(plumbism)”，自古便为人知晓。二十世纪见证了普通人群最严重的铅暴露和对铅毒性大量的新的研究。

一般人群的铅暴露主要来源为漆料、罐头、管道装置和含铅汽油等。这些暴露的强度尽管在环保规则实施后有所下降，但在某些人群由于过去使用的漆料品质退化，以及漆料和汽车废气中含铅物质进入土壤和家庭灰尘，而使铅暴露水平居高不下。此外，还存在许多其他的环境暴露源，如生长在铅污染土壤中的蔬菜、上釉不当的陶瓷、铅水晶和某些民间中草药；许多工业，如电池的生产和销毁、涂漆和除漆、陶瓷业等，也都对工人和周围社区构成明显的铅暴露危险。

由于毒理学和流行病学的进展，以及既往毒理学强调的二元论结局(生/死；50%致死剂量)已逐渐转变为功能分级，如神经心理学性能、行为指数、血压、肾功能等，极大地激发了对铅毒性的新研究。

血中铅水平的检测促进了铅的研究和对危险个体的监测。在美国，血铅测试是在有严格质量控制、遍及全美的商业实验室中进行的；有些州要求对6个月到5岁的儿童进行强制性血铅水平检测，美国职业安全和卫生署(OSHA)要求对工作期间可能有铅暴露的工人进行血铅检测。

代谢 元素铅和无机铅化合物系通过食入或吸入吸收入体；有机铅(如四乙铅、汽油中的铅添加剂)很大程度上可通过皮肤吸收。肺吸收效率不低，特别是铅颗粒直径小于1μm时(如燃烧含铅油漆产生的烟雾)。儿童可吸收超过50%摄入铅，而成人只能吸收其摄入

量的 10%～20%。胃肠道对铅的吸收可因禁食和食物中缺乏钙、铁、锌而得到加强；如果铅以一种常见于矿渣成分的硫化铅的形式出现，其吸收量就很小。铅被吸收入血浆后，可快速地与细胞外液平衡，可跨越各种膜结构(如血-脑屏障、胎盘)，并在软组织和硬组织中聚集；但血中约 95%～99%的铅被羁留在红细胞结合到血红蛋白和其他成分上，因此测量铅通常是使用全血而非血清。绝大部分的吸收铅都沉积到骨骼中——此处蓄积体内 90%以上的吸收铅。铅主要通过尿(这一过程取决于肾小球滤过率和肾小管分泌情况)和粪便排出。铅还会存积于头发、指甲、汗液、唾液和乳汁中。铅的半寿期在血中约是 25 天，在软组织是约 40 天，在骨的一些稳定区甚至超过 25 年；因此，即便机体铅的总负荷很高，血铅水平仍可明显减低。

铅的毒性可能与它与细胞膜和线粒体的亲和性有关，其结果是干扰线粒体的氧化磷酸化和钠、钾、钙的 ATP 酶；铅还会损害钙依赖性细胞内信使和脑蛋白激酶 C 的活性。另外，铅可刺激包涵体的形成，从而使金属得以进入细胞核，并改变基因表达。

临床毒理学 儿童有症状的铅中毒血铅水平一般多在大于 3.9μmol/L (>800μg/L)时发生，其特点是腹痛和易激惹，继则出现嗜睡、厌食、面色苍白(贫血所致)、共济失调、言语不清；在一些最严重的病例，由于广泛性脑水肿和肾功能衰竭而发生惊厥、昏迷甚或死亡。亚临床的铅中毒血铅水平一般多大于 1.4μmol/L (>300μg/L)，尽管尚无明显的症状，仍可引起精神发育迟缓、选择性的语言功能、认知功能、平衡和行为缺陷以及学校成绩下降。有关铅对儿童智力功能影响的流行病研究和 meta 分析表明，在血铅水平低于 1.4μmol/L (<300μg/L)时认知功能即可能受损并具剂量相关关系，此一效果没有阈值，可能在血铅的最低可测量值超过 0.05μmol/L (10μg/L)时即可出现。长时间暴露的后果最严重，对 2 岁左右的儿童影响尤为明显。然而胎儿铅暴露作用还有待阐明，特别是已经观察到母亲骨中沉积的铅在怀孕期间可被明显地动员出来，并造成胎儿的铅暴露。

在成人，当血铅浓度超过 3.9μmol/L (>800μg/L)并持续数周时，会出现下列症状：腹痛、头痛、易激惹、关节痛、疲劳、贫血、外周运动性神经病，以及短期的记忆力下降和注意力不能集中；脑病则罕见；长期高浓度铅暴露，有时会在齿龈边缘出现“铅线”；有些病例即便仅有短期铅暴露且血铅浓度不太高〔1.9-3.9μmol/L (400～800μg/L)〕时，也会出现上述症状和征象。慢性亚临床铅暴露可能与间质性肾炎、肾小管损伤(具有肾小管包含体)、高尿酸血症(痛风的危险性增加)、肾小球滤过率降低以及慢性肾功能衰竭有关。流行病学研究表明：当血铅浓度在 0.34～1.7μmol/L (70～350μg/L)之间时，其与血压增高、肌酐清除率降低及认知能力降低有关，但此种相关性在一些个例中实在太低以致难以测出；尽管如此，仍可提示与某些慢性疾病的发生有关。

无论是儿童和成人，另一个问题是，蓄积在骨骼内的铅在蛰伏数年后是否会造成晚期健康危害，尤其是在骨吸收增加期，如妊娠期、哺乳期及出现老年骨质疏松症时。骨铅浓度的升高可能是导致贫血、高血压、心肌传导阻滞、认知能力受损的危险因素；已有研究报道，甲亢病人可通过动员其儿童时期蓄积在骨内的铅而引起成人期铅中毒。

基因多态性，如编码氨基乙酰丙酸脱水酶(ALAD——合成血红素的关键酶)基因或 C282Y 血红素沉着症(hemochromatosis)基因的变化，可能赋予个体对铅蓄积和毒性的不同易感性。高达 15%的高加索人具有这些基因的变异形式，此一问题可能是今后进一步研究的焦点。

实验室检查所见 1991 年，疾病控制中心(the Center for Disease Control and Prevention)将 0.48μmol/L (100μg/L)定为儿童血铅浓度的基线标准，当超过此值时，建议采取干预措施；OSHA 则要求定期检测铅作业工人的血铅浓度，并控制在 1.9μmol/L (400μg/L)以下。有时即便血铅浓度低至 0.73μmol/L (150μg/L)，血浆和尿液中的血红素前体(如 δ-氨基乙酰丙酸，δ-ALA)浓度也会增加；一旦连续数月血铅浓度均超过 1.2μmol/L (250μg/L)，血中原卟啉(游离红细胞原卟啉或锌原卟啉)的水平就会升高(虽然不是持续性的)。与铅有关的贫血通常是正细胞性(normocytic)和正色素性(normochromic)，并可伴有嗜碱性点彩(basophilic stippling)。铅引起外周神经脱髓鞘表现为神经传导时间延长，继而导致麻痹，通常发生于手和足的伸肌而引起垂腕和垂足。在儿童的生长中长骨的干骺板，可出现密度增加(铅线)，与佝偻病所见相似；暴露于高浓度铅的儿童有时还可发生 Fanconi 综合征、脓尿和氮质血症。成人长期暴露于铅，可引起血清肌酐水平升高、肌酐清除率降低，肾脏活检可见慢性改变及核内包含体。无论儿童还是成人，神经精神方面的测试均可见明显缺陷，但这些异常的本身并不具特异性。流行病研究表明，骨铅浓度在预示高血压、认知能力损害和生殖毒

性等方面比血铅浓度更敏感，其活体测定可采用 K-x 荧光这一专门技术，但骨铅测量迄今尚未显示它的临床价值，且未得到广泛应用。

治疗 防止已受铅影响的人群进一步的铅暴露是绝对必要的，铅中毒病例应向 OSHA（如果是职业性暴露）或地方卫生机构报告，以使进行家庭评估。铅中毒的药物治疗应包括螯合剂（主要是依地酸盐钙二钠，CaEDTA）、二巯丙醇（dimercaprol）、青霉胺（penicillamine）和二巯基丁二酸（succimer），后者可口服，副作用小。

对于血铅浓度在 2.7μmol/L（550μg/L）以上且发现脑病的儿童患者，建议用 CaEDTA 联合二巯丙醇治疗。对于血铅浓度在 1.2～2.7μmol/L（250～550μg/L）之间以及一次投用 CaEDTA 后 8 小时尿铅总量超过 9.7μmol/L（2000μg/L）的儿童，也建议使用螯合剂治疗。

成人血铅浓度超过 3.9μmol/L（800μg/L）或血铅浓度超过 2.9μmol/L（600μg/L）但出现症状者，应给予螯合剂治疗。无论在成人或儿童，在血铅水平较低情况下，如何改进螯合剂对亚临床表现的效果（如神经精神功能测试结果），则仍是目前研究的热点。

汞

来源 金属汞（Hg^0）用于温度计、牙科用汞合金和某些电池的制造，一价汞（Hg^+）和二价汞（Hg^{2+}）可与其他化学物质（如碳、氯、氧）结合，生成其他无机或有机汞化物。这三种形式的汞均有不同程度的毒性，有机汞化合物可慢慢地降解为无机汞化合物；反之，有机汞化合物可为土壤和水中的微生物转换为有机汞化合物。鱼，特别是金枪鱼、剑鱼，可以浓缩甲基汞达很高水平，食用这种被工业性排放污染的鱼，引起了日本水俣湾 1955 年汞中毒流行。职业性无机汞化合物暴露主要见于一些化学工厂、金属工艺过程、电子设备制造、汽车制造、建筑业以及医用和牙科材料。环境暴露最常见于食用污染的鱼或吸入牙科汞合金（含 50% 的金属汞）产生的汞蒸汽，也可通过饮用被列入国家优先治理名单的有毒垃圾堆放地（其中至少半数含汞）污染的水源，或吸入焚烧含汞垃圾所产生的烟雾而造成汞暴露；含汞物的焚烧还可造成环境的汞污染，经环境中细菌的甲基化作用，并经食物链的浓缩，最终导致人类的汞暴露（特别是通过食用污染的鱼）。具有讽刺意味的是，医学院/医院也被确定为含汞废物的主要焚烧源。

代谢 元素汞很难被消化道吸收，食入的汞几乎全随粪便排泄到体外，但是汞在室温下即可变为蒸发，很容易被肺吸收。被吸收的汞是脂溶性的，可以透过血-脑屏障和胎盘，并能被过氧化氢酶和过氧化氢氧化成氯化汞，其可在肾脏和脑中存留多年。元素汞在血中的半寿期是 60 天，主要经由尿液和粪便中排出体外。

消化道和皮肤对无机汞的吸收是有意义的，大剂量吸收可干扰消化道屏障并进而促进吸收。被吸收后，无机汞可降解为 0 价汞和 -价汞，此种形式的汞仅极小一部分可透过血脑屏障，大部分经尿或粪便排出，其半寿期为 40 天，或以一价汞的形式在肾脏潴留。

有机汞，尤其是甲基汞，可蒸发并由肺脏吸收；被摄食的汞如被污染的鱼，也很易吸收；只有少量有机汞经由皮肤吸收。被吸收的有机汞是脂溶性的，可以穿过血-脑屏障和胎盘，出现于乳汁中，并在中枢神经系统和肾脏浓缩。甲基汞能与半胱氨酸或谷胱甘肽结合，仅 1% 的有机汞以原形由尿排出。有机汞的半寿期约为 70 天。任何形式的汞暴露均会刺激肾脏产生金属硫蛋白——一种金属结合蛋白，具有保护细胞免受汞毒损害作用。

临床毒理学 金属汞蒸气的吸入是汞暴露的一种形式，一直被用作汞毒性的研究。高浓度金属汞暴露最有可能发生这样一种职业环境：即加热金属汞而引起汞的蒸发；常见的症状为：咳嗽、呼吸困难、胸部紧缩或烧灼样疼痛，常伴有胸部弥漫性浸润或肺炎样 X 线表现。在较严重的病例，可出现呼吸窘迫、肺水肿、肺纤维化及细支气管上皮脱落，有时可导致死亡。急性汞蒸汽吸入还可造成神经毒性，如震颤（从手部开始）、情绪不稳、头痛或多神经病。

慢性暴露于甲基汞，可引起特征性表现，如意向性震颤和汞性易兴奋症增加，这些症状包括：兴奋，记忆丧失，失眠，胆怯，有时出现谵妄，后者曾在“毡帽”工厂的工人中被描述过，如“疯得像个毡帽工”。职业接触汞的牙科医生，在神经行为测试中得分低于正常，如运动速度、视觉扫描、语言或视觉记忆、视觉-运动协调性等。由于牙科汞合金造成的低水平汞暴露与具有某些主要人类白细胞抗原基因型个体的免疫反应异常有关，这方面还有待进一步研究。

急性食入大剂量无机汞，可导致严重的消化道腐蚀，并伴有恶心、呕吐、呕血、腹部疼痛等症状，继可出现急性肾功能衰竭、心血管虚脱和休克；无机汞的致死剂量估计为 10～42mg/kg。低水平暴露可引起轻度胃肠道炎症、齿龈炎、牙齿松动、血压升高、心动过速及肾病综合征，类似神经兴奋症的症状会进一步

发展。皮肤暴露于汞盐可引起表皮剥脱性皮炎。

食入有机汞化合物，可引起腹泻、里急后重感、上胃肠道水疱；有机汞的致死剂量为 10～60mg/kg。食入被 N-(ethylmercuri)-p-toluene sulfonanilide（四氯甲苯）污染的面粉，会引起心动过缓、QT 间期延长、ST 段下移及 T-波倒置。有机汞暴露引起的神经毒性的特征性表现有：感觉异常，外周视觉、听觉、味觉损害，语言不清，步态及肢体不稳，肌肉无力，易激惹，记忆丢失和抑郁；一般而论，引起上述症状的起始剂量约为 1.7mg/kg。尸检结果提示，基底节、皮层和小脑灰质损害与上述症状有关。有机汞暴露主要系通过食入受有机汞杀真菌药处理过的谷物或被汞污染的鱼引起，上述暴露也使致死性中毒的危险性增加。1955 年日本水俣市汞中毒事件的爆发后，有汞暴露史母亲生下的婴儿发生具有发育迟缓、保留原始反射、小脑症状、构音障碍、运动过度、唾液过多，大脑皮层、胼胝体和小脑萎缩，神经元结构异常等，后者尤其反映了在婴儿发育过程中神经元位移紊乱。

值得一提的是具有高毒的化合物二甲基汞，实验室研究中显示出十分独特的毒性，其物理特性使之能经皮吸收（乳胶手套不能进行保护），并能蒸发而经呼吸道吸入。400mg 二甲基汞（其量只相当于几滴）即是致命的，其明显特征是小脑变性。

儿童暴露于任何一种形式的汞均会造成一种特殊的综合征——肢痛症（acrodynia），又称“红皮病（pink disease）”；其特点为：皮肤潮红、瘙痒、水肿、心动过速、血压升高、唾液过多、出汗、易兴奋、虚弱、瘙痒、麻疹样皮疹（morbilliform rashes）以及手掌和足底脱皮。

实验室检查所见 血汞和尿汞水平分别不应超过 180nmol/L（360μg/L）和 0.7μmol/L（150μg/L）；当血汞和尿汞浓度分别超过 1μmol/L（200μg/L）和 3μmol/L（60μg/L）时，即会出现症状。已退休的汞作业工人如果 24 小时尿汞基线很低，口服 2g 二巯基丁二酸后再次测定血汞和尿汞含量，对评估其肾内的汞负荷情况十分有用；如 24 小时尿汞大于 20μg，则提示以前有过汞暴露。头发中的汞含量可作为慢性有机汞中毒的剂量指标；母亲头发中汞浓度超过 30nmol/g（6μg/g），其婴儿可能会出现神经行为功能异常。

治疗 急性食入汞盐可行催吐或洗胃作为治疗措施；口服多巯基树脂（polythiol resins）可结合消化道中的汞。最有效的螯合剂是二巯丙醇（dimercaprol）、二巯丁二酸和青霉胺，它们均是含有单个或二个巯基的化合物。急性无机汞中毒可使用二巯丙醇，每天用量以不超过 24mg/kg 为宜，肌肉注射，通常 5 天为一个疗程，间隔数日再开始下一疗程。N-乙酰基形式的青霉胺也有效，每天剂量为 30mg/kg，分次给人。腹膜透析、血液透析、体外使用二巯丁二酸做局部络合血液透析均已成功地运用于合并肾功能衰竭病人的治疗。

慢性无机汞中毒的治疗最好使用 N-乙酰基青霉胺。

砷

来源 有意义的砷暴露主要来源于人为过程和自然界本身。火山爆发可将砷释放到空气中，一些深井中亦含有天然性砷污染。砷的职业性暴露最常见于冶金工业（在此生产过程中，砷是铅、金、锌、钴及镍矿石冶炼的副产物）；在微电子行业中，砷暴露亦逐渐增加（在此行业，砷化镓乃砷的主要来源）。普通人群中一直有发生低水平砷暴露的报告（其中有些病例属高剂量砷中毒），主要由于无机砷化合物被用于普通商业产品中，如用作木材防腐剂、杀虫剂、除草剂、防霉剂及涂料成分；消费使用含砷杀虫剂处理过的食物和纸烟亦是常见的砷暴露途径之一；此外，含砷矿物燃料的燃烧亦可造成普通人群的砷暴露。砷也是福勒溶液（fowler's solution，亚砷酸钾溶液）的主要成分，以及存在于某些民间药方里。

代谢 含砷化合物的毒性依赖于它的原子价位（零价、三价或五价）、形式（无机或有机）以及决定其吸收和清除的物理学性质；一般而论，无机砷较有机砷的毒性要大，三价砷比五价砷和零价砷的毒性要大。成人的砷的正常摄入主要通过饮食，每日平均为 50μg（范围为 8 到 104μg），其中大多数（约 64%）来源于鱼、海产品和藻类中的有机砷，这些来源的特殊砷化合物是偶砷苯（arsenobentaine）和偶砷胆碱（arsenocholine），这些化合物相对无毒，并可从尿中以未结合的形式快速排出。吸收后，无机砷积聚在肝、脾、肾、肺以及胃肠道，然后则很快地从这些部位清除出去，但仍可残留一部分在富含角蛋白的组织如皮肤、头发和指甲中。亚砷酸盐（+5）在肝内经过生物甲基化作用生成毒性较小的代谢物甲基砷酸和二甲基砷酸；但生物甲基化作用可很快饱和，其结果是增加了无机砷在软组织中的沉积。砷，特别是它的三价形式，可抑制至关重要的含巯基的酶；砷的五价形式是磷酸盐的竞争性砷替代物，可导致诸如 ATP 等化合物中的高能量键快速水解。

临床毒理学 摄食引起的急性砷中毒可造成小血管通透性增加和小肠粘膜炎症和坏死，这些改变表现

续表

项目	标本	参考范围	
		SI 单位	惯用单位
甲状旁腺素相关蛋白	血浆	< 1.3pmol/L	< 1.3pmol/L
孕酮	血浆		
女性，黄体期，高峰		6-60nmol/L	2-20ng/ml
男性，青春前期女性，绝经前、后女性		< 6nmol/L	< 2ng/ml
催乳素	血清	2-15μg/L	2-15ng/ml
24h 放射性碘摄取			5-30%
肾素（成人正常 Na 摄入）	血浆		
仰卧		0.08-0.83ng/(L·s)	0.3-3.0ng/(ml/h)
直立		0.28-2.5ng/(L·s)	1.0-9.0ng/(ml/h)
三碘甲腺原氨酸（T_3）		0.25-0.35	25-35%
反-T_3（r-T_3）	血浆	0.15-0.61nmol/L	10-40ng/dl
精液分析：见第 335 章			
T_3	血浆	1.1-2.9nmol/L	70-190ng/dl
睾酮	血浆		
女性		< 3.5nmol/L	< 1ng/ml
男性		10-35nmol/L	3-10ng/ml
青春期前		0.17-0.7nmol/L	0.05-0.2ng/ml
甲状腺球蛋白	血清	0-60μg/L	0-60ng/ml
甲状腺素（TSH）		0.4-5.0mU/L	0.4-5.0μU/ml
甲状腺素（T_4）	SR	64-154nmol/L	5-12μg/dl

表 A-10 总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇和高密度脂蛋白-胆固醇参考值

	总血浆胆固醇		低密度脂蛋白-胆固醇		高密度脂蛋白-胆固醇	
	SI，mmol/L	C，mg/dl	SI，mmol/L	C，mg/dl	SI，mmol/L	C，mg/dl
合适水平	< 5.2	< 200	< 3.36	< 130	< 1.55	> 60
临界范围	5.20-6.18	200-239	3.36-4.11	130-159	0.9-1.55	35-60
高值	≥6.21	≥240	≥4.14	≥160	< 0.9	< 35

注：SI，SI 单位；C，惯用单位

表 A-11 维生素和微量元素

	标本	参考范围	
		SI 单位	惯用单位
胡罗卜素	血清	0.9-5.6μmol/L	50-300μg/dl
铜蓝蛋白	血清	270-370mg/L	27-37ng/dl
铜	血清	11-22μmol/L	70-140μg/dl
叶酸	红细胞	340-1020nmol/L 细胞	150-450ng/dl 细胞
叶酸	血清	7-36nmol/L 细胞	3-16ng/dl 细胞
铅	血清	< 1μmol/L	< 20μg/dl
维生素 A	血清	0.7-3.5μmol/L	20-100μg/dl
维生素 B_1（硫胺）	血清	0-75nmol/L	0-2μg/dl
维生素 B_2（核黄素）	血清	106-638nmol/L； 4-24μg/dl	
维生素 B_6	血浆	20-121nmol/L	5-30ng/ml
维生素 B_{12}	血清	148-443pmol/L	200-600pg/ml
维生素 C（抗坏血酸）	血清	23-57μmol/L	0.4-1.0mg/dl
维生素 D_3，1,25-二羟	血清	60-108pmol/L	25-45pg/ml
维生素 D_3，25-羟	血浆		
夏季		37.4-200nmol/L	15-80ng/ml
冬季		34.9-105nmol/L	14-42ng/ml
维生素 E	血清	12-42μmol/L	5-18μg/ml
锌	血清	11.5-18.5μmol/L	75-120μg/dl

表 A-12 肺功能实验

见表 A-19：肺脏生理学常用参考值总结

表 A-13 肾功能实验

	参考范围	
	SI 单位	惯用单位
清除率(1.72m² 体表面积校正)：		
肾小球滤过率测定		
菊粉清除率(Cl)	2.1 ± 0.4 ml/s	124 ± 25.8 ml/min
男性(平均值 ± 1SD)	2.0 ± 0.2 ml/s	119 ± 12.8 ml/min
女性(平均值 ± 1SD)	1.5-2.2 ml/s	91-130 ml/min
内生肌酐清除率	1.0-1.7 ml/s	60-100 ml/min
尿素		
有效肾血流量和肾小管功能测定：		
p-氨基马尿酸清除率(Cl_{PAH})：		
男性(平均值 ± 1SD)	10.9 ± 2.7 mls	654 ± 163 ml/min
女性(平均值 ± 1SD)	9.9 ± 1.7 ml/s	594 ± 102 ml/min
浓缩稀释实验：		
尿比重：		
禁水 12 小时	≥1.025	≥1.025
进水无限制 12 小时	< 0.15 g/d	< 150 mg/d
蛋白排泌，尿		
男性	0-0.06 g/d	0-60 mg/d
女性	0-0.09 g/d	0-90 mg/d
比重，最大范围	1.002-1.028	1.002-1.028
小管重吸收，磷	滤过量的 0.79-0.94	滤过量的 79-94%

表 A-14 血液学评估 另见血液的化学成分

	参考范围	
	SI 单位	惯用单位
骨髓：		
见表 A-6		
碳氧血红蛋白		
不吸烟者	0-0.023	0-2.3%
吸烟者	0.021-0.042	2.1-4.2%
红细胞		
计数	$4.15-4.90\times10^{12}$ /L	$4.15-4.90\times10^{6}$ /mm³
分布宽度	0.13-0.15	13-15%
6-磷酸葡萄糖脱氢酶	0.78 ± 0.13 MU/molHb	12.1 ± 2 IU/gHb
寿命		
正常	120 天	120 天
铬-标记，半衰期($t_{1/2}$)	28 天	28 天
平均红细胞血红蛋白(MCH)	28-33pg/细胞	28-33pg/细胞
平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)	320-360g/L	32-36g/dl
平均红细胞容积(MCV)	86-98fL	86-98μm³
Harn 实验(酸化血清)	阴性	阴性
结合珠蛋白(血清)	0.5-2.2g/L	50-220mg/dl
血细胞比容		
男性	0.42-0.52	42-52%
女性	0.37-0.48	37-48%
血红蛋白		
血浆	0.01-0.05g/L	1-5mg/dl
全血		

续表

	参考范围	
	SI 单位	惯用单位
男性	8.1-11.2mmol/L	13-18g/dl
女性	7.4-9.9 mmol/L	12-16g/dl
血红蛋白 A_2（HBA_2）	0.015-0.035	1.5-3.5%
血红蛋白，胎儿(HBF)	<0.02	<2%
白细胞		
碱性磷酸酶(LAP)	0.2-1.6μkat/l	13-100μ/L
计数	$4.3-10.8\times10^9$/L	$4.3-10.8\times10^3$ /mm^3
分类		
中性粒	0.45-0.74	45-74%
幼稚	0-0.04	0-4%
淋巴	0.16-0.45	16-45%
单核	0.04-0.10	4-10%
嗜酸	0-0.07	0-7%
嗜碱	0-0.02	0-2%
T-细胞：见第 309 章		
高铁血红蛋白：<2mg/L.(<2μg/ml)		
渗透脆性		
轻微溶血		0.45-0.39%
完全溶血	0.33-0.30%	
血小板和凝集参数：		
α_2-抗凝血酶		70-130%
抗凝血酶-Ⅲ		80-120%
出血时间(Simplate)	<7 min	<7 min
优球蛋白溶解时间	>2 h	>2 h
因子Ⅱ		60-100%
因子Ⅴ		60-100%
因子Ⅶ		60-100%
因子Ⅸ		60-100%
因子Ⅹ		60-100%
因子Ⅺ		60-100%
因子Ⅻ		60-100%
因子Ⅷ		60-100%
因子ⅩⅢ		60-100%
纤维蛋白原	2-4 g/L	200-400 mg/dl
纤溶酶原		2.4-4.4 CTAU/ml
蛋白 C（抗原法）		58-148%
蛋白 S（抗原法）		58-148%
活化部分凝血酶原时间(APTT)	与质控比较	
凝血酶原时间（快速一步法）	质控 ± 1s	
血小板	130-400 × 10^9/L	130000-400000/mm^3
凝血酶时间	质控 ± 3s	
vW 抗原		60-150%
游离红细胞原卟啉(FEP)		
红细胞：见“红细胞”		
Schilling 实验，口服维生素 B_{12}，排泄至尿中		7-40%
沉降率		
魏氏，<50 岁		
男性		0-15 mm/h
女性		0-20 mm/h
魏氏，>50 岁		
男性		0-20 mm/h
女性		0-30 mm/h
蔗糖溶血实验	阴性	阴性
粘度		
血浆	1.7-2.1	1.7-2.1
血清	1.4-1.8	1.4-1.8
白细胞：见“白细胞”		

表 A-15 骨髓有核细胞分类计数

	正常，平均%[a]	范围，%[b]
骨髓	56.7	
中性粒	53.6	
原粒	0.9	0.2-1.5
早幼粒	3.3	2.1-4.1
中幼粒	12.7	8.2-15.7
晚幼粒	15.7	9.6-24.6
杆状分叶	12.4	9.5-15.3
嗜酸	3.1	1.2-5.3
嗜碱	<0.1	0-0.2
红系	25.6	
原红	0.6	0.2-1.3
嗜碱幼性红细胞	1.4	0.5-2.4
嗜多色幼红细胞	21.6	17.9-29.2
晚幼红细胞	2.0	0.4-4.6
巨核细胞	<0.1	
淋巴-网状	17.8	
淋巴细胞	16.2	11.1-23.2
浆细胞	2.3	0.4-3.9
网状细胞	0.3	0-0.9

[a] 摘自 MM Wintrobe et al. ClinicalHematology. 8th ed. Philadelphia, Lea&Febiager, 1981.

[b] 参考值范围取自 12 名健康男性

表 A-16 免 疫 学

	标本	参考范围	
		SI 单 位	惯用单位
α_2-抗胰蛋白酶	血清	0.76-1.89g/L	76-189 mg/dl
抗肾小球基底膜抗体	血清		
定性		阴性	阴性
定量		< 5 kU/L	< 5 U/ml
抗中性粒细胞胞浆自身抗体，胞浆(C-ANCA)	血清		
定性		阴性	阴性
定量(抗蛋白酶 3 抗体)		< 2.8 kU/L	< 2.8 U/ml
抗中性粒细胞细胞质自身抗体，核周(P-ANCA)	血清		
定性		阴性	阴性
定量(抗髓过氧化物酶抗体)		< 1.4 kU/L	< 1.4 U/ml
自身抗体			
抗肾上腺抗体	血清	NA	1:10 稀释 阴性
抗双链 *DNA* 抗体	血清	NA	1:10 稀释 阴性
抗粒细胞抗体	血清	NA	阴性
抗 Jo-1 抗体	血清	NA	阴性
抗 La 抗体	血清	NA	阴性
抗线粒体抗体	血清	NA	阴性
抗核抗体	血清	NA	1:40 稀释 阴性
抗壁细胞抗体	血清	NA	1:20 稀释 阴性
抗 Ro 抗体	血清	NA	阴性
抗 RNP 抗体	血清	NA	阴性
抗 Scl-70 抗体	血清	NA	阴性
抗 Smith 抗体	血清	NA	阴性
抗平滑肌抗体	血清	NA	1:20 稀释 阴性
抗甲状腺球蛋白抗体	血清	NA	阴性
抗甲状腺抗体	血清	< 0.3 kIU/L	< 0.3 IU/ml
本周蛋白	血清	NA	检测不到
定性	尿	NA	50 倍浓缩检测不到
定量	尿		
Kap 链		< 0.03 g/L	< 2.5 mg/dl
Lam 链		< 0.05 g/L	< 5.0 mg/dl
补体	血清		
C_3(成人)	血清	0.86-1.84 g/L	86-184 mg/dl
C_4(成人)	血清	0.20-0.58 g/L	20-58 mg/dl
总补体(成人)	血清	63-145 KU/L	63-145 U/ml
B 因子	血清	0.17-0.42 g/L	17-42 mg/dl
冷沉(淀)蛋白	血清	NA	未检测到
脑脊液	脑脊液		
琼脂糖电泳		NA	80 倍浓缩无可见区带
白蛋白定量(成人)		0.11-0.51 g/L	11.0-50.9 mg/dl
IgG 定量(成人)		0.0-0.08 g/L	0.0-8.0 mg/dl
免疫球蛋白	血清		
IgA		0.9-3.2 g/L	90-325 mg/dl
IgD		0-0.08 g/L	0-8 mg/dl
IgE		< 0.00025 g/L	< 0.025 mg/dl
IgG		8.0-15.0 g/L	800-1500 mg/dl
IgM		0.45-1.5 g/L	45-150 mg/dl
类风湿因子	血清	< 30 kIU/L	< 30 IU/ml
	关节液		
血清蛋白电泳	血清	NA	正常模型
T 细胞：见第 309 章			
粘度		1.4-1.8 相对粘度单位，与水比	1.4-1.8 相对粘度单位，与水比

摘自：A Kratz，KB Lewandrowski：N Engl J Med，339：1063，1998

表 A-17 粪便分析

	参考范围	
	SI 单位	惯用单位
数量		
湿重	< 197.5 (115 ± 41) g/d	< 197.5 (115 ± 41) g/d
干重	< 66.4 (34 ± 15) g/d	< 66.4 (34 ± 15) g/d
α_1 抗胰蛋白酶	0.98 (± 0.17) mg/g 干重	0.98 (± 0.17) mg/g 干重
粪卟啉	600-1500 nmol/d	400-1000 μg/d
脂肪(至少进食 50g 脂肪)，收集≥3 天标本进行测定		
脂肪		
占干重百分比	< 0.30	< 30.4%
脂肪吸收	> 0.95	> 95%
脂肪酸		
游离	0.01-0.10	干重的 1-10%
结合	0.005-0.12	干重的 0.5-12%
氮	< 1.7 (1.4 ± 0.2) g/d	< 1.7 (1.4 ± 0.2) g/d
蛋白含量	微量	微量
尿胆素原	68-470 μmol/d	40-280mg/d
水	~ 0.65	~ 65%

表 A-18 尿液分析

	参考范围	
	SI 单位	惯用单位
可滴定酸	20-40 mmol/d	20-40 mEeq/d
氨	30-50 mmol/d	30-50 mEq/d
淀粉酶		4-400 U/L
淀粉酶/肌酐清除率 [(Clam/Clcr) × 100]	1-5	1-5
钙(钙摄入 10mEq/d 或 200mg/d)	< 7.5 mmol/d	< 300 mg/d
肌酸		
女性	< 760 μmol/d	< 100 mg/d
男性	< 380 μmol/d	< 50 mg/d
肌酐	8.8-14 mmol/d	1.0-1.6 g/d
5-羟基吲哚乙酸 (5-HIAA)	10-47 μmol/d	2-9 mg/d
蛋白质	< 0.15 g/d	< 150 mg/d
葡萄糖(氧化酶法)	0.3-1.7 mmol/d	50-300 mg/d
钾(随摄入量而变化)	25-100 mmol/d	25-100 mEq/d
钠(随摄入量而变化)	100-260mmol/d	100-260 mEq/d

表 A-19 肺脏生理学常用参考值总结

	符号	典型参考值	
		40 岁男性，75kg，身高 175cm	40 岁女性，60kg，身高 160cm
肺功能			
肺活量—容积-时间曲线			
用力肺活量	FVC	4.8 L	3.3 L
第 1 秒用力呼气量	FEV1	3.8 L	2.8 L
FEV1/FVC	FEV1%	76%	77%
最大呼气中期流量	MMF (FEF25-27)	4.8 L/s	3.6 L/s
最大呼气流速	MEFR		
肺活量—流量-容积曲线	(FEF200-1200)	9.4 L/s	6.1 L/s
50%肺活量时最大呼气流量	$V_{max}50$ (FEF50%)	6.1 L/s	4.6 L/s
75%肺活量时最大呼气流量	$V_{max}75$ (FEF75%)	3.1 L/s	2.5 L/s
气道阻力	RL (R_L)	< 3.0 (cmH_2O/s)/L	
肺阻力	Raw	< 2.5 (cmH_2O/s)/L	
气道阻力	SGaw	> 0.13 cmH_2O/s	
电导系数	PstTLC	25 ± 5 cmH_2O	
肺脏顺应性	CL	0.2L cmH_2O	
最大肺容量时静态回缩力	C (L + T)	0.1L cmH_2O	
肺顺应性(静态)	C dyn 20	0.25 ± 0.05 L/cmH_2O	
肺和胸廓的顺应性	MIP	> 90 cmH_2O	> 50 cmH_2O
每分钟 20 次呼吸时的动力学依从性	MEP	> 150 cmH_2O	> 120 cmH_2O
肺容积			
总肺容量	TLC	6.4 L	4.9 L

续表

	符 号	典型参考值	
		40 岁男性，75kg，身高 175cm	40 岁女性，60kg，身高 160cm
功能残气量	FRC	2.2 L	2.6 L
残气容积	RV	1.5 L	1.2 L
深吸气量	IC	4.8 L	3.7 L
补呼气量	ERV	3.2 L	2.3 L
肺活量	VC	1.7 L	1.4 L
气体交换(海平面)			
动脉氧分压	PaO_2	12.7 ± 0.7 kPa (95 ± 5 mmHg)	
动脉二氧化碳分压	$PaCO_2$	5.3 ± 0.3 kPa (40 ± 2 mmHg)	
动脉氧饱和度	SaO_2	0.97 ± 0.02 (97 ± 2%)	
动脉血 pH	pH	7.40 ± 0.02	
动脉血碳酸氢盐	HCO_3^-	24 ± 2 mEq/L	
碱剩余	BE	0 ± 2 mEq/L	
一氧化碳弥散量(一次呼吸)	DL_{CO}	0.42 mlCO/s/mmHg (25 mlCO/min/mmHg)	
死腔容积	V_D	2 ml/kg 体重	
生理性死腔、死腔与潮气量比	V_D/V_T 静止	≤35% V_T	
	运动	≤20% V_T	
肺泡-动脉氧分压差	$P(A\text{-}a)_{O2}$	≤2.7 kPa ≤20 kPa (≤20 mmHg)	

B 用于培养标本的采集和运输的说明

徐国宾 译

微生物实验室应该了解所培养的标本来源以及病人可疑的感染，这是非常重要的。这些信息将决定培养基和培养时间的选择。

培养类型（类似物）	标本	最小体积	容器	备注
血液				
血液，常规（需氧、全血厌氧、酵母菌的血培养）	全血	成人和儿童：2瓶中每瓶10ml；婴儿：2瓶中每瓶5ml；新生儿更少	见下[a]	见下[b]
霉菌和分枝杆菌的血培养	全血	成人：2瓶中每瓶10ml，用常规血培养瓶或放入实验室要求的分离器试管内	同常规	注意要充分培养，因为真菌生长需4周或更长时间
血液，分离器（溶血后离心分离）	全血	10ml	分离器的试管	用于从培养的血标本中分离霉菌、分枝杆菌及其他需氧菌以及去除抗生素，通过离心，使培养所得的有机体浓缩
呼吸道				
鼻	鼻拭子	1拭子	装有运输培养基的消毒培养管或类似的转运容器	使用藻酸钙制成的拭子
咽	咽后壁、溃疡或怀疑化脓部位的拭子	1拭子	含有运输培养基的消毒容器或类似拭子的标本采集设备	见下[c]
痰	新鲜痰（非唾液）	2ml	商品化的专用痰盒或类似的消毒的带螺帽容器	注意：标本必须是痰而非唾液，进行革兰氏染色，计数上皮细胞和白细胞是一个很重要的评估环节；痰标本不能丢弃
支气管吸出液	经气道吸出的支气管镜检标本或支气管液	1ml吸出液或将支气管刷置于运输介质中	消毒的支气管插管或支气管刷置于独立的消毒容器中	注意要结合临床诊断（如肺炎）
粪便				
粪便常规培养；筛选沙门、志贺、弧菌	直肠拭子或（首选）新鲜随机收集的大便	1g粪便或2个直肠拭子	包被塑料的纸杯或密封的塑料杯，其他不漏水的容器亦可	如怀疑霍乱，实验室必须注意采用合适的采集和运输方法
筛选耶尔森、大肠杆菌O157	新鲜大便	1g	包被塑料的纸杯或密封的塑料杯	局限性：需要专门的技术设备
筛选气单胞菌和假单胞菌	新鲜大便	1g	包被塑料的纸杯或密封的塑料杯	局限性：不应针对这些微生物做大便培养，除非也需培养其他肠道致病菌
泌尿生殖道				

续表

培养类型（类似物） 血液	标本	最小体积	容器	备注
尿 泌尿生殖器官分泌物	清洁尿道或经导尿管收集的尿标本 阴道或尿道分泌物，宫颈拭子，尿液，前列腺液等	0.5ml 1拭子或0.5ml液体	消毒、不漏、带螺帽的容器或特定的运输管含有转运培养基的运输拭子或类似的含有针对淋球菌的培养基的容器及含有针对B群链球菌的T-H肉汤的容器	见下[d] 阴道拭子样本尽可能不做“常规培养”，除非怀疑特殊病原菌感染；为发现多重感染（如B群链球菌、毛滴虫、衣原体或念珠菌），每个实验需一个拭子
体液、吸出物和组织				
脑脊液（腰椎穿刺）	脊椎穿刺	常规培养1ml； 分枝杆菌培养≥5ml	带紧盖的无菌试管	不要冷冻，尽快送到实验室
体液	无菌条件下吸出的体液	常规培养1ml	带紧盖的无菌试管。如果吸液器有盖，标本可置于吸液器中	对于一些标本（如腹膜灌洗液）增加标本量有助于少量细菌的检出
活组织和穿刺物	手术切除组织、骨组织、抗凝骨髓、活组织标本或其它正常无菌区域的标本	液体1ml 组织块1g	无菌拭子或相似含转运培养基的运送系统。组织标本用无菌瓶	准确分辨标本及其来源是很重要的。微生物学和组织病理学的鉴定都需要足够量的组织标本
创面组织	创面脓液或没有被正常菌群污染的创面脓肿	2拭子或0.5ml吸出脓液	培养拭子或相似的运送系统或带有紧塞的无菌管。如果同时做厌氧培养，用厌氧袋或密闭吸液器运送标本	采集：当能够提供足够标本量和厌氧环境时，尽量用注射器采集标本
特殊标本				
真菌	上述标本皆可用。当做尿或痰培养时，最好留清晨第一次尿或第一口痰	1ml或如上详细说明的情况。尿真菌培养加大样本量更好	无菌防漏的密闭容器	采集：标本应在1小时内送到微生物实验室。避免来自皮肤、直肠、阴道或体表其它部位的正常菌群的污染
分枝杆菌（抗酸杆菌）	痰、组织、尿、体液	10ml液体或小块组织。不用拭子	无菌的密闭容器	浓缩技术的使用提高了结核分枝杆菌的检测率。胸膜、腹膜及心包膜标本涂片和培养的检测率较低，建议对同一病人进行多次培养。在液体培养基中培养缩短了检测时间
军团菌	胸腔液、肺组织切片、支气管灌洗液、支气管及细支气管组织切片。标本立即送往实验室	1ml液体；任何大小的组织标本，即使0.5g也应尽可能采集	—	—
厌氧菌	脓肿或体液的吸出物	1ml吸出液或2个拭子	需适当的厌氧运输设备[e]	专性厌氧菌的培养同兼性需氧菌

续表

培养类型（类似物）	标本	最小体积	容器	备注
血液				
病毒[f]	呼吸道分泌物、呼吸道灌洗液、鼻拭子、血标本（包括淡黄色的表层）、阴道和直肠拭子、怀疑皮肤损伤处的拭子标本、便标本（在某些情况下）	1ml 液体，1 拭子或 1g 粪便，置于各自适宜的运输培养基中	液体或便标本置于无菌容器中，拭子标本置于适当的病毒培养设备中（置于冰上但不冷冻）；无菌收集管中的血浆或淡黄色表层储存于 4-8℃。如果标本需运输或保存较长时间，需 -80℃冷冻	标本置于加入抗生素的运输培养基中运输以防止细菌过度生长和病毒失活；许多标本应冷藏但不冷冻，应立即送往实验室 操作程序和运输培养基的选择随着培养和运输时间等因素变化而变化

[a] 成人和儿童标本，用两个培养瓶（小儿科标本少）： 一试管放葡萄糖磷酸盐、胰蛋白酶消化过的豆蛋白，或适当的肉汤；另 试管放巯基乙酸盐，或含有还原成分的肉汤，适于分离专性厌氧菌、特殊情况（如心内膜炎的培养阴性，怀疑真菌感染或分枝杆菌）下，使用不同的血液采集系统（分离系统；见表）。

[b] 采集：收集标本时必须应用适当的消毒技术采集管和病人。厌氧肉汤管内不应有气泡。

特别注意：没有比血中病原微生物的检测更重要的微生物实验了。细菌和真菌的尽快检出决定着病人的生存。细菌可能在血液中持续（如心内膜炎，严重的脓毒血症，沙门菌感染和布鲁菌病的早期）或间断出现（如大部分其它细菌感染，隐藏在零星病灶中细菌释放入血）。许多血培养应用两套独立的肉汤试管： 一个在实验室通风下用于专性或兼性需氧菌的培养，另一个用于维持厌氧条件。怀疑持续的真菌或细菌感染，在开始治疗前必须取 2～3 个样本，营养要求较高的需另外的设备。对于间断的细菌感染，前 24 小时内至少每隔 1 小时取 2～3 个样本。

[c] 正常菌群包括 α 溶血性链球菌、腐生奈瑟球菌、类白喉菌和葡萄球菌。咽标本的需氧培养（常规）包括筛选和确认 β-溶血性链球菌及其它可能病原微生物 虽然金葡、流感嗜血杆菌及肺炎链球菌是正常菌群，但必要时也需鉴定。如果怀疑淋球菌或白喉棒状杆菌感染，需要作特殊培养。

[d] (1)清洁中段尿和导尿管中的标本培养所得细菌 数≥50000/ml，其中细菌种类少于 3 种，则需进行微生物学鉴定。(2)经膀胱穿刺插入导尿管收集和相似的尿标本，无论其细菌计数多少，对 所有可能的病原微生物必须经过完整的操作（鉴定和易感实验）。(3)特定的临床问题（如女性急性排尿困难）将进行鉴定和易感实验的纯菌落浓度定为 < 50000 /ml。

[e] 将吸出标本置于带盖的注射器中或其它隔绝空气的转运装置中，适于专性厌氧菌的培养。有商品化的运输装置可用。应该避免皮肤、直肠、阴道及其他部位的正常菌群污染。针对需氧菌培养的收集器（如干拭子）和不恰当的标本（如冷藏标本、咳出的痰、大便、胃吸出物和阴道、咽部、鼻、直肠拭子）应该舍弃

[f] 实验室通常用不同的方法来检测病毒，在样本运送之前必须针对该样本的特殊要求进行检查。

索　引

作者(以姓氏笔画为序)：
于世鹏　王　敏　王养岭　孔令斌　甘立军　冯勋刚　刘大鸣　仲伟法　孙　琳　孙思珍
孙锡超　李　霞　李红梅　李慎廉　张士奇　张再伟　张金国　张树鹏　陈东风　武广华
郭　静　赵元明　柳雅玲　徐芳芳　高东升　高东田　谢钦亮　谭兴友

(排序说明：中文词条，按汉语拼音；西文字母为头者，按 A～Z)

A

阿苯哒唑　1480,1529,1541,1554
阿的平　419,1483,1527
阿狄森危象　811
阿尔茨海默病　48,166,472,2425
阿尔茨海默相关淀粉样变　2425
阿伐他汀　2319
阿弗他溃疡　2064,2315
阿根廷梭菌　1148
阿卡瑞立克次体　1325
阿拉伯半乳糖　1270
阿拉伯糖　1270
阿霉素　726,901,2330,2476
阿米巴　1179,1474,1490,1692
阿米巴病　998,1219,1469,1529,2094
阿米巴肝脓肿　986,1034,1491
阿米巴抗体　2069
阿米巴痢疾　963,1490
阿米巴瘤　1490
阿米巴囊虫　1040
阿米巴性结肠炎　1491
阿米巴性脑膜脑炎　1480,1484,1493
阿米卡星　1267,1270
阿米洛利　526,1752
阿米替林　100,3035
阿莫沙平　3137
阿莫西林　1220,1825,1958,1992,2033,2459
阿莫西林-克拉维酸　1254,1271
阿片　76
阿片拮抗剂　3158
阿片戒断症状　3150,3161
阿片滥用　3160
阿片类药物　109,110,3197
阿片受体　73,3149
阿片受体拮抗剂　3150,3157
阿片样物质　148,3146,3159
阿片依赖　3159
阿片依赖者　3162
阿片抑制剂　3159
阿片制剂　3158,3160
阿普西特　1524
阿普唑仑　3130
阿奇霉素　1139,1182,1294,1326,1480,1524
阿司匹林　418,882,1198,1401,1451,1714,1796,2004,2029,2355,2376,2401,2943
阿斯特拉堪斑点热　1325
阿糖胞苷　876,886,1359,1364,3059
阿替洛尔　1732,1753
阿托伐他丁　2787
阿托品　187,558,1717,3097
阿昔洛韦　887,1357,1369,1829,2322
埃博拉病毒　951,1446
埃-当二氏综合征　1968
埃及嗜血杆菌　1173
埃及血吸虫　1472,1478
埃及血吸虫属　1547
埃及伊蚊　1434,1440
埃可病毒　1349,1416,2973,3049
埃可病毒感染　1375
埃里希体　971
埃里希体病　446,998,1238

埃立克体 1329
埃立克体属埃塞俄比亚利什曼原虫 1508
埃塞俄比亚什曼原虫 1513
埃希大肠杆菌 1990,2069
癌变 1198
癌基因 469,632,640,703,791,875,892
癌基因表达 615
癌基因异常 776
癌内瘤 763
癌旁综合征 712
癌胚抗原 616,703,739,1162,3022
癌前病变 663,696,722,762,1198,1837,2315,2383
癌前疾病 729
癌细胞 516
癌性高钙血症 2734
癌性淋巴管炎 1791,1849
癌性脑膜炎 92,3023,3040
癌症 58,76,1044,3168
癌症筛检 623
癌症预防 620
癌症早期检测 620
矮小病毒 B-19 921
矮小病毒感染 873
矮肢性侏儒症 2846
艾地苯醌 2977
艾杜糖酶缺乏 1649
艾森曼格 1885
艾司洛尔 1756,1762,2947
艾滋病 29,734,938,1037,1052,1177,1202,1287,1362,1409,1780,2004,2174,2208,3075
爱德华菌属 1188
爱尔托型 1224,1229
安比西林 2450
安定类药物 50,1883
安放支架 1887
安宫黄体酮 28
安乐死 8
安眠药 2955
安泼那韦 2322,2338
安全监控装置 1921
安慰剂 63,109,622,1724,2073,2081,2446,2957,3058
安慰剂反应 3097
安慰性治疗 2429
桉树叶状浅色斑 3021
氨苯喋啶 1752,1755,2166
氨苯砜 410,1272,1291,1468,1514,1525,2465,3083
氨苯砜耐药 1290
氨苯砜治疗 2463
氨苄青霉素 1265,1313,1377,1382,2167,2191,3042
氨苄西林/克拉维酸 1223
氨苄西林/舒巴坦 1170,1177,1265
氨苄西林 1144,1175,1220,1958
氨茶碱 2355
氨酚喹 1502
氨基丁酸 194,1145,2566
氨基喹啉 1502
氨基葡糖多聚糖 1318,2423
氨基水杨酸钙盐 1271
氨基酸 66,1269,1858,1892,1971,2176,2608
氨基酸尿 2719,2825,2832,2868
氨基酸尿症 2861
氨基酸需要 591
氨基酸序列 643,2370
氨基酸衍生物 2480
氨基糖甙类抗生素 872,1081,1139,1258,2456,3076
氨基糖苷尿 1964
氨基乙磺酸 2184
氨基己酸 872
氨甲喋呤 388,433,633,726,925,2160,2196,2319,2422
氨力农 1721
氨磷酰胺 3034
氨硫脲 1267,1271
氨氯地平 1732,1754,
氨排泄 1894
氨曲南 888,1188,1827
氨酸脱羧酶 2605
氨体舒通 2166
鞍鼻 1302,2464,2465
鞍旁肿瘤 2504
鞍上扩展 2503
按摩疗法 62,65
按蚊 1494,1540
胺苯硫脲 1271
胺碘酮 526,1619,1683,1722,1866,3083
胺碘酮肝中毒 2139
胺碘酮所致的甲状腺毒症 2535

胺前体脱羧瘤 741
暗视野检查 1297,1311,2318
暗视野显微镜 1227,1306
肮核抗体 3064
凹陷性疤痕 2380,2384
凹陷性颅骨骨折 3005
螯合剂 2794,2803,3190,3201
奥丹西隆 3035
奥杜盔小孢子菌 378
奥腊卡咪韦 1357,1361
奥美拉唑 2032,2869
奥曲肽 2208,2212
奥氏曼森线虫 1486,1544
奥司托维尔 1402,1403
奥斯陆莫拉菌 1170
奥昔布丁 3004
奥昔康唑 384
奥硝唑 1492

B

巴贝虫 1479
巴贝虫病 1470,1480,1507
巴贝虫属 971
巴贝西虫 996
巴贝西虫病 448,864,998
巴比妥 2471,3011
巴比妥类药物 526,2918,3149
巴尔干肾病 1972
巴尔通体 995,1247,2328
巴尔通体病 864,1214
巴尔通体种属 1250
巴勒综合征 2271
巴龙霉素 1482,1492,1512,1528
巴氯芬 1147,3004
巴拿马利什曼原虫 1509
巴喷丁 1376
巴氏法消毒 1221,1231,1244
巴氏梭菌 1148
巴氏通体属 1247
巴氏涂片检查 26,61
巴氏征 1324
巴西利什曼原虫 1474,1509
巴西芽生菌病 998,1514
巴西紫癜热 1174
疤痕形成 843
疤痕性类天疱疮 396,397
疤痕性沙眼 2259
疤痕性脱发 389
靶基因 642
靶抗体 967
靶抗原 931,967,2122
靶扩增 2307
靶器官 260,668,2354
靶器官损害 1746
靶位酶 1085
靶细胞 1140,1795,2227,2287,2293,2304
靶向放射术 3020
靶向治疗 917
靶形细胞 853,856
靶序列 970
白百破疫苗 972
白斑 698,2273,2701,2743
白斑病 849
白带异常 779
白蛋白 674,2154,2212,2294
白蛋白尿 2616
白癜风 377,392,427,826,2265
白喉 442,972,981,1077,1134,1685,2872
白喉棒状杆菌 1134,1138,1238
白喉毒素 1134,3083
白喉多神经炎 3080
白喉杆菌 964
白喉杆菌培养 1137
白喉杆菌疫苗 1135
白喉抗毒素 1139
白喉神经炎 1136
白喉样毒素 1202
白喉疫苗 1077
白化病(眼皮肤型) 2850
白化病 392,425,455,696,2271,2850
白介素 961,1110,1163,2219,2245,2270,2351,2369,2402,2417
白介素-1 196,668,2442,3038
白介素-2 1236,1287,2371,2403
白介素-4 1287
白介素-5 1287

白介素-6 1288
白介素-8 1288,1836,1877
白介素-10 1287
白介素-12 1287
白蛉 1247,1508,1511
白蛉热 1434
白蛉热病毒 1434
白蛉属 1247
白霉 1462
白内障 214,666,815,925,1422,1521,1649,2368,2394,2783,2813,2844,3120,3176
白内障囊内摘除术 214
白塞病 391,2069,2258,2432,3050
白塞综合征 242,1049,1764,3031
白三烯 72,1795,1800,2237,2246,2351,2403
白三烯阻滞剂 1799
白色鹅口疮 1049
白色角化病 243
白色念珠菌 383,958,1017,1048,1067,1088,1287,1458,3064
白色念珠菌病 1463
白色网纹 383
白色血栓综合征 931
白头粉刺 375,385
白细胞 1223,2284
白细胞单采术 892
白细胞共同抗原 787
白细胞管型 1901
白细胞活化 2232
白细胞计数 885,892,1146,2409,2451
白细胞减少 930,2769
白细胞减少症 1138,1234,1272,2814
白细胞碱性磷酸酶 890
白细胞介素 510,642,758,821,987,989,1140,1319,1700,2292,2479,2493,2506,2535,2604,2715,2751,2764,3049,3185
白细胞破裂性脉管炎 2320
白细胞破碎 2412
白细胞破碎性静脉炎 2413
白细胞破碎性小静脉炎 2414
白细胞碎裂性血管炎 386,403,2366
白细胞抑制因子 2235
白细胞增多 536,1288,2210
白细胞增多症 2313
白细胞粘附 657
白细胞粘附缺陷病 927
白细胞致热原 1315
白消安 891
白消安亚硝脲 875
白血病 443,447,455,466,489,612,627,642,683,782,801,870,884,930,997,1123,1193,1261,1293,1379,1407,1692,1949,2173,2734,2789,2807,2856,2949,3064,3189
白血病细胞 885,893
白血病性脑膜炎 3023
白血病抑制因子 2878
白质弥漫性病变 188
白质损害 3059
白质营养不良 188
百日咳 972,1183,2872
百日咳鲍特菌 1184
百日咳鲍特菌属 1183
百日咳博德特菌 958,1272
百日咳毒素 964
百日咳杆菌粘附素 1184
百日咳类毒素疫苗 1187
百日咳凝集素 1184
百日咳吸咐疫苗 1137
败血病性胆囊炎 1192
败血梭状芽孢杆菌 1150
败血症 131,273,318,349,375,453,806,911,954,987,1015,1089,1116,1143,1231,1288,1460,1499,1692,1766,1860,2087,2154,2279,2709,2741,2832,3069,3076,3201
败血症反应 990
败血症脑病 3074
败血症栓塞 391
败血症性肺栓塞 1006,1017
败血症性关节炎 1165
败血症性流产 1154
败血症性脑病 3074
败血症性盆腔血栓性静脉炎 36
败血症休克 1110,1158
败血症症候群 1089
班氏丝虫 1540,1542
班氏丝虫病 1479,1541

班氏吴策线虫 1539
班氏线虫 1806
斑亚病毒 1350
斑驳病 392,394
斑点热 1322
斑点热群立克次体病 1322
斑点杂交 1355
斑块 375,387
斑块破裂 1709,1730
斑块纤维帽 1706
斑蝥素 385
斑片 375,379,383
斑片状浸润 1238
斑片状脱发 1300
斑片状直肠炎 1300
斑丘疹 377,936,1093,1312,1328,1344,1387,1419,2419,2458
斑丘疹性皮炎 2339
斑贴试验 380,388,421
斑秃 389,393,419,1300
斑疹 375,376,1300,1385
斑疹伤寒 1160,1212,1316,1327,1497,1512
斑痣性错构瘤病 745,1854,3021
瘢痕 375,1693
瘢痕疙瘩 378
瘢痕性类天疱疮 406,410
瘢痕样病变 1250
坂歧肠杆菌 1194
半侧空间忽视 181
半侧面肌痉挛 2892
半胱氨酸白三烯 2355
半胱氨酸尿症 504
半胱胺酰白三烯 1796
半合成青霉素 872
半合子 479
半抗原型 859
半卵圆中心 3007
半球忽视 2932
半球占位病变 175
半乳糖 1959
半乳糖病 1971
半乳糖激酶 2825
半乳糖血症 504,508,1968,2832
半衰期 98,518,771,1099,1268,1585,2924,3158
半透膜 1920
半脱位 2433,2473
半位点 2484
半月板切除术 2450
半月板撕裂 2438
半月板损伤 2440
半月瓣关闭不全 258
半月瓣狭窄 256
半月神经节 2990
半月征 1461
伴癌综合征 736
伴随菌种 1258
伴有胸膜融合的肺炎 1378
瓣环 1671
瓣口面积 1670
瓣膜病 1588,1644
瓣膜病变 1581,1679
瓣膜穿孔 1007
瓣膜返流 1581,1640,1667
瓣膜功能障碍 1011
瓣膜关闭不全 2365
瓣膜畸形 1669
瓣膜疾病 1581
瓣膜切开术 1664
瓣膜球囊成形心导管技术 1655
瓣膜梯度 1583
瓣膜替换术 1674,1675
瓣膜狭窄 1581,1583
瓣膜性心脏病 1590,2161,2816,2820
瓣膜修复 1138,1666
瓣膜置换 1664
瓣膜置换术 1699,1729
瓣膜周围脓肿 1110
瓣上狭窄 1654
瓣下狭窄 1656
瓣叶 1668
瓣叶僵化 1664
瓣叶狭窄 1659
瓣周漏 1675
绑缚骸骨 2446
膀胱 1987,1998
膀胱癌 52,620,648,664,760,785,818,1077,2398,

黑素细胞 690
黑素细胞刺激素 2569,2573
黑素细胞痣 395
黑头粉刺 385
黑蝇 1542,1543
黑质 2933,2963
黑子 386,394
亨廷顿病 2986
亨廷顿舞蹈症 469
恒定区 908
恒链 2258
横断性脊髓炎 1370,1375,1420,1424
横贯脊髓病 3036
横纹肌 1625
横纹肌瘤 1695,1696
横纹肌溶解 54,528,1146,3109,3201
横纹肌溶解症 2742,2806,2831
横纹肌肉瘤 664,782,784,787
横纹肌炎 1233
红白血病 837,844
红斑 378,388,422,1159,1236,1305,1319,1428,1773
红斑丹毒丝菌 1089
红斑毒素 964
红斑结节 1019,1244
红斑结节性麻风病 1273
红斑狼疮 387,399,453,943,1388
红斑狼疮性血管炎 2999
红斑皮疹 1641,3061
红斑丘疹 925
红斑性斑丘疹 2309
红斑性狼疮 1756
红斑性麻疹样皮炎 2319
红斑性皮肤结节 2205
红斑性皮疹 2825
红斑性天疱疮 397
红斑性肢痛病 879,882,1773
红斑肢痛 2966
红毒素 1128
红核 2933
红霉素 386,1091,1139,1258,1304,1316,1341,2139,2178,2315,2388
红霉素肝损伤 2139
红皮病 387,406,2322,3193
红球菌属 1138
红色斑疹 1231
红色觉丧失 2503
红色色素沉着 1195
红色栓子 2929
红杉锯屑病 1804
红外线分光镜 2452
红系祖细胞 877
红系祖细胞抗体 873
红细胞 818,828,869,915,1218,1223,1247,1773,2224
红细胞比积 1154
红细胞沉降率 1660,1767,2357,2366,2375,2386,2431,2459,2769,3050
红细胞管型 2408
红细胞计数 878
红细胞抗原 921
红细胞酶缺乏 315
红细胞膜缺陷 461
红细胞容积 1650
红细胞容量 879
红细胞溶解 2247
红细胞溶血 915
红细胞生成素 428,642,712,821,2989
红细胞生成性卟啉症 425,2797,2802
红细胞输注 935
红细胞吸附法 1355
红细胞压积 650,877,1227,2206,2210,2953,2989
红细胞原卟啉 427
红细胞再生障碍性贫血 900
红细胞增多 428,759,1875
红细胞增多症 434,736,795,837,1279,1647,1696,1771,1841,2110,2940,3022
红癣 1138,1464
虹膜错构瘤 3021
虹膜睫状体炎 1315,1521,1543,3063
虹膜缺失 466,498
虹膜炎 386,1246,1300,1319,1363,2259,2394,2408,2460
虹膜粘连 207
喉癌 620,664,698,818,3134
喉返神经 250
喉返神经麻痹 705,1867
喉梗阻 1137

喉麻痹 2992
喉气管造影术 2464
喉上神经 250
喉上神经痛 90
喉痛 1344
喉炎 231,1255
猴痘病毒 1385,1386
后壁心肌梗死 256
后负荷 1628,1675
后腹膜硬化 2196
后睾吸虫 2196
后睾吸虫病 1551
后根神经节 2893
后颅凹卒中 3071
后颅窝肿瘤 92
后囊尾蚴 1551
后囊蚴 1546
后期肺炎球菌 1070
后色素膜炎 211
后索 2995
后索疾病 160
后天梅毒 1298
后天晚期梅毒 1302
后位胆囊 2185
后眼色素膜炎 2401,2419
后遗效应 915
后遗症 1284,1289,2421
厚壁菌 1464
厚皮性骨膜炎 2467
候选基因 489
呼肠孤病毒 1418
呼肠弧病毒科 1430
呼气动作 1783
呼气量 1784
呼气流速 1783,1785
呼气末正压 1879,3011
呼气压 1868
呼气中期流速 1783
呼酸 355
呼吸泵 1782
呼吸道白喉 1135
呼吸道病变 1820
呼吸道病毒 1157
呼吸道传播 1373
呼吸道感染 69,250,1065,1102,1135,1392,1652,2173
呼吸道梗阻 1136
呼吸道合胞病毒 687,1069,1186,1361,1392,1820
呼吸道结核 1275
呼吸道诺卡菌病 1252
呼吸道乳头状瘤病 1390
呼吸道上皮细胞 1180
呼吸道上皮纤毛运动 1837
呼吸道原发感染 1136
呼吸道阻塞 1261,1679
呼吸动力丧失 201
呼吸功能 276
呼吸功能减退 1296
呼吸机 1717
呼吸机相关肺炎 1066
呼吸肌麻痹 3072,3076
呼吸肌疲劳 356
呼吸肌衰竭 993
呼吸急促 273,277,1305,1677,1719
呼吸窘迫 64,319,1131,1143
呼吸窘迫综合征 1130,1312,1820,1879,2206
呼吸困难 79,245,280,308,355,674,711,772,806,1146,1238,1559,1711,1765,1849,2418,2819
呼吸链 3120
呼吸末正压通气 3011
呼吸频率 1600,1780
呼吸衰竭 7,247,263,619,1130,1148,1261,1312,1330,1444,1820,1875,2130,2209,2390,2429,3072
呼吸系统 266,347
呼吸系统疾病 41,1779
呼吸兴奋剂 1870
呼吸性碱中毒 264,273,991,1798,1872,2709,3219
呼吸性缺氧 263
呼吸性酸中毒 348,355
呼吸性细支气管炎 1847
呼吸循环衰竭 2926
呼吸抑制 76,1094,2712,3209
呼吸运动 283
呼吸运动神经元 1871
呼吸暂停 2712
呼吸中枢 246,355,1651
弧度定量性分析 2433

弧菌 1221,1230
弧菌病 998
弧菌属 1223,1492
胡萝卜素 622,1708
胡萝卜素血症 2803
壶腹癌 740
壶腹肿瘤 2208
壶腹周围癌 739
琥珀胆碱 1880,2354
琥珀酸脱氢酶 576
花斑癣 383,767,1390,1449,1463
花环样 1944
花栗鼠 1315
花蜱属 1320
花生四烯酸 932,2025,2167,2352
花生四烯酸代谢 2377
华法令 416,525,1587,1725,1769,1776,1862,2388,2943
华佛综合征 1159
华氏巨球蛋白血症 907,914
华栗鼠 1240
华支睾吸虫 1472,1478
华支睾吸虫病 1551
华支睾吸虫卵 1475
华支睾吸虫属 1550
滑动性食管裂孔疝 2023
滑肋综合征 2472
滑膜肥厚 2433
滑膜活检 1205,2451,2458,2474
滑膜积液 2373
滑膜切除术 1321,2457
滑膜肉瘤 782,2475
滑膜渗出 2433
滑膜性软骨瘤病 2475
滑膜血管血栓 2454
滑膜炎 2376,2394,2437,2443
滑膜炎症 937,2433
滑膜增生 2430
滑膜组织活检 2461
滑囊炎 80,2448,2452,2476
滑液结晶学检测 2455
滑液囊肿 2435
滑液组织培养 875,879,888,2458
化疗 1256,1696,2450
化疗患者 1388
化疗或放疗相关性肺炎 1069
化疗敏感性 784
化脓棒状杆菌 1138
化脓宫颈炎 1335
化脓细菌 1025
化脓性鼻窦炎 91
化脓性肺病 2466
化脓性肺栓塞 1114
化脓性感染 1152,1691,2249
化脓性关节炎 1015,1136,1156,1172,1215,1233,2456
化脓性汗腺炎 1019
化脓性颌下腺炎 1259,1261
化脓性滑囊炎 1116
化脓性肌炎 1116,1153,3109
化脓性结膜炎 1237
化脓性金葡萄 1137
化脓性静脉炎 1115
化脓性链球菌 958,990,1019,1125,1261
化脓性链球菌感染 954
化脓性颅内感染 135
化脓性毛囊炎 1459
化脓性门静脉炎 1033
化脓性脑脊膜炎 1005
化脓性脑膜炎 1114
化脓性肉芽肿 1461
化脓性肉芽肿性淋巴腺炎 1138
化脓性心包炎 1692
化脓性血栓静脉炎 1017
化脓性血栓性静脉炎 997,1068,1261
化脓性支气管炎 1170
化学感受器 246,1840,1870
化学工人肺 1802,1804
化学介质 1800
化学疗法 2982
化学灭活 1187
化学清创 1428
化学去势 769
化学栓塞 751,754
化学性肺炎 24,1820
化学性腹膜炎 1031,2205
化学性脑膜炎 3060,3063

化学性受体激发区 680
化学性炎症反应 2190
化学性硬皮病样疾病 2380
化学性蛛网膜炎 676
化学因子 2028
化学预防 60,507
化学治疗 2229
化学致癌性 621
怀氏并殖肺吸虫 1551
怀特菲尔德酊剂 1464
怀孕妇女 1249
踝部水肿 1638
踝反射 2327,3080
踝关节 1245
踝关节骨性关节炎 2440
踝管综合征 3080
踝阵挛 1324,2976
踝-足矫形器 3093
踝-足矫正模具 3116
坏疽 405,941,1145,1262,1324,1768,2364,2374,2381
坏疽病 1089
坏疽溶血性链球菌 1129
坏疽性胆囊炎 2088
坏疽性口炎 236,685,1261
坏疽性脓疮 404,405
坏疽性脓皮病 406,419,1020,2070,2461
坏疽性深脓疱疮 1021,1018
坏疽性深脓疱皮肤损害 1205
坏死 420,1158,1205,1231,1245,1771
坏死后性瘢痕 2174
坏死后性肝硬化 2157,2174
坏死梭杆菌 1259
坏死性病变 1250
坏死性肠炎 1150
坏死性动脉炎 2327
坏死性杜诺凡病 1251
坏死性肺炎 1209,1259,1261
坏死性感染 1260
坏死性肌病 796,798,804
坏死性脊髓病 797
坏死性结肠炎 685,872
坏死性结节性肉芽肿病 2418
坏死性筋膜炎 132,954,1018,1259,1262
坏死性牛痘 1386
坏死性肉芽肿性血管炎 2406,2408
坏死性食管炎 2021
坏死性视网膜炎 2328
坏死性小肠结肠炎 1410
坏死性新月体性肾小球肾炎 2403
坏死性血管炎 376,406,1241,2205,2313,2356
坏死性胰腺炎 1032,2204
坏死性游走性红斑 390
坏死组织清除术 2209
坏血病 404,563,936,2837
还原血红蛋白 1774
还原抑制剂 528
环孢霉素 1382,1646,1928,2160,2352,2401,2432,2471,2711,3111,3175
环孢素肾毒性 1948
环苯扎林 2470
环苯扎林盐酸盐 3035
环吡司胺 1450,1460,1464
环丙氟哌酸 1294
环丙沙星 1139,1182,1223,1258,1993,2074,2456
环核甘酸 1218
环己亚硝脲 3017
环境暴露 1811
环境及大气污染 1796
环境控制措施 1807
环境相关疾病 1807
环境相关性 1782
环境性失眠 198
环境因素 621
环境致癌因素 698
环磷酰胺 408,426,540,873,891,913,1851,1945,2378,2405,2465,2941,3092,3175
环三磷酸途径 1227
环三磷酸腺苷 1226
环丝氨酸 1267,1271,3142
环腺苷酸 2184
环形红斑 1658
环形皮肤狼疮 390
环形铁粒幼细胞 874
环形铁粒幼细胞性难治性贫血 875
环形增强影 3022
环形征 1973

环咽肌切开术 2016,2022
环氧合酶 2372,2377,3181
环氧化酶 74,653,949
环氧化酶抑制剂 1897,1904
环氧乙烷 883,3175
环氧异前列腺素 E21-甘油磷脂酰胆碱 1702
环状病毒科 1435
环状龟头炎 2398
环状化合物 3190
环状染色体 2383
环状肉芽肿 390,1290
环状铁粒幼细胞 882
环状亚单位 1226
环状胰腺 2216
缓冲活性炭酵母提取物培养基 1179
缓冲剂 2339
缓冲碱 1894
缓冲能力 1895
缓冲物质 1895
缓冲液 1921
缓激肽 72,1747,1795,2204,2357,2403,2572
缓慢室性心动过速 1723
缓慢性心律失常 1601
缓释吗啡 75
缓释硝苯地平 1732
缓殖子 1520
幻觉 355,1271,1753,3142
幻觉状态 542
幻觉综合征 3197
幻嗅 211
换血疗法 1289,1508
浣熊征 3005
浣熊综合征 2427
患病率 26,1187,2381,2404,2412
患病年龄 1307
嗳气 2188
慌张步态 193,2955,2963
黄斑变性 215,2821,3168
黄斑瘤 1727,2159,2780
黄斑萎缩 649
黄病毒 1437
黄病毒科 1430
黄单胞菌 1066
黄疸 36,312,739,752,837,925,1153,1311,1381,1443,1555,1637,2099,2114,2196,2419,2792,2863
黄杆菌属 1177
黄褐斑 377,416
黄褐二氧化碳嗜纤维菌 1177
黄甲综合征 1866,1777
黄瘤 401,1702,2472
黄瘤病 505
黄尿酸尿症 2850
黄嘌呤磷酸核糖转移酶 471
黄嘌呤氧化酶缺乏 2811
黄曲霉毒素 638
黄热病 976,981,985,1240,1431,1434,1440
黄热病病毒 1439
黄热病毒 1350
黄韧带肥厚 3012
黄色瘤 400,1727,2779,2782
黄色葡萄球菌肺炎 1820
黄视 1642
黄体功能不全 364,370
黄体激素 760,1908
黄体期 2663
黄体生成素 196,510,1289,2480,2576,2642,2677
黄体生成素释放激素 2642
磺胺 936,1958,1976
磺胺吡啶 2461
磺胺甲基异恶唑 2180,2208
磺胺甲嘧啶 2415
磺胺类药物 534,858,1081,2415
磺胺类制剂 2412
磺胺嘧啶 524,1483,1525
磺脲类 1272,2633
磺脲类受体 487,2490
灰黄霉素 384,390,1450,1464
灰色血小板综合征 932
灰婴综合征 1095
灰质炎病毒 3049
回肠肛门囊袋成形术 2068,2070
回肠末段 2066
回肠上皮细胞 2051
回肠炎 1233
回肠造口术 2076
回归热 123,1314

回归热埃里希体 951
回归热螺旋体 1314
回结肠炎 2066
回盲瓣切除 2058
回盲综合征 685
回旋支 1728
回忆偏倚 11
回忆障碍 190
蛔虫 1530,1471,1806
蛔虫病 1470,1484,2204
汇管区坏死 2142
汇管区炎症 2143
会厌水肿 246
会厌炎 237,1021,1089,1172,1395
会阴部前列腺摘除术 766
惠普尔病 2427,2462
毁损性鼻咽炎 1309
昏沉症 3174
昏厥 2883
昏迷 7,67,165,339,750,791,863,1153,1213,1249,1279,1498,2173,2325,2834,2948,3011
昏睡 165,350,2826,3011
混合肠道炎 1032
混合感染 1168,1259,1262,1292
混合结缔组织病 442,998
混合菌群 1155
混合培养 1253
混合性低氧与高碳酸血症 90
混合性癫痫 2925
混合性电位 3110
混合性肺炎 1401
混合性高脂血症 2780
混合性结缔组织病 1957,2362,2379,3107
混合性结石 2185
混合性冷球蛋白血症 936
混合性酸碱失衡 349
混合性微胶粒 2045
混合性性腺发育不全 2680
混合性血管炎 2414
混合性脂肪肉瘤 466
混合性紫绀 265
混合厌氧菌 1103
混杂性神经胶质瘤 3017
活动平板 1728
活动性布氏杆菌病 1234
活动性肺结核 1275,2457
活动性肺结节病 2422
活动性肺泡炎 2420
活动性感染期 923
活动性感染性心内膜炎 1728
活动性关节炎 1246
活动性冠心病 361
活动性呼吸困难 1853
活动性结核 1274,1277,2313
活动性结核病 2294,2314,2421
活动性结节病 2417,2418
活动性结石病 1983
活动性溃疡 2032,2034
活动性梅毒 1304
活动性内脏出血 1716
活动性失血 276
活动性消化性溃疡 1716
活动性消化性溃疡病 1645
活动性雅司 1308
活化 1236,2224,2417,2235,2241
活化离子 1833
活化磷酸化 2240
活化细胞毒 2221
活化形式 629,1894
活检 693,879,1206,1248,1258,2476
活检标本 1793
活检标本涂片 1251
活检病理 905
活体供者 1924
活性氧 1140
活性氧代谢产物 2372
活性氧离子 1811
活性转运分子 1228
活性组织毒素 1151
活疫苗 1229
活组织检查 2404,2408,2427
获得性部分性脂肪营养不良 2869,2872
获得性垂体功能减退 2495,2497
获得性大疱性表皮松解症 396,406,410
获得性低丙种球蛋白血症 896
获得性肺炎 1172,1818

获得性弓形体病 1238
获得性共济失调 2973
获得性疾病 1969
获得性甲状旁腺功能减退症 2473,2742
获得性淋巴管梗阻 301
获得性免疫 2227,2232
获得性免疫反应 1211,2225,2235,2243
获得性免疫缺陷 782
获得性免疫缺陷病 896
获得性免疫缺陷综合征 733,873
获得性免疫系统 2219,2220,2233,2236,2244
获得性免疫细胞 2243
获得性耐药 1188,1208,1283
获得性凝血障碍 937
获得性全身性脂肪营养不良 2869,2872
获得性溶血疾病 315
获得性溶血性贫血 859
获得性肾囊性病变 758
获得性失语 178
获得性损伤 2915
获得性突变 631
获得性享森尔型巴尔通体 1247
获得性小管间质疾病 1910
获得性血管性水肿 2356
获得性血红蛋白病 837,844
获得性血色病 2475
获得性再生障碍性贫血 866,875
获得性脂肪营养不良 2869
获得性自身免疫性疾病 928
霍乱 951,976,981,1040,1224,1240,3176
霍乱暴发流行 1225
霍乱毒素 965,1225
霍乱弧菌 958,964,974,1036,1224,1246
霍乱弧菌宿主移居因子 1227
霍乱弧菌血清型 1227
霍乱型沙门菌 1215,1211
霍乱样病症 1190
霍乱易感性 1224
霍乱疫苗 1229
霍纳综合征 1766
霍奇金病 459,442,631,895,906,927,951

J

饥饿缺氧状态 662
饥饿性酮症酸中毒 1905
机化性肺炎 1779,1782,1848
机会性感染 190,2290.2310,2333,2369,2409,2415
机会性原虫 2316
机会性真菌感染 2317
机会致病菌 1256
机器样杂音 1653
机体高凝状态 358
机械瓣 1670
机械并发症 1714
机械负荷 1633
机械梗阻 1995
机械梗阻性吞咽困难 288
机械清创 1428
机械收缩障碍 1726
机械通气 8,175,1845,1878,3076,3219,3237
机械通气支持 1877
机械性梗阻 1696,2030,2035,2091
机械性溶血性贫血 859
机械性损伤 1763
机械性吞咽困难 286,287
机械性心力 2092
机械性血管重建 1730,1737
机械性再灌注 1720
肌氨酸激酶 2410
肌氨酸脱氢酶 2851
肌氨酸血症 2851
肌病 502,799,1713,2787
肌病型肉毒碱 3119
肌颤 1324
肌醇 1908
肌电图 194,1149,1319,1771,1870,2891,3061,3093,3104,3110,3194
肌电图检查 2473
肌动蛋白 1142,1151,1191,1218,1623,2184
肌动蛋白链 643
肌动球蛋白 1624
肌钙蛋白 81,1627
肌钙蛋白复合体 1625
肌钙蛋-原肌球蛋白复合体 1624

肌肝脑眼侏儒症 2271
肌酐 891,1227,1889,2206,2318,2366,3056
肌酐清除率 526,674,1267,2200
肌酐系数 573
肌红蛋白 787,828,1898,3180
肌红蛋白尿 2831,2825,2831,3102,3120
肌红蛋白尿症 3118
肌坏死 1018,1022
肌间神经元 2016
肌腱端炎 2394,2433,2436
肌腱黄色瘤 2780,2783
肌腱撕裂 2477
肌腱炎 2452
肌腱移位手术 1289
肌浆网 1624,1627
肌浆小管性肌病 3117
肌僵直 3123
肌节 1623
肌筋膜疼痛综合征 2471
肌紧张 2922
肌痉挛 3217,1324,2975
肌力定量 3097
肌力弱 77
肌磷酸化激酶 1111,3119
肌酶 2473,3110
肌凝蛋白 1698
肌强直 54,149,156,190,2863,2892,2959,2962,3056
肌强直发放电位 2891
肌强直肌营养不良 478,2992
肌球蛋白 1623,1631,1683,2263
肌球蛋白分子 1624
肌球蛋白尿 2971
肌球蛋白重链 1683
肌肉病 3102
肌肉抽搐 3160
肌肉断裂 1146
肌肉梗塞 3108
肌肉骨骼感染 1192
肌肉骨骼疾病 2430
肌肉活检 2419
肌肉间隙液压 3181
肌肉间隙综合征 3181
肌肉僵直 156,1771
肌肉紧张 1145,1146
肌肉痉挛 103,335,1227,2433,2947
肌肉磷酸化 2825
肌肉磷酸化酶 2825
肌肉疲劳 1768
肌肉强直 1145,3103
肌肉肉毒碱 3119
肌肉收缩 250
肌肉松弛 3123
肌肉松弛剂 109
肌肉糖原贮积病 2831
肌肉痛性痉挛 355,2825,2829,3104
肌肉完全瘫痪 168
肌肉萎缩 2864,1713,2156,2270
肌肉无力 343,1145
肌肉纤维 2199,2202
肌肉营养不良综合征 1880
肌束颤动 152,3217
肌束震颤 1914,2993,3031,3086
肌酸酐 3050
肌酸激酶 81,2327,3050,3105
肌酸激酶同工酶 82
肌酸磷酸 1726
肌酸磷酸激酶 2545,2774
肌梭细胞 2475
肌痛 155,1305,1323,1330,1400
肌痛性念珠菌病 3125
肌痛综合征 1806
肌萎缩 149,504,1869,2829,2976,2983,2993,3093
肌萎缩侧索硬化 470,477,2979,3097,3102,3108
肌萎缩侧索硬化症 2878
肌无力 149,261,152,793,2711,2814,2824,3056,3102
肌无力危象 3101
肌无力综合征 796
肌细胞错构瘤 1695
肌纤维 1135
肌纤维发育不良 1749
肌纤维发育异常 2931
肌纤维坏死 151,3077
肌纤维母细胞 2155
肌纤维震颤 3024
肌腺苷酸脱氨酶 3120
肌腺苷酸脱氨酶缺乏 3120

肌小管性肌病 3118
肌小节 1623
肌炎 1233,1401,1521,1531
肌营养不良 77,151,461,2811,1680,3108,3112
肌营养不良疾病 3115,1682
肌原纤维 1311
肌原性无力 151
肌源性损害 2982
肌张力 149,152,2920
肌张力减退 2826,2832,2855
肌张力异常 154,502
肌张力增高 2955,2995
肌张力障碍 2969,2976
肌阵挛 65,157,355,501,1915,2912,2976,3059,3065,3073,3121,3137
肌阵挛抽搐 2955
肌阵挛反射 3053
肌阵挛性癫痫 2974,3121
肌阵挛性癫痫粗糙红纤维综合征 501
肌阵挛性发作 2914,2925
姬姆萨染色 378,1251,1316
积肥肺 1804
基本多细胞单位 2706
基础代谢 306
基础代谢率 356
基础疾病 1195,1254,1266
基础甲状腺功能测定 2499
基础免疫 1147
基础胃酸分泌 2025,2035
基础心肺疾病 1815
基底动脉 2933
基底动脉闭塞 2935
基底动脉偏头痛 97
基底动脉栓塞 172,174
基底动脉性偏头痛 142,144
基底动脉血栓形成 174
基底节 149,2947,2956,3164
基底鳞状细胞 1077
基底膜 1704,1889,1936
基底脑膜炎 3061
基底神经节硬化 2083
基底细胞 424,659
基底细胞癌 377,476,509,422,626,695
基底细胞痣 509
基线激素水平 2493
基因 479,463,471,514,827,1268,1294,1329,2219,2291,3170
基因编码 1269,1270,2116,2954
基因编码扭转 A 蛋白 2969
基因变异 627
基因表达 636,735,1190,2236,3151,3191
基因表达通路 2481
基因病 508
基因测试 3093
基因产物 2305
基因产物协调 1226
基因点位 3027
基因调控 635,917,2220
基因定位 489
基因多态性 2718,3068,3191
基因放大 715
基因工程蛋白 510
基因换位 489
基因基础 1837
基因检查 504,506
基因静寂 2484
基因决定簇 912
基因克隆 467,516
基因库 1126
基因类型 2182
基因连锁 464,3114
基因连锁分析 481,486,2410
基因联合突变 2910
基因列表 2345
基因密码编码 1314
基因敲除 471,2062
基因缺失 759
基因缺陷 641,877,1654,1838,2184
基因扫描 714
基因筛查 503
基因失活 2878,3016
基因突变 481,505,620,704,729,939,1213,1682,2162,2425,2876,2909,2980,3068,3094,3113
基因突变株 1104
基因位点 1184
基因相关性表现 1291

基因型　1174,1227,2308
基因性肝病　2098
基因序列　2182
基因序列分析　1329
基因医学　503
基因遗传　1706
基因印迹现象　481
基因治疗　17,510,511,737,1835,3023,938
基因重组　896,908,939,973
基因重组疫苗　1244
基因转换　474
基因转录　2917
基因转染成骨术仝　471
基因转移　512,1194,1229
基因咨询　503
基因组　5,462,633
基因组水平　635
基因组序列　1171
基因组印迹　485
基质　1318
基质降解酶　2372,2442
基质金属蛋白酶　2442,3033
基质细胞　869
基质肿瘤　701
畸胎瘤　667,713,772,778,1696,1867,3018
畸形　1656
畸形面容　498
畸形性骨炎　2763
畸形足　3118
激动剂浓度　549
激发活动　1306
激发试验　1284,1805,2498,2597
激光光凝术　2614
激光消融术　1391
激光血管成形术　1741
激光治疗　1793
激活　632,1226,1241,1795,2418
激活素　2482,2495,2521,2643,2657
激活途径　2352
激活腺苷酸环化酶　1190
激活阈值　72
激酶　3048
激酶插入结构　640
激素　1280,1284,1742
激素刺激试验　2215
激素脉冲类型　2492
激素膜受体　2483
激素抵抗　2487,2746
激素抵抗综合征　2488
激素瘤　742
激素缺乏　2487
激素受体　2483
激素替代治疗　680,715,1725,2498,2754
激素性肌病　3111
激素样因子　1981
激素依赖型肿瘤　666
激素依赖性疾病　715
激素原蛋白转化酶 1 突变　2490
激素治疗　662,760,765
激肽　964,1698,2205
激肽释放酶　437,2237
吉非罗齐　2789
吉非诺奇　2319
级联反应　642,915
级联免疫反应　1521
极低密度脂蛋白　68,1702,2472,2608,2774,2827,2977,3119
极量运动负荷试验　1724
极型麻风患者　1288
极重型再生障碍性贫血　871
急腹症　2004
急进性尿失禁　330,331
急进性肾小球肾炎　325,1941,2409
急进性肾炎综合征　1941
急进性新月体性肾小球肾炎　2406
急救医疗系统　2930
急慢性骨髓炎　1257
急慢性粒细胞性白血病　406
急慢性少尿性肾衰　336
急性 B 型肝炎　2454,2458
急性 CaOx 关节炎　2453
急性 CPPD 关节炎　2451
急性 HIV 综合征　2288,2306,2309
急性 Q 热　1331
急性 T 细胞性白血病　2978
急性白血病　665,685,809,814,877,880,928,931,1013,

1461
急性膀胱炎 327,1990,3188
急性爆发性缺血性结肠炎 2087
急性贲门粘膜撕裂 309
急性鼻窦炎 1102
急性闭角型青光眼 211,215
急性丙型肝炎 2121,2126,2146,2149
急性病毒性心肌炎 1681
急性病毒综合征 2309
急性播散性脑脊髓炎 3000,3036
急性肠缺血 2086
急性肠系膜淋巴结炎 2096
急性肠系膜缺血 2006
急性肠系膜血管闭塞 2207
急性肠炎 2057
急性充血性心衰 1682
急性出血 144
急性出血性白质脑炎 3053
急性出血性结膜炎 1418,3056
急性出血综合征 672,675
急性单纯性膀胱炎 1992
急性单纯性肾盂肾炎 1992
急性单关节炎 2434
急性单肢轻瘫 154
急性胆管梗阻 2012
急性胆囊炎 87,1093,2095,2188,2194
急性丁型肝炎 2120,2130
急性动脉闭塞 1770
急性动脉血栓 1771
急性窦道炎 1106
急性毒性反应 615
急性多关节炎 2454
急性俄洛耶热 1247
急性二尖瓣返流 1569
急性发热 130,134
急性发热性动物疫源性疾病 1239
急性发热性疾病 1439
急性发热性嗜中性皮病 406
急性发作 1794,1800,2429
急性发作非对称性关节炎 2475
急性泛发性发疹性脓疱病 420
急性放射性食管炎 710
急性放射性损害 3024
急性非淋巴细胞白血病 879
急性非细菌性胃肠炎 1412
急性肺部感染 2090
急性肺栓塞 10
急性肺水肿 1507,1611,1637,1779
急性肺损伤 273
急性肺心病 1676
急性肺炎 1089
急性肺淤血 1638
急性风湿热 1569,1614,1597,1634,1658,2265,2454,2458
急性蜂窝织炎 1027
急性辐射暴露危险性 3189
急性附睾炎 1046
急性副作用 892
急性腹膜炎 1192
急性腹痛 85,2003
急性腹泻 295,1063,1221,2014
急性腹泻性疾病 1224
急性肝功能衰竭 2862
急性肝衰竭 3072
急性肝细胞坏死 2106,2139
急性肝细胞疾病 2104
急性肝性卟啉症 2798
急性肝性脑病 2104,2170
急性肝炎 581,2112,2783,2812
急性肝脏疾病 2099
急性肝脏移植 2155
急性感觉神经病 3086
急性感染 454,2307
急性感染单核细胞增多症 2309
急性感染期 1236
急性感染性多神经炎 1233,1424,2987
急性感染性腹泻 1038
急性感染性结肠炎 1216
急性感染性心包炎 1687
急性高磷血症 2742
急性高碳酸血症 356
急性弓形体病 931
急性骨髓性白血病 1177
急性骨髓炎 1028,1115,1121,2455
急性关节病 1387
急性关节炎 1418,2448,2461,2858

急性冠脉事件 1706
急性冠脉综合征 1710,1714
急性冠状动脉闭塞 949
急性横断性脊髓炎 1378
急性红白血病 850,852
急性喉气管支气管炎 237
急性呼衰 336
急性呼吸道感染 1178,1183
急性呼吸窘迫综合征 273,276,827,987,1066,1330,1402,1782,1875,3198
急性呼吸衰竭 356
急性滑膜炎 2451
急性化脓性感染 1210
急性化脓性中耳炎 1261
急性坏死性溃疡性齿龈炎 1261,1297
急性坏死性牙龈炎 241
急性坏死性胰腺炎 2204,2208
急性灰质出血性坏死 2900
急性昏迷 175
急性或恶性骨髓纤维化 880
急性或进展性缺血 1579
急性肌张力不全 2970
急性脊髓病 2999
急性脊髓炎 2882
急性甲型肝炎 2129
急性甲状腺炎 2553
急性假性肠梗阻 2085
急性间断阻塞 246
急性间歇性卟啉症 2533,2795
急性间质性肺炎 1847
急性间质性肾炎 325
急性肩袖撕裂 2437
急性结肠假性梗阻 2011
急性结肠憩室炎 2082
急性结节病 2419
急性晶体性关节炎 2429
急性颈神经根受压 112
急性静脉血栓 945
急性酒精性肝炎 2098
急性酒精中毒 1607,2169,2200
急性抗利尿激素分泌不当综合征 2532
急性溃疡性结肠炎 1752
急性扩张 1677
急性阑尾炎 88,297,1058,1245,1536,2094
急性粒细胞白血病 41,458,466,475,621,683
急性淋巴结淋巴管炎 1540
急性淋巴结咽炎 1418
急性淋巴母细胞白血病 895
急性淋巴细胞白血病 41,466,653,683,811,866,893,927,1177
急性淋巴细胞和粒细胞白血病 667
急性淋巴细胞性白血病 816
急性硫胺缺乏 575
急性麻疹脑炎 1420
急性泌尿系感染 1987
急性免疫性肺炎 1848
急性内脏穿孔 90
急性耐受 3163
急性难治性多关节痛风性关节炎 2449
急性脑积水 153,174,2951
急性脑膜炎 1300,2318,2326
急性脑膜炎球菌血症 127,129,404
急性脑血栓 945
急性脑炎 988
急性尿道炎 1163
急性尿道综合征 1988
急性尿酸性肾病 1974,2450,2808
急性脓毒败血症 683
急性脓毒性关节炎 2449
急性排斥反应 2181,2178
急性疱疹性龈口炎 244
急性盆腔炎 1057
急性偏瘫 173,1378
急性期反应性纤维蛋白原 1710
急性气管炎 1102,1840
急性憩室炎 2083,2095
急性恰加斯病 1480
急性前壁透壁性心肌梗死 1574
急性前粒细胞白血病 678
急性前列腺炎 762,2257
急性前眼色素膜炎 2394
急性缺血 1618
急性缺血性脑血管病 90
急性缺血性心脏病 78,81
急性缺血性卒中 3071
急性妊娠脂肪肝 2098

急性溶血性贫血 863
急性溶血性输血反应 919
急性上颌窦炎 232
急性少尿肾功能衰竭 863
急性少尿性肾衰 345
急性砷中毒 3193
急性神经损害 185
急性神经性综合征 2534
急性神经炎 1289,1375
急性肾功能衰竭 811,834,2710,1238,1895,1977,2163,2741,2808,3181,3192
急性肾上腺功能不全 2587,2589
急性肾衰 131,324,454,1273
急性肾小管坏死 324,335,1227,1897,2168,2179,3205,3214
急性肾小球肾炎 941,1630
急性肾炎 1418,3219
急性肾炎综合征 1941
急性肾盂肾炎 1046,1233,1990
急性失血 830
急性失血性贫血 865
急性食道梗阻 2010
急性视神经炎 3035
急性视网膜坏死性综合征 2328
急性输卵管卵巢炎 363
急性输卵管炎 1057,1164,1335
急性水潴留 2534
急性四肢轻瘫 154
急性髓细胞性白血病 653,775,824,852,883,894,927,928
急性髓样白血病 817
急性特发性间质性肺炎 1848
急性疼痛 1764
急性铁中毒 829
急性听力丧失 3059
急性痛风 2472
急性痛风性关节炎 2449,2474
急性头部外伤 3011
急性头颅外伤后头痛 90
急性透壁心肌梗死 284
急性胃肠道出血 2154
急性胃肠炎 991
急性胃糜烂 1499
急性胃炎 2040,3187
急性细菌性败血症 941
急性细菌性鼻窦炎 232
急性细菌性肺炎 10
急性细菌性腹膜炎 2167
急性细菌性关节炎 2454
急性细菌性脑膜炎 174,1203
急性细菌性前列腺炎 1994
急性细菌性心内膜炎 135
急性下腰痛 89,105,109
急性消化道出血 310,2006,2009
急性心包填塞 80,82
急性心包炎 816,1578,1687,1697,1711,3187
急性心肌毒性 675
急性心肌梗死 3,11,28,256,280,505,946,1687,1705
急性心肌缺血 1605
急性心肌炎 1417,1685,1728
急性心力衰竭 1631,1635,1720,1722
急性心内膜炎 1002,1006
急性行为效应 3148
急性胸部综合征 840
急性胸痛 537
急性血管变态反应 1926
急性血栓形成 944
急性血吸虫 1547,1548
急性血源性骨髓炎 1028
急性炎症反应 1222,1256
急性炎症性渗出性心包炎 806
急性炎症性脱髓鞘 2327
急性炎症性脱髓鞘多神经病 3090
急性腰痛 110
急性衣原体输卵管炎 1057
急性胰腺炎 334,739,2014,2095,2154,2186,2197,2207,2211,2741,2747,2871,3153
急性移植物抗宿主病 398
急性乙型肝炎 2116,2122,2127
急性应激障碍 3132
急性硬膜下出血 3008
急性右心衰 277
急性运动感觉轴突神经病 3090
急性运动轴突神经病 3090
急性再灌注 1577
急性再障危象 922

急性早幼粒白血病 466,642
急性躁狂 3140
急性支气管炎 10,312
急性脂肪肝 2098,2172
急性脂膜炎 2872,2873
急性直肠炎 1164
急性中侧突韧带撕裂 2478
急性中毒 3173
急性中耳炎 231,234,235
急性中枢神经系统感染 2916
急性重度二尖瓣返流 256
急性重型肝炎 2710
急性周期动脉闭塞 949
急性蛛网膜下腔出血 2895
急性主动脉瓣返流 258,1766
急性自限性肺炎 1456
急性纵隔炎 1867
急诊内镜检查 2009
疾病感缺失 2931
疾病控制和预防中心 1167,1239,1305,1329
疾病谱 1255,1286
棘阿米巴属 1493
棘波 800,2889
棘层松解细胞 407
棘层增高 382
棘虫蚴病 1555
棘颚口线虫 1533
棘红细胞增多症 917,2156
棘-慢波 2913
棘-慢波放电 2914
棘皮症 1390
棘球囊虫病 458
棘球蚴 1552
棘球蚴包囊 1555
棘球蚴病 1470,1480,1485,1556
棘细胞 853
棘细胞贫血 854,859,864
集合管 1891,1974
集落刺激因子 510,811,819,1295,2233,2369
己糖转运障碍 2867
挤奶人结节病毒 1386
挤压伤 1880
脊膜血管梅毒 3003
脊球性肌萎缩 2910
脊神经 250
脊神经根神经炎 3056
脊神经根炎 86
脊髓 149,164
脊髓半切综合征 2996
脊髓半脱位 2997
脊髓变性疾病 3001
脊髓病 146,153,2363,3060,3158
脊髓病变 164,193,2986,2995
脊髓出血 2999
脊髓动静脉畸形 2981
脊髓发育不良 815,817
脊髓梗塞 2999
脊髓横断损伤 666,2995
脊髓后索 160,163
脊髓灰质侧索 1145
脊髓灰质炎 972,981,1149,1356,1414,1772,1869,2268,2979,3000
脊髓灰质炎病毒 683,963,1078,1349,1352,1413,2973,3049
脊髓疾病 1996,2996
脊髓脊膜突出 1867,2465
脊髓结核 2457,2465
脊髓空洞症 165,1772,2465,2994,3001
脊髓空洞综合征 3013,3032
脊髓痨 86,1301,2973
脊髓膜炎 1249
脊髓前动脉 2996
脊髓前动脉综合征 2998
脊髓前角细胞 150
脊髓前索 163
脊髓丘脑侧束 2996,3000
脊髓丘脑束 163,2996
脊髓丘系 163
脊髓缺血 1766,2998
脊髓神经根炎 3048
脊髓受压 102
脊髓损伤 65,104,358,1989,2084,2436,2893,3012
脊髓脱位 3013
脊髓外伤 3013
脊髓萎缩 785
脊髓狭窄 2435

受体酪氨酸激酶 2562
受体相关蛋白 2774
受体兴奋剂 1755
受体阻滞剂 1267,1681,1753,1756,1684,1708,1736,2387
受孕 1097
受孕率 369
兽类炭疽杆菌疫苗 1140
兽源性 1142
瘦素 2486,2502,2606
瘦素抵抗 2487
书写痉挛 2970
疏螺旋体 971
疏水表面 2025
疏水性胆酸 2159
舒拉明 1483,1518
舒血管素 1157,2357
舒张功能 1583
舒张期 258,1678
舒张期充盈 1581,1583,1683
舒张期二尖瓣返流 1569
舒张期顺应性 1682
舒张期杂音 254,1652,1662,1673
舒张容量 1633
舒张性心力衰竭 1630,1635
舒张压 260,268,1750,1758
舒张中期隆隆样杂音 1652
输精管梗阻 371
输卵管 2200
输卵管癌 776,779
输卵管瘢痕 1336
输卵管堵塞 1060
输卵管结扎术 373,1650
输卵管绝育 775
输卵管卵巢脓肿 997,1032,1057,1233,1257
输卵管卵巢脓肿破裂 1060
输卵管卵巢炎 364
输卵管内膜炎 1337
输卵管脓肿 118
输卵管妊娠 90
输卵管性不孕 370,1164
输卵管炎 90,1056,1161,1233,1337,1369
输卵管阻塞 41
输尿管癌 760
输尿管膀胱返流 1972,1995
输尿管堵塞 993
输尿管梗阻 87,755,880
输尿管积水 1548
输尿管疾患 108
输尿管扩张 757
输尿管切开术 1998
输尿管逆行插管检查 755
输尿管炎 1990
输尿管乙状结肠吻合术 729
输入袢梗阻 2036
输入袢综合征 2037
输血 312,835,872,2803
输血传播 1245,1298
输血反应 919
输血后紫癜 920
输血量 863
输血前筛查 916
输血相关性感染 919
输血治疗 832
输注正常血小板 934
鼠弓形虫 963,3062
鼠弓形体 1073,1069
鼠型斑疹伤寒 998,1323,1327
鼠咬热 119,123,442,954,976,1089,1140
鼠疫毒素 1241
鼠疫杆菌 1239
鼠疫菌 1243
鼠疫流行 1241
鼠疫脑膜炎 1243
鼠疫外毒素 V 抗原 1241
鼠疫咽炎 1242
鼠疫耶尔森病 952
鼠疫耶尔森杆菌 1239,1241
鼠疫易感动物 1240
鼠疫疫苗 973
鼠疫疫源地 1244
鼠蚤传播 1240
鼠蚤叮咬 1239
鼠-蚤循环 1326
术后尿失禁 767
术前局部压迫征象 2504

束臂试验 1316
束颤电位 2891
束支传导阻滞 1575
束支阻滞 145,1602
树胶醛酸半乳糖 1285
树胶肿 1299,1301,1309
树胶肿性肝炎 1302
树木修剪者病 1804
树突状细胞 822,2220,2238,2280,2288,2298,2371
树枝状角膜炎 3057
树脂摄取试验 2541
数字脉冲容积描记图 1768
数字血管造影 2004
刷状缘乳糖酶 2049
衰变加速因子 864
甩鞭样损伤 3008
栓塞化疗 737,1559,1562,1608,1175,1584,1662
栓塞性肾梗死 1005
栓塞性卒中 2930
双倍体杂合子 933
双侧大脑病灶 184
双侧骶髂关节炎 2461
双侧膈肌麻痹 245
双侧皮质坏死 1981
双侧肾动脉狭窄 345
双侧肾上腺出血 2584
双侧肾上腺皮质结节性增生 2581
双侧肾上腺增生 2579
双侧同时刺激 181
双侧性肾上腺嗜铬细胞 2595
双碘喹啉 1481,1492,1529
双碘酪氨酸 2538
双肺底水泡音 1327
双肺移植 1647
双功超声检查 1768
双功能静脉超声波检查 1775
双胍类 2629,2639
双轨征 1831
双核阿米巴病 1485
双极抑郁 3140
双抗体测定法 2723
双链 DNA 2264
双链 DNA 抗体 2366
双硫仑样 1482
双硫仑样反应 1481,1492
双氯非那胺 3124
双氯酚酸 2449
双氯西林 379,380
双螺旋结构 463,1624,2304
双盲安慰剂对照试验 1249
双盲对照试验 1216
双酶梭状芽孢杆菌 1152
双嘧达莫 2387
双能 X 线吸收测量法 2753
双葡萄糖甘酸 2187
双腔起搏器 1596
双羟奈酸噻嘧啶 1538,1483,1536
双氢睾酮 2644,2659
双氢速固醇 2716
双球菌 1046,1156
双色荧光原位杂交 633
双束支传导阻滞 1723
双束支阻滞 1576,1602
双糖链蛋白多糖 2838
双脱氧核苷 2327
双脱氧核苷序列 2345
双脱氧嘌呤核苷 2339
双微体 633
双相感情障碍 3134,3140
双相障碍 3139
双向扩散 1920
双向心动过速 64
双心室肥厚 1635
双眼复视 217
双重耐药性 2339
双重双比造影 2016
双重性卟啉症 2802
双重抑郁 3135
水冲脉 1672
水电解质平衡 1246
水痘 65,377,404,977,1018,1026,1062,1018,1063,1111,1128,1362,1373,1385,1420,1960,2872
水痘病毒 1353,1690
水痘病毒性肺炎 1829
水痘-带状疱疹 397,2326
水痘带状疱疹病毒 686,925,969,1369,1386,1401,

2328
水痘-带状疱疹病毒抗血清 919
水痘肺炎 1374,1376
水痘疱疹病毒 2321
水痘型带状疱疹 2268
水痘疫苗 972
水负荷 2530
水合氯醛 2800
水电解质平衡 296
水解蛋白酶 1318
水疗 62
水钠平衡 333,1908
水钠潴留 1636,1747
水牛背 2318
水牛痘病毒 1386
水泡性疹 1238
水泡样胎块 781
水泡音 1277,2385
水疱 375,410,422,1231,1302,1374,1420,1773,2408
水疱大疱性皮疹 125
水疱型单纯疱疹 2268
水平传播 1209,1318,1329
水平凝视麻痹 2937
水溶性碘造影剂 2899
水溶性化合物 1269
水溶性维生素 578,1317
水泻综合征 1230,2696
水杨酸 1450
水杨酸胆碱 1796
水杨酸钠 1796
水杨酸盐 879,882,2472,2763
水杨酸盐中毒 351,3198
水杨酸制剂 2072
水杨酰胺 1796
水杨酰水杨酸 2446
水样便 1036,1215,2862
水源性传染病 3176
水蛭素 1775
水中毒 2530
水肿 326,1135,1204,1288,1323,1673,1680,1693,1732,1754,1776,2198
水肿性宫颈炎 1050
水肿性胰腺炎 2204
睡眠病 1517
睡眠剥夺 2914
睡眠过程 196
睡眠呼吸暂停 47,197,200,1842,1871
睡眠呼吸暂停综合征 199,878,1679,1872
睡眠幻觉 197,201
睡眠恐惧 202
睡眠磨牙症 202
睡眠时相提前综合征 203
睡眠时相延迟综合征 197,203
睡眠紊乱 197,1841,2169,3104,3126,3152
睡眠遗尿症 202
睡眠运动 202
睡眠障碍 194,199,542,1320,2502,3131
睡眠周期 199
睡眠状态 196,712,1772,1898,2476,3025,3083
顺磁性物质 2897
顺势疗法 65
顺向传导 2893
顺应性 1661,1665,1684,1780
丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 637
丝氨酸/苏氨酸激酶受体 642
丝氨酸蛋白酶 2204
丝氨酸激酶 2480
丝氨酸激酶受体 2483
丝虫 1479
丝虫病 442,1470,1478,1485,1777
丝虫舞蹈症 1541
丝裂蒽醌 675
丝裂霉素 669,726,870
丝裂原活化蛋白 641
丝裂原激活蛋白 2493
丝状病毒 1446
丝状红细胞凝集毒素 1184
丝状体 1253
丝状疣 385
丝状蚴 1536
司立吉兰 2966
司帕沙星 1267
思维迟钝 3009
斯帕沙星 1826
斯氏分枝杆菌 1297
斯氏假单胞菌 1210

斯他夫定 2335
斯图普罗威登斯菌 1196
死产 984
死亡 811,1224,1242
死亡率 26,1135,1664,1698,1711,1829
四倍体 495
四代头孢菌素 1193,1194
四环素 386,415,1081,1223,1251,1264,1304,1335,1336,1341,1483,1529,2388,2462
四氯化碳中毒 2172
四氢大麻酚 3164,3166
四肢动脉闭塞性疾病 1768
四肢瘫 152,2948,2994,3012
松瓣综合征 1667
松弛素 2659,2388
松果体褪黑激素 197
宋内志贺菌 1216,2397
宋内志贺菌 LPS-蛋白结合疫苗 1220
苏木精-四溴荧光剂染色 2428
速发超敏反应 2319
速发型超敏反应 2247,2267
速发型过敏 888
速发型过敏反应 1093,2234
速激肽 743,746
速尿 1751,2204
速生分枝杆菌 1297
速殖子 1521,1525
宿主 952,954,966,973,989,1110,1122,1292,1322,3067
宿主抗原 2122
宿主免疫细胞 695
宿主免疫效应 926
宿主细胞 1189,1218,1245,2233,2398
宿主细胞支架 1217
宿主遗传背景 2423
宿主易感性 723,2455
宿主因子 1256
宿主肿瘤细胞 735
粟粒性播散 2313
粟粒性肺结核 976,1000,1277
粟粒性结核 1238,1276,1285,1453,1512,1550,2174,3064
粟粒样浸润影 1280
粟粒疹 397
酸分泌试验 2039
酸灌注实验 2020
酸碱平衡 340,1643
酸碱失衡 348,356,1910
酸氢盐分泌 2027
酸缺乏性贫血 2037
酸雾 1814
酸性 β-葡萄糖苷酶 2821
酸性成纤维细胞生长因子 646,2704
酸性环境 1269
酸性磷酸酶 904
酸性麦芽糖酶 3118
酸性溶酶体酯酶 2823
酸性神经酰胺酶 2823
酸性水解酶 2353
酸性糖胺多糖 1667
酸血症 1595,1678,2205
酸中毒 131,249,273,283,324,348,350,352,1227,1647,1676,1871,1894,1920,2609,2710,2834,2852,3070,3201
随机对照研究 928,1199
随机临床试验 924
随机双盲对照研究 60,1295,2388
髓过氧化物酶 883,2403
髓磷脂相关糖蛋白 3081
髓瘤白血病 1975
髓母细胞瘤 2949,3015
髓内肿瘤 2994
髓袢 1891
髓袢降支 1892
髓袢升支粗段 1891
髓鞘 2878
髓鞘蛋白 2878
髓鞘碱性蛋白 3027
髓鞘形成细胞 3026
髓外白血病 886
髓外浆细胞瘤 909
髓外粒细胞肿瘤 889
髓外造血 1422
髓性白血病 883
髓样癌 2427
髓样化生 876,929

髓样甲状腺癌 741
髓样细胞 2371
髓样脂肪肉瘤 635
髓质海绵肾 1963
髓质性囊性肾病 1963
髓质血流异常 1893
碎石术 2188
隧道显微镜 469
梭形动脉瘤 1763
梭形杆菌 1058,1089,1259,1261
梭形杆菌属 1256
梭形细胞 1248,2330
梭形细胞瘤 408
梭状菌属感染 991
梭状芽孢杆菌 1037,1024,1148,1150,2190
梭状芽孢杆菌发毒素 2316
梭状芽孢杆菌性结肠炎 996,1001
梭状芽孢菌性肌坏死 135
羧肽酶 1713
羧肽酶 A 2351,2353
缩唇呼吸 1841,1844
缩小膜壳绦虫 1556
缩血管和舒血管介质 1855
缩血管因子 1745
缩窄性心包炎 666,1284,1590,1636,1659,1699,1721,2131,2426
锁骨下动脉盗血 2934
锁骨下皮瓣血管成形术 1655

T

他巴唑 2137
他可莫司 2180
他莫昔芬 2759
他唑巴坦 1196,1827
踏车负荷 1728
踏车试验 1770
胎儿毒性 680
胎儿肝细胞 2231
胎儿弧菌 1221
胎儿积水症 1387
胎儿畸形 781
胎儿甲状腺毒症 2552
胎儿酒精综合征 29
胎儿脑膜炎球菌脑炎 2259
胎儿神经管发育缺陷 59
胎儿水肿病 842
胎儿弯曲菌 1222
胎儿血红蛋白 836
胎儿真核红细胞增多症 1302
胎粪性肠梗阻 1834
胎膜早破 1131,3168
胎盘 1309
胎盘部位滋养细胞肿瘤 781
胎盘传播 905,1309
胎盘雌激素 2677
胎盘催乳素 2506,2676
胎盘泌乳素 33
胎盘生长因子 650
胎盘早剥 35,3168
胎死宫内 843
苔藓淀粉样变 2427
苔藓样斑块 381
苔藓样变 375
苔藓样淀粉样变性 401
苔藓样皮疹 419
苔藓样损害 2364
苔藓样药疹 417
苔藓样硬化 2357
太极拳 62
太平洋硬蜱 1318,1328
肽激素 704
肽聚糖 989,1108,1157,1328
肽聚糖水解酶 1108
肽聚糖支架 1285
肽抗原 2240
肽类激素 2479,2487
肽类神经介质 752
肽链内切酶 1140
肽亚单位 1218
泰能 1223,1259
酞胺哌啶酮 1288
瘫痪 343,1426,1533,2752,2816
瘫痪性脊髓灰质炎 3056
痰培养 1173,1831
痰细胞学 705
痰细胞学筛检 626

坦吉尔病 442,447
炭疽 128,976,1023
炭疽杆菌 128,1139
炭疽杆菌孢子 1139
炭疽杆菌抗毒素 1141
炭疽鼠咬热 1238
探针 492,970
碳青霉烯类抗生素 1193,2208
碳水化合物 59,561,2049,2052
碳酸钙 1912,1987
碳酸酐酶 1894
碳酸酐酶抑制剂 56
碳酸氢钠血症 344
碳酸氢盐 2033,2183
碳酸氢盐分泌 2025
碳氧血红蛋白 837,3199
碳氧血红蛋白血症 1725,1730
弹力纤维假黄瘤 386
弹性蛋白 1836
弹性蛋白基因位点 1654
弹性蛋白酶 1202,1836,2199,2202,2403
弹性回缩 1740,1784,1838
弹性假黄色瘤 400,401
弹性纤维 1783
弹性纤维假性黄斑 936
弹性组织 1231
唐菖蒲伯克霍尔德菌 1210
糖胺聚糖 2543
糖代谢异常 1915
糖蛋白 916,2822
糖蛋白Ⅱb-Ⅲa受体 1711
糖蛋白包膜 1240
糖蛋白激素 878,2500
糖蛋白激素家族 2481
糖蛋白抗原 3053
糖苷酶抑制 2631
糖苷酶抑制剂 2629,2638
糖化血红蛋白 2624
糖基转移酶 917
糖酵解 857
糖耐量低减 1698
糖耐量试验 1708,1746
糖耐量异常 48,505,739,843,1708,2213
糖尿 2720,2830,2861,2868
糖尿病 5,27,46,58,126,243,307,351,364,397,410,441,455,477,479,657,739,742,751,793,825,884,977,984,1020,1047,1103,1230,1262,1296,1376,1403,1463,1685,1697,1703,1728,1731,1769,1994,2060,2105,2209,2213,368,2392,2419,2588,2698,2703,2774,2826,2930,3081,3099,3157
糖尿病膀胱病变 2617
糖尿病并发症 2625,2632,3084
糖尿病溃疡 1196
糖尿病慢性并发症 2612,2621
糖尿病皮肤病 1727,2621
糖尿病筛查试验 2602
糖尿病神经病变 77,2616,2622
糖尿病肾病 326,1759,1907,1952,1969,2613,2870
糖尿病肾小球硬化 270
糖尿病视网膜病变 215,657,658,1916,2618,2871
糖尿病酮症 2214,2609
糖尿病酮症酸中毒 86,170,335,351,992,1463,2200,2552,2607,2624,2783,2806,3156
糖尿病微血管并发症 2614,2624
糖尿病微血管病变 2510
糖尿病性 ED 359
糖尿病性大疱 396
糖尿病性腹泻 303,752
糖尿病性肌萎缩 3122
糖尿病性神经病 2972,3054,3084
糖尿病性神经病变 578,3084
糖尿病性肾病 34
糖尿病性酮症酸中毒 3152
糖尿病性脂性渐进性坏死 2621
糖尿病性足溃疡 1153
糖尿病眼部并发症 2614
糖尿病饮食 565
糖尿病增殖性视网膜病变 2613
糖尿病脂代谢异常 1708
糖尿病自主神经病变 2617,2637
糖尿病自主神经功能紊乱 1737
糖尿病足部溃疡 2620
糖皮质激素 105,379,542,658,770,2313,2340,2377,2404,2409,2410,2432,2599,2648,2718,2735,2756,2769,2837,2941,3206
糖皮质激素受体 465,1744,1796

糖皮质激素霜膏 381
糖皮质激素药 1013,3123
糖皮质激素治疗 873,2446,3034
糖皮质类固醇 2484,2495,2515,2523,2567,2579,2584,2675,2763
糖皮质类固醇储备试验 2574
糖皮质类固醇肌病 2762
糖皮质类固醇受体 2484,2566
糖异生 2636,3153
糖原分解 2636,2642
糖原合酶 2825
糖原累积病 477,1684,2157
糖原脱支酶缺乏 2828
糖原异生 2485
糖原贮积病 1680,2176,2753,2783,2806,2823
糖原贮积病Ⅱ型 470
绦虫 1552,1472,1479
绦虫感染 1484
陶瓷胆囊 2187
特比萘芬 384,1450
特发型血小板减少性紫癜 2266
特发性臂丛神经炎 3087
特发性不育 371
特发性垂体功能减退症 2586
特发性胆管消失综合征 317
特发性癫痫 2917
特发性点状色素减少症 392
特发性淀粉样变 2424
特发性发作 2921
特发性肥厚型心脏病 1654
特发性肺含铁血黄素沉着症 1779,1847,1854
特发性肺纤维化 1782,1786,1847,1885
特发性副神经病 2993
特发性腹泻 299
特发性钙结石病 1986
特发性高钙血症 1985
特发性环境疾病 3175
特发性环状铁粒幼细胞性难治性贫血 881
特发性肌炎 2452
特发性假性肠梗塞 2085
特发性间质性肺炎 1847
特发性狼疮 2367
特发性类风湿关节炎 1388
特发性颅内高压症 92
特发性尿钙增多症 2716
特发性扭转性肌张力障碍 2969
特发性醛固酮增多症 2581
特发性肉芽肿性肝炎 999
特发性深静脉栓塞 1774
特发性肾上腺皮质功能不全 849
特发性肾性新月体肾炎 1945
特发性嗜酸粒细胞增多综合征 1542
特发性心包炎 805,1688
特发性心肌病 1680
特发性血小板减少性紫癜 683,866,931,1324,2278,2321,2366
特发性血小板减少症 1370
特发性炎症性肠病 302
特发性胰腺炎 2216
特发性真性性早熟 2648
特发性震颤 2963,2964
特发性中枢性尿崩症 328
特发性左室动脉瘤 1622
特康唑 1460
特拉唑嗪 1752
特鲁索综合征 795
特殊传导系统 1594
特殊感染原 1780
特殊培养 1181
特殊培养基 1234
特性性胰腺炎 2214
特异寡核苷酸引物 1249
特异过敏原 2354
特异抗体 2237
特异抗原 967
特异淋巴因子 954
特异性 IgG 1319
特异性 IgM 抗体 1318
特异性保护作用 1236
特异性单克隆抗体法 1356
特异性多价抗原 2352
特异性核型 2234
特异性呼吸道感染 252
特异性激素反应元件 2481
特异性假膜 1134
特异性抗体 1232,1306,2242,2305

特异性抗原 2116,2159,2242
特异性免疫反应 1354,367
特异性葡萄球菌 958
特异性实验室检查 1213
特异性受体 1142
特异性网络 2362
特异性细胞免疫力 1286
特异性小杆菌 2059
特异性心肌病 1679
特异性遗传性卵巢癌综合征 776
特异性抑制抗体 934
特异性诊断 1219
特异性致病因子 1808
特异质性反应 2135
特异质性肝毒性 2135
特异质性肝炎 2135,140
特征性组织学 1252
疼痛 333,356,617,2212
疼痛感受器 72
疼痛感受系统 71
疼痛性骨折 3194
疼痛性蓝肿 1774
疼痛性生殖器溃疡 1491
疼痛性脂肪过多症 2873
腾喜龙试验 1149
梯度回波序列 2897
梯度回声 MRI 序列 3007
体静脉压力 1636
体毛过多 2871
体毛脱落 2792
体描法 1784
体内磷酸盐平衡 1893
体内脂肪 567
体腔淋巴瘤 1384
体虱 1317,1323
体外活性 1183
体外净化 923
体外局部放射疗法 3024
体外敏感实验 1177
体外膜氧合器 1879,1882
体外耐药 1294
体外试验 1291
体外受精 364,2682
体外稀释法敏感实验 1183
体外循环 1652
体外循环术后综合征 992
体外杂交 3059
体外照射 3018
体位性低血压 51,275,280,335,1227,1755,2427,2531,2588,2617,2967,3129,3130,3144
体位性呼吸困难 1636
体位性头晕 335
体位性心动过速 335,2162
体位性心动过速综合征 2984
体温调节 2988
体温调节异常 2502
体温调节障碍 2503
体温调节中枢 171
体细胞突变 485,2242
体细胞性突变 2501
体像扭曲 3166
体癣 384,1450,1464
体循环 265,1323
体循环高血压 1661
体循环静脉 1642
体循环静脉高压 1668
体循环静脉压 271
体循环静脉压力 1677
体循环静脉淤血 1643
体循环栓塞 1607,1662
体循环淤血 1636
体循环阻力 1589
体液传播 2285
体液免疫 683,1163,1184,1276,1377,1413,1795,2119,2236,2244,2275,2301,3088
体液免疫反应 2235,2288
体液免疫失调 1934
体液性高钙血症 2734
体液潴留 1635
体质性生长延迟 2512
体重减轻 570,1527,2213,2792
体重下降 307,1233
体重增加 368
体重指数 43,595,2492,2602
替代疗法 925
替代途径 1158

替代治疗 921,1228
替换读码框 638
替卡西林 1827
替托尼定 3035
替硝唑 1484,1492,1527
天冬氨酸氨基转移酶 2114
天冬氨酰葡糖胺尿症 2822
天鹅颈畸形 2364,2374,2444
天花 972,1018,1022,1140,1356,1386
天花病毒 952,1019,1022,1385
天疱疮 396,1233
天然瓣膜 1175
天然免疫力 1286
天然免疫因子 1211
天然耐药 1194,1269
天然宿主 1298
添加剂 66,919
田鼠巴贝虫 1474,1507
调节蛋白(G蛋白) 1184
调节蛋白抗体 2302
调节性 DNA 元件 2481
调节因子 821,959
调理作用 1171,1222,1232
条件致病菌 1197,1201,1209,1449,2310
条纹性腺 2683
跳跃性病变 2067
铁超负荷 921
铁沉着症 2790
铁磁性 2899
铁蛋白 829,832,1324,2792
铁多聚糖 833
铁负荷 921
铁负荷过量 2791,2802
铁负荷性贫血 2791
铁粒幼红细胞 831
铁粒幼红细胞贫血 501
铁粒幼细胞 3153
铁粒幼细胞性贫血 832,874,2790
铁缺乏性红细胞增多症 1650
铁缺乏症 827,832
铁染色 831
铁丝圈样沉积 1956
铁血黄素 2330
铁中毒 3216
铁贮存 828
听觉 357
听觉功能减退 758
听觉过敏 2821
听力 49
听力感觉障碍 226
听力基因 225
听力减退 815
听力丧失 1280,2771,2816,2842,3120
听力损失 224,225
听力下降 2899
听力学评价 228
听软骨炎 2463
听神经鞘瘤 3020
听神经损害 1284
涎腺 3054
通道病 2918
通道病变 2876
通气不足 1676
通气功能 1784
通气灌注 1714
通气过度 2834,1676
通气困难 1147
通气频率 1883
通气驱动减弱 1790
通气血流比 3091
通气障碍 1679,1808
同胞间移植 891
同步放化疗 700
同步间歇指令通气 1879,1881
同侧偏盲 209,3059
同工酶 528,2104,2198,2340,2377
同功异构体 1183
同卵双胞胎 2381,2393
同卵双生胞胎 923
同卵双生子 483
同位素标记 1860
同位素成像 1792
同位素核素 1861
同位素镓扫描 898
同位素片 614
同位素扫描 1792

同位素治疗 771
同向性凝视 2931
同向性偏盲 2930
同向注视麻痹 2948
同型半胱氨酸 2857
同型半胱氨酸尿症 506
同型半胱氨酸缺乏 2940
同型二聚体 2540
同型瓜氨血症 2852,2856
同型胱氨酸尿症 2753,2847,2851,2865
同性恋 938,1135,1298,2287,2397
同性恋拱形菌 1222
同性恋螺杆菌 1221
同性恋男性 1299
同源性 1250,1291
同源性丧失 639
同源着色区 633
同种抗体筛 917
同种抗原 908
同种免疫 917
同种凝集素 916
同种型抗原决定簇 908
同种异基因骨髓移植 681
同种异基因抗体 915
同种异基因免疫 915
同种异基因移植物 1925
同种异体骨髓移植 920
同种异体抗体 916
同种异体免疫 915
同种异体移植排斥反应 2098
铜沉积 2814
铜毒性 2813
铜蓝蛋 829,2964,2971
铜绿假单胞菌 1178,1201,1817,1827
铜绿假单胞菌菌血症 1205
铜绿假单胞菌脓皮病 1205
酮症 2825,2867
酮康唑 384,1450,1465,1510,2178
酮康唑中毒 2319
酮体 2608,2623
酮症 2608,2829
酮症抵抗性糖尿病 2872
酮症酸中毒 289,349,350,550,2173,2600,2610,2622,2709,2854
瞳孔调节异常 2987
瞳孔反射 1149
瞳孔光反射 206
瞳孔畸形 466
瞳孔扩大 3007
瞳孔麻痹 3088
瞳孔散大 3057
桶状胸 2472
痛风 54,401,877,999,1983,2429,2450,2460,2468,2476,2765,2804,2827
痛风肾病 1974
痛风石 400,2448
痛风性关节炎 1284,2448,2474,2805
痛经 363,370,1233,2470,2674
痛觉过度 162
痛觉过敏 162
痛觉减退 162
痛觉纤维 2373
痛觉易化 74
痛性抽搐 2990
痛性感觉性外周神经病 2339
痛性关节综合征 2320
痛性过敏性水疱性结膜炎 1280
痛性痉挛 149,155,1768,2990,3103
痛性神经根病 3062
痛性水疱 1299
头孢氨苄 380,1258,1825,1992
头孢氨噻肟 1160
头孢吡肟 1826,3042
头孢呋辛 1321
头孢甲肟 536
头孢菌素 379,872,940,1144,1825,2059,2191,2354
头孢克罗 1825
头孢克肟 2456,2462
头孢霉素 1976
头孢哌酮 536
头孢羟氨苄 1825
头孢曲松 1160,1213,1220,1826,2456
头孢噻肟 1321,1826
头孢三嗪 1258,3042
头孢他定 872,888,926
头孢西丁 1259

头部外伤 178,3011
头颈部癌 791,810
头痛 337,350,1233,1249,1271,1305,1323,1754,2771
头痛综合征 200
头型破伤风 1146
头癣 378,384
头-眼反射 3072
头晕 356,1667,1749,1753
透壁肺活检 1887
透壁性心肌梗死 1712
透过性肾病 2426
透明变性 1947
透明管型 1901
透明胶质酶 963
透明连接蛋白 1162
透明细胞癌 759,777
透明细胞肉瘤 782
透明血栓 935,2366
透明质酸 1126
透明质酸酶 1230
透明质酸盐 2434
透析 8,90,1219,2389
透析机体外环路 1921
透析量 1922
透析疗法 1313
透析失衡综合征 1909,1915
透析通路 1921
透析性痴呆 1911,1915
透析性痴呆综合征 191
透析液 1920
透析液输送系统 1921
透析指征 1905
透析治疗 1919
突变 473,499,501,631,696,897,901,1064,2235,2909
突变测序 2901
突变分析 489
突变基因 485
突变率 473,503
突变谱 632
突触 1145
突触后电位 2888
突触后膜 2876
突触间隙 2876,2917
突触前膜 2876
突触前终板 1145
突触素 741
突触小泡 2877
突触小体 1145
突触重组 3151
突发婴儿死亡综合征 1410
突破性出血 2671
突眼 2549,2769
涂片 AFB 检查 1242,1251,1281
涂片检查 2332
涂片染色 1223
土拉菌 1235
土拉菌病 453,1140
土拉菌感染性脑膜炎 1238
土拉菌减毒活疫苗 1239
土拉热弗朗西斯菌 1235,1820
土壤传播 1286
吐根 3203
兔回肠活体模型 1217
兔热病 128,442,998,1235,1444
兔血清琼脂 1249
兔眼 1289
团块影 1781
腿痛性痉挛 1752
退变性结节增生 735
退化 1675
退行性变 1671,2202,2438
退行性痴呆 183
退行性关节炎 2437,2455,2843
退行性甲状腺癌 2535,2560,2564
退行性少突神经胶质瘤 3017
吞钡 X 线检查 707
吞钡造影 2020
吞噬 885
吞噬体 1252
吞噬细胞 1703,2248,2267
吞噬细胞调理素抗体 1162
吞噬细胞呼吸爆发 1255
吞噬细胞缺陷 2249
吞噬小体 1298
吞噬作用 961,1140,1211,1241,1306,1354
吞线试验 1475

吞咽困难 288,308,725,1136,1278,1426,2012,2813,2992
吞咽疼痛 285,293
吞咽抑制 285
吞咽运动 382
脱落细胞学检查 725,2005
脱敏 1305,1307
脱敏疗法 1137
脱敏治疗 1149,1254,1284,2360
脱敏注射 872
脱氢表雄酮 38,2566,2577,2648,2659,2663
脱氢嘧啶激酶 3055
脱色痣 3021
脱水 812,2859,1224,1650,1967,2808,2864
脱水性腹泻 1041
脱髓鞘 2987,3030,3078,3082,3090
脱髓鞘病 914
脱髓鞘病变 229,3024
脱髓鞘反应 3030,3075
脱髓鞘改变 3094
脱髓鞘疾病 2365,2983,3026
脱髓鞘神经疾病 798,3083
脱髓鞘损害 3022
脱髓鞘综合征 2363
脱屑性间质性肺炎 1848,1888
脱氧胆酸 1463,2045,2186
脱氧皮质酮 1747
脱氧血红蛋白 2899
脱抑制作用 1188
脱癜 3167
脱癜治疗 3161
脱支酶缺乏 2828,3119
驼峰样电子致密物沉积 1959
椭圆形红细胞增多症 446
拓扑异构酶 637,675,883
唾液分泌流量 2392
唾液链球菌 1133
唾液闪烁扫描 2392
唾液酸 959
唾液酸沉积症 1939,1948,2822
唾液腺 2200

W

挖土豆者肺 1804
蛙粪霉 1462
瓦尔萨尔瓦试验 2985
外侧膝状体 2933
外毒素 1202,1236
外耳道狭窄 2771
外耳道炎 231,234
外斐试验 1316
外分泌腺 2391
外酵素 1202
外科瓣膜成形术 1776
外科分期 614
外科感染 1193
外科活检 1851
外科矫正手术 1587
外科介入 1216
外科切口部位感染 1067
外科取栓术 1771
外科伸肌腱膜松解术治疗 2478
外膜蛋白 1163,1180,1218,1226
外膜蛋白抗体 1169
外伤 980,992,1099,2262,2918
外伤性动脉损伤 359
外伤性脱发 389,390
外伤性胰腺炎 2212
外上髁炎 2477
外套细胞淋巴瘤 894,900
外显率异常 2215
外显子 2223,2245,2975
外衣病毒 1350
外因性失眠 198
外阴癌 788
外阴疱疹 1046
外阴炎 1043
外阴阴道念珠菌病 1047,1459
外阴阴道炎 1043,1046,1538
外阴阴道综合征 1049
外阴硬下疳 1300
外源肽 2255,1846
外源性 PTH 类似物 2761
外源性蛋白质 2412

外源性毒素 1901
外源性毒物 859
外源性抗原 870,2239,2244,2412
外源性凝血 438
外源性哮喘 380
外源性药物 173
外源性因素 1275
外源性致病细菌 725
外源性中毒 3083
外展神经核 2991
外展神经麻痹 219,220
外照射放射治疗 767,769
外直肌麻痹 172,3075
外周 T 细胞淋巴瘤 905,906
外周肺动脉狭窄 1649
外周关节炎 2070,2461
外周肌腱炎 2460
外周肌肉功能障碍 1840
外周腱炎 2472
外周淋巴器官 2240,2246
外周神经 357
外周神经病 2061,2278,2301,2335,2425
外周神经病变 571,758,2073
外周神经系统 548,1285
外周神经性病变 2430
外周神经炎 575,1096,1378,2327
外周神经肿大 1286
外周性水肿 2166
外周性紫绀 1668
外周血常规 899
外周血干细胞技术 774
外周血干细胞移植 892
外周血管病变 360,1021,3168
外周血管征 1672
外周血淋巴细胞 2241
外周血涂片 733,879
外周运动神经元终板 1145
外周运动性神经病 3191
外周造血干细胞移植 679
弯孢霉属 1806
弯曲杆菌 983,1053,1190
弯曲杆菌感染 2315
弯曲杆菌属 2397
弯曲菌 1038,1040,1221
弯曲菌肠炎 1223
弯曲菌感染 1222
弯曲菌菌血症 1222
弯曲菌性结肠炎 2068
弯曲菌属 1221
完全缓解 773,902,2410,2413
完全缓解期 778
完全基础免疫 1146
完全耐药性 1167
完全胃肠外营养 2186
完全性出口梗阻性肠套叠 305
完全性传导阻滞 2419
完全性垂体机能减退 2419
完全性大血管错位 1655
完全性窦房阻滞 1595
完全性房室传导阻滞 1607,1634,1723
完全性睾丸女性化 2690
完全性梗阻 2092
完全性男性假两性畸形 2691
完全性葡萄胎 781
完全性失语 178
完全性同性性早熟 2648
完全性心脏传导阻滞 1602,1136,1321
完全性雄激素抵抗 2488
完全性阻滞 1598
完全氧和 1657
完全右束支阻滞 1574
完全预防接种 1173
完全足下垂 1289
顽固低血压 993
顽固性便秘 304,3054
顽固性充血性心力衰竭 1682,1686,1694
顽固性高血容量 1906
顽固性消化性溃疡 300,749
顽固性心力衰竭 1641,1643
顽固性休克 991,1203
顽固性脂肪泻 2056
烷化剂 669,875,882,892,907,913,927,2429
挽救性前列腺切除术 769
晚发二期梅毒 403
晚发型肾上腺增生 2589
晚期鼻咽癌 701

知情同意 6,507
肢带型肌营养不良 2982,3114
肢端肥大症 106,395,742,1695,1743,2439,2472,2500,2538,2599,2710,2753,3079,3122,
肢端感觉异常 2817,2821
肢端梗死 879
肢端坏疽 1241
肢端型黑素瘤 692
肢骨纹状肥大 2769
肢皮炎肠病 2271
肢体导联 1688
肢体共济失调 159
肢痛症 343,3193
脂餐试验 2186
脂代谢异常 2823
脂代谢不良 1959
脂代谢紊乱 1706
脂蛋白 1706,2775,2785
脂蛋白 Apo CIII 1744
脂蛋白 X 2159
脂蛋白代谢 1706
脂蛋白分类 1706
脂蛋白分析 2491
脂蛋白颗粒 1701
脂蛋白氧化 1702
脂蛋白酯酶 2208
脂多糖 958,1218,1201,1162,1189,1260,1328,2398
脂多糖内毒素 1241
脂肪变性 1135,2098,2140,2173,2317,2335
脂肪代谢酶 2199,2202
脂肪丢失 2872
脂肪分解酶 2203
脂肪肝 2154,2172,2870,2152,2172,2869
脂肪过多症 2873
脂肪痢 2159
脂肪瘤 399,733,782,1695,2475,2873
脂肪酶 1109,2203,2215
脂肪酶灭活 2215
脂肪切除术 2873
脂肪染色 1287
脂肪肉瘤 782
脂肪栓塞 1859
脂肪酸 1179,1297,1726,2185,2572,2635
脂肪酸酰胺 196
脂肪酸性腹泻 2046
脂肪萎缩 2992
脂肪萎缩性糖尿病 2599
脂肪吸收不良 301,1834,2049,2782
脂肪细胞 646
脂肪泻 301,751,2006,2037,2043,2057,2202,2215,2745,2865
脂肪性肝炎 2098
脂肪营养不良 2869,2871
脂肪组织细胞 597
脂褐素 2979
脂类异常 360
脂膜皮脂硬化病 402
脂膜炎 400,1288,1295
脂溶性辅因子 2170
脂溶性维生素 2049,2213
脂溶性维生素吸收不良 2159
脂腺上皮瘤 401
脂氧合酶 2372
脂溢性角化症 394,395
脂溢性皮炎 377,455,2321,2460
脂质沉积 2159
脂质代谢 639
脂质核 1705
脂质激酶 641
脂质磷酸酶 645
脂质体柔红霉素 2331
脂质条纹 1701
脂质紊乱 1703
脂质异常 1706
脂质营养不良 2783
脂质营养不良综合征 2343,2318
脂质中间体 2352
脂质贮积症 2815
蜘蛛叮咬 406
蜘蛛样血管瘤 1790
蜘蛛痣 656,2100,2156,2792
难治性癫痫 2925
直肠癌 2013
直肠癌综合征 776
直肠膀胱瘘 1339
直肠壁试子 1166

直肠出血 2087
直肠感染 1164
直肠结肠炎 1052
直肠括约肌 2980
直肠类癌 746
直肠脓肿 1262
直肠脱垂 1538
直肠狭窄 1339
直肠性病性淋巴肉芽肿 1339
直肠炎 1052,1190,1337
直肠乙状结肠镜检查 731
直肠乙状结肠肿块 1300
直肠阴道瘘 1339,2067
直肠硬下疳 1300
直肠粘膜活检 2006
直肠指诊 731,625,760
直肠周围溃疡 2317
直肠周围脓肿 1339
直接 Coombs 试验 860,2389
直接播散 1197,1279,1818
直接刺激胰腺反应 2199
直接胆红素 2103
直接感染 1236
直接喉镜检查 789
直接接触感染 1239
直接抗原法 1356
直接蔓延 1202
直接免疫荧光法 1186
直接血管成形术 1738
直接荧光抗体 1184,1238,1243
直接荧光抗体检测 1242
直接荧光抗体染色 1141
直结肠癌 303
直立性低血压 290,551,811,2595,2920,3138
直立性低血压性晕厥 146
直流电 3180
直流电复律 1609,1614
直系亲属 729
直线加速器 808
职业暴露 614,1811
职业病 5
职业接触 1811
职业筛查 489
职业史 3173
职业性哮喘 23,1797
职业性因素 1797
植物雌激素 2757
植物疗法 63
植物凝集素 2304
植物神经病 798,802
植物医学 63
植物状态 168,175,3007,3073
跖疣 385,1389
止痛剂 1272
止痛药肾病 1972
指(趾)过短 2496
指(趾)畸形 2496
指(趾)甲营养不良 2701
指鼻试验 159
指端痛性溃疡 1770
指甲凹点 377
指甲-膑骨综合征 1940
指甲营养不良 869
指纹体肌病 3117
指纹图谱 635
指纹征 1955
指压法 2469
指趾末端缺损 1289
指状坏死 1332
趾甲畸形 2632
志贺毒素 1218,1940
志贺杆菌 1225
志贺菌 960,1039,1222,1492
志贺菌病 1216
志贺菌属 1039,1044,1190,1216,2397
志贺样毒素 1190
制霉菌素 384,1450,1460
制酸剂 2032
治疗靶位 1833
治疗窗 1886
治疗后神经痛 1375
治疗剂量 521
治疗效应 531
治疗性抚摩 62
质粒 467,1085,1141,1245
质粒编码 1212

质粒调控 1145
质粒基因编码 1190
质粒检测 1211
质粒介导 1137,1174,1213,1240
质粒克隆载体 467
质谱测定技术 3199
质谱分析技术 469
质子泵抑制 525
质子泵抑制剂 2020,2031,2058,2341,2359
质子磁共振成像 3030
质子高峰 1585
致癌基因 2229
致癌物质 704,723,725
致癌性 3174
致癌因素 614
致癌原 638
致病菌 1135
致病抗原 1802
致病微生物 1196
致病性革兰氏阳性球菌 1259
致病因素 735
致病因子 2028
致病原 1256
致畸胎性 1361
致畸作用 1096,1272
致焦虑剂 3131
致倦库蚊 1540
致密骨发育不全 2766,2842
致密物沉积性疾病 1939
致敏作用 2352
致命性低钙血症 2740
致命性弥漫性感染 1072
致命性血管瘤 647
致热因子 1315
致肾炎性抗体 1936
致死效应 3184
致死性发育异常 2845
致死性损伤 137
致死性侏儒症 2841
致死因子(LF) 1140
致突变物 704
致痫病灶 2921
致痫因素 2915
致心律失常右室发育不良 1618
致炎细胞因子 1198,2028,2292
致诱变性 1361
窒息 3072
窒息感 1727
窒息缺氧 843
智力迟钝 1217
智力低下 2844,2855
智力发育迟缓 485,498,850,2496
智力发育障碍 466,498,503
智力受损 50
痣 386,394
置管引流治疗 2211
置换性输血 935
中臂肌肉周长 570
中波紫外线 695
中侧突韧带不稳 2478
中层囊性坏死 1763
中长效胰岛素 2626
中毒 174,192,991,1108,1681,3195
中毒反应 3159
中毒恢复期 3201
中毒性表皮坏死溶血症 407
中毒性表皮坏死松解症 397,413
中毒性非炎性肌病 3109
中毒性肌病 3122,3122
中毒性结肠炎 2063
中毒性巨结肠 1223,1245,2065,2076
中毒性脑病 3053
中毒性肾损害 1646
中毒性视神经病变 213
中毒性休克 988,990,1047,1108,1128
中毒性休克综合征 398,964,1109,1330,1420
中毒症状 1483,2193
中度高血压 260
中度耐药 1824
中耳炎 231,973,1021,1106,1127,1145,1169,1338,1393,1421,2407,3048,3061
中风 50,374,510,808,936,1523,1700,2410,2464,2756,2918,2990,3157,3203
中和试验 1155,1396,1400
中间代谢产物 2134
中间密度脂蛋白 2775

中间神经痛 090
中间神经元 3004
中间宿主 1546,1552
中间消化链球菌 1259
中间型结肠炎 2068,2070
中链甘油三酯 2160,2048
中链脂肪酸 2046,2215
中膜囊状坏死 1763
中脑被盖 150
中脑动眼神经核 218
中脑腹侧被盖区 3147
中胚层混合性瘤 779
中期流产 941,943
中前脑束 3147
中轻度脱水 1219
中上髁炎 2478
中枢胆碱能阻滞剂 554
中枢核性肌病 3117,3118
中枢神经梅毒 2882
中枢神经系统 36,249,671,682,694,750,751,752,782,1068,1253,2168,3177
中枢神经系统白血病 885
中枢神经系统出血 1315
中枢神经系统反应 1271
中枢神经系统感染 1143,1259,1378
中枢神经系统功能异常 1748,2079
中枢神经系统疾病 1297
中枢神经系统结核 1278,2324
中枢神经系统良性肿瘤 1965
中枢神经系统淋巴瘤 1457,3063
中枢神经系统髓鞘功能障碍 2983
中枢神经系统血吸虫病 1549
中枢神经系统炎症反应 1554
中枢神经系统肿瘤 3189
中枢肾上腺素能拮抗剂 2619
中枢渗透压感受器 2502
中枢性甲状腺功能减退症 2524
中枢性尿崩症 328,508,2497
中枢性性腺功能减退 2497,2513
中枢性性早熟 2487,2648
中枢性运动失调 475
中髓综合征 3002
中位神经病变 774
中位生存期 880,890
中线肉芽肿 906,999,1514
中效胰岛素 2627,2630
中心脊髓综合征 3013
中心静脉插管 138,885
中心静脉压 1316,1563,1681,1719,1904,2163,2953,3204
中心静脉置入导管 1858
中心粒 2252
中心视力丧失 1522
中心型紫绀 264
中心性脉搏 1562
中心性脂肪 2491
中性白细胞减少 758
中性蛋白酶 2353,2372,2452
中性蛋白酶胰蛋白酶 2358
中性粒细胞 818,994,1133,1157,1222,1278,1794,1838,2219,2248
中性粒细胞胞浆抗体 1849
中性粒细胞持续增多 456
中性粒细胞功能低下 1177
中性粒细胞减少 132,453,685,1123,1459,1518
中性粒细胞减少或增多 1017
中性粒细胞减少性发热 774
中性粒细胞减少性小肠结肠炎 814
中性粒细胞减少症 131,813,1022,2266,2343,2944
中性粒细胞碱性磷酸酶 879,882
中性粒细胞浸润 1773
中性粒细胞缺乏 678,684
中性粒细胞特异颗粒缺乏 455
中性粒细胞增多 456
中性鞘糖脂沉积病 2817
中央后回 163
中央静脉 2097
中央盲点 1270
中央腔隙膝关节骨性关节炎 2447
中央区炎症 2142
中央型小脑幕疝 169
中央性椎管狭窄 107
中央性紫绀 1562
中央轴空病 3117
中幼和晚幼粒细胞 880
中重度高血压 1753

终末分化细胞　2001
终末期肝病　2114,2182
终末期肝硬化　2164
终末期狼疮性增殖性肾炎　1956
终末期肾病　22,347,1742,1890,1906
终末右心室衰竭　1679
终止密码子　2976
钟摆样眼震　3028
肿块　375,1428
肿瘤　67,88,515,995,1029,1133,1262,1263,1287,1931,2166,2174,2202,2918,3075
肿瘤标记　614
肿瘤标记 CA15-3　723
肿瘤标记 CEA　723
肿瘤标记物　772
肿瘤标志物　616,791,909
肿瘤表型　627
肿瘤病毒　1403
肿瘤病理学　719
肿瘤单克隆抗体　681
肿瘤放射医生　614
肿瘤分化程度　744
肿瘤辅助治疗　615
肿瘤根治性切除　732
肿瘤护理专业人员　614
肿瘤坏死因子　595,644,870,910,1032,1056,1110,1232,1700,1876,1927,2074,2172,2254,2277,2352,2382,2402,2751,2763,3038,3074,3185
肿瘤坏死因子α拮抗剂　2397,2400
肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体　644
肿瘤基因组解析计划　635
肿瘤激素受体　720
肿瘤浸润　1684
肿瘤抗原　2412
肿瘤内科医生　614
肿瘤溶解综合征　811
肿瘤生物学　621
肿瘤栓塞　1859
肿瘤栓子　405
肿瘤特异性抗原　516
肿瘤外科医生　614
肿瘤细胞　646,2233
肿瘤细胞减灭术　778
肿瘤细胞杀伤率　913
肿瘤细胞异位分泌　792
肿瘤相关蛋白　616
肿瘤相关抗原　739
肿瘤相关性调节因素　664
肿瘤相关性肾小球病变　1961
肿瘤相关症状　732
肿瘤消散综合征　1880
肿瘤性钙沉着　2710
肿瘤性高钙血症　2716
肿瘤性骨质软化症　2709
肿瘤性脑膜炎　671,808
肿瘤性肾病　108
肿瘤血管　3022
肿瘤血管移位　2198
肿瘤胰岛素样生长因子　811
肿瘤抑制蛋白　516
肿瘤抑制基因　650,669,703,2562,3021
肿瘤抑制基因 P53　736
肿瘤易感基因　489
肿瘤疫苗　681
肿瘤诱导剂　3174
肿瘤转移　2304
肿瘤综合征　629,656
肿物局部杂音　2210
种痘性湿疹　1386
种系屏障　3067
种属特异性粘附因子　1190
重搏脉　1562
重氮甲烷　1814
重叠感染　2146
重叠综合征　2098,2380,3107
重度充血性心力衰竭　1110
重度低钠血症　792
重度肝炎　2149
重度高血压　260
重度高脂血症　442
重度梗阻性黄疸　2193
重度钩体病　1313
重度慢性肝炎　2136
重度慢性贫血　1692
重度脓毒血症　988
重度贫血　264,1725

重度肾功能不全 1907
重度眩晕 1324
重度营养不良 174
重复胆囊 2185
重复感染 1231
重复序列 2961
重获毒力 1229
重金属中毒 3173
重粒子放疗 3020
重链 1145,2219,2238,2242
重链病 914,915
重吸收 1891
重型获得性再生障碍性贫血 871
重型霍乱 1224,1227
重型联合免疫缺陷病 927
重型再生障碍性贫血 871
重症肺炎 1879,2125
重症肌无力 154,217,408,797,1149,1779,2250,2264,2387,2894,3076,3096,3121
重症监护病房 1201,1323,2163,3055
重症联合免疫缺陷 956
重症脑膜炎奈瑟菌败血症 1156
重症神经病变 168
重症胰腺炎 2209
重症抑郁 3128,3131
重组 1356,2219,2242
重组蛋白技术 467,510
重组干扰素 2387
重组酶活化基因 2219
重组免疫印迹测定 2141
重组外膜脂多糖 1321
重组组织纤溶酶原激活物 2942
重组组织纤维蛋白溶酶原激活剂 1769
周期节律 204
周期性电脉冲 3069
周期性发热 999
周期性放血 879
周期性复合慢波 2890
周期性呼吸 1637,1874
周期性麻痹 344,2864,1903,2875,3102,3121
周期性麻疹 3123
周期性呕吐 290
周期性偏头痛 67,2090,2876
周期性水肿 270
周期性体温过低综合征 2502
周期性月经 362
周期性肢体运动疾病 199
周期性中性粒细胞减少症 119
周围肺动脉狭窄 1648
周围感觉神经病变 2620
周围淋巴结病 2418
周围淋巴结肿大 1512
周围淋巴器官 2236
周围免疫系统 2238
周围神经 355,3180
周围神经病 191,803,1869,1915,3077
周围神经病变 114,1269,2131,2622,2986
周围神经上皮瘤 667
周围神经系统受累 1370
周围神经兴奋性 3077
周围神经炎 501,540,1268,1318
周围神经肿瘤 3087
周围型紫绀 264
周围性感觉 162
周围性面神经麻痹 2991
周围性面瘫 2991
周围性水肿 806
周围血管病 132,1733
周围血管疾病 2611
周围血管栓塞 1769
周围血管纤维化 1640
周效磺胺 1503,1528
粥样斑块 1703
粥样瘤 1702
粥样硬化 280
粥样硬化斑 1215
轴索变性 2991,3078
轴索丢失 3030
轴索性感觉运动神经病 803
轴索性神经病 798
轴突 2891
轴突变性 3076
肘关节骨性关节炎 2440
肘外翻 496
侏儒症 2488,2513,2769,2844,2863
猪肠弯曲菌 1221

猪带绦虫 1471,1523,1552
猪流感疫苗 975
猪囊尾蚴病 1020
猪肉绦虫 1478,1485,1554
蛛网蜾下腔出血 92
蛛网膜弥漫性炎症 1301
蛛网膜囊肿 2899
蛛网膜下囊肿 1554
蛛网膜下腔 1253,1279,2928
蛛网膜下腔出血 63,1312,2947,3006,3069,3071,3163
蛛网膜下腔炎 1102
蛛网膜炎 1523,1554,2900
竹节样脊椎 2394
主动呼吸 3177
主动脉 1763,1649,1670,1696
主动脉瓣返流 85,1590,1630,1651,1671,1765
主动脉瓣关闭不全 80,259,816,1699,2395
主动脉瓣膜病 1575
主动脉瓣狭窄 80,142,256,611,1560,1631,1672,1682,1727
主动脉瓣下狭窄 395,1656
主动脉瓣硬化 256,1568
主动脉瓣置换 1660,2397
主动脉瓣置换术 1654
主动脉闭合 1301
主动脉剥离 1761
主动脉肠瘘 310
主动脉动脉瘤 1215,2999
主动脉返流 32,1301,1748,1567,2464
主动脉钙化性狭窄 1589
主动脉根部脓肿 1233
主动脉弓 1656,1764,2019
主动脉弓动脉瘤 2992
主动脉弓综合征 2410
主动脉股动脉旁路移植术 1769
主动脉关闭不全 2259,2411
主动脉环 1668
主动脉夹层 78,999,1582,1591,1650,1687,1762,1860
主动脉夹层动脉瘤 11,325,1700,2206
主动脉岬部 1699
主动脉口狭窄 1651
主动脉扩张 1301,1649,1654,1671
主动脉流出速度 1626
主动脉瘤 78,250,280,804,941,1305,1763,2200,3168
主动脉瘤样扩张 1564,1763
主动脉内囊反搏术 3201,1645
主动脉内气囊反搏 1721
主动脉破裂 1655,1699
主动脉骑跨 1656
主动脉顺应性 1743
主动脉撕裂 1673,1651
主动脉替换术 1670
主动脉狭窄 32,78,1012,1660,1670
主动脉压 1786
主动脉炎 1297,1304,1763,2401
主动脉硬化 48
主动脉造影 1591,1764
主动免疫 973,1147,2132
主动免疫疫苗 2133
主动运输 2184
主动转运方式 2050
主-肺动脉窗 1651
主-肺动脉分流 1566
主肺动脉瘘 1700
主细胞 2026
主要组织相容抗原复合体 923
主要组织相容性复合物 2219,2227,2264,2272
主要组织相容性抗原 646
主胰管破裂 2211
助听器 230
注射药物相关肾病 2317
注射造影剂 1738
注意力损害 3130
柱状细胞 2020,2295
专性厌氧菌 971,1086,1150,2102,1213,1283,2172,2180,2363,2409
转氨酶升高 737,1272,1288
转氨酶水平 2104
转化癌基因 627
转化生长因子 638,810,821,936,2025,2219,2369,2442,2538,2573,2613,2656,2751
转基因 512
转基因技术 469
转基因模型 470
转基因小鼠 469,2957
转录 2236

转录信号转导和激活剂 2493
转录调节因子 745
转录调节元件 512
转录活化子 2219
转录激活 633
转录因子 634,819,884,961,1218,2352,2536,2607,3151
转录因子突变 2489
转肽酶 1117
转铁蛋白 2435,2791
转铁蛋白饱和度 2793
转铁蛋白结合蛋白 1162
转铁蛋白水平 619
转铁蛋白铁 828
转酮醇酶 3075
转向性结肠炎 2069
转移癌 874,935,2420
转移基因 514
转移瘤 877,1866,3064
转移性膀胱癌 758
转移性肺癌 827
转移性肺部肿瘤 713
转移性肝癌 2100
转移性黑素瘤 695
转移性前列腺癌 942
转移性生长因子 1700,1938
转移性腺癌 3065
转移抑制基因 719
转移抑制剂 646
转运蛋白 2049,2097,3152
转运生长因子家族 2878
转运体 2957
转运系统 529,546
转运抑制因子 1893
追踪随访 1257,1305
椎板切除术 808
椎板切开减压术 3000
椎动脉剥离 3009
椎骨骨折 65,2756,2761
椎骨压缩性骨折 2756,2818,2750
椎管梗阻 2899
椎管骨性狭窄 2895
椎管狭窄 105
椎基底动脉供血不全 142
椎间盘破裂 105
椎间盘损伤 105
椎间盘突出 65,2435,3070
椎间盘脱出 2444
椎间盘造影 111
椎旁肌痉挛 108
椎体骨髓炎 107,1026,2999
椎体切除术 2997
椎体压缩体征 2159
椎体骨折 105
锥虫 953,1000,1477
锥虫病 446,1482,1488,3062
锥虫性下疳 1517
锥虫血症 1518
锥体束 150,2324
锥体外系综合征 3031
锥外系反应 3144
锥形虫病 442
坠积性水肿 1693
赘生物 1115,1121
卓-艾综合征 2005,2032,2054
灼痛 2988
着色性干皮病 391,470,463,628,696,2271
着色芽生菌病 1451,1465
着色脂肪 2979
着丝点 491
姿势性低血压 2987
姿势性眼震 160
姿势性震颤 157,2968
滋生环境 1317
滋养体 1219,1475,1500,1526
滋养血管 1763
子孢子 1494,1520
子宫癌 1709,2758,3168
子宫出血 368,1749,2666
子宫发育不良 363
子宫坏疽 1152
子宫肌瘤 373,776
子宫肌炎 1054
子宫颈癌 788,2278
子宫颈细胞 2295
子宫颈炎 1369

子宫内膜癌 60,374,363,621,776,817,2666,2671
子宫内膜癌家族史 729
子宫内膜活检 779
子宫内膜息肉 362
子宫内膜腺癌 2673
子宫内膜炎 1054,1032,1056,1337,1369,2096
子宫内膜样癌 777
子宫内膜异位症 331,370,660,713,1164,2654
子宫内膜肿瘤 728
子宫平滑肌瘤 1996
子宫破裂 2844
子宫切除 1098
子宫内膜活检 729
子宫纤维肉瘤 878
子宫异常出血 362
子囊 1555
子痫 454,862,1760
子痫前兆 1760
姊妹染色单体 494
紫单孢菌 1264
紫癜 36,420,868,1159,1331,1751,1800,2364,2391,2412,2464
紫绀 335,405,795,806,835,1185,1467,1637,1677,1774,1841,3159
紫绀型先天性心脏病 878,1650
紫绀性先心病 266,1650,1790
紫霉素 1267
紫色结节 1296
紫外线 2361
紫外线辐射累积 621
自闭症 1187
自发基因突变 1962
自发克隆性疾病 877
自发流产 495
自发性点突变 1268
自发性腹膜炎 1104
自发性感染 1261
自发性气性坏疽 1154
自发性气胸 79,245,1853,2847
自发性细菌性腹膜炎 319,1030,1098,2161
自发性眼房前出血 63
自发性子宫出血 2667
自反应抗体 2242
自分泌 639,751,912,2235
自分泌调控 2486
自来水肺 1804
自律性 1570,1594
自律性增高 1603
自免性多腺体综合征 2265
自免性甲状腺炎 2273
自免性溶血性贫血 2264
自免性血小板减少性紫癜 2264
自免疫多发性神经根性神经病 2981
自然变异 611
自然病程 692,786
自然感染 1236
自然感染史 2317
自然疗法 062
自然流产 495,497
自然免疫力 1276
自然耐受相关性巨噬细胞蛋白 1276
自然杀伤细胞 822,873,1276,1367,1937,2224,2277,2298,2301,2391
自然选择 611
自然疫源性疾病 1315
自然致病菌 1217
自溶素 1079,1101
自杀 8,3196
自杀风险 3135
自杀倾向 2215
自身抗体 859,861,915,1942,2242,2262,2417,2305,2374,3027
自身免疫 24,515,881,2062,2220,2261,2327,2988
自身免疫病 5,124,503,896,909,2243,2361,2433
自身免疫反应 892,1101,1703
自身免疫肌炎 3108
自身免疫甲状腺炎 1245
自身免疫缺陷 1246,3101
自身免疫性胆管炎 2159
自身免疫性低血糖症 2640
自身免疫性多内分泌腺病 2701
自身免疫性肝炎 316,2098,2101,2141,2181,2701
自身免疫性关节病变 1319
自身免疫性疾病 46,64,1303,1944,2150,2233,2262,2622
自身免疫性甲状腺毒症 2558

自身免疫性甲状腺功能减退 2542,2701
自身免疫性甲状腺疾病 2479,2538,2622,2683
自身免疫性甲状腺炎 2158,2383,2546
自身免疫性内分泌疾病 2584
自身免疫性溶血性贫血 434,853,860,898,1512,2150,2265,2320
自身免疫性胃炎 2041
自身免疫性血小板减少症 898,1284
自身免疫状态 1247
自体干细胞 888
自体干细胞移植 2369,2387
自体骨髓 923
自体骨髓移植 679,721,892,907
自体免疫性肝炎 2100
自体免疫性疾病 734
自体软骨细胞移植 2447
自体肾上腺髓质组织 2967
自体输血 2348
自体移植 888,892,901
自体造血干细胞 892
自我攻击型细胞 2353
自我校正机制 2483
自限性 1216,1230,2356,2429,2475
自限性病毒性疾病 1323
自限性肠炎 1244
自限性感染 119
自限性疾病 1249,1805,2143,2204
自限性水泻 1196,1218
自限性心肌炎 1245
自限性血管炎 936
自旋回波图像 2897
自由基 45,2981
自主反应性T淋巴细胞 2881
自主呼吸 356
自主神经 280,2611
自主神经病变 2616,2620,2624
自主神经功能缺陷 2964
自主神经功能损害 2969,2986
自主神经功能紊乱 2971,3131
自主神经功能兴奋 3130
自主神经功能障碍 2502,2984,3024
自主神经失衡 1722
自主神经受累 159
自主神经系统 295,544
自主性高醛固酮症 353
自主性激素分泌 2500
棕黄狗蜱 1325
棕榈酰-戊二酰-甘油磷脂酰胆碱 1702
棕色瘤 2771
总胆固醇 1707,1728,1731,2514,2618
总蛋白浓度 2165
总肺容量 1662
总糖量 566
总铁结合力 430,830
总血浆免疫球蛋白 2243
总脂肪 566
纵隔感染 1257
纵隔甲状腺 1867
纵隔镜检查 614,705
纵隔淋巴结病 1331
纵隔淋巴结肿大 1236
纵隔气肿 1798,1867,1877,2023
纵隔炎 1252,1261
纵隔阴影增宽 1764
纵隔肿瘤 250,1865
走马疳 1260
足部穿刺 1027
足部溃疡 1263,2619,2620
足底伸肌征 2169
足放线病菌 1465
足分枝菌病 1252,1258
足菌肿 1449,1464
足下垂 1288,3080
足癣 384
足叶乙甙 886,887
卒中 336,1681,1713,1772,2889,2928,3009,3061
卒中样发作 90
阻抗血流图 1775
阻力血管 1726
阻塞型肺功能障碍 1808
阻塞性病变 1782
阻塞性肺疾病 356,878,1574,1762
阻塞性肺炎 307,1821
阻塞性冠心病 1737
阻塞性疾病 1785
阻塞性脑积水 1554,2948,2951

阻塞性睡眠呼吸暂停　197,200,1870
阻塞性细支气管炎　1075
阻塞性小血管动脉内膜炎　1299
阻塞性支气管炎　1678
阻滞剂　1683,1718,1764
组氨酸氨解酶　2850
组氨酸尿症　2867,2850
组胺能递质　2025
组蛋白抗体　2367
组织胺　527,2353,2357,2403,2596,2876
组织胺性头痛　100
组织包囊　1520,1524
组织胞浆菌　959,1073
组织胞浆菌病　241,442,998,1251,1449,1818,1819,1821,2279,2314,2408,2414
组织胞浆菌瘤　1453
组织病理学　698,1248
组织病理学检查　1298
组织蛋白酶　2371,2403
组织蛋白酶 B　2205
组织蛋白酶 K　2706
组织调节因子　1157
组织毒性低氧血症　3072
组织化学方法　719
组织化学染色　2979
组织间插植放射源治疗　767
组织间近距离放射治疗　768
组织金属蛋白酶抑制物　646
组织培养　1135,1155,1249,2132,2304
组织破坏反应　1276
组织腔减压　1264
组织染色　1180
组织生物学特性　1197
组织损伤　274,1189,1232,1774
组织特异性因子突变　2496
组织细胞坏死性淋巴炎　442
组织细胞性心肌病　1695
组织细胞增生症　442,447
组织纤溶酶原激活剂　925,1716
组织纤维化　3079
组织线虫　1473
组织相容抗原　27,1219
组织相容位点　873
组织相容性复合体　3027
组织相容性复合物抗原　681
组织相容性基因　892
组织相容性基因复合物抗原　1925
组织相容性抗原　479,959,2229,2258
组织型纤溶酶原激活物　1709
组织选择性雌激素　2757
组织学标本　1847
组织学分级　763,783
组织学检查　786,1180,1199,1218,1251,1887
组织因子　1157,1706
祖代细胞　2223
祖细胞　2879
最大肺活量　3100
最大呼吸容量　1662
最大呼吸阻力　3076
最大耐受剂量　662,668
最大胃酸分泌　2035
最大运动量　1675
最低抑菌浓度　1268
最小红斑量　426
最小抑菌浓度　971,1182
醉酒　3154
左半结肠癌　2013
左侧大脑半球　181
左房室压力阶差　1661
左房压　1663
左房粘液瘤　258,1663
左啡诺　75
左氟沙星　1333,2343
左前分支阻滞　1686
左前降支　1577,1592
左室肥大　263
左室肥厚　343,1564,1682,1694,1725
左室辅助装置　1645
左室功能　1713
左室功能不全　247,1587,1621,1654,1639
左室扩大　1662,1673
左室流出道梗阻　1651
左室容积　1629,1665
左室射血分数　1587,1591,1737,1875
左室顺应性　247
左室造影　1588,1591

左室重构 1718
左束支阻滞 1565,1575
左位胆囊 2185
左向右分流 1653
左心导管 1588
左心房粘液瘤 1589,1662
左心功能不全 245,249
左心室壁顺应性 1668
左心室导管术 1670
左心室肥厚 280,1656,1912,1678,1748
左心室流出道 1668
左心室舒张末期 1672
左心室舒张期压力 1661
左心衰竭 248,1668,1673,1761,1855,2131
左旋多巴 158,,539,2170,2965
左旋甲状腺素 2539,2551,2563
左氧氟沙星 1826
坐骨滑囊炎 2476
坐骨神经痛 65,1233,2471
坐骨直肠瘘 1339

(首字母为阿拉伯数字或西文)

1-甲基-4-苯基-1,2,3,6 四氢吡啶 2963
1,25-二羟维生素 D 1894
1,25-羟胆骨化醇 1970
1,25-双羟维生素 D 2419
1,4,5-三磷酸肌醇 2351
2-氟[18F]-2-脱氧-D-葡萄糖 2899
2-氯脱氧腺苷 3034
4-氨基吡啶 3026
5-HT 再摄取抑制剂 2967
5-氨基水杨酸 2063,2070
5-氮杂胞苷 876
5-氟脲嘧啶 1458,1460
5 年生存率 701,814
5-羟色胺 96,196,746,1862,2388,2471
5-羟色胺拮抗剂 1699
5-羟色胺受体拮抗剂 747
5-羟色胺再摄取抑制剂 2927
5-羟吲哚乙酸 2492
5-脂质氧化酶途径 2352
5α-还原酶抑制剂 53
5q-综合征 874
6-氨基已酸 882
6-巯基嘌呤 2073
7 号染色体 2215
7-脱氢胆固醇 423
7α-羟化酶 2045
8-甲氧补骨脂素 428
9-5-kb 基因质粒 1240
11-羟化酶 1744
11-羟化酶缺陷 1743
11-羟类固醇脱氢酶系统 1747
13TU 不动杆菌 1195
16S-核糖体 1271
16S-核糖体 RNA 基因 1248
17-羟皮质类固醇 2492
17-酮类固醇 2492
17A-羟化酶 1743
21-羟化酶 474
21-羟基酶缺陷 2259
21-三体 2956
21-三体嵌合状态 496
24-h 尿游离皮质醇测定 2492
24-h pH 监测 2012
24-h 尿中尿酸总量的测定 2449
25-羟维生素 D 1894
^{99}mTc-骨扫描 2375
Ⅰ类抗原提呈肽 2255
Ⅰ型HLA 抗体 1926
Ⅰ型白细胞粘附缺陷 454
Ⅰ型常染色体显性遗传 2909
Ⅰ型多发性内分泌腺瘤 817
Ⅰ型肝糖原沉积症 735
Ⅰ型肌纤维 151
Ⅰ型胶原 2223,2751,2836
Ⅰ型麻风反应 1287,1290
Ⅰ型内膜撕裂 1765
Ⅰ型前胶原 2837
Ⅰ型糖尿病 41,1108,1275,2158,2319,2459,2487,2599,2600,2827
Ⅱ度房室传导阻滞 1723
Ⅱ类肾小管酸中毒 911
Ⅱ型RTA 1968
Ⅱ型高脂蛋白血症 2472
Ⅱ型肌纤维 151

Ⅱ型夹层 1765
Ⅱ型胶原 2836
Ⅱ型麻风反应 1287
Ⅱ型前胶原 2839
Ⅱ型糖尿病 68,504,1708,2171,2491,2599,2600,2632
Ⅱ型维生素 D 抵抗性佝偻病 2489
Ⅱ型系膜增生性肾小球肾炎 1959
Ⅱ型白细胞粘附缺陷 454
Ⅱ型组织相容性 1926
Ⅲ度房室传导阻滞 1321,2395
Ⅲ型胶原 2836
Ⅲ型前胶原 2839
Ⅳ型RTA 1969
Ⅳ型高脂蛋白血症 2472
Ⅳ型胶原 1936,1959,2223,2381
Ⅳ型肾小管酸中毒 1952
A 群链球菌 1113
A 群脑膜炎奈瑟菌 1157
A 亚单位 1218,1226,1273
A 组-链球菌 970,1067,1091,1263
A 组-链球菌抗体 1659
A 组-链球菌性咽炎 1091,1658
A 型-链球菌感染 1019,1024,1064
A 型-流感病毒 1888
A 型-模式 1890
A 型-胃炎 2041
A 型-血友病 2473
A1-抗糜蛋白酶 2956
ABO 血型 924,1224
ACE 抑制剂 1708,1759
Adies 瞳孔 2427
AIDS 病 1252,1282,2891
AIDS 肠病 2316
AIDS 痴呆综合征 2300
AIDS 脑病 2301
Alport 遗传性肾炎 1907
Alport 综合征 1940,1950,1959
Alzheimer 病 1957,2954
ANCA 相关性小血管血管炎 1954
Anton 综合征 2934
Babinski 征 2935,2948,2958
Bake 囊肿 2373,2438
Balint 综合征 182,2934
Barlow 综合征 1667
Barrett 食管 2005,2383
Batter 综合征 1891,2584,2591
BCL-1 蛋白 902
BCL-2 蛋白 903
BCl2-基因家族 645
BCR-ABL 融合基因 634
BCYE 琼脂培养基 1182
Becker 型肌营养不良 2909
Bohr 效应 865
Bouchard 结节 2443
BRCA1 突变 630
Broca 失语 178
Budd-Chiari 综合征 865
Buerger 病 2402
Burkitt 白血病 895
Burkitt 淋巴瘤 621,812,896,901,2279
B 细胞型淋巴瘤 676,2734,3019
B 型多聚糖包膜 1171
B 型肝炎病毒 915,921
B 型肝炎抗原 2405
B 型肝炎疫苗 737
B 型流感嗜血杆菌 972
B 型流感嗜血杆菌疫苗 972
B 型胃炎 2041
B 型血友病 2473
B 亚单位 1218,1226
B 组链球菌 960,968,3037,3041
B 组链球菌脑膜炎 964
B 组脑膜炎奈瑟菌 1157
C_3-肾炎性因子 1938
CAG 重复序列 2974
Caisson 病 2439
Caplan 综合征 2374
Carey-Blaire 运送培养基 1227
Carney 综合征 2501
Castleman 病 907
CCK 释放因子 2204
CD_4^+ T 淋巴细胞 2416
CD_4^+ T 细胞 2287,2303,2310
CD_4^+ 辅助细胞 1288
CD_4^+ 细胞计数 1293

CD_8^+T 细胞 2295,2304
CD_8 淋巴细胞 1836
CDC 鼠疫实验室 1242
CDNA 备份 2307
Cgarcot 关节 2465
Chagas 病 1686
Charcot 关节 2457
Chiari -Ⅰ型畸形 2973
Churg-Strauss 变应性多动脉炎 1954
Churg-Strauss 综合征 1954
Claude 综合征 2934
CMV 感染 2317
CMV 免疫球蛋白 1931
CMV 性视网膜病 1931
Cogan 综合征 2465
Coombs 试验 859,914,1234,2365,
Cosimulatory 分子 1938
CPPD 沉积疾病 2466
CPPD 晶体关节炎 2465
CREST 综合征 2452
Creutzfeldt-Jakob 病 2973
CRF 甲状旁腺机能亢进 1894
CRH 试验 2498
crocidurae 螺旋体 1314
Crohn 病 301,757,830,1948,2059,2061,2266,2461
CSF 沉淀直接涂片 1279
CSF 漏 2504
CTL 反应 2304
CT 灌注 2939
CT 脊髓造影 2899
CT 扫描 707,2210,2462
CT 引导下穿刺活检 737
Cushing 综合征 1749,2409,2485,2575
C 白喉杆菌 1137
C 蛋白 2162
C 蛋白偶联受体 2721
C 多发性硬化 154
C 反应蛋白 911,1159,1164,1324,1710,2065,2376,2377,2395,2401,2455
C 肽 2602,2622,2640
C 细胞甲状腺肿瘤 2424
C 型产气荚膜梭状芽孢杆菌 1151
D_2-受体激动剂 556
Dejerine-Roussy 丘脑综合征 2934
DeQuervain 腱鞘炎 2437
DFA 检测 1181
DiGeorge 综合征 2270,2276
Dipodilli 螺旋体 1314
DNA 病毒 1350,1351
DNA 复制 2386
DNA 合成 1272
DNA 甲基化 635
DNA 检测技术 2901
DNA 解旋酶 637
DNA 聚合酶 637
DNA 扩增 632,1292
DNA 螺旋酶 1272
DNA 探针 1228,1792
DNA 探针多聚酶链反应 1182
DNA 同源性 1174
DNA 修复酶 644
DNA 序列 633
DNA 序列分析 1248
DNA 引物酶 637
DNA 印迹分析 3120
DNA 杂交 1216
DNA 诊断技术 1832
DNA 重复扩增 2961
Down 综合征 1957,2271,2425
Dubowitz 综合征 2271
Duchenne 肌营养不良 2910
D 甘油酸脱氢酶/乙醛酸还原酶 2851
D 木糖排泄试验 2213
D 木糖吸收试验 2006
D 青霉胺 2377
D 肉毒碱 69
EB 病毒 621,1139,2157,2180,2369,2973,3108
EB 病毒受体 2222
Echo 病毒 1690
ELISA 试验 1321,1343
Emery-Dreifuss 肌营养不良 2909
erp 基因编码 1275
Evans 综合征 863
Ewing 肉瘤 667
F1 表面抗原 1241
Fabry 病 1948,1959

Fallot 四联症 1656
Fanconi 贫血 824,875
Fanconi 综合征 1910,1957,1968
Fas 抗体 2294
Fas 配体 2263
Fe 受体 2303
Fibrillary-immunotactoid 肾病 1949
Finkelsetein 试验 2437
Fitz-Hugh-Curtis 综合征 1337
Fontan 通道 1656
Frank-左室衰竭 1670
Friedreich 共济失调 2974,2977
GAA 重复序列 2977
Gaisbock 综合征 878
Gardner 综合征 728,733
GHRH 试验 2498
GH 分泌瘤 2488
GH-结合蛋白 2482
Gilles de la Tourette 综合征 2971
Gitelman 综合征 1967,2584,2591
Gleason 分级系统 763
Gleason 评分 764
GM1 神经节苷脂 2967
Goodpasture 综合征 1944,2258,2264
Graves 病 816,1948,2247,2264,2549,2552
GTP-酶活化蛋白 642
GyrA 基因 1273
G 蛋白 1226
G 蛋白偶联受体 2479,2535
G 型肝炎病毒 921
G 族链球菌 1131
H_1 抗组织胺制剂 2357
H_2 受体阻滞剂 1818,2020,2036,2164,2388
Ha-Ras 癌基因 744
Hartnup 病 425,1970
Hartnup 综合征 2050
Hashimoto 甲状腺炎 92,2556
HBV 感染 735
HDL 胆固醇 1731
Heberden 结节 2430,2440
Heerfordt Waldenstrom 综合征 2418
HERS 试验 1709
Hinzii 鲍特菌 1184
Hirschsprung 病 629
HIV-1 感染 2306
HIV 包膜蛋白 2293
HIV 病毒 1691,2303
HIV 肠病 2316
HIV 蛋白酶抑制剂 1295,2318
HIV 复制 2310
HIV 感染 382,904,1216,1274,1278,1304,2053,2286,2305,2310,2457
HIV 感染者 384,1282,1293
HIV 相关性肾病 1952
HIV 心肌炎 1685
HLA27 等位基因 2393
HLA-R_4 分子家族 2370
HLA-Ⅱ型分子 2403
HLA-分子 2255
HLA-复合物 2254
HLA-抗原 918,1925
HLA-连锁不平衡 2254
HLA-配型 924
HMG-CoA 还原酶抑制剂 1731,1708
HMG-CoA 抑制剂 1707
Hodgkin 病 2741
holmesii 鲍特菌 1184
Horner 综合征 2935
Hunter 综合征 927
Huntington 病 184,2910,2955,2960
H 反射 2893
ICF 综合征 2271
IgA 球蛋白缺乏症 2056
IgA 肾病 327,1950
IGF 结合蛋白 2493
IgG 沉积 909
IgG-亚型 2273
IgM-抗体夺获 1243
IL-2 抗体 2294
Imerslund 综合征 847
Kallmann 综合征 2496
Kanagawa 现象 1230
Kaposi 肉瘤 622,659,697
katG 编码过氧化氢酶 1275
Kearns-Sayre 综合征 2974
Klinefelter 综合征 2492

Koebner 现象 382
Kussmau 征 1689
Kveim-Siltzbach 皮肤试验 2421
Kyphomelic 发育不良 2271
Laennec 肝硬化 864
Lambert-Eaton 肌无力综合征 2894
Lambert-Eaton 综合征 803
Lanrence-Moon-Bandet-Bieb 综合征 2496
Laron 侏儒症 2489
LDL 胆固醇 1731,2593
Legionnaire 病 1945
Leigh 病 2974
Lesch-Nyhan 综合征 1983
Lewis 基因 916
Lewis 抗原 917
Lewy 体 2880,2959
Lhermitte 综合征 907,2883
Libman-Sacks 心内膜炎 2365
Liddle 综合征 2490
LL 型麻风 1290
Lofgren 综合征 2418
LV 充盈压 1719
LV 附壁血栓 1724
LV 血栓 1713
Lyme 病 2973,2978
Lyme 心肌炎 1686
Lynch 综合征 629
L 多巴 2962
L 肉毒碱 069
L 色氨酸 2390
MacConkey 琼脂糖平皿 1242
Machado-Joseph 病 2909,2976
MAC 感染 2314
Marfan 体型 2856
Marfan 综合征 1671
mazzotti 螺旋体 1314
McCune-Albright 综合征 2501
Mcleod 表型 917
McMurray 试验阳性 2438
Mecke-l 憩室 310
Meige 综合征 2969
MEN 综合征 2488
MHC-I 限制 2304
MHC-分子结合肽 2255
MHC-肽复合物 2254
microti 分枝杆菌 1274
microti 螺旋体 1314
Moyamoya 综合征 2931
MRI 检查 1254
MR 分光镜 2976
MSU 痛风性关节炎 2451
Mulibrey 侏儒症 1687
M 蛋白 1658
Na^+,K^+-ATP 酶 2045
Na^+ 泵 2045
Na^+ 梯度 2045
Na^+ 依赖型 2045
NF_1 蛋白 629
Nijmegen 断裂综合征 2271
NK_1 拮抗剂 96
NK 细胞 2228,2233,2245,2303
NK 细胞免疫表型 905
Noonan 综合征 1777
NTM 感染 1293
NTM 抗生素敏感试验 1294
N-甲基-D 天门冬氨酸盐 2880
N 糖苷酶 1218
O_{139}霍乱弧菌 1224,1229
O_{139}孟加拉霍乱弧菌 1225
O_1 群的爱尔托型 1225
O_1 群霍乱弧菌 1224,1225
O_1 群霍乱弧菌血清型 1224
OKT_3 单克隆抗体 1930
O 型血 1224
P_{24}抗原 2302
P_{53}基因 889,1837
P_{53}基因突变 719
P_{53}抑癌基因 659
P_{53}肿瘤抑制基因 668,714,727
P_{53}肿瘤抑制物基因 2299
Paget 病 764,2435,2439
Pancoast 肿瘤 2437
Parkinson 病 2750,2909,2964
pauci-免疫性肾小球 1941
pauci-免疫性肾性肾小球肾炎 1954

pauci-免疫性肾炎　1949
pauci-免疫性血管炎　1945
PA 缺乏　441
PCR 技术　1246,2308
PCR 检测　1281,2462
PCR 扩增方法　1249
Pel-Epstein 热　906
Peutz-Jeghers 综合征　728,733,776
Peyer 腺斑炎症　1233
phoE 基因　1250
pH 染色体　928
pH 梯度　2025
Pickwickian 综合征　1698
Pick 病　179,2959
Pick 小体　2959
POEMS 综合征　803
Poncet 疾病　2457
Popeye 肌肉　2477
PPD 皮肤试验　2313,2314
Prinzmetal 变异性心绞痛　1735
Prion 病　2955,2956
PRP 检查　1172
PR 间期延长　1659
PUVA 光化学治疗　428
P 波　1665
P 波低电压　1698
P 氟基苯甲酸　2053
P 物质　72,2876
P 选择素　1702
QRS 波　1663,1672,1688
QRS 低电压综合征　2426
QT 间期　1316
QT 间期延长　1698,3193
Q 波急性心肌梗死　1712
Q 热　1322,1330
Q 热肺炎　1331
ras 癌基因家族　632,704
ras 基因　909
Rathke 囊肿　2501
Rb 基因　628
Rb 基因突变　704
Rb 抑癌基因　659
Reiter 疾病　1334
Reiter 综合征　382,1699,1764,2393,2430,2458,2461,2472
REM 睡眠行为障碍　202
Rh 抗原　2264
Rh 抗原系统　1925
RNA 病毒　1351
RNA 多聚酶　1272
RNA 基因　1271
RNA 聚合酶　642,1267,1268,3022
RNA 转录　2386
rpoB 等位基因突变　1272
rpoB 基因　1268,1272
RT－PCR 检测　2308
R 波切迹　1688
Schilling 试验　2051,2058
Schimke 免疫骨化发育不良　2271
SCID 综合征　2271
Sezary 综合征　905
SE 序列　2898
SH2 功能域　640
SH3 功能域　640
Shrug 征阳性　2444
Shwartzman 现象　1979
Shy-Drager 综合征　2964
Sj? gren 综合征　1948,1949,1951,1957
Sm 抗体　2366
Southern 印迹法　2908
Src 家族　641
Starling 张力　332
ST 段　1672
ST 段改变　1724,1728
ST 段抬高　1577,1713
ST 段下移　3193
ST 段压低　1729
ST 段移位　1728
Sweet 综合征　825
Sydenham 舞蹈病　1658,2971
Syk 家族　642
S 蛋白　2162
S 蛋白缺乏　2940
S 淀粉酶同工酶　2200
S 亚硝基硫醇　1732
$T_{1/2}$半衰期　1926

T_1 弛豫速率 2897
T_1 加权像 2897
T_2 弛豫速率 2897
T_2 加权像 2897
Takayasu 病 1953
Takayasu 动脉炎 1763,2931
TATA 启动子 2281
Tau 蛋白 2955
TBM 病 1951
Tenekhoff 导管 1924
Th_1 细胞 1795,2062
Th_1 型细胞因子 1288
TH_1 样反应 1236
Th_{201}心肌灌注显像 1677
Th_2 淋巴细胞亚群 1795
Th_2 细胞 2062
Th_2 亚群 1796
T-H 蛋白 1901
T-M 培养基 1160
TNF-a 抗体 1316
Todd 麻痹 2921
TRH 试验 2498
TSH 分泌性腺瘤 2553
TSH 结合抑制性免疫球蛋白 2535
TSH 受体 2264
TT 型麻风 1287
Turcot 综合征 728
Turicatae 螺旋体 1314
Turner 综合征 2271,2492
T 波 1672
T 波倒置 1579,1688,3193
T 波异常 1680,1728
T 辅助细胞 2220
T 淋巴细胞 659,1276,1306,1658,1795,1838,1847,2262
T 淋巴细胞亚群 1367,2287
T 细胞 1163,1276,1288,1703,2178
T 细胞-白血病 1044
T 细胞活化 2219
T 细胞抗体 2179
T 细胞淋巴瘤 621,627,683
T 细胞淋巴瘤细胞 1406
T 细胞免疫 2303
T 细胞生长因子 822
T 细胞识别抗体 2238
T 细胞受体 2251,2270,2293
T 细胞受体缺陷 2272
T 细胞特异性免疫抑制剂 2250
T 细胞亚型 2221,2237
T 细胞增殖 1245
UVA 光疗 382
Valsalva 动作 1662,1674
VDRL 实验 1303,1304
Vd 依赖性佝偻病 1 型 1963
V 型高脂血症 2173
V 因子 1175
Wagatsuma 琼脂 1230
Waldenstrom 巨球蛋白血症 1958
Warthin-Starry 银染 1249
Weber 综合征 2934
Wegener 肉芽肿 1678,1945,2402,2414,2465,2941
Western 印迹分析法 2909
Whipple 病 2052,2059
Wickham 纹 383
Willis 环 2931,2937
Wilms 瘤 635
Wilson 病 1971,2043
XX 男性综合征 2682
X 连锁 480,2982,3094,3112
X 连锁丙种球蛋白缺乏症 3052
X 连锁低磷酸盐佝偻病 1969
X 连锁低磷血症性佝偻病 2718
X 连锁的淋巴增生综合征 2275
X 连锁低磷酸盐血症 1963
X 连锁高 IgM 综合征 2276
X 连锁淋巴增生综合征 2270
X 连锁球蛋白缺乏血症 2273
X 连锁维生素 D 抵抗性佝偻病 2715
X 连锁显性遗传 2914
X 连锁显性遗传疾病 1969
X 连锁性铁粒幼细胞性贫血 2802
X 连锁遗传 1158,2877
X 连锁遗传病 937
X 连锁隐性肾石症 1964
X 连锁隐性遗传 457

X 染色体断点 782
X 染色体连锁 2909
X 染色体连锁隐性遗传 2969
X 射线 3183
X 射线断层摄影 694
X 线放射照相技术 617
X 线检查 732,880,2210,2435,2443,2457,2461,2473
X 线片 1663,1666
X 性染色体连锁隐性遗传 2910
X 因子(氯化高铁血红素) 1174
Yergason 旋后征 2477
Y 群脑膜炎奈瑟菌感染 1159
Zap70 酪氨酸激酶 2272
Z 变形 2374
α-半乳糖苷酶 A 2821
α-毒素 1151
α-肾上腺能阻断剂 52,53
α-生育酚 2958
α-受体阻断剂 1759
α-酮戊二酸脱氢酶复合物 2155
α-突触核蛋白 2963
α-运动神经元 151
α-阻断剂 1769
α_1-AT 缺乏 1837
α_1-抗胰蛋白酶缺乏症 2173
α_1-球蛋白 2173
αI-受体阻断剂 2988
α_2-抗胰蛋白酶缺失症 2157
β-氨基己糖苷酶 2821,2982
β-毒素 1151
β-短暂性球性大脑缺血 154
β-甘露糖苷酶 2822
β-甘露糖苷贮积症 2822
β-寡聚体结合亚单位 1184
β-胡萝卜素 66,2803
β-类物质 1890
β-淋巴细胞 2219
β-内啡肽 74
β-内酰胺类 1085,1125,1132
β-内酰胺类抗菌素 1123,1160
β-内酰胺酶 1133,1151
β-葡糖醛酸苷酶 2187,2821
β-球蛋白基因 2726
β-溶血链球菌 383,1113,1128
β-肾上腺能阻滞剂 549,3142
β-肾上腺素能受体阻滞剂 525,2162,3201
β-受体高敏感性 2987
β-受体阻滞剂 48,534,2163,2209,3011,3144,3169
β-细胞 2178,1795
β-细胞表面抗原识别分子 2219
β-细胞急性淋巴母细胞白血病 899
β-细胞抗体 2219
β-细胞淋巴瘤 681,2179,2297
β-细胞慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 900
β-细胞前淋巴细胞白血病 904
β-细胞受体 2219
β-脂蛋白缺乏症 2173
β_2-尿微球蛋白 3194
γ-氨基丁酸 2155,2168
γ-谷氨酰胺转移酶 3155
γ-谷胺酰转肽酶 2154
γ-射线 3183
γ-运动神经元 151
δ-氨基乙酰丙酸 2795
δ-氨基乙酰丙酸合酶 2795
δ-氨基乙酰丙酸脱水酶 2795
θ-毒素 1151

彩色图谱

杨铁生　译

I 心血管病学彩图

II 皮肤病学彩图

A. 常见皮肤病和损害

B. 皮肤肿瘤

C. 色素性损害:良性和恶性

D. 传染病和皮肤

E. 免疫介导性皮肤病

F. 内科病的皮肤表现

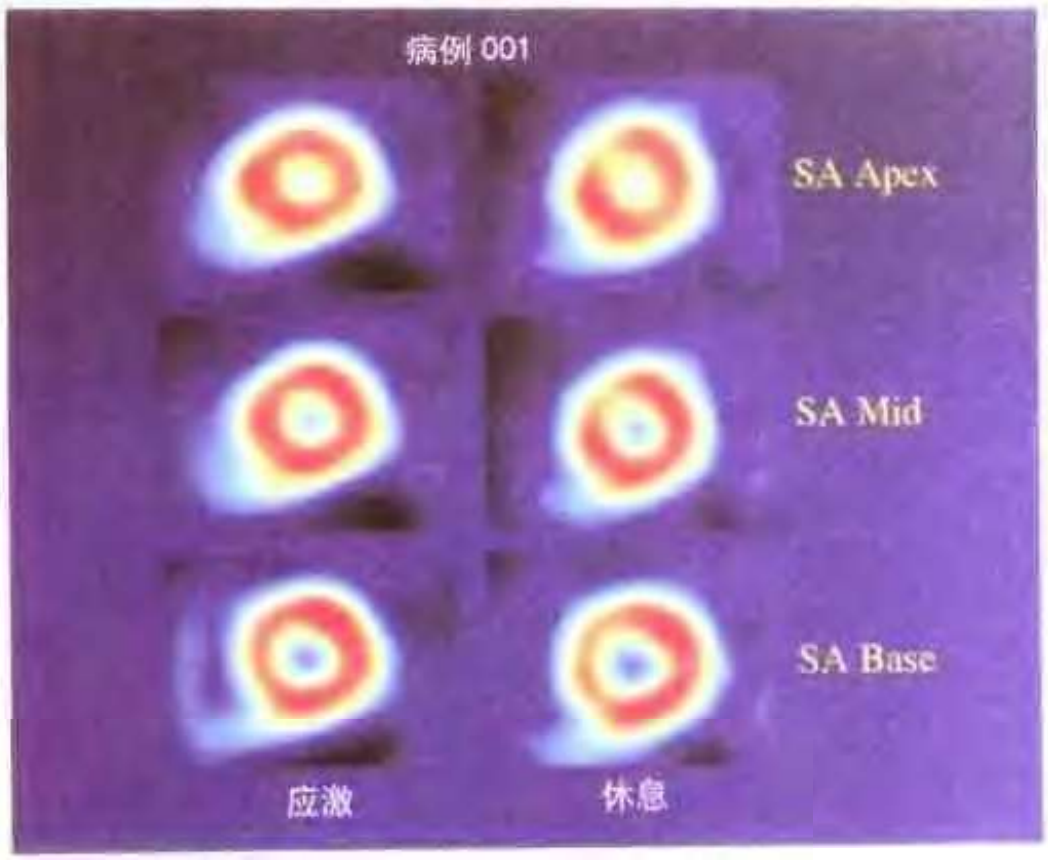
III 内镜检查图谱

IV 眼底检查图谱

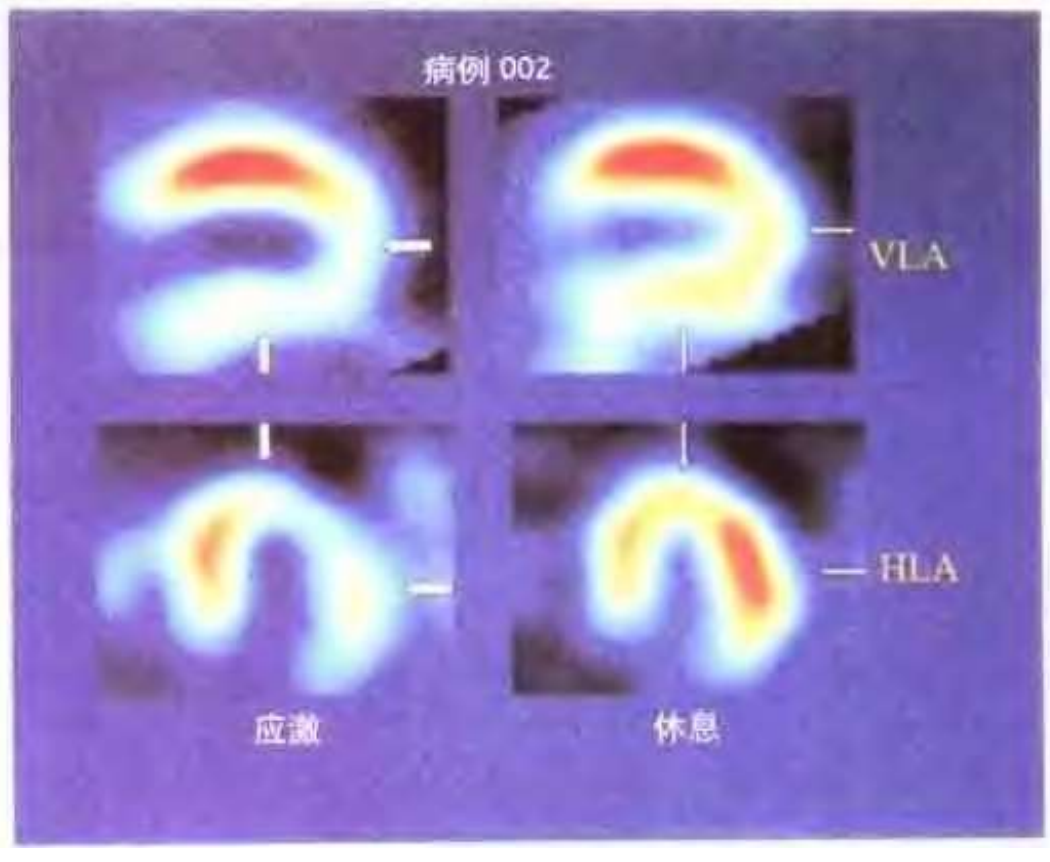
V 血液学图谱

VI 诊断性微生物学图谱

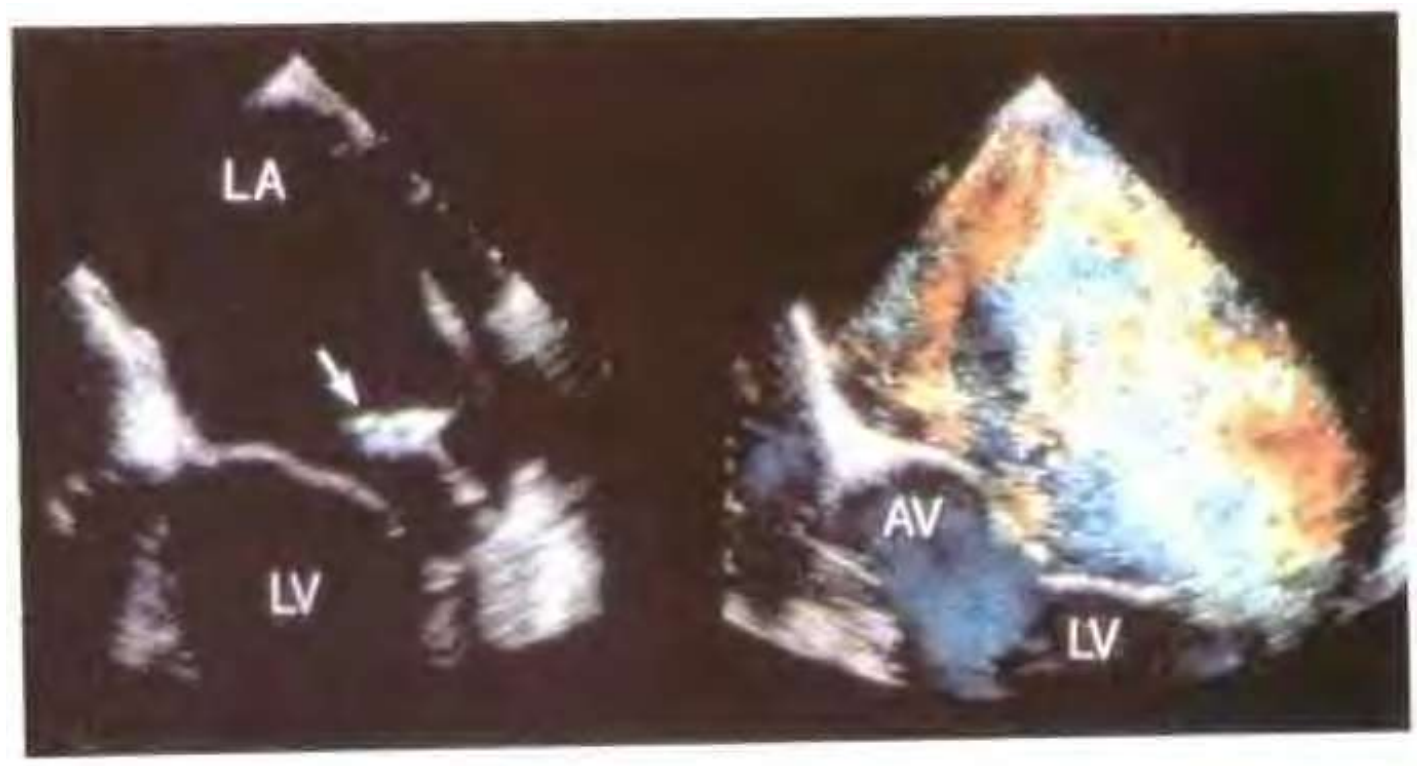
Ⅰ 心血管病学彩图



I-1A 运动性 sestamibi（一种包含有 6 个取代异氰酸酯链的混合物）实验 患不典型心绞痛的 71 岁白人妇女。左侧：应激影像；右侧：休息影像。此影像正常。在休息和应激期间整个心肌呈现平滑的sestamibi更新，SA，短轴，Mid,左室中部。VLA，垂直线长轴。HLA，水平线长轴。



I-1B 运动性 sestamibi 实验 75 岁，男性，有不典型心绞痛病史。左侧：应激影像；右侧：休息影像。应激影像显示一个大的缺损累及心尖、外侧和下壁（粗箭头），在休息时改善（细箭头）。随后的冠状血管造影术证实有严重的三静脉冠状动脉疾病。



I-2 经食管超声心动描记术的观察 由于连枷形后面小叶患严重的左房室瓣回流患者，箭头所指的后叶部分收缩期时未能支持移向左心房。右侧:彩色流动影像显示收缩期时左房室瓣回流喷射的大的嵌合体。LA，左心房；LV，左心室;AV、主动脉瓣。



I-3 经食管超声心动描记术的观察 患主动脉扩张、主动脉分割性动脉瘤和严重的主动脉回流患者。箭头所指的内膜扑动，在扩张的升主动脉中可看到。左侧：经黑白二维影像在舒张期看到长轴尖下降。右侧：彩色流动影像证实主动脉回流喷射一个大的嵌合体。AO、主动脉；RV、右心室；AR、主动脉回流。

Ⅱ 皮肤病学彩图

A. 常见皮肤病和损害



ⅡA-1 寻常痤疮伴有炎症性丘疹、脓疱和黑头粉刺。



ⅡA-2 红斑痤疮，伴有突起的面部红斑、毛细血管扩张、散在的丘疹和小的脓疱。



ⅡA-3 牛皮癣，特征为小的和大的红斑伴粘连的银色鳞屑。



ⅡA-4 异位性皮炎，伴色素沉着过多、苔藓化和肘窝脱屑。



ⅡA-5 汗疱性湿疹，特征为手掌和指侧深部水疱和脱屑，常与特应性体制有关。



ⅡA-6 皮脂溢性皮炎，显示中心性面部红斑伴油脂过多、淡黄色鳞屑。



ⅡA-7 瘀血性皮炎，显示红斑、鳞屑和整个下肢的渗出性红斑。这个患者也可看到几个血流瘀滞性溃疡。



ⅡA-8A　过敏性接触性皮炎，急性期有清晰的界限，在环形分布区有渗出性湿疹斑。



ⅡA-8B　过敏性接触性皮炎，对镍过敏，慢性期表现为红斑，苔癣样变，在慢性暴露于金属断面的皮肤上有渗出性红斑。



ⅡA-9　扁平苔癣，显示多发性扁平的紫色丘疹和斑疹。正如在这个患者的拇指指甲所看到的指甲营养不良也是一个特征。



ⅡA-10　脂溢性角化病，看来像是“粘上”的，蜡状的，疣状丘疹和斑疹伴有多形彩色环，从亮黄褐色到黑色。



ⅡA-11　白癜风，典型的区域性分布，显示明显的皮肤脱色，是黑色素细胞缺失的结果。



ⅡA-12　局限性脱发（簇状秃发），特征为界限分明的环状完全没有头发的头皮。毛囊的保留提示此病为非瘢痕性脱发。

[General Information]
书名=哈里森内科学　　（上、下卷）
作者=
页数=3483
SS号=0
出版日期=

封面页
版权页
前言页
目录页
上卷
第一部分　临床医学介绍
1　医学实践
2　临床医学上的伦理问题
3　临床医学中的决策
4　临床工作中的经济因素
5　环境和职业危险因素对疾病的影响
6　女性健康
7　妊娠合并症
8　青春期健康问题
9　老年医学
10　疾病预防的原则
11　另类医学
第二部分　疾病的主要表现
第1篇　疼痛
12　疼痛：病理生理和治疗
13　胸部不适和心悸
14　腹痛
15　头痛，包括偏头痛和丛集性头痛
16　颈腰痛
第2篇　体温改变
17　发热和超高热
18　发热和皮疹
19　急性感染性发热患者的诊治
20　低体温与冻疮
第3篇　神经系统疾病
21　虚弱、晕厥、头晕和眩晕
22　肌无力、肌肉疼痛、运动障碍与平衡失调
23　麻木、麻刺和感觉丧失
24　急性意识模糊状态和昏迷
25　失语和其他局灶性大脑疾病
26　记忆力减退与痴呆
27　睡眠障碍
第4篇　眼耳鼻喉疾病
28　眼科疾病
29　嗅觉、味觉和听力异常
30　上呼吸道感染
31　疾病的口腔表现
第5篇　循环和呼吸功能的改变
32　呼吸困难和肺水肿
33　咳嗽与咯血
34　心脏杂音患者的检查
35　高血压病初探
36　缺氧和紫绀
37　水肿
38　休克
39　心血管虚脱、心跳骤停和心脏性猝死
第6篇　胃肠功能异常
40　吞咽困难
41　恶心、呕吐和消化不良
42　腹泻和便秘
43　体重下降
44　消化道出血
45　黄疸
46　腹胀和腹水
第7篇　肾及泌尿道功能改变
47　氮质血症和尿液异常
48　尿失禁和下尿路症状
49　水电失衡

５０　酸中毒和碱中毒
第８篇　性功能和生殖功能的异常
５１　勃起功能障碍
５２　女性月经失调和其他常见的妇科异常
５３　多毛症和男性化
５４　不育和生育控制
第９篇　皮肤改变
５５　接诊皮肤病患者
５６　湿疹、银屑病、皮肤感染、痤疮和其他常见皮肤病
５７　内科疾病的皮肤表现
５８　免疫介导的皮肤病
５９　药物的皮肤反应
６０　光过敏和其他对光的反应
第１０篇　血液系统疾病
６１　贫血和红细胞增多
６２　出血和血栓形成
６３　淋巴结和脾肿大
６４　粒细胞、单核细胞疾病
第三部分　遗传和疾病
６５　人类遗传学基本原理
６６　染色体疾病
６７　线粒体基因缺陷病
６８　基因异常的筛查、咨询和预防
６９　基因治疗
第四部分　临床药理
７０　药物治疗理论
７１　药物不良反应
７２　自主神经系统生理学和药理学
第五部分　营养
７３　营养摄取与膳食评估
７４　营养不良与营养评价
７５　维生素与微量矿物质的缺乏与过多
７６　肠内与肠外营养治疗
７７　肥胖
７８　饮食疾病
第六部分　肿瘤学和血液学
第１篇　肿瘤性疾病
７９　对肿瘤病人的研究方法
８０　癌症的预防和早期检测
８１　肿瘤遗传学
８２　肿瘤的细胞生物学
８３　血管生成
８４　肿瘤治疗的原则
８５　肿瘤患者的感染
８６　黑素瘤和其他皮肤癌
８７　头颈癌
８８　肺部肿瘤
８９　乳腺癌
９０　胃肠道肿瘤
９１　肝胆道肿瘤
９２　胰腺肿瘤
９３　胃肠道和胰腺的内分泌肿瘤
９４　膀胱癌与肾细胞癌
９５　前列腺增生性和恶性疾病
９６　睾丸肿瘤
９７　妇科恶性肿瘤
９８　骨和软组织肉瘤及骨转移瘤
９９　原发部位不明的转移癌
１００　副肿瘤综合征
１０１　神经系统副肿瘤综合征
１０２　肿瘤急症
１０３　癌症的晚期后果及其治疗
第２篇　造血系统疾病

１０４　造血
１０５　铁缺乏症和其他类型低增生性贫血
１０６　血红蛋白病
１０７　巨幼细胞贫血
１０８　溶血性贫血和急性失血
１０９　再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征和相关的骨髓衰竭综合征
１１０　真性红细胞增多症和其他骨髓增殖性疾病
１１１　急、慢性髓性白血病
１１２　淋巴细胞恶性肿瘤
１１３　浆细胞病
１１４　输血生物学和治疗
１１５　骨髓和干细胞移植
第３篇　止血障碍
１１６　血小板与血管壁疾病
１１７　凝血和血栓形成疾病
１１８　抗凝、纤维蛋白溶解剂与抗血小板治疗
第七部分　感染性疾病
第１篇　感染性疾病的基本探讨
１１９　传染性疾病概论：宿主与寄生虫之间的相互作用
１２０　微生物致病的分子机制
１２１　感染性疾病的实验室诊断
１２２　免疫学基本原理及疫苗的使用
１２３　对于跨国旅游者的健康建议
第２篇　临床综合征：人群获得性感染
１２４　脓毒血症和感染中毒性休克
１２５　发热原因未明
１２６　感染性心内膜炎
１２７　咬伤和烧伤的感染并发症
１２８　皮肤、肌肉和软组织感染
１２９　骨髓炎
１３０　腹腔内感染和脓肿
１３１　急性腹泻性疾病和细菌性食物中毒
１３２　性传播疾病：总论及临床处理
１３３　盆腔炎
第３篇　临床症候群：医院感染
１３４　医院中的感染控制
１３５　医院感染及血管相关性感染
１３６　器官移植病人的医院感染
第４篇　细菌性感染的治疗
１３７　细菌性感染的治疗与预防
第５篇　革兰氏阳性细菌感染
１３８　肺炎球菌感染
１３９　葡萄球菌属感染
１４０　链球菌和肠球菌感染
１４１　白喉、其他棒状杆菌属感染和炭疽
１４２　单核细胞增多性李斯特菌所致的感染
１４３　破伤风
１４４　肉毒中毒
１４５　气性坏疽、抗生素相关性结肠炎和其他梭状芽孢杆菌感染
第６篇　革兰氏阴性细菌感染
１４６　脑膜炎球菌感染
１４７　淋球菌感染
１４８　卡他莫拉菌和其他莫拉菌
１４９　嗜血杆菌属感染
１５０　ＨＡＣＥＫ组和其他革兰氏阴性菌所致的感染
１５１　军团菌感染
１５２　百日咳和其他鲍特菌感染
１５３　革兰氏阴性肠杆菌所致疾病
１５４　幽门螺杆菌
１５５　假单胞菌属及相关细菌引起的感染
１５６　沙门菌病
１５７　细菌性痢疾
１５８　弯曲菌和相关菌种感染

１５９　霍乱及其他弧菌
１６０　布氏杆菌病
１６１　兔热病
１６２　鼠疫和其他耶尔森菌属感染
１６３　巴尔通体感染（包括猫抓热）
１６４　杜诺凡病
第７篇　其他细菌感染
１６５　诺卡放线菌病
１６６　放线菌病
１６７　厌氧菌混合感染
第８篇　分枝杆菌病
１６８　抗分枝杆菌药物
１６９　结核
１７０　麻风（Ｈａｎｓｅｎ病）
１７１　非结核分枝杆菌感染
第９篇　螺旋体疾病
１７２　梅毒
１７３　地方性螺旋体病
１７４　钩端螺旋体病
１７５　回归热
１７６　莱姆包柔螺旋体病
第１０篇　立克次体、支原体和衣原体
１７７　立克次体病
１７８　支原体感染
１７９　衣原体感染
第１１篇　病毒性疾病
１８０　医学病毒学
１８１　除抗逆转录病毒药物外的抗病毒化学疗法
第１２篇　ＤＮＡ病毒
１８２　单纯疱疹病毒
１８３　水痘 - 带状疱疹病毒感染
１８４　Ｅｐｓｔｅｉｎ - Ｂａｒｒ病毒感染及传染性单核细胞增多症
１８５　巨细胞病毒和人疱疹病毒６、７和８型
１８６　天花病毒、牛痘和其他痘病毒
１８７　细小病毒属
１８８　人乳头状瘤病毒
第１３篇　ＤＮＡ和ＲＮＡ呼吸道病毒
１８９　常见的呼吸道感染病毒
１９０　流行性感冒
第１４篇　ＲＮＡ病毒
１９１　人类逆转录病毒
１９２　病毒性胃肠炎
１９３　肠道病毒和呼肠孤病毒
１９４　麻疹
１９５　风疹（德国麻疹）
１９６　流行性腮腺炎
１９７　狂犬病病毒和其他的弹状病毒
１９８　节肢动物和啮齿动物源性病毒所致的感染
１９９　丝状病毒（马尔堡和埃博拉病毒）
第１５篇　真菌和藻类感染
２００　真菌感染的诊断和治疗
２０１　组织胞浆菌病
２０２　球孢子菌病
２０３　芽生菌病
２０４　隐球菌病
２０５　念珠菌病
２０６　曲霉病
２０７　毛霉病
２０８　其他霉菌病和藻类感染
２０９　卡氏肺囊虫感染
第１６篇　原虫和蠕虫感染：一般考虑
２１０　寄生虫感染患者的诊断方法
２１１　寄生虫感染的实验室诊断

２１２　寄生虫感染的治疗
第１７篇　原虫感染
２１３　阿米巴病和自由生活阿米巴感染
２１４　疟疾和巴贝虫病：由红细胞寄生虫引起的疾病
２１５　利什曼病
２１６　锥虫病
２１７　弓形虫感染
２１８　原虫性肠道感染和毛滴虫病
第１８篇　蠕虫感染
２１９　毛线虫属和其他组织线虫
２２０　肠道线虫
２２１　丝虫病和有关的感染（罗阿丝虫病、盘尾丝虫病和龙线虫病）
２２２　血吸虫病和其他吸虫感染
２２３　绦虫
第八部分　心血管系统疾病
第１篇　诊断
２２４　心脏疾病病人的诊疗途径
２２５　心血管系统的体格检查
２２６　心电图
２２７　非侵入性心脏显像：超声心动图和核素心肌显像
２２８　诊断性心导管和血管造影术
第２篇　心律失常
２２９　缓慢性心律失常：窦房结和房室结传导功能障碍
２３０　快速心律失常
第３篇　心脏疾病
２３１　正常和异常的心脏功能
２３２　心力衰竭
２３３　心脏移植
２３４　成人先天性心脏病
２３５　风湿热
２３６　瓣膜性心脏疾病
２３７　肺心病
２３８　心肌病和心肌炎
２３９　心包疾病
２４０　心脏肿瘤、躯体疾病的心脏表现和外伤性心脏损害
第４篇　血管系统疾病
２４１　动脉粥样硬化的发病机理
２４２　动脉粥样硬化的预防和治疗
２４３　急性心肌梗死
２４４　缺血性心脏病
２４５　经皮冠状动脉血管重建
２４６　高血压性血管病
２４７　主动脉疾病
２４８　四肢血管疾病
下卷
第九部分　呼吸系统疾病
第１篇　诊断
２４９　呼吸系统疾病的诊断
２５０　呼吸功能紊乱
２５１　呼吸疾病的诊断步骤
第２篇　呼吸系统疾病
２５２　哮喘
２５３　过敏性肺炎和嗜酸性粒细胞肺浸润症
２５４　环境性肺病
２５５　肺炎和肺脓肿
２５６　支气管扩张症
２５７　囊性纤维化
２５８　慢性支气管炎、肺气肿和气道阻塞
２５９　肺间质性疾病
２６０　原发性肺动脉高压
２６１　肺血栓栓塞
２６２　胸膜、纵隔和膈肌疾病
２６３　通气疾患

２６４　睡眠呼吸暂停
２６５　急性呼吸窘迫综合征
２６６　机械通气
２６７　肺移植
第十部分　肾脏及尿路异常
２６８　肾功能异常
２６９　急性肾功能衰竭
２７０　慢性肾功能衰竭
２７１　肾衰的透析治疗
２７２　肾移植在肾功能不全中的治疗
２７３　肾小球损伤的病因学
２７４　主要的肾小球疾病
２７５　多系统疾病相关性肾病
２７６　遗传性肾小管疾病
２７７　肾小管和肾间质疾病
２７８　肾脏的血管损伤
２７９　肾结石病
２８０　泌尿系感染和肾盂肾炎
２８１　尿路梗阻
第十一部分　消化系统疾病
第１篇　消化道疾病
２８２　接诊胃肠疾病病人
２８３　消化道内镜检查
２８４　食管疾病
２８５　消化胜溃疡和相关疾病
２８６　吸收功能紊乱
２８７　炎症性肠病
２８８　肠易激综合征
２８９　肠和腹膜的憩室、血管和其他疾病
２９０　急性肠梗阻
２９１　急性阑尾炎
第２篇　肝胆疾病
２９２　肝病病人的诊断概要
２９３　肝脏功能评价
２９４　胆红素代谢和高胆红素血症
２９５　急性病毒性肝炎
２９６　毒物和药物诱导的肝炎
２９７　慢性肝炎
２９８　酒精性肝病
２９９　肝硬化及其并发症
３００　肝脏浸润性、遗传性及代谢性疾病
３０１　肝脏移植
３０２　胆囊胆管疾病
第３篇　胰腺疾病
３０３　对胰腺疾病病人的诊疗方法
３０４　急性和慢性胰腺炎
第十二部分　免疫系统、结缔组织和关节病
第１篇　免疫系统疾病
３０５　免疫系统介绍
３０６　主要的组织相容性基因复合物
３０７　自身免疫和自身免疫病
３０８　主要的免疫缺陷性疾病
３０９　人类免疫缺陷病毒（ＨＩＶ）感染：艾滋病（ＡＩＤＳ）和相关疾病
第２篇　免疫性疾病
３１０　过敏症、超敏反应、系统性肥大细胞增生症
３１１　系统性红斑狼疮
３１２　类风湿关节炎
３１３　系统性硬化症（硬皮病）
３１４　干燥综合征
３１５　强直性脊柱炎、反应性关节炎和未分化脊柱关节病
３１６　白寒病
３１７　血管炎综合征
３１８　结节病

３１９　淀粉样变
第３篇　关节疾病
３２０　关节和肌肉骨骼疾病的研究
３２１　骨性关节炎
３２２　痛风及其他晶体性关节炎
３２３　感染性关节炎
３２４　银屑病关节炎及胃肠疾病相关关节炎
３２５　复发性多软骨炎和其他关节炎
３２６　关节周围软组织疾病
第十三部分　内分泌学与代谢
第１篇　内分泌学
３２７　内分泌学原理
３２８　垂体前叶和下丘脑疾病
３２９　神经垂体疾病
３３０　甲状腺疾病
３３１　肾上腺皮质疾病
３３２　嗜铬细胞瘤
３３３　糖尿病
３３４　低血糖症
３３５　睾丸疾病
３３６　卵巢和女性生殖道疾病
３３７　乳腺的内分泌异常
３３８　性分化异常
３３９　影响多个内分泌系统的疾病
第２篇　骨和矿物质代谢异常
３４０　骨和矿物质代谢的绪论
３４１　甲状旁腺疾病与其他高血钙性和低血钙性疾患
３４２　骨质疏松症
３４３　Ｐａｇｅｔ病与其他骨发育不良
第３篇　中间代谢异常
３４４　脂蛋白代谢异常
３４５　血色病
３４６　卟啉症
３４７　嘌呤和嘧啶代谢异常
３４８　Ｗｉｌｓｏｎ病
３４９　溶酶体贮积病
３５０　糖原贮积病与其他遗传性糖类代谢紊乱
３５１　遗传性结缔组织病
３５２　遗传性氨基酸代谢和贮积疾病
３５３　遗传性膜转运缺陷
３５４　脂肪营养不良和其他原发性脂肪组织疾患
第十四部分　神经疾患
第１篇　神经疾患的诊断
３５５　疾病的神经生物学
３５６　神经疾病患者的诊治
３５７　中枢和周围神经系统的电生理研究
３５８　神经疾患的影像学
３５９　神经疾患的分子学诊断
第２篇　中枢神经系统疾病
３６０　痫性发作与癫痫
３６１　脑血管疾病
３６２　Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ病与其他原发性痴呆
３６３　Ｐａｒｋｉｎｓｏｎ病与其他锥体外系疾患
３６４　共济失调性疾患
３６５　肌萎缩侧索硬化与其他运动神经元病
３６６　自主神经系统疾患
３６７　常见颅神经疾患
３６８　脊髓疾病
３６９　头部与脊椎外伤
３７０　神经系统原发性与转移性肿瘤
３７１　多发性硬化与其他脱髓鞘疾病
３７２　细菌性脑膜炎与其他化脓性感染
３７３　病毒性脑膜炎与脑炎

３７４　慢性和复发性脑膜炎
３７５　朊蛋白病
３７６　重症监护神经病学
第３篇　神经与肌肉疾患
３７７　周围神经病患者的诊治
３７８　Ｇｕｉｌｌａｉｎ－Ｂａｒｒé综合征与其他免疫介导性周围神经病
３７９　Ｃｈａｒｃｏｔ－Ｍａｒｉｅ－Ｔｏｏｔｈ病与其他遗传性周围神经病
３８０　重症肌无力与其他神经肌肉接头病
３８１　肌肉疾病患者的诊治
３８２　多发性肌炎、皮肌炎与包涵体肌炎
３８３　肌营养不良与其他肌肉疾病
第４篇　慢性疲劳综合征
３８４　慢性疲劳综合征
第５篇　精神疾患
３８５　精神障碍
第６篇　酒精依赖与药物依赖
３８６　成瘾的生物学
３８７　酒精与酒精依赖
３８８　阿片样物质滥用与依赖
３８９　可卡因与其他经常滥用的药物
３９０　烟碱成瘾
第十五部分　环境和职业危害
第１篇　特殊的环境和职业危害
３９１　特殊的环境和职业危害因素
３９２　溺死和近溺死状态
３９３　电击伤
３９４　辐射伤
３９５　重金属中毒
第２篇　由毒物、药物过量和叮咬中毒引起的疾病
３９６　中毒与药物过量
３９７　爬行动物噬咬和海洋动物接触引起的损伤
３９８　外寄生物侵染和节肢动物叮咬
附录
附录Ａ　实验室参考值的临床意义
附录Ｂ　用于培养标本的采集和运输的说明
索引
附录页