

R4
LBT
=171.0.2

113189

默克诊疗手册

第17版

主 编

MARK H. BEERS, M.D.

ROBERT BERKOW, M.D.

高级副主编

ROBERT M. BOGIN, M.D.

ANDREW J. FLETCHER, M.B., B. Chir.

主 译

薛纯良

副主译

蔡 琰 李定国 洪昭毅

人民卫生出版社

The Merck Manual of Diagnosis and Therapy
Seventeenth Edition

图书在版编目(CIP)数据

默克诊疗手册/(美)比尔斯(Beers, M. H)主编;
薛纯良主译. - 3版. - 北京:人民卫生出版社, 2000
ISBN 7-117-03823-3

I. 默… II. ①比…②薛… III. 临床医学-手册 IV. R4-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 39293 号

Copyright © 1999 by Merck & Co., Inc

All rights reserved. No part of this book may be reproduced or used in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, or by any information storage and retrieval system, without permission in writing from the Publisher.

默克诊疗手册 第 17 版

版权所有。未经出版者书面允许,不得以任何形式或方法,包括影印或其他任何信息储存和翻印手段,出版或使用本书的任一部分。

图字:01-5000-1303

默克诊疗手册

主 编: Mark H. Beers

主 译: 薛 纯 良

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

印 刷: 三河市富华印刷包装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 98.5

字 数: 3955 千字

版 次: 1992 年 8 月第 1 版 2001 年 1 月第 3 版第 6 次印刷

印 数: 29 801—34 800

标准书号: ISBN 7-117-03823-3/R·3824

定 价: 162.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

编 委

Philip K. Bondy, M.D.
Preston V. Dilts, Jr., M.D.
Douglas A. Drossman, M.D.
L. Jack Faling, M.D.
Eugene P. Frenkel, M.D.
Glen O. Gabbard, M.D.
Robert A. Hoeckelman, M.D.
Gerald L. Mandell, M.D.
Fred Plum, M.D.
G. Victor Rossi, Ph.D.
Paul H. Tanser, M.D., F.R.C.P.(C)

译 者

(以章节次序为序)

程五凤	谢良民	崔贤德	陈 战	江 静	董治亚
李定国	李兆东	盛 颖	刘清华	孙依萍	邱德凯
房静远	贾一韬	熊伍军	马 雄	鲍春德	陈 盛
邓伟吾	黄绍光	胡家安	郭雪君	高蓓莉	岳文香
程其俭	金西铭	奚渭清	刘 正	罗邦国	罗 炯
袁卫如	陆 毅	周曙霞	孙关林	许以平	张欣欣
蔡 倩	龚启明	刘晶新	沈大康	吴建伟	薛纯良
王祖承	方贻儒	郭起浩	谢 斌	丁怀翌	徐济民
陈祥华	程 纯	王志荣	钱家麟	方 炜	张敏芳

黄 鵬	何其久	侍 庆	樊绮诗	孙 宜	沈育红
季晓琼	洪昭毅	盛晓阳	朱建幸	施诚仁	顾学范
马永祈	吴振勤	谢国斌	汤德胜	章小篆	

审 校

陆汉明	薛纯良	邓伟吾	丁怀翌	徐济民
王祖承	邱德凯	何其久	陈凤生	程五凤
洪昭毅	李定国			

译者序言

《默克诊疗手册》自 1899 年问世至今已有 100 年历史, 去年出版的第 17 版是百年版。百年的医学发展是惊人的, 而第 16 版至第 17 版之间 7 年的进展更具挑战性。在前 16 版的基础上, 经过近 7 年的艰苦努力出版了这本世纪版。该版在 Mark H. Beers 博士领导下, 由 290 位具有丰富知识和经验的各科专家撰稿写成。与第 16 版相比, 本版的每个专题几乎都被更新或重写, 并且还新增加了朊病毒疾病、手疾患、死亡与临终、临床医学中的概率、多重化学敏感性、慢性疲劳综合征、康复、戒烟和老年人的药物治疗等 9 个现代热门专题。本手册除英文原版外, 同时还有包括中文在内的 14 种语言的版本, 因此它向全世界直接提供了全新而实用的医学信息和诊疗技术。可见该书影响之广泛。

第 16 版《默克诊疗手册》由我们译成中文版, 出版后深受同道们欢迎。感谢人民卫生出版社和广大读者的信任, 我们再次受托翻译这本有特殊意义的世纪版。翻译任务仍由上海第二医科大学各附属医院和所属研究所的各对口学科的老专家及学有专长的中青年骨干承担, 为进一步提高本版的翻译质量, 对原译校班子作了必要的调整和充实。在本版翻译过程中得到人民卫生出版社的指导, 以及全体译校人员的通力合作, 使这本世纪版巨型诊疗手册在一年多时间内圆满完成翻译、审校和定稿任务。在此, 对所有为本手册的翻译和出版付出辛勤劳动和作出积极贡献的领导和同道们致以衷心感谢。

本版原著题材广泛, 撰稿作者和翻译人员人数众多, 原著文笔和译文风格不尽一致, 尽管在译前布置和译后审校中作了很大努力, 但仍难免有不妥之处, 希望读者指正。

因原版多以美国为背景, 译者虽然对个别地方作了必要的注释, 但为忠实于原著, 不宜作过多的说明, 此外, 对一些剂量单位也未作换算, 故请读者参考使用时注意。

薛纯良

于上海第二医科大学

2000 年 3 月 12 日

前言

我们在此利用新版的出版机会庆祝《默克诊疗手册》的百年诞辰。在第1版的编者编写着192页概要时不会想到下世纪医学的发展是如此迅速。今天《默克诊疗手册》厚达2655页,内容涉及100年前尚不被人所知晓的无数疾病。在下文百年历史中,我们简单回顾了过去一个世纪《默克诊疗手册》中反映的医学发展状况。

尽管医学知识在不断增长,《默克诊疗手册》为临床医生、医学生、实习医生、护士、药剂师及其他卫生专业人员提供简明、完整、准确、有用的临床信息的宗旨始终未变。《默克诊疗手册》覆盖内科教科书上的所有主题及儿科学、精神病学、产科学、妇科学、皮肤病学、药理学、眼科学、耳鼻喉科学和一些特殊主题的详细信息。该手册能使从业者迅速查寻到所需的信息。从业越专,这种信息就越重要。专科医生和全科医生有时需要很快找到其他专业的信息。

《默克诊疗手册》第17版是7年艰苦心血的结晶。每个专题都被更新,许多专题则被完全重写。本版新增专题包括:手疾患、朊病毒疾病、死亡与临终、临床医学中的概率、多重化学敏感性、慢性疲劳综合征、康复、戒烟及老年人的药物治疗等。后面几页列出了编委会、专家顾问和作者名单及其单位。对他们的感激之情无法用言语来表达。倘若他们的努力能对您有所帮助,则对他们是最大的安慰。

《默克诊疗手册》由于其涉及主题广,并在成功和失败中得出了成功经验而具有某些独到之处。我们恳请读者花几分钟时间看一下各章节前的内容目录。各节的主标题、专题讨论中的内部标题及正文的黑体对正文起了强调的作用。

我们希望本版《默克诊疗手册》能对您有所帮助,能满足您的需求,值得您经常使用。欢迎您提出改进的建议,我们将认真对待。

主编 Mark H. Beers 医学博士和 Robert Berkow 医学博士

百年历史

过去 100 年发生在医学信息、技术、诊断及治疗领域的飞速发展是惊人而且是具有挑战性的。默克手册历来寻求展现最出色的临床医疗实践。借着世纪版的出版时机,我们回顾早年的版本,注视过去这个世纪中医学的变化,并庆祝这本手册——最长久连续出版的英文医学参考书的发展。

1899 年出版了基于美国药典的 192 页的《默克药材手册》第 1 版。其第 I 部分(名为药材)按字顺列出认为具有治疗作用的所有药物(从滋补剂苦艾素到神经病痛缓解剂缬草锌)及其属性和剂量。第 II 部分名为治疗适应证,按字母顺列出症状、体征、功能失调及疾病,其后列出已知的治疗及其简短使用说明。在第 III 部分,药物按“它们的生理作用”分类,其中包括现在已基本不采用的可追溯到盖伦(Galen)时代的类目,如:“变质剂”、“调经剂”(amenagogues)、“消散剂”(discutients)和溶剂(resolvents)”等。几乎所有列出的药物现已被更有效的药物替代,但某些药,如阿托品、洋地黄、水合氯醛、可待因及奎尼丁仍延用至今。现被当作毒药的砒、土的宁(马钱子碱)在当时极其常用。不过,看一下现版《默克诊疗手册》则会发现,今天在治疗癌症中仍使用着一些毒药。

在回顾第 1 版默克手册时,Harold J. Morowitz 博士注意到第 1 版中有异常多的治疗对大多数疾病作用很小甚至没用。例如,当看到 75 种白喉治疗及 96 种淋病治疗中无一有效时,他评论道:“……给人的自然感觉是做些事总比不做好”,“对某病了解得越少,治疗方法就越多”。这些倾向在当今医学中仍存在。鉴于在 1899 年微生物学、有机化学及生物化学尚属新兴学科,当时医生们自认为是受过高度训练的拯救人类病痛的医学科学家;为此 Morowitz 医生劝告我们不要轻易嘲笑我们的祖先,因为 100 年后本世纪版中的信息可能也会显得很原始。

有关第 1 版默克手册的问世,我们没有直接的信息,但其前言清楚地表达了它的目的:“……应全科医生常有之所需。记忆是不可靠的,特别是在当您有许多事要考虑时。一旦遇到不常见的病例,一时很难想到最佳的处理方法。此时若稍作提醒,就可改变局面,助他准确地根据判断作出恰当的处理”。本手册为医生提供所需相关临床资料的宗旨至今未变。

其后的各版反映出医学的发展过程。第 3 版(1905)第 1 次把肾上腺素作为血管收缩剂,并提到坏血病是“由饮食不当及不足引起”。1923 年因战争而推迟的第

5版约有600页。其内容包括床边诊断中普遍接受到的启发。尿液分析占了21页;还增加了对血压测定(一种新的诊断方式)的讨论和一个血压列表。当阿斯凡纳明(arsphenamine)进入治疗梅毒的药库时,盖仑时代的药物就从实践中消失。

第6版(1934)中,首先建立血库的伊利诺大学医学院治疗学教授 Bernard Fantus 是其姓名被列入默克手册的第一人。生物学和有机化学方面的迅猛发展使第6版成为一本1379页的全新著作,并改名为《默克诊疗手册》,是前版的3倍厚。它收录了更多的病种,按字母顺序排列,列出定义、病因、诊断(包括实验室发现及临床症状和体征)、治疗以及大量处方。其中某些概念(如:用X线治疗许多皮肤疾病要签字认可、孕妇不应旅行等)已经过时。把汽车看作“流产的潜在原因”,在当时的道路条件下可能是有道理的。该版对营养缺乏性疾病(糙皮病、脚气病)作了解释,糖尿病被确认为胰腺胰岛素分泌不足。酸中毒、休克、心理病理学、皮下及静脉内给药、食物组分及维生素列表被作为医学进展介绍。感染是死亡的主要原因,但当时尚无抗生素。出乎意料,有关肿瘤的信息几乎没有。胃癌、白血病、霍奇金病虽均被提及,但在大谈“大肠淤滞”及小肠阻塞时却未提及肠肿瘤。致许多其他医学著作作者及出版者的鸣谢表明该手册的材料很多采自其他书籍。

在第7版中(1940), M. R. Dinkelspiel 博士(眼科学家)被确认为该版和第6版的主编。Fantus 博士的帮助再次被确认,而且来自各学科领头专家们的帮助和建议被列出,以强调这本1436页手册的可靠性。该版中肿瘤仍提及很少。讨论了与用力无关的在睡眠和休息时发生的冠状动脉闭塞。新的主题包括变态反应、循环衰竭、粒细胞缺乏症、X线放射病及肥胖。有机汞剂被建议用于水肿治疗,而且对钠滞留在水肿致病作用中的重要性已有认识。在恶性贫血中内、外因子的学说已作了说明。毒扁豆碱和毛果芸香碱被推荐用于治疗青光眼(但水蛭置于颞部的疗法也在其中)。某些磺胺类药物沿用至今,但尚无有效的高血压治疗药物。在疟疾主题下讨论了降低奎宁治疗费用的问题。该版首次提供了索引。

第二次世界大战使第8版的出版延迟至1950年。医学史上前所未有的发展致使新版在形式、哲理及内容方面得以完全更新。可被认为现代默克手册之父的 Charles E. Lyght 博士以编辑身份进行整体把关。书名改为目前的默克诊疗手册;按字母顺序排列的病名被组合成的20类医学专业领域替代(提示专业化的美国医学的形成),并对新奇药物替代老药作了讨论。治疗感染药物有:磺胺类药物、青霉素、链霉素、二氢链霉素、氯四环素及氯霉素。该版还叙述了皮质类固醇在关节炎中强有力的效果。白喉和破伤风类毒素以及百日咳疫苗被用作常规小儿免疫,但尚无抗德国麻疹的疫苗(尽管已经明确该病对胎儿有破坏作用)。

Lyght 博士在书的各章间使用了词典式的拇指标签,并列出了第9版的4人编委。床边操作一章特别强调了对病人舒适和安宁的关怀,包括在床上给病人洗

澡的细节。若病人乱作一团的头发需要修剪,则建议作书面同意签字。关于医生医药包中该放什么的章节表明当时家庭出诊仍是日常所需。外部作者供稿第一次免去了医生-编辑小组搜遍主要书籍,寻找材料,消化,整理,再由秘书们笔录的局面。Lyght 博士评论道:“这些权威给了很大的帮助,但他们写得太长,且各人有自己的风格和体裁,需作大量编辑,使其简短、明了、严密但不改变其实质内容。”使 Lyght 博士宽慰的是,几乎所有作者都对“优化”其稿表示感谢。作者有一定的酬礼,但不计名。

Lyght 博士领导了第 11 版手册(1966)的编辑和修订。尽管他热衷于精简,手册还是增至只有袋鼠的口袋才容得下。第 12 版(1972)是在 David Holvey 博士的监督下出版,顾问编辑 John Talbott(原布法罗的纽约州大学医学系教授和主席及美国医学会杂志编辑)给了大力帮助。Holvey 博士死于一次事故,Robert Berkow 博士成了第 13 版的主编,并同样获得 Talbott 博士的协助。外部作者增至 250 人,大多来自美国。12 位知名人士组成的编委会积极参与手册的发展、作者的挑选及手稿的校阅。作者姓名被首次列出。

为使有限的小手册能容纳大量的生理学、免疫学及药理学方面的新信息,第 13 版(1977)付出了巨大努力。增加新章节,扩充老章节,体积也增加了。内容是第 12 版的 2 倍。酶学、分子细胞生物学、基因工程方面的进展给编委们对手册体积的控制带来挑战。诊断和手术过程被从实验室研究中抽出,加入到临床实践中。

以后的各版仍以其他方式进行着改变。16 版有数种 CD-ROM 版本,并可在 Internet 上免费进入。外文版默克手册也起了很大作用。1950 年后出现了德语和西班牙语版本,第 16 版除英语外有 14 种语言版本。第 16 版约卖出 200 万册。我们相信《默克诊疗手册》是全球使用最广的全科医学书。第 17 版的翻译版及电子版正在进行中。

世纪版(第 17 版)联合了许多人的力量。主编 Mark H. Beers 博士及两位资深副主编 Robert M. Bogin 和 Andrew Fletcher 博士的协助是不可缺少的。执行编辑 Keryn Lane 主管着整个出色的编辑和成员组。自 13 版起的操作过程为:先对前版作内部分析,即使它受到很高的评价及读者的认可。为此,16 版的各章被分送给非编委的外部专家,接受他们的真诚批评。并分析读者评论和来信。随后召集编委会,探讨评论和批评,着手准备第 17 版。召集杰出专家顾问,听取他们的意见。290 名具有丰富经验和知识的作者被约稿。工作人员极其小心地修改他们的手稿,保留有价值部分,去除不必要的华丽词汇。每件手稿均经一位编委会成员或顾问的检查。还常邀请编外专业书评家作评议。每提到一种药物及其剂量都要请外部药剂师顾问过目。评论的目的是保证以简单、明了的方式准确、恰当、切题地表达每个主题。然后再由作者对其手稿再加工、修改并润色。几乎所有手稿均经 6

稿校样;15~20次的校样也不少见。我们相信没有其他医学书会像默克手册那样经过这么多次的评议和修改。

默克手册第1版是以这样一条对读者的说明开始的:“恳请医生们同我们联系……任何能改进第2版的建议……我们将尽一切力量采纳能使默克手册更好地为医学职业服务的建议,并使其迅速在以后版本中体现。”说明还指出,任何一位提供改进意见的医生将为本职业作出“有价值的贡献”。这种邀请出现于默克手册的每一版。

(李佩珠 译)

缩写和符号

下列缩写适用于本手册,其他扩充的缩写还会在各章节首次出现时指出。

ACE 血管紧张素转换酶

ACTH 促肾上腺皮质激素

ADH 抗利尿激素

AIDS 获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)

ALT 丙氨酸转氨酶(以前称 SGPT)

AST 天门冬氨酸转氨酶(以前称 SGOT)

ATP 三磷酸腺苷

BCG 卡介苗

bid 每日2次

BMR 基础代谢率

BP 血压

BSA 体表面积

BUN 血尿素氮

C 摄氏温度;百分度;补体

Ca 钙

cAMP 环腺苷酸

CBC 全血计数

cGy 厘戈瑞

Ch 节

Ci 居里

CK 肌酸激酶

Cl 氯化物;氯

cm 厘米

CNS 中枢神经系统

CO₂ 二氧化碳

COPD 慢性阻塞性肺部疾病

CPR 心肺复苏

CSF 脑脊液

cu 立方的

D&C 扩张和刮除术
dl 分升(=100ml)
DNA 脱氧核糖核酸
DTP 白喉-破伤风-百日咳(类毒素/疫苗)
D/W 葡萄糖水
ECF 细胞外液
ECG 心电图
EEG 脑电图
ENT 耳、鼻、喉
ERCP 内镜逆行胰胆管造影
ESR 红细胞沉降率
FDA 美国食物及药品管理局
FUO 不明原因发热
Gy 戈瑞
g 克
GFR 肾小球滤过率
GI 胃肠的,消化道的
G6PD 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶
GU 泌尿生殖的
h 小时
Hb 血红蛋白
HCl 盐酸;氯化物
HCO₃ 重碳酸盐
Hct 血细胞比容
Hg 汞
HIV 人类免疫缺陷病毒
HLA 人类白细胞抗原
Hz 赫(兹)(周/秒)
ICF 细胞内液
ICU 强化监护室
IgA, etc 免疫球蛋白 A, 等
IM 肌肉注射
INR 国际标准化率
IPPB 间歇性正压呼吸
IU 国际单位
IV 静脉注射

IVU 静脉尿路造影

K 钾

kcal 千卡(食物热卡)

kg 千克

L 升

LDH 乳酸脱氢酶

M 摩尔

m 米

m² 平方米

MCH 平均红细胞血红蛋白量

MCHC 平均红细胞血红蛋白浓度

mCi 毫居里

MCV 平均红细胞容量

mEq 毫当量

Mg 镁

mg 毫克

MI 心肌梗死

MIC 最小抑制浓度

min 分钟

mIU 毫国际单位

ml 毫升

mm 毫米

mmol 毫摩尔

molwt 分子量

mOsm 毫渗摩尔

MRI 磁共振成像

N 氮;正常(溶液浓度)

Na 钠

NaCl 氯化钠

ng 纳克(=毫微克)

nm 纳米(=毫微米)

nmol 纳摩尔

NSAID 非类固醇抗炎药

O₂ 氧

OTC 非处方用药

P 磷;压力

PACO₂ 肺泡二氧化碳压
PaCO₂ 动脉二氧化碳压
PAO₂ 肺泡氧压
PaO₂ 动脉氧压
PAS 过碘酸-希夫
PCO₂ 二氧化碳压(或张力)
pg 皮克(=微微克)
pH 氢离子浓度
PMN 多形核白细胞
PO 口服
PO₂ 氧压(或张力)
PPD 精制白蛋白衍生物(结核菌素)
ppm 百万分之几
pm 必要时
q 每
qid 每日4次
RA 类风湿性关节炎
RBC 红细胞
RNA 核糖核酸
SaO₂ 动脉氧饱和度
SBE 亚急性细菌性心内膜炎
sc 皮下
sec 秒
SI 国际单位制
SIDS 婴儿猝死综合征
SLE 系统性红斑狼疮
soln 溶液
sp gr 比重
sq 平方
STS 梅毒血清试验
TB 结核病
tid 每日3次
TPN 全肠外营养
u 单位
URI 上呼吸道感染

UTI	尿路感染
WBC	白血细胞
WHO	世界卫生组织
wk	周
wt	重量
μ	微;微米
μCi	微居里
μg	微克
μl	微升
μm	微米
μmol	微摩尔
μOsm	微渗摩尔
$\text{m}\mu$	毫微米(=纳米)
/	每
<	小于
>	大于
\leq	等于或小于
\geq	等于或大于
\cong	近似等于
\pm	加或减
§	章

目 录

缩写和符号	(11)
第1章 营养性疾病	(1)
第2章 内分泌和代谢疾病	(77)
第3章 胃肠道疾病	(247)
第4章 肝胆疾病	(393)
第5章 肌肉骨骼和结缔组织疾病	(473)
第6章 肺部疾病	(591)
第7章 耳鼻咽喉疾病	(757)
第8章 眼科疾病	(807)
第9章 口齿疾病	(865)
第10章 皮肤疾病	(903)
第11章 血液学与肿瘤学	(989)
第12章 免疫学;变应性疾病	(1171)
第13章 感染性疾病	(1269)
第14章 神经科疾病	(1575)
第15章 精神障碍	(1781)
第16章 心血管疾病	(1893)
第17章 泌尿生殖系统疾病	(2119)
第18章 妇科与产科	(2257)
第19章 儿科学	(2429)
第20章 物理因素引起的疾病	(2855)
第21章 特殊医学	(2897)
第22章 临床药理学	(2999)
第23章 中毒	(3087)

第 1 章

营养性疾病

第 1 节 营养：总论	2
临床营养	14
营养状况的评定	14
营养支持	17
肠内营养	21
胃肠外营养	21
营养素与药物的相互作用	25
食品添加剂和污染物	26
第 2 节 营养不良	27
饥饿	32
蛋白质-能量营养不良	33
肉毒碱缺乏症	37
必需脂肪酸缺乏症	38
第 3 节 维生素缺乏、依赖和中毒	39
维生素 A 缺乏症	39
维生素 A 中毒症	41
维生素 D 缺乏和依赖	42
遗传性维生素 D 依赖性佝偻病	46
维生素 D 中毒症	47
维生素 E 缺乏症	47
维生素 E 中毒症	50
维生素 K 缺乏症	50
维生素 K 中毒症	53
硫胺素缺乏和依赖	53
核黄素缺乏症	55
烟酸缺乏症	56

维生素 B ₆ 缺乏和依赖	58
维生素 B ₆ 中毒症	59
生物素缺乏和依赖	59
泛酸缺乏症	59
维生素 C 缺乏症	60
第 4 节 矿物质缺乏症和中毒症	61
铁	62
碘	62
氟	63
锌	63
铬	65
硒	65
锰	66
钼	66
铜	67
后天性铜缺乏症	67
遗传性铜缺乏症	67
铜中毒症	67
第 5 节 肥胖症	71

第 1 节 营养：总论

营养学是食品及其与健康关系的科学。

营养学是关于食物中营养素的性质、分布、代谢作用以及食物摄入不足的后果的一门科学。营养素是指食物中能被吸收及用于增进健康的化学物。某些营养素是必需的，因为它们不能被机体合成，因此必须从食物中获得。必需营养素包括维生素、无机盐、氨基酸、脂肪酸以及作为能量来源的某些碳水化合物。非必需营养素是指机体能从其他化学物合成的营养素，尽管它们也可以从膳食中获得。一般将营养素分为宏量营养素和微量营养素。

宏量营养素

宏量营养素构成膳食的主要部分，提供能量及生长、维持和活动所需要的必需营养素。碳水化合物、脂肪（包括必需脂肪酸）、蛋白质、无机盐和水均为宏量

营养素。碳水化物被转变为葡萄糖和其他的单糖；脂肪被转变为脂肪酸和甘油；蛋白质被转变为肽和氨基酸。这些宏量营养素是可以相互转变的能量来源；脂肪产热 9kcal/g；蛋白质/碳水化物均产热 4kcal/g。乙醇通常不作为营养素，每克产热 7kcal。

碳水化物和脂肪可节约组织蛋白质。如果膳食来源或组织储存（特别是脂肪）不能提供足够的非蛋白质能量，那么蛋白质就不能有效地用于组织的维持、更新或生长，也就需要更多的膳食蛋白质以维持正氮平衡。

必需氨基酸（EAA）是蛋白质的组成成分，必须由膳食供给。在组成蛋白质的20种氨基酸中，有9种是必需的，即必须从膳食获得，因为它们不能被机体合成。有8种氨基酸是所有人所必需的。婴儿除此之外还需要组氨酸。

推荐的每日膳食供给量（RDA）中蛋白质由3月龄婴儿 2.2g/kg 降至5岁儿童 1.2g/kg，成年人 0.8g/kg。膳食蛋白质的需要量与生长速度呈正相关关系，而一生中不同阶段的生长速度不一样。EAA 需要量反映了蛋白质的不同需要量（表 1-1）。婴儿 EAA 总需要量（每日 715mg/kg），占其蛋白质总需要量的 32%；10~12 岁儿童每日需要 231mg/kg，占 20%；成年人每日需要 86mg/kg，占 11%。

不同蛋白质的氨基酸组成差别很大。某种蛋白质的氨基酸组成与动物组织的

表 1-1 必需氨基酸需要量（mg/kg 体重）

需要量	婴儿（4~6月龄）	儿童（10~12岁）	成年人
组氨酸	(29)	—	—
异亮氨酸	88	28	10
亮氨酸	150	44	14
赖氨酸	99	49	12
蛋氨酸和胱氨酸	72	24	13
苯丙氨酸和酪氨酸	120	24	14
丝氨酸	74	30	7
色氨酸	19	4	3
缬氨酸	93	28	13
必需氨基酸总需要量 (不包括组氨酸)	715	231	86

类似程度决定了该蛋白质的生物价 (BV)。鸡蛋蛋白的氨基酸组成与动物组织完全一样, 其 BV 为 100。牛奶和肉中的动物蛋白生物价高 (大约为 90), 而谷类和蔬菜中的蛋白质 BV 低 (大约为 40), 某些蛋白质如明胶蛋白, 由于缺乏色氨酸和缬氨酸, 其 BV 为 0。膳食中不同蛋白质的互补性决定了该膳食的总 BV。蛋白质的 RDA 是假定平均混合膳食的 BV 为 70。

必需脂肪酸 (EFA) 的需要量相当于脂肪摄入量的 6%~10% (相当于 5~10g/d)。它们包括 ω -6 (n-6) 脂肪酸——亚油酸 (顺式-十八碳-9, 12-二烯酸)、花生四烯酸 (顺式-二十碳-5, 8, 11, 14-四烯酸) 以及 ω -3 (n-3) 脂肪酸——亚麻酸 (顺式-十八碳-9, 12, 15-三烯酸)、EPA (顺式-廿碳-5, 8, 11, 14, 17-五烯酸) 和 DHA (顺式-廿二碳-4, 7, 10, 13, 16, 19-六烯酸)。EFA 必须由膳食供给: 植物油提供亚油酸和亚麻酸, 海洋鱼油提供 EPA 和 DHA。然而, 某些 EFA 可由其他 EFA 合成。例如, 机体能够从亚麻酸合成花生四烯酸。亚油酸可以部分地合成 EPA 和 DHA, 虽然鱼油是更有效的来源。许多廿碳烯酸类的形成, 包括前列腺素、凝血噁烷、前列环素及白三烯等, 需要 EFA (参见第 2 节必需脂肪酸缺乏症)。 ω -3 脂肪酸似乎在减低冠心病危险性方面具有一定作用 (参见第 202 节)。所有的 EFA 均为多不饱和脂肪酸 (PUFA), 但是并非所有的 PUFA 都是 EFA。

宏量元素——钠、氯、钾、钙、磷和镁——人每日的需要量以克计 (表 1-2)。水也被认为是一种宏量营养素, 因为每消耗 1kcal 能量需要 1ml 水, 或者大约 2500ml/d (参见第 12 节)。

微量营养素

维生素和微量元素是微量营养素, 维生素可分为水溶性和脂溶性两类 (表 1-2)。水溶性维生素是维生素 C (抗坏血酸) 及 8 种 B 族维生素——硫胺素 (维生素 B₁)、核黄素 (维生素 B₂)、尼克酸、吡哆醇 (维生素 B₆)、叶酸、钴胺素 (维生素 B₁₂)、生物素和泛酸。脂溶性维生素包括视黄醇 (维生素 A)、胆钙化醇和麦角钙化醇 (维生素 D)、 α -生育酚 (维生素 E)、叶绿醌和甲萘醌 (维生素 K)。仅维生素 A、E 和 B₁₂ 在体内的储存有意义。

必需微量元素包括铁、碘、氟、锌、铬、硒、镁、钼和铜。除氟和铬外, 这些微量元素均与代谢所需的酶或激素结合。氟与钙形成一种化合物 (CaF₂), 具有稳定骨骼和牙齿中矿物基质的作用, 预防龋齿。除了铁和锌之外, 工业化国家中, 微量元素缺乏症在临床实践中不太常见 (参见第 3 和 4 节)。

涉及动物营养的其他微量元素 (即铝、砷、硼、钴、镍、硅和矾) 尚未确定也为人类所必需。所有微量元素在高浓度时都是有毒的, 某些元素 (砷、镍和铬) 已被当作癌症的病因。在体内, 铅、镉、钡和铈是有毒的, 但金和银作为牙齿的成分是惰性的。

表 1-2 维生素、矿物质和必需脂肪酸

营养素	主要来源	功能	缺乏症和毒性作用	常用治疗剂量*
维生素 A(视黄醇)	维生素 A: 鱼肝油、肝脏、蛋黄、黄油、奶油、维生素 A 强化人造黄油 维生素 A 前提物类胡萝卜素: 深绿色绿叶蔬菜、黄色蔬菜、红棕榈油	视网膜光受体机制, 上皮细胞的完整性, 溶酶体的稳定性, 糖蛋白的合成	缺乏症: 夜盲, 毛囊周角化过度, 异物性眼炎, 儿童发病率率和死亡率增高 中毒症: 头痛、脱皮、肝脾肿大、骨增厚	原发性缺乏症: 10 000 ~ 20 000 μ g/d (30 000 ~ 60 000 IU/d) 棕榈酸视黄醇; 数日 吸收不良: 10 000 ~ 25 000 μ g/d (60 000 ~ 150 000 IU/d)
维生素 D(胆钙化醇、麦角钙化醇)	皮肤紫外线辐射(主要来源), 强化牛奶(主要的膳食来源)、鱼肝油、黄油、蛋黄、肝脏	钙、磷吸收; 骨重吸收、矿物化及成熟; 钙的肾小管重吸收	缺乏症: 佝偻病(有时伴有手足抽搐), 骨软化症 中毒症: 厌食症, 肾衰, 转移性钙化症	原发性缺乏症: 50 ~ 200 μ g/d (2 000 ~ 8 000 IU/d) 维生素 D ₃ , 3 周 代谢性缺乏症: 1 ~ 2 μ g/d 1, 25 (OH) ₂ D ₃ 或 1 α -OH-D ₃
维生素 E 组(α -生育酚及其他生育酚)	植物油、麦胚、叶类蔬菜、蛋黄、人造黄油、豆类	细胞内抗氧化剂, 生物膜自由基清除剂	缺乏症: RBC 溶血, 神经损伤, 肌酐尿症, 肌肉中沉积蜡样质 中毒症: 影响酶的功能	原发性缺乏症: 60 ~ 100mg/d, 2 周 吸收不良: 100 ~ 1 000mg/d
维生素 K 组(叶绿醌、甲萘醌)	叶类蔬菜、猪肉、肝脏、植物油, 新生儿期过后小肠菌丛也能合成	凝血酶原、其他凝血因子及骨蛋白的形成	缺乏症: 缺少凝血酶原及其他凝血因子而出血; 骨质疏松症	原发性缺乏症: 新生儿 1mg/d, 1 周; 成人 10mg/d, 1 周
必需脂肪酸(亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸、EPA、DHA)	植物种子油(玉米、葵花、红花)、人造黄油、海洋鱼油	前列腺素、白三烯、凝血噁烷及羧基脂肪酸的前提物; 膜结构	缺乏症: 生长停滞、皮炎、失水、外周神经炎	原发性缺乏症: 占能量的 15% ~ 20%, 1 月(儿童 15g/d, 成人 50g/d)

续表

营养素	主要来源	功能	缺乏症和毒性作用	常用治疗剂量*
硫胺素 (维生素 B ₁)	干酵母、全谷类、肉(尤其猪肉、肝), 强化的谷类制品、坚果、豆类、土豆	碳水化合物代谢, 中枢和外周神经细胞功能, 心肌功能	缺乏症: 婴儿或成人脚气病(外周神经炎、心衰、Wernicke-Korsakoff 综合征), 依赖状态	原发性缺乏症: 5 ~ 25mg/d, 2 周 依赖状态: 25 ~ 500mg/d
核黄素 (维生素 B ₂)	牛奶、乳酪、肝、肉、鸡蛋、强化的谷类制品	能量和蛋白质代谢的很多方面, 粘膜的完整性	缺乏症: 唇干裂、口角炎、角膜血管形成、弱视、脂溢性皮炎	原发性缺乏症: 10 ~ 30mg/d, 2 周
尼克酸 (尼克酸、尼克酰胺)	干酵母、肝、肉、鱼、豆类、全谷类、强化的谷类制品	氧化-还原反应, 碳水化合物代谢	缺乏症: 癞皮病(皮炎、舌炎、GI 和 CNS 功能异常)	原发性缺乏症: 300 ~ 500mg/d, 4 周 依赖状态: 50 ~ 250mg/d
维生素 B ₆ 组(吡哆醇、吡哆醛、吡哆胺)	干酵母、肝、内脏、鱼、全谷类、豆类	氮代谢的很多方面(即转氨、卟啉和血红素的合成, 色氨酸转变为尼克酸), 亚油酸的代谢	缺乏症: 婴儿惊厥、贫血、神经炎、脂溢样皮肤损伤; 依赖状态中毒症: 外周神经炎	原发性缺乏症: 成人 50 ~ 100mg/d, 4 周; 婴儿 3 ~ 5mg/d 依赖状态: 成人 50 ~ 250mg/d, 婴儿 5 ~ 10mg/d
叶酸	新鲜绿叶蔬菜、水果、内脏肉、肝、干酵母	RBC 的成熟, 嘌呤、嘧啶和蛋氨酸的合成	缺乏症: 巨细胞性贫血, 巨成红细胞(尤其在孕妇、婴儿期及吸收不良时)依赖状态	原发性缺乏: 1 ~ 2mg/d, 4 周 依赖状态: 50 ~ 100mg/d
维生素 B ₁₂ (钴胺素)	肝、肉类(特别是牛肉、猪肉、内脏)、蛋、奶和奶制品	红细胞的成熟, 神经功能, 与叶酸辅酶有关的 DNA 合成, 蛋氨酸合成	缺乏症: 恶性贫血, 鱼肝油和素食性贫血, 某些精神病综合征, 依赖状态(参见第 127 节)	原发性或继发性缺乏症: 1mg/次, 2 次/周, 肌肉注射 6 周, 此后 1mg/月, 肌肉注射 依赖状态: 1mg/d, 肌肉注射

续表

营养素	主要来源	功能	缺乏症和毒性作用	常用治疗剂量*
生物素	肝、肾、蛋黄、酵母、花椰菜、坚果、豆类	草酰乙酸的羧化和脱羧化反应; 氨基酸和脂肪酸代谢	缺乏症: 皮炎、舌炎、代谢性酸中毒, 依赖状态	原发性缺乏症: 150 ~ 300 μ g/d, 2周 依赖状态: 5~20mg/d
维生素C(抗坏血酸)	柠檬类水果、蕃茄、土豆、甘蓝、绿辣椒	为骨组织必需, 胶原的形成, 血管功能, 组织呼吸及伤口愈合	缺乏症: 坏血病(出血、牙齿松动、龈炎、骨病)	原发性缺乏症: 100 ~ 500mg/d, 2周
钠	分布广泛—牛肉、猪肉、沙丁鱼、奶酪、绿橄榄、玉米面包、薯片、泡菜	酸-碱平衡、渗透压、血液 pH、肌肉收缩性、神经传导、钠泵	缺乏症: 低钠血症、精神混乱、昏迷 中毒症: 高钠血症、精神混乱、昏迷	缺乏症: 口服和 IV NaCl (参见第12节)
氯	分布广泛—主要为动物性食品, 但某些蔬菜含量也高, 与钠类似	酸-碱平衡、渗透压、血液 pH、肾功能	缺乏症: 低氯血症、低钾血症、碱中毒; 婴儿不能存活 中毒症: 细胞外液增多, 高血压	缺乏症: 口服和 IV NaCl (参见第12节)
钾	分布广泛—全脂及脱脂牛奶、香蕉、李子、葡萄干、肉	肌肉活动、酸碱传导、细胞内酸-碱平衡及水潴留	缺乏症: 低钾血症、麻痹、心律失常 中毒症: 高钾血症、麻痹、心律失常	缺乏症: 口服和 IV KCl (参见第12节)
钙	牛奶及牛奶制品、肉、鱼、鸡蛋、谷类制品、豆类、水果、蔬菜	骨和牙齿的形成, 血液凝固, 神经肌肉兴奋性, 肌肉收缩, 心肌传导	缺乏症: 低钙血症和手足抽搐, 神经肌肉兴奋性异常增高 中毒症: 高钙血症, GI 缺乏张力, 肾衰, 精神病	缺乏症(手足抽搐): 10% 葡萄糖酸钙溶液 10~30ml 置于 1L 5% D/W 中, 在 24 小时内给予, 直至症状消失

续表

营养素	主要来源	功能	缺乏症和毒性作用	常用治疗剂量*
磷	牛奶、奶酪、肉、畜、鱼、谷类、坚果、豆类	骨和牙齿的形成, 酸碱平衡, 核酸的组成成分, 能量的产生	缺乏症: 低磷血症, 易激怒, 虚弱, 血细胞异常, 胃肠道及肾功能异常 中毒症: 肾衰时高磷血症	缺乏症: 口服单碱钾, 供给磷 1g/d, 或胃肠外给予 0.5g/d
镁	绿叶、坚果、谷类、海产品	骨和牙齿的形成, 神经传导, 肌肉收缩, 酶激活	缺乏症: 低镁血症, 神经肌肉兴奋性 中毒症: 高镁血症, 高血压, 呼吸衰竭, 心律失常	缺乏症: 每日肌肉注射 2~4ml 50% 硫酸镁溶液, 数日 (直至血浆镁正常)
铁	分布广泛 (除乳制品) — 大豆、面粉、牛肉、肾、肝、豆类、蛤肉、桃; 肉中血红素铁吸收好 (10%~30%), 蔬菜中的非血红素铁吸收差 (1%~10%)	血红蛋白和肌红蛋白的形成, 细胞色素酶, 铁硫蛋白	缺乏症: 贫血, 吞咽困难, 反甲, 肠病, 工作效率减低, 学习能力下降 中毒症: 血色素沉着症, 硬化症, 糖尿病, 皮肤色素沉着	缺乏症: 口服硫酸亚铁或葡萄糖酸铁 300mg, 每日 3 次, 4~8 周
碘	海产品、加碘盐、鸡蛋、乳制品, 饮用水中碘含量不等	甲状腺素 (T_4) 和三碘甲状腺氨酸形成, 能量控制机制, 胚胎的分化	缺乏症: 单纯性 (胶质、地方性) 甲状腺肿, 克汀病, 聋哑病, 胎儿生长和脑发育损伤 中毒症: 甲亢或粘液水肿	原发性缺乏症: 以碘化钾形式给予碘 1.5mg/d, 数周
氟	海产品、蔬菜、谷类、茶叶、咖啡, 氟化水 (氟化钠 1.0~2.0ppm)	骨和牙齿的形成	缺乏症: 易患龋齿, 骨质疏松 中毒症: 氟中毒、斑釉牙、恒牙凹陷、脊柱增生	缺乏症: 氟化钠 1.1~2.2mg/d, 口服预防龋齿 治疗骨质疏松时, 不建议使用更大剂量

续表

营养素	主要来源	功能	缺乏症和毒性作用	常用治疗剂量*
锌	肉、肝、鸡蛋、牡蛎、花生、全谷类, 植物性食物中锌的生物利用率大小不一	酶的组成成分, 皮肤完整性, 伤口愈合, 生长	缺乏症: 生长停滞、性腺功能减退、味觉减退、肝硬化及肠病性肢皮炎引起继发性锌缺乏症	缺乏症: 硫酸锌 30 ~ 150mg/d, 口服
铜	内脏肉、牡蛎、坚果、干果、全谷类	酶组成成分, 造血, 骨形成	缺乏症: 营养不良儿童贫血, Menkes 综合征(毛发卷曲) 中毒症: 肝豆状核变性、某些胆汁性肝硬化	缺乏症: 硫酸铜 10 ~ 20mg/d, 口服
铬	酵母、肝脏、腌制的肉类、全谷类、调味品	改善糖耐量	缺乏症: 营养不良儿童、某些糖尿病患者及某些老年人糖耐量损伤	缺乏症: 氯化铬 200 μ g/d, 口服 4 周
硒	分布广泛—肉及其他动物制品, 植物性食物中硒含量随土壤不同而变化大	谷胱甘肽过氧化物酶及甲状腺激素碘化酶的组成成分	缺乏症: 克山病、心肌炎、肌肉萎缩 中毒症: 脱发, 脱甲, 恶心, 皮炎, 多发性神经炎	缺乏症: 亚硒酸钠 100 μ g/d, 口服
锰	全谷类、绿叶蔬菜、坚果、茶叶	锰特异性酶的组成成分: 葡萄糖苷转移酶、磷酸烯醇式丙酮酸羧酶、锰超氧化物歧化酶	原发性缺乏症: 尚待证实 肝酰胺引起的继发性缺乏症: 关节痛、神经痛、肝脾肿大	缺乏症: 硫酸锰 10mg/d, 口服数周, 直至症状消失
钼	牛奶、豆类、面包、谷类	亚硫酸氧化酶、黄嘌呤脱氢酶及一种醛氧化酶的辅酶	缺乏症: 心动过速、头痛、恶心、定向力障碍(亚硫酸中毒综合征)	缺乏症: 钼酸铵 300 μ g/d (IV 或口服) 4 周

* 预防缺乏症所需的剂量为推荐的每日膳食营养素供给量(参见表 1-3)。在推荐的治疗方案结束后应供给 RDA 作为维持剂量。

其他膳食成分

每日人的膳食含有多达 10 万种化学物质（如，1 杯咖啡含有 1 000 种）。其中仅有 300 种能归为营养素，仅 45 种是必需营养素。但是，很多其他物质是有益的。例如，食品添加剂（如防腐剂、乳化剂、抗氧化剂和稳定剂）可改善食品的生产、加工、贮存及包装。微量成分（如香料、调味品、气味、颜色、光化学物及很多其他天然产物）可以改善食物的外观、口味及稳定性。

纤维也是有益的，它以多种形式存在（如纤维素、半纤维素、果胶和树胶）。不同的膳食纤维成分以不同的方式起作用，这取决于其结构和溶解性。纤维可以改善胃肠道的运动，有助于预防便秘及憩室病的治疗（参见第 27 和 33 节）。可溶性纤维含量高的食物可以减低餐后血糖的升高，有时是糖尿病控制措施的一部分（参见第 13 节）。富含瓜胶和果胶的蔬菜和水果可以通过增强肝脏胆固醇转变为胆酸而减低血浆胆固醇水平。有人认为纤维可以促进大肠内细菌产生的致癌物的排出。流行病学证据强力支持结肠癌与低纤维摄入量有关联以及膳食纤维在功能性肠病、急性阑尾炎、Crohn 病、肥胖、静脉曲张、痔疮的有益作用，但机制仍不清楚。

典型的西方膳食中纤维含量低（约每天 12g），这是因为高度精制的面粉摄入量高且水果和蔬菜摄入量低。通常建议吃更多的谷类、蔬菜和水果以使纤维的摄入量每天增加到 30g。

营养需要量

适宜膳食的目标是要达到和维持理想的机体组成，并高度发挥体力和智力工作的潜力。每日必需营养素的膳食需要量，包括能量来源，取决于年龄、性别、身高、体重及代谢和体力活动。国家科学院/国家研究理事会食物和营养委员会和美国农业部定期回顾有关 45 种必需营养素人体需要量的科学文献。食物和营养委员会每 5 年出版一次推荐的每日膳食营养素供给量（RDA），此供给量可以满足所有健康人的需要，具有显著的安全因素（表 1-3）。对维生素和矿物质来说，由于所知甚少，因此估计了安全、适宜的每日膳食摄入量（表 1-4）。

为了拥有良好的健康，机体组成必须要维持在合理的范围内。这需要平衡能量的摄入与消耗。如果能量摄入超过消耗或消耗减少，体重会增高，导致肥胖症（参见第 5 节）。与此相反，如果能量摄入低于消耗，体重会减轻。标准身高体重（表 1-5）和体质指数常用于评价机体的理想组成（见下文）。体质指数等于体重（kg）除以身高（m）的平方。

孕妇膳食在第 249 节孕期保健中讨论，婴儿膳食在第 256 节婴儿营养中讨论。

公众营养信息

最初，美国农业部提出四种基础食物组（乳制品、肉和富含蛋白质的蔬菜、

表 1-3 推荐的每日膳食营养素供给量*

中国科学院-国家研究理事会食物和营养委员会 1989 年修订

类别	年龄 (岁) 或状况	体重 ⁺ (kg)	身长 ⁺ (cm)	蛋白质 (g)	脂溶性维生素						水溶性维生素						无机盐					
					维生素 A(μ g RE)	维生素 D (μ g) [†]	维生素 E (mg α -TE)	维生素 K (μ g)	维生素 C (mg)	硫胺 素 (mg)	核黄 素 (mg)	尼克 酸 (mg NE)	维生素 B ₆ (mg)	叶酸 (μ g)	维生素 B ₁₂ (μ g)	钙 (mg)	磷 (mg)	镁 (mg)	铁 (mg)	锌 (mg)	碘 (μ g)	硒 (μ g)
婴儿	0.0~0.5	6	60	13	375	7.5	3	5	30	0.3	0.4	5	0.3	25	0.3	400	300	40	6	5	40	10
	0.5~1.0	9	71	14	375	10	4	10	35	0.4	0.5	6	0.6	35	0.5	600	500	60	10	5	50	15
儿童	1~3	13	90	16	400	10	6	15	40	0.7	0.8	9	1.0	50	0.7	800	800	80	10	10	70	20
	4~6	20	112	24	500	10	7	20	45	0.9	1.1	12	1.1	75	1.0	800	800	120	10	10	90	20
男子	7~10	28	132	28	700	10	7	30	45	1.0	1.2	13	1.4	100	1.4	800	800	170	10	10	120	30
	11~14	45	157	45	1000	10	10	45	50	1.3	1.5	17	1.7	150	2.0	1200	1200	270	12	15	150	40
	15~18	66	176	59	1000	10	10	65	60	1.5	1.8	20	2.0	200	2.0	1200	1200	400	12	15	150	50
	19~24	72	177	58	1000	10	10	70	60	1.5	1.7	19	2.0	200	2.0	1200	1200	350	10	15	150	70
	25~50	79	176	63	1000	5	10	80	60	1.5	1.7	19	2.0	200	2.0	800	800	350	10	15	150	70
	51 ⁺	77	173	63	1000	5	10	80	60	1.2	1.4	15	2.0	200	2.0	800	800	350	10	15	150	70

续表

类别	年龄 (岁) 或状况	体重 ⁺ (kg)	身长 ⁺ (cm)	蛋白质 (g)	脂溶性维生素				水溶性维生素								无机盐					
					维生素 A(μg RE)	维生素 D (μg) [†]	维生素 E (mg α -TE)	维生素 K (μg)	维生素 C (mg)	硫胺 素 (mg)	核黄 素 (mg)	尼克 酸 (mg NE)	维生素 B ₆ (mg)	叶酸 (μg)	维生素 B ₁₂ (μg)	钙 (mg)	磷 (mg)	镁 (mg)	铁 (mg)	锌 (mg)	碘 (μg)	硒 (μg)
女子	11~14	46	157	46	800	10	8	45	50	1.1	1.3	15	1.4	150	2.0	1200	280	15	12	150	45	
	15~18	55	163	44	800	10	8	55	60	1.1	1.3	15	1.5	180	2.0	1200	300	15	12	150	50	
	19~24	58	164	46	800	10	8	60	60	1.1	1.3	15	1.6	180	2.0	1200	280	15	12	150	55	
	25~50	63	163	50	800	5	8	65	60	1.1	1.3	15	1.6	180	2.0	800	280	15	12	150	55	
妊娠 哺乳	51+	65	160	50	800	5	8	65	60	1.0	1.2	13	1.6	180	2.0	800	280	10	12	150	55	
	前6个月			60	800	10	10	65	70	1.5	1.6	17	2.2	400	2.2	1200	320	30	15	175	65	
	后6个月			65	1300	10	12	65	95	1.6	1.8	20	2.1	280	2.6	1200	355	15	19	200	75	
				62	1200	10	11	65	90	1.6	1.7	20	2.1	280	2.6	1200	340	15	16	200	75	

*供给量是指能提供生活在美国平常环境压力下存在个体差异的大多数正常人的合理需要,以平均每日摄入量来表示,膳食应以多种多样的普通食物为基础,以便提供人体其他迄今尚未充分确定的营养素的需求。

[†]参照成人的体重和身长是 NHANES II (1976—1980 年全国卫生统计中心全国健康和营养检测调查)所报告的表明年龄的美国人实际中位数。

[‡]为胆钙化醇($10\mu\text{g}$ 胆钙化醇 = 400IU 维生素 D)。

RE = 视黄醇当量(1 视黄醇当量 = $1\mu\text{g}$ 视黄醇或 $6\mu\text{g}$ β -胡萝卜素); α -TE = α -生育酚当量($1\text{mg d-}\alpha$ 生育酚 = 1α -TE);NE = 尼克酸当量(1 尼克酸当量 = 1mg 尼克酸或 60g 膳食色氨酸)

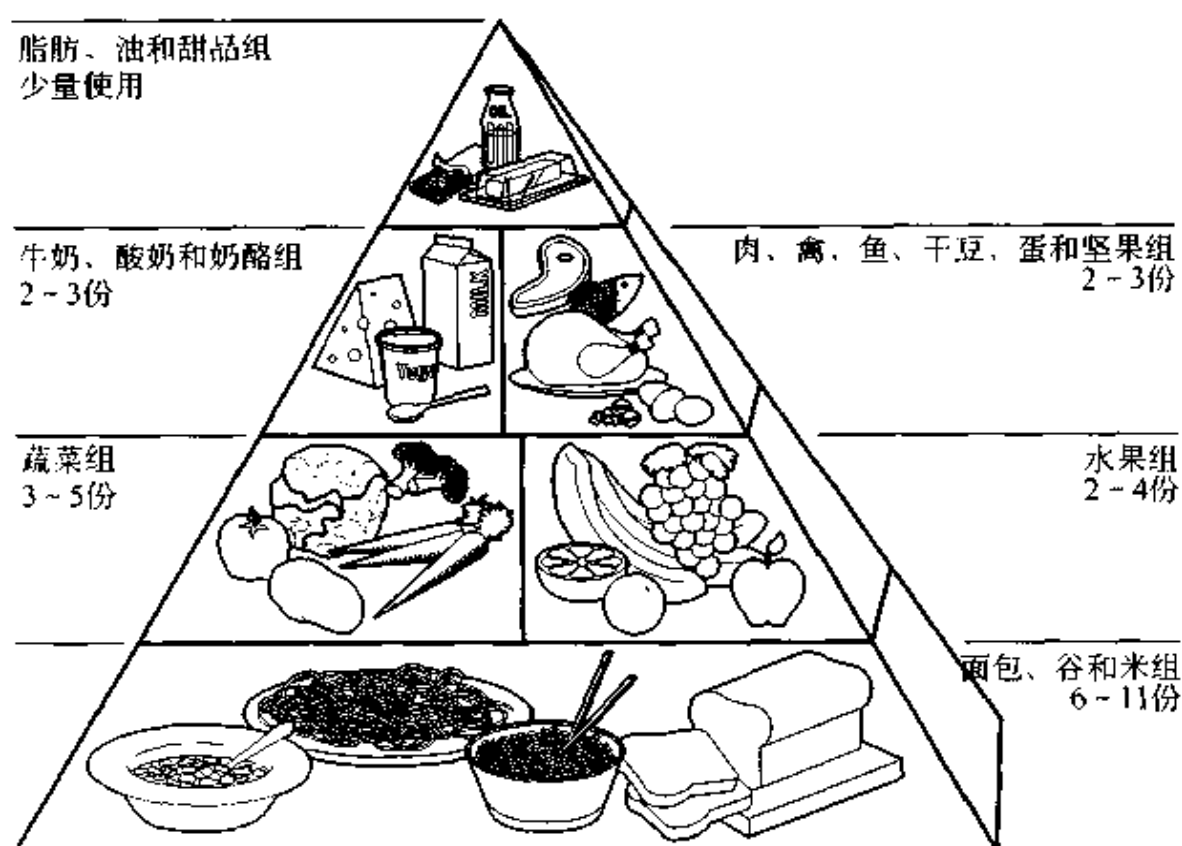


图 1-1 每日食物指南金字塔

表 1-4 某些维生素和矿物质的估计安全和充足的每日膳食摄入量*

	年龄 (岁)	维生素		微量元素*				
		生物素 (μg)	泛酸 (mg)	铜 (mg)	锰 (mg)	氟 (mg)	铬 (μg)	钼 (μg)
婴儿	0~0.5	10	2	0.4~0.6	0.3~0.6	0.1~0.5	10~40	15~30
	0.5~1	15	3	0.6~0.7	0.6~1.0	0.2~1.0	20~60	20~40
儿童和 青少年	1~3	20	3	0.7~1.0	1.0~1.5	0.5~1.5	20~80	25~50
	4~6	25	3~4	1.0~1.5	1.5~2.0	1.0~2.5	30~120	30~75
	7~10	30	4~5	1.0~2.0	2.0~3.0	1.5~2.5	50~200	50~150
	11+	30~100	4~7	1.5~2.5	2.0~5.0	1.5~2.5	50~200	75~250
成人		30~100	4~7	1.5~3.0	2.0~5.0	1.5~4.0	50~200	75~250

* 因为有关它们基本供给量的资料较少，这些数据未列入表 1-3，此处所提供的数据是推荐摄入量的范围。

* 因为许多微量元素的中毒量可能只是一般摄入量的几倍，所以不应经常超过本表所列微量元素的上限量。

谷类和面包、水果和蔬菜)作为平衡膳食的指南。1992年,美国农业部提出了食物指导金字塔作为平衡膳食的指南(图1-1)。在金字塔中,增加了谷类食物的摄入量(由4份增加到6~11份)、水果和蔬菜被分为二组(分别为2~4份和3~5份),乳、肉制品的摄入量保持不变(2~3份),新增了一组脂肪、油和甜味品(标以“限制使用”)。推荐摄入的份数不固定,取决于一个人的能量需要量,此量可在1600~2400kcal/d内变化。

新的食物指南建议脂肪的摄入量减低至总能量的30%,并增加水果、蔬菜和谷类的摄入量。其目的是作为健康饮食的一部分以提供必需营养素。为了达到这一目的,美国农业部健康与人文科学部提出了营养指南作为食物金字塔的补充。

临 床 营 养

营养影响医学所有分支的临床实践,在生命的各个阶段都很重要。临床营养是将营养科学和医疗实践的原则应用于因营养素缺乏、过度或代谢不平衡所致的疾病的诊断、治疗和预防。

营养不良和其他缺乏状态,如marasmus、kwashiorkor、干眼症和佝偻病等,不仅在发展中国家,而且在发达国家,营养匮乏是导致发病率和死亡率高的主要原因(参见第2节)。营养不良常见于酗酒、吸毒、各种病因导致的长期疾病,也是某些外科手术和医疗过程的并发症。

很多全身性疾病会使营养状况恶化,有时对健康有严重的影响。因此,许多医疗单位建立了包括内科医生、外科医生、护士、营养师、药剂师和实验室技术人员在内的多学科的营养支持小组。该小组确定患者是否需要营养支持,评价他们的营养状况,建议治疗性膳食及提供长期的跟踪服务。如果经口不能维持足够的摄入量,就应根据需要而给予肠内营养或胃肠外营养。

营养因素在一些慢性退行性疾病中有一定作用,如癌症、高血压和冠心病。在控制很多遗传性代谢性疾病时,如半乳糖血症和苯丙酮尿症,特殊的饮食是很重要的。

营养状况的评定

营养状况的评定应作为每次全面健康评价的一部分,包括营养史、体格检查和某些实验室检查(参见第2节)。有关的问题有婴儿和儿童的生长发育速度、儿童和成年人的体成分、或者患者必需营养素缺乏或过度的证据。

营养史

营养史是与病史紧密相联的,它常可提供营养性疾病性质的线索。例如,有胃肠道出血史可能是缺铁性贫血的原因;以维生素A治疗痤疮可导致维生素A

中毒，表现为头痛、恶心和复视；甲状腺肿大可能是由碘缺乏症所致。预示有营养性疾病的情况包括有明显的体重轻、体重过重、最近体重减轻、酗酒、吸收不良、甲状腺功能亢进、长期发热、脓毒症、时尚饮食、吸毒及精神异常等。

获取膳食史应包括 24 小时所吃食物回顾法和询问经常消费的食物或食物组的食物频数法。还可以从食物消耗记录获得更详细的资料，该方法是患者记录 3 天内所吃食物，或自由进食时称量食物重量，即患者选择 3 天至 1 周的食物并称重。后面这种方法最为准确，常用于临床研究。

体格检查

体格检查可以提供是否患有营养性疾病的线索。机体的任何一个系统都可以受到营养性疾病的影响。例如，癞皮病、脚气病、吡哆醇缺乏或过多及维生素 B₁₂ 缺乏症都可以影响中枢神经系统。锌缺乏症会影响味觉和嗅觉。高血压、糖尿病和冠心病与肥胖症有关。营养不良和酗酒会损伤胃肠道系统。口腔（唇、舌、齿、牙龈、颊粘膜）可受复合维生素 B 缺乏症和坏血病的影响。营养不良对皮肤的影响有皮疹、瘀点状出血、瘀斑、色素沉着、水肿及皮肤干燥等。在佝偻病、骨软化病、骨质疏松症和坏血病时，骨骼和关节受损。

人体测量

一般来说，测量身高和体重是体检的一部分。其他人体测量指标包括皮褶厚度和上臂围。

身高和体重对评估理想体重和机体组成比例十分重要。理想体重大约相当于 25 岁时的通常体重，其范围见表 1-5。该表还包括了被认为是肥胖的体重数。体质指数（BMI）——体重（kg）/身高（m）²——是反映理想体成分的指南。肥胖 >27；体重过重：25~27；正常：20~25；消瘦：18~20；营养低下：<18。低于 12 不能存活。普遍接受的 BMI 正常范围与理想体重对应的范围见表 1-5。婴儿、儿童和青少年生长和体重增重的标准将在第 256 节生长和体格发育及第 275 节正常生长和发育中讨论。

体脂的分布也很重要。男性和女性的体脂主要分布于上身（腹部和肩部）要比脂肪分布于下体（臀部和腿部）与心血管和脑血管疾病、高血压和糖尿病的关系更为密切。

根据三头肌皮褶厚度（TSF）可以评估脂肪的储存情况。一个人平均有 50% 的脂肪组织是在皮下，皮褶厚度由皮肤和皮下脂肪二层所组成，通过特殊的皮褶厚度计在数个部位测得。常用部位有肩胛下、胸廓下、髂部及腹部，但是三头肌是最常用的部位，因为测定该部位简便，且通常无水肿。健康成年男性的 TSF 为 0.5~2.5cm（平均为 1.2cm），健康成年女性为 1.2~3.4cm（平均为 2.0cm）。TSF 低于第一次和第二次全国健康与营养调查标准 50% 的患者被认为有体脂储

存耗竭的情况, TSF 高于该标准的 100% 则被认为是肥胖症。

表 1-5 体重范围

裸足身高 (cm)	净 重			
	男		女	
	理想	肥胖	理想	肥胖
	(kg)	(kg)	(kg)	(kg)
147			42~55	59
150			43~56	60
152			45~58	63
155	48~61	65	46~59	64
157	49~62	67	47~61	66
160	50~64	69	49~63	68
162	52~66	71	50~65	69
165	53~68	73	52~66	71
167	55~70	76	54~68	73
170	57~72	78	55~70	76
172	59~74	80	57~72	78
175	60~76	82	59~75	81
178	62~78	84	61~77	83
180	64~80	86		
183	66~83	90		
185	68~85	92		
188	70~87	94		
190	71~90	97		

注: 对 18~25 岁的妇女来说, 25 岁以下应每年扣除 0.5kg。肥胖栏中所列数值为平均理想体重的 20% 以上, 是确定肥胖症的体重界限: 体重高于此值即为肥胖症。

中间的上臂肌面积用于评估瘦体肌肉组织。该指标来自 TSF 和上臂围, 测定部位同 TSF, 测定时要求患者右臂放松。男性平均上臂围为 $32 \pm 5\text{cm}$, 女性为 $28 \pm 6\text{cm}$ 。计算上臂肌面积 (cm^2) 的公式是:

$$\frac{[\text{上臂围 (cm)} - (3.14 \times \text{TSF cm})]^2}{4\pi} - 10 \text{ (男性) 或 } -6.5 \text{ (女性)}$$

该公式对上臂面积进行了脂肪和骨骼的校正。男性平均上臂肌面积为 $54 \pm 11\text{cm}^2$, 女性为 $30 \pm 7\text{cm}^2$ 。低于此标准的 35% (根据年龄) 表明瘦体组织耗竭 (表 2-4)。

影像检查和实验室检查

影像检查和实验室生化检查在评估营养状况方面有用。胸部和骨骼的 X 线检查可用来测定心胸功能和骨密度。使用反相介质经放射显影可以研究营养不良继发性的胃肠道损伤。CT 和 MRI 对检查软组织特别有用。

现代分析仪器如高压液相色谱仪、酶放射免疫分析仪或火焰光度计等使评价

营养状况的生化实验敏感度和特异性都显著提高。测定血浆和尿液中蛋白质、脂类、电解质、微量元素和维生素水平可以提供机体对这些营养素储存的证据。可以测定红细胞和白细胞中营养素依赖性酶。免疫系统的状态可以通过淋巴细胞计数、免疫球蛋白水平以及淋巴细胞对有丝分裂原的应答反应和皮肤试验来评估(表1-6)。评价患者营养状况的常用值见表1-7。

表1-6 用于评价营养状态的实验室检查

1. 全血计数, 包括红细胞压积、血红蛋白、RBC、红细胞指数、WBC、淋巴细胞及分类计数
2. 血浆蛋白, 包括白蛋白、球蛋白、前白蛋白、转铁蛋白及视黄醇结合蛋白
3. 血浆氮、BUN、肌酐、尿酸
4. 血浆脂类, 包括总胆固醇、甘油三酯、LDL 胆固醇及 HDL 胆固醇
5. 血浆电解质: Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、 HCO_3^- 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 及 HPO_4^-
6. 维生素及维生素依赖性物质: 血浆中的维生素 A、维生素 E、25 (OH) D_3 、维生素 K、维生素 C 以及维生素 B_{12} ; 尿中的硫胺素、核黄素及 N'-甲基尼克酰胺; RBC 中的转酮酶和谷胱甘肽还原酶
7. 矿物质: 血浆铁、锌、铜和锰; 尿中的钠、锌、铜、锰及磷
8. 尿中氮、尿素、肌酐、尿酸、羟脯氨酸、3-甲基组氨酸
9. 皮肤过敏反应 (评价细胞免疫功能)

表1-7 常用于营养状况分类的数值

测定值	正 常	中等营养不良	严重营养不良
理想体重 (%) [*]	90~110	65~80	<65
血清白蛋白 (g/dl)	3.5~5.0	2.4~3.0	<2.4
血清转铁蛋白 (mg/dl)	220~400	150~200	<150
淋巴细胞总数 (个/mm ³)	2000~3500	800~1500	<800
迟发性过敏反应指数 ⁺	2	1	0

^{*} 见表1-5数据。

⁺ 迟发性过敏反应指数值由常见抗原如念珠菌属和毛癣菌属进行皮肤试验所得, 诱导级别为0级=<0.5cm, 1级=0.5~0.9cm, 2级= \geq 1.0cm。

营 养 支 持

使用冲淡的粘稠性膳食的患者、有厌食的慢性病病人和患有慢性炎症及恶性疾病的病人, 需要经口补充高能量和高蛋白食物。实际上, 市售成品比餐桌上的食物提供了更为方便和更能接受的补充方法(表1-8)。

表 1-8 某些商业性配方万婴食的比较

配方	能量 密度 (kcal/ml)	蛋白质 (g/kcal)	蛋白质 来源	碳水化 物(g/% kcal)	碳水化物 来源	脂肪 (g/% kcal)	脂肪来源	非蛋白质 (kcal:N)	mOsm/kg	钠 (mg/mEq)	钾 (mg/mEq)	维生素和 矿物质	如何供应
奶制配方													
Compleat [®] 常规配方 液	1.07	43/16	牛肉,无 脂奶	130/48	麦芽糊精, 蔬菜,乳 糖 (24g), 水果	43/36	牛肉,玉米 油	131:1	450	1300/57	1400/36	维生素 A、B ₁ 、 B ₂ 、B ₆ 、B ₁₂ 、 C、D、E、K、 尼克酸、泛 酸、Ca、Cl、 Cr、Cu、Fe、 I、Mg、Mn、 Mo、P、Se、Zn	每备用瓶 或罐 250ml
Sustacal [®] 粉	1.2	88/30	无脂奶, 全牛 奶	200/68	玉米糖浆, 乳糖,葡 萄糖	3.0/2	牛奶脂肪	59:1	1000	1380/60	4042/104	维生素 A、B ₁ 、 B ₂ 、B ₆ 、B ₁₂ 、 C、D、E、K、 尼克酸、泛 酸、叶酸、 Ca、Cl、Cu、 Fe、Mg、Mn、 P、Zn	57 g 装, 高能 量, 低脂 肪

续表

配方	能量 密度 (kcal/ml)	蛋白质 (g/kcal)	蛋白质 来源	碳水化 物(g/% kcal)	碳水化 物来源	脂肪 (g/% kcal)	脂肪来源	非蛋白质 (kcal:N)	mOsm/kg	钠 (mg/mEq)	钾 (mg/mEq)	维生素和 矿物质	如何供应
无乳糖													
Isocal 液®	1.06	34/12	酪蛋白 钙和 钠, 大豆 分离 蛋白	135/50	麦芽糊精	44/38	大豆油, MTC (分馏 椰子 油), 卵磷 脂	164:1	300	530/23	1320/34	维生素A、B ₁ 、 B ₂ 、B ₆ 、B ₁₂ 、 C、D、E、K、 尼克酸、泛 酸、叶酸、生 物素、胆碱、 Ca、Cl、Cr、 Cu、Fe、I、 Mg、Mn、Mo、 P、Se、Zn	每备用 容器 240ml、 360ml
Ensure®	1.06	37/14	酪蛋白 钙和 钠, 大豆 分离 蛋白	143/55	玉米糖浆, 蔗糖	37/1	玉米油,卵 磷脂,大 豆	153:1	470	833/36	1542/40	维生素A、B ₁ 、 B ₂ 、B ₆ 、B ₁₂ 、 C、D、E、K、 尼克酸、泛 酸、叶酸、生 物素、胆碱、 Ca、Cl、Cr、 Cu、Fe、I、 Mg、Mn、Mo、 P、Se、Zn	什锦风 味, 每备 用容 器 227g

续表

配方	能量 密度 (kcal/ml)	蛋白质 (g/kcal)	蛋白质 来源	碳水化 物(g/% kcal)	碳水化 物来源	脂肪 (g/% kcal)	脂肪来源	非蛋白质 (kcal:N)	mOsm/kg	钠 (mg/mEq)	钾 (mg/mEq)	维生素和 矿物质	如何供应
要素配方													
Amin- Aio [®] 速 溶饮料粉	2.0	19/4	必需氨 基酸 和组 氨酸	366/75	麦芽糊精, 蔗糖	46.21	大豆油, 卵 磷脂, 单 和双甘 油酯	783:1	700	345/15	0/0	无	用于急性或 慢性肾 衰, 低 氮、钠和 钾, 162g 风味包 装
Travasor- b [®] 肝粉	1.1	30/11	氨基酸	215/77	葡萄糖, 寡 聚糖, 蔗 糖	15/12	MCT, 红 花油, 卵 磷脂	199:1	600	235/10	882/23	维生素 A、B ₁ 、 B ₂ 、B ₆ 、B ₁₂ 、 C、D、E、K、尼 克酸、泛酸、 叶酸、生物 素、胆碱、Ca、 Cl、Cr、Cu、Fe、 I、Mg、Mn、P、 Zn	用于肝衰, 低氮, 含 MCT, 162g 水 果风味 包装
Trauma- Cal [®] 液	1.5	83/22	氨基酸, 支链 氨基 酸	145/38	玉米糖浆, 蔗糖	69.40	MCT, 大 豆油	90:1	490	1180/51	1390/36	维生素 A、B ₁ 、 B ₂ 、B ₆ 、B ₁₂ 、C、 D、E、K、尼克 酸、泛酸、叶酸、 生物素、胆碱、 Ca、Cl、Cu、Fe、 I、Mg、Mn、P、 Se、Zn	高能量、高 氮, 用于创 伤/烧伤

肠内营养

管饲营养可用于胃肠道功能健全的病人，以补充口饲或完全取而代之。此法适用于需要加强蛋白质和能量的供给而又不能或不愿接受经口补充的病人。这种方法比 TPN 更安全、更价廉，同时也是胃肠道完整性未受损害情况下的最佳途径。管饲营养的一般适应证包括长期厌食，存在严重的蛋白质-能量营养不良，头、颈部损伤或妨碍令人满意的口饲的神经性疾病，昏迷或精神状态抑郁，以及代谢需求增高的一些严重疾病（如灼伤）。特殊适应证包括严重疾病或营养不良的病人外科手术前肠道准备工作，肠皮肤瘘管闭合期，广泛肠切除后小肠适应期，以及吸收不良病人，如 Crohn 病。

本法可用鼻胃管或鼻十二指肠管，或较少见者用胃造口术或空肠造口术直接将混合营养物输入小肠或恰好靠近小肠上端。途径的选择取决于个人的情况，但是由于可以利用小口径软管进行鼻胃和鼻十二指肠管饲，因而这是较好的途径。

除了补充高能量、高蛋白外，要素（化学限定）膳也常经过这一途径给予病人。它们以易于吸收的形式提供必需营养素，极少需要或不需要主动消化，而且残余最少。现将所选的一些要素膳的组成成分列于表 1-8。

鼻胃或鼻十二指肠管饲时常从 25%（重量/容积）的溶液开始；饲以 1kcal/ml 的溶液，速率为 50ml/h；每小时增加 25ml 直至总量为 125ml/h（3000kcal/24h）。空肠造口术管饲是以 10%（重量/体积）溶液，以 50ml/h 开始，且每小时增加 25ml，直达每日体液需要量。此后增加浓度，每日为 5%（重量/容积），达到最大耐受量为止（通常为 20%（重量/容积）溶液；0.8kcal/ml，125ml/h，2400kcal/d）。

管饲的并发症一般并不多见，也不严重，只要细心监护即可控制。近 20% 的病人由于肠道配方中的主要营养成分或渗透性液体负荷不能耐受可能发生腹泻和胃肠不适。食管炎很少见，因为所用的都是小口径软管。另外，只要细心注意操作技巧的各个细节，便可避免发生气管支气管吸入这一严重的并发症。电解质紊乱、容量过负荷以及高渗性综合征必须通过每天监测水平衡、电解质、渗透压和血尿素来防范。

胃肠外营养

胃肠外营养是通过静脉注射给予的。部分胃肠外营养只能为患者提供其每日营养需要量的一部分，以补充口服之不足。许多住院病人通过这种方法获取葡萄糖或氨基酸溶液作为他们常规治疗的一部分。

全胃肠外营养

TPN 可提供患者每日全部营养素需要量。短期可使用外周静脉，但是长期

以该法提供高浓度的溶液易导致血栓形成。因此，通常需要中心静脉途径。除了在医院内通过此途径给予长期 TPN 外，许多丧失小肠功能者也可以在家中给予 TPN 以维持其有效的生活。

适应证 为严重营养不良的病人的癌症手术、放疗或化疗做治疗前准备并于治疗后维持其营养状况。在大手术、严重灼伤和多发性骨折，特别存在败血症时，给予 TPN 可以减低随后的发病率和死亡率，促进组织修复，增强免疫应答反应。长期昏迷和厌食者在早期加强肠内喂饲以后常常需要 TPN。需要肠道完全休息的情况，例如 Crohn 病的某些阶段，溃疡性结肠炎，严重胰腺炎等，以及小儿胃肠失调如先天性异常和持久性非特异性腹泻，都常常对 TPN 效应良好。

基本需要量 TPN 对水（每日 30~40ml/kg）和能量（每日 30~60kcal/kg）的需要量取决于能量的消耗，对氨基酸的需要量（每日 1~3g/kg）取决于分解代谢的程度。表 1-9 总结了成年患者的这些需要量和对维生素和矿物质的需要量。

表 1-9 全胃肠外营养每日基本需要量

营养素	数量	营养素	数量
水 (/kg 体重/d)	30~40ml	钾	100mEq
能量* (/kg 体重/d)		硒	100 μ g
一般病人	30kcal	钠	100mEq
手术后病人	30~45kcal	锌	5mg
高分解代谢病人	45~60kcal	维生素 (成人)	
氨基酸 (/kg 体重/d)		抗坏血酸	100mg
一般病人	1.0g	生物素	60 μ g
手术后病人	2.0g	钴胺素	5 μ g
高分解代谢病人	3.0g	叶酸	400 μ g
矿物质 (成人)		尼克酸	40mg
乙酸盐/葡萄糖盐	90mEq	泛酸	15mg
钙	15mEq	吡哆醇	4mg
氯	130mEq	核黄素	3.6mg
铬	15 μ g	硫胺素	3mg
铜	1.5mg	维生素 A	4000IU
碘	120 μ g	维生素 D	400IU
镁	20mEq	维生素 E	15mg
锰	2mg	维生素 K	200 μ g
磷	300mg		

*体温每升高 1℃，能量需要增加 12%。

通常基础 TPN 溶液是根据标准或修改配方成批配制的。一个无高代谢或严重慢性疾病的患者每天需要 2L 标准配方溶液，修改配方则量有所变化。除了基

础溶液外，还可以加入提供必需脂肪酸和甘油三酯的脂肪乳剂（表 1-10）。

步骤 溶液必须在层流空气滤过罩下无菌配制。中心静脉导管的插入决不可仓促进行，它需要绝对的无菌条件和足够的帮助。标准的是用硅橡胶制作的 Broviac 导管或 Hickman 导管由锁骨下插入。导管穿过胸前壁皮下组织，离开锁骨下穿刺部位一段距离。在导管插入或位置改变以后，可用 X 光检查确定导管尖端的部位。全胃肠外营养管不应另作它用。体外的管子应在每天的第一袋每 24 小时更换一次。不主张使用管内滤器。专用的封闭敷料是导管保养的必需部分，通常每 48 小时在完全无菌和充分消毒的条件下更换一次。

使用期间的预防措施 按计算的病人需要量的 50% 开始缓慢地补给，用 5% 的葡萄糖液保持体液平衡；同时补给能源和氮源；根据血糖的估计值给予普通胰岛素（直接加入 TPN 液），如血糖正常（空腹时为 70~110mg/dl），一般开始剂量为每升最终浓度含 25% 葡萄糖的 TPN 溶液中，普通胰岛素为 5~10u；还需防范停止高浓度葡萄糖后重新出现血糖过低。

配方 常见的配方种类繁多。可以选择脂肪乳剂，也可根据患者的需要精确地加入电解质。

有器官衰竭的病人其配方需作特别修改。肾脏或肝脏功能衰竭的病人，其配方中氨基酸含量应减低；有心衰的病人应限制液量；对呼吸衰竭的病人则用脂肪乳剂来提供大部分非蛋白质热能，以避免增加二氧化碳的产生。需 TPN 的儿科病人有其特殊的营养需求。

表 1-10 用于肠外营养的脂肪乳剂

产 品	源 油	渗透压 (mOsm/L)	能量含量 (kcal/ml)	亚油酸含量		亚麻酸含量	
				占总脂肪 (%)	g/dl	占总脂肪 (%)	g/dl
Intralipid®	大豆油	260	1.1	50	5.0	9.0	0.90
Liposyn I	葵花籽油	280	1.1	77	7.7	0.3	0.03
Liposyn II®	葵花籽油和 大豆油	320	1.1	66	6.6	4.2	0.42

所列乳剂为 10% 和 20% 乳剂，市场也有每 dl 中能量和脂类含量翻倍的产品。Liposyn I 曾用至 1982 年，发现它缺少亚油酸。此后一直使用 Liposyn II，它添加了大豆油。

监测 下列各项指标应每天进行监测：体重、血浆尿素和葡萄糖（每天应监测数次，直至稳定）、全血细胞计数、血气、精确的体液平衡以及 24 小时尿液和电解质。病人开始稳定后，这类检查可大大减少。应每周测定两次肝功能、血浆蛋白、凝血酶原时间、血浆和尿液渗透压，以及钙、镁和磷酸盐（输注葡萄糖期间不予测定）。应用流程图以关注病程进展。每隔 2 周重复进行营养评价和补体 C₃ 测定。

并发症 TPN 使用的最大威慑是出现一种或多种并发症。采用营养支持小

组的方法后，并发症可降至5%以下。并发症可以是代谢性的——与营养配方有关，也可以是非代谢性的——由输注技术失误所致。

代谢性并发症包括高糖血症和高渗透压，可通过周密监测和使用胰岛素而避免。突然停止输入浓度恒定的葡萄糖会促使低糖血症的发生。治疗方法是在恢复中心静脉补给之前，先由外周输入5%~10%葡萄糖液达24小时。血清电解质和矿物质的异常情况，应在症状和体征出现之前即通过监测予以查明。对此情况的处理在于适当修改此后的输液配方，如需进行紧急纠正时，可进行适当的外周静脉输注。维生素及微量元素缺乏多发生于长期进行全胃肠外营养期间（参见第3、4节）。血尿素氮升高也常出现在TPN期间，并可由高渗脱水引起，而这种高渗脱水通过外周静脉大量补给5%葡萄糖即可纠正。血氨过多对新近获得氨基酸溶液的成人来说并不成为一个问题。婴儿的体征则包括嗜眠、抽搐及全身性癫痫发作，纠正的方法是补给总量为每天每公斤体重0.5~1.0mmol的精氨酸。某些病人因长期进行TPN可出现严重的关节周围痛、下肢痛和背痛，这种代谢性骨疾病与血清1, 25 (OH)₂D₃过低有关。暂时或永久性停止进行TPN是已知的唯一治疗方法。由转氨酶、胆红素和碱性磷酸酶升高证明的肝功能不良在开始进行TPN时是常见的，不过这种升高通常短暂（参见第37节），通过定期检测可查出。迟发或持续升高可能与输注氨基酸有关，因此蛋白质的补给应减少。肝肿大疼痛则表明有脂肪蓄积，应减少碳水化物的补给量。对脂肪乳剂产生的不良反应并不常见，但是由于呼吸困难、皮肤过敏现象、恶心、头痛、背痛、出汗和头晕等不良反应可出现在早期。一时性血脂过多可以发生，在肾、肝功能衰竭时尤为常见。对脂肪乳剂的迟发性不良反应包括肝脾肿大、肝酶轻度增高、血小板减少、白细胞减少以及肺功能检查有改变，特别是患有呼吸窘迫综合征的早产儿。暂时或永久性停止输入脂肪乳剂可能是需要的。

非代谢性并发症中，最常见的是气胸和血肿形成，但其他结构的损伤和空气栓塞也已有报道。输入TPN溶液前，必须时刻利用胸部X线检查以确保导管尖端正确插入上腔静脉腔。与中心导管安放有关的并发症应低于5%，血栓栓塞及由导管引起的败血症是TPN治疗最常见的严重并发症。比较常见的是金黄色葡萄球菌、念珠菌属菌种、肺炎杆菌、绿脓杆菌、白色葡萄球菌及肠杆菌。进行TPN期间出现发热时，应作全身检查。如查不出其他原因而体温仍持续升高达24~48小时以上，中心导管输液就应停止。取出导管时，应将导管尖端2~3吋处用消毒手术刀或剪刀剪断，并将其放入一个干燥的无菌培养管送去进行细菌和真菌培养。随着每天能量需求的增多而必须增加液量时，可能会出现液量超负荷的情况。应每天检查体重，如体重增加每天高于230g时，则表明有液量超负荷情况存在，此时每天的输液量应减少。

营养素与药物的相互作用

重要的营养素与药物的相互作用包括饮食对药物溶解性的影响, 营养缺乏症时药物动力学改变、药物诱导的食欲改变及药物诱导的营养不良 (参见第 301 节)。

个别的食物成分可以增强、阻止或减低药物的吸收。例如, 酪胺是乳酪的一种成分, 是强烈的血管收缩剂。某些服用单胺氧化酶抑制剂的患者吃乳酪后, 酪胺可以导致血压升高。高蛋白质饮食可以通过刺激细胞色素 P-450 的诱导而提高药物代谢的速率。能改变肠道菌丛的饮食可以显著地影响某些药物的整体代谢。

营养素缺乏, 如钙、镁和锌缺乏能损害药物的代谢。能量和蛋白质缺乏会使组织的酶水平降低, 并因为吸收减少及肝功能障碍而损害药物的效应。由于胃肠道变化而引起的吸收不良也会影响药物的效应。维生素 C 缺乏可与药物代谢酶的活性有关。老年人常常发生不良药物反应, 这可能与他们维生素 C 状态常常过低有关。

许多药物都能影响食欲、吸收及组织代谢 (表 1-11)。

表 1-11 药物对营养状态的副作用实例

作 用	药 物
食欲增加	酒精, 胰岛素, 类固醇, 甲状腺激素, 磺脲类, 影响精神的药物, 抗组胺药
食欲减退	赋形剂 (甲基纤维素, 瓜尔豆胶), 增血糖素, 消炎痛, 吗啡, 环磷酰胺, 洋地黄
吸收障碍	新霉素, 卡那霉素, 金霉素, 苯茚二酮, 对氨基水杨酸, 消炎痛, 甲氧蝶呤
高血糖	麻醉止痛药, 吩噻嗪, 苯噻二噻利尿药, 羧苯磺胺, 苯妥英, 香豆素
低血糖	磺胺, 阿司匹林, 非那西丁, β -肾上腺素能阻滞剂, 单胺氧化酶抑制剂, 保泰松, 巴比妥类
血浆脂肪减少	阿司匹林和对氨基水杨酸, 左旋天冬酰胺酶, 金霉素, 秋水仙碱, 葡萄糖, 氯苯丙胺, 高血糖素, 苯茚二酮, 苯磺唑酮, 三氟哌啶醇
血浆脂肪增多	口服避孕药 (雌激素-孕激素类), 肾上腺皮质类固醇, 氯丙嗪, 乙醇, 硫尿嘧啶, 促生长激素, 维生素 D
蛋白质代谢下降	四环素, 氯霉素

某些药物影响矿物质的代谢。利尿剂, 特别是噻嗪类和皮质类固醇药物引起钾缺失时, 能使洋地黄诱发心律失常的危险性增加。钾缺失也可因经常服用泻药引起。使用氢化可的松、脱氧皮质酮和醛固酮时, 可出现明显的水钠潴留, 至少短期内如此; 而使用强的松、氢化强的松和较新的类固醇药物时, 水钠的潴留则

少得多。这种情况在使用雌激素-孕激素口服避孕药和保泰松时也会发生。其他作用包括硫酰脲、保泰松、钴和锂可降低甲状腺对碘的吸收或释放；口服避孕药可降低血浆锌的含量，提高铜的含量；长期使用肾上腺类固醇可引起骨质疏松症。

许多维生素的代谢可受到药物的影响。乙醇能损害硫胺素的吸收，而异烟肼则是一种尼克酸和吡哆醇的拮抗剂。乙醇和口服避孕药能抑制叶酸的吸收。服用苯妥英、苯巴比妥、去氧苯巴比妥或吩噻嗪进行长期抗惊厥的大多数病人血清及红细胞叶酸含量下降，偶尔也能引起巨幼红细胞性贫血，可能是因为肝脏微粒体药物代谢酶受到了影响。补充叶酸会干扰抗惊厥剂的作用，但补充酵母片似乎可以提高叶酸水平而无此作用。抗惊厥剂诱导的维生素 D 缺乏症已得到公认。有报道说，使用氨基水杨酸、缓慢释放的碘化钾、秋水仙素、三氟吡啶嗪、乙醇和口服避孕药能引起维生素 B₁₂ 吸收不良。

口服避孕药的妇女主诉抑郁症通常与孕激素含量增高有关。有人认为其机制是色氨酸吡咯酶被诱导后，导致在消耗 5-羟色胺神经递质形成的情况下利用吡哆醇合成尼克酸。这些患者通常服用吡哆醇 25mg 每日 3 次有效。

营养素的代谢也会受到其他营养素的影响。例如，膳食中的许多物质可减低或促进非血红素铁的吸收（参见第 127 节）。

食品添加剂和污染物

为便于食物加工、保存或提高其强身性能，并为了去除或控制食物天然的和人工的污染物，而向食物加入化学品，正受到日益严格的立法和控制。只有那些在确定的“作用浓度”下认定为安全的添加剂才能允许使用。已报道的怀疑由食品添加剂引起的健康问题并不严重，多数可以忽略。添加剂和污染物对健康的长期影响尚未得到确认。

使用添加剂能减少浪费及为人们提供种类更多的具有吸引力的食品，若不利用添加剂便无法做到这一点。虽有这些好处，但也存在已知的危险。所涉及到的问题往往很难解决。腌肉时使用亚硝酸盐就是能说明问题复杂性的具体实例。亚硝酸盐能抑制肉毒梭菌的生长繁殖并使腌肉产生美味，但是，有证据表明亚硝酸盐在体内可转化为亚硝胺，而己知它是动物的致癌剂。另一方面，加到腌肉中的亚硝酸盐的量与食物中天然存在的硝酸盐被唾液转变成亚硝酸盐的量相比简直微不足道。此外，膳食维生素 C 可以阻断胃肠道中亚硝酸盐的形成。某些添加剂，尤其是着色剂，会使一些敏感者产生食物变态反应。但是，大多数这类反应是天然食物引起的（参见第 148 节）。

有毒或有害污染物如农药残留的水平也受到严格的控制。从某些食物中完全清除污染物会损坏食物。FDA 对很多食物制订了被认为是安全的水平（耐受水

平)。例如,黄曲霉毒素主要发现在花生内,尤其是不新鲜的,是已知的动物肝脏致癌剂。对花生及花生制品来说,其残留耐受水平为20ppb,牛奶为0.5ppb。已经确定在脱水牛奶中铅的耐受水平为0.5ppb,而在鱼类、牡蛎、蛤、淡菜和小麦内汞的耐受水平为1.0ppm。总之,这些水平不会使人患病或产生副作用。

第2节 营养不良

营养不良是由机体需要与营养素摄入之间不平衡所致,可引起缺乏症、依赖性、中毒症或肥胖症。营养不良包括营养低下,即营养素供给不足,和营养过剩,即营养素供给过度。营养低下可由摄入不足,吸收不良,因腹泻、出血、肾衰或过度出汗而营养素丢失,感染以及吸毒等引起。营养过剩可由摄食过度,缺少锻炼,治疗膳食摄入过度包括胃肠外营养、过量摄入维生素、尤其是吡哆醇(维生素B₆)、尼克酸和维生素A和D,以及微量元素摄入过多所致(参见第5节肥胖症,第3、4节维生素和矿物质缺乏症和中毒症,第196节进食障碍)。

营养不良(营养低下和营养过剩)的发展是有阶段的,通常是需要相当长的时间。首先,血液和/或组织中营养素水平改变;然后是生化功能和结构发生改变。最终出现症状和体征,导致发病和死亡(图2-1)。

早期发现

早期发现的关键是意识到在某些环境条件下营养低下(表2-1)或营养过剩危险性高(表2-2)。营养低下与贫穷和物质匮乏有关,刚从发展中国家迁来的移民家庭可能特别易患营养缺乏。在人的一生中,在某些阶段患营养低下的危险性也很高,即婴儿期、幼儿期、青少年期、妊娠期和哺乳期,以及老年期。在较为富裕的国家,营养过剩与常坐着的生活方式及食物丰富有关。

下列情形下的人群发生营养不良的危险性高。

婴儿和儿童 婴儿和儿童由于对能量和必需营养素的需要量高而尤其有患营养低下的危险性。儿童蛋白质、能量和其他营养素的摄入量不足出现的蛋白质-能量营养不良是一种极为严重的营养不良形式,会延缓生长和发育。新生儿出血性疾病是一种危及生命的疾病,是由于维生素K摄入不足所致(参见第3节维生素K缺乏症)。铁、叶酸、维生素C、铜、锌和维生素A等缺乏症见于喂养不当的婴儿及儿童。青少年对营养的需要增高,因为生长速率增高。神经性厌食症是饥饿的一种形式,会影响女性青少年(参见第196节)。

妊娠和哺乳 在妊娠期和哺乳期,所有营养素的需要量都增高。膳食失常在孕期常见,包括异食癖(食非营养性物质如粘土和木炭)(参见第127节缺铁性贫血)。由于叶酸缺乏而引起的贫血在孕妇非常常见,尤其是服用口服避孕药者。现在建议孕妇补充叶酸以预防神经管缺陷症(脊柱裂)的发生。如果母亲是素食

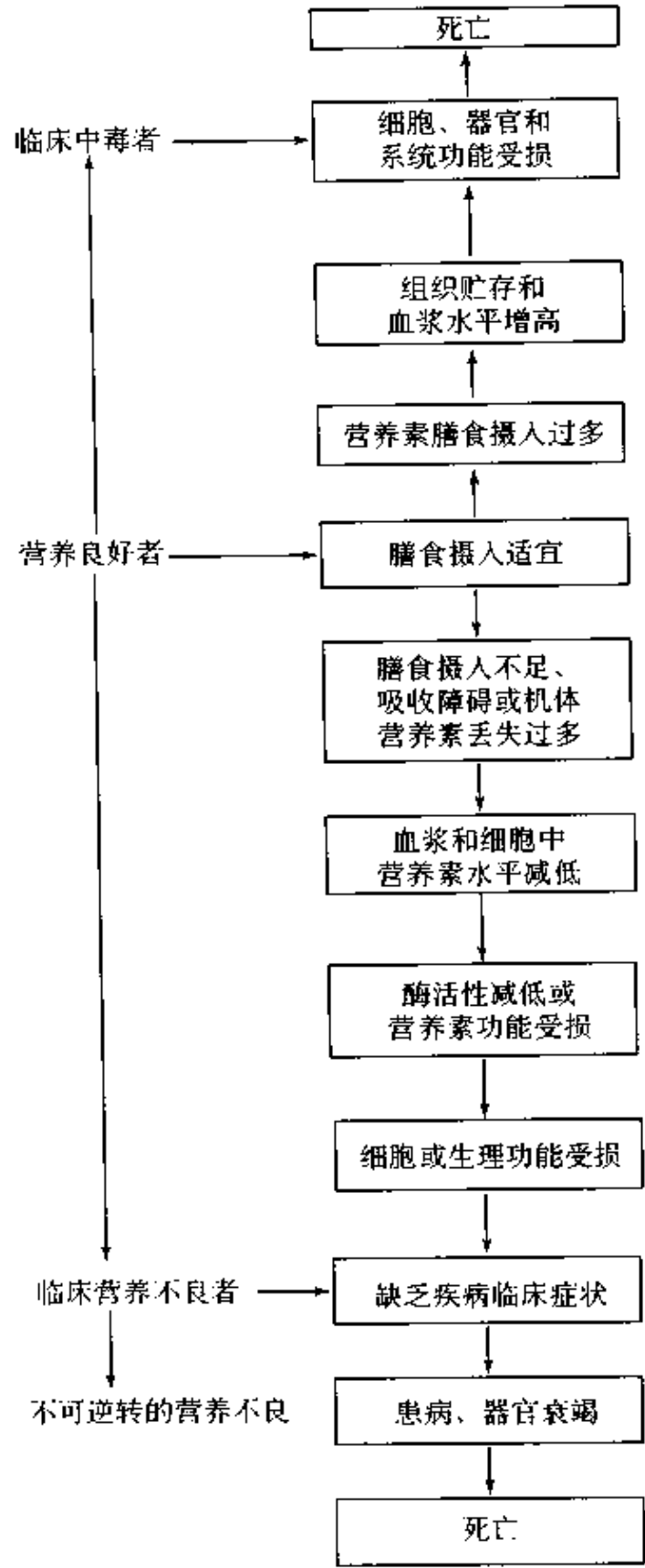


图 2-1 营养素摄入不足或过多所致的营养不良的发展阶段

者,则完全母乳喂养的婴儿会发生维生素 B₁₂ 缺乏症。酗酒的母亲,其胎儿有胎儿酒精中毒综合征,出生后可能会有残疾或侏儒症,这是因为酒精和营养不良影响胎儿发育(参见第260节胎儿酒精中毒综合征)。

表 2-1 营养低下的危险因素

<p>明显体重轻:身高体重或体质指数低于标准的 80 % 3 个月期间较平常体重减轻 10 % 以上 每天酒精摄入量超过相当于 168g 乙醇 未经口摄食超过 10 天 由于吸收障碍综合征、短肠综合征、瘘、糖尿病、肾透析、脓肿引流或受伤而长期营养素丢失 由于大面积烧伤、感染、创伤、长期发热或甲状腺功能亢进而代谢需要增高 服用抗营养素或分解代谢性质的药物,如食欲抑制剂、皮质类固醇激素、免疫抑制剂、抗肿瘤药物</p>
--

表 2-2 营养过剩的危险因素

<p>食欲好且锻炼少、体重增加(儿童和成人) 高脂肪、高盐膳食 大剂量摄入尼克酸治疗高胆固醇血症</p>	<p>大剂量摄入维生素 A 治疗皮肤疾病 大剂量摄入吡哆醇治疗经前期综合征 无治疗处方而服用大剂量铁和其他微量元素</p>
--	---

老年人 味觉和嗅觉减退、孤独、身体与精神障碍、不活动以及慢性疾病都能影响上了年纪的人足够的膳食摄入量。吸收功能减退易引起铁缺乏、骨质疏松症(也与钙的缺乏有关)以及由于维生素 D 缺乏和不接触阳光所致的骨软化症(参见第3节维生素 D 缺乏和依赖)。

除了疾病和膳食缺乏以外,随着年龄的老化,人体瘦体重呈进行性降低,男子共计减少约 10kg,而女子为 5kg。这就导致基础代谢率、总体重、骨骼体积和身高降低,并导致平均体脂增高(按体重的百分比计),男子由 20% 增至 30%,女子由 27% 增至 40%。与较年轻的成人相比,这些变化,以及身体活动的减少,引起能量和蛋白质的需要量减少。

慢性疾病 在慢性疾病患者中,吸收障碍(包括外科手术引起的吸收障碍)特别容易损害脂溶性维生素、维生素 B₁₂、钙和铁的吸收。肝脏疾病能损害维生素 A 和维生素 B₁₂ 的贮存,并干扰蛋白质和能量的代谢。肾脏疾病患者,包括接受透析治疗者,容易发生蛋白质、铁和维生素 D 缺乏。某些癌症患者和许多 AIDS 患者存在神经性厌食症,这使得治疗更加困难。接受长期在加胃肠外营养的病人数目日益增多(参见第1节胃肠外营养),一般大多为肠全切除或次全切除以后,应特别警惕发生维生素和微量元素缺乏。内科医生应确保生物素、维生素 K、硒、铜、镁和锌有充足的供给。

素食者膳食 最常见的素食者是不吃肉和鱼,但吃鸡蛋和乳制品的乳蛋素食者,他们的危险只是缺铁。乳蛋素食者往往比吃肉食者寿命长,而且不太容易患

能使人致残的慢性疾病。他们通常的生活方式包括经常锻炼、不沾烟酒，这使他们更为健康。绝对素食者不吃任何动物性食物，因而易患维生素 B₁₂ 缺乏症。酵母精和东方式的发酵食物能提供这种维生素。钙、铁和锌的摄入量往往很低。果食者的膳食只由水果组成，缺乏蛋白质、盐及多种微量营养素，不推荐使用这种膳食。

时尚膳食 许多商业膳食自称能增进健康或减肥。医生应特别注意趋附这种膳食的病人的营养缺乏或毒性状态的早期迹象。这些膳食已经引起了症状明显的维生素、矿物质和蛋白质的缺乏状态，以及心脏、肾脏和代谢性疾病，还造成了一些人死亡。长期吃极低热卡膳食（ $<400\text{kcal/d}$ ）不能维持健康。有些微量元素补充剂引起了中毒。

酗酒或依赖毒品 询问有酗酒和吸毒问题的病人有关他们的饮食习惯是众所周知不可靠的，明智而审慎地询问其亲友也许是必需的。嗜酒及嗜毒成瘾能导致生活方式紊乱，从而忽视足够的营养。营养素的吸收和代谢受到损害。高浓度的酒是有毒的，且能导致组织损伤，尤其是胃肠道、肝脏、胰脏、脑和外周神经系统。啤酒饮用者由于不断吃食物，其体重会增加，但是，每天饮用白酒量超过 1L 的嗜酒者体重会减轻，导致营养低下。吸毒上瘾的人往往憔悴消瘦。在美国，酒精中毒是导致硫胺素缺乏的最常见原因，还可以导致镁、锌和某些维生素的缺乏（参见第 3 节硫胺素缺乏和依赖）。

诊断

营养不良的诊断是根据病史和膳食史、体检和精选的实验室检查结果（参见第 1 节营养状态的评定）。身高体重、体质指数（BMI）、膳食摄入量、体检结果、血浆中营养素及营养素依赖性物质如血红蛋白、甲状腺激素、转铁蛋白和白蛋白的水平等检查结果与正常值比较。

病史 曾有食欲差、胃肠道障碍及近期体重明显减低等病史均提示有营养不良的可能性。有缺血史表明铁缺乏。长期使用酒精、可卡因、海洛因、免疫抑制剂及抗惊厥剂使维生素和矿物质的营养成为问题。通过膳食史可以发现吃时尚饮食者、食物种类单一、能量和必需营养素摄入不足或过多等情况。

体格检查 体成分和器官功能方面的显著改变可以提示营养不良是个原因。皮肤应检查有无干燥、鳞屑、增生、瘀点及瘀斑；口腔应检查有无口角炎、舌炎、肿胀、齿龈出血和龋齿。头发脱色和匙状甲表明营养不良。应查看肌肉系统的大小、强度及柔韧性。神经系统的检查可发现定位异常、异常步态、反射改变及感觉或运动神经元异常。骨和关节疼痛、骨质减少及骨的形状或大小改变（如佝偻病性串珠）均表明目前或过去营养不良。

人体测量对诊断是必需的。表 1-5 列出了理想体重的范围及肥胖症的体重阈限（平均理想体重的 20% 以上）。营养状态可以根据 BMI 进行分类（表 2-3）。三头肌皮褶厚度（TSF）可以估计 20% 之内的体脂，因此在确定机体能量贮存方面

很有用。根据上臂肌面积，可大致确定瘦体重，据此可分为合适、临界、耗竭或消瘦几类（表 2-4）。

表 2-3 营养状况按体质指数分类

营养状况	体质指数 [体重 (kg) / 身高 (m) ²]	与理想体重比较
营养低下		
2 级	<16	> -30
1 级	16~17.9	-30~-21
消瘦	18~19.9	-20~-11
正常	20~25	-10~+10
胖	25.1~26.9	+11~+20
肥胖症		
1 级	27~29.9	+21~+32
2 级	30~40	+33~77
3 级	>40	>+77

表 2-4 成年人上臂肌肉面积

标准 (%)	男 (cm ²)	女 (cm ²)	肌质
100±20*	54±11	30±7	合适
75	40	22	临界
60	32	18	耗竭
50	27	15	萎缩

* 平均上臂肌质±1SD，来自第一次和第二次全国健康和营养调查。

实验室检查 全血细胞计数及测定反映氨基酸营养的某些蛋白质（白蛋白、前白蛋白和转铁蛋白）有助于营养不良的诊断，测定血浆脂类和相关的脂蛋白也有帮助（表 1-6）。电解质异常表明矿物质缺乏或离子的内稳态受到破坏。还可以测定血浆和尿中脂溶性和水溶性维生素。以抗原作皮肤试验用于评估细胞免疫。各种影像技术（X 线、CT 和 MRI）也有帮助。

手术过程可使营养低下者更处于应激状态。营养不良的指标已被发展为营养预后指数（PNI），这是对外科手术后发病率和死亡率增加的一种线性预后模式。血清白蛋白 g/dl (A)、三头肌皮褶厚度 mm (TSF)、血清运铁蛋白 mg/dl (TFN)、以及用白细胞移动抑制、转化、细胞毒性试验检测的迟发性过敏反应 (0~2) (DH) 均用于 PNI 公式中：

$$\text{PNI}\% = 158 - 16.6 (A) - 0.78 (TSF) - 0.2 (TFN) - 5.8 (DH)$$

例如，一个营养良好的病人，A=4.8，TSF=14，TFN=250，DH=2，其 PNI 为 158.0~152.2，或者说他患并发症的机会为 5.8%。一个指标异常的营养不良的病人（A=2.8，TSF=9，TFN=180，DH=1），其 PNI 为 158~95.3，

或他患并发症的机会为 62.7%。

饥 饿

因能量和必需营养素全面摄入不足而引起结构和功能改变。

饥饿是营养不良的最严重形式，可由禁食、饥荒、神经性厌食症、胃肠道严重障碍、脑卒中或昏迷等所致。对饥饿的基本代谢应答反应是保存能量和机体组织。但是，机体会动员其自身组织作为能量的来源，至使内脏器官和肌肉结构破坏，脂肪组织极度萎缩。完全饥饿 8~12 周可致死。

症状和体征

在禁食 30~40 天的成年志愿者，体重减低十分显著（最初体重的 25%），代谢率减低，组织蛋白质降解的速率和数量减低 30% 左右。禁食更长时间，成年人体重减轻可达 50%，儿童可能更大。器官重量下降以肝、肠为最明显，心、肾次之，神经系统最轻微。平时贮存脂肪丰满的部位处消瘦最明显。肌块萎缩，瘦骨嶙峋。皮肤变薄，干燥，失去弹性，苍白而冰凉。头发干燥而稀疏，容易脱落。

人体大多数系统受累及。常见胃酸缺乏和腹泻。心脏大小及心输出量减小；脉搏减缓，血压下降，呼吸率和肺活量减低。主要内分泌障碍为性腺萎缩，并伴有男女性欲丧失，妇女经闭。智力虽仍正常，但常会出现情感淡漠和烦躁。病人感觉虚弱，工作能力下降，这是因为肌肉萎缩，最终因心脏呼吸衰竭而加重。贫血一般较轻，系正色性正常红细胞性贫血。体温降低常可引起死亡。出现严重饥饿性水肿时，血清蛋白往往正常，但因脂肪和肌肉丢失而使细胞外液体增多，组织张力降低，皮肤失去弹性。细胞免疫功能下降，伤口愈合不良（参见第 147 节营养不良性免疫缺陷）。

实验室检查

由于脂肪组织中的脂肪被释放用来提供能量，游离脂肪酸水平增高。血糖降低，在肝脏中由肌肉释放的氨基酸合成葡萄糖可使血糖维持在较低的水平。最初由于肌肉分解而血浆氨基酸水平增高，但随后由于持续饥饿而降低，必需氨基酸的降低程度远较非必需氨基酸为甚。血浆胰岛素含量低，胰高血糖素高，只要肌肉分解以供肝脏合成蛋白质所需的氨基酸，则血浆白蛋白一般接近正常。总的来说，随着饥饿的持续，蛋白质分解代谢减低，表现在尿液中尿素和总氮的排出量减少。

治疗

在康复的早期阶段，胃肠功能恢复以前，必须限制食物摄入量。对成年人来说，食物应清淡，开始时喂食液体应限制在 100ml 左右，以防发生腹泻。推荐的配方为 42% 的脱脂奶粉，32% 的食用油，25% 的蔗糖，外加电解质、矿物质和

维生素。如果没有微量营养素特别缺乏的体征，这些物质就应该分别按大约两倍的 RDA 供应（表 1-3）。特殊缺乏症的治疗可见第 3 和 4 节。食物摄入量要逐渐增加，直至每日摄入能量约 5000kcal 而体重每周增加 1.5~2.0kg 为止。

如果无感染而有持续腹泻，则应想到一时性乳糖不耐受症。酸乳中的乳糖部分水解为葡萄糖和半乳糖，能很好耐受。身体虚弱的病人可能需要鼻胃管饲食。如有严重吸收障碍时则需要进行胃肠外营养。

详细的膳食指导，不只是一种规定的平衡膳食，它对纠正往往是多种的缺乏症来说是需要的。由于患者体重增加，维生素和微量元素的摄入量不平衡也会导致缺乏病临床症状的出现。要避免这些问题，患者应继续摄入大约两倍 RDA 的微量营养素，直至完全恢复。

蛋白质-能量营养不良

宏量营养素摄入不足引起的一种综合征。

蛋白质-能量营养不良（PEM）亦称为蛋白质-热卡营养不良，其特征是不仅仅由于所有宏量营养素减少而能量缺乏，而且许多微量营养素也缺乏。此综合征是蛋白质和/或能量摄入量介于饥饿（不摄食）与正常摄食之间的各种摄入水平的一个例子。尽管某些发展中国家的婴儿和儿童显著地遭受着这种类型的营养不良，但在任何国家中的任何年龄人都可以发生。

分类和病因学

PEM 在临床上有三种形式：干型（消瘦、干燥）、湿型（水肿、肿胀）及介于两者之间的复合型。临床表现形式取决于非蛋白质来源和蛋白质来源的能量之间的平衡。每一种形式又可分为轻度、中度和重度三级。严重程度分级可通过按国际标准计算体重占期望身高体重的百分比来确定（正常 90%~110%；轻度 85%~90%；中度 75%~85%；严重<75%）。

干瘦型即 marasmus，是因近乎饥饿、蛋白质和非蛋白质营养素缺乏所致。干瘦小儿几乎不吃食物，常常是因为其母亲不能母乳喂养，小儿肌肉和体脂丢失，十分消瘦。

浮肿型也称为 kwashiorkor，该词来自非洲，意思是“第一个孩子-第二个孩子”，即当第二个孩子出生后取代第一个孩子吃乳时，第一个孩子即发生 PEM。断乳的小儿喂食营养质量差（与母乳相比）的稀粥，不能生长。通常蛋白质缺乏症比能量缺乏症更明显，导致水肿。kwashiorkor 儿童似比 marasmus 儿童长相老，且在断乳后易患疾病。

复合型 PEM 又称为 marasmic kwashiorkor。患此型 PEM 的儿童有点水肿，比 marasmus 儿童的体脂多。

流行病学

marasmus 是大多数发展中国家 PEM 主要的流行形式。它与早期放弃母乳喂养或母乳喂养失败，随之又发生感染有关，最值得注意的是那些引起婴儿胃肠炎的感染。这些感染是由于普遍不讲卫生和缺少正确的育婴知识所致，尤其是在发展中国家迅速扩大的贫民区里。

kwashiorkor 比较少见，且通常表现为 marasmic kwashiorkor 状态。它一般局限在世界上某些地区（非洲农村、加勒比海和太平洋诸岛），这些地区的主食和断奶食物如薯蓣、木薯、甜薯，或未成熟的香蕉都缺乏蛋白质而有过多的淀粉。

病理生理学

marasmus 能量摄入量不能满足身体的需要量，身体就动用自身的贮存。肝糖原几小时内即可耗尽，然后糖原异生便利用骨骼肌蛋白以维持足够的血糖水平。同时脂肪储存处中甘油三酯分解使游离脂肪酸升高，以满足除神经系统以外的大多数组织的能量需要。长期饥饿时，脂肪酸不完全氧化成酮体，它可作为一种替代能源为脑和其他器官利用。因此在 marasmus 严重能量缺乏时，使用大剂量的氯化可的松和生长激素并抑制胰岛素和甲状腺激素的分泌能促进适应。由于肌肉中的氨基酸被动员至肝脏用作合成蛋白质的底物，因此 marasmus 血浆蛋白质水平较 kwashiorkor 降低得少。

kwashiorkor 碳水化合物摄入量增加，蛋白质摄入量降低，导致内脏蛋白质合成减少。由此所致的低白蛋白血症可引起继发性水肿；受到损害的 β 脂蛋白合成引起脂肪肝。最初胰岛素的分泌受到刺激，但在随后患病时分泌减少。脂肪动员和肌肉氨基酸释放降低，因而肝脏中氨基酸底物较少。Marasmus 和 kwashiorkor 患者胰岛素对葡萄糖负荷反应不佳，这可能由于缺铬所致（参见第 4 节铬）。

人体蛋白的合成总量，普通成年男子大约为每天 300g 或每天 5g/kg。每天必须消耗的蛋白大约仅为 60~75g (9~12g 氮)，因为 75%~80% 可以被重新利用。成人每天的蛋白质推荐供给量大约为 0.8g/kg，婴儿和儿童每日需要 1~2g/kg (表 1-3)。因此，要求婴儿膳食中必需氨基酸的比例要高于成人膳食 (表 1-1)。

蛋白质缺乏时，肝内的适应酶发生改变，氨基酸合成酶增多而尿素的形成减少，从而保存了氮且减少其在尿中的丢失。体内的平衡机制开始起作用以维持血浆白蛋白和其他运载蛋白质的浓度。最终白蛋白合成速率减低，血浆浓度下降，导致渗透压下降而出现水肿。严重的蛋白质缺乏者，生长发育、免疫反应、修复以及某些酶和激素的产生都会受到损害。

症状和体征

marasmus 的婴儿有饥饿感，体重明显下降，生长延缓，皮下脂肪减少，肌肉萎缩。kwashiorkor 的特征除生长延缓外，还有全身浮肿，易剥落漆皮状皮肤病，头发稀疏脱色，肿大的脂肪肝及任性或冷漠等表现。营养低下和营养正常交替发生时，可引起头发有明显的“条形旗”状改变。各种形式的 PEM 几乎无一

例外地会发生感染,感染的细菌种类多种多样,可导致肺炎、腹泻、中耳炎、生殖-尿道疾病及脓毒症。出现感染是因为免疫力受到抑制,这与 HIV 感染后出现 AIDS 病有些类似。但是与患有 AIDS 后免疫缺陷所不同的是营养治疗可以使原发性营养不良时的免疫缺陷恢复正常。

实验室检查

轻度或中度 PEM 病人,由于蛋白质摄入量减少,可显示血浆白蛋白轻度降低和尿中尿素排出减少,羟脯氨酸也减少,这反映出生长已受损害。尿中 3-甲基组氨酸增多则表示肌肉出现分解。无论是 marasmus 还是 kwashiorkor,体液和细胞外液百分比都增高。电解质尤其是钾和镁缺失,某些酶和血脂浓度低,血液尿素下降。贫血通常由铁缺乏所致,常有代谢性酸中毒。腹泻有时和肠内双糖酶,特别是乳糖酶缺乏有关。

kwashiorkor 的特征是血浆白蛋白 ($10 \sim 25\text{g/L}$)、转铁蛋白、必需氨基酸(尤其是支链氨基酸)、 β 脂蛋白和葡萄糖水平均减低。血浆中可的松和生长激素水平增高,但是胰岛素的分泌和胰岛素样生长因子减少。例如,表 2-5 为泰国北部健康儿童和 PEM 儿童的生化检查结果。

表 2-5 泰国北部健康儿童和蛋白质-能量营养不良儿童生化检查结果

血液和血浆组成成分	单位	对照 (n=50)	Marasmus (n=62)	Marasmic Kwashiorkor (n=72)	Kwashiorkor (n=61)
血红蛋白	g/dl	11.7 ± 0.3	10.0 ± 0.3	9.0 ± 0.3	9.7 ± 0.3
总蛋白	g/dl	7.2 ± 0.1	6.8 ± 0.7	4.9 ± 0.1	3.9 ± 0.1
白蛋白	g/dl	3.7 ± 0.1	2.8 ± 0.1	1.9 ± 0.1	1.5 ± 0.1
运铁蛋白 (TIBC)	$\mu\text{g/dl}$	357.0 ± 7.0	239.0 ± 1.5	138.0 ± 7.3	110.0 ± 7.1
铁	$\mu\text{g/dl}$	69.0 ± 4.0	70.7 ± 9.5	54.1 ± 3.9	70.1 ± 5.7
	($\mu\text{mol/L}$)	(12.4 ± 0.7)	(12.7 ± 1.7)	(9.7 ± 0.7)	(12.5 ± 1.0)
胆固醇	mg/dl	129.0 ± 5.0	109.0 ± 5.9	92.9 ± 6.0	81.5 ± 5.0
	(mmol/L)	(3.34 ± 0.13)	(2.82 ± 0.15)	(2.41 ± 0.16)	(2.11 ± 0.13)
叶酸	ng/ml	25.0 ± 1.0	9.4 ± 1.2	7.5 ± 0.9	5.1 ± 0.6
	(nmol/L)	(57 ± 2)	(21 ± 3)	(17 ± 2)	(12 ± 1)
维生素 B ₁₂	pg/ml	443.0 ± 60.0	711.0 ± 82.0	1306.0 ± 295.0	906.0 ± 203.0
	(pmol/L)	(327 ± 44)	(525 ± 60)	(964 ± 218)	(669 ± 150)
维生素 E	mg/dl	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.21 ± 0.1
	($\mu\text{mol/L}$)	(9.3 ± 2.3)	(7.0 ± 2.3)	(7.0 ± 2.3)	(4.9 ± 2.3)
维生素 A	$\mu\text{g/dl}$	54.0 ± 5.4	38.2 ± 4.5	21.2 ± 2.0	23.6 ± 4.0
	($\mu\text{mol/L}$)	(1.88 ± 0.19)	(1.33 ± 0.16)	(0.74 ± 0.07)	(0.82 ± 0.14)
视黄醇结合蛋白	$\mu\text{g/dl}$	28.0 ± 1.6	23.1 ± 2.6	21.5 ± 3.0	19.7 ± 5.7

TIBC = 总铁结合力

诊断

鉴别诊断包括吸收障碍、先天性缺陷、肾衰、内分泌疾病或情感剥夺等引起的继发性生长发育不良。kwashiorkor 的皮肤改变与糙皮病的皮肤变化不同，糙皮病的皮肤改变发生在暴露于阳光的部位，而且是对称性的。肾炎、肾病和心脏衰竭时出现的水肿一般都伴有这些疾病的其他特征，而且对特殊治疗有效。必须鉴别由糖原代谢障碍和囊性纤维变引起的肝脾肿大。

治疗

对严重 PEM 的儿童和成年人，第一步是纠正体液和电解质异常，并且以抗生素治疗感染。最常见的电解质异常是低钾血症、低磷血症和低镁血症。第二步是通过膳食治疗补充宏量营养素，对于儿童，第二步可延迟 24~48 小时（避免加重腹泻）。治疗应选择奶类配方食品。第一周期间逐渐增加供给量，一周后，应全速供给，儿童为 175kcal/kg 和 4g 蛋白质/kg，成年人为 60kcal/kg 和 2g 蛋白质/kg。

体液和电解质治疗 最初，对 PEM 儿童应静脉输液治疗。尽管体内总水量增多，但是血管内脱水现象常常存在，尤其有严重腹泻史的儿童。最初应补充 Darrow 溶液，即 0.17M 乳糖：正常生理盐水：5% 葡萄糖以 1:2:3 的比例配制，50ml 50% 的 D/W 加至 500ml。此溶液可提供 78mEq/L 钠和 55mM/L 葡萄糖。缺水状态应在治疗的最初 8~12 小时解决。例如，一个 5kg 重的小儿脱水 10%，应在 12 小时内补充总量为 500ml 的液体。

在头 12 小时后，输液中应加入钾，浓度保持在 20mM/L。一个严重脱水的小儿在治疗的第一个小时期间应静脉输注 20ml/kg 液体（体重的 2%），以增加血管内的液体从而增加肾脏血流和尿量。在第二天，如果小儿不能经口进食或持续腹泻，则应静脉输注含 20mEq/L 钾的溶液，溶液中乳糖：正常生理盐水：葡萄糖的比例为 1:2:6，输注速率为每小时 10ml/kg，直至可以进行经口进食，通常至第 3 天。肌肉注射每日 0.4mEq/kg 镁，共 7 天。最初 3 天内应经胃肠外给予 2 倍 RDA 量的复合维生素 B。

成年人口服补液时，应使用世界卫生组织制订的溶液，此溶液含 90mEq/L 钠，20mEq/L 钾，80mEq/L 氯，30mEq/L 碳酸盐和 111mM 葡萄糖/L，分几次在 24 小时内给予，效果令人满意。

膳食治疗 如果腹泻严重，患者在 48 小时内保持 NPO（每渗透压无任何物质）。腹泻逐渐好转时（通常在头 48 小时期间），中断静脉输液，开始口服喂饲。

在 PEM 的早期阶段，奶类配方食品较易提供所需的热量和蛋白质，如果需要，可以进行管饲。可向全脂奶粉制品中添加玉米油和麦芽糊精，如此每 100ml 可含 100kcal，4g 蛋白质，5.5g 脂肪和 8.2g 碳水化合物。能量在宏量营养素之间的分配为 16% 蛋白质，50% 脂肪和 34% 碳水化合物。此配方每天还可以提供 2.7mEq/kg 钠，5mEq/kg 钾，7.3mEq/kg 钙，6.2mEq/kg 磷，1.4mEq/kg 镁。

此配方还可以经强化后满足儿童对锌、锰、铜、碘、氟、钼和硒的需要。4周后，此配方可被全脂牛奶加上固体食物包括鸡蛋、水果、肉、鱼肝油和酵母所取代。

一组泰国 PEM 儿童在 12 周期间按此方法自由进食。他们的最大摄入量达到了 165kcal/kg 和 6g 蛋白质/kg，其生长速率在治疗 3 周后达到最大值。随后在第 12 周时他们的摄入量逐渐减少至 125kcal/kg 和 4g 蛋白质/kg。到那时，他们已达到预期身高体重的 90%。

铁在患 PEM 的儿童的治疗中是很重要的。他们大多数在入院时，骨髓铁贮存已经降低，没有铁的补充，在 4~6 周内，所有骨髓铁已经消失。由于 PEM 患者口服铁的吸收较差，应考虑肌肉注射铁或大剂量口服铁（每日 100~200 元素铁）。肌肉注射铁可以立即增加骨髓中的铁贮存。PEM 成年人有轻度贫血可以口服铁治疗。

大多数患 PEM 的成年人在开始即可以经口摄入配方食品。口服喂饲的商业配方可以用于恢复治疗（表 1-8）。

预后

儿童死亡率 5%~40% 不等。加强护理的儿童死亡率较低。治疗头几天发生死亡通常是由于电解质不平衡、脓毒症感染、低温或心力衰竭所致。昏迷、黄疸、瘀点、血清钠含量过低以及持续腹泻都是不祥之兆。冷漠、水肿及厌食症的消失是良好征兆。kwashiorkor 比 marasmus 恢复得快。

儿童时期营养不良的远期后果还不完全了解。得到充分治疗的病人，其肝脏或可完全康复而不继发肝硬化。某些儿童仍可有吸收障碍和胰液缺乏。体液免疫不同程度地受到损害，细胞免疫显著减低，但在治疗后可恢复至正常。智力损害的程度与营养不良的持续时间、严重程度及开始的年龄有关。一些前瞻性研究表明相对轻微的智力迟缓可延续到学龄期。

在成年人，未经治疗的 PEM 可导致发病率增高，甚至死亡，但是死亡率数据极少。除了出现器官衰竭，治疗一般都会成功。

肉毒碱缺乏症

氨基酸肉毒碱是赖氨酸经甲基化后再进一步修饰而成的衍生物。长链脂酰辅酶 A (CoA) 酯被转运到线粒体的过程需要肉毒碱。肉毒碱棕榈转化酶催化 CoA 中的脂酰基转移到肉毒碱的转脂化作用，然后通过线粒体的内膜被转运。第二个转酯化发生在线粒体内，重新产生脂酰 CoA 参与 β 氧化反应。

动物性食物富含肉毒碱，因为动物细胞能合成肉毒碱。内源性生物合成加上从膳食摄入可以满足人类对肉毒碱的需要。一般的膳食每天大约可提供 100~300mg 肉毒碱，每天体内可生物合成 300~600mg 肉毒碱。肉毒碱缺乏症可以导

致肌肉坏死、肌蛋白尿症、贮脂性肌病、低糖血症、脂肪肝和伴肌肉疼痛、疲倦及意识模糊的高氨血症。

引起肉毒碱缺乏症原因有生物合成能力减低，肉毒碱棕榈酰转移酶水平低；肉毒碱转运的细胞机制改变；由腹泻、多尿或血液透析引起的肉毒碱过度丢失；酮症和脂肪氧化需求增高状态下肉毒碱需要量增高；以及长期进行 TPN 而摄入量不足等。肉毒碱生物合成、转运或代谢过程所需要的酶发生突变（例如肉毒碱棕榈酰转移酶缺乏症、甲基丙二酸尿、丙酸血症及异戊酸血症）也可引起肉毒碱缺乏症，而每 6 小时口服 L-肉毒碱 25mg/kg 即可纠正缺乏状态。严重肝病时肉毒碱合成减少及慢性肾衰时因透析而使肉毒碱过度丢失均可使体内的肉毒碱水平减低。长期全胃肠外营养期间，伴有肉毒碱缺乏生化证据的低糖血症和骨骼肌无力症状，经肉毒碱治疗后可恢复。

必需脂肪酸缺乏症

必需脂肪酸（EFA）包括属于 ω -6（n-6）脂肪酸的亚油酸和花生四烯酸及属于 ω -3（n-3）脂肪酸的亚麻酸、廿碳四烯酸和廿二碳五烯酸（参见第 1 节）。机体可以从亚油酸合成花生四烯酸，从亚麻酸合成廿碳四烯酸和廿二碳五烯酸。植物油如玉米油、棉籽油和大豆油是亚油酸和亚麻酸的来源；鱼油是廿碳四烯酸和廿二碳五烯酸的来源。EFA 的需要量成年人为膳食能量的 1%~2%，婴儿为 3%，并建议 ω -6: ω -3 脂肪酸比值为 10:1。

许多生理过程需要 EFA，包括维持皮肤的完整性和细胞膜的结构以及合成前列腺素和白三烯。廿碳四烯酸和廿二碳五烯酸是脑和视网膜的重要组成部分。

用亚油酸含量低的脱脂奶配方喂养的足月产婴儿会发生生长发育迟缓、血小板减少、脱发及全身鳞屑性皮炎，与先天性鱼鳞病类似，并伴有从皮肤途径水丢失增加。补充亚油酸可使此综合征好转。食用平衡膳食不可能发生缺乏症，尽管牛乳中亚油酸的含量约为人乳含量的 25%。虽然在许多发展中国家脂肪的总摄入量很低，但所摄入的脂肪大多来源于植物且含有丰富的亚油酸和一定量的亚麻酸。

EFA 缺乏过去一直是长期进行无脂肪胃肠外营养的危险，现在普遍使用的脂肪乳剂能防止这种情况的发生。例如，10%的大豆油乳剂含有 56g/L 亚油酸和 8g/L 亚麻酸。曾报道一例亚麻酸缺乏症，其特征为外周神经炎和视觉模糊，发生于一位患有短肠综合征的 6 岁女童。在进行了长达 9 个月的含 77g/L 亚油酸和仅 0.1g/L 的亚麻酸的静脉脂肪制品营养支持后发生了缺乏症。补充亚麻酸后，症状和体征即消失。

在 EFA 缺乏症早期，血浆中亚麻酸和花生四烯酸水平低，并有油酸脱饱和代谢的异常副产物 5、8、11-廿碳三烯酸。建议血浆中廿碳三烯酸与廿碳四烯酸

(花生四烯酸)比值的正常上限值为 0.2。在脂肪吸收不良、严重创伤及烧伤患者中曾观察到据此比值而确定的 EFA 缺乏症的证据。

(谢良民 译)

第3节 维生素缺乏、依赖和中毒

在工业技术先进的社会里,维生素缺乏的主要原因是贫困、追求饮食时尚、滥用药物、慢性酒精中毒或长期接受胃肠外营养。

维生素依赖是由于在维生素代谢中或和维生素相关的辅酶与其脱辅基酶蛋白结合时遗传缺陷所致。维生素剂量高达推荐的膳食允许量(RDA)1000倍以改善改变了代谢途径的功能。已经确定有维生素依赖的包括维生素D、硫胺素、烟酸、维生素B₆、生物素和维生素B₁₂(表1-2)。维生素B₁₂缺乏和叶酸缺乏在第127节巨成红细胞性大红细胞贫血中讨论。

大剂量的维生素治疗是维生素中毒(维生素过多症)的原因,如维生素A、D、E、C和B₆,还有烟酸和叶酸。

维生素的来源、常用治疗剂量和膳食需要量列于表1-2、1-3和1-4。

维生素A缺乏症

维生素A是脂溶性的,主要存在于鱼肝油、肝、蛋黄、黄油和奶油内。绿叶和黄色蔬菜含有β胡萝卜素和其他前维生素类胡萝卜素,他们在小肠粘膜细胞内转化为视黄醛。视黄醛被还原为视黄醇,然后进行酯化。体内的大部分维生素A是以棕榈酸视黄醇贮存在肝内。它与视黄醇结合蛋白和前白蛋白(甲状腺素转运蛋白)结合以视黄醇形式释入血循环内。11-顺视黄醛异构体(维生素A醛)与视蛋白结合形成视紫红质,此为视网膜感光色素的辅基。在体细胞内,视黄醇转化为视黄酸,它与DNA连接及调节基因表达的受体结合以维持上皮组织和各种其他组织的导向分化。

不同比例的视黄醇和β胡萝卜素的膳食等量生物学换算如下:1美国药典单位相当于1国际单位;1国际单位相当于视黄醇0.3μg;β胡萝卜素1μg相当于视黄醇0.167μg。其他前维生素类胡萝卜素活性为β胡萝卜素的一半。

合成的维生素类似物(类维生素A类)在皮肤科中的应用正日益增加。β胡萝卜素、视黄醇和类维生素A类对某些上皮癌的可能的防护作用正在研究之中。

病因学

原发性维生素A缺乏一般是因膳食长期匮乏所引起的。它是以缺少胡萝卜素的大米为主食的南亚和东亚地区的地方性流行病。

继发性缺乏的原因可能是胡萝卜素的转化不充分，或者维生素 A 的吸收、贮存或转运受到干扰，吸收或贮存受干扰可能发生在腹腔疾患、口炎性腹泻、胆囊纤维变性、胰腺疾患、十二指肠分流术、先天性空肠部分梗阻、胆管阻塞、贾第虫病及肝硬化情况时。维生素 A 缺乏常见于蛋白质-热能营养不良 (marasmus 或 kwashiorkor)，主要因为膳食不足，而且还因为维生素 A 的贮存和转运有缺陷。

症状和体征

维生素 A 缺乏后果的严重性和年龄呈负相关。在儿童中，生长发育迟缓是常见体征。维生素 A 摄入量或利用不足常引起暗适应损害和夜盲；结膜和角膜干燥病；干眼病和角膜软化；肺、胃肠道和尿道上皮角化；对感染的易感性增加；甚至有时死亡。常见皮肤毛囊过度角化。

特定的改变局限于眼部（参见第 96 节角膜软化）。最早期的变化视杆细胞功能障碍可用暗适应测量法、视杆细胞暗点测量法或视网膜电流描记法来检测（这些检测方法需要病人合作）。视网膜功能障碍继之以上皮细胞结构和功能的变化。球结膜干燥病包括干燥、增厚、皱褶和灰暗色的色素沉着；在早期阶段，角膜变得干燥，出现浸润并开始模糊，角膜软化迅速出现，并伴有部分或全部角膜液化，结果导致角膜破裂，眼球内容物被挤出，继而眼球萎缩（眼球瘡）或眼球前部膨出（角膜移位及前葡萄肿），最后导致失明。Bitot 斑是在球结膜暴露部位由上皮碎屑和分泌物形成的浅表的泡沫样斑，发生在晚期缺乏；当其发生在年幼儿童当中，并有维生素 A 缺乏其他表现时，那就很可能是由维生素 A 缺乏引起。严重维生素 A 缺乏的儿童死亡率为 50% 或以上。

实验室检查和诊断

除有摄入量不足的病史外，在临床前期无维生素 A 耗尽迹象。肝贮存枯竭时，血浆视黄醇水平下降。其正常范围为 $20 \sim 80 \mu\text{g}/\text{dl}$ ($0.70 \sim 2.8 \mu\text{mol}/\text{L}$)； $10 \sim 19 \mu\text{g}/\text{dl}$ ($0.35 \sim 0.66 \mu\text{mol}/\text{L}$) 则偏低，而 $< 10 \mu\text{g}$ ($< 0.35 \mu\text{mol}/\text{L}$) 时为缺乏。成年男子的平均血浆视黄醇结合蛋白 (RBP) 为 $47 \mu\text{g}/\text{ml}$ ，女子为 $42 \mu\text{g}/\text{ml}$ 。10 岁以前，此范围为 $20 \sim 30 \mu\text{g}/\text{ml}$ 。缺乏状态和急性感染时，血浆维生素 A 降低。夜盲的其他原因（如视网膜炎色素沉着症）必须排除。继发性感染可使角膜改变恶化。试用维生素 A 的治疗剂量有助诊断。

预防

在大多数发展中国家，干眼病仍然是年幼儿童失明的主要原因。建议这些国家 1~4 岁的所有儿童每 3~6 个月口服一次预防剂量为 $66\,000 \mu\text{g}$ (20 万 IU) 的维生素 A 棕榈酸酯油， < 1 岁者剂量减半。膳食内应包括深绿叶蔬菜和黄色水果，如芒果和番木瓜。面包、糖和谷氨酸钠可强化维生素 A。继发性缺乏时，则应常规给病人服用维生素 A 补充制剂。被疑为对牛奶过敏的婴儿，应从替代配方奶中获取足够的维生素 A。

治疗

应消除病因，并立即给以治疗剂量的维生素 A，继而按需要给以维持量。每日口服维生素 A 棕榈酸酯油 $66\,000\mu\text{g}$ (20 万 IU)，服用 2 天，然后于 7~10 天后出院之前再服一次，通常即可收效。如有呕吐或吸收障碍时，则需肌肉注射水溶性维生素 A，油制剂不能用于肌肉注射。此后可给以 $3\,200\sim 8\,000\mu\text{g}/\text{d}$ (1 万~2.5 万 IU/d)，每日分 3 次口服鱼肝油、红棕榈油或其他浓缩维生素。必须避免长期每日大剂量服用，尤其是婴儿，因为可能发生中毒。

妊娠和授乳期间的预防或治疗剂量不应超出 RDA 2 倍，以免可能给胎儿造成损害。

维生素 A 中毒症

维生素 A 摄入过多可引起急性或慢性中毒。儿童出现的急性中毒是因摄入大剂量维生素引起 ($>100\,000\mu\text{g}$ 或 30 万 IU)，其表现为颅内压升高，并有呕吐，此可导致死亡，除非停止摄取。可自行康复而不留损害；仅有 2 例死亡报道。北极探险家们在食入北极熊或海豹肝脏内几百万单位的维生素 A 以后，仅几个小时内便出现倦睡、烦躁、头痛及呕吐，继而出现脱皮。含维生素 A 的大剂量维生素片剂，若长期服用，也偶尔引起急性中毒。

年长儿童和成人的慢性中毒通常发生在连续数月每日服用的剂量超过 $33\,000\mu\text{g}$ (10 万 IU) 以后。婴儿如每日服用 $6\,000\sim 20\,000\mu\text{g}$ (2 万~6 万 IU) 水溶性维生素 A 几周内就出现中毒征象。有报道说，在妊娠期间接受过 13-顺维生素 A (异维甲酸) 治疗皮肤病的妇女，其子女会出现缺陷 (参见第 249 节妊娠期用药)。

球形痤疮患者每日服用大剂量 ($50\,000\sim 120\,000\mu\text{g}$ 或 15 万~35 万 IU 维生素 A 或其代谢物，虽然治疗有效，但它将患者置于维生素 A 中毒的危险之中。

虽然胡萝卜素在体内以缓慢的速率代谢为维生素 A，过量摄入胡萝卜素不会引起维生素 A 中毒，但产生胡萝卜素血症 [胡萝卜素血水平 $>250\mu\text{g}/\text{dl}$ ($>4.65\mu\text{mol}/\text{L}$)]，该症通常虽无症状，但可引起胡萝卜素色素沉着，其皮肤 (而非巩膜) 变成深黄色，特别是在手掌和足底部。胡萝卜素色素沉着还可见于糖尿病、粘液性水肿和神经性厌食，可能是因胡萝卜素转化为维生素 A 的速率进一步降低之故。

症状、体征和诊断

头发稀疏而粗糙，眉毛脱落，皮肤干燥而粗糙，嘴唇皲裂都是早期体征。此后可出现明显剧烈头痛、假脑瘤及全身无力。骨皮质肥厚及关节痛颇常见，尤其是儿童。还可出现肝脾肿大。

正常空腹时血浆维生素 A 浓度的范围为 $20\sim 80\mu\text{g}/\text{dl}$ ($0.7\sim 2.8\mu\text{mol}/\text{L}$)。

维生素 A 中毒时, 空腹的血浆浓度可超过 $100\mu\text{g}/\text{dl}$ ($3.49\mu\text{mol}/\text{L}$), 还有高达 $2000\mu\text{g}/\text{dl}$ ($69.8\mu\text{mol}/\text{L}$) 者。鉴别诊断可能很难, 因为症状形形色色而又稀奇古怪, 但通常包括头痛和皮疹。

预后和治疗

成人和儿童预后极佳。停止服用维生素 A 后, 一般在 1~4 周内症状和体征即可消失。然而, 对母亲服用大剂量维生素 A 的胎儿来说, 其预后仍有保留。

维生素 D 缺乏和依赖

这种脂溶性维生素主要有两种类型: 麦角骨化醇 (活化麦角固醇, 钙化醇, 维生素 D_2), 存在于辐照过的酵母中; 另一种是胆钙化醇 (活化 7-脱氢胆固醇, 维生素 D_3), 经日光照射后 (紫外线照射) 在人的皮肤内形成, 它主要存在于鱼肝油和蛋黄内。这两种类型都可强化牛奶。皮肤合成通常是主要来源。 $1\mu\text{g}$ 维生素 D 相当于 40IU。

维生素 D 可以认为是有几种活性代谢产物的一种前激素, 它起激素的作用。在皮肤内前维生素 D_3 经光化学作用由 7-脱氢胆固醇合成, 并缓慢地异构化为维生素 D_3 , 它靠维生素 D 结合蛋白转运。在肝内维生素 D_3 转化为 25-羟维生素 D_3 , 这是主要的循环形式。它经过肝肠循环, 由肠重新吸收。主要在肾脏内, 它又进一步羟化为代谢活性更强的形式 1, 25-二羟维生素 D_3 (1, 25-二羟胆钙化醇, 骨化三醇, 维生素 D 激素), 其主要功能为增加钙的肠吸收, 促进骨的正常形成和矿化。这些功能是由维生素 D 受体介导的, 而维生素受体是一种转录因子, 它有助于打开表达维生素 D 激素生物活性基因的防护性覆盖物。甲状旁腺激素 (PTH) 能强烈地促进 25-羟维生素 D_3 的这一关键性的 1-羟化作用。此外, 它还不依赖 PTH 而受低磷酸盐血的影响。维生素 D 及其代谢产物的作用概述于表 3-1 中。

表 3-1 维生素 D 及其代谢物的作用

器 官	作 用
肠	提高钙和磷酸盐的转运 (吸收)
肾	提高钙经由肾小管的重吸收 抑制 1α -羟化酶的合成 刺激 24-羟化酶的合成
骨	刺激成骨细胞产生更多的碱性磷酸酶和骨钙素 (一种维生素 K 依赖的骨蛋白) 以及更少的胶原, 所有这些有利于骨形成 刺激 (在较高的剂量时) 单核细胞分化为巨噬细胞, 它融合破骨细胞且增加钙的动员
甲状旁腺	抑制甲状旁腺激素的分泌
淋巴骨髓系统	刺激免疫原的和抗肿瘤活力

维生素 D 常用于治疗慢性肾功能衰竭所引起的骨营养不良（参见第 222 节）。

维生素 D 缺乏引起的代谢性骨疾病在儿童中称做佝偻病，在成年人中则称为骨软化。这些疾病都是由共同的致病因素引起，但是，由于正在生长的骨骼和已经生成的骨骼之间存有差别，它们的临床和病理学也不同。

病因学

临床上出现的维生素 D 缺乏症，必然是由于日光照射不足和膳食摄入量过低引起的。在热带地区佝偻病并不少见，因为婴儿都被缠裹在襁褓之中，妇女和儿童又都足不出户。营养性佝偻病在美国极为少见，但在美国的印度移民中并不少见，其原因可能是他们那里阳光不足，食用传统的谷类食物对钙的螯合作用及饮牛奶少。偶尔，钙和磷的摄入量过低也可能是其原因。

表 3-2 佝偻病和骨软化的病因

分 类	病 因
维生素 D 缺乏	膳食摄入量过低 植酸盐或磷酸盐摄入量过高 阳光不足 吸收障碍综合征
与 25-羟维生素 D ₃ 产生有关的缺陷	肝脏疾病（进行性实质性和胆汁淤积性疾病）抗惊厥药（长期使用苯巴比妥、苯妥英）
与 1, 25-羟维生素 D ₃ 作用有关的缺陷	维生素 D 不依赖性（假性维生素 D 缺乏）佝偻病，I 型，由于 25-羟 D ₃ 1-羟化作用缺陷 维生素 D 依赖性佝偻病，II 型（几种类型；1, 25-二羟维生素 D ₃ 的受体缺失或缺陷）
其他形式	家族性低磷酸盐血症（抗维生素性）佝偻病（肾小管转运磷酸盐缺陷） 慢性肾衰竭（肾性骨营养不良） Fanconi 综合征 肾小管性酸中毒 糖尿病（骨质减少、骨质疏松和某些骨折的发生率增多） 甲状旁腺功能减退

维生素 D 缺乏也可因 25-羟 D₃ 的产生或 1, 25-二羟作用的缺陷引起（表 3-2）。缺乏还可产生于甲状旁腺功能减退（参见第 12 节钙代谢障碍中的低钙血症）；遗传性疾病例如家族性低磷酸盐血症（抗维生素 D 性）佝偻病、一种性连锁显性疾病（参见第 261 节肾脏转运异常）；以及各种其他疾病。有些疾病干扰维生素 D 的吸收或干扰其活性代谢物的形成。维生素 D 代谢物的缺乏引起抗维生素 D 状态。

维生素 D 供给不足时可产生佝偻病和骨软化，其代谢异常或组织抵抗其作用。通过病因学将佝偻病和骨软化分类对疾病的表现和有效治疗是重要的。

病理学

儿童的病理学改变包括生长的骨骼钙化不足以及骺软骨肥大。骺软骨细胞终止而变性，但新软骨仍继续形成，以致骺软骨在宽度上不规律增长。此后钙化作用停止，而类骨质物质蓄积在骨干毛细血管周围。骨干的网状骨质和骨皮质在慢性维生素 D 缺乏时可被溶解。

用维生素 D 进行充分治疗能在 24 小时内使钙和磷酸根在变性的软骨细胞中沉积下来，并在 48 小时内有血管网新生。骨干的类骨质物质不再形成，而新骨的正常软骨内生成也重新开始。

成人的这些变化相似，但并不局限在长骨两端。

症状和体征

母亲的骨软化症可导致新生儿干骺端损害和手足搐搦。较小的婴儿表现出烦躁、睡眠不良。他们的颅骨骨缝两侧的矿化作用减少（颅骨软化）。大些的婴儿坐爬动作延缓，以及囟门闭合晚。还有颅骨隆起，肋骨成串珠状（佝偻病性串珠）。1~4 岁的儿童，桡骨、尺骨、胫骨和腓骨下端的骨骺软骨增大；发生脊柱后侧凸以及走路晚。年长儿童和青少年走路时出现疼痛，极端严重的病例还可发生弓形腿及膝外翻这些畸形状态。

佝偻病性手足搐搦症是由血钙过低引起的，且可伴有婴儿或成人的维生素 D 缺乏。其临床所见在第 12 节钙代谢障碍的低钙血症中讨论。

在临床体征出现前可见骨 X 线改变，如果母亲患有维生素 D 缺乏症，这种改变在婴儿出生后第 3 或第 4 个月，甚至就在出生时即可非常明显。患佝偻病时，骨的变化在桡骨和尺骨下端最明显。骨干两端清晰的轮廓消失而呈杯状，并显示出丘疹样或穗状的稀疏区。此后，桡骨、尺骨与掌骨末端之间的距离增大，因为真正的末端未被钙化，而看不见它们。骨干密度降低投射的阴影和骨板形成的网状变得粗糙。因为骨体薄弱，骨可在软骨骨体结合部发生弯曲，从而产生特有的畸形状态。康复开始时，骨骺处可出现一条细的、白色钙化线，随着钙化作用继续进行，此白线也逐渐变得更浓更粗。此后，钙盐则沉积在骨膜下方，骨体投射出较密的阴影，骨板层消失。

成人可出现脱矿质现象（骨软化症），尤其是脊柱、骨盆及下肢部位；X 线可见纤维状骨板，骨皮质内出现不完全的带状脱矿质区（假骨折，Looser 线，Milkman 综合征）。由于骨变软，体重可使长骨变成弓形，使椎骨沿纵向缩短，并将盆骨压平，从而使骨盆出口狭窄。

实验室检查

可测定血浆内的 25-羟维生素 D₃ 及其他维生素 D 代谢物。健康人的水平为：25-羟维生素 D₃ 是 25~40ng/ml (62.4~99.8nmol/L)，而 1, 25-二羟维生素 D₃ 的正常值为 20~45pg/ml (48~108pmol/L)。患营养性佝偻病和骨软化时，25-羟维生素 D₃ 的值很低，而 1, 25-二羟维生素 D₃ 则测不到。血清磷含量低〔正常值

为 $3.0 \sim 4.5 \text{ mg/dl}$ ($0.97 \sim 1.45 \text{ mmol/L}$) 而血清碱式磷酸盐含量高。血清钙含量低或正常, 这取决于继发性甲状旁腺功能亢进在使血清钙恢复正常方面的效果。血清甲状旁腺激素升高, 而尿钙除伴有酸中毒以外, 在此病的各种类型中均降低。在患遗传性维生素依赖性佝偻病时, 实验室检查则不同 (见下文)。

诊断

维生素 D 摄入量不足可提示佝偻病, 并有助于将佝偻病与婴儿坏血病及其他疾病鉴别。先天性梅毒 (可用血清检查和其他试验鉴别); 软骨营养障碍则是根据头大、肢短、骨粗以及血清钙、磷酸酶的值均正常进行鉴别。

成骨不全、呆小病、先天性髋关节脱臼、脑积水以及脊髓灰质炎容易鉴别。婴儿佝偻病的明显手足搐搦症必须和其他原因引起的抽搐鉴别。用维生素 D 难以治愈的佝偻病可能是由严重肾脏损害引起, 或在肾小管酸中毒、性连锁低磷酸盐血症或 Fanconi 综合征发生 (参见第 261 节)。

骨软化症必须和其他原因的广泛性脱骨钙相鉴别 (如甲状腺功能亢进, 老年性或绝经后的骨质疏松症, 甲状腺功能亢进时出现的骨质疏松、Cushing 综合征, 多发性骨髓瘤以及废用性萎缩)。血清钙、磷酸根、碱性磷酸酶及 25-羟维生素 D_3 的变化, 结合 X 线检查即可诊断。

预防

对易感人群应进行健康教育, 包括膳食指导。人乳缺乏维生素 D, 平均含量仅 $1.0 \mu\text{g/L}$ (40 IU/L) 大多数为 25-羟 D_3 , 而牛奶的含量为 $10 \mu\text{g/L}$ (400 IU/L)。母乳喂养的婴儿从出生到 6 个月应每天给以维生素 D $7.5 \mu\text{g}$ (300 IU) 的补充, 此时供给多样化的膳食更为可取。在未发酵的薄煎饼面粉内强化维生素 D (每公斤 $125 \mu\text{g}$) 对美国的印度移民已经有效。远东青少年于秋季肌肉注射一次剂量为 2.5 mg (10 万 IU) 的麦角骨化醇, 就能使血浆 25-羟维生素 D 大幅度上升, 并一直维持到春季。

治疗

如果钙与磷摄入量充足, 成人骨软化症和无并发症的佝偻病可通过每天摄入维生素 D $40 \mu\text{g}$ (1600 IU) 治愈。一两天内, 血清 25-羟维生素 D_3 和 1, 25-二羟维生素 D_3 即开始升高。血清磷大约在 10 天内上升。患佝偻病的儿童对维生素 D 治疗的效应可见于图 3-1。到第 3 周时, X 线出现骨组织内钙和磷沉积的征象。经过约一个月的治疗之后, 剂量可逐步减至常用的每天 $10 \mu\text{g}$ (400 IU) 的维持水平。如果手足搐搦, 那就应于第一周期内用静脉注射钙盐的方法进行补充治疗 (参见第 12 节钙代谢障碍中的低钙血症)。

因维生素 D 代谢物产生缺陷引起的佝偻病和骨软化症 (表 3-2), 对能有效治疗营养性佝偻病的常用剂量无反应。有些病例对大剂量 (每日维生素 D_2 或 D_3 $600 \sim 1200 \mu\text{g}$) 有效, 但能产生毒性。有 25-羟维生素 D_3 产生缺陷证据者, 每天给 $50 \mu\text{g}$ 的 25-羟维生素 D_3 会提高血浆水平, 并使其临床表现有所改善。

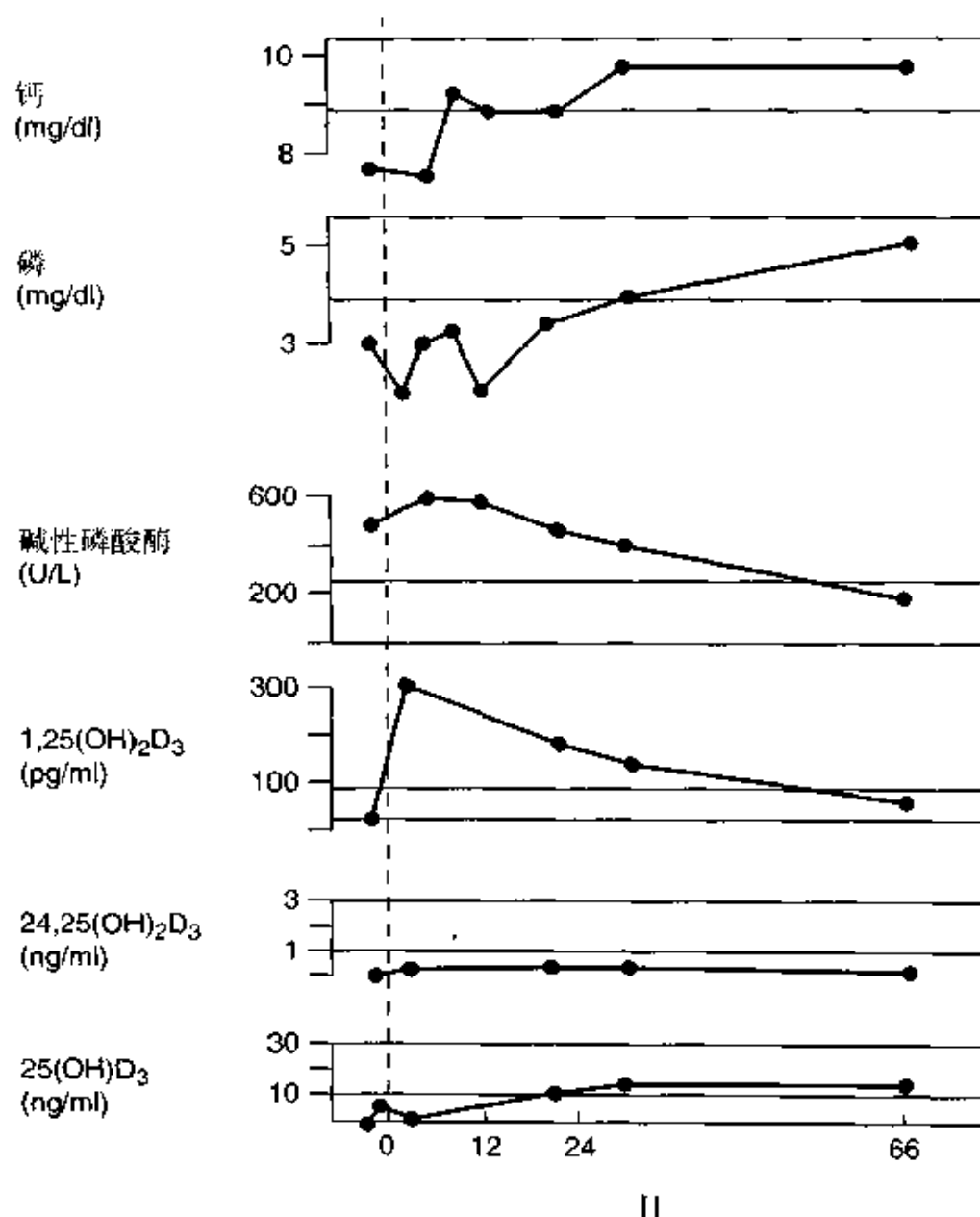


图 3-1 用维生素 D₂ (50 µg/d) 对佝偻病儿童血浆钙、磷、碱性磷酸酶和维生素 D 代谢物的影响。正常值范围用横线表示

遗传性维生素 D 依赖性佝偻病

I 型（假性维生素 D 缺乏）是一种常染色体隐性遗传综合征，其特征为严重的佝偻病，25-羟维生素 D₃ 正常，而 1, 25-二羟维生素 D₃ 的血浆水平低于正常，血清钙偏低或正常，血磷酸盐过少，以及溢出性氨基酸尿。此病因肾脏 1 α -羟化酶缺失或缺陷引起，且用 1, 25-二羟维生素 D₃ 的生理剂量（每天 1~2 µg）静脉注射或口服治疗有效。

II 型有几种形式且是由于 1, 25-羟维生素 D 受体突变，该受体是 1, 25-羟

D₃的转录因子，引起控制肠、肾、骨骼和其他细胞代谢的各种基因的表达。功能性受体的缺乏产生高而无效的1, 25-二羟维生素D₃浓度。有些病人使用大剂量1, 25-二羟维生素D₃（每日10~40μg）能收到疗效；其他病人则毫无疗效。

维生素D中毒症

婴儿每天服用维生素D 1 000μg（4万IU）可在1~4个月内产生中毒，而少至每天服用75μg（3 000IU）要若干年才产生中毒。连续数月每天2 500μg（10万IU）的成人也发现有毒性作用。中毒症状发生时，血清钙水平高达12~16mg/dl（3~4mmol/L）；正常水平为8.5~10.5mg/dl（2.12~2.62mmol/L）是很常见的。所有接受大剂量维生素D治疗的病人应该经常测定血清钙（开始时每周测定1次，以后每月1次）。

初期症状为厌食、恶心和呕吐，继而出现尿频、烦渴、乏力、神经过敏和瘙痒。肾功能受到损害，出现尿比重降低、蛋白尿、管型及氮血症。可出现转移性钙化作用，特别是在肾内。维生素D中毒时，血浆25-羟维生素D₃浓度上升高达15倍，而1, 25-二羟维生素D₃水平通常在正常范围内。

维生素D摄入过多的既往史在鉴别此病与所有其他血钙过多状态具有关键作用。维生素D中毒常发生在治疗甲状旁腺功能减退期间以及被错误指点而使用大剂量维生素者。在英国，所谓伴有生长障碍的婴儿期高钙血症，可见于每天维生素D摄入量为50~75μg（2 000~3 000IU）者。Williams综合征包括婴儿期一过性血钙过多，并伴有主动脉瓣上部狭窄、智力延缓和娃娃脸三联征。血钙过多期间，血浆1, 25-二羟维生素D水平为正常时的8~10倍。大多数病例是由于未被识别的维生素D代谢缺陷引起，而不是摄入过多所致。

1, 25-二羟维生素D₃的效力超过维生素D₃100倍，当用于治疗各种疾病时必须密切注意长期治疗的可能毒性作用。

治疗包括停用维生素D、提供低钙膳食、保持尿液酸性以及使用皮质类固醇。如果发生肾脏损害或转移性钙化，那就可能不可逆转。利尿药和强行补液都是无益的。

维生素E缺乏症

维生素E（生育酚）是具有1个色满环、1个类异戊二烯侧链、α-生育酚生物活力的一类化合物的通称。维生素E族包括α-、β-、γ-和δ-生育酚，这在一定程度上随色满环的甲基化而变化。右旋-α-生育酚是唯一自然存在的立体异构体，生物学测定效力最大（1.49IU/mg）；全合成的消旋-α生育酚完全是外消旋的，其生物活力比右旋-α-生育酚为小（1.1IU/mg）。国际标准是消旋-α-生育酚乙酸酯

(1.0IU/mg)。概言之，生育酚起到类似抗氧化剂的作用，阻止细胞膜上多不饱和脂肪酸的脂质过氧化反应。 α -生育酚的抗氧化活力与含硒的谷胱甘肽过氧化物酶相仿（参见第4节硒）。人血浆生育酚水平随着总血浆脂质水平而变化，这就影响了血浆和脂肪组织的划分，脂肪组织是生育酚的主要贮存库。正常血浆 α -生育酚水平为5~10 $\mu\text{g/ml}$ (11.6~23.2 $\mu\text{mol/L}$)。

维生素E缺乏所引起的疾病按物种变化很大。缺乏可引起生殖障碍；肌肉、肝脏、骨髓和脑功能异常；红细胞溶血；胚胎发生缺陷；以及渗出性素质，这是一种毛细血管渗透性障碍，可以产生骨骼肌萎缩，在某些物种，伴有心肌病损。

人维生素E缺乏主要表现是：（1）因红细胞溶血引起轻度溶血性贫血。（2）脊髓小脑病（参见179节小脑和脊髓小脑病），该病主要见于儿童，是由于无 β 脂蛋白血症、慢性胆汁淤积性肝胆管疾病、腹腔疾病或一种维生素E代谢的遗传异常而有脂肪吸收不良。

早产视网膜病也称晶状体后纤维组织形成（参见第260节早产视网膜病）可用维生素E治疗得到改善。同样，新生儿心室内和室管膜下出血的某些病例也可得到改善。

病因学

婴儿出生时处在相对维生素E缺乏的状态，血浆 α -生育酚水平低于5 $\mu\text{g/ml}$ (11.6 $\mu\text{mol/L}$)。婴儿愈小及愈早产，缺乏程度愈大。早产婴儿维生素E缺乏持续于出生后的头几周，这归因于维生素E胎盘转运有限、出生时组织浓度低、婴儿相对的饮食缺乏、小肠吸收不良以及生长迅速。消化系统成熟了，维生素E吸收便有所改善，血维生素水平也提高了。

儿童和成人吸收不良一般会引起维生素E缺乏。维生素E转运的遗传异常也能起到作用。

症状和体征

早产婴儿溶血性贫血可以是维生素E缺乏的一种表现。这样的婴儿血红蛋白水平在7~9g/dl范围内，血浆维生素E水平低，网状细胞增多以及血胆红素过多。

无 β 脂蛋白血症（Bassen-Kornzweig综合征），由于脱辅基脂蛋白B基因缺失，引起严重的脂肪吸收不良和脂肪痢，并在出生后头20天伴有进行性神经病和视网膜病（参见第16节）。

患慢性胆汁淤积性肝胆管病或囊性纤维化的儿童表现为维生素E缺乏综合征。它的体征是脊髓小脑共济失调伴深部腱反射消失、躯干和四肢共济失调、振动和位置感觉消失、眼肌麻痹、肌肉衰弱、上睑下垂和构音障碍。有吸收障碍的成人，由于维生素E缺乏所引起的脊髓小脑共济失调极为罕见。毫无疑问，成人的脂肪组织内有大量的维生素E贮备。维生素E缺乏的临床特征列于表3-3。

表 3-3 维生素 E 缺乏的临床特征

体征	无 β 脂蛋白血症	慢性胆汁淤积性肝胆管病	其他脂肪吸收不良障碍	遗传性维生素 E 缺乏
低反射、无反射	++	++	++	±
小脑共济失调	++	++	++	++
位置感觉消失	++	++	+	±
振动感觉消失	++	++	++	++
触觉消失、疼痛	+	±	+	-
眼肌麻痹	+	+	+	-
上睑下垂	+	+	±	-
肌肉衰弱	+	+	+	+
色素沉着视网膜病	++	±	+	-
构音障碍	+	±	+	±

++ = 总是有, + = 一般有, ± = 时而有, - = 无

罕见的无脂肪吸收不良的维生素 E 遗传型病人, 肝脏似乎缺少正常时将右旋- α -生育酚从肝细胞转运到极低密度脂蛋白的一种蛋白质, 因此不能维持正常血浆 α -生育酚水平。

实验室检查和诊断

早产婴儿缺乏维生素 E 有肌肉衰弱、肌酸尿以及肌肉活检中有坏死的蜡样质色素沉着。也可观察到过氧化物溶血增加。血浆生育酚水平 $< 4\mu\text{g/ml}$ ($< 9.28\mu\text{mol/L}$)。成人在血浆生育酚水平 $< 5\mu\text{g/ml}$ ($< 11.6\mu\text{mol/L}$) 并有红细胞对过氧化氢敏感性增高时, 即可认为是维生素 E 缺乏。如果存在血脂过多, α -生育酚水平升高, 当生育酚水平是 $< 0.7\text{mg/g}$ ($< 1.6\mu\text{mol/g}$) 血浆脂肪, 即相当于 $< 5\mu\text{g/ml}$ ($< 11.6\mu\text{mol/L}$) 的血脂正常者, 可诊断为缺乏。

维生素 E 缺乏者在无肌酸饮食时可出现过量肌酸尿且血浆肌酸磷酸激酶水平增高。脊髓小脑病的患者外周大口径有髓鞘的轴突可以消失, 脊柱索的后角可能变性。

治疗

α -生育酚的预防剂量足月产婴儿为 0.5mg/kg , 早产儿为 $5\sim 10\text{mg/kg}$ 。

对吸收不良引起的明显缺乏应每天给以 $15\sim 25\text{mg/kg}$ α -生育酚, 口服水混溶的右旋- α -生育酚乙酸酯 ($1\text{mg} = 1.4\text{IU}$)。

更大的剂量 (直到每日 100mg/kg , 口服均分量) 对治疗无 β 脂蛋白血症早期神经病或克服吸收和转运缺陷是需要的。这些治疗能缓解年轻病人的症状并控制年长病人的神经病变。

对无脂肪吸收不良维生素 E 缺乏的遗传型病人, 大剂量的 α -生育酚 (每天 $100\sim 200\text{IU}$) 可改善缺乏并能防止神经病的后遗症。

维生素 E 中毒症

成人服用相对大剂量的维生素 E (右旋- α -生育酚 400~800mg/d) 经年累月而无任何明显损害。服用 800~3200mg/d 者, 偶尔会出现肌肉衰弱、疲劳、呕吐和腹泻。维生素 E > 1 000mg/d 时的最明显的毒性作用是对维生素 K 作用的拮抗并增强了口服香豆素抗凝剂的作用, 此可导致明显的出血。

维生素 K 缺乏症

维生素 K 是 2-甲基-1, 4-萘醌衍生物的通称, 具有凝血活力。天然形式在第 3 位上被一烷基侧链取代。维生素 K₁ (叶绿醌) 有一个叶绿醌侧链是唯一在植物中发现的维生素 K 的同系物。维生素 K₂ 指的是一族 2-甲基-1, 4-萘醌的同系物, 其第 3 位为含有 4~13 个异戊二烯单位的异戊烯侧链所取代。这些称为甲萘醌; 后缀 (-n) 表示侧链上异二烯单位的数目。甲萘醌在肠道内由细菌合成, 能供应维生素的部分需要。维生素 K 是必需的, 因为 1, 4-萘醌核心在体内不能合成。

维生素 K 控制着凝血因子 II (凝血酶原), VII (转变加速因子前体), IX (Christmas 因子, 血浆促凝血酶原激酶成分) 和 X (Stuart 因子) 在肝内的形成。其他的依赖维生素 K 的凝血因子是蛋白质 C、蛋白质 S 和蛋白质 Z; 蛋白质 C 和 S 是抗血凝素。正常骨骼代谢所需的两种骨基质蛋白质是维生素 K 依赖的。所有这些维生素 K 依赖蛋白质含有氨基酸 γ -羧基谷氨酸, 且全部参与需要钙的反应。维生素 K 参加凝血蛋白质前体 (即凝血酶原前体) 中 10~12 谷氨酸残基通过加入二氧化碳 (羧化见图 3-2) 而转化为他们的活性形式 (即凝血酶原)。这一加成增加了谷氨酸残基对钙的亲合力, 这对凝血和骨骼中钙摄入的调节是必需的。

图 3-3 描述了羧化反应和维生素 K 循环, 这是维生素 K 的利用途径。维生素 K 环氧化物是谷氨酰-羧化反应中维生素 K 的产物, 它通过酶促反应再循环为维生素 K 氢醌。香豆素抗凝剂不能阻断羧化反应; 而是相反, 它们阻断了从维生素 K 环氧化物再生为维生素 K 氢醌的两个还原酶。因为维生素 K 氢醌是 γ -谷氨酰羧化酶的必需底物, 它不能形成便抑制了羧化。大剂量的维生素 K (1~10mg) 能克服香豆素的阻断, 它是通过在肝内利用另外的还原酶再生维生素 K 氢醌。

维生素 K 的每日需要量约为 1 μ g/kg。维生素 K 缺乏引起低凝血酶原血症, 且其他维生素 K 依赖凝血因子浓度下降, 表现为凝血缺陷和出血。

新生儿的维生素 K 营养处于危险之中, 因为: (1) 胎盘转运脂质相对不足。(2) 新生儿肝脏对凝血酶原的合成尚未成熟。(3) 母乳维生素 K 的含量低, 仅含 1~3 μ g/L (牛乳含 5~10 μ g/L)。(4) 新生儿肠道出生后头几天是无菌的。维

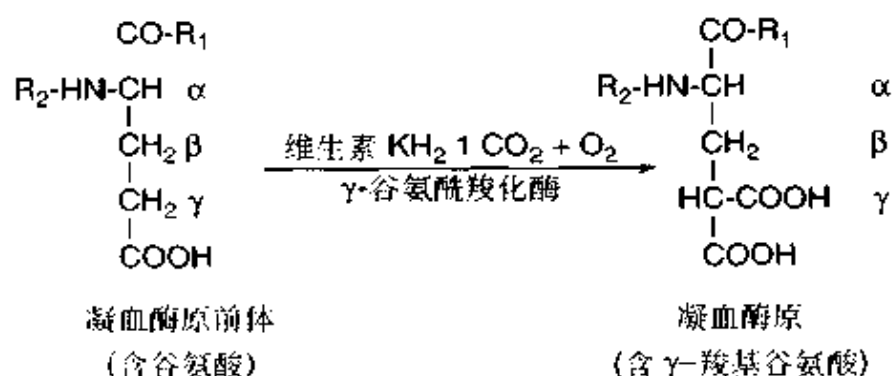


图 3-2 谷氨酸羧化作用。维生素 K 氢醌 (KH₂) 作为 γ -谷氨酰羧化酶的底物，此酶催化二氧化碳与结合蛋白质谷氨酸的 γ -碳原子的加成。
R₁ 和 R₂ 代表蛋白质顺序中其他的氨基酸

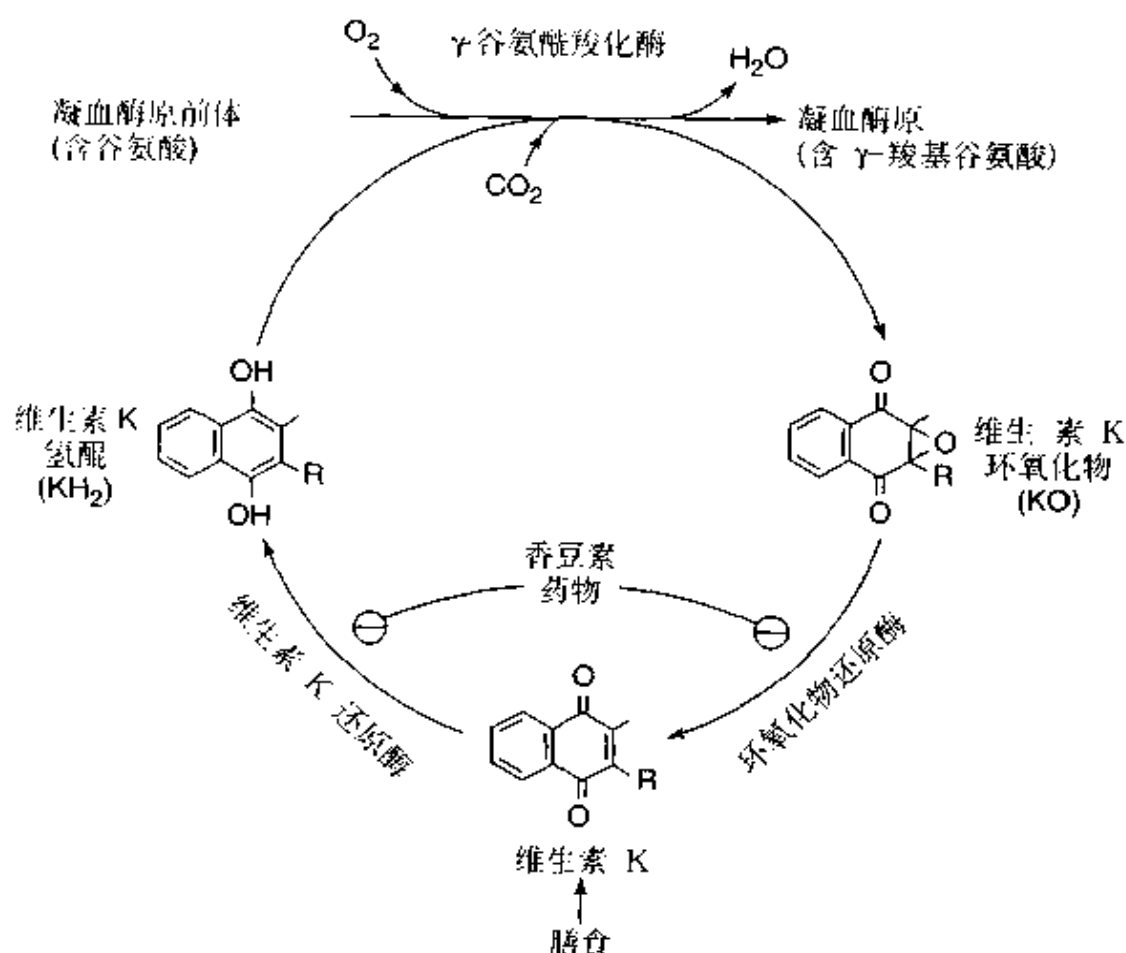


图 3-3 维生素 K 循环。此循环用作保存维生素 K。根据维生素 K 摄入量，此循环在人每日循环往复 200~2 000 次。在 γ -羧化作用中维生素氢醌的产物是维生素 K 环氧化物，再经两步又还原为维生素 K 氢醌。
香豆素药物强烈地抑制这两种还原酶

生素 K 缺乏引起新生儿出血性疾病，一般见于产后 1~7 天，可表现为皮肤、胃肠道、肠内出血，最坏的病例可颅内出血，临床表现相同，可见于产后 1~3 个月。通常伴有吸收不良和肝脏疾病。如果母亲曾摄取乙内酰脲抗惊厥剂、头孢子菌素抗生素、或香豆素抗凝剂，这两种类型的出血性疾病的危险性均会增加。因此母乳喂养的婴儿维生素 K 缺乏仍是世界范围内婴儿发病率和死亡率的主要原因。

健康成人原发性维生素 K 缺乏并不常见。成人不会缺乏维生素 K 是因为维生素 K 广泛分布于植物和动物的组织中；维生素 K 循环保存了维生素；正常肠道内微生物菌丛合成萘醌。然而，维生素 K 缺乏可见于最低限度膳食摄入量的成人，如果他们经受外伤、广泛的外科手术，或长期胃肠外营养不论其是否应用广谱抗生素治疗。胆道阻塞、吸收不良或实质性肝脏疾病者亦有维生素 K 缺乏较高的危险性；那些服用某些药物者，包括抗惊厥剂、抗凝剂、某些抗生素（特别是头孢子菌素）、水杨酸盐和大剂量维生素 A 或 E，对维生素 K 有关的出血性疾病是非常敏感的。接受丙酮苄羟香豆素者应设法维持维生素 K 摄入量恒定以避免使凝血酶原水平起伏。

症状和体征

症状和体征是低凝血酶原血症所致，并与其他维生素 K 依赖的凝血因子有关。出血是主要表现，不论其原因是膳食摄入量不足或药物对维生素 K 的拮抗。易挫伤和粘膜出血（尤其是鼻出血、胃肠道出血、月经过多和血尿）见于维生素 K 缺乏，穿刺部位或切口渗血可见于外伤以后，威胁生命的颅内出血则可见于婴儿。阻塞性黄疸如发生出血，则通常于第 4~5 天后开始。最初的出血可能从手术伤口、牙龈、鼻或胃肠道缓慢渗出，也可能发生胃肠道内大量出血。

实验室检查

凝血酶原活力和其他维生素 K 依赖因子降低表明维生素 K 缺乏或拮抗。凝血酶原时间 (PT) 和部分促凝血酶原激酶时间 (PTT) 通常延长。血纤维蛋白原水平、凝血酶、血小板计数和出血时间均在正常范围。每天摄入 50~150 μ g 叶绿醌的正常人，血浆叶绿醌水平范围为 0.2~1.0ng/ml。限制维生素 K 摄入量 < 50 μ g/d，一般血浆水平为低。然而，单测定血浆水平而不知道维生素 K 摄入量无助于过筛缺乏。

维生素 K 缺乏最敏感的指标是在血浆中出现脱- γ -羧基-凝血酶原 (DCP)。DCP 也就是通常所说的 PIVKA (维生素 K 缺乏或拮抗所诱导的蛋白质)，它可用适合的抗体进行测定。健康者血浆中无。

诊断

根据症状、体征和病史可疑诊为维生素 K 缺乏的可能。当 PT 和 PTT 延长时即可确诊。治疗性试验有助于排除肝脏病患。如果给以 1mg 溶于多氧乙基化脂肪酸 IV 的叶绿醌（也称为可注射的维生素 K₁）可在 2~6 小时内明显增加凝血

酶水平，则不可能是肝脏疾病。〔维生素 K₁ 是用作为药物的叶绿醌制剂的美国专利（USP）通称，可注射或口服〕。其他的疾病，如坏血病，过敏性紫癜、白血病、血小板减少症并无低凝血酶原血症的特征。

预防

有人推荐给新生儿常规使用维生素 K₁ 0.5~1mg，以预防低凝血酶原血症，降低产外伤所致的颅内出血的发生率。在考虑进行外科手术时，也可预防性使用。要不在预产期前1周给母亲使用预防剂量（2~5mg/d，口服）的维生素 K₁，或在分娩前6~24小时给以维生素 K₁ 溶液（2~5mg，肌肉注射）。服用抗惊厥药物的妊娠妇女分娩前2周应每天服用维生素 K₁ 20mg 以预防胎儿出血。母乳叶绿醌含量低并非由于摄入不足，也不能通过每天吃进去的新鲜绿叶蔬菜贮存。

治疗

叶绿醌是所选择的制剂且以维生素 K₁ 通称应市。它可用于治疗低凝血酶原血症，特别是来自于香豆素或茚满二酮的抗凝剂衍生物所引起的。2-甲基萘醌钠二硫化物对这些拮抗剂无效，因为它转化为维生素 K₂ 类的效力很低（1%）。一有可能，应给以维生素 K₁ 皮下注射或肌肉注射。成人常用剂量为 10mg 肌肉注射。在紧急情况下，10~20mg 可注射的维生素 K₁ 溶于 5% 葡萄糖或 0.9% 氯化钠溶液中静脉注射，速率每分钟不超过 1mg（极为少见的是，甚至在维生素 K₁ 适当地稀释且缓慢给予时，仍可发生类似于过敏的严重反应，包括休克以及心跳和呼吸停止）。如果 PT 并未令人满意的降低则可在 6~8 小时内反复使用同一剂量，通常在 1~2 小时内即可生效。在大多数病例，该治疗在 3~6 小时内有效。服用抗凝剂的病人可口服维生素 K₁ 5~20mg 以非紧急地控制低凝血酶原血症，有益作用在 6~10 小时内通常很为明显。

维生素 K 中毒症

植物甲萘醌（维生素 K₁）在 500 倍 RDA（每日 0.5mg/kg）时无毒性。然而，维生素 K 前体 2-甲基萘醌（维生素 K₃）由于与巯基反应而有有限的毒性；它能引起婴儿溶血性贫血、高胆红素血症和核黄疸症。2-甲基萘醌不应用于治疗维生素 K 缺乏。

硫胺素缺乏和依赖

硫胺素焦磷酸辅酶即硫胺素（维生素 B₁）的活性形式是通过 α -酮酸的脱羧作用参与碳水化合物代谢的。硫胺素还对形成葡萄糖的单磷酸戊糖代谢途径的脱辅基酶蛋白转酮醇酶起辅酶作用。硫胺素缺乏能引起脚气病，并伴有外周神经、大脑、心血管和胃肠道的表现。

病因学

原发性硫胺素缺乏是由于硫胺素摄入量不足引起的，特别是以精白大米维生者。碾磨大米会将硫胺素含量最多的外皮除去，但在碾米前煮沸却能使这种维生素分散到整个谷粒中去，以防损失。

继发性缺乏是由于：需要量增多，如在甲状腺功能亢进、妊娠、授乳和发热时；吸收受到损害，如长期腹泻；利用不佳，如严重肝脏疾病。酒精中毒者可同时出现摄入量减少、吸收和利用不良、需要增加，还可能发生脱辅基酶蛋白缺陷。经常的、长期的或高浓度输注葡萄糖，硫胺素摄入量低，会加速硫胺素缺乏的发生。

病理学

最先出现的神经改变见于外周神经，尤其是腿部的外周神经。其特点是远侧段受影响最早，也最严重。髓鞘变性见于所有脊髓束上，尤其是后柱以及前、后神经根部位。前角和后神经节细胞内也可看到改变。硫胺素缺乏严重时，脑内可发生出血性脑灰质炎性损害。

心脏扩张增大；肌纤维肿胀、破碎、有空泡形成，间质腔隙因积液而扩大。血管舒张出现在症状明显的高排出量心力衰竭发生以前，能引起一些水肿。

症状和体征

早期缺乏可出现疲劳、烦躁、记忆减退、睡眠障碍、心前区疼痛、厌食、腹部不适和便秘。

硫胺素缺乏引起的外周神经改变综合征称为干型脚气病。这些变化是两侧对称性的，主要发生在下肢部位，始于脚趾感觉异常，足部灼痛（夜间尤甚），腓肠肌痉挛、腿部疼痛。腓肠肌有触痛，由蹲坐位起立困难。足趾振动感减弱，以及足底感觉迟钝都是早期体征。踝反射缺如时即可作出轻度外周神经疾病的诊断。持续性缺乏可引起膝反射消失，足趾振动感与定位感消失，腓肠肌与股骨肌萎缩，最后导致足下垂和趾下垂。腿部体征完全显露之后还可累及上臂。

脑型脚气病（Wernicke-Korsakoff 综合征）是在慢性缺乏基础上发生急性严重缺乏引起（参见第 169 节遗忘症）。早期阶段有精神错乱、失声症和虚谈症，亦称 Korsakoff 综合征。脑血流显著减少，血管阻力增大。Wernicke 脑病包括眼球震颤、全眼肌麻痹、昏迷以及不治疗情况下出现死亡。

心血管型（湿型）脚气病（Shoshin 病）出现在硫胺素缺乏心肌病明显时。此病引起高心排出量伴有血管舒张和四肢温暖。在心力衰竭发生之前有心动过速、脉压大、出汗、皮肤发热以及产生乳酸性酸中毒；发生心力衰竭时，可出现端坐呼吸、肺水肿及末梢水肿，持续性血管舒张有时引起休克。

婴儿脚气病发生于硫胺素缺乏的母亲授乳喂养的婴儿（通常于出生后第二至第四个月间发病）。其特征为心力衰竭、发声困难、深腱反射缺失。

实验室检查

血中丙酮酸盐和乳酸盐升高，而尿中硫胺素的排出减少 ($<50\mu\text{g}/\text{d}$) 是符合脚气病的诊断。红细胞转酮醇酶活性在加入焦磷酸硫胺素之前降低，而在加入之后则升高 (TPP 效应)，这是组织贮存的敏感指标。某些疾病的脱辅基酶蛋白水平差异可使试验的解释变得复杂。

诊断

一种用硫胺素治疗无效的多神经病可发生于未受控制的为时甚久的糖尿病和酒精中毒，它在临床上与硫胺素缺乏引起的多神经病相似。其他开始发生于腿部的双侧对称性多神经病则不多见。单个神经的神经炎 (单神经病)，如坐骨神经痛以及起始于身体其他部位的多神经病不可能由硫胺素缺乏引起。

当硫胺素缺乏并发高血压性或退化性心脏病、病毒性心肌病或风湿热时，心血管型脚气病的诊断是困难的。硫胺素治疗试验能有助于作出诊断。

治疗

患轻度多神经病时，每天可分次给硫胺素 10~20mg 2 周，随后供给营养性饮食。中度或晚期神经疾病的治疗剂量为每天 20~30mg，应在症状消失以后持续几周。Shoshin 脚气病的水肿和充血在每天给以 100mg 硫胺素静脉注射几小时内见效，应持续几周并卧床休息。由脚气病引起的心力衰竭对洋地黄和利尿剂效果很差。

Wernicke-Korsakoff 综合征一般须给以 50~100mg 硫胺素几天，肌内注射或静脉注射，随后每天给以 10~20mg，直至获得治疗效果为止。与剂量无关的对静脉注射硫胺素的过敏反应极为罕见。

硫胺素缺乏往往伴发其他复合维生素 B 缺乏，用 5~10 倍 RDA 量的多种水溶性维生素治疗几周通常可取。这一疗程应无限期地接着供给 1~2 倍 RDA 量的营养饮食。

镁是转酮醇酶的辅助因子，应用硫酸镁 (50% 的溶液 1~2ml，肌内注射) 和硫胺素一起给病人使用，以纠正抗硫胺素性和经常伴发的低镁血症。应该缓慢纠正血钠过少 (参见第 12 节)，因为纠正过快可引起中心性脑桥髓鞘破坏。

脚气病神经性缺陷不能完全恢复。大脑中形成的中心性脑桥髓鞘破坏可能是残余性的。

硫胺素依赖 硫胺素的药理剂量 (每日 5~20mg) 可以治疗几种先天性代谢疾病，包括机制不明的巨成红细胞性贫血、肝丙酮酸羧化酶活性低引起的乳酸性酸中毒，以及因支链酮酸脱氢酶活性低引起的酮酸尿。

核黄素缺乏症

核黄素 (维生素 B₂) 不论是作为黄素单核苷酸还是黄素腺嘌呤二核苷酸，都在和碳水化合物代谢有关的许多氧化-还原反应中起必需的辅酶作用。核黄素

缺乏可引起口腔、眼、皮肤及生殖方面的损害。

原发性核黄素缺乏与乳类及其他动物产品的消费不足有关。继发性缺乏则多见于慢性腹泻、肝脏疾病、慢性酒精中毒以及术后的营养输注缺少补充维生素时。

症状、体征和实验室检查

最常见的体征有口角粘膜苍白和浸软（口角炎），以及唇表面呈朱砂色（唇干裂），继而出现浅表的线状裂纹，愈合时可留下伤疤。这些损伤部位受到白色念珠菌感染时，便产生灰白色高度增生性损害（念珠菌性口角炎）。舌面可呈品红色。皮肤损害常见于鼻唇皱襞、鼻两翼、耳部、眼睑、阴囊及大阴唇处。这些部位变得发红，呈鳞状，而且油脂过多，此外，皮脂堆积在毛囊内，引起皮脂障碍症或鲨鱼皮。

难得有角膜新血管形成及上皮性角膜炎，引起流泪和畏光。营养性弱视用核黄素有效。

尿排出的每克肌酸酐内核黄素 $<30\mu\text{g}$ 时可伴随产生核黄素缺乏的临床体征。由核黄素引起的红细胞谷胱甘肽还原酶活性增强，是核黄素缺乏的早期体征。

诊断和治疗

上述损害并非核黄素缺乏特有。唇干裂还可由维生素 B_6 缺乏、缺齿或托牙安装不适合引起。皮脂溢出性皮炎和眼部病变可在许多情况下产生。因此，核黄素缺乏的诊断不能只依靠病史和仅存在启示性的病损。实验室检查排除其他原因以及治疗性试验都可能是必要的。

每日给核黄素 $10\sim30\text{mg}$ 分次口服，直到出现明显效果时止；此后每日给以 $2\sim4\text{mg}$ ，直到病愈为止。核黄素还可以肌肉注射给予，每日 $2\sim20\text{mg}$ ，1次或分次注射。

烟酸缺乏症

烟酸（尼克酸）衍化物包括烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD，辅酶Ⅰ）和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADP，辅酶Ⅱ）。它们是氧化-还原反应中的辅酶，在细胞代谢中至关重要。

病因学

烟酸和其前体色氨酸（人体能由色氨酸合成烟酸）严重缺乏是糙皮病的主要原因。原发性缺乏通常发生在以玉米为主食的地区。存在于玉米中的结合型烟酸不能在肠道内吸收，除非先用碱处理过，如做玉米饼。玉米蛋白还缺少色氨酸。氨基酸不平衡可能也有助于产生缺乏，因此在印度那些吃亮氨酸含量很高的小米的人当中糙皮病很常见。

继发性缺乏见于腹泻、肝硬化和酒精中毒以及手术后大量应用缺少维生素的

营养输注之后。长期异烟肼治疗（此药取代烟酰胺腺嘌呤二核苷酸中烟酰胺）、恶性类癌瘤（色氨酸被转换形成 5-羟色胺），以及 Hartnup 病（参见第 261 节肾脏转运异常）也可发生糙皮病。

症状和体征

糙皮病的特征为皮肤、粘膜、中枢神经系统及胃肠道症状。晚期缺乏的完整综合征包括对称性光敏感性疹、猩红色口炎、舌炎、腹泻及精神错乱。症状可单独或联合出现。

皮肤损害有四种类型，通常为双侧对称性，识别如下：

- 呈急性损害，有红斑，继而水疱形成，出现大水疱、结痂和脱屑；继发感染颇常见，尤其在接触阳光之后（光化性损伤）。

- 擦烂，也是一种急性损害，特征为发红、浸软、擦破以及擦烂部位的继发性感染。

- 慢性肥大，表现为皮肤增厚，失去弹性，出现裂纹及受压处色素着色较深；经常发生继发感染，开始愈合时，损伤处新生上皮可显出珠母状界限明显的边缘。

- 慢性萎缩性损害，皮肤干燥，有鳞屑，无弹性，范围颇大（可见于年龄较大的糙皮病患者）。发生在损伤部位的损害的分布比它们的形式更有特色。阳光可引起颈蜀黍红疹和面部蝴蝶形损害。

粘膜症状主要累及口腔，但也能影响阴道和尿道。猩红色舌炎和口炎是急性缺乏的特征。先受影响的部位是舌尖和两侧边缘，以及腮腺管附近的粘膜。随着损害的进展，整个舌及口腔粘膜呈鲜红色，继而发生口腔溃疡、流涎增多及舌水肿。可出现溃疡，尤其是在舌下、下唇粘膜及磨牙的对面。它们的表面常覆有一层灰色的含有 Vincent 螺旋菌的腐痂。

胃肠道症状，早期不明显，它包括口腔、咽部及食道灼热，腹部不适和腹胀。此后可能出现恶心、呕吐及腹泻。腹泻严重，并因胃肠充血和溃疡而经常带血。

中枢神经系统症状包括：（1）器质性精神病，其特点为记忆受损，定向力障碍，精神错乱和虚谈症（激动、抑郁、躁狂及谵妄在某些病人中占优势；另一些病人则其反应是类偏执狂型的）。（2）脑病综合征，其特征为意识模糊，四肢齿轮样强直，以及无法控制的吸吮和紧握反射。很难与硫胺素缺乏时中枢神经系统的改变相鉴别。

诊断和治疗

烟酸缺乏必须与其他原因引起的口炎、舌炎、腹泻及痴呆鉴别。当临床检查有皮肤及口腔损害、腹泻、谵妄以及痴呆时，诊断容易。更多见的是此病发展不够充分，且缺少烟酸和色氨酸的膳食史明显。N'-甲基烟酰胺（NMN）和吡啶酮的排出减少。NMN 排出每日 < 8mg 提示烟酸缺乏。

B族维生素和蛋白质的多重性缺乏常常同时发生；因此，需要平衡膳食。应每日补充烟酰胺 300~1000mg，分次口服。在多数情况下，300~500mg 足以。一般使用烟酰胺治疗缺乏状态，因为烟酸能引起潮红、瘙痒、灼热或麻刺感，而烟酰胺则不会；但是，烟酰胺不具有烟酸降血脂或血管舒张的性能。当因有腹泻或病人不肯合作而不能采用口服疗法时，应每日 2~3 次皮下注射 100~250mg。脑病状态时则建议口服 1000mg，外加 100~250mg 肌肉注射。其他复合维生素 B 也应给以治疗剂量。

维生素 B₆ 缺乏和依赖

维生素 B₆ 包括一组关系密切的化合物；吡哆醇、吡哆醛和吡哆胺。它们在体内经代谢和磷酸化而成磷酸吡哆醛，这种物质在许多反应中起辅酶作用，其中包括氨基酸的脱羧作用和转氨基作用，羟氨基酸和半胱氨酸的脱氨基作用，色氨酸转化为尼克酸的作用，以及脂肪酸代谢。因此维生素 B₆ 组在血液、中枢神经系统以及皮肤代谢中是重要的。维生素 B₆ 在红细胞生成中是重要的，因为磷酸吡哆醛形成 δ -氨基 γ -酮戊酸这一血红素生物合成中限速步骤是需要的。

原发性缺乏罕见，因为大多数食物中都含有维生素 B₆，但是婴儿配制奶中维生素 B₆ 因疏忽而遭受破坏后确能引起婴儿惊厥发作。继发性缺乏可由吸收障碍、酒精中毒、使用口服避孕药、药物引起的化学失活（如异烟酸酰肼、环丝氨酸、胍苯哒嗪、青霉胺）、消耗过多和代谢活动增加引起。

症状和体征

缺乏 维生素 B₆ 的拮抗物脱氧吡哆醇可引起皮脂溢性皮炎、舌炎、唇干裂、外周神经病和淋巴细胞减少。维生素 B₆ 缺乏能引起婴儿惊厥和成人贫血（一般为正成红细胞性贫血，但偶尔也有小成红细胞性贫血）。

依赖 几种伴性隐性遗传疾病影响各种维生素 B₆ 脱辅基酶蛋白，并能引起以下症状；惊厥，智力缺陷，胱硫醚尿；铁胚细胞（铁过载）性贫血，荨麻疹，哮喘以及黄尿酸尿。

实验室检查和诊断

目前对维生素 B₆ 状态尚无公认的测试方法。全血中的磷酸吡哆醛是比其血浆水平更好的一种指标。红细胞谷氨酸丙酮酸盐和草酸乙酸转氨酶活性在维生素 B₆ 缺乏时降低。这些变化不能作为诊断，因为健康人的测定值范围很广。

治疗

对使用吡哆醇失活药（抗惊厥药、皮质类固醇、雌激素、异烟肼，青霉胺以及胍苯哒嗪）或吸收障碍等主要原因应予纠正。婴儿的吡哆醇依赖，日需要量（正常为 0.4mg）要增加许多倍。对吡哆醇依赖发作，开始剂量为每天 50~100mg，肌肉注射或静脉注射 1 周，随后口服剂量逐渐减少，1 周后达 25mg。成

人缺乏一般口服吡哆醇 50~100mg 可奏效。代谢增加需求量的状况如甲状腺功能亢进和糖尿病需要量超过推荐供给量。对与药物如异烟肼有关的维生素缺乏每天可能需要 100mg。对成人的依赖, 可能需要吡哆醇每天 200~600mg。

维生素 B₆ 中毒症

因经前紧张错误地大剂量服用吡哆醇(每日 2~6g, 连服 2~40 个月)会出现进行性感性共济失调以及下肢定位和振动感严重受损。触觉、温度觉及痛觉很少受影响。运动和中枢神经系统不受损害。停止服用吡哆醇后恢复甚慢, 有些病人只能部分恢复。

生物素缺乏和依赖

生物素起二氧化碳转运辅酶的作用, 因此为脂肪与碳水化合物代谢所必需。

缺乏 生鸡蛋中含有一种生物素的拮抗物——抗生物素蛋白。长期食用生鸡蛋蛋白可引起皮炎和舌炎, 每天给生物素 150~300 μ g 便能迅速治愈。长期进行完全胃肠外营养而未补充生物素可出现缺乏。

依赖 有报道说, 多种生物素依赖羧化酶缺乏的儿童可出现身体和智力发育迟缓、脱发、角膜结膜炎, 而且 T 细胞和 B 细胞的免疫有缺陷。全羧化酶合成酶(将生物素与 4 个羧化酶连接所需的酶, 此为代谢所必需)或生物素酶(在分解代谢中将生物素从同一酶中移走所需要的酶)突变可引起缺乏。尿中排出各种有机酸可帮助诊断。全羧化酶合成酶和生物素酶异常的儿童每天大剂量的生物素(5~20mg)疗效甚佳。

泛酸缺乏症

泛酸是食物中分布很广的一种维生素, 也是辅酶 A 的一个必要组成部分, 它对许多酶起转酰基辅因子的作用。成人每日大约需 4~7mg, 相当于全血水平 100~180 μ g/dl (4.56~8.21 μ mol/L), 但 RDA 未定。泛酸缺乏在人当中极为罕见。

在自愿接受缺乏性膳食的成人当中, 出现了浑身虚弱、腹部不适以及伴有感觉异常的“灼热足”, 这些对泛酸有效。但是, 在临床实践中, 这些非特异性症状对维生素鲜有疗效。

维生素 C 缺乏症

维生素 C（抗坏血酸）是胶原蛋白形成所必需的，它有助于保持间质物质的完整，如结缔组织、骨样组织以及牙本质。它又是伤口愈合所不可少的，并能促使烧伤康复。维生素 C 是作用很强的还原剂，在体内被可逆性氧化和还原，因而在细胞内起着氧化还原的作用。它与苯丙氨酸和酪氨酸的代谢有关。作为一种还原剂（和氧、亚铁离子及 2-酮酸一起）维生素 C 可激活使前胶原脯氨酸和赖氨酸羟化为前胶原羟基脯氨酸和羟基赖氨酸的那些酶。有坏血病的动物弹性蛋白羟脯氨酸变得越来越缺乏。维生素 C 能保护叶酸还原酶，这种酶可使叶酸转变为亚叶酸，并有助于从食物内的叶酸结合物中释出游离叶酸。维生素 C 可促进铁的吸收。

严重缺乏可引起坏血病，这是一种急性或慢性疾病，特征为出血，类骨质及牙本质形成异常。

病因学

成年人的原发性缺乏通常是由对食物的特异反应或膳食不当引起。缺乏常出现在患胃肠疾病时，特别是在病人吃“溃疡膳食”时。妊娠、哺乳和甲状腺功能亢进能增加维生素 C 的需要量；急性和慢性炎症性疾病、手术及烧伤能显著增加需要量。腹泻能增加粪便丢失量，而胃酸缺乏则能减少吸收量。冷或热应激能增加维生素 C 的尿排泄。热（如配方奶消毒，烹调）能破坏食物中的维生素 C。

病理学

结缔组织、骨和牙本质中细胞间胶质的形成出现缺陷，使毛细血管变得薄弱，继而发生出血以及骨和有关结构的缺陷。出血部位机化而无血管，因此伤口愈合差，容易裂开。骨损害的原因是软骨内生长停止，因为成骨细胞不能形成骨样组织。取而代之的是骨干与骨髓之间形成纤维结合，肋骨软骨的结合部增大，浓密的钙化软骨段便埋植在这一纤维组织内。这些损害能并发骨内或骨表面微小的瘀斑状出血，或因沿白线轴向的轻微骨折而导致骨膜下大量出血。

症状和体征

在成人中，坏血病继膳食中维生素 C 降低到每日 $<10\text{mg}$ 后有 3~6 个月的潜伏期。在坏血病的明显症状出现之前，可先出现倦怠、衰弱、烦躁、体重下降以及隐约肌痛和关节痛。多发性裂片型出血可在指甲末端附近形成一个半月形，其范围比细菌性心内膜炎的出血要大些。齿龈变得肿胀、发紫、呈海绵状，且易破碎，极度缺乏时容易出血。最后可出现继发感染、坏疽及牙齿松动。这些变化只累及围绕天生的牙齿和隐藏的牙根的齿龈。旧的瘀痕破裂，新伤口不愈合，身体任何部分均可自发出血，特别是下肢皮肤易出现毛囊周瘀点和瘀斑（老年人的这些改变未必是坏血病的表现）。除骨膜下出血外成人一般不发生骨损害。

坏血病的其他症状和体征还包括球结膜出血、股筋膜内出血引起的股神经疾病、少尿、下肢浮肿、血管反应性受损，以及与类风湿性关节炎相似的关节炎。齿龈出血并非是坏血病最典型的特征。毛囊角化过度且伴有周围充血或出血足以确诊。

实验室检查和诊断

血浆抗坏血酸水平从正常范围 $0.6 \sim 1.4 \text{ ml/dl}$ ($34 \sim 79 \mu\text{mol/L}$) 下降到 $< 0.2 \text{ mg/dl}$ ($< 11 \mu\text{mol/L}$)，有时接近 0。离心分离血液中的白细胞-血小板层的抗坏血酸水平更有意义，从正常水平 $> 16 \mu\text{g}/10^8$ 细胞 ($> 91 \text{ nmol}/10^8$ 细胞) 下降到 $< 2.0 \mu\text{g}/10^8$ 细胞 ($< 11.4 \text{ nmol}/10^8$ 细胞)。维生素 C 的贮备耗尽时，使用试验剂量后尿中也极少出现。毛细血管脆性试验阳性几乎常见，而且常见贫血。出血、凝血及凝血酶原时间均正常。

成人的坏血病须与关节炎、出血性疾病以及龈炎鉴别。关节症状是由于关节周围或关节内出血引起。存在瘀点的出血，再加血液检查可帮助诊断。

预防和治疗

日服维生素 C 60 mg 可收到充分的预防效果。大多数营养学家认为，大剂量维生素 C (日约 10 g) 并不能降低普通感冒的发病率或严重程度 (参见第 162 节) 或者影响恶性疾病或动脉粥样硬化的发展。这样的大剂量使尿液酸化；它们可因渗透作用引起腹泻，易患草酸盐尿结石和促进铁过载。

成人坏血病给予口服抗坏血酸 100 mg 每日 3 次 1~2 周，直至体征消失为止。随后可给予补充 1~2 倍 RDA 的营养膳食。然后给予一般维持剂量。坏血病患者治疗剂量的抗坏血酸在几天内就可恢复维生素 C 的功能，体征和症状一般 1~2 周后消失。慢性齿龈炎伴有广泛性皮下出血可服用稍长一些时间。

第4节 矿物质缺乏症和中毒症

人需要 6 种常量矿物质，其量在每天 $0.3 \sim 2.0 \text{ g}$ 的范围内 (参见第 14 节)。其中 4 种 (钠、钾、钙和镁) 是阳离子，2 种 (磷和氯) 附有阴离子。

人需要 9 种痕量元素 (微量元素)，量很小 (每天 $\mu\text{g} \sim \text{mg}$)：铁、碘、氟、锌、铬、硒、锰、钼和铜 (其来源和膳食需要量见表 1-2、1-3 和 1-4)。除氟和铬以外，这些微量元素的每一种都是酶或内分泌系统的一种成分。所有微量元素在高浓度时都是有毒的，有些 (砷、镍和铬) 已牵涉到致癌作用。

除铁、锌和碘以外，微量元素缺乏并不常在食用普通饮食的成人中自发地产生；然而，婴儿更为敏感，因为他们生长迅速，摄入量变化大。为治疗遗传性代谢错误以及胃肠外营养和肾透析的发展而使用合成饮食，所有这些存在着医源性的危险性，证明了微量元素的重要性。中毒可能由于过量摄入微量元素引起，例

如，吹嘘为预防慢性病源泉的“健康食品”。有时矿物质缺乏或中毒是由遗传性疾病引起的。

铁

铁(Fe)是体内血红蛋白、肌红蛋白和许多酶的成分。血红素铁，主要存在于动物性产品中，比非血红素铁吸收好得多，非血红素铁在平均饮食中占铁的85%以上。但是，当它与动物性蛋白质和维生素一起摄入时可提高非血红素铁的吸收。

铁需要量、铁代谢和缺铁性贫血在第127节红细胞生成缺乏引起的贫血中讨论。铁过负性疾病在第127节讨论。

缺乏 缺铁能引起贫血是世界上最为常见的营养缺乏症。某些婴儿，青春期的少女和妊娠妇女因铁摄入量不足引起缺铁性贫血。任何人失血可产生缺铁。所有缺铁的人需要铁补充。

中毒 过量的铁是有毒的，可引起呕吐、腹泻和肠损害。当一个人给以铁治疗过量或时间太长、或反复接受输血、或有慢性酒精中毒，铁即可在体内蓄积。铁过负疾病(血色素沉着症)是一种可能致命但能治疗的遗传性疾病，该病吸收铁太多；它波及100万美国人。

碘

碘(I)的主要功能是在体内提供甲状腺激素，即甲状腺素和三碘甲腺原氨酸合成的底物，它们对正常的生长发育是至关重要的。甲状腺重15~20g，含80%体内的碘池，成人约15mg。碘的离子形式碘化物从胃肠道迅速吸收、分布到细胞外液。空腹血浆碘化物浓度约为 $1\mu\text{g/L}$ (7.88nmol/L)。成人摄入并吸收的碘化物约80%通过ATP依赖的碘化物泵被甲状腺所摄取(参见第8节甲状腺激素的合成和释放)。

碘化物存在于土壤和海水中，被阳光氧化为碘，蒸发后进入空气。海水中碘化物的浓度为 $50\sim 60\mu\text{g/L}$ ($394\sim 473\text{nmol/L}$)。空气中为 $0.7\mu\text{g/m}^3$ (5.51nmol/L)。空气中的碘化物有一些因下雨而回到土壤中，但大量的在平流层中消失。其结果是土壤中的碘持续耗尽，因此植物获得的碘缺少，人即持续缺碘，特别在盐未用碘化物强化的海拔较高的国家。缺碘地区，饮水中碘化物浓度 $< 2\mu\text{g/L}$ ($< 15.8\text{nmol/L}$)，而近海地区饮水含有 $4\sim 10\mu\text{g/L}$ ($31.5\sim 78.8\text{nmol/L}$)。健康者一般碘的摄入量为每天 $100\sim 200\mu\text{g}$ 。大多来自碘化盐($70\mu\text{g/g}$)。

缺乏 当碘摄入量每天 $< 20\mu\text{g}$ 时，引起缺碘。轻度缺碘，甲状腺在刺激甲状腺激素的影响下过度肥大以在其自身浓缩碘化物，引起粘液性甲状腺肿。这些

病人中多数甲状腺功能仍然正常。

严重的缺碘可引起成人的地方性粘液性水肿和婴儿的地方性呆小病。甲状腺激素合成中几种代谢性障碍能引起成人和婴儿的甲状腺功能减退。但在世界范围内,地方性缺碘仍然是甲状腺功能减退的主要原因。严重的母亲缺碘,阻止胎儿的生长和脑发育。地方性呆小病根据缺碘和遗传的相互作用可见两种形式中之一(神经性或粘液水肿性)。

缺碘婴儿给以 L-甲状腺素(每天 $3\mu\text{g}/\text{kg}$) 1 周加 $50\mu\text{g}$ 碘化物以尽快恢复甲状腺功能正常的状态。碘化物补充则持续不断。监测血浆甲状腺刺激素水平直至达正常范围,即 $5\mu\text{IU}/\text{ml}$ 。缺碘成人给以碘化物剂量为每天 $1500\mu\text{g}$ (约 10 倍于 RDA) 几周以恢复耗竭腺体的碘含量,并可合成甲状腺素。

中毒 当碘化物摄入量大于每日需要量的 20 倍即每日 2mg 时即可发生慢性碘中毒。在某些地区,尤其在日本,居民每日摄入量多达 $50\sim 80\text{mg}$,引起血浆水平高。这些人当中的有些人发生甲状腺肿,但大多数甲状腺功能仍正常。有些人则发生粘液性水肿,而另一些人则反常地发生甲状腺功能亢进(Jod-Basedow 现象)。甲状腺对碘的摄入增加可导致甲状腺激素合成的抑制(Wolff-Chaikoff 效应),最终引起碘甲状腺肿或粘液性水肿。极高剂量的碘化物、似黄铜色的爱好可产生唾液分泌增加、胃部刺激和痤疮样皮肤损害。

氟

氟化物是氟(F)的离子形式,广泛分布于自然界。骨和牙齿含有人体内氟的大部分。咸水鱼和茶是丰富来源,但主要来源是饮水。

缺乏 某些权威并不认为氟是一种必需微量元素,因为迄今为止尚未诱导出单靠氟能逆转的缺乏状态。然而,国家科学院食物和营养委员会—国立研究理事会(NAC/NRC)认为氟对预防龋齿和可能的骨质疏松是必需的。饮水氟化使水会有低于理想水平 1ppm 的氟,可显著降低龋齿的发生率。

中毒 牙齿和骨产生氟过量蓄积(氟中毒)是与摄入的浓度和时期成比例。饮用水含量 $>10\text{ppm}$ 的人群常受其影响。氟中毒在氟摄入量偏高期间生长的恒牙最为明显。只有摄入量非常高时才会影响乳牙。最早的变化是釉质表面不规则地分布着一些白垩色斑点;这些斑点逐渐变成黄色或褐色,而形成特有的花斑状外观。严重氟中毒能使釉质变薄,表面起凹陷。骨改变的特征为骨硬化,脊柱骨质增生和膝外翻,通常只有在成人长期氟摄入量过高之后才能看到。

锌

人体含有锌(Zn) $2\sim 3\text{g}$,主要存在于骨、齿、毛发、皮肤、肝脏、肌肉、

白细胞和睾丸中。血浆中 $100\mu\text{g}/\text{dl}$ ($15.3\mu\text{mol}/\text{L}$) 的锌有 1/3 疏松地和白蛋白结合着, 约 2/3 与球蛋白紧密结合。有 >100 种锌金属酶, 包括大量的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NADH) 脱氢酶, RNA 和 DNA 聚合酶和 DNA 转录因子以及碱性磷酸酶, 超氧化物歧化酶和碳酸酐酶。健康成人的锌膳食摄入量在每天 6~15mg 范围, 吸收约 20%。肉、肝脏、蛋和海产品 (特别是牡蛎) 是非常好的来源。成人的 RDA 为每天 0.2mg/kg。

缺乏 锌缺乏的体征和症状, 包括厌食、生长迟缓、性成熟延迟、性腺功能减退和精子减退, 脱发、免疫障碍、皮炎、夜盲、味觉损害 (味觉减退) 以及伤口愈合延长。最低限度营养的儿童中缺锌的最初体征是不理想的生长、厌食和味觉减退。缺锌最严重的表现见于伊朗的矮人。这些吃大量泥土的青春期男孩生长和性发育阻滞并有贫血、性腺功能减退、肝脾大、皮肤粗糙以及精神性嗜眠。在用含大量锌的平衡饮食治疗 1 年后, 出现阴毛, 性器官增大, 恢复了正常的生长, 皮肤变为正常。贫血对铁补充有效。某些肝硬化病人会发生缺锌, 因为失去保留锌的能力。

与缺锌有关的生化体征包括血浆锌水平下降 [$<70\mu\text{g}/\text{dl}$ ($<10.7\mu\text{mol}/\text{L}$)], 碱性磷酸酶、视网膜中乙醇脱氢酶 (这是夜盲的原因)、血浆睾酮下降和 T 淋巴细胞功能损害, 胶原合成下降 (导致伤口愈合差) 以及几个组织中 RNA 聚合酶下降。

轻度缺锌的临床评估是困难的, 因为许多体征和症状是非特异的。不过, 如果一个营养不良的人有边缘低的血浆锌水平, 以富含高纤维和植酸的全谷类面包饮食为生 (这种饮食降低锌的吸收), 且有味觉敏感性下降, 淋巴细胞对促细胞分裂剂反应损害, 以及性激素功能降低, 即应疑似缺锌, 并应试用锌补充治疗 (每天 15~25mg)。

母亲缺锌可引起胎儿无脑畸形。继发性缺乏见于肝脏疾病、吸收不良状态以及长期胃肠外营养期间, 夜盲和精神性嗜眠为其特征。

肠源性肢皮炎是一种罕见的常染色体隐性疾病, 一度为致命性疾病, 它是由锌吸收不良所致。这种缺陷是与不能产生使锌能在肠内吸收的运载蛋白有关。通常在婴儿断奶后开始出现症状。该病的特征为牛皮癣样皮炎、脱发、甲沟炎、生长迟缓和腹泻。每天口服硫酸锌 30~150mg 可完全康复。

中毒 大量摄入锌 (每天 200~800mg) 通常是从酸性食物或由电镀容器装的饮料中摄入, 可引起呕吐和腹泻, 剂量为每天 100~150mg 范围的锌可干扰铜的代谢并引起低铜血症、红细胞小红细胞症和中性白细胞减少症。金属粉尘热, 又称为黄铜铸工热或锌寒战病, 是因吸入氧化锌粉尘引起的一种工业公害, 它能造成神经损害。

铬

铬(Cr)作为动物的一种必需微量元素的证据是从饲以串酵母属酵母基础饲料的大鼠中获得的。它们发生糖耐量异常,此可用 brewer 酵母使之恢复,这种酵母被认为含有葡萄糖耐量因子。此后有人报告 brewer 酵母内的活性因子是三价铬(CrCl_3)。此外,有报告称铬与胰岛素形成一种复合物提高了胰岛素的活力。然而,缺铬动物的研究对铬对人的作用仍有争论,葡萄糖耐量因子从未分离出来过也未确定其结构。胰岛素受体已被纯化且已定性,但并未发现铬作为它的亚单位、或作为一种胰岛素结合的辅铬蛋白、亦或作为介导胰岛素对细胞作用的第二信使的任何证据。不像铁、锌、铜、钼和硒,也未发现铬在具有生物活力的金属蛋白之中。因此,铬在促进葡萄糖耐受中的明显的生物活力仍无法解释。

人对铬的估计需要量约为每日 $1\mu\text{g}$, 但仅 $1\% \sim 3\%$ 的三价铬被吸收。在美国,铬摄入量范围为每天 $20 \sim 50\mu\text{g}$, 血浆水平为 $0.05 \sim 50\mu\text{g/L}$ ($1.0 \sim 9.6\text{nmol/L}$)。NAC/NRC 的食物和营养委员会提出,成人安全、足够的铬摄入量为每天 $50 \sim 200\mu\text{g}$ 。

缺乏 明显的缺铬并伴有葡萄糖不耐症和外周神经病曾见于 4 名接受长期全胃肠外营养的病人,3 名对剂量为 $150 \sim 350\mu\text{g}$ 的三价铬有效,外周神经病减少,葡萄糖耐受增加。

中毒 三价铬在胃肠外给以高剂量时可引起皮肤刺激,但在低剂量口服时并无毒性。人可能在工作场所接触六价铬(CrO_3),它能刺激皮肤、肺和胃肠道,并能引起鼻中隔穿孔和肺癌。

硒

硒(Se)是谷胱甘肽过氧化物酶的一部分,此酶代谢多不饱和脂肪酸形成的过氧化氢物。硒也是脱碘甲状腺激素酶的一部分。总的来说,硒具有抗氧化剂的功能与维生素 E 合在一起起作用。血浆水平根据硒的摄入量在 $8 \sim 25\mu\text{g/dl}$ ($1.0 \sim 3.2\mu\text{mol/L}$) 的范围。

在最近对有基底或鳞状细胞皮肤癌病史的病人的研究中,每天 $200\mu\text{g}$ 的硒看来可降低所有癌症的死亡率和肺癌、结直肠癌和前列腺癌的发生率,然而,它并不能预防皮肤癌的出现,也未显著影响所有原因的死亡率。这些所见需要进一步研究。

缺乏 在人当中缺硒是罕见的,即使在新西兰和芬兰,硒的摄入量每天为 $30 \sim 50\mu\text{g}$, 而美国和加拿大每天则为 $100 \sim 250\mu\text{g}$ 。在中国某些地区,硒摄入量平均每天仅 $10 \sim 15\mu\text{g}$, 缺硒与克山病相关联,这是一种影响到儿童和青年妇女

的地方性病毒性心肌病。这种心肌病可用亚硒酸钠补充每天 $50\mu\text{g}$ 进行预防但不能治疗。接受长期全胃肠外营养的病人会发生缺硒并伴有肌肉疼痛和触疼，补充硒甲硫氨酸有效。

中毒 高剂量 ($>900\mu\text{g}/\text{d}$) 硒产生毒性综合征，包括皮炎、脱发、病态甲以及外周神经病伴有血浆水平 $>100\mu\text{g}/\text{dl}$ ($>12.7\mu\text{mol}/\text{L}$)。

锰

锰 (Mn) 是几种酶系统包括锰特异性的糖基转移酶和磷酸烯醇丙酮酸羧激酶的一个成分，并为正常骨结构所必需。其摄入量差别很大，主要取决于是否食入含量丰富的食品，如非精制的谷类食物、绿叶蔬菜和茶。此微量元素的通常摄入量为每天 $2\sim 5\text{mg}$ ，吸收率为 $5\%\sim 10\%$ 。

锰缺乏的人曾报道过 1 例：一位食用每天含 0.1mg 锰的纯化饮食者，出现短暂性皮炎、低胆固醇血症以及碱性磷酸酶水平增加。2 周内他失去约 60% 其估计的体内锰池，但在另外 4 周的缺乏饮食期间未再进一步丢失。锰缺乏在临床文献中已有记载。

锰中毒通常只限于采矿和精炼矿石的人，长期接触锰可引起类似帕金森综合征或 Wilson 病那样的神经症状。

钼

钼 (Mo) 是一种形成氧化物的过渡金属，它是蝶呤辅酶的成分，为黄嘌呤氧化酶、亚硫酸盐氧化酶和醛氧化酶的活力所必需。遗传性条件性亚硫酸盐氧化酶缺乏在 1967 年已有描述，一名儿童有精神发育迟缓、抽搐、角弓反张和晶状体脱位。此病是由于该儿童尽管有足够的钼却不能形成钼辅酶。

由于钼缺乏引起的亚硫酸盐中毒已见于一位长期接受全胃肠外营养的病人，他发生心动过速、呼吸急促、头痛、恶心、呕吐、以至昏迷。代谢性研究显示他的血和尿中亚硫酸盐和黄嘌呤水平增高而硫酸盐和尿酸水平降低，据此可作出诊断。给以静脉注射钼酸铵每天 $300\mu\text{g}$ 得到引人注目的恢复。遗传性条件性和营养性钼缺乏都罕见。钼摄入量每天在 $100\sim 500\mu\text{g}$ 范围，主要来自动物内脏、整粒谷物和豆类。

NAS/NRC 的食物和营养委员会提出，钼的安全和足够摄入量成人每天为 $75\sim 250\mu\text{g}$ ，1~6 岁的儿童每天为 $25\sim 75\mu\text{g}$ 。

铜

铜 (Cu) 是一种金属, 其游离的离子是有毒的。几乎体内所有的铜是作为铜蛋白的一种成分而存在, 因此体内游离的铜离子水平低到几乎为零。遗传机制控制了这一过程, 借此铜被结合进脱辅基蛋白并避免了铜的毒性蓄积。

几乎每一天的膳食含有 2~3mg 的铜, 仅其一半被吸收。任何吸收的铜超过代谢需要都可能通过肝溶酶体经胆汁而被排出。平均而言, 一个成人体内约有 150mg 的铜, 其中约 10~20mg 是在肝内, 其余的分布无所不在。

后天性铜缺乏症

在遗传上正常的人, 后天性、环境性或膳食异常很少会引起临床上明显的铜缺乏。仅报道过的缺乏病因是 kwarshiorkor; 持续性婴儿腹泻, 这常与限制牛奶的膳食有关; 严重的吸收不良, 如口炎性腹泻; 无铜的全胃肠外营养; 或作为膳食补充而摄入过量的锌盐。治疗必须针对缺乏的病因。通常每天加 2~5mg 含铜离子。

遗传性铜缺乏症

遗传性铜缺乏 (Menkes 综合征) 见于男性婴儿, 他们有遗传性突变型伴性基因, 每 5 万名活产婴儿约有 1 名发生此病。此病特征是肝和血清中缺铜, 更为明显的是许多特异性的铜蛋白, 包括细胞色素 C 氧化酶、血浆铜蓝蛋白和赖氨酰氧化酶缺乏。临床上该病的特征为严重的精神发育迟缓; 稀少的、似钢的、或卷曲的头发; 以及其他的许多异常, 其中有些是与特异的铜蛋白缺乏有关。尚不知道确切的有效的治疗方法。因为表现型和基因型的异质性, 尚不清楚组氨酸铜能延长受累及儿童生命报告的意义。

铜中毒症

长期接触铜容器、管道或阀门、酸性食物和饮料能溶解毫克量的铜, 这足以引起自限的恶心、呕吐和腹泻。如果摄入上克量的铜盐, 这通常有自杀意图, 或如果将用铜盐溶液饱和的敷料应用于大面积的灼伤的皮肤所引起的铜诱导性溶血性贫血和无尿症一般是致命的。

治疗 如果已经吞下上克重的铜, 迅速洗胃, 随后每天肌肉注射至少 300mg 的二巯基丙醇 (BAL) 可以防止死亡。每天口服 1~4g 青霉胺可以促进从灼伤皮肤吸收的铜的排出 (也可参见表 307-2 和表 307-3 中铜盐)。

印度童年肝硬化、非印度童年肝硬化和自发性铜中毒可能是相同的疾病, 其

间过量的肝铜引起硬化伴有 Mallory 透明素小体。所有的表现是由于摄入在已腐蚀的铜或黄铜容器内煮沸或贮存的牛奶所引起的。虽然近来的研究提出，自发性铜中毒可能仅在有不明遗传缺陷的婴儿中发生。用青霉胺治疗非常有效，已有报道，有一些印度的婴儿在停止青霉胺以后仍然健康良好。

Wilson 病

(遗传性铜中毒)

Wilson 病是一种进行性、致命的铜代谢障碍，每 3 万人中有 1 人受累及，患者经遗传获得位于染色体 13 上一对 ATB7B 突变型基因。杂合子携带者从不出现症状，他们仅有一个突变基因，似乎占了所研究的每个种族和地区人口的 1.1% 左右。

发病机制和先天史

Wilson 病的铜中毒，从出生开始，其特征为肝铜平均浓度比正常高 20 倍；血浆铜蛋白即铜蓝蛋白缺乏，平均约为正常的 30%。此浓度有助于本病的诊断，但每个出生后头 2~3 个月的婴儿均如此表现，使得诊断在 6 月龄之前不可靠。然而，因为临床表现从未出现在 5 岁以前，所以在 2 岁以前，对 Wilson 病有明显危险性的儿童进行确证或排除诊断的研究可以被推迟而无危险。

约 40%~50% 的病人疾病的最初表现始发于肝脏。疾病的起始可能是急性肝炎的一次发作，偶尔误诊为感染性单核细胞增多症。虽然病人可以几年无症状，肝炎——急性、慢活性或暴发性——在任何时间均可发生，不论这种疾病是否已经发生，肝脏病理学发展为纤维化，最终为肝硬化。任何表现为暴发性肝炎、Coombs 阴性溶血性贫血、铜蓝蛋白的缺乏、高铜尿的病人几乎可确诊为 Wilson 病。

约 40%~50% 的病人，疾病首先影响中枢神经系统。虽然铜扩散出肝脏外而进入血液，然后进入其他组织，它仅对脑有灾难性的作用。在脑中它能引起运动神经性疾病，其特征为震颤、张力障碍、构音障碍、咽下困难、舞蹈病、流涎、张着嘴和共济失调等症状任意组合。有时铜对脑的毒性首先为人注意的是严重的不恰当行为、突然的在校学习退步、或极为少见的不能与精神分裂症或躁狂抑郁症相区别的精神失常。当铜从肝向脑移动时，其中有一些总是沉积在角膜 Descemet 膜上，出现金色或淡绿金色的 Kayser-Fleischer 环或新月形环。除了头疼，从未见感觉障碍。

5%~10% 的病人，Wilson 病可以首先表现为在眼屈光检查时检出 Kayser-Fleischer 环；经闭或反复流产；或因为肾脏铜沉积，而有肉眼或显微镜下血尿或有异常低的血清尿酸水平，这是由于异常高的尿排出引起的。

不论 Wilson 病以什么方式发展，它总是致命的。一般在 30 岁以前，通常在患病数年之后即可致命。除非着手进行及时的、终生的、连续不断的、特异性的

治疗。

诊断

除非疑有 Wilson 病，它的诊断因其罕见常常失误。年龄在 40 岁以下具有下列任何情况者应疑及此病：

- 一种其他原因不明的肝脏的、神经的或精神性疾病。
- 其他原因不明的持久的、无症状的转氨酶血症。
- 有 Wilson 病的兄弟姐妹、双亲或堂、表兄弟姐妹。

如疑似 Wilson 病时，若病人有下列一对异常之一的话，则一般能明确地肯定诊断。

- 氧化酶活性铜蓝蛋白缺乏 ($< 20\text{mg/dl}$)、肝铜过高 [$> 250\mu\text{g/g}$ ($> 3.9\mu\text{mol/g}$) 肝干重] 并伴有与 Wilson 病一致的组织病理学变化。
- 铜蓝蛋白缺乏和经眼科医生用裂隙灯确认的 Kayser-Fleischer 环。
- 肯定存在 Kayser-Fleischer 环和列于上述种类的运动神经学的异常。
- 肝铜过高和掺入铜蓝蛋白的 ^{64}Cu 异常之低，尽管铜蓝蛋白的浓度正常 ($20\sim 30\text{mg/dl}$)。
- 铜蓝蛋白缺乏和 24 小时尿铜排出 $> 100\mu\text{g}$ ($1.6\mu\text{mol}$)，而未服用青霉胺。

注意：不能单独根据铜蓝蛋白缺乏作出诊断，因为约 2% 的 Wilson 病杂合子携带者也有铜蓝蛋白缺乏，而他们决不会出现 Wilson 病的症状或体征。杂合子无需治疗。诊断也不能单独根据肝铜过量，因为同样高的铜浓度也见于原发性胆汁性肝硬化和其他胆汁淤积综合征。

治疗

任何已明确诊断为 Wilson 病的病人必须连续不断地进行终生治疗，不论其有症状与否，否则肯定会死于肝脏或中枢神经系统病变。必须对病人进行监测以确保遵守疗程。青霉胺、三乙撑四胺和醋酸锌已被公认用于治疗 Wilson 病。

青霉胺 青霉胺是首选药物。5 岁以上的病人通常剂量为每天 1g，口服，分 2~4 次空腹服用（幼儿为每天 0.5g）。病人还应接受每天一次 25mg 口服的维生素 B₆，并尽量减少富含铜食物的摄入量（如有壳的水生动物、巧克力、肝、蘑菇和干果），但并不一定严格坚持低铜膳食。

约 20% 的病人在开始 2~3 周对青霉胺有过敏反应（如发热、出疹、淋巴结病、粒细胞减少、血小板减少）。病人的体温、皮肤、淋巴结和全部血细胞计数在第一个月期间应每周两次进行检查，如果出现反应，则应撤去青霉胺，直到反应平息为止，然后再重新开始，剂量为每天 250mg 服用 1 周，然后逐周每天增加 250mg，直到每天服用 1g 为止。如果再发生反应，此后的脱敏则应同时口服强的松每日 20mg。然而，如果发生粒细胞减少，应撤去青霉胺，也无需给以强的松。当白细胞计数升高到正常值下限，应给以三乙撑四胺取代青霉胺。其他变

态反应一般能予克服，极少需要放弃青霉胺治疗。

在青霉胺治疗的头几周神经症状可能更为恶化或首先出现。在治疗开始之前必须告诫病人有这种可能，即使在持续治疗后症状几乎总是最终得以改善。如果持续恶化，应用三乙撑四胺取代青霉胺。

Wilson 病可与正常妊娠和谐共存而极少引起肝脏疾病，青霉胺的剂量降低至每天 0.75g。如果计划行剖腹产，则剂量应进一步减至每天 0.5g，以将对伤口愈合的干扰减至最低，不论采用何种剂量，整个怀孕期间必须连续不断地给以青霉胺。

盐酸三乙撑四胺 约 5% 的病人对青霉胺产生严重反应，通常发生在治疗的头几周或头几个月；在剂量超过每天 1~2g 时，肾病综合征或蛋白尿最为常见。如果中断青霉胺，则必须立即用三乙撑四胺进行治疗。剂量一般为每天 1g（妊娠期间无需减少），分 2~4 次空腹服用。成高铁红细胞贫血是已报告的三乙撑四胺唯一的有害反应。2 例 Wilson 病的病人接受三乙撑四胺分别为每天 2g 和 2.5g，当剂量降至为每天 1g 时，贫血、外周循环的高铁红细胞和红细胞宽度增加均消失。

二巯基丙醇 (BAL) 有神经学障碍的病人，在遵守青霉胺或三乙撑四胺治疗几个月后游离血清铜（即非铜蓝蛋白铜）已降低到 $<20\mu\text{g/dl}$ ($3.14\mu\text{mol/L}$)，但仍继续恶化并无明显改善，则用二巯基丙醇 (BAL)，可产生明显的（偶尔极其惊人的）神经性改善。一个疗程为 300mg 二巯基丙醇臀部肌肉系统注射，每周 5 天注射 4 周。例如，首次注射部位在左侧臀部上外 1/4；第二次则在右侧臀部；第三次在第一次部位之下 2cm；第四次在第二次部位之下 2cm，依此类推，以避开坐骨神经，直到一个新的系列在起始系列侧面或中间 2cm 开始为止。每 4 周疗程应有 2 周间隔，如果前一疗程有益，则接着进行另一疗程。为产生最大治疗效果可能需要多达 6 个疗程。

锌盐 临床报告提出，口服硫酸锌、醋酸锌或葡萄糖酸锌，剂量为每日 100~150mg 锌元素，也可使病人维持在以前用青霉胺或三乙撑四胺足量治疗所达到的一样状态。此外，在一些以前未予治疗的病人中用锌治疗能改善肝脏和神经学的表现。

青霉胺或三乙撑四胺决不能与锌一起给予，因为此两种药物能结合锌，由此形成一种毫无治疗作用的化合物。

肝脏移植 对那些有暴发性肝炎（不论其为最初表现或是不可抗拒的必然结果）的 Wilson 病的病人，有肝脏移植的指征，并可挽救生命。有严重肝脏功能不全的病人，对螯合和利尿联合治疗无效，也是移植的合适人选。

第5节 肥胖症

体脂过量蓄积。

传统上，体重超过标准身高-体重表内（表1-5）理想或期望体重的30%以上即定为肥胖症。现在，通常依据体质指数（BMI）—— $\text{体重 (kg)} \div \text{身高 (m)}^2$ 进行判定。

流行病学

肥胖症在美国的流行程度很高，而且愈来愈高。过去10年中，总发生率从25%提高到33%，增加了1/3。发生率随性别、年龄、社会经济状况以及种族而有明显的变化（参见第275节）。妇女中发生率为35%，男子中为31%，且在20~55岁之间发生率逾2倍之多。在妇女当中，肥胖症与社会经济状况极其有关，社会经济状况较低的妇女常为社会经济状况较高的妇女的2倍。虽然在黑人 and 白人男子之中流行程度并无显著的差别，但肥胖症在黑人妇女中远较白人妇女普遍，与白人妇女发生率33%相比，它影响到60%的中年黑人妇女。

病因学

一种观点认为肥胖症的原因很简单——消耗的能量少于摄入的能量。而另一种观点则认为它是令人难解的，涉及到体重、主要是体脂的调节。怎样达到这种调节迄今并未完全了解。

体重调节极其精确。例如，在一生当中，人平均消耗至少6600kcal能量。增加或减轻9kg体重，表示得失72 000kcal，其误差不超过0.001%。据认为体重调节不仅产生于体重正常的人，而且也产生于许多肥胖的人，在他们之中，肥胖症是由于设定点（set point）的提高引起的，围绕设定点体重得到调节。肥胖症的决定因素可分为遗传的、环境的和调节的。

遗传决定因素 近来的发现有助于解释基因怎么可以决定肥胖症，它们怎么影响体重的调节。例如肥胖基因突变已引起小鼠的严重肥胖。克隆的肥胖基因能识别由此基因编码的蛋白质瘦蛋白（Leptin），它产生于脂肪组织细胞中，起控制体脂的作用。瘦蛋白的存在支持了体重被调节的设想，因为它在脂肪组织和大脑控制能量代谢区域之间起信号作用，从而影响了体重。

基因对人肥胖症的影响程度可通过双胞胎、收养和家庭研究进行评估。在第一例双胞胎的研究中，估计BMI的遗传率非常之高，约80%，此值仍常为人引用。然而，收养和家庭研究的结果与遗传率相符的约为33%，一般认为这比双胞胎研究的结果更为合理。基因影响在决定局部脂肪分布比总体脂肪分布，特别是关键性的内脏脂肪贮存可能更为重要。

环境决定因素 基因对体重影响估计仅为33%变量的这一事实，意味着环

境发挥了巨大的影响。由于过去 10 年流行程度明显增加而引人注目地阐明了这一影响。

社会经济状况对肥胖症有重要影响，特别在妇女当中。社会经济状况和肥胖症呈负相关反映了一种内在的起因。纵向研究表明，在社会经济较低的环境中成长是肥胖症强有力的危险因素，社会经济因素对能量的摄入和消耗都是主要的影响因素。

大量的食物摄入与肥胖症有关联。多年来，据认为令人费解的代谢障碍引起肥胖症而食物摄入量正常。然而，使用氢和氧的稳定性同位素双标记水法显示肥胖的人有大量的能量消耗，这又需要大量的食物摄入。而且，大量的食物摄入通常附带有大量的脂肪摄入，单就此也易得肥胖症。

西方社会十分普遍的久坐生活方式是促进肥胖的另一主要环境影响因素。体力活动不仅消耗能量，而且还有助于控制食物的摄入量。动物研究表明，无体力活动可以通过对食物摄入量的相反影响而促进肥胖的发生。虽然食物摄入量随能量的消耗而增加，但当体力活动降至最低水平时，食物的摄入量并不成比例地减少；对某些人来说，限止活动实际上会增加食物的摄入量。

调节决定因素 妊娠是某些妇女肥胖症的主要决定因素。虽然大多数妇女在分娩后 1 年内体重增加很少，但约 15% 的妇女每次妊娠后增加 9kg 之多。

婴儿和童年期间，对某些严重的肥胖者而言，甚至在成人期间，脂肪细胞和脂肪组织体积的增加使之易得肥胖症。这一增加在肥胖的人能产生比体重正常的人多 5 倍的脂肪细胞。饮食仅减少脂肪细胞的大小，而不能减少脂肪细胞的数目。因此，有细胞增生脂肪组织的人只要通过每个细胞脂质含量的显著耗竭就能降至正常体重。这样的耗竭和细胞膜上相关的发展变化可以对他们降低体重的能力确定一个生物学限，并可解释他们为何难以降到正常体重。

肿瘤（尤其是颅咽管瘤）或一种感染（特别是影响下丘脑的感染）所引起的脑损害在极少数人中会导致肥胖症。不论什么其他的肥胖症决定因素，对能量平衡最终的共同途径是由中枢神经系统调节的行为。

最近药物已被列入肥胖症决定因素的目录中，因为应用药物治疗法日渐增加。类固醇激素和四大类作用于精神的药物——传统的抗抑郁药（三环抗抑郁药、四环抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂）、苯二氮草、锂、抑制精神的药物可使体重增加。为了防止体重增加而限制药物治疗的使用使医师陷入严重的治疗困境。

内分泌因素在传统上被认为是肥胖症的决定因素。胰腺肿瘤引起的胰岛素分泌过多、库欣综合征所引起的肾上腺皮质功能亢进、多囊卵巢综合征的卵巢功能失调以及甲状腺功能减退，所有都被牵连进肥胖症的某些病例中，但是内分泌决定因素仅影及极为少数的肥胖者。

一度视为肥胖症重要因素的精神因素现在已认为对两种异常的吃的方式的作用是极其有限的。无节制地吃的紊乱，其特征为在短时间吃光大量的食物并在大

快朵颐之时有失控的主观感觉,其后精神上甚为痛苦(参见第196节)。不像食欲过盛神经质的病人,这些病人不用补偿行为如呕吐来约束自己,因此他们无节制地吃有助于过量的能量摄入。据认为无节制地吃的紊乱者约占参加减重计划者的10%~20%。夜食综合征包括清晨厌食、夜晚饮食过多和失眠,见于约10%寻求肥胖症治疗者。

症状和体征

肥胖症的症状和体征包括大量脂肪组织聚集的直接后果。在他们之中最突出的是睡眠呼吸暂停,一种严重的未能作出全面性诊断的病症,其特征为睡眠期间瞬间呼吸停止,一夜常多达数百次(参见第173节睡眠呼吸暂停综合征)。

在肥胖症-肺换气不足综合征(皮克威克综合征),呼吸损害引起高碳酸血症(降低 CO_2 刺激呼吸作用)、氧不足、肺源性心脏病和过早的死亡。

肥胖可引起承重和非承重关节的矫行外科障碍。皮肤病特别常见;汗液和皮肤分泌增加,滞积于皮肤密布的皱褶里,而成为真菌和细菌生长以及感染的有益培养基。

用心理学试验进行评估,肥胖者和非肥胖者之间普通病理生理学水平无差异。然而,对一些上层和中层社会经济人群中的青年妇女来说,心理学问题与肥胖症密切相连。最近的观点是肥胖的人所遭受的极大的偏见和歧视是这些问题的根源。除了上述吃的问题以外,这些问题还包括诋毁身体的外表,在某种情况下,人感到自己的身体丑陋不堪、令人憎恶。这些妇女认为别人以敌视和轻蔑的眼光看待她们,这使她们自感形秽,削落了自己的社会职责。

诊断

肥胖症代表体脂分布曲线的一端,尚无生理学上限定的截止点。为实用目的,仔细打量(eyeball test)足以胜任。假如一个人看上去肥胖,这个人就是肥胖。为了较为定量地测定肥胖症,可使用BMI,现行规定肥胖症BMI男子为 >27.8 ,女子为 >27.3 。

某些特殊的体脂分布对某些疾病的诊断是很重要的,例如,肾上腺皮质功能亢进的水牛背和甲状腺功能低下时特有的液体蓄积。

确认体脂分布的意义,特别是内脏脂肪贮存,极大地促进了对肥胖症的了解。临床上,此分布用腰围/臀围比值进行评估,高危险上体肥胖症规定比值为男子 >1.0 ,女子 >0.8 。不过,危险度直接与比值的大小成比例,而与性别无关;男子死亡率和发病率较高是他们腰围/臀围比值较大的作用。

并发症

肥胖症的有害后果是值得考虑的,据最近的估计,美国每年有28万人死于“过度营养”,仅次于吸烟这一死因。

据认为肥胖症的许多代谢失调是腹部内脏脂肪所引起的,这会导致门静脉内游离脂肪酸浓度增加,结果降低了肝的胰岛素清除率、胰岛素抵抗性、血胰岛素

增多以及高血压。这一系列的结果引起糖尿病、血脂异常，最终导致冠状动脉病。

肥胖症的并发症显示出自相矛盾的现象。大多数接受肥胖症治疗的人是妇女，她们可能遭受并发症之害远比男人少，而需要治疗的男人反而不接受治疗。

预后和治疗

肥胖症预后不良，不治疗往往会进展。就大多数治疗方式，体重能减轻，但大多数人在5年之内又回复到他们未治疗时的体重。

近几年，肥胖症治疗的目标和方法由于两个进展的结果而有了根本性的变化。第一个进展是证明适度的体重减轻，即减轻10%也许甚至5%的体重足以控制、或至少改善大多数肥胖症的并发症。因此，毫无理由去追求达到理想体重的传统目标，它是如此难以达到，即使达到了又是如此极难维持。“解决10%”已成为大多数治疗方案的目标。

第二个进展是从治疗期间难以维持体重减轻推理而得，它由减轻体重的目标转为一种体重控制，以全面健康为前提达到可能的最佳体重。

体重控制方案可分为三个主要类别。

自我施行方案是大多数寻求帮助肥胖者的对策。内科医生可以帮助肥胖病人使之熟悉这些方案。这些包括自助小组；社区和工地方案；书刊杂志文章；减重产品，如用玉米粉、燕麦片替代的配制食品。

非临床方案是民众商业公司，这些公司有一个母公司建立的机构，由训练有素的辅导员指导周会，赠送由保健专业人员准备的教学指导资料。这些方案通常提供不超过1年的治疗，他们的费用从“体重观察家”的每周约12美元到某些方案治疗6个月3000美元。这些商业方案的效果难以评价，因为他们发表的统计数字极少，且退出率高。不过，他们唾手可得，甚为流行。内科医生对病人能有所促进，帮助他们去选择方案，即明智的低脂饮食和强调体育活动。

临床方案由具有许可证的保健专业人员提供，常作为商业减重公司的一部分，但也可可是单独的或联合的私人业务。

体重控制方案可使用4种疗法：饮食和营养咨询，行为治疗，药物和外科手术。

饮食 现在是极少采用传统的饮食疗法；代之以强调改变长期习惯。大多数方案教会顾客怎样才是安全的、明智的、渐变的吃的方式。改变包括增加复合碳水化物的摄入量（水果、蔬菜、面包、谷类制品，意大利面制品），并降低脂肪和简单碳水化物的摄入量。每天提供400~800kcal极低能量的饮食已不太流行，因为显而易见病人可快速地回复他们曾减轻的大量体重。

行为治疗 大多数非临床（商业性的）减重方案是行为治疗。这是以行为分析为依据，即考虑应改变的行为、它的成因及它的后果。首先应改变的行为是进

食，要努力放慢吃的速度。其次是改变食物的渠道，从比较间接的（例如采购食物）到更为直接的（如家中立即可食的高能量零食）。第三步是强化这些行为。用详细记录给养进行自我监督，以便决定哪种行为应改变，哪种行为该强化。如同增加体育活动所起的作用一样，营养教育在这些方案中日渐重要。认知治疗正在应用于克服自我挫折、肥胖病人中普遍存在的对减重所持的不适应态度以及提供培训以预防在其他体重控制项目中曾犯有的常见失误的故态复萌。

药物 即使是轻微减重所致的诸多好处和难以维持已减轻的体重再次激起对肥胖症药物治疗的兴趣，尤其是由于较新的药物与 70 年代所使用的药物相比，具有更少的潜在的成瘾性。然而，近来发现使用氟苯丙胺或与芬特明（苯丁胺，常称之为芬苯酚）联合使用，病人出现广泛性瓣膜性心脏病而使肥胖的药物治疗濒临绝境。氟苯丙胺已不再使用。这种不幸的揭示是否将对抑制食欲药物的使用产生什么影响尚不清楚。Sibutramine 近来已被批准作为一种食欲抑制剂，但使用经验有限。无医生处方也可合法出售的药物一般无害，但效果靠不住，最好不用。

外科手术 对非常严重的肥胖症者（BMI>40）和那些虽不太严重但有严重或威胁生命的合并症者，外科手术是首选疗法，此可使体重大大减轻，并通常能很好地维持 5 年以上。最常用的手术——垂直绑扎胃成形术和胃旁路术——由于造成了一个不超过 25ml 容积的胃囊，而从根本上降低了胃容积。

外科手术后的体重减轻起初是迅速的，超过 2 年以后便逐步减慢，它与肥胖的程度成正比，通常变化在 40~60kg 之间。体重减轻伴有明显的医学并发症的改善，其心情、自重、体形、活动能力、人际关系和业务水平也都有所改善。经验显示，手术前和手术时死亡率通常<1%，手术合并症<10%。

(程五凤 译)

第 2 章

内分泌和代谢疾病

第 6 节	下丘脑-垂体的关系	80
	下丘脑调控	80
	前垂体功能	82
	后垂体功能	83
第 7 节	垂体疾病	84
	前垂体疾病	85
	前垂体激素分泌过低	85
	前垂体激素分泌过高	90
	垂体后叶疾病	93
	尿崩症	93
第 8 节	甲状腺疾病	97
	甲状腺功能正常的甲状腺肿大	101
	甲状腺功能正常的病态综合征	102
	甲状腺功能亢进症	103
	亚临床甲状腺功能亢进症	109
	甲状腺功能减退症	110
	亚临床甲状腺功能减退症	112
	甲状腺炎	112
	静止性淋巴细胞性甲状腺炎	112
	亚急性甲状腺炎	113
	桥本甲状腺炎	114
	甲状腺癌	115
	乳头状癌	115
	滤泡状癌	116
	未分化癌	116
	髓样癌	116

未分化甲状腺癌·····	117
放射诱导的甲状腺癌·····	117
第9节 肾上腺疾病·····	118
肾上腺皮质功能减退·····	118
艾迪生病·····	118
继发性肾上腺功能不足·····	122
肾上腺皮质功能亢进·····	123
肾上腺雄性化·····	123
库欣综合征·····	124
醛固酮增多症·····	127
嗜铬细胞瘤·····	129
无功能肾上腺肿块·····	132
第10节 多发性内分泌肿瘤综合征·····	133
多发性内分泌肿瘤综合征Ⅰ型·····	133
多发性内分泌肿瘤综合征ⅡA型·····	135
多发性内分泌肿瘤综合征ⅡB型·····	136
第11节 多腺体缺陷综合征·····	137
第12节 水、电解质、矿物质和酸碱代谢·····	139
水和钠代谢·····	139
水和钠代谢障碍·····	142
钾代谢·····	153
钾代谢障碍·····	155
钙代谢·····	159
钙代谢障碍·····	161
磷代谢·····	172
磷代谢障碍·····	172
镁代谢·····	174
镁代谢障碍·····	174
酸-碱代谢·····	176
酸-碱代谢障碍·····	178
第13节 碳水化合物代谢疾病·····	187
糖尿病·····	187
糖尿病酮症酸中毒·····	199
酒精性酮症酸中毒·····	201

非酮症高血糖-高渗性昏迷	202
低血糖症	203
第14节 卟啉病	208
最常见卟啉病	213
急性间歇性卟啉病	213
迟发型皮肤卟啉病	217
红细胞生成性原卟啉病	218
少见卟啉病	220
δ -氨基乙酰丙酸脱水酶缺乏	220
先天性红细胞生成性卟啉病	220
肝红细胞生成性卟啉病	222
遗传性粪卟啉病	222
肝卟啉病	223
二元卟啉病	224
第15节 高脂血症	224
I型高脂蛋白血症	229
II型高脂蛋白血症	230
原发性 LDL 增高	230
继发性 LDL 增高	231
III型高脂蛋白血症	234
IV型高脂蛋白血症	234
V型高脂蛋白血症	235
继发性高甘油三酯血症	236
家族性卵磷脂胆固醇转酰酶缺陷	236
第16节 低脂蛋白血症和脂沉积症	236
低脂血症	236
低 α -脂蛋白血症	236
低 β -脂蛋白血症	237
无 β -脂蛋白血症	237
丹吉尔病	238
脂沉积症	238
戈谢病	238
尼曼-皮克病	239
法布里病	240
沃尔曼病	240

胆固醇酯贮积病	240
脑腱黄瘤病	241
β -谷固醇血症和黄色瘤	241
雷弗素姆病	241
其他脂沉积症	241
第 17 节 类癌瘤	242
类癌综合征	242
第 18 节 淀粉样变性	244

第 6 节 下丘脑-垂体的关系

垂体不再看作“主宰腺”。下丘脑接受中枢神经其他区域传入信息，并依次传入垂体的共同通路。

下丘脑在两个不同道路调节垂体前叶和后叶功能活动。下丘脑合成的神经激素经特殊门静脉系统直接到达前垂体（腺垂体），并调控 6 种主要肽类激素合成和分泌。垂体激素依次调控周围内分泌腺（甲状腺、肾上腺和性腺）以及生长和泌乳。下丘脑和垂体之间无直接神经连接。和前者不同，后叶垂体（神经垂体）含有来自下丘脑神经元细胞轴突。这些轴突作为下丘脑合成两种肽激素贮备库，这些激素在周围调节水平衡、射乳和子宫收缩。在某些种类动物和人类胚胎发育期、垂体前、后之间存在间叶，在成人，这些间叶细胞分散在前叶和后叶，而未见特殊间叶存在。

实际上，所有下丘脑和垂体产生激素呈脉冲式或爆炸样分泌，之间存在短暂静止期和活动期。此外，某些激素如促肾上腺皮质激素（ACTH）、生长激素（GH）和催乳激素（PRL）有一定昼夜节律，在一天特定时间分泌增加，另一些激素如月经周期中黄体化激素（LH）和促卵泡成熟激素（FSH）有每一月中节律改变，每一月节律重叠在昼夜节律上。

下丘脑调控

当下丘脑释放和抑制激素经门脉系统进入前叶垂体，与其特殊细胞膜受体结合，起动一系列代谢序列，兴奋或抑制垂体激素释放入体循环。至今已识别生理上重要的 6 种下丘脑神经激素（表 6-1）。除一种生物胺多巴胺外，所有均为小分子肽。有数种可同时在下丘脑和周围产生，并也可在局部旁分泌系统起作用，特别在胃肠道。这些神经激素可以控制一种以上垂体激素释放，但其效应具有特殊

性。调控大多前垂体激素取决于下丘脑正兴奋信息，唯独催乳激素（PRL）主要有赖于抑制控制（见下文）。

表 6-1 下丘脑神经激素

神经激素	结构	受影响激素	效应
促甲状腺激素 释放激素 (TRH)	3 个氨基酸肽	TSH PRL	兴奋 兴奋
促性腺激素 释放激素 (GnRH)	10 个氨基酸肽	LH FSH PRL (?)	兴奋* 兴奋* 兴奋*
多巴胺	生物胺	PRL LH FSH TSH	抑制 抑制 抑制 抑制
促肾上腺皮质激素 释放激素 (CRH)	41 氨基酸肽	ACTH	兴奋
生长激素 释放激素 (GHRH)	40~44 氨基酸肽	GH	兴奋
生长激素 抑制激素	14 氨基酸肽	GH TSH	抑制 抑制

* 在生理条件下和当外源性，以间歇脉冲式给予时。

ACTH= 促肾上腺皮质激素；FSH= 促卵泡成熟激素；GH= 生长激素；LH= 黄体化激素；PRL= 催乳激素；TSH= 促甲状腺激素

促甲状腺激素释放激素（TRH）兴奋促甲状腺激素（TSH）和催乳激素合成和释放。尚不清楚 TRH 对 PRL 释放是否是生理性。在病理情况下，TRH 同样可能兴奋 GH 的产生和释放。

促性腺激素释放激素（GnRH）已知是黄体化激素释放激素（LHRH），当外源性以脉冲方式给予时，生理上同时兴奋 LH 和 FSH 分泌。当外源性持续投予 GnRH，开始兴奋 LH 和 FSH 释放，稍后，由于受 GnRH 对垂体 GnRH 受体的下降调节，LH 和 FSH 分泌被抑制。鉴于这一观察导致长效 GnRH 的发展，使临床上用于内科阉割成为可能。患前列腺癌的男性病人中，应用 GnRH 类似物能有效地抑制雄激素分泌，在患子宫内膜异位症（参见第 239 节）、子宫肌瘤女性，抑制卵巢类固醇激素分泌和儿童中真性性早熟（参见第 275 节），抑制性类固醇分泌。在某些情况下，给予脉冲式 GnRH，同样可兴奋 PRL 释放。

生长激素抑制激素对 GH 和 TSH 行负调控，GH 的释放受 GHRH 兴奋和生

长激素抑制激素抑制。GH 的产生率有赖于这两种激素的相对强度。生长激素抑制激素也抑制胰岛素分泌。

促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH) 兴奋垂体 ACTH 释放 (见下文)。

多巴胺是 PRL 主要调节因子, 抑制其合成和释放。当连接垂体与下丘脑的垂体柄中断, PRL 分泌增加, 而其余前叶垂体激素分泌减少。在某些情况下, 多巴胺同样可抑制 LH, FSH 和 TSH 释放。

血管活性肠肽 (VIP) 也存在下丘脑神经元内, 在体内和实验条件下兴奋 PRL 释放。像 TRH 一样, 未知 VIP 对生理性 PRL 释放是否是一个重要因子。

许多下丘脑异常, 包括新生物、脑炎和其他炎症损害可改变下丘脑神经激素分泌, 并影响垂体功能。由这些损害引起临床综合征作为垂体激素功能异常表现 (见第 7 和第 229 节)。因为不同神经激素由下丘脑不同中枢合成, 在某些疾病可只有一种或几种神经肽受影响, 如 Kallmann 综合征, 下丘脑 GnRH 缺乏导致性腺功能减退 (见第 269 节)。然而, 下丘脑损害可以降低所有下丘脑神经激素, 产生继发性全垂体功能减退症伴高催乳激素血症和乳溢 (因为降低了多巴胺释放)。下丘脑损害同样可能导致神经激素分泌过高, 可能与某些青春期早熟和库欣综合征有关。

前垂体功能

前叶细胞 (以重量计占垂体 80%, 是来自口腔外胚层向外突出囊袋) 合成和释放数种正常生长和发育所必需的蛋白激素, 同样能兴奋几种靶腺功能活动。

促肾上腺皮质激素 (ACTH), 也叫促皮质素, 含有 39 个氨基酸单链多肽, 生物活性在 N-端 20 氨基酸。CRH 是兴奋 ACTH 释放的主要因子, ACTH 兴奋肾上腺皮质分泌皮质醇和数种弱雄激素。血浆中的皮质醇和其他皮质类固醇 (包括药用类固醇) 反馈抑制 CRH 和 ACTH 分泌。CRH、ACTH-皮质醇轴心对应激反应甚为重要。当 ACTH 缺乏, 肾上腺皮质实际上萎缩, 皮质醇分泌停止。

数种肽激素来自共同前体, 阿片促黑色素皮质激素原 (POMC), 该前体产生 ACTH、 β -促脂素 (β -LPH), α 和 β 促黑素细胞激素 (MSH)、脑啡肽和内啡肽。POMC 见于垂体前叶和来自垂体间叶细胞及下丘脑, 但 POMC 在各个部位所形成的活性激素有别, 这有赖于酶的程序改变。因此 ACTH 和 β -LPH (伴随少量附加程序形成 α -LPH 和 β -内啡肽) 是前叶合成的主要激素。在间叶细胞, 近乎所有 β -LPH 裂解成 α -LPH 和 β -内啡肽, ACTH 裂解形成促皮质素样间叶肽 (相当于 ACTH 18~39 肽段) 和 α -MSH (相当于 ACTH 1~13 肽)。此外, 在间

叶细胞里 POMC 的形成似乎受多巴胺和血清素调控, 而 CRH 是前叶的主要调节因子。POMC 和 ACTH 可导致皮肤色素加深, 临床上唯独明显地见于 ACTH 水平显著增高的那些疾病 (艾迪生病和纳尔逊综合征)。脑啡肽和内啡肽被视为内源性阿片, 与整个中枢神经系统的阿片受体结合并激活其受体。

垂体糖蛋白激素——促甲状腺激素 (TSH)、黄体化激素 (LH)、卵泡刺激激素和胎盘激素 (绒毛膜促性腺激素) 每一激素均有 α 和 β 亚单位组成。所有这些激素 α 亚单位相同, 而 β 亚单位序列有别。TSH 调控甲状腺的结构和功能, 兴奋甲状腺激素的合成和释放, TSH 的合成和释放又受下丘脑激素 TRH 兴奋和周围循环中甲状腺激素反馈抑制。LH 和 FSH 的合成和分泌受单一下丘脑神经激素、GnRH (或 LHRH) 兴奋, 并可能受外周循环中雌激素反馈抑制。对女性, LH、FSH 刺激卵泡发育和排卵所必需 (参见 234 节)。在男性, FSH 作用于支持 (Sertoli) 细胞, 对生精甚为重要, LH 作用于睾丸间质 (Leydig) 细胞, 兴奋睾酮合成。这些作用在 269 节讨论。

人生长激素 (GH) 是单链多肽, 结构上类似胎盘激素——人绒毛膜生长催乳素, 又称人胎盘催乳素, 与催乳素很少类似。GHRH 是 GH 合成和分泌的主要兴奋因子, 而生长抑素是其合成和分泌的主要抑制因子。GH 的主要作用是促使人体生长和调节代谢。生长主要介导于生长间素-C, 又称胰岛素样生长因子-I (IGF-1), 后者合成受 GH 调控。虽然 IGF-1 存在于诸多组织, 但主要来源于肝脏。GH 的代谢效应呈双向。GH 即时是执行胰岛素样作用, 增加肌肉和脂肪对葡萄糖吸取, 兴奋肝脏和肌肉氨基酸吸取和蛋白质合成, 抑制脂肪组织脂肪分解。数小时后, GH 的上述作用消失, 更进一步的代谢效应起动。持续高浓度血浆 GH 时, 是抗胰岛素样效应, 抑制葡萄糖吸收和利用, 导致血糖升高和增加脂肪分解, 致使血浆脂肪酸增高。饥饿状态, 增高 GH 对机体适应食物缺少甚为重要。GH 和皮质醇、肾上腺素、高血糖素一起, 维持血糖对 CNS 利用和动员脂肪作为另一种代谢能源, GH 随着年龄而降低, 此可以解释何以老年人丧失肌肉和力量 (肌肉减少症)。

产生催乳素的催乳素细胞约占垂体前叶细胞的 30%。妊娠期间, 催乳素细胞增生肥大, 垂体容积增倍。在人类, 催乳素的主要功能是调节乳汁产生, PRL 释放也可伴随应激和性活动而发生。虽然 PRL 在其他动物中有许多其他作用, 但尚不清楚人类是否有任何其他有意义的生理作用。

后垂体功能

后叶垂体分泌抗利尿激素 (ADH、血管加压素) 和催产素。这两种激素是有 9 个氨基酸组成肽, 是在下丘脑视上核和旁室核各自的细胞内合成。每个肽激素合成作为大先体蛋白, 并与先体一个部分结合, 称作垂体后叶激素运载蛋白

(Neurophysin)，向下沿轴突运送至垂体后叶神经末梢，贮存在末梢分泌颗粒内。对神经冲动反应，ADH和催产素立即与激素载体蛋白分离，分泌入血循环，并迅速清除，半寿期约10分钟。垂体后叶激素运载蛋白已知无生理作用。

ADH和催产素合成是经位于第20号染色体互相靠近单复制基因编码的蛋白先体。ADH激素原已知是加压素运载蛋白原（propressophysin）或叫作血管加压素运载蛋白Ⅱ，有4个部分组成，包括在氨基端单肽，跟随血管加压素与其相应垂体后叶激素运载蛋白连接，羧基端糖基化肽称为“copeptin”。催产素激素原与血管加压素原相似，除外缺乏copeptin和结尾有一单组氨酸残基。据推测，由神经分泌颗粒内的蛋白分解酶，使激素原裂解产生活性激素和相关神经激素运载蛋白。

ADH的主要作用是促使肾脏保留水分，高浓度时亦可引起血管收缩。像醛固酮一样，ADH在维持体液恒定和保持血管和细胞水分方面起重要作用。ADH释放的主要兴奋因子是增加体液渗透压，并由下丘脑渗透压感受器感知。容量丧失可被左心房、肺静脉、颈动脉窦、主动脉弓的压力感受器感知，是ADH分泌的次要兴奋因子，容量丧失的信息经迷走和舌咽神经传入CNS。ADH释放的其他刺激剂包括疼痛、应激、呕吐、低氧、运动、低血糖、胆碱原激动剂、 β -阻滞剂、血管紧张素和前列腺素。ADH分泌的抑制剂有酒精、 α -阻滞剂和糖皮质激素。

尿崩症由于缺乏ADH（中枢性）或由于肾脏对正常ADH缺乏反应（肾性）所致。这些疾病在第7和229节进一步讨论。垂体切除通常不会引起永久性尿崩症，因为一些含有ADH神经原终止于下丘脑正中隆突，并继续发挥作用。防止尿崩症只需小量ADH含有神经原。

催产素的两个主要靶器官是围绕乳腺腺泡的肌上皮细胞和子宫平滑肌细胞。催乳素对吮吸刺激的反应是肌上皮细胞收缩、乳汁从腺泡运向大窦管而引起的射乳（即哺乳母亲射乳反射）。催产素刺激子宫平滑肌收缩，妊娠期间，子宫对催产素敏感性增加；但产程期，血浆中浓度无明显增加。催产素在发动生产的作用机制尚不清楚。在人类，未发现对催产素分泌的刺激因子。

第7节 垂体疾病

垂体结构和功能以及下丘脑和垂体之间的关系已在第6节讨论。

下丘脑-垂体疾病患者表现是：（1）有一些占位性病变症状和体征（如头痛、视野缺损）；或（2）同时有一个或一个以上垂体激素过高或过低分泌。其他下丘脑功能同样可能受影响。垂体激素过低或过高分泌症状是垂体或下丘脑新生物最通常主诉，但这些症状可能有其他原因。如头颅X线上蝶鞍扩大，或者神经症

状和体征提示视交叉压迫（尤其是双侧偏盲），那么累及下丘脑或垂体占位性病变同样应该怀疑。

如无内分泌和视野病变，蝶鞍扩大可能代表空鞍综合征，可通过 CT 或 MRI 肯定诊断。空鞍综合征病人垂体功能常常正常，但可有垂体功能减退。这一综合征的典型病人是：女性（>80%）、肥胖（约 75%）、高血压（30%），并可有良性颅内压增高（10%）、脑脊液漏（10%）。可以有头痛和视野缺损，偶尔可同时存在分泌 GH、PRL 或 ACTH 微腺瘤。单纯空鞍无需特殊治疗。

前垂体疾病

前垂体激素分泌过低

激素分泌过低可以是所有垂体激素（垂体功能减退），或者是选择性丧失一种或一种以上垂体激素。儿童垂体功能减退（垂体性侏儒），在 269 节讨论。

成人全垂体功能减退

由于部分或完全前叶垂体功能丧失的内分泌缺陷综合征。

垂体减退最常见原因见表 7-1。注意 LH 和 FSH 分泌减少可能是过度 PRL 分泌所致和导致继发性性腺功能低下。

表 7-1 垂体功能减退的原因

影响垂体腺的主要原因(原发性垂体功能减退)	特发性单个或多个垂体激素缺乏
垂体肿瘤	医源性
腺瘤	放射
颅咽管瘤	外科摘除
垂体梗塞或缺血性坏死	垂体自体免疫功能障碍(淋巴细胞性垂体炎)
休克,特别是产后(希恩综合征)或糖尿病、镰状细胞性贫血	影响下丘脑的主要原因(继发性垂体功能减退)
血管血栓形成或动脉瘤,特别是内颈动脉	下丘脑肿瘤
出血性梗塞(垂体卒中)	松果体瘤
炎症	脑膜瘤
脑膜炎(结核、其他细菌、真菌、疟疾)	室管膜瘤状体瘤
垂体脓肿	转移性肿瘤
结节病	炎症,如结节病
浸润性病变	损伤(有时伴有颅底骨折)
郎格汉斯细胞型组织细胞增多症(汉-许-克病)	下丘脑单个或多个神经激素缺乏
血色病	外科切除垂体柄

症状和体征

垂体功能减退的症状和体征与病因和特殊激素缺乏有关。通常起病隐袭，可以不被患者觉察，但偶尔可突然或呈戏剧性发作。一般促性腺激素首先丧失，继而 GH，最后 TSH 和 ACTH 相继消失，但不清楚这一序列是否正确。原发性垂体疾病，ADH 缺乏罕见，而多见于垂体柄和下丘脑病变。当所有激素缺乏时（全垂体功能减退），所有靶腺功能低下。女性缺乏 LH 和 FSH 致使闭经，第二性征退化，不育。阉割或更年期女性症状就是无性腺状态的典型表现。男性缺乏促性腺激素，就导致阳痿、睾丸萎缩、第二性征退化和精子生成减少伴不育。成人 GH 缺乏，临床上一般不能察觉。TSH 缺乏引起甲状腺功能减退。ACTH 缺乏致使肾上腺皮质功能减退，伴有疲乏、低血压、不能耐受应激和感染。ACTH 缺乏病人无原发性肾上腺皮质功能减退的皮肤色素加深特征。希恩（Sheehan）综合征，由于逼近围产期产生低血容量和休克引起垂体坏死，产后无泌乳。病人主诉疲劳，可能有阴毛、腋毛脱落和选择性（单个）垂体激素缺乏（见下文），通常见于儿童或 10 余岁青少年，表现为生长衰竭或不能达青春期。

垂体卒中是由于正常垂体或更常见的是垂体肿瘤出血性梗塞所引起的一种复杂综合征。急性症状包括严重头痛、颈项强直、发热和视力障碍。不同程度的垂体功能减退可以突然出现。因为 ACTH 和皮质醇缺乏，病人可出现循环虚脱。常有 CSF 出血，MRI 将证实出血。

诊断

给予终生激素替代治疗前，垂体功能减退诊断必须确立。应该有垂体形态异常和激素缺乏依据。蝶鞍的头颅 X 线和视野测定将证明肿瘤存在。高分辨率 CT 或 MRI（当需要时用强化剂）是首选方法。当无高分辨率 CT 时，可采用蝶鞍多分层摄片。阳电子流分层摄片在少数特殊中心用作研究工具。脑血管造影仅仅是当 X 线检查提示鞍旁血管异常或血管瘤时出现指征。当无现代神经放射设备时，对直径 > 10mm 垂体腺瘤，简单的低聚焦筒（coned-down）垂体侧位片仍然是合理的首选方法。

当疑及全垂体功能减退时，首先评估应检查 TSH 和 ACTH 缺乏，因为这两种疾病有可能威胁生命。

甲状腺功能评估 放射免疫法可以测定 T_4 、 T_3 和 TSH。应该是所有水平降低，因 TSH 增高示原发性甲状腺功能异常（参见第 8 节）。用合成 TRH 200~500 μ g 静脉推注可以鉴别下丘脑病变抑或是垂体自身病变。TSH 对 TRH 反应峰值一般见于注射后 30 分钟，下丘脑疾病 TSH 呈升高延迟。遗憾的是，有些原发性垂体病的病人也有这种类型反应，另一些垂体病，TSH 对 TRH 反应可以无任何 TSH 增加。

ACTH 分泌的评估 一些肾上腺皮质功能减退病人基础血皮质醇在正常范围，但降低了贮备功能，对一个或更多 ACTH-肾上腺轴心兴奋试验反应低下。

评估 ACTH (及 GH 和 PRL) 贮备的最可靠方法是胰岛素耐量试验, 剂量为正规胰岛素 0.1u/kg 体重, 在 15~30 秒内静脉推注, 零时 (胰岛素推注前), 然后 20、30、45、60 和 90 分钟采集静脉血测定 GH 皮质醇和葡萄糖水平。如血清葡萄糖稍许下降未达 50% 至 $<40\text{mg/dl}$ (2.22mmol/L), 试验应重复。(注意: 该试验对严重全垂体功能减退或 DM 和老年病人可有意外, 对缺血性心脏病和癫痫病人是禁忌证。试验过程中, 应有医护人员在旁)。通常仅有一过性多汗、心动过速、神经质。如病人主诉心悸、意识丧失、癫痫发作, 试验应立即终止, 静脉推注 50% 葡萄糖。

胰岛素耐量试验不能区别原发性 (艾迪生病) 和继发性 (垂体功能减退) 肾上腺皮质功能不足。这一区别和评估下丘脑-垂体-肾上腺轴心试验在第 9 节艾迪生病实验室检查中描述。

PRL 的评估 全垂体减退病人, PRL 不总是被抑制。事实上, 在下丘脑疾病由于丧失多巴胺对 PRL 抑制, 可以有 PRL 增高。高催乳素血症结果, 常伴有促性腺激素过低和继发性性功能减退。

GH 的评估 成人不主张做 GH 缺乏常规筛选, 因为即使发现 GH 缺乏, 习惯上不作处理, 除非骨骺尚未闭合的身材矮小病人。成人胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 正常提示不存在 GH 缺乏, 然而低值不证明 GH 缺乏。

儿童中 GH 测定一般有帮助, 但只有兴奋试验后才有意义。由于甲状腺和肾上腺减退病人, GH 反应一般是异常的, 做激发试验必须在足够激素替代治疗后。胰岛素耐量试验可最有效地兴奋 GH 释放。危险性较小且也较小可靠的是精氨酸 GH 释放试验 (500mg/kg , 静脉滴注 30 分钟), 左旋多巴口服 (成人 500mg , 儿童 10mg/kg), 睡眠或 20 分钟剧烈运动后。可乐定 ($4\mu\text{g/kg}$ 口服) 是另一种 GH 释放强大兴奋剂, 有希望替代胰岛素。副反应仅仅是嗜睡和轻度血压下降。一般来讲, 测定 $\text{GH} > 10\text{ng/ml}$ 或兴奋后 GH 反应 $> 5\text{ng/ml}$ 足以排除 GH 缺乏。GH 增加 $< 5\text{ng/ml}$ 或兴奋后仍 $< 10\text{ng/ml}$, 这一结果难以解释。

正常反应的标准是人为决定, 所有激发 GH 分泌试验偶尔可以产生误导结果。因为激发 GH 释放没有任何一个单独试验 100% 有效, 缺乏 GH 反应时, 至少应做两个不同试验。给胰岛素和精氨酸后, GH 峰值介于 30~90 分钟, 口服左旋多巴后 GH 峰值介于 30~120 分钟, 开始熟睡, 可乐定和剧烈运动 20 分钟后, GH 峰值介于 60~120 分钟。

外源性 GHRH 评估 GH 分泌价值尚未定论。正常人, $\text{GHRH } 1\mu\text{g/kg}$, 静脉推注 11~30 秒钟可导致最大, 但有变化的 GH 释放。典型的在 GHRH 推注后约 60 分钟达峰值。垂体对 GHRH 反应的变化与间歇性下丘脑生长抑素并调节 GH 产生这一假设一致。猜测缺乏或减少 GH 对 GHRH 的反应将证明病人有 GH 缺乏, 但反应类型能否区别原发性下丘脑与垂体自身病变仍不清楚。儿童 GH 缺乏, 可能是继发于 GHRH 缺乏。GH 对 GHRH 高度可变反应已见报道。

已知激发试验不能发现调节 GH 释放的轻度缺陷,例如,继发于 GH 分泌功能障碍的身材矮小儿童, GH 释放的激发试验通常是正常。然而, 12~24 小时进行系列 GH 测定, 指示这些儿童 12~24 小时 GH 分泌总和低于正常。

血清 LH 和 FSH 的评估 未用外源性雌激素更年期妇女, 在基础状态测定这些激素对评估垂体功能减退最有帮助。这些更年期妇女, 通常 GnH 是高的 ($>30\text{mIU/ml}$)。测基础 LH 和 FSH 对另一些人很少有帮助。虽然全垂体功能减退 GnH 低下, 但与 LH 和 FSH 的正常值有重叠。合成 GnRH $100\mu\text{g}$ 静脉给予, LH 和 FSH 应该有反应性增加。GnRH 注射后 LH 峰值约在 30 分钟, FSH 峰值在 40 分钟。然而, 对 GnRH 反应正常、低下、缺乏可见于下丘脑-垂体功能障碍。LH 和 FSH 对 GnRH 反应的正常增加有很大变化, 用外源性 GnRH 无助于原发性下丘脑和原发性垂体病的鉴别。

多种激素的评估 同时测定几种垂体激素贮备是评估垂体功能最有效的方法。胰岛素 (正规胰岛素 0.1u/kg)、TRH ($200\mu\text{g}$)、GnRH ($100\mu\text{g}$) 一起 15~30 秒钟内静脉推注, 180 分钟内多次测定血糖、皮质醇、GH、TSH、PRL、LH、FSH 和 ACTH。另一方法是胰岛素单独用, 120 分钟后同时给予 TRH 和 GnRH。根据建议 GHRH ($1\mu\text{g/kg}$)、CRH ($1\mu\text{g/kg}$) 和 TRH、GnRH 一起静脉推注, 胰岛素没有必要作为联合前垂体功能试验一个部分, 这些释放激素在垂体试验中的应用仍待建立。在任何情况下, 正常反应同以前所述。

鉴别诊断

全垂体功能减退也必须与某些其他疾病鉴别, 包括神经性厌食症、慢性肝病、肌强直性营养不良、多腺体自身免疫病。神经性厌食的临床特征(一般见于女性)通常可作出诊断。症状包括恶病质、对食物和体形观念异常, 尽管闭经, 但第二性征仍然存在, GH 和皮质醇基础水平一般增加。因为下丘脑病变可以使控制食欲中枢障碍, 疑有神经性厌食病人, 应作 X 线蝶鞍检查(参见第 196 节)。

酒精性肝硬化或血色病有睾丸萎缩伴全身虚弱时, 常常疑及垂体功能减退。然而, 多数情况下可以发现潜在的原发病, 经实验室检查可以排除垂体功能减退。这些病尸解, 罕见有广泛的垂体功能障碍形态学依据。

肌强直性营养不良病人主诉为进行性肌无力、早秃、白内障、提示早衰面容; 男性可有睾丸萎缩。内分泌检查可排除垂体功能减退。

多腺体自身免疫病, 通常有两种或更多内分泌激素缺乏。假如这些是垂体靶腺激素, 应当考虑为垂体源性。测定有关垂体激素将证明垂体功能正常, 除非淋巴细胞性垂体炎是综合症的组成部分(参见第 11 节)。

治疗

治疗直接针对垂体功能减退的靶腺激素替代治疗已在手册这一节和其他部分相关章节中讨论。成人 GH 缺乏不必处理。

当垂体功能减退由于垂体肿瘤, 特殊处理必须针对肿瘤及激素替代治疗。这

些肿瘤的恰当处理有争论,如肿瘤小,不分泌 PRL。大多支持经蝶肿瘤切除。大多数内分泌学者任其肿瘤大小,主张溴隐停作催乳素瘤的起始治疗(见下文)。有证据指出, >2cm 大的腺瘤伴有极高催乳素血症病人,除了溴隐停治疗外,需要外科和放射治疗。同样可用超高压治疗。大的肿瘤向鞍上扩散,经额或进蝶完全切除肿瘤已不可能,可采用超高压放疗。外科治疗和放射后可以丧失其他垂体激素功能。放射病人可在数年中逐渐丧失内分泌功能,也可由于视交叉纤维化出现视力障碍。此外,治疗后激素水平应需反复评估,开始最好在 3 和 6 个月,然后每年测定。如何更完善地评估有一些问题,但必须评估甲状腺和肾上腺功能以及 X 线蝶鞍评估和视野检查。

垂体卒中,如有视野障碍或动眼神经突然麻痹,或如因下丘脑压迫、嗜睡渐至昏迷,应立即外科治疗。虽然大剂量皮质激素内科治疗和一般支持对少数病例已足够,但作为出血性肿瘤常规进蝶减压应立即进行。

选择性垂体激素缺乏

选择性垂体激素缺乏可能代表全垂体功能减退的早期阶段,必须观察病人垂体其他激素缺乏的体征,应定期 X 线蝶鞍摄片评估垂体体征。

单个 GH 缺乏与垂体性侏儒诸多情况有关(参见第 269 节)。虽然有一个常染色体显性型由于结构基因缺失而造成完全性 GH 缺乏,这一基因缺失似乎只存在于少数病例。通常与年龄相关的 GH 下降对肌肉减少起重要作用。

发生于男性和女性单独促性腺激素缺乏必须与原发性性腺功能减退区别。一般有无辜体态。原发性性腺功能减退病人 LH 和 FSH 增高,而促性腺激素缺乏病人 LH 和 FSH 低或不能测出。虽然多数促性腺激素低下的性功能减退包括 LH 和 FSH 缺乏,罕见情况下仅有单个促性腺激素分泌受损。单个促性腺激素缺乏同样必须与继发于锻炼、节食、精神应激的促性腺激素低下闭经区别。虽然病史可能有帮助,但某些病例鉴别诊断困难。

卡尔曼(Kallmann)综合征,特有促性腺激素释放激素(GnRH)缺乏常伴有中线面部缺陷,包括嗅觉丧失、色盲和唇裂或腭裂(参见第 269 节)。卡尔曼综合征的病因已经肯定。胚胎学研究显示促性腺激素释放激素(GnRH)神经元起自嗅基板上皮,发育早期移行进入下丘脑中隔视前区。至少在有些病例,基因缺陷(在 X 伴性型疾病中)位于 X 染色体,称为 KALIG-1(卡尔曼综合征间隔基因)基因已在促使这一神经元移行的粘蛋白中发现。

单独 ACTH 缺乏是罕见的临床疾病。无力、低血糖、体重丧失、阴毛和腋毛减少提示诊断。血浆和尿皮质醇低,ACTH 治疗后增至正常。临床和实验室检查证明无其他激素缺乏。

单独 TSH 缺乏很可能是,当有甲状腺功能减退临床特征,血浆 TSH 水平不高,并且无其他垂体激素缺乏。血浆 TSH 水平,根据免疫测定不总是低于正常,

这提示所分泌的 TSH 在生物学上无活性，给予牛 TSH 将能增加甲状腺激素水平（参见第 8 节）。

单独 PRL 缺乏已罕见于产后无泌乳妇女，基础 PRL 低，对像 TRH 等激发试验，无反应性增加。

前垂体激素分泌过高

（垂体功能亢进）

最常见的前垂体激素分泌过多是 GH（如肢端肥大症、巨人症）、PRL（如乳溢）和 ACTH（如垂体性库欣综合征——参见第 9 节）。

巨人症和肢端肥大症

过度分泌 GH 综合征（生长激素分泌过多）几乎总是垂体生长激素细胞腺瘤。

许多 GH 分泌腺瘤含有突变型 Gs 蛋白，后者是腺苷酸环化酶的兴奋调节剂。生长激素细胞里 Gs 蛋白突变避开了 GHRH 兴奋 GH 分泌的需要。少数异位 GHRH 产生肿瘤，特别在胰腺和肺，已有报道。

症状和体征

罕见情况下，GH 过高分泌开始在儿童骨骼闭合前，致使骨骼过度生长，称为垂体性巨人症。GH 过度可起始于任何年龄，但常见于 30~50 岁，儿童生长速率增快，但很少有骨畸形。然而有软组织肿胀，周围神经增粗。青春期延迟或促性腺激素过低性腺功能减退同样多见，导致类无睾体态。当 GH 过度分泌发生在骨骼闭合后，最早期的临床表现是：面容变得粗糙，手、足软组织肿胀，病人外形变化和需要较以前大的戒子、手套和鞋子。病人照片对描述疾病过程甚为重要。指端容积增大导致所谓“肢端肥大症”。

成人肢端肥大症，其他变化同样可以发生。体毛粗、皮肤变厚、颜色深、皮脂腺和汗腺功能和大小增加，这些病人出汗过多，有令人讨厌的体臭。下颌过度生长引起颏部突出（突颌）和齿的咬合错位。喉部软骨增粗导致音调低钝、粗，舌常常增大，沟纹深。长期肢端肥大症肋骨生长致使筒状胸。由于过度 GH 反应，关节软骨很早出现增生，关节软骨可有进行性坏死、侵蚀。关节症状常见，可有致残性退行性关节炎。

因邻近的纤维组织及神经内膜纤维增生压迫神经，周围神经病变常见。由于垂体肿瘤，常有头痛。假如向鞍上扩张，压迫视交叉，可出现双侧偏盲。心、肝、肾、脾、甲状腺、甲状旁腺、胰腺也大于正常。心脏病见于 1/3 病人，心脏病死亡危险加倍。1/3 病人有高血压，恶性肿瘤的发生率（尤其是胃肠道）增加 2~3 倍。GH 增加肾小管对磷重吸收致使轻度高磷血症。肢端肥大症和巨人症近半数有糖耐量损害，但明显糖尿病仅约 10% 病人。

有些肢端肥大症妇女可有乳溢，通常伴有高催乳素血症（见下文）。然而乳溢可见于仅有 GH 增高者，因为 GH 本身是一强大催乳激素。促性腺激素分泌降低常见于伴有 GH 分泌性肿瘤。巨人症性不成熟常见。约 1/3 肢端肥大症病人发生阳痿，近乎全部女性有月经不规则或闭经。

诊断

有以上所述的特征性临床表现可以确立诊断。头颅 X 线见皮质增厚，额窦扩大，蝶鞍扩大或侵蚀。手 X 线示指端绒毛状改变，软组织增厚。葡萄糖耐量试验常异常，血清磷一般增高。

肢端肥大症病人，放射免疫测定血浆 GH 水平典型增高这是估价 GH 过高分泌的最简单方法。早餐前采集基础状态血标本，正常人，基础 GH 水平 $< 5\text{ng/ml}$ 。一过性 GH 增高为正常，需与病理性过高分分泌区别。对葡萄糖负荷反应仍然是诊断肢端肥大症的标准。给 75g 葡萄糖 90 分钟后，正常人分泌被抑制至 $< 5\text{ng/ml}$ 。介于 $5 \sim 10\text{ng/ml}$ ，诊断不能肯定，高值支持诊断 GH 过度分泌。大多数肢端肥大症病人有高 GH 值，基础血浆 GH 水平对监察治疗反应同样重要。血浆胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)，也称作生长介素-C，对所有可疑肢端肥大症病人均应测定。肢端肥大症病人 IGF-1 水平典型地增高(3~4 倍)。IGF-1 也可作为治疗反应的监察。成年人 IGF-1 正常水平典型地介于 $125 \sim 460\text{ng/ml}$ ($400 \sim 2000\text{IU/L}$)，随着年龄而降低。假如 CT 和 MRI 未见垂体肿瘤，垂体 GH 过高分分泌可能是由于肿瘤产生过度的异位 GHRH。诊断肯定有赖于证明血浆 GHRH 增高。

治疗

有指征作外科切除或放疗。近来倾向于经蝶肿瘤切除，但不同单位选择方法各异。立体定位、高压放疗已有应用，对垂体产生约 5000cGy ，但治疗后数年，GH 可以不降至正常。加速质子（重粒子放射）治疗对垂体产生较大放射剂量（相当于 $10\,000\text{cGy}$ ），但有高度颅神经和下丘脑损害危险，仅在少数治疗中心提供这些治疗。放射后若干年，发生垂体功能减退常见。因为放射损伤有积累性，质子束不应用于常规伽马放疗后。对垂体肿瘤有进行性鞍外受累病人，不可能完全切除肿瘤，有指征外科结合放射治疗。

外科肿瘤切除后，如葡萄糖耐量后 GH 水平降至 2ng/ml ，可能已经“治愈”，而水平 $> 10\text{ng/ml}$ ，说明需进一步治疗。控制欠佳的肢端肥大症伴高血压、心衰和死亡率是控制组的一倍，然而 GH 水平 $< 5\text{ng/ml}$ 伴有控制组相同死亡率。

如外科和放疗有禁忌证或不能治愈，或在等待放疗，一般有内科治疗指征。这种情况溴隐停（可高达 15mg/d ）分次口服，对少数病人可有效地降低 GH。长效生长抑素类似物如奥曲肽（octreotide）对溴隐停，外科或放射难以奏效病人能有效抑制 GH 分泌，但必须皮下注射。因为溴隐停较奥曲肽给药途径方便、价格低，一般应首先试用。

乳溢

男性或未哺乳女性泌乳。

病因学

在两性，催乳素瘤是垂体产生过多 PRL 最多见分泌肿瘤。在女性，肿瘤的大多数是微腺瘤（直径 $<10\text{mm}$ ），但诊断时少数是大腺瘤（直径 $>10\text{mm}$ ）。男人的微腺瘤发生率甚低，这是因为发现多半较迟。

高催乳素血症或乳溢也可由于服用某些药物引起，包括吩噻嗪、有些抗高血压药物（尤其是甲基多巴）和阿片类药物。原发性甲状腺功能减退症因为 TRH 增高兴奋 TSH 和 PRL 分泌，可以产生高催乳素血症和乳溢。为什么高催乳素血症伴有低促性腺激素和性腺功能减退尚不清楚。高催乳素血症的病因见表 7-2。

表 7-2 高催乳素血症病因

生理性	库欣病
刺激男性和女性乳头	原发性甲状腺功能减退症
妊娠	慢性肾功能衰竭
产后期	肝病
应激	异位 PRL 产生
进食	支气管癌（非鳞状上皮细胞；多数是非分化小细胞）
有些女性在性交时	肾上腺样瘤
睡眠	胸壁损伤
低血糖症	外科瘢痕
婴儿早期（3 月前）	外伤
病理性	胸壁新生物
下丘脑疾病	带状疱疹
下丘脑肿瘤	药物性
非肿瘤性下丘脑浸润	精神活性药物
结节病	吩噻嗪
朗格汉斯细胞型组织细胞增多症（汉-许-克病）	三环抗抑郁剂
脑炎后	氟哌啶醇（haloperidol）
特发性乳溢（可能是多巴胺分泌异常）	Benzamides（灭吐灵、舒必利）
头颅损伤	抗高血压药物
催乳素分泌肿瘤	利血平
外科垂体柄切断和其他垂体柄病变	甲基多巴
空鞍综合征	钙通道阻滞剂
肢端肥大症	口服避孕药
	TRH

症状和体征

女性闭经常伴随乳溢。三组乳溢闭经综合征已有描述：（1）产后持续乳溢-闭经综合征（Chiari-Frommei）；（2）与妊娠无关乳溢-闭经综合征（Ahumada-del Castillo）；（3）垂体嫌色细胞瘤引起乳溢-闭经综合征（Forbes-Albright）。因为前两综合征也可有垂体肿瘤，但这些区别无助于临床。男性催乳素瘤典型的主诉是头痛或视物困难，约 2/3 男性病人性欲丧失、阳痿。如上所述，增加 PRL 何以会导致低 LH 和 FSH 以及性功能减退仍不清。

乳溢-闭经妇女常有雌激素缺乏症状，包括阵发性烘热、性交疼痛。然而雌

激素产生可以正常，在有些高催乳素血症妇女有雄激素过多症状和体征。而且，除闭经外，高催乳素血症可有其他月经周期紊乱，包括很少排卵或排卵减少和黄体功能障碍。

诊断

首次诊断目的就是要证明基础高催乳素血症。一般来讲基础 PRL 水平与肿瘤大小相关，可作为长时间病人随访的依据。高催乳素血症妇女血清促性腺激素和雌激素水平低或在正常范围。TSH 正常者，原发性甲状腺功能减退症容易排除，虽然锥筒向下视野（single lateral coned-down view）蝶鞍侧位片可以排除大的垂体肿瘤，但高分辨率 CT 和 MRI 是鉴别微腺瘤的首选方法。任何选择内科治疗或随访的大腺瘤病，应作视野检查。

治疗

高催乳素血症的垂体肿瘤治疗有争论。PRL 水平 $< 100\text{ng/ml}$ 和有正常 CT 或 MRI 扫描或仅是微腺瘤可用溴隐停治疗或者随访监察。溴隐停治疗甚至用于无肿瘤病人，因高催乳素血症妇女常有低雌激素，似可增加骨质疏松危险。溴隐停应推荐给期待怀孕和讨厌乳溢的那些病人。因为不到 5% 微腺瘤病人肿瘤有一定增大，所以雌激素过低病人可以接受外源性雌激素治疗。所有高催乳素血症病人应定期测定基础 PRL 和蝶鞍摄片。这些监察范围有争议。至少每 4 个月对病人进行一次评估，CT 或 MRI 每年一次，至少进行 2 年。假如基础 PRL 未增加，蝶鞍摄片次数可以减少。

大腺瘤病人一般应用溴隐停或外科治疗，但必须进行全垂体功能检查，经内分泌学者、神经外科医生和放射治疗专家咨询后进行。大多数内分泌学者把溴隐停作为首选起始治疗。如 PRL 水平下降，肿瘤压迫症状和体征消失，可不作其他治疗。溴隐停同样常常用于外科手术前，使肿瘤得到某种程度的缩小。有证据表明，对大腺瘤直径 $< 2\text{cm}$ 并有较高 PRL 水平的病人，仅用溴隐停治疗足以。

放射治疗仅仅针对那些对其他治疗失败并进行性发展的病人。放射治疗的主要问题是治疗若干年后发生垂体功能减退。大腺瘤治疗后需终生观察内分泌功能（至少每年一次）并进行蝶鞍评估。

垂体后叶疾病

尿崩症

（中枢性尿崩症、血管加压素敏感性尿崩症）

神经垂体暂时性或慢性疾病使血管加压素缺乏，其特征是排泄大量极稀释尿（其他均正常）和烦渴。

中枢性或血管加压素敏感性尿崩症（DI），是下丘脑-垂体疾病，作为尿崩症中讨论，与肾性尿崩症（NDI）区别，肾性尿崩症肾脏对 ADH 不敏感（参见第

229 节)。多尿可由于 DI (ADH 缺乏)、NDI 或强迫性或习惯性 (精神性) 多饮 (生理性 ADH 抑制, 又称为原发性烦渴或烦渴性尿崩症) 所致。

病因学和病理生理学

DI 可以是完全性或部分性、永久性或暂时性。DI 所有病理损害包括下丘脑视上核和旁室核或垂体柄的主要部分。单纯垂体后叶破坏导致暂时性、非持久性尿崩症。后叶是 ADH 贮存和释放的主要部位, 但 ADH 在下丘脑合成。只要下丘脑核和神经垂体束完好, 新合成激素还可释放进入循环。仅约 10% 神经元完好, 就可避免中枢性尿崩症发生。

DI 可以原发于神经系统的下丘脑核明显减少或继发 (获得性) 于诸多病理损害, 包括垂体切除、颅脑外伤、鞍上或鞍内肿瘤 (原发性或转移性); 朗格汉斯细胞型组织细胞增多症 (汉-许-克病); 肉芽肿 (结节病、结核); 血管病 (动脉瘤和血栓形成) 和感染 (脑炎和脑膜炎)。第 20 号染色体血管加压素基因遗传异常与常染色体显性型原发性 DI 有关, 但许多原发性 DI 仍是特发性。

症状和体征

起病可以隐袭或突然, 可见于任何年龄。原发性尿崩症的仅有症状是多饮、多尿, 获得性尿崩症同样又有原发病损的症状和体征。摄入大量液体和排泄大量 (3~30L/d) 极度稀释尿 (比重 < 1.005 和渗透压 < 200mOsm/L)。DI 和 NDI 几乎总有夜尿, 如不及时补充丢失的尿液, 就会发生脱水和低血容量。

诊断

DI 必须与其他原因的多尿加以鉴别 (表 7-3)。所有尿崩症试验是基于这一原理, 即正常人血浆渗透压增高, 将导致排尿减少伴尿渗透压增加。

表 7-3 多尿的常见原因

血管加压素敏感性多尿
减少 ADH 合成
原发性尿崩症
遗传性 (一般是常染色体显性型)
同时有 DM、视神经萎缩、神经性耳聋、输尿管和膀胱张力减退
获得性 DI (原因已在文中概述)
减少 ADH 释放 (强迫性多饮多尿或烦渴性尿崩症)
抗血管加压素多尿
先天性肾原性尿崩症 (常是 X 伴性隐性)
获得性肾性尿崩症
慢性肾病
全身性或代谢病 (如多发性骨髓瘤、淀粉样变性、高钙或低钾性肾病、镰状细胞病)
药物 (锂、去甲金霉素)
渗透性利尿
葡萄糖 (DM)
难以重吸收的溶质 (甘露醇、山梨醇、尿素)

禁水试验是诊断 DI 最简单和最可靠的方法, 但必须在医生监护下进行。尿

崩症病人进行该试验可有意外，而强迫性多饮者，又难以避免其饮水，除非尽力阻止其喝水。试验早晨开始，先称体重，抽取静脉血测定电解质浓度和渗透压，以及尿渗透压。每小时收集尿液测比重，最好测渗透压，直至：(1) 出现直立性低血压和体位性心动过速；(2) 体重减少 5% 或更多；(3) 在连续收入尿标本中，尿液浓缩比重增加不 >0.001 或 30mOsm/L 。这时重新测定血清电解质和渗透压，并皮下注射血管加压素水剂 5u 。注射后 60 分钟收集最后一次小便，测定比重和渗透压。

正常反应是脱水后最大尿渗透压（通常比重 >1.020 或 700mOsm/L ）超过血浆渗透压，注射加压素后尿渗透压增加不 $>5\%$ 。DI 病人一般不能使小便浓缩大于血浆渗透压，用加压素后尿渗透压增加 $>50\%$ 。部分性尿崩症病人常常能使尿浓缩大于血浆渗透压，但注射血管加压素后尿渗透压增加 $>9\%$ 。NDI 病人，不能使尿浓缩大于血浆渗透压，血管加压素注射后，未见尿进一步浓缩。

高渗盐水试验同样用于尿崩症试验，然而不能耐受盐负荷（如有限心脏贮备的病人）病人有危险性，有盐利尿病人，该试验难以解释。因此这一试验未被推荐。

放射免疫法测定血 ADH 是诊断 DI 最直接的方法。然而，这一试验难以实现，不能常规提供，况且禁水试验较为正确，无需直接测定 ADH。血浆测定 ADH 作为诊断是放在禁水或高渗盐水试验之后。

鉴别诊断

强迫性饮水在鉴别诊断上可能存在困难。每天病人可以摄入和排泄 6L 液体，常有情绪障碍。不像 DI 和 NDI，一般无夜尿，也不会晚间因口渴而醒。烦渴导致水分摄入增加，抑制内源性 ADH，结果多尿。因为长期大量饮水减少了肾脏髓质张力，同样发展了对 ADH 不敏感。虽然有些病人有正常的禁水反应，而另一些人尿渗透压增加至高张，但未达最大水平，反应类似于部分 DI 病人。相反，强迫性（精神性）多饮者，像 NDI 病人，在禁水试验后，对外源性血管加压素未见有进一步反应。在这种情况下如果继续进大量水，可能会导致威胁生命的低血钠（参见第 12 节）。经长期限制水分摄入 $\leq 2\text{L/d}$ ，正常浓缩功能恢复，但这一过程可能需要数周。

治疗

激素治疗 中枢性 DI 可用激素替代治疗，但应该先或同时对 DI 的器性病因作特殊处理。DI 不作适当治疗，结果会导致永久性肾脏损害。因为血管加压素是小分子肽，口服无效，血管加压素水剂 $5\sim 10\text{u}$ 皮下注射或肌肉注射，抗利尿作用通常持续 ≤ 6 小时。因此，这些药物很少用作长期治疗，但可用于昏迷病人起始治疗和进行外科手术的 DI 病人。合成血管加压素可每日 $2\sim 4$ 次鼻吸入，剂量和间隔时间因人而异。

醋酸去氨加压素（desmopressin acetate, 1-deamino-8-D-arginine vasopressin,

DDAVP) 为人工合成精氨酸加压素类似物。对大多数病人有延长抗利尿活性持续 12~14 小时, 鼻吸、皮下注射或肌肉注射。DDAVP 对成人和儿童应为首选制剂, 有两种形式鼻内溶液能够提供。有刻度鼻管滴瓶, 优点是给予剂量可从 5~20 μ g, 但使用不方便。0.1ml 含有 10 μ g DDAVP 喷雾瓶使用方便, 但给药剂量恒定。每一病人必须确立某一剂量的作用持续时间, 因为个体之间有很大差异。经观察定时尿量和渗透压, 作用持续时间即可确立。每晚剂量是避免夜尿的最小需要量。早晨和晚间剂量应分别校准。成人一般剂量介于 10~40 μ g, 大多数成人需要量为 20 μ g/d, 分 2 次给予。3 个月~12 岁儿童, 通常剂量介于 5~30 μ g/d。过量可导致液体潴留和血浆渗透压降低, 少数儿童可有意识不清。此时可用速利尿水。有些临床医生推荐用长效 DDAVP 每周 1~2 次, 直至由于持续抗利尿出现某种程度水潴留再予利尿。头痛是讨厌的副反应, 但一般讲, 如剂量减少, 头痛会消失。偶尔 DDAVP 可引起轻度高血压。鼻粘膜吸入可有腐蚀性, 特别有上呼吸道感染和过敏性鼻炎时。当鼻内途径不适当, 可用 1/10 鼻内剂量皮下注射, 紧急情况, DDAVP 亦可静脉推注。

合成赖氨酸加压素 (lysine-8-vasopressin) 需要时每 3~8 小时鼻内喷雾。羧基加压素油剂肌肉注射, 剂量为 0.3~1ml (1.5~5u), 可控制症状 96 小时。

非激素治疗 至少有两种类型药物已应用于减少尿量: (1) 各种利尿剂, 主要是噻嗪类和 (2) ADH 释放药物, 如氯磺丙脲、卡马西平和安妥明。这类药物对部分性尿崩症特别有效, 避免外源性 ADH 的过敏反应和潜在的血管影响。噻嗪类反常地减少部分性和完全性 DI 以及 NDI 的尿量, 主要是由于减少细胞外液容量和增加近端肾小管重吸收结果。每天给常用剂量噻嗪类可减少尿量 25%~50% (如给氯噻嗪每日 15~25mg/kg)。限制钠盐也有帮助, 因为减少溶质负荷而减少了尿量排泄。

当有残余 ADH 时, 氯磺丙脲、卡马西平和安妥明可减少或免除某些部分性 DI 对血管加压素的需要。对 NDI 无效。氯磺丙脲 (每日 3~5mg/kg 口服或每日 2 次口服), 不仅引起 ADH 释放, 并可加强 ADH 对肾脏的作用。安妥明 (500~1000mg 每日 2 次口服) 或卡马西平 (100~400mg 每日 2 次口服) 仅用于成人。由于氯磺丙脲、卡马西平、安妥明的作用不同于噻嗪类, 取其中之一结合利尿剂应用可显示相加效应和在治疗上起到互补作用。然而低血糖症是氯磺丙脲重要的副反应, 而且血液学病变, 包括再生障碍性贫血用卡马西平时有发生, 安妥明在啮齿类动物中已注意到有恶性病变。这些副反应提示用该类药物要慎重。

前列腺素抑制剂, 如消炎痛 (每日 1.5~3.0mg/kg 分次口服) 能轻度减少尿量 (一般不多于 10%~25%), 多半是通过减少肾血流量和肾小球滤过。用消炎痛同时限制钠盐和噻嗪类利尿剂有助于进一步减少 NDI 尿量。

第8节 甲状腺疾病

甲状腺疾病包括正常甲状腺功能肿大、正常甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症、甲状腺炎和甲状腺癌。甲状腺激素合成和生理及甲状腺功能实验室检查的讨论对完全了解这些疾病尤为必要。

甲状腺激素合成和释放

甲状腺激素合成总程序图见图8-1。从食物和水中摄入碘被甲状腺主动浓集，经过氧化酶转变成有机碘，并和在甲状腺滤泡细胞基层细胞表面的胶状质中滤泡内甲状腺球蛋白上的酪氨酸结合。酪氨酸碘化是在1（单碘酪氨酸）或2（二碘酪氨酸）个位置上产生，然后偶联形成活性激素〔二碘酪氨酸+二碘酪氨酸→四碘酪氨酸（ T_4 ）；二碘酪氨酸+一碘酪氨酸→三碘酪氨酸（ T_3 ）〕，另一些 T_3 来自甲状腺内借5'脱碘酶 T_4 外环脱碘产生。甲状腺球蛋白（含有 T_3 和 T_4 的糖蛋白）从滤泡被甲状腺细胞吸取成胶滴小粒。

溶酶体中的蛋白酶使球蛋白中的 T_3 和 T_4 裂解，结果游离 T_3 （ FT_3 ）和游离 T_4 （ FT_4 ）释放。碘化酪氨酸（单碘酪氨酸和二碘酪氨酸）也从甲状腺球蛋白中同时释放，但只小部分进入血流。经细胞内脱碘酶脱碘，这些碘被甲状腺重新利用。

T_4 和 T_3 经蛋白分解从甲状腺释放进入血流，与甲状腺激素结合蛋白结合转运。主要甲状腺激素结合蛋白是甲状腺素结合球蛋白（TBG），其对 T_4 和 T_3 具有高亲和力，但结合容量低。TBG正常约占结合激素的75%。其他甲状腺激素结合蛋白——主要是甲状腺素结合前白蛋白，又称转甲状腺蛋白（transthyretin），对 T_4 有高亲和性，低结合容量，和白蛋白对 T_4 和 T_3 有低亲和性，高结合容量——占结合血清甲状腺激素其余部分。约0.03%的总血清 T_4 和0.3%的总血清 T_3 呈游离状态，与结合激素动态平衡。唯有 FT_4 和 FT_3 在周围组织起甲状腺激素作用。

垂体甲状腺兴奋激素（TSH），亦称作促甲状腺素，可兴奋甲状腺内滤泡细胞，是影响和控制 T_3 和 T_4 形成的整个序列反应所必需的。TSH与滤泡外表面上甲状腺细胞浆膜受体结合，激活腺苷酸环化酶，因此增加了腺苷3':5'-环化磷酸化（cAMP）形成，核苷酸介导TSH细胞内效应。垂体TSH分泌受循环中 FT_3 、 FT_4 和垂体促甲状腺细胞内 T_4 转换至 T_3 的负反馈调节控制。 T_3 是代谢上有活性碘甲腺原氨酸。游离甲状腺激素（ T_4 和 T_3 ）增加抑制垂体TSH分泌，而 T_4 和 T_3 水平降低导致垂体TSH释放增加。TSH分泌也受TRH影响，这是由下丘脑合成的三个氨基酸肽。TRH释放至下丘脑和垂体之间门脉系统，与垂体前

周围组织 T_4 内环脱碘产生。在许多情况出现 rT_3 增加, 此时 T_3 水平降低是因为外环 $5'$ D-I 活性降低 (如慢性肝病、肾病、急性和慢性病, 饥饿和碳水化合物缺乏)。 rT_3 增高主要是因为外环 ($5'$ D-I) 活性降低, 明显减少了 rT_3 的清除。这些慢性病因此导致活性激素 (T_3) 产生减少和由于清除减少而 rT_3 增高。 T_3 产生降低可能是机体对疾病的适应性反应。

甲状腺激素效应

甲状腺激素有两个主要生理效应: (1) 实际上在机体每一组织中增加蛋白质合成。 [T_3 和 T_4 进入细胞 (这些 T_3 来自循环和细胞内 T_4 到 T_3 转换) 与核受体松散结合, 影响 mRNA 形成。] (2) 增加 Na^+K^+-ATP 酶 (钠泵) 活性而增加 O_2 消耗, 主要在与基础 O_2 消耗有关组织 (即肝、肾、心和骨骼肌)、增加 Na^+K^+-ATP 酶活性是继发于这些酶合成增加, 因此氧耗增加大概也与甲状腺激素核结合有关。然而 T_3 对线粒体的直接效应未能排除, 虽然 T_4 本身可以有生物活性, 但 T_3 认为是活性甲状腺激素。

甲状腺功能的实验室检查

测定血清 TSH 测血清 TSH 是决定甲状腺功能障碍的最好方法。测定结果正常, 基本排除甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退, 除非是继发于 TSH 分泌肿瘤甲状腺功能亢进或垂体对甲状腺激素不敏感和有些因下丘脑和垂体病引起的中枢性甲状腺功能减退症病人。这些病将在下文做简要讨论。血清 TSH 水平也可诊断亚临床甲状腺功能亢进 (TSH 被抑制) 和亚临床甲状腺功能减退 (TSH 增高) 综合征, 两者均有正常 T_4 、 FT_4 和 T_3 、 FT_3 水平。

最新血清 TSH 测定用免疫测定试验方法, 此方法远较第一代放射免疫试验敏感和准确。TSH 敏感性有助于极低或不能测出的甲状腺功能亢进和有些低正常水平疾病之间的鉴别, 如正常甲状腺功能病态综合征 (见下)。第二代免疫测定试验 (IEMAs、IFMAs 和 ICMA_s) 敏感性达 $0.1 \sim 0.2 \mu\text{u/L}$ 。第三代 (某些 ICMA_s) 敏感性达 $0.01 \sim 0.02 \mu\text{u/L}$ 。正在发展的第四代试验敏感性近 $0.001 \sim 0.002 \mu\text{u/L}$ 。

总血清 T_4 (TT_4) 测定 用同位素免疫试验 (IRMA) 或非同位素标记是最常用测试, 包括酶 (免疫酶测试, IEMA), 荧光 (免疫荧光测试, IFMA) 或化学发光物质 (免疫化学光测试, ICMA)。虽然近乎全部 T_4 与蛋白结合, 但免疫测试是测定 TT_4 , 即结合和游离 T_4 。这些测试简单、廉价、便捷。 TT_4 是直接测定 T_4 , 不受污染非 T_4 碘的影响。然而血清结合蛋白改变可引起总 T_4 相应变化, 即使从生理上活性 T_4 未改变。因此病人生理上可以正常, 而有异常 TT_4 水平。

甲状腺结合球蛋白 (TBG) 增加最常见于妊娠、雌激素治疗或口服避孕药和急性肝炎。TBG 也可因遗传性 X 连锁异常而增加。

TBG 减少主要是由于合成代谢类固醇, 包括睾酮和过量皮质类固醇。TBG 也可遗传性减少。最后, 大剂量药物, 像苯妥英钠和阿司匹林及其衍生物, 可置换 TBG 结合点上的 T_4 , 从而造成假性总 T_4 降低。

直接测定 FT_4 因为游离甲状腺激素在周围组织, 直接测定 FT_4 可免于 TT_4 水平解释错误。 TT_4 水平受结合蛋白影响, 因此血清 FT_4 水平能较 TT_4 更为准确诊断甲状腺功能情况。直接测定 FT_4 最准确的是平衡透析法, 该方法耗时, 费用高, 技术要求也高, 大多数商用实验室不能提供。这一方法使结合与游离激素分开。测定血清 FT_4 的金标准是含有 $^{125}I-T_4$ 血清夜间平衡透析法。 FT_4 的百分率计算公式是: $FT_4 (\%) = \frac{\text{透析液中总计数}}{\text{血清总 } ^{125}I-T_4 \text{ 计数}} \times \text{总 } T_4 \text{ 浓度}$ 。在药箱上有最简单的转换公式; FT_4 在透析液里经免疫试验测定。

间接估计 FT_4 这些测定容易提供且比较简单, 和前述直接测定 FT_4 相比, 结果甚为相符。指数法需要两个独立试验, 一个是测定 TT_4 , 另一个是测定甲状腺激素的结合比或 T_3 树脂吸附情况。然后, FT_4 指数用 TT_4 和 TBG 水平、甲状腺激素结合比或 T_3 树脂吸附计算。然后用 TT_4 和 TBG 水平、甲状腺激素结合比或 T_3 树脂吸附计算游离 T_4 指数。指数直接与 FT_4 成比例。免疫试验法与平衡透析法直接测定 FT_4 作比较进行了标准化, 因此报告结果是绝对单位 (ng/dl 或 pmol/l)。两个最常用方法是 T_4 类似物作二步和一步免疫试验。这些试验并非完全不受结合蛋白或血清中导致 TT_4 假性增高或降低的那些物质的影响。

测定血清 TT_3 和 FT_3 因 T_3 与 TBG 紧密结合 (虽比 T_4 少 10 倍), 但不是与转甲状腺蛋白结合。 TT_3 测定和以上测定 TT_4 同样方法, 也受血清 TBG 改变和那些作用于 TBG 结合的那些药物的影响。测定血清中 FT_3 水平与上述直接和间接测定 T_4 方法相同。

TRH 试验 合成 TRH 500 μ g 静脉推注前、后测定 TSH。正常情况下, TSH 水平有 5~25 μ u/ml 快速上升, 峰值在 30 分钟、120 分钟恢复正常。原发性甲状腺功能减退上升过高。继发于垂体病变的甲状腺功能减退, 缺乏或损害 TSH 对 TRH 的反应。TRH 贮备缺乏, 而有正常垂体贮备的下丘脑病病人, 通常对 TRH 有正常 TSH 释放, 虽然释放延迟和延长, 导致释放时间改变。甲状腺功能亢进病人, 即使注射 TRH, TSH 释放仍然被抑制, 因为增高 FT_4 和 FT_3 产生促甲状腺细胞抑制效应。然而, 用最新 TSH 试验诊断甲状腺功能罕见需 TRH 试验, 因为基础 TSH 与 TSH 对 TRH 反应成正比。

甲状腺自身抗体测定 抗甲状腺过氧化酶抗体、较少抗甲状腺球蛋白抗体, 几乎见于所有桥本甲状腺炎病人。格雷夫斯 (Graves) 病通常可检出甲状腺过氧化酶抗体。这两种抗体一般用酶免疫试验测定; 甲状腺过氧化酶自身抗体取代了

以前柔酸红细胞凝集法测定甲状腺抗微粒体自身抗体。格雷夫斯病甲状腺功能亢进是由甲状腺滤泡细胞上 TSH 受体自身抗体 (TRAb) 引起。测定 TRAb 一般采用两种方法。TSH 结合抑制试验测定血清 IgG 抑制¹²⁵I-TSH 结合溶解 TSH 受体能力。甲状腺兴奋抗体试验是测定这些 IgG 在不同生物学系统兴奋 cAMP 产生或¹²⁵I 吸取能力, 即离体甲状腺细胞单层培养, 培养鼠甲状腺滤泡细胞 (FRTL-5) 或人、猪甲状腺细胞。最后, 自身免疫甲状腺病人可以有抗 T₄ 和 T₃ 自身抗体, 可以影响 T₄ 和 T₃ 测定, 但几乎没有临床意义。

甲状腺球蛋白测定 甲状腺是碘化高分子量糖蛋白的唯一来源, 正常人容易被检出, 非毒性和毒性甲状腺肿大病人常增高。血清甲状腺球蛋白主要用于评估用¹³¹I 或不用¹³¹I 次全或全切除分化甲状腺癌病人。正常或增高血清甲状腺球蛋白表示有正常或恶性残余甲状腺组织存在于服 LT₄ 抑制 TSH 剂量或停用 LT₄ 的病人中。目前免疫测定试验和放射免疫试验测定血清甲状腺球蛋白的主要问题是甲状腺球蛋白抗体存在, 通常导致血清球蛋白低估。

放射性碘吸取试验 这一试验的缺点是价高、费时、病人不方便。选用同位素¹²³I, 使病人接受放射最少。对甲状腺功能亢进鉴别诊断的意义在下文讨论。甲状腺¹²³I 吸取随着碘摄入有很大变动, 如病人进食过量碘, 吸取¹²³I 降低。吸取¹²³I 有助于计算治疗甲状腺功能亢进¹³¹I 剂量。

甲状腺扫描 用放射性碘或⁹⁹钼扫描并非常规。用于显示甲状腺异常结构和评估结节性甲状腺病 (特别是孤立结节) 的功能状态, 即是热结节或是冷结节。

甲状腺功能正常的甲状腺肿大

(单纯性、非结节弥漫性或非毒性结节性甲状腺肿大)

甲状腺肿大, 但无临床或实验室甲状腺功能障碍证据, 除非是缺碘所致 (地方性 [胶状] 甲状腺肿)。

甲状腺功能正常的甲状腺肿是甲状腺肿大的最常见原因。多见于青春期、妊娠期和更年期。许多其他原因包括因有甲状腺激素产生缺陷和在缺碘的不发达国家, 进食致甲状腺肿大食物, 这些食物中有抗甲状腺物质抑制激素合成。许多药物包括氨基水杨酸、锂, 甚至大剂量碘, 可以减少甲状腺激素合成。

北美不存在碘缺乏, 但碘缺乏仍是全世界甲状腺肿大的最通常原因。可以有轻度代偿性 TSH 增高, 因此免于甲状腺功能减退, 但 TSH 兴奋导致甲状腺肿大。反复刺激和退化可致使非毒性结节性甲状腺肿。然而, 非缺碘地区大多数非毒性甲状腺肿的真正原因仍未查清。

症状、体征和诊断

在早期，诊断有赖于对称性软而光滑的甲状腺肿存在，可有低碘摄入或进食致甲状腺肿大物质病史，但北美不存在这种情况。甲状腺放射性碘吸取可以正常或高，伴有正常甲状腺扫描。甲状腺试验结果通常正常。较迟，可以有多结节或囊性肿块。应测定甲状腺抗体排除桥本甲状腺炎作为正常甲状腺功能甲状腺肿大的原因。地方性甲状腺肿、血清 TSH 可以轻度增高，血清 T_4 正常低限或轻度降低，血清 T_3 正常或轻度增高。

治疗

缺碘地区，食用碘盐或每年口服或肌注碘油、饮碘化水、碘化农作物或动物饲料可消灭缺碘性甲状腺肿。如进食致甲状腺肿物质，则应停药。用甲状腺激素抑制下丘脑-垂体轴，阻滞了 TSH 兴奋，而 TSH 是甲状腺肿形成的主要作用因素。足量 TSH 抑制剂量 LT_4 对青年人有效，即根据血清 TSH 给予 $100 \sim 150 \mu\text{g/d}$ 口服。非毒性结节性甲状腺肿老年病人， LT_4 是反指征，因这些甲状腺肿大罕见能缩小，由于腺内有自主区域，可能导致人为甲状腺毒症。大的甲状腺肿偶尔需要手术治疗或 ^{131}I ，防止影响呼吸或吞咽或为了美容。

甲状腺功能正常的病态综合征

由于严重非甲状腺的系统性疾病，临床上正常甲状腺而有异常甲状腺功能改变为特征的一种综合征。

伴有多种急性或慢性非甲状腺疾病的病人可以有异常甲状腺功能试验，通常继发于 T_4 到 T_3 转换降低，来自 T_4 的 rT_3 清除降低和降低甲状腺激素与 TBG 结合。这种综合征常常伴随的疾病包括急性和慢性病、禁食、饥饿、蛋白-热量、营养不良、一般外科损伤、心肌梗死、慢性肾衰、糖尿病酮症酸中毒、神经性厌食、肝硬化、灼伤和败血症。正常甲状腺功能病态综合征观察到的异常甲状腺功能解释进一步复杂化，这是由于：(1) 各种药物影响，包括含碘造影剂，乙胺碘呋酮，进一步损害外周 T_4 到 T_3 转换，和 (2) 一些药物如多巴胺和皮质类固醇，降低垂体 TSH 分泌，致使血 TSH 降低和继而使甲状腺 T_4 分泌降低。这些病人是正常甲状腺功能，临床和实验室特点称为正常甲状腺功能病态综合征。特征性甲状腺功能异常见于正常甲状腺功能病态综合征，包括 T_3 降低， rT_3 增加，正常或增加树脂吸附，正常和降低的血清 TT_4 和可变的 TSH 水平。

诊断和治疗

诊断的困难是是否有甲状腺功能减退或正常甲状腺功能病态综合征。原发性甲状腺功能减退最敏感指标是明显 TSH 增高，相反，正常甲状腺功能病态综合征是 TSH 被抑制、正常或轻度增高，根据病情而定。甲状腺功能减退病人同时有急性和慢性疾病也可有低或正常低限 rT_3 所提示。比较困难的鉴别诊断是中枢性甲状腺功能减退，血清皮质醇水平有助于诊断，因为正常甲状腺功能病态综合

征增高,而下丘脑-垂体病的病人降低或正常低限。

急性病 T_4 代谢改变,由于降低 TT_3 水平使甲状腺功能亢进的实验诊断难以解释。当试图解释急性和慢性病人的异常甲状腺功能时,医生必须根据详尽病史和体检依靠临床判断。除非甲状腺功能障碍有高度可疑,不对 ICU 病人做甲状腺功能检查。

治疗就是对原发疾病的治疗。

甲状腺功能亢进症

(甲状腺毒症)

该临床疾病包括数种特殊病种,以高代谢和高血清游离甲状腺激素为特征。

采用甲状腺功能亢进症(甲亢)或甲状腺毒症仍然有些争论。某些作者倾向于用甲状腺毒症作为临床疾病包括甲状腺功能亢进症(定义是增加甲状腺激素合成和分泌)作为一个病因。本文甲状腺功能亢进症和甲状腺毒症是同义词。

病因学

甲亢可以是因甲状腺内甲状腺激素(T_3 和 T_4)合成和分泌增加的结果,这是由于血中甲状腺刺激因子或自主性甲状腺功能亢进所致,也可由于甲状腺过度释放甲状腺激素而无增加激素合成。后者最常见原因是继发于各种原因的甲状腺炎引起破坏性改变所致。甲亢的最后一个主要原因是有意或意外服用过量甲状腺激素,称人为甲状腺毒症。

甲亢的病因分类根据放射性碘摄取和有无循环甲状腺兴奋因子(表8-1和8-2)。

表8-1 甲状腺功能亢进症的实验分类

高甲状腺放射性碘摄取和循环甲状腺刺激因子	结节性甲状腺肿(毒性孤立或多结节性甲状腺肿)
格雷夫斯病(弥漫性、毒性甲状腺肿)	非自身免疫、常染色体显性遗传性甲亢
不适当 TSH 分泌	锂诱导甲状腺肿
葡萄胎	低甲状腺放射性碘摄取
绒毛膜上皮癌	炎性甲状腺病(甲状腺炎)
妊娠呕吐	人为甲状腺毒症
高甲状腺放射性碘摄取无循环甲状腺刺激因子	碘摄入
	转移性甲状腺癌
	卵巢肿瘤

TSH=甲状腺兴奋激素

格雷夫斯病(弥漫性毒性甲状腺肿),以甲状腺功能亢进和下述一个或一个以上症状为特征:甲状腺肿大、突眼、胫前粘液性水肿。

格雷夫斯病为甲亢的最常见原因,此为自身免疫性疾病,病程缓慢伴有缓解

和复发。格雷夫斯病的病因是抗甲状腺 TSH 受体抗体持续兴奋甲状腺导致过度合成和分泌 T_3 和 T_4 。格雷夫斯病（和桥本甲状腺炎）有时伴有其他自身免疫性疾病，包括 IDDM、白癜风、过早白发、恶性贫血、胶原病、多腺体缺陷综合征。

表 8-2 不同临床情况的甲状腺功能实验室评估

生理状态	血清 TSH	血清 T_4	血清 T_3	T_3 树脂吸附	24 小时放射性碘摄取
甲亢, 未治疗	低	高	高	高	高
甲亢, T_3 甲状腺毒症	低	正常	高	正常	正常
甲减, 未治疗	高	低	低	低	低或正常
正常甲状腺功能, 用碘	正常	正常	正常	正常	低
正常甲状腺功能, 用外源性甲状腺激素	正常或低	高或正常 (用 T_4) 低(用 T_3)	高或正常 (用 T_3) 正常(用 T_4)	正常	低
正常甲状腺功能, 用雌激素	正常	高	高	低	正常
正常甲状腺功能, 用苯妥英钠	正常	低或正常	低或正常	高或正常	正常
正常甲状腺功能病态综合征	正常、低或高	正常或低	低	正常或高	正常

浸润性突眼见于格雷夫斯病, 发病机制很少了解, 但最多见于活动性甲亢。同样可见于甲亢发病前或后 15~20 年, 突眼的好转和加剧不依赖于甲亢的临床过程。浸润性突眼可以是由针对眼外肌和眶纤维母细胞的特殊抗原免疫球蛋白, 这一抗体不同于启动格雷夫斯型甲亢的抗体。正常甲状腺功能的典型突眼叫作正常甲状腺功能格雷夫斯病。

不适当 TSH 分泌 所有甲状腺功能亢进的最主要问题是不能检出血清 TSH, 除非是 TSH 分泌前垂体肿瘤或垂体对甲状腺激素对抗。这两种病的 TSH 生物活性较正常 TSH 强, 血中 α -亚单位增加是 TSH 分泌肿瘤的标志。

葡萄胎、绒毛膜上皮癌和妊娠呕吐, 这三种病血清 HCG 增高, 后者是弱甲状腺兴奋因子。妊娠头 3 个月 HCG 最高, 导致血清 FT_4 轻度增加和 TSH 轻度降低有时见于早孕。葡萄胎和绒毛膜上皮癌妇女 HCG 一般较高, 但妊娠呕吐妇女通常正常。最近提示这些病人血清中由于唾液酸-HCG 水平增加, 增高了甲状腺兴奋活性, 该激素似是比较强大的甲状腺兴奋因子。

毒性孤立性或多结性甲状腺肿(普卢默病) 毒性多结节性甲状腺肿老年人常见。最近, 在 TSH 受体激活点状突变, 引起持续性甲状腺兴奋, 已在孤立结节中发现。这一发现至少可以解释某些病人功能亢进结节发病的机制。

非自身免疫常染色体显性甲状腺功能亢进 这一疾病是家族性常染色体显性

甲亢综合征，出现在婴儿期，病因是 TSH 受体基因突变，导致体质性受体激活，持续兴奋甲状腺合成和释放过量甲状腺激素。

锂诱导甲状腺肿 摄入锂可诱导伴有或无甲减的甲状腺肿，尤其在桥本氏甲状腺炎病人，多半是因为抑制了甲状腺碘释放。虽摄入锂，但同样可出现甲亢。最近提示这一伴随是偶尔巧合，不与服用锂有关。

炎症性疾病（甲状腺炎） 甲状腺炎类型包括静止淋巴细胞性甲状腺炎，亚急性甲状腺炎和桥本甲状腺炎（三种病均在以下甲状腺炎中讨论）。散发性淋巴细胞性甲状腺炎少见，来自中西部早期报告发病率增加可能与进食含有牛甲状腺的牛肉相混淆。甲亢是由于腺体破坏性改变，释放贮藏的激素而非合成增加所致。

高剂量放射治疗颈部非甲状腺恶性肿瘤可引起疼痛性甲状腺炎和暂短性甲亢。放疗后永久性甲减发生率高。甲状腺功能（血清 TSH）应每 6~12 个月作一次评估。放疗后数年可以发生格雷夫斯突眼。

乙胺碘呋酮和干扰素- α 可诱导诸多甲状腺改变已有报道；讨论超越本文范围。然而这两种药物可诱导甲状腺炎伴甲亢，接受这些药物的病人应受到严密的监察。

人为甲状腺毒症 该病病人有意或无意服用了过量甲状腺激素导致无甲状腺肿大性甲亢。与其他原因甲亢不同，血清甲状腺球蛋白不高，几乎总是低或正常低限。

服碘所致甲亢 摄入碘是伴有低甲状腺放射性碘摄取甲亢的主要原因，被视为真甲亢，即甲状腺激素合成和释放增加。最常见于非毒性结节性甲状腺肿大病人（特别是老年人），这些病人服用了含碘药物（如乙胺碘呋酮或含碘祛痰药）或因放射学或心脏检查使用了富含碘的造影剂。因甲状腺放射性碘摄取与摄入碘成反比，所以低放射性碘摄取容易理解，这种情况通常出现在低碘或界限性碘摄入的地区（如西欧），但亦见于美国，尽管碘摄入充足。然而碘诱导甲亢的病因不清，但可以由于对甲状腺组织的自主性小区提供了过量的碘所致。不要存在过度碘，甲亢常常会持续存在，并且较其他原因的甲亢控制更困难。

转移性甲状腺癌 功能性转移性滤泡癌，尤其在肺，罕见有过高地产生甲状腺激素。

卵巢肿瘤 含有足够甲状腺组织卵巢畸胎瘤可致真甲亢，但部位在盆腔，甲状腺放射性碘摄取被抑制。

症状和体征

对所有类型的甲亢病人大多数症状和体征相同，仅有某些例外，如浸润性突眼（常见）和皮肤病变（少见）是格雷夫斯病的自身免疫表现，不见于其他原因的甲亢。

甲亢的临床表现可以突然或隐蔽。常见的症状和体征是甲状腺肿大；心动过

速；脉压增宽；热、细、潮湿的皮肤；震颤；眼征（见下文）；心房颤动；神经质和活动增加；多汗；怕热；心悸；疲劳；食欲增加；失眠；无力和肠蠕动亢进（偶尔腹泻）。甲亢的许多症状类似于肾上腺能过度表现。老年人，特别是毒性结节性甲状腺肿病人可有不典型表现伴淡漠或隐蔽性甲亢（参见第293节）。

甲亢病人眼征包括凝视、瞬眼滞后、上眼睑后缩、轻度巩膜充血，这些眼征主要是肾上腺能兴奋，常常随着甲亢治疗成功而缓解。浸润性突眼系较严重表现，为格雷夫斯病所特有，其特点是：眼眶疼痛、流泪、异物感、怕光、眶后组织增生、突眼和眼外肌淋巴细胞浸润，产生眼肌无力致使复视。

浸润性皮肤病变，也叫胫前粘液性水肿（易于混淆的术语，因为粘液性水肿提示甲减），其特征是蛋白质浸润，非凹陷性水肿，好发于胫前区。无格雷夫斯眼病的病人罕见。病变早期局部瘙痒，呈红色，而后变得坚实。像眼病一样，浸润性皮肤病变可以出现在甲亢前或后数年。

葡萄胎、绒毛膜上皮癌和妊娠呕吐引起的甲亢为暂时性，当葡萄胎排出，绒毛膜上皮癌适当治疗或妊娠呕吐好转后，甲状腺功能恢复正常。

毒性结节性甲状腺肿病人既无自身免疫表现，亦无格雷夫斯病循环抗体。最后，与格雷夫斯病相反，毒性结节和多结节性甲状腺肿通常不能缓解。

甲状腺危象特征是突然出现甲亢典型症状，伴有某些症状加剧和不典型体征，包括发热、显著无力、肌肉消瘦、极端不安伴情绪波动异常、意识错乱、精神病、甚至昏迷；肝肿大伴黄疸。病人可以出现心血管虚脱和休克。甲亢危象罕见于儿童，由于未治疗或未充分治疗，因感染、外伤、外科手术、血栓、糖尿病酸中毒、妊娠毒血症或生产而促发。甲亢危象是威胁生命的急诊，需要立即和特殊处理（表8-3）。

表 8-3 甲状腺危象治疗

碘—饱和碘化钾溶液 15 滴或卢戈尔碘 30 滴，分 3~4 次口服；或碘化钠 1g 24 小时内 IV 或胆影脉钠 0.5 B:d
丙硫氧嘧啶—900~1200mg/d PO 或胃管灌注
心得安—160mg/d 分 4 次 PO；或 1mg q4h IV，需严密监察；速度不 > 1mg/min；重复 1mg，需在 2 分钟后给予
葡萄糖溶液 IV
纠正水和电解质平衡
高热用冷毯
如需要用地高辛
治疗促发病，如感染
皮质类固醇—氢化可的松 100~300mg/d IV 或 IM
根治—危象控制后，用 ^{131}I 或外科甲状腺切除

甲亢病人血清 T_3 增加往往较 T_4 明显，大概是因为甲状腺 T_3 分泌增加，还增加了外周 T_4 到 T_3 的转换。某些病人只有 T_3 增加，称作 T_3 毒症。

T_3 毒症可见于任何原因的甲亢，包括格雷夫斯病，多结节性甲状腺肿和自

主功能性孤立性甲状腺结节。如对 T_3 毒症不予治疗，病人常常会发展成典型的甲亢的实验室异常，即 T_4 和 ^{123}I 吸取增高。此提示 T_3 毒症是一般甲亢的早期表现，同样应该治疗。

各种类型的甲状腺炎常有甲亢期，有些已在前面提及，进一步讨论见甲状腺炎部分。

诊断

甲亢的诊断一般容易明确，可根据详细病史和体检及可疑的高指数和常规甲状腺功能试验。血清 TSH 是最好首选试验，因为甲亢病人 TSH 总是被抑制，除非病因是 TSH 分泌垂体肿瘤或垂体抗甲状腺激素。其次是测 FT_4 ，如正常，应测血清 T_3 （见前文）。

实验室检查明确后，甲亢的主要病因常常可以临床确诊。然而，病因不总是很明显，有进一步检查指征。鉴别甲亢病因的一个方法是甲状腺放射性 ^{123}I 吸取。几乎所有由于过高产生激素的甲亢病人，甲状腺放射性碘吸取均增高。

T_3 毒症诊断困难，因为评估甲状腺功能通常不测 T_3 ，除非 TSH 抑制和正常 FT_4 水平。确立诊断的标准是：（1）症状轻微；（2）正常 FT_4 ；和（3）有 TSH 抑制。

对格雷夫斯病可测定抗甲状腺 TSH 受体抗体，通过置换甲状腺细胞膜 ^{125}I 标记 TSH 或兴奋培养甲状腺细胞 cAMP 产生（甲状腺兴奋抗体试验）。TSH 受体抗体测定很少必要，除非妊娠最后 3 个月预测可能发生新生儿格雷夫斯病，TSH 受体抗体容易通过胎盘，兴奋胎儿甲状腺。虽然在抗甲状腺药物治疗格雷夫斯病缓解时，这一抗体降低，但该方法罕见用作预测疾病缓解。大多数格雷夫斯病病人有循环抗甲状腺过氧化酶抗体和少数有抗球蛋白抗体。因为这些抗体在大多数实验室均有测定，因此有助于确定甲亢是否是由自身免疫所致。

不适当 TSH 分泌少见，当甲亢伴有 FT_4 和 T_3 浓度增高和正常或增高血清 TSH 水平，诊断可以确立。

扫描时，单个“热”结节浓集了所有 ^{123}I 而甲状腺其余部分被抑制，和多个区域吸取 ^{123}I 增加和减少见于多结节甲状腺肿病人。

治疗

甲亢治疗决定于病因。

碘 药理剂量碘数小时后即抑制 T_4 和 T_3 释放和碘有机化，暂短效应持续数小时至 1 周（脱逸现象）。碘用于甲状腺危象的紧急治疗，甲亢病人进行急诊非甲状腺外科手术和甲亢病人行次全切除术前准备（因亦可减少甲状腺血管）。一般剂量为饱和碘化钾溶液 2~3 滴每日 3 次或 4 次口服（300~600mg/d）或 0.5g 碘化钠加入 0.9% 生理盐水 1L，每 12 小时 1 次缓慢静脉滴注。

碘治疗并发症包括唾液腺炎症、巩膜炎、皮疹。此外，非毒性结节甲状腺肿病人用含碘药和造影剂可以诱导暂时性甲亢（Jod-Basedow 病）。相反，甲状腺手

术快速准备病人，当标准方法失败后可采用以下方法。胆影脉钠和碘番酸含有大量碘，是 T_4 到 T_3 转变的强大抑制剂。与地塞米松结合使用可以在一星期内缓解甲亢症状，使血浆 T_3 恢复正常。

丙硫氧嘧啶和甲硫咪唑（他巴唑） 是减少碘有机化、损害偶联反应的抗甲状腺药物。虽然报告不一，但任何一种药中断 1~2 年后，16%~40% 的格雷夫斯病似乎仍可缓解。甲状腺体积恢复正常或显著缩小，TSH 恢复正常。治疗前轻度甲亢是格雷夫斯病长期缓解良好预后的体征。同时用抗甲状腺药和 LT_4 是否能改善格雷夫斯病缓解率仍有争论。因为毒性结节性甲状腺肿大罕见能缓解，所以抗甲状腺药物治疗仅作为外科治疗或 ^{131}I 治疗的准备。

丙硫氧嘧啶（但非他巴唑）大剂量同样抑制外周 T_4 到 T_3 的转换，丙硫氧嘧啶开始剂量一般 100~150mg 每 8 小时 1 次或他巴唑 15~30mg/d 口服。当病人甲状腺功能正常，可减至最小有效剂量，一般为丙硫氧嘧啶 100~150mg/d 分 2~3 次口服或他巴唑 10~15mg/d。一般 3 个月可获得完全控制。欲较快控制需用丙硫氧嘧啶 450~600mg/d。这一剂量或更大剂量（800~1200mg/d）一般仅对严重甲亢病人，包括甲状腺危象病人。维持剂量根据临床情况可以持续 1 年或更多年。甲亢平广泛应用于欧洲，其进入体内迅速转变成他巴唑。常用剂量类似他巴唑，维持剂量 10~15mg/d。

这些药物的副反应包括过敏、恶心、味觉丧失，1% 病人有可逆性粒细胞缺乏症。如病人对一种药有过敏，可换另一种药，但时有交叉免疫反应。如有粒细胞缺乏症，不主张更换药物，可求助于根治性疗法，如外科或放射性碘。

很难讲何种药更妥。他巴唑有较长作用时间，可以每天 1 次，方便病人服用。而且，当他巴唑 $<40\text{mg/d}$ ，粒细胞缺乏症少见。丙硫氧嘧啶的粒细胞缺乏可发生于任何剂量，如在妊娠期或哺乳期必须用抗甲状腺药物则宜用丙硫氧嘧啶，因为其与他巴唑比较很少通过胎盘和乳汁。然而，他巴唑已成功用于孕妇和哺乳妇女，无胎儿和婴儿并发症发生。丙硫氧嘧啶同样可用于甲状腺危象，因当剂量达 800~1200mg/d，部分阻滞外周 T_4 到 T_3 的转换。

β -阻滞剂 甲亢病人的症状和体征属 β -肾上腺能兴奋，故 β -阻滞剂有反应。心得安有最大效用。心得安治疗能改善某些症状，而对另一些症状无改善，详见表 8-4。心得安就像曾经所想那样，对凝视和眼睑后缩无效，提示两者可能是 α 效应（至少是 α 和 β 复合效应）。

心得安有指征用于甲状腺危象（表 8-3）。口服通常在 2~3 小时内，静脉注射数分钟内心率迅速降低。心得安亦有指征用于其他类型的甲亢、包括甲状腺炎、快速降低心率，尤其是无充血性心力衰竭的老年病人，因用抗甲状腺药要数周才能获得缓解。对 β -阻滞剂有禁忌证者，为了控制快速心律紊乱可用钙通道阻滞剂。有关心得安治疗的细节见 199 节。

放射性碘化钠(^{131}I) 是美国甲亢病人最常用的治疗形式。没有证据证明

表 8-4 心得安对甲亢的影响

改 善	无 改 善
心动过速	氧耗——虽然过度儿茶酚胺（像嗜铬细胞瘤一样）增加 O_2 耗， 对 O_2 耗主要兴奋是甲状腺激素增加 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶活性
震颤	甲状腺肿大
精神症状	杂音
畏热、出汗（偶尔）	血甲状腺素水平
腹泻（偶尔）	体重丧失（可以是稳定，但未改善）
近端肌病（偶尔）	突眼

增加肿瘤、白血病、甲状腺癌的发生率或妇女以后怀孕胎儿畸形的发生率。放射性碘推荐为格雷夫斯病和毒性结节性甲状腺肿所有病人（包括儿童）首选的治疗。决定 ^{131}I 剂量常常很困难，因为腺体反应难以预见。如足够剂量产生正常甲状腺功能，约25%病人1年后发展成甲减，甲减的发生率以后逐年递增。因此这些病人的大多数变成甲减。如用较小剂量，则有高的复发率。

外科治疗 外科治疗的指征是年轻的格雷夫斯病病人抗甲状腺药物治疗后复发或拒绝 ^{131}I 治疗，因过敏或其他问题不能耐受其他药物治疗，巨大甲状腺肿和有些年轻病人中毒性腺瘤和多结节性甲状腺肿。巨大结节性甲状腺肿老年人可行外科治疗。

外科治疗可为恢复甲状腺功能提供美好前景，术后复发率2%~9%。甲减发生直接与外科切除范围有关。声带麻痹和甲状旁腺功能减退少见，但治疗困难。术前2周为减少腺体血管应服用饱和碘化钾溶液3滴，每日3次口服（约300~500mg/d）。

丙硫氧嘧啶和他巴唑同样必须服用，因为服碘前病人甲状腺功能必须正常。如上所述，加用地塞米松和含碘造影剂可用于快速甲状腺功能恢复。以前曾做过甲状腺切除术和放射性碘治疗的病人，外科手术较为困难。

甲状腺危象 甲状腺危象治疗见表8-3。

浸润性皮肤病和突眼 浸润性皮肤病见于格雷夫斯病。皮质类固醇局部应用可减轻瘙痒，经数月或数年后皮肤病常常自行缓解。突眼应由内分泌学家和眼科学家联合治疗，可能需要非类固醇抗炎药、皮质类固醇、眼眶放疗和外科。

亚临床甲状腺功能亢进症

无或轻微甲亢症状伴有正常 FT_4 和 T_3 浓度及血清TSH降低。

亚临床甲亢远远少于亚临床甲减（见下文），但在老年人中伴有心房颤动发生率增加。这一疾病有否抗甲状腺药物治疗指征仍不清楚，有必要进一步研究。应密切随访甲状腺功能情况，假如 FT_4 或 T_3 值即使微小升高或心房纤维性颤动

出现，则应给予治疗。

甲状腺功能减退症

(粘液性水肿)

成人对甲状腺激素缺乏的特征性临床反应。

原发性甲状腺功能减退症(甲减)是最常见类型，大概是自身免疫性疾病，通常发生是由于桥本甲状腺炎，常常伴有坚实的甲状腺肿大，过后，随着病程发展，出现缩小的纤维性甲状腺，无或很少有功能。第二个多见类型是治疗后甲减，尤其因甲亢进行放射性碘和外科治疗。丙硫氧嘧啶，他巴唑和碘过度治疗甲减，终止治疗后往往恢复。轻度甲状腺功能减退常见于老年妇女。

大多数伴有非桥本甲状腺肿病人甲状腺功能正常或有甲亢，但甲状腺肿大甲减可发生于地方性甲状腺肿病人。缺碘会减少甲状腺激素合成；TSH释放，在TSH兴奋下甲状腺增大，吸碘明显增加，随至甲状腺肿大。如严重缺碘，病人会变成甲减，但自出现碘盐，这种病在美国实际已消灭。地方性克汀病是缺碘地区先天性甲减最通常原因和全世界精神障碍的主要病因。

罕见的遗传性酶缺乏可使甲状腺激素合成出现障碍和造成甲状腺肿大甲减(参见第269节)。

继发性甲减发生于当下丘脑TRH分泌缺乏，下丘脑垂体轴衰竭或垂体缺乏TSH分泌时。

症状和体征

原发性甲减症状和体征与甲亢形成显著对比，起病可以隐蔽和难以捉摸。面部表情迟钝，声哑，讲话慢；由于玻璃样酸和硫酸软骨素的粘多糖浸润使面部和眶周肿胀、怕冷显著；由于缺乏肾上腺能冲动，眼睑下垂；毛发稀疏、粗糙和干燥；皮肤干燥、粗糙、鳞状剥落和增厚。体重中度增加，主要是由于食物代谢降低和水分潴留。病人健忘和显示智能损害伴渐进性人格改变。某些表现为忧郁，可能有明显的精神病(粘液性水肿狂躁)。

常有胡萝卜素血症，手掌和足底特别明显，这是由于胡萝卜素沉积在富有脂肪的上皮层。蛋白基质沉积使舌变得肥大。甲状腺激素和肾上腺能兴奋降低导致心动过缓。心脏可以扩大，部分是因为扩张，但主要是由于高蛋白含有浆液渗出在心包腔内积贮。可有胸腔和腹腔渗出。心包和胸腔渗出发展较慢，仅极少数会导致呼吸窘迫和血液动力学障碍。病人一般有便秘，可以极其严重。手、脚麻木多见，此常由于腕-跗管综合征，系蛋白质基质沉积在腕、踝周围韧带产生神经压迫所致。反射甚有助于诊断，因为收缩活跃，松弛缓慢。甲减妇女常有月经过多，与甲亢月经过少正好相反。体温低多见。常有贫血，通常是正常细胞-正色素性，其原因不清，但由于月经过多可以是低色素，有时因为有恶性贫血和叶酸

吸收减少出现大细胞性贫血。一般来讲,贫血罕见严重($Hb > 9g/dL$)。当低代谢纠正,贫血好转,有时需6~9个月。

粘液性水肿昏迷是威胁生命的甲状腺功能减退症的并发症。特点包括甲状腺功能减退症病程长,昏迷伴有极低体温($24 \sim 32.2^{\circ}C$)、反射消失、癫痫发作、 CO_2 潴留和呼吸抑制。严重低温可被忽视,除非用特殊低读数温度计。必须根据临床、病史和体检作出快速诊断,因为有过早死亡的可能。促发因素包括寒冷、疾病、感染、外伤和中枢抑制药。

诊断

最重要的是鉴别继发性与原发性甲状腺功能减退;继发性甲状腺功能减退少见,常常由于下丘脑-垂体轴心病变影响其他内分泌器官。已知甲状腺功能减退妇女,继发性甲状腺功能减退的线索是闭经(而非月经过多)和在体检时有些体征提示区别。继发性甲状腺功能减退皮肤和毛发干燥,但不粗糙;皮肤常苍白;舌大不明显;心脏小心包无渗出浆液积贮;低血压;因为同时伴有肾上腺功能不足和GH缺乏,所以常常出现低血糖。

实验室评估显示,继发性甲状腺功能减退低血TSH水平(虽然放射免疫测定TSH水平可以正常,但生物活性降低),而原发性甲状腺功能减退,对垂体无反馈抑制,血清TSH水平增高。血清TSH是诊断原发性甲状腺功能减退最简单和最敏感的试验。原发性甲状腺功能减退血清胆固醇常增高,而继发性甲状腺功能减退很少如此。其他垂体激素和其相应靶腺激素可以低。

TRH试验(见前甲状腺功能实验室检查)有助于区别继发于垂体功能衰竭和继发于下丘脑衰竭的甲状腺功能减退。后者对TRH反应是TSH释放。

甲状腺功能减退 TT_3 测定值得注意。除了原发性和继发性甲状腺功能减退外,另外一些疾病有血 TT_3 减低特征,包括TBG降低,某些药物影响(见上文)和由于急慢性疾病、饥饿、低碳水化合物的正常甲状腺功能病态综合征(见上文正常甲状腺功能病态综合征讨论)。

较严重甲状腺功能减退病人 T_3 和 T_4 均低。然而许多原发性甲状腺功能减退病人(高血清TSH,低血清 T_4)可以有正常循环 T_3 ,这大概是因为持续兴奋衰竭的甲状腺,导致优先合成和分泌生物学有活性 T_3 。

治疗

有许多种甲状腺激素制剂提供替代治疗,包括 T_4 (左旋甲状腺素),3碘甲腺原氨酸(Liothyronine,碘塞罗宁)、两种激素的混合制剂和动物甲状腺干粉。人工合成 T_4 (左旋甲状腺素)更好,平均维持剂量 $75 \sim 125\mu g/d$ 口服,但开始剂量必须要低,特别是老年伴有心脏病病人和长期严重甲状腺功能减退病人(除非是粘液性水肿昏迷)。吸收相当稳定,约为剂量的70%。 T_3 产生自外周组织。一般老年人维持剂量可以减少,孕妇增多。如同时服用减少 T_4 吸收或增加胆汁中排泄中的药物,则剂量同样需增加。婴儿和幼小儿剂量见第269节甲状腺功能减退。最适当剂量应是

恢复 TSH 至正常的最小剂量(虽然这一标准不适用于继发性甲状腺功能减退)。

T_3 (碘塞罗宁) 不宜用于长期单独替代治疗, 因为半寿期短, 需每日 2 次服用。给予标准 T_3 替代剂量 ($25 \sim 50 \mu\text{g}/\text{d}$), 2~4 小时内致使迅速增加血清 T_3 浓度达 $300 \sim 1000 \text{ ng}/\text{dl}$ ($4.62 \sim 15.4 \text{ nmol}/\text{L}$), 因为其吸收近乎完全, 经 24 小时恢复正常。所以在估计接受这种方案病人的 T_3 水平时, 医生要知道激素服用时间。此外, T_3 治疗的病人, 至少 1 天中有数小时呈化学性甲亢状态, 因此病人可能处于较大心脏危险。

类似血清 T_3 水平见于服用 T_3 和 T_4 混合制剂口服, 虽然因为 T_3 剂量较少, T_3 峰值略低。用合成 T_4 替代治疗, 反应出不同类型的血清 T_3 。服用足够量 T_4 , 血清 T_3 逐渐增加, 维持正常水平。动物甲状腺干粉制剂含有不恒定量 T_3 和 T_4 , 不应该使用, 除非病人数年应用过程中情况良好。

粘液性水肿昏迷, 开始需用大剂量 T_4 ($200 \sim 500 \mu\text{g}$ 静脉给予) 或 T_3 ($40 \mu\text{g}/\text{d}$ 静脉给予)。维持量 T_4 $50 \sim 100 \mu\text{g}/\text{d}$ 静脉给予或 T_3 $10 \sim 20 \mu\text{g}/\text{d}$ 静脉给予, 直至可以口服 T_4 。由于中枢性甲减一开始不能排除, 所以同样需给予皮质类固醇。不应将病人体温迅速恢复正常, 以致威胁心律失常。低氧血症常见, 应在治疗一开始就测定 PaO_2 。如肺泡换气受损, 需立即行呼吸机呼吸。促发疾病要立即治疗, 液体要谨慎补充, 因为甲减病人排泄水分不畅。最后, 因为甲减病人代谢较正常人慢, 所以服用药物需谨慎。

亚临床甲状腺功能减退症

无症状或提示有轻微甲减伴随正常血清 FT_4 、 FT_3 和高血清 TSH 浓度。

亚临床甲减在以往几年变得相对多见, 因现在有敏感 TSH (S-TSH) 测定。亚临床甲状腺功能减退特别多见于老年女性, 尤其是患桥本甲状腺炎妇女, 发生率达 15%。所有亚临床甲状腺功能减退病人应测定过氧化酶抗体。抗体阳性病人主张用 LT_4 , 因为有较大危险发展成明显的甲状腺功能减退。无阳性抗体者, LT_4 治疗有诸多争论, 但即使有暗示甲状腺功能减退症状, 还是主张治疗。至少应密切随访, 以确定是否会发展成较严重的甲状腺功能减退。

甲状腺炎

甲状腺的炎症。

静止性淋巴细胞性甲状腺炎

亚急性病变, 多发生于产后期妇女。

产后甲状腺功能紊乱多数发生这一疾病 (参见第 251 节)。产后妇女发病率

约5%~10%。虽然静止甲状腺炎病因不清,但最近有证据提示是自身免疫性疾病。

症状和体征

静止甲状腺炎的特征是,不同程度的甲状腺肿大,无痛,有数周的自限性甲状腺功能亢进期,由于甲状腺激素贮备耗竭,随之出现短暂性甲状腺功能减退,最后,通常甲状腺功能恢复正常(见下文)。甲亢期可以短促或被忽略。当患病妇女发展为甲状腺功能减退时才被确诊,偶尔是永久性甲状腺功能减退。

诊断

静止甲状腺炎常常不被诊断,因为甲状腺功能亢进可以短暂、轻度或根本不发生。

活检发现像桥本甲状腺炎一样的淋巴细胞浸润,但无淋巴滤泡和瘢痕。妊娠期和产后期甲状腺过氧化物酶抗体和少见有抗甲状腺球蛋白抗体几乎总是阳性,因此该病是桥本甲状腺炎的变异型(见下文)。静止淋巴细胞性甲状腺炎血清 T_3 、 T_4 水平增高,TSH抑制伴极低放射性碘吸取,这些实验室检查类似亚急性甲状腺炎,人为甲状腺功能亢进和碘诱导甲状腺功能亢进所见。白血球计数和血沉正常。无眼征和胫前粘液性水肿。

治疗和预后

因为静止淋巴细胞性甲状腺炎系自限性、暂时性疾病,病程仅数月;甲状腺功能亢进期应予以保守治疗,通常只需 β 阻滞剂,如心得安(见上文甲状腺功能亢进治疗)。抗甲状腺药物,外科和放射治疗是禁忌证。短暂期甲状腺功能减退可能需用甲状腺激素替代治疗。虽然某些可以是永久性甲状腺功能减退,但大多数甲状腺功能恢复正常,因此在6~12个月以后,要重新评估甲状腺功能,再一次怀孕,该病几乎总会复发。

亚急性甲状腺炎

(肉芽肿性、巨细胞性或 de Quervain 甲状腺炎)

甲状腺急性炎症病变大概是病毒所致。

常常有病毒性上呼吸道感染过去史,组织学检查显示甲状腺淋巴细胞浸润较桥本甲状腺炎和静止甲状腺炎轻,但有特征性巨细胞浸润,多形核白细胞和滤泡破裂。

症状、体征和预后

临床表现包括“喉痛”(实际是颈痛)伴进行性颈痛和低热($37.8\sim 38.3^{\circ}\text{C}$)。颈痛特征从一边转到另一边,可以在一侧缓解,常向颌和耳放射。易与牙痛、喉炎、耳炎混淆、吞咽和头部转动时加重。甲状腺功能亢进常在疾病的早期,因为激素从破裂滤泡中释出。较其他甲状腺疾病更乏力,疲劳。体检,甲状腺不对称肿大,硬且痛。

亚急性甲状腺炎系自限性疾病，一般数月即好转，偶尔有复发。当有广泛滤泡破坏，可致永久性甲状腺功能减退。

诊断

疾病早期实验室检查发现 T_3 、 T_4 增高，TSH 和甲状腺放射性碘吸取降低（常是“O”），血沉增高。数周后，甲状腺 T_3 和 T_4 贮备耗竭，出现一过性甲状腺功能减退伴 T_3 、 T_4 降低，TSH 升高，甲状腺放射性碘吸取恢复正常。发病期间弱阳性抗体可以存在。

治疗

用大剂量阿司匹林或 NSAIDs。较严重和迁延病例主张用皮质类固醇（强的松 30~40mg/d，6 星期过程中剂量逐渐减少），24~48 小时内全部症状消失。当甲状腺放射性碘吸取恢复正常，治疗终止。

桥本甲状腺炎

（慢性淋巴细胞性甲状腺炎，桥本甲状腺肿；自身免疫性甲状腺炎）

由于自身免疫因子引起腺体淋巴细胞浸润的慢性甲状腺发炎。

在北美，该病认为是原发性甲状腺功能减退最常见原因，患病率女性多于男性（8:1）。发病率随着年龄而增加。甲状腺病家族史多见，有染色体病病人发生率增加，包括特纳、唐氏和克兰费尔特综合征。

组织学研究发现甲状腺广泛淋巴细胞浸润伴有淋巴滤泡。

症状和体征

病人主诉无痛性甲状腺肿大，咽喉胀满。检查发现无痛性甲状腺肿大或结节，坚实，较正常甲状腺硬。当第一次见到，许多病人已有甲状腺功能减退。其他形式自身免疫性疾病常见，包括恶性贫血，类风湿性关节炎、SLE，干燥综合征。其他自身免疫内分泌病可共同存在，包括艾迪生病（肾上腺皮质功能不足）、甲状旁腺功能减退、胰岛素依赖型糖尿病。施密特综合征是艾迪生病和继发于桥本病甲状腺功能减退（参见第 11 节）。甲状腺癌发生率可以增高，特别是乳头状癌和甲状腺淋巴瘤（参见第 10 节）。

诊断

疾病早期实验室检查包括正常 T_3 、 T_4 和甲状腺过氧化酶抗体滴度增高，较罕见的有抗甲状腺球蛋白抗体。甲状腺放射性碘吸取可以增高，多半是因为甲状腺碘有机化障碍伴甲状腺持续吸碘。疾病后期发展成甲状腺功能减退伴有 T_4 降低，甲状腺放射性碘吸取降低和 TSH 增高。

治疗

桥本甲状腺炎需甲状腺激素终身替代治疗以减少甲状腺肥大和治疗甲状腺功能减退，偶尔甲状腺功能减退是一过性。替代治疗平均 T_4 剂量是 75~150 μ g/d。

甲状腺癌

有4种一般类型甲状腺癌：乳头状（包括混合乳头滤泡状癌），滤泡状、髓样（实体伴淀粉样甲状腺肿瘤）和未分化癌及罕见间变细胞癌。多数甲状腺结节是良性，甲状腺癌一般并非高度恶性，如治疗得当，可以达到正常预期寿命。

通常病人或医生注意到其他均正常的无症状甲状腺肿块，罕见的有小甲状腺癌转移表现淋巴结增大，肺部症状或破坏性骨损。

癌的可能性增加见于下述因素：（1）年龄（年轻病人易患）；（2）性别，如病人是男性（妇女甲状腺癌较多，二倍于男性，但女性有更高甲状腺肿大比例，约8:1，因此男性有结节应认为较大可疑）；（3）孤立结节（多结节病变一般良性，除非扫描是明显冷结节）；（4）甲状腺同位素扫描冷结节（热结节罕见是癌）；（5）有过头、颈、胸照射史，尤其是婴儿和儿童（如因胸腺增大或扁桃体肿大，痤疮或淋巴瘤）；（6）X线片见细、点状、沙粒样钙化（乳头状癌）或匀质钙化（髓样癌）；（7）新近增大或快速增大；（8）质地石头样坚硬。如果拥有技术精良的细胞学家和活检技术员，针刺吸取活检是区别良性和恶性的最好诊断方法。

乳头状癌

乳头状癌是最常见的甲状腺癌（占全部甲状腺癌60%~70%）。女性病人2~3倍于男性。年轻者多见，但年老者较为恶性。最多见于有照射史病人，经淋巴系统扩散。可以发现一侧迷走甲状腺残余灶，实际是外表良性的隐性转移。这些高分化癌可以是TSH依赖，可以是继发于桥本甲状腺炎的甲状腺肿大基础上的发展。许多乳头状癌可含有滤泡成分，但这并不改变肿瘤的基本病理。

治疗

对小的（<1.5cm），局限于一叶且包裹完好的肿瘤，通常一叶切除加峡部切除，但有些专家主张较广泛甲状腺外科切除。用TSH抑制剂量甲状腺激素减少癌再生或使乳头状的显微镜残余萎缩；外科手术几乎总可治愈。大的（>1.5cm）或弥漫扩散的肿瘤常常需要完全或近乎完全切除并在术后放射性碘扫描和用适当剂量放射性碘切除残余甲状腺组织然而病人出现甲状腺功能减退。另一种方法是在诊断性扫描前2天，予以重组TSH（目前无货），探查残余甲状腺组织或癌，避免在诊断性扫描前使病人变成甲状腺功能减退。为了切除残余甲状腺组织，必须每6~12个月进行重复治疗。治疗后服用TSH抑制剂量LT₄，测定血清甲状腺球蛋白有助于探测复发或持续存在的残余灶。

滤泡状癌

滤泡状癌约占甲状腺癌 15%，老年人多见。恶性程度高于乳头状癌，血行性远处转移。偶尔亦有放射线接触史，女性多于男性。

治疗

任何大小滤泡状癌需近乎全切加术后放射性碘切除残余甲状腺组织，像治疗乳头状癌一样。转移灶似乎较乳头状癌易被放射性碘治疗。应用 TSH 抑制剂量 LT_4 继续治疗和随访血清甲状腺球蛋白。

未分化癌

未分化癌约占甲状腺癌 $\leq 10\%$ 。大多发生在老年人，女性略多于男性。肿瘤特征为快速、疼痛性肿大，约 80% 病人在确诊后 1 年内死亡。迅速甲状腺增大亦可提示甲状腺淋巴瘤，特别是如有高水平过氧化酶抗体和桥本甲状腺炎者。

髓样癌

髓样（实体）癌可以散发性（通常单侧）或家族性（常是双侧）以常染色体显性遗传。病理上有滤泡旁细胞增生（C 细胞），产生过量降钙素，该激素可降低血清钙和磷酸盐（ PO_4 ），但罕见能达到足以改变血清钙和磷水平的浓度。同样有特征性刚果着色淀粉样沉积。

症状和体征

虽然许多病例在扪及肿瘤前，在多数内分泌肿瘤 II A 或 II B 亲属中常规筛选时已被诊断，但通常表现是无症状甲状腺结节（参见第 10 节）。

当伴有异位激素或肽分泌时，如 ACTH，血管活性肠肽，前列腺素，血管舒缓素、血清素，髓样癌可出现戏剧性生化改变。该肿瘤是赛普尔（Sipple）综合征组成之一，其特征是甲状腺髓样癌，嗜铬细胞瘤和甲状旁腺功能亢进（见第 10 节）。所有 3 种病不总是在同一病人中存在。有嗜铬细胞瘤约占 50% ~ 70%，甲状旁腺功能亢进占 50%。和综合征相伴随的其他不恒定发现包括神经外胚层疾病，像神经粘膜瘤；巨结肠；胸廓内陷；罕见肌肉发育欠佳；马方样外表伴有长臂，长指。当这些伴随疾病存在，则被分类在多内分泌腺肿瘤 II B，这一亚组不存在甲状旁腺功能亢进。

转移扩散经淋巴系统向颈和纵隔淋巴结，但有时向肝、肺和骨转移。

髓样癌长期存活常见，属多内分泌肿瘤 II A，2/3 病人存活 10 年，散发性髓样癌预后差。

诊断

同位素扫描显示不能浓集碘，无功能结节（冷）。X 线可见致密，均质，团块状钙化。髓样癌实验室检查呈高水平降钙素，因为罕见降钙素正常。钙

(15mg/kg 静脉滴注 4 小时) 或前列腺素 ($0.5\mu\text{g/kg}$ 静脉 5 秒钟内推注) 激发试验可兴奋过度降钙素分泌。降钙素精确表达不同实验室各异。

遗传性髓样癌目前可通过 10 号染色体上 “ret” 原癌基因探及体点上突变而诊断, 几乎见于所有病人。

治疗

即使未明显累及双侧, 亦有指征作甲状腺全切。同样需作淋巴结清除。如有甲状旁腺功能亢进, 则需切除甲状旁腺增生或腺瘤。如有嗜铬细胞瘤, 一般为双侧性, 以打开前腹腔更好。甲状腺切除术前, 首先要确诊嗜铬细胞瘤和手术切除, 因术中有促发高血压危象可能 (参见第 9 节)。

由于髓样癌有家族性, 最重要的是对亲属进行筛选, 通过染色体分析, 探测 “ret” 原癌基因上突变和定期测定基础和激发的血清降钙素水平。亲属中有高水平降钙素, 而无发现甲状腺肿大应行甲状腺切除, 因为这一时期有较大机会治愈。基础和激发降钙素正常, 而有 “ret” 原癌基因突变的亲属, 一些专家主张行外科治疗。

未分化甲状腺癌

是最恶性的甲状腺癌, 见于老年人, 病理各异, 包括纺锤状, 鳞状和未分化细胞。虽然预后差, 但最近主张术前进行化疗和放疗, 术后再做一个疗程。这一治疗方案达到较长时间缓解。

放射诱导的甲状腺癌

在原子弹爆炸 (日本和马绍尔群岛) 和切尔诺贝利反应堆意外事故后, 释漏出放射性同位素的甲状腺内照射导致甲状腺癌危险性明显增加, 尤其是在儿童中。此外, 甲状腺癌可能是由外照射的结果, 如因某些小病作头、颈、上胸部放疗, 包括复发性扁桃体炎、增殖体炎、痤疮、头癣和胸腺肿大以及严重疾病, 像霍奇金病和白血病。甲状腺也可意外受到放射。

虽然那时还未被认识, 但婴儿和儿童期相对小剂量照射也会增加良性和恶性甲状腺新生物危险性。

约在接触放射线后 5 年, 可以出现甲状腺异常, 但在接触放射线后至少 30~40 年, 病人仍然有增加肿瘤发生的危险。大概不到 1/3 的放射病人有甲状腺新生物, 大多为良性。然而照射病人的 7% 变成甲状腺癌; 大多数是乳头状癌或混合性滤泡-乳头状癌。一般生长缓慢, 相对无侵犯性。肿瘤多中心, 甲状腺扫描总是不能显示病变部位。显微镜癌性灶常见于临床认为正常的区域。

所有接受甲状腺外和内照射病人最初评估包括 ^{123}I 甲状腺扫描或甲状腺超声和触摸异常甲状腺检查。无任何异常情况下, 许多医生主张用 TSH 抑制剂量的

甲状腺激素，目的是抑制甲状腺功能和 TSH 分泌，减少甲状腺肿瘤发生机率。无可扪及异常而有扫描或超声异常病人，需根据临床判断是否需作针刺吸引活检，是否需作一个时期甲状腺激素抑制治疗或是否应外科治疗。此外，一开始应作甲状腺自身抗体测定，因为不规则弥散性甲状腺增大可能是桥本（淋巴细胞性）甲状腺炎。每年进行颈部检查，常规不重复同位素扫描。

一旦需要手术，近乎全切或全切甲状腺术为首先，假如发现癌，可根据大小、组织学和侵犯性，随至用放射性碘切除残余甲状腺组织。手术应在甲状腺外科由有经验的外科专家进行，因为手术本身有一定危险性，包括甲状旁腺功能减退和后返神经损伤。

第9节 肾上腺疾病

肾上腺皮质产生雄激素、糖皮质激素（如皮质醇）和盐皮质激素（如醛固酮）。垂体-肾上腺系统生理已在第6和第7节描述。肾上腺皮质功能过低或过高产生不同临床综合征讨论如下。

肾上腺皮质功能减退

肾上腺皮质功能减退可以是原发性（艾迪生病）或继发性。

艾迪生病

（原发性或慢性肾上腺皮质功能不足）

肾上腺皮质功能减退起病隐袭，通常是进行性疾病。

病因学和发生率

在美国，约70%艾迪生病是特发性肾上腺皮质萎缩，大概是自身免疫过程所致。其余由肉芽肿（如TB，新近有所增加，尤其在发展中国家）、肿瘤、淀粉样变性，炎症性坏死破坏了肾上腺所致。肾上腺皮质功能减退亦可由于非内分泌病药物所引起，这些药物阻滞了类固醇合成，如酮康唑（抗真菌药）。肾上腺皮质功能减退在一般人群发生率约为4/10万。艾迪生病发生在所有年龄组，两性约相等，代谢应激或损伤时临床变得明显。

病理生理学

肾上腺皮质产生的主要激素是皮质醇（氢化可的松），醛固酮和脱氢异雄酮（DHEA）。成人每天约分泌皮质醇20mg，皮质酮2mg（有类似作用）和醛固酮0.2mg。虽然正常肾上腺皮质有相当量雄激素（主要是DHEA和雄烯二酮）产生，但其生理作用见于转变成睾酮和双氢睾酮以后。

艾迪生病增加钠排泄,减少钾排泄,主要在尿液(呈等张尿)、汗液、唾液和胃肠。结果呈现低血钠、低血氯、高血钾。尿浓缩功能减退和电解质平衡失调产生严重脱水,血浆高张,酸中毒,血容量降低,低血压和循环虚脱。

皮质醇缺乏,产生低血压和碳水化合物,脂肪,蛋白质,代谢障碍和胰岛素敏感性显著增高。缺乏皮质醇,来自蛋白质的碳水化合物合成不足,结果出现低血糖症和肝糖原减少。随至出现无力,部分由于神经肌肉缺陷。由于肾上腺皮质激素产生减少,对感染、损伤和其他应激抵抗力减少。心肌无力和脱水致使心搏量减少,可以发生循环衰竭。减少血皮质醇导致垂体 ACTH 产生增加和血 β -促脂素水平增加,因其有色素细胞兴奋活性,产生艾迪生病特征性皮肤和粘膜过度色素沉着。

症状和体征

无力、疲劳和直立性低血压是早期症状。通常色素沉着增加,除非继发于垂体肾上腺皮质功能不足。色素沉着过度的特点是呈弥漫性,包括躯体暴露和非暴露部分,尤其是受压点(躯体突击处)、皮肤皱褶、瘢痕和伸面。通常在前额、面、颈、肩有黑斑;白斑区;乳晕和唇、口腔、肠道和阴道粘膜呈蓝黑色。厌食、恶心、呕吐、腹泻常见。有怕冷伴代谢降低。可以出现眩晕和昏厥。ECG 示低电压,PR 和 QT 间期延长。EEG 示普遍慢的 α -节律,渐行出现和非特殊性早期症状常常导致最初误诊为神经官能症。体重丧失、脱水,低电压和小心脏是艾迪生病的晚期特征。

艾迪生病危象表现为极度无力、严重腹痛、腰背痛和下肢痛;外周循环虚脱,最后肾功能减退伴氮质血症。虽然由于感染可发生严重高热,但体温可以低于正常。危象大多由急性感染(尤其是败血症),外伤、手术和热天大汗失钠所促发。

实验室检查

异常血清电解质水平包括低钠($<130\text{mEq/L}$)、高钾($>5\text{mEq/L}$)、低 HCO_3^- ($15 \sim 20\text{mEq/L}$) 和高 BUN 与特征性临床表现一起提示艾迪生病(表 9-1)。血浆肾素活性和 ACTH 水平增加。当肾上腺衰竭是由于垂体 ACTH 产生不足,电解质水平一般正常。

当给予 ACTH,不能增加血浆皮质醇或尿游离皮质醇排泄可以诊断为肾上腺皮质功能不足。缺乏外源性 ACTH 兴奋,尿游离皮质醇排泄作为肾上腺皮质功

表 9-1 提示艾迪生病的实验室检查

血液	
生化	低血清 Na ($<130\text{mEq/L}$) 高血清 K ($>5\text{mEq/L}$) 血清 Na:K $<30:1$ 低空腹血糖 ($<50\text{mg/dl}$ ($<2.78\text{mmol/L}$)) 低血浆 HCO_3^- ($<28\text{mEq/L}$) 高 BuN ($>20\text{mg/dl}$ ($>7.1\text{mmol/L}$))
血液学	血球压积增加 低白血球计数 淋巴细胞相对增多 嗜酸性白细胞增多
X 线	小心脏 肾上腺血钙化 肾 TB 肺 TB

能指标不可靠，因基础排泄不足以区分正常低值和异常低值。测一次血浆皮质醇或 24 小时尿游离皮质醇排泄一般无用，可以造成肾上腺皮质功能不足的错误诊断。然而，假如病人处在严重应激或休克状态，单次抑制的血浆皮质醇测定高度提示该病诊断。高血浆 ACTH 伴低血浆皮质醇水平具有诊断价值。

肾上腺功能不足试验 替可克肽 (cosyntropin, 人工合成 24 肽促皮质素) 5~25 μ g 静脉推注。注射前正常血浆皮质醇介于 5~25 μ g/dl (138~690nmol/L)，在 30~90 分钟加倍，伴随最低值是 20 μ g/dl (552nmol/L)。艾迪生病在低或正常值，兴奋后不再升高。

原发性与继发性肾上腺皮质功能不足的区别 大多数继发性肾上腺皮质功能不足是由于垂体破坏所致，因而蝶鞍 CT 或 MRI 有助于排除肿瘤和萎缩。空鞍综合征（见第 7 节）不总是伴有垂体功能不足，当垂体阴影发生改变，必须进行功能试验。原发性肾上腺疾病病人，血浆 ACTH 水平增高 (≥ 50 pg/ml)。垂体衰竭或单一 ACTH 缺乏病人 ACTH 水平低。假如不能测定 ACTH，应作甲吡酮试验。由于甲吡酮阻滞了皮质醇前体 11 羟化，血浆皮质醇降低。正常人皮质醇降低兴奋 ACTH 分泌，导致皮质醇前体合成增加，尤其是 11-脱氧皮质醇（化合物 S），作为代谢产物排泄在尿中（四氢-S）。最好和最简单的方法是半夜口服甲吡酮 30mg/kg，同时进食少量食物避免胃刺激。次晨 8 点钟血浆皮质醇应 $< 10\mu$ g/dl (< 276 nmol/L)，11-脱氧皮质醇应介于 7~22 μ g/dl (0.2~0.6 μ mol/L)。对甲吡酮无反应病人必须再作替可克肽试验。原发性肾上腺皮质功能减低病人两种化合物均低，对替可克肽无反应。垂体功能减退病人对人工合成 ACTH 有反应，对甲吡酮无反应。有必要在试验前 3 天对病人肌肉注射长效 ACTH 20u，每日 2 次，防止垂体衰竭病人发生肾上腺萎缩。对甲吡酮反应不足，但有肯定反应，则需要作这一准备。

对 CRH 反应有助于区别下丘脑和垂体功能衰竭。CRH 100 μ g（或 1 μ g/kg）静脉给予，正常反应是 ACTH 升高 30~40pg/ml，垂体衰竭病人无反应，而下丘脑病人通常有反应。

血浆和尿皮质醇水平一般用放射免疫试验测定。

诊断

疑似诊断根据症状和体征，肯定诊断需如上述的实验室检查。已注意到许多有一些肾上腺功能，但有限贮备的病人，在应激促发急性肾上腺皮质功能不足前，表面上健康。

疑及艾迪生病常在发现皮肤色素过度沉着后，虽然在某些病人仅是轻度。疾病早期无力虽然明显，但休息后缓解，不像神经精神性无力，早晨较活动后更严重。大多数肌病可根据分布、无色素沉着和特征性实验室检查予以鉴别。由于过多分泌胰岛素低血糖病人可发作于任何时间，通常有食欲亢进，体重增加，肾上腺功能正常。因为糖异生减少，肾上腺皮质功能不足低血糖见于饥饿后。低血清

钠必须与心源性或肝源性水肿病人（尤其是服用利尿剂病人），不适当 ADH 分泌的稀释性低血钠和罕见的失盐性肾炎相鉴别。这些病人不可能显示色素沉着过度，高血钾和 BUN 增高，而这些症状且是肾上腺皮质功能不足的特征。由于支气管癌，摄入重金属如铁和银，慢性皮肤病和血色病引起色素沉着过度应该考虑。普-杰（Peutz-Jeghers）综合征的口腔和直肠粘膜色素特征性沉着不应引起混淆。常常有白癜风和色素沉着相伴随，这有助于艾迪生病的诊断，尽管其他疾病亦可伴随这两种症状。

预后

持续替代治疗，预后会良好，并且艾迪生病病人应该能达到预期寿命。

治疗

除了适当治疗感染并发症（如 TB）外，以下病情应予以处理。

急性肾上腺功能不足 一旦疑诊肾上腺皮质功能衰竭，应立即予以治疗。如病人为急性，ACTH 兴奋试验确定诊断应该延迟至病人恢复后。氢化可的松水剂（通常是琥珀酸盐或磷酸盐）100mg 30 秒钟内静脉推注，随至 5% 葡萄糖生理盐水 1000ml 加氢化可的松 100mg 静脉输注 2 小时。再加 0.9% NaCl 直至脱水和低血钠纠正。随着补液血清钾降低，补充时需谨慎。氢化可的松持续应用直至总量达 300mg/24 小时。当应用大剂量氢化可的松时，无需补充盐皮质激素。

血压恢复和一般改善可以预见在第一次剂量氢化可的松后 1 小时后，升压药可能需要直至氢化可的松效应明显。酒石酸间羟胺（阿拉明）100ml 加 NaCl 溶液 500ml 静脉输注，速率应根据血压加以调节（注意：急性艾迪生病危象延迟氢化可的松治疗可以导致死亡，尤其如有低血糖和低血压时）。如果病人明显改善，第二天通常用氢化可的松 150mg，第 3 天 75mg。维持剂量氢化可的松 30mg 和醋酸氟氢化可的松 0.1mg/d 口服，如同慢性肾上腺皮质功能不足治疗（见下文）。恢复取决于促发因素（如感染、外伤、代谢应激）治疗和足够氢化可的松治疗。

识别艾迪生病并不困难，然而，明显数量的艾迪生病伴有限贮备功能，外表健康，当受到应激时有急性肾上腺皮质功能不足。休克和发热可以是见到的唯一症状。诊断肯定前，治疗应立即开始；氢化可的松如前述给予。钠和水较完全减退者需要量明显减少。

并发症治疗 并发症包括高热和精神反应。发热 $>40.6^{\circ}\text{C}$ ，偶尔随着补液伴随出现，除非有低血压，可仔细予以退热药（阿司匹林 600mg）每 30 分钟口服，直至体温开始下降。如治疗初 12 小时出现精神症状、氢化可的松应减至维持血压和良好的心血管功能最低量。

慢性肾上腺功能不足 正常体液和无体位性低血压是足够替代治疗的标准。同样可检查高血浆肾素活性是否恢复正常来判断盐皮质激素足够否。通常氢化可的松 20mg，早晨口服，10mg 下午口服。可能需要氢化可的松 40mg/d。因可引起失眠，应避免晚间服用。正常氢化可的松分泌最多在早晨数小时，最少在晚

间。此外，主张氟氢化可的松 0.1~0.2mg 口服，每日 1 次。该盐皮质激素替代正常健康人分泌的醛固酮常常需每隔 1 天减少氟氢可的松的开始剂量至 0.05mg，因有踝部水肿，但病人通常需要调节，然后服用较大剂量。氟氢化可的松对某些病人产生高血压。应该减少治疗剂量或起用非利尿降压药。然而恢复正常肾素水平是氟氢可治疗足够的最好证明。有一种倾向是氟氢化可的松用得太多和太少使用现代降压药。间发病（如感染）应视作潜在的严重问题，病人应加倍服用氢化可的松剂量，直至健康情况良好。如恶心、呕吐阻碍口服治疗，应立即引起内科注意和开始肠道外用药。病人生活区或因旅游不易得到医疗保健，应该指导病人自己应用肠道外氢化可的松。

同时患有糖尿病和艾迪生病 在这种最常见于多内分泌腺体缺陷综合征表现，氢化可的松剂量一般不 > 30mg/d，否则需增加胰岛素剂量。常常很难控制这一综合征的高血糖。同时存在甲状腺毒症和艾迪生病，肾上腺衰竭应该尽早治疗，不要等待甲状腺功能亢进治疗结果。因肾上腺皮质功能亢进、高血压、乳腺癌行双侧肾上腺切除后，病人应维持氢化可的松 20~30mg/d 口服。此外，氟氢化可的松亦需如上所述服用。

继发性肾上腺功能不足

由于缺乏 ACTH 的肾上腺功能减退。

继发性肾上腺功能不足可以发生在全垂体功能低下，单一 ACTH 产生缺乏和接受皮质类固醇治疗的病人在中断皮质类固醇治疗后。全垂体功能减退（见第 7 节）最多见于席汉综合征妇女，但亦可发生在继发于嫌色细胞瘤，较年轻病人的颅咽管瘤和各种各样肿瘤、肉芽肿，罕见有外伤感染导致垂体组织破坏。病人接受皮质类固醇多于 4 周或中断治疗数周至数月后，在应激过程中无足够 ACTH 分泌兴奋肾上腺产生足量皮质类固醇，或者由于肾上腺皮质萎缩对 ACTH 无反应。这一现象可持续至类固醇治疗停止后 1 年。长期类固醇治疗期间，测定下丘脑-垂体-肾上腺轴心完整性可以通过静脉注射替可克肽 5~250 μ g 静脉推注，30 分钟后血浆皮质醇水平应该 > 20 μ g/dl (> 552nmol/L)。单一 ACTH 缺乏系特发性，极其罕见。

症状和体征

继发性肾上腺皮质功能不足病人无像艾迪生病一样的色素过度沉着，电解质水平相对正常。一般无高血钾和高 BUN，因为这些病人有近乎正常的醛固酮分泌。低钠可以发生在稀释基础上。全垂体功能减退者甲状腺和性腺功能抑制，当症状性、继发性肾上腺功能不足发生，低血糖和昏迷可随至出现。

诊断

鉴别原发性和继发性肾上腺功能不足的实验室诊断在前述艾迪生病中已讨论过。长期皮质类固醇治疗期间，测定下丘脑-垂体-肾上腺轴心完整性可以通过替

可克肽 5~250 μ g 静脉给予。30 分钟后，血浆皮质醇应该 $>20\mu\text{g/dl}$ ($>552\text{nmol/L}$)，垂体肿块或垂体萎缩有力提示继发性肾上腺皮质功能不足。

治疗

继发性肾上腺皮质功能治疗类似艾迪生病，根据类型和特殊肾上腺皮质激素缺乏程度，各个病例有所不同。一般来讲，不需氟氢化可的松，因为醛固酮产生仍保留。这些病人可以比较健康是在氢化可的松剂量低于原发性肾上腺不足情况下。在急性热病期间或外伤后，因非内分泌病接受了皮质类固醇的病人可能需要补充剂量增加内源性氢化可的松产生。在全垂体功能缺陷中，其他垂体缺陷应该得到适当治疗（参见第 7 节）。

肾上腺皮质功能亢进

一个或一个以上肾上腺皮质激素分泌过多产生不同临床综合征。过度产生雄激素导致肾上腺雄性化；糖皮质激素过高分泌产生库欣综合征；过度醛固酮产生导致醛固酮增多症。这些综合征常常有重叠表现。肾上腺功能亢进可以是代偿性，如先天性肾上腺皮质增生，或者是由于获得性增生、腺瘤或肾上腺癌（见第 296 节）。

肾上腺雄性化

（肾上腺性综合征）

任何综合征，先天性或获得性，有过度肾上腺雄激素产生均可引起雄性化。

症状和体征

症状和体征依赖于疾病开始时病人性别和年龄，女性较男性明显。成年女性，肾上腺雄性化可以由于肾上腺增生和肾上腺肿瘤引起。这两种疾病症状和体征均包括多毛、脱发、痤疮、声音低钝、闭经、子宫萎缩、阴蒂肥大、乳房缩小和肌肉增加。性欲可以增高。多毛症（参见第 116 节和第 235 节）可以是轻型病例的唯一体征。

诊断和治疗

肾上腺 CT 和 MRI 用于排除作为雄性化原因的肿瘤。假如肿瘤被发现，那么借助 X 线或超声波定位作小针穿刺吸取生物活检可获取大量资料。

迟发性雄性化肾上腺增生是先天性肾上腺增生的变异型，两者都是由于皮质醇前体羟化缺陷所致。尿中 DHEA 及其硫酸盐（DHEAS）增高；孕烷三醇排泄常常增加，和尿游离皮质醇减少。血浆 DHEA、DHEAS、17-羟孕酮、睾酮和雄烯二酮增高。地塞米松 0.5mg 每 6 小时 1 次口服，DHEA 和孕烷三醇抑制则可肯定诊断。治疗主张地塞米松 0.5mg~1mg，睡前口服，但即使如此小的剂量，在有些病人亦可以出现库欣综合征体征。同样可用氢化可的松（25mg/d）或强的

松 (5~10mg/d) 治疗。虽然大多数症状和雄性化体征消失, 但多毛和脱发改善缓慢, 音调仍然低钝, 怀孕可以受影响。

与肾上腺增生不同, 雄性化腺瘤或腺癌地塞米松不抑制或仅仅部分抑制雄激素排泄。肿瘤位置可用 CT 定位。治疗需作肾上腺切除。有些肿瘤同时分泌过度雄激素和皮质醇导致库欣综合征伴 ACTH 分泌抑制和对侧肾上腺萎缩。如果这样, 术前和术后要给予氢化可的松, 如以下所述。轻度多毛和雄性化伴月经过少或血浆睾酮增高可见于多囊卵巢 (Stein-Leventhal) 综合征。

库欣综合征

由于长期受到过度皮质醇 (主要是肾上腺皮质激素) 或相关皮质类固醇引起的一组临床异常。

病因学

肾上腺皮质功能亢进可以是 ACTH 依赖或不依赖 ACTH 调节, 如由于肾上腺皮质腺瘤或癌所产生皮质醇。高生理剂量外源性皮质醇或相关合成类似药物治疗抑制了肾上腺皮质功能, 有模拟非 ACTH 依赖功能亢进。ACTH 依赖肾上腺皮质功能亢进可以由于: (1) 垂体 ACTH 过高分泌; (2) 非垂体 ACTH 分泌肿瘤, 如肺小细胞癌 (异位 ACTH 综合征); 或 (3) 外源性 ACTH。而库欣综合征术语运用于任何原因引起的皮质醇过度的临床表现 (不管是什么原因)。由于垂体 ACTH 过多肾上腺皮质功能亢进称作库欣病, 这意味着有独特的生理异常。库欣病病人可以是垂体嗜碱或嫌色细胞瘤。

症状和体征

临床表现包括满月脸、多血质。有向心性肥胖, 突出的锁骨上窝和背颈部脂肪垫 (水牛背); 肢体远端和手指常常甚细长, 肌肉消瘦无力。皮肤菲薄, 萎缩, 伤口不易愈合, 易擦伤。腹部可见紫纹。高血压、肾结石、骨质疏松、糖耐量减退、对感染抵抗力差和精神障碍常见。停止线性生长是儿童特征。女性常有月经不规则。肾上腺肿瘤, 除皮质醇外, 雄激素产生增加可导致多毛, 颞部脱发和女性其他雄性化体征。

诊断

早晨 (6~8 点钟) 血浆皮质醇正常介于 5~25 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (138~690nmol/L), 然后, 渐行下降至晚上 (6 点钟以后) <10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (<276nmol/L)。库欣综合征病人, 通常早晨皮质醇增高, 皮质醇产生缺乏正常白天下降, 以致使晚上血浆皮质醇高于正常, 24 小时皮质醇产生总量增高。单次血浆皮质醇标本可能难以解释, 因为脉冲式分泌使得出现宽广的正常值范围。先天性皮质类固醇结合球蛋白增加病人, 血浆皮质醇可有假性增高, 但这些病人有正常的昼夜节律。库欣病病人中尿游离皮质醇, 尿排泄最好试验 [正常值介于 20~100 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (55.2~276nmol/24h)], 库欣病病人增高 >120 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (>331nmol/24h), 肥胖病仅是轻度增加 <

150 μ g/24h (<414nmol/24h)。

传统地塞米松试验,地塞米松 1mg,晚上 11~12 点钟口服,次晨 7~8 点钟测定血浆皮质醇,这一方法可作为库欣综合征筛选。该方法对大多数正常人,早晨血浆皮质醇 $\leq 5\mu$ g/dl (≤ 138 nmol/L),而大多数非垂体库欣综合征病人,早晨皮质醇水平至少在 9 μ g/dl (248nmol/L),并维持血浆皮质醇在最初水平。

地塞米松 0.5mg 每 6 小时 1 次服用 2 天(小剂量),正常人 ACTH 分泌抑制。结果,尿游离皮质醇较服药前下降至 50% 或降至更低,但有些病人第二天下降至 $\leq 10\mu$ g/24h (<27.6nmol/24h)。库欣病病人,相对对抗地塞米松抑制,尿游离皮质醇将不会正常地降低。当地塞米松 2mg 每 6 小时 1 次给予 2 天(大剂量),库欣病病人尿游离皮质醇常常较基础值至少降低 50%,因该病依赖垂体 ACTH。

肾上腺肿瘤病人,皮质醇产生非依赖 ACTH,因此地塞米松无抑制作用。异位 ACTH 综合征病人,非垂体肿瘤产生 ACTH 几乎总是不受地塞米松影响,因此尿类固醇维持不变。地塞米松试验可以区别垂体异常与其他类型的库欣综合征。

比较精确的改良法是地塞米松 1mg/h 静脉持续输注 7 小时。库欣病病人血浆皮质醇至少减少 7 μ g/dl,肾上腺肿瘤或异位 ACTH 综合征病人无反应。地塞米松抑制试验可被利福平阻断,因此服用该药物病人这一试验无助于诊断。

半夜甲吡酮试验用于决定库欣综合征的病因诊断。垂体依赖库欣病病人,血浆 11-脱氧皮质醇明显增加,而肾上腺肿瘤或异位 ACTH 综合征病人不增加。类固醇产生总量(由于甲吡酮阻滞 11-脱氧皮质醇 11-羟化)必须测定。因此,测定皮质醇和 11-脱氧皮质醇发现总类固醇增加,而不是 11-脱氧皮质醇取代血浆中皮质醇。

评估库欣综合征少用的方法是 ACTH 兴奋试验。ACTH 50u 静脉输注 8 小时,库欣病病人尿皮质醇增加 2~5 倍,这些病人由于长期内源性过度 ACTH 兴奋,因而显示双侧肾上腺增生和对 ACTH 过高反应。约 50% 肾上腺腺瘤病人 ACTH 兴奋将产生明显,有时显著血浆和尿皮质醇增加。肾上腺癌一般对 ACTH 无反应。

垂体微腺瘤通常 CT 可以发现,但 MRI 更好,尤其用钆增加了高分辨率。即使应用这一技术,有些微腺瘤仍难以发现。有些病例尽管有明显 ACTH 过高产生,但未能找到组织学异常。

鉴别诊断

如地塞米松试验暗示肾上腺肿瘤或异位 ACTH 综合征,则可测定血浆 ACTH 浓度。异位 ACTH 综合征,血浆 ACTH 显著增高(通常 >200pg/ml),肾上腺腺瘤所致库欣综合征 ACTH 如此低以致难以检出,除非罕见情况是 ACTH 分泌肾上腺肿瘤。库欣病病人,通常有中等高血浆 ACTH 水平(75~200pg/

ml)。实验室结果同样可以支持异位 ACTH 作为库欣综合征病因的包括：低血 K ($< 3.0\text{mEq/L}$) 和 $\text{HCO}_3^- > 30\text{mEq/L}$, 9AM 血清皮质醇 $> 200\mu\text{g/dl}$ ($> 5520\text{nmol/L}$), 尿游离皮质醇排泄 $> 450\mu\text{g}/24\text{h}$ ($> 1242\text{nmol}/24\text{h}$)。

CRH 试验 (见上文艾迪生病的实验检查) 通常可以对异位 ACTH 肾上腺皮质功能亢进、肾上腺腺瘤过高分泌 (该试验无反应) 和垂体型库欣病 (反应正常或增高) 加以鉴别。然而这一试验可以误导诊断, 因为正常和异常反应有重叠。当与阳性地塞米松试验相结合, 具有最大价值。

肾上腺功能亢进确诊以后, 评估库欣综合征同样应该包括 CT 但更好是 MRI 垂体检查。如肿瘤的存在或垂体肿瘤定位不肯定, 则最有用的方法是给病人 CRH $1\mu\text{g/kg}$, 在用药前后抽取两侧岩下静脉窦血液同时测定 ACTH 水平。正常两侧反应相等, 兴奋前来自肿瘤静脉窦血液 ACTH 水平高于无肿瘤侧, 对 CRH 有较大反应。异位 ACTH 病人两侧 ACTH 增高相等, 对 CRH 无反应。此外, 非垂体 ACTH 产生的肿瘤必须仔细寻找。给予病人放射性碘化胆固醇后, 肾上腺扫描可以鉴别增生与腺瘤或癌, 然而, 假如生化实验提示肾上腺肿瘤存在, 肾上腺区 CT (这时 MRI 并不优于 CT) 为首选。

儿童与成人诊断方法和标准相同, 除非孕妇为了免于照射更喜欢 MRI。

肝脏病的氢化可的松过多症 有些慢性肝病, 尤其是嗜酒者, 临床表现类似库欣综合征。实验室检查示血浆皮质醇增高和有限的昼夜变化。皮质醇分泌率正常。高血浆皮质醇部分是由于减少了肝脏氧化皮质醇转变成无活性代谢产物 (皮质素) 能力, 但持续高皮质醇同样暗示减少了下丘脑-垂体-肾上腺反馈机制的敏感性, 应该减少 ACTH 分泌 (但并非如此)。改善肝功能可以纠正这一异常。皮质类固醇活性阻滞剂如酮康唑, 可有帮助。

治疗

治疗是针对垂体腺或肾上腺皮质功能亢进。正确的方法取决于基本疾病。

开始, 病人一般应予适当钾和高蛋白予以支持, 如临床情况严重, 予以氨苯吡酮 (250mg 每日 2 次口服) 或酮康唑 (400mg/d 增至最大剂量 1200mg/d) 阻滞类固醇分泌更为合理。当过多 ACTH 来源于垂体, 则标准方法是进行蝶垂体探查, 如找到肿瘤, 手术切除。这一外科手术有一定要求, 应该在有经验的中心进行。手术成功率约 70%, 最好是直径 $< 1\text{cm}$ 微腺瘤。约 20% 肿瘤复发, 大肿瘤较小肿瘤更易复发。复发肿瘤再次手术常常成功。妊娠并非手术反指证。

假如肿瘤未找到, 有些医生主张行垂体切除, 但大多数人认为下一步应该进行垂体高压放疗 ($40\sim 50\text{Gy}$)。儿童垂体照射可以减少 GH 分泌, 偶尔可引起青春期早熟。某些中心行重粒子束照射 (产生约 100Gy) 常可成功, 对照射反应可能需要数月。双侧肾上腺切除仅给予垂体性肾上腺皮质功能亢进病人对垂体探查 (伴可能肾上腺切除) 和放疗 (通常垂体功能恢复正常) 无反应的病人。肾上腺切除需终身类固醇替代治疗, 如同原发性肾上腺衰竭需要一样。

同样有发展成纳尔逊综合征的严重危险，库欣病作肾上腺切除后其发生率约5%~10%。假如病人进行垂体放疗，危险性减少，手术时病人>35岁，危险性甚低。纳尔逊综合征，垂体腺继续增大致使ACTH和 β -MSH增加，导致严重的色素过度沉着。虽然放疗可以阻止这些病人垂体继续生长，但许多病人同样需要垂体切除。切除垂体指征同其他垂体肿瘤——体积增大、侵蚀周围组织、出现视野缺损，压迫下丘脑或其他并发症。常规照射常在垂体切除术以后。

肾上腺肿瘤可行外科切除。病人在术中和术后必须补充皮质醇，因为非肿瘤肾上腺皮质已经萎缩和抑制。良性腺瘤可用腹腔镜成功切除。多结节肾上腺增生，需双侧肾上腺切除。即使推测已全切除，复发仍约占1/3病人。如可能，治疗异位ACTH综合征应切除产生ACTH的非垂体肿瘤。然而，大多数病人肿瘤扩散，不可能切除。肾上腺抑制剂，如甲吡酮250mg每日4次结合氨苯吡酮250mg每日2次口服，最多不超过2g/d，或者双氯苯二氯乙烷（O，P'-DDD）0.5每日4次口服，最大增至8~12g/d，通常能控制由于肾上腺皮质功能亢进的严重代谢紊乱（如低血钾）。当服用双氯苯二氯乙烷时需同时服用氢化可的松20mg/d，以防止病人皮质类固醇分泌完全消失的作用。然而酮康唑（400~1200mg/d）大概能最好地阻滞类固醇合成，虽然有肝脏毒性危险和像双氯苯二氯乙烷一样，可引起艾迪生病的症状。另外，皮质类固醇受体可受米非司酮（RU₄₈₆）阻滞。这样就提高了血浆皮质醇水平，但阻滞了类固醇作用。有时，异位ACTH综合征肿瘤对长效生长抑素类似物有反应，如奥曲肽（Octreotide）100~125 μ g每日3次皮下注射。奥曲肽治疗超过2年需密切随访，因为可以有轻度胃炎、胆结石、胆管炎、黄疸和维生素B₁₂吸收不良。

醛固酮增多症

由于醛固酮分泌过多引起的临床综合征。

醛固酮是肾上腺产生最强大的盐皮质激素，可引起潴钠排钾。在肾脏，醛固酮致使远端肾小管钠进入小管细胞与钾、氢交换，同样作用见于唾液腺、汗腺和肠道粘膜细胞与细胞内外液体进行交换。

醛固酮分泌由肾素-血管紧张素调节，较少受ACTH调节。肾素（一种蛋白分解酶）贮存在肾脏近球细胞内。减少血容量和入球小动脉流量可诱导肾素分泌。肾素使肝内血管紧张素原（ α 2球蛋白）转变成血管紧张素I（10氨基酸多肽），后者转换成血管紧张素II（8氨基酸多肽）。血管紧张素II引起醛固酮分泌和极小程度的皮质醇和脱氧皮质酮分泌。增加醛固酮分泌使水、钠潴留，血容量增加，肾素分泌减少。醛固酮用放射免疫法测定。

原发性醛固酮增多症

(Conn 综合征)

原发性醛固酮增多症由于肾上腺皮质球状带腺瘤，通常单侧，比较罕见有肾上腺癌或增生。腺瘤在儿童极其罕见，但该综合征有时是儿童肾上腺癌或肾上腺增生的一种类型。由于缺乏 11β -羟化酶，先天性肾上腺皮质增生的临床特征也摹拟该征。儿童中巴特利 (Bartter) 综合征的高醛固酮和低血钾与醛固酮增多症的区别是无高血压。

症状和体征

醛固酮过高分泌可导致高血钠、高氯、高血容量和低血钾碱中毒，临床表现为发作性无力，感觉异常，一过性麻痹和搐搦。舒张压高和低血钾性肾病伴多尿，烦渴常见。如肿瘤，高钠摄入 ($>10\text{g/d}$)，醛固酮排泄通常 $>200\mu\text{g/d}$ 。忌钠可引起钾潴留。性格改变、高血糖、尿糖偶尔可见。许多病例唯一表现是轻至中度高血压。

诊断

安体舒通试验有助于诊断。给予安体舒通 $200\sim 400\text{mg/d}$ ，口服 5~8 周，可逆转疾病的临床表现，包括高血压（非醛固酮增多高血压罕见能够逆转）。血浆肾素测定有助于诊断。早晨病人平卧时测定血浆肾素水平，口服速尿 80mg ，然后病人直立 3 小时，再测定血浆肾素。正常人直立后血浆肾素明显增加，而醛固酮增多症病人不增加。约 20% 原发性高血压病人不必定有高醛固酮而有低肾素，对直立位无反应。测定血浆醛固酮（外周静脉或肾上腺静脉插管）可以有帮助。因此诊断有赖于证实血和尿中高醛固酮分泌，以及直立位血浆肾素未增加所证实的细胞外液容量扩张和钾异常。CT 常能显示这些病的肾上腺小腺瘤。MRI 并不改善诊断能力。

原发性和继发性醛固酮之间主要区别见表 9-2。

表 9-2 醛固酮增多症的鉴别诊断

临床发现	原发性醛固酮增多症		继发性醛固酮增多症	
	腺瘤	增生	高血压	水肿
血压	↑↑	↑	↑↑↑↑	正常，↑
水肿	无	无	无	有
血清 Na	正常，↑	正常	正常，↓	正常，↓
血清 K	↓	正常，↓	↓	正常，↓
血浆肾素活性*	↓↓	正常，↑	↑↑	↑
醛固酮	↑	↑	↑↑	↑

* 据年龄作校正。老年人平均肾素活性较低。

↑↑↑↑ = 很明显增加；↑↑ = 明显增加；↑ = 增加

↓↓ = 明显降低；↓ = 降低

治疗

一旦原发性醛固酮诊断肯定，应该探查双侧肾上腺，因为有多发性腺瘤可能。有可能需要切开腺体寻找腺瘤。明显醛固酮增多症，当单个腺瘤肯定，则预后良好。这些病例可能需用腹腔镜切除腺瘤。切除醛固酮腺瘤后，病人血压均降低，约50%~70%完全缓解。肾上腺增生醛固酮增多症，虽然大多数病人降低了血压，但约70%仍是高血压。这些病人原发性醛固酮增多症通常能被安体舒通控制，开始剂量300mg/d，在1个月中渐降至维持量，通常是100mg/d，或用坎利酸钾，开始剂量200mg/d，3个月中逐渐降至维持量约100mg/d。此外，约一半病人需抗高血压治疗（参见第119节）。罕见需双侧肾上腺切除。正常血钾醛固酮增多症，诊断和定义甚难，外科探查可能徒劳。

继发性醛固酮增多症

继发性醛固酮增多症，肾上腺皮质醛固酮产生增加受肾上腺外刺激，拟似原发病，与高血压和水肿有关（如心力衰竭、肝硬化腹水、肾病综合征）。高血压急进期的继发性醛固酮增多症认为是由于继发肾血管收缩的肾素过高分泌。醛固酮增多症同样见于梗阻性肾动脉性高血压（如动脉粥样硬化和狭窄）。这是由于减少了病侧肾脏血流所致。常见于水肿的低血容量尤其是利尿剂治疗期间，兴奋肾素-血管紧张素系统伴醛固酮过高分泌。心力衰竭时分泌率可以正常，但肝血流量和醛固酮代谢减少，致使血循环中激素水平增高。

嗜铬细胞瘤

嗜铬细胞肿瘤分泌儿茶酚胺致使高血压。

约80%嗜铬细胞瘤见于肾上腺髓质，但同样可见于来自神经脊细胞的其他组织（见下文病理学）。肾上腺髓质肿瘤两性相等，双侧10%（儿童20%），通常良性（95%）。肾上腺外肿瘤恶性多见（30%）。虽然嗜铬细胞瘤可见于任何年龄，但最大发生率介于20~50岁。

病理学

嗜铬细胞瘤大小不同，但平均直径仅5~6cm，通常重量50~200g，但数千克已见报道。罕见有大到足以扣及或引起压迫或梗阻的症状。肿瘤通常包膜完整，显微镜下细胞形态似恶性。这些细胞有许多怪异外形伴有致密、大或多核。不管组织学形态如何，假如肿瘤未侵犯包膜或转移，可以看作为良性。除了肾上腺，肿瘤可见于腹膜后沿着主动脉旁交感神经链的嗜铬组织、颈动脉体、楚克坎德尔体（Zuckerkandl，位于主动脉分叉）、肠胃-泌尿系统、脑、心包和皮样囊肿里。

嗜铬细胞瘤是家族性多内分泌肿瘤——II A型（赛普尔综合征）组成部分，

可伴有甲状腺髓样癌和甲状旁腺腺瘤（参见第10节）。Ⅲ型综合征已有描述，包括嗜铬细胞瘤，粘膜（口腔和眼）神经瘤和甲状腺髓样癌。与多发性神经纤维瘤（von Recklinghausen病）明显伴随（10%），可以发现血管瘤，如在 von Hippel-Lindau 病中一样。

症状和体征

最突出表现是高血压，可以是阵发性（45%），或持续性（50%）和罕见缺乏高血压（5%）。约1/1000高血压病人是嗜铬细胞瘤。高血压是由于分泌一种或一种以上儿茶酚胺激素或前体：正肾上腺素、肾上腺素、多巴胺或多巴。常见的症状和体征是心动过速、多汗、体位性低血压、呼吸加速、潮红、冷和湿冷皮肤、严重头痛、心绞痛、心悸、恶心、呕吐、上腹部疼痛、视力障碍、气急、感觉异常、便秘和濒临死亡感。可因触及肿瘤、体位改变、腹部压迫或按摩、诱导麻醉、情绪伤害、 β -阻滞剂等促发阵发性发作，如肿瘤在膀胱可因排尿而诱发。

体检，除常见高血压外，一般正常；除非在发作期间。视网膜病和心脏扩大的严重性常常少于高血压可预见的程度。

诊断

肾上腺素和正肾上腺素的主要代谢产物是间甲肾上腺素、香草扁桃酸（VMA）和高香草酸。正常人尿中这些代谢产物排泄甚少。24小时尿正常值如下：游离肾上腺素和正肾上腺素 $< 100\mu\text{g}$ ($< 582\text{nmol}$)，总间甲肾上腺素 $< 1.3\text{mg}$ ($< 7.1\mu\text{mol}$)，香草扁桃酸（VMA） $< 10\text{mg}$ ($< 50\mu\text{mol}$) 和高香草酸（HVA） $< 15\text{mg}$ ($< 82.4\mu\text{mol}$)。嗜铬细胞瘤和神经母细胞瘤尿中肾上腺素，正肾上腺素及其代谢产物排泄呈间歇性增加，然而，昏迷、脱水、极度应激状态、接受萝芙木碱、甲基多巴、儿茶酚胺治疗病人以及进食大量含有香草食物，这些化合物同样增加，尤其存在肾功能不全时。所有这些化合物可以在同一尿标本中测定。

香草扁桃酸（VMA）和间甲肾上腺素测定依赖转换成香草醛，抽提香草醛进入甲苯，最后用分光光谱仪在 $360\text{m}\mu$ 处测定香草醛。儿茶酚胺（主要是肾上腺素和正肾上腺素）抽提后吸附在钒土凝胶上用荧光计测定。由于肾上腺素样药物、抗高血压药（甲基多巴）和其他产生荧光药物（如四环素和奎宁）干扰，对异常结果评估时必须加以考虑。高效液相色谱技术尽管通常作为研究工具，但像放射酶法一样，同样已用于临床。

血浆儿茶酚胺水平通常无价值，除非血标本采集在发作期或用药以后，如升血糖素可以激发儿茶酚胺释放，或可乐定可降低正常人儿茶酚胺水平（见下文）。

这些病人由于处在功能亢进状态，尽管正常甲状腺，但可以表现出甲状腺功能亢进。血容量缩小，可以有假性高血红蛋白和血球压积水平。高血糖、尿糖或明显糖尿病可以出现伴有高游离脂肪酸和甘油。血浆胰岛素水平和血糖比相对低。切除嗜铬细胞瘤后可以出现低血糖，尤其是病人用口服降糖药治疗时。

激发试验 用组织胺或酪氨可有意外, 不应采用。升血糖素 (0.5~1mg, 2分钟内快速静脉给予) 会激发正常血压嗜铬细胞瘤病人血压上升 $>35/25\text{mmHg}$ 。必须备有苄胺唑啉去终止可能发生的高血压危象。

假如嗜铬细胞瘤病人有高血压, 苄胺唑啉 5mg 静脉给予 2 分钟内可使血压下降 $>35/25\text{mmHg}$ 。假阳性见于尿毒症、卒中、恶性高血压和服用某些药物病人, 包括利尿剂, 多半是由于降低了血容量; 吩噻嗪, 大多由于阻滞了儿茶酚胺再吸取; 吩噻嗪亦可致高血压危象。已研制出这一试验的改良法, 利用儿茶酚胺阻滞胰岛素分泌。苄胺唑啉注射前 30 分钟开始静脉滴注 10% 葡萄糖水 (2ml/min)。注射前采血标本 2 份测定血糖和胰岛素, 注射苄胺唑啉后, 每隔 30 秒测血压, 共 3 分钟, 重新抽取血标本。如血压下降 $\geq 35/25\text{mmHg}$, 血糖降低 $>18\text{mg/dl}$ (71mmol/L) 或胰岛素升高 $>13\mu\text{u/ml}$ ($>90\text{pmol/L}$), 则有嗜铬细胞瘤存在。

口服可乐定试验已有论述。终止所有作用于交感神经系统的药物 48 小时, 给予病人可乐定 0.3mg, 在用药前和用药后 3 小时测定血浆儿茶酚胺。正常反应是血浆正肾上腺素值降至正常 [$<400\text{pg/ml}$ ($<2364\text{pmol/L}$)], 至少降低基础值的 40%。嗜铬细胞瘤维持高值。

X 线肿瘤定位应限定胸腹多个视象。可用 CT 和 MRI, 用或不用造影剂。阳离子束分层摄片亦成功使用。假如前述技术不能提供, 可采用静脉肾盂造影加肾周分层摄片。静脉造影、主动脉造影和腹膜后造影是反指证, 因为可诱发严重和致命的阵发性发作。腔静脉插管重复血浆儿茶酚胺测定作肿瘤水平定位已获成功, 但同样有潜在危险。最近, 放射性药物结合核影像技术作肿瘤定位。 ^{131}I -间碘苄胍 (MIBG) 是研究得最多的化合物, 0.5mCi 静脉给予第 1、2、3 天作扫描。正常肾上腺罕见浓集这些同位素, 约 90% 嗜铬细胞瘤有浓集。

治疗

外科肿瘤切除是首选治疗。通常可能需等病人恢复到最适健康状态再进行手术, 可结合应用 α 和 β 阻滞剂 (苯氧苄胺 40~60mg/d 和心得安 30~60mg/d 分次口服)。术前和术中的高血压危象可滴注樟磺咪芬或硝普钠。当用肾上腺能阻滞剂, 应首先采用 α -阻滞剂。当可疑或证明有双侧肿瘤 (如多内分泌肿瘤病人一样, 见第 10 节), 术前、术中应给予足够量氢化可的松 (100mg 静脉每日 2 次给予), 避免糖皮质激素不足。

甲基酪氨酸可以单独或与 α -阻滞剂 (苯氧苄胺) 结合应用; 甲基酪氨酸最理想的有效剂量是 1~4g/d, 分次口服, 术前至少服用 5~7 天。柳胺苄心定 (有阻滞 α 和 β -肾上腺能特性), 开始剂量 200mg/d 分次口服。罕见有柳胺苄心定可加重嗜铬细胞瘤高血压。

即使肿瘤已定位在肾区, 外科医生亦应采用前腹切口, 这样可以寻找可能存在的另外的嗜铬细胞瘤。血压必须经动脉插管持续监察, 中心静脉压亦必须持续

测量，以避免血容量下降。麻醉诱导应用非致心律失常药物，如硫巴比土酸盐，用恩氟烷作持续麻醉。术中用苄胺唑啉 1~5mg 直接推注或硝普钠滴注（每小时 2~4 μ g/kg 一般足够）控制阵发性高血压，快速心律失常用心得安 0.5~2mg 静脉给予，室性异位节律用利多卡因 50~100mg 静脉快速推注，继而 2~4mg/min 静脉滴注。假如需要肌肉松弛，泮库溴铵为首选，此药不释放组织胺。术前免用阿托品。肿瘤切除前应输血 1~2 单位（500~1000ml），此为估计大概手术失血量。如术前血压控制良好，主张高钠饮食增加血容量。任何时间低血压出现，应开始滴注去甲肾上腺素 4~12mg/L，有些病人的低血压对去甲肾上腺素反应差，加用氢化可的松 100mg 静脉给予可能有益。

恶性嗜铬细胞瘤应该用 α 和 β 阻滞剂和甲基酪氨酸治疗。后者可抑制酪氨酸羟化酶，这是儿茶酚胺合成第一步变化，因此 VMA 水平和血压下降。即使肿瘤持续生长，最后死亡，但血压可以得到控制。环磷酰胺、长春新碱、甲氮咪胺联合应用是转移的最佳治疗。¹³¹I-间碘苄胍（¹³¹I-MIBG）已用于大的转移治疗。放疗可以减轻骨痛，但一般无效。

无功能肾上腺肿块

为无激素活性的肾上腺占位性病变。

腹部 CT 或 MRI 发现肾上腺腺瘤是最常见肿块。新生儿自发性肾上腺出血可产生大的肾上腺肿块，类似神经母细胞瘤或维尔姆斯（Wilms）瘤。成人双侧大量肾上腺出血可以是血栓栓塞或凝血病。良性肾上腺囊肿见于老年人，可能是由于囊性退行性变、血管意外、双侧感染或寄生虫感染（棘球虫病）。肾上腺可以经血行感染结核菌，引起肾上腺肿块。罕见的有无功能肾上腺癌产生弥漫性、浸润性腹膜后肿块。最多见的成人无功能肾上腺肿块是腺瘤（55%），其次是转移性肿瘤（30%）。囊肿和脂肪瘤组成其余大部分。

症状、体征和治疗

无功能肾上腺肿块通常是在作其他原因检查时偶尔发现。任何肾上腺肿块罕见有肾上腺功能不足，除非两侧腺体均被累及。小肾上腺腺瘤（<2cm）一般无功能，不产生症状，无需特殊处理，但应该观察其生长或分泌功能的发展。如疑及转移性病灶，则可作细针活检。如肿瘤是实质性，肾上腺来源且 >6cm，应该手术切除，因为活检不总是可将良性与恶性区别。双侧大量肾上腺出血的主要症状是腹痛、血球压积降低、急性肾上腺功能衰竭体征，CT 和 MRI 可见肾脏上方肿块。肾上腺结核可引起钙化和肾上腺功能不足（艾迪生病）。无功能肾上腺癌通常表现像转移性病变，难以外科治疗，双氯苯二氯乙烷和支持性外源性氢化可的松联合应用可控制症状。

第10节 多发性内分泌肿瘤综合征

(多发性内分泌腺瘤病; 家族性内分泌腺瘤病)

一组遗传上不同的家族性疾病, 包括腺瘤性增生或在几个内分泌腺中恶性肿瘤形成。

已识别有3个不同综合征, 每个均系常染色体显性遗传伴高度外显率, 不同表现度和明显的多向性。遗传上异常和不同肿瘤发病机制之间关系未完全清楚。症状和体征出现早至1岁, 迟至90岁, 决定于内分泌肿瘤的类型。妥善的处理包括家族中有病个体早期诊断、外科肿瘤尽可能切除和这些个体的生化筛选。虽然各综合征遗传学上看作不同的疾病, 但明显重叠偶尔可见(表10-1)。

表10-1 3个类型多发性内分泌肿瘤综合征(MEN)伴随的疾病

疾病	MEN I	MEN II A	MEN II B
甲状旁腺腺瘤	≥90%	25%	罕见
胰岛细胞瘤	30%~75%	-	-
垂体瘤	50%~65%	-	-
甲状腺髓样癌	-	>90%	>90%
嗜铬细胞瘤	-	50%	60%
粘膜神经瘤	-	-	≥100%
马方样体态			

多发性内分泌肿瘤综合征 I 型

(MEN-I)

(多发性内分泌腺瘤病, I型; Wermer 综合征)

该综合征以甲状旁腺、胰岛细胞和垂体肿瘤组成为特征, 已发现导致 MEN-I 基因在11号染色体上, 似乎作为肿瘤抑制基因。

症状和体征

MEN-I 的症状和体征取决于累及病人肿瘤的类型。甲状旁腺功能亢进至少出现在90%病人中。无症状性高血钙系最常见表现; 约25%病人证明有肾结石和肾钙化。与散发性甲状旁腺功能亢进不同, 发现弥漫性增生或多发性腺瘤常常多于单个腺瘤。

胰岛细胞瘤占病人30%~75%, 其中约40%肿瘤来自β细胞、分泌胰岛素, 有空腹低血糖。约60%病例, 胰岛肿瘤来自非β细胞。<40岁病人, β细胞肿瘤较常

见；>40 岁病人，非 β 细胞肿瘤常见。胃泌素是非 β 细胞肿瘤分泌最多见激素，伴有难治性和复合性消化性溃疡（佐-埃综合征，见第 34 节）。>50% MEN-I 型病人有消化性溃疡，多数病人溃疡呈多发性，部位不典型，出血、穿孔和梗阻发生率相应高。这些病人极高胃酸分泌伴随胰脂酶失活，导致腹泻和脂肪痢。虽然以前已知 MEN 病人发生仅来自胰腺，但十二指肠球部胃泌素瘤同样见于最近的报道。当开始出现佐-埃综合征作进一步评估发现，约 20%~60% 被证明是 MEN-I 综合征。

在其他病例，非 β 细胞肿瘤伴有严重分泌性腹泻，引起液体和电解质丢失。这一组合，称为水样腹泻、低血钾和胃酸缺乏综合征（WDHA；胰霍乱—见第 34 节），在某些病人被归致于血管活性肠肽，虽然另一些肠道激素或促泌素包括前列腺素也可能有关。许多胰岛细胞瘤病人胰多肽水平增高，这在诊断 MEN-I 综合征中，最后可以证明有用，但伴有这些激素产生过高的临床表现尚未明确。升血糖素、生长抑素、嗜铬粒蛋白、降钙素的过高分泌；异位 ACTH 分泌（产生库欣综合征）；GHRH 过高分泌（明显肢端肥大症）亦见于非 β 细胞瘤病人中。

β 细胞和非 β 细胞肿瘤通常来源于多中心，多发性腺瘤或弥漫性胰岛细胞增生常常可见。约 30% 病人胰岛细胞肿瘤是恶性，有局部或远处转移，但 MEN-I 综合征的这些肿瘤较为散发性胰岛细胞癌有一良性过程。非 β 细胞肿瘤的恶性发生率似乎较高。

MEN-I 综合征病人 50%~60% 有垂体肿瘤，其中约 25% 分泌生长激素或生长激素和催乳激素，受累病人有肢端肥大症，临床上与散发性类型没有区别。报告指出，25%~90% 肿瘤分泌催乳素，约 3% 分泌 ACTH，引起库欣病。其余大多为无功能。肿瘤局部扩张可致视力损害和头痛以及垂体功能减退。

MEN-I 综合征病人，较少见的有甲状腺和肾上腺腺瘤和腺瘤性增生。两者罕见有功能，并且在综合征中意义不肯定。类癌，特别是来自胚胎前肠的类癌，已在 MEN-I 综合征个别病例中报道过。多发性皮下和内脏脂肪瘤同样可见。

诊断

约 40% 报告的病例有甲状旁腺、胰腺和垂体肿瘤。以上所概述的几乎任何肿瘤结合和复合症状是可能的。病人亲属表现出综合征典型症状的任何一个就有发展成其他伴随肿瘤的危险。报告的起病年龄介于 4~81 岁，但诊断年龄最通常在 30~50 岁。在一些家族中，现在已能用 DNA 限制段长度多形分析遗传筛选确定遗传携带者，其正确率达 99.5%。对遗传基因携带应该从 15 岁起每年定期进行筛选，内容包括一些提示性症状的病人的病史：消化性溃疡、腹泻、肾结石、低血糖和垂体功能减退以及检查视野缺损、肢端肥大症和皮下脂肪瘤；测血清钙、完整甲状旁腺激素、胃泌素和催乳素。当需要时，作附加实验室和诊断试验，垂体 CT 或 MRI 亦应进行。

胰腺胰岛素分泌 β 细胞瘤通过证明空腹低血糖伴有高胰岛素血症而确立诊断。胃泌素分泌非 β 细胞肿瘤可有高基础胃泌素水平，对钙滴注示有过度反应和

灌注胰泌素后有胃泌素反常升高而确立诊断。高基础胰多肽或胃泌素或对标准餐这一激素过度反应,可能是MEN-Ⅰ综合征累及胰腺的早期症状。生长激素增加,不能被葡萄糖和高水平生长介素-C(也叫胰岛素样生长因子-1或IGF-1)所抑制而确立肢端肥大症诊断。

治疗

甲状旁腺和垂体病主要是外科治疗。胰岛细胞瘤较难处理,因为病变小,难以发现,多发性病变常见。如单个肿瘤不能找到,为了足够控制高胰岛素血症需作全胰切除。二氮嗪可用于低血糖处理中的辅助治疗,而链脲霉素和其他细胞毒药物可通过肿瘤缩小而改善症状。

胃泌素分泌非 β 细胞肿瘤治疗复杂。对所有病人尽可能定位和切除肿瘤。如不可能,则用奥克肽、中子泵阻滞剂常常能获得消化性溃疡症状的缓解。 H_2 阻滞剂同样可用,但效果差。由于有了这些药物,胃切除这一曾经是这些病人的顽固性溃疡的唯一治疗,目前罕见需要。

多发性内分泌肿瘤综合征ⅡA型

(MEN-ⅡA)

(MEN-Ⅱ; 多发性内分泌腺瘤病Ⅱ型; 赛普尔综合征)

该综合征以甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤和甲状旁腺功能亢进症组成为特征。

最近遗传研究已在MEN-ⅡA, MEN-ⅡB, 家族性髓样癌和先天性巨结肠病(见下文)中发现某些基因缺陷,在第10号染色体着丝点周围区识别的突变在特殊的受体酪氨酸激酶基因,“ret”,提示这一显性肿瘤基因与这些病异常有关。

症状和体征

MEN-ⅡA的临床表现决定于肿瘤类型,近乎所有MEN-ⅡA综合征病人均有甲状腺髓样癌(见第8节)。

约50%病人MEN-ⅡA亲属有嗜铬细胞瘤,有些亲属中嗜铬细胞瘤死亡率达30%。与散发性嗜铬细胞瘤比较(参见第9节),MEN-ⅡA综合征家族类型开始有肾上腺髓质增生,多中心、双侧性在>50%病例中发现。肾上腺外嗜铬细胞瘤在MEN-ⅡA中罕见。MEN-ⅡA中的嗜铬细胞瘤通常产生肾上腺素,肾上腺素排泄增加可以是疾病早期唯一的异常。继发于嗜铬细胞瘤高血压危象常见,许多报告的亲属第一次就医是在先证者双侧嗜铬细胞确诊以后。MEN-ⅡA综合征嗜铬细胞瘤病人的高血压一般阵发性多于持续性,和通常散发性不一样。嗜铬细胞瘤几乎总是良性,但有些亲属中已见有倾向局部复发。

甲状旁腺功能亢进症较甲状腺髓样癌或嗜铬细胞瘤少见,约25% MEN-ⅡA综合征有甲状旁腺功能亢进的临床依据(可以是长期),并伴有高血钙、肾结石、肾钙化或肾衰。另25%无甲状旁腺功能亢进临床和生长依据,因甲状腺髓样癌

手术过程中偶尔见甲状旁腺增生。像 MEN-Ⅰ 综合征一样，甲状旁腺功能亢进常累及多个腺体，以弥漫性增生或多发性腺瘤形式存在。

虽然胰腺胰岛细胞瘤不是 MEN-Ⅱ A 综合征组成部分，但胰岛细胞瘤伴随双侧嗜铬细胞瘤（常是家族性）已见于无任何 MEN-Ⅱ A 综合征表现的病人中。增加巨结肠病发生率（一种影响肠道运动的先天性疾病）至少已见于一个 MEN-Ⅱ A 亲属儿童中。

MEN-Ⅰ 的临床表现如佐-埃综合征，在 MEN-Ⅱ A 综合征中罕见出现。

诊断

因为 MEN-Ⅱ A 病人中嗜铬细胞瘤可以无症状，所以很难肯定地排除嗜铬细胞瘤。用特殊分析肾上腺素测定 24 小时尿游离儿茶酚胺是诊断 MEN-Ⅱ A 的最敏感的方法。香草扁桃酸排泄在疾病早期常常正常。CT 或 MRI 有助于嗜铬细胞瘤定位或确立双侧病变存在。间碘苄胍体外闪烁扫描不可能提供更多资料。

甲状旁腺髓样癌诊断可由前列腺素或钙灌注后测定血浆降钙素。能扣及甲状腺的大多数病人，降钙素增高，但在早期，基础降钙素可以正常。只有对钙和前列腺素过度反应，髓样癌才可诊断。

甲状旁腺功能亢进可根据高血钙、低血磷、整甲状旁腺激素增高而确立诊断。

MEN-Ⅱ A 的遗传筛选现在已能极其精确地进行。识别基因携带者，主张对婴儿和儿童早期预防性甲状腺切除，因为任其发展，甲状腺髓样癌最后可以致命。儿童早期开始应对甲状旁腺功能亢进和嗜铬细胞瘤每年进行筛选并无限持续下去。提示嗜铬细胞瘤症状（阵发性头痛、出汗或心悸）和肾绞痛病史应该询问。血压应复查并进行实验室检查。未作预防性甲状腺切除病人，早期诊断甲状腺髓样癌仍然很重要，当肿瘤仍位于甲状腺，可以手术切除。

治疗

病人有嗜铬细胞瘤和甲状腺髓样癌或甲状旁腺功能亢进，应先作嗜铬细胞瘤切除，因为即使无症状，也大大增加甲状腺髓样癌和甲状旁腺功能亢进的外科治疗危险。治疗甲状腺髓样癌残留病灶和转移化疗无效，但放疗可延长存活时间。

多发性内分泌肿瘤综合征 Ⅱ B 型

(MEN-Ⅱ B)

(MEN-Ⅲ 型；多发性内分泌腺瘤病，Ⅱ B 型；粘膜神经瘤综合征)

此综合征以多发性粘膜神经瘤、甲状腺髓样癌和嗜铬细胞瘤为特征，常伴有马方样体态。

虽然已报告的病例约 50% 为散发性而非家族性，但不清楚所报告的病例的亲属是否都经过筛选。因此散发性 MEN-Ⅱ B 综合征真实发病率尚不知道。不像

MEN-Ⅰ和MEN-ⅡA, 甲状旁腺功能亢进罕见于MEN-ⅡB。如上述MEN-ⅡA, 遗传研究已识别突变位于MEN-ⅡB病人第10号染色体上ret肿瘤基因内。

症状和体征

MEN-ⅡB综合征突出的症状是大多数(非全部)有粘膜神经瘤。神经瘤外表像发光小肿瘤, 分布在唇、舌和口腔粘膜上。眼睑、巩膜和角膜亦常累及。厚眼睑和弥漫性增厚口唇是特征。与胃肠道运动异常的症状(便秘、腹泻和偶见巨结肠)常见, 这是由于弥漫性肠道神经节瘤所致。虽然神经瘤面部特征和胃肠道病变早期就存在, 但诊断综合征常常在晚年甲状腺髓样癌或嗜铬细胞瘤出现以后。除了马方样体态, 脊椎骨骼异常(前突、后突、侧突)、弓形足, 足马蹄内翻常见。

约一半报告的病例示完全综合征, 有神经粘膜瘤、嗜铬细胞瘤和甲状腺髓样癌。<10%病人有神经瘤和嗜铬细胞瘤, 而其余有神经瘤和甲状腺髓样癌无嗜铬细胞瘤。

甲状腺髓样癌和嗜铬细胞瘤很像MEN-ⅡA综合征中的相应疾病, 两者倾向双侧和多中心。然而, 甲状腺髓样癌在MEN-ⅡB综合征中特别倾向侵犯性, 可见于很年幼儿童。

诊断和治疗

包括家族筛选和治疗, 内容同上述MEN-ⅡA综合征。对MEN-ⅡB遗传筛选现在已能高度精确进行。已识别基因携带者, 主张在婴儿期或儿童早期进行预防性甲状腺切除和一旦诊断确立, 所有病人应作甲状腺切除。如有嗜铬细胞瘤, 应先于甲状腺手术前进行手术切除。

第11节 多腺体缺陷综合征

(自身免疫多腺体综合征; 多内分泌缺陷综合征)

数个内分泌腺同时发生功能低下。

病因学和发病机制

内分泌缺陷可以由感染、梗塞或肿瘤导致全部或大部分腺体破坏引起。然而, 最通常内分泌腺功能衰竭是由于自身免疫反应产生炎症, 淋巴细胞浸润和部分或完全破坏的结果。影响一个腺体自身免疫病常常跟随着损害另一个腺体导致多内分泌腺衰竭。已对两个主要类型衰竭加以描述(表11-1)。

I型, 发病常在儿童或35岁前。甲状旁腺功能减退最多见(79%), 其次是肾上腺皮质衰竭(72%)。青春后期性腺衰竭, 女性60%, 男性约15%。慢性粘

表 11-1 多内分泌缺陷综合征 I 型和 II 型特征

特征	I 型	II 型
起病年龄	儿童 (高峰 12 岁)	成人 (高峰 30 岁)
HLA 型	A28, A3	主要 B8, DW3, DR3, DR4; 其他在特殊病中
女/男	1.4/1	1.8/1
临床表现		
艾迪生病	67%	100%
甲状腺病*	10%~11%	69%
恶性贫血	13%~15%	<1%
IDDM	2%~4%	52%
性腺衰竭	45%	3.5%
甲状旁腺功能减退	82%	未见
白癜风	4%	5%~50%
慢性粘膜皮肤念珠菌病	73%~78%	未见
慢性活动性肝炎	11%~13%	未见
斑脱	26%~32%	未见
吸收不良	22%~24%	未见
腹腔病和重症肌无力	未见	发病率未定

* 通常是慢性淋巴细胞性甲状腺炎, 但同样包括 Graves 病。

膜念珠菌病常见, 糖尿病很少发生。此型可以伴有 HLA A3、A28 或 21 号染色体上一个位点, 通常是常染色体隐性遗传。

II 型腺体衰竭一般见于成人, 高峰在 30 岁, 总是累及肾上腺和比较常见于甲状腺 (施米特综合征) 和胰岛, 产生胰岛素依赖型糖尿病 (IDDM)。常有抗靶器官抗体, 特别是抗 P₄₅₀ 细胞色素肾上腺皮质酶。然而, 损害腺体作用不清。有些病人开始是甲状腺兴奋抗体, 有甲亢症状和体征。腺体破坏主要是细胞介导自体免疫或者是由于抑制了抑制 T 细胞功能, 或者是某些其他 T 细胞介导损害。此外, 减少系统性 T 细胞介导免疫常见, 表现为对标准抗原皮试反应低下, 如念珠菌素 (来自念珠菌), 发癣菌素 (来自发癣菌) 和结核菌素。抑制反应亦见于约 30% 有正常内分泌功能的第一代亲属, 提示 II 型特殊 HLA 型特征伴有对某些诱导破坏反应病毒易感性。

另一组, III 型, 发生在成人, 不累及肾上腺, 但至少包括下述症状中的两个: 甲状腺缺陷、IDDM、恶性贫血、白癜风、斑脱。因为 III 型不同的表现是无肾上腺功能不足, 可能仅是复合疾病的一个“废纸篓”, 如出现肾上腺衰竭, 即转变成 II 型。

症状、体征和诊断

多腺体缺陷综合征病人临床表现就是个别腺体缺陷表现总合。个别腺体破坏

出现无特殊顺序。测定抗内分泌腺体循环抗体水平及其组成似乎没有帮助,因为这些抗体可以持续数年而无内分泌腺衰竭。然而,探测抗体对某些情况有帮助,如自身免疫性与结核性肾上腺功能减退的鉴别和决定甲减的原因。多内分泌腺缺陷可提示下丘脑-垂体衰竭。几乎所有病例垂体促激素血浆水平提高证明是周围性缺陷,罕见情况有下丘脑-垂体功能不足同样作为Ⅱ型综合组成成分。

治疗

不同单腺体缺陷的治疗在手册中会有讨论。然而多发性缺陷(如肾上腺皮质不足合并糖尿病相互作用可使治疗变得复杂。一个内分泌功能减退的病人应观察其以后数年中另一个腺体缺陷出现。性腺衰竭用促性腺激素治疗无效,并且慢性粘膜皮肤念珠菌病通常对治疗不敏感。内分泌衰竭早期,免疫抑制剂量环孢霉素(cyclosporin)可能有益于某些病人。

第12节 水、电解质、矿物质和酸碱代谢

体液容量、电解质浓度和酸碱平衡正常维持在极狭窄范围内,尽管饮食摄入、代谢活动和环境应激有大的变动。保持体液稳定主要依赖肾脏和受各种相互的生理过程控制。本节总结在健康状态下这些过程的许多方面,对内环境应激反应和几种常见液体、电解质和酸-碱紊乱的诊断处理。

水和钠代谢

水

总体水(TBW)含量年轻男性平均占体重60%,脂肪组织水分含量较低,因此,体重中所占总体水女性中(55%)平均略低,肥胖者和老年人大体上较低。约2/3总水在细胞内,1/3在细胞外。细胞外液体(ECF)约3/4在间质腔隙和细胞周围结缔组织,而1/4在血管内。

摄入 进入量每天可以有大的变化。进水很大程度受习惯、文化因素、可获得性和口渴影响。可进水量决定于肾脏浓缩和稀释尿液能力。正常肾功能成人为了排泄每天溶质负荷达最大尿液浓缩平均需要400~500ml水。除了摄入水分外,200~300ml/d来自组织代谢产生,因此为了防止肾衰需要摄入水分很少(200~300ml/d)。然而,为了补偿总水丢失和维持水平衡每天需要摄入700~800ml水(见下文)。长期进水<700~800ml将会导致渗透压增加,兴奋口渴。当排泄最大稀释尿,溶质负荷接近25L,长期进水>25L/d,最后导致丧失体液内环境稳定和血浆渗透压降低。

丢失 非显性水分丢失由于呼吸和皮肤蒸发约每公斤体重0.4~0.5ml/小

时, 平均 70kg 成人约 650~850ml/24 小时。由于发热, 体温较正常高 1 度, 增加失水 50~75ml/24 小时, 汗丢失一般可忽略不计, 但当发热或温暖气候时可以非常明显。胃肠道水分丢失在健康者同样可以忽略, 但严重腹泻或长期呕吐时可以非常明显。

渗透压

细胞内液体 (ICF) 和细胞外液体 (ECF) 的离子组成有明显差别。主要的细胞内阳离子是钾, 平均浓度是 140mEq/L, 细胞外钾 (虽甚重要和严密受调节) 要低得多 3.5~5mEq/L。主要细胞外阳离子是钠, 平均浓度 140mEq/L。细胞内钠浓度很低, 约 12mEq/L。这些差别维持有赖于位于所有细胞膜上的 Na^+ , K^+ -ATP 酶离子泵, 需能泵将钠运至细胞外伴随钾运动进入细胞内, 使用贮存在 ATP 能量。

细胞内和细胞外腔隙水的运动受每一腔隙渗透压控制, 因大多数细胞膜对水高度可渗透。正常 ECF 渗透压 (290mOsm/kg H_2O) 约等于 ICF 渗透压。因此, 血浆渗透压是方便和正确指示细胞内渗透压。体液渗透压可用以下公式近似计算:

$$\text{血浆渗透压 (mOsm/kg)} = 2 [\text{血清 (Na)}] + \frac{[\text{葡萄糖}]}{18} + \frac{[\text{BUN}]}{2.8}$$

血 Na^+ 以 mEq/L 表示, 葡萄糖和 BUN 以 mg/dl 表示。如在公式中所示, 血清钠浓度是血浆渗透压主要决定簇。所以, 高血钠通常指示血浆和细胞高张 (脱水), 低血钠通常指示血浆和细胞低张。

血浆渗透压正常不受葡萄糖和 BUN 太大影响。然而某些情况高血糖或明显氮质血症可以提高血浆渗透压。显著高血糖, ECF 渗透压升高, 超过 ICF 渗透压, 因为葡萄糖在缺乏胰岛素时缓慢地通过细胞膜, 导致水向细胞外运动进入 ECF。血清钠浓度下降与 ECF 稀释成正比, 增加血浆葡萄糖超过正常值每 100mg/dl (5.55mmol/L), 血清钠降低 1.6mEq/L。这一现象称为转移性低血钠, 因为 TBW 中总钠量无改变。无特殊治疗指征, 因为一旦血浆葡萄糖浓度降低, 血钠浓度随之恢复正常。尿素不像葡萄糖, 易进入细胞内, 细胞内外尿素浓度相等, 细胞内容量无明显变化。因此, 氮质血症虽然血浆渗透压升高, 但血浆张力或有效血浆渗透压不变。

最后, 血浆渗透压明显改变是血清钠测定的错误。正常血浆渗透压的假性低血钠症见于高脂血症或极高蛋白血症, 因为脂肪和蛋白质占据作为分析血浆的空间。最新测定血浆电解质采用离子选择电极法避免了这一伪差。

血浆渗透压可以直接测定。当测定血浆渗透压超过上述公式计算 $> 10\text{mOsm/L}$, 即出现渗透压间隙。出现增加的渗透压间隙, 可能是由于血浆中有一个或一个以上不能测定渗透活性物质有关。表 12-1 列出的几个最常见增加渗透压间隙原因。当发现增加渗透压间隙, 应立即进行特殊检查决定原因, 并进行特殊治疗。

表 12-1 增加血浆渗透压间隙的最常见原因

乙醇
异丙醇
甲醇
乙烯甘醇
甘露醇
甘氨酸（通过尿道切除前列腺后）

TBW 容量受口渴、抗利尿激素(ADH)分泌和肾脏调节。下丘脑前侧区渗透压受体受渗透压增高的兴奋,并刺激邻近口渴中枢。口渴兴奋引起口渴感知,随之增加水摄入。渗透压受体同样对高渗反应,刺激垂体后叶 ADH 释放。ADH 依次使远端肾单位水重吸收增加,这是由于该段肾单位对水通透性增加,而对其他物质相对不能透过。ECF 渗透

压维持在狭窄范围内。增加 2% 导致口渴和 ADH 释放。除了增加血浆渗透压,可以有正常渗透压兴奋 ADH 释放。严重容量丧失情况下,不管渗透压如何,为防止 ECF 容量减少,ADH 随之分泌,这种情况下,水得以保留,血浆渗透压降低。

钠

因为钠 (Na) 是 ECF 中主要渗透活性阳离子。总体钠含量变化和 ECF 容量改变平行。当总钠含量低,ECF 容量丢失。ECF 容量丢失可被位于心房,胸腔静脉压力感受器感知,导致肾脏保留钠。当总钠含量高,即出现容量过高负荷。位于颈动脉窦和肾脏近球小器高压受体感知高负荷,并增加钠利尿,这样容量可向正常方向调整。

总体钠含量受饮食钠和肾排钠之间平衡调节。不产生明显钠丢失,除非肾脏和肾外(由于皮肤和胃肠道失钠)失钠伴钠摄入不足。肾保留钠缺陷同样可由于原发性肾病、肾上腺衰竭或利尿剂治疗所致。类似情况,钠高负荷可导致钠摄入和排泄之间失衡,但由于正常肾有大量排钠能力,所以钠过高负荷一般暗示肾排钠缺陷。

肾钠排泄可以摄入相当量钠而得以矫正。控制钠排泄与肾血流量和 GFR 相一致。作为重吸收进入肾单位钠量变化直接与 GFR 有关。因此滞钠可继发于慢性肾功能不足。同样,由于心衰减少了肾血流量和滤过钠的负荷导致水肿。

肾素-血管紧张素-醛固酮轴心是肾脏盐排泄的主要调节机制。容量丧失状态,GFR 和钠进入远端肾单位降低,引起近球小器入球动脉细胞肾素释放,血管紧张素原(肾素基质)由肾素酶解形成多肽血管紧张素 I。血管紧张素 I 进一步经血管紧张素转换酶(ACE)裂解形成具有活性血管紧张素 II。血管紧张素 II 通过降低钠滤过负荷增加钠重吸收和增加近端肾小管钠重吸收。血管紧张素 II 同样兴奋肾上腺皮质细胞分泌盐皮质激素醛固酮。醛固酮直接作用于亨利袢,远端小管和集合管增加钠重吸收。肾素-血管紧张素-醛固酮轴心调节障碍导致不同程度液体量和电解质紊乱。肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药物治疗仍然是这些许多紊乱治疗的主要手段。

最近,已有几个钠利尿因子被识别,包括毒毛旋花甙 G 样物质,其通过抑制 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶诱导钠利尿。第二组心房钠利尿肽(ANP)亦已识别。循环

中活性 ANP 似乎含有 28 氨基酸，来自肽前体 C 端。ANP 见于心房组织分泌颗粒内，释放出现是对加压因子-诱导急性血压增加，钠负荷、ECF 容量扩张和其他原因心房紧张的反应。血浆 ANP 水平增高见于 ECF 容量过高负荷病人，原发性醛固酮增多症、心衰、肾衰、肝硬化腹水和一些原发性高血压病人。相反，ANP 血浆水平降低发生在某些肾病综合征和有效循环 ECF 容量减少的病人。

实验室，ANP 对抗血管紧张素的缩血管效应和抑制醛固酮释放和醛固酮潴钠作用。当 ANP 对人和动物灌注时，其效应变化不定。人体进行生理剂量 ANP 灌注诱导轻度钠利尿，但同样降低血管紧张素 II、醛固酮、血浆肾素活性的血浆水平。尽管肾血浆流量下降和血压降低，但大剂量 ANP 可增加钠利尿和 GFR。ANP 似乎在调节 ECF 容量，钠代谢和血压方面起重要作用。然而整个生理、病理生理和治疗意义仍待阐明。

水和钠代谢障碍

虽然水和钠平衡障碍常常同时发生，最好应分别加以考虑。

水平衡 总体水 (TBW) 分布在 ICF (2/3) 和 ECF (1/3) 之间。单纯水缺乏或过多是分布在 ICF 和 ECF 之间呈同等比例。因此 ECF 容量改变在单纯 TBW 障碍中的临床症状不突出，而体征通常与 ECF 渗透压改变有关。因为血清钠浓度是 ECF 渗透压主要决定簇，所以水过多导致低钠血症，而脱水导致高钠血症。脱水这一术语常常是指钠和 TBW 同时缺乏，但最恰当是描写相对单纯 TBW 缺乏。水过多大多是描述相对性单纯 TBW 增加。

钠平衡 因为钠主要在 ECF，总体钠含量缺乏和过多是分别以 ECF 容量丢失或过负荷体征为特点，血清钠浓度不必随着总体钠缺乏和过多而改变。

决定 ECF 容量状态唯有依靠体检。中心静脉压 (CVP) 可以采用下述方法估计：病人头躯体抬高 30° 仰卧，在第二肋间隙以上观察到颈内静脉搏动高度加 5mmHg。CVP 可用中心静脉插管至右心房或上腔静脉直接测定。正常 CVP 1~8cmH₂O (1~6mmHg)，该测定可靠地指出血管内容量状态，除非病人患有心包填塞、三尖瓣功能紊乱、急性左心衰竭或单纯右心衰竭。如果这些病存在，则肺毛细管楔压可比较正确地估计左室充盈压和有效血管内容量。肺毛细管楔压典型是 6~13cmH₂O (5~10mmHg)。除了增加 CVP 外，ECF 容量过度同样可致水肿。平均 70kg 成人，必须积累增加 EFC 3L 才能在体检时发现水肿。如局部水肿，像静脉和淋巴管阻塞要排除，水肿出现是钠过多的可靠体征。钠过度的附加表现，像肺水肿主要决定于心脏状态和血管和间质腔之间 ECF 分布。

细胞外液容量浓缩

ECF 容量降低可由净总体钠降低引起。

发病机制

体内失钠总是伴有水丢失。失钠的最终结果是 ECF 容量丢失。是否伴随容量丢失血浆钠浓度增加、降低或不变主要决定于容量丧失途径（如胃肠道、肾脏）和替代液体种类。其他因素可以同样影响容量丧失时血浆钠浓度，包括 ADH 分泌或损害溶质进入远端小管导致水潴留。ECF 容量丢失的最常见原因列入表 12-2。

表 12-2 ECF 容量丢失的主要原因

肾外
胃肠道：呕吐、腹泻、鼻胃管吸引
皮肤：出汗
透析：血透、腹透
第三腔丧失：肠腔、腹膜腔、腹膜后灼伤、外伤
肾或肾上腺
慢性肾衰：失盐性肾病（髓质囊性病变、间质性肾炎、有些肾盂肾炎、骨髓瘤）
急性肾衰：恢复过程中利尿期
利尿剂
糖尿病伴酮酸中毒或大量尿糖
Barter 综合征
肾上腺病：艾迪生病（糖皮质激素缺乏）、醛固酮缺乏症

症状、体征和诊断

有液体摄入不足史的病人（特别是昏迷或精神紊乱病人）；呕吐、腹泻（或医源性胃肠道丧失，如鼻胃管吸引、回肠造口术或结肠造口术）；利尿剂治疗；糖尿病症状；肾和肾上腺疾病。如果疑有 ECF 容量丧失，有时可有近期体重减轻史。

轻度细胞外液容量丢失，唯一的体征是减少皮肤弹性和眼球压力。粘膜干燥常常不可靠，特别是老年人或张口呼吸病人。直立性低血压（直立时收缩压降低 $>10\text{mmHg}$ ）、心动过速和低 CVP 是比较可靠的体征，虽然直立性变化可见于无 ECF 容量丢失长期卧床病人。当 ECF 容量减少 $>5\%$ 或更多，直立性心动过速或低血压一般出现。严重容量丢失可以导致精神紊乱和明显休克。

正常功能性肾脏对容量丢失反应是保留钠。当容量丢失严重足以导致尿量减少，尿钠浓度通常 $<10\sim15\text{mEq/L}$ ；钠分排泄（尿钠/血浆钠 \div 尿肌酐/血浆肌酐）通常 $<1\%$ ；尿渗透压常常升高。如除了容量丢失，有代谢性碱中毒存在，尿钠浓度可以高，因此，误导容量状态的程度；在这种情况下，低尿氯浓度（ $<10\text{mEq/L}$ ）比较可靠地指示 ECF 容量丢失。如果失钠是由于肾脏病、利尿剂或肾上腺功能不足，尿钠浓度一般 $>20\text{mEq/L}$ 。实验值如血球压积在容量丢失时常常增加，但难以解释，除非基础值已知。明显 ECF 容量丢失亦常常产生轻至中度 BUN 和血浆肌酐升高（肾前性氮质血症 BUN/肌酐比例 $>20:1$ ）。

治疗

轻至中度 ECF 容量丢失，如病人神志清楚，无胃肠功能紊乱，可以口服钠和水而矫正。容量丢失的原发病因必须矫正，如中止利尿剂或治疗腹泻。当容量丢失严重，出现低血压或口服治疗难以进行，则静脉盐水补充为首选（见下文）。当肾排水正常，则水和钠缺乏可用 0.9% 盐水安全地补充。当伴有水代谢障碍，水补充按以下讨论进行修改。当 ECF 容量丢失是由于代谢或代谢病并发症，如糖尿病酮症酸中毒或艾迪生病，除了补充水外，应该注意矫正这些问题（参见第 9 和第 13 节）。

细胞外液容量扩张

ECF 容量增加由总体钠含量净增加伴水肿所致。

发病机制

因为钠主要限于细胞外，增加总体钠含量，随之反应出 ECF 容量增加。血管内容量增加通常导致迅速肾脏水和钠排泄。因此，维持容量过负荷和水肿形成引起间质腔液体滞留。间质和血管内腔之间液体运动有赖于毛细管水平的斯塔林（Starling）力。增加毛细管静水压，如心衰；降低血浆渗透压，如在肾病综合征所见；或两者同时存在，像发生在严重肝硬化腹水，导致液体进入间质腔隙和水肿形成。在这种情况下，随之血管内容量丧失导致增加肾脏滞钠和维持过负荷状态。容量过负荷主要原因列入表 12-3。

表 12-3 细胞外液容量过负荷主要原因

肾钠滞留
充血性心力衰竭，包括心、肺
肝硬化
妊娠和经前水肿
肾脏病，尤其是肾病综合征
药物（敏乐定、NSAID、雌激素、氟氢化可的松）
降低血浆渗透压
肾病综合征
蛋白丢失肠道疾病
减少白蛋白合成（肝硬化和营养不良）
增加毛细血管渗透性
脓毒症综合征
成人呼吸窘迫综合征
灼伤、外伤
白介毒素 II 治疗
血管性水肿
特发性水肿

症状、体征和诊断

ECF 容量过负荷的早期症状相当的非特异性，可发生在明显水肿以前。这些包括体重增加和无力。当容量过负荷由左心功能紊乱所致，则有劳动时呼吸困难，降低锻炼耐受性、端坐呼吸和阵发性夜间呼吸困难同样见于早期。

症状如晨起时眼肿胀，下午 5~6 点钟鞋子紧缩常常出现在水肿形成早期。水肿常决定于心衰和可伴有诸多体检发现，包括肺部啰音、高 CVP、收缩期奔马律和心脏扩大伴肺水肿和/或胸片示胸膜渗出。水肿常限于下肢和肝硬化时伴有腹水。肝硬化伴随体征常常存在，包括蜘蛛状痣、男性乳房发育、肝掌和睾丸萎缩。相反，肾病综合征水

肿常常呈弥漫性，时有全身水肿伴胸腔渗出和腹水。眶周水肿肾病综合征多见，但并非恒定不变。

治疗

最初治疗应该矫正 ECF 容量扩张的原发病因。左室功能紊乱、心肌缺血和心律紊乱必须治疗。毛地黄（影响肌收缩力药物）和减少后负荷改善心功能，由于改善钠进入肾脏可降低和阻止利尿剂需要，因此降低肾脏保留钠。肾病综合征原发病因治疗各异，取决于特殊肾脏组织学改变。若干肾病综合征的原发病因对治疗无效。ACE 抑制剂常可使蛋白尿水平降低。ACE 抑制剂应用必须当心，对有肾功能损害病人必须监察肾功能不足和高血钾。

ECF 容量过负荷，利尿剂大多有用。袢利尿剂，像速尿，抑制亨利袢厚上枝钠重吸收。噻嗪类利尿剂抑制远端小管钠重吸收。袢利尿剂和噻嗪类利尿剂导致钾丢失，在有些病人中是一个问题。保钾利尿剂，如阿米洛利、氨苯蝶啶和安体舒通抑制远端肾小管和集合管钠重吸收。当单独应用，有轻度钠利尿作用。氨苯蝶啶和阿米洛利和噻嗪类配合应用可防止钾丢失。

利尿剂不敏感常见，原因常常是多因素。容量过负荷的原发病因治疗不足够，病人不服从医嘱（特别是有钠盐限制），容量不足，肾功能不全，这些是大多数病例对抗利尿剂的主要原因。逐步增加袢利尿剂剂量常常促使利尿获得成功。袢利尿剂和噻嗪类利尿剂联合应用对用一种利尿剂有对抗病人常常有效。

一旦容量过负荷通过利尿剂矫正，维持正常血容量需限制饮食中钠（主要纠正饮食习惯），除非原发病因完全排除。根据病史常难决定钠摄入，但饮食钠摄入可测定 24 小时尿钠，一旦达稳定状态（如新近无体重改变和利尿剂剂量改变）则已成功地调节。食物中含有 $\text{Na } 2 \sim 3\text{g/d}$ ，可以很好耐受，除了严重容量过负荷外，所有病人可以很好进行。一般用钾盐代替钠盐帮助病人耐受低钠饮食；然而须当心，尤其是接受保钾利尿剂、ACE 抑制剂和肾衰的病人，因为有潜在致命的高血钾的可能。

低钠血症

降低血浆钠浓度是由于水相对多于溶质致使 $\text{Na} < 136\text{mEq/L}$ 。

发生率、病因学和发病机制

低钠血症是最常见的电解质紊乱，约占入院病人 1%。住院的 AIDS 病人低血钠症超过 50%。

低钠血症反映出 TBW 相对多于总体钠含量。因为总体钠含量由 ECF 容量状态所反映，因此有必要将低钠血症病因分类为低血容量、正常 ECF 容量和高血容量低钠血症。低钠血症的主要原因总结在表 12-4。

肾脏液体丢失导致低钠血症可见于盐皮质激素缺乏、利尿剂治疗、渗透性利尿或失盐性肾病。失盐性肾病包括主要由于间质（小管）性功能障碍的一组松散限定性固有肾脏疾病。这些包括间质性肾炎、髓质囊性疾病、部分性输尿管梗阻和偶尔见到的多囊肾。低血容量低钠血症的肾脏原因通常可由临床病史与肾外原

表 12-4 低钠血症的主要原因

低血容量性低钠血症
(降低 TBW 和 Na; Na 降低相对较多)
肾外丢失
胃肠道: 呕吐、腹泻
第 3 腔丢失: 胰腺炎、腹膜炎、小肠、梗阻、横纹肌溶解、灼伤
肾性丢失
利尿剂
渗透性利尿 (葡萄糖、尿素、甘露醇)
盐皮质激素缺乏
失盐性肾脏病
正常血容量性低钠血症 (增加 TBW; 近乎正常总体 Na)
利尿剂
甲状腺功能减退
糖皮质激素缺乏
ADH 释放增加 (手术麻醉后、疼痛、情绪应激)
不适当 ADH 分泌综合征
原发性烦渴
高血容量性低钠血症 (增加总体 Na; TBW 增加相对较多)
肾外疾病
充血性心力衰竭
肝硬化
肾脏疾病
肾病综合征
急性肾衰
慢性肾衰

TBW = 总体水

因鉴别。进行性肾脏液体丢失病人由不适当高尿钠浓度 ($>20\text{mEq/L}$) 与肾外性液体丢失病人区别。除外这些见于代谢性碱中毒 (如发生持续性呕吐) 有大量 HCO_3^- 排泄在尿液中, 还必须排泄钠维持电解质中性。代谢性碱中毒, 尿氯浓度常常可鉴别肾性与肾外性容量丢失 (见下文代谢性碱中毒)。

利尿剂同样可产生低血容量性低钠血症。噻嗪类利尿剂尤其影响肾脏稀释能力而增加钠排泄。一旦发生容量丢失, ADH 非渗透性释放引起潴水, 使低钠血症更甚。同时有低钾血症使钠进入细胞内和增加 ADH 释放, 因而使低钠血症更为严重。噻嗪类的作用在停药后持续 2 周; 然而低钠血症常常对补钾和合理限制水摄入 (直至药物作用消失) 和容量缺乏有反应。老年病人对噻嗪类利尿剂诱导低钠血症尤其敏感, 特别是原先存在肾排水缺陷。罕见的是开始用噻嗪类利尿剂由于过度钠利尿和原先损害尿液稀释能力, 这些病人在数周内可发展成严重的威胁生命的低钠血症。袢利尿剂很少引起低钠血症。

AIDS 因有多器官系统损害, 有许多低钠血症的潜在原因。低钠血症可以由给低张液伴肾功能损害或由于血管内容量丢失引起非渗透性垂体加压素释放 (有或没有同时使用损害肾脏排水药物) 引起。此外肾上腺皮质不足, 在 AIDS

变得更为常见，因为细胞巨病毒肾上腺炎、真菌感染或酮康唑影响肾上腺糖皮质激素和盐皮质激素合成。最后，不适当 ADH 分泌综合征可见于 AIDS，因为同时存在肺和 CNS 感染。

低血容量低钠血症是以缺水和缺钠为特征，但按比例失钠多于失水。当液体丢失时，如持续呕吐，严重腹泻，或液体滞留在第3腔隙病人，补充游离水或静脉给予低渗液体，低钠血症可以发生。明显 ECF 液体丢失同样导致非渗透性 ADH 释放，引起肾潴水，进一步加重低钠血症。低血容量低钠血症可以由于肾外和肾性液体丢失。肾外丢失包括胃肠道和第3腔隙丢失。奇怪的是在胰腺炎、腹膜炎、小肠梗阻，大容量液体可以被阻隔在其中或丢失在严重体表面积 (BSA) 灼伤。正常肾脏对容量丧失的反应是保留钠。低血容量的肾外原因，典型者见尿钠浓度 $< 10\text{mEq/L}$ 。

正常容量低钠血症结果是当 TBW 增加而无明显总体钠含量增加。只有当饮水超过肾脏排水能力，原发性烦渴可引起低钠血症。因为肾脏可排泄水 25L/d ，唯独因为烦渴低钠仅仅由于摄入大量水或肾稀释能力缺陷的结果。这通常仅见于精神病或轻度烦渴和肾功能不全病人。在肾功能不全、艾迪生病、粘液性水肿或非渗透性 ADH 分泌（应激、手术后和药物，如氯磺丙脲、甲苯磺丁脲、阿片、巴比妥、长春新碱、氯贝特、卡马西平），稀释性低钠血症同样可以是过度摄入水而无钠潴留。由于术后给予过多低渗液体和非渗透性 ADH 分泌，术后低钠血症发生率达 4.5% 。某些药物如环磷酰胺、NSAID，氯磺丙脲可增强内源性 ADH 在肾脏的反应，而其他如催产素对肾脏有直接 ADH 样作用。所有这些疾病中排水缺陷最常见。

高血容量低钠血症以增加总体钠和 TBW 为特征，各种水肿性疾病，包括心衰和肝硬化有高血容量低钠血症。罕见有低钠血症发生在肾病综合征，但由于高脂干扰钠的测定引起假性低钠血症同样必须考虑。这些疾病均降低有效循环容量导致 ADH 和血管紧张素释放，低钠血症如存在，是由于 ADH 在肾脏抗利尿作用及血管紧张素直接损害肾排水结果。降低 GFR 和血管紧张素 II 兴奋口渴同样可以增加低钠血症产生。除了低钠血症和水肿，低钠浓度 ($< 10\text{mEq/L}$) 和高尿渗透性（相对于血浆讲）一般可发生在无利尿剂时。

对中枢神经系统 (CNS) 的影响 根据经验，在急性和慢性低钠血症，脑细胞含水量增加，然而由于降低脑细胞电解质含量，慢性低血钠时，脑含水量增加少于血浆渗透程度所预见量。急性低钠血症，脑细胞不可能矫正其张力接近正常，结果产生水肿。因此 CNS 功能障碍症状比较常见，急性低钠血症死亡率高于慢性低钠血症。

不适当 ADH 分泌综合征 (SIADH) 是指血浆低渗透性和低钠血症时无最大稀释尿。此外诊断依赖无容量丢失或过负荷，情绪应激或疼痛，利尿剂或其他兴奋 ADH 分泌药物，并有正常心、肝、肾、肾上腺和甲状腺功能。SIADH 伴随许

多疾病（表 12-5）。

表 12-5 SIADH 综合征伴随疾病

恶性肿瘤
肺
十二指肠球部
胰腺
淋巴瘤
中枢神经系统
肺部疾病
肺炎
肺脓肿
肺结核
曲霉菌
正压呼吸
中枢神经系统疾病
脑炎
脑膜炎
脑脓肿
Guillain-Barré 综合征
硬膜下或蛛网膜下出血
急性精神病
卒中
急性间歇性卟啉病

虽然 SIADH 经典上是归于持续 ADH 分泌，但有若干类型 ADH 释放通过放射免疫测定已经识别。某些病人，ADH 分泌反常，似乎不受渗透压控制。在另一大组，ADH 水平随着血浆渗透压浓度适当变化，但对 ADH 释放的渗透阈值异常地低（重建渗透压控制点）。一小组病人似有恒定低水平 ADH 释放；在正常范围血浆渗透压内 ADH 释放是适当的；当血浆变成低渗透压，不能抑制 ADH 释放。另一小组病人不能最大稀释尿液或排泄负荷水，但有正常 ADH 释放。这些病人有不适当抗利尿综合征，而不是 SIADH，只有测定血浆 ADH 水平才可以区别。

症状和体征 当有效血浆渗透压 $\leq 240 \text{ mOsm/kg}$ ，任其什么原发病因，低血钠症状一般均会出现。然而，降低的速率和绝

对降低幅度一样重要。如降低速率快，症状可出现在略高的血浆渗透压。低血钠表现可能难以捉摸；主要是精神状态改变，包括性格改变、嗜睡和意识不清。当低钠血症伴总体钠含量障碍，容量丢失或过负荷体征同样存在（见上文 ECF 容量减少和 ECF 容量扩张）。当血浆 $\text{Na} < 115 \text{ mEq/L}$ ，可以有木僵、神经肌肉高兴奋性、癫痫、长时间昏迷和死亡。罕见的是，治疗起初有改善，继而出现迟发性神经症状，最后昏迷、持久植物状态或死亡。不同解剖改变包括脑水肿、小脑扁桃体疝和脱髓鞘病变（桥脑和桥脑外）已经观察到。因低钠血症见有中心性桥脑髓鞘破坏的神经病理变化已有描述，尤其在嗜酒、营养不良或其他衰弱病人。脱髓鞘病变与低钠血症矫正的速度、程度或缺氧关系有争论（见下文治疗）。

最近有证据提示，近更年期前女性对急性低钠血症伴严重脑水肿特别敏感。多半是雌激素和黄体酮抑制 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶，结果减少容质从脑细胞中移出。据报告后遗症包括下丘脑和后叶垂体梗塞，严重病例有脑干疝。

预后

急性低钠血症死亡率多于慢性低钠血症。如上所述，体力衰弱疾病同样似乎影响低钠血症的存活。因此，当低钠血症伴有嗜酒、肝硬化、心衰、恶性病时，死亡率增加。

治疗

轻度、无症状低钠血症（即血浆 $\text{Na} > 120 \text{ mEq/L}$ ）的处理是明确的，特别是

如原发病因可以发现和排除。因此，噻嗪类诱导的低钠血症病人，停用利尿剂、补充钠和/或钾的缺乏足以。同样，如果轻度低钠血症是由于对肾脏排水障碍病人不适当的肠道外补充水分，只要停止低张液体治疗即可。

出现低钠、高钾血症和低血压应该提示肾上腺功能不足，可能需要糖皮质激素（氢化可的松 100~200mg 放入 5% 葡萄糖和 0.9% 盐水 1L 中滴注 4 小时，目的是治疗急性肾上腺功能不足）（参见第 9 节）。当肾上腺功能正常，但低钠血症伴有 ECF 容量丢失和低血压，给予 0.9% 盐水通常可矫正低钠血症和低血压。如原发疾病好转缓慢或低血钠显著（即血浆 $\text{Na} < 120\text{mEq/L}$ ），限制水摄入 $< 500 \sim 1000\text{ml}/24\text{h}$ 甚为有效。

由于肾潴钠（心衰、肝硬化或肾病综合征）ECF 容量扩张伴随稀释性低钠血症的大部分病人很少有低钠血症引起的症状。这种情况下限制水结合原发疾病治疗常常成功，开普酮（ACE 抑制剂）结合袢利尿剂可以矫正心衰病人顽固性低钠血症。给予开普酮和其他 ACE 抑制剂对肾素-血管紧张素-醛固酮活性增加为特征的其他 ECF 容量增加可以同样有效，尤其是肾病综合征。如 SIADH 存在，严格限制维持水量 25%~50% 是需要的。持久的矫正依赖于原发疾病的成功治疗。

当原发病不可能治愈，如转移性肺癌，严格限制水对病人难以接受，去甲金霉素（900~1200mg/d）可能有帮助。然而，对肝硬化病人去甲金霉素会伴有急性肾衰。虽然停用去甲金霉素后，肾衰通常可以逆转，但该药应避免用于肝硬化病人，对其他病应慎用。

当有严重水中毒症状（癫痫）或低钠血症严重（血浆 $\text{Na} < 115\text{mEq/L}$ ），有效渗透压 $< 230\text{mOsm/kg}$ ，对低钠血症治疗有诸多争论。争论主要是针对低钠血症矫正的程度和速度。当低钠血症严重但无症状，严格限制水摄入通常安全、有效，虽然有些专家主张用高渗盐水。高渗（3%）盐水（含 513mEqNa/L ）给予治疗严重、症状性低钠血症（癫痫大发作）。因为可能促发神经后遗症（尤其中心性桥脑髓鞘破坏病变），对于这种低钠血症，高渗盐水应非常当心使用。专家们认为，过度矫正低钠血症有危险；高钠血症，甚至正常钠血症应该避免。

许多专家推荐血浆钠提高不快于 1mEq/h ，绝对升高不 $> 10\text{mEq}/24\text{h}$ 。合理治疗方案如下：高渗（3%）盐水 250ml 应缓慢静脉滴注，然后在 10 小时后测血清钠，如测定值仍然太低，可再予相同剂量，维持血清钠升高 $< 10\text{mEq}/24\text{h}$ 。

同时有 ECF 容量扩张病人（包括 SIADH），给予袢利尿剂如速尿，结合应用等渗盐水加氯化钾补充利尿剂诱导的钾丢失。在高血容量低钠血症对利尿剂无反应，为了控制 ECF 容量，间歇性或连续血透可能是必要的，而低钠血症用静脉高渗盐水矫正。

继过快矫正低钠血症后最重要的神经后遗症是中心性桥脑髓鞘破坏（中心基底桥脑脱髓鞘病变）。脱髓鞘同样可影响中枢其他部分。四肢麻痹和下面部和舌

无力可在数天至数周内出现。病损可向背累及感觉通道,使病人有紧闭综合征(alocked-in syndrome)(醒和感知状态,因为病人全身运动麻痹,不能进行交流,除非暗示性眼球运动)。损伤常常是永久性,全身并发症可以出现。假如钠替代太快(如大容量正常盐水给灼伤病人),用低张液诱导低钠血症有时可缓解中心性桥脑髓鞘破坏的发展。

高钠血症

由于相对性水缺乏(和溶质比)引起血浆钠浓度升高 $>145\text{mEq/L}$ 。

新生儿高钠血症在第260节“新生儿代谢问题”中讨论。

发生率、发病机制和病因学

高钠血症较低钠血症少见,在急性监护入院病人中占 $<1\%$ 。然而成人中高钠血症是其中最严重的电解质紊乱疾病,已报告死亡率介于 $40\% \sim 60\%$ 。因为钠是ECF渗透压主要决定簇,高钠血症意味着ECF高渗透压。ECF相对高张于ICF导致细胞内水向细胞外运动,直至细胞内张力增加达ECF张力。增高BUN同样可导致ECF高渗透压,但BUN可自由透过细胞膜,不会引起细胞内水向细胞外运动或引起伴随症状。当体内丢水无足够补充,一般出现高钠血症。水可以单独丢失或与钠一起丢失。因此高钠血症可有ECF容量丢失,正常容量和容量过负荷。不管容量状态如何,高血钠意味着口渴机制损害或不能获得水。原发疾病严重导致不能饮水与部分高钠血症的高死亡率有关。高钠血症的常见原因列在表12-6。

高钠血症伴容量丢失发生在钠丢失伴有相对多体内水丢失。常见肾外原因包括这些引起低钠血症和容量丢失原因的大多数。低钠血症或高钠血症可以发生严重容量丢失,取决于相对的量盐和水丢失和求诊前饮水量。

高钠血症和容量丢失的肾脏原因包括袢利尿剂治疗。袢利尿剂抑制肾单位浓缩段钠重吸收,并可增加水清除。渗透性利尿同样可导致肾浓缩能力损害,因

表 12-6 高钠血症的主要原因

低血容量高钠血症 (降低TBW和Na;TBW降低相对较多)
肾外丢失
胃肠道:呕吐、腹泻
皮肤:灼伤、过度出汗
肾性丢失
袢利尿剂
渗透性利尿(葡萄糖、尿素、甘露醇)
肾脏本身疾病
正常血容量高钠血症(降低TBW;近乎正常总体Na)
肾外丢失
呼吸道:呼吸加速
皮肤:发热、过度出汗
肾脏丢失
中枢性尿崩症
肾性
其他
不能获得水
原发性烦渴
渗透压控制点重建
高血容量高钠血症(增加钠;正常或增加TBW)
补给高张液体(高张盐水, NaHCO_3 全肠道外营养)
盐皮质激素过多
医源性
肾上腺肿瘤分泌脱氧皮质酮
先天性肾上腺皮质增生(11-羟化酶缺乏)

TBW = 总体水

为高张物质存在肾单位远端管腔。甘油、甘露醇，偶尔尿素可引起渗透性利尿导致高钠血症。多半由于渗透性利尿高钠血症的最常见原因是高血糖，发生在伴有糖尿病非酮症高血糖高渗性昏迷。因为葡萄糖缺乏胰岛素时不能进入细胞内，高血糖进一步使细胞内脱水。由于水进入 ECF（见上文渗透浓度），假性地降低血浆钠使高渗透程度可以不清楚。因有肾脏病，如慢性肾功能不全，亦可阻止最大尿液浓缩，倾向高钠血症。

当单纯水缺乏，会发生无钠平衡障碍的高钠血症。肾外原因丢水，如多汗致使失钠，但因为汗是低张，高钠血症可以出现在明显低血容量前。单纯失水亦可发在中枢性尿崩症或肾性尿崩症（DI）。

垂体性 DI 是由于垂体后叶缺乏产生或释放 ADH。如在尿崩症中，中枢性 DI 病人，典型地是不能排泄浓缩尿。因为口渴机制完好，尿崩症的严重高钠血症只有限制饮水才能发展。中枢性 DI 浓缩功能缺陷经典上是对外源性 ADH 有反应（如血管加压素、1-去氨-8-D 精氨酸加压素和其他——参见第 7 节后叶垂体疾病）。

肾性 DI，尽管有足够循环中 ADH 仍可导致尿浓缩能力缺陷。同中枢性 DI 一样，肾性 DI 不能适当浓缩尿液。由于病人能获得水，口渴能防止严重高钠血症，但不像中枢性 DI，对外源性 ADH 无反应（参见第 29 节）。

原发性高钠血症或原发性口渴减退偶尔可发生在脑损伤儿童和慢性病老年病人。损害口渴机制和渗透性激发 ADH 释放为特征。非渗透性释放 ADH 似乎完好，这些病人血容量一般正常。

高钠血症同样伴有容量过负荷。一般高钠血症是总体钠摄入增加而水摄入相对少的结果，如乳酸酸中毒或心肺复苏过程中补充过多 NaHCO_3 就是一个例子。高钠血症同样可以由于给高渗盐水或过量食物而引起。

高钠血症尤其常见是老年人。原因包括获得水困难，损害口渴、损害肾浓缩能力（由于利尿剂，或随着年龄肾单位减少或其他肾脏病）和增加非显性丢失。老年人 ADH 对渗透性刺激释放增加，而对容量和压力变化反应释放减弱。而且有些老年病人损害血管紧张素 II 产生，这可能直接损害口渴、ADH 释放和肾浓缩能力。老年人高钠血症特别常见于手术后病人和接受鼻饲饮食，肠道外营养或其他高渗溶液者。

症状和体征

高钠血症的主要症状是口渴。有意识高钠血症病人缺乏口渴提示损害口渴机制。说话困难病人不能表达口渴并获得水。高钠血症的主要体征是由于脑细胞皱缩引起 CNS 功能紊乱。结果出现意识不清、神经肌肉兴奋性增加、癫痫或昏迷。皮层下脑血管损伤或蛛网膜下腔出血和静脉栓塞是严重高钠血症死亡病人死后的常见发现。

实验证明，对慢性高钠血症的反应，CNS 细胞内液渗透性物质增加。因此，

脑细胞脱水程度和 CNS 症状在慢性高钠血症较急性高钠血症轻。

当高钠血症发生伴有钠平衡障碍，典型的容量丢失和过负荷症状可以出现（见上文 ECF 容量减少和 ECF 容量扩张）。肾脏浓缩缺陷病人，特征性排泄大容量低张尿。当肾外丢失，失水的方式常常明显（如呕吐、腹泻、过度出汗）和尿钠浓度低。

诊断

禁饮试验可以鉴别其中若干种多尿状态。因为可引起高渗危险，所以该试验只能在对电解质浓度、血和尿渗透压以及容量状态的严密监测下进行。限制摄入水直至病人体重减少 3%~5% 或每小时连续 3 次收集尿渗透压差别在 10% 以内。必须当心避免过度脱水。当达到最大尿渗透压后，皮下注射加压素水剂 5u，1 小时后测尿渗透压。正常禁饮试验反应尿渗透压 $> 800 \text{mOsm/L}$ ，用加压素后尿渗透压很少或不进一步增加。

完全性中枢性 DI，尿最大渗透压 $< 300 \text{mOsm/L}$ ，用血管加压素后尿渗透压明显增加。部分性中枢性 DI，禁饮试验尿渗透压介于 $300 \sim 800 \text{mOsm/L}$ ，用加压素后，尿渗透压预计可增加 $> 10\%$ 。在肾性 DI，禁饮产生最大尿渗透压介于 $300 \sim 500 \text{mOsm/L}$ ，对血管加压素反应甚小。同样，肾性 DI 在禁饮后血浆 ADH 水平十分高 ($> 5 \text{pg/ml}$)。原发性烦渴对禁饮和 ADH 有类似反应，因为肾髓质浓度梯度减退。这些病人禁饮后血浆 ADH 抑制 ($< 5 \text{pg/ml}$) 而可与肾性尿崩症区别。

预后

急性高钠血症死亡率大于慢性高钠血症。因为 CNS 高渗透压和严重原发疾病必然导致对口渴无反应，高钠血症死亡率一般仍然高。

治疗

补充水是治疗的主要目的。如神志清楚无明显胃肠道功能紊乱病人，口服水有效。因持续呕吐或精神状态变化不能饮水病人，最好进行静脉补液。虽然大部分病人可以给予 5% 葡萄糖水，但太快补液可以产生尿糖，因而增加无盐水的排泄，增加高张。如果容量障碍严重足以产生休克，在给予低张盐水或游离水矫正高钠血症前，需用 0.9% 盐水和胶体增加容量。如高钠血症时间 < 24 小时，应在 24 小时内得以矫正。如高钠血症慢性或不知道持续时间，矫正应大于 48 小时，血浆渗透压降低速率每小时不应 $> 2 \text{mOsm/L}$ ，以避免由于过多脑溶质引起脑水肿。必需替代缺水量可根据以下公式估计：

$$\text{游离水缺乏} = \text{TBW} \times \{(\text{血浆 Na}/140) - 1\}$$

$\text{TBW} = \text{L} \times \text{kg 体重} \times 0.6$ ；血浆 Na 以 mEq/L 计。这一公式假设恒定总体钠量。在总体钠含量丢失病人（如容量丢失），游离水丢失大于公式中所估计量。

低钠血症和容量过负荷病人（总体钠含量过多），可用祥利尿剂，除了原有水的缺失，还有尿丢失用 5% D/W 补充。根据血钾浓度，应补充氯化钾。

中枢性 DI, 用 ADH 矫正肾脏丢水。ADH 给药途径和类型根据高钠血症的严重度和病人临床情况而定。当高钠血症呈中度, 病人清醒, 用去氨加压素 (1-去氨-8-D 精氨酸加压素) $10\sim 20\mu\text{l}$, 每 $12\sim 24$ 小时鼻内使用。水剂加压素少用, 因其有潜在的副反应, 如介导 V1 受体冠状动脉痉挛, 然而短作用水剂垂体加压素可能有好处, 允许较好控制并减少严重病人血浆钠, 尤其是水缺乏严重时。用血管加压素和其他药物 (氯磺丙脲) 长期治疗中枢性 DI 在第 7 节讨论。

获得性肾性 DI, 最好的治疗方法是去除病因。应该矫正低钾和高钙血症; 锂、去甲金霉素和 ADH 无反应的其他可能原因应该终止。偶尔中断锂不能迅速去除肾性 DI。阿米洛尔显示降低某些由于锂诱导肾性 DI 隐性多尿。噻嗪利尿剂结合中等钠限制同样有效。除了利尿剂, NSAID 有帮助, 特别是对于先天性尿崩症。

高钠血症和低容量病人, 尤其是糖尿病非酮酸中毒昏迷, 可用 0.45% 盐水补充钠和游离水, 当严重酸中毒 ($\text{pH} < 7.20$) 存在, 用低张 NaHCO_3 溶液取代 0.45% 盐水。糖尿病高渗病人通常对小剂量胰岛素有反应。正规胰岛素应静脉给予或肌内注射, 以便在治疗最初数小时内血糖降至 $< 250\text{mg/dl}$ (13.88mmol/L)。治疗过程应频繁监测血糖水平, 避免血糖降低过快或低血糖。需要高剂量胰岛素治疗糖尿病酮酸中毒, 但对高渗性非酮酸中毒昏迷通常不必要, 实际上可能有害, 因为可伴有血浆葡萄糖降低太快和脑水肿。

钾 代 谢

钾 (K) 是细胞内最多的阳离子。仅约 2% 总体钾在细胞外。因为大部分细胞内钾在肌细胞内, 故总体钾与身体肌肉块呈粗略的比例。平均 70kg 体重成人约有钾 3500mEq 。

钾是细胞内渗透压主要决定簇。细胞内、外液钾浓度之间相互关系强烈影响细胞膜极化, 依次影响重要的细胞程序, 如神经冲动传导和肌肉 (包括心肌) 收缩。因此, 相对小血浆钾改变可有明显临床表现。

在无严重代谢障碍时, 血浆钾提供总体钾含量合理临床估计。假设血浆 pH 恒定, 血浆钾浓度从 4 降至 3mEq/L 指示总体缺钾 $100\sim 200\text{mEq}$ 。血浆下降达 $< 3\text{mEq/L}$ 指示总体缺钾约 $200\sim 400\text{mEq}$ 。许多病态情况下, 血浆钾浓度变得不是总体钾含量可靠指标, 因为钾向细胞内或细胞外转移。

内部钾平衡

许多因素影响钾 (K) 细胞内外运动。其中最重要是循环血胰岛素水平。有胰岛素, 钾向细胞内运动, 因此降低血浆钾浓度。当循环胰岛素缺乏, 如糖尿病酮酸中毒, 钾向细胞外运动, 提高血浆钾, 即使有总体钾缺乏。兴奋交感神经系统同样影响细胞内钾运动。 β -激动剂, 特别是选择性 β_2 -激动剂, 促发细胞吸取

钾，而 β -阻滞剂或 α -激动剂兴奋，似乎促发钾向细胞外运动。血浆钾同样明显受血浆 pH 影响。急性酸中毒促使钾向细胞外运动进入 ECF。急性代谢性碱中毒促使钾向反方向运动。然而，血浆 HCO_3^- 浓度改变可能比 pH 改变在这方面更为重要。因此，矿物酸堆积的酸中毒（无阴离子间隙高氯性酸中毒）由于通过细胞转移很可能显示血浆钾增高。相反，由于有机酸堆积（阴离子间隙增加酸中毒）代谢性酸中毒不引起高钾血症。因此，高钾血症常常伴有胰岛素缺乏糖尿病酸中毒和 ECF 高张而不是酸中毒本身。急性呼吸性酸中毒和碱中毒对血浆钾浓度比代谢障碍较少影响。然而，血浆钾浓度按血浆 pH（和 HCO_3^- 浓度）水平总可以被解释。

外部钾平衡

饮食摄入钾正常波动介于 40~150mEq/d。稳定状态，大便丢钾相对恒定，量少（约摄入量 10%）。尿钾排泄受调节至接近摄入钾量，以便维持平衡。然而，当钾负荷快速摄入，在以后数小时仅约 50% 出现在尿中。由于其余大部分钾转入细胞内，使血浆钾升高减少。如继续大量摄入钾，肾钾排泄增多，大概钾兴奋醛固酮分泌。此外，钾从粪便中吸收似乎在调节控制下，在慢性钾过多，可下降 50%。

当食物中钾摄入下降，细胞内钾再作为缓冲对抗血浆钾浓度波动。肾脏保钾作用对减少饮食中钾反应相对缓慢，远远小于肾脏保钠能力。肾钾排泄 20mEq/24h 代表近乎最大肾钾保留，因此暗示明显钾丢失。

血浆钾自由滤过肾小球。滤过钾的大部分在近端小管和亨利袢重吸收。正常情况下钾分泌进入远端小管和集合管滤液中。净肾钾排泄主要受远端肾单位钾分泌变化调节。远端钾分泌受醛固酮、酸碱状态、远端肾单位尿流率和膜极化调节。高循环醛固酮水平引起泌钾增加和尿钾排泄。醛固酮的缺乏和抑制降低远端肾单位泌钾和导致肾钾保留。急性酸中毒损害钾排泄，而慢性酸中毒和急性碱中毒引起尿钾排泄（见下文酸、碱代谢障碍）。增加远端肾单位钠和高远端肾单位尿流量有利于钾分泌。远端肾单位钠回吸收增加管腔负电势，进一步支持钾分泌。因此，增加远端肾单位钠，像在高钠摄入或袢利尿剂治疗一样，伴有增加钾排泄。

实验室检查

实验室测定血浆钾浓度通常正确。过去火焰光度比色已被特异离子电极测定所取代。已有最新比色法进行床边快速血浆钾测定。虽然不能取代临床实验测定，但这种方法具有一定的正确性和比较实用，特别是在 ICU，能够提供快速结果。

若干种疾病导致假血浆钾浓度。假低血清钾（假低钾血症），偶尔发生于极高白血球（ $>10^5/\mu\text{l}$ ）髓性白血病病人，假如在测定前标本放置室温，由于异常白细胞吸收血浆中钾。血标本立即分离血浆或血清测定电解质就可避免假性低血

钾。假性高血清钾（假性高钾血症）同样可以发生，最通常是溶血，从标本红细胞内释放出细胞内钾。由于这一原因，静脉抽血应该当心不要通过小口径针快速抽血或剧烈摇动血标本。假性高钾血症可由于血小板过多症（血小板计数 $> 10^6/\mu\text{l}$ ），由于凝血过程中从血小板释放出钾。假性高钾血症，血浆钾（非凝固血），与血清钾相反，将是正常。

钾代谢障碍

低钾血症

由于总体钾贮备缺乏或钾异常运动进入细胞内引起血清钾浓度下降 $< 3.5\text{mEq/L}$ 。

病因学和发病机制

低钾血症可以是钾摄入减少，但通常是由于过度尿钾或胃肠道钾丢失所致。异常胃肠道钾丢失发生在慢性腹泻和长期滥用泻剂或肠道转流。胃肠道钾丢失的其他原因包括食粘土癖，呕吐和胃吸引。罕见有结肠绒毛腺癌可引起胃肠道大量钾丢失。胃肠道钾丢失，由于代谢性碱中毒和容量丢失兴奋醛固酮分泌，而合并肾钾丢失。

钾向细胞内转移同样可引起低钾血症。所以发生在全胃肠外营养，大量进餐和给胰岛素后的糖原合成过程中。兴奋交感神经系统，尤其用 B_2 -激动剂，如舒喘宁、叔丁喘宁，由于细胞钾吸取可产生低钾血症。很类似，严重低钾血症偶尔见于甲状腺毒症病人由于过度 β -交感兴奋（低血钾甲状腺周期性麻痹）。家族性周期性麻痹是罕见常染色体显性遗传疾病。由于突然钾向细胞内异常转移（见高钾血症），引起一过性、发作性严重低钾血症为特征。发作常伴有不同程度麻痹。典型有由大量进食碳水化合物或剧烈锻炼所促发，但变异型无这些表现。

不同的疾病可引起肾钾丧失增加。尿钾排泄可发生于过多盐皮质类固醇直接作用远端肾单位促使泌钾。库欣综合征、原发性醛固酮增多症、罕见的肾素分泌肿瘤、糖皮质激素可治疗性醛固酮增多症（罕见遗传性疾病）和先天性肾上腺皮质增生均可引起盐皮质激素过多的低钾血症。抑制 11β -羟类固醇脱氢酶（ $11\beta\text{-HSDH}$ ）阻断皮质醇（有一些盐皮质激素活性）转变成皮质素（无盐皮质激素活性）。这些物质如甘草酸（见于甘草和咀嚼烟草）抑制 $11\beta\text{-HSDH}$ 导致肾钾排泄。

Liddle 综合征（参见第 229 节）是一种罕见的常染色体显性疾病，以严重高血压和低血钾为特点。Liddle 综合征通过远端肾单位无限的钠重吸收，后者由于一种突变见于上皮钠通道亚单位基因编码上。不适当高钠回吸收导致高血压和肾钾丧失。

Bartter 综合征（参见第 229 节）是一原因未定的不常见疾病，特征是肾钾、钠损耗，过度产生肾素和血管紧张素和正常血压。

最后，肾钾损耗可以由于许多先天性和获得性肾小管病变所致，如肾小管酸中毒和范康尼（Fanconi）综合征，一种少见综合征，可导致肾脏钾、糖、磷、尿酸和氨基酸丢失。

利尿剂是更多导致低钾血症的最常用药物。耗钾利尿剂阻滞钠近、远端肾单位回吸收，包括噻嗪类、袢利尿剂和渗透性利尿剂。氨体舒通、阿米洛尔和氨苯蝶啶阻滞远端小管和集合管钠回吸收，因此不伴有耗钾。经诱导腹泻，泻药，尤其是滥用，可引起低钾血症。偷用利尿剂和/或滥用泻药常常是持久性低钾血症的原因，尤其是偏爱体重丧失病人和容易得到药物康复护理员。

其他可引起低钾血症药物包括两性霉素、抗假单孢菌青霉素（如羧苄青霉素）和大剂量青霉素。最后，低钾血症可见于急慢性茶碱中毒。

症状、体征和诊断

严重低钾血症（血浆钾 $<3\text{mEq/L}$ ）可出现肌无力，导致麻痹和呼吸衰竭。其他肌肉功能紊乱包括痉挛、肌束自发性收缩、麻痹性肠梗阻，换气过低、低血压、搐搦、横纹肌溶解。持续性低钾血症可损害肾浓缩功能，引起多尿伴继发性烦渴。虽然低钾血症同样可伴随代谢性酸中毒发生，如腹泻和肾小管酸中毒，但常常有代谢性碱中毒。一般情况下，GFR、水和钠平衡不受低钾血症影响。然而，类似肾性尿崩症状态可见于严重钾丢失。

血浆钾水平 $<3\text{mEq}$ 之前通常对心脏影响甚微。低钾血症可以产生室性和房性早搏、室性和房性心动过速、Ⅱ度或Ⅲ度房室传导阻滞。以往存在明显心脏病病人和/或接受毛地黄治疗病人有心脏传导阻滞危险，即使低钾血症甚轻。特征性ECG改变：S-T段压低，增加U波波幅，T波波幅 $<U$ 波（同一导联）见图12-1。

低钾血症诊断是根据血浆或血清钾水平 $<3.5\text{mEq/L}$ （见上文）。

预防和治疗

接受利尿剂治疗的大部分病人，不需常规钾替代治疗。然而，接受毛地黄治疗病人，用 B_2 -激动剂哮喘病人和NIDDM病人中，避免低钾血症特别重要。这些病人应该用中效最小有效剂量利尿剂，应限制饮食中钠摄入（ $<2\text{g/d}$ ），继治疗开始，需密切监测血浆钾。一旦血钾浓度稳定，监测频度减少，除非剂量增加、低钾血症症状或其他问题发生。假如低钾血症发生，有指征补钾，如可能应停用利尿剂。对用利尿剂治疗的偶尔有低钾血症病人，加用氨苯蝶啶 100mg/d 或安体舒通 25mg 每日4次口服可能有用，但应避免用于肾衰、糖尿病或由于低肾素-低醛固酮（Ⅳ型肾小管酸中毒）伴有高钾血症间质性肾病病人。对肾衰病人，矫正缺钾应非常谨慎。

当低钾血症轻度，纠正原发病变可能足以。当缺乏和低钾血症比较严重（血浆钾 $<3\text{mEq/L}$ ）或当需持续用耗钾药物，可口服KCl（10% KCl）。过度进行性钾丢失，矫正血钾缺失通常用 $20\sim 80\text{mEq/d}$ 分次口服数天。然而，长期饥饿后

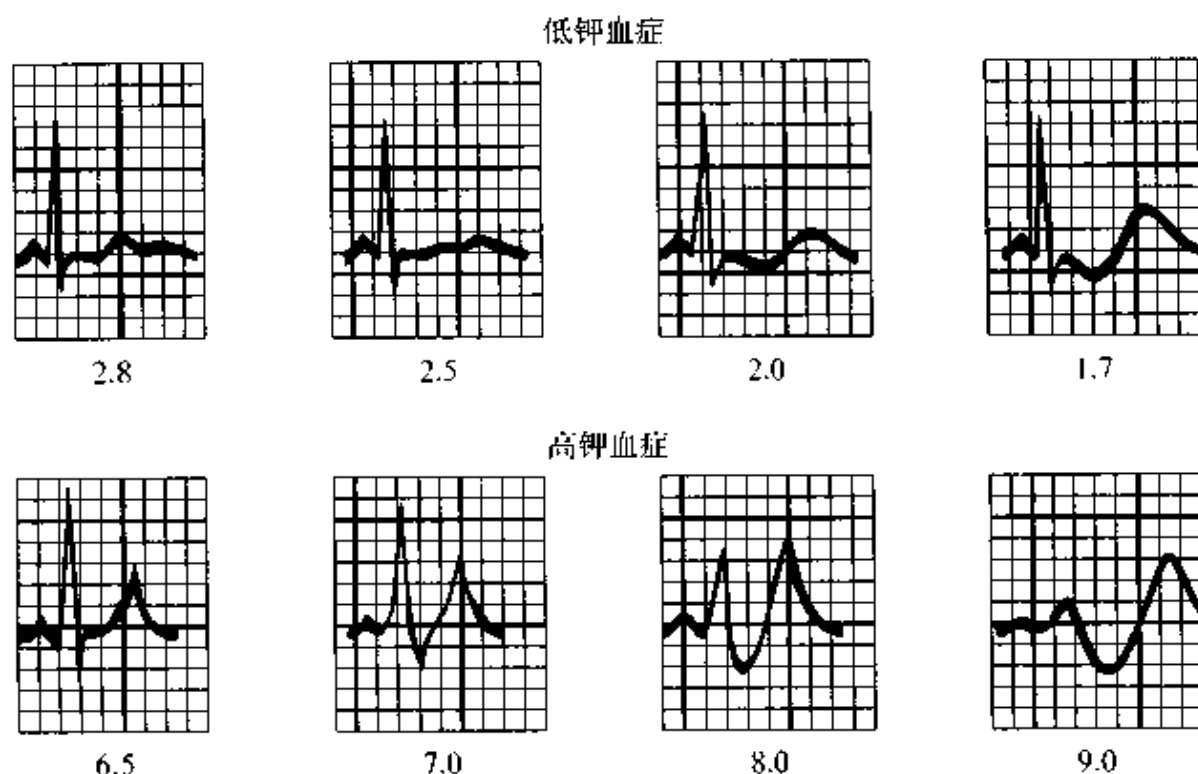


图 12-1 低钾血症和高钾血症的 ECG 表现

重新进食期间补钾可能需数周。

已有各种补钾口服制剂。KCl 溶液剂量 $> 25 \sim 50\text{mEq}$ 口服由于味差难以耐受。肠溶胶囊钾制剂已发现有引起小肠溃疡。蜡浸 KCl 制剂似乎安全，易耐受。用微胶囊 KCl 制剂胃肠道出血更少见。已有数种含 $8 \sim 10\text{mEq}$ 的胶囊制剂。

当低血钾严重、症状出现或对口服无反应时，必须肠道外补钾。因为钾进入细胞缓慢，低钾血症矫正速率受限制。高血浆钾浓度缺钾病例，如糖尿病酮酸中毒，应该等待血浆钾下降后才静脉给予钾。即使当钾缺乏严重，继续过度钾丢失，罕见需要给予钾 $> 80 \sim 100\text{mEq}/24\text{h}$ 。现代精确的静脉灌注泵已减少了补高浓度 KCl 溶液的危险。然而大多数情况是，静脉给予溶液钾浓度不需 $> 60\text{mEq}/\text{L}$ ，滴注速度不应 $> 10\text{mEq}/\text{h}$ 。偶尔可能需要比较快地补给 KCl 溶液以阻止进行性严重低钾血症。滴注速率 $> 40\text{mEq}/\text{h}$ KCl 应该进行持续心脏监护和测定血浆钾/h，避免严重高钾血症和/或心脏停搏。为了补充 KCl，葡萄糖液不是理想选择，因为随后增高病人血浆胰岛素水平可导致一过性低钾血症加重，症状加剧，特别是洋地黄化病人。最后，当低钾血症伴有低镁，通常需矫正镁缺乏去阻止肾钾丢失和促使钾充盈（见下文低镁血症）。

高钾血症

总体钾储备过多或异常钾向细胞外运动引起血清钾浓度增加超过 5.5mEq/L (血浆钾 $>5.0\text{mEq/L}$)。

病因学和发病机制

因为肾脏正常排泄过负荷钾，持续高钾血症意味着减少肾钾排泄。高钾血症同样可以发生在代谢性酸中毒、细胞内钾向细胞外运动；缺乏胰岛素高血糖、中度锻炼，尤其有 β -阻滞剂时；洋地黄中毒；急性肿瘤溶解；急性血管内溶血或横纹肌溶解所致。家族性高血钾周期性麻痹是罕见遗传病，其特点是突然钾向细胞外运动发作性高血钾，常常由锻炼所促发。

总体钾过多的高钾血症特别多见于少尿状态（尤其是急性肾衰）和伴随横纹肌溶解、烧伤、软组织或胃肠道出血和肾上腺功能减退，较多见到在 AIDS 病人（见上文低钠血症）。在慢性肾衰， $\text{GFR} < 10 \sim 15\text{ml/min}$ ，高钾血症不常见，除非钾摄入过度或其他来源钾过多，如口服或肠道外补钾、胃肠道出血、组织损伤或溶血。慢性肾衰中其他可能高钾血症原因是低肾素-低醛固酮缺乏症（IV 型肾小管酸中毒），ACE 阻滞剂，保钾利尿剂、饥饿（抑制胰岛素分泌）、 β -阻滞剂和 NSAID。如足量 KCl 口服或肠道外补钾，即使肾功能正常，亦可发生严重高钾血症。然而，医源性高钾血症常见于有某种程度肾损害病人。其他限制肾脏排钾而产生高钾血症药物包括环孢霉素、锂、肝素和甲氧苄啶。

症状、体征和诊断

虽然软瘫偶尔可以发生，但高钾血症在心脏毒性（图 12-1）发生前通常无症状。伴随进行性高钾血症（血浆钾 $>5.5\text{mEq/L}$ ）最初 ECG 改变是 QT 间期缩短和高耸，对称“T”波峰，进一步高钾血症（血浆钾 $>6.5\text{mEq/L}$ ）产生结性和室性心律不齐，QRS 波群增宽，PR 间期延长和“P”波消失。最后，QRS 波群衰变进入正弦波和室性停搏或室性纤颤。

家族性高血钾周期性麻痹发作时常常无力，可以进展至明显麻痹。

高钾血症诊断依据血浆或血清钾水平 $>5.5\text{mEq/L}$ （或血浆钾 $>5.0\text{mEq/L}$ ）（见上文钾代谢）。

治疗

轻度高钾血症（血浆钾 $<6\text{mEq/L}$ ）对减少钾摄入或中断药物，如保钾利尿剂、 β -阻滞剂，NSAID 或 ACE 抑制剂有反应。加用袢利尿剂同样可增加肾钾排泄。当血浆钾 $>6\text{mEq/L}$ ，需较多有创性治疗。然而，在急性或慢性肾衰，尤其有高分解代谢或组织损伤时，血浆钾超过 5.0mEq/L ，治疗应该开始。

如无 ECG 异常，血浆钾升高不明显（ $<6\text{mEq/L}$ ）可用硫酸聚苯乙烯钠置于山梨醇服用（15~30g 加入 70% 山梨醇 30~70ml 口服，每 4~6 小时 1 次）。硫酸聚苯乙烯钠的作用是作为阳离子交换树脂通过肠道粘膜清除钾。山梨醇和树脂一起应用保证整个肠道畅通。因为肠梗阻或其他原因不能服药的病人可给予类似

剂量作保留灌肠。每克树脂约移去 1mEq 钾。树脂治疗作用缓慢，在高分解代谢时，常常不能明显降低血浆钾。因为钠与钾交换，当用硫酸聚苯乙烯钠时，可发生钠过负荷，特别是原先容量过负荷少尿病人。

当出现心脏毒性、血浆钾 $>6\text{mEq/L}$ 等急症时，下述 3 项措施应立即快速依次进行，不需等待重复血浆钾测定：

1. 10% 葡萄糖酸钙 10~20ml (或 5~10ml 22% 葡庚糖酸钙) 静脉推注 5~10 分钟。当钙给予洋地黄治疗病人时应该谨慎，因为可促发低钾血症相关的心律紊乱。如 ECG 恶化，呈正弦波或停搏，葡萄糖酸钙可以快速静脉推注 (5~10ml 推注 2 分钟)。

2. 正规胰岛素 (RI) 5~10u 静脉快速推注，继而立即 50% 葡萄糖 50ml 快速灌注。继以 10% 葡萄糖水 50ml/h 防止低血糖。对血浆钾的作用发生在 15 分钟内。

3. 吸入大剂量 β_2 -激动剂，如舒喘灵 (10~20mg) 吸入 10 分钟 (浓度 5mg/ml)。这种方法已显示出治疗高钾血症有效和安全。30 分钟内开始作用，持续 2~4 小时。

注： NaHCO_3 已从这一治疗系统中有意省略。对 NaHCO_3 治疗威胁生命的急性高钾血症的效果新近已提出质疑。

除了上述通过钾的细胞内转移降低血钾外，治疗严重或有症状高钾血症，从体内移去钾方法同样应尽早进行。移去钾可用硫酸聚苯乙烯钠经胃肠道完成或通过血液透析。肾衰病人紧急措施后或紧急治疗无效，应迅速进行血液透析。腹膜透析除钾效果相对较差，但有益于酸中毒病人，特别是如果用 NaHCO_3 可能出现容量过负荷。

钙 代 谢

钙 (Ca) 对许多细胞内和细胞外正常功能活动程序是需要的，包括肌肉收缩，神经传导、激素释放和血液凝固。此外，钙离子在细胞内信息传递起独特作用并参与诸多酶调节。因而，维持钙稳定极为重要。

钙的细胞内和细胞外浓度严格调节是通过细胞浆膜双向钙转运和细胞内细胞器膜，如内质网，肌细胞肌质网和腺粒体。钙向细胞外和进入不同腔室转运和高度钙蛋白结合保持细胞浆 “ $\mu\text{mol/L}$ ” 水平离子钙浓度 (即少于血浆钙浓度的 1/1000)。因为钙在胞液中如此低浓度，仅适于作为细胞内 “第二信使”。在骨骼肌肉，一过性增加细胞质钙浓度导致钙和钙结合蛋白质的肌钙蛋白 C 和调钙蛋白之间相互作用，引发肌肉收缩。心和平滑肌兴奋-收缩耦联同样是钙-依赖。细胞内钙浓度通过激活蛋白激酶和酶磷酸化调节各种其他细胞程序。钙同样参与其他细胞内信使作用，像环腺苷酸 (cAMP)、1, 4, 5-三磷酸肌醇，并因此介导细

胞对许多激素的反应，包括肾上腺素、升血糖素、血管加压素、胃泌素和缩胆囊素。

尽管其细胞内的重要作用，但粗略估计 99% 钙是在骨里，主要与其他离子复合呈羟磷灰石晶体形式。约 1% 骨钙自由地与 ECF 交换，因此提供缓冲钙平衡中变化。正常总血浆钙水平介于 8.8~10.4mg/dl (2.2~2.6mmol/L)。约 40% 总血钙与血浆蛋白结合，主要是白蛋白，其余 60% 包括离子化钙和与磷酸盐和枸橼酸盐络合的钙。总钙（即蛋白结合、络合物和离子钙）通常是实验室测定的血浆钙。理想的是应该测定游离钙或离子钙，因为这是生理上活性形式的血浆钙。离子钙过去很难测定，现在仍不作常规测定。然而，用特异离子电极测定偶尔用于疑有血浆钙蛋白结合明显改变的病人。

离子钙一般从总血浆钙中推测而得。离子钙粗略估计为总血浆钙的 50%，其值介于 4.7~5.2mg/dl (1.17~1.3mmol/L)。蛋白结合钙受 pH 浓度影响。酸中毒由于蛋白结合钙降低增加了离子钙，而碱中毒由于增加蛋白结合钙，离子钙降低。血浆蛋白浓度改变同样影响离子钙部分。例如低白蛋白血症，测出血浆钙常常低，离子钙可以正常，因为主要反映钙结合部分水平低。总血浆钙浓度可从白蛋白水平推算近似值得以矫正，即每降低或增加白蛋白 1g/dl 测定总血浆钙应减少或增加 0.8mg/dl (0.2mmol/L)。因此，白蛋白 2g/dl (正常 4g/dl) 病人，仅仅因为低血清白蛋白应该减少测定血浆钙 1.6mg/dl ($2 \times 0.8\text{mg/dl}$)。在这种情况下可接受血浆钙范围应减少 1.6mg/dl (0.4mmol/L)；换言之，病人血浆钙可因同一因素而增加，可参照上述列出的正常血浆钙范围。不幸的是，这些预测离子钙的演算表常常不精确。因此，无论什么时候疑有离子钙异常，尽管有正常总血浆钙，都应该直接测定血浆离子钙。当血浆蛋白增加发生在多发性骨髓瘤，因蛋白结合部分增加而提高总血浆钙。因异常蛋白结合血浆钙不能预测，但为了指导临床决策，应该直接测定血浆离子钙。

保持体钙贮备和最终血浆钙浓度最终依赖于饮食中钙摄入、肠道钙吸收和肾脏钙排泄。每日平衡膳食，粗略估计摄入钙 1000mg。约 200mg/d 丧失在胃肠道、胆汁和其他分泌液中。依赖循环中 1, 25-二羟维生素 D 浓度，每天从肠吸收约 200~400mg 钙。其余 800~1000mg (20~25mmol) 出现在粪便。净钙平衡维持通过肾钙排泄，平均 200mg/d (5mmol/d)。

钙代谢调节

钙和磷酸盐 (PO_4 ，见下文) 代谢密切相关。钙和 PO_4 平衡调节很大程度受循环中下述激素水平影响：甲状旁腺激素 (PTH)、维生素 D 和较少程度的降钙素。钙和 PO_4 浓度同样相关联，由于能在化学上相互反应形成磷酸钙。估计体内钙和 PO_4 (mEq/L) 积正常值是 60。当钙和 PO_4 浓度乘积超过 70，磷酸钙晶体沉积在软组织危险大大增加。血管组织沉积特别受到关注，因为可以导致动脉硬化性血管病。

PTH是由甲状旁腺分泌的84-氨基酸多肽。有若干个作用,但最重要的是阻止低钙血症。甲状旁腺细胞感知血浆钙降低,大概是通过钙受体增加PTH基因表达,释放现存PTH进入循环。由于PTH的种种作用包括增加肾和肠道钙吸收、迅速动员骨钙和 PO_4 (骨吸收),数分钟内血浆钙增加。肾钙排泄一般和钠平行可受许多支配钠近端小管转运同一因素影响。然而,PTH增加远端小管钙重吸收不依赖钠。PTH同样降低肾小管 PO_4 重吸收,因此增加肾 PO_4 丢失。当对PTH反应钙水平升高,肾磷丢失阻止血浆中磷酸钙超过溶解度。

PTH同样影响维生素D代谢。维生素D增加肠道饮食钙吸收百分率。经肾脏1- α -羟化酶,维生素D转换成最具活性的形式1,25-二羟维生素 D_3 [1,25(OH) $_2\text{D}_3$]。1,25(OH) $_2\text{D}_3$ 增加肠道钙转运部分是由于介导粘膜钙结合蛋白合成。PTH增加肠道钙吸收通过增加1,25(OH) $_2\text{D}_3$ 形成。尽管增加肠道钙吸收作用,但长期增加PTH分泌,一般通过抑制成骨细胞功能和促进破骨细胞活动导致进一步骨吸收。在体内,这两种激素的功能作为骨生长和重建的重要调节因子(参见第3节)。

甲状旁腺功能试验包括循环中PTH水平的放射免疫测定和测定尿中总或肾源性cAMP排泄。精确PTH测定已普遍提供,现在测定尿cAMP很少进行。完整PTH分子测定优于其他,应该首先选用。以往羧基端PTH测定有肾功能不足病人很难解释。

降钙素是由甲状腺C细胞分泌的32-氨基酸多肽激素。降钙素增加细胞钙吸收,肾脏排泄和骨形成而降低血浆钙浓度。降钙素在骨代谢上的作用远较PTH或维生素D为弱。

钙代谢障碍

低钙血症

正常血浆蛋白浓度而总血浆钙浓度降低 $<8.8\text{mg/dl}$ ($<2.2\text{mEq/L}$)。

新生儿低钙血症在第260节新生儿的代谢问题中讨论。

病因学和发病机制

低钙血症有许多原因,现列举若干如下:

1. 甲状旁腺功能减退症由于缺乏或无PTH。以低钙和高磷血症为特征,常伴慢性搐搦。甲状旁腺功能减退症通常由于甲状腺切除术时意外切除或损伤整个甲状旁腺。次全甲状腺切除术后,短暂性甲状旁腺功能减退症常见。永久性甲状旁腺功能减退症,在熟练的甲状腺切除术发生率 $<3\%$ 。低钙血症表现开始通常在甲状腺切除术后24~48小时,但第一次发生可在数月 and 数年后。甲状腺癌根治术后或由于甲状旁腺自身手术(次全或全甲状旁腺切除术),PTH缺乏比较常见。在次全甲状旁腺切除术的严重低钙血症危险因素包括严重术前高血钙,外科切除大腺瘤和血中碱性磷酸酶较高。

特发性甲状旁腺功能减退症是少见病，是由于缺乏甲状旁腺或已萎缩。它可以是散发性或作为遗传病。甲状旁腺偶尔缺乏伴胸腺发育不全和来自鳃弓动脉异常（DiGeorge 综合征）。其他遗传形式包括甲状旁腺功能减退症、艾迪生病和粘膜念珠菌病的 X 连锁遗传综合征。

假性甲状旁腺功能减退症是一组疾病，其特征是 PTH 不缺乏，但靶器官对 PTH 不敏感。常染色体显性和隐性型已有描述。I 型假性甲状旁腺功能减退症病人（Albright 遗传性骨营养不良）通常是低钙血症，但可有正常血浆钙浓度。

综合征的特点是给予 PTH 后肾脏不能出现正常磷尿反应或增加尿 cAMP。尿中含有滤过的 cAMP 和肾脏产生的 cAMP。校正非肾源性尿 cAMP 结果是比较专门测定 PTH 在肾脏的效应。因此，肾源性 cAMP 产生是最好的决定对 PTH 特有反应是否存在。这些病人中的许多人显示缺乏兴奋鸟核苷酸结合调节蛋白 G_{sa} 。这一重要细胞内信息蛋白基因编码突变已在 I 型假性甲状旁腺功能减退症病人家族中发现。伴随异常包括身材矮小、圆脸、下颌后缩伴基底节钙化，短掌骨和短跖骨及轻度甲状腺功能减退和其他隐蔽内分泌异常。 G_{sa} 突变家族某些成员有诸多疾病体形特征，但无甲状旁腺功能减退，这一病有时称为假假性甲状旁腺功能减退症。II 型假性甲状旁腺功能减退症极为少见。这些病人的 PTH 不增加血浆钙和尿 PO_4 ，但对外源性 PTH 的肾源性 cAMP 反应正常。

2. 维生素 D 缺乏是低钙血症的重要原因。维生素 D 缺乏可以是由于饮食摄入不足或由于肝胆疾病和肠道疾病吸收减少。同样，可发生于维生素 D 代谢改变，像发生于用某些药物（苯妥英钠、苯巴比妥和利福平）或皮肤缺乏阳光照射。后者见于北方气候，穿的衣服完全遮盖身体（如英国穆斯林妇女）是获得性维生素 D 缺乏的重要原因。I 型维生素 D 依赖性佝偻病是常染色体隐性疾病，系缺乏 1- α 羟化酶，该酶是 25 (OH) D_3 转换成 1, 25 (OH) $_2D_3$ 所必需。II 型维生素 D 依赖性佝偻病是靶器官对 1, 25 (OH) $_2D_3$ 不反应。维生素 D 缺乏伴有低钙血症和严重低磷血症，可以发生肌无力、疼痛和典型骨畸形（见第 3 节）。

3. 肾小管疾病，包括由于肾毒素引起的范康尼综合征如重金属和远端肾小管酸中毒，由于异常肾丢失钙和减少肾脏转换活性 D_3 可引起严重低钙血症。镉损害近端小管和影响维生素 D 转换，尤其可引起低钙血症。软骨病同样可发生在肾小管病变，仍可以主要由于伴有慢性酸中毒。

4. 肾脏衰竭，由于直接肾细胞损害，以及肾脏排磷降低引起高磷血症，因而减少 1, 25 (OH) $_2D_3$ 形成导致低钙血症。

5. 镁缺乏是由于肠道吸收不良或饮食中镁缺乏造成，可引起低钙血症。相对 PTH 缺乏或终末器官对 PTH 不敏感可因缺镁而发生，导致血浆钙浓度 $< 1\text{mEq/L}$ ($< 0.5\text{mmol/L}$)，可补充镁改善 PTH 水平和肾保留钙。

6. 急性胰腺炎，当胰腺发生炎症释放出脂肪溶解产物与钙螯合可引起低钙

血症。

7. 任何原因的低蛋白血症可以减少钙蛋白结合部分。因减少蛋白结合的低钙血症是无症状的。因为离子钙部分未变，故这一疾病称为假性低钙血症。

8. 增加骨形成、钙摄入不足可引起低钙血症，这种情况特别发生在严重囊性纤维性骨炎甲状旁腺亢进病人外科矫正治疗以后，称为骨饥饿综合征。

9. 败血症休克。由于抑制 PTH 释放和 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 转换成 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可伴有低钙血症。

10. 高磷血症亦可通过一个或多个很少知晓的机制引起低钙血症。肾衰病人，随之出现血磷滞留，特别倾向这种形式的低钙血症。

11. 药物。与低钙血症有关的药物包括那些治疗高钙血症的药物（见下文高钙血症）；抗癫痫药物（苯妥英钠，苯巴比妥）和利福平，其改变了维生素 D 代谢；输含枸橼酸盐的血制品以及含有二价离子络合剂 EDTA 的放射造影剂。

12. 虽过度分泌降钙素可以预见引起低钙血症，但在甲状腺髓样癌有大量循环降钙素病人，罕见有低血浆钙水平。

症状和体征

低钙血症常无症状。甲状旁腺功能减退症多半由于基础临床病变所提示（如白内障、基底节钙化和特发性甲状旁腺功能减退慢性念珠菌病）。

低钙血症的临床表现是由于细胞膜电位障碍，症状主要是神经肌肉兴奋性增加结果。累及背和下肢肌肉痉挛是低钙血症病人最普通主诉。进展缓慢、隐蔽的低钙血症可以产生弥漫性脑病。任何不能解释的痴呆、抑郁或精神病人应该受到怀疑。偶尔可见乳头水肿，长期低钙血症可以发展成白内障。严重低钙血症伴血浆钙 $< 7\text{mg/dl}$ ($< 1.75\text{mmol/L}$) 可以引起搐搦、喉痉挛或全身痉挛。

搐搦是严重低钙血症的特征，可以是由于减少了离子钙无明显总血浆钙降低，如发生在严重碱中毒。搐搦以感觉症状为特征，有唇、舌、手指、足麻木；腕足阵挛可以延长和疼痛；全身肌痛和面肌痉挛。搐搦可明显有自发性症状或隐潜，需激发试验去兴奋。隐潜搐搦一般发生在较少严重低血浆钙浓度： $7\sim 8\text{mg/dl}$ ($1.75\sim 2\text{mmol/L}$)。

Chvostek 征和 Trousseau 征易在床边进行，以激发隐潜性搐搦。Chvostek 征是轻扣外耳道前面神经引起面肌非随意收缩。正常健康人有 10% 存在，慢性低钙血症常常缺乏。Trousseau 征可用止血带或血压计缚于前臂充气至收缩压以上 20mmHg 持续 3 分钟，使手血供减少促发腕痉挛。Trousseau 征同样发生在碱中毒、低镁血症、低钾血症和高钾血症，约 6% 的人未见有电解质障碍。由于过度换气，或用 NaHCO_3 或丢钙利尿剂如速尿，进一步降低离子钙使隐潜的搐搦变成明显。低钙血症所有表现可被同时存在低钾血症而掩盖。

严重低钙血症病人偶尔可有心律不齐心脏传导阻滞。低钙血症典型 ECG 示 QT_c 和 ST 间期延长。复极化改变，如 T 波高耸或倒置同样可见。

慢性低钙血症伴有许多其他异常，如皮肤干燥、鳞状脱落、指甲脆和发粗糙。念珠菌感染可发生于低钙血症，但最常发生在特发性甲状旁腺功能减退症病人。白内障偶尔发生在长期低血钙病人，矫正血浆钙不能逆转病变。

诊断

低钙血症可根据总血浆钙 $< 8.8 \text{ mg/dl}$ (2.2 mmol/L) 而诊断。当出现搐搦，总血浆钙通常 $\leq 7 \text{ mg/dl}$ ($\leq 1.75 \text{ mmol/L}$)，除非存在碱中毒。代谢性和呼吸性碱中毒的特征性异常已在下述酸-碱代谢中讨论。PTH 缺乏的特征是低血浆钙、高血浆 PO_4 和正常碱性磷酸酶。虽然甲状旁腺功能减退、尿钙低，但考虑到滤过尿钙负荷，尿钙还是相对高。

因为低钙血症是 PTH 分泌的主要兴奋因子，所以在低钙血症 PTH 应该增高。然而，甲状旁腺功能减退症，完整 PTH 对血浆钙浓度比不相称的低。不常发现的是 PTH 不能检出，提示特发性甲状旁腺功能减退症诊断，儿童期变得明显，可伴有艾迪生病、脂泻和念珠菌病（参见第 11 节）。当低钙血症由于甲状旁腺功能减退症和肾衰则有高磷血症。由于肾衰有氮质血症，两者鉴别相对容易。

I 型假性甲状旁腺功能减退症据正常至高于正常循环 PTH 而有低钙血症。常常根据同时存在数处骨骼异常而提示诊断，如身材矮小和第一、第四及第五掌骨短小。典型的假性甲状旁腺功能减退症病人，对 PTH 缺乏正常肾反应。尽管有循环 PTH，但缺乏磷尿。注射甲状旁腺提取物，或新近提供人重组 PTH，不能提高血浆或肾源性 cAMP。II 型假性甲状旁腺功能减退症，甲状旁腺提取物能提高肾源性 cAMP，但不能诱导磷尿或提高血浆钙浓度。在确诊 II 型假性甲状旁腺功能减退症前，必须排除维生素 D 缺乏。

软骨病或佝偻病，可以有典型骨骼异常。血浆 PO_4 水平常常轻度减少，碱性磷酸酶增加，反应出骨钙动员增加。测定血浆 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 和 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可以区别维生素 D 缺乏和维生素 D 依赖状态。家族性低磷血症佝偻病据肾磷丢失而识别。

治疗

急性严重低钙血症搐搦开始静脉注射钙盐，可用 10% 葡萄糖酸钙 10ml 静脉推注 10 分钟。反应可呈戏剧性，但持续仅仅数小时。重新注射或添加持续滴注可以用 20~30ml 10% 葡萄糖酸钙置于 1L 5% D/W 在以后 12~24 小时应用。接受洋地黄治疗病人，钙治疗有意外，应缓慢给药，并用 ECG 持续监察。如果二中选择一，若能提供葡萄糖酸钙，则氯化钙不应该使用，因为后者可引起栓塞性静脉炎，如有血管外溢，则组织灼伤。任何钙制剂肌内注射，因组织坏死同样是禁忌证。当搐搦是由于低镁血症，对钙和钾可产生暂时性反应，但持久缓解只有补充镁（见下文低镁血症）。

甲状腺切除术或部分甲状旁腺切除术后暂时性甲状旁腺功能减退症，补充口服钙剂足以阻止低钙血症。然而，在肾衰或终末期肾脏病行次全甲状旁腺切除术

后，低钙血症可以特别严重和持久。为了避免术后严重低钙血症，延长肠道外补钙可能需要。口服钙和维生素 D 足以维持足够血钙水平前，每日补充多至 1g 钙基质可能需要 5~10 天。这种情况下，血浆碱性磷酸酶增高可以是骨快速吸取钙的信号。碱性磷酸酶开始下降前通常需要大量肠道外钙。

慢性低钙血症，口服钙和偶尔维生素 D 补充通常足以。给予钙可以葡萄糖酸钙（含 90mg 元素钙/g）或碳酸钙（含 400mg 元素钙/g）提供 1~2g/d 元素钙。虽然任何维生素 D 制剂可能足够，但 1- α 羟化合物，如骨化三醇 [1, 25 (OH) $_2$ D $_3$] 和假性 1-羟化类似物，如双氢速变固醇（dihydrotachysterol）有作用开始快和从体内清除快速的优点。骨化三醇（罗钙全）对肾衰病人特别适用，因不需肾代谢转变。甲状旁腺功能减退症病人通常对骨化三醇口服 0.5~2 μ g/d 有反应。假性甲状旁腺功能减退症可能偶尔仅仅需要口服钙补充。骨化三醇好处偶尔可见，但剂量需要高至 1~3 μ g/d。

所有病例对维生素 D 治疗可能会无效，除非足够饮食或补充钙（1~2g 元素钙/d）和补充磷。严重症状性维生素 D 中毒高钙血症可以是维生素 D 类似物治疗严重并发症。血浆钙浓度应经常监测，开始时每周 1 次，待钙水平稳定后，1~3 个月 1 次。骨化三醇或双氢速变固醇的维持剂量随着时间而减少。

肾衰病人低钙血症治疗必须结合限制饮食 PO $_4$ 和 PO $_4$ 结合剂，如碳酸钙，以阻止高磷血症和异位钙化。骨中铝的积累可致严重软骨病或在透析病人大量使用含铝 PO $_4$ 结合剂后，铝积聚在大脑引起透析性痴呆，因此肾衰病人特别在长期接受透析病人应该免用含铝化合物。尽管用 PO $_4$ 结合剂，但重点应放在限制食物中磷。肾衰病人维生素 D 治疗有潜在危险，应限于与铝无关的症状性软骨病，或者继发性甲状旁腺功能亢进，只要血浆钙 < 11mg/dl (< 2.75mmol/L) 或甲状旁腺切除术后低钙血症病人。骨化三醇作用持续时间短和有效，在这些病人中作为首选药物。虽然口服骨化三醇常和口服钙一起应用抑制继发性甲状旁腺功能亢进症，但在末期肾病结果不尽一致。阻止这些病人继发性甲状旁腺功能亢进症，肠道外剂型的骨化三醇比较有用，因为较高血浆 1, 25 (OH) $_2$ D $_3$ 水平能直接抑制 PTH 释放。单纯性软骨病 0.25~0.5 μ g/d 骨化三醇口服可以有反应，而矫治甲状旁腺切除术后低钙血症剂量需大至 2 μ g 骨化三醇和 \geq 2g 钙/d。铝引起软骨病通常发生在肾病接受透析病人，并服用大量含铝 PO $_4$ 结合剂。这些病人用骨化三醇改善骨病前，需先用去铁铵移去铝。

维生素 D 缺乏佝偻病对小至 10 μ g (400IU/d) 维生素 D $_2$ 或 D $_3$ 有反应。如果有明显软骨病，每天用维生素 D $_2$ 或 D $_3$ 125 μ g (5000IU/d) 6~12 周，然后减少至 10 μ g/d (400IU/d)。治疗早期希望加用钙 2g/d。缺乏阳光照射的佝偻病的软骨病病人，有必要增加阳光和紫外线照射。

I 型维生素 D 依赖性佝偻病对生理剂量骨化三醇 0.25~1.0 μ g/d 口服有反应，II 型维生素 D 依赖性佝偻病对任何类型维生素 D 无反应（较易理解的术语

“遗传性抗 1, 25 (OH)₂D”提示这一病的性质)。Ⅱ型维生素 D 依赖性佝偻病的治疗取决于骨病和低钙血症的严重程度。骨化三醇 6μg/kg 或总剂量 30~60μg/d 加元素钙 3g/d 对严重病人是需要的。维生素 D 治疗需要监测血浆钙水平；虽可有高钙血症，但一般矫正维生素 D 剂量很快有反应。

高钙血症

总血浆钙浓度增加超过 10.4mg/dl (2.60mmol/L)。

病因学和发病机制

高钙血症通常原因是由于过度骨吸收。主要的高钙血症原因列于表 12-7 并在本文论述。

表 12-7 高钙血症的主要原因

过度骨吸收

甲状旁腺激素过度：原发性甲状旁腺功能亢进症，甲状旁腺瘤，家族性低尿钙性高血钙，晚期继发性甲状旁腺功能亢进症

恶性肿瘤体液性高钙血症：即缺乏骨转移恶性肿瘤的高钙血症

有骨转移恶性肿瘤：尤其是癌、白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤

甲状腺功能亢进症

维生素 D 中毒；维生素 A 中毒

不活动：尤其是年轻人，发育成长人群或 Paget 骨病病人；同样在有骨质疏松偏瘫和四肢瘫痪老人

过度胃肠道钙吸收和/或摄入过多

乳-碱综合征

维生素 D 中毒

结节病和其他肉芽肿病

高血浆蛋白浓度

机制未定

粘液性水肿，艾迪生病，库欣病手术后

噻嗪利尿剂治疗

婴儿高钙血症

诸多原因

锂中毒，茶碱中毒

铝诱导软骨病

神经系统恶性综合征

人为原因

抽血标本前，静脉结扎时间过长

血接触玻璃器皿时间过长

原发性甲状旁腺功能亢进症是一全身性疾病，由一个或一个以上甲状旁腺分泌过度 PTH 所致。原发性甲状旁腺功能亢进症可能是一般人群中高钙血症的最常见原因。甲状旁腺功能亢进症的发生率随着年龄而增加，较高在更年期后女性。同样多见于颈照射后 30 或 30 年以上病人。有家族性和散发性之分。甲状旁腺腺瘤家族性形式伴有其他内分泌肿瘤（参见第 10 节）。组织学检查，甲状旁腺腺瘤约占病人的 90%，虽然有时难以区分腺瘤与正常腺体。粗略估计 7% 病例有

两个或更多腺体增生。甲状旁腺瘤罕见，约占病例3%。

家族性低尿钙性高血钙综合征为常染色体显性遗传。以持续性高钙血症（常起自早年），高PTH水平和低尿钙为特征。这一综合征伴有甲状旁腺增生，有时看作为甲状旁腺钙敏感性疾病。

继发性甲状旁腺功能亢进症发生在慢性低钙血症，可以有下述疾病引起：肾功能不足或肠道吸收不良综合征，兴奋PTH分泌增加。一旦继发性甲状旁腺功能亢进症成立，高钙血症，或少见有正常血钙可以发生，因为明显腺体增生和提高了钙调节点（即减少PTH分泌所需要的钙量）甲状旁腺对钙的敏感性可以减少。不管血浆钙浓度如何，第三性甲状旁腺功能亢进症可导致自主性PTH过高分泌。第三性甲状旁腺功能亢进症一般发生在晚期肾病和长期继发性甲状旁腺功能亢进症病人。

住院病人中的高钙血症最通常是由于恶性肿瘤。虽然恶性肿瘤通过不同机制引起高钙血症，但最后发生在每一病例的高血浆钙是由于骨吸收。血癌，最常见的是多发性骨髓瘤，但同样在某些淋巴瘤和淋巴肉瘤引起高钙血症，这是由于肿瘤产生一组兴奋破骨细胞骨吸收的细胞因子，导致溶骨损害和/或弥漫性骨减少。最多见的恶性肿瘤高钙血症是实质肿瘤骨转移。乳腺癌转移的50%以上病人有恶性肿瘤高钙血症。这些病人的高钙血症是由于局部产生破骨细胞-激活细胞因子，和/或转移肿瘤直接骨吸收。

恶性肿瘤体液性高钙血症最常发生在各种鳞状上皮细胞癌、肾细胞癌、乳腺癌或卵巢癌。许多病例肯定归因于异位PTH产生，因为恶性肿瘤体液性高钙血症没有发现骨转移。然而，最近肯定，非甲状旁腺肿瘤罕见产生PTH。大多数病人不能检出PTH或明显抑制PTH水平，尽管有低磷血症、磷尿和增高肾源性cAMP。已从若干肿瘤体液性高钙血症中分离出PTH相关蛋白，后者与骨和肾脏中PTH受体结合，并发生类似激素的许多效应。这一肽较PTH大，但在N-端顺序像天然激素。虽然这些肽发生率和性质在不同肿瘤中仍待确立。似乎恶性肿瘤的体液性高钙血症的主要原因是破骨细胞骨吸收。这一作用是介导PTH相关蛋白和/或肿瘤产生的其他因子。

虽然实质肿瘤的大多数病人血浆 $1, 25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ 浓度低，但增加血浆 $1, 25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平可罕见引起淋巴瘤或平滑肌瘤细胞瘤高钙血症。

药物剂量外源性维生素D产生过度骨吸收及增加肠道钙吸收和高尿钙（参见第3节）。

结节病20%病人伴有高钙血症，40%病人有高尿钙。高钙血症和尿钙同样见于肉芽肿病，如TB、麻风病、铍中毒、组织浆虫病和球孢子菌病。结节病、高钙血症和高尿钙似乎是由于调节 $25 (\text{OH})\text{D}_3$ 至 $1, 25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ 转换失控，估计是肉芽肿的单个核细胞中 $1-\alpha$ -羟化酶表达有关。类似，TB、硅中毒和淋巴瘤的高钙血症，已报告有高水平的 $1, 25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ 。在某些情况对高钙血症的其

他机制必须考虑, 因为麻风、T-细胞淋巴瘤或白血病高钙血症的某些病人抑制 $1, 25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平已有描述。

不活动, 尤其是长期、完全卧床休息骨吸收加速引致高钙血症。高钙血症一般会发生在因使用矫形固定架和/或脊椎损伤或神经病变卧床休息数天至数周内的病人。重新产生重力, 高钙血症迅速逆转。

婴儿特发性高钙血症是一组罕见遗传病, 所有病人肠道钙吸收增加, 可以是维生素 D 中毒或对维生素 D 敏感性增加。减少维生素 D 强化乳可使血钙下降, 但这些病例还可发生在母亲维生素 D 中毒、新生儿甲状旁腺功能亢进症和家族性低尿钙性高血钙。

乳-碱综合征, 过量钙和可被吸收的碱服用, 常在溃疡病治疗期间, 导致高钙血症、肾功能不足和代谢性碱中毒。自从开始用 H_2 -阻滞剂治疗溃疡以来, 已大大减少这一综合征的发生率。当疑及乳-碱综合征时, 最好进一步评估以排除其他原因高钙血症和消化性溃疡症状, 如见于佐-埃综合征型肿瘤的高钙血症 (见第 10 节)。长期服用大剂量碳酸钙 (常常为了预防骨质疏松), 特别是结合噻嗪类利尿剂已报告可引起某些病人严重高钙血症。

症状、体征和诊断

轻度高血钙, 许多病人无症状。该病常在常规实验室筛选时意外发现。高钙血症临床表现包括便秘、厌食、恶心、呕吐、腹痛和肠梗阻。损害肾浓缩功能导致多尿、夜尿和烦渴。血浆钙增高 $> 12\text{mg/dl}$ ($> 3\text{mmol/L}$) 伴有情绪不稳定、意识模糊、谵妄, 精神病、木僵和昏迷。神经肌肉受累可引起明显骨骼肌无力。癫痫罕见。高尿钙伴肾结石常见。不常见的有长期或严重高钙血症, 由于肾钙化 (钙盐沉着在肾实质) 可以产生可逆的急性肾衰或不可逆的肾脏损害。消化道溃疡、胰腺炎同样可与甲状旁腺功能亢进症相伴随, 但这些病和高钙血症之间的关系仍不清楚。

严重高钙血症 ECG 可有 QT_c 间期缩短, 可发生心律紊乱, 特别是服用洋地黄的病人。高钙血症超过 18mg/dl (4.5mmol/L) 可导致休克、肾衰和死亡。

严重或长期甲状旁腺功能亢进症偶尔可导致纤维性囊性胃炎, 尤其是长期透析继发性甲状旁腺功能亢进症病人。这些病由于 PTH 兴奋破骨细胞活性增强引起骨质稀疏伴纤维性退行性变、囊性和纤维结节形成。X 线摄片显示典型骨囊肿, 头颅示酒有盐和胡椒样改变, 指骨和锁骨远端骨膜下骨吸收。

原发性甲状旁腺功能亢进症常以高血钙, 低血磷和过度骨吸收为特征。虽然无症状高钙血症是最多见表现, 但肾结石同样常见, 尤其当有持久高尿钙时。

家族性低尿钙性高钙血症综合征, 高钙血症通常无症状, 肾功能正常, 肾钙化少见。然而, 严重胰腺炎偶尔可以发生。症状同样发生在患病亲属中的患病儿童。

高钙血症的发病原因从病史和伴随临床发现常常显得明显。X 线摄片骨病显

示溶骨或成骨性病损或甲状旁腺功能亢进症特征性骨病。

实验室检查

甲状旁腺功能亢进血浆钙罕见 $>12\text{mg}$ (3mmol/L)，但离子钙几乎总是增高。低血浆 PO_4 水平提示某种形式甲状旁腺功能亢进症，尤其当伴有高 PO_4 清除（即抑制肾小管对 PO_4 重吸收）和轻度高氯血症（伴有或不伴酸中毒）。

有肾功能衰竭时，原发性与继发性甲状旁腺功能亢进症可能难以区别。高血浆钙和正常血浆 PO_4 提示原发性甲状旁腺功能亢进症，特别在非透析病人。有高血 PO_4 提示继发性甲状旁腺功能亢进症。

当原发性甲状旁腺功能亢进症导致骨更新增加，血浆碱性磷酸酶常常增高。完整 PTH 水平通常增高，但最好结合离子钙浓度一起解释。原发性甲状旁腺功能亢进症病人，PTH 不适当地增高（即缺乏低钙血症），其他原因高钙血症，PTH 被抑制（见上文钙代谢中 PTH 的讨论）。

恶性肿瘤体液性高钙血症可以伴有 PO_4 降低、代谢性碱中毒、低氯血症和低蛋白血症。然而，诊断依赖 PTH 相关肽。血浆钙 $>12\text{mg/dl}$ (3.00mmol/L) 常常指示肿瘤存在或除甲状旁腺功能亢进症外的其他原因高钙血症。多发性骨髓瘤由贫血、氮质血症和高钙血症提示诊断。肯定诊断需通过骨髓检查或单株球蛋白病存在，后者存在需经血浆或尿免疫电泳示有游离轻链或有单种免疫球蛋白所提示。

家族性低尿钙性高血钙可因发病年龄早而与原发性甲状旁腺功能亢进症区别，家族的其他成员常常有高镁血症和高钙血症而无高尿钙。钙的分清除 (Ca/Cr 清除比) 低（家族性低尿钙性高血钙病人 $<1\%$ ），原发性甲状旁腺功能亢进症几乎总是较高 ($1\% \sim 4\%$)。引起高钙血症的大多数其他疾病可见有高尿钙，但除外乳-碱综合征、噻嗪类治疗和肾衰。家族性低尿钙性高钙血症完整 PTH 可以高或正常，可能反映了甲状旁腺反馈调节改变。

婴儿特发性高钙血症诊断依靠同时存在抑制 PTH 水平，高尿钙和某些严重病人有 Williams 综合征身体异常（如瓣膜上主动脉狭窄、精神发育迟缓和小精灵面容）。

乳-碱综合征诊断可通过病史结合高钙血症和代谢性碱中毒，偶尔氮质血症伴低尿钙。当停止钙和乳的摄入如有肾钙化，虽然肾功能不足可以持续存在，但血浆钙水平很快恢复正常。

其他内分泌原因和高钙血症，如甲状腺毒症或艾迪生病，原发病的实验室检查有助于诊断确立（参见第 8 和第 9 节）。

甲状旁腺功能亢进症病人，循环 PTH 通常增高，维生素 D 中毒、乳-碱综合征和结节病 PTH 受抑制。大多数恶性肿瘤体液性高钙血症病人 PTH 抑制或不能检出。因为许多这些病人有磷尿，低磷血症和高尿 cAMP 排泄，以及 PTH 抑制而与原发性甲状旁腺功能亢进症病人区别。高钙血症伴有结节病，其他肉芽肿病

和淋巴瘤, 1, 25 (OH)₂D₃ 血浆水平可以增高。

治疗

高钙血症治疗决定于症状、高钙的严重度和原发疾病。当症状轻, 血浆钙 < 11.5mg/dl (2.88mmol/L), 治疗原发疾病常常足够。当血浆钙超过 15mg/dl (3.75mmol/L) 或有严重高钙血症的临床症状, 直接降低血钙治疗是需要的。

盐水和速尿 相对正常肾功能病人治疗关键是增加肾钙排泄, 通过静脉盐水扩张细胞外液容量和速尿治疗, 目的是使尿量至少达 3L/d。高钙血症病人常有原先容量不足, 开始利尿前应滴注 0.9% 盐水给以补充。高钙血症病人利尿时, 应允许病人自由饮水。尿量宜应用 0.9% 盐水静脉滴注和补充足量钾以防止低钾血症。治疗其间液体摄入、尿量和血浆电解质必须密切监测。

虽肾功能不足病人没有完全满意的方法矫正高钙血症, 用低钙或无钙透析液短期血透大概是最满意和最可靠的方法。

静脉注射磷酸盐 最有危险的治疗方法是磷酸二钠和磷酸钾静脉补给。静脉给药不应超过 0.5~1.0g/24h; 通常 1~2 次/2 天, 经 10~15 天足以降低血浆钙。用该法降钙伴有软组织钙化, 可发生急性肾衰。静脉磷酸盐仅适用于威胁生命的高钙血症, 以及对其他方法无反应和短期透析又不可能时。静脉硫酸钠滴注甚至较磷酸盐有更多危险, 疗效甚微, 不应采用。

光辉霉素 (mithramycin) 25μg/kg 置入 5% 葡萄糖水 50ml 静脉滴注 3~6 小时, 对骨转移或恶性肿瘤体液性高钙血症极有效。光辉霉素经 12~36 小时降低血浆钙, 然而由于药物毒性, 持续作用时间不稳定 (若干天至 3 周) 和高钙血症反跳 (可以是快速和严重), 限制了该药的长期治疗。光辉霉素可引起血小板减少, 血小板质的缺陷 (出血素质而有正常血小板计数)、肝脏毒性和肾脏损害。两次剂量之间至少间隔 72 小时, 有可能减少毒性, 原先存在造血、肝或肾功能异常病人, 用其他药物更为适宜。如这些病人必须用光辉霉素, 剂量应减少至 12.5μg/kg。当这些最新的长效和安全药物确立后, 光辉霉素可由硝酸镓或二磷酸盐替代。

降钙素 (甲状腺降钙素) 是快作用的肽激素, 由甲状腺旁细胞 (C 细胞) 对高血钙反应所分泌。降钙素似乎通过抑制破骨细胞活性而降低血钙, 因此抑制骨钙释放率。鲑降钙素制剂在市场上有售, 最有效的是治疗畸形性骨炎 (Paget 病)。据介绍用鲑降钙素 4~8IU/kg 皮下注射每 12 小时 1 次和强的松 (30~60mg/d 分 3 次口服) 可以控制恶性肿瘤的严重高钙血症, 即使是最初不主张静脉注射盐水的肾脏病病人也可控制高钙血症。由于降钙素作用时间短和 25% 病人无反应, 对治疗恶性肿瘤高钙血症的应用受到限制, 然而, 鲑降钙素和强的松合用, 在有些恶性肿瘤病人中可以控制血浆钙若干摩尔 (mol)。假如降钙素疗效消失, 可以中断 2 天 (强的松仍持续), 然后重新开始。

皮质类固醇 强的松 20~40mg/d 口服能有效控制大多数特发性高钙血症

儿、维生素D中毒和结节病病人的高钙血症。多发性骨髓瘤、淋巴瘤、白血病和转移性乳腺癌的某些病人对40~60mg/d强的松有反应。然而，对糖皮质激素反应需若干天，并有>50%恶性肿瘤高钙血症病人对糖皮质激素无效，通常需要其他治疗。

硝酸镭 硝酸镭已显示能有效地降低恶性肿瘤骨转移以及体液性和甲状旁腺癌的高钙血症。硝酸镭似乎是抑制破骨细胞骨吸收。用镭治疗正常血钙平均持续时间约2周。硝酸镭滴注的指征是用盐水和袢利尿剂不能控制恶性肿瘤高钙血症后，虽然反复应用的效果未确立，长期治疗需进一步评估。硝酸镭除了有低钙血症、低磷血症和肾脏毒性外，似乎很少有副作用。硝酸镭可引起急性肾衰，因此不应用于严重肾脏损害病人或合并应用其他肾脏毒性药物。此外，镭仅用于血管内容量充足病人。血浆肌酐、钙和 PO_4 浓度应时常监测。

二磷酸盐 二磷酸盐抑制破骨细胞骨吸收，结合盐和速尿现已广泛作为恶性肿瘤高钙血症病人第一线治疗。羟乙二磷酸钠在美国已有若干年用作控制Paget病骨吸收的有效治疗。恶性肿瘤高钙血症的应用因肾毒性受限制。Pamidronate和氯甲双磷酸盐较为安全。两者静脉滴注5~7天可降低血浆钙浓度。副作用包括暂时性发热和肌痛。偶尔白细胞减少，症状性低钙血症和低磷血症可以出现。

磷酸氯喹 磷酸氯喹500mg/d口服可抑制 $1, 25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ 合成和减少结节病病人血浆钙水平。常规眼科监察在长期氯喹治疗期间甚重要。

外科治疗 甲状旁腺功能亢进症病人，如疾病是症状性或进行性，应进行外科治疗。外科结果取决于功能亢进组织成功切除。任何腺瘤腺体必须切除。剩余的甲状旁腺组织一般也要切除，因为第二次外科探查甲状旁腺定位困难。为防止甲状旁腺功能减退症，将小部分外表正常的甲状旁腺植入胸锁乳突肌内或前臂皮下。偶尔将甲状旁腺冷冻保存，假如永久性甲状旁腺功能减退发展，可用作自体移植。异常功能性甲状旁腺可在整个颈或纵隔少见部位发现，需要有经验的外科医生寻找。当第一次外科探查由有经验的外科医生进行，通常治愈率达90%，常规术前甲状旁腺组织定位没有必要。然而，所有以前外科治疗失败病人，术前甲状旁腺组织定位甚有必要。这些病人中，用高分辨率CT扫描同时做或不做CT引导生物活检和甲状腺静脉引流标本免疫测定敏感性和特异性似乎超过高分辨率超声波、数字减影动脉造影或 ^{201}Tl - ^{99}Tc 扫描。 ^{99}Tc -Sestamibi（一种新的研究甲状旁腺的放射性核素）敏感性和特异性高于以前的制剂，较多被人采用。

轻度、无症状原发性甲状旁腺功能亢进症病人的外科指征至今尚未清楚。资料提示，原发性无症状甲状旁腺功能亢进症病人，在无进行性高钙血症或其他并发症时可以保守治疗；然而，对于亚临床骨病、高血压和存活时间的关注仍然需要。保守治疗指征是对低尿钙性高钙血症病人，除非胰腺炎或严重新生儿甲状旁腺功能亢进症发生。在这些情况中，甲状旁腺全切是首选手术。

甲状旁腺功能亢进症如属轻度，术后无需给予特殊关注。手术后24~48小

时内血浆钙水平下降恰在正常以下。严重纤维性囊性骨炎病人，术前数天内用 10~20g 元素钙可减轻术后长期的症状性低钙血症。即使术前补钙，当骨吸收钙时，这些病人仍需大剂量钙和维生素 D（见上文低钙血症）。

家族性低尿钙性高钙血症综合征，虽然甲状旁腺增生总可发现，但对甲状旁腺次全切除反应不满意。因为家族性低尿钙性高钙血症罕见有明显临床表现，除偶尔需要上述降钙治疗外，特殊治疗罕见需要。

磷 代 谢

磷是人体内最丰富的元素之一。体内磷的大多数和氧复合成磷酸盐 (PO_4)。粗略估计，体内 500~700g PO_4 约 85% 在骨内是羟磷灰石晶体的重要组成。在软组织， PO_4 主要在细胞内，是几个有机化合物的主要成分，包括核酸和细胞膜上磷脂。 PO_4 同样密切参与有氧和无氧能量代谢。RBC2,3 二磷酸甘油酸(2,3-OPG) 运送氧至组织起极其重要的作用。无机磷(PO_4)是细胞内主要阴离子，但同样存在于血浆中。成人正常血浆 PO_4 浓度介于 2.5~4.5mg/dl(0.81~1.45mmol/L)。婴儿 PO_4 要高 50%，儿童高 30%，大概是因为生长需要较高的磷酸盐。

典型的美国膳食大概含有 800~1500mg PO_4 。出现在大便中量的变化决定饮食中 PO_4 结合化合物量(主要是钙)。像钙一样，胃肠道 PO_4 吸收依赖维生素 D 而增加。肾 PO_4 排泄大致等于胃肠道吸收维持净 PO_4 平衡。 PO_4 丢失可以发生在不同病态，并致使肾脏保留磷。骨 PO_4 作为贮备库，可以缓冲血浆和细胞内 PO_4 的变化。

磷代谢障碍

低磷血症

血浆磷浓度减少 < 2.5mg/dl (0.81mmol/L)。

发病率、病因学和发病机制

低磷血症占住院病人 2%，但某些人群有较高患病率，如嗜酒者，占住院病人 10%。急性低磷血症最常见的临床情况包括糖尿病酮酸中毒恢复期，急性酒精中毒和严重灼伤。低磷血症同样可发生在接受全肠道外营养和严重呼吸性碱中毒病人。

低磷血症有许多原因，但临床上明显低磷血症发生在相对少的临床情况下，慢性低磷血症最多见是肾 PO_4 回吸收减少，并不伴细胞内 PO_4 缺失。原因包括甲状旁腺功能亢进症；其他激素障碍，像库欣综合征、甲减；电解质紊乱，如低镁血症和低钾血症；茶碱中毒和长期利尿剂应用。慢性严重低磷血症通常由于长时间 PO_4 负平衡，原因包括慢性饥饿或吸收不良，尤其如伴有呕吐或大量腹泻

或长期服用大量结合 PO_4 铝, 一般以制酸剂形式。当同时有饮食中磷摄入减少和终末期肾病透析 PO_4 丢失, 则制酸剂特别倾向产生磷缺失。

急性低磷血症血浆磷 $< 1\text{mg/dl}$ (0.32mmol/L) 常常由于 PO_4 细胞内转移发生在慢性低磷血症和 PO_4 丢失基础上。

症状、体征和诊断

虽然低磷血症一般无症状, 但厌食、肌肉软弱和软骨病可以发生在严重慢性磷缺失。严重神经肌肉障碍可以发生, 包括进行性脑病、昏迷和死亡。严重低磷血症的肌无力可伴有横纹肌溶解, 尤其在急性酒精中毒。严重低磷血症的血液学障碍包括溶血性贫血、血红蛋白氧释放减少、白细胞和血小板功能损害。

治疗

治疗是经验性的, 由原发病和低磷血症的严重度所决定。轻度和中度慢性 PO_4 缺乏, 已有口服磷酸钠和磷酸钾, 但一般由于腹泻难以耐受。摄入 1.1L 低脂或脱脂乳汁提供 $\text{PO}_4 1\text{g}$, 并且易于接受。当可能时应消除低磷血症原因, 如停止磷结合止酸剂, 或利尿剂, 或矫正低镁血症。

无症状病人口服 PO_4 替代治疗一般足够, 即使当血浆 PO_4 浓度低至 $1.5\sim 2\text{mg/dl}$ ($0.48\sim 0.65\text{mmol/L}$)。口服磷酸盐剂量可达 3g/d , 采用磷酸钠或磷酸钾片剂。当血浆 PO_4 下降 $< 0.5\text{mEq/L}$ (0.16mmol/L), 可有横纹肌溶解、溶血或中枢神经系统症状; 或由于原发病不易口服治疗, 应采用肠道外补 PO_4 。这些病人只要肾功能好, 静脉给予磷酸钾 (K_2HPO_4 和 KH_2PO_4 混合缓冲剂) 相对安全。一般肠道外剂量是 2mg/kg 静脉滴注 6 小时。嗜酒者肠道外营养期间可能需要 $\geq 1\text{g/d}$ 。糖尿病酮酸中毒在最初 24 小时需要 3g 或更多 PO_4 。当口服重新开始, 停止补充 PO_4 。任何情况下, 特别是当 PO_4 静脉补给, 或给予有肾脏损害病人时, 在治疗期间应监测血浆钙、 PO_4 水平。在大多数病例 6 小时补给 PO_4 不应超过 7mg/kg (70kg 成人约 500mg)。低钙血症、高磷血症、异位钙化、高钾血症可通过密切监测而避免, 同时避免过快补给 PO_4 。磷酸钠(而非磷酸钾)制剂一般用于肾功能损害病人。

高磷血症

增加血浆磷酸盐浓度 $> 4.5\text{mg/dl}$ (1.46mmol/L)。

发病率、病因学和发病机制

高磷血症一般是由于降低肾 PO_4 排泄所致。晚期肾功能不足 ($\text{GFR} < 20\text{ml/min}$) 引起排泄减少导致血浆 PO_4 增加。没有肾衰的肾脏排 PO_4 缺陷同样可以发生在假性甲状旁腺功能减退症和甲状旁腺功能减退症病人。高磷血症同样可见于口服过多 PO_4 及偶尔磷含有灌肠剂过度应用的情况下。

高磷血症亦偶尔发生于细胞内向细胞外液转移。最多发生在糖尿病酮酸中毒(尽管总体磷缺乏)、挤压伤和非损伤性横纹肌溶解以及系统性感染如肿瘤溶解综合征。高磷血症对继发性甲状旁腺功能亢进症和长期透析病人肾性骨营养不良发

展同样起重要作用。

症状、体征和诊断

大多数高磷血症病人无症状，如果同时有低钙血症，可以出现低钙血症症状，包括搐搦。软组织钙化在慢性肾衰病人常见，尤其如果 $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ 乘积长期超过 70 (mEq/L)。

治疗

慢性肾衰高磷血症的主要治疗是减少 PO_4 摄入。通常避免食物中含有大量 PO_4 ，用磷结合制酸剂和食物一起服用。过去透析病人为了避免高磷常常将大量含有铝的制酸剂与食物一起服用。由于已注意到与铝有关的软骨病，碳酸钙已取代其他作为 PO_4 结合剂的首选药物。

镁 代 谢

镁 (Mg) 是体内数量占第四位的阳离子。70kg 成年人体内约有 2 000mEq 镁，大约 50% 存在于骨质，不易和其他部位交换。ECF 仅含总体镁的 1%，其余在细胞内。正常血浆镁浓度介于 1.4~2.1mEq/L (0.7~1.05mmol/L)。

维持血浆镁浓度大致与饮食摄入和极端有效肾和肠保留有关。食物中镁开始缺乏 7 天内，肾和粪便镁排泄各下降至约 1mEq/24h (0.5mmol/L)。

约 70% 镁经肾脏滤过，其余和蛋白结合。和钙一样，蛋白结合镁是 pH 依赖。血浆 Mg 浓度和总体镁或细胞内 Mg 浓度无密切关系。然而，严重低镁血症可反应体内镁贮备减少。

许多种酶是 Mg 激活或依赖。所有参与 ATP 酶程序需要 Mg ，参与核酸代谢的许多酶同样需要 Mg 。对焦磷酸硫胺 (维生素 B_1) 辅酶活性需要 Mg ，并且 Mg 似乎可稳定大分子结构，如 DNA 和 RNA， Mg 同样与钙和钾代谢密切相关，但很少了解其中的过程。

镁代谢障碍

低镁血症

血浆镁浓度 $< 1.4\text{mEq/L}$ (0.7mmol/L)。

严重低镁血症常常看作为镁缺失。然而，即使如果游离镁测定，血浆镁浓度可以不反映细胞内或骨镁贮备状态。

镁缺乏伴随疾病复杂，常常有多种代谢和营养障碍。

病因学和发病机制

镁的缺失通常由于摄入不足加上损害肾脏或肠道吸收。镁缺失发生在长期肠

道外给食同时由于胃吸收或腹泻有体液丢失的病人；哺乳（增加镁的需要）和肾脏保镁功能异常，如醛固酮、ADH、甲状腺激素分泌过多；高钙血症；糖尿病酸中毒和顺铂或利尿剂治疗。

临床上明显镁缺乏的最常见原因是：（1）任何原因引起的吸收不良综合征，高粪镁大概与脂肪泻水平有关，而非缺乏肠道吸收部位本身；（2）蛋白热卡营养不良（即 Kwashiorkor 病——消瘦性恶性营养不良症）；（3）甲状旁腺疾病。低镁血症发生在甲状旁腺腺瘤切除后，尤其是如有严重纤维性囊性胃炎（大概镁迅速转移入矿物化骨中，镁缺乏可以解释甲状旁腺功能减退病人对维生素 D 矫治不敏感）；（4）长期嗜酒。这些病人的低镁血症大概由于摄入不足和过度肾排泄；（5）慢性腹泻。

症状和体征

根据对志愿者进行镁缺乏实验，发现镁缺乏的临床表现是厌食、恶心、呕吐、嗜睡、无力、性格改变和搐搦（阳性 Trousseau 或 Chvostek 征或自发性腕足阵挛）、震颤和自发性肌束收缩。神经学体征，尤其搐搦与同时有低钙血症和低钾血症有关。肌病电位见于肌电图，但也与低钙血症和低钾血症相一致。虽然实验上未观察到，但尤其在儿童，严重低镁血症可以产生全身性强直-阵挛性癫痫发作。

实验室检查

镁丢失严重，常会造成低镁血症。低钙血症和低尿钙常见于脂肪泻、嗜酒和其他原因的低镁血症病人。增加尿 K 排泄低钾血症和代谢性碱中毒可以存在。因此，不能解释的低钙血症和低钾血症应提示镁缺乏的可能。

治疗

当镁缺乏有症状或伴有严重、持久性低镁血症 $< 1\text{mEq/L}$ (0.5mmol/L)，有镁盐治疗指征。这些病例镁缺乏可能接近 $12\sim 24\text{mg/kg}$ 。对肾功能完好病人，应补给估计缺乏量的 2 倍，因为补给的镁约 50% 排泄在尿中。一般最初 24 小时给予剂量的 1/2，其余在以后 4 天补给。肠道外补给保留给严重症状低镁血症或不能耐受口服的病人。当必须肠道外补镁，10% 硫酸镁 (MgSO_4) 溶液 ($1\text{g}/10\text{ml}$) 静脉补给，50% ($1\text{g}/20\text{ml}$) 溶液用于肌肉注射。在镁治疗期间，要反复监测血浆镁，尤其镁是肠道外给药伴有肾功能不全病人。治疗持续直到达到正常血浆镁水平。

严重症状性低镁血症 [如全身性癫痫发作镁 $< 1\text{mEq/L}$ ($< 0.5\text{mmol/L}$)]，可用 $2\sim 4\text{g}$ 硫酸镁静脉推注 5~10 分钟。如癫痫持续存在，剂量可以重复，在以后 6 小时总剂量可达 10g 。如癫痫停止 10g 置于 5% D/W 静脉滴注 24 小时，继而 2.5g 每 12 小时 1 次补充总镁储备缺乏，阻止血浆镁进一步下跌。当血浆镁 $< 1\text{mEq/L}$ (0.5mmol/L)，但症状不严重，硫酸镁置于 5% D/W， 1g/h 缓慢滴注 10 小时。较少严重低镁血症病例，逐渐补充可获成功，可用小剂量肠道外补充 3~

5天,直到血浆镁正常水平(参见第252节)。

有镁缺乏伴低镁血症的低钙血症病人,除了补钙外,一般亦需补充镁。

高镁血症

血浆镁浓度 $>2.1\text{mEq/L}$ (1.05mmol/L)。

症状性高镁血症相当少见,但当发生,通常是在肾衰病人,当服用含镁药物后,如制酸剂或泻剂。

血浆镁浓度 $5\sim 10\text{mEq/L}$ ($2.5\sim 5.0\text{mmol/L}$), ECG示PR间期延长, QRS波群增宽, T波宽大。当血浆镁浓度接近 10mEq/L (5.0mmol/L), 深腱反射消失;随着高镁血症加重, 低血压、呼吸抑制和麻醉状态可以出现, 当血镁 $>12\sim 15\text{mEq/L}$ ($6\sim 7.5\text{mmol/L}$), 心脏停搏可以发生。

治疗

严重镁中毒治疗由循环和呼吸支持治疗组成, 用10%葡萄糖酸钙 $10\sim 20\text{ml}$ 静脉推注可能逆转许多镁诱导的改变, 包括呼吸抑制。如果肾功能足够好和容量充足, 静脉速尿可以增加镁的肾脏排泄。严重高镁血症, 血透析有价值, 因为相对大部分(约70%)血镁可以超滤。如高镁血症有血液动力学损害, 血透不能进行, 仍可选择腹膜透析。

酸-碱代谢

血氢离子(H^+)浓度保持在狭窄范围内。动脉血 H^+ 浓度范围介于 $37\sim 43\text{nmol/L}$ ($37\times 10^{-6}\sim 43\times 10^{-6}\text{mEq/L}$)。维持 H^+ 在这样低水平对正常细胞功能活动(因为 H^+ 和其他化合物, 尤其是蛋白质之间高度反应性)极为重要。pH(H^+ 浓度负对数值)是容易测定的生理上的 H^+ 浓度, 已广泛应用于临床。正常动脉血pH范围介于 $7.37\sim 7.43$ 。

肺和肾两者保持pH在这一范围。呼吸对酸-碱紊乱反应是迅速改变分钟通气量。通过血液 PCO_2 变化改变碳酸浓度而迅速改变动脉血pH。肾脏改变酸或碱当量排泄, 最后改变 HCO_3^- 浓度而改变动脉血pH。肾脏适应酸-碱平衡改变需要若干天, 而呼吸驱动改变一般发生在数分钟至若干小时。肺和肾脏功能运转代偿了酸-碱平衡紊乱, 维持血pH在正常范围。

H^+ 浓度宽的波动同样由于若干种pH缓冲剂而受到阻止。这些缓冲剂是弱酸, 在生理pH时与相应碱呈平衡。缓冲剂对 H^+ 改变反应通过转移缓冲剂相对浓度和相应碱抑制pH改变。磷酸盐、氨、蛋白质包括血红蛋白以及骨, 所有这些均提供缓冲能力, 但血液中主要pH缓冲剂和临床酸-碱紊乱最有关的是重碳酸盐/碳酸系统。

血液中碳酸酐酶迅速分解碳酸成 CO_2 和水, CO_2 气体分压在血标本中很易

测定；和血 CO_2 含量直接呈正比，因此， PCO_2 用作代表全身酸的浓度。全身碱浓度可直接测定 HCO_3^- 浓度决定。血浆重碳酸盐和 CO_2 浓度以及 pH 化学上彼此关系以 Henderson-Hasselbalch 方程式表示：

$$\text{pH} = 6.1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0.03 \times \text{PCO}_2}$$

6.1 是对碳酸 pKa（酸离解常数的负对数）和 0.03 与 CO_2 溶解在血浆中的量 PCO_2 相关。虽然床边应用有些困难和麻烦，但该方程式代表非常重要的相互关系。据推测 HCO_3^- 与溶解 CO_2 比而非它们实际浓度决定血 pH。该缓冲系统具有生理学重要性，因为肺和肾两者通过矫正这一比率调节 pH。 PCO_2 可以通过呼吸分钟通气量改变而迅速改变，而血浆 HCO_3^- 可以经肾脏调节其排泄而改变。

临床酸-碱代谢紊乱经典上依据 $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ 缓冲系统区分。 HCO_3^- 升高或下降分别称为代谢性碱中毒或酸中毒。 PCO_2 升高或下降分别称为呼吸性酸中毒或碱中毒。单纯性酸-碱紊乱包括原发性改变和预期代偿。例如，代谢性酸中毒，原发性下降在血浆 HCO_3^- 浓度，继发性下降（由于呼吸性代偿）是 PCO_2 浓度。表 12-8 示 4 种单纯性酸-碱中毒的原发改变和预期代偿。

表 12-8 单纯酸-碱紊乱中原发性改变和预期代偿*

疾病	$[\text{H}^+]$	pH	$[\text{HCO}_3^-]$	PCO_2	代 偿
代谢性酸中毒	↑	↓	↓	↓	对每 10mmol $[\text{HCO}_3^-]$ ↓ PCO_2 (↓) 11~13mmHg
代谢性碱中毒	↓	↑	↑	↑	对每 10mmol $[\text{HCO}_3^-]$ ↑ PCO_2 (↑) 6~7mmHg
呼吸性酸中毒	↑	↓	↑	↑	急性：每 10mmHg PCO_2 ↑ $[\text{HCO}_3^-]$ ↑ 1.0mmol 慢性：每 10mmHg PCO_2 ↑ $[\text{HCO}_3^-]$ ↑ 3.5mmol
呼吸性碱中毒	↓	↑	↓	↓	急性：每 10mmHg PCO_2 ↓ $[\text{HCO}_3^-]$ ↓ 2.5mmol 慢性：每 10mmHg PCO_2 ↓ $[\text{HCO}_3^-]$ ↓ 5mmol

* 双叠箭头代表原发性紊乱。

混合性酸碱紊乱是一复杂疾病，有两种或较多原发性病变同时存在，代偿机制同样存在混合酸-碱紊乱。当对某一原发性酸-碱紊乱多于或少于预期代偿出现，混合性紊乱一般被识别。列线图使得同时画出 pH、 HCO_3^- 和 PCO_2 。并且大大简化了混合性紊乱的认识。治疗必须针对每一原发性紊乱。测定动脉 pH、 PCO_2 和 HCO_3^- 与原发病过程识别一起通常足以正确解决大多数临床酸-碱紊乱。

酸-碱紊乱可大大影响 O_2 运转和组织氧合作用。 H^+ 浓度急性改变立即影响氧合血红蛋白离解曲线 (Bohr 效应); 酸血症曲线的右移位 (降低 Hb 对氧亲和力, 促使释放 O_2 进入组织); 碱血症, 曲线向左移 (增加 Hb 对 O_2 亲和力, 减少 O_2 释放进入组织)。然而, 当酸中毒或碱中毒是慢性时, 这些对 Hb- O_2 结合急性效应由于红细胞 2,3-DPG 浓度缓慢发生变化而改变。因此, 缓慢提高 H^+ 浓度抑制 2,3-DPG 形成 (导致增加 Hb 对 O_2 的亲和力), 缓慢减低 H^+ 浓度增加 2,3-DPG (导致减少 Hb 对 O_2 的亲和力)。这种急性改变在 O_2 运输和组织氧合作用对产生急性碱血症的 CNS 表现起重要作用, 但在酸中毒中临床意义不肯定。

肾脏在调节 ECF HCO_3^- 浓度起重要作用。实际上, 所有血浆 HCO_3^- 都经过肾小球滤过, 大量 H^+ 泌入近端肾小管腔与钠交换。每分泌一个 H^+ , 就有一个 HCO_3^- 回吸收进入 ECF。因此发生滤过 HCO_3^- 净回吸收。因为离开近端小管液体 pH 约 6.5, 滤过 HCO_3^- 大部分在近端小管回吸收。远端小管 H^+ 分泌部分依赖于醛固酮介导钠回吸收。远端肾单位 HCO_3^- 回吸收可以继续升高陡梯度, 由于这一段肾单位尿 pH 可降至 4.5~5.0。在整个肾单位分泌 H^+ 被尿缓冲剂缓冲, 如 PO_4 (可滴定酸) 和氨。滤过 HCO_3^- 这一方式回吸收, 新的 HCO_3^- 可以产生, 以补充缓冲反应的丢失。因为滤过钠与氯一起重吸收或与 H^+ 或较小程度钾交换重吸收, 总钠重吸收接近氯重吸收和 H^+ 分泌总和。因此氯的重吸收和分泌 H^+ 之间有反比关系, 高度取决于钠重吸收水平。

肾 HCO_3^- 重吸收同样受体钾贮备影响。细胞内钾含量和 H^+ 分泌之间有一定互相关系。因此钾丢失伴有 H^+ 分泌增加和随之 HCO_3^- 产生, 导致 ECF HCO_3^- 增加和代谢性碱中毒。最后, 肾 HCO_3^- 重吸收受 PCO_2 和氯平衡状态影响。增加 PCO_2 导致 HCO_3^- 回吸收增加。氯丢失导致近端肾小管钠回吸收和 HCO_3^- 产生增加。虽然氯丢失实验上可以产生无 ECF 容量丢失, 但氯丢失一般讲是临床上 ECF 容量丢失的同义词。

酸-碱代谢障碍

代谢性酸中毒

低动脉 pH, 减少血浆 HCO_3^- 浓度, 通常有代偿性肺换气过度导致低 PCO_2 。

病因学和发病机制

当存在一代谢程序导致体内酸当量积贮, 结果是代谢性酸中毒。如酸负荷超过了呼吸容量, 结果是酸血症 (动脉血 pH < 7.35)。代谢性酸中毒可以由于增加了酸的产生或给予过多外源性酸。

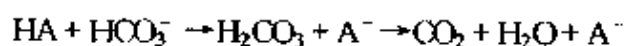
阴离子间隙 计算阴离子间隙常有助于代谢性酸中毒的鉴别诊断 (表 12-9)。估计阴离子间隙 = 血浆 Na^+ (mEq/L) - ($Cl^- + HCO_3^-$)。带负电血浆蛋白占阴离子间隙大部分。其他血浆阳离子电荷 (K^+ 、 Ca^{++} 、 Mg^{++}) 和阴离子电荷

(PO_4 、 SO_4 和有机阴离子) 接近平衡。可接受阴离子间隙范围介于 $12 \pm 4 \text{ mEq/L}$ 。然而, 这一范围是根据 70 年代方法测定正常电解质浓度。目前大多数临床实验室用不同技术, 因而阴离子间隙正常范围减少, 可低至 $5 \sim 11 \text{ mEq/L}$ 。当估计阴离子间隙时, 临床医生应该考虑到特定实验室参数范围。

表 12-9 原发性代谢性酸中毒和
代谢性碱中毒的主要原因

代谢性酸中毒
高阴离子间隙
酮症酸中毒(糖尿病、长期饮酒)
乳酸酸中毒
肾衰
中毒(乙二醇、甲醇、副醛水杨酸)
正常阴离子间隙
胃肠道碱丢失(腹泻、回肠造瘘、结肠造瘘)
肾小管酸中毒(I、II 和 III 型)
间质性肾病
输尿管乙状结肠吻合、输尿管回肠造瘘
乙酰唑胺治疗
服用氯化铵
代谢性碱中毒
氯反应
呕吐或鼻胃管引流
私下滥用泻剂
利尿剂
高碳酸血症后
氯对抗
严重 Mg 或 K 缺乏
利尿剂(噻嗪类、袢利尿剂)
高盐皮质激素增多症(库欣综合征、原发性醛固酮增多症、肾动脉狭窄)
甘草次酸(甘草、咀嚼烟草)
遗传病(Bartter 综合征、Gitelman 综合征)

当酸进入 ECF, 根据以下反应迅速由 HCO_3^- 缓冲:



当代谢性酸中毒是由于积贮不能测出的阴离子, 如在肾衰时的硫酸盐, 糖尿病或酒精酮症酸中毒中的酮体或乳酸盐或外源性毒性制剂, 如乙二醇或水杨酸盐, 阴离子间隙可以增高。假如酸性阴离子是氯, 结果是高氯性酸中毒。因为氯是公式中阴离子部分, 因此高氯性酸中毒不会致使阴离子间隙增加。肾或肾外 HCO_3^- 丢失产生高氯性(无阴离子间隙)代谢性酸中毒, 因为肾脏保留氯试图保持 ECF 容量。

当发生阴离子间隙增加, 推测可能存在于一个或更多导致酸中毒物质存在。最常见增加阴离子间隙酸中毒原因列在表 12-9。糖尿病酮酸中毒, 缺乏胰岛素(过多高血糖素)导致肝脏产生代谢性酮酸——乙酰乙酸、 β -羟丁酸和醋酸。这些酮酸是酸中毒及不能测出阴离子间隙的原因。酮酸中毒也常发生在长期饮酒和碳水化合物摄入不足, 由于酒精抑制葡萄糖异生。酮酸中毒肯定诊断依靠血浆酮酸存在。一般通过硝普钠反应探及酮酸。硝普钠与乙酰

乙酸和醋酸反应而非 β -羟丁酸。嗜酒者, 酮酸中毒主要由 β -羟丁酸引起。偶尔, 由于 NADH/NAD 比例增加, 糖尿病酮酸中毒同样增加 β -羟丁酸比例。因普通测定酮体方法不能测定 β -羟丁酸, 所以标准硝普钠试验在这些病人可低估酮病程度。

另外一个增加阴离子间隙代谢性酸中毒的常见原因是乳酸酸中毒, 后者由丙酮酸无氧代谢产生。正常低水平乳酸产自葡萄糖正常糖酵解道路。假如增加了乳酸产生或减少了乳酸利用, 乳酸即可积贮。当休克发生组织低灌注可导致乳酸产生增加和利用降低, 这是最通常原因的乳酸酸中毒。由于肝脏灌注欠佳或肝细胞

损伤的肝功能障碍同样可引起乳酸酸中毒，因为减少了乳酸向葡萄糖转变。嗜酒者通过类似机理同样可以引起乳酸堆积。乳酸酸中毒可发生在有些恶性肿瘤、糖尿病和 AIDS 以及特发性所致。

肾衰同样可引起阴离子间隙增加的代谢性酸中毒。不同物质堆积在肾功能降低的血浆中，包括 PO_4 、硫酸盐、尿酸盐、马尿酸盐。因为不同程度尿毒症偶尔可以出现伴其他形式的增加阴离子间隙代谢性酸中毒，因此增加阴离子间隙归因于肾衰只有经过寻找并排除其他原因以后。

各种超剂量药物同样可引起增加阴离子间隙代谢性酸中毒。在水杨酸、甲醇或乙稀二醇中毒，干扰正常中间代谢和积累外原性有机阴离子引起代谢性酸中毒。对这些病人进行迅速诊断对减少器官损伤极其重要。当有正常阴离子间隙酸中毒时，应怀疑肾 H^+ 排泄损害。损害肾脏酸排泄可能由于因有肾脏病变，如肾小管酸中毒 (RTA) 或间质性肾病，或对肾外容量或 HCO_3^- 丧失的反应。在 RTA，若干特殊肾小管缺陷的一种发生在 HCO_3^- 重吸收或 H^+ 排泄缺陷或两者兼有，GFR 一般不受影响。近端 RTA (2 型， HCO_3^- 丢失 RTA) 是由于近端肾小管 HCO_3^- 回吸收缺陷。近端 RTA 伴有糖尿，磷尿、氨基酸尿见于儿童范康尼综合征。范康尼综合征亦可罕见于成人多发性骨髓瘤和服用过期四环素。矫正这些病人酸血症需要大剂量 HCO_3^- ，但因为远端肾小管有适当功能，所以近端 RTA 病人能够酸化尿液。远端 RTA (1 型，经典型) 由于远端肾单位酸化机制缺陷。原发性类型存在，但获得性常见。远端 RTA 可发生继发于镰状细胞贫血、高钙血症、两性霉素 B 中毒、甲苯中毒 (胶水和颜料吸入) 或锂中毒。相当多的 RTA 发生在成人是低肾素-低醛固酮综合征 (4 型 RTA)。4 型 RTA 常伴随糖尿病和间质性肾病。RTA 同样发生是由于止痛剂肾病、慢性肾盂肾炎和阻塞性尿路病变引起小管间质损害。损害肾脏酸排泄同样发生在急性或晚期慢性肾衰，因此，正常阴离子间隙酸中毒偶尔同样发生于单纯肾功能不足。

肾外 HCO_3^- 和容量丢失的发生主要是经过胃肠道。由于长期腹泻、结肠绒毛腺瘤或胆道、胰腺、肠液引流引起过度胃肠道液体丢失可以导致代谢性酸中毒，尤其在肾功能不足时。尿道转流，如输尿管乙状结肠吻合术、尿氯通过结肠与 HCO_3^- 交换，尿铵亦被吸收。因为有慢性尿路感染和乙状结肠肿瘤问题，输尿管乙状结肠吻合术不是经常采用。输尿管回肠吻合术 (回肠通道) 或膀胱再造术很少造成代谢性酸中毒问题，尤其是肾功能未损害者，然而，如果祥和膀胱功能紊乱导致尿潴留，代谢性酸中毒可以发生。

症状、体征和诊断

酸中毒的主要症状与体征由于与原发病症状难以区别，常常不清楚。轻度酸中毒可以无症状或可有模糊不清的疲劳，恶心和呕吐。严重代谢性酸中毒 ($\text{pH} < 7.20$, $\text{HCO}_3^- < 10\text{mEq/L}$) 最具特征性症状是通气增加，作为呼吸性代偿重要部分。开始，呼吸深度轻度增加。过后可见急促、张口呼吸 (Kussmaul 呼吸)。

ECF 容量丢失体征可见，尤其是糖尿病酮酸中毒或胃肠道容量丢失。严重酸中毒由于损害心肌收缩力和周围血管对儿茶酚胺反应可以引起循环休克，进行性感觉迟钝亦常发生。

实验室检查

在代谢性酸中毒，动脉 $\text{pH} < 7.35$ ， $\text{HCO}_3^- < 21\text{mEq/L}$ 。如果无肺部疾病，由于呼吸性代偿 $\text{PCO}_2 < 40\text{mmHg}$ 。单纯代谢性酸中毒，每 10mEq/L 血浆 HCO_3^- 减少，可以预期 PCO_2 下降约 $10 \sim 13\text{mmHg}$ 。大于或少于预期的 PCO_2 降低提示分别同时有原发性碱中毒或呼吸性酸中毒或其他原发性代谢紊乱。

当肾功能正常并且无容量丢失，由于严重酸中毒尿 pH 可降低 < 5.5 。尿 pH 不能达到最大降低意味着由于急性或慢性肾功能不足、肾小管间质性疾病或肾小管酸中毒所致的肾功能障碍。

糖尿病酮酸中毒几乎总是有高糖血症；经硝普盐实验显示大多数病例有酮血症。解释硝普钠试验结果必须谨慎，在一些病例， β -羟丁酸可以增高，因为 β -羟丁酸不能被硝普盐检出。

不能解释的酸中毒和尿中有草酸盐晶体病人，应疑及乙二醇中毒。尤其是高阴离子间隙 ($20 \sim 40\text{mEq/L}$)，典型的发生在乙二醇和甲醇中毒。当从临床病史或其他检查诊断不明显，血浆中这两种物质水平可以测定，偶尔可有帮助。水杨酸盐中毒特征是在摄入后不久有呼吸性碱中毒，病程后期出现代谢性酸中毒。水杨酸水平可对诊断提供帮助。血浆浓度 $> 30\text{mg/dl}$ ($> 2.17\text{mmol/L}$) 提示中毒。

因为容量丧失常常伴有酸中毒，轻度氮质血症 [$\text{BUN} 30 \sim 60\text{mg/dl}$ ($10.7 \sim 21.4\text{mmol/L}$)] 常见。较高 BUN，尤其伴低钙和高磷血症提示酸中毒原因是肾衰。低钙同样可和败血症休克伴随。酸中毒时血浆钾改变在别处讨论（见上文钾代谢）。乳酸酸中毒时高钾血症相对少见，除非伴有肾衰和/或增加组织分解代谢。

治疗

酸血症用 HCO_3^- 治疗多半是一种直觉，但碳酸氢钠有肯定指征仅仅在某些情况。当代谢性酸中毒由于某些无机酸（即高氯性或正常阴离子间隙酸中毒）所致，需要 HCO_3^- 治疗酸碱紊乱。然而，当酸中毒是有机酸积贮（即增加阴离子间隙酸中毒），如乳酸酸中毒、酮症酸中毒或表 12-9 列出的中毒综合征， NaHCO_3 的作用是有争议的。反对 NaHCO_3 治疗者指出：这些病人死亡率与原发病密切相关，而非酸血症的程度。反对碱治疗其论据是：可能有钠和容量过负荷，低钾血症，CNS 酸中毒，高碳酸血症和过度治疗的碱中毒。相反，酸中毒已知有诸多不利的心血管效应，包括降低对升压剂反应。酸中毒病人特别易于受血浆 HCO_3^- 浓度甚少变化而进一步降低 pH 。支持 NaHCO_3 治疗者指出：增加阴离子间隙同样常常发生在肾功能不足和肾小管酸中毒，这些病人用 NaHCO_3 治疗没有争论，

无论 NaHCO_3 是否给予, 酸中毒的原发病因必须加以鉴别, 如有可能应予以治疗。

尽管有些争论, 但大多数专家仍然推荐合理进行静脉碳酸氢钠治疗严重代谢性酸中毒 ($\text{pH} < 7.20$)。根据临床和伴随水和容量障碍, 这些治疗可以加不同量碳酸氢钠 ($44 \sim 86 \text{mEq}$) 于 5% D/W 或低渗 (0.45%) 盐水中补给。 HCO_3^- 治疗的目的是提高血 pH 达 7.20 和血浆 HCO_3^- 达至约 $8 \sim 10 \text{mEq/L}$ 。 NaHCO_3 需要量可根据公式算出近似值:

$$\text{NaHCO}_3 \text{ 需要量}[\text{mEq}] = [(\text{期望 } \text{HCO}_3^- \text{ 量}) - (\text{测得 } \text{HCO}_3^-)] \times 0.4 \times \text{体重公斤}$$

当有肾功能不足时, 即使少量 NaHCO_3 亦可威胁产生容量过负荷, 血液过滤 (结合静脉给予 HCO_3^-) 或对抗 HCO_3^- -基透析液血透可有指征。二氯醋酸盐可增加乳酸氧化, 已建议替代 NaHCO_3 治疗乳酸酸中毒。然而对照试验证明, 这种药物应用很少有好处。

比较特殊的处理代谢性酸中毒取决于原发病。乳酸酸中毒主要是支持疗法。应该寻找增加乳酸产生 (或降低乳酸清除) 的原因, 如可能, 应予逆转。糖尿病酮酸中毒的处理将在其他章节论述 (参见第 13 节)。

甲醇或乙二醇中毒是内科急诊, 因为这些化合物的代谢产物有毒性。特殊治疗包括静脉给予乙醇去抑制其代谢, 使有时间通过肾脏清除。如有肾功能不全或严重中毒需要进行血透。肾小管酸中毒或由于慢性肾脏病酸中毒治疗需用 NaHCO_3 。这些病的治疗在第 229 节进一步讨论。

代谢性碱中毒

动脉 pH 增高、血浆 HCO_3^- 浓度增高和通常代偿性肺泡换气过低导致 PCO_2 增加的一种疾病。

病因学和发病机制

代谢性碱中毒是由于净 ECF 酸丢失或获得碱。假如碱中毒超过血 pH 缓冲能力, 结果发生碱血症 (动脉 $\text{pH} > 7.45$)。经过长期呕吐或鼻胃管吸引使酸性胃分泌液丢失, 或经尿、大便过度丢失, 酸和 H^+ 向细胞内转移导致 ECF 净酸丢失。净碱获得可以发生急性或慢性过度服用碱, 尤其是肾功能不全或严重容量缺失病人。不管什么原因, 肾脏有助于快速排泄过度 HCO_3^- , 迅速矫正碱中毒。对代谢性碱中毒的发展, 那些抑制肾 HCO_3^- 排泄因素必须存在。

灌注 HCO_3^- 可以引起代谢性碱中毒, 但只有当大量快速灌注时。碱中毒的发展是因为给予碱超过 HCO_3^- 排泄, 通常发生在 CPR 过程中给予 NaHCO_3 以后。长期过度给予碱同样可引起代谢性碱中毒。乳-碱综合征是慢性摄入过度量碳酸钙所致的疾病。实验室发现包括高钙血症、肾钙化、肾功能不足和代谢性碱中毒。这些病的代谢性碱中毒认为是由于肾功能不足相关的损害 HCO_3^- 排泄 (见上文低钙

血症)。

在无过度碱摄入,代谢性碱中毒意味着肾排泄 HCO_3^- 缺陷。容量不足、钾缺乏和/或盐皮质激素过多是最常见抑制 HCO_3^- 排泄的临床背景。常见的导致代谢性碱中毒的疾病已列在表 12-9。

也许这些原因中最多和最重要的是 ECF 容量减少。容量缺失(或氯化物减少)致使肾素和醛固酮释放,这就引起远端肾单位大量钠重吸收,并导致随后 H^+ 离子和钾损耗,因而可以维持或使碱中毒更严重。鼻胃管吸引或长期恶心、呕吐丢失了胃中 HCl , 开始由于净酸丢失产生代谢性碱中毒。维持碱中毒依赖于同时丢失氯(和容量)和发展低钾血症。过多使用泻药经胃肠道丧失酸和容量同样可引起代谢性碱中毒。在其他均健康而有持续低钾血症和代谢性碱中毒病人,应该怀疑私自滥用泻剂,特别是那些偏爱减轻体重的那些病人。

当低通气(高碳酸血症)持续较多天后,肾脏通过潴留 HCO_3^- 代偿呼吸性酸中毒。当迅速矫正高碳酸血症,机械通气期间最通常的结果可以是代谢性碱中毒(高碳酸血症后代谢性碱中毒)。这种病人一般对矫正分钟通气量达适当水平有反应。尽管恢复适当通气,碱中毒常常持续直至氯(容量)被补充。

利尿剂是氯-反应和氯-对抗状态的常见原因(表 12-9)。利尿剂可引起急性容量减少,继发性高盐皮质激素过多症,前二者对给予氯(容量补充)有反应。然而,氯对抗状态可以发生在利尿剂治疗由于高尿氯丢失和同时钾缺失。

抗氯代谢性碱中毒功能上限定为对氯(容量)补充没有反应的代谢性碱中毒。严重镁或钾缺乏可引起肾 H^+ 排泄增加,伴随发生对容量补充无反应的碱中毒,直至电解质缺乏矫正。持续肾上腺类固醇过多状态,碱中毒由于盐皮质激素介导的远端肾小管钠重吸收结果。钠远端肾小管重吸收导致 ECF 容量扩张和持续钾和 H^+ 分泌。增加盐皮质激素活性病因包括原发性醛固酮增多症、库欣综合征、或肾素分泌肿瘤、肾动脉狭窄和先天性肾上腺酶缺乏。

甘草酸抑制皮质醇转换较小活性代谢产物的酶。因为皮质醇有固有盐皮质激素活性,食用含有甘草酸的物质,如甘草和某些咀嚼烟草,可有类似盐皮质激素过多症。最后, Bartter 和 Gitelman 综合征是罕见遗传病并伴有高肾素、高醛固酮水平和低钾血症代谢性碱中毒。Gitelman 综合征通过低镁血症和低尿钙与 Bartter 综合征区别。Gitelman 综合征多见于年轻成人,而 Bartter 综合征多见于儿童早期伴肾盐丢失和容量减少。

症状、体征和诊断

代谢性碱中毒最多见的临床表现是激动、神经肌肉兴奋性增高,其多数是由于氧合血红蛋白分离曲线暂时性左移、缺氧所致。尽管总血钙未变,碱血症导致蛋白与离子钙结合增加,严重碱血症可以引起离子钙下降是以激发搐搦(见低钙血症)。因为低钾血症常常伴代谢性碱中毒,缺钾体征如肌无力、绞痛、肠梗阻和多尿同样可以发生。

当病史、体检提示容量缺失,慢性胃肠道容量丧失或有表 12-9 所列的临床表现之一,应疑及代谢性碱中毒。

实验室检查

代谢性碱中毒的临床诊断需测定血浆 HCO_3^- 和动脉血 pH。原发性代谢性碱中毒动脉 pH > 7.45 和 $\text{HCO}_3^- > 40\text{mEq/L}$ (血浆 HCO_3^- 增高不显著可能是由于对慢性呼吸性酸中毒代偿)。PCO₂ 增加达 50~60mmHg 高水平见于因代偿性低通气量,尤其是有轻度肾功能不足病人。单纯性代谢性碱中毒,对每增加 10mEq/L 血浆 HCO_3^- ,可以预见 PCO₂ 升高约 6~7mmHg。大于或小于预期 PCO₂ 增加分别提示同时存在原发性酸中毒或呼吸性碱中毒,或其他原发性代谢紊乱。

除了增加血浆 HCO_3^- 外,代谢性碱中毒典型的电解质变包括低氯血症、低钾血症和有时有低镁血症。当代谢性碱中毒有 ECF 缺失,尿氯几乎总是低(< 10mEq/L),而早期尿钠可以超过 20mEq/L。相反,代谢性碱中毒有原发性肾上腺类固醇过多和容量扩张其特征是高尿 Cl。代谢性碱中毒尿 pH 呈碱性,除非有严重钾缺失,则可发生反常的酸性尿。

治疗

轻度代谢性碱中毒无需特殊治疗。最有效的治疗就是矫正引起损害肾脏排泄 HCO_3^- 的原发病。当 ECF 氯(和容量)缺乏给予口服或静脉盐水补充后,一般代谢性碱中毒好转。高碳酸血症后状态、持续性代谢性碱中毒同样对补充氯有反应,最通常以钾或 NaCl 溶液。应该谨慎地给予 NaCl 或避免倾向容量过负荷的病人应用。这些病人,KCl 通常是安全代用品,除非亦有严重肾功能损害。稀释 HCl 溶液亦有效,但可引起迅速溶血。氯化铵口服同样有效,但应避免用于肝病病人。

严重钾缺乏或盐皮质激素过多症病人,碱中毒呈抗氯,直至钾替代后才可以矫正。特殊治疗必须针对盐皮质激素增多症的原发病。Bartter 综合征和 Gitelman 综合征常常很难治疗,矫正低钾血症是治疗关键。用 ACE 抑制剂或用安体舒通抑制肾素-血管紧张素-醛固酮轴心已获得有限成功。

呼吸性酸中毒

低动脉 pH、低通气导致高 PCO₂ 和常有代偿性增加血浆 HCO_3^- 浓度。

病因学和发病机制

呼吸性酸中毒的发生常因有呼吸中枢抑制(由于药物、麻醉、神经疾病,对 CO₂ 敏感性异常);胸廓活动异常(多发性脊髓炎、重症肌无力、Guillain-Barré 综合征、胸部挤压性损伤);严重减少肺泡气体交换面积(病变特征是通气/灌注不平衡,如 COPD、严重肺炎、肺水肿、哮喘或气胸);和喉或气管阻塞。

血 CO₂ 含量与 CO₂ 产生和处理速率有关。CO₂ 产生伴随来自碳水化合物热卡百分比而变化,而肺泡通气率控制肺的 CO₂ 处理。CO₂ 气体分压(PCO₂)与血中 CO₂ 含有总量直接呈正比。PCO₂ 由于增加 CO₂ 产生而轻度增加可被增加肺泡通

气而迅速处理。同样,减少肺泡通气导致肺 CO_2 潴留和呼吸性酸中毒。

呼吸性酸中毒常常伴有神经学上改变。这些改变可以通过 CSF 或细胞内酸中毒,同时有低氧血症和代谢性碱中毒而加重。

症状、体征和诊断

最具特征性改变是代谢性脑病伴有头痛和嗜睡,进行性发展至木僵和昏迷。一般随着晚期呼吸衰竭缓慢发展,但在晚期呼吸功能不全病人中突然典型脑病可以因镇静剂、肺部感染和高浓度 O_2 (FIO_2) 吸入而促发。扑翼样震颤、多灶性肌阵挛同样可以发生。偶尔由于颅内压增高,结果有乳头水肿和视网膜静脉扩张。如无低氧脑损害,脑病可以逆转。

实验室检查

在急性呼吸性酸中毒,低 pH 是由于 PCO_2 急性增高。 HCO_3^- 可以正常或轻度增加。由于细胞缓冲结果,突然血浆 PCO_2 增加伴随血浆 HCO_3^- 增加不大于 $3\sim 4\text{mEq/L}$ 。当肾代偿完全发展,如在慢性呼吸性酸中毒,由于肾 HCO_3^- 潴留和血浆 HCO_3^- 增高, pH 下降减弱。对每 10mmHg PCO_2 增加,预期代偿性升高血浆 HCO_3^- 接近 $3\sim 4\text{mEq/L}$ (表 12-8)。大于或小于预期血浆 HCO_3^- 增加指示分别同时存在原发性代谢性碱中毒或原发性代谢性酸中毒。

治疗

治疗必须矫正原发的肺部障碍。严重呼吸衰竭有明显低氧血症,常常需要机械辅助呼吸。应该避免镇静剂(麻醉剂和安眠药),除非有利于机械通气所需要。虽然大多数有慢性 CO_2 潴留和低氧血症病人能耐受中度增加 FIO_2 ,但某些病人随着每分呼吸容量下降和进一步急性提高 PCO_2 有反应。据推测,这些病人已适应慢性高碳酸血症,以致其主要呼吸兴奋是低氧血症。因此,为了提高 PaO_2 达到可接受水平($>50\text{mmHg}$),应该需要最低 O_2 浓度。这可以用面罩给氧完成,开始用 $24\%\text{O}_2$ 浓度。 PCO_2 应密切监测,如果升高,尤其如有神经病学上改变或血液动力学不稳定,必须考虑机械辅助通气。

假如机械通气用于慢性呼吸衰竭病人,应该缓慢降低 PCO_2 ,特别如果完好肾脏代偿或同时代谢性碱中毒存在(通过高 HCO_3^- 和正常或碱性 pH 而确立)。迅速降低 PCO_2 可致使严重碱中毒(见上文碱中毒)。结果氧合血红蛋白分离曲线左移和脑血管收缩可导致癫痫和死亡。假如吸入足够 O_2 ,较慢降低 PCO_2 和矫正钾和氯,将会阻止这些神经病学上的后果。

呼吸性酸中毒和原发性碱中毒或原发性酸中毒同时存在,就像所有混合性酸-碱代谢紊乱,合理治疗有赖于正确诊断和治疗每一原发性酸碱紊乱。

呼吸性碱中毒

高动脉 pH、高通气致低 PCO_2 和通常有血浆 HCO_3^- 代偿性降低。

病因学和发病机制

过度换气最常见原因是焦虑(过度换气综合征),用辅助换氧的过度换气病人,原发性神经疾病,水杨酸中毒,肝硬化,肝昏迷,低氧血症,发热,疼痛和革兰氏阴性败血症。过度换气通过呼气时 CO_2 丢失导致呼吸性碱中毒。由于 PCO_2 和脑组织 PCO_2 下降,血浆和脑 pH 增高。结果脑血管收缩和可以产生脑低氧和特征性过度换气症状。

症状、体征和诊断

呼吸深度和频率通常明显增加,尤其是呼吸性碱中毒由于脑和代谢性疾病。焦虑诱导综合征呼吸类型从急促、深的叹息呼吸至持续明显快深呼吸。病人常常主诉焦虑,胸部紧缩感或胸痛。这些病人常常惊奇地未觉察到自己的呼吸类型。偶尔,主诉不能获得一次呼吸或足够空气,尽管没有妨碍过度呼吸这一事实。搐搦、口周、肢端麻木、头晕、轻度头痛、晕厥可以发生。这些病人的症状常可通过故意过度呼吸而重复产生。血乳酸盐和丙酮酸盐水平增加和离子钙下降。任何情况下,过度换气诊断均可通过低 PCO_2 而确立。

实验室检查

急性呼吸性碱中毒, PCO_2 迅速降低至 20~25mmHg,伴有血浆 HCO_3^- 下降不 >3~4mEq/L(由于细胞缓冲)。慢性呼吸性碱中毒,对每 10mmHg PCO_2 减少,预期血浆 HCO_3^- 降低接近 4~5mEq/L(表 12-8)。大于或小于预期 HCO_3^- 降低提示同时存在原发性代谢性酸中毒或原发性代谢性碱中毒。

治疗

由于焦虑,呼吸性碱中毒的主要治疗是重新建立自信。如果病人镇静地足以置一纸袋在面部,从纸袋重新呼吸呼出的 CO_2 常常有帮助。塑料袋不应使用,因为它可引起窒息。只要可能,应教会病人进行浅呼吸,尽可能重复这一呼吸,连续 6~10 次。其他措施的目的是改善焦虑(参见第 187 节)。由于机械呼吸机的过度换气可以通过减少分通气或增加死腔而矫正。当过度换气是由于低氧血症,给 O_2 和矫正异常肺气体交换治疗是合理的。矫正呼吸性碱中毒通过重复呼吸增加吸入 CO_2 对中枢神经系统紊乱病人可能有危险,因为这些症状可以有低 CSF pH。这些病人 PCO_2 应缓慢纠正,避免 CSF 和外周 pH 不平衡。水杨酸中毒治疗在第 263 节讨论。

(瞿贤德 译)

第13节 碳水化合物代谢疾病

糖 尿 病

糖尿病(DM)是由于胰岛素分泌及/或胰岛素作用绝对或相对不足引起的以高血糖为主要特征的综合征。

(妊娠糖尿病参阅第251节糖尿病)

I型糖尿病,又名胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)或青少年糖尿病,易出现糖尿病酮症酸中毒(DKA)。II型糖尿病,又名非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM),易出现非酮症高血糖高渗性昏迷(NKHHHC)。常见慢性微血管并发症有视网膜病变、肾脏病变、周围神经及植物神经病变。大血管并发症有动脉粥样硬化性心脏病、外周血管病变。

分类和发病机制

糖尿病主要临床类型的特征见表13-1。

表13-1 糖尿病主要临床类型的特征

特征	I型DM	II型DM
发病年龄	多数<30岁	多数>30岁
肥胖	无	非常多见
有酮症酸中毒倾向需胰岛素治疗	是	否
内源性胰岛素分泌	极低,胰岛素和C肽难以测及	与血糖相比分泌不足,有波动,伴胰岛素抵抗
孪生子的发病一致性	≤50%	>90%
伴有特异HLA-D抗原	有	无
诊断时胰岛细胞抗体	有	无
胰岛病理	胰岛炎,选择性β细胞破坏	较小,外表正常,淀粉样沉积常见
在西方人群中视网膜病、肾脏病变、神经病、动脉硬化性冠心病及周围血管病变发生危险性	有	有
高血糖对磺脲类反应	无	有,开始在多数病人有效

I型糖尿病 尽管任何年龄都可发病,但I型糖尿病常见于儿童,青少年,30岁以前发病的糖尿病以I型占多数。I型糖尿病占有所有糖尿病的10%~15%,临床特点是高血糖,易出现酮症酸中毒。胰腺分泌胰岛素很少或不分泌。

大约80% I型糖尿病病人存在特异性HLA型,并可检出血清胰岛细胞表面

抗体和胞浆抗体(如谷氨酸脱羧酶抗体和胰岛素抗体)。

这些 I 型糖尿病是在遗传易感基础上,由免疫介导的选择性胰岛 β 细胞破坏(>90%)造成的。其胰岛炎特点是 T 淋巴细胞、巨噬细胞、B 淋巴细胞浸润, β 细胞大量破坏,但 α 细胞未受损伤。 β 细胞破坏以细胞免疫为主。抗体在几年后往往测不出。它们可能是对 β 细胞破坏的反应,有些抗体对 β 细胞有毒性,可能参与 β 细胞的破坏。某些病人在自身免疫反应几年后才表现出临床症状。许多预防性研究都进行这些自身抗体的筛查。

在 30 岁前诊断为 I 型糖尿病的白种人存在特异性 HLA-D 型(HLA-DR3、HLA-DR4、HLA-DR3/HLA-DR4)。I 型糖尿病易感基因认为是位于第 6 号染色体 HLA-D 位点及其附近。HLA-DQ 与 I 型 DM 的关系(保护性或易感性)似乎比 HLA-D 要密切。有证据表明, I 型糖尿病是多基因遗传。近期诊断的 I 型糖尿病儿童中仅有 10%~12% 其第一级亲属伴有 I 型糖尿病,单卵孪生子的 I 型糖尿病发病一致率 $\leq 50\%$ 。因此,除遗传背景外,环境因素对 I 型糖尿病发病也有影响,其中病毒感染如风疹病毒、流行性腮腺炎病毒、柯萨奇 B 病毒可诱发自身免疫性 β 细胞破坏。另外,牛奶中的白蛋白与胰岛蛋白有交叉反应,牛奶喂养与 I 型糖尿病有关。地理因素也有影响,芬兰和撒丁的 I 型糖尿病发病率特别高。

II 型糖尿病 30 岁后多见,也可见于儿童和青少年。其临床特征是高血糖症和胰岛素抵抗。酮酸中毒(DKA)罕见。虽然多数病人可用饮食、锻炼、口服降糖药治疗,但部分病人仍需间断性或持续性地用胰岛素治疗,以控制高血糖和非酮高血糖高渗性昏迷(NKHC)。单卵孪生子 II 型糖尿病的一致发病率>90%,多与肥胖有关,尤其见于内脏/腹部脂肪增多。与老年有关的葡萄糖耐量受损(IGT)与体重增加密切相关。伴腹部/内脏肥胖的 II 型糖尿病病人在体重减轻后,血糖可恢复正常。

II 型糖尿病病因复杂。葡萄糖刺激的胰岛素分泌受损,胰岛素对骨骼肌摄取葡萄糖的刺激作用减弱,胰岛素对肝糖输出的抑制作用下降都可引起高血糖。因为机体可通过增加胰岛素分泌来代偿高血糖,因此多数胰岛素抵抗的病人并不患糖尿病。II 型糖尿病的胰岛素抵抗常常不是胰岛素受体基因缺陷或葡萄糖转运蛋白基因缺陷造成的,但受体后基因异常可能与胰岛素抵抗有关。高胰岛素血症可引起肥胖(腹部)、高血压、高脂血症、冠心病(称胰岛素抵抗综合征)。

遗传因素可能对 II 型糖尿病发病起主要作用,但 II 型糖尿病与 HLA 表型,胰岛细胞抗体的关系仍不清楚。一种例外是非肥胖成人,有胰岛细胞抗体,有 HLA 表型,将发展成 I 型 DM。

胰岛始终保持正常的 β/α 细胞比例,多数病人保持正常 β 细胞量。II 型糖尿病病人尸检发现有高百分率的淀粉样变,但与 II 型糖尿病病因的关系仍不清楚。

病人常在发病前表现对葡萄糖刺激的早期胰岛素分泌反应缺如,可分泌较多

的胰岛素原。发病期间,空腹血浆胰岛素虽正常甚至升高,但葡萄糖对胰岛素分泌的刺激作用明显减弱,导致胰岛素分泌相对减少,外周组织对葡萄糖摄取减少,肝糖输出增加。

高血糖可降低胰岛素敏感性,增加肝糖输出,因此高血糖不仅是糖尿病结果,而且是糖耐量进一步受损的原因(高血糖毒性)。病人代谢控制一旦改善,胰岛素或口服降糖药剂量常减少。

某些Ⅱ型糖尿病发生在非肥胖青少年伴常染色体显性遗传,称 MODY(maturity-onset diabetes of the young)。许多 MODY 家系存在葡萄糖激酶基因突变,这些病人有胰岛素分泌受损及肝糖调节受损。

胰岛素病 具有Ⅱ型糖尿病临床特征的极少数糖尿病病例是由于杂合子遗传的基因缺陷造成胰岛素异常,这类胰岛素不能正常地与其受体结合。这些病人的免疫反应性胰岛素明显升高,但对外源性胰岛素有正常的血浆葡萄糖反应。

胰腺疾病所致糖尿病 慢性胰腺炎,尤其是酒精性胰腺炎,常伴有糖尿病。病人胰岛 α 细胞和 β 细胞都遭到破坏,故仅为轻度高血糖症且对低剂量胰岛素敏感。由于缺乏有效的反向调控(外源胰岛素作用不能被胰高血糖素抵抗),病人在胰岛素治疗后容易出现低血糖反应。亚洲、非洲和加勒比海地区,常见于青年人,由于蛋白质缺乏和胰腺疾病,病人常为严重营养不良。病人无酮酸中毒(DKA)倾向,但可能需要胰岛素治疗。

伴有其他内分泌病的糖尿病 Ⅱ型糖尿病可能继发于库欣综合征、肢端肥大症、嗜铬细胞瘤、胰高血糖素瘤、原发性醛固酮增多症、生长抑素瘤。多数病人伴有外周或肝脏胰岛素抵抗,一旦胰岛素分泌减少,便出现糖尿病。某些自身免疫性疾病,如弥漫性毒性甲状腺肿、桥本甲状腺炎、特发性艾迪生病,Ⅰ型糖尿病发病率增加。

伴黑棘皮病的胰岛素抵抗性糖尿病 (A型和B型胰岛素抵抗综合征) 两种罕见综合征都是由于在胰岛素受体水平上发生明显的胰岛素抵抗,伴有黑棘皮病。黑棘皮病表现在颈部、腋窝、腹股沟部位色素沉着,可能是严重的高胰岛素血症的皮肤症状。A型是由于胰岛素受体的基因异常,B型是由于血循环中存在抗胰岛素受体抗体,可伴有其他自身免疫性疾病的证据。

脂肪萎缩性糖尿病 是一种罕见的与胰岛素受体基因异常有关的综合征,病人表现为胰岛素抵抗性的糖尿病,有广泛对称性或完全性皮下脂肪消失。

β 细胞毒素诱导糖尿病 Vacor 是一灭鼠药,对人胰岛有细胞毒性,在朝鲜常用于自杀,自杀未遂者常出现Ⅰ型糖尿病。链脲霉素在大鼠可诱导实验性糖尿病,但引起人糖尿病罕见。

症状和体征

糖尿病的初发表现各异。Ⅰ型糖尿病起病常为症状性高血糖或酮酸中毒DKA。Ⅱ型糖尿病起病可能有症状性高血糖或非酮高血糖高渗性昏迷(NKHC),但无症状病人在常规体检时发现或伴有晚期并发症时才诊断。

I 型糖尿病在急性期后常有大量胰岛素分泌，称为蜜月期，表现为血糖几乎正常，不需治疗。

症状性高血糖 当高血糖引起明显尿糖和渗透性利尿时，多尿是最初表现，导致脱水、烦渴、体重减轻。高血糖可引起视力模糊、乏力、恶心，可导致各种真菌及细菌感染。在 II 型糖尿病就诊前，症状性高血糖可持续数天或数周。II 型糖尿病的女性病人，由于阴道白色念珠菌感染，多有外阴瘙痒。

晚期并发症 高血糖控制不好多年后常出现晚期并发症。除肌肉等胰岛素介导葡萄糖吸收部位外，其他细胞血糖升高可导致糖化作用及某些代谢旁路激活，引起晚期并发症。通过严格血糖控制，如控制空腹血糖，餐后血糖接近正常，糖化血红蛋白（Hb A_{1c}）接近正常，多数微血管并发症可以延缓，阻止甚至逆转。大血管病如动脉粥样硬化可引起冠心病、跛行、皮肤裂缝及感染。高血糖可促进动脉粥样硬化，糖尿病（伴胰岛素抵抗）发病前的高胰岛素血症对动脉粥样硬化发病亦有重要作用。严重的周围血管疾病、间歇性跛行及坏疽常需截肢。眼底视网膜病变（眼底镜检或眼底照相所见的最初视网膜变化）无明显视力改变，但可进行性发展，如黄斑水肿，或增生性视网膜病变伴视网膜剥离或出血，从而导致失明。糖尿病人约 85% 最终发展为某种程度的视网膜病变（参见第 99 节）。

约 1/3 的 I 型糖尿病病人出现肾病，II 型糖尿病病人肾病较少见。在 I 型糖尿病病人，起初伴高血糖时肾小球滤过率可能升高，5 年后可出现不能由其他尿路疾病解释的白蛋白尿（ $\geq 300\text{mg/L}$ ），由此可以预见进行性肾小球滤过率降低，在 3~20 年内发展成终末期肾病（平均 10 年）。舒张压 $> 90\text{mmHg}$ 的 I 型糖尿病病人的白蛋白尿较舒张压 $< 70\text{mmHg}$ 的 I 型糖尿病病人几乎高 2.5 倍。因此高血糖和高血压都加速发展至终末期肾病。糖尿病性肾病在发展至终末期肾病前往往无症状，但可引起肾病综合征。血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂卡托普利可延缓或阻止白蛋白尿和肾病。长期控制高血压可阻止肾功能的恶化，其中血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂较其他抗高血压药物更有益。实际上，血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂可阻止伴高血压及非高血压的糖尿病人的蛋白尿。近期有证据表明血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂亦可阻止肾病。

糖尿病性神经病变最常见类型是远端、对称性、多发性感觉神经病变，引起手套-袜套状分布的感觉缺失。糖尿病的多发性神经病变可有肢端麻木、刺痛、感觉异常，少见的有虚弱、严重深部疼痛和感觉异常。踝反射常减弱或消失。其他原因的多发性神经病变必须排除（参见第 183 节）。累及第 3、4、6 对颅神经及其他神经如股神经的急性、痛性单神经病变经数周至数月可自发性改善，在老年糖尿病人常见，可能因为神经梗塞。自主性神经病变主要见于伴多发性神经病变的糖尿病病人中，可导致体位性低血压、出汗紊乱、阳痿、男性逆行射精、膀胱功能受损、胃排空延迟、食道功能紊乱、便秘或腹泻。Valsalva 手法或直立时心率减慢，深呼吸期间心率不变，都证明糖尿病人自主神经病变。

足溃疡和关节病变是糖尿病病人致残的重要原因。引起足溃疡及关节病变的主要原因是糖尿病性多神经病变——感觉神经损害。本体感觉损害引起负重方式异常，有时可发展成典型的 Charcot 关节。

真菌、细菌感染增多是因为急性高血糖使细胞免疫功能下降，慢性长期高血糖可损害循环功能。常见的是周围皮肤感染、口炎、阴道炎。真菌感染可能是最初的表现，引起湿性指间病变、裂伤、小的裂纹及溃疡等，有利于继发性细菌感染。足部溃疡的病人，因为有神经病变，往往无疼痛感，直到晚期才出现全身性症状。深部溃疡及伴有蜂窝织炎的溃疡需要立即住院，因为有发展成全身性毒血症及永久性残疾的危险。通过骨 X 线检查以排除骨髓炎。尽早外科清创是重要的措施，但有时需要截肢。

诊断

对无症状病人，确立糖尿病诊断要符合美国糖尿病资料组 (NDDG) 提出的空腹血糖诊断标准，即过夜空腹后，成人或儿童有 2 次血浆（或血清）葡萄糖 $\geq 140\text{mg/dl}$ ($\geq 7.77\text{mmol/L}$)。最近美国糖尿病学会推荐糖尿病诊断标准为空腹血浆葡萄糖 $> 126\text{mg/dl}$ ($> 6.99\text{mmol/L}$)。

口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 有助于空腹血糖介于 $115 \sim 140\text{mg/dl}$ ($6.38 \sim 7.77\text{mmol/L}$) 之间病人及伴有与糖尿病有关的临床表现（如多发性神经病变、视网膜病）的病人诊断为 II 型糖尿病。但是许多非糖尿病情况下，如药物、老龄化，OGTT 亦可出现异常。

对不符合 OGTT 的糖尿病诊断标准的个体，NDDG 提出了诊断糖耐量减低 (IGT) 的标准。糖耐量减低 (IGT) 病人发展成空腹或症状性高血糖的危险性会增加，但有些糖耐量减低 (IGT) 病人不会进一步加重甚或逆转成正常。NDDG 的诊断标准参见表 13-2。

表 13-2 美国糖尿病资料组的诊断标准

糖尿病和糖耐量减低的诊断标准 (所有的血浆葡萄糖值单位为 mg/dl (mmol/L))						妊娠糖尿病的诊断标准 (100g OGTT)	
试验	正常		糖尿病		糖耐量减低		静脉血浆葡萄糖
	成人	儿童	成人	儿童	成人	儿童	
FPG	<115 [6.38]	<130 [7.22]	≥140* [7.77]	≥140 [7.77]	115~139 [6.38~7.71]	130~139 [7.22~7.71]	空腹时≥105mg/dl (5.83mmol/L)
OGTT	<140 [7.77]	<140 [7.77]	≥200 [11.1]	≥200 [11.1]	140~199 [7.77~11.04]	140~199 [7.77~11.04]	1小时≥190mg/dl [10.54mmol/L] 2小时≥165mg/dl [9.16mmol/L] 3小时≥145mg/dl [8.05mmol/L]

* 最近美国糖尿病学会推荐 DM 诊断标准为空腹血浆葡萄糖 $> 126\text{mg/dl}$ ($> 6.99\text{mmol/L}$)。

OGTT = 口服葡萄糖耐量试验 (至少有 2 个数值相符); FPG = 空腹血浆葡萄糖

治疗

一般治疗 I型糖尿病控制与并发症防治研究(DOCT)表明,高血糖是引起多数糖尿病慢性微血管并发症的原因,Hb A_{1c}与慢性并发症存在线性关系(见下文)。其他研究表明,Hb A_{1c}<8%是防治并发症的临界值。因此治疗I型DM应强化代谢控制,在避免低血糖发作前提下,尽量使Hb A_{1c}值减低。但治疗必须因人而异,当存在任何不能接受低血糖危险的情况(如有心血管或脑血管病的病人,伴有短的预期寿命者)或增加低血糖危险(如病人不自信,或有自主神经病变),治疗计划必须加以改变。

对肥胖的II型DM病人通过饮食控制以减轻体重很重要。饮食控制仍不能改善高血糖时,应加用口服降糖药。

糖尿病教育、锻炼、饮食控制对保证临床治疗的疗效,认识紧急内科治疗的指征,保证正确的足部护理都十分重要。医生随访时应评估病人的症状和体征,包括检查双足、脉搏、下肢和足的感觉以及尿白蛋白。定期实验室检查包括血脂谱、血清尿素氮、血清肌酐、心电图,至少每年一次完整的眼科检查(参见第99节)。

糖尿病人因会增加急性肾功能衰竭危险,所以X线静脉尿路造影检查只有当绝对必要或病人处于良好状态时方可进行。

高胆固醇血症或高血压可使特殊晚期并发症增加,需给予特殊关注和适当治疗(参见第15节和第199节)。虽然 β 肾上腺能阻滞剂(如心得安)可完全用于大多数糖尿病病人,但可掩盖胰岛素诱导低血糖的 β 肾上腺能症状,损害胰岛素治疗病人的正常逆向调节反应。因此经常使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACE抑制剂)和钙离子拮抗剂为宜。

血浆葡萄糖监测 所有病人应懂得血糖的自我监测,使用胰岛素治疗的病人应知道如何适时校准胰岛素剂量。家庭用血糖计可方便用于检测血糖。用弹力针取得指尖血。测定次数因人而异。应用胰岛素治疗的病人应每天在空腹、餐后1~2小时和睡前监测。但是,实际上每天可在不同时间监测2~4次,因此可在治疗后1周左右进行总的评估。

为了评价前1~3个月的血浆葡萄糖控制情况,多数医生定期测定糖化血红蛋白(Hb A_{1c})。Hb A_{1c}是血红蛋白(Hb)的 β 链,为血浆葡萄糖非酶促糖基化的产物,其形成随血浆葡萄糖含量升高而增加。大多数实验室的Hb A_{1c}正常值约为6%,糖尿病控制欠佳者,其值介于9%~12%。Hb A_{1c}不是DM的特异性诊断指标,但Hb A_{1c}升高表明存在糖尿病。

另一指标是血果糖胺。果糖胺是血浆蛋白与葡萄糖化学反应产物,反映了前1~3周血糖控制情况。因此,血果糖胺的变化比Hb A_{1c}出现得早,对强化治疗及短期临床试验的评价很有益。

应教育I型糖尿病病人正确使用市场上销售的反应纸片以测定尿酮体。当病

人患感冒、流感或其他伴发症状如恶心、呕吐、腹痛、多尿或在自我监测中发现有难以解释的高血糖时，应作尿酮测定。当 I 型糖尿病病人出现持续性快速明显高血糖波动时，建议作尿酮体检测。

胰岛素制剂 在开始胰岛素治疗时，一般喜欢用人的胰岛素制剂，因为其抗原性小于动物来源胰岛素制剂（见下文胰岛素抵抗）。但是大多数胰岛素治疗病人都能检出较低的胰岛素抗体，包括接受人胰岛素制剂。

一般胰岛素制剂含有 100u/ml (U-100 胰岛素)，使用刻度注射器皮下注射。一般注射剂量 $\leq 50\text{u/d}$ 的病人，喜欢用 0.5ml 注射器，因为其易读数且容易精确抽取较小胰岛素剂量。多剂量胰岛素注射器诺和灵笔 (Novolin Pen) 通常称为胰岛素笔，装有可供数天之用的胰岛素。胰岛素应该冷藏，但不冰冻；多数胰岛素在室温下可稳定数月，在工作时和旅游期间应用方便。

胰岛素制剂分短效（快作用）、中效及长效。常用胰岛素制剂作用开始时间、高峰时间和持续时间见表 13-3；这些资料仅作为粗略指标，因为个体之间或同一病人同一制剂不同剂量之间有很大差异。胰岛素制剂作用开始及持续时间取决于注射部位胰岛素吸收速率。

表 13-3 胰岛素制剂作用时间*

胰岛素制剂	作用的开始时间*	作用高峰时间(小时)	作用持续时间(小时)
速效正规胰岛素	15~30 分钟	2~4	6~8
速效 Semilente (迅速的胰岛素锌悬液)	1.5~2 小时	4~9	10~16
中效胰岛素 (NPH 和 lente)	1~3 小时	6~12	18~36
长效胰岛素 (Ultralente 和 PZI)	4~8 小时	14~24	28~36

* 不同人其变化范围极大。

* 皮下注射。

NPH=中性鱼精蛋白胰岛素；PZI=鱼精蛋白锌胰岛素

正规胰岛素是溶解于悬液中的结晶锌胰岛素，是唯一可用作静脉注射的胰岛素制剂。Lispro 与正规胰岛素仅有一个氨基酸残基的差别，但较正规胰岛素吸收快，可在用餐时皮下注射。Semilente 胰岛素是一种作用较慢的速效胰岛素制剂，在醋酸盐缓冲液里含有锌胰岛素微晶体。中性鱼精蛋白胰岛素 (NPH) 含有化学计量混合正规胰岛素和鱼精蛋白锌胰岛素 (PZI)；lente 在醋酸盐缓冲液中含有 30% Semilente 胰岛素和 70% 长效胰岛素 Ultralente。NPH 和 lente 均为中效胰岛素制剂。鱼精蛋白锌胰岛素是带有负电荷的长效胰岛素制剂，与带有过多正电荷的鱼精蛋白结合。Ultralente 是长效制剂，在醋酸盐缓冲液中含有大的锌胰岛素晶体。

作用起始和持续时间不同的胰岛素制剂用作混合胰岛素，常常一次注射，在注射前抽取两种制剂的所需剂量到同一针筒里。据厂商推荐，速效胰岛素锌悬液

Semilente 只能与 lente 或 Ultralente 混合, 以保持同一缓冲液。但个别人将正规与 NPH 或 lente 抽入到同一注射器, 使短效与中效混合作一次注射。含有 70% NPH 和 30% 正规人半合成胰岛素混合制剂 (Novolin 70/30 或 Humulin 70/30) 已有供应。但固定中效与短效比例限制了它的应用。PZI 必须单独注射, 因为它含有过多鱼精蛋白。

成人胰岛素治疗起始阶段 在 DCCT 中, I 型糖尿病病人每天胰岛素总量约 40u。因为 II 型糖尿病有胰岛素抵抗, 故需较多胰岛素, 因此有严重高血糖和肥胖症病人开始胰岛素总量约为 40u/d。应分次注射, 早餐前 1/2, 晚餐前 1/4, 睡前 1/4。对伴严重胰岛素抵抗的 II 型糖尿病病人, 剂量可加倍或更多。起始剂量选定后, 应根据血浆葡萄糖监测来调整剂量、制剂种类、用药时间, 使餐前血糖处在 80~150mg/dl (4.44mmol/L~8.33mmol/L) 之间。胰岛素剂量增加每次限制在 10%, 进一步增加剂量前, 应估价 3 天中疗效。有低血糖危险时应迅速调整胰岛素剂量。

儿童胰岛素治疗起始阶段 伴有中度高血糖但无酮尿或酸中毒的早期 I 型糖尿病儿童, 开始治疗可采用中效胰岛素, 剂量为 0.3~0.5u/kg, 每日 1 次皮下注射。伴有高血糖症和酮尿的儿童, 无酸中毒和脱水时, 开始应用中效胰岛素 0.5~0.7u/kg, 然后补充正规胰岛素 0.1u/kg, 每 4~6 小时 1 次, 皮下注射。调整胰岛素剂量使得餐前血糖介于 80~150mg/dl (4.44~8.33mmol/L) 之间, 有时介于 80~120mg/dl (4.44~6.66mmol/L) 之间。

胰岛素治疗方案 胰岛素治疗目的是控制餐后高血糖及维持正常糖代谢。治疗方案应因人而异, 有些糖尿病病人需特定方案来严格控制病情。治疗方案如下:

1. 睡前中效胰岛素。这可控制夜间肝糖合成。早晨较低水平的血糖将使全天糖耐量有所改善。睡前胰岛素较单独白天胰岛素较少引起体重增加。单独口服降糖药失效的 II 型糖尿病病人的胰岛素开始治疗阶段, 睡前胰岛素是合适的。

2. 早餐前混合胰岛素。含 30% 短效与 70% 中效胰岛素。大多数糖尿病病人在早餐前需全天胰岛素剂量的一半左右。

3. 午餐前及晚餐前正规胰岛素。为加强控制, 餐前应补充速效胰岛素。应在餐前 15~30 分钟注射正规胰岛素或速效胰岛素 Semilente, 亦可在用餐时注射 Lispro。

多次皮下注射胰岛素 可使 I 型 DM 病人全天维持正常或接近正常血糖水平。这种方法增加了低血糖频繁和严重发作的危险, 因此仅选择性地试用于有良好教育、主动要求的糖尿病病人, 要使他们了解其危险性及其尚无肯定的好处, 病人要有自我血糖监测能力, 并在有经验的医生监护下进行。在多次皮下胰岛素注射治疗方案中, 一天总量中约 25% 是中效胰岛素睡前注射, 每餐前加用速效胰岛素 (每天 4 次治疗方案)。I 型糖尿病病人需早晨注射中效或长效胰岛素以满足全天需要。根据自我血糖监测, 病人应每天校正餐前和睡前胰岛素剂量。至少

每周在早晨2~4时之间监测血糖一次。

持续性皮下胰岛素滴注 这种Ⅰ型糖尿病病人强化胰岛素治疗方式包括病人携带电池能灌注泵，经插入腹壁小针持续皮下灌注速效胰岛素。泵按设计程序选用胰岛素基础速率滴注，每餐前通过人工或自动程序增加速率，补充剂量。病人每天应多次自测血糖，校正胰岛素剂量。持续性皮下胰岛素滴注所得血糖质量控制较多次皮下注射为优。低血糖在泵治疗中常见，尤其是建立代谢控制过程中。一旦代谢控制稳定下来，泵治疗中低血糖发生率并不高于多次皮下注射。实验性泵植入及输入门脉系统的腹膜内胰岛素输注系统可能更好，但植入的针头使感染的危险增加。

脆性糖尿病的胰岛素治疗 脆性糖尿病属于Ⅰ型糖尿病，表现出没有原因的频繁、快速的血糖波动。

脆性糖尿病最常见于没有残存胰岛素分泌能力的病人。胰岛素影响血糖、白蛋白-结合游离脂肪酸、酮体的血浆水平，这一代谢过程一般受胰岛素效应与胰高血糖素（在肝脏）、肾上腺素能自主神经的对抗效应之间的平衡的调控。这些对抗效应调节是独立地进行的，一般在空腹、锻炼及其他情况需要对抗低血糖时，对抗效应增加。为了处理这些对抗效应机制的突然增加，阻止其迅速发展成高血糖症及高酮血症，必须补充足够的胰岛素，但这样常产生一过性胰岛素过高。

通过改进多次皮下胰岛素注射治疗方案，每日餐前注射速效胰岛素为主，可在早晨、晚餐前、睡前加用中效胰岛素，许多病人可以好转。治疗目的不是维持白天血糖处于接近正常范围，而是减少血糖波动，并阻止症状性高血糖及低血糖的发生。

胰岛素治疗的并发症 低血糖症的发生，可见于因胰岛素剂量的错误，进餐较少或未进餐，无计划的锻炼（计划锻炼前，通常让病人减少胰岛素剂量或增加碳水化合物摄入）。教会病人认识低血糖症状，摄入糖后低血糖症会迅速缓解。所有糖尿病病人应携带糖果或糖块。腕或颈系有胰岛素治疗证明卡可帮助识别紧急低血糖症。教会病人亲属使用简便注射器注射胰高血糖素。在急救中心，一旦确证低血糖症，应快速静脉注射25ml 50%葡萄糖，然后继续静脉滴注葡萄糖。

黎明现象是指早餐前凌晨血浆葡萄糖升高。Ⅰ型糖尿病病人及部分Ⅱ型糖尿病病人常常有过度升高。午夜生长激素分泌峰使肝糖合成增多，导致血糖升高。某些Ⅰ型糖尿病病人，夜间出现低血糖，接着出现明显的空腹高血糖，伴血浆酮体升高（称为Somogyi现象）。因此黎明现象和Somogyi现象是以清晨高血糖为特征，而后者是反跳性（逆向调节）高血糖。Somogyi现象发生频率意见不一，若怀疑存在这一现象时，应在清晨2~4时唤醒病人监测血糖。睡前注射中效胰岛素可防止黎明现象和Somogyi现象。

局部过敏反应（胰岛素注射部位）在用纯化猪和人的胰岛素时少见。常常会立即出现疼痛、烧灼，数小时后出现红斑、瘙痒和硬块，硬块可迁延数天。大多数病人在胰岛素继续治疗数周后局部过敏症状会自发性消失，有时可用抗组胺药治疗，但一般无需特殊治疗。

全身性胰岛素过敏（通常是对胰岛素分子）罕见，但可见于胰岛素治疗停药数月或数年后重新开始治疗。过敏反应可发生于任何胰岛素，包括人生物合成胰岛素。症状在注射后不久出现，包括荨麻疹、血管水肿、瘙痒、支气管痉挛，有时循环虚脱。抗组胺治疗，有时需肾上腺素和静滴糖皮质激素。在病情稳定后，若继续胰岛素治疗，则要由有经验的医生来处理，用纯化胰岛素制剂作皮试并脱敏。

胰岛素抵抗是指胰岛素需要量 $\geq 200\text{u/d}$ 且血浆胰岛素结合力明显增加。多数胰岛素治疗超过6个月的病人出现胰岛素抗体。纯化胰岛素制剂的相对抗原性是牛 $>$ 猪 $>$ 人，但遗传因素影响个体反应。循环胰岛素结合抗体可改变游离胰岛素的药物动力学，但没有治疗副作用。有胰岛素抵抗病人改用纯化猪胰岛素或人胰岛素可降低胰岛素需要量。病人会自发性缓解，有些Ⅱ型糖尿病病人停用胰岛素1~3个月后可诱导缓解。泼尼松用药2周内可降低胰岛素需要量，起始剂量约为30mg，每日2次，根据需要逐渐减量。

注射部位局部脂肪组织萎缩或肥大相对少见，改用人胰岛素并直接注入病变局部时，症状可以改善。局部脂肪肥大无需特殊治疗，但应轮流改换注射部位。

口服降糖药 口服降糖药用于治疗Ⅱ型糖尿病，不用于Ⅰ型糖尿病治疗，因为不能阻止这些病人的症状性高血糖或酮症酸中毒。口服降血糖药物是磺脲类。口服抗高血糖药物包括双胍类、 α -糖苷酶抑制剂、胰岛素增敏剂如噻唑烷二酮（glitazones）口服降糖药特性见表13-4。

磺脲类 磺脲类降低血糖主要是刺激胰岛素分泌。提高外周组织和肝脏对胰岛素敏感性的继发性效应，降低葡萄糖毒性，减少胰岛素降解。磺脲类作用持续时间及降糖效应各不相同（表13-4）。所有磺脲类均在肝脏代谢，只有甲磺丁脲和甲磺氮草脲经肝脏灭活。约30%氯磺丙脲从尿中排泄，醋磺环己脲的主要肝脏代谢产物有高度活性，亦经尿液排泄。故对肾功能不全及老年人，氯磺丙脲及醋磺环己脲引起的低血糖危险升高。第二代磺脲类药（如优降糖、美吡达）的降糖效能较第一代强100倍，吸收很快，主要在肝脏代谢。第二代磺脲类药物临床作用相近。

过敏反应和其他副作用（如淤胆性黄疸）相对少见，醋磺环己脲可试用于对其他磺脲类过敏的患者。氯磺丙脲和醋磺环己脲不用于肾肝损害者。氯磺丙脲不用于老年人，因为它可使抗利尿激素活性增强，引起低钠和精神状态改变，这在老人不易识别，是药物副作用。

表 13-4 磺脲类及抗高血糖药物的特性

普通药名	日用剂量 (mg)	作用持续时间 (小时)	注意事项
磺脲类			
甲磺丁脲	500~3000	6~12	可单独应用, 亦可与其他口服药或胰岛素合用。有低血糖危险
氯磺丙脲	100~750	60	
醋磺环己脲	250~1500	12~24	
甲磺氮草脲	100~1000	12~24	
优降糖	2.5~40	12~24	
美吡达	1.25~20	24	
Glimepiride	2~8	24	
微粒化优降糖	1.5~6	24	
美吡达缓释剂	5~20	24	
抗高血糖药			
二甲双胍	500~2550 分次	6~10	可单用, 亦可与磺脲类合用。肝、肾病禁用, 有乳酸性酸中毒危险
拜糖平 (阿卡波糖)	75~300 分次	6~10	单用或与磺脲类合用降低餐后血糖。胃肠道副作用常见
曲格列酮	200~800 1日1次	24	仅与胰岛素合用, 可发生严重肝中毒
Repaglinide	0.5~4 用餐时至 16mg/d	1	仅单用。主要为粪排出 (肾排出<0.2%)

对于初用磺脲类的选择, 许多专家喜用短效药物, 而大多数不推荐用多种磺脲类联合治疗。治疗开始用小剂量, 数天后调整剂量直到获得满意疗效, 或达最大药物剂量。约 10%~20% 病人对试验性治疗无反应 (原发性失效), 对一种磺脲药无反应的病人对另一种亦常常无效。在开始治疗有效病人, 继发性失效发生率每年达 5%~10%, 对这些病人可联合胰岛素治疗。

低血糖是磺脲类药治疗最重要的并发症。低血糖症可见于任何磺脲药治疗的病人, 但最多见于用长效磺脲类 (优降糖、氯磺丙脲)。磺脲类药诱导低血糖可以是严重的、持久的或停药后数天又复发, 甚至发生在甲磺丁脲治疗的病人, 该药的作用持续时间是 6~12 小时。新近报道磺脲药诱导低血糖症的住院病人病死率是 4.3%。因此, 所有磺脲药治疗而发生低血糖的病人都应住院, 即使对最初低血糖治疗很快奏效, 仍需监护 2~3 天。多数病人不需要继续磺脲药治疗。

抗高血糖药物 在许多国家二甲双胍 (双胍类药物) 主要用于治疗 II 型糖尿病已有 30 多年历史。最近美国才批准该药上市。它通过减少肝糖合成和提高体重减轻病人胰岛素敏感性而起作用。二甲双胍单用的疗效同磺脲类相近, 单用时低血糖副作用罕见, 二甲双胍与磺脲类合用时有协同效应。二甲双胍可使体重减轻并可降低血脂。与苯乙双胍不同, 二甲双胍几乎不会引起严重乳酸性酸中毒。

胃肠道副作用常见，但常为一过性的，若进餐时服药及剂量逐渐增加（每周增加500mg直到2.5g）可防止胃肠道副作用。肾脏、肝脏疾病及酒精中毒患者禁用二甲双胍。伴乳酸性酸中毒病应禁用，在住院期间大多数病人应禁用二甲双胍。

阿卡波糖是一种 α -糖苷酶抑制剂，可竞争性抑制单糖、寡糖水解，从而延缓小肠对碳水化合物的消化、吸收，降低餐后血糖。由于其作用机制不同于其他口服降糖药，故可与其他口服降糖药合用。胃肠道副作用常见，但常为一过性的。应进餐时服药，剂量应从25mg逐渐增加到50~100mg。

噻唑烷二酮是胰岛素增敏剂，可提高骨骼肌对胰岛素的敏感性，并减少肝糖输出。在美国上市的是曲格列酮（troglitazone），最近被批准用于需胰岛素治疗的Ⅱ型糖尿病病人，并可使血糖、血脂水平降低。每日1次用药，有肝毒害性倾向。开始治疗后应告诉病人减少胰岛素剂量。

饮食治疗 胰岛素治疗病人中，饮食治疗目的在于限制由进餐时间、食量或食物组成引起的变动，这些变动可使胰岛素治疗不当，引起低血糖或明显的餐后高血糖。所有胰岛素治疗病人都要控制饮食，包括规定每天摄入总热量，碳水化合物、脂肪、蛋白质的比例，每餐及零食的热量分配。职业营养师可调整饮食计划，对病人进行个体教育，但需要灵活性，以调动病人的能动性。

美国糖尿病学会和其他组织能提供有关饮食计划和病人教育的资料。每一份提供食物中碳水化合物、蛋白质、脂肪及热卡含量信息的互换表可用于将食疗处方转换成食疗计划，如无特定原因不应更改病人爱吃的个别食物。关于交换值食物（即具有类似热卡含量的碳水化合物、蛋白质、脂肪）在每一病人中引起的餐后高血糖效应可不同。但是互换表有助于减少病人早、中、晚餐及零食的食量及构成的变化。

肥胖Ⅱ型糖尿病病人的饮食治疗目的是减轻体重及控制高血糖症。饮食治疗应保证病人每日最低蛋白质需要量（0.9g/kg），并使病人逐渐地、持续地减轻体重（约1kg/周），直至达到理想体重，并保持这一体重。营养师可帮助病人实行饮食控制计划。活动过少引起的肥胖的Ⅱ型糖尿病病人增加体育活动是有益的，长期锻炼可减少胰岛素抵抗。伴高血压的糖尿病病人应采用血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂治疗，已发现血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂对冠心病的保护作用较钙离子拮抗剂更好。

糖尿病的住院治疗 住院的糖尿病病人常伴有可加重高血糖的疾病，如感染、冠心病。卧床及大量饮食可加重高血糖症。相反地，若病人厌食或呕吐或摄食减少，继续用药可产生低血糖。胰岛素用药时剂量变化不是唯一干扰因素，因为在纠正高血糖时胰岛素作用在后而不在前。当高血糖是先前低血糖引起的肝糖合成增多的反应时，此时用胰岛素治疗是不合适的。

住院Ⅱ型糖尿病病人在无药物改变时往往身体很好。在病人摄食减少或低血糖倾向时，可停止降糖药物。若血糖仍较高可加用胰岛素。

对Ⅰ型糖尿病病人应继续中效胰岛素（NPH 或 lente 每日剂量的 50%～70%），分2次或3次注射。可适当补充正规胰岛素。对完全或不完全肠道外营养病人，高血糖症可用持续静脉灌注胰岛素治疗或分次中效胰岛素治疗。三餐前、睡前应监测血糖（每日4次）。

外科治疗中糖尿病人治疗 外科手术（包括术前情绪紧张、全身麻醉影响、手术创伤）可明显增加糖尿病病人的血糖，诱导Ⅰ型糖尿病病人出现酮酸中毒。术前每天注射1～2次胰岛素的病人，手术当天早晨可注射平时早晨剂量的1/3～1/2，并以1L/6～8h速度静滴5%葡萄糖盐水或5%葡萄糖（50g葡萄糖）。术后监测血糖、血酮。除非有改变剂量指征，当病人麻醉过后，仍恢复术前胰岛素剂量和继续葡萄糖滴注。每2～4小时监测血糖、血酮，为了维持血糖介于100～250mg/dl（5.55～13.88mmol/L），需每隔4～6小时注射正规胰岛素，直至病人能正常摄食及1～2次胰岛素治疗方案。

有些医生不主张手术日胰岛素皮下注射，而采用6～10u正规胰岛素加入1L 5%葡萄糖盐水或5%葡萄糖中，根据血糖值开始以150ml/h于手术日早晨静滴。在整个手术过程持续滴注。术后根据观察室监测的血糖值及以后每隔2～4小时血糖值，调整胰岛素剂量。

对术前仅以饮食控制或合用磺脲类药治疗能获满意血糖控制的病人，无需用胰岛素。术前2～4天应停用磺脲药。术前、术后及病人静滴胰岛素时每隔6小时应监测血糖。

糖尿病酮症酸中毒

由于胰岛素严重不足引起酮体堆积、导致代谢性酸中毒。

糖尿病酮症酸中毒（DKA）是由于总体上胰岛素缺乏，使葡萄糖转变成脂肪氧化代谢造成的（见下文）。在Ⅰ型糖尿病病人中，常见诱发因素是停用胰岛素、感染、外伤、梗塞，使平时胰岛素用量显得不足。Ⅱ型糖尿病病人出现酮酸中毒（DKA）罕见，但有些病人有酮体形成及酸中毒（往往是轻度），是由于严重与长期高血糖使胰岛素分泌明显减少、摄食减少（高血糖毒性）。这些病人在急性代谢紊乱纠正后，往往不需胰岛素治疗。

在酮酸中毒（DKA）病人由于肝脏酮体合成和释放增多引起明显高血糖症，从而导致渗透性利尿，过多尿量使水、钠、钾丢失，血容量减少。酮体、乙酰乙酸和 β -羟丁酸是强有机酸。高酮血症可诱导代谢性酸中毒和呼吸代偿，尿中乙酰乙酸和 β -羟丁酸排泄明显增加必然伴有钠、钾丢失。丙酮来自乙酰乙酸脱羧，堆积在血浆，经呼吸而缓慢地被排出。酮体对中枢神经系统（CNS）有麻醉作用，但酮酸中毒（DKA）的昏迷原因仍不清楚。

酮酸中毒（DKA）异常生酮作用是由于胰岛素对脂肪组织游离脂肪酸

(FFA) 释放和肝脏游离脂肪酸 (FFA) 氧化、生酮作用的调节作用消失造成的。血浆游离脂肪酸 (FFA) 水平及被肝脏摄取的游离脂肪酸 (FFA) 都明显增高。在肝脏, 胰岛素通过间接抑制长链脂肪酸辅酶 A 跨过线粒体内膜转运至线粒体基质, 从而对游离脂肪酸 (FFA) 氧化生酮发挥正常调节作用。胰高血糖素可刺激肝脏线粒体内长链脂肪酸辅酶 A 转运、氧化及生酮作用, 而酮酸中毒 (DKA) 病人正常胰岛素对抗作用消失。血浆正常 β -羟丁酸与乙酰乙酸之比是 3:1, 酮酸中毒 (DKA) 时比值往往增高, 有时达 8:1。

市场上供应的试纸及药片与乙酰乙酸发生反应 (与丙酮有弱反应), 但与 β -羟丁酸不起反应。因此, 试纸反应会明显低估酮体总量。

症状和体征

起始症状是多尿、恶心、呕吐, 尤其在儿童有腹痛。嗜睡或睡眠状态一般出现较晚, 如不治疗可逐渐进入昏迷。少数病人因昏迷就诊。无 I 型糖尿病病史者, 开始常不能诊断为酮酸中毒 (DKA), 因为病人往往忽视多尿病史。在儿童, 酮酸中毒 (DKA) 可误诊为急腹症, 因可引起严重腹痛及白细胞增多。无并发症的酮酸中毒 (DKA), 体温常正常或低于正常。脱水征常见, 有些病人有低血压。可伴 Kussmaul 呼吸 (特征性的慢而深呼吸), 呼气中可测有丙酮。

诊断

DKA 诊断需要有高血糖症、高血酮症和代谢性酸中毒的表现。若病人血或尿的葡萄糖、酮体都强阳性, 可确诊为 DKA。开始血糖值常介于 400~800mg/dl (22.2~44.4mmol/L), 但可能更高。血浆 pH 和重碳酸盐降低, 阴离子间隙增加。最初, 血钠值轻度降低, 而血钾常增高或正常高限。血钾 ≤ 4.5 mmol/L 应认为是明显失钾的依据, 需要快速补钾。起初血清尿素氮 (BUN) 常增高至肾前性氮质血症的预期值。血淀粉酶通常增高, 但 DKA 伴胰腺炎罕见。应仔细寻找可治疗的感染。

治疗

治疗的主要目的是: (1) 快速扩容; (2) 纠正高血糖症和高血酮症; (3) 治疗期间, 防止低钾血症; (4) 鉴别和治疗有关细菌感染。用碳酸氢钠迅速纠正 pH 对大多数病人 (血浆 pH > 7) 是不必要的, 这种治疗可以诱导碱中毒和低钾血症的严重危险。在 DKA 治疗过程中医生的密切观察是必需的, 因为频繁的临床和实验室评估和适当的校准治疗必不可少。病死率约为 10%, 入院时低血压和昏迷是影响预后的不利因素。死亡的主要原因是循环衰竭、低钾血症和感染。

急性脑水肿, 这一罕见且常常致命的并发症主要出现在儿童, 较少见于青少年和年轻成人。没有证据显示任何 DKA 治疗能明显改变急性脑水肿危险性。有些医生认为应避免血糖的迅速降低 (每小时 > 50 mg/dl, 即每小时 > 2.78 mmol/L), 以减缓渗透压的快速变化。有些病人有先兆症状 (如突然头痛, 意识的迅速改变), 但有些病人一开始便出现呼吸停止。在呼吸停止后, 应用高换气、类

固醇、甘露醇常无效。已有报道个别好转病例，常常有持久的神经功能障碍。

静脉补液治疗 成人快速滴注 0.9% 氯化钠溶液（如 1L/30min），然后，如果血压（BP）稳定，尿量充足，减至每小时 1L。通常体液缺失 3~5L，水丢失多于电解质丢失。当血压稳定，恢复足够尿量时，常用 0.45% 氯化钠加钾，以补充游离水并开始补钾。一般缺钾 3~5mmol/L，大多数病人开始血钾在正常高限或增高，开始补钾（20~40mmol/h）通常可推迟 2 小时，每小时测血钾作指导。因为胰岛素可使钾离子转移进入细胞，当病人血钾 $\leq 4.5\text{mEq/L}$ 时，尽管有代谢性酸中毒，一旦有足够尿量，应尽早补钾，并且密切监测血钾（参见第 12 节和第 259 节）。

胰岛素治疗 开始正规胰岛素 10~20u 静脉推注，继而正规胰岛素加入 0.9% 氯化钠溶液中，以 10u/h 速度静脉滴注，这一治疗剂量对大多数成人已经足够，但有些人需要更高剂量。对于多数儿童，先静脉推注正规胰岛素（0.1u/kg 体重），继而正规胰岛素加入 0.9% 氯化钠溶液中，以每小时 0.1u/kg 体重速度静滴。应根据治疗反应调整胰岛素的滴注。每小时监测血糖，可评价胰岛素疗效，并可适当调整剂量以使血糖逐渐降低。

如果胰岛素量已足够降低血糖，将在数小时内纠正高酮血症。血 pH 和碳酸氢盐常在 6~8 小时内明显改善，但碳酸氢盐恢复正常可能需要 24 小时。当血糖降至 250~300mg/dl（13.88~16.65mmol/L）时，应改用 5% 葡萄糖静脉滴注，以减少出现低血糖的危险。此时可以减少胰岛素剂量，但仍需继续正规胰岛素滴注，直至血酮、尿酮持续阴性。然后改用正规胰岛素皮下注射，每 4~6 小时 1 次。在 DKA 恢复后的最初 24 小时停用胰岛素可能迅速出现高酮血症。当病人能够耐受时，应予口服补液。

酒精性酮症酸中毒

酮症酸中毒伴有轻度高血糖症，不伴有血液酒精含量升高。

本征发生在胰岛素分泌潜在损害的病人，停止饮酒和饥饿联合作用于内源性胰岛素分泌，并刺激游离脂肪酸（FFA）释放增多及生酮作用增强。有些慢性饮酒者，可有反复发作严重呕吐和腹痛的倾向。

特征性病史是大量饮酒引起呕吐、不能进食或饮酒超过 24 小时。饥饿期间，因反复呕吐，严重腹痛而就诊。血糖升高程度（如血糖 $< 150\text{mg/dl}$ ，即 $< 8.33\text{mmol/L}$ ）显然不符合酮酸中毒（DKA）标准。多数病人有胰腺炎，许多病人在急性发作恢复后表现有糖耐量受损或轻度 II 型糖尿病。开始治疗用 5% 葡萄糖生理盐水静滴，加用维生素 B₁ 和其他水溶性维生素，必要时补钾。酮症酸中毒和胃肠道症状通常会迅速好转（对不典型 DKA 病人，应用胰岛素是适当的）。

非酮症高血糖-高渗性昏迷

这一综合征特征是高血糖、严重脱水、血液高渗引起意识障碍,有时伴有癫痫。

非酮症高血糖-高渗性昏迷(NKHC)是Ⅱ型糖尿病的并发症,死亡率超过50%。往往发生在症状性高血糖持续一段时间之后,液体摄入不足以阻止高血糖诱导的渗透性利尿引起的严重脱水。诱因可能是伴发急性感染或其他情况(如单独生活的老人)。

症状、体征和诊断

有些病人,感染尤其是肺炎或革兰氏阴性菌败血症是启动因素。但有些未曾诊断或漏诊的Ⅱ型糖尿病病人,因应用损害糖耐量药物(如皮质激素)或增加体液丢失的药物(如利尿药)而出现NKHC。非酮高血糖高渗性昏迷(NKHC)可由腹膜透析或血透、静脉营养或静脉内大量葡萄糖负荷而诱发。

非酮高血糖高渗性昏迷(NKHC)的诊断要点是中枢神经系统的改变,极高血糖症、脱水、高渗透压、轻度代谢性酸中毒不伴明显高酮血症、肾前性氮质血症(或先前有慢性肾功能衰竭)。就诊时意识状态从神志模糊至昏迷。与酮酸中毒(DKA)不同,可有局限性或全身性癫痫。可有一过性偏瘫。血糖常近1000mg/dl(55.5mmol/L)明显高于大多数DKA病人。入院时血浆渗透压平均约为385mOsm/kg,而正常值约为290mOsm/kg(参见第12节)。起初血浆碳酸氢盐轻度降低(17~22mmol/L),血浆酮体常无强阳性反应。血清钠、钾常正常,但血清尿素氮(BUN)和血清肌酐明显升高。

体液丢失一般为10L,急性循环衰竭是非酮高血糖高渗性昏迷(NKHC)常见终末期表现。尸检多见广泛原位血栓形成,有些病例可见弥漫性血管内凝血(DIC)所致出血或坏疽样指(趾)。

治疗

紧急治疗目的是扩容,以稳定血压、改善循环和增加尿量。

开始1~2小时内滴注0.9%氯化钠2~3L,假如这足以稳定血压和循环,增加尿量,可改用0.45%氯化钠静脉滴注,以提供另外水分。0.45%氯化钠的静滴速率应根据反复测定血压、心血管功能、液体的进出平衡来及时调整。只要有足够尿量及开始补钾速率不超过20~40mmol/h,可用20mmol/L钾(以磷酸盐形式)加至开始的1L 0.45%氯化钠溶液静滴。

因为充足补液往往可使血糖降低,胰岛素治疗可能不是必需的。非酮高血糖高渗性昏迷(NKHC)病人对胰岛素十分敏感,大剂量可使血糖明显降低。血浆渗透压急剧下降可导致脑水肿。但是许多伴非酮高血糖高渗性昏迷(NKHC)的肥胖Ⅱ型糖尿病病人需要较大剂量的胰岛素治疗,以降低其明显升高的高血糖。在胰岛素治疗期间,当血糖降至250mg/dl(13.88mmol/L)时,应加用5%

葡萄糖静滴, 以避免低血糖危险。急性期恢复后, 应调整剂量, 改为正规胰岛素每4~6小时皮下注射。开始胰岛素治疗效果好的伴 NKHC 的 DM 病人可能需要饮食控制或口服降糖药来控制血糖。

低血糖症

异常血糖降低导致交感神经兴奋或中枢神经系统功能障碍的症状。

临床低血糖主要病因见表 13-5。

表 13-5 临床低血糖的主要原因

药物 (最常见原因)

胰岛素、酒精、磺脲类占住院病人 50% 以上。

偶见原因: 水杨酸盐、心得安、戊双肼、丙吡胺、降糖氨酸 A 型、恶性疟中的奎宁
非药物诱导

1. 空腹低血糖

特征性见于婴儿或儿童

胰岛细胞增生症

酮症性低血糖

先天性肝酶缺陷限制肝葡萄糖释放: 葡萄糖-6-磷酸酶; 磷酸化酶; 丙酮酸羧化酶;

磷酸烯醇丙酮酸盐羧激酶; 果糖 1-6 二磷酸酶; 糖原合成酶

先天性脂肪酸氧化缺陷, 包括全身性肉毒碱缺乏

先天性生酮缺陷

特征性或多见于成人

胰岛细胞瘤或癌

巨大间质瘤低血糖症

非糖尿病人自体免疫低血糖症

胰岛素受体抗体低血糖症

严重肝病

严重肾脏病

较少年龄限制的原因

恶病质

内毒素休克

垂体功能低下伴生长激素和皮质醇缺乏

2. 反应性低血糖症

特征性见于婴儿或儿童

遗传性果糖不耐受

半乳糖血症

亮氨酸敏感

特征性见于成人

饮食性低血糖

特发性饮食性低血糖

早期非胰岛素依赖型糖尿病 (?)

病理生理学

多数情况下, 脑组织依赖血浆葡萄糖作为它的代谢能源。血脑屏障保护脑组

织，避免与血浆白蛋白结合的游离脂肪酸接触，由于酮体转运至脑组织太慢太少，明显不能满足脑的能量需求，除非正常空腹血浆酮体水平明显升高。血糖在正常调节下维持一定水平，保证以足够速率转运至脑组织。

胰岛素不参与调节脑组织对葡萄糖利用。中枢神经系统内调节中枢通过迅速增加肾上腺能神经系统功能，促进肾上腺素释放来调节血糖水平，并对潜在缺糖作出有效反应。其他的神经内分泌反应包括促进生长激素和皮质醇分泌，抑制胰岛素分泌。肝糖输出增多，非神经组织对葡萄糖利用减少。低血糖急性反应期，肾上腺素能神经兴奋和胰高血糖素（见下文）起关键作用，而生长激素和皮质醇分泌反应较迟，作用较小，但这些激素长期缺乏可损害对低血糖的正常反向调节作用。如果出现中枢神经系统严重血糖缺乏，则高级中枢功能降低，以减少脑组织对能量需求。若意识丧失的低血糖病人未立即治疗，可导致癫痫发作及不可逆的神经损伤。

胰高血糖素是 α 细胞分泌的一种肽类激素，在人类只存在于胰岛组织。生理浓度的胰高血糖素仅在肝脏发挥作用，可迅速促进肝糖原分解，促进葡萄糖释放入血。它亦可刺激糖原异生作用，激活长链脂肪酸进入线粒体的转运系统，以进行氧化和生酮。罕见的个别婴儿低血糖症是由于相对胰高血糖素不足，伴有相对高胰岛素血症。

分类

低血糖分为药物诱导（最常见原因）和非药物诱导。

药物诱导低血糖症 胰岛素、乙醇、磺脲类药引起的低血糖占住院病人的大多数（见上文）。酒精性低血糖的特征是意识障碍、木僵、昏迷、发生在血酒精含量明显升高的病人，主要是由于低血糖造成的。肝酒精氧化作用引起胞质中NADH/NAD比值升高，抑制葡萄糖异生过程中血浆底物利用（乳酸、丙氨酸），从而使肝糖输出减少，血糖降低，后者可兴奋血浆FFA和血酮水平升高。常伴有血浆乳酸和血酮水平升高及代谢性酸中毒。该综合征发生在长期饥饿后饮酒的病人，使肝糖输出依赖糖异生。酒精性低血糖需立即治疗。即使血液酒精含量低于合法安全驾车规定界线100mg/dl（22mmol/L），也可诱发低血糖。快速静脉推注50%葡萄糖50ml，然后5%葡萄糖生理盐水静滴（常加维生素B₁）后，意识会很快清醒，继而代谢性酸中毒得以纠正。

其他不常引起低血糖的药物，包括水杨酸盐（最常见于儿童）、心得安、戊双肼、丙吡胺，存在于未成熟西非荔枝果（akee）中的降糖氨酸A（牙买加呕吐病）、恶性疟疾病人使用的奎宁。

非药物诱导低血糖症 包括饥饿性低血糖，特点是中枢神经系统症状，往往在禁食或锻炼时发作；反应性低血糖，特点是进食引起的肾上腺素能神经兴奋症状。饥饿性低血糖的血糖值较反应性低血糖更低，持续时间更长。有些低血糖以主要在儿童或婴儿为特点，另一些低血糖则主要出现在成人。

婴儿和儿童中饥饿性低血糖的病因包括先天性肝脏酶缺乏(葡萄糖-6-磷酸酶、果糖-1, 6-二磷酸酶、磷酸化酶、丙酮酸羧化酶、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶、糖原合成酶), 使肝糖输出减少。先天性脂肪酸氧化缺陷包括由于系统性肉毒碱缺乏和遗传性生酮缺陷(3-羟-3-甲基戊二酰 CoA 裂解酶缺乏) 导致低血糖症, 因为非神经组织在锻炼和饥饿时能量需求来自 FFA 和血酮, 在先天性脂肪酸氧化缺陷引起 FFA 水平降低到一定界限时, 非神经组织只有摄取异常高比率的血糖。

婴儿和儿童的酮症低血糖症的特征是反复发作的饥饿性低血糖伴血浆 FFA 水平和血酮水平升高, 血乳酸水平一般正常, 血浆丙氨酸水平偏低。正常婴儿和小儿引起异常低血糖所需饥饿持续时间远远少于成人; 酮症性低血糖病人因为肝糖异生所需原料不足, 出现低血糖所需时间更短。胰岛细胞增生症特点是胰管上皮胰岛素分泌细胞出现弥漫性突起和这些细胞的胰腺微腺瘤, 胰岛细胞增生引起的饥饿性低血糖在婴儿中是罕见的, 在成人更为罕见。

胰岛细胞瘤或癌(胰岛素瘤)并不常见, 主要发生在成人, 引起的饥饿性低血糖往往是可以治愈的。它可作为一个独立疾病或作为多发性内分泌腺瘤(MEN 综合征) I 型的一部分(参见第 10 节和第 34 节)。癌占胰岛素瘤 10%。胰岛素瘤的低血糖源于胰岛素分泌的调节障碍, 在饥饿和锻炼时出现临床症状。虽然血浆胰岛素绝对值不会明显升高, 但在低血糖和长期饥饿时血浆胰岛素会不适当地升高。

巨大非胰岛素分泌肿瘤, 最常见是腹膜后或胸膜恶性间质瘤, 可引起低血糖症。这种肿瘤分泌异常的胰岛素样生长因子-Ⅱ(较大 IGF-Ⅱ), 这类胰岛素样生长因子不与血浆蛋白结合, 这样升高的胰岛素样生长因子-Ⅱ(IGF-Ⅱ)便可通过胰岛素样生长因子-I 受体(IGF-I 受体)或胰岛素受体引起低血糖效应。当肿瘤完全或部分切除后, 低血糖症好转; 当肿瘤重新生长, 低血糖症可能复发。

广泛性肝病可引起饥饿性低血糖(非心源性肝硬化病人引起低血糖罕见)。非糖尿病病人中出现自身免疫性低血糖罕见, 发病机制不清楚。在胰岛素抵抗的糖尿病病人出现的胰岛素受体抗体及黑棘皮病有时出现的胰岛素受体抗体, 有类似胰岛素的作用, 可诱发饥饿性低血糖。

慢性肾功能衰竭病人有时出现饥饿性低血糖, 一般无特殊原因。胰岛素治疗中的糖尿病性肾病的病人, 由于胰岛素降解减少及对胰岛素需求减少, 可出现低血糖症。任何年龄的恶液质和内毒素休克病人可出现饥饿性低血糖症。伴生长激素和皮质醇缺乏的垂体功能低下病人可出现饥饿性低血糖症。在非糖尿病病人中, 艾迪生病(原发性肾上腺皮质功能不足)引起低血糖罕见, 但在饥饿时可出现, 在 I 型 DM 病人中发生率增高, 经常出现低血糖症及对胰岛素需要量减少。

遗传性果糖不耐受、半乳糖血症、儿童亮氨酸敏感症, 由于摄入特殊食物而引起反应性低血糖症。遗传性果糖不耐受和半乳糖血症中, 由于先天性缺乏肝脏

酶，当进食果糖和半乳糖时，迅速抑制肝葡萄糖输出。在亮氨酸敏感症儿童，亮氨酸可激发进餐时胰岛素分泌过度，出现反应性低血糖。

伴早发Ⅱ型DM的反应性低血糖特点是肾上腺素神经症状出现在进餐后4~5小时，在开始餐后高血糖持续一定时间后，出现异常低血糖。这是因为胰岛素分泌时间延迟和过度分泌造成的。有些医生对此有异议。

饮食性低血糖症是另一类反应性低血糖症，常发生在有胃肠道手术史病人（胃切除术、胃-空肠吻合术、迷走神经切除、幽门成形术），食物进入肠道加快，肠道对食物吸收亦加快，进餐诱发的胰岛素分泌反应增强，常出现在进餐后1~3小时。特发性饮食性低血糖见于未曾有胃肠道手术病人，十分罕见。

症状和体征

低血糖分为两种类型：（1）肾上腺素能症状包括出汗、神经质、颤抖、无力、心悸、饥饿感，归因于交感神经活动增强和肾上腺素释放增多（可发生于肾上腺切除病人）。（2）中枢神经系统的表现包括意识混乱、行为异常（可误认为酒醉）、视力障碍、木僵、昏迷和癫痫。低血糖昏迷常有体温降低。引起交感神经症状的血糖降低速率较引起中枢神经症状的为快，但低血糖程度轻，无论哪一种类型，血糖水平都有明显个体差异。

诊断

无论病人出现不能解释的中枢神经系统症状，还是不能解释的交感神经症状，确诊时需要证据表明这些症状与低血糖异常有关，并且血糖升高后症状好转。异常低血糖诊断标准通常为：男 $<50\text{mg/dl}$ （ $<2.78\text{mmol/L}$ ），女 $<40\text{mg/dl}$ （ $<2.5\text{mmol/L}$ ）（饥饿72小时后正常男性、女性最低值），婴儿和儿童 $<40\text{mg/dl}$ （ 2.22mmol/L ）（参见第260节）。大多数低血糖见于胰岛素或磺脲类药物治疗病人或新近饮酒者，诊断一般没有困难。

最初监测包括对不能解释的意识损害（或癫痫）病人进行快速血糖测定。若有异常低血糖，应立即推注葡萄糖（见下文治疗）。随着血糖升高，中枢神经症状迅速缓解（见于大多数病人），可确诊为饥饿性低血糖和药物诱导低血糖。第一份血标本的一部分应以冰冻血浆保存，可用来测定血浆胰岛素、胰岛素原及C-肽水平，需要时可作药物监测。应测定血乳酸、pH和血酮。

实验室检查可鉴别不同病因。胰岛素分泌腺肿瘤病人（胰岛素瘤、胰岛细胞癌）常有胰岛素原和C-肽与胰岛素平行增加。服用磺脲类药物病人，C-肽水平应升高，血中药物浓度亦应升高。外源性胰岛素诱发低血糖病人（常为糖尿病病人的家属或服务人员），胰岛素原正常，C-肽水平下降。罕见的自身免疫低血糖病人，在低血糖发作期间，血浆游离胰岛素明显升高，血浆C-肽受抑，易检测到血浆胰岛素抗体。自身免疫性低血糖与偷用胰岛素引起的低血糖的鉴别需要特殊研究。

胰岛素瘤与其他原因的饥饿性低血糖的区别在于，经常出现的突发意识模糊

或丧失，在年病程中发作可变得更频繁。发作特点是进食超过6小时后或过空腹后发作，有时锻炼促发（如早餐前快速步行）。可自发缓解，常有病人摄入液体或糖类后病情好转的病史。血浆胰岛素水平升高（ $>6\mu\text{u/ml}$ （ $>42\text{pmol/L}$ ））伴低血糖，若排除偷用磺脲药和胰岛素时，则有利于提示胰岛素瘤存在。

若阵发性中枢神经系统症状的其他病因不明显，病人可住院作饥饿试验（fast test），监测其血糖、胰岛素、胰岛素原、C-肽水平。79%的胰岛素瘤病人在48小时内出现症状，而98%的胰岛素瘤病人在72小时内出现症状。若饥饿可重新出现症状，给予葡萄糖时迅速好转，在症状出现时伴有异常低血糖和异常高胰岛素血症，则可确诊胰岛素分泌肿瘤。其他诊断方法（如静脉推注甲磺丁脲）只在有使用经验的咨询中心进行，很少采用。一般来说，胰岛素瘤极小，标准X线或CT难以探及。拟诊病人在术前应去咨询中心，由经验丰富的医生作评估。

饮食性低血糖症只应考虑有胃肠道手术史的病人，其餐后肾上腺素能症状可被选择性摄入碳水化合物而缓解。可通过家庭血糖监测来评估症状和血糖间关系（如餐后1、2小时及每当症状出现时测血糖）。口服糖耐量试验（OGTT）不是诊断饮食性低血糖症的可靠方法。

治疗

通常急性肾上腺素能症状和早期中枢神经系统症状给予口服葡萄糖或含糖食物时能够缓解。胰岛素或磺脲药治疗病人若突然出现意识混乱、行为异常，建议饮用一杯果汁或加3匙糖的糖水，应告诉病人家属这些处理办法。一杯牛奶亦可奏效。建议胰岛素治疗病人随时携带糖果或葡萄糖片。磺脲药治疗病人，尤其是长效药和氯磺丙脲，若饮食不足，可在数小时或数天内反复低血糖发作。当口服葡萄糖不足以缓解低血糖时，可静脉推注葡萄糖或胰高血糖素（见下文）。

当症状严重或病人不能口服葡萄糖时，应静脉推注50%葡萄糖50~100ml，继而10%葡萄糖持续静滴（可能需要20%或30%葡萄糖）。开始10%葡萄糖静滴几分钟后应用血糖仪监测血糖，以后要反复多次测血糖，调整静滴速率以维持正常血糖水平。对有中枢神经系统症状的儿童，开始治疗用10%葡萄糖，以每分钟3~5mg/kg速率静滴，根据血糖水平调整滴速，保持血糖水平正常。一般而言，儿科医生不主张对婴儿或儿童用50%葡萄糖静脉推注或用>10%葡萄糖静滴，因为这样可引起渗透压改变，在某些病人中可诱发明显高血糖症及强烈兴奋胰岛素分泌（参见第260节）。

非胰岛素分泌间质瘤对手术切除疗效好。病人睡前及夜间多次摄入碳水化合物时，可长时间不出现症状性低血糖（有时数年）。当肿瘤大部分切除有困难或肿瘤重新长大至一定体积时，出现低血糖症，这时可能需要胃造口术，需24小时不断给予大量碳水化合物。

对口服葡萄糖疗效不好而静推葡萄糖有困难的严重低血糖症，可采用胰高血糖素治疗。对急症治疗很有效。胰高血糖素是粉剂，须用稀释剂稀释。成人常用

剂量是 0.5~1u，皮下、肌肉或静脉注射；儿童为 0.025~0.1mg/kg（最大剂量 1mg）。若胰高血糖素有效，低血糖症的临床症状通常在 10~25 分钟内缓解。若病人对 1u 胰高血糖素在 25 分钟内无反应，再一次注射不可能有效，不主张第二次注射。主要副作用是恶心、呕吐。胰高血糖素的疗效主要取决于肝糖原储存量，胰高血糖素对饥饿或长期低血糖病人几乎没有疗效。

胰岛素分泌胰岛细胞瘤需要手术治疗。最多见单个胰岛素瘤，切除可治愈，但肿瘤定位困难（约 14% 胰岛素瘤为多发性），常需再次手术或胰腺部分切除。术前，二氮嗪（diazoxide）和奥曲肽（octreotide，是生长抑素长效八肽类似物）可用于抑制胰岛素分泌。有胰岛素分泌的胰岛细胞癌病人一般预后差。

由于摄入果糖、半乳糖或亮氨酸激发的低血糖症，治疗方法是限制或阻止这些物质的摄入。发生在胃肠道术后或特发性饮食性低血糖需要多次、少量高蛋白、低碳水化合物饮食。

（陈 战 译）

第 14 节 卟 啉 病

卟啉病是由于血红素生物合成途径中的酶缺乏引起的一组疾病。

卟啉或其前体〔如 δ -氨基- γ -酮戊酸（ALA）和胆色素原（PBG）〕生成，浓度异常升高，并在组织中蓄积，由尿和粪中排出。临床表现主要累及神经系统和皮肤。

血红素生物合成途径

血红素，一种含铁的色素，参与血红蛋白的组成，存在于机体内所有组织。

血红素生物合成途径见图 14-1。8 种不同的酶参与 8 步合成步骤，第 1 个酶和最后 3 个酶存在于线粒体中，而中间步骤中的酶存在于胞液中。

1. ALA 合成酶，是血红素生物合成途径的第一个酶，它催化甘氨酸和琥珀酰辅酶 A 聚合成 ALA。该酶积聚在线粒体的内膜且需要 5'-磷酸吡哆醛作为辅酶，不同的基因把红细胞和非红细胞的 ALA 合成酶进行编码。

2. ALA 脱水酶，存在于胞液中，它使 2 分子的 ALA 脱去 2 分子的水而合成单吡咯——PBG。铅抑制 ALA 脱水酶，是由于它取代了酶中的锌（酶活性所必需的金属）。琥珀酰丙酮是一种 ALA 的结构类似物，它是最强的酶抑制剂，可见于遗传性酪氨酸血症病人的尿和血中。

3. PBG 脱氨酶催化 4 分子 PBG 聚合产生线性四吡咯，即 HMB。有两个 PBG 脱氨酶的同功酶：一个只存在于红细胞中，而另一个则存在于非红细胞中。这两种 PBG 脱氨酶的同功酶是由不同的信使 RNAs（mRNAs）进行编码，这些 mRNAs 是由一个单基因通过交替的转录和嫁接而被转录。

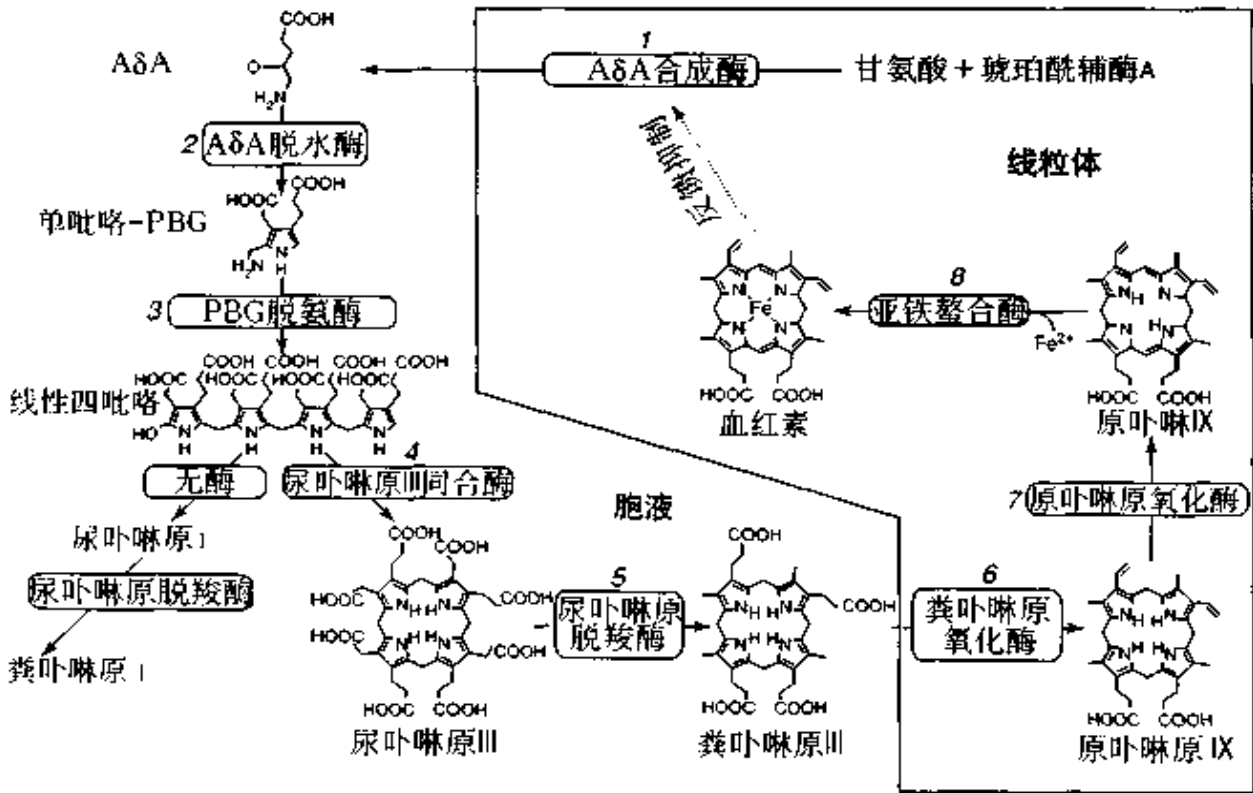


图 14-1 血红素生物合成途径中的酶和中间体

4. 尿卟啉原Ⅲ聚合酶催化 HMB 形成尿卟啉原Ⅲ，这涉及分子内重排和影响 D 环的定向（HMB 分子最右边的吡咯环见图 14-1）大环闭合形成尿卟啉原Ⅲ。当该酶缺乏时，HMB 则自发环化，没有反向的 D 环，而形成尿卟啉原Ⅰ。

5. 胞液中，尿卟啉原脱羧酶催化尿卟啉（8个羧基的卟啉）中羧甲基侧链的4个羧基连续脱去产生7个羧基卟啉，6个羧基卟啉，5个羧基卟啉，最后形成粪卟啉原Ⅲ（一个4个羧基的卟啉）。此酶也能催化尿卟啉原Ⅰ形成粪卟啉原Ⅰ。

6. 哺乳动物细胞中的粪卟啉原氧化酶是一种线粒体酶，它催化粪卟啉原Ⅲ的吡咯环 A 和 B 上的丙基脱去羧基和 2 个氢成为这些位置上的乙烯基而形成原卟啉原。这种酶不能代谢粪卟啉原Ⅰ。

7. 原叶啉原Ⅸ氧化为原叶啉Ⅸ是由原叶啉原氧化酶起中介作用, 该酶催化原叶啉原Ⅸ中心脱去 6 个氢原子。

8. 亚铁螯合酶，催化铁嵌入原卟啉，是血红素生物合成的最后一步。该酶并非对铁有特异性，它也能催化一些其他金属的嵌入例如锌。

代谢途径的中间体仅存在于细胞内，正常排泄的量很少。他们的分子大小、溶解度和其他的性质相互间差异很大。ALA、PBG 和卟啉原是无色和无荧光的。原卟啉，最后的中间体，唯一被氧化的卟啉。氧化的卟啉受到长波紫外线照射时

呈红色荧光。漏到细胞外液的卟啉原自动氧化为卟啉而排泄。然而，一定量的未氧化的粪卟啉原可能排泄在尿中。ALA、PBG、尿卟啉、7 羧基、6 羧基和 5 羧基的卟啉是水溶性的，大部分排泄在尿中。粪卟啉（一个 4 羧基卟啉）是排泄在尿和胆汁中。硬卟啉（一种 3 羧基卟啉）和原卟啉（一种 2 羧基卟啉）很难溶解于水中，而不能由肾脏排泄。它们出现在血浆中，被肝脏摄取，然后排泄在胆汁和粪中，它们也可积聚在骨髓。

血红素合成的控制

血红素合成最多在骨髓，在那里血红素和有氧转输功能的血红蛋白结合，而在肝脏，则多数和细胞色素结合，它是电子转输蛋白。在肝脏大多数细胞色素是细胞色素 P-450 酶，它代谢药物和许多其他外源的和内源的化学品（参见第 43 章）。

血红素生物合成在肝脏和骨髓的调控机制是不同的。在肝脏血红素合成是限速的，它受到第一个酶，ALA 合成速度的控制（图 14-1，酶 1）。正常肝细胞中酶活性十分缓慢，在肝脏为应答各种化学疗法而需要制造更多的血红素时，酶的浓度显著地上升。酶的合成也受细胞内血红素量的反馈控制，当游离的血红素浓度高时，合成就降低。某些药物和激素诱导肝细胞制造更多的 ALA 合成酶，血红素及细胞色素 P-450。

在骨髓，血红素由成红细胞和仍保留有线粒体的网织红细胞制造，然而循环中的红细胞没有线粒体则不能形成血红素。红细胞系内血色素合成至少部分受到细胞摄取铁过程的调节。骨髓细胞表达某些途径中酶的红细胞系的特异形式。红细胞系的特异 ALA 合成酶受到在 mRNA 中的铁应答元素的调节，它也部分受到为形成血红蛋白而合成血红素的组织特异调节。

病因学和发病机制

血红素生物合成途径中的 8 个酶已全部被克隆、定序和染色体定位（表 14-1）。某些 X 连锁铁粒幼红细胞性贫血已被发现有红细胞系特异形式的 ALA 合成酶的突变。卟啉症和相关疾病和其他 7 个酶的缺乏有关，这些酶的突变基因已被确定。虽然各种类型的遗传性卟啉病和特异的酶缺乏有关，但是有一定量酶缺乏的病人来源于同一家庭，似乎酶有不同的突变基因。因此，这些疾病在分子水平上有不均一性。

当血红素生物合成途径的酶缺乏时，其底物和血红素前体可积聚在骨髓或肝脏。血液中这些血红素前体增多，并被转运至其他组织，随尿和粪排出体外。

某些卟啉病，尤其是早期卟啉前体 ALA、PBG 升高的卟啉病，可损害神经，出现多种症状，如腹痛、肌无力，后者可发展为肌麻痹。推测神经症状的发病机制有过多血红素中间产物在神经系统作用，或神经系统缺乏血红素合成。但 ALA 和其他血红素代谢产物未证明有神经毒性，病人神经组织未发现有血红素缺乏。确切发病机制还不清楚。

表 14-1 血红素生物合成酶类及酶缺乏有关疾病

编号	酶名称	染色体定位	疾 病	遗 传
1	ALA 合成酶	Xp11.21 (红系) 3p21 (非红系)	X 连锁铁粒幼细胞性贫血不清楚	X 连锁隐性遗传
2	ALA 脱水酶	9q34	ALA 脱水酶缺乏卟啉病* (ADP)	常染色体隐性遗传
3	PBG 脱氨酶 [†]	11q24.1~>q24.2	急性间歇性卟啉病 (AIP)	常染色体显性遗传
4	尿卟啉原 III 聚合酶	10q25.2~>q26.3	先天性红细胞生成性卟啉病 (CEP)	常染色体隐性遗传
5	尿卟啉原脱羧酶	1p4	迟发性皮肤卟啉病 (PCT) [‡] 肝红细胞生成性卟啉病 (HEP)	常染色体显性遗传 常染色体隐性遗传
6	粪卟啉原氧化酶	9	遗传性粪卟啉病 (HCP)	常染色体显性遗传
7	原卟啉原氧化酶	1q23	肝卟啉病 (VP)	常染色体显性遗传
8	亚铁螯合酶	18q21.3 或 22	红细胞生成性原卟啉病 (EPP)	常染色体显性遗传

* 某些化学物质 (铅、苯乙烯) 和遗传性高酪氨酸血症 (被琥珀酰丙酮抑制) 时该酶可继发性减少。

[†] 该酶正式命名为尿卟啉原 I 合成酶, 也叫 hydroxymethylbilane synthase。

[‡] 迟发性皮肤卟啉病主要由于肝脏尿卟啉原脱羧酶缺乏造成, 可能是获得性。肝脏和其他组织中该酶的遗传性缺乏部分地与家族性 (II 型) PCT 有关。

引起组织和血浆中卟啉 (如尿卟啉、粪卟啉、原卟啉) 升高的卟啉病可有光敏感性。在有 O₂ 条件下, 当这些卟啉在波长 400nm 光线照射下可产生带电不稳定氧, 称为单线态氧 (singlet oxygen), 可引起组织损伤。因为皮肤是暴露在光线下最多的组织, 故皮肤特别敏感。

分类

卟啉病可根据特异酶缺乏来准确分类。其他根据临床特征来分类, 有临床实用性但互相有重叠交叉。急性卟啉病引起神经症状, 往往是间歇性的; 皮肤卟啉病引起皮肤光敏感。急性间歇性卟啉病、ALA 脱水酶缺乏卟啉病、遗传性粪卟啉病和肝卟啉病组成急性卟啉病。迟发性皮肤卟啉病、遗传性粪卟啉病、肝卟啉病、红细胞生成性原卟啉病、先天性红细胞生成性卟啉病和肝红细胞生成性卟啉病组成皮肤卟啉病。肝性卟啉病, 过多的血红素前体主要来自肝脏; 红细胞生成性卟啉病, 过多的血红素前体主要来自骨髓。

本节中首先讨论三种最常见的卟啉病, 按照血红素生物合成途径中酶缺乏顺序来描述 (表 14-2)。少见卟啉病分别简述, 也按照血红素生物合成途径中酶缺乏顺序来讨论。

表 14-2 三种最常见卟啉病的主要特征

卟啉病	表现症状	加重病情因素 (促发因素)	最重要实验室 检查	治 疗
AIP	脑脊髓交感神 经系统(急 性)	药物(大多为 P-450 诱导剂); 孕酮; 控 制饮食	尿胆色素原	血红素; 葡萄 糖
PCT	起疱皮肤损害 (慢性)	铁; 酒精; 雌激素; 肝炎 C 病毒; 卤化 烃	血浆(或尿) 卟啉	放血术, 小剂 量氯奎
EPP	皮肤疼痛和肿 胀(多为急 性)	无	血浆(或红细 胞)卟啉	β 胡萝卜素

AIP = 急性间歇性卟啉病; PCT = 迟发性皮肤卟啉病; EPP = 红细胞生成性原卟啉病

实验室检查

卟啉病症状与其他疾病相似。某些实验室检查对诊断卟啉病敏感且特异, 疾病发作时实验结果明显异常。当怀疑卟啉病存在时, 必须合适选择实验检查项目, 以提供特异性诊断信息。最好依靠少数敏感和特异的试验来进行筛查(表 14-3)。大多数情况下, 急性卟啉病的筛查试验仅仅是检测尿中 ALA 及 PBG 含量。Watson-Schwartz 试验是定性试验, 已被广泛用于检测尿中过多 PBG。更受欢迎的快速检测尿 PBG 的方法是使用试剂盒, 常用离子交换树脂塑料筒。Mauzerall 和 Granick 定量检测法用于证实 PBG 和 ALA 筛选试验的阳性结果。疑诊皮肤性卟啉病时应检测血卟啉。红细胞酶测定是第二线试验, 平常不作, 只在相关筛查试验异常时才作。测定尿、粪和红细胞卟啉也是第二线试验, 因为缺乏特异性(如其他情况下, 它们亦可异常), 故不合作筛查试验(表 14-3)。

表 14-3 卟啉病筛查试验

试 验	提示卟啉病症状	
	急性脑脊髓交感神经症状	光敏感性
第一线	尿 ALA、PBG (定量; 随机 或 24 小时尿)	总血卟啉*
第二线(当第一线试 验明显异常时)	尿 ALA、PBG 及总卟啉* (定量; 24 小时尿)	红细胞卟啉
	粪总卟啉*	尿 ALA、PBG 及总卟啉* (定量; 24 小时尿)
	红细胞 PBG 脱氨酶血浆总卟 啉*	粪总卟啉*

* 较受欢迎的方法是直接荧光分光光度计测定。

* 当总卟啉升高时, 需将尿、粪卟啉分别测定。

ALA = δ -氨基- γ -酮戊酸; PBG = 胆色素原

最常见卟啉病

三种最常见卟啉病是急性间歇性卟啉病 (AIP)、迟发性皮肤卟啉病 (PCT) 及红细胞生成性原卟啉病 (EPP)，它们分别由于血红素生物合成途径中第 3、5、8 酶缺乏所致。这些疾病的症状、诊断方法和治疗明显不同。表 14-2 说明了这三种疾病的主要特征。急性间歇性卟啉病、迟发性皮肤卟啉病与某些少见类型卟啉病有相同特点。

急性间歇性卟啉病

(间歇性急性卟啉病；瑞典卟啉病；吐咯卟啉病)

一种由于 PBG 脱氨酶 (HMB 合成酶) 活性缺乏所致的常染色体显性遗传病，在多数国家是最常见的急性卟啉病。

急性间歇性卟啉病 (AIP) 的所有组织中 PBG 脱氨酶 (图 14-1, 酶 3) 活性大约为正常的一半。多数有此遗传异常的个体从不发病，称为 AIP 携带者。

发病率

所有种族都可患 AIP，但北欧更多见。美国和其他多数国家 AIP 和其他急性卟啉病的发病率约为 5/100 万。精神病人群的发病率会增高。本病在青春期后才有临床症状，且女性较男性更常见。某些女性在月经周期后半段时间发病。有报道存在 AIP 纯合子，儿童期发病。

促发因素

病情可被另外因素促发，包括激素、药物和饮食。药物如巴比妥酸盐、其他抗癫痫药、磺胺药 (表 14-4)。低热量低碳水化合物饮食、大量饮酒、孕酮和有关激素亦可促发本病。对本病和其他急性卟啉病有害的大多数药物和激素具有诱导肝脏 ALA 合成酶和细胞色素 P-450 酶的作用。有时感染、其他疾病、手术和精神病与本病有关。发作与多因素有关，有些因素无法确定。

症状和体征

发作时症状可持续数小时、数天或数周或更长，是由于对神经系统作用，皮肤不受影响。

腹痛最常见，其严重程度可被误诊为急腹症。其他腹部症状包括恶心、呕吐、便秘和腹泻。麻痹性肠梗阻可引起腹胀。腹部症状是由于对内脏神经的作用。同样膀胱亦可受累，可见有尿潴留、尿失禁、排尿困难和尿频。因为没有炎症，故腹部压痛和反跳痛不明显，体温正常或略高。因此，体征不如症状明显。

心动过速、高血压、出汗、烦躁不安常见。这可能是由于作用于植物神经系统及儿茶酚胺释放入血过多所致。运动神经病变常见，尤其是长期发作或病情严重时，表明运动神经轴突受到损伤。肌肉无力常始于肩部和手臂，可涉及到任何

表 14-4 急性卟啉病安全和非安全药物

非 安 全	安 全
巴比妥酸盐 ⁺	麻醉止痛药
磺胺药 ⁺	阿司匹林
氨基丙二酯 (安宁) ⁺	醋氨酚 (对乙酰氨基酚)
异丙基甲丁双脲 (肌安 宁) ⁺	吩噻嗪 (硫代二苯胺)
导眠能 ⁺	青霉素及其衍生物
甲乙萘酮	链霉素
乙氯维诺 (乙氯戊烯炔 醇) ⁺	糖皮质激素
苯妥英 ⁺	溴化物
美芬妥英 (3-甲基苯乙 妥英)	胰岛素
琥珀酰亚胺 (乙琥胺、 甲琥胺)	阿托品
卡马西平 ⁺	西咪替丁 (甲氧咪胍)
氯硝西洋 (氯硝安定)	雷尼替丁 ^{+,§}
扑米酮 (扑癬酮、去氧 苯比妥) ⁺	? 雌激素 ^{+,}
丙戊酸 ⁺	
吡唑啉酮 (氨基比林、 安替比林)	
灰黄霉素 ⁺	
麦角	
甲氧氯普胺 ⁺	
利福平 ⁺	
吡嗪酰胺 ⁺	
双氯芬酸 ⁺	
孕酮及合成孕激素 ⁺	
达那唑 (炔羟雄烯唑) ⁺	
乙醇	
硝苯地平 ⁺	
其他钙离子阻滞剂 [±]	
非氨酯	
Diones (三甲双酮、甲乙 双酮)	

⁺ 在美国, 卟啉病是这些药物的禁忌证。

[±] 有明显实验和临床证据表明, 硝苯地平和其他钙离子阻滞剂对卟啉病有害。

[§] 虽然雷尼替丁在美国是禁止用于卟啉病, 但其他研究表明它是安全的。

^{||} 几乎没有证据表明, 雌激素对急性卟啉病是有害的。

运动神经元, 包括颅神经。可出现严重麻痹, 呼吸功能不全, 死亡少见。可出现震颤和癫痫。其他中枢神经系统症状包括精神障碍, 如易激动、幻觉。由于下丘脑的病变, 不适当 ADH 分泌可导致水潴留和低钠血症, 可引起癫痫。在几天内病情可好转, 但严重肌无力可持续数月或数年, 特别是延误诊治时。高血压可持续存在, 可能与肾脏受损有关。慢性肝脏异常常见, 存在无法解释的肝细胞癌发病率升高。

诊断

严重腹痛和神经症状与其他常见病相似, 因此, 排除常见病后, 应疑诊 AIP 和其他急性卟啉病。病情发作时, 病人尿、血浆的 ALA、PBG 水平明显升高, 尿 PBG 常为 50~200mg/d (221~884 μ mol/d), 正常参考值 0~4mg/d (0~17.7 μ mol/d); 尿 ALA 常介于 20~100mg/d (145.2~726.2 μ mol/d), 正常参考值 0~7mg/d (0~53.4 μ mol/d)。反复发作病人血或尿 ALA、PBG 仍维持高水平。这些异常升高对急性卟啉病有诊断价值; 而病情发作期间检测结果正常可排除急性卟啉病。ALA、PBG 是无色的, 但 PBG 高浓度时可非酶促反应形成尿卟啉, 也可降解成胆色素。肝脏产生过多 ALA 也可在其他组织代谢为胆色素。过多的卟啉、胆色素可分别使尿呈红色、棕色, 特别是放置在阳光下后。由于将尿

置于阳光下时,尿中其他物质颜色也可改变,因此不能仅靠尿颜色来诊断。粪卟啉常正常或轻度升高,借此与遗传性粪卟啉病及肝卟啉病相鉴别。尿中尿卟啉及粪卟啉,红细胞原卟啉都可升高,但不具有特异性。与肝卟啉病不同,AIP病人血卟啉正常或轻微升高。通过增加甘氨酸负荷或给予诱导药物如苯巴比妥使PBG升高以帮助诊断是危险的和不可靠的。

大多数AIP病人红细胞PBG脱氨酶活性约是正常人50%。这对伴有血浆或尿PBG升高病人的确诊有帮助。但是对怀疑AIP病人,红细胞PBG脱氨酶测定不是有用的首选试验,原因如下:(1)AIP病人的测定结果与正常人有交叉。(2)早期红细胞酶活性高,且在120天红细胞寿命中随成熟越来越低。因此,伴有溶血时酶活性升高,其他引起红细胞生成增多的情况下,早期红细胞比正常增多,酶活性亦增高。(3)引起AIP的某些基因突变存在于PBG脱氨酶基因的特定区域(在15个外显子中的第1外显子区或附近),这种红系特异性酶正常,而非红系组织(包括肝脏)中酶活性降低。(4)不同实验室方法间差异可影响试验特异性,样品处理和运送过程中困难可使结果偏低。(5)其他急性卟啉病酶活性并不降低,这对诊断AIP很重要。(6)有卟啉病症状的病人,其PBG脱氨酶活性下降并不表明症状是由卟啉病引起的,因为临床潜伏期和发作期AIP病人,其PBG脱氨酶活性都降低。

家族中如有PBG脱氨酶活性下降时,测定红细胞PBG脱氨酶对家属进行筛查是有用的。与伴有新发症状的病人不同,无症状但红细胞PBG脱氨酶活性低下的家属,其尿PBG不会升高。在对家属进行筛查时,应同时测定红细胞PBG脱氨酶和尿PBG,因为任何一个试验也不能完全检测出所有该病的携带者。

对有AIP遗传性基因突变的家属,DNA检测是最敏感和最特异的方法,但只适用于在基因突变已明确的情况下。可进行产前诊断,但几乎是无意义的,因为多数PBG脱氨酶缺乏病人其结果并无异常发现。

治疗、预防和预后

急性卟啉病的治疗基本是相同的。急性发作需要住院来控制症状(见下文)。应注意观察神经并发症。严重发作需要用血红素治疗,只能静脉用药。标准治疗方案是每日3mg/kg,连用4天。血红素被肝脏摄取后,抑制了ALA合成酶的合成,使血和尿ALA、PBG迅速下降。通常在几天内症状缓解。若血红素治疗延误,神经损伤便进展加快,病情好转延缓,且常常难以完全好转。

在美国上市的静脉用血红素制剂是冻干羟高铁血红素(hematin,血红素氢氧化物),用无菌水溶解。这样处理,羟高铁血红素(正铁血红素)不稳定,迅速形成降解产物,常引起注射部位静脉炎,并有一过性抗凝作用。因此,推荐用人白蛋白与羟高铁血红素重组,形成血红素白蛋白(heme albumin),这样羟高铁血红素会很稳定。Heme arginate是高浓度血红素产品,需用无菌盐水稀释,静脉用药,在其他国家上市,美国没有上市。血红素白蛋白和heme arginate几乎不引

起静脉炎，亦无抗凝作用。

尿 PBG 明显升高诊断卟啉病发作后，应尽早用血红素治疗。血红素治疗几天后，PBG 水平迅速下降，会给诊断带来困难。

对症治疗十分重要。疼痛可用麻醉性止痛药。恶心、呕吐、焦虑、不安可用小剂量或中等剂量的吩噻嗪治疗（好转后，不再用吩噻嗪继续治疗）。水合氯醛可用以治疗失眠。短效苯二氮草类药物可用于镇静（但巴比妥类及其他不用）。膀胱扩张需插管引流。有毒药物（表 14-4）应禁用，应鉴别并改正其他引起发作的因素。

因腹胀和肠梗阻不能饮食时，应改用静滴葡萄糖（300g/d）或完全肠外营养。对经常复发或持续轻度发作病人，可不必住院。

有些急性卟啉病病人出现长期疼痛和其他慢性症状。血红素治疗和碳水化合物负荷常无效。

癫痫治疗是困难的，因为所有抗癫痫药物（溴化物、加巴喷丁除外）都会加重病情。卟啉病发作期间的癫痫可直接由卟啉病引起，亦可继发于低钠血症。某些病人卟啉病和特发性癫痫可共同存在。癫痫与卟啉病急性发作有关，病情好转后可终止抗癫痫药物。

在急性卟啉病发作期间心动过速和高血压可用 β -阻滞剂来控制，但 β -阻滞剂对低血容量病人是危险的，因为儿茶酚胺分泌增多可能是重要的代偿机制。

预防卟啉病发作是重要的，应是个体化原则，包括以下几方面：（1）应对家庭成员进行筛查，以建立预防措施，发现潜在病人。（2）应避免有毒药物（表 14-4）。（3）应避免禁食，甚至短时间饥饿（如术后或疾病间歇），在卟啉病临床缓解期的肥胖病人饮食疗法应逐渐使体重减轻。（4）血红素治疗可预防频繁复发，但没有标准治疗方案。现在研究主张每周 1 次或 2 次血红素治疗。（5）对经常在月经前发作病人，促性腺激素释放激素类似物及小剂量雌激素替代治疗可以预防，但尚待研究。口服避孕药有时有效，但孕酮有加重卟啉病的危险。因为卵巢切除是无法恢复的，对周期性发作病人不用卵巢切除术预防，除非有其他临床适应证。

PBG 脱氨酶缺乏病人的预后很好。绝大多数病人不再出现症状，尤其是其尿卟啉前体水平处于正常的话。尽管这些病人对诱发药物敏感性不如有卟啉病前驱症状伴 ALA、PBG 持续升高的病人，但预防措施同急性发作卟啉病病人相同。潜在 AIP 病人不应当作健康危险对象，以此拒绝其健康生命保险。

20 年来病情发作病人预后有所改善。由于可以早期得到诊断，较好地进行治疗、鉴别和去除诱因，卟啉病发作已几乎没有生命危险。虽然有些病人会复发和难以控制，但不会在成年期持续发作，病程亦很少有进展。

迟发型皮肤卟啉病

(症状性卟啉病；卟啉病皮肤症状；特异反应性卟啉病)

最常见的卟啉病是由于尿卟啉原脱羧酶缺乏。

迟发性皮肤卟啉病(PCT)的特征是当皮肤暴露于日光时产生光过敏和皮肤慢性水疱。大多数PCT患者未见有尿卟啉原脱羧酶基因的突变(图14-1, 酶5)。我们认为是酶活力降低, 如仅局限在肝脏, 则称为PCT I型, 可能是获得性的。少数(<20%)患者有遗传性尿卟啉原脱羧酶缺乏, 在出生时该酶在所有组织中的量仅是正常的一半。这些病人归为PCT II型, 除了发病早外, 它的临床表现与I型无明显不同。I型和II型的促发因素、治疗方法是相同的。在I或II型PCT出现临床表现以前肝脏的尿卟啉原脱羧酶活力已是正常的一半以下。除了尿卟啉原脱羧酶缺乏外, 该酶底物的氧化物(尿卟啉、7-羧基、6-羧基、5-羧基原卟啉原)也参与PCT形成机制。

流行病学

在所有的卟啉病中PCT可能最为常见, 其确切的发病率并不清楚。该病遍及全世界及所有民族。发病在男性更为多见, 但最近由于妇女使用口服避孕药、绝经后服用雌激素和酒精增加, 其发病率也随之增加。在某些地区, 有近80%的患者同时有丙型肝炎。

促发因素

PCT的促发因素与急性间隙性卟啉症是不同的。它们包括铁、酒精、丙肝病毒、雌激素和氯化的碳氢化合物(例如六氯苯)。吸烟也可能是一个因素, HIV很少同时存在。这些因素, 尤其是与铁结合, 可能在肝脏损坏氧元素使原卟啉原脱羧酶失活或氧化它的底物。大量的卟啉逐渐积聚在肝脏, 通过血浆运输到皮肤。

症状和体征

接触光部位的皮肤如脸、手臂、手背发生水疱和大水疱。皮肤特别是手部皮肤脆性增加或出现皮损, 随之结痂和瘢痕、愈合很慢常发生色素沉着过高或过低, 多毛症(尤其是脸)和假硬皮样变。肝损常发生可能部分由于卟啉, 丙肝病毒的慢性感染或过量酒精。肝脏组织病理学常常包括血铁过多、脂肪改变、坏死和慢性炎症改变。肝硬化和肝细胞癌可能最终发生。

PCT患者铁的贮存是正常的或增加的。杂合子或纯合子血色病家系的人易患PCT。

诊断

接触光部位的皮损有慢性水疱、结痂是PCT的特征。皮肤活检能支持PCT的诊断但不是特异的。其他的卟啉症(特别是多样化卟啉症)也能引起相同的皮损。某些药物和原因不明的光致敏者能引起假性卟啉症, 它的皮肤损害和PCT相似, 但卟啉并不增加。

卟啉分析对于诊断是必要的：所有引起皮损的卟啉将升高血浆中卟啉的浓度。PCT，尿中卟啉增加明显而粪中较少是它的特征性分布。尿中的卟啉常常是尿卟啉和 7 羧基卟啉，较少增加粪卟啉、5 和 6 羧基卟啉。小量的异粪卟啉可在血浆或尿中测到，但在粪中常有大量的卟啉排泄；粪中异粪卟啉增加（或增加异粪卟啉/粪卟啉比例）是 PCT 的有效诊断。这些异常的 4 羧基卟啉源于 5 羧基卟啉的积聚，它是由于尿卟啉原脱羧酶缺乏引起的，然后部分被粪卟啉原氧化酶代谢产生异粪卟啉。

PCT II 型在红细胞中的尿卟啉原氧化酶降低，同时有 PCT 的特征卟啉过多。应在放血术前测定该酶，因为增加红细胞生成能增加在红细胞中的此酶，它将给检测缺乏带来困难。发现酶活力降低不能改变治疗。家族遗传性 PCT 患者在红细胞有正常的尿卟啉原脱羧酶，它归类于 PCT III 型，但是它的遗传性状不明。

治疗

PCT 是最容易治疗的卟啉症，首要的治疗方法是识别和避免促发因素。放血通常可有效地诱导临床缓解。每 1~2 周放掉 473ml 的血，通常需放血 5~6 次。通过放血排掉肝脏的铁使病人处于轻微的缺铁状态。当血清铁稍低于正常时，放血术就停止。过多的放血可引起贫血。有强有力的证据证明放血具有减少体内铁贮存的有益作用。随着治疗，尿和血浆中的卟啉逐渐降低，和铁的降低相平行。皮肤损害逐渐改善到正常。临床缓解后，就没有必要进行治疗或保持低铁浓度。当疾病复发可再行放血术。避免酒精有利于保持缓解状态。放血术后可恢复雌激素疗法，特别是绝经后的妇女，很少引起复发。

低剂量的氯喹或羟氯喹，半片（分别 125mg 或 100mg 每周 2 次口服），当放血不方便时它是一种有效的方法。这些药物能从肝脏排除过多的卟啉。高剂量除去卟啉太快，可引起暂时的卟啉症恶化和损害肝脏。缓解后低剂量法可停止。氯喹疗法的效果和放血相似。

家族性和非家族性的 PCT 对放血术和低剂量氯喹的反应是一致的，但是其他类型的卟啉症并不这样。因此，在治疗前的正确诊断是重要的。

当病人并发肾功能衰竭时，PCT 的诊断和治疗是困难的。因为肾脏很少或几乎不能排泄卟啉，而卟啉又很难透析，因此血浆卟啉浓度非常高。由于高卟啉水平，皮肤也很严重。诊断基本是测定血浆和粪中的卟啉浓度。由于贫血（通常由于红细胞生成素缺乏）而禁止放血，氯喹和羟氯喹都无效。替代的疗法是应用红细胞生成素刺激生成红细胞，动员过多的铁，支持放血术，而使这些 PCT 的患者得到缓解。

红细胞生成性原卟啉病

（原卟啉症；红细胞肝性原卟啉症）

红细胞生成性原卟啉症（EPP）与亚铁螯合酶活性降低有关，以常染色体显

性方式进行遗传，是卟啉症中第三种最常见的疾病。

EPP，亚铁螯合酶缺乏（图 14-1，酶 8）引起原卟啉在骨髓和红细胞中积聚。这种积聚物进入血浆，通过肝脏排泄到胆汁和粪便。该病的特征是在儿童期发病，皮肤光过敏，皮肤暴露于日光后，主要是疼痛、红和炎性肿胀。EPP 的发病率尚未确定。无民族或性别倾向。

不同家系的 EPP 的亚铁螯合酶基因有许多不同的突变。EPP 患者的严重性变化不一，这些变化可发生在同一家系，这些个体有相同的突变但是某些个体并没有增加在红细胞中的原卟啉。因此 EPP 的严重度不一不能完全用不同突变的性质来解释。它可能由于一个遗传性状导致正常的亚铁螯合酶基因表达低下，因此，有 EPP 临床表现的患者亚铁螯合酶活力可能低于正常的一半以下，它们属于常染色体显性遗传。

症状和体征

症状一般始发于儿童时期。接触阳光后不久（有时在几分钟内）皮肤产生疼痛性灼热感、痒感、红斑和水肿（和血管神经性水肿相似）。这些症状和其他卟啉症没有特异性。手背的皮肤似皮革样增厚，轻度瘢痕和指甲改变可在经常暴露于阳光时发生，但是水疱和严重的瘢痕并不常见。病人可发生包含原卟啉的胆石，表现为在胆汁中有高浓度的原卟啉。

患者也可有轻度肝功能异常，慢性肝病，虽然不常见，但可以是严重的。肝功能衰竭不多见，但发展很快。EPP 进行性肝功能不全与在肝、血浆和红细胞中原卟啉原浓度增加和光过敏的恶化相一致。肝脏损害可能部分由于毒素和大量原卟啉在肝脏的胆汁淤积作用。假如肝脏状态是好的，肝功能衰竭可能逆转。否则治疗通常是无效的，肝移植可能是必需的。严重的光过敏皮损和烧伤相似（尤其暴露于手术室灯光后），当原卟啉肝脏疾病进展时运动神经病可发生。

诊断

在儿童期有皮肤光过敏虽然没有水疱和瘢痕也应怀疑有 EPP。家族史阴性是常见的。原卟啉浓度在红细胞和血浆显著增加而尿中卟啉却阴性。红细胞中原卟啉增加没有特异性，它能发生于铁不足，导致中毒和许多红细胞疾病，可表现在任何常染色体隐性卟啉症和某些常染色体显性急性卟啉症。除了卟啉症引起皮肤光过敏外很少发生血浆卟啉水平增高。

除 EPP 以外的红细胞原卟啉增加的所有状况，包括某些卟啉症，在红细胞中过量的卟啉与锌络合，然而 EPP 锌是游离的。在大多数实验室红细胞中络合的锌和游离的锌不能分别测定。EPP 粪便中原卟啉显著增加。测定在红细胞，血浆和粪便中的卟啉是筛查有关疾病的有效手段。假如先证病例精确的突变已被肯定，则测定亲属的遗传性亚铁螯合酶突变可能便利。

治疗和预后

光过敏的治疗是避免阳光。 β 胡萝卜素大量摄入引起皮肤轻微黄染，能特异

地治疗这种卟啉症；每日 120~180mg 口服在许多病人能增加对光的耐受性。推荐血清 β 胡萝卜素水平是 600~800 μ g/dl；典型的在治疗开始 1~3 个月后即有效果。排泄在胆汁中的原卟啉部分在小肠被吸收到血液进入肝脏。应用树脂和其他的粘合剂来阻滞这种肠肝循环也取得某些成功。对肝卟啉症有害的药物似乎并没有恶化红细胞生成性卟啉症，但作为谨慎应避免。铁不足会影响亚铁整合酶的活力应予治疗。

和肝卟啉症不同，EPP 病程很长，除了有肝并发症外，在血浆和红细胞中原卟啉水平很少变化。治疗原卟啉性肝功能衰竭是复杂的，可能需要肝移植。

少见卟啉病

δ -氨基乙酰丙酸脱水酶缺乏

(ALA 脱水酶缺乏卟啉症)

常染色体隐性遗传性疾病，是最为罕见的卟啉症形式，由 ALA 脱水酶缺乏引起。

ALA 脱水酶的一些不同的突变基因（图 14-1，酶 2）已在不同家系的病人中发现。该症首例报道在德国，但可能遍及全世界。它可引起神经系统的症状和有时贫血。

该病的症状和体征和急性卟啉症相似，但是它包括溶血和贫血。症状可始发于婴儿或儿童。尿中 ALA、粪卟啉 III 和红细胞锌卟啉显著增加。在组织中过多的 ALA 代谢为粪卟啉 III。粪卟啉排泄正常或处于正常的上限。ALA 脱水酶缺乏性卟啉症 (ADP) 的患儿在红细胞或非红细胞的 ALA 脱水酶几乎没有活力而他们双亲的酶有 50% 的活力。

诊断是根据在尿中有过量的 ALA 和粪卟啉和在红细胞中 ALA 脱水酶缺乏。本酶缺乏的其他原因，像铅中毒和酪氨酸血症没有排除。它也可出现和急性卟啉症极为相似的表现（腹痛、肠梗阻和运动神经病）。铅中毒，红细胞中 ALA 脱水酶不足可通过应用巯基化合物得到恢复，而遗传性酶缺乏则不能恢复。在遗传性酪氨酸血症，延胡索酰乙酰乙酸酶先天性缺乏导致琥珀酰丙酮积聚。ALA 结构类似物是脱水酶的有力抑制剂。其他重金属或苯乙烯暴晒也能抑制 ALA 脱水酶。

ADP 的治疗经验很有限，但是可以参考急性间隙性卟啉症。

先天性红细胞生成性卟啉病

(Günther 疾病；红细胞生成性卟啉病；先天性卟啉病；先天性血卟啉病；红细胞生成性尿卟啉病)

该症常染色体隐性遗传，罕见，是由于尿卟啉原 III 聚合酶缺乏引起的一种严

重的疾病。

至今报道的先天性红细胞生成性卟啉病 (CEP) 不足 200 例。种族和性别的倾向不明。这种卟啉症在动物 (例如牛) 中很少发生。有趣的是, 所有狐狸松鼠虽然它们的卟啉显著增加, 但是并没有疾病的表现。

发病机制

人类尿卟啉原Ⅲ聚合酶许多不同的突变基因已被确定 (图 14-1, 酶 4)。大部分病人有“正常”的双亲并且遗传了不同的突变。残留的聚合酶的活力持续存在于大多数严重的病例。溶血性贫血引起血红素生成急性增加, 但是它发生在消耗相当积聚的羟甲基胆色烷 (HMB) 时。过量的 HMB 转化为 (非酶促) 尿卟啉原Ⅰ, 然后酶促为粪卟啉原Ⅰ。Ⅰ型卟啉原不是血红素的前体, 然而它们积聚后自发氧化为相应的卟啉。过量的卟啉积聚在骨髓大多在红细胞成熟阶段, 血红蛋白合成旺盛时。它们引起髓内溶血和缩短红细胞的生成周期。

症状和体征

皮肤水泡通常是严重的, 在出生不久即出现, 常伴有贫血和血尿。有些在成人期出现症状很轻。疾病的严重度根据每个病人的突变和酶缺乏的程度。

严重的病例在子宫内有积水, 在新生儿黄疸用光疗时表现明显的光过敏。由于过量的卟啉使子宫内的羊水成红色, 这有助于诊断。

皮损和 PCT 的表现相似, 但通常更为严重。日光暴露皮肤的水泡常常引起瘢痕, 感染和脸和手指变形。色素改变和多毛症常见。角膜瘢痕可能是严重的。卟啉沉积在牙齿 (产生红棕色称为红牙) 和骨。骨质疏松。溶血性贫血和脾肿大几乎存在。脾肿大和贫血、白细胞减少和血小板减少有关 (脾功能亢进)。贫血刺激骨髓产生更多的卟啉充满的红细胞, 因此增加卟啉生产和导致永久性的溶血和光过敏。药物、激素 (除了内源性的红细胞生成素) 和营养 (除了维生素缺乏有损骨髓外) 对此疾病几乎无影响。此病也无神经系统的症状。

诊断

CEP 的诊断可根据在婴儿期出现粉红到深棕色的尿和严重的光过敏。红色液体也可出现在子宫。出现在骨髓、红细胞、血浆、尿和粪中的卟啉水平明显高于其他卟啉症。在尿、血浆和红细胞中尿卟啉Ⅰ和粪卟啉Ⅰ占优势。在粪中粪卟啉Ⅰ占优势。和其他纯合子一样, 有时红细胞包含大量的原卟啉。尿卟啉原聚合酶活力缺乏可作出肯定的诊断。ALA 和 PBG 并不增加。它和肝红细胞生成性卟啉症的临床相似, 但是卟啉的分布不同。成红细胞生成性原卟啉症的皮肤表现和卟啉分布和其他卟啉病是不同的。

治疗和预防

治疗不是非常有效的。因此, 避免日光和穿保护性衣服是重要的。避免轻微的皮肤创伤和及时治疗继发细菌感染有助于防止瘢痕和变形。脾切除能改善溶血性贫血。输注红细胞能纠正贫血和减少卟啉产生。将来, 可选用骨髓移植、基因

疗法等。患者家系中的杂合子可被检测，宫内诊断是可能的。因此，防止遗传性疾病的传递是一个可选择的方法。

肝红细胞生成性卟啉病

它是由于尿卟啉原脱羧酶缺乏引起的一种罕见的、通常严重的常染色体隐性遗传性卟啉症。

尿卟啉原脱羧酶（图 14-1，酶 5）缺乏可发生于所有组织，在红细胞中很方便证实。残留酶活性较多的病例症状并不严重。

至今全世界报道的肝红细胞生成性卟啉病（HEP）不足 20 例。皮肤水泡、红色尿和贫血是常见的。虽然 HEP 的临床和先天性成红细胞性卟啉病相当，但是它们卟啉积聚的分布是不同的。

诊断特点包括粪或尿中异粪卟啉和红细胞锌卟啉增加。放血术对轻度 HEP 是有效的。严重病例的治疗和先天性成红细胞生成性卟啉病相似。

遗传性粪卟啉病

是由于粪卟啉原氧化酶缺乏引起的一种常染色体显性遗传的疾病。

遗传性粪卟啉病（HCP）和急性间隙性卟啉症相似，虽然它是少见的，通常症状轻微，偶有光过敏。一些纯合子的病例已有报道。

和其他卟啉病相似，HCP 的粪卟啉原氧化酶基因在遗传上是不均一的（图 14-1，酶 6）。该酶催化粪卟啉原Ⅲ的二步氧化脱羧反应而成原卟啉Ⅲ。中间产物是三羧基卟啉原称为硬卟啉原。生物化学变异的 HCP 称为硬卟啉，突变引起酶的结构改变，降低了酶对底物的亲和力，硬卟啉和粪卟啉一样积聚。

症状和体征

腹痛和神经症状急性发作的促发因素和急性间隙性卟啉病是相同的。包括某些药物（例如巴比妥酸盐、磺胺）和类固醇（黄体酮）。光过敏有时发生但比多样化卟啉病少见。

诊断和治疗

诊断根据尿中 ALA、PBG 和粪卟啉增加，粪中粪卟啉过量。粪中粪卟啉量突出或仅有粪卟啉更提示是 HCP，而不是肝卟啉病，后者粪中粪卟啉和原卟啉的浓度通常相等。在急性发作时尿中 ALA、PBG、尿卟啉可能增加。粪卟啉原氧化酶缺乏可在除红细胞以外的细胞得到论证，但是这不作为常规方法。急性发作的治疗同急性间隙性卟啉病。

肝卟啉病

(原粪卟啉病; 南美遗传性卟啉病)

由于缺乏原卟啉原氧化酶引起的常染色体显性疾病。

肝卟啉病 (VP) 在南美流行, 那里的大多数病例可追溯到 16 世纪末从荷兰移民来的夫妇, 他们之一携带致病基因。在南美 VP 病人的大部分是这些人的后裔, 因此有同样的特异突变。VP 也可发生在许多其他的民族。杂合子大约有 50% 的原卟啉原氧化酶缺乏 (图 14-1, 酶 7), 但是大多数永远不出现症状。一些纯合子原卟啉原氧化酶缺乏的病例已有报道。

原卟啉原氧化酶是能克隆和定序的血红素代谢途径中的最后一个酶, 许多不同的突变目前已能在非相关家族中确定。正如期望的, 单一突变在南非特别常见。

症状和体征

除了某些病人有光过敏外, VP 的症状和体征和急性间隙性卟啉病相似。皮肤损害和迟发性皮肤性卟啉病不易区别。对其他急性卟啉病的有害因素同样促发 VP 的发作。除脑脊髓交感神经系统的症状外, 皮肤损害常常发生, 在热天比冷天更常见, 因为热天日光比较强烈。

ALA 和 PBG 水平增加, 尤其在急性发作时。这增加反馈性诱导肝脏 ALA 合成酶, 同时有内源性类固醇、药物和营养改变的影响。这时 PBG 脱氨酶在肝脏的活力几乎和 ALA 合成酶一样的低。它可限制 PBG 的积聚。在肝脏过量的原卟啉原可抑制 PBG 脱氨酶。因为在线粒体内的粪卟啉原氧化酶和原卟啉原氧化酶的缺乏, 粪卟啉原积聚是可以理解的。而且, 粪卟啉原比其他的卟啉原容易在肝细胞中丧失, 当血红素合成被刺激时, 这种丧失增加。

诊断

在急性卟啉病的鉴别诊断, 特别是如果 PBG 脱氨酶活性正常时, 应考虑为 VP。在遗传性粪卟啉病急性发作时, 尿卟啉前体和尿卟啉是增加的。当发作缓解时, 这些指标比急性间隙性卟啉病容易正常化。在 VP 尿中粪卟啉显著地持续地增加。在粪中粪卟啉单一增加是遗传性粪卟啉病的特点, 在 VP 粪卟啉和原卟啉的增加大约相等。血浆卟啉的荧光光谱 (血浆稀释到 pH 中性) 是特征性的和非常有用的快速区别 VP 和其他卟啉病的试验方法。在成人, 包括潜在的病例, 该试验也可能是最敏感的方法。

治疗

急性发作期的治疗如同急性间隙性卟啉病。保护皮肤避免阳光的措施是有益的。消胆胺有时可减少光过敏。放血和氯喹是无效的。

二元卟啉病

是由于血红素代谢途径中缺乏不止一种酶的疾病。

虽然血红素代谢途径中多种酶基因突变是不常见的,但是偶有1个病人遗传有不只一种酶缺乏的疾病。例如,病人同时有尿卟啉原脱羧酶和尿卟啉原氧化酶的缺乏的报道。病人遗传有PBG脱氨酶和尿卟啉原脱羧酶同时缺乏,临床可表现为急性卟啉病、皮肤性卟啉病或两者兼有。同时缺乏粪卟啉原氧化酶和尿卟啉原Ⅲ聚合酶,PBG脱氨酶和粪卟啉原脱氨酶的二双卟啉病也已有报道。

(江 静 陈 战 译)

第15节 高脂血症

(高脂蛋白血症)

原发性或继发性血脂蛋白水平升高。

(参见第201节动脉粥样硬化)

血脂主要包括胆固醇(或称总胆固醇 TC)和甘油三酯,在血循环中以非游离状态存在,和蛋白结合成脂蛋白这样的大分子运输。主要的脂蛋白分类——乳糜微粒,极低密度(前- β)脂蛋白(VLDL),低密度(β)脂蛋白(LDL),和高密度(α -)脂蛋白(HDL)——这些蛋白是紧密相联的,而分类常就物理化学特性而言(例如电泳移动率及超速离心分离后的密度)。血中主要的脂蛋白转运为甘油三酯,乳糜微粒是最大的脂蛋白携带者,外源性的甘油三酯经过胸导管到静脉系统,在脂肪的毛细血管和肌肉组织中,90%的乳糜甘油三酯通过一组特定的酯酶被转运,乳糜微粒被水解成脂肪酸和甘油进入到脂肪细胞和肌肉细胞中被利用或储存,这种脂酶亦快速地使VLDL中的内源性甘油三酯降解,引起中密度脂蛋白(IDL)丧失甘油三酯和脱辅基蛋白,2~6小时内IDL通过分离更多的甘油三酯而进一步降解成为LDL,LDL在血浆中的半衰期为2~3天,VLDL为血浆LDL的主要来源。

LDL的排泄不是很清楚,肝脏清除约占70%,有活性的受体位点清除循环中的大多数LDL,这些位点在肝细胞和特定的与载脂蛋白B(apo B)结合的细胞表面,和IDL关联的配体,LDL则和LDL受体结合量很少但重要的一部分LDL被循环中的非-LDL受体旁路所清除,包括被巨噬细胞上的受体所摄入、清除,巨噬细胞可移动到动脉壁上成为动脉硬化斑上的泡沫细胞。

高脂血症由VLDL产生过多或清除障碍以及VLDL转变成LDL过多所致。肥胖、糖尿病、酒精过量、肾病综合征或基因缺陷可引起肝脏VLDL产生过多,LDL和TC增高亦常与血高甘油三酯相关联。LDL的清除障碍和apo B的结构缺陷有关。另外,清除障碍亦可能由于LDL受体数量减少或功能异常(活力降

低), 这可能为基因或饮食因素所致。LDL 受体蛋白结构的分子缺陷是 LDL 受体功能异常常见的遗传学原因——基因缺陷的常见机制会在以下描述。

当食物中的胆固醇(乳糜微粒的残余部分)到达肝脏时, 引起细胞内的胆固醇(或肝细胞的胆固醇代谢产物)升高抑制了 LDL-受体合成, 亦抑制了 LDL 基因的转录, 受体数量的下降引起血浆 LDL 和 TC 水平增高。饱和脂肪酸亦使血浆 LDL 和 TC 水平增高, 作用机制为它使 LDL 受体功能下降。在美国, 食物胆固醇和饱和脂肪酸的摄入量很高, LDL 血浆水平可高达 $25 \sim 40\text{mg/dl}$ ($0.65 \sim 1.03\text{mmol/L}$)——这使冠心病的发病率显著升高。

诊断

在诊断高脂蛋白血症中, 较难定正常血浆 TC 的值。前瞻性研究显示冠心病的发病率随着 TC 值而增高, 而此 TC 值以前认为是正常的, 它比低动脉粥样硬化发病率人群的 TC 值高。另外, 一些依据显示降低美国冠心病(CAD)人群的平均 TC (及 LDL) 水平会使 CAD 发展减缓。

中年人防止 CAD 的最佳血浆 TC 水平 $< 200\text{mg/dl}$ (5.18mmol/L)。高胆固醇血症的定义是 TC 值大于正常人群的 95 百分位, 在美国 < 20 岁, 其值 $> 210\text{mg/dl}$ (5.44mmol/L); > 60 岁, $> 280\text{mg/dl}$ 。但因心血管系统的疾病在以上的界限值发病率很高, 所以以上界限值定位较高。

国家胆固醇教育规划(NCEP)确定, $\text{TC} < 200\text{mg/dl}$ ($< 5.18\text{mmol/L}$) 为正常值; $200 \sim 240\text{mg/dl}$ ($5.18 \sim 6.22\text{mmol/L}$) 为临界值; $> 240\text{mg/dl}$ ($> 6.22\text{mmol/L}$) 为增高值。

无冠心病或其他动脉粥样硬化疾病临床症状的病人, NCEP 建议进行健康筛选, 包括至少 5 年检测 TC 和 HDL 值。在高 TC 病人中进行进一步的评估: 包括低 HDL [$< 35\text{mg/dl}$ ($< 0.91\text{mmol/L}$)], TC 处临界值有 CAD 的至少两个危险因素[男子 > 45 岁, 女子 > 55 岁(或绝经后未用雌激素替代治疗), 高血压、吸烟、糖尿病、 $\text{HDL} < 35\text{mg/dl}$, 或家族中有一级亲属男性年龄小于 55 岁的 CAD 患者, 一级亲属年龄小于 60 岁的女性患者]。这个评估包括最近 TC、甘油三酯和 HDL 水平。LDL 随后按以下的公式计算: $\text{LDL 胆固醇} = \text{TC} - \text{HDL 胆固醇} - \text{甘油三酯}/5$ 。此公式只有当甘油三酯 $< 400\text{mg/dl}$ ($< 4.52\text{mmol/L}$) 才有效。高 HDL 水平 [$> 60\text{mg/dl}$ (1.55mmol/L)] 为非危险因素。

NCEP 建议治疗方案取决于 LDL 计算值。LDL 升高的病人 [$\geq 160\text{mg/dl}$ ($\geq 4.14\text{mmol/L}$)], 无两个以上的危险因素, 除 LDL 升高外无动脉粥样硬化疾病的临床表现, 治疗的目标是使 LDL 水平低于 160mg/dl 。对有两个以上危险因素的病人, 治疗的目标是使 LDL 水平低于 130mg/dl ($< 3.37\text{mmol/L}$)。当病人尽管注意饮食后, LDL 水平仍然 $> 180\text{mg/dl}$ 及有两个或更多的危险因素(除高 LDL), 或 $\text{LDL} > 190\text{mg/dl}$ ($> 4.92\text{mmol/L}$) 即使无危险因素仍需药物治疗。

对那些 CAD、周围血管疾病或脑血管疾病的病人, 治疗目标是使 $\text{LDL} <$

100mg/dl ($<2.29\text{mmol/L}$)。

评估有冠心病或其他动脉粥样硬化疾病临床症状的所有病人需要采集血样检测 TC、甘油三酯和 HDL, LDL 如上述进行计算。

和血浆 TC 相比, 血浆甘油三酯是否为非独立的、易变的危险因素尚不清楚。如 TC 随年龄而变动。甘油三酯 $<200\text{mg/dl}$ ($<2.26\text{mmol/L}$) 是正常的; $200\sim400\text{mg/dl}$ ($2.26\sim4.52\text{mmol/L}$) 为临界高值; $>400\text{mg/dl}$ ($>4.52\text{mmol/L}$) 为异常增高。高甘油三酯血症和糖尿病、高尿酸血症及胰腺炎相关 [当其水平 $>600\text{mg/dl}$ ($>6.78\text{mmol/L}$)]。

60%~75% 的血浆胆固醇是通过 LDL 转运, LDL 水平直接和心血管疾病的危险因素相关联。HDL 正常占血浆 TC 的 20%~25%, 和心血管疾病的危险因素起反关联作用。HDL 水平和锻炼、中等酒精摄入及激素替代治疗呈正相关, 与吸烟、肥胖、应用孕激素节育环呈负相关。研究显示 CAD 与 HDL 在 30mg/dl 的关联度高于 HDL 双倍值 60mg/dl 的关联度, LDL 的高水平和 HDL 的低水平非独立的和 CAD 的危险因素增加相关联, 我们必须决定 TC 水平的增高是 LDL 增高还是 HDL 增高。在一些国家或地区 (例如, 乳品素食者), 因为民族饮食习惯 (摄入饱和脂肪酸和胆固醇的量显著减少), 因而 TC 和 LDL 胆固醇较低, HDL 的水平常相对较低, CAD 的危险因素亦低。研究显示美国人男性和女性 (吃典型的高脂肪类饮食) 和正常的 LDL 水平相关 [$120\sim160\text{mg/dl}$ ($3.11\sim4.14\text{mmol/dl}$)], 而 CAD 的危险因素升高。

实验室检查方法和结果解释

临床评估血脂的一种有用的方法是病人禁食 12 小时后测定血浆 TC、HDL、胆固醇和甘油三酯水平, 将标本放入 4°C 冰箱过夜后也可看到一乳白色的乳糜微粒层。血浆 TC 可用比色法、气-液色层分离法、酶标法或其他自动的“直接”方法。在临床实验室检测中酶标法最准确、标准, 测定甘油三酯通常将其用碱或酶水解成甘油或甲醛脱氢酶, 再用比色法、酶标法或荧光测定法测定甘油的值。HDL 的值通常是 VLDL、IDL 及 LDL 在血浆中沉淀后用酶标法测得。脂蛋白电泳法通常在脂蛋白异常血症时使用, 且已被载脂蛋白分析法所替代。

大多数的 TC 和/或甘油三酯升高是轻微的, 最初多由食物过量所致, 多数严重的高脂蛋白血症是由异种基因缺陷所致, 它们的临床症状、预后及对治疗的反应皆不相同。任何脂蛋白水平增高都可引起胆固醇血症, 同样高甘油三酯血症由乳糜微粒或/和 VLDL 增高所致, 因需选择合适的药物和食物治疗, 给脂蛋白血症类型一个精确的定义是很重要的。表 15-1 描述了 5 种类型的高脂蛋白血症, 就 TC 和甘油三酯而言, 每种脂蛋白类型都有固定的构成成分、两种大颗粒型的脂蛋白 (乳糜微粒和 VLDL) 折射光而引起血浆浑浊, 所以某一类型的高脂蛋白血症的分型可以通过观察已放置了 4°C 24 小时后的血浆标本而定, 然后再更精确地测定 TC 和甘油三酯的值。如果血浆较混浊, 则为 VLDL 增高, 如果血浆较清, 则 TC 升高是由 LDL 或 HDL 增高所致, 如果有一层乳油状物形成, 则肯定

续表

型别	其他名称	遗传形式	受影响的 主要脂蛋白	血浆胆固醇 水平	血浆甘油 三酯水平	主要的继 发性病因	动脉粥样硬 化的危险性	临床表现	治 疗
IV型	2种不同的遗传条 件: A:家族性高 β 前脂 蛋白血症 内源性甘油三酯 血症 家族性高 β 脂蛋 白血症 碳水化合物所致 甘油三酯血症 B:家族性结合性高 脂血症	常见,呈家 族性散发; 多相遗传	VLDL:升 高 HDL:降低	正常或轻 度升高	极度升高	酒精过量; 口服避孕药; 糖尿病; 糖尿病; 怀孕; 糖皮质激素; 类维生素A; 胆酸; 多价螯合物; 肾病综合征; 紧张	可能有危险,特 别是动脉粥样 硬化(尤其是 家族性结合 性高脂血症)	可能有进行性 动脉粥样硬 化, 糖尿病,高尿 酸血症	饮食: 减轻体重,低 碳水化合物, 无酒精饮食, 药物:烟酸,吉 非贝尔
V型	混合性高甘油三酯 血症 结合性外源性和内 源性高甘油三酯 血症 混合性高脂血症	不常见,但 非罕见; 多相遗传	VLDL:增 高 乳糜微粒: 增高 HDL:降低	正常或轻 度升高	极度升高	酒精过量;胰岛 素依赖性; 糖尿病; 肾炎; 异常 β 球蛋白 血症	动脉粥样硬化 的危险是否 升高尚不 清楚	胰岛 炎;渗出性 黄色瘤;肝脾 肿大;感觉性 神经病;脂质 视网膜炎;高尿 酸血症;葡萄 糖不耐受	饮食:减轻体 重,低碳水 化合物,无 酒精饮食, 药物:烟酸,吉 非贝尔

HDL:高密度脂蛋白;SEL:系统性红斑狼疮;LDL:中密度脂蛋白;VLDL:极低密度脂蛋白

是乳糜微粒升高的结果,载脂蛋白的分析和电泳通常是不必要的。

脂蛋白分型不能够推断诊断全过程,必须排除继发于其他疾患的高脂蛋白血症(如甲状腺功能减退、酒精中毒、肾脏疾患),高脂蛋白血症也可能为原发性的(通常为家族性的),这样的病例需对家族中的其他成员进行高脂蛋白血症的筛查(常无症状)。

脂蛋白的检测必须注意以下几点:(1)脂质和脂蛋白的水平随年龄而增长,中年人为正常值,在10岁左右可能就是异常的。(2)因为乳糜微粒在餐后2~10小时出现在血中,标本需在禁食12~16小时采集。(3)脂蛋白水平受动力代谢控制,容易受饮食、疾病、药物及体重影响,脂质分析需在稳定状态下进行,如果检测结果不正常,在进行治疗前至少需要两次以上的标本再测试。(4)如果高脂蛋白血症继发于其他疾患,原发病的治疗常能够纠正高脂蛋白血症。

治疗

高脂蛋白血症多数病人的治疗在以下原发性高脂蛋白血症Ⅱ型中描述。

I型高脂蛋白血症

(外源性高甘油三酯血症;家族性脂肪诱发脂血症;
高乳糜微粒血症)

为一种相对较罕见的遗传性疾患,由脂蛋白脂酶或脂酶作用蛋白 apo-Ⅱ 功能障碍所致,引起乳糜微粒和 VLDL 甘油三酯从血中清除功能下降。

症状、体征和诊断

儿童和青年人疾病表现为胰腺炎的腹痛,带粉红色的黄色的脂肪沉积皮疹(黄色瘤),特别多见于受压部位及伸肌表面;还可表现为视网膜质斑及肝脾肿大。多脂肪饮食可使血循环的乳糜微粒积聚从而使症状、体征加重。

甘油三酯的显著升高可使血浆呈乳状样,乳糜微粒折射光产生乳状样,放置4℃24小时则在血浆中有一层乳油状物积聚,这层乳油状物覆盖在澄清的血浆上具有诊断价值。脂蛋白脂酶的活力在注射Ⅳ型肝素后不能恢复(肝素后的脂溶作用)。如乳油状物下的血浆是混浊的,则 VLDL 甘油三酯亦升高(见下文V型高脂蛋白血症)。

预后和治疗

降低循环中乳糜微粒的目标是避免发生急性胰腺炎,进食脂肪食物后发生再发性腹痛常标志发生严重的、有时是致命的出血性胰腺炎,因为高甘油三酯血症是由摄入脂肪所致,饮食中必须限制所有途径的脂肪摄入(不管是饱和脂肪酸还是不饱和脂肪酸),每天的热卡补充用20~40g的中等链(C12或更小)的甘油三酯,这些脂肪酸不能转变成乳糜微粒,但和白蛋白结合直接通过门静脉系统到肝脏。

Ⅱ型高脂蛋白血症

原发性或继发性低密度脂蛋白 (LDL) 增高。

原发性 LDL 增高

(原发性Ⅱ型高脂蛋白血症)

原发性Ⅱ型高脂蛋白血症由几种基因缺陷所致，从而引起 LDL 增高，包括家族性高胆固醇血症、家族性结合性高脂血症、家族性载脂蛋白 B 缺陷、多基因高胆固醇血症。

家族性高胆固醇血症

一种常见的脂代谢遗传性疾患，特征为 TC 增高引起黄色瘤，腱和结节的黄瘤，进行性的动脉粥样硬化，早年死于心肌梗死。

这类疾患常见为家族性显性遗传，纯合子比杂合子严重得多，它由 LDL 受体细胞缺乏或缺陷所致，从而引起 LDL 清除障碍。血浆 LDL 水平增高，LDL 胆固醇在巨噬细胞、关节、受压部位及血管中积聚。

症状、体征和诊断

病人可能无症状，也可能有前面提到的任何临床症状，黄色瘤通常出现在跟腱、髌骨、指（趾）腱的伸侧，家族中可能有早发性冠心病病史（年龄 < 55 岁）。

杂合子病人的血浆 TC 值比正常者高 2~3 倍，血浆通常是半透明的。因为不论 LDL 水平有多高，它都不能折射光，甘油三酯正常或轻微升高。罕见的杂合子病人 TC 值可达 500~1200mg/dl (12.95~31.1mmol/L)，在 10 岁前常出现黄色瘤。正常的游离胆固醇/胆固醇酯比和正常的磷脂水平可以鉴别此疾患与高胆固醇血症（血浆较清），此高胆固醇血症存在于阻塞性的肝脏疾患中。

预后

杂合子病人黄色瘤和其他外部特征的发生率随年龄增长而上升，有时，特别是女性病人跟腱炎常反复发作。特别是女性病人的动脉粥样硬化（尤为冠状动脉）进行性加剧。Ⅱ型病人中 1/6 在 40 岁时、2/3 的病人在 60 岁时有心脏疾患，纯合子病人可在 20 岁前甚至婴儿期死于 CAD。

治疗

治疗见下文 LDL 升高的治疗。

家族性结合高脂血症

一种脂代谢遗传性疾患，特征是血浆 TC 和多种脂蛋白形式（LDL 和/或 VLDL 增高）。

家族性结合高脂血症有时易与家族性高胆固醇血症混淆，它以显性方式传递，但常至青少年后才有表现。大量的基因可能影响脂蛋白运输而引起这种表型，基因的结合缺陷可能为这种疾病的原因，缺陷的原因似乎是肝脏产生 apo B 过多，因 apo B 为 VLDL 和 LDL 的主要蛋白，依据清除率的不同，这种缺陷会引起过多的 LDL 和/或 VLDL，同一家族中不同的病人可能会出现不同的脂蛋白形式。黄色瘤在家族性结合性高胆固醇血症中很少见，但早发性冠心病发病率显著上升。

家族性缺陷性载脂蛋白 B

家族性缺陷性载脂蛋白 B (apo B) 是一种较少见的疾病，由 apo B (LDL 蛋白部分) 基因突变所致，引起 LDL 受体识别蛋白能力差或不能识别蛋白，LDL 水平比家族性高胆固醇血症低，黄色瘤不常见，但病人患 CAD 的危险性较高。

多基因家族性高胆固醇血症

多基因家族性高胆固醇血症可能是一组杂合子缺陷，在病人中占很大的比例，有中等度 LDL 升高，多数的多基因高胆固醇血症病人表现为 LDL 清除障碍。

继发性 LDL 增高

在北美和欧洲饮食中高胆固醇和饱和脂肪酸是 LDL 轻至中度升高的最常见原因。

在胆汁性肝硬化中高胆固醇血症较常见，血清磷脂显著升高、胆固醇与胆固醇酯的比例升高 (>0.2)，血浆不呈乳白色，因巨脂蛋白（脂蛋白 X）很少，不折射光。黄色瘤很常见，有持续严重的脂血症。

有 LDL 水平升高所致的高胆固醇血症，可能与内分泌疾病有关（甲状腺功能减退、垂体功能低下、糖尿病），用激素治疗有效。低蛋白血症（如肾病综合征）、代谢混乱（如急性卟啉症）及饮食中含过高的胆固醇亦可引起胆固醇升高。LDL 水平在绝经期升高，给予雌激素替代治疗后下降。绝经后的妇女，用口服避孕药的年轻妇女及激素替代治疗皆可引起 HDL 升高，TC 升高为 HDL 升高所致。

高 LDL 的治疗

治疗的目的是预防早发性动脉粥样硬化，减少冠心病和心肌梗死的发生率。另外，降低胆固醇，使黄色瘤停止生长、减少或消失。

一般来说,轻或中度 LDL 胆固醇增高,改变饮食即可达到目的,亦为治疗的第一步,在决定是否用药物治疗前至少需要改变饮食 6 个月。对严重的高胆固醇血症病人 [$\text{LDL} > 220\text{mg/dl}$ ($> 5.7\text{mmol/L}$) 或有冠心病的临床表现、周围血管疾病、脑血管疾病] 不久即要添加药物治疗,对家族性高胆固醇血症药物治疗是必要的,且需从儿童期开始治疗。减轻体重及限制饱和脂肪酸和胆固醇的摄入治疗家族性高胆固醇血症即可取得较好的疗效,如有必要再用烟酸 3g/d ,或消胆胺加烟酸、消胆胺加吉非贝尔。有些患多基因高胆固醇血症的病人控制饮食中的饱和脂肪酸和胆固醇疗效很好,如此举失败,可用 3-羟基 3-甲基戊辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制,消胆胺或烟酸常可使升高的 LDL 降至正常水平。

饮食 饱和脂肪和胆固醇的摄入抑制肝脏 LDL 受体活力,从而阻碍了血浆 LDL 的清除,使其水平升高。减少饮食中的饱和脂肪酸有 4 种方法 (1) 用单链不饱和脂肪取代饱和脂肪,这能降低 LDL 水平而不显著改变 HDL 水平。(2) 用多链不饱和脂肪取代饱和脂肪,尽管其对降低 LDL 有特异性作用,但多链不饱和脂肪过量亦能显著降低 HDL 水平。(3) 用碳水化合物取代饱和脂肪,碳水化合物有时能使甘油三酯升高至异常,并常降低 HDL 水平。(4) 对体重过重的病人建立一种使体重减轻的生活制度,肥胖和摄入过多的热卡能降低 HDL 水平,亦能通过分泌过多的 VLDL (LDL 的前体) 使 LDL 水平增高。不同的文化有不同的选择形式。

饮食的第一步 严格避免含胆固醇和饱和脂肪酸的食物是降低血浆 LDL 和 TC 最有效的方法。饮食的第一步,推荐美国心脏协会和 NCEP 方案,成年人 24 小时脂肪总量的摄入应限制热卡量 $< 30\%$,胆固醇的摄入应降至 300mg/d 。饱和脂肪应不超过热卡的 10% ,肉 (特别是内脏器官和肥肉)、蛋黄、全脂牛奶、冰淇淋、奶油、干酪、猪油和其他含饱和脂肪饮食应禁用而代之以低饱和脂肪和胆固醇的饮食,如鱼、蔬菜、家禽,应限制油炸食品,当食物需要油炸时,应该用蔬菜油或橄榄油,五谷油及红花油,这些油含饱和脂肪较少而含较多的单链、多链不饱和脂肪,不应用动物脂肪和含较多饱和脂肪的蔬菜油,如椰子油和棕榈油。

饮食的第二步 饮食的第二步是降低胆固醇的摄入至 200mg/d ,饱和脂肪占热卡的 5% ,这更为严格的饮食是针对那些经第一步饮食控制后 LDL 水平仍高的病人。为帮助病人理解和遵守这些饮食制度,向注册营养师咨询是有帮助的。

药物治疗 药物降低升高的 LDL 胆固醇水平是通过几个已知的机制 (表 15-2): (1) 胆酸多价螯合剂 (消胆胺和考来替泊) 和 (2) HMG-CoA 还原酶抑制剂,最初通过受体介质机制刺激 LDL 的清除。(3) 尼可丁酸 (烟酸) 降低 VLDL (LDL 的前体) 的合成率。(4) 纤维酸的衍生物 (在美国为吉贝非尔和氯贝特,在欧洲为非诺贝尔和贝沙贝尔) 可加速 VLDL 的清除。在已发表的临床试验中,胆酸多价螯合剂、Statins、尼可丁酸和吉贝非尔显示能预防 CAD,尼可

丁酸和 Statins 显示能降低 CAD 的死亡率。

表 15-2 降脂药物

药物类型	副作用	指征	机制	对脂蛋白代谢的作用	药物	剂量
胆酸衍生物 (消胆胺 和考来替 泊)	便秘、腹痛、恶 心、浮肿、药 物相互作用、高甘油 三酯	高 LDL	结合肠道内 的胆酸,干 扰胆酸的 肠肝循环	通过增加 LDL 受体功能使 LDL 清除增 快	消胆胺 考来替泊	8~32g/d 10~40g/d
3-羟-3-甲基 辅酶 A 还 原酶抑制 剂(statins)	肝炎、肌炎、横 纹肌裂解肝 酶增加	高 LDL	竞争性抑制 胆固醇早 期的生物 合成	通过提高 LDL 受体的功 能,增加 LDL 清除	Atorvastatin Cerivastatin Lavastatin 和 fluvastatin Pravastatin Simvastatin	10~80mg/d 0.3mg/d 20~80mg/d 20~40mg/d 5~80mg/d
烟酸(尼可 丁酸)	肝炎、痛风、高 血糖、溃疡、鱼 鳞病	高 LDL 高 VLDL 和低 HDL	可能抑制脂 肪细胞的 裂解和可 能抑制肝 脏产生甘 油三酯	减少 VLDL 的 合成和 HDL 的清除		1~3g, 3 次/d
纤维酸的衍 生物(氯 贝特、吉 非贝尔和 fenofibrate)	胆石病、肝炎、 高 LDL、性 欲减退、肌 炎、心律失 常、食欲增 加、腹痛、感 冒	低 HDL 高 VLDL 高 LDL	可能增加脂 蛋白脂酶 的功能	增加 VLDL 的 非内脏代谢 和可能增加 LDL 的合成	吉非贝尔氯 贝特	600mg 2 次/d 1g 2 次/d

LDL = 低密度脂蛋白; HDL = 高密度脂蛋白; VLDL = 极低密度脂蛋白

消胆胺和氯贝特可有效降低血浆 LDL 水平,特别是结合食疗可降低 CAD 的发生率(如运动阳性试验发展为心绞痛、心脏病猝死)。消胆胺的剂量为 8~32g/d,分 2~4 次口服,这样的剂量可降低 LDL 水平 15%~30%。副作用(如便秘)可能会限制一些病人接受这些药物。

HMG-CoA 还原酶抑制剂(Statins)能显著降低 LDL 水平,Statins 能显著降低胆固醇水平,这能预防不稳定的心绞痛和心肌梗死,也降低了冠状动脉重新血管化的手术需要。Statins 的副作用相同,仅仅为最大的药物效能有所不同。西伐他丁(80mg)能降低 LDL 45%~50%,结合消胆胺和/或烟酸能使治疗效应增加(见下文)。Statins 明显的副作用不常见,但可包括肝炎和肌炎。注意:当 Statins 结合环孢霉素、吉非贝尔、氯贝特或烟酸治疗时有肌炎和成纤维细胞裂解的危险,还可使肾功能衰竭的概率上升,所以这样的联合治疗只用于有危险的特殊病例,同时给予谨慎的监控和管理。

烟酸(尼可丁酸)对高 LDL 水平有效,但需要较大剂量(2~9g/d,分次口服),副作用(例如胃部不适、高尿酸、高血糖、脸潮红和瘙痒)常限制了它的应用。对家族性

高胆固醇血症的严重杂合子病人尼可丁酸联合消胆胺可取得最好疗效。

甲状腺类似物如 D-甲状腺素能有效降低 LDL 水平，但在疑有或证实有心脏疾患的病人中禁用。

纤维酸的衍生物对 II 型高胆固醇血症病人降低 TC 和 LDL 水平疗效较佳，可能会产生胆石和其他代谢性问题，通常不提倡使用。其他药物通常不如严格控制饮食有效。

III 型高脂蛋白血症

(广泛 β -疾病；血 β 脂蛋白异常)

一种较少见的家族性疾患，以 β 迁移 VLDL 在血浆中积聚为特征，VLDL 在甘油三酯和 TC 中丰富，此疾患可引起结节性皮疹、特定的黄色瘤、明显的早发性动脉粥样硬化倾向至严重的动脉粥样硬化。

III 型高脂蛋白血症几乎总是伴有载脂蛋白 E (apo E) 异常及 VLDL 的转化缺陷以及不易从血浆中清除。尽管此型高脂蛋白血症为家族性的，但也可见于蛋白异常血症和甲状腺功能低下的病人。

病状、体征和诊断

这一疾患在男性中通常发生于成年的早期，女性晚 10~15 年，血管疾病表现为跛行或肘及膝的结节黄色瘤可能为首要体征。

血浆可能模糊至重度混浊，常有一层可见的乳糜微粒层，TC 和甘油三酯常同等度升高，糖耐量试验轻度异常，有高尿酸血症存在，此异常的精确诊断可用 apo E 的临床表型或基因表型得到，称为 apo E₂/E₂ 诊断法。超声离心法和电泳法可用来诊断胆固醇过多、 β 迁移 VLDL。

预后和治疗

有早期严重 CAD 倾向和周围动脉疾患。经治疗，高脂血症可降至近正常水平，周围血管疾患可减轻。

体重减至理想水平，限制食物中的胆固醇饱和脂肪和碳水化合物足以使 TC 和甘油三酯降低，使黄色瘤减轻或消除。对以上措施反应不佳的病人，增加烟酸 2~3g/d 口服、吉非贝尔 1.2g/d 口服、氯贝特 2g/d 口服，或 HMG-CoA 还原酶抑制剂是最有效和最常用的降低血脂至正常水平的方法。

IV 型高脂蛋白血症

(内源性高甘油三酯血症；高前 β 脂蛋白血症)

一种常见的疾患，常呈家族分布，以血浆甘油三酯升高为特征，甘油三酯以

极低密度(前- β)脂蛋白为主,有动脉粥样硬化早发倾向。

根据内源性甘油三酯水平通常可分为Ⅳ型高脂蛋白血症,这种疾患在美国的男性中很多见。

症状、体征和诊断

这种脂血症常与糖耐量异常(胰岛素对抗)、肥胖有关,控制饮食中的脂肪,相对增加碳水化合物(热卡摄入正常)可使病情加剧。血浆是混浊的,甘油三酯水平不相称地增高。TC正常至轻度升高(常继发于紧张、服酒精后及饮食不节制),可与高尿酸血症相关。低HDL水平因甘油三酯升高所致,当甘油三酯降至正常时亦可恢复正常。

预后和治疗

预后不定,此疾患可与早发性冠心病相关联。

减轻体重和限制酒精的摄入为最有效的治疗方法,常能使甘油三酯降至正常水平。保持适当的体重及控制饮食中的碳水化合物和酒精是很重要的。烟酸3g/d或吉非贝尔0.6~1.2g/d,分次口服,可进一步降低那些通过饮食未能控制的病人的脂血症。大剂量的体壁鱼油(8~20g/d)治疗由VLDL水平增高所致的甘油三酯血症很有效。

V型高脂蛋白血症

(混合性高甘油三酯血症;混合性高脂血症;高前 β -脂蛋白血症和高乳糜微粒血症)

一种不常见的疾患,有时为家族性,与外源性、内源性的甘油三酯清除障碍有关,有危及生命的胰腺炎的危险。

症状、体征和诊断

此疾患最初表现为在成年人的四肢末端伸侧面出现大量的渗出黄色瘤、脂质视网膜、肝脾肿大和腹痛,症状随摄入脂肪或酒精增多而加剧。甘油三酯水平明显增高,而TC水平呈中度增高,血浆混浊,顶端有一层明显的乳油状层。脂蛋白脂酶水平正常。高尿酸血症、葡萄糖不耐受和肥胖较常见。这可继发于酒精过量肾炎、饥饿后再进食或严重的胰岛素分泌减少性糖尿病。

预后和治疗

最主要的危险是胰腺炎,进食过多脂肪后引起胰腺炎发作,引起假性囊肿形成、出血和死亡。周围神经病的特征最初表现为感觉迟钝,神经病和胰腺炎都可通过限制脂肪摄入预防。V型高脂蛋白血症可有轻微的动脉粥样硬化早发倾向。

如Ⅲ型和Ⅳ型,减轻体重是最有效的方法,但仍需严格控制饮食,脂肪<50g/d,停止所有的酒精摄入。烟酸3~6g/d口服是有效的,吉非贝尔1.2g/d口

服也有帮助。

继发性高甘油三酯血症

临床最常见的高甘油三酯血症不是原发性（家族型），而继发于其他疾患，如酒精过量、慢性严重未控制的糖尿病、肾炎、糖原贮积病和药物（如雌激素、口服避孕药、类维生素 A、噻嗪类、可的松），胆酸的多价螯合剂考来替泊和消胆胺也能引起或加剧高甘油三酯血症，任何家族性脂蛋白异常可能会加剧。疾病的治疗取决于疾病的严重程度及药物的疗效。

家族性卵磷脂胆固醇转酰酶缺陷

一种较少见的隐性遗传性疾患，缺少血浆中的胆固醇正常脂化酶，临床表现为显著的高胆固醇血症、高磷脂血症（游离的胆固醇和卵磷脂）及高甘油三酯血症。

肾脏、肝脏衰竭、贫血及晶状体混浊在家族性卵磷脂胆固醇转酰酶缺陷中较多见。限制饮食中的脂肪能降低血浆中脂蛋白复合物的浓度，从而帮助预防肾脏损伤，肾功能衰竭的病人进行肾移植已取得成功。

第 16 节 低脂蛋白血症和脂沉积症

低脂血症

（低脂蛋白血症）

低脂血症见于罕见的家族性缺陷或继发有甲状腺功能亢进、吸收不良综合征和营养不良。

低 β -脂蛋白血症可见于艾滋病、血液系统的恶性肿瘤，如急性髓细胞性白血病和慢性髓细胞白血病；及伴有脾肿大的 Gaucher 病。

低 α -脂蛋白血症

（低高密度脂蛋白血症）

许多流行病学的研究显示，低水平的高密度（ α -）脂蛋白（HDL）与冠心病（CAD）发病率的上升有关联，此病常由基因因素所致。此外，肥胖、少活动的

生活方式、吸烟、糖尿病、尿毒症和肾病综合征及一些药物（噻嗪利尿药、类维生素 A、 β -阻滞剂、雄激素类固醇，大多数促孕药物如丙丁醇）等因素亦会引起高密度脂蛋白水平的下降。

治疗

尽管还未设计特定的临床试验来检测改善高密度脂蛋白的效果，但是对每个人来说继续用非药理学的方法来提高高密度脂蛋白水平是明智的，这些方法包括停止吸烟、减肥和增加锻炼。此外，在一些已有低 HDL 水平的病人中避免使用降低 HDL 水平的药物。

用烟酸治疗经常能使 HDL 水平得到很快的提高，用纤维酸的衍生物可治疗高甘油三酯血症，如纤维酸药物用于正常高甘油三酯病人及用大剂量的 3-羟-3-甲基戊二还原酶的抑制剂则 HDL 水平改善较少（约 10%）。对需通过治疗而降低低密度脂蛋白水平的病人来说，低 HDL 水平 [$<35\text{mg/dl}$ ($<0.91\text{mmol/L}$)] 可能会影响对降低 LDL 药物的选择，这些病人应首选烟酸。无冠心病或冠心病危险因素的孤立性低 HDL 水平病人，常存见于素食人群中，这些人群的 LDL 水平及冠心病的发病率很低，因此孤立性低 HDL 水平而无其他冠心病危险因素存在的病人，除升高 HDL 水平外无需给予其他药物。

低 β -脂蛋白血症

较罕见的显性遗传，以低水平的 β -低密度脂蛋白（LDL）为特征。

低 β -脂蛋白血症因 apo B 的基因突变所致，常常没有临床表现。即使摄入正常的饮食，血浆脂质仍低。血浆总胆固醇介于 $70\sim120\text{mg/dl}$ ($1.80\sim3.11\text{mmol/L}$) 之间；HDL 正常或高；LDL $20\sim70\text{mg/dl}$ ($0.52\sim1.81\text{mmol/L}$)，常 $<60\text{mg/dl}$ ($<1.55\text{mmol/L}$)。脂肪吸收正常，为极罕见纯合子形式，大部分的临床表现无 β -脂蛋白血症（见下文）描述。家族性低 β -脂蛋白血症和家族性高 α -脂蛋白血症（也以显性方式传递）与冠心病及其他硬化吞噬后发病的发病率降低有关，被称为“长寿综合征”。无需治疗。

无 β -脂蛋白血症

（棘形红细胞症；Bassen-Kornzweig 综合征）

罕见的以隐性方式传递的先天性缺陷，以完全缺乏 β -脂蛋白、脂肪痢、棘形红细胞增多（红细胞膜上有尖的突出）、视网膜无色素、运动失调和智能障碍为特征。

无 β -脂蛋白血症因微粒体甘油三酯转移蛋白基因突变所致，脂肪的吸收功能被显著削弱，既无乳糜微粒亦无极低密度（前- β ）脂蛋白（VLDL）形成，所有的血浆脂质皆显著降低、无饭后脂血症。无特殊的治疗，大量运用肠外或口服维生素 E、A 能延缓或阻滞神经系统发病。

丹吉尔病

(家族性 α -脂蛋白缺乏症)

罕见的家族性缺陷，以复发性多神经病、淋巴结病、橙-黄色扁桃体增生和 HDL 显著下降相关联的肝脾肿大（胆固醇脂储存于网状内皮细胞）为特征。

丹吉尔（Tangier）病的基因基础还不清楚，血浆的总胆固醇（TC）很低，甘油三酯正常或升高，往往在成人期出现肝脾肿大或复发性多神经病的临床症状。无特殊治疗。

脂 沉 积 症

(脂储存疾病)

溶酶体储存疾病，以脂质在网状内皮细胞积聚为特征。

戈谢病

(葡萄糖脑苷脂质沉淀)

一种脂质代谢障碍的家族性常染色体隐性遗传疾患，引起不正常的葡萄糖脑苷脂在网状内皮细胞内积聚。临床表现为肝脾肿大、皮肤色素沉着、骨骼损伤和结膜黄斑。

虽不常见，戈谢（Gaucher）病的脂质沉积症状最常被内科医师发现。

病因学和病理学

此病的根本缺陷在于缺乏葡萄糖脑苷脂酶的活性，此酶能把葡萄糖脑苷脂分解成葡萄糖和神经酰胺。常在儿童期发病，但亦有许多在婴儿期和成年期发病。典型的病理学特征是广泛的网状细胞增生，细胞充满葡萄糖脑苷脂和纤维细胞浆，细胞变形，有一个或几个细胞核偏离细胞中心，这些细胞可在肝、脾、淋巴结及骨髓中被发现。

症状、体征和预后

根据不同的细胞酶缺乏可归类为三种主要的临床类型。Ⅰ型：成人慢性非神经元型，最常见的临床表现是最初表现为脾功能亢进、脾肿大和骨损伤。Ⅱ型：急性婴儿神经元型，脾肿大，有严重的神经（系统）异常，多数于2岁内死亡。Ⅲ型：青少年型，发生于儿童期，有成人慢性型进展较为缓慢的特征，但有较轻的神经功能异常，病人如果能存活到青少年期可以生存很多年。

脾肿大的体征很持久，有肝肿大偶可有淋巴结病，影响到骨骼可有有关节疼痛。有时关节肿胀。结膜黄斑和皮肤棕色的色素沉着可能会存在。婴儿期发病比成年人急，会导致颈强直和角弓反张，影响到脾和骨髓会引起血细胞的减少，因血小板减少会引起鼻出血和其他出血症状。X线检查会显示长骨末端膨大和颅骨

变薄。

诊断

典型的细胞可以在骨髓、脾穿刺或肝活检的标本中发现。细胞培养无脑苷酯酶的活性则可明确诊断，戈谢病可以通过羊膜穿刺术或绒毛取样而进行产前诊断。DNA 技术可以诊断特定的戈谢病等位基因，编码葡萄糖苷酸的基因定位于人类染色体的 1q21 位。

治疗

静脉输入从胎盘中提炼的葡萄糖脑酯酶可以改善 I 型病人的临床症状，现较通用的方法是每次静脉输入超过 1~2 小时，每 2 周 1 次（剂量因人而异，最初的剂量为每次 60u/kg）。治疗计划（剂量、输入频率及输入速率）还需进一步研究，剂量比 FDA 提倡的每 2 周 60u/kg 略少是较为合适的。

当病人有贫血、白细胞减少、血小板减少或脾大有不适症状可行脾切除术，贫血病人必要时输血。

尼曼-皮克病

A 型和 B 型是家族性溶酶体沉积病，特征是（神经）鞘磷脂酶功能缺乏引起（神经）鞘磷脂（神经酰胺氯磷酸）在网状内皮细胞沉积。C 型为非家族性溶酶体贮积病，引起外源性胆固醇在细胞间的传递发生障碍，以非酯化胆固醇的溶酶体体积聚为特征。

A 型和 B 型（也称鞘磷脂沉积症）以常染色体隐性遗传为特征，多出现在犹太人家庭中，A 型的特征是肝、脾肿大，生长障碍，快速的进行性的神经元变性，这常导致 2~3 岁前的死亡。A 型病人（神经）鞘磷脂的活性常低于 5%。B 型比 A 型有更多的临床表型。临床上常有黄色瘤、皮肤色素沉着、肝脾肿大及淋巴结病。常存在血细胞减少。很多病人常无或有很轻的神经系统受累而能够存活到成人期。严重的 B 型病人，进行性的肺部浸润为最主要的并发症。

C 型为常染色体隐性遗传，发生于整个家族中，临床表现包括肝、脾肿大，进行性的共济失调、癫痫发作、（肌）张力障碍，有时会出现致命的新生儿肝脏疾患，常在儿童期的晚期出现症状，10~20 岁死亡。成年人有时出现精神病和痴呆。

诊断和治疗

B 型病人常在儿童期因肝脾肿大而得到诊断，A 型和 B 型可以通过组织活检测定（神经）鞘磷脂酶的活性而确诊，标本活检和组织培养可以证明（神经）鞘磷脂的缺陷。血脂常正常。对 A 型和 B 型病人可以通过羊膜或绒毛膜穿刺进行产前诊断。C 型诊断需要检测细胞的胆固醇酯化和在成纤维细胞培养中暴露于 LDL 的菲里平胆固醇染色特征。三型的治疗除支持治疗外无特殊治疗。

法布里病

(弥漫性躯体血管角化瘤； α -半乳糖苷酶 A 缺乏)

罕见的、家族性、X-连锁、因葡萄糖脂 (β -半乳糖神经酰胺积聚在许多组织中而引起的脂代谢障碍。

法布里 (Fabry) 病是因为溶酶体酶 α -半乳糖苷酶 A 功能缺乏所致，此酶为神经酰胺三己糖苷的正常分解代谢所需。

诊断

男性病人诊断的主要依据是躯干底部的典型皮损 (角化瘤)。病人可有角膜混浊、发热、四肢末端烧灼性疼痛。病人可死于肾衰、高血压或其他血管疾病引起的心脏或中枢并发症。产前诊断可以通过羊膜或绒毛囊穿刺测定半乳糖苷酶的活性。

女性杂合子病人通常无症状，但常会有角膜混浊，此为疾病的轻型表现。

治疗

支持治疗，特别对发热或疼痛的病人，输入酶进行替换治疗正在研究中，实验证明是无效的，但大剂量酶治疗的效果尚待论证。肾移植对肾衰的病人有效。

沃尔曼病

(胆固醇酯水解酶缺乏)

常染色体隐性遗传，特征是肝、脾肿大、腹胀及在生后 1 周内出现肾上腺钙化。

沃尔曼 (Wolman) 病和胆固醇酯贮积病 (见下文) 为等位基因 (同一基因缺陷的主要表型)，两者都因编码胆固醇水解酶的基因缺陷所致。大量的中性脂特别是胆固醇脂和甘油三酯在身体组织内积聚。诊断主要依靠临床特征及皮肤的成纤维细胞、淋巴细胞或其他组织细胞培养检测有无脂酶的缺乏。无特殊治疗，多于生后 6 个月内死亡。

胆固醇酯贮积病

(胆固醇酯水解酶缺乏)

极罕见的常染色体隐性遗传性疾病，特征是肝脾肿大、胆固醇酯和甘油三酯沉积于肝、脾、淋巴结和其他组织的溶酶体内。

胆固醇酯贮积病和沃尔曼病密切相关 (见上文)，常见有高脂蛋白血症和早发性冠心病，诊断依靠临床特征和在肝组织活检标本及皮肤的成纤维细胞、淋巴结和其他组织中有脂酶缺乏的依据，产前诊断依据羊水培养有脂酶缺乏。病人可无症状。无特殊治疗。最近，由 HMG-CoA 还原酶抑制剂所诱导的抑制胆固醇的合成显示可降解血浆 LDL 水平。据报道消胆胺结合低胆固醇饮食可改善症状。

脑腱黄瘤病

(van Bogaert 病)

一种罕见的脂代谢障碍，为隐性遗传，特征是进行性共济失调、痴呆、白内障和腱黄瘤。

胆固醇（二氢胆固醇）在中枢、肺、血液和黄色瘤中的浓度增高，肝酶（27-羟化酶）可分解在胆酸合成旁路中的羟胆固醇，此酶的缺乏引起了胆固醇在脑、胆黄色瘤等很多组织中积聚。尽管血浆总胆固醇水平偏低或正常，早发性冠心病依然存在。30岁后会出现进行性残疾。治疗用鹅二醇（鹅脱氢胆酸）0.5~1.5g/d口服，此药可抑制正常胆酸的合成，减少胆固醇的形成，防止疾病的进一步恶化。

β -谷固醇血症和黄色瘤

(植物固醇血症)

一种罕见的家族性遗传性疾病，特征是植物胆固醇在血液和组织中积聚，从而引起腱和结节的黄色瘤，早发性冠心病及红细胞形态异常。

据报道食物中的 β -谷固醇在小肠中吸收增加而在胆汁及粪便中排出减少，无明确的生化缺陷。治疗主要是降低富含植物胆固醇（如植物油）的摄入，给予消胆胺树脂以促进胆固醇排出。

雷弗素姆病

(植烷酸贮积病)

一种罕见的家族性植烷酸代谢障碍，为隐性遗传，特征是周围神经炎、中枢性共济失调、色素性视网膜炎、脑脊液蛋白增高、骨和皮肤的改变不常见。

本症因 α -氧植烷酸酶缺乏所致，它是植烷酸的代谢酶，此酶缺乏引起植烷酸在血浆和组织中积聚（见表179-4）。治疗主要是保持血浆低水平植烷酸，例如无植烷酸饮食（无叶绿素），以此阻止疾病的恶化和预防复发，通过系列的血浆除去法亦能降低植烷酸水平。

其他脂沉积症

几种罕见的遗传性脂沉积症可以通过组织培养、酶检测等复杂的技术而得以诊断，最常见的病种已见描述，可以通过羊水或绒毛膜取样进行产前诊断。

泰-萨 (Tay-Sachs) 氏病 (神经节苷脂沉积症 GM₂)，它的特征是发病率年龄较早，有进行性的智能发育障碍，瘫痪，痴呆，失明，视网膜有樱桃红点，3~4岁前死亡。这种隐性遗传性疾患多发源于东欧的犹太人家族，它是由己糖胺酶 A 缺乏而引起神经苷脂（复杂鞘脂沉积病）在脑中积聚所致。

普通 (GM₁) 神经节苷脂症, 是一种婴儿型疾患, 它因神经节苷脂 GM₁ 在神经系统积聚所致, 病人多于 2 岁前死亡。

硫酸 (脑苷) 脂沉积症 (异染色性脑白质病), 因脑苷脂硫酸脂酶缺乏, 从而引起异染脂在脑白质、周围神经、肾、脾和其他内脏器官中沉积, 它的特征是 2 岁前出现进行性的瘫痪和痴呆, 10 岁时死亡。

半乳糖脑苷脂沉积症, 又称克拉贝病或球样细胞性脑营养不良, 是婴儿一种致死性疾患, 特征是进行性智力障碍、瘫痪、失明、耳聋及假延髓瘫痪, 家族中有缺乏半乳糖神经酰胺酶的病史。

第 17 节 类 癌 瘤

类癌瘤起源于神经内分泌细胞, 特别是胃肠道 (GI) (90%)、胰腺和肺支气管, 常见的 GI 部位是胃、回肠、阑尾, 可引起这些部位的疼痛、腔内出血及阻塞, 尽管早期仅仅是局部浸润, 肠腔及支气管内的类癌瘤往往是恶性的, 类癌瘤可产生内分泌激素, 最常见的内分泌综合征是类癌综合征, 描述如下。

类癌综合征

因代谢性肠类癌瘤过量分泌 5-羟色胺、缓激肽、组胺、前列腺素及多肽激素等作用于血管的物质而引起皮肤潮红、发绀、肠痉、腹泻等一系列似在心瓣病人所出现的症状 (较少见的是哮喘和关节病)。

病因学和病理生理学

功能性肿瘤周围广泛的内分泌或旁分泌系统产生不同的胺和多肽, 这和包括类癌综合征在内的症状和体征相符。类癌综合征通常和产生 5-羟色胺及在回肠内形成内分泌细胞恶性肿瘤有关, 但它可存在别处的 GI 道、胰腺、性腺及气管内的肿瘤中, 较罕见的一些恶性程度较高的恶性肿瘤包括肺燕麦细胞癌、胰岛细胞瘤, 甲状腺髓样癌也可有以上综合征, 因小肠类癌所释放的代谢产物能很快被血液和门脉循环的肝酶所降解 (如 5-羟色胺被肝单胺酶降解), 所以除有肝转移外通常不产生类癌综合征, 肝转移后释放的代谢物质能通过肝静脉直接到体循环。原发肺和卵巢的肿瘤产物可以通过门脉旁路引起类癌综合征, 较罕见的是, 小肠类样癌如仅有腹外转移, 其代谢产物可直接到体循环或淋巴系统。

5-羟色胺作用于平滑肌可产生腹泻、结肠炎及吸收不良, 组胺和缓激肽通过扩血管作用而引起皮肤潮红, 由胰腺细胞产生的前列腺素和不同的多肽激素的作用尚需进一步研究, 而人类绒毛膜促性腺激素在多肽水平类癌瘤中偶会升高。

症状和体征

最常见和最早出现的体征是皮肤潮红，典型的是在头部和颈部，常在激动后、摄入食物、热水及酒精后出现，有较强烈的皮肤颜色变化，可从苍白色或红斑到紫色，肠痉挛伴有再发性腹泻为病人的主诉，一些病人有肠吸收不良综合征，许多病人发展至右心纤维化，引起肺动脉狭窄和三尖瓣反流。据报道，支气管类癌的病人有左心损，但较罕见，因5-羟色胺通过肺的时候已被破坏。少数病人会出现哮喘样喘息，一些病人有性功能减退和阳痿。糙皮病较罕见。

诊断

无功能性类癌可以和其他占位性病变一样依据不同的部位通过血管造影术、CT或磁共振加以诊断，小的肠道类癌通过钡剂X线检查显示肿块充填肠道或其他异常。确诊需行组织学检查。

功能性类癌可通过症状、体征而初诊，确诊需证明尿中5-羟色胺的代谢产物5-羟基吲哚乙酸(5-HIAA)的排泄量增加。比色法试验需病人禁食3天无5-羟色胺类食物(如香蕉、西红柿)，以避免结果假阳性，一些药物包括愈创木酚甘油醚、美索巴莫、吩噻嗪，也会干扰测试结果。第3天留24小时尿检测5-HIAA，5-HIAA的正常值 $<10\text{mg/d}$ ($<52\mu\text{mol/d}$)；类癌综合征的病人大于正常值 50mg/d ($>260\mu\text{mol/d}$)。

用葡萄糖酸钙、儿茶酚胺、五肽胃泌素、酒精激发试验可以诱发皮肤潮红，这方法可以帮助一些病人进行诊断，但需谨慎。肿瘤的定位需做大量的检查，包括剖腹探查，有必要进行肝扫描以检查有无转移。通过适当的检查，以上所提及到较罕见的肿瘤可以得到排除。

治疗和预后

原发性肺癌可以实行有效的肺切除手术，对肝转移的病人手术仅仅是诊断或缓解症状，放疗没有必要，部分原因是因为这些病人正常肝组织的耐受性差，还未适应有效的化疗方法，但5-氟尿嘧啶链脲霉素已被广泛应用，有时亦用阿霉素。皮肤潮红和某些症状可以通过生长抑素(抑制大多数激素的释放)得以缓解，但不降低尿中5-HIAA和胃泌素。一些研究显示奥曲肽亦有很好的疗效，它为生长抑素同类的长效药物，可用来控制腹泻和潮红。据一些无对照的病例报道枸橼酸他莫昔芬偶亦有作用；白细胞干扰素($\text{IFN-}\alpha$)可暂时缓解症状。

腹泻可以通过一些药物得到控制——磷酸可待因每6小时15mg，阿片酊每6小时0.6mg，盐酸地芬诺酯2.5mg，1~3次/天。或周围性5-羟色胺拮抗剂如盐酸赛庚啶每6小时4~8mg或二甲麦角新碱1日4次。

因食物中的色氨酸被肿瘤转变成5-羟色胺，所以需要摄入足量的烟酸和蛋白质预防糙皮病，防止5-羟色胺转变成5-羟色胺的酶抑制物如甲基多巴每6小时250~500mg口服或苯氧苄胺10mg/d。

皮肤潮红可以用吩噻嗪治疗(如丙氯拉嗪5~10mg或氯丙嗪25~50mg每6小时口服)也可用 H_2 阻滞剂如丙咪替丁或西咪替丁。酚妥拉明可以预防在实验

中诱发的皮肤潮红，皮质类固醇（例如强的松每 6 小时 5mg）可用于治疗由支气管癌引起的严重的皮肤潮红。

尽管为转移性疾病，病人常有 10~15 年的存活期。

第 18 节 淀粉样变性

本症为大量的各种可溶性纤维可溶性蛋白（淀粉样）在组织而损伤正常的组织功能。

病因学、病理生理学和分类

淀粉样的产物和它在组织中沉积的原因尚不清楚，在不同的淀粉样变性生化类型中，病因学机制可能会不同，例如，继发性淀粉样变性为蛋白前体的代谢障碍（急性期反应物血浆淀粉样 A），而遗传性的淀粉样变性会出现不同的蛋白，在原发性淀粉样变性中，骨髓细胞的单克隆群会产生能形成淀粉样变性的片段或整个长链，在光学显微镜下，淀粉样是同源性的、高亲和性、在固定的组织中和刚果红染料有亲和的物质，在电子显微镜下，它由 100Å（10nm）线型无分支纤维组成，在 X 线衍射下，它是交叉的 β 线。

根据生化分型，淀粉样变性可分为三种主要类型和几种非常见形式，I 型 N-段序列和免疫球蛋白轻链的部分区域同源称为 AL，存在于原发性淀粉样变性中，亦和多发性骨髓瘤的淀粉样变性有关。II 型和称为 AA 蛋白的非免疫性球蛋白有相同的 N-末端序列，存在于继发性淀粉样变性病人中。III 型和家族性淀粉样多发神经病有关，通常为转甲状腺蛋白（前清蛋白）的单个氨基酸置换产物。另外的遗传性淀粉样变性在一些家族中由突变的凝溶素组成。在另外的家族中由突变的载脂蛋白 A-I 组成。在遗传性脑动脉淀粉样变性中由其他突变蛋白组成。在和慢性血透有关的淀粉样变性中，淀粉样蛋白由 B_2 微球蛋白组成，和皮肤老化及内分泌器官有关的淀粉样变性代表淀粉样变性的其他形式。在老年痴呆症中发现有组织病理损伤作用的淀粉样物质由 β 蛋白构成。对不同形式的化学分析会出现更多的精确分类。一种称为 AP（或血清 AP）的特殊蛋白和淀粉样变性的所有形式有关，是诊断试验的基础。

现已普遍认识到三种主要的系统性临床形式，当淀粉样变性和疾病无关时被称为原发性或突发性（AL 形），当和慢性疾病有关时被称为继发性、获得性或反应性，这或为感染性（结核、支气管扩张、骨髓炎、麻风）或为炎性（类风湿性关节炎、肉芽回肠炎），淀粉样变性亦和多发性骨髓瘤、霍奇金病（AA）、其他肿瘤及家族性地中海热有关。以家族形式出现的 III 型和其他疾病无关。

在原发性淀粉样变性，心、肺、皮肤、舌、甲状腺和肠道常受累，在呼吸道

和其他部位可发现局限化的肿块，实质性器官（肝、脾、肾）和心血管系统，特别是心脏常受累。

继发性淀粉样变性显示脾、肝、肾、肾上腺和淋巴结受累，尽管少有心脏受累的临床体征，但心血管系统常广泛受累，肾脏常有扩大，肝脾常肿大，质地变硬，呈橡皮样。由于正常的脾小体被白色的淀粉样变性所取代，脾增大，呈半透明状蜡样，称为“西米”脾。

遗传性淀粉样变性以周围感觉和运动神经（常是自主神经）和心血管及肾脏淀粉样变性为特征。常存在腕管综合征和玻璃体不正常。

和某些恶性疾病（如多发性骨髓瘤）有关的淀粉样变性与特发性的淀粉样变性分布一样；和另外一些恶性疾病有关的淀粉样病变（如甲状腺髓样瘤）仅和肿瘤或它的转移有关。成年期发作的糖尿病常在胰腺中发现有淀粉样变性。

症状和体征

症状和体征是非特异性的，由所受累的器官和系统所决定，常被原发疾病所掩盖，而原发疾病在淀粉样变性的前已致命，肾脏系统是表现最强烈的，早期仅有轻度的蛋白尿，可发展至全身水肿、低蛋白血症和大量的蛋白尿。

肝淀粉样变性有肝肿大但少有黄疸，有严重肝肿大（肝重量 $>7\text{kg}$ ）。尽管碘酞钠排出增加（很少呈持久性）及碱性磷酸酶增加，肝功能常正常，偶有门脉高压存在，出现食管静脉曲张和腹水。皮损引起蜡状或半透明改变。小血管淀粉样变性引起紫癜。

心脏受累很常见，出现心脏扩大、难治性心衰及常见的心律失常。在几个有血缘的家系中发现心房停搏。

GI 淀粉样变性会引起食管动力异常，胃张力弛缓，大、小肠蠕动异常，吸收不良，出血或假性梗阻。舌肥大常见于原发性或骨髓瘤相关的淀粉样变性。

质地较硬、对称性、非触痛的如甲状腺桥本病或里德尔甲状腺病的甲状腺因甲状腺的淀粉样变性所致，在多发性骨髓瘤的罕见病例中，淀粉样变关节病和类风湿关节病相似，少有临床表现的周围性神经病并多有在家族性淀粉样变性及原发性或与骨髓瘤相关的淀粉样变性中常见。累及肺的淀粉样变性（多为 AL 淀粉样变性）以局限肺结节、气管支气管损伤或广泛的肺泡沉积为特征。

诊断

根据上述描述的症状、体征可以对淀粉样变性进行初诊，只有依靠活检才能确诊，皮下脂肪垫抽吸术和直肠粘膜活检是最常用的筛查方法，其他有用的活检部位是牙龈、皮肤、神经、肾和肝脏。用刚果红染色的组织在可极化显微镜下可观察到淀粉样变性的绿色双折射特征。用同位素标记血清 AP 的闪烁试验可以确诊淀粉样变性。

预后

继发性淀粉样变性的预后取决于原发疾病的治疗是否成功，所有类型的肾淀

粉样变性预后皆较差，但如加强对症治疗（如治疗肾盂肾炎），病人会保持相对稳定，透析和肾移植会进一步改善预后。和多发性骨髓瘤相关的淀粉样变性预后最差，常在1岁内死亡。局限性淀粉样肿块可被切除不再复发，心肌淀粉样变性是死亡的最常见原因，主要因心律失常或难治性心衰而死亡。家族性淀粉样变性的预后因家系而异。

治疗

治疗首先是针对原发病而防止淀粉样变性产生，淀粉样变性本身是对症治疗，肾淀粉样变性的病人可进行肾移植，存活期较其他肾病长，但早期的死亡率较高，淀粉样变性最终会在供体肾内复发，但有些移植者可存活10年。原发性淀粉样变性的常用治疗计划包括强的松/美法仑或强的松/美法仑/秋水仙，正在进行临床试验以比较这些治疗计划。干细胞移植计划尚有争议。洋地黄可用于淀粉样心脏病可能出现心律失常的病人中，但需谨慎使用。心脏移植已取得成功，需严格选择病人。秋水仙用于防止家族性地中海热病人的急性发作，且显示经治疗后无新的淀粉样物质出现，淀粉样变性呈下降趋势。应用转变的转甲状腺素、肝移植切除突变蛋白的合成部位对遗传性淀粉样变性进行治疗已取得很好的疗效。

(董治亚 译)

第 3 章

胃肠道疾病

第 19 节	胃肠道疾病的诊疗常规	250
第 20 节	食管疾病	256
	吞咽困难	256
	食管前性吞咽困难	256
	食管性吞咽困难	256
	食管源性胸痛	257
	环咽肌共济失调	258
	梗阻性疾病	258
	下食管环	258
	食管蹼	258
	食管受压性吞咽困难	258
	运动障碍性疾病	259
	失弛缓症	259
	症状性弥漫性食管痉挛	260
	失弛缓症和弥漫性食管痉挛的变型	261
	胃食管反流病	261
	腐蚀性食管炎和狭窄	262
	食管憩室	262
	裂孔疝	263
	食管撕裂和破裂	263
	Mallory-Weiss 综合征	263
	食管破裂	264
	食管感染性疾病	264
第 21 节	功能性上消化道疾病的主诉	264
	假定为食管来源的功能性胸痛	265
	功能性消化不良	266

功能性呕吐	268
咽部球状感	269
成人反刍	270
口臭	270
精神性口臭	270
呃逆	271
第 22 节 消化道出血	272
动静脉畸形	275
第 23 节 胃炎和消化性溃疡	277
胃炎	277
急性糜烂性胃炎	277
慢性糜烂性胃炎	278
非糜烂性胃炎	279
手术后胃炎	281
恶性贫血	281
少见的胃炎综合征	282
消化性溃疡	282
第 24 节 粪石和异物	289
粪石	289
异物	290
第 25 节 急腹症和外科胃肠病学	291
腹痛	291
机械性肠梗阻	294
肠梗阻	297
缺血性结肠炎	298
阑尾炎	298
急性腹膜炎	300
特殊类型的急性腹膜炎	301
慢性腹膜炎	303
手术后腹膜炎	303
第 26 节 胰腺炎	304
急性胰腺炎	304
慢性胰腺炎	309
第 27 节 腹泻和便秘	311

腹泻	311
便秘	314
结肠无力	319
大便困难	320
第28节 胃肠炎	320
大肠埃希菌 O157:H7 感染	323
葡萄球菌性食物中毒	324
肉毒中毒	325
产气荚膜梭状芽胞杆菌性食物中毒	327
病毒性胃肠炎	328
旅游者腹泻	329
化学性食物中毒	330
药物相关性胃肠炎	332
第29节 抗生素相关性结肠炎	332
第30节 吸收不良综合征	335
碳水化合物耐受不良	338
乳糜泻	340
热带口炎性腹泻	342
Whipple病	342
肠淋巴管扩张	343
短肠综合征	344
感染和侵袭	344
第31节 炎症性肠病	344
克罗恩病	345
溃疡性结肠炎	350
第32节 功能性肠病	357
肠易激综合征	357
肠道充气	360
第33节 憩室性疾病	363
憩室病	363
憩室炎	364
胃和十二指肠憩室病	365
小肠憩室病	366

第 34 节 胃肠道肿瘤	366
食管肿瘤	366
食管癌	366
胃癌	370
小肠肿瘤	372
良性肿瘤	372
恶性肿瘤	373
大肠肿瘤	373
结肠和直肠息肉	373
结肠直肠癌	375
肛门直肠癌	377
胰腺癌	378
外分泌肿瘤	378
内分泌肿瘤	380
第 35 节 肛门直肠疾病	385
痔	385
肛裂	386
肛门直肠脓肿	387
肛门直肠瘘	388
肛提肌综合征	388
直肠炎	389
藏毛病	390
直肠脱出和脱垂	390
大便失禁	390
肛门瘙痒	391
直肠内异物	392

第 19 节 胃肠道疾病的诊疗常规

(参见第 37 节中的内镜逆行胰胆管造影 (ERCP)、经皮经肝胆管造影术和肝活检, 第 26 节慢性胰腺炎中的胰泌素试验)

胃肠道疾病的诊断和治疗需要采取经权衡过的、适应个体化的综合性治疗方法。内镜、放射性核素扫描、血管造影、CT 及 MRI 等检查虽有高度的精确性,

但费用昂贵并具有致病危险，即便这样广泛检查仍有 50% 的有胃肠道主诉的患者被诊断为无结构异常的“功能性”疾病（参见第 21 和 32 节）。因此，为了减少不必要的检查和制定有效的治疗方案，必须认真收集病史，进行全面的体格检查，并结合患者的生物学和社会心理因素进行综合考虑。

病史和体格检查仍是诊断的基础。病史的收集应采取交谈方式，鼓励患者自发地陈述症状，而不是直接的回答问题（参见第 21 节）。交谈时应先提出一些简单的问题（如“你哪儿不舒服？”），然后才是需要说明的问题（如“疼痛是什么时候开始的？”或“怎样能减轻疼痛？”）。根据这些资料，医师可通过进一步的提问（如“服用制酸剂能减轻疼痛吗？”或“呕血过吗？”）使诊断假设得以修正。只有在考虑某些特定的诊断时，才可提出让学生回答“是”或“不是”的问题。

针对性的体格检查将有助于鉴别诊断。如诉有柏油样黑便的患者在被体检时发现肝肿大，可将原先考虑的胃炎或消化性溃疡的诊断扩展为肝硬化合并食管静脉曲张或消化道癌肿的肝转移，并进一步提问患者的饮酒史、体重减轻或检查皮肤上的蜘蛛痣，从而作出更有针对性的诊断。

对有胃肠道主诉患者的进一步检查有许多方法，但应根据患者的病史和体检结果作出合适的选择。

食管的 X 线检查

除了标准钡餐外，X 线电影或荧光照相术有助于检出食管的某些解剖异常（如食管蹼）和评价食管运动障碍性疾病（如环咽肌痉挛和失弛缓症）。

食管镜

食管镜可作为诊断性检查的手段用于评估疼痛或吞咽困难，明确结构异常或出血部位，采集活检标本等。其治疗作用包括取异物、凝固法或曲张静脉套扎法止血、激光或双极电凝法缩小肿瘤以及蹼膜或狭窄的扩张。食管镜检查无绝对禁忌证，通常只需喉的局部麻醉和静脉内予以镇静剂即可，易于在门诊开展。并发症少见，多与给药有关（如呼吸抑制）。极少发生出血或穿孔。

食管测压检查

食管测压检查常用于评价有吞咽困难、烧心感或胸痛的患者，它可测定食管上端和下端括约肌的压力，观察食管推进功能的效果和收缩情况，发现异常收缩等，可用于诊断失弛缓症、弥漫性食管痉挛、硬皮病及下端食管括约肌压力过低或过高，评价某些治疗措施（如抗食管反流术、失弛缓症的气体扩张术）的效果。其操作是将一小气囊经咽喉置于食管内进行。其并发症极为少见，但可有鼻道的损伤。

食管 pH 值监测

食管 pH 值监测既可在食管测压时进行，也可作为门诊患者的随访指标（参见第 20 节胃食管反流病的诊断）。

Bernstein 试验（灌酸试验）

Bernstein 试验是确定酸反流是否是疼痛原因的一种敏感方法，但正在接受治疗的患者可出现假阴性。其方法是通过鼻胃插管将等渗盐水与 0.1N 盐酸溶液以 6ml/min 的速度交替滴注食管。

鼻胃插管或肠插管

治疗胃张力缺乏或肠梗阻时用于胃肠减压；排除摄入的毒素；采集胃内容物标本进行分析（胃液量、酸度、血液）；经鼻饲供给营养。禁忌证包括鼻咽或食管梗阻、颌面创伤、不能控制的血液凝固异常、重度食管静脉曲张。常用的插管有以下几种：Levin 管或 Salem 管可用于胃减压或胃内容物分析，偶也用于短期鼻饲；带汞头的气囊管（如 Miller-Abbott 管、Cantor 管）可有助于导管顺利通过胃进入肠腔，可用于肠腔减压和肠道营养；带汞头或钨头的易弯曲导管（如 Corpak 管、Dobhoff 管、Entriplex 管）主要用于长期的肠道营养。

操作方法：患者取端坐位或左侧卧位，头稍弯曲，将经润滑过的导管从鼻孔插入，朝后方循鼻咽往下推进，当其顶端抵达咽喉壁时，嘱患者经吸管吸水（若呼吸时出现剧烈咳嗽并有气体从管中逸出，提示导管误入气管），若有胃液被吸出，提示导管已进入胃腔。注入 20~30ml 空气，若在左肋下区用听诊器听到气过水声，即可确定较大导管的位置。

较小而易弯曲的肠饲管常需要用导丝或通管丝，并需在 X 线透视或内镜帮助下通过导管。

并发症极为少见，包括伴或不伴出血的鼻咽损伤、肺吸入、受损食管或胃的出血或穿孔以及（非常罕见）颅或纵隔穿透。

胃液分析

胃液分析被用于评估患者的高酸状态（如胃泌素瘤）或低酸状态（如恶性贫血、萎缩性胃炎、Ménétrier 综合征）、对不能解释的高胃泌素血症患者拟作减酸手术时进行手术前后的评价；对消化性溃疡迷走神经切断术后复发的患者，进行迷走神经切除是否完全的评价。禁忌证包括因活动性溃疡病引起的近期活动性出血或疼痛。

插入 Levin 鼻胃管（其操作方法见上述鼻胃插管和肠插管），抽尽胃内容物并弃之。每 15 分钟抽取一次胃液标本，连续 4 次〔基础胃酸分泌量（BAO）〕，然后皮下注射五肽胃泌素（6mg/kg），再每 15 分钟一次连续 4 次抽取胃液标本〔最大（或高峰）胃酸分泌量（MAO）〕。用氢氧化钠进行滴定，计算 BAO 和刺

激后的 MAO 分泌率。

小肠活检和十二指肠吸引术

小肠活检和十二指肠吸引术被用于支持、确证或排除小肠的炎症性和器质性疾病（如口炎性腹泻、Whipple 病、兰氏贾第鞭毛虫感染）。适应证是不能控制的凝血障碍性疾病。

将带有 Carey 囊的导管润滑后，置于患者口咽部，嘱其咽下。当导管进入胃腔后，在 X 线透视指引下将导管推进并通过幽门抵达十二指肠的第三或第四部分，启动抽吸口，用注射器抽吸形成负压并吸取活检组织，当肠粘膜被吸进导管或囊内后由操作者启动活检钳切下。抽吸十二指肠内容物用于诊断兰氏贾第鞭毛虫感染。偶可发生出血、导管陷入十二指肠内、菌血症、导管安置中的液体或汞吸入。由于内镜下更易获得较小但满意的活检组织，故该法已被内镜下活检所代替。

上消化道内镜

上消化道内镜的诊断被用于确定上消化道出血部位；直视判断和活检上消化道钡餐造影所见的异常（胃溃疡、充盈缺损、肿块）、胃溃疡治疗后的随访、吞咽困难、消化不良、腹痛和由感染（幽门螺杆菌、兰氏贾第鞭毛虫、细菌过度生长）所致胃幽门梗阻的评价。其治疗适应证包括异物取出或胃和食管息肉的摘除、食管静脉曲张的硬化治疗或套扎治疗、用凝固法控制出血。绝对禁忌证包括急性休克、急性心肌梗死、癫痫发作、急性溃疡穿孔或寰枢椎脱位不全。相对禁忌证包括患者不合作、昏迷（除非患者已插管）、凝血病（凝血酶原时间较对照延长 < 3 秒、血小板计数 $< 100\ 000/\text{ml}$ 、出血时间 > 10 分钟）、Zenker 憩室、心肌缺血或胸主动脉瘤。

患者应禁食至少 4 小时，用局部麻醉剂含漱或喷入咽部，通常静脉注射麻醉剂和/或安定以镇静。患者取适当体位，将内镜顶端送至患者咽部，在患者吞咽时将内镜轻柔地通过环咽肌（上食管括约肌），然后在直视下推进，通过胃进入十二指肠。借助照相、细胞学和活组织检查，对所有这些结构进行观察，并根据需要进行治疗性操作，如经内镜送入一个带针头的套管，将硬化剂注射到曲张静脉内进行硬化治疗。

总的并发症发生率为 $0.1\% \sim 0.2\%$ ，死亡率约为 0.03% 。药源性并发症最多见，包括静脉炎和呼吸抑制。肺吸入、活检部位出血、穿孔是常见的操作并发症。一过性菌血症也常发生（ 8% ），虽与心内膜炎的发生无关，但对有瓣膜疾病的患者可用抗生素预防感染。凝血机制障碍的患者较易发生咽后血肿或其他出血并发症。若同时进行其他操作（如静脉曲张的硬化疗法、狭窄的扩张治疗、息肉切除等）则并发症的发生率升高。

肛门镜及硬式和可弯曲式乙状结肠镜检查

乙状结肠镜可用于检查有直肠或肛门症状（如肛门新鲜出血、溢液、脱出、疼痛）的患者，评价内镜可达范围内的病变，在肛门直肠手术前检查直肠或乙状结肠。无绝对禁忌证。对心律不齐或近期患心肌缺血的患者可延期至情况改善后或在心脏监护下进行检查。对有瓣膜心脏病患者可应用抗生素预防心内膜炎。

对肛门周围或远端直肠的检查可采用 7cm 肛门镜，整个直肠的检查可采用 25cm 或 60cm 可弯曲内镜。可弯曲乙状结肠镜的费用较硬式镜约高一倍，但患者较舒服并容易进行照相、活检及细胞学检查等。

可弯曲乙状结肠镜检查方法与下述的结肠镜检查相同，但无需静脉注射药物，而且操作更简便，可予磷酸盐灌肠剂使直肠排空。采取硬式乙状结肠镜检查时，患者常取膝胸位。在直肠指诊后检查肛门周围，然后将涂有润滑油的镜筒轻柔地通过肛门括约肌推进 3~4cm，取出闭空器，在直视下将镜筒继续推进，在镜筒通过直肠乙状结肠结合处（15cm）时为避免引起患者的不适，操作者需要相当熟练的技巧。应用肛门镜检查时，患者通常采取左侧卧位，与上述乙状结肠镜检查一样，应将全部长度的肛门镜插入。若操作适当，极少发生并发症。

结肠镜检查

结肠镜可被用于结肠息肉或结肠癌高危人群（如有结肠癌家族史者）的筛选，对钡剂灌肠异常的患者作进一步检查，明确隐性或活动性消化道出血的部位或无法解释的（小细胞性的）贫血的原因，对结肠癌患者手术前后其他病变的评价，确定炎症性肠病的程度；其治疗适应证包括：息肉的摘除，出血部位的凝固，肠扭转或肠套叠的复位，急性或亚急性结肠扩张的减压。绝对禁忌证包括急性休克、急性心肌梗死、腹膜炎、肠穿孔及暴发性结肠炎。相对禁忌证包括肠道准备不好或肠道大出血、患者合作差、憩室炎、近期腹部手术、有多次盆腔手术史或大的疝。作过心脏或近端关节修复术的患者需用抗生素预防心内膜炎。

术前准备包括给患者服用泻剂并灌肠，或口服肠道灌洗液（如聚乙二醇电解质溶液）。令患者取左侧卧位，静脉注射麻醉剂和/或安定以镇静。在直肠指诊后，将结肠镜轻柔地通过肛门括约肌插进直肠，在直视下注入空气，并将结肠镜推进至盲肠和回肠末端，极少需要 X 线透视检查。患者可能感到痉挛样不适，这可通过将空气吸出、转动、后退镜筒或另外给止痛剂予以缓解。肉眼观察肠粘膜的结构，并通过照相、收集异常肠粘膜的脱落细胞或活检作出诊断性评价。

用连接在有地线的外科电凝电切器上的可弯曲金属套圈作息肉摘除术，将套

圈置于息肉颈部，拉紧，通电后即可将息肉摘除。对于出血，可用带有双极探头的电烙器、热探头或注射治疗剂作凝血治疗。

并发症与上消化道内镜的并发症相似，但发生率较高。电烙摘除息肉并发出血者为1.7%，并发穿孔者为0.3%。

腹腔穿刺

腹腔穿刺可被用于明确腹水产生的原因（如门脉高压、癌转移、结核、胰性腹水），诊断有腹部钝器伤患者的内脏穿孔，它也可用于门脉高压患者的放腹水治疗，特别是因大量腹水所致患者呼吸困难、疼痛或少尿者。绝对禁忌证包括严重的或无法控制的凝血机制异常者、肠梗阻或腹壁感染。相对禁忌证包括患者合作差、穿刺部位有手术瘢痕或重度门脉高压伴腹部侧支循环者。

术前应作全血细胞计数、血小板计数及凝血试验。嘱患者排空膀胱后坐在床上，床头抬高45°~90°，取脐与耻骨连线中点为穿刺点，用消毒液和酒精消毒，在无菌操作下，在穿刺部位以1%利多卡因局部麻醉达腹膜壁层，对诊断性腹腔穿刺，将连接在50ml注射器上的18号穿刺针穿过腹膜壁层（可感到阻力突然消失），缓慢抽出液体，根据需要送检细胞计数、蛋白或淀粉酶含量、细胞学检查或培养。对治疗性腹腔穿刺，可将14号穿刺针连接在真空抽吸器上，可抽吸8L腹水。只要存在间质水肿（腿），由于液体重分布所致的手术后低血压极少发生。

最常见的并发症为出血。偶尔，对于张力性腹水，可有腹水从穿刺孔持续渗出。

诊断性腹腔镜检查

诊断性腹腔镜检查可被用于评价腹腔或盆腔内的病变（如肿瘤、子宫内膜异位症）、分析癌肿、急性或慢性腹痛患者手术的可能性、在直视下引导肝组织活检、明确淋巴瘤的分期。绝对禁忌证包括凝血或出血性疾病、患者合作差、腹膜炎、肠梗阻或腹壁感染。相对禁忌证包括严重心肺疾病、腹部大疝、多次腹部手术史或张力性腹水。

操作前患者应作全血细胞计数，凝血试验，胸部、肾脏、输尿管及膀胱的X线检查，测定血型和过敏试验并备全血2u。腹腔镜检查应在严格消毒、设备良好的内镜室或手术室进行。静脉注射麻醉剂和/或安定，同时用消毒液作腹部皮肤消毒，于穿刺部位注入1%的利多卡因直至腹膜，然后作一个5mm的手术切口，插进Verres气腹针，注入一氧化氮气体，扩大切口至10~15mm，将一个带针芯的套管针插进腹腔，抽出针芯，通过套管插入腹腔镜。检查腹腔内脏器，并根据需要抽取腹水和活检。操作完毕后，令患者采取Valsalva法将一氧化氮气体排出并去除套管，缝合切口。维持静脉补液24小时，并在第6小时和24小时

检查患者有无出血或感染。

并发症包括出血、细菌性腹膜炎及内脏穿孔。

第20节 食管疾病

(参见第261节胃肠缺陷；第50节系统性硬化病中的硬皮病)

人的吞咽器官是由咽、上食管括约肌(环咽肌)、食管体和下食管括约肌组成。食管上1/3段及相邻的结构由横纹肌构成,食管下段及下食管括约肌则由平滑肌构成。这种完整的系统可将食物从口腔输送至胃,并可防止食物反流到食管。

正确详细描述患者症状的病史可使约80%患者获得确切的诊断。食管疾病的体检发现仅限于:(1)因癌肿转移引起的颈部和锁骨上淋巴结肿大;(2)因咽部的大憩室所致的颈部肿胀;(3)吞咽时间延长(从吞咽动作开始至大量的液体和空气进入胃发出声音所需要的时间,这种声音可通过置于上腹部的听诊器而听到;正常 ≤ 12 秒。食管运动障碍性疾病伴有吞咽时间延长。观察患者的吞咽情况,有助于评价食管前性吞咽困难患者的吸入和鼻反流。

吞 咽 困 难

食物从咽到胃的推进过程受阻而引起的主观感觉。

常见主诉是食物在吞咽时“被堵住”,可伴有疼痛。液体或固体的输送可因咽、食管和毗邻脏器的器质性损害或神经系统和肌肉组织的功能紊乱而受阻,引起吞咽困难。吞咽困难的原因常需仔细寻找。

食管前性吞咽困难

食团从口咽部到进入食管的过程发生困难。

食管前性吞咽困难可由食管毗邻结构的功能异常而引起,最常见于累及横纹肌的神经或肌肉病变(如皮肌炎、重症肌无力、肌营养不良、帕金森病、吩噻嗪治疗的动眼神经危象、肌萎缩型侧索硬化、延髓型脊髓灰质炎、假性髓性麻痹及其他中枢神经系统病变),患者常发生鼻反流或气管吸入,继而出现咳嗽。

食管性吞咽困难

由于梗阻性或运动障碍性疾病而引起的食物沿食管下行困难。

食管性吞咽困难有时伴有梗阻性疾病（如癌肿、良性消化性狭窄、下食管环）。梗阻性疾病可使食管腔机械性缩小，通常仅造成对固体食物的吞咽困难，患者对肉类和面包特别反感，但有的患者不能耐受任何固体食物，只能进食流质。患者诉食管下段吞咽困难是由于食管下段引起，这常是正确的，但患者诉食管上段的吞咽困难也可由食管下段的病变引起。吞咽困难可为间歇性（如由于下食管环引起的）、可在数周或数月内迅速发展（如由于食管癌引起的）或病程达数年（如由于消化性狭窄引起的）。对由消化性狭窄引起的吞咽困难，发病前常有明显的胃食管反流病史。

由梗阻性疾病引起的吞咽困难可有外源性和内源性两种原因。外源性梗阻可由肿瘤或邻近器官压迫食管所致，常见于左心房扩大、主动脉瘤、异位锁骨下动脉（见下文食管受压性吞咽困难）、胸骨后甲状腺、外生骨疣或食管外肿瘤（最常见的是肺部肿瘤）。诊断常采用X线检查，预后取决于病因学。内源性梗阻通常由食管癌引起（参见第34节）。梗阻也可由于淋巴瘤、平滑肌肉瘤或转移性癌（极少见）的食管受累所致。

食管性吞咽困难有时可伴有运动障碍性疾病（如失弛缓症、症状性弥漫性食管痉挛、硬皮病），导致食管平滑肌的功能异常，影响食管蠕动和下食管括约肌功能，引起对液体和固体的吞咽困难，从而影响食管顺利输送食物。对液体和固体食物两者都有吞咽困难，可以准确地鉴别运动障碍性和梗阻性吞咽困难。

注意不能将吞咽困难和球状感（癔球）混淆，后者是一种咽部有肿块的感觉，与吞咽无关，不影响食物的输送。癔球常与焦虑或悲伤有关，其病因学大多为情绪性的（参见第21节）。

食管源性胸痛

由食管疾病引起的胸痛或背部疼痛可分为：烧心感、吞咽痛或自发性食管运动障碍性疼痛。

烧心感为胸骨后的烧灼痛，产生于胸部，可放射至颈、咽喉甚至面部，是由于胃食管反流病的食管酸化所致。通常发生于餐后或患者躺下时，可伴有胃内容物反流至口腔及其引起的胃灼热，后者是由于酸对食管下端刺激并通过迷走神经引起的唾液分泌增多所致。

吞咽痛是吞咽时发生的疼痛，可伴或不伴有吞咽困难，可由粘膜破坏（如由胃食管反流病引起的食管炎），细菌、病毒或真菌感染，肿瘤，化学制剂或食管运动障碍性疾病（失弛缓症、症状性弥漫性食管痉挛）所引起。患者可将疼痛描述为常由过冷或过热食物或液体引起的烧灼感或胸骨后紧束感，疼痛可在吞咽时立即发生。由吞咽过冷或过热饮料引起并伴有吞咽困难的严重压榨性胸痛是食管

运动障碍性疾病的特征。

自发性食管运动障碍性疼痛很难与其他食管疾病的症状及心源性胸痛鉴别。自发性食管运动障碍性疼痛可很严重并与心绞痛相似，其确诊是依靠典型症状并测压检查发现运动障碍。胸痛伴有吞咽困难提示胸痛为食管源性。

环咽肌共济失调

在环咽肌共济失调中，环咽肌（上食管括约肌）的关闭或开启是不协调的，它可引起 Zenker 憩室（见下文食管憩室），反复吸入憩室的内容物可导致慢性肺疾病。治疗可用手术切除部分环咽肌。

梗阻性疾病

（参见第 34 节食管肿瘤）

下食管环

（Schatzki 环）

系 2~4mm 的粘膜结构，可能为先天性，使远端食管在鳞、柱状上皮交界处产生环状狭窄。

下食管环是引起间歇性吞咽困难的最常见原因。若食管腔直径 < 12mm，可对固体食物发生间歇性吞咽困难，如果远端食管充分扩张，X 线钡餐检查可显示此环。若环直径 > 20mm 常无症状，不能将吞咽困难归因于此。

指导患者充分咀嚼食物常是唯一需要的治疗方法，也可经内镜采用扩张或切除方法将此环折断。

食管蹼

（Plummer-Vinson 或 Paterson-Kelly 综合征；缺铁性吞咽困难）

为一薄的横跨食管腔生长的粘膜。

偶可发生于未经治疗的严重的缺铁性贫血的患者，或更罕见于无明显贫血的患者。通常发生于食管上端，引起对固体食物的吞咽困难。常规的 X 线检查常易漏诊，但在 X 线电影照相上可清晰显示。随着贫血的治疗，食管蹼可消失，但在食管镜检查时容易破裂。

食管受压性吞咽困难

由先天性血管异常（通常为起源于主动脉弓左侧的异位右锁骨下动脉）压迫

食管引起的吞咽困难。

食管受压性吞咽困难可发生于童年，或因异位血管的动脉硬化而出现较晚。食管X线检查显示在第三胸椎处主动脉弓上方有外部压迫。需要作动脉血管造影以确诊，只有极少数患者需外科手术矫正。

运动障碍性疾病

失弛缓症

(贲门痉挛；食管蠕动停止；巨食管症)

一种原因不明的神经性食管蠕动障碍和下食管括约肌松弛障碍性疾病。

失弛缓症可能是由于食管的肌神经丛功能障碍引起食管的去神经支配所致。

症状和体征

失弛缓症可发生于任何年龄，但常始于20~40岁之间。起病隐袭，进展缓慢，可达数月或数年。其主要症状是对固体和液体食物均感吞咽困难，其他症状尚包括反流、胸痛和夜间咳嗽。下食管括约肌压力增高可引起梗阻并伴继发性食管扩张。约33%患者出现夜间未消化食物的反流，并可引起肺吸入合并肺脓肿、支气管扩张或肺炎。胸痛少见，但可在吞咽时发生或自发产生。体重常轻度至中度下降，若体重下降明显，尤其是在吞咽困难症状进展迅速的老年患者中，应考虑失弛缓症是否继发于胃食管交界处的肿瘤。

诊断

食管的X线钡餐检查显示吞咽时缺乏进行性的蠕动收缩，食管常极度扩张，但在下食管括约肌处狭窄而呈钩形。食管测压显示蠕动停止，下食管括约肌压力升高，吞咽时常不能完全松弛。食管镜检查显示扩张但无梗阻性病变，食管镜通常能容易地进入胃腔，若有困难则应考虑恶变或狭窄的可能性。测压常可显示去神经支配的组织对药物（如去乙酰胆碱）刺激的敏感性增高，但这常伴有药物的副作用，对诊断极少需要。

失弛缓症须与引起远端狭窄的癌肿和消化性狭窄进行鉴别，尤其应注意与硬皮病患者的鉴别，后者在食管测压时也可显示蠕动停止，但硬皮病患者常伴有雷诺现象和胃食管反流病症状史。对所有患者要进行内镜后屈位观察贲门，并作活检及细胞学检查，以排除恶性病变。

预后

肺吸入和继发性癌肿是预后的决定因素。夜间反流伴咳嗽提示肺吸入的可能，而继发于肺吸入的并发症则难以处置。据报道失弛缓症患者食管癌的发生率增加，但对此尚有争议。

治疗

治疗旨在降低压力，从而缓解下食管括约肌的梗阻。起初可采用扩张器进行强力或空气扩张，约85%患者可获得满意效果，但需要进行反复扩张。约少于1%患者因发生食管破裂和继发性纵隔炎而需要手术治疗。硝酸盐（如硝酸甘油0.4mg，餐前舌下含服）和钙通道阻滞剂（如硝苯啶10mg，口服，每日4次）可降低下食管括约肌压力，延长扩张间期。失弛缓症的治疗也可向下食管括约肌内直接注入肉毒碱毒素，使远端食管去胆碱能神经支配，约70%~80%的患者可得以临床改善，但仅持续0.5~1年。切断下食管括约肌肌纤维的Heller肌切开术常作为对扩张效果不佳患者的备用手术，其成功率为85%。目前电视辅助的腹腔镜技术已用于外科手术。最近发现将80~100u的肉毒碱毒素注入下食管括约肌可通过去胆碱能神经支配而缓解症状。外科手术后约15%患者发生症状性胃食管反流病。

症状性弥漫性食管痉挛

(痉挛性假型憩室病；串珠形或塞钻形食管)

一种广泛的神源性食管运动障碍性疾病，其正常的食管蠕动被周期性的非推进性收缩所替代，有些患者则表现为下食管括约肌功能异常。

症状和体征

典型的弥漫性食管痉挛可引起胸骨后疼痛，并伴有对液体和固体食物的吞咽困难。疼痛可十分严重，可使患者从睡梦中痛醒。过冷或过热的液体可加重疼痛。经过数年后可发展为失弛缓症。

食管痉挛也可引起无吞咽困难的剧痛，难以与心绞痛相鉴别。这种疼痛常被描述为胸骨后压榨痛，可在运动时发生。

诊断

食管X线钡餐检查显示食团推进缓慢，食管常呈无序的同步收缩或三相收缩。严重的痉挛可形似憩室，但大小和位置可有变化。食管闪烁造影法可能是一种检测食团运输障碍的敏感方法，食管测压则可对痉挛提供最敏感和最特异的描述，收缩可能呈同步、延迟或多相收缩，而且可具有高波幅。对食管测压未达诊断低限的患者，可采用药物（如氯化腾喜龙10mg，静脉注射）或试餐作激发试验揭示患者症状性痉挛的倾向。研究发现，30%的患者有下食管括约肌压力或松弛的异常。

治疗

食管痉挛常难以治疗。抗胆碱能药物、硝酸甘油和长效硝酸盐的效果有限。在某些患者中口服钙通道阻滞剂（如维拉帕米80mg，每日3次；硝苯啶10mg，每日4次）可能有用。空气或探条扩张也许有效。常需要使用镇痛剂，但可能成瘾。本病通常仅需内科治疗，但对顽固患者可能需沿食管全长作肌切开术。将肉毒碱毒素注入下食管括约肌是一种应用于某些患者的新方法。

失弛缓症和弥漫性食管痉挛的变型

有些患者的症状既不符合典型的失弛缓症，又不符合典型的弥漫性痉挛，被称之为“强力型失弛缓症”，因为其既具有失弛缓症的液体滞留和吸入，又具有弥漫性痉挛的剧痛和痉挛。

胃食管反流病

胃内容物反流至食管。

病因学

胃食管反流病的出现提示下食管括约肌功能不全。影响胃食管交接处功能的因素包括：括约肌内压、贲门食管交接处的角度、膈肌的作用及重力作用（当患者直立时）。胃食管反流病可引起食管炎，引起食管炎的因素包括：反流物的腐蚀性、不能将反流物从食管内清除、胃内容物的量及局部粘膜的防御功能。

症状、体征和并发症

烧心伴或不伴有胃内容物反流至口腔是最突出的症状。胃食管反流病的并发症包括食管炎、消化性食管狭窄、食管溃疡及 Barrett 化生。食管炎常可引起吞咽痛及大量出血。消化性狭窄可出现对固体食物的进行性吞咽困难。食管消化性溃疡可发生与胃或十二指肠溃疡同样的疼痛，但其部位常局限于剑突区或高位胸骨后区，这些溃疡愈合慢，易复发，在愈合后常遗留狭窄。

诊断

详尽细致的病史有利于诊断。X 线检查、内镜、食管测压、pH 监测及 Bernstein 灌酸试验有助于明确诊断和揭示可能发生的并发症（如 Barrett 食管）。患者垂头仰卧位所作的 X 线钡餐检查可显示钡剂从胃反流至食管，也可采取腹部加压法。但 X 线照相的方法通常不能敏感地诊断胃食管反流病。吞钡后所作的 X 线检查很容易显示食管溃疡和消化性狭窄，但对因食管炎所致的出血患者则很少有诊断价值。食管镜检查可对伴或不伴有出血的食管炎作出准确的诊断。食管镜结合细胞刷洗和直视下活检对鉴别食管的良性消化性狭窄和癌肿是必需的。食管测压法是在下食管括约肌处测定压力，并显示其强度，从而可将正常与闭锁功能不全的括约肌予以区分。食管 pH 监测可提供胃食管反流病的直接证据。Bernstein 试验与症状性胃食管反流的存在密切相关，灌酸可使症状迅速出现，但可被灌注盐水所缓解。食管活检显示鳞状粘膜层变薄，基底细胞增生，这些组织学变化可见于内镜下肉眼见不到食管炎的患者。

内镜或 X 线检查的结果如何，活检或 Bernstein 试验的阳性结果与反流所致的食管炎症状具有密切关系。内镜下活检还是能连续观察 Barrett 化生柱状粘膜改变的唯一方法。

治疗

无并发症的胃食管反流病的治疗包括：(1) 抬高床头约 15cm；(2) 避免应用引起胃酸分泌的强刺激剂（如咖啡、酒精）；(3) 避免应用某些药物（如抗胆碱能药物）、食物（脂肪、巧克力）和吸烟，因为这些因素可降低下食管括约肌张力；(4) 餐后 1 小时和临睡时予以制酸剂 30ml 以中和胃酸，并可能增加下食管括约肌张力；(5) 应用 H_2 阻滞剂以降低胃液酸度（有时合并应用其他药物）；(6) 应用胆碱能激动剂（如乌拉胆碱 25mg，每日 3 次；胃复安 10mg，餐前 30 分钟和临睡前口服；西沙比利 10mg，每日 4 次，注意：西沙比利与其他药物严重的相互作用的危险）以增加括约肌压力。 H^+-K^+ ATP 酶抑制剂奥美拉唑（20mg/d，连续 4~8 周）或兰索拉唑（30mg/d，连续 4~8 周）是促进消化性食管炎快速愈合的最有效药物。奥美拉唑已被获准长期应用于腐蚀性食管炎再复发的预防。

并发症的治疗 除大量出血外，由食管炎引起的出血无需紧急手术，但可复发。食管狭窄应采用积极的内科治疗，并反复扩张（如在内镜下采用气囊或探条）以达到和维持食管的畅通，若扩张恰当，不会严重影响患者的进食。奥美拉唑、兰索拉唑或抗反流手术（如 Belsey、Hill、Nissen）常用于有严重食管炎、出血、狭窄、溃疡或难治性症状的患者，而不管是否有裂孔疝的存在，该手术也可应用电视辅助下的腹腔镜进行。内科或外科治疗对 Barrett 化生的效果并不一致，人们常推荐内镜检查（每 1~2 年一次）以监视这种化生恶变的可能，但其费用-效应关系尚不肯定。

腐蚀性食管炎和狭窄

（参见第 263 节毒物中的腐蚀性剂摄入）

食管的腐蚀性损伤最常由误食或企图自杀而摄入清洁剂所致（参见第 190 节和第 274 节）。运动障碍或解剖学变异可使某些药物（特别是氯化钾、四环素和奎尼丁）暂时滞留在食管，从而引起吞咽痛，偶可发生食管狭窄。

食管憩室

食管憩室共有几种类型，病因学各不相同。Zenker 憩室（咽憩室）是粘膜和粘膜下层通过环咽肌从后面向外压出所致，这可能与咽肌推进和环咽肌松弛之间的不协调有关。食管中段憩室（传统上称为牵引性憩室）为纵隔炎症性病变牵引所致或继发于运动障碍性疾病。膈上憩室可能也是由于推压所致，发生于膈肌的正上方，常伴有食管运动障碍（失弛缓症、弥漫性食管痉挛）。

症状和体征

Zenker 憩室内充满食物，当患者屈身或平卧时可发生反流。若是夜间反流，则可引起吸入性肺炎。偶见憩室增大，可引起吞咽困难。牵引性憩室和膈上憩室本身很少有症状。

诊断和治疗

所有憩室均可由吞钡 X 线检查而确诊。通常无需特殊治疗，偶尔需手术切除憩室。

裂 孔 疝

胃突出至膈肌上方。

病因学和病理学

病因学不明，可能是由于先天性异常或继发于外伤所致。在滑动性裂孔疝中，胃食管交接处和部分胃腔在膈肌上方，疝胃的一侧被腹膜所覆盖。在食管旁裂孔疝中，胃食管交接处仍在正常位置，但部分胃腔与食管相邻。

症状和体征

滑动性裂孔疝较常见，人群中 $>40\%$ 者在 X 线检查中被发现患有滑动性裂孔疝。多数患者无症状，但可发生胸痛。虽然个别患者可发生胃食管反流病，但疝是否为其病因学尚属可疑，因为胃食管反流病也可见于 X 线检查未发现疝的患者。食管旁裂孔疝也常无症状，但与滑动性裂孔疝不同，可发生嵌闭和绞窄。两种裂孔疝均可发生胃肠道隐性出血或大量出血。

诊断和治疗

X 线检查常易显示裂孔疝。有时需要通过腹部加压法以显示滑动性裂孔疝，常无需特殊治疗，若伴有胃食管反流病，则应治疗。食管旁裂孔疝由于可发生绞窄，需手术治疗。

食管撕裂和破裂

食管撕裂和破裂可由器械检查导致的医源性损伤、食管内源性疾病、或呕吐或干呕导致的食管内压升高所致。

Mallory-Weiss 综合征

呕吐、干呕或呃逆时远端食管和近端胃的撕裂。

由动脉破裂导致的消化道出血是本病常见的临床表现。Mallory-Weiss 综合征最初是在嗜酒者中发现，但可见于各种患者，它约见上消化道出血病因学的 5%。内镜检查或动脉造影可确诊，常规的上消化道 X 线检查不能发现病灶。大多数情况下出血可自然停止，但有些患者需对撕裂进行结扎。血管造影时由动脉

内注入加压素或治疗性胃左动脉栓塞也可用以控制出血。

食管破裂

食管破裂可由内镜检查或其他操作检查过程中的医源性损伤所致。食管自发性破裂又称 Boerhaave 综合征，是一种灾难性疾病，死亡率高。食管穿孔或破裂可导致纵隔炎和胸膜渗出，需立即手术修补和胸腔引流。

食管感染性疾病

白色念珠菌属口腔菌丛的正常成分。当条件对真菌生长比细菌更有利时，就会发生念珠菌感染。有利于真菌生长的条件包括：广谱抗生素治疗，尤其是四环素；唾液中含有高浓度的葡萄糖（如糖尿病）；细胞免疫功能受损（如艾滋病、白血病或化疗后）及食管郁积（如失弛缓症或硬皮病）。患者常诉有吞咽痛，有时有吞咽困难。口咽部检查可发现典型的白斑，但无白斑也不能排除食管受累。吞钡 X 线检查可发现整个食管有轻度隆起的斑块或仅有运动异常。内镜检查可提供更敏感和特异的诊断。经氢氧化钾处理过的涂片组织学检查显示有成簇的芽生孢子或菌丝。轻症患者可用制霉菌素悬液漱口并咽下（5ml，100 000u/ml，每日 4 次）。较顽固的病例可用氟康唑、酮康唑或两性霉素 B 进行全身治疗（参见第 158 节）。

单纯疱疹病毒（HSV）和巨细胞病毒（CMV）可感染食管，使免疫缺陷的患者产生严重的吞咽痛。诊断常需在内镜指导下进行，细胞学检查有助于诊断。轻型的 HSV 病例无需治疗，但若症状严重或持久，可试用阿糖腺苷静脉注射。在免疫缺陷的 CMV 患者可用甘西洛韦（ganciclovir）5mg/kg 静脉注射，每日 2 次，连用 14~21 天，维持量为 5mg/kg，每周 5 天。

第 21 节 功能性上消化道疾病的主诉

无病理变化或难以确定病理变化的上消化道系统的症状，
有时即使出现病理变化，也不能完全解释其临床表现。

功能性上消化道疾病的主诉在基层门诊中十分常见，约占胃肠专科门诊的 30%~50%。接诊的内科医师和胃肠病专家认为这些症状难以理解和治疗。患者主诉的不确定可导致医师判断失误并提出一些不适当的检查，而去无效地寻找其生物学致病原因。

具有功能性上消化道疾病主诉的患者其组织病理学的异常常不能被发现；即使存在，也不能完全解释其症状。有证据提示可能存在生理活动的异常，如症状性弥漫性食管痉挛（参见第20节），肠易激综合征（参见第32节），或患者对正常生理功能的过分关注（如忧郁症患者注意肠鸣），或存在心理性疾病（如情绪转换性疾病、躯体症状化或忧郁症）。在许多患者中可能涉及这些因素中的一个以上。功能性的或非特异性的症状可与内科疾病（如消化性溃疡、食管炎）相伴发生，但心理或文化因素对症状的出现可能更为重要，这使诊断变得困难，单纯的药物治疗也不能完全有效。

不管病因学如何，对疾病症状的体验和叙述往往随患者的个性、疾病在其心理上的意义及社会文化方式的影响的不同而改变。如恶心和呕吐的症状在严重抑郁症患者可能被忽视或间接引述甚至是离奇地描述，但在有表演倾向的患者却会戏剧性地夸张叙述其症状。虽然疾病会带来痛苦，但可满足患者的某种心理需要。其次这有助于解释患者为何对药物治疗产生意想不到的副反应或病情不易改善。最后，文化因素也可影响患者对症状的叙述。

初诊

对具有无法解释主诉的患者，应结合疾病的社会心理因素进行定向的临床探索，其方法如下（参见第185节）：

病史的收集应采取无拘束的交流的方式进行。医师应查明症状的部位和性质、起始时间和位置、加重或缓解因素及任何伴随症状。

必须考虑心理应激因素的作用。这种资料极少能从直接的提问中获得。

行为性（或“功能性”）障碍不能排除现有的内科疾病或其进一步的发展。即使病史中有模糊的、戏剧性的或稀奇古怪的症状，也不应该低估这些主诉。对提示疾病的体征和资料（如便血、发热、贫血或代谢障碍）应作进一步检查。

若有疑问，不要急于解决。应避免对具有无法解释症状而有迫切要求的患者开列出一些不必要的检查。如果问题不紧迫，医师应耐心等待，而不必匆忙作出没有把握的诊断或治疗计划，因为迟早会有新的资料可用于指导诊断和治疗。

诊断性检查可能不足以完全解释患者的临床症状。内镜检查可以确定十二指肠溃疡的存在，却不能解释患者症状的出现及其轻重程度。

有时消除症状不一定是治疗的目标。已对自身症状产生心理适应的患者若其胃肠道症状消失或再现，可能会产生另外的症状。对慢性疾病的适应需要承认疾病的存在，治疗的目的在于改善功能，虽然症状仍持续存在。

假定为食管来源的功能性胸痛

被认为是食管来源的胸部正中部位的疼痛，然而没有器质性疾病（如心脏

病、食管炎)被发现。

该常见疾病有时也被称为非心源性胸痛。患者症状与心绞痛相似,许多患者因此而作心脏检查,包括动脉血管造影以排除心脏疾病。约 50% 行食管检查的患者被诊断为胃食管反流病或食管动力性疾病(参见第 29 节)。然而这些发现不足以完全解释患者的疼痛,因为胸痛也可出现于无反流或动力障碍的患者中,而且反流或动力障碍常不伴有胸痛。

食管神经受体的敏感性增高(内脏高敏感)、脊髓或中枢神经系统对正常传入冲动的放大(异痛)被认为参与功能性胸痛的发病机制,支持社会心理因素具有作用的观点。功能性胸痛患者的心理测试显示患者经常焦虑、抑郁、躯体症状化及适应能力差。约 50% 以上的患者被诊断为具有恐慌症状。

诊断

由于心脏病和食管疾病的检查复杂、有创性且价格昂贵,因此应慎重选择。老年患者可多作一些心脏检查以排除冠状动脉性疾病,而年轻患者可进行症状性治疗。心脏检查应包括心电图、踏板试验和其他更多的有创性检查。为排除食管疾病,检查应包括传统的或电视钡剂 X 线检查和食管镜检查。随身的 pH 监测以排除胃食管反流病、应用或不应用腾喜龙的食管测压检查可用于诊断食管动力性疾病。若可能,可应用随身的食管测压以提高对食管动力性疾病诊断的敏感性。在许多医疗中心,可用球囊测定内脏高敏感患者的感觉阈值。应用心理测试对诊断可治疗的疾病(如恐慌、抑郁)是必需的。

治疗

心脏疾病、食管疾病及心理疾病应予以治疗。非心源性胸痛的治疗开始可应用针对食管的试验性治疗(如食管运动障碍应用钙通道阻滞剂,胃食管反流病应用 H_2 受体阻滞剂),但疗效不一定满意。心理治疗(如放松疗法、催眠疗法、认知-行为疗法)可减轻并发的焦虑,提高适应能力。最后,若症状持续严重可试用小剂量抗抑郁药(如阿米替林 25~50mg,睡前服用或 fluoxetine 20mg,每日 1 次)。

功能性消化不良

(非溃疡性消化不良)

一种无特异性原因的消化道不适,常被描述为消化不良、嗝气、胀满、上腹部或胸部啮咬样或烧灼样疼痛。

消化不良十分常见,内镜或 X 线检查所发现的用以解释其症状的结构异常差别很大(14%~87%),因此对发病率的估计没有意义。该症状可与多种疾病相关,因此不易将症状与其病理生理联系起来。而且症状与病理生理之间的联系也不一定是因果联系。可以有放射学或病理学的十二指肠炎、幽门功能障碍伴碱

性液反流、动力异常、幽门螺杆菌性胃炎、胆石症的存在，但不能解释其临床症状。

症状和体征

除上腹部和胸骨后疼痛外，早饱感、腹胀和饱满感是常见的症状。进食可使疼痛加重或减轻，其他相关症状可包括厌食和恶心，可经常出现不适（如焦虑和抑郁），特别是在有顽固性症状的患者。

诊断

尚不能推荐现成的诊断方法。病史和体格检查可决定是否需要进一步检查。至少应作全血细胞计数和大便隐血试验。

若怀疑心脏缺血，应作相应的心脏检查。若患者还有吞咽困难、体重减轻、呕吐或症状随进食而改变，可进行上消化道的系列检查。上消化道（食管、胃、十二指肠）内镜检查对症状持续而又难以解释的患者，具有一定的诊断价值，这种检查能够较敏感地检出粘膜的异常变化。幽门螺杆菌感染可通过内镜活检和氢呼气试验而诊断。然而在使用这种诊断或其他非特异性结果解释症状时需要慎重。仅在有关吞咽困难、胃食管反流病或吸入的证据提示食管运动障碍性疾病时方可采用食管测压检查。

鉴别诊断

功能性消化不良正如定义所述无病理学改变，一般认为是良性的。然而消化不良的症状可见于心脏缺血（劳累可加重不适）、胃食管反流病、胃炎或消化性溃疡（如幽门螺杆菌或非甾体类消炎药所致）或胆囊炎。心理原因包括伴或不伴吞气症的焦虑、情绪转换性疾病、患抑郁症时的躯体症状化或疑病症。乳糖不耐受可与这些症状相似（参见第30节碳水化合物不耐受）。便秘和腹泻交替史提示肠动力障碍性疾病，如肠易激综合征（参见第32节）。

胆石症不可能仅引起消化不良而无其他临床发现。因此，若功能正常的胆囊在腹部超声检查示有胆结石，胆囊切除可能不会缓解消化不良的症状。然而，对相应病史和客观检查提示胆囊炎或胆石症的患者（参见第48节）需行胆道系统的全面检查。

治疗

功能性消化不良通常首先需要使患者稳定情绪，给予对症治疗并定期观察。对反流症状或中上腹部不适可短期试用制酸剂、 H_2 拮抗剂或质子泵抑制剂。若被诊断为有幽门螺杆菌感染，可试用胶体次枸橼酸铋加用抗生素的疗法。

若出现新的问题或症状持续并加重，可能需要对临床症状进行更广泛的评估，但对大多数的功能性消化不良，只需极少的诊断性检查，继续观察，进行支持治疗和稳定患者情绪就已足够。

功能性呕吐

由腹部肌肉的非随意性收缩、胃底和下食管括约肌的松弛所致的胃内容物被用力排出。

恶心（一种急欲呕吐的不舒服的感觉）常伴有生理活动的异常，包括呕吐前和呕吐时胃动力减弱和副交感神经紧张性升高，它可能表示患者对髓质呕吐中枢传入冲动的感知。呕吐应与反胃相区分，后者在吐出胃内容物时不伴有恶心或腹肌的用力收缩。

病因学和心理生理学

精神性呕吐是机体对影响呕吐中枢的中枢和外周因子（如吞入的毒物、前庭系统受损、腹膜炎、肠梗阻）的功能性反应，它也可见于影响胃排空的疾病（如糖尿病、特发性胃轻瘫）。精神性呕吐可以是自我诱发的，也可不随意地发生于使患者感到焦虑、威胁或“厌恶”的情况下。导致患者呕吐的心理因素可由文化风俗决定（如吃不合习俗的外来食品）。呕吐可表示敌对行为（如儿童发脾气时的呕吐），也可作为情绪转换性疾病的一种表现。

诊断

病史、体格检查及原始化验资料常可合理地排除明显的胃肠道疾病（如胆囊炎、肝总管结石、肠梗阻、消化性溃疡、急性胃肠炎、内脏穿孔或其他急腹症、摄入有害物质），其他器官系统的异常（如急性肾盂肾炎、心肌梗死、急性肝炎），中毒或代谢性疾病（如全身感染、放射性照射、药物中毒、糖尿病酮症酸中毒、癌肿），神经性原因（如前庭中枢的刺激、疼痛、脑膜炎、中枢神经系统创伤、肿瘤）。对神经性呕吐，尽管症状已达数周或数月，患者通常无体重减轻、脱水或客观的临床异常。然而对于严重的心理障碍患者，包括进食异常，由于持续呕吐，故可出现营养不良和代谢紊乱。呕吐不会发生在期待的生理活动之后，如患者在想到食物时可发生呕吐，与进食可能相关。在进食异常的患者，呕吐是自我诱发的。

为了明确呕吐的精神性原因，必须阐明引起呕吐的行为特征，而这在时间上可能不允许。患者可能有功能性恶心和呕吐的个人史和家族史，这可作为现有症状的模式。在鼓励患者描述呕吐发作的背景时，其虽能将呕吐的发生与应激联系起来，且声称在相似的应激期间呕吐会复发和加重，但患者仍不承认呕吐与精神紧张有关。

若病史和体格检查不能排除躯体疾病，则应根据已获得的临床资料作进一步的研究，包括全血细胞计数、血糖、血沉、尿素氮、电解质、尿液分析、肝功能检查、大便隐血试验、含全小肠的上消化道系列检查和腹部超声检查。若这些结果正常（即排除了上消化道、代谢和中毒性疾病），则可较合理地诊断为精神性

恶心和呕吐。

治疗

不论病因学如何，医师应使患者确信理解患者的不适并将设法缓解其症状，应避免使用“一切正常”或“这是情绪问题”等用语。可短期试用止吐剂作为对症治疗，长期治疗应包括支持疗法、定期随访，此时可帮助患者解决潜在的问题。

咽部球状感

(“咽部球块”；癔球)

咽部有球块或团块的主观感觉。

尚未明确其特异病因学或生理机制。有研究提示出现这种感觉时，环咽肌(上食管括约肌)压力升高或下咽部动力异常。胃食管反流病、焦虑或其他情绪伴有的经常吞咽或咽部干燥，可引起咽部球状感。球状感虽然与特异性精神障碍或应激因素无关，但它可能是某种情绪状态(如悲伤、得意或因克服困难而高兴等)的表现，有的患者可能有先天性或获得性的以这种方式反应的癖性，最有关的是抑制悲伤。

症状

症状与患者“被噎住”的正常反应相似。对于球状感，症状不随吞咽而加重，食物不会被粘在咽部，进食和饮水可减轻症状，无疼痛和体重减轻。慢性球状感可发生在患者有不能克服的或病态的悲伤时，但可被痛哭所缓解。

诊断

有些疾病可与咽部球状感混淆，如环咽部(上食管)蹼、症状性弥漫性食管痉挛、胃食管反流病、骨骼肌疾病(重症肌无力、萎缩性肌强直、多肌炎)、压迫食管的颈部或纵隔肿块。应该排除真正的吞咽困难，因为其提示咽和食管的结构和运动异常。

若具有社会心理因素，且体格检查又无异常，诊断可能成立。若有疑问，应根据临床资料选择全血细胞计数、食管X线平片或电视影像、胸片和食管测压以排除其他疾病。

治疗

治疗包括消除疑虑，给予同情和关心。药物无确切疗效。对患者存在的抑郁、焦虑及其他行为障碍应予以支持性治疗，必要时可予精神治疗。有时指出患者症状与情绪之间的关系可能有益。

成人反刍

经常性有少量食物不随意的从胃反流至口腔（最常发生于餐后 15~30min），重新咀嚼，且多半再吞咽下去。

反刍常见于婴儿。成人的确切发病率尚不清楚，因为这多为一种个人行为。（从前曾有人公开表演将咽下的食物随心所欲地反刍咀嚼）。其病理生理尚不清楚，在人类反刍时尚无反蠕动的报道，它可能是一种经过训练而学到的不协调行为，也可能为进食异常的一部分。患者能开启下食管括约肌，并通过横膈的节律性收缩和松弛以提高胃内压力，将胃内容物推向食管和咽喉部。

症状

患者通常无症状，患者无恶心、疼痛和吞咽困难。在应激期间，患者对隐匿性反刍可能不太注意，只有当首次被人发现才被介绍给内科医师。

诊断

反刍常通过观察而诊断。对患者的一般检查可发现潜在的情绪变化。必要时可通过上消化道的系列检查或内镜排除引起机械性梗阻的疾病或 Zenker 憩室，食管测压可发现动力异常。偶尔，钡餐对比检查可成功显示这种异常。

治疗

治疗为支持性的。虽然药物治疗常无效，肠道运动兴奋剂西沙比利 10~20mg，口服，每日 4 次可获得不同程度的疗效（注意：有严重的药物相互作用的危险）。患者可能对行为技术（如松弛、生物反馈）有效。如果患者有持续排出食物并导致体重减轻，应到精神科会诊。

口臭

呼出一种令人不舒服的气味。

口臭可能是由于摄入或吸入部分由肺排出的物质所致，也可能与牙龈或牙齿的疾病、口腔内食物颗粒发酵或某些全身性疾病（如肝性脑病、糖尿病酸中毒、呼吸道感染性疾病或肿瘤）有关。虽然难闻的口气与胃滞留或胃和食管肿瘤有关，但由于食管在正常情况下是塌陷的，且与气管隔开，胃肠道疾病一般不会引起口臭。认为呼出臭味是反映消化状况和肠道功能的观点是一种谬论。

精神性口臭

患者诉有呼吸臭味，而别人不能察觉，可能与心理因素有关。

精神性口臭可为多种心理性疾病的一种表现，也可能与焦虑有关，常夸大身体正常感觉的疑病症患者可诉有口臭，有时这种主诉反映了患者有严重的思维障

碍(如躯体幻觉)。强迫症患者可能有一种全身充满不洁的感觉,妄想狂患者则可有自身器官腐烂的幻觉。

治疗

消除或治疗已发现的特异原因是有效的。除非病史和体格检查提示有原发病,否则不应该盲目进行诊断性检查。注意倾听患者陈诉,并给予安慰,这对绝大多数精神性口臭患者是有帮助的,若患者不听从医师的安慰,继续坚持口臭的主诉,则可能需要请精神科医师会诊。

呃 逆

膈肌不随意的重复性痉挛,及其随后的声门突然关闭,这可引起气体的内流受阻,发出特征性的声音。

病因学

呃逆可由刺激控制呼吸肌特别是膈肌的传出或传入神经、髓质中枢等引起。传入神经可被吞入过热或刺激性物资所刺激。血液中 CO_2 可加重呃逆,降低可减轻呃逆。呃逆多见于男性,常伴有膈肌胸膜炎、肺炎、尿毒症、酒精中毒或腹部手术。

对长期或反复作用的原因可以确定,但其他一些原因可能一直不明显。病因学包括胃和食管疾病、肠道疾病、胰腺炎、妊娠、膀胱刺激、肝转移和肝炎,胸部和纵隔的损伤或手术也可引起。后凹的肿瘤或梗塞也可刺激延髓的呃逆中枢。

治疗

许多简单的方法可以试用:提高 PaCO_2 和抑制膈肌活动,可通过深吸气-屏气或向一纸袋内深呼气(注意:不能用塑料袋,因为后者可粘附于鼻孔);迷走神经刺激也可能有效:快速饮一杯水、吞入干面包或碎冰诱发呕吐,或牵引舌头、挤压眼球等;也可在有适当防护措施的情况下压迫(按摩)颈动脉窦,也可用指压法深压胸锁关节后的膈神经。

其他方法尚包括洗胃、电刺激膈神经、用小探条扩张食管等。吸入含 5% CO_2 的氧气也可有效,特别是对手术后患者。对膈肌胸膜炎患者,使用紧的下胸托可有帮助。对持续性呃逆的药物治疗包括东莨菪碱、苯丙胺、普鲁氯嗪、氯丙嗪、苯巴比妥、麻醉剂等。胃复安 10~20mg,口服,每日 2~4 次,对某些患者可能有效。然而药物治疗的成功率尚难以确定。

对令人烦恼的顽固性患者,可用少量 0.5% 的普鲁卡因作膈神经封闭,应注意避免呼吸抑制和气胸。即使双侧膈神经切断也不能治愈全部患者。

第 22 节 消化道出血

呕吐血液（呕血），经直肠排出鲜血（便血），排出柏油样黑便（黑便症），或胃肠道的慢性隐性出血。

消化道出血可发生于从口腔至肛门的任何部位，可以是显性出血，也可以是隐性出血。呕血或呕红色血液提示上消化道出血（其出血部位几乎都在 Treitz 韧带以上），常为急性出血，通常来源于动脉血管或曲张静脉。呕咖啡样血系因出血缓慢或停止，红色的血红蛋白受胃酸作用变成褐色的正铁血红素所致。便血常提示下消化道出血，也可因活动性上消化道出血迅速经肠道排出所致。黑便通常提示上消化道出血，但小肠或右半结肠的出血也可有黑便。通常上消化道出血量达 100~200ml 时才会出现黑便，在一次严重的出血后黑便可持续数日之久，不一定表示持续性出血。隐血试验阴性的黑色粪便可能因摄入铁剂、铋剂或各种食物所致，不应误认为出血所致的黑便。长期隐性出血可发生于消化道的任何部位，通过粪便标本的化学试验可以检出。消化道出血的常见原因列于表 22-1。

表 22-1 消化道出血的常见原因

上消化道			
十二指肠溃疡	(20%~30%)	Mallory-Weiss 撕裂	(5%~10%)
胃和十二指肠糜烂	(20%~30%)	腐蚀性食管炎	(5%~10%)
静脉曲张	(15%~20%)	血管瘤	(5%~10%)
胃溃疡	(10%~20%)	动静脉畸形	(<5%)
下消化道（百分比随样本年龄组而变化）			
憩室病		结肠炎：放射性，缺血性血管发育异常（血管曲张）	
结肠癌		内痔	
结肠息肉		肛裂	
炎症性肠病		小肠病变	
溃疡性直肠炎/结肠炎		Meckel 憩室	
克罗恩病		肿瘤，血管瘤	
感染性结肠炎		动静脉畸形	

症状和体征

消化道出血的表现取决于出血部位、失血速度及原发病或伴发病，如原有缺血性心脏病患者在消化道急性出血后可出现心绞痛或心肌梗死。伴发的心力衰竭、高血压、肺疾患、肾衰竭或糖尿病等可因严重的消化道出血而加重，可表现为休克（参见第 204 节）。少量出血可表现为脉搏和血压的直立性变化（直立位脉搏增加 >10 次/min 或血压下降 10mmHg）。对原有心脏病、外周血管疾病或服用影响外周血管药物的患者的直立位血压和脉搏变化的解释应谨慎。慢性失血

患者可有贫血（如虚弱、易疲劳、面色苍白、胸痛或头昏）或肝硬化和门脉高压的症状和体征。消化道出血可能引起肝性脑病（继发于肝功能衰竭的精神状态改变）或肝肾综合征（继发于肝功能衰竭的肾衰竭）。

诊断

在进行诊断性检查之前或同时，应采用输血和其他治疗方法以稳定病情。所有患者需要有完整的病史和体格检查，血液学检查，包括凝血功能检查（血小板计数、凝血酶原时间及部分凝血酶原时间）、肝功能试验（胆红素、碱性磷酸酶、白蛋白、谷丙转氨酶、谷草转氨酶）以及血红蛋白和红细胞压积的反复监测。

有进食或服用制酸剂可缓解的上腹部疼痛史的患者，提示消化性溃疡病，然而许多溃疡病出血的患者并无疼痛史。体重下降和厌食提示消化道恶性肿瘤。吞咽困难提示食管癌或食管狭窄。出血前有呕吐或干呕提示食管的 Mallory-Weiss 撕裂，然而有 50% 的撕裂症患者并无这种病史。出血史（如紫癜、瘀斑、血尿）可能表明是一种出血素质（如血友病）。血性腹泻、发热和腹痛符合炎症性肠病（溃疡性结肠炎、克罗恩病）或感染性结肠炎（如志贺杆菌属、沙门菌属、弯曲菌、阿米巴感染）的表现。鲜血便或大便隐性出血可能是结肠癌和息肉的首发症状，尤其是年龄在 45 岁以上的患者。60 岁以上的无痛性下消化道出血最常见的原因是血管发育异常、憩室病及癌肿或溃疡性息肉。成形粪便表面带有鲜血提示出血来自远端结肠（如内痔）。

服药史可揭示曾使用过破坏胃屏障和损害胃粘膜的药物（如阿司匹林，非甾体类消炎药），服用这些药物的数量和持续时间是重要的，许多患者并不知道大量的非处方镇咳药和止痛药中含有阿司匹林。

在对患者的生命体征作出评估后，体格检查应包括检查鼻咽部以排除来自鼻和咽部的出血。应寻找外伤的证据，特别是头、胸及腹部。蜘蛛痣、肝脾肿大和腹水是慢性肝病的表现。心脏瓣膜疾病与消化道出血有关；动静脉畸形尤其是胃肠粘膜的动静脉畸形可能与遗传性出血性毛细血管扩张（Rendu-Osler-Weber 综合征）有关，其中消化道多发性血管瘤是反复发作性血管瘤的原因。皮肤指甲床和消化道的毛细血管扩张可能与硬皮病或混合性结缔组织病有关，直肠指诊对诊断肿块、肛裂和痔是必需的，粪便的颜色也应被记录，对粪便标本进行隐血试验可使检查臻于完善。

对疑有上消化道出血的患者应作鼻胃吸引和灌洗，血性鼻胃吸引物提示上消化道出血，但约 10% 的患者鼻胃吸引物阴性，咖啡样吸引物表明出血缓慢或停止，持续的鲜红色吸引物提示活动性大量出血，鼻胃吸引也有助于监测出血状况。

全视式内镜（采用可弯曲的内镜检查食管、胃和十二指肠）对明确诊断和确定出血部位具有很高的价值。在急性上消化道出血中，不能选用上消化道钡餐检查，因为其精确性低于上消化道全视式内镜，若有多个病灶，不能确定出血部位，而且还有可能影响随后的内镜检查或血管造影。

若无全视式内镜，可在病情稳定（36~48 小时后）进行上消化道钡餐 X 线检查，对已确定有上消化道出血而全视式内镜检查阴性或不明确的患者，也可考虑进行上消化道钡餐检查，在检查前应恢复血容量并使患者病情足够稳定。

对于便血，可弯曲的乙状结肠镜检查常可发现远端病变（如痔、炎症性肠病、癌肿或息肉），可弯曲的乙状结肠镜和肛门镜也是检查便血的首选诊断性检查。若这些检查仍不能明确诊断，而出血不止，则需进一步检查。为了排除上消化道出血，应作鼻胃吸引检查，若吸引物无胆汁，而有血液或咖啡样血，应作上消化道全视式内镜检查，若有胆汁或无血液，则应根据便血程度作择期或急诊结肠镜检查。在足够清洁肠道（如口服硫酸盐类泻剂清除肠内血液、凝血块和粪便）后由经验丰富者作急诊结肠镜检查常可判定结肠出血部位。血管造影和钨标记的胶体或红细胞扫描可能有助于诊断，但仅在出血量较多时才可显示出血部位，限制了其应用价值。出血速度 $>0.5\text{ml/min}$ （有的规定 $>1\text{ml/min}$ ）时，血管造影才可显示造影剂外溢。对便血停止的患者，应择期进行结肠镜检查。

对隐性出血的患者，应选择性地应用消化道钡餐和内镜检查以明确诊断，选用前者或后者取决于以下因素：当地条件、熟练程度及患者接受程度。对下消化道出血的患者，应首选结肠镜检查，若无结肠镜或患者拒绝，可气钡对比钡餐灌肠和乙状结肠镜联合检查。若患者贫血和粪便隐血试验阳性，结肠镜检查优于钡剂灌肠。若起初钡剂灌肠和乙状结肠镜检查都是阴性或仅提示憩室，则应进行结肠镜检查。若下消化道检查阴性，而患者粪便隐血试验持续阳性或有上消化道疾病的症状，应作全视式内镜检查。若全视式内镜和结肠镜检查都是阴性而粪便隐血试验持续阳性，应考虑进行包括小肠全长的上消化道系列检查、小肠镜检查、钨标记的胶体或红细胞扫描检查。

治疗

呕血、黑便或便血在被否定前应被视为急症。对严重消化道出血的患者应被收入重症监护病房，并由有胃肠病专家、胃肠外科医师和熟练护士组成的小组进行处置。在活动性消化道出血，特别是有咽反射功能不全和反应迟钝或意识丧失的患者中，由吸入血液所致的呼吸道并发症常可成为该病发病率和病死率的主要原因。为了防止意识改变患者的这种并发症，应考虑作气管内插管以保证呼吸道畅通。

失血的评价和恢复 绝大多数消化道出血患者可自动停止（如约 80% 无门脉高压的上消化道出血患者可自行停止）。大量出血常表现为脉率 >110 次/分，收缩压 $<100\text{mmHg}$ ，直立位血压下降 $\geq 16\text{mmHg}$ ，少尿，四肢湿冷和由于脑血流灌注减少所致的精神状态的改变（精神混乱、定向力障碍、嗜睡、意识丧失、昏迷）。红细胞压积是失血的价值指标，但若出血在几小时前发生，则不一定准确，因为通过血液稀释完全恢复血容量需要数小时。若有进一步出血的危险、血管并发症、合并其他病态或严重疾病及老年患者，通常需要输血使红细胞压积维

持在 30 左右, 现多推荐成分输血。在血容量适量恢复后, 还需严密观察继续出血的征象 (如脉搏加快、血压下降、呕新鲜血液、再次出现稀便或柏油样便)。

若患者正在呕吐, 作为一种监视继续出血或再次出血的手段, 可使用鼻胃管 (多用 Salem 泵)。若胃内有血块, 尤其在准备作诊断性内镜前, 可用粗大的 Ewald 管洗胃。

特殊治疗视出血部位而定。对出血已控制的消化性溃疡患者的治疗, 参见第 23 节。虽然在一些医院已采用内镜下凝固疗法 (如双极电凝法、注射硬化剂、热探头或激光) 可暂时性控制出血, 有时也需要紧急手术, 特别是对年老患者, 早期手术控制胃出血可减少病死率。在诊断性内镜检查时, 可用内镜下凝固治疗活动性溃疡出血或溃疡灶内可见的非出血性血管。活动性静脉曲张破裂出血可用加压素或奥曲肽、食管胃填塞管 (Sengstaken-Blakemore) 或胃填塞管 (Linton)、内镜下套扎或硬化剂疗法、经颈肝内门体分流术 (TIPS)。

或在极少情况下需要门体分流手术治疗。尽管内镜下套扎或硬化剂治疗是绝大多数医院治疗食管静脉曲张破裂出血的主要手段, 但尚无一种完善的方法。对套扎或硬化剂治疗失败的患者, 可考虑作经颈肝内门体分流术、分流手术或肝移植。血管造影术在上消化道出血诊断和治疗中的作用有限, 但有潜在意义, 若病灶已被查明, 导管可留置该处, 可供输注加压素或作栓塞治疗。

绝大多数下消化道出血的患者无需特殊的紧急治疗。对于严重的进行性憩室出血, 可能需要手术或作动脉内输注加压素的血管造影术。对于严重和反复的结肠血管瘤出血, 可首选热探头或双极电凝法内镜下凝固疗法, 对内镜治疗失败的血管瘤患者, 可采用手术治疗。其他下消化道出血病灶 (如息肉或癌肿) 可在结肠镜下作息肉切除或手术切除。急性或慢性内痔出血常采用内科治疗, 无效者可经肛门镜采用橡皮筋结扎、注射、凝固或手术方法进行治疗。

动静脉畸形

虽然有几种不同的综合征, 但其均有粘膜或粘膜下小血管异常, 直径从 $1\text{mm} \sim >30\text{mm}$ 。

消化道动静脉畸形原因不明。在许多患者中, 常伴有以下情况, 包括严重的瓣膜性心脏病、慢性肾功能衰竭、消化道放疗、慢性肝病、胶原性血管疾病和遗传性出血性毛细血管扩张症 [Rendu-Osler-Weber (ROW) 综合征, 另见第 134 节]。

症状、体征和诊断

动静脉畸形一旦发生消化道出血, 在患者的病程中就会经常出现消化道的反复出血、慢性贫血或严重的急性消化道出血。动静脉畸形的常见部位是胃、十二指肠、近端小肠或右半结肠。放射性毛细血管扩张症的出血部位取决于以前照射

过的区域位置。

常见的上消化道动静脉畸形包括：(1) 伴有胃、十二指肠或近端小肠的毛细血管扩张症的 ROW 综合征；(2) 无其他 ROW 综合征表现的上消化道血管瘤；(3) 西瓜胃，是胃窦部条纹的血管病变。这些上消化道病灶常表现为呕血或黑便。下消化道的动静脉畸形包括：(1) 血管发育异常，常影响右半结肠；(2) 放射性毛细血管扩张症，常位于直肠乙状结肠区域，因为放疗常用于盆腔恶性肿瘤的治疗；(3) 结肠 ROW 毛细血管扩张症，为出血的少见原因。

动静脉畸形出血最常用的诊断方法是上消化道内镜、结肠镜、小肠镜、术中内镜或内脏造影（随出血部位而定）。通常选择性血管造影或简单的剖腹探查常不能发现动静脉畸形，内镜下是否明显常取决于消化道粘膜的微循环，后者常受低血容量状态、麻醉及心排出量降低等因素的影响。锝标记的红细胞扫描较不敏感，诊断价值较低。

血管发育异常是一种见于老年患者的获得性粘膜下动静脉畸形，可引起下消化道出血，典型的血管发育异常病变常为 0.5~1.0cm、鲜红色、平坦或轻度凸起，表面覆有薄层上皮，大多数患者有 2~3 个病变，70%~90% 病变位于右半结肠。

患者常大于 60 岁，表现为鲜血便或紫红色便，常有长期的反复无痛性胃肠道出血，并经多种检查（包括剖腹术）未见特殊异常。出血可表现为急性或大量出血，而无低血压表现。虽然内镜或肠系膜造影可有假阳性，却是最好的诊断方法。

治疗

原发病或促发因素的确切治疗（如心脏瓣膜成形术，肾移植）可治愈上消化道血管瘤或结肠发育不良的出血。幽门窦切除术可治疗西瓜胃，内镜下凝固疗法（用热探头、激光或双极电凝）仅为姑息治疗，因为高危患者在 2 个月内又可产生新的动静脉畸形。雌激素和孕酮的联合疗法对某些患者可能有效。缺铁性贫血的患者常需补充铁。大便隐血试验、红细胞压积和血清铁的测定可监视消化道动静脉畸形的复发和早期再出血。在绝大多数患者，采用长期补铁和定期内镜下凝固疗法治疗新的动静脉畸形常可控制消化道出血和贫血。

对已发生出血的血管发育异常需要治疗，因为它可导致慢性反复性出血。对严重的活动性出血，在患者稳定后，经动脉或静脉注射加压素可能达到快速控制，但疗效不定，然后可通过内镜下凝固疗法或手术以确切治疗。治疗的难点在于消除其他消化道出血的潜在原因，发现所有的动静脉畸形病灶。若病灶不大或不多，可首选内镜下热活检钳或激光凝固疗法。常用的手术治疗为右半结肠切除术，因为血管发育异常累及右半结肠，在手术治疗的患者中，约 15%~25% 可发生再出血。

第23节 胃炎和消化性溃疡

通常,胃肠道粘膜受多种机制保护:(1)粘膜可产生粘液和 HCO_3^- ,在胃腔(低pH)和胃粘膜(高pH)之间可产生一pH梯度,粘液可为胃酸和胃蛋白酶扩散的屏障;(2)上皮细胞可通过膜转运系统清除过多的氢离子(H^+),也可通过紧密联合防止 H^+ 的逆扩散;(3)粘膜血流可清除扩散至上皮层的过多的酸。多种生长因子(如表皮生长因子、胰岛素样生长因子I)和前列腺素与粘膜修复和维持粘膜完整有关。

胃 炎

胃粘膜的炎症。

根据粘膜损伤的严重程度,可将胃炎分为糜烂性胃炎和非糜烂性胃炎,也可根据胃累及的部位进行分类(如贲门、胃体、胃窦)。根据炎性细胞的类型,在组织学上可将胃炎进一步分为急性胃炎和慢性胃炎。然而尚无一种分类方法与其病理生理完全吻合,各种分类尚有重叠。

急性胃炎表现为贲门和胃体部粘膜的中性粒细胞浸润。慢性胃炎常有一定程度的萎缩(粘膜丧失功能)和化生,常累及贲门,伴有G细胞丧失和胃泌素分泌减少,也可累及胃体,伴有泌酸腺的丧失,导致胃酸、胃蛋白酶和内源性因子的减少。

急性糜烂性胃炎

病因学包括药物(特别是非甾体类消炎药)、酒精和急性应激,如严重疾病患者。少见原因包括辐射、病毒感染(如巨细胞病毒)、血管损伤和直接创伤(如鼻胃插管)。

内镜下,可见为粘膜的点状表面糜烂,不累及深层,多伴有一定程度的出血(多为粘膜下瘀点)。

急性应激性胃炎是糜烂性胃炎的一种,可见于严重疾病患者,临床上由胃和十二指肠粘膜损伤导致上消化道明显出血的比例增加。危险因素包括严重烧伤、中枢神经系统创伤、败血症、休克、伴有机机械通气的呼吸衰竭、肝和肾功能衰竭和多脏器功能障碍。急性应激性胃炎的其他预测因素包括患者在重症监护病房的住院时间及期间未接受肠道营养的时间长短。总之,患者的病情越严重,发生明显出血的危险性就越高。

严重患者发生急性糜烂性胃炎的病理机制可能为胃粘膜屏障功能减弱。胃粘膜的血流减少和可能伴有的酸分泌增加(如烧伤、中枢神经系统创伤和败血症)

可促进粘膜炎症和溃疡的形成。

症状、体征和诊断

通常，患者可能因为病情太重而说不清胃部症状，即使症状存在，常是轻度的和非特异性的。首发的明显体征常为在鼻胃吸引时出现血液，一般发生在严重应激反应的最初 2~5 天内。

内镜检查可明确诊断，某些患者（如烧伤、休克和败血症）在急性损伤 12 小时内可发生急性糜烂。病灶多从胃底部开始，呈瘀点或瘀斑，逐渐融合成 2~20mm 不规则的小溃疡，出血极为少见，组织学病变局限于粘膜，经处理或除去应激后可迅速愈合。病灶可继续发展，累及粘膜下层，甚至穿透浆膜，更为常见的是胃底部发生多处出血，胃窦部也可被累及。头部损伤与其他情况不同，此时胃酸分泌不是减少，而是增加，病灶（Cushing 溃疡）可为孤立，也可累及十二指肠。

预防和治疗

据报道，患者一旦发生严重出血（约见重症监护病房患者的 2%），死亡率可达 60% 以上。大量输血会进一步削弱止血。虽然各种手术和非手术方法如抗分泌的溃疡药物、血管收缩剂、血管造影技术（如动脉栓塞）、内镜下凝固疗法已被采用，但效果并不理想。除全胃切除外，其他手术后的继续出血是常见的，且死亡率与内科治疗相同。

因此，发现高危患者和预防出血是必要的。早期肠道营养已被推荐作为预防出血的手段之一。虽然多数权威人士认为静脉内给予 H_2 拮抗剂、制酸剂或两者合用（参见下文消化性溃疡的治疗部分）可预防出血，但尚有质疑。在重症监护病房内对高危患者静脉内予以 H_2 拮抗剂或制酸剂的标准为胃内 pH>4.0。然而在严重患者中，中性的胃内 pH 可引起上消化道或口咽部细菌过度生长，使得医院源性肺炎的发生率增加，特别是在机械通气的患者。然而有关这方面的结论尚不一致，需进一步研究。

慢性糜烂性胃炎

内镜下常表现为多发性点状或阿弗他溃疡。慢性非糜烂性胃炎可为特发性，也可由药物（特别是阿司匹林和非甾体类消炎药，参见消化性溃疡的治疗部分）、克罗恩病（参见第 31 节）或病毒感染所引起。幽门螺杆菌可能在此不发挥重要作用。

症状多为非特异性的，可包括恶心、呕吐和上腹部不适。内镜下显示在增厚的皱襞隆起边缘有点状糜烂，中央有白斑或凹陷。组织学变化多样。尚无某种方法具有广泛疗效或可治愈。

治疗多为对症治疗，药物包括制酸剂、 H_2 拮抗剂和质子泵抑制剂（见下文消化性溃疡的治疗），同时应避免服用可使症状加重的药物和食物。复发和恶化

多见。

非糜烂性胃炎

病因学

幽门螺杆菌越来越被认为是引起非糜烂性胃炎的主要原因。幽门螺杆菌是一种螺旋状、革兰氏染色阴性的微生物,可引起绝大多数的非糜烂性胃炎及其并发症。感染可引起胃粘膜炎症,从而影响胃的分泌机制,使胃粘膜对酸的损伤更敏感。

流行病学

幽门螺杆菌是一种全球极常见的慢性感染。在发展中国家,感染最常见于儿童期,卫生条件差、社会经济状况低和居住拥挤与高流行率和早期感染有关。在美国,儿童期感染少见,感染随年龄而增加。黑种人感染比白种人多见。虽然确切的传播途径尚不清楚,但在大便、唾液和口腔分泌物培养物中可见幽门螺杆菌,提示口-口、粪-口传播途径。感染有家庭和护理机构内的人群聚集现象。护士和胃肠病医师为高危人群。细菌也可通过不适当的未消毒的内镜操作所传播。

病理学

浅表性胃炎 常见的浸润细胞为混有中性粒细胞的淋巴细胞和浆细胞。炎症为表浅性的,可累及胃窦部、胃体部或两者兼有,通常不伴有萎缩或化生。由于幽门螺杆菌相关性浅表性胃炎的发病率高,而临床后遗症(如消化性溃疡)发生率低,故对无症状患者无清除幽门螺杆菌的明确指征。绝大多数带菌者仅有轻度的组织学改变,没有明显的临床症状。

深在性胃炎 深在性胃炎多有症状(不典型的消化不良),粘膜全层至肌层均有单核细胞和中性粒细胞浸润,但很少有渗出液或腺脓肿,症状呈斑块状,可有浅表性胃炎同时存在。对有症状的患者可试用抗生素清除幽门螺杆菌(见下文消化性溃疡的药物治疗部分)。

胃萎缩 多种损伤可引起胃腺的萎缩,特别是胃炎,尤其是长期的贲门部胃炎(B型)。部分萎缩性胃炎的患者具有壁细胞抗体,通常与胃体胃炎(A型)和恶性贫血有关。

萎缩可无特殊症状,内镜下粘膜可正常,直至萎缩达到相当程度,甚至粘膜下血管已可见时。当完全萎缩时,胃酸和胃蛋白酶分泌减少,内因子也可能消失,导致维生素 B₁₂吸收障碍。

化生 在非糜烂性胃炎中,通常存在两种类型的化生:粘膜腺化生和肠化生。粘膜腺化生(假幽门腺化生)发生于严重萎缩的胃腺,特别是在胃小弯侧,其逐渐被粘膜腺(胃窦粘膜)所替代。胃溃疡多发生于胃窦和胃体粘膜交界处,但它究竟是胃窦化的原因或结果尚不清楚。肠化生多由于慢性粘膜损伤所引起,胃粘膜可化生为与小肠粘膜相似,具有杯状细胞、内分泌(肠嗜铬或肠嗜铬样)

细胞、未成熟的绒毛，甚至具有小肠粘膜功能（吸收）的特性。肠化生常由胃窦部开始，可扩展至胃体部。在组织学上，肠化生可分为完全和不完全两种，在完全肠化生中，胃粘膜在组织学和功能上完全被小肠粘膜所替代，可吸收营养和分泌肽类。在不完全肠化生，胃的上皮细胞在组织学上与大肠相似，多表现为发育不良。肠化生与胃癌有关。

诊断

通过症状可疑诊非糜烂性胃炎，但确诊需要通过内镜和活检。绝大多数幽门螺杆菌相关性胃炎是无症状的，此时对感染的检查和治疗常无必要。对诊断后需要治疗的患者，检测幽门螺杆菌可分为无创性和有创性两种。

无创性检查价格较为低廉，不需要内镜检查。最常用的血清学检查是检测幽门螺杆菌的 IgA 和 IgG 抗体，初始感染的敏感性和特异性 >85%。然而由于绝大多数消化不良患者的内镜检查无消化性溃疡，内镜检查消化性溃疡发现率为 10%~15%，且幽门螺杆菌在非溃疡性消化不良发病机制中的作用尚不明确，故通过无创性方法对每例消化不良患者进行幽门螺杆菌检查将导致不必要的治疗。采用无创性方法诊断和治疗所有消化不良患者的费用-效益结果尚无定论。对未治疗的患者，血清抗体浓度持续上升，表明一种持续性的免疫反应。在清除幽门螺杆菌后，血清学阳性可持续 3 年以上，然后抗体浓度缓慢下降。由于清除后血清浓度仍可升高，故血清学检查对评价幽门螺杆菌的清除尚不可靠。由于其准确性和价格低廉，血清学检查可作为无创性的诊断幽门螺杆菌初始感染的方法。

尿素呼气试验为口服 ^{13}C 或 ^{14}C 标记的尿素，若已感染幽门螺杆菌，则病原体分解尿素，释放 CO_2 ，从呼气中排出，可于吞入尿素 20~30 分钟后在呼气标本中定量检测，其敏感性和特异性 >90%。尿素呼气试验对证实幽门螺杆菌治疗后的是否清除具有良好价值。但若近期内应用抗生素或合用质子泵抑制剂可出现假阴性，因此随访应至少在停用抗生素 4 周后进行。

有创性方法需要作胃镜和粘膜活检，仅适用于作胃镜检查的患者。虽然细菌培养具有高度特异性，但由于细菌需要复杂营养而使培养十分麻烦，因此在临床上不常用。胃粘膜活检的组织染色的敏感性和特异性 >90%，由于感染多位于胃窦部，故也应在此部位进行活检，最好是距幽门 1~2cm 内。

快速尿素酶试验（RUT）是将胃活检标本置于含尿素和 pH 敏感颜色指示剂的凝胶或膜上，若标本中含有细菌，则细菌尿素酶水解尿素，使得培养基的颜色发生改变。故 RUT 的敏感性和特异性 >90%。由于其准确、易于操作、价格相对低廉，RUT 可作为有创性诊断幽门螺杆菌的方法。若近期内应用抗生素或应用质子泵抑制剂治疗，由于抑制细菌生长，可出现假阴性，故此时诊断应通过组织学检查证实。

治疗

对慢性非糜烂性胃炎，治疗应直接针对清除幽门螺杆菌（见下文消化性溃疡

的治疗部分)。对幽门螺杆菌阴性的患者,治疗应直接选用抑酸剂(如 H_2 拮抗剂、质子泵抑制剂)或制酸剂。

手术后胃炎

除胃泌素瘤患者外,在胃部分切除或次全切除术后早期常可发生萎缩性胃炎,残胃的胃体部粘膜化生也颇为常见。胃炎的程度以吻合口处最为明显。

可能有下列几种机制:迷走神经切断可引起迷走神经的营养丧失;胆汁的浸润可损害胃粘膜;胃窦部胃泌素和亲胃激素的丧失可导致壁细胞和胃蛋白酶细胞的减少。

内镜和组织学的检查结果常不一致,症状与胃炎的程度也往往不相称。胃切除术后胃炎常可发生严重萎缩,导致胃酸缺乏,内因子也可能丧失,有些患者可发生维生素 B_{12} 缺乏(输入袢内细菌的过度生长也可促使维生素 B_{12} 缺乏)。在胃部分切除术 15~20 年后发生胃腺癌的相对危险性增加,然而由于胃切除术后胃腺癌的发生率较低,常规的内镜监测可能不具有良好的费用-效应关系。临床医师对该人群的任何上消化道症状或所见(如贫血)进行评估应进行积极检查。

恶性贫血

(参见第 127 节维生素 B_{12} 缺乏性贫血)

恶性贫血是由于维生素 B_{12} 吸收障碍引起的巨细胞贫血。此时胃腺可严重萎缩,壁细胞丧失,不能分泌内因子,而内因子是维生素 B_{12} 吸收的辅助因子,80%以上的患者胃窦部无变化(A型胃炎)。

有多种迹象提示本病具有免疫学和遗传基础。在恶性贫血患者,90%患者具有抗壁细胞及其成分的抗体,包括抗内因子和质子泵 H^+ 、 K^+ -ATP 酶抗体,而在其他类型的萎缩性胃炎中,存在这些抗体的患者少于 20%。半数恶性贫血的患者同时有甲状腺抗体,反之壁细胞抗体也可见于 30% 的甲状腺炎患者。在恶性贫血患者的亲属中,10%~20% 可出现恶性贫血样胃炎和萎缩,65% 有壁细胞抗体,20% 有内因子抗体。低球蛋白血症也可能与恶性贫血相关。最近研究发现某些恶性贫血患者可能由幽门螺杆菌慢性感染引起。胃切除、长期应用 H_2 拮抗剂或质子泵抑制剂、粘液水肿也可导致相似的内因子分泌缺乏。偶尔恶性贫血为先天性的。

但恶性贫血患者发生胃腺癌的相对危险度是年龄配对对照组的 3 倍,虽然通过内镜监测胃癌的发生尚无定论,在没有获得进一步的资料前,初始内镜检查可能是合理的,若无组织学异常(如发育不良)或症状变化,内镜随访无必要。由于无酸,胃泌素分泌不受抑制,故血清胃泌素升高(常 $>1000\text{pg/ml}$)。除胃肠外替代维生素 B_{12} 外,无需其他治疗。

少见的胃炎综合征

Ménétrier 病 是一种少见的特发性疾病，表现为累及胃体部的肥厚胃皱襞，有时可能累及胃窦部；腺体萎缩，胃小凹高度增生，常伴有粘膜腺化生，轻度炎症和胃粘膜增厚；由于胃肠道蛋白丢失导致的低蛋白血症（最常见的实验室异常）。随着疾病的发展，酸和胃蛋白酶分泌减少，可产生胃酸过少。在临床上，该病常发生于 30~60 岁的成年人，男性多见，症状是非特异性的，但常包括上腹部疼痛、恶心、体重减轻、水肿和腹泻。

鉴别诊断包括淋巴瘤，常有多发性胃溃疡；粘膜相关淋巴组织（MALT）淋巴瘤，常伴有单克隆 B 淋巴细胞的广泛浸润；胃泌素瘤，常伴有胃皱襞肥大；Cronkhite-Canada 综合征，是一种伴有腹泻的粘膜息肉样蛋白丢失综合征。虽然钡剂检查有明显增厚而弯曲的皱襞可提示诊断，但常需通过内镜的深层活检以证实胃小凹的增生及基底腺为粘膜腺所取代。

各种治疗已被试用，包括抗胆碱能药、抗分泌药和皮质激素，但没有一种被证明非常有效。对伴有严重低蛋白血症的患者，可能需要作部分或全胃切除。

嗜酸性细胞性胃炎 是一种粘膜、粘膜下层和肌层具有广泛嗜酸性细胞浸润的病变，常累及胃窦部，它多为特发性的，也可由线虫感染所引起。症状包括恶心、呕吐和早饱感。受累部位的活检标本可见累及深层的嗜酸性细胞浸润。对特发性患者，皮质激素治疗可能有效，但若发生幽门梗阻，可能需要手术治疗。

MALT 淋巴瘤（假性淋巴瘤） 是一种少见的胃粘膜内有大量淋巴样组织浸润的病变，与 Ménétrier 病相似（见下文消化性溃疡并发症中的胃癌部分）。

全身疾病导致的胃炎 类肉瘤、结核、淀粉样病、肉芽肿病也可引起胃炎，但常无重要意义。

物理因素导致的胃炎 腐蚀剂（特别是酸性化合物）的摄入和放射可引起胃炎。16Gy 可引起明显的深在性胃炎，对胃窦部的损害较胃体部明显。幽门狭窄甚至穿孔是放射性胃炎的可能并发症。

感染性（败血症）胃炎 在缺血、吞入腐蚀剂或放射后，细菌可侵入胃粘膜，引起急性化脓性胃炎。在 X 线下，气体充斥而勾画出粘膜轮廓。病情可表现为急腹症，病死率极高，常需手术治疗。

虚弱或免疫受损的患者可发生病毒或真菌感染性胃炎，包括念珠菌属、组织胞浆菌病、巨细胞病毒或毛霉菌病，凡发现有渗出性胃炎、食管炎或十二指肠炎的患者应考虑这些诊断。

消化性溃疡

穿透至粘膜肌层的胃肠道粘膜的局限性损伤，通常发生于胃（胃溃疡）或十二指肠近端数厘米（十二指肠溃疡）内。

溃疡的大小可从几毫米至几厘米大小不等，溃疡与糜烂的区别在于穿透的深度：糜烂更为表浅，不累及粘膜肌层。

由于对幽门螺杆菌在酸-消化性疾病中的主要作用认识的加深，故对消化性溃疡的诊断和治疗发生了巨大变化。

病因学和发病机制

虽然传统理论认为高酸分泌是消化性溃疡主要的发病机制，但并不具有广泛性。现已发现胃酸高分泌并不是绝大多数溃疡发生的主要机制。某些因素，如幽门螺杆菌、非甾体类消炎药等可破坏粘膜的正常防御和修复功能，使粘膜对酸的损伤更敏感。

幽门螺杆菌引起胃粘膜损伤的确切机制尚不清楚，但有几种假说已被提出。病原菌产生的尿素酶可分解尿素生成氨，后者可使病原菌在胃的酸性环境中生存，也可能破坏胃粘膜屏障，导致上皮损伤。幽门螺杆菌产生的细胞毒素也与宿主的上皮损伤有关。粘膜水解酶（如细菌蛋白酶、脂酶）可能参与粘膜层的降解，使得上皮对酸的损伤更加敏感。最后由炎症引起的细胞因子产生也可能在粘膜损伤及其随后的溃疡形成中发挥作用。

非甾体类消炎药可通过局部和全身作用促进粘膜炎症和溃疡形成。由于非甾体类消炎药在胃内是以弱酸和非离子状态存在，故可自由通过胃粘膜屏障到达上皮细胞，释放 H^+ ，引起细胞损伤。全身作用是通过抑制环氧化酶的活性引起前列腺素生成减少而实现，这可导致胃内微环境的改变（如胃血流减少，粘液和 HCO_3^- 分泌降低，细胞修复和复制功能下降），从而引起粘膜防御机制的损伤。

症状和体征

症状取决于溃疡的部位和患者年龄。许多患者，特别是老年患者，只有极少甚至无症状。最常见的症状为疼痛，多位于上腹部，可为进食或制酸剂所缓解，疼痛常被描述为烧灼痛、咬痛或饥饿感，病程具有长期性和反复性，约半数患者具有典型的症状。

通常胃溃疡的症状无固定形式（如进食有时可加重疼痛，而不是缓解疼痛），特别是对幽门管溃疡，后者常伴有因水肿和瘢痕导致的梗阻症状（如胃胀、恶心、呕吐）。

在十二指肠溃疡中，疼痛的形式倾向于固定。患者在晨起时无痛，但在午间出现疼痛，可为进食所缓解，但在餐后 2~3 小时后又出现疼痛。患者常有夜间痛醒，后者高度提示十二指肠溃疡。

诊断

患者的病史可提示诊断，并可通过下列检查予以确诊。胃癌可能与溃疡病症状相似，必须排除，特别是年老、体重减轻或诉有严重或顽固性症状的患者。内镜、细胞学检查和多次活检是鉴别良性和恶性溃疡的可靠方法。由于十二指肠溃疡恶变的发生率极低，通常不需要活检。对具有严重溃疡素质的患者，特别是多

发性溃疡和位于非典型部位的溃疡（如球后溃疡），应考虑胃泌素分泌的恶性疾病和胃泌素瘤（参见第34节）。

纤维内镜检查是诊断和治疗消化性溃疡的有力手段，另一种诊断方法是气钡对照双重造影，虽然两种方法具有相同的敏感性，但内镜越来越成为诊断的选择。内镜检查对诊断食管炎、食管溃疡及位于胃后壁或吻合口的溃疡更为可靠。相反，约10%的球部溃疡和球后溃疡可为内镜检查所漏诊，当临床症状高度怀疑时，有时可通过钡剂检查进行随访。内镜检查可对胃和食管病变作活检和细胞刷检查，以鉴别简单的溃疡或溃疡性胃癌。内镜检查也可用于确诊幽门螺杆菌感染。

并发症

出血 出血（参见第22节）是消化性溃疡最常见的并发症。症状包括呕血（呕鲜血或“咖啡样”物），解血样或柏油样黑便（分别称便血或黑便），和因失血所致的虚弱、直立性低血压、晕厥、口渴和出汗。

若由溃疡引起的出血持续存在或再发，有几种方法可供选择。可行内镜检查，并通过电凝、热电极、激光或注射酒精、硬化剂或肾上腺素进行凝固止血。在凝固治疗后，仍可再发出血。对出血部位的血管分支进行血管造影栓塞也可控制出血。

在内镜检查溃疡确诊，且出血被控制后，患者应禁食并静脉给予 H_2 拮抗剂以抑酸。当患者病情稳定，无再出血的征象时，可进食并口服抗分泌药（ H_2 拮抗剂或质子泵抑制剂），如有必要，可开始抗幽门螺杆菌治疗。

当有以下适应证时，可作急诊手术：尽管已进行适当的治疗和输血，患者的脉搏、血压和红细胞压积仍提示病情恶化；为了维持脉搏和血压稳定，24小时内需输血6次以上；出血已停止，但复发后又需多次输血。

穿透（局限性穿孔） 消化性溃疡可穿透胃和十二指肠壁，抵达相邻的局限间隙（网膜囊）或器官（如胰腺、肝脏），粘连可阻止漏出物进入游离的腹膜腔内。疼痛可很剧烈、持久，且放射到腹腔以外的其他部位（常为背部，系十二指肠后壁溃疡穿孔至胰腺所致），随患者体位而改变。对比放射性检查或CT可明确诊断。若内科治疗不能治愈，则应采取手术治疗。

穿孔 穿孔常表现为急腹症。穿透至腹膜腔的溃疡常位于十二指肠前壁，较少位于胃部。患者突然感到剧烈持久的上腹部疼痛，迅速扩展至整个腹部，常逐渐以右下腹部最为显著，有时可放射至单肩或双肩。患者常静卧不动，因为即使深呼吸也会使疼痛加剧。腹部有剧痛，反跳痛明显，腹肌强直（木板样），肠鸣音减弱或消失。老年患者、垂死者、使用皮质激素治疗者或免疫抑制者症状可不明显。

诊断可依靠直立位或侧卧位腹部X线检查确定，可见膈下或腹腔内有游离气体，但即使未见气体也不能排除诊断。

腹痛和腹肌强直在穿孔发生几小时后可部分减轻,患者情况似有改善。然而可能发生腹膜炎并伴有体温升高,患者病情严重恶化,若患者出现脉搏加快、血压下降和尿量减少,可能会发生休克。

胃出口梗阻 这可能是由于溃疡伴有的瘢痕、痉挛或炎症所引起。症状包括反复大量呕吐,多发生于傍晚,在最后一次进食后6小时仍可发生。进食后持续性腹胀或饱满感和食欲下降常提示胃出口梗阻。长时间呕吐可导致体重下降、脱水和碱中毒。

若患者的病史提示梗阻,则体格检查、胃内容物抽吸或X线检查可提供食物潴留的客观依据。若进食后6小时仍继续存在振水音或禁食一夜后抽吸的液体或食物残渣>200ml,提示胃潴留。若胃抽吸显示有明显的胃潴留,则应使胃排空,进行内镜或X线检查以确定梗阻的部位、原因和程度。

若梗阻系因活动性幽门管溃疡的水肿或痉挛所致,应采用胃减压和抑酸(如静脉注射 H_2 拮抗剂)治疗。应检测和纠正因长期呕吐和持续鼻胃吸引所致的脱水和电解质紊乱,不主张应用促动力药物,通常梗阻在2~5天内缓解。长期的梗阻可能是由于消化性瘢痕引起,内镜下幽门管气囊扩张治疗也许有效。在某些患者中,需要手术治疗以缓解梗阻。

胃癌(参见第34节) 幽门螺杆菌与胃体和胃窦部的肠型腺癌有关,而与胃贲门部的癌肿无关,幽门螺杆菌感染患者发生胃癌的可能性为非感染者的3~6倍。胃淋巴瘤、胃粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤也与该感染有关。

MALT淋巴瘤 是由幽门螺杆菌感染引起的B淋巴细胞单克隆增生引起的恶性肿瘤。该病常伴有浅表性胃溃疡,可由溃疡边缘和周围粘膜的活检而偶被发现。根除幽门螺杆菌可治愈某些患者,因此,对局限性MALT淋巴瘤进行抗幽门螺杆菌治疗、记录细菌的治愈情况和在化疗或放疗前紧密监测肿瘤的进展情况是合适的。尚无资料表明根除细菌可预防胃炎发展为胃癌或胃淋巴瘤,因此认为诊断和治疗幽门螺杆菌可预防恶性并发症是没有科学根据的,特别是由于胃癌在美国相对少见。

复发 经传统抗溃疡治疗停止后,胃和十二指肠溃疡的一年复发率>60%,长期应用 H_2 拮抗剂或质子泵抑制剂可减少溃疡病复发的危险性,这与所用抑酸剂的剂量相关。经抗幽门螺杆菌治疗后,溃疡病的复发率明显减低(<10%)。

消化性溃疡复发最常见的原因是未根除幽门螺杆菌。对复发的患者,应查明可能存在的持续感染。若感染存在,应再一次行抗幽门螺杆菌治疗。

其他影响复发的因素包括应用非甾体类消炎药和吸烟。对非甾体类消炎药所致消化性溃疡患者,推荐长期应用米索前列醇或抗分泌药(如 H_2 拮抗剂、质子泵抑制剂)。偶尔,胃泌素瘤(Zollinger-Ellison综合征)可能为难治性或复发性溃疡的原因。

治疗

过去对胃和十二指肠溃疡的治疗集中于中和或降低胃液酸度,而现已转向根除幽门螺杆菌。对伴有急性溃疡的所有幽门螺杆菌感染的患者和过去经内镜或钡剂检查诊断为胃溃疡或十二指肠溃疡的患者,即使无症状或正在进行长期的抗酸治疗,也应考虑进行抗菌治疗,因为根除幽门螺杆菌可预防远期并发症,尤其对过去史中有并发症(如出血、穿孔)的患者,就更为重要。

对幽门螺杆菌的抗菌治疗是不断发展的。因为没有一种抗生素能够治疗绝大多数的幽门螺杆菌感染,故不主张单一用药。最初推荐以铋剂为基础的三联疗法,现在受到更为简单的两联疗法的挑战,后者包括抗酸药。不管应用何种疗法,抗生素的耐药性、医师的建议及患者的依从性是决定治疗成功的关键。

H_2 拮抗剂在消化性溃疡的治疗中具有一定作用,但若单用,不再是主要的治疗措施,常作为抗幽门螺杆菌治疗方案中抗分泌药物。每种药物(西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁、尼扎替丁)虽具有不同的效力和半衰期,但都是组织胺 H_2 受体的竞争性拮抗剂。组织胺在迷走神经和胃泌素刺激的酸分泌中具有重要作用,使得 H_2 拮抗剂能有效抑制基础酸分泌和由食物、迷走神经和胃泌素刺激引起的酸分泌,胃液量和由组织胺引起的胃蛋白酶也相应下降。

H_2 拮抗剂可被胃肠道很好吸收,其生物利用度为37%~90%,在服药后30~60分钟可发挥作用,其峰值在1~2小时,静脉给药的效应更为迅速,其作用持续时间与剂量呈正比,范围为6~20小时,可生成几种无活性或活性较小的肝脏代谢物,但大部分以原形经肾脏被清除,用药时应根据肾功能而调节剂量。血液透析可清除 H_2 拮抗剂,因此透析后需重新给药。对老年患者用药量应减少。

西咪替丁具有轻微的抗肾上腺素能作用,表现为可逆性的男性乳房发育,少见的是个别长期大剂量应用的患者(如分泌过多者)可出现阳痿。据报道应用各种 H_2 拮抗剂可出现神志改变、腹泻、皮疹、药物热、肌痛、血小板减少症、窦性心动过缓及在快速静脉给药后可出现低血压,这可见于<1%的患者,但在老年患者中较常见。

西咪替丁可与P-450微粒体酶相互作用,可延迟其他药物的代谢物(如苯妥英、华法林、茶碱、安定、利多卡因)从该系统的清除,其他 H_2 拮抗剂的这种作用较西咪替丁为小。

质子泵抑制剂是壁细胞顶端分泌膜上质子泵(酸)泵(即 H^+ 、 K^+ -ATP酶)的强抑制剂。它能完全抑制酸分泌,而且作用时间很长。

质子泵抑制剂是许多抗幽门螺杆菌治疗方案中的主要成分。在活动性十二指肠溃疡或胃溃疡抗菌治疗结束后,继续口服奥美拉唑每日20mg或兰索拉唑30mg,连续2周,可促进溃疡愈合,当非甾体类消炎药相关的胃溃疡或十二指肠溃疡患者需继续应用非甾体类抗炎药时,质子泵抑制剂对溃疡的愈合作用比 H_2 拮抗剂更有效。

最初人们认为长期应用质子泵抑制剂易形成胃癌,但并非如此。同样服用质子泵抑制剂的幽门螺杆菌感染患者可出现胃萎缩,但不引起化生,也不增加发生胃腺癌的危险性。理论上,长期的酸抑制可引起细菌过度生长、肠道感染和维生素B₁₂吸收障碍,但在实际中并未观察到。

某些前列腺素(特别是米索前列醇)可抑制酸分泌和提高粘膜的防御机制。前列腺素衍生物在治疗消化性溃疡病主要是作用于非甾体类消炎药诱发的粘膜损伤区域。对具有非甾体类消炎药诱发的溃疡高危患者(如老年患者,过去曾发生过溃疡或溃疡并发症者,同时正在服用皮质激素者),在服用非甾体类消炎药的同时,推荐口服米索前列醇200 μ g,每日4次。米索前列醇的常见副作用是腹部痉挛和腹泻,可见于30%患者中。米索前列醇是一种强堕胎药,绝对禁忌于未服用避孕药的育龄期妇女。

硫糖铝是一种蔗糖-铝复合物,可促进溃疡愈合,它对酸的分泌量和胃泌素分泌没有影响,其可能作用机制为抑制胃蛋白酶与其底物的相互作用,刺激粘膜前列腺素的合成和结合胆盐,硫糖铝对已发生溃疡的粘膜具有营养作用,这可能与其结合多种生长因子并促进其在溃疡部位集中有关。在胃的酸性环境中,硫糖铝可以分解并在溃疡基底部形成屏障,保护胃粘膜免受酸、胃蛋白酶和胆盐的损害。

硫糖铝的全身吸收极少,3%~5%的患者可发生便秘,硫糖铝可与其他药物结合,干扰其吸收。

抗酸药可缓解症状,促进溃疡愈合和减少复发。它价格相对低廉,但每天需服用5~7次,对溃疡愈合合理抗酸药方案为餐后1小时、3小时及临睡前服用液体15~30ml或片剂2~4粒,每日的抗酸药总量可产生200~400mEq的中和能力。

通常有两种抗酸药:(1)可吸收的抗酸药(如碳酸钠)产生快速、完全的中和作用,偶尔可短期使用以间歇性缓解症状,但因其可被吸收,持续应用可引起碱中毒或乳碱综合征。(2)不吸收的抗酸药(相对不溶解的弱碱)由于全身性副反应较少而常被选用,它可和盐酸相互作用,形成吸收差的盐,提高胃内pH,当胃内pH>4.0时,胃蛋白酶活性下降,胃蛋白酶可被某些制酸药所吸附。制酸药可干扰其他药物(如四环素、地高辛、铁剂)的吸收。

氢氧化铝是一种相对安全的常用制酸药。由于铝在胃肠道内可结合磷酸盐,长期应用偶尔可导致磷缺乏,在酒精中毒、营养不良、肾脏疾病,包括正在接受血液透析的患者中,发生磷缺乏的可能性增加。氢氧化铝可引起便秘。

氢氧化镁较氢氧化铝的作用更强,但可引起腹泻。为了限制腹泻,许多专利的制酸药中含有氢氧化铝和氢氧化镁,有的则含有氢氧化铝和三硅酸镁,后者中和胃酸的能力较弱。因为少量的镁可被吸收,所以对有肾脏疾病的患者,应慎重使用镁制剂。

抗幽门螺杆菌治疗 铋剂、甲硝唑和四环素联用治疗幽门螺杆菌感染是第一种也是最常应用的治疗方案之一。德诺（2片，每日4次，口服）、四环素（500mg，每日3次，口服）和甲硝唑（250mg，每日3~4次，口服）连用2周可治愈80%的患者。现多推荐同时给予抗酸分泌的药物，连续4周，以促进溃疡愈合。副作用常较轻微，可见于30%的患者中，每日服用16片药物的复杂性会限制患者的依从性。瑞倍（400mg，每日2次，口服）和克拉霉素（500mg，每日4次，口服）连用2周是一种更新并具有同样疗效的方案。

质子泵抑制剂可抑制幽门螺杆菌感染，并可使溃疡快速愈合。由质子泵抑制剂引起的胃内pH升高可提高组织抗生素的浓度和效力，并可创造不利于幽门螺杆菌感染生存的环境。不推荐阿莫西林和奥美拉唑联用的两联疗法。持续2周应用奥美拉唑（40mg，每日2次）和克拉霉素（500mg，每日3次）的两联疗法根除率约为80%。以质子泵抑制剂为基础的两联疗法比以铋剂为基础的三联疗法更为简单，耐受性更好，但价格更昂贵。

有结果提示奥美拉唑或兰索拉唑加用两种抗生素的三联疗法连用7~14天是一种疗效高的方案。如给予奥美拉唑（20mg，每日2次）或兰索拉唑（30mg，每日2次）加用克拉霉素（500mg，每日2次）和甲硝唑（500mg，每日2次）或阿莫西林（1g，每日2次）共1周可治愈约90%的患者。以质子泵抑制剂为基础的三联疗法尚未获得批准，但它的主要优点在于治疗周期短，每日只需2次给药、极好的耐受性和非常高的根除率。

辅助治疗 尚无证据表明改变膳食能促进溃疡愈合或防止复发，因此许多医师推荐只要剔除饮食中能引起患者不适的食物（如果汁、香料和脂肪食物）即可。牛奶曾作为治疗的主要食物，但不能促进溃疡愈合，实际上它可促进胃酸分泌。虽然没有确切资料表明中度饮酒会延缓溃疡愈合，但酒精是酸分泌的强烈刺激剂，溃疡病患者常应被限制饮用少量的低度酒。吸烟是溃疡病及其并发症发生的危险因素，并可延缓溃疡愈合，促进溃疡复发。溃疡病复发的危险性和延缓溃疡愈合的程度与患者每日吸烟量有关。

手术 经过现行的药物治疗，需要手术的患者明显减少。适应证（见上文并发症）包括穿孔、内科治疗无效的梗阻、不能控制或反复的出血、胃溃疡恶变可能和内科治疗不能控制的顽固性症状。

急性穿孔常需紧急手术，越是延迟，预后越差。当有手术禁忌证时，可替用持续鼻胃吸引（最好在重症监护病房）和广谱抗生素。

手术后症状的发生率和类型随术式而异。胃切除术包括胃窦切除术、半胃切除术、胃部分切除术及胃次全切除术（即切除胃的远端30%~90%，并作胃十二指肠吻合术-Billroth I式或胃空肠吻合术-Billroth II式），伴或不伴有迷走神经切除。在胃切除术后，30%患者可出现明显症状，包括体重减轻、消化不良、贫血、倾倒综合征、反应性低血糖、胆汁性呕吐、动力障碍和溃疡复发。

体重减轻常见于胃次全切除术后，由于早饱感（因残胃腔小）、为防止倾倒综合征的发生或其他餐后症状，患者可能会限制食物摄入。因为胃腔小，即使中等量进食，患者也会出现腹胀和不适，应鼓励少食多餐。胰胆旁路导致的消化不良和脂肪泻，特别是在 Billroth II 式吻合术后，也可引起体重减轻。贫血常见（常为缺铁所引起，偶尔可因内因子缺乏或细菌过度生长导致维生素 B₁₂ 缺乏所致），也可发生骨软化。对全胃切除的患者，推荐每日肌注维生素 B₁₂ 作补充治疗，对胃次全切除的患者，若怀疑有维生素 B₁₂ 缺乏，也应作维生素 B₁₂ 补充治疗。

胃手术特别是切除术后可发生倾倒综合征，表现为进食后很快出现虚弱、头晕、出汗、恶心、呕吐和心悸，特别是在进食高渗食物后，这种现象被称为早期倾倒综合征，其病因学尚不清楚，但可能与自主反射、血管内容量收缩和小肠内血管活性物质的释放有关。改进膳食，包括少食多餐、低碳水化合物饮食常有帮助。反应性低血糖或晚期倾倒综合征是因为碳水化合物从胃腔内过快排空所引起。早期的血糖峰值可促进胰岛素的过多分泌，导致餐后数小时后发生症状性低血糖。患者宜摄入高蛋白、低碳水化合物和足够热量的饮食（采取少食多餐）。

动力障碍包括胃轻瘫和粪石形成，可因胃运动收缩Ⅲ相降低所引起，见于胃窦部切除或迷走神经切断术后。腹泻特别常见于迷走神经切断术后，即使没有切除（幽门管重建术）也可发生。对十二指肠溃疡，最近推荐的术式是高选择性或壁细胞性迷走神经切断术（仅切断胃体部的传入神经，而不切断胃窦部的传入神经，使输出道功能不受限制），其死亡率低，并可预防由切除术和传统迷走神经切断术导致的疾病。

高选择性迷走神经切断术的术后溃疡复发率为 5%~12%，切除术术后为 2%~5%。术后溃疡可为内镜检查所诊断，通常对质子泵抑制剂或 H₂ 拮抗剂治疗有效。对复发性溃疡，应通过胃液分析以确定迷走神经切断的完全性，若存在幽门螺杆菌，应行抗菌治疗，并通过血清胃泌素测定以排除胃泌素瘤。

（李兆东 李定国 译）

第24节 粪石和异物

许多食物残渣或其他物质可以在胃肠道内聚集成固体团块。

粪 石

胃内不完全消化或未消化的物质紧密结合形成胃石。

部分活化的头发或植物类纤维裹紧形成凝结物分别称为假胃石。这种松散的

聚集体含有果实、种子、橘核、牛奶凝结块或内服药物（蔗糖铝、氢氧化铝）、虫胶甚或泡泡糖胶。

病因学

毛胃石可重达 2.7kg，最常见于神经精神障碍的患者。植物性胃石几乎常见于 Billroth I 或 II 式胃部分切除术后，尤其在伴有迷走神经切断术时。胃酸过少，窦部运动减弱及不完全咀嚼是主要的促发因素。用于治疗病理性肥胖症的垂直性胃成形术一直与胃石有关。糖尿病性胃轻瘫也是胃石形成的一种特有的背景。最后，一种独特的浆果-柿子可引起胃切除后胃石的流行，其中 90% 的病例需要手术。

症状和体征

绝大多数胃石可能没有症状，尽管会发生食后腹胀、恶心、呕吐、消化性疼痛及消化道出血。偶尔，胃切除术后胃石可引起嵌塞性小肠梗阻，因为幽门的网筛功能是缺乏的。

诊断和治疗

通常胃石是由 X 线检查发现，并可能被误认为肿瘤。内镜下活检有毛发或植物类纤维，即有诊断价值。胃石也可以通过腹部超声和 CT 予以证实。

食物块无需治疗，石头样凝结物和胃石需要手术。植物性胃石的治疗则介于上述两者之间。物理治疗方法包括流质饮食、胃吸引和冲洗、内镜下用活检钳碎石或喷注法。化学治疗效果常较好。患者应在 24 小时内吞饮被溶解的纤维素酶 (0.5g/dl 的水) 1.2L，共 2 天。24 小时静脉注射灭吐灵 40mg 或每 4 小时 1 次肌肉注射 10mg 连续数天可刺激胃排空而影响蠕动。

异物

(参见第 35 节直肠异物)

儿童、精神错乱或酒醉的成年人常咽下鸡骨或鱼骨。药物走私者为了逃避检查，有时咽下装满药物的橡皮囊，其遇到狭窄部位可引起肠梗阻。气囊可能破裂，导致药物过量摄入。

80% ~ 90% 的胃肠道异物可以自行通过，10% ~ 20% 需要非手术性干预，≤ 1% 需要手术治疗，因此，大多数胃内异物可以置之不理。但是许多内镜医师常情不自禁地想要从食管、胃或十二指肠取出异物。若异物 > 5 × 2cm，则易引起穿孔，但对小而圆的物体（例如硬币）则可留心观察，不必过分担忧。然而纽扣形电池滞留在儿童的食道内可引起直接腐蚀性灼伤，甚或坏死，因此需要紧急内镜下去除异物。

已经通过胃进入小肠的异物，通常可以通过胃肠道自行排出，即使这有可能需要数周或数月。异物容易在回盲瓣前或其他狭窄部位堵住，例如克罗恩病时情

况即如此。手握式金属探测仪是一种非创伤性的探测金属异物的简单仪器，它可以为进一步拍摄平片提供信息。有时牙签之类的异物可在胃肠道内停留达数年之久，最后出现在肉芽肿或脓肿内，特别是在临床病理讨论时可能遇到这种情况。

第25节 急腹症和外科胃肠病学

腹 痛

虽然腹痛常见，且多为轻微，但急性和严重的疼痛几乎总是腹内疾病的症状之一，它可能是需要外科手术的唯一指征。必须立即作出患者是否属于“急腹症”的判断。没有价值的检查可能会丧失宝贵的时间，因为消化道的坏死和穿孔可在因绞窄性梗阻或动脉栓塞引起的内脏血供中断后6小时内发生。

腹痛可以是急性或慢性的。急性腹痛可能需紧急手术，慢性腹痛采用内科治疗（至少可以拖延一段时间）。由于个体对腹痛的反应不同，故教科书对腹痛的描述有明显的局限。婴幼儿也许不能对其腹痛定位，虽然肥胖或老年患者对疼痛的忍受性较其他患者为好，但对疼痛的定位较差。另一方面，癔症患者有夸大症状的倾向。

病因学

腹痛的常见病因见表25-1。以疼痛为主的外科急症有：卵巢囊肿扭转、异位妊娠、肠梗阻、阑尾炎、不明原因的弥漫性腹膜炎、消化性溃疡穿孔、憩室炎穿孔、腹部动脉瘤渗漏以及肠系膜栓塞或血栓形成。大多数胆道疾病、胰腺炎或肾结石患者也需紧急治疗（参见第26节中的机械性肠梗阻和急性腹膜炎以及第48节中的胆囊炎）。

新生儿、婴儿和儿童的腹痛 新生儿、婴儿及儿童的腹痛有许多成年人没有的病因（参见第268节反复发作的腹痛），这些原因包括胎粪性腹膜炎、闭锁引起的肠梗阻、狭窄、蹼、具有正常肠系膜的肠道扭转、肛门闭锁和小肠结肠炎（参见第261节中的胃肠缺陷和第265节中的细菌感染中急性感染性结肠炎）。

妇女腹痛（参见第237节） 痛经可能是轻微的或影响患者正常工作。经间痛是常见而不严重，但若伴随大量出血，则需剖腹探查。

发生在年轻妇女中最讨厌的问题是盆腔炎症性疾病（PID），虽然输卵管-卵巢脓肿需要外科治疗，但一般应用抗生素治疗即可。当症状局限于右下腹时，有时很难判断患者是PID抑或阑尾炎（参见第238节中的盆腔感染性疾病）。在某

表 25-1 腹痛的常见原因和常用的治疗方法

器官或指征	外科治疗指征	内科治疗指征
食管	由于内镜、探条或气囊扩张引起的医源性穿孔；催吐性穿孔（Boerhaave 综合征）	反流性食管炎，食管痉挛
胃	溃疡穿孔，食管旁疝，胃癌	无并发症的良性胃溃疡，胃炎，急性胃肠炎，食管滑动性裂孔疝
十二指肠	十二指肠溃疡穿孔	无并发症的十二指肠溃疡
空肠、回肠	小肠梗阻，Meckel 憩室	胃肠炎，克罗恩病
阑尾	阑尾炎	—
结直肠	梗阻或穿孔 憩室，肠扭转（盲肠、乙状结肠） 癌肿，套叠，结肠梗阻，肛瘘，肛裂	溃疡性结肠炎，克罗恩病，憩室炎（轻度），粪便嵌塞，功能性结肠痛，运动障碍，腹泻，便秘，肠梗阻
肝	肝细胞腺瘤，Budd-Chiari 综合征，脓肿	伴有被膜肿胀的浸润性肝病，被膜下血肿
胆道	胆石症，畸形胆囊炎，急性胆管炎	胆石症
脾	破裂，脓肿	—
胰腺	胰腺炎（重症），假性囊肿	胰腺炎（轻度）
血管	主动脉瘤渗漏，肠系膜动脉或静脉血栓形成或栓塞，腹绞痛	—
肾脏	结石	肾盂肾炎
膀胱	结石	膀胱炎
男性生殖器	睾丸扭转	前列腺炎，附睾炎
女性生殖器	异位妊娠，输卵管-卵巢脓肿，不全流产，卵巢囊肿（大的或恶性，扭转或出血）	痛经，经间痛，骨盆炎性疾病，卵巢囊肿（小的，良性），子宫内膜异位，正常分娩
腹膜	不明原因的腹膜炎或血腹，术后吻合处穿孔，腹膜内脓肿（盆腔，膈下，肝下，旁侧祥内）	结核，原发性腹膜炎，滑石或淀粉性腹膜炎，继发于抗凝剂的血腹，“烧伤”痛（溃疡病除外），伤寒热放射性炎症
疝	外部或内部的（无并发症或嵌顿的或绞窄的）	—
创伤（穿透至腹腔）	全部患者	—
创伤（钝器伤）	伴有腹膜体征的全部患者，横膈的创伤性破裂	无腹膜体征的或 CT 无异常而血液动力学稳定者，所有无腹膜体征患者，儿童局限性脾撕裂

些可疑患者中，剖腹探查术和阑尾切除术是最安全的措施。

有些小的卵巢囊肿可在 3 个月内消失，而另一些大的囊肿可含有牙齿或其他固体成分，可能具有扭转和坏疽的倾向。子宫内膜异位症是疼痛的常见原因（参见第 239 节）：常常能被激素控制，但有些患者可能需要手术。异位妊娠若不紧

急剖腹手术可危及生命。子宫内避孕装置可能移入腹膜腔, 导致腹膜炎和肠梗阻。

诊断

对于严重腹痛的患者, 必须在诊断的同时进行治疗。通过询问病史、体检及一些实验室检查可明确其原因, 其中询问病史和体检最为重要。

病史 在许多患者中, 病史足以作出正确的诊断。询问病史必须详细, 某些提问常常是重要的 (表 25-2)。

表 25-2 腹痛患者的病史

问 题	可能的反应和指征
患者近期发作或已发生几周、几个月或几年?	慢性: 轻度的局限性的腹痛 (十二指肠溃疡穿孔或憩室穿孔) 急性: 严重的复发性绞痛 (胆石症、肾结石、由良性肿瘤如类癌引起的轻度肠梗阻)
起病是否突然?	突然: 足以引起昏厥的突发性腹痛 (溃疡穿孔、急性胰腺炎、腹主动脉瘤破裂、女性患者的异位妊娠破裂) 比较突然: 绞痛后出现严重的持续性疼痛 (绞窄性肠梗阻)
腹痛持续多久?	体检前腹痛停止 (胆道或肾绞痛); 起始严重, 先缓解而后又加重 (溃疡穿孔伴有潜在性腹膜炎)
腹痛严重程度如何?	严重的腹痛 (内脏穿孔进入腹膜腔、腹主动脉瘤破裂); 腹痛比体检所发现体征严重 (肠系膜动脉或静脉血栓形成或栓塞)
腹痛部位在哪里?	上腹痛 (胃、十二指肠、小肠、胆囊或胰腺痛); 上腹痛转移至右下腹 (阑尾炎); 肾上方疼痛 (肾并发症); 睾丸疼痛 (睾丸扭转)
疼痛是否放射至其他部位	右肩胛骨 (胆囊痛); 左肩区 (脾破裂、胰腺炎); 耻骨部或阴道 (肾痛); 后背中部 (腹主动脉破裂)
是什么样的疼痛?	严重的、刀割样疼痛, 特别是伴有休克 (急症); 烧灼痛 (消化性溃疡); 阵发性缩窄样刺痛, 可“使人大吃一惊” (肾或胆绞痛); 撕裂痛 (主动脉瘤破裂); 疼痛 (阑尾炎); 肾区连续固定的隐痛 (肾盂肾炎); 绞痛, 而后变为固定性疼痛 (阑尾炎、绞窄性肠梗阻, 非常严重的血管意外)
什么能使腹痛缓解?	抗酸剂 (消化性溃疡); 行走 (胆绞痛); 尽可能安静地平卧 (腹膜炎)
伴随什么其他症状?	呕吐先于腹痛随后伴有腹泻 (胃肠炎); 严重的上腹、左胸或肩痛之前出现呕吐 (腹腔内食管催吐性穿孔); 疼痛发作后每小时一次或二次呕吐 (阑尾炎); 持续性呕吐 (急性小肠梗阻; 持续的低位肠梗阻)

既往症状的过去史可能有助于疾病的定位, 特别是过去有消化性溃疡、胆石性绞痛或憩室病等的症状。过去史中有食管反流腹泻、便秘、黄疸、黑粪、血尿、呕血、体重下降、粘液便或血便等也能帮助明确诊断。

服药史应包括处方的细节和违禁药物的应用。某些药物 (如钾剂) 能明显刺激肠道, 可能导致穿孔和腹膜炎。强的松或免疫抑制剂可增加胃肠道某些部位的穿孔机会而几乎没有腹痛及白细胞增多。抗凝剂能增加出血的机会。

某些疾病的家属史（例如胆石症）可能是有帮助的。若症状包括疼痛、呕吐、腹泻，而且其他家庭成员正好从类似发作中恢复，那么胃肠炎是可能的原因。

体格检查 必须不能忽视全面的体格检查。腹痛可能伴有休克、苍白、出汗或昏厥，这些症状表明病理过程的严重程度。在重症患者中，必须评估患者的血压、脉搏、意识状态及休克程度。当然，重点应放在腹部。伴正常肠鸣音的蠕动活跃提示为非外科疾病（例如胃肠炎）。高音调的蠕动或突然出现的腹鸣提示肠梗阻。剧痛伴肠鸣音消失是立即剖腹的指征。

对压痛、反跳痛、腹胀程度及可触及的肿块的检查是重要的。手术瘢痕提示肠粘连和肠梗阻的可能性，异常的裂孔是外疝的部位。直肠指检和盆腔检查是必需的。皮下出血（例如出血性胰腺炎所致的腹膜后出血）可表现为肋脊角（Grey Turner 征）或脐周（Cullen 征）的青紫样变色或瘀斑。

诊断性试验 诊断性试验包括血和尿检查、血生化，X 线检查包括立卧位平片、静脉尿路造影、超声、CT 及动脉造影。每种检查都有其特异的适应证，而检查的选择取决于所考虑的疾病。然而，严重腹痛患者的最重要诊断措施常常是迅速进行剖腹探查术。

鉴别诊断

在急性腹痛的鉴别诊断中，必须考虑某些相对常见的疾病。如果最近家庭成员或同事中也有类似症状，则可能是胃肠炎，症状包括绞痛、恶心、呕吐和腹泻并可能伴有轻度腹部压痛，但压痛不会局限化，胃肠炎具有自限性。炎症性肠病可能类似急性阑尾炎，憩室炎可能产生类似症状（通常在左下腹部）。带状疱疹有时剧痛可在典型的皮疹出现之前发生，尤其当阑尾炎未被切除患者的右下腹神经受累时，可使诊断混淆。肺炎可导致弥漫性腹痛，但无可定位的腹部压痛。急性心肌梗死可伴有不能定位的腹痛。药物成瘾或停药可能会有类似肠梗阻的严重绞痛。抗凝剂或剧咳能造成腹壁的血肿或上腹深部动脉或静脉的破裂。镰状细胞疾病可能引起严重的腹痛发作。脊髓或中枢神经系统疾病引起腹痛的最常见病因是脊神经根炎，这种腹痛常是慢性的而不是急性的。具有躯体症状的精神源性疾病常诉有严重的腹痛发作，但未见器质性原因（参见第 186 节）。若患者无消化性溃疡，烧灼痛似乎不好解释。伤寒热可能伴有右下腹痛。若玫瑰疹存在，则必须考虑该病。

机械性肠梗阻

由机械性阻塞导致内容物通过完全受阻或严重障碍。

为了临床需要，机械性梗阻被分为小肠梗阻（包括十二指肠）和大肠梗阻。单纯型梗阻的血供未受影响，坏疽型梗阻的肠段动脉和静脉血流被阻断。

病因学

机械性梗阻的常见原因是粘连、疝、肿瘤、异物（包括胆结石）、炎症性肠病（克罗恩病）、巨结肠病、粪便嵌塞及肠扭转。

小肠梗阻 小肠（空回肠）梗阻的常见原因是疝的闭塞或粘连，其他少见的是肿瘤（原发性或转移性）、异物堵塞、Meckel憩室或克罗恩病。在美国，蛔虫感染是罕见的，但在某些热带国家中可见。中肠的扭转是极少见的。在青少年和成人中，肠套叠常由于肿瘤所致。婴儿小肠梗阻常由于胎粪堵塞，旋转不良肠段的扭转，闭锁和肠套叠引起（参见第261节）。

十二指肠梗阻 十二指肠梗阻常是由于原发在十二指肠或胰头的癌肿所引起。在新生儿十二指肠阻塞最常见的原因是闭锁、扭转、环、先天性蹼及环状胰腺。在罕见的情况下，先天性蹼能持续到成人，且可导致畸形（例如所谓的与梗阻有关的腔内憩室）。

大肠梗阻 大肠梗阻常由肿瘤、憩室炎、扭转和粪便嵌塞所致。肿瘤包括引起肠腔阻塞的癌肿和罕见的可引起肠套叠的良性病变（例如脂肪瘤和大的息肉）。梗阻性癌肿最常见于脾曲和乙状结肠曲，憩室炎常引起乙状结肠梗阻，扭转最多见于乙状结肠或盲肠。

病理生理学

单纯性机械性梗阻的血管或神经无损害。如果是完全性梗阻，则摄取的液体和食物、消化液及气体大量积聚，近端肠管扩张，远端肠段萎陷。粘膜的正常分泌和吸收功能受抑制，肠壁水肿和充血，严重的肠扩张为自身延续和进行性的，并加重肠蠕动和分泌紊乱，从而增加脱水、缺血、坏死、穿孔、腹膜炎和死亡的危险性。

在绞窄性肠梗阻中，肠梗塞常伴有疝、肠扭转、肠套叠和血管阻塞。绞窄常首先发生静脉阻塞，后者常伴发动脉阻塞，从而导致肠壁的急性缺血，发生肠水肿和坏死，引起坏疽和穿孔。

症状、体征和诊断

小肠梗阻 单纯性肠梗阻的诊断主要依靠三联征：（1）腹痛集中于脐周或上腹部，若疼痛严重而固定，则可能已发生绞窄；（2）在小肠梗阻时呕吐发生较早，大肠梗阻时则较晚；（3）在完全性肠梗阻可发生便秘，但部分梗阻时可发生腹泻。约25%的小肠梗阻患者可发生绞窄性梗阻，并在6小时内发展为坏疽，它突出表现是腹痛开始或数小时内进展成为严重的固定疼痛。

无绞窄时，腹部是无压痛的。典型的是在痉挛疼痛发作同时有高音调的、反应强烈的蠕动。在绞窄性肠梗阻中，腹胀明显加重，腹部可有压痛，听诊发现肠鸣音消失或微弱。有时可扪及肿块。然而绞窄性肠梗阻只能通过剖腹术才被确诊。休克和少尿是严重的体征，提示绞窄性或晚期单纯性肠梗阻，必须迅速治疗。若不清楚梗阻的部位，有时结肠镜能作为直肠和盆腔检查的补充。

仰卧位和直立位的 X 线检查能确定诊断。典型的小肠梗阻是小肠肠袢呈阶梯状改变，但也可见于右半结肠的梗阻病变。在立位平面上可见到肠腔的液平面。上段空肠梗阻时可能无扩张的肠袢。在闭袢型绞窄性肠梗阻（可能发生于肠扭转时）中，放射科医师可能未见扩张的肠袢而有一个提示肠梗阻的肿块。钡剂灌肠能排除结肠病变。在疑似小肠梗阻的患者中，可给予口服钡剂；然而若认为梗阻位于结肠，则禁忌从口腔给予钡剂。

大肠梗阻 症状的出现较小肠梗阻更为缓慢。逐渐加重的便秘可引起顽固性便秘和腹胀。如果回盲瓣功能完整，可无呕吐；若回盲瓣允许结肠内容物反流到回肠，则可发生呕吐（通常在症状开始几小时以后出现）。腹部痉挛性疼痛位于下腹部，排便时可无粪便。

体格检查的典型表现为腹部膨胀，伴有响亮的肠鸣，腹部无压痛，直肠空虚，可能触及与肿瘤阻塞部位一致的肿块。与小肠梗阻不同，粘连极少引起结肠梗阻。绞窄性梗阻（除扭转）是极少发生。然而，梗阻可导致腹部的明显膨隆和盲肠破裂。由肿瘤或憩室炎引起的穿孔也可发生在梗阻部位。大肠梗阻引起的全身症状远不如小肠梗阻严重；液体和电解质缺乏少见。

如果梗阻病变是癌肿或憩室炎，则腹部平片可显示病灶近端的结肠扩张。若盲肠扩张直径达 13cm，发生破裂的危险性高，应立即手术。为确定梗阻的部位应进行内镜或钡剂灌肠检查。若采用，内镜检查应先于钡剂灌肠。

肠扭转常突然发作，可发生潜在绞窄和坏死。盲肠扭转可通过腹部平片予以诊断，其表现为在腹部中央或左上腹部有一个大的气泡。乙状结肠扭转常见于老年人。若同时发生乙状结肠和盲肠扭转，钡剂灌肠可显示梗阻的部位，其特点是在扭曲处有一种典型的鸟嘴样畸形。

治疗

凡疑有肠梗阻的患者都应住院治疗，急性肠梗阻的治疗和诊断必须同时进行。治疗应根据这样一个事实：手术对明确绞窄性梗阻的诊断是必需的。

小肠梗阻 插入鼻导管，并进行吸引。在小肠梗阻中，采用一根长的肠管而不是手术，进行单纯插管抽吸可试用于治疗早期术后梗阻或因粘连引起的反复梗阻而无腹部症状者。尽管要耗费 2 或 3 小时以改善情况极差的脱水患者的状况和获得一定的排尿量，但绝大多数外科医师倾向于早期进行剖腹。

膀胱内留置导尿管以监测排尿量。开始就应静脉给予液体（以乳酸盐林格液为宜）和电解质。若反复呕吐，血清钠和钾可能减少，应补充，必须持续维持液体平衡，每天应至少测定一次血清电解质。对脱水患者，中心静脉压的测定可有帮助。如有可能，则设法去除原发病灶。应采取措施防止复发，包括疝的修补，去除异物和完全松解粘连。

梗阻性胆囊结石可通过结石切除术予以去除，也可同时或以后进行胆囊切除术（参见第 48 节胆石症）。胃石是引起梗阻的另一原因，可通过内镜予以去除。

(参见第24节)。更常见的方法是剖腹术中通过肠道切除予以去除。累及小肠的弥漫性腹膜内癌肿是成人因小肠梗阻死亡的主要原因。任何使梗阻短路的努力似乎只有短暂的帮助。

成人十二指肠梗阻的治疗包括切除或在病灶不能被切除时采用姑息性胃空肠吻合术(有关儿童患者的治疗可参见第201节胃肠缺陷)。

大肠梗阻 大肠梗阻的治疗基本上与小肠梗阻相似。在紧急手术前需进行鼻胃吸引,静脉给予液体和电解质以及留置导尿管。

通常可采用Ⅰ期切除术和吻合术治疗结肠的梗阻性癌肿。其他选择包括转流性结肠造口术和吻合术,偶尔需要先作造口术,再作延期切除。当憩室炎造成梗阻时,可能伴有穿孔。若发生穿孔和弥漫性腹膜炎,虽很难将受累区域切除,但有指征进行手术,即切除术和结肠造口术后,吻合术应被推迟。粪便嵌塞常发生于直肠,可用手指将粪便清除。然而,单纯粪石或其与钡剂或抗酸剂的混合物可引起完全性梗阻(常在乙状结肠),需要剖腹手术。

盲肠扭转的治疗包括受累肠段的切除术和吻合术或采用盲肠造口术将盲肠固定在正常位置上。在乙状结肠扭转中,腹部X线平片可见乙状结肠的扩张肠袢,内镜或长的直肠管常可用于肠袢减压,手术切除术和吻合术可被推迟数天进行,若不作切除术,复发几乎是不可避免的。

肠 梗 阻

(麻痹性肠梗阻;无力性肠梗阻;轻瘫)

肠道蠕动的暂时性受阻。

病因学

肠梗阻最常见的原因是腹膜内或后腹膜的感染,也可由肠系膜缺血、动脉或静脉损伤、后腹膜或腹膜内血肿、腹内手术后引起,并与肾脏或胸内疾病、代谢紊乱(如低钾血症)有关。

腹部手术后胃和结肠运动障碍主要是由于腹内用手操作所引起,小肠基本不受影响,术后几小时内其运动和吸收可恢复正常。胃排空障碍可达24小时左右,但结肠无力可达48~72小时。这个现象已被术后每天进行的腹部X线平片所证实,显示气体积聚在结肠内,而小肠则无。盲肠活动的恢复先于乙状结肠。如果小肠内有气体积聚,则提示有合并症(例如阻塞、腹膜炎)发生。

症状、体征和诊断

症状和体征包括腹胀、呕吐、便秘及痛性痉挛。听诊显示肠鸣音消失或蠕动微弱。X线显示小肠和大肠内节段性肠积气。有时,腹胀主要位于结肠。

治疗

治疗包括持续的鼻胃吸引、禁食、静脉补液和电解质及少量的镇静剂,适当

的血清钾水平 [$>4\text{mEq/L}$ ($>4\text{mmol/L}$)] 是尤为重要的。有些结肠梗阻的患者可经结肠镜减压而缓解；少数患者则需要作盲肠造口术。持续超过 1 周的肠梗阻多由于机械性原因所引起，应考虑作剖腹术。假性梗阻（Ogilvie 综合征）是脾曲的明显阻塞，但钡剂灌肠或结肠镜找不到气体和粪便不能通过这一区域的原因，结肠镜下减压可有帮助。

缺血性结肠炎

由于结肠血供阻断但并非结肠壁全层的血供丧失所致的结肠炎症。

缺血性结肠炎可能由大动脉闭塞、小血管疾病、静脉阻塞、低血流量状态（如心源性休克），或肠梗阻所致。患者的粘膜和粘膜下层的损害程度与缺血的严重程度和缺血时间成正比，这个过程会产生炎症和粘膜糜烂，其可能会完全愈合。另一方面，病变的修复可能导致纤维化和狭窄形成。脾曲的血供是各支血管血液供应的分水岭，特别容易产生缺血性结肠炎。

缺血性结肠炎好发于 60~80 岁。典型的患者是年龄 >50 岁，具有起始于髂窝的急性左侧腹痛，患者以前可能有类似的腹痛发作，或可能是心血管疾病或胶原性血管疾病的伴随症状。直肠内可排出不成形特别是伴有深色凝块的大便。全身常表现为低热和心动过速，体格检查可有局限性的结肠压痛。缺血性结肠炎的早期诊断可依据钡剂灌肠的“拇指压迹”。后期，粘膜溃疡和不规则表现与溃疡性结肠炎或克罗恩病相似，进而可发展成狭长、光滑的狭窄。结肠镜检查可有助于区别缺血性结肠炎与其他类型的结肠炎和狭窄。对严重的急性患者和大多数狭窄患者，外科手术切除受累肠段是安全有效的治疗方法。

阑 尾 炎

阑尾的急性炎症。

病因学和发病率

虽然急性阑尾炎是发生于阑尾的最常见疾病，其他可累及阑尾的病理性情况还包括吞入异物、蛲虫、粪石、类癌、癌肿、绒毛状腺瘤及憩室。特发性溃疡性结肠炎或克罗恩病的回肠结肠炎也可累及阑尾。

在美国除疝以外，急性阑尾炎是因严重的急性腹痛而需要腹部手术的最常见原因。由于症状和体征差异很大和术前贻误的危险性大，故因急性阑尾炎而进行剖腹术中几乎达 15% 被发现是其他原因，甚或完全无病理学改变。

症状和体征

不到 50% 患者可出现急性阑尾炎的典型症状和体征，其特征包括突然发作的上腹部或脐周疼痛，接着出现短暂的恶心和呕吐；数小时后，疼痛转移至右下

腹。右下腹可有压痛和反跳痛，咳嗽时有局限性疼痛，低热（直肠温度 $37.7 \sim 38.3^{\circ}\text{C}$ ）及白细胞增多（ $12\,000 \sim 15\,000/\mu\text{l}$ ）。

典型的右下腹压痛是位于 McBurney 点（髂前上棘和脐之间连线的中外 $1/3$ 处）。Rovsing 征（左下腹触诊时右下腹可感到疼痛）提示阑尾炎的可能。腰大肌征（右髋关节被动扩展，从而牵拉髂腰肌，可使疼痛加重）或 Adductor 痛（将屈曲的大腿向内被动旋转可引起）的存在提示阑尾的解剖位置和炎症的进展。

许多症状和体征可发生变异。疼痛有时不能定位，特别是婴儿和儿童患者。压痛可呈弥漫性或仅在直肠或盆腔检查时才被发现；在极少数情况下，压痛缺如，体征只有腹痛、持续发热及白细胞增多。大便次数常减少或无。若出现腹泻，应怀疑盲肠后阑尾。尿液可有少量红细胞存在。不典型症状在老年人和孕妇中也是常见的；特别是疼痛不太严重，且局部压痛也不很明显。

诊断

通常，诊断必须建立在临床检查的基础上，而且应迅速手术，以免发生无法控制的穿孔和弥漫性腹膜炎。在阑尾炎的早期，X 线、超声波、CT 检查基本上不能帮助诊断；钡剂灌肠是危险的。在疾病的晚期，超声波和 CT 检查可有助于诊断脓肿，尤其是盆腔和膈下区域的脓肿。腹腔镜检查对有些患者可有帮助，特别是伴有盆腔炎症性疾病（PID）的妇女。

需考虑其他的诊断：对消化性溃疡穿孔、坏疽性胆囊炎及急性肠梗阻，必须紧急手术。在女性患者中，剖腹术时若发现阑尾正常，则应仔细检查盆腔器官以发现卵巢囊肿、输卵管炎或异位妊娠。不管男性或女性患者，都应检查远端小肠 2m 左右，以排除 Meckel 憩室或回肠炎（克罗恩病或耶尔森菌肠炎）。在回肠末端的肠系膜常可发现肠系膜腺炎（淋巴结增生）。对肾绞痛、卵泡破裂（除非严重出血）、妇女早期 PID 或急性胃肠炎应避免进行手术。

预后

只要早期手术，本病死亡率低，患者通常在几天内即可出院，在正常情况下康复迅速而彻底。如有并发症（破裂、局限性或弥漫性脓肿形成或腹膜炎），其预后较严重；虽然在许多医院中抗生素的应用可将死亡率降低到几乎为零，但常有再次手术和康复期延长的情况发生。

治疗

由于穿孔可在症状发作后 24 小时内发生，故阑尾炎诊断确立后剖腹术是唯一安全的措施。急性阑尾炎的治疗是阑尾切除术；外科医师几乎都能将阑尾切除，甚至是在穿孔或伴有其他疾病时。偶尔，阑尾很难被定位；在这种情况下，它常位于盲肠或回肠的后面及右半结肠的肠系膜中。阑尾切除术的禁忌证是炎症性肠病累及盲肠。然而在某些末端回肠炎和正常盲肠时，阑尾也常被切除。

术前应先肌肉或静脉注射抗生素，并在术中和术后前期继续使用。优先使用第三代头孢菌素。当怀疑急性阑尾炎时，不应单纯使用抗生素治疗，除非该患者

不能手术。

当在受累的阑尾、末端回肠和盲肠处见到大的炎性肿块时，应作肿块完整切除及回肠结肠吻合术。在某些已有结肠周围脓肿形成的晚期患者中，可在超声波的引导下作经皮导管引流，也可先作开放手术，随后再作阑尾切除。除非由于阑尾周围的广泛炎症而不能进行操作，否则在阑尾切除时应将 Meckel 憩室一并切除。

急性腹膜炎

腹膜腔的炎症。

急性腹膜炎既可为原发性，也可继发，原发性腹膜炎是一种罕见疾病，它是通过血流而感染；继发性腹膜炎可以继发于许多原因，最常见的是消化道穿孔。腹膜本身能明显地抵御感染，除非因病灶未能得到控制而持续存在污染，治疗后可痊愈。

病因学

腹膜炎的最严重原因是内脏向腹膜腔的穿孔（腹腔内食管、胃、十二指肠、肠、阑尾、结肠、直肠、胆囊或胆道、膀胱），创伤，腹腔内血液感染，异物，绞窄性肠梗阻，胰腺炎、盆腔炎症性疾病（PID）和血管意外（肠系膜血栓形成或栓塞）。

在性生活频繁妇女中 PID 可继发于各种原因；淋球菌和衣原体最为常见。继发于败血症性流产或子宫内避孕器具的各种细菌可侵犯盆腔，几乎所有生物体可同时感染输卵管，并常导致腹膜内脓肿。

来源于任何途径（例如创伤、手术、异位妊娠）的腹膜内血液可被感染，引起腹膜炎。腹膜-体循环系统分流与其他长期的腹膜引流一样，容易被感染，引起腹膜炎。任何类型的引流都可增加细菌进入腹膜腔的机会。钡剂灌肠时钡剂可经穿孔的憩室进入腹膜腔，导致急性和后来的慢性腹膜炎，它们是由于钡剂和感染的联合作用。胎粪性腹膜炎可由于子宫内的肠穿孔所致。继发于肝硬化的腹水可引起自发感染。

症状、体征和并发症

腹膜炎的症状取决于感染的致病力和程度。在以往身体状况良好的患者中，若病变被内脏或网膜所限制，突然发作的腹痛是局限的；若整个腹腔被累及，疼痛呈弥漫性。在严重的弥漫性腹膜炎患者中，呈全腹压痛并伴有呕吐及高热，蠕动消失（旧的临床规定：肠鸣音消失需作剖腹术）。

如果腹膜炎不迅速有效地处理，则将迅速发生多系统衰竭。液体丢失进入腹腔和肠道可导致严重脱水和电解质紊乱。患者出现面具样表情（希波克拉底面容），并可在几天内死亡。成人呼吸窘迫综合征也可迅速出现，接着有肾功能衰

竭、肝功能衰竭及播散性血管内凝血。若患者幸免于一种或多种这些症状；那么饥饿则成为另一个应考虑的重要问题。除非感染被迅速消除，否则必须采用全胃肠道外营养维持患者的营养供给（参见第1节的营养支持）；为此，应将一根中心静脉导管从锁骨下静脉进入下腔静脉。

腹腔内脓肿发生在盆腔、膈下间隙，左或右结肠周围间隙，肝下间隙及肠袢之间。必须通过临床检查、超声（对检查盆腔或肝下脓肿有用）、CT（对检查膈下脓肿最有效），及有时采用的剖腹术进行寻找。在超声或CT的引导下进行经皮导管引流常是可能的。

粘连或束带的形成是晚期并发症，常造成以后的梗阻，梗阻可在几周或几年内发生。无特殊的预防措施（除手术前无菌和手套冲洗外）可防止该并发症。

诊断

应拍摄卧位和直立位的X线腹部平片。横膈下有气体存在提示消化道穿孔。偶尔原发性腹膜炎常常需要吸引和作腹膜腔液的革兰氏染色。剖腹术是最重要的诊断措施。

治疗

重要的是对急性发作的腹膜炎患者应尽可能迅速决定是否需要进行紧急剖腹探查术。对由于阑尾炎、消化性溃疡穿孔、憩室炎及气腹（为直立位腹部X线所证实）所引起的腹膜炎患者几乎都有指征进行紧急手术。急性胰腺炎和PID例外；但是，对车祸引起的创伤性胰腺损伤的患者，需要进行剖腹探查以治疗主胰管的撕裂。在诊断尚未明确的PID妇女患者中，腹腔镜检查可供选择，但可能需要剖腹以排除阑尾炎或治疗输卵管卵巢脓肿或输卵管炎。

腹膜炎的治疗主要是原发病治疗。一般治疗包括抗生素、鼻胃插管和吸引，呼吸道监护，液体和电解质的补充。对在未获得培养结果前给予最有效的抗生素是有争议的。第三代先锋霉素是最有效和可能是最安全的。庆大霉素和氯林可霉素的联合治疗是有效的，若肾功能减退，则有危险。

特殊类型的急性腹膜炎

腹部食管的穿孔可由医源性穿孔引起（例如食管镜检查、气囊或探条扩张），发生于横膈上下的食管。胃饱胀时的剧烈呕吐可引起食管破裂（Boerhaave综合征），这是催吐损伤的最严重类型。发生在这些情况后的左上腹痛、左胸痛或肩痛应提醒医师立即进行吞咽钡剂或泛影葡胺（gastrografin）检查。如果存在穿孔，需要立即手术，因为腹膜炎或脓胸引起的死亡率可随着时间的耽搁而迅速增加。

胃或十二指肠溃疡穿孔可引起严重的腹膜炎，死亡率几乎为20%。患者可能有消化性溃疡病史，但在约33%患者中，首发症状为突然发作的严重上腹痛。如果在患者症状发生后不久进行检查，其疼痛可能相对较轻，仅显示轻度压痛及

蠕动减弱或消失。然而，在几小时内可有呕吐、上腹部或全腹压痛和痉挛。

穿孔后 6 小时进行直立位腹部 X 线检查将在约 50% 的患者中显示一侧或双侧膈下有气体；随着时间推移，这种体征更为常见。若诊断不能肯定，可将泛影葡胺经内置鼻胃管中注入胃内可显示穿孔（泛影葡胺与标准钡剂不同，并不刺激腹膜）。手术越早，成功的机会越大。单纯进行穿孔修补术或彻底手术（伴胃切除术或幽门成形术的迷走神经切断术）应取决于患者的病史（例如溃疡病）和状况。

小肠穿孔可能由绞窄性梗阻、Meckel 憩室穿孔引起。腹膜炎的诊断必须根据严重腹痛、压痛及蠕动消失的临床症状而作出。除膈下游离气体外，X 线检查的价值不大，因有可能无异常发现。由于 6 小时内可发生坏疽和穿孔，故必须迅速进行剖腹探查术。

阑尾穿孔可发生在任何年龄，但是儿童和年轻患者腹膜炎的最常见原因。在儿童中，由于网膜发育较差，腹膜炎易于弥漫，在成人中，局限性腹膜炎和脓肿形成则较为常见。右下腹或全腹有压痛提示炎症的范围。

若儿童有高热，应于术前尽可能降温。在成人中，抗生素的选择包括头孢甲氧霉素每日 80~160mg/kg，分 4 次或丁胺卡那霉素每日 15mg/kg，分 3 次加氯洁霉素每日 20~40mg/kg，分 4 或 3 次给予。对儿童也可选用同样抗生素，但剂量随着年龄及体重而相应调整。插入鼻导管和导尿管并计尿量。通过静脉输液保证水电解质平衡。在晚期患者中，患者状况不可能在数小时内改善。如果脓肿和炎性肿块形成，手术可能仅限于脓肿的引流，一旦有可能，应同时切除阑尾。

结肠穿孔可由梗阻、憩室炎、炎性疾病、中毒性巨结肠而引起。有时穿孔是自发性的。在结肠梗阻存在时，可发生盲肠穿孔，若盲肠直径 $\geq 13\text{cm}$ 时，这种灾难随即发生。乙状结肠或右侧结肠憩室炎穿孔是结肠穿孔所致腹膜炎中最常见的原因。应用强的松的患者容易引起这种穿孔；它们也可能发生在结肠任何部位；在本质上可为静止穿孔。其他免疫抑制剂（例如细胞毒制剂）也能增加穿孔的危险。导致穿孔的其他疾病有溃疡性结肠炎、克罗恩病或任何原因引起的中毒性巨结肠。这些疾病引起的腹膜炎几乎都需要作结肠切除术。

急性坏死性小肠结肠炎发生于新生儿（参见第 206 节坏死性小肠结肠炎）。由于肠穿孔和腹膜炎，约 25% 患者需要进行剖腹术。

小肠或结肠的血管性病变能引起坏疽和腹膜炎。通常可累及肠系膜上血管分布范围，但是由肠系膜上动脉支配的区域可因主动脉瘤切除时该动脉的分离而失去血供。腹膜炎急性发作前持续数周或数月的腹绞痛提示与血管动脉粥样硬化病变有关的肠系膜上动脉或分支的急性血栓闭塞。另外，近期有房性心律不齐、心肌梗死或心内膜炎史高度提示肠系膜上动脉栓塞及其所引起的肠缺血。这些疾病的特点是疼痛的严重程度远超过发病早期的体格检查所见。白细胞计数可达 $20\,000/\mu\text{l}$ 或 $30\,000/\mu\text{l}$ 。肠系膜静脉血栓形成与真性红细胞增多症、严重肝病及

避孕药的应用有关，但它也可以是特发性的。动脉造影术将可发现静脉病变的性质。

非闭塞性肠缺血是肠道在无明显器质性血管闭塞时的部分或全层坏死。这种情况可由于较长时间的休克或心肺分流术所引起，此时肠系膜血流量下降。在考虑该诊断的患者中，必须进行动脉造影。如证实是器质性血管病变，应予手术，而弥漫性痉挛则可能以血管扩张剂治疗有效。穿透性肠坏死和腹膜炎必须采用肠切除术进行治疗。所有这些病变的死亡率是非常高的。

穿孔的胆囊或胆道可引起穿孔。急性胆囊炎可引起胆囊穿孔，后者常导致局部脓肿，偶可造成弥漫性腹膜炎。手术应包括胆囊切除术。引起胆汁性腹膜炎的最常见原因是胆囊切除术时的胆管医源性损伤。

急性原发性腹膜炎可引起弥漫性腹痛、发热及伴有呕吐、腹泻或便秘的肠梗阻。肺炎球菌性腹膜炎虽不常见，但是急性原发性腹膜炎的最常见原因，其主要发生于年轻女性。细菌经阴道而入似乎是原因之一。然而，25%患者为男性，故败血症可能是另一原因。其他病菌（例如链球菌、葡萄球菌）也可能引起原发性急性腹膜炎；绝大多数患者与败血症有关。若怀疑该病，可能要要进行腹穿放液。如果发现是肺炎球菌、葡萄球菌或淋球菌，应立即从静脉中给予适当的抗生素治疗。若未见液体或涂片为革兰氏阳性球菌和革兰氏阴性细菌的混合感染，则需要进行剖腹术。

胰腺炎首先造成腹膜后的渗出液，但不久便累及腹膜腔。它是一种化学性腹膜炎，开始时在渗出液中具有高水平的淀粉酶，后来可发生来自胃肠道的细菌污染。如果诊断看来是肯定的，且无创伤的因素，早期常应避免进行剖腹术，应将手术留待胰腺炎的并发症如胰腺坏死、脓肿或假性囊肿。然而保守治疗无改善者可能是早期手术的指征。

慢性腹膜炎

慢性腹膜炎的病因包括再感染（例如反复的盆腔炎性疾病），某些术后感染（滑石粉性腹膜炎、淀粉性腹膜炎）和慢性感染。结核是慢性感染的主要病因。

手术后腹膜炎

术后腹膜炎有许多原因。手术对内脏（胆道、泌尿道、膀胱或消化道）的损伤需要进行外科修补。吻合处的裂开是一个严重问题，也需要早期再手术。异物（例如纱布）的残留可造成严重的炎性粘连和纤维变性，在手术取除之前，它可以持续存在，或极少能自动排出。

用于手套的滑石粉或淀粉能引起特有的肉芽肿性反应，表现为长时间的术后麻痹性肠梗阻、压痛及发热。它常可在数周内自行恢复。通常，为排除其他并发

症而进行第二次剖腹术时而明确诊断。淀粉可通过在灯光反射下见到有马尔他十字样颗粒予以确认。抗炎治疗（例如消炎痛、强的松）可缩短恢复期。

真菌性腹膜炎常为念珠菌感染，主要发生于采用抗生素治疗持久性腹膜炎的术后患者。念珠菌属的腹膜炎可采用静脉注射两性霉素 B 治疗，但预后严重。

腹膜透析常可并发腹膜炎；混浊的流出物提示该病的存在。用于腹水的内置导管或分流能导致细菌侵入，主要是表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌。治疗是根据细菌培养和敏感试验选择抗生素；若有必要，撤除分流；或采用血液透析是最后的依赖措施。

第26节 胰 腺 炎

胰腺的炎症。

胰腺炎分成急性和慢性胰腺炎。急性胰腺炎一般是指包括临床上和组织学上两方面都能消退的急性炎症。慢性胰腺炎指的是即使在病因已经去除以后，组织学的变化仍然存在。慢性胰腺炎时组织学改变是不可逆转的，并倾向于逐步发展，导致胰腺的外分泌与内分泌功能的严重丧失和胰腺结构的退化。然而，这种分类法存在的问题是临床和组织学所见之间可能不一致，例如，酒精性胰腺炎的初次发作在临床上可能表现为急性胰腺炎，但是在组织学上则可能已经是“慢性”了。

急性胰腺炎

病因学和发病机制

胆道疾病和酒精中毒两者占急性胰腺炎住院患者病因的 80% 以上。其余 20% 的病因可能是药物（例如硫唑嘌呤、柳氮磺胺吡啶、速尿、丙戊酸），与高脂血症有关的雌激素的应用，感染（例如流行性腮腺炎），高甘油三酯血症，内镜下逆行胰腺造影术，胰管结构异常（例如狭窄、癌肿、胰腺分裂），胆总管及其壶腹部位的结构异常（例如胆总管囊肿和 Oddi 括约肌狭窄），手术（特别是胃和胆道的手术以及冠状动脉搭桥手术后），胰腺的钝器伤和穿透伤，甲状旁腺功能亢进和高钙血症，肾移植，遗传性胰腺炎或尚未确定的病因。

在胆道疾病方面，引起胰腺炎发作的原因是胆石在排入十二指肠以前暂时性嵌塞于 Oddi 括约肌内所致。其确切的发病机制尚不清楚，最近资料表明在无胆汁反流的情况下胰管梗阻能导致胰腺炎，这表明管道压力增加可触发胰腺炎。

每天摄入乙醇量超过 100g，连续数年，可使胰酶蛋白沉淀在胰小管中。最

终沉淀的蛋白栓子逐渐累积,从而引起更多组织的组织学异常。3~5年以后便会发生胰腺炎的第一次临床发作,其原因可能在于胰酶的过早活化。

大体上的病理改变可能以水肿或坏死和出血为主。引起组织坏死的原因是多种胰酶的激活,包括胰蛋白酶和磷脂酶 A_2 。出血的原因在于胰酶广泛激活,其中包括胰弹性蛋白酶,该酶能溶解血管的弹性蛋白的纤维。在水肿型胰腺炎中,炎症反应常局限于胰腺,其死亡率低于5%。在以严重坏死和出血为特征的胰腺炎中,其炎症反应并不仅仅局限于胰腺,死亡率 $\geq 10\% \sim 50\%$ 。

含有毒素和已激活的胰酶的胰腺渗出液会渗入腹膜后腔,有时渗入腹腔,从而诱发化学性灼伤并增加血管通透性,引起大量富含蛋白的液体从体循环中外渗到“第三间隙”,导致血容量减少和休克。这些已激活酶和毒素进入体循环后可引起全身毛细血管的通透性升高并能降低外周血管张力,从而加重低血压。循环中已激活的酶可直接损害组织(例如磷脂酶 A_2 被认为可损害肺泡膜)。

症状和体征

胰腺炎时,胰酶激活补体和炎症链,从而产生细胞毒素。患者多出现发热和白细胞计数升高,因此很难断定该现象是由于感染引起还是由于胰腺炎病情进展所致。

几乎所有患者都有剧烈的腹痛,约50%患者的疼痛直接向腰部放射;疼痛偶可首先出现在下腹部。与病情缓慢延绵达数周的酒精性胰腺炎相比,胆石性胰腺炎的疼痛常发作突然。疼痛剧烈,常常需要经胃肠道外使用大剂量止痛剂,疼痛部位固定并呈钻心痛,可无改变地持续数小时,通常持续数天。坐位和向前屈曲可减轻疼痛,但是咳嗽、剧烈活动和深呼吸可能使疼痛加剧。绝大多数患者会出现恶心和呕吐,有时达到干吐的程度。

患者表现为急性病容且出汗。脉率常为每分钟100~140次。呼吸浅表而快速。血压可能一时性升高或降低,并伴有明显的体位性低血压。开始时,体温可能正常或甚至低于正常,但在数小时内可升高至 $37.7 \sim 38.3^{\circ}\text{C}$ 。神志可迟钝,甚至半昏迷,偶可见巩膜黄染。肺部检查可发现横膈移动受限制和肺膨胀不全的迹象。

约20%患者有上腹部胀,其原因是胃胀或肿大的胰腺炎性包块使胃囊向前移位。胰管破裂可能引起腹水(胰性腹水)。常存在腹部压痛,往往是上腹部严重,而下腹部不太明显。上腹部可能有轻至中度的肌强直,但极少见于下腹部。整个腹部呈板样强直的严重腹膜刺激征情况并不常见。肠鸣音可能减弱。直肠检查常无触痛,粪便隐血试验多呈阴性。

并发症

急性胰腺炎最初几日内死亡常由于心血管的不稳定(伴有顽固的休克和肾衰竭)或呼吸衰竭(伴有低氧血症及有时出现的成人呼吸窘迫综合征)以及偶尔的心力衰竭(继发于尚未确定的心肌抑制因子)。循环中的酶和毒素被认为在早期

死亡中具有重要作用。

第一周以后的死亡常由于胰腺的感染或胰腺的假性囊肿。

丧失功能的腹膜后组织的胰腺感染多由革兰氏阴性菌所引起。如果患者持续出现伴有体温和白细胞计数升高的中毒症状或病情在最初阶段稳定之后，出现恶化则应考虑感染。如果血培养阳性特别是腹部 CT 显示后腹膜气泡时可支持诊断。在 CT 引导下经皮引流胰腺渗液并进行革兰氏染色及培养可显示病原体，微生物阳性将促使立即行外科清创术。若不对被感染腹膜后组织进行广泛性外科清创术，则死亡率为 100%。

胰腺假囊肿为富含酶的胰液和组织碎块的聚集物，由胰腺局部组织坏死或小胰管梗阻所致。它未被真正的囊壁包围。死亡则是由继发感染、出血或破裂所致。

诊断

对每一例急腹症的鉴别诊断都应考虑到急性胰腺炎。急性胰腺炎的鉴别诊断包括胃或十二指肠溃疡穿孔、肠系膜梗塞、绞窄性肠梗阻、异位妊娠、壁间动脉瘤、胆绞痛、阑尾炎、憩室炎、下壁心肌梗死和腹肌或脾脏血肿。

实验室检查尚不能肯定急性胰腺炎诊断但可用以支持临床印象。在急性胰腺炎发病的第 1 天，血清淀粉酶和脂肪酶浓度会升高，在 3~7 天内恢复正常。若腺泡组织在以前的发作中已被破坏，其释放的酶将不会提高其血清中的水平，使这两种酶都会保持“正常”。若同时存在着高甘油三酯血症（其可能含有一种在循环中的抑制物，必须将其稀释后才可检测到血清淀粉酶升高），血清淀粉酶则也可能保持正常。在下列诸症时血清中的淀粉酶和脂肪酶两者均可能升高，肾功能衰竭和需要紧急外科手术的严重腹部疾患（例如溃疡穿孔、肠系膜血管闭塞及伴有缺血的肠梗阻）。可使血清淀粉酶升高的其他原因还包括涎腺功能障碍、巨淀粉酶血症以及可分泌淀粉酶的肿瘤。

淀粉酶与肌酐清除率比值似乎对确定胰腺炎的诊断并不具备足够的敏感性和特异性。在无胰腺炎存在时，它常被用来确定巨淀粉酶血症。在巨淀粉酶血症患者中，与免疫球蛋白相结合的淀粉酶可使血清淀粉酶出现假阳性升高。目前在大多数商业性的实验室里已经能够将总血清淀粉酶区分为胰型（P 型）同工酶和涎型（S 型）同工酶。P 型同工淀粉酶与血清脂肪酶一起，在胰腺炎的第 1 天就升高，并且维持在高水平的时间比总血清淀粉酶升高的时间要长。然而，在肾衰竭和某些严重的腹部疾患时，淀粉酶的清除率改变，P 型同工酶水平也会上升。

白细胞计数往往升高至 $12\,000/\mu\text{l}$ ~ $20\,000/\mu\text{l}$ 。红细胞压积可能因第三间隙液体的丧失而高达 50%~55%，其提示严重感染。可能出现高血糖。由于过度的脂肪酸产生形成的钙“皂”，特别是胰脂酶作用，早在疾病的第 1 天时血清钙的浓度就可出现下降。15%~25% 患者血清胆红素浓度升高，这是由于胰腺水肿压迫胆总管所致。

腹部的仰卧位与直立位 X 线平片可能发现一系列异常, 包括胰管内结石 (提示曾有过炎症, 因此为慢性胰腺炎)、钙化的胆结石、左上或中腹部的局限性肠梗阻 (小肠的前端肠袢, 横结肠扩张或十二指肠梗阻)。胸部 X 线检查可能发现肺不张或胸膜渗出液 (常在左侧或两侧, 很少仅局限于右侧胸膜腔)。应该进行超声检查, 可能会发现胆石或肝总管扩张, 这提示胆道梗阻, 有时可能观察到胰腺水肿, 但是重叠的气体往往使胰腺显示不清。CT 检查常可使胰腺更清晰可见 (除非患者很瘦)。若认为胰腺炎是严重的或发生并发症 (例如低血压或进行性白细胞增多及体温升高) 时, 推荐 CT 检查。尽管 >80% 的胆石性胰腺炎患者能自行排除结石, 对于最初 24 小时内病情无明显改善的住院患者应行括约肌切开及去除结石的 ERCP 检查。对于那些能自行缓解的患者, 一般进行电子腹腔镜下的胆囊切除术。对这些患者行选择性胆管造影术仍有争议。然而 MRI 下的胆管造影术可使胆道系统成像, 为非侵入性和简单的检查。

预后

Ranson 的具有预后意义的 11 项指标可有助于评估急性胰腺炎的预后。入院时可确定具有下列 5 项: 年龄 >55 岁; 血糖 >200mg/ml (11.1mmol/L); 血清乳酸脱氢酶 >350 IU/L; 谷草转氨酶 >250 u; 白细胞计数 >16 000/ μ l。其余的几项指标是在入院后 48 小时内确定: 红细胞压积下降 >10%; 尿素氮上升 >5mg/dl (>1.8mmol 尿素/L); 血清钙 <8mg/dl (<2mmol/L); 动脉血氧分压 <60mmHg; 碱缺少 >4mEq/L; 估算的液体丢失总值 >6L。死亡率随阳性指标数目的增加而增加, 如果阳性指标少于 3 项, 则病死率 <5%, 如果 3~4 项阳性, 则病死率 15%~20%。

出血坏死型胰腺炎死亡率为 $\geq 10\% \sim 50\%$, 若出现进行性血球压积增高, 腹水内见血性液体, 血钙下降, Grey-Turner 征或 Cullen 征 (表明血管内出血性渗出分别到腰背部或脐周), 则可提示诊断。

如果 CT 仅显示轻度胰腺水肿, 其预后则相当好。若胰腺明显水肿, 则预后较为严重, 尤其在有液体外渗 (例如在后腹膜腔和小囊内) 或胰腺坏死时。加做静脉对比造影有助于识别胰腺坏死, 因为微循环完整性的丧失可减少胰实质的灌注; 因此, 在应用造影剂后, 坏死部位并不随造影剂的增加而增强。然而, 若胰腺仅水肿而微循环是完整的, 那么在静脉注射造影剂后胰实质呈均匀显影增强。

胰腺坏死与发病率、死亡率及感染的机会增加有关。如有肾脏损害, 应慎用静脉造影剂。另外, 实验资料表明静脉造影剂在胰腺发作时能引起低灌注量区域的坏死 (如缺血), 因此, 只有当患者充分输液时才可行加强对比造影 CT。

治疗

轻症水肿型胰腺炎的治疗目的是使患者保持禁食状态直至急性炎症的体征和症状消退 (即腹部压痛和疼痛停止、血清淀粉酶恢复正常、饥饿感恢复、自我感觉良好) 和静脉输注足够量的液体以防止低血容量血症和低血压。如有持续恶心

和呕吐或肠梗阻，则插入鼻胃管并抽吸胃液和空气是有帮助的。

一旦怀疑重症急性胰腺炎，患者就应在重症监护病房内接受治疗。在入院第一天应经常根据下列危险信号中的任何一项进行判断：低血压、少尿、血氧过低或血浓缩（即红细胞压积 >50 ，反映第三间隙严重失液）。这些危险信号中的任何一项都提示需迅速将患者移至重症监护病房，至少每小时进行1次生命体征的监测和排尿量的测定；每8小时进行精确的代谢流程记录；必要时作动脉血气分析；每6小时经中心静脉压管或Swan-Ganz导管进行中心静脉压测量；每6小时用酸中和剂测定胃液pH值；每6~8小时测定1次红细胞压积、葡萄糖和电解质；每天作全血细胞计数，血液凝固参数，总蛋白及白蛋白、尿素氮、肌酐、钙、镁、淀粉酶和脂肪酶测定。

患者维持禁食状态2周，有时可能持续达3~4周，通常使用鼻胃管以减轻呕吐和肠梗阻，经胃肠外途径予以 H_2 受体阻滞剂。使用药物（例如抗胆碱能药、胰高血糖素和生长抑素）减少胰液分泌的治疗并未被证明有益。

补充液体是最重要的，可能每天需要补充6~8L含有相应电解质和胶体液的液体。如有腹膜后腔出血，则需要输血。补液量和心功能至少应通过中心静脉压进行监测，通常采用Swan-Ganz导管获得。

如果动脉血气分析显示低氧血症，则应通过面罩或鼻前庭输入湿化的氧气。如果低氧血症未获改善，可能需要施以辅助呼吸。如果低氧血症持续存在，而肺动脉楔压正常，那么很可能向成人呼吸窘迫综合征发展（参见第67节），这就有可能需要给予呼吸末正压辅助通气。

对于肾功能正常的严重疼痛者，应根据需要肌注度冷丁75~100mg，必要时每3~4小时1次（应避免使用吗啡，因其会引起Oddi括约肌收缩），血糖为200~250mg/dl（11.1~13.9mmol/L）时可不必治疗，但若超过该水平，应在严密监护下经皮下或静脉小心地注射胰岛素。低钙血症一般不处理。如果出现神经肌肉的应激性增强，可在4~6小时内静脉输入10~20ml溶于1L溶液的葡萄糖酸钙（10%溶液）。如果同时存在低镁血症，则应每隔8~12小时补充镁剂1次（至少8mEq即1安瓿5%硫酸镁2ml），将其稀释于上述补液中。如果有肾衰竭应监测血清镁水平，在静脉注射镁剂时应特别谨慎。随着镁水平的恢复，血清钙的水平也应恢复正常。

有心力衰竭的患者应该适当调整补液量。若有肾前性氮质血症，应通过加强补液治疗肾衰竭，有时也可能需要施行透析（通常为腹膜透析）。

关于抗生素的使用问题，存在着不同看法。现有证据表明预防性应用亚胺硫霉素能防止无菌性胰腺坏死感染的发生，尽管其不能改变死亡率。然而特异性感染（例如胆道败血症、肺部感染或尿道感染）则应使用抗生素治疗。如果怀疑有胰腺脓肿存在，应在CT引导下行细针穿刺引流。如果细菌革兰氏染色或培养阳性，应使用抗生素和外科清创。关于使用腹膜灌洗法以洗涤已激活的胰酶和毒素

尚有争议, 尽管有报道认为这至少可暂时改善症状, 但它能否提示生存率尚有争议。

应充分满足患者的营养需要。重症患者应禁食 2~3 周以上 (常需 4~6 周)。因此, 在最初几天内就应开始胃肠外营养 (参见第 1 节)。

对于严重的钝器伤或穿透伤患者应在最初的几天内行手术治疗。手术的其他适应证包括无法控制的胆道败血症以及无法与外科急症鉴别的急性胰腺炎。尽管有关于胰腺清创术后病情明显好转的报告, 但对在最初几天内采用外科手术对改善进行性加重的病程具有多大价值仍不清楚。

曾一度认为对胰腺假性囊肿持续 4~6 周以上, 直径 $>5\text{cm}$, 并引起腹部症状 (特别是疼痛) 的患者应做手术减压, 然而假囊肿 $\leq 12\text{cm}$ 的, 应择期手术减压。如假性囊肿迅速扩大或继发感染, 或伴有出血或即将破裂, 则需要引流治疗, 至于是否采用经皮穿刺、外科手术或内镜治疗应取决于假囊肿部位及治疗单位的经验。

慢性胰腺炎

病因学和发病机理

在美国, 慢性胰腺炎的最常见原因是酒精中毒和特发性的。与急性胰腺炎类似, 某些慢性胰腺炎患者伴有微小结石。少见的原因有遗传性胰腺炎, 甲状旁腺功能亢进, 狭窄、结石或癌肿引起的胰总管阻塞。在罕见的情况下, 一次严重的急性胰腺炎的发作便足以引起胰管狭窄使引流受损, 导致慢性胰腺炎。在印度、印度尼西亚和尼日利亚, 特发性钙化性胰腺炎可见于儿童和少年。

症状和体征

在慢性胰腺炎中, 症状和体征可能与急性胰腺炎的发作相同。虽然慢性胰腺炎偶无疼痛, 但严重的上腹剧痛可持续数小时或数天。其可能的原因包括常规检查不能察觉的急性炎症、由狭窄或结石引起胰管扩张、假性囊肿、周围神经炎或胰头纤维化所致的十二指肠或胆总管梗阻。如果分泌胰消化酶的腺泡细胞进一步遭到破坏, 则腹痛可能消退。最后, 当脂肪酶和蛋白酶的分泌减少到正常值的 10% 以下时, 患者会发生脂肪泻, 排出含油脂的粪便, 甚或肉质下泄, 胰岛细胞的破坏会减少胰岛素的分泌和引起对葡萄糖的不耐受。

诊断

可能由于胰腺功能的大部分丧失, 实验室检查包括淀粉酶和脂肪酶往往正常。炎症指标 (如白细胞计数) 常轻度升高。

胰腺结构异常可通过腹部 X 线平片 (显示胰腺钙化, 提示胰管内结石)、腹部超声或 CT (显示胰腺大小和质地异常、胰腺假性囊肿或扩张的胰管)、内镜下逆行胰胆管造影 (显示胰总管和二级分支的异常) 进行观察。然而这些影像学表

现在疾病的前几年可能正常。

胰腺功能试验可评估其内分泌和外分泌功能。如果餐后 2 小时血糖 $> 200\text{mg/ml}$ (11.1mmol/L) 或 2 次空腹血糖水平 $> 120\text{mg/dl}$ (6.66mmol/L)，表明有糖尿病的存在。

测定胰腺外分泌功能的最敏感试验——胰泌素试验，在大多数医院里是不能做到。该试验的操作如下：单独静脉注射胰泌素或另加胆囊收缩素或蛙皮肽以刺激胰腺分泌，将导管插入十二指肠并收集胰腺分泌液。收集十二指肠内容物并测定其容量、 HCO_3^- 浓度及酶浓度。如收集的标本容量正常 ($> 2\text{ml/kg}$) 而 HCO_3^- 浓度偏低 ($< 80\text{mEq/L}$)，则提示慢性胰腺炎；容量偏低 ($< 2\text{ml/kg}$)、 HCO_3^- 浓度正常 ($> 80\text{mEq/L}$) 及酶浓度正常提示胰管梗阻，可能继发于肿瘤，应行内镜下逆行胰胆管造影检查。

72 小时的粪便脂肪试验对检验外分泌功能障碍不敏感，因为在脂肪酶的分泌量降到正常值的 10% 以下才会出现脂肪泻。其他更敏感的试验包括血清胰蛋白酶原、粪胰凝乳蛋白酶及尿对氨基苯甲酸（对苯甲酸试验）的测定。

治疗

慢性胰腺炎复发的治疗需按急性胰腺炎对待。患者必须戒酒。有时，静脉输液和禁食可有益。疗效不确定的饮食措施包括少量进低脂肪和蛋白质饮食（以减少胰酶的分泌）， H_2 受体阻滞剂或制酸剂（以减少由酸刺激的胰泌素释放，增加胰液的分泌）。常见的情况是，这些措施并不能缓解疼痛，而需要增加麻醉剂的用量，这常引起药物成瘾的危险。对慢性胰腺炎疼痛的药物治疗常常是不满意的。

最近对采用强效的胰酶治疗慢性胰腺炎引起人们的兴趣，因为给予一定量的胰酶可抑制十二指肠粘膜分泌胆囊收缩素，从而减少胰酶的分泌。推荐口服脂肪酶的剂量为每餐 30 000 u（如 6 片胰脂酶）。对应用胰腺提取物在改善慢性疼痛方面的效果似乎是在轻度特发性胰腺炎中比酒精性胰腺炎更明显。由于十二指肠需要大剂量酶，持续释放的制剂不能有效地缓解疼痛。奥曲肽，是一种长效生长抑素类似物，可使胰腺处于“休息”状态，然而并不能明显缓解疼痛。

胰腺假囊肿可能引起慢性疼痛，但它可因进入紧密邻近组织（例如胃）或已丧失功能的空肠肠袢（通过 Roux-en-Y 囊肿空肠吻合术）而减压。如果疼痛十分顽固，而胰总管已经扩张（直径 $> 8\text{mm}$ ），施行侧部的胰管空肠吻合术可望使约 70% ~ 80% 的患者减轻疼痛。若胰总管未扩张，则可考虑切除术，例如远端胰切除术（对胰尾部广泛病变）或 Whipple 手术（对胰头部广泛病变）。这些手术可缓解 60% ~ 80% 患者疼痛。对已戒酒的和糖尿病得到控制而胰腺切除术可能使病情加重的胰总管不扩张患者，手术应持保留态度。

通常现已放弃应用更广泛的胰腺切除术（例如 95% 胰腺远端次全切除术）。作为外科手术的一种替代方法，可试用经皮注射酒精或多卡因和皮质激素对腹

腔丛神经施行去神经处理，这能使某些患者疼痛暂时缓解。

使用强效的胰腺提取物（每片或每丸含脂肪酶 $\geq 5000\text{u}$ ），每次4~6片，进餐时服用，可使脂肪泻有所改善，但极少能治愈。虽然 H_2 受体拮抗剂可降低胃内酸度，从而保护非缓释的胰腺提取物在酸性环境中失活，而缓释制剂（1~3粒，进餐时服用）通常有效。良好的临床疗效可表现为体重增加，每天排便次数减少，油滴渗漏现象停止及一般情况改善。对使用酶治疗前后的粪便脂肪试验进行比较，可了解临床疗效。如脂肪泻特别严重，且对这些措施疗效不佳，则可提供中链甘油三酯作为脂肪的来源（甘油三酯在无胰酶分泌的情况下可被吸收），从而相应地减少饮食中的脂肪量。有时需要补充脂溶性维生素（A、D、K）。

口服降血糖药对于由慢性胰腺炎引起的糖尿病的治疗很少有用。要慎用胰岛素，因为同时存在的 α 细胞所分泌的胰高血糖素的缺乏，其意味着不能对抗胰岛素的降血糖效应，所以可能发生长期的低血糖。在慢性胰腺炎时极少出现糖尿病性酮症酸中毒。对绝大多数患者，血糖水平在200~250mg之间无需治疗。使患者处于轻度的高血糖范围之内要比过量使用胰岛素而引起的低血糖要好得多。

慢性胰腺炎患者患胰腺癌的风险增加。如果症状加重，特别是出现胰管狭窄时，应检查有否恶性癌肿，这些检查可包括对狭窄部位刷洗行细胞学分析或血清肿瘤标志（例如CA19-9、癌胚抗原）测定。

第27节 腹泻和便秘

没有一种身体功能比排便变化更大且更容易受外界的影响。人与人之间的正常排便习惯差别很大，可以因年龄、生理因素、饮食、社会文化和生活方式等的不同而改变。在西方社会，正常排便的次数为每日2~3次至每周2~3次，粪便的频率、性状和量的变化，或粪中含有血、粘液、脓液或过量的脂肪物质（如油、脂或脂膜）提示可能患有疾病。对大便习惯过分注意可导致无根据的担忧。

腹 泻

粪便次数增多、液体含量或体积增加。

（参见第28、30和31节；第260节中的新生儿急性感染性腹泻；第265节中急性感染性胃肠炎）

在西方社会，健康成年人的粪便量为100~300g/d，这取决于不被吸收食物的量（主要为碳水化合物）。当粪便重量增加到300g/d以上时即可发生腹泻，除非这种粪便量仍属正常（如饮食中富含植物纤维）。腹泻主要由过多的粪水造成（即粪便重量的60%~90%是水）。

病因学和病理生理学

腹泻可因感染、药物、有关的食物、手术、炎症、转运过程改变和精神因素所引起。这些原因通过以下四种机制引起腹泻：提高渗透压，增加分泌，炎症和减少吸收时间。

渗透性腹泻 可发生于肠腔中有过量的不吸收的水溶性溶质，此时肠腔内可有水潴留。糖不耐受，包括由于乳糖酶缺乏导致的乳糖，或应用难于吸收的盐类（硫酸镁、磷酸钠）作为轻泻药或抗酸药时可发生渗透压性腹泻。

食用大量己糖醇（如山梨醇和甘露醇）作为糖的代用品可因吸收缓慢与刺激小肠快速运动而导致渗透性腹泻（“膳食性”或“口香糖性”腹泻）。甚至摄入过量的某些食物，如某些水果能产生渗透性腹泻。

分泌性腹泻 由小肠和结肠分泌的盐类和水分超过其吸收能力所致。刺激肠道分泌的物质包括细菌毒素（如霍乱）、致肠病的病毒、胆汁酸（如回肠切除后）、未被吸收的食物脂肪（如脂肪泻时）、某些药物（如蒽醌泻剂、蓖麻油、前列腺素）和肽类激素（如来自胰腺肿瘤的肠血管活性肽）。显微镜下结肠炎（胶原性或淋巴细胞性结肠炎）占分泌性腹泻的 5%。在妇女中该种腹泻可高达 10 倍，一般常见于 ≥ 60 岁患者。尽管腹泻常常无其他症状，但可出现恶心、呕吐、腹痛、胃肠胀气和体重下降。症状往往持续时间较长。洛哌丁胺（易蒙停）能控制症状，强的松或磺胺嘧啶能消除组织学变化。

渗出性腹泻 可发生于许多粘膜性疾病（如局限性肠炎、溃疡性结肠炎、结核病、淋巴瘤和癌肿）患者中，粘膜的炎症、溃疡或肿胀可引起血浆、血清蛋白、血液和粘液流出，使粪便的体积增大和液体含量增多。若直肠粘膜受累，由于炎性直肠对膨胀更加敏感，故可引起里急后重和排便次数增多。

吸收时间过短可见于食糜无充分时间与胃肠道足够的吸收面接触，导致过多的水分潴留于粪便中。引起接触时间减少的因素包括小肠或大肠切除、胃切除、幽门成形术、迷走神经切断术、肠节段旁路术以及可刺激肠道平滑肌加速转运的药物（如含镁的抗酸剂、缓泻剂等）或体液因素（如前列腺素、血清素）。

吸收障碍（参见第 30 节），可由渗透性或分泌性机制引起腹泻。如果不吸收的物质质量很多，属水溶性且分子量小，则腹泻可能由渗透性机制所引起。脂类不具有渗透性，有些（脂肪酸、胆汁酸）具有促分泌作用，可引起分泌性腹泻。在广泛的吸收障碍（如非热带口炎性腹泻）患者中，脂肪吸收障碍可引起结肠分泌，碳水化合物吸收障碍可引起渗透性腹泻。

食糜在肠管转运的时间延长，粪便中细菌在小肠内增殖，亦可发生吸收障碍相关性腹泻。能延长食糜转运时间和使细菌过度生长的因素包括肠节段狭窄、硬皮病性肠病以及手术形成的肠袢滞留。

矛盾性腹泻 可由于儿童、衰弱或痴呆成人患者的粪便嵌塞周围引起的渗出所致。

并发症

液体丧失 (Na、K、Mg、Cl) 及其继发脱水、电解质丢失, 甚至发生血管性虚脱, 均可并发于腹泻。血管性虚脱在幼儿或老人、虚弱或严重腹泻 (如霍乱) 的患者中可很快发生。 HCO_3^- 丢失可引起代谢性酸中毒。血清钠浓度随着与血浆有关的腹泻丢失液的成分变化而改变。低钾血症可能发生于严重或慢性腹泻、或者粪便中含有过量的粘液时。长期腹泻导致的低镁血症可引起手足搐搦。

诊断

病史应该记录疾病发作时的情况, 包括近期旅行史、食物摄入史、饮水史、用药史; 腹泻的持续时间和严重程度; 伴发的腹痛或恶心; 粪便中带血或颜色改变; 腹泻的次数和时间; 大便的性状; 脂肪泻的证据 (带有恶臭的脂肪、油腻或油质粪便); 伴有体重或食欲的变化以及直肠紧迫感或里急后重。

应该了解患者的水和电解质情况。对腹部进行全面细致的检查并作直肠指检非常重要。对腹泻时间长或腹泻严重者应进行直肠镜检查 (在乙状结肠下) 直肠粘膜活检 (感染性、溃疡性或胶原性结肠炎)。

粪便的肉眼观察和显微镜检查对诊断可能有帮助。应注意粪便的性状、量、血液 (显性或隐性)、粘液、脓或过剩的脂肪。显微镜检查可确定 WBC (提示溃疡或细菌感染)、未吸收的脂肪、肉类纤维或寄生虫感染 (如阿米巴、贾第鞭毛虫) 的存在。正常时, 粪便 $\text{pH} > 6.0$, 但可因结肠内未吸收的碳水化合物和蛋白质被细菌酵解而降低。粪便碱化可使酚酞 (一种常被滥用的轻泻药) 呈粉红色。对大量腹泻, 可通过测定粪便电解质来确定腹泻是渗透压性还是分泌性的。

通常在小肠疾病时, 粪便量多, 呈水泻或脂肪泻。在结肠疾病时, 排便次数多, 有时量少, 可能伴有血、脓、粘液和腹部不适。直肠粘膜病变时, 直肠对扩张更加敏感, 腹泻的特点是次数多而粪便量少。

急性感染或饮食不慎引起的急性腹泻能自愈。然而, 若一般症状 (发热、腹痛) 明显, 在凭经验应用抗生素治疗之前, 应建议做大便培养。对于慢性腹泻, 应作大便培养和显微镜下检查以确定是否需要特殊治疗, 随后施行乙状结肠镜检查并活检旨在寻找炎症原因。当怀疑吸收不良性腹泻时, 应检查大便脂肪排泄量, 再行小肠 X 线检查 (结构异常) 和粘膜活检 (粘膜疾病)。如果仍无阳性发现, 则应检查胰腺的结构和功能 (胰酶分泌, 胰腺造影)。

治疗

腹泻仅仅是一种症状; 若可能, 应对其原有疾病进行针对性治疗, 但在多数情况下, 对症治疗亦属必要。给予苯乙哌啶 (片剂或溶液) 2.5~5mg, 每日 3~4 次, 磷酸可待因 15~30mg, 每日 2~3 次, 复方樟脑酊 (阿片樟脑酊) 15ml, 每 4 小时 1 次, 盐酸洛哌丁胺 2~4mg, 每日 3 次或 4 次, 可增加肠转运时间。欧车前或甲基纤维素化合物可以扩容, 这些扩容剂虽然常用于治疗便秘, 但小剂量扩容剂用于腹泻也可降低稀便的流动性。白陶土、果胶、活化的硅镁土可吸附

水分。

急性重症腹泻可能需补充紧急输液和电解质以矫正脱水、电解质失衡和酸中毒。可使用氯化钠、氯化钾、葡萄糖和抗酸中毒的液体（乳酸钠、醋酸钠或碳酸氢钠）。务必小心注意液体的平衡和体液成分估算（参见第 12 节）。对并发的呕吐和胃肠道出血须采取另外的措施。

如果恶心和呕吐不严重，可给予口服葡萄糖-电解质溶液。含葡萄糖（或蔗糖、如食糖），氯化钠和碳酸氢钠的溶液可被很快吸收，且易制备：食盐 5ml（1 茶匙）、苏打 5ml、食糖 20ml 和香料加水至 1L 即可。

较严重的腹泻常需经胃肠外补液。若有恶心或呕吐，应限制经口摄入。但在必须大量补充水和电解质时（如在流行性霍乱时），除采用常规的静脉输注电解质（碳酸氢钠）液体治疗外，有时还应该经口补充葡萄糖-电解质溶液（参见第 157 节）。对慢性腹泻的患者，改变饮食可有帮助（表 27-1）。

表 27-1 可加重腹泻的饮食因素

饮食因素	来 源
乳糖	牛奶、冰淇淋、冰冻酸乳酪、酸乳、酸乳酪、巧克力
果糖（大量食用超过肠道吸收能力）	苹果汁、梨汁、葡萄、蜂蜜、海枣、无花果、坚果、软饮料（尤其是添加果汁的）
山梨醇、己糖醇、甘露醇	苹果汁、梨汁、“无糖”口香糖和薄荷
蔗糖	食糖
含镁抗酸药	抗酸药
咖啡因	咖啡、茶、可乐饮料、OTC 头痛药

便秘

排便困难或排便次数少，粪便坚硬或排便不尽感。

（参见第 262 节行为问题中的大便失禁和便秘）

症状

粪便嵌塞可以引起便秘，也可由便秘引起，特别常见于卧床老人，吞锁或钡剂灌肠以后。患者感觉直肠疼痛和里急后重，反复而徒劳地出入厕所。可发生痛性痉挛，在嵌塞周围流出水样粘液和粪便物质，酷似腹泻。直肠检查可发现坚实的、有时如石块，但往往像橡胶的油状粪块。

当大便习惯改变导致粪便次数减少或难以排出坚硬的大便时，可发生急性便秘。突然变化表明有器质性原因：患者主诉便秘仅几小时或几天应考虑机械性肠梗阻。无力性肠梗阻常伴有急性腹腔内疾病（如局限性腹膜炎，憩室炎），可并

发各种创伤情况（头部损伤、脊柱骨折）或发生于全身麻痹之后。在所有这些情况下均应避免使用强泻剂。急性发作性便秘亦较常见于长期卧床的患者（尤其是老年人）。由于便秘可能由许多药物引起，因此应详细了解患者的用药史，这些药物包括在肠腔内起作用的药物（氢氧化铝、铋盐、铁盐、消胆胺），抗胆碱能药，阿片制剂，神经节阻滞剂及许多安定药和镇静剂。

当排便习惯的改变持续几个星期或间断地发生且频率增加或程度加重时，应怀疑结肠肿瘤和引起不完全肠梗阻的其他原因。大便变细表明在结肠远端有梗阻性病变。应寻找引起疼痛或出血的局限性肛门直肠病变（例如肛裂），可能需要进行直立位 X 线腹部平片、乙状结肠镜及钡剂灌肠。若无病变，可对症治疗（见下文）。

慢性便秘常见的功能性原因可阻碍肠道的正常运动是因为结肠储存、运输和排空机制被扰乱，有时则因全身性疾病，如导致身体虚弱的感染、甲状腺功能减退、高钙血症、尿毒症或紫质症，但更多见的原因是局部神经性病变，如肠易激综合征（参见第 32 节）、结肠无力（见下文）、巨结肠（参见第 261 节胃肠缺陷中的先天性巨结肠）。某些神经性疾病（例如帕金森病、脑血栓、肿瘤和脊髓损伤）是引起便秘的重要肠道外原因。精神因素是便秘最常见的病因。慢性便秘特别常见于老年人是由于与年龄有关的内源性结肠反射降低、低纤维饮食、缺乏锻炼和可引起便秘药物的应用。

许多人错误地认为每天排便是必需的，并且因排便次数不遂己愿而诉说便秘。虽然另些人的主诉是对排便不满意，但其特别注意粪便的某些外观（粗细、形状、色泽）和性状。最终导致滥用轻泻剂、栓剂和灌肠剂。过多的应用泻药可导致泻剂结肠（钡剂灌肠呈缺少结肠袋的“烟斗管”结构，故酷似溃疡性结肠炎）和结肠黑变病（黑色素沉积粘膜上，内镜检查和结肠活检时可见）。

有强迫观念和行为的人试图通过完美的行为来控制自己的焦虑。他们可能把每天消除体内“不干净的”废物的需要夸大得过分重要。不能每天排便可能造成一种焦虑的循环，抑郁使排便次数减少，而不能排便又增加抑郁。这种患者往往成为慢性泻剂使用者，或者消耗大量时间进出厕所。

便秘是许多原发病（如肠易激综合征、抑郁）症状主诉（如腹痛、恶心、疲劳、厌食）的原因，患者不应期望每日一次大便可使所有的这些症状缓解。

诊断

在劝告或使患者对其排便习惯放心以前，医师必须通过直肠检查和乙状结肠镜检查，或必要时钡剂灌肠以排除严重的疾病。每个便秘者应该进行全面的体检，包括直肠指检排除肿块，对某些患者应作全血细胞计数、促甲状腺素、空腹血糖和电解质的检查。那些有顽固性、持续性或不常见症状的患者可能需要结肠镜检查。一旦有可能，那些能引起便秘的药物应该停用。应考虑给予个人心理咨询。

治疗

用以治疗便秘的药物归纳在表 27-2。饮食应含有足够的纤维素以保证粪便有足够的容积。植物纤维大部分不被消化和吸收，可使粪便的容积增大，有些纤维成分还能将水分吸附到固体部分，使粪便变软而易排出。水果和蔬菜是值得推荐的食物，在膳食中可以补充可耐受的含麸谷物。比较受欢迎的是含未精制的麦麸（16~20g；2~3 茶匙，每日 2~3 次）的水果或谷类食物配合食用。

应谨慎使用轻泻剂。有些可与多种药物呈化学性（四环素、钙和磷酸盐）或物理性（纤维素基质上的地高辛）结合而干扰其吸收。粪便的快速通过可使某些药物和营养物质冲出其最佳吸收点。原因不明的急性腹痛、炎症性肠病、肠梗阻、胃肠道出血及粪便嵌塞均为使用轻泻剂和泻药的禁忌证。

容积性泻剂（例如麦麸、棕金车前台、聚嗜二氧化碳钙和甲基纤维素）可提供纤维，是唯一可长期使用的轻泻剂。其作用缓慢而温和，是促使粪便排泄的最安全药物。合理恰当的用法是逐渐增加剂量最好是每日 3 次或 4 次口服，同时饮用足量的液体（每日额外饮用 567g 液体）。以防浓缩的药物嵌塞直至形成柔软的、较大容量的粪便。该方法产生的是自然效应，并非习惯所致。容积性泻剂可使便秘和腹泻正常化。

润滑剂〔去污轻泻剂（如多库酯钠）〕可使粪便软化而易于通过肠道。这类泻剂可以破坏粪便的表面屏障使水分进入粪块而软化，并增大其容积，后者增大可刺激肠蠕动，使软化了的粪便容易推进。矿物油能软化粪便，使粪块较易通过，但可减少脂溶性维生素的吸收。润滑剂和矿物油作用缓慢，可用于心肌梗死或肛门直肠外科手术后及需要长期卧床的患者。

渗透性泻剂可用于为患者作肠道诊断性操作前的准备，有时可用于治疗寄生虫感染。这类泻剂含有不易吸收的多价离子（如镁、磷酸盐、硫酸盐）或糖类（如乳果糖、山梨醇）。这些物质可滞留在肠内，肠腔内渗透压升高，水吸入肠腔。容积增大而刺激肠蠕动，可使掺水而软化的粪便容易通过肠道。这些药物通常在 3 小时内起作用。

镁和磷酸盐可部分被吸收，在某些情况下是有害的（如在肾功能不全时）。钠（含于某些制剂中）对心力衰竭可以产生不利影响。即使患者无这种原发病，如果经常或大量摄入这些药物，也可扰乱水和电解质的平衡。为准备诊断性操作或手术而清洁肠道的另一种方法是应用大量平衡的渗透性泻剂（例如聚乙二醇-电解质溶液）。

分泌性或刺激性泻剂（如番泻叶及其衍生物、波希鼠李、酚酞、双醋苯胺和蓖麻油）常用于清洁肠道为诊断性操作做准备。分泌性或刺激性泻剂可通过刺激肠道粘膜或直接刺激粘膜下或肌间神经丛而发挥作用。有些可被吸收，在肝脏内代谢并经胆汁重新回到肠道。在应用 6~8 小时内，肠蠕动和肠腔内液体增加，伴有痉挛和排出半固体性粪便。若长期应用，可发生结肠黑病变、结肠神经变

表 27-2 治疗便秘的常用药物

药物	类型	剂量	起效时间	作用机理	副作用	平均费用*
麦麸	纤维	至1杯/d	数日	增加粪便容积, 缩短结肠转运时间, 增加肠道动力	腹胀、胃肠胀气、铁和钙吸收不良	不定
棕金车前谷	纤维	30g/d, 每次2.5~7.5g	数日	同麦麸	腹胀、胃肠胀气	+
甲基纤维素	纤维	6g/d, 每次0.45~3g	数日	同麦麸	比其他纤维药物的腹胀轻	++
聚噻二氧碳化钙	纤维	2~6片/d	数日	同麦麸	腹胀、胃肠胀气	+
Docusate 钠	粪便软化剂	100mg, 2~3次/d	12~72小时	cAMP 刺激分泌水、钠和氯进入肠腔内	严重便秘无效	+
山梨醇	高渗性制剂	70% 溶液 15~30ml, 口服 1~2次/d; 25%~30% 溶液, 120ml 灌肠	24~48小时	不吸收的双糖, 通过肠道内细菌分解成醋酸和其他短链脂肪酸	甜味, 短暂性腹部痉挛, 胃肠胀气	+
乳果糖	高渗性制剂	10~20g(15~30ml)/d 或 2次/d	24~48小时	同山梨醇	同山梨醇	++
聚乙二醇	高渗性制剂	4小时内可达3.8L	0.5~1小时	腔内液体渗透压增高	失禁(作用强引起)	+++
甘油	2~3g 栓剂	1次/d	0.25~1小时	直肠的局部刺激, 促进排泄	直肠激惹	+
双醋苯啶	刺激剂	10mg 栓剂 3次/周, 5~15mg/d, 口服	0.25~1小时	类似蓖麻	失禁, 低钾血症, 腹痉挛, 栓剂可致直肠烧灼感	++

续表

药物	类型	剂量	起效时间	作用机理	副作用	平均费用*
蓖麻	刺激剂	取决于使用的品牌	8~12小时	增加腔内体液以改变电解质转运, 刺激肠肌神经丛, 增加蠕动	使 Meissner 和 Auerbach 神经丛变性, 吸收不良, 腹胀, 便秘, 脱水, 结肠黑变病	
酚酞	刺激剂	30~270mg/d	6~8小时	类似蓖麻	皮疹、吸收不良、脱水	+
镁	盐类轻泻剂	15~30ml/d 或 2次/d, 镁乳 30~60ml/d, 枸橼酸镁 11~25g/d (至 360ml)	1~3小时	液体渗透性进入小肠腔, 刺激胆汁分泌, 缩短结肠转运时间	镁中毒, 脱水、腹胀、挛、失禁	+
矿物油	润滑剂	15~45ml	6~8小时	润滑粪便	脂性肺炎、脂溶性维生素吸收不良、脱水、失禁	++
矿物油保留灌肠剂	灌肠剂	100~250ml 直肠灌肠	6~8小时	粪便软化剂和润滑剂	失禁、机械性创伤	++
自来水灌肠剂	灌肠剂	50ml 直肠灌肠	5~15分钟	扩张结肠至排泄、机械性灌洗	机械性创伤	仅实验室用
磷酸盐灌肠剂	灌肠剂	1u 直肠灌肠	5~15分钟	同自来水灌肠剂	直肠粘膜的累积性损伤、高磷血症、机械性创伤	++
肥皂灌肠剂	灌肠剂	1500ml 直肠灌肠	2~15分钟	同自来水灌肠剂	直肠粘膜的累积性损伤、机械性创伤	++

* 相对价格, 从价格最低(+)到最贵(+++)

AMP = 单磷酸腺苷

性、“惰肠”综合征及严重的水和电解质失衡。

粪便嵌塞的治疗可采用湿热(43.3℃)橄榄油60~120ml灌肠后再用少量(100ml)市售高渗溶液灌肠。如果无效,必须用手将嵌塞的粪块弄碎掏出。这种操作使患者很痛苦,因此建议使用肛周或肛门内局部麻醉(如5%利多卡因软膏或1%地布卡因软膏)。有些患者需作全身麻醉。

解释工作是很重要的,但对坚持认为自己排便是异常的强迫症患者,尽管精神治疗可能有助于灌输比较合理的观念,但收效甚微。医师必须使患者明白,每天排便并非必要,肠道行使功能需要一定的机会,过多使用轻泻剂或灌肠(多于每3天1次),就会剥夺肠道正常活动的机会。治疗粪便“太细”或“太绿”的方法就是不要注视它。

结肠无力

(张力缺乏性便秘;结肠停滞;无活力结肠)

结肠蠕动减少或直肠对粪便不敏感。

病因学

结肠无力可见于老年或伤残患者,尤其是卧床者。结肠对促进排便的普通刺激不起反应,或者缺乏由摄食和体力活动正常提供的辅助刺激。结肠无力有时发生于由于习惯性漠视排便冲动或者长期依赖轻泻剂或灌肠,往往从儿童时期就已开始,而使直肠对粪便存在的敏感性降低的患者。有些药物常使情况变得更复杂。粪便嵌塞较为常见。

症状、体征和诊断

主要的症状是便秘,不伴有腹部不适。排便冲动减少,粪便呈油灰状或柔软而非硬粪块。直肠检查发现壶腹充满粪便,但患者无排便冲动,而且即使用力也不能有效地排便。虽然对造影剂有时也排泄困难,结肠可能表现为异常的冗长和容积扩大,但是直肠镜检查 and 钡剂灌肠的结果正常。

治疗

应根据患者的全身状况采取适当的治疗。若有可能,应开始锻炼。由于腹痛和肠道激惹的其他体征不明显,故对年老或伤残患者应用渗透性轻泻剂(如镁乳15~30ml或硫酸钠15g溶于半杯水中)并无害处。也可用乳果糖糖浆[开始时每天给予10~20ml(1~2茶匙,每日1次,逐渐增加至可耐受的剂量并出现松软大便)。同样剂量的山梨醇溶液为一种较为便宜的代用品。患者应试图每日同一时间排便,最好在早餐后15~45分钟,因为食物摄入可刺激结肠运动。在养成有规律的从容不迫的排便习惯初期,可经直肠注入60~90ml温热(43.3℃)的橄榄油或等渗盐水(见上文粪便嵌塞)或者使用甘油栓剂帮助排便。

大便困难

(排便紊乱；盆底/肛门括约肌功能障碍)

由于盆底肌肉和肛门括约肌不协调导致的大便排出困难。

病因学

便秘不仅可由于整个大肠运动缓慢而引起，也可由于排便所需协调动作的失衡而引起。排便时需要盆底肌肉和肛门括约肌的放松；否则，排便不但徒劳，甚至会造成严重损伤。盆底功能减退是便秘患者对轻泻剂无反应的主要原因。

症状、体征和诊断

患者可以感到粪便的存在，但即使常时间用力也不能使其排出。即使粪便不硬，排出也十分困难。直肠和盆底检查常可发现盆底肌肉过度紧缩和肛门括约肌张力减退，伴有不完全的随意松弛（失禁）或过度松弛（会阴下坠）。有时可伴有直肠突出或肠疝，但这并不具有主要致病意义，进一步检查可发现由于过度用力所导致的单一发直肠溃疡或不同程度的直肠脱垂。特殊 X 线检查（排便直肠造影）和盆底功能试验可明确解剖学异常的部位。

治疗

使用轻泻剂效果不佳。当采用标准的方法治疗结肠无力无效时，应考虑大便困难。尽管治疗需要一个专家组（包括心理学家、营养学家、行为治疗学家和胃肠病学家）共同商榷，但松弛锻炼和生物反馈疗法可能有帮助。

(盛 颖 李定国 译)

第 28 节 胃 肠 炎

胃、肠内感染主要表现为上消化道症状（厌食、恶心、呕吐），腹泻和腹部不适。

(参见第 148 节 I 型超敏反应性疾病中食物过敏和不耐受；第 260 节新生儿感染性疾病中的新生儿急性感染性腹泻以及第 265 节细菌性感染中的急性感染性胃肠炎)

胃肠炎所致水、电解质丢失对健康成人来说仅仅带来生活的不方便，但是对不能耐受这种丢失的人（如老年人、婴幼儿、虚弱者或同时患有其他疾病）来说会带来巨大的影响。

病因学和流行病学

胃肠炎的病因可以是非特异性的、不确定的或不明原因的，或由细菌、病

毒、寄生虫或毒素引起的。如果能确定特异性的病因，则应避免使用特异性较小的术语“胃肠炎”。

在美国，弯曲菌感染是引起腹泻疾病的最常见的细菌。志贺菌属、大肠埃希菌 O157: H7 血清型、贾第鞭毛虫属、诺沃克（Norwalk）病毒及轮状病毒引起的胃肠炎在人群中传播尤其常见。沙门菌属感染可以通过接触爬行动物获得（如美洲大蜥蜴、海龟）。

引起胃肠炎的病毒包括诺沃克病毒和类诺沃克病毒、轮状病毒、腺病毒、星状病毒和萼状病毒。病毒性腹泻常通过污染的水源或食物或通过粪-口途径在婴儿、儿童和成人中流行。诺沃克病毒感染一年四季均可发生，大约 40% 儿童和成人胃肠炎暴发是由它引起的。在温带地区的冬天，轮状病毒是严重腹泻性疾病的主要原因，导致 2 岁以下儿童住院。在成人中，该病毒感染症状较轻，可能与已经获得免疫力有关。

某些肠道寄生虫，尤其是兰氏贾第鞭毛虫（参见第 161 节肠道原生虫中贾第鞭毛虫）可粘附或侵入肠道粘膜，从而引起恶心、呕吐、腹泻和全身不适。贾第鞭毛虫病在许多寒冷的气候中为地方性流行病（如落基山、美国北部和欧洲）。该病可以成为慢性病，引起吸收不良综合征（参见第 30 节）。通过人-人之间接触（如在日护理中心）或通过饮用污染的水（如来自河流）得病。另一种肠道寄生虫——隐孢子虫，引起水样泻，有时伴有上腹部绞痛、恶心和呕吐。在健康者中，通常症状轻，能自限；但在免疫缺陷的患者中，感染可以是严重的，引起大量的水、电解质丢失。饮用污染的水可能是隐孢子虫感染最常见的原因。虽然市政的供水中常常找到隐孢子虫卵囊，但是有多少百分比的水供中含有活的、具有传染性的卵囊还不清楚。

肠道流感或流行性感胃和一些类型的旅游者腹泻，可由细菌毒素或病毒感染引起。

病理生理学

某些细菌菌株产生肠毒素，后者减少肠道的吸收，并引起水、电解质分泌。在一些实例中（如霍乱弧菌肠毒素），通过化学方法提纯的毒素证实：单纯毒素即可引起小肠的大量水样分泌，从而充分证实了腹泻的发病机制。肠毒素可能也是其他腹泻综合征的发病机制（如大肠埃希菌肠毒素可引起“托儿所腹泻”和旅游者腹泻的一些暴发流行）。

某些志贺菌属、沙门菌和大肠埃希菌穿入小肠或结肠粘膜，引起显微镜下可见的溃疡、出血、富含蛋白液体的渗出，以及电解质和水的分泌。不管病原微生物是否产生肠毒素，都可能出现这样的侵染过程及其后果。

胃肠炎可以在摄入植物（如蕈、马铃薯、庭园植物）、海产品（鱼、蛤类、贝类）或受污染食物中所含的化学毒素而引起。

摄入重金属（砷、铅、汞、镉）可引起急性恶心、呕吐、腹泻。许多药物包

括广谱抗生素有较大的胃肠道副作用。包括正常胃肠道菌群改变在内的多种机制发挥作用。

症状和体征

症状的特征和轻重取决于致病因子的性质、作用时间的长短、患者的耐受力和胃肠道累及的范围。起病常突然，有时十分明显，有厌食、恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻（伴或不伴血液和粘液）。还可出现周身不适、肌痛和虚脱。

如果呕吐引起液体的过度丢失，则会发生低氯血性代谢性碱中毒；如果腹泻更明显，则容易出现酸中毒。过度的呕吐或腹泻会引起低钾血症。也可出现低钠血症，特别是在补液中使用低渗性液体时。严重的脱水和酸碱失衡会引起头痛和肌肉、神经过敏。持久的恶心、呕吐和腹泻可导致严重的脱水和休克，伴有血管萎陷和少尿性肾功能衰竭。

可有腹胀和腹部压痛；严重的患者可能存在肌卫。可察见和扪及胀气的肠袢。即使没有腹泻，用听诊器也可听到肠鸣（这是与麻痹性肠梗阻鉴别的重要体征）。还可出现细胞外液丢失（参见第12节水和钠代谢紊乱）的征象（如低血压、心动过速）。

诊断

潜在污染食物、未经处理的地面水或已知胃肠道刺激物摄入史；近期旅游史；以及与患相同疾病患者接触史有重要意义。除非症状在48小时内消失，否则需检查粪白细胞计数和培养。虽然志贺菌、大肠埃希菌 O157: H7 血清型可能在结肠中引起无法与溃疡性结肠炎相区分的病损，但乙状结肠镜检查有助于诊断溃疡性结肠炎和阿米巴性痢疾。诊断有时也需要对呕吐物、食物、血液进行培养。嗜酸性粒细胞增多提示寄生虫感染。

病史中常有大便次数增多、白细胞计数不高、缺乏肌紧张和局部压痛等可排除外科急腹症。然而，腹泻可以在急性阑尾炎、不完全性小肠梗阻、其他急腹症以及结肠癌中发生。

治疗总则

支持疗法是最重要的。患者需要卧床休息，方便地进入厕所或得到便盆。一旦恶心、呕吐较轻或停止，应该摄入葡萄糖-电解质口服液（参见第27节腹泻）、滤过的肉汤、或加盐的肉菜清汤以预防脱水或治疗轻微的脱水。即使患者仍有呕吐，也应该多次少量进食上述液体，因为容量补充后呕吐可以消除。儿童可能较快发生脱水，应该给予适当再水化液（有些市场上可以买到）。经常饮用的液体，例如碳酸盐饮料或运动型饮品，因缺乏正确的葡萄糖和钠的比例，不适于在不满5岁儿童中应用。如果呕吐持久或存在严重的脱水，则需要经静脉适当补充电解质（参见第157节霍乱）。

如果呕吐严重且已排除外科急腹症，可注射止吐药（如肌肉注射晕海宁 50mg，每4小时1次；每日肌肉注射氯丙嗪 25~100mg 以上）或口服普氯哌嗪

10mg, 每日3次(栓剂, 25mg, 每日2次)。严重腹痛, 可每4小时或6小时1次肌肉注射哌替啶 50mg。应该避免使用吗啡, 因为其会加重肠道肌肉张力, 从而加重呕吐。

当患者能摄入液体而无呕吐时, 可逐渐在饮食中增加温和食物(谷类、明胶、香蕉、烤面包)。如果12~24小时以后, 虽然有中度腹泻, 但无严重的全身症状或便血时, 则可以口服苯乙哌啶片剂或液剂(2.5~5mg, 每日3~4次)、洛哌丁胺(2mg, 每日4次)或次水杨酸铋 524mg(2片或30ml, 每日6~8次)。

抗生素的应用是有争议的, 即使在特异性感染性腹泻的场合亦然, 但是大多数权威推荐应用于有症状的志贺菌病的治疗(参见第157节志贺菌病)。如果有明显的全身性感染, 应该根据药敏试验选用适当的抗生素。但是对于单纯性胃肠炎患者, 抗生素并无裨益, 而且也无助于无症状带菌者迅速“消除”。实际上, 抗生素反而促进和延长沙门菌的带菌状态。滥用抗生素促进耐药菌的出现, 应该制止。

大肠埃希菌 O157:H7 感染

一种以急性血性腹泻为典型特点的综合征, 可导致溶血性-尿毒症综合征。

病因学和病理生理学

大肠埃希菌 O157:H7 和大肠埃希菌相似的菌株(称为肠出血性大肠埃希菌)产生大量的毒素, 它们与由 I 型志贺痢疾杆菌产生的强大的细胞毒素相似。当摄入肠出血性大肠埃希菌后, 即在大肠中产生这类志贺毒素。它们可直接损伤粘膜, 对肠壁上血管内皮细胞具有毒性作用; 如果被吸收, 则对其他血管内皮细胞(例如肾脏)产生毒性作用。

流行病学

虽然超过100种大肠埃希菌血清型产生志贺毒素, 但在北美, 大肠埃希菌 O157:H7 血清型是最常见的。在美国和加拿大的一些地区, 大肠埃希菌 O157:H7 感染引起的血性腹泻较志贺菌或沙门菌引起的更常见。虽然严重的感染最常见于儿童和老年人, 但可发生于各年龄组。大肠埃希菌 O157:H7 的贮主是牛, 暴发流行和散发的出血性结肠炎均发生在摄入未煮熟的牛肉(尤其是磨碎的牛肉)或未消毒的牛奶之后。当食物或水被牛的肥料或生的磨碎牛肉污染时, 可以传播感染。这种细菌也可以经粪-口途径在人-人之间传播(尤其通过尿布在婴儿间传播)。

症状、体征和并发症

典型大肠埃希菌 O157:H7 感染起初表现为急性发作的腹痛和水样腹泻, 在发病24小时内变为肉眼可见的血性腹泻。一些患者描述腹泻为“全是血而无粪便”, 所以称之为出血性结肠炎。通常无发热或低热, 偶尔也可高达39℃。若无合并感染, 腹泻可持续1~8日。乙状结肠镜检可见红斑和水肿, 钡剂灌肠显示

典型的水肿证据——“拇指征”。

约 5% 病例并发溶血性-尿毒症综合征 (HUS)，其特征为溶血性贫血、血小板减少和急性肾功能衰竭。发生于成人时，该综合征有时被诊断为血栓形成性血小板减少性紫癜 (TTP)。腹泻后 TTP 可能与 HUS 相同。然而，与 HUS 不同的是大多数 TTP 患者无腹泻先兆（参见第 133 节血小板减少）。典型的，上述综合征在发病的第 2 周形成，可有体温升高和白细胞计数增加先兆，易发生于不满 5 岁儿童或超过 60 岁成人中。死亡可见于伴或不伴并发症的老年患者。

诊断

从血性粪便培养中分离到致病菌，即可将大肠埃希菌 O157:H7 感染与细菌性痢疾和其他感染性血性腹泻区分。临床医师常常需特别地要求实验室检查该致病菌，因为同时有血性腹泻和严重腹痛而无发热时，可提示许多非感染性病因，所以对怀疑缺血性结肠炎、肠套叠和炎症性肠病的病例，应该考虑到大肠埃希菌 O157:H7 感染的可能性。

预防和治疗

正确地处理感染者的粪便、良好的卫生以及用肥皂仔细洗手，有助于限制感染的传播。在日托的背景下，下述的预防措施是有效的：将已知感染大肠埃希菌 O157:H7 的儿童集中看护；或要求感染该菌的儿童二次粪便培养阴性方能上学。采用巴氏法消毒牛奶和将牛肉充分烧煮，可防止食物源性传播。向公共卫生当局报告出血性结肠炎的暴发流行是很重要的，因为他们的干预可防止感染的扩大。

治疗主要依靠支持疗法。虽然大肠埃希菌对绝大多数常用抗生素敏感，但是抗生素并不能减轻症状、减少带菌或防止 HUS 发生。在感染后的一周内，对发生 HUS 高危患者（如不满 5 岁儿童、年老者），应该观察其早期症状。发生并发症的患者需要精心照料，包括透析和其他特殊的治疗，这些可以在三级医疗护理中心进行。

葡萄球菌性食物中毒

一种因摄取被葡萄球菌肠毒素污染的食物引起的呕吐、腹泻的急性综合征。

病因学和病理生理学

葡萄球菌性食物中毒的症状是由葡萄球菌肠毒素引起的，而不是葡萄球菌本身引起的。它是食物中毒的常见原因，当食品加工者有皮肤感染，被其污染了的食物又放置在室温中，暴发食物中毒的可能性是很大的。蛋糕、富含奶油的油酥、牛奶、加工后的肉制品和鱼都可为凝固酶阳性的葡萄球菌生长提供培养基，并使其产生肠毒素。

症状和体征

起病常急骤，其特征为摄入含毒素的食品 2~8 小时后发生严重的腹泻和呕

吐。其他症状可包括腹痛、腹泻，偶见头痛和发热。因为毒素不引起粘膜溃疡，故腹泻通常是非血性的。重症患者可能接着发生酸碱失衡、虚脱和休克。病程短，常持续不足 12 小时，且往往痊愈。死亡罕见，主要见于婴幼儿、老年人、慢性病患者，为液体丧失和代谢紊乱所致。

诊断、预防和治疗

诊断依靠对临床症状的认识。通常是数人同时患病，形成一种“点源性”暴发。尽管很少需要，但确诊需要从疑似的食物中分离到凝固酶阳性的葡萄球菌。对呕吐物标本作革兰氏染色可显示葡萄球菌。细心的食物准备对预防是必需的。患有疖病和脓疱病的患者在伤口愈合之前不应该准备食物。治疗参见上述治疗总则。静脉快速输入电解质和液体常可明显缓解病情。

肉 毒 中 毒

由肉毒梭状芽胞杆菌（肉毒杆菌）毒素引起的神经肌肉性中毒。

肉毒中毒有 3 型：食物源型、创伤型和婴儿型。

病因学和病理生理学

肉毒梭状芽胞杆菌是能形成芽胞、厌氧的革兰氏阳性杆菌，可产生 7 种不同抗原性毒素，其中造成人类感染的是 A、B、E 或 F 型（罕见）毒素。A 型和 B 型毒素是高毒性的蛋白质，能耐受胃肠道酶的消化作用。在美国，约 50% 食物源型肉毒中毒暴发是由 A 型毒素引起的，其次为 B 型和 E 型毒素。A 型毒素主要见于密西西比河西部；B 型毒素在东部地区多见；E 型毒素在阿拉斯加和大湖地区多见。

在食物源型肉毒中毒时，毒素来源于摄入体内的被污染的食物；在创伤型和婴儿型肉毒中毒时，肉毒杆菌分别在感染的组织和大肠内繁殖，从而在体内产生神经毒素。毒素被吸收后就干扰外周神经末端释放乙酰胆碱。

肉毒杆菌的芽胞具有很高的耐热性，在 100℃ 煮沸的情况下能存在数小时；然而，暴露在 120℃ 湿热 30 分钟就能杀死其芽胞。相反，毒素却容易为加热所破坏，在 80℃ 烹调食物 30 分钟就能避免肉毒中毒。在温度低至 3℃ 的条件下，仍能产生毒素，例如在冰箱内，而且不需要严格的厌氧条件。

家庭自制罐装食品是肉毒中毒最常见的原因，但约占 10% 暴发流行是由市售品所引起的。蔬菜、鱼、水果和佐料是最常见的载体，但是牛肉、奶制品、猪肉、家禽和其他食物也可成为感染载体。在由海产品引起的肉毒中毒暴发流行中，E 型毒素约占 50%，其余是由 A 型和 B 型毒素引起的。近年来，非罐装食品（例如箔纸包裹烘焙的土豆、含切细大蒜的油、溶入冰淇淋的小酥饼）曾引起了餐馆相关性的暴发流行。

症状和体征

食物源型肉毒中毒起病急骤，通常在摄入毒素后 18~36 小时发生，但是其潜伏期可从 4 小时到 8 天不等。恶心、呕吐、腹痛及腹泻常常先于神经症状发生。

神经症状特征呈双侧性和对称性，始于颅神经，继之发生下行性松弛或麻痹。常见的初始症状和体征有口干、复视、上睑下垂、眼的调节作用丧失、瞳孔对光反射减弱或完全丧失。可出现延髓麻痹症状（例如构语障碍、吞咽困难、发音困难、面无表情）。吞咽困难会导致吸入性肺炎。四肢、躯干的肌肉和呼吸肌呈下行性进行性无力。无感觉功能障碍，神志通常保持清醒。不发热，脉搏正常或缓慢，除非同时并发感染。血、尿、脑脊液的常规检查常属正常。在神经损害出现后常有便秘。主要的并发症是由膈肌麻痹所致的呼吸衰竭和肺部感染。

创伤型肉毒中毒常突出表现为神经损害的症状，这与食物源型肉毒中毒的神经症状相似，但无胃肠道症状或提示食物中毒为起因的证据。发病前 2 周有损伤和深部刺伤史，常提示该诊断。应仔细地检查皮肤的破损和因自注非法药品所引起的皮肤脓肿。

婴儿型肉毒中毒最常见于不满 6 个月婴儿。据报道，最小的患者为 2 个月，而最大的为 12 个月。起因是因为摄入肉毒杆菌的芽胞，并在大肠内繁殖，在体内产生毒素，与食物源型不同的是，婴儿型肉毒中毒并非由摄入现成的毒素所引起。90% 的病例最初表现为便秘，继之出现神经肌肉性麻痹，从颅神经开始，逐步向外周和呼吸肌群发展。典型颅神经缺陷表现为上睑下垂、眼外肌麻痹、啼哭无力、吸奶减弱、作呕反射减弱、口角流涎及面无表情。病情轻重程度不等，从轻度嗜睡和吸奶减慢至严重的肌张力减低和呼吸功能不全。大多数病例是特发性的，但是有些病例可因摄入蜂蜜而引起。肉毒杆菌芽胞在外环境中是很常见的，有些病例与摄入含有用显微镜才能发现的该菌的灰尘有关。

诊断

肉毒中毒可能与 Guillain-Barré 综合征、脊髓灰质炎、脑卒中、重症肌无力、蜱媒性麻痹以及由箭毒或颠茄生物碱引起的中毒混淆。肌电图的检查对诊断是有帮助的，因为在大多数患者中能产生对快速重复性刺激的特征性增强反应。

在食物源型肉毒中毒中，神经肌肉失调的类型以及摄入可疑食物可为诊断提供重要线索。同时有 2 例或更多的患者在摄入同一食物后发病可以简化诊断，确诊需要在患者的血清或粪便中找到肉毒毒素，或从粪便中分离到该菌。在可疑食物中找到肉毒毒素可确定其为传染源。家中宠物摄入相同的污染食物后也可能发生肉毒中毒。

对创伤型肉毒中毒，在血清中找到毒素或从伤口处分离并在厌氧条件下培养出肉毒杆菌可明确诊断。

婴儿型肉毒中毒需与脓毒症、先天性肌营养不良、脊柱肌肉萎缩、甲状腺功能减退及良性先天性肌张力减低相鉴别。在粪便中找到肉毒毒素或该菌可确诊。

特殊的注意事项

因为即使摄入、吸入或通过眼睛或皮肤缺损渗入微量的肉毒毒素都能引起严重疾病，故凡怀疑含有该毒素的一切材料均需特殊处理。只有经验丰富的工作人员，最好已用肉毒类毒素免疫的，才能进行实验室试验。标本应放在不易破碎、无菌、密闭的容器内，冷藏（不要冰冻）并尽快予以检测。

预防和治疗

正确地罐装食品以及在食用前充分加热家制的罐装食品是必需的。一旦发现罐装食品腐败或罐子隆起、渗漏即应弃去。不满 12 个月的婴儿不应喂以蜂蜜，因为可能含有肉毒杆菌的芽胞。

对于接触或怀疑接触过污染食物的任何人，必须严密观察。通过活性炭的胃肠灌洗会有帮助。肉毒中毒的患者呼吸道反射减弱，所以活性炭应通过胃管给予，并且呼吸道应用气管内套管保护。对于工作中接触肉毒杆菌或其毒素的工作人员，用类毒素主动免疫是有效的。

对生命威胁最大的是呼吸功能的损害及其并发症。患者都应该住院治疗，并严密监护，进行系列肺活量的测定。进行性麻痹使患者在肺活量下降时并不表现呼吸窘迫的可视体征。呼吸障碍需在监护中心处理，准备随时进行气管插管及机械性通气（参见第 66 节）。由于这类支持性治疗的改进，已使该病的死亡率下降到 10% 以下。

可能需要静脉补充营养，但是一般不推荐在婴儿中使用，而更主张通过鼻胃管补充营养，因为其简化了热量和液体的制备；它可促进肠蠕动，有助于胃肠道消除肉毒杆菌；也允许应用母乳。另外，应用鼻胃管补充营养可避免因静脉补充营养导致的感染性和血管性并发症的可能。

从国家卫生部门的疾病控制和预防中心可获得三价（A、B、E 型）抗毒素。抗毒素不能灭活已结合在神经肌肉连接处的毒素；因此，已经存在的神经损害不能迅速逆转（最终的复原依靠神经末梢再生，这需要数周或数月）。但是，抗毒素能延缓或阻止病情进一步发展。一旦临床诊断为肉毒中毒，应尽快使用抗毒素。不应该为等待培养结果而延误注射。症状出现 72 小时后再给予抗毒素似乎并无好处。因为抗毒素由马血清衍生而来，因此有发生过敏反应和血清病的危险（注意事项参见 IV 型超敏反应性疾病中的药物过敏，治疗措施参见 I 型超敏反应性疾病中的过敏反应，均在第 148 节中）。在婴儿中不推荐应用马血清抗毒素。人肉毒免疫球蛋白（来源于用肉毒杆菌类毒素免疫的人的血清）在婴儿型肉毒中毒中的治疗价值正在临床试验中。

产气荚膜梭状芽胞杆菌性食物中毒

因摄入产气荚膜梭状芽胞杆菌污染的食物而引起的急性胃肠炎。

病因学

产气荚膜梭状芽胞杆菌广泛分布于粪便、土壤、空气和水中。污染的肉食曾引起多次暴发流行。将污染了产气荚膜梭状芽胞杆菌的肉食置于室温下，该微生物就会大量繁殖。一旦进入胃肠道，产气荚膜梭状芽胞杆菌就会产生作用于小肠的肠毒素。只有 A 型菌株与食物中毒的症状有肯定的联系。产生的肠毒素对热敏感（75℃）。

症状、体征和诊断

最常见的是轻度的胃肠炎，在摄入污染食物后 6~24 小时产生症状。最常见的症状是水样腹泻和腹痛。呕吐不常见。典型的病例症状在 24 小时内消除，严重或致命的患者极少见。诊断依靠流行病学证据以及从污染食物或患者粪便中分离到大量的该菌。

预防和治疗

为预防该病，剩下的熟肉食应立即冷冻而且在食用前彻底地加热（内部温度 75℃）。治疗措施已在上文治疗总则中讨论过。

病毒性胃肠炎

（肠流感）

一种因感染各种病毒而引起的综合征，特征有呕吐、水样腹泻和腹痛。

病因学和病理生理学

在美国，病毒性胃肠炎是感染性腹泻中最常见的原因。已知有四类病毒可引起胃肠炎：轮状病毒，萼状病毒（包括诺沃克病毒）、肠腺病毒（血清 40 和 41 型）和星状病毒。病毒通过感染小肠绒毛上皮细胞引起疾病。这层细胞的破坏，引起液体和盐分渗入肠腔。碳水化合物吸收障碍导致渗透性腹泻也可能起一定作用。

流行病学

轮状病毒是引起年幼儿童（发病高峰年龄 3~15 个月）严重、脱水性腹泻最常见的原因。轮状病毒有很高的传染性，多数经粪-口途径传染。成人可以在与感染婴儿的密切接触后受染，但是成人的病情通常较轻。在温和的气候中，大多数感染发生在冬季月份。在美国，每年轮状病毒疾病的波动始于西南地区 11 月份，至东北地区 3 月份结束。潜伏期为 1~3 天。

诺沃克病毒即原型萼状病毒，最多罹患大龄儿童和成人，其感染无明显季节性。诺沃克病毒是流行性病毒性胃肠炎最主要的原因。水源性及食物源性暴发流行已被证实。因为该病毒有很高的传染性，所以人-人之间传播也可发生。潜伏期为 1~3 天。

肠腺病毒血清型 40 及 41 是儿童期病毒性胃肠炎第 2 位最常见的原因，感染无明显季节性，在夏季其感染可轻度增加。主要影响不满 2 岁的儿童，通过

粪-口途径在人-人之间传播。潜伏期为8~10天。

关于非诺沃克尊状病毒及星状病毒流行病学知之甚少。两者可以罹患各年龄层,但通常感染婴儿及年幼的儿童。尊状病毒感染无明显季节性,而星状病毒感染最常发生在冬天。传播是通过粪-口途径。两者潜伏期均为1~3天。

症状和体征

大多数由病毒性肠病原体引起的感染是无症状的。在有症状的感染中,水样腹泻是最常见的症状。粪便很少含有粘液和血液。体检发现(例如粘膜干燥、心动过速)无特异性,且与脱水程度有关。婴儿及年幼儿童的轮状病毒感染性胃肠炎可发生严重水样腹泻,持续5~7天,可导致等渗性脱水。90%患者可发生呕吐,约30%患者高热超过39℃。典型的诺沃克病毒感染发病急,呕吐、腹痛、腹泻,症状持续仅1~2天。在儿童中,呕吐较腹泻显著,而在成人中,通常腹泻占优势。成人患者亦可有发热、头痛、肌痛。腺病毒性胃肠炎的特点是腹泻持续1~2周。罹患的婴儿及儿童可有轻度呕吐,典型者可在腹泻发生后1~2天开始。约50%患者发生低热。婴儿及儿童的非诺沃克尊状病毒感染与轮状病毒疾病难以区分。然而,成人患者可发展为较典型诺沃克病毒感染症状。星状病毒感染引起的症状与轻度轮状病毒感染相似。

诊断、预防和治疗

病毒性胃肠炎常从临床上诊断。粪便细菌培养以及粪便查找虫卵和寄生虫阴性,但是对表现典型病毒性胃肠炎症状的患者,上述检查常不必要。轮状病毒及肠腺病毒感染可通过市场上能买到的试剂鉴定粪便中病毒的抗原而及时诊断。其他检测病毒性肠病原体试验仅能在研究室中进行。

感染的预防因无症状感染患者的频率以及病毒在人-人之间传播容易与否(特别对用尿布的儿童)而复杂化。母乳喂养可能对感染起一定的保护作用。看护者应在换好尿布后用肥皂和水充分洗手,换尿布的地方应使用稀释的家用漂白粉或70%酒精消毒。若轮状病毒在儿童看护机构暴发流行,应该对所有的儿童检测该病毒的排泄物。随后,感染者和非感染者应被迁移到不同的地方,由不同的看护者照管。几种有希望的轮状病毒疫苗正在开发中。

治疗主要依靠适当的液体补充。即使有呕吐,大多数患者能通过口服再水化液有效地再水化,其中一些是可获得的OTC。对不满5岁的儿童,运动型饮料及碳酸盐饮料不是适当的再水化液体。只有严重脱水患者才需要静脉补液(见上述治疗总则)。

旅游者腹泻

由于地方流行性细菌污染当地水源而在旅游者中发生的胃肠炎。

病因、流行病学和病理生理学

旅游者腹泻可由任何一种细菌、病毒或寄生虫引起。然而，肠毒性大肠埃希菌是最常见的病因。该菌常存在于缺乏足够水净化的水源中。前往墨西哥、拉丁美洲、中东、亚洲及非洲旅行的人常常罹患。旅游者经常避免饮用当地水，但可通过刷牙时使用不适当冲洗的牙刷；饮用瓶装饮料时使用当地水制作的冰块；或摄入由当地水制作的食物而罹患。

症状、体征和诊断

在摄入污染食物或水后 12~72 小时出现恶心、呕吐、腹鸣、腹痛及腹泻。病情轻重不等，有些患者可发生发热和肌痛。绝大多数病例属轻症和自限性，但是会发生脱水，特别是在温暖的季节。

预防和治疗

旅游者应该到有安全信誉的饭店进餐，且避免街道小贩出售的食物及饮料。他们应该只食用烹调好的热食物；能够削皮的水果；不加冰的碳酸盐饮料；避免食用未经烹调的蔬菜。

口服大剂量次水杨酸铋悬浊液（60ml，每日 4 次）能起保护作用。预防用抗生素的作用尚无定论。对于旅游者腹泻反应特别敏感的患者，可预防性应用抗生素（如免疫缺陷的患者）。

治疗主要依靠补液。用次水杨酸铋或止泻剂（苯乙哌啶或洛哌丁胺）对症治疗可有帮助。如果症状持续 4 小时以上，上述药物应该停止。对于发热的患者或有血样便且不满 2 岁的儿童，应禁用止泻剂。碘氯喹啉可能在一些发展中国家还有，应该避免使用，因其可能引起神经损害。对无发热或粪便带血的轻症患者，一般不推荐应用抗生素，以免引起肠道菌丛的改变，促进耐药菌的形成。对较严重的腹泻（超过 8 小时后仍有 3 次或 3 次以上稀便），特别如果还存在呕吐、腹痛、发热或血样便时，有指征应用抗生素。甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑（一片增效联磺片，每日 2 次口服）及环丙沙星（500mg，每日 2 次口服）可以缩短“旅游者腹泻”的病程。通常推荐疗程为 3 天，虽然更短的疗程也可能足够。对不满 16 岁儿童禁用环丙沙星。

化学性食物中毒

一种因摄取含有自然毒素的植物或动物以后引起的中毒。

病因学、症状和体征

蕈类（毒草） 蕈毒碱中毒可由多种 *Inocybe* 和某些杯伞属所引起。食蕈后几分钟到 2 小时即开始出现症状，包括流泪、缩瞳、流涎、出汗、呕吐、腹痛、腹泻、眩晕、精神错乱、昏迷，偶尔出现抽搐。虽然患者可能在几小时内死亡，但只要治疗得当，患者通常在 24 小时内完全康复。

鬼笔毒环肽（蝇蕈素） 中毒症状是由食用条蕈（*Amanita phalloides*）及有关

蕈种所引起的, 食后 6~24 小时出现症状, 其症状与蕈毒碱中毒症状相似, 但可能出现少尿和无尿。因肝脏受损引起的黄疸常见, 多在起病后 2 或 3 天内出现。病情可出现缓解, 但死亡率高达 50%, 死亡在起病后 5~8 天内发生。煮熟蕈类并不破坏毒素。

其他毒性植物 许多野生和栽培的植物和灌木、叶子及果实中含有毒素。常见的例子有紫杉、牵牛花、龙葵、蓖麻子、哑丛根芋、相思豆(“印度豆”、“玫瑰豆”)、油桐子、七叶树子及极乐鸟花(种子或豆荚)。康宁树的果实可引起牙买加“呕吐病”。含有茄碱青色块茎或发芽块茎可引起急性恶心、呕吐、腹泻、衰竭, 但病情通常属轻度。G6PD 缺乏者食用蚕豆后会引发急性溶血(蚕豆病)。摄取为麦角真菌(*Claviceps purpurea*)所污染的谷物可出现麦角中毒。

鱼 大多数鱼中毒病例是由以下三种毒素之一引起。(1) 鱼肉毒中毒: 佛罗里达州的热带暗礁、西印度群岛或太平洋中生长着 400 多种鱼类, 腰鞭毛虫产生的毒素可以在这些鱼肉中聚集。摄入其中任何一种鱼肉后, 均可出现鱼肉毒中毒, 鱼越大越老, 毒性就越强。现有加工方法无法起到保护作用, 而且鱼肉的味不受毒素影响。进食鱼肉 2~8 小时后出现症状, 在持续 6~17 小时的腹痛、恶心、呕吐和腹泻后, 还可能出现瘙痒、感觉异常、头痛、肌痛、冷热感觉的倒错和颜面痛。数月后, 感觉异常现象仍可能严重影响患者工作。(2) 河豚中毒: 由河豚鱼引起的中毒有类似的症状和体征, 造成死亡的原因是呼吸麻痹。(3) 鲭鱼亚目的鱼中毒: 是因为鱼在捕捉后受细菌分解, 在这些鱼肉中产生大量的组胺所引起。鱼味会变得辛辣或苦涩, 常受影响的鱼有金枪鱼、鲭鱼、鲱鱼和鲱鳅。组胺会引起即时反应, 伴有典型的颜面潮红。在摄入这种受影响的鱼肉后几分钟, 该毒素也能引起恶心、呕吐、上腹部疼痛及荨麻疹。症状持续时间一般不超过 24 小时。

甲壳动物 从 6~10 月特别是在太平洋和新英格兰海岸, 贝类、蛤类、螯类和扇贝类可能吞食一种有毒的腰鞭毛虫(“红潮”), 该虫可产生一种耐热的神经毒素。摄入这种甲壳动物后 5~30 分钟即出现口周感觉异常, 接着发生恶心、呕吐、腹痛, 继之肌肉无力、外周性麻痹, 通常可以完全康复, 但呼吸衰竭可导致死亡。

污染物 摄入未经洗涤而喷洒过含砷、铅、或有机杀虫剂的水果和蔬菜; 在含铅的釉料陶器中保存的酸性液体或者在镉衬里的容器中保存的食物, 均可引起化学性食物中毒, 其症状在第 307 节有关的化学药品中有描述。

治疗

一般治疗 除非已经出现剧烈的呕吐或腹泻, 或者在食物摄入后数小时才出现症状, 否则均应尽力洗胃以排除毒素。可用催吐药, 皮下注射阿朴吗啡 5mg (儿童为 0.06~0.1mg/kg), 只用一次。或者代之以吐根糖浆, 可达 45ml 口服 (儿童为 15ml), 如需要, 可在 15 分钟后重复 1 次, 继之口服约 200ml 的水。活性炭 60~100g 口服或从胃管注入, 可能有帮助。可给予导泻剂, 如山梨醇 1~

2ml/kg。如果恶心和呕吐持续不止，则需从胃肠道外输入含盐和葡萄糖的液体，以克服脱水和酸碱失衡。若发生休克预兆，则有指征输注右旋糖酐、人体白蛋白或血液。可能需要机械性通气和加强呼吸系统的护理。

特异性疗法 患者食用了未经鉴定的草类，应该立即催吐。对草的种类进行鉴定，将有助于进一步的治疗。阿托品（每 1~2 小时皮下或静脉注射阿托品 1mg，直到症状控制）是草毒碱中毒所引起的副交感神经过度兴奋的特异性拮抗剂。在鬼笔环肽中毒的情况下，主要依靠加强对肝肾功能衰竭的支持治疗。对麦角中毒的治疗，吸入亚硝酸异戊酯 0.3ml、舌下含服硝酸甘油 0.4mg、或肌肉或静脉注射罂粟碱 30~60mg，可缓解动脉血管的痉挛。必要时可使用抗抽搐药（如缓慢静注地西洋 5~10mg，如有必要尚可增量；或苯妥英 10~15mg/kg 静注，速度小于 50mg/min）。严重的鱼肉毒中毒时，建议用甘露醇治疗，最高剂量为 1g/kg，静脉注射 30 分钟以上。 H_1 和 H_2 拮抗剂可在鱼肉组胺中毒时应用。关于摄入含砷、铅、镉或有机杀虫剂污染的食物所造成的中毒，治疗方法参见第 307 节。

药物相关性胃肠炎

许多药物可产生恶心、呕吐和腹泻副反应。必须收集详细的服药史。在轻症的患者中，先停药，然后再次使用该药，可确定相应的因果关系。会引起副反应的常见药物有以镁为主要成分的抗酸药、抗生素、抗蠕动药、细胞毒素（在癌症治疗中应用）、秋水仙碱、洋地黄、重金属、轻泻药和放射治疗。应用抗生素会导致难辨梭状芽胞杆菌性腹泻（参见第 157 节）。

医源性、事故性或故意的重金属中毒常常引起恶心、呕吐、腹痛和腹泻。

滥用轻泻药（有时为患者所否认）可导致虚弱、呕吐、腹泻、电解质丢失和代谢紊乱。

“中国餐馆综合征”是一种药理现象而不是过敏现象。中国菜中常用的味精（谷氨酸单钠）可引起一种与剂量相关的综合征，表现为全身烧灼感、颜面受压、焦虑、胸痛。不同个体的阈值剂量相差很大。

第 29 节 抗生素相关性结肠炎

一种由难辨梭状芽胞杆菌引起并与抗生素使用有关的急性结肠炎症。

病因学和病理学

各种抗生素可改变正常肠道菌群的平衡，使一种厌氧的革兰氏阳性杆菌——

难辨梭状芽胞杆菌过度生长。该菌芽胞可以在外环境中长期生长，特别在健康护理机构（如医院、养老院）中流行，通过粪-口途径摄入这种耐热的芽胞，引起该菌的移生。难辨梭状芽胞杆菌致病菌株能产生毒素引起腹泻和结肠炎。

几乎所有的抗生素均能引起难辨梭状芽胞杆菌感染，最常见的是氯林霉素、广谱青霉素（如氨苄青霉素、阿莫西林）以及头孢菌素。其他可引起本病的抗生素包括红霉素、磺胺类、四环素以及喹诺酮。偶尔，在体外能抑制难辨梭状芽胞杆菌的抗生素（如甲硝唑）也能引起本病。腹泻在口服抗生素的患者中最常见，但是胃肠外途径给药也可引起腹泻。对该病的易感性随年龄的增长而上升，但是青年甚至于儿童也能罹患。应用抗生素的住院患者，患该病的危险性增加，因为医院内存在难辨梭状芽胞杆菌芽胞的医源性污染。

在轻症患者中，结肠粘膜可能仅仅显示轻微的炎症或水肿，甚至于肉眼观察正常。较重的患者在肉眼和显微镜下表现为弥漫性粘膜易碎和溃疡，极似特发性溃疡性结肠炎。在极重的病例中，可见隆起的淡黄色渗出斑排列于结肠粘膜上。组织学上，这些伪膜是由纤维素、白细胞和脱落坏死的上皮细胞组成。然而，未见粘膜有细菌的入侵。

粪便检测难辨梭状芽胞杆菌毒素阳性的伪膜性结肠炎，偶尔可以在不使用抗生素的病例中出现。在这些病例中，往往存在一种特殊的易感状态（如最近作过肠道手术、尿毒症、肠出血、化疗或骨髓移植）。

症状和体征

症状常在抗生素治疗的过程中开始出现，但有 1/3 患者可在治疗结束后 1~10 天才出现症状。对任何使用抗生素达 6 周以上出现腹泻的患者，必须考虑抗生素相关性结肠炎的诊断。临床表现可以相差很大，从单纯的稀便，到伴有血性腹泻、腹痛、发热、白细胞增多的活动性结肠炎和蛋白丢失性肠病。在最严重的病例中，可并发脱水、低血压、中毒性巨结肠和结肠穿孔。

诊断

应用抗生素后出现腹泻的病史，往往疑似该诊断。一般不需做内镜确诊，但是通过内镜检查可以见到非特异性结肠炎；在严重的病例中，有特定伪膜的存在。因为大多数病例累及远端结肠，所以可弯曲的乙状结肠镜往往就能检出该病。然而，有些病例侵及较近端的结肠而远端结肠并不受累，只有通过结肠镜检查才能见到病变。

腹部 X 线平片可显示粘膜水肿和结肠袋的异常。虽然钡剂灌肠可进一步显示粘膜异常的细节，但是对活动性或重症病例是禁忌的，因为有穿孔的危险。

粪便中检测到难辨梭状芽胞杆菌毒素可确诊。致病的难辨梭状芽胞杆菌产生两种毒素：毒素 A 和毒素 B，两者均是能够致病的细胞毒素。检测粪便中细胞毒素的金标准是组织培养测定法，该方法反映毒素 B 的作用。因为组织培养测定法需要 24~48 小时才能完成，故常采用较快速的酶免疫测定法。也许由于大多

数试剂盒只能测定毒素 A，所以该方法的敏感性相对较低。要得到最佳的结果，检测腹泻粪便样本需要新鲜或在 24 小时内收集，且在 2℃~8℃ 冷藏。毒素的阳性检出率随结肠炎的严重程度而升高，其变动范围从应用抗生素后最常见类型的单纯腹泻（即乙状结肠镜检查无明显的炎症）的毒素检出率 20%，到明显伪膜性结肠炎的毒素检出率 90% 以上。相反，健康成人的难辨梭状芽胞杆菌的带菌率仅为 2%~3%，而其毒素的实际检出率为零。

无难辨梭状芽胞杆菌存在的抗生素相关性腹泻的原因不清楚，但可能包括脂肪酸类型或微生态的改变而引起碳水化合物吸收减少。

预防

预防抗生素相关性结肠炎最好方法是避免滥用抗生素。对有指征的治疗尽可能缩短疗程。因为已有院内群发病例增长报道，所以必须对感染患者粪便执行感染预防措施，特别要注意日常仔细洗手。对曾有难辨梭状芽胞杆菌感染的患者应该避免使用同样的抗生素，尽管还未证实这样的重复使用会导致该病的第二次发作。在抗生素的治疗期间试图通过口服乳酸杆菌制剂以维持粪便菌群的内稳态，尚无肯定的结果。有一项研究显示非致病性酵母菌 *Saccharomyces boulardii*（胶囊型 250mg，每日 2 次）具有保护作用。若同时给予抗生素，这种治疗能显著降低腹泻的发生率，但是并不影响难辨梭状芽胞杆菌的分离。其确切的作用机制尚不清楚，且美国尚无这种制剂。

治疗

如果在抗生素治疗过程中出现明显的腹泻，应立即停用抗生素，除非该抗生素的使用是绝对必要的。应避免使用减少蠕动药（如苯乙哌啶），因为其可延长抗生素与结肠粘膜接触的时间，从而拖延病程。

无并发症的抗生素引起的腹泻，若无明显的结肠炎或毒性迹象，通常在停用抗生素后 10~12 天内自行缓解，不需要其他特殊的治疗。如有轻度的症状持续存在，则口服阴离子交换树脂消胆胺 4g，每日 3 次，共 10 天可能有效。其机制可能是与难辨梭状芽胞杆菌毒素结合。

对绝大多数症状明显的抗生素相关性结肠炎病例，口服灭滴灵 250mg，每日 4 次，共 7~10 天是首选的疗法。它与过去被选择的口服万古霉素疗法相比，经济得多，而且疗效相当。口服万古霉素疗法（125mg，每日 4 次）可保留用于最严重或耐药的病例。虽然还未有万古霉素耐药的病例报道，但是临床上多达 20% 患者可能会复发，需要再次治疗。然而，对症状消失后几个月粪便中仍有难辨梭状芽胞杆菌毒素持续存在的无症状患者，不需要进一步的治疗。对已有多次复发的患者需要做延长疗程的抗生素治疗，并结合服用乳酸杆菌制剂或经直肠灌注类杆菌。

顽固性或暴发性患者需要住院治疗，以便施行静脉输注液体、电解质和输血支持性治疗，其处理原则与特发性溃疡性结肠炎相同（参见第 31 节）。对不能耐

受口服灭滴灵的患者，静脉用药也有效；然而静脉滴注万古霉素不能获得足够肠腔内浓度，不应该静脉使用。全身性使用皮质类固醇的价值尚未确定。偶尔，对暴发性的病例需要行结肠次全切除术，作为救生的措施。

第30节 吸收不良综合征

一种由小肠营养物质吸收障碍所引起的综合征。

许多疾病或其后果均可引起吸收不良（表30-1）。导致吸收功能损伤的机制可以是直接的吸收不良或消化不良。吸收不良可以发生于许多营养素或特殊碳水化合物、脂肪或微营养素。

表30-1 吸收不良的原因

机制	疾 病
胃混合不充分	胃肠吻合术 Billroth II型胃切除术 胃结肠痿
消化因子不足	慢性胰腺炎 纤维囊肿 慢性肝衰竭 胆道梗阻 乳糖酶缺乏症 蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏症
“环境”不良	Zollinger-Ellison综合征（十二指肠pH值降低） 细菌过度生长—盲祥（胆盐的去结合作用） 憩室
急性上皮异常	急性肠道感染 新霉素 乙醇
慢性上皮异常	乳糜泻 热带口炎性腹泻 Whipple病 淀粉样变性 缺血 克罗恩病
肠道缩短	因克罗恩病切除肠段 肠扭转 肠套叠 梗塞
输送障碍	乳糜管阻塞—淋巴瘤 淋巴管扩张 艾迪生病—？运载酶 ？无 β 脂蛋白血症

症状和体征

症状是由消化道内活性物质的渗透作用或继发的营养缺乏所引起。有些吸收不良的原因有特殊的临床表现。疱疹样皮炎往往伴发轻度的乳糜泻样肠病；胆汁性肝硬化和胰腺癌引起黄疸；肠系膜缺血引起腹绞痛；慢性胰腺炎引起腹部正中钻样痛；而 Zollinger-Ellison 综合征引起严重的、持续性溃疡性消化不良。

吸收不良引起体重减轻、舌炎、腕足痉挛、腱反射消失、皮肤瘀斑、胃肠胀气、腹部膨胀、腹部肿胀或由于肠腔大体积物质和气体产生增多而引起的腹部不适。乳糖酶缺乏的症状表现为摄入牛奶后突发性腹泻，伴有腹胀和产气。胰脂酶缺乏表现为粪便呈多脂性，伴有未消化饮食脂肪（甘油三酯）。

有时会发生脂肪泻，大便色淡、松软、量多、恶臭，这种粪便可粘在抽水马桶边上或者飘浮起来，很难冲掉。脂肪泻最常见于乳糜泻或热带口炎性腹泻。即使外观相对正常的粪便也可能存在脂肪泻。

继发性营养缺乏症与原发性疾病的严重程度及胃肠道受累区域大小有关。许多吸收不良的患者有贫血，通常是由于铁的缺乏（小细胞性贫血）和叶酸缺乏（巨幼红细胞性贫血）引起的。铁缺乏通常发生于乳糜泻及胃切除术后。虽经充分的饮食仍存在叶酸吸收不良，主要见于乳糜泻和热带口炎性腹泻。维生素 B₁₂ 缺乏症可见于盲袢综合征或远端回肠或胃大部切除术后多年。然而，因回盲部克罗恩病而常切除 50cm 末端回肠，很少会引起明显的维生素 B₁₂ 缺乏。钙缺乏症常见，部分原因是吸收不良伴发维生素 D 缺乏，另一部分原因则是钙和未吸收脂肪酸结合。钙缺乏可引起骨痛和手足搐搦。婴儿佝偻病罕见，但成人的重症乳糜泻可出现骨软化。硫胺素（维生素 B₁）缺乏症（还有维生素 B₁₂ 缺乏症）可引起感觉异常。维生素 K 吸收不良（主要是脂溶性）可导致低凝血酶原血症，并伴有瘀斑和出血倾向。严重核黄素（维生素 B₂）缺乏可引起舌痛和口角炎。但维生素 A、维生素 C 和烟酸缺乏很少引起临床症状。

蛋白质吸收不良可导致低蛋白血症性水肿，常见于下肢。大量腹泻后可出现脱水、钾的丢失和肌力减退。营养不良可能出现继发性内分泌缺乏症，例如乳糜泻在年轻妇女中的一个重要症状是原发性和继发性闭经。

诊断

症状和体征可以获得吸收不良的诊断印象。体重减轻、腹泻和贫血的任何一种组合都应疑及吸收不良。实验室检查则可确诊。

直接测定粪便中的脂肪含量是确诊吸收不良的最可靠的试验。脂肪泻是吸收不良绝对证据，但不一定总是存在着。对于一个摄取普通西方饮食的成人（每天脂肪的摄入量约 50~150g），每天粪便脂肪量达到或超过 17mEq 是不正常的。对于能走动的门诊患者，进行粪便脂肪检测是可行的，而且也很有利。通常收集 3~4 天的粪便标本就足够了。

粪便观察和显微镜检查均有价值。上述的典型粪便外观是不会弄错的。未消

化食物残渣的存在说明或者肠道蠕动高度亢进，或者肠道通路有所缩短（例如胃肠痿）。黄疸患者出现多脂性粪便，提示胆汁性肝硬化或胰腺癌。显微镜检查有脂肪球和未消化的肉纤维，则说明胰腺功能减退。显微镜检查还可鉴定寄生虫卵或寄生虫。粪便涂片的苏丹Ⅲ染色是筛选粪便脂肪的一种相对简单和直接的方法，但它是非定量的。

吸收试验有助于确定损伤范围（关于乳糖的吸收参见下文碳水化合物耐受不良）。右旋木糖吸收试验是一种测量近端小肠吸收能力的间接而相对特异性试验。异常结果常见于原发性空肠疾病，而极少见于其他原因的吸收不良。给予空腹患者口服右旋木糖 5g 后收集 5 小时内的尿标本。这样的剂量虽然比大剂量（25g）的敏感性略差，但不引起恶心或腹泻。只要尿量足够而且肾小球滤过率正常，若 5 小时内收集的尿右旋木糖的量小于 1.2g，则说明结果异常；若尿右旋木糖的量在 1.2~1.4g 之间，则为可疑。虽然该试验在儿科实践中很常用，但是在年幼儿童中完成尿样本收集实非易事，故有些研究工作者倾向于检测血液中右旋木糖的水平。然而，检测血液右旋木糖水平不太可靠，因为正常值与异常值重叠相当大，除非其剂量按 0.5g/kg 给予。

如果患者饮食正常且无慢性失血或地中海贫血，而血清铁蛋白或铁水平偏低，说明存在铁缺乏状态，常据此判断铁吸收不良。骨髓检查可见到铁的贮存减少。

如果患者饮食正常且不过量饮酒，而其血清或红细胞中叶酸水平低，则说明有叶酸吸收不良。

如果血清维生素 B₁₂ 水平低，则说明维生素 B₁₂ 吸收不良。因为体内维生素 B₁₂ 贮存量大，所以其水平低下提示慢性疾病。Schilling 试验有助于确定吸收不良的原因。放射性同位素标记的维生素 B₁₂ 在尿中的排出量减少（<5%），则提示维生素 B₁₂ 吸收不良；如果用内因子结合的标记维生素 B₁₂ 能使排出量接近正常（>9%），则这种吸收不良是由胃内内因子活性缺乏而引起的（常是真正的恶性贫血）。如果用内因子结合的维生素 B₁₂ 不能校正排出量，则应怀疑慢性胰腺炎、药物影响（如氨基水杨酸）或小肠疾病（如盲袢、空肠憩室、回肠疾病）。

肠道菌对胆盐的去结合作用常见于小肠疾病引起的肠道蠕动停滞和细菌过度生长（如盲袢、憩室、硬皮病），可用¹⁴C 标记的甘氨酸胆酸呼吸试验测定。该试验通常不必要、花费大，而且不易实施。

X 线表现可呈非特异性，也可能具有诊断价值。小肠钡餐检查可能显示肠袢的扩张伴粘膜皱襞变细（提示乳糜泻）、粘膜皱襞增厚（提示 Wipple 病）以及钡柱的粗节段状，但是这些发现只能提示吸收不良。有诊断价值的发现还有痿管、盲袢或肠的各种吻合，空肠憩室及提示肠淋巴瘤、硬皮病或克罗恩病的粘膜改变。X 线平片可能显示胰腺的钙化——慢性胰腺炎的征象之一。内镜逆行胰胆管造影（ERCP）有助于鉴定慢性胰腺功能低下，但胰腺钙化通常就足够了。

空肠小肠粘膜活检是一种常规操作，同时可取得空肠液体标本进行肠道菌丛的微生物学检查（表 30-2）。内镜活检也很适用，但应该取十二指肠第二部分以下的标本。粘膜标本可用放大镜或解剖显微镜进行大致的观察，再用光学和电子显微镜检查，其组织匀浆可供酶活性检查之用。特异性诊断包括 Wipple 病、淋巴肉瘤、肠淋巴管扩张和贾第鞭毛虫病（原虫滋养体紧贴于绒毛表面）。空肠组织学异常（绒毛萎缩）亦见于乳糜泻、热带口炎性腹泻及疱疹样皮炎。

表 30-2 某些吸收不良性疾病的空肠组织学所见

状态	组织学特征
正常	手指状绒毛，其绒毛、隐窝之比约为 4:1；柱状上皮细胞具有许多规则的微绒毛（刷状缘）；固有层出现轻度圆形细胞浸润
未经治疗的乳糜泻	绒毛实际上消失和隐窝拉长；固有层中圆形细胞（特别是浆细胞）增多；立方上皮细胞具有稀少而不规则的微绒毛
热带口炎性腹泻	
轻度	绒毛高度轻微改变，中等程度上皮细胞损害
重度	除了固有层中淋巴细胞占优势外，其变化与未经治疗的乳糜泻相似
Wipple 病	固有层为过碘酸-Schiff 染色阳性巨噬细胞密集浸润；在严重的病损中绒毛结构可能消失
肠道淋巴管扩张	粘膜内淋巴管扩张和毛细管扩张

现在使用的胰腺功能试验有两种，两者均需十二指肠插管：（1）通过口服特定配制的食物间接刺激胰腺分泌，Lundh 试验检测十二指肠引流液中脂肪酶水平；（2）促胰腺素 IV（参见第 26 节）直接刺激胰腺的分泌。有人建立了胺桂苯醇（bentiromide）试验以测定胰腺的功能，但是其精确性和有效性有待验证。该试验是根据胰腺酶-糜蛋白酶对合成肽胺桂苯醇的分解，其中氨基苯甲酸部分可被吸收，并随尿排出体外，该试验的精确度取决于正常的胃排空、正常的吸收和正常的肾功能；某些药物（如磺胺类、对乙酰氨基酚）能产生假阳性结果。

特殊试验有助于诊断少见原因的吸收不良，如在 Zollinger-Ellison 综合征中检测血清胃泌素水平和胃酸分泌；纤维囊肿需查汗液中氯的含量；血 β 脂蛋白缺乏症需做脂蛋白电泳；艾迪生病需测血浆皮质醇。

碳水化合物耐受不良

由于缺少一种或多种肠道酶所致的碳水化合物不能被消化而引起的腹泻和腹胀。

病理生理学

在正常情况下，小肠中的乳糖酶、麦芽糖酶、异麦芽糖酶或蔗糖酶（转化酶）可将双糖分解为单糖。未裂解的双糖仍滞留在肠腔中，可渗透性地滞留液体，引起腹泻和腹胀。糖在结肠内经过细菌发酵会产生含气的酸性粪便。因为这些酶位于粘膜细胞的刷状缘中，所以伴有空肠粘膜形态学改变的疾病（如乳糜泻、热带口炎性腹泻、急性肠道感染、新霉素中毒）会出现继发性酶缺乏。在婴儿中，一过性双糖酶缺乏症可能并发于肠道感染或腹部手术。

葡萄糖和半乳糖这样的单糖是通过小肠中的主动转运过程而被吸收（果糖是被动转运吸收的）。在葡萄糖-半乳糖吸收不良中小肠缺乏这种单糖的转运系统，于是在摄入大多数糖类后就可出现症状。

发病率

约75%的成人中都有不同程度乳糖酶缺乏症，但在西北欧的居民中，其发病率低于20%。虽然统计数字并不可靠，但是大多数北美的非白种人于10~20岁之间逐渐发生乳糖酶缺乏。在中国人中发病率是100%；在美洲黑人中是75%；地中海地区人的发病率也很高。

葡萄糖-半乳糖耐受不良是一种极为罕见的先天性疾病，其他各种肠粘膜酶（如蔗糖酶、异麦芽糖酶）缺乏症亦同样罕见。

症状和体征

所有酶缺乏症患者的症状和体征均相似。不能耐受乳糖的儿童在摄入牛奶后发生腹泻，且体重不会增加。成人在进食含乳糖的食物后会发生腹鸣、腹胀、放屁、恶心、腹泻和腹痛。即使仅仅因乳糖不能耐受而引起的腹泻（由于乳糖酶缺乏），也可能严重到使其他营养素来不及吸收而被排出体外。这些患者多能提供不能耐受乳品店食物的病史，他们可能很早就认识到这一点，以避免食用乳制品。症状可与肠易激综合征相似。

诊断

如果患者腹泻呈慢性或间歇性酸性粪便，则应怀疑该病。乳糖耐受试验具有特异性：口服乳糖50g，便在20~30分钟之内引起腹泻，并伴有腹胀和不适，而血糖的升高 $<20\text{mg/dl}$ ($<1.1\text{mmol/L}$)。等量的葡萄糖和半乳糖能产生血糖的正常升高，且无腹泻。氢气呼吸试验需要口服10g乳糖溶液，通过质谱仪或商业的氢呼吸仪间歇测量呼气中氢气含量。应推荐在乳糖耐量试验和小肠活检之前首先做氢气呼气试验，因为其经济、更安全，而且相对较为敏感。空肠活检标本显示乳糖酶活性低下，则可确诊。

治疗

避免含不能吸收糖类的饮食，就能控制碳水化合物吸收不良（如在乳糖酶缺乏的患者中，使用不含乳糖的饮食）。在葡萄糖-半乳糖不能耐受的病例中，缺乏这种转运酶的儿童是能够吸收果糖的。如果持续给予不含乳糖的饮食，则需经口补充钙质。牛奶中的乳糖可以通过添加市售的乳糖酶将其提前消化，这种事先处

理的牛奶现在在市场上能买到。对儿童的治疗包括严格使用不含葡萄糖-半乳糖的饮食，而将果糖作为主要的碳水化合物。当断奶使用固体食物后，食物的范围可以扩大。

乳 糜 泻

(非热带口炎性腹泻；麸质性肠病；乳糜泻性口炎性腹泻)

对麸质不能耐受所造成的慢性肠道吸收不良性疾病。

病因学和患病率

这种遗传性疾病是由于对麸质中的麦胶蛋白组分过敏所引起的。麦胶蛋白是一种谷物蛋白，见于小麦和黑麦中，而在大麦和燕麦中含量则较低。麦角蛋白作为一种抗原，参与肠粘膜中免疫复合物的形成，促进杀伤性淋巴细胞的聚集。这些淋巴细胞可造成粘膜损伤，使绒毛丧失和隐窝细胞增生。各地的患病率不同：爱尔兰西南部为 1:300 左右；北美则至少为 1:5000。该病无单一的遗传学标志存在。

症状和体征

乳糜泻可无症状。大多数患者表现为脂肪泻，程度从轻度到大量〔每日 7~50g (20~150mEq) 脂肪酸〕不等。乳糜泻可引起身材矮小、不育症、复发性溃疡性口炎或疱疹样皮炎，有时不发生腹泻。没有典型的临床表现。许多症状（例如贫血、体重减轻、骨痛、感觉异常、浮肿、皮肤病）都继发于营养缺乏状态。如果还出现明显的消化道症状（如腹泻、腹部不适及腹胀），则不易漏诊。若不出现这些直接的证据，则不应怀疑乳糜泻。

在儿童中，直到他们摄入含有麸质的食物，才出现症状。这些儿童表现为发育滞后；开始排出大量淡色、恶臭粪便；出现疼痛性腹部膨胀。可发生缺铁性贫血。若低蛋白血症发展到相当严重时，可出现浮肿。如果儿童脸色苍白、好发脾气；虽然膳食充足，但是臀部很小，腹部却很大（因此可以排除蛋白质-热量不足性营养不良或恶性营养不良病）就应高度怀疑乳糜泻的存在。

在女性中该病的临床症状出现较男性早 10~15 年，因为闭经或妊娠时的贫血均可增加临床怀疑。家族性的患病情况是很有价值的线索。同样成人患者也许不能再收集到儿童时期的病情，尽管消化系疾病可能已导致较同胞更矮小的身材及长骨的轻度弓形变形。胃部分切除术后可使该病呈现。

缺铁性贫血易发生在儿童中，而叶酸缺乏性贫血多见于成人。根据病情轻重和病程长短，下列各点可任意组合：白蛋白、钙、钾、钠低下，而碱性磷酸酶升高（由于骨的受累）和凝血酶原时间延长。

诊断

根据症状和体征可怀疑到本病；实验室检查及 X 线所见，则可加强这种拟

诊；而活检发现扁平的粘膜，且食物中除去麸质即有临床和组织学上的改善，则可确诊该病。甚至对婴幼儿也能做空肠活检。但是为了避免肠穿孔的危险，必须要有经验的操作者才能进行这种检查。如果活检无法施行，可依靠对不含麸质饮食的临床和实验室反应（包括右旋木糖的吸收试验）作出诊断。肌内膜抗体（EMA）滴度检查具有较高的敏感性和特异性，因此可以作为乳糜泻的筛选试验。在外观健康的患乳糜泻患者同胞中可显示典型的粘膜异常。

5g 右旋木糖试验往往是异常的，未经治疗的患者则 C3、C4 低下；一旦食物中去除麸质，C3、C4 水平便会升高。血清 IgA 水平往往是正常或偏高，而在 33%~50% 患者中 IgM 的水平降低。

预后和自然史

虽然去除麸质的饮食可以改变患病儿童的预后，实际上也改善成年患者的预后，但有些患者仍死于该病，主要是一开始病情就十分严重的成年患者。重要的死因之一是淋巴网状系统疾病（尤其是肠淋巴瘤）。目前对去除麸质的饮食是否能减少这一危险性尚不清楚。

有些患者经过长期的禁用含麸质食物后能耐受再次食用含麸质的食物，这意味着可能在一些轻症的病例中能达到完全缓解（看来不太可能）或者麸质的毒性只是对过去受过急性细菌性或病毒性肠炎损害的粘膜的非特异性效应。无论如何，临床表面上的缓解往往还伴有组织学上的复发，后者只有通过活检复查或肌内膜抗体滴度升高才能被发现。

治疗

麸质必须从食物中剔除。即使摄入少量的麸质也会阻止病情的缓解或导致该病复发。麸质的使用是如此广泛（例如市售的汤类、调味剂、冰淇淋、热狗），所以患者必须有一份详细食物清单以免误食，同时需要得到对乳糜泻很熟悉的营养医师的专业指导。

根据营养缺乏程度的不同应该给患者补充维生素、矿物质及补血药。轻症患者无需补充。重症患者可能需要施以综合性的补充治疗。对于成人，这包括口服硫酸亚铁 300mg/d、叶酸 5~10mg/d、葡萄糖酸钙 5~10g/d 以及任何一种标准的多种维生素制剂。只有当凝血酶原时间异常时，才需肌注维生素 K₁ 10mg。儿童则给予相应的剂量。有时对儿童（偶有成年人），在首次诊断该病时即处于重症状态，应该给予一段时间的肠道休息，并经静脉补充营养。静脉补充营养应遵守胃肠外营养的总则进行（参见第 1 节）。

有些患者对剔除麸质饮食的反应不敏感或毫无反应，这可能是因为诊断有误，或者是顽固性疾病。对于后者，口服皮质类固醇（如强的松 10~20mg，每日 2 次）可能有反应。

热带口炎性腹泻

一种其病因不明的获得性疾病，特征为吸收不良、多种营养缺乏以及小肠粘膜异常。

病因学和发病率

热带口炎性腹泻主要见于加勒比海各国、印度西南部以及东南亚，罹患者既有本地人，也有游客。可疑的病因有细菌、病毒或寄生虫感染，维生素缺乏（尤其是叶酸缺乏）或食物中毒（如在酸败的脂肪中）。

症状、体征和实验室检查

常见的症状为舌痛、腹泻和体重减轻三联征。可出现吸收不良综合征的所有表现。脂肪泻常见。右旋木糖吸收异常可见于 90% 以上的病例。可出现白蛋白、钙、凝血酶原时间、铁的缺乏。叶酸和维生素 B₁₂ 缺乏可导致巨幼红细胞性贫血。小肠 X 线检查可显示吸收不良的非特异性改变—钡柱出现絮状和节段性改变，并伴有肠腔扩张和粘膜皱襞增粗。

诊断

凡是居住在地方性流行区域、具有巨幼红细胞性贫血以及吸收不良的患者被疑及热带口炎性腹泻。必须排除乳糜泻。空肠活检显示不同程度的绒毛变宽缩短、隐窝拉长，并伴有表面上皮细胞的改变以及淋巴细胞、浆细胞和嗜酸性粒细胞等炎症细胞浸润。一些患者的病变可能轻微，甚至无病变；而另一些患者则可出现绒毛的次全性萎缩。活检的标本应与同一地区居民的正常组织相比较：欧洲人和北美人肠粘膜的“轻度”异常，对印度、非洲和东南亚地区居民来说却属于“正常”范围。这种差别到底是种族性、遗传性还是环境因子（如慢性感染或感染）造成的还不清楚。

治疗

最好的治疗方法是四环素或者土霉素 250mg，每日 4 次，持续 1~2 个月；然后根据病情轻重和对治疗的反应将剂量减半，持续至 6 个月。补充叶酸（10mg/d）和其他替代治疗按需施行。

Whipple 病

（肠道脂肪代谢障碍）

一种主要见于 30~60 岁男子、由 *Tropheryma whippelii* 杆菌引起的少见疾病，其特征为贫血、皮肤色素沉着、关节症状（多发性关节痛和关节炎）、体重减轻、腹泻以及严重的吸收不良。

虽然这种全身性疾病可累及身体的许多部位（如心、肺、脑、浆膜腔、关

节、眼、胃肠道),但是受累严重的总是小肠粘膜,而且其粘膜活检所见的病损具有特异性和诊断价值。

症状和体征

常见的症状有腹痛、咳嗽、胸膜痛、肺门淋巴结肿大、胸腔积液、贫血、皮肤色素沉着、关节症状(多发性关节痛和关节炎)、体重减轻、腹泻以及严重的吸收不良。也可出现心脏、肝脏、神经精神疾病的症状。

诊断

淋巴结活检或肠粘膜活检出现含有糖蛋白(可被PAS染色)的泡沫状巨噬细胞,便可确立诊断[PAS阳性的泡沫状巨噬细胞可出现于小肠的鸟型细胞内分支杆菌(*Mycobacterium avium-intra cellulare*)感染]。也可行细菌培养。空肠组织在其他方面可能正常或出现绒毛束集成棒状,淋巴管扩张甚或绒毛部分萎缩。电子显微镜检查可见PAS阳性物质乃是一堆杆状的细菌。

治疗

未经治疗病变呈进行性,并可致死。许多抗生素都有疗效(如氯霉素、四环素、氯四环素、柳氮磺胺吡啶、氨苄青霉素、青霉素、甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑)。有一推荐的治疗方案为:每日肌注普鲁卡因青霉素G 1 200 000单位,共治疗10~14天;继之口服四环素250mg每日4次,共10~12个月。很少加用链霉素。临床症状能很快改善,但组织学的恢复可能长达2年,且有复发的可能性。

肠淋巴管扩张

(特发性低蛋白血症)

一种以小肠粘膜内淋巴管的毛细管扩张为特征的综合征。罹患儿童和青少年。

淋巴管的畸形可以是先天性,也可以是获得性。在获得性的病例中,这种缺陷可能是继发的(如腹膜后纤维化、胰腺炎、缩窄性心包炎)。

症状、体征和诊断

早期的症状有大面积、但往往是不对称的浮肿以及轻度间歇性腹泻伴恶心、呕吐和腹痛。可能出现乳糜性渗出液和腹水。淋巴细胞减少,以及血清白蛋白、IgA和IgG显著降低。胆固醇可能低下。少数患者出现轻至中度脂肪泻,但右旋木糖的吸收是正常的。应用⁵¹铬标记的白蛋白可发现肠道蛋白的丢失。空肠活检显示特征性淋巴管扩张及毛细管扩张,以此可与其他蛋白质丢失性疾病(如克罗恩病和Whipple病)相鉴别。

治疗

采用支持治疗,因为目前无明确的治疗措施能纠正腹部淋巴管畸形。有些患

者可因改用低脂饮食 ($<30\text{g/d}$), 并辅以中链甘油三酯; 若病灶局限, 偶尔也可切除。

短肠综合征

(吸收表面不足)

短肠综合征往往因广泛肠道切除而引起。另一种原因见于因病态肥胖而行空回肠分流术。吸收表面不足导致热量摄入不足; 维生素 B_{12} 以及其他维生素吸收不良, 继之引起严重的营养不良并伴有神经缺陷。严重的钙和镁缺乏会导致脑病、手足搐搦、抽搐。碳水化合物能通过小肠被结肠细菌酵解为左旋和右旋乳酸。由于后者进入血液后不能进一步代谢, 故引起的右旋乳酸性酸中毒会引起兴奋过敏、奇特的神经功能障碍或症状明显的脑病状态。胃肠道丢失电解质会引起低钾血症, 肠道外营养会引起低磷血症, 从而导致肌肉麻痹。

感染和侵染

[关于贾第鞭毛虫病、鱼绦虫感染 (裂头绦虫病)、蛔虫病和钩虫病的讨论参见第 161 节]

急性细菌性和病毒性感染会引起短暂的吸收不良, 其原因可能为绒毛和微绒毛出现一过性的表面性损害。除盲袢、硬皮病和憩室外, 小肠慢性细菌性感染不多见。肠道细菌有可能耗尽膳食中的维生素 B_{12} , 还可干扰酶系统, 引起表面的炎症。

第 31 节 炎症性肠病

克罗恩病和溃疡性结肠炎均以胃肠道不同部位的慢性炎症为特征。两者均可引起腹泻, 可以是大量的血性粪便。虽然这类疾病的分类和亚分类带有某些人为的因素, 但是在疾病形式上的某些差别可以有根据地将克罗恩病和溃疡性结肠炎加以区分。有些病例仍难以分类, 甚至不可能做到。

术语“结肠炎”仅仅指的是结肠炎症性病变 (如溃疡性、肉芽肿性、缺血性、放射性或感染性结肠炎)。痉挛性或者粘液性结肠炎往往是对功能性疾病的误称, 更确切的描述是肠易激综合征 (参见第 32 节)。

克罗恩病

(节段性结肠炎；肉芽肿性回肠炎或回肠结肠炎)

一种非特异性慢性透壁性炎症，最常累及回肠远端和结肠，但也可发生于胃肠道任何部分。

病因学和流行病学

克罗恩病的根本原因未明。有证据表明遗传性素质导致机体对外环境、饮食、感染因素产生不能调节的肠道免疫反应。然而，激发的抗原还未被证实。吸烟似乎与克罗恩病的发展或恶化有关。

过去的几十年以来，在北欧的西方居民及安格鲁-撒克逊种族的后代、第三世界的人群、黑人和拉丁美洲人中，克罗恩病的发病率越来越高，但在两性中大致相同，在犹太人中更为常见。约 1/6 患者在第一代亲属中至少有一个患有同样的疾病或溃疡性结肠炎，但后者较少见。大多数始发于 30 岁前，发病率高峰在 14~24 岁之间。

病理学

克罗恩病最早出现的粘膜病变是隐窝炎症性受损（隐窝炎）和隐窝脓肿，可发展为极小的局灶性口疮样溃疡，通常位于淋巴样组织结节上面。有些病例，上述病变消退；但在其他病例中，炎症过程发展为巨噬细胞和其他炎症细胞的侵入和增生，有时形成无干酪样坏死性肉芽肿，伴有多核巨大细胞。

透壁性炎症波散导致淋巴水肿和肠壁增厚，最后引起广泛纤维化。片状粘膜溃疡及纵向和横向的溃疡与粘膜水肿的发展，往往产生一种典型的“鹅卵石”样外观。相连的肠系膜增厚，并有淋巴水肿；典型时，肠系膜脂肪可延伸到肠道浆膜的表面。肠系膜淋巴结常肿大。透壁性炎症、深度溃疡、水肿、肌肉增生和纤维化引起深窦道、瘘管、肠系膜脓肿及梗阻，这些都是主要的局部并发症。

肉芽肿可能发生在淋巴结、腹膜、肝脏以及肠壁的各层中，有时剖腹探查或腹腔镜检查可发现粟粒状结节。虽然肉芽肿是特征性病变，但是高达 50% 患者无这种肉芽肿的存在，所以不能成为诊断克罗恩病的必要条件。它们与临床病程也无明确的关系。

病变肠段与临近正常的肠段（“跳跃区”）有明显的界线—因此命名为节段性肠炎。在所有的克罗恩病例约 35% 累及回肠（回肠炎）；约 45% 累及回肠和结肠（回肠结肠炎），主要侵犯右半结肠；约 20% 只累及结肠（肉芽肿性结肠炎）。偶尔可见全部小肠受累（空肠回肠炎），罕见有胃、十二指肠或食管受累。1/4~1/3 也可累及肛周区域。

症状、体征和并发症

最常见的征象为伴有腹痛的慢性腹泻、发热、食欲不振、体重减轻、右下腹

包块或腹胀。然而，许多患者最初以“急腹症”出现，酷似急性阑尾炎或肠梗阻。约 1/3 病例有肛周疾病史，特别是肛裂和肛瘘，有时成为最突出甚或是最初的主诉。在儿童患者中，肠外表现往往较胃肠道症状更明显，可出现关节炎、不明原因的发热、贫血、发育迟缓症状，而不见腹痛或腹泻表现。

克罗恩病最常见的病理类型：(1) 炎症型，以右下腹疼痛和压痛为特征；(2) 由肠狭窄引起的复发性部分肠梗阻，可有严重绞痛、腹胀、便秘和呕吐；(3) 弥漫性空肠回肠炎，伴有炎症和梗阻，可导致营养不良和慢性衰竭；(4) 腹部瘘管和脓肿，往往在晚期发生，常引起发热、腹部痛性包块及全身性消瘦。

肠梗阻；肠-肠、肠-膀胱、腹膜后或肠-皮肤瘘管的形成以及脓肿形成是常见的炎症并发症。偶尔发生肠出血、穿孔以及小肠癌变。当仅有结肠受累时，临床表现与溃疡性结肠炎很难区别。

肠道外征象可分为：

- 常与肠道疾病的活动性呈平行的合并症且可能有反映肠道炎症的急性免疫学或微生物学的伴随现象：周围性关节炎、巩膜外层炎、口疮样口炎、结节性红斑、坏疽性脓皮病。这些症状可见于 1/3 以上因炎症性肠病而住院的患者。在结肠炎患者中出现的频率是病变仅局限于小肠者的 2 倍。当有肠道外征象时，其在 1/3 左右患者中呈多样性。

- 与炎症性肠病相关但其经过呈独立性的疾患：关节强直性脊柱炎、骶髂关节炎、眼色素层炎、原发性硬化性胆管炎。关于这些综合征以及克罗恩病（和溃疡性结肠炎）与 HLA 抗原 B27 遗传学的相互关系在下面的溃疡性结肠炎肠外并发症中讨论。

- 与肠道生理学紊乱直接有关的并发症：由于尿酸代谢紊乱性疾病、尿液稀释和碱化障碍以及膳食中草酸盐的过度吸收可引起肾结石；尿道感染，特别是在伴肠-尿道瘘管形成时；由于肠道炎症过程向腹膜后扩展使输尿管受压，从而引起输尿管积水和肾积水。其他与肠道有关的并发症包括吸收不良，特别是在回肠广泛切除或因小肠慢性梗阻或瘘管形成而致细菌过度生长的情况下；与回肠对胆盐重吸收障碍有关的胆石症；继发于长期炎性和化脓性疾病的淀粉样变性。可由于凝固性过高，伴有凝血因子水平的改变及血小板异常，可导致血栓栓塞性合并症，往往伴有严重病变活动。

诊断

对下列患者均应怀疑克罗恩病的可能性：具有上述炎性或梗阻性症状；虽无明显的胃肠道症状，但具有肛周瘘管或脓肿；用其他原因无法解释的关节炎、结节性红斑、发热、贫血或（在儿童中）发育迟缓。

实验室检查并无特异性，可包括贫血、白细胞增多症、低蛋白血症及急性期反应物水平的升高，表现为血沉、C-反应蛋白和粘蛋白的增加。结肠疾病伴有碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶升高，往往反映原发性硬化性胆管炎。

确诊通常依靠X线检查。钡剂灌肠可显示钡剂反流至末端回肠,并可见肠壁不规则、有结节、僵直和变厚以及肠腔变窄。对回肠末端的小肠连续X线点片通常能最清晰地显示病变的性质和范围。仅作上消化道钡餐检查,而未追踪小肠,常常造成该病的漏诊。

在晚期病例中,可见“串珠征”,伴有明显回肠狭窄和肠袢分离。在早期病例中,X线检查对诊断有时可能是困难的,但是气钡双重造影和灌肠技术可显示浅表的口疮样和线样溃疡。对疑似的病例,纤维结肠镜检查及活检有助于明确克罗恩病的诊断,并可对回肠末端作直接的观察和活检。在有上消化道症状的克罗恩病患者中行上消化道内镜检查,可识别胃十二指肠受累。虽然CT检查能发现壁外并发症(例如瘘管、脓肿、包块),但它对初诊患者并不是一种常规检查。对于伴有下腹部和盆腔疼痛的女性患者,超声检查有助于描述妇科的病理学。

鉴别诊断

对20%局限于结肠的克罗恩病(克罗恩结肠炎)患者,难以与溃疡性结肠炎鉴别。主要的鉴别诊断有急性感染性结肠炎(自限性)和溃疡性结肠炎。急性感染性结肠炎最好通过粪便培养、直肠镜检查以及观察性等待而确立诊断。与溃疡性结肠炎鉴别详见表31-1。缺血性结肠炎在第25节中讨论。虽然在60%~70%的溃疡性结肠炎患者中存在核周抗中性粒细胞胞质抗体,但仅5%~20%的克罗恩病患者存在该抗体;而且对克罗恩病相对特异的是抗酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)抗体,然而这些检查在常规临床应用中不足以改进为一种可靠的能区分这两种疾病的方法。

表 31-1 克罗恩病和溃疡性结肠炎的鉴别要点

克罗恩病	溃疡性结肠炎
80%病例累及小肠	病变局限于结肠
直乙结肠很少累及,结肠侵犯部位以右侧为主	总累及直乙结肠,结肠侵犯部位以左侧为主
15%~20%病例无肉眼可见的直肠出血	总存在肉眼可见的直肠出血
常发生瘘管、包块和脓肿	不会形成瘘管
25%~30%病例见明显的肛周病变	不会出现明显的肛周病变
X线表现为不对称性和节段性肠壁受累,在病变肠段之间有“跳跃部位”	对称性肠壁受累,从直肠开始向近端连续扩展
结肠镜检查见局灶性病变伴分散的溃疡被外观正常的肠段分隔	均匀性、弥漫性炎症
显微镜下炎症和裂沟透壁性蔓延,病灶常呈高度灶性分布	除严重病例以外,炎症局限于粘膜
25%~50%的病例在肠壁中或淋巴结中发现上皮样(肉瘤样)肉芽肿(特征性的)	不会出现典型的上皮样肉芽肿

小肠的克罗恩病（回肠炎）需要与右下腹其他炎症性、感染性、赘生性疾病鉴别。如果疾病呈急性表现，而未发现其慢性肠道症状病史时，回肠炎可能在因疑诊为阑尾炎而行手术探查中首先得到诊断。阑尾周围脓肿可能产生更多的慢性症状，因此较难从临床上诊断。

盆腔炎症性疾病、异位妊娠、卵巢囊肿和肿瘤也可产生右下腹部的炎症征象，因此对拟诊为克罗恩病的妇女，必须排除这些疾病。盲肠癌、回肠类癌、淋巴肉瘤、全身性血管炎、放射性肠炎、回肠盲肠结核以及阿米巴肉瘤可出现类似于克罗恩病的 X 线表现。对局限性回肠炎还必须考虑艾滋病相关的机会感染（如鸟型细胞内分枝杆菌、巨细胞病毒）。

因急性右下腹痛而施行手术时发现回肠末端炎症、水肿及相关的肠系膜淋巴结炎时，必须排除耶尔森菌性肠炎。虽然耶尔森菌性肠炎是一种无慢性肠道后遗症的自限性感染，但是最初的临床表现可能与克罗恩病无法区别，所以必须进行相应的血清学和细菌学检查。对有疑问的病例，3 个月后对回肠末端进行 X 线随访是有价值的，因为到那时，耶尔森菌性肠炎通常已经完全愈合，而克罗恩病则否。

非肉芽肿性溃疡性空肠回肠炎具有克罗恩病和口炎性腹泻两种特征，伴有吸收不良、小肠溃疡以及绒毛萎缩；但它缺少肉芽肿的病理学改变、瘘管形成以及克罗恩病的肠道外表现。嗜酸性粒细胞增多性胃肠炎往往有明显的胃受累（在克罗恩病中少见），且多伴有外周嗜酸性粒细胞增多，后者是诊断的线索。

预后

虽然已经确诊的克罗恩病的自发性缓解或通过内科治疗可长期无症状，但它很少被治愈，相反具有周期性恶化的特征。如果未实行手术，病变不会超出其第一次诊断时的初始分布而向小肠新的部位扩展。经过明智的内科治疗以及适当的外科治疗，大多数克罗恩病患者能很好地活动和成功地适应生活。疾病相关的死亡率很低，而且持续下降。

胃肠道肿瘤，包括结肠和小肠肿瘤，是引起克罗恩病相关性死亡的最主要的原因。长期患小肠克罗恩病的患者发生小肠癌的危险性增高，这种肠癌可发生于病变连续的肠道，也可发生于旁路肠袢。而且，结肠克罗恩病患者有发生结肠直肠癌的长期危险性；若病变范围和病程相同，其发生结肠直肠癌的危险性与溃疡性结肠炎相同。

约 70% 克罗恩病患者最终需行手术治疗。而且，即使切除所有临床上明显的病损，克罗恩病还可能复发。

治疗

至今尚无治愈的方法。每天口服（最好于餐前）4 次下列药物可以解痉和止泻：抗胆碱能药物和苯乙哌啶 2.5～5mg、氯哌丁胺 2～4mg、去臭的阿片酊剂 0.5～0.75ml（10～15 滴）或可待因 15～30mg。上述对症治疗是安全的，但是

不能用于严重的、急性克罗恩结肠炎，否则可与溃疡性结肠炎一样发展为中毒性巨结肠。亲水性胶浆剂（如甲基纤维素或车前草制剂）。通过增加粪便硬度有时有助于防止肛门刺激症状。

柳氮磺胺吡啶治疗主要对轻至中度结肠炎和回肠结肠炎患者有益，但是对回肠炎患者也有一定疗效。该疗法还能保持缓解，尽管尚未证实其对术后的复发具有预防作用（关于柳氮磺胺吡啶疗法的详细资料参见溃疡性结肠炎的治疗）。

美沙拉敏（5-氨基水杨酸）是柳氮磺胺吡啶的活性部分，有几种口服控释剂型，可以在小肠和结肠各段释出。对不能耐受柳氮磺胺吡啶的患者尤其有用。美沙拉敏剂量达到4g/d，可以有效地诱导缓解并保持之，而且对抑制术后的复发大有希望。

皮质类固醇可用于急性期克罗恩病的治疗，能明显地减轻发热和腹泻，缓解腹痛和压痛，增进食欲和改善自我感觉。开始即应口服大剂量的强的松40~60mg/d。对于病情严重而住院的患者，可连续静脉滴注相当剂量的氢化可的松（200~300mg/d）。取得满意疗效后，强的松日剂量应该逐渐减少，这样经过1或2个月后，剂量不应超过10mg。

虽然对某些患者少至5~10mg/d剂量仍可能有助于控制症状，但是长期疗法往往弊大于利。如有明显的感染（如瘘管、脓肿），须避免使用皮质类固醇。对不能肯定的病例（如那些有压痛和炎症性包块的病人），应同时给予抗生素。

新的表面活性皮质类固醇——布地奈德（budesonide），能口服或作为灌肠剂使用。其全身性生物利用度低，因此能降低对肾上腺的抑制。口服控释型布地奈德能诱导缓解，而且其副反应较强的松少；但传统的皮质类固醇相比并不同样有效，而且超过6个月在预防复发方面并不比安慰剂好。

广谱抗生素能有效地对抗肠道革兰氏阴性细菌和厌氧菌，在许多患者中可能有助于降低疾病活动性，但是对化脓性并发症（如感染性瘘管、脓肿）最为有效。应用甲硝唑1~1.5g/d是有益的，特别是克罗恩结肠炎，而且对治疗肛周病变更为有效。神经病变主要表现为感觉异常，是该药长期使用的一种常见且有潜在危险性的副反应；但只要停药，常可逆转。停用甲硝唑后，克罗恩病的复发率很高。在其他的广谱抗生素中，环丙沙星显示出特别的希望，但其疗效被多种抗结核药物方案所混淆。

免疫调节药物，特别是抗代谢药（硫唑嘌呤和6-巯基嘌呤）的长期治疗是有效的。口服硫唑嘌呤（每日2.0~3.5mg/kg）或6-巯基嘌呤（每日1.5~2.5mg/kg）能明显改善患者全身临床症状，降低皮质类固醇的需要量，使瘘管愈合，缓解持续多年。然而，这些药物往往需用3~6个月后才开始产生临床效果，并且应仔细观察过敏反应、胰腺炎以及白细胞减少副作用的发生。

对伴有严重皮质类固醇抵抗性疾病的患者，甚至那些对硫唑嘌呤或6-巯基嘌呤治疗无反应的患者，每周一次肌肉或皮下注射甲氨蝶呤25mg是有益的。已

被证实，在炎症及瘘管性疾病中应用大剂量的环孢菌素有明显疗效，但因其多毒性而禁止长期使用。Infliximab 是一种可抑制肿瘤坏死因子的单克隆抗体，静脉注射可用于治疗其他疗法无效的中度至重度的克罗恩病（特别是形成瘘管的疾病）；但其长期疗效和副作用尚不清楚。其他有潜力的免疫调节治疗包括白介素-1 阻滞剂、白介素-12 抗体、抗-CD4 抗体、粘连分子抑制剂和下调细胞因子。这些众多的实验性治疗方法表明克罗恩病的现行疗法还有不足之处。

一些伴有肠梗阻或瘘管的患者，至少在短期内可依靠要素饮食或强化营养而使病情得到改善，有些患儿的生长速度可加快。由此可见，这些措施可作为手术前或辅助疗法，甚至作为主要疗法也有价值。

如有反复发生的肠梗阻或难治性瘘管或脓肿存在，则通常需要施行手术。手术切除肉眼所见的受累肠道，可能会无限期地改善症状，但不能治愈疾病。柳氮磺胺吡啶并不能预防手术后的复发，但是应用美沙拉敏（至少 2.0g/d）可能有效。用内镜检查吻合口处的病损来定义复发率：术后 1 年复发率超过 70%，术后 3 年复发率超过 85%；用临床症状来定义复发率：术后 3 年复发率约 25%~30%，术后 5 年复发率约 40%~50%。近 50% 的病例最终需要施行进一步的手术。然而，术后早期应用美沙拉敏、甲硝唑或若有可能应用 6-巯基嘌呤预防性治疗似能降低复发率。而且，当患者因特殊的并发症或内科治疗失败而行手术治疗后，大多数能体验到生活质量的提高。

溃疡性结肠炎

一种发生于结肠粘膜的慢性、炎症性及溃疡性疾病，最典型的特征是血性腹泻。

病因学和流行病学

溃疡性结肠炎的病因未明。有证据表明是由于遗传素质导致机体对环境、饮食或感染因子等产生不能调节的肠道免疫反应。然而，激发的抗原尚未被证实。溃疡性结肠炎特殊微生物病因的依据甚至较克罗恩病更缺乏说服力，而且家族倾向也不太明显。与克罗恩病不同的是，经常吸烟似乎能降低溃疡性结肠炎的危险性。与克罗恩病一样，溃疡性结肠炎可见于任何年龄，但发病年龄曲线呈双峰分布，其主峰在 15~30 岁，较小的第二高峰在 50~70 岁，但后者可能包括了一些缺血性结肠炎的患者。

病理学

开始的病理学变化为粘膜上皮细胞下的网织纤维变性，上皮内毛细血管阻塞以及固有层浆细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、肥大细胞和中性粒细胞进行性浸润，最后导致隐窝脓肿、上皮坏死和粘膜溃疡。该病常起始于直乙状结肠，可向近端扩展，最终累及整个结肠，或可能直接累及大部分结肠。

局限于直肠的溃疡性直肠炎是溃疡性结肠炎中一种十分常见、相对良性的类型，对治疗往往无反应，约 20%~30% 患者到晚期可向近端结肠扩展。

症状和体征

不同程度和持续时间的血性腹泻，间隔以无症状期。通常发作呈隐匿开始，伴有里急后重，轻度的下腹部痉挛性疼痛及大便中出现血液和粘液。但发作可呈急性和暴发性，突然出现剧烈的腹泻、高热、腹膜炎和明显的毒血症。一些患者继发于有证据的感染（如阿米巴病、细菌性痢疾）。

当溃疡局限于直乙状结肠时，大便可正常或硬而且干燥，但在排便时或在两次排便之间可伴有从直肠内排出充满性红细胞和白细胞的粘液，全身性症状轻微或缺如。如果溃疡向近端扩展，则粪便变得松散，患者一天内排便可达 10 次以上，常伴有严重的痉挛性疼痛和令人难以忍受的里急后重，夜间也不能缓解。粪便可呈水样，可含有粘液，常常所含的几乎全是血液和脓液。广泛的活动性结肠炎患者可出现全身不适、发热、贫血、食欲不振、体重下降、白细胞增多、低蛋白血症及血沉加快。

并发症

出血是最常见的局部并发症。当溃疡透壁蔓延导致局限性肠梗阻和腹膜炎时，可发生中毒性结肠炎，另一种特别严重的并发症。随着中毒性结肠炎的进展，结肠失去肌张力并在数小时或数天内开始扩大。腹部 X 线可显示在一长段连续的麻痹的结肠腔内有积气——结肠肌张力丧失的结果。

当横结肠的直径超过 6cm，则存在中毒性巨结肠（或中毒性肠扩张）。重症患者可出现发热，可高达 40℃，白细胞增多，可有腹痛和反跳痛，这种情况通常在特别严重的结肠炎病程中自发产生，但有些患者可因过度使用麻醉药、抗胆碱能性的抗腹泻药而促发。治疗应在疾病的早期尚未完全发展为巨结肠之前进行，以防止危险的并发症（如穿孔、弥漫性腹膜炎、败血症）。如采取及时有效的治疗，死亡率可被控制在 4% 以下，但若发生穿孔，则可超过 40%。

见于肉芽肿性结肠炎主要的直肠周围并发症（如瘘管、脓肿）是不会发生的。

当累及全部结肠而且病程持续 10 年以上，结肠癌的发生率增加，这与该病的活动度无关。10 年以后，广泛结肠炎癌变的危险性达到每年约 0.5%~1%。虽然癌肿的发生率在全结肠受累的溃疡性结肠炎患者中最高，但只要结肠炎的范围向上超过乙状结肠，患癌肿的危险性就会显著提高。在儿童期发病的结肠炎患者尽管其病程持续较长，其患癌肿的危险性并不绝对增加。诊断为结肠炎相关的癌肿患者，约 50% 可获得长期的生存，类似于一般人群中结肠直肠癌的长期生存率。

对于那些病程（不少于 8~10 年）和病变范围（超过直肠乙状结肠）使其处于发生结肠癌高危状态的患者，建议定期作结肠镜检查，最好是在缓解期。内镜

活检应包括整个结肠，并由经验丰富的病理学家判断，任何程度已被证实的明确的异常增生都是结肠切除的有力指征，因为伴随的或即将发生结肠直肠癌的可能性高达 80%。对于这些患者，明确病理分析对区分确定的肿瘤性异常增生和继发于炎症的反应性或不典型再生是重要的，但如果异常增生确实存在，若反复随访监测而拖延结肠切除术是不明智的。假性息肉并无预后意义，但可能很难与肿瘤性息肉鉴别，因此任何可疑的息肉都有必要被切除并作病理学检查。

肠外的并发症包括周围性关节炎、关节强直性脊柱炎、骶髂关节炎、前色素层炎、结节性红斑、坏疽性脓皮病、巩膜外层炎，在儿童则有生长与发育停滞。周围性关节炎、皮肤并发症和巩膜外层炎往往随着结肠炎病情变化而波动，而脊柱炎、骶髂关节炎和色素层炎往往独立于肠道疾病而自行发展。在伴有脊柱或骶髂关节受累的患者中，绝大多数也有眼色素层炎存在的征象，反之亦然。关节强直性脊柱炎、骶髂关节炎以及眼色素层炎可能在结肠炎之前好多年即已存在，而且在有 HLA-B27 抗原的患者中更易于发生。

虽然肝功能试验的轻微改变在本病中颇为常见，但临床上明显的肝脏疾病仅见于 3%~5% 的患者。肝脏疾病可表现为脂肪肝或更严重的表现为自身免疫性肝炎、原发性硬化性胆管炎（PSC）或肝硬化。5% 的溃疡性结肠炎患者可发生 PSC，最多见于那些年轻时患结肠炎的患者。PSC 可比有症状的溃疡性结肠炎早许多年出现，采用内镜逆行胰胆管造影检查比肝活检诊断更为可靠。一些研究者相信如果进行全身性检查，在所有的 PSC 患者中均可发现亚临床型溃疡性结肠炎的征象。溃疡性结肠炎相关的 PSC 的一个晚期并发症是胆管癌，它甚至可在结肠切除术后 20 年才发生。在西方国家中，超过 50% 的 PSC 和胆管癌发生于克罗恩病或溃疡性结肠炎患者中。

诊断

病史和粪便检查可提供溃疡性结肠炎的假设诊断，但都必须经乙状结肠镜检查加以证实，因为乙状结肠镜检可提供疾病活动性直接而即时的证据，在治疗前不一定需要施行全结肠镜检查，而且在活动期有发生肠穿孔的危险。在早期患者，粘膜失去正常的血管形态，呈细颗粒状且易碎，且往往伴有散在的出血区。轻微的损伤即可引起多发性针尖大小的点状出血。粘膜很快崩解成红色海绵状表面，上面布满了许多点状渗血和渗脓的微小溃疡。随着粘膜受损进行性加重，炎症和出血可波及肠道的肌层，伴有大量脓性渗出的大面积粘膜溃疡标志着病情严重。呈岛状分布的相对正常或增生性粘膜病变（假息肉）突出于溃疡发生区的粘膜。活检可为非特异性，有时不能排除急性感染性（自限性）结肠炎。但慢性炎症的存在（如隐窝结构变形、隐窝萎缩、慢性炎症的渗入）支持溃疡性结肠炎的诊断。即使在无症状的间歇期中，乙状结肠镜所见也极少正常，几乎总是呈一定程度的易碎性或颗粒性，正常粘膜血管形态消失，且活检显示慢性炎症的存在。

有时腹部 X 线平片有助于判断结肠炎的严重程度和近侧端的受累范围，因

为这可显示结肠袋的消失、粘膜水肿以及在病变肠段中无成形的粪便。如结肠镜检查一样，在开始治疗前不一定需要行钡剂灌肠检查，因为在活动期有穿孔的危险。但在以后的病程中应进行结肠检查以明确受累的范围。虽然钡剂灌肠也能提供资料，但全结肠镜检查是最敏感而被广泛应用的方法。钡剂灌肠检查显示结肠袋消失、粘膜水肿、微小的锯齿状改变或在严重患者中的大溃疡。在病程达数年的患者中往往可见结肠缩短、僵硬，并伴有粘膜萎缩或假息肉形成。

结肠镜检查加活检对评估狭窄的性质是必需的。若炎症高度局限或见到肉芽肿，活检还有助于鉴别溃疡性结肠炎和克罗恩病。

鉴别诊断

在治疗开始前须排除急性结肠炎的感染性病因，无论怎样强调这一点的重要性都不过分，尤其是在第一次发作时。必须采集粪便标本进行沙门菌、志贺菌和弯曲杆菌的培养，必须检查新鲜的尚未冷却的粪便标本或在施行乙状结肠镜检查时抽吸结肠渗出物以排除溶组织阿米巴的存在。粘膜活检可提供另外的病理学资料。若因为有流行病学或旅游史而怀疑阿米巴病，除活检外，还应进行血清学滴度测定。

若以前有使用抗生素的历史，则应进行大便的难辨梭状芽胞杆菌毒素的测定（参见第29节）。应详细询问性交史，特别是对男性同性恋患者，应排除特殊的性传播疾病，如淋病、疱疹病毒及衣原体感染（参见第164节）。在免疫抑制的患者中，还必须考虑机会性感染（如巨细胞病毒、鸟型细胞内分枝杆菌）的可能。对服用避孕药的妇女，则必须考虑避孕药诱发的结肠炎的可能，后者在停止激素治疗后，通常会自发地消退缓解。对于老年患者，特别是有动脉硬化性心脏病史者，应考虑缺血性结肠炎的可能，若X线发现有“拇指印征”和节段性分布，则进一步提示缺血性结肠炎的诊断。结肠癌很少引起发热或产生脓性结肠排出物，但作为血性腹泻的一个病因，必须加以排除。严重的肛周疾病、不累及直肠、无肠道出血以及结肠非对称性或节段性受累多提示克罗恩病而不是溃疡性结肠炎（表31-1）。

预后

通常，溃疡性结肠炎是慢性病，可反复恶化和缓解。在近10%患者中，首次进展性发作可迅速转为暴发，伴有大量出血、穿孔或败血症和毒血症等并发症。另有10%患者可在一次发作后完全康复，然而在这些患者中往往可能存在某种未被发现的特异性病原体。

在广泛性溃疡性结肠炎患者中，近1/3患者需要施行手术治疗，直肠结肠切除术具有治愈的疗效：预期寿命和生活质量恢复正常，并且发生结肠癌的危险性也被排除。

局限性溃疡性直肠炎患者的预后最好，不易出现严重的全身性症状、中毒性并发症和恶变，仅20%~30%的患者会进展到晚期，极少有患者需要施行手术

治疗，其预期寿命也属正常，但症状可能显得异常顽固和难治。另外因为广泛性溃疡性结肠炎可能开始于直肠，然后向近端蔓延，因此只有在病变局限性变化维持至少6个月以上，才能确诊为局限性直肠炎。以后会扩展的局限性疾病往往表明其病情较重，且更难以治疗。

治疗

忌生食水果和蔬菜，减少对炎性结肠粘膜的机械性损伤，从而减轻症状。不含牛奶的饮食可能对某些患者有帮助，若症状无明显改善，则不需要继续限制。对于相对轻缓的腹泻，可给予抗胆碱能药、洛哌啶胺 2.0mg 或苯乙哌啶 2.5mg，每日 2~4 次，口服。对于较重的腹泻，可服用较大剂量的洛哌啶胺（早晨 4mg，每次大便后 2mg）或苯乙哌啶（5mg，每日 3~4 次）或去臭阿片酊 0.5~0.75ml（10~15 滴），每 4~6 小时 1 次或可待因 15~30mg，每 4~6 小时 1 次。这些抗腹泻药可引起中毒性肠扩张的发生，因此在严重的患者中使用时必须极其慎重。

无论是轻度或严重的患者，只要结肠炎向上蔓延不超过脾曲，则可应用氢化考地松灌肠以代替口服皮质类固醇激素，有时也可达到缓解，开始时每日 1~2 次，经直肠灌注氢化考地松（100mg 溶于 60ml 等渗盐水中），药物保留在直肠内的时间越长越好。在晚上灌注时，嘱患者抬高臀部，这样可延长药物保留的时间并可扩大分布范围。若治疗有效，可每天进行一次，1 周后改为隔日 1 次，维持 1~2 周，然后于 1~2 周后逐渐停止。由于与口服皮质类固醇激素一样会产生全身性副作用，因此具有表面效力强而全身活性小的新型皮质类固醇激素灌肠制剂（如布地奈德）在美国以外的各国得到越来越广泛的应用。

美沙拉敏也可通过灌肠给予，对许多复发性直乙状结肠炎和左侧结肠炎有效。标准剂量为美沙拉敏 4g 溶于 60~100ml 液体中，夜间给予，但最近研究显示给予 1g 美沙拉敏也同样有效。美沙拉敏栓剂 500mg 应用于直肠炎甚至是直乙状结肠炎也是有效的，而且患者乐于接受。当临床以及内镜证实病情已得到缓解（通常在治疗后的数周）后，给药的频率可逐渐减少，但需要长期给予表面的或口服的维持剂量以防止复发。

比较广泛的轻度或中度溃疡性结肠炎与局限性病变一样，可对口服柳氮磺胺吡啶有反应。因为胃肠道对该药的不耐受常见，所以应与食物一起服用；而且如有必要，还可口服其肠溶性剂型。为了将常见的副反应（如恶心、消化不良、头痛）降低到最低限度，初始剂量应小（如 0.5g，每日 2 次，口服），然后在数天内逐渐增加到每日 3~6g，分若干次服用。高达 80% 的男性患者可发生可逆性精子数量减少和活性降低，如出现更严重的副作用（如血液成分紊乱、溶血性贫血、结肠炎反复恶化和罕见的肝炎），则应停用柳氮磺胺吡啶。

一旦获得缓解，则可长期应用柳氮磺胺吡啶维持治疗（1~3g/d）以预防复发。由于柳氮磺胺吡啶的磺胺吡啶成分可干扰叶酸的吸收，所以一般推荐补充叶酸盐 1~2mg/d，伴有慢性便血的患者也需要补铁以防止贫血。新的柳氮磺胺吡

啉的口服类似药已经生产,这种药物剔除了引起大多数常见副反应的磺胺吡啶部分,同时仍能将5-氨基水杨酸运送至小肠和结肠的病变区。临床试验已证实,奥沙拉素(olsalazine)—5-氨基水杨酸二聚物,对治疗轻至中度的结肠炎有效,而且能维持缓解。与柳氮磺胺吡啶一样,奥沙拉素依靠一个偶氮键,避免其在胃肠道近端被吸收并维持在肠腔内直至抵达下段回肠和结肠,经肠道菌丛的酶促作用,该药的偶氮键被水解并释放有活性的5-氨基水杨酸。该药经细菌分解后释放出二倍量的5-氨基水杨酸而没有一点磺胺。另一个以5-氨基水杨酸为基础的偶氮化合物 balsalazide 也被证实是有效的,并在美国以外的其他几个国家中获准使用。

其他的5-氨基水杨酸剂型有各种缓释的肠溶剂。Asacol 是单体的5-氨基水杨酸,外包丙烯酸多聚体,其pH溶解性使药物进入远端回肠和结肠后才开始释放。Claversal 和 Salofalk (在美国不能得到)同样是5-氨基水杨酸制剂,具有pH依赖的丙烯酸外衣,使5-氨基水杨酸释放相对较靠近端。Pentasa 是5-氨基水杨酸配方的一种不同类型,以乙基纤维素微粒形式被制成胶囊,可使药物在小肠更近端被定时释放。这些新型的5-氨基水杨酸类似物已被证明在治疗轻或中度的活动性病变是有效的,而且能维持缓解。下列各药可分次口服, Olsalazine 1.5~3.0g/d, Asacol 2.4~4.8g/d, Pentasa 1.5~4.0g/d。

非卧床的中重度患者往往需要系统的皮质类固醇治疗。相对强化疗法(口服强的松 40~60mg/d, 一次性或分次给予)往往可引起明显的缓解,1~2周后,日剂量以每周递减5~10mg的速度逐渐减量。当每天20mg强的松能控制结肠炎时,可加用柳氮磺胺吡啶(每日2~4g,分次口服),这样就可非常缓慢地逐渐减少皮质类固醇激素的剂量以至最后停用该药。

每日排便便10次以上且有心动过速、高热或严重腹痛的重症患者,需要住院治疗。若患者在入院时已经接受激素治疗达30天以上,则应继续静滴氢化考地松 300mg/d。若患者近期末接受过激素治疗,则较为有效的初始治疗可能是连续静滴 ACTH75~120u/d,但有时会出现肾上腺出血的并发症。无论使用上述哪一种疗法,药物给予的时间为7~10天,并通过记录排便次数和大便的性状以监测其疗效。开始时就应进行腹部X线平片检查,以评估结肠受累的范围和程度,而且必须密切观察中毒性巨结肠发生的可能。

除非由腹泻引起的脱水是危急的,否则不主张用0.9%氯化钠溶液溶解氢化考地松或 ACTH,因为浮肿是常见的并发症。在静脉注射液中加入氯化钾 20~40mmol/L 常有助于预防低钾血症。贫血者需要输血。有时可使用胃肠外高营养以补充营养物,但将其作为主要疗法是无价值的。实际上,对能耐受饮食的患者,若能进食是最好的。

经7~10天疗程的胃肠外治疗使病情缓解后,可改用口服强的松 60mg/d,若口服治疗3~4天后患者病情稳定,则可出院,而皮质类固醇激素的剂量可在家中由医务人员严密监督之下逐渐减少。

对一些顽固性或皮质类固醇激素依赖的患者可采用免疫调节药物治疗。硫唑嘌呤和 6-巯基嘌呤可抑制 T 细胞功能，使自然杀伤 K 细胞和细胞毒 T 细胞减少与临床应答相关。硫唑嘌呤（每日 2~3.5mg/kg）或 6-巯基嘌呤（每日 1.5~2.5mg/kg）的完全效果在 3~6 个月内可能达不到，因为这些药物作用缓慢。并发症包括胰腺炎（继续应用的绝对禁忌证）和可逆性的中性粒细胞减少，后者仅需要减少用量并定期监测白细胞计数。

环孢菌素起效快，主要适用于对大剂量静滴皮质类固醇激素无反应的急性重症溃疡性结肠炎患者，连续静滴环孢菌素能诱导缓解，使 80% 的患者避免施行手术，另口服 6 个月的环孢菌素治疗，最终改为硫唑嘌呤或 6-巯基嘌呤能使 50%~60% 患者保持长期的缓解。由于可发生严重的甚至是致命的并发症（如肾脏毒性、癫痫发作、机会性感染），所以一般不应用环孢菌素治疗，除非患者不适宜或不适用选择更安全有效的结肠切除术，使用环孢菌素治疗应到在这方面有经验的治疗中心进行。

中毒性结肠炎是一种严重的急症。一旦有中毒性结肠炎的征象或察觉即将发生中毒性结肠炎时，应立即采取下列步骤：（1）停用所有的止泻药；（2）禁止经口进食并插入一根长的肠管以便进行间歇性抽吸；（3）经静脉大量补充液体和电解质，根据需要输以 0.9% 氯化钠、氯化钾、白蛋白和血液；（4）连续静滴 ACTH 120u/d 或氢化考地松 300mg/d；（5）使用抗生素（如每 4~6 小时静注氨苄青霉素 2g 或每 4~6 小时静注头孢唑啉 1g）。

让患者每 2~3 小时在床上翻身一次，从仰卧位改为俯卧位，这样有助于结肠内气体的重新分布和防止进一步的结肠扩张。直肠内置软管对某些患者有益，但须谨慎操作以免穿孔。

必须严密观察患者发生腹膜炎或穿孔的征象。在肝脏部位进行叩诊十分重要，因为肝脏部位浊音的消失可能是肠穿孔的最初临床征象，尤其当腹膜刺激征象为大量的皮质类固醇激素所抑制时。应该每 1~2 天进行一次腹部 X 线检查，以跟踪观察结肠扩张程度和发现游离气体或壁内气体。如果采取了积极的内科治疗仍不能在 24~48 小时内使病情明显好转，则需立即施行手术治疗，否则患者将因穿孔和伴随的败血症而死亡。

急症结肠切除术适用于大出血、暴发性中毒性结肠炎或穿孔的患者。首选的术式是兼作回肠切除和直肠乙状结肠造瘘的次全结肠切除术，因为绝大多数患者不能耐受兼作腹会阴切除的直肠乙状结肠全切除术。直肠乙状结肠的残段可在以后择期切除或可用于进行或不进行直肠粘膜剥离的回肠肛门吻合术操作，后者伴有盆腔内肠道贮留或盲囊。不管怎样，完整的直肠残段不应无限期保留，因为有疾病复发和恶变的危险。

择期手术适用于粘膜异常增生或临床上怀疑癌肿时；所有有症状的狭窄；儿童生长发育停滞或最常见的顽固性慢性疾病导致病残或对皮质类固醇激素有依赖

性时。偶尔严重的结肠炎相关的肠道外表现（如坏疽性脓皮病）也可作为手术指征。虽然有许多替代的方法（如保留性回肠造瘘，伴有盆腔内肠道贮留或盲囊的回肠肛门吻合术）可供选择，但直肠结肠全切除术可永久地治愈溃疡性结肠炎，而这种治愈的代价是永久性的回肠造瘘。必须认识到任何一种结肠切除术所引起的肉体上和精神上的负担，因此必须关心患者，使他们得到指导和心理上的支持，这在术前和术后都十分必要。

（刘清华 李定国 译）

第32节 功能性肠病

肠易激综合征

（痉挛性结肠）

一种累及整个消化道的动力障碍性疾病，可引起反复的上和下消化道症状，其症状包括不同程度的腹痛、便秘或腹泻及腹部饱胀等。

病因学

肠易激综合征（IBS）的病因尚不明确，找不到任何解剖学的原因。情绪因素、饮食、药物或激素均可促发或加重这种高张力的胃肠道运动。有些患者有焦虑症，尤其是恐惧症、成年抑郁症和躯体症状化障碍。然而，应激和情绪困扰并不总是伴有症状的发作和反复。有些 IBS 患者表现有一种有获得性的异常病理行为，比如，他们倾向于将精神上的困扰表达为消化道的主诉，通常是腹痛。内科医生在评估 IBS，尤其是有顽固性症状的患者时，应了解其有否无法解决的心理问题，包括性虐待和躯体恶习（参见第21节）。

病理生理学

在 IBS 患者中，小肠和乙状结肠的环形肌和纵行肌对动力异常特别敏感。近端小肠似乎对食物和拟副交感神经药物具有高度反应性。在 IBS 患者的小肠转运变化多端，而且肠转运时间的变化通常与症状无关联。乙状结肠管腔内压力测定显示功能性便秘可以发生在结肠袋状分节运动呈高反应性时（如收缩的频率和幅度增加），相反，腹泻与运动功能降低有关。

IBS 患者常常发生粘液过度分泌，这与粘膜损伤无关，其原因不明，但与胆碱能神经活动性过高有关。

与患者对肠腔内正常量和质的气体存在时很易感到疼痛一样。IBS 的疼痛似乎由小肠平滑肌异常强度的收缩引起或由对小肠肠腔扩张过度敏感引起。可能也存在对胃泌素和胆囊收缩素的高敏感性。然而，激素的波动与临床症状并不一

致。摄入食物热卡的增加可提高肌电图活动和胃活动的幅度和频率。脂肪的摄入可能造成动力高峰延迟出现,这种现象在 IBS 患者更明显。月经最初几天可能引起短暂前列腺素 E_2 升高,导致疼痛和腹泻加重。这并非雌激素或孕激素所致,而是为前列腺素释放所致。

症状和体征

IBS 多起于 20~30 岁之际,引起症状发作,而且不定期反复。在中晚年初发极少。症状常见于清醒时,而极少发生于熟睡的患者。症状可因应激或食物摄入所触发。

IBS 特征是疼痛可为排便缓解、排便习惯交替、腹胀、大便中有粘液和大便不尽感,症状存在越多,患 IBS 的可能性越大。通常,患者的腹痛特点和部位、促发因素及排便类型是各不相同的。常见症状变化或与常见症状有偏差提示同时并发器质性病症,应该彻底检查。IBS 患者也可有肠外症状(如纤维肌痛、头痛、性交困难、颞颌关节综合征)。

IBS 主要的临床类型有两种。便秘型 IBS 经常便秘,但大便习惯不同。大部分患者至少一个以上部位的结肠疼痛,伴有周期性便秘与较频繁的正常大便交替。大便经常含清洁的或有白色粘液,疼痛呈绞窄样,阵发性发作,或持续性隐痛,排便后可缓解。进食常会促发症状,也可以出现腹胀、胀气、恶心、消化不良和烧心。

腹泻型 IBS,特别是在进食刚开始、过程中或刚结束出现突发性腹泻。夜间腹泻很少。常有疼痛、腹胀和直肠紧迫感,也可出现大便失禁。无痛性腹泻是不典型的,内科医师应考虑其他诊断的可能性(如消化不良、渗透性腹泻)。

诊断

IBS 的诊断是根据大便特征、疼痛时间和特点,并通过体检和常规诊断性检验排除其他疾病后方能确立。标准化的 IBS 诊断标准已被确定。IBS 罗马标准包括排便后缓解的腹痛、大便频度或性质的改变、腹胀或粘液。诊断的关键是病史的有效获取,应注意直接地、非强制性地对现有症状、病史、过去治疗史、家族史、家庭成员的关系、药物和饮食史进行描述。患者对私人问题的解释和患者总体情绪状态也是同样重要的。医患关系的好坏是决定诊断和治疗效果的关键。

在体检时,IBS 患者一般呈健康状态。腹部触诊可有压痛,尤其是左下腹,有时可能有压痛的乙状结肠。所有患者都需进行肛指检查,对女性应作盆腔检查。

应作大便隐血检查(最好为期三天连续进行)。若无相关的旅游或症状(如发热、血性腹泻、严重腹泻的急性发作)的支持,极少需进行常规虫卵或寄生虫检查或大便培养。

应进行纤维直肠乙状结肠镜检查。乙状结肠镜伸入和注入空气经常会诱发肠痉挛和疼痛。IBS 患者的粘膜和血管常正常。在慢性腹泻患者,尤其是年龄较大的妇女中,粘膜活检可排除是显微镜下的结肠炎,其有两种类型:胶原性结肠炎,三色染色显示粘膜下胶原沉积;淋巴细胞性结肠炎,粘膜淋巴细胞数增加。

这些患者的平均年龄是 60~65 岁, 女性多见。与 IBS 相同, 表现为非血性水样腹泻, 可通过直肠粘膜活检进行诊断。

实验室检查, 应该包括全血细胞计数; 血沉; 6 或 12 项生化谱, 其中包括血清淀粉酶、尿液分析和促甲状腺激素测定。应根据患者基本病史、体检、年龄、随访评估的结果选作腹部声像学检查、钡剂灌肠、食管胃十二指肠或结肠镜。然而, 这些检查只有当损伤轻和花费少的检查显示异常时才进行。

对 IBS 诊断不应排除对伴发疾病的怀疑。症状变化可能提示着另一种疾病的存在, 例如疼痛的定位, 形式和强度的改变, 大便习惯、便秘或腹泻的改变, 或者反之亦然, 并且新的症状或主诉(如夜间腹泻)可能在临床上具有重要意义。其他需要检查的症状包括粪便中混有新鲜血液, 体重减轻, 十分严重的腹痛或异常的腹部胀, 脂肪泻或明显恶白的粪便, 发热或寒战, 持续性呕吐, 呕血, 促使患者从熟睡中醒来的症状(如疼痛或急于排便)或症状持续性恶化。40 岁以上患者比年轻者更易夹杂器质性疾病。

鉴别诊断

可能与 IBS 混淆的常见疾病有: 乳糖耐受不良、憩室病、“药物性腹泻”、胆道疾病、轻泻药的滥用、寄生虫疾病、细菌性肠炎、嗜酸性粒细胞性胃炎或肠炎、显微镜下(胶原性)结肠炎和早期炎症性肠病。炎症性肠病患者的年龄呈双峰分布, 故对年轻和年老两组患者的评价一定要考虑到这些状况。对年龄超过 40 岁, 特别是以前无 IBS 症状史者, 若出现大便习惯改变, 必须通过结肠镜排除结肠息肉和肿瘤, 对年龄大于 60 岁的患者应该考虑缺血性肠病的可能。

妇女的盆腔检查有助于排除卵巢肿瘤和囊肿或子宫肌瘤, 因为这些疾病症状可与 IBS 相似。对于腹泻患者, 甲状腺功能亢进症、类癌综合征、甲状腺髓样癌、VIP 瘤和 Zollinger-Ellison 综合征的可能性均应被考虑。便秘且无解剖学病损的患者, 则应被考虑有无甲状腺功能减退或甲状旁腺功能亢进症的可能性。如果患者的病史和实验室检查提示吸收障碍, 应进行吸收测定以排除热带口炎性腹泻、乳糜泻和 Whipple 病, 最后, 对所有非便秘时需用过度用力的便秘患者, 应考虑排除其他病(如盆底肌肉不协调)。

治疗

治疗有支持性和对症性。医师具有同情心的理解和引导非常重要。医师必须解释基础疾病的性质, 并令人信服地向患者证实没有器质性疾病的存在。这就需要时间去倾听患者诉说并向他们解释正常肠道生理和肠道对应激食物或药物的高敏感性。这些解释工作使我们有基础尝试重新建立肠道运动的正常规律和选择适合于该患者的具体疗法。应该强调 IBS 继续治疗上的流行性, 长期性和需要。应该寻找、评估和治疗心理应激、焦虑和情绪异常(参见第 187 和 189 节)。有规律的体力活动有助于缓解压力和促进肠道功能, 尤其是便秘患者。

一般而言, 应该恢复正常饮食。腹胀和气胀的患者还是少食或不食豆类、卷

心菜和其他含可发酵碳水化合物的食物为宜，少吃苹果、葡萄汁、香蕉、各种坚果和葡萄干也可减少胀气的发生。对乳糖不耐受患者应减少牛奶或乳制品的摄入。摄入山梨醇、甘露醇、果糖，或山梨醇和果糖一并摄入也可使肠道功能紊乱。山梨醇和甘露醇是一种用于营养的食物或作为药物载体的人工加甜剂，而果糖是水果、浆果和植物的基本成分。餐后腹痛的患者可试用低脂高蛋白质饮食。

增加膳食纤维对许多 IBS 患者有利，尤其是便秘型患者。可给予刺激性小的食物，如糠麸，开始每餐 15ml (1 汤匙)，并随液体摄入的增加而增加。或者服用欧车前草亲水胶浆液剂，每次用两杯水合服，此法常可使肠内水分得到稳定并有增加容积的作用。这些制剂有助于肠道内水分的滞留，可预防便秘。它们也可以减少结肠转运时间，而且还可作为震荡吸附剂防止肠壁之间的痉挛。加入少量纤维通过吸收水分和硬化大便也可有助于减少 IBS 的腹泻。然而，纤维的过量应用会导致腹胀和腹泻，所以纤维的应用应遵循个体化原则。

抗胆碱能（抗痉挛）药物（如莨菪碱 0.125mg，餐前 30~60 分钟）可以配合纤维素应用。不主张用麻醉药，镇静剂、催眠和其他可产生依赖性的药物。对于腹泻患者，可于餐前给予苯乙哌啶 2.5~5mg (1~2 片) 或洛哌丁胺 2~4mg (1~2 粒)。因为可以发生对止泻效应的耐受性，所以不主张长期应用止泻药。抗抑郁症药物（如脱甲丙咪嗪、丙咪嗪和阿米替林，每日 50~100mg）对两种类型 IBS 的患者都有帮助。除了便秘和腹泻另外抗抑郁药物还可缓解腹痛和腹胀。这些药物可以通过下调来自肠道的脊髓和皮质的传入神经的活动来减轻疼痛。最后，含某些芳香油（止痛剂）可通过松弛平滑肌来缓解某些患者的痉挛性疼痛。在这类患者中胡椒油是最常用制剂。

肠道充气

(嗝气；腹胀)

生理学

肠内存在的气体来源于吞入的空气；肠腔内产生的气体或从血液中弥散入肠腔的气体。

正常情况下，人们在进食和饮水时吞入少量气体（吞气症），但有些人在进食和其他场合，尤其是焦虑时，无意识地反复地吞咽气体。大部分被吞咽的气体会随后嗝出（嗝气），只有小部分进入小肠，进入肠道气体的量在很大程度上受体位的影响：食管将其内容物排空至胃后部，直立位时，气体升到胃内液体内容物上面，与胃食管连接处接触，易于被嗝出。当平卧位时，滞留在胃液下面的气体较易被推至十二指肠。过多流涎也可导致增加空气吞入，并可能与许多胃肠道疾病（胃食管反流病）、不合适的牙托、其他疗法或任何原因引起的恶心有关。嗝气可能与抗酸药应用有关；因患者将溃疡症状的缓解归咎于打嗝而不是抗酸

剂，故患者可能不断打嗝以减轻痛苦。

肠腔内气体产生可通过几种机制。细菌代谢可以产生大量的氢气 (H_2)、甲烷 (CH_4) 和 CO_2 。几乎所有的 H_2 都是在结肠内由细菌对摄入的可发酵物质（碳水化合物和氨基酸）的代谢所产生，所以在较长时间的禁食后或者在进餐后食物已经完全被小肠吸收时，氢气的量可以不计。其他了解很少的因素（如肠道菌群和动力的差异）也可与不同气体的产生有关。正常人群不能完全吸收某些普通食物中的碳水化合物。正常情况下，水果和蔬菜中未被消化的多糖也可产生过多的气体。

在摄入含有不消化的碳水化合物的某些水果和蔬菜（例如烹煮过的豆类）后和在吸收不良的患者中，会产生大量的 H_2 ，双糖酶缺乏症（绝大多数是乳糖不耐受）患者可将大量的双糖排入结肠，并发酵生成 H_2 （参见第30节），对结肠气体过多的病例，应考虑到乳糜泻、热带口炎性腹泻、胰腺分泌不足和其他引起碳水化合物吸收不良的原因。

CH_4 是由结肠内细菌对内源性物质进行代谢所产生的。 CH_4 的产生率仅在较小程度上受食物摄入的影响。有些人会不断排出大量 CH_4 ，其他人很少或无气体产生，多呈家族性，在婴儿期即可出现，并持续终身。

CO_2 也可能由细菌代谢产生，但其更重要的一种来源是 HCO_3^- 与 H^+ 的反应，其中每1毫克当量 HCO_3^- 可释放22.4ml的 CO_2 。氢离子可内源性地来自胃内盐酸或者外源性地来自脂肪消化时释放的脂肪酸，而后者有时相当于数百毫克当量的氢离子。从理论上讲，一次餐后可有多达4L的 CO_2 被释放入十二指肠。在结肠内通过细菌对未吸收的碳水化合物的发酵而释放的酸性产物也可能与 HCO_3^- 发生反应并产生 CO_2 。虽然偶尔会出现腹胀，但是 CO_2 被迅速地吸收入血液可防止产生难以忍受的肠胀气。

气体在肠腔和血液之间的弥散方向取决于两者之间的分压差。 H_2 、 CH_4 和 CO_2 的产生可减少肠腔中氮的分压，使之大大低于血液中的分压，这可解释在肠腔中有较多氮的原因。

气体可通过嗝气，从肠腔进入血液并最终从肺腔，经细菌代谢而经肛门排出（屁、放屁）。

症状、体征和诊断

一般认为过多的气体可引起腹痛、腹胀、胀气、嗝气或放出大量的或有毒的屁。但是，还不清楚过量的气体是否与上述症状有关，很可能将许多症状不正确地归咎于“气体过多”。在绝大多数正常人中，每小时向肠腔输注1L气体并不会出现明显症状；而对有肠道充气方面问题的人则不能耐受更少量的气体。同样，对于肠易激综合征患者，作气囊逆行结肠扩张或结肠镜检查时常引起严重的不适，而对其他一些人则有轻微的症状。因此，症状与气体有关者的基本异常可

能是肠道的敏感性过高。肠道动力学的改变可进一步促使症状的出现；气体可能是其诱发因素或在其发病机制上并无作用。

反复的嗝气提示吞气症存在，该症中的某些人能随意地连续嗝气。如疑有吞气症，应对患者进行教育和行为治疗，而不是采取广泛的医学检查和药物治疗。

在结肠脾曲综合征患者中，吞入的空气滞留于结肠脾曲而引起弥漫性腹胀，并可导致左上腹部胀满和压力向左侧胸部放射。上腹部最左侧面鼓音增强，排便或肛门排气后症状缓解。

婴儿型腹绞痛是一种被认为由腹部痛性痉挛所引起的综合征。这种腹绞痛婴儿似乎有过量气体排出。但是，研究发现腹绞痛婴儿 H_2 的产生和口腔至盲肠转运时间并不增加，因此该综合征的病因尚不清楚。

在胀气的人中，气体排出的量和次数有显著差异。正如排便次数一样，诉说肠胀气的人通常对何谓正常存在着误解。对 8 名年龄在 25~35 岁的正常男性进行的研究发现，每天排气的平均次数是 13 ± 4 次，最高可达 21 次，这与许多诉说排气过多的人有部分重叠。因此，客观地记录他们排气次数（由患者每天记录）应该是评估过量胃胀气的第一步。

尽管肛门排气中 H_2 和 CH_4 具有易燃性，但对那些靠近明火工作的人并不危险。但是，已有报道在空肠和结肠外科手术过程中，甚至在肠道准备不佳的患者行内镜检查中使用透热法时发生气体爆炸，在极少数情况下伴有致死的后果。

因为气体过多症状是非特异性的，而且常与肠易激综合征和器质性疾病有交叉，所以一份详细的病史对指导医学检查的程度相当必要。其他方面正常而又无体重减轻的年轻人诉有症状的长期存在，不大可能是由严重的器质性疾病所引起。年长者特别是有新的症状出现者，在对其“气体过多”（无论是真实的或想象的）治疗前，有必要进行彻底的检查。进食障碍（厌食、神经质、贪食）的患者常对胀气和嗝气等症状产生错觉，并尤其感到紧张。临床工作者应该观察患者是否有进食障碍的可能性，尤其是对伴有这些症状的年轻女性。

治疗

嗝气、膨胀和胀气是难以缓解的，因为绝大多数的这类主诉或者是起因于不自主的吞气症，或者是起因于对正常量气体的过度敏感，所以必须设法减少吞气，而吞气症可能为流涎过多所致，所以这种人必须戒除诸如咀嚼口香糖或吸烟之类的习惯，对可能引起反射性流涎过多的上消化道疾病（如消化性溃疡）以及可能引起恶心或反射性流涎的疾病进行治疗。如果嗝气与饮用含硫酸盐饮料或抗酸剂有关，则应停用。应避免食用含有不能吸收的碳水化合物的食品。对乳糖耐受不良的患者在饮食中应剔除含乳的食品。

对反复嗝气的机制应加以解释和证实。当吞气症令人烦恼时，以生物反馈和放松疗法反复训练患者进行更有效的吞咽和咀嚼以阻断吞气-不适-嗝气-缓解的循环。

很少有良好对照的研究证实，任何药物均具有确切的疗效。一种能驱散小气

泡的药——二甲硅油曾经掺入多种制剂中，各种抗胆碱能药也被使用过，但疗效相差甚大。一些消化不良和餐后上腹饱胀的患者服用抗酸剂有益。而对西沙比利（餐前30分钟10~20mg 注意严重的药物相互作用）可促进胃排空并提高食管下端括约肌的压力。主诉肛门排气量多的人可予以同样的措施治疗，以尽量减少肠内气体量。粗糙食物（如麸、欧车前草籽）可以加在食物中试图增加结肠转运率，但对某些患者，可能反而使症状加重。活性炭有助于减少气体和由硫化氢产生的难闻的气味。然而，它会污染衣服和口腔粘膜，有时难以使用。

总之，功能性胀气、膨胀和肛门排气症状呈间歇性、慢性过程，治疗只能使其部分缓解。重要的是要让患者相信这些问题并不损害身体健康。

第33节 憩室性疾病

由憩室导致的变病，憩室是一种消化道的后天性囊状粘膜向肌层突出，由于局部积存粪便、感染、出血或因破裂而引起症状。

憩室病

一种发生在结肠的多发性憩室。

憩室可以发生于结肠的任何部位，常见于乙状结肠，但极少发生于直肠腹膜折返处以下部位，憩室的直径从3mm至3cm不等，大多数憩室是多发的，40岁以下不常见，但40岁以后的发生率迅速增加，至90岁基本上每个人都将会有许多憩室。巨大憩室很少见，其直径可在3~15cm之间，并可能是单发的。

病因学和发病机制

一般认为憩室是在肠道肌层节段性痉挛的基础上发生的，由此引起的肠腔压力的增高可能将粘膜从肠道肌层最薄弱点——邻近肠壁内血管的区域向外突出。在乙状结肠中经常可以发现肌肉的高度萎缩。巨大憩室的病因不清楚。一种理论认为在憩室底部存在着瓣膜样的异常致使肠气体只能进入，而不易逸出。

症状、体征和诊断

憩室腔内可以出血，有时为大量出血，其原因可能为继发于憩室内嵌塞的粪便对邻近血管的侵蚀。除了出血，憩室本身是无害的。然而，因为囊内粪便的嵌塞，随之可发生继发性的侵蚀和炎症及憩室炎，并伴有并发症。

如直肠出血或憩室炎症等症状存在时就要怀疑憩室病，基于这种怀疑而临床上又缺乏急性症状时，可通过钡剂灌肠造影，尤其是通过气钡对照造影或结肠镜检查来诊断。

对正在出血的病例，可通过核素扫描诊断（参见第 22 节），但如出血的速度是 $\geq 1\text{ml/min}$ 时，选择血管造影是最好的诊断方法。如出血自动或在血管造影后停止，应该在 2~3 周内作进一步检查以排除其他原因引起的出血。全结肠镜是明确出血原因的最好方法。如右半结肠观察不满意，则接下来可选择可弯曲的乙状结肠镜检查并结合钡剂灌肠造影。

治疗

憩室病的治疗原则是尽可能消除节段性痉挛。高渣饮食辅以欧车前草制剂或谷类是有效的，禁止低渣饮食。理论上，解痉药（如颠茄叶）是有用的；但实际上疗效很难确定，长期使用，尤其是老年患者会引起相反的副作用。没有指征对无并发症的憩室病患者进行手术治疗。对痉挛性结肠炎（具有憩室、痉挛和腹泻）的受累区段作切除和吻合术，其疗效往往是不肯定的。

应对上、下肠系膜动脉均进行插管。选择性注射加压素可控制 70% 患者的出血。一些患者于数天内会发生再出血而需要手术。如果已知出血部位，可施行节段性肠切除术。在近 75% 患者中，尽管憩室多见于左侧结肠，这种出血是在结肠脾曲的近侧端，如果出血部位不能确定，则需要作结肠次全切除术。

巨大憩室需手术。这些病变可在腹部 X 线平片或钡剂灌肠中被发现，因为其穿孔或感染的可能性很大，所以还是进行节段性结肠切除术为好。

憩室炎

憩室粘膜的炎症，可伴憩室周围炎、肠壁的蜂窝织炎、穿孔、脓肿和或腹膜炎，伴有或不伴有梗阻、瘘管形成和出血。

憩室炎在低于 40 岁以下患者中往往是严重的，但老年人最为严重，特别是那些服用强的松或其他增加感染危险性药物的老年人。在 94% 的患者中，严重的憩室炎可累及乙状结肠。

症状、体征和诊断

通常，憩室性疾病患者临床表现是疼痛、左下腹部的局限性压痛和发热。在已知憩室病存在的情况下，憩室炎的诊断几乎是肯定的。憩室炎可伴有单纯穿孔或脓肿形成，从而出现腹膜炎的症状和体征。

可能与憩室性疾病混淆的最常见疾病是急性阑尾炎、结肠癌或卵巢癌。剖腹探查对确定诊断是必需的，并可提供适当的治疗。伴有结肠周围脓肿的憩室炎，其结肠外表现包括关节炎和坏疽性脓皮病。

并发症

梗阻可以是憩室炎的并发症（参见第 25 节肠梗阻），也可以发生瘘管，最常见的瘘管是乙状结肠膀胱瘘，易发生于男性或曾作子宫切除术的妇女，可引起尿路感染和气尿的症状；膀胱镜检查是最好的诊断方法。其他瘘管可穿孔入小肠、

子宫、阴道、腹壁，甚至大肠或纵隔。治疗包括发生瘘管肠段的节段性切除和吻合术，这种手术通常可一期完成。

治疗

对病情不很严重的患者，在家中治疗是合理的，包括休息、流质饮食和口服抗生素（头孢氨苄 250mg，每日 4 次），症状常很快缓解，患者逐渐过渡到软的低渣饮食和每日服用欧车前籽制剂。2 周后作钡剂灌肠可明确诊断。1 个月后恢复高渣饮食。

对出现严重症状（疼痛、局限性痉挛）的患者和患有其他并发症（发热、白细胞增多）或伴有肠道梗阻症状和体征的患者需住院治疗。约 80% 患者无需施行手术即可获得满意治疗。有疼痛、局限性痉挛和发热的患者可通过卧床休息、禁食、静脉输液和抗生素（首选第三代头孢菌素）治疗。如果效果满意，则继续治疗直到症状缓解和开始进软食为止。钡剂灌肠检查则推迟到症状缓解至少 2 周后进行。

疼痛加重、压痛和发热是危险征象。如需与阑尾炎或脓肿进行鉴别诊断时，应作 CT 检查。超声波检查对诊断盆腔脓肿也有价值。外科手术的选择包括 1~3 期进行受累结肠的切除，或者影像学检查有局部脓肿时，则可首选经皮引流术。

需要手术治疗的指征包括：（1）先前有二次或更多的局部炎症的发作（或 50 岁以下患者有一次发作即可）；（2）有持续压痛的包块；（3）X 线检查有乙状结肠狭窄或显著的变形，特别是病灶可能为恶性时；（4）男性或曾作子宫切除术的妇女发生与憩室有关的排尿困难，因为这个症状可能预示穿孔至膀胱；（5）发作开始症状迅速进展；（6）临床、内镜或 X 线检查征象不能排除癌肿。正在进行强的松治疗的患者也有发生穿孔和弥漫性腹膜炎的危险，必须进行密切观察。

对穿孔和弥漫性腹膜炎的患者需行急诊手术；最好作穿孔肠段切除术和近端和远端结肠造口术或哈特曼直肠残端折叠的结肠造口术，以后再重新接通肠道。

胃和十二指肠憩室病

胃的憩室很少，但某些研究报告发现高达 25% 的患者见于十二指肠。在这些憩室中，大多数是单一的憩室，其位于近法特壶腹部的十二指肠第二段。

十二指肠憩室在 90% 病例中无症状，是在因非相关疾病而行上消化道的放射学或内镜检查时被意外发现的。然而，约 10% 十二指肠憩室病例有症状（因肠腔扩张和感染而致出血、疼痛和恶心），在急腹症的鉴别诊断中应考虑到这些疾病。

十二指肠憩室的并发症极少发生，但可以较严重。最常见的并发症是憩室炎伴穿孔。因为憩室通常位于腹膜后腔，所以症状的发展常呈隐匿性，会贻误诊断。

小肠憩室病

最常见的小肠憩室是 Meckel 憩室，见于不到 3% 的患者。这类憩室是先天性的，常发生在回盲瓣 1m 范围内。通常是用^{99m}Tc 进行放射性核素扫描和钡剂对照检查而发现。

Meckel 憩室的并发症包括出血、肠梗阻、憩室炎、肠石和肿瘤。尽管 Meckel 憩室的发生率在男女之间相同，但并发症的发生率，男性是女性的 2~3 倍。并发症的类型也与年龄有关，在年龄小于 10 岁的 Meckel 憩室患者中，60% 有症状。出血最常见于儿童，30 岁以后极少见。小肠梗阻可以发生于任何年龄的患者，在儿童中肠梗阻最常见原因是憩室引起的肠套叠。约 20% 患者发生憩室炎，其发病高峰是大年龄的儿童。随着年龄增长肠石和肿瘤的发生率也增加。这些并发症很少见于儿童。

与 Meckel 憩室相反，其他小肠憩室是获得性的，它们的发生率与年龄明显相关。其中近 90% 的憩室位于空肠。症状包括含糊不清的上腹或脐周痛、腹胀和过早饱满感；特征性的体征为由贫血、上腹窘迫和腹部 X 平片所见的气液水平三联征。小肠钡剂检查常可证实憩室。

小肠憩室的并发症与肠道其他部位的憩室相似，包括憩室炎、出血和梗阻，也可由于盲袢或肠内容物郁积使细菌过度生长所致的肠道郁滞综合征引起的营养不良。后果包括由于细菌吸收维生素 B₁₂ 导致的贫血和正常胆盐代谢受其影响所致的脂肪泻。对于憩室与其他并发症，可手术切除受累肠段。

第 34 节 胃肠道肿瘤

食管肿瘤

食管的良性肿瘤有很多类型，但大多数除了引起令人烦心的症状外，很少有其他症状（参见第 20 节）。平滑肌瘤是最常见的良性食管肿瘤，可为多发性，但大多数患者预后良好。

大多数原发性食管恶性肿瘤是癌。最常见食管恶性肿瘤是鳞状上皮癌，其次是腺癌。其他的食管恶性肿瘤包括淋巴瘤、平滑肌肉瘤和转移性癌。

食管癌

（参见第 89 节）

食管癌通常表现为几周内对固体食物发生进行性吞咽困难，并伴有体重显著

下降。癌可以发生在食管任何部位,表现为食管狭窄、肿块和粘膜糜烂。美国癌症协会估计,1997年美国约8700例男性和2800例女性死于食管肿瘤。

上皮样(鳞状细胞癌) 在美国食管上皮细胞癌并不常见,约占所有癌症患者的1.5%,消化道癌症的7%。美国癌症协会估计,1997年将有9400例新的男性和3100例新的女性病例。然而,中国、波多黎各岛、新加坡、南美洲、瑞士、法国和伊朗群岛发生率较高。

上皮细胞癌发生与饮酒、吸烟(任何类型)、人类乳头状病毒感染、吞入碱液(导致狭窄)、硬化疗法、Plummer-Vinson综合征、食管辐射、食管蹼、贲门失弛缓症及头和颈的上皮细胞癌有关。胼胝形成(手掌面和足底角化过度症)和鳞状细胞乳头瘤可能是前驱病损。在黑色人种中食管癌发病率是白色人种的3倍,美国黑人的5年生存率是4.1%,而白人为6.5%。

腺癌 远端食管癌的发生率正在增加,但不常见于黑色人种。食管远端的腺癌与胃贲门部的腺癌侵入食管远端很难鉴别。

几乎所有的远端食管腺癌的患者首先有Barrett食管,这是因慢性胃食管反流病和反流性食管炎所引起。Barrett食管在急性食管炎愈合期间,柱状、腺状和胃样的粘膜取代了食管远端的鳞状上皮。大多数食管远端腺癌是由Barrett食管发展而来。从病因学上来说,吸烟和饮酒与腺癌关系不大。食管远端腺癌也可起源于胃底,并沿粘膜下层在食管下1/3扩散。

其他恶性肿瘤 很少见的食管恶性肿瘤包括梭形细胞癌(低分化的上皮细胞癌)的变型、疣癌(分化好的上皮细胞癌)、假肉瘤、粘液上皮细胞癌、腺鳞状癌、圆柱瘤(腺囊瘤)、原发性燕麦细胞癌、绒毛膜癌、类癌瘤、肉瘤和原发性良性黑色素瘤。

喉、咽、扁桃体、肺、胸、胃、肝、肾、前列腺、睾丸、骨和皮肤癌可能转移至食管。这些恶性肿瘤通常是种植在食管外围疏松的结缔组织的基底部,而原发性食管癌起始于粘膜或粘膜下层然后向内向外扩展。

症状和体征

早期食管癌可以无症状。当食管管腔狭窄 $<14\text{mm}$ 时,最常见症状是吞咽困难(难于吞下或食物沿食管下行时出现梗阻感),患者首先出现的是对固体食物的吞咽困难,以后是半固体食物,最后是对液体食物和唾液的吞咽困难,这些阶段的进展提示有进行性的恶性病程而非痉挛、良性或消化性狭窄。胸痛经常放射至背部。

即使患者食欲正常,也几乎总是存在体重减轻。压迫喉返神经可以导致声带麻痹和声音嘶哑。压迫交感神经可以产生Homer综合征,压迫其他部位的神经也可以产生脊柱疼痛、呃逆、横膈麻痹。恶性胸膜渗出和肺部转移可以产生呼吸困难。向腔内发展的肿瘤可以产生吞咽疼痛、呕吐、呕血、黑粪、缺铁性贫血、肺吸入、咳嗽、肺脓肿和肺炎。其他症状包括上腔静脉综合征恶性腹水和骨疼

痛。

因为整个食管的淋巴经淋巴丛引流，可发生内静脉淋巴管、颈淋巴管、锁骨上淋巴管、横膈淋巴管及腹腔淋巴管的病变。肿瘤常可转移至肺和肝脏，甚至可远处转移（如骨、心脏、脑、肾上腺、肾脏、腹膜）。

诊断

尽管钡剂 X 线检查可确诊食管梗阻性病变，而胃镜加活检和细胞学检查是更好的诊断方法。尽管活检阳性率可达 70%，但细胞刷检查阳性率超过 95%。最常见肿瘤是上皮细胞癌，那些在食管胃交界处外的肿瘤，30%~40%是腺癌。

钡剂 X 线检查可以在做胃镜前进行，它显示肿瘤部位情况，以减少内镜插入不慎而引起穿孔或损伤的危险。钡剂 X 线检查还可以显示肿瘤的阻塞程度，了解咳嗽和吸入困难是否是由阻塞或致食物和唾液反流入气管或气管食管瘘所引起。

内镜检查可进行诊断性活检和细胞刷检查，并可测定肿瘤大小和确定肿瘤部位（与环咽和膈的关系）。也可以在内镜下扩张食管或安置 Stent 固定模以维持食管内腔的口径或闭合气管食管瘘。

颈部、腹部、腹部和盆腔 CT 通过了解淋巴结肿大、远处脏器转移而有助于分期和恶性液体收集（胸腔渗液和腹水），并有助于确定手术的可能性、放疗范围定位和预后。磁共振的费用超过 CT，而且并无特殊的优越性，由于缺乏好的口服对比造影剂而应用受到限制。

超声内镜是一种更新的技术，它可以详细测量肿瘤在壁内（食管壁内）扩展范围和附近淋巴结受累情况。然而这种技术只是在少数具有特殊设备和技术中心使用。

食管测压和放射性同位素闪烁成像对于诊断食管癌帮助不大。

预后和治疗

食管癌预后很差，长期存活率低于 5%，经年龄调整的死亡率达 3.4/10 万，因为存活率相当低，死亡率也就非常接近与年龄调整的发病率。治疗取决于肿瘤确切的分期，肿瘤精确位置、精确测量肿瘤的大小、部位和患者的意愿（许多是选择放弃治疗）。

细胞癌的治疗既可选择手术切除又可选择放疗。远端食管腺癌选择远端食管切除治疗。在治疗腺癌时放疗的重要性较 Barrett 食管时小，因为腺癌对放疗的敏感性不如上皮细胞癌的内科治疗或外科治疗效果不确定。根据异常增生的程度推荐 3~12 月不等进行内镜监测其恶变情况，对其费用-效应关系尚有争议。

在适宜情况下手术可使患者得到最长的缓解期，化疗可以延长某些患者的生存期。其他一些姑息性措施包括扩张术、管道修复术（Stent 固定膜），放疗和管腔内肿瘤的激光凝固法。

术后化疗方法与中、远端胃癌相同（见下文胃癌）。

手术治疗常伴有低治愈率和高死亡率。并发症、5年存活率和死亡率主要取决于患者的选择。对(1)年龄大于75岁,(2)肿瘤已穿透食管壁,(3)有淋巴结转移,(4)心脏射血分数低于45%,(5)用力呼气容积低于1.5L的患者作全切除治愈的可能性极小。若姑息手术则非常成功的话,>90%患者将可以进软食或固体食物。

手术的选择取决于肿瘤的部位和大小、外科医生经验和手术目的。为治愈的全切除包括全部的肿瘤组织、近侧端和远侧端的边缘正常组织、所有可能的恶性淋巴结和远端引流淋巴管的近端胃部分。手术中需取出胃,行食管胃吻合术、小肠间位术或结肠间位术。食管切除术会导致双间迷走神经的切除,为保证胃的适当排空需行幽门成形术。

手术并发症有吻合口渗漏和狭窄,胆汁性胃食管反流和倾倒综合征。远端食管切除术后胆汁反流引起烧心感可能较最初的消化不良症状给患者带来更多的困扰,可能需再行Roux-en-Y空肠吻合术,以利胆汁排泄。间位的小肠或结肠段血供差,可引起肠段的扭转、缺血或坏疽。

体外光束放射治疗通常作为主要的治疗方法施用于无根治手术条件的患者,包括那些进展期患者。放疗禁用于有气管食管瘘的患者,因为肿瘤缩小的同时会扩大瘘道。同样,位于血管周围的肿瘤在放疗时,肿瘤缩小会引起相当严重出血。在放疗早期水肿会加重食管造梗阻,加重吞咽困难和吞咽疼痛。在放疗早期需要行食管扩张或经皮内镜胃造术置放饲管以利于肠内营养。放疗的其他副作用包括恶心、呕吐、厌食、疲劳、食管炎、食管粘膜过度分泌、口腔干燥、狭窄、放射性肺炎、放射性心包炎、心肌炎和脊髓炎(脊髓损伤)。

化疗通常作为手术治疗和放射治疗的辅助疗法。有些药物单一使用具有抗上皮细胞癌活性包括氟尿嘧啶(5-FU)、丝裂霉素、顺铂、阿霉素、vindesine、争光霉素和甲氨蝶呤。有效率(如肿瘤体积缩小50%的患者的百分率)在10%~40%不等,但一般来说效果不肯定(肿瘤缩小不明显)。从效果、生存期、费用和毒性角度来衡量没有一种药物比另一种更好。顺铂最常用于联合化疗,因其副作用不同于联合用药中的其他药物,通常是氟尿嘧啶或较少用的争光霉素。

联合治疗(在同一治疗计划中同时包括手术、放疗和化疗)适用于控制局部肿瘤和远处转移的肿瘤。联合治疗尚处于实验阶段,疗效尚不能肯定。

术前还是术后使用放疗或化疗;如果使用,间隔时间多久的对照研究都尚未确定。然而,在上皮细胞癌切除术前已施行放疗以缩小肿瘤体积,增加切除可能性和破坏切除范围附近的显微镜下的局部和区域性转移。同样,上皮细胞癌切除术前已施用化疗以缩小肿瘤的体积,增加切除的可能性以及同时控制远处的转移。然而,没有迹象显示术前治疗能提高治愈率。

术前的放疗与化疗联合治疗需进一步评估。已有研究术前放疗与顺铂、依托泊甙和氟尿嘧啶的联合治疗。尽管在某些病例中中位生存期延长了,但术后恢复

期也延长了。与单独手术相比，术前放疗与化疗联合以及有关用药的时间方式的资料并不多。然而，有些资料证实放疗配合氟尿嘧啶和顺铂的联合疗法可以延长缓解期和未切除食管癌患者的生存期。在腺癌或鳞状细胞癌患者治疗中联合疗法已显示出优点而且比单独放疗好。

探条扩张术（食管扩张）在整个过程中都是维持食管管腔通畅的重要辅助治疗方法。较新的扩张术是通过内镜直视下或在屏幕的控制下置放更为安全。食管扩张术疗效可能是短暂的。食管 Stent 固定模维持食管管腔畅通时间更长，而且可闭合气管食管瘘。

内镜下的铥-钇-铝-石榴石激光治疗通过烧灼出贯通于肿瘤中央的管道而用于缓解吞咽困难。在一个单独的治疗过程中一种远端到近端技术可使梗阻缓解（成功率约 90%）。激光治疗是姑息疗法，不是治愈疗法，所以可以重复使用。激光疗法的并发症发生率低于 Stent 固定模安置疗法。

光动力疗法最初是试验性治疗，目的是破坏肿瘤细胞而不损伤周围正常组织。通过静脉注射一种主要集中于肿瘤细胞内的血卟啉衍生物，当氟标记激光和金雾气激光进行光激活时，这种物质在肿瘤中释放细胞毒性的氧单态。

在体外旁路中，于肿瘤的近端食管连通一管道，然而穿出体表皮肤，沿着胸腔外下行，在腹腔水平进入体内，将其远侧末端插入胃内。采用这种方法时，食管肿瘤没有被切除。

肠内或肠外营养支持疗法可增强所有治疗的耐受性和可行性。

因为几乎所有的食管癌都是致命的，终末期护理的目的是控制症状（参见第 294 节），尤其是疼痛和不能吞咽分泌物。在某些时候，许多患者需要大量的麻醉止痛药以控制症状（如进展期恶性肿瘤的疼痛）。

胃 癌

胃腺癌的发生率占胃恶性肿瘤的 95%。相对少见的是淋巴瘤（只能主要位于胃一类）和平滑肌肉瘤。世界各地胃癌的发生率各不相同；例如，日本、智利和冰岛发病率非常高。在美国，胃癌最常见于北方人、穷人和黑人，但其发病率已降低到约 8/10 万，是引起癌肿死亡的第七位原因，然而，在日本，胃癌发病率已有降低，但仍是最常见的恶性肿瘤，它的发病率随年龄增长而增加，75% 以上的患者年龄大于 50 岁。

病因学和发病机制

胃癌的病因尚不明确，常见有胃炎和胃粘膜肠化生，但一般认为这些现象是胃癌的结果，而不是癌前病变。

有报道称胃溃疡可发展为癌。即使如此，这种情况也只是发生在极小部分患者中，而且其中大部分可能一开始就有尚未被发现的癌肿。1994 年世界卫生组织

织(WHO)宣布幽门螺杆菌是胃腺癌和胃粘膜相关淋巴组织淋巴瘤的一级致癌因素。已证实胃息肉是癌的前身,尽管并不多见,但对各种胃息肉均应提高警惕并予以切除,切除术通常在内镜下施行。直径 $>2\text{cm}$ 的腺瘤性息肉或有绒毛组织或多发性息肉存在时,更可能恶变。十二指肠溃疡患者极少发生胃癌(参见第23节消化性溃疡)。

病理学

胃癌按肉眼形态可分类如下:(1)隆起型—肿瘤是息肉样或伞型;(2)穿透型—肿瘤界限清晰,可能有溃烂;(3)播散型—肿瘤沿粘膜表面播散,或在壁内浸润。如有溃疡,其边缘界限不清或者堆积。若胃壁有肿瘤浸润且伴有纤维化,可以形成“皮革状”胃(硬变性胃炎);(4)混合型—具有其他两型的特征,该型数量最多。隆起型的预后比浸润型好。肿瘤的大小与同时并存转移的危险无关,最小的肿瘤在发现时可能已有远处转移。

胃癌组织学分类是根据细胞排列成正常外观的管状腺体及细胞分化的程度进行,与肉眼形态和预后均具有适当的关联。

日本胃肠道内镜协会(1962)对早期胃癌,即局限于粘膜和粘膜下层的癌按大体形态作了以下的分类:I型—隆起型;II型—浅表型(轻微隆起、平坦或浅凹型);III型—凹陷型。

症状和体征

早期胃癌无特殊症状。患者和医生对出现数日或更久的症状几乎都不重视。仔细询问可以发现一系列线索。若癌肿部分阻塞幽门区域可在大量进食后出现早饱感(包括胀或腹胀)。疼痛可能使人想到消化性溃疡,尤其消退肿瘤累及胃小弯侧时。胃贲门部癌肿可阻塞食管出口而引起吞咽困难。

饱胀,钡剂X线检查见胃形状僵硬或CT上显示胃壁增厚可能提示皮革样胃。这种癌可以与食管癌或失弛缓症混淆,即使在仔细研究之后也在所难免。食管下端的腺癌或肿瘤提示起源于胃。最近的证据提示这种癌可能产生于食管下端的柱状化生(Barrett食管)。体重和体力下降通常由饮食受限所引起,患者因此来医院就诊。大量呕血或黑便不多见,但可能因隐性失血而出现继发性贫血。有时最初的症状和体征是由癌的转移引起,而胃的原发肿瘤可无症状。

在胃癌晚期,可有体重下降或者可扪及的肿块。最后,肿瘤播散或转移可导致肝肿大、黄疸、腹水、皮肤结节和骨折。

诊断

鉴别诊断常包括消化性溃疡及其并发症。

内镜检查可对可疑部位进行直接观察和活组织检查。应从胃溃疡边缘采集多个标本进行活检,并从基底部和边缘作细胞刷检查。局限于粘膜的活组织检查有时会遗漏粘膜下的肿瘤组织,在高危人群(如日本人中),内镜被用于普查。

细胞胃刷检查对这些情况有帮助,采用特殊技术(例如在内镜时用水束喷射

肿瘤表面或用器械刮擦肿瘤表面)可以获得更多的阳性洗刷液。技术娴熟者使用细胞刷并同时采取活组织检查,可提高检查效果。

X线检查对检出小的早期病变的效果不可靠。但是,日本的放射学医师使用双重对比技术,即以钡剂覆盖粘膜并使胃充气膨胀可显示粘膜的细微变化,并发现了直径<1cm的癌。

胃液分析意义不大。

治疗

如有可能,切除肿瘤是治愈的唯一希望,若肿瘤限于粘膜和粘膜下,预后是良好的。在美国,绝大多数患者在手术时,癌肿已较广泛,因此效果很差。在日本,通过肿瘤普查发现早期胃癌,手术效果较好。胃的原发性淋巴瘤比癌肿的手术效果要好,有可能长期存活,甚至治愈,尤其是恶性淋巴瘤。对伴恶性溃疡的胃腺癌患者有很好的结局,这可能是因为溃疡使他们早期就诊。化疗对伴转移的肿瘤患者可能具有姑息价值;放疗和化疗联合应用可用于不能切除的局部肿瘤患者,但结果一般是令人失望的。胃切除术后辅助化疗或联合使用化疗和放疗尚处于验证阶段。

癌肿的外科手术包括切除胃的大部分或全部及其邻近淋巴结。转移或广泛的肿瘤不能治愈。是否施行姑息手术(如幽门梗阻旁路的胃肠吻合术)取决于能否改善患者的生活质量。

小 肠 肿 瘤

良性肿瘤

空肠和回肠的肿瘤占胃肠道肿瘤的1%~5%。主要是良性的,其中包括平滑肌瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤和纤维瘤,所有这些赘生物都可能引起症状并需要手术。息肉可见于小肠,但更多见于结肠。在小肠中55%的血管瘤病例是多中心的。遗传性出血性毛细血管扩张(Rendu-Osler-Weber综合征)是一种先天性进行性疾病,具有形成扩张的内皮腔隙的倾向。血管瘤可出血或形成肠套叠。血管发育不良或动静脉畸形是衰老的后果,多见于小肠的远侧端或盲肠。

诊断和治疗

采用小肠镜可发现十二指肠和空肠近端的肿瘤并作活检,且可凝固空肠出血病灶。动脉造影或铟核素出血部位扫描可能有助于出血点的定位,灌肠法可发现与鉴别小肠的肿块性病变。如果外科医生在不知道出血部位的情况下必须进行手术时,小肠透照法或术中内镜检查可能有助于确定小肠损伤部位。在内镜检查或手术时,电烙术、热灼除术或激光光线疗法可作为手术切除的替代疗法。

恶性肿瘤

腺癌不常见。通常该肿瘤发生于空肠近侧端，可引起轻微的症状。在有克罗恩病的情况下，肿瘤多发生于肠道远侧端和旁路或发炎的肠袢。腺癌在小肠克罗恩病患者中较结肠克罗恩病患者更为常见。发生于回肠的原发性恶性淋巴瘤可形成长而僵硬的肠段。小肠淋巴瘤常见于热带口炎性腹泻患者，小肠特别是回肠是类癌的第二个好发部位（仅次于阑尾）。50%的病例可出现多发性肿瘤。在直径 $>2\text{cm}$ 的恶性肿瘤中，80%患者至手术时已发生局部转移或肝转移。约30%的小肠类癌可引起梗阻、疼痛、出血或类癌综合征（参见第17节）。治疗为手术切除，可能需要多次手术。

卡波西肉瘤最早在犹太人和意大利老年男人中发现，可以进行性加重的形式在非洲人、器官移植的受体和艾滋病患者中发生，在伴有卡波西肉瘤的患者中40%~60%有消化道受累。病变可发生于胃肠道任何部位，但常见于胃、小肠或远端结肠。胃肠道损害常无症状，但是可发生出血、腹泻、蛋白丢失性肠病和肠套叠。在 $\leq 20\%$ 的患者中可发生第二个原发性小肠恶性肿瘤，其最多见的为淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金病或胃肠道腺癌。

大肠肿瘤

结肠和直肠息肉

息肉（为临床术语，无病理学意义）是起自肠壁并突入肠腔的任何组织肿块。息肉可能无蒂或有蒂，其大小相差甚大。按组织学可将这些病变分为：管状腺瘤、管型绒毛腺瘤（绒毛腺样息肉）、绒毛（乳头）、腺瘤（伴或不伴腺瘤）、增生性息肉、错构瘤、少年息肉、息肉样癌、假性息肉、脂肪瘤、平滑肌瘤或其他较罕见肿瘤。

息肉发生率在7%~50%之间，其较高的数字系包括在尸体解剖时发现的极小息肉（往往是增生性息肉或腺瘤）。常规钡剂灌肠可在约5%患者中发现息肉，而通过可曲式纤维乙状结肠镜、结肠镜或气钡双重对比灌肠法的检查，则可发现更多的病例。息肉往往呈多发性，最常见于直肠和乙状结肠，越接近盲肠发生的频率越低。在大肠癌患者中，约25%也有卫星式腺瘤样息肉。

对管状腺瘤癌变的危险性是有争议的，但大量证据表明，它们可能恶变。恶变危险性与其体积大小有关：直径 1.5cm 的管状腺瘤具有2%癌变的危险性，随着其体积增大，腺体就会发生绒毛的表现。一旦 $>50\%$ 的腺体呈绒毛状，就被称为绒毛腺样息肉；其恶变的可能仍然与管状腺瘤一样，如有 $>80\%$ 的腺体呈绒毛状，就被称为绒毛状腺瘤，约35%的病例会发生恶变。绒毛状腺瘤恶变的危险性较同等大小的管状腺瘤恶变的危险性大得多。

症状、体征和诊断

大多数息肉无症状。直肠出血是最常见的主诉。痛性痉挛、腹痛或梗阻可能是大病灶的征象。偶尔带长蒂的息肉可从肛门脱出。大的绒毛状腺瘤可能引起大量的水性腹泻，并可能导致低钾血症。

直肠息肉可能通过肛门指检触及，但常是经内镜检查发现的。因为息肉一般是多发性的，并可能与癌症并存，所以必须对全结肠进行全面的结肠镜检查，即使通过可曲式乙状结肠镜已发现病灶。在钡剂灌肠 X 线检查时，息肉呈圆形的充盈缺损。双重对比（结肠充气）检查具有很大价值，但是纤维结肠镜检查更可靠。

治疗

在全结肠镜检查后，必须用套扎器或电外科活检钳彻底摘除息肉；对未作肠道准备的患者切勿使用电烙术（切除性套扎或电灼法），因为结肠细菌产生的氢和甲烷有发生爆炸的危险。如果通过结肠镜切除未获成功，应考虑剖腹探查。大的绒毛状腺瘤恶变的可能性很大，必须完全切除。

癌性息肉的治疗取决于间变上皮向息肉蒂部的侵入深度、内镜切除界线的最近距离和恶性组织的分化程度。如果恶变上皮局限于粘膜肌层内，息肉蒂部有清楚的切除界线或病变是高分化型的，进行内镜下切除并作严密的内镜随访应该是足够了。浸润穿过粘膜肌层可侵及淋巴管并且淋巴结转移可能性增高。对低分化或那些在息肉蒂部切除界线尚不清楚的病变，则应进行结肠部分切除术。

息肉切除后，对其随访检查的时间安排尚有争论。大多数权威人士主张每年 2 次年行结肠镜全结肠检查（如果不能进行全结肠镜检查则可用钡剂灌肠），并切除新发现的息肉。如果每年一次连续 2 年检查未发现新的息肉，则以后每 2~3 年进行一次结肠镜检查。

家族性息肉病

一种杂合性的常染色体显性遗传性结肠疾病，可有 100 个或更多的腺瘤样息肉布满结肠和直肠。

5 号常染色体长臂上的一个突变的显性的基因（FAP）是致病因素。如果不治疗，几乎所有的患者在 40 岁以前均会发生恶变。直肠结肠全切除术可以消除这种危险，但是因为腹部结肠切除术加回肠直肠吻合术后直肠的息肉常会退化，因此许多权威人士主张先进行这种手术。结肠次全切除术后需每隔 3~6m 对残留的直肠进行检查；新出现的息肉必须被切除或电烙。如果新的息肉出现过快过多无法切除时，则需将直肠切除并作永久性回肠造口术。对本病患者和家属必须进行随访和遗传学咨询。

Gardner 综合征是家族性息肉病的一个变型，伴有硬纤维瘤、颅骨或下颌骨骨瘤和皮脂腺囊肿。其他较少见的家族性息肉病的变型包括多发性结肠腺瘤和其

他病变。

Peutz-Jeghers 综合征是一种常染色体显性遗传性疾病，在胃、小肠和结肠内发生多发性错构瘤性息肉。症状包括皮肤和粘膜有黑色素沉着，特别是在唇部和牙龈。

其他息肉

青少年性息肉通常是非新生物性的，其生长速度往往超过血液供应，在青春期会自行离断。只有在发生无法控制的出血或肠套叠时方需手术。增生性息肉也是非肿瘤性的，常发生于结肠和直肠。炎症性息肉和假性息肉发生于慢性溃疡性结肠炎和结肠克罗恩病（参见第31节）。

结肠直肠癌

在西方国家每年新发生的癌症中，结肠直肠癌所占的比例越来越高，发病率仅次于肺癌。1989 年在美国大约有 7.5 万人死于结肠直肠癌，其中约 70% 位于直肠和乙状结肠，且 95% 为腺癌。在侵犯内脏恶性肿瘤中结肠直肠癌是最常见的死亡原因。其发病率在 40 岁时开始上升，至 60~75 岁时达到高峰。结肠癌在女性中更常见，而直肠癌在男性中更常见。5% 患者可发生同步瘤（一个以上）。

大肠癌的遗传易感性不明显，但是有“癌症家族”和“结肠癌家族”（如家族性息肉病、Lynch 综合征）的报道；在这些家族中结肠直肠癌可发生于几代人中，常出现在 40 岁前，且较多见于右半结肠。在有些 Lynch 综合征病例中，2 号、3 号和 7 号常染色体至少有四个基因发生突变。其他易感因素包括慢性溃疡性结肠炎、肉芽肿性结肠炎和家族性息肉病（包括 Gardner 综合征）；患这些疾病时，在任何特定的时间内其癌变的危险性与发病年龄和基础疾病的病程有关。

结肠直肠癌发病率高的人群所摄取的饮食含较少的纤维素和较多的动物蛋白、脂肪及精制的碳水化合物。虽然致癌物质可能通过饮食摄入，但更可能是来自摄入的食物、胆汁或小肠分泌物，通过细菌的作用而产生。确切的致癌机制尚不清楚。

结肠直肠癌可通过穿透肠壁直接蔓延、血源性转移、局部淋巴结转移、神经周扩散和肠腔内转移而播散。

症状、体征和诊断

结肠和直肠腺癌增长速度较慢，在其达到产生症状的较大体积之前要经过一段相对长的时间。早期诊断依靠常规检查。症状的产生取决于病变的位置、类型、范围和并发症。右半结肠管径较大，肠壁较薄，并因其内容物呈液体状，所以梗阻在晚期出现；癌症常呈蕈伞样生长，肿瘤可能长得很大，甚至可以通过腹壁扪及，往往发生隐性出血，严重贫血所致的疲乏和虚弱可能是唯一的主诉。左半结肠管腔较小，粪便呈半固体状，且癌肿有环绕肠壁生长的倾向，从而引起便

秘和排便次数增多或腹泻的交替出现，伴有腹部绞痛的部分性梗阻和完全性梗阻可能是该病的主要表现，粪便可呈细条状或混有血液。直肠癌最常见的主要症状是大便时伴有血。当直肠发生出血时，即使伴有明显的痔疮或已知的憩室病，仍必须排除同时存在癌肿的可能。直肠癌可出现里急后重或排便不尽感。在直肠周围组织受侵之前，无明显的疼痛。

简单、低廉的大便隐血试验作为筛选和监测高危人群方案的一部分是可取的。为了确保结果准确性，在大便采样前三天患者应摄入高纤维、无肉类饮食，阳性时需作进一步检查。

约 65% 的结肠直肠癌发生在可曲式纤维乙状结肠镜的观察范围之内。当怀疑肠道的任何部位有癌肿及与结肠有关的症状时，应进行纤维结肠镜检查。如果乙状结肠镜检查发现病灶，随后应进行全结肠镜检查，并将结肠所有病变彻底切除。结肠镜下切除同时发生的息肉可减少需切除的肠段数量。内镜下对息肉进行部分活检可能有 25% 的误诊机会，而活检阴性并不能完全排除在息肉中有癌肿的可能性。如果病灶是无蒂的，或者在结肠镜下无法切除，则应积极地考虑手术切除。

钡剂灌肠 X 线检查对于发现直肠癌并不可靠，但它却是诊断结肠癌的很重要的第一步。空气对比 X 线检查比单纯钡剂灌肠可能发现更小的病灶（< 6mm），但是充气结肠可能漏诊较大的病灶（> 2cm），而且漏诊率令人吃惊（20% ~ 30%）。对结肠进行钡剂灌肠和内镜检查最主要因素是充分的肠道准备，常需通便、口服肠泻剂和多次灌肠。如疑有梗阻性结肠病变时，则禁止口服钡剂，因为结肠将钡悬液中的水分吸收后可能使硫酸钡沉淀，从而产生完全性大肠梗阻。即使当 X 线诊断相当肯定时，也应该施行结肠镜检查；钡剂灌肠可使 30% 肿瘤和 40% 息肉漏诊，而结肠镜检却可查出同时存在的病灶，并可决定切除肠段的长度。

血清癌胚抗原（CEA）升高与结肠直肠癌并无特异的关系，但 CEA 的水平在 70% 患者中是升高的。如术前 CEA 水平升高，而肿瘤切除后降低，则对 CEA 的监测可能有助于发现该病的复发。CA_{19.9} 和 CA₁₂₅ 是其他也可能升高的肿瘤标志。

治疗和预后

结肠癌的基本治疗是在作好肠道准备之后对结肠癌病灶及其局部淋巴引流区进行广泛的手术切除。对直肠癌手术方式的选择取决于病灶与肛门的距离和肉眼所见的范围。直肠的腹会阴切除术需施行永久性乙状结肠结肠造口术。只有在下述情况时才可将低前位切除伴乙状结肠与直肠吻合术作为首选的治疗措施：即能够切除病灶以下 5cm 的正常肠段，而且这种手术在技术上是可行的。使用钉合器（Stapler）则可使更多患者的低前位切除和吻合更接近直肠，而不损害其直肠。

外科手术可能使 70% 患者治愈。如果癌肿局限于粘膜, 最好的 5 年生存率可接近 90%; 如结肠癌已穿透固有肌层, 生存率约为 80%; 如转移到淋巴结, 则为 30%。若患者不能承受手术的风险, 有些结肠癌可以采用电凝法加以局部控制。初步研究结果表明, 在根治性直肠癌 (而不是结肠癌) 手术后辅以放射疗法, 对有限的淋巴结受累的患者, 它能控制其局部肿瘤的生长, 延迟癌肿复发, 改善生存率。

有 1~4 个淋巴结受累的直肠癌患者作放疗和化疗的联合治疗所得的效果最好; 在切除的标本中若发现 4 个以上的淋巴结受累时, 联合治疗效果较差。已研究有效的化疗方案是用氟尿嘧啶 (5-FU) 加用或不加用亚叶酸。当进行化疗和放疗联合治疗时, 放射物理学家的周详计划, 特别注意避免损伤小肠是必要的。

关于术前放疗以改善直肠癌手术可切除率是有争论的; 专家们对这种治疗是否会增加可手术的机会抑或影响对局部淋巴结转移的探查还有不同看法。现已在对直肠癌患者进行术前、术后的化疗联合放疗的对照研究。

适当的对照研究发现, 在结肠癌伴有淋巴结阳性 (Ⅲ期, Dukes 期) 的患者应用 5-FU 联合左旋咪唑或亚叶酸作为手术辅助治疗的疗效尚未确定。

关于结肠直肠癌根治性手术后随访的时间长短问题尚有争论。大多数权威人士主张对残留的肠道每年进行一次结肠镜或 X 线检查, 连续 2 年, 如检查结果为阴性, 嗣后每隔 2~3 年复查一次。

若不能作根治手术, 则可能需要进行有限的姑息性手术, 其中位生存期为 7 个月。对晚期结肠直肠癌唯一证明有效的药物是 5-FU, 但只有 15%~20% 接受这种治疗的患者被证实有肿瘤缩小和生存期延长。常用的 5-FU 治疗方案要求每 4~5 周中给药 5 天, 但如果医生不熟悉化学治疗药物的危险性 & 血细胞计数的最低点时不应给予这种治疗。尽管某些肿瘤学家认为 5-FU 与甲酰四氢叶酸联合应用优于单独应用 5-FU, 其他药物单独或与 5-FU 联合应用, 通常未被证明有良好的疗效。一种新药 irinotecan (camptosar) 在进展性结肠癌患单独应用也有作用, 已被作为联合化疗的部分进行评估治疗方案, 但对进展性结肠癌患者的化疗应在有经验的化疗专家指导下应用。

当转移局限于肝脏时, 可以通过植入的皮下泵或装在腰带上的外泵将 5-FU 或放射性微球注入肝动脉, 患者可带泵走动; 这种灌注疗法比全身性化疗的效果可能更好, 但是这些肝动脉灌注疗法治疗价格昂贵, 其价值有待于在临床研究证实。如果肝脏外也出现转移, 则灌注泵的肝动脉灌肠化疗并不比全身化疗优越。

肛门直肠癌

最常见的肛门直肠癌是腺癌, 其他肿瘤包括鳞状生殖腔原癌、黑色素瘤、淋巴瘤和各种肉瘤。肛门直肠表皮样 (非角质鳞状细胞或基底细胞) 癌占远端大肠癌的 3%~5%。慢性瘻管, 肛门皮肤射线照射, 粘膜白斑, 性病状淋巴肉芽肿、

Bowen 病（真皮内的癌）和尖锐湿疣是其癌前病变，已证实主要与人类乳头状瘤病毒感染有关。肿瘤沿直肠淋巴结管和腹股沟淋巴结转移。基底细胞癌、Bowen 病（真皮内的癌），乳房外 Paget 病、生殖腔原癌和恶性黑色素瘤较少见。

局部广泛切除术治疗肛周癌的效果常是满意的。化疗和放疗联合对肛门的鳞状瘤和角质肿瘤治愈率高。如放疗和化疗不能使肿瘤完全缩小应将腹会阴切除。

胰 腺 癌

胰腺外分泌的肿瘤来自胰腺管细胞和腺泡细胞。内分泌肿瘤由胰岛和胃泌素分泌细胞发生而来，经常产生很多激素。

外分泌肿瘤

管状腺癌

外分泌胰腺的腺癌由胰腺管细胞发生者较由腺泡细胞发生者多 9 倍。80% 发生于胰头。发生癌肿的平均年龄为 55 岁，男性多于女性 1.5~2.0 倍。

症状和体征

症状到疾病的后期才出现，当诊断确立时，90% 患者的肿瘤已经局部进展，并直接累及后腹膜结构，扩散至局部淋巴结或转移肝或肺。体重减轻和腹痛，出现在大多数晚期患者。腺癌可能引起阻塞性黄疸，如果肿瘤位于胰腺的体部和尾部，可能导致脾静脉阻塞、巨脾症、胃和食管静脉曲张及胃肠道出血。大多数患者有严重的进行性上腹部疼痛，常向背部放射。尽管胰腺癌的疼痛通过卷曲体位或模拟胎儿的姿势而减轻，但所有患者最终需麻醉镇痛药。

诊断

常规实验室检查结果常正常。如有胆管阻塞或肝脏转移，则可能有碱性磷酸酶和胆红素的升高。高血糖可见于 25%~50% 的患者；其中绝大多数是继发于胰腺癌，但伴有长期糖尿病患者的胰腺癌发病率也可升高，尤其是女性患者。胰腺相关的抗原，包括单克隆抗体 CA₁₉₋₉、CA₅₀、DU-PAN-2、SPAN-1、PCAA、癌胚抗原及胰瘤胎抗原，并不可靠，因为这些指标在无转移的局限性胰腺癌并不升高，而在非胰腺患者中也会升高。在某些情况下，它们可能有助于胰腺癌的确诊、良恶性胰疾病的鉴别及癌肿患者的处理，因为对已确诊的胰腺癌患者，其浓度升高，提示疾病进展。

用于诊断和对胰腺癌进行分期的最精确和费用效应最好的方法是首先进行 CT 检查。如果 CT 检查发现不能切除的或转移性病变，可经皮细针穿刺作组织学诊断；如果 CT 检查示可切除的肿瘤或未发现肿瘤，可行超声内镜（虽然未广泛应用）以进行肿瘤分期或探索 CT 不能发现的小肿瘤。其他常用的方法是超声

和内镜下逆行胰腺造影。MRI 并不比 CT 更精确。动脉造影（主要用于确定手术的可能性）和胰功能试验极少被应用。在极少数情况下，需要进行剖腹探查。

预后和治疗

总的 5 年生存率 < 2%。若肿瘤局限于胰头部 ($\leq 2\text{cm}$) 这仅见于 10% 的患者，施行胰腺全切除术或 Whipple 手术（胰十二指肠切除术），可有 15% ~ 20% 的 5 年生存率。手术后应用 5-FU 和外光束照射辅助治疗可提高生存率。对手术，辅助 5-FU 并加用放疗的患者，其 2 年生存率达 40%。如手术中发现不能切除的肿瘤和有胃十二指肠或胆管阻塞的存在或可能，则施行胃和胆管双旁路手术。在有病灶不能切除和黄疸的患者中，与 CT 或超声引导下经皮放置 Stent 固定模相比，采用内镜下将其放入胆管的黄疸缓解率较高。在预期寿命短在 1~2 个月或手术危险高的患者中，采用内镜下放置 Stent 模优于外科旁路手术。然而，若对预期寿命 6~7 个月，即使手术不能切除的患者，仍考虑外科旁路手术，因为 Stent 固定模伴有十二指肠或反复胆道阻塞及晚期并发症。

未显示单一用药或联合治疗能延长或提高生活质量。已被试用的单用药物是 5-FU、甲氨蝶呤、放线菌素 D、阿霉素、卡莫司汀、司莫司汀及链佐星。已被试用的联合治疗包括 FAM（5-FU、阿霉素和丝裂霉素 C），FAMMC（5-FU、阿霉素、丝裂霉素 C 和司莫司汀）及 SMF（链佐星、丝裂霉素和 5-FU）。与单用放疗比较，5-FU 和放疗（4500~5000cGy）的联合治疗对局部肿瘤不切除的患者，能提高生存率。新的制剂（如 gemcitabine）可能比以 5-FU 为基础的化疗方法更有效。对局部肿瘤能切除的患者，术中电子光束照射（4500~5500cGy）或 ^{125}I 植入（120~210cGy）可局部地限制肿瘤的进展，但与外光束照射比较并不能改善生存率。对大多数局部不能切除肿瘤的患者应给予药物和放疗的联合治疗；对肝转移患者可仅给予药物治疗。

绝大多数胰腺癌患者最终都将经历疼痛和死亡。因此对症治疗和控制疾病同样重要，应给予这些患者适当的临终关怀（参见第 294 节）。

为了控制轻度疼痛，阿司匹林 0.65g 或对乙酰氨基酚可能有效（对疼痛的控制，参见第 119 节疼痛的控制）。中到重度疼痛可能被加用口服类阿片所减轻。对慢性疼痛，长效制剂（如口服类吗啡；经皮注射芬太尼）效果最佳。经皮或手术内脏腹腔神经封闭在绝大多数患者中能产生明显的效果。对不能耐受疼痛的患者，皮下、静脉、硬膜外或鞘内给予类阿片是能缓解疼痛的。若姑息手术不能减轻继发于阻塞性黄疸的瘙痒，可使用消胆胺（口服 4g，每日 1 次或 4 次）。苯巴比妥（每日 2~4mg/kg，分 3~4 次剂量，限制在 10~40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的范围，以免过度地催眠）有时也有帮助。

对外分泌性胰腺功能不全应使用猪胰酶每餐 6~8 片，刚用餐时服 2 片，用餐结束时服 2 片，其余的则在进餐期间服用。应仔细监护和控制糖尿病。

囊腺癌

一种罕见的胰腺肿瘤，是由一种粘液囊腺瘤恶性退行性变而发生的，它的表现有上腹部疼痛和可扪及的腹部包块。

胰腺超声或 CT 扫描可显示一个囊肿性包块内含有若干碎片。这两种扫描可能被错误地解释为坏死性腺癌或胰腺囊肿。与管状腺癌相比，囊腺癌的预后相对较好。在手术时仅发现 20% 患者有转移；施行远端或全部胰腺切除术或 Whipple 手术进行肿瘤的完全切除，可使 65% 的患者存活 5 年。

管内乳头状-粘蛋白肿瘤

近期才被描述的，主胰管和分支的扩张伴有粘蛋白的大量分泌的综合征。

发生胰源性的突发性疼痛和粘蛋白（巨囊）赘生物（囊腺瘤、囊腺癌）与管内乳头状-粘蛋白肿瘤（IPMT）有关。手术发现 30% 的 IPMT 是恶性的，但自然病史不详。管腔的影像学表现常导致误诊为慢性胰腺炎，但在 ERCP 中，粘液从乳头挤出或有充盈缺损（这与球状粘液相一致）几乎是特征性表现。因为这些表现不能与侵入性恶性疾病鉴别，外科手术切除发育不良部位是最好的治疗方法。

内分泌肿瘤

胰岛细胞瘤有两种全身性表现。非功能性肿瘤可能引起胆道或十二指肠的梗阻性症状或流向胃肠道的出血，或者腹部包块。由功能性肿瘤所致的特定激素的过度分泌可能产生各种综合征，包括：低血糖（胰岛素瘤过度分泌胰岛素）；Zollinger-Ellison 综合征（胃泌素瘤过度分泌胃泌素）；VIP 瘤（血管活性肠肽或前列腺素 E 和 E₂ 过度分泌所致）；类癌综合征（由类癌肿瘤所引起——参见第 17 节）；糖尿病（胰高血糖素瘤过度分泌胰高血糖素）和库欣综合征（ACTH 过度分泌）；中度高血糖伴有胆道结石病（生长抑素瘤）。这些临床综合征有时亦可见于多种内分泌性瘤（参见第 10 节），其中，肿瘤或增生物累及 2 个或 2 个以上的内分泌腺，通常是甲状旁腺、垂体、甲状腺或肾上腺。

胰岛素瘤

一种伴有胰岛素过度分泌的罕见的胰岛细胞肿瘤。

胰岛素瘤是一种胰腺的 β 细胞肿瘤或很少见的弥漫性 β 细胞增殖。在所有胰岛素瘤的患者中，80% 在确诊时是单个的、可切除治愈的肿瘤。只有 10% 的胰岛素瘤是恶性的。其发病率为 1/250 000，中位年龄是 50 岁；而多发性内分泌瘤 I 型（约占胰岛素瘤的 10%）除外，它在 30 岁以后出现。与多发性内分泌瘤 I 型有关的胰岛素瘤大多数可能是多发性的。

症状和体征

继发于胰岛素瘤的低血糖出现在空腹期间, 症状呈隐匿性的, 可能酷似各种精神和神经性疾患。中枢神经系统障碍是具有特征性的: 头痛、精神错乱、视力障碍、运动减弱、麻痹、共济失调、明显的性格改变及可能出现的进行性意识丧失、抽搐和昏迷。可能发生交感神经兴奋的表现(晕厥、无力、震颤、心悸、多汗、饥饿和神经质), 但这些表现往往缺如。

诊断

确定有低血糖症是第一步, 确诊需要有高胰岛素血症(可通过胰岛素放射免疫测定)伴血清低葡萄糖水平。

最有帮助的诊断方法是进行细致的 72 小时的空腹观察, 在此期间正常人的血浆胰岛素浓度逐渐下降; 而在胰岛素瘤患者中, 其高水平的胰岛素和低血糖可同时并存。胰岛素瘤可以分泌前-胰岛素, 空腹低血糖伴有前-胰岛素存在高度提示胰岛素瘤的可能。必须考虑患者本人私自注射胰岛素的可能性, 若患者未曾使用过非人类胰岛素(猪或牛)这可通过测定循环血中的胰岛素抗体存在而被察觉。

因低血糖引起的症状常在最初 24 小时内经 Whipple 三联症加以确定: (1) 在空腹时发作; (2) 低血糖[葡萄糖 $< 40\text{mg/dl}$ ($< 2.22\text{mmol/L}$)]时出现症状; (3) 摄入碳水化合物可减轻其症状。同时存在的高胰岛素血症 $> 6\mu\text{u/ml}$ ($> 42\text{pmol/L}$) 对于胰岛素介导性低血糖具有诊断价值。

如果 Whipple 三联症在延长禁食时间以后未出现, 或在禁食一夜之后的空腹血浆葡萄糖 $> 50\text{mg/dl}$ 时, 则进行甲苯磺丁脲刺激试验但很少应用, 因为有血浆葡萄糖突然下降的可能, 而且在试验中, 症状频繁出现。对于难以诊断的病例, 可施行 C 肽抑制试验。在胰岛素滴注(每小时 0.1u/kg) 期间, 胰岛素瘤患者不能将 C 肽降至正常水平 [$\leq 1.2\text{ng/ml}$, ($\leq 0.40\text{nmol/L}$)]。

采用超声定位(术前敏感性为 70%, 术中敏感性为 80%)。术前超声内镜敏感性更高 ($> 90\%$), CT 未被证明有效。为了确定胰岛素产生的部位, 进行动脉造影或选择性门静脉和脾静脉插管通常是不必要的。

治疗

手术总的治愈率可接近 90%。位于或接受胰腺表面的单个小腺瘤常可摘除。若位于胰体或胰尾(或两者)的单个大或深的腺瘤以及胰体或胰尾(或两者同时存在)的多个腺瘤或未发现胰岛素瘤(一种罕见的情况), 则可施行远端胰腺次全切除术。在 $< 1\%$ 的病例中, 胰岛素瘤可异位于十二指肠壁的胰周部位或十二指肠周围区域, 这样的肿瘤只有依靠细心的探索才能被发现。对近端胰腺的可切除性恶性病变, 可进行胰腺十二指肠切除术(Wipple 手术), 对曾做过次全切除术而切除不彻底的患者, 可采用胰腺全切除术。

如果低血糖持续存在, 可以口服二氮嗪(将 $3\sim 8\text{mg/kg}$ 的剂量分 2~3 次等量服用, 每 8~12 小时 1 次), 并结合使用促尿钠排泄药物, 其适当的使用剂量

为 3mg/kg，嗣后的剂量可根据需要调整。联合使用链佐星（以 $1\text{g}/\text{m}^2$ 体表面积的剂量静脉注射，每周 1 次，共 4 周）和 5-FU，50% 患者有效，但需要监测肾功能（尿蛋白、血清肌酐）、肝功能和细胞计数（潜在的造血毒性），而且并不改善生存率。一种长效的生长抑素类似物奥曲肽，（ $100 \sim 500\mu\text{g}$ ，皮下注射，每日 2~3 次），疗效不定，可考虑用于治疗对二氮嗪无效的症状性胰腺内分泌肿瘤的持续性低血糖患者。

Zollinger-Ellison 综合征

（Z-E 综合征；胃泌素瘤）

一种由胰腺或十二指肠的产胃泌素肿瘤引起的以明显的高胃泌素血症、胃酸分泌和消化性溃疡为特征的综合征。

有时胃泌素瘤可位于脾门、肠系膜、胃、淋巴结或卵巢。大多数患者是多发性，其中 50% 是恶性的。这类肿瘤通常较小（直径 $<1\text{cm}$ ），其生长和播散缓慢。它们尤其好发于伴有其他内分泌异常的患者，特别是甲状旁腺，其次是垂体和肾上腺。这种多腺体疾病即多发性内分泌瘤在第 10 节中讨论。

症状和体征

典型的临床表现是侵袭性的消化性溃疡素质，伴有发生在非典型部位（高达 25% 是位于十二指肠球部以下）的溃疡或发生于在被认为是良性消化性溃疡手术后。在 25%~40% 的病例中症状可能是腹泻。穿孔、出血和梗阻这些并发症可能频繁出现，而且危及生命。但 50% 以上患者的临床表现、X 线和内镜所见很难与普通的消化性溃疡鉴别。况且 Zollinger-Ellison 溃疡可能与普通的消化性溃疡病一样会扩大和缩小，多达 25% 的 Zollinger-Ellison 综合征患者在诊断时可能并无溃疡。所以在任何一次消化性溃疡手术之前都应进行血清胃泌素的测定。

诊断

对具有相应的临床症状、X 线可见十二指肠或球后溃疡并伴有大面积水肿性胃和十二指肠皱襞及胃内大量潴留液、基础胃酸分泌率过高（非手术患者 $>10\text{mmol/h}$ ）或以往做过手术的患者达 5mmol/h 使用最大刺激剂量的组胺、氨乙吡唑或五肽胃泌素后所分泌的胃酸量 $>60\%$ ）的患者，应疑及 Zollinger-Ellison 综合征。

对 Zollinger-Ellison 综合征最可靠的检查是用放射免疫测定方法测定胃泌素。所有患者的血清胃泌素含量均高于 150pg/ml ，如还有相应临床表现和胃酸分泌过多的患者，其血清胃泌素水平显著升高，超过 1000pg/ml 则可确立本病的诊断。然而高胃泌素血症可见于低胃酸状态（如恶性贫血、慢性胃炎），肾功能不全胃泌素的清除下降时，大部全肠切除和嗜铬细胞瘤。

对于无明显高胃泌素血症的患者，激发试验可能有助于诊断。快速静注胰泌素（每小时 2u/kg ）并同时测定血清胃泌素。Zollinger-Ellison 综合征的特征性反

应是胃泌素含量明显升高，在非 Zollinger-Ellison 综合征其反应相反。胃窦部 G 细胞增生患者具有胃窦组织和血清的胃泌素升高，胰泌素刺激时胃泌素含量是降低的。一般的消化性溃疡患者对胰泌素的反应则不出现反常性增高。

超声内镜可检出 50% 十二指肠胃泌素瘤和 75% ~ 90% 的胰腺胃泌素瘤，是最敏感的影像学检查方法。其他方法敏感性较差，包括奥曲肽扫描（50%）、腹部超声（20% ~ 30%）、CT（20% ~ 30%），但有助于排除转移灶。因为技术要求 and 敏感性与 CT 相似，所以不推荐进行选择性地门脉取样和胃泌素梯度测定以定位胃泌素瘤。在手术时，十二指肠切除术和术中内镜透照术或超声有助于定位。

治疗

H^+ 、 K^+ -ATP 酶抑制剂奥美拉唑可以显著减少胃壁细胞的 H^+ 分泌。它可改善症状，促进溃疡愈合，是目前选择的治疗方法。最初剂量是每日口服 60mg，但 30% 患者需要更大的剂量，尤其是有严重的反流性食管炎、曾行胃手术、多发性内分泌肿瘤、大的或转移的肿瘤的患者。除非经手术治疗（可能有 20% 非家族性 Zollinger-Ellison 综合征患者），否则都需服用奥美拉唑。生长抑素类似物也能降低胃酸的产生，可作为对奥美拉唑无效患者。

如上述治疗失败，可能需要施行全胃切除术，尽管很少出现营养缺陷性并发症，但患者需要用维生素 B_{12} 每月 100 μ g 肌注，并每天补充铁和钙。在有转移的患者中，用链佐星和阿霉素进行针对胰岛细胞肿瘤的化疗，可以缩小肿瘤体积（在 50% ~ 60% 患者中）和降低血清胃泌素的浓度，是奥美拉唑或全胃切除术的有效辅助治疗。对有转移的患者，化疗无效。

Vipoma 瘤

一种由胰腺非 β 细胞肿瘤引起的水样泻、低钾血症、低胃酸综合征。

症状和体征

这些肿瘤中，50% ~ 75% 是恶性的，有些在诊断时已相当大（7cm），可通过免疫细胞化学方法确定在胰腺内。Vipoma 瘤可作为多发性内分泌瘤的一部分出现（参见第 10 节）。其主要临床特征是长期大量的水样泻（禁食时粪便量 > 750 ~ 1000ml/d 和非禁食时 > 3000ml/d）和低钾血症，酸中毒和脱水症的表现。50% 的患者中有相当持久的腹泻，其余的则有重度和中度腹泻交替；33% 患者在诊断前 1 年内有腹泻史，但 25% 在诊断前有 5 年以上的腹泻史。常见症状有嗜睡、肌无力、恶心、呕吐及痉挛性腹痛。约 \leq 50% 患者可出现高血糖和糖耐量异常。在腹泻发作期间，偶有与类癌综合征相似的面部潮红。

诊断

诊断需要证实分泌性腹泻（粪便的渗透压接近血浆渗透压，所有经过测定的粪便渗透压等于粪便中 Na 和 K 浓度之和的 2 倍积）。分泌性腹泻的其他原因尤

其是滥用轻泻药必须被除外（参见第 27 节腹泻）。可施行动脉造影术和超声检查，但在 66% 患者中见不到肿瘤。用放射免疫法测定血液中的血管活性肠肽明显升高可以确定诊断，但在短肠综合征和感染性疾病中，其值会轻度升高。因为血管活性肠肽很容易降解，故可导致假阴性结果出现。胃酸分泌往往偏低，但其值正常并不能排除该症的诊断。胰液的分泌、空肠的活检和粪便内的脂肪均属正常或轻度异常。在绝大多数患者中，诊断是通过剖腹检查时发现胰腺肿瘤或神经肿瘤而确定的。

治疗

治疗从一开始就必须补充液体和电解质。为防止酸中毒，必须给予碳酸氢盐以补充该离子从粪便中丢失。因为当再水化完成时，粪便中丢失水分和电解质会增加，所以继续静脉补充可能变得较为困难。奥曲肽可有效控制大多数患者的腹泻，但可能需要大剂量。

对局限性肿瘤患者，肿瘤切除可治愈 50% 的患者。对伴有转移的患者，手术切除能见到的全部肿瘤，可使得症状暂时缓解。50%~60% 患者，联合应用链佐星和阿霉素，可能减轻腹泻和缩小肿块。化疗是不能治愈的。

胰高血糖素瘤

胰腺 α -细胞的胰高糖素分泌性肿瘤，可导致高糖血症。

胰高血糖素瘤极为罕见，与其他的胰岛细胞瘤相似之处是原发性和转移性病灶生长缓慢，15 年生存期常见。80% 的肿瘤为恶性，症状始发的平均年龄为 50 岁，80% 的患者是女性。

因为胰高血糖素瘤分泌胰高糖素，所以症状类似于糖尿病，常有体重减轻、正常色素贫血、低氨基酸血症及低脂血症，但其最突出的临床特征是累及四肢的慢性皮疹，并伴有平滑、光亮、绛红色舌和唇炎。伴有表皮坏死的片状脱落、棕红色红斑性的皮损被称为坏死性游走性红斑。

血液中免疫反应性胰高血糖素的水平升高，伴有胰岛细胞瘤的典型血管造影表现可以诊断胰高血糖素瘤，剖腹探查可以证实诊断。

切除肿瘤可以减轻所有的症状。当肿瘤不能切除、转移或复发时，链佐星和阿霉素的联合应用可使循环血液中免疫反应性胰高血糖素水平下降和症状改善，改善率是 50%，但不能改善生存。奥曲肽可部分抑制胰高血糖素的产生，使皮疹消失，但因奥曲肽抑制胰岛素的生成，故葡萄糖耐量可降低。应用奥曲肽能迅速逆转因胰高血糖素过度分解代谢作用所引起的厌食和体重减轻。局部应用、口服或胃肠外锌剂可能导致皮疹的消失，但单纯补液或静脉应用氨基酸或脂肪酸后也可使皮疹消失，这提示皮疹不只是锌缺乏所引起的。

第35节 肛门直肠疾病

肛管由外胚层反折衍生而成，直肠则由内胚层反折而成，由此产生的解剖学差异对评价和治疗肛门直肠疾病是重要的。肛管内壁被覆以肛膜，为外部皮肤的延续，直肠内壁由红色闪光含腺体的粘膜组成。关于神经分布，肛管和邻接的外部皮肤分布有大量的躯体感觉神经，因而对疼痛刺激高度敏感；直肠粘膜分布有自主神经，故对疼痛相对较不敏感。

肛管的上界是肛门直肠分界处（梳状线、粘膜皮肤线或齿状线）、有8~10个肛门隐窝和5~8个细小的肛乳头。肛门直肠脓肿和瘘管的发生与隐窝有关。

围绕肛管的括约肌由内括约肌、肛提肌的中央部分及外括约肌成分组成。其前面较易受创伤而造成失禁。耻骨直肠肌在直肠周围形成肌悬带，支持和协助排便。

肛门直肠交界处以上的静脉由门静脉系统引流，肛管的静脉由腔静脉系统引流，肛门直肠交界处的静脉则由门静脉系统和腔静脉系统共同引流。直肠的淋巴回流沿痔上血管根到达肠系膜下和腹主动脉的淋巴结，但肛管的淋巴则流到髂内淋巴结、阴道后壁（在女性）和腹股沟淋巴结。静脉和淋巴管的分布决定了恶性病变和感染的播散方式和途径。

病史包括出血、疼痛、突出、溢液、肿胀、异常感觉、排便活动、粪便的性质、泻剂和灌肠的应用、腹部和泌尿系统症状等详细情况。询问所有患者的肛门性交的情况和肛门插入损伤的情况是重要的。

检查应该轻柔，并且在光线充足处进行，包括外部望诊、肛门周围和直肠内指诊，腹部检查，直肠阴道双合诊（在女性），肛门镜检查 and 至痔环以上15~60cm处的硬式或可层式乙状结肠镜检查。望诊、触诊和肛门镜及乙状结肠镜检查时，患者最好采取左侧卧位（Sims位）或膝胸位，或者在倾斜台子上进行。对有疼痛的肛门损害，可能需要进行表面麻醉（5%的利多卡因软膏）、局部麻醉甚至全身麻醉。若患者能耐受，进行磷酸盐清洁灌肠，可有助于乙状结肠镜检查。可作活检、涂片及培养，如情况需要，可进行X线检查。

痔

痔静脉丛的静脉曲张，常并发炎症、血栓形成和出血。

外痔发生在齿状线以下，其上覆以鳞状上皮。内痔发生在齿状线以上，局限于直肠粘膜。典型的痔可发生于右前方、右后方和左侧方。成人和儿童患痔的较为普通。

症状、体征和诊断

痔通常无症状，但可引起出血、脱出和疼痛。直肠出血只有在排除其他更为严重的病变后才能归咎于痔。痔出血的特点是发生在排便之后，常在卫生纸上发现，偶可导致贫血或严重出血。外痔或内痔都会脱出，然后自行缩回，或靠手法推回。痔仅在溃烂或血栓形成时才有疼痛。血栓形成性痔表现为肛周突出，其疼痛症状差异甚大，可以无痛，也可呈严重疼痛。溃烂、水肿或绞窄性痔（痔急性发作）可产生剧痛。内痔较少见的症状是粘液溢出和排便不尽的感觉，而外痔则为肛门不易擦拭干净。肛门瘙痒并非痔的症状。

血栓性痔以及溃烂、水肿、绞窄性痔的诊断经直肠望诊即可确定。在患者用力排便或经磷酸盐灌肠后进行检查，常可显示痔的病理变化。对无疼痛的痔进行评价必须作肛门镜检查。

治疗

使用粪便软化剂和容积性制剂（欧车前草籽）可纠正便秘和排使用力。如为血栓性痔引起的疼痛，可采用消除疑虑、热水坐浴、局部涂敷麻醉剂软膏或金缕梅敷布治疗。在排除其他的可能原因后，痔出血可以采用 5% 奎宁加入植物油进行注射硬化疗法，至少能暂时停止出血。

对较大的痔或注射硬化剂治疗无效的痔，可采用橡皮圈结扎治疗，其方法为：将一个直径为 0.6cm 的弹性橡皮圈扩张到 1cm，在内痔的疼痛不敏感区将其套住，将痔核从橡皮圈中拉出，然后让橡皮圈缩回扎紧痔，使其坏死脱落。一个痔每 2 周结扎 1 次，可能需要扎 3~6 次，在某些情况下，多发性痔可行一次治疗。对小的内痔，由于对疼痛敏感而不能行橡皮圈套扎的痔或橡皮圈套扎不能治愈的痔可行红外线光照凝固法摘除。出血性痔很少需作手术切除术。

脱出性内痔可用橡皮圈结扎法治疗。对内外混合的痔，只有其内痔部分应该用橡皮圈结扎。如无明显的内痔部分，则需要作外科痔切除术。有时单独切除并去除血凝块可迅速缓解疼痛。

溃烂水肿的绞窄性痔（“痔急性发作”），可以采取保守治疗，因为疼痛和肿胀可能会迅速消退，血栓经过 4~8 周后可以被重新吸收。对于严重的使行动困难的疼痛，如对麻醉剂坐浴、局部金缕梅敷布和其他保守治疗无效，可按以下方法治疗：（1）采用含透明质酸酶的局部麻醉剂，然后作内痔橡皮圈结扎和多次血栓切除术；（2）进行痔切除术。

肛 裂

（肛门裂隙、肛门溃疡）

一种急性肛管纵向撕裂或复层鳞状上皮的慢性卵圆形溃疡。

病因学

肛裂的确切病因尚不知道，据认为是由坚硬或大块的粪便撕裂损伤所致，并

伴有继发感染。创伤（如肛门性交）所致少见。理论上认为，裂口发生在内括约肌上，引起痉挛，并阻断血供，导致肛裂经久不愈。

症状、体征和诊断

肛裂常发生在肛管后中线，但也可以发生在前中线。肛裂的下端可出现外部皮垂（前哨痔），上端可出现一个扩大的（肥大的）肛乳头。婴儿可发生急性肛裂，慢性肛裂须与癌肿、原发性梅毒损害、结核及克罗恩病伴有的溃疡鉴别。

肛裂可引起排便时的疼痛和出血，典型的疼痛是在排便时或排便后立即发生，持续数小时，直至下次排便前消失。检查必须轻柔，需将肛门分开，即可在中线位置上发现肛裂。

治疗

采用保守疗法（如使用粪便软化剂或容积性泻剂）可减少排便时的损伤，常有效。将温和栓剂（如甘油栓剂）在直肠中溶解，润滑直肠下部，具有润滑剂的作用，常可使肛裂愈合。为减轻不适，每次排便后或必要时可用温水（不是烫的）坐浴 10~15 分钟，可暂时缓解疼痛。局部用 0.2% 硝酸甘油是经验性的疗法，据说可放松直肠括约肌和降低肛门最大压力和静息压力，可能是一种有效的治疗方法，但其安全性和有效性尚待研究。头痛是常见的副作用。氢化可的松栓剂并未被证明有效，但在理论上可抑制伤口愈合。保守治疗无效时，应用手术阻断内括约肌环痉挛的恶性循环，手术治疗一般包括内肛门括约肌切除术，或控制性肛门扩张。

肛门直肠脓肿

由细菌侵入直肠周围间隙引起的局部脓液聚集，发生在有肛腺穿入肌肉的（括约肌）间隙内。

脓肿可为皮下脓肿、坐骨直肠窝脓肿、直肠后脓肿、粘膜下脓肿、骨盆直肠窝（肛提肌上）脓肿或肌肉间隙脓肿。常发生混合感染：大肠杆菌、变形杆菌、链球菌、葡萄球菌和拟杆菌为其主要的致病原因（参见第 155 节）。

症状和体征

浅部脓肿可非常疼痛；肿胀、发红、触痛是其特征。深部脓肿可引起中毒症状，但局部疼痛可能不太严重，外表可能无肿胀，但直肠指诊可发现有触痛的肿胀。高位骨盆直肠窝脓肿可能不引起直肠症状，但可伴有下腹痛和发热，可表现为原因不明的发热。炎症性肠病（如克罗恩病，尤其是结肠克罗恩病）有时可并发肛门直肠脓肿。

治疗

在确诊时几乎都有化脓。需立即切开并充分引流，不应等到脓液引流。抗生素治疗作用有限，但是对于发热或糖尿病患者或者当患者全身感染的表现尚不明

确时，应用抗生素是适当的。引流后常可发生持久性肛门直肠瘘。

肛门直肠瘘

(肛瘘)

一种管状瘘道，一端开口于肛管，另一端通常开口于肛门周围皮肤。

病因学

瘘管常自然发生，也可继发于直肠周围脓肿的引流后。易感原因包括克罗恩病和结核。大多数瘘管起源于肛门直肠隐窝，其他可能由憩室炎、肿瘤或创伤引起。婴儿的肛瘘为先天性，男孩较多见。直肠阴道瘘可继发于克罗恩病、产科损伤、放射治疗或恶性肿瘤。

症状、体征和诊断

病史中通常有复发的脓肿，随后出现间歇性或持久性流脓，望诊可见一个或多个继发的开口，触诊往往可摸到一个条索状管道。插入探针至瘘道内以确定其深度和方向。肛门镜和探针联合检查可发现原开口处。乙状结肠镜检查是必要的。隐源性瘘管须与化脓性肛门汗腺炎、藏毛窦、皮肤化脓性窦道和尿道会阴瘘鉴别。

治疗

唯一有效的治疗是外科手术。原开口处和整个瘘管应敞露成为沟。可能有必要切断部分括约肌。如果相当一部分的括约肌环被切断，也许发生某种程度的肛门失禁。如有腹泻、活动性溃疡性结肠炎或者克罗恩病不宜作瘘管切开术，因为可发生伤口愈合延迟。甲硝唑或其他合适的抗生素，可用于伴症状性肛门直肠瘘的克罗恩病患者（参见第 31 节克罗恩病）。

肛提肌综合征

由于肛提肌痉挛引起的发作性直肠疼痛。

肛部短暂性疼痛（直肠的短暂性疼痛）和尾部疼痛（尾部区域的疼痛）是肛提肌综合征的变型，男、女都可发生。疼痛多与排便无关，一次发作持续 20 分钟，可与坐位有关，也可自行发生，并可能使患者从睡眠中痛醒。疼痛常被描述为相当于在直肠高位的不明疼痛。肛门排气或排便后肛门疼痛不能缓解，且在数分钟内自行缓解。在严重患者中，疼痛可持续数小时，并伴有复发。因此，患者可能多次行直肠手术而无效。

诊断和治疗

体格检查可排除其他引起直肠疼痛的疾病（如痔、肛裂、脓肿）。体格检查往往正常，尽管可有肛提肌的触痛或僵硬感，常位于左侧，少数患者可由后下位

或前列腺疾病所引起。

治疗包括向患者解释该病属于良性病变。急性发作可通过肛门排气和排便、坐浴或轻的止疼剂所缓解。当症状较严重时，可在局部或区域麻醉下试用骨骼肌放松剂或肛门括约肌按摩。通过对直肠下端进行电刺激的物理疗法通常有效。

直 肠 炎

直肠粘膜的炎症。

病因学

直肠炎可以是不明原因（如溃疡性直肠炎和克罗恩病），或者是由性传播疾病〔如淋病；梅毒，常是继发的；衣原体结膜炎；单纯性疱疹或巨细胞病毒（CMV）〕或由其他感染（如弯曲菌、志贺菌、沙门菌）引起；这可与先前的抗生素应用有关。直肠炎的其他原因包括放射性治疗，结肠造口术或回肠造口术的改道，但患者仍保留完整的直肠。性传播所致的直肠炎在男性同性恋者更常见。免疫缺陷的患者感染单纯性疱疹和巨细胞病毒的危险性很大。在少数患者中，非特异性直肠炎可进展为慢性溃疡性结肠炎或由克罗恩病累及所致。

症状、体征和诊断

患者主诉直肠出血或直肠排出粘液，由淋病、单纯疱疹或巨细胞病毒引起的直肠炎可伴有强烈的肛门直肠疼痛。诊断需直肠镜或乙状结肠镜检查确定，可发现直肠粘膜炎症。通过涂片，取自直肠壁的组织进行的细菌、真菌和病毒致病原的培养；对显微镜下识别多核巨细胞的 Tzanck 试验；梅毒血清试验和大便难辨梭形杆菌的评估而诊断。有时需要粘膜活检。对一些病例，通过内镜和 X 线检查评估肠道的其他部位可能具有价值。

治疗

感染性直肠炎可用抗生素治疗。非特异性直肠炎的男同性恋者可根据经验采用强力霉素（100mg，每日2次）或甲氧苄啶-磺胺甲噁唑（160/800mg，口服，每日2次）或环丙沙星（500mg，每日2次）连用7天。与抗生素相关性肠炎用甲硝唑（250mg，口服，每日4次持续7~10天）或万古霉素（250mg，口服，每日4次，持续7~10天），放射性直肠炎的治疗与非特异性直肠炎类似，其包括局部的泡沫型皮质类固醇药（氢化可的松 90mg）或灌肠（含氢化可的松 100mg 或强的松龙 40mg）每日2次，共3周；或美拉沙敏（4g），睡觉时灌肠，持续3~6周，美拉沙敏栓剂 500mg，每日1次或2次，美拉沙敏 800mg，口服，每日2次，或柳氮磺胺嘧啶 500~1000mg，口服，每日4次，共3周或更长，单独或与局部治疗联合应用，也可能有效。对这些治疗无效的患者进行一个疗程的全身性皮质类固醇治疗可能有益。小心地用表面福尔马林处理受损粘膜可能有助于控制放射性直肠炎继发的出血。

藏 毛 病

骶尾部急性脓肿或慢性引流窦。

藏毛病常发生在年轻的多毛的白种人中，男性较多见。在骶骨区皮肤上有一个或几个沿中线或呈偏心排列的小凹或窦道，小凹可与腔相遇，其中常有毛发。除非发生感染，否则这种病变通常没有症状，感染时伴有疼痛。

治疗采取切开引流。通常有一个或多个慢性引流窦持续存在，以后必须采用手术切除及一期闭合，或最好采用开放术（如囊切开术或袋形缝术）使之根治。通常需要使用抗生素。

直肠脱出和脱垂

直肠经肛门脱出。

直肠粘膜暂时性小的脱垂，常发生在其他方面正常的婴儿。但在成年人中粘膜脱垂为持久性，且可进一步恶化。

脱垂为直肠壁全层完全脱出。因直肠系膜拉长而造成直肠异常地向前移位，可能是导致脱垂的主要原因。患者多数是年过 60 岁的妇女。

症状、体征和诊断

患者多没有疼痛，可以出现直肠出血和经常大便失禁。最主要的体征是直肠突出，轻症患者是在用力时突出而重症患者在行走时或站立时也会突出。

检查时患者应站立或蹲下和用力以便确定脱垂的整个长度。肛门括约肌的张力通常减弱。为了发现结肠内在的病变，必须进行结肠的乙状结肠镜检查 and X 线钡剂灌肠检查。必须排除原发性神经疾病。直肠脱垂必须与痔鉴别。

治疗

在婴儿和儿童中，保守治疗是最满意的，应矫正原有的营养失调，消除过度用力的原因。在排便间歇期内将臀部紧紧绑扎，常可促使脱垂自然消退。对成年人的单纯性脱垂，可切除过长的粘膜或用橡皮圈结扎（见上文痔的治疗）。对完全脱垂患者采用腹部手术，将直肠提高并使其后部固定于骶骨上，矫正其向前移位，或将前下段切除，这些方法效果最好。对年老或全身状况差的患者，可插入一个钢丝圈或合成塑料圈套住括约肌环（Thiersch 法），或进行其他的会阴部手术。

大 便 失 禁

排便丧失随意控制。

肛门失禁可由脊髓的损伤或病变、先天性异常、肛门和直肠的意外损伤、直肠脱垂、糖尿病、严重痴呆、粪便嵌塞、范围广泛的炎症、肿瘤、产科损伤、肛门括约肌切断或扩张的手术引起。

体格检查应注意评估总体的括约肌功能和肛门周围感觉，应排除粪便嵌塞的可能。肛门括约肌超声波、骨盆和肛门周围的磁共振、骨盆底肌电图描记和肛门直肠测压法也有用。

治疗包括调整排便规律，试图建立定时排便习惯，这一过程包括摄入足量的液体和足够容积的食物。让患者坐在便桶上，并给予惯用的其他排便刺激物（如咖啡），以鼓励其排便。采用栓剂（如甘油栓或双醋苯啶栓）或磷酸盐灌肠也可有效。如果不能建立有规律的排便习惯，低渣饮食可能减少排便次数。咯哌丁胺具有这种效力，还可加强肛门括约肌的功能。

单纯会阴运动，即患者反复收缩肛门括约肌、会阴肌和臀肌，可增加和增粗这些肌肉，从而有助于节制排便，轻症病例尤其适宜。生物反馈法具有训练患者最大限度地发挥肛门括约肌和更好地感受到生理刺激的作用。对于那些能理解和照办的以及肛门括约肌能感到有直肠膨胀的患者，可在建议外科手术前试用本法。约70%的这种患者将对生物反馈治疗有效。

当肛门括约肌结构基本完整且无裂隙（常见于60岁以上有自然发作的肛门失禁的妇女）时，肛门后修补术效果差异很大。加大直肠的前屈角度也可能有效。有括约肌缺损者可作括约肌直接缝合修补。如果残留的括约肌不足以直接修补，特别是对50岁以下的患者，可采用股薄肌移位修补。已有实验研究在股薄肌内安置起搏器。若不可能，则采用Thiersh钢丝或其他材料环绕肛门的手术。当所有其他方法都失败时，可考虑进行结肠造口术。

肛 门 瘙 痒

肛门和肛门周围瘙痒。

（参见第111节神经性皮炎）

病因学

肛门周围皮肤易于发生瘙痒。肛门瘙痒原因很多：（1）皮肤病（如牛皮癣、变应性皮炎）；（2）过敏反应（如由局部麻醉药“卡因”类制剂引起的接触性皮炎、各种软膏、或者用于肥皂中的芳香剂或其他化学品）和摄入某些食物（尤其是调味品、柑桔类水果、维生素C片、咖啡、啤酒和可乐）后产生的湿疹，尽管值得怀疑的是，真正过敏是否是致病因素；（3）表皮的真菌感染（如皮肤真菌病、念珠菌病）和细菌感染（由于抓破引起的继发感染）；（4）寄生虫（蛲虫、较少见的疥疮和虱病）；（5）口服抗生素（尤其是四环素）；（6）疾病进展，如全身性疾病（如糖尿病、肝脏病），直肠病变（如皮垂、隐窝炎、引流性瘘管）和

肿瘤 (Bowen 病、乳房外 Paget 病); (7) 卫生不佳, 有残留刺激性粪便, 或者过多谨慎地频繁使用肥皂和搓擦; (8) 由于内衣内裤太紧、被褥太厚、肥胖、气候引起的暖和和多汗; (9) 精神性反应。痔本身通常并不引起肛门瘙痒。

皮肤的变化具有特征性 (如色素沉着和增厚) 或者变化很小, 也可以被抓伤和继发感染造成的表皮脱落所掩盖。皮肤刮片有助于发现真菌感染和大便检查可能有助于发现寄生虫。

治疗

因为某些食物都可能引起肛门瘙痒, 应该确定在饮食中剔除这些东西。衣服应宽松、被褥应轻。排便后肛门要用浸湿的脱脂棉擦干净。经常不定时地撒不含药物的滑石粉可防潮湿。少量应用 1% 醋酸氢化可的松的乳剂 (每日 4 次), 常最为有效。也可在局部用杀真菌药 (如二性霉素 B、1% 的 ciclopiroxolamine 霜)。全身性原因和寄生虫感染必须予以特别治疗。对难治性病变应作活组织检查以发现恶变。使局部感觉永久性丧失的 X 线治疗和手术或注射治疗很少应用。

直肠内异物

咽下的异物包括导管、鸡骨和鱼刺; 胆石或者粪石可停留在肛门直肠交界处。尿路结石, 阴道环或手术的海绵或器械可能侵蚀入直肠。某些奇特的或与性表演有关的异物被人为地插入, 并无意识地嵌顿了。有些物质嵌入直肠壁, 有些异物嵌粘在肛门括约肌上面。

排便过程中突然出现剧裂疼痛应怀疑有穿透性异物, 其刚好停留在肛门直肠交界处或之上。其他症状取决于异物的大小和形态, 在原位的停留时间及有无感染或穿孔。

异物通常停在直肠中段, 异物在该处不能通过直肠前屈的角度。肛指检查时可触摸到异物。可能有必要作腹部和胸部 X 线检查以排除腹腔直肠内穿孔。

治疗

如异物被触及, 可于皮下和粘膜下注射 0.5% 利多卡因或含 150u/15ml 透明质酸酶的丁哌卡因进行局部麻醉, 然后用直肠牵开器扩张肛门, 抓住异物, 使之转向并取出。如不能触及异物, 患者通常需要住院。肠蠕动常可将异物推至直肠中段, 则随后进行上述的常规操作。但乙状结肠镜或直肠镜去除异物是极少能成功的, 而且乙状结肠镜检查导致将异物推至近侧位置, 从而延迟异物的取出。少数情况下, 需要作局麻或全麻, 偶尔需作剖腹检查术将异物挤向肛门或作结肠切开术取出异物。异物取出后应进行乙状结肠镜检查以排除明显的直肠创伤或穿孔。

(孙依萍 李兆东 李定国 译)

第 4 章

肝胆疾病

第 36 节	解剖和生理	395
第 37 节	普查和诊断检查的评价	396
第 38 节	肝病的临床特征	405
	黄疸	405
	胆红素代谢紊乱	408
	胆汁淤积	409
	肝肿大	411
	门脉高压	412
	腹水	415
	门体分流性脑病	417
	肝病的其他症状和体征	419
	全身性异常表现	419
	皮肤及内分泌改变	419
	血液学表现	420
	肾功能障碍和电解质紊乱	420
	循环系统的改变	421
第 39 节	脂肪肝	421
第 40 节	酒精性肝病	424
第 41 节	慢性肝病	428
	肝纤维化	428
	肝硬化	429
	原发性胆汁性肝硬化	432
	α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症	433
第 42 节	肝炎	434
	急性病毒性肝炎	436

急性病毒性肝炎的变异型	442
慢性肝炎	443
第 43 节 药物与肝脏	446
肝内药物代谢	446
肝病对药物代谢的影响	447
药物引起的肝损害	447
肝细胞坏死	447
胆汁淤积	449
混合性反应	449
慢性肝病	449
第 44 节 手术后肝病	450
第 45 节 肝肉芽肿病	451
第 46 节 肝血管病	453
肝动脉病变	453
肝静脉病变	454
静脉闭塞性疾病	454
Budd-Chiari 综合征	454
门静脉疾病	455
门静脉血栓	455
肝窦疾病	456
全身疾病引起的肝血管病	457
循环衰竭	457
镰状细胞贫血	457
遗传性出血性毛细血管扩张症	457
第 47 节 肝脏肿瘤	457
肝脏良性肿瘤	457
肝囊肿	458
肝脏转移性肿瘤	458
原发性肝癌	459
肝细胞癌	459
其他原发性肝癌	461
血液恶性肿瘤与肝脏	461
第 48 节 肝外胆道疾病	462

胆结石	463
胆囊炎	465
急性胆囊炎	465
慢性胆囊炎	466
胆总管结石	467
原发性硬化性胆管炎	468
胆管肿瘤	469
肝外胆管阻塞的其他原因	470
胆囊胆固醇淤积症	470
胆囊憩室	470

第36节 解剖和生理

肝脏是体内最大的器官，其代谢活动十分复杂。在显微镜下可见到肝脏由无数独立的功能单位构成，通常称这些功能单位为肝小叶，其中含有中央静脉，而周边则有门管三联体。然而 Rappaport 认为腺泡的概念是具有生理意义的功能单位。这种概念认为，门管三联体结构是功能性微血管单位位于腺泡的中心，而不是周边。根据与供血血管距离的远近，每个腺泡可分为三个带，传统的肝小叶中心区带实际是两个或更多腺泡的边缘（或称Ⅲ带）。

为了方便临床，可从血液供应、肝细胞、胆道、窦状隙细胞和细胞外基质几个方面来讨论肝脏。肝脏接受门静脉和肝动脉的双重血供，前者约占入肝总血流量（1500ml/min）的75%。两种血管各自的小分支即终末门微静脉和终末肝静脉均在门管三联体区（即 Rappaport 的Ⅰ带）进入各个腺泡，然后汇聚的血液流入肝板之间的血窦。营养物质经肝细胞与血窦之间的窦间隙（Disse 隙）进行交换。邻近几个腺泡的窦血流汇入终末肝微静脉（即中央静脉，肝腺泡Ⅲ带）。这些肝微静脉汇合，最终形成肝静脉，肝静脉将收集来的血液输入下腔静脉。此外，肝内丰富的淋巴管也是肝脏的引流途径。肝脏的血液供应在肝硬化和其他慢性肝病时常受影响，而且通常表现为门静脉高压（参见第38节）。

肝细胞（实质细胞）构成肝脏的大部分。这些多边形的细胞邻近血液充盈的血窦并排列成片状或板状结构。板状结构从每个门管三联体向着相邻的中央静脉呈放射状分布。肝细胞进行各种复杂而精细的代谢活动，因此肝脏在体内的代谢中处于中央地位。肝细胞的重要功能包括生成与分泌胆汁；调节糖代谢的动态平衡，合成脂质与分泌血浆脂蛋白；调节胆固醇的代谢；合成尿素、血清蛋白、凝血因子、酶和其他蛋白质以及对药物及其他外来物质的代谢与解毒。不同区域的肝细胞在执行其功能时表现出代谢的异质性（如糖原合成主要在Ⅰ带而葡萄糖合

成以胆带为主)。大多数的肝脏疾病,都发生不同程度的肝细胞功能紊乱,因此而出现各种异常的临床表现和实验室改变。

胆道始于相邻肝细胞形成的胆小管,这些胆小管逐渐汇集成汇管、小叶间胆管及较大的肝管。出肝门后,肝总管与胆囊管合成胆总管并开口于十二指肠。胆道中任何一处的胆流受阻均可引起胆汁淤积的特殊临床表现和生化改变(参见第38节)。

窦状隙细胞至少有4组:内皮细胞、Kupffer细胞、窦周贮脂细胞和凹细胞。(1)内皮细胞因缺乏基底膜和含有较多的微孔(窗口)而不同于身体其他部位的血管内皮细胞。它允许营养物质和大分子物质穿过与附近肝细胞间的Disse间隙而相互交换。内皮细胞也能摄取各种分子和颗粒,合成影响细胞外基质的蛋白质,并在脂蛋白的代谢中起一定的作用。(2)形似纺锤体的Kupffer细胞内衬于肝血窦,是机体网状内皮系统的重要组成部分。它们来源于骨髓的前体,起组织中巨噬细胞的作用,主要功能包括吞噬外源性物质、清除肠源性毒素和其他有害物质,调节免疫应答。由于肝内存在Kupffer细胞且肝血供丰富,所以感染或其他全身性疾病常继发性地累及肝脏。(3)窦周贮脂细胞(Ito细胞)贮存维生素A并在肝损伤时转化为成纤维细胞。它们可能是肝纤维化的主要来源,当然这需要进一步研究证实。(4)罕见的凹细胞被认为是具有自然杀伤作用的组织淋巴细胞,其在肝病时的作用未明。

肝细胞外基质包括器官的网硬蛋白机构,包括几种来自胶原、板层、纤维细胞的分子和其他细胞外基质糖蛋白。基质间的相互作用和功能仍未完全明了。

特定的疾病有影响不同结构成分的状态的倾向,常常出现临床和生化的特征性改变(如急性病毒性肝炎主要表现为肝细胞损害,原发性胆汁性肝硬化以胆汁分泌障碍为主,隐源性肝硬化出现纤维组织生成和血流受阻)。某些疾病(如严重的酒精性肝病),则所有的肝结构受损,导致多种功能紊乱。

肝病的症状常反映出肝细胞坏死或胆汁排泄障碍。其缺陷通常是可以修复的。对肝细胞损伤,肝脏有非常大的再生能力。肝细胞坏死的机制是非常复杂的,新近多将研究的焦点集中在细胞凋亡,它是一种为细胞遗传性物质和基质信号传导途径调节的程序性死亡。甚至可以完全修复大面积的坏死,如在急性病毒性肝炎时。然而不完全性再生和纤维化可引起超越整个腺泡的融合性损伤或形成不明显的慢性损害。肝纤维化本身并不引起症状,但由此产生的门脉高压则引起临床表现。

第37节 普查和诊断检查的评价

肝脏是一个复杂的,具有互相关联的代谢、分泌和防御功能的器官。没有一

个单一的或简单的实验室检查能覆盖全部肝功能，其灵敏度和特异性有限。几个普查用试验改善了对肝胆系统异常的检测手段，为鉴定临床疑难病例和分析严重肝病提供了帮助。可做的试验较多，但能指导病人治疗的检查却较少。

实验室检查

在自动化分析的项目中，最有意义的是血清胆红素、碱性磷酸酶和氨基转移酶（转氨酶）。胆固醇和乳酸脱氢酶的价值较低。凝血酶原时间表明肝细胞病变的严重程度。用于临床诊断的仅有的少数几个生化和血清学试验（如 HBsAg 提示乙肝病毒的存在，怀疑为 Wilson 病者应测血清铜和血浆铜蓝蛋白，疑及 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏的病人应作血浆蛋白电泳）。

胆红素 高胆红素血症的原因有胆红素产生增多、肝脏的摄取和/或结合减少、或胆汁分泌减少（参见第 38 节中的黄疸）。胆红素产生增多（如溶血）或肝脏摄取或结合的障碍（如 Gilbert 病）引起血清非结合胆红素（或称游离胆红素）含量的增高。胆汁的形成和分泌减少（如胆囊炎）则血清结合胆红素增高，甚至尿中亦出现胆红素。

应用范登白试验分析血清胆红素，直接反应提示结合胆红素，加入甲醇后完成的反应显示的是总胆红素（结合与非结合胆红素之和）的情况，由此可了解非结合胆红素（间接反应胆红素）水平情况（间接评估）。

血清胆红素可能不是反映肝病或其预后的特别敏感的指标，但它仍是必要的检查。正常时总胆红素定量 $<1.2\text{mg/L}$ ($20\mu\text{mol/L}$)，最好将总胆红素和直接反应部分分开以检测非结合型高胆红素血症（当非结合胆红素部分 $>15\%$ 时）。当出现孤立性胆红素增高时（其他常规的肝功能检查正常）或新生儿黄疸时须作此项试验。高科技能使结合的胆红素分离，但没有特别的临床价值。

尿胆红素（正常时阴性）可在床边使用已商品化的尿检验试纸检测，它表示有肝胆疾病。非结合型胆红素与血浆白蛋白紧密相联，不能透过肾小球，故即使血浆中含量很高尿胆红素亦呈阴性，而其阳性则提示血浆中结合胆红素（直接反应胆红素）升高。不需要将总血浆胆红素分为几个部分。胆红素尿可以是一个肝胆疾病的早期征象，可在急性病毒性肝炎甚至在黄疸出现前发生。然而在另外的情形下，尽管血浆胆红素升高而尿胆红素可阴性。尿标本放置时间过长，或有抗坏血酸（来自食物中的维生素 C）或硝酸盐（来自尿脓毒症）的存在，则胆红素被氧化，尿胆红素呈假阴性。

尿胆原正常时以微量出现 (10mg/L 即 $17\mu\text{mol/L}$)，亦可用已商品化的试纸检测。这个胆色素的肠道代谢物可因溶血（超过了色素合成之用量）或中等度的肝摄取和分泌损伤（即该色素的肠肝循环的量超出了肝脏清除和排泄它的能力）。当胆红素分泌进小肠还原为尿胆原的能力降低时，可出现假性的尿胆原减少或缺如。所以，尿胆原检测虽对轻度的肝损伤较敏感，但其特异性太差并难以解释结果。

碱性磷酸酶 它是一组在体外碱性环境下能水解有机磷脂键而产生一个有机基团和无机磷酸根的同工酶，其生理功能尚不清楚。

血清中的碱性磷酸酶来自肝、骨及妊娠时的胎盘，某些肿瘤（如支气管肺癌）时其值升高。在孩童时期，特别是在<2岁的婴儿，由于骨骼的生长而呈现年龄依赖性的、正常范围内的增高；青春生长期后，该酶活性下降至正常成人水平；老年人该酶活性轻度增加。妊娠期第9个月时，血清中碱性磷酸酶水平升高2~3倍，分娩后的第21天即恢复正常。

胆汁形成障碍（胆汁淤积）和较小范围的肝细胞疾病时碱性磷酸酶明显增加。无论是肝内原因（原发性胆汁性肝硬化、药物性肝病、肝移植后排异反应）或移植物抗宿主病（GVH）引起的胆汁淤积，该酶的数值都升高，与来自肝外原因（胆道因狭窄、结石或肿瘤阻塞）所致者差别较小，两者都升高4倍。在肝细胞病（如各种类型的肝炎、肝硬化、浸润性病变）时，碱性磷酸酶有呈低水平的交叉重叠的趋势。

孤立地升高（其他肝功能检查正常）发生在肉芽肿或局灶性肝病（如脓肿、肿瘤浸润或胆道不全阻塞）。对一些非肝转移性的肝外恶性肿瘤来说，原因是隐匿的：支气管肺癌本身可产生碱性磷酸酶；15%的肾上腺样肿瘤患者可引起非特异性的肝炎，推测其碱性磷酸酶升高与此有关；霍奇金淋巴瘤的孤立性碱性磷酸酶增高的机制不明。平时，在另外一些无症状的成年人，特别是老年人中可见到孤立性碱性磷酸酶升高，这没有研究的价值。多数情况下系源自骨骼（如Paget病）。

5'-核苷酸酶 对于鉴别骨原性或肝原性的碱性磷酸酶增高，血清5'-核苷酸酶的检测是一种较简单的方法。5'-核苷酸酶是一组具有与碱性磷酸酶不同生化性质的磷酸酶，更多地局限于肝细胞浆膜。该酶在儿童时较低，在青春期逐渐升高，到50岁后则呈平台相。妇女妊娠的最后三个月5'-核苷酸酶生理性地升高。该酶在肝胆系疾病时增加而在骨病时则否。实际上它对分析无黄疸病人有益。因为它的肝病的特异性，5'-核苷酸酶具有某些碱性磷酸酶所没有的优点，但也不能区分来自肝内或肝外的阻塞性病变。两种酶可以平行或不平行地升降。

γ-谷氨酰转肽酶（GGT） 又称γ-谷氨酰转移酶。GGT（存在于肝、胰和肾）是一种将γ-谷氨酰基团从一个肽链转移到另外一个肽链或L-氨基酸的酶。该酶在肝胆和胰腺梗阻性疾病时升高。在胆汁淤积时，GGT水平与碱性磷酸酶及5'-核苷酸酶相平行。该酶的敏感性特强（与碱性磷酸酶相比）限制了它的应用，但当碱性磷酸酶孤立地升高时，GGT试验可代替5'-核苷酸酶用于肝胆疾病的诊断。GGT在妊娠和骨病时正常。因为在妊娠时和儿童期它没有生理性的升高故在检测肝胆系疾病时起作用。药物和酒精的摄入可激活肝脏微粒体酶，同时也升高GGT；单独应用GGT尚不足以诊断酒精性肝病。结合转氨酶检查，可更

可靠地发现滥用酒精的情况。

转氨酶 天冬氨酸转氨酶 (AST) 和丙氨酸转氨酶 (ALT) 是肝损伤的敏感标志。AST 存在于心脏、骨骼肌、脑和肾脏及肝脏。在心肌梗死、心衰、肌肉损伤、中枢神经系统疾病和其他非肝性疾病时 AST 水平也升高。尽管这种检查是非特异性的, 但其高水平表明肝细胞损伤。AST 是一可靠的肝病普查试验, 其值 $>500\text{IU/L}$ ($>400\text{u/ml}$) 即提示急性病毒性或中毒性肝炎。上述高水平也发生在严重的心衰 (局灶性肝炎) 甚至常见的胆道结石。其升高的幅度不能提示预后和与肝损程度无相关性。系列试验提供了良好的监护, 如除外大面积肝坏死的末期, AST 值下降至正常表明其病变恢复。

ALT 首先在肝细胞发现, 对肝病具有较高的特异性, 但 AST 增加的幅度小于 ALT ($\text{AST/ALT} < 1$), 而酒精性肝损伤时其比值 > 2 是例外。这是因为 ALT 的生成需要较多的吡哆醛 5'-磷酸盐 (维生素 B_6) 作辅助因子, 而酒精性肝损伤时该因子缺乏, 限制了 ALT 的升高。许多例外限制了该比值的应用。然而, 该比值 > 3 及 GGT 过度增加 (超过碱性磷酸酶的 2 倍), 则有较高的意义 (如酒精性肝炎)。

乳酸脱氢酶 LDH 常包括在自动化分析中, 它不是肝细胞损伤的敏感指标, 但却是较好的溶血、心肌梗死或肺梗死的标志。其他的恶性肿瘤累及肝脏时, LDH 迅速升高。

血清蛋白 血清中的蛋白大多数是在肝脏中合成的: α 和 β 球蛋白、白蛋白和凝血因子 (由 B 淋巴细胞产生的 γ 球蛋白不在肝脏合成)。肝细胞还制造特殊的蛋白: α_1 -抗胰蛋白酶 (它在 AAT 缺乏症时缺如)、铜蓝蛋白 (在 Wilson 病时减少) 及转铁蛋白与铁蛋白 (血色病时, 它们分别为铁所饱和及含量升高)。在组织损伤的反应 (如炎症) 时, 上述蛋白和其他一些血清蛋白增加, 由此在急性反应期, 可产生假性的正常或升高的数值。

血清白蛋白是决定血浆胶体渗透压的主要因素, 是多种物质 (如非结合胆红素) 的运载体。其血清浓度取决于合成与降解或丢失的相对速度、血管内外的分布以及血浆容量。成年人正常肝脏每日合成 $10 \sim 15\text{g}$ (0.2mmol) 白蛋白, 占体内总白蛋白库的 3%。它的生物半衰期约为 20 天, 所以其血清水平不能反映急性肝病时的肝细胞功能。血清白蛋白 (及其合成) 水平在慢性肝病 (如肝硬化、腹水) 时降低, 这是因为它分布的容量有扩大的缘故。酒精中毒和营养不良也抑制白蛋白的合成。经肾脏 (肾病综合征)、肠道 (蛋白丢失性胃肠病) 和皮肤 (烧伤等) 的丢失也可导致低蛋白血症。

血清免疫球蛋白在大多数伴有网状内皮系统功能缺陷或血管旁路形成的慢性肝病患者中升高。如不能清除门脉血中源于正常结肠菌丛的暂时的菌血症, 则引起抗原对肝外淋巴组织的慢性刺激和高 γ -球蛋白血症。血清 γ -球蛋白水平在急性肝炎时轻度上升, 慢性活动性肝炎, 特别是在各种自身免疫性肝病时明显升

高。不同类型的血清免疫球蛋白增高的临床意义：原发性胆汁性肝硬化者 IgM 升高，酒精性肝病病人 IgA 上升，慢性活动性肝炎患者 IgG 增高。

抗体 特殊的蛋白质也可助诊。与病毒性肝炎特别相关的是病毒抗原和病毒抗体（参见第 42 节急性病毒性肝炎和第 265 节传染性单核细胞增多症）。

线粒体抗体对几种组织的线粒体内膜的抗原具有直接的拮抗作用。M2 抗原与原发性胆汁性肝硬化最相关，在 95% 以上的原发性胆汁性肝硬化病人阳性。这些多相抗体也出现在 30% 的自身免疫性慢性活动性肝炎和部分药物性肝炎及结缔组织病中。机械性胆系阻塞和原发性硬化性胆管炎时，该抗体呈阴性；因此，尤其是当组织病理学诊断模糊时，线粒体抗体的检测具有重要的诊断价值。

其他抗体出现于自身免疫性慢性活动性肝炎：70% 的该病患者有特异性地抗肌动蛋白的平滑肌抗体；可呈现高滴度的单纯的（弥散的）荧光抗核抗体阳性。有时却出现另外的自身抗体，抗肝肾微粒体抗体（LKM-1Ab）可提示慢性活动性肝炎的亚型。它们都不能确诊和揭示疾病的发生机制。

甲胎蛋白（AFP） 在胎肝合成，哺乳妇女和新生儿可生理性地增高，1 岁的婴儿该蛋白即达正常成人水平（ $<20\text{ng/ml}$ ）。原发性肝细胞肝癌者明显升高；AFP 是一个有价值的普查试验。少数其他病人也 $>400\text{ng/ml}$ ，这包括畸胎瘤、肝胚细胞瘤、少见的来自胃肠道的肝转移，或许还有某些胆管癌。在暴发性肝炎时，AFP 可以 $>1000\text{ng/ml}$ ，而在急、慢性肝炎时只有轻度升高（ $100\sim400\text{ng/ml}$ ）（这些数值可提示肝脏的再生作用）。

凝血酶原时间（PT） PT 涉及到肝脏合成的纤维蛋白原、凝血酶原和 V、Ⅱ和 X 因子的相互作用。凝血酶原、因子Ⅱ和 X（参见第 131 节止血疗法）。PT 可以用绝对时间（秒）表示，也可以与正常对照的比例表示，称其为 INR。凝血酶原转化需要维生素 K；Ⅱ、Ⅸ和 X 因子，或许还有 V 因子的前体经过羧化而激活的过程中需要维生素 K。后者可因摄入不足或吸收不良致缺乏。由于其脂溶性，维生素 K 在肠道的吸收需要胆汁酸盐的存在，而且胆汁淤积时维生素 K 减少。对于 PT 延长者经胃肠道外途径补给维生素 K（如 10mg ）后 24~48 小时其 PT 明显改善，提示维生素 K 的吸收不良是 PT 延长的原因之一。

PT 的测定对发现肝细胞功能的轻度损伤不敏感。但因为凝血因子的生物半寿期较短（约几小时到几日），所以 PT 在急性肝损害时有判定预后的价值。急性病毒性或中毒性肝炎时，PT 较对照组延长 5 秒是暴发性肝功能衰竭的早期指征。

针对肝脏转输和代谢的试验 几个试验可检测肝脏转输有机物和代谢药物的能力。最常用的是胆红素的测定；其他的试验虽较敏感，却复杂、价格昂贵且特异性差。

胆汁酸是特异性的肝脏检查，它只在肝脏内合成，参与组成促使胆汁形成的

原动力，第一次肠肝循环即被肝脏摄取 70% ~ 90%。正常时血清胆汁酸的含量非常低（约 $5\mu\text{mol/L}$ ），对肝胆系疾病其有高的特异性和灵敏度。遗憾的是，血清总胆汁酸浓度的增加既不能帮助鉴别诊断，也不能提示预后。在孤立的高胆红素血症（如 Gilbert 综合征）时，它是正常的。血清中各个胆汁酸的结构分析，可能在胆汁酸治疗胆结石和原发性胆汁性肝硬化的临床试验中具有研究价值。

影像检查

放射核素扫描、超声、CT 和磁共振成像（MRI）已替代了传统的放射学技术（如口服胆囊造影、静脉胆道造影）。有创性的放射线造影（如 ERCP）允许采用复杂的带有外科治疗目的的手段。

腹部平片 只限于鉴定肝脏或胆囊的钙化、不透光的胆石和胆囊内的气体。还可能诊断肝、脾肿大或腹水。

口服胆囊造影 它简单、可靠且非常安全；然而在用造影剂时，有 25% 的病人有腹泻，偶见碘过敏反应。在第二次用造影剂后胆囊不显影者，应排除呕吐、腹泻、幽门梗阻、肠道吸收不良和 Dubin-Johnson 综合征或明显的肝细胞病变情况。它对于胆囊疾病（如胆石症）诊断的灵敏度约为 95%，但特异性较低。相反，当它显影时，胆囊结石和肿瘤容易鉴定和鉴别。另外口服胆囊造影也可分析胆囊管的开放及其到多大范围，以明确胆囊的解剖学和其浓缩功能情况。在研究以胆盐溶石和碎石的疗效时，X 线下的胆囊为造影剂所充填情况是一个重要的标准。用口服胆囊造影分析结石的数目和类型（透光证明是胆固醇结石）较超声更有意义。一般地，因为操作简单和假阴性率较低，超声和胆囊摄片已替代了过去的口服胆囊造影的金标准。胆囊摄片也可更好地分析胆囊充盈和排空情况。

超声波检查（US） US 反映了独立于其功能的形态学变化，是最重要的普查和筛检胆道异常与肝脏损害的调查手段。US 诊断局灶性病变（直径 $> 1\text{cm}$ ）优于弥漫性病变（如脂肪肝和肝硬化）。一般地，囊肿是无回声区，实质性损害（如肿瘤和脓肿）产生回声。因超声的这种功能，使其可引导穿刺抽吸及活检。

超声检查价廉，最安全和对胆系特别是胆囊的显影最灵敏。尽管需要检查者的操作技巧，但该检查对胆囊或胆石病的诊断精确度几达 100%。结石出现带有声带阴影的强回声，且可随重力而移动。结石的大小可较精确地测出，但因重叠的关系，其数目不易肯定。包括胆囊壁增厚、胆囊周围的胆囊周液、撞击胆囊颈部的结石和体检时的胆囊触痛（所谓 Murphy 征）构成了急性胆囊炎的诊断标准。常常可随检查发现胆囊息肉。癌肿是作为一个非特异性的团块而出现的。

US 常为评估胆汁淤积和鉴别肝内外黄疸原因的首选方法。通常胆道无回声，

总胆管直径一般 $<6\text{mm}$ ，随年龄的增长而增大，胆囊切除术后可扩至 10mm 。胆道扩张实际上是肝外阻塞的特征，但胆道正常亦不能排除阻塞，因阻塞可间歇性地出现。US不能精确地测出总胆管的结石，但如果总胆管扩张及发现胆囊结石，则可推断胆道结石的存在。另外US还可检查胰腺、肾脏和血管。如胰头发现肿大或有团块，则显示出胆汁淤积或上腹痛的病因。

超声多普勒 血管的超声多普勒则是由运动的红血细胞反射出的频繁变化的声波而检测的。它显示肝脏血管特别是门静脉的开放情况，并可观察血流方向。它能发现肝移植后的肝动脉血栓，也可检测出异常的血管结构（如门静脉的空洞化等）。

放射核素扫描 包括注入具有放射性的药物，观察肝脏从血液的摄取情况。最常用的是 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。

肝脾扫描使用硫化 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 胶体混悬液，它迅速自血液被网状内皮细胞所摄取。生理状态下其放射活性分布均匀，而有 $>4\text{cm}$ 的占位性病变时（如囊肿、脓肿、转移灶和肝癌），则产生替代了肝细胞的“冷结节”。一般的肝病（如肝硬化或肝炎）出现肝脏不均一的摄取减少和脾脏及骨髓摄取增加的情况。肝静脉阻塞时，肝脏摄取胶体减少，但尾叶除外，因为它被引流入下腔静脉中。对于占位性病变和弥散性实质性病变，US和CT替代了大部分的放射核素扫描检查。

闪烁显像 关于肝胆排泄系统的扫描，闪烁显像使用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的亚氨基乙酰乙酸衍生物，它如同胆红素一样，是从血浆转移到胆汁中的有机离子。该试验需要禁食至少2小时。正常的扫描情况下，放射核素快速、均匀地为肝脏摄取，迅速分泌入肠道，1小时内胆囊和十二指肠显影。在急性胆囊炎（伴有囊-颈管阻塞）时，胆囊不能在1小时内显影。当胆囊显影延迟至1小时甚至24小时或不显影者，最可能的诊断是慢性胆囊炎，遗憾的是也包括一些正常胆囊。某些因素可引起胆囊不显影（如伴有显著的高胆红素血症的胆囊炎、未禁食、禁食超过24小时或某些药物的影响）。

目前闪烁显像也能估计肝胆系的完整性（可了解外科手术或创伤后是否造成了胆漏，这很重要）和解剖情况（如有否先天性胆总管囊肿或了解胆总管小肠吻合术后的情况）。在胆囊切除术后胆道扫描可定量了解胆系的损害程度和帮助确定有否Oddi括约肌功能的失常。在新生儿黄疸，肝胆系的影像学检查可帮助鉴别新生儿肝炎和胆道闭锁。

计算机体层摄影（CT） CT对不同肝损的密度十分敏感。静脉注入造影剂可帮助区别等密度结构，确定血管系统和（间接地）胆道。CT显示肝结构较US更精确，不受脂肪和肠腔内气体的影响。CT对诊断占位性病变（转移性肝癌）特别有价值，当疑及肝外阻塞时，CT能很好地明确胰腺情况。CT还能发现脂肪肝和铁超负荷而引起的肝密度增加。CT检查价格昂贵及有放射性，故常规应用少于US。

磁共振成像 (MRI) MRI 虽较昂贵, 却不失为一令人振奋的实验室技术, 它能以先进的手段确定肿瘤和肝血流情况, 不用造影剂即可识别血管。尽管仍在发展中, MRI 在检测实质性占位性病变时可与 CT 媲美并能使肝周围血管和胆系显现。磁共振胆囊显影正逐渐成为较更多的有创性检查更首选的筛检手段。

术中胆管造影 在剖腹检查时, 向胆囊管或胆总管内直接注入造影剂, 可得到准确的胆管系统的影像。当出现黄疸或疑及总胆管结石时, 该方法可发现胆石。操作上的困难限制了腹腔镜的应用。胆道镜也可使胆管显影。静脉胆管造影因其诊断价值低和有过敏反应的危险, 已让位于 ERCP。

内镜逆行胰胆管造影 (ERCP) ERCP 结合了 (1) 内镜 (参见第 19 节) 可插管到十二指肠第二段处并确认 Vater 壶腹和 (2) X 线检查方法检查注入造影剂到胆和胰腺管道并摄片。该技术应用时在十二指肠降部放置一侧视镜, 找到 Vater 壶腹并插管注入造影剂使胰管和胆系显影, 另外 ERCP 可获得极成功的胆囊和胰腺影像及上消化道和壶腹部周围的影像。它能同时进行活检和外科手术 (如括约肌切开术、胆石取出或放置胆道支架)。ERCP 可为门诊病人所接受, 在操作方面, 其危险性较低 (主要并发症为 3% 的人发生胰腺炎)。它对胰胆疾病的诊断和处理来说是一项革新。在分析迁延性黄疸病情和寻找尽可能小的损伤的外科处理手段时 (如对结石、胆道狭窄、Oddi 括约肌功能失调等) 特别有价值。黄疸和胆汁淤积者, ERCP 分析胆道的状况优于 US。

经皮肝穿胆管造影 (PTC) 包括在荧光屏或 US 监视下以 22 号细针经肝穿刺在总胆管上方肝内胆道周围。PTC 具有较高的诊断率, 但只适用于胆系。可进行一些外科治疗 (如胆系减压、内假体的插入), 但如病变胆道前扩张 (如硬化性胆管炎) 则一般宁愿选择 ERCP。当 ERCP 检查未成功或解剖结构变化 (如胃肠道手术后) 时可选用 PTC。在病损部位较高即在肝门的上方 (肝内) 时, 则 PTC 可与 ERCP 互补。通常 PTC 检查较安全, 但并发症 (如脓毒症、出血和胆汁渗漏) 的发生率高于 ERCP。医师可根据操作熟练程度和具体情况选择 PTC 或 ERCP。

肝活检

经皮肝活检可提供有价值的诊断信息, 其危险性较小而病人不适感较少。局部麻醉在床边进行, 须以抽吸操作活检 (使用 Menghini 针或用一次性锋利的 Jamshedi 针) 或者切割装置 (Trucut——一种 Vim-Silverman 针的改良型)。针通过腋中线前经麻醉的肋间皮肤, 在呼气末的最大浊音点的下方刺入。病人始终躺着并保持呼气状态。快速进入肝脏并抽吸 (Jamshedi) 或以鞘切割 (Trucut)。整个穿刺过程 1~2 秒可产生直径 1mm、长 2cm 的肝脏组织标本。偶尔也有需作第二次插入者; 如果第二或第三次不成功的话, 则要在 US 或 CT 的导引下进针。US 导引下的活检使用的是活枪, 其弹簧机械发出一改良的 Trucut 针, 较少痛楚和有非常高的成功率, 特别适用于局灶性病变或为了避免血管损伤时 (如血管瘤)。

进针后操作者即可有触及肝脏质地的感觉：硬而有砂砾般的感受提示肝硬化。活检组织行常规病理学检查，部分病例做细胞学、冰冻切片和培养检查。疑及 Wilson 病时，可测组织中铜含量。外观显示：标本破碎提示肝硬化，脂肪肝则显示淡黄色和漂浮在甲醛中，癌症呈苍白色。

门诊即可安全地开展肝穿刺活检。活检后监护病人 3~4 小时，最多见的并发症（如腹腔内出血、胆汁性腹膜炎和肝破裂）基本上在此期间出现。因为在 15 天后还可能发生延迟出血，故病人出院后应与医院保持联系（居住同一城市或不远于 1 小时路程的范围内）。平时有右上腹的轻度不适或从横膈膜放射至肩胛，一般的止痛剂能止痛。死亡率低于 0.01%，严重并发症的发生率约 2%。

肝活检的适应证列于表 37-1。US 导引下以细针活检，即使在筛检试验阴性的转移性肝癌病例，至少 60% 可确诊；另有 10% 的患者活检细胞悬液的检查阳性。该检查对淋巴瘤意义不大，且与肝脏受累的临床情况无明显相关。活检对于其他结核等肉芽组织浸润性疾病尤为有用，能澄清肝移植后的移植反应问题（如缺血性损伤、排异反应、胆道疾病和病毒性肝炎等）。

表 37-1 进行肝活检的指征

不明原因的肝脾肿大 不能解释的肝功能异常 酒精性肝病的诊断和分期 药物性肝炎 非典型性肝炎	慢性肝炎的诊断与随访 肝内胆汁淤积 可疑的恶性肿瘤（占位性病变） 不明原因的发热 肝移植后
---	---

检查的局限性包括：（1）须熟练的诊断技术（许多病理学家对活检标本的诊断经验较少）；（2）采样错误（肝炎和其他弥漫性病变时很少取到无代表性的组织，但在肝硬化和占位性病变时取样组织的代表性就很成问题）；（3）不能鉴别肝炎的病因（如病毒或药物引致）；（4）在胆汁淤积病例偶尔出现误诊或不能确诊的情况。

相对禁忌证包括有临床出血倾向或凝血障碍性疾病（PT 超过正常 3 秒或 INR > 1.2、给予维生素 K 无效，出血时间超过 10 分钟）、严重的血小板减少症（ $< 50\,000/\mu\text{l}$ ）、严重的贫血、腹膜炎、明显的腹水、严重的胆道阻塞和膈下或胸腔感染或渗液。

经静脉肝活检是用以 Trucut 细针改良制成的细丝连同导管插入右颈内静脉经右心房直达下腔静脉和肝静脉取活检。针通过肝静脉插进肝脏，测得肝静脉压和嵌入压。虽然获得的标本量较小和操作者须有熟练的血管造影技巧，但该技术甚至可用于血液凝固障碍的病人。除不能合作者外，大多数病人对该项检查的耐受性较好，只需少量镇静剂。有经验的操作者肝活检的成功率 > 95%。并发症发

生率非常低，约0.2%自刺破的肝被膜处流血。一个巴黎的医疗中心报道1000余例该项检查无一死亡。

(邱德凯 房静远 译)

第38节 肝病的临床特征

肝功能紊乱的症状与体征很多，其中部分仅在慢性肝病时出现，而另一部分则在急性和慢性肝病时出现。

黄 疸

黄疸是指由于循环血中胆红素过多而引起的皮肤、巩膜及其他组织黄染

如果是轻微黄疸，最好在自然光下检查巩膜。当血清胆红素水平达到2~2.5mg/dl (34~43 μ mol/L) 时，通常就能看出黄疸。

胆红素代谢概论

血红素分解产生胆色素，其来源包括衰老变形的红细胞和骨髓中未成熟红细胞的血红蛋白以及肝脏和其他组织的血红素蛋白质。目前尚未证明，可利用合成血红素的有机原料直接合成胆红素。胆红素是一种与卟啉和其他四吡化合物密切相关的有色有机阴离子，是一种非水溶性的代谢废物，必须转变成水溶性形式方可排泄。胆红素的代谢主要就在于进行这种转变，其代谢过程包括以下5个步骤：

1. 生成 每天大约产生250~350mg的胆红素，其中70%~80%源于衰老红细胞的破坏，其余20%~30%（早期胆红素）主要源于骨髓及肝脏内的其他血红素蛋白质。血红蛋白的血红素部分在血红素加氧酶的催化下分解为铁和中间产物胆绿，后者再通过另一酶，胆绿素还原酶的催化而转变成胆红素。这些步骤主要在网状内皮系统（单核巨噬系统）细胞内进行。胆红素生成过多最重要的原因是红细胞破坏增多。早期胆红素生成增加则见于某些红细胞生成无效的血液性疾病，但在临床上并非十分重要。

2. 血浆中转运 胆红素因内部氢键连接而不溶于水，非结合胆红素（间接反应胆红素）在血浆中与蛋白质结合并且不能通过肾小球膜，不出现在尿中。在某些情况下，这种结合可减弱（如酸中毒时），而且某些物质（如某些抗生素和水杨酸制剂）可与血红素竞争白蛋白上的结合位点。

3. 肝脏摄取 肝脏摄取胆红素的详细机制尚未阐明。细胞内结合蛋白（如配位基蛋白质或Y蛋白）的重要性尚不清楚。摄取的过程迅速，可能是主动转

运的过程。这一摄取过程不包括所连接的白蛋白的摄取。

4. 结合 游离胆红素在肝脏浓缩并与葡萄糖醛酸结合形成双葡萄糖醛酸胆红素或结合胆红素（即直接反应胆红素）。这种反应是在微粒体内的葡萄糖醛酸基转移酶的催化下进行的，可使胆红素变成水溶性。但在某些特定的情况下，这一反应过程中仅形成单葡萄糖醛酸胆红素，而第二个葡萄糖醛酸基是在胆小管内经不同的酶系统作用而结合的。然而这种观点尚未被广泛接受。此外，除了形成双葡萄糖醛酸胆红素外，还可形成其他形式的结合胆红素，但这些结合胆红素的作用尚未确定。

5. 胆汁排泄 结合胆红素和其他胆汁成分一起分泌到胆小管，而且其他有机阴离子及药物可影响这种复杂的过程。在肠道，细菌使结合胆红素脱去葡萄糖醛酸并将胆红素还原成粪胆素原。其大部分随粪便排出并使大便呈褐色，但亦有相当一部分被吸收入血。重吸收入血的粪胆素原大部分通过胆汁而再分泌，仅极少部分作为尿胆素原经尿排出。此外，肾脏也可排泄双葡萄糖醛酸胆红素，但不排泄非结合胆红素。这可解释为何在肝细胞性或胆汁淤积性黄疸时尿呈深色，而在溶血性黄疸时尿中无胆色素。

黄疸可因上述任何一个环节发生障碍而后引起。胆红素生成增加，肝脏摄取障碍或结合减少均可导致高非结合型胆红素血症，而胆汁排泄障碍则引起高结合型胆红素血症。实际上肝病和胆道阻塞常引起多种功能障碍，从而引发混合型高胆红素血症。此外，当血浆中结合胆红素增加时，其中一部分可与血清白蛋白形成紧密的共价结合。这种与白蛋白结合的部分 δ -胆红素用常规方法测不出，但它们往往是循环血中胆红素的一种主要形式，尤其是在黄疸恢复期常以这种胆红素的形式为主。

较严重的肝胆疾病患者，一般性的胆红素分类没有很高的诊断价值，特别是对鉴别肝细胞性黄疸和阻塞性黄疸时价值不大。只有在怀疑患有可引起黄疸但无肝脏明显异常的疾病时，胆红素的分类测定才有用。

黄疸的诊断

临床和实验室诊断提出了几个特别问题：要明确黄疸是由于溶血，还是由于单纯的胆红素代谢紊乱（不常见）、肝细胞疾病（常见）或胆道阻塞（发生率居中）所致。如果确诊有肝胆疾病，则要弄清是慢性还是急性？是原发于肝脏还是全身系统疾病累及肝脏？是病毒感染、酒精中毒还是药物引起的损伤？是肝内胆汁淤积还是肝外胆汁淤积？是否需要手术治疗？有无并发症出现？这些问题均可通过临床检查、功能测试及组织形态学检查来解决。黄疸误诊的常见原因是：了解病史不够、体检不全面和过分地依赖实验室检查结果。

症状和体征

黄疸时，尿若不呈深色，提示非结合型高胆红素血症。其原因可能是溶血或

Gilbert 综合征而不是肝胆疾病。如果病人出现下文叙述的其他症状和体征则应考虑肝细胞性疾病或胆汁淤积性疾病。门静脉高压体征、腹水、皮肤及内分泌症状通常提示患有慢性而非急性的肝病。病人常在皮肤黄染前即注意到尿色变深，因此尿色的改变能较好地反映黄疸发生的时间。黄疸前突然恶心、呕吐常因急性肝炎或胆总管结石梗阻所致，如病人有腹痛和寒颤则更提示有胆总管梗阻的可能。渐进性厌食或全身不适在许多情况下可能发生，但对酒精性肝病或慢性肝炎的诊断尤其具有重要价值。

除了原发性肝病外，还应考虑全身性疾病。例如，在肝肿大和腹水的病人，颈静脉怒张是心力衰竭或者缩窄性心包炎最重要的体征。病人出现恶液质，肝质地坚硬或凸凹不平常常因转移性肝癌而非肝硬化所致。急性黄疸病人，如果发生弥漫性的淋巴结病，提示传染性单核细胞增多症；而在慢性黄疸病人出现这种情况则可能是淋巴瘤或白血病。肝脾肿大而无其他慢性肝病体征的病人可能患有浸润性疾病（如淋巴瘤或淀粉样变性），不过这时黄疸通常很轻或没有。血吸虫病或疟疾通常在流行地区也有类似临床表现。其他的临床表现和胆汁淤积性黄疸的诊断方法将在下文中讨论。

实验室检查

轻度高胆红素血症时，如转氨酶及碱性磷酸酶水平正常，通常提示溶血或 Gilbert 综合征而非肝病，通过胆红素的分类测定即可确诊。相反，黄疸的严重程度及分类测定不能鉴别肝细胞性黄疸和胆汁淤积性黄疸。转氨酶显著升高（ $>500\text{u}$ ）提示肝炎或急性缺氧性损害，而碱性磷酸酶非显著增加则提示胆汁淤积或浸润性疾病。但是在胆汁淤积或浸润性疾病时，血胆红素一般正常或轻度升高。胆红素水平超过 $25\sim30\text{mg/dl}$ ($428\sim513\mu\text{mol/L}$) 通常提示患有严重的肝病合并溶血或肾功能障碍，因为单纯的肝病很少引起这样严重的黄疸。白蛋白减少及球蛋白增加说明患有慢性肝病而非急性肝病。凝血酶原时间延长如在给予维生素 K ($5\sim10\text{mg}$ 肌注， $2\sim3$ 日) 后得到改善，诊断胆汁淤积性疾病的可能性大于肝细胞性疾病，不过诊断价值十分有限，因为在肝细胞疾病患者给予维生素 K 后也可使凝血酶原时间延长得到改善。

影像学检查对于浸润性和胆汁淤积性疾病的诊断有重要价值（见下文胆汁淤积），腹部超声、CT 扫描和 MRI 常能发现转移性肝癌和其他局灶性肝损害，而且在很大程度上取代了放射核素扫描。然而，上述这些检查方法对弥漫性肝细胞疾病（如肝硬化）的诊断帮助不大，因为其结果往往是非特异性的。放射学检查在诊断胆汁淤积性黄疸上的重要意义将在下文讨论。

经皮肝穿刺活检对黄疸的诊断有重要价值，但不总需要做。腹腔镜可直接检查肝脏和胆囊，而避免了作剖腹探查的创伤。选择性地对有关病人作腹腔镜检查对黄疸的诊疗是有用的。在极少数情况下也需要对某些胆汁淤积性黄疸或原因不明的肝脾肿大者进行诊断性的剖腹探查。这些诊断方法已在第 19 节和第 37 节中

讨论。

胆红素代谢紊乱

(参见第 260 节新生儿代谢问题中的高胆红素血症)

非结合型高胆红素血症

溶血 正常肝脏可代谢比正常水平高的胆红素，但溶血时胆红素生成增加远远超过了肝脏的代偿能力。因为在这种高胆红素血症中非结合型胆红素增多，所以尿中无胆红素。此外，即使是严重的溶血，除非合并肝脏受损，血清胆红素也很少超过 $3\sim 5\text{mg/dl}$ ($51\sim 86\mu\text{mol/L}$)。然而，轻度溶血加上轻微的肝病即可导致十分严重的黄疸。在这种情况下，因胆汁分泌障碍而使高胆红素血症呈混和型(在第 127 节溶血性贫血中讨论)。

Gilbert 综合征 轻度非结合型高胆红素血症是本病唯一有意义的异常改变，往往被误诊为慢性肝炎时才引起临床重视。这种疾病可能是终身性的，但常在年轻是因一些非特异性的主诉而被发现。本病是良性的慢性高胆红素血症中最常见的一种，其发病率为 $3\%\sim 5\%$ ，但以前却很少被注意。虽然这种病人的家庭成员也可能发病，但很难明确遗传模式。

本病的发病机制尚不清楚，似乎与肝脏摄取胆红素功能多方面障碍有关。而且病人血胆红素通常波动在 $2\sim 5\text{mg/dl}$ ($34\sim 86\mu\text{mol/L}$) 范围内，在禁食和其他应激情况下则明显增高。此外，这种病人的葡萄糖醛酸转移酶活性较低，所以该病很可能与十分罕见的 II 型 Crigler-Najjar 综合征有关。虽然在许多病人红细胞寿命轻度缩短，但不足以成为高胆红素血症的原因。

Gilbert 综合征时，肝功能试验正常，尿胆红素缺乏并出现特有的胆红素类型，因此很易与肝炎区别。此外病人缺乏贫血及网织红细胞增加的表现，可借此与溶血相鉴别。这种病人的肝脏无异常的组织学改变，所以无须作活检，要病人放心，告知他们并未患肝病。

Crigler-Najjar 综合征 本病是因葡萄糖醛酸转移酶缺乏引起的罕见的遗传性疾病。它有两种类型：I 型（完全型）系常染色体隐性遗传病，出现严重的高胆红素血症，往往病儿在出生后 1 年内因核黄疸而死亡。II 型（部分型）系常染色体显性遗传病，高胆红素血症较轻 [$<20\text{mg/dl}$ ($342\mu\text{mol/L}$)]，而且病人常可存活至成年亦无神经系统损害。苯巴比妥可诱导部分缺乏的葡萄糖醛酸转移酶的合成，因此能减轻黄疸。

原发性旁路型高胆红素血症 本病是因早期胆红素生成过多而引起的罕见的家族性良性疾病。

非胆汁淤积性结合型高胆红素血症

Dubin-Johnson 综合征 无症状的轻度黄疸是这种少见的常染色体隐性遗传病的特征。其基本缺陷是各种有机阴离子及胆红素排泄障碍。但是胆盐排泄不受影响。与 Gilbert 综合征相反，高胆红素血症是结合型的，因而尿中出现胆红素。此外，由于肝细胞中不明原因地蓄积黑色素样物质，因此肝脏变深变黑，但组织结构仍正常，而且转氨酶和碱性磷酸酶水平通常也不升高。但该病患者尿中常出现特有的粪卟啉异常，伴有其同分异构体 I:III 的比例颠倒，其发生机制尚不清楚。

Rotor 综合征 这种罕见的疾病类似 Dubin-Johnson 综合征，但肝脏没有色素沉着。两种疾病只在某些代谢活动方面有微小差别。

胆汁淤积

(阻塞性黄疸)

胆汁淤积是一种因胆流障碍而引起的临床和生化紊乱的综合征。

因为机械性梗阻有时并不存在，所以称胆汁淤积比阻塞性黄疸更合适。婴儿的胆汁淤积请参见第 261 节。

病因学

胆流障碍可发生在从肝细胞、胆小管到 Vater 壶腹整个通路中的任何一处。临床上区别肝内与肝外的原因是很重要的。

最常见的肝内原因是病毒性肝炎或其他肝炎（参见第 42 节），药物中毒性（参见第 43 节）和酒精性肝病（参见第 40 节）。较少见的原因包括原发性胆汁性肝硬化（参见第 41 节）、妊娠期胆汁淤积（参见第 251 节肝病）、转移性肝癌以及其他一些不常见的疾病。

肝外原因所致的胆汁淤积常见于胆总管结石或胰管癌。其他不常见的原因包括胆总管良性狭窄（常与以前的外科手术有关）、胆管癌、胰腺炎或胰腺假性囊肿以及硬化性胆管炎。

病理生理学

胆流障碍反映胆汁分泌衰竭，即使是机械性梗阻所致的胆汁淤积，机制也十分复杂。参与致病因素可能包括微粒体羟化酶受抑制， Na^+ 、 K^+ -ATP 酶活性减弱，微纤毛功能障碍以及胆道内胆汁成分重吸收增加。正常情况下，微粒体羟化酶可催化生成溶解度低的胆汁酸， Na^+ 、 K^+ -ATP 酶是胆小管内胆流的必需的酶，而微纤毛在胆管的运动功能中起重要作用。

胆汁淤积的病理生理作用体现在胆汁成分反流到体循环而进入全身以及不能进入肠道排泄两方面。其中以胆红素、胆盐及脂质最为重要。胆红素潴留引起混合性高胆红素血症，而且尿中亦出现结合胆红素。大便则因胆红素进入肠道的量少而常呈白色。传统上认为，循环血中的胆盐增加可引起瘙痒，但两者的相关性

并不密切，而且瘙痒的发病机制也未阐明。因为胆盐是脂肪和维生素 K 吸收所必需的物质，所以胆盐排泄障碍可能引起脂肪痢及低凝血酶原血症。如果胆汁淤积持续时间长（如原发性胆汁性肝硬化）就会引起维生素 D 吸收障碍，导致骨质疏松或骨软化。胆固醇和磷脂在体内滞留可引起高脂血症，不过肝脏合成增加以及血浆中的胆固醇的酯化障碍同样也有此作用。甘油三酯一般不受影响，但循环血中可出现一种少见的异常低密度脂蛋白，即所谓脂蛋白 X。

症状和体征

黄疸、深色尿、白色大便及全身性瘙痒是胆汁淤积的临床特点。慢性胆汁淤积可使皮肤变黑并因瘙痒而致表皮脱落，而且发生出血素质、骨痛及皮肤脂质沉着（黄斑瘤或黄瘤）。这些变化均与病因无关，主要因胆汁淤积所致。腹痛、全身症状（如厌食、呕吐、发热）或者其他体征则因原发病因而非胆汁淤积所致。因此，这些表现对于寻找胆汁淤积的病因很有价值。

诊断

临床上，必须鉴别肝内和肝外的胆汁淤积。鉴别时，详细询问病史及体检尤为重要，因为大多数误诊都是不充分的临床检查和过分地依赖实验室检查结果而造成的。如果患者出现肝炎症状、酗酒以及近期内使用致淤胆的药物，或者病人出现慢性肝细胞病的体征（如蜘蛛痣、脾肿大和腹水）均有助于诊断肝内胆汁淤积。胆区或胰区疼痛、寒战或可触及胆囊则可提示肝外胆汁淤积。

实验室检查的诊断价值有限。比较特异的改变是血清碱性磷酸酶水平突出性地增高，但这种变化在肝脏合成增多比因排泄受阻更常见，因而对阐明病因无意义。同样，血清胆红素水平也只反映胆汁淤积的严重性而不是病因。此外，胆红素分类也不能区别胆汁淤积是肝内或肝外原因。转氨酶水平在很大程度上依赖于原发病因，但通常仅轻度增高；如果明显增高提示肝细胞疾病，但偶尔也见于肝外胆汁淤积。尤其是胆总管结石所致的急性梗阻时，转氨酶可明显增高。血清淀粉酶水平升高提示肝外梗阻。给维生素 K 处理后凝血酶原时间延长得到改善，有助于诊断肝外疾病，但也不能排除肝细胞病变的可能，抗线粒体抗体的检出则是原发性胆汁性肝硬化的最有力的证据。

胆道的影像检查十分必要（参见第 37 节）。超声、CT 和 MRI 均无创伤性，而且能可靠地显示因机械梗阻而引起的胆道扩张。但是，没有胆道扩张不一定是肝内胆汁淤积，特别是急性病例更是如此。此外，这两种检查还可提示梗阻的原因。一般地说，超声诊断胆囊结石可靠，而 CT 则诊断胰腺病更好。因为其费用较低，大多数诊疗中心在诊断胆汁淤积时首选超声检查。

ERCP 和 PTC 可直接提供胆管树的放射性摄影图像。这些检查如果可以开展，则对手术前确定肝外梗阻及其部位特别有用。MRI 可直接显影胆管树，其能诊断胆道结石和其他胆管损伤，作为一个无创性检查正逐渐替代 ERCP。

肝活检通常可确诊肝内胆汁淤积。然而分析者如果没有经验也可出现误诊。

肝活检在大多数胆汁淤积病人是安全的，但对于严重或长期肝外梗阻的病人则比较危险。因此，活检前应作超声或CT检查以排除这种危险情况。

除了化脓性胆管炎外，胆汁淤积并非急症。确立诊断应根据临床表现及局部特殊检查而定。如果最初不能确立诊断，首先应作超声（或CT扫描）检查。如果检查结果显示胆道扩张，尤其是病人出现进行性胆汁淤积的表现，诊断胆管有机械梗阻是可靠的。从而可考虑直接的胆管造影（如ERCP、PTC和MRI）。如果超声检查显示胆道扩张不明显，很有可能是肝内病变，应考虑肝活检。

在不能开展上述特殊检查的医疗中心，如病人的临床表现提示有机械性梗阻且胆汁淤积进行性加重时，应考虑剖腹探查。但是在胆汁淤积、患病毒或酒精性肝炎时应注意避免手术。

治疗

肝内淤胆的病人禁忌剖腹手术，一般治疗原发病因就足够了。不可逆疾病如原发性胆汁性肝硬化时出现的瘙痒症往往用消胆胺（可在肠道内结合胆盐）4~16mg/d，分两次使用即可减轻或消除。此外，除非肝细胞有严重损伤，一般出现低凝血酶原血症的病人在肌注维生素K₁5~10mg/d，2~3日后即可改善。久病的病人需补充钙及维生素D，但它们影响延迟代谢性骨病而令人失望。维生素A的供给将防止该脂溶性维生素的缺乏。而用中链甘油三酯部分替代饮食中的脂肪可使严重的脂肪痢减轻。

肝外胆道梗阻通常需要介入治疗：外科、内镜下取石或安置支架和在阻塞（经常是恶性肿瘤）或部分阻塞区引流。对于不能手术的恶性肿瘤的阻塞，进行姑息性的胆汁引流，通常通过经肝脏或内镜放置支架而完成（参见第48节）。总胆管结石嵌留的患者现多以内镜下乳头肌切开取石替代剖腹手术。对于部分大的胆道结石可用碎石术以利碎片的排出，有时它们可自行排出。

（邱德凯 房静远 译）

肝 肿 大

肝肿大提示患有原发性或继发性肝病，但无肝肿大也不能排除患有严重肝病的可能性。

正常人肝下缘常可在右肋弓边缘或稍低处触及，如果能触及病人肝脏，应叩诊确定肝脏上界以排除肝下垂。连续监测肝脏大小对判断预后具有重要价值，例如暴发性肝炎时肝脏急速萎缩和肿瘤转移时肝脏增大均提示预后较差。有触痛的肝脏快速增大可能伴有肝内囊性或实质性出血。

触诊时肝脏的质地与其大小一样重要。正常肝脏质柔软、边缘较锐、表面光滑，这些特征在急性肝炎、肝脏脂肪浸润、肝淤血和早期胆道梗阻引起肝肿大时仍常存在。肝硬化时，肝边缘通常变硬、变钝、而且不规则，偶尔可触及单个硬

化性结节，若能触及明显的包块则提示恶性浸润。肝区摩擦音和杂音尽管少见，却是提示肿瘤存在的另一重要线索。

肝脏触诊时，常因病人焦虑而疑为有肝压痛存在。用冲击诊或压迫肝肋区的方法可很好地引出肝压痛（一种深部痛）。急性肝炎、肝淤血及肝脏恶性肿瘤常伴有肝区压痛，但很少有自发性右上腹不适，偶尔出现剧烈肝区疼痛和压痛时酷似外科急腹症。

门脉高压

门脉高压是指门静脉系统压力升高。

门静脉由肠系膜上静脉和脾静脉汇合而成，它将来自胃肠道、脾脏和胰腺的血液引流入肝脏。门静脉在肝门分成左右两支，在肝内呈节段性分布，其终末微静脉的血液与来自肝动脉的血液在肝窦汇合，并经肝窦通过肝静脉汇入下腔静脉。

门静脉提供肝脏总血流量的 75% 及总氧量的 60%。正常门脉压为 5~10mmHg (7~14cmH₂O)，比下腔静脉压高 4~5mmHg，若超过此界限，则称为门脉高压。

病因学和病理生理学

门脉血流量增加或门脉血流阻力增加均可导致门脉高压，但以门脉血流阻力增加更为常见。门脉血流量增加虽然较为少见，但它常引起肝硬化时的门脉高压，并在血液性疾病引起的巨脾症中起重要作用。门脉阻力增加可由脾静脉或门静脉阻塞（罕见）、肝内本身疾病（常见）或肝静脉流出受阻（罕见）等引起。表 38-1 列出了门脉高压的分类及其最常见的病因。

表 38-1 门脉高压的分类及其主要病因

分类	病 因
肝前性	门静脉或脾静脉血栓形成 门脉血流量增加：动静脉瘘、原发性血液疾病导致的巨脾症
肝 性	窦前性：血吸虫病，其他门脉周围疾病（如原发性胆汁性肝硬化、结节病、先天性肝纤维化），特发性门脉高压 窦 性：各种原因引起的肝硬化 窦后性：静脉闭塞性疾病
肝后性	肝静脉血栓形成（Budd-Chiari 综合征） 下腔静脉膜性梗阻 心源性疾病（如缩窄性心包炎、限制型心肌病）

尽管血吸虫病在一些热带和亚热带国家很流行，但在西方国家，肝硬化仍是门脉高压最常见的原因。肝硬化时，纤维化和再生结节压迫血管，导致血管扭曲，从而使肝窦和终末门静脉阻力增加。传统上认为阻力增加是由固定的解剖学

异常引起的,但近来支持许多潜在性的可逆性因素起主要作用,包括窦细胞的收缩性、血管活性物质(如内皮素、一氧化氮)的产生及影响内脏小动脉的各种全身性神经体液因子。酒精性肝病时,肝细胞肿胀也促成门脉高压。由于门脉高压是这些血液动力学和功能性的改变引起的,故用药物治疗门脉高压是部分可行的。

随着病程进展,可发生门体侧支循环,从而部分减轻门脉高压,但它也引起重要的并发症。最重要的侧支循环发生在远端食管和胃底,出现粘膜下血管突起匍行,即为静脉曲张。这些血管破裂可导致突发性胃肠道出血。腹壁侧支循环常发生,此时可见由脐向四周散射的静脉(海蛇头),表明脐静脉和脐周静脉血流充盈。发生在直肠的侧支循环可导致直肠静脉曲张,易与痔疮混淆。直肠静脉曲张偶尔可发生出血。

门体侧支循环使血流绕过肝脏,减少了肝细胞储备能力,从而使来自肠道的毒性物质直接进入体循环,这是门体性脑病发生的关键因素。门脉高压引起的内脏充血通过改变 Starling 力,对腹水形成有重要作用。胃粘膜充血(门脉高压性胃病)也可发生,引起与静脉曲张无关的急性或慢性失血。

门脉高压常伴有高动力循环,表现为心输出量增加、血容量扩大和全身血管阻力下降,并伴有相应的低血压。其机制非常复杂,包括交感神经张力改变、一氧化氮和其他扩血管物质的产生及一些体液因子如胰高血糖素的活性增强等。

症状和体征

由于门脉高压本身无症状,临床上常由于出现并发症才发现有门脉高压。最重要的并发症是急性曲张静脉出血,常发生于远端食管,胃底较为少见,其他位置则罕见。曲张静脉破裂出血的触发因素不清楚,但门脉压力梯度 $<12\text{mmHg}$ 时,出血几乎不发生。病人的典型症状是突发的无痛性上消化道出血,常表现为大量失血。门脉高压性胃病也可发生急性出血,但更常见的是亚急性和慢性出血。

门体性脑病和腹水是门脉高压的另两个重要并发症(见下文)。脾静脉压升高常引起脾肿大和脾功能亢进,从而导致血小板减少和白细胞减少,但溶血性贫血较为少见,它们与门脉高压的严重程度无明显相关关系。

诊断

诊断门脉高压需测门静脉压力,但因患者临床表现已能满足诊断需要,故临床上很少这样做。测量门脉压力有许多方法,不过均为有创性,有一定风险。也许最好的方法是经颈静脉进行肝静脉插管,将导管楔入一小的肝静脉侧支。除窦前性门脉高压外,该楔压约等于门静脉压力。通过比较未楔入导管的肝静脉的压力,可直接得出肝静脉压力梯度。

在慢性肝病患者,常由于存在侧支循环、脾肿大、腹水及门体性脑病而提示有门脉高压。影像学检查对诊断门脉高压有辅助作用。超声和 CT 常能显示腹内

扩张的静脉，多普勒超声可测定门静脉的开放程度和血流量。有创性的血管放射性检查能提供更详细的资料，但通常无必要。

食管胃底静脉曲张最好通过内镜检查来诊断，这种方法可确定出血发生的风险（如曲张静脉红色征）。门脉高压性胃病的诊断需做内镜检查。

预后

在 80% 的病例，曲张静脉破裂出血可自发性或经治疗后停止。但是本病死亡率很高，常超过 50%，这主要取决于肝病的严重程度而不是出血本身。在肝细胞功能严重受损（如酒精性肝硬化晚期）的病人，出血常是致命的，而在肝功能良好的病人常可恢复。

存活的病例发生曲张静脉再次出血的风险很高，第一、二年通常为 50% ~ 75%。内镜和药物治疗能明显降低再出血风险，但对长期生存率几乎无影响，这可能取决于肝病本身的进展情况。

治疗

曲张静脉破裂出血是威胁生命的急症，其处理是针对三个相互联系的方面，即血容量丢失、伴随的肝功异常和曲张静脉本身。血容量丢失的处理措施包括复苏、输血及监护，最好在 ICU 进行。肝硬化患者肝功异常（如凝血障碍、门体性脑病和电解质紊乱）很常见，尤其在酒精性肝硬化病人，它对预后影响很大，需逐一处理。

急诊上消化道内镜检查很重要，其可排除其他急性出血的原因如胃溃疡，并可直接对出血的曲张静脉进行套扎或硬化处理，这需要专门的技能，但可挽救病人生命。另外可单独或同时应用药物降低门脉压力。血管加压素可收缩内脏血管，0.1~0.4 μ /min 静脉应用能有效地降低门脉压力，但发生心肌和肠系膜缺血的风险很高。同时舌下或静脉应用硝酸甘油，或者用血管加压素的合成类似物—甘氨酸加压素代替血管加压素可降低此风险。最近静脉应用生长抑素或其类似物—奥曲肽具有与血管加压素同样的疗效，但更为安全。奥曲肽比天然的激素作用时间长，为首选药物，使用方法为先 50 μ g 静脉注射，再 50 μ g/h 静脉滴注。

使用三腔两囊管或任一其他类似装置可机械性压迫出血的曲张静脉，但因并发症很多，在大多数情况下已被内镜和药物治疗代替。

如果经上述处理后出血仍不停止或发生再次出血，可行急诊手术使门脉压下降。传统的门腔分流术和类似的分流手术正被经颈静脉肝内门体分流术（TIPS）所代替。TIPS 是一种有创性的在放射线下进行的操作，可在肝内门静脉和肝静脉间放入一支架。TIPS 的近期死亡率比外科分流术低，但随着时间推移，支架常发生狭窄或阻塞，其长期效果尚不知。

在首次出血后存活的病人，经长期的内镜处理和药物治疗可降低再出血的风险。前者包括进行一系列的连续套扎或硬化疗法，以使所有的曲张静脉都消失，

以后再每隔几个月进行一次内镜检查以处理每个再发的曲张静脉。套扎因其较低的风险而优于硬化剂治疗。药物治疗是用 β -受体阻断剂降低门脉压力,此作用主要是通过减少门脉血流量来实现,但此药效果在不同个体间差异很大。首选心得安每日2次或纳多洛尔每日1次,并调整剂量使心率下降约25% (常用剂量约为80~160mg/d)。合用单硝酸异山梨醇酯20~40mg 每日2次可进一步降低门脉压力。长期联合应用内镜与药物治疗的效果与单独使用一种方案相比尽管无显著差异,但可能更有效。对这两种治疗措施无效的患者,可考虑做TIPS或外科分流术。一些经特别选择的病例可进行肝移植术。

在已证实有静脉曲张但尚未发生出血的患者,应采用 β -受体阻断剂进行预防性治疗,已有越来越多的证据表明这可显著降低出血风险。用内镜进行预防性治疗的价值未得到证实。

对于门脉高压性胃病引起的出血,可使用药物降低门脉压力,若无效应考虑分流术。

脾功能亢进引起的与血小板减少和白细胞减少有关的临床问题很少见,这无需特殊治疗,应避免行脾切除。

腹 水

腹水指腹腔内自由流动的液体。

病因学

若有腹水则提示肝病为亚急性或慢性,因为急性肝病(例如尚无并发症的病毒性肝炎、药物反应、胆道梗阻)时不发生腹水。腹水最常见的病因是肝硬化,特别是酒精性肝硬化,其他肝原性病因包括慢性肝炎、尚无肝硬化的重型酒精性肝炎和肝静脉阻塞(Budd-Chiari综合征)。门静脉血栓形成时除非同时存在肝功能损害,否则不会发生腹水。

腹水的非肝源性病因有全身性疾病(如心衰、肾病综合征、严重低白蛋白血症及缩窄性心包炎)引起的全身体液潴留和腹腔内疾病(如癌变和结核性腹膜炎)。甲状腺功能减退偶尔引起明显腹水,胰腺炎则罕见引起大量腹水(胰源性腹水)。肾衰病人特别是进行血液透析的病人偶尔发生无法解释的腹水(肾源性腹水)。

病理生理学

腹水发生机制复杂,尚不完全清楚。肝病时的两个重要因素是低钠血症引起的血清渗透压降低和门脉压力的升高,二者通过改变支配液体经腹膜交换的Starling力而起协同作用。肝淋巴管阻塞也可参与腹水形成。循环血容量通常正常或增加,但肾脏的表现好像患者存在血容量不足及高度钠潴留。有特征意义的是尿钠水平低于5mEq/L。这些现象使人们认为腹水形成过程中最初开始的是液

体漏入腹腔，继发的有效循环血容量降低引起肾钠潴留（充盈不足理论）。但有其他证据表明肾脏可能通过神经或体液机制在启动腹水形成中起主要作用，腹水是钠潴留的结果而不是原因（过度充盈理论）。有些证据表明尽管全身血容量增加，但中心血容量是降低的，前者部分是由全身外周动脉扩张引起的，这结合了上述两个理论。

其他病理生理方面的异常及神经体液因素也参与了肾钠潴留和腹水的发生，这包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活化、交感神经系统张力增强、肾皮质血液分流、一氧化氮合成增加及一些活性物质（如抗利尿激素、激肽、前列腺素和心房利钠因子）合成与代谢发生改变等。这些异常在腹水发生中的作用以及它们之间的相互作用仍不清楚。

症状、体征和诊断

大量腹水可引起非特异性不适和呼吸困难，但少量腹水常无症状。虽然超声或CT能检测到更少量的腹水，但通过腹部叩诊叩出移动性浊音可测出腹水存在。晚期病例可见腹壁紧张，脐变平或突出，并可引出液波。临床体检可将腹水与肥胖、胀气、怀孕或卵巢肿瘤等相鉴别，偶尔患者也需影像学检查和诊断性腹腔穿刺。肝病或腹内疾病引起的腹水通常不伴有外周水肿，即使有外周水肿，前者亦比后者严重，而全身疾病则相反。

如果病因不能确定，应做诊断性腹腔穿刺（参见第19节）。按临床需要，抽取50~100ml腹水进行大体肉眼观察、蛋白水平定量、血细胞计数、细胞学检查、细菌培养、抗酸染色和淀粉酶测定。在大多数病例，腹水透明并呈淡黄色。若外观浑浊，并且中性粒细胞计数超过300~500个/ μ l，则提示有感染，而血性腹水往往提示有肿瘤或结核。腹水呈稀薄牛奶状（乳糜尿），常因淋巴瘤所致。蛋白浓度若低于3g/dl，则支持肝病或全身性疾病的诊断，若高于此浓度则考虑其他疾病，但肝硬化时腹水蛋白浓度偶可高于4g/dl。以血清-腹水白蛋白梯度 >1.1 g/dl为标准，比腹水总蛋白水平指标能更可靠地诊断门脉高压性腹水。

肝硬化腹水，特别是酒精性肝硬化时，有时并发感染而无明显感染途径可查（自发性细菌性腹膜炎）。由于腹水常掩盖腹膜炎的体征，临床诊断较困难，因此在肝硬化患者，若有不能解释的病情恶化及发热现象，特别是伴有腹部不适，需尽早做诊断性腹腔穿刺并做细菌培养。检查结果若发现腹水中性粒细胞计数超过300~500个/ μ l，应进行治疗。病人存活率取决于是否得到早期、有效的抗生素治疗。

治疗

主要是卧床休息和限制饮食中钠盐摄入。饮食中每日钠摄入量应限制在20~40mEq左右，尽管这会影响病人食欲，但在几天内患者就常可产生利尿反应而且很少会引起严重的电解质紊乱。安体舒通每日100~300mg，分2~3次口服常可取得很好的利尿效果，而不出现常见于噻嗪类和其他利尿剂应用引起的严重失

钾副作用。若此药效果不佳，应合用噻嗪类或袢利尿剂（如双氢克尿塞每日50~100mg，或速尿每日40~160mg，分次口服）。若血清钠水平不低于130mmol/L，则无须限制液体摄入。病人体重变化和尿钠测定可反映治疗效果。因腹水的吸收受速率限制，故以每天体重减轻0.5kg左右最为合适。作用强烈的利尿剂可造成血容量丢失，当患者无外周水肿存在时更明显。血容量丢失导致肾衰和电解质紊乱（如低钾血症），又可诱发门体性脑病。饮食中钠摄入量限制不严格常是造成腹水持续不退的原因。

治疗性腹腔穿刺是另一种治疗方法，只要能在腹穿的同时经静脉输入低盐白蛋白（约40g）以防止血容量减少，每天放腹水4~6L是安全的，甚至单独放腹水也很安全。治疗性腹腔穿刺可缩短病人住院日，并很少会引起电解质紊乱和肾衰，但是病人仍需利尿剂治疗并且比那些经常规治疗的病人腹水再发更迅速。

腹水自身回输技术（如LeVeen腹腔静脉分流）常伴有并发症，在治疗顽固性腹水中的作用尚有争议。经颈静脉肝内门体分流术能通过降低门脉压力成功地治疗顽固性腹水，但它是一种有创性方法并且操作复杂，作用还不清楚。

（邱德凯 贾一韬 译）

门体分流性脑病

（肝性脑病；肝昏迷）

门体性脑病是由肝病引起的神经精神综合征，常与门体静脉分流有关。

门体性脑病是病理生理学术语，比肝性脑病和肝昏迷更准确，但临床上三者常通用。

病因学

门体性脑病可见于病毒、药物或毒性物质引起的暴发性肝炎。但门体性脑病更常见于肝硬化和其他慢性肝病，因它们常存在门脉高压引起的广泛门体侧支循环。此外，亦见于门腔分流术或类似的门体吻合术后的患者。

在慢性肝病患者，脑病常为一些特异而又可逆的因素（如胃肠道出血、感染、电解质紊乱，特别是低钾血症、酒精性饮料等）或医源性原因（如应用镇静剂、安定药、止痛药、利尿剂等）所诱发。

发病机制

肝脏可将经门静脉转运来的肠源性毒性物质进行代谢并解毒。肝病时因门脉血流绕过肝细胞或因肝细胞功能严重受损，这些肠源性毒性物质可直接进入体循环。它们对脑有毒性作用，从而导致此临床综合征发生。

引起该综合征的确切的毒性物质尚不清楚，可能是多种毒性物质共同作用的结果。氨是蛋白质分解产物，可能在其中起重要作用。生物胺、短链脂肪酸和其他肠源性毒素亦起一定作用或与氨共同作用。血清芳香族氨基酸水平常升高，支

链氨基酸水平则常降低，不过这可能不是导致门体性脑病的原因。

脑中毒的机制也不清楚。脑血管通透性以及细胞完整性的改变可能起一定的作用，在暴发性肝炎时尤其如此。肝病患者的脑出现异常，对代谢性改变非常敏感，毒性生物胺作为假性神经递质可干扰脑能量代谢并抑制神经冲动传递。 γ -氨基丁酸（GABA）是脑内的主要抑制性神经递质，大量研究支持它参与了门体性脑病的发生。GABA合成增加，而且它和其脑内内源性苯二氮草受体也都有改变。

病理形态学改变表现为星形细胞增生，而神经元几乎无损伤，暴发性肝炎患者常有脑水肿。

症状和体征

人格改变（如行为异常、情绪改变、判断力下降）是常见的早期临床表现，它可在任何明显意识改变发生之前出现。先进的精神运动学测验常能测出临床上尚未发现的异常改变。意识障碍也常发生，早期表现为轻微的睡眠模式改变，或行动迟缓及不爱言语。出现嗜睡、意识障碍、木僵及深度昏迷则提示门体性脑病逐渐进入晚期。构造性失用症是指病人不能重复简单的设计（如一个星状图案），它是门体性脑病的早期特征性征象。典型的病人常可发出一种腥臭性呼吸气味，即肝臭。让病人伸出手臂并使手腕背屈可引出一种特有的扑翼样震颤，但随着昏迷程度的加深，此体征消失而出现反射亢进及巴宾斯基征。焦虑或躁狂可见于暴发性肝病患者或年幼患者，在其他患者中少见。癫痫发作和神经系统定位体征不常见，若有则提示其他疾病（如皮层下血肿）。

诊断

诊断必须以临床表现为基础。门体分流性脑病与肝功能无明确关系，即使轻度脑病患者，脑电图检查也可显示有弥漫性慢波，这有助于早期确诊。脑脊液检查除轻度蛋白水平升高外，常无其他异常。血氨水平常升高，但与病情关系不密切。判断病情严重程度最好依据患者的临床状况而定。

预后

慢性肝病所致的门体分流性脑病，特别是可去除诱因的，往往治疗有效，大多数患者可好转而不留有任何神经系统后遗症。某些病例，特别是门体分流术患者需持续治疗，但很少会出现锥体外束体征或强直性截瘫。暴发性肝炎所致的肝昏迷，病人尽管经精心治疗，病死率仍高达80%。慢性肝功能衰竭晚期病人也常死于门体性脑病。

治疗

应设法找出诱因。病因治疗在轻度脑病患者可取得良好效果。清除肠源性毒素是治疗的另一重点，包括：（1）灌肠以清洁肠道；（2）进非蛋白饮食，同时口服或静脉输入碳水化合物以补充丢失的热量，但轻症病人可每日进20~40g蛋白饮食；（3）口服乳果糖。这种合成的双糖糖浆可改变结肠内的pH值及肠道菌群

并有渗透性导泻作用。开始剂量为 30~45ml, 每日 3 次, 以后改至维持每天 2~3 次软便为宜。昏迷病人可经胃管给予。许多患者喜欢乳梨醇(乳果糖类似物)的味道, 它虽有与乳果糖相似的疗效, 在美国却无此药可供应; (4) 新霉素每日 4~6g, 分 4 次口服, 这有助于减少肠道细菌毒素的产生, 可替代乳果糖使用, 但是肾毒性和耳毒性限制了它的使用, 尤其当患者需长期服用时。乳果糖通常为首选药物, 经胃肠道外给予抗生素通常无效。

镇静剂能加重肝昏迷, 故应禁止使用, 即使对有躁狂症状的病人也不能使用。暴发性肝炎引起的肝昏迷患者, 使用大剂量皮质激素, 或换血疗法及清除循环毒素的方法, 未证实有效。相反, 精心的护理和及时地发现并重视并发症可最大程度地改善病人的存活率。暴发性肝衰患者当病情不断恶化时应及时进行肝移植术, 可挽救患者生命。

其他治疗方法包括应用左旋多巴(正常神经递质的前体)、溴隐亭(多巴胺受体拮抗剂)、静脉输注支链氨基酸或必需氨基酸类似物、氟马西尼(苯二氮草拮抗剂)、苯甲酸钠(增加尿素氮排泄)、前列腺素输注和人工肝支持系统等, 但这些方法均未证实有效。

肝病的其他症状和体征

全身性异常表现

食欲不振和疲乏无力是肝病的常见症状, 这是由肝功能不良引起的。患者可有发热, 这在病毒性或酒精性肝炎患者中尤为常见, 但寒战罕见。黄疸病人若有寒战, 则提示为胆道梗阻伴发胆管炎。严重的食欲不振和恶心特别常见于病毒性或酒精性肝炎患者。患者全身健康状况若明显恶化或出现“肝硬化体型”(即四肢消瘦和蛙状腹), 则表明患者已处于肝硬化晚期。

皮肤及内分泌改变

在慢性肝病患者常可见几种异常皮肤表现, 常见的有蜘蛛痣(蛛状痣)、肝掌和 Dupuytren 挛缩(掌挛缩), 这在酒精性肝硬化患者中尤为常见。血色病时铁与黑色素沉着使皮肤呈暗灰色或青铜色。慢性淤胆时常见皮肤色素斑和因顽固性瘙痒导致的皮肤抓痕及皮肤脂质沉着(黄斑瘤和黄素瘤)。

内分泌紊乱也很常见。肝硬化患者常有糖耐量减低、高胰岛素血症、胰岛素抵抗及高胰高血糖素血症。胰岛素升高反映了肝内降解减少而不是分泌增多, 胰高血糖素则相反。应慎重判断病人的甲状腺功能检查结果, 因为此时肝脏处理甲状腺激素已发生改变并且血浆结合蛋白也已有变化。

性激素代谢紊乱比较复杂。女性慢性肝病患者常有闭经及受孕能力下降, 男

性肝硬化患者，尤其是酒精引起的常表现性腺功能减退（如睾丸萎缩、阳痿和精子生成减少）和女性化（如女性型乳房和女性体型），其生化机制尚不清楚，但下丘脑-垂体轴促性腺激素的储备减少。循环中睾丸酮水平下降，这主要是合成减少所致，另外也与它在外周转化成雌激素增加有关。雌激素水平常升高，但雌二醇水平变化较大，且与临床上女性化表现无明显关系。这些改变在酒精性肝硬化比在其他原因所致的肝硬化更为明显。有证据表明酒精对睾丸有直接毒性作用。

血液学表现

肝病患者常伴有血液学异常。贫血多见，其发病原因包括失血、营养性叶酸缺乏、溶血、酒精引起的骨髓抑制和肝病本身的因素等。门脉高压引起的脾肿大常伴有白细胞和血小板减少。白细胞增多可见于胆管炎、肿瘤、酒精性肝炎和暴发性肝坏死。

凝血障碍常见而又复杂。肝细胞功能障碍及维生素 K 吸收不足常引起肝凝血因子合成功能受损，尤其是维生素 K 依赖的 II、VII、IX、X 因子。患者凝血酶原时间可有异常，这取决于肝细胞功能受损程度。经胃肠外给予植物甲萘醌（维生素 K₁）每日 5~10mg，2~3 天后凝血酶原时间可有改善。血小板减少、弥漫性血管内凝血、异常纤维蛋白原血症也可导致凝血功能障碍。

肾功能障碍和电解质紊乱

肾功能障碍和电解质紊乱常发生，这在伴有腹水的慢性肝病患者中尤为常见。循环中醛固酮增加、肾脏对铵离子滞留导致的对钾离子交换增加、继发性肾小管酸中毒及利尿剂的使用等均可使尿钾排出增加，引起低钾血症。低钾血症的处理包括口服氯化钾并停止使用引起失钾的利尿剂。虽然肾脏有很强的保钠能力，但低钠血症仍常发生。发生低钠血症提示肝病已为晚期，此种低钠血症很难纠正。在低钠血症的发生中，机体总钠量缺失所起的作用远小于相对性水负荷过多所起的作用。钾缺失也参与了低钠血症的发生。适当限制水摄入及补钾对纠正低钠血症有帮助，但对于是否使用利尿剂以增加游离水排泄尚有争议。除非当低钠血症已威胁患者生命或者总钠量缺失明显时，否则静脉应用氯化钠几乎无作用，伴有体液滞留的肝硬化患者应避免静脉应用氯化钠，因为它可加重腹水并且只能暂时升高血钠水平。严重肝功能衰竭患者可因各种代谢及呼吸疾患而发生碱中毒或酸中毒。由于肝脏合成功能障碍，患者血中尿素含量常降低，但若发生消化道出血，则血尿素水平常升高。这是肠道产氨量增加而非肾功能受损所致，因为血肌酐水平通常仍保持正常。

肝病发生肾功能衰竭提示有以下几种可能：（1）肝脏和肾脏两个器官同时受

累（如四氯化碳中毒，很少见）；（2）循环衰竭所致的肾脏灌流量下降，伴有或不伴有明显的急性肾小管坏死；或（3）功能性肾功能衰竭，通常称为“肝肾综合征”。肝肾综合征是一种无明显肾脏形态学异常的进行性肾功能衰竭，常发生于患暴发性肝炎或晚期肝硬化伴腹水的病人。其发病机制尚不清楚，可能与神经、体液因素引起的肾皮质血流改变有关。隐匿的进行性少尿及氮质血症可预示肝肾综合征的发生。肝肾综合征时，尿钠不高以及尿沉渣检查正常，借此可与急性肾小管坏死相鉴别，但仍难以与肾前性氮质血症鉴别，在可疑病例应评定其对扩容的反应。一旦发生肝肾综合征，则为进行性，并最终导致病人死亡，对此尚无有效治疗。肝肾综合征晚期出现的低血压和肾小管坏死可使临床表现复杂化，但尸检时肾脏仍特征性地无明显异常改变。

循环系统的改变

急性肝功能衰竭患者和晚期肝硬化患者可存在高动力循环状态，表现为心输出量增加和心动过速。伴有侧支循环短路形成的肝硬化患者也可见动脉氧饱和度降低并出现杵状指。肝功能衰竭晚期患者常发生低血压，可诱发肾功能衰竭。循环紊乱发生的机制不很清楚，但外周动脉扩张在高动力循环和低血压的发生中可能起一定的作用。特异性肝循环疾病（如 Budd-Chiari 综合征）的讨论见第 46 节。

（邱德凯 贾一韬 译）

第 39 节 脂 肪 肝

（肝脏脂肪变性）

脂肪肝是脂肪在肝细胞内的过多积聚，这种变化是肝脏对损伤产生的最常见的反应。

肝脏是脂质代谢的中心器官，从食物中吸收以及由乳糜微粒或脂肪细胞释放入血的游离脂肪酸（FFA）构成了一个小的可迅速被利用的脂池，而且由此可为空腹动物提供机体所需的全部能量。一些 FFA 通过肝脏摄取，并与肝脏合成的一部分脂肪酸共同构成肝内的脂池，其中少部分在肝内被氧化成 CO_2 供能，而大多数则被迅速掺合到合成脂中去（如甘油三酯、磷脂、糖脂及胆固醇酯）。这些合成脂部分进入缓用脂池，即由细胞的结构脂和贮存脂所构成，大部分甘油三酯则进入一个用于脂蛋白合成的活动脂池，在那儿它们与特异的载脂蛋白结合，合成后的脂蛋白（如极低密度脂蛋白）被分泌入血浆。肝脏对脂肪降解也起作用

(如低密度脂蛋白和乳糜微粒残余物)。

当肝内脂肪积累超过肝脏正常重量的 5% 时则发生脂肪肝。在大脂滴型脂肪肝, 大的脂肪滴充满肝细胞, 使细胞核向周边移位, 肝细胞呈脂肪细胞样镜下观。肝内脂质积聚通常是甘油三酯, 这是因为肝内所有的脂肪酸构成的脂中甘油三酯的转化率最高。肝脏从脂肪组织和食物中摄取 FFA 无限制性, 但肝细胞通过氧化作用、脂化作用及 VLDL 的分泌代谢 FFA 有限制性。

在小脂滴型脂肪肝, 小的脂滴在肝内积聚, 细胞呈泡沫样, 细胞核居中。甘油三酯在细胞器 (如内质网) 中积聚, 表明存在广泛的代谢障碍。由于线粒体的损伤阻碍了 FFA 的氧化及 VLDL 分泌所必需的载脂蛋白的合成受抑制, 导致了甘油三酯的积聚。

在磷脂沉积症, 磷脂的积聚与服用一些药物 (如乙胺碘呋酮) 有关。肝细胞肿大, 呈泡沫样。

病因学

肝脏弥漫性的脂肪变常呈区带性分布, 而且与许多临床上所见的疾病有关。在发达国家, 酗酒、肥胖、糖尿病是大脂滴型脂肪肝最常见的原因, 其他原因包括营养不良 (尤其是伴 kwashiorkor 病的儿童进食蛋白质缺乏饮食)、先天性代谢紊乱 (糖原、半乳糖、酪氨酸或高半胱氨酸)、药物 (如皮质类固醇) 及伴发热的系统性疾病。小脂肪滴型脂肪肝可发生于妊娠急性脂肪肝、Rey 综合征、一些肝脏毒性药物 (丙戊酸、四环素、水杨酸盐) 及先天性代谢缺陷 (如尿素循环酶缺乏或 FFA 在线粒体中的氧化障碍)。

局灶性脂肪肝很少见, 对它的了解也不够。这种脂肪变呈结节性, 而且常位于肝包膜下。在超声或 CT 下, 呈多发性占位特征病变。在肥胖或酒精性肝病患者这种局灶性脂肪变很常见。

发病机制

肝脏中甘油三酯的堆积是由于从 FFA 合成过多或以 VLDL 方式从肝细胞中输出减少所致。甘油三酯合成的增加可能与 FFA 的运输增加或来源增加 (从食物或脂肪组织代谢)、乙酰辅酶 A 合成增加或 FFA 在肝脏氧化减少有关。甘油三酯的清除降低, 与载脂蛋白、磷脂及胆固醇结合减少, 导致 VLDL 分泌减少。

与脂肪肝发病有关的几种可能的机制既可单独作用, 也可共同发挥作用。在肥胖症, 来源于饮食或从脂肪组织中动员的脂肪增加。FFA 氧化降低可能与四氯化碳、黄磷、缺氧及某些维生素缺乏 (如烟酸、核黄素及泛酸) 引起的脂肪肝有关。脂蛋白产生或分泌受阻常常是甘油三酯在肝脏中积聚的主要原因, 而载脂蛋白合成降低是几种中毒性脂肪肝和蛋白质-热卡营养不良性脂肪肝的最主要的发病因素, 蛋白质合成的中毒性抑制, 通过 mRNA 合成或翻译的抑制导致脂肪肝。

在小脂滴型脂肪肝, 甘油三酯、FFA、胆固醇及磷脂以小脂滴形式在亚细胞

器中积聚。虽然不同原因引起的病理及临床特征在某种程度上相一致，但基本致病机制不清。其生化基础可能是线粒体氧化途径的破坏，抑制 FFA 的氧化及 VLDL 装配所需的脂蛋白的合成。

脂肪肝也可由其他中性脂肪的积聚而形成，在 Wolman 病及胆固醇脂贮积症中可发现脂肪及胆固醇（偏振显微镜下的菱形双折射结晶），小到中等的脂肪空泡。在 Niemann-Pick 病中可见肝细胞及 kupffer 细胞中神经鞘磷脂的堆积，细胞呈泡沫样。

病理学

当脂质堆积明显时，肉眼观肝脏增大，表面平滑且苍白。镜下观，肝脏总体结构可正常。甘油三酯沉积并相互融合形成大的脂滴而将细胞核推至周边。在典型的病例中，如酒精性脂肪变性，肝细胞内充满脂肪空泡，将细胞核推至周边，肝细胞外形像大的脂肪细胞（参见第 40 节）。在小脂滴型脂肪变性，在内质网及未融合的次级溶酶体内可见小的脂滴，肝细胞胞浆呈泡沫样，胞核位于中央。

肝毒性物质主要影响蛋白质的合成或蛋白质营养不良导致的肝内脂质聚集主要发生在 1 带（外周）。小脂滴型肝内脂质聚集主要发生于 3 带（中央）。

症状、体征和诊断

大脂滴型脂肪肝常常在体检时因无痛性、平滑而广泛的肝肿大而被发现，多见于酗酒、肥胖或糖尿病病人，也可出现右上腹疼痛、触痛及黄疸，或可能因代谢因素出乎意料地突然死亡的病人，脂肪肝可能是唯一的异常体征。

脂肪肝与其他肝病时常作的生化检测异常常不一致，碱性磷酸酶或转氨酶可轻度升高，超声尤其是 CT 可发现过多的脂肪。脂肪肝可能只有靠肝活检才能诊断。因为脂肪在肝中的积聚可提示肝毒素的作用以及未知疾病或代谢紊乱的存在，所以脂肪肝的诊断可促使对病人作进一步的评估。

非酒精性脂肪肝肝内也有脂肪沉积，常见于肥胖或糖尿病女性病人。在空肠旁路术、营养不良者也可发生，与某些药物（如糖皮质激素、合成的雌激素、乙胺碘呋酮、他莫昔芬）也有关，可出现肝肿大，组织学诊断依赖于大脂滴型脂肪变和小叶炎症，有时伴有纤维化和 Mallory 玻璃样小体。这种情况常常出现在因其他原因作肝活检的病人，如血浆转氨酶升高 2~3 倍而无症状的病人。诊断时要确保没有饮酒。

小脂滴型脂肪肝有明显的症状，如疲乏、恶心、呕吐，其后可迅速出现黄疸、低血糖昏迷和播散性血管内凝血。

预后和治疗

大脂滴型脂肪肝本身无害，通常可逆转。甚至在局灶性病人（如妊娠期脂肪肝，早期分娩可挽救生命）也可发生逆转。酒精性脂肪肝可伴有炎症和坏死（酒精性肝炎）和长期肝损并出现肝硬化。小脂滴型脂肪肝发病较急，若病人存活往往可逆转。

除了去除病因或治疗基础疾病外无特别的治疗方法，甚至肥胖和糖尿病性脂肪肝一般认为也不发展为肝硬化。虽然像酒精或四氯化碳（亦可导致肝坏死）的肝毒性物质最终可导致肝硬化，但是没有脂肪肝可导致肝硬化的直接证据，需要一些其他因素参与。

非酒精性脂肪肝预后多较好，无组织学或临床表现的进一步发展，有些患者可出现肝纤维化并发展为肝硬化。肥胖病人应减轻体重，虽然对其益处尚无证明。未经临床对照的报道表明熊去氧胆酸治疗有效。

第40节 酒精性肝病

由酒精（乙醇）引起的一系列临床综合征及肝脏病理改变。

发病机制

主要因素是和饮酒的剂量、病人的营养状态、遗传和代谢特征有关。酒精性肝病的发展与酗酒的剂量及时间长短存在线性关系，虽然不是所有酗酒者都发生明显的肝损害。10g的酒精相当于30ml 40度的威士忌，100ml 12%的葡萄酒或250ml 5%的啤酒。女性每日饮酒精20g或男性每日饮酒精60g，数年后可使肝脏受损。例如，饮用酒精150~200g/d，持续10~12天，甚至使健康人发生脂肪肝。对于酒精性肝炎，患者每日饮用酒精80g约10年，然而发展至肝硬化的平均界限是每日160g，维持8~10年，持续饮酒对于酒精性肝病的发生是重要的。

由于乙醇不能提供热卡，加上乙醇可使食欲下降和因其对肠道和胰腺的毒性作用导致吸收不良，使营养不良加重。仅有营养不良不导致肝硬化，但是缺乏一种或数种营养因素可加重酒精的作用。

乙醇也是一种肝脏毒素，在肝内代谢可引起肝细胞功能严重紊乱。对酒精性肝病的易患性存在明显的个体差异性（仅有10%~15%的酒精性肝病可发展成肝硬化），而且女性更易患（甚至对体表面积进行调整后），这提示其他因素对酒精性肝病的发生也很重要。原因之一可能是女性胃粘膜中脱氢酶含量较少，使酒精代谢减少。酒精性肝病的发生常有家族倾向，所以遗传因素也与酒精代谢有关，有些患者存在乙醇的氧化障碍。而HLA组织相容性复合体分型也与酒精性肝病有关。机体的免疫状态对酒精性肝病的易感性不起决定作用，但免疫机制（尤其是细胞因子介导）对炎症反应和肝脏损害十分重要。

乙醇代谢

乙醇很易从胃肠道吸收，其中大于90%在肝脏通过乙醇脱氢酶（ADH）和一些微粒体酶（微粒体乙醇氧化系统）进行氧化代谢。酒精不能储存，必须被代谢，乙醇脱氢酶产生乙醛，是酒精的主要代谢产物，并可继续被氧化成乙酸盐。

乙醛对肝脏及其他脏器具有毒性作用，乙醇转变成乙醛及乙醛转变成乙酸盐或乙酰辅酶A的过程中都可产生还原的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)，NADH穿梭于线粒体，NADH与NAD的比值增高使肝内的氧化还原状态发生改变。因此，乙醇代谢可使细胞内环境处于还原状态，从而干扰碳水化合物、脂质代谢及其他一些中间代谢环节。乙醇氧化伴有丙酮酸还原成乳酸，所以可促进高尿酸血症、低血糖和酸中毒的发生。此外，乙醇氧化还伴有草酰乙酸还原成苹果酸，由此可使三羧酸循环活性降低、糖异生作用减弱以及脂肪酸合成增加。

饮酒后， α -磷酸甘油增加，从而加强甘油三酯合成，产生高脂血症。虽然饮酒后机体的耗氧量正常，但原来用于分解脂肪酸的氧被用于乙醇氧化成乙酸，这种利用氧的转变是饮酒后脂类氧化减少而酮体生成增加的机制。此外，乙醇的代谢还能导致肝脏局部代谢活动增强，从而促进肝腺泡Ⅲ带（终末肝静脉周围区）的缺氧性损伤。这些网络作用结果是使机体处于还原状态、蛋白质合成受抑制、脂质氧化增加。

乙醇在酗酒者体内的代谢过程与非酗酒者的代谢过程是否不同尚不明确。但毫无疑问，长期饮酒会引起肝脏的一些适应性反应，包括滑面内质网肥大和肝脏药物代谢酶活性增强。酒精能诱导MEOS，它对酒精的代谢有部分作用，而且还能诱导微粒体P-450，后者与药物代谢有关。所以，临床上酗酒者对酒精及其他一些药物（包括镇静剂、抗忧郁药、抗生素）的耐受性增强，神经性适应能力也增加，它是药物、其他化学品与乙醇之间复杂的相互作用的结果。

病理学

长期饮酒能引起各种肝脏病理学改变，包括从简单的肝内中性脂肪聚积到肝硬化和肝细胞癌。已被广泛接受的概念认为，酒精性肝病的变化规律是脂肪肝-酒精性肝炎-肝硬化。这几种病变往往可部分重叠，而且在很多病人可同时存在，但肝损害的关键性病变是终末肝微静脉周围以及肝窦房间隙的纤维化。根据病理学观点，最好在诊断酒精性肝病的同时将每个病人的具体病理结果描述清楚。

脂肪肝或脂肪变性（参见第39节）是酒精性肝病最早的病理改变，是饮酒所致的最常见的肝脏病变。其肝脏肿大、切面黄，肝脏中增加的脂肪来源于食物、脂肪组织动员的游离脂肪酸以及肝脏中合成和不充分降解、分泌的脂肪。除了再生的细胞区域外，大部分肝细胞内可见大小不等的脂肪小滴。有些融合成较大的液滴（大脂滴型）并占据整个胞浆。脂肪常聚集在3带（中央区）和2带（中间区）。脂肪变性的晚期可出现脂肪空泡，通常位于门静脉周围，脂肪空泡由几个肝细胞内的脂肪滴融合而成。其他特征包括：早期出现的水样变性及巨大的环状线粒体。前者肝细胞呈肿胀的气球样，主要由肝细胞内蛋白质及脂蛋白的释放减少所致，这些细胞常变性和不完整。

酒精性肝炎可出现大脂滴型肝脂肪变以及损伤和坏死（常局灶性）引起的弥漫性炎症反应，有时也发生肝硬化。

Mallory (酒精性玻璃样变性), Mallory 小体是由肿胀肝细胞内的一些胞浆纤维蛋白沉积所致, 其中包含很少的脂肪或不含脂肪。HE 染色时 Mallory 小体看似不规则的紫红色聚集物。Mallory 小体虽然是酒精性肝病的特异病变, 但也见于某些 Wilson 病、印度儿童性肝硬化、小肠旁路术后的肝硬化、原发性胆汁性肝硬化 (或其他原因造成的胆汁淤积)、糖尿病、肥胖症及肝细胞癌。局部对 Mallory 小体及坏死肝细胞可产生多形核反应。此外, 在肝腺泡 III 带可见到肝窦和肝细胞周围的结缔组织。胶原纤维在 Disse 间隙中也能出现, 在肝窦内皮下形成一连续的膜状结构。在这类酒精性肝病中还会出现静脉病变, 有些病人的终末肝微静脉周围明显硬化, 这种病变称为硬化性玻璃样坏死或中央性玻璃样硬化。在发生肝硬化之前这种病变就可引起门脉高压, 而且可能是发生肝硬化的早期表现之一。静脉瘢痕 (常见于静脉受阻疾病) 能导致无明显硬化的门脉高压。

在脂肪肝发展成肝硬化的中间过程中可见到有弥漫性炎性细胞浸润及坏死的酒精性肝炎。细胞坏死及中央带 (III 带) 缺氧会刺激胶原形成。但是在贮脂 Ito 细胞转化成为成纤维细胞时会发生纤维化, 而纤维化可不经酒精性肝炎直接发展为肝硬化。在严重酗酒者中大约 20% 的病人可发生肝硬化, 其肝脏内可见完整的小结节, 正常结构被一些纤维间隔和结节破坏。虽然炎性细胞浸润和脂肪肝是其特征性病变, 组织学变化偶尔也类似慢性活动性肝炎。如果停止酗酒, 而且肝脏发生再生反应, 则可表现为混合性肝硬化 (参见第 41 节)。

在酗酒者中有小于 10% 的病人无论肝脏正常还是发生脂肪肝或肝硬化, 其肝铁含量都升高。铁分布在肝实质细胞和 Kupffer 细胞内, 这似乎与酒精中的铁含量或酗酒时间长短无关, 体内铁的贮存并没有明显升高。

酒精性肝硬化是一种晚期疾病, 10% ~ 20% 的长期慢性大量饮酒的患者可发生。虽然小结节性硬化是脂肪肝和酒精性肝炎的表现, 但在酒精性肝硬化时也很明显。一些存活的肝细胞可再生。肝硬化逐渐从小结节型发展为大结节型, 肝脏出现皱缩、变小。

症状、体征和诊断

患者的临床表现因饮酒的方式、对乙醇的肝细胞毒性作用的个体敏感性以及上述组织损伤的类型不同而有明显的差异。患者可在长时间内没有任何肝脏的症状和体征, 症状一般与饮酒的量和酗酒的时间长短有关, 一般地, 病人往往在 30 多岁时出现明显症状, 而 40 多岁时可出现严重的病变。

仅有脂肪肝的患者通常没有症状, 33% 的患者可出现肝脏肿大, 但表面光滑, 偶尔有触痛。常规的生化检查一般也正常, γ -谷氨酰转肽酶 (GGT) 常增加。还可出现蜘蛛痣以及由酒精中毒直接造成的高雌激素血症和低雄激素血症的症状。

临床上, 可根据病人的临床表现怀疑酒精性肝炎, 但确诊要靠病理学检查。在酒精性肝病临床经过的各个阶段中都可见到相应的组织学损害。酒精性肝炎患

者可出现疲乏、发热、黄疸、右上腹痛、肝脏杂音和肝触痛、肝肿大及白细胞增多，但这些临床表现在败血症、胆囊炎或机械性肝外胆道梗阻时也可出现。

肝硬化也可无临床表现，或有酒精性肝炎的特征或出现明显的并发症：门脉高压伴有脾肿大、腹水、肝肾综合征、肝性脑病甚至肝细胞癌。

实验室检查

虽然常规的血液学和生化检查有时可提示酒精性肝病，但往往是非特异性的，不能作为确诊的依据。酒精性肝病患者可出现各种形态异常的红细胞，包括靶形细胞、巨红细胞、刺状细胞和口形细胞，而且平均细胞容积（MCV）往往增加，这可能是对酗酒者有用的指标，因为 MCV 在停止饮酒后逐渐恢复正常。血小板减少症也很常见，可能由于酒精对骨髓的直接毒性作用或继发脾亢所引起。

在酒精性肝炎时，转氨酶水平中度升高（约为 250u/L），结合的胆红素血症在医院内也会加重。此外，血清丙氨酸转氨酶（ALT）的活性与血清天冬氨酸转氨酶（AST）比较相对要低（这主要是由于 5'-磷酸吡哆醛的丢失所造成），AST 与 ALT 的比值大于 2。血清 GGT 的活性有助于发现酒精性肝病，其价值不在于它有特异性，而在于其在大量酒精摄入和/或酒精性肝病时显著升高。同时测定 MCV、GGT 和碱性磷酸酶可能是诊断慢性酒精性肝病最好的常规联合实验室检查。肝扫描和超声波检查有时对诊断也有帮助。肝活检（参见第 37 节）是唯一可靠的诊断手段，尤其对酒精性肝炎患者。在酒精性肝病时也可出现其他类型的肝脏疾病。

预后和治疗

如果戒酒，非纤维化的肝损害就可恢复，而且酒精性肝炎、纤维化以及肝硬化病人的存活率明显提高。酒精性肝炎对机体的影响可能取决于发生纤维化和肝细胞坏死的程度。另外，硬化性玻璃样坏死是否可逆转还有待研究。

理论上，这种疾病的治疗很简单明了，但实际上要求病人戒酒却很困难。有时病人在疾病严重发作、社会生活打击（如失业、家庭破裂）以及医生的劝告之后而自愿戒酒，这有助于酒精性肝病的许多病变恢复。除此之外，治疗只能是一些非特异的支持疗法。在急性酒精性肝病停药后，需要提供支持性疗法，维持水、电解质平衡，对于有严重的停药后症状的病人需很谨慎地给予镇静剂（如苯二氮草类）。有严重肝病的患者使用过量的镇静剂会诱发肝性脑病（参见第 195 节酒精中毒）。

营养及全身支持疗法由来已久。皮质类固醇类药物用于酒精性肝病的治疗尚有争论，但对于较为严重的肝病，尤其在肝性脑病，可能有较好的疗效。对肝纤维化形成的治疗方法（如秋水仙素、青霉胺）的有效性尚未证实。丙基硫氧嘧啶治疗酒精性肝病可能出现的高代谢血症虽然有效，但未被广泛接受。酒精性肝病并发创伤、感染、胃肠道出血、营养不良、体液滞留和门体性肝性脑病时需要格

外注意，这些将在本手册的其他章节中讨论。

(丘德凯 译)

第41节 慢性肝病

肝纤维化

肝纤维化是由于细胞外基质的形成和降解的平衡失调导致肝内纤维组织的积累，是由于肝内原有的纤维组织的塌陷和凝缩的结果。

病因学

肝纤维化是肝细胞坏死或损伤后常见的反应，纤维化可以由多种因素引起：任何破坏肝脏内环境稳定的过程，尤其是炎症、毒性损害、肝血流改变、肝脏感染（病毒、细菌、真菌、寄生虫）。许多先天性代谢障碍引起物质在肝脏贮积也与肝纤维化有关，包括脂质代谢异常（Gaucher病）、糖原贮积症（尤其是Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ、Ⅸ和Ⅹ型）、 α_1 -抗胰蛋白酶缺陷，外源性物质的积累如铁过度负荷综合征（血色病）、铜沉积病（Wilson病）、导致毒性代谢产物堆积的疾病（如高酪氨酸血症、果糖血症、半乳糖血症）、过氧化物酶异常（Zellweger综合征）。许多化学物质和药物与肝纤维化发生有关（尤其是酒精、甲氨蝶呤、异烟肼、羟苯吡啶、甲基多巴、聚氯乙烯、甲苯磺丁脲、乙胺碘呋酮）。肝内循环紊乱（慢性心衰、Budd-Chiari综合征、静脉闭塞疾病、门静脉栓塞）和胆汁流动阻塞也可导致肝纤维化。最后，肝纤维化也可由先天性异常引起。

发病机制

正常的肝脏是由分布在基质中的肝细胞和肝窦组成的，基质由胶原（主要是Ⅰ型、Ⅲ型和Ⅳ型）和非胶原蛋白组成，后者又包括糖蛋白（纤维连接蛋白、层粘连素）和一些蛋白多糖（硫酸肝素、硫酸软骨素、硫酸角质素、透明质酸）。门静脉腔的成纤维细胞产生胶原、大分子糖蛋白和蛋白多糖。

其他肝细胞（特别是肝细胞和贮脂细胞—Ito细胞、Kupffer细胞和内皮细胞）也能产生细胞外基质成分。贮脂细胞位于Disse腔肝窦内皮细胞下，是成纤维细胞的前体，能够增殖并产生大量的细胞外基质。肝纤维化的形成是肝细胞损伤后胶原活动性沉积的结果，尤其是肝坏死和炎性细胞导致的肝损伤，从这些细胞释放的确切的致肝纤维化因子不明，但可能是多种细胞因子或脂质过氧化产物及Kupffer细胞和活化的巨噬细胞产生的炎性细胞因子。坏死的肝细胞周围有新的成纤维细胞包围，胶原合成增加导致瘢痕形成。活动性胶原产生及正常或新生胶原的降解减少导致肝纤维化。贮脂细胞、Kupffer细胞、内皮细胞在清除Ⅰ型胶原、一些蛋白多糖和变性的胶原中起十分重要的作用，这些细胞的功能变化可

影响肝纤维化的程度。对于病理学家而言,在被动塌陷和缩合的纤维中,纤维组织显得更为明显。

胶原合成的增加和/或降解的减少导致过量的结缔组织的沉积,从而影响肝功能:(1)细胞周围纤维化影响了细胞营养,引起肝细胞萎缩;(2)在 Disse 腔中,纤维细胞沉积在肝窦周围,阻碍了血液中物质进入肝细胞;(3)肝小静脉和门静脉的纤维化使肝脏血流紊乱,肝内静脉阻力增加,从门静脉分支到肝窦,最终至肝静脉,所有三条通路都会累及。

连接门静脉腔和中央静脉的纤维条索引起吻合通道,动脉血不经过正常肝细胞,直接流出肝静脉,进一步使肝功能受损,导致肝细胞坏死,上述这些变化部分或全部存在的程度决定了肝功能受损的程度。例如先天性肝纤维化时大量纤维条索主要累及门脉区,而肝实质受累较少,所以先天性肝纤维化表现为门脉高压,而肝功能保存较好。

诊断和治疗

虽然许多慢性肝脏疾病可发生肝纤维化,但是临床上最终反映肝纤维化的是门脉高压(参见第38节)。

组织学诊断依赖肝活检。通过特殊染色(苯胺蓝、三色染色、银染色),可更容易看到纤维组织。由于肝纤维化是肝损伤的一个信号,其治疗原则通常针对致病原而定。

肝 硬 化

肝硬化是指由纤维组织包绕的再生结节引起的肝脏结构的广泛破坏。

典型的结节通常包含2~4个细胞厚度的肝板和分布稀疏的小静脉。肝硬化病理改变涉及整个肝脏。虽然根据实验设计,在动物实验中,肝纤维化可恢复正常,但广泛肝纤维化,甚至伴有增生结节(肝硬化),通常是不可逆的。人类肝硬化表示永久性破坏,再生结节是一种徒劳的修复过程。

肝纤维化虽然也包括结节和瘢痕形成,导致肝功能损害,但肝纤维化和肝硬化不是同义词。部分结节变形或结节增生(无纤维包绕的结节)及先天性肝纤维化(无再生结节的广泛纤维化)都不是真正的肝硬化。

病因学

在西方国家,肝硬化是45~65岁年龄组人群中仅次于心血管疾病和癌症的死亡病因。许多病例继发于慢性酗酒,在亚洲和非洲,慢性乙型肝炎引起的肝硬化是主要致死病因。

肝硬化的病因学和肝纤维化一致(见上文):感染、毒素、免疫应答的改变、胆汁阻塞、血管紊乱等。丙型肝炎和其他形式的慢性肝炎(慢性活动性自身免疫性肝炎和某些药物性肝炎)也可导致肝硬化。代谢因素包括血色病、Wilson病、

α_1 -抗胰蛋白酶缺乏、半乳糖血症和先天性酪氨酸代谢病，甚至糖尿病也与肝硬化发生有关。胆管长期堵塞（继发性胆汁性肝硬化），慢性静脉血流受阻（如 Budd-Chiari 综合征）及营养不良也可导致肝硬化。无原因的肝硬化称为隐源性肝硬化，由于一些更特异的诊断（如慢性丙型肝炎病毒感染）的出现，隐源性肝硬化的诊断已经减少。原发性胆汁性肝硬化在下章讨论，原发性硬化性胆管炎在第 48 节讨论。

发病机制

肝硬化是多种肝损害的终末期，并以肝纤维化为其最初特征。肝纤维化向肝硬化的发展及肝硬化的形态学变化依赖于肝脏损伤程度、损伤因子的继续存在及肝脏对损伤的反应。肝硬化与损害物质的关系不如其与损伤类型和肝脏的反应之间关系密切。肝脏可能发生急性和严重损害（如肝炎的亚急性坏死），几个月或几年的中等程度损害（胆道阻塞和慢性活动性肝炎）或轻度但持续的损害（酗酒）。细胞因子和肝细胞生长因子（如表皮生长因子）可能与损伤反应相关，包括纤维化和再生结节形成。

在修复过程中，在纤维组织鞘中形成新血管，这些新血管包围了残存的肝细胞结节，并把肝动脉和门静脉与肝小静脉连接起来，从而恢复了肝内循环通路。这些相互连接的血管接纳来自肝窦的血流，并提供了一个相对低容高压的比正常效率差的排放系统，结果导致门脉高压。流向结节的紊乱血流和再生结节对肝小静脉的压迫，也会导致门脉高压。

肝硬化不是静止的，其特征依赖于疾病活动性和分期。肝硬化的形态学分类对于说明其病因几乎无作用。

肝硬化组织病理学分类 小结节型肝硬化以直径 $< 3\text{mm}$ 的小结节及规则的结缔组织条索为特征，而且更典型的是结节中缺乏门脉组织、终末静脉和门静脉。大结节性肝硬化，其特征为结节大小不等（直径自 $3\text{mm} \sim 5\text{cm}$ ），甚至结节中有一些正常的小叶结构（门脉、终末肝静脉），不同厚度的纤维条索包绕大结节，瘢痕中门脉管腔的聚集提示曾发生过肝脏正常组织的塌陷。混合性肝硬化（不完全性肝硬化）具有大、小结节性肝硬化的特征，小结节性肝硬化可导致大结节性及混合性肝硬化，从小结节性肝硬化向大结节性肝硬化转变需要 ≥ 2 年。

症状和体征

肝硬化可导致一些与病因相关的特征（如原发性胆汁性肝硬化可出现瘙痒）及一些主要的并发症：门脉高压静脉出血、腹水或肝功能衰竭，并导致肾功能衰竭和昏迷。

许多肝硬化患者数年没有症状，而有些患者出现全身虚弱、厌食、倦怠和体重减轻。若胆流受阻，黄疸、瘙痒、黄斑瘤则十分明显。营养不良很常见，多继发于厌食、脂肪吸收不良和胆盐分泌减少导致的脂溶性维生素缺乏，酒精相关性肝病、胰腺功能不足可能是一个更重要的因素。更严重的表现是门脉高压引起食

管静脉曲张导致上消化道大出血,有时最早的表现为肝功能衰竭,出现腹水或门脉分流性脑病(参见第38节)。

体检时可触及一个边缘较钝、质地较硬的肝脏,十分典型,但有时候肝脏缩小很难触及,肝硬化结节偶尔能触摸到,门脉高压时可出现腹水和脾脏肿大和静脉侧支循环。其他一些临床体征可提示慢性肝脏病变,尤其是酒精性肝病,但无特异性,如肌肉萎缩、肝掌、掌挛缩病、蜘蛛痣(<10 是正常的)、男性乳房发育、腮腺肿大、脱发、睾丸萎缩和周围神经炎。

并发症

肝硬化的许多并发症都继发于门脉高压,因为门脉高压导致门静脉系统至体循环的侧支循环。门脉高压时,脾肿大,导致脾功能亢进(参见第141节),食管和胃侧支循环形成静脉曲张。食管静脉曲张,其次是胃底静脉曲张,特别容易大量出血和引起肝功能障碍。另一个并发症是低氧血症,氧饱和度降低,常继发于肺内分流,通气-弥散失衡以及氧弥散能力的下降。此外门脉高压、门体分流、其他循环障碍都可引起黄疸、腹水、肾功能衰竭和肝性脑病。最后,慢性乙型肝炎或丙型肝炎、血色病和长期的糖原贮积疾病引起的肝硬化,常并发肝细胞癌。

诊断

肝硬化时常规的肝功能实验室检查可能正常,血清白蛋白下降及凝血时间延长可直接反映肝功能受损。在许多型慢性肝病血清球蛋白增加,转氨酶常中度升高,而碱性磷酸酶可正常或升高,尤其在胆汁阻塞时升高。胆红素常正常,贫血较常见,多为正细胞性贫血,但也可由于慢性消化道出血呈小细胞性、低血红蛋白性贫血。在酗酒患者可由于叶酸缺乏导致大细胞性贫血,或由于脾功能亢进出现溶血性贫血。酒精可直接抑制骨髓,脾功能亢进亦可导致白细胞和血小板降低。

用 ^{99m}Tc 锝硫化胶核素扫描提示肝脏摄取同位素不规则,脾脏和骨髓摄取增加。超声检查可显示结构的异常,提示肝硬化,证实肝、脾肿大,显示门脉高压的特征:门脉或脾静脉扩张或阻塞及食管静脉曲张的存在。多普勒超声可证明门脉血流增加。CT可更好地评价血色病肝脏大小和结构、密度。食管静脉曲张可通过内镜确诊。

预后和治疗

由于病因不同,因此很难估计肝硬化的预后。一般来讲,当主要并发症(呕血、腹水、肝性脑病)存在时,预后较差。对于严重肝硬化患者,肝移植的问世,改善了这些患者的长期预后。

一般来讲,肝硬化以支持疗法为主:停用毒性药物,注意营养(包括维生素的补充),处理并发症。针对改变胶原产物的特异性治疗还有待于评估。皮质类固醇激素具有降低前胶原 mRNA 水平和抗炎作用;青霉胺能干预胶原的交叉连接;秋水仙素能抑制胶原微管的聚合作用,它们都正被用于肝硬化的治疗。但皮质类固醇激素和青霉胺长期应用毒性较大。此外,对秋水仙素减少胶原积累的作

用也有争论。新的制剂（ γ -干扰素、酮戊二酸类似物和前列腺素类似物）能减少胶原形成，且毒性最小。其他抗炎制剂（如硫唑嘌呤）在免疫介导的肝损害中有一些作用。上述疗效都不确切，都未作为任何一型肝硬化的常规治疗。

原发性胆汁性肝硬化

原发性胆汁性肝硬化（PBC）是肝内胆管进行性破坏并以慢性胆汁淤积为主要特征的不明原因的疾病。

发病机制

原发性胆汁性肝硬化经历四个典型的发展阶段，Ⅰ期是正常的胆管发生糜烂伴有片状炎症及间隔和小叶间胆管破坏，也可发现肉芽肿。Ⅱ期接着发生胆管增生，门管区开始被破坏，炎症向肝实质扩散，胆管大量增生，门脉周围纤维化形成。Ⅲ期胆管增生及炎症程度降低，纤维条索与门管区相连，Ⅰ带内出现明显的胆汁淤积和 Mallory 玻璃样变。Ⅳ期出现坚硬、规则、胆汁染色明显的再生小结，形成肝硬化。如果无肉芽肿及特征性的胆管病变就很难将原发性胆汁性肝硬化与其他类型的肝硬化相区别。与组织学分期有关的问题是，上述各期之间有明显的重叠，尤其是Ⅱ、Ⅲ期，并且分期可能不反映临床状况（如一个Ⅲ期病变的病人可能无临床表现）。

症状和体征

尽管原发性胆汁性肝硬化在各年龄组男女人群中都可发生，但90%以上发生在35~70岁的女性病人，而且往往潜隐发病。大约50%的病人在发现时无症状，仅在常规血清生化检查时出现异常。在约50%的病人，皮肤瘙痒和/或原因不明的疲倦是最初的症状，而且可能在几个月甚至几年后才出现其他临床表现。大约50%的病人肝脏肿大、坚硬、但无触痛；25%的病人脾脏肿大；约15%的病人同时出现皮肤黄瘤和黄斑瘤；10%的病人发生色素过度沉着；20%的病人出现黄疸，并随着时间进展，与其他症状合并存在。其他可能出现的临床表现包括杵状指、代谢性骨病（如骨质疏松）、外周神经病、肾小管酸中度和脂肪泻（由于胆汁淤积和胰腺分泌功能障碍引起）。随着病情的进展，肝硬化的所有特征及并发症都可出现。原发性胆汁性肝硬化常与自身免疫性疾病有关（如类风湿关节炎、硬皮病、干燥综合征和自身免疫性甲状腺炎）。

实验室检查

该病的早期实验室检查结果表现为胆汁淤积的特征，而且伴有碱性磷酸酶和 γ -谷氨酰转氨酶与血清胆红素和转氨酶不成比例地升高。事实上，血清胆红素水平在原发性胆汁性肝硬化早期往往正常。血清胆固醇和脂蛋白常常升高，血清白蛋白在疾病早期正常，球蛋白常常升高，尤其是血清IgM呈特征性升高，针对线粒体内膜某一成分的抗线粒体抗体对于诊断非常重要（>95%的病人可出现），

但在自身免疫性慢性活动性肝炎中也可检测到。

诊断和预后

要鉴别诊断的疾病包括：肝外胆道梗阻、慢性活动性肝炎、原发性硬化性胆管炎、药物性胆汁淤积。有可能治愈的肝外胆道梗阻要尽早排除。超声检查及某些情况下 ERCP 检查也有必要。肝活检可以确诊，但往往是非特异性的。少数情况下需作诊断性剖腹探查术。

原发性胆汁性肝硬化的发展过程各不相同，可数年不影响病人的生活质量，无临床表现的病人在 2~7 年后可出现症状，病情缓慢进展提示病人可长期存活。有些病人 10~15 年仅有轻微的症状，其他在 3~5 年恶化。血清胆红素增高，伴有自身免疫紊乱，组织学变化不断进展提示预后不良。胆红素 $>6\text{mg/dl}$ ($100\text{ }\mu\text{mol/L}$) 生存时间 <2 年。当瘙痒消失，黄斑瘤萎缩，血清胆固醇下降，提示预后良好。原发性胆汁性肝硬化的最终表现与其他类型肝硬化相似：门脉高压和食道静脉曲张、腹水、肝、肾功能衰竭等。

治疗

无特异性治疗。皮肤瘙痒可用消胆胺控制，每日 6~12g，分次口服。骨质疏松尤其难以治疗，雌激素可能有一些效果。脂肪痢的病人需补充 Ca 和维生素 A、D 和 K，以防止它们的缺乏。原发性胆汁性肝硬化并发症的治疗与其他类型肝硬化相同。皮质类固醇激素已被应用，但一般认为应忌用，因为皮质类固醇激素可加重骨质疏松。在许多临床实验中，其他免疫抑制剂的应用也未能提高病人的生活质量或延长其寿命。秋水仙素 0.6mg，每日 2 次，可减轻肝纤维化，可能有一定的作用。熊去氧胆酸每日 10mg/kg 可改善肝功能，提高生存率，延迟肝移植。原发性胆汁性肝硬化是肝移植的最好指征之一，其疗效较好。

α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症

α_1 -抗胰蛋白酶是肝脏产生的一种糖蛋白，是人体内血清蛋白溶解酶（如胰蛋白酶）的主要抑制物。唾液、十二指肠液、呼吸道分泌物、泪液、鼻腔分泌物和脑脊液中都含有 α_1 -抗胰蛋白酶。 α_1 -抗胰蛋白酶基因位于第 14 号染色体，70 位等位基因调控其合成。PiZZ 型组合，后果极为严重，导致血清 α_1 -抗胰蛋白酶的活性极度降低。这些病人至成人期易发展为广泛的肺气肿和严重的肝疾病。

PiZZ 纯合子导致肝损伤的机制不明，仅仅当有 α_1 -抗胰蛋白酶在肝内积聚时才诱发肝病，可能与 α_1 -抗胰蛋白酶类似物的堆积有关，如聚合的 ZZ 蛋白。由于蛋白酶的活性，尤其是弹性蛋白酶的活性未被抑制，导致肝细胞的破坏。

α_1 -抗胰蛋白酶缺乏，导致活性未被抑制的蛋白酶损害肺脏， α_1 -抗胰蛋白酶血清水平越低，肺气肿越易发生（参见第 68 节），尤其是当与环境因素如吸烟等合并存在时，肺部症状多在病人 30 岁左右时发生。

症状和诊断

α_1 -抗胰蛋白酶缺乏在儿童期表现为肝病，在成人表现为肺气肿，老年人表现为肝硬化。许多病人在病程中的少数几个月内表现为胆汁淤积和肝炎，一些病人可能死亡，但大多数病人存活，儿童在后期出现局灶性肝肿大，并发展为肝硬化及成人早期的后遗症。

许多 PiZZ 纯合子的病人最终可出现肝病的表现，新生儿肝炎是 PiZZ 纯合子 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏的最早表现。大约 25% 的病人发展为肝硬化和门脉高压，并在 12 岁前死于肝硬化的并发症。25% 的病人在 20 岁之前死亡，25% 出现肝纤维化和轻微的肝功能障碍，存活至成年期，然而也有 25% 的病人无疾病进展的表现。部分无新生儿肝炎的 PiZZ 纯合子的长期预后尚不清楚。

虽然成人 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症不常见，但可导致慢性肺气肿（60% 的患者）和肝硬化（12% 的患者）。这两种情况常常不合并存在，肝硬化可为小叶性 or 大叶性，最终发展为肝癌。在成年期，第一次出现的肝病往往与新生儿黄疸有关。

血清球蛋白水平下降，尤其是 α_1 -抗胰蛋白酶水平下降是其特征性改变。肝活检 HE 染色发现嗜酸性小体可以确诊，这些小体 PAS 亦阳性。

胆汁淤积的新生儿可能出现无明显炎性细胞浸润的肝细胞损伤，伴胆管增生的门周纤维化或胆管发育不良。肝硬化是后期的表现。 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症的产前诊断依赖于羊膜穿刺术或绒毛活检，在细胞内可检出 Z 等位基因，但并不能预测肺气肿和肝硬化的发生。

治疗

正规治疗应针对肺部疾病进行，措施包括戒烟，去除可导致呼吸道阻塞的因素，预防支气管肺部感染及全身健康的评价，目前尚无刺激 α_1 -抗胰蛋白酶产生或替代 α_1 -抗胰蛋白酶的治疗措施。对于严重的肝损害，肝移植是唯一有效的治疗方法，肝移植后受体可获得供体的表型，移植的肝脏可产生正常的 α_1 -抗胰蛋白酶。

第 42 节 肝 炎

肝炎是指累及所有肝腺泡的弥散或片状肝细胞坏死为特征的肝内炎症过程。

肝炎的主要病因是特异性的肝炎病毒、酒精和药物（参见第 40 节和 43 节）。其他少见的病因包括其他病毒（传染性单核细胞增多症、黄热病、巨细胞病毒感染）和钩端螺旋体病。寄生虫感染（血吸虫病、疟疾和阿米巴病）也会影响肝脏，但不引起真正的肝炎。化脓性感染和肝脓肿通常也与肝炎分开讨论。累及肝脏的结核或其他肉芽肿性浸润时被称为“肉芽肿性肝炎”，但这种肝炎具有不同于弥漫性肝炎的临床、生化和组织学特征（参见第 45 节）。

许多全身性感染和其他疾病也可引起小面积的局灶性肝坏死和炎症, 这种非特异性反应性肝炎能引起轻度肝功能异常, 但通常是无症状的。

非传染性肝炎和某些肝脏感染在具体章节中讨论, 对其中某些内容归纳在表 42-1 中。

表 42-1 某些与肝脏炎性有关的疾病或病原体

疾病或病原体	特 征
病毒	
E-B 病毒	传染性单核细胞增多。临床上伴有黄疸的肝炎患者占 5% ~ 10%; 90% ~ 95% 患者仅有亚临床性肝脏受累, 是年轻人患急性肝炎的重要原因
黄热病	黄疸并伴有全身中毒症状、出血、无炎症反应性的肝坏死
巨细胞病毒	新生儿期: 肝肿大、黄疸、先天性缺陷 成人期: 单核细胞增多, 出现类似肝炎的症状, 而且可在输血后发生
其他	偶见于单纯性疱疹、埃可病毒、柯萨奇病毒、麻疹、风疹及水痘感染发生的肝炎
细菌	
结核病	常累及肝脏, 有肉芽肿浸润, 常为亚临床型; 很少出现黄疸, 碱性磷酸酶不成比例增高
放线菌病	肝脏有肉芽肿反应并伴有进行性坏死性脓肿
化脓性脓肿	化脓性门静脉炎、胆管炎, 经血行或直接播散引起的肝内严重感染, 包括各种微生物特别是革兰氏阴性菌和厌氧菌。患者中有中毒症状, 但肝功能仅轻度异常。此病应与阿米巴脓肿区别, 而且可通过外科手术引流或在超声指导下吸出脓液
其他	常见于多系统感染, 肝炎呈小局灶性, 通常无明显临床症状
真菌	
组织胞浆菌病	肝脏与脾脏有肉芽肿, 通常无明显临床症状, 可随钙化而痊愈
其他	有时在隐球菌病、球孢子菌病、芽生菌病时出现肉芽肿浸润
原虫	
阿米巴病	是一种重要的肝脏疾病, 常常没有明显的痢疾症状。通常肝内存在液化的大脓肿, 患者肝肿大, 有触痛, 轻度肝功能障碍, 需与化脓性肝脓肿鉴别
疟疾	为流行区内肝脾肿大的主要原因, 除非出现活动性溶血, 患者一般无黄疸或仅有轻度黄疸
弓形虫病	经胎盘传播, 新生儿期即有黄疸, 而且出现中枢神经系统或其他全身性症状
黑热病	寄生虫在网状内皮系统浸润, 肝脾肿大
蠕虫	
血吸虫	因对虫卵反应产生门脉周围肉芽肿, 进行性肝脾肿大。管状纤维化、门脉高压、静脉曲张、肝细胞功能良好, 非真正的肝硬化
支睾吸虫病	常有胆道感染, 可发生胆管炎、胆道结石、胆道癌
片吸虫病	急性: 轻度肝肿大、发热、嗜伊红细胞增多; 慢性: 胆道纤维化, 胆管炎

续表

疾病或病原体	特 征
棘球蚴病	有一个或多个包囊, 边缘常钙化, 囊可能较大, 但无明显临床症状, 肝功能正常, 囊破裂可使内容物进入腹腔或胆道
蛔虫病	成虫可引起胆道梗阻, 幼虫可引起肝实质性肉芽肿
弓蛔虫病	出现内脏幼虫移行综合征, 肉芽肿性肝肿大, 嗜伊红细胞增多症
螺旋体	
钩端螺旋体病	急性发热, 全身衰竭、黄疸、出血、肾损害, 尽管有严重黄疸, 但肝坏死常较轻
梅毒	先天性: 新生儿期肝脾肿大并有纤维化; 获得性: 第二期出现各种类型的肝炎; 第三期肝内出现不规则的梅毒瘢痕
回归热	<i>Borrelia</i> 螺旋体感染, 有全身性症状, 肝肿大, 有时出现黄疸
不明原因的疾病	
类肉瘤病	常有肉芽肿性浸润; 通常无临床症状, 黄疸少见, 偶尔出现进行性肝炎伴瘢痕形成及门脉高压
特发性肉芽肿性肝炎	不明原因引起的活动性慢性肉芽肿浸润 (也可能为类肉瘤病的变型?), 全身症状有发热、不适
溃疡性结肠炎, 克罗恩病	可引起各种肝病, 特别是在溃疡性结肠炎时, 包括: 门周炎症 (胆管周围炎)、硬化性胆管炎、胆管癌、自身免疫性肝炎。在这种情况下, 肠道疾病的活动性及对肠道疾病的治疗对肝病无明显影响

急性病毒性肝炎

急性病毒性肝炎是指由特异的嗜肝细胞病毒引起的广泛的肝脏炎症性疾病。

(参见第 260 节新生儿乙型肝炎病毒感染)

这些常见的、重要的、全世界分布的疾病虽然具有同样的临床、生化和形态学的特征, 但却是由不同的病毒引起。

病因学和病毒特征

至少有 6 种不同的病毒 (表 42-2) 可引起病毒性肝炎, 由其他病毒引起的肝脏感染 (如 E-B 病毒、黄热病毒、巨细胞病毒), 不包括在通常所称的急性病毒性肝炎的范围内, 往往进行单独讨论。

甲型肝炎病毒 (HAV) 是一种单链的微小 RNA 病毒, 只有在急性感染期才可在血清中、粪便中或肝脏中发现病毒抗原。在疾病的早期出现 IgM 抗体, 并在几周内消失, IgG 抗体接着出现并持续一生 (抗 HA), IgM 抗体是急性感染的标志, 而 IgG 抗体仅表示曾感染过甲肝病毒, 以及对再次感染有免疫力。急性感染后病毒会消失, 与乙型肝炎和丙型肝炎不同的是, 甲型肝炎没有慢性携带状态, 也不会引起慢性活动性肝炎或肝硬化。

乙型肝炎病毒 (HBV) 是最具有特点和最复杂的病毒, 感染颗粒 (Dane 颗粒) 由内核和壳组成。内核有环状双链 DNA 和 DNA 多聚酶; 它在受染肝细胞内

表 42-2 肝炎的分型

因 子	甲肝病毒	乙肝病毒	丙肝病毒	丁肝病毒	戊肝病毒	庚肝病毒
核酸	RNA	DNA	RNA	*	RNA	RNA
血清学标志	抗 HA-IgM	HBsAg	抗 HCV	抗 HDV	抗 HEV	—
主要传播途径	粪-口	血液	血液	针	水	?
流行性	有	无	无	无	有	?
慢性化	无	有	有	有	无	有
肝癌	无	有	有	有	无	?

* 不完全 RNA, 复制需要 HBV 的存在。

HBsAg = 乙肝病毒表面抗原; — = 无试剂盒诊断; ? = 未知

复制。外壳留在细胞浆中, 而且不知何故还可大量产生, 这种外壳可以用免疫学方法在血清中以乙型肝炎表面抗原 (以前称为澳大利亚抗原) 的形式被检测出来。

至少有三种不同的抗原-抗体系统与 HBV 有关。

1. 乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg), 该抗原与病毒外面的外壳有关, 血清中出现这种抗原通常是乙型肝炎病毒急性感染的依据, 而且提示患者的血液具有传染性。HBsAg 的几种亚抗原具有流行病学意义, 但无临床意义。该抗原在感染的潜伏期即可查出, 通常在临床或生化改变前 1~6 周就出现阳性而且在恢复期消失。与该抗原相应的保护性抗体 (抗 HBs 抗体) 在临床症状恢复后的数周或数月后才出现; 而且一旦出现后往往终身存在。因此, 该抗体阳性表示患者过去已经感染过乙肝病毒, 而且具有相对的抵抗力。大约 10% 的患者在急性感染期后 HBsAg 阳性存在, 但无相应抗体产生, 这些患者常发展成慢性肝炎或无症状的携带者。

2. 核心抗原 (HBcAg) 与病毒内核相关。在被感染的肝细胞内可检出。除了用特殊技术粉碎 Dane 颗粒, HBcAg 一般在血清中不能检出。抗核抗体 (抗 HBc 抗体) 常在临床发作时逐渐出现, 然后其滴度逐渐下降, 通常可持续数年或终身。抗 HBc 抗体和抗乙肝病毒表面抗体一起存在时, 除了表明患者曾受乙肝病毒感染外并无其他特殊意义。在慢性 HBsAg 携带者也可检出这种抗体, 并有一定的规律性, 但这种患者不出现抗乙型肝炎病毒表面抗原的反应。慢性感染时, 患者体内抗核抗体属 IgG 类, 但在急性感染时, 抗核抗体则主要是 IgM 型。有时 IgM 型抗体仅仅是近期内乙型肝炎病毒感染的一个标志, 而且反映了 HBsAg 消失和 HBs 抗体出现之间的一个间隙期 (开窗期)。

3. e 抗原 (HBeAg) 是来源于病毒核心的一种多肽, 仅在 HBsAg 阳性血清可以检测到, 它与病毒 DNA 多聚酶的形成相平行。它的存在反映病毒在活动性复制, 其血液传染性大, 并容易进展成慢性肝炎。相反, 相应抗体 (抗 HBe) 阳

性提示传染性相对较低,也提示一个良好的预后。

丁型肝炎病毒(HDV),或 δ 颗粒是一种特殊的RNA缺陷病毒,它只能在HBV存在的情况下才能复制,而不能单独复制。丁型肝炎病毒不是与乙型肝炎病毒同时感染,就是在乙型肝炎的基础上继发感染。受染的肝细胞内含有被乙型肝炎病毒表面抗原外壳包被的 δ 颗粒,该病毒感染的流行是全球性的,而且在许多国家随地区而异。吸毒者的风险较高,但与HBV不同的是这种病毒还没有侵犯同性恋者。临床上,HDV感染的典型表现是异常严重的乙型肝炎(50%的暴发型乙型肝炎病毒感染与HDV合并感染有关),乙肝携带者的病情急剧加重,以及乙型肝炎病情进行性加重。

丙型肝炎病毒(HCV),现在已经知道是以前所谓的非甲非乙型肝炎的主要病因。这种单链、类黄病毒RNA病毒是导致输血后或散在的非甲非乙型肝炎流行的主要病因,依据氨基酸序列(基因型)的不同可分为许多亚型,这些亚型依地理位置变化,致病毒力也不相同。在被感染的病人,随着时间的推移,HCV的氨基酸结构也会发生改变,这种特征阻碍了HCV疫苗的研制。

即使在急性感染期,许多丙型肝炎患者无临床症状。HCV感染转变成慢性的发生率(约75%)显著高于乙型肝炎。所以,外表上看似健康的患者,通过检测抗HCV,常常不能发现丙型肝炎的存在。

戊型肝炎病毒(HEV)是一种RNA病毒,与急性流行性肝炎的发生有关,常常经水源传播。几乎所有发展中国家已有暴发。感染可能是严重的,尤其是孕妇,但不转为慢性,尚未发现慢性携带者。

庚型肝炎病毒(HGV)是一种新的类黄病毒病毒,在一些非甲非戊型肝炎患者中可检测到。HGV可能经血行传播,与一些慢性肝炎的发生相关。HGV和其他未被发现的病毒在一些无法解释的肝炎中的作用仍不清楚。

流行病学

甲型肝炎病毒主要经粪-口传染,也可通过血液和分泌物传染。在潜伏期粪便中有病毒排出,而且常在临床症状出现后几日,大便中即停止排出病毒。因此当临床确诊时,传染期已过。这种病毒通常通过水和食物传播而流行,特别是在不发达国家更常见。食用污染水中的贝壳类动物也可导致该病流行。散在发生的病例常常是由于人与人的接触性传染所致。大多数受染者无明显的临床症状。人群抗HA调查表明,该病毒感染很广泛,而且随着年龄、经济状况、地理条件及其他因素而异。在某些国家,75%以上的成年人几乎都感染过甲肝病毒。

乙型肝炎病毒通常是经过肠道外途径传播,其典型的传播途径是输入污染的血及血制品。对献血者作HBsAg的常规检查已使输血后HBV感染大大降低,吸毒者共用针头的传播仍是一个重要问题。肾透析和肿瘤治疗单位的患者感染此病毒的风险增加,而且医务工作者接触血液时也易受感染。另外,这种病毒也可在异性恋和同性恋者以及被囚禁者(如精神病患者和罪犯)中扩散,但传染性远低

于甲型肝炎病毒，而且感染的方式也不清楚。昆虫叮咬在传播中的作用仍不清楚。许多散在发生的急性乙型肝炎病例没有明确的传染源。抗乙肝病毒表面抗原的调查表明，尽管乙肝病毒不像甲肝病毒那样广泛传播，但未发现的乙肝病毒的感染也很常见。

慢性乙肝病毒携带者是世界范围的乙肝病毒传播源，其流行性随地理环境和其他因素不同而有很大的差异，北美和北欧 $<0.5\%$ ，而在远东地区则 $>10\%$ 。母婴垂直传播也是扩散的部分原因，这种情况尤见于高发区（参见第251节）。

HBV与很多肝脏疾病有关，从亚临床型的携带者到急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化、甚至肝细胞肝癌。它还和许多原发的非肝脏疾病，如多结节性动脉炎、其他胶原血管疾病、膜性肾小球肾炎、混合性冷球蛋白血症、幼年型丘疹样肢皮肤病有关，但病毒所起的作用还不清楚，但在部分患者体内发现含有病毒抗原的免疫复合物在组织中沉积。

输血后肝炎中至少有80%是由HCV引起的，在散发性急性肝炎中占很大比例。许多慢性肝炎、原因不明的肝硬化、与HBV无关的肝细胞肝癌皆由HCV引起。HCV常常通过输血或吸毒而发生血行感染，也可以经过性传播或母婴垂直传播，但较HBV要少见。一部分看似健康的人是HCV的慢性携带者，他们有亚临床型的慢性肝炎，甚至肝硬化。HCV的流行随地理位置和其他流行病学因素如吸毒等而异。

HCV与混合性冷球蛋白血症、皮肤卟啉症（大约60%~80%的卟啉症患者有HCV感染，但仅有少数HCV病人发生卟啉症）、肾小球肾炎及其他免疫性疾病的发生有关，其机制不明。另外，25%的酒精性肝病患者也有HCV感染，这种相关性的原因不明，因为酒精和药物的滥用仅与一部分病人有关。HCV可能与酒精协同作用，加重酒精导致的肝损害，反之亦然。

HEV偶尔与非发达国家急性肝炎的流行有关，这种流行性与HAV相似，自发性发生的病例也有，可能通过肠道传播。一些散在的急性和慢性肝炎的原因仍无法解释，无疑是由HGV或其他未知的非-甲-戊型肝炎引起。

甲型肝炎病毒感染约2~6周的潜伏期，乙肝病毒感染约6~25周，丙肝病毒约3~16周。尽管甲型肝炎在儿童和年轻人常见，但各型肝炎在所有年龄组均可感染发病。

病理学

不论病因为何，所有肝腺泡均受累，出现斑片状坏死及肝细胞嗜酸性坏死和单核细胞炎性浸润。即使在疾病的早期，肝脏也可出现再生的组织学变化。除非肝细胞广泛桥接坏死并贯穿整个腺泡，否则肝脏的基本网架往往不被破坏，而且组织学改变可完全恢复。在大多数病例，不管是哪一种病毒引起的肝脏病理学变化均很相似。乙肝病毒有时通过检出“毛玻璃样”肝细胞（因HBsAg累及胞浆）和对病毒成分的特殊免疫学染色可确诊。然而，这些结果在急性乙型肝炎时很少

出现阳性，而在慢性乙型肝炎时很典型，丙型肝炎有时可能根据一些微小的形态学变化而作出判断。

症状和体征

肝炎轻重因病人的免疫力及尚不清楚的某些病毒-宿主因素而异，轻者如普通感冒，重者可发生暴发性、致死性肝功能衰竭（见下文慢性病毒性肝炎的变异型）。

肝炎的前驱表现为突然厌食（对香烟厌恶也是早期的一个特征性表现）、全身不适、恶心、呕吐和发热，有的病人可能突发荨麻疹、关节疼痛，尤其在乙肝病毒感染患者，而感染 3~10 日后出现尿色加深，随后出现黄疸（即黄疸期）。全身症状在黄疸期可能好转，尽管黄疸不断加深，但病人感觉会好一些。肝内胆汁淤积可能发生，而且通常在发病的 1~2 周内黄疸最明显，然后在 2~4 周的恢复期逐渐消退。

体检可见不同程度的黄疸，通常肝肿大并触痛，但边缘平滑且质软，15%~20% 的病人有轻度的脾肿大。在无并发症的患者找不到慢性肝病的体征。

实验室检查

本病的特点是转氨酶显著增高，此酶在前驱期即可升高，黄疸前达到最高点，恢复期则缓慢下降。AST 和 ALT 典型时可达 500~2000 IU/L，酶水平的高低与临床表现的严重程度无明显关系。ALT 比 AST 升高更明显，但这仅在区别酒精性肝病时有一定的参考价值，因为酒精性肝病时 AST 高于 ALT。黄疸出现前就可查出尿胆色素增高，早期发现尿胆色素增高为诊断提供了有价值的线索。高胆红素血症的程度不定，且胆色素分类也无特殊临床意义。除非发生严重的胆汁淤积，碱性磷酸酶仅轻度升高。凝血酶原时间延长不常见，但若出现则预示病情严重。白细胞计数较正常偏低，血涂片常可见少量非典型的淋巴细胞。

诊断

肝炎前驱期的症状类似普通感冒，因此诊断比较困难（参见第 38 节）。药物性肝炎和中毒性肝炎主要通过病史进行鉴别。前驱性的咽喉痛、弥漫性腺病和明显的非典型淋巴细胞增多则传染性单核细胞增多症的可能性较大。酒精性肝炎患者常有饮酒史，而且临床症状逐渐出现，并有蜘蛛痣及其他一些肝细胞损害的体征。此外，这种病人的转氨酶水平很少超过 300 u/L，即使在病情严重的情况下也是如此，而且与病毒性肝炎不同，AST 明显高于 ALT。肝外梗阻通常很容易与肝炎鉴别，但有时也难排除这些疾病的存在。一般不需要作肝活检，但如果诊断不能确定，病情不典型或病程过长，出现蜘蛛痣、肝掌及其他肝病的表现及并发症（如脑病或体液潴留）时也应考虑肝活检。

甲型肝炎可通过检测 IgM 型抗体来诊断，如上所述，IgG 型抗体仅仅是以前感染的一个标志，不表明近期 HAV 的感染。乙型肝炎可通过检测血清 HBsAg 进行特异性诊断，无论有无抗 HBc 抗体。但血清 HBsAg 阴性，并不能完全排除乙

肝病毒的感染，因为抗原血症是暂时性的。在这种情况下，仅有 IgM 型抗 HBc 抗体可以确诊。

丙型肝炎的诊断依赖于血清抗 HCV 抗体，抗 HCV 不是保护性抗体，提示急性感染。第一代血清检测品常出现假阳性，但新的第二代和第三代检测品值得信赖。急性感染几周后，常出现抗 HCV，所以检测结果阴性并不排除近期感染。有些实验室可敏感地检测和定量 HCV-RNA，但这种方法未被广泛使用。

预后

肝炎通常在发病 4~8 周后自发恢复。乙型病毒性肝炎的预后是否比甲型病毒性肝炎好尚未肯定，特别是老年病人和输血后肝炎，其病死率高达 10%~15%。丙型肝炎的病程不稳定，甚至有时转氨酶水平高低波动可达数月或数年之久。

除了少数暴发性病例外，甲型肝炎几乎都恢复，即使恢复后短期内又可能复发，不引起进展性慢性肝病或肝硬化。但在乙型肝炎病毒感染时，5%~10% 的病人发生慢性肝病，包括轻度持续性肝炎、慢性活动性肝炎，并最终导致肝硬化，而且乙型肝炎病毒感染者均可发展成无症状的慢性病毒携带者。这种病毒携带状态特别容易导致肝细胞癌（参见第 47 节）。丙型肝炎转变成慢性的可能性最大，高达 75%~80%，但其最初的病情（反常地）相当轻。所致的慢性肝炎预后较好，常无临床症状，在 20% 慢性 HCV 病人数十年后最终发展为肝硬化，HCV 导致的肝硬化是肝细胞癌的危险因素，虽然在慢性 HCV 感染无肝硬化的病人中仅有少数病例发生肝肿瘤（不像 HBV 感染）。

预防

注意个人卫生有助于防止甲型肝炎病毒的传播。急性期病人的血液必须谨慎进行处理，而且甲肝病人的大便作为传染源必须严加处理。然而，以前过分强调了对病人的隔离，实际上这种隔离并不能防止甲型肝炎的传播，而且对乙型肝炎、丙型肝炎的扩散也无意义。减少不必要的输血，或者输血时用自愿献血者的血，不用受雇献血者的血并对所有献血者作 HBsAg 和抗 HCV 筛查，输血后感染已经显著减少。对献血者进行肝炎病毒的检查，已被广泛应用，尽管尚未消灭医源性的乙型肝炎和丙型肝炎的发生，但它们的发生已经显著降低。

用 γ -球蛋白进行被动预防的价值尚有争论，这主要是因为抗体的滴度不稳定，标准化的免疫球蛋白（Ig，旧称免疫血清球蛋白）对临床症状明显的甲型肝炎患者具有保护作用，但与患者接触的家庭成员应接受这种球蛋白的预防性注射，一般注射剂量为 0.02ml/kg，肌肉注射，但有些专家建议用 0.06ml/kg（成人 3~5ml）的剂量。虽然近来出现的甲肝疫苗接种是一更好的方法，但对于将在流行区停留较长时间的旅游者也予以球蛋白注射。免疫球蛋白抗丙型肝炎的作用不明显。乙肝免疫球蛋白（HBIG）有较高的抗体滴度，但由于其费用高限制了它的应用。对偶然接触 HBsAg 阳性血液污染针头的人应注射乙型肝炎免疫球

蛋白（剂量为 0.06ml/kg，24 小时内肌内注射，且一个月后再注射一次）。对患者的固定性伴侣，应肌内注射 HBIG（剂量为 0.06ml/kg，最后一次性接触后的 2 周内注射），而且应该考虑应用疫苗。已证实 HBIG 可阻止新生儿受 HBsAg 阳性母亲乙肝病毒的慢性感染，其有效率达 70%，在新生儿出生后 12 小时即可结合疫苗的主动免疫预防进行肌内注射 HBIG 0.5ml。

正常人接受抗乙肝病毒疫苗的注射可产生一种全面的抗乙肝病毒表面抗原的反应，而且使乙型肝炎感染的发病率明显降低，约为 90%。接受透析治疗的病人和肝硬化患者以及其他免疫功能减退者效果较差。少量未能产生抗 HBs 反应的患者没有明显的免疫缺陷。已有的疫苗都很安全，副作用很小。

由于价格昂贵而影响了疫苗接种的实施。对 HBsAg 阳性母亲所生的新生儿建议接触后进行疫苗接种（结合 HBIG 的注射）。此外，对接触 HBsAg 阳性血液污染的针头的人（除用 HBIG 外）以及患者的配偶或固定的性伴侣也应结合 HBIG 注射予以疫苗接种，疫苗接种对已有乙型肝炎病毒感染的病人没有效果。所有的新生儿和成人在接触前应进行疫苗预防。这种大规模的疫苗可显著降低 HBV 携带者的数量以及疾病带来的巨大负担，最终也使高流行区域肝细胞癌的发生降低。为达到这个全球性目标，必须生产出更便宜的疫苗。接触乙型肝炎病毒的高危人群，如接受血液透析的病人及血透室的职工、接触血液的医生和其他保健人员、牙科保健员、精神病相关机构的住院医师和工作人员以及男性同性恋者应予以疫苗接种。当疫苗的费用降低时，无危险的新生儿和年轻人也会接受疫苗接种。

最近已有针对 HAV 的疫苗，并且很安全、有效，较被动性免疫球蛋白的保护作用时间长（可能是几年）。到 HAV 高流行地区的旅行者应接种此疫苗。目前尚无针对 HCV 的疫苗。

治疗

大多数病人不需要特殊治疗，食欲常在发病几日后恢复，病人不需要卧床休息。过分限制饮食和活动是没有科学依据的，也不需要补充维生素，一般病人禁用糖皮质激素。大部分病人在黄疸完全消退后，即使 AST 和 ALT 尚未完全恢复正常水平，也可完全地恢复工作。

急性病毒性肝炎的变异型

无黄疸型肝炎的临床表现仅似轻微的感冒，而且无黄疸，尤其在儿童 HAV 感染和 HCV 感染后多见，这种症状可能是急性肝炎的唯一临床表现，这种类型的肝炎的发病率远远高于典型的肝炎。然而，除非 AST 和 ALT 特征性升高，这种病往往被误诊。

复发性肝炎发生在少数恢复期的病人，其预后仍较好，很少继发慢性肝炎。然而丙型肝炎病人反复复发和转氨酶上下波动相当常见，而且往往会发展为慢性

肝病。

在胆汁淤积性肝炎病人，尽管炎症过程一般可以恢复，但有时黄疸、碱性磷酸酶升高及皮肤瘙痒可持续存在。临床上这与肝外胆道梗阻的鉴别很有必要。最好通过口服消胆胺 8~10g/d 是否缓解来鉴别，如能缓解者即为胆汁淤积性肝炎。

暴发性肝炎是一种罕见的类型，而且常见于乙肝病毒和肝毒性物质或药物损伤所致。而甲型肝炎病毒很少引起暴发性肝炎，HCV 的作用不确切，随着肝性脑病的发生，临床症状迅速加重预示病情严重。某些病例在几小时内即可发生昏迷，有时伴有脑水肿。肝实质细胞大面积坏死，肝脏体积缩小（急性黄色肝萎缩），而且常因肝细胞功能衰竭和弥漫性血管内凝血而出血。凝血酶原时间延长提示预后较差。此外常可发生功能性肾功能衰竭，这往往预示患者即将死亡。

尽管采取多种措施，成年患者能存活者仍很少，儿童患者预后略好一些。对这种患者，细心的护理和认真地治疗特殊的并发症有助于病情的恢复。现已证实，大剂量使用糖皮质激素、换血、前列腺素治疗都无效。在某些急诊中心，已进行肝脏移植，并已经取得一定的成功，可挽救病人的生命，但难以选择病例及获得供体。存活的患者往往可完全恢复而肝脏无永久性损害。

桥接性坏死是一种不常见的变异性疾病，其特征是在临近门管区和/或中央区之间形成桥接状态的萎缩组织条索。临床上与普通肝炎没有区别，但这种肝细胞坏死往往是隐匿性地加剧而非突然发作，而且可发生体液滞留和轻度脑病。桥接性坏死对预后的影响尚有争论，但慢性活动性肝炎的患者可能大部分是由这种亚型所致，不过大多数肝细胞桥接性坏死的患者可完全恢复。对这种患者是否使用皮质类固醇激素治疗还有争论，但普遍认为在已证实有病毒复制患者不应使用。

慢性肝炎

慢性肝炎指介于急性肝炎和肝硬化之间的一组疾病。

一般肝炎持续 6 个月即称为慢性肝炎，不过这种规定也不绝对。各种复杂的术语已经造成一些混乱。直到近年，大多数慢性肝炎根据组织学的变化分为慢性迁延型、慢性小叶性或慢性活动性肝炎，其临床病程和预后不同。许多导致慢性肝炎的原因不断被认识，但近来慢性肝炎诊断的倾向是以病理学改变和特异性病因相结合（如：慢性丙型肝炎，轻度门脉周围炎症；自身免疫性肝炎伴早期肝硬化）。

病因学和发病机制

HBV、HCV 是慢性肝炎的主要原因，5%~10% 的乙肝病人（伴或不伴有

HDV 的感染) 及 75% 的丙肝病人发展为慢性肝炎, HAV、HEV 感染不是慢性肝炎的病因。肝炎转为慢性化的机制不明, 但病毒对细胞的直接病理作用似乎很小, 尤其是 HBV 感染, 而免疫介导的宿主对感染的反应导致肝细胞的损伤起重要作用。HGV 在慢性肝炎中的作用不清楚。

许多药物可引起慢性肝炎, 包括异烟肼、甲基多巴、呋喃妥英、醋氨酚等 (参见第 43 节), 发病机制随药物不同而异, 可能与免疫反应的改变、毒性中间代谢产物或遗传代谢性障碍有关。

少见的 Wilson 病也可表现为慢性肝炎, 对于儿童及年轻患者应予考虑 (参见第 4 节铜)。虽然 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏常引起非活动性肝硬化, 但偶尔也可引起慢性肝炎 (参见第 41 节)。

许多病例是特发性的, 这些病例中大部分有显著的免疫学特征, 被认为是慢性肝炎的特异性变异 (自身免疫性肝炎)。许多证据表明这些病人由免疫机制介导, 如肝细胞损伤、临床同时存在的血清免疫学标志、与 HLA-B8、DR3 单倍型有关、显著的门脉周围 T 淋巴细胞、浆细胞浸润、体外细胞免疫及免疫调节功能障碍、对糖皮质激素治疗有效, 除此外, 无其他自身免疫的证据, 因为针对肝细胞的特异性抗体尚未找到。

症状和体征

临床特征也各不相同。约 1/3 的病例发生在急性肝炎以后, 但大多数一开始不知不觉地发展成慢性活动性肝炎。许多病人无症状, 特别是丙型肝炎患者。非特异的身体不适、厌食以及疲劳是主要的临床表现。有时候伴有轻度的发热和不能描述的上腹部不适。黄疸可轻可重, 并不总是出现。后来可能出现慢性肝病的体征 (如脾肿大、蜘蛛痣和体液潴留), 但许多病人数年或数十年仅有亚临床表现。在自身免疫性变异性肝炎, 常常出现一些多系统或免疫功能紊乱的临床表现, 尤其是年轻妇女。这种机制实际上可累及身体的任何系统, 从而发生痤疮、停经、关节痛、溃疡性结肠炎、肺纤维化、甲状腺炎、肾炎及溶血性贫血。有一小部分患者主要表现出胆汁淤积的特点, 提示原发性胆汁性肝硬化。

实验室检查

实验室检查异常包括活动性肝细胞炎症表现, 主要是转氨酶升高以及胆红素和碱性磷酸酶水平的变化。ALT 和 AST 多在 100~500IU/L 范围内, 但有时升高到 1000IU/L, 并与急性肝炎相混淆, 在这种情况下, 其他一些提示慢性肝病的实验室指标能帮助诊断 (如血清白蛋白降低), 胆汁淤积的实验室特点有时是主要的。自身免疫性变异性肝炎可见血清免疫标志物 (如 IgG 水平显著升高、抗核抗体、抗平滑肌抗体、狼疮细胞、类风湿因子及针对肝肾微粒体的抗体阳性), 这些标志物在病毒或药物引起的慢性活动性肝炎中常常缺如。血清 HBsAg 或抗 HCV 提示慢性肝炎分别由 HBV、HCV 感染引起。

诊断

诊断时,该疾病必须与酒精性肝病、反复发作的急性病毒性肝炎和原发性胆汁性肝硬化相鉴别。临床和实验室特征非常有帮助,但确诊还需依靠肝活检。轻微的病例仅有少量的肝细胞坏死和炎性细胞浸润,多位于门脉区,腺泡结构正常,有轻度或无肝纤维化,这些病例常常不发展为临床重要的肝疾病或肝硬化。在严重病例中,典型活检提示门脉周围坏死,伴有单核细胞浸润(称为碎屑样坏死)和不同程度的门脉周围纤维化形成及胆管增生。通常腺泡结构由于塌陷或纤维化而破坏,并同时有肝硬化和肝炎的表现,虽然HBV引起的慢性活动性肝炎能够通过肝细胞“毛玻璃样”改变和HBV成分的特殊染色被区分开来,但在大多数病人中,不能明确其各自的病因。“自身免疫性”病例往往淋巴细胞和浆细胞浸润更明显。

预后

不同病例其预后明显不同,药物引起的,在停止药物后,疾病会完全消退。HBV或HCV感染引起的,病情多倾向于缓慢进展,通常药物治疗效果不佳。自身免疫性病例一般在治疗后明显改善,通过适当的治疗,患者通常能生活数年,但许多患者最终都发展成肝细胞衰竭、肝硬化或两者都发生。

治疗

治疗包括停用诱发药物和处理并发症(如腹水或肝性脑病)。自身免疫性肝炎,用皮质类固醇激素或加用硫唑嘌呤效果较好。这些药物抑制炎症反应,可能部分是通过改善免疫应答引起的,而且可提高长期生存率。在大多数患者,症状改善,生化异常恢复,炎症消退。然而,尽管临床和实验室指标上有明显控制,但纤维化仍会进展,中断治疗往往使疾病复发,许多患者需要长期的低剂量维持治疗,药物剂量必须由专家控制。

HBV、HCV感染的治疗不断地取得进展,一般反对应用皮质类固醇激素的治疗,因为它可以促进病毒复制。目前已广泛应用于干扰素- α 抑制病毒的复制,但总体效果令人失望。对于HBV感染,干扰素- α 500万~1000万IU,每周3次,维持4~6月,治疗后转氨酶可暂时性增高,随后降低至正常水平。虽然停药后许多病人复发,但大约有35%~40%的病人炎症永久性消失,血清中出现抗HBe抗体,并且HBV-DNA消失,干扰素- α 对于非硬化性且病程较短的病人中的反应性较好。

在HCV感染的病人,用干扰素- α 300万IU,每周3次,初期可抑制50%的病人炎症反应(不像在HBV感染的病人,没有转氨酶的短暂性增高)。有反应者常维持治疗12个月;但许多病人在停药后复发,仅有20%~25%的病人长期有效。治疗的反应性依赖于病毒的量、病毒基因型和疾病的组织学状态。干扰素- α 与利巴韦林(ribavirin)(1200mg/d,分两次服用)合用长期疗效较单独应用高,但需要进一步研究。

除了疗效有限外,干扰素- α 价格较昂贵,必须注射给药且会导致许多病人类

似感冒样的副作用，甚至更严重的副作用，需要专家来监督。其他抗 HBV、HCV 的抗病毒药物及免疫调节剂已经被评价或正在研究之中，但除了干扰素- α 与利巴韦林合用外均无确切的疗效。

HBV 感染引起的终末期肝病不适宜用肝移植治疗，因为乙肝复发导致移植失败。相比较而言，HCV 引起的终末期肝病适宜肝移植治疗，虽然几乎所有病人复发 HCV 感染，但临床反应较轻微，具有相对较高的长期生存率。

(邱德凯 熊伍军 译)

第 43 节 药物与肝脏

药物与肝脏的相互作用可分为三类：(1) 肝内药物代谢；(2) 肝病对药物代谢的影响；(3) 药物引起的肝病。

肝内药物代谢

(参见第 298 节 药物排泄)

肝脏在大多数药物的代谢中起着重要作用。这些药物常在肝脏内经过生物转化作用而获得药理活性和/或排出体外。药物在肝内的分解与代谢一般分两个阶段：I 相反应，通过氧化、还原或水解作用将药物转化成相应产物；II 相反应，将药物或 I 相代谢产物与内源性物质（如葡萄糖苷酸、硫酸）结合产生一个极性易排出性产物。I 相反应首先发生的氧化反应由肝内单氧化酶（混合功能氧化酶）催化进行。这组酶是以血红蛋白细胞色素 P-450 为核心酶的复杂微粒体系统。该酶系统受遗传因素控制，对多种诱导（刺激）或抑制因素（如药物、杀虫剂、除草剂、吸烟及咖啡等）亦非常敏感，因此在健康人中，药物的肝内代谢差异很大。

很多药物可通过诱导 P-450 加速自身的分解。因为这种作用通常是非特异的，其他药物的转化也可因此而加速。这种诱导常可引起一些潜在重要的后果，例如：同时口服抗凝剂和苯巴比妥的患者，如果突然停用后者则会导致出血，因为苯巴比妥是一种较强的细胞色素 P-450 诱导剂。同样，乙醇也具有诱导作用，因而酗酒者对镇静剂及其他一些药物具有耐受性。相反，有些药物（如甲氟咪胍、酮康唑）可抑制 P-450 酶活性，因而可延缓其他药物的代谢。

药物生物利用度也受肝脏从循环系统中清除药物能力的调节，这依赖于肝血流和肝细胞对药物的清除效率（或称廓清率）。如后者很高，则药物（如心得安、利多卡因）的廓清就主要依赖于肝脏的血流量；如果肝细胞对一些药物（如茶碱、华法林、地西洋）的廓清速度较慢，肝血流量的影响也就较小。大多数药物

是以中等速度被清除的，受肝血流量和肝廓清力改变的影响。

肝病对药物代谢的影响

肝病对药物清除、生物转化及药动学的影响非常复杂。致病因素包括药物吸收、血浆蛋白结合力、固有清除和肝廓清率、肝血流量和血管的分流量、胆汁分泌、肝内循环及肾清除能力等因素的改变。肝病时单个药物的净效应难以预测，因为它与肝脏损害的类型、严重程度及肝功能试验都没有多大的关系，这样调整肝病患者的用药就没有普遍适用的准则。

药物动力学也可发生改变，尤其是在慢性肝病；例如，慢性肝病患者通常对麻醉剂或镇静剂敏感性增强，因而似乎很小剂量就可诱发肝性脑病，其机制尚不清楚，可能与大脑药物受体的改变有关。

药物引起的肝损害

药物是肝损害的重要病因之一。药物引起肝病的机制因药而异，非常复杂，大多数情况下尚不清楚。有些药物具有直接的毒性作用，由其引起的肝脏损害一般可以预见，而且损害与药物剂量有关，且为某些药物所特有；另一些药物仅偶尔在敏感的个体引起肝损伤，而且与剂量无关，发生与否也难以预测。这种在敏感个体发生的反应常被称为过敏反应，但作为一种真正的变态反应，证据并不充分，所以最好称为特异体质反应。药物的直接毒性和特异体质反应之间的区别并不如以前想象的那样清楚，例如有些以前被认为对易感者是过敏原的药物，却能通过其毒性中间产物直接损伤细胞膜。

目前，药物性肝损害的分类并不完全令人满意，但大多数急性病例仍可分为肝细胞型、胆汁淤积型（有或无炎症）和混合型。有些药物能引起包括肿瘤在内的慢性肝损害。药物诱导的溶血可引起非结合性高胆红素血症而发生轻度黄疸，但无真正的肝损伤，因而肝功能试验正常。

肝细胞坏死

在概念上可分为直接细胞毒性和特异反应性，但这种分类是人为的。

直接细胞毒性 大多数具有直接肝毒性的药物能导致剂量相关性肝坏死，并且对其他脏器（如肾脏）也有损害。这些药物引起的肝脏损害有几种，例如四氯化碳及有关碳氢化合物引起肝腺泡3区（小叶中央区）坏死和脂肪浸润；磷主要引起肝腺泡1区（门脉周围）坏死；摄入各种捕蝇属蘑菇导致致命性的肝出血性坏死；大剂量静脉注射四环素，特别在妊娠妇女可引起肝脏弥漫性脂肪小滴浸润，且临床表现类似肝炎。

急性过量服用非麻醉止痛剂扑热息痛是暴发性肝功能衰竭的重要病因（参见第 263 节扑热息痛中毒）。成人扑热息痛剂量 $>10\sim15\text{g}$ 或 $>4\text{g/d}$ 持续服用数天就可使肝脏内谷胱甘肽耗竭。在正常情况下，谷胱甘肽通过与可能有毒性的中间代谢产物结合而使其解毒。如果这种作用被饱和，游离中间代谢产物就可与肝内大分子结合，从而产生主要位于肝腺泡 3 区的肝坏死。微血管损伤显然是一个重要的早期肝损害机制。

肝脏损害常在摄入扑热息痛后 2~5 天明显，这时也出现了急性肝细胞坏死的临床和生化证据。摄入扑热息痛剂量 $>25\text{g}$ ，中毒后的死亡率急剧升高；由于乙醇诱导 P-450 酶后增加了毒性中间代谢产物的形成，从而导致营养性谷胱甘肽耗竭，所以很低的剂量就可使酗酒者死亡。乙酰半胱氨酸能补充谷胱甘肽，可防止肝坏死，如在中毒后 10~12 小时内应用可挽救患者生命；延迟至 16~20 小时则疗效很差。乙酰半胱氨酸没有毒性，可经口服和静脉注射给药，口服剂量为首次 140mg/kg ，然后 70mg/kg ，每 4 小时一次，连续 3 天。静脉注射剂量为 300mg/kg ，维持输注 20 小时，其中一半剂量需在 15 分钟内注射完毕。有证据表明，扑热息痛尚可引起慢性肝损害。

特异反应性 药物可引起在临床、生化以及组织学方面类似于病毒性肝炎的急性肝细胞坏死。这种肝细胞坏死与上述中毒性坏死不同，一般被认为是特异体质性的，但是其机制不明，并可能因药而异。可引起特异体质肝损害的药物很多，包括异烟肼、甲基多巴、单胺氧化酶抑制剂、消炎痛、丙基硫氧嘧啶、苯妥英钠及麻醉剂氟烷。其中研究得最透彻的是异烟肼和氟烷。

异烟肼可引起 20% 的患者轻度而短暂的转氨酶增高，1%~2% 的患者可发生症状明显的肝炎，并可能是致死性的。年龄超过 30 岁和那些合用利福平的患者似乎更易感。虽然慢性乙酰化个体发生肝细胞毒性的可能性明显增加，但乙酰化状态的作用尚有争议。异烟肼引起的肝损伤不像大多数其他药物性肝炎在服药几周内即可起病，而可能在服药后一年才发病，此时往往会忽略与异烟肼的联系。如不停药，可发展为慢性肝炎和肝硬化。异烟肼引起的肝损害是由于过敏反应还是肝毒性产物的作用目前尚不明确，但大多数证据倾向于后者（参见第 157 节）。

氟烷相关性肝炎较为罕见，多发生于短时间内多次接受氟烷麻醉的患者。氟烷麻醉术后不明原因的发热是一个警告信号。目前，氟烷引起肝损害的机制尚不清楚，可能与中间代谢产物的毒性作用、细胞缺氧、脂质过氧化及免疫功能紊乱有关。肥胖是一个危险因素，因为氟烷的代谢产物可贮存于脂肪组织。在典型病例，严重的肝炎可发生于术后几天或几周，常以发热作为预示。氟烷相关性肝炎的潜伏期较短，肝炎病毒 B 和 C 血清标志物阴性，偶有嗜酸性粒细胞增多或皮疹，有时在组织学方面也存在细微的差异，这些都助于和输血后肝炎鉴别。这种肝炎的死亡率很高，但存活者往往能痊愈。与氟烷同类的麻醉剂甲氧氟烷和氟

甲氧氟烷也可引起这种综合征。

胆汁淤积

很多药物能引起原发性胆汁淤积反应。其机制常不清楚，但临床上胆汁淤积至少可分为吩噻嗪型和类固醇型两种类型。吩噻嗪型胆汁淤积是一种门脉周围的炎症反应，往往起病急、发热、转氨酶和碱性磷酸酶水平升高。这种胆汁淤积很难与肝外胆道阻塞鉴别，甚至通过肝活检也难以区别。这种反应可能是由个体特异体质所决定的，因此在有些病例出现嗜酸性细胞增多和其他过敏反应的表现。但是，另一些证据表明，这种反应是药物干扰膜 ATP 酶活性而对肝内小胆管产生直接毒性作用所致。服用氯丙嗪的患者中大约有 1% 发生这种类型的胆汁淤积，而服用其他吩噻嗪类药物的患者则很少发生这种肝损害。停用药物后，患者通常可以完全恢复，但极少患者即使停药，也可发展为慢性胆汁性肝硬化。三环类抗抑郁药、氯磺丙脲、保泰松及无味红霉素等其他药物也可引起类似的病变，但尚未明确这些药物是否会发展为慢性肝病。

类固醇型胆汁淤积是一种只有很轻微或没有肝细胞炎症反应的单纯型胆汁淤积反应。通常起病缓慢，没有全身症状。碱性磷酸酶升高，而转氨酶改变不明显。肝活检仅提示中央区域胆汁淤积，而很少有门脉反应或肝细胞紊乱。停用药物后，患者可痊愈。此类胆汁淤积可因口服避孕药、甲基睾丸酮及相关药物而引起，这些药物大多 C-17 位烷基化的类固醇激素。大约有 1%~2% 口服避孕药妇女发生这种综合征。可能由于遗传因素的不同，这种综合征在各国的发病率高高低不一。这种药物反应可能是由于性激素促进胆汁形成的生理反应过强所致，而不是免疫性过敏反应或膜毒性作用。虽然这些药物引起胆汁运输功能障碍的确切机制尚不明确，但它们严重影响胆小管内的液体流动及纤毛运动。

类固醇型胆汁淤积与妊娠性胆汁淤积密切相关（参见第 250 节）。患过妊娠性胆汁淤积的妇女口服避孕药时常发生药物性胆汁淤积，同样，口服避孕药而药物性胆汁淤积的妇女也容易发生妊娠性胆汁淤积。

混合性反应

有些药物可以引起肉芽肿或其他难以归类的肝损害，即混合型肝功能障碍。这类药物包括氨基水杨酸、磺胺、某些抗生素、奎尼丁、别嘌呤醇、丙戊酸和阿司匹林等。洛伐他汀和相关的胆固醇调节药物引起的亚临床型转氨酶升高并非罕见，但严重的肝损伤少见。很多抗肿瘤药也能引起这种肝损伤，其机制因药而异。

慢性肝病

异烟肼、甲基多巴、呋喃坦啶等引起的进行性肝损害与慢性肝炎难以鉴别。

有些患者以急性肝炎起病，另一些则隐匿发病，最终可发展成为肝硬化。据报道，长期服用扑热息痛每日剂量低于 3g 的患者可出现慢性肝炎并伴有肝纤维化的表现。酗酒者特别易感，酗酒者如出现很高的转氨酶水平，特别是 AST（在单纯性酒精性肝炎中很少超过 300IU），应怀疑本病的存在。心脏病用药胺碘酮（amiodarone）偶尔也可引起慢性肝损伤，其组织学改变类似酒精性肝病，包括 Mallory 小体的存在；膜磷脂沉积是发病机制之一。

如上所述，氯丙嗪很少引起伴有胆道纤维化的慢性胆汁淤积。经肝动脉灌注化疗药物（尤其是氟尿苷）可引起类似硬化性胆管炎样病变；长期服用甲氨蝶呤（通常用于治疗牛皮癣或类风湿性关节炎）可隐匿地引起进行性肝纤维化，肝功能试验一般无明显改变，需作肝活检才能确诊。尽管临床上甲氨蝶呤引起的肝纤维化并不常见，但是如果其累计用量已达 1.5~2g，大多数作者推荐定期作肝活检。砷剂可引起非硬化的肝纤维化和门脉高压，而且大量服用维生素 A 或烟酸的健康嗜好者偶尔也会发生慢性肝纤维化。在许多热带和亚热带国家，食用含有黄曲霉毒素的霉变食物可能是引起慢性肝病和肝细胞癌的重要原因。

相当多的证据表明，口服避孕药除了引起上述的胆汁淤积外，还偶可引起良性肝腺瘤，引起肝细胞癌者罕见（参见第 47 节原发性肝癌）。此外，口服避孕药还可使肝内局灶性结节样增生病变（腺瘤样错构瘤性病变）增大，但此相关性并不能说明其是致病因素。腺瘤和局灶性结节样增生往往没有临床表现，但可表现为突然腹腔内破裂和出血，需紧急腹腔探查。口服避孕药还有引起全身性的高凝血倾向，口服避孕药的妇女常可发生肝静脉血栓形成，引起 Budd-Chiari 综合征。此外，这些药物还能促进胆石形成，增加胆道结石的发病率。

第 44 节 手术后肝病

大手术后有时患者会发生轻微的肝功能紊乱，这可能是因为麻醉和手术的应激反应所致，这一反应机制尚未能被很好地理解。代偿较好的肝病患者（如非活动性肝硬化）常能很好地耐受手术。但是潜在的肝病患者可出现更严重的术后肝功能失调，如病毒性或酒精性肝炎患者施行剖腹探查术可促发急性肝功能衰竭。在未患肝病的病例中术后黄疸以几种方式出现。最常见的是由胆红素负荷过重和肝脏清除能力下降引起的多因素混合性高胆红素血症，这多发生于大手术或创伤而需大量输血的患者。溶血、败血症、血肿被吸收、输血等都能增加胆红素形成；同时，低氧血症、循环衰竭和一些未知因素也可损害肝功能。后果各异，但最常见的是重度黄疸，伴有碱性磷酸酶升高，而转氨酶变化无规律。很少出现症状明显的肝功能衰竭。术后黄疸一般恢复较慢，但可痊愈。

麻醉或手术引起休克时的低血压可导致肝腺泡 3 区（小叶中央区）坏死，表

现为转氨酶水平急剧升高（常 $>100\text{u/L}$ ），但黄疸常不严重。这种所谓的缺血性肝炎反映了缺氧性损伤，无炎症性坏死，如不发生并发症，一般在数日内恢复。

手术后发生的真正的肝炎，特别是丙型肝炎，往往是经输血感染病毒所致，必须与上述手术后肝炎区分开。后者常在手术后几日内最严重，而丙型肝炎则在术后两周后发病。最近，术后病毒性肝炎较以前认为的更常见，只是大多数病人只是处于亚临床期或无黄疸。对供血常规进行丙型肝炎病毒的筛查可大大减低术后病毒性肝炎的危险性。氟烷及有关麻醉剂也能导致手术后肝炎，如术后10日内发生肝炎，尤其是出现不能解释的发热等前驱症状时，就应怀疑是氟烷麻醉所致的肝炎（参见第43节）。

胆汁淤积反应经常是由于腹腔内并发症引起的胆道阻塞或术后使用药物所致。但大手术，特别是腹腔或心血管手术偶可引起不明显的肝内胆汁淤积（称术后轻度肝内胆汁淤积），其发病机制尚不清楚，但常能渐渐自发痊愈。超声检查有助于将其与机械性阻塞相鉴别。急性无结石胆囊炎偶尔也是引起术后胆汁淤积性黄疸的原因。

手术前后长期接受全肠胃外营养（TPN）的病例也可发生进行性胆汁淤积综合征（TPN胆汁淤积），它很少发生在TPN治疗三周内，但随着治疗时间的延长其发病的危险性增加，而且婴幼儿特别易发病。虽然目前进行了大量的研究，但其发病机制仍未明了。肝活检常显示非特异性的胆汁淤积和炎症的混合表现，有时出现进行性肝纤维化。如果停止全胃肠外营养治疗，则病情可好转，否则将导致肝功能衰竭和不可逆性的肝纤维化。

第45节 肝肉芽肿病

肝肉芽肿病是一种由多种原因引起的，伴有或不伴有肝脏炎症反应和纤维化的浸润性疾病。

肝肉芽肿病虽然常被称为肉芽肿性肝炎，但实际上并不是一种真正的肝炎。肝肉芽肿病可发现于3%~10%的肝活检标本。肝肉芽肿病可能无临床症状，一般是意外发现，但常可反映临床相关疾病——通常是全身性疾病，而不是原发性肝脏疾病。

病因学

肝肉芽肿病的病因很多，最主要的是感染性疾病。细菌感染（如结核和其他分枝杆菌感染、布鲁菌病、土拉菌病、放线菌病）、真菌感染（如组织胞浆菌病、隐球菌病、芽生菌病）、寄生虫感染（如血吸虫病——全世界范围内肉芽肿病的最主要病因、弓形虫病、内脏幼虫移行症）。病毒感染（如传染性单核细胞增多

症、巨细胞病毒) 较少见, 以及其他感染如立克次体病(Q 热)、梅毒。

结节病是最重要的非感染性病因。大约有 2/3 的结节病患者肝脏受累, 并有时是主要的临床表现。很多药物(如奎尼丁、磺胺、别嘌呤醇、保泰松) 都可引起结节病。此外, 肝肉芽肿病也可见于风湿性多肌痛、胶原性疾病; 没有淋巴瘤形态改变的霍奇金病以及其他全身性疾病的患者。

在原发性肝脏疾病患者中, 发生肝脏肉芽肿病的病例相对少见, 其中只有原发性胆汁性肝硬化是最重要的原因。这种病例, 尤其病程早期, 其门脉周围的肉芽肿很典型, 且通常合并有其他的组织学改变。此外, 在各种其他肝病患者偶尔也可发现少量的肉芽肿, 而且常常是因脂肪小滴所致, 故称脂肪肉芽肿。这种肉芽肿没有临床意义。

在许多病例可能找不到确切的病因, 但少数患者有反复发热、肌痛、疲劳和其他全身性症状, 而且常持续多年间断发生。这种特发性肉芽肿性肝炎是一种特殊的疾病还是结节病的一种变异型尚有争论。

病理生理学

肉芽肿形成的机制尚未完全阐明, 但这种病变被认为是宿主对一些可溶性较差的外源性及内源性刺激物的保护性反应。通过免疫机制单核吞噬细胞系统细胞转变为构成肉芽肿的各种上皮样细胞, 多核巨细胞即来源于巨噬细胞的融合。

在肝脏, 肉芽肿几乎不引起肝细胞反应, 仅为诊断一些潜在的系统性疾病提供线索, 因此, 临床上没有明显的肝病表现, 肝功能也保持正常。但是, 当肉芽肿参与肝脏广泛的炎症反应(如药物、感染性单核细胞增多症) 时, 往往会出现肝细胞功能紊乱的临床和生化异常的表现。有时肉芽肿周围会出现过分强烈的炎症反应, 导致进行性肝硬化和门脉高压。这是血吸虫病的典型表现, 有时在广泛的结节样浸润时也有发生。

症状和体征

患者的临床表现因病因而异, 而肉芽肿本身一般并无临床表现。甚至肝内广泛浸润也只出现轻微的肝肿大, 几乎不发生黄疸。如病人有发热、不适和其他全身症状, 提示肉芽肿可能由感染引起, 而不明原因的长期发热则特别常见于结核和真菌感染。病史是证明药物性病因的关键。各种全身表现则有助于诊断结节病、胶原性血管病、淋巴瘤和其他疾病。在这种患者中很难发现原发性肝病的体征, 除血吸虫病外, 通常没有肝脾肿大, 即使肿大, 也很轻微。

诊断

大多数情况下, 肝功能检查只发现轻度紊乱, 通常只有碱性磷酸酶显著升高, 胆红素水平多正常或轻度升高, 如同时存在肝细胞损害则可明显升高。如果出现广泛的肝细胞坏死(如传染性单核细胞增多症或药物反应), 肝酶谱变化则与病毒性肝炎相似。如患者长期存在明显的胆汁淤积表现, 则提示原发性胆汁性肝硬化。其他实验室检查结果异常则因病因不同而异。

肝活检对于诊断是必需的,当怀疑病人患有全身性肉芽肿病时,即使尚无明显的肝病表现,就应考虑进行肝活检。肝活检不仅可证实肉芽肿,还可为一些特殊的病因(血吸虫卵、结核性干酪样坏死、真菌、原发性胆汁性肝硬化)提供组织学依据。然而,组织学特征往往是非特异性的,要明确诊断还必须进一步做适当的检查(如组织培养、皮试、实验室检查、X线及其他组织标本检查)。在发热待查的患者,找到感染性病因非常重要,但这常是很棘手的问题。有些新鲜的活检标本要送组织培养。抗酸杆菌、真菌或其他微生物的特殊染色有时也可证明微肉芽肿的病因,但阴性结果并不能排除感染因素的存在。

预后和治疗

如治疗得当,感染或药物性病因引起的肝肉芽肿能完全治愈。结节性肝肉芽肿能自发消失或持续多年,通常临床上没有肝病的表现,但偶尔也可发生进行性肝纤维化和门脉高压(即结节性肝硬化)。患血吸虫病时,几乎无例外地发生门脉周围纤维化(干性纤维化)。虽然患者肝功能正常,但进行性的门脉高压可引起明显的脾肿大和曲张静脉出血。

肉芽肿病的治疗方案因病因而异。如果未能作出明确的病因诊断,最好先对患者进行随访,而不能盲目地采用抗生素或其他方法治疗。对长期发热伴相应临床表现和全身状况衰竭的患者进行抗结核治疗是合理的。使用皮质类固醇对进行性肝结节病有效,但不清楚这种治疗是否可以预防肝纤维化。皮质类固醇并不是对所有的肝结节病患者都适用。如果病人患有结核和其他感染性疾病则不能使用。此外,皮质类固醇可缓解特发性肉芽肿综合征患者的反复发热。

第46节 肝血管病

肝血管病是指发生于肝内和肝周围动静脉的血栓性、闭塞性和炎症性改变。

肝动脉病变

肝动脉先天性异常很常见。主要变异包括左右肝动脉换位,多出现一根左肝动脉或右肝动脉,或者肝动脉由肠系膜上动脉发出。这些变异通常没有临床意义,但对外科手术和血管造影很重要。

肝动脉闭塞常由血栓、栓塞、腹部外伤或手术结扎引起。血管闭塞可引起肝缺血性梗死,但后果不定,因为肝血管床和侧支循环范围有个体差异。

肝动脉内血栓常由肝动脉炎引起。大约60%的多发性结节性动脉炎患者累

及肝动脉及其分支，且 15% 的患者发生血栓性肝动脉闭塞并导致肝细胞梗死。创伤、肝移植、经肝动脉灌注抗癌药物也可引起血栓性肝动脉闭塞。肝细胞梗死还可发生于无血栓形成的休克、充血性心力衰竭和妊娠毒血症。

肝动脉瘤并不少见，常为囊性和多发性。可表现为腹痛、黄疸和胆道出血。肝动脉瘤增大到一定程度可引起肝外机械性胆道梗阻，若不治疗，75% 的肝动脉瘤可向胆总管、腹腔或邻近空腔脏器内破溃，死亡率很高。病变常继发于感染、动脉硬化、外伤和多发性结节性动脉炎。

增强 CT 和血管造影是诊断肝动脉瘤最佳的手段。一旦确诊，应立即行动脉导管栓塞术，如这种治疗失败，则需行肝动脉结扎术。

肝静脉病变

静脉闭塞性疾病

肝静脉闭塞性 (Veno-occlusive) 疾病是指肝微静脉和肝静脉的小分支发生的管腔闭塞性病变，不累及肝静脉大分支。

静脉闭塞性疾病导致缺血性坏死、充血和肝硬化。农吉利和千里光类灌木茶叶 (西印度群岛用灌木制成的草茶) 中提取的吡咯啉生物碱可引起肝小静脉损伤、其他肝脏毒物 (如二甲基苯亚硝基胺、黄曲霉毒素、硫唑嘌呤和某些抗癌药)，以及辐射，这种病变还可作为移植物抗宿主反应的组成部分。

肝静脉闭塞性疾病可急性起病，表现为突发性腹水和肝脏肿大，有触痛但肝表面光滑。患者可自动恢复，或死于急性肝功能衰竭，另一些日后出现复发性腹水、门静脉高压，最终发展为肝硬化。治疗上除了去除有害毒素外，还没有其他特殊的疗法。相关的门静脉高压的治疗与 Budd-Chiari 综合征相似。

Budd-Chiari 综合征

此病是一种由于肝脏静脉血流受阻引起的综合征，通常是因肝脏大静脉内血栓形成所致，临床上并不多见。

肝静脉及其开口先天性缺如可引起 Budd-Chiari 综合征，但通常血栓是获得性的，并与高凝状态有关。这种状态见于骨髓增生异常疾病，如真性红细胞增多症、镰状细胞性贫血、阵发性血红蛋白尿、正常凝血抑制物 (如抗凝血素 III、蛋白 C、蛋白 S、因子 V Leiden) 的遗传缺陷、女性激素的存在 (口服避孕药和妊娠)。此外，腹部外伤、化脓性肝内病灶、肝静脉内的肿瘤特别是原发性肝癌和肾细胞癌可引起直接压迫和凝血倾向。许多患者的病因常不明。

病理学

肝静脉阻塞可发生在肝静脉的任何部位，但常见于肝静脉汇入下腔静脉的入

口处。阻塞常由血栓引起,但有时也因血栓或增生性炎症遗留的纤维素、纤维网、纤维膜所致。在急性期肝脏肿大、表面光滑、呈紫色;镜下肝实质表现为肝窦严重充血、肝腺泡Ⅲ区内的肝细胞结构破坏。慢性期可发生纤维化和结节样再生,从而使正常肝脏结构丧失。此外,可发生门脉高压从而导致脾肿大和门体分流,而且20%的患者可继发门静脉血栓形成。由于肝尾叶血流直接汇入下腔静脉而通常不受影响,后期可代偿性增大。

症状和体征

患者常出现腹痛、肝肿大并有触痛,但表面光滑,而且并发大量难治性腹水和轻度黄疸。急性发病可致肝功能衰竭和死亡。但更常见的是 Budd-Chiari 综合征经数月而转为慢性,患者存在模糊不清的腹痛和门脉高压脾肿大等肝硬化表现。因尾叶增大,可在上腹部触及一包块,压迫肝区不能使颈静脉充盈(肝颈静脉回流征阴性)。下腔静脉阻塞可导致腹壁明显水肿,伴腹壁静脉曲张(血流由盆腔经脐静脉流入肋缘静脉)和下肢重度水肿。

诊断

生化检查异常没有诊断价值。肝脏同位素闪烁扫描可发现尾叶增大。肝静脉造影可确定血栓的范围和腔静脉是否受累。肝活检可见肝充血和肝腺泡Ⅲ区肝细胞消失。超声检查可发现肝静脉血流异常和尾叶增大。多普勒超声可探测出血流改变。MRI 显示肝静脉流出道缺如和下腔静脉或门静脉的异常。

治疗

对门静脉和下腔静脉尚未闭塞的患者,应尽早考虑进行门腔静脉侧侧吻合减压术。保守治疗适用于那些肝静脉尚未完全阻塞或临床症状明显改善的患者。对那些急性、暴发性发病或终末期病例,肝移植术是必需的,术后应长期使用抗凝剂。

门静脉疾病

门静脉先天性异常(如闭锁)是由于卵黄静脉及其腹侧吻合支异常闭锁所致。门静脉多腔样变一般于出生后不久出现,是由于出生后血栓形成继而再通、形成新的管腔的结果。门静脉血管瘤极为罕见。

结节状再生性增生是一种少见疾病,肝细胞增生病灶在肝内随处可见,并与门脉高压形成有关。这些肝细胞结节被认为是由血管炎所致,可引起缺血性损伤和压迫中央静脉。

门静脉血栓

门静脉血栓(PVT)可发生于门静脉的任何一段。半数以上的病例病因不明,但可能与全身或局部感染(如化脓性门静脉炎、胆囊炎、邻近部位的淋巴结

炎、胰腺炎和肝脓肿)有关。PVT可发生于10%的肝硬化患者并常并发于肝细胞癌病例。PVT还可发生于妊娠(特别是子痫患者)和引起门静脉淤血的患者(如肝静脉阻塞、慢性心力衰竭、缩窄性心包炎)。胰腺、胃或其他部位肿瘤侵袭门静脉时也可引起PVT。与Budd-Chiari综合征相似,有血栓形成倾向的血液学情况也可导致PVT。它也可见于肝胆手术或脾脏切除术后。

症状和体征

PVT的临床后果取决于血栓形成的部位、范围、进展速度及原发性肝病的性质。门静脉血栓形成可导致肝硬化或节段性萎缩,若同时合并肠系膜静脉血栓形成则可急性致死。约1/3患者门脉血栓形成缓慢,可形成侧支循环,而且门静脉可再通(门脉多腔转行),但最终仍进展为门脉高压。在新生儿,脱水和多种炎症可导致PVT,然而依据侧支循环的情况,门静脉高压可至儿童后期才出现。结节状再生性增生是一种少见的疾病,肝细胞增生性病灶在肝内随处可见,并与门脉高压相关。这些肝细胞结节被认为是由血管炎所致,引起缺血性损伤和中央静脉压迫。

原发病(如肝细胞癌)的症状可表现得比较明显,食道曲张静脉出血多见。如果肝功能正常,患者往往能忍受反复的小出血;脾肿大是其主要特征,在儿童尤为明显。一般无腹水。

诊断和治疗

存在门脉高压而肝功能正常时应怀疑PVT的存在。超声和CT有助于诊断,但确诊有赖于血管造影(如经脾门静脉造影、肠系膜上动脉造影的静脉相)或MRI。

在急性PVT患者,因血凝块已形成,抗凝剂治疗已属太晚,但它可防止血凝块的播散。对慢性PVT患者,可予保守治疗。对食道静脉曲张出血应首选内镜下食道静脉栓塞术;门脉系统外科减压术存在较多问题,因为常无适于作恰当分流的静脉。如果脾静脉尚未阻塞,可选作远端脾肾静脉分流术。如果此举失败,可行肠系膜-腔静脉分流术。由于小静脉更易形成血栓,故儿童分流术应尽量延迟。

肝 窦 疾 病

肝窦扩张可发生于右心衰,并可由于代谢性类固醇激素的应用而加重。肝紫斑病是一种少见的肝血管病变,以肝实质内出现随机分布并充满血液的小腔隙为特征。发病机制可能为原发性肝窦内皮细胞功能减弱和肝细胞坏死。紫斑病与应用硫唑嘌呤、代谢性类固醇激素和口服避孕药有关。紫斑病常无症状,一般为意外发现,但病灶可破裂。

全身疾病引起的肝血管病

循环衰竭

急性心力衰竭和休克常引起肝脏的缺血性改变，最早期的表现是转氨酶升高，其升高程度类似于急性肝炎（有时称缺血性肝炎）。组织学上表现为肝腺泡Ⅲ区（中央区）内的细胞坏死和淤血，但炎症反应轻微，肝小叶结构正常。循环衰竭或充血性心力衰竭是主要的临床表现。

慢性心力衰竭时，肝脏常变硬，其横切面呈肉蔻样外观，是由于肝腺泡Ⅲ区内充血而呈暗色间以灰色，有时Ⅰ区（门静脉周围）脂肪变。肝纤维化常见，但肝硬化罕见。反复长时间的心力衰竭发作可促使肝纤维化的发生。严重病例可出现肝腺泡Ⅲ区桥接样坏死。治疗主要针对原发性心脏疾病。

镰状细胞贫血

镰状细胞贫血患者常由于肝窦血流受阻而出现肝损害（参见第127节血红蛋白缺陷引起的贫血）。血栓可阻塞肝窦，特别是肝腺泡Ⅲ区，导致肝窦充血和局灶性坏死。虽然这主要是一种缺血性损伤，但其临床表现与急性病毒性肝炎或中毒性肝炎非常相似。镰状细胞贫血常与 Budd-Chiari 综合征有关。腹痛、色素性结石（很常见）和黄疸（由溶血和肝病引起）组成了复杂的临床表现。

遗传性出血性毛细血管扩张症

遗传性出血性毛细血管扩张症或 Rendu-Osler-Weber 病患者可发生毛细血管扩张、血管瘤、肝纤维化和肝硬化（参见第134节）。由此引起的动静脉分流可引起肝肿大伴有搏动性震颤和持续性杂音。严重时发生高输出量性心力衰竭，且进一步损害肝功能。

第47节 肝脏肿瘤

肝脏良性肿瘤

肝脏良性肿瘤比较常见，但通常没有临床表现。大多数病例都是通过超声或其他扫描检查偶然发现，还有些病例则因为肝肿大、右上腹不适或腹腔内出血而被发现。此类患者肝功能试验往往正常或仅有轻微变化。虽然扫描技术和血管造影常可提供一些术前诊断的线索，但确诊常有赖于剖腹探查。

肝细胞腺瘤是最重要的肝脏良性肿瘤，主要见于育龄妇女，其发生率随着口服避孕药的广泛应用而增加，因而口服避孕药在其发生中可能起着重要作用（参见第 43 和第 246 节）。大多数腺瘤没有症状，但可因其突然破裂而发生腹腔内出血在进行急诊手术时发现。虽然肝脏腺瘤并不是癌前病变，但已有几例发生恶性变的报道。口服避孕药相关性腺瘤在停药后通常可自然消退。

局部结节性增生是一种类似的肿瘤样局限病变，其组织学表现与大结节性肝硬化相似。口服避孕药可使局部结节性增生扩大，但不是此病的病因。此外，还存在其他非肿瘤性结节病灶。

无症状的小血管瘤在成人中的发病率约为 1%~5%，超声、CT 或 MRI 检查可见特征性的变化，并通常为单个。在婴儿，大的血管瘤有时可因为相关的消耗性凝血病或血流动力学紊乱而被发现。此外，也可见到胆管腺瘤和一些相当少见的间质性肿瘤。

肝囊肿

肝囊肿并不是肿瘤，但为方便起见常与良性肿瘤一起讨论。腹部超声或 CT 扫描检查时偶然可发现肝脏的孤立性囊肿，没有临床意义。但罕见的先天性多囊肝可引起进行性肝肿大（有时巨大），而且表面凹凸不平，大部分发生于成年人。然而肝功能正常，也不出现门脉高压。相反，先天性肝纤维化则表现为微胆管囊性增生、肝纤维化和进行性门脉高压，这常被误诊为隐源性肝硬化。这两类肝囊肿也常与肾脏及其他脏器的多囊病变有关（参见第 230 节囊性病）。其他肝囊性病包括包虫囊肿（参见第 161 节包虫病）、罕见的以肝内胆管节段性囊性扩张为特征的 Caroli 病（常并发胆结石和胆管炎）和真正的囊性肿瘤。

肝脏转移性肿瘤

肝脏转移性肿瘤是最常见的肝脏肿瘤。肝脏为血源性转移的癌细胞提供了良好的生长环境。虽然肝脏转移性肿瘤可源于身体的任何部位，但肺、乳房、结肠、胰腺和胃是肝脏转移肿瘤最常见的原发性部位，而且在这些原发性部位的癌症的最初临床表现是肝脏内转移，且并不少见。

症状和体征

常见到一些恶性肿瘤的非特异性表现（如体重减轻、厌食和发热）。肝肿大、变硬并可能有触痛是该病特有的表现。如出现严重的肝肿大并易触及包块提示病情严重。肝区杂音及胸膜炎样胸痛伴压迫性摩擦音是此病特有特征，但并不常见。少数患者可出现脾肿大，尤其是在患原发性胰腺癌的病例更易发生脾肿大。此外，该病患者往往因肿瘤种植于腹膜而伴有腹水，但除非肿瘤引起胆管梗阻，往往不出现黄疸或仅伴有轻度黄疸。在典型病例，碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰基转肽

酶早期即可升高, 或者其升高程度比其他肝功能试验变化程度更大; 血清转氨酶的水平变化不一。在终末期进行性黄疸和肝性脑病常预示着死亡。

诊断

肝脏转移性肿瘤在晚期病例诊断往往很容易, 但病情较轻的病例诊断常较困难。各种扫描技术已广泛用于肝脏转移性肿瘤的诊断(参见第37节), 而且往往有很高的价值。尽管如此, 这些技术并不能发现较小的转移性病灶, 也不能有效地将肿瘤与肝硬化及其他良性原因引起的肝脏肿块区分开。一般地, 超声波、CT 和 MRI 扫描比放射性核素扫描更准确。现在, 许多医疗中心都采用超声扫描技术作为最初的检查方法。在已确诊患恶性肿瘤的病例也广泛使用超声检查和肝功能试验作为常规监测有无肝脏转移灶的方法。当恶性肿瘤的治疗需确定是否有扩散时作这种检查是合理的。不过, 其敏感性及特异性均较低, 从而大大降低了诊断价值。

肝活检可确诊肝脏转移肿瘤, 如果怀疑发生肝脏转移肿瘤或治疗需要组织学根据时应作肝活检。大约 65% 的病例经肝活检可获得阳性结果, 另有 10% 的病例经吸出液体的细胞学检查证实, 而且肝活检在超声波检查引导下进行时, 其阳性率可增加。不过, 有些专家更喜欢在腹腔镜直视下进行肝活检, 尽管这样做更为复杂。

治疗

肝脏转移性肿瘤的治疗往往无效。全身性化疗可使肿块暂时缩小并延长生命, 但对原发部位的依赖很大, 而且不可能治愈此病。有些医疗中心提议对选择性病例行肝动脉插管化疗。尽管这样做肿瘤的反应率增加, 而且全身性毒性反应减少, 但与静脉化疗相比, 患者存活时间没有明显改善。肝区的放射性治疗对缓解剧烈的疼痛有时有一定的效果, 但对其他方面没有疗效。尽管手术切除单个肝脏转移灶的方法并未广泛接受, 但一些外科医生仍愿意这样做, 尤其对肠源性的肝脏转移肿瘤。不过, 对大多数广泛转移的病例最好还是采用姑息疗法和家庭支持疗法(参见第294节)。

原发性肝癌

最常见的原发性肝癌是肝细胞癌、纤维板层状癌、肝胚细胞癌, 血管肉瘤少见或罕见。

肝细胞癌

(肝癌)

恶性肝细胞形成的肝脏肿瘤。

在世界大多数地区, 肝细胞癌比肝脏的转移癌少得多, 但在非洲和东南亚的某些地区肝细胞癌是最常见的内脏恶性肿瘤, 是死亡的重要原因。慢性乙肝病毒(HBV)感染是引起流行区内肝细胞癌高发病率的主要原因。在乙肝病毒携带者

中，肝癌发生的危险性比未携带者高 100 倍，而且在地理位置分布上肝癌的发病率一般与乙肝病毒感染的发病率相平行。大多数乙肝病毒携带者无临床症状，但病毒 DNA 最终可整合至被感染肝细胞的宿主染色体内，从而导致恶性变，但确切机制尚不清楚。环境致癌原也可能起一定的作用，例如，许多人认为摄入黄曲霉毒素污染的食物是引起亚热带地区肝癌高发病率的原因。

最近，慢性丙型肝炎病毒（HCV）感染被认为是肝细胞癌发病的重要原因。因为 HCV 是一 RNA 病毒不会像 HBV 那样整合至宿主基因组，致癌机制尚不清。肿瘤可能是致纤维化作用衍化而来，而不是由 HCV 感染本身引起，因为肝硬化在几乎所有的病例中都存在。

在北美、欧洲和肝癌低发地区，大多数病例都患过与 HBV、HCV 无关的肝硬化。酒精性肝硬化、隐源性肝硬化，特别是血色病所致的肝硬化均有恶变倾向，但原发性胆汁性肝硬化则极少发生恶变。如上所述，肝腺瘤可发生恶变，但极少见。此外，也有些肝癌患者没有明显的原发性肝脏疾病。

症状和体征

肝癌患者最常见的临床表现是腹痛、体重明显减轻、右上腹包块或肝硬化病情稳定的患者出现不明原因的恶化。发热常见，而且类似感染。有时，其最初的表现是因肿瘤破裂或出血所致的急腹症，有时也发生一些全身性代谢性变化，包括低血糖、红细胞增多、高钙血症和高脂血症。

体格检查的结果通常无鉴别意义。疼痛或进行性肝肿大、肝区摩擦音或杂音可提示肝癌，尤其是在患有肝硬化的病例及 HBV 高发区更是如此。

诊断

除了血清中出现的甲胎蛋白外，其他生化检查没有诊断价值。甲胎蛋白是出生后很快消失的一种胎球蛋白，在成人血清中出现说明肝细胞分化不全，因此最常发生于肝细胞癌。其值 $>400\mu\text{g/L}$ 是肝细胞癌的典型表现，其他情况下，除一种很少见的肿瘤睾丸畸胎瘤外，甲胎蛋白很少 $>400\mu\text{g/L}$ 。甲胎蛋白的值较低时，其特异性较差，在肝细胞再生（如肝炎）时亦可出现。在 HBV 高发区，大多数肝细胞癌最终出现显著升高的甲胎蛋白水平，尽管其早期常正常；在低发区高水平的甲胎蛋白较少见。血清去 γ -羧基凝血酶原（一种凝血酶原前体）水平升高也可作为肝细胞癌的生化标志，但尚需更多的资料证实其临床价值。

腹部超声波、CT 和 MRI 是重要的诊断方法，有时可诊断出尚无临床症状的肝癌患者。在 HBV 流行区对慢性乙肝病毒携带者进行超声波筛查以监测肝癌的发生。在已患有肝硬化的病例，扫描的价值不大，因为其结果很难解释。肝血管造影常可提示肿瘤的特征，如果高度怀疑肝癌，可考虑作此检查。准备手术治疗时肝血管造影还可明确肝血管的解剖结构。

肝活检可证实诊断，阳性率很高，特别是在超声波引导下进行肝活检阳性率更高。肝活检的危险性一般较小，但如果肿瘤大部分呈血管性或坏死性，其危险

性则有所增加。

预后和治疗

肝细胞癌一般预后很差，而且治疗效果大多不尽人意。手术切除肿块是最好的治疗方法，但仅限于少数病例。有些肿块局限且较小的患者在手术切除后可延长存活时间，但大多数病例确诊均较晚，因此往往在几个月内死亡。肝癌对放射治疗不敏感，化疗也不理想，即使经肝动脉给药或合用栓塞治疗时也是如此。对高危人群进行常规筛选能否降低肝癌死亡率，仍需进一步证实。接种乙肝疫苗，尤其在流行区，将是有益的（参见第42节）。

较好的长期成活率已在肝移植病例中得以报道，但这可能是由于选择的偏向引起的，因为病灶相对较小而局限的病例常被选作肝移植。大多数专家仍对恶性肿瘤的移植治疗持谨慎态度。

其他原发性肝癌

纤维板层状癌是一种特殊类型的肝细胞癌，以散布于板层纤维组织的形态特异的恶性肝细胞为特征。它往往发生于年轻患者，与肝硬化、HBV或HCV等已知的危险因素无关。甲胎蛋白水平一般不升高。其预后比通常的肝细胞癌好，而且一些患者在肿瘤切除后可存活数年。

胆管癌源于肝内胆管的上皮细胞，在中国常见，可能部分与肝吸虫的流行有关。在其他地区胆管癌比肝细胞癌少得多。两种癌的组织学变化可重叠。长期患溃疡性结肠炎和硬化性胆管炎的病例有时可发生胆管癌。肝胚细胞瘤是婴幼儿的常见癌症之一，有时这种肿瘤发生在因异位促性腺激素产生而致性早熟的患者，往往因全身健康状况欠佳及右上腹包块而被发现。此外，与工业接触氯乙烯有关的罕见的血管肉瘤，近来也引起注意。

所有这些肿瘤诊断都有赖于组织学检查。治疗通常没有效果，因而预后较差。

血液恶性肿瘤与肝脏

患白血病和有关疾病时，常因异常细胞浸润而使肝脏受累。通过血液学检查很易作出诊断，不需肝活检。但诊断肝淋巴瘤，特别是霍奇金病则比较复杂。在确定临床分期和治疗方案时了解肝脏受累情况是十分重要的，但不幸的是其临床表现、生化特征和组织学检查之间没有明显的相关性。肝肿大和肝功能试验异常也可以是机体对肝脏外霍奇金病的非特异性反应，而并非肝脏真正受累。在这种患者肝活检显示一些难以归类的灶状单核细胞浸润或无肯定意义的肉芽肿。腹腔镜检和开腹活检也存在争议。

（丘德凯 译）

第48节 肝外胆道疾病

胆汁酸代谢生理学

胆汁在肝脏内形成,是一种由胆汁酸、电解质、胆红素、胆固醇和磷脂组成的等渗液。胆汁酸盐和电解质的主动转运可由此而伴随的水的被动转运形成胆汁流。

肝脏可将非水溶性的胆固醇合成水溶性的胆汁酸,但确切机制尚未完全了解。胆酸和鹅脱氧胆酸是肝脏内形成的两种主要胆酸,其比例约为2:1,占人类胆汁酸总量的80%。胆汁酸在肝细胞内最终与甘氨酸和牛磺酸结合并随胆汁排泄。胆汁从肝内收集管系统汇流入近端肝管及肝总管。在禁食情况下,大约50%的胆汁通过胆囊管进入胆囊,其余则直接流入远端胆管或胆总管。胆汁在胆囊内90%的水分作为一种电解质溶液主要经胆囊粘膜的细胞内途径吸收,而留在胆囊内的胆汁是一种主要含有胆汁酸和钠的浓缩液。

禁食时,胆汁酸在胆囊内被浓缩,肝脏分泌的胆汁酸依赖的胆汁流极少。当食物进入十二指肠时,促发了一系列神经体液机制。十二指肠粘膜释放胆囊收缩素及其他一些胃肠激素肽(如胃泌素释放肽)。胆囊收缩素可刺激胆囊收缩和胆管括约肌舒张。胆汁流入十二指肠与食物混合后,发挥以下几种功能:(1)胆盐可促进食物中的胆固醇、脂肪和脂溶性维生素溶解,以促使它们以混合微胶粒的形式吸收;(2)胆汁酸进入结肠后,可诱导结肠分泌水分而促进排便;(3)随胆汁可排泄衰老的红细胞的血红素降解产物胆红素;(4)药物、离子和一些内生性化合物由肝脏排泄入胆汁,继而排出体外;(5)胆汁中还分泌多种对胃肠道功能有重要作用的蛋白质。

进入十二指肠的食物可刺激胆囊收缩并使之释放所贮存的胆汁池(共约3~4g)中的大部分胆汁酸进入小肠。胆汁酸很少在近端小肠通过被动扩散吸收,大部分到达远端回肠,其中90%在远端回肠通过主动转运被吸收进入门脉系统。肝脏可有效地摄取重吸收的胆盐成分并迅速将其转变后再分泌入胆汁。

胆汁酸每日进行10~12次的肠-肝循环。每次肠-肝循环时,少量的初级胆汁酸到达结肠并经含7 α -羟化酶的厌氧杆菌作用转变为次级胆汁酸。胆酸可转化成脱氧胆酸,其中大部分被重吸收,再在肝内与甘氨酸和牛磺酸结合。结合型鹅去氧胆酸在结肠内也转变成次级胆汁酸,即石胆酸。这种不溶性的次级胆酸部分被吸收,其余则随粪便排出。

胆道解剖

除了正常胆囊具有吸收功能以及括约肌介导的贮存功能外,肝外胆道系统的其余部分则是一组被动的管道,胆管壁没有功能性的平滑肌纤维。促胰液素可刺

激胆管分泌高浓度的碳酸氢盐,而且不同程度地影响胆汁的总量。

Vater 壶腹由胆管、胰腺导管的终末壁内段和 2~3 条扩约肌以及周围的软组织组成。Oddi 扩约肌围绕在胆管、胰腺管及其共同通道的周围,而且每一管道都有自己独立的(不恒定的)扩约肌。这些扩约肌的基础张力可达 10mmHg,具有与十二指肠平滑肌活动无关的时相性峰电位,并具有对极少量的激素、胃肠肽、抗胆碱能药物及其他药物反应的能力。对于这些扩约肌对胆汁、胰液和食物汇合处的重要结构及其精细的功能调节的认识正在加深。正常的扩约肌在食物通过时能及时释放胆汁和胰酶,而空腹时则将胆汁贮存在胆囊内。在正常情况下胆和胰两个系统是独立的,即胆汁并不逆流进入胰管。

胆 结 石

胆囊内形成或存在结石(胆石)。

大部分肝外胆道疾病与胆结石有关。在美国,20%的 65 岁以上的人患有胆结石,每年施行胆囊切除术者超过 50 万例。其他胆石症的发病因素包括女性、肥胖、老年、北美印第安人、西式餐及胆石症家族等。

病理生理学

胆固醇是绝大多数胆结石的主要成分,它极难溶于水,而胆汁内的胆固醇能以胆盐-磷脂微胶粒和磷脂微囊形式溶于水。以这两种形式,胆汁携带胆固醇的能力可大大加强。胆盐微胶粒由胆盐分子聚合而成,其分子中水溶性(离子)区域朝向水溶液,而非水溶性(非极性)胆固醇核朝内。胆固醇即溶于球形微胶粒内部,而且其携带胆固醇的能力可因一种极性磷脂,即卵磷脂而进一步加强。胆汁以微囊和微胶粒形式所携带的胆固醇的量随胆盐分泌速率的变化而变化。

胆汁中胆固醇的过度饱和是胆固醇结石形成的必要条件,但并不是唯一原因。因为在没有胆结石的禁食者,其胆固醇往往也呈过度饱和状态。其他决定胆结石形成的关键因素包括胆石形成的最初过程,即胆固醇单个化合物结晶形成的调节。在易形成结石的胆囊胆汁中,胆固醇呈过度饱和状态,而且胆固醇结晶的结晶过程也相对较快。正常时胆囊内促进与对抗胆固醇结晶聚合的力量形成一种动态平衡,这包括一些特殊蛋白质或载脂蛋白、胆囊粘蛋白及胆囊胆汁淤滞的作用。

实质上,所有胆结石都是在胆囊内形成的,但在由于胆汁淤积所致的胆囊管狭窄处后端和胆囊切除后的胆管内亦可形成结石。

症状和体征

胆囊内胆石形成可导致多种可能的临床后果。大多数患者可长期甚至终生无症状。结石通过胆囊管时可有阻塞症状,也可能没有。暂时性的胆囊管阻塞引起腹绞痛,而持续性阻塞则引起炎症和急性胆囊炎。与其他原因引起的腹绞痛不同

的是，典型的胆绞痛是持续性的，而且进行性加重并维持一段时间后逐渐减弱并持续数小时，常伴有恶心、呕吐。如无并发症则不出现寒战、高热。疼痛最常位于上腹部或右上腹，并向右肩胛区放射。

消化不良和脂餐不耐受通常是胆囊疾病的症状，而嗝气、腹痛、恶心等表现可以是胆石症的症状，亦可以是消化性溃疡或功能性应激的症状。这些症状在胆囊切除后消失，但只出现这些症状并不是手术的指征。如果合并这些症状包括右上腹疼痛，脂餐不耐受可能是由胆结石引起的。然而，在一般人群中，餐后功能性应激发生率很高，以至于单凭症状而没有支持性的临床体征和诊断性研究，很难作出胆囊疾病的诊断。

诊断

胆结石极少漏诊，但其诊断方法的相对准确性、简易性、安全性及价格等各不相同，可根据条件选择使用。

实时超声显像是诊断胆囊结石的方法，其阳性率（对有胆结石的病例作出阳性诊断）为98%，特异性（对无胆结石的病例作出阴性诊断）为95%。静止B型超声和口服胆囊造影检查也有一定的敏感性和特异性。如需进一步了解这些检查的知识可参见第37节。

治疗

无症状胆结石 由于这些结石一般是在作其他检查时发现的，由此究竟是进一步观察，还是择期胆囊切除是一个重要的问题。任何一种治疗方案都不能适应所有患者。虽然对每个无症状的胆结石病例的未来发病情况难以预计，但每年约有2%的病例可出现症状。在这些病例中，虽然有严重的并发症的潜在危险，但他们大多数都认为忍受痛苦、花钱并冒手术的危险去切除一个从来就没有临床表现的器官是不值得的。然而，一旦出现症状，应积极治疗。

有症状胆石症 胆绞痛的发作很不规则，其无痛间歇期可为数日或数月。虽然症状的严重性和发病频率通常不会增加，但也不会完全消失。有症状的患者发生并发症的危险性增加，应行胆囊切除术。行胆囊切除术后，如病因确是胆囊源性的，其症状就可消失。餐后消化不良这些非特异性症状在有胆绞痛发作的患者也会减轻。如胆绞痛复发，甚至在几年以后，应立即作有关胆总管结石的检查。胆囊切除术不会引起营养不良，术后也不用限制饮食。

经右肋下或正中切口行胆囊切除术是标准的开放性术式。择期摘除胆囊是很安全的，其死亡率仅为0.1%~0.5%。然而，自1988年首次介绍以来，腹腔镜下胆囊切除术已成为有症状胆石症治疗的另一选择。该技术因其较短的恢复期、术后不适较少、美容效果较好而很快普及开来。该手术是以特殊的手术器械和监视器经多个腹壁小切口进入腹腔，充气后，在图像监视下切除胆囊。大约5%行腹腔镜下胆囊切除术的病例因胆囊解剖不清或出现并发症而转为开放手术。

对那些拒绝手术或不适于手术的患者，胆结石有时可在口服胆酸数月后在体

内溶解，结石应未钙化、口服胆囊造影证实胆囊功能正常等是溶石的必要条件。熊去氧胆酸每日 19mg/kg 能减少胆汁内胆固醇的分泌量，使胆汁中胆固醇饱和度下降，可使 30%~40% 的患者的富含胆固醇的结石渐渐溶解。停药后胆结石复发很常见。其他方法如甲基叔丁基醚（MTBE）溶石法或碎石法（体外震波碎石）目前已不太常用，因为大多数病例都愿意接受腹腔镜下胆囊切除术。

胆 囊 炎

急性胆囊炎

急性胆囊炎即胆囊壁的急性炎症反应，通常是由于胆石阻塞胆囊管引起的。

虽然急性胆囊炎大多数是由于胆结石所致，但其病理机制尚未完全明了。胆囊管阻塞一般引起胆囊粘液分泌增加，胆汁成分包括胆盐、磷脂，甚至胆固醇可发生变化，从而引起粘膜炎症。后期可出现动脉阻塞和缺血。除少数病例外，急性胆囊炎并不是由细菌感染引起的，对发病开始几天内手术取出的胆囊胆汁作培养，其阳性率不到 33%。至少 95% 的急性胆囊炎患者伴有胆囊结石。

症状和体征

75% 的急性胆囊炎患者以复发性腹绞痛起病，疼痛局限于右上腹，且进行性加重，并向右肩胛部放射。常伴有恶心、呕吐。发病后数小时内，物理体征有右侧腹肌紧张，但开始时无反跳痛。在不到 1/2 的病例中可触及胆囊。在深吸气和右上腹触诊时，常可发现吸气中断，即 Murphy 征。在这种患者中，开始只有发热和中性粒细胞轻度增高。

典型的急性胆囊炎发作可在 2~3 日内好转，一周内即可恢复。否则，提示已发生严重的并发症。高热、中性粒细胞增高、寒战及反跳痛或肠梗阻则提示胆囊积脓、坏疽或穿孔，需进行紧急手术。急性胆囊炎出现黄疸或胆汁淤积时，提示部分胆总管已被结石或周围炎症所阻塞。淀粉酶增高提示胆石性胰腺炎，但不能确诊。另外，从被腐蚀的胆囊壁穿出的大的胆结石可引起小肠梗阻（结石性肠梗阻）。

诊断

临床上怀疑急性胆囊炎时，可通过肝胆闪烁扫描和超声波检查确诊。静脉注射标有^{99m}Tc 的亚氨乙酰乙酸化合物可迅速被肝脏摄取并排泄，应用同位素扫描技术可依次显示肝脏、肝外胆管、胆囊和十二指肠。若肝脏和胆管显影正常而胆囊未显影，往往支持急性胆囊炎的临床诊断，其敏感性可达 97%，特异性达 90%。假阳性可发生于全胃肠道外营养（TPN）、胰腺炎、危重病或禁食。虽然超声波是诊断胆囊炎较好的方法，但对急性胆囊炎诊断不够精确，证实超声波下的 Murphy 征、胆囊壁增厚以及胆囊周围积液对诊断有帮助。

当临床表现不典型时，急性胆囊炎的诊断比较困难，必须与胆管炎、胰腺

炎、阑尾炎、消化性溃疡和胸膜炎等鉴别。这些疾病都有各自的临床特点，而且肝胆扫描和超声波检查可为急性胆囊炎的诊断提供可靠的证据。

治疗

治疗包括静脉补充液体和电解质、禁食并作鼻胃管吸引术。一旦怀疑本病，即应开始给予静脉抗生素治疗。

胆囊切除术几乎对所有的胆囊炎和胆绞痛患者有效。当诊断明确且患者一般状况良好时，可在发病的第1天或第2天进行早期手术；如果合并其他疾病（通常是心肺系统疾病）尚需治疗以减少手术的危险性，胆囊切除术也可延期进行，但要继续进行治疗；若急性胆囊炎缓解，则胆囊切除术可延至6周后进行；如果腹痛进行性加重，并出现白细胞增高和发热，怀疑并发胆囊积脓、坏疽或穿孔时，应紧急进行手术治疗。对手术风险非常大的病例，经皮胆囊造口引流术是另一选择。

无结石的急性胆囊炎（急性非胆石性胆囊炎），往往发生于创伤、手术、烧伤、败血症或危重病的成人和儿童，是一种严重的疾病。长期胃肠道外营养也可导致胆汁淤积和急性非结石性胆囊炎。对危重且并发败血症的患者应提高警戒。危重病例可能无法提供症状，体格检查和实验检查可能是非特异性的，立即作出诊断是重要的，因为临床病程常呈暴发性，常伴有坏疽和穿孔。超声波、胆囊扫描检查和CT有助于诊断。疾病存在时，应立即给予经皮胆囊造口或外科治疗。

胆囊切除术后，一部分患者会出现新的或复发性胆绞痛样疼痛，其发病机制及临床病程尚未完全了解。目前认为，终端胆管及扩约肌的 Vater 壶腹的结构和功能紊乱引起的乳头狭窄使胆汁流和/或胰液分泌受阻而引起腹痛。乳头狭窄可发生于胆囊切除术前或术后。极少数患者可能因为以前的炎症或手术损伤而引起扩约肌区的乳头纤维化。在其余扩约肌功能紊乱的患者，虽然其扩约肌功能失调的症状呈周期性出现，但未见明显的结构异常改变。无论是乳头狭窄还是扩约肌功能紊乱的患者常出现周期性胆绞痛样疼痛，并伴有血清胆红素和肝酶水平暂时升高，提示胆汁淤积，或血清淀粉酶和脂肪酶升高。此外，直接的胰腺管和胆管造影可显示胆道树，有时是胰腺管扩张。内镜下导管检查可测得扩约肌压力增高。因此，逆行性胰胆管造影和扩约肌测压可能对诊断是最有用的。在某些患者还可发现一些小的残留结石。对有客观发现而不是只有疼痛的患者，行扩约肌切开术是有效的。乳头肌功能紊乱所致的发作性疼痛可能是促使进行胆囊切除术的主要原因，而且亦可能是术后继续疼痛的原因。

慢性胆囊炎

慢性胆囊炎在病理学上表现为胆囊壁增厚、纤维化和胆囊收缩，在临床上表现为以反复胆绞痛等症状为特征的慢性胆囊疾病。

胆囊粘膜可出现溃疡和瘢痕。胆囊腔内含有胆汁泥或结石并时常阻塞胆囊

管。这些变化可能是急性胆囊炎反复发作引起损伤和修复的结果,但临床上可能并无急性胆囊炎的病史。临床表现与病理学变化之间没有多大关系,但两者均与胆囊结石相关。

胆总管结石

胆总管内形成或存在结石

胆总管结石虽然比胆囊结石少见,但也是肝外阻塞性黄疸、严重或致命性感染(如胆管炎)、胰腺炎或慢性肝病的最常见原因。阻塞的胆管很快就出现细菌感染,尤其是革兰氏阴性杆菌感染。由此造成的胆管炎是菌血症和全身感染的重要病源灶,应早期进行手术或内镜下胆道减压术。

胆管结石可无症状地排入十二指肠,或长期滞留于胆总管而无症状,有时则可部分阻塞终端胆管,从而产生一过性或持续性疼痛、黄疸和感染。有时从没有胆囊炎和胆绞痛病史的胆囊结石患者(通常是老年人),可因胆管阻塞而发病。这些并发症常以复发性胆绞痛为先兆。许多胆总管结石是在进行胆囊手术时被发现并予清除。但在有些病例虽经仔细地寻找,往往仍有残存结石在手术数月或数年后阻塞胆管。

诊断

对肝外阻塞性黄疸的病例应考虑胆总管结石诊断,同时应排除是否由恶性肿瘤或良性狭窄引起的可能。胆总管结石的诊断可根据临床表现准确疑诊,但在决定治疗前一定要确诊。肝功能检查显示阻塞(血清胆红素和碱性磷酸酶升高),常伴有症状。腹痛、黄疸、寒战和高热(Charcot三联症)提示胆管炎,需急诊处理。

内镜逆行胰胆管造影(ERCP)、经皮经肝胆管造影(PTC)、CT和超声波检查都可为诊断提供不同程度详细准确的资料。检查方法的选择取决于当地医生的技能和医院的设备以及各人对某一技术的提倡程度。直接胆管造影可发现肝外胆管阻塞和结石。无论ERCP或PTC都会发生失败或并发败血症的情况,其机率虽小但不容忽视。超声波和CT检查能可靠地发现阻塞所致的胆管扩张,但在很多病例结石阻塞的胆管并不扩张。

怎样才能作出可靠迅速而经济的诊断呢?依据病史、体检和简单的实验室检查往往可作出肝外阻塞的初步诊断,并可指导下一步检查方案的确定。在可能发生肝外阻塞的患者,决定手术或内镜治疗前必须进行直接胆管造影,了解胆管系统的状况。当临床表现还不明显时,可先进行超声波检查。检查结果可提示是否需要作肝活检,以了解肝内胆汁淤积情况,从而避免过多的有创性检查。

治疗

尽管胆总管结石患者的临床表现各异,但结石是该病的重要原因,一旦发

现,就必须清除。对合并有胆管炎的患者在手术或内镜下清除结石前,需进行抗生素治疗。

内镜逆行括约肌切开术(ERS)是ERCP在治疗方面的应用。这种治疗方法主要是用电热烧灼法将软组织、乳头括约肌纤维和十二指肠壁内胆管切开,使结石排入十二指肠,其有效率为90%。ERS引起的死亡和并发症的发生率分别为0.3%~1.0%和3%~7%,比手术治疗时低。ERS的急性并发症有出血、胰腺炎、穿孔和胆管炎。后期并发症的发生率为2%~6%,主要有胆管狭窄、胆管开放后复发结石等。

对于胆总管结石的老年及已行胆囊切除术的患者,如条件许可,ERS不失为一种良好的治疗方法。当这些患者出现急性胆管炎或胆结石性胰腺炎时,内镜下胆管减压能起到和外科手术减压同样的效果。在结石阻塞胆管而胆囊功能良好的患者,最佳的方法是行内镜下括约肌切开放石术。如果病人年龄不到60岁,或原有胆囊炎病史者,应择期行胆囊切除术。对大多数从没有过急性胆囊炎病史的患者,手术可延期进行。术后每年并发症的发生率为5%。

尽管手术中仔细寻找结石,但有些仍会残留于胆管内,它们常在术后经引流的T形管造影时被发现,但极少需要再次手术。如果T型管直径>14mm,可将其放置4~6周,待管壁愈合,残留的小结石可自行排出,也可经T型管安全地抽吸出来。对于那些机械抽吸失败而残留有较大结石或T形管径过小的患者,可采用ERS治疗。

原发性硬化性胆管炎

原发性硬化性胆管炎是一种胆汁淤积综合征,其特征是肝内、肝外胆道因纤维化性炎症逐渐狭窄,并最终导致完全阻塞而发展为肝硬化。

病因学

原发性硬化性胆管炎的病因尚不清楚,理论上致病因素包括毒物、感染因素或免疫紊乱。虽然肝内铜含量增加,但用青霉胺治疗并无明显降低,说明肝内铜含量增加是一种继发现象(正如在原发性胆汁性肝硬化时)。尽管巨细胞病毒和Ⅲ型呼吸肠道病毒对肝内胆管有影响,但患原发性硬化性胆管炎的患者很少有上述病毒感染的证据;免疫功能失调可能是主要的病因,常见于自身免疫性疾病的HLA-B8、HLA-DR3与原发性硬化性胆管炎的发病有关。已证实免疫系统调控失调及T淋巴细胞参与了胆管的破坏。

症状和体征

该病多见于年轻男性,而且往往与炎性肠病,尤其是溃疡性结肠炎有关。其起病一般呈隐匿性,可有渐进性加重的乏力、瘙痒和黄疸。以右上腹疼痛和发热为表现的进行性胆管炎发作不常见。一些患者可有肝脾肿大或有肝硬化的表现。

该病后期呈门脉高压、腹水、肝功能衰竭等肝硬化失代偿期表现。

诊断

多数原发性硬化性胆管炎的患者有碱性磷酸酶增高并伴有轻度转氨酶的升高，血清胆红素也可有不同程度的升高，线粒体抗体阴性，而不像原发性胆汁性肝硬化那样为阳性。原发性硬化性胆管炎易于由直接胆管造影，特别是 ERCP 作出诊断。肝内、肝外胆管多发性狭窄和囊性扩张使胆道树呈不规则的串珠状。肝活检有助于确诊。肝活检可发现胆管增生、胆管周围纤维化和炎症、胆道缺失。随着病情进展，纤维化可从门脉区扩展而最终发展为胆汁性肝硬化。

预后和治疗

一些病例可多年无症状，这些患者只需随访观察（如每年两次常规及肝脏生化检查）。一般情况下，该病呈进行性加重。对慢性胆汁淤积和并发肝硬化患者应予支持治疗。对复发性细菌性胆管炎的患者应予抗生素治疗。胆管显著狭窄可经肝或经内镜行扩张治疗，也可放置支架。对溃疡性结肠炎患者行直肠结肠切除术对于原发性硬化性胆管炎没有疗效。皮质类固醇激素、硫唑嘌呤、青霉胺、甲氨蝶呤的疗效不一，且都有明显的副作用。熊去氧胆酸可减轻瘙痒，改善生化指数，但未能显示可改变自然病程。肝移植术显然是唯一可治愈本病的方法。

7%~10%的原发性硬化性胆管炎患者可发生胆管癌。行肝移植术以预防此并发症的最佳时机尚不清楚。

胆管肿瘤

近 50% 肝外阻塞的患者是由非结石性病因引起的，其中以恶性肿瘤最多见。这些恶性肿瘤大多数发生于远端胆总管所在的胰头部（参见第 34 节胰腺癌），少数发生于壶腹部、胆管、胆囊和肝内。由转移性肿瘤和淋巴结阻塞胆管的现象极为少见。发生在胆管的一些良性乳头状瘤或绒毛状腺瘤也可阻塞胆管。

症状、体征和诊断

患者胆管阻塞的症状和体征常呈进行性加重，可见黄疸、不同程度的腹部不适、厌食、体重下降、皮肤瘙痒，腹部可触及包块或胆囊等，但寒战、高热少见。

胆管恶性阻塞可通过超声波、CT 或直接胆道造影确诊。85% 的胰腺肿瘤可通过经皮经腹细针抽吸肿瘤组织而获得特异的细胞学诊断。有时肝活检可证实肝转移性肿瘤的存在。

治疗

胆管肿瘤的最佳治疗方案因患者的检查发现和一般情况不同而异。手术探查是一种最直接的方法，可决定肿瘤是否可切除，提供特异的组织学检查，进行合适的胆汁腹内旁路分流。胆管恶性肿瘤大多数为腺瘤，除个别原发性壶腹部或胆

管癌，一般很少能完全切除，且对放射治疗不敏感。最近，使用化疗药物提供了缓解的希望。

非手术治疗包括内镜下放置一根柔软支架以通过胆管恶性狭窄处进行胆汁内引流，或经肝放置一较粗的支架通过恶性狭窄处进行肝内或肝外引流。这些非手术引流方法主要用于缓解皮肤瘙痒、败血症或疼痛等症状，幸运的是许多胆管恶性阻塞的患者并无上述症状。

肝外胆管阻塞的其他原因

一些结石或肿瘤以外的疾病也可引起肝外胆管阻塞。其中以手术所致的胆道损伤最常见。腹腔镜下胆囊切除术增加了胆道损伤的可能性。慢性胰腺炎所致的胰腺腺体纤维化可使胰头部胆总管狭窄。胆总管囊肿或邻近的胰腺假性囊肿压迫胆管壁可造成胆管外压性阻塞，但这很罕见。原发性硬化性胆管炎可导致肝外胆管狭窄，但其肝内胆管狭窄亦可很显著。在东南亚地区，肝吸虫是阻塞性黄疸的重要原因，可引起肝内胆管炎、近端胆汁淤积、结石形成和胆管炎。蛔虫作为一种寄生虫，有时可移行至胆总管，引起胆管阻塞（参见第161节蛔虫病）。

AIDS相关的胆管病或胆管炎已在HIV阳性患者中被描述，腹痛和肝功能检查异常提示胆管阻塞。直接胆管造影常发现肝内、肝外胆管异常，其近似于原发性胆汁性肝硬化或乳头狭窄。该病的病因被认为是感染。病原体包括巨细胞病毒、隐孢子虫和最近发现的微孢子虫。

胆囊胆固醇淤积症

胆囊胆固醇淤积症是胆固醇酯在胆囊粘膜固有层肥大细胞内过多贮积，在红色胆囊壁粘膜表面形成小的黄色斑点（草莓样胆囊）的一种疾病。

胆囊胆固醇淤积症的病因和发病率尚不清楚。胆固醇淤积与胆汁内胆固醇过饱和及高胆固醇血症无关，但半数病例有胆固醇结石形成。经口服胆囊造影常提示胆囊功能正常。单个或多个息肉可发生于胆囊的任何部位，且不随体位而移动，并常伴发胆结石。患者常因此发生不规则腹痛。持续脂质沉积可引起息肉样赘生物而突出于管腔。出现明显症状或伴有胆结石的患者可行胆囊切除术。

胆 囊 憩 室

（腺癌病）

Rokitansky-Aschoff 窦是正常位于胆囊粘膜上小指样大小的凹陷，随年龄增长而逐渐加深，可深入肌层或浆膜层呈囊状。胆囊造影显示锯齿状甚至局部出现

大突起等改变，常与慢性胆囊炎和伴随的胆囊内压升高有关。如发生急性或慢性胆囊炎即可行胆囊切除术。

(邱德凯 马 雄 译)

第 5 章

肌肉骨骼和结缔组织疾病

第 49 节	关节病患者的检查和诊断方法	476
第 50 节	弥漫性结缔组织病	484
	类风湿性关节炎	484
	干燥综合征	492
	贝切特综合征	493
	复发性多软骨炎	495
	系统性红斑狼疮	496
	盘状红斑狼疮	500
	系统性硬化症	501
	嗜酸粒细胞性筋膜炎	504
	多肌炎和皮肌炎	505
	风湿性多肌痛	508
	血管炎	508
	颞动脉炎	510
	结节性多动脉炎	511
	韦格纳肉芽肿	514
	混合性结缔组织病	516
第 51 节	与脊椎炎相关的关节炎	517
	强直性脊椎炎	517
	赖特尔综合征	520
	银屑病性关节炎	521
第 52 节	骨关节炎和神经病性关节炎	522
	骨关节炎	522
	神经源性关节病	525
第 53 节	缺血性坏死	527

第 54 节	骨和关节的感染	529
	感染性关节炎	529
	骨髓炎	534
第 55 节	结晶诱发的疾病	535
	痛风	535
	特发性高尿酸血症	540
	二羟焦磷酸钙沉积病	540
	碱性磷酸钙和其他晶体的疾病	541
第 56 节	骨和关节肿瘤	541
	良性骨瘤	542
	恶性骨瘤	543
	原发性恶性骨瘤	543
	恶性转移性骨瘤	545
第 57 节	骨质疏松症	546
第 58 节	Paget 骨病	550
第 59 节	非关节性风湿病	551
	痉挛性斜颈	551
	下背部痛	553
	滑囊炎	554
	肌腱炎和腱鞘炎	557
	纤维肌痛症	558
第 60 节	常见足与踝关节病	560
	踝扭伤	561
	足跟痛相关的疾病	563
	跟骨骨刺综合征	563
	跟骨骺炎	564
	跟腱后滑囊炎	564
	距骨后外结节骨折	565
	跟腱前囊炎	565
	胫后神经痛	566
	与跖骨痛有关的疾病	566
	趾间神经痛	566
	跖趾关节痛	567
	僵跖	568

第61节 常见手部疾病	568
畸形	568
锤状指	569
鹅颈畸形	569
钮孔畸形	569
侵蚀性(炎症性)骨关节炎	570
Dupuytren 挛缩	570
神经血管综合征	571
腕管综合征	571
肘管综合征	571
桡管综合征	572
舍伯克病	572
腱鞘囊肿	572
反射交感神经性营养不良	573
创伤	573
狩猎人拇	574
舟月韧带破裂	574
月骨及月周脱臼	574
掌指关节脱臼	574
近端指间关节损伤	574
钩骨尖骨折	575
指尖骨折	575
感染	575
咬伤所致的感染	575
瘰疬	575
手掌脓肿	576
腱鞘感染	576
疱疹性瘰疬	576
先天性畸形	576
肌腱疾病	577
手指腱炎与腱鞘炎	577
De Quervain 综合征	577
第62节 常见的运动性损伤	578
跖骨疲劳性骨折	580
外胫夹	581

前外侧外胫夹	581
后内侧外胫夹	581
腓肌肌腱炎	582
跟腱炎	582
髌股关节疼痛	583
股后肌劳损	584
梨状肌综合征	585
腰肌劳损	586
肱骨外上髁炎	587
肱骨内上髁炎	588
旋转带肌腱炎	589

第 49 节 关节病患者的检查和诊断方法

关节症状可能是全身性疾病的一部分，所以完整的病史和体格检查很重要。而实验室和 X 线检查通常只起辅助作用。

体格检查

每一个受影响的关节都必须进行视诊、触诊和活动范围的测定。通常这样就能判断有无关节病和证实是关节受损还是毗邻组织受损，抑或二者兼而有之。受损关节应与对侧未损伤的关节或者与检查者的关节相对比。客观地和定量地记录检查结果（例如采用数量分级系统和测量关节活动范围的程度）。

关节活动时，在关节病通常发生疼痛，而在关节周围、骨或软组织疾患可能不痛。肿胀是重要的体征。对肿胀关节做触诊检查将有助于判断：（1）检查关节积液的存在；（2）鉴别单纯性关节积液、滑膜增厚与关节囊或骨性增大；（3）确定肿胀是局限在关节还是在关节周围。仅表现在一侧关节边缘的触痛和肿胀实际上可能是邻近的韧带、肌腱或滑囊受损，只有从各方面对关节进行诊察才能证实此关节是否受累。单关节炎常常提示感染、晶体性关节炎、外伤或肿瘤。

关节表面温度升高必须予以注意，并仔细检查确定其部位。摩擦音可能起因于关节内结构，也可能为肌腱性。关节活动时产生的摩擦音应明确诊断。例如在膝部，摩擦音可能是髌骨与股骨之间的“研磨”，也可由股骨和胫骨之间的活动所致。

某些小关节例如肩部附近的肩锁关节、膝部的胫腓关节、肘部的桡尺关节等，均可能成为疼痛的来源，疼痛初发时常被误认为起因于大关节。

手 在表 49-1 中概述了骨关节炎和类风湿关节炎的主要鉴别特征。较多的慢性类风湿性关节炎的患者可出现因关节半脱位造成的“鹅颈”畸形或“钮孔

花”畸形。银屑病性关节炎通常影响远端指关节，邻近指甲周围的皮损往往明显，并且同类风湿性关节炎相比其他关节受累是不对称的。赖特尔（Reiter）综合征滑膜、关节周围以及骨膜的改变可以见于远端指关节、近端指关节或掌指关节，而且受累的指关节呈不对称分布。不对称性和远端指关节受累也可发生在慢性痛风，这种慢性痛风的关节周围或关节外部可出现不规则的痛风石沉积物，其中有些在皮下呈乳白色斑点状。

表 49-1 类风湿性关节炎和骨关节炎的手部鉴别特征

表 现	类风湿性关节炎	骨关节炎
肿胀	滑膜、关节囊、“软组织”肿胀；骨肿胀仅见于后期	带有不规则骨刺的骨肿胀；偶有软性囊肿
压痛	常见	除偶见于急性发作者外，无或轻微
远端指间关节受累	除拇指外很少受累	为特征性改变
近端指间关节受累	为特征性改变	常见
掌指关节受累	为特征性改变	罕见
腕关节受累	常见	除拇指根部外罕见

肩手综合征（反射性营养障碍）的患者手部改变更为广泛，表现为弥漫性水肿、皮肤斑驳及轻度发绀。在进行性系统性硬化症，初期可表现为广泛肿胀，但以后发生皮肤增厚，常发生屈曲性挛缩，而且具有雷诺现象阳性病史。肥大性肺性骨关节病的表现包括指端杵状畸形以及由原发性骨膜炎引起的桡骨、尺骨远端的骨压痛。与类风湿性关节炎所见相似的关节滑膜炎也可出现在系统性红斑狼疮，偶尔也发生在皮炎，然而有关节痛和手部疼痛却没有明确的病理改变则是后两种疾病更典型的表现。系统性红斑狼疮也可以出现近似类风湿性关节炎的手指畸形，不过这是由软组织病变引起的，并非进行性侵蚀性关节炎所致。雷诺现象可存在于系统性红斑狼疮，皮炎患者关节伸侧面的皮肤上可出现红斑。

肘 肘关节疾病所致滑膜肿胀和增厚见于桡骨头与鹰嘴之间的外侧区，在此处形成隆起。还应注意检查鹰嘴滑囊积液和肥厚情况、类风湿结节以及肱骨内上髁结节等。应对肘关节作 180° 的充分伸展检查。在非关节炎性或关节外损害时，肘关节可充分伸展，但肘关节伸展受限可是关节炎的早期表现。在网球肘患者用力压迫肱骨外上髁处，可引发局部定位疼痛。

肩 让患者将其双臂高举过头以检查肩关节活动是否受限、无力、疼痛以及自主运动有无障碍等。应该检查有无肌肉萎缩和神经病变。肿胀虽不常见，但类风湿性关节炎患者肩部前面或上外侧偶尔可见一隆起，这是孟肱关节滑膜炎向前伸展所致。让受检者放松肩部，而后仔细进行触诊，就能鉴别是滑囊炎还是肌腱

炎，此为出现在肩峰下或肱二头肌腱长头的常见情况。准确定位后可进行抽吸术或注射皮质类固醇——利多卡因溶液，以缓解急性肌腱炎的症状并确诊。

足和踝 由于某些体征可在负重下出现，部分检查必须让病人保持站立体位。正常踝关节可背屈 15° ，跖屈 40° 。仅限于踝部下面和前面的肿胀是滑膜或关节内病变的特征。触诊踝部下面、前面和后面有橡皮样肿胀并有压痛、屈伸踝关节时伴疼痛，表明为踝关节滑膜炎。足内翻或外翻时疼痛提示有距骨下或韧带疾病。踝部水肿，不影响踝关节上下运动，水肿为弥漫、表浅、呈凹限性，且无压痛，可与真性关节肿胀相鉴别。在类风湿性关节炎时跖趾关节肿胀和压痛十分常见。趾间滑膜炎在类风湿性关节炎少见，其存在提示赖特尔综合征、银屑病性关节炎或痛风。痛风最常累及第一跖趾关节或跖趾关节，跗骨间或踝关节也可受影响。弥漫性红斑则为痛风急性发作的突出表现。第一跖趾关节活动时疼痛并伴有摩擦音多提示为骨关节炎。

膝 当病人站立和行走时，肿胀（如腘窝囊肿）、股四头肌萎缩及关节不稳定等情况会更加明显。触诊膝关节时，病人应仰卧，应特别注意有无关节积液、滑膜增厚和局部压痛，这有助于关节炎的发现。应鉴别关节外滑囊肿痛与真性关节内病变。

在关节检查中，检出膝关节内有少量积液是一常见难题，最好采用“膨出征”。患者仰卧并放松肌肉，膝关节伸直，大腿轻微向外旋转。压迫膝关节囊中部将液体压离该区。检查者将一只手放在髌骨上方凹窝处，然后在膝关节的内侧面轻轻叩击或压迫以引出波动感或可见的中间膨出。

为了发现膝关节屈曲挛缩，需做膝关节 180° 充分伸展。在半月板撕裂或副韧带损伤的患者，当其伸直下肢并用力向外或向内侧弯曲膝部时，由于挤压半月板和同时牵拉对侧副韧带而引起疼痛。通过内外两侧触诊，同时慢慢弯曲和伸展膝关节，能够确定关节线的位置。半月板移位时，用力压则出现疼痛；而副韧带损伤时则为纵向性压痛。确定交叉韧带有无损伤，应握住患者的小腿，屈膝 90° （最好是让其坐在桌子边沿悬垂双腿），然后估测其前后活动度（正常情况下活动度是极小的）。还应检查髌骨能否自由移动，移动时是否有疼痛。为了检查膝关节有无活动过度，特别是膝关节有无侧方的不稳定摆动，要先将大腿牢牢地固定住，使膝关节放松且近乎伸直，再左右摇摆膝关节，观察其活动程度。

髋关节 严重髋关节炎或下肢其它关节病常可引起跛行。这可能由疼痛、腿变短、屈曲挛缩或肌肉软弱所致。内旋、屈曲、伸直或外展能力的丧失易通过检查被发现。检查骨盆有无活动（易被误认为髋部活动）时应把一只手放在病人的髂嵴处伸展患肢，并使对侧髋关节尽量屈曲以稳定骨盆，这样可发现屈曲挛缩。股骨大转子上面压痛表明是局部滑囊炎而不是关节炎。

脊柱 应该检查颈和腰椎的活动情况。退行性关节炎病人在向前屈体时不能回复腰椎正常的前弯。腰椎弯曲受限为强直性脊柱炎的特征。退行性关节炎或强

直性脊柱炎均可使颈部活动受限。应注意活动对疼痛的影响。软组织疾病同关节炎一样，也能导致活动受限和疼痛。在每个椎骨和骶髂关节上触诊或用力叩诊可以诱发表浅或深部的骨压痛，这种骨压痛应与肌肉挛缩加以区别。局限性骨痛提示某些疾病如骨髓炎、白血病、原发或转移性骨癌、压迫性骨折及椎间盘突出等。检查者应该注意患者的心理反应和所谓的肌肉“触发点”或纤维肌痛症的特征性压痛点。还必须检查胸部扩展情况，在强直性脊柱炎时胸部扩展明显受到限制。

诊断

容易被病人误认为关节炎的疾病有静脉炎、闭塞性动脉硬化、蜂窝织炎、水肿、神经病、血管压迫综合征、帕金森病强直、关节旁应力性骨折、肌炎及纤维组织炎等。这些均可通过各自典型特征及关节表现的缺乏来鉴别。膝关节炎所致的腘窝囊肿可引起局部腘窝痛、静脉受压或破裂至腓肠肌，可能与静脉炎相混淆。

关节外所见可能有诊断意义（例如痛风时的痛风石，类风湿性关节炎时的皮下结节以及淋病双球菌血症时的脓疱疹等）。同时存在的关节周围的疾病也可能有助于诊断。例如，肌腱炎往往与淋病双球菌性关节炎、类风湿性关节炎以及其他系统性疾病同时存在；源于膝关节炎的腘窝囊肿可引起腘窝局部疼痛、静脉受压或囊肿破裂向腓肠部穿通；而镰状细胞病和肥大性骨关节病则常伴有关节附近的明显骨压痛和关节积液。

有时关节炎往往是一过性的，不符合任何疾病的诊断标准（表 49-2）或者尚未作出诊断就缓解消退了。不可勉强作出某一最终诊断，为了便于治疗先作出一个暂时诊断，同时要考虑其他疾病的可能性。在所有不典型和没有诊断的情况下都必须考虑到全身性疾病。莱姆病及其他感染须早期加以考虑，因为其对特异治疗有效。

有些临床病症应立即给予注意并及时进行治疗。急性单关节炎就是一个例子，必须行关节液的检查（见下文）。出血性积液提示骨折，出血性疾病或恶性肿瘤。严重的炎性积液表示有化脓性感染，需立即使用抗生素治疗或抽液引流，以明确诊断及防止关节破坏。

血液学检查有助于诊断特殊类型的关节炎（一些特殊的检查将在疾病各论中进行讨论）。血沉加快或 C 反应蛋白升高表明有炎症性疾病。小剂量阿司匹林、利尿剂和其他药物、饮食或饮酒（均能使尿酸盐排泄减少）以及痛风时血清尿酸水平均可升高。类风湿性关节炎患者的类风湿因子乳凝集试验常呈强阳性，在肝硬化、结节病、亚急性细菌性心内膜炎、结核以及其他一些疾病患者类风湿因子也可呈阳性。抗核因子在类风湿性关节炎、干燥综合征、进行性系统性硬皮病、系统性红斑狼疮和其他疾病可呈阳性。如怀疑 SLE，检测抗双链 DNA、抗 Sm、抗 RNP 抗体及补体水平有助于诊断。患外周肌肉疾病者，包括某些类型的肌营

表 49-2 风湿性疾病的分类

<p>I. 弥漫性结缔组织病</p> <p>A. 类风湿性关节炎</p> <p>B. 幼年型类风湿性关节炎</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 全身型 2. 多关节型 3. 少关节型 <p>C. 系统性红斑狼疮</p> <p>D. 系统性硬化症和局限型硬皮病</p> <p>E. 多发性肌炎/皮肌炎</p> <p>F. 坏死性血管炎及其他血管疾病</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 结节性多动脉炎 (包括乙型肝炎相关性动脉炎和 Churg-Strauss 变应性肉芽肿) 2. 过敏性血管炎 (包括 Henoch-Schönlein 紫癜及其他) 3. 韦格纳 (Wegener) 肉芽肿病 4. 巨细胞动脉炎 <ol style="list-style-type: none"> a. 颞动脉炎 b. 多发性大动脉炎 (Takayasu 病) 5. 粘膜皮肤淋巴结综合征 (川崎病) 6. 贝切特 (Behçet) 综合征 7. 冷球蛋白血症 8. 幼年皮肌炎 <p>G. 干燥综合征 (Sjögren 综合征)</p> <p>H. 重叠综合征 (包括混合性结缔组织病)</p> <p>I. 其他 (包括风湿性多肌痛、结节性红斑、复发性多软骨炎等)</p> <p>II. 与脊柱炎有关的关节炎</p> <p>A. 强直性脊柱炎</p> <p>B. 赖特 (Reiter) 综合征</p> <p>C. 牛皮癣关节炎</p> <p>D. 与慢性炎症性肠病有关的关节炎</p> <p>E. 艾滋病相关血清学阴性的脊柱关节病</p> <p>III. 骨关节炎 (骨关节病, 退行性关节病)</p> <p>A. 原发性 (包括侵蚀性骨关节炎)</p> <p>B. 继发性</p> <p>IV. 与感染因素有关的关节炎、腱鞘炎和滑囊炎</p> <p>A. 直接病因</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 细菌性 <ol style="list-style-type: none"> a. 革兰氏阳性球菌 (葡萄球菌及其他) b. 革兰氏阴性球菌 (淋球菌及其他) 	<ol style="list-style-type: none"> c. 革兰氏阴性杆菌 d. 分枝杆菌 e. 螺旋体 (包括莱姆病、梅毒) f. 其他 <ol style="list-style-type: none"> 2. 病毒性 3. 真菌性 4. 寄生虫性 5. 原因不明, 可能的 (Whipple 病) <p>B. 间接或无法解释的原因 (反应性或免疫复合物介导的); 细菌性 (包括急性风湿热; 肠道旁路)</p> <p>V. 代谢和内分泌疾病伴发风湿状态</p> <p>A. 结晶引起的疾病</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 单钠尿酸盐 (痛风) 2. 二水焦磷酸钙 (假痛风、软骨钙沉着症) 3. 磷灰石及其他碱性磷酸钙 4. 草酸盐 <p>B. 生化异常</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 淀粉样变性 2. 维生素 C 缺乏 (坏血病) 3. 特殊酶的缺乏 (包括 Fabry 病、尿黑酸尿、褐黄病、Lesch-Nyhan 综合征、Gaucher 病及其他) 4. 高脂蛋白血症 (II、IIa、IV 型) 5. 粘多糖病 6. 血红蛋白病 (Hb S 病, 其他) 7. 真性结缔组织病 (Ehlers-Danlos 综合征、孕方综合征、弹性假黄色瘤及其他) 8. 血色素沉着症 9. Wilson 病 (肝豆状核变性) 10. 其他 <p>C. 内分泌疾病</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 糖尿病 2. 肢端肥大症 3. 甲状旁腺功能亢进 4. 甲状腺疾病 (甲状腺功能亢进、甲状腺功能低下、甲状腺炎) 5. 其他 <p>D. 免疫缺陷病 (原发性免疫缺陷病、艾滋病)</p> <p>E. 其他遗传性疾病</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 先天性多发性关节弯曲症 2. 过度活动综合征 3. 进行性骨化性肌炎
--	---

续表

<p>VI. 肿瘤</p> <p>A. 原发性 (如滑膜瘤)</p> <p>B. 转移瘤</p> <p>C. 多发性骨髓瘤</p> <p>D. 白血病和淋巴瘤</p> <p>E. 色素绒毛结节性滑膜炎</p> <p>F. 骨软骨瘤</p> <p>G. 其他</p> <p>VII. 神经病性疾病</p> <p>A. 神经病变性关节炎 (Charcot 关节)</p> <p>B. 挤压性神经病变</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 外周神经受压 (腕管综合征及其他) 2. 神经根病变 3. 椎管狭窄 <p>C. 反射交感神经性营养不良</p> <p>D. 其他</p> <p>VIII. 伴有关节表现的骨、骨膜和软骨疾病</p> <p>A. 骨质疏松</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 全身性 2. 局限性 (区域性) <p>B. 骨软化</p> <p>C. 增生性骨关节病</p> <p>D. 特发性弥漫性骨肥厚 (包括强直性椎骨肥厚)</p> <p>E. 骨炎</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 全身性 (变形性骨炎—Paget 骨病) 2. 局限性 (髂骨致密性骨炎、耻骨炎) <p>F. 骨坏死, 缺血性坏死</p> <p>G. 骨软骨炎 (分离性骨软骨炎)</p> <p>H. 骨和关节发育不良</p> <p>I. 股骨头骨骺滑脱</p> <p>J. 骨溶解和软骨溶解</p> <p>K. 骨软骨炎 (包括 Tietze 综合征)</p> <p>L. 骨髓炎</p> <p>IX. 非关节风湿病</p> <p>A. 肌筋膜疼痛综合征</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 全身性 (纤维织炎、纤维肌痛症) 2. 局部性 <p>B. 下背痛及椎间盘病变</p>	<p>C. 肌腱炎 (腱鞘炎) 和滑囊炎</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 肩峰下/三角肌下滑囊炎 2. 二头肌腱炎、腱鞘炎 3. 鹰嘴滑囊炎 4. 肱骨炎、内或外上髁炎 5. de Quervain 腱鞘炎 6. 粘连性肩关节囊炎 (冻肩) 7. 扳机指 <p>D. 腱鞘囊肿</p> <p>E. 筋膜炎</p> <p>F. 慢性韧带及肌肉损伤</p> <p>G. 血管舒缩功能紊乱</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 红斑性肢疼病 2. 雷诺病或雷诺现象 <p>H. 各种疼痛综合征 (包括气候过敏、精神性风湿症)</p> <p>I. 其他骨病</p> <p>X. 其他各种疾病</p> <p>A. 创伤 (直接)</p> <p>B. 胰腺疾病</p> <p>C. 结节病</p> <p>D. 复发性关节炎</p> <p>E. 间歇性关节积水</p> <p>F. 血友病</p> <p>G. 结节性红斑</p> <p>H. Weber-Christian 综合征</p> <p>I. 弥漫性筋膜炎伴嗜酸细胞增多症</p> <p>J. 成人 Still 病</p> <p>K. 多中心网状组织细胞瘤病</p> <p>L. 家族性地中海热</p> <p>M. Goodpasture 综合征</p> <p>N. 透析相关性淀粉样变性</p> <p>O. 异物性滑膜炎</p> <p>P. 痤疮和化脓性汗腺炎</p> <p>Q. 掌跖脓疱病</p> <p>R. Sweet 综合征</p> <p>S. 抗磷脂综合征</p> <p>T. 关节内紊乱 (包括髌软骨软化, 疏松体)</p> <p>U. 慢性活动性肝炎</p> <p>V. 其他药物诱发的风湿性综合征</p>
---	---

AIDS = 获得性免疫缺陷综合征

营养不良、挤压伤及皮肤炎，血清肌酸激酶和天门冬氨酸转氨酶（谷草转氨酶）可升高。

X线检查对早期评估无法解释的局部症状尤为重要，能发现可能存在的原发性或转移性肿瘤、骨髓炎、骨梗塞坏死、关节周围钙化以及其他一些深部组织病变，这些病变在体格检查中可能被遗漏。在病程长的慢性类风湿性关节炎、痛风和骨性关节炎患者，X线检查可发现骨侵蚀、骨囊肿及关节间隙狭窄。X线检查脊柱也特别重要。CT扫描，磁共振成像有助于弄清疑难病变。

其他有用的检查包括针吸或手术滑膜活检、超声波、关节镜、关节照相术、骨扫描、肌电图、神经传导时间、温度记录以及肌肉或骨活检等。关于滑膜液检查的意义将在后面讨论。

炎性关节病和非炎性关节病的鉴别

关节受累一经证实，须鉴别是炎性还是非炎性病变。在典型的局部炎症体征中，局部温度升高和发红最有助于鉴别。在类风湿性关节炎时，慢性发炎的关节表面一般无发红。发热和血沉加快或C反应蛋白升高表明有发生严重性关节炎的倾向，也可能是体内其他部位炎性病变所致。虽然软组织肿胀也支持有炎性病变，但需要抽吸积液检查以确定其性质。膝关节的骨关节炎尽管是原发性的退行性变，亦可引起膝关节积液。对抽出的液体的处理，关键在于做好准备工作，并不要求对每份液体做所有检查。

滑膜液检查 可以将绝大多数滑膜液分为正常、非炎症性、炎症性和化脓性（表49-3）。滑膜液也可以是血性的。每一种滑膜液提示着某些关节疾病（表49-4）。所谓非炎症性液体实际上是炎症程度较轻，而且提示该疾患与炎症关系较少。一旦怀疑感染存在，就必须对滑膜液进行细菌学检测。

表 49-3 滑膜积液的分类

	正 常	非炎症性	炎症性	化脓性
肉眼检查				
粘稠度	高	高	低	不定
颜色	无色	黄色	黄色	不定
清晰度*	透明	透明	半透明	不透明
常规实验室检查				
血细胞计数 [†]	<200/ μ l	200~2000/ μ l	2000~100 000/ μ l	>100 000/ μ l
多形核白细胞%	<25%	<25%	>50%	>75%
培养	阴性	阴性	阴性	常阳性

*除白细胞外，结晶体、组织碎片、淀粉样物质或米粒样小体都可使液体呈云雾状或不透明。

[†]在化脓性关节炎中，如果微生物毒力较弱或病人经过部分治疗，则白细胞和多形核白细胞计数可降低。

表 49-4 以滑膜液分类为基础的鉴别诊断 (部分疾病)

非炎症性	炎症性	化脓性	血性
淀粉样变性	急性晶体性滑膜炎 (痛风和假性痛风)	细菌性感染	抗凝治疗
Ehlers-Danlos 综合征	强直性脊柱炎		血管瘤
肥大性肺性骨关节病	莱姆 (Lyme) 病		血友病
代谢性骨关节炎	经部分治疗或毒力较弱的细菌感染		神经源性关节病
神经源性 (神经病性) 关节病	银屑病关节炎		色素性绒毛结节性滑膜炎
骨性关节炎	反应性关节炎		坏血病
骨软骨炎	局限性肠炎		血小板减少症
骨软骨瘤	赖特尔综合征		骨折或非骨折性创伤
镰状细胞病	类风湿性关节炎		肿瘤
消退期或早期炎症	溃疡性结肠炎		
创伤			
进行性系统性硬化病			
风湿热			
系统性红斑狼疮			

用偏振光显微镜检查滑膜液结晶 (从关节取几滴滑液) 对确诊痛风、假性痛风和其他晶体诱导的关节病十分必要 (参见第 55 节)。在光源上放置一个廉价的偏光镜, 在检查者与标本之间放置另一个偏光镜, 可以看到白色有光泽的双折射晶体。市售的普通显微镜插入一级红色滤光板即可提供补偿的偏振光。或将两条透明粘胶条粘在载玻片上, 再将此玻片放在下面的偏光镜上, 也可以起到补偿偏振光的作用。若晶体表现不典型, 应考虑到较少见的晶体类型 (如胆固醇、脂质液滴、冷球蛋白) 或人为产物 (如皮质类固醇物质的沉积)。

在滑液中也可能发现革兰氏染色或抗酸染色呈现特异性的微生物, 体内形成的狼疮细胞、骨髓刺 (由于骨折)、赖特尔细胞 (吞噬了 PMN 的单核细胞, 多见于反应性关节炎), 嗜刚果红染色的淀粉样蛋白碎片, 镰状红细胞 (镰状红细胞血红蛋白病), 或大单核滑膜细胞内呈普鲁士蓝染色反应的铁 (血色素沉着病或色素性绒毛结节状滑膜炎) 等, 据此可作出特异性诊断。

比较滑膜液与血清补体水平对估计炎症性积液可能有帮助。类风湿关节炎时, 滑膜补体水平不到血清补体水平的 30%; 在痛风、赖特尔综合征、感染性关节炎等, 其滑膜补体水平常高于血清补体水平。在几乎不含蛋白的非炎症性积液中, 滑膜补体水平较低或正常。在系统性红斑狼疮患者, 其血清与滑膜液中的补体水平低下。检测滑膜液中的类风湿因子可呈假阳性或假阴性结果, 有误导作用。滑膜液内葡萄糖水平显著降低支持感染的存在。

第 50 节 弥漫性结缔组织病

类风湿性关节炎

类风湿性关节炎 (RA) 是一种慢性综合征, 其特征是周围关节往往呈非特异性的对称性炎症, 可导致关节和关节周围结构进行性破坏; 也可有全身表现。(参见第 270 节幼年型类风湿性关节炎)

病因学和病理学

病因不明。目前认为它有一定的遗传倾向, 在白种人中, 相关基因位于 II 类组织相容性基因的 HLA-DR β_1 位点的 5 肽上。环境因素也起重要作用。免疫学改变 (参见第 148 节) 可能由多种因素所致。本病患者约占人群的 1%, 女性发病率较男性高 2~3 倍。各年龄组人群均可发病, 但 25~50 岁为本病的好发年龄。

在包括关节液细胞和血管炎中免疫复合物的发病机制中, 明显的免疫学异常可能较为重要。浆细胞可产生抗体 (如 RF), 从而促进免疫复合物的形成。浸润滑膜组织的淋巴细胞主要是 T 辅助细胞, 它们能产生致炎症的细胞因子。巨噬细胞和相关细胞因子 (如肿瘤坏死因子, 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子) 在受累的滑膜中也很丰富。粘附分子的增加促使炎症细胞在滑膜组织中迁移和滞留。在疾病早期, 巨噬细胞衍生的内衬细胞的增加显得尤为重要, 同时还伴随一些淋巴细胞和血管的改变。

在慢性受累关节, 由于滑膜内衬细胞增大, 数目增多以及淋巴细胞、浆细胞的浸润, 使正常时纤薄的滑膜出现许多绒毛状皱褶并增厚。滑膜内衬细胞可产生多种物质, 包括胶原酶、基质溶解素 (能促进软骨破坏)、白介素-1 (促进淋巴细胞增殖) 和前列腺素。浸润的细胞, 最初在小静脉周围, 之后形成具有生发中心的淋巴滤泡, 合成白介素-2, 其他细胞因子、类风湿因子和其他免疫球蛋白。并可出现纤维蛋白沉积、纤维化及坏死。增生的滑膜组织 (血管翳) 可侵蚀软骨、软骨下骨、关节囊及韧带。多形核白细胞在滑膜内数量不多, 而在滑膜液中常为主要细胞。

近 30% 患者有类风湿结节, 通常发生在皮下易受损的部位 (如前臂伸侧表面)。此种结节属非特异性渐进性坏死肉芽肿, 其中央为由单核细胞呈“栅栏样”包裹着的坏死灶, 这些单核细胞的长轴从中心向周围辐射, 整个结节的最外层为淋巴细胞和浆细胞。对严重的类风湿性关节炎患者尸检时, 在许多内脏器官里发现有血管炎病变, 但仅少数病例有临床意义。

症状和体征

类风湿性关节炎通常呈隐匿发病, 进行性关节受累, 但也可急性发病, 同时累及多个关节。炎症关节最敏感的体征是压痛。多数活动性发炎关节最终要出现

滑膜增厚，这是最具特异性的体征。典型病例其手部小关节（特别是近端指间关节和掌指关节）、足、腕、肘及踝关节呈对称性受累，但最初表现可发生在任何关节。

晨起后或长时间休息后关节僵硬超过 30 分钟者常见。午后可出现疲劳与不适。关节畸形可发展迅速，尤其是屈曲挛缩。手指尺侧偏移，同时伸肌腱从掌指关节滑脱，这是本病典型的体征。腕管综合征可能是由于腕关节滑膜炎所致。腘窝囊肿破裂酷似深静脉血栓形成。

皮下类风湿结节一般不是早期表现，但可能对诊断有很大的帮助。其他关节外表现有内脏结节、引起小腿部溃疡和多发性单神经炎的血管炎、胸膜或心包积液、淋巴结病、Felty 综合征、干燥综合征、巩膜外层炎或其他关节外表现等。可有发热，通常为低热，但成人 Still 病除外。Still 病为一种血清阴性类风湿性关节炎样多关节炎，伴明显的全身症状。

实验室检查

血液学检查有助于诊断。80% 病例可有正色素性（或轻度低色素性）正细胞性贫血，为所有其他慢性疾病的典型变化。血红蛋白一般 $>10\text{g/dl}$ ，极少数病人可低于 8g/dl 。如果血红蛋白低于 10g/dl ，则应查找过度缺铁或贫血的其他原因。1%~2% 的病人有中性粒细胞减少，常伴脾肿大（Felty 综合征）。可有轻度多克隆高丙球蛋白血症和血小板增多。

90% 病人血沉加快。约 70% 病人可测出 IgM 类风湿因子（RF），后者为抗变性 γ -球蛋白的抗体，用凝集试验（如乳胶固定试验）可以测出。虽然 RF 对于类风湿性关节炎并非是非特异的，而且在许多疾病（包括肉芽肿病、慢性肝病、亚急性细菌性心内膜炎）都可发现，但 RF 滴度增高可提供有力的诊断依据。在多数实验室，乳胶固定试管稀释法滴度 1:160 即认为是诊断类风湿性关节炎的最低阳性值。RF 滴度还可使用浊度测定法来测定（ $<20\text{IU/ml}$ 为阴性）。高滴度 RF 提示预后不良并且常常与疾病进展、类风湿结节、血管炎和肺病变有关。治疗和病情自然改善均可影响滴度，当关节炎症活动缓解时，滴度也常常下降。

滑膜液在关节炎症活动期总是异常的，混浊但无细菌，粘度下降，通常含白细胞 $3000\sim50\,000/\mu\text{l}$ 。虽然典型者以多形核白细胞为主，但在一些患者中淋巴细胞和其他单个核细胞可占半数以上。涂片检查可见细胞胞浆内包涵物，但它也可以在其他炎性渗出液中找到。滑膜液中补体含量常低于血清补体的 30%。滑膜液无结晶发现。

在发病前几个月内 X 线检查仅能看到软组织肿胀。随后出现关节周围骨质疏松，关节间隙变窄（关节软骨受累），及边缘侵蚀。X 线检查的恶化率与临床恶化率一样，变异很大。但侵蚀作为骨破坏的征象可发生在第一年。

诊断

美国风湿病学院制定了一个新的简单的类风湿关节炎分类标准（表 50-1）。

这些标准最初是为了给临床研究人员进行交流提供帮助，同时也可作为临床诊断的指南。

必须排除所有引起关节炎的其他疾病。有些晶体性关节炎病人可以符合新的类风湿性关节炎诊断标准，因此应作滑膜液检查，以排除这些疾病。然而，两种引起关节炎的疾病偶尔可同时存在。当诊断不能肯定时，应作皮下结节抽吸或活检，以便与痛风石、淀粉样变性及其他原因相鉴别。

表 50-1 经修订的类风湿性关节炎诊断标准 (1987)

符合以下标准中的 4 项可诊断为类风湿性关节炎：

晨僵至少持续 1 小时*

3 个或以上关节有炎症*

手关节炎（腕、掌指关节或近端指间关节）*

对称性关节炎*

类风湿结节

血清类风湿因子阳性（正常对照组类风湿因子阳性率 < 5%）

X 线变化（手典型的类风湿性关节炎变化，包括侵蚀或明确的骨脱钙）

* 必须持续 6 周或以上。

系统性红斑狼疮（SLE）可类似 RA。SLE 一般可以通过对受日光照射部位的特殊皮肤损害、额颞部脱发、口鼻粘膜损害、非破坏性关节炎、关节积液中白细胞计数 < 2000/ μ l（单核细胞为主）、抗双链 DNA 抗体阳性、肾脏病变以及血清补体水平降低等加以鉴别（见下文系统性红斑狼疮）。其他典型类风湿性关节炎的患者可发现抗核抗体阳性和一些 SLE 的特征性表现，因而出现了“重叠综合征”这一名词。其中一些病例可以表现为严重的类风湿性关节炎；另一些病例则并发 SLE 或其他胶原病。多动脉炎、进行性系统性硬化症、皮肌炎和多肌炎也可有类似类风湿性关节炎的表现。

其他系统性疾病也可引起类似 RA 的症状。结节病、淀粉样变性、Whipple 病和其他系统性疾病均可累及关节；相关组织的活检常能区别这些疾病。根据受累关节游走性症状和发病前有链球菌感染的证据（培养或抗“O”滴度变化）可以鉴别急性风湿热。在成人，心脏杂音、舞蹈病以及环形红斑比儿童少见得多。感染性关节炎通常侵犯单个关节或呈不对称性分布，诊断取决于病原体的鉴定。患类风湿性关节炎的关节可合并感染。淋球菌性关节炎通常以迁移性关节炎出现，还可累及腕、踝关节的肌腱，最终固定在 1 或 2 个关节。没有蜱咬史和皮疹，也可能是莱姆病，可进行血清孕筛查（参见第 157 节）。最常累及膝关节。赖特尔综合征（反应性关节炎）最先出现尿道炎或腹泻，跟骨、脊柱、骶髂关节和下肢大关节的不对称性受累，并且有结膜炎、虹膜炎和无痛性口腔溃疡以及环状龟头炎或足趾与其他部位的脓溢性皮肤角化病（参见第 51 节）。血清及关节积液内补体水平升高。银屑病关节炎往往是两侧不对称的，而且一般呈 RF 阴性。但在缺乏特征性指甲或皮肤损害时，要作出诊断有时较困难（参见第 51 节）。累及远端

指间关节及关节呈破坏性提示该病可能。

强直性脊柱炎好发于男性，主要累及脊柱关节，呈轴性分布，缺乏皮下结节以及 RF 检测阴性（参见第 51 节），有助于鉴别。痛风可累及一个或多个关节，疾病早期两次急性发作之间症状完全消失。慢性痛风酷似类风湿性关节炎（参见第 55 节）。滑膜渗出液中存在典型的针状或杆状阴性双折光尿酸盐结晶，可用补偿偏振光显微镜观察到（参见第 49 节）。二水焦磷酸钙结晶沉积病可引起单个或多个关节急性或慢性关节炎（参见第 55 节）。根据关节液中含有弱阳性双折光的二水焦磷酸钙结晶以及关节软骨钙化的 X 线表现可鉴别该病。

骨关节炎常累及近端或远端的指间关节、第一腕掌关节、第一掌指关节、膝关节和脊柱（参见第 52 节）。受累关节对称性分布、伴有明显关节炎症性肿胀（多数为骨性肥大）、关节不稳定性和 X 线所见的软骨下囊肿等均可导致诊断混淆。但缺少类风湿因子、类风湿结节和症状，以及骨关节特征性的受累关节，滑膜液中白细胞少于 $1000 \sim 2000/\mu\text{l}$ ，可与类风湿关节炎鉴别。

治疗

患病第一年采用保守治疗，约 75% 的患者有改善，但 10% 的患者尽管全力治疗最终仍造成残疾。类风湿关节炎对许多病人的生活带来很大影响。

休息和营养 在高度活动伴剧痛的严重病例，偶尔需短期的完全卧床休息。对不太严重的病例，要有规律地定期休息，并应仔细给以解释。夹板固定能使患部关节得到休息。必须坚持关节所能承受的最大限度的运动和锻炼。普通食物的营养一般已能满足需要，个别患者进食某些食物反而会加剧病情。鱼油或植物油能通过减少前列腺素的产生而促进症状的改善。

非类固醇抗炎药 (NSAID) 和水杨酸盐 NSAID 能明显缓解症状，适合轻度 RA 患者的治疗，但对于病程较长的患者则似乎无能为力。

水杨酸盐比较安全、价廉，具有止痛消炎作用，为传统的治疗类风湿性关节炎的基础药物。阿司匹林（乙酰杨酸）开始剂量 $0.6 \sim 1.0\text{g}$ （300mg 制剂 2~3 片），每日 4 次，进餐和就寝时服用。然后增加剂量到出现最佳效果或轻微毒性（如耳鸣、听力减弱）为止。最终剂量可达 $3 \sim 6.5\text{g/d}$ （300mg 制剂 10~22 片），平均剂量为 4.5g/d （15 片）。如有轻度胃肠症状，可在两餐之间加服抗酸药、硫糖铝或 H_2 受体阻滞剂而不需停用阿司匹林。肠溶制剂对于合并有胃炎或食管裂孔疝引起的食欲不振有好处，但吸收不稳定，且全身作用仍会影响胃粘膜。阿司匹林与米索前列醇（ $100 \sim 200\mu\text{g}$ ，每日 2~4 次）合用可减少高危病人发生胃溃疡、胃出血的机会，但可引起腹部痉挛和腹泻，对恶心、上腹痛均没有缓解作用。离子泵抑制剂对减少胃溃疡的发生也有效。阿司匹林缓释剂能长时间缓解一些患者的疼痛，并对就寝时也有效。然而，对于夜间因严重疼痛惊醒的患者则需要加服一次药物。非乙酰化水杨酸（如水杨酞和胆碱水杨酸盐）似乎比阿司匹林有更好的胃肠耐受性，而且不会降低血小板粘附性，但抗炎作用较弱。

其他 NSAID 可用于对有效剂量阿司匹林不能耐受的患者或需要减少服药次数才更有利于患者的情况 (表 50-2)。这些药物应用广泛, 一般每次只用一种药物。所有药物均可每隔 2 周增加剂量, 直到取得最好疗效或已达最大剂量。每一种药物至少应使用 2~3 周才能判定其有无效果。

表 50-2 治疗类风湿性关节炎的非类固醇抗炎药

药物	一般剂量	最大日剂量
双氯芬酸 (diclofenac)	75mg bid 或 50mg tid, 100mg 缓释剂 qd	150mg
苯氯苯丙酸 (fenoprofen)	300~600mg qid	3200mg
氟比洛芬 (flurbiprofen)	100mg bid 或 tid	300mg
布洛芬 (ibuprofen)	400~800mg qid	3200mg
消炎痛 (indomethacin)	25mg tid 或 qid, 75mg 缓释剂 bid	200mg
酮洛芬 (ketoprofen)	50~75mg qid, 200mg 稀释剂 qd	300mg
甲氯灭酸 (meclufenamate)	50mg tid 或 qid	300mg
蔡丁美酮 (nabumetone)	1000~2000mg/d, 顿服或分次	2000mg
萘普生 (naproxen)	250~750mg 片剂 bid	1250mg
噁丙嗪 (oxaprozin)	1200mg qd	1200mg
炎痛喜康 (piroxicam)	20mg qd	20mg
苏灵大 (sulindac)	150~200mg bid	400mg
痛灭定 (tolmetin)	400mg tid	1600mg

虽然其他 NSAID 比阿司匹林较少刺激胃肠道, 但也能造成胃的症状和消化道出血, 有活动性溃疡病时应禁用。其他副作用包括头痛、精神错乱和其他中枢神经系统症状, 加重高血压, 水肿和血小板凝集能力下降。当使用阿司匹林时, 肝脏酶有轻度升高。由于肾脏前列腺素的抑制, 肌酐水平可升高, 偶尔还能引起间质性肾炎。服用阿司匹林而发生荨麻疹、鼻炎或哮喘的过敏者, 如服用其他 NSAID 药物也可能产生同样问题。有报道可引起粒细胞缺乏症。

NSAID 通过抑制环氧化物酶而抑制前列腺素。环氧化物酶-1 (COX-1) 调控下产生的一些前列腺素对人体的许多部位都起着重要作用 (如提供肾血流量和胃粘膜的保护作用)。其他前列腺素则是由炎症诱导、COX-2 产生。特异性抑制或主要抑制 COX-2 的药物 (如 celecoxib, rofecoxib) 可避免由于抑制 COX-1 而产生的副作用。

慢作用药物 加用慢作用药物的最适宜时机正在研究中, 对加速进展的疾病应尽早使用。一般来说, 如用阿司匹林或其他 NSAID 治疗疼痛与肿胀 3~4 个月仍无效, 应考虑加用一种慢作用药物, 如金制剂、青霉胺、羟基氯喹或柳氮磺吡啶。甲氨蝶呤作为一种二线改善疾病的药物, 早期应用正被逐渐推广。

如果阿司匹林或 1~2 种 NSAID 不能充分缓解或抑制炎症, 则除水杨酸或其他 NSAID 外, 一般给予金制剂。金制剂能使部分病人病情缓解, 减少新的骨侵

蚀。硫代苹果酸金钠 (gold sodium thiomalate) 或硫葡萄糖金 (gold thioglucose, aurothioglucose) 均可使用。每周肌肉注射给药, 第一周 10mg, 第二周 25mg, 以后每周 50mg 直到总量达到 1.0g 或出现显著改善时为止。当达到最大效果后, 逐渐减少剂量至每 2~4 周 50mg。复发常出现在缓解后停药后的 3~6 个月。延长维持剂量服药有助于保持缓解达数年之久。

具有肝、肾、血液疾病的患者禁忌使用金制剂。在接受金制剂之前, 患者应作尿液分析, 血红蛋白、白细胞总数与分类计数和血小板计数检查。开始用药后的第一个月内, 每次注射药物前都要重复这些检查。以后每 1~2 周重复检查 1 次。HLA 抗原 DR3 的存在预示金制剂和青霉胺引起肾脏损害和其他副作用的危险增加。金制剂的毒性反应包括瘙痒、皮炎、口炎、有或无肾病综合征的蛋白尿、粒细胞减少、血小板减少性紫癜和再生障碍性贫血, 其他少见的副作用是腹泻、肝炎和神经病。当上述任何现象出现时, 即应停止使用金制剂。嗜酸细胞计数 >5% 和瘙痒可出现在皮疹之前, 这可能是个危险的征兆。皮炎一般出现瘙痒, 严重者从单纯斑片状湿疹到泛发性、致命性表皮剥脱均可见到。

当上述任何并发症出现时应暂停使用金制剂, 轻度毒性反应 (如轻微瘙痒或轻度皮疹) 可以消退, 荨麻疹已经消退 2 周以后再谨慎地重新开始治疗。然而, 毒性症状若有发展则必须停药并给予肾上腺皮质激素治疗。对轻度金制剂皮炎患者, 可外用肾上腺皮质激素或口服强的松 15~20mg/d, 分次给药; 对具有血液并发症的病人需要给予大剂量激素。严重金制剂反应发生后, 应给予二巯基丙醇 (金螯合剂), 2.5mg/kg 肌肉注射, 最初 2 天为 4~6 次/日, 然后改为 2 次/日持续 5~7 天。

注射硫代苹果酸金钠后, 几分钟内即可发生短暂的亚硝酸盐样反应, 如颜面潮红、心动过速和晕厥等。如果金制剂未被贮存于暗处, 这种反应更容易出现。发生上述反应时, 可以使用硫葡萄糖金, 因为该化合物似乎不会引起这些反应。

一种口服金制剂金诺芬 (auranofin), 剂量为 3mg 每日 2 次, 或 6mg 每日 1 次, 至少服用 6 个月, 如可耐受, 必要时可增加到 3mg 每日 3 次, 再持续 3 个月。如果疗效不理想应停止使用。与注射用金制剂不同的是, 该药有腹泻及其他胃肠症状等显著副作用。与肌肉注射金制剂相比, 较少出现肾、粘膜和皮肤副作用。但其似乎不如非口服金制剂有效。每月最少作一次尿分析, 血红蛋白、白细胞总数分类和血小板计数。

羟基氯喹同样能控制轻度至中度活动期类风湿关节炎的症状。其毒性作用一般轻微, 包括皮炎、肌病及通常为可逆性的角膜混浊。然而引起不可逆的视网膜变性也曾有报道。所以服用前及治疗期间每隔 3~6 个月需用红色测试物检查视野, 作眼科评价。最初口服剂量为 200mg, 每日 2 次, 分别在早、晚餐时服用。按此剂量持续治疗 6~9 个月。治疗后如果无效, 应停止使用; 假如效果显著可将剂量减到 200mg/d, 只要有效就可继续服用, 必须坚持经常检查眼睛。

柳氮磺吡啶一直用于治疗溃疡性结肠炎，但目前正日益广泛地用于治疗类风湿性关节炎（最初为合成品）。通常应用其肠溶片，开始 500mg/d，每周增加 500mg 直至 2~3g/d。3 个月内应该起效，毒副作用包括胃部症状、中性白细胞下降、溶血、肝炎及皮疹。在增加剂量时监测全血细胞计数（CBC）和血清生化显得尤为重要。

口服青霉胺具有与金制剂相似的较好效果。对活动性类风湿性关节炎患者若金制剂无效或发生毒性反应，可予以口服青霉胺。开始用小剂量往往能减少副反应。开始剂量为 250mg/d，持续 30~90 天，然后增加到 500mg/d，再持续 30~90 天。假如病情无明显改善，可将剂量提高到 750mg/d，持续 60 天。患者开始出现效果后不必再加大剂量，应把用药量维持在最低有效水平。治疗前和治疗期间每 2~4 周检查一次血小板、尿液分析及全血细胞计数。需要停药的副作用比使用金制剂时更常见。青霉胺能引起骨髓抑制、蛋白尿和肾病。其他严重副作用有重症肌无力、天疱疮、Goodpasture 综合征、多肌炎或狼疮样综合征、皮疹以及恶臭气味等，此药必须由有经验的医生（或在其指导下）使用，对它的作用要进行严密监测。

慢作用药物的联合应用往往比单一药物更有效。在最近的一项试验中，羟基氯喹、柳氮磺吡啶、甲氨蝶呤的联合应用比单用甲氨蝶呤或另两类药物联用更为有效。

肾上腺皮质激素 为效果最迅速的短时抗炎药物。类风湿性关节炎一般可活动数年，而肾上腺皮质激素的临床效果常随疾病时间的延长而降低，并不能阻止关节结构破坏的发展。虽然最近有报道显示它能延缓其侵蚀作用，但是当疾病处于活动期，停药后会出现严重的反跳现象。由于其副作用大，必须在仔细且通过长期评估确定其潜在危险性较低后方可使用。使用肾上腺皮质激素的禁忌证包括：消化性溃疡、高血压、未经治疗的感染、糖尿病和青光眼。用肾上腺皮质激素治疗之前应排除结核。

肾上腺皮质激素能迅速控制临床表现，可用来维持关节功能，从而使患者继续从事日常的工作。但患者应注意长期用药后会发生的有关并发症。强的松剂量不应超过 7.5mg/d，除非病人有严重的类风湿性关节炎的全身表现，如血管炎、胸膜炎或心包炎的患者。一般不主张先给予大剂量，然后迅速减少剂量的疗法，隔日给药一次的交替疗法也是不可取的，因为通常在停药的那一天类风湿性关节炎的症状活动过于强烈。

关节内注射皮质类固醇酯可暂时帮助控制 1~2 个极度疼痛关节的局部滑膜炎。己酸丙炎松（triamcinolone hexacetonide）可以较长时间地抑制炎症，强的松龙叔丁乙酯（prednisolone tertiary-butylacetate）也是有效的。不选用氢化泼尼松 21-磷酸盐制剂和地塞米松，是因为它们很快会从关节中清除而且作用持续时间很短的缘故。短期内为了减轻疼痛而过多地进行此类注射可能会加速关节的破

坏。由于皮质类固醇酯为晶体，所以注射后约2%病人在几个小时内局部炎症会暂时加重。

细胞毒药物或免疫抑制剂 这些药物（如甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、环孢霉素等）正日益被用于治疗严重的活动性类风湿性关节炎。它们可抑制炎症，并能减少肾上腺皮质激素的用量。这些药物的主要副作用为肝脏损害、肺炎和骨髓抑制，并且很可能随着硫唑嘌呤用药时间的延长，发生恶性肿瘤的危险性也增加。应让患者充分了解这些潜在的副作用，并劝告他们要在专家指导下用药，一种新的嘧啶（pyrimidine）拮抗剂，来氟米特（leflunomide）据说可能毒性较小。

在严重活动性病例应早期合理应用甲氨蝶呤（3~4周即可起效），剂量2.5~20mg，每周一次顿服，通常从7.5mg/周开始，根据需要逐渐加量。嗜酒及糖尿病者应避免应用。须监测肝脏功能，如长期应用，有时须作肝脏活检。临床上明显的肝脏纤维化不太常见。应定期作全血细胞检查。肺炎是罕见的致命的并发症。停药后可致关节炎加重复发。硫唑嘌呤应从每日1mg/kg（50~100mg/d）开始，顿服或分2次服用，6~8周以后，可每隔4周每日增加0.5mg/kg，直到每日2.5mg/kg的最大剂量。应以最小的有效剂量维持。环孢霉素对RA的治疗有一定疗效，尤其是在与其他慢作用药物联合应用时。通常剂量不应超过每日5mg/kg以将它对血压和肾功能的毒副作用减至最低。

环磷酰胺虽然在美国还没有被批准用于治疗类风湿性关节炎，但证明其对类风湿性关节炎有效，由于毒性大，较少采用。其他实验性生物疗法（如抗肿瘤坏死因子、白介素-1受体拮抗剂）很有希望，但目前还不能使用，正在研究中。

锻炼、理疗和手术 在炎症控制后能够预防屈曲挛缩和成功地使肌力恢复。夹板固定关节可减轻局部炎症，也可减轻症状。急性炎症过程被控制之前，为防止挛缩进行被动性锻炼要小心，避免发生剧烈疼痛。当炎症消退时，为使肌群康复应进行主动锻炼，保持关节正常活动范围，但不能使之疲劳。使用自动装置可使许多严重、衰弱的类风湿性关节炎患者得以进行日常生活所必需的活动。已形成的屈曲挛缩需要加强锻炼、连续性夹板固定或矫形外科措施。合适的矫形鞋或运动鞋通常是很有用的，可被调整以适合个人的需要；放在疼痛跗趾关节下面的跗骨板可减轻负重引起的疼痛。

尽管滑膜切除术仅能暂时减轻炎症，但若抗炎药物无效，此法仍可用于主要关节以帮助维持关节功能。如果关节损毁并严重影响关节功能，需要使用人工关节作关节置换成形术。全髋及膝关节置换术是人工关节成形术中最成功的两种。不能指望通过人工髋关节和膝关节完全恢复像强健的运动员那样的活动。半脱位的疼痛的跗趾关节切除术有助于行走。拇指融合术有助于手指捏拿稳定。C1~2半脱位引起的脊髓受压或极度疼痛应行颈椎融合术。整个疾病治疗过程都必须考虑外科方法。变形的手和臂在康复期间限制了拐杖的使用；而严重受累的膝和足则妨碍了髋关节手术效果的充分发挥。所以在畸形出现之前，就应确定适合患者

的治疗方案，并考虑到关节功能。在疾病活动期可进行手术。自助装置可使许多关节严重破坏的 RA 病人与正常人一样生活。

干燥综合征

干燥综合征 (Sjögren Syndrome, SS) 是一种病因不明的慢性全身性炎性疾病。其特征为口、眼和其他粘膜干燥，并经常伴有某些自身免疫特征的风湿病 (如 RA、硬皮病和 SLE)，可见受累组织内淋巴细胞浸润。

SS 比系统性红斑狼疮多见，但比类风湿关节炎少见。在白种人中已发现，HLA-DR3 抗原与原发性 SS (不伴有结缔组织病) 相关。不同的种族可能会有不同的遗传因子。

病理生理学、症状和体征

在某些病例，SS 只累及口或眼 (原发性 SS、干燥综合征)，在另一些病例则伴有全身性胶原血管病 (继发性 SS)。33% 的患者可有关节炎，分布位置与 RA 相似，然而关节症状在原发性 SS 中显得相对较轻，很少引起关节破坏。一些具有风湿病症状尚未被确诊为 SS 的病人可能并未抱怨干燥感，故 SS 还需要通过实验室的评估来诊断。

泪腺与唾液腺受到 CD4⁺ T 细胞与一些 B 细胞的浸润。同时 T 细胞产生炎症性细胞因子 (如白介素-2、 γ -干扰素)，唾液腺导管也能产生细胞因子，最终破坏分泌性导管。当泪腺分泌上皮萎缩引起角膜和结膜干燥时，出现眼的症状 (干燥性角结膜炎，参见第 96 节)。最常引起瘙痒和刺激感。在严重病例，角膜严重损害，有上皮细丝从角膜表面悬下 (线形角膜炎)，视力受到相应影响。

有 1/3 的患者腮腺肿大。腮腺一般较硬，光滑，大小不定，伴轻度触痛。慢性唾液腺增大，很少疼痛。腮腺管内细胞增生引起管腔狭窄，最终构成紧密的细胞结构，称之为肌上皮细胞岛。当唾液腺萎缩时，唾液减少，引起口腔和唇极度干燥 (口干症)，妨碍咀嚼、吞咽，致使牙齿龋蚀，唾液腺导管中形成结石。味觉和嗅觉可能丧失。

皮肤和鼻、咽、喉、支气管、外阴、阴道粘膜也可变得干燥，可以发生脱发。呼吸道干燥常常导致肺部感染，有时引起肺炎。脱发也会发生。

胃肠反应与粘膜或粘膜下萎缩及浆细胞、淋巴细胞弥漫性浸润有关。SS 常伴有慢性肝、胆管病和胰腺炎 (外分泌性胰腺组织与唾液腺相似)。纤维性心包炎是一种并不常见的并发症。感觉神经病亦属常见，SS 病人还可以发生中枢神经系统的血管炎，约 20% SS 患者出现肾小管性酸中毒；许多患者肾脏浓缩功能降低。间质性肾炎常见，而肾小球肾炎不常见。有腮腺肿大、脾肿大及淋巴结病的患者可发生假性淋巴瘤或恶性淋巴瘤。SS 患者淋巴瘤的发生率增高 44 倍，发生 Waldenström 巨球蛋白血症的危险也增加。

诊断

检测眼睛有无干燥。Schirmer 试验是在眼睑下放置一滤纸条，受其刺激而发生流泪反应，测定 5 分钟内分泌的泪液量。正常年轻人浸湿滤纸 15mm。老年人泪液减少，33% 的正常老年人在 5 分钟内可能只浸润 10mm。多数 SS 患者 5 分钟内浸湿 < 5mm，约有 15% 的结果是假阳性，15% 是假阴性。将一滴玫瑰红液滴入眼内，作眼染色试验，具有高度特异性。在 SS 时，眼的睑裂内部分染色，而且可见基底朝向睑缘的红三角。裂隙灯检查也很有用。

通过唾液流量、涎管 X 线摄影、唾液腺闪烁扫描来评价唾液腺功能；对唇的小唾液腺活检时，若发现多发性的较大的淋巴细胞灶伴腺泡组织萎缩即可明确诊断。

血中检测到的免疫反应物也是 SS 的特征之一。大多数患者抗 γ 球蛋白、核蛋白和许多组织成分的抗体水平升高。核抗原的沉淀抗体（由免疫扩散分析鉴定）SS-B 抗体，通常在原发性 SS 存在，但非特异。70% 以上的病例类风湿因子阳性，70% 患者血沉增快，33% 的患者发生贫血，25% 患者白细胞减少，嗜酸性粒细胞增多。尿液分析显示蛋白尿，提示有间质性肾炎的存在。

预后和治疗

SS 预后常常取决于伴发的结缔组织病。虽然疾病是慢性的，但肺部感染较少发生的肾功能衰竭或淋巴瘤也可以引起死亡。对该病的基本过程并无特殊的治疗，仅仅是针对局部表现对症治疗。

眼部症状 参见第 96 节干燥性角膜结膜炎。

口腔并发症 引起唾液腺导管结石和牙齿龋蚀的口腔干燥可通过整日不断地饮水、咀嚼无糖口香胶和用含碳甲基纤维素的唾液替代物漱口来预防。应避免使用减少唾液分泌的药物（如抗胆碱能和抗组胺制剂）。注意口腔卫生和定期检查牙齿是很必要的。结石应尽快取出以保护唾液腺体组织健康，突然肿大的唾液腺所引起的短暂疼痛最好只用止痛药治疗。毛果芸香碱（pilocarpine）可用来刺激那些尚未严重萎缩的腺体分泌唾液。

结缔组织受累 通常是轻度、慢性，因此肾上腺皮质激素和免疫抑制剂只是偶尔需要，例如用于严重血管炎或内脏受累的患者。能引起感染或淋巴组织增生的药物和放射疗法应避免使用。

贝切特综合征

贝切特（Behçet）综合征为多系统、炎性、复发性、慢性病变，可累及粘膜、皮肤、眼、生殖器、关节、血管、中枢神经系统以及胃肠道等。

其病因不明。据提示包括自体免疫在内的免疫学原因、病毒感染以及同 HLA 相关的免疫遗传因素等（HLA-B51 与日本和地中海地区的发病有一定关系）

与发病有关。组织病理学血管炎性改变常见。本病通常发生在 30 多岁的年轻人，男性一般为女性的 2 倍，一些儿童病例也有报道。本综合征在地中海及某些亚洲国家，尤其是日本更多见。虽然美国并不常见，但若患者有口腔溃疡或生殖器溃疡，原因不明的眼病则必须考虑到此病。

症状和体征

几乎所有患者都有类似口疮性口炎的复发性疼痛性口腔溃疡。在绝大多数病人，口腔溃疡是本病最早的临床表现。类似的溃疡还可发生在阴茎、阴囊等部位，疼痛明显；或发生在女性外阴和阴道，该部位溃疡可能没有症状。其他症状发生于数日至数年之后。大多数病例出现眼底病变：最常见的是复发性虹膜睫状体炎，有时合并前房积脓，开始常常感到疼痛、羞明、视力模糊等。眼球后部结构同样也可以受累，如脉络膜炎、视网膜血管炎和视神经乳头炎等。未经治疗的球后部色素层炎可以导致失明。80% 病例出现各种皮肤损害，有丘疹，脓疱、水疱及毛囊炎等。特别有诊断价值的体征为结节性红斑样病损和（大约 40% 病例）对微小创伤如针刺后的炎性反应。50% 病人出现相对轻微的自限性，非破坏性关节炎，主要累及膝关节和其他大关节。25% 病人发生表浅的或深在的迁移性血栓性静脉炎、良性颅内高压、或危及生命的脑干和脊髓的病损等。胃肠道表现多种多样，从非特异性腹部不适感到类似局限性肠炎（Crohn 病）综合征均可见到。广泛的血管炎可引起动脉瘤或血栓形成以及以无症状性局灶性肾小球肾炎的形式累及肾脏。在极少数病例发生肺动脉血管炎和动脉瘤。

诊断

本病靠临床诊断，可能需要几个月时间。应与下列疾病相鉴别：赖特尔综合征、Stevens-Johnson 综合征、系统性红斑狼疮、局限性肠炎（Crohn 病）、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎和单纯疱疹感染，尤其是复发性非化脓性脑膜炎。贝切特综合征无特异性表现可以排除容易混淆的疾病，但根据反复发作的病程和多器官受累等特点，常可加以区别。实验室的异常所见是非特异性的，但具有炎性疾病特征（血沉增快， α_2 -球蛋白和 γ -球蛋白升高，白细胞轻度增多）。

预后和治疗

本病一般呈慢性，易治疗。缓解与复发可持续数周或数年，甚至长达数十年之久。在病程中可发生失明、腔静脉阻塞及瘫痪等。本病由于神经系统、血管、胃肠道受累偶尔也可致死。

对症治疗对各种表现都有效。秋水仙碱 0.5mg，每日 2 次或 3 次可减少口腔和生殖器溃疡的发病次数和减轻发病程度。应尽可能避免针刺，因为针刺后可引起炎症性皮肤损害。局部使用肾上腺皮质激素，可使眼、口腔的症状暂时缓解。然而激素类药物，无论是局部用药或全身给药，都不能改变本病的复发次数。少数并发严重的眼色素层炎或中枢神经系统受累的人，全身给予大剂量激素有效（强的松 60~80mg/d）。眼后部色素层炎对皮质激素反应不好时，可用环孢霉素

治疗, 开始剂量每日 5mg/kg, 如需要可逐渐增加到每日 10mg/kg, 直到显现疗效。环孢霉素的血液水平维持在 50~200mg/ml (42~166nmol/L)。还有一些已报道但尚未完整评估过的疗法包括: 沙立度胺用于无生育能力的病人和己酮可可碱 (pentoxifylline)。

复发性多软骨炎

本病是少见的炎性破坏性疾病, 累及软骨及其他结缔组织, 包括耳、关节、鼻、喉、气管、眼、心脏瓣膜及血管等。

常伴随类风湿关节炎、系统性血管炎、系统性红斑狼疮以及其他结缔组织病, 提示本病的病因为自身免疫。发病率男女相等, 典型起病发生于中年时期。

症状和体征

最常见的表现是双侧耳廓软骨部急性疼痛、发红和肿胀, 同时并发关节炎。关节病变从关节疼痛到包括大、小关节受累的对称性关节炎, 尤其易侵犯肋软骨关节。另一最常见的表现为鼻软骨炎。其他炎症发生部位依次为眼 (结膜炎、巩膜炎、虹膜炎或脉络膜视网膜炎)、喉软骨组织、气管或支气管、内耳、心血管系统、肾脏和皮肤。该病的病程特点是有急性炎症的发作, 数周至数月后痊愈, 以后反复发作长达数年。起支撑作用的软骨组织在本病晚期破坏明显, 表明为松软耳、鞍鼻以及视觉、听觉和前庭功能异常。

诊断

主要根据临床表现作出诊断, 如果在一个时期内病人出现以下三项或三项以上可考虑确定诊断: (1) 双侧外耳软骨炎; (2) 炎症性多关节炎; (3) 鼻软骨炎; (4) 眼部炎症; (5) 呼吸道软骨炎; (6) 听力或前庭功能障碍。受累软骨的活组织检查可证实诊断, 或有助于排除其他疾病 (如 Wegener 肉芽肿病)。实验室检查的异常包括与慢性炎症有关的贫血、血细胞增多、血沉加快。肾功能异常或脑脊液细胞数增多提示相关的血管炎。

预后和治疗

患病 5 年后死亡率接近 30%, 通常死于喉和气管软骨支持结构塌陷, 或心血管病变 (表现为大动脉瘤、心脏瓣膜功能不全) 或系统性血管炎。

阿司匹林、消炎痛或其他非类固醇抗炎药对轻度病人有效。较重病人常用强的松治疗, 30~60mg/d, 一旦出现临床疗效就立即递减强的松的剂量。甲氨蝶呤作为激素的后备用药, 每周用量 7.5~20mg。病情非常严重的患者, 则需加用免疫抑制剂, 如环磷酰胺 (见上文类风湿关节炎)。上述各种疗法均没有进行对照研究, 看来都不能改变本病的最终进程。注意气管的狭窄非常重要, 因为它往往会引起感染甚至气管塌陷, 必要时可行气管造口术或放置支架。

系统性红斑狼疮

(播散性狼疮)

系统性红斑狼疮 (SLE) 为病因不明的慢性炎症性结缔组织疾病，可以累及关节、肾脏、浆膜表面和血管壁。主要发生于青年女性，但也可以累及儿童。

SLE 患者中 90% 为女性。由于对轻型 SLE 认识水平的提高，导致了世界范围内报告的病例数增加。在某些国家，SLE 患病率与类风湿关节炎相近。大多数病例血清含有抗核抗体 (ANA)，包括抗 DNA 抗体。自身免疫反应的发病机制在第 148 节已经详述。

病理学、症状和体征

临床表现因病变程度和分布而不同。SLE 可以突然发病，类似急性感染；或者偶有发热和不适，隐匿发展数月乃至数年。血管性头痛、癫痫或精神病也可以是首发症状。任一器官系统均可累及。大约 90% 病人主诉有从间歇性关节痛到多关节炎等不同程度的关节症状；有的病人甚至在其他症状出现之前数年即有这种主诉。久病者可出现掌指关节滑囊附着性侵蚀和继发性关节畸形，但 X 线检查无侵蚀性改变 (Jaccoud 关节炎)。然而，多数狼疮引起的关节炎无破坏性、致畸性。

特征性的颊部蝶形红斑是可能发生的多种皮肤损害之一；其他皮疹包括上述 DLE 那样的盘状损害 (见下文盘状红斑狼疮)，面部、颈部暴露区域、上胸部和肘部等处有坚硬的红斑样或斑丘疹样损害。尽管粘膜经常出现溃疡，(特别是硬腭软腭交界附近的硬腭中央部位、颊、龈粘膜及鼻中隔前部) 但皮肤却很少起疱和发生溃疡。活动期 SLE 常常发生广泛脱发。有时手掌侧方出现斑纹状红斑一直延伸到手指，甲周红斑水肿及手指掌侧面红紫色斑状皮损。紫癜可继发于血小板减少或坏死性血管炎。40% 病人有光敏。

渗出性或非渗出性复发性胸膜炎常见。虽然常常可以发生轻度肺功能异常，但狼疮性肺炎少见。致命的肺出血很少发生。心包炎经常出现。其他见于少数病人的更为危险的并发症，包括冠状动脉血管炎、纤维性心肌炎和 Libman-Sacks 病变 (参见第 208 节)。

常有全身淋巴结肿大，尤其是儿童、青年和黑人。10% 病人脾肿大。组织学上表现为脾动脉周围纤维化 (“洋葱皮样” 损害)。

中枢神经系统受累时可引起头痛、性格改变、脑卒中、癫痫、精神病以及器质性脑综合征。脑或肺动脉血栓形成或栓塞虽然少见，但目前已知其发生与抗心磷脂抗体有关。

肾脏损害可以是良性的和无症状的，或为进展性和致命性的。最常见的表现为蛋白尿。肾损害的病理组织学检查可见多种类型，从通常为良性的局灶性肾小

球炎到弥漫性膜增殖性肾小球炎均可见到。由于已能越来越多地发现轻微病人，临床上严重肾病的发生率已经下降。

急性狼疮白细胞吞噬综合征是一种少见的 SLE 类型，病人表现为发热、恶性全血细胞减少，这一类型在 SLE 发病率较高的亚洲人群尤其是中国人中已有报道。骨髓检查示反应性组织细胞增生，组织细胞吞噬造血细胞（反应性造血细胞吞噬综合征）。无感染的证据存在。病人对皮质激素反应好且快。

实验室检查

SLE 筛选性试验为抗核抗体（ANA）荧光试验，98%以上 SLE 病人 ANA 试验阳性（效价升高）。ANA 试验阳性应进一步检查更加特异性的抗 DNA 抗体（酶联免疫吸附法或敏感性稍低的薄膜虫属玻片法）。高滴度抗 DNA 抗体对 SLE 有高度特异性。

其他多种抗核抗体和抗细胞浆抗体 [如 Ro (SSA)、La (SSB)、Sm、RNP、Jo-1 等]，对 SLE 或其他结缔组织疾病也有诊断价值。由于 Ro 主要存在于细胞浆内，所以在个别 ANA 阴性 SLE 病人体内可发现抗 Ro 抗体。该抗体是新生儿狼疮和先天性心脏传导阻滞的主要抗体。而抗-Sm 则对 SLE 有高度特异性，但与抗 ds-DNA 一样，敏感性较低。

5%~10% SLE 病人梅毒血清试验呈假阳性，可能与狼疮抗凝物质有关。后者表现为部分促凝血酶原激酶时间延长。这两种检查用于测定抗磷脂抗体，如抗心磷脂抗体。这些抗体使病人容易发生血栓形成、流产和血小板减少。它可用酶联免疫吸附试验（ELISA）直接测定。

活动期病人血清补体含量常降低，合并活动期肾炎的病人血清补体含量（不是必然）最低。虽然血沉变快甚至 $>100\text{mm/h}$ ，但 C 反应蛋白含量显著降低。病情活动期间，血沉几乎无例外地都要变快。血细胞减少是活动期 SLE 的规律性改变，尤其是淋巴细胞减少。也可发生溶血性贫血。自身免疫性血小板减少可能是严重和致命的。SLE 的此类表现常与特发性血小板减少难以鉴别。

肾脏病变可随时发生，即使没有 SLE 的其他表现。高滴度或不断升高的抗 DNA 抗体水平可能预示狼疮性肾炎正日趋严重。肾组织活检在诊断中一般并非必要，但有助于评估肾脏疾病的发展、预后和指导治疗（如，急性炎症反应或炎症后疤痕形成）。尿液分析可多次正常，即使是活检证实有早期肾损害也是如此；因此在监护病情已显著减轻的患者时，仍应该定期重复检查尿液。尿内红细胞及颗粒管型表明肾炎正处于活动期。

诊断

当病人（特别是青年女性）出现发热性疾病，并伴有皮肤红斑、多关节炎、肾脏疾病的症状、间歇性胸膜炎性疼痛、白细胞减少、高球蛋白血症并有抗 DNA 抗体等，SLE 容易诊断。SLE 在早期很难同其他结缔组织疾病区别，例如若以关节症状为主要表现，则容易与类风湿性关节炎混淆。混合结缔组织病为有

SLE 临床特征并与进行性系统性硬化症和多肌炎/皮肤炎等互相重叠的综合征。

在诊断之前需要进行仔细评估和长期观察。对有盘状皮损病人必须区别 DLE 和 SLE。某些药物如胍苯哒嗪、普鲁卡因酰胺和 β 阻断剂等，能造成 ANA 试验阳性，偶尔还能引起与抗组蛋白抗体相关的狼疮综合征。如果立即停药，上述现象可很快消退。美国风湿病学院提出了 SLE 的分类（非诊断）标准（见表 50-3）。

表 50-3 美国风湿病学院提出的 SLE 分类标准*

需具备以下诸项中的 4 项，才能分类为 SLE：

面部皮疹
盘状皮损
光敏感
口腔溃疡
关节炎
浆膜炎
肾脏病变
白细胞减少 ($<4000/\mu\text{l}$)，淋巴细胞减少 ($<1500/\mu\text{l}$)，溶血性贫血，或血小板减少 ($<100000/\mu\text{l}$)
神经系统异常
抗 DNA 抗体、抗 Sm 抗体或抗磷脂抗体阳性（用任何一种方法证实）
抗核抗体滴度升高

* 不是诊断标准。

预后

疾病越重，药物诱发并发症导致的医源性疾病发生的危险性越大，后者增加病人的痛苦及死亡率。如免疫抑制剂引起的感染和慢性皮质激素引起的冠状动脉疾病。SLE 多数发病缓慢并反复发作，常常有很长时间（数年）的缓解期。近 20 年来，本病预后已有明显改善。只要控制了初发急性期，远期预后较好。绝经期以后复发少见。虽然晚期复发较难诊断，在多数发达国家的 10 年存活率已达 95%。预后明显改善这一事实表明，早期诊断 SLE 是极为重要的。然而有时其表现可以是急性和灾难性的（如脑血栓形成或晚期流产）。

治疗

特发性 SLE 的处理取决于受累部位和病情严重程度。为了简化治疗必须将 SLE 分成轻型（发热、关节炎、胸膜炎、心包炎、头痛、皮疹）和重型（危急生命者，如溶血性贫血、血小板减少性紫癜、胸膜和心包严重受累、明显的肾脏损伤、肢端或胃肠道急性血管炎或各种各样的中枢神经受累）。病程的发展很难预料。

轻型或缓解期患者几乎不需要治疗。关节疼痛一般可用非类固醇抗炎药加以控制。阿司匹林有效，特别是对抗磷脂抗体伴血栓形成倾向者，但大剂量对 SLE 病人肝脏有毒性作用。抗疟药也有效，特别是对关节与皮肤症状明显的患者用药

方法各异,建议每日给予羟基氯喹 200mg,每日1次或2次。其他适用药物有氯喹 250mg/d 或阿的平 50~100mg/d。上述药物有时可联合使用。尽管药物剂量不大,还应建议病人每隔6个月作一次眼科检查,要特别注意这一点。最近资料表明,羟基氯喹视网膜毒性较小。脱氢表雄酮(DHEA) 50~200mg/d可减少其他药物的使用量,尤其是皮质类固醇。大剂量DHEA较难耐受其雄性激素作用,且作用不比小剂量强。

严重病例需立即应用肾上腺皮质激素治疗。现在提倡联合应用强的松和免疫抑制剂治疗活动性、严重中枢狼疮或活动性可逆性狼疮肾炎。强的松治疗各种特殊表现的始用剂量如下:溶血性贫血,60mg/d;血小板减少性紫癜,40~60mg/d(用药4~6周血小板可能尚未升高);严重的多浆膜炎,20~60mg/d,数日内开始见效;肾损伤,40~60mg/d,与免疫抑制剂合用,用药4~12周病情一般不会改善,可能直到开始减少激素用量后才明显改善。最常用硫唑嘌呤每日2.5mg/kg或环磷酰胺每日2.5mg/kg,是治疗狼疮性肾炎常用的免疫抑制剂。但目前倾向于间歇性应用免疫抑制剂,如环磷酰胺500mg静脉注射,与美司那(mesna)合用以保护膀胱。只要血球计数结果没有停药的指征即可重复使用(表50-4),疗程6~12个月。

表 50-4 环磷酰胺和静脉用美司那的化疗原则

考虑到整个治疗疗程的耐受性必须进行持续监控:

1. 用50ml生理盐水与10mg奥丹西隆和10mg地塞米松混合,10~30分钟内注入
2. 美司那250mg置入250ml生理盐水中,静脉注入持续1小时以上
3. 环磷酰胺500mg置入250ml生理盐水中,静脉注入持续1小时以上。至少2小时以后,再开始用第2剂量的美司那
4. 用250ml生理盐水与美司那250mg混合,与500ml生理盐水通过不同静脉通路同时注入(500ml生理盐水作为冲洗液)。患者次日早晨须口服奥丹西隆8mg

急性血管炎和严重的中枢神经系统狼疮的治疗方法,与上述治疗肾损伤的方法相同。脑、肺或胎盘血管的血栓或栓塞需要短期肝素治疗和长期的华法林治疗。治疗中枢神经系统狼疮,开始可缓慢(1小时)静脉滴注甲基强的松龙1000mg,连续滴注3天,同时静脉注射环磷酰胺(同上述)。

免疫抑制治疗 对轻型或重型慢性疾病应用最小剂量的肾上腺皮质激素或其他药物(如抗疟药,小剂量免疫抑制剂),以控制组织炎症。激素剂量的确定方法通常是每隔一定时间减少10%剂量(根据临床改善的快慢),即可找到一个最小需要量。例如,若发热和关节炎为初期活动性表现,可每周减少一次剂量;如果有血小板减少或肾脏疾病(治疗初期改善较慢),则每2~4周减一次剂量。反跳和复发易于发生在最近有恶化的系统。根据症状、体征减轻和实验室检查结果改善的情况确定治疗效果。经过治疗后,下降的血清补体可以恢复到正常,抗DNA抗体滴度也可恢复到正常。在决定治疗时,临床表现比血清学表现更为重

要。强的松用量小于每日 15mg 时，可改为隔日一次逐渐减量。大多数 SLE 病人最终能完全停用强的松。长期需大剂量皮质类固醇的治疗常常会让人们考虑是否能用口服免疫抑制剂来代替它们发挥作用。

普通内科处理措施 并发感染往往会使病情复杂化，并且容易被误认为是 SLE 本身的表现，所以必须彻底进行治疗。除给予免疫抑制药物外，还必须应用治疗心力衰竭和肾功能不全的常用措施。ACE 抑制剂对治疗充血性心力衰竭和蛋白尿同时有效。在接受外科处理和妊娠时，严密的临床监护十分必要，如果心、肾功能能够耐受，SLE 病人妊娠并非禁忌。然而，常会发生自然流产和产后病情突然加剧。如果产褥期提高警惕，后者通常容易得到控制。用磺胺、复方新诺明及青霉素治疗后，出现过敏性皮疹比较常见。口服避孕药偶能致病情复发和血栓形成，但很少见。长期抗凝治疗对抗磷脂抗体伴反复血栓形成者非常重要（参见第 131 节）。抗磷脂抗体阳性者可引起早期或晚期流产（因胎盘血栓形成和缺血），采用激素（强的松 $\leq 30\text{mg/d}$ ）或用小剂量阿司匹林或肝素抗凝治疗可获得成功。目前资料证明在 3~6 个月和 6~9 个月里每日皮下注射肝素伴或不伴小分子阿司匹林是很成功的预防措施。认识到妊娠的高风险，故而围产期须格外注意，必要时可选择性行剖腹产术。

近 20 年来，在 SLE 治疗上最大的变化，是真正认识到了就大多数病人而言，不依靠大剂量肾上腺皮质激素，SLE 也是可以控制的。

盘状红斑狼疮

（皮肤型狼疮；慢性盘状狼疮）

盘状红斑狼疮（DLE）为慢性复发性疾病，主要侵犯皮肤，其特征是有界限清楚的红色斑块（红斑）、毛囊栓塞、鳞屑、毛细血管扩张以及皮肤萎缩等。

病因不清。女性多见，30 岁左右发病率最高，但与 SLE 相比，发病年龄范围远大于 SLE（见上文）。

症状和体征

开始时，活动性损害为红斑状圆形鳞屑性丘疹，直径 5~10mm，伴有毛囊栓塞。皮损好发于双颊的突起部位、鼻梁、头皮和外耳道，可持续存在或反复数年。皮损可波及躯干上部和四肢伸侧。光敏感多见，表现为光照射过皮肤的片状损害。粘膜受累可十分突出，尤其是口腔溃疡。未经治疗的 DLE 皮损渐渐向外扩展，皮损中央区出现萎缩。残留的瘢痕不会收缩。用力剥离鳞屑，可见到鳞屑上有刺状突起，栓在扩张毛囊口内，称为“Carpet tack（地毯图钉）”。头部有广泛的脱发，并有永久性瘢痕形成。

尽管本病通常局限于皮肤，但仍有近 10% 患者最终出现不同程度的全身表现，一般不严重，可能仅仅表现为抗核抗体阳性。白细胞减少以及轻微暂时的全

身表现(如关节痛)常见。仅少数 DLE 病人发生慢性滑膜炎,别无其他“全身性”表现。

诊断

由于盘状和系统性红斑狼疮的皮肤损害可以完全相同,所以有典型的盘状皮损者必须予以全面检查,以确定是否存在系统性病变。需要认真询问病史和进行体格检查,以除外系统性红斑狼疮早期皮肤表现的可能。诊断性检查应包括活动期皮肤边缘的活组织检查、全血细胞计数、血沉、抗核因子试验及肾功能检查。皮肤活检不能区分盘状和系统性红斑狼疮,但能排除其他疾患。抗双链 DNA 抗体在 DLE 总是阴性。

鉴别诊断中玫瑰痤疮(酒渣鼻)皮损以没有萎缩和出现脓疱为特征。脂溢性皮炎的皮损从不出现萎缩,并且常常累及鼻唇部,而 DLE 很少累及鼻唇部。日光过敏所致皮损也没有萎缩,在避免直接日光照射后损害常常消退。淋巴瘤或结节病的斑块类似 DLE 的皮损,通过活检可以确诊。当口唇和口腔粘膜受累时,应该排除扁平苔藓和粘膜白斑病。

治疗

应早期治疗,以防永久性萎缩。必须尽量减少在阳光或紫外线下暴露。外出时应采用防晒措施(参见第 119 节)。

局部涂擦肾上腺皮质激素类软膏或霜剂每日 3~4 次,常可使小皮损消退;如 0.1% 或 0.5% 醋酸去炎松,0.025% 或 0.2% 氟氢松,0.05% 丙酮缩氟氢羟龙(flurandrenolide),0.1% 戊酸倍他米松或 0.05% 倍他米松双丙酸盐等。后者可能疗效最好。对顽固性皮损,用丙酮缩氟氢羟龙塑料带封包疗法常可奏效。对于个别顽固斑块,可皮内注射 0.1% 醋酸炎松混悬液,但常能导致继发性皮肤萎缩。应避免过量使用外用激素。

抗疟药(如羟基氯喹 200mg/d),治疗本病非常有效。对耐药病例需要较大剂量(400mg/d)或联合用药(如羟基氯喹 200mg/d 与阿的平 50~100mg/d 并用),治疗需数月或数年。

系统性硬化症

系统性硬化症为原因不明的慢性疾病,特点是皮肤(硬皮病)、关节结构和内脏(特别是食管、胃肠道、肺、心脏和肾脏)的弥漫性纤维化、退行性改变和血管异常。

系统性硬化症女性多见,发病率大约为男性的 4 倍,儿童相对少见。

局限型硬皮病表现为皮肤及其紧邻的皮下组织界限分明的斑状(硬斑病)或线状硬化,而无全身受累。混合性结缔组织病(MCTD—见下文)有硬皮病的特点(如雷诺现象和食管功能障碍),并有 SLE、多肌炎或 RA 的临床表现和血清

学特征。MCTD病人有能与细胞核的核糖核蛋白起反应的血清抗体，滴度极高。

症状、体征和诊断

本病的严重程度和发展情况变化较大，从伴有迅速发展且往往为致命性的内脏损害的弥漫性皮肤增厚（伴有弥漫性硬皮病的系统性硬化症），到仅有少部分皮肤受累（通常只限于手指和面部）等均可见到。后者进展慢，在内脏典型病变充分显露之前可经过数十年之久，被称为皮下局限性硬皮病或CREST综合征（指钙质沉着、雷诺现象、食管功能障碍、指端硬化和毛细血管扩张）。此外还有重叠综合征，如硬皮病皮肌炎（皮肤紧张和与多肌炎难于区别的肌无力）、混合性结缔组织病（MCTD）及新近发现的化学因素引起的肌肉骨骼综合征——毒油综合征（TOS）。本病于1981年发生于马德里，共有2万人发病，表现为肌无力和嗜酸细胞增多症，与L-色氨酸摄入有关。病因尚不明，可能与污染物有关。

最多见的初期表现是雷诺现象和隐袭性肢端肿胀，并有手指皮肤逐渐增厚。多关节痛同样也是突出的早期症状。胃肠道功能紊乱（胃烧灼感和吞咽困难）或呼吸系统症状（呼吸困难）等，偶尔也是本病的第一个表现。

皮肤 皮肤硬肿呈对称性，可局限在手指（指端硬化）和上肢远侧部位，或累及机体大部或全部。病情若进一步发展，皮肤变得紧张、光亮、色素沉着；形成面具样面容；手指、胸部、面、口唇、舌等出现毛细血管扩张。皮下钙化（局限性钙质沉着）通常见于指尖和骨隆突的上方。甲褶的毛细血管显微镜下显示毛细血管袢扩张与正常血管消失。硬变皮肤活检所见有网状真皮内致密胶原纤维增多，表皮变薄，表皮突消失，皮肤附属器萎缩。真皮和皮下组织内（也可在广泛纤维化的部位）T-淋巴细胞大量积聚。

肌肉骨骼系统 由于纤维蛋白沉积在滑膜表面，故在关节（特别是膝关节）、腱鞘（腱炎）和大的滑囊部位产生摩擦音。手指，腕关节及肘关节的屈曲挛缩，乃是滑膜炎与关节周围组织变性的结果。营养性溃疡十分常见，特别是好发于指尖和指关节表面或钙化的结节上。

胃肠道 食管功能障碍是最常见的内脏病变，而且多数病人最终都要发生。常常表现为吞咽困难，最初由食管运动障碍引起，以后则可能由于胃肠道反流性疾病和继发性狭窄形成。食管下端括约肌功能不全引起的反酸以及可伴有溃疡与狭窄的消化性食管炎等也常见。1/3硬皮病病人食管可发生Barrett化生，这些病人发生狭窄和腺癌等并发症的危险性增高。小肠运动功能减弱导致厌氧菌过度繁殖可引起吸收障碍。由于粘膜肌层变性，空气进入肠壁粘膜下面之后，可发生肠壁囊样积气症。由于结肠和回肠平滑肌萎缩，而在局部出现有较大开口的特征性肠袋。CREST综合征病人还可发生胆汁性肝硬化。

心脏和呼吸系统 肺纤维化最显著的症状是活动后呼吸困难，早期出现气体交换功能障碍。可发生渗出性胸膜炎和心包炎。最近研究显示肺病变一般呈进展性，但在不同个体间有差异。肺动脉高压是由于肺间质与支气管周围长期纤维化

或肺间小动脉内膜增生的结果,后者与CREST综合征有关。心律失常、传导阻滞及其他心电图异常很常见。动态心电图检查发现,有心肺累及的病人,67%出现室性早搏,这与猝死极有关系。无论是由于肺动脉高压和继发性肺源性心脏病,还是由于心肌弥漫性纤维变性,均可导致心力衰竭。此种心力衰竭易变成慢性,而且治疗效果不佳。

肾脏系统 严重肾脏疾病可能是由于小叶间和弓形动脉内膜增生的结果,常以急进性或恶性高血压的突然发作为先兆。如果不加治疗,很快就会出现进行性不可逆性肾功能不全,病人可在数月内死亡。然而,通过最新高血压药物的积极治疗,许多病人的生存期长达2年以上,尽管仍有些病人对此治疗反应不好。有些病人虽然血压得到很好控制仍发生肾功能衰竭(见下文治疗)。

实验室检查

本病诊断主要依靠临床。目前人们对非特异性抗体和HLA类型很感兴趣。有1/3的病人,类风湿因子试验阳性,90%或更多病人血清中有抗核抗体和/或抗核仁抗体。在多数CREST综合征患者,血清中还发现了能与着丝点蛋白发生反应的抗体(抗着丝点抗体)。SCL-70抗原(拓扑异构酶I)是对核酸酶敏感的DNA结合蛋白。属弥漫性硬皮病病人有SCL-70抗体的比例较高。抗SCL-70抗体与周围血管病变及肺间质纤维化有关,但对心脏或肾脏累及或生存率无预报价值。而硬皮病与HLA不同类型的分析发现系统性硬化症仅与HLA-DR5相关,而患CREST综合征的病人HLA-DRI出现的频率增高。

预后

病程多变,且不能预料,经常只是缓慢发展。多数病人最终出现内脏病变。如果早期发生心脏、肺或肾损害,预后不良。然而在CREST综合征患者,该病可长期局限而不发展,直到最后才出现其他内脏病变(包括肺血管性疾病造成的肺动脉高压、特有的胆汁性肝硬化等)。但是这种类型的系统性硬化症往往预后良好。

治疗

虽然尚无能够明显改变系统性硬化症自然病程的药物,但许多药对治疗某些特殊症状或内脏病变有一定价值。肾上腺皮质激素对治疗致残性肌炎、滑膜炎或MCTD有效。研究结果表明,长期(1.5年以上)给予青霉胺(0.5~1.0g/d)能减轻皮肤增厚和延迟新的内脏受累。通常起始剂量为250mg/d逐月加量以提高耐受性。各种免疫抑制剂包括甲氨蝶呤也用于治疗系统性硬化症,但结果仍有很大差异。最近一个研究表明,65例病人用瘤可宁(chlorambucil)治疗3年后,没有取得改善。硝苯吡啶(心痛定)20mg每日3次有助于控制雷诺现象。反流性食管炎通过少量多次进餐,服抗酸药和甲氰咪胍(300mg每日4次,饭前30分钟和睡前服)以及睡眠时把床头抬高等等,可以缓解。有食管狭窄者需要定期进行扩张术;已有报道,通过胃成形术成功地矫正了胃食管反流。口服四环素(1g/d)或其他广谱抗生素以抑制肠内菌群,可缓解肠内吸收不良症状。理疗有

助于保护肌肉张力，但不能防止关节挛缩。

对肾脏疾病，抑制血管紧张素形成的血管紧张素转换酶抑制剂为首选药物。其他一些血管扩张或 β 肾上腺素阻滞剂的使用也获得成功。这些药物均可有效控制高压，并能维持肾功能。当后期肾病不可逆时，可作透析和肾移植治疗，然而其病死率仍较高。

嗜酸粒细胞性筋膜炎

嗜酸粒细胞性筋膜炎 (EF) 是一种硬皮病样病变，其特点是臂、腿的对称性疼痛性炎症、肿胀以及硬化，而硬皮病则最常累及肢端区域。

病因不明，好发于中年男性，但也可发生于妇女和儿童。

症状和体征

平素过着案牍生活的人，突然从事过度体力活动常出现症状。初起表现为皮肤疼痛、肿胀及发炎，继之发生硬化，使局部呈现出特有的橘皮样外观，四肢前面损害最显著。面部及躯干也同样可以受累，表现类似硬皮病。还可以发生腕管综合征。雷诺现象并非特征性表现。

症状一般隐匿出现，臂、腿活动逐渐受限。筋膜受累是特征性的，但这一病变同样可影响肌腱滑膜和肌肉。通常肢体挛缩继发于筋膜硬化和肥厚。常见疲乏与体重下降。虽然肌力并无减弱，但可出现肌痛和关节炎。Sjögren 综合征和心脏功能异常已有报道，偶尔可见再生障碍性贫血和血小板减少。没有雷诺现象、毛细血管扩张和食管运动功能障碍等内脏受累现象（如食管运动迟缓），有助于与硬皮病鉴别。

诊断

在早期活动性疾病中，实验室检查所见有嗜酸性粒细胞增多，血沉加快及多克隆 IgG 的高丙种球蛋白血症。而严重的血源性疾病，特别是淋巴增殖性过程则很少出现。抗核抗体和类风湿因子阴性。没有发现 EF 与 HLA I 类或 II 类抗原相关。可有非特异性的肌电图改变。

对病变皮肤与筋膜进行活组织检查可确诊，取材要深到包括邻近的肌纤维。但是显著的筋膜炎也可见于其他弥漫性结缔组织疾病。镜下见真皮内细胞浸润；皮下筋膜极度增厚，伴有胶原增生；筋膜内、肌外膜、肌束膜、肌内膜及肌肉内有细胞浸润，包括组织细胞、浆细胞、淋巴细胞、部分病例含有嗜酸性粒细胞。MRI 显示筋膜增厚，与炎症有关的浅表肌纤维信号密度增强。

治疗和预后

强的松对多数病人有效，开始用大剂量，40~60mg/d，病情被控制后很快减到 5~10mg/d，维持 2~5 年。还可选用羟基氯喹 200~400mg/d。远期效果尚不清楚，已知许多病人有自限性，无并发症。

多肌炎和皮肌炎

多肌炎为系统性结缔组织疾病，特点是肌组织出现炎症、变性等改变（皮肤也常同样受累，即皮肌炎），结果导致对称性肌无力和一定程度的肌萎缩，主要在肢带肌。

肌炎分类包括原发性特发性多肌炎；儿童型皮肌炎或多肌炎；成人型原发性特发性皮肌炎；包涵体肌炎（IBM）；合并恶性肿瘤的皮肌炎或多肌炎；多肌炎或皮肌炎合并各种结缔组织病的重叠综合征，包括混合性结缔组织病（见下文）和硬化性皮肌炎。多肌炎和皮肌炎的某些临床表现与进行性系统性硬化症相同，有时与 SLE 或血管炎相同。

病因学和发病率

病因不明。可能是由自身免疫反应所致。已经发现在骨骼肌血管内有 IgM、IgG、C₃ 的沉积，特别是儿童型皮肌炎阳性率更高。细胞介导的免疫反应对肌肉起着重要作用。病毒也可能参与致病：在肌细胞内业已发现微小 RNA 病毒样结构，用电子显微镜还在皮肤和肌肉血管壁的肌细胞与内皮细胞中，发现了类似副粘液病毒核壳体的管状包涵体。恶性肿瘤与皮肌炎（多肌炎要少得多）的相关现象提示肿瘤可以引起肌炎，这是由于针对肌肉和肿瘤的共同抗原发生免疫反应的结果。

本病并不少见，发病率低于系统性红斑狼疮和进行性系统性硬化症，但比结节性多动脉炎高。男女之比为 1:2。任何年龄组的人都可以发病，但发病率最高的是 40~60 岁者，或为 5~15 岁的儿童。

病理学

皮肤镜检所见为非特异性，诸如表皮萎缩、基底细胞液化、变性、血管扩张及淋巴细胞浸润。受累肌组织病变差异很大。常见的改变有坏死、吞噬现象、肌纤维再生、肌细胞具嗜碱性、核肥大且呈空泡状、核仁突出、肌纤维萎缩与变性，尤其在皮肌炎病人的肌束周围；细胞核内移、空泡形成；肌纤维大小变异；淋巴细胞浸润（血管周围特别显著）；肌内膜与以后在肌束膜内结缔组织增多。包涵体肌炎—炎症性肌病的又一种亚型，肌活检示肌纤维坏死及血管周围炎性细胞浸润不明显，常见肌纤维肥大时含嗜碱性颗粒在周边的空泡。在电镜下能最特异地辨别包涵体，在儿童（皮肌炎较多肌炎多见），由于坏死性动脉炎，胃肠道内广泛形成溃疡和梗塞。

症状和体征

发病可以呈急性或隐匿起病。急性感染可为其前驱表现或发病的诱因。成人与儿童症状类似，但儿童发病往往很急，而成人多为隐匿发病。早期症状通常为近端肌无力或皮疹。（在包涵体肌炎，远端肌也累及甚至比近端肌更重）。肌肉触痛和疼痛明显少于肌无力。皮疹、多关节痛、雷诺现象、吞咽困难、肺部疾病及

全身不适、发热、乏力、体重下降等均可出现。

肌无力可突然发生，并持续进展数周到数月以上。它能破坏 50% 肌纤维，从而引起肌无力（肌无力说明进展性肌炎）。病人将上肢举过肩部、上台阶及从坐位站起时感到困难，由于骨盆带和肩带肌群无力，病人需要坐轮椅或卧床不起。颈屈肌可严重受累，不能从枕头上将头抬起。喉部肌肉无力是造成发音困难的原因。胸壁肌肉和膈肌的受累可引起急性呼吸功能不全。咽、食管上端横纹肌受累引起吞咽困难和反流。食管下段和小肠蠕动减弱与扩张，同进行性系统性硬化症所见难以区别。手、足、面部等肌肉一般不受累。肢体挛缩可发生在疾病后期的慢性阶段。

皮疹一般发生于皮肤炎，多为微暗的红斑，伴淡紫色的眶周水肿为本病的特征性皮肤改变。皮损稍稍高出皮肤，表面光滑或有鳞屑，可发生在额、颈三角区、肩、胸、背、前臂、小腿、肘、内踝以及近端指间关节附近的背面。甲床及甲缘充血。一种伴皮肤裂开的特征性的脱屑性皮炎往往可累及手指桡侧。皮肤损害常可完全消退，但亦可残留带褐色的色素沉着、萎缩、瘢痕或白斑。皮肤钙化也可发生，特别是儿童。其分布与进行性系统性硬化症类似，但趋于更加广泛（普遍性钙质沉着），尤其是那些未经治疗或治疗不充分的病人。

约 30% 多肌炎和皮肤炎病人常发生多关节痛，伴有关节肿胀、关节渗液以及非致畸性关节炎等其他表现，这些风湿性病一般都很轻微，更多地发生在 J_o-1 抗体阳性人群中。多肌炎与其他结缔组织病同时存在的患者，雷诺现象的发生率特别高。

同其他结缔组织病（如系统性红斑狼疮、进行性系统性硬化症）的内脏病变发生率相比，多肌炎的内脏并发症（除了咽和食管外）较少见，但偶有内脏累及的表现出现在肌无力之前。可发生间质性肺炎（表现为呼吸困难及咳嗽），且可成为主要的临床表现。据报道，心脏受累的发生率在渐渐升高，主要为心电图异常，如心律失常、传导障碍、收缩间期异常等。有的病例因严重横纹肌溶解而出现急性肾功能衰竭，伴有肌球蛋白尿（挤压综合征）。部分病人出现 Sjögren 综合征。腹部症状较多见于儿童，可有呕血或黑便，系由胃肠道溃疡所致，能发展成穿孔，因而需要进行外科治疗。

近 15% 50 岁以上男性和少数女性病人并发恶性肿瘤。其类型和发病部位无明显特征。

实验室检查

实验室检查对临床有帮助，但缺乏特异性。血沉常常增快。少数病人有抗核抗体或狼疮细胞，尤其是合并其他结缔组织病者阳性率更高。约 60% 的病人抗胸腺核抗原（RM-1）抗体阳性或抗全胸腺核提取物（J_o-1）抗体阳性。这些抗体与疾病发病机制的关系尚不清楚，虽然 J_o-1 抗体是一个与纤维性肺泡炎与肺纤维化相关的重要标志物。血清肌酶升高，特别是转氨酶，肌酸激酶（CK）和醛缩

酶。定期检查 CK 水平有助于指导治疗；采用有效治疗可使升高的酶下降。然而在慢性肌炎和广泛肌肉萎缩病人，即使在活动期，肌酶的水平也可正常。

诊断

主要有五项诊断标准：(1)近端肌肉无力；(2)特征性皮疹；(3)血清肌酶含量升高；(4)肌活检改变(往往具有决定性)；(5)特殊的肌电图三联征：自发性纤颤电位和正锐波及插入激惹增多；主动收缩时呈多相短时限电位；受机械刺激时反复出现紊乱的高频放电。肌电图检查一般为单测性的，故应选择肌电图出现异常的肌肉进行活检，通常为三角肌和股四头肌，但为了避开曾经被肌电图探针刺激过的部位，应在对侧肢体上取材。即便是典型的皮炎炎、多肌炎患者，肌活检对于最终诊断仍是必需的，需与一些较罕见的疾病如包涵体肌炎和病毒感染后横纹肌溶解相鉴别，在提供组织学的明显诊断后，医生才能对一些激素不敏感者给予免疫抑制剂治疗。有时需重复活检以鉴别多肌炎复发与皮质类固醇诱发的肌病。MRI 有时可区别水肿炎症区域从而给出一个肯定的结果，尤其是儿童。

对每个成年皮炎炎病人都必须仔细检查有无恶性肿瘤，但不提倡进行全身的、损伤性的盲目检查。

预后

已有报道，本病可获得比较满意的较长时间的缓解，尤其是在儿童。成人患者可死于严重的进行性肌无力、吞咽困难、营养不良以及吸入性肺炎或反复的肺内感染所致的呼吸衰竭。多肌炎并发心、肺病变者，病情往往严重，而且治疗效果不好。儿童通常死于肠道的血管炎。合并恶性肿瘤的肌炎病人的预后，一般取决于恶性肿瘤的预后。

治疗

必须限制病人活动，直至炎症消退。肾上腺皮质激素为首选药物。对急性病人给予强的松 40~60mg/d 或更大剂量。连续测定血清肌酶活性为观察疗效的最好方法。大多数病人于治疗后 6~12 周内肌酶下降，接近正常水平。随之肌力得到改善。肌酶含量一旦恢复正常，即应慢慢减小强的松剂量；反之，如果肌酶升高就要加大剂量。对于成人，通常需要强的松 10~15mg/d 长期维持。有人曾尝试停药但很少成功，然而一些病人在有效治疗后可维持数年，并可在严密监测下逐渐减量。儿童初始剂量宜大(强的松每日 30~60mg/m²)。在病情缓解 1 年以上可以停用强的松。有些长期使用大量激素治疗的病人变得日益衰弱，这是由于肾上腺皮质激素性肌痛所致，在这种情况下必须停止或减少使用激素，改用其他药物如免疫抑制剂代替。对于肿瘤不能切除或肿瘤已经转移的肌炎或包涵体肌炎病人，一般用激素治疗效果不佳。

免疫抑制剂，包括甲氨蝶呤、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、硫唑嘌呤和环孢菌素等，对仅用激素治疗无效的病人有益。有的病人为控制该病已单用甲氨蝶呤(通常剂量比 RA 用的大)达 5 年以上。静脉输注免疫球蛋白的效果正在评价之

中，最初资料令人鼓舞，但过高的价格阻止了进一步对照研究试验。合并恶性肿瘤的肌炎病人，如果切除肿瘤，病情可自然缓解。

风湿性多肌痛

本病的特征为近端肌群剧烈疼痛与僵硬，但无肌无力或肌萎缩，伴血沉显著增快及非特异性的全身症状。

风湿性多肌痛（PMR）患病率、病因学及发病机制不明。有些病人合并有颞动脉炎；大多数病人不会并发颞动脉炎，但应当加以警惕，应特别注意头痛、视力障碍和咬肌咀嚼时疼痛（见颞动脉炎）。PMR 多见于 60 岁以上的人群，男女之比为 1:2。

症状、体征和诊断

发病呈急性或亚急性。风湿性多肌痛临床特点为颈、肩带、骨盆带肌剧痛，晨僵，不活动后僵硬（胶冻现象）及全身症状，如不适、发热、忧郁和体重减轻（恶性 PMR，类似癌症）等。没有真性肌无力、肌电图或活检也无肌病的依据。可有正色素性、正细胞性贫血。多数病人血沉增快，可超过 100mm/h，通常 > 50mm/h（Westergren 法）。C 反应蛋白水平通常也增高（>0.7mg/dl），在某些病人身上往往是比血沉更加敏感的疾病活动性指标。

风湿性多肌痛没有小关节滑膜炎（虽有关节肿胀），无侵蚀或破坏性病变，类风湿因子阴性及无类风湿结节等，据此可与类风湿性关节炎鉴别。风湿性多肌痛以肌酶、肌电图和肌活检正常及肌痛甚于肌无力临床特征而不同于多肌炎。甲状腺功能减退可有肌痛表现，但甲状腺功能检查应异常，血清肌酶升高。风湿性多肌痛没有单克隆免疫球蛋白，可与骨髓瘤鉴别。而纤维肌痛症应缺少全身症状及血沉增快，容易与风湿性多肌痛鉴别。

治疗

风湿性多肌痛对每日 15mg 或以下剂量的强的松反应特别好。如疑有颞动脉炎，开始用强的松 60mg/d，以防止失明（见颞动脉炎）。当症状控制后，不管血沉有无变化，激素应逐渐减量至最小有效剂量。大多数病人在 2 年内可停用激素，而少数病人需小剂量维持多年。水杨酸和其他 NSAID 对部分病人也有效，但不显著。

血管炎

本病为血管炎症，常呈节段性、弥漫性或局限。血管炎是各种风湿性疾病与综合征中发病机制的基本过程。

病理学

血管炎可有多钟不同的病因学机制，但其组织学异常表现却很有限。在急性

病变中，主要炎性细胞为多形核白细胞；在慢性病变中，则主要为淋巴细胞。此外，炎症常呈节段性，因此血管分支的多数部位可以正常，但含有散在性的明显的炎症病灶。于受累部位，在血管壁的一层或多层内可见程度各异的炎性细胞浸润、坏死或瘢痕形成。肌性动脉中层的炎症容易破坏内弹力层。血管壁任何一个部位的炎症结局往往是纤维变性和内膜肥厚。有时，能看到某些特异性组织学改变（如出现大量巨细胞或斑片状纤维蛋白样坏死区，整个血管壁断面遭到炎症破坏与液化）。无论在什么部位出现血管壁的炎症，都可预期由于内膜肥厚或血栓形成而出现继发性管腔闭塞。另外血管壁的完整性一旦受到破坏，红细胞和纤维蛋白即可渗出到血管周围的结缔组织内。

任何血管都能受到炎症反应的侵犯，包括动脉、小动脉、静脉、小静脉及毛细血管。然而，由于血管炎引起的多种多样病理生理学改变，绝大部分可归纳为动脉的炎症，这种动脉炎都有可能发生完全性或部分性血管闭塞，并随之发生组织坏死。由于血管炎症总呈节段性或局灶性病变，对临床上可疑的组织进行活检时，也不一定能够获得确切的血管炎的组织学证据。然而对血管壁上的炎症病灶引起的内膜和外膜周围的纤维化反应，常常从原发病灶向内和向外扩展，因此血管内膜肥厚与纤维变性或血管外膜周围炎等组织学所见往往提示附近有血管炎。

分类

在各种血管炎疾病的分类方法中，最有价值的是根据主要受累血管大小、深度进行分类的方法。病变的深度决定于从皮肤到所在内脏的距离。表 50-5 根据炎症类型和临床表现列举了部分血管疾病。

表 50-5 某些血管性疾病的炎症及表现特征

疾病	炎症类型	临床表现
Henoch-Schönlein 综合征，假单胞菌属败血症，药物诱发的血管炎	伴嗜中性粒细胞浸润的毛细血管后微静脉的主要炎症，可引起白细胞破碎性血管炎的典型组织学表现	可触及的紫癜
结节红斑	皮下深脂膜的血管炎症，主要由血管周围中隔的淋巴细胞浸润所致	上肢、小腿深部坚硬且有压痛的红色肿块
结节性多动脉炎	中等大小的肌肉动脉的炎症，伴多形性透壁性浸润、纤维蛋白样坏死，内弹力层破坏及炎症后动脉瘤形成等组织学改变	发热，不适，坏死性皮肤溃疡，体重减轻，多发性单神经炎或血管意外
颞动脉炎	炎症主要局限于颈动脉颅外分支，并与淋巴细胞浸润及巨细胞在已破坏的内弹力层管腔周围聚集有关	严重头痛
Takayasu 动脉炎	最大的中央血管（如主动脉及其分支）的炎症，主要由外膜或中层的淋巴细胞浸润、纤维性瘢痕形成所致，并有炎症后管腔狭窄的倾向	主要动脉搏动消失，伴或不伴肾动脉阻塞

许多其他疾病也与血管炎密切相关。类风湿甲襞梗塞、腿部溃疡及其他风湿性疾病的损害的疾病发生基础都是中央的血管炎病灶。许多 SLE 病理生理学都归结为伴或不伴继发性血管阻塞的血管炎，这在肾小球血管丛中尤为明显。儿童的多肌炎、皮炎，通常也包括肌肉、肌肉外、皮肤外的血管炎因素。系统性硬化症的典型表现即小动脉的痉挛和广泛的内膜增厚可能为炎症后反应。其他伴严重血管炎的疾病还有结节性多动脉炎和 Wegener 肉芽肿。

颞 动 脉 炎

(巨细胞动脉炎；颅动脉炎)

是大血管的慢性疾病，特别易侵犯弹力层厚的动脉，好发于老年人。

颞动脉炎 (TA)，病因学和发病机制不明。大于 50 岁的人群患病率约为 1/1000。女性发病稍占优势。TA 病人往往伴有风湿性多肌痛。

病理学

颞动脉炎最常影响颈动脉系统，尤其易侵犯颅动脉。主动脉段及其分枝、冠状动脉及周围动脉也可累及。本病易发生于含弹力组织的动脉；静脉罕有累及。组织学变化为内膜和中膜内层的肉芽肿性炎症；浸润细胞以淋巴细胞，类上皮细胞和巨细胞为主，导致内膜层显著增厚、管腔变狭和阻塞。动脉炎可为局灶性、多灶性或广泛性损害。

症状和体征

临床表现差异明显，取决于动脉炎症的范围，但典型症状包括严重头痛（特别在颞部和枕部）、头皮压痛和视力障碍（一时性黑矇、复视、盲点、上睑下垂和视物模糊）。咬肌、颞肌和舌肌咀嚼时的疼痛具有特征性。 $\leq 20\%$ 病人可发生由于视神经缺血引起的失明，但经大剂量激素治疗后该并发症已不常发生。与颞动脉炎有关的全身症状和风湿性多肌炎相同（见上文）。可有有关节炎、腕管综合征、不明原因发热、无原因的体重减轻、神经根病和无脉病（参见第 211 节）等。体格检查时可发现颞动脉肿胀、压痛伴结节，在大血管部位可闻及杂音。

诊断

在活动期，血沉常显著增快（常 $> 100\text{mm/h}$ ），但约 1% 的病人血沉正常。可有正色素性、正细胞性贫血，有时贫血较重。碱性磷酸酶可升高。其他非特异性发现可有多克隆高球蛋白血症及白细胞增多。

虽然根据临床表现可以作出颞动脉炎的诊断，但应作颞动脉活检加以证实，因为一旦证实，需长期应用皮质激素治疗。尽管在触诊时颞动脉无压痛或肿胀，看起来正常，但活检可呈异常。双侧颞动脉活检取 $\geq 2\text{cm}$ 节段有助于提高诊断的敏感性。伴无脉症的病人，血管造影可发现狭窄部位。然而由于有致盲的危险，一旦临床符合颞动脉炎的诊断，不管活检结果如何，应按颞动脉炎进行治疗。 \leq

3 天的大剂量皮质激素不会引起显著的组织改变。

治疗

为了防止失明，一旦疑有颞动脉炎的诊断时，应即开始治疗。多数病人对 60mg/d 的强的松有效，需维持 2~4 周。根据治疗反应，可逐渐减少强的松的剂量，通常每周减少 5~10mg，到 40mg/d 时，每周减 2~5mg 一直减到 20mg/d，然后每周减 1mg。不一定要等血沉降到正常才开始减量。如减药过程中症状复发（主要是头痛、发热和肌痛），强的松应加量，直到症状得到控制。有些病人在一年内可停用强的松，但更多的病人需用药数年。对用激素有严重副反应的病人，可应用硫唑嘌呤、甲氨蝶呤或氨苯砜，尽管关于这些药物疗效的证据还很少。

结节性多动脉炎

（多动脉炎；结节性动脉周围炎）

本病以中等大小肌肉动脉呈节段性炎症和坏死为特征，伴受累血管的供血组织发生继发性缺血。

病因学和病理学

病因不明，可能与免疫机制有关。各年龄组人群均可发病，其中以 40~50 岁者居多，男女之比为 3:1。临床与病理表现的多样性，提示存在着多种发病机制。动脉病变与超敏志愿受试者、实验性血清病动物以及发生变态反应的病人出现的自发性多动脉炎的改变类似。药物（如磺胺、青霉素、碘化物、硫尿嘧啶、铋剂、噻嗪类化合物、胍乙啶、脱氧麻黄碱）、疫苗、细菌感染（如链球菌或葡萄球菌感染）以及病毒感染（如血清性肝炎、流感、人免疫缺陷病毒）均可引起发病。通常没有预先进入人体内的抗原。

血管中层和外膜节段性和坏死性炎症为本病特征性改变。病理改变最多发生在血管分叉部位，病变从中动脉壁中层开始，再扩展到内膜和外膜，常可破坏内弹力层。在不同发展阶段及愈合期的病变可同时出现。早期病变有多形核白细胞，偶尔也有嗜酸细胞；后期还可以见到淋巴细胞和浆细胞。病变部位有免疫球蛋白、补体和纤维蛋白原沉积，其意义不清。内膜增生伴有继发性血栓形成和血管闭塞可导致器官、组织梗塞。肌肉血管壁变薄弱可引起小动脉瘤和动脉破裂。愈合时可致外膜形成结节状纤维化。

肾脏、肝脏、心脏及胃肠道受累最常见。肾脏病变有两种类型：为大血管受累（病理改变为肾小管梗塞，肾功能衰竭不常见）和微小血管受累包括入球小动脉（病变弥漫，肾功能衰竭常见而且早期可发生）。并发大面积肝脏梗塞的病人，其中半数都有多动脉炎。肝脏轻度触痛及肝酶升高提示灶性肝包膜血管炎。

根据发病机制或临床上的不同表现，典型的多动脉炎可与几种多动脉炎相关综合征相区别：过敏性血管炎，Churg-Strauss 综合征（肺病变、嗜酸细胞增多、

坏死性肉芽肿及严重哮喘), Cogan 综合征 (从间质性角膜炎和内耳梗塞开始发病的综合征), 单纯性肠系膜多动脉炎 (见于静脉注射脱氧麻黄碱成瘾者), 川崎病 (为并发冠状动脉炎的婴儿, 儿童皮肤粘膜淋巴结综合征), 同乙型肝炎病毒有关的坏死性动脉炎 (急性肝炎和慢性活动性肝病。一些伴有能引起中小血管炎 (高出皮面紫癜、指端血管阻塞、肾小球肾炎) 的冷球蛋白血症患者往往患有慢性丙型肝炎。

症状和体征

多动脉炎的临床表现同许多疾病相似。病程可呈急性迁延性发热性疾病; 或为亚急性, 于数月后死亡; 亦可为隐匿性, 表现为慢性消耗性疾病。症状主要决定于动脉炎发病部位及其严重程度, 以及继发性循环障碍的范围, 这与某一器官系统受累或其联合受累有关。

最多见的早期主诉有发热 (85%); 腹痛 (65%); 周围神经病症状 (常为多发性单神经炎) (50%); 乏力 (45%); 体重下降 (45%); 哮喘 (20%)。75% 的肾脏受累病人可有高血压 (60%)、浮肿 (50%)、少尿与尿毒症 (15%); 蛋白尿和血尿为肾脏受累早期表现。弥漫性或局限性腹痛、恶心、呕吐及血性腹泻, 会使人误认为是外科急腹症。急性胆囊炎或肠管局部缺血可引穿孔和腹膜炎。可发生胃肠道出血, 或出血进入腹膜后间隙。虽然心电图异常表明 45% 的病人有冠心病, 但临床上只有 25% 病人出现心前区疼痛, 中枢神经系统受累可引起头痛 (30%)、惊厥 (10%) 和器质性精神病。肌痛与缺血性肌炎, 关节痛均常见, 大关节炎症可十分显著。少数病人有皮肤损害, 包括沿受累动脉走行可以触知的紫癜、皮下结节以及不规则的皮肤坏死症。

实验室检查

最常见的变化为白细胞升高至 $20\,000 \sim 40\,000/\mu\text{l}$ (80% 患者), 蛋白尿 (60%) 和镜下血尿 (40%)。暂时性或持久性嗜酸粒细胞增多不常见, 但可见于病程长, 或伴 Churg-Strauss 综合征、肺部受累或有哮喘发作的患者。此外常有血小板增多、血沉加快、贫血 (失血或肾衰所致)、低蛋白血症与血清免疫球蛋白升高。自身免疫抗体虽然在其他胶原血管疾病常见, 但本病却很少呈阳性。

诊断

在有不明原因发热、腹痛、肾功能衰竭或高血压时, 或当疑似肾炎或心脏病患者伴有嗜酸粒细胞增多或不能解释的症状和关节痛、肌肉压痛与肌无力、皮下结节、皮肤紫癜、腹部或四肢疼痛、或迅速发展的高血压时, 可拟诊结节性多动脉炎。特别是当其他发热、多脏器损伤的原因已被排除时, 临床与实验室检查结果通常可提示诊断。全身性疾病伴两侧对称或不对称地累及主要神经干 (如桡神经、腓神经、坐骨神经) 的周围神经炎 (通常为多发性, 即多发性单神经炎) 提示为结节性多动脉炎, 原来健康的中年男性发生上述临床表现者亦提示结节性多动脉炎。

因为结节性多动脉炎无特异性血清反应，所以只能根据对典型病损活检所见的坏死性动脉炎的病理改变，或对中等血管作血管造影时显示的典型动脉瘤作出诊断。对未受累的组织盲目进行活检是无用的。由于病变的局灶性，活检有时可能得不到阳性结果。故应针对有临床表现的皮肤、皮下组织、小腿神经或肌肉作活检。缺乏临床症状时，肌电图与神经传导测定可有助于选择肌肉或神经的活检取材部位。因腓肠肌有术后形成静脉血栓的危险，除非其是唯一出现症状的肌肉，否则不宜作活检。应提倡作睾丸活检（镜下损害在此处多见），但如有其他可疑部位时应避免对睾丸活检。如果其他部位不能提供诊断所需的材料，对有肾炎者作肾脏活检、对严重肝功能异常者作肝脏活检是可取的。没有肯定的组织学诊断时，选择性血管造影在肾、肝和腹腔血管见到小动脉瘤也可以决定诊断。

预后

不论是急性或慢性，本病如不治疗通常是致死的，常因心、肾或其他重要器官的衰竭、胃肠道并发症或动脉瘤破裂死亡，仅有 33% 的病人能存活 1 年，88% 的病人在 5 年内死亡。肾小球肾炎合并肾功能衰竭者偶尔治疗有效，但无尿与高血压是不祥之兆，肾衰是 65% 病人的死亡原因。潜在致命的机会性感染常可发生。

治疗

宜采取多方面有效的治疗方法。要寻找致病原因（包括某些药物），并避免与之接触。大剂量皮质类固醇（如强的松，每日 60mg 分服）可防止疾病的发展，约 30% 病人可产生部分和接近完全的缓解。由于需长时间给药，常发生皮质类固醇的副作用如高血压（可加速原已存在的肾损伤），增加合并感染的危险。因此症状有改善时如：热度降低、血沉下降、心肾功能改善、神经传导速度恢复、皮肤损害消失与疼痛减轻，即应减量。隔日晨间一次给药能减少长期的肾上腺皮质功能亢进的表现。这种给药法在维持治疗阶段是适当的，但在早期治疗阶段很少成功。

单独使用皮质类固醇疗效不佳时，可给予免疫抑制剂。免疫抑制剂可单独使用或在开始时与皮质类固醇合用，根据经验，有一定效果。对在治疗前几周使用类固醇无效或需极大剂量方能控制症状的病人，可给环磷酰胺每日 2~3mg/kg（多数病人符合这个标准），把剂量调整至维持白细胞在 2000~3500/ μ l 之间。

其他治疗措施包括抗高血压、维持水电平衡、注意肾脏损害、控制心衰（洋地黄化）和输血。如果胃肠道受累导致肠套叠或肠系膜动脉血栓形成及肠或内脏梗塞时，则需外科手术治疗。在乙型和丙型肝炎相关的血管炎病人身上用 α 干扰素治疗，早期结果令人鼓舞。新的抗病毒药物用以治疗乙型和丙型肝炎相关的血管炎的尝试仍在进行。

韦格纳肉芽肿

韦格纳 (Wegener) 肉芽肿为一种不常见的疾病, 开始为上和/或下呼吸道粘膜的局限肉芽肿性炎症, 发展为全身性坏死性肉芽肿性血管炎与肾小球肾炎。

病因学

病因不明, 虽然类似感染过程, 但尚未分离出病原体。曾根据组织学变化认为本病的基础是过敏。男女发病率之比为 2:1, 各年龄组人群皆可发病。

病理学

鼻和鼻咽部的炎性颗粒状组织活检显示为包含上皮样细胞、郎罕细胞和异物巨细胞的肉芽肿组织, 伴许多血管破坏、红细胞外渗及众多不同程度破碎的白细胞。肺和皮肤活检显示血管周围炎性渗出和小动脉、毛细血管和小静脉的纤维蛋白沉积。肾活检显示不同程度的局灶性和节段性肾小球肾炎, 偶然有坏死性血管炎。免疫组织化学检查显示纤维蛋白在血管与肾小球的广泛沉积。纤维蛋白在肾小球沉积提示一种凝血因子 (Hageman 因子) 的部分活化。已发现 C1q 沉淀的免疫复合物, 且在环磷酰胺和强的松治疗后消失。在基底膜的上皮一侧用电镜探查到提示免疫复合物反应的致密的上皮下沉积物, 免疫荧光检查示有散在的补体与 IgG 的沉积。

症状、体征和实验室检查

呈隐匿性或急性发病, 典型临床表现的出现有时需几年。现病史通常为上呼吸道的症状和严重的出血性鼻溢、副鼻窦炎、鼻粘膜溃疡 (继发细菌感染)、致听力丧失的浆液性或脓性中耳炎、咳嗽、咯血和胸膜炎。有鼻肉芽肿的病人常被误认为慢性副鼻窦炎。鼻粘膜外观呈红色颗粒状, 很脆, 易出血, 可发生鼻中隔穿孔。其他早期症状还有发热, 全身不适, 食欲不振、体重减轻、游走性多关节病、皮肤损害、鼻泪管堵塞与眼球突出、巩膜外层炎等眼的表现。还可发生耳软骨炎、心肌梗死 (血管炎所致)、无菌性脑膜炎和中枢神经系统的非愈合性肉芽肿。

最终发展至弥漫性血管损害, 表现为坏死性炎性皮肤损害, 有空洞形成的肺损害, 弥漫性白细胞破碎性血管炎和局灶性肾小球肾炎, 后者可进一步发展为弥漫性新月体性肾小球肾炎伴高血压与尿毒症。偶尔, 本病仅局限于肺部受累。肾脏累及是全身性疾病的标志, 尿检查有蛋白尿、血尿和红细胞管型。如不立即进行适当的治疗, 必然会发生肾功能损害。

血清补体正常或升高, 血沉加快, 白细胞增多。此外还可有明显贫血。抗核抗体和狼疮细胞阴性。抗中性白细胞胞浆抗体 (ANCA) 常呈高水平阳性, 是诊断和随访病人病情相对敏感和特异的标志。进一步鉴别后发现与蛋白酶 E 反应明显的 Wegener 相关的 ANCA (C-ANCA) 与疾病有 97% 特异性, 在伴有明显 IgA-C-ANCA 的患者, 肺泡内出血可能性增多。

诊断

特征性临床表现，血清学特征和病理检查结果可明确诊断。肾活检可评定肾脏受累程度，且对早期判断病变在肾脏中的播散情况极为重要。有时需开胸活检肺结节、空洞病变以作出诊断。肺受累的病人痰中可发现紧密排列的不典型细胞簇。

鉴别诊断包括结节性多动脉炎、亚急性细菌性心内膜炎的血管性肾病变期、系统性红斑狼疮、致死性中线肉芽肿（如淋巴瘤）和迅速或缓慢发展的肾小球肾炎。对皮肤病损的活检和血管损害的病理局限性可排除结节性多动脉炎。Churg Strauss 综合征常见嗜酸粒细胞增多，韦格纳肉芽肿则无此特点；且 Churg-Strauss 综合征无鼻及肺的肉芽肿炎症。亚急性细菌性心内膜炎血培养阳性，并有多变的杂音。系统性红斑狼疮血清中有抗核抗体和狼疮细胞，血清补体水平降低。致死性中线肉芽肿没有血管肉芽肿性炎症。抗中性白细胞髓过氧化物酶抗体（P-ANCA）与其他类型的坏死性血管炎相关，特别是镜下结节性多动脉炎引起的肺泡内出血和新月体肾小球肾炎，须与韦格纳肉芽肿（C-ANCA 和蛋白酶 E 特异性）和 Goodpasture 综合征（伴抗肾小球基底膜抗体）相区别。

预后和治疗

一旦弥漫性血管病变开始，全部症状迅速发展至肾功能衰竭。病变局限型的病人只有鼻和肺的损害，很少或没有全身受累。肺部病变可自发地改善或恶化。

用免疫抑制剂与细胞毒性药物治疗后，曾经是致死性的疾病现在预后已大大改善。早期诊断和治疗十分关键，因为目前缓解率较高，严重的肾并发症可以避免和降低。环磷酰胺（每日 1~2mg/kg 口服或每 2~3 周单剂量的快速静脉输注）是首选药物。皮质类固醇可减轻血管炎性水肿，与上药同时给予（强的松每日 1mg/kg 口服）。2~3 个月后强的松逐渐减量，最后单以环磷酰胺口服维持（长期静脉用药似乎疗效欠佳）。临床缓解以后，环磷酰胺至少要用一年，然后以每 2~3 月减少 25mg 的速度逐渐减量。硫唑嘌呤也有效，但疗效较差，对不能耐受环磷酰胺治疗的病人可作为环磷酰胺的替代药或辅助使用。然而，甲氨蝶呤的“脉冲式”治疗，即甲氨蝶呤 $\leq 20 \sim 30\text{mg/周}$ 口服可能是一种较好的替代方法。长期预防性口服甲氧苄胺嘧啶/磺胺甲基异噁唑（每日 160/800mg~480/2400mg）对上呼吸道病变非常有效，当病情经环磷酰胺及皮质类固醇控制后可单独用来长期治疗。偶尔，贫血非常明显，需进行输血。

经过治疗，即使是进展期病变也可能达到完全的长期缓解。肾衰时作肾移植已获得成功，尽管曾报道 1 名患者接受了尸体肾脏的移植手术后发生了典型的 Wegener 肉芽肿的肾损害。大剂量环磷酰胺应用，可能导致多年以后实体肿瘤发生率的提高。有出血性膀胱炎史者以后发生膀胱癌的机会会增加。

混合性结缔组织病

混合性结缔组织病 (MCTD) 是一种以 SLE、硬皮病、多肌炎或皮肌炎及 RA 样症状重叠为特征的风湿病综合征, 有极高滴度的循环抗核抗体, 即抗细胞核核糖核蛋白的抗体。

病因学、发病机制和患病率

病因和患病率未明。在一些病人, 最终会演变为典型的硬皮病和 SLE。有很多表现支持 MCTD 为一个独立的疾病: 重叠的临床表现提示有几种结缔组织病; 极高滴度的抗 RNP 抗体, 而其他抗核抗体 (ANA) 水平不高; 与系统性红斑狼疮相比, 大多数本病病人的网状内皮系统清除免疫复合物的能力正常; 本病患者免疫调节 T 细胞发育过程异常, 与其他风湿病不同; 常见肺动脉高压, 伴有轻度纤维化的增生性血管病。

病理学、症状和体征

典型临床综合征的特征为: 雷诺现象, 多关节痛或关节炎, 两手肿胀, 近端肌群炎性疾病, 食管运动功能低下和肺部病变。雷诺现象在其他临床表现出现前数年就出现, 开始的临床所见常提示早期系统性红斑狼疮、硬皮病、多肌炎/皮肌炎或类风湿性关节炎。不论早期表现如何, 都有一种倾向, 即从较局限的病变发展为广泛的病变, 随着时间推移其临床类型亦发生转变。

最常见的皮肤表现是双手肿胀, 手指外观呈腊肠样。在硬皮病中常见的弥漫性硬皮病样变化与指尖缺血坏死或指尖溃疡在 MCTD 中较少发生。其他表现包括狼疮样皮疹, 指节皮肤红斑, 眼睑呈紫罗兰色, 弥漫性非瘢痕性脱发, 双手和面部的方形毛细血管扩张。

几乎所有病人都有多关节痛, 75% 有明显的关节炎。关节常不变形, 但也可出现类似 RA 的侵蚀性变化和畸形。常见近端肌无力, 有或无压痛, 肌电图显示典型的炎性肌病, 肌肉活检示肌纤维变性, 与间质及血管周围有淋巴细胞和浆细胞浸润。

食管异常包括下括约肌压力降低, 远端 2/3 蠕动波幅度降低, 80% 病人出现上括约肌压力减低, 包括 70% 无症状者。80% 的病人可发生肺病变, 在临床症状明显以前, 可出现弥散功能显著异常。胸部 X 线可显示胸膜炎或弥漫性间质浸润。部分病人的肺病变成为突出的临床问题, 导致活动后呼吸困难或肺动脉高压。肺动脉高压和增生性血管损伤通常呈隐匿进展, 成为某些患者严重的并发症。肾脏病变只在 10% 病人中发生, 常为轻度, 但偶可成为主要的临床问题, 病人可死于进行性肾功能衰竭。肾活检通常显示肾小球系膜细胞增生、局灶性肾小球肾炎和膜型肾小球肾炎, 而膜增生性肾小球肾炎和增生性血管损害很少见到。三叉神经感觉支神经病变在本病中比其他风湿病人更为多见。

实验室检查

本病几乎所有病人都有高滴度的（常 $>1:1\,000$ ）荧光抗核抗体，呈斑点型。用血细胞凝集试验可检测到可提取核抗原（ENA）的抗体滴度很高（ $>1:100\,000$ ），因为 ENA 的组分是一种对核糖核酸酶（RNase）敏感的细胞核糖核蛋白，故以 RNase 消化后即可消除 ENA 和血细胞凝集反应，免疫扩散法可以肯定抗 RNP 抗体的存在，而抗 ENA 的耐核糖核酸酶的 Sm 组分抗体一般不存在。通常抗 RNP 抗体持续多年，但在长期缓解的病人，该抗体水平可显著下降或转阴。

本病不常见抗 DNA 抗体及狼疮细胞。类风湿凝集素常为阳性，滴度常增高，血沉常增快，75%病人有弥漫的高丙球蛋白血症，达 $2\sim 5\text{g/dl}$ 。只有约25%病人血清补体有轻度到中度减少。有活动性肌炎时血清肌酸激酶和醛缩酶通常增高。

本病30%~40%病人有中度贫血与白细胞减少。有临床意义的Coombs试验阳性的溶血性贫血与血小板减少不常见。有肾小球肾炎时尿常规可查到血尿、管型和蛋白。

诊断和治疗

系统性红斑狼疮、硬皮病、多肌炎、类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、Sjögren 综合征、脉管炎、原发性血小板减少性紫癜、淋巴瘤或病毒性心包炎的病人中，出现额外的重叠症状时应考虑本病。

死亡原因包括伴肺动脉高压的增生性血管病变、肾功能衰竭、心肌梗死、结肠穿孔、感染播散和脑出血。一些病人在少量（甚至没有）应用皮质类固醇维持疗法的情况下，亦能持续缓解多年。

总体治疗措施与药物疗法类似系统性红斑狼疮。多数病人用皮质类固醇治疗效果良好，特别是在病程早期。轻度患者常用水杨酸盐、其他非类固醇消炎药、抗疟药或极小剂量的皮质类固醇即可以控制。主要器官严重受累者通常需要较大剂量的皮质类固醇，如开始剂量强的松为 1mg/kg 。

第51节 与脊椎炎相关的关节炎

强直性脊椎炎

（Marie-Strümpell 病）

强直性脊椎炎（AS）是一种从中轴骨骼和周围大关节炎为特征的异质性全身风湿性疾病。

强直性脊椎炎与赖特尔综合征（性病和菌痢后）、银屑病关节炎、反应性关

节炎、溃疡性结肠炎及克罗恩病都属于血清阴性（指类风湿因子阴性）脊柱关节病。

本病男性发病率比女性高 3 倍，多发于 20~40 岁人群。患者有家族聚集性。病人的第一级亲戚发生 AS 的机会比一般人群高出 10~20 倍。人白细胞抗原（HLA）B27 阳性率很高也支持本病有遗传基础，虽然环境因素似乎也起作用。HLA-B27 阳性者发生脊椎炎的危险性约为 20%。

症状和体征

最常见的症状是背痛，但非典型者也可以从周围关节炎开始，多见于妇女和儿童，极少数甚至以急性虹膜炎（前部眼色素层炎）起病。其他的早期症状和体征是胸部扩张减弱（由于肋骨和脊椎广泛受累所致）、发热、疲劳、厌食、体重减轻和贫血。不论最初起病方式如何，最终的症状都是常在夜间反复发作不同程度的背痛，以及早晨感到关节僵硬，其特点是通过活动能使之减轻。患者自动地采取屈曲或弯身的姿势以减轻背痛和脊柱周围肌肉的痉挛。所以，在未经治疗的患者中，常见某种程度的脊柱后凸。

全身表现包括反复发作的急性虹膜炎，发生于 1/3 的患者，但一般可自行缓解（仅极少数患者多次发生长期虹膜炎并且严重到足以损害视力）。神经病学征候来自压迫性脊神经炎或坐骨神经痛，椎骨骨折或不全脱位以及马尾综合征，后者引起阳痿、夜间尿失禁、膀胱和直肠感觉迟钝、踝反射消失。心血管方面的表现包括心绞痛、心包炎、心电图传导异常，极少数患者有主动脉闭锁不全。一种少见的肺部病变是肺上叶纤维化，有时伴有空洞形成而被认为结核，也可因并发曲霉菌感染而使病情加剧。

本病以急性脊椎炎的轻度或中度发作与近乎或完全静止期交替进行为特征。因此，若治疗适当，可不致残疾或致残程度很低，患者正常生活不受影响。个别病例，病情严重而且是进行性的，患者最终成为残疾。有难治性虹膜炎和继发性淀粉样变性的患者预后也不佳。

诊断

在多数活动性 AS 患者，血沉和其他急性期反应物（如 C 反应蛋白和血清 Ig 水平）可以轻度升高。IgM 类风湿因子和抗核抗体试验阴性。HLA-B27 通常阳性，但无特异性（阴性有助于排除 AS，而阳性不足以诊断 AS）。对于典型患者可以不检测。

确诊必须经过 X 线检查。早期改变（由于软骨下侵蚀和硬化或关节间隙假性增宽或以后变窄）多发生在骶髂关节。脊柱的早期变化为脊椎广泛地变方形和矿物质丢失，以及斑点状韧带钙化。典型的竹节样脊柱伴韧带钙化对早期诊断没有帮助。这些晚期病变只发生于少数患者，平均在发病 10 年后才出现。

鉴别诊断

椎间盘突出限于脊柱，没有疲劳、厌食或体重减轻等全身性表现，所有实验

室检查包括血沉均正常。如有必要,可进行脊髓造影术或CT或MRI以明确诊断。单侧骶髂关节病变应考虑感染的可能,结核性脊柱炎在第157节骨关节结核中讨论。

弥漫性特发性骨肥厚(DISH)综合征较难鉴别。发病者多为50岁以上男性,并且与强直性脊椎炎临床表现和X线所见非常相似。患者也有脊椎痛、僵硬感以及逐渐加重的脊柱运动受限。X线所见有韧带钙化,常累及颈椎和低位胸椎,然而骶髂和脊椎骨突关节无侵蚀,晨起僵硬感未加重,血沉正常,HLA-B₂₇与此病无关。

治疗

首先用抗风湿药减轻患者的关节不适,然后开始长期计划——预防,推迟或矫正畸形。长期计划还应包括患者的社会心理和康复的需要。为了保持适宜姿势和促进关节运动,每日锻炼和其他支持措施(如姿势训练或治疗性锻炼)是非常重要的。目的是强化与潜在畸形方向相反的肌群,即加强伸肌群而不要加强屈肌群。如俯卧位阅读可拉伸颈部,有助于保持背部弹性。

非类固醇类抗炎药(NSAID)通过抑制关节炎症、疼痛和痉挛,从而便于进行锻炼和其他支持措施。绝大多数NSAID药物已证明对本病有效。应按患者对药物能否耐受或药物的潜在毒性危险,而不是按疗效的差别来选择药物。应注意观察患者,并告诫他们潜在的有害反应。每日NSAID的剂量应尽可能低,但在疾病活动期,则仍需要大剂量消炎止痛药。只有在该病活动期的所有全身症状和关节症状已被控制数月后,才能逐渐地完全撤药。一些新的NSAID,因为抑制环氧化物酶-2而被称为COX-2类药物,具有与抑制COX-1的药物相同的作用,而胃粘膜及肾脏的副作用发生机率相对较小(参见第50节)。

肾上腺皮质激素的治疗价值有限,并且长期使用时有很多严重的副作用,包括强直脊柱的骨质疏松。对于急性虹膜炎,通常局部使用肾上腺皮质激素(和扩瞳药)即可;极少数需要口服肾上腺皮质激素。关节内注射肾上腺皮质激素可能是有益的,尤其是在1或2个外周关节比其他关节炎症更严重而影响锻炼和康复时。

多数用于类风湿性关节炎的慢作用药物(缓解药)如金制剂肌内注射,对本病无效或尚待研究。柳氮磺胺吡啶可能有效,尤其是周围关节受累时。开始剂量500mg/d,以后隔周增加500mg/d直到每日2g,分2次服,维持治疗(参见第50节)。主要副作用为中枢性恶心,但肠溶片较易耐受,减少剂量可减轻副作用。

由于麻醉剂、止痛剂和肌肉松弛剂无抗炎作用,所以只能短期使用以控制严重的背痛和痉挛。

脊柱放射治疗虽然是一种有效的方法,但只能作为最后手段,因为放射治疗后使产生急性髓细胞性白血病的危险增加十倍。

赖特尔综合征

发生于 GU 感染或胃肠炎后的关节炎，并与尿道炎或宫颈炎、结膜炎及粘膜皮肤损害相关。

赖特尔 (Reiter) 综合征分类属于血清阴性脊柱关节病。最初曾认为是非关节部位感染所引起的无菌性关节炎。现在则表明，赖特尔综合征与关节内沙眼衣原体的存在有关，至少在部分病例是这样。

病因学和发病率

目前认为本病有两种形式：性传播和痢疾型。前者主要见于 20~40 岁年轻男性，大多数情况下是生殖器被沙眼衣原体感染。赖特尔综合征较少见于女性、儿童和老年人，他们通常在肠道细菌感染之后获得痢疾型，其中主要是志贺菌属、沙门菌属、耶尔森菌属以及弯曲杆菌属。在 63%~96% 的赖特尔综合征患者中，组织抗原 HLA-B27 出现的频率非常高，相比之下健康对照组仅为 6%~15%，支持本病有遗传倾向。具有 HLA-B27 遗传标记的个体在性接触或被某些肠道细菌感染后，发生赖特尔综合征的危险增加。

症状和体征

典型的赖特尔综合征在性接触或罹患痢疾 7~14 日之后发生无菌性尿道炎；再经数周出现低热，可能合并出血性膀胱炎或前列腺炎。并非所有特征都会出现，所以不完全型赖特尔综合征需要考虑。在男性，尿道炎的疼痛程度和脓性分泌物量均不及急性淋病，可能合并出血性膀胱炎或前列腺炎。在女性，尿道炎和宫颈炎可能很轻微（有排尿困难或少量阴道分泌物），或完全无症状，以致诊断困难。结膜炎为最常见的眼部病变。除并发角膜炎和前眼色素层炎外，病变一般轻微。

关节炎可能表现轻微或严重。受累关节一般不对称，少或多发性，通常发生在下肢大关节和趾关节。可能出现背痛，多见于病重患者。赖特尔综合征和其他血清反应阴性关节炎中、附着点炎（肌腱在骨上附着的部位发炎）是很常见的（如趾筋膜炎，指骨膜炎，跟腱炎等）。粘膜皮肤损害一小的无痛性表浅溃疡—多见于口腔粘膜、舌及阴茎龟头。病人掌、趾和指甲周围可发生角化过度性皮肤病变。心脏病变如主动脉炎、主动脉关闭不全及传导缺陷较少发生。

初次发病通常在 3~4 个月内消退，但有 50% 病人其关节炎和/或其他症状可短时复发，反复达数年之久。在慢性或复发的过程中，可发生关节畸形和强直以及骶髂关节炎和/或脊椎炎。

诊断

外周关节炎合并尿道炎和/或宫颈炎并持续一个月以上者，即可诊断为赖特尔综合征。由于各种表现可在不同时期出现，所以诊断有时需要数月时间。淋病

双球菌培养阳性而且青霉素治疗迅速奏效,可鉴别急性淋病性关节炎与性生活不检点的年轻病人的赖特尔综合征。发展成慢性赖特尔综合征的病人,其关节炎和/或皮肤损害的表现可能类似银屑病性关节炎、强直性脊椎炎、贝切特综合征。

预后和治疗

只有少数病人因慢性或多次复发而致残。性接触引起的赖特尔综合征常由于沙眼衣原体感染所致,建议对患者及其性伴侣给予口服四环素(强力霉素 100mg,每日2次)疗程3月,可以缩短衣原体相关的关节炎病程(参见第164节)。

结膜炎和皮肤粘膜损害不需治疗,而虹膜炎则需要眼局部使用糖皮质类固醇制剂。关节炎可用抗炎剂治疗,如阿司匹林、消炎痛等,其剂量与治疗类风湿性关节炎相同(参见第50节)。对于骨肌腱附着部位炎症需局部注射肾上腺皮质激素。激素的全身性给药价值不大。理疗对恢复期病人有帮助。甲氨蝶呤可用于治疗病情严重的和久治不愈的病人,然而由于这种药物的毒性较大,对绝大多数赖特尔综合征患者不宜使用。

伴有艾滋病的赖特尔综合征患者使用免疫抑制疗法要小心。用于治疗AS的柳氮磺吡啶可能有帮助(剂量见上文强直性脊椎炎)。

银屑病性关节炎

一种伴有皮肤或指甲银屑病的炎症性关节炎。类风湿因子检查呈阴性;有些患者,特别是累及脊柱时,人白细胞抗原(HLA-B₂₇)阳性。

银屑病患者中7%可出现银屑病性关节炎。有报道在一些AIDS患者中发病率更高。

症状、体征和诊断

指甲或皮肤银屑病可发生在关节炎之前或之后。对血清反应阴性的炎性多关节炎患者,应该检查有无未发现的或轻微的银屑病以及指甲凹陷,并应询问有无银屑病的家族史。

远端指(趾)间关节最易受累。大小关节(包括髌髁关节和脊柱)不对称性受累较常见。没有类风湿结节。关节与皮肤症状的加重或缓解可呈一致性。关节炎的缓解比类风湿性关节炎更常见、更快且更完全,但有时也可转成慢性关节炎及严重的残疾。X线检查发现远端指(趾)间关节受累,末节指(趾)骨骨质吸收,毁损性指关节炎和大、小关节的广泛破坏和脱位。

治疗

治疗旨在控制皮肤损害和关节炎症。药物治疗除抗疟药外,与类风湿性关节炎治疗相似。抗疟药有轻微效果,但也有人认为抗疟药可能引起剥脱性皮炎,加重原有的银屑病。肌注金制剂(口服无效)及柳氮磺吡啶可能有效(参见第50节)。

依曲替酯(etretinate)每日0.5~1.0mg/kg,分2次口服,对严重银屑病有

效，有些研究表明该药对关节炎也有帮助。该药可能有严重的副作用：维生素 A 过多症、致畸形和肝毒性。由于依曲替酯有潜在致畸性和体内长期滞留，所以患者服药期间和停药后至少 1 年不应怀孕。

用口服甲氧补骨脂素（methoxsalen）和长波紫外线 A（PUVA）作光化学治疗，对皮肤病变的疗效显著，对周围关节炎也有效，但对受累的脊柱无效。在严格控制条件下使用叶酸拮抗剂和免疫抑制剂特别是甲氨蝶呤（注意：剧毒）能缓解银屑病损害和关节症状。银屑病的治疗将在第 117 节进一步讨论。

第 52 节 骨关节炎和神经病性关节炎

骨 关 节 炎

（退行性关节病；骨关节病；肥大性骨关节炎）

是一种以透明软骨改变、关节软骨损伤、骨组织肥大、骨赘形成特征的骨关节病变。

骨关节炎（OA）是所有关节病中最常见的一个类型。无症状性骨关节炎最早可发生于 20～30 岁年龄，可见于所有 70 岁左右的人群。几乎所有的人到 40 岁时负重关节都有一些骨关节炎的病理改变，但仅少数人出现症状。男女发病率相同，但男性发病较早。

OA 曾出现在古代动物，如鱼类、两栖类、爬行类（恐龙）、鸟类、猛犸象以及穴居熊等。差不多所有脊椎动物都可发生 OA，提示该病随着骨骼的进化而出现。在鲸鱼、海豚、江豚等水生动物中也发现此病，但有两种呈倒悬体位的哺乳动物不患此病，即蝙蝠和树獭。这种普遍性表现，与其说骨关节炎是一种疾病，不如说是一种古老生物修复机制。

分类

骨关节炎分为原发性（特发性）和继发性（继发于某些已知因素）。原发性全身性骨关节炎累及远端和近端指间关节（出现 Heberden 和 Bouchard 结节）、第 1 腕掌关节、颈腰椎的椎间盘及椎突间关节、第 1 跖跗关节、髌和膝。原发性骨关节炎的亚型包括侵蚀性、炎性骨关节炎、迅速破坏的肩（和老年人中较少见的髌髌）关节炎。弥漫性特发性骨骺肥厚是影响大关节 OA 样的脊柱骨赘形成综合征，但很少甚至没有关节软骨的丢失。髌软骨骨关节炎见于青年人，一种轻度的髌软骨骨关节炎也可以出现。

任何能改变软骨细胞微小环境改变的因素均能导致继发性骨关节炎的产生，

包括先天性关节畸形；遗传学缺陷；感染性、代谢性、内分泌性和神经病性疾病；改变透明软骨正常结构与功能的各种疾病（如 RA、痛风、软骨钙质沉着）；对透明软骨及周围组织的创伤（包括骨折；一个或一组关节长期过劳，例如某些铸造、采煤、驾驶汽车等职业）。

病理生理学

正常关节具有很低的摩擦系数，因此如无异常过劳和损伤，关节就不会磨损。透明软骨没有血管、神经及淋巴管，从体积上看细胞成分只占 5%，95% 为水和细胞外软骨基质。软骨细胞是体内分裂周期最长的细胞（类似中枢神经系统细胞和肌细胞）。软骨的健康状态取决于负重和活动时的泵作用，即加压时排出使用过的液体和物质，并使其进入关节腔，然后再进入小静脉；减压时则再膨胀，呈高水合状态，同对吸收对维持软骨细胞健康与功能所必需的营养物质。

OA 的病理生理过程是进展性的。由于受软骨细胞微环境改变所触发，骨关节炎初期最有可能的变化是软骨细胞发生有丝分裂，同时蛋白多糖与Ⅱ型胶原合成增加，这两种物质是软骨的重要组成部分。第二种变化是软骨下成骨细胞加强骨合成作用，推测这可能是由于软骨细胞与软骨下骨的成骨细胞之间的细胞因子交流所致。随着软骨下部位骨形成的增加，物理性质发生了变化，骨质变硬，顺应性降低，并出现微小骨折。由于微小骨折局部形成骨痂，使骨质进一步变硬，出现更多的小骨折。第三种变化是滑膜外周细胞化生，结果在关节周围抗力最小部位形成骨软骨赘（该组织不仅是骨质，而且是结缔组织的混合物，其表面被覆纤维软骨，有时散在透明软骨的增生区）。这些骨刺形成的程度因关节而异，也与致病机制有关。第四种变化为软骨下的骨髓内形成骨囊肿（假性囊肿）。其机制是滑膜液受到挤压时通过透明软骨裂隙进入骨髓，在此滑膜液周围发生成纤维细胞和成骨细胞反应。

大体病理所见为透明软骨表面粗糙或缺失；有凹痕，不规则，最早的病灶是局部出现大块溃烂，接着软骨表面弥漫缺失，仅留下象牙化的骨质表面。几乎所有病例在症状出现之时，都有滑膜增生和轻度滑膜炎。

症状和体征

骨关节炎发病隐匿而逐渐加重，常常累及一个或几个关节。疼痛为最早期症状，通常活动后加重，休息后减轻，晨起关节僵硬不便活动，持续不超过 15～30 分钟，随着锻炼而改善。当病情继续发展时，关节活动减弱，发生屈曲挛缩，有压痛及关节呻吟音或摩擦感。由于软骨、骨、韧带、肌腱、关节囊的增生，引起 OA 特征性的关节肿大。急性和重度滑膜炎少见，但伴有其他疾病时可发生（如痛风或假性痛风）。这些病变作为骨关节炎最初的发病机制。

颈椎、腰椎的骨关节炎可引起脊髓病和神经根病，但前者的临床体征一般较轻。在椎间盘水平前纵韧带显著增厚及增生形成横嵴，侵占脊髓前部；黄韧带肥厚及增生常压迫脊髓后部。神经根病不如脊髓病多见，因为前后神经根，神经节

和脊总神经只占据 25% 椎间孔空间，椎间孔具有很好的缓冲作用，对神经有良好的保护功能。

脊椎动脉的功能受损、脊髓梗塞和骨赘压迫食管，有时也可引起症状和体征。韧带、关节囊、肌肉、肌腱、椎间盘和骨膜均具有痛敏感性，故也可引起症状和体征。软骨下骨髓内静脉压升高也是致痛的原因。

髌骨关节炎的特征是逐渐增加的僵硬及活动范围的丧失。疼痛感觉常定位于腹股沟或放射到膝关节。由于膝骨关节炎时软骨丢失（70% 病例出现于内侧），韧带变得松弛，关节不稳定性增加，有明显的局部韧带疼痛和压痛。晚期体征为触诊时有压痛及被动活动时疼痛。肌肉痉挛与挛缩时会加重疼痛。骨赘或游离体导致关节机械性阻滞。畸形和不全脱位为软骨体积缩小、软骨下骨萎缩、骨软骨赘、肌肉萎缩及假性囊肿等多种病变造成的结果。

诊断

尽管骨关节炎诊断一直比较明确，但应考虑到其他常见的风湿性疾病（如类风湿性关节炎、血清阴性反应性关节炎以及假性痛风）。骨关节炎发生在常见受累以外的部位提示是继发性骨关节炎，需进一步考虑病因（如内分泌性、代谢性、瘤性、生物力学性疾病影响骨和关节）。

诊断一般根据临床症状、体征，对无症状病人则需借助于 X 线检查。血沉正常或中度增快。血液检查有助于排除其他病因所致的关节炎（如痛风、类风湿性关节炎）。滑膜液的分析常可显示本病关节液的特点（表 49-3、49-4）。X 线检查常表现为关节间隙的狭窄（尤其是膝关节骨关节炎的早期非对称性狭窄），软骨下骨密度增加，关节周围有骨赘形成，软骨下骨髓腔内假性囊肿的形成。

预后和治疗

本病的病理生理学过程通常是呈进展性的，但偶尔可没有任何预见性地停止或逆转。治疗包括康复治疗，即预防功能障碍，要尽可能在残疾发生之前就开始，以降低残疾程度和缩短其持续时间（参见第 291 节）。主要应考虑具体病人的组织变化的时期和严重程度、受累关节数目以及患者疼痛周期、疼痛原因（生物力学缺陷或炎症）和病人的生活方式。治疗也包括对病人的指导，要告诉病人本病的性质（生理学和生物力学）、预后（一般良好）、合作的必要性以及怎样达到与保持身体健康的最佳水平。日常生活必须注意避免使用软椅或向后斜靠的椅子；不要在膝关节下垫枕头；坐不会下陷的平直椅子；使用有床板的硬床和设计舒适的汽车座位；进行身体姿势训练；坚持工作和劳动；坚持体力和智力活动。

锻炼（活动范围，等长、等张、等力活动，姿势和强度）有助于保持软骨组织健康和关节正常活动范围，并能增加肌腱和肌肉的应力吸收。每天进行伸展运动非常重要。制动一段不长的时间就可加重骨关节炎的进展，并使之恶化。把有计划运动作为治疗的一部分，有可能使膝、髌骨关节炎静止不发展，甚至发生逆转。应保持休息和锻炼之间的平衡，日间每 4~6 小时要休息一下，以便

软骨能吸收关节液中的水分和营养。

目前尚无依据证明应用 NSAID 对骨关节炎有长期疗效。醋氨酚 (acetaminophen) 最大剂量为 1g, 每日 4 次, 能有效镇痛, 且比 NSAID 更安全。在疼痛反复发作或炎症体征明显时, 可使用阿司匹林或其他 NSAID, 能有效地缓解症状 (参见第 50 节)。COX-2 抑制剂能控制炎症反应, 减轻疼痛, 副作用较小, 处于最后的研究阶段。当支持患病关节的肌肉受牵拉而引起疼痛时, 肌肉松弛剂通常可提供暂时的疗效 (一般均给予小剂量)。一般不要给病人口服肾上腺皮质激素。关节内注射激素对关节有炎症表现的病人有效, 而且应间断注射。药物治疗在最佳的治疗计划中占次要地位, 其比重约占整个计划的 15%。透明质酸, 滑膜液中一种正常的生理成分, 已被证实治疗膝关节炎有效。商业制剂如 Hyalgan 和 ARTZ, 注射用药后, 在临床、放射学及实验室指标中均获得明显改善。

如所有保守治疗均无效, 必须考虑外科治疗, 如椎板切除术、切骨术、全关节置换术等。在脊柱、膝、第一掌指骨关节炎, 不同的支持器可使其减少负重, 但必须继以特殊训练。其他辅助治疗有经皮神经刺激和局部摩擦 (如用辣椒素)。而用于保护软骨或软骨移植的实验性治疗仍在进一步研究中。

神经源性关节病

(神经病性关节病; Charcot 关节)

本病为由于多种原因引起的痛觉或体位感觉障碍所导致的急性破坏性关节病。

发病机制和病因学

深部痛觉或体位感觉障碍, 影响了关节的正常保护性反射, 经常导致创伤 (尤其是反复发生的小损伤) 以及发生在小关节周围的骨折而未发觉。另外, 由于反射性血管扩张使骨血流增加, 结果导致骨质吸收, 可引起骨折、关节损伤及关节修复。引起神经病性关节病的疾病见表 52-1。二水焦磷酸钙或磷灰石结晶在大关节内沉积、肌肉张力减退、韧带松弛及由于渗出造成的关节囊膨胀等, 均可加速本病的进展。

症状、体征和诊断

本病早期表现常与骨关节炎相混淆。一般有些疼痛, 渗出明显 (常为出血性), 关节不全脱位和不稳定等。此期病人有时会出现急性关节脱位。神经源性关节病远比骨关节炎进展迅速。从出现神经病变到发生关节病变之间可以有很长一段时间, 然而关节病变一旦发生即会迅速发展, 在几个月内造成整个关节彻底破坏。

严重的神经源性关节病, 可有明显的肥大或破坏性改变, 或者两种病变同时

表 52-1 引起神经源性关节病的各种原发病

糖尿病
运动性共济失调
脊髓空洞症
Arnold-Chiari 畸形
伴脊髓脊膜突出的脊柱裂（小儿）
麻风病
肿瘤和周围神经与脊髓的损伤
有神经根受压的退行性脊椎病
亚急性混合性脊髓变性
淀粉样变性神经病（继发性淀粉样变性）
具有肥大性神经病的巨人症
先天性痛觉迟钝
家族性—遗传性神经病
腓骨肌萎缩（Charcot-Marie-Tooth 病）遗传性感觉神经病
肥大性间质性神经病（Dejerine-Sottas 病）
家族性自主神经功能异常（Riley-Day 综合征）
家族性淀粉样变性多神经病

存在。疼痛往往缺乏或不太剧烈,不如根据关节破坏程度所预料的那样严重。但是如果病情迅速发展,关节周围出现骨折或有张力较大的血肿时,疼痛剧烈。骨的过度生长和滑膜液大量渗出导致关节肿胀。移位性骨折、关节表面破坏后的脱位、韧带松弛和肌肉张力减退等,可造成关节畸形。骨折与骨的化生将使许多游离体(如软骨或骨的碎片)脱落进入关节,导致关节面粗糙,产生摩擦,常常听到的骨摩擦音往往令周围人更为不快。用手触摸关节时,感觉好像是“装有几块骨头的袋子”。

虽然大多数关节都可受累,但膝关节受累约相当于所有其他关节发病的总和。受累关节的分布情况主要决定于原发病。运动性共济失调时累及膝关节、髋关节,糖尿病时累及足部关节;脊髓空洞症最常累及上肢关节,尤其是肘关节和肩关节。常常为单关节受累,(除足部小关节外)很少超过二个或三个关节,并呈不对称分布。

患有相应神经病的患者同时发生了破坏性但却相对无痛的关节病,应该考虑到本病。一般从神经病变发生到出现关节病之间常可隔数年。

X 线所见为伴有滑膜渗出的关节膨大和关节面不全脱位。通常能见到骨端硬化,但在晚期破坏性病变中也可能看不到。骨骼畸形,并在邻近皮质的地方有明显的新骨形成。这种新骨形成开始发生在关节囊内,然后常常向上扩展到长骨骨干。软组织偶可出现骨化和钙化现象,然而这种现象可能是暂时的,甚至软组织广泛钙化在随后拍摄的 X 线照片上也可能消失。关节边缘可见到形状不规则的巨大骨赘,脱落后形成大量关节内游离体,此为对本病特征性改变。脊柱受累 X 线表现(即特征性的“鹦鹉嘴”样骨赘),就是在缺乏局部临床症候的情况下也十分常见。

并发症有化脓性关节炎和毗邻组织结构受压（如血管、神经或脊髓）。当出现周身不适、发热等用局部体征难以解释的全身症状时，即应抽取滑膜液进行培养。

预防和治疗

对于高危病人（如患有重度运动性共济失调时），预防关节病的发生是有可能的。对于无痛性骨折的病人，早期诊断并固定无痛性骨折（用夹板、特制的长筒靴或双脚规）可阻止发生神经源性关节病。对结构显著破坏的关节，采用关节内固定术、加压技术和适宜的骨移植手术治疗可能成功。当疾病处于非进展期时，行全髋和膝关节置换术能获得良好效果。然而，人工关节松脱和脱位的情况仍是主要的危险。对于原发性神经疾患进行有效治疗，将会减慢关节病变的进展速度。如果关节毁坏状况仍处于早期阶段，则关节病变可以逆转。

第53节 缺血性坏死

（骨坏死；骨缺血性坏死；无菌性坏死；骨软骨间隙炎）

局部骨梗塞，可以继发于不同的状态或特发性。

特征性病理学改变是由于血液供应受阻而导致的骨细胞死亡。缺血性坏死的严重程度取决于循环系统的受损。股骨头（髋部）是最常见的受损部位；其次为股骨膝关节端和肱骨头（肩部）。较少累及踝骨、腕舟骨和足舟骨。

流行病学

在美国，因髋关节坏死而要求进行髋关节置换手术的患者中有5%是因为缺血性骨坏死造成的。发病年龄的高峰期在30~60岁之间。自发性股骨头坏死的男女比例为4~5:1。33%~72%的患者累及双侧。青少年中幼年变形性骨软骨炎和其他类型的骨软骨炎也被认为与缺血性骨坏死有关，但目前尚无定论（参见第270节）。

病因学

多种原发疾病与缺血性坏死有关。有些已被证实是诱发因素（表53-1）。

最常见的外伤性缺血性坏死的部位是股骨头、肱骨头、踝骨、腕舟骨。外伤会因血液供应受阻而导致缺血性骨坏死。与此同时，在供应股骨头和肱骨头的小动脉之间会形成功能性的开放吻合，这种现象在人群中比较多见。

髋关节脱位会撕裂韧带和关节囊，而受损的血管多位于关节囊的折反处。髋关节脱位超过12小时后，52%的患者出现缺血性坏死，而在12小时内恢复的，骨坏死的发生率为22%。骨折后行固定术者，缺血性坏死和萎陷的发生率为11%~45%，与外科医师的技术和固定装置方式无关。

表 53-1 与缺血性坏死有关的因素

明确相关	库欣综合征
股骨颈骨折	糖尿病
髋关节脱位	动脉粥样硬化
减压病	化疗
镰状细胞病	酗酒
放射治疗	脂肪肝
Gaucher 病	牛皮癣
大剂量的皮质类固醇治疗	胰腺炎
可能相关	胰腺癌
SLE	痛风
肾移植	
真性红细胞增多症	

缺血性坏死的最常见部位是髋关节，其次是股骨头。关于发病机制主要有两种理论：血管内因素引起的终末血管阻塞（如脂肪栓塞、镰状细胞、患减压病的深海潜水员血管中的氮气气泡栓塞）；血管外因素引起的如 Gaucher 细胞增生、骨髓脂肪细胞增生使骨髓压力增高。自发性膝关节缺血性坏死也较常见于老年妇女。

症状和体征

有些患者表现为突发性疼痛——病人会记住首次疼痛发作的日期和具体时间——血管阻塞但尚未发生骨萎陷。对于另外一些患者则无具体症状。大多数发展为股骨头萎缩产生的（或其余受累骨）机械性疼痛。疼痛会因站立、行走、移动、咳嗽，或者某些机械刺激而触发，休息能使疼痛程度大大缓解。

骨折病人在发生骨折 1 年后，表现为进行性疼痛和跛行，提示骨坏死的症状开始明显，症状并无明显的特异性。

股骨头缺血性坏死时患者感到腹股沟处的疼痛即刻放射至大腿前内侧。患者会采取防痛步态，提臀跛行或减少动作幅度，特别是在屈、外展、内旋时。曲屈外展的髋关节在外旋时会发出“咔嗒”声，特别是由坐位站起行走时。

膝关节的缺血性坏死在老年人中表现为突发性的膝关节持续性疼痛，伴股骨内侧髁的紧张感。1/3 的患者有轻中度的关节渗液。

肱骨头缺血性坏死可隐匿多时，因为肩关节不是承重关节，症状多为暂时性或较轻微。疼痛放射到肱骨三角肌粗隆。早期症状表现为主动运动受限，被动运动尚可。仅局限于肱骨头而无其他关节累及的缺血性坏死较少见。

诊断

患者有股骨、膝关节或肩关节疼痛是早期诊断的有力指征。

诊断主要依赖疾病的程度，磁共振成像（MRI）（应用于发病初期）是一项最具有特异性和敏感性的技术，可以预防股骨头或其他骨骼的萎陷。如果病程不

明确,可进行X线检查、CT扫描以排除其他病变。骨扫描比X线检查更为灵敏,但缺乏特异性,并且不如MRI应用广泛。

发病数月到5年之内X线检查无明显差别。早期X线表现是轻度的骨质硬化。在股骨头,除伴随上述现象外还出现新月征,同时还会有骨萎陷(如股骨头变平),最终出现关节腔变窄和骨坏死。

预防和治疗

预防重于治疗。深海潜水员遵守规章可以避免患减压病(参见第285节)。减少皮质类固醇的剂量也可以减少发病的危险。

保守疗法包括止痛药物和使下肢关节无负荷以免在愈合过程中造成骨干萎陷。但这些疗法的效用还有待证实。此外应进行必要的关节活动训练。

早期手术可为防止严重的股骨、膝关节(肩关节较少见)功能丧失提供最佳的机会。当疾病已进展到有X线表现时通常已是不可逆转的。

皮质骨移植可以为软骨下骨和关节软骨提供机械支持,当股骨头恢复血供时可防止骨萎陷。移植术后必须使用数月的拐杖。髓腔减压包括在股骨头和颈部钻孔取出部分中央骨,减轻骨内压力。在一些研究中心此项措施成功率很高。在病变早期,髋关节疼痛得到缓解,有近75%的患者避免了关节置换。骨移植术也用于改变关节的机械结构,重新分配最大承重压力,避免股骨头的萎陷和变形。术后需用6~12个月的拐杖。外科的髋关节(膝关节)置换术虽然有效,但也会造成顽固性疼痛和继发性骨坏死。对于青年患者施行此类手术应提出警告,因为青年人活力充沛,好动,这会减少植入关节的使用寿命。

第54节 骨和关节的感染

感染性关节炎

关节感染是由来源于滑膜或关节周围组织的细菌、真菌或病毒引起的炎症。

感染性关节炎的发病率在世界范围内差异较大:在美国,发病率<200/10万,欧洲国家的发病率较低(在瑞士<5/10万,但在非洲、拉丁美洲和亚洲发病率较高)。

危险因素见表54-1,协同因素不仅加大患感染性关节炎的风险,还可以使病情加重。RA病人患细菌性关节炎的风险较高(患病率0.3%~3%,年发病率0.5%)。功能受损较严重,且病死率较高(25%,非RA患者仅为9%)。RA患者常有促发感染性关节炎的其他危险因素(如慢性病,皮质类固醇激素治疗)。RA患者或有关节感染史及进行关节修复移植术的病人中患感染性关节炎的风险较高。

表 54-1 感染性关节炎的危险因素

好发年龄（50%的成人病例超过 60 岁） 酗酒 贫血 关节穿刺术或手术 慢性病（肺部疾病，肝脏疾病） 糖尿病 血友病 免疫缺陷疾病，包括 HIV 免疫抑制疗法（皮质类固醇药物）	吸毒者（特别是大城市） 恶性疾病 关节移植 肾功能衰竭 风湿性关节炎 镰状细胞病 皮肤感染 SLE
---	--

患感染性关节炎的儿童中有 50% 是年龄 < 2 周岁者。在这些病例中，93% 累及单侧关节，尤其是下肢关节如膝关节（39%）、髋关节（26%）和踝关节（13%）。感染源有中耳炎、脐炎、中枢神经炎、股静脉穿刺、脑膜炎和临近的骨髓炎。

病因学

急性感染性关节炎 急性感染性关节炎（占 95%）可由细菌或病毒感染引起。

成年人中最常见的是奈瑟淋球菌作为病源体。它从感染粘膜表面（子宫颈、直肠、咽）扩展到一些小关节、腕、肘、膝关节和踝关节。中轴骨骼关节较少累及。

非淋球菌性关节炎多由金黄色葡萄球菌（占 45%），链球菌（占 9%），及革兰氏阴性菌如肠杆菌、绿脓杆菌（占 40%）、沙雷杆菌（占 5%）引起。革兰氏阴性菌感染多见于青年人和老年人，尤其是有严重创伤或严重内科疾病（如肾功能衰竭或肾移植、关节修复、SLE、RA、糖尿病、恶性疾病）和吸毒者。感染多原发于尿道或皮肤。80% 的患者中，非淋球菌性关节炎见于单侧关节（膝关节、髋关节、肩关节、腕关节、踝关节、肘关节）。多关节细菌感染性关节炎患者常伴有慢性关节炎（RA、骨关节炎）或有一个经置换的关节。芽胞螺旋杆菌是引起 Lyme 病的病原体（参见第 157 节），会引起急性游走性关节痛并伴有发热、头痛、疲乏和皮肤损伤或间歇性单关节炎。

金黄色葡萄球菌和 B 组链球菌感染多见于新生儿和 2 周岁以上的儿童。2 周岁以下的儿童中多见的是金格杆菌（*Kingella Kingae*）。虽然 B 型流感嗜血杆菌是 6 个月到 2 周岁儿童中导致细菌性关节炎的重要致病因子，由于免疫接种已使 5 岁以下儿童的发病率下降了 95%。在儿童中，奈瑟淋球菌引起的细菌性关节炎 < 10%，但它仍是导致多关节感染的主要因素。

关节感染厌氧菌常伴有兼性或需氧菌感染（5% ~ 10%），如金黄色葡萄球菌、表皮链球菌和大肠杆菌。占优势的厌氧菌如痤疮丙酸杆菌、链球菌、梭状芽胞杆菌和类杆菌会在关节修复、创伤或早先的手术中感染关节。造成厌氧菌感染

的易感因素有：穿透性损伤，关节穿刺术，近期手术史，关节修复，邻近感染，糖尿病及恶性肿瘤。

被人咬伤后引起的关节感染多由革兰氏阴性菌如 B 型链球菌、口腔厌氧菌（如梭状芽胞杆菌、链球菌、类杆菌）引起。动物咬伤后引起的关节感染常为金黄色葡萄球菌或口腔菌丛。在狗和猫咬后巴斯德菌感染占 1/2。狗和猫咬后还可引起假单胞菌属、摩拉克菌属及噬血杆菌属感染。鼠咬后可引起拟放线链杆菌或小螺菌感染。

HIV 患者中关节感染常由金黄色葡萄球菌、链球菌、沙门菌引起。HIV 患者可有赖特尔综合征、复发性关节炎、HIV 相关性关节炎和关节痛。HIV 患者存活越久，分枝杆菌、真菌及少见的条件致病菌的感染机会也越多。

引起急性关节炎的病毒包括细小病毒 B19、HBV、HCV、风疹病毒（急性感染和免疫接种之后）和外衣病毒。水痘病毒、腮腺病毒（成人）、腺病毒、柯萨奇病毒（A9、B2、B3、B4、B6）；EB 病毒也与关节痛、关节炎有关，并且与细菌相比更易引发多关节炎。

慢性感染性关节炎 慢性关节炎（占 5%）可由分枝杆菌、真菌和其他一些致病性较弱的细菌引起。如结核分枝杆菌、海分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌、念珠菌属、灰葡萄球菌属、荚膜组织胞浆菌、新型隐球菌、皮炎芽生菌、申克孢子丝菌属、曲霉菌、衣氏放线菌和布鲁菌属。

有 2/3 的患者关节置换术后感染发生在 1 年以内，这可能是由于手术操作引入细菌或是术后细菌感染如皮肤感染、肺炎、牙科感染或 UTL。早期关节置换感染是单纯由金黄色葡萄球菌引起的占 50%，混合感染占 35%，革兰氏阴性菌感染占 10%，厌氧菌感染占 5%。

发病机制

关节感染会促发炎症反应（关节炎），以杀死微生物，但同时也损伤了关节组织。

感染源由下列途径到达关节：（1）直接播散（损伤、手术、注射、咬伤）；（2）邻近感染进入关节（如骨髓炎、软组织脓肿、感染的伤口）；（3）血液传播，皮肤、呼吸系统、泌尿系统和消化系统的感染病灶经血液循环到达关节滑膜。

感染的微生物多集中在滑液和滑膜组织。毒力因素如粘附因子可以使细菌定植在关节组织上，如金黄色葡萄球菌产生的粘附因子。由革兰氏阴性菌产生的内毒素（脂多糖）、细胞壁骨架成分，革兰氏阳性菌产生的外毒素，细菌抗原与抗体结合产生的免疫复合物，都会促发炎症反应。多核中性粒细胞（PMN）移行进入关节，吞噬病原体。在吞噬病菌的同时 PMN 释放的溶酶体酶也造成滑膜、韧带及软骨的损伤。因此，PMN 是宿主重要的防线也是引起急性细菌性关节炎的主要因素。其次，慢性感染（如 RA），滑膜可再生修复（形成血管翳）并造成关节软骨和软骨下骨的损伤，即使应用抗生素控制了感染，滑膜炎仍继续存

在。有理论认为感染使软骨变成抗原辅细菌成分参与免疫调节，造成反应性滑膜炎。

症状和体征

关节感染可表现为急性、关节突发的红肿疼痛，或者是慢性表现：症状轻微，起病隐匿。

急性细菌性关节炎 起病急（数小时到数天），关节疼痛剧烈，发热和压痛伴运动受限。患者若无其他症状会引起误诊。患感染性关节炎的儿童表现为一侧肢体的主动运动受限（假瘫），易激惹体温正常或低热。成年人中急性细菌性关节炎分为淋球菌性和非淋球菌性，两者的临床表现和治疗反应是不一样的。

淋球菌性关节炎是由奈瑟淋球菌引起，有典型的皮炎-关节炎-腱鞘炎综合征。扩散的淋球菌感染的特征为：5~7天的发热，寒战，皮损（瘀斑、丘疹、脓疱、血疱、坏疽）多见于粘膜表面、躯干及下肢，游走性关节炎、腱鞘炎，累及一个或多个关节。然而，缺少粘膜感染现象，奈瑟淋球菌也会引起关节炎-皮炎综合征，同时伴发上呼吸道感染或脑膜炎和严重休克状态。

非淋球菌感染性关节炎通常累及单个关节，伴中重度的疼痛，运动或加压可加剧疼痛，从而表现为运动受限。受累关节大多表现为红，肿，热。50%的患者体温正常或有低热，20%的患者有寒战。

厌氧菌感染多数是单关节炎，易累及髋关节或膝关节（占50%）。关节外的厌氧菌感染包括腹部生殖器、牙周脓肿、鼻窦炎、缺血性肢体炎症和褥疮。

吸毒者引起的关节感染主要累及中轴骨骼（胸锁骨、肋骨、髌骨、肩关节、脊柱、耻骨联合、骶髂关节），也可累及四肢关节。革兰氏阴性菌感染关节常为无痛性，较暴发性葡萄球菌感染难以诊断。

人咬后关节感染多是无痛性，1周后症状出现。猫和狗咬后会在24小时内出现手部关节的红、肿、痛。鼠咬后还会有发热、皮疹、关节痛及局部淋巴结病（2~10天的潜伏期）。

置换关节引起的关节感染可致置换处松动、失效和脓肿。有较高的发病率和病死率。在术后1年内发病的，多有术后伤口感染持续数月才愈，修复关节在休息或承重时出现疼痛。近1/3的手术患者在1年以后出现关节感染，多由关节外感染源引起菌血症所致（如肺炎、UTI、皮肤感染、牙周炎、器械伤）。25%的患者有关节痛发作，2周内有摔跤史，20%的患者有手术史。患者可能无发热或白细胞增多，但血沉加快。

慢性细菌性关节炎 起病隐匿，关节轻度肿胀，局部皮温略升高发红，疼痛轻微。

诊断

诊断感染性关节炎要有高度可疑指征，尤其是有无非关节的外源性感染病灶，因为各种关节炎的症状是相似的。临床表现和感染部位的微生物检查有利于

诊断。1/2 的病例可显示血白细胞计数增多、血沉增快及 C-反应蛋白增高。

急性感染肿胀关节的滑液样本中 WBC 记数 $> 20\,000/\mu\text{l}$ (常常 $> 100\,000/\mu\text{l}$)，中性粒细胞 $> 95\%$ 。滑液粘度和糖含量均有下降。革兰氏染色可以鉴别 50%~75% 的关节感染中的革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌，但不能区分葡萄球菌和链球菌。滑液还需进行厌氧和需氧培养。滑液有臭味或 X 线见关节内或软组织周围有气体阴影，提示为厌氧菌感染。

具有典型病史的性活跃患者要高度怀疑淋球菌感染，尤其已确诊其他地方有淋病时。因淋球菌对干燥敏感故难以培养。若怀疑是播散性淋球菌感染，可取血样和滑液即刻接种于非选择巧克力平板上。此外，从子宫颈粘膜、直肠、尿道、咽部采集的样本也可以进行选择培养。在第 1 周内 60%~75% 血培养呈阳性结果，可作为唯一的诊断依据。早期的腱鞘炎其培养结果为阴性。单纯化脓性关节炎的滑液培养结果多为阳性，皮肤损伤的分泌物培养也可有阳性结果。

早期急性细菌性关节炎在 X 线上的唯一表现是肿胀软组织阴影和滑膜渗液现象。细菌感染 10~14 天后，关节间隙变窄（反应关节软骨破坏），软骨下骨腐蚀和骨髓炎征象出现。关节腔内有气体表明感染的是大肠杆菌和厌氧菌。慢性细菌性关节炎关节间隙增大，出现边缘骨腐蚀和骨质硬化现象。

$^{99\text{m}}$ 锝骨扫描在感染性关节炎中可见异常表现，特别是中轴骨骼关节。扫描见感染滑膜血流丰富，摄入增加，骨的新陈代谢加快，在无菌性和细菌性关节炎均呈阳性结果。但是 $^{99\text{m}}$ 锝的精确度仅 77%，因为血管收缩，血管网未形成，血管栓塞都会抵消感染引起的摄入量增加。 67 镓扫描的精确度可达 91%，但其放射剂量大。较早期的感染可见缺血冷斑。镓扫描（或用铟标记的 WBC 或抗体）在化脓性滑液的摄入量增加，急性感染较慢性感染表现更为敏感。在置换关节感染中镓扫描的敏感性低，铟标记的 WBC 扫描尚未得到验证。

治疗

早期抗生素的选择需根据年龄、过去史、关节外感染灶，并结合滑液的革兰氏染色结果确定。一旦得到培养结果（24~48 小时）和敏感性实验结果（3~4 天），应调整抗生素用药。

在怀疑为非淋球菌的革兰氏阳性菌感染时，应首选半合成青霉素（优福星）、先锋霉素、万古霉素（如果细菌耐药，如金黄葡萄球菌）或氯林可霉素。疑为革兰氏阴性菌感染时，可用第三代先锋霉素和氨基糖苷类药物（感染严重时）以非肠道给药的方式给药直至药敏试验示有结果时。

非肠道给药至出现明显疗效（约 2 周），然后需口服维持剂量的抗生素约 2~6 周后临床症状会有改善。链球菌和嗜血杆菌感染 2 周即可根除。葡萄球菌感染至少需 3 周通常是 6 周或更长的时间，特别是有过关节炎病史的患者。

除了应用抗生素，急性非淋球菌关节炎每天要至少一次用大号针头抽取关节脓液，定时冲洗，关节内镜冲洗或关节手术清创。风湿性关节炎也应尽早进行手

术清创引流。关节在最初几天内可以上夹板以缓解疼痛，待好转后可进行主动的运动训练。

播散性淋球菌感染的治疗相同，与病期无关。临床经验表明因淋球菌耐药性的不断变化应及时改变治疗方案。播散性淋球菌感染不需要手术清创和引流，一般不会造成永久性的关节损伤。若同时存在沙眼衣原体引起的生殖系统感染(50%)，应积极治疗，并且避免与患者有性接触(参见第164节)。

置换关节的感染需接受长期治疗。它包括：(1)对不能手术的患者应长期服用抗生素；(2)伴有或不伴有关节融合的切除关节成形术(感染未控制的患者或骨储备不充分者)；(3)手术摘除置换关节，仔细清除骨质和失活组织，长期服用抗生素；(4)立即或延期(1~3个月)植入新的经抗生素处理的关节。但无论是立即或是经2~3个月的抗生素治疗后的关节移植，仍有38%的感染复发率。

人咬后可以用阿莫西林或甲硝唑治疗3~5天。动物咬后感染 *P. multocida* 用青霉素治疗有效，但关节感染应采用外科清创术。鼠咬后感染 *S. moniliformis* 或 *S. minus* 用青霉素治疗亦有效。

对于病毒性关节炎无特殊疗效。分枝杆菌和真菌引起的关节感染需长期治疗，可联合应用多种抗生素，并根据微生物的药物敏感性进行调整。

骨 髓 炎

为一种骨的感染和破坏，由需氧或厌氧菌、分枝杆菌及真菌引起。

骨髓炎好发于椎骨、糖尿病患者的足部或由于外伤或手术引起的穿透性骨损伤部位。儿童最常见部位为血供良好的长骨，如胫骨或股骨的干骺端。

病因学和发病机制

感染由血源性微生物引起(血源性骨髓炎)；从感染组织扩散而来，包括置换关节的感染、污染性骨折及骨手术。最常见的病原体是革兰氏阳性菌。革兰氏阴性菌引起的骨髓炎可见于吸毒者、镰状细胞血症患者和严重的糖尿病或外伤患者。真菌和分枝杆菌感染者病变往往局限于骨，并引起无痛性的慢性感染。危险因素包括消耗性疾病、放射治疗、恶性肿瘤、糖尿病、血液透析及静脉用药。对于儿童，任何引起菌血症的过程都可能诱发骨髓炎。

骨的感染伴发血管阻塞时，会引起骨坏死和局部感染扩散。感染可穿过骨皮质播散至骨膜下，并形成皮下脓肿，后者会自发性穿透皮肤引流。

症状和体征

急性骨髓炎症状为病骨疼痛，并有发热、严重的消瘦和疲乏，也可以出现局部红肿热痛。

脊椎骨髓炎通常有局限性背痛，伴椎旁肌肉痉挛，休息、热疗和镇痛剂不能使之缓解，活动使其加重。病人通常不发热。

急性骨髓炎治疗无效可形成慢性骨髓炎。通常引起间隙性（数月至数年）骨痛、压痛和窦道排脓。慢性骨髓炎通常是多种微生物感染。

诊断

患者出现局限性骨痛、发热和不适则提示骨髓炎可能。血白细胞计数可以正常，但 ESR 和 C-反应蛋白几乎总是增高。X 线变化在感染后 3~4 周出现，可见骨破坏、软组织肿胀、软骨下骨板侵蚀，椎间盘间隙变窄和骨质破坏伴椎骨变短。若 X 线表现不明确，可行 CT 检查以确定病变骨及显示椎旁脓肿的形成。放射骨扫描在病变早期即有反映，但无法区别感染、骨折和肿瘤。通过椎间盘间隙或感染骨的穿刺活检和手术活检，可行细菌培养和药敏试验。从窦道取到的标本培养结果对诊断骨髓炎是不可靠的。

治疗

在培养结果出来之前，应选择对革兰氏阳性、阴性菌均有作用的抗生素。对于儿童和成人，最初的抗生素应包括青霉素酶抵抗的半合成青霉素（萘夫西林或苯甲异噁唑青霉素）和氨基糖苷类药物。抗生素必须肠道外给药，疗程 4~8 周。如果疗效欠佳或存在大范围骨破坏，就需要对脊柱旁或硬膜外脓肿进行外科清创引流，以预防脊柱受损。坏死组织需行外科清创术，并同时应用广谱抗生素。较大的手术缺损需进行皮肤或带蒂移植物闭合创口，清创术应继续应用抗生素 3 周以上。

患椎体骨髓炎者，应进行抗结核（参见第 157 节）或抗真菌（参见第 158 节）治疗。

第 55 节 结晶诱发的疾病

痛 风

本病为外周关节的复发性急性或慢性关节炎，是因过饱和高尿酸血症体液中的单钠尿酸盐结晶在关节、肌腱内及其周围沉积所致。

病理生理学

当血尿酸超过 7mg/dl 或 0.41mmol/L 血浆就呈饱和状态（在 pH 7.4，温度 37℃ 及血清钠正常情况下）。在 30℃ 时，尿酸盐的溶解度为 4mg/dl，因此针形单钠尿酸盐（MSU）就会在无血供（如软骨）或血供相对少的组织（如肌腱、韧带）沉积，这些部位包括远端的周围关节及像耳朵等温度较低的组织。严重及患病时间长的病人，单钠尿酸盐结晶可在中央大关节及实质器官如肾脏中沉积。

痛风石是 MSU 结晶聚集物，最初大到可以在关节的 X 线片中出现时，为“穿凿样”病变，较后期表现为皮下结节，可肉眼观察到或手感觉到。由于尿液

pH 呈酸性，尿酸易形成晶体，并聚集成结石，可导致阻塞性泌尿系疾病。

持续高尿酸血症常见的原因是由于肾脏尿酸盐清除率下降，尤其在接受长期利尿剂治疗的病人及肾小球滤过率下降的原发性肾脏病患者。高尿酸血症的程度越高病程越长，发生晶体沉积和急性痛风发作的机会就越大。然而，仍有很多高尿酸血症的人并未发生痛风。

嘌呤合成增加可为原发病的异常状态，也可由于血液疾病如淋巴瘤、白血病或溶血性贫血等引起的核酸蛋白周转加速，或如银屑病等引起白细胞增殖、死亡速率增快所致。引起大多数痛风病人尿酸合成增加的原因不清，少数病人是由于次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶缺乏或由于磷酸核糖焦磷酸合成酶活性升高引起。前一酶异常可在幼年阶段引起肾结石、肾病及严重的痛风，如完全缺乏此酶，可引起神经系统异常、手足徐动症、痉挛状态、智力发育迟缓及强迫性自残 (Lesch-Nyhan 综合征)，饮食中的嘌呤也影响血清尿酸水平。不加节制的暴食嘌呤富含食物，尤其同时饮酒可显著使尿酸水平增高。乙醇既可促进核苷在肝脏分解代谢，又可抑制肾小管尿酸盐的分泌，但是严格低嘌呤饮食仅能降低血尿酸约 1mg/dl (0.06mmol/L)。

血清尿酸盐反映了细胞外可混合尿酸盐池的容积，正常情况下每 24 小时周转 1 次； $1/3$ 尿酸盐从粪便中排泄， $2/3$ 从尿中排出。在 3 天低嘌呤饮食后正常 24 小时尿酸排出量为 $300 \sim 600\text{mg}$ ，正常饮食情况下 $600 \sim 900\text{mg}$ 。因此，摄入食物来源的尿酸每天约 450mg 。高尿酸血症和痛风是器官移植后接受环孢霉素治疗患者常见的并发症。绝经前的妇女尿酸水平要比男性低 1mg/dl (0.6mmol/L)，但绝经后接近男性水平。

症状和体征

急性痛风性关节炎发病前没有任何先兆。轻度外伤、暴食高嘌呤食物或过度饮酒、手术、疲劳、情绪紧张、内科急症（如感染、血管阻塞）均可诱发痛风急性发作。常在夜间发作的急性单关节或多关节疼痛通常是首发症状。疼痛进行性加重，呈剧痛。体征类似于急性感染，有肿胀、局部发热、红及明显触痛等。局部皮肤紧张、发热、有光泽、外观呈暗红色或紫红色。大趾的跖趾关节累及最常见（足痛风），足弓、踝关节、膝关节、腕关节和肘关节等也是常见发病部位。全身表现包括发热、心悸、寒战、不适及白细胞增多。

开始几次发作通常只累及一个关节，一般只持续数日，但后来则可同时或相继侵犯多个关节，若未经治疗可持续数周。最后局部症状和体征消退，关节功能恢复。无症状间歇期长短差异很大，随着病情的进展愈来愈短。如果不进行预防，每年会发作数次，出现慢性关节症状，并发生永久性破坏性关节畸形。手足关节经常活动受限；在少数病例，骶髂、胸锁或颈椎等部位关节亦可受累。粘液囊壁与腱鞘内常见尿酸盐沉积。手、足可出现增大的痛风石并排出白垩样尿酸盐结晶碎块。环孢菌素引起的痛风多起病于中央大关节，如髌、骶髂关节，同样也

可见于手，甚至破坏肾小管。

诊断

急性痛风性关节炎的临床表现具有明显特点，以致通过病史和体格检查一般即可初步诊断。血清尿酸盐含量升高 [$>7\text{mg/dl}$ ($>0.41\text{mmol/L}$)] 虽可支持诊断，但并非是非特异性的。约 30% 患者在急性发作时血清尿酸值仍正常。在组织和滑膜液内呈现针形尿酸盐结晶（或呈游离状态存在于滑膜液内，或被巨噬细胞吞噬）是诊断本病的有力依据。在光学显微镜上附加一个交叉偏振光滤光镜观察时，尿酸盐结晶为负性双折射结晶（表 55-1）。

表 55-1 晶体的显微镜检查

晶体类型	双折射	延伸性 [*]	形状	长度
尿酸钠结晶	强	负性	针或杆状	2~15 μm
二水焦磷酸钙结晶	弱	正性	菱形、方形 或杆形	2~15 μm
草酸钙结晶 ⁺	弱或强	正性或 不明确	双锥形	5~30 μm
碱性磷酸钙结晶 ⁺	无	—	光滑、钱币样 或轻度不规则	3~65 μm

^{*} 负延伸性晶体在偏振光显微镜补偿器上呈黄色，平行于慢振荡轴。正性则在同一方向上显示蓝色。

⁺ 主要出现于肾衰患者。

⁺ 茜草红 S 染色可发现含钙质。

用秋水仙碱治疗在 24 小时内可显著改善痛风性关节炎。然而并非所有的痛风都对秋水仙碱有显著疗效，而且秋水仙碱对假性痛风、钙化性腱炎或其他疾病也可有显著疗效，因此用秋水仙碱作为诊断治疗也属过时。

受累关节的 X 线检查可显示出软骨下骨的穿凿样病变，通常见于第一跖趾关节。这种现象只有在尿酸盐沉积直径达到 5mm 以上才能在 X 线片上显示出来，而且一般没有特异性和诊断价值，但总是发生在皮下痛风石出现之前。

鉴别诊断

在二水焦磷酸盐结晶沉积病 (CPPD)，其急性滑膜炎是由弱阳性双折射的二水焦磷酸钙结晶所致，纤维软骨或透明关节软骨（尤其是膝关节）中还有不能透射的钙沉积物，临床表现也比痛风轻微。急性化脓性关节炎容易与急性痛风相混淆，但滑液培养发现有细菌。具有关节受累的急性风湿热和幼年类风湿性关节炎与痛风类似，但绝大多数发生于青年，而痛风极少发生于此人群。周期性风湿病（一个或多个关节急性发作性炎症）常见，好发于中老年男性；发病甚至比痛风更突然，而关节疼痛程度与痛风相似，1~3 天后，症状可自行缓解。该症可为类风湿性关节炎的早期表现，类风湿因子常呈阳性（10% 痛风病人类风湿因子也可呈阳性）。其发病与局部纤维蛋白沉积有关，关节一般无积液。Heberden 结节

可为痛风石发生的部位，尤其易出现在服利尿剂的老年女性。

预后

如果能够早期诊断，且病人能够按医嘱治疗，现代治疗方法能使大多数病人过正常生活。对晚期病人，痛风石可以溶解，关节功能可以改善，肾功能障碍也可以改善。30岁以前出现初发症状的痛风患者，其病情更为严重。大体上20%痛风病人发生尿酸或草酸钙结石。并发症有尿路梗阻和感染，并有继发性肾小管间质病变。未经治疗的进行性肾功能障碍常常与合并高血压、糖尿病或其他一些肾病有关，可进一步导致尿酸盐排泄障碍，这不仅能加速关节内的病理进程，同时也是对生命的最大威胁。

治疗

治疗目的在于：(1) 用抗炎药物终止急性发作；(2) 每天预防性应用秋水仙碱以防止反复急性发作（若发作频繁）；(3) 通过降低体液内尿酸盐浓度，预防单钠尿酸盐结晶进一步沉积和消除已经存在的痛风石。预防性保护措施应针对两个方面，即防止骨、关节软骨侵蚀造成的残疾和防止肾脏损伤。特殊疗法应根据本病所处不同时期及病情轻重选用。应治疗同时存在的高血压、高脂血症及肥胖症。

急性发作 秋水仙碱的疗效一般都很显著，通常于治疗后12小时症状开始缓解，36~48小时内完全消失。秋水仙碱的用法及剂量是每2小时口服1mg，服到获得疗效或者一直服到出现腹泻或呕吐为止。严重发作者可能需要服4~7mg（平均5mg）。对一次发作给予的剂量在48小时内不可超过7mg。该治疗常可引起腹泻。若消化道对秋水仙碱不能耐受，也可经静脉给药，用0.9%氯化钠溶液将秋水仙碱1mg稀释到20ml，缓慢注射（>2~5分钟），24小时内用量不得超过2mg。预防性口服秋水仙碱同时给予静脉注射秋水仙碱可引起严重的骨髓抑制，甚至死亡。秋水仙碱引起的腹泻可造成严重的电解质紊乱，尤其在老年人可导致严重后果。

非类固醇抗炎药（NSAID）对已确诊的痛风急性发作有效。通常与食物一起服用，连续服2~5天。NSAID可以引起许多并发症，包括胃肠道不适、高钾血症（出现于那些依赖前列腺素E₂维持肾血流量的病人）和体液潴留。用NSAID有特别危险的病人包括老年病人、脱水者，尤其有肾脏疾病史的病人。

抽吸关节和液，随后注入皮质类固醇酯也可控制痛风急性发作。根据受累关节的大小，注入强的松龙叔丁酯10~50mg。ACTH80u单剂量肌肉注射是一种非常有效的治疗方法，和静脉用秋水仙碱一样，特别适用于术后不能服药的痛风发作的病人。多关节发作时，也可短期应用强的松，如20~30mg/d。偶尔需联合应用几种药物治疗痛风急性发作。

除特殊疗法外，还需要注意休息，大量摄入液体，防止脱水和减少尿酸盐在肾脏内的沉积。病人宜进软食。为了控制疼痛，有时需要可待因30~60mg。夹板固定炎症部位也有帮助。降低血清尿酸盐浓度的药物，必须待急性症状完全控

制之后应用。

慢性疾病的治疗 秋水仙碱每次口服 0.6mg，每日 1~3 次（取决于对药物的耐受能力和病情轻重）能降低痛风急性发作的次数。当发现急性发作的第一征兆时，立即额外服用一次秋水仙碱 1~2mg，常能制止痛风发作。长期服用秋水仙碱可引起神经病变或肌病。

秋水仙碱不能阻止痛风石造成的进行性关节破坏。然而，无论是用促进尿酸排泄药物来增加尿酸排泄，还是用别嘌呤醇阻断尿酸合成，均可使血清内尿酸盐浓度下降到正常范围并长期维持下去，从而防止发生上述关节损伤。在出现严重痛风石时，每日并用这二类药物，可使多数痛风石溶解。总之，凡是具有痛风石，血清尿酸盐浓度长期 $> 9\text{mg/dl}$ ($> 0.53\text{mmol/L}$) 或者血清尿酸浓度虽然轻度升高但有持续的关节症状或肾功能受损者，都是降低血清尿酸盐治疗的指征。

在静止期，控制高尿酸血症开始时必须每日并用秋水仙碱或 NSAID 治疗，这是因为控制高尿酸血症的各种疗法在开始几周或几个月内易于引起痛风急性发作。定期检查血清尿酸盐浓度有助于评价药效。根据能否有效降低血清尿酸盐浓度，来调节药物的种类与剂量。痛风石需要数月乃至数年才能溶解，应维持血清尿酸水平 $< 4.5\text{mg/dl}$ ($< 0.26\text{mmol/L}$)。

促进尿酸排泄疗法，口服丙磺舒 (500mg 片剂) 或苯磺唑酮 (100mg 片剂) 均可，调节用药剂量以维持血清尿酸盐浓度在正常范围。开始给予半片每日 2 次。逐渐增加药量达到每日 4 片。苯磺唑酮比丙磺舒作用强，但毒性也大。水杨酸盐能对抗上述两种药物的促进尿酸盐排泄作用，应避免作用。对乙酰氨基酚具有与水杨酸类似的镇痛作用，却不影响尿酸排泄。

用别嘌呤醇 200~600mg/d (分次用) 抑制尿酸合成，同样也能控制血清尿酸盐浓度。与促酸药合用时，最初剂量宜小，逐渐加量直至尿酸水平接近 4.5mg/dl (0.26mmol/L)。该药除能阻断尿酸形成中酶的作用（黄嘌呤氧化酶）之外，还能纠正嘌呤的过度合成。这时处理反复出现尿酸结石或有肾功能障碍的病人，特别有利。明确的尿酸结石能通过别嘌呤醇治疗得到溶解。别嘌呤醇的副作用主要有轻度胃肠道不适、潜在危险性的皮疹、肝炎、血管炎和白细胞减少。

辅助疗法 所有痛风患者都需要摄入大量液体，每日至少 3L，尤其是以前患有慢性尿酸结石患者更应如此。服用碳酸氢钠或柠檬酸三钠 5g，每日 3 次，使尿液碱化。临睡前服用乙酰唑胺 50mg，能有效碱化晨尿。注意避免尿液过碱化，因为这可能促进草酸钙结晶沉积。因为药物完全可以有效降低血清尿酸盐浓度，所以通常不需要严格限制饮食中嘌呤含量。在痛风静止期应设法减轻肥胖病人的体重。正常皮肤区域的巨大痛风石可以手术切除，其他的痛风石均应通过适当的降低血尿酸治疗缓慢地解决。为使肾结石崩解可考虑使用体外超声波碎石术。

特发性高尿酸血症

关于非痛风性无症状性高尿酸血症的特异疗法，几乎没有可靠资料。年龄40岁以下，血内尿酸盐浓度持续 $\geq 9\text{mg/dl}$ ($\geq 0.53\text{mmol/L}$)，24小时尿内排泄量正常的病人可服用丙磺舒和苯磺唑酮。尿酸排泄过多的病人应用别嘌呤醇治疗，因为它们极易发生尿路结石。

二羟焦磷酸钙沉积病

(假性痛风)

为二羟焦磷酸钙结晶沉积引起的临床表现多样化的关节病，包括间歇性发作的急性关节炎；退行性关节病，有时病情严重，有时没有症状，X线检查可在特定部位见到关节软骨钙质沉着的影像。

病因学和发病率

病因不明。常与外伤（包括外科手术）、淀粉样变性、粘液性水肿、甲状旁腺功能亢进、痛风以及血色素沉着病等有关，提示二羟焦磷酸钙（PPD）结晶沉积于软骨内是继发于软骨的退行性或代谢性改变。本病一般在60岁以上患者出现症状。70岁以上者软骨钙化症的发病率约30%，接近90岁者发病率为50%。两性发病率相同。

症状和体征

关节炎的急性或亚急性发作通常见于较大的外周关节，表现与其他类型的关节炎相似。有时发作形式与痛风相仿，但没有后者严重。两次发作之间，可完全没有症状，也可持续存在，症状较轻累及多关节，类似于类风湿关节炎。这些表现往往终生存在。无症状的软骨钙化症经X线检查可发现膝、髌、髌髁关节和耻骨联合软骨钙化。

诊断

取一滴滑膜液检出针状、杆状或平行管状的CPPD结晶即可诊断（参见第49节炎症性和外炎症性关节病的鉴别）。在白细胞内可见到被吞噬的结晶或在液体中有游离的结晶漂浮。偏振光学显微镜下所见见表55-1。关节软骨尤其是纤维软骨线状钙化这一X线表现支持诊断。

预后和治疗

虽然预后一般良好，但也可发生类似神经源性关节病（Charcot关节）的严重破坏性关节损害。

秋水仙碱治疗有效，方法是静脉推注1mg大于2~5分钟（用0.9%氯化钠稀释至20ml，如果疼痛持续存在，12小时内再注射1mg）。急性滑膜有渗出时，

必须把渗液抽净。检查渗液内的结晶，然后关节内注入肾上腺皮质激素微晶混悬液。消炎痛 75~150mg/d 或其他 NSAID 常可迅速控制急性发作。对照研究显示每日口服 0.5~1.5mg 秋水仙碱可预防急性发作。

碱性磷酸钙和其他晶体的疾病

全身大多数的病理性钙化物都有碳酸盐替代的羟磷灰石和磷酸八钙。由于这些超显微晶体是非酸性的磷酸钙，故称之为“碱性磷酸钙 (BCP)”似乎比“磷灰石”更确切。在风湿性疾病，如钙化性肌腱炎、钙化性关节周围炎和部分硬皮病、皮炎伴钙质沉着者，这些晶体呈雪球样块状物出现。退行性关节炎患者的关节液中也有类似发现。最好的例子是 Milwaukee 肩综合征，主要发生于老年女性，因为纤维性的转子边缘发生溶解而造成的肱骨头向上脱臼。

BCP 晶体能刺激关节腔滑膜衬里细胞，在胞吞作用时释放前列腺素。在细胞内，它们还能引起中性蛋白酶的大量释放，并作为生长因子促进细胞分裂。这些作用均与毁损性关节改变有关。当 BCP 晶体破裂进入关节内或在钙化性关节周围炎病例中，可引起中性粒细胞并导致急性炎症反应，通常病情严重。

很不幸，对于 BCP 晶体至今没有公认有效的临床化验方法。块状晶体丛只能用电镜检查鉴别。光镜下，它们是非双折射的（表 55-1）。X 线检查则表现为关节周围云雾状阴影。

治疗用秋水仙碱口服或静脉用药。NSAID 药物治疗亦有效。若有大关节受累，可关节内注射肾上腺皮质激素微晶体混悬液。

草酸钙结晶沉积于长期腹透和血透患者的组织内。急性痛风样发作和亚急性关节炎时，中性粒细胞内可见双折射性、双锥状结构（表 55-1）。在先天性草酸钙沉积症中，则见于骨髓巨噬细胞和巨细胞内。X 线检查，表现为关节周围钙化（同 BCP 晶体）或软骨上晶体沉积（同 CPPD），故而无法相互鉴别。草酸钙结晶还可沉积于某些病人的血管壁和皮肤。

胆固醇结晶呈薄盘状，有锯齿状角，少数可为针状。见于慢性退行性或炎症性疾病。细胞膜内的胆固醇移行进入滑膜腔，形成胆固醇结晶，其生物学活性至今描述不清。

第 56 节 骨和关节肿瘤

骨肿瘤的诊断与治疗中最常见的问题是没有怀疑到肿瘤的存在。任何持续性或进行性躯干或四肢疼痛，特别是有肿块时，必须考虑骨肿瘤，除非证实为其他原因引起者。

肿瘤或肿瘤样疾病很少影响关节，除非邻近的骨或软组织直接压迫。然而，骨软骨瘤和色素沉着绒毛结节性滑膜炎则发生于关节滑膜中。

骨软骨瘤病以肿痛关节内众多米粒大小的软骨疏松体存在为特征。这些疏松体需通过外科手术连同滑膜组织一起被切除。而在色素沉着绒毛结节性滑膜炎中，滑膜增厚且内含含铁血色素，使其组织呈现血红色。这种组织往往浸润邻近组织，引起囊性破坏。发病时疼痛难以控制，手术治疗有效

诊断

儿童时期原发性骨瘤占优势，转移瘤少见；成人转移性骨瘤发病率约为原发性恶性肿瘤的 20 倍。

某些 X 线表现有助于鉴别良性与恶性肿瘤。一些肿瘤有其特征性表现，如骨淋巴瘤表现为虫蛀状缺损，而巨细胞瘤则更像囊肿。X 线还能帮助确定肿瘤的部位，如 Ewing 瘤通常发生在长骨干，而成骨肉瘤常出现在朝向长骨末端的干骺端，巨细胞瘤常累及长骨干骺端，动脉瘤性骨囊肿可见于任何骨但通常位于长骨的干骺部分。CT 和 MRI 同样有助于决定肿瘤的部位和范围，但很少提供特异性诊断依据。为了寻找多发性或转移性病灶，应进行 X 线及放射性同位素骨扫描。

活检是主要的诊断手段，但骨瘤的病理组织学诊断较困难，需要从肿瘤的代表性部位取得适量的组织，故手术切开取材活检较好。但有些病理学家在针吸活检诊断肿瘤方面非常有经验。应给病理学家提供有关的临床病史和 X 线检查的详细资料。几乎所有骨瘤都有柔软可切部分，能以冷冻切片技术作出快速诊断，而且这部分通常是最佳的诊断标本。因而有可能对 90% 的骨瘤作出快速的，正确的，肯定的诊断。永久性的组织切片通常在活检后一天可以得到。

良 性 骨 瘤

骨软骨瘤(骨软骨的外生骨疣)是最普通的良性骨瘤，多见于 10~20 岁的人，为单个或多发。可发生于任何骨，但更多见于长骨两端附近。每个骨软骨瘤被一软骨囊覆盖。多发性骨软骨瘤的发病可能存在明显的家族性。继发性恶性软骨肉瘤(见下文)发生于 10% 以上的多发性骨软骨瘤病人。单发性骨软骨瘤仅为 1% 不到。任何年龄均可发病，但成人多见。良性软骨瘤位于骨的中心(即在骨髓腔内)，X 线表现为溶骨性损害，并有斑点状钙化区。肿瘤常常无症状，因其他原因作 X 线检查时偶然发现。骨扫描常为阳性，因此被怀疑为恶性病变。仔细阅读 X 线检查结果能作出正确诊断而无需作活检。如 X 线检查有疑问或病变疼痛时需作活检。无症状，X 线示特征性的病变无需切除，但需 X 线随访，以了解有无进展。

成软骨细胞瘤是一种罕见的良性肿瘤，发生于骨髓，多见于 10~20 岁。X 线表现为含钙化点的囊肿，可持续长大，并破坏骨质，必须手术切除。

软骨粘液纤维瘤很少见，30 岁前发病，根据 X 线表现诊断：常为偏心性，

界限分明，溶骨性，位置接近长骨末端。

骨样骨瘤可发生于任何骨，但多见于长骨。好发于年轻人。疼痛（常呈夜间加重）可用小剂量阿司匹林缓解为其特征之一。体检可以发现局部肌萎缩。X线特征为大的密度增高带环绕着小的密度减低区。在⁹⁹锝骨扫描中，表现为摄入增多区域。治疗为手术切除，外科手术切除骨中的密度减低区可以根治。

巨细胞瘤多见于20多岁和30多岁者。发生在长骨骨髓，在X线片上有溶骨性表现。可侵蚀母骨，产生软组织扩散。目前，多数良性巨细胞瘤用刮除术及甲基丙烯酸酯充填治疗，较大的肿瘤则可能需要完全切除。巨细胞瘤易于复发，外科处理困难。极少数病人最后发生转移，尽管其组织学仍是良性的。

恶性骨瘤

（参见第142节）

原发性恶性骨瘤

多发性骨髓瘤（参见第140节）是源于造血组织的肿瘤，也是最常见的骨肿瘤患者几乎全为老年人，常为不规则多中心性，累及的骨髓很广泛，因此，骨髓穿刺一般可以诊断。X线表现为溶骨性损害和广泛脱钙。

成骨肉瘤（骨肉瘤）是除骨髓瘤外最常见的原发性骨瘤，高度恶性。成骨肉瘤可发生于任何年龄，但最常见于10~20岁。约半数位于膝部，但骨的任何部位都可以发生。临床常见症状是疼痛和肿块。X线所见变化很大，没有特征性表现，可以呈明显的密度增高，亦可呈溶骨性表现。明确诊断依赖于病变组织的病理活检。由于本病有转移倾向，通常为肺，故还需对转移情况作评估。

一旦诊断明确，应与肿瘤科医生共同讨论是进行术前化疗还是进行术后化疗或术前术后均化疗。如果术前化疗，可通过X线检查、疼痛程度的减轻及血清碱性磷酸酶水平的下降进行疗效随访。经过几个疗程的化疗后，可进行手术治疗。许多病变可以得到控制而保存肢体，如采用新的手术方法切除肿瘤，然后进行肢体重建，而不像过去需截肢。术前化疗还可对切除的肿瘤进行研究，以了解化疗引起肿瘤坏死的程度：如显示完全坏死，预后最好。有些肿瘤科医生惯用术后化疗，不管通过哪种形式的治疗，75%病人的存活期大于5年。为进一步提高生存期，许多临床研究正在进行之中。

纤维肉瘤有上述成骨肉瘤同样的特点，影响同一年龄组，也存在同样问题。

恶性纤维组织细胞瘤临床表现类似骨肉瘤和纤维肉瘤。多见于儿童和十几岁的青少年。治疗与骨肉瘤相同。

软骨肉瘤，为软骨的恶性肿瘤，其临床症状、治疗及预后与成骨肉瘤不同。本病发生于10%以上的良性多发性骨软骨瘤病人，但90%的软骨肉瘤是原发性、

新发生的。好发于成年人。

软骨肉瘤诊断只能靠病理，许多可在组织学上分为1~4级。第一级生长缓慢，预后好；第4级生长较快且极可能转移。不管是哪一级，其显著特点是它们具有在周围组织中“播种”和移植的能力。治疗为外科全切除术，放疗和化疗不论其用作主要治疗或辅助治疗都无效。因有播种的可能，活检的创口应该密闭，切除手术应仔细进行，避免弄破肿瘤内容物溢出到软组织中去，如果发生此种情况，复发是不可避免的。没有肿瘤内容物溢出时，根据肿瘤的等级治愈率 $\geq 50\%$ 。若不能作部分切除术保存肢体功能时，就必须截肢。

间质软骨肉瘤是一种少见的，组织学变化与软骨肉瘤不同的肉瘤，转移的可能性大，治愈率低。

Ewing 瘤(Ewing 肉瘤)为一种圆细胞骨瘤，发病年龄比其他原发性恶性骨瘤要小，发病高峰在10~20岁之间，男性比女性多见，大多数发生于四肢，任何骨都可发病。临床最常见的症状是疼痛和肿胀。Ewing 瘤易于扩散，有时累及长骨的整个骨干。一般来说，骨有病理变化者比X线有明显变化的要多。CT、MRI在确定病变范围方面更有帮助。溶骨性破坏最常见，且有多层骨膜下反应性新骨形成，似洋葱样，曾一度认为这是可作诊断依据的典型影像。但许多其他恶性骨瘤也有完全一样的表现，所以诊断还要靠活检。治疗包括手术、多种化疗和放疗的不同组合。目前， $>60\%$ 局限性原发性Ewing 肉瘤的病人可用这种方法治愈。

骨的恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)发生于成人，通常为40~50岁。可见于任何骨。肿瘤为小圆细胞、原始细胞和淋巴细胞的混合物。恶性淋巴瘤累及骨时有下述任一种临床表现：(1)淋巴瘤原发于骨，没有其他部位发病的证明。(2)除骨损害外，在其他组织或软组织部位可发现类似病灶。(3)患软组织淋巴瘤的病人，随后可有骨的转移扩散。

常见症状是疼痛和肿胀。X线片上骨的破坏明显。根据肿瘤的分期不同，可呈斑点状或斑片状，在较晚时期，骨的轮廓可以全部消失。病理性骨折常见。

当恶性淋巴瘤原发于骨而其他部位无病灶时，5年存活率 $\geq 50\%$ 。肿瘤对射线敏感。放疗与化疗联合可达到截肢术或其他大范围的部分切断术同样的治疗效果。当因病理性骨折或广泛软组织受累致肢体功能丧失时，才应施以截肢术。

恶性巨细胞瘤少见，甚至对其存在都有争论。病损常位于长骨的末端。X线可见到恶性破坏的典型特征(最明显的是溶骨性，皮质破坏，软组织扩散，病理性骨折)。为了肯定诊断要作活检。必须证明在恶性肿瘤中或从肿瘤获得的原有组织中有典型的良性巨细胞瘤区。诊断时必须极其小心，因为极少量巨细胞的存在是非诊断性的。由良性巨细胞瘤发展来的肉瘤的特点是对放疗对抗。治疗原则与上述成骨肉瘤相同，但治愈率低。

脊索瘤非常罕见，由原始脊索残留物发生，好发于脊柱两端，即常发生于骶骨或接近颅骨的基底部，疼痛是位于骶尾区的脊索残留物发生，好发于脊柱两

端，即常发生于骶骨或接近颅骨的基底部，疼痛是位于骶尾区的脊索瘤比较恒定的特点。当肿瘤发生于枕区颅底部时，症状可涉及任何颅神经，由于受累的眼神经引起的症状最常见。作出诊断前症状已存在数月或数年，脊索瘤的X线表现为一膨胀的破坏性骨病变，类似软组织肿块。血源性转移少见，局部复发比转移扩散更麻烦。位于蝶枕区的脊索瘤难以进行手术，放射治疗可能有效，骶尾区的肿瘤可作大块切除术根治。

类似原发性骨瘤的疾病

在临床上或放射学诊断上，骨的许多非肿瘤性疾病可类似骨瘤。异位骨化（骨化性肌炎）或骨折后高度增生的骨痂可被误认为是恶性骨瘤。组织病理学检查可加以鉴别。

儿童的长骨单纯性单腔骨囊肿发生病理性骨折时，多数能引起医生的注意。小的囊肿在骨折愈合过程中自行愈合和封闭，但大的则需手术排除和骨移植。然而，常对皮质类固醇注射有较好疗效。

纤维性增生不良可能是由不正常的骨发育而产生的恶性骨损害，儿童期可发生在一个或数个骨。当有数骨受累，皮肤色素沉着和内分泌紊乱时称为 Albright 综合征。病损X线表现为囊性，范围广泛，可使骨变形。通常在青春期停止生长，自发的恶性变少见。治疗采用保守疗法，长骨的畸形可能需要手术矫正。

动脉瘤性骨囊肿是一种原因未明的囊性损害，通常在20岁以前发病。可发生于长骨的干骺端区，但任何骨都可出现。症状有疼痛与肿胀，可历经数周至数年才得到诊断。其体积缓慢地增大直到开始治疗。X线表现常具有界限清楚的密度减低区，偏心性，并有骨膜膨出产生的软组织扩张特征。骨膜新骨形成似为肿瘤画出轮廓。手术切除全部病灶是最好的办法。但有时不完全切除术后，肿瘤也可以完全退化。一般不用放射疗法，只有外科手术不能奏效的椎骨损害压迫脊髓时才选择放射治疗，因为射线照射后偶可发生肉瘤。

组织细胞增多病X（Letterer-Siwe病；Hand-Schüller-Christian病，嗜酸性细胞肉芽肿）参见第78节。本病为单个或多发性网状内皮性骨损害，通常X线可以确诊。当病损为单个且有骨膜新骨形成时，X线表现类似恶性骨瘤，故诊断要靠活检。当病损只有一个或数个时，低剂量放射，或者手术治疗可治愈。但年龄在3岁以下或任何年龄的患者病骨超过8个小时，特别是有出血表现和脾脏肿大的病人预后不良。可能发生较广泛的损害，特别是颅骨，极端广泛的损害可引起暴发性，迅速致死的疾病，死亡通常是由于呼吸或心脏功能衰竭。

恶性转移性骨瘤

任何癌肿都可转移到骨，但从上皮癌（carcinoma）转移来的最多见，特别是乳腺、肺、前列腺、肾和甲状腺癌。任何骨均可受累，膝及肘远端的转移性骨瘤

不常见。正接受抗癌治疗或已知患癌的病人，出现有关骨的症状时，应进行骨 X 线检查，以排除肿瘤转移的可能。转移癌在 X 线表现明朗以前，全身骨的同位素闪烁扫描有时可以检出。原发灶可能不清楚，但活检可提供原发肿瘤部位的线索。骨转移的症状偶可发生在原发性肿瘤被疑及之前。

治疗根据受累的原发瘤组织和原发灶器官类型而定，放疗与选择性化疗或内分泌治疗的联合法最常用。当病理性骨折即将发生或已经发生时，可采用外科技技术来避免截肢。当原发癌已被除去，仅留有单个骨转移灶时，手术切除并用放疗或化疗，或三者合用，偶可达到治愈。

第 57 节 骨质疏松症

为全身性进行性骨密度减少（即每单位骨组织量减少），使骨骼强度减弱，但无机质与有机质的比例并未改变。

正常骨组织，骨形成与骨吸收相互平衡。骨质疏松时，骨吸收速率超过成骨速率，故骨量减少，但无矿化缺陷。女性雌激素水平下降可引起破骨细胞活性升高；年龄大于 60 岁后，成骨细胞活性下降迅速。男性早熟睾酮水平减少，破骨细胞活性亦增加。这些改变均可造成骨量的进一步丢失，最终下降至骨折阈值以下。患者无论有无创伤均可能发生骨折。骨丢失同时影响骨小梁和骨皮质。组织学上示皮质变薄，网状骨骨小梁数目及体积减少，但骨缝宽度正常。典型的小梁丢失见于绝经后骨质疏松。骨矿化缺陷（骨软化）与骨质疏松可能并存。

正常骨量高峰出现于 35 岁以前，维持约 10 年。这期间，骨转化是平衡的，即骨形成与骨吸收基本相等。以后以每年 0.3%~0.5% 速度丢失。女性绝经后 5~7 年内，骨丢失加速（每年 3%~5%，为绝经前 10 倍）。

骨质疏松的主要临床表现是骨折，慢性疼痛。当然，并非每个低骨量患者均会发生骨折。骨量即骨密度是可以测量的，并用以预测骨折发生的可能性。然而，不行骨活检仍很难预测骨的质（骨力度的重要组成）。跌倒会增加骨折的额外风险。许多老年人由于协调力差、视力减退、肌肉无力或思维混乱，且常服用安眠药或其他药物，故容易跌倒。使用髌托有助于减少髌关节骨折的发生率。加强体育锻炼能增加骨矿物质密度，增强其稳定性及肌肉强度。

分类、病因学和发病率

成骨细胞组成骨基质，使骨矿化。破骨细胞则吸收骨质，并受全身性激素、细胞因子及其他局部因素（如甲状旁腺素、降钙素、雌激素和 25-羟维生素 D）调控。雌激素不足会加速更年期的骨丢失，影响特异性细胞因子循环浓度（如 IL-1、TNF- α 、粒-巨噬细胞集落刺激因子和 IL-6），这些细胞因子水平随雌激素

下降而升高,并通过重建、分化及破骨细胞激活作用加强骨重吸收。与男性相比,女性降钙素水平较低,但与年龄相关的骨质疏松没有重要关系。

机械压力往往增加骨质量,而固定不动使骨质量丢失加快。肥胖与较高的骨质量有关。饮食摄入钙、磷、维生素D不足,可引起年龄相关的骨丢失。体内酸碱平衡也很重要。如血液中 HCO_3^- 过碱化可延缓骨丢失。其他可引起骨质量减少的重要因素如月经初潮晚、早绝经、未经产、咖啡、饮酒、吸烟。骨质量多少与种族性别有关。黑人和西班牙人(美国的拉丁美洲后裔)高于白种人和亚洲人,因此尽管黑人和西班牙人也会发生骨质疏松,但发病年龄通常比白人和亚洲人晚。男性高于女性。遗传因素在骨质疏松发病中也起重要作用。绝经后妇女有家族性骨折史则发病率较高。

原发性骨质疏松 分三型。特发性骨质疏松较少见,发生于儿童和青年人。无性别差异,患者性功能正常。

I型骨质疏松(绝经后骨质疏松),见于51~75岁人群,女性发病率是男性的6倍。男性阉割后或血清睾酮水平低也可发病,并直接与生殖功能丧失有关。雌激素丢失使血清白介素6(IL-6)升高,骨吸收增加。以小梁骨为主的部位骨折多与I型骨质疏松有关,如脊柱压缩性骨折和Colles(桡骨末端)骨折。

II型骨质疏松(退行性或老年性骨质疏松)与机体老化过程有关。随年龄增长,成骨细胞数目和活性逐年下降,破骨细胞活性增加。主要发生于60岁以后的老年人,女性发病率是男性的两倍。小梁骨及皮质骨均可累及,常引起股骨颈、椎骨、肱骨近端、胫骨近端及骨盆骨折。可能起因于与年老有关的维生素D合成减少或抗维生素D作用(部分病人由于维生素D受体减少或无反应性)。老年女性,I型和II型常同时发生。

继发性骨质疏松 占有骨质疏松病人的5%不到。原因有内分泌系统异常(如糖皮质激素过多分泌、甲状旁腺功能亢进、甲亢、性腺功能下降、高泌乳素血症、糖尿病),药物诱发(如糖皮质激素、酒精、吸烟、巴比妥类及肝素),或其他原因(如不活动、慢性肾功能衰竭、肝病、吸收不良综合征、慢性阻塞性肺病、类风湿关节炎、结节病、恶性肿瘤或长期失重状态如在航天飞机上)。

症状和体征

无并发症的骨质疏松病人可无症状,或只有骨钻痛,特别是在背部。轻微创伤甚至无创伤的碰撞也能引起脊椎压缩性骨折,通常发生在负重的椎骨(第8胸椎以下,孤立的第4或以上胸椎骨折提示恶性肿瘤)。疼痛是急性的,通常不放射,负重时加重,有局部压痛,一般1周内减退,少数病人残余痛也可持续3个月以上。多发性压缩性骨折可产生驼背和加大颈椎的前突。由于脊柱肌肉与韧带处于异常紧张状态,引起慢性钻痛,在下部胸椎区和腰椎已特别明显。跌倒常引起其他部位的骨折(如髌和桡骨远端)。

诊断

原发性骨质疏松症患者的血清钙、磷、血清蛋白电泳和血沉正常。血清碱性磷酸酶一般正常，但在骨折时轻度升高。Ⅰ型病人甲状旁腺激素下降，Ⅱ型则增高。约20%绝经后骨质疏松妇女有明显的高钙血症。代表骨周转增加的指标有异常（如尿排泄含羟化脯氨酸肽增加或^{99m}锝亚甲基双磷酸盐增加）。其他生化异常提示继发性骨质疏松。

X线检查时，由于骨小梁结构丧失，脊椎骨放射密度减低。但只信赖对骨密度的主观印象可导致错误。骨质减少在X线片上不易发现（X线透亮区），当骨量减少超过30%时，才能在X线上显示出来。水平方向的骨小梁丧失使皮质终板和剩下的垂直方向负重的骨小梁更为突出。胸椎的楔形前弯和腰椎间隙的气球样变形是脊椎骨折的特征。由于骨内膜过度吸收，长骨皮质变薄，但骨膜表面仍然光滑（与甲状旁腺功能亢进形成对照）。而皮质类固醇引起的骨质疏松很可能在颅骨产生X线透亮区、肋骨骨折和过度的骨痂形成。骨质软化（参见第3节维生素D缺乏及依赖）与骨质疏松在X线检查上可能相混淆，但血清生化检查与骨活检可以鉴别，前者生化结果异常。

单及双光束吸收光度计（DXA）和定量CT可用以测定腰椎的骨密度，故可用于诊断和追踪观察治疗效果。世界卫生组织（WHO）用DXA结果定义骨质疏松：与35岁性别、种族配对的对照组平均值相比，>1标准差为骨质减少，提示骨质疏松；>2.5标准差可诊断为骨质疏松。DXA检查通常取脊柱。但髌部更好，因为它可同时显示皮质骨和小梁骨，但检查脊柱更简单，更迅速。

预防和治疗

治疗目的在于预防骨折、减轻疼痛及维持功能。分药物治疗和非药物治疗，前者用于减少进一步的骨丢失，后者则降低骨折风险，包括保持合适体重、多散步和增加耐力练习、避免长效苯二氮草类少喝咖啡、少饮酒抽烟、治疗内脏疾患。告知患者有关跌倒的危险性和开展个体化治疗方案以增强生理稳定性也很重要。

建议女性每日饮食中摄入元素钙应>1000g，有骨质疏松的严重家族史或已诊断为骨质疏松的，则每天钙摄入总量应为1500mg。一般而言，需要同时补充小剂量维生素D（400IU），除非患者已有高钙血症或维生素D水平异常。碳酸钙片剂600mg，每天4~6次（相当于每天补钙1~1.5g）。胃酸缺乏者，枸橼酸钙较易吸收，且胃肠道反应小。

对男性骨质疏松患者给予钙制剂，1~1.5g/d，如有钙吸收不良者〔尿钙<100mg/d（2.5mmol/L）〕，应增加到3g/d，并且每周2次口服维生素D，剂量为每次5万IU，应密切监测血及尿钙水平以防止高钙血症、高尿钙及肾功能衰竭的发生。25-羟维生素D在某些病人更易吸收。

女性患者除了给予补钙，还应考虑雌激素替代治疗，黄体酮可用可不用。如结合雌激素0.625~1.25mg/d，每个月连续停用5天以防止子宫内膜增生（参见

第236节有关绝经的讨论)。雌激素可停止或减慢病变发展,如在绝经期4~6年内开始应用,效果最佳。但也有研究认为,即使较晚应用,雌激素也可减慢骨质丢失及骨折发生率。约半数绝经期后妇女用此疗法可发生撤退性月经出血,并增加子宫内膜癌的危险(如上述治疗周期的最后10天每日给予孕激素如甲基孕酮醋酸酯5~10mg,可减少子宫内膜癌的危险性,但增加撤退性出血的发生且引起血脂升高,增加冠状动脉和脑动脉血栓形成的危险)。雌激素还可能增加胆道疾病的危险性,但可防止冠心病及脑卒中。发生乳腺癌的危险可能也会有轻度增加。Raloxifene,一种雌激素样药物,可减少骨质丢失,对子宫无作用,并降低血低密度、脂蛋白水平(不增加高密度脂蛋白水平),对乳腺副作用今不明。

双磷酸盐(bisphosphonate)能抑制破骨细胞介导的骨吸收;阿仑特罗(alendronate)已证实对骨质疏松有效。每天10mg,可减少绝经后妇女骨质疏松患者的髌、脊椎骨折发生率,持续用药4年以上可增加骨矿化密度。此外,对于绝经后无骨质疏松表现的妇女,每天5mg可起到预防骨丢失作用。补钙无效或无法激素替代治疗的患者应考虑单独应用本药。服药时必须空腹,用整杯水冲服,服药后保持直立位 ≥ 30 分钟,以减少食道刺激。其他双磷酸盐也在不断完善中。

对不能耐受雌激素副作用或有雌激素禁忌的妇女,可用鲑降钙素,针剂每日或隔日100IU皮下注射,鼻喷剂每日200IU(一喷雾),同时给予钙制剂及适量维生素D。急性骨折发生后,鲑降钙素还可作为抗吸收和短期止痛药(<3个月)。

给予氯化钠每日50mg,同时补钙至少1g的联合疗法似能增加骨量,但骨将变形(小梁骨增加但皮质骨密度下降),脆性增加。因此,不主张应用氯化钠。但也有报道氯化钠缓释剂疗效较好,但远期疗效仍不明确。

生长因子应用的重要研究仍在进行。它可以作为新骨生成的刺激剂。小剂量、间歇性每天给药甲状旁腺素(PTH)可刺激骨形成,对骨吸收无作用。

对脊椎压缩性骨折引起急性剧烈背痛,可用矫形外科支架、镇痛剂和热疗、按摩(肌肉痉挛明显时)治疗。慢性背痛可用矫形外科背甲固定,或以更接近生理的治疗如用过度背伸运动锻炼来加强松弛的脊柱旁肌肉。更重要的是避免举重物或意外的跌倒。由于运动对正常健康骨至关重要,对患部的固定应减少到最低限度,并鼓励患者坚持运动锻炼。

对骨质疏松引起严重的、无法控制的骨折,当其他治疗均告失败时,女性可考虑给予短期雄激素治疗(<3月)。康力龙(Stanozolol)和多乐宝灵(nandrolone)可增加女性骨密度,但由于同时降低高密度脂蛋白血清浓度,引起雄性化及肝毒性,故临床应用受到限制。男性也需评估是否存在雄激素缺乏,并考虑是否替代治疗。

第 58 节 Paget 骨病

(变形性骨炎)

为一种成人的慢性骨骼病，其特征为骨局部代谢过强，骨组织被软化和增大的骨性结构取代。

病因学及发病率

病因未明。电镜下 Paget 破骨细胞核的“指纹”型提示为病毒感染。本病常有家族性，但其特异性基因仍不清楚。年龄大于 40 岁者约 3% 患本病，男女比率为 3:2，东欧、西欧、英格兰、澳大利亚和新西兰多见。

病理生理学

受累部位骨质更新活跃。任何骨都可被累及，最易患病的骨按顺序排列为：骨盆、股骨、颅骨、胫骨、椎骨、锁骨与肱骨。过分活跃的破骨细胞常为大型多核细胞。成骨细胞的修复作用也很活跃，产生粗糙交识而增厚的骨板层与骨小梁。胶原组织镶嵌式的分层排列使骨结构增大和变弱，尽管有明显钙化。变形的骨异常重建时引起神经受压。骨关节炎持续进展可导致 Paget 骨。

症状和体征

多数常无症状，呈隐匿起病。症状有疼痛、僵硬感、易疲劳、骨畸形、头痛、听力减低、头颅增大。Paget 骨痛是深部酸痛，偶为剧痛，夜间可加重。疼痛也可由神经受压引起或与骨关节炎有关。

体征为双颞部颅骨增大，前额隆起、头皮静脉曲张，一侧或双侧神经性耳聋或耳硬化症，眼底有血管样纹，躯干矮而驼背，形似猿猴。蹒跚步态，股或小腿前外侧弯且有骨膜压痛和温度升高。听觉丧失、脊髓狭窄症、不全麻痹或截瘫均为神经受压的表现。因 Paget 骨病是代谢活跃而且血管严重受累的病变，故可发生高排性心力衰竭。弯曲的长骨与邻近关节的骨关节炎可发展为畸形。可发生病理性骨折。约 1% 的病人发生肉瘤变性，此时疼痛越来越剧烈。

诊断

本病可与甲状旁腺功能亢进、骨转移瘤（特别是来自前列腺癌和乳腺癌）、多发性骨髓瘤、纤维性骨发育不良相混淆，要注意鉴别。

常因为其他原因行 X 线和实验室检查时意外地发现本病。病骨的 X 线检查特征为密度增高，结构异常，皮质增厚，弯曲与过度生长，胫骨或股骨可见微骨折。实验室检查结果为血清碱性磷酸酶升高，尿排泄羟脯氨酸总量增加，血清钙、磷含量一般正常。骨放射核素扫描（锝标记磷酸盐）显示 Paget 病变局部对核素的摄取量增加。

治疗

局限性与无症状的 Paget 病不需治疗。可用水杨酸盐与非类固醇抗炎药减轻疼痛。矫形支具可矫正下肢弯曲引起的异常步态。一些病人需行矫形外科手术，例如更换有病的髋关节，给狭窄的椎管减压。

药物治疗能影响无机离子的流量，并抑制骨细胞的活性，故有治疗作用。适宜化疗的指征为：(1) 疼痛必须明确与 Paget 病有关，而不是其他疾病（如骨关节炎）引起者。(2) 在做矫形外科手术之前，先进行药物治疗，以防止或减少术中出血。(3) 为了预防并发症的发生，或推迟其发展（如椎骨 Paget 病手术效果差的患者发生的下肢轻瘫或截瘫）。

常用的双磷酸钠药物：羟乙二磷酸二钠，5~10mg/kg 口服，每日 1 次，疗程 6 个月，需要时隔 3~6 个月后重复给药；明显活动期需用大剂量，每日 20mg/kg，口服 3 个月。阿仑特罗，单用时每日 40mg，口服 6 个月，晨起进餐前至少 30 分钟服药。氨羟二磷酸二钠 (pamidronate)，每日 30~90mg，静脉输注维持 4 小时，连续 3 天（明显活动期剂量更大）。Tiludronate，每日 400mg 口服，疗程为 3 个月。合成鲑降钙素，每日 50~100IU (0.25~0.5ml)，皮下或肌肉注射，开始有治疗效果后（常在治疗 1 月后）减量为 50IU，隔天 1 次，甚至可减少至每周 2 次或 1 次。合成人降钙素每日 0.5mg，皮下注射，一个月后减量为隔日 1 次至每周 2 次。降钙素也可通过鼻喷的方式给药，用于接受无痛性治疗的患者。

第 59 节 非关节性风湿病

痉挛性斜颈

颈部肌肉的强直性或间歇性痉挛，引起头部的旋转（斜颈）、侧向倾斜（laterocollis）、前倾（anterocollis）和后仰（retrocollis）。

患病率和病因学

局灶性张力障碍（斜颈最常见）总的患病率 > 3/10 000，单斜颈的患病率约为 3/10 000。先天性斜颈罕见（参见第 261 节脊柱缺陷），与一侧胸锁乳突肌在难产分娩时受损有关，肌肉变性成为纤维索不能随颈的发育而伸长。轻微的畸形在分娩时即可见到，但在数周内出现一侧胸锁乳突肌明显的肿胀，然后收缩。儿童期的颈肌收缩也可继发于眼肌的不平衡，颈椎或肌肉的缺陷。成人发病更常见，通常为原发性。约 5% 的病人有痉挛性斜颈家族史。迟发性运动障碍、甲亢、基底节疾病、中枢神经系统感染、颈部骨或软组织的肿瘤偶可类似此综合征。痉挛性斜颈的原因不明。

症状、体征和病程

张力障碍是由于持续性的肌肉收缩引起重复扭曲运动和姿势异常。而斜颈则是一种慢性、局灶性的张力障碍。它不同于疼痛性、自主性或自限性的颈部痉挛。

任何年龄都可发病，但成人最常见于 30~60 岁，女性发病率略高于男性，为 1.4:1。发病可以是突然的，更可能是逐渐的。胸锁乳突肌、斜方肌和其他颈部肌肉间断的或持续的疼痛性痉挛通常仅单侧发生，使头部姿势异常。一侧胸锁乳突肌收缩使头转向对侧，颈弯向同侧。

病情多变，从轻度或偶尔发作至难于治疗等不同程度。本病可持续终身，可导致限制性运动障碍及姿势畸形。病程通常进展缓慢，1~5 年后呈停滞状态。约 10%~20% 病人发病后 5 年内可自发痊愈，通常为年轻发病病情较轻者。1/3 病人有其他部位张力障碍的表现，如眼睑、面部、颌或手。不自主运动（如痉挛）在睡眠状态时可消失。

诊断

分娩后检查婴儿颈部有否不对称、异常的结构或肿块。胸锁乳突肌的血肿可在分娩（通常为臀位分娩）后数天内见到，数月后可能变成纤维瘤。同时要排除颈部的其他病程变化，了解有无创伤、脑炎病史或锥体外系疾病的表现，检查有无机能障碍存在，作颈椎的放射学检查如 X 线、CT 扫描或 MRI。肌电图、神经病学与心理学检查通常呈阴性。

预后和治疗

先天性斜颈应在出生后数月内即进行治疗，最初可作积极的物理治疗包括每天被动牵拉缩短的肌肉，至少持续 1 年。如物理治疗开始较晚或无效，有指征对收缩的胸锁乳突肌及周围软组织行手术治疗。

成人起病的斜颈，如为头部或颈部可手术纠正者则预后良好；神经性及特发性者较难治疗。理疗和按摩有时能暂时缓解痉挛，例如在头旋转的同时对同侧下颌施加可感觉到的轻度压力（感觉的生物反馈技术）。虽然药物对抑制张力障碍性运动有效，有效率为 25%~33%，但其缓解疼痛方面作用更佳。抗胆碱能药物（如苯海索，卡托品）及苯并二氮草类有效。肌肉松弛剂（如氯苯氨丁酸）及三环类抗抑郁药（如阿米替林）较少使用。上述药物应从小剂量开始，逐渐增加到有效、安全的水平，要注意其副作用，老年人尤其应小心。

最近有用肉毒杆菌毒素 A (Botox) 多次注射到张力障碍的颈部肌肉中，使头的位置异常有所改善，肌肉痉挛疼痛减轻，疗效达 70% 可持续 1~3 个月。这种疗法在美国已被用来治疗眼睑痉挛及斜视。若抗毒素抗体产生，即可能失去效果。丘脑手术由于复发率高已不再提倡。选择性颈肌去神经术是最成功的手术方法。受累颈肌的神经被去除后，会发生永久性虚弱和麻痹。然而，局灶性肌肉受累时，在有广泛经验的治疗中心，过度虚弱并非是典型的问题。只有确实存在精神障碍才需进行精神治疗，如发病与外界应激有关，则预后最好。

下背部痛

下背部痛是指下部腰椎、腰骶区或骶髂区感觉到的疼痛。常伴有坐骨神经痛，疼痛向一侧或两侧臀部或下肢的坐骨神经分布区放射。

病因学

下背部痛病因多样，可能与急性韧带损伤或肌肉劳损有关，有自限性的倾向；或与慢性的骨关节炎或腰骶区强直性脊柱炎有关。发病率有随年龄上升的趋势，在大于60岁的人群中高达50%。

背部痛可受长期睡眠不足、疲劳、体质虚弱、社会心理问题和情绪等各种因素的影响。这些因素经常能改变病人对肉体疼痛的感受和描述，也能影响病人功能紊乱、丧失劳动能力的程度和治疗效果。

症状、体征和诊断

急性、自限性下背痛患者既往无慢性不适，典型起病常与过度劳累、扭伤、外伤或应激反应等有关。详细的病史和体检足以诊断。特异性的评价要点详见下文。

慢性腰背痛的鉴别诊断是困难的，可以细致确定起病情况，疼痛的特征和精确的定位开始。疼痛可能为局部性（在病变部位感觉到且有压痛点），如纤维肌痛症；或弥漫性，如原发性纤维肌痛症。疼痛也可以由深部组织引起，如腰椎慢性骨关节炎的腰痛；呈放射性，如坐骨神经痛；或牵涉性（由内脏或脊髓疾病引起，该脏器与感到疼痛的部位由同一脊髓节段的神经支配），如浆膜炎、肾盂肾炎、骨质疏松症、压迫性骨折或骨髓炎。因疼痛、肌紧张和脊柱旁肌肉压痛引起的背部活动受限，是所有影响肌肉骨骼和神经系统的疾病所共有的特点（机械性疼痛），疼痛在休息时加重，随伸展运动或活动而减轻，这是纤维肌肉起源的特征。但内脏牵涉痛（非机械性疼痛）则无此情况，典型的内脏牵涉痛不因活动而加重，也不因休息而缓解，通常是持续的且在夜间加重。Valsalva 试验（用力、咳嗽、打喷嚏时）疼痛加重，直腿抬高受限、反射消失和感觉变化是脊髓神经根和坐骨神经受累的特征。

坐骨神经痛，疼痛沿坐骨神经走行放射，多数放射至臀部和下肢的后侧。有或无下背部疼痛。最常见的原因是椎间盘突出或脊髓内肿瘤压迫周围神经根；也可因脊椎前移、肿瘤或骨的异常在椎管内或椎间孔产生压迫（如骨关节炎、脊椎炎）；亦可是神经在脊髓外、骨盆或臀部受压。中毒或代谢的原因（如酒精中毒、糖尿病性神经炎）引起者少见。这样的病变由于有感觉或运动障碍、临床或电学诊断结果而得以证实（参见第183节神经根疾病）。

脊髓狭窄症是坐骨神经痛的一种不常见的形式，由腰段椎管变窄产生，压迫走出椎间孔前的神经根（或压迫脊髓，但少见），由于类似间歇性跛行而疑似血管疾病，脊髓狭窄症多见于中年或老年人，可由骨关节炎、Paget 病或脊柱前移

及马尾水肿引起，表现为步行、跑步和蹬梯时臀部、股或小腿的疼痛。站立不动并不使疼痛缓解，但弯腰和坐姿则可减轻疼痛（虽然感觉异常可持续存在）。步行上山比下山容易，因为上山时弯腰姿势、休息及背部屈曲能减轻疼痛程度。

尽管其表现类似跛行，但除非血管功能不全独立存在，一般表现不明显。体格检查可有或无神经学异常。血管性因素引起的跛行，动脉搏动减弱，皮肤萎缩。通过超声检查外周血流可排除血管性因素，椎管狭窄的诊断需行 X 线及 CT 检查，但最好是 MRI。保守疗法（如改善体位、减轻体重和加强腹肌锻炼）无效时，可能需要在几个椎骨上进行椎板切除减压术。

其他引起下背痛的原因还有很多。先天性骨缺陷、退行性疾病或骨畸形可作 X 线检查，如摄取显示椎间小关节面的斜位片。椎间盘破裂、韧带扭伤和肌肉撕裂为突然发病，症状常在举重物后 24 小时内开始。特定部位局部压痛和肌肉痉挛是有意义的，提示为背部本身的病变而不是骨盆内或腹膜后疾病。CT 扫描或 MRI 检查可提供有价值的纵轴空腔变形的图像。骨折与骨折脱位可通过病史、创伤的性质、X 线检查、CT 扫描、骨扫描（如^{99m}锝焦磷酸盐标记）来排除。椎体后小关节的慢性关节炎通常与退行性椎间盘疾病有关。前者有骨关节炎的特殊临床表现与 X 线征象，后者有神经根激惹症状。过度伸展通常加重受累椎体后小关节的疼痛。较年轻的成人逐渐发生的下背部痛提示潜在的骨异常，如脊椎前移或脊椎关节病（如强直性脊椎炎或骶髂关节炎）；青春期发病高度提示脊椎关节病。盆腔与腹膜后疾病有相应的症状，无腰部的局部体征。肿瘤与感染较难诊断，可类似破裂的椎间盘。占位性肿瘤常由 CT、MRI 或脊髓造影诊断。脑脊液检查不一定能鉴别肿瘤与椎间盘破裂，两者的脑脊液蛋白含量都可以升高，但此项检查在诊断脑脊膜炎和其他感染是必要的。纤维肌痛可引起慢性下背部疼痛和僵硬感，为其局限性（肌筋膜）或弥漫性（纤维肌痛）症状的一部分。此外，下述几点可供诊断：伴有肌肉劳损、疲劳、睡眠不能促进恢复、焦虑或紧张、分散的压痛点、无炎症或 X 线改变。

某些有生理或心理障碍的患者，常有轻微外伤史，伤后引起不成比例的剧烈疼痛，以致失去活动能力，但找不到损伤或其他原发性疾病。此外，通常存在焦虑和抑郁等因素，但这些持续存在的症状不能用下背部痛作充分解释。仔细获取患者对疼痛的描述和检查所见往往是非特异性的，或与任何已知的神经解剖路径或疾病过程不一致。当损伤或器质性疾病的排除后，症状与功能障碍仍继续存在甚至恶化，许多这样的表现会进展为更典型的纤维肌痛症。

治疗

几乎每个单次发作的患者均可在数天至 1 周完全恢复，但在各种情况下可以反复发作或症状转成慢性，特别是从事超越其生理心理承受能力的活动时。

急性下背痛治疗是缓解肌肉痉挛，以舒适的位置卧床休息（两髋和两膝弯曲）1~2 天即可（如果疼痛不能忍受），局部热疗、按摩，口服止痛剂（阿司匹

林, 总量每日可达 3.6g 或与非类固醇抗炎药相当的剂量, 麻醉剂口服每 4 小时 1 次)。肌肉松弛剂口服 48~72 小时 (如舒筋灵 1~2g, 每日 4 次; 肌安宁 350mg, 每日 3~4 次; 环苯扎林 10mg, 每日 3~4 次; 地西泮 10mg, 每日 3 次) 可选择性用于急性痉挛的患者。这些药老年人应慎用。通常不需要牵引。如疼痛仅由肌肉痉挛引起, 推拿术可能有帮助, 但必须注意操作, 因推拿可加重炎性关节的疼痛或使椎间盘进一步破裂。透热疗法 (深部热疗) 可减轻急性期后肌痉挛和疼痛。症状允许时, 为了加强背部支持结构的力量及防止病情演变为慢性或复发, 需增加腹部肌肉力量的锻炼和腰骶屈曲运动 (减少腰段脊柱前突和增加腹内压)。

慢性下背部痛的治疗是针对病因, 使之得到缓解 (如肥胖者减轻体重, 改善肌紧张度和肌力, 改善姿势)。对椎间关节的关节炎病人, 采用专门的背甲和加强腹肌锻炼有良好疗效, 腰骶屈曲运动也可改善肌紧张症状和预防复发 (表 62-6)。

解热镇痛剂可缓解疼痛, 应避免使用麻醉性镇痛剂。软组织内注射不同浓度的醋酸地塞米松、醋酸氢化可的松、醋酸甲基强的松龙或双醋酸氟羟强的松龙 0.25~1ml (适于肌注), 并用 2~5ml 1% 局麻药 (如利多卡因), 是解除压痛点、恢复活动能力的最有效方法。尤其对于肌筋膜或肌纤维综合征引起的慢性腰背痛, 疗效更佳。

根据病因采用外科疗法, 对缓解顽固性疼痛或椎间盘疾病与脊髓狭窄所致神经症状可能是必要的 (参见第 183 节神经性疾病)。这些病人常有阳性神经体征。在手术前应进行综合的保守治疗试验。如有椎体不稳定和严重的但定位明确的 1 或 2 个椎间的关节炎, 则为椎体融合术的指征。

行椎板切除术的绝对紧急指征是中央型突出者引起进展性神经受损, 表现为膀胱肛门括约肌功能障碍或马尾综合征。其他主要指征为 (1) 椎间盘突出伴括约肌障碍和进展性神经性受损; (2) 无法忍受且难治性的疼痛影响日常工作生活。

局限性椎板切除术需要从经典的解剖途径进入。对于局部突出, 手术也可用显微外科进行, 这样可减少手术创面。髓核化学溶解疗法是将木瓜凝乳蛋白酶注入髓核, 它和经皮解剖一样, 指征有限, 一般很少采用。

对于症状严重的椎管狭窄症, 手术治疗应对受压神经根进行适当减压。有时需要在 2 或 3 个水平上切除椎间盘并行融合术, 这样可增强手术节段脊椎的稳定性。

慢性韧带或肌肉损伤者 (如肥胖或妊娠者) 穿着腰骶背甲以夹住受损的肌肉直至训练后肌力恢复, 有助于治疗。要获得缓解需要有效的减轻体重。

精神病学因素应作为疾病的中心或相关问题在疾病早期评价。当主要问题是急性焦虑或创伤时, 在细致地询问病史和体格检查后, 迅速而有力地消除病人疑虑常已足够。此外最重要的治疗原则包括: 医生不应表现出犹豫不决或采取非难的态度; 不应拖延必要的检查 (如 X 线、血沉、肌电图) 或必需的手术 (如脊髓造影、髓板切除); 不应给予麻醉性镇痛剂。最好是不厌其烦地、和善和坚定地允许病人谈论他所关心的事来表示支持, 给予非成瘾性药物和理疗, 耐心地等

待症状的缓解。小剂量三环类抗抑郁药可改善睡眠和有助于减轻慢性肌肉痉挛。如果经过相当长的时期症状仍没有改善,就应与精神病科医生私下讨论有关转诊问题。

滑 囊 炎

为滑囊的急性或慢性炎症。

滑囊是充满滑膜液的囊状间隙,位于组织间产生摩擦的部位,如肌腱或肌肉经过骨突起的部位。滑囊对正常运动有润滑作用,可减少运动各部位之间的摩擦力。滑囊可与关节相通。

滑囊炎最多发生在肩部(肩峰下或三角肌下滑囊炎),其他常见发病部位有肱骨鹰嘴(矿工肘)、髌前(主妇膝)或髌上、跟腱(跟腱滑囊炎)、髌趾部(髌腰部)、坐骨部(裁缝或织工臂)、大转子和第一跖骨头(跖囊炎)。滑囊炎病因可能与肿瘤、慢性劳损、炎性关节炎(如痛风、类风湿性关节炎)或慢性感染(如化脓性细菌,特别是金黄色葡萄球菌,结核菌很少引起滑囊炎)有关。

症状和体征

急性滑囊炎的特征是疼痛、局限性压痛和活动受限。如为浅部滑囊受累(髌前及鹰嘴)、局部常红肿。化学性(如结晶所致)或细菌性滑囊炎均有剧烈疼痛,局部皮肤明显发红,温度升高。

滑囊炎多次发作或反复受创伤之后,可发展成慢性滑囊炎。发作可持续数日到数周,而且多次复发。异常运动或用力过度之后能出现急性症状。由于滑膜增生,滑囊壁变厚。滑囊最终发生粘连,形成绒毛、赘生物及钙质沉着等。因疼痛、肿胀和触痛,可导致肌肉萎缩和活动受限。三角肌下,尤其是冈下肌腱滑囊的钙质沉着可为X线片所证实。在痛风的炎症急性发作期,鹰嘴和髌前滑液囊中可析出结晶。

肩峰下滑囊炎(三角肌下滑囊炎)表现为肩部局限性疼痛和压痛,尤其在外展 $50^{\circ}\sim 130^{\circ}$ 时更加明显。肩峰下滑囊炎和钙化性冈上肌肌腱炎,从临床上和X线检查上都很难区别。后者可能是部分或全部撕裂的结果,或由释放结晶所致。

诊断

检查时要查明某一滑囊炎上面的局限性压痛,对浅部滑囊(如鹰嘴、髌前)要检查某肿胀和无滑膜液,如病人有明显疼痛、发红、发热肿胀,应排除感染,必须排除关节周围肌腱或肌肉的撕裂伤、化脓性滑囊炎、滑囊内出血、滑膜炎、骨髓炎蜂窝织炎等,病理过程可同时累及相通的滑囊和关节。

治疗

对于非感染性急性滑囊炎,暂时休息或患部制动和大剂量NSAID,必要时并用麻醉镇静剂可能有效。疼痛消退后,应增加主动运动。摆动锻炼特别有益于

肩关节的康复。如果无效，可抽出滑液，然后向滑囊内注入肾上腺皮质激素长效制剂，25mg/ml 或 40mg/ml 的去炎松 0.5~1ml 混合至少 3~5ml 局部麻醉剂，在 1% 局部麻醉剂（如利多卡因）浸润麻醉后注入滑囊。肾上腺皮质激素长效制剂的剂量及混合后的体积视滑囊大小而定。确定病因时必须除外感染因素。炎症过程顽固的病人需要反复抽液和注入药物。对疗效差的急性病例，在除外感染与痛风后可全身用肾上腺皮质激素（强的松 15~30mg/d 或其他等效激素，服 3 日）。

慢性滑囊炎的治疗方法 with 急性滑囊炎的相同，但夹板固定与休息可能不如对急性滑囊炎有效。经 X 线证实的慢性钙化性冈上肌腱炎，如果注射肾上腺皮质激素治疗无效，极少数病例需要手术切除或用大号针头抽吸。致残性粘连性肩周炎需要反复关节内和关节外多部位注射肾上腺皮质激素并加强理疗。麻醉下推拿术并不能改善远期效果，除非是在应用上述矫正粘连性滑囊炎的措施之后进行推拿。必须通过锻炼纠正肌肉萎缩，使运动范围和肌力得到恢复。有感染者需要给予适当的抗生素，引流或切开。如果其原发性疾病（例如类风湿性关节炎、痛风、慢性职业性劳损等）未除，滑囊炎可能复发。

肌腱炎和腱鞘炎

肌腱炎症（肌腱炎）和腱鞘内膜炎症（腱鞘炎）通常同时发生。

（参见第 62 节 腓肌腱炎、跟腱炎和旋转带肌腱炎。指肌腱炎和腱鞘炎参见第 61 节 肌腱疾病）

衬有滑膜的腱鞘一般为炎症最重的部位，但炎症反应可累及其所包裹的肌腱（例如钙等沉积的结果）。

病因学

病因大多不明。多数病人为中年和老年人，由于肌腱血液供应不良和反复遭受轻微外伤常导致较大损伤。反复或剧烈外伤（不完全断裂）、劳损、过劳（由于不适应）运动等，为最常见的致病原因。某些全身性疾病（常见于类风湿性关节炎、进行性系统性硬化症、痛风、赖特尔综合征以及淀粉样变性）和血胆固醇升高（Ⅱ型高脂血症）同样也能累及腱鞘。在校年轻的成年人尤其是女性，播散性淋球菌感染可引起迁移性腱鞘炎，伴有或不伴有局限性滑膜炎。

症状和体征

最常见的疾病部位有肩关节囊及其相关肌腱，尺侧腕屈肌，指总屈肌，髋关节囊及其相关肌腱，腓绳肌腱和跟腱以及拇长展肌与拇短伸肌，它们共同使用一个纤维鞘（de Quervain 病）。受累肌腱一般在活动时疼痛。由于渗液积聚和炎症，受累肌腱腱鞘可有明显肿胀；或者虽无渗液，但当肌腱在腱鞘内活动时出现摩擦感或听诊器能够听到摩擦音。沿着肌腱有程度不同的触痛，这种触痛可相当剧烈，使患部因疼痛失去活动能力。X 线检查可见肌腱及其腱鞘有钙质沉积。

肱二头肌腱炎起因于包绕肱二头肌长头的肌腱炎症。它起自关节盂上结节，穿过肩关节的关节囊，沿肱二头肌沟抵止于桡骨。用拇指按压，肌沟附近或稍远的部位（旋转二头肌腱时）可以有触痛。抵抗屈曲和旋后运动会加重局部疼痛。

de Quervain 病是拇长展肌或拇短伸肌腱鞘炎。沿肌腱有局部触痛而无肿胀通常可以诊断（参见第 61 节肌腱疾病）。要求患者向心内收患侧拇指，然后握拳，迫使腕部尺偏牵拉肌腱及腱鞘，会引起桡骨茎突剧痛，即握拳尺偏试验阳性（Finkelstein 试验阳性）。

股骨大转子粘液囊炎发生于股骨大转子外侧隆突部。通常与慢性加压冲击外伤或该部位的炎症有关（如 RA 髂胫带摩擦）。特征性表现为股骨大转子骨性隆突表面局部触痛，无肿胀。

治疗

以下各种方法均可减轻本病症状：用夹板或石膏固定肌腱或使其保持休息，热敷或冷敷（以对病人有益为准进行选择），局部用麻醉药物，和非类固醇抗炎药应用 7~10 天。秋水仙碱用于治疗尿酸盐沉积引起的患者疗效较好（参见第 55 节痛风）。在急性炎症被控制之后，特别是为了预防“冻肩”，可每日数次进行有节制的运动训练（依其耐受能力逐渐增加主动运动量）。

腱鞘内注射肾上腺皮质激素长效制剂也有效。根据病情和部位选择醋酸地塞米松、醋酸甲基强的松龙或醋酸氢化可的松 0.5~2ml，与等量或 2 倍 1% 局部麻醉剂混合（如利多卡因）。若炎症部位不明确，可在疼痛最严重的部位试探性注射。必须注意不要注入肌腱内（此时阻力较大），以免使肌腱变得薄弱而在活动时发生肌腱断裂。炎症部位经 3~4 日后复查，常可发现确切的病变部位，从而能够更加精确地进行第二次注射。保持注射局部休息可以减少肌腱断裂的危险。应该事先告诉病人，偶尔会出现“注射后急性发作”，这可能由于肾上腺皮质激素长效制剂的结晶诱发滑膜炎所致。上述现象多发生在注射后数小时以内，通常很少超过 24 小时，可用冷敷和短效止痛药物治疗。

为使炎症消退，每隔 2~3 周即应作局部注射或对症治疗，疗程为 1~2 个月。对顽固病例可考虑进行外科探查手术，清除发炎组织或钙沉积物，然后进行适当的物理治疗。除纤维骨性隧道松解手术或慢性炎症的腱鞘切开之外，很少需要外科手术治疗。

纤维肌痛症

（肌筋膜痛综合征；纤维织炎；纤维肌炎）

为一组常见的非关节风湿痛，以肌肉、肌腱附着和毗邻软组织疼痛、压痛和僵硬等特征（参见第 108 节肌筋膜痛综合征）。

肌痛这一术语是指肌肉疼痛。而肌炎是由于肌肉组织的发炎所致，对缺乏炎

症反应的纤维肌痛来说,肌炎这一术语就不够确切。纤维肌痛系指纤维组织、肌肉、肌腱、韧带和其他部位疼痛。任何纤维肌肉组织均可受累,以枕部、颈部(颈痉挛)、肩部、胸廓(胸肌痛)、下背部(腰痛)、以及股部(大腿痛与四头肌僵硬)较为多见。

病因学

本病缺乏特异性组织学改变和炎症细胞反应,说明使用纤维肌痛化“纤维组织炎”或“纤维肌炎”等旧名称更恰当。好发于女性,过重的体力劳动、精神紧张、睡眠不足、外伤、潮湿、寒冷等均能引起本病或使其加重。全身性疾病(通常为风湿痛)偶尔也能诱发本病。病毒或其他全身感染(如莱姆病)也能诱发易感者发病。

本病可以是全身性病变(有时继发于其他病变),也可以是局限性的(如筋膜痛综合征常与劳损或轻微外伤有关)。原发性纤维肌痛综合征(PFS)是全身性特发性疾病,特别多见于健康的年轻和中年女性,具有紧张、抑郁、忧虑和努力奋斗型的倾向,但也可发生在儿童(尤其是女孩)或老年人,常伴轻微的椎骨骨关节炎的改变。男性尤其容易发生特殊的职业性或娱乐性肌肉劳损所致的局限性纤维肌痛。少数病例可能与心理和生理学异常有关。由于周围环境和精神上的压力,或者由于医生不能很好地解除患者的忧虑,而只简单地斥之为“全是你的头脑作祟”等等,均能使症状加重。

症状、体征和诊断

原发性纤维肌痛综合征的患者,肌肉僵硬和疼痛的发作,多为渐进性和弥漫性,具有“酸痛”的性质。局限型病人则常为突然和急性发病。用力牵拉及过劳能使疼痛加剧。可有压痛,常局限于特殊的很小范围内,即所谓“压痛点”。可有局部肌肉痉挛,但不一定为肌电图所证实。炎症并非本病的特征,它只是全身性原发疾病的一种表现。

原发性纤维肌痛综合征的诊断是通过识别弥漫性纤维肌痛的典型特征与非风湿病症状(如失眠、焦虑、疲乏、肠道过敏症状等),排除其他全身性疾病(如全身性骨关节炎、RA、多发性肌炎、风湿性多肌痛或其他结缔组织病等);排除心理性肌肉疼痛与痉挛(这是最困难的)。与上述疾病相关的纤维肌痛症(并存或继发性)可有肌肉骨骼的症状和体征,类似于原发性纤维肌痛症(心理性风湿病例外),需与之区别,以利于更好地治疗潜在性疾病及纤维肌痛症本身。对于中年女性病例必须除外潜在的风湿性疾病和甲状腺功能减退症。肌肉可存在非特异性的和轻微的组织病理改变,而这些改变也可出现在正常对照者。

预后和治疗

轻症纤维肌痛可随着紧张的解除而自行消退,但常可能出现反复或转为慢性。使病人放心和说明本病为良性疾病,伸展练习、有氧健身、改善睡眠、局部热敷、轻柔按摩均能使病情减轻。睡前服用小剂量三环类抗抑郁药(如阿米替林

10mg 或最小有效耐受剂量) 能加深睡眠并对疼痛有调节作用。阿司匹林 650mg 每 3~4 小时 1 次, 或足够剂量的其他非类固醇抗炎药在临床试验中显示无效, 但可能对某些人有帮助。可在压痛、无力的局部单纯注射 1% 利多卡因 1ml 或 2ml, 或与 20~40mg 醋酸氢化可的松混悬液一起注射 (方法见慢性下背痛治疗中的软组织注射)。若某药物出现嗜睡作用, 则可改用其他同类药 (小剂量)。早晨服用 5-羟色胺特异性抑制剂 (如氟苯哌苯醚 HCl 10mg 或 20mg) 能减轻抑郁, 改善症状。必须小心避免因用药加重睡眠问题, 否则会引起失眠。并用综合性支持疗法者功能性预后良好, 虽然程度不同的症状可持续存在。针对焦虑或抑郁的治疗, 则需要更积极的特殊方法和病人的配合支持。总之, 最佳治疗应该是个体化、综合性且可调整, 并要求病人直接参与。

第 60 节 常见足与踝关节病

诊断和处理病人的症状有赖于对足的解剖知识, 以确定受累的结构是关节还是关节外组织 (肌腱、神经、韧带和骨)。足的病受可为局部因素所致 (如损伤或足结构、功能的异常), 也可能是全身疾病的一个体征。

体检

检查踝部有无压痛: 足的某些部位正常触诊就有压痛 (如跗骨窦和跖骨间跖球的远侧)。检查足部有无水肿和皮肤改变。腓浅神经感觉支损伤时, 轻叩神经可引起疼痛、不适或麻刺感 (Tinel 征)。活动关节时, 对静脉及跟腱进行视诊和触诊, 对其肿胀、触痛和活动范围进行评价。外踝的前、下方肿胀提示踝关节有渗出液, 这种渗出现象见于关节内疾病, 如类风湿性关节炎。前距腓关节肿胀、压痛通常提示前距腓韧带损伤。这一区域出现大而硬且对称性双侧肿胀提示踝旁脂肪瘤, 常见于绝经后妇女。肿胀由于压迫腓浅神经背中皮支可引起疼痛。一侧或双侧踝后肿胀且常有疼痛提示腱鞘炎。

检查足跟时使足与小腿成直角位置, 应对足跟底部及边缘作深而有力的触诊。注意发热和肿胀情况。

足中段指踝关节、足后跟及趾之间的区域, 其背侧和跖面都应检查, 并比较双足。

疼痛局限于足中段的单侧弥漫性肿胀, 常由关节炎或跖骨骨折引起。数侧性累及踝部, 呈凹陷性并蔓延至足趾, 则起因于静脉疾病、充血性心力衰竭或肾脏疾病。水肿往往在踝部积聚, 这是由于鞋压迫的关系。非凹陷性单、双侧水肿则为淋巴性水肿。肿胀伴疼痛、发热提示痛风或足背静脉弓血管炎的存在。局部硬性限制性肿胀通常位于足背外侧, 由神经节囊肿引起, 后者必须与趾短伸肌的肌腹相区别。通过触诊和关节活动度来估计关节疾病。对插入和途经足中段的肌腱肌鞘炎, 应将肌腱置于收缩位, 检查其疼痛和抗阻力的强度。MRI 有助于诊断

肌腱断裂和潜在的炎症反应。将足跖屈和翻转时，在皮下可看到并触摸到腓浅神经感觉支，当这些神经被激惹，轻叩即可引起疼痛（Tinel 征）。

检查足中段跖面应从足底筋膜开始。使足背屈与小腿近直角位置。沿筋膜内侧缘用力深按以检查有无疼痛（足底筋膜炎）。触诊还可发现结节（足底纤维瘤病）。

足前段由跖趾关节、趾间神经及足趾构成。拇指置于受累关节下，示指在上，对每个跖趾关节进行触摸。若有深压痛，则提示关节病存在。疼痛伴发热和肿胀为炎症性滑膜炎。应对这些关节的屈伸活动范围进行测定。疼痛性关节活动受限常出现于大跖趾关节（僵跖）。在足跖骨窦和跖骨间跖球部位，要检查鸡眼、硬结及疣。拇指用力按压足趾以检查趾间神经是否有神经痛和神经瘤。

软组织疾病诸如感染（如内生趾甲或潜在的骨髓炎，特别是糖尿病患者），能引起单个足趾硬性肿胀。任何长期存在的甲沟炎都应考虑恶性黑色素瘤的可能，尤其对于老年人。其他病因还包括单发性骨软骨瘤、牛皮癣关节的良性肿瘤、牛皮癣关节炎（蜡肠指，与局部发热发红有关，较少见）、肿瘤（如肌腱纤维瘤）。波动性软组织肿胀最多见于趾粘液囊肿。

皮质类固醇注射治疗

可溶性皮质类固醇起效快，且对纤维结缔组织作用轻微，而不溶性皮质类固醇则作用持久，能减少软组织纤维化。由于足背纤维组织极少，尤其在足趾、跖骨、跟骨后间隙表面更是如此，因此在注射不溶性皮质类固醇，尤其是多次注射时，应特别小心。低剂量并减少注射次数以免软组织受损（如色素减退、萎缩和溃疡），尤其是对老年人及伴周围血管病者和足部小关节注射时。不溶性皮质类固醇应深部注射，如注入足跟垫、跖骨管、踝关节或跖骨间间隙。当进行不溶性皮质类固醇足部肌腱注射时，要注意固定（避免直接注射入 Achilles 肌腱）。可溶性皮质类固醇可与不溶性皮质类固醇制剂混合应用，以使其起效迅速且作用持久。通常的剂量是 1.5ml 磷酸地塞米松（4mg/ml）与 0.125~0.25ml 氟羟强的松龙（40mg/ml）、含 1:100 000 肾上腺素的 2% 利多卡因相混合。

踝 扭 伤

踝外侧有 3 个韧带固定：前距外侧韧带、腓跟韧带和后距腓韧带。踝扭伤时前距腓韧带首先断裂，只有这个韧带断裂之后，腓跟韧带才分开。如果前距腓韧带断裂，必须检查有无伴随的外侧腓跟韧带断裂：64% 病例前距腓韧带单独受伤，17% 同时损伤外侧腓跟韧带。后距腓韧带很少断裂。

韧带松弛者其距下关节内翻的范围较大，常较易发生足内翻。腓侧肌腱薄弱引起者偶见，可伴有椎间盘疾病。前足外翻使前足部在步伐周期中处于外翻状态，而致距下关节产生代偿性内翻，这是发生踝扭伤的又一个因素。某些人有形成距下关节内翻的遗传倾向，这也是踝扭伤的一种因素。

症状、体征和诊断

进行足的结构与功能检查，以排除上文所述的各种因素的影响。通过踝外侧韧带简单的触诊来作局部解剖学检查可确定韧带损伤的部位。临床根据软组织损伤的症状对踝扭伤进行分级（表 60-1）。Drawer 征对确定前距腓韧带是否断裂有帮助，此韧带防止距骨向胫骨前方半脱位，断裂时距骨就有可能向前移位。方法是让病人坐在桌边两腿下垂，检查者左手抓住患者小腿下部前面，右手从后面握住足跟，用力向前移动距骨，视其能否移位。

表 60-1 踝扭伤的分级和治疗

分级	扭伤类型	症状和体征	治 疗
1 度	轻度或轻微扭伤，没有韧带撕裂	轻度压痛，稍有肿胀	以弹力绷带、橡皮膏带或 Unna 靴固定（制动），抬高患肢，以后开始温和的运动和步行
2 度	中等度扭伤，包括韧带的不完全或部分断裂	明显肿胀，瘀斑和行走困难	膝下石膏固定 3 周
3 度	韧带完全断裂	肿胀、出血、踝关节不稳，不能走路	石膏固定或手术

踝的应力下 X 线检查有助于确定韧带损伤的范围，需要拍摄踝的榉眼位 X 线片，即内旋 15° 拍照前后位片。两踝最大限度地内翻（需要局部麻醉），注意距骨的外侧倾斜的角度，如果距骨倾斜相差 5° 以上，应考虑为功能的损伤；如相差大于 10°，症状明显增加，常诊断为踝关节不稳定。

MRI 可显示踝副韧带是否完整，用于对关节造影剂有过敏的患者的检查。

踝的关节造影有助于确定韧带损伤的正确部位和范围，并只有在考虑手术修复断裂的韧带时才需进行。而且必须在创伤的最初几天内造影才有用处，推迟造影无价值。

治疗

这些患者需要用矫形器来预防性地控制其后足部的活动。根据踝扭伤的分级采取不同的措施（表 60-1）。很少需要手术，因为韧带的严重断裂使手术修复困难。有些外科医生提出单独的前距腓韧带断裂可用石膏固定，但如腓跟韧带断裂仍应手术修复。

并发症

半月体样小体 是前距腓韧带的一个小结节，这个衬有滑膜的关节囊韧带在外踝与距骨之间受到撞击，引起韧带 2 度或 3 度损伤，产生持续性滑膜炎，有时呈纤维变性肿胀与永久性硬结。这时固定没有作用，在距骨与外踝间注射不溶性和可溶性皮质类固醇混合剂及局部麻醉剂，带有明显和持久的改善，很少需要外科手术。

背侧正中皮神经痛 这个神经是腓浅神经的感觉支，横越过前距腓韧带，常因踝内翻扭伤而受损。轻叩神经常引起 Tinel 征。阻断性局部麻醉常为有效的治疗方法。

腓骨肌腱鞘炎 腓骨肌腱鞘炎引起的外踝以下的慢性肿胀，是由于行走时踝内翻造成疼痛性扭伤，而以下距关节慢性外翻进行代偿的结果。某些病例，严重踝扭伤产生的腓骨肌腱脱位也可引起肿胀和压痛。

Sudeck 创伤后反射性萎缩 足的疼痛性肿胀合并斑点状骨质疏松可继发于踝扭伤引起的血管痉挛。需与韧带损伤引起的水肿鉴别。Sudeck 萎缩的特征是，其疼痛程度与临床检查所见不成比例。多发性触痛点从一个部位移到另一部位，游动不定，并有皮肤湿度或颜色的变化，这些都是特征性表现。

跗骨窦综合征 指踝扭伤后跗骨窦的持续性疼痛，发病机制不清，可能有距跟骨间韧带或踝下十字韧带主干的部分断裂。正常跗骨窦是有压痛的，所以检查两侧踝部以作对比。因为前距腓韧带接近跗骨窦处有压痛，前距腓关节棒眼上的持续性疼痛常被误诊为跗骨窦瘤。治疗为向跗骨窦内浸润注射 0.25ml 氟羟强的松 (40mg/ml) 与 1ml 含 1:100 000 肾上腺素的 2% 利多卡因。

足跟痛相关的疾病

鉴别诊断通常依据疼痛定位 (表 60-2)。

表 60-2 足跟痛相关疾病与疼痛部位

疼痛定位	相关的疾病
足跟跖面	跟骨骨刺综合征 (足底筋膜炎)
足跟内外缘 (儿童)	跟骨骺炎 (Sever 病)
跟腱后部	跟腱后滑囊炎 (Haglund 畸形)
跟腱前方踝后间隙	跗骨后外结节骨折 滑囊炎 (跟腱前滑囊炎、踝后滑囊炎) 胫后神经痛
跟腱跟骨附着处	运动员过度使用综合征 继发于足部结构功能异常的跟腱过紧

跟骨骨刺综合征

由于牵拉骨膜上的足底筋膜引起的跟骨下区域的足跟痛，在 X 线上有或无骨刺表现。

骨刺是由于足底筋膜在跟骨的附着处过度牵拉骨膜所致。过度牵拉引起足底筋膜内缘的疼痛 (足底筋膜炎)。导致跖筋膜紧张的病变有平足及跟腱挛缩。

症状、体征和诊断

由于牵拉骨膜上的足底筋膜，跟骨下骨刺在早期形成阶段可引起疼痛，虽然此时骨刺很小，甚至 X 线检查也不能发现。随着骨刺增大，疼痛常消失，这或许与足的适应性变化有关。因此 X 线上可见典型的骨刺可以没有症状。反过来，经过一段无症状期以后，或由于局部外伤（如运动员损伤—参见第 62 节），骨刺可自发地产生疼痛。偶尔在局部形成外生滑囊，并引起炎症（跟骨下滑囊炎），引起足跟底部发热跳痛。

体格检查时用拇指用力压迫足跟中央可使疼痛加重。在踝背屈时，手指用力按压整个筋膜内缘，有压痛则证明存在筋膜炎。

尽管 X 线上发现有骨刺可作出诊断，但早期跟骨骨刺 X 线检查可呈阴性结果。不常见的是，跟骨骨刺在 X 线上不典型，表现为绒毛状新骨形成影像。见到此变化应考虑血清阴性或 HLA-B27 关节病（如强直性脊柱炎、赖特尔综合征）的可能。类风湿性关节炎和痛风是足跟痛的其他原因。这些关节痛常有中度到重度的发热和肿胀，这一点可与局部原因所致的足跟痛相区别。

治疗

腓肠肌弹性伸缩练习和夜晚夹板，通常能有效去除疼痛，应被鼓励。贴橡皮膏（类似于矫正器）可减轻足底筋膜张力和骨膜牵拉性疼痛，口服非类固醇抗炎药为首选。足跟内注射局部麻醉药通常有效。当伴有炎症症状和体征，如轻度发热、肿胀、既往跳痛史（跟骨下滑囊炎）时，注射不溶性及可溶性固醇混合液能控制症状，注射针头由足跟内侧垂直刺入，然后再转向足跟中心部的痛点。

跟骨骺炎

（Sever 病）

一种儿童发生的疼痛性足跟疾病。

跟骨由 2 个骨化中心发育而成。一个在出生时开始，另一个则通常于 8 岁以后才形成。发生完全骨化前（通常至 16 岁），这两部分骨或肌腱附着骨骺的纤维由软骨连结在一起。剧烈活动可致软骨断裂。

诊断和治疗

诊断根据病人的年龄、体育运动中的发病史及典型的疼痛部位，即沿着生长中心边缘的疼痛。偶伴有局部发热及肿胀。X 线无助于诊断。

鞋内放置跟垫。可减轻跟腱对足跟的牵拉。足的石膏固定有时有效。重要的是解除病人及其父母的顾虑，因为症状可持续数月。

跟腱后滑囊炎

（Haglund 畸形）

发生在跟腱上方的滑囊炎症，是足跟位置与功能异常的结果。

跟腱后滑囊炎最多见于青年女性，但男性也可发生。由于足跟在整个步伐周期中容易以内翻的位置活动，过度压迫跟骨外后侧面与鞋帮之间的软组织（形成跟部硬茧）。跟骨的这一面变得隆起，易于触及，常被误认为外生骨疣。

症状和体征

早期在足跟的后上方只见到一个小的轻度，变硬有压痛的红斑，病人常在此处贴上胶布以减轻鞋的压迫。当发炎的滑囊增大时，在跟腱上就出现一个疼痛的红色肿块。根据病人所穿鞋型，有时肿胀扩展到跟腱的两侧。慢性病例的滑囊形成永久性纤维化。

治疗

用泡沫橡胶垫或毡垫抬高足跟，除去鞋帮的压迫。为了控制异常的足跟活动需用鞋矫形器。在小部分病人，把鞋帮拉长或拆开鞋的后跟缝线可减轻炎症，把垫子放在滑囊周围可减轻压迫。口服非类固醇抗炎药可暂时减轻症状。浸润注射可溶性皮质类固醇与局部麻醉剂可减轻炎症。保守治疗无效时，可能需要作跟骨后外侧手术切除。

距骨后外结节骨折

此处骨折是跖屈损伤的结果，压力从胫骨后下唇作用于距骨结节。

这个软骨接合部骨折的发生，通常是在篮球、网球运动时突然以跖骨或脚趾起跳的后果。类似地，用力向后踩空椅子也能发生。芭蕾舞演员的距骨外侧结节伸长（Stieda 突）更易于发生这种损伤。

症状、体征和诊断

常有踝后部疼痛与肿胀，步行下山或下楼困难。也可有持续的肿胀而没有明显的创伤史。表面可发热，但程度较轻。将足向小腿跖屈时，病人疼痛加重。据说有时背屈脚趾也如此。但后一手法尚属可疑。踝部侧位 X 线片对肯定诊断是必需的。应作双侧 X 线检查以排除三角骨。

治疗

需石膏固定 4~6 周。如疼痛持续存在且有软组织炎症，以皮质类固醇和局部麻醉剂联合浸润注射可能有效。可能需手术切除距骨外侧结节。

跟腱前囊炎

（Albert 病）

跟腱附着跟骨处下方滑囊的炎症。

与创伤和炎症性关节炎（如为类风湿性关节炎）有关。任何增加跟腱劳损的情况都可为本病原因，如坚硬或高鞋帮也可成为致病因素。

症状、体征和诊断

创伤引起的滑囊炎发病迅速，全身疾病引起者通常为逐渐发病。常见症状为跟骨后间隙疼痛、肿胀、发热、行走不便与穿鞋困难。开始时肿胀仅限于跟腱的前面，但很快扩展到内侧与外侧。跟腱附近的肿胀、发热和疼痛原发于软组织内，这两点可与距骨后结节骨折相鉴别。应作 X 线检查以排除骨折或类风湿侵蚀性跟骨变化。

治疗

滑囊内注射可溶性皮质类固醇与麻醉剂，必须小心避免药物直接注入跟腱。热敷和休息也可以减轻疼痛。

胫后神经痛

指疼痛沿着胫后神经分布扩展（神经痛）。

胫后神经在踝的平面穿过伞状韧带内的纤维骨管，在出口处分内侧与外侧足底神经。跗骨管综合征是指神经在这个纤维骨管内受压迫，但此诊断已被不严格地用于不同原因引起的胫后神经痛。由于足功能异常或炎性关节炎引起的踝部屈肌腱滑膜炎有时可引起胫后神经继发压迫性神经痛。偶尔，静脉淤滞水肿也可引起胫后神经痛。

症状、体征和诊断

踝内与踝周围（往往扩展到足趾）烧灼或针刺样疼痛。活动时疼痛加剧，休息时减轻。站立、行走或穿鞋时疼痛出现。

轻叩或触诊胫后神经在内踝下侧受压或外伤的部位常产生远端的刺麻感（Tinel 征）。电生理检查有助于明确诊断，对所有准备进行足部手术的病人都应作此检查。当神经区域有肿胀时，应寻找其原因（如风湿病、静脉炎或骨折）。

治疗

用胶布将足固定于自然位置或轻度内翻，或在鞋上装上矫正器以保持足在内翻位置以减少胫后神经的张力。胫后神经在纤维骨管内没有真正受压时，不溶性皮质类固醇与局部麻醉药作局部浸润治疗可能有效。外科手术只用于那些保守治疗无效的病例。

与跖骨痛有关的疾病

跖骨痛是一个总的名词，用于描述跖趾部的疼痛，通常是趾间神经损伤或趾关节疾病的结果。

趾间神经痛

神经痛或良性神经瘤可发生在任何趾间神经。趾间神经行走于跖骨之下和跖

骨之间，越过跖球，走向远端，支配足趾。第三足底趾间神经由内、外足底神经的分支组成，通常在这里形成神经瘤（Morton 神经瘤）。单侧神经瘤比双侧更常见，女性比男性更多。

症状和体征

趾间神经痛的特征是沿着一支或多支足部神经向趾球或足趾放射的突发性疼痛。这可能系保护足部趾间神经的脂肪垫的消失、反复的轻度外伤或不适当的穿鞋所致。趾间神经瘤表现为一支或多支趾间神经周围的渐进性的良性增厚和增大。在早期，患有这种神经瘤的病人仅主诉跖球部轻度疼痛或不适，最常见的部位为第4跖骨头区。有时有烧灼感或针刺感。病人可感觉宛如在跖球内有一石块。通常在穿某一款式的鞋时，其症状比穿另一式样的鞋时更为明显。随着疾病的进展，感觉可变得更为特殊，常有向足趾放射的烧灼感。在走路时，为减轻疼痛，往往需脱鞋行走。

诊断和治疗

诊断根据特征性病史与足底趾间间隙的触痛而确立。有神经瘤形成时，用拇指按压第3与第4趾骨头间常引起疼痛。

穿合适的鞋后，疼痛通常可迅速缓解。单纯神经痛时注射利多卡因即可得到缓解。否则，神经瘤形成时则需要用长效皮质类固醇与局部麻醉剂作神经周围浸润。在跖趾关节背侧平面，与足成45°角注入足趾间隙。重复注射2~3次，间隔期为1~2月。同时并用足的矫形器更有好处，手术前应尽可能保守治疗。保守治疗无效时，手术切除神经瘤可彻底根除。

跖趾关节痛

是累及跖趾关节的疼痛。

跖趾关节疼痛是一种常见症状，几乎全部是由于关节面异常引起半脱位和关节囊与滑膜的撞击，最终导致关节软骨的破坏（退行性关节病）。此种半脱位见于下述病人：前段僵硬和僵直，锤状趾畸形，空凹足或高弓形足，距下关节过度外翻（踝向内转，即旋前）和踝外翻畸形（踝囊炎）。由于跖趾重叠于其他趾的结果，踝囊炎的病人常有外伤性半脱位与第2跖趾关节疼痛。跖趾关节的疼痛性半脱位也可能由关节疾病（如类风湿性关节炎）引起。

症状、体征和诊断

关节无明显发热肿胀一般可排除炎性关节病，但按风湿病进行检查还是有好处的。关节痛而无烧灼感、无麻木或刺麻感，可与趾间神经的神经瘤或神经痛相鉴别。作关节触诊并使关节活动时通常在关节的背侧面和足底面均可出现压痛，而神经痛的症状则往往限于足底面。

治疗

高弓形足或锤状趾畸形时，应寻找其原因：必须排除胫前肌无力，跟索过

紧, 神经疾病 (如 Friedreich 共济失调, Charcot-Marie-Tooth 病)、或脑卒中后遗症的足趾挛缩。为重新分配与缓解对关节的压力, 可使用矫形器具。每周 2~3 次注射局部麻醉剂能长期缓解。如有关节炎症 (滑囊炎) 也可采用麻醉剂与可溶性或不溶性皮质类固醇或两者联合进行局部注射。每次注射应间隔约 2 月。距下关节过度外翻或高弓形足时, 应在鞋里安装一个控制过度外翻并减少足底压力的器械。保守治疗无效时考虑外科手术。

僵跖

是第 1 跖趾关节的骨关节炎。

极为常见, 常由于第 1 跖骨位置变异引起, 由于踝过度内转 (旋前), 跖趾向外偏 (跖外翻), 第一跖骨背屈 (高位跖骨), 或第一跖骨长度增加或向内偏所致, 偶尔外伤也是一个原因。

症状和体征

开始时唯一的体征是由于关节囊增厚所致关节的轻度肿胀。关节有压痛, 穿鞋使疼痛加重。病情恶化时, 疼痛增加, 形成外生骨疣, 关节活动开始受限, 病人走路时不能弯曲跖跗关节。虽然早期局部温度不升高, 但到疾病晚期局部可发热, 这是由于滑膜继发性损伤的结果。

诊断和治疗

根据第 1 跖趾关节肿大、运动受限、关节囊有压痛 (特别是侧面)、远端趾骨背屈增加可确诊。晚期病侧背跖位 X 线检查显示侧位骨刺, 侧位 X 线检查可见背侧有外生骨疣从跖骨头伸出。询问病史应包括有关急性痛风关节炎发作的情况, 因为慢性病能引起第 1 跖趾关节疼痛和肿大。

早期的治疗是用被动运动与足趾牵引来增加关节的活动。关节周围浸润注射利多卡因可缓解疼痛, 减轻肌肉痉挛, 从而增加关节活动。关节内注射不溶性类固醇和局麻药于关节疼痛触点上也有效果。早期足的稳定可以恢复跖骨的正常位置和功能。保守治疗无效的病例, 限制运动可以减少疼痛, 其方法是使用一种特制的足部矫形器和鞋具。上述治疗失败时可能需要外科手术。

第 61 节 常见手部疾病

畸 形

一旦手部发生较明显的畸变, 通常不能通过夹板、锻炼或其他非手术治疗方法纠正。

锤状指

一种远侧指间关节的屈曲畸形，表现为指尖下垂，不能主动伸直。

该种畸形一般是由于肌腱损伤或骨撕脱所造成，导致远侧指间（DIP）关节持续屈曲（图61-1）。闭合性损伤可以应用夹板治疗，伸展位固定 DIP 关节，同时应放松近侧指间（PIP）关节。撕脱性骨折通常会在 6 周后愈合，但单纯的肌腱损伤需要大约 8~10 周使胶原组织充分愈合。



图 61-1 锤状指。因肌腱损伤或骨片撕脱，使远端指间关节处于屈曲位

鹅颈畸形

掌骨屈曲，PIP 关节过伸，伴 DIP 关节屈曲。

鹅颈畸形在类风湿性关节炎中表现典型，不过它还有其他多种病因，包括未经治疗的锤状指，掌面松弛，痉挛，韧带松弛以及中节指骨骨折后连接不正等。由于 PIP 关节的过伸不能纠正，将使手指不能并拢，从而会导致严重的病残。由于拇指“缺少”一个指关节，故真正的鹅颈畸形不会影响拇指。不过，当拇指的指间关节发生严重过伸伴掌指（MCP）关节屈曲时，特称为鸭嘴，Z（锯齿）型，或 90°畸形。伴有拇指不稳定的鹅颈畸形极易与爪型手混淆。本畸形一般可通过关节固定术加以纠正。

如果可能，治疗应针对纠正根本病因（例如，纠正锤状指或骨的连接不称，重新平衡伸肌结构，松解痉挛的肌肉等）。

钮孔畸形

PIP 关节固定屈曲伴 DIP 关节过伸。

该种畸形可以由下列原因造成：撕裂，脱臼，骨折，骨关节炎或类风湿性关节炎等。一般认为，这种畸形的发生是因为附着于中节指骨的伸指肌腱中间束断裂，从而使位于伸指肌腱外侧束间的近侧指骨形成所谓“钮孔”改变。畸形发生后再行外科重建效果往往不甚理想。

侵蚀性（炎症性）骨关节炎

具有遗传易感性的骨关节炎的一种临床类型，好发于手部，主要累及 DIP 关节，也可见于 PIP 关节与第一腕掌关节，伴弥漫性滑膜炎与囊肿形成。

表现有 DIP 关节骨性增大形成 Heberden 结节，PIP 关节骨质过度生长形成 Bouchard 结节，一般不伴软组织肿胀。本病通常不涉及 MCP 关节与腕关节。在 X 线上表现，侵蚀更好发于软骨下骨，而不是关节软骨的边缘（后者在类风湿性关节炎中常见）。拇指基底面（即腕掌关节）常常受累，呈直角表现。本病不同于类风湿性关节炎的是，无论疾病的严重程度，ESR 与 CBC 通常保持正常。治疗包括在温水中进行徐动锻炼，间断予以夹板夹持以预防畸形发生，应用止痛药或非类固醇抗炎药，在急性期关节症状显著时，有时可采用在关节腔内注射长效皮质类固醇的方法，以缓解疼痛及改善行动障碍。

Dupuytren 挛缩

（掌纤维瘤病）

掌筋膜束渐进性地挛缩，致手指发生屈曲畸形。

Dupuytren 挛缩是常见病，男性发生率较高，尤其在 45 岁以后有明显增多。这种常染色体显性疾病具有不同程度的外显率，较多见于患有糖尿病、酒精中毒或癫痫的病人。不过，引起掌筋膜增厚、挛缩的原因仍然未明。某些病例具有家族性。

症状、体征和病因

通常最早的表现是掌面出现有触痛的小结（最好发于第三或四指），随后在肌腱前形成条状浅层束带，致使 MCP 关节与手指的指节间关节挛缩。触痛小结最初可能引起不适，但当其成熟后不会再痛。最终当挛缩逐渐恶化，整个手掌将呈弓形。本病偶有伴发 PIP 关节背面纤维增厚（Garrod 垫），或 Peyronie 病（阴茎海绵体纤维瘤），这些病例大约占到全部患者的 7%～10%。在极少数病例，会在足底出现小结，又称跖纤维瘤。

治疗

在疾病初发期，治疗可以通过在小结局部注射皮质类固醇悬液缓解触痛，并可能延缓纤维化的进程。当病情发展到手无法平放于桌面或 PIP 关节发生明显挛缩而影响手的功能时，通常建议行手术治疗。由于病变的筋膜包绕着神经血管束以及肌腱，因此在施行切除时必须相当的仔细。手术切除不完全或疾病再发将会导致挛缩复发，该种情况多见于起病年轻、有家族史、伴发 Garrod 垫、Peyronie 病或足底受累的患者。由于 PIP 关节病变后尤其难以被纠正，所以一旦 PIP 关节发生挛缩，建议尽早手术。处理措施还包括密切观察等，另外，虽然尚缺乏有力的证据，但仍推荐应用大剂量维生素 E 延缓病程。

神经血管综合征

(参见第212节 Raynaud 病及现象)

腕管综合征

正中神经在穿越腕部时在腕管内受到卡压。

腕管综合征非常常见，尤其好发于30~50岁的女性。病因包括类风湿性关节炎（有时为首发症状）、糖尿病、甲状腺功能减退、肢端肥大症、淀粉样变性以及怀孕期（腕管内水肿）。要求腕部重复屈伸的运动或工作如键盘操作可能构成职业性危险系数。一般可以没有原发病因。

症状和诊断

症状包括手、腕部疼痛伴刺感及麻感，常见沿正中神经分布（拇指掌侧，食指、中指以及无名指桡侧），但也可波及整个手部。典型病例，患者深夜可因烧灼样剧烈疼痛而痛醒，伴麻木及针刺感，甩手后可减轻不适和恢复知觉。

Tinel 征阳性支持诊断，即用反射锤轻叩腕部掌面对应正中神经及腕管部位，可再现异常感觉如针刺感。其他试验还包括屈腕试验（例如 Phalen 征）。病情发展到后期可有鱼际萎缩及拇指无力。通过电刺激反应诊断测试正中神经传导速度可以进一步帮助诊断，因其可提供关于运动神经和感觉神经传导的精确参数。

治疗

治疗包括用轻型夹板固定腕部，尤其在夜间；可以应用吡哆醇（维生素 B₆）50mg 每日2次；较温和的止痛剂如醋氨酚、非类固醇抗炎药等。某些患者在变换电脑键盘位置以及调整体位后病情会有所缓解。如果上述措施均不能有效控制症状，可在腕管内局部注射皮质类固醇，进针位置为掌长肌腱和正中神经尺侧，靠近远端腕部皱褶。如果不适症状仍然持续或复发，或手无力与鱼际萎缩的情况进展，应行开放手术或内镜以使腕管减压。

肘管综合征

(尺神经病变)

尺神经在肘部受到卡压，引起无名指与小指的麻木与感觉异常。

肘管综合征一般较腕管综合征少见。棒球的投掷手由于在掷球时手臂要求大幅扭曲，故较容易患肘管综合征。症状表现有手的尺侧麻木、感觉异常及时部疼痛。随着病变进展，无名指和小指会渐觉明显无力。本病应与尺神经在腕部受卡压的病症相鉴别，可以采用感觉测试、Tinel 征定位、肌电图和神经传导速度的检测等方法。无名指与小指的无力可能妨碍拇指与食指的捏持。治疗应包括夜间

使用夹板，固定肘关节于轻度外展位；可试用吡哆醇（维生素 B₆）50mg 每日 2 次口服。如果保守治疗无效可考虑施行手术减压。

桡管综合征

（后骨间神经综合征）

分布于前臂近端或上臂后侧的桡神经浅支受压，导致前臂与手的背面撕裂样疼痛。

创伤、腱鞘囊肿、脂肪瘤、骨肿瘤以及桡骨滑囊炎等会在肘窝水平造成损伤。当试图外展腕关节与手指时，疼痛会突然加剧。由于桡神经主要是运动神经，故本病一般没有感觉缺失。局限性的 Tinel 征与沿桡神经分布的触痛这些现象当与肱骨外上髁炎相鉴别。通过避免剧烈或反复的旋后或背屈运动，可以减轻神经的压力，缓解临床表现。如果腕下垂持续发展，应行手术减压。

金伯克病

腕月骨缺血性（骨性）坏死。

本病相对少见，病因不明。最常见于年龄 20~45 岁的男性，以优势手居多。

症状和诊断

起病隐匿，最初表现为腕关节疼痛，局限于月骨区，患者往往否认有创伤史。10% 的病例双侧发病，本病最常见于从事重体力工作的工人。

本病的诊断早期需借助 MRI 或 CT，通过 X 线检查可进一步明确诊断，表现为月骨密度增高、硬化，并逐渐发展成囊性变，冠状骨折，乃至碎裂。

治疗

治疗应针对减轻月骨压力，可通过手术缩短桡骨或加长尺骨。替代治疗的目的在于使坏死的月骨能重获血供的机会。一旦当月骨发生碎裂而造成舟骨活动受阻并继发腕关节退行性变时，必须及时采取补救措施。当疾病进展到晚期，最后应实行关节融合固定术以缓解病痛。

腱鞘囊肿

为手部的囊性隆突，尤其好发于腕背。

在影响手、腕的肿瘤样隆突病变中，腱鞘囊肿大约占 60%。它们通常自发出现，可见于 20~50 岁成人，女性与男性之比为 3:1。

腕背腱鞘囊肿多来源于舟月关节，占腕手腱鞘囊肿的 65%。腕关节掌面的腱鞘囊肿来源于桡骨远端，在总数中占 20%~25%。屈肌腱鞘囊肿构成其余的 10%~15%。

在类风湿性关节炎患者，会发生另一类型的腕背腱鞘囊肿，但其外型不规

则，结合类风湿性关节炎性伸肌滑膜炎的表现，很容易辨认。

病因、发病机制和诊断

病因不明。囊性结构常见于靠近或附着于（常有蒂结构存在）肌腱鞘与关节囊处。腱鞘囊肿的囊壁光滑，纤维性，厚度不等。囊内充满澄清的胶状、粘性或粘液样的高密度液体。这些囊内的粘性液体有时为纯粹的透明质酸。

治疗

大多数腱鞘囊肿不需要治疗，常会自行消退。不过，如果患者为囊肿的外形而困扰，或者该腱鞘囊肿感觉疼痛或有触痛，可行囊液抽吸术，同时伴或不伴囊内注射皮质类固醇均会行之有效，并且在 70% 的患者行一次抽吸即可，只有 12% 的患者最终需接受手术。传统治疗，即以书撞击囊肿促使其破裂的方法，现在认为不可取。因其会造成局部的损伤，而并没有长期的益处。如果非手术治疗失败，可以实行手术切除。手术摘除囊肿后的复发率为 6%~50%。

反射交感神经性营养不良

（肩-手综合征）

肩关节疼痛、活动受限，累及同侧的手。

病因包括创伤、心血管损害、脑卒中以及某些药物（如巴比妥酸盐）。曾经推测过本病好发的根本素质，但发病机制仍未完全明了。

病程分三期。第一期的典型表现为手背突发弥漫性水肿、触痛，手掌血管有舒缩现象，伴肩、手疼痛，运动时尤剧。早期的手部 X 线征象显示患手散在点状骨质疏松。第二期，水肿与局部触痛减轻，手痛仍持续，但程度有所减轻。第三期，手的肿胀、触痛与疼痛均减退，但由于手指变僵直，掌面纤维化屈曲挛缩，手的运动明显受限，可类似于 Dupuytren 挛缩，该期 X 线显示广泛骨质疏松。

治疗

应消除触发因素，如巴比妥酸盐药物，一般通过早期康复治疗，适当的交感神经阻断疗法或常规疗程的皮质类固醇，可以预防挛缩的发生。间断的星状交感神经节神经阻滞，伴以物理治疗常可缓解疼痛，使患者得以重返工作岗位或可以进行一些必需的活动。不过，反复的神经阻滞可能需要长达数周至数月的时间。另外，可试用大剂量皮质激素（例如，起始用强的松 40~50mg/d 口服，观察疗效及个体耐受再逐渐减量）。

创 伤

手部的创伤如果引起肿胀，手指会迅速感觉到疼痛与僵硬。肿胀、疼痛的手会强迫维持于掌指关节过伸、指间关节屈曲的位置，并行的副韧带发生迅速收缩

导致永久的挛缩。因此，手部受伤后应该应用夹板固定掌指关节于屈曲位、指间关节于伸展位、拇指外展。尽早开展功能锻炼。

狩猎人拇

由于拇指的掌指关节持续尺偏引起的拇指尺侧副韧带破裂。

狩猎人拇最早用于描述一种职业性损伤，早期英国的狩猎人常用手拧断兔颈，易患本病。现今碰到这样的病例，通常见于摔倒后，拇指撞击到硬面。该种情况屡次发生后，韧带的断端可能滑出原位，则内收肌腱膜会介入断端之间。此时必须施行手术才有愈合可能。如果阻滞指神经后，患手尺偏仍较对侧 $\geq 15^\circ$ ，尺侧副韧带破裂的可能性很大。应用夹板进行的保守治疗一般行之有效，但如果尺偏显著或不稳定，应考虑尽早手术。

舟月韧带破裂

摔倒时以手撑地可能发生舟月韧带破裂。该种损伤常被误认为手腕扭伤；不过，疼痛仅局限于舟月韧带区域。在触诊舟状骨与月骨的同时测试腕的尺偏与桡偏，可以检验舟月韧带的应激反应，从而确立诊断。握拳后前位 X 线检查显示舟状骨与月骨间间隙异常增宽。急性损伤时可通过韧带修复术来治疗。慢性疼痛性舟月韧带破裂需行重建手术。

月骨及月周脱臼

月骨前移伴腕关节其余结构在位称月骨脱臼。除月骨外腕关节结构均移位伴月骨在位称月周脱臼。

腕部的明显创伤可能造成两个腕弓的完全破裂，引起月骨脱臼（在侧位 X 线上显示月骨位于腕关节的前部）或月周脱臼，导致腕部沿正中神经分布疼痛与麻木。月周脱臼常伴有舟状骨骨折。月骨与月周脱臼的复位常需进行开放手术修复及固定，尤其当舟状骨骨折时。

掌指关节脱臼

拇指的过伸可能引起掌指关节的脱臼，迫使掌骨头指向掌面，在拇长屈肌肌腱与拇短屈肌肌腱间形成钮孔征。其余手指的掌指关节也可能发生脱臼，掌骨头在屈肌肌腱与蚓状肌间形成钮孔征。掌指关节脱臼特征性表现为疼痛、活动受阻及手指畸形，常需开放复位及手术修补。

近端指间关节损伤

近端指间关节在整个手部属于最容易受伤的关节之一。背向脱位较掌向多

见。为排除骨折要求侧位 X 线片要清晰。多数侧副韧带的损伤可通过与邻近手指绑缚在一起的方法治疗。不过如果撕裂伴有明显的不稳定，患指必须在指背处采用小夹板固定制动。应用小夹板通常应持续 4 周左右。如果近侧指间关节持续屈曲，可能会发生钮孔畸形。

钩骨尖骨折

当使用手杖或高尔夫击球时撞击到地面，可能引起钩骨尖骨折。临床如果发现掌面对应钩骨尖处有触痛，应怀疑本型骨折。另外，如果小指在局限于钩骨的部位疼痛或有抵抗性屈曲也提示本病。X 线或 CT 检查腕管可以明确诊断。即使是非移位性骨折也需开放复位，并行碎片固定或切除。

指尖骨折

指尖挤压伤会造成远节指骨的指尖骨折。甲下血肿提示甲床存在撕裂伤。这些开放性骨折必须采取的措施包括灌洗、甲床显微缝合修复以及将指甲回植以起到夹板作用。较大面积的骨折脱臼需用 K 线固定。即使骨折愈合后，感觉过敏常常仍将持续较长一段时间，需要施行脱敏。

感 染

（参见第 112 节甲沟炎感染）

咬伤所致的感染

最常见的原因是啃咬后掌指关节的齿伤。创口的细微可能掩盖其对肌腱、关节囊和关节软骨造成的严重损伤。人类与动物的口腔菌群中包括一系列的条件致病菌：人咬伤后常可分离到 *Eikenella corrodens*，而许多动物，尤其是猫咬伤后可检及 *Pasteurella multocida*。这些生物对许多抗生素有抗药性，但一般对氨苄青霉素和青霉素敏感。所有的咬伤都具有潜在的危险性，可能会引发严重的感染。故这些创口均应手术清创，并开放伤口。为防止败血症性关节炎的发生及其可能造成的永久性掌指关节毁损，应同时针对厌氧菌和需氧菌全身性应用抗生素（大剂量氨苄青霉素或青霉素，合并使用氨基糖苷类）。

瘰疬

手指指髓的感染。

最常见部位为末节指髓，可表现为中部受累或两侧和尖部。指髓间隙由于有纤维隔的间隔，限制了感染的扩散，会在局部形成脓肿，对周围组织造成压迫而

导致坏死。其下分布的骨、关节或屈肌腱也可能受到感染，出现紧张性搏动性疼痛及指髓肿胀。治疗应立即切开引流（必须切断纤维隔），同时给予适当的抗生素（常用头孢菌素）。

手掌脓肿

（领钮脓肿）

脓肿可发生于手掌的任何部位，并在掌骨间扩散。如果由掌中间隙向手背扩散，会表现如同手背感染。手掌脓肿的临床表现为，紧张性搏动性疼痛伴肿胀，以及扣诊时严重触痛。切开引流时（取脓液作培养）需仔细操作以避免许多的重要结构，同时应合用恰当的抗菌治疗（常用头孢菌素）。

腱鞘感染

沿腱鞘长轴感到疼痛，表现有肿胀伴触痛，以及手指伸展时感到疼痛，提示屈肌腱鞘感染。脓液会自拇指经腕管与小指连通，形成马蹄形脓肿。腱鞘感染有时可类似于急性钙化性肌腱炎或系统性风湿病伴腱鞘受累。腱鞘感染必须行手术引流（腱鞘灌洗，即在腱鞘一端插管，使灌洗液沿腱鞘流动通向另一端），同样需要联合抗菌治疗。

疱疹性瘰疬

远节手指的病毒感染，常误为瘰疬。

单纯疱疹病毒可以引起紧张性疼痛性皮肤感染。指髓不是非常致密。远节指骨的掌侧或背侧出现水泡具有诊断意义。若疼痛先于水泡出现可能引起误诊。本病呈自限性，为手术禁忌证。

先天性畸形

形成缺失可能引起横向的缺失，即某点的远端结构完全没有，或引起纵向的缺失，即或桡侧、或尺侧、或中间部分的残缺。桡侧或轴前的纵向缺失会导致拇指的发育不良，更有甚者，在严重病例桡侧呈棒状，即桡骨的部分或全部缺失，及桡骨线（掌骨和桡侧指骨的发育原基）的缺失。中间部分的残缺会引起中间三个手指的一个或多个缺失，严重病例状如蟹螯。

分化不能是当胚胎的肢芽没有分裂时所造成。最常见的类型为并指，即手指连接在一起。这种畸形可以简单到仅在皮肤受累，或也可以较为复杂，累及到其他结构（比如骨）。指关节粘连即近侧指间关节没有分离，会引起运动不能，常有关节融合。屈曲指是指小指的屈曲挛缩。指弯曲是指手指的成角畸形，在唐氏

综合征中有发生。

复制引起多指。多余的手指可以伴生于任何手指，但最常见的是与拇指或小指伴生。复制可累及更大的范围，有时甚至整个肢体。

生长过度（巨指、巨人症）可累及单个手指、部分肢体或整个肢体。同样，发育不全（指过短）也可累及部分或整个一个肢体。并指伴发育不良称为并指过短。先天性缩窄束带征累及造成整个肢体的周缘缩窄。这种畸形似乎由羊膜索引起，可能会引起远端结构的离断。

许多先天性手的异常伴有更多的系统性先天异常，例如桡侧棒状手和VATER综合征（脊椎缺损、肛门闭锁、气管食管瘘、桡侧及肾脏的发育不良），鱼际发育不良，脊柱异常或者属于某种特殊综合征的一部分表现（例如Apert和Poland综合征）。这些畸形一般需要手术治疗。

肌 腱 疾 病

手指腱炎与腱鞘炎

手部肌腱与腱鞘的炎症（参见第59节肌腱炎和腱鞘炎）。

当肌腱在加紧的第一环状韧带处增厚或形成小结，则该肌腱无法在其腱鞘内滑动，将会导致症状的产生，患指不能自如地屈伸。手指可能发生闭锁，或“扳机”，即突然的伸展伴弹响。屈指腱鞘炎（弹响指）在类风湿性关节炎和糖尿病患者中常见。在糖尿病患者，弹响指常合并发生腕管综合征，偶有并发掌筋膜纤维样变。

治疗有症状的手指腱鞘炎包括局部制动或夹板固定、湿热敷以及非类固醇抗炎药。如果这些措施均无效，屈肌腱鞘内局部注射皮质类固醇悬液不失为一种相对简便、安全有效的方法。患者可能立即能感受到疼痛及弹响缓解。

De Quervain 综合征

（洗衣妇扭伤）

短伸肌（拇短伸肌）与长展肌（拇长展肌）肌腱的狭窄性腱鞘炎。

本病常见于手腕的反复用力（尤其是扭绞动作），与类风湿性关节炎联系不密切。最常见症状表现为手腕及拇指的疼痛，活动时加重。在对应受累腱鞘上方，桡骨茎突远端处，可诱发触痛。Finkelstein试验阳性强烈提示本病。要求患者向掌心内收患侧拇指，然后握拳。正常情况，腕部可向任何方向做被动活动，如果迫使腕部尺偏引起对应受累腱鞘部位的剧痛，该实验即呈阳性。

休息、温浴以及非类固醇抗炎药一般无效，除非病症非常轻微。局部的滑膜腔内皮质类固醇注射，约对80%~90%的病例有效。注射对肌腱的潜在危害是

可能造成肌腱破裂，概率极低，如果操作仔细使药物慢慢浸润腱鞘完全可以防止上述事件发生，必须避免将皮质类固醇直接注入肌腱。

第 62 节 常见的运动性损伤

(参见第 60 节足跟痛相关疾病中跟骨骨刺综合征；第 170 和 175 节头颅损伤；第 263 节儿童头颅损伤；本书中其他部位损伤的有关章节；创伤性肌肉骨骼病进一步讨论见第 59 节)

在美国，每年要治疗 1000 万以上的运动性损伤患者。运动员与非运动员之间损伤相似。例如，搬运箱子、拧螺钉、开钉住的门所致的内外髌炎（网球肘），以及步行时膝关节过度内旋所致的髌股关节痛。因此，运动医学制定的治疗原则也适用于所有肌肉骨骼损伤的处理。

病因学

因为存在软组织内在缺损或生物力学因素，所有人都可能发生软组织受损。如腰椎过度前倾的患者容易后背痛，长距离步行时足处于内旋位，易导致膝关节痛，若不纠正，则重复性动作引起慢性损伤的发生率较高。活动停止后，疼痛可减轻，但每次达到同样的负荷时常复发。

过度使用 是导致肌肉或关节损伤最常见的病因。在疼痛时持续的锻炼会加重损伤。一次剧烈的不经意的过度使用，损伤的恢复要超过 48 小时。

每次肌肉牵拉，都会造成部分肌纤维的损伤和糖原的消耗。因为只有未受损且能得到糖原的肌纤维才能做功，所以剧烈运动导致能做功的肌纤维越来越少，损伤的可能性也越来越大。肌纤维的恢复至少要 48 小时，糖原的重新蓄积则需要更长时间。运动者应运动身体的不同部位。

大多数训练原则遵循艰苦-放松原则，即一天大运动量（如以每英里 5 分钟速度跑步），第二天降低强度（以每英里 6~8 分钟速度跑步）。如果一个运动员每天训练 2 次，则每一次高强度运动后必须跟随至少 3 次低强度训练。只有游泳运动员能够耐受每天一次高强度和一次低强度训练，可能是水的浮力保护了他们的肌肉和关节。

生物力学因素 肌肉、肌腱及韧带如进行过强的运动就会受损，但如果它们逐渐负重并持续锻炼就可能耐受。骨骼发生骨质疏松后会变得脆弱。肌肉及韧带虚弱会使它们所支持的关节更易受损。

结构异常常导致身体产生不平衡应力，如下肢不等长，无论是在跑道上还是在拥挤的公路上跑步，由于较短的腿离地较远，做功较大，其髋关节产生的应力也较强，这个部位就容易产生疼痛和损伤。

最常引起足、腿、髋部损伤的力学机制是奔跑时脚的过度内旋。旋前以后，

必须先外旋，离地前提起足趾，然后将重心转移到另一只脚上。适当的旋前有助于预防损伤，但过度内旋引起的小腿扭转应力可导致足、腿、髋关节及膝关节的疼痛。踝关节的过度屈曲还会使行走或奔跑中足弓与地面的接触显得狭窄或缺如。

弓形足即有一个高足弓。许多弓形足的人足弓并不高，而是踝关节活动度较小，使旋前困难，造成他们的脚对于震动的吸收力差，从而使下肢骨折的可能性增加。

诊断

仔细询问病史（包括急性或亚急性起病；暴力接触点；训练中的变化、设备和体格检查，并参照一些特殊检查（如X线摄片、骨扫描、CT、MRI、关节镜、肌电图、计算机辅助的生理试验），一般都能作出诊断。

预防

热身运动是包括剧烈活动前的放松活动，几分钟即可让肌肉温度上升至38℃，并使其更柔韧、强健和耐损。主动热身运动比用热水、热垫、超声或红外线灯被动加热效果更好。

牵拉活动虽然不能预防损伤，但可使肌肉产生较大的拉力，应在热身运动后或训练后进行，为避免直接受伤，时间不宜超过10秒钟。

降温指训练结束前逐步放松可预防头晕和晕厥。如果剧烈活动后突然停止，血液蓄积在肢体远端静脉中，可能引起头晕甚至晕厥（参见第200节）。最后的放松运动可以促进血循环和血中乳酸排泄，但不能防止第二天的肌肉酸痛，因为这与肌纤维损伤有关。

治疗

急性损伤应立即处理，包括止痛（参见第167节）及损伤部位的制动。

RICE 几乎是所有运动性损伤的治疗原则（Rest 休息，ICE 冷敷，Compression 包扎压迫，Elevation 抬高）。立即休息以减少出血、损伤和肿胀。冷敷可限制炎症反应并减轻疼痛。压迫和抬高则减轻水肿。

抬高损伤部位，用化学冷却或装有碎冰（比整块冰更易接触体表）的冰袋隔一层毛巾冷敷，弹力绷带局部包扎，但不要太紧以免影响血供。10分钟后，去除冰袋和绷带，但损伤部位仍应继续抬高。上述操作每隔60~90分钟重复一次，持续24小时。

冷敷后9~16分钟血管扩张，去除冰袋后仍持续4~8分钟。因此，血管出现扩张或放置10分钟后应去除冰袋，再过10分钟后可重新放置。

局部皮质类固醇注射 关节周围或关节内注射皮质类固醇可以缓解疼痛、消除水肿，同时因抑制了成纤维细胞的活性及胶原沉积，使愈合延迟。注射皮质类固醇可以明显减少肌腱血供，导致缺血性坏死，增加断裂可能性，故应接近而非直接注射在肌腱内。在15个月内，注射后的肌腱比未经注射的肌腱要来得弱。

重复的关节内注射会使关节软骨中透明软骨成分明显减少，变得柔软而缺乏弹性，产生纤维化。但偶尔或间歇注射则可以避免这种情况发生。

替代运动 患者应该避免运动直至治愈。如果另一种运动方式不会牵拉受损部位或引起疼痛，则应当被鼓励（表 62-1）。这样活动可以保持肌张力。如果训练达到接近损伤的程度，通常需要 2 周以上的休息。在回复正常训练前，必须要先恢复肌肉的柔韧性、力量和耐受性。

表 62-1 损伤后替代运动

损伤部位	替代运动
小腿和足	骑车，游泳，滑雪，划船，溜冰（有时）
大腿	慢跑或在蹦床上漫步行走，游泳，划船（有时）
下背	骑车，游泳
肩和前臂	慢跑，溜冰，滑雪（有时）

矫形器 治疗足的过度内旋通常使用矫形器，它们可伸屈、半固定或全固定。其远端可达跖骨头，甚至超过足趾。田径运动员一般采用半固定、远端达到足趾。好的运动鞋应该有坚硬的后跟来控制脚后跟，有鞍部以预防脚向内侧滑动而过度内旋，并有带内衬的项圈来限制踝关节的内翻。必须允许矫形器有一定空间，通常做法是减少鞋宽度一个字母分级。

跖骨疲劳性骨折

田径运动员在奔跑时跖骨头会产生很大的应力，特别是第 1、第 2 跖骨头。而第 2、第 3、第 4 跖骨头由于其干骺端较薄弱，容易造成骨折。危险因素包括弓形足、穿减振质量差的鞋和骨质疏松。

症状、体征和诊断

患者长时间或剧烈运动后通常出现前足疼痛，休息数秒钟后可消失。在随后的训练中，疼痛的发生越来越早，越来越重，以致不能进行运动，甚至躺在床上都会有疼痛感。触及肿胀部位可引起疼痛。X 线通常无法显示骨折，甚至 2~3 个星期后骨痂形成。通常二磷酸锎盐骨扫描有助于诊断。

治疗

包括停止跑步、穿富有弹性的鞋子，骨折愈合后仍须在草地或其他柔软的地面进行跑步。很少需要石膏固定，因为它可能会引起肌肉萎缩和活动障碍，如果要用，一般也只用 1~2 周。骨折愈合通常需要 3~12 周，老年患者或身体虚弱的则需更长时间。复发性疲劳性骨折的妇女可能存在骨质疏松，须对骨质疏松进行评估和治疗。

外 胫 夹

前外侧外胫夹

小腿前侧肌群（胫前肌、腓长伸肌、趾长伸肌）在足跟着地时收缩，保持足背背伸，而腓肠肌、比目鱼肌则使踝关节跖屈，巨大的收缩应力可以损伤前侧肌群。

症状、体征和诊断

在奔跑中，当足跟着地时出现前侧肌群的疼痛，并随着奔跑持续存在，一般没有明显的压痛。诊断依靠症状和体征。

治疗

包括停止跑步和放松肌肉，并在治愈后加强前侧肌肉的锻炼，如隔天进行水桶柄练习（表 62-2）。

表 62-2 水桶柄训练

-
1. 在空的水桶柄上包上毛巾
 2. 找一张足够高的桌子，坐在上面，双足下垂，不能接触地面
 3. 把水桶柄挂在鞋的前半部分
 4. 缓慢地弯曲踝关节以抬高前足，然后再缓慢伸直。反复 10 次后休息数秒，这样重复 2 遍
 5. 往水桶里加水以增加抵抗力，注意不要一次加太多以免发生运动性损伤
-

后内侧外胫夹

后内侧肌群使足旋后，在行走时抬高足跟并使其外翻。足的过度旋前以及在不平整的跑道上跑步可以增加对后内侧肌群的牵拉，过度旋前还使足弓下陷，因此当旋后时为了抬高足跟必定要作更大的功。

腱鞘炎常发生于后侧深肌群（包括腓长屈肌、胫后肌、跖长屈肌）。疼痛随跑步而加重。牵拉胫后肌可以导致其骨性附着点的损伤，引起骨膜下出血和骨膜炎，持续牵拉，甚至会发生撕脱性骨折。

症状、体征和诊断

疼痛一般起始于后内侧肌群，约在内踝上 2~20cm 处，当足趾背伸或足外翻时加重。持续跑步时，疼痛可以达到胫骨内侧肌群，甚至包括膝关节下方 5~10cm 的胫后肌群。胫骨内侧存在广泛压痛。骨扫描可以鉴别外胫夹与胫骨疲劳性骨折。

治疗

必须立即停止跑步直至疼痛消失。穿有硬跟和特制鞋弓的鞋，以限制足旋

前。避免在不平整的跑道或拥挤的公路上跑步。通过足趾抬高及外翻练习以增强受损的后内侧肌力（表 62-3）。

表 62-3 足趾抬高和外翻

足趾抬高

站立位，缓慢踮起足趾，然后缓慢放下足跟。10 次为 1 遍，做 1 遍后休息 1 分钟，再反复做 2 遍以上。当感觉轻松后，可逐步负重。

足外翻

站立位，缓慢地使踝关节外翻，使足底内侧部离开地面，然后缓慢恢复至原位。10 次为 1 遍，重复 3 遍。

如果是趾长屈肌或胫后肌附着点的撕脱，则需要长期避免奔跑。双磷酸盐或鲑血降钙素鼻喷剂治疗 3~6 个月，对于其他治疗方法无效的外胫夹有时会有一些作用。有时，任何治疗均无效。

腓肌肌腱炎

（参见第 59 节肌腱炎和肌腱滑膜炎）

腓肌起自股骨外髁的外侧面，止于胫骨后侧的三角区域，与前交叉韧带一起防止股骨向前移位。下坡奔跑以及过度内旋可以增加股骨前向位移，并增加腓肌肌腱的应力。

症状、体征和诊断

下坡奔跑可加重腓肌腱的疼痛。诊断时让病人坐着，患侧足跟靠在健侧膝上，膝关节外侧副韧带的前方便出现压痛。

治疗

患者应在鞋的内侧置一楔形内衬或用矫形器以限制内旋。避免跑步直至跑步时疼痛消失，而下坡奔跑训练则应延迟数周进行。

跟腱炎

（参见第 59 节肌腱炎和肌腱滑膜炎和第 60 节跟腱前囊炎）

在奔跑时，腓肠肌收缩使足跟抬高，前半足触地。跟腱由于受到反复暴力引起炎症反应即致跟腱炎。

下坡奔跑，因为落地远和加速距离长，前足撞击地面产生的应力比在平地时大得多。而上坡奔跑时，由于足跟比前半足位置低，因此腓肠肌必须作更大的功来抬高足跟。

柔软的鞋跟使足跟在鞋内过度移动，导致后半足不稳定。跟腱止点的不稳

定,引起跟腱张力不稳定,增加跟腱撕裂的可能性。如果鞋底过于坚硬,第一跖趾关节不能弯曲,会使跟腱承受更大的张力。跟腱炎的生物力学因素包括过度内旋、足跟着地过远、膝内翻(O形腿)、腓绳肌和腓肠肌僵硬、跟腱张力过大、弓形足以及足跟内翻畸形。

症状和体征:

跟腱没有真正意义上的腱鞘,而是由腱周组织(脂肪性间隙组织以分隔肌腱和腱鞘)包绕。跟腱炎早期疼痛主要是由于腱周组织的损伤所致。当患者起床或连续步行时,肌腱在腱周组织内活动增大,故疼痛加重。训练时疼痛也会加重。用手指按压跟腱有压痛。

如果患者不顾疼痛继续跑步,炎症会扩散至肌腱,引起退行性变和纤维化,产生持续性疼痛,活动时加剧。

治疗

运动员应停止跑步,垫高鞋跟减少跟腱张力,只要不引起疼痛即应加强腓绳肌弹性练习,穿软底鞋以保证第1跖趾关节的屈曲。但鞋跟要坚硬。若跟腱无疼痛,可做足趾抬高练习以增加跟腱肌力(表62-3)。跟腱愈合前应避免快速上下坡跑步。

髌股关节疼痛

(跑步者膝)

可以引起髌股关节疼痛的原因有:先天性髌骨症、髌骨软骨纤维化、腓绳肌紧张、跟腱紧张、股外侧肌、髌肌束和外侧支持韧带的紧张、股内侧肌萎缩以及Q角(髌韧带与大腿纵轴的夹角) $>15^{\circ}$ 。

当小腿内旋时,股内侧肌向内牵拉髌骨,而其余三股肌肉则向外牵拉。

其中最常见的原因是过度内旋后,髌骨被向外牵拉,撞击股骨外髌(图62-1)。

症状、体征和诊断

疼痛常位于髌骨前内侧、前外侧或后方。通常出现于下坡运动时,以后即使不跑步也会有疼痛(特别是下楼梯)。

当患者取膝关节屈曲成 90° 坐位时,若髌骨朝上,则通常存在先天性髌骨症。

治疗

应立即停止跑步,直至疼痛消失。若不引起疼痛可以骑自行车。用弓形支持器牵拉腓绳肌与股四头肌(若仍有疼痛,应选择矫形器),并加强股内侧肌肌力训练(表62-4)。

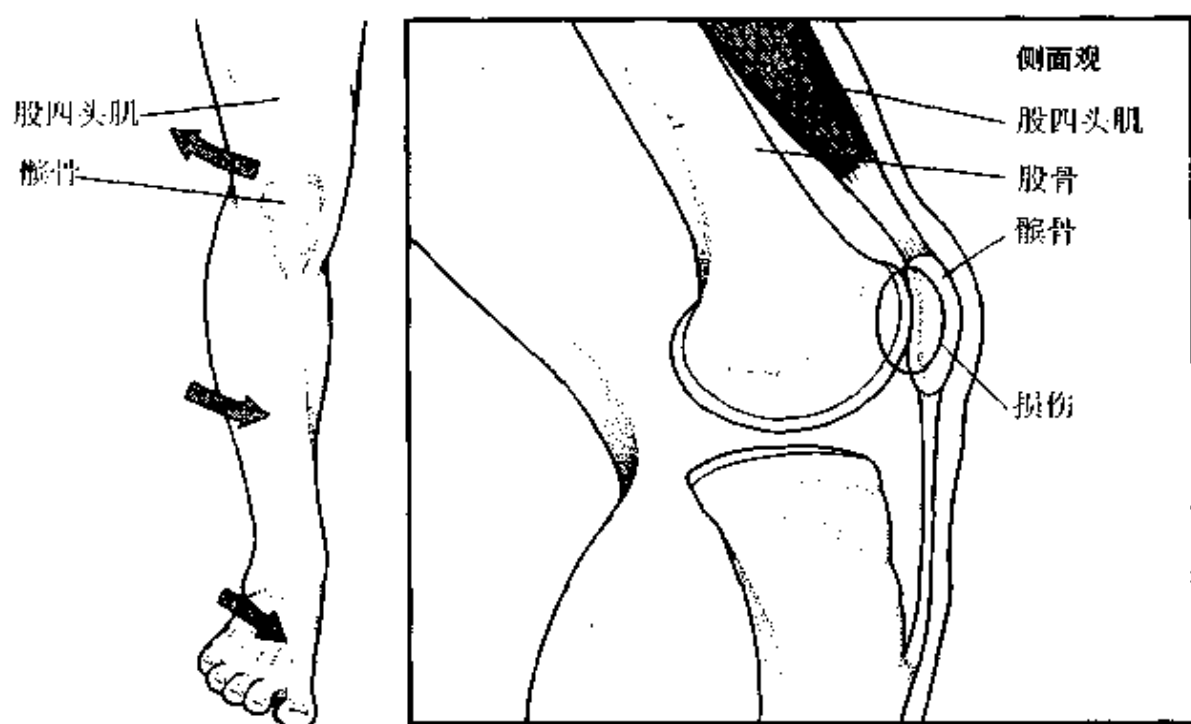


图 62-1 赛跑者膝。小腿内旋，向内牵拉髌骨，同时股四头肌把髌骨向外侧牵拉，导致膝与股外髌的摩擦而引起疼痛

表 62-4 股内侧肌训练

站立位，双膝伸直使股四头肌收缩、髌骨上抬。保持此姿势 10 秒后放松肌肉，一天内反复重复这一练习

站立位，双膝伸直，两腿分开。尽可能使足趾指向外侧，髌关节运动使患侧腿缓慢抬高，再缓慢放下。保持膝关节伸直。10 次为 1 遍，隔天晚上做 3 遍

坐在地板上，双膝下各垫一枕头，使其屈曲成 135° 。踝关节上置一 2kg 重物，缓慢抬高患足，强化膝关节，并缓慢放下。10 次为 1 遍，重复 3 遍。可逐步增加负重，但次数不变

股后肌劳损

(腓绳肌撕裂)

股四头肌在跑跳时起屈髋伸膝作用，而腓绳肌是其拮抗肌。当腓绳肌强度小于股四头肌的 60% 时，容易损伤。

症状、体征和诊断

股后肌的劳损通常表现为肌肉突然剧烈收缩时股后侧的疼痛（如赛跑者起跑时受阻或跳高者从凹陷处起跳时）。大腿后侧有压痛，但不会延伸至膝关节的下方。而坐骨神经痛通常无压痛，并延伸至膝下。大腿深部的疼痛也可能是由于股

骨疲劳性骨折所致。诊断需依靠骨扫描。

治疗

RICE 对急性损伤有帮助。其他治疗包括安慰、停止跑跳及治愈后加强腘绳肌锻炼（表 62-5）。

表 62-5 加强腘绳肌训练

增强腘绳肌，尤其是上部力量（上部腘绳肌腱撕裂后）：

俯卧位，将一个重 2kg 的重物绑在脚上，下身（从腰部以下）置于床外，足趾接触地面。保持膝关节伸直，缓慢抬腿并缓慢放下。重复 10 次为 1 遍，隔天重复 3 遍。

随着力量增强，逐步增加负重

增强腘绳肌，尤其是下部力量（下部腘绳肌腱撕裂）：

将一个 2kg 重的重物绑在受伤的脚上，用另一条腿站立。弯曲膝关节，缓慢地将负重的那只脚朝臀部抬起，然后伸直膝关节将其缓慢放下。10 次为 1 遍，隔天重复 3 遍。随力量增强，逐步增加负重。

梨状肌综合征

是梨状肌压迫坐骨神经引起的坐骨神经痛。梨状肌起自髋骨的髂骨面，止于股骨大转子上缘。在奔跑或坐位时，梨状肌可以挤压从其下经过的坐骨神经。

症状和体征

表现为慢性持续性疼痛和麻木感。麻木感起始于臀部，沿坐骨神经下延至大腿后侧、小腿前侧和后侧。当梨状肌压迫坐骨神经时（如上厕所、坐在车座上或自行车窄坐垫上、或跑步时），疼痛持续存在并加重。与梨状肌综合征不同，腰突征常伴有腰痛，尤其是在腰部过伸位时。

诊断

彻底的体格检查极其重要。Freiberg 手法，即内旋患肢产生疼痛。Pace 手法，即外展患肢诱发疼痛。Beatty 手法，即让患者躺在桌上，健侧卧位，患侧下肢膝关节弯曲，置于健侧下肢后面的桌面上，抬高膝关节数英寸即引起疼痛。Mirkin 试验，患者取站立位，双膝伸直，缓慢弯腰向下，检查者按压臀部坐骨神经穿越梨状肌的部位，在两者接触的那一点起引起疼痛，并延伸至小腿后侧。骨盆和直肠检查亦会出现疼痛。

治疗

患者应立刻停止跑步、骑车以及其他一切可能诱发疼痛的活动。如果坐位时也有疼痛，则应取站立位或抬高患侧臀部。虽然牵引疗法是常规治疗，但很少有效。任何强迫伸直膝关节的动作均会引起疼痛。局部注射皮质类固醇激素，通常有效，可能与其减少肌肉周围脂肪、减少对神经的压迫有关。

腰肌劳损

(举重者背)

任何巨大暴力均能使下背部肌肉和肌腱撕裂。常发生于高阻力推拉(如举重、足球)和突然转腰(如篮球、棒球、高尔夫球)运动中。

危险因素包括 腰椎过度前凸、骨盆前倾、脊椎旁肌僵硬和薄弱、腘绳肌紧张、腹肌薄弱和腰椎内在结构的缺陷(如关节炎、脊柱炎、脊椎前移、椎间盘破裂、椎管狭窄、肿瘤、Scheuermann 骨骺炎)。

症状、体征和诊断

当转腰或做推拉动作时,患者会突发腰痛。最初,疼痛常被忽视,但 2~3 个小时后,由于损伤肌纤维的继续出血,造成肌肉痉挛,产生剧烈疼痛。患者常取膝关节屈曲、腰部后弓的婴儿卧位。

体检中,腰肌劳损者在腰部有点压痛或广泛的痉挛和压痛。任何活动均可加重,尤其是弯腰。如果腰椎有压痛,并且在腰部后伸时加重,须注意腰椎滑脱(上下小关节突骨折)。

治疗

损伤发生后,患者应立即休息、冷敷和加压包扎。一旦开始好转,大部分患者应进行恢复弹性锻炼,以增强腹肌和腰背肌。

过度的腰椎前突增加了腰背部肌肉与韧带的张力,其强度取决于骨盆倾斜的程度。通过锻炼可使骨盆后倾,减少腰椎前凸,从而使腹直肌缩短放松,腘绳肌与股四头肌受牵拉而伸长。长期治疗包括腰部锻炼以增强腰背部肌肉的肌力(表 62-6)。

表 62-6 腰部锻炼

骨盆倾斜(使脊柱前凸变平)

1. 仰卧位,双膝弯曲,足跟着地
2. 放置一重物在足跟上
3. 小部分背接触地面,骨盆抬起离地 1cm
4. 收缩腹部肌肉
5. 维持此姿势 10 秒钟,重复 20 次,每天练习

背部加强练习——运用划船器

腹部屈曲(加强腹肌)

1. 仰卧位,双膝弯曲
2. 双手交叉于腹部
3. 双肩着地,缓慢抬头
4. 慢慢抬高双肩,离地 25cm,再缓慢放下
5. 每遍 10 次,重复 3 遍
6. 当此练习变得容易时,可用毛巾包卷重物附于颈后,并逐渐增加负重

蜷坐(加强腰椎)

续表

-
1. 坐在地板上，双膝伸直，两腿尽量分开
 2. 双手放于同一膝关节上
 3. 双手沿小腿缓慢向踝关节移动，若觉疼痛可中止。此过程中任何一个姿势维持不超过10秒。
 4. 慢慢放松，转到对侧，重复10次
- “天鹅”位（改善腰部柔韧性）
1. 仰卧位，双肘弯曲，双手触摸耳朵
 2. 同时抬高肩、小腿，注意膝关节不能弯曲，若有损伤即立即停止
 3. 保持此姿势10秒钟，重复20次，每日锻炼
- 股四头肌伸展练习
- 前侧髋部伸展（伸展股直肌）
1. 单脚站立位，另一侧膝关节弯曲成90°
 2. 同侧手握住弯曲腿的踝关节前部
 3. 把踝关节向后拉
 4. 保持10秒钟
 5. 换另一侧，重复
 6. 反复练习10次
- 单腿抬高（加强腘绳肌及腰椎弓）
1. 仰卧位，双膝弯曲成90°，足跟触地
 2. 保持膝关节弯曲，双手握紧一侧膝关节放置胸前
 3. 保持此体位10秒钟，缓慢放下，换另一侧重复
 4. 反复做10次
-

肱骨外上髁炎

（反手网球肘）

病因学

前臂的抓握肌（桡侧伸腕长、短肌）与旋后肌（旋后长、短肌）起始于肱骨外上髁，其持续牵拉可产生过度使用综合征。疼痛开始出现于腕关节用力背伸时（如手工起螺丝）。如果持续牵拉，即使休息时肌内和肌腱也会受损，引起肱骨外上髁骨膜下出血、骨膜炎、钙化及瘢痕形成。

当反手回球时，伸肘关节与腕关节，可损伤伸肌腱，尤其是桡侧伸腕短肌。好发因素与肩、腕关节的薄弱、球拍网过紧、球拍柄太小、打击重的湿球以及击球位置偏离中心有关。

症状、体征和诊断

早期表现为腕关节背伸时的外上髁疼痛，最终，疼痛发展为持续性的，并从上髁向腕关节延伸。

体检时，如果肘关节伸直，手指用力背伸，沿伸肌腱通常会出现疼痛。若患者坐在椅子上，患肢置于桌上，手掌自然下垂，肘关节伸直。检查者在患者背伸腕关节时给予一阻力，同样会出现疼痛。

治疗

治疗包括休息、冷敷、牵拉、自主收缩以及低强度的适应性活动。应避免任何腕关节背伸及前臂旋前的动作。治愈后，加强腕关节背伸锻炼（表 62-7），同时也要注意屈腕与前臂旋前的锻炼（表 62-8）。

表 62-7 增强腕伸肌的练习

-
1. 坐在靠桌的椅子上
 2. 把前臂放在桌上，手掌面朝下，肘部伸直，腕和手悬在桌缘外
 3. 手中握一个重 0.5kg 的重物
 4. 缓慢通过腕的弯曲和伸直使手升高和降低
 5. 重复 10 次为 1 遍，休息 1 分钟，反复 2 遍（如果感觉疼痛立即停止，2 天后再尝试。隔天练习）
 6. 当练习变得容易时，增加手的负重，
- 然后：
1. 手掌面朝下，卷紧一个重 0.5kg 的重物，这个重物是用绳子系在一扫帚柄粗的木头上
 2. 重复 10 次，如觉疼痛即停止，隔天练习
 3. 逐渐增加重量，不要增加练习次数
-

表 62-8 加强腕旋前屈肌的锻炼

-
1. 坐在靠桌的椅子上
 2. 前臂放在桌上，手掌面朝上，肘部和手悬在桌缘外
 3. 手中握一重 0.5kg 的重物
 4. 缓慢通过腕的弯曲和伸直使手抬高放下
 5. 做 10 次为 1 遍，休息 1 分钟，重复 2 遍以上。若感觉疼痛立即停止，隔天再尝试
 6. 当练习变得容易后，增加负重
- 接着：
1. 手掌面朝上，卷紧一个重 0.5kg 的重物，这个重物是用绳子系在一扫帚柄粗的木头上
 2. 重复 20 次，若觉疼痛即停止。逐步增加负重，不要增加重复次数
- 最后，一天数次任何方便的时候，捏放柔软的海绵球
-

肱骨内上髁炎

（正手网球肘；高尔夫肘；棒球肘；提箱肘）

强力的腕关节背伸及旋前可以损伤附着于内上髁的肌腱。常在网球发球，特别是高速旋转球（用过重的球拍和球，过小的球拍柄，发旋转球或肌纤维张力过高，同时有肩和手肌的薄弱），投掷棒球，标枪及提携重箱时发生。如果持续牵拉屈腕肌，会导致肱骨内上髁骨膜下出血、骨膜炎、瘢痕形成和内侧副韧带的断裂。

症状、体征和诊断

当用力屈腕或旋前或紧捏橡皮球时,会引发旋前屈肌(止于肱骨内上髁)及肱骨内上髁的疼痛。

为进一步明确诊断,检查者可让患者坐在椅子上,前臂置于桌上,手掌面朝上,用力屈腕握拳,检查者与之对抗,会激发其内上髁与屈肌腱的疼痛。

治疗

患者应避免任何屈腕和旋前动作,学会如何运用肩部力量正确击球,并通过锻炼加强屈腕旋前肌(表 62-8)和伸腕肌(表 62-7)肌力。对于顽固性疼痛,可行手术治疗。

旋转带肌腱炎

(又名游泳者肩;网球肩;投手肩;肩冲击综合征)

旋转带包括冈上肌、冈下肌、肩胛下肌、小圆肌,它们可以增加肱骨头在关节盂内的稳定性。这些肌腱的撕裂和炎症常发生在需要肩关节极度外展的反复运动中(如棒球,自由泳、仰泳和蝶泳,举重,球拍运动)。当上肢前伸时,肱骨头向前撞击肩峰与喙肩韧带,引起冈上肌腱损伤。慢性刺激可以引起肩峰下滑囊炎、无菌性炎症和肌腱侵蚀。急性的巨大暴力可以导致旋转带断裂。如果无视疼痛继续训练,会导致冈上肌肌腱止点骨膜炎甚至肌腱止点撕脱。

症状、体征和诊断

起初、疼痛只发生在上臂高举过头和用力外展时。以后,伸臂握手时也会出现。通常情况下,疼痛在向前推物时发作,而拉东西时则没有或仅有轻微疼痛。

当上臂伸直肩关节内旋外展时,旋转带有压痛,尤其是患肢高于肩关节平面时(若患肢低于体侧,则无压痛)。患肢内收过胸亦会引发剧痛。肩关节外展肌力的下降通常是由于三角肌的废用性萎缩。MRI 检查不能提示旋转带的部分撕裂,但能显示完全撕裂。

治疗

损伤的肌腱应得到充分的休息,并加强健侧肩部肌肉的锻炼(表 62-9)。患者应避免做推压动作,而代之以牵拉活动(在没有疼痛情况下)。

表 62-9 加强肩部锻炼

向下侧拉法

“lat”机(侧拉机)的一端是放在地上的砝码,砝码与一绳索相连,绳索通过一安置在病人头部上方 2.5cm 以上的滑轮,垂向病人头部,其另一端与一手柄相近

1. 弯曲肘部,双手握住头上的手柄(双手不要高过双肩)
2. 将手柄朝头下方拉,缓慢地使砝码上升超过手柄的高度
3. 10 次为 1 遍,重复 3 遍,隔天做
4. 随着力量增加,加重砝码,不要增加练习次数

上举

1. 双手握住杠铃至股四头肌前，拇指在内侧，保持背部挺背
2. 弯曲肘部，缓慢提升杠铃，8 或 10cm 以下，然后缓慢放下
3. 10 次为 1 遍，重复 3 遍
4. 随着力量增加，加重杠铃重量，不要增加练习次数

板凳按压法（注意：应从一个很轻的杠铃开始，因为练习中，受伤的肌肉会受到牵拉）

1. 仰卧位，有一个特殊的板凳或强健的朋友以便在练习结束时帮助拿走杠铃
 2. 双手握住杠铃，拇指在内侧
 3. 缓慢地从胸部举起杠铃，再缓慢放下
 4. 10 次为 1 遍，重复 3 遍，出现疼痛即停止
 5. 当力量增加后，可加重砝码重量
-

如果损伤特别严重，旋转带完全撕裂，或疼痛在 6 个月内未消失，需行手术治疗。

（鲍春德 陈 盛 译）

第 6 章

肺部疾病

第 63 节	肺部疾病的症状	593
	咳嗽	594
	呼吸困难	598
	胸痛	600
	哮鸣	601
	喘鸣	601
	咯血	602
	发绀	604
	杵状指	605
第 64 节	肺功能试验	606
第 65 节	特殊检查	618
	胸部影像术	618
	胸腔穿刺术	619
	经皮胸膜针刺活检	620
	胸腔镜检查	621
	胸腔插管引流术	621
	支气管镜检查	622
	经皮胸腔内针刺抽吸术	624
	纵隔镜检查	625
	纵隔切开术	625
	开胸术	625
	气管吸引术	626
	气道的建立和控制	627
	体位引流	630
	呼吸康复	630
	缩唇呼吸	631

第 66 节	呼吸衰竭	631
第 67 节	成人呼吸窘迫综合征	639
第 68 节	慢性阻塞性气道疾病	644
	哮喘	645
	慢性阻塞性肺病	657
	巨大肺大泡	672
第 69 节	急性支气管炎	672
第 70 节	支气管扩张症	674
第 71 节	肺不张	680
第 72 节	肺栓塞	684
第 73 节	肺炎	693
	肺炎球菌性肺炎	694
	葡萄球菌性肺炎	698
	链球菌性肺炎	699
	革兰氏阴性杆菌肺炎	699
	流感嗜血杆菌肺炎	701
	军团病肺炎	701
	支原体肺炎	703
	衣原体肺炎	704
	鹦鹉热	705
	病毒性肺炎	706
	卡氏肺孢子虫肺炎	707
	真菌性肺炎	708
	免疫缺陷者肺炎	708
	手术后和创伤后肺炎	709
	吸入性肺炎	710
第 74 节	肺脓肿	711
第 75 节	职业性肺疾病	714
	无机粉尘引起的疾病	715
	硅沉着病	715
	煤矿工人肺尘病	717
	石棉沉着病和其他有关的疾病	718
	铍中毒	719

有机粉尘引起的疾病	720
职业性哮喘	720
棉屑沉着病	721
刺激性气体和化学物质引起的疾病	722
大楼病综合征	723
第76节 肺过敏性疾病	723
过敏性肺炎	724
嗜酸性细胞性肺炎	727
变应性支气管肺曲霉病	728
第77节 Goodpasture 综合征	730
第78节 特发性间质性肺疾病	731
特发性肺纤维化	731
脱屑性间质性肺炎	733
急性间质性肺炎	733
呼吸性细支气管相关的间质性肺疾病	734
特发性阻塞性细支气管炎伴机化性肺炎	735
淋巴细胞性间质性肺炎	735
朗格汉斯细胞肉芽肿病	736
嗜酸性细胞性肉芽肿	736
特发性肺含铁血黄素沉着症	737
第79节 肺泡蛋白沉着症	737
第80节 胸膜疾病	739
胸膜炎	739
胸腔积液	740
胸膜纤维化和钙化	746
气胸	746
第81节 肺肿瘤	749
支气管癌	749

第63节 肺部疾病的症状

肺部疾病的诊断和处理有赖于病史和物理检查,通常还需要X线检查。还

可能需要作肺功能试验、动脉血气分析、化学或微生物学试验，以及特殊检查（如内镜、支气管肺泡灌洗、活检、放射性核素扫描）。这些特殊试验和技术将在本手册的其他有关章节讨论。

病史采集可提供病人的基本信息，并可开始了解病人本身及其所处的环境，有何愿望和担心，这是增加病人理解和合作的最佳方法。病史资料应包括与职业或其他和环境有关的情况，家庭史、旅行史和接触史；过去史和用药史；试验结果（如结核菌素试验结果或胸部X线检查）。然而，最主要的是对现病史、全身症状（如倦怠、体重下降或发热）和咳嗽、咳痰、呼吸困难、胸痛、喘息及咯血等主要呼吸道症状的明确界定。父母或监护人可为婴幼儿叙述病情；如遇痴呆的老人，则应通过其亲友以获取更多的信息。

病史采集后进行物理检查是重要的。当病人从候诊室走向诊室时，有些信息如一般情况、举止异常、不适、焦虑、活动后呼吸困难等，几乎是下意识地就可获得。而其他全身和呼吸道情况需主动地去获取。检查肺部时，视诊、触诊、叩诊和听诊应顺序进行。有些病人，甚至有些患有严重疾病的病人，胸部检查可没有体征；而对其他一些病人，体格检查有重要意义（如呼吸肌群不协调、胸膜摩擦音或局限性单音性哮鸣音）。

咳 嗽

咳嗽是为清除气道内物质（痰液）的一种突然爆发性呼气动作。

咳嗽有助于保护肺脏防止吸入。引起咳嗽刺激的部位不同，可致咳嗽的声音类型各有所异。喉部刺激可产生一种窒息型咳嗽，咳前无吸气动作。粘液纤毛清除功能不全的病人（如支气管扩张症或囊性纤维化），可以产生一种空气猛然增加较少，但连续间断呼气至低肺容量，中间无任何吸气的咳嗽类型。病人对咳嗽的感受差异很大。当咳嗽突然出现，尤其是伴有因胸痛、呼吸困难或大量分泌物而致不适时，可有痛苦感。如果咳嗽发生迁延数十年（如伴有轻度慢性支气管炎的吸烟者），病人可以几乎不意识到有咳嗽，或认为是正常的。

询问病史应明确咳嗽存在的时间多长，是否突然发生，近期是否有改变，什么因素影响咳嗽（如冷空气、谈话、姿势、饮食、每天发生的时间等），以及咳嗽是否伴有咳痰，是否有胸痛、胸骨后痛或咽喉痛，是否有呼吸困难、声音嘶哑、头晕或其他症状。应该询问病人，他自己认为有什么因素引起咳嗽，有时他可能会说“有什么东西在我肺里需要咳出来”或“有什么东西使我喉咙后面发痒。”咳嗽类型或促使因素可能是发现原因的线索，譬如病人可能注意到咳嗽与工作或运动有关。体位改变引起咳嗽可提示慢性肺脓肿、结核空洞、支气管扩张症或带蒂肿瘤，进食时咳嗽可提示吞咽功能失调，或有气管食管瘘可能。着冷或运动时咳嗽可能提示哮喘。早晨咳嗽，一直持续到痰咳出为止，象

征慢性支气管炎。伴鼻炎或喘息的咳嗽，或咳嗽发生有季节性，可能是变态反应。

询问病史时，警惕的医生会留意病人的自发性咳嗽，因为其声音可提供有用的信息（如可听到分泌物的响声；急性支气管炎伴有的刺激性干性吠样咳嗽；可听到喉返神经麻痹的病人发出的无爆发性开始的低音调吹气样“牛喘”性咳嗽）。如果病人无自发性咳嗽，应在作胸部检查之后要病人作自发性咳嗽。最后等到咳嗽后再作听诊，因为咳嗽可去除分泌物的声音或肺底部捻发音。让病人张开嘴，在咳嗽前和咳嗽后听诊病人的肺部很有用，因为分泌物的移动可使物理体征戏剧性地改变；另一方面，可能出现咳嗽后捻发音，尤其是有上叶结核病灶时。

咳嗽反射的一个主功能是帮助清除气道分泌物，特别是有助于使分泌物通过咽喉排出。咳痰应该是病史中要调查的一个问题，有关咳嗽和咳痰的问题通常是相互关联的，但偶然有些否认咳嗽的病人却说有痰。询问应涉及痰的外观和是否容易咳出。痰性质的改变（如由清白粘液变为黄色、绿色或棕色脓性）是感染的重要标志。痰中带血丝和咯血是重要的，且易为病人所注意。痰中砂砾样物质是支气管结石症的特征，可能不被注意，初次问诊时病人常否认痰中砂砾样物质的存在，但随之会加以注意，并告诉医生。

如有可能，在诊断期间，应让病人咳出痰标本。应先观察痰的外观。从新鲜采集痰液的稠厚部分取一小滴（置于玻片上，不作染色，压上盖玻片），在显微镜下检查可提供有用的信息。鳞状细胞的存在提示材料来源于喉部以上；真正从气道排出的痰液是以存在肺泡巨噬细胞为特征的。Wright 染色可显示嗜酸细胞的比例，嗜酸细胞提示过敏。中性粒细胞常在脓性痰中占优势，提示炎症，通常是感染过程。革兰氏染色可证实细菌的存在，并可作初步分类。

治疗

治疗咳嗽主要是治疗引起咳嗽的基础病。除非有特殊情况（如咳嗽使病人精疲力尽或影响休息和睡眠），不应该抑制有痰的咳嗽。抑制有痰的咳嗽不可取，因为痰液应被排出。治疗咳嗽的药物可分为镇咳药和祛痰药。有时还使用粘液溶解剂、蛋白分解酶、抗组胺药和支气管扩张剂。

镇咳药 这类药物具有中枢性或周围性作用。中枢性镇咳药通过抑制脊髓咳嗽中枢或有关的更高的中枢来抑制咳嗽反射。这类药物中最常用的是美沙芬和可待因。

美沙芬，为麻醉性镇痛剂左啡诺的同类药，无明显止痛和镇静作用。常规剂量无呼吸抑制，无成瘾性。长期用药未发现有耐药的证据。成人平均剂量 15~30mg，每天 1~4 次，以片剂或糖浆给药；儿童为每天 1mg/kg，分次给药。剂量过大可抑制呼吸。

可待因，该药具有镇咳、止痛和轻度镇静作用，对缓解痛性咳嗽特别有效。

可待因还对呼吸道粘膜有干燥作用，这种作用既可能有益（如支气管粘液溢）又可能有害（如当支气管分泌物已经粘稠时）。成人平均剂量为需要时每4~6小时10~20mg口服，但剂量必要时可能要高达60mg。儿童口服剂量通常为每日1~1.5mg/kg，分为每4~6小时1次。此剂量的可待因呼吸抑制作用很小。可能发生恶心、呕吐、便秘、镇咳和镇痛作用的药物耐受性以及成瘾性，但是滥用的可能性低。

其他中枢性镇咳药包括非麻醉性的氯苯达诺、丙氧芬、那可丁，麻醉性的氢可酮、氢吗啡酮、美沙酮和吗啡。

周围性镇咳药既可作用于咳嗽反射的传入侧，又可作用于咳嗽反射的传出侧。在传入侧，镇咳药可通过在呼吸道粘膜上的温和止痛或麻醉作用，通过改变呼吸道液体的产生量和粘稠度，或通过舒缓支气管痉挛时的支气管平滑肌来减少刺激传入。在传出侧，药物可通过增加咳嗽机制的效率使分泌物更易被去除。周围性镇咳药可分为润药、局部麻醉药、湿化气溶胶和蒸气吸入等。

润药 对喉以上部位产生咳嗽有效。其作用是形成一层保护层覆盖于发炎的咽喉粘膜上。常以糖浆或糖锭给药，包括金合欢、甘草、甘油、蜂蜜和野樱桃糖浆。

局部麻醉药（如利多卡因、苯佐卡因、盐酸海克卡因和丁卡因）用于抑制特殊情况下（如支气管镜或支气管造影前）的咳嗽反射。苯佐那酯（口服100mg，每日3次）是一种丁卡因同类的局部麻醉药，其镇咳效应可能是由于局部麻醉、抑制肺牵张感受器和非特异性中枢抑制的联合作用。

湿化气溶胶和蒸气吸入通过减少刺激和减低支气管分泌物的粘稠度起镇咳作用。水以气溶胶或蒸气形式吸入，加入或不加药物（氯化钠、复方安息香酊、桉树脑）是最常用的湿化方式。被加入药物的效果尚未得到明确证明。

祛痰药 有助于支气管分泌物从气道排出的药物。其作用原理为减低分泌物的粘稠性，因而易于去除，还可增加呼吸道液体的量，在粘膜层起到减少刺激的作用。多数祛痰药通过反射性刺激支气管粘膜，使分泌物增加。有一些，如碘化物，还可直接作用于支气管分泌细胞并被排泄入呼吸道。

对祛痰药的应用有很多争论。没有客观的实验资料显示任何已有的祛痰药可降低痰液粘稠性或使之容易排出。这可能部分地是由于获得这种证据的技术还不够。因此，祛痰药的应用和选择基于传统，以及祛痰药在一些情况下有效的广泛的临床印象。

适当水化是促进排痰的最简单而重要的方法。如此举无效，加用祛痰药，可能取得预想的结果。

碘化物用于液化粘稠的支气管分泌物（如支气管炎后期、支气管扩张症和哮喘）。碘化钾饱和溶液是最廉价最普通的制剂。最初剂量为0.5ml，每日4次，溶于一杯水、果汁或牛奶中，于饭后和睡前口服，并逐渐增加至1~4ml，每日4

次。要取得疗效，碘化物的剂量必须达到近于难以忍受的程度。由于令人讨厌的味道，使病人不易接受，也由于经常发生皮肤痤疮、鼻炎、面部和胸部红斑及唾液腺痛性肿大等副作用，使碘化物用途受到限制。停药后，这些副反应可逆转和消退。碘甘油耐受性优于碘化钾溶液，但可能效果较差。通常口服剂量为片剂或酞剂 60mg，每日 4 次。碘过敏病人禁用。长期使用碘化物或碘甘油可致甲状腺功能减退。

吐根糖浆 0.5ml 每日 4 次口服（注意：该剂量远低于催吐剂量），可作为祛痰药用于碘过敏的病人。吐根糖浆对缓解伴有哮喘的儿童喉部痉挛有效，且常可清除支气管内稠厚的粘液。

愈创甘油醚每 2~4 小时口服 100~200mg，是非处方咳嗽药中最常用的祛痰药。不会产生严重的副反应，但对其疗效无明确的证据。

为数众多的非处方咳嗽药中还有其他许多传统的祛痰药（如氯化铵、水合萜二醇、木馏油和海葱）。它们的效果，尤其多数制剂的剂量能否达到有效，值得怀疑。

非常用药物 粘液溶解剂（如乙酰半胱氨酸）具有自由巯基群，可分解粘蛋白二硫化物键，降低粘液粘稠性。但只限于少数特殊例子如液化厚的、粘稠的、粘液脓性分泌物（如用于慢性支气管炎和囊性纤维化）。乙酰半胱氨酸以 10%~20% 的溶液雾化吸入或滴入。对有些病人，粘液溶解剂可能导致支气管痉挛而加重气道阻塞。对这些病人，可在使用粘液溶解剂前，先雾化吸入拟交感神经支气管扩张剂或使用含有 10% 乙酰半胱氨酸和 0.05% 异丙肾上腺素的处方。

蛋白分解酶（如胰脱氧核糖核酸酶）仅仅当稠厚的脓性痰是主要问题时才有用。蛋白分解酶似乎并不优于粘液溶解剂。重复使用后，颊膜和咽粘膜的局部刺激以及变态反应常常随之而来。 α 脱氧核糖核酸酶，作为一种新的高纯度人体脱氧核糖核酸酶 I 重组体（rhDNase），似乎成了治疗囊性纤维化的重要药物，尽管其地位尚未明确。

抗组胺药对治疗咳嗽几乎没有或根本没有用。其对呼吸道粘膜的干燥作用对感冒早期的充血阶段可能有帮助，但也可能是有害的，尤其是对于因痰液粘稠而咳不出痰的病人。对于过敏性鼻炎鼻后倒流所致的慢性咳嗽，抗组胺药可能有用。

支气管扩张剂（如麻黄素和茶碱）对咳嗽合并支气管痉挛时可能有效。阿托品因可使支气管分泌物变厚，故不宜使用。抗胆碱能药物异丙托溴铵常可缓解刺激性咳嗽，且对气道分泌物无影响。对哮喘病人的咳嗽，吸入糖皮质激素已成为主要的治疗方法。•

联合用药 许多处方和非处方的咳嗽药，通常在一种糖浆中含有两种或更多的药物。其中可包括一种中枢性镇咳药、一种抗组胺药、一种祛痰剂和一种减

充血剂。也常含有支气管扩张剂和退热药。这些合剂的目的在于治疗急性上呼吸道感染的许多症状，而非单纯用于咳嗽的处理。有些镇咳药的联合是合理的（如一个中枢性镇咳药美沙芬和一个周围性润剂糖浆针对源于喉部以上的咳嗽）。然而，有些合剂的组成对呼吸道分泌物具有相反的作用（如祛痰药和抗组胺药），而且许多联合方案所含有的潜在有效成分的浓度是在最适量以下或是无效的。

药物治疗的选择 作为一条规则，当单纯咳嗽是主要问题时，最好使用一个足量的作用于咳嗽反射某一特定环节的单一药物。欲单纯抑制无痰咳嗽，可选用美沙芬，但可待因也有效。更有效的麻醉性镇咳药应留待于需要止痛和镇静作用时应用。为了增加支气管分泌物和液化粘稠的支气管液体，充分水化（饮水和蒸气吸入）有效，如单纯水化无效，可试用口服碘化钾饱和溶液或吐根糖浆。为了缓解源于喉部的咳嗽，润剂糖浆或锭剂，必要时联合美沙芬有效。对支气管收缩合并咳嗽，推荐使用支气管扩张剂，可能还需联合应用祛痰药。对有些病例，吸入糖皮质激素可能有效。

呼 吸 困 难

呼吸时令人不快的困难感。

呼吸困难是一种症状，而非体征，是几种病人可能描述的感觉之一。健康人会注意到在运动时需要通气的增加，但并不感到特别不舒服，除非通气极度增加。少量运动即导致通气不相称地大大增加的感觉是呼吸困难的一种常见类型，通常描述成活动时气促或气短。正常人在高海拔地区，运动后也会有相似的通气不相称地明显增加的感觉，感到通气受限，但通常无其他不适感。

其他与呼吸困难有关的感觉，包括吸气时需要增加肌肉用力以扩展胸腔，增加用力以将空气从肺部排出，呼吸肌疲劳的感觉，呼气时空气离开肺脏迟缓的感觉，在呼气完成前需立即吸气的不舒服感觉，和常常被描述成“胸部发紧”的感觉。“胸部发紧”感可能包括肺单位萎陷或过度充气的感觉，气道阻塞和肺、纵隔、膈肌或胸壁变形或移位所致的感觉。

传向大脑的产生呼吸困难感觉的传入冲动，来自许多不同部位。如来自于肺脏、肋骨骨架的关节和包括膈肌在内的呼吸肌。周围和中枢的化学感受器发出部分直接或间接引起呼吸困难感觉的冲动，而其他内脏、神经和情绪刺激可能也参与其中。

呼吸困难的临床类型

生理性 呼吸困难最常见类型的发生与体力活动有关，通过由代谢和其他未明因素提供的增强的呼吸刺激，使通气增加并维持。呼吸困难也常发生于急性低氧血症时，犹如可在高海拔地区发生一样，是由于低氧血症影响颈动脉体而使呼

吸刺激增强。在密闭空间内呼吸高浓度二氧化碳，或在无二氧化碳吸收装置的密闭系统中重复呼吸，也可引起呼吸困难。此种情景下的呼吸困难类似于运动所致的呼吸困难，主要是通气增加的感觉。吸入气中二氧化碳增加与氧减少所产生的感觉不同。对多数人，低氧血症对增加通气的刺激比高碳酸血症弱得多，且低氧血症可造成其他结果，如意识模糊，难以言明的模糊不适感，甚至意识丧失。一个人进入没有氧的空间（如含 100% 氮），约在 30 秒内，在出现呼吸困难的危险警告前，即可丧失意识。先过度通气使二氧化碳降低以延长潜水时间的潜水者中已有因缺氧而丧失意识或溺死者（参见第 285 节）。一氧化碳中毒时的呼吸困难也可能很轻微。

肺源性 呼吸困难的两个主要的肺部原因，是肺或胸壁顺应性降低引起的限制性缺陷和气流阻力增加引起的阻塞性缺陷。限制性呼吸困难的病人（如肺纤维化或胸廓变形）在休息时通常感觉舒服，但是当活动使其肺通气接近其大大受限的呼吸能力的限度时，就变得明显的呼吸困难。阻塞性呼吸困难的病人（如阻塞性肺气肿或哮喘），即使在休息时，也可因通气做功增加而致呼吸困难，且呼吸费力而缓慢，尤其在呼气时；当用力或运动时，则呼吸困难加重。

物理检查有助于发现呼吸困难的原因（如胸腔积液、气胸和某些间质性肺病）。肺气肿、支气管炎和哮喘的体征常有助于确定其基础的阻塞性肺病的性质和严重程度。肺功能检查可提供所有限制性或气流阻塞存在的数据（参见第 64 节）。

弥漫性肺疾病，不管有无低氧血症，常伴有过度通气和 PaCO_2 降低。因此，呼吸困难的病人可能高 PaO_2 和低 PaCO_2 并存，这大概是由于病肺牵张感受器刺激增大所致。

心源性 在心力衰竭的早期（参见第 203 节），心排量跟不上活动期间代谢增加所需的速度。因而，由于组织和大脑酸中毒使呼吸驱动大大增加，有时导致过度通气。各种反射因素，包括肺内牵张感受器，也可促成过度通气。气短常伴有乏力、窒息感或胸骨压迫感。在心力衰竭后期，肺充血水肿，僵硬的肺脏通气量降低，通气用力增加。反射因素，特别是肺泡-毛细血管间隔内毛细血管旁（J）感受器，有助于肺通气的过度增加。非心源性肺水肿或成人呼吸窘迫综合征可由类似的机制引起似类的临床表现，但更紧急。

心源性哮喘是一种伴有支气管痉挛、哮喘和过度通气的急性呼吸功能不全状态。可能与其他类型哮喘难以鉴别，但其原因是左心衰竭。

周期性或 Cheyne-Stokes 呼吸是以呼吸暂停和呼吸深快周期规则地交替为特征的，常由包括神经性或药物性的延髓呼吸中枢损害和心脏功能不良所致。心力衰竭时，循环缓慢是主要原因，呼吸中枢酸中毒和低氧起重要作用。

端坐呼吸是在病人卧位发生的呼吸不舒畅，迫使病人取坐位。产生端坐呼吸的原因是回流入左心的静脉血增加，而衰竭的左心不能接受这种增加的前负荷。

其次是由于卧位时呼吸用力增加。端坐呼吸有时发生于其他心血管疾病（如心包积液）。

阵发性夜间呼吸困难，病人因气喘醒来，必须坐着或站着呼吸，这种体验可以是戏剧性的和令人害怕的。与引起端坐呼吸同样的因素导致了这种更加紧急的呼吸窘迫类型。阵发性夜间呼吸困难可发生于二尖瓣狭窄、主动脉瓣关闭不全、高血压或其他影响左心室的情况。

循环性 空气饥饿（发生于大出血末期的急性呼吸困难）是一个需立即输血的严重征象。呼吸困难也可发生于慢性贫血，但除非极度贫血，呼吸困难仅发生于活动期间。

化学性 糖尿病酸中毒（血 pH 7.2~6.95）产生一种特殊的慢而深的呼吸类型（Kussmaul 呼吸）。然而，由于呼吸能力贮存完好，病人很少主诉呼吸困难。相反地，尿毒症病人由于酸中毒、心力衰竭、肺水肿和贫血的联合作用造成严重气喘，病人会主诉气急。

中枢性 大脑损伤（如出血）可致严重的过度通气，有时还伴有响声和鼾声。偶然可发生不规则的呼吸暂停周期和 4~5 次相似深度的呼吸周期相交替（Biot 呼吸）。过度通气也常见于头颅损伤后。PaCO₂ 降低反射性引起中枢神经系统血管收缩，使大脑灌注减少，继发性地导致颅内压有益地下降。

精神性 在焦虑的某些类型中，病人觉得似乎呼吸不足，因而过度呼吸。过度通气可以是持续和明显的，使 CO₂ 过多排出而致急性碱中毒（参见第 12 节中呼吸性碱中毒）。这类病人有明显的焦虑，主诉口周及四肢感觉异常和知觉改变（常觉得远处有声音等）；这些病人由于血清钙离子水平降低，甚至出现 Trousseau 和 Chvostek 征阳性。有时，这种过度呼吸更为微妙，表现为以深而叹息样呼吸为特征，直至过度通气的冲动减弱。这种情况常重复出现，且可致呼吸性碱中毒及其后遗症。

胸 痛

评价胸痛的首要任务是区别呼吸系统的胸痛还是和其他系统有关的胸痛，这并非总是很容易。疼痛的性质和发生的环境常可用于区分心绞痛或心肌梗死的疼痛；单纯根据病史可能较难辨别间壁动脉瘤所致的疼痛。然而，物理检查、X 线（有时包括 CT 或血管造影）以及心电图检查通常可明确诊断。食管疼痛的特征是与进食和反酸有关。为进一步讨论胸痛，可参见第 202 节和第 20 节的食管源性胸痛。

多数非心源性胸痛源于胸膜和胸壁。胸膜痛的典型表现是深呼吸或咳嗽使之加重，固定胸壁可使之被控制，譬如病人会压着一侧胸壁，避免深呼吸，或抑制咳嗽。病人通常能指出胸膜疼痛的部位。一段时间后，胸痛可能从一个位置移到

另一个位置。如果产生胸腔积液，由于发炎的胸膜表面被隔开可使疼痛消失。胸膜摩擦音常伴随着胸膜疼痛，但也可单独发生。

源于胸壁的疼痛也可因深呼吸或咳嗽而加重，但通常能由局部压痛来鉴别。虽然胸膜性疼痛有时也可能有触痛（如肺炎球菌肺炎），但通常轻微，定位不明确，且只有深压才能够引出。胸壁外伤或肋骨骨折常有明显的病史，但是剧烈咳嗽也可导致肌肉纤维撕裂甚至肋骨骨折。侵入胸壁的肿瘤可引起局部疼痛，如累及肋间神经，可引起牵涉痛。带状疱疹在出疹前，可出现难以诊断的胸痛。

源于其他呼吸道结构的疼痛较之胸膜性疼痛，通常缺乏特征。肺脓肿、结核空洞或肺大泡可偶然发生深部的肺隐痛，这种隐痛也可发生于肺血管牵张感受器刺激时。纵隔或肺部迅速增大的肿块偶尔会引起定位不明确的疼痛。物理检查和胸部 X 线常可确定原因。

哮 鸣

呼吸期间产生的有音乐特征的哨笛音。

气道内某些水平的气流阻塞是哮鸣音产生的先决条件。病人或其他人（如孩子的父母）会意识到哮鸣音与胸部疾病有关。常伴有呼吸困难。多数哮喘病人病情加重时出现哮鸣音，哮喘是复发性哮鸣音的最常见原因。

在胸部、喉部和张开的口腔作听诊，可确诊哮鸣音，并可明确其位置，确定哮鸣音是单音调还是多音调。在局部闻及单音调哮鸣音往往表示局部支气管阻塞（如肿瘤或异物）。对有可逆性支气管痉挛的哮喘病人，支气管扩张剂可消除哮鸣音或使其音调降低，并减少哮鸣音所占据的呼吸周期的比例。

肺功能试验（参见第 64 节）对评价哮鸣音有帮助，胸部 X 线对排除肿瘤或异物等情况是重要的。临床发现哮鸣音持续存在，应作特殊检查，如痰细胞学和纤维支气管镜检查。

喘 鸣

主要存在于吸气相的不用听诊器即可闻及的一种音乐性声音。

喘鸣见于上气道阻塞，通常很响，离开病人一段距离也能闻及，但也可能仅在深呼吸时才能听到。虽然主要存在于吸气相，但也可能在吸气和呼气相均能听到。声音的频率范围在 400~800Hz，与哮喘时相似。喘鸣和哮鸣音的鉴别在于喘鸣通常声音响，吸气相为主，以及喉部听到的声音强于胸部。喘鸣可在喉部有意地产生，也可由呼吸时声带的矛盾运动所引起。这些声音与哮喘的鉴别是重要的，因为它们的治疗方法不同。

应该关心和仔细检查喘鸣音的存在。喘鸣可能是即将发生致命性上呼吸道阻塞的征象。在儿童，喘鸣可能由会厌炎所致，并被描述成哮吼。在成人，可能由几种引起上气道阻塞的机制所致，如声门水肿、肿瘤、异物吸入或咽后脓肿。如果有完全阻塞或窒息的危险，经口气管插管或气管切开可能是必需的抢救方法。

咯 血

呼吸道出血导致咳出血液。

痰中带血较为常见，但通常不危及生命（如上呼吸道感染和支气管炎可咯带少量血丝的痰）。

病因学

咯血的来源可能为肺循环，也可能为支气管循环，或含有这两种循环的血管成分的肉芽组织。约 95% 的肺血液循环由肺动脉及其分支供应，为低压系统。支气管循环为高压系统，源于主动脉，一般向肺脏提供约 5% 的血液，主要供应气道和支持结构。出血常发生于支气管循环，除非外伤或肉芽肿侵蚀，或钙化淋巴结或肿瘤已经损害大的肺血管。带气囊肺动脉导管所致的肺动脉破裂可引起严重的甚至致命的肺出血。肺静脉出血一般量小，其发生主要与肺静脉高压有关，尤其与左心衰竭有关。

炎症占咯血原因的 80%~90%。急性或慢性支气管炎可能是最常见的原因，由支气管炎以及病人数正在减少的支气管扩张症引起的咯血约占所有咯血病例的 50%。陈旧支气管扩张的囊腔、已愈空洞或囊性病灶的新近感染可引起出血，其程度从缓慢渗血直至症状明显的出血。由曲霉菌属引起的空腔感染（足分支菌病、真菌球）是一个正在增多的引起大咯血的原因。

肿瘤（尤其是癌），主要由支气管血管供血，约占咯血病例的 20%，≥40 岁的吸烟者咯血，应高度怀疑支气管癌。转移癌极少引起咯血。

血栓栓塞引起肺梗塞和左心衰竭（尤其是继发于二尖瓣狭窄）是咯血较少见的原因。原发性支气管腺瘤和动静脉畸形虽罕见，但却可引起严重出血。偶然在月经期间会引起来源不明的咯血。表 63-1 为可能引起咯血的疾病。

诊断

咯血，尤其是大量或反复咯血，是一桩令人惊恐的有致命可能的事情，需要立刻确定其病因和出血的精确部位。

合理的大咯血定义为 24 小时内出血 ≥600ml（约满满一腰盘）。咯血必须与呕血和鼻腔、口腔或鼻咽部出血流入气管支气管相鉴别。病人可能感觉到并告诉检查者出血的来源，甚至能感觉到来自哪侧的胸腔。病史、物理检查、胸部 X 线和支气管镜是最重要的诊断步骤。

表 63-1 咯血的病因

喉部和咽部	脓肿
淋巴瘤	活动性肉芽肿病（结核性、真菌性、寄生虫性、梅毒性）
癌	陈旧空洞内真菌球（曲霉菌）
结核性溃疡	急性肺炎
气管和大支气管	特发性含铁血黄素沉着症
良性或恶性原发性肿瘤（癌和腺瘤）	Goodpasture 综合征
毛细血管扩张	外伤
主动脉瘤侵蚀	心血管
支气管囊肿	左心衰竭
支气管结石	二尖瓣狭窄
干酪钙化淋巴结侵蚀	肺栓塞/梗塞
淋巴结、食管和其他	原发性肺动脉高压
纵隔结构肿瘤侵蚀	肺动静脉畸形
重症急性支气管炎	心房粘液瘤
外伤	纤维性纵隔炎伴肺静脉阻塞
较小支气管结构	主动脉瘤瘵入肺实质
癌	凝血缺陷
腺瘤（类癌或圆柱瘤）	血小板减少
急性支气管炎	维生素 K—依赖因子：凝血酶原（Ⅱ因子），Stuart 因子（Ⅹ因子），Ⅶ因子
支气管扩张症	Christmas 因子（Ⅸ因子）
支气管肺分离	弥漫性血管内凝血
慢性支气管炎	肝素治疗
外伤	纤维蛋白溶解治疗：尿激酶，链激酶
肺实质	各种先天性凝血缺陷
原发或转移瘤	
梗塞	

肺扫描或肺血管造影有助于确定肺栓塞的诊断，血管造影还可诊断肺动静脉瘵。主动脉造影可证实主动脉瘤。在急性出血发作期间或刚刚过后，内镜检查有决定意义，尤其对于大咯血。纤维支气管镜较少引起病人不舒服，并能清楚地观察支气管树，但如果出血量大，应选择硬质气管镜。当病因不明确时，应当仔细检查上呼吸道，作支气管造影和测定凝血机制。胸部 CT 可能有用。尽管作了全身和重点检查，还会有 30%~40% 的病例咯血原因找不到。咯血原因不明的病人一般预后良好，通常在 6 个月内出血症状消失。

治疗

防止大量出血，需要对休克指标作仔细的临床监测（参见第 204 节）。出血时间、凝血时间、血小板计数、凝血酶原时间和部分凝血激酶时间应立即测定以发现任何凝血异常。影响凝血的药物如阿司匹林应停用。不使用麻醉药。

防止窒息、气道阻塞和播散至健肺，要把肺内血管外的血液排出。咳嗽是最有效的方法。必须鼓励病人咳嗽，并向病人示范如何在咳嗽前稍稍延长声门关闭时间以轻柔地清除分泌物。温水蒸气或雾化吸入有助于减少喉部刺激和便于突然爆破性咳嗽。医生的反复保证是使病人放心，保持有效咳嗽的非常有效的方法。如果出血速度很快，体位引流可能有益。不应让病人固定不动，而应鼓励其轻柔地移动，使出血一侧（如知道）位于下方。如发生支气管被血块阻塞或有肺不张迹象或进行性过度充气（血凝块的阀门作用所致），应立即经支气管镜以清除血块。

防止感染播散 特别是针对结核病。如果怀疑结核病是出血的原因，至少两种有效药物（包括异烟肼和利福平）的治疗应立即开始。如果怀疑吸入性肺脓肿，应立即给予青霉素或克林霉素。

止血需要针对有关原因。大血管出血可能只有肺切除或结扎出血的血管才有效，但由于这些方法死亡率高，故只能作为最后一着才合适。支气管动脉栓塞是可能有效的方法。任何大血管出血需早期输血；不要因害怕会导致重新出血或出血增加而拒绝输血。小血管出血通常能自动止血。

由于支气管扩张症的出血通常有感染的可能，所以采取适当的抗生素抗感染和体位引流是基本的治疗方法。

如果凝血异常（参见第 131 节）引起出血，有指征输全血、特殊的缺乏因子、新鲜冷冻血浆或血小板。

早期切除可能是支气管腺瘤或癌的适应证。支气管结石症也可能需要肺切除——千万不要经支气管内取石。继发于心衰或二尖瓣狭窄的出血，通常对心衰的特殊治疗有效。但极少数情况下，对于二尖瓣狭窄引起的致命性咯血，可能需要作急诊二尖瓣切开术。肺梗塞很少引起大咯血，几乎总是能自动止血。如果血栓反复出现并持续出血，抗凝剂是反指征，治疗应选择下腔静脉结扎或放置伞形过滤器。

消除恐惧是医生和护士最困难的任务，保持平静对病人来说非常不易。如果可能，应避免使用镇静剂和安定药，但绝对必需时可给予。禁用麻醉药。富有同情心和病人信任的治疗人员始终在场，通常是最好的镇静方法。

发 绀

血液中还原 Hb 过多导致的皮肤或粘膜颜色变蓝。

当动脉血 O_2 饱和度 (SO_2) $< 85\%$ 时可发现发绀。发绀在贫血时不易发现而在红细胞增多时容易发现。周围性发绀，与周围血液输送时间过长，致血液淤滞，使氧合血红蛋白明显低于正常有关。中枢性发绀由动脉低氧血症所致，在温暖的粘膜和较冷的皮肤上同时存在。

中枢性发绀可由能导致动脉低氧血症的肺部情况所致：肺内分流、弥散受损、肺泡通气不足和通气灌注比例失调。如可能，应在呼吸室内空气的条件下作动脉血气分析，并尽力明确中枢性发绀是由肺部原因还是由心脏疾病或心血管异常所致。如果是肺部疾病引起低氧血症，应测定病人吸室内空气和吸纯 O_2 时的血气，以明确分流分数。

杵状指

指骨末端增大伴甲床角消失。

杵状指见于多种情况，包括青紫性先天性心脏病和许多肺部疾病。偶然也可以是先天性的且不伴任何疾病。在肺部疾病中，杵状指最常见于肺部肿瘤和慢性脓毒性疾病（如支气管扩张症和肺脓肿）。肺内分流（如动静脉瘘）也可引起杵状指。伴有杵状指的肿瘤通常是恶性的，但也曾有报道肺或胸膜良性纤维瘤伴有杵状指。杵状指不常见于慢性阻塞性肺病或慢性肺结核的病人，如果这类病人出现杵状指，应怀疑肿瘤。

杵状指的发现多种多样，也许在一段时间内杵状指很快发展。测定甲床处手指的前后径和远端指间关节处的前后径的比例是判断杵状指的一项指标（图 63-1）。如果该比例 >1 ，考虑存在杵状指。有杵状指时，常可发现甲床的变动和指甲呈鸟嘴形。近来经毛细血管镜所见，提示杵状指与甲床脉管系统改变有关。点一滴沉浸油于手指，使用解剖显微镜检查，可立即见到指甲底部的毛细血管。在杵状指中发现正常毛细血管祥的结构改变。

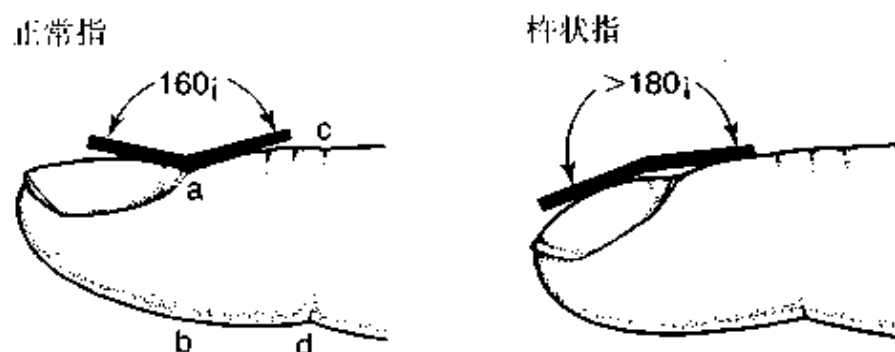


图 63-1 测量杵状指。甲床处手指前后径 (a~b) 和远端指间关节处手指前后径 (c~d) 的比例是测定杵状指的简单方法。该方法容易操作且能用测径器重复测量。如该比例 >1 ，存在杵状指。杵状指也以正常甲床角消失为特征

(胡家安 邓伟吾 译)

第 64 节 肺功能试验

肺功能试验包括简单的肺量计和复杂的生理测试。表 64-1 解释了肺功能的缩略语。

表 64-1 肺功能的缩略语

A-aDO ₂	肺泡-动脉血氧分压差 (梯度)	PaCO ₂	动脉血 CO ₂ 分压
DLCO	CO 弥散量 (ml/min/mmHg)	PaO ₂	动脉血 O ₂ 分压
ERV	补呼气量	P _B	大气压
FEF _{25% ~ 75%}	用力呼气肺活量中段的平均用力呼气流量	PCO ₂	CO ₂ 分压
FEV ₁ (L)	1 秒用力呼气容量, 升	PETCO ₂	潮气末 CO ₂ 分压
FEV ₁ %FVC	1 秒用力呼气容量占用力呼气肺活量的百分比	PEF	最大呼气流速 (L/min)
FiO ₂	吸入气氧浓度	PiO ₂	吸入气氧分压
FRC	功能残气量	PO ₂	O ₂ 分压
FVC	用力呼气肺活量	P _v	混合静脉血分压 (肺动脉)
[H ⁺]	氢离子浓度	P _v O ₂	混合静脉血氧分压
IC	深吸气量	P _v CO ₂	混合静脉血 CO ₂ 分压
IRV	补吸气量	Q	灌注 (L/min)
MEF50% FVC	50 % 用力呼气肺活量时的中期呼气流量	R _{aw}	气道阻力
MEP	最大呼气压力 (cmH ₂ O)	RV	残气
MVV	最大通气量	TLC	肺总量
PA _{CO₂}	肺泡气 CO ₂ 分压	V	通气 (L/min)
PA _{O₂}	肺泡气 O ₂ 分压	VC	肺活量
		V _A	肺泡通气量 (L/min)
		VCO ₂	CO ₂ 产生量 (L/min)
		V _D	死腔量
		VO ₂	氧耗量 (L/min)
		VT	潮气量

生理学

正常情况下, 脑干呼吸中枢的神经冲动决定了通气的容量和类型。该神经冲动受颈动脉 (PaO₂) 和中枢 (PaCO₂, [H⁺]) 化学感受器、肌肉、肌腱、关节本体感受器和大脑皮质层传来的冲动影响。神经冲动从呼吸中枢发出, 通过脊髓和外周神经到达肋间肌和膈肌。如果吸入气流可通过结构上正常、无阻塞的气道到达通畅、灌注适当的肺泡时, 即产生正常气体交换。正常情况下, 肺泡通气 (V_A) 和灌注 (Q) 匹配良好, 并且与代谢率呈比例, 动脉血气张力维持在一个窄小的范围内 (见下文动脉血气测定)。

静息肺的容量和气量

静息肺容量（图 64-1）反映了肺和胸壁的弹性。肺活量（VC 或“slow VC”）是指最大吸气后，能缓慢呼出的最大气量。因其操作简单，故肺活量是肺功能试验中最有价值的指标之一。因为 VC 随肺限制性功能障碍加剧而下降（如肺水肿、肺间质纤维化），结合弥散功能可随访此类限制性功能障碍的病程以及对治疗的反应。VC 也反映了呼吸肌力，经常用于监测神经肌肉疾病的病程（见下文最大通气量、最大吸气和呼气压的讨论）。

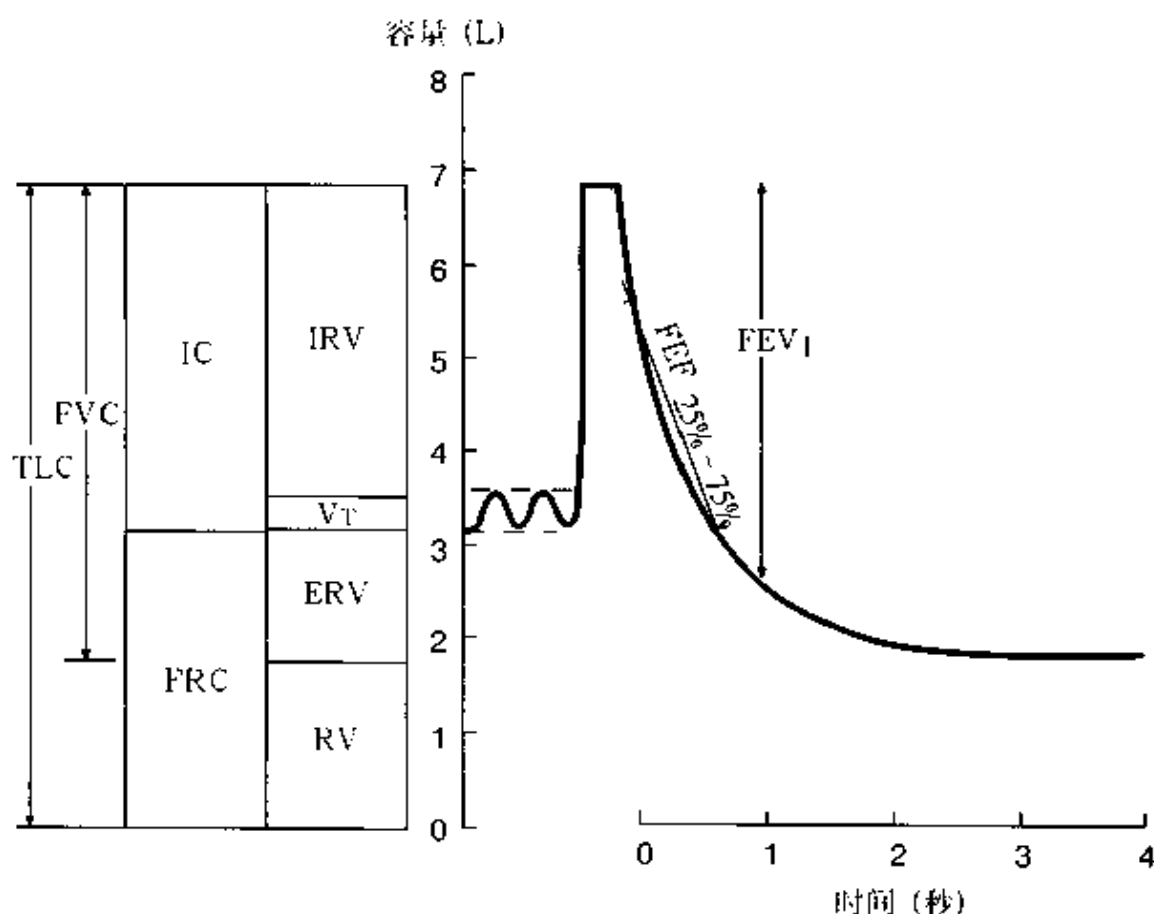


图 64-1 正常肺量图和肺容量。ERV = FRC - RV; VC = TLC - RV;
RV \cong 25% 的 TLC; FRC \cong 40% TLC; FEV₁ \geq 75% 的 FVC。

肺功能缩略语解释见表 64-1

用力呼气肺活量（FVC），与 VC 相似，是指尽力吸气后，尽力最快呼出的气体容量。FVC 通常与呼气流速一起用简单的肺量计测定（见下文动态肺容量和流量）。气道阻塞病人 VC 明显大于 FVC。在测定用力呼气肺活量时，终末小气道提早关闭（在达到真正残气量之前），远段气体陷闭，使得肺量计无法测出。

肺总量（TLC）是指深吸气至最大限度时肺内的气体容量。

功能残气量（FRC）是指当所有呼吸肌放松时，平静呼气后留在肺内的气量。生理情况下，它是最主要的肺容量，因为它接近正常潮气呼吸范围。胸壁向

外的弹性回缩力增加肺容量，但肺的向内的弹性回缩力减少肺容量，两者互相平衡；正常情况下这些弹性回缩力在 40% TLC 处大小相等、方向相反。肺气肿病人肺弹性降低从而增加了功能残气量。相反，肺水肿、间质性肺纤维化和其他限制性通气障碍使肺硬性增加，从而降低了功能残气量。脊柱后侧凸使胸壁强直低顺应性限制了肺的膨胀，从而降低功能残气量和其他肺容量。深吸气量是 TLC 与 FRC 的差值。

功能残气量由两部分组成：残气量 (RV) 是指用力呼气肺内残留的气量；补呼气量 (ERV)， $ERV = FRC - RV$ 。正常情况下，RV 约占 TLC 的 25% (图 64-1)。RV 的改变与 FRC 改变相平行，除了两种情况：限制性肺胸壁障碍，此时 RV 降低少于 FRC、TLC 的降低 (图 64-2)；小气道病变，呼气时小气道提早关闭导致气体陷闭，从而使得 RV 升高，但 FRC、 FEV_1 接近正常。COPD 和哮喘病人，RV 升高比 TLC 明显，导致 VC 某种程度上的降低 (图 64-3)。肥胖病人的异常处是由于 FRC 的明显下降，但 RV 相对不变，从而导致 ERV 的下降。

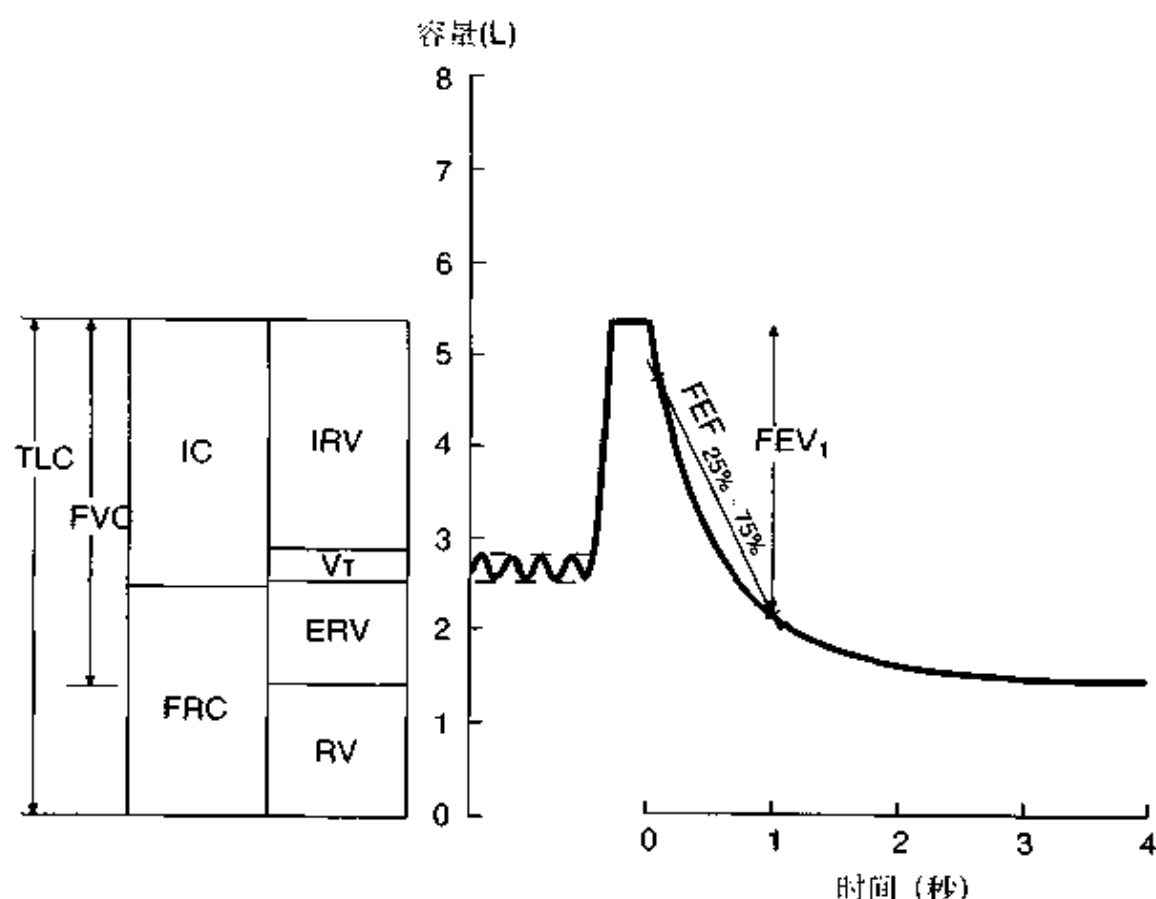


图 64-2 肺量图和限制性疾病的肺容量。肺容量均下降，RV 下降程度低于 FRC、FVC 和 TLC。 FEV_1 % FVC 正常或大于正常。潮气呼吸快而浅。肺功能缩略语解释见表 64-1

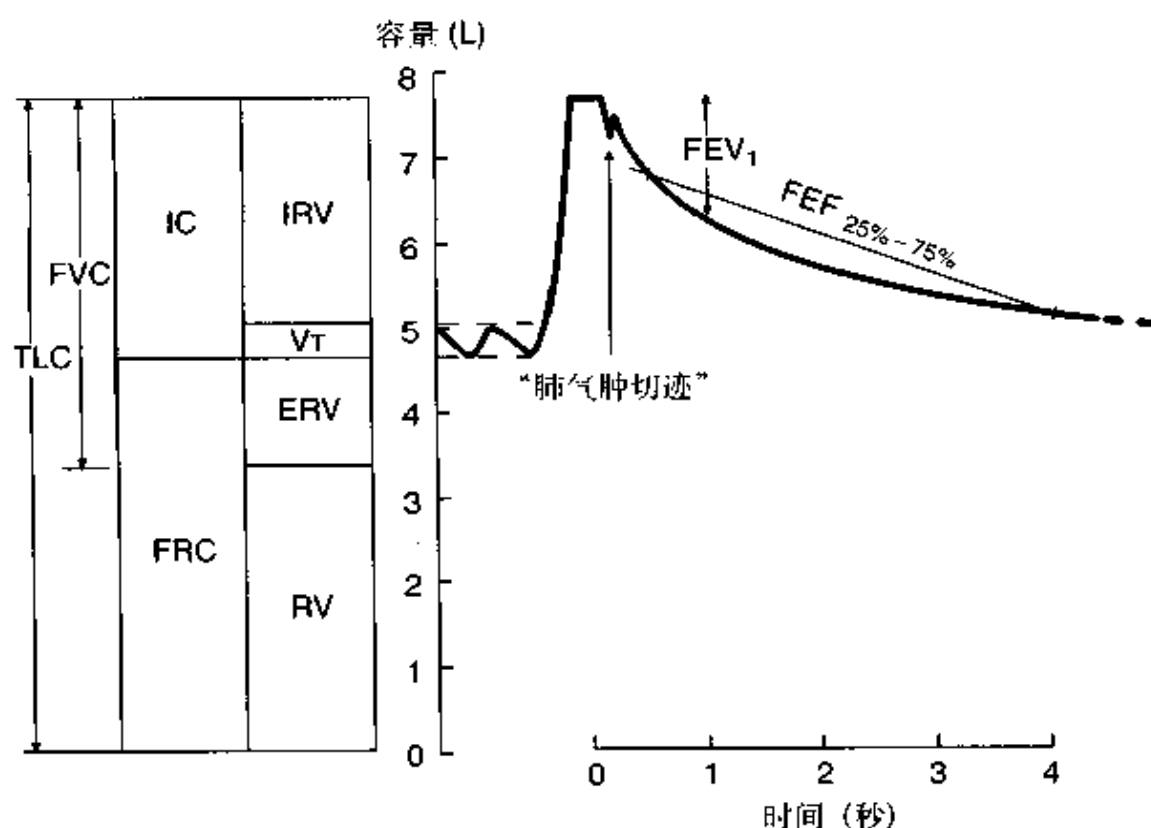


图 64-3 肺量图和阻塞性疾病的肺容量。RV 和 FRC 增加, TLC 也增加, 但增加较少, 因此 VC 减少。呼气延长, $FEV_1 \leq 75\%$ 的 FVC。注意肺气肿切迹。缩略语解释见表 64-1

动态肺容量和流量

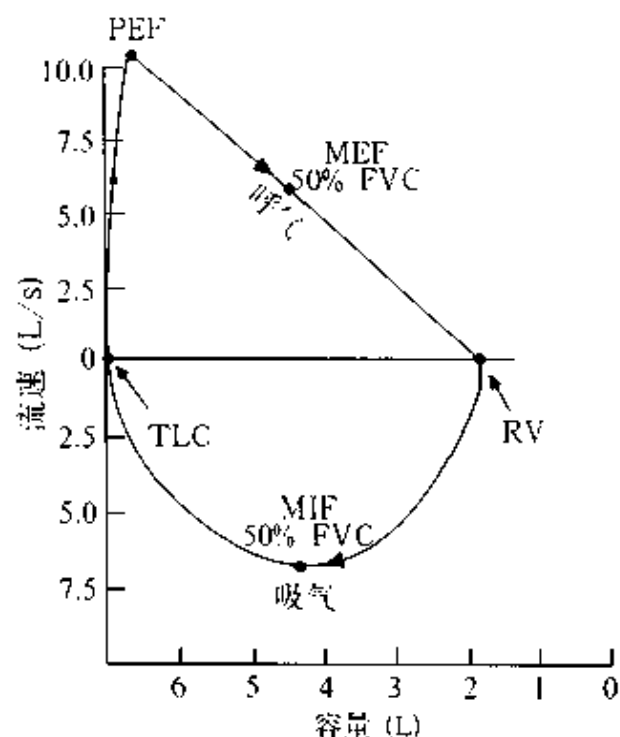
动态肺容量反映了气道的口径和完整性。肺量计 (图 64-1) 记录了 FVC 测定过程中的时间肺容量。1 秒用力呼气容量 (FEV_1) 是指尽力吸气后, 尽力最快将气体呼出时第一秒所呼出的气体容量, 正常情况下 $>75\%$ 的 FVC。此指标可用绝对数或占 FVC 的百分比 ($FEV_1\%FVC$) 表示。用力呼气肺活量中段的平均用力呼气流量 (FEF 25%~75%) 是指肺量图曲线上 FVC 25% 和 75% 两点连线的斜率。FEF 25%~75% 与 FEV_1 比较, 较少用力依赖, 是早期气道阻塞的一个更敏感指标。

呼气流量的减慢情况因支气管痉挛 (哮喘)、分泌物阻塞 (支气管炎) 和肺弹性回缩力降低 (肺气肿) 而增加。在上呼吸道固定阻塞情况下, 流量主要由狭窄段的口径决定, 而不是由于动态压迫, 结果导致吸气和呼气流量的同等降低 (图 64-4D)。

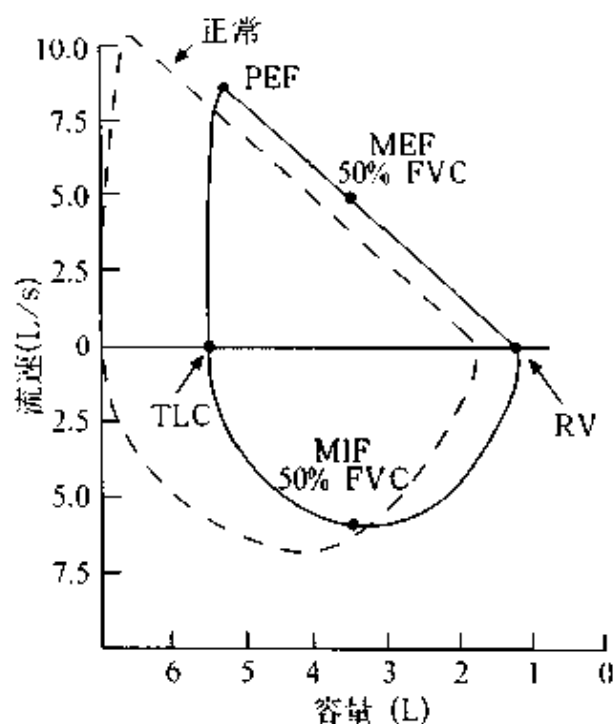
在限制性肺疾病中, 组织弹性回缩力的增加维持大气道的管径, 使得在可比的肺容量下, 流量经常高于正常 (但小气道功能试验可能不正常)。

在病人吸入支气管扩张剂 (如沙丁胺醇、异丙阿托品) 后, 再行肺功能检查, 可提示阻塞过程的可逆性 (即哮喘的成分)。FVC 或 FEV_1 (L) 改善大于

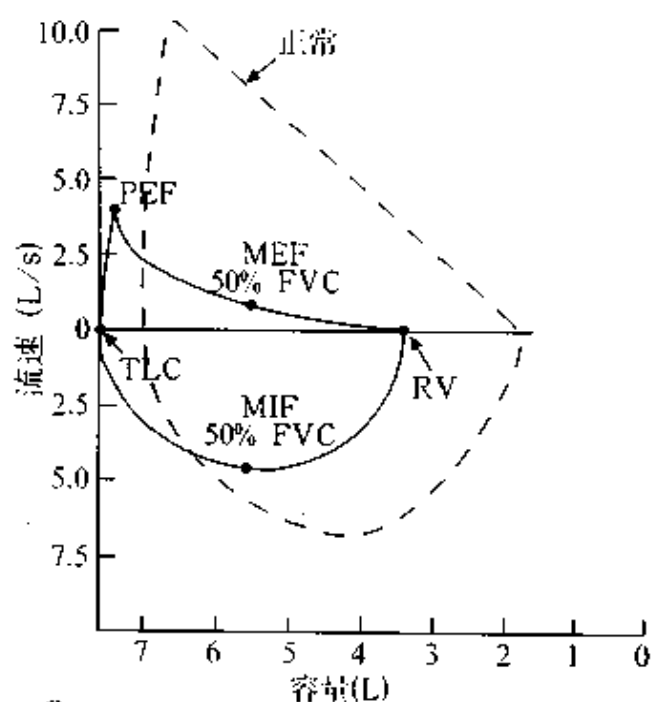
15%~20%通常认为有意义。在气道阻塞病人,在单次支气管扩张剂接触下无反应,并不排除对维持剂量的有效反应。在支气管激发试验中,吸入乙酰甲胆碱(一种胆碱能药物)后流量明显下降,可能提示为哮喘。



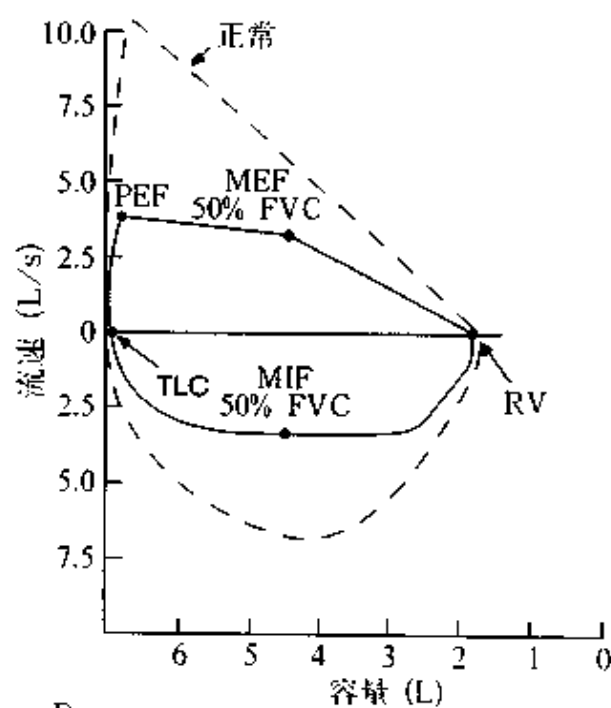
A



B



C



D

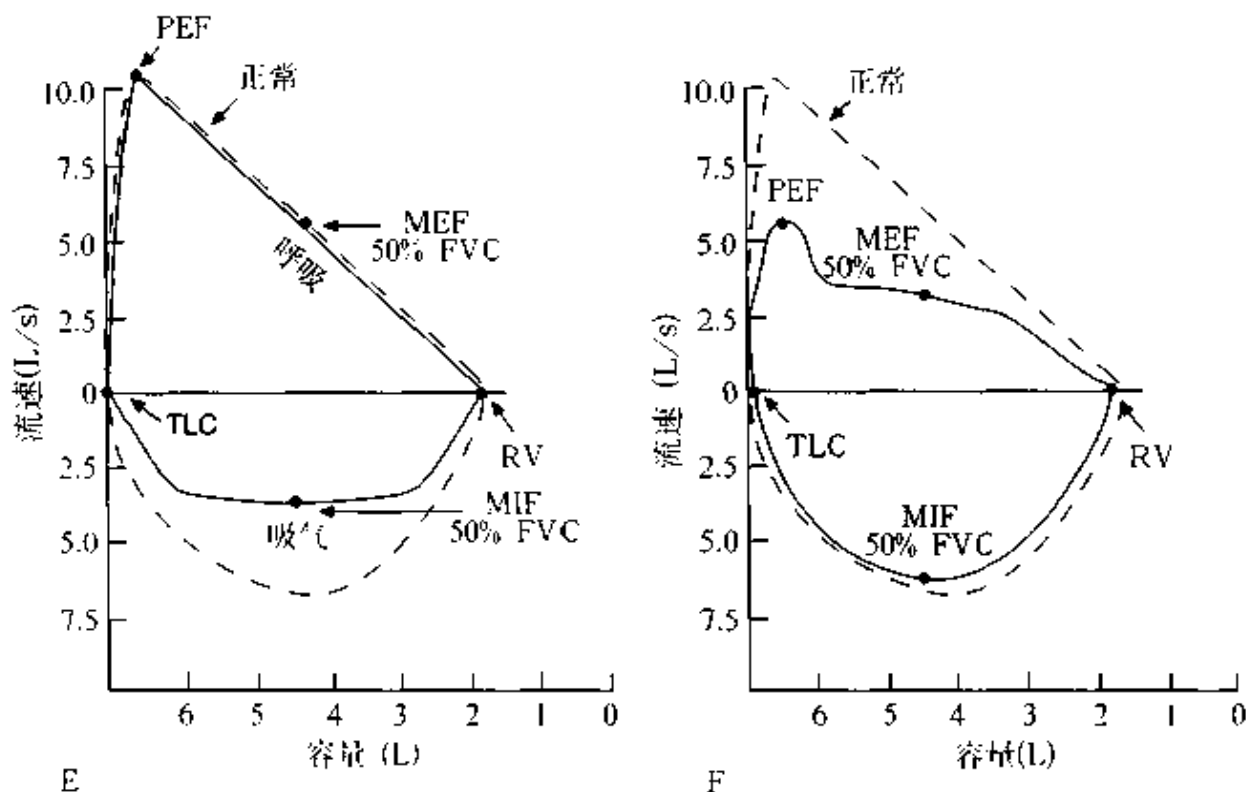


图 64-4 流量-容积环。(A) 正常。吸气环对称且凸出。呼气支呈线性。经常测定 VC 中点的流速。MIF 50% FVC 大于 MEF 50% FVC 的原因在于气道动态压迫。有时用最大呼气流量估计气道阻塞的程度，但此指标非常依赖于病人的自主努力。FVC 后 50% (接近 RV) 的呼气流速是反映小气道功能的敏感指标。(B) 限制性疾病 (如结节病、脊柱后侧凸)。环变窄，原因在于肺容量减少，但形状仍与 A 图一样。流量正常 (实际上在可比的肺容量下，大于正常，因为肺和/或胸壁弹性回缩力增加，使气道保持开放)。(C) COPD、哮喘。虽然所有流量减小，但呼气延长明显，MEF < MIF。(D) 上呼吸道固定阻塞 (如气管狭窄、双侧声带麻痹、甲状腺肿)。环顶和底部变扁，使得图形趋向于长方形。固定阻塞同等地限制了吸气和呼气的流量，MEF = MIF。(E) 可变的胸外阻塞 (如声带麻痹)。当一侧声带麻痹时，声带随通过会厌软骨的压力梯度而被动地伸缩。在用力深吸气时，声带被牵拉向内，结果导致吸气流量减少形成平台。在用力呼气时，它被冲撞至一侧，呼气流量并未削弱，即 MIF 50% FVC < MEF 50% FVC。(F) 可变的胸内阻塞 (如气管软化)。在用力吸气过程中，胸腔负压使得软化的气管张开，在用力呼气过程中，由于缺少结构上的支持，导致气管狭窄和流量减少形成平台 (在气道受压发生之前，形成短暂的维持流量的时期)。表 64-1 解释了缩略语

最大通气量 (MVV) 系鼓励病人尽最大努力，在最大潮气量和呼吸频率下呼吸 12 秒进行测定；呼出气体容量通常以 L/min 来表示。MVV 总体上与 FEV₁ 平行，能用于测验内在一致性和评估病人的合作程度。MVV 可从肺量图中，通过 FEV₁ (L) × 40 估计。

当病人合作但 MVV 不呈比例下降时，要怀疑神经肌肉疲劳。除了重症神经

肌肉疾病，大部分病人能产生相当好的单次呼吸动作（如 FVC）。因为 MVV 需较多做功，它能反映呼吸肌力减弱后降低的储备能力。MVV 随呼吸肌力的逐渐减弱而进行性下降，伴随最大吸气压和呼气压的减弱（见下文），它可能是中重度神经肌肉疲劳病人中，唯一可表明肺功能不良的指标。

MVV 在术前准备中尤其重要，因为它不但反映了气道阻塞程度，同时又反映了病人的呼吸储备能力、肌力和呼吸动力。

流量-容积环

流量-容积环连续记录了在电子肺量计测定用力吸气和呼气过程中的流量和容量。环的形态反映了整个呼吸周期肺容量和气道状态。在限制性和阻塞性肺疾病时，呈现特征性改变。流量-容积环在检测咽、气管损伤时特别有效，它可区别固定阻塞（如气管狭窄）和上气道可变性阻塞（如气管软化，声带麻痹）。图 64-4 阐明了一些典型的不正常的流量-容积环。

肺动力学

气道阻力 (R_{aw}) 可由体容积描计器直接测定，它决定了要产生某一流量的压力。更普遍的是， R_{aw} 可从动态肺容量和呼出气流量推算得到，后两者更易于得到。

最大吸气压 (MIP) 和最大呼气压 (MEP) 反映了病人通过一密封的连于一压力计的口罩，分别用力吸气和呼气时的呼吸肌肌力。与 MVV（见上文）一样，最大压力在神经肌肉疾病中皆下降（如重症肌无力、肌萎缩、Guillain-Barré 综合征）。这些压力和肺活量，经常在机械通气病人床边测定，用于预测机械通气病人的撤机成功率。

弥散功能测定

一氧化碳的弥散量 (DL_{CO}) 可通过单次呼吸 ($DL_{CO,SB}$) 进行测定。病人吸入一定量的一氧化碳 (CO)，屏气 10 秒钟后，然后呼气。对肺泡气（呼气末）样本进行 CO 分析，对这次呼吸时吸收的量进行计算，并用 ml/min/mmHg 表达。

低 CO 弥散量很可能是反映疾病肺的不正常通气/血流 (\dot{V}/Q)，而不在于肺泡-毛细血管膜的物理性增厚。但是，这项测定依赖于 Hb 对 CO 的亲合力，因此，试验期间肺内血容量和未被 CO 饱和的 Hb 数量均有影响。肺泡-毛细血管膜受损（如肺气肿和间质性炎症或纤维化）情况下，以及在严重贫血时，由于减少的 Hb 不足以去结合吸入的 CO，CO 弥散量非常低。如果病人的 Hb 已被 CO 结合（如试验前几小时，病人已吸过烟）， DL_{CO} 可人为降低。在红细胞增多以及肺血流增加的情况下， DL_{CO} 可上升，这些可发生在心力衰竭的早期。

小气道功能测定

正常肺脏，直径 $<2\text{mm}$ 的支气管在气道阻力组成中仅占 $<10\%$ 的比例，但它们累计的表面积很大。最初影响小气道（外周气道）的疾病可以很广泛，但不

影响 R_{aw} 或任何相关的测验（如 FEV_1 ）。这是真正早期的阻塞性肺疾病和间质性肉芽肿、纤维化或炎性疾病。

小气道功能可从流量-容积环 FEF 25%~75% 和 FVC 后 25%~50% 的呼气流量中得到最佳测定（图 64-4A）。已设计出更复杂的小气道功能测定试验，如肺顺应性（动态顺应性）中频率依赖的改变，闭合气量和闭合容量。通常，这些试验对那些简单易行的检查补充甚少，在临床实验中作用很小。

睡眠呼吸监测

中枢性和阻塞性睡眠呼吸暂停可通过睡眠呼吸监测来区别（参见第 173 节睡眠呼吸暂停综合征）。耳或手指的血氧计监测血氧饱和度，在一鼻孔内置一导管以测量潮气末 CO_2 分压（ PET_{CO_2} ）和监测气流，胸壁运动通过张力计或阻抗电极监测。在阻塞性睡眠呼吸暂停中，尽管有持续胸壁运动，但鼻孔内气流停止，血氧饱和度下降， PET_{CO_2} 上升。在中枢性呼吸暂停中，胸壁运动和气流同时停止。

肺功能试验

作为术前一项常规检查，FVC、 FEV_1 、 $FEV_1\%$ FVC、MVV 的测定常常已满足要求。对那些吸烟超过 40 年的病人以及有呼吸道症状的病人，需要作出流量-容积环。如果怀疑呼吸肌无力，则要行 MVV、MIP、MEP 和 VC 检查。

当临床症状与简单的肺量计获得的数据不一致或需要对某一不正常的肺病理进行较全面的特征分析时，则要求进行整套的肺功能测定。整套试验包括静态和动态肺容量、 DL_{CO} 、流量-容积环、MVV、MIP 和 MEP 的测定。但是，全面的试验耗力、耗时、耗资，对大多数病人的合理评估并不完全必需。周期性测定 VC、 DL_{CO} ，通常足以监测肺间质纤维化。

表 64-2 和 64-3 是用来作为解释肺功能试验的纲要。

动脉血气测定

PaO_2 和 $PaCO_2$ 反映了肺和静脉血气体交换的适合和有效。正常情况下， $PaCO_2$ 维持在一狭窄范围 35~45mmHg。 CO_2 产生量（ $\dot{V}CO_2$ ）增加，正常情况下，导致通气驱动力增加和肺泡通气量（ \dot{V}_A ）增加，从而避免 $PaCO_2$ 的上升。 \dot{V}_A 与 $PaCO_2$ 在任一 $\dot{V}CO_2$ 水平上都呈负相关（即： $\dot{V}_A \times PaCO_2 = K \times \dot{V}CO_2$ ）。

PaO_2 明显低于吸入气 PO_2 （ PiO_2 ），并且一定程度低于 P_{AO_2} 。图 64-5 显示了当吸入气被运至肺泡时 PO_2 的变化。吸入气 O_2 分压根据吸入气 O_2 百分比（ FiO_2 ） \times 大气压（ P_B ）计算。在海平面的室内空气， $PiO_2 = 0.21 \times 760\text{mmHg} \cong 160\text{mmHg}$ 。当吸入气体进入上呼吸道时，吸入气被水蒸气饱和。在海平面和正常体温（37℃）下，水蒸气产生 47mmHg 的分压，经水蒸气饱和后， PO_2 被轻度稀释： $PO_2 = 0.21 \times (760 - 47) \cong 149\text{mmHg}$ 。实际应用时，在进入肺泡时的吸

表 64-2 几种疾病的特征性变化

试验	限制性肺疾病	阻塞性疾病		神经肌肉疾病	肥胖
		常规*	中央型、固定†		
VC	↓	N或↓	N	N或↓	N或↓
TLC	↓‡	↑	N	N或↓	↓
RV/FRC	↓/↓‡	↑/↑‡	N/N	N/N	N/↓‡
FEV ₁ %FVC	N或↑	↓‡	↓	N	N
FEF25%~75%	↓	↓	↓	N	N
MVV	N	↓‡	↓	↓‡	N
MEF50% FVC	N或↓	↓	↓‡	N	N
MIF50% FVC	N	N	↓‡	N	N
MIP, MEP	N	N	N	↓‡	N
通气分布	±不正常	不正常	N	N	N
DL _{CO}	↓‡	↓肺气肿; N支气管炎	N	N	N或↓

*如慢性阻塞性肺疾病。

†如气管狭窄。

‡显著特征。

N=正常; ↓=减少; ↑=上升。其他缩语见表 64-1。

表 64-3 限制性和阻塞性肺疾病的特征性变化

受损项目	限制性肺疾病				
	无	轻度	中度	重度	极重
VC (%预计值)	>80	60~80	50~60	35~50	<35
FEV ₁ %FVC	>75	>75	>75	>75	>75
MVV (%预计值)	>80	>80	>80	60~80	<60
DL _{CO}	N	↓运动	↓休息	↓	↓↓
PaO ₂	N	N	↓运动	↓	↓↓
PaCO ₂	N	N	↓	↓	±↑
呼吸困难	0	+	++	+++	++++
受损项目	慢性阻塞性肺疾病				
	无	轻度	中度	重度	极重
VC (%预计值)	>80	>80	>80	↓	↓↓
FEV ₁ %FVC	>75	60~75	40~60	<40	<40
MVV (%预计值)	>80	65~80	45~65	30~45	<30
RV (%预计值)	80~120	120~150	150~175	>200	>200
DL _{CO}	N	N	N	↓	↓↓
PaO ₂	N	↓运动	↓	↓	↓↓
PaCO ₂	N	N	N或↑	↑运动	↑休息
呼吸困难	0	+	++	+++	++++

N=正常; ↓=减少; ↑=增加。其他缩语见表 64-1。

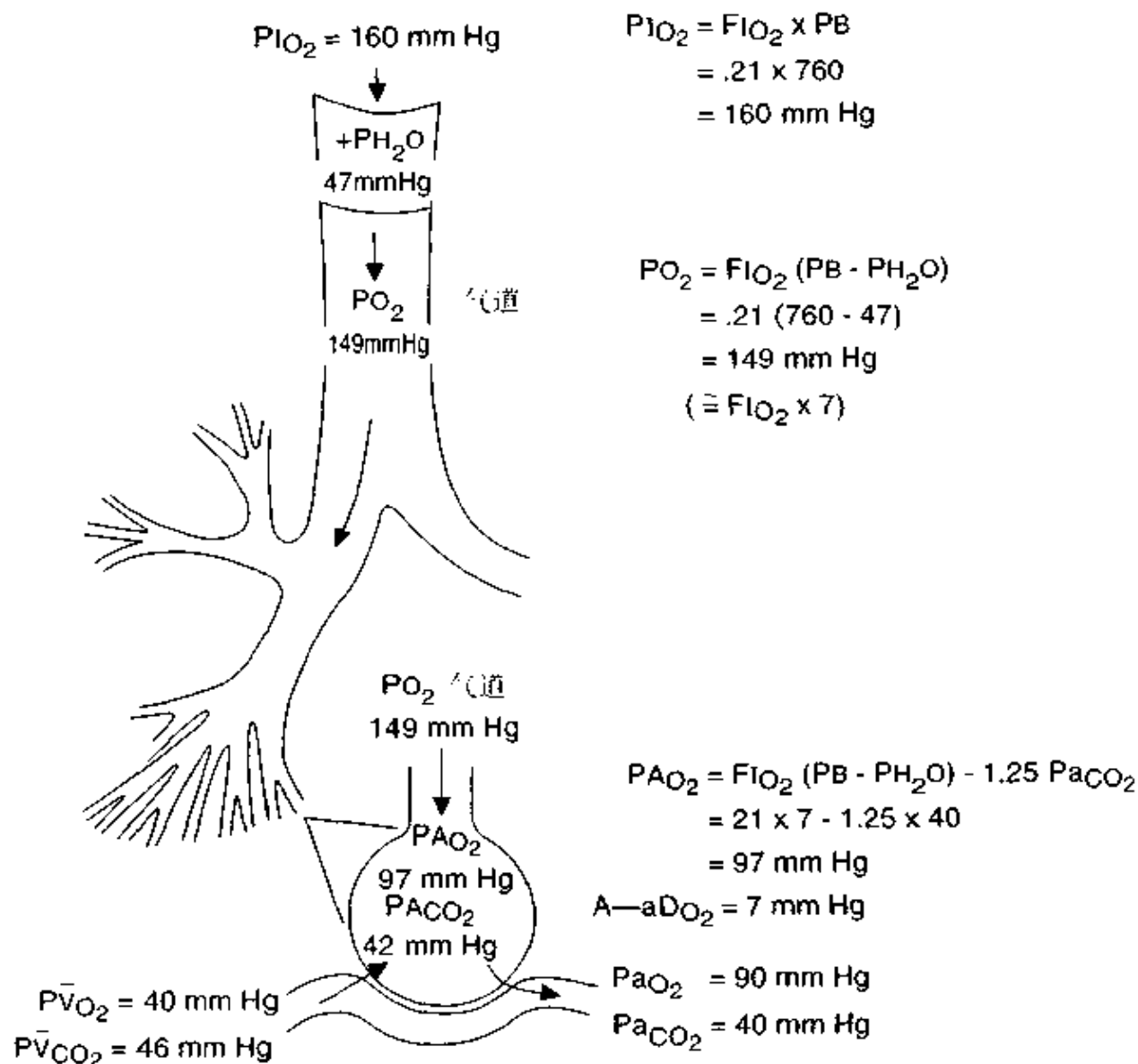


图 64.5 肺泡氧分压 (P_{AO_2}) 推导方程。一健康人一次典型吸气过程中, 从口至肺泡和体动脉, 跟踪其 PO_2 和 PCO_2 的变化。吸入气 PCO_2 忽略不计 (0.3 mmHg)。混合静脉血 PO_2 (P_{vO_2}) 正常情况下为 $35 \sim 45 \text{ mmHg}$, 是组织氧输送是否适当的一个非常敏感的指标。如果心输出量, Hb 和 P_{aO_2} 结合起来不能满足组织氧需求, 由于组织摄取氧增加, 故 P_{vO_2} 下降。

肺动脉血各成分代表混合静脉血, 在重症监护病房, 通过肺动脉导管易于测定各分量, 可评估组织氧输送是否恰当。纤维光学肺动脉导管可对 P_{vO_2} 连续监测。表 64-1 解释了缩略语。

入氧分压可由公式 $F_{iO_2} \times 7$ 近似得到 (如室内空气, $21 \times 7 = 147 \text{ mmHg}$; $40\% O_2$ 浓度下, $40 \times 7 = 280 \text{ mmHg}$)。

因为肺泡内总的气体张力维持恒定, 所以进入肺泡的 CO_2 量越多, 肺泡气 O_2 分压越低。合理饮食的病人, 呼吸商 ($\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ 比值) 并不单一, 约为

0.8。因此，每 1mm 肺泡气 CO_2 分压有效替代 1.25mm 的肺泡气 O_2 分压（呼吸商受饮食中脂肪和碳水化合物的相对数量影响，高碳水化合物饮食可使其大约增至 1，而高脂肪饮食可使其大约降至 0.7）。临床应用中， $\text{P}_\text{A}\text{CO}_2$ 被认为与 $\text{P}_\text{a}\text{CO}_2$ 相等。因此， $\text{P}_\text{A}\text{O}_2$ 计算可根据等式： $\text{P}_\text{A}\text{O}_2 = \text{FiO}_2 (\text{P}_\text{B} - \text{P}_\text{H}_2\text{O}) - 1.25\text{P}_\text{a}\text{CO}_2$ （图 64-5）。

室内空气时，当 $\text{P}_\text{a}\text{CO}_2$ 为 40mmHg， $\text{P}_\text{A}\text{O}_2 = 147 - 50 = 97\text{mmHg}$ 。正常肺泡通气量大约为 5L/min，灌注（ \dot{Q} ）也一样。如果 \dot{V}_A 与 \dot{Q} 匹配恰当（即 $\dot{V}/\dot{Q} = 1$ ）， $\text{P}_\text{A}\text{O}_2$ 与 $\text{P}_\text{a}\text{O}_2$ 则相等。然而，正常肺的总体 \dot{V}/\dot{Q} 比值大约为 0.8，该 \dot{V}/\dot{Q} 比值的失衡，结果使 $\text{P}_\text{a}\text{O}_2$ 比 $\text{P}_\text{A}\text{O}_2$ 低 5~15mmHg，相当于 2% 肺动脉血（混合静脉血）分流，即直接进肺静脉血循环而未参与气体交换。 $\text{P}_\text{A}\text{O}_2$ 与 $\text{P}_\text{a}\text{O}_2$ （ $\text{A} - \text{aDO}_2$ ）的差值直接反映了 \dot{V} 与 \dot{Q} 失衡程度，也就是，内在肺疾病的严重性。

一名健康 20 岁年轻人，呼吸室内空气所得的动脉血氧分压大约为 90mmHg。70 岁的正常 $\text{P}_\text{a}\text{O}_2$ 大约为 75mmHg，随年龄而发生的生理性 $\text{P}_\text{a}\text{O}_2$ 下降是因为肺弹性回缩力的下降（老年性肺气肿），导致小气道在潮气呼吸范围内关闭，进一步使肺的 \dot{V}/\dot{Q} 总比值下降。

表 64-4 列举了低氧血症的生理原因，低于正常的吸入氧分压必然导致低氧血症，并无相应的 \dot{V}/\dot{Q} 比值改变和 $\text{A} - \text{aDO}_2$ 的增加。商务航班的客舱压力相当于 1500~2400 米高度的压力——类似于在海平面吸入 17% 的氧气。某种程度上，低氧血症可部分由通气过度而补偿，但有报道在商务航班中 COPD 病人 $\text{P}_\text{a}\text{O}_2$ 低至 30mmHg（参见第 283 节）。

表 64-4 低氧血症的生理性病因

机制	举 例	$\text{A} - \text{aDO}_2$
PiO_2 降低	生活在高处，高空飞行	正常
低通气	肥胖/低通气综合征、睡眠暂停，神经肌肉疾病，药物过量	正常
\dot{V}/\dot{Q} 失衡（可凭借 FiO_2 的增加而纠正）	慢性阻塞性肺病，哮喘，大部分间质性肺疾病	升高
右至左分流（ FiO_2 的增加难以纠正低氧血症）	肺水肿，成人呼吸窘迫综合征，肺不张，肺炎	明显升高
弥散功能受损	肺栓塞，间质性肺疾病（在海平面上可能不明显）	升高

低通气量单独可导致低氧血症，甚至也可发生在无内在肺疾病情况下。如果 $\text{P}_\text{a}\text{CO}_2$ 从 40mmHg 增至 80mmHg，正如在过量镇静剂时， $\text{P}_\text{a}\text{O}_2$ 可减少 50mmHg（即 40×1.25 ），从 90mmHg 到 40mmHg；当通气不足成为低氧血症主要原因

(即 $A-aDO_2$ 正常下的低氧血症), 应考虑表 64-4 所列的诊断。

到目前为止, 低氧血症的最常见原因是 \dot{V}/Q 比值失衡 (图 64-6)。COPD 病人、组织弹性回缩力的丧失, 支气管痉挛和浓缩的分泌物联合作用使肺的 \dot{V}/Q 比值恶化。低 \dot{V}/Q 比值的区域导致低氧血症; 高 \dot{V}/Q 比值区域则导致无效通气 (死腔), 增加了呼吸功, 导致高碳酸血症。只要气道未完全阻塞, 低氧血症可凭借 FiO_2 的增加易于纠正, 因为在肺泡缺氧区域存在大的弥散梯度, 典型的是, 24%~28% 的 FiO_2 即适宜于纠正 \dot{V}/Q 比值失衡造成的低氧血症。

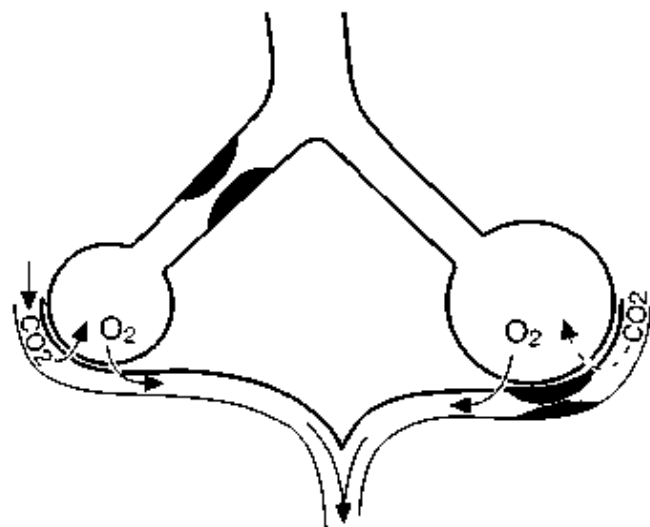


图 64-6 慢性阻塞性肺病的 \dot{V}/Q 比值失衡。左侧肺泡通气降低 (如分泌物阻塞或支气管痉挛); 血管收缩反射使至低通气区域的血流量减少, 但 Q 仍大于 \dot{V} , 静脉血氧合不完全, 导致动脉低氧血症。 FiO_2 的增加导致 PIO_2 的增加, 氧将迅速弥散至这些区域, 增加 PaO_2 , 从而增加 PaO_2 。右侧肺泡通气好, 但灌注不足, 支气管收缩反射使至低灌注区域的气流量减少, 但 \dot{V} 仍大于 Q , 导致无效通气, 无灌注的通气区域被认为是死腔。表 64-1 解释了缩略语

局部区域完全无通气 (因为肺泡完全塌陷或充满液体), 但仍有灌注, 则可导致血液从右至左的分流。分流导致的低氧血症顽固难以纠正, 因为 O_2 不能达到气体交换的表面, 从而加大了吸入气氧浓度, 这些情况需要机械通气和呼吸末正压来增加功能残气量和开放关闭的气道 (参见第 66 节)。

氧通过肺泡-毛细血管膜的弥散功能受损可能不是静息低氧血症的主要原因, 除了在高处。

通气/灌注功能分解扫描

手术前定量通气/灌注肺扫描 (功能分解扫描) 是预测肺部分切除术后肺功能的一种非创伤性检查, 它在肺癌病人中非常有用, 这些病人肺功能不对称。在常规的肺扫描中, 一种放射性同位素注入 (灌注) 或吸入 (通气)。在达平衡后,

可计算出每侧肺的同位素百分比，通常病人仰卧，后位投影。

肺部分切除术后 FEV_1 预计值等于非癌肺放射性核素摄取百分比 \times 术前 FEV_1 (L)。 $FEV_1 < 0.8L$ (或小于该病人预计值的 40%)，表明严重的肺功能损害和有难以预料的高围手术期的疾病发生率和病死率的可能。

跨膈压测定

跨膈压测定可进行膈肌无力严重程度的定量评估，该过程可用于诊断双侧膈肌麻痹。测压气囊置于食管的远段和胃内，测定跨膈压。此方法间接测定了一次吸气动作中膈肌的张力，正常情况下，肺总量时跨膈梯度 $> 25\text{cm H}_2\text{O}$ 。

根据 X 线表现出来的患侧膈肌不对称抬高，提示单侧膈肌麻痹的诊断，可通过透视证实。在用力吸气过程（鼻吸气试验），非患侧膈肌用力下降，从而腹内压上升，麻痹侧膈肌被推向头侧（矛盾运动），但是，对双侧膈肌麻痹的诊断，透视并不能明确诊断。

运动试验

在运动时或运动后重复生理测定，可帮助判断在呼吸困难病因上心肺疾病各占的地位，帮助残疾障碍的评估和监测康复过程是否有效。怀疑哮喘但静息检查和肺功能试验正常的病人，在运动时，尤其当吸入冷空气时，可表现出喘鸣，VC 或 FEV_1 下降 $> 15\%$ ，认为不正常，表明气道高反应性。在运动中， DL_{CO} 或氧合能力下降表明气体交换不正常，可能是反映肺血管或间质性肺疾病的最早生理指标。

有心脏疾病的病人，心搏量并不随运动而适当增加。因而，心率增加与 $\dot{V}O_2$ 不呈比例——这是 V_D/V_T （死腔通气）增加、低氧血症或呼吸肌疲劳的结果。

(岳文香 黄绍光 译)

第 65 节 特殊检查

在获得病人的完整病史、体格检查和肺功能数据后，肺脏、胸膜、胸壁、横膈、纵隔疾病的诊断需要一些特殊检查的帮助。

胸部影像术

影像技术包括：常规后位、前位、侧位和有时斜位或侧卧位的胸廓 X 线片检查；CT 平扫或增强或高分辨技术；使用对比剂和/或数字减影技术的肺或支气管血管造影；超声波检查，特别是胸膜腔；放射性核素扫描；磁共振成像检查。磁共振成像技术最近有所改进，使得磁共振血管造影术 (MRA) 有助于对中心肺动脉血管栓子成像，螺旋 CT 成像提高了 CT 检测栓子的敏感度。MRA 或 CT

都不能替代血管造影术在检测外周肺动脉栓子中的作用。支气管造影术以及常规X线体层摄影已基本过时。

核素成像,如正电子发射体层摄影(PET),能补充常规成像技术的不足。PET是代谢活动的成像,而常规成像是结构、解剖成像。PET可发现葡萄糖代谢增加的区域,在某些病例中,可区别良恶性病变。

胸腔穿刺术

穿刺胸壁,抽取胸腔液体。

诊断性胸腔穿刺术最常用于胸腔积液的病因诊断。胸液分析对怀疑或确诊的恶性肿瘤的诊断和分期非常重要。治疗性胸腔穿刺术常用于缓解大量胸腔积液造成的呼吸不全。在排除胸液后,常把硬化剂或抗肿瘤药物注入胸膜腔,但大多数医生倾向于使用胸腔引流管来注药。

禁忌证包括不合作的病人;未纠正的凝血疾病;呼吸功能不全或不稳定(除非是行治疗性胸腔穿刺术进行缓解);心脏血流动力学不稳定或心律不齐;不稳定性心绞痛。相对禁忌证包括机械通气和大气泡性肺疾病。在针穿入胸腔之前必须排除局部感染。

首先,医生应证实胸液的存在和定位,通常可通过体检完成;但是,在胸液呈包裹时,需行侧卧位胸部X线、超声波和/或CT检查。虽然无术前用药胸腔穿刺也可安全进行,但大多数医生仍倾向给予患者静脉注射0.011mg/kg的阿托品,以防止抽液时的血管迷走神经反射,麻醉剂或镇静剂不需使用。

胸腔穿刺的最佳体位是患者取舒适的坐姿并轻度前倾,手臂放在支持物上。患者也可躺下,但比较困难,通常需要超声或CT引导。只有高危或病情不稳定病人才需要进行监测(如脉氧仪、ECG)。

穿刺针应在有液体的肋间隙部位进针。无包裹的胸腔积液,穿刺点一般低于液面的一个肋间隙,位于肩胛下线。碘酊消毒皮肤后,术者戴无菌手套,铺好无菌洞巾后,用1%或2%利多卡因行局部麻醉。先在皮肤上做一皮丘,然后行皮下组织、下一根肋骨上缘的骨膜浸润(防止接触到上一根肋骨的下缘以避免损伤肋下神经血管丛),最后至壁层胸膜。当进入壁层胸膜,麻醉针管即可吸到胸液,然后在皮肤水平给麻醉针夹上血管夹标记针的深度。将大口径(16~19号)胸腔穿刺针或针-套管装置连于一个三通开关上,并分别连接30~50ml的针筒,并将针筒内的液体排空至容器中的管道。医生应注意麻醉针上的到达胸液深度的标记,然后再进针0.5cm,这时大口径针可进入胸腔而减少穿破下面肺组织的危险。穿刺针垂直进入胸壁、皮下组织、沿着下根肋骨的上缘进入胸液。柔韧的导管优于传统使用的简单胸腔穿刺针,因为可减少发生气胸的危险。大多数医院存有特为安全、有效地进行穿刺设计的一次性胸腔穿刺盘,其中有针、针筒、开关

和试管。

用每管含 0.1ml 液体肝素的试管采集多管少量标本 (15~30ml) 分别行培养、细胞计数和化学检查。抽取余下液体, 并送比重和细胞学检查。对于大量胸液患者, 每次放液少于 1500ml, 以避免血流动力学的不稳定和/或肺复张后肺水肿。操作针筒和三通开关时应小心, 空气不允许进入胸腔。绝对不可强力抽吸胸液, 以避免进入胸膜的针或导管伤及肺。

当肺复张至胸壁时, 病人可能感到胸痛。如果出现剧烈胸痛、呼吸困难、心动过速、昏厥或其他严重症状时, 应停止放液, 即使胸腔内仍存在大量胸水。

胸腔穿刺后患者均应接受胸部 X 线检查 (直立吸气和呼气时的后-前位和侧位), 以记录液体排除情况, 观察被胸液遮蔽的肺实质, 并检查穿刺可能产生的并发症。

并发症并不常见, 确切发生率尚不清楚。并发症包括: 通过穿刺针气体逸漏或其下的肺创伤产生的气胸; 穿刺针损伤肋下血管所致的胸膜腔或胸壁出血; 血管迷走神经性晕厥或单纯晕厥; 空气栓塞 (罕见、但灾难性); 感染; 进针过低或过深导致的脾或肝刺伤; 以及快速排液 > 1L 所致的复张性肺水肿。死亡极为罕见。

经皮胸膜针刺活检

当胸腔穿刺抽出的胸液细胞学检查并不能明确诊断时, 则行胸膜针刺活检; 通常用于怀疑结核、肉芽肿性感染或恶性肿瘤造成的渗出性胸腔积液患者。胸膜活检的诊断阳性率取决于积液的病因。结核患者, 胸膜活检比胸腔穿刺和单独胸液培养更敏感, 80% 患者首次活检可确诊, 10% 以上的患者需第二次活检确诊。胸膜恶性病变患者, 90% 经胸液细胞学加上胸膜针刺活检确诊。禁忌证与胸腔穿刺术一样 (见上文)。

术前用药、准备和麻醉与胸腔穿刺术一样。特别设计用于皮下胸膜活检的活检针包括 Abrams、Cope 和 Tru-Cut 针。在皮肤和皮下组织做一小切口, 连有针筒的活检针经由下根肋骨的上缘进入胸液中。针体的切割腔打开, 通过侧向或向下的针压, 壁层胸膜被钩至切割腔槽口处。关闭切割腔, 切取其中的胸膜片。组织可吸至相连的针筒内或将针退出后回收。至少需要经同一皮肤位置将针的切割腔分别置于 3 点、6 点、9 点钟处取材 3 块行组织学检查和培养。为避免损伤上面的肋下神经血管束, 术者千万不要把切割腔朝上打开活检。胸膜活检必须行胸部 X 线检查。

并发症同胸腔穿刺术, 但气胸和出血的发生率略高。

胸腔镜检查

人工气胸后内镜检查胸膜腔。

注意：胸腔镜应与视频显像辅助胸腔外科（VATS）相区别。胸腔镜主要用于胸膜疾病的诊断，并用于胸膜腔闭锁术，经常由外科医生操作，但也可由训练过的内科医生施行。相反，VATS技术则由外科医生进行小的有创性胸内手术。

如果胸腔穿刺和胸膜活检不能明确胸膜疾病的病因时，在行开胸活检前，用胸腔镜直视下行脏层或壁层胸膜活检可能会有帮助。胸腔镜也可用来将滑石粉、其他硬化剂或化疗药直接或分散地注入胸膜腔内。恶性胸液患者，大约 1/2 经细胞学和胸膜活检无法诊断明确者通过胸腔镜得到明确诊断。

禁忌证同胸腔穿刺术（见上文）。此外，如病人无法耐受全身麻醉或术中可能出现单侧肺萎陷时，不可行该项操作。广泛的胸膜粘连可使并发症显著增加。

胸腔镜检查可用局部麻醉或全身麻醉。对复杂的胸膜疾病患者，如包裹的胸液积聚以及无机械通气即不能耐受单侧气胸的患者，更倾向于全身麻醉。将一硬质或可弯曲性胸腔镜经皮肤切口进入肋间隙，形成气胸后对整个胸膜、上沟、叶间裂、肺门区、横膈以及心包进行观察。术后，必须放置胸腔引流管 1~2 天。

并发症与胸腔穿刺术相同，再加上全身麻醉的并发症。并可发生胸膜撕裂，导致出血和/或长期气体逸漏。

胸腔插管引流术

通过一小切口将导管插入胸膜腔。

胸腔插管和引流可用于多种情况：自发性或创伤性气胸导致肺萎陷 > 25% 或气胸进行性增加，特别是导致呼吸窘迫或严重气体交换障碍时，对胸腔穿刺抽液无法解决的大量或复发性良性胸腔积液；脓胸；血气胸；恶性胸腔积液（在胸腔内化疗和/或硬化剂使用之前；简言之，就是为了引流胸膜渗出液）。有时，通过胸腔插管把纤维蛋白溶解药物注入胸膜腔，可有效治疗包裹性脓胸，因此可避免用外科手段处理分隔。对凝血障碍病人，如果有上述指征，仍应行胸腔插管引流，但必须特别小心。

对气胸患者，通常在第 2 或第 3 肋间隙的锁骨中线处插入导管，并朝向肺尖。胸腔积液和其他胸水患者，则取第 5 或第 6 肋间隙的腋中线，插入时导管方向朝后。包裹性积液或脓胸插管位置按需而定。利多卡因麻醉同胸腔穿刺术（见上文）。在切口周围做一荷包口缝合。用血管钳分离皮下组织和肋间肌直至壁层

胸膜，然后将导管引导穿过壁层胸膜。最好用血管钳夹住导管的头部，引入胸膜腔，朝向按前文所述，然后关闭荷包缝口，并将导管缝于胸壁。

导管连接简单水封引流装置（积液或脓胸）或负压吸引泵。在某些气胸病人中，仅用单向 Heimlich 瓣而无吸引，肺即能复张。术后，胸部摄片以确定导管的位置和作用。当病情缓解后，将导管拔除，如插管原因是气胸，则拔管前必须夹管数小时，并经胸部摄片以确定胸膜裂口已停止漏气。对于正压呼吸支持的患者，插管一直维持到撤机完成后。有时需多根插管。

并发症包括肋间血管损伤出血、皮下气肿、导管异位损伤（如进入肺间裂，有时进入肺内）、局部感染或疼痛。由于毛细血管通透性增加所致的复张性肺水肿，特别在长期肺萎陷后快速复张病人中易发生。如果胸膜有粘连或胸膜明显增厚，插管困难。其他困难还包括：血块或胶状炎性物的存在，以及导管阻塞或扭曲所导致胸膜腔引流不畅。

支气管镜检查

通过支气管镜，可以在直视下检查上气道和气管支气管树，采集呼吸道分泌物和细胞标本，对气道、肺、纵隔行活检。支气管镜检查用于诊断和治疗（表 65-1）。支气管镜荧光成像系统尚处于早期发展阶段，可能对肉眼鉴别支气管不典型增生和原位癌有作用。

表 65-1 纤维支气管镜的应用

诊 断	治 疗
肺内肿瘤的诊断和分期不明原因的咳嗽、喘息或喘鸣的诊断	通过负压吸引、灌洗和其他取出装置从气管支气管镜清除过多的分泌物、脓、血和异物
不明原因的咯血诊断呼吸道感染的病原学诊断	处理经理疗和呼吸治疗无效的大片肺不张
寻找免疫缺陷患者肺部浸润、发热或气体交换功能恶化的原因	通过灌洗处理肺泡蛋白沉积症
经支气管肺活检和支气管肺泡灌洗诊断肺间质疾病，并指导治疗、评估疗效	将药物直接注入某特定肺区域
支气管、肺实质和纵隔淋巴结取样	引导经鼻或口的气管插管
对烟雾吸入、呼吸道灼伤、吸入异物或创伤病人喉及气道进行评估	
可疑气管食管瘘的检查	

纤维支气管镜基本上在所有诊断适应证中已取代了硬质支气管镜；它具有较好的安全性并易于操作。用少量镇静剂或无镇静剂即可使病人能较好耐受纤维支

气管镜检查,并且可很好看清上气道和气管支气管树,包括亚段支气管,通常可至第6或第7级。

通过硬镜行扩张、支架和去除支气管异物来治疗大气道阻塞。治疗指征包括:大量咯血,支气管支架放置,气管支气管树扩张,气道新生物激光(钕:钇-铝-石榴石)摘除,支气管内放射治疗短导管放置,纤维支气管镜无法摘除的异物,以及支气管结石的去除。硬镜也用于儿童。硬镜检查几乎都需要全身麻醉(虽然也可用局部麻醉和镇静剂),它的并发症主要与全身麻醉有关。硬镜检查不能用于有颈椎、下颌或头颅异常者,因其颈部不宜伸展和下颌固定。

禁忌证包括病人不合作或抗拒;低血压、低心输出量、心律不齐或缺血性心脏病所致的不稳定的心血管状态;未纠正的出血素质(尿毒症的血小板功能不全特别棘手);严重贫血;对利多卡因过敏。急性心肌梗死患者,选择性纤维支气管镜检查应推迟6周。如果病人有气体交换不稳定,全身氧输送不足或频繁支气管痉挛,而需行支气管镜检查时,应插管通气以保证操作的安全性。

门诊病人或住院病人、机械通气病人皆可行支气管镜检查。术前至少禁食4小时。选择性支气管镜检查时病人取仰卧位或半卧位,检查时需保持静脉通路、间断血压监测以及连续血氧仪和ECG监测。透视并不必需但在许多情况下有帮助。彩色视频成像支气管镜有助于观察并可对气道病变摄影。

术前用药包括阿托品0.01mg/kg肌肉注射或静脉注射,以减少分泌物和迷走张力;可待因60mg肌肉注射以抑制咳嗽。其他镇静剂和麻醉剂并不必需但可使病人感觉舒适和减轻咳嗽。所有病人应吸入足够的 O_2 以保证血红蛋白氧饱和度>90%,通常用鼻导管吸氧。许多病人术后应持续给氧达8小时。

表面利多卡因麻醉剂(喷雾或雾化)或喉上神经阻滞剂可用于咽部和声带的麻醉。将纤维支气管镜通过已用2%利多卡因凝胶润滑过的外鼻孔,或通过口气道或咬垫进入口腔。观察鼻咽部和咽部后,纤维支气管镜在吸气时通过声带。术中,可按需通过支气管镜管道注入更多的利多卡因,但总量应限制在300mg以内。

辅助操作在有或无透视下按需完成。术后,严密观察病人至少4小时,观察时间应根据所行的辅助操作而定。行支气管肺活检后,病人离开气管镜室之前应透视检查有无气胸。术后2~4小时内,所有病人应接受直立位后前位和侧位胸部摄片。术后,病人应禁食4小时或至鼻咽和吞咽时所有感觉恢复正常。

并发症的发生率为8~15:10 000,死亡率为1~4:10 000。高危病人包括老年人,重度COPD患者,冠状动脉疾病,伴低氧血症的肺炎患者,晚期肿瘤患者,或精神障碍患者。许多并发症,如呼吸抑制和罕见的利多卡因吸收后导致的中枢神经系统毒性或惊厥,都与镇静剂或麻醉剂使用相关。其他并发症包括气胸(总体为5%,经支气管肺活检术后较高);出血(少见,除行活检后);心律失常(房性早搏32%,室性早搏20%);术后发热(16%);但肺炎罕见,也无菌

血症发生；支气管痉挛（少见，除在控制不佳的哮喘病人中）；喉痉挛（罕见）。

辅助操作 生理盐水冲洗和分泌物吸引用于细胞学检查采样，并不增加危险。支气管刷检和异常粘膜刮除术可增加细胞收集数，除尿毒症患者外，危险性小。对肺细菌性感染，只有标本经定量培养后，才有高的敏感度和特异度。支气管内钳夹活检是从支气管内肿块获得标本的首选方法，除患者有凝血障碍，否则其附加的危险性可忽略不计。

支气管肺泡灌洗（BAL）是远段气道和肺泡的“液体活检”。支气管镜楔入第3级或第4级支气管后，注入无菌生理盐水后负压吸引，回收含细胞、蛋白和微生物的液体。BAL获得的上清液和细胞团用于诊断肿瘤、感染（特别是免疫缺陷患者）和间质性肺疾病。阳性结果高，危险性小（注意：这不同于肺泡蛋白沉积症的全肺大量灌洗——参见第79节）。

经支气管肺活检，由活检钳通过纤维支气管镜完成，可获得肺泡组织和气道外其他组织的小块标本。它主要用于肺感染、弥漫性肺间质纤维化、癌性淋巴管炎或直径 $>2\text{cm}$ 诊断不明的外周型肿块和伴有肺部浸润、发热和气体交换缺陷的免疫抑制病人。它可在无透视条件下操作，但透视下操作可减少气胸的发生。虽然经支气管肺活检使死亡率增至12:10 000，并发症发生率增至27:1000但它的阳性率非常高，特别与支气管肺泡灌洗相结合后，从而可避免开胸手术。主要的禁忌证为难以纠正的凝血缺陷，肺动脉高压，心肺状态不稳定以及病人不能很好配合。

粘膜下和经支气管针吸术可以从支气管内新生物、支气管外肿块以及气管隆突下、气管旁、纵隔淋巴结取样行细胞学检查和培养。对支气管镜基本检查并未增加明显的危险性。并发症主要与全身麻醉相关。

经皮胸腔内针刺抽吸术

此操作用于从肺和纵隔病变，特别是肺实质和胸膜腔的外周结节病变处获取细胞学标本；较少用于从肺感染区域获得直接涂片和培养标本行特殊病原菌的鉴定。通常，恶性肿瘤患者诊断阳性率 $>90\%$ ，良性疾病患者 $>85\%$ 。

禁忌证包括病人不合作或抗拒；心血管功能不全；通气支持；对侧肺切除患者；怀疑血管病变或包囊虫病；肺动脉或静脉高压；顽固性咳嗽和凝血障碍。大泡性肺疾病是相对禁忌证，特别是可避开气肿肺区域而接近病灶。

病灶活检部位通过双屏透视、超声定位或CT扫描定位后引导进针。皮肤准备后，将利多卡因逐层注入皮肤、皮下组织和胸膜壁层。当病人屏气时，将连有部分充满生理盐水的针筒的一根长针在影像技术引导下刺入病灶。注入或不注入1ml生理盐水后对病灶抽吸，采集2份或3份标本行细胞学和细菌学检查。术后，进行透视和胸部摄片以排除气胸和出血。

并发症包括咯血，通常少于 50ml (10%~25% 的病人发生)；气胸 (发生率为 20%~30%)；空气栓塞 (偶见)。死亡率 <1%。

如果外周肺病灶使胸膜腔闭合，则可行经皮大孔切割针活检获得一针芯的肺组织。在此种情况下，该操作安全，并有极高的诊断阳性率。经皮环钻针肺活检已很少应用。

纵隔镜检查

纵隔的内镜检查。

纵隔镜检查用于肺癌的分期，特别是对胸部 X 线片或 CT 扫描发现有肿大的淋巴结患者。一些医生认为所有肺癌患者均应行有创性分期检查，而另一些认为仅用于影像学上发现有异常淋巴结的患者。纵隔镜检查可用于诊断纵隔肿块或对有淋巴瘤或肉芽肿病变患者行淋巴结取样。

禁忌证包括不能耐受全身麻醉；上腔静脉综合症；以往曾行纵隔放射治疗、纵隔镜、正中胸骨切开或气管切开术；主动脉弓动脉瘤。

纵隔镜检查应在手术室中全麻条件下进行。纵隔镜通过胸骨上凹切口进入，可接近一些隆突和肺门淋巴结，支气管旁和气管旁淋巴结，以及后上纵隔。

并发症发生率 <1%，包括出血、喉返神经损伤造成的声带麻痹；胸导管损伤引起的乳糜胸。

纵隔切开术

前纵隔切开术 (Chamberlain 操作) 是通过与胸骨相连的左侧第二肋间隙的一切口进入纵隔的外科方法，它可直接接近主肺动脉窗淋巴结，而纵隔镜则无法做到。主肺动脉窗淋巴结是左上肺癌转移的主要部位。并发症与手术操作相关，包括气胸、伤口感染和大血管损伤 (罕见)。

开胸术

开胸术是为了直接行肺、胸膜、肺门和纵隔组织开胸活检的方法，是其他方法应和其比较的黄金诊断标准。然而，适当应用其他方法已大大降低了开胸术的必要性。

对不明诊断的局部或广泛性肺部疾病，开胸术最有帮助，并且诊断的确立有利于改善治疗计划。它也常用于病因不明的肺部疾病，当其他损伤较少的诊断技术未得到结果时或其他技术危险性更大或不可能明确诊断时应用。

禁忌证包括全身状态不稳定 (如心肺、营养、代谢、肾)，即无法耐受大手

术的患者。

开胸术有三种基本方法。每种方法都应在手术室中全麻条件下进行。局限性前方或侧位开胸术，通过6~8cm肋间切口，在给予一次大潮气量后对膨出切口的肺组织活检。此方法可用于诊断弥漫性肺间质病、局限性外周肺疾病或免疫受损患者的感染性疾病，并发症发生率和病死率很低。患者需胸腔插管24~48小时，通常3~4天后出院。全范围切口开胸术可接近胸膜、肺门、纵隔和全肺，当怀疑肿瘤或单侧肺多处需要活检时，它最有用。当两肺病变均需活检时，行正中胸骨切开术。

并发症发生率大于其他任何活检操作，因为有全麻危险性、手术创伤、术后不适较多导致住院时间长。出血、感染、气胸、支气管胸膜瘘和麻醉反应是最常见的危险。

气管吸引术

从气管和主支气管吸引分泌物和细胞。

气管吸引最常用于那些无法咳出气道内过多分泌物的患者。因操作简单，最常用于气管插管或气管切开患者。然而，它也可通过鼻道或口腔进行吸引；经气管内操作很少使用。

禁忌证随所用的操作而不同。喉水肿是经喉途径的禁忌证；有出血素质者则禁行经气管吸引。无论哪种方法，对有心律不齐、支气管痉挛、低氧血症或高碳酸血症病人，吸引时均有危险。

在经鼻或经口操作中，用一根柔软、易弯的无菌一次性导管，近端排气侧孔启动吸引，负压为20~30cmH₂O。导管连于一吸引瓶来获取标本行细菌学或细胞学检查。操作者应戴手套，应用少量无菌生理盐水或水注入导管内清除管内粘稠分泌物。一般来说，在吸引之前，吸氧患者的氧流量应加倍，呼吸机支持患者应吸入100%纯氧，每次负压吸引前，必须重复以上操作。

经鼻途径时，病人取坐姿，前倾，颈部略伸展。术者一手用纱布抓住患者的舌头，朝前拉；另一手在患者吸气时，将导管慢慢从鼻孔插入气管。然后间歇负压吸引2~5秒钟。当导管插入气管时，负压吸引一侧主支气管时，患者头应转向需要吸引的主支气管的对侧。

经口途径比较困难，需要一个咬垫或建立一个口咽通道。患者头部应充分伸展，颈部略舒展。

经鼻气管、口气管或气管切开套管的气管吸引均需细致的无菌技术。吸入100%纯氧时，在负压吸引前，经常注入几毫升生理盐水。导管完全插入，然后慢慢退出，并间歇吸引。首先吸引气管，然后再是左右主支气管。

经皮气管内吸引用来从气管内取得标本。此方法有时用于鉴别有严重或致命

的感染患者气道中的病原微生物。为获得可靠的敏感度和特异度,该技术必须与定量细菌培养技术相结合(最好使用纤维支气管镜和上述的各种辅助技术对特定的肺叶或肺段的吸引物进行涂片、培养和细胞学检查)。

将利多卡因注入皮肤、皮下组织和环甲膜进行麻醉,但不要将麻醉剂或生理盐水注入气管。将套管针经环甲膜插入,然后将针小心退出,不要将导管断在气管内。用一30ml的Luer-Lok针筒吸引下气道的分泌物。用生理盐水注入帮助采样的方法并非必需。

并发症包括喉痉挛、支气管痉挛、呼吸骤停、心律不齐或心跳骤停、呼吸道粘膜出血糜烂和继发感染。在气管内吸引时,出血(10%)、皮下气肿(7%)、空气栓塞、后壁穿破、控制不住的咳嗽、气体交换减少和低血压皆可发生。

气道的建立和控制

肺内气体交换中断短至4~5分钟,几乎总会导致重要器官的不可逆性损伤,特别是大脑(参见第206章的呼吸骤停和心肺复苏)。

当灾难性事件中患者气道通畅或通过口咽吸引,头-颈-下颌位置改变或将舌或异物从声门移开后,气道很快恢复畅通时,手控复苏袋和面罩可提供足够的通气。这样就有足够的时间来仔细建立经鼻或经口气管插管。然而,如果上气道阻塞是由于鼻、口咽或喉损伤或阻塞时,就需要紧急建立通道直接进入气管,以防止窒息。

一些情况需紧急控制气道,其他情况下则允许较多的时间来准备(表65-2)。维持最佳气道没有禁忌证。

表 65-2 需要气道控制的情况

紧 急 证	急 证
心脏骤停	呼吸衰竭
呼吸骤停或暂停(如由于中枢性疾病、药物、低氧)	需呼吸支持(如成人呼吸窘迫综合征、COPD或哮喘恶化,弥漫性感染或其他肺实质性疾病,神经肌肉疾病,呼吸中枢抑制)
深昏迷,当舌肌松弛阻塞声门时	紧急呼吸暂停所致的极度呼吸肌疲劳(呼吸交替或膈肌矛盾运动)
急性喉水肿	对休克、低心脏搏出量或心肌力应急需立即减少负荷者,减低其呼吸做功
喉痉挛	严重一氧化碳中毒
喉部异物(如“咖啡冠”)	口服药物过量伴意识障碍患者洗胃前
溺水	氧耗量高患者(如腹膜炎或呼吸储备受限)
烟雾吸入或毒性化学物吸入	呼吸处于边缘状态患者行气管镜之前
呼吸道灼伤(热或化学性)	
胃内容物吸入	
上呼吸道损伤	
头部或高位脊髓损伤	

操作 当上气道阻塞时，简单的操作已足够（如颈伸展；托颌；舌向前牵拉；手指清扫口咽、会厌和声门；通过鼻道呼吸管吸引；或放置口咽气道）。当怀疑声门是由食物或异物阻塞时，可采用 Heimlich 法（参见第 206 节心肺复苏）。

手控复苏袋和面罩通气用于上气道未阻塞、危险性较小的患者。当患者通过手控复苏袋和面罩氧合通气稳定时，气管内插管较为安全（注意：在长期复苏袋和面罩通气时，可放置胃管以便在胃食道括约肌松弛患者中，使压迫进入胃内的气体排出）。

在缺乏有经验的工作人员情况下，可使用食管充填通气法帮助通气。该装置从口进入，用充填器或气囊阻塞食管上段和鼻道。维持一条至喉部的开放气道，以便经口对口或复苏袋和面罩通气时，气体直接进入肺部，从而避免了胃液反流和肺吸入。

当上气道阻塞不能清除时，可行环甲膜切开术紧急开放气道。一根大口径（12~14 号）针或套管针通过环甲膜进入气管。这种方法无论在院内或院外皆是救命之举，可为更确切的气道控制措施赢得时间。一手固定喉部，将无菌针经皮从环甲膜中线刺入，针头略向下，注意不要刺穿气管膜后壁或偏离正中线进入周围大血管。一旦抽吸到空气时则可证实已进入气管，导管则可被引导至气管内。

一个三通开关和氧压力源可提供简单的间歇正压通气。



图 65-1 紧急环甲膜切开术。病人仰卧，颈部伸展。无菌准备后，一手固定喉部，用刀片在中线切开皮肤、皮下组织和环甲膜，进入气管。用一中空的管道保持气道开放

紧急环甲膜切开术可用最少的器具，建立紧急气道，直至有更确切的治疗方法（图 65-1）。患者仰卧用物抬高肩部，颈伸展。无菌准备后，一手固定喉部，用刀片在中线切开皮肤、皮下组织和环甲膜，进入气管。刀柄、一次性钢笔套、环甲膜切开包中的工具或手边任何物品（最好中空）都可用于开放气道。如果有氧气，经所用的小管输入。环甲膜切开术的并发症包括出血、导管位置不当、皮下气肿、气胸和纵隔气肿。

紧急气管切开术是一种复杂的措施，需由受过专门训练的人员操作，因此，很少使用。虽可在现场或床边进行，最好在手术室由有经验的外科医生进行。病

人体位同紧急环甲膜切开术，具有更高的并发症发生率。

气管内插管应尽早替代复苏袋和面罩通气，它可完全控制气道，明显减少患者的危险。由于口插管操作快于鼻插管，因此在紧急情况下，较多使用口插管，鼻插管则应用于患者的舒适已显得较重要的场合。

目前已有一些质量可靠的不会扭曲、无毒性的一次性气管插管，其尖端无损伤性，并有高容低压气囊。插管前，术者应熟悉所用的导管并检查气囊是否对称性膨胀和不漏气。旁边应准备几种尺寸的导管，大多数成年人使用内径至少为8mm的导管。 $\geq 8\text{mm}$ 的导管比小口径导管好，因为它们利于分泌物吸引，减少呼吸功，有利于撤机，并能行支气管镜检查。需要一个10ml的针筒为插入的导管气囊充气，并需压力计以证实置入的导管气囊内的压力 $< 30\text{cmH}_2\text{O}$ 。

直片型或McIntosh弧片型喉镜，均可使用，对患者使用的喉镜类型和镜片的尺寸的经验很重要。使用这两种喉镜的患者体位和暴露会厌和声门的技术不同。需要有连接气管插管和Ambu袋，供湿化和/或 O_2 的T字管，或呼吸机的各种连接器。一些医生使用导管内引导钢丝，一些则管外涂抹润滑剂以协助插管。使用利多卡因喷雾或含漱可减轻清醒患者的痛苦。口插管后，放入咬垫并将导管用胶带固定于嘴角。

插管位置正确时，通气时两肺应产生清晰呼吸音，而胃内无气泡声。然而，最可靠判断气管内导管位置的方法是潮气末 CO_2 监测。无法检测到 CO_2 则说明导管进入食道，导管必须尽快重插，因为很快可发生严重的脑缺氧。如果左侧呼吸音减低或消失，导管应退出1~2cm（气囊放气），使其从右主支气管移出。导管插入后应胸部摄片以检查导管口是否在气管的中1/3处以及气囊至少在声门下2cm，确定导管未插入右主支气管。定期胸部摄片以证实导管位置。

颈椎损伤或颈椎病（如类风湿性脊椎炎）患者，下颌疾病患者或颞颌关节障碍患者，不能行口插管，则行经鼻气管插管，与口插管相比，经鼻气管插管在清醒未麻醉的病人中更容易，插管位置更安全，可避免导管咬破，但其鼻窦炎发生率更高。如果插管不成功，则需尽快借助于纤维支气管镜，插管应穿插于纤维支气管镜外，经鼻或经口插入。

气管切开术最好作为选择性手术在手术室中或控制的ICU中进行操作。大多数气管切开是在经气管内插管控制气道而稳定的病人进行。复杂的带有高容低压气囊的聚乙烯导管（除在小孩中，可用无气囊导管），以及有可更换的内管便于清除管内分泌物者较常使用。网状外套管可允许永久气管切开患者在不进行呼吸支持时可以说话，甚至在气囊仍应充气情况下也行。然而网状外套管与气管内肉芽组织的增生有关，使用仍有争论。气管切开导管可和吹气通过声带的装置相接，允许发音，甚至在持续机械通气情况下。使用T字管和气管切环，持续湿化能明显减少导管凝块形成。

插管后头几天内换管危险性高，因其窦道尚未形成；后期换管危险少，但应

注意病人体位、无菌措施和对气囊放气后流入气管内的分泌物的吸引、用导管引导将旧导管拔出后新导管插入。当永久性拔除导管时，可使用油脂纱布和敷料加压闭塞，减少气体逸漏并促进气管切开创口闭合。

气管切开和气管插管均需适当的湿化，伤口的无菌处理，适当的气囊压力维持，颈部固定和无菌细致的吸引技术。

并发症包括唇、齿、舌和声门上、下区的损伤。导管误插入食管将导致胃扩张甚至破裂，以及反流胃内容物的吸入。任何经喉插管都会在一定程度上损伤声带，引起溃疡、缺血和长期声带麻痹，后期可产生声门下狭窄。

所有气管内导管的顶端都可能侵蚀支气管壁或由于气囊压迫而致缺血性坏死。大血管出血（如无名动脉）、瘘管（特别是气管食管瘘）、气管狭窄在插管后都可发生，但少见。使用均匀膨胀的气囊并相对固定导管可减少导管顶部损伤气管。使用适当尺寸导管，配有高容低压气囊，并且经常测定气囊内压力（每8小时1次）使其在 $<30\text{cmH}_2\text{O}$ 以下，可降低压迫性缺血性坏死的发生率，但休克、低心输出量或败血症病人，仍特别易于发生这类并发症。

体位引流

特殊的病人体位有利于任一侧肺的某叶或段中分泌物的重力引流，并可帮助患者排空聚积的分泌物，尤其是当同时使用呼气末和深呼吸咳嗽。体位引流包括震动拍击。震动拍击是腕部屈曲，手形成碗形在胸部拍打，或使用机械震动器，将聚积的分泌物松动，并使其移动，易于咳出或引流。治疗时可能需采取多种体位，整个过程比较疲劳，病人很少能耐受每天超过2或3次疗程，每次疗程持续 $\leq 30\sim 40$ 分钟。

体位引流可用于分泌物或细胞滞留引起的大块性肺不张，结构异常而引起分泌物聚集，长期无法排除（如支气管扩张、囊性肺纤维化或肺脓肿）；由于用力呼气受限（如COPD、肺纤维化）而无力排出分泌物的患者急性感染时；或咳嗽无力（如老年或恶病质患者，神经肌肉疾病，术后或创伤性疼痛，或气管切开术患者）。

禁忌证包括无法耐受所需的体位，无力排除分泌物（在这种情况下，体位引流将导致低氧血症）；抗凝治疗；胸廓或脊柱骨折，近期大咯血和严重骨质疏松。

呼吸康复

尽管膈肌和其他呼吸肌的呼吸锻炼并没有改善肺功能作用，但可促进健康和改善生活质量。常用于活动受限的COPD患者的康复和改善方案，并常需氧疗。锻炼在长期呼吸支持的患者中有助于病人的改善和撤机过程。术前锻炼，有助于

减少术后呼吸道并发症，特别是对于那些将行心肺手术或上腹部手术的 COPD 病人。对这些病人，经常还给予指导，通过肺量计来帮助患者在术后能延长深呼吸屏气，以减少微小肺不张和分泌物潴留。下肢训练提高了 COPD 病人运动的耐受性、呼吸困难的感知性以及生活质量；上肢锻炼也有效。膈肌的特殊阻力锻炼对机械通气患者有帮助，如有可能，根据各人能力而定的全身运动（如行走）是非常有效的。

锻炼方案可能发现或加速慢性疾病病人的其他问题（如心绞痛或左心衰）。在实行这些方案前，需测定运动气体交换情况或用脉氧仪监测患者运动训练时是否需要给氧。

缩唇呼吸

教病人练习在嘴唇半闭（缩唇）时呼气，类似于吹口哨的嘴型。这个方法可在气管支气管内产生压力夹，防止细支气管由于失去放射牵引和胸内高压引起的塌陷。该方法包括小量吸气，长时缩唇呼气。一旦掌握，由于避免了气道塌陷而帮助控制呼气。在静息时学会本法后，也可在运动和惊恐时应用。

缩唇呼吸适用于重度 COPD 病人，这些病人常常在支气管痉挛、惊恐或运动时肺内过度充气，对那些正接受运动康复或呼吸肌锻炼病人则作为一项辅助措施。无任何禁忌证。

第66节 呼吸衰竭

外周空气与循环血液间的气体交换障碍，可发生在肺内气体交换或气体进出肺的过程中。

肺内气体交换，氧气被输送至动脉血（氧合），而 CO_2 从中清除。肺内气体交换障碍通常导致低氧血症，因为 CO_2 的弥散能力远大于 O_2 ，并且局部低通气（肺泡通气不足）导致的 CO_2 清除力降低能通过增加正常肺单位的通气而代偿。肺的气体进出不足（全部或总体通气不足）时，虽然可发生低氧血症，但主要造成高碳酸血症。许多病理改变可导致以上两种功能的同时衰竭，但选择一种或另一种或偏重某一种的功能障碍更常见。

低氧血症

下列机制可单独或共同引起动脉低氧血症：

吸入氧分压（ PiO_2 ）降低常发生在高处（大气压降低所致），有毒气体吸入，和着火而致氧消耗。

通气不足导致肺泡气氧分压 (P_{AO_2}) 和动脉血氧分压 (P_{aO_2}) 降低。在通气不足或呼吸暂停初期, 因为人体内 O_2 储量少而 CO_2 储量大得多, 所以 P_{aO_2} 下降比 P_{aCO_2} 的升高险峻得多。然而, 当 P_{aCO_2} 和 P_{ACO_2} 上升 (完全呼吸暂停病人 P_{aCO_2} 以 $3\sim 6\text{mmHg/min}$ 的速度上升), P_{aO_2} 一定下降, 因为 P_{aO_2} 的稳态浓度和由肺泡气公式 $P_{AO_2} = P_{iO_2} - P_{aCO_2}/R$ 预测的 P_{aCO_2} 间关系恒定。R 是呼吸交换率 (稳态下, CO_2 产生和 O_2 耗量之间的比值)。当肺内气体交换正常, P_{AO_2}/P_{aO_2} 梯度保持不变, 则 P_{aO_2} 下降接近 P_{AO_2} 的下降程度。

弥散障碍是由于气体和血液间物理性分隔 (如弥漫性肺间质病) 或由于红细胞通过毛细血管的转运时间缩短 (如肺气肿形成毛细血管床的大量缺失) 所致。

局部通气/血流 (\dot{V}/\dot{Q}) 失调几乎总是造成临床重要的低氧血症。通气较灌注差的肺单位引起的氧饱和度降低, 这个作用部分受混合静脉血的氧含量影响, 混合静脉血氧含量下降进一步加剧了低氧血症。最常见的原因是引起多个肺单位通气不良的疾病 (如气道阻塞, 肺不张, 肺实变、心源性或非心源性水肿)。通气减少对低氧血症影响的程度取决于低氧肺血管收缩反应的强弱, 它可使血从通气不足肺区分流。因为在通气良好的肺单位中毛细血管血已被氧饱和, 过度通气增加 P_{AO_2} 不能完全补偿 \dot{V}/\dot{Q} 失调。然而, 当 \dot{V}/\dot{Q} 失衡通气不足或弥散障碍时, 补充氧可显著改善低氧血症, 因为即使在通气很差的肺单位中 P_{AO_2} 仍上升到足以使血红蛋白完全饱和的程度。当患者呼吸纯氧时, 只在有灌注而完全无通气的肺泡区 (分流区) 才会产生低氧血症。

分流 (全身静脉血通过直接旁路进入动脉循环) 可发生在心内, 如发绀型右向左分流的先天性心脏病, 也可由于肺内异常血流通道所致 (如肺动静脉瘘)。最主要原因是可以产生局部 \dot{V}/\dot{Q} 失衡。局部通气将近或完全缺失的肺部疾病。

异常低饱和的静脉血与动脉血掺杂使得肺部疾病和肺内气体交换障碍患者的 P_{aO_2} 下降。氧消耗和氧输送间的不平衡直接影响混合静脉血氧饱和度 (S_{vO_2})。因此, 即使在肺病理变化没有改变时, 当心搏量的增加仍不能代偿的贫血, 以及心搏量不能满足代谢需要, 均能使 S_{vO_2} 和 P_{aO_2} 下降。

高碳酸血症

造成或引起高碳酸血症的主要机制是呼吸驱动不足、呼吸泵缺陷、工作负荷过高导致呼吸肌疲劳加剧, 以及重度 \dot{V}/\dot{Q} 失衡的肺因有疾病, 后两种机制常同时存在。

虽然吸入气 CO_2 分压升高 (如靠近室内火炉或有意吸入 CO_2) 有时可致高碳酸血症, 但高碳酸血症几乎通常说明有通气不足或衰竭。

根据标准公式:

$$P_{aCO_2} = k \times \dot{V}CO_2 / \dot{V}_A$$

(k = 常数), P_{aCO_2} 与 CO_2 产生量 ($\dot{V}CO_2$) 成正比, 与肺泡通气量 (\dot{V}_A) 成反比。发热、惊厥、激惹或其他原因导致的 $\dot{V}CO_2$ 升高, 通常可由 \dot{V}_A 的急剧

上升而补偿。只有在 \dot{V}_A 增加很少时, 才会产生高碳酸血症。

通气不足是高碳酸血症的最常见原因。除了 PaCO_2 上升外, 呼吸性酸中毒的存在与组织、肾脏缓冲程度相关。

每分钟通气量 (\dot{V}_E) 下降, 通常称总体通气不足, 或每分钟死腔通气量上升, 都可导致 \dot{V}_A 减少 (\dot{V}_E 等于每次呼吸时呼出气容量 [潮气量] \times 每分钟呼吸频率)。

$$\dot{V}_A = \dot{V}_E - \dot{V}_D$$

药物过量引起脑干呼吸中枢抑制是总体通气不足的一个原因。

死腔 (V_D), 或无效通气, 发生在通气良好但低灌流区或相反的是灌流良好但通气含高浓度 CO_2 的肺泡区。这些区域的 CO_2 清除少于其正常应清除量。潮气量中, 不参与 CO_2 交换的部分 (V_D/V_T), 称为生理死腔量部分, 可通过下列加以计算:

$$V_D/V_T = (\text{PaCO}_2 - \text{PECO}_2) / \text{PaCO}_2$$

(PECO_2 = 混和呼出气中 CO_2 浓度)。另一公式表明了死腔量增加导致高碳酸血症的关系, 假定 $\dot{V}\text{CO}_2$ 、 \dot{V}_E 和 V_T 保持恒定。

$$\text{PaCO}_2 = k \times \dot{V}\text{CO}_2 / \dot{V}_E (1 - V_D/V_T)$$

病因学

呼吸衰竭 (导致低氧血症和/或高碳酸血症) 可由以下疾病所致: 气道阻塞; 肺实质功能障碍而非气道所致; 通气泵衰竭。

有效通气中, 呼吸肌协调作用于完整的胸廓而产生胸内负压。通气泵衰竭可因原发性呼吸中枢障碍、通气相关的神经肌肉系统功能障碍、胸壁结构异常妨碍呼吸肌力有效传递所致。气道和肺实质在解剖上可正常。例如, 一些可改变胸廓结构的疾病 (如连枷胸、脊柱后侧凸), 可引起肌肉收缩与胸膜腔压力产生间协同作用下降。在横膈吸气肌群与胸廓不同步收缩 (如膈肌麻痹、四肢瘫痪或急性脑卒中) 时, 也可发生通气不足。

在许多情况下, 泵功能障碍主要原因是肌力下降。肌纤维的耐力由营养供给和需求间的平衡所决定。因而, 在低血压或低氧血症时, 呼吸肌营养不足, 则功能无效, 产生疲劳。

急性过度充气可显著降低通气泵的有效性, 甚至在单个肌纤维强度仍保持正常情况下。这不仅是因为吸气肌已处于缩短状态, 能产生的力减少, 而且由于在高肺容量时呼气末肺泡残存的弹性张力和肺结缔组织顺应性降低, 肌肉需做的功增加。此外, 几何形状的改变 (如横膈变平, 胸廓增大) 使用力收缩时产生的胸膜腔压力改变受限。在正压通气时, 急性肺过度充气与肺泡和中央气道的呼气末正压差有关 (内源性 PEEP)。

症状和体征

由于呼吸衰竭的临床症状和体征在诊断上无特异性, 而且甚至当存在严重低

氧血症、高碳酸血症和酸血症时，症状体征可能十分轻微。通气疲劳的主要症状为强力动用辅助呼吸肌，呼吸急促，心动过速，潮气量下降，不规则或喘息样呼吸和矛盾腹式运动。

急性低氧血症可造成许多症状，包括心律不齐和昏迷。典型的是发生神志的改变，意识模糊常见。有足够心血管贮备的患者对慢性 PaO_2 下降耐受性较好。然而，肺泡低氧 ($\text{PAO}_2 < 60\text{mmHg}$) 可引起肺小动脉血管收缩及肺血管阻力上升，经过数周或数月后可导致肺动脉高压，右心室肥大（肺心病），最终发生右心室衰竭。

高碳酸血症可造成酸血症。 PaCO_2 的突然升高的出现明显快于细胞外碱基的代偿性升高。大脑 pH 急性下降，使呼吸驱动增加，而以后随着中枢神经系统的缓冲能力增强最终将减轻大脑 pH 值下降的作用，减少呼吸驱动。

患者对急性高碳酸血症的耐受性远远低于慢性高碳酸血症。急性高碳酸血症可造成感觉中枢的变化，轻者为轻微的人格改变和头痛，重者可发生明显的精神错乱和麻醉。高碳酸血症可使脑血管扩张并使脑脊液压力上升，这在急性脑部损伤中是一重要问题。急性 CO_2 潴留导致酸血症，当严重酸血症 ($\text{pH} < 7.3$) 时，可导致肺小动脉血管收缩。体循环血管扩张、心肌收缩力下降、高钾血症、低血压以及心脏应激性增加，使得有发生危及生命的心律不齐的可能。

诊断

血气测定 (PaO_2 , PaCO_2 和 pH) 是诊断和判断呼吸衰竭严重程度的主要手段（参见第 64 节）。在许多情况下，必须经常重复测定以判断其恶化或改善程度。

评估神经肌肉功能可通过观察通气类型和测定肺活量、潮气量、呼吸频率和最大吸气压。呼吸频率与潮气量的比值特别有助于判断， > 100 次呼吸/min/L 表明严重肌衰弱或疲劳。实际应用最多的评定通气驱动力强度的方法为观察病人呼吸窘迫体征（呼吸频率 $> 30/\text{min}$ ，辅助呼吸肌强力使用，矛盾的腹式运动）以及 PaCO_2 和呼出气分钟通气量需要间的关系。例如，如果 PaCO_2 高 ($> 45\text{mmHg}$)， \dot{V}_E 和呼吸频率不增或低时，呼吸驱动可能受抑制或动力机制受损；但如存在激惹或呼吸窘迫，则对后者表现即会有争议。

如果呼吸衰竭的病因不明显，某些床边测定方法有助于明确其致病机制。呼吸功负荷可通过呼吸肌活力在 \dot{V}_E 中反映；也可在被动机械通气时通过平均吸气压、平台压和最大吸气压这些呼吸功负荷指标反映。死腔量 (V_D/V_T) 计算和 CO_2 产生量测定也有助于明确通气需求的相关因素。急性呼吸衰竭时，胸廓扩张阻抗很难精确评定，除了在机械通气时，可通过胸部动力学（如气道阻力和呼吸系统顺应性）的单纯测定得到最佳评估。

治疗

主要的治疗目的是为了维持足够的 O_2 输送，减轻过度的呼吸做功负荷，建

立离子和 pH 平衡, 并防止 O_2 中毒、气压伤、感染或其他原发性并发症造成更多的伤害。肺不张、液体过多、支气管痉挛、气道分泌物增多以及感染均有特殊治疗措施, 但对其他问题如成人呼吸窘迫综合征 (ARDS)、呼吸肌疲劳以及肺和胸壁结构异常主要为支持疗法。

氧疗 当真正分流不是低氧血症产生的主要原因时, 增加吸入氧浓度 (FiO_2) 可增加 PaO_2 。在通常情况下, 其目的是至少增加血红蛋白氧饱和度到 85%~90%, 而不产生氧中毒。许多有慢性低氧血症者能耐受 $PaO_2 < 55\text{mmHg}$; 然而, 无论通气衰竭的原因如何, 希望 PaO_2 在 60~80mmHg 之间, 以使组织获得足够的氧供, 缓解低氧血症引起的肺动脉高压。由于氧血红蛋白解离曲线的 S 状特点, $PaO_2 > 80\text{mmHg}$ 不会再显著增加血氧含量。应选择能产生合适 PaO_2 的最低 FiO_2 。对于 V/Q 失衡和弥散障碍引起的肺功能不全 (如阻塞性肺病), FiO_2 浓度 $< 40\%$ 即可满足要求, 大多数患者在 25%~35% 已能达到适当的氧合。氧毒性与浓度和时间相关。 FiO_2 浓度 $> 60\%$ 的持续高浓度氧吸入将导致炎性改变、肺泡浸润, 最终导致肺纤维化。 $FiO_2 > 60\%$ 应避免, 除非为了患者的生存需要外。吸入氧浓度 $< 60\%$ 可较长时期耐受而不产生临床明显的氧中毒。

$FiO_2 < 40\%$ 可通过鼻导管或面罩来达到。面罩吸氧时, O_2 流量取决于所希望达到的 FiO_2 以及面罩的设置。鼻导管吸氧时, 2~4L/min 的氧流量通常可升高 PaO_2 至治疗水平。然而, 输送给病人的 FiO_2 仅能估计。这种估计需要了解病人呼吸室内空气时的每分钟通气量 (V_E) 以及吸气和呼气的比例。如果通气的两个时相相等时, 仅氧气瓶中, 100% 的氧流进入患者。因此, 通过鼻导管, 当每分钟通气量为 10L/min, 100% O_2 的流量为 4L/min 时, 输送给患者的 FiO_2 估计为 $(2 \times 100\%) + (8 \times 21\%) / 10L = 37\% O_2$ 。如果每分钟通气量上升, 氧流量不变, FiO_2 降低。由于这些估算中的一些不确定因素 (如氧与室内空气掺杂、张口呼吸、呼吸速率不定), 因而必须规律地通过无创性脉氧仪测定 PaO_2 或动脉 O_2 饱和度。

在处理 CO_2 潴留时, 呼吸抑制的常见原因为过量的 O_2 吸入。慢性高碳酸血症患者, 呼吸中枢对 $PaCO_2$ 的改变不敏感, 主要对低氧刺激作出反应。如果 PaO_2 过度升高, 低氧通气驱动消失, CO_2 进一步潴留, 可使呼吸性酸中毒加剧。谨慎给氧可防止这种并发症; 在早期, 最有效的发现方法是通过动脉血气分析。如在自主呼吸时给予高浓度, 导致 $PaCO_2$ 持续升高和酸血症时, 机械辅助通气就成为必要 (见下文)。

正压的应用 持续气道正压 (CPAP), 双水平气道正压 (BiPAP), 呼气末正压 (PEEP), 以及可增加平均肺泡压的特殊技术 (如反比通气——见下文), 通常可使已关闭的肺泡单位再次开放, 降低右到左分流并减少对氧疗的需求。

CPAP, 是一种不使用呼吸机的方法, 使用面罩, 可使肺容量恢复并能改善

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比值, 对于中等度通气需求的患者以及急性肺不张或肺水肿的患者最有帮助。BiPAP 可双水平改变气道压力, 可达到通气辅助和呼气末高肺容量的疗效。

几乎所有插管、机械通气的呼吸衰竭患者, 均可从低水平 PEEP (3 ~ 5 cmH₂O) 中得到好处。它可帮助补偿由于仰卧体位和经喉插管造成的容量下降。最佳使用的 PEEP 和潮气量呈函数关系, 高水平的 PEEP 通常要求小潮气量 (< 7 ml/kg)。在可耐受的 FiO_2 下, PEEP 需要 > 15 cmH₂O 以达到有效的动脉血氧合。如果呼气肌剧烈收缩导致肺容量低于松弛呼吸末位 (平衡位) 时, PEEP 恢复肺容量的效应和改善 PaO_2 的能力, 即被取消。当此种呼吸类型明显时, 使用镇静剂或肌松剂有帮助。当明显是单侧肺浸润时, 给双肺以同一水平的 PEEP 可能无效, 因为在此种情况下, PEEP 的作用会将血液从健康肺脏转移至病变肺。分侧肺通气将调节每侧肺的充气类型、 FiO_2 和 PEEP。

特殊措施 一些措施可代偿受损的氧交换。虽然红细胞浓度太高、血液粘稠度增加会使氧输送受损, 但适当血红蛋白浓度可改善携氧能力。尽管仍有争议, 对大多数严重缺氧患者, 最适宜的血红蛋白浓度范围为 10 ~ 12 g/dl。纠正急性碱血症可以改善血红蛋白性能。

减少组织需氧量可与增加 O_2 输送同样重要。发热、激动、饮食过量、剧烈呼吸运动、颤抖、败血症、烧伤、组织损伤、抽搐和其他临床常见情况均可增加氧耗量, 必须采取强有力的步骤去除这些因素。对持续躁动或与呼吸机抵抗的患者, 给予镇静剂或药物性麻痹以降低氧耗量。然而必须避免长期麻痹, 因为可抑制咳嗽机制, 产生单调呼吸类型, 使分泌物滞留在低垂部分, 并可加重肌肉衰弱和萎缩。

应用合理液体补给、心肌收缩剂以维持心输出量, 在低氧血症治疗中至关重要。因为在许多肺疾病状态下, 血管外液体易于积聚, 因此应谨慎补充液体量, 但应维持平衡, 因严格限制补液量, 虽然可减少肺水, 并改善氧交换能力, 但也可减少胃、肾脏和其他重要器官的灌流量。

无论心源性或非心源性循环衰竭, 给予动力支持有助于纠正低的 PaO_2 水平; 方法包括液体量控制、加压药、心肌收缩剂和减少 O_2 消耗。对于肺水肿患者, 利尿剂和其他方法可促进血管外肺水流动, 由此增加肺顺应性, 减轻心源性哮喘, 并降低呼吸肌的工作负荷。解除心脏缺血, 降低左心室后负荷, 或使用钙离子通道阻滞剂可减轻舒张期心功能障碍患者的肺血管充血和低氧血症。

皮质类固醇激素不应常规使用以治疗弥漫性肺实质疾病、肺水肿或 ARDS (参见第 67 节); 在呼吸衰竭早期, 激素的分解代谢和蛋白质消耗的增加以及感染机会的增多远远大于其治疗的潜在益处。不过, 某些特定患者 (如已证实的血管炎、脂肪栓塞、急性嗜酸细胞性肺炎或过敏反应导致低氧血症患者) 可能从中受益。在 ARDS 的后期纤维增生阶段, 使用激素较有帮助。激素也对急性哮喘或

COPD急性加重期患者有效。

改变体位可能有益。根据不同的胸腔顺应性,仰卧位到直立位的变化增加的肺容量相当于 $5\sim 12\text{cmH}_2\text{O}$ 的 PEEP。只要环境允许,卧床患者应经常翻身(特别在昏迷或瘫痪时)。交替侧卧位可使肺的各个区域得到最大舒展,并促进分泌物引流。当一侧肺脏病变时,将正常肺处于低垂部位时将明显改善氧合。然而,必须注意保证病变肺脏的分泌物不会被吸入另侧的气道中。此外,一些 ARDS 患者在改变体位时,可产生明显的 O_2 饱和度下降(原因无法解释)。俯卧位通常是 ARDS 早期的有效体位。虽然仍不能完全解释这种现象,背侧肺泡区域的扩展引致静息肺容量的重新分布可能是主要原因。

清除上、下呼吸道的分泌物对治疗至关重要。静脉补液有助于分泌物的液化。偶尔,尽管已适当补充液体和吸入气湿化,分泌物仍十分粘稠,可使用粘液溶解剂(如碘化钾制剂和乙酰半胱氨酸等)。抗生素和激素对部分病人能帮助减少分泌量。

如果患者自身咳嗽努力无效,胸部物理治疗技术(体位、胸部叩击)可能有用。经这些措施后,滞留的分泌物需吸引移去。下呼吸道产生的分泌物可通过鼻导管经声带吸引。如果此方法不成功或分泌物太多,就需要建立人工气道。短期可使用经鼻或经口插管;如需长期吸引,气管切开可能是必要的(参见第 65 节)。

所有进入气管的气体必须充分湿化,以保证降低分泌物的粘稠性。加热湿化器可使吸入气流高度湿化;另外,一次性湿化器(人工鼻)可置于通气环路中回收呼出气水分并使其返回吸入气中。

如果支气管痉挛和水肿是致病因素,则可用支气管扩张剂,雾化给予 β -肾上腺素能或抗胆碱药物,和静脉给予或口服茶碱类制剂或皮质激素,可降低气道阻力和改善气体交换(参见第 68 节哮喘)。雾化器可通过连接在呼吸机上或通过压力气源驱动进行雾化吸入。定量吸入器不管有无呼吸机皆可使用。

抗生素用来控制感染。

减少并发症的措施 急性肺损伤患者中,气道正压、氧和血管加压剂和血管扩张剂均有潜在危险性。因此,必须经常对 PEEP 的需要、呼吸机支持水平和 FiO_2 的水平重新评定。患者在感到舒适的情况下,适当运用自身的呼吸能力,如通过间歇指令呼吸,可降低胸内平均压。

大多数情况下,进行机械通气的半昏迷、躁动、神经错乱或定向障碍患者应限制活动以及使用镇静剂,因为呼吸机突然断开和导管拔出可很快产生致命的心率过缓、缺氧、窒息和胃内容物吸入。在肺水肿患者中,即使停止 PEEP 极短时间(如吸引或换管),都可因肺容量降低及水肿液进入气道造成难以纠正的氧饱和度和下降。瘫痪病人必须特别护理,因为他们的通气完全依赖于机器。由于气体吞咽以及肠梗阻经常发生,大多数新近插管的患者应胃肠减压。医生应随时准备

处理张力性囊肿或气胸。

机械通气

当前临床实践中，正压通气（PPV）是急性呼吸衰竭呼吸支持的唯一形式。在胸廓应用负压的呼吸机（箱、胸甲、卷毯）需要对真空室有一个坚硬的结构支持，这就大大妨碍了加强护理。

插管和机械通气的标准包括进行性酸血症、低氧血症和循环功能障碍。当开始准备机械通气时，医生必须首先选择通气模式（机械支持周期的类型和频率），吸入氧浓度 FiO_2 ，机器对患者吸气用力的敏感度和呼气末正压呼吸的应用水平。机械周期可以是定压或是定速以及容量切换、流量切换、时间切换或是压力切换。

压力-切换呼吸机设计简单，价格低廉。但由于每呼吸周期中输出的潮气量取决于吸气相时间和胸部的阻抗（阻力、顺应性），这类呼吸机不能可靠地给予特定的潮气量或每分钟通气量。它们的应用仅限于治疗需使用支气管扩张剂吸入或需大潮气量纠正肺不张时的非插管患者。

容积切换通气长期以来是各种形式的急性呼吸衰竭患者通气支持的标准类型。所有现代呼吸机都可提供此种通气和一些其他模式，它们的通气波形、周期、提供支持的比率以及终止机械辅助周期的方法可有变化。对许多中度呼吸衰竭患者，如能耐受加压鼻罩或口面罩时，可在无气管插管下行通气治疗。

完全性通气支持模式设计用于完全承担呼吸做功，在特定的频率下提供适当的潮气量。定速容量切换，呼吸是标准方式。医生选择所需的潮气量，吸气流速波形（如恒速的或减速的）和最大流速。一旦选定这些参数时，最大气道切换压应根据充气阻抗和呼气末肺泡压而变动。当采用定压时间切换类型时（压力控制通气），选择压力和吸气时间，潮气量则随吸气阻抗而变。每一周期的类型可在固定不变的频率（控制通气）或根据患者的触发努力（辅助/控制通气）条件下，进行安置。如果患者不能触发机器时，则需确定一基本频率。

部分通气支持用于病人能舒适地提供一部分呼吸做功负荷，如在呼吸机撤离过程中（脱机）。对每次自主呼吸，可提供压力支持辅助，这是一种流量-切换技术，它可在每次呼吸时使气道快速达到固定的压力水平。根据选择的压力可提供高或低水平的辅助。在新型设备中，可调整压力波的形状和流量切换标准。压力支持可帮助克服气管插管阻力，在呼吸衰竭时该阻力可令人惊奇地升高。当给予适当水平的压力时，压力支持比较舒适，患者部分控制流量形式和呼吸周期的切换时间。同步间歇指令呼吸应用定流容量切换呼吸方式或定压时间切换呼吸方式，由医生决定频率，提供机器支持。支持水平通过调整机器辅助周期的数量决定，而不是通过调节切换特性决定。在呼吸机撤离时，此种通气模式常联合压力支持达到优化患者的舒适程度。

其他形式的机械通气很少应用。高频通气（喷射或振荡）是一种替补的技

术，其每周期的气脉冲量非常小、非常快，用很小的潮气量就可达到气体交换。这种技术主要在成人呼吸衰竭患者的支持治疗中应用，部分是因为达到适当的气体交换，在很大程度上是经验式的，需要术者的相当技巧。反比通气使吸气相延长，占整个呼吸周期 50% 或更多，由此提高平均肺泡区、降低吸气末流量。反比通气常同时应用镇静剂和麻醉剂作为氧合衰竭的支持治疗。一些最新模式可调节部分通气支持的水平，以在最低压力需求下达到满意的潮气量和/或每分钟通气量的标准。PEEP（见上文）可附加在提供高频或反比通气的系统上，也可加在所有常用通气模式上。

机械通气的并发症 任何机械呼吸机，特别是进入肺内的驱动压高时，都可使静脉回流减少、心排量下降和全身血压降低。当吸气压高、血容量低、药物所致的血管运动控制不当、外周神经病变或肌无力时均易产生上述现象。

气压伤，切换压高引起的肺损害，可形成组织破裂（如纵隔气肿、气胸、皮下气肿、全身气体栓塞），肺实质损伤（支气管肺结核异常），或肺水肿。当扩张肺泡的压力过大（ $>35\text{cmH}_2\text{O}$ ），或潮气量过大（ $>12\text{ml/kg}$ ）PEEP 不足以防止不稳定肺单位塌陷时，均易发生以上变化。

（黄绍光 岳文香 译）

第 67 节 成人呼吸窘迫综合征

本病为各种急性肺部损伤所致的呼吸衰竭，以非心源性肺水肿、呼吸窘迫和低氧血症为特征。

病因学

成人呼吸窘迫综合征（ARDS），这种常见的医学急诊，是由各种直接或间接损害肺脏的急性过程所促成的，如败血症、原发性细菌或病毒性肺炎、吸入骨内容物、胸部直接外伤、持续或深度休克、烧伤、脂肪栓塞、溺水、大量输血、体外循环、 O_2 中毒、急性出血性胰腺炎、烟或其他毒性气体吸入和某些药物的吸收，同时有败血症的 ARDS 发病率估计在 30% 以上（参见第 156 节）。尽管称为“成人”呼吸窘迫综合征，但它同样可以发生于儿童。

病理生理学

对于最初的肺部损害，知之甚少。动物模型研究提示，活化的白细胞和血小板积聚于毛细血管、间质和气腔内；它们可释放前列腺素、毒性 O_2 原子团、蛋白溶解酶和其他介质（如肿瘤坏死因子和白细胞介素），这些物质损害细胞、促使炎症形成和纤维化，并改变支气管舒缩性和血管反应性。

当肺毛细血管内皮和肺泡内皮受损时，血浆和血液逸漏至间质和肺泡腔内。

导致肺泡积水和肺不张，肺不张部分是由于表面活性物质减少所致。这种损伤并非均匀的，它主要发生在肺的下垂部位。2~3天内，出现间质和支气管肺泡炎症以及上皮和间质细胞增生。然后，胶原迅速积聚，在2~3周内导致严重的间质纤维化。这些病理改变使肺顺应性降低，功能残气量下降，通气/灌注比例失调，生理死腔量增加，严重的低氧血症和肺动脉高压。

症状、体征和诊断

ARDS通常在最初损伤或疾病的24~48小时后发生。首先出现呼吸困难，通常呼吸浅速。吸气时可存在肋间隙和胸骨上窝凹陷。皮肤可出现发绀和斑纹，吸氧不能使之改善。听诊可闻及啰音、鼾音或哮鸣音，也可能正常。

早期诊断对发生于可能引起ARDS情况下的呼吸困难应予高度警惕。此时，通过立即测动脉血气和胸部X线检查可以作出推测性诊断。这种最初的血气分析显示急性呼吸性碱中毒： PaCO_2 正常或降低， PaO_2 明显降低，pH值升高。胸部X线通常显示类似于急性心源性肺水肿的双侧弥漫性肺泡浸润，但心廓影通常正常。然而，X线改变常晚于功能改变许多小时，且比X线所见的肺水肿、低氧血症严重得多。尽管吸入高浓度 O_2 (FiO_2)，极度低氧血症仍常持续存在，表明由于肺部的不张和实变，使右向左分流，造成不能换气。

在立即治疗低氧血症以后，应作进一步诊断。当怀疑症状是否由于心力衰竭所致时，Swan-Ganz导管可帮助鉴别。ARDS的特征是肺动脉楔压低下 ($\text{PAWP} < 18\text{mmHg}$)，如果升高则是心力衰竭的表现 ($\text{PAWP} > 20\text{mmHg}$)。如考虑像肺栓塞，临床表现了类似于ARDS (参见第72节)。应在病人稳定后实行适当的诊断措施 (如肺血管造影)。卡氏肺囊虫肺炎和其他偶发的原发性肺感染可类似ARDS，应予考虑，尤其对免疫功能受损的病人，肺活检或支气管肺泡灌洗可能有帮助。

并发症和预后

继发性肺部多重细菌感染，尤其是革兰氏阴性细菌 (如克雷白杆菌、假单胞菌和变形杆菌属) 和革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌，尤其是耐甲氧西林菌株；多器官衰竭，尤其是肾功能衰竭 (表67-1)；和有创性生命支持措施的并发症导致了高病残率和高死亡率。与放置中心静脉导管以及使用正压通气 (PPV) 和呼气末正压 (PEEP) 有关的张力性气胸可突然发生。为防止死亡，需要迅速认识并治疗张力性气胸，心动过速、低血压和机械通气时吸气峰压突然增加均与张力性气胸有关。在ARDS晚期发生的张力性气胸是一种不详的征象，因为它往往由于严重的肺损伤和所需要的高的通气压力所致。没有足够的血容量补充，PPV和PEEP所致静脉回流减少使心排量降低，组织供氧减少，引起继发性多脏器系统衰竭。

经适当治疗的严重ARDS的生存率为60%。如ARDS严重的低氧血症未被认识和治疗，90%的病人可发生心脏功能停止。治疗很快见效的病人通常极少或

不会残留下肺功能不全。需要用 $\text{FiO}_2 > 50\%$ 长期通气支持的病人常发生肺纤维化。在绝大多数严重急性病例中, 可发现肺纤维化在数月之后消失, 但其机制未明。

表 67-1 ARDS 中的多脏器功能衰竭

系 统	临 床 表 现
心功能衰竭	静脉补液不能纠正的低血压 严重的心动过缓 室性心动过速或室性颤动 代谢性(乳酸性)酸中毒 $\text{pH} < 7.25$
肾功能衰竭	少尿 肾功能不全伴血清 $\text{BUN} \geq 75\text{mg/dl}$ 和/或血清肌酐 $\geq 3\text{mg/dl}$
肝功能衰竭	血清总胆红素 $> 3\text{mg/dl}$ 血清 ALT 或 AST $> 500 \text{ u/L}$
胃肠功能衰竭	需要输液的出血 肠梗阻时间 $> 24\text{h}$
血液功能衰竭	播散性血管内凝血倾向 WBC 计数 $\leq 1000/\mu\text{l}$ 血小板计数 $\leq 25\ 000/\mu\text{l}$ 血细胞比容 $\leq 20\%$
神经系统衰竭	Glasgow 昏迷评分 ≤ 6 (没有镇静状态)
营养衰竭	血清白蛋白 $< 2\text{g/dl}$ 血清胆固醇 $< 100\text{mg/dl}$

治疗

不管病因如何, 治疗原则相似, 必须持续给氧, 并纠正急性肺损伤的基础原因。需密切注意防止营养消耗、 O_2 中毒、多重感染、气压伤和肾功能衰竭, 后者可因血容量不足而加重。在考虑诊断的同时, 用高 FiO_2 治疗致命性低氧血症是必需的, 紧接着应重复动脉血气分析, 或无创性血氧含量测定。由于面罩吸 O_2 常难以治疗低氧血症, 故可能需要迅速气管插管以供 O_2 和进行 PEEP。

由于基础病因是脓毒症, 在怀疑有 ARDS 前已经给予利尿治疗, PPV 开始时可减少静脉回流, 故血容量不足常与 ARDS 同时发生。尽管存在肺泡水肿, 如需要仍应予静脉补液以恢复周围血液灌注、尿量和血压; 由于容量不足和水分过多都是有害的, 监测血容量是决定性的。对进行机械通气的重症病人作物理检查和中心静脉压的测定可能会误入歧途, 如果严重低氧血症持续存在, 皮肤灌注不足, 精神活动受损或尿量减少 (每小时 $< 0.5\text{ml/kg}$), 就立即需要一项反映血容量的可信指标。Swan-Ganz 导管一般用于指导容量灌注, 尤其是需要 PEEP 时。在输液治疗中每天密切监护病人的体重和液体的出入量是非常基本的。在心排量和组织灌注没有受影响的情况下, 原则上 ARDS 病人最好限制液体和理智的使用利尿剂以保持“干燥”水平。

如果脓毒被证明或被怀疑为 ARDS 的原因，在得到培养结果以前，应先给予适当的经验性抗生素治疗，痰或气道内吸出物监视培养和革兰氏染色有助于早期发现肺部多重感染并指导抗生素治疗，密闭腔内感染应予引流。在 48~72 小时内就应开始营养支持；而肠内营养途径优先选择，因为它可以保护肠粘膜。

尽管有报道激素对改善一部分 ARDS 病人在机械通气后 7~10 天发生的纤维增生有益，但皮质激素的效果未得到证明。并发肺部感染必须排除经常发热和有白细胞增多症和/或没有感染的病人。

许多预防和治疗 ARDS 的方法，至今还不成功或不确切。以下这些治疗方法还不能提高治疗成功率或预防 ARDS，像对内毒素的单克隆抗体，对肿瘤坏死因子的单克隆抗体、白细胞介素-I 受体拮抗剂、预防性 PEEP（早期）、体外膜氧疗和体外 CO₂ 排除、静脉点滴白蛋白、扩容和强心药物使用来增加组织释放氧、皮质激素在 ARDS 早期使用，不经肠道使用布洛芬抑制环氧化酶、前列素 E₁ 和己酮可可碱。这些方法似乎可行但尚未得到进一步研究。

在一些病人中，体位有一种可使氧明显升高的倾向，可能由于这个体位对比较正常、上部非下垂部位肺区改变其渗透和气体交换的缘故。在一些严重的 ARDS 病人中，这种技术尽管可以提高气体交换，可以缩短机械通气过程，但对总体生存提高不是很明显。病人的体位设置是非常难以进行。

在没有体循环低压因素的严重 ARDS 病人中，吸入一氧化氮可以明显提高肺动脉低压和动脉血氧。有关一氧化氮是否会提高存活率，长期使用是否会使体内生产的有毒的一氧化氮如过氧化氮阴离子，造成进一步肺损伤，将有待得到证实。

酮康唑可以帮助预防 ARDS，其通过抑制巨噬细胞的形成和减少巨噬细胞释放的肿瘤坏死因子。它在小型初步研究中表现出的临床优点需要在更大规模对照性研究中被证实。

在成人 ARDS 病人中使用呈烟雾状散开的合成表面物质活化剂的初步研究是令人失望的。提高烟雾传递的方法和正常哺乳类动物表面活性物质制剂可以提高肺泡的稳定性，减少肺不张和肺内血液分流，增加肺泡内液的抗细菌和抗感染的特性；另外，应用这些方法的研究正在进展中。

机械通气 多数病人需要气管插管和用定容型呼吸机作辅助通气。如呼吸频率 >30 次/分或面罩吸氧 FiO₂ 需 >60%，才能维持 PaO₂ 在 70mmHg 范围仅几小时，应考虑气管插管和 PPV。作为替代插管的方法，对于轻中度 ARDS，CPAP 面罩可有效地传递 PEEP。CPAP 面罩不宜用于神志抑制的病人，因有吸入的危险，如果病情发展成为严重的 ARDS 或呼吸频率增加和动脉血 PaCO₂ 增加显示呼吸肌疲劳，应换通气治疗。

在 ARDS 病人中常规建立的一个定容通气模式是 10~15ml/kg 的潮气量，

5~10cmH₂O的 PEEP 和 FiO₂ ≤ 60%，以及由病人触发的辅助-控制模式。间隙指令通气也可替代使用，开始时频率 10~12 次/分，同时有 PEEP。

在 ARDS 中，高压通气和高容量通气可使肺损伤加重，但这种作用还未被证实。由于 PEEP 太低使终末肺单位不稳定，重复开和闭，同样能损害肺组织。这个问题可以通过用小潮气量（6~8ml/kg）和高的 PEEP（10~18cmH₂O）来解决。

小潮气量通气的目的是为了预防机械通气造成的病人压力-容积曲线超过上部转折点，以及肺的过度膨胀（图 67-1）。在这个基础上，肺变得很硬，潮气量的小幅度增加使通气平台压大幅度上升（这个压力在吸气末需要来维持肺和胸壁膨胀）。由于技术原因，压力-容积曲线上的上部转折点常常不能直接测出，相反，通气平台压却能被测到，它在大多数病人中一般达不到 25~30cmH₂O（或 20~25cmH₂O 在一些调查者）。潮气量减少，可以通过增加通气的呼吸频率来维持一个适当的动脉血 pH 和 PaCO₂。一部分病人继续发展为高碳酸血症和呼吸性酸中毒，这常常可以耐受。如果动脉 pH 值下降到 7.20 以下时，应该马上静脉慢滴碳酸氢盐。

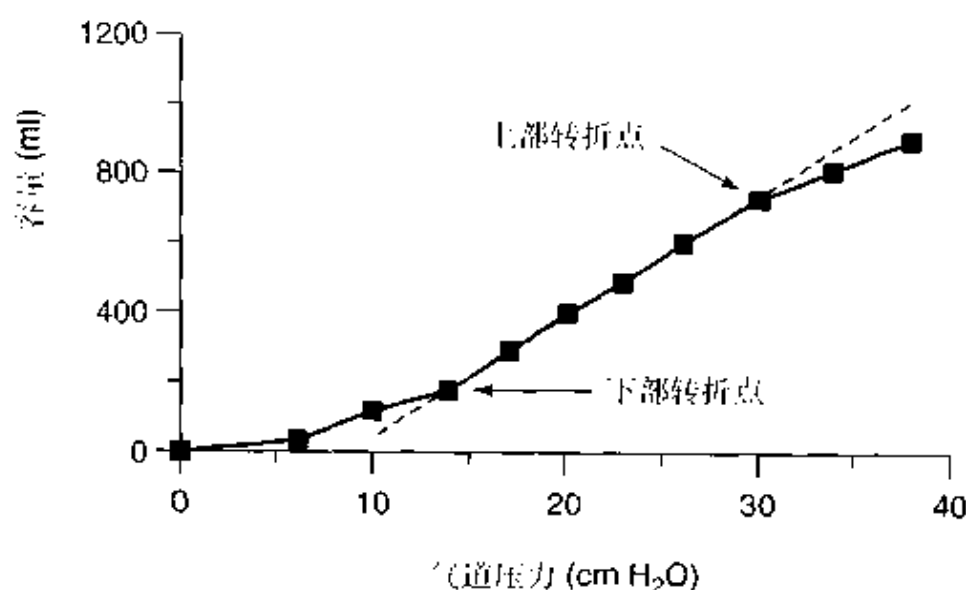


图 67-1 ARDS 病人的压力-容积曲线。曲线的斜率逐渐在下部转折点的下方，在上部转折点的上方。提供小潮气量的目的是为了维持病人处于曲线的快速，更加顺应的位置，而不要超过上部转折点。有益的呼气末压力应该较高，且足以转变呼气末压力，使它在下部转折点的上方

理论上，PEEP 选择应该在病人的压力-容积曲线的下部转折点的上方几个厘米水柱（图 67-1）以促进肺泡的康复和膨胀。如果不能直接确定下部转折点，10~15cmH₂O 的一个 PEEP 常常足够。建立一个满意的 PEEP，机械通气的 FiO₂ 能常常被减少至一个安全水平，即 < 50%~60%，这样病人就有一个满意的

$\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ mmHg}$ 或动脉氧饱和度 (SaO_2) $\geq 90\%$ 。为了组织的足够供氧, 心脏指数应该 $\geq 3 \text{ L}/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$; 偶尔需容量灌注或不经肠道的强心药物。

作为选择对象, 压力-控制机械通气主要可在严重的 ARDS 病人中使用。吸气压力和时间是可以选择的, 潮气量随着吸气时阻抗而变化; 这可避免吸气压过高, 但可容许高碳酸血症经常发生。这种方法常与成反比的通气相结合, 也就是吸气过程相当或超过呼气。这种技术比单独使用 PEEP 使更多肺组织得到康复和复张 (部分产生固有的或内源性 PEEP), 这样可进一步减少有危害的高 FiO_2 。这种方法是令人不舒服的, 病人往往需要镇静剂和肌松剂联合应用。

撤机准备基于持续的肺功能改善的证据 (表现为对 O_2 和 PEEP 的需要减少), X 线表现的改善和呼吸急促消失, 对既往无肺部疾病的病人, 撤机一般能顺利完成; 撤机困难可能提示有未治愈的或新的感染灶。水分过多、支气管痉挛、贫血、电解质紊乱、心功能衰竭或营养不良导致呼吸肌无力。如这些因素被控制, 通过使用间隙指令通气降低呼吸机频率, 同时合用压力支持通气 (参见第 66 节), 或通过在气管插管上接 T 管以逐渐延长自主呼吸的时间, 通常能成功地撤机。在整个撤机过程中常常需维持较低的 PEEP (约 $5 \text{ cmH}_2\text{O}$)。

(高蓓莉 邓伟吾 译)

第 68 节 慢性阻塞性气道疾病

生理学上的慢性气流阻塞导致的肺部疾病, 而不考虑病因学。

在这类疾病中, 气流阻塞可为慢性和持续性或发作性和复发性。

气流阻塞的诊断常有赖于用力呼气量测定——单位时间内最大呼出气量 (参见第 64 节)。正常时, 完全的用力呼气需 3~4 秒钟, 但当气流阻塞时, 则高达 15 秒甚至 20 秒, 且可能受到呼吸时间的限制。正常的第 1 秒用力呼气量 (FEV_1) 容易测定, 且可根据年龄、性别和身高精确地预计。正常时 FEV_1 与用力肺活量之比 (FEV_1/FVC) 超过 0.75。流速-容量环对诊断也有帮助, 主要用于区别上气道和下气道狭窄。

表 68-1 所列为一些引起慢性气流阻塞的疾病。肺气肿和慢性支气管炎 (在慢性阻塞性肺病中一起讨论) 以及哮喘占慢性气流阻塞的发生率超过 95%。其他原因包括巨大肺大泡、哮喘性支气管炎、细支气管炎、淋巴管肌瘤病和弥漫性泛细支气管炎。

表 68-1 慢性气流阻塞的病因

部 位	疾 病	特 点
上气道	旁侧声带麻痹	可无发声困难；流速-容量环有特征性发现；可能难诊断
	气管狭窄，气管肿瘤，气管多软骨炎	常致喘鸣和锁骨上窝吸气凹陷；流速-容量环有特征性发现；病史有助于诊断
中等大小气道	支气管扩张伴细支气管炎，可为特发性或伴有囊性纤维化或纤毛运动障碍（有时伴倒置）	有时慢性气流阻塞严重；肺气肿通常轻微或无
细支气管	闭塞性致纤维性细支气管炎伴感染（如 Swyer-James-MacLeod 综合征），毒物吸入（如二氧化硫、二氧化氮），结缔组织病，或移植	中至重度气流阻塞；肺气肿通常轻微或无；肺功能试验有明显阻塞但难以于肺气肿鉴别
实质	弥漫性泛细支气管炎	好发于亚洲
	慢性支气管炎的细支气管炎	也影响大和中间大小气道
	肺气肿	可由 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏或 α_1 -抗糜蛋白酶缺乏所致
	淋巴管肌瘤病伴或不伴结节性硬化症	特殊的 CT 表现

哮 喘

哮喘为一种肺部疾病，其特征为可逆性气道阻塞、气道炎症和对多种刺激的气道反应性增高。

（妊娠期哮喘参见第 251 节）

流行病学

在美国约有 1200 万哮喘病人。从 1982—1992 年，哮喘发病率从 34.7/1000 增至 49.4/1000。哮喘的死亡率从 13.4/100 万增至 18.8/100 万，增加了 40%，黑人的死亡率高于白人 5 倍。哮喘是儿童住院的首要原因，也是导致缺课的主要慢性病。1990 年，因哮喘住院的花费超过了 20 亿美元，而哮喘治疗的总费用为 60.21 亿美元。

病理生理学

哮喘的气道阻塞由联合因素所致，包括有：（1）气道平滑肌痉挛；（2）气道粘膜水肿；（3）粘液分泌增加；（4）气道壁细胞（尤其是嗜酸性细胞和淋巴细胞）浸润；（5）气道上皮损伤和脱落。

支气管痉挛 平滑肌收缩导致的支气管痉挛曾被认为是气道阻塞的主要原因。但目前已知哮喘，尤其是慢性哮喘，实质上是一种气道炎症性疾病。即使是轻度哮喘病人，也存在着炎症反应，特别是活性嗜酸性细胞和淋巴细胞浸润，但

也可有中性细胞和肥大细胞，还可发生上皮细胞脱屑。对于吸入抗原引起的急性反应以及运动引起的反应，肥大细胞似乎起重要作用，但对于慢性炎症的病因，肥大细胞的重要性不如其他细胞。周围血和气道分泌物中嗜酸性细胞的数目与支气管高反应性的程度关系密切。

所有活动性哮喘病人，都典型地具有气道高反应性，表现为对多种刺激的过分的支气管收缩反应。气道高反应性的程度与炎症程度密切相关，两者都与疾病的严重性高度相关，都需药物治疗。然而，引起气道高反应性的原因仍不清楚。气道结构改变可能与此有关。例如，上皮脱屑导致了上皮衍化舒张因子和前列腺素 E_2 的丢失，而这两种物质能降低支气管收缩介质的收缩反应。当上皮受损时，由上皮细胞产生的能分解支气管收缩介质（如 P 物质）的中性肽链内切酶也随之消失。另一个致气道高反性的原因可能是气道重塑导致气道壁厚度轻度增加。

哮喘病人的气道分泌物中的许多炎症介质，导致支气管收缩、粘液分泌和微血管渗漏。渗漏，一种持续的炎症反应成分，导致了粘膜下水肿，气道阻力增加和引起气道高反应性。作为变态反应的结果，肺内既释放又形成炎症介质，这些介质包括组胺、花生四烯酸的代谢产物（白三烯和血栓素，两者均能引起气道高反应性的短暂增强）。半胱氨酰白三烯、 LTC_4 和 LTD_4 ，是人体内最强的支气管收缩因子。血小板活化因子不再被认为是哮喘的重要介质。

变态反应中 T 细胞活性是哮喘炎症特征的关键。T 细胞及其分泌产物（细胞素）导致了气道炎症的持续存在。由一个特殊谱系淋巴细胞 $CD4Th2T$ 细胞所产生的细胞素，促使炎症细胞的生长和分化，活化炎症细胞，使炎症细胞移行至气道，延长炎症细胞在气道中的寿命。主要细胞素包括白介素-4，为产生 IgE 所必需；白介素-5，为嗜酸性细胞的化学吸引剂；粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子，为白介素-5 作用于嗜酸性细胞的刺激剂，但是潜力较弱。

胆碱能反射支气管收缩可能发生于对吸入刺激物质的急性反应期，然而，通过轴突反射途径的感觉神经神经肽释放可能更为重要。这些神经肽包括 P 物质、神经激肽 A 和降钙素相关肽，引起血管通透性增加，粘液分泌，支气管收缩和支气管血管扩张。

上述病理生理改变导致不同程度的气道阻塞，并且造成通气典型的不均匀。血液持续流向某些低通气区域导致了通气/灌注不平衡，引起动脉低氧血症。哮喘发作早期，典型的改变是病人通过肺部非阻塞区域的过度通气来代偿，导致 $PaCO_2$ 下降。随着发作加重，由于更广泛的气道狭窄和肌肉疲劳，过度通气的能力受到损害。低氧血症加重， $PaCO_2$ 开始升高，导致呼吸性酸中毒。此时，病人进入呼吸衰竭（参见第 66 节）。

症状和体征

不同的病人，同一病人的不同时间，其症状的频度和程度差异很大。有些病

人只有轻度和短暂的偶然发作。其他病人多数时间有轻咳和哮鸣音,接触已知变应原、病毒感染、运动或非特异性刺激后,症状急剧加重。精神因素,特别是那些伴有哭泣、尖叫或大笑的精神因素,可促使症状发生。

哮喘发作通常是急性的,有阵发性哮鸣、咳嗽和气短,或在不知不觉中,呼吸窘迫的表现慢慢增加。然而,尤其在儿童,颈前部或上胸部发痒可能是一个早期的先兆症状,干咳,特别是夜间和运动后干咳,可能是唯一的症状。哮喘病人通常首先感到呼吸困难、咳嗽、气短、胸部紧迫或压迫感,可听到哮鸣音。急性发作期咳嗽声音“发紧”,且一般无痰。除了儿童,很少咳痰,粘稠粘液痰产生减少。

物理检查 急性发作期间,病人表现出依赖于发作严重性和发作时间的不同程度的呼吸窘迫,存在呼吸急促和心动过速。病人往往端坐或身体前倾,使用辅助呼吸肌,焦虑,并可出现竭力喘气。胸部检查显示呼气延长伴有占整个吸气期和大部分呼气期的高音调哮鸣音。由于气体陷闭,胸部可显得饱满。尽管哮鸣音可伴有粗的干啰音,但除非存在肺炎、肺不张或心脏失代偿,不会闻及细湿啰音。

比较严重的发作时,病人可能说几个词就要停下来呼吸一会。快速、表浅和无效的呼吸运动提示了病人的疲乏和严重窘迫。随着病情加重,发绀变得明显。神志模糊和昏睡可能提示发生进行性呼吸衰竭伴 CO_2 麻醉。因为这些病人有广泛的粘液栓和病人疲劳导致了气流和气体交换的明显减少,故听诊时哮鸣音少。哮喘正在发作的病人,出现静默胸,是一个提示病人有能迅速致命的严重呼吸问题的警报。

哮喘严重发作的最可靠体征包括静息时呼吸困难、说话困难,发绀、奇脉($>20\sim30\text{mmHg}$),使用辅助呼吸肌。通过血气分析,可很精确地判断发作的严重性。

在两次发作之间,平静呼吸时呼吸可正常。然而,在病人用力呼气或运动后,可闻及细小哮鸣音。有些病人任何时候都能听到低至中等程度的哮鸣音,甚至在他们自己认为完全没症状时。长期严重哮喘,尤其是童年就有哮喘的病人,胸廓可能受慢性过度充气的影响,出现桶状胸、胸骨前突或膈肌低平。

表 68-2 所列为急性哮喘发作的并发症。

表 68-2 急性哮喘发作的并发症

并发症	频 度	评 注
气胸	不常见	呼吸窘迫突然加重,伴有胸部锐痛和纵隔移位的体征;可经 X 线检查确诊
肺不张	相对常见	通常影响右中叶,但也能影响全肺;诊断通常需 X 线,除非有大量组织萎陷
纵隔和皮下气肿	偶见	由于肺泡破裂致气体逸出
肺心病	偶见于急性型;罕见于慢性型	见 ECG

实验室检查

对于充分估计哮喘病人的病情严重性，明确是否需要住院治疗，动脉血气分析和 pH 测定是必不可少的。

肺功能试验 对于评定已知哮喘病人气道阻塞的程度以及气体交换紊乱，测定气道对吸入变应原和化学物质（支气管激发试验）的反应，评判药物疗效和长期随访，均有价值（参见第 64 节）。在雾化吸入支气管扩张剂前后作肺功能试验，最有助于明确气道阻塞的可逆程度。肺功能试验亦有助于鉴别诊断。

静态肺容积和肺容量可揭示各种异常，尽管在轻度哮喘缓解期，这些异常难以测定。肺总量、功能残气量和残气量通常增加，肺活量可正常或降低。

动态肺容积和肺容量在哮喘时降低，而在雾化吸入支气管扩张剂后趋于恢复正常。轻度、无症状的哮喘病人，这些试验可以正常。由于呼气流量是由气道直径和肺弹性回缩力所决定的，故高肺容量时的呼气流量将超过低肺容量时。测定相对高肺容量时流量 [最初 0.5 秒期用力呼气量 ($FEV_{0.5}$) 和呼气峰流值] 的试验在很大程度上与用力有关，其价值不如测定大范围肺容积时流量的试验（如 FEV_1 ）。大肺容量时测得的呼气流速对周围气道阻力变化不敏感，主要反映中央气道的异常。呼气流量-容积环，将呼气肺容量绘于流量坐标上，故可能最具价值。它提供了在大的和小的肺容量时的流量图形，因而可能揭示中央气道和周围气道两方面的异常（图 64-4C）。然而， FEV_1 提供了处理哮喘病人所需大部分信息。在测试前，病人应至少停止吸入 β_2 -支气管扩张剂 4 小时，停用茶碱制剂（特别是缓释制剂）12 小时。

平板或踏车运动试验有助于明确哮喘的诊断，尤其在儿童中。超过 95% 的哮喘患儿在运动试验 7 分钟后有肺功能下降。

哮喘病人通气分布往往异常，即各个肺单位充气和排空不同时。这种分布不均可通过 N_2 单次呼吸试验和 7 分钟 N_2 洗出试验加以定量。通过食管气囊检测胸内压来进行的肺弹性（肺顺应性）测定，显示了弹性回缩力的丧失（尤其在哮喘急性发作期间），在哮喘缓解期，弹性回缩力常可恢复。哮喘时，一氧化碳弥散量 (DL_{CO}) 一般正常。

在急性发作早期， $FEF_{25\% \sim 75\%}$ 可仅少量降低。随着发作加重，FVC 和 FEV_1 进行性降低；伴有气体陷闭和残气增加致肺过度充气。流速异常，特别是反映小气道功能的指标异常可在急性发作后持续数周。

嗜酸性细胞计数 不管是否能显示过敏因素是其病因，常有嗜酸性细胞增多 ($>250 \sim 400/\mu l$)。在许多哮喘病人中，嗜酸性细胞增多的程度与哮喘的严重性有关。皮质激素能够抑制嗜酸性细胞增多的程度已被用作判断皮质激素剂量是否足够的指标。

痰液检查 无并发症的哮喘病人的痰很有特点，为粘稠、胶状和微白。有感染时，尤其在成人，痰可微黄。显微镜下可见许多嗜酸性细胞，痰标本中到处可

见来自破裂细胞的嗜酸颗粒。常可发现产生于嗜酸性细胞的 Charcot-Leyden 结晶。当存在细菌性呼吸道感染时,特别是当支气管感染时,痰中以多核白细胞和细菌为主。无并发症哮喘病人的痰培养,很少发现病原菌。

胸部 X 线 从正常到过度充气,表现各异。常有肺纹理增加,特别是慢性哮喘。肺不张常见于儿童,多累及右中叶,并可反复发生。小范围节段性不张,常见于急性加重期,可能被误认为肺炎,但这些阴影的快速清除,支持肺不张的诊断。

变应原测定 非特异性刺激,尤其是吸纸烟,应予考虑。病情加重与接触环境变应原有关,鼻炎史或特应性疾病家族史,提示了外源性变应因素的可能性(参见第 75 节职业性哮喘)。病史中提示的变应原,最好通过变应原测定(包括皮肤试验)加以证实(抗组胺药至少停药 48 小时,但如作直接皮试反应,全身皮质激素不必间断)。对一套适当选择的相应变应原试验呈阴性反应,可排除一项过敏成分。阳性反应仅仅提示对所试验抗原有过敏反应的潜力。当结果与症状及环境接触类型一致时,其临床意义可确定。

抗吸入物的特异性 IgE 抗体可通过体外方法测定,如放射过敏吸附试验(RAST)(参见第 148 节),或将血清作类似的试验。但体外试验价格昂贵,常有实验误差,比之正确操作和判断的皮肤试验,无更多优点。然而,体外试验测定血清总 IgE 或对一部分常见过敏原的特异性 IgE 有助确定病人的特应性体质。

吸入性支气管激发试验能用于:(1)利用变应原确定皮肤试验阳性的临床意义;(2)利用乙酰胆碱或组胺评价已知哮喘病人的气道高反应性程度;(3)也用于症状不典型时的诊断(即有持续咳嗽但无哮鸣音,如咳嗽变异型哮喘)。

诊断和分期

任何有哮鸣音的人都应考虑哮喘,当阵发性哮鸣音开始于儿童时代或成年的早期时,以及存在无症状的间隔期,哮喘是最可能的诊断。多数病人有过敏或哮喘的家族史。

根据哮喘的严重性,可将其分成四期(表 68-3)。由于哮喘的病因不一,一个病人的分期可能有所不同。不管何期的病人,均可能发生轻度、中度或严重发作。有间断发病的病人,在间隔期长期无或仅有轻度症状且肺功能正常情况下,亦可发生致命的严重发作。

儿童的鉴别诊断

异物阻塞必须被考虑,尤其是有单侧哮鸣音,或原无呼吸道症状的病史而突然发生哮鸣的儿童。吸气相和呼气相胸部 X 线有助于异物吸入的诊断。不透明异物 X 线检查容易发现。透光异物的 X 线重要表现是呼气相 X 线显示受累肺气体排出障碍。对透光异物,可通过以往正常儿童突然发生咳嗽和哮鸣的病史,结合胸部 X 线检查时吸气和呼气相膈肌矛盾运动或纵隔移位而作出诊断。

血管系统先天性异常(血管环和悬带)以及胃肠道或呼吸道先天性异常(气

食管管瘘)的婴幼儿可因气管或支气管受压引起哮鸣音(参见第261节)。对怀疑哮喘的婴儿,食管造影有助于排除此类异常。

表 68-3 治疗前哮喘严重性分期

分 期	症 状	肺 功 能
轻度间歇	症状 ≤ 2 次/周 发作间期无症状, PEF 正常 发作短暂(数小时至数天); 强度不一 夜间症状 ≤ 2 次/月	FEV ₁ 或 PEF $\geq 80\%$ 预计值 PEF 变异率 $< 20\%$
轻度持续	症状 > 2 次/周, 但无每天发生 有时发作可使活动受限 夜间症状 > 2 次/月	FEV ₁ 或 PEF $\geq 80\%$ 预计值 PEF 变异率 $20\% \sim 30\%$
中度持续	每天有症状 每天吸入短效 β_2 -激动剂 发作使活动受限 发作 ≥ 2 次/周; 可能持续数天 夜间症状 > 1 次/周	FEV ₁ 或 PEF $> 60\% \sim 80\%$ PEF 变异率 $> 30\%$
重度持续	持续的症状 生理活动受限 频繁发作 频繁夜间症状	FEV ₁ 或 PEF $\leq 60\%$ 预计值 PEF 变异率 $> 30\%$

PEF=呼气峰流值; FEV₁=第1秒用力呼气肺活量

累及会厌、声门和声门下的病毒性上呼吸道感染, 通常引起哮鸣的体征和症状(吸气性喘鸣、高音调咳嗽和声音嘶哑), 这些不同于哮喘的下气道症状和体征。当怀疑会厌炎时, 应直接检查会厌, 检查时应特别小心, 并作好在检查时一旦发生急性气道阻塞时立即插管的准备。

在婴儿, 病毒, 尤其是呼吸道合胞病毒(RSV)可引起细支气管炎, 其临床表现实际上与哮喘完全相同。细支气管炎, 特别是由 RSV 引起的, 可能是以后哮喘的先兆。以后在儿童期作试验时, 许多在婴儿期有细支气管炎病史的儿童会显示肺功能异常, 组胺或乙酰胆碱支气管激发试验异常以及运动时肺功能异常。婴幼儿很少有超过1或2次的 RSV 感染发作, 反复发作的气道阻塞症状强烈提示哮喘的诊断。

因为在儿童中, 慢性支气管炎是罕见的, 故总应考虑基础疾病(如囊性纤维化, 免疫缺陷病, 纤毛运动障碍综合征)。

成人的鉴别诊断

在哮鸣音的鉴别诊断中, 主要考虑的是慢性阻塞性肺病和心力衰竭, 多发性细小肺栓子偶然也可引起哮鸣音。过敏性肺炎的病人表面上与哮喘有临床相似性, 但在接触致敏物质后, 通常有更多的全身症状而无哮鸣音, 除非是过敏性支气管肺曲霉菌病(参见第76节)。继发于恶性肿瘤、主动脉瘤、支气管内膜结核或结节病的支气管阻塞病人, 偶然可存在哮鸣音。由声带功能失常导致的上气道

阻塞, 可通过发作时的纤维支气管镜检查加以诊断。

其他可类似哮喘的罕见疾病包括类癌综合征、Churg-Stauss 综合征和嗜酸性肺炎(包括热带嗜酸性细胞增多症和在疾病的某些时期累及肺脏的寄生虫感染)。粪类圆线虫感染者必须接受治疗以避免死亡, 但如用皮质激素治疗, 可导致播散性寄生虫感染和革兰氏阴性菌的多重感染综合征。通常, 哮喘的病史完全不典型即提示其他疾病导致气道阻塞。

治疗

有效的哮喘处理包括哮喘严重性的估计和治疗过程的监测; 控制环境因素以避免或减少促发症状或发作; 使用药物以控制发作和逆转及防止气道炎症; 提供教育, 在病人、家庭和医务人员之间建立伙伴关系。治疗的目的在于防止慢性症状, 使肺功能尽可能地保持正常, 保持正常的活动能力, 防止发作, 减少因哮喘而急诊或住院, 避免治疗的副反应, 满足病人及其家庭对治疗的期望。

环境控制 可促发哮喘的环境因素包括动物皮屑、屋尘螨、蟑螂、空气传播的真菌和花粉。如某变应原被怀疑, 应作皮肤试验。如可能, 应清除变应原, 如病人的床褥和席梦思床垫应置于密封的拉链袋内, 最好不要用地毯, 特别在有利于屋尘螨繁殖的温暖潮湿气候下。某些变应原(如尘螨、真菌和花粉)可选用变应原免疫治疗。如免疫治疗在 12~24 个月内无显效, 应停止。如出现症状改善, 建议至少治疗 3 年, 但最佳疗程尚不明确。

非特异性促发因素(如吸烟、气味、刺激性烟雾以及气温改变、大气压力改变和湿度变化)也应调查, 如可能, 应加以控制。忌用阿司匹林, 特别是鼻息肉病人易于发生阿司匹林诱导的哮喘。少数阿司匹林过敏的哮喘病人对其他非类固醇抗炎药也有交叉反应, 对酒石酸锌很少有交叉反应。吃虾后或饮红酒或啤酒后哮喘发作的病人应避免广泛用于食物防腐剂的硫化物。 β 阻滞剂, 包括那些近来用于治疗青光眼的, 可加重哮喘。

药物 治疗哮喘药物可分为减轻症状的(β -激动剂、茶碱和抗胆碱能药物)和长期治疗的(皮质激素、色甘酸钠、白三烯拮抗剂)。

β -激动剂(β -肾上腺素能药物)使支气管平滑肌松弛, 并且至少部分地通过腺苷酸环化酶-cAMP 调节抑制介质释放。该类物质还能防止各种支气管收缩物质的激发作用, 抑制微血管渗漏以及增加粘液清除。这些药物包括肾上腺素、异丙肾上腺素(已极少使用), 和一些更具选择性的 β -激动剂(相对较强的 β_2 支气管扩张作用和较少的 β_1 心脏刺激作用)。常用的短效 β_2 -激动剂包括沙丁胺醇、特布他林、吡布特罗、异丙喘宁、比托特罗和异他林。

吸入性 β_2 -激动剂可用于缓解急性支气管收缩和预防运动诱导的支气管收缩。 β_2 -激动剂吸入后很快起效(数分钟内), 但多数疗效持续仅 4~6 小时。沙美特罗(salmeterol), 作为长效(达 12 小时) β_2 -激动剂有助于控制夜间症状。联合吸入皮质激素是有效的维持治疗。沙美特罗不能治疗急性症状, 已有因此而哮喘死

亡的报道。 β_2 -激动剂的副反应与剂量有关，由于口服时需要的剂量较大，故口服此吸入易出现副反应。缓释口服制剂有助于控制夜间症状。

茶碱（甲基黄嘌呤）能松弛支气管平滑肌并有轻度的抗炎作用。其作用机制还不清楚，但茶碱显示出能抑制细胞内钙释放、减少微血管渗漏和抑制变应原的迟发反应。茶碱减少支气管粘膜内的嗜酸性细胞浸润和 T 淋巴细胞进入上皮，增强心肌和膈肌的收缩力。现已不再常规静脉注射茶碱以治疗哮喘急性发作，然而可辅助 β -激动剂用于长期控制。缓释茶碱治疗夜间哮喘非常有效。由于茶碱的治疗适应证窄，且可导致严重副反应，医生必须熟悉茶碱的临床药理学，特别是药物的相互作用和抑制茶碱代谢及降低茶碱清除的其他因素（如发热）。应定期监测茶碱血清浓度，使茶碱血浓度保持在 10~15 μ g/ml 之间。

抗胆碱能药物（如阿托品和异丙托溴铵）通过竞争性抑制蕈毒碱胆碱能受体阻断胆碱能途径导致的气道阻塞。对已经吸入 β_2 -激动剂的急性哮喘病人，抗胆碱能药物是否有支气管扩张的协同作用，还有争论。抗胆碱能药物还能阻断由于刺激物或食管反流引起反射性支气管收缩。抗胆碱能药物在维持治疗中的作用还未明确。副反应包括口干，如喷入眼睛，会致视力模糊。

皮质激素能抑制炎症细胞的活性和向变态反应部位的趋化，抑制 β_2 受体下调，阻断白三烯的合成，抑制细胞因子的产生和粘附蛋白的活性。皮质激素，尤其以气溶胶给药时，能阻断对于吸入变应原的迟发反应（对速发反应无效）及随之而来的支气管高反应性。皮质激素长期治疗，也可使支气管高反应性逐渐下降。发作期间早期全身使用皮质激素常很有效，可减少住院，预防复发。短期（如 5~7 天）大剂量使用以控制发作不会有明显的副作用。长期吸入皮质激素可预防症状，并能抑制、控制和逆转炎症。除最严重的病例外，吸入激素可明显减少口服激素维持治疗的需要量，但不能用于急性发作。吸入激素的局部副反应包括声音嘶哑和口腔真菌病。使用贮雾罐或吸入后清水漱口可预防或减轻副反应。全身副作用与剂量有关，主要发生在剂量超过 2000 μ g/d 时。包括抑制肾上腺-垂体轴、儿童生长抑制、绝经期妇女骨质疏松、皮肤变薄和易青肿。哮喘病人因全身使用激素而使静止结核再活动者不常见。

色甘酸钠预防性吸入，可抑制炎症细胞释放介质，降低气道高反应性，阻断变应原的早期和迟发反应。色甘酸钠仅能用作维持治疗，对儿童和某些成人有效，而在急性哮喘的治疗中无地位。色甘酸钠是所有抗哮喘药物中最安全的。

白三烯拮抗剂包括 montelukast 和 zafirlukast，为 LTD₄ 和 LTE₄ 的选择性竞争抑制剂，齐白通（zileuton）为脂氧合酶抑制剂。尽管它们在治疗中的地位尚未确定，但可用于 12 岁以上轻度慢性哮喘病人的症状控制和预防（montelukast 可用于 6 岁以上病人）。齐白通可引起剂量相关的 ALT 或 AST 增高，montelukast 则不会。zafirlukast 通过细胞色素 P-450 酶介导可发生药物相互反应，在少数病人中出现 Churg-Strauss 综合征。

教育 必须强调教育的重要性, 越多病人知道哮喘的知识——包括促发因素、何时用何药、如何使用贮雾罐、哮喘加重时早期使用皮质激素的重要性——哮喘控制就越好。

中度至重度哮喘病人家庭监测呼气峰流值结合教育是绝对有用的。当哮喘静止期时, 每天早晨测定一次峰流值。如果病人峰流值降至<80%的个人最佳值, 则需每日2次测定昼夜变异率。昼夜变异率>20%提示气道不稳定, 需重新评价治疗方案。每个病人都要每天记录治疗反应, 尤其是急性发作的治疗。

维持治疗

适当地使用药物, 可使多数病人免于急诊和住院。应根据哮喘的严重度选择药物(表68-4)。

表 68-4 哮喘长期治疗步骤

步骤	疾病程度	控 制 剂	缓 解 剂
1	轻度间断	不需要	短效支气管扩张剂(吸入 β_2 -激动剂)根据症状按需使用, 但少于每周1次 根据发作程度决定治疗强度 运动或接触变应原前使用可吸入 β_2 -激动剂或色甘酸钠
2	轻度持续	每日药物: 吸入皮质激素 200~500 μ g, 色甘酸钠或缓释茶碱 如需要, 吸入皮质激素剂量可增加(如 500 μ g 增至 800 μ g), 或长效支气管扩张剂(长效吸入或口服 β_2 -激动剂或缓释茶碱)可考虑加用, 尤其对夜间症状	根据症状按需使用短效支气管扩张剂(吸入 β_2 -激动剂), 但不超过 3~4 次/d
3	中度持续	每日药物: 吸入皮质激素 800~2000 μ g, 长效支气管扩张剂(长效吸入或口服 β_2 -激动剂或缓释茶碱), 尤其对夜间症状	同轻度持续
4	重度持续	每日药物: 吸入皮质激素 800~2000 μ g 或更大, 长效支气管扩张剂(长效吸入和/或口服 β_2 -激动剂和/或缓释茶碱), 长期口服激素	根据症状按需使用短效支气管扩张剂(吸入 β_2 -激动剂)

* 根据哮喘程度选择治疗。升级: 如哮喘未控制, 在回顾病人的用药技巧、主诉、避免变应原和其他刺激物等情况后, 治疗可能需要升级。降级: 每 3~6 个月应回顾治疗方案。如症状控制 ≥ 3 个月, 可试以逐渐降级。任何时候均可能需要强的松或强的松龙的援救治疗。

轻度间断的哮喘病人不需每天用药。短效 β_2 -激动剂(如沙丁胺醇 2 喷)对急性症状已足够。如每周需要使用该药 2 次以上提示要长期控制治疗。不管哮喘

严重程度如何，需频繁使用 β_2 -激动剂提示哮喘控制不佳。

对有轻度持续症状的病人，抗炎治疗——如吸入小剂量皮质激素或吸入色甘酸钠——是有指征的。特别在儿童，色甘酸钠常先于激素试用。其他方法可使用缓释茶碱，足够的剂量是使血浓度达到 $10 \sim 15 \mu\text{g/ml}$ ，剂量因年龄和体重而异（通常成人剂量为 300mg 口服每日 2 次）。Montelukast 5mg （6~14 岁病人）或 10mg （成人）每晚 1 次或 zafirlukast 20mg 每日 2 次餐前 1 小时或餐后 2 小时服用，或弃白通 600mg/d 分 4 次服用（12 岁以上病人）也可考虑。对于急性症状，可使用短效 β_2 -激动剂（如沙丁胺醇 2 喷）。如需增加 β_2 -激动剂剂量提示有抗炎治疗的指征。

中度持续哮喘病人应吸入皮质激素，剂量根据治疗反应而定。加用长效 β_2 -激动剂（沙美特罗）吸入有助于有夜间哮喘者且常能减少吸入皮质激素的剂量。口服缓释 β_2 -激动剂或缓释茶碱可代替吸入长效 β_2 -激动剂，但副反应较多，尤其是老年病人。

少数病人有严重持续哮喘时，常需使用高剂量药物。这些病人应接受高剂量吸入皮质激素（应使用贮雾罐）的抗炎治疗，长效 β_2 -激动剂——吸入长效 β_2 -激动剂（如沙美特罗）或缓释 β_2 -激动剂片剂——和缓释茶碱或白三烯拮抗剂。严重的病人可能需要全身使用皮质激素，隔天给药方案有助于减少副作用。一旦吸入激素能理想地控制哮喘，其剂量应渐减至维持控制的最小剂量。急性发作时，仍需吸入短效 β_2 -激动剂。

急性发作的治疗

哮喘急性发作可分为轻度（Ⅰ期），中度（Ⅱ期），严重（Ⅲ期）或呼吸衰竭（Ⅳ期）。

Ⅰ期或Ⅱ期，通常用气溶胶支气管扩张剂（如 0.5% 沙丁胺醇雾化溶液或 5mg/ml ）以压缩空气雾化吸入。成人急性哮喘病人，用沙丁胺醇定量吸入器连接贮雾罐和用压缩空气雾化吸入效果一样。替代方法是，肾上腺素皮下注射，必要时，每 $20 \sim 30$ 分钟重复 1 或 2 次。对成人病人，可用特布他林皮下注射代替肾上腺素，因其心血管副反应较少，作用时间略长（表 68-5 为 β_2 -激动剂的剂量）。3 次 β_2 -激动剂吸入和/或肾上腺素注射无效，应静脉注射茶碱（如氨茶碱）。尽管一些研究指出，在急诊室给接受最适当的 β_2 -激动剂治疗（每 20 分钟 3 剂）的病人静脉注射氨茶碱，除了增加副反应，无任何益处，但许多有经验的医生仍相信氨茶碱有效。如果病人对吸入 β_2 -激动剂效果不佳且需住院治疗，多数有经验的医生会建议静脉注射氨茶碱，尽管这也是有争议的。

对儿童和成人，通常静脉开始注射氨茶碱为 6mg/kg 的负荷剂量（浓度 25mg/ml ，用静脉注射液稀释成 1:1），注射时间约 >20 分钟。然后再持续静脉滴注，成人每小时 0.45mg/kg ， <12 岁儿童每小时 $0.8 \sim 1.0\text{mg/kg}$ 。在开始注射后 1 小时、2 小时和 24 小时应监测血药水平，血药浓度在 $10 \sim 15 \mu\text{g/ml}$ 时是有效

和安全的。如果连续静脉滴注不适用,则氨茶碱 4~6mg/kg 静脉注射,每 6 小时 1 次,注射时间超过 20 分钟,是可接受的替代方案。

表 68-5 选择性 β_2 -激动剂治疗哮喘急性发作的剂量

药 物	成人剂量	儿童剂量	说 明
吸入短效 β_2-激动剂			
沙丁胺醇			
雾化溶液 (5mg/ml)	2.5~5mg q 20min × 3 剂,然后根据需要 2.5~10mg q 1~4h,或 10~15mg/h 持续	0.15mg/kg (最小剂量 2.5mg) q 20min × 3 剂,然后根据需要 0.15~0.3mg/kg 至 10mg q 1~4h,或每小时 0.5mg/kg 持续 (最大剂量 15mg/h)	只有选择性 β_2 -激动剂才被推荐;为达到最佳释放,气溶胶在气流 6~8L/min 时最小稀释至 4ml
定量吸入 (90 μ g/喷)	4~8 喷 q 20min (前 4h),然后根据需要 q 1~4h	4~8 喷 q 20min × 3 剂,然后根据需要 q 1~4h	如使用方法得当,疗效同雾化治疗;使用贮雾罐
全身 (注射) β_2-激动剂			
肾上腺素 1:1000 (1mg/ml)	0.3~0.5mg q 20min × 3 剂,皮下注射	0.01mg/kg 至 0.3~0.5mg q 20min × 3 剂,皮下注射	无全身治疗加吸入治疗疗效更好的证据
特布他林 (1mg/ml)	0.25mg q 20min × 3 剂,皮下注射	0.01mg/kg q 20min × 3 剂,然后根据需要 q 2~6h,皮下注射	无全身治疗加吸入治疗疗效更好的证据

对使用沙丁胺醇雾化吸入未能获得最佳疗效的病人,可合用异丙托溴铵雾化溶液 (0.25mg/ml)。成人剂量为 0.5mg 每 30 分钟 1 次,共 3 次,然后根据需要每 2~4 小时吸入 1 次。儿童剂量为 0.25mg 每 20 分钟 1 次,共 3 次,然后每 2~4 小时 1 次。

Ⅱ期成年病人急性发作,48 小时内可给予皮质激素 (强的松、强的松龙或甲基强的松龙) 120~180mg/d,分 3~4 次口服。然后剂量可减至 60~80mg/d,直至 PEF 达到 70% 的个人最佳值或预计值。儿童病人可于 48 小时内给予 1mg/kg 每 6 小时 1 次,然后每天 1~2mg/kg (最大剂量为 60mg/d),分 2 次给予,直至 PEF 达 70% 的个人最佳值或预计值。对于非住院病人,可给予冲击治疗,成人 40~60mg 顿服或分成 2 次,儿童为每天 1~2mg/kg (最大剂量为 60mg/d),共 3~10 天。不需要静脉注射皮质激素,但如果已经建立静脉通路,静脉注射甲基强的松龙常很方便。上述推荐剂量还未经过严格研究,指导原则是早期和足量给予皮质激素。

应测定动脉血气,特别是如果病人对吸入 β_2 -激动剂 (约 30 分钟内) 无效时,有严重窘迫或恶化时,或发作的程度不能肯定时。

Ⅲ期病人应立即测定动脉血气。并应使用氧气面罩持续吸入沙丁胺醇雾化溶

液 (5mg/ml), 成人剂量为 10~15mg/h, 儿童剂量为每小时 0.5mg/kg (最大剂量 15mg/h)。如果病人持续严重窘迫, 应持续滴注氨茶碱, 剂量可达极限: 青年或中年成人为每小时 1mg/kg, 儿童为每小时 1.25mg/kg。必须监测血清茶碱水平。病人有心力衰竭或肝脏疾病时, 或老年病人应特别注意并减少剂量 (1/3~1/2 量)。对使用降低血清茶碱清除率的药物 (如西米替丁、红霉素、环丙沙星) 的病人, 剂量应减少 25%~50%, 并监测血药浓度。适当地给氧以纠正低氧血症, 可通过鼻导管或面罩吸氧。

Ⅲ期病人应予以皮质激素, 最经常使用的是静脉注射甲基强的松龙。住院的指征有多种, 但明确的指征为: 病情无改善, 进行性疲乏, 反复 β_2 -激动剂和氨茶碱治疗后病情复发, PaO_2 明显下降 ($<50\text{mmHg}$) 或 PaCO_2 增加 ($>50\text{mmHg}$), 提示进入呼吸衰竭。许多应该住院治疗的严重哮喘发作病人被从急诊室送回了家里。

对处于或接近Ⅳ期的病人, 除了 β -激动剂和茶碱, 还应立即给予静脉注射甲基强的松龙 1~2mg/kg 每 4~6 小时 1 次。对于积极的 β_2 -激动剂和皮质激素治疗无效的Ⅳ期病人, 出现疲劳以及动脉血气和 pH 进行性恶化, 应考虑气管插管和辅助呼吸 (参见第 66 节)。这类病人应收治入重症监护室。

由于缺氧和窒息感, 许多Ⅳ期病人都可出现极度焦虑。治疗基础呼吸道疾病, 包括恰当的 O_2 疗, 是可取的方法, 此时尤其需要得到医务人员的冷静、关怀和支持性的指导。

加重哮喘的呼吸道感染主要由病毒所致, 细菌感染很少扮演重要角色, 尤其在儿童中。然而, 如果病人咯出微黄、绿色或棕色痰, 且痰的 Wright 染色显示多核白细胞为主, 根据经验应使用抗生素。抗生素对于已知有慢性或复发性支气管炎倾向的成人尤为合适。应根据细菌学发现选择抗生素, 但阿莫西林通常有效。对 β -内酰胺类抗生素过敏者, 可给予红霉素、四环素或甲氧苄啶-磺胺甲噁唑。四环素不能用于幼儿。

O_2 疗始终是适应证, 因为哮喘严重发作的病人有不同程度的低氧血症。 FiO_2 应根据动脉血气水平来决定, 应使 PaO_2 维持在 $>60\text{mmHg}$, 如有可能, 则维持在 70~90mmHg 之间。对 PaCO_2 稳定和 pH 正常的病人, 可用无创性的指脉氧仪监测 O_2 饱和度 (SaO_2) 以代替动脉血气分析, SaO_2 应保持在 90%~95%。对不能耐受 Venturi 面罩的病人, 用鼻导管低 FiO_2 (2~4L/min) 常可达到同样效果。由于 O_2 可使粘膜干燥, 因此必须湿化。

水和电解质平衡需要注意, 尤其当持续发作 >12 小时。治疗要补充以前和目前的液体丢失, 24 小时补液量并非任意设置, 而是要通过持续输注足够补液量, 使病人的尿量与其年龄和体格相称。补液量过多可导致肺水肿。由于动脉和组织 pH 的改变以及脱水病人体内液体的移动可导致钾的转移, 故可能需要在补液中补充钾。另外, 治疗期间高剂量的氢化考的松 (不是甲基强的松龙) 和

β_2 -激动剂促使尿钾丢失。吸入湿化的空气或 O_2 ，可减少水分从呼吸道过多地丢失。

随着哮喘发作的严重性和时间逐渐增加，可发生呼吸性酸中毒；动脉血 pH 可降至 7~7.1 的警戒范围。在此阶段，多数病人接受气管插管和开始辅助通气，因为酸中毒主要反映了呼吸功能有问题，而这些问题必须被改善。常使用容量切换通气模式，因其在气道阻力高或改变时能维持肺泡通气量。可选择控制模式，虽然许多病人需使用镇静剂，偶尔需神经肌肉阻断剂以达到完全控制通气。在病人有危险的高内源性 PEEP 时，呼吸机频率应设置在 8~14 次/min，伴高吸气流量 ($>60 \sim 80L/min$)，以尽量减少肺过度充气。其结果是使吸气时间缩短，吸:呼比为 1:3~1:4；使严重呼气受限的病人的呼气得到最大的延长。

然而，有些哮喘持续状态的病人，气道阻力非常高，气道峰压达到危险的高水平 ($\geq 55 \sim 60cmH_2O$)，气道平台压 $\geq 35 \sim 40cmH_2O$ ，内源性 PEEP $\geq 15 \sim 20cmH_2O$ 。可发生致命的气压伤（纵隔气肿、气胸）和低血压。这种情况可接受控制性低通气和允许性高碳酸血症。选择低潮气量 ($7 \sim 10ml/kg$) 和低呼吸频率 ($9 \sim 12$ 次/min) 以降低每分通气量（结合使用高吸气流速）可纠正严重的肺过度充气和高气道压。如果 $PaCO_2$ 增至 $>80 \sim 90mmHg$ 和动脉 pH 降至 <7.20 ，应缓慢注入碳酸氢钠，使 pH 维持在 7.20~7.25。多数病人能耐受这种方法。当气流阻塞缓解， $PaCO_2$ 和动脉 pH 恢复正常时，非连续应用镇静剂和肌松剂的病人通常能迅速撤机。偶尔，使用肌松剂处理的病人会发生长达数周至数月的严重全身骨骼肌虚弱。

慢性阻塞性肺病

慢性阻塞性肺病 (COPD) 是以慢性支气管炎或肺气肿和气流阻塞为特征的疾病，一般为进行性，可伴有气道高反应性，可能有部分可逆性。

慢性支气管炎以慢性咳嗽咳痰为特征，连续 2 年，每年至少 3 个月，并除外引起这种表现的其他原因，如结核感染、肺癌或慢性心力衰竭。

肺气肿的特征为终末细支气管远端气腔的持久性扩大及气腔壁破坏，无明显纤维化。破坏表现为不规则的呼吸气腔扩大；腺泡的规则形状及其组成被扰乱并可能失去。

哮喘的特征为气道炎症，表现为对多种刺激的气道高反应性和气道阻塞，这种阻塞可自行逆转或治疗后缓解，有些病人的可逆性可能不完全。

图 68-1 所示为 COPD、慢性支气管炎、肺气肿和哮喘之间的关系。病人有慢性支气管炎或肺气肿，但无气流阻塞，则不属于 COPD。多数 COPD 病人，同时具有慢性支气管炎和肺气肿的特征。有不完全可逆性特征的哮喘病人被认为是一种形式的 COPD（称作哮喘性支气管炎，或在美国被称作哮喘性 COPD），因为他

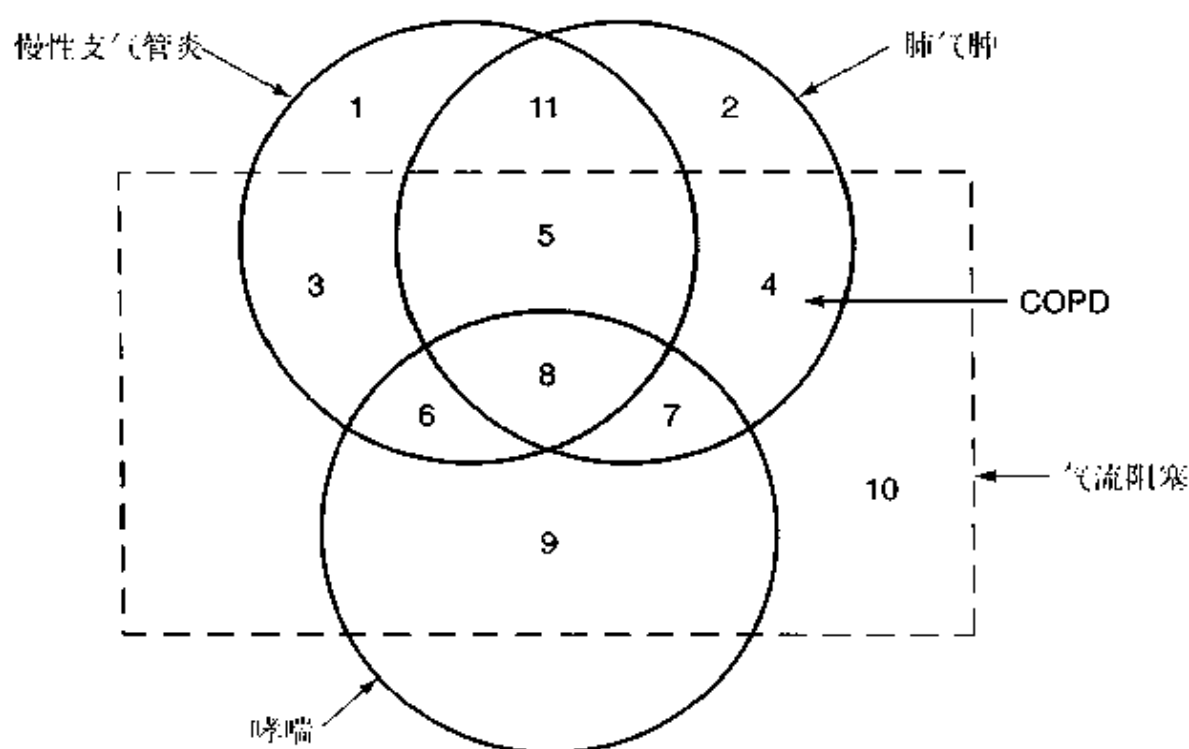


图 68-1 慢性阻塞性肺病 (COPD)、慢性支气管炎、肺气肿和哮喘的相互关系。本图为示意图, 其标号数所占区域并非等于其实际大小。三个重叠环代表慢性支气管炎、肺气肿或哮喘病人。阴影部分代表其中患 COPD 的病人。气流阻塞完全可逆的哮喘病人 (9) 不属于 COPD。经常地, 气流阻塞不完全可逆的哮喘病人与有部分可逆性气流阻塞和气道高反应性的慢性支气管炎和肺气肿病人几乎不能鉴别。然而, 不缓解的哮喘病人被划入 COPD (6, 7, 和 8)。有气流阻塞的慢性支气管炎和肺气肿常一起发生 (5), 且有些病人也有哮喘 (8)。受到慢性刺激的哮喘病人, 如吸烟, 可发生慢性咳嗽, 乃慢性支气管炎的一项特征 (6)。在美国, 这些病人常被称为哮喘性支气管炎或哮喘性 COPD。无气流阻塞的慢性支气管炎或肺气肿病人 (1, 2, 和 11) 不属于 COPD。有已知病因或特殊病理, 如囊性纤维化或闭塞性致纤维性细支气管炎所致气道阻塞的病人 (10), 不包括在本定义中。

们常不能与具有气道高反应性和可逆性气道阻塞的慢性支气管炎和肺气肿病人相鉴别。具有完全可逆性气流阻塞而无慢性支气管炎或肺气肿特征的哮喘不属于 COPD。

由于哮喘与 COPD 之间的明显不同, 诊断明确的哮喘不包括在 COPD 内 (表 68-6)。

流行病学

在美国, 1994 年估计有 1 600 万 COPD 病人, 比 1982 年多 60%。1993 年, COPD 是第 4 大致死原因, 达 95 910 人——超过 1979 年的两倍。从 1979—1993

表 68-6 哮喘和 COPD 的组织学区别

特 征	哮 喘	COPD
嗜酸性细胞	增加	正常
中性粒细胞	正常	增加
CD4:CD8	4:1	1:4
IL-4 和 IL-5 的基因表达	增加	不增加

IL = 白细胞介素

年, 年龄-校准的 COPD 死亡率增加了几乎 50% (从 14% ~ 20%), 而各种原因的总病死率下降了 11%, 心血管疾病的死亡率下降。这些资料反映了与心血管疾病不同, COPD 的死亡率与近期戒烟的关系相对不密切。

COPD 的流行、发生和死亡率随年龄而增加。COPD 的流行和死亡率, 男性高于女性, 白人高于有色人种。蓝领工人的 COPD 发生和死亡率常高于白领工作者, 受教育程度低的人高于受教育程度高的人。与 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏无关的 COPD 在妇女中似乎有所增加。

危险因素

在美国, 吸烟和年龄增加占 COPD 发生的危险因素 >85%。与不吸烟者比较, 吸烟者具有较高的 COPD 死亡率和较高的咳痰和其他呼吸道症状的流行和发生率, 肺功能试验显示气道阻塞与吸烟量有关。但仅有约 15% 的吸纸烟者发生有临床意义的 COPD, 其原因不明。

纵向研究表明, 肺功能正常的不吸烟者, 约从 30 岁起, FEV_1 的下降为 25~30ml/年, 而吸烟者则下降较快, 可达 60ml/年 (图 68-2)。然而, FEV_1 已经降低的中年吸烟者, 其下降速度更快。当 65 岁左右时, 他们的 FEV_1 为 0.8L, 在该水平, 活动期可发生呼吸困难, 而多数正常人甚至到 90 岁也不会降至如此水平。

被动吸烟 (在室内接触纸烟烟雾) 可产生眼睛刺激, 哮喘者还可能导致哮喘。儿童吸烟者与不吸烟比较, 呼吸道症状和疾病多见, 且有轻度肺功能下降。然而, 尚不清楚这些情况是怎样影响 COPD 发生的。不管如何, 儿童应避免接触环境中的吸烟烟雾。

严重的空气污染对慢性心脏病人或慢性肺部疾病病人有害。空气污染在导致 COPD 中的确切地位尚未明了, 但比吸烟的影响小。在通风不良的条件下用固体燃料烹饪和加热可致室内高水平空气污染, 导致发生 COPD。

在被空气传播的化学烟雾或无微生物学活性粉尘污染的环境中工作, 慢性气流阻塞的流行可增加, FEV_1 下降率增加和 COPD 死亡率增加。吸烟与接触危害性粉尘如硅或棉尘的相互作用, 进一步增加了 COPD 的发生率 (参见第 75 节)。

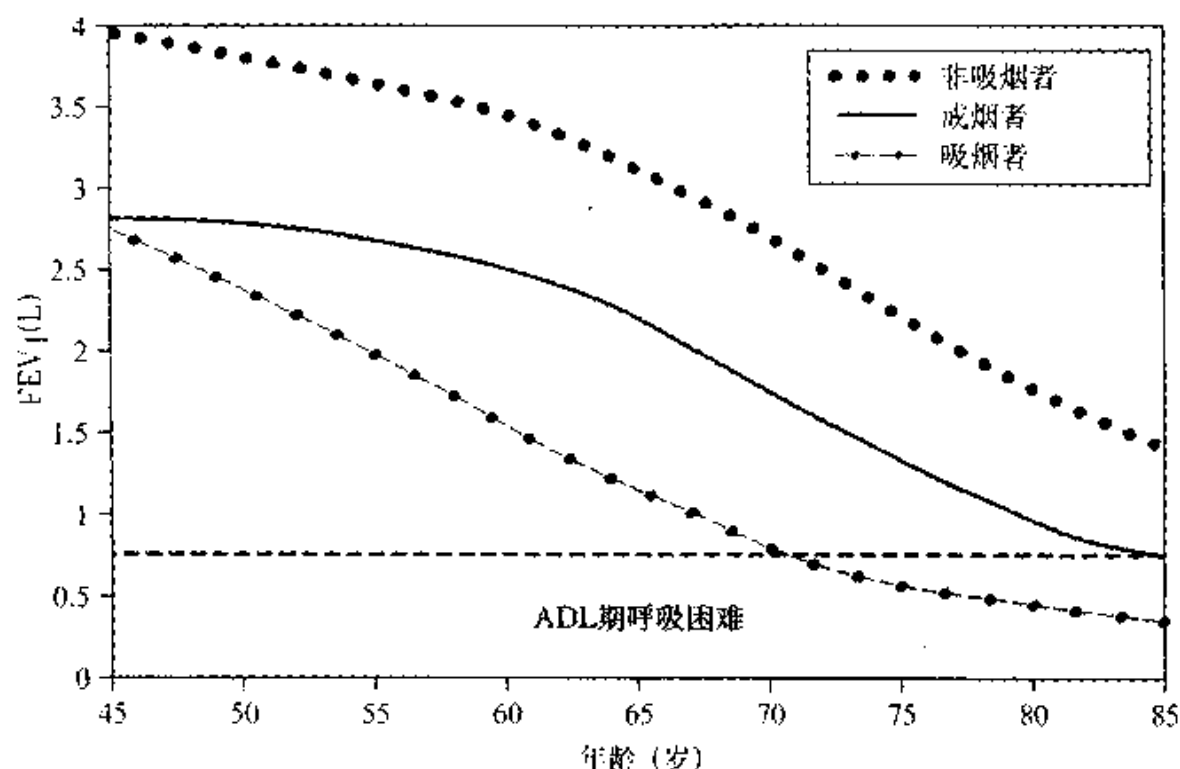


图 68-2 吸烟状态、 FEV_1 和年龄。本图描绘了 3 条比较曲线，年龄从 45~85 岁。非吸烟者（上部曲线）的 FEV_1 下降的曲线途径，在 85 岁， FEV_1 尚未降至 0.8L（似一条水平线），在该水平一般会发生日常生活活动（ADL）导致呼吸困难。吸烟者的 FEV_1 （底部曲线）比非吸烟者下降快，70 岁以前降低至 0.8L。吸烟者在六七十岁时，轻度活动可致呼吸困难，并开始就诊、住监护病房（ICU）甚至死于 COPD。戒烟者（中间曲线）指至少每天吸烟 20 支， ≥ 25 年，在 45 岁戒烟， FEV_1 下降不到 5 岁，其后下降速度与非吸烟者相平行。在 85 岁前 FEV_1 下降不到 0.8L。45 岁戒烟使呼吸困难发生延迟约 15 年

然而，在所有研究中，吸烟的影响明显高于职业影响。

气道高反应性——特应性（过敏性）状态与非特异性气道高反应性（通常可通过吸入甲基胆碱来测定）——可促使吸烟者发生气道阻塞。然而，研究尚未显示无哮喘吸烟者的 COPD 表现与 IgE 的标准水平、嗜酸性细胞或皮肤过敏原试验之间的联系。患 COPD 的吸烟者，气道高反应性与 FEV_1 呈负相关，并提示 FEV_1 下降率增加。然而，是否气道高反应性导致气流阻塞或由吸烟相关的气道炎症和阻塞所致，尚不清楚。女性与男性比较，非特异性气道高反应性更为常见。

在纯合子状态的 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏与肺气肿关系非常密切而不常伴有肝脏疾病（参见第 41 节）。 α_1 -抗胰蛋白酶是一种在整个身体（包括肺脏）细胞内、

外均存在的糖蛋白。它能抑制数种丝氨酸蛋白酶，主要是中性粒细胞弹性蛋白酶。其基因密码位于染色体 14。该蛋白酶抑制剂的表型由父母双亲的等位基因的等显性表达所决定。

α_1 -抗胰蛋白酶基因是高度多形性的。可分为正常（正常血清水平正常功能的 α_1 -抗胰蛋白酶）、缺乏（低于正常血清水平而功能正常的 α_1 -抗胰蛋白酶）、null（无法测得血清水平的 α_1 -抗胰蛋白酶）和无功能（正常血清水平而功能障碍的 α_1 -抗胰蛋白酶）。正常等位基因（M）发生于约 90% 的欧洲血统人群，具有正常的血清 α_1 -抗胰蛋白酶水平，他们的表现为 PI^*MM 。 α_1 -抗胰蛋白酶的血清正常值为 150~350mg/dl（传统标准）或 20~48mmol（准确实验室标准）。

95% 以上的严重 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏者为纯合型的 Z 等位基因（ PI^*ZZ ）。其大多数为北欧血统的白人。Z 等位基因罕见于亚洲人和黑人。罕见的表型包括 PI^*SZ 和非表达等位基因的两种类型： PI^*Z -null 和 PI^* null-null（表 68-7）。

表 68-7 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏表型的表达

表 型	血清 α_1 -抗胰蛋白酶水平	肺气肿危险性
PI^*ZZ	2.5~7mmol（平均：正常的 16%）	明显增加，尤其是吸烟者
PI^*MZ	12~35mmol（平均：正常的 57%）	不增加
PI^*SZ	8~19mmol（平均：正常的 37%）	轻度增加
PI^*SS	15~33mmol（平均：正常的 52%）	不增加
PI^* null-null	0	明显增加
PI^*Z -null	<2.5mmol	明显增加

病理学

慢性支气管炎的大体改变包括红斑、粘膜水肿伴大量粘性气道分泌物并可能化脓。长期吸烟的 COPD 病人的气道无特异的组织学改变。粘膜下腺体增大，腺体管腔扩大。局灶区域鳞状化生代替假复层柱状上皮。中性粒细胞和淋巴细胞浸润粘膜，但稀少。气道平滑肌可肥大。终末和呼吸性细支气管有不同程度的分泌物阻塞，杯状细胞化生，巨噬细胞为主的炎症，支气管平滑肌增生，由纤维化和肺泡附着所致的变形。

尸解发现，气肿的肺脏大体表现为过度扩大，且打开胸腔后肺不萎陷。肺表面可有肺大泡。在新鲜的肺脏切面上不显示呼吸气腔的增大和破坏，这种明显的改变迹象只有在充气时才出现。

肺气肿的分类 根据受疾病影响的腺泡（终末细支气管远端的肺组织）部位来分类。全小叶型（PAE）影响所有腺泡，小叶中央型（CLE）位于呼吸性细支气管及其周围。CLE 是吸烟者中最常见的肺气肿类型，肺的上部和前部较底部病变严重。吸烟者的局灶性 PAE 常伴有 CLE，主要位于肺底部。吸烟的肺气肿

病人单纯 CLE 占 25%，单纯 PAE 占 25%，混合型占 50%。轻度 CLE，弹性蛋白增加，疾病严重者，弹性蛋白亦消失。在 PAE，弹性蛋白持续减少，但无弹性蛋白影响。在轻度 CLE，气腔趋向顺应性减低，但在 PAE，顺应性增加。

远端腺泡肺气肿（间隔旁或胸膜下肺气肿）在胸膜下或沿着纤维叶间隔发生。余肺常未破坏，故肺功能可保持良好，除非出现许多严重的局部病变。这种肺气肿类型，常发生于肺尖，导致青年人的自发性气胸，并可引起巨大的肺大泡。

大泡指直径 $\geq 1\text{cm}$ 的气腔。大泡可变得非常巨大，充满一侧胸腔。大泡可以是完全中空的气腔或为有肺组织条索穿过的局部严重的肺气肿。大泡并非一般肺气肿的一个部分，极少大到压迫邻近肺组织和严重损害肺功能。

伴纤维化的气腔增大，正式名称为瘢痕肺气肿，可能是邻近瘢痕的非连贯的病灶，或者可能是临床上重要且严重的，合并纤维化的疾病，如结核、硅沉着病或结节病。

肺气肿的解剖学分类无多大临床意义。然而，肺部不同区域的好发部位、结缔组织含量的不同以及容量-压力关系提示了病因学和发病机制的不同。不同形式的肺气肿，体现了肺部损害的定型反应。

病理生理学和发病机制

轻度呼吸性细支气管炎，为吸烟者的最早期病变，在病变严重性增加和伴有终末细支气管炎以前，不造成气流阻塞。肺气肿是存在终末细支气管炎的证据。二者均促使 COPD 进展。肺气肿是某些晚期 COPD 病人的主要病变，细支气管炎时由机械机制和介质产生引起支气管平滑肌收缩所致的气流阻塞有可逆成分。支气管腺体增大对气道内腔影响小，与气流阻塞关系不密切。

肺气肿时，肺实质的弹性蛋白纤维断裂。根据弹性蛋白酶-抗弹性蛋白酶假说，当弹性纤维被非相对的中性粒细胞弹性蛋白酶（正常时该酶相对于 α_1 -抗胰蛋白酶）消化时，导致肺气肿。过早出现的肺气肿常见于有纯合子型 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏的病人。

α_1 -抗胰蛋白酶水平正常的吸烟者，弹性蛋白酶-抗弹性蛋白酶失衡也可致肺气肿。吸烟者肺灌洗液中性粒细胞总数可比非吸烟者高 5 倍，虽然中性粒细胞的比例可相似（1%~3%）。在体外， α_1 -抗胰蛋白酶可被纸烟或中性粒细胞髓过氧化物酶系统衍化而来的氧基团氧化而失活。弹性蛋白降解的生物学标志物（尿锁链素、血浆或尿弹性蛋白肽）的水平，吸烟者高于从不吸烟者，而在 COPD 者中最高。免疫超微结构研究显示了吸烟者肺中弹性蛋白酶连接于弹性蛋白。

CLE，轻度时以弹性蛋白过多为标志，仅在严重时有弹性蛋白消失，可能由炎症、纤维化和弹性蛋白酶-抗弹性蛋白酶失衡等综合因素所致，而 PAE，即使在轻度时也以弹性蛋白消失为特征，可能由弹性蛋白酶-抗弹性蛋白酶失衡所致。

炎症细胞不是慢性支气管炎的主要特征，但在急性加重时期，这类细胞存在

于支气管壁和粘液中。由中性粒细胞和其他炎症细胞衍化而来的丝氨酸蛋白酶的分泌,可导致慢性支气管损伤。分泌型白细胞蛋白酶抑制剂,一种由支气管腺体分泌的蛋白质,可抑制丝氨酸蛋白酶。因此,蛋白酶-抗蛋白酶失衡也可在慢性支气管炎和肺气肿的形成中发挥作用。

症状和体征

吸烟超过 20 年,每天超过 20 支的病人,可在四五十岁时出现咳嗽咳痰。在五六十岁以前,活动性呼吸困难通常不很严重,病人不会因此而就诊。痰液的产生是隐袭的,开始时仅发生于早晨。每天痰量很少超过 60ml。痰通常是粘液性的,加重期可变成脓性。

具有纯合子型 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏 (PI*ZZ) 的病人早年就可发生严重肺气肿,这些病人中半数有慢性支气管炎。吸烟促使疾病的发生,吸烟者在 45 岁左右出现呼吸困难,而不吸烟者约 53 岁才出现呼吸困难。

急性胸部疾病——以咳嗽增加、脓性痰、哮鸣音、呼吸困难、偶尔有发热——随时可能发生。(哮鸣音和呼吸困难的病史可能会误诊为哮喘)。随着 COPD 进展,急性加重越发频繁。在疾病晚期,急性加重可导致严重低氧血症伴发绀,如存在红细胞增多症,发绀更为严重。清晨头痛提示高碳酸血症。在疾病终末期,常存在高碳酸血症、严重的低氧血症,有时还有红细胞增多症。有些病人有体重减轻。

如果发生咯血,应通过胸部 X 线、支气管镜和其他检查来排除肺癌,吸烟的 COPD 病人中肺癌发生率增高。然而,慢性支气管炎的咯血通常由粘膜糜烂所致,在美国,慢性支气管炎是咯血的最常见原因。

在 COPD 早期,除了听到呼气性哮鸣音外,胸部物理检查可能无特征性发现。随着气道阻塞加重,肺部过度充气逐渐明显。由于肺脏几近全吸气位和肺气肿使肺总量增加,使胸廓前后径增加。膈肌压低,活动受限。呼吸音降低,心音遥远。由于气肿的肺组织介入心脏与前胸壁之间,使肺高压和右心室肥大的体征常不能被发现。肺底部常可闻及少量粗湿啰音。肝脏肿大和压痛提示心衰。由于胸内压增加,颈静脉扩张(尤其是呼气时),可发生于无心力衰竭时。严重高碳酸血症可伴有扑翼样震颤。

晚期 COPD 病人常有一种戏剧性姿势——伸展手臂,身体前倾,以手掌支撑体重。颈部和肩胛带的辅助呼吸肌全部参与呼吸运动。常有缩唇呼气。胸腔过度充气,常伴有下部肋间隙反常凹陷。可存在发绀。

并发症

正常人睡眠期间肺泡通气有轻度减少,表现为 PaCO_2 可升高 5~6mmHg,及 PaO_2 轻度下降。COPD 病人的这些变化比正常人明显。许多 COPD 病人在清醒时, PaO_2 位于氧离曲线的肩部,故睡眠时 O_2 饱和度改变比健康人明显。 PaCO_2 水平的下降在睡眠的快速眼动期(REM)最明显,尤其是在深夜,可能与分泌

物潴留和通气/灌注比恶化有关。COPD 病人可有呼吸不足,但呼吸暂停的发生并不多于健康者。睡眠质量不佳。严重夜间低氧血症常伴红细胞增多症、肺动脉高压、心室异位增加,伴 ECG 改变(如 QT 间期延长,ST-T 压低和传导阻滞)。

COPD 急性加重时,如 $\text{PaO}_2 < 50\text{mmHg}$ 或 $\text{PaCO}_2 > 50\text{mmHg}$,提示急性呼吸衰竭。急性下呼吸道感染,呼吸抑制药物,腹部或胸部手术,以及诸如气胸之类的并发症,是急性呼吸衰竭的促发因素。除非接受 O_2 疗,否则病人的 PaCO_2 升高极少超过 80mmHg 。病人的临床表现各异。精神改变包括警觉、焦虑、激动、嗜睡、昏睡或昏迷。未接受 O_2 疗的病人通常有发绀。有典型的大量出汗和循环收缩过度。呼吸费力,辅助呼吸肌参与呼吸运动。

慢性肺源性心脏病是由肺动脉高压所致的右心室肥大(参见第 203 节)。右心衰竭和水肿可发生于低氧血症、高碳酸血症的病人。虽然 COPD 时肺气肿导致的毛细血管床减少可促使肺动脉高压,但主要原因是低氧性血管收缩。

气胸在 COPD 病人中常导致严重呼吸困难和急性呼吸衰竭,而不像有局限性肺大泡的青年人发生的单纯性自发性气胸那样温和。任何病人呼吸状况突然恶化,均应怀疑气胸(参见第 80 节)。

实验室检查

COPD 早期,动脉血气分析显示轻或中度低氧血症,无高碳酸血症。随着病情进展,低氧血症更为严重并出现高碳酸血症。出现高碳酸血症时,FEV₁ 常低于 1L。急性加重期动脉血气异常加重,活动和睡眠期亦可加重。功能残气量和残气量增加,肺活量减低。

健康人红细胞生成与 PaO_2 相应,但 COPD 病人的反应不一致。例如,在海平面,COPD 病人 $\text{PaO}_2 > 55\text{mmHg}$ 时,很少出现有临床意义的红细胞增多症。

稳定期慢性支气管炎病人的痰为粘液性。在加重期,痰通常变成脓性,中性粒细胞增多。革兰氏染色常显示混合细菌,常见革兰氏阳性双球菌(肺炎链球菌的特征)和多形细小的革兰氏阴性杆菌(流感嗜血杆菌的特征)。这些是痰培养最常见的病原菌。还可发现其他口咽共栖菌丛如卡他莫拉菌,偶可引起急性加重。住院病人痰革兰氏染色和培养可显示革兰氏阴性杆菌,或偶有金黄色葡萄球菌。

诊断

病史和物理检查可提示 COPD 的可能性。胸部 X 线和肺功能试验有助于建立诊断。

早年发生 COPD 和非吸烟者发生 COPD 应作有关 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏的检查,可通过测定血清 α_1 -抗胰蛋白酶水平,以明确表型(PI^{*})。以肺底部为主的肺气肿的胸片表现提示遗传性缺陷,如 < 50 岁的无缓解的哮喘者或无明显危险因素的肝硬化者亦同样提示遗传性缺陷。

不作右心导管难以诊断肺动脉高压和肺源性心脏病。ECG 表现为 R 或 R' 波等大或大于 S 波(V_1 导联),R 波小于 S 波(V_6 导联)和电轴右偏 $> 110^\circ$ 而无右

束支传导阻滞,提示肺心病。二维超声心动图,尤其是结合食管换能器,和脉冲多普勒技术测定肺动脉平均压可用于估计肺动脉高压和右心室功能。无其他心脏异常的 COPD 病人的左心室大小和功能一般正常。而右心室射血分数常异常,特别是运动时。

胸部 X 线有助于排除其他诊断,如 TB 和肺癌,这些疾病可引起相似症状,而胸部 X 线检查可提供明确的肺气肿诊断依据。放射学对严重肺气肿可明确诊断,对于较严重的病人,约有一半可作出诊断,而轻度病人则不能作出诊断。严重肺气肿的 X 线表现为胸廓前后径增大,横膈低平,胸骨后透亮区增宽,胸骨与横膈的夹角增大, $\geq 90^\circ$ 。心影趋于狭长。肺血管影突然变细是肺气肿的一个表现,但可能难以确定,除非伴有明显的肺透亮度增加。PI*ZZ 病人,PAE 主要并常开始于肺底部。

大泡,表现为直径 $> 1\text{cm}$ 的透亮区,有弓形发丝样阴影所围绕,是肺气肿的证据。然而,大泡仅反映局部的严重病变,而不足以提示广泛肺气肿。CT,特别是高分辨 CT (层厚 $1\sim 2\text{mm}$),可清楚地显示肺气肿的血管稀疏区域和大泡,但常规处理并不需要如此详细。

COPD 合并右心室肥大(肺心病),在 X 线上无明显的心脏横径增大,然而与以往胸片比较,可发现心影较过去增大。如心脏向前增大,心影可占据胸骨后透亮区。肺门血管影增大。

肺功能检查(参见第 64 节)有助于 COPD 的诊断、严重性估计和随访进展。用力呼气肺活量量化了气道阻塞。气流阻塞是症状性呼吸不足的一个重要指标并很可能有血气异常。随着疾病的加重,FEV₁ 和 FEV₁/FVC 进行性下降。较之其他气道动态检测,FEV₁ 变异性小,并能比较准确地通过年龄、性别和身高来预计。通过用力呼气流量-容积环可获得粗略的可比较信息。这些检查不能区别慢性支气管炎和肺气肿。动脉血气分析可发现低氧血症和高碳酸血症,并明确其严重性。

由于肺气肿破坏了肺泡毛细血管床,故单次呼吸一氧化碳弥散量(DL_{CO})下降,且与肺气肿的严重程度一致。DL_{CO}可用于预计 COPD 病人运动时的去饱和程度。只有当 DL_{CO} $< 55\%$ 的预计值时才会发生去饱和。除非诊断被怀疑或欲估计手术的危险性,测定弥散量、肺容量和运动时的生理反应通常无多帮助。

预后和病程

气道阻塞的严重程度影响 COPD 病人的生存率。FEV₁ $\geq 50\%$ 预计值的 COPD 病人的死亡率与一般人群相似。FEV₁ 在 $35\%\sim 50\%$ 的预计值的病人,10 年中的死亡率略增高。FEV₁ $< 0.75\text{L}$ (约 20% 的预计值)病人 1 年内的死亡率约 30% ,10 年内死亡率约 95% 。高碳酸血症是预后的不利因素。近期资料提示显著的气流阻塞可逆性是有利的预后因素。

COPD 病人一般由并发症导致死亡,如急性呼吸困难、严重肺炎、气胸、心律失常或肺栓塞。某些严重气道阻塞者可存活超过平均生存期许多年,长达 15 年。

α_1 -抗胰蛋白酶缺乏的 COPD 病人的自然历程不完全清楚。肺气肿常见于 PI^*ZZ 病人。吸烟的 PI^*ZZ 病人的预期寿命短于不吸烟的 PI^*ZZ 病人。而不吸烟的 PI^*ZZ 病人的预期寿命短于不吸烟和吸烟的 PI^*MM 病人。肺部病变的严重程度差异很大,有些吸烟的 PI^*ZZ 病人的肺功能保护得很好,而有些不吸烟的 PI^*ZZ 病人的肺功能却有很重损害。从人群调查中发现的 PI^*ZZ 者,不管是否吸烟,较之因肺部病变而发现的 PI^*ZZ 者,肺功能较好,并可能活到七八十岁。男性病人、伴有哮喘者、反复呼吸道感染者、有肺部疾病家族史者更常发生气流阻塞。 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏最常见的死因是肺气肿,伴肝硬化,且常伴肝癌。

治疗

COPD 的处理包括特殊治疗、对症处理和辅助治疗。治疗根据疾病严重性而定。美国胸科协会的严重度分级是根据 FEV_1 而定的,因其与病残率和死亡率关系最为密切(表 68-8)。

表 68-8 慢性阻塞性肺病严重程度分期*

诊断和治疗	I 期 ($FEV_1 \geq 50\%$ 预计值)	II 期 ($FEV_1 35\% \sim 49\%$ 预计值)	III 期 ($FEV_1 < 35\%$ 预计值)
附加肺功能试验	不需 ABG (低氧血症轻) 用支气管扩张剂后肺量测定可选择	需 ABG 以测定高碳酸血症和确定低氧血症和高碳酸血症的严重程度 用支气管扩张剂后肺量测定用于决定皮质激素的应用 肺容量和弥散量可选择	
后前位和侧位胸片	需要摄片以排除其他疾病,如肺癌和肺炎		
戒烟计划	对各期均有价值		
预防感染	流感疫苗每年接种 1 次,肺炎球菌疫苗一次性接种,6 年后可重复		
药物治疗	MDI β_2 -激动剂或缓慢吸收的口服茶碱	除 MDI β_2 -激动剂和口服茶碱外,可试用 MDI 异丙托溴铵。如支气管扩张剂反应 $> 25\%$ 的 FEV_1 , 给予口服皮质激素;急性加重时自行开始抗生素治疗	
长期氧疗	不需要	不常需要	常需要
康复计划	不需要	内科医生通常可给予足够的有关规则运动和其康复措施的教育和指导	多重康复计划,肺内科治疗以帮助松解分泌物
医生的专门知识	全科医生	经呼吸专科评定的全科医生,需要时再咨询	一般需呼吸专科医生
需要咨询呼吸专科医师的情形	咯血,自发性气胸,重症肺炎,或急性呼吸衰竭		

* 美国胸科协会标准。

ABG = 呼吸空气时的动脉血气; MDI = 定量吸入剂

特殊治疗 目标是 COPD 的病因, 如评价工作地点或其他地方的环境刺激, 告诉病人避免环境刺激的方法。每年给予流感疫苗, 因为 COPD 病人在流感感染后出现一系列并发症的危险性较大。肺炎球菌疫苗可一次接种, 并在 6 年后复种。

戒烟绝对重要, 尤其是气道阻塞处于轻或中度时。多点战略最为有效, 如建立停止日期, 小组授课, 经皮给予烟碱, 以及吸入喷雾或嚼烟碱口香糖都是有用的方法。参加戒烟计划的病人, 1 年后 25%~40% 不吸烟, 5 年后有 22% 的人不吸烟。戒烟必须有几种方法。

吸烟者戒烟后几年内, FEV₁ 轻度增加, 以后的变化与非吸烟者相似。戒烟后数月内, 咳嗽咳痰减少, 痰会变得粘稠。戒烟不能使损害的肺功能恢复, 但可推迟劳累性呼吸困难的发生, 减少 COPD 死亡的危险性。

对症治疗 某些药物对具有可逆性的气道阻塞有效, 这些可逆因素包括支气管炎、腔内分泌物和平滑肌痉挛。

支气管扩张药物 尽管多数 COPD 的气道阻塞是不可逆的, 但在吸入 β_2 -制剂的定量喷雾剂后常有部分但却轻微的可逆性。在实验室中对一种支气管扩张剂无反应并不能证明支气管扩张剂治疗无效。对支气管扩张剂反应最佳的病人, 每年 FEV₁ 下降最少, 5 年生存率最高。无证据显示规则使用支气管扩张剂可减慢肺功能衰退。

β_2 -激动剂, 如异丙喘宁、沙丁胺醇、特布他林和吡布特罗, 心脏副反应较非选择性 β -激动剂小。与口服相比, 吸入制剂起效快, 支气管扩张作用强且副反应少, 如骨骼肌震颤。可选择定量吸入制剂。应指导病人缓慢吸入, 吸入前先呼完气, 吸入后短暂屏气。掌握不好的病人可使用贮雾罐。

抗胆碱能药物的作用尚不清楚, 可能通过抑制正常的胆碱能介导的支气管舒缩紧张性起作用。其四元铵复合物, 异丙托溴铵, 很少吸收, 不损害粘液纤毛清除功能, 几乎无副反应。研究发现, 对于 COPD, 异丙托溴铵比 β_2 -激动剂的支气管扩张作用强, 有统计学意义, 这可能与研究的剂量选择有关。应有严格的剂量规定, 每 4~6 小时接受 2~4 喷。由于异丙托溴铵起效较迟, 如需要可合用 β_2 -激动剂。对于 COPD, 可先给予 β_2 -激动剂, 除非发生了副反应。

茶碱能减少平滑肌痉挛, 增加粘液纤毛清除功能, 改善右心室功能, 降低肺血管阻力和动脉压力。其作用机制知之甚少, 但不同于 β_2 -激动剂和抗胆碱能药物。茶碱在改善膈肌功能和运动期呼吸困难中的作用尚有争论。

茶碱的毒性与其血浓度有关。失眠和胃肠道反应常发生于血浓 < 20mg/L 时, 但随时间延长该副反应会减少。更严重的副反应, 如室上性或室性心律失常以及癫痫发作, 常发生于茶碱血浓度 > 20mg/L。然而有些病人当血浓度 > 30mg/L 时也几乎无副反应, 而其他病人, 尤其是 > 60 岁者, 当血浓度刚 > 20mg/L 时, 就可出现严重副反应。对轻微的副反应不必过多顾虑。

茶碱在肝脏的排泄差异很大,受遗传因素、年龄、吸烟、饮食、肝功能不全、严重低氧血症和某些药物的影响。应测定血茶碱水平,一直达到稳定状态后,通常为2~4天后,以确定其水平在治疗范围内(10~12mg/L)。对于稳定的病人一般不需复查血浓度,但如病人临床状况或治疗方案有明显改变时则必须复查茶碱水平。缓慢吸收的口服茶碱制剂,使服药次数减少,增加了顺应性。小剂量茶碱与吸入 β_2 -激动剂联合使用,可减少副反应,增加支气管扩张作用,但并非协同作用。

皮质激素对多数慢性稳定的COPD病人无益处。然而,15%~20%病人在接受皮质激素后通气功能有潜在的改善。这些病人吸入 β_2 -激动剂后,FEV₁的改善 $\geq 25\%$ 。只有在病人已接受其他主要治疗以后,才可试用口服皮质激素(如强的松0.5mg/kg,2~4周)。只有在肺功能指标有客观的改善时,才可继续使用激素。然后剂量应减至能维持改善的最小量。已有关于吸入皮质激素治疗COPD的研究,虽尚无定论,但许多医生使用吸入激素以减少口服激素的用量。短期口服激素(5~7天),并快速减量有益于COPD急性加重。

抗生素 许多COPD的急性加重,以产生脓痰为表现的支气管炎,是否由感染或其他因素所致(如接触严重污染的空气),尚不肯定。进一步说,感染是否由病毒或细菌所致也不清楚,虽然约25%的加重被认为是病毒所致。不管怎样,多数临床医生在COPD加重期使用抗生素。对照研究显示,较之安慰剂组,经抗生素治疗的急性加重病程较短,且似乎较少出现严重后果。在常规培养和革兰氏染色前即可开始治疗,特别是对咳嗽加重、痰量增多、呼吸困难或发热的病人。应指导病人在抗生素开始治疗的10~14天期间注意痰性状的变化。只有当间隙抗生素治疗时仍频繁加重时,才考虑长期抗生素治疗。

甲氧苄啶-磺胺甲噁唑(TMP-SMX)160mg/800mg每日2次,由于其高效低价,常用于处理COPD加重。氨苄青霉素250~500mg每日4次,四环素250mg每日4次,多西环素100~200mg/d也可使用。耐四环素肺炎链球菌的高发生率以及尽管发生率低但却正在增加的耐氨苄青霉素流感嗜血杆菌(包括 β -内酰胺酶或非 β -内酰胺酶相关的)是选用TMP-SMX的又一理由。阿莫西林-棒酸250~500mg每日3次,氧氟沙星400mg每日2次,头孢呋辛250~500mg每日2次,对产 β -内酰胺酶的流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌也有效。但这些药物比TMP-SMX贵许多,应被保留用于严重的病人。

分泌物的稀化和松解 外周气道的粘稠分泌物是引起COPD气道阻塞的重要机制。没有药物,不管是口服还是吸入,能有效地稀化分泌物。脱水使分泌物稠厚,故病人应保持水分。劝说病人足量饮水,以保持尿色清淡。吸入温水蒸汽可帮助某些病人排出分泌物。调节咳嗽,在深吸气后连续咳嗽2~3次,有助于松解痰液。拍击胸壁或使用电动叩击器,有助于咳痰困难的病人松动痰液。然而其在COPD中的作用未被证实。

辅助治疗 辅助治疗的目的是改善所有病人的功能,而对基础肺部病变几无作用。应鼓励病人接受治疗。

氧疗 长期 O_2 疗可延长低氧血症 COPD 病人的生命。24 小时方案优于夜间 12 小时方案。 O_2 疗可降低血细胞比容使其趋于正常,中度改善神经精神因素,改善肺血液动力学异常。肺 O_2 中毒不是问题,且高碳酸血症病人的 $PaCO_2$ 增加很少。

达到标准(表 68-9)的出院病人都应长期进行 O_2 疗,如低水平运动即使 $PaO_2 \leq 55\text{mmHg}$ ($SaO_2 \leq 88\%$) 者。30 天后,应复查吸室内空气时的 PaO_2 ,以明确病人是否仍然达到此标准。

表 68-9 长期氧疗的指征

强制性	
已接受最佳医疗至少 30 天*的病人: $PaO_2 \leq 55\text{mmHg}$ 或 $SaO_2 \leq 88\%$ *	
有肺心病或红细胞增多症(血细胞比容 $> 55\%$) 的病人: $PaO_2 = 55 \sim 59\text{mmHg}$ 或 $SaO_2 \leq 89\%$ *	
选择性	
运动或睡眠期,呼吸室内空气时 $PaO_2 \leq 55\text{mmHg}$ 或 $SaO_2 \leq 88\%$,但其日间值可达: $PaO_2 \geq 60\text{mmHg}$ 或 $SaO_2 \geq 90\%$ *	

* 正从急性呼吸道疾病中恢复而仍达到本标准的病人应给 O_2 ,30 天内在呼吸室内空气条件下复查。

* 静息时呼吸空气条件下测得的动脉 O_2 水平。 PaO_2 = 动脉血 O_2 分压; SaO_2 = 动脉血 O_2 饱和度。

对于虽未达到长期 O_2 疗标准,但临床评价有促使低氧血症因素的进展的 COPD 病人,应作睡眠监测。如发现发作性 $SaO_2 < 88\%$ 达 5 分钟,应予夜间 O_2 疗;认为这种发作无害是轻率的。

鼻导管吸 O_2 的流量能使 $PaO_2 > 60\text{mmHg}$ ($SaO_2 > 90\%$) 即足够,在病人休息时通常流量 $\leq 3\text{L/min}$ 。 O_2 可通过电动 O_2 浓缩器、液 O_2 系统或压缩 O_2 钢瓶供给。 O_2 浓缩器耐用,适用于在家时间长的病人,但价格贵。这类病人还需要背包式小 O_2 桶,以备停电和行走时使用。

液 O_2 适用于多数时间在室外的病人。便携式液 O_2 装置便于携带,且比便携式压缩 O_2 瓶的容量大。大型压缩 O_2 瓶是供 O_2 方法中最为昂贵的,仅用于其他方法不能得到时。应告知病人使用 O_2 时吸烟的危险性。

有多种装置可保存病人使用的 O_2 量,既可使用贮存系统,也可通过仅在吸气时提供 O_2 的方法。这些装置纠正低氧血症与持续供 O_2 系统同样有效。

在乘飞机旅行时,有些 COPD 病人需吸 O_2 。由于商业航线机仓压力相当于在 1520~3048 米高原,故吸入 O_2 分压有明显下降。在 1520 米时吸入 O_2 浓度(FiO_2) 为 17.1%,3048 米时为 13.9%。由于 COPD 病人的通气贮备能力有限,故低 FiO_2 有加重低氧血症的潜能。血碳酸正常的患 COPD 的病人如在海平面

$\text{PaO}_2 > 68\text{mmHg}$ ，一般在飞行时 $\text{PaO}_2 > 50\text{mmHg}$ ，不需要给 O_2 。所有有高碳酸血症、明显贫血（血细胞比容 < 30 ）、或同时存在心脏或脑血管病变的 COPD 病人均需在长途飞行中给 O_2 ，并应在预定机票时告知航空公司。飞机上不允许病人自己带 O_2 ，飞机可提供化学产 O_2 系统。病人应自己带好鼻导管，因为飞机上一般只提供面罩。

体力活动 病人常喜静坐，因为他们有活动时呼吸困难，或因呼吸衰竭而长期住院致严重骨骼肌萎缩。活动时通气和心血管的需要增加。这些影响可通过递增活动计划来改善。活动训练对严重的晚期 COPD 病人几乎无作用。上肢无支撑活动较腿部活动不易致呼吸困难和疲劳，故上臂活动有助缓解呼吸困难。

应教给病人在日常生活活动时保存能量的方法。性活动困难应被讨论，建议采用保存能量的性交体位或用非性交方式获得性满足。

营养 许多进展的 COPD 病人有重要的但是缓慢进行性的体重减轻，某些病人可变得明显恶病质。另一些病人体重减轻则呈阶段性，似乎因合并急性疾病或住院而加速。这些病人无蛋白质营养不良的迹象；精肉保存，血清白蛋白正常。然而因过度体重减轻使呼吸肌强度减弱。体重过度减轻的主要原因是静息时能量消耗增加了 $15\% \sim 25\%$ ，可能是由呼吸功明显增加所致。餐后代谢明显增加和产热（饮食所致生热作用）、日常活动较高的能量耗费和对需要而言相对不足的热量摄入可能是重要的因素。

改善营养可恢复呼吸和全身肌肉强度和耐力。这种改善只有在获得明确体重恢复后才会发生，而这种体重恢复只有在控制良好的医院环境内才能持续完成，住家的病人极少成功。

肺移植 接受肺移植的 COPD 病人多数为 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏者。1989 以来，比较容易的单侧肺移植术已在很大程度上取代了双侧肺移植术。与双侧肺移植术相比，单侧肺移植术手术早期和晚期的病残率较低，死亡率较低，但呼吸室内空气时，FVC、 FEV_1 和 PaO_2 较低。通常不需要体外循环。需要终身免疫抑制剂治疗。

肺减容手术 已施行对肺气肿病人切除双侧相对无功能区域的肺减容术。初步报告高度选择性病人的手术死亡率约 5% 。在多数病人，这种手术可轻度改善 FEV_1 ，使肺总量减少，且比较明显地改善运动耐量、呼吸困难和生活质量。许多病人不再需要长期 O_2 疗。持续 1 年观察显示其改善不如肺移植术。改善的机制被认为是增加了肺弹性回缩力和改善了膈肌功能和通气/灌注比例。目前，美国医疗保险制度不承担手术费用。

肺康复规划 通过已知有可能改善肺功能的每一种方法来改善所有病人的肺功能。这些方法包括许多辅助治疗的成分。应教育病人和其家人有关 COPD 及保健的知识，使病人树立尽可能自己照料自己的信心。一项仔细的多方法联合的康复计划有助于严重 COPD 病人在提供实际的改善期望的同时调节生理限制。康复

治疗的益处是改善独立性、生活质量、活动能力和减少住院。肺功能并不能被改善。

终末期 COPD 的治疗应包括个体化的康复计划。许多医院和健康服务机构提供正式的、多项训练的康复计划和重点加强方法。这些计划对急性呼吸衰竭后呼吸机依赖的病人尤为重要。其中许多病人可达到每天脱机数小时和部分地自我料理,有些甚至可回家使用呼吸机。

α_1 -抗胰蛋白酶缺乏的治疗 对严重病人,可使用纯人体 α_1 -抗胰蛋白酶(60mg/kg 静脉给予,每周1次)治疗,可使血清 α_1 -抗胰蛋白酶达到保护性水平(80mg/dl,为正常值的35%)。由于肺气肿导致永久的结构改变,故该治疗不能改善肺结构和功能,但假说应能阻止肺气肿的进展。典型地,1个70kg重的病人,用该药治疗1年的费用约为25 000美元。 α_1 -抗胰蛋白酶应用于有肺部病变且血清 α_1 -抗胰蛋白酶<80mg/dl的病人;吸烟相关的肺气肿和正常或杂合子表型的病人无使用指征。肺功能正常的 PI*ZZ 者应予随访而非治疗,当肺功能异常时,尤其是血清检查显示恶化时应考虑 α_1 -抗胰蛋白酶治疗。<50岁的严重损害的病人,应考虑肺移植。肺减容手术在治疗 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏的肺气肿中的效果尚不肯定。基因治疗正在研究中。

并发症的治疗 对肺源性心脏病病人,必须治疗基础肺疾病。必须通过长期 O_2 疗纠正低氧血症。利尿剂可控制水肿。洋地黄应在室上性心律失常时使用。

对于 COPD 的急性呼吸衰竭,首要目标是改善低氧血症,防止组织缺氧。该目标可通过低浓度吸 O_2 来达到,使 PaO_2 上升至 60mmHg (SaO_2 90%),这可防止组织缺氧,但不会完全去除低氧性通气驱动。在氧离曲线陡直段,少量的 PaO_2 增加,即可致 O_2 饱和度的大大增加。Venturi 面罩可供 24%~28%的 O_2 ,也可使用鼻导管, O_2 流量为 1~2L/min。 $PaCO_2$ 可能轻度增加,但由于慢性高碳酸血症使血碳酸氢盐水平通常升高,故酸中毒仅轻度加重,而且如 pH 不<7.25,常能耐受。

其次,是针对可逆性气道阻塞的治疗,包括水化、静脉注射氨茶碱、皮质激素、 β_2 -激动剂或溴化异丙托品吸入治疗。在采集痰标本作革兰氏染色和培养后,应开始合适的抗生素治疗。应复查临床情况,至少每4小时复查血气分析。应密切监测 pH 和 $PaCO_2$ 。

许多病人可经保守处理。低氧血症和高碳酸血症有轻度恶化,但只要临床状况稳定或改善,即无指征作机械通气。双水平正压(BiPAP)的无创机械通气方法正在研究。血气水平和临床情况恶化,特别是进行性疲劳和合作困难,提示需要气管插管和机械通气。在发生急性呼吸衰竭前就应明确病人是否有接受机械通气的愿望,转为气管切开的危险性和呼吸机依赖的可能。有些病人选择晚期病人收容所和安乐死(参见第294节)。那些严重活动受限的病人、呼吸不足逐渐加

重的病人、 $FEV_1 < 0.5L$ 和严重血气异常（在海平面静息呼吸室内空气时 $PaO_2 < 50mmHg$ ，伴 $PaCO_2 > 60mmHg$ ）的病人，呼吸机依赖的危险性最大。恶病质也提示预后不良。

机械通气不应使 $PaCO_2$ 迅速下降。因为血碳酸氢盐通常升高， $PaCO_2$ 急剧下降可导致严重碱中毒，引起抽搐、昏迷和死亡。足够的营养是必需的。气管插管可使用 3~4 周，以后需气管切开。然而，病人应尽可能快地撤机，常常是在几天内撤机。加上一个好的康复计划，许多病人可恢复至以前的功能水平。

巨大肺大泡

巨大肺大泡，指大泡影响 $\geq 1/3$ 的一侧或双侧半胸，可严重破坏累及肺的功能，甚至侵及其他肺；切除手术可显著缓解症状和改善肺功能。一般而言，对大泡影响 $> 1/3$ 的半侧胸腔及 FEV_1 只有约正常预计值一半的病人，切除术最有好处。肺功能改善的程度与受被切除大泡压迫的正常肺或轻微病变肺组织的量有关。系列胸部 X 线和 CT 能明确病人的功能状态是否由受大泡压迫所致或是由普遍的肺气肿所致。极少时候，大泡可受化脓性致病菌影响，如曲霉菌，它可致足分支菌病。化脓性感染应予适当的抗生素治疗。足分支菌病极少需要治疗，除非有组织受侵犯的证据——此时给予适当的抗真菌治疗——或除非伴有危及生命的大咯血——此时给予切除手术或应考虑支气管动脉栓塞。

第 69 节 急性支气管炎

为气管支气管树的急性炎症，一般为自限性，
最终完全痊愈并恢复功能。

尽管通常病情轻，但急性支气管炎在糖尿病和慢性肺脏或心脏病人中可能很严重。常继发气流阻塞，肺炎是严重的并发症。慢性支气管炎在第 68 节慢性阻塞性肺病中讨论。

病因学

急性感染性支气管炎，多流行于冬季，常为急性上呼吸道感染的一部分。可发生于普通感冒或鼻咽、喉及气管支气管树的其他病毒感染之后，常伴发继发性细菌感染。引起急性支气管炎的病毒包括腺病毒，冠状病毒，流感病毒 A 和 B，副流感病毒，呼吸道合胞病毒，柯萨奇病毒 A21，鼻病毒和引起风疹和麻疹的病毒。肺炎支原体、百日咳杆菌和肺炎衣原体也可引起急性感染性支气管炎，常见于年轻成人。营养不良和接触空气中的污染物是诱发因素。有慢性支气管肺疾病

的病人支气管清除机制受损，常反复发生支气管炎。复发还可能与慢性鼻窦炎、支气管扩张症、支气管肺过敏、或 COPD 及儿童的扁桃体增大和腺样增殖体有关。

急性刺激性支气管炎的致病因素可能有各种矿物植物粉尘；强酸、氨、某些挥发性有机溶剂、氯、硫化氢、二氧化硫或溴化物的气味；环境刺激物臭氧和二氧化氮或吸烟草制品。

咳嗽变异型哮喘，这类哮喘的支气管收缩程度不足以引起显著的哮鸣音，其原因可能是有特应性体质的人吸入变应原，或在气道高反应性相对轻微时慢性接触刺激物。其处理与普通哮喘相似。

病理学和病理生理学

粘膜充血是早期改变，接着出现脱屑、水肿、粘膜下层白细胞浸润，和粘稠或粘液脓性分泌物产生。支气管纤毛、巨噬细胞和淋巴管的防御功能障碍，细菌得以侵犯正常时无菌的支气管，继而细胞碎片以及粘液脓性分泌物积聚。咳嗽对于排除支气管分泌物是必需的。支气管壁水肿、分泌物滞留以及某些病人的支气管平滑肌痉挛，可致气道阻塞。

症状和体征

急性感染性支气管炎往往先有急性上呼吸道感染的症状：鼻卡他、不适、寒战、低热、背部和肌肉疼痛以及咽喉痛。剧烈咳嗽的出现通常是支气管炎出现的信号。开始时干咳无痰，但几小时或几天后出现少量粘痰，稍后出现较多的粘液或粘液脓性痰。明显的脓痰提示多重细菌感染。有些病人有烧灼样胸骨后痛，咳嗽时加重。在无并发症的严重病例，发热 $38.3\sim 38.8^{\circ}\text{C}$ 可持续 3~5 天。随后急性症状消失（尽管咳嗽可继续数周）。持续发热提示合并肺炎。可发生继发于气道阻塞的呼吸困难。

无合并症的急性支气管炎几乎无肺部体征。可能闻及散在的高音调或低音调干啰音，偶然在肺底部闻及捻发音或湿啰音。尤其在咳嗽后，常可闻及哮鸣音。持续存在的胸部局部体征提示支气管肺炎的发生。

严重并发症通常仅见于有基础慢性呼吸道疾病的病人。这些病人的急性支气管炎可致严重的血气异常（急性呼吸衰竭）。

诊断

通常根据症状和体征作出诊断，但如果病情严重或迁延，有指征作胸部 X 线检查以排除其他疾病或合并症。当存在严重的基础慢性呼吸道疾病时，应监测动脉血气分析。对抗生素治疗无效或有特殊情况（如免疫抑制）的病人，应作痰革兰氏染色和培养，以明确致病菌。

治疗

病人应休息至体温正常。发热期间应鼓励病人喝水（达 $3\sim 4\text{L/d}$ ）。解热镇痛药（如：成人予阿司匹林 650mg 或对乙酰氨基酚 650mg，每 4~6 小时 1 次；

儿童予对乙酰氨基酚 10~15mg/kg, 每 4~6 小时 1 次) 可缓解不适和降低体温。

咳嗽的对症治疗在第 63 节讨论。

如伴有 COPD, 出现脓痰或持续高热和病情较重时, 应使用抗生素。对多数成年病人, 口服四环素或氨苄青霉素 250mg 每 6 小时 1 次, 是有效的首选药物, 替代治疗可选 TMP-SMX160/800mg 口服每日 2 次。<8 岁的儿童忌用四环素, 可予阿莫西林每日 40mg/kg, 分 3 次口服。当症状持续或复发, 或病情异常严重时, 应作痰涂片和培养。然后根据优势病原菌及其药物敏感试验选择抗生素。如致病原为肺炎支原体或肺炎衣原体, 可予红霉素 250~500mg 口服每日 4 次。

在流感病毒 A 流行期间, 可考虑用盐酸金刚乙胺治疗。

(胡家安 邓伟吾 译)

第 70 节 支气管扩张症

支气管扩张症指不可逆的局部支气管扩张, 常伴有感染, 与多种因素有关, 某些为先天性或遗传性。

支气管扩张症可局限于一个肺段或肺叶, 也可弥漫性分布累及一侧肺或双侧肺的多个肺叶。

病因学和发病机制

先天性支气管扩张症较少见。由于肺的外周不能进一步发育, 导致发育支气管呈囊状扩张。获得性支气管扩张症是由于: (1) 因感染、吸入毒性化学物质、免疫反应或血管畸形影响支气管营养从而导致支气管壁直接破坏; (2) 因肺不张或肺实质体积缩小, 对气道壁牵拉增加造成的机械改变, 导致支气管扩张和继发感染。细菌的内毒素和蛋白酶, 来自循环或肺内炎症细胞的蛋白酶、过氧化物和抗原抗体复合物等均可导致支气管壁破坏。支气管肺泡灌洗液中大量激活的中性粒细胞弹性蛋白酶、组织蛋白酶 G 和中性粒细胞基质金属蛋白酶 MMP-8, 随中至重度支气管扩张症病情严重度增加而增加。抗 α_1 -胰蛋白酶和抗凝乳蛋白酶的抗蛋白酶可蛋白分解或氧化裂解成低分子, 从而对细胞外基质酶所破坏的保护作用减少。通过检测痰中促炎细胞因子、白介素-1 β (IL-1 β), IL-8 和肿瘤坏死因子 α 以及证明化学因子、细胞因子与支气管内细胞相互作用, 提出这样一个假设, 即上述相互作用可导致某些炎症细胞的聚集和活化, 影响其生存, 并调节作为支气管扩张症主要特征的炎症的发展。影响炎症部位免疫反应、细胞信号传导和浆液渗出的一氧化氮可造成支气管扩张症炎症反应的持续存在, 同正常人及吸入皮质激素的支气管扩张症病人比较, 支气管扩张症病人呼出的一氧化氮增加。

引起支气管扩张症常见的病因包括严重肺炎（尤其是儿童并发麻疹、百日咳或某些腺病毒感染）；坏死性肺部感染如肺炎克雷白杆菌、葡萄球菌、流感病毒、真菌、分枝杆菌以及较罕见情况下的支原体感染；任何原因引起的支气管阻塞（如异物、肿大淋巴结、粘液嵌塞、肺癌或其他肺肿瘤）。各种慢性致纤维性肺疾病（如吸入性肺炎、吸入有害气体或硅石、滑石粉、酚醛塑料等颗粒）也可引起支气管扩张。免疫缺陷，包括 AIDS 以及其他各种获得性、先天性和遗传性异常，使机体对感染的易感性增加或损害呼吸道防御，是较少见但却是重要的致病因素。尽管自从广泛应用抗生素治疗并对儿童作免疫接种后，支气管扩张症的发病率和死亡率均有下降，但作为囊性纤维化表现之一的支气管扩张症仍很常见（参见第 267 节）。

除内脏异位和鼻窦炎外，支气管扩张症也是 Kartagener 综合征的一个特征。Kartagener 综合征是原发性纤毛不活动（PCD）综合征的一个亚型。在这些综合征中，纤毛细胞器的结构或功能异常，使粘液纤毛清除功能障碍，导致化脓性支气管感染和支气管扩张症，以及慢性鼻炎、浆液性中耳炎、男性不育、角膜异常、窦性头痛和嗅觉减退。支气管扩张症亦见于 Young 综合征，该病的特征为阻塞性精子缺乏、慢性鼻窦和肺部感染、精子生成正常、附睾窦扩大充满精子、附睾窦体则为非晶体物质而无精子。但无 PCD 综合征中所见的纤毛异常，以及囊性纤维化病特征性的遗传和电解质异常。在先天性无输精管者（约占阻塞性精子缺乏的 6%）亦未见遗传突变。

一种少见的支气管扩张症类型可见于变应性支气管肺真菌病（参见第 76 节变应性支气管肺曲菌病）：近端支气管的扩张远大于中度大小的亚段支气管或在特发性支气管扩张症中所见的外周支气管。支气管壁的损害被认为是由于寄生的产蛋白酶真菌（绝大多数为烟曲菌）的免疫反应，它使得致病微生物、炎症及其破坏持续存在。对曾报道的支气管扩张症与自身免疫性疾病，如风湿性关节炎、Sjögren's 综合征、桥本甲状腺炎和溃疡性结肠炎的关系尚无满意的解释。

病理生理学

支气管扩张症可为单侧或双侧，大多数位于下叶，但也常发生于右肺中叶和左上肺舌叶。传统上根据病理和 X 线表现将其分为圆柱状、曲张状或囊状。然而，这种区分临床价值不大。最近，病理与高分辨率及螺旋 CT 特征的相关已使这种分类趋于弃用。

病理上，支气管壁显示广泛的炎症性破坏、慢性炎症、粘液栓子和纤毛脱落。邻近的间质和肺泡区受到破坏、组织再生和纤维化，导致肺容积缩小。支气管扩张症常伴慢性支气管炎和/或肺气肿以及一定程度的纤维化。

病理改变的程度和特点决定本病的功能和血流动力学异常，通常包括肺容积缩小和气体流速下降，通气/血流失调和缺氧。可见支气管动脉和肺动脉广泛吻合，伴支气管动脉明显增粗。支气管静脉和肺静脉吻合亦增加，上述结果增加局

部血流，右向左分流和低氧血症，导致晚期出现肺高压和肺心病。

症状和体征

支气管扩张症可发生于任何年龄，往往开始于幼儿期，但症状可能在若干年之后才出现。症状的严重度和特点因人而异，即使同一病人，其表现亦可随时间不同而不同，很大程度上取决于病变范围，以及是否合并慢性感染及其感染的范围。多数病人有慢性咳嗽、咳痰，这是最具特征性和最常见的症状，但少数情况下，病人可无症状。初期症状不明显，往往于呼吸道感染之后出现明显症状，并经历数年逐渐加重。常见的发病方式是严重肺炎，症状未能完全消退，并持续咳嗽、咳痰。随病情进展，咳嗽时痰量增多。典型的规律是晨起、傍晚和临睡时症状明显；许多病人在其他时间几乎没有咳嗽。痰的性质与支气管炎相似，并无特征性。少数病程较长者，痰量多，静置可分成三层：上层为泡沫状，中层为绿色且浑浊，底层为稠厚的脓液。咯血常见且可能是首发和唯一的主诉，咯血为毛细血管腐蚀，有时为支气管动脉和动脉吻合引起。亦常见反复发热或胸痛，伴或不伴明显的肺炎。出现上述症状即可作出支气管扩张症的诊断。晚期伴慢性支气管炎和肺气肿时，可有喘息、气促和其他呼吸功能不全及肺心病的表现。

体征无特征性，但肺部任何部位的持续性湿啰音可能提示支气管扩张症。气流阻塞征（呼吸音减弱，呼气延长或喘鸣）在吸烟的病人明显于不吸烟病人。病变广泛且持续慢性感染者可有杵状指（图 63-1）。

诊断

上述症状和体征提示支气管扩张症，胸部 X 线检查示肺纹理增深（由于外周支气管纤维化和管内分泌物潴留），聚拢（由于肺不张），“轨道征”，由于外周支气管炎和纤维化），蜂窝状区，伴有或不伴有液平面的囊性区。偶尔 X 线也可正常。胸部高分辨率 CT（HRCT）（1~2mm 层厚）已基本上取代支气管造影。采用 10mm 校正，扩张的小支气管可能不被显影，但 HRCT 良好的分辨率所提供的结果可与支气管造影媲美，甚至优于后者。广泛采用 HRCT 显示支气管扩张症要比依靠临床和胸片作出的诊断更为常见。

典型的 CT 改变为扩张的支气管，表现为“轨道征”，“戒指征”，即扩张支气管内腔直径大于邻近血管横断面 1.5 倍以上，多个受累区域内的“葡萄串征”。由于肺实质的破坏，这些扩张的中等大小支气管几乎可延伸至胸膜。其他改变为支气管壁增厚、气道阻塞（表现为透亮度降低，如由于粘液嵌塞或气体陷闭），有时尚有实变。

对拟手术者可考虑做螺旋 CT，至少有一项研究表明其在判断支气管扩张症的程度和在某一肺段中的分布方面优于 HRCT，但由于其增加 X 线暴露从而妨碍其替代 HRCT 作为常规方法。HRCT 可采用或不采用增强。具体方法依病人临床情况而定。然而支气管内大量分泌物或血液或急性支气管肺炎，可导致对 CT 征象判断错误。伴随气腔实变（如肺炎）出现的可逆性支气管扩大不应与真正的

支气管扩张混淆。支气管扩张症常伴有慢性支气管炎且表现相似，但反复的咯血、发热、胸痛和 X 线异常有助于支气管扩张症与慢性支气管炎鉴别。应排除分枝杆菌和真菌感染，因它们是可治愈的。痰培养、支气管灌注、真菌抗原或抗体血清学检查，甚至适当组织（而非血管丰富的支气管扩张）活检可予考虑。对无囊性纤维化病且免疫损害宿主，当 CT 显示多发小结节伴支气管扩张时，分枝杆菌和胞内分枝杆菌复合体（MAIC）培养可阳性，某些病人，MAIC 肉芽肿提示发病而非仅仅为 MAIC 寄生。

如病变为单侧或在近期内出现，应作纤维支气管镜检查以排除肿瘤、异物或其他局限性支气管内异常。通常首先行 HRCT 检查以预先给支气管镜操作者提供最大限度的信息，但为获得确切的病理诊断，仍需气管镜检查。

尚应检查有无相关病变，尤其是囊性纤维化病、免疫缺陷和先天性异常。这类检查对有症状的年轻患者以及反复发生严重感染的病人尤为重要。如果 X 线显示支气管扩张主要位于肺尖或上叶须考虑囊性纤维化病。胰腺功能障碍多见于儿童，在成人不常见，并以肺部表现为突出。囊性纤维化病的诊断依赖于汗液检测结果（参见第 267 节）。遗传学检查对那些有原因不明的支气管扩张症而胰腺功能和汗液电解质正常的不育患者具有参考价值。

反复发生慢性鼻窦和肺部症状的男性不育者应考虑 Young 综合征，前者较囊性纤维化症和 PID 综合征更为常见。囊性纤维化症基因的突变可见于某些输精管异常患者，但尚未见于 Young 综合征。

免疫球蛋白缺陷可通过检测血清 Ig 浓度来确定（参见第 146 和第 147 节）。如血清蛋白电泳显示低水平 γ -球蛋白，则需检测血清 IgG、IgA 和 IgM。即使 IgG 或 IgA 总体水平正常，某些 IgG 亚型缺陷亦与鼻窦肺部感染相关，对原因不明的支气管扩张症应检测 IgG 亚型。 α_1 -抗胰蛋白酶（ α_1 -抗蛋白酶抑制物）缺陷偶可见于支气管扩张症，如 α_1 -球蛋白值低则应考虑 α_1 -抗胰蛋白酶缺陷，并可通过对流免疫电泳分型加以确定（参见第 68 节慢性阻塞性肺疾病）。

X 线检查可发现气管或支气管软骨及结缔组织的先天性异常。气管-支气管扩大病（Mounier-Kuhn 综合征）者，气管的宽度达正常的 2 倍以上。罕见的 Williams-Campbell 综合征患者段支气管远端软骨完全或部分缺如，在婴儿期即出现喘鸣和呼吸困难；支气管镜、CT 或新的显像技术可显示受累支气管吸气时呈气囊状，呼气时萎缩。

黄指甲综合征系淋巴系统先天性发育不全所致，特点为指甲增厚，弯曲，呈黄灰色，以及原发性淋巴水肿。部分患者有渗出性胸腔积液和支气管扩张症。

变应性支气管肺曲霉病患者对真菌抗原出现风团和红肿反应，血清 IgE 值升高，对烟曲菌或其他真菌的血清沉淀素值升高，常有血和痰嗜酸性粒细胞增高，结合临床症状可作诊断。

预防

警惕和早期发现支气管扩张症的症状可利于早期治疗并可防止病情发展和加重。半数以上的儿童期支气管扩张症病例可作出准确的诊断，合理的治疗可降低死亡率。对有囊性纤维化病家族史者，通过 DNA 分析确定特殊基因突变的产前检查，有利于及早治疗及作出相应的处理。

儿童期作百日咳和麻疹免疫接种，广泛采用抗生素治疗，改善生活条件和营养状态，有助于减少支气管扩张症的发病率和死亡率。每年作流感疫苗接种，以及进行一次肺炎球菌疫苗接种（对高危及易感者 6 年后重复接种一次）可能对预防支气管扩张症有帮助，其临床重要性正日益显现出来。早期使用利巴韦林（ribavirin）气雾剂吸入治疗呼吸道合胞病毒以及迅速处理发生的肺炎可减轻支气管破坏程度。肺炎的适当处理取决于病人的年龄、有无合并症、感染程度、感染源和可能的病原体（参见第 73 节）。

下述可防止引起支气管扩张症的肺部感染或损伤：存在 Ig 缺陷的 Ig 替代；早期确定并清除支气管内异物和局部支气管阻塞；治疗慢性鼻窦炎（参见第 86 节）；阻断和及时治疗吸入的感染性或毒性物质（参见第 73 节吸入性肺炎）。据报道，对特殊抗原激发后抗体产生明显障碍患者，Ig 替代可减少肺部感染次数并减轻其严重度。足量免疫球蛋白肌注可免除一段时间的感染。亦可静脉使用免疫球蛋白（IVIG），使血清 IgG 水平 $>500\text{mg/dl}$ 可减轻感染并改善肺功能。IVIG 不仅仅是被动提供抗体，尚可中和某些细菌介导的毒素，另外还可增强机体抗炎防御能力。IVIG 的剂量和次数须依病人情况而定（替代疗法的详细资料参见第 147 节的原发性和继发性免疫缺陷症）。采用有效的环境保护或防范措施以避免或减轻吸入有害气体或颗粒，包括香烟烟雾。当发生急性吸入性损伤时，迅速处理并发的感染及适当使用皮质激素可减轻炎症损害（参见第 75 节）。

治疗

治疗是针对感染、分泌物、气道阻塞和并发症（如咯血、低氧血症、呼吸衰竭和肺心病）。

治疗感染可采用包括抗生素、支气管扩张剂和理疗等方法，以改善支气管引流。痰中通常存在革兰氏阳性和阴性细菌（如肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌、莫氏或布氏卡拉汉菌、假单胞菌等）；厌氧菌通常位于支气管扩张的囊腔内。通常给予广谱抗生素（如氨苄青霉素，成人 $250\sim750\text{mg}$ ，口服，每 6 小时 1 次或儿童每天 $50\sim100\text{mg/kg}$ ，每 6~8 小时服 1 次，对较大儿童最大剂量为 $2\sim3\text{g/d}$ ，四环素仅用于成人， $250\sim500\text{mg}$ 口服，每 6 小时 1 次），直至脓痰消失，痰量减少，约需 1~2 周。甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲基异噁唑（TMP-SMZ） $320\text{mg}/1600\text{mg}$ 口服，每 12 小时 1 次，疗程 14 天，也可减少痰量，消除病原菌。对儿童，TMP-SMZ 每日 $6\text{mg}/30\text{mg}\sim12\text{mg}/60\text{mg/kg}$ ，分次每 12 小时服用，具体用量根据患儿体重和感染程度而定。四环素或甲氧苄氨嘧啶在体外能阻止气道对钠的吸收，从而对囊性纤维化病大有益处，因为在后者，据认为钠吸收增强与

其分泌物浓缩有关。新型大环内酯类抗生素，如克拉霉素或阿奇霉素或第二代头孢菌素亦可供选择。一旦出现感染复发征象（如痰量或痰脓性成分增加），即应重复使用抗生素。如果经常反复感染，可试用氨苄青霉素、羟氨苄青霉素或四环素作长期化疗预防，但效果常令人失望。据报道，严重病例采用大剂量羟氨苄青霉素（3g/d，口服，每日2次）所达到的血清及痰中浓度较等量氨苄青霉素为高。

预防性抗菌治疗可降低细菌负荷（某种程度上与痰的脓性及破坏性弹性蛋白酶的活性有关），但有关是采用长期持续治疗抑或间歇疗法，以及有关特殊治疗等方面尚无定论。采用短期治疗（1~2周），痰液脓性及弹性蛋白酶活性很快又回到治疗前水平。治疗的一个目的就是防止耐药微生物的产生以及易感极难消除的假单胞菌。长期治疗方案采用低剂量，或每月用药7~10天，间歇7~10天。氟喹诺酮类药物，如环丙沙星500~750mg，每日2次有效，可用以长期治疗，但常于2~3个治疗周期后出现耐药。对重症病例常用吸入或静脉用药，但耐药仍是难题。更换药物有助于避免在使用环丙沙星中易出现的肺炎球菌的早期耐药及持续存在。

对于支气管肺炎或严重的呼吸道感染，需根据革兰氏染色、培养和药敏试验结果选用抗生素作肠道外给药。头孢呋新750mg，每日3次静推，48~72小时后改为头孢呋新酯500mg，每日2次口服5天，疗效与羟氨苄青霉素1.2g，每日3次静脉使用继而625mg，每日3次口服相同。羟氨苄青霉素可渗入肺分泌物，尤其是存在活动性炎症时，但也可发生部分失活，这与 β -内酰胺酶水平有关。为覆盖支原体、军团菌和假单胞菌属，可使用大环内酯类加第三代头孢霉素（如头孢他定或头孢哌酮）及氨基糖苷类抗生素。如感染以假单胞菌为主时，也可使用哌拉西林或阿洛西林加氨基糖苷类抗生素（参见第153节）。

如结核分枝杆菌培养阳性，需根据病史和实验室检查给予适当的抗结核治疗。因MAIC常可寄生于支气管扩张症病人的肺内，因而抗结核治疗应限于高度怀疑或已确诊的病人（参见第157节）。经验性多药治疗MAIC包括克拉霉素500mg每日2次口服，乙胺丁醇每日25mg/kg口服，氯苯吩嗪每日200mg口服和链霉素每日10~12mg/kg肌注或丁胺卡那霉素12~15mg/kg每周3次肌注1~2个月，随后给予克拉霉素每日750mg口服，乙胺丁醇每日15mg/kg口服和氯苯吩嗪50~100mg，每日口服，3~24个月直至培养阴性持续12个月为止。更重要的是应根据药敏治疗。

支气管扩张症病人应戒烟，并避免其他刺激物，避免使用镇静剂或镇咳剂。对某些病人，经常作体位引流、拍击和震动胸部（参见第67节的体位引流）可促进痰液清除。

弥漫性慢性支气管炎常伴有支气管扩张症，应作相应处理（参见第68节慢性阻塞性肺疾病）。 β_2 -激动剂、茶碱以及皮质激素可减轻气流阻塞，促进纤毛清

除功能以及减轻炎症。如同时存在哮喘或变应性支气管肺曲菌病，皮质激素对减轻炎症反应特别有益。对极易对真菌致敏的幼儿，皮质激素可促进真菌的清除。少数变应性支气管肺曲菌病使用伊曲康唑每日 200~400mg 口服，可减少皮质激素的用量，降低血清 IgE 水平，增加气流流速，但抗真菌药物通常限于用于侵入性曲菌感染。

其他药物，如粘液溶解剂 N-乙酰半胱氨酸和重组人类脱氧核糖核酸酶 (rhDNase) 对某些病人有益，但对支气管扩张症本身无确切疗效。NSAID 类药物如消炎痛，曾试用于临床，虽然可轻度降低痰量，改变外周中性粒细胞功能，但痰液弹性蛋白酶和髓过氧化物酶水平并无下降，且支气管分泌物中生存的细菌量也无改变。

慢性低氧血症应作氧疗，尤其当病情稳定患者在吸入室内空气时 $\text{PaO}_2 < 55\text{mmHg}$ 时，或有肺动脉高压表现，或继发性红细胞增多症时。对有呼吸衰竭和肺心病者，治疗原则同其他慢性阻塞性气道疾病引起的呼吸衰竭和肺心病（参见第 68 节慢性阻塞性肺疾病）。尽可能避免作气管插管和机械通气治疗，因会造成咳嗽能力消失，而单靠吸引，可有排痰不充分引起感染进一步加重的危险。晚期囊性纤维化病和支气管扩张症病人可行肺移植手术。通常选择双肺移植（参见第 149 节）。急性呼吸功能失代偿的特殊处理参见第 66 节。

很少需要手术切除，但对经保守治疗仍反复发生肺炎和支气管感染，频繁咯血，而病变范围局限且稳定者，仍需考虑手术。对大咯血者作紧急肺切除或血管栓塞治疗（通常如支气管动脉）可挽救生命。

第 71 节 肺 不 张

肺不张指全肺或部分肺呈收缩和无气状态。

肺不张可能为急性或慢性，在慢性肺不张病变部位往往合并存在肺无气、感染、支气管扩张、组织破坏和纤维化。

病因学

成人急性或慢性肺不张的主要原因是支气管腔内阻塞，常见原因为粘稠支气管分泌液形成粘液栓、肿瘤、肉芽肿或异物。肺不张亦可由于支气管狭窄或扭曲，或由于肿大的淋巴结、肿瘤或血管瘤等外源性压迫支气管，或液体和气体（如胸腔积液和气胸）等外源性压迫肺组织而引起。表面活性物质是一种磷脂脂蛋白混合物，覆盖于肺泡表面，具有降低表面张力、维持肺泡稳定的作用。产生表面活性物质的肺泡细胞的损伤、血浆蛋白渗出、炎症介质的存在以及表面活性物质混有聚合纤维蛋白（见于透明膜形成过程中）等均可影响表面活性物质的产

生和作用。上述因素在氧中毒、肺水肿、成人和新生儿呼吸窘迫综合征（参见第67节和第260节）、肺栓塞（参见第72节）、全身麻醉或机械通气等情况下促使肺不张发生。

急性大面积肺不张常为手术后并发症，发生于上腹部手术、肺切除、体外循环心脏手术（与低温和静脉内心脏麻痹剂造成内皮细胞损伤有关）。大剂量阿片或镇静剂，以及麻醉期间高浓度氧吸入、敷料包扎过紧、腹胀以及身体不活动，使胸廓呼吸活动受限，横膈抬高，支气管粘稠分泌物积聚以及抑制咳嗽反射亦有利于肺不张发生。中枢神经系统抑制性疾病、胸廓异常、疼痛和肌肉痉挛和神经肌肉疾病可引起呼吸变浅，从而影响咳嗽和排痰，导致肺不张。糖尿病酮症酸中毒时的血液高渗性亦为致病因素，可能与气道分泌物粘稠增加、导致粘液嵌塞有关。

中叶综合征系一种慢性肺不张类型，往往系由于中叶支气管受周围淋巴结压迫或支气管内阻塞所引起。可发生急性肺炎且消退缓慢而不完全，但中叶综合征的支气管镜检查可无异常发现；肺不张的原因可用右中叶支气管狭长以及侧支通气无效来解释。支气管部分阻塞伴感染则导致慢性肺不张，并因分泌物引流不畅，最终导致慢性肺部炎症。

病理生理学

支气管突发阻塞后，周围肺泡内气体经肺泡毛细血管血液循环吸收，在数小时内形成肺无气状态和肺组织收缩。在无感染情况下，肺脏可完全收缩和萎陷。早期阶段，血液灌流经过无气的肺组织，结果造成动脉低氧血症。毛细血管和组织缺氧导致液体渗漏和肺水肿；肺泡腔内充满分泌物和细胞，使不张的肺不能完全萎陷。虽然未受损害的周围肺组织膨胀可部分代偿肺容积的缩小，但在大面积肺不张时，还有横膈抬高、胸壁扁平、心脏和纵隔移向患侧。

多种刺激可影响呼吸中枢和大脑皮层而产生气急。当大面积肺不张引起 PaO_2 明显降低时，这种刺激则来自化学感受器；当肺内气体减少，肺顺应性降低（僵硬），呼吸功增加时，刺激则来自肺和呼吸肌感受器。在肺不张发生的最初24小时或以后， PaO_2 可有所改善，可能因为不张部位血流减少。由于其余正常肺实质换气增加，因此 PaCO_2 往往正常或有所降低。

如果支气管阻塞得以缓解，气体重新进入病变部位，并发的感染消散，肺组织最终可恢复正常。恢复时间则取决于感染程度。如果阻塞持续且存在感染，则局部无气和无血流可导致纤维化和支气管扩张。

即使没有气道阻塞，但肺泡表面张力改变，肺泡容积缩小，以及气道-胸腔压力关系的改变，均可引起局部换气不足和小范围片状肺不张或弥漫性微小肺不张，造成轻至重度气体交换障碍。加速性肺不张发生于军事飞行员，因为当高加速压力时使下垂气道持续关闭，肺泡内存留的气体被吸收而发生肺不张。

症状和体征

症状和体征取决于支气管阻塞发生的速度、病变肺组织的范围以及是否存在感染。迅速发生阻塞的大面积肺不张，尤其伴有感染者，可引起患侧胸痛，突发呼吸困难和发绀，血压下降，心动过速，体温升高，有时出现休克。胸部检查示病变部位叩诊呈浊音至实音，呼吸音减弱或消失。病变部位胸廓活动减弱或消失，气管和心脏移向患侧。缓慢发展的肺不张可能无症状或仅引起轻微肺部症状。

中叶综合征亦常无症状，虽然由于右下叶或中叶支气管刺激可引起剧烈刺激性干咳。常可发生急性肺炎且消散延迟和不完全。胸部体检示右中叶叩诊浊音，呼吸音降低或消失，体检也可正常。

弥漫性微小肺不张可引起呼吸困难、浅速呼吸、动脉低氧血症、肺顺应性降低，常是氧中毒、成人和新生儿呼吸窘迫综合征的一种早期表现。胸部听诊可正常，或闻及捻发音、干啰音或哮鸣音。其他表现取决于急性肺损伤的原因；血液动力学、代谢紊乱和脏器衰竭的严重度。

诊断

通常根据临床表现和 X 线征象作诊断。X 线征象为肺容积缩小（表现为肋间隙变狭，横膈升高，气管、心脏和纵隔移向患侧，未累及的肺过度膨胀）以及肺组织实变和无气。如果病变仅限于一个肺段则阴影呈三角形，顶端指向肺门。小面积的肺不张由于周围肺组织膨胀，使该肺不张呈盘状表现，大多见于下叶亚段肺不张。当整个肺叶受累（肺叶不张），因肺叶无气，叶间裂移位，由于支气管、血管和淋巴管聚拢，使肺叶密度增高，确切的 X 线表现取决于哪一叶肺受累，以及其他肺组织对肺容积缩小的代偿。后前位和侧位胸片有助于诊断。

不论病人年龄大小，均需寻找阻塞原因。借纤维支气管镜检查，可以见到支气管段和亚段分支。CT 可帮助澄清发生肺不张的原因。有经验的医生能够鉴别肺不张是由于支气管内堵塞或由于液体或气体引起的压迫性肺不张，以及慢性炎症引起的瘢痕收缩性肺不张。

中叶综合征的诊断通常根据 X 线特征性表现：后前位胸片示有心缘模糊，侧位片示自后心缘向前胸壁走行的三角型或矩形阴影。

弥漫性微小肺不张在早期常难为 X 线发现。随着病情发展逐渐发展为斑片状或弥漫性网状结节状阴影，随后为肺水肿样阴影，最终在重症病例表现为双侧肺透亮度降低。

圆形肺不张或称“褶皱肺”系较少见的外周型肺叶萎陷，常被误诊为肿瘤。通常为石棉病引起的胸膜病变的并发症，也可由其他胸膜肺疾病引起。特征性 X 线表现可与肿瘤鉴别：肺部阴影呈圆形，直接位于胸膜下，与胸膜之间呈锐角，并常有一“慧尾”形状延伸向肺门，可能系进入肺不张区的受压血管和支气管影。CT 扫描提高诊断可靠性，使绝大多数病例避免作诊断性剖胸。针刺活检通常对诊断无帮助，但当无法鉴别圆形肺不张或胸膜下肿瘤时，可作针刺活检。大

量胸腔积液亦可引起呼吸困难、发绀、衰弱、病变部位叩诊实音和呼吸音消失，但心脏和纵隔移向健侧，且无胸壁塌陷，可与大范围肺不张鉴别。自发性气胸可产生类似症状，但叩诊呈鼓音，心脏和纵隔移向健侧，胸部X线检查见胸腔内气体，这些均有诊断价值。

预防

急性大范围肺不张是可以预防的。因为原有的慢性支气管炎，大量吸烟增加术后肺不张的危险性，故应鼓励术前停止吸烟，并采取增强支气管清除措施（参见第68节和第65节）。避免使用长效麻醉剂，术后亦应少用止痛剂，因为此类药物抑制咳嗽反射。麻醉结束时宜向肺部充入空气和氧的混合气体，因为氮气的缓慢吸收可提高肺泡的稳定性。鼓励病人每小时翻身一次，并鼓励咳嗽和作深呼吸；早期活动甚为重要。采取综合措施最为有效，包括鼓励咳嗽和深呼吸、吸入气雾支气管舒张剂、雾化吸入水或生理盐水使分泌物液化并易于排除，必要时作支气管吸引。粘液溶解剂在预防和治疗肺不张中的价值尚不肯定。使用间歇正压呼吸和激励肺量计（incentive spirometry）后者采用一种简单装置，可使最大呼气维持3~5秒。也可使用各种理疗（拍击、震动、体位引流和深呼吸）措施。各种理疗方法必须使用得当，配以常规措施才能取得效果。术后胸部拍击如果增加疼痛和肌肉撕裂，则反而增加发生肺不张的危险。其他预防性措施包括对进行机械通气病人使用呼气末正压（PEEP，通常维持气道压力在5~15cmH₂O）和持续性气道正压（CPAP），后者可通过封闭的面罩或鼻罩实施，或每1~2小时间歇使用5~10分钟。

因使用大剂量镇静剂、胸廓畸形、神经肌肉衰弱或麻痹或中枢神经病变引起换气不足、呼吸变浅的病人，以及长期使用机械通气治疗者特别容易并发肺不张。

治疗

急性肺不张 应消除造成急性肺不张（包括手术后急性大范围肺不张）的病因。如怀疑为机械性阻塞，咳嗽、吸引或24小时积极的呼吸和物理治疗措施（包括PEEP或CPAP）可缓解病情。如上述措施无效，或病人不能配合作上述治疗措施，即应作纤维支气管镜检查（参见第65节）。如果确定为支气管阻塞，应针对阻塞和通常伴有的感染进行处理。通常可借支气管镜清除粘液栓或稠厚分泌物，使不张的肺得以重新充气。不过前述积极的胸部理疗和其他措施仍需继续进行。如疑为异物吸入，应立即作支气管镜检查，而摘取异物可能需采用硬质支气管镜。

确诊为肺不张的病人应采取使患侧处于最高位的体位，以有利引流（体位引流）；进行适当物理治疗；以及鼓励咳嗽。应鼓励病人继续翻身和作深呼吸。经常（每1~2小时）指导使用IPPB或肺量计以保证深呼吸。

如果肺不张发生于医院外以及怀疑有感染，则开始时即应经验性给予广谱抗

生素（如氨苄青霉素 500mg 口服，或 1.0g 注射，每 6 小时 1 次；儿童可按每日 50~100mg/kg 体重，每 6~8 小时用药 1 次）。如系住院病人，且病情严重，则应根据该医院常见病原菌和药敏检测（参见第 153 节）给予抗生素治疗。

对老年人以及严重肾脏或肝脏损害的病人，抗生素的剂量需加以调整。如果随后从痰液或支气管分泌液中分离出具体致病菌，则可据以调整所用抗生素。

反复发生肺不张者（如因神经肌肉病），试作压力为 5~15cmH₂O 的经鼻罩或面罩 CPAP，或对行机械通气者作 PEEP，可能有益。

如有可能，应去除肺损伤原因，持续给氧以及纠正其他引起病理生理改变的血液动力学和代谢紊乱。根据肺不张的严重度，治疗常包括给氧、CPAP 或加 PEEP 的机械通气，辅以补液营养和抗生素治疗。采用肺表面活性物质治疗，可挽救部分新生儿的生命。通过测定羊水中表面活性物质评估胎儿肺成熟期有促于高危胎儿和新生儿的处理。

慢性肺不张 肺不张持续愈久，则发生破坏性、纤维性和支气管扩张病变的可能性愈大。因为不论何种原因造成肺不张，往往均发生感染，故当痰量增多和变脓性时，均应给予广谱抗生素治疗，如氨苄青霉素或四环素或根据涂片革兰氏染色和培养结果选用其他抗生素。有反复严重呼吸道感染或反复咯血者应考虑对不张的肺叶或肺段作手术切除。肿瘤引起的肺不张应根据细胞类型和病变范围、病人的全身情况以及肺功能，综合考虑采用手术、放射治疗或化学治疗以缓解阻塞。经正确选择的病例，用激光治疗可有效地减轻气管内病灶引起的阻塞。

第 72 节 肺 栓 塞

（血栓栓塞）

肺栓塞指血凝块突然堵塞肺动脉，引起相应肺实质血液供应受阻。

病因学和发病机制

最常见的肺栓塞（PE）类型是形成于下肢或盆腔静脉的血栓（参见第 28 节）。大部分引起严重血流动力学障碍的血栓形成于髂股静脉，或由腓静脉血栓播散而来。血栓栓塞起源于上肢静脉或右心房者较少见。

血栓一旦进入静脉循环，约 65% 可分布于两肺，20% 分布于右肺，10% 分布于左肺，双肺下叶受累的机会为上叶的 4 倍。大部分血栓栓塞位于较大或中等（弹性或肌性）肺动脉内，达到较小动脉者不到 35%。

骨折后脂肪栓和羊水栓塞更罕见，其血管阻塞的主要部位是肺微循环（小动脉和毛细血管，而非肺动脉），促成成人呼吸窘迫综合征（参见第67节）。空气和气体栓塞参见第129节和第285节。

急性肺栓塞是一动态过程。血栓进入血内即刻开始溶解。在无基础心肺疾病情况下，血栓可在数周内完全溶解；有时，即使很大的血栓也可在数天内溶解。随着肺循环改善，生理学改变可在数小时或数天内减轻。然而，大块血栓在尚未形成梗塞之前，可在数分钟或数小时内引起死亡。偶尔，血栓可在数月或数年内反复发生，形成进行性肺动脉阻塞和慢性肺动脉高压、气急加重和肺心病。

静脉血栓形成的发病机制参见第212节。那些有某种血液系统疾病、活动少以及行髋骨手术或膝关节置换术患者，其静脉血栓形成危险性增加，但许多病人却发现不了任何易感因素。

病理生理学

肺栓塞后的病理生理学改变涉及肺血流动力学、气体交换和呼吸动力学等方面。心肺功能变化的程度取决于肺动脉阻塞的程度，根据阻塞动脉的栓子的大小、数目和部位而异，亦取决于病人原有心肺功能状态。生理改变包括伴右心室衰竭和休克的肺动脉高压，伴气促和过度通气的呼吸困难，动脉低氧血症和肺梗塞。

肺动脉高压系肺血管阻力增加的结果。随后右心室必须通过产生更高的肺动脉压以维持正常的心搏量。尽管PE后均可引起某种程度的肺动脉高压，对于原来正常的肺脏，只有在肺动脉分支阻塞面积超过30%~50%时，才会出现明显肺动脉高压（ $>25\text{mmHg}$ 平均压）。而原有心肺疾病者则肺动脉高压可以剧增，如二尖瓣狭窄或COPD。

急性肺栓塞时肺动脉收缩压可增高至 100mmHg ，但是同样程度的肺血管栓塞可因出现明显三尖瓣反流，肺动脉压升高程度可较轻，仅达 $70\sim80\text{mmHg}$ 。原有心肺疾病者较无心肺疾病者肺动脉收缩压可更明显增高。

血管阻力增加的主要机制是血栓堵塞肺动脉，使肺血管床总截面积减少。肺血管痉挛似乎起着确切但为继发性的作用。血管痉挛的原因部分是由于低氧血症，使聚集于血栓上的血小板释放血清素。亦可能由于其他激素类物质，包括前列腺素类。

如果肺血管阻力急剧增高，右心室不能产生足够的收缩力以维持正常心排量，则出现低血压、中心静脉压和右心房平均压增高。在原来没有心肺疾病者，这种情况仅发生于大面积栓塞、肺血管床受阻至少50%，而通常达75%以上时才会出现。严重低血压和休克者，平均中心静脉压往往随之降低。

栓塞发生后均会出现呼吸急促，常伴有呼吸困难。其发生可能系由于肺泡间隙肿胀刺激位于肺泡毛细血管膜上的毛细血管旁受体所引起。此种刺激增强迷走神经传入活性，进一步刺激延髓呼吸神经元，随之发生肺泡过度通气，表现为 PaCO_2 降低。

肺动脉阻塞后, 该部位肺组织仍能通气, 但无血液灌流, 形成“无效通气”(PE 的生理特征), 导致进一步的过度通气状态。

栓塞发生后数小时内肺泡表面活性物质耗竭, 结果肺容积和肺顺应性降低。PE 后继发性肺不张或肺梗死使肺容积缩小, 在胸部 X 线上表现为横膈升高。

肺容积缩小以及可能有的气道低 PaCO_2 可引起支气管痉挛, 导致呼气哮喘。肝素能缓解支气管痉挛, 表现为用药后最大呼气流速增加。肺呼吸力学的改变通常为暂时性且属轻度, 因此在持续呼吸困难的发病机制中可能并不重要, 但极可能导致动脉低氧血症。

动脉低氧血症常伴动脉血氧饱和度降低 ($\text{SaO}_2 \leq 94\% \sim 85\%$), 但 SaO_2 亦可能正常。低氧血症是由于非栓塞部位的部分性或完全肺不张区域形成右-左分流。特征为借自主呼吸或呼吸机正压通气作深呼吸可使肺不张得到部分纠正。

通气/灌注(\dot{V}/\dot{Q})失衡亦可引起低氧血症。 \dot{V}/\dot{Q} 失衡和肺不张的机制尚未完全确定。大范围栓塞时严重低氧血症可能系因右心房高压, 引起血流经未闭卵圆孔通过, 形成右-左分流。如果静脉血氧分压低, 亦可造成动脉低氧血症的发生。

肺梗死 (PI) 为肺实质的出血性实变 (常伴随有坏死)。大多数肺栓塞并不产生肺梗死。如果支气管循环未被累及并处于正常状态, 极少会发生肺梗死 (占 10% 病例), 因为尽管肺动脉阻塞, 但来自支气管动脉的侧支循环可保持肺组织的存活。但是原有肺循环异常者容易发生肺梗死。肺梗死有时可发生于肺动脉本身形成的血栓, 同样可发生于有严重肺动脉高压的先天性心脏病或血液疾病 (如镰状细胞贫血)。肺梗死可通过吸收和纤维化而愈合, 最后留下条状瘢痕, 或可完全吸收, 肺组织恢复正常 (不完全梗死)。

症状和体征

肺栓塞的临床表现无特征性, 症状的频度和程度很不一致, 取决于肺血管阻塞的范围、原有心肺功能状态以及是否发展为 PI。小的血栓栓塞可能无症状。栓塞的症状往往在数分钟内突然出现, 而梗死的表现则需数小时。症状常持续数天, 取决于血凝块溶解的速度和其他因素, 但症状通常逐日减轻。慢性、复发性栓塞的病人可在数周、数月或数年内逐渐出现慢性肺心病的症状和体征。无梗死的肺栓塞可引起呼吸困难。气促为持续性, 常为显著的特征。亦可表现为明显的焦虑不安。

严重肺动脉高压可引起胸骨后不适, 可能因肺动脉扩张或由于心肌缺血所引起。可出现肺动脉区第二心音亢进或主动脉和肺动脉区第二心音增宽, 但在吸气相减弱。如为大块 PE, 可产生急性右心室功能不全, 伴颈静脉怒张、右心室抬举性搏动、室性前期 (S_4) 或舒张初期 (S_3) 奔马律, 有时伴有低血压和周围血管收缩。部分病人表现为头晕、晕厥发作、抽搐和神经系统症状, 提示暂时性心输出量降低及继发性脑缺血。发绀通常仅见于大范围栓塞者。位于外周肺的小栓塞虽可引起梗死, 但不引起肺动脉高压。

无肺梗死者肺部体检通常正常。有时听到哮鸣音，尤其原有心、肺疾病者更为明显。

肺梗死的其他表现包括咳嗽、咯血、胸痛、发热及肺实变或胸腔积液体征，可能有胸膜摩擦音。

诊断和鉴别诊断

若无特殊检查方法，肺栓塞伴有或不伴有肺梗死的诊断往往都很困难，其中最重要的检查方法是放射核素灌注肺扫描和肺动脉造影。大范围肺栓塞的鉴别诊断包括败血症、休克、急性心肌梗死和心包填塞。若不发生肺梗死，因为缺少客观的肺部体征，病人的症状和体征往往被认为是焦虑和过度通气所引起。若发生肺梗死则鉴别诊断包括肺炎、肺不张、心力衰竭和心包炎。临床症状和体征可提示诊断。确定诊断的系统检查方法如下。

无肺梗死者胸部X线可正常或栓塞区域的肺血管纹理减少。肺梗死者胸部X线常表现为肺外周浸润性病灶，常涉及肋膈角，患侧横膈升高和胸腔积液。肺门部肺动脉、上腔静脉和奇静脉扩张，提示肺动脉高压和右心室劳损。由于ECG变化通常为暂时性，所以连续追踪检查对诊断有帮助，并可排除急性心肌梗死。肺栓塞常见的心电图变化包括肺性P波、右束支传导阻滞、电轴右偏和室上性心律不齐。

血清酶检查缺乏敏感性和特异性，对诊断帮助不大。急性肺栓塞和肺梗死者出现血清LDH升高，胆红素升高和ACT正常的三联征者<15%。肺梗死者LDH升高多达85%，但缺乏特异性，亦可发生于心力衰竭、休克、妊娠、肾脏和肝脏疾病、贫血、肺炎、肿瘤和手术后。不论是否发生肺梗死，肺栓塞后血纤维蛋白降解产物（如D-二聚物）往往增多。但因常有假阳性，其特异性较低，且其水平升高尚见于术后等其他情况。由于资料有限，使用D-二聚物检查时应慎重。一些作者提出，当临床可能性较小时，正常D-二聚物水平提示不存在血栓栓塞性疾病可能性增加。

肺灌注扫描采用^{99m}Tc标记可生物降解的20~50μm白蛋白微粒作静脉注射。此类微粒最终聚集于两肺毛细血管前小动脉。除非心、肺部位有右-左分流，否则几乎100%的颗粒都滞留在肺内。在正常情况下，这些颗粒的区域分布相当均匀，但亦取决于注药时病人的体位和肺血流分布。当病人取坐位注射时，测得的放射活性在肺底部最强，自肺尖部逐渐减弱，反映肺灌注的重力作用。肺灌注缺陷表现为放射活性减弱或消失，可见于血管阻塞、肺受液体挤压、肺部肿块以及引起肺动静脉高压的各种原因，或肺实质缺损，如肺气肿。任何导致肺静脉压升高的病变均可造成肺血流重新分布，如心力衰竭、二尖瓣病变或静脉阻塞性疾病。此时肺底部未见放射活性浓度，而出现灌注缺损可以并非由于肺栓塞所引起。

肺扫描正常可相当准确地排除威胁生命的肺栓塞。相反，一处或多处楔形扫

描缺损，尤其呈肺段、叶分布，高度提示血管阻塞。急性气道疾病，包括哮喘和 COPD 可以产生灶性灌注缺损，但往往伴有相应的肺通气扫描缺损，而在肺栓塞则无此表现。

当难于鉴别肺栓塞和 COPD 时，作¹³³Xe 肺通气扫描有帮助。吸入的放射性气体随呼吸分布。急性肺栓塞者病变区有大片灌注缺损而通气扫描相对正常，出现 \dot{V}/Q 失衡。肺实质病变部位（如大叶肺炎）通常显示同时存在灌注和通气异常（ \dot{V}/Q 同步异常），表现为通气排出延迟和放射性气体滞留。 \dot{V}/Q 同步异常者亦发生于肺水肿，偶亦见于肺栓塞，尤其是在发病后 >24 小时作扫描检查。

肺扫描的结果虽然通常提示发生不同程度肺栓塞的可能性，但是判断应小心。如果肺扫描完全正常，实际上可排除肺栓塞的诊断；若分类为高度可能则诊断敏感性达 90%。事实上，虽然所有 PE 患者可有异常扫描，但其中仅 <50% 被定为高度可能。临床判断有助于决定是否行肺动脉造影。

肺动脉造影检查可发现血栓，是最具确诊价值的检查。对未能确诊而急需解决者应作此项检查。诊断肺栓塞的两项主要标准是肺动脉分支的动脉内充盈缺损和完全阻塞（突然截断）。其他较常见的表现包括肺动脉分支部分阻塞、狭窄，近端管腔增大而远端管腔缩小，区域性血流量减少，以及在动脉显影后期（静脉相）动脉近端部分造影剂持续滞留。但这些表现的诊断价值较前述两项为差。存在动脉阻塞的肺段，出现或不出现造影剂充盈静脉的时间延迟。

其他确定是否存在髂股静脉栓塞性疾病的诊断性检查，有助于肺栓塞的诊断，尤其是经抗凝治疗后仍有复发栓塞征象者或抗凝治疗有禁忌而需考虑下腔静脉阻断手术者。多普勒超声检查、体积描记器检查和静脉造影检查可参见第 212 节静脉血栓的诊断部分。

预后

首次发生血栓栓塞的病死率很不一致，取决于栓塞的范围和病人原来的心肺功能状态。有明显心肺功能障碍者严重栓塞后的死亡机率高（可能 >25%）。原来心肺功能正常者大多不致死亡，除非肺血管床的阻塞超过 50%。首次发生的致命性栓塞常在 1~2 小时内死亡。

未经治疗病人反复栓塞的机会约达 50%；其中多达半数可能死亡。抗凝治疗可使复发率降至约 5%；其中约 20% 可能死亡。

预防

鉴于治疗上诸多限制，预防 PE 极为重要。预防措施的选择及其强度依据易造成静脉血流瘀滞和血栓栓塞的临床因素而定（表 72-1）。

静脉血栓栓塞的预防治疗包括低剂量未分馏肝素（LDUH），低分子量肝素（LMWH），右旋糖酐注射，华法林，间歇性气囊压迫（IPC）和逐步加压弹性袜。阿司匹林对一般手术病人无预防静脉血栓栓塞作用。

通常认为小剂量肝素注射用于各种选择性外科大手术者可减低深静脉（腓

肠)血栓形成和肺栓塞的发病率。在血浓度达治疗有效量的 1/5 (预防血栓扩散) 时, 肝素足以充分激活抗凝血酶Ⅲ以抑制因子 X_a, 后者为凝血序列过程早期阶段使凝血酶原转换为凝血酶所必需的物质。因此能防止启动血凝块形成, 但是一旦因子 X_a 已被激活, 凝血过程已经开始, 再用肝素则无效。

表 72-1 静脉血栓栓塞的危险因素

老年
长时期不活动
瘫痪
妊娠
既往曾发生静脉血栓栓塞
肥胖
心房颤动
心力衰竭
心肌梗死
脑卒中
骨盆、髌骨或小腿骨折
大手术
高凝状态, 如
抗凝血酶Ⅳ、C 蛋白或 S 蛋白缺乏症; 纤维蛋白溶酶原活化异常; 存在抗心脂抗体和狼疮抗凝素; 真性红细胞增多症; 粘滞性过高综合征; 凝血因子 V 异常 (Leiden 突变) 和高胱氨酸血症

LDUH 和 LMWH 采用皮下注射且不需实验室监测。尽管安慰剂对照随机试验显示上述用法并不会明显增加大出血; 但上述两种药物均可增加伤口出血的发生率。LDUH 可在术前 2 小时 5000u 皮下注射, 以后每 8~12 小时注射 1 次, 连用 7~10 天或直至病人完全恢复活动。在 LMWH 制剂中, dalteparin (抗因子 X_a IU) 可予 2500u, 每日 1 次, 依诺肝素 (enoxaparin) 通常为 30mg, 每日 2 次。

适当剂量的华法林可防止深静脉血栓 (DVT)。华法林可采用 2mg/d 固定剂量, 或剂量调整以轻度延长凝血酶时间 (INR1.5~2.0) 为准。

IPC 装置可对小腿或同时对小腿和大腿进行周期性外源性压迫。在降低普外科手术 DVT 发生率方面, 其疗效约相当于使用 LDUH, 但 IPC 却不足以降低髌骨或膝关节手术的 DVT 发生率。

逐步加压弹性袜可降低 DVT 发生率, 但对近端 DVT 和 PE 的预防作用却不确定。然而, 逐步加压弹性袜与其他预防措施联合应用要比单用一种措施能更好地防止静脉血栓栓塞。

对静脉血栓栓塞发生率较高的某些情况, 如髌骨骨折和下肢矫形手术, 应特别重视预防措施 (表 72-2)。LDUH 和阿司匹林均不足以预防髌骨骨折手术或膝关节置换术时可能发生的静脉血栓栓塞。推荐使用 LMWH 或适当剂量的华法林。如使用 LMWH 可降低全膝关节置换术的静脉血栓栓塞危险性, IPC 也有类似作用, 对同时有多种临床危险因素的病人, 应考虑联合使用 LMWH 和 IPC。

对矫形手术,术前即应开始治疗且应持续至术后 7~10 天。对同时具有静脉血栓栓塞和出血高危性的病人,可选择置入过滤器阻断下腔静脉。

表 72-2 手术病人肺栓塞的危险性

危险性	手术情况	预防措施
低度	小于 40 岁病人非复杂性小手术,无临床危险因素	除了早活动,无特殊预防措施
中度	40 岁以上病人大手术,无其他临床危险因素	弹性袜,LDUH (每 12 小时 1 次)或 IPC
高度	40 岁以上病人大手术,伴其他临床危险因素或 MI	LDUH (每 8 小时 1 次),LMWH 或 IPC 加弹性袜
极高度	40 岁以上病人大手术,既往有静脉血栓栓塞或伴恶性疾病	IPC 加早期使用 LDUH (每 8 小时 1 次),LMWH 或适当剂量华法林

LDUH = 低剂量未分馏肝素; IPC = 间隙性气囊加压; LMWH = 低分子量肝素

选择性神经外科手术,急性脊髓索损伤和多发性创伤的静脉血栓的发生率亦较高,由于担心颅内出血,曾采用物理方法 (IPC, 弹性袜),但仍可选择使用 LMWH。对高危病人,联合使用 IPC 和 LMWH 的疗效优于单独使用上述方法中的任何一种。有限的证据支持对脊髓索损伤或多发性创伤的病人联合使用 IPC、弹性袜和 LMWH。每一位高危病人均有必要行下腔静脉阻断。

提示需预防的最常见病变为 MI 和缺血样脑卒中。对 MI 病人,LDUH 有效,当禁忌使用抗凝剂时,可给予 IPC 和/或弹性袜。LDUH 或 LMWH 可用于脑卒中病人。IPC 和/或弹性袜也有效果。

对其他一些疾病推荐的方案包括:心衰病人给予 LDUH;转移性乳腺癌病人给予适当剂量华法林 (INR1.3~1.9);有颅内静脉置管的肿瘤病人给予华法林每日 1mg。

治疗

血栓栓塞初期 治疗属支持性。若胸痛严重可使用止痛剂。虽然焦虑往往很明显,但宜慎用镇静剂,尤其是巴比妥酸盐类制剂。如果出现低氧血症 ($\text{PaO}_2 < 60 \sim 65 \text{ mmHg}$),尤其有心排出量降低者,应作氧疗。可作持续吸氧,通常采用面罩或导管,吸入氧浓度应能使 PaO_2 和 SaO_2 升至正常 ($85 \sim 95 \text{ mmHg}$ 和 $95\% \sim 98\%$) 或尽可能接近正常水平 ($\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ mmHg}$)。

临床表现提示肺动脉高压和急性肺心病者,尤其正在进行诊断性检查 (如肺扫描或肺动脉造影) 期间,使用 β -肾上腺素能激动剂有助于维持组织灌流,因为此类药物有肺血管扩张和强心作用。可用异丙肾上腺素 $2 \sim 4 \text{ mg/L}$ 加于 5% 葡萄糖溶液作持续滴注,在连续 ECG 监护下,使滴注速度调整到能维持收缩压 $90 \sim 100 \text{ mmHg}$ 。多巴胺和去甲肾上腺素亦成功地用于治疗肺栓塞并发低血压。适当药物治疗可有效地消除和防止室上性心动过速 (参见第 205 节)。在急性低氧血

症期应避免使用洋地黄，除非有绝对需要（如严重心率不齐或心力衰竭）。洋地黄作静脉注射开始时需用小剂量（地高辛 0.25~0.5mg）。对怀疑急性肺心病引起血流动力学障碍者，应通过连续动脉血气和血流动力学参数的测定观察治疗反应。可采用血流导向的气囊（Swan-Ganz）导管测定肺动脉压和楔压，以及混合静脉血氧饱和度和/或血氧含量，并对心输出量作热稀释法测定。

大范围肺栓塞后尤其是伴有低血压者，或栓塞范围虽不广泛，但有心肺疾病伴有低血压者，可考虑肺栓塞切除术和溶栓治疗。

溶栓治疗目前已作为栓塞切除术的替代疗法，适用于大范围肺栓塞而不并发低血压，或用中量血管加压药能维持收缩压在 90~100mmHg 者。链激酶、尿激酶和组织血浆酶激活剂（TPA）能增强血浆酶原转换成血浆酶，并增强活化纤维蛋白溶解酶，溶栓治疗的禁忌证包括颅内疾病，脑卒中未超过 2 个月，任何部位的活动性出血，原有出血性素质（如肝或肾功能障碍），妊娠，严重或进行性高血压（舒张压 > 110mmHg），10 天内曾作手术，后者是溶栓治疗的主要限制。

如果病人已使用肝素，在开始纤维蛋白溶解治疗前，应使部分促凝血酶时间降至正常对照的 2 倍以下。事先用琥珀酸钠氢化可的松 100mg，静脉注射，然后每 12 小时重复注射 1 次，可减轻链激酶的过敏和发热反应。在测定纤维蛋白原和凝血酶时间的基值后，缓慢静脉注射链激酶 25 万 u（30 分钟以上），继而持续输注 10 万 u/h，连续 24 小时治疗。经 3~4 小时后，纤维蛋白原水平应接近正常对照，而 APTT、凝血酶时间、或优球蛋白溶解时间延长，提示纤维蛋白溶解。如果不出现明显变化，表明病人对链激酶耐药，需用其他溶栓治疗。尿激酶首次剂量为 4400u/kg，静脉注射 10 分钟以上，随后以每小时 4400u/kg 连续滴注 12 小时。TPA 可用 50mg/h 静脉滴注 2 小时。如果重复动脉造影未见血块溶解，且亦无出血性并发症影响进一步治疗，则可在随后 4 小时加用 40mg（10mg/h）。输入溶栓剂后，APTT 值应降至正常基线值的 1.5~2.5 倍，然后再开始无负荷剂量的肝素维持性输注。所有接受溶栓治疗者出血危险性均增加，尤其是近期手术伤口，注射部位，有创性操作部位和消化道出血。因此宜避免有创性操作。常需要加压包扎以阻止渗血；严重出血则需停止溶栓剂，并给予冷冻或新鲜血浆。此外即刻用氨基乙酸 5mg 静脉注射，然后以 1g/h 维持滴注可有效地逆转纤维蛋白溶解状态。

肺栓塞切除术适用于大范围肺栓塞发生后，收缩血压 ≤ 90 mmHg，排尿量 ≤ 20 ml/L 和 $\text{PaO}_2 \leq 60$ mmHg 持续达 1 小时。应在栓子切除前作血管造影，以证实肺栓塞的诊断，并继以下腔静脉阻断和静脉注射肝素治疗。大范围肺栓塞造成心跳骤停通常的复苏措施往往无效，因为肺脏的血流受阻塞。在此情况下，在肺栓子切除术前，紧急进行部分（股静动脉）旁路手术，可挽救生命。

采用过滤器的下腔静脉部分阻断手术在下述情况时应予考虑：抗凝治疗禁忌者；虽已进行足量的抗凝治疗，但仍反复出现栓子；脓毒性盆腔血栓性静脉炎，

经抗生素和肝素治疗无效，以及配合肺栓塞切除治疗。过滤器通过导管经颈内或肾静脉导入。下腔静脉阻断的最合适部位为肾静脉入口的紧下方。接受腔静脉阻断治疗者，在处理深静脉栓塞后，需抗凝治疗至少6个月。

防止进一步血栓形成和栓塞 继续治疗的重点是防止血栓进一步发展和栓塞形成。可用肝素作静脉注射，4~6小时1次，或用输液泵作连续静脉滴注。但是出血性疾病或有活动性出血部位均为肝素治疗的绝对禁忌证；脓毒性栓塞通常亦为禁忌证。有证据表明，肝素持续滴注可减少出血性并发症，因为避免间歇性静注引起的肝素血浓度出现高峰和低谷。

快速静注肝素负荷剂量（100u/kg）后，如果采用间歇给药方法，则肝素的剂量需能维持部分促凝血酶原激酶时间（APTT）达对照值的1.5~2倍。最初24小时内达到治疗作用的APTT非常关键，否则静脉血栓栓塞的复发率高。开始治疗后，可每4小时复查APTT。可追加肝素静注以达到足够的APTT，随后调整静滴滴速（表72-3）。如采用持续滴注，则维持剂量通常为每小时10~15u/kg。一旦持续滴注达到治疗水平，需每日1~2次复查APTT。

表 72-3 静脉使用肝素的调节

APTT (秒)	静滴滴速调节 (ml/h)*	追加用药间歇†
≤45	+6	
46~54	+3	
55~85	0	
86~110	-3	停用肝素达1小时
>110	-6	停用肝素达1小时

* 肝素浓度 = 40u/ml，通常为20000u加入500ml液体中。

† 一般情况下，调整用药后每4~6小时重复检查APTT。

APTT = 部分促凝血酶原凝酶时间

可在肝素治疗的第一天开始口服华法林。口服华法林与肝素注射可重叠5~7天直到INR达治疗范围7天以待华法林起作用。第一天口服华法林10mg，随后调整每日剂量，以保持凝血酶原时间在正常对照的2.0~3.0倍范围内。老年人对华法林高度敏感。

抗凝治疗的疗程需根据病情个别调整。对于病因明确且属可逆性者（如手术后），抗凝治疗可在2~3个月后停止。否则，抗凝治疗可根据经验维持3~6个月。对慢性疾病有血栓栓塞高发因素者需要考虑长期抗凝治疗。

抗凝治疗的并发症 使用抗凝剂治疗者易发生出血并发症，有些可能很严重。应用抗凝剂者不应同时使用含阿司匹林或其他NSAID类药物，因为这类药物会进一步损害凝血机制。许多药物的相互作用会增强或减弱口服抗凝剂的作用，其作用机制各异。例如，减少维生素K在肠道内合成的药物，或干扰正常

血凝其他成分的药物，干扰抗凝剂吸收或蛋白结合的药物，以及增加或减低其在肝脏代谢的药物，都可以改变华法林的药代动力学和药效学。这些药物间相互作用的方向和程度并非完全可以预测，当病人口服抗凝剂已趋稳定时，从联合治疗方案中增加或减少任何药物均应小心，并更多进行凝血酶原时间测定。此外，应提醒病人不要采用非处方药物或其他医生开出的药物，除非已与原来诊治的医生取得联系。

抗凝治疗的其他并发症包括轻度出血表现（注射部位瘀斑、镜下血尿、牙龈出血），通常可借停止下一剂量肝素并减少以后用量加以控制。如发生大量出血，则需使用鱼精蛋白以对抗肝素的抗凝作用。鱼精蛋白能与肝素结合形成无活性复合物。鱼精蛋白 50mg (5ml) 用 0.9% 氯化钠溶液 20ml 稀释作静脉注射，注射时间应超过 10 分钟（注意：快速注射会引起低血压、呼吸困难和心动过缓）。该剂量可以中和肝素的 5000u，通常足以对抗肝素化过度。由于其具抗凝作用，故不宜在短时间内使用 >100mg 鱼精蛋白。鱼精蛋白的疗效应由 APTT 试验进行评估。需要作输血治疗以补充大量失血，但输血并不能降低肝素化过度引起的抗凝作用。长期使用肝素可导致骨质疏松症和醛固酮减少症，引起钾潴留。少见的副作用尚包括血小板减少症，偶可伴严重的血栓栓塞性休克（参见第 133 节中的肝素引起的血小板减少症）；荨麻疹和过敏性休克。

同肝素一样，华法林治疗的主要并发症亦为出血。停药或调整用量常可控制少量出血。对大量出血者，可经肠道外途径给予维生素 K 5~25mg（少数情况下可用至 50mg）。在严重出血的紧急情况下，输注 200~500ml 新鲜全血或新鲜冷冻血浆，或经肠道外途径给予Ⅲ因子复合物，可使凝血因子正常化。不应给予纯化的Ⅲ制剂，因其不能增加凝血酶原、Ⅱ因子或Ⅴ因子的水平。

第73节 肺 炎

肺炎是包括肺泡腔和间质组织在内的急性肺实质感染。

肺炎可累及某一整个肺叶（大叶性肺炎）；某一肺叶的某一肺段（段性或小叶性肺炎）；邻近支气管的肺泡（支气管肺炎）或间质组织（间质性肺炎）。这些区别一般根据 X 线表现划分（参见第 157 节土拉菌病的土拉菌病性肺炎和鼠疫的肺鼠疫；第 159 节 Q 热的立克次体肺炎；第 260 节新生儿肺炎）。

病因学和流行病学

在美国，每年约有 200 万人得肺炎，其中 4 万~7 万人死亡；在所有死亡原因中列第六位，是最常见的致命性医院内获得性感染。在发展中国家，下呼吸道感染通常为主要的死亡原因或仅次于腹泻。30 岁以上的成人肺炎的最常见病因

是细菌。其中肺炎链球菌最常见。其他病原菌包括厌氧菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、肺炎衣原体、鹦鹉热衣原体、沙眼衣原体、卡他莫拉菌、嗜肺军团菌、克雷白肺炎杆菌和其他革兰氏阴性杆菌。肺炎支原体为一种类似细菌的微生物，是年龄较大儿童和青年特别常见的病因，常见于春季。婴儿和儿童的主要肺炎病原体是病毒：呼吸道合胞病毒、腺病毒、副流感病毒、甲型和乙型流感病毒。这些病原体也能引起成人肺炎；但对原先健康的成人来说，唯一可能严重且普遍的病毒是甲型流感病毒，偶尔还有水痘——带状疱疹病毒。其他病原体有：更高级的细菌，包括诺卡菌和放线菌；分枝杆菌，包括结核分枝杆菌和非典型菌株（主要为堪萨斯分枝杆菌和鸟型细胞内分枝杆菌）；真菌包括荚膜组织胞浆菌、粗球孢子菌、皮炎芽生菌、新型隐球菌、烟曲菌和有隔膜毛霉菌和卡氏肺囊虫；以及立克次体，主要为伯纳特氏柯克斯氏体（Q热）。

常见的传播机制为吸入到达肺泡的小飞沫或吸入上呼吸道分泌物。其他方式包括血源播散，经淋巴管感染，或直接由邻近感染传播。诱因包括呼吸道感染、酒精中毒、风俗习惯、吸烟、心力衰竭、慢性阻塞性气道疾病、年龄太小或太老、虚弱、免疫抑制如糖尿病和慢性肾功能衰竭、意识障碍、吞咽困难和接触传染因子。

症状

典型的症状包括咳嗽、发热和咳痰，通常为数天内出现，有时伴有胸膜炎。体检可发现呼吸急促和实变体征，如伴支气管呼吸音的捻发音，该症状常由诸如肺炎链球菌和流感嗜血杆菌等细菌引起。

诊断和治疗

诊断有赖于特征性的症状和胸部 X 线的浸润病灶。

约有 30%~50% 的病人尽管有细菌性肺炎的临床印象，但找不到病原体。长期采用的细菌性病原体的鉴定方法是咳痰培养，但由于痰液通过上气道时被正常口咽菌丛污染，标本常不可靠。最可靠的标本是采自正常情况下无菌的部位，如菌血症性肺炎患者的血液，肺脓肿病人胸液，直接从下气道抽出的液体。许多病原体的鉴定，如分枝杆菌、支原体、厌氧菌、衣原体、病毒、真菌、军团菌、立克次体和寄生虫，需要专门培养技术、血清学检查方法和肺活检。

治疗包括呼吸支持（如需要给予氧疗）和抗生素治疗。抗生素的选择根据革兰氏染色结果。如果未做革兰氏染色或不能确定病原菌，可根据病人的年龄、流行病学、宿主高危因素和病情严重度推测可能的病原菌，以选择抗生素。

肺炎球菌性肺炎

肺炎球菌肺炎是由肺炎链球菌引起的肺炎。

肺炎链球菌是细菌性肺炎的最常见原因，占细菌性社区获得性肺炎的 2/3。

肺炎球菌肺炎一般四季可见，但以冬季最多。本病最常见于年龄太小或太老的病人。咽部细菌检查表明，5%~25%的健康人为肺炎球菌的带菌者，冬季儿童及幼儿的父母检出率最高。根据荚膜多糖抗原分类，肺炎球菌有80种以上的血清型。

病理学和发病机制

肺炎球菌一般通过吸入，经上呼吸道到达肺部。它们停留在细支气管内增殖并引起炎症过程，开始在肺泡腔内产生大量蛋白质的液体，这种液体起着病菌培养介质的作用，并可帮助病菌向邻近肺泡扩散，典型的结果是导致大叶性肺炎。

大叶性肺炎的最初阶段是充血，特点是大量浆液性渗出物，血管扩张及细菌迅速增殖。下一阶段叫做“红色肝样变”，即实变的肺脏呈肝样外观：气腔充满多形核细胞，血管充血及红细胞外渗，因此肉眼检查呈淡红色。接着是“灰色肝样变”期，该期的纤维蛋白集聚与处于不同分解阶段的白细胞和红细胞有关，肺泡腔充满炎症渗出物。最后阶段是以渗出物吸收为特征的消散期。

症状和体征

肺炎球菌性肺炎之前常有上呼吸道感染。通常以突发短期寒战开始；持续寒战表明为另一种疾病。紧接着，一般出现发烧，呼吸时患侧疼痛（胸膜炎），咳嗽，呼吸困难及咳痰。疼痛可为放射性的，当病变在下叶时，会疑为腹腔内脓毒感染，如胰腺炎。体温迅速上升至38~40.5℃；脉搏通常达100~140次/分；呼吸加快到20~45次/分。其他常见症状为恶心、呕吐、周身不适和肌肉疼痛。咳嗽一开始可能无痰，但一般逐渐变成带脓性、血丝或“铁锈”痰液。这些特点是原来健康人发生肺炎球菌性肺炎的典型表现。在很多情况下，特别是婴幼儿和老年患者，本病较为隐袭。

体检无固定阳性体征，视病变特征及检查时病人所处的阶段而定。可有肺叶实变或胸膜渗出的典型肺部体征。支气管肺炎常见的表现是湿性啰音。

并发症

严重且可能导致死亡的并发症为进展性肺炎，有时伴有成人呼吸窘迫综合征和/或脓毒性休克。胸部X线检查可发现约25%的病人有胸膜渗出，且仅1%左右的病人有脓胸。有些病人产生病变邻近部位的感染（如脓胸或化脓性心包炎）。菌血症可造成肺以外的感染病灶，包括脓毒性关节炎、心内膜炎、脑膜炎及腹膜炎（腹水病人）。有些病人出现肺部重复感染，表现为在治疗过程中，暂时改善之后又出现发热和新的肺浸润而致病情恶化。

诊断

凡急性发热伴胸痛、呼吸困难和咳嗽都应怀疑为肺炎球菌性肺炎。根据病史、胸部X线改变、适当标本的培养和革兰氏染色、荚膜肿胀反应可作出初步诊断。确切诊断则需证明胸膜液、血液、肺组织或经气管吸出物中有肺炎链球菌。

血液检查常可见白细胞增多并左移。血培养阳性是肺炎链球菌感染的确切证据。由于肺充气减少可出现低氧血症，由于过度通气可出现呼吸性碱中毒。

痰的革兰氏染色在典型情况下可呈短链排列的革兰氏阳性柳叶形双球菌。用多价肺炎球菌抗血清显示荚膜肿胀才能明显证明这些链球菌是肺炎链球菌；这就是“荚膜肿胀反应”，这一反应可提供直接资料，但检查人员必须有经验，这一技术目前已很少使用。可利用型特异抗血清确定出分离菌株的型别。有的化验室用抗免疫电泳（CIE）以确定分离菌株的血清型，或者使用痰液、尿液或其他体液标本进行测定。

胸部 X 线检查都会显示肺浸润，但在最初数小时可表现不明显或难以发现。支气管肺炎是最常见的 X 线表现，但实变局限于一叶的大叶性肺炎伴典型支气管充气征是肺炎球菌感染的特殊表现。

预后

虽然青霉素的发现使肺炎球菌性肺炎的发病率和死亡率大大降低，但在已知病原菌的社区获得性肺炎死亡病例中，肺炎球菌肺炎约占 85%。本病总死亡率为 10%，且治疗对疾病最初 5 天内的死亡率影响很小。预后不良的因素为：年龄过小或过老，特别是 1 岁以下及 60 岁以上；血培养阳性；病变范围超过 1 叶；周围血白细胞计数 $< 5000/\text{ml}$ ；有其他疾病存在（如肝硬化，心力衰竭，免疫抑制，血内丙种球蛋白缺乏，脾切除或脾功能丧失，尿毒症）；某些血清型（尤其是第 3 和第 8 型）的病原体以及发生肺外并发症（如脑膜炎或心内膜炎）。

接受治疗较早的轻型病人，一般在 24~48 小时内体温下降；但病情严重的病人，特别是具有上述预后不良病症的病人，往往需 4 天或 4 天以上才能退热。如果临床症状逐步改善，而且病因明确，不应改变治疗方针。

当病人仍无好转时，需考虑以下因素：病因诊断错误，药物反应不良，疾病已属晚期或重复感染，有关的疾病使病人抵抗力低下，非住院病人用药方法不符合要求，致病的肺炎链球菌菌株有耐药性，以及有并发症（如脓胸）而需要引流或有转移感染灶需加大青霉素剂量（如脑膜炎、心内膜炎、脓毒性关节炎）。

预防

有一种可供使用的疫苗含肺炎球菌型特异多糖抗原中的 23 种抗原，85%~90% 引起严重肺炎球菌感染的肺炎球菌属于这类血清型。虽然由于精确的保护水平尚不了解，因而不能作抗体效价测定，但大多数 2 岁以上儿童和成年人在接种 2~3 周后出现抗原反应。约 50% 接种过的病人在注射部位出现红斑和/或疼痛；约 1% 的人出现发烧、肌痛、或严重局部反应；5% 的人出现过敏性样或其他严重反应。重复接种之后严重反应更为多见。一般主张对 2 岁以上儿童和发生肺炎球菌性疾病及并发症可能大的成年人作疫苗注射。注射对象还应包括慢性疾病，特别是心血管病和肺疾病的人；患有脾功能不全或解剖性无脾、霍奇金病、多发性骨髓瘤、糖尿病、HIV 感染、肝硬化、酒精中毒、肾功能衰竭、器官移植及其

他与免疫抑制有关的疾病的病人；患有肾病的儿童；老年人，特别是各方面均正常但已超过65岁的老年人，以及有脑脊液漏的病人。免疫抑制的病人抗体反应下降。镰状细胞贫血或其他原因造成无脾的儿童，除了注射肺炎球菌疫苗外，还应预防注射青霉素。反复上呼吸道感染（包括中耳炎和鼻窦炎）一般认为不是注射疫苗的指征。保护的期限尚不了解，但看来较长；对于高危人群，有时5~10年后需重复接种。5年内重复接种者易有较强的局部反应。

治疗

对青霉素敏感的肺炎球菌株，青霉素G是首选药物。非重症患者可口服青霉素G或V 250~500mg，每6小时1次。对无并发症的肺炎球菌肺炎推荐给予水剂青霉素G 50~200万u静脉注射，每4~6小时1次。

约25%的肺炎球菌对青霉素耐药。在美国，临床上分离的菌株中，青霉素相对或高度耐药率为15%~30%，而在世界其他地区，特别是西班牙、日本、以色列、南非和西欧，耐药率更高。许多青霉素耐药菌株对其他抗生素同样耐药。含1μg苯唑青霉素的平皿适用于检测耐药菌株。抑菌圈≤19mm的分离物应再采用肉汤稀释剂检测。对高度耐药菌株的治疗，应根据体外药敏试验。大剂量青霉素、头孢噻肟或头孢曲松对大多数耐药菌株有效。新一代喹诺酮类药物（左旋氧氟沙星、司帕沙星、格帕沙星和托法沙星）是青霉素耐药菌株的常选用的药物，也可为青霉素敏感菌株治疗的可供替换的药物。万古霉素作为唯一一种具有持久活性的药物，对所有肺炎球菌均有抗菌活性，可作为在大多数情况下伴有高耐青霉素发生率的重症患者的首选药物。

其他有效的药物包括头孢霉素类、红霉素和克林霉素。四环素抗肺炎球菌效果的可靠性较差，病情严重的病人不应使用。口服用药包括红霉素或林可霉素300mg，每6小时1次。胃肠道外用包括头孢噻肟1~2g静脉注射，每6小时1次；头孢曲松1~2g静脉注射，每12小时1次；头孢唑啉500mg静脉注射，每8小时1次，红霉素0.5~1g静脉注射，每6小时1次；或克林霉素300~600mg静脉注射，每6~8小时1次。除头孢噻肟和头孢曲松外，大多数第三代头孢霉素对肺炎球菌相对无抗菌活性。

如疑有脑膜炎时，病人应给予头孢噻肟2g静脉注射，每4~6小时1次或头孢曲松1~2g静脉注射，每12小时1次，同时给予万古霉素1g静脉注射，每12小时1次，加用或不加用利福平600mg/d口服，直至知道药敏结果。对脓胸病人，除给予抗生素外，治疗应包括适当引流。

支持治疗包括卧床休息、补充液体及针对胸膜疼痛使用止痛剂。有发绀、明显缺氧、严重呼吸困难、循环紊乱或谵妄的病人应给氧。输氧时要不断检查血气，尤其是对慢性肺疾病的病人。

一般主张对35岁以上的病人进行随访X线检查。胸部X线检查可能要在几周之后才能看到浸润消散，病情严重及有菌血症或原先已有慢性肺病的病人尤其

如此。治疗开始后 6 周或 6 周以上仍然有浸润，表明可能有原发性支气管新生物或 TB。

葡萄球菌性肺炎

金黄色葡萄球菌性肺炎约占社区获得性肺炎的 2%，及医院获得性肺炎的 10%~15%。下列病人易得这种肺炎：婴儿和老年人；住院病人和体质严重虚弱，尤其是气管切开、气管插管、免疫抑制、或近期做过手术的病人；患有囊性纤维化或肉芽肿性疾病的儿童和青年；病毒性肺炎，特别是甲型、乙型流感后发生细菌性重复感染的病人；静脉吸毒而容易得葡萄球菌性三尖瓣心内膜炎伴栓塞性肺炎的病人。

症状和体征

葡萄球菌性肺炎尽管来势凶猛，但有些病情并不严重，个别病程较为缓慢，有时形成慢性肺炎或慢性肺脓肿。临床症状与肺炎球菌性肺炎的临床症状（见上文）相似。葡萄球菌性肺炎的特点是容易引起反复寒战，组织坏死伴脓肿形成和肺囊肿（大多见于婴幼儿）；病情急且有明显衰竭。脓胸较常见。金黄色葡萄球菌主要存在于胸廓切开后的脓胸或胸壁外伤后血胸使用引流的脓胸中。

诊断

病人咳出痰液中发现有金黄色葡萄球菌可怀疑本病，确定诊断要从血液培养、脓胸的脓液或气管或胸腔抽出物中发现金黄色葡萄球菌。金黄色葡萄球菌与肺炎球菌不同，较易培养，因此假阴性不多见。最常见的 X 线异常为支气管肺炎伴或不伴脓肿形成或胸腔积液；大叶性实变不多见。肺气肿强烈提示为葡萄球菌感染。栓塞性葡萄球菌性肺炎的特征是在不相邻的部位有多发性浸润，浸润易形成空洞，这些现象表示病因来源于血管内（如右侧心内膜炎或脓毒性血栓性静脉炎）。

预后和治疗

一般病死率为 30%~40%。造成死亡的部分原因是大多数病人伴有严重的合并症。然而有些成年人本来很健康，但在流感后得了这种肺炎，病情发展快，最后导致死亡。抗生素疗效慢，恢复期长。

大多数金黄色葡萄球菌产生青霉素酶，且对甲氧西林的耐药性正在增加。一般主张用一种能抗青霉素酶的青霉素（如苯唑西林或萘夫西林 2g，静脉注射，每 4~6 小时 1 次。另一类主要药物是头孢菌素：常用的为头孢噻吩或头孢孟多 2g，静脉注射，每 4~6 小时 1 次，头孢唑啉 0.5~1.0g，静脉注射，每 8 小时 1 次，或头孢呋辛 750mg，静脉注射，每 6~8 小时 1 次。第三代头孢菌素的效果不如第一代或第二代制剂。林可霉素 600mg 静脉注射，每 6~8 小时 1 次对 90%~95% 菌株有效。

一般认为,对甲氧西林耐药的菌株,对所有 β -内酰胺抗生素均有抵抗力。在许多医院,此类菌株占医院获得性葡萄球菌的30%~40%,而仅占社区获得性感染的5%。如怀疑或经体外药敏试验证明对甲氧西林耐药,一般用万古霉素。常用剂量为1g静脉注射,每12小时1次;有肾功能衰竭时适当调整用量。

链球菌性肺炎

Lancefield 甲群 β -溶血性链球菌是肺炎较罕见的原因。第一次世界大战期间曾在新招的士兵中发生过一次大流行;此后即使散发病例也不多见。目前偶尔看到的都是流感、水痘或百日咳的合并症。

症状、体征和诊断

和其他细菌性肺炎一样,起病常突然,有发热、呼吸困难、咳嗽和胸痛。可能由于发生菌血症者不多,寒战较肺炎球菌性肺炎少见。胸膜炎多见。

凡早期出现胸腔积液并与麻疹、水痘、百日咳、流感、链球菌性咽炎、猩红热或中毒休克综合征并发的急性肺炎,应疑为链球菌性肺炎。

胸部X线检查常见现象为间质性支气管肺炎伴大量胸腔积液。胸腔穿刺可抽出浆液性、浆液血性或脓性液体。偶尔出现小叶性肺炎伴脓肿形成。痰革兰氏染色显示大量革兰氏阳性球菌排列成链,与肺炎球菌不同的是不呈柳叶形,而且荚膜肿胀反应阴性。但这类细菌可类似正常情况下存在于口腔内的 α -溶血性链球菌。仍要连续化验证明抗链球菌素O的效价明显升高,是链球菌性感染的血清学证据。

预后和治疗

本病与肺炎球菌性肺炎相反,尽管疗效缓慢,但死亡率很低。

常用青霉素G50万~100万u静脉注射,每4~6小时1次。其他可用的有头孢菌素、红霉素及克林霉素。四环素对溶血性链球菌的作用不稳定,不应使用。大量胸腔积液常可用反复胸腔穿刺或封闭式引流处理,脓胸或分隔状胸水则要通过管式胸廓造口术引流。

革兰氏阴性杆菌肺炎

尽管革兰氏阴性杆菌仅占社区获得性肺炎的2%,但却在医院获得性肺炎(包括致死性医院获得性肺炎)中非常多见。其中最重要的病原菌是克雷白杆菌,它可引起Friedländer肺炎。其他常见的病原菌是绿脓杆菌、大肠埃希菌、大肠杆菌、败血变形杆菌、粘质沙雷菌和不动杆菌。绿脓杆菌是囊性纤维化、中性粒细胞减少症、晚期AIDS、支气管扩张症和重症监护中获得性肺炎的常见病原菌。革兰氏阴性杆菌肺炎在健康人中罕见,常发生于婴儿、老年人、酒精中毒、身体

虚弱或免疫抑制，尤其是有中性粒细胞减少的病人。

一般的病理生理机制是细菌在口咽部繁殖，然后随上气道分泌物的微粒吸入。革兰氏阴性杆菌由于各种严重疾病在上气道内繁殖，病人原来的病情愈重，此种情况愈多见。

症状和体征

大多数因克雷白肺炎杆菌或其他革兰氏阴性杆菌引起肺感染的病人，其支气管肺炎除死亡率高外，与其他细菌性肺感染相似。所有这些杆菌，特别是克雷白肺炎杆菌和绿脓杆菌，都可引起脓肿。Friedländer肺炎特点是上叶常受累，痰液呈胶冻状，组织坏死伴早期脓肿形成，病情急。

诊断

凡肺炎病人具上述危险因素之一，尤其是中性白细胞减少或在医院内感染者，均应考虑到革兰氏阴性杆菌。痰液革兰氏染色常示大量革兰氏阴性杆菌；但根据形态学特点不能区分本类中的不同种属。痰液通常能培养出病原体；难办的是在上气道繁殖的细菌会使培养呈假阳性，因其他细菌性肺炎接受过抗生素治疗的病人假阳性的可能性更大（“痰液重复感染”必须与“病人重复感染”相区别）。治疗前采取的血、胸液或气管吸出物培养阳性可认为具有诊断价值。

预后和治疗

不管是否使用有效的抗生素，革兰氏阴性杆菌肺炎的死亡率为25%~50%。

大多数权威人士主张使用头孢霉素（头孢噻肟 2g 静脉注射，每6小时1次，或头孢他啶 2g 静脉注射，每8小时1次），亚胺培南 1g 静脉注射，每日2次或环丙沙星 500~750mg 口服，每日2次。上述每种药物可单独使用或与一种氨基糖苷类药物联合使用（庆大霉素或妥布霉素 1.7mg/kg 静脉滴注，每8小时1次，或5~6mg/kg，每日1次，或阿米卡星 5mg/kg，每8小时1次）。一般不主张单独使用氨基糖苷类。其他可与氨基糖苷类联合应用的药物包括头孢曲松 1~2g 静脉注射，每12小时1次或其他第3代头孢霉素；抗假单胞菌的青霉素（替卡西林 3g 静脉注射，每4小时1次，替卡西林加克拉维酸 3g 静脉注射，每4小时1次，哌拉西林 3g 静脉注射，每4小时1次，或哌拉西林加他唑巴坦 3g，每6小时1次）；或单环 β -内酰胺类抗生素（氨曲南 1~2g 静脉注射，每8小时1次）。可单独使用广谱的头孢霉素，尽管这种用法可导致出现耐药的危险，尤其是对绿脓杆菌耐药。大多数绿脓杆菌感染，根据体外药敏试验选用一种抗假单胞菌的青霉素、头孢他啶或头孢哌酮与氨基糖苷类药物联用。如疑有多种病原体，则要对这些治疗方法加以调整，因痰培养常产生多种菌丛。最佳治疗方案可能需要对药物的协同作用进行体外研究。以上建议的剂量仅适用于成年人，当有肾功能衰竭时应予改动。

流感嗜血杆菌肺炎

流感嗜血杆菌之所以被如此命名,是因为曾误认为它是1889年流感大流行的原因。根据社区获得性肺炎的大多数研究,它是细菌性肺炎较为常见的病因,仅次于肺炎链球菌。含b型(Hib)多糖荚膜的菌株毒性最强,最容易引起严重疾病,包括脑膜炎、会厌炎和菌血症性肺炎。由于使用了Hib疫苗,在美国和其他发达国家,流感嗜血杆菌感染已近消失。寄生于成人上呼吸道的流感嗜血杆菌常无荚膜(非b型)。这些菌株可移行于慢性支气管炎病人的下呼吸道,常提示慢性支气管炎加重。

症状、体征和诊断

Hib肺炎通常发生于1岁左右儿童。大多数病人发病前有感冒,50%左右早期出现胸腔积液。菌血症和脓胸不常见。大部分受无荚膜菌株感染的成年人产生类似其他细菌性肺炎的支气管肺炎。

痰液革兰氏染色示大量小的革兰氏阴性球杆菌;此种细菌对培养的营养需要较为严格且往往寄生在上气道内,因此培养常出现假阴性和假阳性。

预防和治疗

提倡用b型流感嗜血杆菌联合疫苗于婴儿2、4和6个月时分3次注射。

体重在20kg以下儿童每天按100mg/kg静脉注射氨苄青霉素,20kg以上儿童和成年人用量为250mg~1g,每6小时1次。另一种办法是口服羟氨苄青霉素,20kg以下儿童20~40mg/kg,每日3次;20kg以上儿童和成年人250~500mg,每日3次;约30%的流感嗜血杆菌产生 β -内酰胺酶且对氨苄西林耐药。因此,常用的治疗方案为:磺胺甲基异噁唑/甲氧苄氨嘧啶(SMX/TMP)儿童每日8mg/40mg/kg,口服或静脉注射,成人则为口服1~2片(每片为160mg/800mg),每日2次;头孢呋辛0.25~1g静脉注射,每6小时1次;头孢克罗儿童每日20~40mg/kg,分3次口服,成人500mg口服,每6小时1次;或强力霉素100mg口服,每日2次(8岁以下儿童忌用)。对非耐药菌株,在小于20kg儿童可予氨苄青霉素每日100mg/kg,分4次静脉注射(最大剂量为每日2~3g),在大于20kg儿童及成人则为250mg~1g,每6小时1次静脉注射。尚可使用阿莫西林,对小于20kg儿童,可予20~40mg/kg口服,每日3次;对大于20kg儿童及成人,可予250~500mg,每日3次。氟喹诺酮和阿奇霉素对流感嗜血杆菌亦有抗菌活性。

军团病肺炎

1976年美国费城退伍军人协会会员中曾爆发急性发热性呼吸道疾病,经研

究,发现一种细菌命名为嗜肺军团菌。随后,许多有关细菌暂被列入这一属,且追溯研究发现早在1943年即有军团人员病的病例。现已提出了超过30种军团杆菌,至少19种是人类肺炎的病原。其中最常见病原体为嗜肺军团菌(占病例的85%~90%),其次是*L. micdadei*(占5%~10%),再次是*L. bozemanii*和*L. dumoffii*。此类细菌形态相似,具有共同的生化特征,引起类似疾病。

疾病的范围包括:(1)无症状血清变化;(2)自限性无肺炎的流感样病态,有时叫做庞提阿克热(Pontiac fever);(3)军团人员病为最严重和最常见到的肺炎类型;(4)局限性、罕见的软组织感染。

军团病占需住院治疗的社区获得性肺炎的1%~8%,占致死性医院内获得性肺炎的4%左右。大多数病例为散发性,多发生于夏末和秋初。人和人之间的传播尚未得到证实。当给水系统受到污染或形成气溶胶的病原体经空调系统冷凝器的蒸发气体,或污染的淋浴喷头传播时,嗜肺军团菌则暴发流行。

军团病可发生于任何年龄,但大多数人都是中年男性。已确定的危险因素包括吸烟、滥用酒精和免疫抑制,特别是由皮质类固醇引起的免疫抑制。

症状和体征

潜伏期一般为2~10天。大多数病人有前驱期,类似于流感,有周身不适、发热、头痛和肌痛。病人出现咳嗽,开始无痰,随后为粘液样痰液。特征性表现为高热,有时伴相对缓脉,腹泻也较常见。神志改变可出现精神错乱,嗜睡或谵妄者少见。

胸部X线检查在疾病早期可见单侧斑片状肺段或大叶性肺泡浸润。随病情的进展,很多病人出现双侧病变,胸腔积液较常见。偶尔,少数病人出现肺脓肿和多发性圆形致密影,表明有脓毒性栓子。有神志改变者的脑脊液检查正常,腹泻病人的大便中无血液和白细胞。大多数病人有中度白细胞增多,周围白细胞计数为10000~15000/ μl 。其他常见化验所见为低血钠、血磷酸盐过少和肝功能试验异常。偶尔病人有镜检血尿,有时伴肾功能受损。

诊断

确定军团菌有四种诊断性检验法:细菌培养,渗出物直接荧光抗体染色,利用间接荧光抗体法作血清学检查和尿抗原分析。四者皆具特异性,但都不特别敏感。

病原菌可从痰液、气管吸出物、支气管吸出或刷检物、肺活检组织、胸膜液或血液中发现。军团菌不属正常菌丛,故阳性培养具诊断价值,但对用其他技术证实的病例,痰培养阳性率仅为30%~70%。培养和直接免疫荧光染色均需要较高的技术。尿抗原分析相对容易操做且在治疗开始后较长一段时间仍可有阳性发现,但该方法仅能检测出血清型1的嗜肺军团菌(占所有病例的70%)。能证明滴度升高4倍(至少 $\geq 1:128$),便能作出血清学诊断。一次康复期血清能显示滴度 $\geq 1:256$,加上相应的临床症状可有力支持诊断。当需作出治疗决定时,具

有诊断意义的滴度升高一般并不出现，而通常是在发病3~6周后才出现。

治疗和预后

即使给予适当的治疗，社区患本病者病死率仍>15%，有免疫抑制及住院病人患本病者病死率则更高。对治疗有效的病人康复期也较缓慢，X线异常一般持续存在1个月或1个月以上。

红霉素为较常用药物，通常开始时用1g静脉注射，每6小时1次。病情不重的病人给予红霉素500mg口服，每日4次。某些专家推荐环丙沙星750mg口服，每日2次，或阿奇霉素每日1次口服，开始剂量为500mg，随后改为250mg。重症病人需给予红霉素的同时，加用利福平300mg，每日2次口服。尽管当发热和急性症状缓解后，静脉注射可改为口服红霉素500mg，每6小时1次，但治疗应坚持3周或3周以上。

支原体肺炎

肺炎支原体是5~35岁儿童和成人肺部感染常见的病原体，其他年龄并不多见。此种可传播的病原体可致流行，但由于有10~14天的潜伏期，流行扩散较慢。本病可在密切接触或在学校、军队等人群密集的地区和家庭中传播。支原体肺炎又称原发性非典型性肺炎；Eaton因子性肺炎。

肺炎支原体可附着并破坏呼吸道粘膜纤毛上皮细胞。在显微镜下，可见间质性肺炎、支气管炎和细支气管炎。支气管周围有浆细胞和小淋巴细胞浸润；支气管腔内有多形核白细胞、巨噬细胞、纤维蛋白束和上皮细胞碎片。

症状和体征

最初症状类似于流感，有周身不适，咽喉疼痛和干咳。随疾病进展，症状加重，可出现阵发性咳嗽，且咳嗽时有粘液样或粘液脓性或有血丝的痰液。与典型肺炎球菌性肺炎不同，本病发展缓慢。急性症状一般持续1~2周，随即逐渐恢复。但许多病人可有持续数周的乏力和全身不适症状。本病症状一般较轻且通常可自愈。但少数病人有严重肺炎，有时引起成人呼吸窘迫综合征（参见第67节）。肺外并发症常见，包括溶血性贫血、血栓栓塞性并发症、多发性关节炎或神经系统综合征，如脑膜炎、横贯性脊髓炎、周围神经病或小脑共济失调等。

体检无重要发现，与病人的主诉和X线改变不相一致。有10%~20%病人出现斑丘疹，此为重要线索。少数病人出现多形性红斑或Stevens-Johnson综合征。

诊断

肺炎支原体可从咳痰或咽拭子中培养出来，但分离和鉴定需7~10天，但许多医院的实验室无法作此项检查。痰革兰氏染色见少量细菌、多形核白细胞、巨噬细胞以及大块脱落的呼吸道上皮细胞。胸部X线改变多种多样，但最常见的

是两肺下叶片状支气管肺炎，大叶性实变和胸腔积液不多见。周围血白细胞一般正常或有轻度增多。冷凝集反应如连续有滴度升高 4 倍者或一次滴定效价 $\geq 1:64$ ，一般认为是阳性。但只有 50%~75% 的病人呈阳性，并不绝对可靠。最实用的是采用血清学检测（最常用的标准是 IgM 单独升高，或滴度有 4 倍升高且在症状出现 2~4 周之后出现滴度高峰 ($\geq 1:64$)。

预后和治疗

不管是否治疗，几乎所有病人都能恢复。由于支原体无细胞壁，故对作用于细胞壁的抗生素无效，包括所有 β -内酰胺制剂。常用药物是四环素或红霉素，成人 500mg 口服，每 6 小时 1 次；8 岁以下儿童给予红霉素每日 30~50mg/kg。克拉霉素和阿奇霉素亦有效。抗生素治疗可缩短发烧期限并减轻肺部浸润，从而加快症状的改善。但抗生素并不能消灭支原体，因经治疗的病人仍持续携带支原体数周。

衣原体肺炎

该病原体过去称为台湾急性呼吸道病原体，现改名为肺炎衣原体（参见第 160 节）。肺炎衣原体与鹦鹉热衣原体相似，但无抗原性。肺炎衣原体引起的呼吸道感染在临床上与鹦鹉热不同，在流行病学上与鸟类无关。可能在人与人之间通过呼吸产生的气溶胶传播。沙眼衣原体是 3~8 岁婴儿肺炎的常见原因，而在较大儿童和成年人肺炎中不是重要原因。

该病原体可见于 5%~10% 患社区获得性肺炎的老年人，且症状严重，需住院治疗。该病原体亦可见于 5%~10% 的医院获得性肺炎，但对其流行病学了解甚少。

症状、体征和诊断

肺炎衣原体引起的临床表现与肺炎支原体相似，包括咽炎、支气管炎和肺炎，主要发生于较大儿童和青年人。大多数病人有咳嗽、发热和咳痰，但不严重。除了几乎所有患者均有诸如喉炎或咽炎的上呼吸道症状外，老年患者的临床表现不易与其他原因引起的肺炎相区别。持续性咳嗽是本病的主要特点。肺炎衣原体在激发哮喘中亦可能发挥作用。

肺炎衣原体可通过胚胎蛋培养（同其他衣原体），免疫荧光直接染色，多聚酶链反应，或采用系列血清学试验显示血清转化等方法发现。但这些试验在大多数临床实验室内不能进行。病人有典型表现又没有其他诊断，且对 β -内酰胺类抗生素无效时即怀疑本病。

预后和治疗

治疗反应比支原体肺炎慢，如治疗过早停止，症状有复发趋势。年轻人一般治疗效果良好，老年人病死率为 5%~10%。

可选用的药物为四环素或红霉素。治疗持续 10~21 天,剂量与治疗支原体肺炎相同。 β -内酰胺制剂无效。

鸚 鵡 热

本病是一种由鸚鵡热衣原体引起并由某些鸟类传播的传染性非典型性肺炎。

引起鸚鵡热的衣原体主要见于鸚鵡类的鸟(鸚鵡、长尾小鸚鵡、相思鸟),其次是家禽、鸽子和金丝雀,偶尔见于白鹭和海鸟(如银鸥、海燕和暴风鹭)。人类鸚鵡热(鸟疫)通常是由于吸入染病鸟类的羽毛或粪便的尘埃或被染病鸟类咬伤所致,通过染病患者咳嗽的飞沫、性交传播极少。人与人之间的传播可能与毒性很强的毒株有关。

病理变化为伴单核细胞渗出的肺炎,与其他“原发性非典型性”肺炎相同(见上文的支原体肺炎,下文的病毒性肺炎及第 159 节 Q 热)。

症状和体征

在 1~3 周潜伏期之后,隐袭或突然发病,出现发热、寒战、周身不适和厌食。体温逐渐升高并出现咳嗽。最初是干咳,但有时有粘液脓性痰。第二周,可出现肺炎及明显的突变伴继发化脓性肺感染。体温持续升高 2~3 周,然后缓慢下降。过程可轻可重,视病人的年龄和病变范围而定。脉搏和呼吸进行性显著加快为不祥征兆。未经治疗的严重病例,病死率可达 30%。据报道,毒性强的毒株引起者病死率更高。逐渐康复的期限可能较长,严重病例更长。

诊断和实验室检查

与其他非典型性肺炎进行临床鉴别困难。最初本病可与流感、伤寒、支原体肺炎、军团病及 Q 热相混。接触过鸟类的病史可提示鸚鵡热,发现病原体或通过血清学补体结合试验可以确诊。胸部 X 线检查,在第一周可发现肺部炎症由肺门部向外扩展;可能存在游走性病变。

预防和治疗

一定要避免与鸽棚内已感染的鸽子(如赛鸽和信鸽)、其他发病的鸟类、羽毛尘埃及鸽笼内的东西接触。进口鸚鵡必须用金霉素处理过的饲料强制性喂养 45 天以控制传播,这种办法一般(并非绝对)可消灭鸟血液和粪便中的病原体。这一措施也有助于控制本病在为出售而饲养的火鸡中流行。由于咳嗽的飞沫和痰液可以通过吸入而感染别人,所以当根据临床和流行病学背景(接触可能的传染源)怀疑本病时,应对病人严加隔离。

四环素每天 1~2g 6 小时 1 次分 4 次口服,或多西环素 100mg 口服,每日 2 次对本病有效。发热和其他症状一般可在 48~72 小时内得到控制,但抗生素至少连用 10 天。必须卧床休息,必要时输氧及镇咳。

病毒性肺炎

很多病毒都能引起支气管炎，少数可引起肺炎。婴儿和儿童最常见的是呼吸道合胞病毒、腺病毒、副流感病毒、甲型和乙型流感病毒。在健康成人中，唯一常见的病毒性病原体是甲型、乙型流感病毒。有时，成人病毒性肺炎可由腺病毒、水痘-带状疱疹病毒、Epstein-Barr 病毒、柯萨奇病毒和 Hanta 病毒引起。老年人当中重要的病原体是流感病毒、副流感病毒和呼吸道合胞病毒。细胞免疫受损的病人经常由潜伏病毒，特别是巨细胞病毒（CMV）或单纯疱疹病毒引起肺部感染。除此，大多数病毒感染是由于无免疫力的人接触带有该病原体的人所引起的。

病理学

病毒侵入细支气管上皮引起细支气管炎，感染可播及肺间质和肺泡而引起肺炎。病变部位充血，有时出血；出现由单核细胞参与的强烈的炎症反应。肺泡内可含纤维蛋白，单核细胞，偶尔还有多形核白细胞。严重病例可出现透明膜。腺病毒、巨细胞病毒、呼吸道合胞病毒或水痘-带状疱疹病毒可以看到具特征性的细胞内病毒包涵体。

症状、体征和诊断

下气道病毒感染包括支气管炎、细支气管炎和肺炎。大多数病人有头痛、发热、肌痛和常带粘液脓性痰液的咳嗽。

胸部 X 线检查的最常见发现是间质性肺炎或周围支气管壁增厚。大叶性实变和胸腔积液少见，但可在有细菌性双重感染时发生。周围白细胞计数常低下，但也可能正常或中等度升高；当有双重感染时常可升高。

痰涂片发现细菌稀少而有大量单核细胞，或找不到可能的细菌性病原体，则支持病毒性肺炎的诊断。鉴定病毒一般困难，但在流行期间，对重病人可能很重要。合并皮疹性病毒感染的肺炎（如麻疹、水痘或疱疹）可根据包括皮疹在内的有关临床症状作出拟诊。大多数病毒性呼吸道感染的特异诊断需要从咽喉冲洗物或组织内找到病毒。在细胞病理学或活检标本中检出典型包涵体或采取血清学方法亦可作出诊断。大多数医院化验室无力作病毒培养。在疾病流行期间有典型症状加上急性和康复期血清作血清学检查，或呼吸道分泌物的荧光抗体染色，一般可对流感作出诊断。

治疗

对有单纯疱疹、带状疱疹或水痘的肺部感染者，一般主张用阿昔洛韦，成人 5~10mg/kg，每 8 小时 1 次，或儿童 250mg/m² 体表面积，每 8 小时 1 次。在器官移植的受者中，巨细胞肺炎可用更昔洛韦 5mg/kg 静脉注射，每日 2 次，以及使用免疫球蛋白（静脉注射免疫球蛋白或巨细胞病毒免疫球蛋白）。这种治疗对

AIDS病人无明显疗效（流感的预防和治疗在第162节流感中讨论）。

有些病人，尤其是流感病人，如合并细菌感染则需抗生素治疗。常见主要病原体是肺炎球菌和金黄色葡萄球菌，其次是流感嗜血杆菌，甲型 β -溶血性链球菌和脑膜炎奈瑟球菌。致病微生物、病人年龄和合并症各异，预后也有很大差别。治疗依据病原体而定。

卡氏肺孢子虫肺炎

现在认为卡氏肺孢子虫是一种真菌，而不是寄生原虫，仅当宿主防御机能受损时引起疾病，最常见的是血液系统恶性疾病、淋巴增生性疾病、肿瘤化疗和艾滋病等引起的细胞免疫缺乏；艾滋病病人早期约30%有卡氏肺孢子虫性肺炎。如不予预防治疗，>80%的艾滋病病人在其病程的某一时期出现这一感染（参见第163节）。HIV感染病人中，当CD4辅助细胞计数 $<200/\mu\text{l}$ 时，易患本病。

症状、体征和诊断

大多数病人有发热、呼吸困难及干咳，此类症状可能以亚急性形式于数周内逐渐产生，也可能以急性形式于数日内出现。

胸部X线检查可显示典型的弥漫性双侧肺门周围浸润。但10%~20%的病人X线正常。动脉血气检查可发现低氧血症，肺泡-动脉氧梯度明显增加。肺功能显示弥散能力改变。

本病诊断需通过乌洛托品银、吉姆萨、瑞氏-吉姆萨、改进的Grocott、革兰氏-瑞氏染色法或单克隆抗体染色，从病理组织学角度证明有病原体存在。痰标本可经咳出或由支气管镜获取。咳出痰中上述检查的敏感性60%，经纤维支气管镜肺泡灌洗标本检查的敏感性为90%~95%。

治疗

首选药物为甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲基异噁唑（TMP/SMX），每日20mg/kg（TMP），分4次静脉注射或口服，连用14~21天。由于孢子可生存数周，故不应由于诊断尚不清而推迟首次治疗。主要可能的副作用，特别对于艾滋病病人是皮疹、中性白细胞减少和发热。其他治疗方案包括喷他脒3~4mg/kg静脉注射，每日1次；阿托夸酮（atovaquone）750mg口服，每日2次；TMP每日20mg/kg口服，加用氨苯砒每日100mg口服；或克林霉素300~450mg口服，每日4次，合用伯氨喹基质，每日15mg口服。上述所有治疗方案均应连用21天。喷他脒的主要限制是毒性副作用出现率高，包括肾功衰竭、肝毒性、低血糖、白细胞减少、发热、皮疹和胃肠反应。住院病人总病死率为10%~30%。对于 $\text{PaO}_2 < 70\text{mmHg}$ 者提倡皮质激素作为辅助治疗，推荐方案为强的松40mg（或它的相当量），每日2次，持续5天；20mg，每日2次，持续5天，随后20mg/d持续治疗。皮质激素可减缓缺氧、插管和以后的纤维化。支持疗法包括输氧，有时需要

用呼吸机作呼气末正压来维持 $\text{PaO}_2 \geq 60\text{mmHg}$ 。

艾滋病病人有卡氏肺孢子虫肺炎或 CD4 计数 $< 200/\text{m}^3$ 时应接受喷他脒气雾剂，加用 TMP-SMX 每日 80mg/400mg。如不能耐受该治疗方案，可使用氨苯砜每日 100mg 口服或喷他脒 300mg 每日 1 次雾化吸入。这些预防性治疗方案也常推荐用于易患卡氏肺孢子虫肺炎的人。

真菌性肺炎

引起原发性真菌性肺炎的大多是皮炎芽生菌、荚膜组织胞浆菌或粗球孢子菌，其次是申克孢子丝菌、隐球菌、曲菌或毛霉菌等菌属（参见第 158 节）。真菌性肺炎可能是抗菌治疗的一种合并症，尤见于因病情严重或接受免疫抑制治疗以及患有艾滋病而致防御功能下降的病人（参见第 151 节）。

免疫缺陷者肺炎

防御功能受损病人的潜在病原体可能很多。但是根据宿主免疫缺陷的性质、X 线改变和临床症状的类型，往往能判断出最可能的病原体。根据病人免疫缺陷的类型，可能的病原体如表 73-1 所列。应指出，呼吸道症状和胸部 X 线检查异常可能由感染以外的各种原因所致，如肺出血、肺水肿、放射性损伤、细胞毒性药物造成的肺损害以及肿瘤浸润。

疾病的进展速度有助于了解发病的原因。出现急性症状的病人，其可能的诊断是细菌性感染、出血、肺水肿、白细胞凝集素反应或肺栓塞。症状呈亚急性或慢性者，则提示真菌或分枝杆菌性感染、机会性病毒感染、卡氏肺孢子虫性肺炎、肿瘤、细胞毒性药物反应或放射损伤的可能性较大。

胸部 X 线检查异常的类型也有助于判断。X 线显示局限化的病变伴有实变，一般表明感染涉及细菌、分枝杆菌、真菌或诺卡菌属。间质性病变多半代表病毒感染、肺孢子虫性肺炎、药物或放射损伤或肺水肿。弥漫性小结节状病变提示分枝杆菌、诺卡菌属、真菌或肿瘤。空洞性病变提示分枝杆菌、诺卡菌属、真菌或细菌。

诊断和治疗

由于病原体繁多，故需强调病因诊断，大多数传染病有特异疗法，治疗不当会有较高的病死率。诊断方法因临床表现及所能采取的手段而异。首先要作痰染色和培养，其结果往往对诊断无决定意义。在免疫缺陷病人，由于有治疗不当的危险，需采取有创性手段（如支气管镜检，经胸壁肺穿刺或开放式肺活检）以明确诊断。通过支气管镜检（经支气管活检）或开放性手术获取组织，用于组织学检查或培养。虽然采取后一种办法一般需全身麻醉且在术后要留置胸导管，但

可以在直视下在病变部位采取足够的标本。此办法仍是最有诊断价值的可靠措施。然而,许多病人病情太重,无法承受有创性活检。在这种情况下,经纤维支气管镜与支气管肺泡灌洗常可提供具有诊断价值的标本。

表 73-1 免疫缺陷者病原体诊断

病人缺陷类型	疾病或与缺陷相关的 治疗举例	可能的病原体
多形核中性粒细胞缺陷		
中性粒细胞减少	急性白血病,再生不良性贫血, 肿瘤化疗	革兰氏阴性细菌,金黄色葡萄球菌, 曲菌属,念珠菌属
趋化功能缺陷	糖尿病	金黄色葡萄球菌,革兰氏阴性需氧 菌
细胞内杀伤功能缺陷	慢性肉芽肿性疾病	金黄色葡萄球菌
旁路途径缺陷	镰状细胞贫血	肺炎链球菌,流感嗜血杆菌
CS 缺乏	先天性疾病	肺炎链球菌,金黄色葡萄球菌,革 兰氏阴性杆菌
细胞介导免疫的缺陷 (T 细胞缺陷/功能 不全)	霍奇金病,肿瘤化疗,皮质激 素治疗	分枝杆菌,病毒(单纯疱疹病毒、 巨细胞病毒)类圆线虫属,机会 性真菌(曲菌、毛霉菌、隐球菌 属),诺卡菌属,弓形体属
	艾滋病	卡氏肺孢子虫,弓形体属,巨细胞 病毒,单纯疱疹病毒,机会性真 菌(曲菌、毛霉菌、隐球菌属), 分枝杆菌
体液免疫缺陷(B 细 胞缺陷/功能不全)	多发性骨髓瘤,丙种球蛋白缺 乏症	肺炎链球菌,流感嗜血杆菌,脑膜 炎奈瑟球菌
	选择性缺乏: IgA、IgG、IgM	肺炎链球菌,流感嗜血杆菌
	低丙种球蛋白血症	卡氏肺孢子虫,巨细胞病毒,肺炎 链球菌,流感嗜血杆菌

对疑有感染的急性病人,常根据推测及痰液革兰氏染色与培养结果选用药物治疗。诊断较肯定之后再对治疗行调整。

手术后和创伤后肺炎

肺通气不足、膈肌活动差、咳嗽反射受损或受抑制、支气管痉挛和脱水,均可引起支气管分泌物滞留,导致肺段不张,进而发生肺部感染。胸部或腹部手术后此类感染发生率较高。吸入麻醉和脊髓麻醉后的肺炎发生率相等,局部麻醉或静脉麻醉手术后的感染仅占 10%。胸部手术后发生脓胸的常见病原体为金黄色葡萄球菌。40%左右的创伤后肺炎为肋骨骨折或胸部创伤的并发症。颅骨骨折或其他头部损伤,其他骨折、烧伤、或重大挫伤的肺炎发病率相等。

症状、体征和诊断

与同样细菌引起的其他肺炎相同。胸部 X 线检查可显示肺浸润病灶和/或肺不张, 有时有肺栓塞和梗死的证据, 后者一般伴血性痰液。脓性痰常表明有感染, 但有时少量或粘液样痰也含有大量病菌。痰液和支气管分泌物的细菌学检查显示革兰氏阴性杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎球菌和流感嗜血杆菌或这些菌的混合。

预后

预后取决于手术病人的年龄、原来健康状况以及需手术疾病的情况; 或创伤性质、部位和程度。合并症与其他细菌性引起的肺炎合并症相似, 但涉及肺和纵隔的创伤或手术, 其后肺炎合并脓胸者较多。

吸入性肺炎

本病为液体、颗粒性物质或分泌物进入下气道的病理后果。

健康人常吸入这类物质, 但吸入物常通过正常防御机制被清除而无不良后果。吸入性肺炎根据其吸入物性质的不同有三种不同的综合征。

化学性肺炎系吸入物质对肺的直接毒害引起。研究最多且最常见的类型是吸入胃酸之后的胃酸性肺炎 (Mendelson 综合征)。如吸入的量, $\text{pH} < 3$, 可出现症状。病人表现为急性呼吸困难、呼吸急促及心动过速。常见的有关症状为发绀、支气管痉挛、发热, 往往有粉红色泡沫状痰。胸部 X 线检查均显示有浸润, 常累及一侧或两侧肺下叶。动脉血气分析显示有低氧血症。最重要的治疗办法是呼吸支持, 通常采用气管插管和正压通气。如病人早期来就诊, 应行气管吸引 (参见第 65 节), 但损伤是突发的, 类似于“闪光灼伤”, 且酸性物质很快被肺分泌物中和, 所以恢复化学性损伤的机会很小。气管吸引的目的是把可能已吸入的颗粒性物质从气道中清除出去。不应使用皮质激素, 仅在出现继发性肺部感染时才使用抗生素。

这种肺炎可表现为下述三种类型中的一种: 类似于 Mendelson 所描述的迅速恢复型; 进展为急性呼吸窘迫综合征型; 或合并细菌感染型。病死率为 30% ~ 50%。

下气道细菌感染为吸入性肺炎的最常见类型, 常见的病原菌是寄生于口咽部的厌氧菌。发病和症状的进展比胃酸性肺炎缓慢。常见的症状即细菌性感染的症状, 出现咳嗽、发热和脓性痰。肺部 X 线检查示受累肺段浸润, 在一定程度上由病人吸入时的体位所决定。侧卧位时易受吸入影响的肺段为下叶尖段或上叶后段; 直立时则为两肺下叶。当有厌氧菌时, 常见的后果为肺坏死形成空洞 (即肺脓肿), 或由于支气管胸膜瘘形成脓气胸, 脓胸也常发生。

主要治疗办法是针对病原体使用抗生素, 由于咳痰时检查厌氧菌无意义, 所以常用的方法为气管内吸出物, 支气管吸出物或脓胸液体的定量培养。在医院以

外发生吸入性肺炎的病人，一般有厌氧菌感染，但医院内吸入性肺炎一般涉及多种微生物，包括革兰氏阴性杆菌、金黄色葡萄球菌以及厌氧菌。对于厌氧菌感染，常用药物为克林霉素 600mg 静脉注射，每 6~8 小时 1 次。也可选择甲硝唑合用克林霉素。对于医院内吸入性肺炎，革兰氏阴性杆菌和金黄色葡萄球菌是混合性感染中的最主要成分。这些微生物易于从咳出的痰培养中发现，体外药敏试验有助于抗生素的选择。对于危重病例的抗生素经验性使用为氨基糖苷类或环丙沙星联合下述药物中的一种：第 3 代头孢霉素，亚胺配能，抗假单胞的青霉素或 β -内酰胺- β -内酰胺酶抑制剂（如替卡西林加棒酸）。对青霉素过敏的病人可选用氨曲南加克林霉素。

下气道机械性阻塞可因吸入中性液体或颗粒性物质引起（如溺水者，严重意识障碍病人可吸入非酸性胃内容物或喂进的食物等）。此类病人需立即行气管吸引（参见第 65 节）。颗粒性物质也可能停留在下气道内。最常见的物体是植物（如花生米）。这种事故常见于口腔尚在发育阶段的儿童。但成年人也能发生，特别是在吃饭时吸入肉食——“餐馆冠脉综合征”（参见第 206 节心肺复苏）。症状取决于物体及气道的直径。气管高位阻塞可产生急性窒息，往往出现失音和迅速死亡。较远端的气道阻塞会造成刺激性慢性咳嗽，常伴阻塞远侧的反复感染。胸部 X 线检查在呼气时可清楚看到患侧肺脏膨胀不全或膨胀过度；部分阻塞使心脏阴影在呼气时向健侧移动。另一诊断线索是同样的肺段有反复肺实质感染。治疗包括吸出阻塞物，通常用支气管镜。

第 74 节 肺 脓 肿

肺脓肿为含脓液的局限性空洞，由肺组织坏死引起，伴周围肺组织炎症。

肺脓肿可以是腐败性的（由厌氧菌引起），也可以是非腐败性的（由厌氧或需氧菌引起）。“肺坏疽”含义相似，但以坏死为主的过程更广泛，更严重。

病因学和病理学

肺脓肿常因病人醉酒、中枢神经系统疾病、全身麻醉或过量使用镇静剂，意识不清时从上气道吸入感染物而致。病原微生物多为厌氧菌。肺脓肿与牙周疾病有关，后者常有大量厌氧菌存在。由肺脓肿培养得到的病原菌有普通化脓菌和鼻咽部菌丛，特别是厌氧菌，其次是需氧菌或真菌。在吸烟的老年人中，支气管癌偶可成为引起肺脓肿的基础病因。空洞性肺结核不应认为是肺脓肿，但应在鉴别诊断中考虑到。

克雷白肺炎杆菌（Friedländer 杆菌）、金黄色葡萄球菌、以色列放线菌、 β -溶

血性链球菌、*miueri* 链球菌（以及其他需氧或微嗜氧链球菌）、军团菌或流感嗜血杆菌引起的肺炎有时合并脓肿形成。免疫缺陷者的肺脓肿，常因诺卡菌、隐球菌、曲菌、藻菌、非典型分枝杆菌（主要为鸟胞内分枝杆菌或堪萨斯分枝杆菌）或革兰氏阴性杆菌引起。酵母菌病、组织胞浆菌病和球孢子菌病也可致急、慢性肺脓肿，对居住在特殊地区而有非腐败性脓肿的病人，应怀疑有上述疾病的可能。肺脓肿其他原因包括脓毒性肺栓塞、肺梗死继发感染和肝脏阿米巴性或细菌性肝脓肿穿过膈肌直接扩散至肺下叶。

单个肺脓肿最多见。多发脓肿常为双侧性，可同时发生或由一个病灶扩散所致。吸入引起的脓肿，最常见于下叶的背段和上叶的后段。继发于支气管阻塞或感染性栓子的孤立脓肿，在开始时所受累的支气管肺段大部分坏死。肺段底部常靠近胸壁，该部位的胸膜腔因炎症粘连而消失。血源性播散大多由静脉滥用药物导致金黄色葡萄球菌性三尖瓣心内膜炎而引起，以非相邻部位的多发性病灶为特点。由需氧或厌氧菌引起的化脓性血栓性静脉炎也可导致栓塞性肺脓肿。

脓肿常向支气管破溃，脓肿内含物被咳出，使空洞充满液体和空气。偶尔，脓肿破溃至胸膜腔，引起脓胸，有时伴支气管胸膜瘘。同样，较大脓肿破溃至支气管或试图快速引流时，可致脓液广泛支气管播散伴弥漫性肺炎和成人呼吸窘迫综合征（参见第 80 节胸膜疾病）。

症状和体征

起病可急可慢。早期症状常为肺炎症状，即乏力、厌食、咳痰、出汗和发热。可有严重的衰竭，体温可达 39.4℃ 或更高。如感染局限或不严重，有时发热、厌食、乏力症状轻微。除非脓肿壁完好，否则痰常为脓性并可伴血丝。有时当脓肿穿透支气管，出现大量脓痰（伴臭味或不伴臭味）后数小时或数日，才疑有肺脓肿。痰可含有坏死的肺组织。腐败气味（强烈的恶臭味）是厌氧菌病因具诊断价值的特点。肺脓肿病人中 30% ~ 50% 有腐臭痰，但由厌氧菌引起的脓肿中 40% 不表现为腐臭痰，所以无臭痰并不排除厌氧菌的诊断。如出现胸痛，常意味着累及胸膜。

物理体征包括表示局限性肺实变的小范围浊音及减弱的呼吸音（不是支气管呼吸音）。可闻及中、细湿啰音。如空洞大（目前治疗下少见），可出现鼓音或空瓮性呼吸音。

适当抗生素治疗下，肺部化脓的症状一般消失，但并不表明治愈。如果脓肿成为慢性，亦可出现体重减轻、贫血和肥大性骨关节病。慢性期胸部物理检查可为阴性，但湿啰音和干啰音常有。

诊断

根据上述症状和体征可疑有肺脓肿。早期 X 线可发现段或叶实变，并随脓肿扩展而成球形。随着脓肿破溃至支气管，X 线上出现有液平面的空洞。如果胸部 X 线提示有隐藏的肿瘤或异物，或脓肿表现不典型，CT 扫描可提供更好的解

剖定位。

需进行痰涂片或培养检查细菌、真菌和分枝杆菌。咳出的痰液不合适，因为口腔内含厌氧微生物，使痰液由上气道咳出时受污染。检查引起疾病的厌氧菌需通过气管吸引、经胸穿刺吸引、或采取保护性毛刷经纤维支气管镜吸出标本和定量培养。但上述方法不常使用。对于不典型或对抗生素无效的病例可使用创伤性操作。一旦抗生素使用后，很难取得满意的标本用以细菌培养。对于抗生素治疗有效和不怀疑有异物或肿瘤者不需纤维支气管镜检查。如必须排除这类情况，可等到病人的状况经治疗改善后再行支气管镜检查。

与肺脓肿相似的病变包括形成空洞的支气管肺癌、支气管扩张、继发于支气管胸膜瘘的脓胸、结核、球孢子菌病和其他霉菌性肺部感染、感染性肺大泡或气囊肿、肺隔离症、矽肺结节伴中央坏死、膈下或肝（阿米巴性或包虫性）脓肿溃破支气管以及 Wegener 肉芽肿病，反复临床检查和上述方法常能将这些疾病与单纯肺脓肿相鉴别。

预后和治疗

肺脓肿的及时、完全愈合需足够抗生素治疗。大多数病人可恢复，不需手术。

一旦痰液和血液标本被收集用以作培养和药敏后，即可开始抗生素治疗。首选克林霉素，开始剂量为 600mg 静滴，每日 3 次，然后 300mg 口服，每日 4 次。亦可选用青霉素 G 静滴，200 万～1000 万 u/d，随后给予青霉素 V 口服 500～750mg，每日 4 次。当病人热退以及客观症状改善后，抗生素改为口服。有些专家选用青霉素和甲硝唑 500mg 口服，每日 4 次，联合用药。如果由革兰氏阴性杆菌、金黄色葡萄球菌或其他需氧菌引起，抗生素的选择可根据药敏试验。治疗应持续到肺炎消散和空洞消失，仅有小的稳定的残余病灶，壁薄的囊或肺野清晰。病灶消散通常需数周至数月的治疗，大多数病人出院后仍需口服抗生素。

体位引流可为有效辅助方法，但也可以导致脓液流入其他支气管引起病变扩散或急性阻塞。如果病人虚弱或麻痹，需气管切开和吸引。偶尔，支气管镜有助引流。因病灶常对抗生素有效，故极少需要外科引流。大空洞药物治疗无效的病人可作皮下引流，脓胸病人也需要引流。

肺切除用于脓肿对药物耐药，特别是疑有支气管癌时。肺叶切除最常用，段切除用于小病灶。肺切除用于多发性脓肿或难治性肺坏疽。肺切除后的死亡率为 5%～10%，切除范围较小的，死亡率更低。

(郭雪君 邓伟吾 译)

第75节 职业性肺疾病

与生产环境中吸入物质直接有关的肺疾病。

吸入物质的作用取决于多种因素，即其物理和化学的特性，接触者的易感性，在支气管树中的沉积部位和剂量（表 75-1）。

表 75-1 影响悬浮微粒毒性的因素

物理特性	物理状态（即颗粒，烟雾，或气体），溶解度，形状，密度，穿透力，浓度，放射性和体积）
化学特性	酸度，碱度，致纤维化特性，抗原性
个体易感性	身体防御功能完整性，免疫状态（即特异性，HLA 型，气道几何形状）

物理特征包括吸入物的状态。吸入物可以是颗粒物质（固体）、雾状物质（液体）、蒸气（正常情况下为液体物质的气体形式）或气体（没有固定体积的物质）。有时，吸入颗粒在肺内沉积并停留下来，如果为可溶性的，它可由血液吸收。大部分情况下机体防御机制可排除不溶性颗粒和雾气。

个体间存在易感性差异。例如有些人粘液纤毛从死腔内排除颗粒的速度较另一些人快。此清除率由遗传决定。易感性也受免疫状态的影响。

颗粒的沉积部位决定着肺组织的反应（表 75-2）。颗粒沉积于呼吸道主要通

表 75-2 微粒沉着部位和呼吸道反应

沉着部位	呼吸道反应	发生机制或病原
鼻腔	鼻炎，枯草热 鼻中隔穿孔 鼻癌	抗原-抗体反应 结核菌感染，滥用可卡因 接触各种木锯屑、铅
气管和支气管	支气管收缩 支气管炎 肺癌	抗原-抗体反应 药物引起因刺激而反射性引起 无污性尘埃 放射性尘埃和气体
肺实质	过敏性肺炎 尘肺 急性肺损伤、肺水肿、细支气管炎	有机尘埃 矿物性尘埃 刺激性气体、蒸气（如水银、镉、二氧化氮）

过三种物理过程：沉降，惯性撞击和扩散。介于 $6 \sim 25 \mu\text{m}$ 的较大颗粒，通过沉降和惯性撞击而在鼻腔内沉积，少部分在传导性气道内沉积。介于 $0.5 \sim 6 \mu\text{m}$ 的

颗粒,通过惯性撞击,最易沉积在肺的气体交换部分。介于 $1\sim 3\mu\text{m}$ 的颗粒与肺尘埃沉着病关系最大。 $<0.1\mu\text{m}$ 的颗粒大多由扩散而沉积于肺实质,但不少被呼出体外。细小的石棉纤维的穿透性极大,能移至胸膜产生良性病损或恶性间皮瘤。

颗粒沉积于鼻腔内可致鼻炎、枯草热(可认为与农业工人的职业有关),鼻中隔穿孔见于铬工人,鼻癌见于家具工人。

颗粒沉积于气管和支气管可引起三种反应:(1)由抗原-抗体反应引起支气管收缩,如某些职业性哮喘;在棉屑沉着病时,颗粒的沉积(通过药理机制)可使气道的肥大细胞产生支气管收缩物,如组胺和过敏性慢反应物质(白三烯 C_4 , D_4 和 E_4);或因Sulfites刺激而反射性引起。(2)长期颗粒沉积可致粘液腺肥大或支气管炎,有时引起慢性轻度气道阻塞。(3)石棉纤维或吸附有氡子体的粉尘沉积可致肺癌发生。

如沉积在肺实质内的颗粒是有机物并具抗原性,它们可引起过敏性肺炎(外源性过敏性肺泡炎),一种累及肺泡和呼吸细支气管的急性肉芽肿病变(参见第76节)。如颗粒为无机物,纤维变性反应可以是病灶性和结节性,如典型的硅沉着病,或者可以是弥漫性和普遍性的,如石棉沉着病及铍中毒。如颗粒无致病活性(如氧化锡),可发生良性肺尘病不伴有纤维变性。吸入某些气体和蒸气(如汞、镉、二氧化氮)可引起急性肺水肿、急性肺泡炎和闭塞性细支气管炎。

无机粉尘引起的疾病

尘肺,指由于长期慢性吸入无机(矿物)粉尘所致的肺实质病变。所指的无机粉尘多具有致纤维化性,如含有硅、煤、石棉或铍的粉尘。偶尔,硬金属和铅可导致弥漫性肺纤维化;临床症状、X线及生理学的改变与因吸入粉尘所致的疾病相似,均以弥漫性肺纤维化为特征。

一些无害粉尘,如氧化铁、钡和锡是非致纤维性粉尘,可分别导致铁尘肺、钡尘肺和锡尘肺。其X线胸片上的异常表现只反映物质沉积部位的X线密度改变,并不表明疾病的存在,因为没有临床症状或功能性损害。

硅沉着病

硅沉着病是由吸入游离结晶氧化硅(二氧化硅、石英)粉尘所引起的致纤维性肺尘病,以散在肺纤维化结节为特征,较晚期出现融合性纤维化和呼吸损害。

病因学

硅沉着病是最早知悉的职业性肺病,常发生于长期吸入游离结晶二氧化硅颗粒后,见于金属矿(铅、无烟煤、铜、银、金),铸造,制陶及砂岩和花岗岩采石等工业区。游离结晶氧化硅是游离氧化硅的一种,是未与硅酸结合的相对纯净的氧化硅。通常接触20~30年后才出现明显症状,如接触剂量特别高,不到10

年会出现症状，比如在开凿坑道、制研磨皂和喷沙等工业场所。在工业区大气中游离二氧化硅的存在限度是 $100\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，此标准是以粉尘中二氧化硅的百分数为基数的 8 小时平均重量。计算这种阈限值 (TLV) 的公式为：

$$\frac{10}{\% \text{ 二氧化硅} + 2} \text{ mg}/\text{m}^3$$

病理学和病理生理学

肺泡巨噬细胞吞噬呼吸道游离二氧化硅颗粒，并进入淋巴器管和间质。这些巨噬细胞引起细胞毒性的酶被释放，致肺实质纤维化。当这些巨噬细胞死亡时，二氧化硅颗粒被释放出，重新被新的巨噬细胞吞噬，重复这一过程。典型的最初病理变化是整个肺内形成散在透明变性的硅沉着病结节。在二级呼吸性细支气管周围间质内，坏死的巨噬细胞释放出氧化硅，并形成结节。以后融合纤维化成聚合性团块，肺上区收缩，基底部肺气肿，引起肺结构的明显变形。通气和气体交换的功能受影响。融合性硅沉着病引起的整个肺生理改变不同于晚期的肺气肿，存在肺容积减小。严重肺功能损害见于晚期融合性硅沉着病。呼吸功能不全为其最终结果，可在一段时间内 (2~5 年) 甚至在停止接触后，还会继续发展并伴有 X 线的恶化。

当粉尘剂量很大时，出现急性硅蛋白沉着症，肺泡内充满类似于肺泡蛋白沉着症时出现的蛋白样物质 (参见第 79 节)，单核细胞浸润隔膜。

症状和体征

单纯结节性硅沉着病病人无呼吸道症状，常无呼吸道损害。他们可出现咳嗽、咳痰，但这些症状都是由于工业性支气管炎所致，也常出现于胸片正常的人。尽管单纯性硅沉着病几乎无肺功能影响，但偶有第二期和第三期 (见下文诊断) 者可致肺容积轻度减小，但其值很少超过预计值。

相反，融合性硅沉着病可致严重呼吸浅促、咳嗽、咳痰。气促的严重度与肺内融合灶的大小有关，当病灶广泛时，病人出现严重呼吸困难。当病灶侵袭并阻断血管床，出现肺动脉高压和右心室肥大。晚期，可出现病灶区实变和肺动脉高压的体征。肺心病最终导致死亡。

肺功能异常常见于有合并症的尘肺，尤其在晚期。这些异常包括肺容积减少、弥散减小、气道阻塞，常有肺动脉高压和低氧饱和度。 CO_2 潴留并不常见。许多硅沉着病病人的血清含肺自身抗体和抗核因子。职业性接触二氧化硅的人及结核菌素试验阳性者，发生结核病的机会大。一般而言，肺内二氧化硅越多，结核可能性越大。

诊断

硅沉着病诊断依据是典型的胸部 X 线变化和游离二氧化硅的接触史。单纯性硅沉着病根据 X 线上有多发性小圆形或规则的致密度影来诊断，根据其数量多少分为 1、2、3 期。融合性硅沉着病是依据在第 2、3 期单纯性硅沉着病基础

上出现直径 $>1\text{cm}$ 的致密影来诊断。有许多其他疾病类似于单纯性硅沉着病,包括粟粒性结核、电焊工铁尘肺、含铁血黄素沉着症、结节病和煤矿工人尘肺。但肺门和纵隔淋巴结有蛋壳样钙化可区分硅沉着病和其他职业性肺病。

硅沉着病结核病在X线胸片上表现类似于融合性硅沉着病,可通过痰培养鉴别。

预防和治疗

有效控制粉尘能预防硅沉着病。因抑制粉尘并不减少喷砂的危险,所以应使用外来供气罩。在一些地区内从事其他工作(如油漆、焊接)的人员可能得不到这种保护措施。因此,最好用其他具有研磨作用的材料代替砂子。对所有接触工人采取监测措施,包括喷砂工人每半年一次的胸部X线检查,其他工人2~5年一次胸部X线检查。

除了肺移植,无其他特效疗法。有气道阻塞的病人,按慢性气道阻塞治疗(见慢性阻塞性肺病)。接触二氧化硅粉尘并结核菌素试验阳性而痰TB菌阴性者应予异烟肼治疗,至少持续1年。有些专家推荐终生治疗,因为肺泡巨噬细胞功能因二氧化硅而永久性损害。已经因活动性肺结核治疗过的病人也应进行终生异烟肼预防。硅沉着病合并活动性肺结核者需强化标准的联合治疗,至少3~6个月。

煤矿工人肺尘病

煤矿工人肺尘病为在采煤过程中长期接触烟煤或无烟煤粉尘而致煤尘在肺内弥漫性结节样沉积。

煤矿工人肺尘病(CWP),又称采煤工人肺尘病、黑肺病或炭末沉着症。

病理学和病理生理学

在单纯性CWP中,煤尘广泛分布于肺内,导致细支气管周围形成“煤点”。以后出现称为局灶性粉尘气肿的细支气管轻度扩张,但扩张并不累及肺泡,无气道阻塞。因煤致纤维化性相对较小,肺结构扭曲和肺功能损害轻微。但每年约有1%~2%的CWP人发展为进行性块状纤维化(PMF),亦称为复杂性CWP,即在单纯性CWP基础上出现直径 $\geq 1\text{cm}$ 的致密影。尽管不是所有的PMF继续发展,但PMF可在接触停止后继续发展,或在没有进一步接触情况下仍发展。PMF是一种无定形的黑团块,可侵犯并破坏血管床和气道(同复杂性硅沉着病)。PMF的发展常与煤中二氧化硅的含量无关,但与硅沉着病相同的是,血清内可出现抗核抗体和肺自身抗体。

Caplan 综合征 当煤矿工人出现类风湿关节炎后,在相对较短时间内肺内可出现多发圆形结节。这些结节有时会发展但不出现单纯性CWP。组织学上,它们类似于类风湿结节,但周围区域有较多急性炎症。对于类风湿素质的人,这些结节表示存在免疫病理应答。

症状、体征和诊断

CWP 不伴呼吸道症状。单纯性 CWP 可有吸入气体轻微分布异常，但这与呼吸道症状无关。咳嗽、咳痰往往在 X 线阴性的病人中出现。如果有气道阻塞，是由于同时存在吸烟或工业性支气管炎造成肺气肿或为 PMF 所致。PMF 是 CWP 唯一致残的类型。

诊断依据是有接触史，常至少 20 年，及典型的 X 线胸片上两肺野小圆形致密影（单纯性 CWP）或 PMF 病人在单纯 CWP 基础上出现直径 $>1\text{cm}$ 的阴影。

预防和治疗

有效抑制煤面粉尘可预防 CWP。本病无特殊治疗，可按非特异性慢性阻塞性疾病治疗（参见第 68 节慢性阻塞性肺病）。本病常不需治疗，一些治疗大多是无意义的。许多病人运用支气管扩张剂，这并非必需，且常对他们有害。

石棉沉着病和其他有关的疾病

石棉沉着病 为一弥漫性致纤维性肺病，是在开采、加工、制造、使用（如作绝热用）或运输石棉制品中长期吸入石棉粉尘（含各种化学成分的纤维矿物硅酸盐）引起。发生石棉沉着病、肺癌和间皮瘤的危险性与接触石棉纤维的累积时间有关。石棉有促进致癌的作用，但不是致癌始动剂。吸烟的石棉沉着病病人中肺癌的发生率增加，并有剂量-反应的关系，但是这一危险性在不吸烟的石棉沉着病病人中还不清楚，即使存在，也是微小的。发展成肺癌的可能性在吸烟者中大大增加，特别是每天吸烟超过 1 包者。

恶性胸膜和腹膜间皮瘤 是间皮组织不常见的肿瘤，与接触石棉有关。尽管 15~40 年前接触过石棉且接触时间较短（即 12 月），但肿瘤也会相当严重。间皮瘤常与青石棉有关，它是四种主要商业纤维之一。铁石棉也致间皮瘤，但肿瘤与内温石棉、直闪石所致的不同。有证据提示温石棉并不致间皮瘤，而是温石棉沉积下来时伴随的透闪石所致。尽管恶性胸膜间皮瘤少见，但较良性间皮瘤多见。恶性肿瘤分布弥漫，广泛侵入胸膜，常伴胸腔积液。胸液可粘稠，含高浓度透明质酸。良性胸膜斑和胸腔积液亦可出现于石棉接触者，但良性胸膜间皮瘤与接触石棉无关。

石棉性胸腔积液 接触石棉 5~20 年后，出现渗出性胸腔积液，并不常见。可见于短期接触石棉者，但胸液较多见于中长期（10~15 年以上）接触者。其机制不清，可能由于纤维自肺脏迁移至胸膜，引起炎症反应所致。许多胸液在 3~6 个月后消退，20% 发展成为弥漫性胸膜纤维化，少数可在许多年后发展成为恶性胸膜间皮瘤，但无数据提示胸腔积液患者中胸膜间皮瘤发生率增加。

病理学和病理生理学

单根纤维可被深吸入肺实质并沉积下来，引起弥漫性肺泡和间质纤维化，使肺容量减少，肺顺应性减少（硬度增加），并伴气体交换损害。无表层和有表层

(一种铁蛋白复合物)石棉纤维(有表层的纤维叫“石棉或含铁体”)可出现于肺组织内。一旦纤维被覆表层,被认为是无害的。如果肺内无相应的纤维化,肺内仅出现纤维,只表明接触过石棉,并不说明为石棉沉着病。偶尔纤维包有一种含铁蛋白质时可类似真正的石棉体。

症状和体征

病人一般表现为进行性活动性呼吸困难和运动耐力下降。气道疾病的症状(咳嗽、咳痰和喘鸣)并不常见,但可出现于大量吸烟的慢性支气管炎的病人中。X线胸片显示弥漫性分布不规则或线形的小致密阴影,尤其在下肺野为主。有时X线只显示极小的改变,且易与其他疾病的类似表现相混淆。亦可见弥漫性或局限性胸膜增厚,伴或不伴肺实质疾病。约5%~12%的病人停止接触后,1~5年内病情继续进展。症状和体征的异常随影像学分类增加而严重。最终出现呼吸衰竭和严重氧合功能损害。局限性胸膜斑,尽管出现胸膜广泛纤维化,但与肺损害无关,如由胸腔积液引起的,可以伴有严重的限制性损害。

因接触石棉而致的间皮瘤几乎均在诊断后2~4年内死亡。肿瘤通过局限性延伸而扩散,可远处转移。常出现血性胸水和胸痛。

诊断

石棉沉着病的诊断需职业接触病史、X线胸片、弥漫性肺纤维化而导致的肺限制性病变及弥散能力降低的临床和生理证据。组织学上的证实很少需要。虽然诊断支气管癌不难,但病因与石棉的关系在具体病人中难以诊断,尤其是有吸烟史者。只有石棉的确切证据时,才能假设接触石棉对肺癌的发生有关。间皮瘤较难诊断,可经活检或尸检而证实。

预防和治疗

石棉沉着病可以预防,主要是通过有效抑制工作环境中的粉尘。显著减少石棉的接触能降低石棉沉着病的发生率,进一步的工业卫生发展可从根本上消灭本病。预防肺癌最有效的方法是避免继续接触石棉,而更重要的是戒烟。因短暂但常是大剂量接触(至少6个月至2年)石棉可致间皮瘤,预防就较难保证,但在不再使用青石棉的欧洲大部分地区及北美,目前间皮瘤的发生率已非常低。

石棉沉着病或间皮瘤无特效治疗,只能对症处理。

铍中毒

铍中毒为有肺部症状的全身性肉芽肿性疾病,因吸入含铍化合物和产品的粉尘或烟雾所致。

铍中毒,有时也称为铍病或铍肉芽肿病。

病因学

过去,铍接触常见于许多工业中,包括铍的开采与提炼、电子工业、化学颜料和荧光灯泡的生产。目前铍主要用于航天工业。铍中毒不同于其他肺尘病在

于：它是一种过敏性疾病，常仅发生于 2% 的铍接触者。接触时间可能不长，可在接触 10~20 年后发病。

病理学和病理生理学

急性铍中毒是一种化学性肺炎，但其他组织（如皮肤和眼结膜）也可受到侵犯。肺部病理改变，包括弥漫性肺实质炎症浸润和非特异性肺泡内水肿。慢性铍中毒的特点是弥漫性肺和肺门淋巴结肉芽肿反应，组织学上与结节病相同，也可能出现早期肉芽肿形成，其中含有单核细胞和巨噬细胞。

症状、体征和诊断

急性铍中毒者常有气促、咳嗽、体重下降和非常不固定的 X 线改变，常表明有弥漫性肺泡实变，北美罕见。慢性铍中毒时，病人主诉隐袭性和进行性的活动后气促、咳嗽、胸痛、体重下降和乏力，停止接触 20 年后才出现症状。胸部 X 线显示弥漫性浸润，常伴有肺门淋巴腺病，类似于结节病。诊断根据接触史和相关的临床表现。但如果没有尖端的免疫学技术，一般难以鉴别铍中毒和结节病。

预后、预防和治疗

急性铍中毒可能死亡，但度过急性期的病人预后极好，幸存者通常临床表现短暂且完全可逆。慢性铍中毒常常导致呼吸功能进行性丧失，常发生右心劳损而死于肺心病。

控制工业粉尘是预防铍中毒的基础，但其效果不佳。本病（急性和慢性）必须及时诊断并使受影响的工人避免进一步铍接触。

急性铍中毒者一般对症治疗。肺常有水肿和出血，对重症患者必须机械通气治疗。对于肺功能异常的有症状病人，则使用强的松 60mg/d，口服，或等剂量静脉用药，连用 2~3 周，然后，在 3~4 周内逐渐减量至 10~15mg/d。尽管激素应用于慢性铍中毒中，但效果一般不满意。出现明显而持续好转的情况可能意味着该病人患的是结节病，而不是铍中毒。

有机粉尘引起的疾病

有机的、具有抗原性的粉尘沉积于肺实质内可导致过敏性肺炎。（参见第 76 节过敏性肺炎）。

职业性哮喘

职业性哮喘是因吸入工业生产过程中的特异的过敏原引起的弥漫性、间歇性及可逆性气道阻塞。

职业性哮喘与特发性哮喘病人接触刺激物后的支气管痉挛不同。产生过程中接触的刺激物可使特发性哮喘病情加重，但这些反应不限于职业性哮喘，通常接

触过敏原至少18个月~5年后才发生职业性哮喘，并非开始接触后一个月内即发生，除非过敏性已经建立。病人一旦对某个抗原过敏，必然对极低浓度的抗原产生反应，此浓度远低于通常引起反应的浓度（以ppm或ppb计算）。职业性哮喘只发生于少数工人。

病因学

职业环境中的变应性物质包括蓖麻子、谷粒、清洁剂生产和啤酒、皮革生产工业中的蛋白溶解酶、西方红杉木、异氰酸盐、福尔马林、抗生素（如青霉素、螺旋霉素），环氧树脂和茶。这类物质的数目还在增加（接触纺织原料粉尘，见下文棉屑沉着病）。尽管把大多数形式的哮喘归于Ⅰ型（IgE）或Ⅲ型（IgG）介导的免疫反应，但这样的方法仍不合理。反应可多样化，支气管痉挛可于接触抗原后马上发生，也可接触后24小时才发生，且在停止接触1周或以上，每天晚上仍有发作。

症状、体征和诊断

病人通常主诉呼吸急促、胸部发紧、喘鸣和咳嗽，常伴上呼吸道症状如喷嚏、鼻溢和流泪等。症状可出现于接触特异性粉尘或蒸气的工作时间，但离开工作数小时后才明显，使发病与职业性接触关系不明显。可能仅有夜间喘鸣，症状常常在周末或度假时消失。

诊断需依靠找出工作环境中的致病因子及利用可疑的抗原作免疫试验（如皮肤试验）。与可疑抗原接触后，气道高反应加剧，也有助于诊断。对于疑难病例，可在实验室内谨慎监控下行吸入激发试验，可确定气道阻塞的病因。肺功能试验表明工作期间气流量减少，可进一步证明职业性接触是病因。

预防和治疗

在已知变应原或支气管收缩物质的工业区必须控制粉尘，但清除所有的过敏现象和临床疾病可能办不到。有高度易感性的人必须脱离产生哮喘症状的场所，如继续接触，则症状将持续。

哮喘的治疗（一般包括口服或吸入支气管扩张剂、茶碱和对严重病人使用糖皮质激素）可使症状改善（参见第68节支气管哮喘）。

棉屑沉着病

棉屑沉着病是发生于接触棉花、亚麻和大麻工人的支气管收缩。

棉屑沉着病病人几乎全是与棉花下脚料（即未加工和不纯的棉花）接触的工人，最受影响的是开棉花苞或在梳棉车间工作的工人。有证据说明，棉花苞中有些物质可引起支气管收缩。过去，人们认为长期接触棉花粉尘导致肺气肿和不可逆阻塞，但现在看来不可能，一系列死亡检查证明有些人有支气管炎而无肺气肿和肺实质破坏性改变。

周末或假期后返回工作的第一天就出现胸部紧迫感。很多主诉有胸部紧迫感

的人在第一天上班时就出现通气量的下降。与哮喘的反复接触过敏原后加重不同，本病的症状和胸部紧迫感可随反复接触而减轻，通常到了周末便症状消失。反复长期数年接触，胸部紧迫感倾向于在周二或周三出现，甚至偶尔在周末出现。个别资料显示，偶尔轻度的气道阻塞可加重，并持续存在。

刺激性气体和化学物质引起的疾病

与刺激性气体和化学物质的接触，可以是急性（短暂）的，也可能是慢性（长期）的。其所引起的疾病不仅与刺激物类型有关，也与接触方式有关。

急性接触

工业性事故中工人可能接触到的重要刺激气体是氯气、光气、二氧化硫、硫化氰、二氧化氮和氨。急性大剂量接触可因阀门或泵失灵或在气体运输中发生。

病理学和病理生理学

呼吸道损害和多种因素有关，包括气体的溶解度。溶解度较高的气体（如氯、氨）一开始就引起上呼吸道粘膜刺激，但只有在病人未能逃离气体泄漏场所时才影响到气道下端深部和肺实质。溶解度较低的气体（如二氧化氮）不产生明显的上呼吸道症状，大多引起严重的细支气管炎、肺水肿或两者均有。在二氧化氮中毒（如地下仓库装运工或电焊工），可能在12小时后才出现肺水肿的症状；偶尔，急性接触10~14天后出现闭塞性细支气管炎，导致呼吸衰竭。

症状和体征

溶解度较大的刺激性气体引起严重烧伤和其他眼、鼻、喉、气管和主支气管的刺激性表现。有明显的咳嗽、咯血、喘鸣、恶心和呼吸困难，症状的严重程度与接触剂量有关。大剂量接触后，胸部X线可见斑片状或融合性肺泡实变，表明肺水肿；许多病人在大剂量急性接触后能完全恢复。在急性期，细菌感染是最严重的合并症。偶尔，大量接触刺激性气体可导致持续但或许可逆的气道阻塞，称为反应性气道功能不全综合征。气道阻塞可持续1年或多年，然后逐渐缓解。

预防和治疗

谨慎搬运气体和化学物质是最有效的预防措施。足够的呼吸保护（如自备供气的气体面罩）在偶尔发生接触事故中是非常重要的。

大剂量急性接触的治疗是为了维持有效的气体交换和足够的供氧和肺泡通气，有时需要建立人工气道进行机械通气（如气管内导管）。支气管扩张剂、轻度镇静剂、静脉补液和抗生素，以及鼻吸氧是必需的，可在不太严重的病例取得满意疗效。吸入的空气必须保证足够的湿化。糖皮质激素治疗的效用（如强的松45~60mg/d，1~2周）很难证实，但常经验性地使用。

慢性接触

慢性、低浓度，持续或间歇性接触刺激性气体或化学物质，可能是引起或加速慢性支气管炎发展的重要因素，尽管这些接触的作用很难证实。接触致癌化学物质是另一种重要的致病机制，它们经肺进入人体，可导致肺肿瘤的发生（因接触双氯甲醚或某些金属），如身体其他部位的肿瘤一样（如接触氯乙烯单体后的肝血管肉瘤）。

大楼病综合征

大楼病综合征有多种表现，均因接触各种有害物质所致。好发于办公室内工作的人群，或人员密集的大楼内工作的人群。最常发生于新的、密闭的大楼内，这种大楼为了减少散热而不开窗，大楼内安装有加热及降温管道，这些管道由同一处发出。 CO_2 升高，是这些大楼的最常见现象，是大楼病综合征的一个常见原因。患者变得焦虑、过度通气，进而发展成手足抽搐和严重的呼吸困难。其他问题可能由卡车或其他机动车在空气进气口附近空转所致，导致过度接触一氧化碳和柴油蒸气。柴油蒸气中含有一氧化碳、氧化氮、各种醛和其他有害物质。

空调机肺 引起疾病暴发的有机物与农民肺的病因一样（热放线菌、小多孢菌）。热放线菌可污染空调系统的保湿及管道设备，因此整个大楼的空调设备吹出的冷风中含有孢子。空调机肺的症状与农民肺相似（参见第76节过敏性肺炎），常与增湿器热混淆，后者由其他原因所致。

增湿器热 此急性发热性疾病通常发生于星期一或每周的第一个工作日。除了发热，患者常有肌痛和轻度气促。各种病原如阿米巴、内毒素、细菌和真菌，可致各种类型的增湿器热。一旦患者不再接触致病原，病情常可缓解。当未发现致病原时，常认为过分的焦虑或歇斯底里是病因。

（程齐俭 郭雪君 邓伟吾 译）

第76节 肺过敏性疾病

过敏性（变应性）肺疾病包括过敏性肺炎（外源性变应性肺泡炎）、变应性支气管肺曲菌病和许多药物反应。其他嗜酸性肺炎和肺肉芽肿病被认为可能有变态反应的来源。支气管哮喘在第68节中讨论，职业性哮喘则在第75节中讨论。

过敏反应（参见第148节）依据其发病机制（表76-1）分为四种类型。尽管这种分类被认为过于简单化，但有助于对机体组织的免疫介导损伤的了解。

肺过敏性疾病可由一种以上过敏反应引起，包括Ⅲ型和Ⅳ反应；变应性支气管肺曲菌病，涉及第Ⅰ和Ⅲ型反应。

表 76-1 过敏反应

类型	名称	机制	举例
I	特异性或过敏性	产生于 IgE 致敏的嗜酸细胞和肥大细胞接触抗原后释放介质（如组织胺，白三烯）	变应性（外源性）哮喘
II	细胞毒性	涉及补体结合抗体，导致细胞溶解或抗体依赖的细胞毒机制	Goodpasture 综合征
III	免疫复合物介导	与可溶性抗原-抗体复合物、激活的补体成分，多形核白细胞趋化性及其随后的血管炎有关	系统性红斑狼疮
IV	细胞介导或迟发型	由致敏的 T (CD4 + Th1) 淋巴细胞接触抗原后释放淋巴因子（影响其他细胞并造成组织损伤）引起；由细胞毒 T (CD8 +) 淋巴细胞直接破坏靶细胞也可损伤机体组织	结核菌素过敏；肺肉芽肿病

过敏性肺炎

过敏性肺炎是吸入某一类有机粉尘或较少见情况下吸入单纯的化学物质后，通过变应性反应所致的弥漫性间质性肉芽肿性肺病。

过敏性肺炎（外源性变应性肺炎）包括多种由特异性抗原引起的病种。与反复吸入含嗜热放线菌干草有关的农民肺即是其中的代表。

病因学和发病机制

已知能引起过敏性肺炎的特异性物质数量增加。这些物质大多是大量吸入的微生物或体外的动物或植物蛋白质。然而，单纯的化学物质如吸入量很大时亦可致病。表 76-2 列举了与所选病例相关的致病抗原。

尽管发病机制尚不完全清楚，但本病为免疫介导的疾病。常能找到致病抗原的沉淀抗体，提示为第Ⅲ型变态反应（尽管血管炎不常发生）。本病的肉芽肿性原发性组织反应，以及该反应见于本病的动物模型，提示有Ⅳ型过敏反应参与。

只有少数接触的人产生症状，且只在接触相当长时间足以引起过敏反应后才产生。持续或反复低度与抗原接触，可产生慢性进行性肺实质疾病，变应性疾病病史（如哮喘，枯草热）不多见，也不是易感因素。

弥漫性肉芽肿性间质性肺炎为其特点，但非特异性。沿气道和增厚的肺泡隔中有淋巴细胞和浆细胞浸润。肉芽肿为非坏死性，散在分布于肺实质内，不累及血管壁，纤维化的程度常轻微，但与疾病分期有关。支气管炎见于 50% 有农民肺的病人中。

表 76-2 过敏性肺炎举例

疾 病	抗 原	微 粒 来 源
农民肺	费恩小多孢菌或普通热放线菌	发霉的干草
饲鸟者肺; 养鸽人肺; 养鸡工人肺	鸟血清蛋白和鸟粪	长尾小鹦鹉, 鸽子, 鸡
空调器(加湿器)肺	费恩小多孢菌, 热放线菌等	加湿器、空调器
蔗尘沉着肺	热放线菌	蔗渣(蔗糖废料)
蘑菇工人肺	热放线菌	蘑菇堆肥
软木尘肺(木塞工人肺)	发霉软木塞粉尘	发霉软木塞
枫树皮病	皮质隐子座菌(<i>Cryptostroma corticale</i>)	感染的枫树皮
麦芽工人肺	烟曲霉或棒曲霉	发霉的大麦、麦芽
红杉木尘肺	芽霉菌或石墨菌属	红木发霉木屑
洗干酪工人肺	酪青霉菌	霉干酪
小麦象鼻虫病	小麦象鼻虫	感染的面粉
垂体粉吸入者肺	牛和猪的血清蛋白及垂体抗原	异种垂体粉
咖啡工人肺	咖啡豆粉尘	咖啡豆
草屋顶工人肺	不明	用于盖房顶的干草、芦苇等
化学工人肺	异 氰 酸 盐 (TDI, MDZ)、邻苯二甲酸酐、氯乙烯等	聚氨基甲酸酯泡沫、模具、绝缘材料、合成橡胶、肉类包装品和标签等生产过程

症状和体征

在急性者, 原来已致敏的病人可有发热、畏寒、咳嗽和呼吸困难, 一般出现于再次接触抗原后 4~8 小时。也可出现厌食、恶心和呕吐。肺部听诊有细中吸气相湿性啰音, 哮鸣音不常见。脱离抗原之后, 症状一般在几小时内改善, 但完全恢复需几周, 反复发作可致肺纤维化。亚急性者可隐袭发病, 咳嗽和呼吸困难持续数日至数周, 病情不断发展者需要住院治疗。在慢性者, 进行性活动后呼吸困难、咳嗽、乏力和体重下降可达数月至数年。疾病可发展为呼吸衰竭。

胸部 X 线检查可能正常, 也可能有弥漫性间质纤维化。常出现双侧性斑块或结节样浸润, 支气管肺纹理增粗, 或呈小的腺泡样改变, 提示有肺水肿。肺门淋巴结肿大和胸腔积液罕见。CT 特别是高分辨 CT 对判断病变类型和范围有较高价值, 但 CT 表现无一定规律性。

肺功能为限制性, 肺容积缩小, 一氧化碳弥散减低, 通气/血流比例异常和低氧血症。急性者气道阻塞不多见, 但慢性者可发生。嗜酸性细胞无异常。

诊断

诊断依据环境接触史、有关临床特点、胸部 X 线和肺功能测定。血清中找

出使可疑抗原沉淀的特异性抗体可以明确诊断，尽管抗体存在与否都无绝对意义。接触病史可提供线索（如工作时接触过抗原的人每周周末可无症状，或症状可在再次接触后 4~8 小时重新出现）。接触致病抗原的病史并不易查出，尤其是“空调肺”（加湿器肺）。对疑难病例由专家进行的环境调查有助于诊断。对于难下结论或没有环境接触史的病人，可行肺活检。支气管肺泡灌洗对于诊断间质性肺病有意义，但价值未肯定。淋巴细胞，尤其 T 细胞增多见于过敏性肺炎（和结节病）。CD8+（抑制细胞毒）T 细胞亚群在过敏性肺炎的某些阶段为主，而 CD4+（辅助诱导）亚群在活动性结节病中为主。经支气管镜活检的价值非常有限，由于标本太少可引起误诊。

非典型性农民肺（肺霉菌中毒），是指数小时内接触大量发霉青贮饲料（如打开贮存青贮饲料的地窖）后出现的发热、畏寒和咳嗽综合征；因找不到沉淀素，提示发病机制为非免疫性。通常有肺浸润。这种情况与污染了曲菌的旧青贮饲料有关，不同于地窖充堵者病。后者是由新鲜青贮饲料内有有毒的含氮氧化物引起。有机粉尘中毒综合征常指一过性发热、肌痛伴或不伴呼吸道症状，没有证据表明有接触农业粉尘后的过敏（如谷物热）。湿化器热常指与受到污染的加热、冷却和加湿装置有关的病例（参见第 75 节）。据认为内毒素在有机粉尘中毒综合征和湿化器热的发病中起作用。

过敏性肺炎可通过培养和血清学试验与鹦鹉热、病毒性肺炎及其他感染性肺炎鉴别。当急性发作前的典型接触史不能确定时，由于临床特点，X 线及肺功能检查的相似，特发性纤维化（Hamman-Rich 综合征、隐源性致纤维性肺泡炎、内源性变应性肺泡炎）则难与过敏性肺炎鉴别。成人细支气管炎的变异类型（如阻塞性细支气管炎伴机化性肺炎）可类似于限制性（间质性）疾病，而且当无相关病史或剖胸肺活检未发现典型改变时，两者难以区别。

有自身免疫证据（抗核-DNA 抗体或乳胶固定试验阳性，或有胶原性血管疾病）表示为特发性或继发性普通间质性肺炎。慢性嗜酸性肺炎常伴周围血嗜酸性粒细胞增多。结节病往往引起肺门和气管旁淋巴结增大并可累及其他器官。肺血管炎-肉芽肿综合征（Wegener 肉芽肿），淋巴瘤样肉芽肿和变应性肉芽肿（Churg-Strauss 综合征），常伴上呼吸道和肾脏疾病。支气管哮喘和变应性支气管肺曲菌病有嗜酸性细胞增多和阻塞性而非限制性肺功能异常。

预防和治疗

最有效的方法是停止接触致病抗原。如避免再次接触抗原，急性者可以治愈。但可能由于社会经济因素而难以完全改变环境。粉尘控制或使用保护性面罩滤掉污染环境有害微粒是有效的预防措施。还可用化学方法控制抗原性微生物的生长（如在干草中）。在集中情况下，彻底清洗潮湿的通风系统和难应的工作区域亦同样有效。

皮质激素用于严重急性或亚急性病例。但尚未显示可改变慢性病变的最终预

后。强的松 60mg/d, 口服 1~2 周, 随后 2 周减量至 20mg/d, 以后每周减量 2.5mg 直至完全停药。反复发作或症状进行性加重需作治疗上调整。除非并发感染, 一般不用抗生素。

嗜酸性细胞性肺炎

嗜酸性细胞性肺炎是一组病因明确或尚未明确, 以嗜酸性细胞浸润为特点, 常伴周围血嗜酸细胞增多的疾病。

有时称为嗜酸性细胞增多性肺浸润 (PIE) 综合征。

病因学和发病机制

病因包括寄生虫(如蛔虫、弓蛔虫和丝虫)、药物(如青霉素、对氨基水杨酸、胍苯哒嗪、呋喃妥因、氯丙嗪、磺胺制剂); 化学过敏物质(如蒸气形式吸入的碳化镍); 和真菌(如烟曲霉, 它引起变应性支气管肺曲霉病见后述)。尽管疑有过敏性机制, 但大多数嗜酸性细胞肺炎病因不明。嗜酸性细胞增多提示为第Ⅰ型过敏反应, 综合征的其他特点(血管炎、圆细胞浸润)提示为第Ⅲ型亦可能为第Ⅳ型反应。

嗜酸性细胞性肺炎(表 76-3) 常合并有支气管哮喘。合并哮喘及病因不明的嗜酸性细胞性肺炎可分为三类: 外源性支气管哮喘伴 PIE 综合征, 事实上, 常为变应性支气管肺曲霉病; 内源性支气管哮喘伴 PIE 综合征(慢性嗜酸性细胞性肺炎), 胸片上常出现特征性的肺周围部浸润; 和变应性肉芽肿病(Churg-Strauss 综合征, 一种结节性多关节炎伴肺病变)。单纯性嗜酸性细胞性肺炎(Löffler 综合征) 偶可合并哮喘。

表 76-3 嗜酸性细胞性肺炎

疾 病	病 因	合并支气 管哮喘	外周血嗜酸性 细胞增多程度	全身侵犯	预 后
急性嗜酸性细胞性肺炎	不明	无	正常或升高	无	好
变应性支气管肺曲霉病	烟曲菌(偶可为其 他霉菌)	几乎全有	高	无	中等
变应性肉芽肿(Churg- Strauss 综合征)	不明 药物?	必定有	高	常见	中等或差
慢性嗜酸性肺炎	不明 药物 寄生虫	常见	高(可减 少或正常)	罕见	好
嗜酸性细胞性肌瘤综合 征	L-色氨酸污染的食品	无	高	常见	好
嗜酸性细胞增多综合征	不明	无	高	必定有	中等
单纯性嗜酸性细胞性肺 炎(Löffler 综合征)	不明 药物 寄生虫	罕见	中等	罕见	极佳
热带嗜酸性细胞增多症	寄生虫	偶见	高	偶见	好

不伴哮喘的嗜酸性细胞性肺炎包括急性嗜酸性细胞性肺炎、嗜酸性细胞性肌痛综合征和嗜酸性细胞增多综合征。急性细胞性肺炎是一种原因不明的不同病种，可引起急性发热、严重低氧血症、弥漫性肺浸润以及支气管肺泡灌洗液中的嗜酸性细胞比例 $>25\%$ 。经皮质激素治疗可迅速、彻底缓解。嗜酸性细胞性肌痛综合征与食用大量的作为食物添加剂的 L-色氨酸有关。肺浸润偶可伴有肌痛、肌无力、皮疹和类似于硬皮病的软组织硬结。嗜酸性细胞增多综合征的诊断标准为持续性嗜酸性细胞增多（ $>1500/\text{mm}^3$ ）达 6 个月以上，缺乏其他引起嗜酸性细胞增多的病因，累及心、肝、脾、中枢神经系统或肺，心脏最常受累。发热、体重减轻和贫血也常见，常可发生动脉而非静脉性血栓栓塞疾病。

特征性改变包括嗜酸性细胞、大单核细胞充满肺泡，肺泡间隔内嗜酸性细胞，浆细胞和大、小单核细胞浸润。也可有细支气管内粘液堵塞和血管浸润。

症状和体征

症状和体征可轻微，也可危及生命。可伴低度发热、轻度（如有）呼吸道症状，可即时恢复。其他类型的 PIE 综合征，可有发热和支气管哮喘症状，包括咳嗽、喘鸣和静息时呼吸困难。如不治疗，慢性嗜酸性细胞性肺炎常进行性发展至危及生命，类似急性嗜酸性肺炎。常有明显增高的嗜酸性细胞（ $20\% \sim 40\%$ ，有时更高）。胸部 X 线表现为不同肺叶内有迅速出现及迅速消失的浸润病灶（游走性浸润）。

诊断

根据病人居住的地理区域寻找致病蠕虫。痰内可找到寄生虫和烟曲霉。需仔细询问用药史。鉴别诊断包括结核、结节病、霍奇金病和其他淋巴组织增生性疾病、肺嗜酸性细胞性肉芽肿、脱屑性间质性肺炎和胶原性血管疾病。过敏性肺炎和 Wegener 肉芽肿常不伴嗜酸性细胞增多。

治疗

本病可为自限性，呈良性，可不需治疗。如症状严重，使用皮质类固醇（见上文强的松治疗过敏性肺炎）常有极好效果；对于急性嗜酸性细胞肺炎和特发性慢性嗜酸性肺炎者该治疗可挽救生命。如出现支气管哮喘，采用通常治疗方法（参见第 68 节哮喘）。有蠕虫感染的，应使用驱虫药（参见第 161 节）。

变应性支气管肺曲霉病

本病同嗜酸性细胞性肺炎一样，是发生于哮喘病人的对烟曲菌的变态反应。

一些罕见的病原体，如青霉属、念珠菌属、弯孢霉属或长蠕孢菌可引起相同的综合征，更确切地应称为变应性支气管肺真菌病。

病因学和发病机制

支气管腔内出现烟曲霉生长可在气道和肺实质内产生变应性反应。发病机制

包括Ⅰ型和Ⅲ型亦可能为Ⅳ型变态反应。这种曲霉病为非侵入性。

累及的肺泡内充满嗜酸性细胞。可出现肉芽肿性间质性肺炎，支气管周围和肺泡隔有浆细胞、单核细胞和大量嗜酸性细胞浸润。细支气管粘液腺和杯状细胞可增多。晚期出现近端支气管扩张。纤维化可导致严重的不可逆性气道阻塞。

症状和体征

病人常出现支气管哮喘加重，可有间歇低热和自身症状。痰内可含有淡棕色小颗粒或堵塞物。胸部检查发现有气道阻塞症状（呼吸延长和哮鸣）。

连续胸部X线显示游走于肺叶的短暂阴影。粘液栓可产生肺不张。慢性病例，支气管造影显示支气管扩张。CT在显示支气管扩张方面具有价值，支气管扩张多见于近端气道，不必作支气管造影。痰检可发现含有烟曲霉菌丝体小的淡黄色或淡棕色微粒或痰栓。Curschmann螺旋物（粘液样管型），Charcot-Leyden结晶（嗜酸性细胞颗粒形成的拉长的嗜酸性增多体），粘液和嗜酸细胞。上述除菌丝体外也可见于哮喘。痰培养可获烟曲霉，但有时难以培养这种真菌。肺功能检查显示伴流速减低的阻塞性改变。血嗜酸性细胞常 $>1000/\mu\text{l}$ 。总IgE和烟曲霉特异性IgE抗体明显升高，血清学试验常显示烟曲霉沉淀抗体。烟曲霉抗原皮肤试验可引起双相性阳性反应，即刻出现Ⅰ型反应（风块和潮红），随后出现迟发性反应（红斑、水肿和长达6~8小时的触痛）。这种迟发反应的意义尚不明确，既无必要也不足以确诊。

诊断

具诊断价值的特点包括外源性（特异性、变异性）哮喘，通常病程长，有肺浸润，痰和血嗜酸性细胞增多和对曲霉过敏，后者可从皮试出现风块和潮红、血清中沉淀抗体及总的（和特异性）IgE水平增高来证明。这些特点（表76-4）使诊断大体明确。

表 76-4 支气管肺曲霉病的诊断标准

主要标准
支气管哮喘
短暂或固定性肺浸润
对曲霉抗原风块及潮红皮肤反应
血液和痰中嗜酸性细胞增多
出现抗曲霉抗原的血清沉淀素
血清IgE升高
近侧支气管扩张
次要标准
痰内有烟曲霉
咳出淡棕色塞状物或颗粒
对曲霉抗原迟发性皮肤反应

所列特点类似于单纯支气管哮喘和变应性肉芽肿及其他慢性嗜酸性细胞性肺炎。过敏性肺炎的肺功能异常是限制性的而不是阻塞性的，嗜酸性细胞增多少见。

在免疫抑制病人中，侵入型曲霉病（参见第158节曲霉病）常为严重机会性肺炎。曲霉瘤亦可出现于陈旧性空洞性病变（如结核），或少数类风湿性脊柱炎病人的肺上叶亦可因囊性气腔发生曲霉瘤。

治疗

因烟曲霉无处不在，较难避免。用皮质类固醇或其他抗哮喘药物治疗（茶碱、拟交感神经类药）可有效地使病人咳出粘液栓并随之咳出烟曲霉。强的松按以上治疗过敏性肺炎剂量即可，但对长期维

持治疗和预防进行性不可逆性病变者只需 7.5~15mg/d。吸入皮质激素维持治疗的有效率未肯定。不主张采用免疫治疗或杀真菌、抑真菌的制剂。忌用烟曲霉提取物作脱敏治疗，因为它会产生局部不良反应及可使症状加重。

血清 IgE 水平持续下降是治疗有效和愈后良好的标志。病人仍需经常性随访肺功能和胸部 X 线，因该病在无明显症状时也会进行性发展。

第 77 节 Goodpasture 综合征

本病为病因不明的过敏性疾病（参见第 148 节），血内有循环抗肾小球基底膜抗体及免疫球蛋白和补体呈线样沉积于肾小球基膜，造成肺出血伴严重进展性发展的肾小球肾炎为特点。

病理学

肾活检观察到的变化类似于任何急进性肾小球肾炎，包括上皮细胞新月体形成，肾小球粘连和间质炎性渗出。肺泡内出血，充满含铁血黄素的巨噬细胞和肺间隔纤维化。免疫荧光染色显示在肾小球基膜和一些病人的肺泡-毛细血管基膜内有免疫球蛋白和补体沉积。

在肺和肾脏，抗肾小球基底膜抗体的主要靶位是 IV 基底膜胶原 2、3 链的非胶原（NC-1）性功能区。感染、吸烟和吸入损伤被认为是通过这些抗体造成毛细血管损伤。遗传也起一定作用。HLA-DRW2 与抗肾小球基底膜疾病相关。

症状、体征和诊断

Goodpasture 综合征不常见。病人常为青年男性，典型的表现为严重咯血、呼吸困难和急进性肾功能衰竭。部分病例，肺出血可先于肾脏疾病数周至数月出现。血中出现循环抗肾小球基底膜抗体。多有血尿和蛋白尿，尿沉渣中常含细胞及颗粒管形。胸部 X 线检查可显示进行性、游走性、不对称的双侧性绒毛状致密影。常有缺铁性贫血。

某些胶原性血管疾病（如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎）、特发性急进性肾小球肾炎、镜下多动脉炎、Wegener 肉芽肿和原发性混合性冷球蛋白血症也可同时出现肺出血和肾衰。但这些疾病可根据其实验室特征，如血清中存在抗肾小球基底膜抗体、抗中性粒细胞胞浆自身抗体（ANCA）、或冷球蛋白和肾活检加以鉴别。最近已证实肺出血肾炎综合征，最常见于 ANCA 相关疾病（如镜下多动脉炎、Wegener 肉芽肿伴毛细血管炎），而非 Goodpasture 综合征。线形的免疫复合物沉积也可见于少数狼疮性肾炎和糖尿病性肾小球硬化症，但这些肾脏中

洗脱的抗体不具有肾小球基底膜的活性。

预后和治疗

Goodpasture 综合征可迅速致死。死亡原因常为肺出血和呼吸衰竭，在急性期常需气管插管、辅助通气和血透。随后的处理依赖于大剂量皮质类固醇的使用（甲基强的松龙每日 7~15mg/kg，分次静脉注射），免疫抑制剂环磷酰胺及反复血透排除循环中抗肾小球基膜抗体。免疫抑制治疗的疗程变动较大，在某些病人则可能需要 12~18 个月。早期综合使用这些措施可保护肾功能，晚期肾疾病可行长期血透或肾移植。

第 78 节 特发性间质性肺疾病

本病为一组病因不明、临床特征相似、引起以肺泡间间质组织为主的弥漫性病理改变。

职业性和过敏性肺疾病亦为间质性肺疾病，在第 75 节和 76 节讨论，结节病则在第 288 节讨论。

各种间质性肺疾病（尤其是过敏性肺炎）中，多达 10% 的病人胸部 X 线可正常。高分辨率 CT（HRCT）越来越多地用于评估弥漫性间质性肺疾病。因 HRCT 无结构重叠以及为曝光非依赖性，故有助于识别这类疾病。HRCT 在鉴别气腔疾病与间质性肺疾病方面比传统胸部 X 线更为准确，而且有助于早期发现及证实可疑的弥漫性肺疾病，特别是对胸片正常的有症状患者。HRCT 能够较好地评估病变的程度和分布，而且更有利于发现同时存在的疾病（如隐匿性纵隔淋巴结肿大、肿瘤、肺气肿）。

某些间质性肺疾病患者，对经支气管肺泡灌洗获取的细胞进行分析，可有助于缩小可能的鉴别诊断范围，确定疾病的分期，评估预后或对治疗的反应。然而，对大多数这类疾病的患者来说，这种方法在临床评估和处理方面的价值尚未确定。

特发性肺纤维化

本病为原因不明的进行性纤维化的肺泡壁慢性炎症。

特发性肺纤维化（IPF），或隐源性致纤维化肺泡炎占特发性间质性肺疾病病例的 50%~60%。IPF 有特殊的临床和病理特征，因此这一名称不能用于描述所有原因不明的间质性肺疾病。

寻常性间质性肺炎（UIP）作为一个间质性肺炎特殊组织病理类型，是在

IPF 肺活检中发现的典型类型。在低倍镜下，组织表现异质性，在正常肺组织中夹杂病变区域、间质炎症、纤维化和蜂窝样改变，这些改变在胸膜下外周肺实质最为严重。间质炎症包括肺泡间隔淋巴细胞、浆细胞和组织细胞浸润，伴Ⅱ型肺泡细胞增生。纤维化区域主要是由致密的非细胞组成的Ⅱ型胶原构成，尽管也可见增殖性成纤维细胞散发灶（成纤维细胞性病灶，为病变早期活动性病灶部位），它通常位于肺泡内。蜂窝样区域是由囊性纤维化的气腔构成，经常内衬细支气管上皮细胞并有粘液充填，粘液中有中性粒细胞积聚。在纤维化和蜂窝样部位常有平滑肌增生。胸膜下和胸骨旁分布，斑片样特征，以及短时间的异质性是确定 UIP 最有价值的特点。

在胶原血管性疾病（如风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、进行性系统性硬化症和糖尿病）、尘肺（如石棉肺）、放射性损伤以及某些药物引起的肺疾病（如呋喃妥因）可出现相同类型的间质炎症和纤维化。然而，在上述情况下，这种病变类型不能称为 UIP，因其仅限于特发性损害而与其他疾病损害无关。

尚需与 UIP 鉴别的情况包括脱屑性间质性肺炎，呼吸性细支气管相关的间质性肺疾病，无法分类或非特异性慢性间质性肺炎，特发性阻塞性细支气管炎伴机化性肺炎，过敏性肺炎和肺嗜酸细胞性肉芽肿。

症状和体征

IPF 的临床表现包括活动后气促、干咳和体检时发现吸气性 Velcro 捻发音。在疾病晚期，可出现肺心病体征、杵状指（图 63-1）和发绀。

实验室检查

常规实验室检查常无帮助，常有血沉升高和高丙种球蛋白血症，即使是在无结缔组织疾病情况下，许多病人也可发现有抗核抗体、类风湿因子和循环免疫复合物。LDH 可升高，但无特异性。在无肺动脉高压或合并心脏疾病情况下，ECG 常正常。

IPF 典型的胸部 X 线表现为肺底部网状阴影，可见弥漫性或斑片状毛玻璃样模糊影、小的囊性病变（蜂窝样变）、肺容积减少表现和肺动脉高压征。

HRCT 上的表现包括毛玻璃样阴影；主要位于外周气腔的斑片状阴影；以及肺密度增高呈模糊状（即无法掩盖位于其下面的肺实质）。在肺底部以网状影为主，主要由增宽的小叶间隔及小叶内线状影构成。根据疾病所处的阶段，也可出现蜂窝样变、牵拉造成的支气管扩张和胸膜下纤维化。

肺功能检查常显示限制性通气功能障碍。回缩系数（最大静态经肺压/总肺容量）增加。一氧化碳弥散功能（ DL_{CO} ）降低。动脉血气示低氧血症和低动脉血 CO_2 水平（ $PaCO_2$ ），常因运动而加重或诱发出。

诊断

IPF（以及许多其他间质性肺疾病）的诊断一般需要剖胸或有显像辅助的胸腔镜（VATS）进行肺活检，因为由经支气管的肺活检组织数量通常不够，然

而，当 X 线显示广泛的蜂窝样变时则无需肺活检。

预后和治疗

IPF 的临床病程呈进行性；诊断后的平均生存期为 4~6 年。

经验性治疗，强的松通常以 1.0mg/kg 剂量开始，每日顿服，持续 3 个月。随后的 3 个月内逐渐减量至 0.5mg/kg，再持续 3 个月。维持治疗量为 0.25mg/kg，持续 6 个月，每次减量时，需评估临床、X 线和生理反应。最常使用的第二线药物为细胞毒药物，尤其是环磷酰胺或硫唑嘌呤，每日 1~2mg/kg。对治疗的反应差异较大，但疾病早期，在未明显纤维化之前，更多为细胞改变期时，皮质激素或细胞毒药物治疗似乎更能改善病情。如无客观的有效证据，则无需继续治疗。

支持及姑息性治疗包括高浓度氧疗以缓解低氧血症；发生细菌性感染，给予抗生素。对晚期患者已成功进行肺移植。

脱屑性间质性肺炎

本病是以气腔单核细胞浸润为特征的慢性肺部炎症。

脱屑性间质性肺炎 (DIP) 是一种临床及病理上独立的疾病名称，累及 30~40 岁的吸烟者，大多数病人有气促。

DIP 在组织病理上不同于寻常性间质性肺炎，前者倾向于表现为弥漫性和均匀性，可有因纤维化组织造成肺泡间隔，轻到中度增宽，伴中度的淋巴细胞、浆细胞以及偶为嗜酸性细胞间质浸润。肺泡壁排列有肿胀的立方型肺泡细胞。最显著的特征为大多数末梢气腔内有大量的巨噬细胞。可有蜂窝样变，但通常不像 IUP 中那样广泛和明显。某些专家认为区分 DIP 和 UIP 是人为性的，因为两种组织类型常常发生在同一个肺中（可能代表同一病程的不同时期）。然而，UIP 中 DIP 样反应通常很轻微，而且在 DIP 中未发现有类似的肺实质侵犯。

肺功能检查显示限制型改变伴 DL_{CO} 降低，动脉血气显示低氧血症。胸部 X 线在多达 20% 病例可正常。如有异常时，其严重程度低于间质性肺纤维化。HRCT 示斑片状，胸膜下的毛玻璃样阴影。

由于 DIP 比 UIP 有更好的预后（10 年总生存率约为 70%）以及对戒烟和使用皮质激素有更好的反应，因此临床上识别 DIP 很重要。

急性间质性肺炎

为一种罕见的发展迅速的暴发性肺损伤。

急性间质性肺炎 (AIP)，或 Hamman-Rich 综合征，通常发生于以往身体健康者。男女受累比例相等，大多数病人大于 40 岁（平均年龄 50 岁；范围为 7~

83岁)。AIP类似于成人呼吸窘迫综合征(ARDS)的表现,且可定为它的一个亚型(参见第67节)。

AIP的病理改变为机化性弥漫性肺泡损害,一种对多种造成肺损伤病因的非特异性反应。主要特点是非特异性及具有特征性的短暂分期,包括急性、机化和恢复等期,每一期有不同的组织学表现。由于活检常在临床病程的较晚阶段,故很少见到急性渗出阶段改变。机化阶段的特征包括因间质水肿引起的肺泡间隔显著增厚、炎症细胞浸润、间质和气腔内成纤维细胞增生、Ⅱ型细胞肥大、相邻肺泡间隔塌陷和融合、沿肺泡间隔分布的局部区域的透明膜(在急性期最为明显),以及小动脉内血栓。

尽管在临床表现前7~14天常有前驱性病变,本病起病通常急骤,最为常见的症状为发热、咳嗽和呼吸困难。

常规实验室检查无特异性且常无帮助。X线表现类似于ARDS。胸部X线可见弥漫性两肺气腔阴影。CT扫描示两肺斑片状对称性分布的毛玻璃样阴影,有时为双侧性气腔实变。分布以胸膜下为主。可见通常影响到不足10%肺的轻度蜂窝样变,大多数病人有中度至重度的低氧血症且发生呼吸衰竭。

当病人有特发性ARDS临床综合征以及剖胸或胸腔镜活检,病理上证实有机化性弥漫性肺泡损害时,可诊断AIP。

死亡率>60%;大多数病人出现临床表现后6个月内死亡(参见第294节)。痊愈患者通常不会复发,肺功能绝大多数或完全恢复。尚不清楚皮质激素治疗是否对AIP有效,主要的治疗为支持治疗,常需机械通气。

呼吸性细支气管相关的间质性肺疾病

为发生于近期或以往吸烟者的一种不同的临床综合征。

主要的病理表现为累及膜性和呼吸性细支气管的炎症性改变。棕褐色色素沉着的巨噬细胞具有特征性,细支气管可因粘液积聚而扩张,管壁轻度增厚。常可见化生的细支气管上皮延伸入邻近的肺泡。

临床表现类似于其他间质性肺疾病、咳嗽、活动后气急以及胸部体检时发现捻发音。常规实验室检查无帮助。胸部X线可见弥漫性细网状,或(较少见的)结节样间质性阴影,通常肺容积正常。其他特点包括支气管壁增厚、支气管血管周围间隙突出、小的规则或不规则阴影以及小的外周性环状阴影。HRCT扫描常显示模糊阴影。肺功能检查常为阻塞性和限制性混合通气障碍。可有残气容量的单独升高,动脉血气示轻度低氧血症。

尚不了解呼吸性细支气管炎的临床病程和预后,有报道戒烟对病情缓解很重要,且有利于对皮质激素的反应。

特发性阻塞性细支气管炎伴机化性肺炎

为一种病因不明的特殊临床病理综合征，可发展为灶性机化性肺炎、纤维化肉芽肿组织阻塞细支气管和肺泡管。

特发性阻塞性细支气管炎伴机化性肺炎（特发性 BOOP），或隐源性机化性肺炎累及男女比例相同，通常在 40～50 岁。几乎 3/4 病人，症状持续小于 2 个月，在诊断之前，很少有症状超过 6 个月。在 2/5 病人中，流感样疾病，表现为咳嗽、发热、不适乏力和消瘦，常表明本病发病。胸部体检经常闻及吸气性捻发音。

常规实验室检查无特异性。约半数病人有无嗜酸性细胞增高的白细胞增多，开始时血沉常升高。尽管在 21% 的病中可发现阻塞性障碍 [第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比 (FEV_1/FVC) < 70%]，且肺功能偶可正常，但肺功能检查常显示为限制性障碍。静息及运动后低氧血症常见。

胸部 X 线示伴正常肺容积的双侧性弥漫性肺泡性密度增高阴影。阴影呈外周性分布，也可发现类似于被认为是慢性嗜酸性细胞性肺炎的特征性表现。极少见情况下，肺泡性密度增高阴影呈单侧性。反复性游走性肺部阴影常见。表现为线状或结节状间质性阴影少见。肺 HRCT 扫描显示斑片状气腔实变，毛玻璃样阴影，小结节阴影以及支气管壁增厚和扩张。斑片状阴影在肺外周更常见，常位于肺底部。CT 扫描比胸部 X 线能显示更广泛的病变。

肺活检显示小气道和肺泡管内大量肉芽组织增生，伴肺泡周围慢性炎症。灶性机化性肺炎（即一种 BOOP 类型）是一种对肺损伤的非特异性反应，亦可继发于其他病理过程，包括隐球菌病、Wegener 肉芽肿、淋巴瘤、过敏性肺炎和嗜酸性细胞性肺炎。

皮质激素治疗可使 2/3 病人临床痊愈。

淋巴细胞性间质性肺炎

为一种肺间质和肺泡腔内成熟淋巴细胞良性增生的不常见病变。

淋巴细胞性间质性肺炎（LIP）在成人中罕见，但常见于儿童，为丙种球蛋白增多症。报道的 LIP 病中，1/4 与 Sjögren 综合征有关。肺部疾病可先于或在基础病变诊断后出现。LIP 可成为多达 1/2 伴有 HIV 婴幼儿的问题。

长达数月，或在某些病例长达数年缓慢进展的咳嗽和气促是最常见的症状。其他症状包括消瘦、发热、关节疼痛和胸痛。胸部体检可发现捻发音。诸如肝脾肿大、关节炎和淋巴结肿大等发现与基础疾病有关。

肺功能检查示肺容积和一氧化碳弥散容量降低，伴气流受限。支气管肺泡灌

洗可发现淋巴细胞数量增加。

在胸部 X 线上, LIP 可表现为肺底部线状间质性阴影或结节样病变。胸部 HRCT 有助于判断病变范围, 明确肺门结构, 以及明确胸膜受累情况。随着 LIP 发展, 可发生蜂窝样变纤维化, 肺实质消失。

证实(淋巴细胞和浆细胞)间质浸润、生发中心形成、存在多核干细胞以及非干酪性肉芽肿, 可作出诊断, 浸润偶可沿支气管和血管分布, 但最常见的是沿肺泡间隔分布。LIP 的细胞浸润是多克隆性(既有 T 细胞也有 B 细胞), 有别于肺淋巴瘤, 后者通常产生单克隆性浸润。

对 LIP 的自然病史和预后了解甚少。可以肯定的是 LIP 可自行缓解, 经皮质激素或其他免疫抑制药物治疗后缓解, 发展至淋巴瘤, 或发展至伴呼吸功能不全的肺纤维化。单用皮质激素或与其他药物联合使用, 以治疗有症状的 LIP 病, 但其疗效尚不肯定。

朗格汉斯细胞肉芽肿病

(组织细胞增多症 X)

是以组织细胞增生为特征的一组疾病(参见第 137 节)。

肉芽肿性损害可发生于许多器官, 尤其是肺和骨。病因不明, 病理上, 病变是以进展性组织增生和嗜酸性细胞增多及浸润开始。最终为有少量细胞浸润的纤维化期。

肺有不同程度的肉芽肿增生、纤维化和蜂窝样变。当进行肺泡灌洗液检查时, 经电子显微镜, 可在组织细胞或肺泡巨噬细胞中发现组织 X 小体。

Letterer-Siwe 病是一种 3 岁以前发生的全身性疾病。如不治疗, 本病常可致命, 通常累及皮肤、淋巴结、骨、肝脏和脾脏, 气胸是常见的并发症。

Hand-Schüller-Christian 综合征是一种多病灶疾病, 最常自幼儿发病, 但在中晚年时表现明显。尽管其他器官可受累, 但肺和骨最常受累。极少情况下可发生轻微骨质缺损、突眼和尿崩症。

通常需要在皮肤或骨损处做组织活检以确诊。多系统病变需给予全身化疗包括长春花碱和依托泊苷。

嗜酸性细胞性肉芽肿

肺嗜酸性细胞性肉芽肿(肺组织细胞增生症 X)是一种罕见的与吸烟有关的弥漫性肺疾病, 主要累及 20~40 岁的成年人。组织学上的特点为伴朗格汉斯细胞、淋巴细胞、浆细胞、中性细胞和嗜酸细胞聚集的支气管周围炎症。

临床表现从无症状(约 16% 的病人)到快速进展, 差异较大。大多数病人

为持续性或进行性。最常见的症状为咳嗽、气促、胸痛、体重下降和发热，约25%的病人可发生气胸且有时是首发表现。咯血和尿崩症是少见并发症。体检通常正常。

常规实验室检查无帮助。X线特征根据疾病不同阶段而不同。不规则或星状结节(2~10mm)、网状结节浸润、肺上部囊状或蜂窝样变、肺容积保存不变以及肋膈角清晰等综合在一起对嗜酸性细胞性肉芽肿具有高度特异性。然而，单凭胸部X线特征难以将本病与其他纤维化性肺疾病鉴别。HRCT扫描示小结节及薄壁囊状阴影实际上具有诊断意义。

尽管可发生不同程度的限制性病变，流速受限及运动肺活量下降，但最显著和最常见的肺功能异常为明显的 DL_{CO} 降低。

戒烟是最关键的治疗，可使33%的病人获得临床改善。约10%病人死于呼吸衰竭。

特发性肺含铁血黄素沉着症

本病为一种病因不明的罕见疾病，以发作性咯血、肺内出血、肺浸润和继发性缺铁性贫血为特点。

特发性肺含铁血黄素沉着症需与Goodpasture综合征(参见第77节)，以及SLE或少见情况下的Wegener肉芽肿的出血鉴别。本病最常见于幼儿，但也可见于成人。尽管其他许多疾病可发生含铁血黄素沉着，但含有含铁血黄素的巨噬细胞弥漫性浸润是本病特征。可发生肺毛细血管炎(肺泡间隔中性粒细胞浸润)。肺出血常为轻度及持续性，但也可严重。间质内的血液导致肺纤维化。病人可存活数年，发展为肺纤维化及慢性继发性贫血。

治疗是根据症状而定且为支持性。大量肺出血常导致死亡。

第79节 肺泡蛋白沉着症

这是一种病因不明的罕见疾病，病理特点是肺泡内充满主要含磷脂和蛋白质的过碘酸-Schiff(PAS)染色阳性颗粒状物质。

肺泡蛋白沉着症(PAP)主要发生于20~60岁原来身体健康的人，PAP偶可发生于接触无机粉尘(如二氧化硅、铝、钛)的病人以及因卡氏肺囊虫、慢性感染、多种出血性恶性肿瘤、骨髓及外骨髓增殖性疾病或免疫抑制的病人。这种相关性的意义尚不清楚。

病理变化限于肺脏。典型的表现是肺泡上皮和间质细胞正常，但肺泡内充填

着含各种血清和非血清蛋白的无定形 PAS 染色阳性颗粒。肺泡内脂含量高，可能是因为肺泡磷脂的清除异常。间质纤维化少见。病理过程可能为弥漫性或局限性，可能进展亦可能稳定，或自行消失。最常受累的是肺基底部和后部，偶尔侵犯前段。胸膜和纵隔不受影响。

症状和体征

PAP 的自然史不明，临床症状变化多端。病变可是进展或保持稳定或自发消失。有些病人无症状，有些出现严重呼吸功能不足。大多数病人出现进行性加重的呼吸困难和咳嗽，常为干咳。吸烟者咳嗽、痰较多。痰的特征一般无助于诊断。少数病人因非细菌性病原体（如诺卡菌属、曲霉菌和隐球菌属）而继发感染。尽管病人近期或现在发热，但持续性发热少见，除非有继发感染。肺外症状不常见。

体征限于肺底，但尽管胸部 X 线检查有弥漫性肺实变时，也可没有体征。在病变区常可听到细小的吸气性啰音。

诊断

特异性诊断需要肺活检或段支气管肺泡灌洗。后者需特殊染色。光镜或电镜下可见组织和灌洗液的特征性表现。

典型的实验室异常包括红细胞增多症、高丙种球蛋白血症和血清 LDH 水平升高。胸部 X 线常显示类似肺水肿的“蝶形”阴影；心影正常。肺门淋巴结不肿大。高分辨率 CT 扫描显示毛玻璃样阴影，小叶内结构和小叶间隔增宽，呈典型的多边形，称为“碎石人行道”样表现。

肺活量、残气量、功能残气量、肺总量和一氧化碳（CO）弥散力一般轻度下降。无阻塞性肺病的特征。甚至在静息时，或者病情轻微者，仅在中等度活动时可出现低氧血症。在呼吸 100% 氧气时氧分压常低，表明肺内右向左分流。

预后和治疗

常出现呼吸功能不全而致残者，但接受支气管肺灌洗的病人则很少死亡，继发感染应及时发现和治疗。

症状少或没有症状的病人不需治疗，但应注意观察有无病情的加重，因其可导致呼吸衰竭。最有效的治疗是通过双腔支气管插管，使用 1~2L 加温的 0.9% 氯化钠液体反复多次对一侧肺进行灌洗和抽空。仅用于有明显症状和低氧血症的病人。通常病人在全麻下，每隔 3~5 天灌洗一侧肺，有的病人灌洗一次后便不出现症状或浸润，有的则需 6~12 月灌洗一次，持续多年。

试用过许多药物，有不同程度的效果，包括碘化钾、四丁酚醛和水解蛋白酶（如胰蛋白酶和链激酶-链道酶）。全身皮质类固醇使用无效，且可增加继发感染可能。由于本病可自行缓解或由于每位研究者所能研究的病例数有限，因此对任何治疗方法均难以评估。

第80节 胸膜疾病

(结核病, 参见第157节)

胸 膜 炎

本病为胸膜炎症, 通常引起渗出性胸腔积液和针刺样胸痛, 呼吸和咳嗽时加剧。

病因学

胸膜炎可发生于肺的基础病变(如肺炎、肺梗死、肺结核); 感染因子或刺激性物质进入胸膜腔(如食管破裂、阿米巴脓肿或胰腺炎胸膜炎); 感染性或有损因子或肿瘤细胞经血液或淋巴管进入胸膜; 胸膜外伤(如创伤, 特别是肋骨骨折或因柯萨奇病毒B所致的流行性胸膜痛); 石棉微粒经气道组织达胸膜的石棉相关性胸膜疾病; 极少情况下, 胸腔积液与服用药物有关(见下文)。

病理学

最初胸膜常有水肿、充血, 随后发生细胞浸润和胸膜表面纤维性渗出。渗出液可吸收或机化为纤维组织而致胸膜粘连。有些疾病(如流行性胸膜痛), 胸膜炎为干性或纤维素性, 但无明显胸膜渗液。胸膜渗出多数是由于含大量血浆蛋白的液体从损伤的血管渗出而产生。偶尔, 可在无急性胸膜炎之前即发生明显纤维化或甚至于钙化的胸膜增厚(如石棉胸膜斑、特发性胸膜钙化)。

症状和体征

突然发生的胸痛是胸膜炎的主要症状。典型的胸痛为刺痛, 在呼吸和咳嗽时加重, 程度可有差异。可仅为隐隐不适, 或仅在病人深呼吸或咳嗽时出现。脏层胸膜无痛感; 疼痛因壁层胸膜疼痛引起。因壁层胸膜由肋间神经支配, 所以疼痛出现在胸膜炎的部位, 也可放射到远隔部位。受下6对胸神经支配的膈胸膜后部和周围部受刺激, 可产生向下胸壁或腹部的放射性疼痛, 可类似于腹内疾病。膈胸膜的中央部分由膈神经支配, 该部位病变可产生向颈部和肩部的放射性疼痛。

呼吸常浅而快。患侧运动受限。呼吸音可减弱。尽管胸膜摩擦音常听不到, 但它是一具特征性的体征, 尽管可不伴有胸痛, 但通常伴有胸痛。胸膜摩擦音的响度可以类似于捻发音的少量间歇性声音与呼气吸气同步的粗糙爆破音或皮革样声音。靠近心脏的胸膜炎所产生的摩擦音(胸膜心包摩擦音)除与呼吸有关外, 也与心跳有关。

胸膜渗出液发生后, 胸膜疼痛常消失。叩诊浊音, 语颤消失, 呼吸音减弱或消失, 并在积液上界出现哮鸣音。胸腔渗液越多, 上述体征越明显。大量积液可引起肺容积减少, 产生呼吸困难。其机制复杂, 主要因肺容积缩小, 尤其在本来

有肺呼吸困难的疾病时，纵隔移向对侧，肺功能的改变和呼吸肌负担加重均是原因。

诊断

当有典型的胸膜疼痛时，胸膜炎其诊断不难。胸膜摩擦音是特征性的，膈胸膜炎可产生向腹部放射的疼痛，一般可根据以下几点与急性炎症性腹部疾病相鉴别：X线及临床特点；无恶心、呕吐、肠道紊乱；深呼吸或咳嗽时疼痛明显加剧；表浅呼吸；压迫胸壁或腹部常疼痛减轻。肋间神经炎可能与胸膜炎相混淆，但疼痛很少与呼吸有关，且无摩擦音。疱疹性神经炎可根据特征性皮疹作出诊断。心肌梗死、自发性气胸、心包炎和胸壁损伤均可类似胸膜炎。心包摩擦音可能与胸膜炎的摩擦音相混淆，但一般在胸骨左缘第三及第四肋间隙听得最清楚且一般与心跳同时发生“来回”性声音，且呼吸对其没有显著的影响。

胸部X线检查对诊断纤维素性胸膜炎的价值有限。胸膜病变不产生阴影，但是与之有关的肺或胸壁病变可出现阴影。胸腔渗液的出现，一般少量，也证明胸膜的急性炎症。

治疗

对基础疾病的治疗很重要。

对胸痛可采用2或3条15cm宽无粘性弹性绷带包裹整个胸部，每天1~2次，胸痛可以缓解。用乙酰氨基酚0.65g每日4次或NSAID常有效。必要时口服镇静剂，但不必考虑其抑制咳嗽的作用。

为防止合并肺炎，必须提倡足够的支气管引流。应鼓励服用镇静药物的病人在药物取得最大止痛效果时作深呼吸和咳嗽。对合并的支气管炎应考虑抗生素和支气管扩张剂的作用。

胸腔积液

为胸膜腔内液体过量积聚。

正常情况下，脏层和壁层胸膜表面覆盖有一薄层10~20ml的液体。液体的成分与血浆相似，但其蛋白含量较低(<1.5g/dl)。胸膜液体从胸膜毛细血管渗出，经壁层胸膜间质和淋巴管吸收。

胸腔积液分为漏出性和渗出性，前者是因微血管压力增高或渗透压减低引起，后者是因胸膜炎症引起胸膜表面对蛋白性液体的透性增加引起。淋巴阻塞也可造成胸液聚积。有许多原因引起渗出性和漏出性积液(见下文)。

血胸(即胸膜腔内有血液)大多发生于外伤，偶尔见于自发性气胸时胸膜粘连内血管破裂后。自发性血胸还可能是凝血缺陷的一种罕见并发症。罕见情况下，主动脉瘤破裂，血液可进入胸膜腔，胸膜血液往往不凝固，很容易用针头或通过水封式胸腔引流管抽出。

乳糜胸（即有乳样或乳糜样胸膜渗出液）产生原因是外伤或肿瘤（大多为淋巴瘤）破坏胸导管。液体的脂肪成分（中性脂肪和脂肪酸）高；显微镜下往往看到嗜苏丹脂肪小体。胆固醇含量很低。渗出液中甘油三酯水平 $\geq 110\text{mg/dl}$ (1.24mmol/L) 时可确诊。

胆固醇渗出（乳糜样或假乳糜渗出）极为罕见。由于有反光的胆固醇结晶，胸腔穿刺抽出金黄色或闪光液体。显微镜下可见结晶，可测出高浓度的胆固醇（可达 1g/dl , 26mmol/L ），但中性脂肪和脂肪酸浓度低。此种渗液是由于长期慢性渗出所致，如 TB 胸膜炎或类风湿性胸膜渗出。应认真寻找渗液的疾病，胆固醇胸膜渗出不能作为完整的诊断。

引起漏出液的病变

心力衰竭可增加体循环和肺循环毛细血管压，是漏出性胸液的最常见原因。一般双侧性，积液量以右侧为多。单侧性的以右侧多见。

低蛋白血症可引起胸腔积液。一般为双侧性的，伴有身体其他部位的液体积聚。

腹水可伴胸水出现，因液体可从腹膜腔纵横膈缺损处或淋巴管道进入胸膜腔；70% 该种胸液为右侧的，15% 为左侧，15% 为双侧性。它们出现于 5% 的肝硬化腹水病人中。Meigs 综合征（胸腹水伴卵巢纤维瘤和其他卵巢肿瘤）有相似机制，但卵巢肿瘤相关胸水一般为渗出液。与腹膜透析和急性胰腺炎有关的胸水也有同样的发病原理。

在粘液性水肿中，胸腔积液常为渗出液，但也可漏出液。

产后，在最初 24 小时可见少量积液，很快可消失。

医源性胸腔积液是由于液体输入应置于锁骨下静脉的导管中，但事实上导管置于胸膜腔内（参见第 198 节中央静脉插管）所致。误放的营养管有时也可穿入主支气管进入胸膜腔（参见第 19 节经鼻胃管或肠腔插管）。胸液的特点与输入液一样。

引起渗出液的病变

真菌性胸液为渗出液，胸膜活检可显示肉芽肿（参见第 158 节和第 157 节）。胸液和组织培养可获病原体。病史的地区性，皮肤和血清学试验，气道分泌物微生物学检查和组织学检查对诊断很有帮助。约 10% 的酵母菌病人有胸腔积液，常有广泛的基础性肺内疾病。7% 的球孢子菌病人胸液量大，呈单侧性。约 1/2 的病人有实质病损，多形性红斑和结节性红斑常见。胸液也出现于球孢子菌病的后期，是球孢子菌破裂至胸膜腔的严重并发症。组织胞浆菌病和隐球菌病中胸腔积液者极少，常作为播散性疾病的一部分或伴广泛实质病变。

在伴肺炎胸腔积液中，炎症累及脏层胸膜常引起急性胸膜炎及浆液渗出性胸液，胸液含许多嗜中性粒细胞和细菌。伴肺炎的胸液一般由细菌引起，但少量积液可发生于病毒和支原体肺炎。病毒性胸腔积液亦可发生于无明显肺炎者。

30%~50%的肺栓塞病人有胸腔积液（参见第72节）。约80%为漏出液，常带血性。尽管约1/3的肺栓塞引起的胸腔积液病人在X线上无梗死证据，但胸腔积液的形成机制是由于覆盖被梗死肺的脏层胸膜通透性增高。然而，当心衰时可发生漏出性胸腔积液。肺栓塞引起的肺不张也可造成漏出液。

转移性肿瘤为>60岁病人渗出液的最常见原因。肺是最常见的原发部位，乳房是第二位的常见原发部位，但任何部位的癌肿均可转移至胸膜。肿瘤种植于胸膜引起淋巴阻塞是胸液形成的主要原因。积液常为大量，引起活动后气促。常为肉眼血性渗出液。大多数癌性胸腔积液可由胸液细胞学检查而明确诊断，但送检的标本需多达3次。胸膜活检的敏感性低于胸液的细胞学检查，但有时当细胞学检查阴性时，胸膜活检可阳性。在诊断困难的病例，两种方法均需要。

胸腔积液在霍奇金和非霍奇金淋巴瘤均常见，其产生机制不一。霍奇金病以淋巴受阻为主，而非霍奇金淋巴瘤以胸膜浸润为主。尽管霍奇金病的发展性质并不一定需要明确，但淋巴瘤性胸液常可经胸液细胞学检查和胸膜针吸活检而明确诊断。

恶性胸膜间皮瘤（一种起源于胸膜间皮的恶性肿瘤）与接触石棉密切相关（参见第75节石棉沉着症及其相关疾病）。在美国，本病的发病率为每年2000例左右。隐性非胸膜性胸痛和呼吸困难是最常见的症状。肿瘤逐渐将肺包裹且侵犯胸壁，在75%的病人引起胸腔积液。CT显示胸膜不规则增厚。胸水为浆液性或血性渗出液，约1/3病人胸水糖<50mg/dl（<2.78mmol/L），pH<7.2。胸水细胞学检查可发现恶性细胞，不易与腺癌区别。由于胸膜针刺活检也难以作出诊断，因此常需剖胸活检或通过胸腔镜直视下活检，即电视辅助胸腔手术（VATS）以明确诊断。免疫组织化学和电子显微镜可将该肿瘤与腺癌鉴别开来。预后使人担忧，对根治手术、化疗、放疗或综合治疗的反应均差。

良性纤维性间皮瘤是一种罕见的胸膜实质性肿瘤。在50%的病人可产生胸痛、气促、发热和肥大性骨关节病。胸水为渗出性，由于存在透明质酸盐故为粘性。通过胸廓切开术和肿瘤切除可诊断和治愈本病。

SLE或药物诱发的狼疮样综合征（最常见的是肼苯达嗪、普鲁卡因酰胺、异烟肼、苯妥英钠和氯丙嗪）在多达40%的病人中引起胸腔积液。药物通常已使用了很长时间，且症状在停药后10日内减轻。发热、胸痛及某些狼疮的全身症状常见。在极少见情况下可单有胸膜病变。胸水为渗出性，早期以中性粒细胞为主，晚期以单核细胞为主。胸水中葡萄糖通常>80mg/dl（>4.44mmol/L），pH>7.35，LDH<500IU/L；胸水补体低，抗核抗体（ANA）滴度高。ANA滴度>1:320呈均一型或胸水与血清中ANA比值≥1高度提示诊断。与标准的SLE不同，在药物诱导的狼疮，血中带有抗组蛋白和抗单链DNA抗体。常可发现狼疮细胞且认为具有诊断价值，但检测相当费力不必作为常规，因为通常可由临床特点和胸水抗原抗体检测获得诊断依据。

药物诱发的胸腔积液不常见。呋喃唑啉偶可与伴肺内浸润、胸腔积液和外周嗜酸细胞增多的发热性疾病有关。伴纤维化的慢性间质性肺炎较少发生且较少产生胸腔积液，这可发生于服用药物多年者，肌肉松弛剂偶可引起双侧胸腔积液伴血及胸水嗜酸细胞增多，但无肺实质浸润。其他多巴胺拮抗剂，以及白介素- α 不常引起胸腔积液，通常伴肺浸润。

类风湿疾病引起的胸腔积液常见于女性，但以男性更多常见。胸液为少到中等量，典型地出现于有类风湿疾病数年的老年男性和那些有皮下类风湿结节者。胸液的特点是，渗出性伴低葡萄糖含量 [$<40\text{mg/dl}$ ($<2.22\text{mmol/L}$)], 高 LDH ($>700\text{IU/L}$)，低 pH (<7.2)，低补体和高类风湿因子滴度 ($\geq 1:320$)，常出现胆固醇结晶。

膈下脓肿常出现胸腔积液的症状，是以中性粒细胞为主的无菌渗出液，胸液很少为感染性；3/4 的膈下脓肿发生于腹部手术后数周至数月。通过超声波检查和腹部 CT 扫描可明确诊断。

约 10% 急性胰腺炎并发伴腹水的胸腔积液。胸液为富含中性粒细胞的渗出液，并含高于血清的淀粉酶。胸水量少；约 60% 为左侧性的，30% 为右侧性的，10% 为双侧性的。

胰腺假囊肿可由主动脉或食道裂孔膨出至纵隔并破裂至一侧或双侧胸膜腔。胸液中淀粉酶含量极高（达 10 万 IU/L），血清淀粉酶量正常。腹部超声和 CT 扫描对胰腺假瘤的诊断有价值。因胸液在胸穿抽液后很快积聚起来，故必须行假瘤的分流。

心脏损伤后综合征是以心包或心肌损伤后数周开始的发热、胸膜心包炎和肺实质浸润为特征。此综合征可发生于约 1% 心肌梗死、心脏手术、钝性胸部创伤、埋入起搏器或血管成形术的病人。胸水量一般较少，约 1/2 病例为双侧，且通常为伴正常葡萄糖和 pH 的血性渗出液，NSAID 和皮质激素对该综合征有效。

全身性浆膜炎常为尿毒症的并发症，这种情况下可出现渗出性胸腔积液伴纤维化胸膜炎。液体常为肉眼血性，细胞极少，主要为单核细胞。肌酐水平升高但低于血清肌酐水平，不同于因尿道阻塞利尿素腹膜后积聚引起的胸腔积液。

约 3% 石棉工人经 5~30 年以上的潜伏期后，接触石棉可引起良性胸膜积液。病人可无症状或有胸痛。胸水通常为双侧性，量为少至中等。一般无钙化的胸膜斑常见，约半数病人有肺实质病变的证据，胸水为渗出液，可为血性。白细胞计数可高达 $25\,000/\mu\text{l}$ ，分类变异较大且有许多嗜酸细胞。诊断为排除性，特别是间皮瘤和转移性瘤。

不到 2% 的 AIDS 病人可有胸腔积液（通常为渗出液）。胸水可因肺炎旁积液、脓胸、结核、卡氏肺孢子虫肺或卡波西肉瘤引起。处理原则与处理正常免疫者相同。

症状、体征和诊断

最常见的症状是胸膜疼痛和呼吸困难，但许多胸腔积液是无症状的，仅在体检或胸部 X 线检查时发现。体检可发现叩诊浊音，患侧胸廓运动减弱，触觉语颤消失，呼吸音减低或消失。完整的病史和体检是鉴别诊断的基础，因为胸腔积液的病因有许多。尽管进行了全面的诊断性检查，但约 20% 的胸腔积液仍无法得到病因。

胸部 X 线是证实体检和胸液存在的最准确依据。当脏层和壁层胸膜无粘连时，液体便存在于胸腔的最下垂部位。由于肺下部的弹性回缩力，液体上界呈弯月形。当病人直立位时，可发现的胸水量在 200~500ml 之间，然而病人取侧卧位 X 线水平拍照时，很容易发现 100ml 以下的液体；仔细变换体位，可以看到 10~15ml 的液体。大量胸腔积液可使患侧胸廓完全失去透光性并使纵隔向对侧移位。脏层和壁层胸膜粘连可造成不典型局限性胸腔积液。水平裂和斜裂的局限积液可与肺内肿瘤相混淆，称为“消散瘤”。肋膈角消失常表示纤维化愈合反应，在完全愈合后仍存在。因接触石棉而造成的胸膜斑表现为局限性胸膜增厚，一般在胸腔下 2/3。

CT 扫描对于确定肺实质病变伴广泛胸膜疾病者具价值。肺脓肿、肺炎或支气管肺癌引起的阴影可出现于局限性胸腔积液之上。可根据支气管胸膜瘘和气液平面区别于肺脓肿。胸膜斑块易与实质病损相鉴别。胸膜间皮瘤的阴影容易出现。局限性胸腔积液在 CT 下清晰可见，不需 MRI。

超声波检查也可用于发现和定位局限性胸腔积液，与肺和胸壁相反，液体无回声。在疑难病例胸壁定位和胸腔穿刺可经超声检查后操作。

胸腔积液几乎都要进行胸腔穿刺（参见第 65 节），以确定液体的存在和其特性。液体可为清亮黄色浆液性，牛奶样（乳糜性），淡血性（浆液血性），肉眼血性（血性），半透明或不透明的粘稠液体（脓性）。应收集标本作化学、细菌学和细胞学检查（用加有肝素的试管 3u/ml 肝素）。胸腔穿刺后，革兰氏染色的胸水沉渣标本需作显微镜检查以检测细菌和真菌，送化验室作厌氧菌培养应使用专门的运送工具或置于带盖的注射器中。

胸膜渗出液至少具有下列特征之一：（1）胸膜积液与血清中蛋白之比 >0.5 ，胸腔积液蛋白量通常 $>3.0\text{g/dl}$ ；（2）胸膜积液与血清中乳酸脱氢酶之比 >0.6 ；（3）胸液乳酸脱氢酶 $>2/3$ 的正常血清值上限。漏出液不具以上特征，一般白细胞计数 $<1000/\mu\text{l}$ ，糖含量 $>60\text{mg/dl}$ ，胸液与血清糖含量之比 >1.0 。如临床表现提示可能为漏出液时，不需测胸液糖含量。

血性胸水很少有诊断性价值。大于 15% 的漏出液和超过 40% 的渗出液可为血性。红细胞计数在 $5\,000\sim100\,000/\mu\text{l}$ 之间，仅需 $5\,000\sim10\,000/\mu\text{l}$ 的红细胞即可使胸水呈红色，而且仅需 1ml 血液即可使 500ml 胸水呈血性。肉眼血性胸水的红细胞 $>100\,000/\mu\text{l}$ ；血性胸水提示创伤、恶性肿瘤或肺栓塞。血性胸水的红细胞比容 $>50\%$ 提示为血胸。

如机体防御功能不能控制肺炎和肺炎旁胸水的感染，胸水中性粒细胞和细菌数量增加，且外观呈脓性。结果导致脓胸（胸腔内脓性渗出液）。即使胸水非肉眼脓性，当胸水中性粒细胞 $>100\,000/\mu\text{l}$ ，革兰氏染色见到细菌， $\text{pH}<7.2$ 时则可推测为脓胸，脓胸可由肺脓肿向胸膜腔破溃引起（参见第74节）。支气管胸膜瘘可并发脓胸，同时又可对脓胸产生内引流作用。脓胸可因穿透伤、胸腔切开术、肝脏感染、膈下脓肿或内脏（如食管）破裂引起。

应常规对清亮或浑浊的胸水作细胞总数和分类检查。多形核白细胞为主的表明基础疾病是肺炎并伴渗出，即使是细菌性肺炎，该渗出常无菌。在细菌感染的早期，液体可看上去无脓，有很多多形核白细胞，而革兰氏染色可看到细菌。出现许多小的成熟淋巴细胞，特别是几乎没有间皮细胞，高度提示结核。在肺梗死时，常有淋巴细胞、多形核白细胞和间皮细胞混合出现。可有大量的红细胞。胸水中嗜酸细胞无多大诊断价值，偶可见于结核或恶性胸水。

渗出性胸水中葡萄糖含量 $<60\text{mg/dl}$ ($<3.33\text{mmol/L}$) 提示为结核、恶性肿瘤、肺炎旁积液或类风湿疾病，在大多数类风湿性胸腔积液，葡萄糖 $<30\text{mg/dl}$ ($<1.67\text{mmol/L}$)。胸水中非常高的淀粉酶值与急性胰腺炎、慢性胰腺胸膜瘘及食管破裂有关。食管破裂引起胸腔积液中的淀粉酶是来自唾液，在食管破裂后数小时内出现，并是早期诊断和挽救生命手术的关键。在约10%恶性胸腔积液中，淀粉酶轻到中度升高。肺炎并发的包裹性胸腔积液中的 $\text{pH}<7.2$ 。各项胸液的化验结果和所有临床资料及其他有关试验结合起来，对诊断帮助很大；如对疑为结核性的胸腔渗液时，结核菌素皮试就是诊断的关键。

当渗出性胸液诊断不明时，应用Cope或Abrams倒钩针作壁层胸膜活检（参见第65节经皮胸膜活检）。取数片组织送组织学和细菌学检查。在结核性胸液中，联合显微镜检查和胸膜组织的培养，诊断率达90%。另一方面，在诊断胸膜癌病时，反复胸液细胞学检查优于胸膜活检。对诊断不清的病例，可通过小的开胸切口（开胸胸膜活检）获取大块胸膜组织。如对于胸膜间皮瘤的诊断常难以从针刺活检中取得，而需开胸胸膜活检取得较大组织。放出液体后注入空气和用电视辅助胸腔镜活检也是可采用的方法。但尽管使用了这些有创性的操作，还有多数病因不清的胸液仍诊断不明。

胸液常合并许多肺疾病。医生必须判定诊断的重点是在肺、胸膜腔或两者都是。如果临床和X线提示重要的肺疾病（如肿瘤），首先重点应放在肺，应早期行纤维支气管镜检查。即使纤维支气管镜检查已发现肿瘤，必须作胸腔穿刺来明确诊断，即决定胸液是否恶性。如没有肺疾病的证据，纤维支气管镜就不能用于揭示胸膜病程的原因。但在没有宣布病因不明前，仍应行纤维支气管镜检查。

治疗

胸腔穿刺可显著缓解因大量胸水引起的呼吸困难。如过量液体太快放出会出现循环衰竭，所以一次液体的放出量限于1200~1500ml。穿刺时如刺破脏层胸

膜或空气从所用的穿刺器中泄漏进胸膜腔（低于大气压），可合并气胸。

胸膜腔慢性感染必须进行长疗程的抗生素治疗（参见第 157 节结核病的预防和治疗）。这类胸液一般可自行吸收。

脓胸的治疗办法是肠道外给予大剂量的抗生素和胸腔引流。少量稀薄脓汁可每天用针吸 1~2 次，但一般最好用胸腔插管水封瓶引流。当脓腔有稠厚机化的纤维素性渗出物或内皮覆盖时，可能需用经过肋骨切口或肋间导管作为期数周或数月的开放引流。如肺脏因厚厚一层纤维化组织而部分萎陷或脓胸呈包裹时，那么使肺膨胀和消除脓腔的最好办法是经胸廓切开作纤维层剥除术和电视辅助下的胸腔镜手术。对于分成小腔的脓胸，纤维层剥除术最好在疾病的最初 3~6 周内进行。手术也用于脓胸合并支气管胸膜瘘时。

恶性肿瘤种植引起胸腔积液常难治疗。胸腔引流后胸水常再次聚集，特别是全身抗肿瘤治疗尚不充分时。当胸水再次聚集时，可选择胸膜粘连治疗：采用胸腔插管使肺重新复张，随后注入粘连剂，如不含石棉的滑石粉制式泥浆形式注入，或强力霉素，四环素衍生物等，导致广泛性胸膜炎，从而消除胸膜腔使液体无法重新聚集。

对于血胸，如出血已止，一般行水封式引流即可。如果渗出物粘连形成包裹，可通过肋间引流管注入纤维蛋白溶解酶（链激酶-链道酶）以溶解纤维蛋白性粘连，但是可能需要作胸廓切开术和纤维层剥除术才能使肺膨胀及消灭胸膜腔。

乳糜胸的治疗需针对胸导管损伤的基本原因。

胸膜纤维化和钙化

当炎症消散后，胸膜可发生纤维化。尽管肺偶可被一层厚纤维层包裹，限制胸壁运动，使纵隔移向病变侧，但即使在长期或严重的（胸膜）炎症情况下，当痊愈后，仅残留少量的瘢痕组织。尽管在超声波和 CT 上可显示具有鉴别诊断意义的特征，但除非进行胸腔穿刺，否则不可能将局限性胸膜增厚与包裹性胸腔积液加以鉴别。必须对基础疾病早期治疗以减少胸膜纤维化。

尽管常常无急性胸膜损伤病史，但胸膜钙化常为胸腔内出血或感染后，胸膜上呈现局限性，通常为肋胸膜上带空腔的不规则蚀斑。接触石棉 20 余年后，常出现局限性蚀斑样胸膜纤维化，通常累及膈胸膜。上述表现可是低剂量、短期接触吸入性石棉纤维的证据。

气 胸

为游离空气存在于脏层和壁层胸膜之间。

病因学和病理生理学

外伤性气胸 正常情况下,因肺脏有回缩压,胸腔内的压力低于大气压。外伤后,空气可通过几个途径进入胸膜腔。开放性气胸是胸部穿通伤导致外部与胸膜腔持续性交通,从而使外界空气进入胸膜腔,引起肺萎陷。闭合性气胸是胸壁在穿透(如由胸腔穿刺针通过锁骨下静脉放置中央静脉皮下导管、骨折的肋骨或刀)之后不再漏气,也可有空气继续进入胸膜腔(如空气从被折断的肋骨刺破的肺脏中泄漏)。空气可能从破裂的支气管或穿孔的食道漏入纵隔,然后再经破裂口进入胸膜腔。在活动性结核或其他感染性肉芽肿,当空洞与胸膜腔相通时(偶尔)可引起气胸,肺气肿是接受机械通气的病人纵隔气肿和气胸的重要原因。这一合并症大多发生于成人呼吸窘迫综合征,特别是在病人需要用高峰吸气压或呼气末期正压过程中。

自发性气胸 气体在事先无外伤情况下进入胸膜腔。大多数自发性气胸发生在不活动时,有些发生在潜水或高空飞行时,明显与气压改变不均衡传导至肺的不同部位有关。

当自发性气胸发生于原自身体健康者时,称为单纯性自发性气胸,通常由小的、局限性(通常为肺尖部)的肺大泡破裂引起,也可是间质性肺漏气和自发性纵隔气肿的并发症。发病率在<40岁的高个男性中最高,且愈后极好。

在自发性气胸发生于有严重基础肺疾病者时,称为复杂性自发性气胸,常因有严重肺气肿的病人大泡破裂引起,因此是一种主要见于中老年的疾病,它也可发生于伴其他慢性肺疾病者,如哮喘、嗜酸性肉芽肿、肺脓肿伴支气管胸膜瘘和脓胸、囊性纤维化。因存在基础疾病,同单纯性自发性气胸相比,其生理改变更大且愈后更差。

张力(正压)性气胸 支气管胸膜瘘上的活瓣机制使空气能进入胸膜腔内,但不能离开胸膜腔,从而使胸腔内压力超过大气压时便发生这种气胸;结果肺塌陷,纵隔向对侧移位,可严重危及心肺功能。

人工气胸 系胸腔内注入气体用来替代液体以备胸腔镜检查,或极少见情况下,用于使X线更好的显示肿块或胸内结构。

症状、体征和诊断

症状从轻微不适至严重呼吸困难、休克、危及生命的呼吸衰竭和循环衰竭不等。一开始出现突发而剧烈的胸痛,呼吸困难,偶尔有干咳。疼痛可放射至同侧肩部、对侧胸部或腹部,可类似于急性冠状动脉栓塞或“急腹症”。发展缓慢的气胸,其症状一般不太严重,而且随着改变的生理状态得到调整,一般即可消失。

含气量少时可无体征或只有语言和呼吸音减弱。含气量大或张力性气胸,出现叩诊鼓音、语颤减弱或消失,患侧运动减弱。纵隔移位可表现为心脏浊音及心尖搏动移向健侧。呼吸音明显减低或消失。发生自发性气胸者,低氧血症的现象

很轻或者没有，但复杂性气胸的病人可有严重低氧血症且伴高碳酸血症。

胸部X线常显示肺外周部分空气，无肺纹理，但在内侧有明显的胸膜边缘并有肺纹理，表明这是萎陷的肺。少量气胸在常规吸气X线检查时可被忽略，但在呼气X线检查时很明显，这是由于呼气时肺（而非胸膜腔）的体积和密度发生改变的关系。纵隔向对侧移位，有严重气胸时尤为明显。鉴别诊断包括气肿性肺大泡、大的肺脓肿和胃、结肠及较少见情况下的小肠穿过膈肌形成的疝。因成人呼吸窘迫综合征而接受机械通气的病人，其气胸可能以分成小腔的形式存在于胸膜下或心脏旁而难以发现。在发生气胸之前可有肺间质积气和纵隔积气。

预后和治疗

轻微的自发性气胸不需特殊治疗，几天后空气即可吸收。较大的气腔完全吸收需要2~4周，在此期间无法确定胸膜漏孔是否闭合，以及是否会发生胸膜渗液和胸膜表面纤维素性渗出。采用单纯抽气即能缩短病程。如抽气无法使肺复张，则需插入引流管行水封瓶引流或放置单向阀。

在外伤性及自发性气胸时，随着肺的萎陷，胸膜很快停止泄漏和愈合。肺重新膨胀后，由于脏、壁层胸膜融合，也可促使漏气的封闭。但如果空气持续从支气管胸膜瘘泄漏，则可在水封式引流的同时加上负压吸引，以期使肺迅速复张。使用吸引后，尤其是气胸含气量大，病期长且采用高负压吸引时，有发生复张性肺水肿的危险，如果有大而持续性支气管胸膜瘘或假如气胸局限化则应通过手术将其修补或将有关肺段切除。对持久的或反复发生的气胸，特别是对胸廓切开术危险性大的病人（如囊性纤维化肺气肿），可用腔内注射胸膜硬化剂，如强力霉素或滑石粉。

对于张力性气胸，迅速排除空气是挽救生命的措施。排除空气的简单办法是将19号或更大一点的针头插入胸部，然后用一连接于大注射器上的三通活塞通过针头迅速排出空气。穿刺可以在胸部前面或侧面呼吸音消失及叩诊增强部位进行。如果来得及作胸部X线检查，应避免肺脏被粘连而被压向胸壁的部位。从胸膜腔内抽出空气，再把空气从注射器排放出去，如此交替进行，直至胸廓切开插管及单侧胸廓水封式引流完成为止。还可在插入胸膜腔内的导管上安一个控制阀将空气从胸膜腔内放出。

复发性气胸可严重影响病人的劳动和生活。同侧发生两次自发性气胸之后，一般采用手术治疗，方法是作胸廓切开术、缝合或切除肺大泡，并用纱布摩擦胸膜使之粗糙。如果肺大泡病变广泛，则作壁层胸膜切除术。手术可通过电视辅助的胸腔镜进行。

第81节 肺 肿 瘤

肺部肿瘤可为良性或恶性，后者又可为原发性或由许多其他器官和组织原发性癌转移而来。原发性肺肿瘤包括支气管癌（为最常见的肺癌类型）、支气管类癌和其他一些罕见类型。

支气管类癌（原称为支气管腺瘤）可为良性或恶性，男女发病率相等。其病程较长。肿瘤的管腔内部分可阻塞大支气管的管腔。常发生肿瘤表面粘膜的活动性出血。同一部位的反复肺炎和局限性胸痛常见。转移不常见，但可发生于局部淋巴结。

少见的原发性肺部肿瘤包括软骨瘤性错构瘤（良性）、孤立性淋巴瘤和肉瘤（恶性）。多灶性淋巴瘤有时也累及肺。

转移性肺肿瘤常来自乳房、结肠、前列腺、肾脏、甲状腺、胃、子宫颈、直肠、睾丸和骨等处的癌肿，也可来自黑色素瘤。

支 气 管 癌

支气管源性肺癌是一种高度恶性的原发性肺部肿瘤，占肺癌的绝大多数，预后极差。

支气管源性肺癌占所有肺肿瘤比率的90%以上。原发性肺癌是男性第二常见的癌（13%），在女性占第三位（13%）。肺癌是男性和女性癌症死亡的最主要原因，在男性为32%，在女性为25%。女性发病率正在迅速上升。本病大多发生于45~70岁之间。

病因学

吸烟是支气管肺癌的主要原因，占男性患者90%以上，女性80%以上。87%的肺癌与接触烟草有关。较强的吸烟剂量-效应关系表现在三种最常见的肺癌上：鳞状上皮细胞癌、小细胞癌和腺癌；小细胞癌曲线坡度最陡，腺癌最低。最近的流行病学研究支持以往的资料，提示戒烟可延缓肺癌的发生，同时减少发生特异组织类型肺癌的危险性。一小部分肺癌（男15%，女5%）与职业性因素有关，这些因素共同致病，它们是：石棉、辐射、砷、铬酸盐类、镍、氯甲基醚、芥子气（毒气战）及焦炭炉放散物。空气污染的确切作用尚不了解。少数病例与接触室内氡气有重要关系。但在芬兰，大量的病例对照研究并未证明接触室内氡气增加发生肺癌的危险性。

偶尔，肺癌，尤其是腺癌和肺泡细胞癌，与肺瘢痕有关。DNA损害、细胞的癌基因的激活和生长因子的刺激被认为在肺癌病理生理学中占重要地位。

病理学

支气管癌一般分为四种组织学类型：鳞状上皮细胞癌，常发生于较大的支气管，通常通过直接蔓延或淋巴结转移而扩散；小细胞未分化癌，早期产生血源转移；大细胞未分化癌，通常经血流扩散；腺癌，常为周围性，一般通过血流扩散。所有类型都可经淋巴管扩散。

细支气管肺泡细胞癌（腺癌的一种亚型）会使气腔实变，且通常不向肺脏外扩散。尽管可表现为孤立型，但有时可以根据其多发病灶起源与其他类型支气管癌相鉴别。

症状和体征

肿瘤的表现取决于其部位和扩散的类型。由于大多数支气管癌位于支气管内，病人典型表现为咳嗽，伴或不伴咯血。慢性支气管炎病人，其原有的咳嗽加剧、顽固，表明有新生物的可能。产生于支气管肿瘤溃疡的痰量一般不大（尽管细支气管肺泡细胞癌的痰有时可以很多且呈水样），但可含炎症渗出物且往往带有血丝。小细胞癌不常见有咯血。大量出血（不常见）有力提示大血管受到侵犯。支气管狭窄可引起气体陷闭伴局限性哮鸣，常引起肺不张伴纵隔移位，肺膨胀度减少，叩诊浊音及呼吸音消失。被堵塞的肺发生感染，则有发热、胸痛和体重减轻。持续性的局限性胸痛提示新生物侵犯胸壁。外周结节样肿瘤在未侵犯胸膜或胸壁引起疼痛或转移到远处器官之前无症状。晚期症状有疲劳、乏力、活动减少、咳嗽加剧、呼吸困难、纳差、体重下降和胸痛。恶性肿瘤常引起浆液血性胸膜渗出液，且往往大量、反复发生。

Horner 综合征（由于侵犯颈胸段交感神经）表现为眼球内陷，瞳孔缩小，上睑下垂和同侧面部无汗。Pancoast 综合征（由于臂丛和邻近的肋骨，以及脊椎受到肿瘤浸润）表现为所受累的上臂疼痛、麻木和乏力。上述两个综合征可同时存在。

肿瘤可直接侵犯食道，引起阻塞，有时并发瘘管。膈神经受侵犯可引起膈肌麻痹。侵犯心脏出现心律失常，心脏增大和心包积液。上腔静脉阻塞和左侧喉返神经麻痹（引起声音嘶哑）则是由于肿瘤直接压迫或邻近淋巴结压迫所致。

在上腔静脉综合征中，静脉回流受阻引起上胸部和颈部侧支静脉扩张；面部、颈部和躯干上部（包括乳房）水肿、充血；眼结膜红、肿；仰卧位气喘；及中枢神经系统症状（如头痛、视觉障碍和意识紊乱）。上腔静脉综合征有显著的临床表现，虽需密切注意，但不是急症。对原因不明的纵隔肿块，最重要的是要作出组织学诊断。

原发及继发癌的肺内扩散可发生淋巴管癌，引起亚急性肺心病、低氧血症加重和严重呼吸困难。肺内继发性血源性淋巴结转移常见，但继发性支气管侵犯很少见。血行转移至肝脏、脑、肾上腺和骨骼多见，可早期发生，在明显的肺部症状出现之前即可产生症状。

肺癌的副癌综合征表现很多，是肿瘤的肺外的远处效果（表 81-1）。它们引

起与原发恶性肿瘤或转移无关的代谢性和神经肌肉性紊乱，可能为癌肿发生或复发的首发症状。它们并不表明肿瘤已扩散在胸外。肥大性骨关节病（人所共知）是出现于手指和脚趾的杵状变形及长骨远端骨膜隆起。神经系统各部分均可受侵犯——主要为脑病、亚急性小脑变性、脑脊髓炎、Eaton-Lambert 综合征（参见第 177 节）和周围神经病变（参见第 183 节）。可发生多发性肌炎和皮肌炎或由于产生具有激素作用的物质而出现代谢综合征（参见第 10 节）。小细胞癌可分泌异位性 ACTH，导致库欣综合征；或分泌 ADH，导致水潴留和低钠血症，也可引起类癌综合征（面红、喘鸣、腹泻及心脏瓣膜损害）。鳞状上皮细胞癌可分泌甲状旁腺激素样物质而产生高钙血症。其他与原发肺癌有关的内分泌综合征包括男子乳房增大、高血糖、甲状腺毒症和皮肤色素沉着。亦可出现血液系统疾病，包括血小板减少性紫癜、白血病样反应、骨髓增生性贫血、红细胞增多及衰弱性血栓形成。

表 81-1 副癌综合征

受累系统	症 状
骨/关节	骨关节病
内分泌	高钙血症 低磷酸盐血症 库欣综合征（因 ACTH 分泌） 抑生长素瘤综合征（恶心、腹痛、腹泻、轻度糖尿病、胆石病） 异常抗利尿激素分泌综合征（SIADH）
神经肌病	Eaton-Lambert 综合征 多发性肌炎 亚急性小脑变性 周围神经病变
心血管/血液	非细菌性心内膜炎 游走性血栓性静脉炎（Trousseau 综合征） 弥漫性血管内凝血

ACTH = 促肾上腺皮质激素

诊断

诊断资料的主要来源是病史和胸部 X 线。病史中如有早期局部症状，会引起对肿瘤的怀疑；胸部 X 线检查可明确病变部位，并可显示其对周围组织结构的影响，但多个肿瘤中心的大规模研究并未证实胸部 X 线和痰标本检查有助于筛查肺癌。尽管上述方法偶可早期发现肺癌，但早期发现对病人生存率并无影响。

当疑有肺癌时，在胸部摄片后即要获取组织以从组织学上确诊。体温常无特异性。偶可发现转移性病变的体征（肿大的淋巴结或肝脏肿大）。其他肺外体检表现已在前文讨论过。X 线表现取决于受累的部位。

在无症状的病人，胸部 X 线常可见一个外周性小结节性肿块。如肿块直径

<5~6mm, 则难以发现。以往的 X 线检查结果对了解新生物颇有价值。对较小的孤立结节, 穿透性强的 X 线和体层摄片可显示钙化, 钙化的数量必须超过一个斑点, 才能诊断为良性肿瘤或慢性肉芽肿性病变并排除肺癌。CT 可显示其他技术看不到的病变, 并可根据有无淋巴结扩散的迹象有助于肿瘤的分期。偶尔需要胸部磁共振成像 (MRI) 检查, 对显示肺尖 Pancoast 瘤有无胸壁及椎体侵犯最有帮助。

有症状的病人, 胸部 X 线可显示支气管狭窄和不规则肺实质浸润, 或肺不张。在阻塞区或在周围型肿瘤内部可能看到空洞形成。阻塞性肺气肿不常见。偶尔, X 线可显示在不相邻的肺叶内有浸润或阻塞区, 此种现象不能用单个肿瘤灶解释而是支气管树弥漫性粘膜下淋巴渗透的结果。胸膜渗液往往与浸润性或外周部肿瘤有关, 胸液的细胞学检查或胸膜活检可提供诊断。极少数情况下, 在尚未发现肺内病灶时, 痰中即可找到肿瘤细胞。

胸部 MRI 用于肺癌诊断和疗效评估尚属实验性。MRI 在肺癌术前, 可提供肿瘤组织平面的确切定位。

支气管镜检可用来显示并活检支气管肿瘤。用硬质支气管镜, 可视范围限于主支气管及其一级分支, 但肿瘤的范围通过隆突活检和随机活检可确定, 而且可感觉到气管外肿块产生的阻力。用纤维支气管镜可暴露次级支气管, 并可通过冲洗、刷检和活检采取肿瘤标本。许多外科医生在手术前行纵隔镜检查以了解纵隔和肺门淋巴结情况, 确定诊断以及区分肿瘤能否手术。

不超过 10% 的病例需要剖胸探查以确定诊断及肿瘤能否切除。禁忌证包括远处或纵隔转移及心肺功能不全。当纵隔检查或胸骨旁纵隔切开术 (大多已被斜角肌淋巴结活检替代) 或胸膜、肝脏活检 (参见第 65 节) 证明有转移灶时, 则不必作剖胸探查。可摸到的淋巴结和转移性皮肤小结是重要的诊断资料。

肺癌的分期有助于判断预后及治疗方法的比较和选择。可通过临床表现对肺癌进行分期, 但在采用各种手段了解局部及全身病情后, 特别是在胸廓切开后术后再对肺癌进行分期更为准确。CT 可发现肝、脑和肾上腺转移。放射性核素扫描可提示因转移而造成的骨骼受累。传统的骨 X 线检查或 MRI 常用以证实异常骨扫描的发现。痰的细胞学检查或组织活检可直接确定肿瘤的存在及其是否转移。

TNM (肿瘤、淋巴结、转移) 系统是非小细胞肺癌按病期分类的标准 (参见第 142 节的诊断和分期)。小细胞肺癌一般在诊断明确时已转移。它分为局限性 (局限于 1 侧胸腔, 伴或不伴纵隔和同侧锁骨下淋巴结受累) 或广泛性 (扩散超过以上范围)。

鉴别诊断

肺结节的鉴别诊断包括异物、非肺段性肺炎、结核的支气管内病灶性肺部表现、系统性真菌病、自身免疫性疾病, 和由胸腔外原发癌引起的转移性病变。孤立性肺结节尤其难鉴别。

孤立性肺结节是一单发病灶，不管其大小，其周围 2/3 的周长有肺实质包围，不与肺门或纵隔相连，不伴肺不张或胸腔积液。引起孤立性肺结节的重要原因有新生物、感染和胶原性血管疾病。约 40% 的孤立性肺结节是恶性的，其中 90% 为原发性支气管癌。引起感染最常见的原因根据不同的地区可分为粗球孢子菌、荚膜组织胞浆菌或结核分枝杆菌。类风湿关节炎和 Wegener 肉芽肿病是引起胶原性血管疾病的最常见原因。

对于孤立性肺结节，要首先通过与先前的胸片作比较加以评估。假如病灶在 ≥ 2 年内无增大，则提示其为良性。CT 扫描有助于发现钙化（一般为良性体征）和结节。

明确新生或增大病灶的病因需培养或组织学检查。培养的标本和组织可通过经胸针吸，经纤维支气管镜活检，胸腔镜或胸廓切开术得到。在未获得特异性诊断之前，病变应视为良性。

良性病变极少引起上腔静脉综合征（见上文），但结核、真菌感染、胸骨后甲状腺和主动脉瘤则可能。恶性肿瘤，包括淋巴瘤、霍奇金病、小细胞肺癌、鳞状细胞癌，生殖细胞肿瘤和乳腺癌常引起上腔静脉综合征。

预后和预防

原发性支气管癌预后不良。一般来讲，原发性支气管癌未经治疗者可生存 8 个月，约 10%~35% 的肿瘤可切除，但总的 5 年生存率约 13%。边界清楚，生长缓慢的肿瘤病人，切除肿瘤后 5 年生存率可在 IIIA 期非小细胞肺癌的 15% 到 I 期非小细胞肺癌的 70% 范围内变化。周围小结节病灶经肺叶切除效果最佳。对于生存者应认真随访，因有 6%~12% 的人会发生第二次肺癌。因大多数小细胞肺癌患者在诊断时癌肿就已扩散至原发病灶以外部位，常无法手术。极少数情况下，早期小细胞肺癌可手术切除，但由于肿瘤容易复发，故主张使用顺铂和依托泊苷辅助化疗，早期小细胞肺癌治疗后第二次原发性癌发生率为 25%~50%。

支气管肺癌的预防包括戒烟和避免接触可能的工业性致癌物质。有关对第二次原发性癌症的药物预防研究正在进行中。

治疗

非小细胞肺癌 I 期和 II 期的治疗选择手术切除；IV 期或伴有恶性胸腔积液的 IIIB 期的病人不行手术。T3N0M0 或 T3N1M0 分类的病人（因胸壁侵犯）应考虑手术切除。手术切除应在无禁忌证，也就是没有肺外扩散、气管内肿瘤位置不太靠近气管以及无其他严重情况（如冠心病或慢性阻塞性肺病的肺功能不全）下进行。对所有考虑手术的病人都应作胸部和上腹部（包括肝和肾上腺）CT 扫描。对考虑手术的病人如出现任何神经症状和体征（如颅神经麻痹、视野改变、神志不清或定向力障碍），需进行 MRI 和 CT 扫描。如病人主诉骨痛，或触痛，或因骨质破坏增加导致血清碱性磷酸酶升高时，需行放射性核素骨扫描。

老年病人并不排除在手术切除之外，肺癌在老年人中具高度侵袭性。肺癌未

治疗的病人生存期常 <8 个月。相比较而言,美国70岁老人的平均预期寿命为男性11.1年,女性14.8年。限制生存的因素是肿瘤,不是年龄。

为安全起见,中心性支气管内病变需要作肺切除并摘除邻近的淋巴结。扩散到胸壁的肿瘤可以整块切除;有报道手术后放疗有好处,尤其是肺尖部肿瘤。

对Ⅱ、ⅢA和ⅢB期非小细胞肺癌提倡使用新辅助化疗。对Ⅱ或ⅢA期肺癌术前,以及对ⅢA或ⅢB期行定量放疗前,采用新辅助化疗能显著减少肿瘤负荷并提高痊愈及总生存率。某些有关新辅助化疗的研究显示其有较好的前景。然而,综合所有研究结果,对其在非小细胞肺癌手术切除或定量放疗中的作用,尚无法形成统一意见。

肺功能检查对能否手术并不提供明确答案,但有几条肯定可以作为胸廓切开术的简单标准。要记住,切除的范围只能在手术时才能确定,而且可能需要作肺切除。肺切除的肺功能标准是,第一秒用力呼气量(FEV_1) $>2L$,即大于预计用力肺活量(FVC)的50%。而且, $PaCO_2$ 在静息时应正常。如果任何一条不符,则应通过灌注定量扫描,如可能的话,加上通气扫描,对局部肺功能加以评估(预计的手术后 FEV_1 等于未切除肺的灌注百分数乘以手术前 FEV_1)。如果这些检查表明,病人的 FEV_1 在肺切除后将仍然 $>800ml$ 或术后仍大于正常 FEV_1 预计值的30%~40%。则可以接受这种危险性,如数值越接近这些标准,病人的活动能力将会受到限制。

已证实放疗对控制骨痛、上腔静脉综合征、脊髓压迫、脑转移、咯血和支气管阻塞有好处。采用术后放疗对Ⅰ期和Ⅱ期肺癌并无益处或有改善。有时放疗也用于因心肺功能不足或其他严重疾病不能行胸廓切开术者。放疗后3个月,应严密观察病人有无放射性肺炎的X线及临床症状(包括咳嗽、呼吸困难和发热),可用强的松 $60mg/d$ 口服控制持续1个月,以后逐渐减量用以控制放射性肺炎。预防性头颅放疗对于小细胞肺癌治疗完全缓解者可不使用。该方法可减少脑转移,但尚未显示可延长总的生存期。近距离放疗对支气管内病灶阻塞了大支气管时,可缓解症状。

在小细胞肺癌病人,采用多种药物,特别是顺铂和拓扑异构酶抑制剂联合或不联合放疗的生存率高于手术治疗。极少有治愈(表144-1)。曾有一些采用药物化疗改善病情的报道,但对支气管癌最有效的联合化疗方案的研究尚在进行中。对手术无法切除的ⅢA、ⅢB期非小细胞肺癌,化疗可将中期生存期提高6~12周并能改善病人的症状。有效的药物包括含铂制剂(顺铂和卡铂)、长春花碱类(长春碱、长春新碱和异长春新碱)、紫杉碱类(docetaxel和paclitaxel)以及多种拓扑异构酶抑制剂。

气道阻塞可用支气管扩张药物、氧气、激光支气管镜和物理疗法。抗生素用于合并感染者。

对于孤立的或偶见多发性肺转移瘤,通常都是在摘除原发肿瘤之后将其切

除，5年生存率约为10%。

未治愈的肺癌病人常有焦虑和持续性疼痛。需联合使用镇静剂、麻醉剂和其他药物（参见第167节癌性疼痛）。

鉴于肺癌病人死亡率高，需提早给予临终关怀（参见第294节）。在临终期，可给予大剂量吗啡静脉滴注以缓解缺氧和疼痛等痛苦。采用经皮用药（如芬太尼）有利于临终关怀，可使更多的病人在家中平静地死去。

如组织学上确诊为上腔静脉阻塞综合征，治疗包括化疗（对小细胞肺癌、淋巴瘤或生殖细胞瘤）或放疗（对乳腺癌、鳞癌或淋巴瘤）。尽管皮质激素对由肺癌引起的该综合征的作用小于由其他疾病（如淋巴瘤）引起者，但仍可有一定的作用。

良性支气管肿瘤由于不良的局部作用，可继续长大或恶变。大多数良性周围型肿瘤在手术探查和切除之前无法确诊。

（郭雪君 邓伟吾 译）

第 7 章

耳鼻咽喉疾病

第 82 节	一些耳症的处理	759
	耳聋	759
	临床听力测定	760
	感音性耳聋和神经性耳聋的鉴别	763
	中枢性听觉缺陷的试验	765
	助听器	765
	耳蜗植入	766
	耳鸣	767
	眩晕	767
	前庭器官的临床评估	768
	耳痛	769
第 83 节	外耳	771
	耳道阻塞	771
	外耳炎	771
	软骨膜炎	772
	湿疹样皮炎	773
	恶性外耳炎	773
	外伤	773
	肿瘤	774
第 84 节	鼓膜和中耳	774
	外伤	775
	气压性中耳炎	775
	感染性鼓膜炎	776
	急性中耳炎	776
	分泌性中耳炎	778
	急性乳突炎	779

慢性中耳炎	779
耳硬化症	781
肿瘤	781
第 85 节 内耳	782
梅尼埃病	782
前庭神经元炎	783
良性阵发性位置性眩晕	783
耳带状疱疹	784
化脓性迷路炎	784
突聋	785
噪音性耳聋	786
老年性耳聋	786
药物诱发的耳毒性聋	787
颞骨骨折	788
听神经瘤	788
第 86 节 鼻和鼻窦	789
鼻部骨折	789
鼻中隔偏曲和穿孔	789
鼻衄	790
鼻前庭炎	791
鼻炎	791
萎缩性鼻炎	791
血管运动性鼻炎	792
鼻息肉	792
Wegener 肉芽肿	793
嗅觉和味觉疾病	793
嗅觉丧失	793
鼻窦炎	794
罹患代谢性或免疫性疾病者的鼻窦炎	795
肿瘤	796
第 87 节 咽	796
Tornwaldt 囊肿	796
咽炎	797
扁桃体炎	797
扁桃体周围蜂窝织炎和脓肿	798

咽旁脓肿	798
咽咽功能不全	798
鼻咽部鳞状细胞癌	799
扁桃体癌	799
第88节 喉	799
声带息肉	800
声带小结	800
接触性溃疡	800
喉炎	801
声带麻痹	801
喉囊肿	802
良性肿瘤	802
恶性肿瘤	802
第89节 头和颈部的肿瘤	803
颈部转移	805

第82节 一些耳症的处理

耳聋、耳鸣、眩晕、耳痛和耳漏在耳的症状中是一些主要的问题。当患者提出由耳引起的一些主诉时,应采取完整的病史和进行着重于耳、鼻、鼻咽部和鼻窦的检查,此外,齿、舌、扁桃体、下咽部、喉、涎腺和颞颌关节也应检查,因为疼痛和不适能起因于这些部位而牵累及耳所致。对于耳的外伤,可能的颅底骨折、鼓膜穿孔、耳聋、眩晕、面瘫和不明原因的耳痛,常有指征行颞骨的 X 线或 CT 检查。在由耳引起的一些主诉的诊断中,进行听觉和前庭功能测定是很重要的。

耳 聋

(参见第85节突聋、噪音性耳聋
和老年性耳聋和第260节儿童中的听力缺损)

由外耳道或中耳疾病引起的是传导性聋;由内耳或第8颅神经疾病引起的是感音神经性聋。传导性聋和感音神经性聋可以从气导和骨导听阈的比较中进行鉴别。

感音神经性聋可以进一步区分为感觉(耳蜗)性的或神经(第8颅神经)性的耳聋。这一区别是重要的,因为神经性耳聋常由潜在的能治愈的肿瘤所引起

(见下文感觉性和神经性耳聋的鉴别)。

临床听力测定

最少而较全面的听力学评估包括纯音气、骨导听阈的测定，语言接受阈和语言识别率测听；鼓室功能测定和包括声反射衰减试验在内的声反射测试。从这些措施中所取得的信息有助于确定是否需要进行从神经性聋中对感音性聋更明确的鉴别。

气导听力可通过耳机或扬声器对测试耳给以声刺激进行测定。用这一方法检测到的耳聋或听阈的提高能为听觉器官的任何部分——外耳道、中耳、内耳、第8颅神经或中枢的听觉径路的损害所引起。

骨导听力可通过安置声源器（例如听力计的振荡器或音叉柄）和头部接触进行测定。测试声可引起包括骨性耳蜗壁的整个头颅的振动，和直接地刺激内耳。通过骨导传入的听力可绕过外耳和中耳，测试内耳、第8颅神经和中枢性听觉径路的完整性。

假如气导听阈提高而骨导听阈正常，耳聋是传导性的。假如气、骨导听阈同样提高，耳聋是感音神经性的。有时耳聋是混合性的，既有传导性的，也有感音神经性的成分，在这种病例中，骨导和气导两者听阈都有提高，而气导听阈比较骨导听阈提得更高。

音叉检查的 Weber 试验和 Rinne 试验可用来区别传导性和感音神经性耳聋。进行这些试验所用的音叉频率为 256、512、1024 和 2048Hz。行 Weber 试验时，振动的音叉柄端要放在头部的中线部位，并要求患者指出是哪一侧耳听到的声音更响。单侧传导性耳聋者以患侧耳听得更响，其原因不明。反之，单侧感音神经性耳聋患者，以正常一侧耳听得更响，其原因是振动的音叉声均等地刺激双侧内耳，但以更为敏感的、未受影响的终器和神经易察觉刺激所致。

Rinne 试验是行气导听力和骨导听力的比较。振动的音叉柄端放置于乳突的部位，并与之紧密接触（检查骨导）；此后将仍在振动的音叉臂端移放于外耳道口邻近处（检查气导），并要求患者指出哪一种刺激方式听得更响。正常情况下气导（AC）刺激方式比骨导（BC）刺激方式听得更响，因此两者的关系是 $AC > BC$ ，有传导性聋者这一关系被颠倒，对骨导刺激的察觉比较气导刺激更响（ $BC > AC$ ）。有感音神经性聋者，气导和骨导的感音均有下降，但两者关系仍将与正常听力者之比相同即 $AC > BC$ 。在行听力计检查时，耳聋的程度可被量化。听力计以特定的强度发放特定频率（纯音）的声刺激，所以能对患者每一频率的听阈均可测定。每侧耳的听力可从 125 或 250~8000Hz 进行气导（应用耳机）和骨导（应用振荡器和乳突或前额紧密接触）的测定。耳聋程度以 dB 测量。dB 是实测的声音强度与参考的声音强度，两者之比的一种对数单位。因为有不同的参考强度可以应用，当表示 dB 时必须说明所用的参考强度。对每 20dB 其声能量可增加

10 倍。对测得的结果标绘在图上是为纯音听力图(图 82-1 和图 82-2)。纯音听力图是一种为达到测定听阈所必需的声能的对数表示。当两耳间或气骨导之间听力有差别时,提供一耳的强音可为另一耳听及。在这种病例中,要对未测试的一耳加以掩蔽声,通常是噪声,这样所得的反应能更精确地反映测试耳的听力水平。

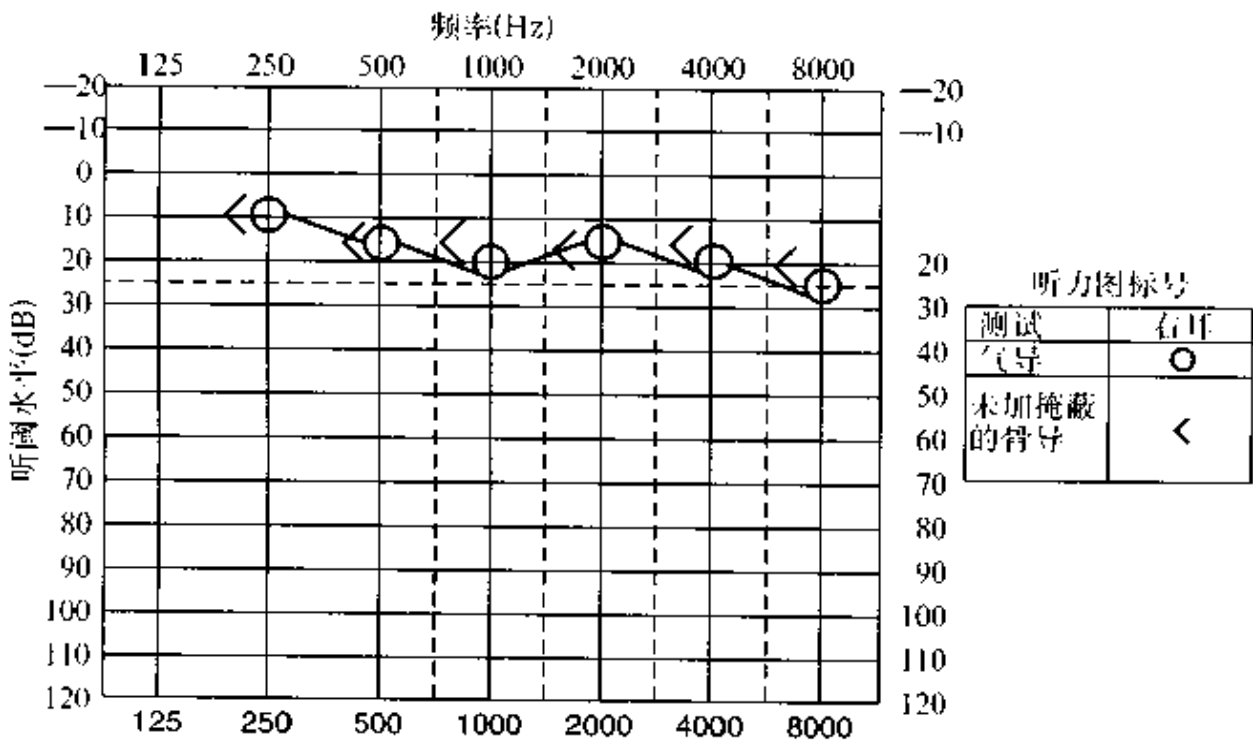


图 82-1 一例患者右耳具正常听力的纯音听力图。水平虚线示正常听力的范围,垂直虚线示用半倍频程的频率测试听力

语言测听包括语言接受阈(SRT)和语言识别率。SRT是一种受试者能识别有意义语言的声刺激强度,可通过聆听在特定的声强下一组语言词来确定,通常语言词组由两个相等重音的音节组成(双音节词),诸如 railroad、staircase、baseball,并注意患者在聆听中能正确地复诵出语言词组中 50% 的词汇的声强。SRT 应接近于语言频率 500、1000 和 2000Hz 的平均听阈水平。

语言识别率系通过提供以强度高出 SRT25~40dB 的 50 个含有的音素在日常谈话中同样相对频繁出现的单音节词,以测定在不同的语言声中识别的能力。患者在测试中能正确复诵出的词语的百分率为语言识别率,正常为 90%~100%,且为在标准的聆听条件下受试者听懂语言能力良好的一项指征。这种百分率对有传导性耳聋者仍可保持在正常的范围以内,但对有感音神经性耳聋者则有下降,这由于内耳和第 8 颅神经对语言声的分析受损所致。神经性耳聋者的识别力比感音性耳聋者看上去更差(见下文)。

鼓室功能测定系测量中耳对声能的阻抗。测定时患者应保持安静,将装置有

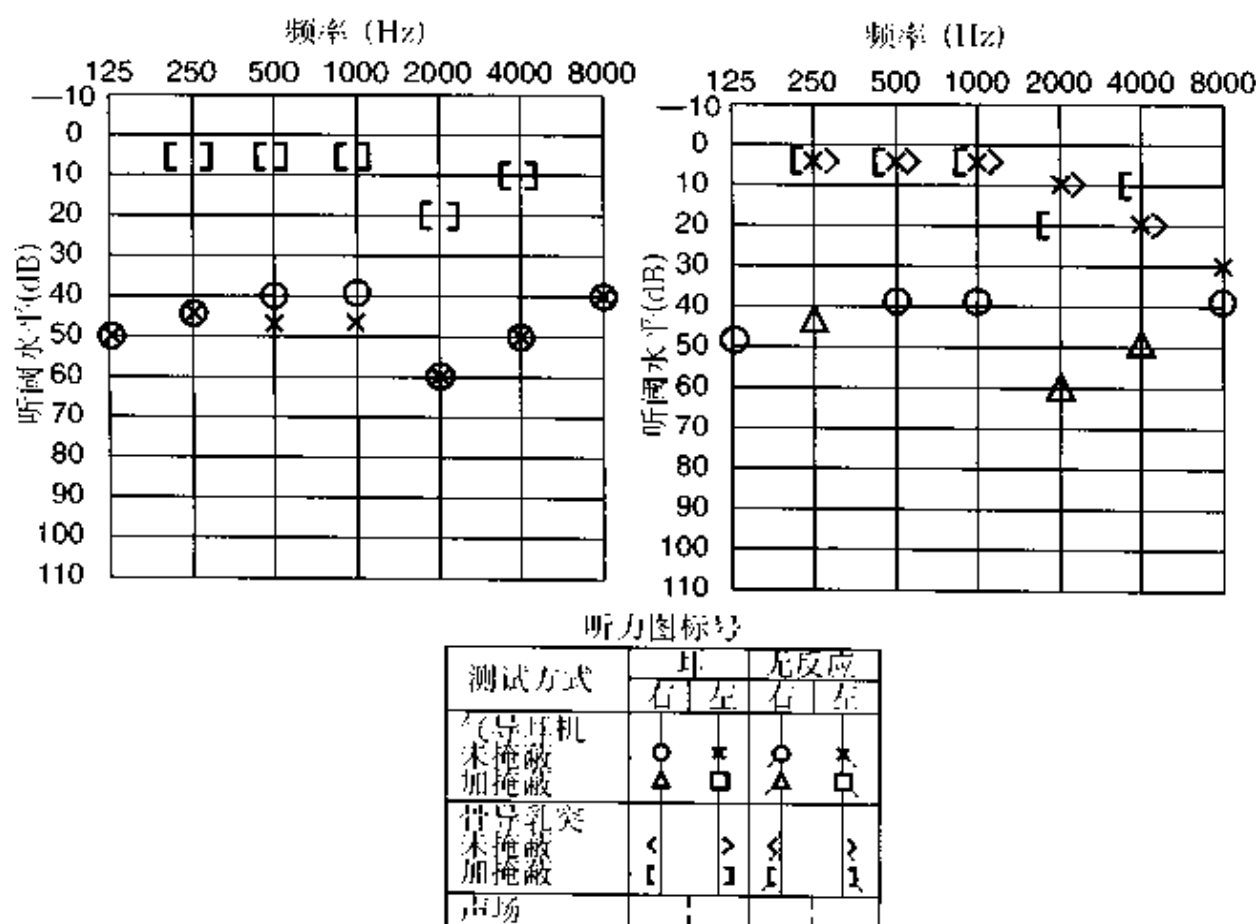


图 82-2 一例耳硬化症患者行左侧镫骨切除术，其术前（左）和术后（右）的纯音听力图。术前的图示双耳均为传音性耳聋。气骨导距为 40dB。另外，在 2000Hz 处有听力下降（Carhart 切迹），随左耳镫骨切除术后传音性聋一起消失

探测音和微音器的耳塞探头放入外耳道内以测量有多少声能被中耳吸收或有多少声能被中耳反射。通常当外耳道内的压力与大气压相等时可发生中耳最大的声顺。增加或减少外耳道内的压力可显示不同的声顺图型。当中耳内呈相对负压，如在咽鼓管阻塞和中耳有渗出液时，在外耳道内和十分微小的鼓膜运动可发生负压的最大声顺。当听骨链中断时，如砧骨长脚的坏死或脱位，中耳可发生过度的声顺。当听骨链固定时，如耳硬化症中镫骨固定，声顺可以是正常的或有下降，鼓室功能测定通常用作儿童中有无中耳渗出液（浆液性或分泌性中耳炎）的过筛和提供有关传导性耳聋的诊断性线索。

镫骨肌声反射测定可检测由镫骨肌反射性收缩所产生的声顺的变化；对要测定的一耳或对侧耳给以强度变化的声音可激发声反射。这一反射的存在与否对中耳功能状况和面神经麻痹的定位诊断有重要意义。在神经性耳聋中，声反射的适应或衰减，特别是对 2000Hz 以下的声反射确定有无适应或衰减，可有助于神经性耳聋和感音性耳聋的鉴别诊断。这一测定可以确认患者有意的听阈反应的真实

性,并能指出患者是否诈聋。

对于不能或不愿有意地对声刺激作出应答的患者可以通过以下的测定方法进行评估:应用耳蜗电图记录耳蜗微音电位和第8颅神经的动作电位;从脑干和听觉皮层记录对声刺激的诱发反应(听觉脑干反应);记录自发的和诱发的耳声发射,这一耳声发生于耳蜗中的外毛细胞对耳内声刺激的反应(见下文)。这些测定技术有益于对婴幼儿疑有重度耳聋者(参见第256节儿童的听力测定)。疑有伪聋者或对耳聋过度夸张者(精神性听力减退),和不明病因的感音神经性耳聋患者的评估;这些测定技术的另一用途是对神经病学的听觉系统的评估。已确定在第8颅神经和脑干听觉径路对声刺激的反应中可发生连续的7个波形。第8颅神经和脑干听觉径路的损害可改变波的图形和潜伏期;潜伏期的改变具有诊断价值。脑干听觉反应在昏迷者中可用于确定脑干功能的完整性,在颅内手术中可用于监护第8颅神经和中枢性听觉径路的完整性。脑干听觉反应测定不能在有严重耳聋患者中进行。

感音性耳聋和神经性耳聋的鉴别

感音神经性耳聋的名称表示不能确定引起耳聋的损害部位究竟在于内耳(耳蜗)还是在于第8颅神经所致。在感音(耳蜗)和神经(第8颅神经)性耳聋之间进行鉴别有其临床重要性,感音性聋系由终器损害(声创伤、病毒性迷路炎、耳毒性药中毒、梅尼埃病)所致。这些损害通常并不威胁生命。相反,神经性耳聋常由于潜在的、致命的小脑脑桥角肿瘤(参见第177节)和种种的神经病学疾病所致。

感音和神经性耳聋可以在语言可懂度阈测定、最大清晰度值(识别率)测定、重振试验、声反射衰减试验、病理性适应、耳声发射、耳蜗电图和听觉脑干反应测试的基础上进行鉴别(表82-1)。

表 82-1 感音性聋和神经性聋的鉴别诊断

试验方法	感音性聋	神经性聋
语言识别率	中度下降	显著下降
随强度增加的识别率变化	改善	下降
重振	有	无
声反射衰减	无或轻度	有
音衰变试验	无或轻度	显著
脑干听反应的波形	波形完好,潜伏期正常	无波形或潜伏期异常延长
耳声发射	无	有

在语言可懂度阈测定中,当感音性聋时可懂度阈有中度减小,神经性聋时则

重度下降。

最大清晰度值（识别率）测定系从语言可懂度阈以上 20~30dB 起增加 5 或 10dB 进行测试。有感音性聋者，语言识别率常在较高声强度下清晰度有改善。有神经性耳聋者则在较高声强度测试下清晰度呈特征性地下降。将在各种声强测试下所听懂的语言得分情况标绘成声强度的函数图称以清晰度函数。当图中曲线呈翻转状时，反映在增加声强度下的清晰度下降，是第 8 颅神经损害，如前庭神经鞘瘤的特征。

重振（一种尽管有耳聋存在，但对响声的感觉或正常地听响声的能力增强的现象）可以通过让患者比较患耳和正常耳对声音响度的感觉来表明。在感音性聋中，随着每一测试声强度的提高，患耳对响度增大的感觉要比正常耳强。在神经性聋中，随着每一测试声强度的提高，患耳对响度增大的感觉并不比正常耳强（无重振），甚或比正常耳弱（为减振现象）。

声反射适应或衰减（见上文）超过规定时限以连续的声刺激（特别是给以 2000Hz 以下频率的音调）可出现声反射适应或音衰现象。感音性聋可出现轻度音衰或不出现音衰，神经性聋中可出现重度音衰。

病理性适应（音衰）是一种患者不能连续听到一高出听阈强度的、恒定音调的表现。在感音性聋中可无或出现轻度音衰，神经性聋可出现重度音衰。

耳蜗电图系测定来自听觉系统最外周部分的与声刺激相关的电生理电位，它们包括耳蜗微音电位、总和电位以及动作电位。表面电极如像在听觉脑干反应测定中那样应用，则不能记录这些电位；电极必须放在鼓膜表面，或穿破鼓膜放入。耳蜗电图对有眩晕的患者的评估和术中监护，以及对有重度耳聋伴 I 波增强患者的评估具有价值。

耳蜗微音电位，或许发生于耳蜗基底回的外毛细胞，是一种反映低到中等的强度声波的交变电流反应。被认为是能反映耳蜗部分声波时间移动的图型。它通过针形电极穿通鼓膜或放在鼓膜表面进行记录。耳蜗微音电位的大小取决于毛细胞的活动度。由于不易对其反应作出解释，对其有效性已提出疑问。

听觉脑干反应是一项鉴别感音和神经性耳聋的有效检测方法。检查对声刺激反应的 5 个发生于第 8 颅神经、脑干和其他区域的清晰的电波，这些电波可应用计算机对多次声刺激进行反应的平均处理后予以记录。每个波形可能发源于听觉通路中的一个特定结构，如第 8 颅神经、蜗核、上橄榄复合体、外侧丘系和下丘。第 8 颅神经的损害，可能有一个或更多的波消失，从声刺激开始这些波的潜伏期可能增加，以及各波间期可能延长。有耳蜗损害时，这些波形易于识别，并且各波间期保持正常。

耳声发射系在健康的耳蜗中由外毛细胞发生的声音。耳声发射可通过放在耳道内的声源发放的刺激和电微音器加以记录而检测。取得的信息具有频率特性，并能在结合其他检测方法下用于表征耳聋的类型。耳声发射不存在表明为耳蜗的

损害。如耳声发射存在,则表示耳蜗无损害。如耳聋为感音神经性,耳声发射的存在表明损害部位在第8颅神经。中耳疾病,如中耳炎,可消除耳声发射,最常见的是耳声发射测定用于婴幼儿的听力筛选。

患者有因颅神经,如第8神经的症状主诉时,需要行全面的神经病学的评估。进一步评估应包括前庭功能检测和头部钆增强的MRI,以检测第7或第8颅神经的损害。

中枢性听觉缺陷的试验

中枢听觉径路的损害可发生于蜗核、中线交叉的脑干径路、上橄榄复合体、外侧丘系,下丘、内侧膝状体、听放射或皮层听区。从特性而言,这样的一些损害并不引起纯音听阈和双音节词语言听阈的升高或单音节词语言识别率的下降。评估由这些损害引起的听觉功能的缺损需要采用一些特殊的试验。这些试验可测定对衰变或畸变语言的识别和给对侧耳以竞争性信息时受试耳的语言识别能力,以及评估每一侧耳听到的不完全或部分信息的语言,对其综合成有意义信息的能力和当声刺激被同时发放给两耳时,评估其对空间声源定位(中线平面定位)的能力。

可在用低频或高频滤波下,周期性的中断语言,或压缩语言时间使之衰变或畸变。大脑皮层损害侧的对侧耳,其对衰变或畸变的连接的语言识别力丧失,就像当向大脑皮层损害的同侧耳给以竞争性信息时,对侧耳的识别力丧失一样。脑干损害可引起对每侧耳听到的不完全的信息,综合成有意义信息能力的丧失和对空间的声音准确地定位能力的障碍。

助听器

戴助听器以放大声音几乎对所有有轻度到重度的传导性或感音神经性耳聋者有助,这包括那些以高频为主或单侧的耳聋者。所有的助听器均有微音器、放大器、扬声器、耳塞和音量控制器。有许多型号的助听器其微音器能被断开和装有磁性线圈以用于电话交谈时增强清晰度。最佳型号的助听器能根据听力图中特别的耳聋图型进行校准。也即对听力最差的频率选择性地放大。

当评估患者需用助听器时,经常需要从听力学方面取得职业性的指导,选择合适的助听器要求在增益(放大)、最大输出水平、频率响应和聆听要求的基础上将助听器的电声特性与耳聋类型进行匹配。增益指的是助听器的输入与输出之间的差异。耳聋越严重,通常对增益的要求也越大。最大输出水平指的是助听器不管输入如何它的最大输出能力。对声音耐受力下降(如有重振)的患者来说这是一个重要的、需要考虑的问题。对于严重的耐受力的问题,特殊的电路系统(自动增益控制)可适用于保持助听器的输出。频率响应指的是助听器的增益作

为频率的函数。通常，应选择频率响应能提供的增益要与患者的听力图一致。高频的增强同样能从配置通气出口的耳模予以实现，而这可以使许多患有高频损失大于低频损失的感音神经性聋者受益。

气导助听器，常常由于其有与外耳道匹配的密封装置或开放小管而优于骨导助听器，除有禁忌证外常被选用。体式助听器，适用于深度耳聋者，是一种最大功率的助听器，它可佩带在衬衫的口袋内或身体的吊背带上，并通过导线与耳塞（受话器）连接，耳塞可通过特制的耳模与外耳道匹配。耳背式助听器适用于中度到重度耳聋。助听器可挂在耳廓的后背，通过一可弯曲的小管与耳模连接。耳内式助听器，整个助听器安放在耳模内，佩带时放在耳甲腔和耳道内并不显眼；它适用于轻度到中度耳聋。耳道式助听器，整个助听器安放在外耳道内，并从美容上能为众多不想戴用一般助听器者所接受，但这种助听器对某些人（特别是老年人）在使用上有困难。CROS型助听器（声信息从对侧发送）可为有单侧重度耳聋者使用；助听器的微音器安放在患侧耳内，微音器接收的声音则通过导线或微型无线电传送器传送到健侧耳内，这种设计可使助听器使用者从患侧听到声音并取得对声音有限的定向能力。假如另侧耳同样存在某种程度的听力缺损，从两侧来的声音可通过戴用 BICROS 型助听器而予以放大。

骨导助听器。当有外耳道闭锁或有持久的耳漏，患耳不宜戴用耳模或耳塞时，适用骨导助听器。助听器的振荡器安放在头部，通常是放在乳突骨部，用弹力带固定以保持与乳突的良好接触。声音可通过头颅骨而传导入耳蜗。骨导助听器比气导助听器需要较强的功率，引入更多的失真和戴用的不舒适。有些骨导助听器可被植入乳突内，这可避免不适和弹力带外露。

耳蜗植入

对不能通过助听器达到进行唇读，听到周围环境声音（如门铃声、电话铃声、警铃声）的深度耳聋者可从耳蜗植入受益。这一电子装置包括有一个由电池供电可将声音转换成电流调制信号的处理器；经皮感应、输送电脉冲信号的内侧和外侧电感线圈系统；以及与内侧电感线圈连接的阵列电极，可刺激第8颅神经听觉部分的残留的神经纤维，当乳突手术时，这一阵列电极被放入内耳基底回的鼓阶内，内侧电感线圈植入患侧耳的后上方的颅骨内；外侧电感线圈则可通过两种电感线圈的磁铁、固定就位在与内侧电感线圈相应的皮肤上。多导装置通常比单导装置更有效果。

耳蜗植入可通过语言声调、语言节奏和对语言的理解所提供的信息帮助唇读。某些耳蜗植入者能辨别语言而不借助视觉的提示，并能进行电话交谈。耳蜗植入能使耳聋者听到和鉴别环境声响和警报信号声。耳蜗植入还能帮助耳聋者调节他们的语声，使对话者更易听懂。

耳 鸣

在无声刺激下而有声音的感觉。

耳鸣，患者的一种主观感觉，能与杂音和噪声区别，后者检查者能听到，而患者也常能听到。

耳鸣性质可能是嗡嗡声、铃声、轰鸣声、哨声、嘶嘶声或包括更复杂的声音，而这些声音始终在变。它可以是间断性、持续性或搏动性（与心跳同步）。通常伴有耳聋。

耳鸣产生的机制仍然不明。几乎是所有耳疾都能发生的症状，包括盯聆或异物所致的外耳道阻塞、感染（外耳道炎、鼓膜炎、中耳炎、迷路炎、岩锥炎、梅毒、脑膜炎）。咽鼓管阻塞、耳硬化症、中耳肿瘤（如鼓室球体瘤和颈静脉球体瘤）、梅尼埃病、蛛网膜炎、桥小脑角肿瘤、药物性中毒（如水杨酸、奎宁及其合成同类药、氨基糖苷抗生素、某些利尿剂、一氧化碳、重金属及乙醇）、心血管疾病（如高血压、动脉硬化、动脉瘤等）、贫血、甲状腺功能减退、遗传性感音神经性聋、噪音性聋、声创伤（爆炸性创伤）及头部创伤。

对耳鸣患者的诊断需要最低限度的全面的听力学评估已如前述，以及颞骨CT和头部MRI检查。查明感音神经性聋需用前述鉴别感音性和神经性聋的试验进行检查。搏动性耳鸣需要检查包括颈动脉和椎动脉的血管系统造影，以排除动脉阻塞、动脉瘤及血管肿瘤。

治疗

患者忍受耳鸣的能力各异。治疗应针对根本的疾病，因为根本疾病的缓解可改善耳鸣。伴发的耳聋排除，常能导致耳鸣缓解。尽管对耳鸣无特效的药物及手术疗法，不少患者发现耳鸣可在音乐环境下掩蔽，甚至在收音机音乐的陪伴下入睡。一些患者得益于使用耳鸣掩蔽器，它是一种类似助听器装置但能发放比耳鸣更舒适的声音。对内耳的电刺激，如使用耳蜗植入，常能减轻耳鸣，但只适用于深度耳聋者。

眩 晕

眩晕是一种异常的旋转运动感觉伴以平衡障碍、步态不稳和周围环境的运动感觉。

这一感觉可能是主观的：患者感到自己在围绕着周围环境运动；或者是客观的：患者感到周围物体环他而动。内耳、第8颅神经或脑干及小脑内前庭核及其径路的病变或功能紊乱均可导致眩晕。

前庭器官的临床评估

有眩晕、平衡失调或不明原因的感音神经性聋患者，应进行前庭功能检查。对前庭功能的评估中心点在于全面采取病史和进行特定的试验，后者包括快速轮替运动、指鼻试验、跟胫试验；Romberg 试验；步态试验；用眼震电图（ENG）记录的冷热试验（图 82-3）。由于每耳测验的结果可比较，故冷热试验比加、减速旋转试验、扭摆旋转试验及侧摆试验等在临床上更为有用。

人为刺激前庭器官可产生眼震、过指（past-pointing）、倾倒以及自律性反应如出汗、呕吐、低血压及心搏徐缓。眼震是最有用的反应，它可被肉眼观察，或记录角膜视网膜电位（眼震电图）的改变而更可靠。前庭性眼震是一种有节律的眼球运动。有快相、慢相，可呈旋转、水平或垂直状。用快相来确定眼震的指向，因快相易被辨认。然而慢相是前庭器官受刺激后的基本反应；快相则为代偿性反应。慢相运动与内淋巴运动的方向一致；过指和倾倒的方向也和它一致。外环境运动的幻觉也和内淋巴流动的方向一致，但患者主觉的环境运动幻觉则方向相反。

眼震电图可检测肉眼观察不出的自发性、凝视性或位置性眼震。它可独特地记录对一组刺激的反应。在冷热试验时，很方便地用眼震电图记录受试者对移动视靶的视跟踪，以及用条纹转鼓进行的视动性刺激的反应。用变换头和躯体的位置或视刺激，可测试前庭系统的不同部分。

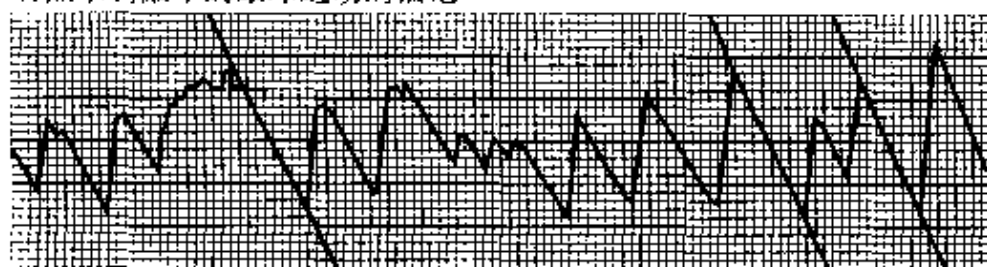
冷热刺激是以冷和温水灌耳，它引起内淋巴液的对流。内淋巴的流动使水平半规管壶腹内的嵴顶产生运动；冷水刺激使它向一个方向运动，而热水使它向反方向运动。

双温法的冷热试验，一种对前庭敏感度的精确并能重复的试验，试验时患者在仰卧下头部抬高 30° 以使水平半规管处于垂直状。每侧耳在 40 秒内灌水 240ml，先用 30°C 然后用 44°C 依次进行。让患者在注视正前方下记录眼震。冷水灌注产生朝对侧耳方向的眼震；温水产生朝同侧耳方向的眼震。可用英文的母牛 COWS（Cold to the Opposite and Warm to the Same，即冷向对侧和热向同侧）一词帮助记忆。

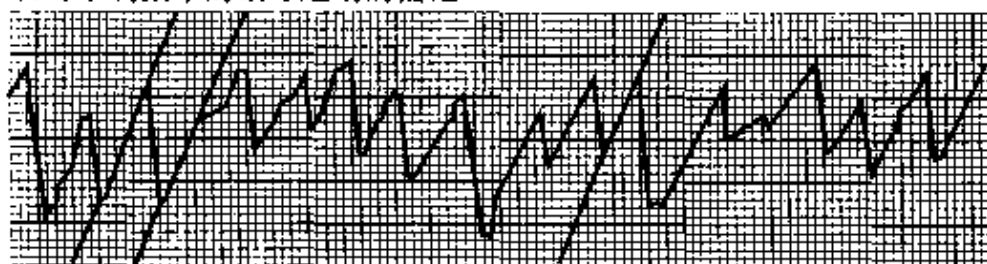
测量眼震的持续时间、慢相的速度或眼震的频率。测得的管麻痹（canal paresis）是单侧敏感性的减退或消失，优势偏向（directional preponderance）是眼震反应在一个方向上相对增强。各种管麻痹和优势偏向的联合可以共存。如出现管麻痹、优势偏向，或两者并存，示意器质性疾病——终器、第 8 颅神经、脑干或小脑——但未必表明病变在哪一侧。有时重要的鉴别要点依赖于冷热试验检查。听神经瘤经常出现管麻痹或病变一侧的反应全部丧失。

对眩晕患者应进行最少而较全面的听力学评估和头部钆增强的 MRI，以找寻第 8 颅神经的病变。

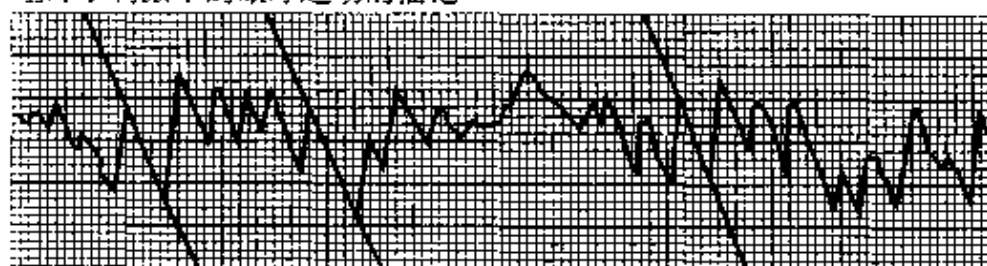
右热水刺激下的眼球运动的描记



右冷水刺激下的眼球运动的描记



左冷水刺激下的眼球运动的描记



左热水刺激下的眼球运动的描记

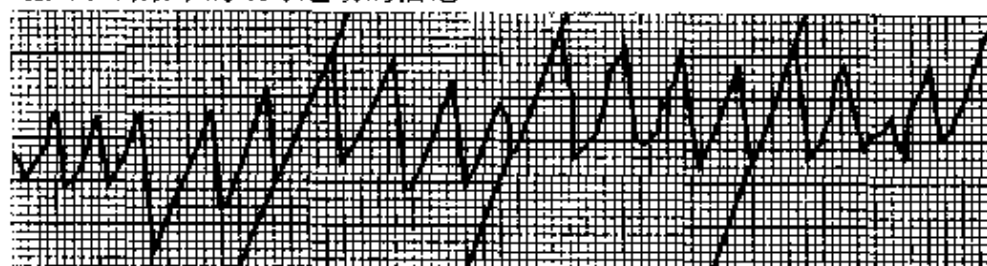


图 82-3 冷热试验时所观察到的眼球运动
和正常反应的眼震电图描记

耳 痛

耳痛发生于外耳或中耳的感染和肿瘤 (表 82-2), 或由远处正在进行的疾病涉及于耳所致 (表 82-3)。即使外耳道轻度炎症亦可产生严重疼痛。耳廓软骨膜炎可引起严重疼痛和触痛。咽鼓管阻塞引起中耳压相对于大气压力的急剧变化,

由于鼓膜的内陷可导致耳剧痛。中耳的感染因粘膜的炎症和中耳压力增高使鼓膜膨出而有剧痛。急性中耳炎是小儿最常见的耳痛原因，需立即就医检查和抗生素治疗以预防严重后果。

表 82-2 耳痛的耳源性病因

部位	病 况	部位	病 况
外耳	大泡性鼓膜炎 耵聍阻塞 弥散性外耳炎 异物 疖肿 带状疱疹 阻塞性角化病(外耳道的胆脂瘤) 恶性外耳道炎 肿瘤 耳真菌病 软骨膜炎	中耳或乳突	外伤 急性气压性中耳炎 急性咽鼓管阻塞 急性乳突炎 急性中耳炎 慢性中耳炎 中耳炎和乳突炎的并发症 肿瘤 手术后耳痛 外伤

表 82-3 耳痛的非耳源性病因

受累的颅神经	部位	病 况	受累的颅神经	部位	病 况
第 5 颅神经	鼻咽部	腺样体切除术 感染 肿瘤	第 9 和第 10 颅神经(续前)	颅底	舌咽神经痛 鼓室神经痛
	神经系统	蝶腭神经痛 三叉神经痛		食道	异物 胃食管反流 裂孔疝 肿瘤
	鼻和鼻窦	感染 肿瘤		喉	发炎 肿瘤
	唾液腺	结石 感染		咽	急性扁桃体炎 肿瘤 咽旁或咽后间隙脓肿 扁桃体周围脓肿 扁桃体切除术
	齿和颌骨	阻生磨牙 错位咬合 颞颌关节炎		舌	发炎 肿瘤
第 7 颅神经	神经系统	膝状神经痛			
第 9 和第 10 颅神经	颅底	茎突过长			

如果耳部并无病变时，对这种反应性耳痛的来源应从一些与外耳或中耳有相同感觉颅神经供应的区域去寻找，如三叉神经、舌咽神经及迷走神经。特别是不明原因的耳痛，应从鼻、鼻窦、鼻咽、牙齿、牙龈、颞颌关节、下颌、腮腺、舌、腭扁桃体、咽、下咽、喉、气管及食管处去寻找原因。隐藏在上述部位的肿瘤最常见的如鼻咽癌，常以疼痛反应波及耳部作为首发症状。

治疗包括必须查明耳痛的病因和给予适宜的治疗（参见第83和第84节）。

第83节 外耳

外耳的检查主要是耳廓和耳道（外耳道）的检查。

耳道阻塞

耵聍（耳垢）可阻塞外耳道和引起耳痒、耳痛及短暂的传音性聋。可通过冲洗方法取出，但用钝头刮匙或勾针转动耵聍或用细管吸出，可更快、更少麻烦和安全舒适地取出耵聍。有耳漏、鼓膜穿孔病史的患者禁用冲洗法。通过穿孔鼓膜灌水入中耳，可使慢性中耳炎加重。耵聍溶剂不予推荐使用，因为它常不能溶解耵聍块，却经常引起皮肤浸软或过敏反应。

儿童常把各种物体特别是小珠子、橡皮擦和豆子塞入外耳道。外耳道异物最好用钝钩扒出。镊子常易将光滑的异物进一步推向外耳道深处。取出位于外耳道峡部内侧的异物，难以不损伤鼓膜和听骨链。金属及玻璃小物有时能用冲洗法取出，但冲洗会使吸湿性异物（如豆类）涨大，使取出复杂化。对不合作的儿童，或机械性问题取出有困难及可能损及鼓膜和听骨链者，应在全身麻醉下取出。

当活昆虫进入外耳道时，可将矿物油滴入外耳道以杀死昆虫，患者将很快松懈，并便于用镊子取出。

外耳炎

外耳道感染。

外耳道的感染可以是局限的（疖肿）或累及整个外耳道（弥漫性外耳道炎）。较常见于夏天游泳季节，并常称为泳者耳。

病因学

弥漫性外耳炎由革兰氏阴性菌如大肠杆菌、绿脓杆菌或普通变形杆菌；金黄色葡萄球菌；或很少为真菌等所引起。外耳道疖常由金黄色葡萄球菌所致。一些人（如有过敏反应、牛皮癣、湿疹或脂溢性皮炎者）特别易患外耳炎。诱发因素包括进水或各种刺激物如喷发剂或染发剂液进入外耳道和由于要拭净耳道导致耳损伤。通过上皮的脱屑，像传送带那样运动由鼓膜外面向外传送脱屑，进行外耳道的自身清洁。患者用棉签人为地清洁外耳道（拭耳），干扰了自身清洁机制。由于拭耳的方向和上皮脱屑活动的方向相反，可将碎屑向耳道内推入，促使脱屑聚集。脱屑和耵聍吸收进入外耳道的水，引起皮肤的浸软，为致病菌的侵入创造

了条件。

症状和体征

如外耳道肿胀或充塞脓性脱屑时，弥漫性外耳炎患者可主诉有耳痒、耳痛、恶臭脓液流出和耳聋。牵拉耳廓或压耳屏有剧痛者，能与中耳炎鉴别。外耳道皮肤红肿且覆盖着潮湿的脓性脱屑。

耳疖可引起剧痛，在成熟破溃时可排出少量含血脓液。

治疗

泳者耳常可用 1:1 酒精和醋的合剂在游泳后立即冲洗耳道予以预防。酒精有助于除去耳道内的水分，而醋可改变耳道内的 pH。除非有扩散的蜂窝织炎或其他感染向外耳道皮肤以外扩散的迹象外，很少必要行全身抗生素治疗。

在弥漫性外耳炎中，局部用抗生素及皮质类固醇有效。首先用吸引或干的卷棉子轻巧地清洁外耳道内感染脱屑。含 0.5% 硫酸新霉素和硫酸多粘菌素 B 10 000u/ml 的溶液，能有效治疗常见的革兰氏阴性杆菌感染。局部加用皮质类固醇如 1% 氢化可的松可减轻肿胀和使抗生素渗入外耳道深层；每次 5 滴，1 日 3 次，持续 7 天。对外耳炎局部滴用 2% 醋酸，每次 5 滴，1 日 3 次，持续 1 天以改变外耳道酸碱度的治疗同样有效。局部加用 1% 氢化可的松可减轻肿胀并增强醋酸的效用。在发病的 24~48 小时内，用止痛剂常有必要，如口服可待因 30mg，每 4 小时 1 次。如果出现蜂窝织炎和有向耳道外扩散的趋势，可应用口服青霉素 V 250mg，每 6 小时 1 次，持续 7 天。如果患者对青霉素过敏，可改用相同剂量的红霉素。

外耳道疖应让其自行溃破引流，因切开排脓可导致耳廓软骨膜炎的发生。用口服抗链球菌的抗生素治疗。局部使用抗生素常无效。为止痛，有必要应用止痛剂，如口服可待因 30mg，每 4 小时 1 次。干热敷同样有助于止痛和加速痊愈。

软骨膜炎

耳廓的软骨膜的感染。

耳廓的外伤、虫咬和表浅感染的切开均可能发生软骨膜炎，它引起软骨与软骨膜之间脓液的积聚。软骨的血供由软骨膜提供，如果软骨膜被从软骨的两侧分离，将因缺血性坏死而导致耳廓变形。败血病性坏死可发生同样的作用。软骨膜炎往往会是无痛的、迁延的和破坏性的。常由革兰氏阴性杆菌所引起。

治疗

应广泛切开引流以使软骨膜接近软骨恢复其血供。在细菌培养和药敏试验结果的指导下，有适应证使用全身抗生素治疗；常需用氨基糖苷类抗生素和半合成的青霉素静脉滴注治疗。

湿疹样皮炎

耳廓或耳道皮肤的炎症。

湿疹，常累及耳廓和外耳道，其特征为痒、发红、渗液、脱屑甚至因皮肤破裂而导致继发感染。复发常见。

治疗

稀醋酸溶液（Burow 液）最为常用。局部使用皮质类固醇有助止痒和消炎。前述弥漫性外耳炎的局部抗生素治疗有时也往往需要。如已有中耳感染，必须给予局部的清洁处理和应用局部和全身的抗生素治疗予以控制。

恶性外耳炎

颞骨的绿脓杆菌性骨髓炎。

恶性外耳炎主要发生在有糖尿病的老年患者，起因于绿脓杆菌性外耳炎，但也同样可发生于 AIDS 病患者。其特征为持续性耳剧痛、外耳道内有臭味的脓性耳溢和肉芽。可有不同程度的传音性耳聋，在严重的患者中常可发生面瘫。颞骨 CT 检查可见气房系统的放射密度和中耳某些区域的放射可透性（失矿质作用）的增加。为与恶性肿瘤鉴别，有必要作外耳道肉芽的活检。骨髓炎可沿颅底蔓延并越过中线。

治疗

手术常无帮助或必要。严格控制糖尿病，氨基糖苷类抗生素及半合成青霉素长期（6 周）的静脉治疗，能治愈大多数患者。对有广泛性骨病患者需要较长期的治疗。

外 伤

血肿 耳廓的钝器伤可导致软骨膜下血肿。当血聚积在软骨膜和软骨之间，使耳廓呈紫红色隆起变形。由于软骨的血供来源于软骨膜，因而可发生软骨的无血管性坏死。摔跤和拳击运动员特有的“菜花耳”就是血肿机化和钙化后的结果。治疗包括手术切开，除净血凝块，在吸引下使皮肤、软骨膜和软骨重新接合，以保持软骨与其血供的紧密接近。

撕裂伤 外耳的撕裂伤可穿通软骨及其两侧的皮肤，缝合撕裂的皮肤，软骨外侧用浸有安息香的棉片夹住并用保护性敷料加压包扎。不宜行穿透软骨的缝合，给予口服青霉素 V 250mg，每日 4 次，特别是在有伤口污染的任何迹象时，更应如此。

骨折 猛击下颌骨可传至外耳道前壁（下颌关节窝后壁）。前壁骨折移位的碎片可引起外耳道的狭窄，因而必须在全麻下予以复位或取出。

肿 瘤

皮脂囊肿、骨瘤和瘢痕疙瘩均可发生于外耳道内并引起阻塞，导致耵聍潴留和传音性聋。手术切除是唯一的选择。

耵聍腺瘤发生于外耳道外侧 1/3 的软骨部。尽管肿瘤组织学上属良性，但其活动呈恶性方式，必须广泛切除。

基底细胞癌和鳞状细胞癌多发生于经常暴露于阳光下的耳廓。早期病变可成功地以烧灼、刮除或放射疗法治愈。累及软骨比较晚期的病变，要作耳廓的 V 形楔状或大部切除。侵害软骨使放疗效果差宜选择手术疗法。基底细胞癌和鳞状细胞癌也可发生于或继发性侵害外耳道，长期的慢性中耳炎是鳞状细胞癌的诱发因素。有广泛切除的指征，并继之以放射治疗。当病变局限于外耳道而未侵犯中耳时，可行保留面神经的外耳道全切除术。

第 84 节 鼓膜和中耳

有中耳疾病的患者可提出下列一个以上的主诉症状：耳内发胀或压迫感觉；恒定的或间断的、轻到剧烈的耳痛；耳漏；听力减退；耳鸣及眩晕。在急性中耳炎

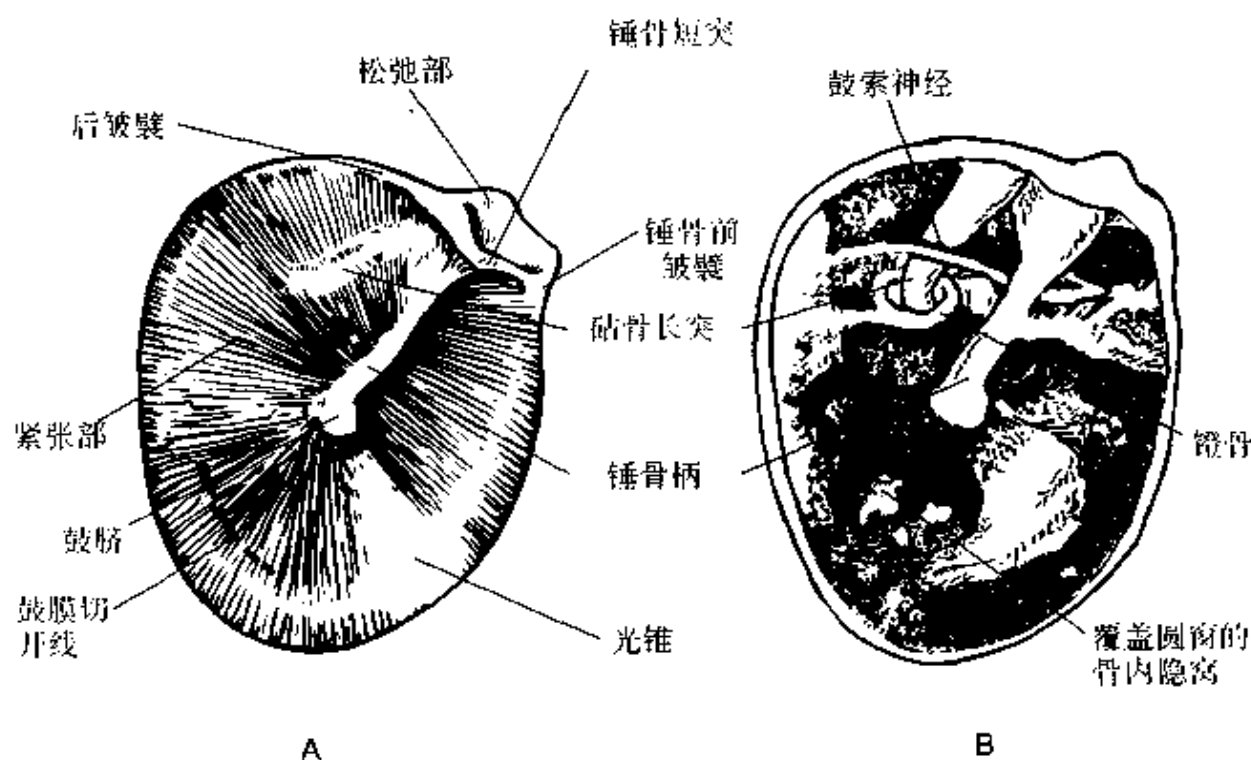


图 84-1 (A) 右耳鼓膜；(B) 鼓膜去除后所见鼓室

常伴有全身症状（如发热）。症状以发胀感开始，顺次地发展其他症状。特别在婴幼儿及儿童，常可发热和伴有明显的全身性症状（厌食、呕吐、腹泻、嗜睡等）。

上述症状可由于感染、外伤及继发于咽鼓管阻塞的气压关系失调所导致。在确定原因时，医生要取得前驱的和有关症状（如鼻漏、鼻塞、咽喉痛、上呼吸道感染、过敏性表现；头痛或其他脑膜受累的迹象；全身症状）的信息。外耳道和鼓膜（图 84-1）的表现常可引得诊断；必须检查鼻、鼻咽和口腔有无感染及过敏体征和潜在病变的迹象，如鼻咽部肿瘤。

应该用鼓气耳镜、Weber 和 Rinne 音叉试验、声导抗测试和听力学评估等方法测定中耳的功能（参见第 82 节）。

外 伤

使用卷棉拭子或意外进入外耳道的异物（如细小的树枝或投射物如铅笔或热渣），可刺破鼓膜并穿通进入鼓室。突然的压力剧增（如在爆炸时的声响外伤、掴耳光、游泳或潜水的意外）或骤然的负压（如对准外耳道的强力吮吸）也能冲破鼓膜。鼓膜穿孔可引起听骨链脱位，镫骨底板骨折，听小骨碎片移位，卵圆窗或圆窗的外淋巴瘘管，或面神经损伤。

症状和体征

鼓膜外伤性穿孔可导致突然的剧痛，继之以出血、耳鸣及耳聋。如有听骨链中断或伤及内耳，耳聋常较严重。眩晕提示伴有内耳损伤。流脓可在 24～48 小时内发生，尤其是在有水进入中耳时。

治疗

有许多鼓膜穿孔可以在监护下而无需治疗。假如考虑到感染有可能发生或已出现时，应每 6 小时口服青霉素 V 250mg，持续 7 天。检查耳部要无菌操作。有可能时宜在局麻和显微镜下将鼓膜破片复位以利愈合。保持耳部干燥，如有感染可局部滴用 2% 醋酸 5 滴，每日 3 次，但这并不作为预防性的应用。鼓膜常能自行愈合，如在两个月内不愈合则应行鼓膜修补术。持久的传音性聋提示有听骨链的中断，应手术探查中耳并行修复。外伤后持续数小时或更长时间的感音神经性聋或眩晕，可能由内耳震荡所引起，也可能表明有内耳的波及，应尽快手术探查鼓室和修复损伤。

气压性中耳炎

（航空性中耳炎）

由于外界气压变化造成中耳损伤所致。

当外界压力突然增大，如飞机下降或深海潜水（参见第 283 节和第 285 节），为维持鼓膜双侧气压的平衡，空气必须从鼻咽部进入中耳。如果咽鼓管功能失调，像在上呼吸道感染或变态反应时，则中耳内压力低于外界的压力，导致鼓膜内陷；从粘膜固有层内的血管会有血液的漏出液积于中耳。如果压力差变大，在中耳粘膜及鼓膜内会有瘀斑和上皮下血肿形成。严重的压力差可导致中耳出血和鼓膜破裂，也可发生卵圆窗和圆窗的外淋巴瘘管。中耳和外界的压差常产生耳痛和传音性聋。如在飞机下降时发生感音神经性聋或眩晕，提示有外淋巴瘘管的可能性，而当从深海潜水升浮过程中出现同样症状时，则提示内耳中有气泡形成。

患者有急性呼吸道感染或过敏反应时，应劝告其不要作飞行或潜水活动。如若必须从事这些活动时，应于飞机下降前 30～60 分钟鼻部滴用血管收缩剂，如 0.25%～1.0% 新福林，有预防价值。

感染性鼓膜炎

（大泡性鼓膜炎）

继发于病毒或细菌感染的鼓膜炎症。

在病毒和急性细菌性感染，特别是肺炎链球菌（双球菌），或支原体感染的中耳炎中，可在鼓膜表面产生水疱。耳痛突然发作并持续 24～48 小时。出现耳聋和发热则提示有细菌性中耳炎。

治疗

因为难以将病毒性与细菌性或支原体性中耳炎鉴别，可以像急性中耳炎一样适应抗生素治疗。耳痛可用鼓膜切开刀刺破大疱或服用止痛剂，如口服可待因 30～60mg 每 4 小时 1 次予以缓解。

急性中耳炎

中耳的细菌性或病毒性感染，通常继发于上呼吸道感染。

尽管急性中耳炎可在任何年龄发病，但在幼儿中最为常见，尤其是 3 个月至 3 岁者。微生物可在咽鼓管的粘膜表面从鼻咽部移行进入中耳，或在粘膜固有层中以蜂窝织炎或栓塞性静脉炎扩散的方式侵入中耳。认为吸二手烟是一个致病的危险因素。

病因学

在新生儿，革兰氏阴性肠杆菌，特别是大肠杆菌和金黄色葡萄球菌可引起化脓性中耳炎。过了新生儿时期由大肠杆菌引起的中耳炎罕见。年龄大些的婴儿和儿童（<14 岁）以肺炎链球菌（双球菌）、流感嗜血杆菌、A 族乙型溶血性链球

菌、莫拉菌属 (*Moraxella*)、布兰汉 (*Branhamella*) 卡他球菌和金黄色葡萄球菌为致病菌。病毒性中耳炎则常继发于上述细菌之一的感染之后。在 >14 岁的儿童中, 致病菌则多为肺炎链球菌、A 族乙型溶血性链球菌及金黄色葡萄球菌, 而流感嗜血杆菌少见。经确定为能引起中耳炎的微生物其出现的相对频率, 则根据当时当地流行的哪一种细菌而变异。在许多地区由对多种药物抗药的肺炎链球菌引起中耳炎发病的频率在增加。肺炎杆菌和类杆菌引起急性中耳炎者罕见。

症状、体征和并发症

通常首先的主诉是持续性严重耳痛。可出现耳聋。在幼儿中可出现发热 (高达 40.5°C)、恶心、呕吐和腹泻。鼓膜充血并可膨出, 标志不清, 光锥移位。鼓膜自行穿孔后可出现耳漏, 其性质先是血样的, 继之为血清血液, 最后成为脓性。

严重的并发症包括急性乳突炎、岩锥炎、迷路炎、面瘫、传音性和感音神经性聋、硬脑膜外脓肿、脑膜炎 (最常见的颅内并发症)、脑脓肿、侧窦栓塞、硬膜下脓肿及耳源性脑积水。并发症临近前的症状可有头痛、突发的重度耳聋、眩晕、寒战和发热。

诊断和治疗

一般根据临床表现即可诊断。如行鼓膜切开术, 术中流出的渗出液应像自发的耳漏液一样要作培养。作鼻咽部的培养可能有帮助, 但结果不一定与致病因子充分相关。

通常有指征用抗生素治疗以缓解症状, 加速炎症消退, 减少迷路和颅内感染并发症的机会, 并减少损害中耳听觉机制的后遗症。

对 >14 岁的患者, 药物治疗选择每 6 小时口服青霉素 V 250mg, 持续 12 天。对 <14 岁的患儿由于常为流感嗜血杆菌致病, 使用羟氨苄青霉素每日 35~75mg/kg, 分成三等分口服, 每 8 小时 1 次, 持续 7~12 天。治疗持续 12~14 天是为确保炎症消除及预防后遗症。随后的治疗则根据细菌培养、药敏试验结果和临床过程进行。对青霉素过敏者, 较大儿童和成人可用红霉素 250mg 口服, 每 6 小时 1 次; <14 岁的患儿可联合应用红霉素和磺胺甲基异噁唑, 前者每日 30~50mg/kg, 分成等量口服, 每 6 小时 1 次, 后者每日 150mg/kg, 分成等量口服, 每 6 小时 1 次, 持续 12~14 天。<2 个月的婴儿禁用氨苯磺胺。替代方法是用甲氧苄氨嘧啶和磺胺甲基异噁唑 (TMP/SMX) 治疗, >2 个月的婴儿和儿童, TMP 每日 8mg/kg 和 SMX 每日 40mg/kg, 分成 2 份, 口服, 每 12 小时 1 次, 持续 10 天; 成人, TMP160mg 和 SMX800mg 每 12 小时 1 次, 持续 12 天。对于儿童, 另一种选择是给予单次剂量 (最大剂量为 50mg/kg) 的头孢曲松钠肌肉注射。

对有抗药性者可用头孢菌素类, 如头孢克洛 (儿童: 每日 40mg/kg, 分成等量, 每 8 小时 1 次, 持续 12 天; 成人, 250mg 每 8 小时 1 次, 共 12 天), 头孢呋

辛 (<2 岁儿童 125mg 每 12 小时 1 次, 共 12 天; 2~12 岁儿童, 250mg 每 12 小时 1 次, 共 12 天; 成人, 500mg 每 12 小时 1 次, 共 12 天), 阿莫西林/克拉维酸 (儿童, 每日 40mg/kg, 分 3 次, 共 12 天), 克拉霉素 (儿童, 每日 15mg/kg, 等分 2 份, 每 12 小时 1 次, 共 12 天), 或头孢克肟 (儿童, 每日 8mg/kg, 通常等分成 2 份; 成人, 200mg 每 12 小时 1 次, 共 12 天)。

为改善咽鼓管功能, 局部用血管收缩剂如 0.25% 新福林 3 滴每 3 小时 1 次, 在患者取颈过伸的头低卧位下, 从每侧鼻腔滴入。治疗不宜超过 3~4 天。全身用拟交感胺类药也有帮助, 如硫酸麻黄碱、假麻黄碱或羟盐酸去甲麻黄碱 30mg 口服 (成人), 每 4~6 小时 1 次, 服用 7~10 天, 但对儿童一般不推荐应用。对有过敏性的患者, 服用抗组胺药如氯苯吡胺 4mg (成人) 口服, 每 4~6 小时 1 次, 共 7~10 天, 可改善咽鼓管的功能, 但对非过敏性的患者并无指征。

如有鼓膜膨出或有严重或持续的疼痛、发热、呕吐和腹泻者, 应考虑鼓膜切开术。应观察患者听力、声导抗测定以及鼓膜的表现和活动度, 直至炎症完全消除。

分泌性中耳炎

(浆液性中耳炎)

由于急性中耳炎未彻底痊愈或咽鼓管阻塞的结果导致中耳内积有渗出液。

分泌性中耳炎常见于儿童。渗出液中可能无菌, 但通常含有致病菌。咽鼓管阻塞可由鼻咽部炎症、变态反应、腺样体肥大、良性或恶性肿瘤引起。

由于咽鼓管在吞咽时开放, 使中耳正常地换气, 每分钟 3~4 次, 氧气可被中耳粘膜血管内的血液所吸收, 如果咽鼓管开放功能受阻, 中耳内将发生相对的负压。

症状和体征

最初发生鼓膜的轻度内陷, 伴光锥的移位和标志明显。继之, 自中耳粘膜内的血管产生渗出液, 因鼓膜表面呈琥珀色或灰色且不活动而能识别。透过鼓膜可见到含气的液平面或气泡; 有传音性聋发生。在外耳道负压的情况下, 声导抗测定呈最大声顺。

治疗

由于致病菌对中耳的渗出可能具有作用, 如前述急性中耳炎试用抗生素的治疗常有益处, 并应考虑为首选的治疗。它对解除由细菌感染引起的咽鼓管阻塞和消灭中耳的细菌有效。

全身的拟交感胺类药物如硫酸麻黄碱、假麻黄碱或去甲麻黄碱 30mg 口服, 每日 3 次 (成人), 可通过其血管收缩作用促使咽鼓管开放。服用抗组胺药, 如氯雷他定 10mg 每日 1 次 (对成人及 12 岁的儿童) 口服, 可解除有变态反应患者

的咽鼓管阻塞。为了吸出中耳渗出液和放置通气小管，有必要作鼓膜切开术。不论原因如何，这有助于中耳的通气引流和暂时改善咽鼓管阻塞。用 Valsalva 鼓气法或中耳吹气法可暂时恢复中耳的通气。

纠正鼻咽部的任何基础条件是必要的。儿童需作腺样体切除术，除去聚集在咽鼓管圆枕、咽隐窝的淋巴样组织和鼻咽顶部腺样体块，以根除持续性和复发性的分泌性中耳炎。用抗生素治疗感染性鼻炎、鼻窦炎和鼻咽炎。有时有指征作免疫学检查。要从患者周围环境中除去任何已证明的致敏原，或可试用免疫疗法。

急性乳突炎

乳突细菌感染导致乳突气房融合的炎症。

急性化脓性中耳炎时，感染可经常蔓延到乳突鼓室和气房，但乳突骨性部分炎症的进展和破坏，可因适当的抗生素治疗而中止。致病菌与急性中耳炎相同（见上文）。在特征上，链球菌性乳突炎是先有鼓膜穿孔和大量耳漏；肺炎球菌性乳突炎似乎症状少而具有破坏性，并且晚期的乳突气房融合可先于鼓膜穿孔。

症状和体征

急性中耳炎发作后未治疗者，从起病开始后 2 周或更长时间，因乳突皮质受到破坏，急性乳突炎的临床表现可变得明显。由于乳突外侧皮质受到破坏，可发展成耳后骨膜下脓肿，乳突出现红、肿、有压痛和波动感，耳廓被推向外下，常出现耳痛加剧、发热和耳漏。耳痛呈持续性和跳动性，常有大量淡黄色脓液流出。

在急性中耳炎时，乳突气房内积液，并由于脓液、肿胀的粘膜及气房内的肉芽组织，CT 可有软组织密度的显示。在融合性乳突炎中，气房界限不清，由于充满液体和组织的气房融合的显示，气房隔不再可见。

治疗

应首选能对常见致病菌和使 β -内酰胺酶稳定有作用的抗生素。如果有危急的并发症时，理想的是用能穿透到中枢神经系统的抗生素。对耳漏采样以作脓液培养和药敏试验。随后的静脉内给药取决于培养、药敏的结果和病程。抗生素治疗应连续使用至少 2 周。

如有骨膜下脓肿需要完全清除乳突气房（乳突切除术）。

慢性中耳炎

鼓膜持久性穿孔，伴有或不伴有中耳内的持久性改变。

慢性中耳炎可由急性中耳炎、咽鼓管阻塞、机械性创伤、热灼性和化学性烧伤及冲击波创伤所致。根据穿孔类型，可分为两大类：（1）由紧张部良性的中央

性穿孔，和（2）由较危险的鼓膜紧张部边缘性或松弛部的上鼓室穿孔所引起。

鼓膜中央性穿孔指在穿孔边缘和骨性骨沟之间还有一些鼓膜组织存在（图 84-2）。这类穿孔可导致传音性聋。上呼吸道感染或因洗澡、游泳而使水进入内耳时，可使慢性中耳炎加重。常由革兰氏阴性杆菌和金黄色葡萄球菌所引起，导致无痛的、脓性并有臭味的耳漏。持续性恶化可形成耳息肉（肉芽组织可经穿孔而脱垂至外耳道）和中耳破坏性病变，如砧骨长突的坏死。耳息肉是一项严重的体征，几乎不变地可伴有一种良性肿瘤，即胆脂瘤的存在。

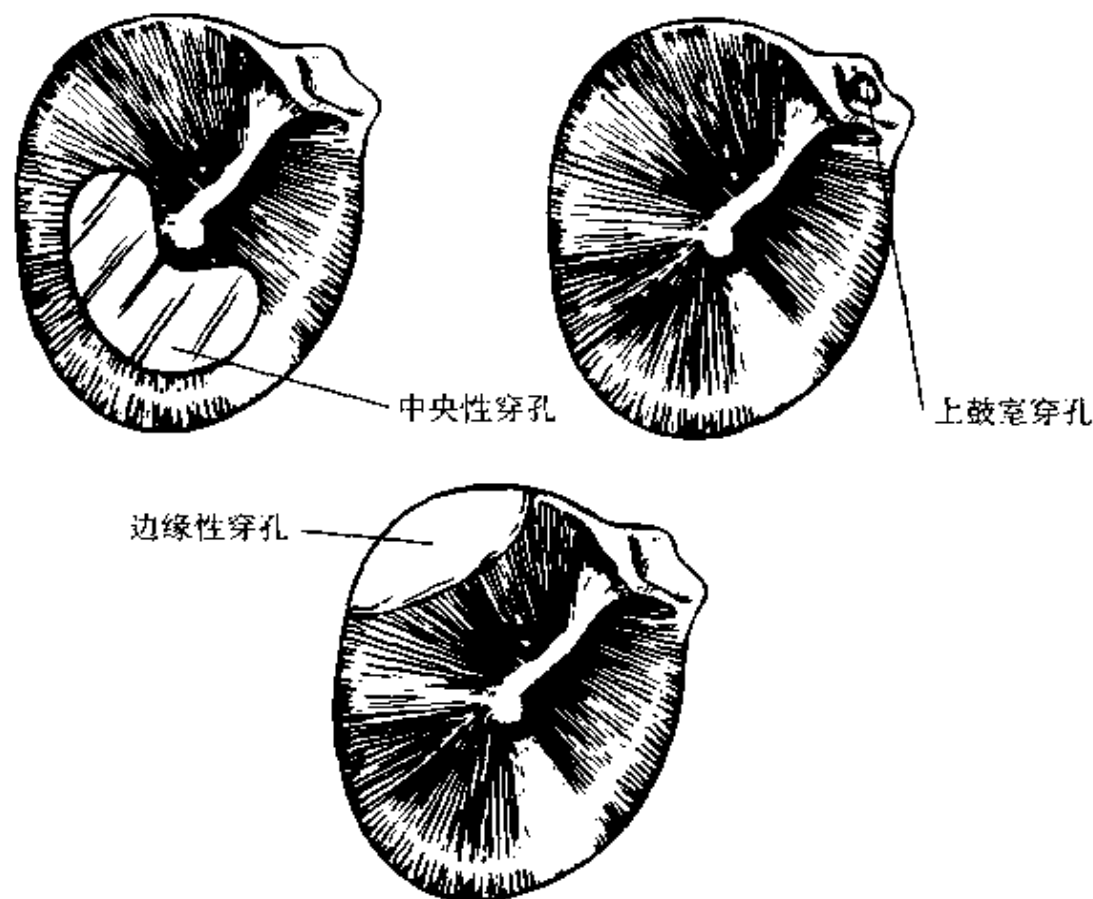


图 84-2 鼓膜穿孔（右耳）

松弛部的上鼓室穿孔可经穿孔导入上鼓室（图 84-2）。边缘性穿孔常见于紧张部后上方，穿孔边缘与骨性鼓沟之间无鼓膜组织残存（图 84-2）。边缘性穿孔是由急性坏死性中耳炎产生，它破坏大面积的鼓膜，包括鼓环和中耳粘膜。这类穿孔如中央性穿孔那样可伴有传音性聋和耳漏转甚。与中央性穿孔比较，边缘性穿孔更易产生诸如迷路炎、面瘫和颅内化脓的并发症。

松弛部和边缘性穿孔常与胆脂瘤有联系。在急性坏死性中耳炎愈合过程中，残余的粘膜上皮层和外耳道复层鳞状上皮可移行以覆盖裸露的区域。一旦复层鳞状上皮长入中耳，它开始脱屑并堆积形成胆脂瘤。胆脂瘤也可为松弛部的复层鳞状上皮基底层的增生、松弛部或紧张部鼓膜的进行性内陷和中耳长期感染产生的

鳞状上皮化生所形成。上皮脱屑以同心层方式不断地扩大堆积,以及上皮的胶原酶破坏周围的骨组织。

胆脂瘤可在耳镜检查时见到中耳内有白色的脱屑,以及邻近穿孔边缘的外耳道有骨质破坏而被识别。其他未被疑及的胆脂瘤骨质破坏,可被CT显示。耳息肉常伴有胆脂瘤。胆脂瘤的存在,特别是伴有松弛部的穿孔,极大地增加发生严重并发症的可能性(如化脓性迷路炎、面瘫或颅内化脓)。

治疗

对两类慢性中耳炎症状转甚者均可用吸引器和卷棉子充分地清洁外耳道;然后用含1%氢化可的松的2%醋酸滴耳,5~10滴每日3次共7~10天。严重恶化者,需用广谱抗生素全身治疗,如阿莫西林250~500mg口服,每8小时1次共10天。以后的治疗可根据细菌培养、药敏试验结果以及患者的临床反应而定。

中耳一般可以修复。鼓室成形术可恢复鼓膜的两个主要功能:对圆窗的保护和声压通过听骨链传送到卵圆窗和内耳。如听骨链受到破坏而中断,鼓室成形术亦能予以修复。对有胆脂瘤的边缘性或上鼓室穿孔的患者,需用手术治疗以清除胆脂瘤。对有胆脂瘤者,中耳传音机制的保存和重建可能性很小。

耳硬化症

耳硬化症是骨性耳囊的病变,并且是有正常鼓膜的成人进行性传音性耳聋最常见的原因。

组织学检查,耳硬化症的病灶显示无规律排列的,新生的,不成熟的骨组织为无数血管通道所间隔。病灶扩大造成镫骨底板关节固定,和随之而来的传音性聋的结果。耳硬化症也可产生感音性聋,尤其是耳硬化症的骨性病灶邻近蜗管时。

耳硬化症倾向为一种遗传性疾病(或许是常染色体显性遗传)。约10%的白种成人有耳硬化灶,但其中只有10%的人发生传音性聋。临床表现在青少年后期和成年人早期变得明显,并伴有缓慢进行性的不对称的听力下降。而当妊娠期,镫骨固定进展加速。

可试戴助听器或应用显微外科手术治疗。后者包括镫骨切除或部分切除并代之以假体,在大多数患者听力得以矫正。

肿 瘤

原发于中耳的鳞状细胞癌罕见。慢性中耳炎的长期耳漏可能是诱发因素。有必要行放射治疗和颞骨手术切除。

非嗜铬副神经节细胞瘤(化学感受组织瘤),发生于颞骨内的颈静脉球体

(颈静脉球瘤)或鼓室内壁(鼓室球瘤)。可见鼓室内有搏动性红色肿块。首发症状常是与脉搏同步的耳鸣。可发生耳聋并继以眩晕。治疗宜手术切除。对太大而不能手术切除者,放射治疗可缓解症状。

第85节 内 耳

(参见第82节耳聋和眩晕与第260节儿童听力缺损)

内耳由听觉部分(耳蜗、球囊和听神经)和前庭部分(半规管、椭圆囊、前庭上和前庭下神经)组成。

梅 尼 埃 病

一种归纳为与膜迷路水肿(内淋巴水肿)有联系的疾病,其特点为有反复发作需卧床休息的眩晕,感音性聋,耳鸣和耳内有胀满的感觉。

梅尼埃(Meniere)病的病因不明,对其病理生理学也知之甚少。眩晕的发作常突然,持续几小时到24小时,而后逐渐消退。发作时伴有恶心和呕吐。患耳可有复发性胀满感,听力呈波动性下降,并可在数年内进行性变坏。耳鸣可以是经常性的或为间歇性,并可在眩晕发作之前、之后或期间加剧。虽然通常仅单耳发病,但有10%~15%的患者可累及双耳。

在梅尼埃病的Lermoyez变异型患者中,耳聋和耳鸣可在第一次眩晕发作之前数月乃至数年发生,且在眩晕发作时听力反而好转。

治疗

处理属经验疗法。对反复发作眩晕而致残的患者,曾提倡用手术方法治疗。前庭神经切除可缓解眩晕,且常保留听力。如因眩晕而足以致残且听力减退到不能应用的水平时,可行迷路切除术。

缓解眩晕症状可用抗胆碱能药(如口服东莨菪碱和阿托品制剂,东莨菪碱透皮敷贴,甘吡咯溴(glycopyrrolate)1或2mg口服,每日2次或3次,普鲁氯哌嗪(prochlorperazine)25mg直肠给药,每12小时1次,或10mg口服每日3次或4次)以减轻由迷走神经介导的胃肠道症状。抗组胺药(如苯海拉明、赛克利嗪、盐酸美克洛嗪50mg口服或肌注每6小时1次)达到镇静前庭系统,或用巴比妥类药(如戊巴比妥100mg口服或肌注每8小时1次)作全身镇静。地西洋2~5mg口服,每6~8小时1次,因能镇静前庭系统,对缓解因严重眩晕的焦虑特别有效。鼓室内注射庆大霉素(化学性迷路切除术)在一系列的应用中可对选择性患者有用。典型的剂量为>1ml(浓度为30mg/ml,从商品制剂的浓度40mg/ml稀释而成)经鼓膜切开术注入中耳。

前庭神经元炎

—良性疾病，其特征为严重眩晕的突然发作，最初是持续性的，而后为阵发性的。

本病被认为是累及第8颅神经前庭支的神经元炎，因为它呈频繁流行性的发生，并特别好发于青少年和青年人，故认为病因系病毒所致。

眩晕的第一次发作是严重的，伴发恶心和呕吐，持续7~10天。出现向患侧的持续眼震。该病一般可以自愈，可能发病为仅有一次的发作，或在过了12~18个月后有几次后续发作；每次后续发作都不太严重，持续时间较短。无耳聋或耳鸣伴发。

诊断性评估应包括听力检查、冷热试验的眼震电图、钆增强的头颅MRI，特别要注意内听道以排除其他诊断的可能性，如桥小脑角肿瘤、脑干出血或梗塞形成。

治疗

对眩晕的急性发作可依照梅尼埃病的处理法进行症状的抑制。对长时间的呕吐，有必要行静脉补液和电解质以作补充和支持治疗。

良性阵发性位置性眩晕

(姿势性或位置性眩晕)

由一定的头位所诱发的，持续短于30秒的剧烈眩晕。

病因学和症状

曾证实后半规管壶腹嵴内有颗粒状嗜碱性物质。嵴顶的沉淀物(嵴顶沉石症)可能是来源于耳石的一种碳酸钙结晶，正常时植入在内耳的球囊和椭圆囊斑上。椭圆囊耳石膜的自发性蜕变、迷路震荡、中耳炎、耳部手术和前庭动脉前支阻塞等可能是与发病有关的病因学因素。

良性阵发性位置性眩晕可在患者向一耳或另一耳侧卧，或当头往后仰向上看时发生。眼震可同样出现，但无耳聋或耳鸣伴发。良性阵发性位置性眩晕可在数周到数月内消退。但可能在数月或数年后复发。

诊断

可进行位置性眼震的激发试验。患者坐于检查台上，然后让头部转向一侧，并迅即采取头部低垂于检查台一端的仰卧位。几秒钟潜伏期后可出现剧烈的眩晕，持续约15~20秒，并伴有旋转性眼震。如患耳是左耳，当头部转向左侧时，眼震呈顺时针方向；如患耳是右耳，眼震呈逆时针方向。当患者重新取坐位时，反应重复发作，但眼震方向与前述卧位时相反，程度也较轻。反应呈疲劳性质，

故在立即反复的试验下，反应会减退。

在终器或中枢神经系统的病变中可发生位置性眼震。可以从反应的潜伏期和主观感觉的严重程度、易疲劳性、有限的反应持续时间和旋转性眼震的方向，对良性阵发性位置性眩晕从中枢神经系统疾患中进行区别。中枢神经系统疾病的位置性眼震没有潜伏期、疲劳性及严重的主观感觉，并且只要位置维持，前述反应仍可继续下去。眼震由于中枢神经系统疾病所致，可以是垂直型或方向变化型，如果是旋转型，则很可能是错向型（即与预期的方向相反）。

诊断性评估应包括听力检查、冷热试验的眼震电图以及钆增强的 MRI，特别要注意内听道以排除其他情况如听神经瘤。

治疗

告诉患者避免能激发的位置。如良性阵发性位置性眩晕病程已达 1 年，通常可以经鼓室径路，分离并切断患侧耳的供应后半规管的神经而获缓解。在某些病例中这一治疗可导致听力损害。

耳带状疱疹

(Ramsay Hunt 综合征；病毒性神经元炎和
神经节炎；膝状神经节疱疹)

由带状疱疹病毒侵犯第 8 颅神经节和面神经的膝状神经节，产生剧烈耳痛、耳聋、眩晕及面瘫。

在面神经感觉支分布区域的耳廓及外耳道可见到水泡。常累及其他颅神经，且常伴有某种程度的脑膜炎。脑脊液中出现淋巴细胞，且蛋白含量常增高。不少患者还出现轻度广泛的脑炎。耳聋可为永久性的，也可能出现部分性或完全性的恢复。眩晕可持续数天至数周。面瘫可为暂时性或永久性的。

治疗

尽管不存在皮质类固醇药物、抗病毒药或减压药物治疗上有差别的证据，但它们是唯一可能有用的治疗。选用皮质类固醇药物治疗，并应在发病后立即开始：如强的松 40mg/d，口服 2 天，然后 30mg/d，口服 7~10 天，此后逐渐减少剂量。阿昔洛韦日剂量 1g，分 5 次服共 10 天能缩短临床病程。止痛用可待因 30~60mg 口服，每 3~4 小时 1 次必要时服用。地西洋 2~5mg 口服，每 4~6 小时 1 次。可有效抑止眩晕。当神经应激性降低或面神经电图显示 90% 的减退时，有指征作面神经减压手术，但并非经常能使面瘫缓解。

化脓性迷路炎

细菌对内耳的侵入。

化脓性迷路炎可继发于急性中耳炎或化脓性脑膜炎。急性中耳炎时细菌可通过圆窗或卵圆窗径路进入内耳。在化脓性脑膜炎时则可通过耳蜗导水管进入内耳。化脓性迷路炎经常引起脑膜炎，由于细菌通过耳蜗导水管的径路进入蛛网膜下腔所致。

化脓性迷路炎以严重的眩晕和眼震为特征。它总会导致全聋，在有慢性中耳炎和胆脂瘤的患者中，常继之以发生面瘫。

治疗

适宜用于治疗脑膜炎静脉给药的抗生素同样适用于本症的治疗。很少需用迷路切除术或乳突根治术以引流内耳。

突 聋

通常仅单耳发生，持续几小时或更短时间的严重感音神经性聋。

每年约有 1/5000 的人患突聋（参见第 82 节耳聋）。尽管突然性发作提示为血管性病因（栓塞、血栓形成或出血），类似于中枢神经系统的血管性意外，但在大量患者中有证据支持病因是由病毒感染所致。突聋倾向于在没有血管疾病证据的儿童和年轻或中年成人中发生。突聋患者的颞骨组织病理学发现，并不像那些在动物实验性栓塞形成或血管阻塞后的内耳改变所见，但近似于人的内耳病毒感染（病毒性内淋巴迷路炎）所导致的突聋，例如腮腺炎和麻疹、流感、水痘和单核细胞增多症的病毒、腺病毒及其他病毒同样可引起突发性聋。

不论因何种病毒引起，由病毒性内淋巴迷路炎引起的永久性聋者其病理结果都是相似的。耳蜗基底回的科蒂（Corti）器呈进行性损害，螺旋神经节细胞减少，个别毛细胞趋向消失，血管纹萎缩。盖膜常向上卷曲并套入胞合体。前庭膜可能萎缩并粘于基底膜。

由于外界气压的剧变或用力活动如举重，有时会发生内耳与中耳间的外淋巴瘘。圆窗或卵圆窗的瘘管导致突聋或波动性感音性聋和眩晕。在瘘管发生时，患者可感到患耳有爆炸声。联合使用声导抗测计检查耳道内的压力改变和眼震电图可验证外淋巴瘘管的存在情况。改变外耳道的压力而导致眼震可为眼震电图记录，并提示有外淋巴瘘管的存在。

症状和体征

通常是深度耳聋，但在大多数患者中听力可恢复到正常，其他一些则有部分恢复。如听力好转，多半是 10～14 天之内发生。耳鸣和眩晕可在初起时出现，而后者常在数天内消退。

治疗

尽管曾推荐使用血管扩张药、抗凝血剂、低分子右旋糖酐、皮质类固醇和维生素等进行治疗，但无一被证实确有疗效。因为病毒引起的炎症反应其特征是微

瘀斑及血液外渗，用血管扩张药和抗凝血剂并无指征。此外，在炎性反应中，耳蜗血流已经增加到有利的程度。应用皮质类固醇药物看来是合理的，如强的松 60mg/d，口服 2 日，然后改 40mg/d，口服 5~7 天，此后逐步减少剂量。卧床休息是可取的。

通常，如疑有外淋巴瘘者，应行中耳手术探查，瘘管应以自体筋膜瓣进行修补。

噪音性耳聋

任何如木工装备、链锯、内燃机、重型机械、枪炮声或飞机声等强噪声均能损伤内耳。射击、摩托雪橇、飞行和钻石等活动与噪声引起的耳聋常有联系。暴露于强噪声下导致内耳柯替器的毛细胞消失。尽管个体之间对噪声性聋的敏感性有极大差异，但如果在足够的时间内接触足够强度的噪声，几乎每个人的听力都将受损。任何超过 85dB 的噪声都是损害性的。高频性耳鸣通常伴有耳聋。听力减退首见于 4kHz，如继续接触噪声，则逐渐向较低频率和更高频率发展。与大多数感音神经性聋相反，8kHz 的损害较 4kHz 少。爆炸性损伤（声创伤），能产生同类的感音性聋。

预防取决于限制接触噪声的时间、降低噪声源及将噪声源与人隔离。如噪声强度增加，接触时间必须减少以保护内耳不受损害。配戴护耳器如耳道内用塑料耳塞或用充以甘油的护套罩于外耳可衰减传入的噪声。

当噪声引起的耳聋影响交谈时，戴助听器常有帮助（参见第 82 节助听器）。

老年性耳聋

发生于老年患者中的感音神经性聋，本病可受遗传或后天的影响。

（参见第 82 节耳聋）

老年性聋始于 20 岁以后，但常以 65 岁者多见，男性受累者较女性多见，且更为严重。基底膜硬化和毛细胞、血管纹、神经节细胞以及蜗核的蜕变可在发病机制中起作用，老年性聋似乎部分与接触噪声有关。病变首先影响一些最高的频率（18~20kHz），此后逐渐影响一些较低的频率，尽管变异是明显的，但通常以 55~65 岁时在 4~8kHz 范围内开始受损。一些人在 60 岁时已有严重耳聋，而另一些人在 90 岁时仍保持听力完好。高频听力的损害造成部分语言鉴别上的困难，从而使许多有这类耳聋的患者在交谈中感到有理解的困难，特别是当环境中存在噪声时更明显，并主诉他人说话含糊不清。

唇读、以最大利用非听觉提示的听力训练，和戴助听器以扩音均有帮助。

药物诱发的耳毒性聋

氨基糖苷类抗生素、水杨酸类、奎宁及其合成替代药品和利尿剂（利尿酸和速尿）均为耳毒性药物。尽管这些药物对内耳的听觉和前庭部分有影响，但对科蒂器特别有毒性（耳蜗毒性）。几乎所有耳毒药物均经肾排泄，肾受损易使药物积累达到中毒水平。在有鼓膜穿孔患者中应避免局部滴用耳毒性药物，因为通过第二鼓膜即圆窗膜可将药物吸收进入内耳。

链霉素对内耳前庭部分损伤比耳蜗部分更容易。虽然眩晕和平衡障碍多为暂时性，且最终可被完全代偿，但严重的前庭敏感性的丧失可持续存在，有时甚至是永久的，并引起在黑暗中行走困难和 Dandy 综合征（周围物体随迈步而跳动）。从接受 1g/d 超过 1 周链霉素治疗的 4%~15% 的患者中发生了可检测的耳聋。耳聋通常在短暂的潜伏期后（7~10 天）出现，如果治疗继续，则逐渐变坏，随后变成永久性耳聋。

新霉素在所有抗生素中具有最大的耳蜗毒性。当大剂量口服和作为肠道消毒的结肠灌注，特别是在有肠道溃疡或其他粘膜病变存在时，易使有足够量的药物被吸收而损伤听力。禁用新霉素洗涤伤口、或作胸膜腔内或腹腔内灌注，因可有大量药物的滞留和吸收以引起耳聋。卡那霉素和丁胺卡那霉素耳蜗毒性与新霉素近似。

紫霉素对前庭和耳蜗均有毒性。万古霉素可引起耳聋，尤其是在有肾功能不良时。庆大霉素和妥布霉素对耳蜗及前庭均有毒性。

利尿酸静脉注射可对正在同时使用氨基糖苷类抗生素治疗的有肾功能衰竭的重症患者，引起深度和永久性耳聋。同样，有报道速尿静脉注射对肾功能衰竭患者、或正使用氨基糖苷类抗生素的患者，可产生暂时的或永久性的耳聋。

十分大剂量的水杨酸可产生耳聋和耳鸣，并通常是可逆的。奎宁和其合成替代药品则产生永久性耳聋。

预防

妊娠期间禁用耳毒性抗生素。如能有其他有效抗生素可利用时，对中年以上者或一些已有耳聋的患者，不应使用耳毒性药物。如有可能，为证明患者早已存在耳聋，在开始使用耳毒性药物（特别是耳毒性抗生素）之前，应先测试患者听力。在治疗期间，应用听力测试以监控听力。最高频率通常先受损，并可发生高音性耳鸣和眩晕，尽管它们并不是可靠的警告性症状。如果肾功能受损，必须调整肾性排泄的耳毒药物的剂量，从而使血中药物浓度不会超过治疗所需的水平。应监控药物在血清中的峰值和最低值，以保证能达到足够的治疗水平，但又不过量。尽管耳毒性药物的敏感性在个体之间有差异，但常可在不超过所推荐的血浓度下保存听力。

颞骨骨折

耳后区瘀斑（Battle 征）提示有颞骨骨折。头颅外伤后从外耳道流血，强烈提示有颞骨的骨折。出血可在鼓膜完好的中耳内，或通过破裂的鼓膜从中耳或从外耳道骨折处流出。中耳积血使鼓膜呈蓝黑色。脑脊液漏意味着有中耳和蛛网膜下腔间的相通。骨折线与岩锥平行的颞骨纵向骨折（80% 病例），因骨折通过中耳而使鼓膜破裂；可造成 15% 的患者发生面瘫和 35% 的患者出现深度感音神经性聋。中耳的损伤还包括听骨链的中断。颞骨横向骨折（20% 病例）因横过面神经管和耳蜗，几乎经常出现面瘫和永久性聋。对听力的评估最初可用 Weber 和 Rinne 音叉试验测定，接着要用听力计测定（参见第 82 节临床听力试验）。头部 CT 检查（应特别注意颞骨）常可显示骨折。

治疗

为预防脑膜炎，可用青霉素 G 160 万 u 静脉注射，每 6 小时 1 次，共 7~10 天。但这易给患者造成面临抗药的风险。持续不愈的面瘫需行面神经减压术。修复听骨链的鼓室成形术应在几周或数月后进行。当患者出现波动性听力下降或其他提示有瘘管的临床迹象时，有指征行鼓室探查以测定有无外淋巴瘘。

听神经瘤

（前庭施万细胞瘤；听神经鞘瘤；第 8 颅神经瘤）

听神经瘤起源于施万（Schwann）细胞（参见第 183 节神经纤维瘤）。听神经瘤常发生于第 8 颅神经的前庭支，为听觉支的两倍，约占所有颅内肿瘤的 7%。

当瘤体扩大，可从内听道突向桥小脑角，并挤压小脑与脑干。先是第 8 颅神经、稍后第 7 颅神经也受累。

症状、体征和诊断

听力减退和耳鸣是早期症状。尽管患者主诉有头晕和不稳，但真正的眩晕并不常见。感音神经性聋（参见第 82 节感音性耳聋和神经性耳聋的鉴别）的特点是语言识别能力的损害比预期的耳蜗病变严重。无重振而音衰显著。声反射衰减、脑干诱发电位反应波形消失和 V 波潜伏期延长，为神经病变的进一步证据。作为常规，冷热试验显示前庭功能反应明显低下（半规管麻痹）。早期诊断根据听力学评估，特别是脑干诱发电位反应和钆增强的 MRI。

治疗

小肿瘤可用显微手术切除，它可以保存面神经，取颅内凹径路以保存残留听力，如听力无保存时可采用经迷路路径。体积大的肿瘤要采用经迷路和枕下的联合径路切除。另一方面也可用放射治疗或伽玛刀手术切除。

第86节 鼻和鼻窦

(参见第272节异物)

鼻由包括将鼻腔分成两个通道在内的鼻中隔、鼻骨和鼻软骨组成。鼻窦——上颌窦、额窦、筛窦和蝶窦——均开口于鼻腔内。

鼻部骨折

鼻骨较之其他面部骨折更常见。骨折能累及上颌骨的额突和鼻中隔，以及粘膜的撕裂导致鼻出血。软组织肿胀迅即发生，并使骨折断裂处变得不清楚。中隔血肿可发生于软骨膜和鼻中隔软骨之间，并可能感染；脓肿形成导致中隔软骨缺血和感染性坏死，造成鼻的鞍状畸形。

诊断和治疗

如鼻钝挫伤后鼻出血应疑及骨折。通过轻按鼻梁处以检查有无畸形、鼻骨的不稳定性、捻发音和压痛点，通常可确立诊断，并为X线摄片证实。最常见的畸形是鼻梁偏向一侧，以及另一侧鼻骨和上颌骨的额突塌陷。

成人鼻骨骨折可在局部麻醉下复位；小儿需用全麻。用内外手法牵引可使鼻骨复位良好：将钝头剥离子伸到塌陷鼻骨的下方，将塌陷之骨向前向外抬出，而同时从对侧压迫以使鼻梁回复到中线。复位后可通过鼻内填塞和鼻外夹板固定。中隔血肿需立即切开引流，以防止感染和软骨坏死。中隔骨折复位后的位置难以保持，日后常需进行中隔矫正手术。

鼻中隔偏曲和穿孔

由发育异常或外伤导致的鼻中隔偏曲常见，但通常并无症状也不需治疗。中隔偏曲可引起鼻塞并使患者易发生鼻窦炎（特别是偏曲阻塞于鼻窦的开口处），以及由于吸入干燥的气流发生鼻出血。有症状的鼻中隔偏曲可用中隔整形术或中隔重建术治疗。

鼻中隔溃疡和穿孔，可继鼻部手术；反复的外伤，如挖鼻、吸食可卡因；或结核、梅毒、麻疯和 Wegener 肉芽肿所致。其结果是在鼻中隔边缘处结痂和反复的鼻出血。小穿孔可产生哨音。局部用杆菌肽 500u/g 凡士林油膏可减少痂皮形成。虽然中隔穿孔可用口颊粘膜或中隔粘膜瓣进行修复，但用硅胶中隔钮封闭穿孔是一种可靠的选择。

鼻 衄

(鼻出血)

鼻出血继发于局部感染如鼻前庭炎、鼻炎及鼻窦炎；全身性感染如猩红热、疟疾和伤寒；鼻粘膜干燥；外伤（如用指挖鼻和鼻骨折）；动脉硬化；高血压；鼻窦或鼻咽部肿瘤；鼻中隔穿孔和有出血趋向的再生障碍性贫血、白血病、血小板减少症、肝病、遗传性凝血病和 Rendu-Osler-Weber 综合征（遗传出血性毛细血管扩张症——参见第 134 节）。

治疗

大多数的鼻出血来自鼻中隔前下方的血管丛（Kiesselbach 区）。捏住两侧鼻翼 5~10 分钟可以止血。如无效则必须找到出血点。用浸有 0.25% 新福林（去氧肾上腺素）和局部麻醉药如 2% 利多卡因的卷棉拭子压迫，可以暂时止血。电灼或用涂药器的头端浸有 75% 硝酸银液涂拭出血部位，可控制出血而并不过深地灼伤粘膜。

对于由出血倾向性病变引起的鼻衄，要用凡士林纱条填塞加压止血而又尽可能地不损伤出血点。烧灼法无用，因烧灼后边缘可重新开始出血。如可能应注意确定和治疗出血性疾病。

动脉硬化和高血压患者，出血点常位于下鼻道的后方并难于控制。需要结扎颌内动脉及其分支或填塞后鼻腔以止血。通过上颌窦径路，在手术显微镜下找到动脉并用银夹结扎。填塞鼻腔后部可用 10cm 见方的凡士林纱条折叠并卷成很紧的塞子，用两股粗丝线缝于其上。将一股丝线的一端系于从鼻衄一侧经鼻腔从口咽部引出的导管一端，然后将导管仍从鼻腔拉出，这样，由丝线系住的塞子可被填塞在软腭后方的鼻咽部。另一股丝线留于软腭部用作日后将塞子从鼻咽部经口拉出（也可用带气囊的 Foley 导管代替，将留置于鼻咽部的气囊充气以阻塞后鼻孔）。鼻腔，特别是下鼻道的后部被塞子塞紧，第一根丝线紧扎于放在前鼻孔处纱布卷，以保证有效的后鼻孔填塞。填塞后 4 天，给以抗生素以防止鼻窦炎和中耳炎。最好是根据对局部细菌及其抗药情况的了解选择抗生素。后鼻孔填塞会降低动脉氧分压，因而填塞期间需要吸氧。

Rendu-Osler-Weber 综合征的多发性严重出血可由粘膜内动静脉性动脉瘤所引起，造成严重和持久的贫血，且用铁剂治疗也不容易纠正。移植中厚皮片（中隔皮肤整形术）可减少出血的发作，使贫血得以纠正。

严重鼻衄常由肝病引起。患者常吞进大量血液，必须尽快灌肠和用泻剂以排除；应服用不吸收的抗生素（如新霉素 1g 口服，每天 1 次）以防止肠道内血液的分解和氨的吸收。

根据血红蛋白水平、生命体征及中央静脉压力决定是否需要输血。

鼻前庭炎

鼻前庭的感染。

轻度感染和毛囊炎产生恼人的痂皮，当痂皮脱落时可发生出血。杆菌肽(bacitracin) 油膏 500u/g 局部应用，每日2次，敷用14天有效。

鼻前庭疖常为葡萄球菌所致；也可能发展为鼻尖部蜂窝织炎。应给以全身抗生素治疗和热敷同用；可选用青霉素V，除非已知局部有抗药细菌者例外。疖肿及其周围组织肿胀应让其自发破头引流，因切开和引流会增加逆行的血栓性静脉炎和随后而来的海绵窦栓塞发生，因而是禁忌的。

鼻 炎

(参见第148节过敏性鼻炎)

鼻粘膜的水肿和血管扩张，流鼻涕和鼻塞。

急性鼻炎是感冒的常见表现(参见第162节感冒)；也可由链球菌、肺炎球菌及葡萄球菌感染所致。慢性鼻炎通常为亚急性炎症或感染性鼻炎的延长所致，但也可发生于如梅毒、结核、鼻硬结病、鼻孢子虫病、利什曼病、芽生菌病、组织胞浆菌病和麻疯——上述所有原因所产生的慢性鼻炎均以肉芽肿形成和软组织、软骨与骨质的破坏为特征。上述疾病都能产生鼻塞、脓性鼻涕和经常出血。鼻硬结病同样可由于鼻粘膜固有层硬化的炎性组织而引起鼻塞。鼻孢子虫病以出血性息肉为特征。

诊断和治疗

急性细菌性鼻炎的诊断和治疗是根据对病原体的确定和它对抗生素的敏感性。局部用拟交感神经胺类血管收缩剂如0.25%新福林每3~4小时1次，不超过7天，可改善鼻塞症状。全身应用拟交感神经胺类如假麻黄素30mg口服，每4小时1次，也可使鼻粘膜收敛。

慢性鼻炎诊断要以培养或组织活检所确定的致病微生物为依据。治疗还包括使用适当的抗菌药物。

萎缩性鼻炎

一种特征为粘膜萎缩和硬化、鼻腔异常通畅、痂皮形成并有臭味的慢性鼻炎。

虽然细菌感染常有作用，但原因不明。鼻粘膜从假复层纤毛柱状上皮转化为鳞状上皮，固有层变薄和血管减少。嗅觉因此丧失，屡发严重的鼻出血。由于固

有层中浆粘液腺和血管萎缩所引起的鼻腔异常通畅，萎缩性鼻炎可因此而与其他慢性鼻炎鉴别。

治疗

治疗系针对减少痂皮和除臭。局部滴用抗生素（如含肝肽菌 500u/g 的石蜡油滴剂），以及局部或全身使用雌激素和维生素 A 及维生素 D 可能有效。用手术或鼻腔充填羔羊毛小团以缩小鼻腔，或降低其通畅度，可减少萎缩粘膜表面气流的干燥作用所引起的痂皮。

血管运动性鼻炎

一种特征为鼻粘膜间隙性血管充盈、打喷嚏和流水样鼻涕的慢性鼻炎。

病因学不肯定，并且也不能确定是变态反应。肿胀粘膜的颜色可从鲜红到紫色变异不等。缓解期和症状加重期有很显著的变化。干燥的空气似能使症状加重。本病以无脓性鼻涕和痂皮而能与病毒性鼻炎及细菌性鼻炎进行鉴别，以没有可确证的过敏原而与过敏性鼻炎鉴别。

治疗

治疗属经验性的且常不满意。患者可从湿化空气，如经中央供热系统加湿的工作场所及卧室的热空气中得益。服用拟交感胺类药（如必要时成人予以假麻黄素 30mg 口服每 4~6 小时 1 次）可缓解症状，但不宜长期使用。应避免局部使用血管收缩药，因鼻粘膜脉管系统会失去对其他血管收缩刺激的敏感性，如对吸入空气的湿度和温度。除非在用强刺激如局部用拟交感胺类药后，否则会导致血管扩张。

鼻 息 肉

鼻粘膜的肉样赘疣。

过敏性鼻炎易诱发鼻息肉；息肉也同样见于鼻的急性和慢性感染和囊性纤维变性（参见第 267 节）；当急性感染消退后，息肉也会缩小。息肉系粘膜固有层大量水肿部位下垂所形成，通常环绕上颌窦的窦口周围。息肉形成中呈水珠状；成熟时则像去皮的无子葡萄。出血性息肉可见于孢子虫病。单侧鼻息肉有时可伴随鼻和鼻窦的良性或恶性肿瘤。

治疗

尽管手术摘除仍很需要，但皮质类固醇如双丙倍氯米松（一次喷雾 42 μ g）、氟尼缩松（一次喷雾 25 μ g）气雾剂，每侧鼻腔 1~2 喷，每日 2 次，有时可使鼻息肉缩小或消失。鼻息肉如已阻塞气道或促使发作鼻窦炎，必须摘除，因单侧鼻息肉可能会与良性和恶性肿瘤相混淆。然而，息肉极易复发，除非原来的感染或过敏反应得到控制。继鼻息肉切除后局部用双丙倍氯米松或氟尼缩松治疗，有助于使复发趋缓。对严重和屡发的患者有作上颌窦根治术或筛窦切除术的指征。

Wegener 肉芽肿

这是一种病因不明的血管炎，其特征为在鼻和肺内的肉芽肿和肾小球性肾炎（参见第50节）。大多数鼻和鼻窦的骨、软骨和软组织的破坏性病变，最终可为活检发现是恶性肿瘤如淋巴瘤或癌。

嗅觉和味觉疾病

由于能闻到明显的香味是取决于芳香对嗅觉的化学受体刺激所致，味觉和嗅觉在生理学上互相依赖，并且一个发生功能障碍时常会妨碍另一个的功能。嗅觉和味觉的疾病罕见会使人伤残或造成生命威胁，所以它们时常不会受到医学上的注意。然而，对一定的气味不能闻嗅检测，例如煤气，可能是危险的，并且要在不考虑它作为无害的状况之前，应对一些全身的和颅内的疾病予以排除。是否脑干疾病（涉及孤核的）能引起嗅觉和味觉的疾病还不肯定，因为其他的神经病学的表现常会使味觉和嗅觉的症状显得不太重要。

嗅觉丧失或许是最常见的异常。嗅觉过敏（对气味闻嗅敏度增加）通常反映一种神经质的或者表演状的个性。嗅觉障碍（dysosmia）（闻嗅中的一种不愉快的或失真的感觉）可在有鼻窦感染、嗅球的部分损害或心理抑郁者中发生。一些病例，伴有不愉快的味觉者常由不良的齿部卫生所致。大脑钩回癫痫能产生短暂的强烈的且使人不愉快的幻嗅。嗅觉减退和味觉减退可在急性流感后发生，但通常是暂时的。

由于吸烟过度、Sjögren 综合征、头和颈部放疗引起的口腔粘膜干燥、或舌的脱皮能使味觉减退，各种药物如阿米替林（amitriptyline）、长春新碱可改变味觉，在各种情况下，味觉感受器可弥散地受累。当限于舌的一侧受累时（如 Bell 面瘫），味觉丧失极少会受到注意。

难得的情况下，特发性的味觉障碍、味觉减退和嗅觉障碍可对锌的补充起反应。

嗅觉丧失

嗅觉丧失时需要鼻内和颅内疾患进行全面评估。当鼻内肿胀或其他原因的阻塞，阻挡了气味接近嗅区；嗅神经上皮被破坏，如在病毒性感染、萎缩性鼻炎或肉芽肿性鼻炎和肿瘤；或嗅神经丝、球部、径路或中枢联系被破坏，如在头外伤、颅内手术、感染或肿瘤均可发生嗅觉丧失。头外伤是年轻人嗅觉丧失的主要原因；病毒性感染则在老年人中是主要原因。先天性嗅觉丧失可见于男性性腺功能减退或发育不足（Kallmann 综合征）的患者。大多数嗅觉丧失的患者纵然有

对咸、甜、酸及苦味物质的正常味觉，但缺少对味的辨别感觉，由于后者在很大程度上依赖嗅觉，因此他们常诉有味觉的丧失。假如是单侧嗅觉丧失常不被识出。

诊断性评估需要对颅神经（参见第 165 节神经病学检查）、上呼吸道（特别是鼻和鼻咽部）的检查，对嗅觉和味觉的精神物理的检查评估，以及对头部 CT 增强显影以排除肿瘤和未被疑及的前颅凹底部的骨折。

治疗过敏性或细菌性鼻炎和鼻窦炎，切除鼻息肉和良性肿瘤，有可能恢复嗅觉。嗅神经上皮或其中枢径路被破坏而致嗅觉丧失者并无有效的治疗结果，虽然嗅神经上皮或其中枢径路常能继自行再生而恢复功能。

鼻 窦 炎

由病毒、细菌和真菌感染或过敏反应引起的鼻窦的炎症。

急性鼻窦炎是由链球菌、肺炎球菌、流感嗜血杆菌和葡萄球菌所引起，通常由上呼吸道的急性感染所促成。慢性鼻窦炎的加剧可由革兰氏阴性杆菌或厌氧菌所引起。在少数病例中，慢性上颌窦炎继发于齿源性感染。

在上呼吸道感染时水肿的鼻粘膜阻塞了鼻窦的开口，窦内氧气为粘膜内血管所吸收。形成的鼻窦内相对负压（真空性鼻窦炎）可引起剧痛。如真空持续，来自粘膜的渗出液潴积鼻窦内，并成为细菌的培养基，后者从窦口或通过粘膜固有层播散的蜂窝织炎或栓塞性静脉炎进入窦腔。结果导致血清和白细胞外渗以与炎症抗争，并在阻塞的鼻窦内形成正压性剧痛。粘膜变得充血和水肿。

症状、体征和诊断

急性和慢性鼻窦炎可出现相似的症状和体征。病变鼻窦的表面区域可有压痛和肿胀。上颌窦引起上颌窦区疼痛、牙痛和前额头疼。额窦炎产生额窦区的疼痛及额部头痛。筛窦炎引起眼后和双眼间的疼痛，以及常描述为“开裂痛”样的额部头痛。来自蝶窦炎的疼痛不能恰当地定位，可反应到额部或枕部区域。可出现不适。发热及寒战常提示感染向窦外扩散。

可出现鼻粘膜红肿，黄或绿色脓涕。在上颌窦、前组筛窦和额窦炎时可在中鼻道内、后组筛窦炎或蝶窦炎时可在嗅沟处见到浆液性或粘液脓性的渗出液（图 86-1）。

在急性或慢性鼻窦炎，水肿的粘膜和潴留的渗出液可引起病变的鼻窦 X 线片的不透光影。CT 能较好地确定鼻窦炎的度和范围。牙齿根尖的 X 线摄影有助于排除根尖周围脓肿。

治疗

在急性鼻窦炎中改善引流和控制感染是治疗的目标。蒸气吸入能有效地收敛鼻粘膜和促进鼻窦引流。用生理盐水冲洗鼻腔也能促进引流。局部血管收缩剂如

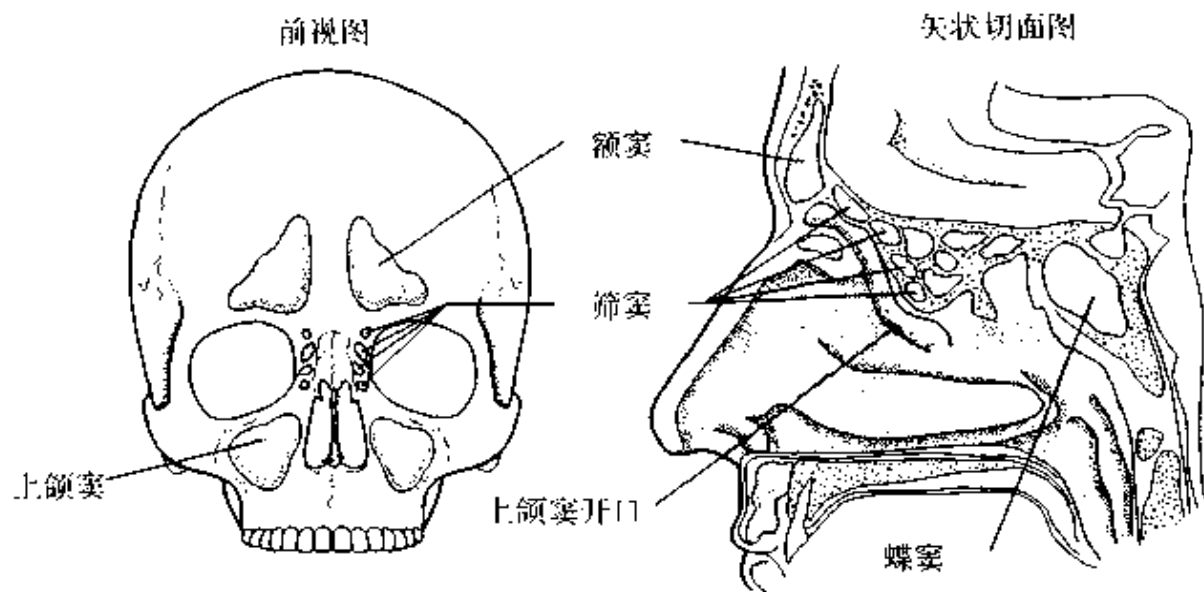


图 86-1 鼻副窦

0.25% 新福林喷入，每 3 小时 1 次可有效果，但最多不应超过 7 天。全身性血管收缩剂应用，如假麻黄素 30mg 口服（成人），每 4~6 小时 1 次，但效果较差。

不论急性或慢性鼻窦炎，抗生素应该至少连续使用 10~12 天。急性鼻窦炎首选抗生素是青霉素 V，250mg 口服，每 6 小时 1 次，次选红霉素 250mg 口服，每 6 小时 1 次。当慢性鼻窦炎加剧时，使用广谱抗生素如氨苄西林 250mg 或 500mg，或四环素 250mg 口服，每 6 小时 1 次较好。连续延长使用 4~6 周的抗生素治疗，常能使慢性鼻窦炎完全消退。从窦腔渗出物中培养细菌的药敏结果以及患者的反应，可指导后续的治疗。对抗生素无效的鼻窦炎需手术治疗（上颌窦、筛窦或蝶窦根治术），以改善通气与引流和除去粘稠的粘液脓、上皮脱屑和增生的粘膜。这些手术常可在应用鼻窦内镜下在鼻腔内进行（FESS）。慢性额窦炎可行额窦骨成形闭塞术，但也可以在选择性病例中行内镜下的治疗。

罹患代谢性或免疫性疾病者的鼻窦炎

在糖尿病未控制的患者或有免疫功能缺陷者，可罹患严重的、甚至是致命的真菌性或细菌性鼻窦炎。

毛霉菌病（藻菌病）——由毛霉菌属的真菌包括白霉菌、犁头霉菌和根霉菌在内的真菌病，可在糖尿病未控制的患者中发生。其特征为鼻腔内有黑色的坏死组织，以及由于颈动脉系统内的逆行性栓塞性动脉炎所致的继发性神经症状。从组织病理学的表现中，在无血管组织内发现菌丝体者即可确诊，治疗必须控制糖尿病和静脉注射两性霉素 B。

在罹患免疫性疾病的患者中可发生鼻窦的曲霉菌病和念珠菌病，这是由于用细胞毒药物治疗的结果，或由于原来的白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、艾滋病

和其他免疫抑制疾病的疾病过程所致。曲霉菌病特点是在鼻和鼻窦内有息肉样组织。诊断时需要鼻肉样组织进行活检和培养。积极的鼻窦手术和静脉注射两性霉素 B 治疗一般提倡用于旨在控制这些经常致命的感染。

肿 瘤

单侧鼻腔的血涕和鼻塞、面部肿胀和麻木，提示鼻或鼻窦癌，除非已证实有其他疾病。

外生性乳头状瘤是指其表面有分支状、血管结缔组织伴指状突起的鳞状细胞乳头状瘤。鼻腔内的乳头状瘤经常需要反复地切除，但具有良性的病程。内翻性乳头状瘤为上皮细胞伸向血管结缔组织基质内的鳞状细胞乳头状瘤，它们是侵害性的，并表现为局部的恶变；在称为鼻侧切开术的操作中必须切除较多的正常组织的手术切缘，并包括鼻腔外侧的骨壁。

发生于鼻腔的其他良性肿瘤有纤维瘤、血管瘤和神经纤维瘤。纤维瘤、神经鞘瘤和骨性纤维瘤则发生在鼻窦内。

鳞状细胞癌是鼻和鼻窦最常见的恶性肿瘤；其他有腺样囊性癌和粘液上皮样癌、恶性混合瘤、腺癌、淋巴瘤、纤维肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤和黑色素瘤。肾上腺样瘤是鼻窦最常见的转移肿瘤。对原发肿瘤根治性手术切除联合放疗可取得最好的生存率。

第 87 节 咽

咽可分为鼻咽、口咽和喉咽三个部分，并为炎症、感染和癌所侵袭。位于软腭以上的为鼻咽部的疾病，其中包括腺样体肥大（参见第 265 节细菌性感染）和青春期血管纤维瘤（参见第 272 节）。口咽部位于嘴的后部，其主要结构有腭和舌的扁桃体、舌底和咽后壁。咽后脓肿已在第 265 节细菌性感染和第 20 节食管憩室中的 Zenker 憩室中讨论。

Tornwaldt 囊肿

（咽部粘液囊肿）

一种罕见的鼻咽部中线的感染性囊肿。

Tornwaldt 囊肿位于咽上缩肌的表面并被鼻咽部粘膜所覆盖。感染时可引起持久的流臭味脓液、咽鼓管阻塞和咽喉痛。可在囊肿口见到脓性分泌物。治疗包括造袋术或切除。

咽 炎

咽的急性症状

尽管通常是病毒起源，也可由 A 族乙型溶血性链球菌、肺炎支原体、肺炎衣原体或其他细菌所引起。其特点是咽喉痛及吞咽痛（淋病性咽炎和其他性传染病性咽炎，已在第 164 节中予以讨论）。

只靠肉眼检查难于鉴别病毒性或细菌性咽炎。二者的咽粘膜可呈轻度感染或严重炎症，并可为伪膜或脓性渗出物覆盖。发热、颈淋巴结肿及白细胞增多都可在病毒性和链球菌性咽炎中出现，但后者较重。

治疗

包括用对乙酰氨基酚以缓解不适和休息。在临床表现提示有细菌感染的患者中，在等待 A 族乙型溶血性链球菌培养结果期内，通常应采用抗生素治疗。对 A 族链球菌性咽炎有指征用青霉素 V 250mg，每 6 小时 1 次，持续 10 天，其主要用于防止风湿热。也可选用青霉素 G 肌肉注射或口服红霉素或第一代头孢菌素。

扁 桃 体 炎

腭扁桃体的急性炎症，通常由链球菌引起，由病毒感染所引起少见。

病毒性扁桃体炎多流行于军队的新兵中。扁桃体炎的症状特征为咽喉痛和吞咽时疼痛加剧，且常放射到耳部。十分年幼的儿童虽无咽喉痛的主诉，但却拒食，高热、无力、头痛和呕吐很常见。

诊断

扁桃体呈水肿和充血。可能从扁桃体隐窝有脓性物渗出和白色、薄而不融合成片并局限于扁桃体表面的伪膜，后者被剥去时不出血。应与包括白喉、Vincent 咽峡炎（战壕口炎）和传染性单核细胞增多症作鉴别诊断。白喉伪膜呈污灰色，厚而韧；伪膜剥去时有出血，培养和涂片镜检可见白喉杆菌。Vincent 咽峡炎的特征是有表浅而疼痛的溃疡，其边缘呈红色，系由梭形杆菌和螺旋体所引起，在涂片上可发现它们。传染性单核细胞增多症引起的扁桃体炎，有特征性的软腭上的微小瘀点；涂片上见有非典型性淋巴细胞及单点试验（monospot test）阳性，可以确诊单核细胞增多症。

治疗

病毒性扁桃体炎的对症治疗和咽炎相似（见上文），以 <6 岁的小儿，青霉素 V 250mg 口服，每 6 小时 1 次，或青霉素 V 125mg 口服，每 8 小时 1 次，可选择用来治疗链球菌性扁桃体炎，应持续 10 天。如有可能，喉拭培养在 5 天后重复进行。家庭成员的喉拭培养应在一开始时进行，这使带菌者有可能在同时进

行治疗。扁桃体切除术的指征是：尽管注意预防和给以适宜的治疗后，仍屡发急性扁桃体炎，或慢性扁桃体炎和咽喉痛用抗生素治疗仅获短暂缓解者。

扁桃体周围蜂窝织炎和脓肿

位于扁桃体和上咽缩肌之间的急性感染。

扁桃体周围脓肿少见於小儿但常见於青年成人。虽然通常是由 A 族乙型溶血性链球菌所致，但也可由厌氧菌如类杆菌属所引起。吞咽可引起剧痛；患者有发热和中毒症状，托住头部偏向脓肿一侧，并明显牙关紧闭。因扁桃体周围的蜂窝织炎和脓肿，使扁桃体向内、中线移位，软腭充血肿胀，悬雍垂水肿并向对侧移位。

治疗

无化脓的蜂窝织炎在 24~48 小时内对青霉素有反应。开始时可用青霉素 G 100 万 u 静脉注射，每 4 小时 1 次。如脓肿形成而尚未破头自发引流者，需穿刺抽吸或切开排脓。抗生素应继续使用，除非培养和药敏试验表明有其他更适宜的抗生素外，常用口服青霉素 V 250mg，每 6 小时 1 次，共 12 天。扁桃体周围脓肿常易复发，有指征作扁桃体切除术（一般在急性感染消退后 6 周进行）。如已在用抗生素治疗，扁桃体切除术亦可在急性感染期间进行。

咽旁脓肿

咽旁淋巴结化脓伴随后来的脓肿形成，通常继发于咽炎或扁桃体炎，并可在任何年龄发病。脓肿位于上咽缩肌外侧紧靠颈动脉鞘。咽部炎症可不明显。颈前三角区明显肿胀。儿童应在一开始即给予青霉素 G 每天 150 000u/kg，分 4 次静脉给药；成人青霉素 V 500mg 口服每 6 小时 1 次；应通过颈部切口（不从咽部）引流。随后，青霉素 V（儿童 250mg；成人 500mg）口服，每 6 小时 1 次，以完成 12 天的治疗。

腭咽功能不全

口咽和鼻咽间的腭咽括约肌不完全闭合，导致语言及吞咽障碍。

讲话特征为开放性鼻腔音和发爆发音及摩擦音无力。由软腭和咽上缩肌的括约肌作用所完成的正常闭合，可在有腭裂、修复过的腭裂、先天性短腭、粘膜下腭裂患者中受损，通常有开阔的鼻咽部及腭麻痹。

诊断和治疗

固体食物和液体通过鼻腔而反流表明有重度腭咽闭合不全，但正常的语言是

一种对评估闭合功能较为正确的标准。在发音时检查腭部可显示腭麻痹。对软腭中线的触诊和用纤维鼻咽喉镜检查可查出粘膜下腭裂。咽侧位 X 线片可显示先天性短腭或不常见的开阔的鼻咽部，如在发音时拍片，可显示闭合不全的程度，当在做连接的语言时作 X 线电影摄影，可证实无力以维持腭咽阀的闭合。

治疗要用语言治疗和用腭后移、咽粘膜瓣或咽成形术等手术方法矫正。

鼻咽部鳞状细胞癌

鼻咽部鳞状细胞癌发生于小儿和青年成人。在北美罕见，是一种在华裔人口中，特别是在中国的华南地区及东南亚地区中最常见的癌肿之一。鼻咽癌在华裔的北美移民中较普遍，而在第 1 代华裔美籍者中的发病则较少。首发症状常为鼻或咽鼓管阻塞；后者造成中耳渗出液。常见主诉还有浓性鼻涕、明显的鼻出血、因肿瘤侵入颅腔或咽旁间隙而致的颅神经麻痹以及转移性颈淋巴结肿大。

诊断和治疗

诊断要靠原发的鼻咽部肿瘤的活检。应避免颈部转移处作活检，除非鼻咽部已作检查和触诊，以及鼻咽部任何可疑处都已做过活检。治疗原发肿瘤用放疗。对大的（最大体积 $> 2\text{cm}$ ）或顽固存在的颈部肿块，需行颈淋巴结清扫术，总的 5 年生存率为 35%。

扁桃体癌

扁桃体的鳞状细胞癌，在上呼吸道恶性肿瘤的发病率中仅次于喉癌，主要见于男性，有吸烟和饮酒史。最常见的主诉为咽喉痛，咽痛常放射到同侧耳部。颈部转移块常为首发症状。

诊断和治疗

确诊靠活检。要进行直接喉镜、气管镜和食管镜检查，以排除同时存在的第二种原发性肿瘤。可联合放疗和手术治疗，后者包括扁桃体窝的根治性切除，有时要作下颌骨半切除术和颈部廓清术。5 年生存率约 50%。

第 88 节 喉

（有关急性喉、气管支气管炎参见第 265 节
病毒感染中的哮吼）

喉的检查应包括对会厌、室带、声带、披裂、梨状窝（在喉的外侧）和声带

以下的声门下区的检查。语音情况也应评估：如需行任何喉部手术时，术前语音情况应记录在案，声带活动情况也应注意。

声带息肉

在真声带固有层肿的慢性水肿。

病变由于滥用嗓音、慢性喉过敏反应以及慢性吸入刺激物如工业烟雾和吸烟发展而成。它们导致发音嘶哑与带呼吸音的语声的结果。分散多处的病变都必须取活检以排除癌变。治疗包括直接喉镜下摘除息肉以恢复嗓音，并对根本性的病因加以纠正以防复发，这包括如针对滥用嗓音的语音治疗。

在行喉显微镜手术中，使用手术显微镜以行检查、活检和进行喉的手术操作。对患者要行麻醉，通气道要保证安全，例如经喉镜，气管插管行高压喷流麻醉。对上气道不适用者宜经气管切开术行麻醉。

由于手术显微镜可在不同的放大倍数下进行观察，组织可被准确、精细地切除，并将对喉的损伤降低到最小限度，而这种损害将会产生声带永久性障碍。激光可通过手术显微镜的光学系统对组织准确地切除，与摄影机相连接还可进行三维图像的摄影。对几乎所有的喉活检采取涉及良性肿瘤的手术操作以及对多种方式的发音手术，最好是在喉显微手术下进行。

声带小结

(歌者结节)

在真声带边缘前 1/3 和后 2/3 结合处的粘膜固有层内，玻璃样结缔组织的凝聚。

病变系由滥用嗓音所引起，如尖叫或大喊或使用非自然的低基音频率发音，引起嘶哑和带呼吸音语声的结果。应用活检以排除癌肿。

对不能用语音治疗使结节消除者，可以在直接喉镜下手术摘除结节和纠正原来的滥用嗓音。小儿的声带结节常可仅用语音治疗而恢复。

接触性溃疡

单侧或同侧杓状软骨声带突表面粘膜的溃疡。

接触性溃疡常由于滥用嗓音构成强烈的声门撞击（在发音开始时强度突然增加）所引起。胃内容物的反流亦可产生接触性溃疡。在发音和吞咽时有轻痛和程度不同的嘶哑，用活检以排除癌肿很重要。长期溃疡可导致非特异性肉芽肿，后者同样可产生不同程度的嘶哑。

治疗包括长时期的发声休息（至少6周）以使溃疡愈合。患者必须对限制他们的发声有所认识和学会调节声带的活动以避免溃疡的复发。肉芽肿在手术后往往会复发，却对语音治疗有反应。如有胃食管反流者。必须给予有力的治疗（参见第20节）。

喉 炎

喉的炎症。

上呼吸道病毒性感染是急性喉炎最常见的原因。喉炎也可见于支气管炎、肺炎、流感、百日咳、麻疹和白喉。过度用声、过敏反应和吸入刺激性物质如吸烟可引起急性或慢性喉炎。

不自然的发声常为最显著的症状。可发生嘶哑，甚至失音，伴有痒感、粗糙感和经常用力清嗓子等症状。症状随炎症的严重程度而变化。发热、无力、吞咽困难和喉痛可见于较严重的感染；如有喉水肿发生，则可引起呼吸困难。间接喉镜可见轻度到显著的粘膜充血，也可能有粘膜的水肿。如见到伪膜状物，必须疑及白喉（参见第265节细菌感染中的白喉）。

治疗

对病毒性喉炎无特殊的治疗。发声休息和蒸气吸入可改善症状，并促进急性喉炎的消退。治疗急性和慢性支气管炎可缓解喉炎。治疗慢性支气管炎需用广谱抗生素，如氨苄西林 250mg 或 500mg，或四环素 250mg 口服，每 6 小时 1 次共 10~14 天。由于细菌对抗生素耐药性的优势在增加，要继续使用抗生素治疗应根据培养和药敏试验结果选择药物。

声 带 麻 痹

声带麻痹可以是疑核及其核上径路、迷走神经主干或喉返神经病变的结果。颅内肿瘤、血管意外和脱髓鞘疾病可引起疑核麻痹。颅底肿瘤和颈部外伤可引起迷走神经麻痹。喉返神经麻痹，可由颈部和胸部病变（如主动脉瘤、二尖瓣狭窄、甲状腺、食管、肺和纵隔障的肿瘤）、外伤、甲状腺切除术、神经毒素（铅）、神经毒性感染（白喉）、颈椎损伤或手术、或病毒疾患所引起。病毒性神经节炎或许能说明大多数病例的特发性声带麻痹。

症状和体征

声带麻痹导致声带外展，或内收功能的丧失。可影响发音、呼吸和吞咽，以及产生食物和流汁的误吸进入气管。麻痹的声带位于距中线 2~3mm 处。在喉返神经麻痹时，声带可随发音而运动，但吸气时不动。在单侧声带麻痹时，因正常侧声带外展充分，常无气道阻塞，发音呈嘶哑和呼吸音声。在双侧声带麻痹时，

声带一般位于距中线 2~3mm 内，发音在强度上有限制，但音质仍好。然而，因气道不充分，可引起喘鸣和中等用力时的呼吸困难。

诊断和治疗

必须找出发病原因。评估可包括喉镜、支气管镜和食管镜以及神经病学的检查；增强的头、颈和胸腔 CT；甲状腺扫描；以及上消化道的系列检查。环杓关节炎可使环杓关节固定，应予鉴别。

对单侧声带麻痹可注射 Teflon 悬液以加强麻痹的声带，使双侧声带接近以改善发音和防止误吸。双侧声带麻痹的主要问题是维持气道足够的通畅。可能需要气管切开术后的永久性带管，或在上呼吸道感染时作气管切开术。杓状软骨切除术使其声带移向外侧，将使声门大开和改善气道，但可影响发音的质量。喉成形术包括有甲状软骨的外侧切开和将移植物的塞入将声带内移。

喉 囊 肿

喉室粘膜的向外膨出。

喉内型囊肿使假声带移位和增大，导致嘶哑和气道阻塞。喉外型囊肿通过甲状舌骨膜向外膨出，在颈部形成一肿块。喉囊肿腔内充满气体，Valsava 法吹张时可将它吹大，并往往发生于吹奏管乐器的音乐工作者中。CT 片中可显示光滑、卵圆形、低密度的团块。喉囊肿可发生感染成喉脓肿或充满粘液脓。治疗为手术切除。

良 性 肿 瘤

喉良性肿瘤包括青年性乳头状瘤（参见第 272 节）、血管瘤、纤维瘤、软骨瘤、粘液瘤和神经纤维瘤。肿瘤可累及喉的任何部分。切除可恢复发音，喉括约肌及气道的功能完整。

恶 性 肿 瘤

鳞状细胞癌是喉最常见的恶性肿瘤，也是最常见的头颈部恶性肿瘤。男性发病率较高。与吸烟和嗜酒相关。常见的原发部位是真声带（特别在前部）、会厌、梨状窝和环状软骨后区。声带或声门癌早期即有嘶哑，凡超过 2 周的声嘶患者都应作间接喉镜检查。应在直接喉镜下，对喉粘膜的散在病变作活检。喉声门上癌（会厌癌）、下咽癌（梨状窝）和环状软骨后癌，可引起疼痛和吞咽困难。在前两型中，颈部转移性肿块可能是首发症状。血管生成与区域性复发相关。

疣癌是一种罕见的鳞状细胞癌的变异型，常发生在声门区，需要作多次的活

检才能确诊。

治疗

对早期声门癌，放疗或声带切除术可获85%~95%的5年生存率。对早期声带癌常选择放疗，因为其后果常能保持正常发音。侵犯前连合的晚期癌，损害了声带的活动，侵害了甲状软骨或向声门下扩展，需手术切除。当病变局限于一侧声带时，常有可能作保留喉发音和括约肌功能的半喉切除术。更晚期的声门癌需行全喉切除术。早期的声门上癌对放疗有效，但较晚期的声门上癌而未累及真声带者，可作声门上部分喉切除术以保留发音和声门括约肌。如真声带受累，需行全喉切除术。早期下咽癌可作扩大的部分喉切除术，较晚期的病变需要全喉切除术。在晚期的声门上癌和下咽癌，联合放疗和手术治疗比单纯手术疗法更有成效。环状软骨后部癌，需要全喉咽切除术，并用游离的空肠瓣和在显微血管吻合技术下，作下咽腔及颈段食道的再造。对颈部淋巴结转移者，除喉部手术外，还应联合应用颈部廓清术或改良廓清术。疣癌则宜手术切除。

全喉切除术喉的康复，用食管发音或创建气管食管瘘的方法，建立新的发音功能。食管发音是在吸气时将空气吸入食管，然后逐步暖气，通过咽-食管结合部而发音。气管食管瘘是通过在气管和食管之间塞入一个单向阀瓣，呼气时迫使空气进入食管而发音。如果气管-食管阀瓣作用不良时，可发生误吸而使食物和液体进入气管。用电子喉作为发声器，使用时需将该装置紧贴颈部以发音。所有上述三种方法都是通过咽、腭、舌、齿和唇将声音连接后转变成语言。

第89节 头和颈部的肿瘤

对头颈部肿瘤的原则作了概括的介绍，许多特殊的，不同于这些观点的应予承认。

流行病学

排除皮肤和甲状腺外，在头颈部90%的癌是鳞状细胞（上皮样）癌；黑色素瘤、淋巴瘤和肉瘤构成另外的5%。发生头颈部癌的平均年龄是59岁；那些发生肉瘤或唾液腺癌、甲状腺癌或鼻窦癌者的年龄常<59岁。而那些发生口腔、咽、喉鳞癌者的年龄一般>59岁。

病因学和发病机制

上呼吸道和消化道最常见的癌肿是喉鳞状细胞癌，继之为腭扁桃体和下咽腔鳞状细胞癌。约85%的头颈部癌肿者有吸烟和嗜酒史。口腔癌同样可由于口腔卫生不良、戴不合适的假牙齿和吸鼻烟或咀嚼烟草所致。在印度咀嚼槟榔果是一重要原因。

Epstein-Barr病毒在鼻咽癌的发病机制中起一定的作用。25岁前接受过小剂

量放疗的患者（为治疗痤疮、面部生毛、胸腺肥大、扁桃体肥大、扁桃体肥大和腺样体等），易发展成甲状腺和唾液腺癌。

头颈部癌可常年累月局限地保持在头颈部。局部组织侵害后是局部区域淋巴结的转移。远处转移往往发生在晚期。血行转移一般伴有巨大的或持久的肿瘤，并见于免疫功能低下者。

分期和预后

头颈部肿瘤传统地根据原发肿瘤（T）的大小和位置，颈部淋巴结（N）转移的数目和大小，以及远处转移（M）的出现进行临床分期。Ⅰ期：原发灶肿瘤的大小最大 $\leq 2\text{cm}$ 或局限于一个解剖位置，没有局部或远处转移（T1N0M0）。Ⅱ期：原发肿瘤的大小最大者为2~4cm或在特定部位（如喉）内累及2个区域，但无局部或远处的转移（T2N0M0）。Ⅲ期：原发肿瘤的大小最大者 $> 4\text{cm}$ 或累及在头颈部特定部位的3个邻近区，和/或有孤立的最大为 $\leq 3\text{cm}$ 的颈部转移灶（T3N0M0或T1-3N1M0）。Ⅳ期：肿块巨大，侵犯骨和软骨，和/或从原位器官向其他部位扩展（如从口腔向口咽部）。颈部转移灶 $> 3\text{cm}$ ；累及多个同侧、对侧或双侧淋巴结或与周围组织粘连固定；和/或有远处转移存在的迹象（T1-4N1-3M0-1）。临床分期通常可用CT和/或MRI的放射学的分期予以辅助。

外生性的或疣状肿瘤，对治疗的反应比浸润性、溃疡性或硬化性病变好。颈部或远处转移者生存期有限。分化越差的癌，一般局部和远处转移的机会也越大。侵犯肌肉、骨和软骨者治愈率较低。由疼痛、麻痹或麻木所显示的神经外周的播散，指示为一有高度侵害性的持久倾向的肿瘤。

适当的治疗，Ⅰ期的生存率一般近90%；Ⅱ期75%；Ⅲ期45%~75%；Ⅳ期 $< 35\%$ 。对所有患者局部分期为Ⅱ期或Ⅲ期头颈部鳞癌，总的5年生存率为65%。有淋巴结转移者将至 $\leq 30\%$ 。超过70岁的患者比较年轻患者有较长时间的无症状间歇期及较高生存率。

治疗

不论是位于上呼吸道或上消化道内的许多Ⅰ期肿瘤，放疗或手术的疗效相似。其他因素可确定治疗的选择。如果放射治疗选作主要的治疗，要照射原发灶，如果区域性未能触及的淋巴结其转移的可能性 $> 20\%$ 时，双侧颈淋巴结同样都要照射。预期的5年生存率有90%。在某些病例中为达到90%的治愈率，手术治疗是必要的。病变 $> 2\text{cm}$ 或侵犯骨或软骨者（不论有无区域性的颈部转移）需行原发部位手术切除，有可能时要作区域性淋巴结切除。如发现淋巴结转移或认为非常像转移者，常建议对原发部位及双侧任何遗留的颈淋巴结作术后的放疗。作为对手术的一种替换，不论用化疗与否，可选用放疗。如癌肿复发，患者求助于手术。

在晚期（大多数Ⅱ期和全部Ⅲ期和Ⅳ期的患者）鳞状细胞癌，联合应用手术和放疗治愈机会要比单用任何一种治疗方式好。在控制巨大的原发癌肿中，手术

比放疗和/或化疗更有效，而放疗在控制原发灶的外周和显微镜下或未能触及的转移灶有效。放疗可在手术前或术后给予。但通常选择后者。

化疗的目的在于杀死局部的、区域淋巴结的和远处转移的肿瘤细胞。至于辅助性化疗（联合手术或放疗）是否能增加治愈率则并不明了；但联合疗法确实延长了癌肿的无瘤缓解期。有些药物——顺铂、氟尿嘧啶、博来霉素、甲氨蝶呤——对那些无法用手术和放疗的患者，可缓解疼痛和缩小肿块。

如果在放疗或化疗后对癌肿进行手术切除，外科医生就应在非手术治疗开始之前对已为肿瘤侵害的组织予以切除。

治疗的不良效应 手术要求吞咽和讲话功能康复。重建措施包括移植、区域性带蒂皮瓣以及复合的游离皮瓣可用来促进功能的恢复。放疗可产生皮肤的变化、纤维变性、味觉丧失、口腔干燥及罕见的放射性骨坏死。化疗的毒性反应包括有严重的恶心和呕吐、暂时性脱发、胃肠炎、造血障碍和免疫抑制。

持续性癌肿 在治疗后原发部位有能被触及的肿块或伴有水肿的溃疡性病变或疼痛，强烈提示有持续存在的肿瘤。这一肿瘤在放疗和化疗后要比单单手术后的更难发现。然而，单单术后持续存在的肿瘤，比放疗和/或化疗后存在的肿瘤更难根治。镓扫描、增强的CT和MRI有时可检测到持续性肿瘤和体积 $\geq 2\text{cm}$ 的肿瘤。

为了对手术失败后局部的充分控制，除切除肿瘤外，所有的瘢痕组织及修复性皮瓣必须切除。对手术后肿瘤复发者给以放疗和/或化疗，其效果比术前用或术后立即使用者为差。

对有不可治愈的晚期头和颈部癌肿的治疗并不是容易的。疼痛、进食困难、分泌物阻塞和其他问题基本上是给以适当的症状性处理，应该让患者尽早了解有关晚期的一些处理（参见第293节）。

颈 部 转 移

颈部可扪及的肿块可能是由于来自感染、炎症、先天性病变、外伤或新生物突起所致。在新生物包括有从上呼吸道或上消化道癌转移到淋巴结；淋巴瘤；甲状腺或唾液腺癌的转移；和从远处的原发灶如肺、前列腺、乳腺、胃、结肠或肾而来的转移。约60%的锁骨上三角区肿块系来自远处原发灶的转移。在颈的什么部位有颈部癌性腺病者，80%其原发灶可发现在上呼吸道或上消化道，有可能的部位是鼻咽部、腭扁桃体、舌底、会厌喉面和包括梨状窝的下咽部。

诊断和治疗

对有颈部肿块患者的评估，必须检查包括头皮、耳、鼻腔、鼻咽、口咽、下咽和喉，以及触诊腭扁桃体、舌底及甲状腺和唾液腺。上消化道系统检查包括甲状腺扫描；和可能需要作头、颈及胸部的CT，对可疑部位适应作直接喉镜、支

气管镜和食道镜检查并活检；当原发的新生物尚未确诊时，鼻咽腔、腭扁桃体和舌底也应考虑作随机取样活检。如原发部位未能找到，要用细针抽吸肿块作细胞学检查，如有必要，应作活检。切除性活检比切开性取活检要好，因前者不会在颈部遗留切除后的肿瘤块质。所以应该作切除性活检，因为如果发现有恶变时，活检部位的肿瘤可被切除，如有必要还可进一步作区域性切除手术。

从不明原发部位而来的颈部转移性鳞状细胞癌，要对鼻腔、腭扁桃体、舌底和双侧颈部进行放疗，假如放疗开始时颈部肿块 $\geq 2\text{cm}$ 或放疗后肿块持续残留，应随后作颈部廓清手术。

(金西铭 译)

第 8 章

眼 科 疾 病

第 90 节	眼病病人的检查方法	809
	眼的症状和体征	811
	出血	812
	飘浮物	812
	畏光	813
	疼痛	813
	暗点	813
	屈光不正	813
第 91 节	眼外伤	814
	异物	814
	挫伤和撕裂伤	815
	烧灼伤	815
第 92 节	眼眶病	816
	眶蜂窝织炎	816
	海绵窦血栓形成	816
	眼球突出	817
第 93 节	泪器病	818
	泪道狭窄	818
	泪囊炎	818
第 94 节	眼睑病	819
	眼睑水肿	819
	睑缘炎	819
	睑腺炎	820
	睑板腺囊肿	821
	睑内翻和睑外翻	821
	肿瘤	822

第95节 结膜病	822
急性结膜炎	823
病毒性结膜炎	824
非淋球菌性细菌性结膜炎	825
成人淋球菌性结膜炎	825
包涵体性结膜炎	826
季节性变应性结膜炎	826
慢性结膜炎	827
沙眼	827
常年变应性结膜炎	828
春季角膜结膜炎	829
巩膜外层炎	829
巩膜炎	830
瘢痕性类天疱疮	830
第96节 角膜病	831
浅层点状角膜炎	831
角膜溃疡	831
单纯疱疹性角膜炎	832
眼带状疱疹	833
干燥性角膜结膜炎	834
泡性角膜结膜炎	835
基质性角膜炎	835
周边溃疡性角膜炎	836
角膜软化症	836
圆锥角膜	837
大泡性角膜病变	837
角膜移植术	837
第97节 白内障	839
第98节 葡萄膜炎	840
伴葡萄膜炎的综合征	841
假性综合征	844
第99节 视网膜病	845
血管性视网膜病变	845
高血压性视网膜病变	845

糖尿病性视网膜病变	845
视网膜中央动脉阻塞	846
视网膜中央静脉阻塞	847
年龄相关性黄斑变性	847
视网膜脱离	848
视网膜色素变性	849
第 100 节 青光眼	849
原发性开角型青光眼	851
闭角型青光眼	855
第 101 节 视神经和视路病	856
视乳头水肿	856
视乳头炎	856
球后视神经炎	857
中毒性弱视	858
视神经萎缩	858
高级视路病变	858
第 102 节 屈光不正	859
接触镜	860
接触镜的类型	861
屈光手术	862
屈光手术的类型	863

第 90 节 眼病病人的检查方法

当无特殊的眼部主诉时，则需通过完整的病史和全面检查眼的各部及其附属器（图 90-1）后才能确定主诉的来由。应当询问病人有关症状的部位和持续时间，有无疼痛、分泌物或充血以及他们的性质，有无视力改变。

视力和视野检查

除因化学物品溅入眼内需立即冲洗者外，否则眼部检查的第一步是记录视力。检查视力时如病人原来戴镜的，可令其戴镜注视 6m 外的视力表，然后交替遮盖一眼，分别测每一眼的视力。常用的 Snellen 视力表其表示法为：如记录为 20/40（6/12）时，则表示病人在 6m 处仅能看清正常人在 12m 处可看清的最小的视标。然后再粗略的检查病人的眼镜便可知其屈光不正的大致情况（例如远

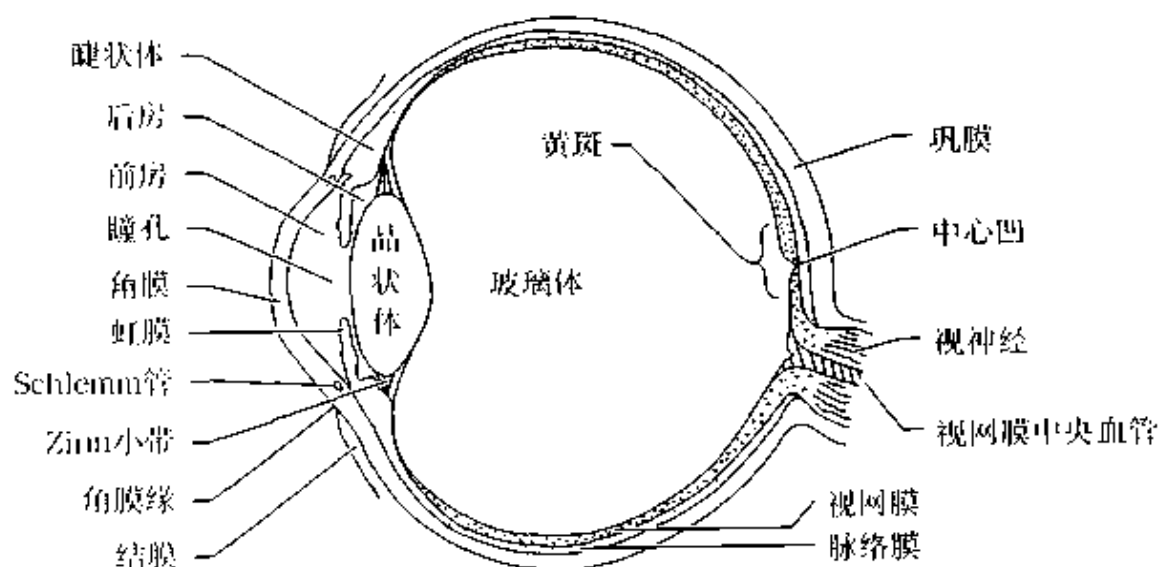


图 90-1 眼的横切面。Zinn 小带悬吊晶状体，而睫状肌调节晶状体的焦点。睫状体分泌房水，房水充满后房，经瞳孔进入前房，然后主要经 Schlemm 管排出。虹膜借调整瞳孔大小控制进入眼内的光量。物像聚焦在视网膜上，中心凹是视觉最敏感区。结膜终止于角膜缘处，角膜覆以上皮，它在许多方面不同于结膜上皮

视、近视、散光)。同时还要检查视野和眼球运动。视野检查可用对照法，可参见第 178 节视野估计法。

眼睑检查

在焦点光和放大（例如应用放大镜或裂隙灯）配合下进行系统的眼部检查。眼睑检查睑缘和皮下组织的病变。压挤泪囊部时观察有无内容物自泪小管和泪点排出。翻转眼睑检查睑、球结膜和穹隆部有无异物、炎性体征（例如滤泡肥大、渗出物、充血和水肿）或其他异常。

角膜检查

应仔细检查角膜。如果病人因疼痛和畏光而睁眼困难时，则检查前可先滴 0.5% 丙氧苯卡因或 0.5% 丁卡因 1 滴作局部麻醉。应用分别包装的无菌荧光素片进行荧光素染色可使角膜上皮缺损处或溃疡更明显。染色时先用 1 滴无菌生理盐水将荧光素片浸湿，嘱病人上转眼球，将荧光素片短暂的与下睑内面接触，请病人眨目数次以使染料扩散至泪膜，然后在良好的放大和钴蓝照明下进行检查，角膜或结膜上皮脱失处将染成绿色。

瞳孔检查

注意观察瞳孔的大小和形状及其对光反应和调节作用。散瞳检查前应估计眼

压和前房深度，因为瞳孔散大可促使浅前房者发作急性闭角型青光眼。

眼压测量

测量眼压可应用现有的任一种眼压计。测量眼压前，眼须局部麻醉（例如 0.5% 丙氧苯卡因）。Schiotz 眼压计学用方便且可携带，但使用时需彻底清洁。病人的眼睛必须直视前方且眼睑须与眼球分开。Goldmann 压平眼压测量法是优先选用的测试方法，但应用时需操作熟练。

检眼镜检查和有关试验

检眼镜检查可在散大瞳孔情况下进行，用 1 滴 1% 托吡卡胺和/或 2.5% 去氧肾上腺素散瞳（必要时 5—10 分钟重复 1 次）；欲使散大瞳孔作用长久些，则可滴用 1% 环戊通和/或 10% 去氧肾上腺素。如病人有头部外伤或疑有中枢神经系统急性疾病则不应散大瞳孔，如病人有高血压或在服用 β 受体阻滞剂者，则不能应用去氧肾上腺素。阿托品和东莨菪碱因他们的作用过长故不宜采用。检眼镜检查可发现角膜、晶状体、玻璃体混浊以及视网膜和视神经病变。看清视网膜所用的检眼镜镜片度数可提供屈光不正的近似值。眼底可因全身病（例如糖尿病、高血压）而出现改变。

为了作出明确的诊断可能需要应用其他仪器进行检查（例如前房角镜、平面视野计、周边视野计），这些仪器的使用需经特殊训练。裂隙灯检查特别有助于识别角膜病变。虽然其他科医师也可诊治很多眼病，但当诊断或治疗有疑问时，特别在引起眼痛或视力减退的原因不明或有这方面的症状时应请眼科医师会诊。

超声波检查

B 型超声波检查对角膜和晶状体有混浊的病人也能描绘出视网膜肿瘤、视网膜脱离和玻璃体积血。手持的 B 型扫描器简化了眼部超声波检查，故便于在眼科医师诊所中应用。高频超声波（7—10MHz）可提高眼眶的清晰度。B 型超声波检查也有助于金属和非金属异物的定位。A 型超声波检查可用于测定眼轴长度（人工晶体植入前需测算人工晶体的度数）。超声波的组织表示特性对于鉴别脉络膜恶性黑色素瘤和脉络膜痣、转移癌以及视网膜下出血的效果最好。

眼的症状和体征

在此论述眼的一些较为常见的症状和体征。眼球突出参见第 92 节、斜视参见第 273 节、眼球震颤和眼外肌运动参见第 178 节神经眼科疾病和第 82 节前庭器的临床评估。

出血

结膜下出血可发生在任何年龄，通常在轻微外伤、过劳、喷嚏或咳嗽后出现，偶为自发的。结膜下出血会使病人惊慌，但除少数因伴有血液病外，均无病理意义。结膜下出血表现为结膜下的血液外渗，2周内可自行吸收。局部应用皮质类固醇、抗生素、血管收缩剂和绷带包扎对加速出血吸收皆无多大价值，使病人消除疑虑就是适当的治疗。

玻璃体积血是血液渗入玻璃体，检眼镜检查时呈黑色反射。玻璃体积血可发生在下列情况中：视网膜静脉阻塞、糖尿病性视网膜病变、玻璃体后脱离、视网膜新生血管形成、视网膜裂孔或眼外伤。后五种情况还可发生视网膜脱离。玻璃体积血吸收很慢。视网膜血管引起的局限性出血常可用光凝控制。血管性视网膜病变，特别是糖尿病，由眼科医师定期观察实属重要。

视网膜出血在表浅神经纤维层者呈火焰状，如高血压或静脉阻塞中所见；出血在深层者则呈圆形（点状和斑状），见于糖尿病和脓毒性梗塞中。所有视网膜出血都反映全身性血管疾病，故有重要意义。

飘浮物

一眼或两眼前看到飘浮物（斑点）是成年人常有的主诉。当眼不动时，在白色背景下通常最易发现飘浮物在缓慢移动。随着眼的运动，飘浮物在视野中保持相应的位置。这些飘浮物是玻璃体凝胶收缩及其从视网膜表面分离的结果（玻璃体后脱离）。此引起肉眼可见的玻璃体纤维的不透明集合物，能见其在玻璃体内飘浮。因为玻璃体凝胶紧密附着于视神经，故飘浮物通常在此区较显。虽然飘浮物通常无意义，但在少数病人可能表明视网膜有裂孔。飘浮物在高度近视和老年人中较为常见，但随着时间的推移可逐渐不为病人所注意。

少量玻璃体积血或玻璃体炎（玻璃体内炎症）亦可出现飘浮物。视网膜脱离的先兆可有一阵“火花”或闪光并可出现飘浮物，只有当视网膜真正和他下面的组织（视网膜色素上皮）分离后才会视野中产生帷幕状的视觉缺损区。

虽然飘浮物不常伴有严重的疾病，但应在作用短暂的散瞳剂或睫状肌麻痹剂（例如1%环戊通1滴，5~10分钟重复1次；如需充分散大瞳孔，而病人无高血压和未口服 β 受体阻滞剂者，则滴用2.5%去氧肾上腺素1滴，5~10分钟重复1次）散大瞳孔下仔细检查整个视网膜和屈光间质。用间接检眼镜检查最好，这也是眼科医师所用的检查方法。用高度正镜片距眼球15~30cm处观察眼底红色反光便可看到玻璃体飘浮物。如果主诉持续存在或出现视力障碍、或病人惶恐不安时则应重复检查。近期出现飘浮物或伴有闪光主诉者应请眼科医师检查。视力障碍常需阐明其原因。

畏光

畏光（不能耐受亮光）是色素少的人常有的症状，通常无意义，戴墨镜即可解除。在角膜炎、葡萄膜炎、急性青光眼和外伤性角膜上皮擦伤和角膜糜烂的病人中畏光是一个重要的但无诊断意义的症状。

疼痛

眼痛应予重视，除了由于明显的局部原因如异物、急性眼睑感染或外伤所引起的以外，都需进一步检查原因。鼻窦炎偶可引起眼痛。

异物感（感觉眼有异物）是由于角膜或结膜上皮的刺激或外伤所致（例如外伤性擦伤、异物、干眼、角膜溃疡、角膜炎）。

眼痛（眼内或眼后的深部钝痛）最常由于眼内或眼眶疾病引起（例如葡萄膜炎、青光眼、巩膜炎、眼内炎、眼眶假瘤）。干眼亦可引起眼痛。

暗点

视野中的盲点是虚性暗点，在未累及中心视力和明显干扰视力时常不为病人所觉察。病人所感觉到的虚性暗点通常是由视网膜出血、水肿或脱离所致。虚性暗点也可由视神经机能障碍引起（例如青光眼合并中心视野缺损、视神经炎、缺血性视神经病变）。在两眼视野出现相同部位的暗点通常是象限性或偏盲性的视野缺损，是由视路的病变引起。实性暗点表现为光斑或闪光，是代表对视觉系统中某些部位异常刺激的反应，例如偏头痛综合征时。

为了确定任何暗点的原因，必须作眼部检查，包括视野检查。双侧暗点如果不是由于双侧视网膜病变引起，则需作视野检查（视野检查中详述）和神经科检查。

屈光不正

正视眼不存在光学缺陷，平行光线（例如来自远处的物体）进入眼内后能清晰的聚焦在视网膜上。

屈光不正者则存在下列单一或复合形式的光学缺陷：

远视是屈光不正中最常见者，远处物体的物像成焦点于视网膜后，这或因眼轴过短或因眼的屈光力太弱之故，可用凸球镜片（正镜片）矫正。

近视是远处物体的物像成焦点于视网膜前，是由于眼轴过长或眼的屈光力太强所致，可用凹球镜片（负镜片）矫正。

散光是眼球各子午线的屈光力不等，可用柱镜片矫正（从圆柱上切下的一部分），沿柱轴的方向无屈光力，而与轴垂直方向的轴位上则为凹球镜片或凸球镜片。

屈光参差系两眼间的屈光不正有明显的不同(通常 >2 屈光度),这种情况偶可看到。当这种屈光不正用镜片矫正时便会产生不同大小的物像(影像不等)而导致融合困难,甚或使一物像受到抑制。

老视是随着年龄的增长而出现看近物时呈远视状态,这是由于调节机制发生生理性改变的结果。通过调节机制可使不同距离的物体都能聚焦。从青年期开始晶状体皮质的柔韧度逐渐减低,最后不能对睫状肌起反应以改变其形状(调节),结果病人看近时(物体近于 $30\sim 60\text{cm}$)便不能很好聚焦。不过通常在 $40\sim 45$ 岁前不需镜片矫正。

第91节 眼 外 伤

眼或其邻近组织的外伤必须进行仔细检查以确定外伤的程度。应仔细检查并详细记录视力、眼外肌运动的幅度、前房深度、眼睑和结膜撕裂以及异物的位置、有无前房或玻璃体积血或白内障,以保护病人和医师,在工业外伤病例也可保护雇主。

异 物

结膜和角膜异物是最常见的眼外伤,但亦可发生眼内异物。如果眼球穿孔伤未诊断出来或角膜外伤后有继发感染,则外伤虽似轻微也可以是很严重的。

荧光素染色(参见第90节)可使异物和擦伤处更为明显。检查时将麻醉剂(例如 0.5% 丙氧苯卡因2滴)滴于结膜上,分别翻转上、下眼睑,用双目放大镜或裂隙灯观察全部结膜和角膜。结膜异物可用湿润的消毒棉签拭去。角膜异物如不能用冲洗方法去除时,可在放大镜或最好在裂隙灯下用消毒的异物铲的尖头或皮下注射针头小心剔除。钢或铁质异物如不立即去掉,则将在角膜上留下锈环,故需在裂隙灯放大下去除之。

很小的异物去除后须应用抗生素眼膏(例如杆菌肽/多粘菌素B或 10% 磺胺醋酰钠)。如果异物较大,其治疗方法与任何原因造成的角膜擦伤相同:用作用短暂的睫状肌麻痹剂(例如 1% 环戊通1滴)散大瞳孔,涂入上述的抗生素眼膏,并敷以眼垫紧紧包封患眼一夜。眼用皮质类固醇有促使真菌和单纯疱疹病毒生长的倾向,故应禁用。角膜上皮再生迅速,在眼垫下,大面积的角膜上皮擦伤可在 $1\sim 3$ 日内愈合。外伤后 $1\sim 2$ 日最好由眼科医师随访检查一次,特别是异物用针或异物铲剔除者。

眼内异物应立即由眼科医师手术治疗。用 1% 环戊通1滴和 2.5% 去氧肾上腺素1滴散大瞳孔以检查晶体状、玻璃体和视网膜。须全身和局部应用抗菌药,

例如联合应用庆大霉素 1mg/kg, 静脉注射, 每 8 小时 1 次(如肾功能正常)和头孢唑啉 1g, 静脉注射, 每 6 小时 1 次; 同时局部滴用 0.3% 庆大霉素眼药水, 每小时 1 次, 每次 1 滴。如果眼球有撕裂伤, 则不能用眼膏。放置防护眼罩于眼部以防意外的压力将眼内容物经穿孔部位挤出。病人在手术准备时切勿食用任何东西。

挫伤和撕裂伤

眼睑挫伤(黑眼)的最初 24 小时应当用冰袋冷敷, 次日改用热敷可有助于血肿吸收。

小的眼睑撕裂伤可用细丝线缝合修复。睑缘撕裂伤最好由眼科医师修复, 因须保证对位良好和避免外形有切迹。大的眼睑撕裂伤, 特别是累及泪小管者, 亦应由眼科医师修复。

眼球外伤可严重损伤眼球内部结构, 可造成前房和玻璃体积血、视网膜出血或脱离、虹膜撕裂、白内障、晶状体脱位、青光眼、眶底骨折甚或眼球破裂。在送眼科医师处理之前需先进行急诊处理, 包括减轻眼部疼痛(例如哌替啶 50mg, 肌肉注射, 每 3 小时 1 次)、用 1% 环戊通 1 滴和 2.5% 去氧肾上腺素 1 滴保持瞳孔散大、给予防护眼罩、为防止感染可参见上述眼内异物所论及的局部和全身应用抗菌药。禁止用力撑开受伤眼的眼睑以免加重创伤。眼球撕裂伤时, 局部应用抗生素时只能用眼药水, 因眼膏会进入眼球内。为避免开放性伤口真菌感染的危险, 故创口缝合前禁用皮质类固醇。极罕见者, 眼球撕裂伤后, 未受外伤的对侧眼发炎(交感性眼炎)而可能视力减退乃至失明。

挫伤后发生的前房积血(外伤性前房积血)可能潜伏严重的情况, 故需请眼科医师诊查。前房积血可能会发生复发性出血、青光眼和角膜血染。需给予眼罩以保护眼睛防止进一步外伤。如果眼压升高须给予碳酸酐酶抑制剂(例如乙酰唑胺 250mg~1g/d, 分次口服。极少的病例可能需要遮盖双眼和镇静。氨基己酸 50mg/kg, 每 4 小时口服 1 次(勿超过 30g/d), 共 5 日, 可减少复发性出血。禁用口服和局部应用含非类固醇消炎药的制剂, 因他们可促使再出血。非眼科专业医师遇到这种病例不应随便应用缩瞳剂和散瞳剂。偶有复发性前房积血伴继发性青光眼的病人则需由眼科医师施行手术清除前房积血。

烧 灼 伤

眼睑烧灼伤应当用无菌等渗盐水彻底清洗, 再盖以凡士林纱布或涂抗菌药眼膏(例如红霉素), 然后再用无菌的弹力绷带或松紧织物包缠头部进行压迫包扎直至表面愈合为止。

角膜和结膜的化学性烧灼伤是很严重的，应即用水、0.9%氯化钠或其他刺激性小的液体充分冲洗。倘方便，冲洗前可用0.5%丙氧苯卡因1滴作表面麻醉，但切勿拖延冲洗，并应至少冲洗30分钟。化学性虹膜炎应当滴用作用持久的睫状肌麻痹剂（例如1%阿托品溶液）。角膜上皮缺损须用抗生素眼膏治疗（例如10%磺胺醋酰钠）并盖以眼垫。应避免多用局部麻醉剂。开始时眼部疼痛可能需要服用可待因30~60mg或肌肉注射哌替啶50mg，每4小时1次。严重的烧灼伤需眼科医师作特殊处理以挽救视力和防止严重的并发症，如虹膜睫状体炎、眼球穿孔和眼睑畸形。凡眼部有严重充血或正常上皮缺损的病人，都应在24小时内请眼科医师诊治。

第92节 眼 眶 病

眶蜂窝织炎

眼眶组织的炎症可由鼻窦或牙齿感染蔓延而来，也可由其他部位感染的转移性扩散或通过眼眶外伤带入的细菌所引起。

（儿童的眶蜂窝织炎参见第265节细菌性感染中的眶周和眶蜂窝织炎）

病因学、症状和体征

眶蜂窝织炎最常见的原因是副鼻窦炎导致继发性眼眶炎症以及眼睑外伤后感染所致。症状包括眼眶剧痛、眼睑红肿、结膜充血和水肿、眼球突出、眼球运动障碍、发热和全身不适且可能并发视神经炎而视力减退、眼眶静脉的血栓性静脉炎引起海绵窦血栓形成、全眼球炎和感染扩散到脑膜和脑部。

诊断和治疗

必须找出感染的原发部位。通过检查皮肤、鼻咽部、牙齿和口腔是有助的，例如鼻窦的X线和CT检查。必要时需作结膜、皮肤、血液和口腔或鼻分泌物的培养。在培养结果出来之前即应开始应用抗生素治疗（例如轻症病例口服头孢力新500mg，每6小时1次，共14日；重症病例静脉注射头孢唑啉1g，每6小时1次，共7日）。如疑有化脓或感染对抗生素治疗无反应时则应切开引流。

海绵窦血栓形成

海绵窦的脓毒性血栓形成伴慢性细菌性鼻窦炎。

症状和体征

感染由邻近的含气蝶窦和筛窦直接或经导血管静脉蔓延而来。病人有眼球突

出、视乳头水肿、严重的脑部症状（头痛、意识减退、惊厥）、脑神经麻痹以及高热。

诊断、治疗和预后

需作鼻分泌物和血的培养以及海绵窦、含气窦、眼眶和脑的 CT 扫描。在培养结果出来之前就须开始静脉注射大剂量抗生素（例如苯妥西林 1~2g，每 4~6 小时 1 次；或头孢呋辛 750mg~1.5g，每 6~8 小时 1 次）治疗。手术引流感染的含气窦成为必要，特别是在 24 小时内对抗生素不起反应者。预后严重，尽管应用抗生素治疗，但死亡率约 30%。

眼 球 突 出

眼眶的炎症、水肿、肿瘤或外伤，海绵窦血栓形成或眼球增大（如先天性青光眼和单侧高度近视）皆可引起一眼或两眼眼球突出。

病因学、症状和体征

甲状腺功能亢进时眼眶组织水肿和淋巴浸润可引起单侧或双侧眼球突出。突发性单侧眼球突出通常是由于眼眶或副鼻窦的出血或炎症所致。历时 2~3 周发生者是慢性炎症或眼眶假瘤（非新生物性细胞浸润和增生）引起，慢性发病者则为新生物所致。

颈内动脉和海绵窦的动静脉瘤可致伴有杂音的搏动性眼球突出。外伤后发生的可能是由于颈动脉-海绵窦瘘所致，可由眼球听诊得到证实。外伤或感染（特别是面部）可引起海绵窦血栓形成伴单侧眼球突出和发热。单侧高度近视或脑膜瘤可引起单侧眼球突出。

诊断

对原因不明的单侧眼球突出应进行甲状腺功能检查，如甲状腺功能正常或眼球突出是突发的，则应作眼眶 CT 扫描或 MRI 以寻找眶内原因（参见第 8 节）。眼球突出的程度可用眼球突出计测量，如果眼球突出持续发展，眼球的暴露可导致角膜干燥、感染和溃疡形成。

治疗

治疗取决于病因学。治疗动静脉瘤应结扎受累的颈总动脉。甲状腺功能亢进引起的眼球突出可能在甲状腺功能亢进控制后消退，偶有顽固病例需施行眼眶减压手术。当眼球突出时必须保护暴露的角膜。由甲状腺引起的眼球突出常有暴露性角膜炎。全身应用皮质类固醇常有助于控制水肿和假性肿瘤（例如口服泼尼松每日 1mg/kg 共 1 周，然后隔日 1 次，共 5 周，再逐步减到能控制眼球突出的最小剂量）。肿瘤则必须切除。

第93节 泪 器 病

泪 道 狭 窄

鼻泪管狭窄常由先天性异常或感染所致。

病因学、症状和体征

先天性泪道狭窄常在出生后3~12周出现，表现为一眼溢泪，两眼受累者罕见（溢泪是泪液不断的越过睑缘流到面颊部）。先天性泪道狭窄与因滴硝酸银或细菌感染所引起的新生儿结膜炎的不同点是前者起病迟和缺少脓性分泌物。

后天性泪道狭窄伴溢泪是由慢性泪囊感染、严重的或慢性的结膜炎引起的泪道炎性阻塞所致。其他引起阻塞的原因包括鼻中隔偏曲、肥厚性鼻炎、粘液息肉、下鼻甲肥大或残留的先天性泪道狭窄。鼻部和面部骨折亦可引起机械性阻塞。长期的阻塞常导致泪囊感染（泪囊炎一见下文）。压迫泪囊部常可使大量粘液或脓液自泪点反流。

治疗

先天性泪道狭窄在出生后6个月常可自行消解。用指尖按摩方法将泪囊的内容物挤压入鼻泪管，每日2次，可加速解除阻塞。复发感染时则需间歇的滴用抗生素眼药水。如果阻塞不能自行消解则应扩张泪点和探通泪液排出系统。对婴儿施行探通时常需进行短暂的全身麻醉。

对后天泪道狭窄则可滴局部麻醉剂例如0.5%丙氧苯卡因后进行扩张泪点，然后用钝头的泪管细针头将等渗盐水缓慢地冲洗鼻泪系统（在盐水中加1滴荧光素便很容易发现鼻腔阻塞）。如果此法失败，则施行泪道探通或可使其通畅，对不完全阻塞者逐步用增粗的探针探通，再用无菌等渗盐水冲洗，或可成功；完全阻塞者则需手术治疗，从泪囊打通进入鼻腔。

泪 囊 炎

泪囊感染。

泪囊炎常继发于泪道狭窄（见上文）。

症状和体征

急性泪囊炎时有疼痛、泪囊周围红肿、溢泪、结膜炎、睑缘炎、发热和白细胞增多。急性炎症反复发作后可在泪囊部形成红且厚的变硬区。

慢性泪囊炎只有泪囊部轻度肿胀。压迫泪囊部时可有脓液自泪点反流。泪囊可因分泌物的长期贮留而扩张，形成大的粘液囊肿。如有脓肿形成，穿破后可形

成瘻管。

治疗

急性泪囊炎常可用热敷。轻症病例口服头孢力新 500mg, 每 6 小时 1 次; 重症病例静脉注射头孢唑啉 1g, 每 6 小时 1 次。如已形成脓肿则切开引流。当细菌培养出来后, 可改用对其敏感的抗生素全身应用。

慢性泪囊炎可在用 0.5% 丙氧苯卡因或 0.5% 丁卡因进行局部麻醉后用探针扩张鼻泪管。引起鼻泪管阻塞的有关的鼻部或副鼻窦异常也应治疗。如果治疗失败, 可能需要施行鼻泪道插管术、泪囊鼻腔吻合术或泪囊摘除术。

第 94 节 眼 睑 病

眼 睑 水 肿

病因学

变应性者通常引起单眼或双眼明显而多皱的眼睑水肿伴贫血和鳞屑。急性型, 季节性变应性眼睑水肿是由于对空气传播的花粉过敏或直接由手将花粉传至眼睑而过敏所致 (例如在花园劳动后)。慢性变应性反应为接触性过敏, 由局部应用药物 (例如阿托品、新霉素) 或化妆品或金属 (镍) 引起, 而常年变应性眼睑水肿是由于对土壤或动物或尘螨屑过敏所致 (参见第 148 节其他变应性眼病)。

旋毛虫病引起的慢性眼睑水肿常为双侧性, 且很像变应性眼睑水肿, 但在发病初期不一定有发热和其他全身症状。嗜酸粒细胞 $>10\%$ 为其特征。

遗传性血管神经性水肿是因 C1 酯酶抑制物缺乏所致 (参见第 148 节遗传性血管神经性水肿), 亦可引起急性眼睑水肿。

治疗

变应性眼睑水肿只需去除其致敏原因。眼睑冷敷可加速痊愈。如果水肿持续 24 小时以上, 局部可加用皮质类固醇软膏 (例如 0.1% 氟甲龙, 每日 3 次, 不超过 7 d)。遗传性血管神经性水肿和旋毛虫病的治疗则分别在第 148 节和第 161 节中讨论。

睑 缘 炎

睑缘的炎症, 伴有充血、肥厚并常有鳞屑和痂皮或睑缘溃疡。

病因学

溃疡性睑缘炎是睑缘（睫毛由此伸出）的急性细菌感染（通常是葡萄球菌），累及睫毛囊和睑板腺。脂溢性睑缘炎和睑板腺功能障碍（睑板腺炎）是慢性的睑缘炎。

脂溢性睑缘炎常伴有面部和头皮的脂溢性皮炎（参见第 111 节脂溢性皮炎）。继发性的细菌移生常发生在睑缘的鳞屑上。睑板腺功能障碍由异常的睑板腺分泌所致并常伴有红斑痤疮（参见第 116 节红斑痤疮）。

症状和体征

睑缘痒、烧灼感和充血，眼睑水肿，睫毛脱失，如有结膜刺激可伴有流泪和畏光。溃疡性睑缘炎在睫毛囊处有小脓疱，最终破溃形成浅溃疡，去除粘着牢固的痂皮后出现出血面。在睡眠时，眼睑被干燥的分泌物粘着在一起。溃疡性睑缘炎可复发，有时可导致睫毛脱失和眼睑结痂。

脂溢性睑缘炎睑缘有易于去除的油脂性鳞屑。在睑板腺功能障碍，睑板腺口被硬蜡样的堵塞物堵住。许多脂溢性睑缘炎和睑板腺功能障碍病人继发干燥性角膜炎（参见第 96 节）而导致痒、烧灼感和异物感。众多病人有睑腺炎和睑板腺囊肿复发的病史。脂溢性睑缘炎和睑板腺功能障碍者病情加重时会感到烦扰、不适和不雅观，但通常不会引起角膜中央部瘢痕形成和视力减退。

治疗

溃疡性睑缘炎应用抗生素眼膏治疗（例如杆菌肽/多粘菌素 B 或 0.3% 庆大霉素，每日 4 次，共 7~10 日）。应当告诉病人两种慢性睑缘炎都是无痛的、反复发作的和难治的。脂溢性睑缘炎的治疗方针是改善眼睑卫生和每天应用浸蘸婴儿洗发剂稀释液（半杯温水中加 2~3 滴）的棉拭子擦洗脸缘，有时需局部应用抗生素眼膏（杆菌肽/多粘菌素 B 或 10% 磺胺醋酰钠，每日 2 次，共 3 个月）。脂溢性睑缘炎也需注意面部和头皮的情况（参见第 111 节脂溢性皮炎）。睑板腺功能障碍的治疗是使睑板腺分泌趋向正常，例如应用四环素（口服强力霉素 100mg，每日 2 次，再渐递减经 3~4 个月）。热敷可溶解蜡样堵塞物而可使堵塞的分泌物排出和涂覆于眼球表面。

睑 腺 炎

一个或多个 Zeis 腺或 Moll 腺的急性局限性化脓性（通常是葡萄球菌）感染（外睑腺炎），或少见的睑板腺的急性局限性化脓性感染（内睑腺炎）。

睑腺炎常合并睑缘炎或是继发于睑缘炎。经常反复发作。

症状、体征和诊断

外睑腺炎起病时常有痛、红和睑缘压痛，继而有一小而圆兼有触痛的硬结。可以有流泪、畏光和异物感。虽然炎症通常为局限性，但水肿可弥散。在硬结的中央出现一小黄点（脓头），表示有化脓，不久脓肿破溃排出脓液，疼痛遂

消解。

内睑腺炎累及睑板腺且较严重，但甚少见。红、痛、水肿较局限。眼睑的结膜面相当于感染的腺体部位呈一小的隆起或黄色区，此后形成脓肿，在睑结膜面出现脓头，有时脓肿穿破皮肤面。自然破溃者亦少见，常复发。

外睑腺炎位于睫毛根部，表浅且局限。内睑腺炎则在深部，可经结膜面看到。睑腺炎位于下睑近内眦部时则须与急性泪囊炎相鉴别（参见第93节），泪道冲洗通畅可以排除泪囊炎。

治疗

局部应用抗生素常无效。早期全身应用抗生素（例如口服双氯西林或红霉素250mg，每日4次）可抑制化脓，然而由于睑腺炎较小的特性和病程短，故很少需要口服抗生素的。热敷，每次10分钟，每日3次或4次，可加速脓头形成。睑腺炎可自行破溃，然而一旦出现脓头则可用锐利的细而尖的刀片切开排脓以加速其消退。

睑板腺囊肿

常为睑板腺及其周围组织炎症后腺管阻塞造成的慢性肉芽肿性腺体增大。

症状、体征和诊断

睑板腺囊肿起病时有眼睑水肿、肿胀并有刺激症状，和睑腺炎可能不易区别。数日后上述症状消退，眼睑只留下无痛的、缓慢生长的圆形团块，其表面的皮肤能松弛的推动，团块可出现在眼睑睑板上，一般表现为睑结膜下红色或灰色团块。当团块发生在下睑近内眦部时，应排除慢性泪囊炎。

治疗

大多数睑板腺囊肿可在数月后消退。每日热敷3次或4次，每次10~15分钟可促进消退。若6周后仍不消退便有切开和刮除或睑板腺囊肿内应用皮质类固醇（0.05~0.2ml 双醋曲安西龙，25mg/ml）的指征。

睑内翻和睑外翻

睑内翻和睑外翻可因年老或瘢痕形成所致。

睑内翻使睫毛摩擦眼球而引起刺激，可导致角膜溃疡和瘢痕。睑外翻一般是年老而组织松弛的结果，可导致泪液经鼻泪系统引流困难。症状包括充血、刺激和溢泪。上述两种疾病最好施行手术治疗。

肿 瘤

眼睑皮肤可发生良性或恶性新生物。黄色瘤是常见的良性型沉积物，在上睑和下睑皮下有黄白色、脂质扁平斑块。黄色瘤伴有血胆固醇过多。除为美容原因外，否则不需切除。

基底细胞癌常见于睑缘、内眦部和面颊上部。活组织检查可确诊。治疗是手术切除或放射疗法。

其他恶性肿瘤少见，包括鳞状细胞癌或睑板腺癌和数型黑色素瘤。似慢性睑缘炎或慢性睑板腺囊肿的眼睑肿瘤则应作活组织检查，而不应予以长期治疗。

第95节 结 膜 病

结膜衬在眼睑背面（睑结膜或睑板部结膜），伸展于眼球和眼睑之间的空间（穹隆部结膜）并覆盖在巩膜上直至角膜为止（球结膜）。结膜外观随不同的刺激而变化。

病理生理学

结膜血管可扩张（充血）或出血（血液外渗于结膜下称为结膜下出血）。结膜充血的程度和部位可有助于确定病因学。球结膜和睑结膜均弥漫性充血则为典型的结膜炎。虹膜炎和急性青光眼时所见的角膜周围的结膜充血系扩张的、纤细的、直的深层血管所致，这些血管自角膜缘向外呈辐射状伸展1~3mm，而球结膜和睑结膜则无明显充血。累及20%~100%的球结膜的大片深层充血而无睑结膜充血则为典型的巩膜外层炎和巩膜炎。

鉴别“红眼”包括急性结膜炎、急性虹膜炎、急性青光眼和巩膜外层炎以及巩膜炎的要点见表95-1。

球结膜水肿使球结膜透明、浅蓝色和变厚。结膜严重水肿并呈球形常致结膜脱出，这是众所周知的结膜水肿。睑结膜水肿导致细密的突起（乳头），使结膜呈天鹅绒外观。

结膜含有淋巴滤泡，最常见于下睑结膜。这些滤泡增生表现为中心苍白的突起。

结膜还有两种常见的良性新生物：

睑裂斑为球结膜上一隆起的黄白色团块，位于邻近角膜的3点钟和/或9点钟处。睑裂斑可能有碍外观，但他不会向角膜生长，不需切除。

翼状胬肉是球结膜组织呈三角形肉样生长到3点钟和/或9点钟处的角膜上，

在气候炎热、干燥地区较常见。这种肉样结膜增生可伸展跨越而使角膜变形引起散光，从而改变眼的屈光力。有些病例有手术切除的指征，以减少刺激和防止其对视力的影响。

表 95-1 急性“红眼”通常的鉴别诊断

诊断特征	急性结膜炎	急性虹膜炎	急性青光眼	巩膜外层炎/ 巩膜炎
疼痛	烧灼感,但不严重	中度严重,畏光	很严重,伴有恶心和呕吐	巩膜外层炎—刺痛 巩膜炎—严重疼痛
视力	正常	中度减退	显著减退	通常正常
眼压	正常	通常正常或低	升高	正常
流泪或分泌物	粘液性或粘液脓性分泌物	流泪	流泪	流泪
充血	眼球和眼睑的表浅结膜充血	角膜周围充血	角膜周围和巩膜外层充血	大片(20%~100%)球结膜充血
角膜	正常	角膜后面可有透明的沉着物	雾状	正常
前房	正常深度	正常深度	极浅	正常深度
虹膜	正常	暗淡和肿胀	充血和隆起	正常
瞳孔	正常	小,不规则	中等散大,无反应	正常
瞳孔对光反应	正常	极迟钝	极迟钝	正常

急性结膜炎

结膜急性炎症，发生在卫生条件良好的人群中，由病毒、细菌或变应性引起。

可有混合感染和原因不明者。结膜炎也可能与感冒和疹病（特别是麻疹，参见第 265 节）伴同存在。结膜炎也可由风、粉尘、烟和其他类型的空气污染，电弧、太阳灯的强紫外光和积雪反射的刺激引起。角膜或结膜异物的存留、角膜擦伤或溃疡当可在良好的焦点光放大下以及荧光素染色且在钴蓝光照明下检查眼睛后排除之（参见第 90 节）。

表 95-2 列出急性结膜炎的重要症状和体征。每型急性结膜炎的治疗叙述于下。

表 95-2 结膜炎特征的鉴别

病因学	分泌物; 细胞类型	眼睑肿胀	淋巴结累及	痒
细菌性	脓性; 多形核白细胞	中度	无	无
病毒性	清; 单核细胞	轻度	通常累及	无
变应性	清, 粘液样, 丝样; 嗜酸性粒细胞	中度到重度	无	明显

病毒性结膜炎

病毒引起的急性结膜炎症。

腺病毒可引起流行性角膜结膜炎(常为血清型腺病毒 8、19、37 和 5 型)和咽结膜热(常为血清型腺病毒 3、4 和 7 型—参见第 162 节腺病毒)。急性出血性结膜炎的暴发是由肠道病毒 70 型引起的一种少见的结膜炎(参见第 265 节肠道病毒性疾病),曾在非洲和亚洲发生。

症状、体征和诊断

约经 5~12 天的潜伏期后出现症状,包括结膜充血、水样分泌物、眼部刺激和睡醒时上下眼睑粘住。常双眼出现症状,而通常一眼先开始。许多病人曾接触结膜炎者和/或最近患上呼吸道感染者。

球结膜和睑结膜充血。睑结膜出现结膜滤泡。耳前淋巴结肿大和疼痛。

严重的病毒性结膜炎病人可诉有明显畏光和异物感。病人的结膜表面可有纤维蛋白的假膜和炎性细胞和/或病灶性角膜炎症。甚至结膜炎消退后,用裂隙灯检查可见残留的角膜瘢痕形成(0.5~1.0mm)达 2 年或 2 年以上。此角膜瘢痕形成偶可引起视力减退和显著的眩光。

虽然病毒性结膜炎可采用培养方法,但需应用特殊的组织培养设备以使病毒生长。继发性细菌感染极少见。如果出现的任何成分例如脓性分泌物与细菌性结膜炎相一致,则须作细菌培养。可用显微镜检查涂片且用革兰氏染色以辨认细菌和用吉姆萨(Giemsa)染色以确定白细胞反应。

治疗

病毒性结膜炎是高度接触传染的和由飞沫、污染物传播以及由手接种到眼。为避免交叉感染,检查病人后医师必须彻底洗手和消毒所用的器械。嘱咐病人在接触其眼或鼻分泌物后必须彻底洗手、要避免接触感染眼后去接触非感染眼。并要避免合用毛巾和枕头。须去除眼部分泌物且不宜包封患眼。病毒性结膜炎是自限的,轻症病例持续 1 周,重症病例达 3 周。如果结膜炎确定是由病毒引起的,则无需治疗或治疗也是无效的。如果任一临床特征与细菌性结膜炎一致,则病人须局部应用抗生素治疗,例如 10%磺胺醋酰钠眼药水或甲氧苄啶/多粘菌素 B,每日 4 次,共 7~10 日。严重的结膜炎伴有假膜、影响视力的角膜炎症或瘢痕形

成则可能需要局部应用皮质类固醇，然而局部应用皮质类固醇可加重眼部单纯疱疹病毒感染，可能引起角膜溃疡形成甚或穿孔。长期应用皮质类固醇可致青光眼和可能引起白内障，故须由眼科医师启用和监控皮质类固醇的应用。

非淋球菌性细菌性结膜炎

由非淋球菌性细菌性感染引起的急性结膜炎症。

非淋球菌性细菌性结膜炎的通常的原因是金黄色葡萄球菌、肺炎球菌和流感嗜血杆菌。

症状、体征和诊断

病人诉有结膜充血、脓性分泌物、眼部刺激和睡醒时上下眼睑粘住。症状常一眼较重。

球结膜和睑结膜严重充血和水肿。瘀点状结膜下出血、结膜水肿和偶可有耳前淋巴结肿大。

分泌物须作培养，尤其是脓性分泌物者。须用显微镜检查涂片且用革兰氏染色以辨认细菌和用吉姆萨染色以确定白细胞反应。

治疗

细菌引起细菌性结膜炎是接触传染的和由手传播到眼以及由污染物接种到眼。为避免交叉感染，检查病人后医师必须彻底洗手和消毒所用的器械。嘱咐病人在接触其眼或鼻分泌物后必须彻底洗手、要避免接触感染眼后去接触非感染眼、并要避免合用毛巾或枕头。须去除眼部分泌物且不宜包封患眼。细菌性结膜炎常是自限的，不治疗或治疗1~2日则持续3周。如疑为细菌性感染，须用10%磺胺醋酸钠眼药水或甲氧苄啶/多粘菌素B，每日4次，共7~10日。用药2日或3日后若临床进步不显，则表示细菌对药物不敏感、病因或为病毒或为变应性。抗生素治疗可在培养结果和药物敏感试验的结果出来后予以改换。

成人淋球菌性结膜炎

一种少见又严重的化脓性结膜炎，发生在成人，是与淋病者的接触传染，或是淋病生殖系统感染的自身接种。

通常只一眼受累，症状与新生儿淋球菌性结膜炎相似（严重的眼睑水肿，伴有结膜水肿和大量脓性分泌物），但较严重，接触后12~48小时发病。少见的并发症包括角膜溃疡形成、脓肿、穿孔、全眼球炎甚或失明。治疗包括单次量的头孢三嗪1g肌肉注射或口服环丙沙星500mg，每日2次，共5日。患眼亦需涂入500u/g杆菌肽或0.3%庆大霉素眼膏，每2小时1次。性伴侣亦需治疗。因淋病病人常有衣原体的生殖系统感染，故所有未怀孕的病人须单次量口服阿齐霉素1g或口服强力霉素100mg，每日2次，共7日（参见第260节新生儿感染中的新

生儿结膜炎)。

包涵体性结膜炎

(成人包涵体性结膜炎；新生儿包涵体性结膜炎；包涵体性脓漏眼；游泳池性结膜炎)

本病是由沙眼衣原体(血清型D至K)引起的一种急性结膜炎，在新生儿称为新生儿包涵体性结膜炎，在成人称为成人包涵体性结膜炎。

沙眼衣原体(见下文沙眼)可长期存在于子宫颈内而无症状，作为一种新生儿眼炎，新生儿包涵体性结膜炎是新生儿通过被感染的产道所致，发病率为20%~40%。大多数成人包涵体性结膜炎是接触感染的生殖器分泌物所致。通常病人是在两个月前获自新的性伴侣。

症状、体征和诊断

新生儿包涵体性结膜炎通常在出生后5~14天双眼发生剧烈的乳头性结膜炎，眼睑肿胀、结膜水肿和粘液脓性分泌物。

成人包涵体性结膜炎的潜伏期为2~19天。通常其特征为单眼粘液脓性分泌物和显著的滤泡性结膜炎。偶尔上部角膜混浊和血管形成。患侧耳前淋巴结可肿大。

沙眼衣原体可用培养方法来分离。结膜刮片在吉姆萨染色后发现有结膜上皮细胞嗜碱的细胞浆包涵体。免疫荧光法染色技术也可检测结膜刮片中的沙眼衣原体。

治疗

因为至少50%的新生儿包涵体性结膜炎的婴儿亦有鼻咽部感染以及10%的会发生衣原体肺炎，故治疗需全身应用红霉素12.5mg/kg，口服或静脉注射，每日4次，共14日。患儿的母亲及其母的性伴侣亦需治疗。

成人包涵体性结膜炎口服阿齐霉素1g，每日1次，口服强力霉素100mg，每日2次，共1周，或口服红霉素500mg，每日4次，共1周以治疗结膜和伴发的生殖器感染。其性伴侣亦需治疗(参见第164节)。

季节性变应性结膜炎

(枯草热性结膜炎)

变应性引起的一种急性季节性结膜炎，通常由空气传播的花粉所致。

本结膜炎是对特殊抗原引起的I型超敏反应，通常是空气传播的树木、青草或野草的花粉(参见第148节)。

症状、体征和诊断

病人诉有双眼结膜充血、水样分泌物和眼痒。大多数病人亦同时有鼻炎。许

多病人有其他特异反应性疾病, 诸如湿疹和气喘。眼痒常致揉搓眼睑和水肿 (参见第94节)。本病可复发并有季节性, 春季、夏末和初秋症状达高峰。球结膜和睑结膜充血, 但最显著的特征是水肿。球结膜呈透明、浅蓝色和变厚。睑结膜上的乳头使呈天鹅绒状外观。通常有结膜水肿。

通常可根据临床作出诊断。取自上睑或下睑睑结膜的结膜刮片可见有嗜酸粒细胞。

治疗

回避过敏原可减轻症状, 抗原脱敏偶有效。局部非处方用药 (OTC) 抗组胺剂/血管收缩剂 (例如盐酸萘甲唑啉/马来酸抗感明) 对轻症病例有效。如果OTC制剂未能使之充分缓解的话, 局部可单独或联合应用抗组胺剂 (例如 levocabastine)、非类固醇消炎药, 例如酮络酸 (ketorolac) 或肥大细胞抑制剂, 例如洛草氨酸 (lodoxamide)。局部应用皮质类固醇 (例如 0.1% 氟甲龙或 0.12% ~ 1.0% 醋酸泼尼松龙眼药水, 每日3次) 可用于顽固病例。因为局部应用皮质类固醇可加重眼部单纯疱疹病毒感染, 可能引起角膜溃疡形成和穿孔, 或长期应用可致青光眼和可能引起白内障, 故须由眼科医师启用和监控皮质类固醇的应用。

慢性结膜炎

结膜的慢性炎症, 其特征是时重时轻持续数月或数年。

可辨认的致病原因与急性结膜炎相同; 睑外翻、睑内翻、睑缘炎、慢性泪囊炎、衣原体、局部药物的敏感和毒性、长期暴露于刺激物下、眼睑软疣和其他眼睑病变, 诸如恶性病变也为发病的相关因素。

症状和体征

症状与急性结膜炎相似但较轻, 包括结膜充血、有或无分泌物。随着病因的不同, 睑结膜充血可较球结膜充血为重、分泌物可为粘液性或水样。可有痒、刺痛和异物感。

治疗

根据病因进行特效治疗。去除刺激因素。应避免过度用药, 因可产生药物过敏。

沙眼

(颗粒性结膜炎; 埃及眼炎)

本病为沙眼衣原体引起的慢性结膜炎, 其特征是进行性加重和缓解, 有结膜滤泡增生、角膜新生血管形成和结膜、角膜及眼睑瘢痕形成。

流行病学

在北非、中东、印度次大陆和东南亚的贫穷受灾地区, 沙眼仍为地方性疾

病。在美国的印第安人中和美国东南部山区有散发的沙眼病例。沙眼早期传染性最高，其传播是通过眼与眼、手与眼的接触，或眼与眼蝇（eye-seeking flies）或共用污染的物品（例如毛巾、手帕、眼化妆用品）所致。致病的微生物是沙眼衣原体（血清型 A, B, Ba 和 C）并与性病性淋巴肉芽肿及鹦鹉热有关（参见第 160 节和上述的包涵体性结膜炎）。

症状和体征

约经 7 天潜伏期后，逐渐出现结膜充血、眼睑水肿、畏光和流泪，常为双侧性。上睑结膜在 7~10 天后出现小滤泡，3~4 周内小滤泡逐渐增大和增多。此期开始上睑结膜出现炎性乳头和角膜新生血管形成，血管祥从角膜缘侵入角膜上半部。滤泡/乳头肥大和角膜新生血管形成可持续数月至 1 年以上，这取决于对治疗的反应。最终可累及整个角膜，于是视力减退。有时未经治疗角膜新生血管可完全消退，角膜恢复透明，但属罕见。

除非经适当治疗，否则进入瘢痕（瘢痕形成）期。滤泡和乳头逐渐收缩为瘢痕组织所取代，而常引起睑内翻和泪道阻塞。睑内翻进一步的引起角膜瘢痕形成和新生血管形成。常继发细菌性感染，导致瘢痕形成和疾病的迁延。角膜上皮变混浊并增厚，泪液减少。周边角膜浸润处可出现小的角膜溃疡，进一步刺激角膜新生血管形成。痊愈后的结膜光滑呈灰白色，残留角膜混浊的范围和视力减退的程度各异。

诊断

沙眼衣原体可用培养方法来分离。早期，结膜刮片用吉姆萨染色后可发现在结膜上皮细胞内有微小嗜碱的细胞浆包涵体，便可将沙眼与急性结膜炎相区别。成人包涵体性结膜炎也可找到包涵体（见上文），但临床表现与沙眼不同。春季结膜炎的睑结膜型与沙眼的滤泡肥大期相似，但前者有嗜酸粒细胞和乳白色平顶状乳头，且刮片内找不到嗜碱的包涵体。

治疗

对个别的或散发的病例可给予强力霉素 100mg，每日 2 次，共 4 周（对 <8 岁的儿童和对喂奶的妇女或孕妇可用红霉素）。沙眼为高度地方病的地区可应用四环素或红霉素眼膏，每日 2 次，每月连续应用 5 日，共 6 个月。眼睑畸形例如睑内翻应当手术治疗。通常在沙眼为地方病的地区，由于再流行而可再次感染。

常年变应性结膜炎

（特应性结膜炎；特应性角膜结膜炎）

由变应性引起的结膜慢性炎症。

本结膜炎是对特殊抗原引起的 I 型超敏反应，通常是尘螨皮屑或动物皮屑所致（参见第 148 节变应性结膜炎）。

症状、体征和诊断

病人诉有全年双眼结膜充血、粘性分泌物和眼痒。大多数常年变应性结膜炎的病人在某一季节病情加重（见上文季节性变应性结膜炎）。大多数病人亦有其他特应性疾病，诸如湿疹、哮喘或常年变应性鼻炎。球结膜和睑结膜轻度至中度充血，但水肿则中度至重度。球结膜呈透明、浅蓝色和增厚。睑结膜乳头呈天鹅绒状。长期的眼痒导致长期的揉搓眼睑、眼周围色素沉着过度 and 皮炎（参见第94节）。结膜刮片中有嗜酸粒细胞。

较重者，睑结膜有较大的乳头、结膜瘢痕形成、角膜新生血管形成和角膜瘢痕形成以及视力不等程度的丧失。

治疗

常年变应性结膜炎病人的治疗与季节性变应性结膜炎相同（见上文），而更可能需要局部应用皮质类固醇。

春季角膜结膜炎

本病为双侧复发性结膜炎，同时发生角膜上皮改变，原因很可能是变应性，在春、秋季复发。

春季角膜结膜炎以5~20岁男性最常见（参见第148节变应性结膜炎）。

症状和体征

剧痒、流泪、畏光、结膜充血和含有大量嗜酸粒细胞的粘稠分泌物是本病的特征。通常累及上睑结膜，但有些病例累及球结膜。睑结膜型主要在上睑结膜有方形、坚硬、扁平且排列紧密的淡红色或灰色的“鹅卵石样”乳头，未受累的睑结膜呈乳白色。球结膜型（角膜缘型），角膜周围的球结膜变厚并呈灰白色。偶有小范围的角膜上皮脱落，而致疼痛和畏光加剧。在寒冷的月份症状通常消失，且随着患病年份的增加症状可减轻。

治疗

春季角膜结膜炎病人的治疗与季节性变应性结膜炎相同（见上文季节性变应性结膜炎），而更可能需局部应用肥大细胞抑制剂（例如洛草氨酸）或间歇局部应用皮质类固醇。

巩膜外层炎

巩膜外层组织的炎症，有复发倾向。

巩膜外层炎发生于年轻成年人，女性常多于男性。症状通常包括局限性结膜充血、触痛、刺痛、轻度畏光和有些流泪。恰好在球结膜下呈现一鲜红的斑点（单纯性巩膜外层炎）；也可呈现为充血的、水肿的、隆起的小结节（结节性巩膜外层炎）。睑结膜正常。

治疗方案包括不治疗或为美容可局部应用血管收缩剂（例如 tetrahydrozoline

HCl)。局部应用皮质类固醇（例如 1% 醋酸泼尼松龙眼药水，每日 3 次，共 5 日，在 3 周内逐渐减量），或口服非类固醇消炎药（吲哚美辛 SR 75mg，每日 2 次，共 2~3 周），通常可缩短病程。病情常为自限性且极少伴有严重的全身性疾病。

巩 膜 炎

严重的、破坏性的、威胁视力的累及深部巩膜外层和巩膜的炎症。

巩膜炎最常见于 40~60 岁者，女性常多于男性。

症状和体征

病人诉有剧痛（最常见的特征为令人厌烦的深部疼痛）而影响睡眠和食欲。病人亦诉有触痛、畏光、流泪和局限性或广泛的结膜充血。结膜下深部的斑点状充血较之巩膜外层炎者更浅蓝色。病变周围的球结膜及其上覆的球结膜均充血，因仅眼球受累，故睑结膜正常。病变区可为扇形或广泛的（弥漫性巩膜炎）；可为充血的、水肿的、隆起的小结节（结节性巩膜炎）；或可为一无血管区（坏死性巩膜炎）。14% 的巩膜炎病人在 1 年内视力显著减退。坏死性巩膜炎的严重病例可致眼球穿破，结果甚至丧失眼睛。20% 的弥漫性或结节性巩膜炎和 50% 的坏死性巩膜炎可伴有结缔组织疾病。当坏死性巩膜炎伴有类风湿性关节炎时，则 10 年内的死亡率达 50%（最常由于心肌梗死所致），而细胞毒素免疫抑制法可大大的减少死亡率。

治疗

起始治疗是全身应用皮质类固醇（例如泼尼松每日 1mg/kg）。如果巩膜炎对全身应用皮质类固醇治疗无反应或病人为坏死性巩膜炎和类风湿性关节炎时，则需用全身免疫抑制剂，诸如环磷酰胺或硫唑嘌呤。采用这种治疗时需密切监视造血系统、肾脏和其他器官的功能，并应在使用这些药物有经验的专家合作下进行。

瘢痕性类天疱疮

（眼瘢痕性类天疱疮；良性粘膜类天疱疮）

结膜慢性、双侧性、进行性瘢痕形成和皱缩伴角膜混浊。

瘢痕性类天疱疮为一自身免疫疾病，由于抗结膜基底膜抗体的结合导致炎症。

症状和体征

通常开始时似慢性结膜炎，进展为睑球粘连（睑结膜与眼球间的瘢痕粘连）、倒睫（睫毛向内）、干燥性角膜炎、角膜新生血管形成和混浊及角化、结膜皱缩

和角化，甚或失明。累及口腔粘膜时，常有溃疡和瘢痕形成，但累及皮肤时的瘢痕大泡和红斑的特征是不常见的。

治疗

泪液代用品和冷冻或电解倒睫可使病人舒适和减少眼感染的危险。对进行性瘢痕形成或角膜混浊需用全身免疫抑制法，可用氨苯砒或环磷酰胺。这种治疗需监视造血系统、肾脏和其他器官的功能，并应在使用这些药物有经验的专家合作下进行。

第96节 角 膜 病

浅层点状角膜炎

一眼或两眼角膜表面有散在细小的点状上皮脱落或损伤

病因学、症状和体征

浅层点状角膜炎无特殊所见。常由病毒性结膜炎、睑缘炎、干燥性角膜炎、沙眼、暴露于紫外线后（例如焊接弧、太阳灯）、接触镜戴用过久、全身性药物（例如阿糖腺苷）和局部药物或防腐剂的毒性所致。症状包括畏光、异物感、流泪、结膜充血和视力减退。病毒性结膜炎者可有耳前淋巴结肿大。暴露在紫外线下引起的角膜炎要到数小时后才出现症状，并持续24~48小时。很少引起永久性的视力减退，与病因无关。

治疗

腺病毒病毒性结膜炎（病毒性结膜炎的最普遍型）引起的浅层点状角膜炎约于3周内自行消散。睑缘炎（参见第94节）、沙眼（参见第95节）和干燥性角膜炎需特定的治疗。暴露于紫外线后所致者，可用作用短暂的睫状肌麻痹剂、抗生素眼膏和包封患眼24小时。戴用接触镜过久引起的，可用抗生素眼膏（例如0.3%妥布霉素，每日3次）治疗，但不要包封患眼，因严重感染的发病率高。这些病人次日需复诊。如果浅层点状角膜炎由局部药物或防腐剂引起的，则须停用这些药物或防腐剂。

角 膜 溃 瘍

由细菌、真菌、病毒或棘阿米巴侵袭所致的角膜组织局部坏死。

病因学

细菌性角膜溃疡最常由葡萄球菌、假单胞菌属或肺炎球菌引起。细菌的侵入

并感染常见于睡眠时戴用接触镜、接触镜消毒不彻底、角膜外伤或角膜异物后。角膜溃疡也可为单纯疱疹性角膜炎、神经营养性角膜炎、慢性睑缘炎、结膜炎（特别是细菌性，例如淋病）、沙眼、大泡性角膜病变和瘢痕性类天疱疮的并发症。角膜溃疡亦可能是继发于维生素 A 缺乏或蛋白质营养不良导致角膜营养障碍的结果。角膜溃疡也可由眼睑异常例如睑内翻、倒睫和眼睑闭合不全（例如兔眼、Bell 麻痹、外伤后眼睑缺损、眼球突出）引起角膜暴露所致。

症状和体征

疼痛、异物感、畏光和流泪，但最初可能很轻微。角膜溃疡开始时为黯淡、灰色、边界清楚的表浅混浊，以后因坏死和化脓而形成凹陷的溃疡，其上覆的角膜上皮缺损，荧光素染色染成绿色（染色法参见第 90 节）。常有明显的角膜周围充血，病程长者血管可自角膜缘长入角膜（角膜新生血管形成）。溃疡可向周围扩展或穿透到深部，前房可出现脓液（前房积脓）。

单纯疱疹性角膜炎可出现溃疡但无广泛的浸润（见下文）。真菌性角膜溃疡较细菌性角膜溃疡慢性，有深厚的浸润，在其外围偶有散在的岛屿状浸润（卫星病灶）。由棘阿米巴引起的角膜溃疡剧痛，可出现短暂的角膜上皮缺损，继而形成多样的角膜基质浸润，后期形成大的环形浸润。

并发症和治疗

角膜溃疡越深，症状和并发症越严重。角膜溃疡愈合时形成角膜瘢痕，导致角膜混浊，从而使视力减退。角膜溃疡无论治与不治均有可能发生虹膜炎、虹膜睫状体炎、角膜穿孔伴虹膜脱出、前房积脓、全眼球炎、甚至摧毁眼球等并发症。由真菌引起的角膜溃疡虽然无痛但病情严重。铜绿假单胞菌引起的角膜溃疡特别凶猛。单纯疱疹性角膜炎所致的角膜溃疡特别难治。角膜溃疡应紧急并需由眼科医师治疗。

单纯疱疹性角膜炎

（单纯疱疹性角膜结膜炎）

角膜的单纯疱疹病毒感染有一系列的临床表现，常导致反复的角膜炎症、血管形成、瘢痕形成和视力减退。

症状和体征

初发（原发）感染通常为一无症状性的自限性结膜炎，可伴有水泡性睑缘炎。复发时（继发）通常呈上皮性角膜炎（亦称树枝状角膜炎），其特征为角膜上皮呈树枝状病变，与树叶的叶脉相似，末端呈球形。早期症状为异物感、流泪、畏光和结膜充血，随着反复复发，角膜知觉减退或消失，结果可能引起角膜溃疡和永久性角膜瘢痕形成。盘状角膜炎累及角膜基质，是角膜深层的盘状局限性水肿和混浊，伴有虹膜炎，常在上皮性角膜炎后发生。盘状角膜炎可能代表机

体对病毒的免疫反应。不是由反复的单纯疱疹病毒引起的不愈合或愈合极慢的上皮性缺损，被称为无痛性溃疡。

治疗

局部治疗（例如1%氟苷眼药水，每日9次或3%阿糖腺苷眼膏，每日5次）往往有效。偶需口服阿昔洛韦400mg，每日5次。如果树枝状病灶周围的上皮疏松和水肿，则在开始应用药物治疗前用棉签尖端轻拭作清创术可加速愈合。上皮性角膜炎局部禁用皮质类固醇，但后期当角膜基质（盘状角膜炎）或葡萄膜被累及时，合并应用皮质类固醇与抗病毒药可能有效。伴有葡萄膜炎的病例，1%阿托品滴眼是有益的。1周后尚未痊愈的病例和累及角膜基质或葡萄膜的病例皆应请眼科医师治疗。

眼带状疱疹

（眼带状疱疹病毒；眼水痘—带状疱疹病毒）

水痘—带状疱疹病毒感染累及眼。

（参见第162节疱疹病毒感染中的带状疱疹）

1/2~3/4的由水痘-带状疱疹病毒引起的额部皮炎的病例可累及眼球。当鼻尖有病变时则表示鼻睫神经被累及，则3/4的病例累及眼球。如果鼻尖无病变，则1/3的病例累及眼球。

症状和体征

急性者有明显的眼睑水肿，结膜、巩膜外层和角膜周围充血，角膜水肿，上皮性和基质性角膜炎、葡萄膜炎，青光眼和疼痛。角膜炎伴有葡萄膜炎者则病情严重，随之瘢痕形成。常见青光眼，白内障，慢性或复发性葡萄膜炎和角膜瘢痕形成、新生血管形成、知觉减退，威胁视力，可治疗的晚期后遗症。

治疗

早期治疗是口服 valacyclovir 1g，每日3次，或口服阿昔洛韦800mg，每日5次，或口服 famciclovir 500mg，每日3次，共7日以减少眼并发症。与单纯疱疹病毒感染不同，眼带状疱疹时的角膜炎或葡萄膜炎便有应用皮质类固醇的指征，而不并用局部抗病毒药。通常局部治疗便可（例如0.1%地塞米松，起始时每2小时1次）。瞳孔应保持散大，可滴用1%阿托品或0.25%东莨菪碱，每次1滴，每日3次。同时必须监视眼压。

60岁以上的病人如果全身情况良好，短期大剂量口服皮质类固醇（例如泼尼松60mg/d，共7日，然后改用45mg，共7日，再改用30mg，共7日）可防止严重的疱疹后神经痛。

干燥性角膜结膜炎

(干燥性角膜炎)

泪液容量不足(泪液缺乏性干燥性角膜结膜炎)或因泪液质量不佳而致加速泪液蒸发以致泪液过度丧失(蒸发性干燥性角膜结膜炎)引起慢性、双眼结膜和角膜干燥。

症状和体征

病人诉有痒、烧灼感、畏光、砂粒感、牵拉感、眼后部压迫感或异物感。有些病人注意到在严重刺激后有大量泪液。长时间应用目力诸如阅读、电脑操作、驾驶或看电视可加重症状。特殊的局部环境亦可加重症状,诸如烟尘区和干燥的环境,例如在飞机上、在超级市场、湿度低的日子以及在使用空调(特别在车内)、电扇或取暖器处。某些全身性药物也可加重症状,包括异维甲酸(isotretinoin)、安定药、利尿药、抗高血压药、口服避孕药和所有抗胆碱能药(包括抗组胺药和许多胃肠道药物)。凉快、下雨、或雾天或在其他湿度高的环境例如阵雨均可改善症状。虽然干燥性角膜结膜炎极少降低视力,但有时仍诉眼甚刺痛以致难以用眼。

诊断

干燥性角膜结膜炎有两型。结膜充血,角膜上皮(浅层点状角膜炎)和/或结膜上皮有散在的、纤细的点状脱落,病变区主要在上下眼睑之间(眼睑内或暴露区),可被荧光素染色。病人眨眼次数增多,然而也有少数病人由于眼干燥而使眨眼次数减少。

泪液缺乏性干燥性角膜结膜炎者,结膜可出现干燥、失去光泽并有很多皱褶。此型干燥性角膜结膜炎是最普遍的一种孤立的、特发的病变,在绝经的妇女更为多见。较少见于可引起泪管瘢痕形成的一些其他病变,例如瘢痕性类天疱疮;也可继发于Stevens-Johnson综合征或沙眼;或为泪腺受损或泪腺功能异常的结果,例如移植排斥-宿主病(graft-versus-host disease)、放疗后或家族性自主神经机能异常。

Schirmer试验不用局部麻醉,将标准的滤纸条放置在下睑中、外1/3交界处,如果连续2次在5分钟后滤纸条只湿润 $\leq 5\text{mm}$ 时便可确诊为泪液缺乏性干眼症。极少见的,严重的、进行的、慢性干燥可引起眼表面角化或角膜上皮脱落而导致瘢痕形成、血管形成、感染、溃疡形成甚或穿孔。这些严重病例的视力常显著减退。

蒸发性干燥性角膜结膜炎也可在睑缘出现大量泡沫状泪液。本病常伴有睑缘炎和红斑痤疮(参见第116节)。此型干眼症可十分干燥而致角膜上皮脱落或视力减退者则极少见。Schirmer试验结果通常是正常的。滴入小量的高浓度荧光素

可见到泪膜，可揭示完整泪膜的破损率加快（泪膜破裂试验）。

Sjögren 综合征（参见第 50 节）病人患有泪液缺乏性角膜结膜炎和口腔干燥。此综合征的发生可为孤立现象（原发性 Sjögren 综合征）或伴有全身性结缔组织病例如类风湿性关节炎或系统性红斑狼疮（继发性 Sjögren 综合征）。可应用血清学和唇涎腺活组织检查以作出诊断。患有原发性和继发性 Sjögren 综合征者发生非霍奇金淋巴瘤为正常率的 40 倍，故医师必须仔细随访。

治疗

经常使用人工泪液对两型干燥性角膜结膜炎均有益。应用较粘性的人工泪液可使其覆盖眼表面时间较长，对蒸发性干燥性角膜结膜炎尤为有益。当病人有夜间闭眼者和/或早醒时有刺痛者，睡前涂以人工泪液软膏则特别有效。大多数病人的一生可用这种辅助疗法适当治疗。避开干燥干旱环境和使用湿润器常有帮助的。对难治病例可能需要封闭鼻泪点。严重病例施行部分睑缘缝合术则可减少泪液蒸发而可减少泪液丧失。

蒸发性干燥性角膜结膜炎的病人往往可因治疗伴随的睑缘炎而受益，包括热敷、睑缘擦净或口服四环素（参见第 94 节）。

泡性角膜结膜炎

（泡性结膜炎）

本病为一角膜结膜炎，通常发生于儿童，特征为角膜或结膜分散的炎性结节（小泡），是不明原因的抗原引起的过敏反应。

葡萄球菌过度生长伴有脂溢性睑缘炎、全身性结核的细菌蛋白质都曾被认为是抗原。本病在美国少见。

小泡表现为灰黄色小结节，位于角膜缘、角膜或球结膜上，持续数天到 1~2 周。在球结膜上的小泡可破溃，但愈后不留瘢痕。当累及角膜时，严重的流泪、畏光、疼痛和异物感显著。常复发，特别有继发感染时，可导致角膜混浊和新生血管形成以及视力减退。

局部应用皮质类固醇-抗生素治疗有效。治疗原发的脂溢性睑缘炎可减少复发率。

基质性角膜炎

（实质性角膜炎）

本病为角膜深层的慢性非溃疡性浸润，常伴有葡萄膜炎。

基质性角膜炎在美国罕见。大多数病例发生在儿童，是先天梅毒的晚期并发症（参见第 260 节），最终可累及双眼。相似的但不显著的双侧角膜炎见于 Co-

gan 综合征 (参见第 50 节)、Lyme 病 (参见第 157 节) 和 Epstein-Barr 病毒感染 (参见第 265 节)。在成人, 后天性梅毒或结核可引起单侧基质性角膜炎, 但罕见。

常见的症状是畏光、疼痛、流泪和视力逐渐减退。病变始于角膜深层, 不久整个角膜发展成毛玻璃状, 使虹膜组织变得模糊不清。新生血管自角膜缘长入, 形成橘红色区 (“鲑色斑”)。常伴发虹膜炎、虹膜睫状体炎和脉络膜炎。通常在 1~2 个月后炎症和新生血管开始消退, 可残留部分角膜混浊, 而使视力减退, 即使角膜完全恢复清晰时亦然。应请眼科医师会诊进行治疗。

周边溃疡性角膜炎

(边缘角质层分离; 周边类风湿性溃疡)

周边角膜炎症和溃疡形成常与活动性血管胶原病有关。

病人常主诉视力下降、畏光及异物感。在角膜边缘有一因白细胞浸润及溃疡而形成的混浊区, 该混浊区可被荧光素绿染 (参见第 90 节方法)。感染病因如细菌、真菌和单纯疱疹病毒必须通过培养角膜和睑缘内容物才能排除。周边溃疡性角膜炎常与活动性和/或长期血管胶原病有关, 例如类风湿性关节炎、Wegener 肉芽肿及复发性多软骨炎。因类风湿性关节炎而发生周边溃疡性角膜炎的病人 10 年内的死亡率高达约 40% (大多由心肌梗死所致), 而全身应用细胞毒素免疫抑制法, 则 10 年内的死亡率可减少至约为 8%。治疗应由眼科医师施行。

角膜软化症

(干燥性角膜炎; 眼干燥症)

本病伴有维生素 A 缺乏和蛋白质-卡路里营养不良, 其特征为角膜混浊、干燥并剥脱。

常见角膜溃疡合并继发感染。泪腺和结膜也被累及, 因泪液缺乏而引起眼的极度干燥, 在球结膜上有泡沫状的 Bitot 斑。可伴有夜盲。更详细的论述包括特殊治疗可参见第 3 节维生素 A 缺乏。

圆锥角膜

本病为慢性进行性角膜扩张, 常为双侧性, 10~20 岁发病。

角膜呈圆锥状而引起眼屈光力的严重改变, 因此需要经常更换眼镜。接触镜可较好的矫正视力, 当用眼镜矫正不满意时应试配接触镜。如果接触镜矫正视力不满意、不能耐受接触镜或有角膜瘢痕时则可能需要施行角膜移植术。

大泡性角膜病变

本病为角膜水肿引起，是角膜内皮功能衰竭的结果。

大泡性角膜病变偶尔发生在眼内手术（例如白内障手术）伤及角膜内皮后，是手术时角膜内皮损伤或是由于人工晶体植入时设计差或人工晶体位置不正而引起手术后角膜内皮继续损伤。Fuchs 营养不良者，双侧进行性角膜内皮丧失，最后在 60~70 岁时引起大泡性角膜病变。

角膜表面形成角膜上皮内充满液体的大泡，导致视力减退。其中有些大泡破裂，便引起异物感。细菌可侵入大泡破裂处，引起角膜溃疡。检查时可看到大泡和肿胀的角膜基质。

治疗包括应用脱水剂（例如高渗盐水），偶可应用降眼压剂、软性接触镜和角膜移植术，而这一切须由眼科医师施行。

角膜移植术

（角膜移植片；穿透性角膜移植术）

一种外科手术法除去角膜病变部而代之以一大小、形状相同的健康的供体角膜。

适应证

施行角膜移植术的若干原因如下述：

光学性 改善角膜光学质量以增进视力，例如取代因角膜基质营养不良所致的不透明/有瘢痕的角膜、或因圆锥角膜造成不规则散光的角膜。

重建性 重建解剖学的角膜以保留眼睛，例如取代穿孔的角膜。

治疗性 治疗对医疗处理无反应的疾病以保留眼睛，例如作为一种疗法用于严重的、无法控制的真菌性角膜溃疡，或为减轻疼痛，例如大泡性角膜病变时大泡反复破裂，而用以缓解严重的异物感。

最常见适应证依次为大泡性角膜病变（人工晶体的、Fuchs 内皮营养不良、无晶状体的）、圆锥角膜、再移植、角膜炎/角膜炎后（病毒性、细菌性、真菌性、棘阿米巴、穿孔）以及角膜基质营养不良。

供体组织的选择

对大多数角膜移植术来说组织配型不常规施行或不需。供体角膜组织有下列情况者则不能用于移植术：死因不明、Creutzfeldt-Jakob 病、亚急性硬化性流行性脑膜炎、进行性多灶性脑白质炎、先天性风疹、活动性脑膜炎、活动性败血症、活动性心内膜炎、活动性梅毒、病毒性肝炎或血清反应阳性、狂犬病、人类免疫缺陷病毒（HIV）血清反应阳性或 HIV 感染高度危险、白血病、活动性播

散性淋巴瘤、原先眼前节手术的或眼前节病以及大多数眼内恶性肿瘤。供体血液需检查 HIV-1、HIV-2、乙型肝炎和丙型肝炎。供体组织血清学阳性的不能使用。

手术技术

角膜移植术可用全身或局部麻醉加静脉注射镇静剂。从供体角膜上准备移植用的组织，手术医师用环钻从供体角膜中央部钻取一角膜片。制作受体植床以备接纳供体角膜片，手术医师用环钻和剪刀除去宿主角膜中央部的 60%~80%。用环钻钻取的供体角膜片稍大于受体植床，然后缝入适当位置。

手术后处理

术后局部应用抗生素数周，并局部应用皮质类固醇数月。有些病人在术后早期用调整缝线或选择性地拆除缝线可减少角膜散光。由于屈光改变、创口缓慢愈合和/或角膜散光，故最佳视力的获得需长达 1 年之久。许多病人可戴用硬性接触镜覆盖于角膜移植处而能较早的获得较好的视力。角膜移植术后为保护眼睛避免意外受伤，病人可戴用眼罩、眼镜或太阳眼镜。此外要劝告病人避免过分弯腰、举重物、过度劳累或 Valsalva 手法。

并发症

并发症包括感染（眼内感染和角膜感染）、眼内出血、创口渗漏、青光眼、移植片排斥、移植失败、高度屈光不正（特别是散光和/或近视）和疾病复发，即角膜基质营养不良。

移植片排斥常见。病人主诉视力减退、光敏感、眼痛和眼充血。移植片排斥可局部应用皮质类固醇治疗（例如 1% 醋酸泼尼松龙，每小时 1 次），并常辅以眼周注射（例如甲基泼尼松龙 40mg）。如果移植片排斥严重或移植片功能尚勉强可以，可加用皮质类固醇口服（例如泼尼松每日 1mg/kg）和偶尔静脉注射（例如丁二酸钠甲基泼尼松龙 3~5mg/kg 1 次）。在大多数非高危险率移植片，移植片排斥的发生是容易逆转的，移植片功能可充分恢复。如果移植片排斥非常严重或长期或多次发作移植片排斥后，则移植失败。再移植是可以的，但远期预后是不透明的再移植片较原先移植者为低。

预后

角膜移植预后是否透明和有功能则视诊断而不同。圆锥角膜、角膜瘢痕、早期大泡性角膜病变或角膜基质营养不良的远期角膜移植成功的机会 >90%；大泡性角膜病变或不活动性病毒性角膜炎者为 80%~90%；活动性角膜感染者为 50%；而化学伤或辐射伤者则为 0~50%。

角膜移植术的高成功率一般由多种因素决定，包括角膜无血管以及前房有静脉引流但无淋巴引流。这些情况促进低区带耐受性和一活动过程，称之为“前房相关免疫偏离”，在此情况下对眼内淋巴细胞和对移植的眼内抗原的迟发型过敏均有抑制作用。另一重要因素是治疗移植片排斥的免疫抑制剂的效果。

第97节 白 内 障

本病为晶状体发育性或变性性混浊。

(先天性白内障参见第261节先天性眼缺陷)

青年性或成年性白内障可能是由于年龄增加,暴露于X线、红外线热量的辐射,全身性疾病(例如糖尿病),葡萄膜炎或全身用药(例如皮质类固醇),或可能为长期暴露于紫外线引起。

症状和体征

青年性或成年性白内障的主要症状是进行性、无痛性视力减退。视力减退的程度取决于混浊的部位和范围。当混浊在晶状体核的中央(核性白内障),则早期便产生近视,以致原有老视的病人发现又能不戴老视镜进行阅读(第二视力)。罕见者,晶状体膨胀时发生继发性青光眼和疼痛。

晶状体后囊膜下混浊(后囊膜下白内障)视力受影响的程度和混浊程度不成比例,因为混浊位于所观察物体发出的光线的交叉点上,这种白内障在明亮的光线下特别令人烦恼。

诊断

中年或老年时出现的视力逐渐减退是青光眼也是白内障的特征。散大瞳孔作检眼镜检查前必须先排除高眼压和浅前房。

进展充分的白内障晶状体呈灰白色或棕黄色混浊。在瞳孔散大下将检眼镜置于约距眼30cm处进行检查(参见第90节),通常可发现淡薄的混浊,小的白内障在红色反光下呈现醒目的暗黑色缺损区,大的白内障可使红色反光消失。裂隙灯检查对白内障的性质、部位和混浊程度可提供较多的详情。

治疗

在白内障发展阶段,常常验光和更换眼镜有助于维持视力。长期散大瞳孔(2.5%去氧肾上腺素)偶可对小的晶状体混浊有所帮助。许多眼科医师建议在阳光下戴用防紫外线眼镜或太阳眼镜。

手术 通常白内障手术的适应证包括最高的矫正视力为 $\leq 20/50$ (6/15)和主觉视力减退而妨碍必要或意欲进行的活动(例如驾驶、阅读和其他职业活动)。因眩光而丧失劳动力者也为手术适应证,往往是有后囊膜下白内障。不常见的适应证包括晶状体诱发性疾病(例如晶状体溶解性青光眼、晶状体抗原性葡萄膜炎)或需能见到眼底以便处理的疾病,诸如糖尿病性视网膜病变或青光眼。

白内障摘出术通常用局部麻醉和静脉注射镇静剂。有三种摘出技术:白内障囊内摘出术,系摘除整个白内障(现很少施行);白内障囊外摘出术,系先娩出整个中央的硬核,然后再反复吸除软的皮质小片;白内障超声乳化术系用超声在眼内粉碎中央的硬核,然后再反复吸除软的皮质小片。白内障超声乳化术的切口

最小，使能最快的愈合。

几乎总是以塑料或硅胶人工晶体植入眼内以替代晶状体摘出后丧失的光学聚焦力。人工晶体植入可放置于虹膜前（前房型人工晶体）、可贴附于虹膜和在瞳孔内（虹膜平面人工晶体）或可放置于虹膜后（后房型人工晶体。在美国虹膜平面人工晶体现已很少应用，因为许多设计与术后并发症的高出现率有关。后房型人工晶体是最常放置的。

在大多数病例，病人术后按逐渐减量的程序局部应用抗生素和局部应用皮质类固醇治疗达4周。病人睡时常需戴用眼罩和避免 Valsalva 手法、举重物、向前弯腰过度和揉擦眼睛。白内障术后并发症包括视网膜脱离、囊样黄斑变性、大泡性角膜病变、脉络膜出血（手术时出血位于视网膜下引起眼内容经切口逐出）、眼内炎（眼内感染）、后囊膜混浊（能用激光治疗）和青光眼。

当排除了原先患有弱视、黄斑变性或青光眼，则95%的手术眼的视力可达20/40（6/12）或更好。如果不植入人工晶体，则需戴用接触镜或厚的眼镜以矫正屈光不正（远视和老视）。

第98节 葡萄膜炎

为葡萄膜（虹膜、睫状体和脉络膜）任一部分的炎症。

葡萄膜由虹膜、睫状体和脉络膜组成。其上覆的视网膜的炎症称为视网膜炎、或视神经的炎症称为视神经炎，可伴发或不伴发葡萄膜炎。

葡萄膜炎常按解剖划分为前葡萄膜炎、中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎及弥漫性葡萄膜炎。前葡萄膜炎主要局限于眼前节，包括虹膜炎和虹膜睫状体炎。中间葡萄膜炎亦称周边葡萄膜炎，他位于葡萄膜的中部，在睫状体和平坦部区紧靠虹膜后面和晶状体，故自此以后交替的称之为“睫状体炎”和“平坦部炎”。后葡萄膜炎意味着许多型的视网膜炎、脉络膜炎或视神经炎的任一种。弥漫性葡萄膜炎意指炎症累及葡萄膜的所有部分，包括前部、中间和后部的结构。

症状和体征

葡萄膜炎的症状和体征难以捉摸，主要根据炎症的部位和严重与否而不同。

前葡萄膜炎典型的症状有疼痛、充血、畏光和视力减退。前葡萄膜炎的体征包括瞳孔缩小和邻近角膜的结膜充血，即所谓角膜缘周围充血。生物显微镜（裂隙灯）所见包括房水内细胞和闪辉以及角膜后沉着物，后者为细胞群和蛋白质物质粘附于角膜内皮。

中间葡萄膜炎典型的症状是不痛和有飘浮物以及视力减退。中间葡萄膜炎的体征包括玻璃体有细胞和在平坦部尤其在下方常见到细胞凝聚物。中间葡萄膜炎

用间接检眼镜检查最易识别。特发性中间葡萄膜炎称为平坦部炎，甚常见，将论述于下。

后葡萄膜炎可有各种各样的症状，但与中间葡萄膜炎一样最常引起飘浮物和视力减退。体征包括玻璃体内有细胞、视网膜和/或脉络膜下有白色或黄白色病变、渗出性视网膜脱离、视网膜血管炎和视神经水肿。

弥漫性葡萄膜炎可出现上述任何或全部的症状和体征。

并发症

葡萄膜炎的眼部并发症可引起极度和不可逆的视力减退，特别是当未诊断出或治疗不当时。最常见的并发症有白内障，青光眼，视网膜脱离，视网膜、视神经或虹膜的新生血管形成，以及囊样黄斑水肿，这是葡萄膜炎引起视力减退最常见的原因。故病人疑有葡萄膜炎时必须立即进行全面的眼科检查。

伴葡萄膜炎的综合征

在本书的其他章节中已较充分的讨论了引起葡萄膜炎常见的全身性疾病。虽然在下文中简短的论述较常用的治疗，但仍应由有经验的眼科医师治疗这种疾病。

关节强直性脊椎炎是前葡萄膜炎常见的原因，常引起眼痛、红、畏光和视力减退，通常为一眼发病。男性往往多于女性。与 HLA-B27 以及与其他 HLA-B27-相关疾病有关，包括牛皮癣关节炎、炎性肠病和 Reiter 综合征，后者是包括结膜炎/葡萄膜炎、关节炎和尿道炎的三联症。炎症发作时需局部应用皮质类固醇和睫状肌麻痹剂。

青年类风湿性关节炎，特别是少关节者，特征是引起双侧慢性虹膜睫状体炎。但不像大多数的前葡萄膜炎那样，青年类风湿性关节炎引起的其特点是不引起疼痛、畏光和结膜充血，故曾称之为白色虹膜炎。本病往往女孩多于男孩，且在两种性别，80%以上为阳性抗核抗体滴度。炎症加重时需局部应用皮质类固醇和睫状肌麻痹剂。

Behçet 综合征在美国罕见，但在中东和远东则为葡萄膜炎较常见的原因。且已证明在大多数人群中本病与 HLA-B5 和 HLA-B51 相当密切。典型的眼部所见包括伴有前房积脓的严重的前葡萄膜炎、视网膜血管炎和视神经炎。临床过程通常严重，且多次复发。诊断需要观察伴有的临床表现，诸如口疮性溃疡或生殖器溃疡、皮炎包括结节性红斑、血栓性静脉炎、或附睾炎。口疮小溃疡可作活组织检查以证明闭塞性血管炎。局部和全身应用皮质类固醇以及并用睫状肌麻痹剂可减轻眼内炎症。但大多数病人最后需加用强力的免疫抑制剂诸如环孢菌素或苯丁酸氮芥，二者可控制炎症并可避免长期应用皮质类固醇治疗引起的严重并发症。

平坦部炎是指特发性中间葡萄膜炎，是中间葡萄膜炎最常见的一型。症状和

体征以及飘浮物已在上文中间葡萄膜炎中述及。飘浮物是由于细胞在玻璃体内或由于黄斑中心四周围的视网膜血管渗漏的液体所致，后者称为囊样黄斑水肿。渗出物和浓缩的玻璃体在平坦部区可呈典型的雪堤样外观。常用的治疗为局部应用皮质类固醇，但特别严重的或慢性病例可能需要冷冻疗法或玻璃体切割术。

弓形体病是引起有免疫力病人视网膜炎最常见的原因。大多数病人是先天性传播，但亦可为后天性者，特别是病人接触猫、生的或煮烧不够的肉类的影晌。飘浮物和视力减退可能是由于细胞在玻璃体内，或由于视网膜病变或瘢痕。可同时累及眼前节而伴有疼痛、红和畏光。化验室检查包括应用酶联免疫吸附法或免疫荧光法测定抗弓形体属抗体、IgG 和 IgM 滴度。对患有危及视觉结构例如视神经和黄斑的后部病变的病人以及免疫受损的病人则需进行治疗。常用多种药物治疗，包括乙胺嘧啶、磺胺类、克林霉素，并选择性应用皮质类固醇（未同时应用抗生素者则不能应用）。

巨细胞病毒是引起免疫受损病人视网膜炎最常见的原因，累及 25% ~ 40% 的艾滋病病人，典型者，T-淋巴细胞计数 < 50 细胞/ μl 。先天性感染甚罕见但可发生。诊断主要依靠临床上直接或间接眼底检查法所见。在免疫受损的人群中有限度的进行血清学测试已证明阳性抗体滴度相当普遍。应用适当的抗病毒剂治疗为一临床研究迅速开展的领域，虽然更昔洛韦、磷甲酸和 Cidofovir 已普遍应用，但令人遗憾的是这些药物不是杀病毒剂。照例总是再活化，故应常规应用长期或维持疗法。

疱疹病毒族其他成员，特别是带状疱疹病毒和单纯疱疹病毒亦可引起眼内炎症。前葡萄膜炎更为常见并常伴有或随之发生皮炎和角膜炎症或巩膜炎症，这分别指角膜炎和巩膜炎。很少见的是带状疱疹病毒和单纯疱疹病毒引起一迅速进展的急性视网膜坏死，并常伴有稠密的玻璃体炎。1/3 的病例发展为双侧性以及 3/4 的病例导致视网膜脱离。艾滋病、带状疱疹和单纯疱疹视网膜感染的病人可出现甚轻的玻璃体炎。玻璃体活组织检查作培养和聚合酶链反应分析可有助于辨认疱疹病毒。治疗包括静脉注射阿昔洛韦和静脉注射以及玻璃体内注射更昔洛韦或磷甲酸。

弓蛔虫病是幼年时视网膜炎最常见的原因之一。食入犬弓蛔虫后感染随之发生，犬弓蛔虫最常见于幼犬的粪中。葡萄膜炎很少见于全身内脏有游走性蛔虫者，但其特点是只有一些蛔虫的轻度全身感染的病例却发生葡萄膜炎。由弓蛔虫病引起的典型的三型葡萄膜炎均曾见到：邻近或累及视神经或黄斑的后极部肉芽肿；累及平坦部引起中间葡萄膜炎的眼底周边部肉芽肿；严重的弥漫性眼内炎症称为眼内炎。化验室检查须包括抗弓蛔虫属抗体、IgG 和 IgM 滴度。治疗限于局部和全身应用皮质类固醇。抗蠕虫药不推荐应用。

鸟枪弹样脉络膜视网膜病变为一病因不明的慢性、双侧性中间或后部葡萄膜炎，主要累及 50 ~ 70 岁者。女性常多于男性。与 HLA-A29 密切有关，测试 I 型

亚型则 80%~95% 的病人为阳性。典型的症状是飘浮物和视力减退。特征性体征有中度至重度的玻璃体炎以及多处呈辐射状或条纹状图案的脉络膜炎。囊样黄斑变性是常见的引起视力减退的并发症。眼周和全身应用皮质类固醇常可改善视力, 尽管这些疗法仍常可复发或无效。

拟眼部组织胞浆菌病综合征往往发生于来自俄亥俄、密苏里和密西西比河流域的病人。根据流行病学的研究证明本病主要为真菌引起。黄斑疾病伴有 HLA-B7。发生多灶性脉络膜炎, 常有视乳头周围的瘢痕形成以及偶尔有来自脉络膜新生血管的黄斑出血。无玻璃体炎。病人可多无症状, 除非脉络膜瘢痕或新生血管形成累及视神经或中心凹而引起视力减退。80% 的病例皮肤试验阳性。胸部 X 线检查常显示特征性的钙化灶。治疗主要是限制新生血管形成, 这种病例可用激光光凝, 且常并用眼周皮质类固醇注射, 此已证明有效。

梅毒的任一期均可引起葡萄膜炎, 包括一期、二期、三期和潜伏期梅毒。症状和体征是多种多样的, 曾描述有前部、中间、后部和弥漫性葡萄膜炎。化验室检查包括非特异性的性病研究所梅毒检验法和较特异性的密螺旋体属抗体试验。有效治疗需静脉注射青霉素 10~14 日。炎症特别严重的病例可加用局部和全身应用皮质类固醇和睫状肌麻痹剂, 但亦须在开始全身应用青霉素后方可应用。

结核在美国不是引起葡萄膜炎常见的原因, 但在发展中国家则相当普遍。根据对精制蛋白衍生物的阳性皮肤反应和/或胸部 X 线特征性的改变而往往可作出推测性的诊断。治疗至少需要应用 4~6 个月的多种抗结核药物, 当眼内炎症严重时常需合并局部和全身应用皮质类固醇和睫状肌麻痹剂。

Vogt-Koyanagi-Harada 综合征亦称葡萄膜大脑炎, 是一伴有皮肤和神经病学异常的弥漫性葡萄膜炎为特征的不常见的全身性疾病。本综合征最常累及有色人种特别是亚洲人、亚洲印第安人和美国印第安人的后裔为普遍。女性病人为男性的 2 倍多, 特别以 30~40 岁者为多。本综合征的病因学尚不清, 但其与 II 型 HLA 特别是 HLA-DR4 密切相关, 故认为是一直接抗脉络膜黑素细胞的自身免疫机制问题。神经病学的症状出现早, 有耳鸣、听觉不良、眩晕、头痛和假性脑膜炎。本病的皮肤所见常出现较晚, 有白斑、白发和脱发, 常累及头部和颈部。眼部所见有前葡萄膜炎、玻璃体炎、视神经水肿和脉络膜炎, 常伴有覆于其上的视网膜渗出性脱离。治疗包括局部和全身应用皮质类固醇和睫状肌麻痹剂。严重或长期发作的病例则可能需要较强的免疫抑制剂, 诸如环磷酰胺或苯丁酸氮芥。

交感性眼炎是一罕见的双侧肉芽肿型葡萄膜炎, 见于一眼穿孔伤或手术后。交感性眼炎估计发生在 0.5% 的非手术和 <0.1% 的手术穿通眼球的伤口。如同 Vogt-Koyanagi-Harada 综合征, 其潜在机制认为是一直接抗脉络膜黑素细胞的自身免疫反应。约 80% 的病例在外伤后 2~12 周内出现葡萄膜炎。然而曾报道个别的病例在最初外伤后早则 1 周迟则 20~30 年发生。典型的症状是交感眼即未受伤眼出现飘浮物和视力减退。可为前部、中间、后部葡萄膜炎, 但脉络膜炎是

常见的，且覆于其上的视网膜常发生渗出性视网膜脱离。治疗需长期应用皮质类固醇和免疫抑制剂。严重的外伤、失明眼在2周内视力丧失者应予考虑施行预防性眼球摘除术以防损及另眼。

眼肉样瘤病有各种不同的表现，已知全身性肉样瘤病病人有10%发生葡萄膜炎，但也可单独发生眼部炎症者，故造成诊断困难。可发生前部、中间、后部葡萄膜炎的症状和体征。一个临床上认为是肉芽肿者在无诊断性活组织检查的情况下，则诊断仍然是假设性的。然而特征性的胸部X线检查或放射性核扫描证明肺门腺病或泪腺炎症、测定血清血管紧张素转换酶和溶菌酶水平（此反映活动性肉芽肿病）或皮肤试验无反应则可提供证据。不应鼓励对临床上正常的组织进行所谓泪腺或结膜活组织检查，因为成功率极低。局部和全身应用皮质类固醇和睫状肌麻痹剂是主要的疗法。

眼内炎为一严重的急性弥漫性葡萄膜炎，由眼内感染引起。大多数病例由革兰氏阳性细菌引起，不过也可由革兰氏阴性细菌、真菌和原虫引起。极大多数病例是外伤后或眼内手术后的外源性侵入。不常见的是感染经过血流进入眼内，这大多有全身性手术史或脓肿史、近期牙齿手术史以及由静脉注射针管或滥用药物所致。眼内炎为一急诊病，感染可迅速由眼蔓延至眼眶和中枢神经系统。典型的眼内炎，疼痛和视力减退的症状严重，眼内炎的体征亦同样严重。诊断时需高度怀疑病人是否有引起眼内炎的相当危险的因素。最初的治疗应包括眼内和全身应用广谱抗生素。然后应根据取自房水和玻璃体液作革兰氏染色、培养和药物敏感试验的结果再选用有效的抗生素治疗。眼内皮质类固醇的应用对象应为选择性的。本病即使早期适当治疗，视力预后常甚差。

假性综合征

许多假性综合征可引起与葡萄膜炎极为相似的眼内炎症，并应予以适当的临床处理。

眼内恶性肿瘤在极年轻者或中年以上者可伴有明显的眼内炎症。在儿童，最常见的眼内肿瘤是视网膜母细胞瘤和白血病；而在成年人应考虑脉络膜恶性黑色素瘤和巨细胞淋巴瘤，后者曾称网状细胞肉瘤。症状可甚轻微，儿童有斜视或瞳孔区红光反射消失（白瞳征），成年人有飘浮物和视力减退。视网膜母细胞瘤和恶性黑色素瘤的病例用直接或间接检眼镜检查或超声探查（参见第126节和266节）在眼底可见典型的团块，并须估计是否有全身转移。治疗最好由熟悉测定和治疗眼内恶性肿瘤的眼科医师来执行。

较少见的假性综合征有视网膜色素变性，视网膜色素变性是遗传性视网膜变性中的一大类，其特点是视野丧失和夜间视觉减退（夜盲）并对药物诸如磺胺类、pamidronate disodium（为一骨质吸收抑制剂）和利福布丁（rifabutin）无反

应,后者用于防治艾滋病病人和治疗鸟型结核分枝杆菌感染。

第99节 视网膜病

血管性视网膜病变

本病是由眼部或全身性血管疾病引起的视网膜出血、渗出、水肿、缺血或梗塞。

血管性视网膜病变包括高血压性视网膜病变、糖尿病性视网膜病变、视网膜中央动脉阻塞和视网膜中央静脉阻塞。至于早产儿视网膜病变综合征参见第260节早产儿视网膜病变综合征。

高血压性视网膜病变

由高血压引起的视网膜病变。

高血压性视网膜病变发生在慢性特发性高血压、恶性高血压和妊娠高血压综合征。由高血压性动脉硬化发展而来,此指对慢性高血压反应而引起小动脉增厚。这些硬化性改变导致小动脉反光增宽且暗淡。在高血压性视网膜病变的早期,眼底呈现普遍性或局灶性视网膜小动脉缩窄。当疾病进展时出现浅层火焰状出血和因视网膜缺血引起的小的白色表浅病灶(棉絮状斑)。晚期可见黄色硬性渗出物,是由于脂质沉积于视网膜深层,脂质来自视网膜血管渗漏。这些渗出物可在黄斑部形成星芒状(参见第199节)。在严重高血压病人视乳头充血和水肿(参见第101节视乳头水肿)。

治疗

高血压性视网膜病变和高血压性动脉硬化主要用药物控制高血压。

糖尿病性视网膜病变

各种各样的病理性视网膜改变是慢性糖尿病的特征。

这一致盲的主要原因在胰岛素依赖型糖尿病(IDDM; I型糖尿病)中特别严重,但也常见于慢性非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM; II型糖尿病)。视网膜病变的程度与糖尿病病程的长短有极密切的关系。

症状、体征和诊断

非增生型视网膜病变(曾称背景型视网膜病变)的特征有毛细血管渗透性增加、微动脉瘤、出血、渗出和水肿。非增生型视网膜病变的早期通常无视觉症状。然而少数病人特别是NIDDM病人可在早期出现明显的视觉改变。因此检查指导

包括 NIDDM 病人自诊断成立开始就应每年进行检查；IDDM 病人在诊断患有糖尿病 5 年后就应开始每年检查。女性糖尿病者怀孕期间应每 3 个月检查 1 次。

糖尿病性视网膜病变检眼镜检查时见到的第一个体征常是位于视网膜后极部的静脉扩张和小红点。这种小红点是毛细血管微动脉瘤，此可通过荧光素血管造影加以证实。小红点和视网膜出血斑点以及深层水肿和脂质渗出物可损害黄斑功能。晚期症状与毛细血管灌注减低以及黄斑水肿所致的视力普遍减退有关。黄斑水肿是糖尿病病人视力损害的常见原因，荧光素血管造影则是发现和证实黄斑水肿最好方法。棉絮状斑（软性渗出物）是视网膜灌注减低引起的微小梗塞，呈白色且模糊不清位于血管下。硬性渗出物由慢性水肿引起，呈黄色且一般深达视网膜血管。

增生型视网膜病变的特征有异常的血管新生（新生血管形成），新生血管在玻璃体表面生长或伸入玻璃体腔内。疾病进展阶段可发生新生血管膜，而可引起牵引性视网膜脱离。玻璃体积血可由新生血管形成所致。视觉症状多变，取决于病理过程。例如当玻璃体积血时可致突然的严重视力减退。如果伴有严重视网膜缺血、广泛新生血管形成或广泛纤维组织形成，则增生型视网膜病变的视觉预后更应警惕。

治疗

主要应控制糖尿病和血压。糖尿病的控制和并发症检查证实强度胰岛素疗法可延缓 IDDM 病人糖尿病性视网膜病变、肾病和神经病变的发作和减慢其进展。视觉症状有视力模糊、一眼或两眼视力突然减退、视野内出现黑点或闪光感者，皆应随时请眼科医师会诊。

广泛视网膜光凝术可减轻或消除增生型视网膜病变和虹膜新生血管形成。早期光凝术可减少发生新生血管性青光眼的危险。玻璃体切割术对玻璃体积血的病例是有帮助的。

视网膜中央动脉阻塞

视网膜中央动脉阻塞造成无痛的、突然的单眼失明。

阻塞可由于栓子（粥样硬化斑的播散、心内膜炎、脂肪栓子、心房粘液瘤）或是硬化的中央动脉的血栓形成，另一重要原因是颅内动脉炎（颞动脉炎—参见第 50 节）。视网膜动脉分支阻塞常由栓子引起。

瞳孔直接对光反应迟钝，但当另一眼被照射时则迅速收缩。在急性病例，检眼镜检查时在苍白而混浊的眼底有一鲜红色的中心凹（樱桃红点）。典型的，动脉变细甚或似无血柱，有时可看到栓子阻塞处，如不很快解除，则发生视网膜梗死，而可致永久性的失明。如仅一主要分支阻塞而非主干阻塞，则眼底的异常仅局限于该分支供养的视网膜区，除非阻塞解除，否则遗留一个永久性的不完全的视野缺损区。

治疗

应紧急处理。通过在闭合的眼睑上进行间歇性的手指按摩或前房穿刺术以降低眼压，可能使栓子移动进入较小的动脉分支中，从而缩减视网膜缺血区。

视网膜中央静脉阻塞

视网膜中央静脉阻塞常见于老年病人。

青光眼、糖尿病、高血压、血粘度增加或红细胞比容升高是诱发因素。年轻人发生本病的少见，可为特发性或为视网膜静脉炎所致。

症状、体征和诊断

无痛的视力减退不如视网膜中央动脉阻塞那样急剧。视网膜静脉扩张迂曲，眼底充血和水肿，有大量视网膜出血。如果阻塞仅累及静脉分支则改变局限于一个象限。阻塞后数周或数月可发生视网膜或虹膜新生血管形成（虹膜红变）伴继发性（新生血管性）青光眼。荧光素血管造影有助于确定循环状态。

预后和治疗

视网膜血管正常的病人预后常良好，而灌注不良者则发生并发症的可能性较大。

无公认的有效治疗方法。利用广泛视网膜光凝术破坏继发的视网膜新生血管过度生长可以减少玻璃体积血和预防继发新生血管性青光眼。

年龄相关性黄斑变性

（老年性黄斑变性）

本病为黄斑部的萎缩或变性。

年龄相关性黄斑变性是中年以上者视力减退的一个主要原因。无性别差异，但白种人远较黑种人多见。无全身性疾病的诱发危险因素，但年龄相关性黄斑变性可能有遗传性。吸烟与年龄相关性黄斑变性之间似有关。本病有两种不同类型：萎缩性黄斑变性（干性），黄斑部有色素紊乱但无隆起的瘢痕，黄斑部亦无出血或渗出；渗出性黄斑变性（湿性），甚少见，有视网膜下脉络膜新生血管网并常伴有视网膜内出血、视网膜下液、色素上皮脱离和色素沉着过度，最后此等病变皱缩而在后极部遗留一明显隆起的瘢痕。以上两种年龄相关性黄斑变性常为双侧性，并在发生变性前黄斑部常先有玻璃疣。

症状、体征和诊断

缓慢的或突然的发生无痛的中心视力减退。偶尔最初的症状是一眼视物变形，此用 Amsler 表（一精细的正方形网格表，距患眼 35cm 处检查）很易测出。检眼镜检查显示患眼的黄斑部有色素紊乱或出血，对侧眼黄斑部几乎总有些色素紊乱和玻璃疣。荧光素血管造影常显示视网膜下有新生血管膜。

预后和治疗

年龄相关性黄斑变性病人虽常为法定盲（视力 $<20/200$ ），但周边视力良好并有有用的色觉，故可告知病人不至于丧失全部视力。

如果荧光素血管造影证实在中心凹以外有新生血管网，则应适当应用激光光凝术治疗。对中心视力丧失的病人可用低视力器，并建议向低视力服务机构咨询。

视网膜脱离

本病为视网膜的神经上皮和下面的视网膜色素上皮分离。

孔源性视网膜脱离是指视网膜有裂孔。较常发生于近视眼、白内障手术后或眼外伤后。

非孔源性视网膜脱离（无裂孔的视网膜脱离）可由于玻璃体视网膜牵引所致（例如增生型糖尿病性视网膜病变或镰状细胞病），或由于液体渗入到视网膜下间隙（例如严重的葡萄膜炎特别是 Vogt-Koyanagi-Harada 综合征、原发性或转移性脉络膜肿瘤）。

症状、体征和诊断

视网膜脱离是无痛的。早期症状有黑色或不规则的玻璃体飘浮物、闪光感或视力模糊。当脱离进展时，病人注意到在视野中有一层幕或纱。如果累及黄斑则中心视力严重减退。

直接检眼镜检查可见视网膜呈不规则或大泡样隆起伴血管色泽变暗。为发现周边部裂孔和脱离需用间接检眼镜检查或巩膜压陷法。

如果玻璃体积血使视网膜模糊，特别在近视眼、白内障摘出术后、外伤眼，应怀疑有视网膜脱离，并进行 B 型超声波检查。

治疗

虽然视网膜脱离可为局限性，但由视网膜裂孔引起的视网膜脱离如不立即治疗则可扩展累及整个视网膜，故任何疑诊或确诊为视网膜脱离的病人都应作为急诊请眼科医师诊治。

孔源性视网膜脱离的处理是找到视网膜裂孔后用激光、透热法或冷凝法封闭裂孔，用巩膜扣带术治疗，其间可放出视网膜下液。前部的视网膜裂孔不伴脱离者可通过结膜冷凝封固之；后部的裂孔则可用光凝术。90% 以上的孔源性视网膜脱离可用手术复位。如果裂孔位于眼的上 2/3 处，单纯性视网膜脱离可用充气性视网膜固定术治疗。

非孔源性视网膜脱离由玻璃体视网膜牵引所致者，可用玻璃体内手术治疗；由葡萄膜炎引起的渗出性视网膜脱离可全身应用皮质类固醇治疗。原发性脉络膜肿瘤（恶性黑色素瘤）或需施行眼球摘除术，偶尔也可用放射疗法和局部切除术；脉络膜血管瘤对局部光凝有效；转移性脉络膜肿瘤（通常原发灶在乳房、肺

和胃肠道)对放射疗法反应良好。

视网膜色素变性

本病为一慢性进行性、双侧性毯层视网膜变性。

确定遗传类型常有困难,大多数病例为常染色体隐性遗传,但也可为常染色体显性遗传或X-连锁遗传,而后者不常见。本病也可某些综合征(例如Bassen-Kornzweig综合征、Laurence-Moon-Biedl综合征)的一部分。

症状、体征和诊断

视网膜杆体受累,因而产生夜盲而为童年初期出现的一个症状。中周部环形暗点(通过视野检查发现)逐步扩大,以致最后中心视力减退。

检眼镜下最突出的发现是在视网膜赤道部有骨细胞样外形的黑色素沉着。视网膜动脉狭窄,视乳头可呈黄蜡色。其他临床表现有变性性玻璃体混浊、白内障和近视,本病尚可合并先天性听觉衰减。

诊断可藉助于特殊检查(例如暗适应、视网膜电图)。必须排除与视网膜色素变性相似的其他视网膜病变(例如那些伴有梅毒、风疹、氯喹中毒者),也应检查病人的家族以确定其遗传方式。

治疗

在减慢视网膜变性病程方面缺乏有效治疗。近年曾用胎儿视网膜神经层移植于病人,初步报告证实可增进视力。

第100节 青 光 眼

至少部分是由眼压引起的进行性损害眼睛为特征的一组眼病。

正常眼压范围在11mmHg(1.47kPa)和21mmHg(2.80kPa)之间,但此范围的眼压并非对所有的人都是健康的。有些人具正常眼压但发生视神经损害(正常眼压性青光眼或低眼压性青光眼)。反之,许多病人的眼压>21mmHg(2.80kPa),但无视神经损害(高眼压症)。

发病率

在美国青光眼是第二位最常见的致盲原因。约200万美国人有青光眼,但约半数却未觉察到患有此病。虽然通常认为青光眼是老年人的疾病,但亦可发生于任一年龄阶段。高眼压症者每年只有约1%的人发展为青光眼。

发病机制

青光眼可根据房水排出障碍的机制而分为开角型青光眼或闭角型青光眼。另一方面,也可根据病因学分为原发性青光眼或继发性青光眼(表 100-1)。

表 100-1 以病因学为根据的青光眼的分类

<p>I. 慢性(特发性)开角型青光眼</p> <p>A. 高眼压性青光眼</p> <p>B. 正常眼压性青光眼 (两种类型很可能包括数种不同类型的青光眼)</p> <p>II. 瞳孔阻滞性青光眼</p> <p>A. 急性闭角型青光眼</p> <p>B. 亚急性闭角型青光眼</p> <p>C. 慢性闭角型青光眼</p> <p>D. 混合机制型青光眼</p> <p>III. 发育性青光眼</p> <p>A. 先天性(婴幼儿型)青光眼</p> <p>B. 青少年型青光眼</p> <p>C. Axenfeld-Rieger 综合征</p> <p>D. Peters 异常</p> <p>E. 无虹膜</p> <p>F. 其他发育异常</p> <p>IV. 青光眼伴有其他眼病</p> <p>A. 青光眼伴有角膜内皮病 虹膜角膜内皮综合征 多形性角膜后层营养不良 Fuchs 角膜内皮营养不良</p> <p>B. 青光眼伴有虹膜和睫状体病 色素性青光眼 虹膜劈裂症</p>	<p>高褶型虹膜</p> <p>C. 青光眼伴有晶状体病 剥脱综合征 晶状体诱发的开角型青光眼 青光眼伴有晶状体肿胀和脱位</p> <p>D. 青光眼伴有视网膜、脉络膜和玻璃体病 青光眼伴有视网膜脱离和玻璃体视网膜异常 新生血管性青光眼</p> <p>E. 青光眼伴有眼内肿瘤</p> <p>V. 青光眼伴有巩膜外层静脉压升高</p> <p>A. 全身性疾病伴有眼压升高和青光眼</p> <p>B. 皮质类固醇诱发的青光眼</p> <p>VI. 青光眼伴有炎症和外伤</p> <p>A. 青光眼伴有角膜炎、巩膜外层炎和巩膜炎</p> <p>B. 青光眼伴有葡萄膜炎</p> <p>C. 青光眼伴有眼外伤</p> <p>D. 青光眼伴有出血</p> <p>VII. 眼内手术后的青光眼</p> <p>A. 睫状环阻塞性(恶性)青光眼</p> <p>B. 无晶状体和人工晶体的青光眼</p> <p>C. 上皮的、纤维性的、内皮的增生</p> <p>D. 青光眼伴有角膜手术</p> <p>E. 青光眼伴有玻璃体视网膜手术</p>
---	---

人眼主要的(惯常的)房水排出系统位于前房角,正常情况下 83%~96% 的房水由此排出,此指房水经小梁网、Schlemm 管、巩膜内小管和巩膜外层以及结膜静脉排出。开角型青光眼眼压升高,而前房角镜检查显示房角开放且较正常,此因房水排出不充分以致眼压升高。闭角型青光眼,眼压升高是由于眼的房水的正常引流被周边部虹膜物理性障碍而充分受阻所致。次要的(另—的)房水排出通道(称为非惯常的或葡萄膜巩膜房水排出系统)占全部房水排出的 5%~

15%，此指房水经睫状体前面并穿过睫状肌至脉络膜上腔（即在脉络膜和巩膜之间）最后经巩膜小管排出。

诊断

必须作全面的眼部检查才能作出诊断和及时治疗。检查包括应用一特殊的棱镜或接触镜（前房角镜检查）作房角的肉眼检查、眼压测定、视野检查以及最重要的是检查视盘。仅仅根据眼压作青光眼的筛选测试，其敏感性、特效性和可靠的预测价值均极低。病人如有发生青光眼的危险则应请眼科医师作一全面的眼部检查。

前房角肉眼检查可区别闭角型青光眼和开角型青光眼。然而由于上覆的巩膜和角膜缘混浊，故用前房角镜检查时只能见到前房角。

如果仅仅根据眼压升高作出青光眼治疗的决定，则有些正常眼压性青光眼的病人将被不正确地排除在治疗范围之外，而有些高眼压者将被不必要地接受可能引起终身副作用的治疗。约90%的眼压升高者（ $>21\text{mmHg}$, 2.80kPa ）永不发展为青光眼。虽然许多高眼压症者能耐受升高的眼压，但只要眼压达到 $27\sim30\text{mmHg}$ ($3.60\sim4.00\text{kPa}$)，则应开始治疗，特别是有青光眼危险因素者。

原发性开角型青光眼

青光眼伴有开放的前房角。

原发性开角型青光眼是最常见的青光眼类型，约占所有青光眼的60%~70%。通常累及双眼，但不一定等同。原发性开角型青光眼的危险因素列于表100-2。

正常性或低眼压性青光眼：至少有1/6的青光眼病人其眼压在正常范围内，这些病人有典型的青光眼视野缺损。即使眼压“正常”，治疗仍应降低眼压，眼压太高可损害视神经。正常性或低眼压性青光眼有各种不同的原因，正如同青光眼伴有眼压升高亦有各种不同的原因一样。有些病人由于视神经血供不足而非眼压之故也可造成青光眼性视神经损害。视野变化通常加剧和局限化，产生旁中心暗点。这些病人较一般人群的偏头痛发病率较高，病因可能为血管痉挛。

症状和体征

通常早期无症状。等到病人感觉到视野缺损时，视神经萎缩程度一般已很明显。中心视力通常最后受影响，而周边视力则最先丧失，但往往无症状。然而有些病人可以有怨言，例如，如果他们的下方视野已缺损，则诉看不见梯级、阅读时发现看不见部分字句或驾驶有困难。

诊断

诊断性检查所见包括前房角镜检查有一正常的开放的前房角、符合青光眼的

视神经外观和视野、并且几乎所有病例的眼压不对称，眼压较高眼的视神经损害较重。眼压可以是正常或高。

表 100-2 原发性开角型青光眼的危险因素

眼压升高 [*]	糖尿病	家族史 [†]	近视
较年老 [‡]	高血压	黑种人 [§]	应用皮质类固醇

^{*} 在筛选时有 50% 病人的最初眼压 < 22mmHg (2.93kPa)。

[‡] 虽然青光眼可发生于任何年龄组，但较常见于 60 岁以上者，其发生率是其他年龄组的 6 倍。原发性开角型青光眼和低眼压性青光眼的发生率为：60 余岁为 0.5%，70 余岁约为 3%，80 岁及 80 岁以上者为 14%。

[†] 这些病人发生青光眼的机会为无家族史者的 15 倍。

[§] 这些病人较可能发生较严重的青光眼类型，且发病年龄较早。黑种人发生青光眼的机会可能为白种人的 3~4 倍，且由青光眼致盲者可能为白种人的 6~8 倍。

^{||} 人群中约 5%（但其中 95% 有原发性开角型青光眼）由于对局部和口服皮质类固醇有反应（类固醇反应者）而引起眼压升高。

在确诊为正常眼压性青光眼之前必须排除下列因素：不准确的眼压读数，大的日间波动，眼压升高即非急性青光眼（burnt-out glaucoma）病史，间歇性房角关闭，先前的皮质类固醇反应而有眼压升高，血液动力危象病史或心血管病病史，以及任何其他可以造成神经纤维同样的视野缺损的眼病或神经疾病。

医师对高眼压症（眼压升高但视野和视神经正常）病人是否需密切随访部分取决于病人有否发展为青光眼的附加危险因素而定，例如年龄、人种、家族史、近视和糖尿病。

随访检查的次数由数周至数年不等，根据病人是否有青光眼或处于发生青光眼的危险中、病人的信赖、青光眼的严重程度以及病人对治疗的反应如何等而定。可以每周至每月检查 1 次眼压，甚或每 1~2 年偶尔检查 1 次眼压。视野检查可每 1~6 个月重复 1 次，对病情稳定者可每 1~3 年检查 1 次。如需确定视神经损害是否进展时，则可重复视盘摄像，如在进展，则病人应降低原先计划的眼压数值并应开始加用其他治疗。

治疗

药物、激光或手术治疗的目的是要稳定眼压以防止青光眼的视神经和视野损害。青光眼造成的视力丧失是不能恢复的。治疗试图降低眼压至计划的眼压数值，此眼压应低于可损害视神经的眼压的 30%~40%。基本测试包括视野检查、视乳头摄像和详细的视乳头制图，此有助于将来作比较之用。

青光眼往往首先用药物治疗（表 100-3），或试用激光治疗，如果这些治疗失败或被认为可能失败，则施行滤过性手术。然而在某些情况下（特别是当药物治疗不能耐受时）就可开始施行滤过性手术。

表 100-3 治疗青光眼的药物

类 型	药 物	对眼的作用机制
缩瞳剂, 直接作用的(胆碱能促效剂; 局部应用)	毛果芸香碱 碳酰胆碱	引起瞳孔缩小, 增加房水排出, 引起调节作用
缩瞳剂, 间接作用的(胆碱酯酶抑制剂; 局部应用)	毒扁豆碱 [*] 新斯的明 [*] 德美卡灵 [*] 碘化磷酰硫胆碱 [*] 异丙氟磷 [*]	同上
碳酸酐酶抑制剂(口服, 静脉注射, 局部应用)	乙酰唑胺(口服, 静脉注射) 二氯苯二磺胺(口服) 甲醋唑胺(口服) 乙氧苯唑胺(口服) Dorzolamide(局部应用)	减少房水生成
非选择性肾上腺素能促效剂(局部应用)	肾上腺素 地匹福林	引起瞳孔散大, 增加房水排出和减少房水生成
α_2 受体选择性肾上腺素能促效剂(局部应用)	氮可乐定 布莫尼定 ⁺	减少房水生成, 增加葡萄膜巩膜的房水排出, 可引起瞳孔散大
β 受体阻滞剂(局部应用)	噻吗洛尔 倍他洛尔 [§] 左旋布诺洛尔 卡替洛尔 美替洛尔	减少房水生成, 不影响瞳孔大小
前列腺素类似物(局部应用)	Latanoprost(局部应用)	增加葡萄膜巩膜的房水排出, 而不改变惯常的(小梁小管的)房水排出
渗透性利尿剂(口服, 静脉注射)	甘油(口服) 甘露醇(静脉注射) 异山梨醇(口服)	高渗血浆, 从眼吸回液体

^{*} 可逆的。

⁺ 不可逆的; 可致白内障; 增加视网膜脱离的危险率。

⁺ 选择性 α 受体阻滞剂, 作用较氮可乐定更大。

[§] 选择性 β_1 受体阻滞剂。

至于新的青光眼药物, 诸如局部应用的 α_2 受体肾上腺素能促效剂、局部应用的碳酸酐酶抑制剂和局部应用的前列腺素类似物, 药物治疗正在逐渐变化中。

病人局部应用青光眼药物时应告之需被动眼睑闭合和泪点闭塞以减少全身性吸收和伴随的副作用。局部应用 β 受体阻滞剂(噻吗心安、左旋布诺洛尔、卡替洛尔、美替洛尔、倍他洛尔)的副作用有支气管痉挛和呼吸短促, 病人往往认为

是由于自己用力过度所致；压抑或疲劳，则病人往往认为是年老之故；精神错乱；阳痿；毛发脱失；心力衰竭；心动徐缓。医师应询问病人有无任何的这些副作用，因为这些副作用往往是隐伏的，且不伴有病人的青光眼缓解。病人必须短期停用这些药物以确定任一的这些副作用是否与药物有关。

局部应用非选择性肾上腺素能促效剂（肾上腺素、地匹福林）时变应性或毒性反应的发病率相当高，且有些病人的眼压也不会降低很多，然而这些药物对有些病人仍然有益的。两种 α_2 受体选择性肾上腺素能促效剂 [氨可乐定 (apraclonidine)、布莫尼定 (brimonidine)] 能有效降低眼压。尽管由于变应性反应和快速减敏比率高，氨可乐定对防止激光后和手术后眼压升高以及短期控制眼压而非长期控制眼压似是最有效的。如同应用布莫尼定治疗病人时一样，不出现局部变应性反应和快速减敏，然而有些病人有口干。局部应用胆碱能促效剂（例如毛果芸香碱、二乙氧磷酸硫胆碱）对适当的病人仍然是最好的选择，例如人工晶体病人的瞳孔缩小和白内障不会再成问题。口服碳酸酐酶抑制剂（例如乙酰唑胺、甲醋唑胺）可有效降低眼压，然而由于其有疲劳、厌食、抑郁、感觉异常、血清电解质异常、肾结石和血质不调等副作用，故往往限制了其应用。dorzolamide 为 -局部应用的碳酸酐酶抑制剂，可有效降低眼压，而不会引起口服碳酸酐酶抑制剂时通常伴有的副作用。有些病人局部滴用碳酸酐酶抑制剂眼药水后诉味觉差。局部应用前列腺素类似物 latanoprost，每日 1 次，可有效降低眼压 24 小时；此药耐受性好，几乎无全身性副作用；主要的眼部副作用为虹膜色素形成增加，特别是形成淡褐色的虹膜，且可能使葡萄膜炎加剧。

原发性开角型青光眼和正常眼压性青光眼的手术有激光小梁切除术、防护性滤过术、导管引流术或睫状体破坏术。

药物治疗失败的病人，或不能耐受药物治疗的病人，氩激光小梁成形术可作为起始治疗。激光能量烧灼可在小梁网 180° 或 360° 范围施行，以改善小梁网在降低眼压方面的功能。在 2~5 年内，约有 50% 经此治疗的病人由于不能充分控制眼压而需辅以药物治疗或再次手术治疗。

防护性滤过术是最常用的滤过术。在巩膜作一部分厚度的造口，使房水经此通道排出眼外而在结膜下集中形成一滤过泡。经用此术的病人罹患眼内炎的危险增加，应告诫病人如发生滤过泡感染（滤过泡炎）或眼内炎的体征或症状时应立即报告。

闭角型青光眼

青光眼伴有关闭的前房角。

在美国闭角型青光眼约占全部青光眼的 10%。闭角型青光眼主要是由于瞳孔阻滞之故，其次是因某些因素将虹膜拉向房角或推向房角。造成虹膜拉向房角

的两种最普通的情况是膜的收缩，例如糖尿病或视网膜中央静脉阻塞时的新生血管性青光眼所致；或因炎性沉着物伴有葡萄膜炎将虹膜拉向房角。有许多病因可引起虹膜推向前造成房角关闭，最常见的是原发性瞳孔阻滞，此将在本文的其余部分集中讨论。

原发性闭角型青光眼的患病率在种族和人种组之间有所不同。爱斯基摩人和亚洲人最常见。原发性闭角型青光眼在女性、远视和年老的病人以及有闭角型青光眼家族史的病人中较为常见。

在正常的年龄增长过程中，眼的晶状体增厚，以致瞳孔缘与晶状体间的贴合增加。在解剖学上有此素因的眼则这种现象能阻碍房水从后房排至前房，从而造成后房压力较高，这种压力的差别引起周边虹膜向前膨隆，堵塞房角而导致房角关闭，房角可部分或间歇性地阻滞，而造成间歇性、亚急性或慢性闭角型青光眼。换言之，房角可突然完全阻滞，而引起急性闭角型青光眼的发作。人种和眼的特殊的解剖学特点会决定谁发展为急性或慢性闭角型青光眼。

症状、体征和诊断

大多数易患急性、慢性、亚急性或间歇性闭角型青光眼者无体征和症状。但是有些人可以有些体征，例如眼红、疼痛、视力模糊或头痛。有时这种眼部不适可经睡眠而改善，此或因睡眠诱使瞳孔缩小而缓解间歇性或亚急性青光眼的发作。

急性闭角型青光眼的症状通常很明显：剧烈眼痛和眼红、视力减退、彩色晕轮、头痛、恶心和呕吐。急性青光眼发作的病人去急诊室求医时有时会被误诊为神经病的或肠胃的问题。检查一急性青光眼发作的病人，典型的可见流泪、眼睑水肿、结膜充血、角膜雾状混浊、瞳孔中等散大且固定以及往往有明显的前房炎症。因为患眼角膜混浊和角膜上皮易破碎，故前房角镜检查困难，然而检查对侧眼，为窄房角或可能为关闭的房角；如果对侧眼为一完全的开放的房角，则可考虑不是原发性闭角型青光眼。

治疗

急性青光眼发作应立即治疗，因为视力能很快丧失。急性闭角型青光眼发作的起始治疗为应用药物治疗：需立即局部应用 β 受体阻滞剂、静脉注射或口服碳酸酐酶抑制剂和局部应用 α_2 受体选择性肾上腺素能促效剂。如果其他药物治疗的反应不佳时，则可应用渗透性药物（表100-3）。然后应用1%~2%毛果芸香碱2次，约间隔15分钟1次。眼压 $>40\text{mmHg}$ （5.33kPa）或 50mmHg （6.67kPa）时，由于缺氧的瞳孔括约肌之故，所以缩瞳剂通常是无效的。

激光周边虹膜切开术是急性闭角型青光眼的决定性疗法，当角膜不清晰或眼严重发炎时，虹膜切开术应推迟施行，一旦眼的情况允许，则应尽快施行手术。因为对侧眼有80%的可能发展为急性发作，所以该眼必须施行预防性周边虹膜切开术。

慢性、亚急性或间歇性闭角型青光眼的决定性治疗也是用激光周边虹膜切开术。此外，经前房角镜检查病人为一可能关闭的房角，则即使没有症状，亦应立即施行周边虹膜切开术以防止闭角型青光眼。

激光周边虹膜切开术的并发症的风险与该手术的受益效果相比则是极低的。如果周边虹膜切开术不作在周边部，则上睑不能充分遮盖之，就会产生麻烦的复视。可发生出血，但通常是自限的，且无不良后果。

第 101 节 视神经和视路病

视乳头水肿

(瘀血视盘)

视乳头水肿由颅内压升高所致。

视乳头水肿几乎总是双侧性，由脑瘤或脑脓肿、大脑外伤或出血、脑膜炎、蛛网膜粘连、海绵窦或硬脑膜栓塞、脑炎、占位性脑部疾病、严重高血压和肺气肿引起。假性脑瘤也可引起视乳头水肿，但其远较其他原因引起者轻。因为视乳头水肿是颅内压升高的体征，故需立即进一步的检测或干预以寻找其原因。

早期视力不受影响，亦无暗点，但生理盲点扩大。确定视乳头的隆起程度可通过检眼镜把焦点对准视乳头隆起的最高部分所需的最高镜片度数与看清未受累的视网膜部所需的镜片度数进行对比便知。常可看到视网膜静脉充盈迂曲、视乳头充血、视乳头周围的视网膜出血但不至视网膜周边部。小动脉无改变以及血压正常有助于鉴别是脑瘤还是高血压引起的视乳头水肿。如果颅内压不降低，则最终可发生继发性视神经萎缩和视力丧失。

视 乳 头 炎

(视神经炎)

视乳头炎是指检眼镜能看到的那部分视神经的炎症或梗塞。

视乳头炎常为单侧性，但这取决于病因。下述情况可发生视神经内和视神经周围的炎性病灶：作为脱髓鞘疾病的一部分、病毒性疾病后、多发性硬化、颞动脉炎或其他睫状血管闭塞性疾病造成部分或全部视乳头的梗塞、视乳头的转移性肿瘤、某些化学品（例如铅、甲醇）、蜂螫之后、脑膜炎和梅毒。在许多病例中尽管作了全面检查，但病因仍不明。

60 岁以上的视乳头炎病人的重要原因是颅巨细胞动脉炎（颞动脉炎—参见第 50 节）。

症状、体征和诊断

主要症状是视力减退，从小的中心暗点或旁中心暗点到全盲，常在 1~2 天内达到最严重的程度。与正常的另一眼相比较，瞳孔直接对光反应常迟缓。检眼镜检查时，早期呈现视乳头充血和/或肿胀；晚期病例病变更为显著，视乳头周围的视网膜有水肿，血管充盈，邻近视乳头或视乳头上可见少许渗出物和出血。

颅巨细胞动脉炎的病人可以一眼患视乳头炎，伴有全身不适和血细胞沉降率增高，视乳头炎能迅速累及另一眼而导致双眼失明。通过颞动脉活组织检查可明确诊断。

预后和治疗

随着自然缓解或在病变早期成功的去除病因，则通常视力可恢复，否则发展为视神经炎后的视神经萎缩，不等程度的视力丧失则取决于病因。

如果已知病因，可应用皮质类固醇治疗，全身应用（例如口服泼尼松 60mg/d 或更多些）或球后注射（例如醋酸甲基泼尼松龙 20mg）可能有效。全身应用皮质类固醇治疗颅巨细胞动脉炎有高度疗效（参见第 50 节）。

球后视神经炎

视神经眶内段的炎症，通常为单侧性。

很多病例由多发性硬化引起，少数病例的病因与视乳头炎的病因相同，但特发性病例在球后视神经炎中较之视乳头炎者更为常见。主要症状为视力迅速减退（与视乳头炎相同）和眼球转动时疼痛。与视乳头炎相反，眼底通常正常，不过偶见轻度视乳头充血者。可在 2~8 周内自然缓解，视力恢复正常。有些病例可残留中心暗点和视乳头颞侧苍白。大多数病例可改善，但不可能恢复到正常。本病可复发，多发性硬化引起者尤然。每次复发使视力损害和颞侧苍白加重，并可导致视神经萎缩和永久性的视力全部丧失。

治疗

需在神经科医师或眼科医师的指导下应用皮质类固醇治疗，因为类固醇的剂量与视力的改善、视神经炎的复发以及多发性硬化的发生率有密切的关系。仅仅依靠口服皮质类固醇可增加视神经炎的复发率。

中毒性弱视

（营养性弱视）

本病为视神经眶内段（乳头黄斑束）的中毒反应所致的视力减退。

中毒性弱视系中毒性弱视与球后视神经炎的重叠。常为双侧性，大多见于过度饮酒或吸烟的病人，前者的真正潜在病因可能是营养不良，而真正的烟草中毒性弱视罕见。1992年，古巴流行视神经和周围神经病变，此与营养不良的战俘的神经病变相似。虽经证实无特殊的毒素和营养缺乏，但依赖量方式吸雪茄烟和大量食用木薯使危险增加。病人大量食用牲畜产品及复合维生素B则可降低危险率。配给人群维生素A和复合维生素B后流行终止，说明营养缺乏和环境毒素间的相互作用可能曾是主要因素。铅、甲醇、氯霉素、洋地黄、乙胺丁醇和许多其他化学物品也都可致病。

症状和体征

视力模糊，畏光和眼不适为时数天至数周以上。最初有小的中心暗点或中心周围暗点缓慢扩大，典型者累及注视点和盲点（中心盲点性暗点），进行性干扰视力。暗点可变为绝对性并可导致失明。眼底通常无异常，但后期可发生视乳头颞侧苍白。

营养性弱视可与其他营养性疾病（例如 Strachan 综合征—多神经病和口生殖器皮炎）同时发生。

治疗

如能立即去除病因，视力有可能增进，除非视神经已萎缩。铅中毒可用螯合剂治疗。特发性病例在弱视趋于严重前口服或肠胃外应用维生素B族，则可逆转之。

视神经萎缩

本病为视神经的萎缩。

原发性视神经萎缩（常由远离视乳头的病变引起）的视乳头呈白色或灰色、边缘清晰、于生理凹陷的巩膜筛板清晰可见，视网膜通常正常。继发性视神经萎缩（常由视乳头处的病变引起）的视乳头呈污秽白色、边缘不规则且不清楚并被胶质组织覆盖、且遮蔽巩膜筛板。

视力障碍程度和视神经萎缩大致成正比，视力的变动范围可自少许减退至全盲，后者瞳孔直接对光反应消失。

视神经萎缩是慢性视神经疾病的一个体征，而不是一种疾病，故需寻找病因。随着某些病变的恢复，视力也可有显著的恢复（例如压迫视神经的肿瘤去除后中心视力和视野缺损可恢复）。

高级视路病变

沿视路出现的病变位置决定了视野的改变（图 101-1）。视神经病变造成的视

力障碍限于患眼。视交叉周围的病变通常影响双侧视力。视交叉上面或下面的病变（例如垂体肿瘤）损害支配两眼内侧（鼻侧）半视网膜的神经纤维，结果造成两眼颞侧视野缺损（两颞侧偏盲）。视束、视放射或大脑皮质的病变造成同侧偏盲，受累侧对侧的两眼视野的右半侧或左半侧视功能丧失。此种最常见的偏盲类型通常由脑瘤或脑血管意外引起。治疗针对原发病变。

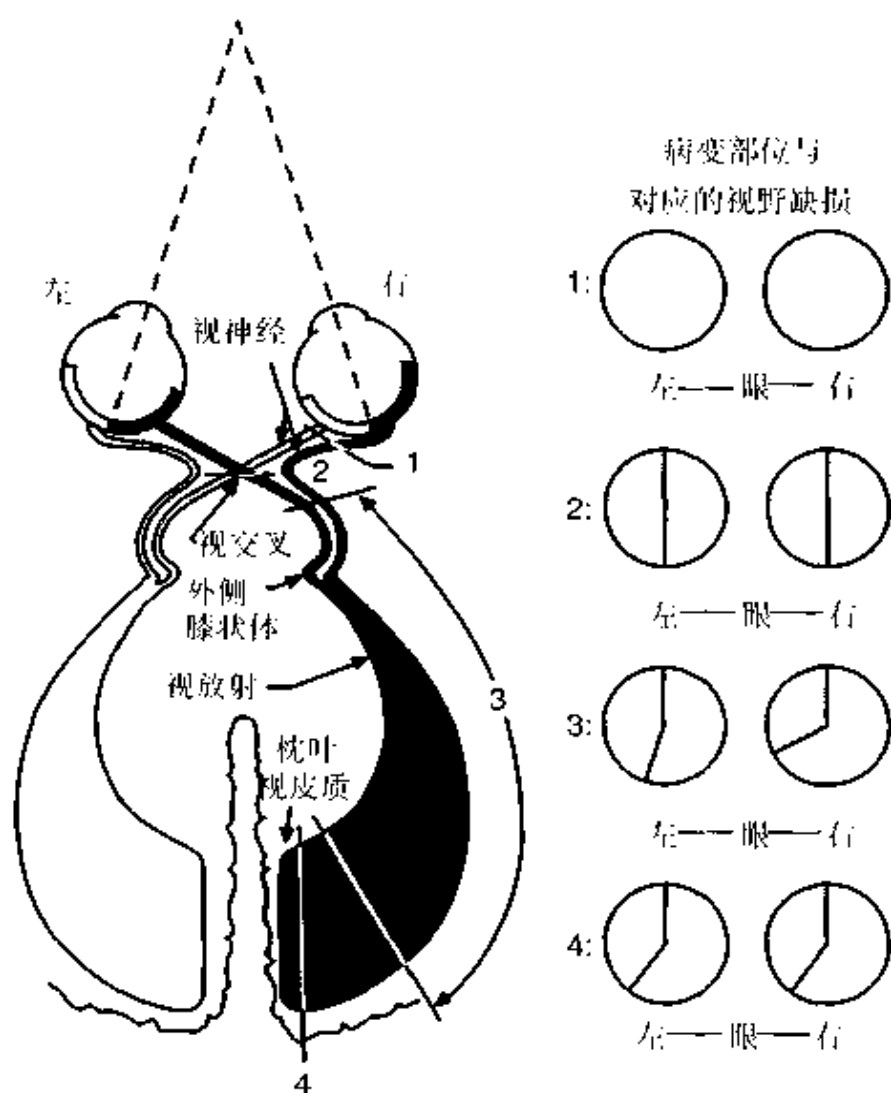


图 101-1 高级视路——病变部位与对应的视野缺损

第102节 屈光不正

在正视（正常）眼，平行光线进入眼内后成焦点于视网膜上，于是一清晰的像为脑觉察。在近视，因为角膜太陡峭或眼轴长度过长，以致平行光线进入眼内后成焦点于视网膜前，如无眼镜，则看远的像模糊，但看近物则清楚。在远视，

理论上的焦点是在视网膜后，此因角膜太扁平或眼轴长度过短之故，则看远物和近物均模糊。散光是因角膜或晶状体的弯曲度不等，以致平行光线聚焦于眼内的不同点。屈光参差是两眼的屈光不正显著不同（常 >2 屈光度）。屈光不正见图102-1图示。

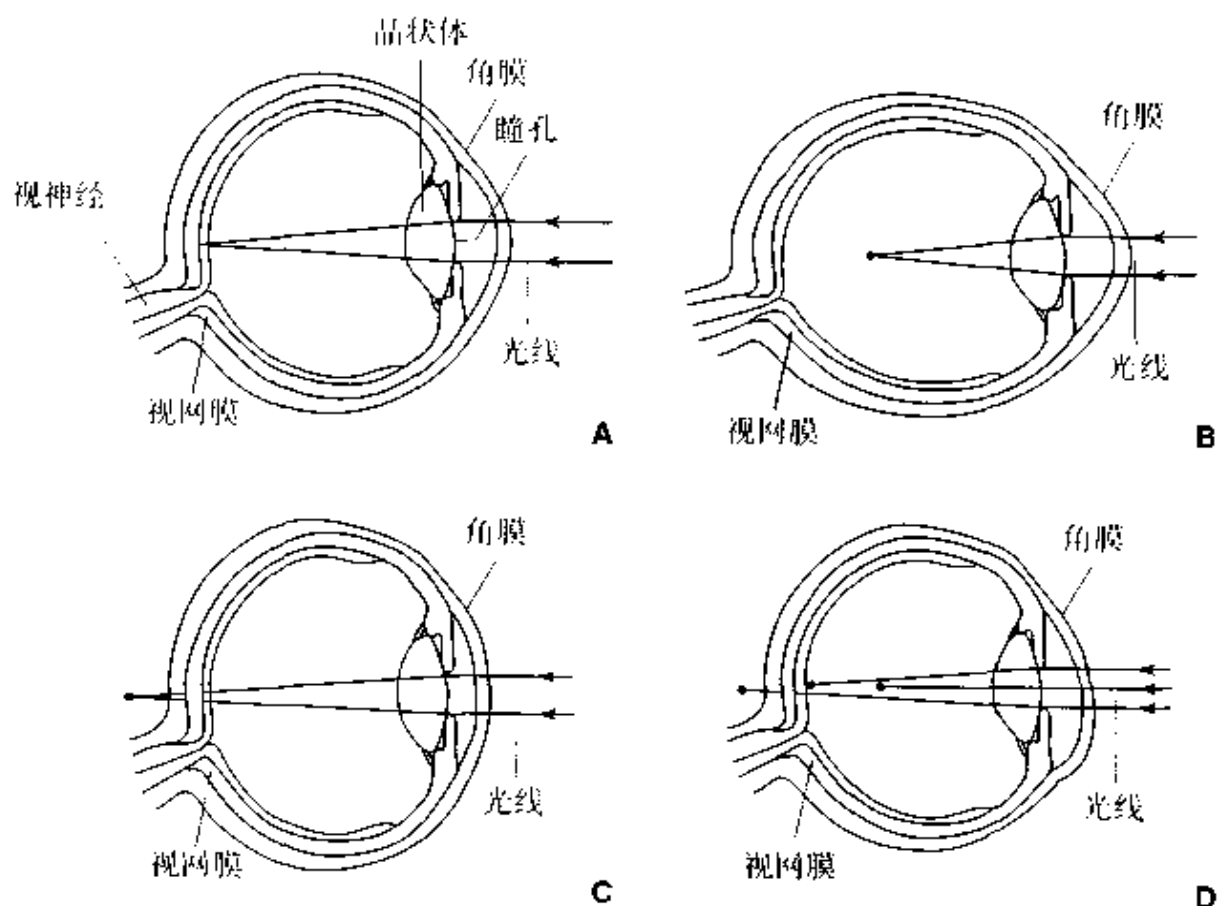


图 102-1 屈光不正。(A) 正视；(B) 近视；
(C) 远视；(D) 散光

接 触 镜

接触镜较一般眼镜提供较好的视力和视野，可用以矫正近视、远视、散光、屈光参差、白内障摘出后的无晶状体和圆锥角膜。软性或硬性接触镜均可配戴。在许多病例中用托力克硬性和软性接触镜（与眼镜中的柱镜片相似）都能满意的矫正散光，但需有配戴的专门知识。

老视也可用接触镜矫正。一种方法是非主要眼配戴阅读用的接触镜，而主要眼则矫正为看远用（单眼视力）。硬性和软性的双焦点和多焦点接触镜也有良好效果，但因必须精确对准中心，故配戴手续费时。

硬性和软性接触镜偶可引起表浅的角膜改变（可能无疼痛）或角膜擦伤伴有

疼痛、畏光和焦躁不安。此等不适可能由于镜片配戴不合适，或因镜片或角膜参数（组织肿胀）改变引起；也可由于在有害的环境下（例如氧气不足、多烟、刮风）戴用接触镜引起；或由于镜片戴取不当；或在接触镜和角膜之间有小异物（例如煤烟灰、灰尘）；或在取除镜片后，特别在长时间戴用后（过度配戴综合征）所致，过度配戴综合征者如果不戴镜片，则可在1天左右自然痊愈。有些病例需要进行治疗，例如用散瞳剂散大瞳孔以防止虹膜后粘连，局部应用抗生素眼药水或眼膏，有时尚需镇静剂。通常恢复迅速、完全，大多数病人无视力损害。重新配戴镜片前应请眼科医师检查。

使用者必须严格遵守制造商对任何一种接触镜的有关卫生和操作方面的要求。接触镜卫生保健不良可导致结膜或角膜难以逆转的炎性状态。角膜铜绿假单胞菌和棘阿米巴原虫感染有时与不良的接触镜卫生保健和通夜戴用有关，而需果断、积极地处理。任何与接触镜有关的角膜溃疡必须充分治疗。被忽视的病例治疗反应甚差或根本不起反应而可导致患眼失明。

眼睛易受感染者、严重干眼病者或角膜知觉缺失者、有手抖或关节炎而妨碍戴取接触镜者、对于在接触镜适应过程中可发生暂时性不适感而无足够的思想准备去忍受者，则配戴任何一种接触镜都不会成功。眼发炎或感染时、睡眠或游泳时，都不应戴接触镜。

接触镜的类型

硬性角膜接触镜

硬性接触镜有两种类型：较老式的硬性接触镜（用聚甲基丙烯酸甲酯制成）和较现代化的透气性接触镜（简称 GPCL—用碳氟化合物和甲基丙烯酸甲酯的混合物制成）。GPCL 直径为 6.5~10mm，覆盖部分角膜，浮在泪液层上面贴附于角膜。由于 GPCL 增加了氧气的通透性，所以现今如需用硬性接触镜时那种老式的硬性接触镜已极少应用了。

硬性接触镜可增进近视、远视和散光者的视力。此外，对角膜表面不规则的病例，硬性接触镜常可提供一光滑的屈折面，从而可增进视力。

配戴硬性接触镜需有一段适应时期，有时需长达1周才能完全感到舒适，在此适应期间配戴者应逐步增加每天戴镜的时数。当配戴者去除接触镜而戴眼镜时常有暂时性（<2小时）视力模糊（影像模糊）。配戴者任何时候都不应有疼痛，疼痛是接触镜配戴不合适或角膜刺激的体征。

硬性接触镜比需要特殊保养和处理的软性接触镜较为简单且不用费时保养。

软性亲水性接触镜

软性接触镜是用聚-2-羟乙基甲基丙烯酸酯和其他软性塑料制成。其直径约13~15mm, 覆盖全部角膜。软性接触镜能增进近视和远视者的视力。因为软性接触镜可与病人的角膜曲率相吻合, 但不能矫正散光, 除非使用一种特殊的托克力镜片, 此种镜片具有不同的曲率而可与前镜片表面相吻合。

软性接触镜也可用以治疗大泡性角膜病变和其他角膜病(绷带镜片)。这些镜片用作遮盖疗法(例如为弱视)时也易为儿童所耐受。预防性的滴用抗生素眼药水与绷带镜片并用是可取的。长时间戴用接触镜, 特别对白内障手术后的无晶状体眼者很实用, 但必须在眼科医师的观察下应用, 并应每年至少检查病人2次。病人需每周清洗镜片1次。

由于软性接触镜尺寸较大, 故易为年老者所戴用。因为软性接触镜覆盖于眼上而不易自行脱落(硬性接触镜则可自行脱落), 且异物亦不太可能进入镜片下。通常软性接触镜戴上后即感舒适, 只需短暂的甚或不需要适应时间。软性接触镜显然不会损伤眼睛, 即使短时间闭眼也不会损伤, 因此对于可能会突然失去知觉的病人(例如癫痫、糖尿病)更为适用。这种病人应当携带急诊卡或手镯以表明他们是接触镜配戴者。软性接触镜干燥后变脆且易断裂。

因为大多数软性接触镜为亲水性, 故常规用于硬性接触镜的溶液不可用于软性接触镜。大多数治疗用的眼药水可与软性接触镜并用。

屈光手术

屈光手术的目的是减少对眼镜或接触镜的依赖性。曾接受屈光手术的大部分人认为他们对戴用接触镜或眼镜的需要已经大大减小或已不再需要。

屈光手术改变了角膜曲率, 使光线更近视网膜聚焦, 从而增进裸眼视力。在近视, 可使角膜中心曲率变平; 在远视, 可使角膜中心曲率变陡; 在散光, 使角膜较成球状。

屈光手术的理想人选是无其他眼病并对戴眼镜或接触镜进行日常和/或文娱活动不便者。术前检查应排除活动性眼部感染或炎症。此类人选需无自身免疫或胶原血管病病史, 因为潜伏的疾患可影响创口愈合。潜伏的单纯疱疹病毒在术后可激活, 因此必须劝告这种病人。欲手术者的屈光应稳定至少1年、年龄应>18岁。易于形成瘢痕疙瘩者则不鼓励施行屈光手术, 因为术后角膜可能增加瘢痕组织和混浊形成。

病人的动机至关重要, 因为手术的危险性虽低, 但还是存在的。只有当病人的期望达到了, 他们才会觉得屈光手术的结果是成功的。

屈光手术的副作用论述于下, 包括短暂的异物感、眩光和晕光。可能发生的并发症有过度矫正和矫正不足、感染、不规则散光, 以及准分子激光术者可形成

角膜混浊。如果感染、不规则散光或角膜混浊形成便引起角膜中心部的永久性改变，从而造成丧失最佳矫正视力的结果。虽然并发症发生率很低，但仍应充分告知病人手术的潜在风险和好处，以便病人能作出现实的期望。

屈光手术的类型

放射状角膜切开术

放射状角膜切开术 (RK) 应用于低度至中度近视者。RK 是用一能控制的金刚钻刀在角膜周边部作一轮辐状的 8 条切口 (图 102-2)。切口的长度随病人的年龄和近视度数而定。切口的深度根据病人的角膜厚度而定。在切口处产生松弛或陡峭，这就使透明的未被切开的角膜中央部变平，从而减少了近视度数。RK 的结果是快速且戏剧性的。视力达到 20/40 或更好的机会 >90%。

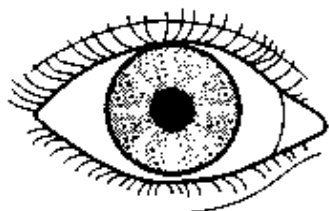


图 102-2 放射状角膜切开术

增强的手术方法是更好的调整最初手术的手段以使达到更好的裸眼视力。最常用的方法是加长或加深原来的切口，约有 25%~30% 的病人需要这种增强的手术方法，应用这种方法过度矫正率是低的。RK 双

眼可在同一天施行，但有些眼科医师认为每眼施行手术的间隔时间至少为 1 周才更放心。

散光角膜切开术

散光角膜切开术的目的是降低散光。通常沿陡峭轴在 180° 上下用金刚钻刀分别作 2 条弧形切口 (图 102-3)。

光性屈光性角膜切削术

光性屈光性角膜切削术 (PRK) 用于低度至中度近视者。准分子激光是通过光切削作用使角膜中央部组织变平。准分子激光利用氟化氩气体混合物产生紫外高能量，这种能量可超微精确地断裂分子间的键。激光的每一个脉冲可除去 0.25 μm 的角膜组织。光切削作用之前除去角膜上皮，一般要 3 天才能再生。在手术时，激光释放到角膜通常持续 <1min。PRK 比 RK 能安全的治疗较高度的近视，>90% 者不戴眼镜可看到 20/40 或更好些。PRK 也用于治疗散光。在美国尚未被批准用于治疗远视，但在国际上却是应用的。

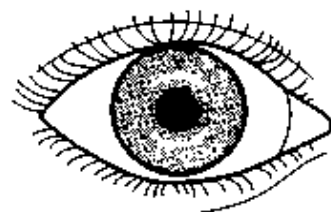


图 102-3 散光角膜切开术

激光原位角膜磨削术

激光原位角膜磨削术 (LASIK) 是用一微型角膜刀切出一瓣角膜组织，将其翻转，然后用准分子激光削出基质床。在大多数病例，角膜瓣不需缝合就能紧紧粘附于基质床。因为中央部角膜上皮未受损，视力恢复迅速，大多数人注意到术后 1 天视力显著增进。LASIK 能用于治疗近视、散光和远视。

LASIK 的优点超过 PRK 在于没有预想的愈合反应（此降低了角膜中央部混浊形成的风险）、能有效治疗较大幅度的屈光不正、视力恢复期较短以及术后疼痛轻微。LASIK 尚未被 FDA 批准，但已被广泛应用。

(奚渭清 译)

第 9 章

口 齿 疾 病

第 103 节	内科与口腔科	866
第 104 节	口腔检查	871
第 105 节	口腔范围的疾病	872
	口腔粘膜炎症	876
	疱疹病毒感染	877
	复发性阿弗他口炎	877
	口腔多形红斑	878
	肿瘤	879
	鳞状细胞癌	879
	涎腺肿瘤	880
	颌骨肿瘤	880
第 106 节	牙齿和牙周	881
	龋病	883
	牙髓炎	886
	错胎	887
	牙龈病	888
	牙龈炎	889
	急性坏死性溃疡性龈炎	890
	口腔义齿痛	891
	牙周炎	891
第 107 节	口腔科急诊	892
	牙痛和感染	893
	拔牙后问题	893
	牙折断及脱位	894
	颌骨和邻近结构的骨折	894
	下颌骨脱位	895

第 108 节 颞下颌关节疾病	896
关节内部紊乱.....	897
肌筋膜痛综合征.....	898
颌骨发育不全.....	899
髁（状）突发育不全.....	899
髁（状）突增生.....	899
关节强直.....	900
关节炎.....	900

第 103 节 内科与口腔科

当怀疑患者有系统性疾病时，当需估计患者对全身麻醉或口腔大手术的耐受能力时，或当口腔诊室内患者出现意外时，口腔科医师应请内科医师会诊。

当遇到面部生长畸形的儿童，牙齿萌出延迟或明显的牙齿形态异常和排列异常以及唇、腭裂的患者，颌骨骨折，口腔肿瘤或新发现的颈部肿块时，内科医师应请口腔科医师会诊。富有颌面修复经验的口腔修复科医师能有助于先天或后天的面部和口腔内缺损的掩饰和修补。口腔科会诊的其他原因包括原因不明的面痛，无法解释的肿胀或起源于牙源性感染的颈部蜂窝织炎，下颌后牙脓肿而导致的咽旁间隙感染。不明原因的发热（FUO）或无明显诱因的系统性感染，牙源性的菌血症也应被考虑在内。

对验明面部和头颈部疼痛的原因，也即错殆畸形，不适合的义齿修复，颞下颌关节病，巨细胞（颞部）动脉炎，单侧咀嚼，咀嚼肌痉挛（见肌面痛综合征 108 节），颌骨隐匿性囊肿和三叉神经痛等，内科-口腔科会诊是需要的。

耳部的牵扯性痛可来自部分萌出的下颌第三磨牙牙龈瓣的炎症或来自舌咽神经痛的舌背部。相反，几个上颌牙的叩痛可能是由于邻近这些牙根尖的鼻腔或上颌窦有疾病。面部麻木或感觉异常可能是由于上颌窦或鼻咽部的肿瘤，血管意外，肿瘤对脑干的转移，或多发性硬化症。最常见的下唇感觉异常系由拔下颌磨牙时下齿槽神经受损伤而引起。罕见的是由口腔肿瘤引起。

口腔或牙齿的问题，以及系统性疾病可引起无意的体重减轻，例如，由于口腔内存留的牙齿太少或牙齿疼痛而不能咀嚼食物；不良的牙科修复体影响食物的咀嚼；口腔炎（参见第 105 节），颞下颌疾病（参见第 108 节），或咀嚼肌群疲劳而不能咀嚼食物。在青年人咀嚼肌群疲劳可因先天性肌肉或神经肌肉疾病引起，或由咀嚼肌肉系统中不良的血液循环（颌骨跛行），或在老年人中由不良咬殆的人工义齿引起。

系统性疾病患者的口腔保健

所有的人均应实行预防性的口腔卫生措施以减少龋齿和牙龈炎,并且一旦出现龋齿就应给予充填。感染可随口腔治疗手术后出现,如拔牙术,特别是脓肿或牙周病牙的拔除。菌血症也可随做人工牙冠而施行的牙体制备出现。细菌引起的龋蚀能致牙髓坏死并形成脓肿。如果一个脓肿的牙未被拔除(使其引流),则感染会扩散(参见第106节牙髓炎)而导致死亡。对于易感染的患者在牙周治疗前,包括常规的预防措施和洁治(去除牙石)、口腔外科手术和根管治疗前应给以适当的抗生素。

药物 某些药物如皮质类固醇,免疫抑制剂和抗肿瘤药物抑制了炎症的正常愈合时,可导致出血、延迟愈合、局部感染,甚至在口腔科操作后出现败血症,故当可能时,在全身用药之前,应进行口腔治疗并安排留出伤口愈合的时间。

血液病 对出血性疾病患者的龋齿,应予充填以避免以后的拔牙。充填术几乎永远是个不出血的操作技术,牙龈划破的少量出血可以压迫方法止住。对血友病和相关因素如第Ⅶ因子或无论哪个因子缺乏的患者,在拔牙前、术中和术后服相当的凝血因子以避免拔牙后过量出血。在医院中完成这样的口腔外科手术,并与血液病医师会诊是更可取的。先天性出血疾病的患者需接受毕生的预防措施,进行严密的口腔监护,如局部涂氟化物和窝沟封闭剂以避免拔牙。

急性白血病、血小板减少症或肝炎的患者,应延迟拔牙直到其病情改善或稳定时。真性红细胞增多症或巨球蛋白血症、血小板疾病以及严重的肝脏疾病并有与维生素K有关的血浆凝血因子减少或溶纤维蛋白活性增加的患者,拔牙和牙周手术后可出现自发性牙龈出血或长时间出血。服用阿司匹林的患者,在口腔科手术前应停药1周,并不再服此药直到创口愈合。抗凝血剂的剂量在拔牙前应予以减少。对白血病或粒细胞缺乏症患者,虽给以抗生素,但感染还会随拔牙而来。在做血液透析的患者,如果可能的话,口腔科操作应在透析后翌日实行,其时肝素化已减退。禁用可能使肾中毒的药物。

心血管疾病 心肌梗死后,口腔治疗操作应推迟3个月。因口腔治疗需吸入麻醉的肺病或心脏病患者,应住院治疗。二尖瓣脱垂、先天性心脏病或风湿性心脏病、和因先天性心脏或大血管疾病而装有人工心脏瓣膜患者,易感细菌性心内膜炎,故在拔牙、洁治、种植体植入术、根尖手术、牙周手术和根面平整之前1小时口服阿莫西林2.0g,儿童50mg/kg,因为这些手术能导致菌血症。这些患者在初戴正畸带环,可能出血的地方给以预防性清洁,和牙周膜内局部麻醉前,均需服用抗生素,对青霉素过敏的患者,应考虑氯洁霉素。

在一些心血管疾病患者中,作为血管收缩药以增强局部麻醉效果的肾上腺素,可引致心律不齐或加重高血压。因此,常不被采用。电器如烙器、牙髓活力检测器、或牙科钻针均能干扰起搏器。心力衰竭患者不能耐受牙科治疗椅的水平位置,而服用抗高血压药物的患者从这种水平位起来时,可能发生直立性低血

压。

恶性肿瘤 某些抗肿瘤的药物（即阿霉素、氟尿嘧啶、博来霉素、放线菌素 D、阿糖胞苷、甲氨蝶呤）均能引起口腔炎；其严重程度往往与所患的牙周病程度有关。癌症患者在服用这类药物之前，应接受去除牙石的洁治术。改善牙周组织的健康（用专门的牙刷刷牙和用牙线）能减少牙龈出血，组织腐脱、口腔疼痛和随之而来的食物摄入不足以及口腔炎的可能。

口腔区域接受放射治疗前，应先进行口腔外科手术、牙周治疗和牙齿修复，安排留出愈合的时间。因为在放疗后继发口干症和涎腺的破坏而促使龋齿发生，所以应使用窝沟封闭剂和局部涂布氟化物。拔除接受放射治疗区域中的牙齿，常可引起颌骨放射性骨坏死，是一种预后差的并发症（参见第 292 节）。因此，应避免拔牙，如有可能，尽量采用牙体修复、夹板固定或根管治疗。这类患者必须实行终身良好的口腔保健。每天需用氟化物凝胶和漱口水（在取下部分义齿后）并且定期到口腔医师处检查，因为在放疗患者中龋病发展迅速。使用粘性的利多卡因可使口腔组织敏感的患者能够刷牙和用牙线。义齿下方的放射组织很可能崩解破溃，当患者感觉不适时，就要检查义齿并进行修整。由于咀嚼肌群纤维化放疗患者可发生粘膜炎和味觉减退以及牙关紧闭。可采取张闭口训练减轻牙关紧闭，每天训练 3~4 次，每次张大口-闭口 20 次。拔除邻近牙龈、腭或上颌窦癌变的牙齿，会促使癌肿侵及牙槽窝。因此，拔牙仅应在限定的疗程中进行。

免疫抑制疾病 免疫系统受损的患者，不论是由于先天性或后天获得的艾滋病，或免疫抑制剂引起的，或化疗引起的，均易感由念珠菌亚群、疱疹病毒或细菌引起的严重的粘膜和牙周感染。这些感染常伴有出血、延迟愈合和败血症。在免疫抑制几年以后，常在口腔局部发生白斑、粘膜发育不良或肿瘤。双侧腮腺增大可以是艾滋病的先兆（参见第 163 节）。艾滋病患者可出现卡波西肉瘤、发样白斑、念珠菌病、阿弗他溃疡、进展性牙周病和非霍奇金淋巴瘤。有人认为艾滋病是由一对配偶之间的深吻传染的，他们有着出血的牙龈，通过被血液污染的唾液传染并穿透在发炎的牙龈中。

内分泌疾病 口腔科治疗通常应推迟至系统性疾病已被妥善控制时。例如，甲状腺功能亢进患者可出现心动过速和过度的焦虑。但对未得到良好控制的糖尿病患者例外，口腔治疗对改善其口腔卫生状况是必需的。这类患者易患牙周病和口干症。甚至在已得到较好控制的患者口腔中的感染也应予以及时治疗。由于口腔外科手术后疼痛而饮食摄入受限时，需调整其胰岛素剂量和饮食或肠道外输液。不应在一次就诊中在口腔双侧进行拔牙、牙体修复和牙周手术以避免过度干扰进食。肾上腺皮质功能不全患者，当大的口腔手术时，需补充皮质类固醇。接受低剂量皮质类固醇的患者，在其就诊口腔科当天，需加倍剂量。库欣综合征患者或接受皮质类固醇的患者，其牙槽骨缺失、伤口延迟愈合和毛细血管的脆性增加。

神经疾病 面神经瘫痪患者，其患侧牙表面的唇颊的天然清洁作用丧失，如无精心的口腔卫生和反复使用氟化物和窝沟封闭剂，则可导致患侧的单侧龋齿。对有惊厥疾病的患者应作小的固定修复体，以避免修复体被吞咽或误吸。上肢相当衰弱或震颤的患者和上肢关节炎患者不能保持合宜的口腔卫生，除非他们的看护人是很认真地照顾他们，在这些患者出现不明原因的发热，可能是口腔的原因。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的患者，往往可由戴上可摘性义齿得到好处，这可使下颌骨的位置向前，使舌不能阻塞呼吸道（参见第173节）。

变态反应疾病 对变态反应患者，在进行口腔治疗时应询问有无接受过引起不舒服的抗生素、局部麻醉药或其他药物。

胃肠道疾病 因为从唾液和牙菌斑中分离出的幽门螺旋菌株与从胃中分离的菌株常常是相同的，所以口腔可被看作为再感染的来源。

矫形科疾病 骨关节置换的患者，特别当手术后头2年间，在拔牙或根管治疗后，有关节感染的危险，给予预防性抗生素是明智的。

产科 患严重牙周病的孕妇常分娩低出生体重的婴儿。当妊娠期对口腔问题进行治疗能否预防此现象，尚未明了。

系统疾病中口腔表现

虽然不正常的味觉可能是由于精神方面的疾病，但永远需找寻局部的原因。苦味可提示来自牙周或牙槽的脓液；咸味可提示来自不良义齿下边的出血或组织渗出液，或从发炎的牙周组织来的渗出液进入缺钠盐的口腔环境中。酸味可能是由于邻近牙上不同金属充填体之间的电解反应引起。当这些潜在的口腔问题得到改正后，其味觉症状自会消失。接受金化合物治疗风湿性关节炎的患者常主诉口腔有金属味，这是口腔炎的先兆。不愉快的甜味可能是肺部的小细胞肉瘤。

大多数口干症出现于 Sjögren 综合征（参见第50节），也可由某些药物引起，特别是利尿剂和抗胆碱能的药物，也可由涎腺疾病引起，或由脱水经口呼吸。因为患者当睡眠时不会察觉口干，故如果可行的话，引致口干的药可在就寝前给予，以减轻白天的症状。因为口干可妨碍舌下硝酸甘油药后的溶解，所以在服药前应啜饮几滴水。Eaton-Lambert 综合征（肌无力综合征，一种罕见的癌肿并发症）患者可出现口干症状，在其骨骼肌和涎腺的神经末梢中乙酰胆碱释出减少。患口干症者中间常见到明显的龋齿，就像未能控制的糖尿病患者那样，龋齿的多发是由于唾液流量减少。由于唾液是帮助义齿固位的，一个主诉不合适的义齿，可能提示患口干症，以及提示肢端肥大症患者，Paget 病（变形性骨炎）或颌骨肿瘤患者出现骨性变化。

口干症干扰语言和吞咽，引起口臭，并且由于唾液流量减少不能将细菌冲洗出去，而难以保持口腔卫生。口干症患者应避免服用减充血剂和抗组胺药并且对口腔卫生应给以极度的重视。时常啜饮不含蔗糖的液体，嚼含木糖醇的胶姆糖，和使用含碳氧甲基纤维素的唾液代用品作为漱口水有助于口腔卫生，也可服毛芸

香碱 5mg, 每天 3 次 (眼和心脏呼吸道禁忌证除外)。

轻度的面部不对称是普遍现象, 可能由于单侧咀嚼引起该侧咀嚼肌肥大, 也可能由于一侧牙弓和牙列的角度与对侧不同, 或上述二者的综合。但明显的不对称可出现于面部脂肪营养障碍, 面部半侧萎缩或半侧肥大, 先天性下颌髁状突缺失。由于面部畸形带来的心理创伤, 故应给患者以可能的面部外科手术。

先天性颅面部畸形的儿童常有心脏间隔的缺损或大血管的错位。颅面骨骼疾病的患者常有殆不正常。口面部运动障碍患者, 有时可伴发迟发性运动障碍, 矫正颌关系可以使之得到改善, 甚至错殆是由于不良的全口义齿。对这类病例, 应考虑重做义齿。

牙齿一旦形成, 不会因全身的影响而重建, 仅能以局部的方法修复。所以, 检查者发现牙齿形态上、钙化或颜色上的缺陷 (参见第 106 节), 提示幼儿疹、发育方面的疾病或内分泌病。垂体功能减退或甲状腺功能减退均可致牙齿萌出延迟。

乳牙的猛性龋常表示牙齿长时期与有甜味的婴儿药物接触, 这些东西常在婴儿瞌睡时吸入 (奶瓶龋)。为减少龋病的流行, 儿童不应长期服用以能代谢蔗糖的底物作为赋形剂的药物。儿童期以后所发展的猛性龋表示长期服用大麻, 这常伴随迫切想吃糖和不注重口腔卫生。性格内向的儿童喜欢甜糖并且口腔卫生差, 所以龋患严重。龈缘线部位的龋, 特别是被染成棕色的区域, 提示使用不吸的咀嚼烟草。

以厌糖为特点的遗传性果糖不耐症, 很少有牙齿的损坏。脱落的乳牙可用作铅含量分析, 为铅中毒的流行病学研究。

软组织的颜色可反映贫血、红细胞增多症、发绀或黄疸。检查者应注意有无全口腔发炎 (口炎) 和局部发炎、溃疡、斑块或增厚。暗的色素区可指示种族的特征, 或色素痣, 或艾迪生病, 或罕见的色素瘤, 尤其是位于牙龈或腭上的色素瘤。青紫色的卡波西肉瘤是艾滋病患者口腔中常见的表征。接受器官移植者的口腔粘膜出现角质化苔藓样斑可以是移植物-宿主疾病的首先标志。腭部的瘀点可来自于感染性单核细胞增多症、心内膜炎、血恶病质或口腔性病。急性悬雍垂炎可与急性会厌炎同时出现, 是具有致死潜势的疾病。

神经疾病可有口腔表征, 例如患者发 “ah” 音时软腭不抬高, 此患者可能是缺少封闭气流的管乐器演奏者 (也即软腭暂时性麻痹)。或位于颅骨底部的舌咽神经有病理性损伤。舌的自发性收缩 (肌纤维自发性收缩) 可出现于进行性延髓瘫痪。

局部和系统的感染可以是牙源性的。例如, 误吸牙齿的碎片或充填体的碎片可引起肺脓肿, 在注射违禁药物于第四颅神经前, 将药物溶解在唾液中将口腔细菌向全身传播。

老年人口腔变化

随着年龄增长,口腔组织出现变化。休息时唾液分泌减少,有时是由某些药物加重,虽然进餐时刺激唾液流量适合于形成食物团块,但磨平的牙尖和咀嚼肌群的衰弱,常造成咀嚼疲劳,而影响摄食。颌骨骨量缺失(尤其是牙槽骨),口干,口腔粘膜变薄,唇、颊和舌运动的协调削弱可造成义齿固位的渐进性困难。此外,味蕾感觉不灵敏,所以老年人喜欢添加较多的调味品,特别是盐(此物对老年人有害),或他们喜欢很辣的食物以增强味觉,有时会灼伤常是萎缩的口腔粘膜。在老年人中,牙龈退缩使邻近牙冠部的牙根暴露,常发生根龋。

第104节 口腔检查

口腔检查是全身检查的一部分(参见第105节)。在许多系统性疾病中,口腔表现是独特的,有时是病征性的,可以是疾病的首先征兆(参见第103节)。口腔癌的早期发现是可能的。

首先采集口腔科病史,可提示一个特别的口腔问题或被忽略的口腔保健。主诉咀嚼食物困难提示能行使咀嚼功能的牙齿缺失或疼痛,或颞颌关节及咀嚼肌群功能紊乱。刷牙后轻度出血,提示轻度牙龈炎;经常的、自发的、大量出血,表示血液病。反复出现的口腔感染,可能存在糖尿病(此为最常见原因)、粒细胞缺乏症、中性粒细胞减少症、白血病、免疫球蛋白缺乏病或白细胞功能紊乱。免疫抑制者可经历口腔单纯疱疹的疼痛反应,并伴有口腔溃疡而导致妨碍摄食。

全面的评估需要良好的照明、压舌板、手套和纱布垫。口镜或咽喉镜有助于口腔检查。

检查者首先观察面部有无明显的不对称,皮肤病损和其他的不正常,如当说话时运动受限常出现于硬皮病或肢端肥大症。许多先天性综合征均产生特殊的面貌。例如,很薄的上唇提示胎儿酒精综合征或 Prader-Willi 综合征,青少年时期的创伤,特别是颊部的钝伤,能伤及髁状突的生长中心和导致下颌骨单侧或双侧生长发育受损。下颌一侧或双侧自发性肥大,或面部其他部分自发性肥大,如肢端肥大症或涎腺肿瘤或颌骨肿瘤均可破坏面部外貌。如果后牙或义齿缺失,颊部会凹陷而形成早老的或恶病质样的面貌。由于颌骨增大症、腮腺炎、Sjögren 综合征、肿瘤、过厚的义齿突缘,或牙槽脓肿引致的蜂窝织炎,均可使一侧或双侧颊部肿起。面部多发性基底细胞肉瘤可表现痣样基底细胞肉瘤综合征,这可使检查者留心地在 X 线片上寻找多发性牙源性角化囊肿。

对唇部作扪诊,同时令患者张口,用舌板检查颊粘膜和口腔前庭;然后巡检硬软腭、悬雍垂和口咽部。请患者尽快地伸出舌,暴露舌背,并且尽快地向每侧移动舌,这样就可看到舌的后侧表面。如果患者不能将舌伸出足够以使轮状乳头

能被看见时，检查者可用纱布垫拉住舌尖，使其伸出到所需的体位。然后巡检舌腹部表面和口底，再检视牙齿和牙龈。

检查者用戴手套的手指对口腔前庭进行叩诊并用一个指头叩所有牙齿的根部，用两个指头核对。主检手的示指放入口内，另一个手的几个手指置于口外相当部位，轻柔地触叩口底。为了使叩诊更舒适些，可请患者将口腔放松，维持一定的开口度以使手指能进入口腔。对颈部淋巴结也应作叩诊。

颞下颌关节（TMJ）的检查为当开口时在耳前方叩诊髁状突的头，检视颌骨的偏向（参见第108节）。然后检查者将小指深入置于外耳道内，请患者张大口和闭口3次。患者能舒适地张大口，足以使上下切牙之间能放进三个手指。不能张口的牙关紧闭提示可能为硬皮病、关节炎、颞下颌关节强直、颞下颌关节盘脱位、破伤风或扁桃体脓肿。异常的大开口提示关节盘半脱位或 Ehlers-Danlos 综合征的Ⅲ型（先天性遗传性综合征，特征为关节过度伸长，皮肤弹性脆弱等——译者注）。

呼吸气味的恶臭可由许多原因引起（参见第21节口臭）。口臭起源于口腔。最多的原因是来自于细菌代谢产生的易挥发的硫化物，尤其是口腔卫生不良或口干症时。口臭也可随胃肠道的暖气而来或由系统性代谢性疾病引起，也即丙酮味与糖尿病有关，鼠臭味与肝功能衰竭有关，尿味与肾功能衰竭有关。口臭也可起源于鼻部、上颌窦、鼻咽部和肺，尤其当这些部位有感染或坏死性肿瘤时。经常散发着漱口液气息的患者常感觉有潜在的口臭或可能是个嗅觉倒错者（嗅觉反常，常自己感到不适的臭味，而事实上此味是不存在的）。

第105节 口腔范围的疾病

唇的皮肤和粘膜以唇红缘为界而划分开。唇的面部表面粘膜是角质化的并且是干的，而内里的粘膜为非角质化的并且是湿润的。

颊粘膜，包括口腔前庭和非角质化的牙槽嵴粘膜，常呈光滑、湿润和粉红色。在颊粘膜上可看到良性的实体如白线（在两侧颊粘膜上，与殆平面平齐的白色细线纹，为咬颊的地方），异位皮脂腺（Fordyce 颗粒，也可出现在唇上），和白色海绵痣（除牙龈外，大部分颊粘膜上白色厚的皱襞。认识这些良性的实体，就可避免不必要的活检和忧虑。腮腺导管口位于每侧上颌第一磨牙的对侧。

需注意角化的和非角化口腔粘膜的分布不正常。请戴有全口义齿和局部义齿的患者摘下义齿，就可看到其下面的软组织。按正常情况，角化上皮分布在唇的外侧、舌背、硬腭和围绕着牙冠基部的牙龈和覆盖在包被部分牙根的牙槽嵴上。非角化粘膜分布在唇、颊的内侧面，舌腹部、软腭和口底。在非角化粘膜出现白色的角化粘膜是异常现象，称之为白斑，因为可能是癌前病变，故需做活

检。

腭参与正常的发音共鸣和分音节。硬腭的前部是中切牙后面的切牙乳头所在地，其后有腭皱褶，当舌在其下方运动时，结实的腭可防止食物滑脱。当患者发“ah”音时，没有骨头的软腭应对称性抬高。

软腭中线的末端有悬雍垂，其长度在个体之间有较大的差别。长的悬雍垂或过长的腭咽组织，可伴有鼾音并且有些人可有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征（参见第173节睡眠呼吸暂停综合征）。

许多白色的丝状乳头覆盖在舌背表面，红色的突出的菌状乳头散布在它们中间，大多在舌前部。较大的轮状乳头位于舌背的后部。叶状乳头像一系列平行的裂缝样的皱褶分布于舌的侧缘，贴近咽门的前柱，有着不同的长度并且易与病损相混淆。舌扁桃体是 Waldeyer 扁桃体环的组成部分，并可在舌背部向后看到。

舌神经（第5对颅神经的分支）供给一般的感觉神经分布，鼓索纤维（第7对颅神经的纤维）分布在舌前2/3的味蕾上。在轮状乳头后面，舌咽神经（第9对颅神经）提供触觉和味觉。用蔗糖、盐、醋和奎宁在舌背的两侧边进行味觉试验以测定神经的完整。甜和咸的味觉接受器位于舌尖；酸在舌边；苦在舌的后部大部分上。舌下神经（第12对颅神经）控制舌的运动。

在口底的各一侧，贴近中线的前部有引流同侧颌下腺和舌下腺导管（Wharton 导管）的开口。

大的涎腺为腮腺、颌下腺和舌下腺。大多的口腔粘膜表面含有许多分泌粘液的小涎腺。当双手扪诊口底时能感觉到不正常的舌下腺和颌下腺。腮腺增大可出现在耳前区或覆盖在下颌升支上。

许多疾病均可侵犯口腔区域（表105-1）。口腔区域良性的病损常是两侧均有；双侧口腔癌是罕见的。唇和腭裂在第261节讨论。

表 105-1 主要部位的口腔疾病

部 位	疾 病	表 征
非特异性	急性疱疹性龈口炎	播散的破溃的疱疹病损
	白塞（Behçet）综合征	类似阿弗他口炎样的多发性口腔溃疡
	瘢痕性类天疱疮	很快破裂的大泡，留下溃疡；眼的病损出现在口腔病损之后
	湿疣	性病传播的疣，形成菜花样簇
	角化不良	与红斑、白斑同时出现（在粘膜上的白色斑块擦不掉）和红、白混合的病损；癌前病变
	多形红斑	很快破裂的多发的大疱，留下出血性溃疡；包括 Stevens-Johnson 综合征
	血管瘤	紫或暗红色病损，类似葡萄酒染色，良性

续表

部 位	疾 病	表 征
唇	遗传性出血性毛细血管扩张	局限性膨胀的血管
	扁平苔藓	条纹型 (Wickham 条纹), 有时糜烂; 可恶变
	淋巴血管瘤	局限性肿或变色; 良性
	粘液囊肿 (粘液潴留囊肿)	软的小结, 如在表层, 由薄的上皮覆盖, 呈蓝色
	走马疳	小的泡或很快扩大的溃疡, 并可变为坏死
	类天疱疮	浅黄或出血的绷紧的小泡, 在破溃前可存留几天
	天疱疮	很快破裂的大泡, 遗留溃疡
	Peutz-Jeghers 综合征	棕黑色的色素斑点, 伴发胃肠息肉
	复发性阿弗他口炎 (溃疡性口疮)	小的疼痛的溃疡或大的疼痛的伤痕性溃疡
	梅毒	下疳 (红色的丘疹, 很快发展成不痛的溃疡, 伴血清血液样痂皮) 粘膜斑, 树胶肿
	光化性萎缩	伴有糜烂区的薄的萎缩粘膜; 易于肿瘤形成
	血管神经性水肿	急起的肿胀
	口角炎	常伴有浸渍的口角裂纹
	腺样唇炎	增大发炎的结节样唇腺, 膨胀的分泌导管, 有时呈外翻的肥大样唇
	肉芽肿样唇炎	主要在下唇, 扩散肿起的唇
	表皮剥脱性唇炎	表层粘膜细胞的慢性脱屑
	角化棘皮瘤	良性, 局限性破坏的上皮瘤, 像鳞状细胞肉瘤, 约 6 个月中自行消退
	继发性单纯疱疹	在唇红缘短期存在的疱疹, 随后为小的痛的溃疡
	寻常疣	水晶样表面
颊粘膜	阿司匹林灼伤	疼痛的白色区域, 擦拭后暴露发炎的部分
	Fordyce 颗粒 (异位皮脂腺)	约 1mm 直径的乳白色的斑点, 良性
	手-足-口病	小的溃疡性泡
	疱疹性咽峡炎	位于口腔后部的小泡
	刺激 (性) 纤维瘤	光滑的表面, 圆顶形状, 无蒂
	Koplik 斑	在腮腺导管口附近的细小、灰白色带有红边缘的斑点
	白线	在两侧颊部, 与颊颊平齐的薄而白的线; 良性
	非吸烟的烟草病损	常在下唇的后面, 灰白色的皱纹, 有恶变趋势
	疣样肉瘤	位于吸鼻烟的部位, 外部生长的, 有较好的分化, 生长缓慢, 不常恶变或出现较晚
	白色海绵痣	厚而白的皱褶蔓延及除牙龈以外的颊粘膜, 良性

续表

部 位	疾 病	表 征
腭	传染性单核细胞增多症	硬软腭交界处的瘀斑
	卡波西肉瘤	红紫色不痛的斑, 进展成为痛的丘疹
	坏死性涎腺化生	大的、进展较快的溃疡, 常不痛, 好像是有光泽的恶性物; 1~3个月可自愈
	乳头样炎症性增生	红色, 海绵样组织, 继之为纤维样组织皱褶; 良性
	烟草性口炎	小涎腺导管口周围红点, 常伴有严重的但系为良性的白斑
	继发性单纯疱疹	小丘疹很快合成一片溃疡
	腭隆突(凸)	中线上的骨过度生长; 良性
	Wegener 肉芽肿	致死性中线肉芽肿, 伴有骨破坏, 死骨形成和穿孔
舌和口底	舌系带短缩	舌不能伸出
	良性淋巴-上皮囊肿	舌腹部或口底前部黄色的小结
	良性游走性舌炎(地图舌, 游走性红斑)	在舌背和舌缘上过角化和红斑交替出现; 丝状乳头脱屑呈不规则的环状, 常伴有白色或黄色边缘包绕的发炎中心
	皮样囊肿	口底肿胀
	巨舌	局部或全部由于许多牙齿缺失; 邻近的余牙可凹入舌中
	沟纹舌	舌背和侧面有深沟
	舌炎	舌红色, 痛; 常继发于其他情况, 如过敏性或自发性(特发性)
	毛舌	黑色, 增长的丝状乳头
	白线	常在舌的两侧有细而白色的线纹
	舌甲状腺小结	在舌背部的最后部, 中线上, 甲状腺组织滤泡的光滑表面样的小结节
	Ludwig 咽喉炎	由于将舌推向上后方, 从而堵塞气道
	正中菱形舌炎	在舌中线上常呈红色斑, 无乳头
	神经鞘瘤	持续性肿胀, 有时发生在曾受过创伤的部位
	恶性贫血	舌光滑, 苍白, 常伴有舌痛或舌灼痛
	舌下囊肿	大的粘液样囊肿穿经肌舌骨肌, 可深陷入颈部; 口底肿胀
	甲状舌管囊肿	中线上肿物, 舌伸出时囊肿上抬
	结核	舌背上的溃疡, 颈部淋巴肿大(腺病)
涎腺	良性淋巴上皮病(Mikulicz病)	涎腺单侧或双侧增大, 常伴有眼、口干
	涎腺炎	肿胀, 常有痛感; 良性
	涎石病	饮食时或吃酸菜或腌菜后口底肿胀
	Sjögren 综合征	参见第50节
	口干症	口腔干燥

口腔粘膜炎症

口腔的炎症可由感染、系统性疾病或物理因子引起。当扩张开来时形成口腔炎。

细菌性感染 经常的致病因子是链球菌。由肺部的痰接种在口腔中的结核分枝杆菌可引起口腔溃疡。梅毒可产生初发的下疳。如果不治疗可产生继发的粘膜斑和三期树胶肿（参见第 164 节）淋病奈瑟菌产生牙龈和舌的灼伤样溃疡以及咽炎。面颈部的放线菌病（多块的颌骨）与真菌感染相似，但却是细菌感染（参见第 157 节放线菌病）。脓性分泌物中的黄色（硫磺）颗粒为诊断的特征。

走马疳（坏疽性口炎）为非特异性感染，主要为梭螺菌，在衰弱患者可出现严重的甚至是口腔全厚层组织均被破坏。可认为是正常地仅侵犯牙龈的急性坏死性溃疡性龈炎的极端严重形式（参见第 106 节）。

病毒感染 口腔是病毒感染的常见部位。有些在临床上明显的，主要在免疫妥协者。疱疹病毒感染将讨论于后。

真菌感染 白色念珠菌及其相关亚种是口腔正常菌丛成员。在服抗生素（特别是广谱抗生素）或皮质类固醇者和衰弱的患者口腔中（如艾滋病患者）他们能过度生长。通常看上去念珠菌病好像干酪样凝乳状物，当擦去后，遗留粗的、出血的表面。慢性红斑型和糜烂型更难以识别。口腔和非经口的病损常出现在酵母菌病、组织胞浆菌病、球孢子菌病、隐球菌病（主要在衰弱的患者）和毛霉菌病（尤其在糖尿病患者的鼻窦中）。

系统性疾病 由于菌状乳头的肥大猩红热可出现草莓舌。糙皮病出现光滑火红色的舌和口腔疼痛，口腔溃疡。出血性口腔病损可出现于多形红斑（见下文）、坏血病、白血病、血小板减少性紫癜和血小板其他疾病。无故出血，唾液分泌减少和氨味，常伴有尿毒性口炎。粘膜皮肤淋巴结综合征（川崎综合征）侵犯儿童，引起唇和口腔粘膜红斑（参见第 265 节川崎综合征）。

其他原因 口炎可由于维生素缺乏症引起（尤其是维生素 B 族或维生素 C 缺乏），伴有吞咽困难的缺铁性贫血（Plummer-Vinson 综合征），或粒细胞减少症。咬颊、口呼吸、牙列不齐、正畸矫正器、不良义齿、或以过硬或过长的奶嘴喂养均能引起局部粘膜病损。口干症（参见第 103 节系统性疾病口腔表现）易引起口腔感染。口炎可因过度饮酒、吸烟、热食、或香料以及对牙膏、漱口液、糖果中的成分、牙签敏感，或较少见的对树脂义齿过敏。对染料、重金属、酸性烟雾、金属或矿物质粉尘职业性的接触以及使用药物如碘化合物巴比妥类（可引起 Stevens-Johnson 综合征）均可引致口腔病损。少见的接触性口炎可由于对牙科材料敏感而引起。肢痛病可由于对汞的毒性反应或对各种不同物质过敏而致；但现在对汞的接触是少了。出现在儿童的肢痛症，其特征为口腔溃疡、唾液增多、

夜间磨牙和牙齿缺失。

假膜性口炎（膜性口炎），为产生膜样渗出物的炎症反应，可由化学性刺激原（如金、碘化物）或细菌（如链球菌、葡萄球菌、淋球菌、白喉杆菌）引起。有发热、淋巴结肿大和不适等症状出现。

疱疹病毒感染

原发性单纯疱疹（在儿童中的典型感染）可导致急性疱疹性龈口炎。常由Ⅰ型单纯疱疹病毒引起，但通过口腔-生殖器接触，也可由Ⅱ型单纯疱疹病毒引起。初起时为小水泡，很快破碎形成溃疡。当初起为局限性时，可与阿弗他口炎相似，但原发性疱疹常侵及附着龈和其他组织，而阿弗他口炎永远不会侵及附着龈。发热和疼痛常随疱疹出现。进食和饮水困难可导致脱水。一般感染持续10~14天。然后病毒移至半月神经节并且可由应激反应、免疫系统中的变化或创伤再活化。

治疗为对症治疗。包括全身止痛（如对乙酰氨基酚）和直接用棉拭涂布局部麻醉剂（如0.5%达可洛宁液或2%~20%苯佐卡因软膏）。当病损范围较大时，可用5%利多卡因粘性溶液作为漱口水，在进食前含漱5分钟（注意：切勿吞咽利多卡因，因此药可麻醉口咽、咽喉部，甚至可能会厌部。必须监视儿童吸气的征象）。

继发性单纯疱疹，发作时在唇红缘上出现冷溃疡，或更少见的是在硬腭的粘膜上出现溃疡。患者常有前驱症状，唇部典型的麻刺感和灼热感。当前驱期，口服阿昔洛韦200mg，每天5次，能减缓持续时期和发作的严重性。局部涂布阿昔洛韦对治疗无助。用1%喷昔洛韦（penciclovir）软膏每2小时1次，可减少病损的持续期。应在前驱期间或马上就要出现病损时开始应用此剂。

继发性带状疱疹可出现在口腔内。这不是常见的，但当疱疹样病损在口腔内明显地单侧分布时，应怀疑为带状疱疹。无原发的口腔内前驱病损出现。

复发性阿弗他口炎

（复发性阿弗他溃疡；口疮）

典型的小溃疡（直径<1cm，常是<5mm），可以单个出现或成簇出现，愈合后无瘢痕。白色的圆形病损，周围绕以红色边缘。中心区由坏死的上皮细胞和残屑组成，当擦拭时，露出红的基底。大的溃疡（复发坏死性粘膜腺周围炎）>1cm。可持续数周，愈合后遗留瘢痕。可每隔几年复发或可连续发作，在旧的溃疡尚未愈合新的溃疡又出现。

口疮出现在活动的，典型的非角化组织（即在唇颊的内表面和牙槽嵴粘膜、舌、软腭、口咽部和口底），这可与在初发时有相似表现的疱疹病损相鉴别，疱

疹性病损出现在口腔中不活动的角化的粘膜上（即牙龈和硬腭）。对阿弗他溃疡的大小而言，其疼痛是不相称的。4~5天后疼痛减轻，10~14天内病损愈合。

治疗

对此病常是没有什么疗法是必需的。局部麻醉药，如2%利多卡因粘性溶液5ml（1茶匙）漱口，每3小时1次，或在餐前含漱，能短时间缓解疼痛并有助于进食。涂羧甲基纤维素粘膜保护糊剂（商品名Orabase，有或无0.1%氟氢强的松龙）于溃疡，每日4次，以防止牙齿、义齿和口腔液体对溃疡的刺激，也能减少不适并促进愈合。可用化学或物理的烧灼术以减轻疼痛。硝酸银药棒和低能量（2~3瓦特）扩束的脉冲式CO₂激光几乎能立即缓解疼痛。在激光照射过的部位，不会再出现小的溃疡。

对多发的病损，口含四环素悬液125mg/ml（1茶匙水溶解1个胶囊做成）1~2分钟，然后吐出。每日4次，直到症状缓解。也可用四环素口腔悬液（250mg每日4次，共10日）替代，将此液含口中2~5分钟，然后咽下。早期治疗，当患者感到前驱症状时就开始治疗，可阻断其发作。不能给<9岁的儿童全身服四环素，因其可将发育中的牙齿着色。另一选择是用1茶匙0.12%氯己定溶液漱口30秒，每日2次。这种溶液也可使牙齿着色，但口腔科医师能相对容易地去掉牙根无明显暴露的年轻患者牙上的染色。

对于严重发作的小溃疡或大溃疡，应予包括局部或全身皮质类固醇治疗（即地塞米松配剂0.5mg/5ml小茶匙，饭后和睡前含漱后吐出，共5日；开始强的松40mg/d，以后逐渐减少量，共10日）。粘性的利多卡因可使症状缓解。对大的溃疡可局部涂氟轻松醋酸酯凝胶，每日3次。以Dimetapp配剂40ml、Kaopectate 80ml，蒸馏水120ml配制成缓解症状的漱口水，用前需摇匀。口内含漱1茶匙1~2分钟，然后吐出。可随意用。

口腔多形红斑

急性疼痛的口炎其特征为唇和口腔粘膜弥散的出血性病损，并常伴有全身症状。

口腔、眼和生殖器的病损可与广泛的皮肤病损同时出现，也可甚至无皮肤病损（参见第118节多形红斑）。

症状、体征和诊断

前驱症状可为鼻炎或鼻窦炎。早期为多发性小水泡。严重的全身症状（发热、不适、关节痛）常持续4~5日。消退后，遂出现典型的弥散的出血性溃疡。唇常有血迹和痂皮，但不像天疱疮和类天疱疮，很少侵及牙龈。

必须对多形红斑与过敏性口炎、原发的急性疱疹性口炎、更罕见的（在成人）天疱疮予以鉴别，上述几种疾病均有相似的全身症状。从病史拟诊过敏性口炎。

治疗

急性期可全身以皮质类固醇治疗（强的松 10mg 口服，每日 3 次，共 5 日）或地塞米松配剂 0.5mg/5ml（1 茶匙，每日 4 次，共 5 日）漱口，然后咽下。可用温热的 10% 碳酸氢钠和麻醉锭剂，软膏或溶液（即 2% 利多卡因粘性溶液）每日 5~6 次。软石脂软膏可安抚唇部病损。如不给皮质类固醇治疗，病损可持续 3~8 周或更长些。当口腔病损干扰进食时，流质饮食是有帮助的，但脱水时需静脉输液。随着治疗，很快得到改善并且病损愈合后无瘢痕。少见复发。

肿 瘤

在所有的新发生的肿瘤中口腔和咽部的癌占 2%，占癌症死亡的 1.5%。最常见于口腔的鳞状细胞癌患者的 5 年生存率为 68% 无淋巴结转移，25% 有局部淋巴结转移。其他的肿瘤包括角化棘皮瘤（良性），疣状癌（生长缓慢，常为较好分化的外部生长的病损，较迟转移），肉瘤，粘液表皮样癌和常见于腭部的恶性黑色素瘤。

鳞状细胞癌

约 38% 口腔鳞状细胞癌发生在下唇。总体来说，5 年生存率为 90%，少见转移。上唇的癌更具侵略性。当唇的大部分呈现恶变前变化时，需进行外科手术或用激光切去所有被侵及的粘膜。此后，建议用遮光剂并且禁烟。

约 11% 口腔鳞状细胞癌发生于腭和扁桃体部位。如果在淋巴结未侵及前治疗的话，患者的 5 年生存率为 68%，但在淋巴结被侵及后治疗者仅为 17%。也包括放疗。

约 40% 口腔鳞状细胞癌发生在口底或舌。主要的危险因素为吸烟（特别是每天超过 2 包）和饮酒；每天饮含 86 度酒精溶液 30ml 6 次，或每天饮 180ml 葡萄酒，或每天饮 360ml 啤酒者其危险因素戏剧性地增强。所用的烟和酒好像有协同的作用。为预防复发，戒除这些危险因素是关键。继续用烟酒患者中 30% 有新的病损发生，而禁烟酒者中间仅 13% 出现新病损。舌部的鳞状细胞癌可由 Plummer-Vinson 综合征（缺铁性咽下困难）、梅毒、或慢性创伤引起。口腔癌病损可出现在红斑或白斑上，并且是外部生长的或溃疡样的，变硬，变稳固，有着滚动的边缘，特别在有斑点的地方，应作活检。在舌上的癌，最常见的部位是中 1/3 的侧缘；前部的病损更容易被发现并且更好像是高度分化的，因此比舌后部的病损易于治疗。如果舌部的癌是局限性的（未包括淋巴结），其 5 年生存率约为 50%。口底部局限性的癌，5 年生存率为 65%；有淋巴结转移的降低至 20%。对舌癌的治疗有外科切除术、放射线治疗，或两者联合应用。确诊为淋巴结已受侵者，需行颈淋巴清扫术。因为口底的解剖，往往单独用放射治疗。远距离的转

移是不常见的，故常不采用化疗。当有转移时，常被发现于肺、骨、心脏和心包中。

涎腺肿瘤

涎腺肿瘤最多见于腮腺（85%），次之为颌下腺和小腺体。仅约1%发生于舌下腺。大多数肿瘤为良性（75%~80%），生长缓慢，活动性，无痛，常是在正常皮肤或粘膜下边单个的结节群，当是囊肿型时，则为硬固的。大多数为多形腺瘤（混合瘤），多原发于40岁以上的女性。除混合瘤外可恶变成癌。治疗为外科手术切除。切除不完全时，其复发率颇高。其他的良性肿瘤有单形腺瘤，大嗜酸粒细胞瘤和乳头状囊腺瘤、淋巴性囊腺瘤。这些肿瘤是少见的并且很少恶变。

恶性涎腺肿瘤的特征为快速生长或突然间生长激增。坚硬的结节常固定于附近组织，并且常无明确的周边。常见神经被侵及和疼痛，最后，其表面皮肤或粘膜可出现溃疡。粘液表皮样癌为最常见的恶性涎腺肿瘤，常发生于30~60岁患者。常发生于腮部的小涎腺；对磨牙后不能解释的肿胀，在证实为其他疾病之前应考虑粘液表皮样癌。肿瘤可发生在骨的深部，常在含牙囊肿的壁中。所有类型的粘液表皮样癌均可转移。低度类型主要侵及粘液细胞者，5年生存率约为95%，高度类型主要侵及表皮细胞者，5年生存率为50%。治疗包括广泛切除和术后放疗。

腺样囊性癌（圆柱瘤）为最常见的小涎腺恶性肿瘤，治疗为广泛的外科切除，但常见局部复发。很可能肺部转移和死亡。

腺泡细胞癌为常见的腮腺肿瘤，多发生于50岁或60岁年龄段。广泛切除术预后较好。除混合瘤以外的癌，常是在原有的良性混合瘤上发生的腺癌。仅是癌样的成分转移。

对头颈部癌的放射治疗并不理想。约40Gy的照射量就可使在射线之内的任何涎腺的功能被永久地破坏。大于60Gy照射量，可使骨的血供，尤其是下颌骨的血供受破坏，并且可出现放射性骨坏死。放射治疗也可引起口腔粘膜炎症和肿瘤表面覆盖的皮肤灼伤。化疗和与其常伴发的粘膜炎症可导致口干症。但在化疗完成后几个星期，有些涎腺的功能恢复。

颌骨肿瘤

骨性过度生长（腭隆凸，下颌骨隆凸），可出现于上颌和下颌；均为良性，仅当它们妨碍牙科护理时被注意到。X线片上多发性骨瘤提示为Gardner综合征（参见第34节家族性息肉病）。

如果不是开始阶段在X线片上发现，颌骨肿瘤常在肿瘤的生长引起面、腭或牙槽突（围绕牙齿的颌骨部分）肿起后，才能作出临床诊断。它们引起骨的压痛和受害骨的严重疼痛。成釉细胞瘤是最常见的上皮性牙源性肿瘤，多发生于下

颌后部, 生长缓慢罕有转移。X线检查的典型表现为一多房的或肥皂泡样的透亮区。治疗为过分地外科手术切除。牙瘤为最常见的牙源性肿瘤, 由牙滤泡或牙组织而来, 常见于青年人的下颌骨。牙瘤包括纤维牙瘤和牙骨质瘤。如有一磨牙缺失, 提示为复质牙瘤。对牙瘤来说常无需治疗, 虽然有些肿瘤在未确诊时已被切除了。成骨肉瘤、巨细胞瘤、Ewing 瘤, 多发性骨髓瘤和转移瘤均可侵及颌骨。其治疗方法为与其他部位的骨肿瘤相同。

第 106 节 牙齿和牙周

虽然对牙齿和牙周的详细检查不是内科医师常规检查的一部分, 但对于全身健康护理的提供者来说, 应知道这方面的一些知识 (表 256-5)。

对恒牙常用的数字系统是 1~32; 从上颌右侧第三磨牙开始 (#1), 按序行进到上颌左侧第三磨牙 (#16), 下行到下颌左侧第三磨牙 (#17), 然后连续绕至下颌右侧第三磨牙 (#32)。乳牙以英文字母 A~E 表示。另一个方法是在口腔的每个 1/4 区识别牙齿 (图 106-1)。牙解剖见图 106-2。

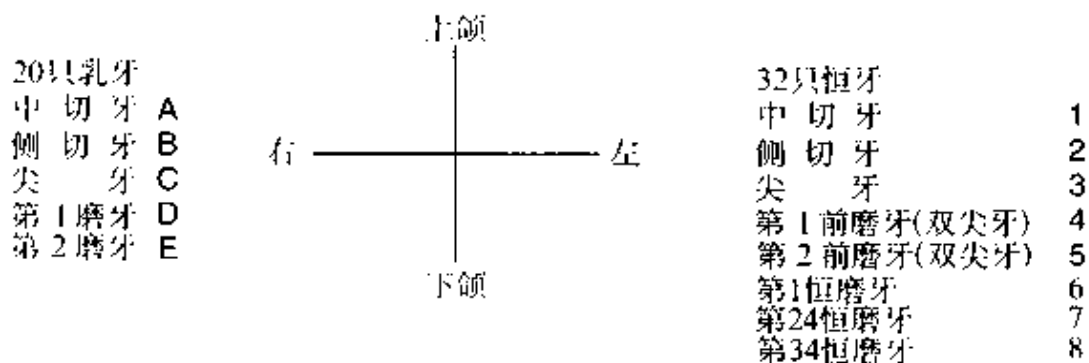


图 106-1 识别牙齿。口腔内每 1/4 区内的牙齿均以符号表示: 英文字母表示乳牙, 数码表示恒牙。水平线表示上下颌间隙, 垂直线表示面中线。用象限和符号表明哪个区域中的哪个牙齿。例如 $\overline{1D}$ 表示下颌左侧第 1 乳磨牙; $\underline{6}$ 表示上颌右侧第 1 恒磨牙

痛, 当以压舌板轻叩牙齿时有痛感, 提示有广泛的龋病或牙周病。

牙松动, 常表示严重的牙周病但也可由磨牙症或创伤引起, 这两种病能损伤其他方面的正常牙周组织。由于牙槽骨受潜在肿瘤 (即成釉细胞瘤、组织细胞增多症 X 的嗜酸性肉芽肿) 的侵蚀而使牙齿松动是少见的。当松动的牙齿无厚积的菌斑和牙石时, 要考虑创伤或系统性的因素引起的牙槽骨缺失, 如糖尿病、甲状旁腺功能亢进、骨质疏松症、或库欣综合征。

牙石 (钙化的菌斑), 如有牙石, 主要沉积在上颌磨牙的颊面贴近腮腺导管开口, 下颌前牙的舌面贴近颌下腺和舌下腺导管开口。

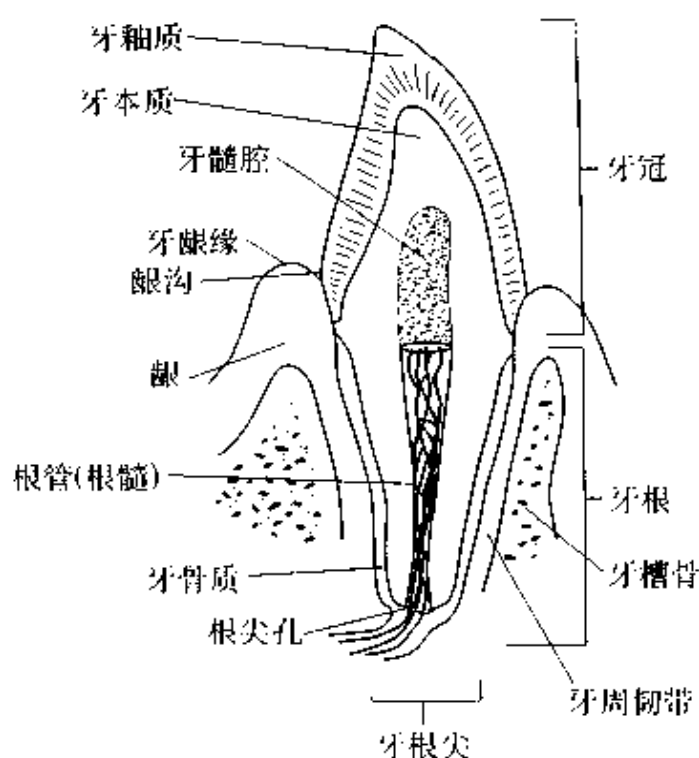


图 106-2 尖牙剖面

磨牙症 (咬紧牙关或磨牙), 摩擦牙齿并且最终将牙冠磨损, 并可使牙齿松动。大多数为睡眠时磨牙, 因此患者本人并不在意, 但家属却能注意到。治疗为患者有意识地克服这个习惯, 或许轻度抗焦虑的药物和夜间睡时在上下颌牙列上戴树脂性牙罩防止咬合面接触可有助于克服此习惯。

磨损 (咬殆面磨耗), 可由摩擦性的饮食引起或由增龄性磨损, 但常表现为磨牙症。磨损可使咀嚼不力并且釉质的缺少使其下边的牙本质暴露 (对触觉和温度变化均敏感), 而引起无龋的牙齿疼痛。口腔科医师应对这样的

的牙齿予以脱敏治疗或做人造牙冠或在磨耗的牙上置高嵌体以恢复牙齿解剖外形。

创伤, 对 1 只牙齿的创伤可以是明显的, 也可能是难以识别的。移动的牙齿或牙齿碎片可嵌埋在其他部位, 靠 X 线片定位。如果一只脱落的牙齿找不到, 就应摄胸片和腹片, 以确定是否被吸入或吞咽了。当接触性运动时会有创伤发生。例如, 错位的切牙可被碰伤和折裂。用口腔防护器能较大地减少对牙齿的创伤。上颌切牙牙折常见于患有神经系统疾病易跌倒的儿童, 他们的前臂不能阻挡碰撞。如果严重的牙折并且其病史不能解释医师的检查所见, 应考虑虐待儿童。联系唇颊粘膜附着到牙槽粘膜或牙龈的唇系带撕裂, 常被认为是儿童虐待的指征——强制喂养的结果, 但许多其他因素也是可能的。

牙齿形状的缺损可表明发育性或内分泌紊乱。先天性梅毒者的切牙切缘 1/3 缩小成为螺丝钉或螺丝刀样外形, 在切缘的中央部有切迹 (Hut-Chinson 切牙); 第一磨牙变短, 咬殆面缩窄和变粗、分成小叶状, 常为发育不全的牙釉质 (桑葚样磨牙)。先天性外胚层发育异常者, 无牙或锥形牙, 所以从儿童时期就需戴义齿。牙本质形成不全, 为一种常染色体显性异常, 形成不正常的牙本质, 牙齿呈暗蓝棕色和乳光色, 不能与其表面的牙釉质衬垫适合。这种牙齿不能耐受咬殆压力并快速地磨损。先天性窄小的侧切牙并不伴有系统性疾病。垂体性侏儒和先天性甲状旁腺功能减退患者有小的牙根; 而巨人症者有大的牙根。肢端肥大症患者有牙根的牙骨质增生和增大的颌骨, 因此牙齿间有宽的间隙。

牙颜色的缺陷必须与随着增龄而呈现的变暗或变黄相区别,尤其须与吸烟相区别。牙齿呈灰色是因为牙髓坏死,常由于广泛的龋侵入牙髓,或由于可致或不可致牙髓失活的创伤后含铁血黄素沉积在牙髓中而致。在母亲妊娠后半期或在9岁以前牙齿发育期的儿童甚至仅短时期服用四环素后,儿童的牙齿明显地变暗色并且为永久的变色。米诺四环素(二甲胺四环素)能使成年人完全形成的牙齿永久地变色。骨也变色,如在其上覆盖的牙龈和粘膜很薄,则牙龈和粘膜也好像是着色的。在紫外光线照射下,患牙不仅呈荧光白色,还会呈现服用四环素的色彩荧光特征。先天性紫质症患者其乳牙和恒牙均呈棕色,但在牙本质中沉积的色素呈荧光红色。先天性高胆红素血症可引致牙齿着黄色。

牙釉质缺陷可由与佝偻病有关的钙代谢异常引起牙釉质发育不全。当发生钙化异常时,环绕着牙齿在釉质上形成粗的不规则的环带。当牙齿形成期任何持续发热的疾病,均可使萌出后的牙齿的牙釉质上有白垩色的窄条和凹窝。因此从条带的部位和高度可以估算出发生疾病的年龄及其时期。牙釉质形成不全为常染色体显性遗传病,可引起严重的牙釉质发育不良。慢性呕吐(如食欲过盛)可使牙冠脱钙,主要是下颌前牙的舌面。慢性吸入可卡因可导致牙齿广泛的脱钙,因为在唾液中分解为碱基和盐酸,常借助于口腔粘膜的按摩使之加快吸收。对这些情况的治疗应在病因去除或改正后,给予修复,特别是做人造牙冠。在过度氯化的游泳池中呆较多时间的游泳者,其牙釉质可有相当的丢失。如泳池水被缓冲,则棕色的牙结石形成,请口腔科医师给予洁治。

氟牙症(斑釉)在牙齿发育期间,儿童饮用水内含氟量 $>1\text{ppm}$ 可发生氟牙症。氟牙症可能是随着氟浓度和摄入氟化水的量而增多。从不规则的白色不透明斑块到全牙冠呈严重的棕色变粗糙的表面。这样的牙齿虽然不好看,但对龋病具高度抵抗力。轻度的着色可用10%过氧化脲漂白。严重的着色需覆盖树脂于牙面或做烤瓷冠。

乳牙猛性龋表示牙齿长期与有甜味的婴儿喂养物的接触,典型的是常在婴儿即将入睡时吸入(奶瓶龋)。牙齿的早失,邻近牙齿移动,阻碍其下边恒牙的萌出而导致正畸的问题。为预防乳牙的龋蚀,护养者在乳牙萌出后,在睡眠时,给婴儿喂养的奶瓶中除水以外不要含任何其他的东西。

牙槽突萎缩(老年性萎缩)牙齿缺失不久即开始牙槽突萎缩。牙槽骨吸收减弱了全口义齿的固位能力,尤其是对下颌而言。可用口腔外科手术增加牙槽嵴,或用种植牙代替义齿。

龋 病

龋齿或龋洞

牙菌斑(软的、含食物残渣、粘蛋白和死亡的上皮细胞的薄膜,为细菌生长

提供培养基)是龋病和牙周病的主要致病因素。

预防

定期地(至少每24小时)去除菌斑有助于减少牙齿疾病。对大多数患者而言,每天1次或多次彻底刷牙足以去除菌斑。电或电子牙刷是较好的,但用软毛牙刷给以足够的时间(平均3~4分钟)和努力也足以去除菌斑。过多的使用牙膏可使牙齿被侵蚀。牙齿的龈1/3是最重要的需清洁区,而这个区域常是被忽略了。需每天至少使用1次牙线,牙线可清洁牙齿邻接面。把牙线放在两牙之间,然后沿每只牙侧面的弧度上下移动3次,恰在牙龈缘下边进行,对全口每个牙齿均以牙线操作一遍。牙线虽很细但结实,有牙间接触很紧或有粗的充填体边缘的患者可采用蜡或聚四乙烯包被的牙线。

钙化差或在酸性环境中的牙面对龋病更易感。典型地,当牙面pH下降至5.5以下时开始脱矿。有氟化物结合进牙釉质的牙齿对脱矿更具抵抗性,并且当pH上升时更容易地再矿化。许多牙齿有未接合起来的釉质点、裂隙和沟,可从牙釉质表面延伸至牙本质。这些细小的缺陷足够使细菌藏身并且太窄细以致不能有效地清洁。加氟作用对预防窝沟龋的效果不明显,但封闭剂(对牙釉质表面粘结紧密的树脂材料)有助于覆盖这些缺陷,阻碍营养物质进入给其中的细菌。结果这些裂沟常可成为消毒的或至少没有食物供给其中的细菌代谢产酸。

变形链球菌常是引起龋病的细菌。如果母亲有高度的致龋菌株(可能是有着高的患龋率),她的孩子多半能得到这种菌株,或许是通过接吻,最后发展成龋。理想地是母亲通过治疗能破坏所存在的细菌并且希望她能得到少致龋性的菌株。母亲必须在分娩前或在分娩后到婴儿第1只牙齿萌出之间(约6个月时)接受治疗。治疗包括从母亲口腔中去除所有的龋蚀,做修复体,涂窝沟封闭剂,建议用低蔗糖饮食,和用药(0.12%氯己定葡萄糖酸盐溶液15ml含漱60秒,早晚各1次共2周)。

更实用的、有预见性的有价值效益的手段是对刚开始发生龋的年轻人进行治疗。饮水氟化和含氟牙膏,局部涂氟化物和强调口腔卫生均为指征。但20%的年轻人(中学学龄)有80%龋齿需要附加的帮助,例如更加强的口腔卫生生活制度和建议低蔗糖饮食。对这些人而言,清洁牙齿和局部涂氟有几次的机会(2~4次/年)。去除所有的龋蚀,放置暂时或永久充填体。所有未接合起来的牙釉质点、裂隙、沟均被封闭剂封闭。患者每天早晚用氯己定葡萄糖酸盐溶液含漱60秒,共2周。这种漱口液用后可能使牙齿着色,短时期内味觉改变(因此最好是饭后使用)并且引起局部刺激。然后,患者开始家庭局部用氟化物的项目,在睡前用0.4%氟化亚锡凝胶刷牙或将氟化亚锡凝胶放在定做的牙托内放套在牙齿上使用。可用0.05%中性氟化钠溶液含漱60秒,每天1或2次以代替之。鼓励嚼胶姆糖和吸吮硬糖菓的患者用含木糖醇的无蔗糖代用品,确实可抑制龋病。

在未经氟化饮水的社区中,可推荐用氟片或氟滴剂。所选的剂量为补充饮水

中天然低氟含量的不足,不可给足以引起氟牙症的高剂量。使用含氟牙膏是必需的。

龋病的早期诊断是重要的。在对新的口腔患者进行广泛的治疗之前,应摄口内的全口牙片。对认为是龋病的高危患者(即当临床检查时有可检查出的龋齿或有許多修复体)需每12~18个月摄咬殆翼片。对于龋病的低危患者,每2~3年摄X线片1次(偶尔可在更长些间隔)。全景X线片可提供关于牙齿发育的有用的信息,颌骨的囊肿或肿瘤,多生牙或先天性缺牙,第三磨牙埋伏的可能性。老年人口腔内存留的牙齿的许多牙根暴露于退缩的牙龈上。因此,根龋就成为很常见的了。

治疗

牙修复 初发的龋损可被再矿化,如果可能的话,清洁牙面后随即重复地涂氟化物;良好的家庭护理有助于龋损的再矿化。修复体应有节制性,尽量多留健康的牙本质和牙釉质。

龋蚀去净后放入充填体。暂时充填体可放置6~10周,以希望牙齿保持活力和修复性牙本质沉积以封闭穿髓处。对产生咀嚼冲击力的后牙殆面的充填体而言,必须是由结实的材料组成。最常用的材料是银汞合金,银、铜、锡偶尔有锌、钯或钨与汞形成的联合体。银汞合金是相当耐久的,价格不贵的产品,已经使用了150多年;银汞合金充填体的平均持久期为14年,良好的口腔卫生者的银汞合金充填体可持久到40多年。近年,对于从银汞合金修复体逸出的微量的汞长时间会不会引起伤害有争论。但无论如何,这种汞量是太少以致没什么意义,并且所有的替代的牙科材料均能引起副作用。

如一个牙齿有广泛的龋蚀,简单地去龋可掘空其结构。在此情况下,口腔科医师在去龋后用粘固粉充填,再磨去牙外层表面,然后以人造牙冠。常用金冠修复之。烤瓷金属冠或瓷面套冠因与牙釉质近似而常用于前牙。

牙修复器件 可以固定桥、骨整合种植体,或局部或全口义齿修补缺牙,以防止存留的天然牙移动引起美观和咬殆的问题。

固定桥是由相互焊接的假牙和在两端各与人造牙冠焊接而组成,用粘固粉将人造牙冠粘固在基牙上。因此,固定桥是不易取下的修复体。固定桥的应力最大地由桥基牙承担。固定桥常是比局部义齿小,但一个或多个固定桥可覆盖全上颌或下颌牙弓。

种植体为典型的牙根形式,常由钛制做。一个或多个种植到骨内与骨长合。愈合期后将人造牙齿附着在种植体上。种植体不容易被取下。在种植部位感染的潜势是作为严重注意口腔卫生的根据。

局部义齿为有卡环套在基牙上的修复体,可以摘下进行清洁。部分的咬殆应力是由义齿基托下两侧颌骨的软组织承担的。这种修复体常用于缺牙两端无天然牙时或当许多牙应修复而固定桥不可能时(常由于经济的原因)。全口义齿为可

摘性修复体用于无牙颌。有助于患者咀嚼和改善语言及外表，但不能达到天然牙列的功效和感觉。

一般，在喉部手术、全身麻醉或惊厥性休克疗法前，所有的可摘性修复体均需摘去以避免在手术过程中丢失、破损、误吸或吞下。将修复体放在水中保存以防止因干燥而致的体积改变。但有些麻醉师认为将戴件保存在原位上，有助于导气管进入，保持面部自然形态使麻醉面罩更贴合，避免天然牙齿咬伤对侧完全无牙颌的牙龈，并且不妨碍喉镜检查。

牙 髓 炎

牙髓的炎症。

当龋病向牙本质深部进展时，当牙齿需多的侵入性手术时，或当创伤破坏了牙髓的淋巴和血液供给时会发生牙髓疾病（牙髓炎）及其局部的后遗症——牙髓坏死、根尖周围炎、根尖脓肿、蜂窝织炎和颌骨骨髓炎。在机体其他部位容易消退的炎症而在坚硬包围（由牙本质）的牙髓中就导致坏死，因为无可妥协的循环而致水肿不能消散。

来自上颌牙的牙源性感染扩展，可引起化脓性鼻窦炎、脑膜炎、脑脓肿、眼眶蜂窝织炎和空洞性静脉窦血栓形成。来自下颌牙的感染可引起 Ludwig 咽峡炎、咽旁脓肿、纵隔炎、心包炎、脓胸和血栓性颈静脉炎。

症状和诊断

可复性牙髓炎时，施刺激于（常为冷或甜刺激）患牙有痛觉。当移去刺激，疼痛在几秒钟内息止。

不可复牙髓炎产生的痛觉在刺激移去后几分钟仍存留或出现自发痛。患者难以指出确切的痛牙，甚至上下颌牙相混淆（但左右侧不会错）这是因为牙髓没有本体感受的神经纤维。几天后痛可息止因为牙髓已坏死。当细菌及其代谢产物经根尖孔排出时，遂引起附近牙周韧带的炎症，牙齿变得对压力和叩诊极度地敏感。当根尖周脓肿（牙槽脓肿）形成时，牙齿从牙槽窝内抬升而当咬合时感到“高”。

治疗

可复性牙髓炎时，牙齿经治疗常是去净龋蚀然后充填，其牙髓活性是能被保存的。

不可复牙髓炎及其后遗症均需牙髓（根管）治疗或拔牙。肿胀的病灶需拔牙以使之引流。根管治疗后适当的愈合证明为临床上症状消失和 X 线片上根尖部透亮区由骨填充修复。如患者有感染的全身体征，给予抗生素（青霉素 VK500mg 每 6 小时 1 次；对青霉素过敏的患者，给氯洁霉素 150mg 或 300mg 每 6 小时 1 次或甲硝唑 500mg 每 8 小时 1 次）有效。如果症状持续或变坏，建议请

内科会诊，并需拔去患牙。

在用高速汽涡轮牙钻或当根管治疗时，压缩空气以及拔牙时空气被强力进入牙槽窝并沿筋膜平面分割时可发生皮下或纵隔气肿，这是罕见的。颌和颈部急剧发作的肿胀，并且在肿胀皮肤上触诊时有特征性的捻发音是具诊断性的。常不需治疗，虽然有些医师开些预防性抗生素的处方。

错 殆

上下颌牙齿正常接触关系的偏差。

当患者咬殆时，用压舌板拉开每侧颊部。检查口腔内两侧的殆关系。正常地是每侧牙弓内的牙齿一个接一个地并肩接触排列，形成光滑的曲线，并且上颌前牙覆盖下颌前牙的上1/3。上颌后牙的颊尖（外侧的）在相应的下颌后牙颊尖的外侧。在口腔的每一侧上，上颌第一恒磨牙的近中颊牙尖咬在下颌第一恒磨牙的颊沟。由于全部上颌牙的外侧部分均正常地在下颌牙的外部，唇和颊均不会在上下牙之间，故不会被咬住。下颌牙的舌面（内面）所形成的弧比上颌牙所形成的小，故舌被局限于其内，减少了上下牙咬殆时咬舌的可能性。所有牙齿均与其相对应牙接触，故强大的咀嚼力（在磨牙区可能大于45kg）被广泛地分布着。如这种力量仅施于几个牙齿，则会导致松动。

错殆常被分为三种主要形式（Angle分类）：第Ⅰ类，上下颌磨牙为正常殆关系，但前牙拥挤或错立。第Ⅱ类：下颌和下颌磨牙后移，面部侧面观呈凸出形。第Ⅲ类：下颌和下颌磨牙与上颌磨牙的关系为前突。反殆时一个或更多的下颌牙的颊尖位于相应的上颌牙牙尖的外侧。

错殆常为颌骨大小与牙齿大小不成比例的结果——即颌骨小牙齿大，颌骨不能为牙齿的排列提供适合的位置。错殆也有许多其他的原因（表106-1），例如缺牙。当恒牙缺失时，邻近牙移位并且相对应牙伸出，而引致错殆，如果不戴以固定桥或局部义齿，就不能预防这种移动。当牙弓末端的乳牙过早脱落时，第一恒磨牙常向前移行，而未给其他恒牙的萌出留有足够的间隙。牙间隙保持器能预防这种移动。锁骨颅骨发育不全患者的乳牙可滞留相当长时期以致许多恒牙不能萌出。面部创伤后的错殆可指示牙齿移位或颌骨骨折。

诊断和治疗

儿童2岁时就应有首次常规的口腔检查。如疑有错殆，应尽快请口腔科医师会诊，因为早期的正畸治疗能减少晚期的昂贵且困难的技术。

错殆矫治主要是为了美观和心理上的原因。治疗错殆可增强对特殊牙齿的龋病，前牙切缘折断和对牙周病的抵抗力，并且可改善语言、咀嚼以及外貌。以适当地排列牙齿，选择性的牙齿调磨和修复体缓解早期接触，用人造牙冠或高嵌体以使低于殆平面的牙齿得到咬殆接触等诸方法以改善殆关系。借助矫正器给牙齿

表 106-1 错殆的原因

肢端肥大症	胎儿酒精综合征
下颌关节强直	Hurler 综合征
脑瘫	医源性原因(即不适合的牙修复体和戴件, 骨折固定不适合, Milwaukee 矫正器)
唇腭裂	颌骨骨折
锁骨颅骨发育不全	颌骨肿瘤(少见)
先天性下颌髁状突缺失	缺失的恒牙未修复
牙萌出延迟(即由于甲状腺功能减退或垂 体功能减退)	乳牙早落
或恒牙埋伏	儿童类风湿性关节炎
颌骨与牙大小不成比例	多生牙或畸形牙
外胚叶发育不全	4 岁以后的吮指习惯
面部纤维性发育不全	吐舌习惯

以温和而持续的力量, 渐使牙齿移动和牙槽骨重建。有些患者需拔一个或更多的恒牙以为其他牙齿得到萌出和稳固的排列提供足够的间隙, 患者在夜间带上塑料的和弓丝的保持器 2~3 年直到牙齿在新位置上稳固为止。当单独的正畸治疗不能满足要求时, 则外科手术(正颌外科)矫治因颌骨异常而致的错殆是适应的。当戴全口义齿者有错殆时, 应考虑重新做一副新的义齿。

牙 龈 病

正常时, 牙龈是结实的, 紧贴牙冠形成外形。贴近牙冠的角化牙龈呈粉红色带有点彩。在牙冠之间充满整个牙间隙。远处的牙龈, 称作牙槽粘膜, 为非角化的, 富含血管, 呈红色, 可动, 并与颊粘膜连续。以压舌板按压时, 应无血或脓从牙龈溢出。

牙龈异常可表示系统性的问题。龈缘上有暗色的条带提示为接触铅或其他重金属。克罗恩病患者有肉芽肿样牙龈肥大的圆石块样区, 可成为小肠疾病发作的指征。广泛的龈炎而仅有少量牙菌斑提示有系统性疾病。

牙龈肿大常发生于内分泌变化时期(即当妊娠期、青春期, 口服避孕药), 特别在相近局部刺激的部位。

牙龈纤维瘤病可以是原发的, 但常是由于长期服用苯妥英、环孢菌素或硝苯地平或其他钙通道拮抗剂而致。其特征为扩散的, 无血管的, 光滑的或结节样增大的牙龈, 覆盖于一些牙齿上。常用手术切去肥大的牙龈组织。如果可能的话, 以其他物质替代致病的药物。严格地口腔卫生可减少纤维化。

局部牙龈肿大常发生于接近慢性刺激的部位。最常见的类型包括增生性肉芽组织(生脓性肉芽肿)和妊娠肉芽肿。外周性骨化纤维瘤和外周性巨细胞肉芽肿是少见的。后者常引起邻近的骨吸收。治疗为手术切除和去除任何局部刺激。

癌可起源于牙龈并扩散至局部淋巴结。

牙龈炎

牙龈的炎症其特点为牙龈肿胀、发红、正常外形改变、渗出和出血。

肿胀和食物的嵌压可使牙龈和牙齿间的龈沟加深遂使龈袋形成。牙龈炎不会发生于无牙区。

最常见的单独原因是口腔卫生不良使得菌斑堆集。其他的局部因素如错殆、牙石、食物嵌塞、不良的牙修复体，和口干症起着次要的作用。常见的细菌为——主要是厌氧杆菌、纤毛菌、螺旋体以及革兰氏阴性细菌。

龈炎常见于青春期、月经期和妊娠期，推想系因内分泌的变化。口服避孕药可增加炎症变化。龈炎可能为全身性疾病的早期体征，例如原发性单纯疱疹、维生素缺乏、白细胞减少、变态反应、糖尿病或虚弱病（即艾滋病）。接触重金属（即铅、铋）也可引起龈炎。

症状和体征

单纯性龈炎，沿1个或多个牙的牙颈部有一条红而发炎的牙龈组织带，牙间乳头水肿性肿胀并且微小的创伤即可引起出血。常无疼痛。龈炎在许多年中可保持一种表浅的炎症，甚至在患者的一生中，或可进展成为牙周炎。

当妊娠时期，牙龈可呈轻度的炎症；牙龈增生，特别是牙间乳头的增生多有发生。有蒂的牙龈增生物（妊娠瘤）常在妊娠期的头3个月中从牙间乳头发发生，可在整个妊娠期中持续存在，分娩后可消退或不消退。妊娠瘤为软的红色的肿块，发生迅速并且随后持续存在而不变。在其下面常存在刺激原，例如牙结石或修复体的粗边缘。

脱屑性龈炎 特点为牙龈深红、疼痛、易出血。脱屑期前可有水泡出现。牙龈是软的，系因能抗咀嚼颗粒摩擦的角化细胞缺失而致。本病常发生在绝经期；相继给予雌激素和孕激素可有效。还有一种类似的牙龈病损可能与寻常型天疱疮、大泡性类天疱疮、良性粘膜类天疱疮、或萎缩型扁平苔藓有关；对皮质类固醇治疗反应良好（参见第117和第120节）。

未得到控制的糖尿病，对牙龈刺激物能产生过分的反应；常见到继发感染和急性牙龈脓肿。控制不好的糖尿病患者可快速地发展成牙周炎，并有骨进行性缺失。

白血病时，牙龈充血、水肿、疼痛和易出血。这些变化与牙周组织中有白血病性浸润有关。

坏血病时，牙龈发炎、增生、充血、易出血。整个口腔可出现瘀斑和瘀血点。可发生牙周韧带破坏性牙周炎，最终出现牙松动。糙皮病时，牙龈发炎，易出血，易于发生继发性感染。唇发红并起裂，口腔有烫伤感，舌平滑并呈鲜红色，舌和粘膜有溃疡。

冠周炎时，覆盖于部分萌出牙上的龈瓣急性疼痛的炎症，常当食物陷入在龈瓣下面时复发，最常发生于下颌第三磨牙的冠周。当牙齿完全萌出后，龈瓣即消失。

龈脓肿，由死髓牙根尖处的根尖脓肿发展而来。脓从开口于粘膜表面的窦道流出。牙周脓肿并可出现类似的引流。

预防和治疗

每日用牙线和牙刷去除菌斑并且定期地由口腔科医师进行常规的洁治，能有助于预防龈炎。易感受龈炎的系统疾病患者，需要更多次的专业性洁治（每2周~1年4次）。

用或不用洗必太或其他抑菌漱口水所进行的口腔卫生能控制单纯性龈炎。应施行彻底的牙周洁治，应修改不良外形的修复体或重新制做修复体。应切除过多的牙龈。对于由药物引起的牙龈增生，切除仅提供暂时的效果如果仍继续服用药物的话。切除妊娠瘤时，如果局部的刺激仍存在，应去净，如果在分娩前切除，还有复发的趋势。

冠周炎的治疗包括从龈瓣下去除残屑；液体冲洗；和特别是当复发时，应予拔除。如发展成严重的感染，在拔牙前应给抗生素并且继续使用于愈合期中。常用药剂为口服青霉素 VK500mg 每6小时1次共10天（或在炎症全消退后服用3天）。

对于脓肿，需施行根管治疗、牙周翻瓣和根部清创，或拔牙。

急性坏死性溃疡性龈炎

（战壕口炎；Vincent 感染；梭菌螺旋体病）

本病为一种非接触性感染，与一种梭状杆菌和一种螺旋体有关，常破坏牙间乳头，能直接蔓延至游离龈和附着龈。

口腔卫生不良并伴有身体的或情绪的紧张，营养缺乏，血液病，消耗性病和休息不足均易感此病。不吸烟者少发生。

症状和体征

起病常为突然的，可伴有不适。主要表现为急性疼痛出血的牙龈，多涎和势不可挡的口臭。如无继发感染，常不发热。溃疡常局限于牙龈缘及牙间乳头，有穿凿性的特征。有灰膜覆盖，轻微的压力或刺激就可引起出血。在颊粘膜和扁桃体上少见同样的病损。吞咽和说话可能是痛苦的。常有区域性淋巴结肿大。

诊断和治疗

牙间乳头的穿凿性表现，牙间灰色膜，自发性出血，口臭和疼痛均为能确定诊断的体征。从病损处取材涂片上有大量梭菌螺旋体存在证实了诊断。当扁桃体或咽部组织被侵及时，应尽早与白喉或伴有感染的粒细胞减少症鉴别是必要的。在这种情况下，鉴别诊断必须考虑链球菌或葡萄球菌咽炎。

治疗包括柔和而彻底的局部清创。在最初的清创后几天内，在轻压力下用软毛牙刷和冲洗以及温生理盐水或1.5%过氧化氢含漱，有助于治疗。在治疗的一个24小时可能需要镇痛剂。患者应避免刺激（即吸烟、热或辛辣食物）。改善

口腔卫生（柔和地进行），适当的营养，摄入大量液体和休息均为必要的。常在24小时之内出现明显的进步。然后再完成清创。虽然急性期对抗生素反应迅速（即青霉素 VK250~500mg，红霉素 250mg，或四环素 250mg，每6小时1次），但很少需用抗生素治疗，并应避免给予抗生素，除非有高热或有感染扩散的临床症状。当急性期时，常有牙龈的外形缺陷，可能需要用外科手术矫正。牙龈乳头缺失常为永久性的。不大可能复发。

口腔义齿痛

人工义齿下边牙龈的疼痛性炎症。

口腔义齿痛可由念珠菌感染、不良修复体、口腔卫生不良和下颌牙槽嵴过低而使义齿过度移动等引起。

治疗包括改善口腔和义齿卫生，义齿垫基或重新制作一副义齿，延长不戴义齿的时间并用抗真菌治疗（制霉菌素漱口和夜间的制霉菌素浸泡义齿）。偶然地，可用清洁剂（即稀释的次氯酸钠）有助于治疗。（注意：经常浸泡在次氯酸钠中会使义齿的塑料部分变色，并且局部义齿的金属部分不应浸泡其中；为义齿专用的商品清洁剂是较好的选择）。其他的选择为用制霉菌素软膏涂布于义齿的组织面，或用克霉唑锭 10mg，每日5次。可能需给酮哌恶咪唑，每日200mg。如炎症持续存在，需排除全身疾病。一副新制做的良好的义齿几乎完全能改善病情。

牙 周 炎

包括牙周韧带、牙龈、牙骨质和牙槽骨等牙周组织的炎症。

典型地，牙周炎首次被诊断，多在35岁以上的患者。牙周炎的病因与龈炎近似，但在牙周炎中，菌斑中特殊细菌的存在比菌斑的总数量更重要。不良的咬殆关系使牙齿承受过度的功能负荷，对本病的发展起作用。系统性疾病使患者易感牙周炎，这些系统性疾病包括糖尿病（特别是Ⅰ型）、唐氏综合征、Papillon-Lefèvre综合征、克罗恩病、中性粒细胞减少症、粒细胞缺乏症、惰性白细胞综合征、低丙球蛋白血症、Chédiak-Higashi综合征、低磷酸酯酶症和肢痛症。

症状和体征

牙周炎常起始于牙龈炎。在龈缘下多量牙石沉积为其特征。牙龈逐渐丧失其在牙上的附着，骨组织开始丧失，牙周袋加深。支持骨组织的破坏在X线片上可见到证据。随着进行性的骨缺失，牙齿松动并且牙龈退缩。晚期常呈牙齿移位。常无疼痛，除非是附加的急性感染（即在1个或多个牙周袋内有脓肿形成）。进餐时食物嵌入牙周袋能引起不适或疼痛。

局限性青少年牙周炎（从前称为牙周变性）与伴放线菌放线杆菌有关。发生于表面上看起来是健康的青少年。炎症的体征相当少。用牙周探针探查或在X

线片上发现局限性的，深的（垂直）骨吸收，常局限于第1磨牙和切牙。骨缺失进行得比成人牙周炎快，其速度常为 $3\sim 4\mu/\text{d}$ 。许多患者其多形核白细胞的趋化能力有缺欠。

青春前期牙周炎是侵袭乳牙的不常见的牙病，常在乳牙萌出后很短时期内发生。多为4岁左右的儿童。有多形核白细胞功能缺欠，常发中耳炎。普遍的急性增生性龈炎和牙槽骨快速的破坏为其特点。有些患者在恒牙萌出前疾病停歇；其他者普遍为转向局限性青少年牙周炎。治疗对策尚在研究中。

快速进行性牙周炎常与伴放线菌放线杆菌、牙龈卟啉菌以及许多革兰氏阴性不解糖杆菌相关。发生于20~35岁患者。有些可能是未诊断出的局限性青少年牙周炎的后遗症，或青春前期牙周炎的后遗症，但其他患者似乎是初始的。大多数患者有一些多形核白细胞功能不足，常是趋化不足。

与人免疫缺陷病毒相关的牙周炎是一种特殊毒力的快速进展形式的牙周炎。临床上，好像是急性坏死性溃疡性龈炎加叠在快速进行性牙周炎上。在不到6个月期间，患者可缺失9~12mm的牙周附着。与大多数牙周炎的形式不同，HIV型牙周炎常伴有疼痛，明显的红斑和自发性出血。大约10%这类牙周炎的病例对常规的局部治疗和系统用抗生素无反应。

治疗

对所有的各种类型的牙周炎来说，治疗的首先阶段包括口腔卫生指导，彻底的洁治和根面平整以去除沉积的牙石，并且于3个月后再评估口腔情况。对HIV型牙周炎，治疗也包括龈沟内聚烯吡酮冲洗，定期用洗必太漱口水和全身给予抗生素；甲硝唑250mg每日3次（常服14天）为首选药物。对局限性青少年牙周炎的治疗，需要牙周手术加抗生素（即四环素250mg每日4次或甲硝唑250mg每日3次，共14天）。

如果经最初治疗后牙周袋深度未超过3~4mm，则无需进一步的治疗。如果较深的牙周袋仍存在，则试予全身抗生素以改变可能的致病菌丛。常用的药剂为四环素250mg每日4次，共10天。有些四环素由于能抑制胶原酶而减少骨的破坏。它们也可浓缩在龈沟液内。此外，可置放含有四环素的纤毛样装置于顽固性的牙周袋内7~10天。另外的手段为手术消除牙周袋并做骨整形以使患者能清洁龈沟的深处。可试图以再生的外科和生物学技术促进牙槽骨的生长。可能需做夹板固定松定牙和牙面的选择性调磨，以消除创伤殆。在疾病进展期中，拔牙常是不可避免的。如有系统性因素时，在最初牙周治疗前应控制这些因素。

第107节 口腔科急诊

当无口腔科医师时，内科医师有时需进行口腔科的急诊处理，尽可能早地请

口腔科医师会诊。

牙痛和感染

疼痛如局限于某个牙齿并是由甜或冷引起，常为龋已接近含有神经的牙髓而致。这样的痛常很快地消失。患者应避免引起疼痛的刺激，用较温和的镇痛剂，并应尽快就诊。

常由热或冷加重的拖延不去的牙痛和偶尔冷能减轻的牙痛，常指示牙髓呈不可复性的损伤（参见第106节牙髓炎）。这种情况常导致根尖周围组织的炎症，可用叩诊或用压舌板作叩诊进行诊断。如一侧上颌后牙皆对叩诊敏感，应疑有上颌窦炎（参见第86节上颌窦炎）。治疗可用镇痛剂（即对乙酰氨基酚 650mg 和可待因 60mg，每4小时1次）和抗生素（即青霉素 V、红霉素或头孢菌素 250~500mg，每6小时1次）直到能开始进行牙科治疗。

根尖周感染常伴有相连的软组织肿胀，多发生于未治疗的牙髓炎。急诊处理为如果牙科治疗不能立即施行的话，则采用镇痛剂和抗生素。根尖脓肿如超过牙槽骨并引起邻近软组织的肿胀及波动，则需在牙科处理之外给予切开引流。单给抗生素一般是不够的。通常作一口内切口即可，但有时需做皮肤切口以利单独的引流。如果需要的话，需作细菌培养以指导对抗生素的选择。

正在萌出或阻生的磨牙，特别是第三磨牙，能引起疼痛和邻近软组织炎症（冠周炎），进而发展为严重的感染。治疗为用高渗盐水浸泡液（一汤匙盐混和到一杯热水中，其热度需比患者常饮的咖啡或茶的热度小些）。口含温热盐水于病牙一侧直到盐水变冷后吐出，立即再进行含漱。一天含漱3或4杯盐水是足以控制炎症和疼痛。如果口腔科会诊不及时的话，应给予抗生素（即青霉素 V、红霉素或头孢菌素 250~500mg 口服，每日4次）。

引起急性口周肿胀较少见的原因包括牙周脓肿、感染的囊肿、关节炎、变态反应、涎腺阻塞或感染、扁桃体周围感染。

拔牙后问题

口腔内外科手术后的肿胀是正常现象并且有时与操作及创伤的程度成正比。如在手术后第三日仍未开始消退，可能发生感染，应开始给抗生素（即青霉素 V、红霉素或头孢菌素 250~500mg 口服，每日4次）。

手术后的疼痛常是中度的，用对乙酰氨基酚或阿司匹林 650~1000mg 加可待因 60mg 口服，每4小时1次，或用不同的非类固醇抗炎药（即布洛芬 400mg 口服，每6小时1次，如疼痛更剧，则用酮基布洛芬 100mg，口服，每8小时1次）。

拔牙后的牙槽炎（干槽症），多发生于拔除下颌第三磨牙之后。典型者，手术后第2~3日开始疼痛，反射至耳部，持续数日至数周。因为凝血块溶解和不适当的肉牙组织形成而使愈合被延迟。最好局部采用镇痛剂治疗牙槽炎；以0.6cm长的纱条饱蘸丁香油酚，置入牙槽窝中，每日更换，常能减少全身镇痛药的需要。罕见的骨髓炎可能与牙槽炎混淆，但骨髓炎可由发热，局部肿胀和常有脓性排出液以及X线片上骨的改变来鉴别。如疑有骨髓炎，应给以抗生素，如头孢菌素，对患者给予一定的看护。

拔牙后出血常为小血管渗血。用纱布除去扩展在牙槽窝外边的多余的凝血块；直接加压（纱布或茶叶包）并建议患者对此部位施予连续的压力（用咬殆方法）达1小时。这种方法可重复施行2~3次。劝阻患者在至少1小时内不要检验这个部位；因为这样做可破坏凝血块形成。还需预先通知患者，稀释在口腔所有唾液中的几滴血比其实际的出血显得多。如果仍继续出血，以20%利多卡因加1:100 000肾上腺素，作神经传导阻滞或浸润麻醉，刮牙槽窝并以生理盐水冲洗，在轻张力下进行缝合。可置局部止血剂于牙槽窝，如氧化纤维素或局部蘸以凝血酶的明胶海绵，或微纤维胶原。如这些方法均无效，应找寻全身性原因（即出血性素质）。需输血患者罕见。

牙折断及脱位

如果天然牙冠部分折断而牙髓未暴露，可给以镇痛剂（即对乙酰氨基酚650mg，每4小时1次）并到口腔科医师就诊。如果牙髓暴露（指征为牙中出血），或牙齿松动，应至口腔科急诊。

如牙脱位，建议患者将脱位牙立即放回到其牙槽窝中并请专业护理以加以固定。如得不到这样的处理，则应将牙齿保存在湿的生理盐水或牛奶中，直到得到专业性处理，以0.9%生理盐水洗净，放回牙槽窝的并固定。对脱位牙患者应在几天内给以抗生素。如果1只脱位牙不见了，可能会被吸入或吞咽，应拍摄X线片。

被复位和固定的部分脱位牙常能永久性地存留。如果完全脱位的牙，在手上摸触时间少于1小时即复位的话，也可能永久地存留。当复位延迟，则长时期保留率下降并常出现根吸收。不过，这种牙齿不能被使用几年。

颌骨和邻近结构的骨折

创伤后如有新的错殆应疑有颌骨及其邻近骨的骨折；一侧或两侧颌骨不寻常的活动；面颊光滑的外形，颧骨隆凸，眼眶或下颌骨缘等不规则；复视；眶下麻木；触诊时压痛（特别是在下颌髁突或髁突颈部）；或张口受限或偏斜。创伤后

当日,可出现强的血臭味和唾液滞流。下颌髁突骨折常以耳前疼痛,肿胀和张口受限为特征。单侧骨折当张口时颌骨偏向受损侧。双侧骨折可产生向前的开口殆。常规的X线片(后前位、斜位,咬殆位和Towne位)常能证实下颌骨折的诊断。口腔全景片是检查下颌骨骨折的最好的单独方法;CT扫描有助于面中部骨折的诊断。当一打击有足够力量使面骨骨折时,应考虑有无颈椎折断。

治疗

如果有呼吸道阻塞,不能控制的出血,或眼或中枢神经系统有创伤时,面部骨折是个急症。可能需要用手握持下颌骨于前伸位置,同时放入口腔一气管或鼻气管以维持呼吸道通畅(参见第65节呼吸道的建立和控制)。如出血进入口咽部,应置入口腔气管导气管,或将患者保持于能使咽部得到可靠引流的体位,直到得到确切治疗之前,用Barton绷带通常能使颌骨得到暂时固定并使出血减轻(图107-1)。如颌骨骨折能在伤后最初几小时内得到治疗,则唇的撕裂伤应延迟到骨折已复位后再缝合。

通过牙槽窝的骨折是复杂的骨折,常需要抗生素预防措施(即用青霉素、红霉素或头孢菌素250~500mg口服液体型制剂或胃肠道外方式给药,每6小时1次)。

对于下颌髁突骨折的治疗常为颌间固定。但可有严重的移位。双侧髁突骨折可能需作开放整复和固定。儿童的髁突骨折不应给以严格的制动因为可导致关节强直;弹性的固定5天常是足够的。停止固定后,常需练习开口以协助恢复功能。在儿童,可能引起不正常的面部发育。应请口腔颌面外科医师会诊颌骨骨折,以使患者重建正常殆。

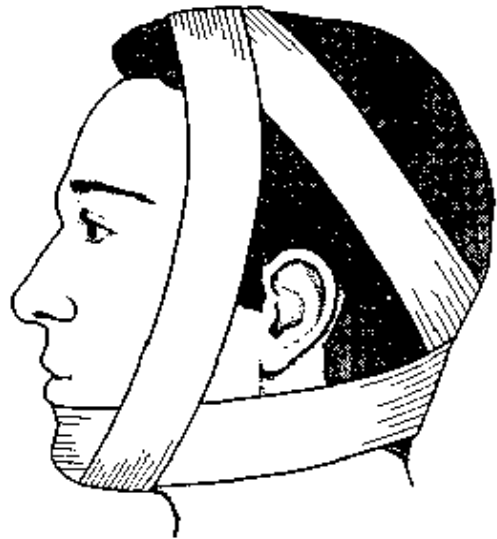


图 107-1 Barton 绷带

下颌骨脱位

下颌骨脱位可出现明显的开口,仅有最后面的牙齿有接触。如下颌中线偏移于一侧,脱位为一侧的。注射局部麻醉剂(即1%利多卡因2~5ml)于关节区翼外肌附着区,可使下颌骨自行复位。

可能需用手法复位。术前给以弱安定类药物(如地西洋5~10mg静脉注射或咪达唑仑3~5mg静脉注射)和麻醉药(如对一般健康成人平均给以哌替啶25mg静脉注射或50mg肌肉注射)是需要的但不是绝对需要,特别是没有时间准备静脉注射时。脱位的时间越长,则复位越困难并且增大了变为慢性问题的

可能性。为施以杠杆作用，应将患者的头部固定。术者将二拇指置下颌骨的外斜线处（第三磨牙的外侧），其他手指在颞尖之下。用旋转力量，同时拇指向下方和前方加压，而其他手指向上加压，直至下颌骨复位。

以 Barton 绷带固定下颌骨于复位后的位置。患者至少在 6 周内应避免大张口。当患者要打哈欠时，应以拳抵住颞部，以防止大张口。如这种脱位不是第一次发生，应请口腔颌面外科医师会诊。外科手术为拉紧（缩短）围绕颞颌关节周围的韧带或修整下颌关节结节（使将来能较容易地自动复位）。

第 108 节 颞下颌关节疾病

常出现在颞下颌关节中或其周围的颌面部痛，包括咀嚼肌和其他肌肉、筋膜或与之联合的区域。

颞下颌关节疾病为典型的多因素起源的疾病。患者感觉的不适可能或不可能与关节中的病态相关。这个疾病的被诊断仅当患者有痛感或下颌运动受限而迫使他去就诊于专业医师时。感觉舒适的患者，忽略了其在 X 线片上的所见或偶尔

表 108-1 酷似颞下颌关节病的一些疾病

症 状	情 况
头痛	上颌窦炎 颞动脉炎 高血压性头痛、周期性偏头痛和 Cluster 头痛 疱疹后神经痛
痛	头颈手术后反射性交感神经营养障碍或创伤性神经瘤 牙痛
伴有听觉问题的痛	耳道和耳咽管的堵塞 中耳炎
头颈和身体其他部位痛	肌纤维痛 全身性肌筋膜痛
痛，麻木	颅内动脉瘤 转移瘤
放射至颞颌关节区域的痛	颈椎过度展伸，损伤侵及肌肉或颈椎
当患者吞咽或转头时加剧的痛	颈椎或肌肉疾病 Eagle 综合征（茎突钙化） 舌咽神经痛 亚急性甲状腺炎
牙关紧闭	颞弓压迫性骨折 感染 喙状突骨软骨瘤 冠周炎

体格检查中的发现, 而不认为有颞下颌关节疾病。另外, 大多数人们在其晚年都可能患有这种疾病。

一般, 颞下颌关节疾病引起或反映下颌髁突在关节窝内运动紊乱或冲击关节软骨盘(在他们中间的缓冲结构)。应鉴别颞下颌关节病和与其酷似的许多疾病(表 108-1)。并且当张口时, 指压关节引起疼痛加剧, 常能确诊。

体格检查

请患者指出和描述哪些部位受伤。用轻柔的叩诊和触及扳机点(放射痛至其他部位的点)。观察患者在舒适的状态下尽量张大口的情况。当张闭口时, 其上下颌中切牙联线是否呈垂直的直线(中线)。典型的是下颌中线偏向痛侧。当张闭口时, 做关节叩诊和听诊。当下颌运动时将小指置于两侧外耳道内并施加很轻的向前的压力, 能最好地检查髁突的运动。

关节内部紊乱

由于翼外肌(侧方)的上头, 将关节盘拉向前而形成紊乱。

关节内紊乱有两种类型: 能复位(在休息时, 关节盘前移位至髁突; 至少在张闭口循环运动时, 错位的关节盘能回到髁突头)和不能复位(关节盘永远前移)。约 1/3 的人群中有这种能复位的关节内紊乱。其唯一的症状为开口时有弹响或爆破音。可能有疼痛, 特别是当嚼硬食物时。患者常感窘迫因为他们认为别人可能听到在其吃东西时关节发出的声音。这种声音对患者比对别人大, 但有时别人也能听到。但上下颌切牙之间最大的张口度从正常的 40~45mm 减少到 $\leq 30\text{mm}$ 。

诊断

当张口时观察下颌骨可诊断能复位关节内紊乱。由于髁突头跳回到关节盘而可听到或感到弹响和爆破音, 张口 $> 10\text{mm}$ 。当进一步张口时, 髁突保持在位置中。常常当闭口时可听到另一个弹响, 其时髁突滑行于关节盘的后缘, 关节盘被拉向前移。

让患者尽量张大口以诊断不能复位的关节内部紊乱; 然后医师施以轻压力使其张口而仍不能张大口。

治疗

如患者能张大口而无不适(约 40mm, 或示指、中指、无名指 3 个手指宽度), 则无需治疗。如有疼痛, 则给予轻度镇痛剂。如非类固醇抗炎药(布洛芬 400mg, 每 6 小时 1 次)。如疾病发作超过 6 个月, 则用前部再复位夹板, 使下颌骨位置向前并在关节盘内。这种夹板为由硬的透明树脂做的马蹄形戴件, 贴合地戴在一侧牙弓的牙上; 其设计为患者咬于夹板上时, 保持下颌骨向前。在这个位置上关节盘永远在髁突头上方。夹板渐渐地被适应以使下颌骨慢慢地愈来愈向后

移动。如果翼外肌的上头伸展足够使髁突回到其正常位置并且关节盘与其一起停留在那里，就可以说关节盘被俘获了。关节盘前移位时间愈久，愈变形，失去其正常的像炸面饼圈样的形状（自始至终无洞穿），并且复位成功的可能性很少。可行外科折裂术，可获不同程度的成功。

不能复位的关节内紊乱不需治疗。由于关节盘已变形，故夹板对大多数病例无帮助。往往镇痛就够了。现在因为关系到人工关节盘分解的问题，所以很少进行外科手术放置异源性种植体。关节囊炎（环境关节的组织的炎症——即腱、韧带、结缔组织、滑膜）可随无论哪一种类型的内部紊乱而出现，或自发地发生或由于关节炎、创伤或感染。关节囊炎常借排除方式进行诊断——即当其他常用治疗无效时。如当其进展时，在关节内镜下进行直接的关节灌洗，并且注射皮质类固醇于关节中以减轻症状。

肌筋膜痛综合征

咀嚼肌群中的痉挛（翼内和翼外肌、颞肌和嚼肌），虽然颞下颌关节是正常的。

此综合征是侵及颞下颌关节区域最常见的疾病。女性比男性多见。年龄分布为双峰式：早在20几岁和晚在绝经期前后。原因常为夜间磨牙症（咬紧牙或磨牙）。磨牙症是否由于不规则的牙齿接触，还是心理性紧张引起是有争端的。可能在大多数病例中两者皆包括在内。

症状和体征

症状包括咀嚼肌扪诊时有压痛，张口受限和痛。夜间磨牙可导致头痛，在夜间比醒来时痛得严重且在白天渐改善。如果在白天继续磨牙，则症状和头痛可加剧。当张口时下颌骨偏斜，但不像关节内部紊乱时那样，偏斜总在同一点上。以轻压力，检查者能使患者在无需帮助的最大张口度外，再张开1~3mm。X线常仅有助于排除关节炎。

治疗

塑料夹板或口腔导板可避免牙齿彼此接触。就寝时给以低剂量的地西洋，对急性发作和减轻症状常是有效的直到可戴上口腔导板。轻度镇痛剂，如非类固醇抗炎药或对乙酰氨基酚是适应的。因为此病为慢性的，故不应用类阿片药物，除非为短期的急性发作。必须教导患者停止咬紧牙关和磨牙。避免咀嚼硬食物和胶姆糖。物理疗法（用喷雾和伸展——对痛区皮肤以皮肤冷却剂或用冰使之冷喷雾后。下颌伸展开，或用经皮的电神经刺激），生物性反馈以促进松弛，并且心理咨询对有些患者有帮助。大多数患者，甚至如果不治疗，在2~3年内所有的明显症状能停止。

颌骨发育不全

先天性髁突缺失（有时是喙状突，下颌支和部分下颌骨体）导致严重的面部畸形。

耳（外、中、内耳）、颞骨、腮腺、咀嚼肌以及面神经等的不正常常与下颌骨发育不全相伴随。一侧髁突缺失，下颌骨向患侧偏斜，健侧变长而扁平。下颌骨的歪斜导致严重的错殆。下颌骨和颞颌关节（TMJ）的X线片可显示发育不全的程度并能将此情况与其他影响髁突生长并产生相似的面部畸形，但无严重的结构缺失的疾病（即关节炎、创伤、骨髓炎）区别开。

治疗

治疗包括应用自体骨移植重建下颌骨（肋骨软骨）。外科手术应尽早进行，以限制面部畸形的发展。通常，颞成形术，骨、软骨和软组织皮瓣的高嵌体移植片常用以改善面部的不对称。在青春早期正畸治疗有助于矫正错殆。

髁（状）突发育不全

面部畸形的特征是患侧的下颌体短小，面部丰满，和颞部偏向患侧，健侧下颌体变长而面部扁平。

此病常由于在生长期中有创伤、感染或放射治疗。下颌骨偏斜导致错殆。

诊断和治疗

根据生长发育期中进行性面部不对称的病史，X线显示的髁突畸形和下颌角前切迹（在下颌角前颌骨下缘上的凹窝），以及常见的创伤史，可作出诊断。

治疗包括用外科手术缩短下颌骨的正常侧或加长患侧。术前正畸有助于增强手术的效果。

髁（状）突增生

本病病因不明，特点为当生长发育减慢或结束时，出现髁突一时性的持续生长或加快。

慢慢进行的下颌骨单侧增大，引起反殆、面部不对称和颞部中点向健侧移位。患者可呈下颌前突样的外表。患侧的下颌骨下缘常凸出。X线片上，TMJ可正常或髁突匀称性地增大，下颌颈变长。这种情况是自限的。

软骨瘤和骨软骨瘤可产生类似的症状和体征，但它们生长更迅速，并且甚至可引起非匀称性髁突增大。如生长局限于髁突的头部或更普遍的话，常可用X线或CT扫描确诊。如果生长是局限的，需做活检以区别肿瘤和增生。

治疗

当活动性生长期，常作髁突切除术。如生长已停止，正畸治疗和正颌外科手术是适应的。如下颌体的高度明显增加，则削减下颌下缘能进一步促进面部对称。

关节强直

关节不能动或融合。

TMJ 的强直最常为创伤或感染的后果，虽然可伴有类风湿关节炎或是先天性的。出现慢性，无痛的关节运动受限。当关节强直导致髁突生长停止，则常有面部不对称。关节内（真性）强直必须与关节外（假性）强直区别。后者可能由于喙突增大，颧弓塌陷性骨折，或外科手术，放射治疗，或感染而形成的瘢痕引起。在大多数真性强直病例中，TMJ X 线显示正常骨结构的缺失。

治疗

如是关节内强直可作髁突切除术，如果为喙状突和颧弓也被侵及，需作升枝部分的骨切除。坚持几个月到几年的开颌练习以维持手术矫治的效果，但由于骨质融合，用强力开口常是无效的。

关节炎

各种不同类型的关节炎能侵及 TMJ。

感染性关节炎 TMJ 感染常从邻近的感染直接扩散而来或从远处通过血行而来（参见第 54 节感染性关节炎）。关节部位有炎症和下颌运动受限。炎症的局部体征，加上全身疾病的证据或邻近的感染，能提示诊断。早期 X 线检查呈阴性但后期可见骨质破坏。对化脓性关节炎，可作关节穿刺能证实诊断并确认致病菌。

治疗包括抗生素，适量的液体摄入，控制疼痛和限制活动。青霉素 G 为首选药物，直到在细菌培养和药敏试验确立特殊诊断时。化脓性感染应作关节穿刺吸脓或切开。一旦感染被控制，即应作开口练习以有助于预防瘢痕形成及功能受限。

创伤性关节炎 罕见的急性创伤（即由于拔牙时的强压力，或气管内插管的强力）可能导致 TMJ 关节炎。有疼痛、触痛和运动受限。X 线检查阴性，偶尔可因关节内水肿或出血而见到关节间隙增宽。治疗为用非类固醇抗炎药物、热疗、软食和限制下颌运动。

骨关节炎 TMJ 被侵及多发生在 50 岁以上。偶尔，患者主诉有关节僵硬、摩擦音或轻微疼痛。捻发音系由于关节盘的洞穿，引起骨和骨的摩擦，而使患者

听到和感觉到的声音。多侵及两侧关节。X线显示髁突变扁平 and 唇形。多采用对症治疗。

类风湿性关节炎 成人和儿童中超过 50% 的病例 TMJ 被侵及，但常为最后被侵及的关节。疼痛-肿胀和运动受限是最常见的症状。在儿童，髁突破坏导致生长紊乱及面部畸形，随后关节强直。早期 TMJ X 线常呈阴性，但以后可显示骨破坏并可引起前牙开殆畸形。TMJ 的炎症伴有多发性关节炎并有实验室检查证实均可提示诊断。

治疗与其他关节的类风湿性关节炎近似。夜间导板或夹板常有助于治疗。在急性期阶段，可给予非类固醇抗炎药物并限制下颌运动。当症状消减时，轻度的下颌运动练习有助于预防运动能力的过度丧失。如发展成关节强直，则需手术治疗，但疾病未静止前不能施行手术。

继发性变性关节炎 此类型关节炎常发生于 20~40 岁患者，多随创伤或长期肌筋膜痛-功能紊乱综合征之后发生。其特点为张口受限，一侧运动时疼痛，关节压痛和捻发音。当与肌筋膜痛-功能紊乱综合征相关时，其症状呈间歇性加重。X 线显示髁突扁平，唇形，骨刺或侵蚀。关节一侧受害使本病可与骨关节炎区别。

治疗为保守性的，与治疗肌筋膜痛-功能紊乱综合征相同，但可能需作关节成形术或高位髁突切除术。咬殆导板常能缓解症状。要常戴并需保持口腔卫生和夹板（咬殆导板）的清洗。当症状缓解时戴导板的时间可渐减少。关节内注射皮质类固醇能缓解症状，但多次重复注射可损伤关节。

(刘 正 译)

第 10 章

皮肤疾病

第 109 节	皮肤病的诊断	906
	特殊诊断方法	907
	原发性皮损	908
	继发性皮损	909
	瘙痒症	910
第 110 节	皮肤病的局部治疗原则	911
第 111 节	皮炎	915
	接触性皮炎	915
	异位性皮炎	917
	脂溢性皮炎	919
	钱币状皮炎	920
	手足慢性皮炎	920
	全身性剥脱性皮炎	922
	郁积性皮炎	922
	慢性单纯性苔藓	923
第 112 节	皮肤细菌感染	924
	蜂窝织炎	924
	急性淋巴管炎	926
	淋巴结炎	927
	丹毒	927
	皮肤脓肿	928
	坏死性皮下感染	928
	葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征	930
	毛囊炎	931
	疖	932
	化脓性汗腺炎	932

痈·····	933
感染性甲沟炎·····	933
红癣·····	934
第 113 节 皮肤真菌感染·····	934
皮肤癣菌感染·····	934
体癣·····	935
足癣·····	936
甲癣·····	936
头癣·····	937
股癣·····	937
须癣·····	938
皮肤癣菌疹或发疹型皮疹·····	938
酵母菌感染·····	938
念珠菌病·····	938
花斑癣·····	939
第 114 节 皮肤寄生虫感染·····	940
疥疮·····	940
虱病·····	941
匍行疹·····	942
第 115 节 皮肤病毒性感染·····	943
疣·····	943
传染性软疣·····	945
第 116 节 毛囊及皮脂腺疾病·····	946
痤疮·····	946
酒渣鼻·····	948
口周皮炎·····	949
多毛症·····	949
秃发·····	950
须部假性毛囊炎·····	951
角质囊肿·····	951
第 117 节 鳞屑丘疹性疾病·····	952
银屑病·····	952
玫瑰糠疹·····	955
扁平苔藓·····	956

	毛发红糠疹·····	957
第118节	炎症反应 ·····	957
	药疹·····	957
	中毒性表皮坏死松解症·····	960
	多形红斑·····	961
	结节性红斑·····	962
	环状肉芽肿·····	962
第119节	日光反应 ·····	963
	晒伤·····	963
	慢性日光反应·····	964
	光敏感性·····	965
第120节	大泡性皮肤病 ·····	966
	天疱疮·····	966
	大泡性类天疱疮·····	968
	疱疹样皮炎·····	969
	线状免疫球蛋白A病·····	969
第121节	角化性皮肤病 ·····	970
	鱼鳞病·····	970
	毛周角化病·····	971
	胼胝和鸡眼·····	972
第122节	褥疮 ·····	972
第123节	色素障碍性皮肤病 ·····	974
	色素减退·····	974
	色素沉着·····	975
第124节	汗腺疾病 ·····	976
	粟粒疹·····	976
	多汗症·····	976
第125节	良性肿瘤 ·····	977
	痣·····	977
	发育不良性痣·····	978
	皮赘·····	979
	脂肪瘤·····	980
	血管瘤·····	980

鲜红斑痣	980
毛细血管瘤	980
海绵状血管瘤	981
蜘蛛痣	981
淋巴血管瘤	981
化脓性肉芽肿	981
脂溢性角化症	982
皮肤纤维瘤	982
角化棘皮瘤	982
瘢痕疙瘩	983
第 126 节 恶性肿瘤	983
基底细胞癌	983
鳞状细胞癌	984
Bowen 病	984
恶性黑色素瘤	984
乳头 Paget 病	987
卡波西肉瘤	987

第 109 节 皮肤病的诊断

许多皮肤疾病单凭详尽的体格检查便可作出诊断。体格检查应该包括指

表 109-1 皮肤疾病损害的分布

疾 病	分 布
痤疮	面、颈、胸和上背部；“热带痤疮”(严重的寻常痤疮)可侵犯整个躯干
异位性皮炎	肘前窝、腘窝、面、颈和手部；婴儿可能仅限于尿布区或面部
慢性盘状红斑狼疮	面、头皮、耳及颈部
多形红斑	手掌、足跖和粘膜，也可泛发
结节性红斑	侵犯双下肢，通常在胫前皮肤
扁平苔藓	口腔粘膜、腕的屈侧、躯干和生殖器，也可泛发
光敏反应	发生于天然或人工光线照射区，如颈部 V 字区，衣袖下的手臂及面部（特别是颊部和鼻部但不是颊下部），可能会与接触性皮炎相混淆
玫瑰糠疹	躯干和四肢近端（卵圆形损害，长轴与皮纹走向相平行）；偶尔仅侵犯四肢，而不累及躯干
银屑病	肘、膝伸侧、头皮、背部、肛门外生殖器区和指（趾）甲；但也可出现在屈侧面、龟头的顶端或手掌

(趾)甲和无法自行检查的部位如口腔粘膜、肛门外生殖器和头皮。检查必须在良好的光线下进行。根据皮肤形态学改变确定原发性和继发性皮损是确诊的基础。

某些皮损可形成特殊的排列。成簇紧张的水泡见于单纯疱疹和带状疱疹，后者为线状排列。环状（倾向于成圈形）排列，典型的见于环状肉芽肿、多形红斑、固定性药疹、皮肤真菌感染、莱姆病的某些类型和二期梅毒。线状排列有时见于表皮痣、条状硬皮病和接触性皮炎。银屑病、扁平苔藓和扁平疣可在创伤皮肤上发生与原病同样的损害（如在搔抓、摩擦或其他损伤后发生称 Koebner 现象或同形反应）。皮损的分布有常见的类型（表 109-1）。病史常能为诊断提供有价值的线索。

特殊诊断方法

活组织检查对模糊不清，特别是慢性或怀疑为恶性肿瘤的皮肤病有必要进行活组织检查。选择活检的损害必须是充分发育的典型损害，而对水泡、大泡或脓疱要取早期损害部位。最简单的活检操作是用直径 $\geq 2\text{mm}$ 的管状环钻旋入皮下组织，从基底部采取活检组织。对于某些较脆的病损（如脂溢性角化症）可用锋利的刮匙或用手术刀片刮取。对相对较大的组织标本和深达真皮或皮下组织的损害，可以作皮肤的楔形切除并缝合切口。对于多数小肿瘤的诊断和治疗可以通过完全切除肿瘤及其边缘少量正常皮肤组织的方式完成。包括色素痣在内的所有色素性皮损必须切到足够的深度并作组织学检查。过浅的活检往往无法进行组织学诊断，特别是色素性皮损或怀疑有分枝杆菌或深部真菌感染的皮肤疾病。

刮屑的显微镜检查有助于确诊浅部真菌感染。鳞屑于病损的活跃、扩展区刮取，加一滴 20% 氢氧化钾。由于正常的头发未被侵犯，所以在检查头皮损害（如头癣）时，必须检查断裂、变形的头发。在皮肤真菌感染，可以仅发现菌丝，而在花斑癣和念珠菌感染则可以找到孢子和菌丝。

培养和药敏试验用于皮肤急性细菌感染，但不影响立即治疗。采取合适的标本很重要。具有明显脓疱的皮损，可以采取拭子标本。拭子标本必须立即放入肉汤培养基中。在慢性感染（如结核杆菌或深部真菌）其菌落可能混杂并且量少，必须取得较多的标本（甚至包括深部活检标本），并选用特殊的培养基。浅部真菌感染刮屑镜检为阴性时，培养结果偶尔可呈阳性。

Wood 灯检查是在暗室里通过一块 Wood 玻璃滤过的紫外线（黑光）下观察皮肤。花斑癣可以看到两种细微的金色荧光；红癣为明亮橘黄色荧光；犬小孢子菌和奥杜盎孢子菌引起的头癣呈淡绿色荧光（大多数头癣由毛发癣菌属引起，很少可以看到荧光）。假单胞菌属感染（特别是在烧伤时）最早诊断线索是 Wood 灯下检查呈绿色荧光。白癜风的色素脱失在 Wood 灯下检查呈象牙白色，可与色

素减退性损害相鉴别。

Tzanck 试验对熟练者来说是诊断单纯疱疹、带状疱疹和天疱疮的快速而可靠的方法。取水泡基底部含有细胞的材料做涂片，用 Wright 或 Giemsa 染色。在单纯疱疹、带状疱疹和水痘可以找到多核巨细胞，但在牛痘为阴性。天疱疮可以通过发现典型的棘层松解细胞而得以确诊。这种细胞核大，胞浆少，并且相互分离。

病毒培养更敏感、快速，2~3 天内可以明确结果，比 Tzanck 试验更易说明问题。如果怀疑病毒感染，水泡液可以注入特殊的转运培养基内加以培养。

免疫荧光试验是利用荧光显微镜（参见第 148 节 II 型超敏反应疾病），在诊断和治疗某些皮肤病上有重要的帮助。间接免疫荧光试验（检测血清中的抗体）可以发现在天疱疮和大疱性类天疱疮病人的血清中含有可与不同部位表皮相结合的特异性抗体。天疱疮抗体滴度与疾病的严重程度相一致。直接免疫荧光试验（检测患者活体皮肤的抗体沉积）可以在天疱疮、类天疱疮、疱疹样皮炎、妊娠疱疹、系统性红斑狼疮和盘状红斑狼疮病人的活检皮肤标本上表现出特异性并具有诊断价值的抗体沉积类型。直接免疫荧光试验对这些疾病的诊断价值较其他常规的组织学检查更具特异性。

其他特殊检查方法包括用于过敏性接触性皮炎的斑贴试验（参见第 111 节接触性皮炎的诊断和第 148 节 IV 型超敏反应疾病）、梅毒暗视野检查（参见第 164 节）、疥疮皮肤搔刮检查和秃发头发计数。

原发性皮损

原发性皮损是最早出现的皮肤改变，还未发生自然演变和人为因素的影响，最具诊断价值。

斑疹为 <10mm 不同形态、扁平的色素异常斑。斑片为 >10mm 的斑疹。斑疹和斑片可见于雀斑、扁平痣、纹身、酒色斑、立克次体感染引起的皮疹、风疹、麻疹和某些过敏性药疹。

丘疹为一种坚实的、通常直径 <10mm 的高起皮损。斑块为直径 >10mm 的扁平损害或为一组丘疹的融合。常见于许多皮肤病如疣、某些痣、银屑病、梅毒下疳、扁平苔藓、某些药疹、昆虫叮咬、脂溢性和日光性角化症、某些痤疮和皮肤癌。

结节为一种可触及的坚实损害，直径 >5mm 或 10mm。它可以高起或不高起，如角质囊肿、小的脂肪瘤、纤维瘤、结节性红斑、淋巴瘤的某些类型及其他新生物。大结节（≥20mm）可归类于肿瘤。

水泡为一种局限性、直径 <5mm 含有血清液体的高起损害。直径 ≥5mm 的水泡被称为大泡。水泡和大泡通常是由于原发性刺激、过敏性接触性皮炎、物理

损伤、晒伤、昆虫叮咬或病毒感染（单纯疱疹、水痘、带状疱疹）引起；其他原因包括药疹、天疱疮、疱疹样皮炎、多形红斑、大疱性表皮松解症和类天疱疮。

脓疱为一种表浅的含有脓液的高起损害。脓疱可以是感染的结果或由于水泡或大疱的浆液脓性演变而来。常见原因有脓疱疮、痤疮、毛囊炎、疖、痈、某些深部真菌感染、化脓性汗腺炎、脓癣、脓疖和掌跖脓疱性银屑病。

风团是一种由局限性水肿引起的暂时性、高起的皮损。风团常见于过敏反应，如药疹、昆虫叮咬或对冷、热、压力或阳光过敏。大片局限性下水肿又称为血管神经性水肿。

紫癜是描述血管内血液外溢所致皮损的一种通常术语。瘀点为小的针尖样、局限性出血点。瘀斑为较大的出血融合斑。如果大量出血并积聚于皮肤及皮下组织则称为血肿。

毛细血管扩张为浅表血管扩张。可见于酒渣鼻、某些全身性疾病（如毛细血管扩张性共济失调、硬皮病），也可为长期局部外用氟化类固醇激素治疗的结果。多数患者为原发性。遗传性疾病也常常有毛细血管扩张的表现如毛细血管扩张性共济失调和遗传性出血性毛细血管扩张症。

继发性皮损

继发性皮损可以是原发性损害的自然发展（如水泡破溃）或病人人为活动所致（如搔抓水泡留下的糜烂面）。

鳞屑为表皮角质层的堆积碎片。常见的鳞屑疹有银屑病、脂溢性皮炎、浅部真菌感染、花斑癣、玫瑰糠疹和任何类型的慢性皮炎。

痂由干燥的血清、血液或脓液组成。结痂多见于炎症性和感染性疾病。

糜烂为局限性部分或全部的表皮缺损。常见于疱疹病毒感染和天疱疮。

溃疡为局限性表皮和部分真皮的缺失。溃疡的病因有时非常明确，可以是物理性创伤或急性细菌感染引起。但有时病因不很明确也可以为慢性细菌性和真菌性感染、各种周围血管疾病、神经病变、系统性硬皮病和肿瘤引起。

表皮剥脱常由搔抓、摩擦或挖掘引起的线状或点状结痂。

苔藓化为皮肤增厚伴皮纹加深。典型伴发苔藓化的疾病有异位性皮炎和慢性单纯性苔藓（局限性搔抓性皮炎）。

萎缩皮肤像纸一样变薄、起皱。常见于老年人、盘状红斑狼疮、长期外用高效皮质类固醇激素后及某些灼伤后的病人。

瘢痕为某些皮肤破坏后由纤维组织增生替代正常皮肤结构的损害。瘢痕可由灼伤或割伤引起，也可来源于某些疾病（如盘状红斑狼疮）。

瘙 痒 症

瘙痒是一种使病人本能地想通过搔抓达到缓解的感觉。

病因学

瘙痒只是一种症状而非疾病，可伴发于原发性皮肤病或全身性疾病。瘙痒严重、皮损明显的皮肤病包括：疥疮、虱病、昆虫叮咬、荨麻疹、异位性皮炎、接触性皮炎、扁平苔藓、痒子和疱疹样皮炎。皮肤干燥（特别是老年人）常会引起严重的全身瘙痒。

伴有明显全身瘙痒而无皮肤损害的全身性疾病有梗阻性胆道疾病、尿毒症（常伴有甲状旁腺功能亢进）、淋巴瘤、白血病和真性红细胞增多症。瘙痒症也可以发生在妊娠后期。许多药物（如巴比妥类和水杨酸盐）可以引起瘙痒。未被证实伴有全身性瘙痒的疾病包括甲状腺功能亢进、糖尿病和许多类型的内脏癌。纯精神因素引起的瘙痒不常见。

症状和体征

持久的搔抓可引起皮肤潮红、线状风团性丘疹、表皮剥脱性丘疹、皸裂和沿着搔抓线分布的结痂，这些继发性损害可能会掩盖原来的疾病。苔藓化和色素沉着可以是长期搔抓和摩擦的结果。偶尔有的病人诉说有严重的全身性瘙痒，但很少发现有搔抓或摩擦的体征。

治疗

首先要发现并去除引起全身性瘙痒的病因。如果没有明显的皮肤病，则必须探查潜在的全身性疾病或与药物有关的原因。

如果可行，停用所有药物或改用其他化学结构不相关的药物。避免穿有刺激性的（如羊毛织物）或过紧的衣服。洗澡简单化或减少洗澡次数同时用温水洗澡，特别是在皮肤干燥的病人，否则会加剧全身瘙痒。润肤剂（如白凡士林或其他油质产品）在洗澡后皮肤仍潮湿时（皮肤上过多的水分应吸干）涂用是很好的湿润剂。避免使用合成的生物碱麻醉剂，但可以使用含 0.125%~0.25% 薄荷醇的洗剂或霜剂。皮肤照射中波紫外线和口服消胆胺对尿毒症和胆汁淤积引起的瘙痒症有治疗效果，有时对一些还未确诊的病人也有效。皮质类固醇激素外用很少能减轻没有皮炎的全身性瘙痒症。在皮肤干燥的老年病人，与润滑剂联合使用偶有效果。

如果瘙痒不是由于药物引起，可口服羟嗪类药（必要时 10~50mg 每 4 小时 1 次），对于较严重的病人，可以小量并逐渐增加剂量使用氯丙嗪或多虑平。如果抗组胺药物有效的话，主要是其有镇静作用。近十年来，一些镇静作用较小的新型抗组胺药逐渐问世，包括阿斯咪唑（astemizole）、氯雷他定（loratadin）和西替利嗪（cetirizine），这些新型抗组胺药对瘙痒症的治疗效果很有限。

第110节 皮肤病的局部治疗原则

皮肤局部治疗可以用清洁剂、吸收剂、抗感染剂、抗炎剂、收敛剂（促进蛋白沉淀的干燥因子，使皮肤收缩）、润肤剂（皮肤柔软剂）和角质松解剂（能使表皮的鳞状细胞变软、疏松和易于剥脱）。

必须谨慎选用外用药的基质（赋形剂或媒介），因为它可以改变有效成分的效果。基质的成分和活性部分一样，可以成为过敏或刺激反应（即接触性皮炎）的原因。

局部制剂

霜剂为水和油的半固体乳剂，是皮肤病治疗的主要剂型。它应用方便，当涂擦后容易渗入皮肤。

软膏为油性，可含有少量的水。它有油腻感，但一般能耐受，多用于润滑皮肤，特别是用于水化皮肤，对肥厚痂皮、苔藓化或堆积的鳞屑更好，在某些糜烂或开放性损害（如郁积性溃疡）比霜剂刺激性小。药物中软膏的穿透作用比霜剂强。

洗剂原本为细小的粉状物质（如炉甘石）混悬于水或酒精基质中，然而许多现代的洗剂（如某些皮质类固醇激素）为水基质的乳剂。洗剂使用方便，可使急性炎性和渗出损害凉爽、干燥。

溶液为两种或两种以上物质的均匀混合。像洗剂一样，溶液也可使皮肤干燥。使用方便，特别是用于头皮。最常用的溶媒为乙醇、丙二醇、聚乙二醇和水。

封包疗法适用于银屑病、异位性皮炎、红斑狼疮和慢性手部皮炎。通常是在治疗区域用不透气聚乙烯薄膜（塑料袋）整夜覆盖在霜剂或软膏上面以增加局部皮质类固醇激素的吸收和效力。其刺激性要比洗剂封包疗法小。浸有丙酮缩氰羟龙的塑料胶带特别适用于孤立或顽固的损害。封包疗法可发生粟粒疹、萎缩纹、细菌或真菌感染。长期大面积使用封包疗法后，儿童和成人（较少）可发生脑下垂体和肾上腺的抑制。

二丙酸倍他米松和醋酸去炎松气雾剂现有售，但很少用，因为比起霜剂、洗剂和溶液来并无实质性的优点。

种类和指征

清洁剂 主要为去垢剂和溶剂。肥皂是最大众化的去垢剂，但合成的去垢剂也被应用。婴儿香波在眼周通常能很好耐受，而且可以用于清洁创口和擦洗，常用于银屑病、湿疹和其他类型的皮炎以去除结痂和鳞屑。但是在急性对刺激敏感、渗液多的损害，最适宜还是单用水或等渗盐水来清洁。

为了增强或提供某种疗效，可在清洁剂或其他皮肤科制剂中加入某些成分，

如为了达到抗头皮屑的作用可在香波中加入巯基吡啶锌、硫化硒或焦油浸剂。

水是用于清洁的基本溶媒。用自来水浸泡、洗浴或湿敷（用纱布或旧被单）48~72小时（每隔1~2小时换1次），一般来讲将会起到干燥、镇静、冷却的作用，可使急性渗出或流水损害清除。含醋酸铝、硫酸镁的溶液湿敷并不比自来水更好，因为蒸发可以使溶液中的成分造成刺激性的浓度。

保护剂 粉剂常被用于保护间擦区（如趾间、臀沟、腋窝、腹股沟和炎症部位）。粉剂使浸渍的皮肤干燥，并吸收水分减轻摩擦。然而某些粉剂如果变潮湿时有可能结块而具有刺激性。滑石粉常较麦淀粉为好，因后者能诱发真菌生长。粉剂可被混合于护肤性的霜剂、软膏或洗剂中。火棉胶和其他膜剂能产生一层有弹性的、半硬化的连续性膜。嗜水性多聚物敷用时上面可盖一块纱布。锌明胶（Unna 靴）为一种封包敷料。遮光剂保护皮肤避免紫外线照射（参见第119节）。

抗感染剂 根除引起皮肤感染的特异性因子（如细菌、真菌、原生物）将在本手册的其他部分讨论。局部抗生素治疗痤疮和某些药物（如莫匹罗星）可治疗某些表浅皮肤感染。局部杀真菌药、杀疥虫药和灭虱药，如系统性抗生素一样均被常用。

症状缓解剂（用于瘙痒、烧灼和疼痛） 除止痛药外，0.5%~3%的樟脑或0.1%~0.2%的薄荷可单独或混合后制成霜剂或软膏。局部麻醉药（如利多卡因或地布卡因）对皮肤一般无作用，但有时对粘膜表面有效果。含有盐酸普拉莫星的局部制剂对于皮肤瘙痒有一定的疗效。除此之外，普拉莫星与苯海拉明、利多卡因或地布卡因等药物相比，致敏反应较少。较新的局麻药易熔混合物（如Em-la霜剂）对皮肤病的治疗有帮助，尤其是与封包疗法合用时，效果更佳。

抗炎制剂 皮质类固醇激素是最有效的局部抗炎药物。除非全身大面积广泛使用，否则它没有全身副作用（相关效用见表110-1）。瘙痒性皮炎性皮肤病通常用皮质类固醇激素有治疗效果。然而它们也可以使某些疾病加重（如痤疮、酒渣鼻和某些真菌感染）。皮质类固醇激素和其他制剂通常制成霜剂、软膏、洗剂、凝胶或溶液使用，较少被制成气雾剂和胶布。

尽管局部外用皮质类固醇激素有不同功效的制剂可以选用，往往一开始便应选用强效制剂（表110-1），除非是面部或间擦部位的病损，这些部位副作用发生

表 110-1 各类外用皮质类固醇激素制剂的相关效力表

效力*	药物	商品名	包装
I	二丙酸倍他米松	Diprolene 软膏 0.05%	15, 45g
	丙酸氯倍他索	Temovate(特美肤)霜剂 0.05%	15, 30, 45g
		Temovate(特美肤)软膏 0.05%	15, 30, 45g
	双醋二氟拉松	Psorcon(索康)软膏 0.05%	15, 30, 60g
	倍卤醇丙酸酯	Ultravate 霜剂 0.05%	15, 45g
		Ultravate 软膏 0.05%	15, 45g

续表

效力*	药物	商品名	包装
II	安西奈德	Cyclocort	软膏 0.1%
	二丙酸倍他米松	Diprosone AF	霜剂 0.05%
		Diprolene	软膏 0.05%
		Maxivate	霜剂 0.05%
		Maxivate	软膏 0.05%
	去羟米松	Topicort	霜剂 0.25%
		Topicort	凝胶 0.05%
		Topicort	软膏 0.25%
	双醋二氟拉松	Florone	软膏 0.05%
		Maxiflor	软膏 0.05%
	醋酸氟轻松	Lidex	霜剂 0.05%
		Lidex	凝胶 0.05%
		Lidex	软膏 0.05%
		Lidex	溶液 0.05%
	哈西奈德(氯氟舒松)	Halog	霜剂 0.1%
	糠酸莫米他松	Elocon (艾洛松)	软膏 0.1%
III	安西奈德	Cyclocort	霜剂 0.1%
		Cyclocort	溶液 0.1%
	二丙酸倍他米松	Diprosone	霜剂 0.05%
		Maxivate	洗剂 0.05%
	戊酸倍他米松	Valisone	软膏 0.1%
	去羟米松	Topicort I.P	霜剂 0.05%
	双醋二氟拉松	Florone	霜剂 0.05%
		Maxiflor	霜剂 0.05%
	醋酸氟轻松	Lidex E	霜剂 0.05%
	丙酸佛替卡松	Cutivate	软膏 0.005%
	哈西奈德(氯氟舒松)	Halog	软膏 0.1%
		Halog	溶液 0.1%
	醋酸曲安西龙(去炎松)	Aristocort A	软膏 0.1%
IV	肤轻松	Synalar	软膏 0.025%
	氯氢缩松	Cordran	软膏 0.05%
	糠酸莫米他松	Elocon(艾洛松)	霜剂 0.1%
		Elocon(艾洛松)	洗剂 0.1%
	醋酸曲安西龙(去炎松)	Aristocort	软膏 0.1%
		Kenalog	霜剂 0.1%
		Kenalog	软膏 0.1%
V	戊酸倍他米松	Valisone	霜剂 0.1%
	地奈德(羟泼尼缩松)	Tridesilon	软膏 0.05%
	肤轻松	Synalar	霜剂 0.025%

续表

效力*	药物	商品名	包装
	氟氢缩松	Cordran	霜剂 0.05% 15, 30, 60, 225g
	丙酸佛替卡松	Cutivate	霜剂 0.05% 15, 30, 60g
	丁酸氢化考的松	Locoid(来可得)	霜剂 0.1% 15, 45g
		Locoid(来可得)	软膏 0.1% 15, 45g
		Locoid(来可得)	溶液 0.1% 20, 60ml
	戊酸氢化考的松	Westcort	霜剂 0.2% 15, 45, 60, 120g
		Westcort	软膏 0.2% 15, 45, 60g
	醋酸曲安西龙(去炎松)	Kenalog	洗剂 0.1% 15, 60ml
		Kenalog	软膏 0.025% 15, 60, 80, 240g
VI	二丙酸阿氯米松	Aclovate	霜剂 0.05% 15, 45g
		Aclovate	软膏 0.05% 15, 45g
	戊酸倍他米松	Valisone	洗剂 0.1% 20, 60ml
	地奈德(羟泼尼缩松)	Tridesilon	霜剂 0.05% 15, 60g
	氟氢缩松	Synalar	霜剂 0.01% 15, 45, 60, 425g
		Synalar	溶液 0.01% 20, 60ml
	氟米松新戊酸酯	Locorten	霜剂 0.03% 15, 60g
	醋酸曲安西龙(去炎松)	Aristocort	霜剂 0.1% 15, 60, 240, 2520g
		Kenalog	霜剂 0.025% 15, 60, 80, 240, 2520g
		Kenalog	洗剂 0.025% 60ml
VII	氢化考的松	Hytone	霜剂 1% 30, 120g
		Hytone	霜剂 2.5% 30, 60g
		Hytone	洗剂 1% 120g
		Hytone	洗剂 2.5% 60g
		Hytone	软膏 1% 30g
		Hytone	软膏 2.5% 30g
	醋酸氢化考的松和	Pramosone	霜剂 1% 1, 2, 4oz*
	1% 盐酸普拉莫卡因	Pramosone	霜剂 2.5% 1, 2, 4oz
		Pramosone	洗剂 1% 2, 4, 8oz
		Pramosone	洗剂 2.5% 2, 4oz
		Pramosone	软膏 1% 1, 4oz
		Pramosone	软膏 2.5% 1, 4oz

* I 级为最强效。效力依赖于许多因素,包括药物特性和浓度,以及所使用的赋形剂。

* 1oz=28g

的机会较多。中效和高效糖皮质激素在用于治疗面部皮肤病时,应短期使用,因为皮质类固醇激素可能会引发酒渣鼻、痤疮或严重的口周皮炎。每天局部使用2~3次或在某些皮肤病可以较频繁使用。非常强效的皮质类固醇激素常较少使用。为了达到最大效果,霜剂必须涂擦均匀。1%氢化可的松可用于轻度炎症性皮肤病而不需开处方。因为氢化可的松不含氟,常不会引起面部毛细血管扩张、口周皮炎、皮肤萎缩和萎缩纹,所以宁可选它来代替含氟的皮质类固醇激素用来治疗面部皮肤病。局部抗生素制剂和局部皮质类固醇激素联合应用是很少有理由的,联合应用不比单独应用皮质类固醇激素更有效果,而且由局部抗生素引起的

过敏性接触性皮炎（特别是新霉素）可以使原来的问题复杂化。

损害内注射 损害部位注射皮质类固醇混悬液（几乎总是醋酸去炎松）可释放高浓度的药物，对慢性损害或对局部外用皮质激素不敏感者是一种有效的方法。其混悬液可用生理盐水稀释，应用的浓度为2.5~5mg/ml以减少局部皮肤萎缩的危险。在黑人可出现色素减退。皮肤萎缩常是可逆的。高浓度达40mg/ml可用于治疗瘢痕疙瘩。

第111节 皮 炎

（湿疹）

表浅性皮肤炎症，其组织学特征为表皮水肿，临床特点为水泡（当急性时）、边缘不清红斑、水肿、渗出、结痂、鳞屑，通常有瘙痒。由于搔抓和摩擦可导致苔藓化。

对如何使用湿疹和皮炎这一同义词，许多作者意见不一致。通常，湿疹是指水泡性皮炎，但有些作者严格地将湿疹定义为慢性皮炎。也有作者认为湿疹是有海绵形成的皮炎，因为海绵形成（表皮细胞间水肿）为其组织学特征。

接触性皮炎

急性或慢性炎症，常单发或不对称，由某些物质接触皮肤引发的毒性（刺激性）或过敏反应。

病因学和发病机制

接触性皮炎可由原发性化学刺激物或过敏原（参见第148节Ⅳ型迟发性超敏反应）所引起。

原发性刺激物可损伤正常皮肤或刺激原有的皮炎。强刺激物（如酸、碱、酚）在数分钟内即可引起临床上可见的改变。弱的或边缘性刺激物（如肥皂、清洁剂、丙酮或甚至是水）与之接触数日后方可引起临床上可见的改变。不同的刺激物损害皮肤的机制不同。例如清洁剂可以激活角质化细胞，从而使之释放炎性细胞因子。

过敏性接触性皮炎病人可能会对使用数年的物质或用于治疗皮肤病的药物产生过敏反应。朗格汉斯细胞（一种表皮细胞的年幼亚群）吞噬致敏原并将其传递至T淋巴细胞。从角质化细胞和朗格汉斯细胞释放的细胞因子也可促进过敏的发生。病人的致敏过程可从6~10天（较强致敏原如毒常青藤）到数年（较弱致敏原）不等。当再次接触该致敏原时，瘙痒和皮炎可在4~12小时内出现。

外用药的某些成分是引起过敏性接触性皮炎的主要原因（表111-1）。其他常

见致敏原包括植物（如毒常青藤）及在制鞋、制衣、金属化合物、染料和化妆品中的致敏物质。许多工业因子可以引起职业性皮肤病。许多健康的职业劳动者对橡胶增效剂和手套的乳胶过敏。有些男子因为对乳胶避孕套过敏而无法使用。

表 111-1 过敏性接触性皮炎的原因

原 因	举 例
局部外用药的成分：	
抗生素	青霉素、磺胺药、新霉素
抗组胺药	苯海拉明、异丙嗪
麻醉药	苯唑卡因
抗菌剂	硫柳汞、六氯酚
稳定剂	乙二胺及其衍生物
植物	毒常青藤、橡树、漆树、豚草、櫻草
金属化合物	镍、铬酸盐、汞
染料	次苯基二氨和其他物质
化妆品	脱毛剂、指甲油、除臭剂
工业制剂	丙烯酸单体、环氧化合物、桶装染料、橡胶增效剂
空气传播物质	豚草花粉、杀虫剂喷洒沫
制鞋、制衣中的化学物质	鞋的鞣革制剂；定形剂内的游离甲醛；手套、鞋、衬衫和其他穿着用品内的橡胶增效剂和抗氧化剂

光敏性和光毒性接触性皮炎可在局部应用某些化学物质再经光线照射后才会发生。这些化学物质（光毒剂）充当光敏物使皮肤对光照产生过度反应（参见第 119 节光敏感中的多形性日光疹）。常引起光敏性接触性皮炎的物质有须后液、防晒霜和外用磺胺药。香水、煤焦油、补骨脂素和制造过程中使用的各种油剂常可引起光毒性接触性皮炎。全身给药引起光敏反应时，必须区分是光过敏性还是光毒性接触性皮炎。

症状、体征和病程

接触性皮炎表现不一，从暂时性潮红到伴有水泡形成的严重肿胀，常有瘙痒和水泡形成。皮肤的任何部位均可因接触到过敏或刺激物（包括空气传播物）而受累。其特点是皮炎首先仅限于接触部位，以后可播散到其他部位。

病程长短不一。如果病因去除，单纯的红斑在数天内消退，水泡干枯。水泡和大泡可发生破溃、渗出和结痂。如果炎症消退则有鳞屑，有时皮肤会发生暂时性增厚。继续与致病因子接触或出现并发症（如受到刺激或外用药过敏，表皮剥脱、感染）可使皮炎持久存在。

诊断

接触性皮炎可能很像其他类型的皮炎。典型的皮肤改变和接触史可以帮助诊断，但确诊则需要详细询问病史和斑贴试验。必须考虑病人的职业、嗜好、家务、度假、穿戴、外用药、化妆品及配偶的活动。了解局部致敏原或刺激物的特

性和皮损典型分布的规律是有帮助的。初发损害的部位对于判断病因有重要的价值。

用标准组的接触过敏原作斑贴试验（参见第148节IV型超敏反应性疾病）有诊断价值。斑贴试验的浓度非常重要，尤其是工业用品或化妆品，可请教有关专家。因为在非常敏感的病人过敏原可使皮疹加重，同时在皮炎急性期进行斑贴试验可能产生不准确的结果，因此斑贴试验常在皮疹消退后再做。斑贴试验阳性并不一定能确定接触性皮炎的致病因子。在皮炎发病部位有试验因子接触史才能明确诊断。由于致敏因子可能不在试验范围内，故斑贴试验阴性也不能排除接触性皮炎的诊断。

治疗

除非发现及除去发病因素，否则治疗无效。光过敏或光毒性接触性皮炎的病人应避免接触光敏物或避免光照射。皮炎急性期用纱布或薄布浸水后湿敷在皮损处可使其缓解和凉爽，每日4~6次，每次30分钟。大泡每日可抽液3次，但泡壁不能去除。对于广泛发疹的病人或严重面部炎症的病人可口服皮质类固醇激素治疗（如强的松60mg/d）（如果不是反指征），连服7~14天。强的松的剂量可以每3~4天减少10~20mg。水泡期外用皮质类固醇激素治疗无效，一旦皮炎转入亚急性期，可在患处每日轻涂皮质类固醇激素霜剂或软膏3次（参见第110节）。抗组胺药除有镇静及减轻痒感外，对过敏性接触性皮炎无治疗作用。

异位性皮炎

一种慢性、瘙痒性、浅表性皮肤炎症，通常发生在有过敏性疾病（如枯草热、哮喘）个人史或家族史的病人。

病因学

怀疑与遗传有关，但是众多环境物质和因素也可触发该病的发生。有许多吸入物和食物在抓痕或皮内试验呈现风团和潮红反应，但这种反应通常为非特异性的。消除上述原因并不一定可以使症状消退，有时年轻人除外。异位性皮炎患者通常具有较高水平的血清反应素抗体（IgE）、外周血嗜酸性细胞增多及白细胞内cAMP磷酸二酯酶浓度升高，但这些发现的病因学意义尚不清楚。

症状、体征和病程

异位性皮炎可于出生后数月即可发生。在面部、头皮、尿布区及四肢有红斑、渗出和结痂损害。在较大儿童或成人可为较局限的慢性损害，常在肘前窝、腘窝、眼睑、颈和腕部呈现典型的皮肤红斑和苔藓化，其病程无法预计。虽然皮炎在3~4岁时有改善，但儿童期、青春期或成人期亦常见恶化。

瘙痒是常见症状。瘙痒和摩擦会导致瘙痒-搔抓-发疹-瘙痒的循环。皮炎可能会广泛化（见下文），常见继发性细菌感染和局部淋巴结炎。经常服用药物的病

人，由于接触到许多过敏原，由此产生的接触性皮炎可使异位性皮炎的病情加重且复杂化。这些病人的皮肤往往比较干燥，并且往往对原发性刺激不能忍受，精神刺激、环境温度、湿度改变、皮肤细菌性感染、香料、织物柔软剂和羊毛衣物常可使病情恶化。

并发症

长期异位性皮炎的患者 20~30 岁可以发生白内障。白内障可能是一种特异性的表现，也可以是广泛系统或局部使用皮质类固醇激素的结果。单纯疱疹有时会给异位性皮炎患者带来严重的发热性疾病（疱疹性湿疹）。

家里的床垫、软垫和地毯中的尘螨明显可以使异位性皮炎的病情加重。

诊断

根据皮损的分布、病程以及异位性疾病的家族史和苔藓化表现可以作出诊断。因为异位性皮炎很难与婴儿脂溢性皮炎或任何年龄的原发性刺激性皮炎相鉴别，故医生在作出明确诊断之前必须多次检查病人的情况。医生应小心不要将所有随后发生的皮肤问题都归因于异位性素质。

治疗

尽可能避免诱发因素和复方外用药的使用。最有效的药物是皮质类固醇激素霜剂或软膏，每日 3 次。由于局部皮质类固醇激素制剂较昂贵，建议可同时加用白凡士林、氢化植物油（即烹调用油）或亲水性凡士林（除非患者对羊毛脂过敏）。在使用皮质类固醇激素之间可加用这些润肤剂，它有助于皮肤的湿润，是一种较重要的治疗方法。婴幼儿应避免长期、大面积使用强效皮质类固醇激素霜剂或软膏，它可以抑制肾上腺皮质的功能。

年龄较大的成人可以进行中波紫外线、补骨脂素加高强度长波紫外线（PUVA—参见第 117 节银屑病）或不加补骨脂素的窄带长波紫外线照射。因为可能有潜在的远期副作用，所以这种治疗方法在儿童和青少年很少使用。

如果洗澡会使病情加重，则应尽量减少洗澡的次数。避免在皮炎部位使用肥皂，肥皂可使皮肤干燥，产生刺激。油剂有助于润滑皮肤，洗澡后 3 分钟内在皮肤干燥之前必须使用上述皮质类固醇激素或润肤剂，以增强其功效。

抗组胺药有时能缓解一些症状，但往往是因为它有镇静和抗胆碱能作用。多虑平是一种二苄氯虑平三环复合物，是非常有效的抗组胺药，对瘙痒病人有精神治疗作用。开始剂量为睡前 25~50mg。5% 多虑平霜剂可以每日使用 4 次，但经皮吸收可能会引起全身症状。盐酸羟嗪 25mg 每日 3~4 次也有效（儿童每日 2mg/kg，每 6 小时分次给药）。当瘙痒较剧烈时，可以睡前服用 25~50mg 苯海拉明。

手指甲必须剪短以减少表皮剥脱或继发感染。如果发生感染，可口服抗青霉素酶青霉素或头孢菌素。

口服皮质类固醇激素应是最后考虑的治疗方法。如果一旦使用，最好连续服

用1~2周。长期服用皮质类固醇激素会引起发育受阻、骨质疏松和其他副作用，而且一旦停药，病情常会反跳加重。改良皮质类固醇激素口服法（如成人隔日早晨口服强的松20~40mg）可能有助于减少这些副作用。初始剂量需维持数周，当病人开始使用局部外用药物时，可以逐步减量。

通常对于全身播散性、难治性或无能为力的病人，进行试验性治疗（如成人口服乳化环孢素1.5~2.5mg/kg，每日2次）已证明有一定效果。他克罗姆（tacrolimus）是一种没有全身副作用的局部外用免疫抑制剂软膏。它可用于儿童和成人严重的异位性皮炎。新近研究开发的磷酸二酯酶-4抑制剂可能会成为重要的治疗方法。

如果异位性皮炎在家治疗无效，可入院治疗。更密切的精神和皮肤情况的观察和治疗以及环境的改变有助于加速病情的改善。

脂溢性皮炎

一种发生于头皮、面部及偶尔在其他部位的炎性鳞屑性疾病。

虽然名称是脂溢，但皮脂的成分和溢出通常是正常的。疾病往往发生于皮脂腺较发达的部位。炎症通常是身体对糠秕孢子菌发生反应，产生油脂分解。

症状和体征

症状逐渐发生，通常仅当头皮上出现干燥或油性的鳞屑（头皮屑）并伴有不同程度瘙痒时，皮炎才会表现得明显。严重病人在发际处、耳后、外耳道、眉部、鼻部、鼻唇沟和胸骨上部有黄红色鳞屑性丘疹。可能会出现边缘性睑缘炎和结膜刺激症状。脂溢性皮炎不会引起脱发。

新生儿也可发生脂溢性皮炎，表现为头皮上有厚的黄色结痂损害（“摇篮帽”）；在耳后有裂纹和黄色鳞屑；面部有红色丘疹；顽固性尿布疹。较大儿童可以在头皮上发生厚的、粘着性、鳞屑性斑块，直径可达到1~2cm。

预后

脂溢性皮炎的发病率和局部的严重程度受到遗传因素、精神或身体压力和气候因素的影响（冬季通常加重）。脂溢性皮炎可以在银屑病之前或与之同时伴发。

伴有神经性疾病（特别是帕金森病）或艾滋病的患者可能会发生严重的脂溢性皮炎。脂溢性皮炎很少会发展为全身性（见下文），其预后比异位性皮炎好，通常治疗有效果。

治疗

成人用巯基吡啶锌、硫化硒、硫磺、水杨酸或焦油香波每日洗头1次，直到头皮控制，而后每周洗头2次。用皮质类固醇激素洗剂（如0.01%肤轻松溶液或0.025%醋酸去炎松洗剂）必须揉擦进头皮或其他毛发区，每日2次，直到鳞屑和潮红得到控制。如果单纯使用香波效果不佳，在耳后、鼻唇沟、眼睑缘和鼻

背部的脂溢性皮炎可用1%氢化考的松霜剂涂擦，每日2~3次，症状很快可改善；然后，如果需要也可每日使用霜剂1次，氢化考的松霜剂是治疗面部脂溢性皮炎最佳的糖皮质激素，因为氟化类固醇激素可产生副作用（如毛细血管扩张、萎缩及口周皮炎）。在慢性患者，2%酮康唑霜剂或其他咪唑类药物（每日2次，使用1~2周）可使症状缓解持续数月。

在婴儿，每天使用婴儿香波，1%氢化考的松霜剂涂擦，每日2次。对于儿童头皮上较厚的损害，睡前在受累区用牙刷涂擦含2%水杨酸的橄榄油或皮质类固醇激素凝胶，用香波每日洗头1次，直到厚的鳞屑消失。

钱币状皮炎

一种圆币形，有水泡、结痂、鳞屑和通常有瘙痒等特征的慢性皮炎。

钱币状皮炎病因不明。多见于中年患者，且常伴有皮肤干燥，冬季尤其多见。

症状和体征

盘状损害开始表现为瘙痒性斑块，有融合的水泡和丘疹，以后有血清渗出形成结痂。损害泛发，多见于四肢伸侧、臀部，也可见于躯干部。病情可自行加剧或缓解，如果病情反复，病损往往倾向于在先前愈合的皮损处再现。

治疗

目前没有肯定有效的治疗方法。口服抗生素（邻氯青霉素钠或头孢菌素250mg，每日4次），根据经验在尤其是有大量渗出或流脓时同时用自来水作湿敷会有帮助。轻度炎性病损可口服四环素250mg，每日4次治疗，即使不需要抗菌作用，口服四环素亦有好处。皮质类固醇激素霜剂或软膏每日3次涂擦。睡前用聚乙稀薄膜和皮质类固醇激素封包治疗或用含有氟氢缩松的胶布敷贴。当少数损害对上述治疗无效时，损害内注射皮质激素可能有效。对于较广泛的损害及顽固、复发的病例，单独使用中波紫外线或口服补骨脂素加长波紫外线照射可能有帮助。偶尔需要口服皮质类固醇激素，但避免长期服用。合理的初始剂量为强的松40mg，隔日1次，以减少副作用。小剂量环孢素（每日3~5mg/kg）口服试验性治疗可用于严重病例。

手足慢性皮炎

手足是炎性发疹的常见部位。手部经常受到机械性和化学性损伤；而足部则受到鞋子温暖和潮湿的影响。皮疹常变为慢性，可使患者丧失工作或家务能力。

接触性皮炎（见上文）很常见。许多过敏原或刺激物，如腐蚀剂、强力肥

皂、清洁剂、有机溶媒、吸尘器的灰尘及某些外用药物都能够引起皮炎或使之永久存在。偶尔，接触性皮炎可以在吃新鲜食物 10~20 分钟内表现为荨麻疹样发作。对任何一位足部皮炎的患者都要作斑贴试验以认证对鞋的哪种成分过敏，限制病人穿含有这种成分的鞋。

家庭主妇湿疹发生于经常浸水的手，有许多原因。洗碗、洗衣或给婴儿洗澡时即便是接触很弱的清洁剂和水也会使病情加重。长时间戴橡皮手套可以刺激已有皮炎的皮肤或引起边缘性接触性皮炎。

汗疱疹为发生于手掌、手指侧面和足跖的深在性慢性水泡疾病。水泡之后有鳞屑、潮红和渗出。这种疾病也称为出汗不良——这是一种错误的病名，因为出汗可以减少、正常或增多。虽然多数病人病因不明，但必须积极寻找原发性病因（如真菌感染、发疹反应、过敏反应、异位性）。

银屑病局限在手背部者为典型的厚的、银白色鳞屑性丘疹或斑块，而手掌部损害常不典型。虽然指甲点状凹陷常表现为银屑病，但这种情况也可发生于任何皮炎。

掌跖顽固性脓疱疹为深在性无菌性脓疱，病因不明，难以治疗。可以在其他部位伴发银屑病（Barber 脓疱性银屑病）。

真菌感染在足部常见，手部少见。患有手部皮炎的病人必须检查足部的真菌感染（参见第 113 节皮肤真菌感染）。

诊断和治疗

刮屑用 20% 氢氧化钾溶液进行显微镜检查可以作出诊断。治疗应尽可能去除原发病因。如果未发现明确病因，可以参照表 111-2 的治疗原则进行治疗。

表 111-2 手足慢性皮炎的一般治疗原则

需明确诊断。如果可能，去除原发病因

局部外用皮质类固醇激素霜剂或软膏，每日 3 次，可以减轻瘙痒。但要使皮炎消退，需要整夜用聚乙烯手套封包疗法（足部用无渗透性塑料袋封包）。在腕部（或踝部）于第 4 次外用霜剂后用透明胶布敷贴

如发现有继发感染，应口服邻氯青霉素钠或头孢菌素 250mg，每日 4 次

需湿手的家庭杂务必须限制时间；橡皮手套内必须衬有棉线手套

有时需要口服强的松治疗，疗程 14 天，初始剂量为每日 40mg，逐渐减量。必须指导患者按上述常规方法治疗，这样才能保证停用皮质类固醇激素后病情不会反跳

如果皮炎病程较长和功能受限或口服皮质类固醇激素效果不佳，则短期住院治疗会有帮助。这样病人可以脱离原来环境，接受仔细的治疗，并有机会进行斑贴试验、培养和其他一些诊断性研究

进行手足部 PUVA 治疗常非常有效

口服维甲酸类（依曲替酯 25~50mg/d）可能是最后一种治疗严重银屑病或手部特发性脓疱疹的手段，如果适当小心使用可有很大帮助

PUVA = 补骨脂素加高强度长波紫外线

全身性剥脱性皮炎

一种严重而广泛的皮肤红斑和脱屑性疾病。

病因学

通常病因不明。某些病人继发于某些皮肤病（如异位性皮炎、银屑病、毛发红糠疹、接触性皮炎），或由其他原因如全身用药（如青霉素、磺胺、雷米封、苯妥英或巴比妥类）或局部外用药引起。剥脱性皮炎亦可伴发于蕁样肉芽肿或淋巴瘤（参见第 139 节）。

症状和体征

发病隐袭或突然。整个皮肤表面变为潮红、脱屑、增厚和偶有结痂。瘙痒可十分严重或轻微。通常见不到任何原发性皮炎的特异性表现。由银屑病、蕁样肉芽肿或毛发红糠疹引起的剥脱性皮炎有时可见到局部正常皮肤。全身浅表淋巴结常常肿大，其活组织检查显示为良性淋巴结炎。

由于皮肤血流量增加导致过多热量丢失，病人可能有畏寒和体温升高。全身性剥脱性皮炎可造成体重下降、低蛋白血症、低血钙、缺铁或高输出量性心力衰竭（处于心功能不全代偿边缘的患者）。

诊断和治疗

必须尽可能找出原发病因。有原发性皮炎病史或体征者可有助于诊断。活组织检查通常没有帮助，但对落叶性天疱疮、蕁样肉芽肿可借皮肤活组织检查得以确诊。淋巴瘤可作淋巴结活检。对 Sézary 综合征可作血液涂片检查确诊。

本病可危及生命，必须住院治疗。由于药疹和接触性皮炎不能仅从病史上排除，所以任何药物均应停用。如果可能，必要的全身用药必须改用化学结构完全不同的药物。在水浴后涂凡士林可暂时缓解症状。其局部治疗同接触性皮炎（见上文）。

仅在外用药治疗无效时口服皮质类固醇激素治疗。强的松 40~60mg/d，约 10 天后改为隔日 1 次，其剂量常可进一步减少。但如果未找到并去除潜在病因，强的松可能需要长期服用。

郁积性皮炎

下肢皮肤持续性炎症伴褐色色素沉着。本病常伴有静脉功能不全。

（参见第 212 节静脉疾病）

发疹通常限于踝部，该处可见肿胀、红斑、轻度鳞屑和褐色色素沉着。水肿和静脉曲张经常存在。因症状不明显而常被忽视，通常的结果是水肿加重，继发性细菌感染，最后形成溃疡。血管周围纤维蛋白的沉积和小血管的血管调节反射

异常可能是真正的原因，而不是静脉郁积本身。

治疗

静息时将踝部抬高超过心脏水平（增加静脉回流和防止组织水肿），必要时使用合适的保护袜和外用药治疗。然而除非局部循环有改善，否则这些方法的效果均非常有限。局部治疗的选择须根据疾病的不同阶段决定。在急性期，可用水湿敷法，开始为连续性以后改为间断性。对于化脓性病损，用吸收性能好的水胶体湿敷是最好的方法。对于亚急性皮炎，最好使用皮质类固醇激素霜剂或软膏，每日3次或混合氧化锌糊膏使用。

溃疡最好用无刺激性的敷料加压包扎（如氧化锌糊膏）；其他各种敷料（如Duo Derm）也非常有效。非卧床患者的溃疡可用Unna糊靴（锌明胶）、锌明胶绷带、或一种新的胶体敷料来治疗。一种价格较高，吸湿性较好，胶样型有弹力的绷带比Unna糊膏更有效。必须每2~3日更换一次敷料。当水肿消退和溃疡愈合后可改为每周1~2次。愈合之后，病人在早上起床前一定要使用弹力绷带。

有蜂窝织炎时可口服抗生素；局部抗生素治疗无效而且常可引起接触性皮炎。当水肿和炎症消退后，可进行厚层皮肤移植。

不要使用复方或多种外用药或非约定处方药物，因为郁积性皮炎患者的皮肤对直接刺激和潜在性过敏性外用药（如抗生素、局麻药、外用药的赋形剂，特别是羊毛脂或羊毛醇）十分敏感。

慢性单纯性苔藓

（局限性搔抓性皮炎；神经性皮炎）

本病为一种慢性、浅表性、瘙痒性的皮肤炎症，其特征是干燥、脱屑、境界清晰、有色素沉着的卵圆形、不规则形或多角形丘疹形成的苔藓化斑块（皮肤增厚伴皮纹加深）。

病因学、症状和体征

本病为瘙痒-搔抓-瘙痒的恶性循环。与过敏无关。女性比男性多见，通常在20~50岁发病。多见于亚洲人和美洲印地安人，黑人少见。

皮损区开始表现为反复瘙痒，可以原先有刺激或根本找不到原因。最常受累的部位是枕骨区、手臂或小腿。强烈的搔抓仅可使瘙痒暂时减轻或再次加重瘙痒。压抑或紧张会加剧瘙痒，搔抓可成为无意识的习惯。其病程常为慢性。

诊断

靠视诊常可作出诊断——一个充分发展的斑块其外周带有褐色散在的丘疹，中心区为带鳞屑的丘疹融合而成。潜在性病因需要排除，因为无皮肤损害的全身性瘙痒可由各种全身性疾病引起（参见第109节瘙痒症）。

治疗

重要的是使病人认识到搔抓和摩擦会引起皮肤改变。必须阻断瘙痒-搔抓的恶性循环。局部外用皮质类固醇激素制剂对于控制瘙痒最有效。可用霜剂涂擦或用浸透氟氢缩松的胶布（早上使用，夜晚更换）效果更好，因为它可防止搔抓。小范围损害可用长效皮质类固醇激素如醋酸去炎松 2.5mg/ml（用生理盐水稀释），每平方厘米损害注射 0.3ml，必要时每 3~4 周可重复一次。在临睡前口服 H_1 -阻断型抗组胺药或多虑平 10mg，如能耐受，剂量可增大至 25~50mg/d 会有帮助。

（罗 炯 罗邦国 译）

第 112 节 皮肤细菌感染

（参见第 157 节丹毒丝菌属病）

当临床上感染不典型或初始治疗无效时，应考虑皮肤特异性细菌感染（参见第 109 节特殊诊断方法）。因为有许多细菌（如细球菌、类白喉杆菌和痤疮棒状杆菌）常存在于正常皮肤，这些知识有助于正确解释细菌培养的结果。

细菌感染可能是皮肤损害的原发性原因，或者细菌感染可以继发于其他皮肤病。原发性感染（如脓疱疮、丹毒）通常对全身性抗生素治疗有直接反应，然而继发性感染对治疗的反应可以相当缓慢，往往需要采用较复杂的治疗方案（参见第 265 节）。复发性感染往往需注意可能会有潜在的全身性疾病，尤其是糖尿病或机体免疫功能有缺陷。

蜂 窝 织 炎

实质性组织内的急性广泛播散性炎症。以充血、白细胞浸润及水肿为特征，而无细胞坏死或化脓。

（参见第 92 节眼眶蜂窝织炎）

病因学

化脓性链球菌（A 组 β 溶血性链球菌）是浅表性蜂窝织炎最常见的病原菌。播散性感染的发生是由于病原体产生的链激酶、脱氧核糖核酸酶和透明质酸酶分解细胞成分而形成的，致使炎症难以控制和局限化。由 B、C、D 或 G 组的 β 溶血性链球菌引起者较少见。金黄色葡萄球菌偶尔产生浅表性蜂窝织炎，典型者不像由链球菌引起的那么广泛，且通常与开放的伤口或皮肤脓肿有关。其他病原菌导致浅表性蜂窝织炎很少见，主要为需氧的革兰氏阴性杆菌（一般在特殊情况下）。在粒细胞减少、糖尿病性足部溃疡或严重组织缺血时，需氧的革兰氏阴性杆菌（如大肠埃希杆菌、绿脓假单胞菌）可引起蜂窝织炎。被动物咬伤后可由特

殊的细菌引起蜂窝织炎，尤其来源于狗和猫的出血败血性巴斯德菌感染。在淡水中浸渍损伤可导致亲水气单胞菌性蜂窝织炎，在温热的盐水中创伤弧菌可引起蜂窝织炎。

症状和体征

感染最好发于下肢。发病前常有皮肤异常（如皮肤创伤、溃疡、足癣、皮炎）；淋巴水肿或其他区域水肿尤易发生。心脏或血管外科中摘除大隐静脉手术后的瘢痕是复发性蜂窝织炎的好发部位。特别是如果同时患有足癣者。但亦常有找不到明显的入侵部位和易感条件者。主要表现为局限性红斑和触痛，常伴有淋巴管炎和局部淋巴结病。皮肤红肿热，常伴有浸润感，表面像橘皮样。边界常不清楚，除了丹毒（见下文）——蜂窝织炎的一个类型，其隆起的边界划分得很清楚。瘀点较常见，大面积的瘀斑很少见。水泡和大泡可产生并破裂，偶尔伴有受累皮肤坏死。全身表现（发热、寒战、心动过速、头痛、低血压、谵妄）可先于皮肤症状数小时出现，但许多患者无全身症状。白细胞增多常见，但并不尽然。

诊断

诊断通常依靠临床表现。除非脓液已形成或有开放的伤口存在，否则即使抽取或皮肤活检病原菌也很难分离到。偶尔血培养阳性。血清学检查，尤其是测定抗脱氧核糖核酶 B 的滴度升高时，可证实为链球菌引起，但通常很少做。

虽然蜂窝织炎和深静脉血栓形成临床上很容易鉴别（表 112-1），但当下肢水肿时，很多医生仍然容易混淆。

表 112-1 蜂窝织炎和深静脉血栓形成临床上的鉴别

特 征	蜂窝织炎	深静脉血栓形成
皮肤温度	热	正常或冷
皮肤颜色	红	正常或发绀
皮肤表面	橘皮样皮肤	光滑
淋巴管炎和局部淋巴结病	常有	无

病程和预后

偶尔形成局限性脓肿，需要切开、引流。严重但很少发生的并发症包括严重的坏死性皮下感染（见下文）和伴转移性感染性的菌血症。即使不用抗生素，大多数浅表性蜂窝织炎可自行消退，但常在同一部位复发，有时引起严重的淋巴管损害，慢性淋巴阻塞，显著水肿，少数患者引起象皮病。用抗生素后，这些并发症就很少见。通常用抗生素治疗几天后，浅表性蜂窝织炎的症状和体征即可消退。

治疗

对链球菌性蜂窝织炎，应选择用青霉素：对于较轻的门诊病人，用青霉素 V 250~500mg 口服，每日 4 次或单剂苄星青霉素 120 万 u 肌内注射。对于严重感

染需要住院的病人，用水剂青霉素 G40 万 u 静脉注射，每 6 小时 1 次。对青霉素过敏者，轻度感染患者用红霉素 250mg 口服，每日 4 次即有效；严重感染者予肠胃外给药，用氯林可霉素 150~300mg 静脉注射，每 6 小时 1 次。虽然金黄色葡萄球菌很少引起典型的蜂窝织炎，但很多临床医生更喜欢用能同时对抗此菌的抗生素：轻度感染者用双氯青霉素 250mg 口服，每日 4 次；严重感染者用苯甲异噁唑青霉素或乙氧萘胺青霉素 1g 静脉注射，每 6 小时 1 次。对青霉素过敏或怀疑有甲氧苯青霉素耐药的金黄色葡萄球菌感染的病人，可选用万古霉素 1g 静脉注射，每 12 小时 1 次。当有脓或有开放的伤口存在，应根据革兰氏染色的结果来选择抗生素。固定并抬高患处有助于减轻水肿，冷湿敷可减轻局部的不适感。

蜂窝织炎如发生在中性粒细胞减少的病人，需要用能有效对抗需氧的革兰氏阴性杆菌的抗生素（如妥布霉素 1.5mg/kg 静脉注射，每 8 小时 1 次和氧哌嗪青霉素 3g 静脉注射，每 4 小时 1 次），直到培养结果出来。对于出血败血性巴斯德菌选用青霉素，而氨基糖苷类（如庆大霉素）能有效对抗亲水气单胞菌，对创伤弧菌应选用四环素。

预防复发性的腿部蜂窝织炎需治疗伴发的足癣，这样常可清除来源于发炎的、浸渍的组织中的细菌。如果此治疗不成功或无指征时，有时预防复发性蜂窝织炎可用苄星青霉素 120 万 u 每月肌肉注射或红霉素 250mg 口服，每日 4 次，每月 1 周。

急性淋巴管炎

皮下淋巴管的急性炎症，通常由化脓性链球菌引起。

症状、体征和诊断

链球菌最常通过肢端的擦伤、创伤或感染灶（通常为蜂窝织炎）进入淋巴管。在一个肢端出现红色、不规则、灼热、触痛的线条，并由外周的损害向邻近的局部淋巴结蔓延，典型的淋巴结增大并有触痛。全身性表现（如发热、寒战、心动过速、头痛）常见，且常较皮肤表现所显示的情况为重，偶尔它们比局部感染的表现更早出现。白细胞增多有时常很明显。

诊断根据症状和体征。像蜂窝织炎一样，除非有脓液、开放性伤口或出现菌血症，否则常不能分离出病原菌。

病程和治疗

可出现菌血症伴转移性感染灶，速度常惊人的快。沿受累淋巴管出现蜂窝织炎伴化脓、坏死和溃疡较少见，大多数病例对抗生素治疗敏感（见上文蜂窝织炎）。

淋 巴 结 炎

淋巴结的炎症。

病因学

任何病原体——细菌、病毒、原虫、立克次体或真菌都能引起淋巴结炎。全身性感染受累的淋巴结可以是全身性的；局部引流区的感染受累的淋巴结限于局部。全身性淋巴结肿大常见于传染性单核细胞增多症、巨细胞病毒感染、弓形虫病、布鲁杆菌病、二期梅毒和播散性组织胞浆菌病。局部淋巴结病在链球菌性疾病、结核或非结核分枝杆菌病、兔热病、鼠疫、猫抓病、一期梅毒、性病性淋巴肉芽肿、软下疳和生殖器单纯疱疹中是很明显的。

症状、体征和诊断

由于水肿和白细胞浸润，形成淋巴结肿大，这是淋巴结炎的主要体征，可无症状或可引起疼痛和触痛。如有感染，其上的皮肤红肿，偶尔伴蜂窝织炎；也可有脓肿形成，穿透皮肤形成流脓的窦道。

淋巴结炎和其病因临床上常很明显。但偶尔也需要行淋巴结穿刺、培养或淋巴结活检。

治疗

治疗取决于基础疾病。随着原发病的消除，淋巴结肿大通常也能消退，但固定、无痛性的淋巴结病有时会持续存在。热湿敷有助于减轻急性疼痛的淋巴结的症状。脓肿需要切开引流（参见第155节）。

丹 毒

一种由A组（少数为C组或G组） β 溶血性链球菌引起的伴明显淋巴管受累的浅表性蜂窝织炎。

足趾间的真菌感染提供了感染病灶，腿部是最好发的解剖学部位。

症状、体征和诊断

损害境界清楚、发亮、潮红、水肿和压痛；有时可发生水泡和大泡。面部（常为双侧）前臂或小腿最常受累，但不一定按此顺序。偶尔出现周围的红斑及局部淋巴结肿大。高热、寒战、全身不适较常见。丹毒可复发并可导致慢性淋巴水肿。

通过特征性的表现可以诊断。病原菌很难从损害处培养，但偶尔可从血液中培养出来。通过直接免疫荧光染色细菌也可鉴定病原菌，但诊断通常根据临床形态学。面部丹毒需与带状疱疹、血管神经性水肿和接触性皮炎鉴别；手臂和手的丹毒需与少见的类丹毒鉴别（参见第157节丹毒丝菌属病）。弥漫性乳腺癌也可

误诊为丹毒。

治疗

用青霉素 V 或红霉素 500mg 口服，每日 4 次，用药应 ≥ 2 周。对急性病例，用青霉素 G120 万 u 静脉注射，每 6 小时 1 次，很快起效，36~48 小时后改口服，对这些抗生素耐药者，可用邻氯青霉素或头孢氨苄。通过冷敷包和止痛药可减轻局部不适。真菌感染灶可能需要伊曲康唑或特比萘芬长期治疗以预防复发。

皮肤脓肿

由于脓液的局限性聚积造成软组织肿胀，有波动感，周围绕有红斑。

引起皮肤脓肿（见下文毛囊炎、疖和痈）的细菌是受累部位的皮肤所原有的。躯干、肢端、腋窝或头、颈部的脓肿，其最常见的需氧菌是金黄色葡萄球菌。最常见的厌氧菌是消化球菌属和丙酸杆菌属。会阴部（腹股沟、阴道、臀部和直肠周）的脓肿，包括在粪便中找到病原菌，常为由厌氧菌单独所致或由需氧菌联合所致。 α -溶血性和非溶血性链球菌是最常见的需氧菌；消化球菌属、消化链球菌属、乳酸杆菌属、类杆菌属和梭形杆菌属是最主要的厌氧菌。

脓肿通常在较小的皮肤创伤后产生。可伴随有局限性蜂窝织炎、淋巴管炎、局部淋巴结病、发热和白细胞增多等特征。革兰氏染色、培养和抗生素治疗是不必要的，除非病人有全身感染的体征、宿主防御机制遭到损害或面部脓肿发生在海绵窦引流区域。

治疗是切开有波动感的部位，用探针去除小腔，彻底引流脓液，并用 0.9% 的氯化钠冲洗，有些临床医生用纱布条松松地塞进脓腔，24~48 小时后去除。局部加温和抬高可促使组织炎症的消退。

坏死性皮下感染

（坏死性筋膜炎；协同性坏死性蜂窝织炎）

严重的感染，典型的是由于需氧菌和厌氧菌的混合感染，引起皮下组织坏死，通常包括筋膜。

病因学、发病机制和病理学

虽然化脓链球菌（A 组链球菌）也可单独引起严重的坏死性蜂窝织炎或筋膜炎，但这些感染通常还是由需氧菌和厌氧菌引起，最常见的为非 A 组需氧性链球菌、需氧性革兰氏阴性杆菌、厌氧性革兰氏阳性球菌和类杆菌属（参见第 157 节混合性厌氧菌感染）。

这些病原菌从邻近的感染或损伤处蔓延至皮下组织。损伤常很小，可由热性、化学性或机械性所致，包括手术。最常见的受累部位为一个肢体，可由感染

的皮肤溃疡或以前受损伤部位并发感染所致。其次好发部位为会阴部，通常是先前的手术、直肠周的脓肿、尿道旁腺感染或腹腔脏器穿孔所致的腹膜后感染的并发症。当男性生殖器受累时，此感染称为 Fournier 病。

主要的病理改变是皮下组织的水肿和坏死，包括邻近的筋膜；周围的组织广泛受损；皮下小血管的闭塞，导致皮肤坏疽，没有或仅有很轻的肌肉受累。镜下的改变包括大量的白细胞浸润、微脓肿形成以及皮下组织和邻近筋膜的坏死。皮下的小动脉和小静脉常完全闭塞。

皮下组织的局部缺血、水肿和炎症使氧分压降低，允许专性厌氧菌（如类杆菌属）的生长，同时通过兼性菌（如大肠埃希杆菌）促进厌氧菌的代谢。厌氧菌代谢常产生的氢和氮，为相对不溶性气体，可积聚在皮下组织引起捻发音或皮下积气（可通过 X 线检查发现）。

糖尿病病人易受到这些感染。可能因为小血管疾病引起组织缺氧从而促进厌氧菌代谢、白细胞功能缺陷；同时组织中糖的升高，为细菌的生长提供了丰富的营养。

症状和体征

通常受累部位很痛，其上的皮肤红肿热。随着病情发展，产生青紫色，起大泡，有捻发音和皮肤坏疽。几乎都有发热，典型的伴有全身中毒症状，包括心动过速及从意识模糊到反应迟钝的精神异常。血容量减少的迹象，包括低血压是很常见的。

实验室检查和诊断

通常有多形核白细胞增多。在糖尿病病人，血糖水平增高，可产生酮症酸中毒。血容量减少可致尿浓缩，血清肌酐和血尿素氮水平增高。受累部位的 X 线检查常能证明有软组织积气。

红、热、压痛和明显水肿的皮肤能提示一种潜在的坏死性皮下感染，并且是一种皮肤科急症。通常有切开的指征。与可发生肌炎和肌坏死的梭状芽胞杆菌气性坏疽的鉴别，是确定适当的治疗方案的关键（参见第 157 节梭状芽胞杆菌的伤口感染）。当有大泡、瘀斑、皮肤坏疽、波动感、捻发音或软组织积气（可通过 X 线查见）的出现或迅速发展时，需要手术探查。应取血培养。经皮穿刺或手术中所取得的脓液为进行革兰氏染色和需氧菌及厌氧菌培养的最佳材料。

预后和治疗

应请外科会诊。病死率为 30% 左右，预后不良的有关因素为年老、有其他疾病、诊治延误和手术治疗不彻底。

应根据脓液的革兰氏染色结果选择抗生素。因为通常有需氧菌和厌氧菌同时存在，所以在细菌培养结果出来之前以庆大霉素与氯林可霉素联合使用或单独应用头孢甲氧霉素或亚胺硫霉素为宜。需静脉大量补液，以补偿血管中向组织渗出的液体。

治疗主要是手术切开和彻底清除坏死组织。高压氧疗法可减少清除坏死组织的数量和降低病死率（参见第 292 节）。实际上受累区域要比预期的更大。切口应尽量扩大，直至用器械或手指无法再将皮肤和皮下组织从深层筋膜分开为止。最常见的错误是手术切开不充分，此时比较明智的做法是在 1~2 日后再作一次手术，以确保所有坏死部位得到彻底切开，坏死组织充分切除。有的病例还可能需截肢。

葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征

（Ritter-Lyell 综合征）

由葡萄球菌外毒素引起的急性原发性红斑和表皮剥脱。

葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征（SSSS）几乎总是发生于婴儿、6 岁以下儿童和免疫抑制的成人或伴有肾功能衰竭的成人。本病可通过护理人员的手在婴儿中传播而引起流行，然而护理人员的鼻腔里亦可能带有金黄色葡萄球菌。本病也可以散发。

病因学

通常由凝固酶阳性Ⅱ组 71 型噬菌体葡萄球菌感染所致，对青霉素常有耐药性，该菌产生一种剥脱毒素（也称表皮松解毒素）使表皮上部位于颗粒细胞层下发生分离。诱发的感染可以是在皮肤上，但常常是在眼或鼻咽部。毒素进入血液循环，像猩红热一样，使全身皮肤受累。

症状和体征

疾病开始为局限性结痂性感染（常像脓疱疮样），最常见于出生后数天的婴儿的肚脐或尿布区。散发病例开始为表浅性结痂性损害，常在鼻或耳周围。在 24 小时内，痂的周围出现鲜艳的潮红区。这种潮红区可成为疼痛性和全身性。表皮上松弛性大泡可扩大并迅速破裂产生糜烂。当摩擦潮红区时，表皮很容易剥脱，常为大片脱落（Nikolsky 征）。在 36~72 小时内全身皮肤广泛剥脱，病人可出现全身症状（如乏力、畏寒和发热）。由于皮肤保护屏障的缺乏使病人发生败血症及体液和电解质紊乱。

诊断

临床上其症状和体征很难与中毒性表皮坏死松解症相鉴别（TEN—参见第 118 节），然而，SSSS 必须迅速与 TEN 鉴别（表 112-2），因为治疗是不同的。需请皮肤病专家会诊。应从皮肤和鼻咽部取标本进行培养。诊断可以通过皮肤活检和冷冻组织切片检查或脱落细胞学检查来证实。虽然治疗开始以后活检的结果可能还未出来，然而冷冻组织切片和细胞学检查能迅速地提供证据。

鉴别诊断包括药物过敏（最重要的，TEN）、病毒性发疹、猩红热，但这些疾病都不会造成疼痛性皮疹。大泡、糜烂和表皮松解可以发生于烫伤、遗传性大

表 112-2 葡萄球菌性皮肤烫伤样综合征与中毒性表皮坏死松解症的鉴别诊断

鉴别特征	葡萄球菌性皮肤烫伤样综合征	中毒性表皮坏死松解症
受累病人	婴儿、儿童、免疫抑制的患者	老年病人
病史	近期有葡萄球菌感染、肾功能衰竭	有服药史
表皮分离的水平 (大泡形成)*	在表皮颗粒细胞层(表皮最外层)之内	位于表皮和真皮之间 或位于基底细胞水平

*由 Tzanck 试验或新鲜标本冷冻切片决定。

泡性疾病(如大泡表皮松解症的某些类型)和获得性大泡性疾病(如寻常性天疱疮和大泡性类天疱疮)。

治疗

如及时诊断和治疗,很少死亡。一旦作出临床诊断不要等待培养结果即立刻开始应用抗耐青霉素酶葡萄球菌的抗生素进行全身治疗(如邻氯青霉素、双氯青霉素或头孢氨苄)。早期可口服邻氯青霉素 12.5mg/kg 每 6 小时 1 次(婴儿和体重 ≤ 20 kg 的儿童),及 250~500mg 每 6 小时 1 次(较大儿童),但对严重的病例用乙氧萘胺青霉素或苯甲异噻唑青霉素每日 100~200mg/kg 分 4 次静脉注射,直到好转,然后口服邻氯青霉素每日 25~100mg/kg 至少 10 天。皮质类固醇激素是禁用的,必须尽量减少局部治疗及触摸病人。如损害广泛且有渗出,其皮肤处理如同烫伤(参见第 276 节)。水解凝胶绷带非常有效,应尽量减少敷料更换的次数。因为表皮裂开的位置很高,角质层很快取代,通常在治疗开始 5~7 天后迅速愈合。关于检出带菌者,预防或处理婴儿室的流行,在第 260 节新生儿感染中的新生儿院内感染中叙述。

毛 囊 炎

毛囊的表浅或深部细菌感染和炎症,常由金黄色葡萄球菌引起,但偶尔也可由其他微生物如绿脓杆菌引起。

在毛囊处有表浅脓疱或周围有炎性结节。这种情况可以伴有其他脓皮病。感染的毛发很易脱落,新的丘疹又会发生。毛囊炎可成为慢性,可达皮肤深部的毛囊,如发生在胡须部(须疮)。胡须部位毛干可以从毛囊钻出,弯曲后再进入皮肤,产生一种无明显感染的慢性低度刺激或炎症(参见第 116 节胡须假性毛囊炎)。

急性毛囊炎的全身治疗与脓疱疮相似(参见第 265 节)。局部抗生素和抗菌药物(如洗必泰)可以与全身治疗结合应用,但必须伴同全身治疗。迅速全身抗生素治疗可以预防慢性感染。

疖

急性疼痛性毛囊周围炎性结节，由葡萄球菌感染所致。

本病常发生于健康的青年人。在卫生条件较差的拥挤场所生活的青少年可以发生成群的病例，或者他们中间有与毒性较强菌株感染的病人接触。

疖最常发生于颈部、胸部、面部和臀部。当发生在与其下面结构紧密连接处（如鼻、耳或手指），则大多疼痛。初发的结节形成 5~30mm 直径的脓疱，中心有坏死，坏死组织栓子排出时流出带血脓性分泌物。取材培养应从鼻或面部中央单发性疖或从多发性疖病人以及从免疫抑制病人身上获得。

治疗可切开引流，用含异丙醇葡萄糖酸洗必泰的液体肥皂或用 2%~3% 对氯间二甲酚洗涤，这些可以作为预防，但不是治疗。单个疖肿可作间断热敷使损害自然穿破引流。鼻部或面中部疖肿和多发性疖的病人必须全身应用抗生素治疗。通常用抗青霉素酶的青霉素，如邻氯青霉素 250~500mg 口服，每日 4 次或头孢菌素如头孢氨苄同样剂量口服。对复发性疖肿口服抗生素治疗要连续用 1~2 个月才有效。复发性疖肿的病人应排除易发因素，包括肥胖、糖尿病、职业性或工业性诱发因子的接触，以及鼻腔中带有金黄色葡萄球菌。

化脓性汗腺炎

导致导管阻塞和破裂的大汗腺的疼痛性局限性炎症。

通常最初为金黄色葡萄球菌感染，但在慢性病例革兰氏阴性菌如变形杆菌是主要的。

症状、体征和诊断

损害可能会与疖混淆，但更倾向于持久，且根据它们的位置和临床病程可作出初步诊断。临床上，损害有典型的触痛，带红色的紫色结节，像疖但出现在顶浆腺分布的部位，包括（按顺序排列）腋窝、腹股沟、乳头周围和肛门周围。在有数年病史的病人，其特征为疼痛、波动感、溢脓和窦道形成。在另一些慢性病例中，腋窝部的炎性结节可引起可触及的条索状纤维化的带。病变可很广泛，且可致残。如耻骨和生殖器部位受累，可能引起行走困难，并有臭味。

虽然切除活检有助于诊断，但诊断主要是依靠临床表现，细菌培养也有一定帮助。

治疗

易感的病人应避免刺激，如止汗药。早期原发的损害宜切开引流治疗，湿热敷及较长时间的系统性抗生素治疗（见上文疖）。对孤立的损害，损害内注射皮质类固醇激素可能有效。如病情持续存在，手术切除，修复或受累部位的移植可

能是必要的。一些病人用异维甲酸 $2\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 口服有效,但常有复发。依曲替酯(每日 $0.7\sim 1.5\text{mg}/\text{kg}$ 口服)也可能有效,但停止治疗会很快复发。这些药物必须慎用(参见第116节痤疮中的治疗)。

痈

一种伴皮下播散性葡萄球菌感染的聚集性的疖,导致深部化脓,局部常有大量坏死组织脱落,愈合慢,留有较大的瘢痕。

痈最常见于男性,好发于颈项部。虽然痈可发生于健康的人,但糖尿病、衰竭疾病和老年是诱发因素。痈的发展比单个疖为慢,可伴有发热和衰竭。治疗同疖的聚集(见上文)。

感染性甲沟炎

甲周组织的急性或慢性感染。

急性甲沟炎的病原菌通常为金黄色葡萄球菌、假单胞菌属或变形杆菌属,有时为白色念珠菌(参见第113节)或单纯疱疹病毒。它们通过由于甲倒刺、甲廓损伤或慢性刺激(如水和去污剂)引起的表皮破损处进入。慢性甲沟炎通常发生在长期接触水的职业(如服务员、酒吧招待员、洗碟子的人)或继发于吮指。它是由细菌与真菌(通常为白色念珠菌)的混合感染引起。

症状、体征和诊断

感染可沿着甲的边缘(侧面和近端甲廓)或可蔓延至甲下并化脓。少数人的感染渗透至指的深部,可导致腱,发生肌腱坏死,进而感染沿腱鞘蔓延,终致慢性感染,产生甲毁形。

急性甲沟炎可始于甲倒刺或嵌甲,并可发展至邻近甲沟炎的甲廓甲板化脓,很快引起疼痛、肿胀和指、趾甲周围的红斑。慢性甲沟炎起病相对隐匿。对慢性复发性炎症,应取甲下碎屑行细菌和白色念珠菌或近平滑念珠菌的培养。

治疗

急性感染的治疗用热敷或浸泡,且通常全身性抗生素治疗(如双邻氯青霉素 250mg 口服,每日4次,头孢氨苄 250mg 口服,每日4次)。积聚的碎屑很痛,化脓的囊腔(脓肿)应该用11号刀片的手术刀尖切开引流。感染沿肌腱蔓延时,需立即切开、引流,最好请外科医生协助。

对慢性复发性感染,必须将甲修剪至其下面皮肤的分开处。如数次培养均无白色念珠菌生长,则外用碘酊(2滴每日2次)以助保持甲下和甲沟炎部位的干燥,以免感染;如有白色念珠菌生长,则应该在甲沟炎和甲下部位外用抗真菌洗剂(如环匹罗索、咪康唑)或霜剂(如酮康唑)每日3次。无效的病例可能需要

口服三唑类抗真菌药：伊曲康唑或氟康唑。因为胃肠道很可能是白色念珠的来源，所以也可口服制霉菌素 50 万 u 每日 4 次。如为妇女还需检查并治疗同时伴随的念珠菌性阴道炎。严重变形的甲板可拔除。保持手的干燥可预防复发。

红 癣

一种由微小棒状杆菌引起的间擦部位的表浅皮肤感染。

最常见于成人，特别是糖尿病患者，在热带地区发病率较高。

症状、体征和诊断

红癣很像慢性真菌感染或间擦疹。好发于趾间，有鳞屑、皲裂和轻度浸渍，通常发生在第 3 和第 4 趾间。发生在生殖器腹股沟区，特别是阴囊与大腿接触部位，出现边界清楚的斑片，初为不规则形，淡红色，以后变为褐色，伴有细小鳞屑。红癣可广泛累及腋窝、乳房下、或腹部皱襞和会阴，尤其是肥胖的中年妇女或糖尿病病人。

必须与癣鉴别。确诊需要靠 Wood 灯检查，在灯下红癣显示特征性的珊瑚红色荧光。

治疗

口服红霉素或四环素 250mg 每日 4 次，共 14 天，皮损很快消退，但常在 6~12 个月后复发。抗菌肥皂也可控制感染。用来治疗痤疮的外用红霉素制剂，通常也有效。

第 113 节 皮肤真菌感染

皮肤癣菌感染

(癣)

皮肤癣菌引起的感染——真菌仅侵入已死亡的皮肤组织或其附属器（角质层、甲、毛发）。

毛癣菌属、表皮癣菌属和小孢子菌属是最常见的致病菌，但从临床上鉴别皮肤癣菌是困难的。通常经过人与人或动物至人传染，污染物一般不引起传染。

有些皮肤癣菌仅产生轻度的或不产生炎症和免疫反应，在这种病例中，病原菌可持续不明，导致逐渐蔓延的皮损周期性的缓解和加剧，皮损有脱屑及轻度隆起的边缘。在另一些病例，感染可为急性，典型的引起足部突发水泡和大泡或头皮炎性沼泽状损害（脓癣），此系对真菌强烈的免疫反应所致，随后感染通常缓解或痊愈。

诊断

诊断从临床上是根据感染的部位，而进一步证实是通过将鳞屑溶解于氢氧化钾溶液后直接镜检或通过培养，证明损害部位刮取的鳞屑内有病原真菌存在（参见第109节特殊诊断方法）。

治疗

大多数皮肤感染用外用的抗真菌剂效果很好，如咪唑类（咪康唑、克霉唑、益康唑、酮康唑）、环吡酮胺（ciclopirox），萘替芬或特比萘芬。耐药或广泛受累病例需要全身性治疗。

较新的系统性药物包括伊曲康唑和氟康唑，口服的三唑类以及特比萘芬——一种第二代的丙烯胺类药物。这些药显然比酮康唑更安全和更有效（参见第158节总的治疗原则）。酮康唑是一种广谱口服咪唑类衍生物，对皮肤癣菌感染有效，尽管偶可产生肝毒性（可严重甚或致死）使其应用受限。伊曲康唑与许多常用的处方药会产生相互作用。特比萘芬使胃排空延迟，有3%~5%的病人出现胃肠道副作用。味觉障碍较少发生，血液系统和肝的副作用罕见。但在用药前及用药后仍需定期查肝功能。除了头癣外，新的抗真菌药治疗所有皮肤癣菌病都比灰黄霉素更有效。

直到最近，灰黄霉素仍是系统性抗真菌药物中应用最广泛的，但随着新药的应用，灰黄霉素作为治疗皮肤真菌感染的第一代药物的使用率正在下降。成人的剂量是微粒灰黄霉素250mg口服，每日3~4次，最好同时予以高脂餐，超微粒灰黄霉素更有利于吸收，对体癣、头癣或股癣应单次或分次给药，总剂量250~330mg口服；对足癣，总剂量则为500~660mg口服。头痛是最常见的副作用，偶可引起胃肠疼痛、光敏感、皮疹或白细胞减少。血管性水肿也有过报道。也可发生眩晕及较少的红斑狼疮的加重或短暂的听力减退。局部用咪唑类同时口服灰黄霉素可提高治愈率。

体癣

通常由毛癣菌属引起。特征性的损害为粉红色丘疹鳞屑性环状斑块，有隆起的边缘，向周围扩展，中央趋向消退。鉴别诊断包括玫瑰糠疹、药疹、钱币状皮炎、多形红斑、花斑癣、红癣、银屑病和二期梅毒。一种变异的类型表现为钱币状鳞屑性斑片，缀以小丘疹或脓疱。

对于轻至中度损害，应用咪唑类、环吡酮胺、萘替芬或特比萘芬霜、洗剂或凝胶外擦，每日2次，至少用至损害消退后7~10天。炎症型的体癣对特效的局部抗真菌药通常很有效。泛发、耐药的损害见于红色毛癣菌感染的病人和引起衰弱的全身性疾病者，对泛发性和耐药性体癣，最有效的治疗是口服伊曲康唑或特比萘芬。

足癣

(运动员足)

足癣很常见。典型的须发毛癣菌感染起始于第3和第4趾间，然后累及足跖面。趾间的损害常为浸渍，边缘脱屑，也可形成水泡。伴很多水泡和大泡的急性发作在炎热季节是很常见的。被感染的趾甲增厚、变形。红色毛癣使足底产生鳞屑并增厚，常扩展超过足跖面，呈“软拖鞋状”分布。可有轻重不等的瘙痒、疼痛、炎症或水泡形成。足癣可伴有继发的细菌感染、蜂窝织炎或淋巴管炎，可能复发。足癣可能与浸渍（源于多汗症及封闭的鞋袜）、接触性皮炎（由于对鞋内各种物质过敏，特别是粘胶剂）、湿疹或银屑病相混淆。

对经过真菌学证实的足癣，伊曲康唑和特比萘芬是最有效的治疗，但对急性炎症性感染——系由细胞介导的免疫反应，很少立即起效。两种中任何一种都可用来治疗慢性感染，并可阻止急性感染加重。趾间的感染用外用制剂治疗即有效。被感染的甲（甲真菌病）采用全身治疗可能需要数月。尤其是当累及趾甲时，治疗很困难。因为这些新药有嗜角质的特性。所以可用伊曲康唑 200mg/d 1个月或用冲击疗法：200mg 每日2次，每月1周，用1~2个月，对无并发症的足癣常能治愈。同时外用抗真菌药可减少复发。

注意足部卫生很必要。洗澡后趾间必须保持干燥，轻轻擦干浸软的皮肤。外用温和的抗真菌扑粉（如咪康唑）。要穿轻便透气的鞋，尤其是在炎热的季节，很多病人甚至赤脚也很有好处。在急性水泡发作时，可在大泡的边缘引流，但不能去除角质的泡顶。使其干燥的方法包括穿刺放液或用稀释的 Burow 溶液（每日2次浸泡）。

局部治疗很难治愈，但可通过长期治疗取得控制。治疗停止后常有复发。

甲癣

这种类型的甲真菌病通常由毛癣菌属引起。指甲的感染比趾甲少见，甲增厚、失去光泽，在游离缘下有碎屑聚集。甲板变厚分离，甲可被破坏。毛癣菌感染与银屑病的鉴别非常重要，因为甲癣的药物治疗是特异性的，并需要长期治疗。

当用灰黄霉素治疗甲真菌病时，获长期治愈的病例不到20%，因此全身性治疗可能要选用口服伊曲康唑或特比萘芬。伊曲康唑 200mg 口服，每日2次，每月1周，用4个月或用特比萘芬 250mg/d，治疗指、趾甲感染能达到很高的治愈率。对指甲的甲真菌病，特比萘芬的治疗时间为6周，而趾甲需12周。不必治疗至所有的病甲都消除，因为当停止服药后，这些药物还会存留于甲板，并继续起效。甲感染的局部治疗很少有效，除了浅表白色型以外，其感染仅发生于甲的表面。

头癣

(发癣)

头癣主要影响儿童。它通过接触传染，并可造成流行。在美国，断发毛癣菌是常见的病原菌；在其他地方，毛癣菌属的其他种（如紫色毛癣菌）是常见的病原菌。头皮的断发毛癣菌感染在起病时很轻微。炎症常为轻度而持久的，损害既不是环形的，也没有明显的边界，所以很像脂溢性皮炎。头皮上特征性的黑点是由于头发折断所致。可能发生炎性感染。在成人，毛癣菌属可持续存在。

在美国，奥杜安小孢子菌和犬小孢子菌一度为头癣的主要致病菌，现已较少引起。奥杜安小孢子菌的损害为鳞屑性、半秃发的淡灰色小斑片，伴折断的、无光泽的毛发。感染可局限于小范围或扩展，融合至整个头皮被累及，有时环状斑片扩展超过头皮边缘。犬小孢子菌和石膏样小孢子菌通常引起炎症性反应，被感染的毛发脱落。也可发生隆起的、炎性、沼泽样肉芽肿（脓癣），可能被误诊为脓肿或脓皮病，一般可短期内痊愈。

毛癣菌是一种发内癣菌，可通过显微镜检查在发内见到分节孢子链，在 Wood 灯下没有荧光。通过在 Wood 灯下检查头皮有助于小孢子菌感染的诊断，被感染的毛发可有亮绿色荧光。小孢子菌也是一种发外癣菌，其孢子围绕毛发形成菌鞘，菌鞘可通过镜检见到。真菌培养对确诊也很重要。

毛癣菌感染的儿童应该用微粒灰黄霉素混悬液 $10\sim 20\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，或用超微粒灰黄霉素 $5\sim 10\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，用药同时进餐或喝牛奶，至少用药 4 周，或至感染引起的所有体征消失。应在头皮部外用咪唑类或环吡酮胺霜直至头癣治愈，以防播散，尤其是传染给其他儿童。而且每日用 2.5% 硫化硒洗发剂。

股癣

(Jock 痒)

股癣在男性较常见，可由各种皮肤癣菌或酵母菌（念珠菌）引起。典型的，皮肤损害从股的皱褶处扩展至邻近的股的上内侧，两侧均可受累，抓痕皮炎和苔藓样变常见。损害可伴发浸渍、痱子、继发的细菌或念珠菌感染和对治疗的反应。复发是常见的，因为真菌可重复感染易感者。经常在夏天突然发作。紧身衣或肥胖均有利于真菌生长。

本病可能与接触性皮炎、银屑病、红癣或念珠菌病混淆。当皮肤癣菌感染时，通常没有或仅有轻度的阴囊受累，而在念珠菌性擦烂或慢性单纯性苔藓，阴囊常为炎症性的。

如同体癣一样，用霜剂或洗剂局部治疗常很有效。在某些病例，需要用伊曲康唑 $200\text{mg}/\text{d}$ 或特比萘芬 $250\text{mg}/\text{d}$ 口服，用药 3~6 周。

须癣

胡须部位的真菌感染较少见。该部位的感染以细菌性感染常见（参见第 112 节毛囊炎），但也可能为真菌性的，尤其是在农艺工人中。病原体通过微生物学检查确定。

口服特比萘芬是最好的治疗。如损害有严重的炎症，须加用短期强的松治疗（以减轻症状并可减少瘢痕的机会），开始用 40mg/d 口服（成人），2 周后逐渐减少剂量。

皮肤癣菌疹或发疹型皮疹

这些无真菌的皮损是在急性水泡性或炎症性的皮肤癣菌感染时，在身体的其他部位出现的各种形态的损害。它们是由于对真菌的超敏反应所致。

虽然手部的水泡性皮炎有时是由皮肤癣菌感染或发疹型皮疹反应引起，但最常见的还是由其他一些原因引起（参见第 111 节手和足的慢性皮炎）。发疹型皮疹的治疗包括诊断和治疗原来的皮肤癣菌感染。外用皮质类固醇激素霜剂或洗剂及口服抗组胺药（如盐酸羟嗪 25mg 每日 4 次）可减轻症状。

酵母菌感染

念珠菌病

由念珠菌属酵母菌引起的皮肤（通常在潮湿、封闭、擦烂的部位）、皮肤附属器或粘膜的感染。

（参见第 164 节生殖器念珠菌病）

念珠菌通常局限于皮肤和粘膜，少数感染可为系统性，引起威胁生命的内脏损害。系统性念珠菌病在第 158 节讨论。

发病机制和病因学

白色念珠菌是一种普遍存在的，通常腐物寄生的酵母菌，如果环境有利或宿主防御功能减弱均可使菌体繁殖，产生致病性。这些因素的相互关系以及对感染的易感性提高的机制在第 151 节讨论。尤其在间擦部位和皮肤粘膜交界处，温热和浸渍为白色念珠菌提供了繁殖的环境，所以是最易感的部位。系统性抗菌药，皮质类固醇激素和免疫抑制剂治疗；妊娠；肥胖；糖尿病和其他内分泌疾病；使全身衰弱的疾病；血恶液质；以及免疫缺陷均可使念珠菌病的易感性提高。

症状和体征

间擦部感染，是最常见的类型，表现为境界清楚、潮红、有时有痒感的不同大小和形状的渗出性斑片，边缘绕以有红色基底的小脓疱。常见于腋窝、乳房下、脐、腹股沟和臀沟（如尿布皮炎）、趾间和指间。肛周念珠菌病产生白色浸

溃的肛门瘙痒症。

念珠菌性甲沟炎起始于甲周的疼痛性红肿，以后发展至化脓。可由修指甲不当而引起。常见于炊事员和其他手部长时间浸在水里的人。甲下的感染以一个或数个指甲远端分离为特点（甲剥离），伴甲下部位的白或黄的变色。

细胞介导的免疫反应的缺陷（在儿童，有时为遗传性的）可导致慢性粘膜皮肤念珠菌病（念珠菌性肉芽肿—参见第147节特异性免疫缺陷），以类似银屑病的红色、脓疱性、结痂的、增厚的斑块为特点，特别是在鼻部和额部，且总是与慢性口腔念珠菌病有关。在免疫缺陷的病人，也可见到其他更典型的念珠菌性损害或系统性念珠菌病。

诊断

将损害上刮取物经革兰氏染色或放在氢氧化钾的载玻片上可见酵母和假菌丝，念珠菌可以由此证实。因为念珠菌是人的共生菌，所以如果从皮肤、口腔、阴道、尿液、痰或粪中培养、分离出念珠菌，必须要谨慎解释。为使诊断确立，需要具备特征性的临床损害，排除其他病因。有时还需有组织侵犯的组织学依据。

治疗

外用制霉菌素、咪唑类和环吡酮胺通常有效，这些药物可抑制皮肤癣菌和念珠菌性皮肤感染。需按感染的部位来选择药物，每天用药3~4次。当同时需要抗炎和止痒时，可将等量的抗真菌霜剂和低效的皮质类固醇激素（如氢化可的松）霜剂混合后使用或每一种分别外涂。因为此药不吸收，所以不能通过口服给药治疗皮肤念珠菌病。典型的损害，可用伊曲康唑200mg/d口服，需要用2~6周。

对于念珠菌性尿布皮炎，必须保持皮肤干燥；要勤换尿布并大量使用制霉菌素扑粉或咪唑类霜剂，每日2次。对严重病例，应避免穿橡胶裤和随便使用有塑料覆盖的尿布。甲沟炎感染的治疗在第112节讨论。对许多类型的急性和慢性粘膜皮肤念珠菌病（包括阴道炎），口服伊曲康唑均有效。

花斑癣

一种特征为多发性，通常无症状的白色至褐色不定的鳞屑性斑片，由正圆形糠秕孢子菌（以前称糠秕马拉色菌）引起的感染。

症状和体征

花斑癣常见于青年人。最常见于胸部、颈部和腹部，偶于面部出现棕褐色、褐色或白色，有轻微鳞屑，倾向融合损害。除非损害被搔抓过，否则鳞屑可以不明显。因为损害不呈棕褐色，所以病人可能仅在夏天注意到本病，其余时间则表现为大小不等的色素减退的晒斑。瘙痒少见，通常仅在病人过热时才有。

诊断

通过临床表现以及从损害处刮取鳞屑镜检见成群的酵母和短而粗的菌丝来诊

断本病。累及的范围可通过 Wood 灯下呈现金色的荧光或色素变化来判定。诊断不需要进行病原菌培养，没有特殊的培养基，培养是很困难的。

治疗

许多局部的治疗方法对花斑癣是有效的，包括硫化硒、咪唑类、吡硫锌和硫磺-水杨酸化合物。在香波中加入 2.5% 硫化硒（注意：儿童禁用），不要稀释，涂于所有受累部位，包括头皮，但需避开阴囊处，睡前用，翌晨洗掉，连用 3~4 天。如发生刺激，需在 20~60 分钟后立即洗去，或停止治疗数天。如刺激严重，可改用 2% 吡硫锌或 2% 微粒硫磺和 2% 水杨酸香波，每日睡前涂用，连用 2 周，或外用咪唑类药物（见上文皮肤癣菌感染）每日 2 次，连用 2 周。

短期口服伊曲康唑（200mg/d，用 7 天）是有效的，并且有很好的耐受性。口服酮康唑也有效，但因其有潜在的毒性，所以不宜长期用于全身性治疗。然而，在一些研究中，给予酮康唑一片 200mg/d，用 1~5 天，可有效地消除花斑癣几个月。

即使真菌消灭，病人在日光下晒后，损害可再度色素沉着。因为病原菌是正常皮肤的寄生菌，所以最后复发是很普遍的。头皮可能是病菌的贮存处。

（袁卫如 罗邦国 译）

第 114 节 皮肤寄生虫感染

（参见第 161 节）

疥 疮

一种具有传染性的皮肤寄生虫感染，特点是有表浅的隧道、剧烈瘙痒和继发感染。

病因学和流行病学

疥疮由疥螨引起。交尾后的雌螨钻入角质层并沿隧道产卵，数天后幼虫孵出。

疥疮传染性极强，通常在家中与感染病人通过皮肤-皮肤的接触传染（如共眠），也可通过衣服和卧具传染。

症状、体征和诊断

感染后 30~40 天开始出现特征性的迟发性超敏反应（剧烈瘙痒的丘疹性皮疹）。瘙痒剧烈，睡时更重，但这种夜间瘙痒也可见于其他瘙痒性皮肤病。

尽管病人可有数以百计的瘙痒性丘疹，但隧道往往少于 10 个。隧道外观为细而微弯的黑线，数毫米到 1cm 长。在隧道的末端常常可见到一微小的螨虫

(0.3~0.4mm)。炎性损害主要发生在指蹼、腕屈侧、肘窝、腋窝、女性乳晕部、男性外生殖器、沿腰带处和下臀部。成人不侵犯面部。在有免疫缺陷的病人和儿童，疥疮的临床表现不典型，如可出现大量螨虫感染引起的非瘙痒性鳞屑损害（特别是在成人的掌跖部和儿童的头皮）。

诊断需要找到隧道。但隧道可能很难找到，因为它们数量较少，或因搔抓或继发性皮炎变得模糊。如果在指蹼、腕部、男性外生殖器未找到隧道，需要检查整个皮肤。一旦发现可疑隧道，应该对其表面的刮屑作显微镜检查以明确诊断。刮屑应放在有甘油、矿物油或油浸法的载玻片上并用盖玻片覆盖（避免使用氢氧化钾，它能使粪粒溶解）。如果找到疥螨、卵或粪粒可以确诊。

治疗

通常局部外用药（杀疥螨药）治疗有效。药物必须涂抹自颈部以下整个皮肤，尤其包括指蹼、肛周及外生殖器、趾蹼等部位。药物应保持与皮肤接触至少12小时并最好延长至24小时，然后洗掉。尽管是快速杀灭疥螨，但症状改善比较缓慢。口服强的松40mg/d，连续7~10天不仅可以直接消除症状，还可以防止病人因为认为感染一直存在而反复涂杀疥螨药物导致的过度治疗性皮炎的发生。局部外用药的首选药物是5%苯氯菊酯，它对各个年龄组的病人都较安全。林丹霜剂或洗剂也有效果但不适合用于婴儿和幼龄儿童，因为它有一定的刺激性和潜在的神经毒性。5%~10%的硫磺软膏也有治疗效果。所有与患者有皮肤-皮肤接触的人员（如社会接触或家庭成员）都需同时治疗。

除非再次感染，否则很少需要重新治疗。氟化类固醇激素软膏（参见第110节）每日2次和口服抗瘙痒药物（如口服盐酸羟嗪25mg，每日4次）可用于持续性瘙痒患者，疗程1~2周可消除症状。结节性皮损可能持续1~2个月。伴发的细菌感染可能需要系统抗生素治疗，但疥疮治愈后常常自发性痊愈。有报道称单剂伊维菌素（ivermectin）口服（200μg/kg）能治疗疥疮，但这只是一种试验性治疗。

大扫除或衣物、卧具烟熏则无必要，因为疥螨离开人体不久便死亡。

虱 病

虱子感染所引起。

虱病可以发生在头部（头虱引起）、体部（体虱引起）或生殖器部位（阴虱引起）。头虱和阴虱直接生活于宿主；体虱生活于衣物上。过度拥挤、个人卫生差或衣着不洁可致广泛发病。体虱为传播伤寒、战壕热和回归热微生物的一种重要动物媒介。

症状、体征和诊断

头虱病 其传染主要是通过与病人接触或通过梳子帽子传播。不考虑社会状

况，则常见于学龄儿童，较少见于黑人。疾病主要局限于头皮，有时也可侵犯眉毛、睫毛和胡须。瘙痒剧烈，头皮上有抓痕，可有继发性细菌感染。颈部淋巴结有中度肿大。儿童偶可因头虱引起全身非特异性皮炎。头皮视诊最好用放大镜观察；可以看到小的卵圆形、灰白色虬子（卵）固定于发干上，有时很多。与鳞屑不同，它不能被取下。虬子3~14天发育成熟。头虱成虫（比虬子少）可在枕骨部和耳后找到。

体虱病 很少在卫生良好的情况下发生。很容易在衣缝中找到虬子和体虱，因为体虱最初寄生在衣缝中然后至皮肤。虬子有时可在体毛上或在织物中找到。瘙痒为持续性。损害常见于肩、臀和腹部。检查可见由叮咬引起的小红斑点，通常伴有线状抓痕、荨麻疹或浅部细菌感染。偶尔伴发疔病。

阴虱病 通常通过性交传染。阴虱常传染到肛门外生殖器阴毛处，但也可侵犯其他部位，特别是多毛者。在肛门外生殖器部位应仔细查找虱子，其数目可能很少，很像搔抓性皮炎的小结痂。有时在皮肤上带蓝色的小点内可见到虱子，通常在躯干部。虬子（卵）常附在毛根部的皮肤上。感染的征象之一是在内裤上有散在的褐色斑点（虱粪），此处为接触肛门外生殖器区域。早期即可出现表皮剥脱和继发性皮炎，后者常由于自身药物治疗所致。

预防和治疗

预防虱病和再次感染包括教育儿童养成良好的卫生习惯并避免共用梳子、刷子、帽子、围巾和衣物。在成人，负责的性行为可以减少阴虱及其他性传播疾病的发生率。

同疥疮一样，虱病患者的家庭成员及密切接触者也需要治疗。5%苧氯菊酯霜剂是目前治疗的首选药物。它的安全性已在疥疮的治疗中显示。5%苧氯菊酯霜剂在清洗掉以前至少在患处保留6~12小时。低浓度的苧氯菊酯不如5%浓度的霜剂有效。在大多数病例，虱子和虬子可被梳子机械性清除。苧氯菊酯的抗药性在逐渐增加。试验性单剂伊维菌素口服（200 μ g/kg）治疗有一定效果。

林丹（ γ -六氯苯）治疗的失败率较高，同时它有神经毒性。0.5%的马拉硫磷洗剂是一种非常有效的杀虱药，但在美国难以寻觅已有数年。含水杨酸的角质剥离剂香波在治疗头虱时有辅助作用。

眉毛和睫毛受染时治疗很困难。虱子通常需要用镊子取下。涂上凡士林可以消灭或减少睫毛上的虱子。传染源（梳子、帽子、衣服、卧具）需真空抽吸、彻底清洗、蒸汽熨烫或干洗。复发很常见。

匍 行 疹

（皮肤幼虫移行症）

匍行疹主要由巴西钩虫引起，它为狗或猫的钩虫。虫卵寄生于地上狗或猫的

粪便中。幼虫存在于温暖潮湿的地上或沙土中，当接触土壤时通过无保护的皮肤感染。最常侵犯足、腿、臀和背部。由于寄生虫通过隧道钻入表皮，所以形成弯曲线形的炎症区。瘙痒剧烈，搔抓性皮炎和细菌性感染可与蜀行损害并发。

治疗

将口服用的10%噻苯达唑混悬液外用用于所有受累区，每日4次，连续7~10天有显著效果。将甲苯达唑混合在霜剂中外用据说也有效果。

第115节 皮肤病毒性感染

单纯疱疹和带状疱疹虽然也是皮肤病毒性感染，但在第162节中讨论。

疣

常见的、接触传染的、由至少60种类型的人类乳头瘤病毒引起的表皮肿瘤。

(参见第164节生殖器疣)

病毒性疣可见于任何年龄，但多见于大龄儿童，较少见于老年人。单发或多发，亦可自体接种。表现和大小取决于部位、刺激程度和创伤情况。病程变化很大。数月后可完全消退，疣可持续数年并可在同一部位或其他部位再发。某些疣可以发生恶变(表115-1)。

有关血清学和细胞介导免疫的重要性还不清楚。因疣病毒颗粒仅见于表皮浅层(颗粒层及其外围)，所以很少有机会达到足以作为有效抗原的深度。另一方面，因器官移植或其他原因接受免疫抑制剂的病人可以发生许多类型的病毒感染，包括人乳头瘤病毒(HPV)、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒和水痘-带状疱疹病毒。这点提示某种免疫发病机制是有意义的。此外，在免疫正常的人群中许多疣可自然消失，以后终生免疫，这还有待进一步阐明。

症状和体征

寻常疣在人群中最常见，其境界清晰，表面粗糙，圆形或不规则形，坚硬，呈浅灰、黄、褐或灰黑色小结节，直径为2~10mm。多发生在易受伤处(如手指、肘、膝、面)，但也可广泛分布。甲周疣(围绕于甲板周围)很常见。跖疣(位于足跖部)因压力而变平，周围为角化的表皮。可有明显压痛，表面削除后可见点状出血，借此可与鸡眼和胼胝相鉴别。镶嵌疣是由无数小跖疣紧密相聚而形成的斑块。丝状疣是一种长的、细小新生物，通常好发于眼睑、面、颌或唇部。其形态学与寻常疣明显不同，是良性的并易于治疗。扁平疣(光滑、扁平、黄褐色丘疹)多发生于儿童和青年人，好发于面部并沿抓痕自体接种。少见类型

表 115-1 疣的病毒类型和相关临床表现

临床类型	人乳头瘤病毒类型	临床相关表现
寻常疣 (包括掌跖疣、甲周疣)	1、2、4、7	良性
扁平疣	3、10	良性
生殖器疣 (参见第 164 节), 亦见于口、肛周、膀胱和肺	6、11 16、18、33 6a、b、c、d、e 许多, 自 34~58	28% 的妇女合并宫颈发育不良, 伴有凹空细胞 50% 以上妇女宫颈侵袭性癌瘤中可找到, 在 80% 男性和妇女的外生殖器 Bowen 样丘疹病中可找到 16 型病毒。损害常自消, 但以后会发生癌 Buschke-Löwenstein 巨大湿疣常为恶性; 亦可见于宫颈发育不良和喉部肿瘤 多数合并子宫颈上皮内的新生物形成 (参见第 241 节)
Butcher 疣 (屠夫疣)	7、10	寻常疣, 通常为良性
恶性疣状表皮结构不良	5a、b、8	常恶性; 日光或 X 线治疗为辅因, 特别是 5 型
疣状表皮结构不良	1~4、7、9、10、12、14、17-19、20、23~25	除 14、17、20 型外, 多数为良性
免疫抑制或器官移植病人的皮肤疣	8 或其他	常为恶性, 日光为辅因
喉部乳头疣	6、11、16、30	可恶变, 在婴儿系通过阴道时受染, 成人系通过口-生殖器性交受染, 可播散到肺, 像癌肿
口腔乳头瘤病 (Heck 病)	13	良性

的寻常疣变异型别 (如有蒂的或菜花状) 多见于头和颈部, 尤其好发于头皮和胡须区域。

诊断

疣病毒含圆形、双链 DNA, 大约有 8000 碱基对。每一型别由一定数目表示, 可造成临床上不同损害 (表 115-1)。限制分离各种型必须 $< 50\%$ DNA 交叉杂交; 亚型则 $> 50\%$ 。虽然各个 DNA 是不同的, 但多数人乳头瘤病毒包括牛来源的都有共同的蛋白抗原, 它可以在固定组织标本上出现, 所有类型的人乳头瘤病毒这一试验都是阳性, 因此很有诊断价值。然而, 当人乳头瘤病毒变为恶性, 其染色不再阳性, 电镜亦观察不到。恶性疣中的肿瘤源性乳头瘤病毒 DNA 可以通过现代分子杂交 DNA 技术找到。DNA 的分型现仅在少数专门研究实验室中可做到, 这对判断生殖器疣的预后非常重要。

治疗

治疗根据损害的部位、类型、范围和损害的持续时间、病人的年龄、免疫状况及对治疗的要求。

多数寻常疣可在2年内自然消退或用简单无瘢痕治疗法去除（如由病人或其父母用含17%水杨酸和17%乳酸的弹性火棉胶溶液涂擦，每日1次，以后轻度脱皮）。或由医生作疣的冷冻治疗（避开周围正常皮肤），用液氮冷冻15~30秒钟。此法常可根治，但需在2~3周后重复1次。对单个或较少的疣用电干燥法及刮除法效果较好，但可产生瘢痕。激光外科也有效，但也可产生瘢痕。任何疗法1年内大约35%病人复发或出现新的疣，故应避免产生瘢痕的疗法。

跖疣需用40%水杨酸胶布局部贴敷数日以浸软之，当疣仍潮湿柔软时以清创术去除，然后用冷冻或腐蚀剂（如30%~70%三氯醋酸）将其破坏。其他破坏性疗法（如二氧化碳激光或各种酸）可用于很多病例，丝状疣可剪除或刮除也有效。

X线治疗已不应用，因为它可使其更具侵袭性。

扁平疣常每天用维甲酸治疗（0.05%维甲酸霜剂），如脱皮不足以使疣去除，可继维甲酸后用另一刺激剂（如5%过氧化苯甲酰）或5%水杨酸霜。局部外用5-氟尿嘧啶（1%或5%霜）亦被用来治疗扁平疣。无任何原因而发生炎症的损害其后可自然消退。

几种新疗法也可应用，其远期效果和危险性尚不清楚。一种是病损内注射小剂量0.1%争光霉素生理盐水溶液，常使疣发生坏死而治愈，甚至是顽固性跖疣。但是，有报道在用争光霉素注射手指疣的部位发生雷诺征和血管损伤，这提示了不管此疗法如何普及和有效，仍需谨慎。

泛发性疣及至今尚无治疗良方的疣状表皮结构不良，有报道口服异维甲酸或芳香维甲酸可改善或消退。但需由熟悉这些药物及其副作用的医生使用，特别是在孕期使用可致胎儿畸形。

干扰素，特别是 α -干扰素损害内注射（每周3次，连用3~5周）或肌肉注射可使难治的皮肤和生殖器疣消退。

传染性软疣

为一种痘病毒感染，特征是皮色、光滑、蜡样、有脐窝、直径为2~10mm的丘疹。

本病通过直接接触传染，常为性接触。许多小丘疹可见于任何部位的皮肤，常发生于生殖器和耻骨部。损害通常无症状，除非有继发感染。常在为病人检查其他性传播疾病时被发现。诊断容易，其特点是中央有脐窝或小坑，充满半固体白色物，如挤压出并用吉姆萨染色，在许多大的细胞内或细胞外显示有包涵体。疾病可经自体接种而扩散，但数月后可自行消退。一个巨大的传染性软疣可以长

到它原来的2倍或3倍大。数个软疣周围可有湿疹样皮炎，特别是在小儿，产生的原因尚不清楚。

治疗通常需破坏每个损害方有效，可通过冷冻，或用针、粉刺挤出器、11号解剖刀的刀尖挑除丘疹中心的软疣小体，或用三氯醋酸涂擦（25%~40%溶液）。

（罗 炯 罗邦国 译）

第116节 毛囊及皮脂腺疾病

痤疮

痤疮是一种常见的毛囊皮脂腺炎症性疾病。其特点为粉刺、丘疹、脓疱、炎性结节、表浅脓性囊肿和（极严重病例）瘻管及深在炎症，有时形成脓性囊肿。

发病机制

多因激素、角蛋白、皮脂和细菌的相互作用而引起，这些因素决定病程长短和严重程度。痤疮通常从青春期开始发病，此时雄激素增加使毛囊皮脂腺增大、活动性增强。炎性痤疮的损害包括丘疹、脓疱、结节、囊肿。非炎性损害包括开放性和闭合性的粉刺（黑头粉刺和白头粉刺）。首先，毛囊内的过度角化导致了毛囊皮脂腺滤泡分泌受阻，随后形成了粉刺，它由皮脂、角蛋白和微生物，特别是痤疮丙酸杆菌所组成。来自痤疮丙酸杆菌的脂肪酶分解皮脂中的甘油三酯形成游离脂肪酸（FFA），它刺激毛囊壁。皮脂分泌物的滞留和毛囊的扩张可导致囊肿形成。毛囊破溃和FFA的释放，细菌产物和角蛋白成分进入组织引起炎症反应，在严重病例通常导致脓肿，愈后留有瘢痕。痤疮通常会自愈，但自愈的时间不能预计。

症状和体征

痤疮一般冬重夏轻，这可能是日光有好的作用。饮食的影响较小，但若有可疑的食物，就应该通过禁食该食物数周，然后大量食用来判断是否会使痤疮加重。痤疮可能会随月经周期变化，它也可能在妊娠时缓解或加重。虽然化妆品很少会使痤疮加重，但最好还是慎用油性制剂的化妆品。

表浅性痤疮 黑头（开放性）粉刺或白头（闭合性）粉刺、炎性丘疹、脓疱和表浅性囊肿为其特征性表现。偶尔可发生大囊肿，有时在挤压或损伤其他非炎性的黑头后产生。表浅性痤疮痊愈后一般不留疤痕，而如果经常挤压黑头粉刺或表浅性囊肿，以及搔抓有破损的损害均会使疤痕出现的机率增高。

深在性痤疮 这种型别除上述表现外，还包括有深在性炎性结节和脓性囊肿，常破溃形成脓肿，有些开口于皮肤表面并排出其内容物。损害最多见于面

部,但也可侵犯颈、胸、上背和肩。常发生瘢痕。

诊断

粉刺几乎总是存在,各阶段的皮损可同时见到。鉴别诊断包括酒渣鼻,但酒渣鼻没有粉刺。皮质类固醇激素引起的痤疮样损害通常在同一阶段都为毛囊性脓疱,亦无粉刺。

治疗

虽然痤疮非常普遍,但它会困扰青少年,他们可能会把痤疮当作借口躲避社交活动,所以与病人及其父母进行积极的商讨是需要的。对痤疮和饮食、运动、性活动关系的误解是很常见的,要正确加以讨论。治疗根据损害的严重程度而决定。

表浅性痤疮 虽然每天洗几次皮损效果甚微,但能改善面部油腻外观。任何优质皂均可应用,抗菌型肥皂没有益处,有研磨作用的肥皂有刺激,这会使应用毛囊性药物的治疗带来困难。

表浅性脓疱型痤疮 氯洁霉素或红霉素单独外用,或与下面提到的作用于毛囊性药物之一合用最为有效。日光引起轻度干燥和少许脱屑对痤疮患者是有帮助的,但并不总是可利用的,且日光灯很难有同样效果。20%的壬二酸霜同时兼具抗增殖和抗菌作用,可能对粉刺性或炎症性痤疮有效。

外用0.025%、0.05%或0.1%的维甲酸霜,0.05%溶液,0.01%或0.025%的凝胶亦常有效。一种新的外用维甲酸,0.1%阿达帕林(adapalene)凝胶,目前在美国获准上市,它比一般的外用维甲酸制剂刺激性小。维甲酸应在每日晚上用(如刺激过强则隔日1次),整个受损区只能擦一遍,眼、鼻唇沟和口周禁用。维甲酸液体制剂应用棉签涂布,要尽量避免日晒,少用其他药物以免刺激过强。用维甲酸或达芙文凝胶(adapalene)治疗痤疮,开始会加重损害,但3~4周后会有好转。

其他外用药用5%~10%过氧化苯甲酰,非处方药和各种复方硫黄-雷琐辛配方,通常每日2次,或一种晚上用,另一种早上用。口服抗生素可能对表浅性脓疱型痤疮有效。

深在性痤疮 为减少残留的瘢痕,需要用更有力的措施,对于严重的深在性皮损,局部治疗不能令人满意。广谱口服抗生素因能减少细菌病原体而有效。最有效的为四环素,250mg日服4次或500mg日服2次(在餐间和睡前服用),必须连续服4周,再减少到最小有效剂量,偶尔剂量需加至500mg每日4次。因为短期治疗常复发,所以疗程必须持续数月甚至数年,四环素的剂量可以用250mg或500mg/d小剂量维持。许多皮肤病学家认为选择较昂贵的美满霉素作为全身用抗生素是因为它的效果好、没有胃肠道的副作用,服用方便,没有光敏感。副作用包括头晕、皮肤和粘膜色素沉着。也可选择另外的全身用抗生素,如红霉素和强力霉素,这两种药都能引起胃肠道副作用,强力霉素还是常见的光敏剂。四

环素不能在临睡时服用，因其会引起食道糜烂。足量口服抗生素（四环素 500mg 每日 2 次；美满霉素 100mg 每日 2 次；强力霉素 100mg 每日 2 次和红霉素 333mg 每日 3 次）应至少应用 4 周或以上，然后再减量，最佳疗效一般在 6~12 周获得。

女性长期应用抗生素最常见的副作用是念珠菌性阴道炎。如经局部和全身治疗不能根治此问题，用抗生素治疗痤疮必须停止。长期用抗生素亦可引起革兰氏阴性细菌性脓疱性毛囊炎，见于鼻部周围和面部中央，这种罕见的双重感染很难消除，最好在停用抗生素治疗后改用异维甲酸治疗。

口服异维甲酸对于抗生素治疗无效或患严重深在性痤疮者疗效最佳。此药是痤疮治疗上的革命，但只有熟悉该药副作用的医生才可使用，因为异维甲酸有致畸性，故有可能怀孕的妇女应在用该药前 1 个月及停药后 1 个月用两种方法避孕，在治疗前及每个月的用药间歇都应做怀孕检测。

异维甲酸的剂量通常是 $1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，连用 20 周，在难治性病例中应增至 $2\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，如果该剂量出现不能忍受的副作用时，应减少至 $0.5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，治疗结束后，痤疮可以继续改善。许多病人不需第二疗程，如必要的话，应该在停药 4 个月后再开始第二疗程。如果起始剂量小（每日 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 常常需要再治疗。这种小剂量在欧洲很流行，其副作用小，但常需延长疗程。

事实上所有的患者都会出现副作用，最常见的是结膜和生殖器粘膜干燥及口唇干裂。凡士林通常能减轻粘膜和皮肤的干燥。约 15% 病人发生肌肉骨骼综合征（大关节或下背部疼痛或僵硬）。治疗前需查血细胞计数、肝功能、甘油三酯水平。除血细胞计数外，其余每项指标必须 4 周后再复查，除非发现有异常，否则在治疗结束前不须再复查。甘油三酯很少会升高到需要停药的水平，肝功能也很少受损。

对于坚硬的（囊肿性）痤疮损害，将 $2.5\text{mg}/\text{ml}$ 的醋酸去炎松混悬剂（ $10\text{mg}/\text{ml}$ 的混悬剂必须稀释） 0.1ml 注入炎性囊肿或脓肿内是有效的，局部萎缩（皮质类固醇激素的作用或囊肿破坏的结果）通常是暂时性的。对孤立的、沼泽样损害，切开引流常有效，但可残留瘢痕。

皮肤磨削术对小的瘢痕有时会有效，但对其持久效果尚有争议。X 线治疗没有证实有确切疗效。外用皮质类固醇激素特别是氟化类可使痤疮加重。当其他治疗方法失败而痤疮似与月经有关时，可试用口服雌激素或雌孕激素避孕药，至少需要 6 个月才有效。

酒 渣 鼻

一种慢性炎症性疾病，通常中年以上开始发病，特点是有毛细血管扩张、红斑、丘疹和脓疱，特别好发于面部中央。

本病会引起组织肥大，特别是鼻子（鼻赘）。偶尔，酒渣鼻可发生在躯干和四肢。

病因不明，但本病多见于肤色白皙的人。饮食在发病上可能不起作用。酒渣鼻很像痤疮，但决不会出现粉刺。鉴别诊断还包括药疹（特别是由碘化物和溴化物引起的）、皮肤肉芽肿、红斑狼疮和口周皮炎。

治疗

外用灭滴灵凝胶或霜剂，或口服广谱抗生素常有效。四环素 1g/d 分次服用（在餐间和晚上）是最有效的，长期应用副作用也小，当皮损好转后减量至 250mg/d 或隔日 1 次以控制病情。如果四环素无效或不能耐受，美满霉素、红霉素和强力霉素都是可供选择的有效药物。顽固性病例，可以用异维甲酸治疗（见上文痤疮）。外用氟化皮质类固醇激素能加重酒渣鼻，应禁用。鼻赘形成可用手术矫形。推荐使用遮光剂，因为阳光能加重酒渣鼻。

口周皮炎

一种病因不明，发生在口周和下颌部的红色丘疹性皮疹。

本病主要发生在 20~60 岁的妇女。它表面上很像痤疮和酒渣鼻。在皮损和口唇红缘间有一正常皮肤带，局部外用皮质类固醇激素会加重病情。

治疗一般用四环素 1g/d，分次口服（餐间服用）常有效。1 个月后其剂量应逐渐减至最小有效剂量，轻度口周皮炎患者如不愿口服抗生素可以外用 0.75% 灭滴灵凝胶或霜剂，每日 2 次。顽固、毁容病例可口服异维甲酸治疗（见上文痤疮）。

多毛症

过多的毛发生长。

（参见第 9 节肾上腺性男性化和第 235 节闭经）

本病常有家族倾向，多发生于地中海地区。在妇女和儿童常会伴有内分泌疾病（肾上腺性男性化、垂体的嗜碱性腺瘤、男性化卵巢肿瘤和 Stein-Leventhal 综合征）。多毛症也可见于迟发性皮肤卟啉症。

亦常见于绝经期伴有全身使用雄性类固醇或皮质类固醇激素和某些抗高血压药（如长压定）以及合并使用环孢素者。

治疗

任何基础疾病都应治疗。唯一安全持久的局部治疗是用电解术或激光毁掉个别毛囊，此法较麻烦。常用的暂时性处理方法包括拔、剃和用脱毛蜡。如果适应证可以用化学脱毛剂但对皮肤有刺激。如果毛很细可用毛漂白剂掩盖。有某种类

型的内分泌异常的妇女，雄激素抑制剂（即抗雄激素），如安体舒通或醋酸氯羟甲烯孕酮可以试用。还需请妇科内分泌医生会诊。

秃 发

指部分或全部毛发脱落。

秃发可以由遗传、衰老、局部或全身性疾病诱发（脂溢性皮炎和银屑病最常侵犯头皮，但很少引起秃发）。

非瘢痕性秃发 非瘢痕性秃发不发生瘢痕或显著的萎缩。男性型秃发极为常见。它有家族因素并与雄激素有关，但其他病因尚不清楚。毛发脱落开始在前额的侧面或头顶。如从十几岁开始发病，随后的秃发通常很广泛。女性型秃发亦常见，在前额部和顶骨区毛发变稀疏，很少全秃。

中毒性秃发 通常是暂时的，发生在一种严重发热疾病（如猩红热）3~4个月，也可见于粘液性水肿、垂体功能减退或早期梅毒、妊娠后和服某些药物后，特别是细胞毒性药、铋制剂和过量的维生素A或维甲酸。

斑秃 是在没有发现皮肤病或全身性疾病的个人突然在局限区发生毛发脱落。任何有毛区均可受累，头皮和胡须处最常见。偶尔，全身毛发均可脱落（普秃）。如秃发广泛或在青春期前发病则预后差，而仅限于少数几块的斑秃经过数月可以长出，但容易复发。这些病人可能存在有抗微粒体抗体和抗甲状腺球蛋白、胃壁细胞和肾上腺细胞的抗体。

拔毛癖 常见于神经质的儿童，它可长时间未被诊断出来。毛发可被折断，其长度不同。有时可见到一些粗短的毛发重新长出，很难与斑秃相鉴别。

瘢痕性秃发 瘢痕性秃发是因炎症和组织破坏所致。如果由于萎缩或瘢痕引起毛发脱落则很少再生毛发。创伤（如烫伤、物理性创伤、X线照射引起的萎缩）所致者，瘢痕形成的原因通常很明显。如原因不明，必须寻找。皮肤型红斑狼疮、扁平苔藓、慢性深部细菌或真菌感染、深部人工溃疡、肉芽肿（如肉样瘤病、梅毒性树胶肿、结核），或炎症性头癣（脓癣、黄癣）都可以产生瘢痕性秃发。某些生长缓慢的肿瘤可以逐渐在头皮内扩展，结果形成瘢痕。少数瘢痕性秃发为自发性的。

诊断

拔下毛发进行显微镜检查估计毛发生长期和终末期的数量，可以有助于鉴别非瘢痕性秃发的某些类型。这种技术能提供有用的诊断信息，掌握它需要经验和技能。所有受测头发必须从限定的区域拔取。通常80%~90%的头发处于生长期，其余的处于终末期。生长期的头发有发鞘，与发根相连；而终末期的头发没有发鞘，根部毛球变小。产后和病后秃发表现为终末期头发比例增多；而铋剂和抗有丝分裂药物引起的脱发终末期头发比例正常。后一种情况下处于生长期的毛

发因毛干变细，故容易被折断。斑秃表现为头发像个惊叹号。

头皮活检可区分秃发的型别（如斑秃、拔毛癖）。组织学检查或免疫荧光检测可以区分红斑狼疮、扁平毛发苔藓（头皮扁平苔藓）和硬皮病。转移性损害亦可引起局限性瘢痕性秃发，这就需要通过活检来诊断。

瘢痕性秃发的检查应包括整个皮肤表面和粘膜，因只有这样才能发现与之相关的损害。活检应选有炎症改变的部位进行，通常是在脱发区的边缘。必要时需进行细菌和真菌培养。

治疗

男性型秃发的治疗选择是有限性，包括有外用2%长压定溶液或5%长压定溶液，为了增加效果可口服非那甾胺（finasteride）1mg/d和实行外科手术（毛发移植）。这些治疗可单独应用也可联合应用。口服非那甾胺（一种2型5- α 还原酶抑制剂）是最有效的非手术疗法。

斑秃如损害较小，可用稀释的醋酸去炎松混悬剂（2.5~5mg/ml）真皮内注射，但疗效可能不持久。试验性诱导轻度过敏性接触性皮炎，如外用其他刺激剂一样可以获得一定效果。

虽然氯丙咪嗪（clomipramine）对拔毛癖的病人有短期疗效，但行为的改变可产生长期疗效和治愈。

瘢痕性秃发的治疗应消除病因。

须部假性毛囊炎

机体对毛发产生异物反应而非感染性刺激引起的小脓疱。

毛干离开毛囊前穿进皮肤或从别处离开毛囊，屈曲，再进入邻近皮肤产生刺激。须部假性毛囊炎最常见于黑人男性。唯一经常有效的治疗是让病人留胡须。专用刮面刀的结果不同。巯基乙酸盐脱毛剂每2~3日用1次，但常有刺激。外用0.05%维甲酸溶液或霜剂或10%过氧化苯甲酰霜每日或隔日1次，对轻度或中度病例可能有效。它们可产生刺激，开始为隔日用，以后为每日1次。

角质囊肿

（表皮囊肿；皮脂腺囊肿；脂瘤）

一种缓慢生长的良性囊肿，含有毛囊、角质和皮脂，常见于头皮、耳、面、背部或阴囊。

触诊时囊肿物质坚实，球形，可移动，无压痛，偶尔因感染而有不适。穿刺囊肿可得特殊乳酪样、腐臭的内容物，它由表皮碎屑和油腻物组成，软的角质常为主要成分，有时也可见钙盐沉积。可发生继发性细菌感染而形成脓肿。粟丘疹

是一种小的表浅的角质囊肿，通常发生在面部或阴囊。

治疗

对于囊肿，可作小切口以排出内容物，并用刮匙或止血钳将囊壁整个去除。外科手术切除也有效，任何大的囊肿除非囊壁被完全切除，否则会复发。感染性囊肿可切开引流，放一条纱布引流是必要的，经 7~10 天逐渐去掉。口服抗生素（如邻氯青霉素或红霉素）可能是需要的。对于粟丘疹，可用细针或 11 号手术刀剔除内容物可获治愈。

第 117 节 鳞屑丘疹性疾病

无论是湿疹（参见 111 节）还是丘疹脱屑性疾病都属于鳞屑丘疹性疾病。和湿疹不同的是丘疹脱屑性疾病有清晰的边界，没有表皮破损所产生的渗出、结痂、皲裂和剥脱等表现。

银 屑 病

是一种常见的慢性、复发性疾病，其特点是干燥、境界清晰、有银白色鳞屑、大小不等的丘疹和斑块。

银屑病的严重程度不等，从 1~2 块损害到广泛性皮损伴有致残的关节炎或皮肤剥脱。病因不清，但增厚的鳞屑可能是由于表皮细胞增殖的增加所致。用免疫抑制剂环孢菌素治疗银屑病有效提示其病因可能与免疫有关。大约 2%~4% 的白人受累，而很少侵犯黑人。开始发病通常在 10~40 岁之间，但任何年龄都可发生。银屑病常有家族史，这种难看的皮肤病除可引起精神刺激外，一般健康不受影响，除非是发展成为银屑病性关节炎、红皮病性银屑病或脓疱性银屑病。

症状和体征

通常是逐渐发病。其典型经过是缓解和复发的慢性病程（或偶尔有急性加重），只是复发的频率和持续的时间不同。银屑病损害的诱发因素包括局部外伤（产生 Koebner 现象，即在损伤部位发生损害）。偶尔在刺激（Koebner 现象的变异）、严重晒伤、病毒血症、药物过敏反应、局部和全身用药（如氯喹抗疟治疗、锂制剂、 β -阻滞剂、 α -干扰素）和停用全身皮质类固醇激素以及某些病人（特别是儿童）可在急性 A 组 β -溶血性链球菌上呼吸道感染后发生银屑病性发疹。

银屑病的特点是侵犯头皮（包括耳后部位）和四肢伸侧（特别是肘和膝），骶尾区、臀部和阴茎，指甲、眉弓、腋窝、脐部或肛门生殖器区域亦可被侵犯。偶尔皮损可为全身性。

典型的皮损境界清晰，不同程度的瘙痒，卵圆形或环形红斑丘疹或斑块，其

上覆以较厚的银白色云母片状或稍呈乳白色的细小鳞屑。有时丘疹可扩展和融合产生环状或回状大的斑块，但这种现象更常见于皮肤 T-细胞淋巴瘤。损害愈后不留瘢痕。毛发生长常不受影响。约 30%~50% 病人指甲受累，其临床表现很像真菌感染，有甲点彩斑、点状凹陷、甲碎损、甲变色或远侧甲缘分离（甲剥离）以及甲增厚伴有甲板下积屑。

银屑病性关节炎（参见第 51 节）常很像类风湿性关节炎，可有跛行，但病人的血清无类风湿因子。

红皮病性银屑病（银屑病性剥脱性皮炎）难于治疗，整个皮肤表面发红和覆有细小鳞屑，而典型的银屑病损害变得难以辨认或缺如。常导致全身衰弱需要住院治疗。

脓疱性银屑病特征为无菌性脓疱，可为全身性（Von Zumbusch 型）或局限于掌跖（Barber 银屑病）；典型的银屑病损害可缺如。

诊断

银屑病有时可能与脂溢性皮炎、原位鳞状细胞癌（Bowen 病，特别是躯干部位）、二期梅毒、真菌感染、皮肤型红斑狼疮、湿疹、扁平苔藓、玫瑰糠疹或由于搔抓造成的局限性皮炎（慢性单纯性苔藓）相混淆。然而通过视诊不难诊断，即境界清晰、干燥，具有大片银白色鳞屑的成堆银屑病性损害，常能很明显地与脂溢性皮炎的泛发性、油腻性、黄色鳞屑相鉴别。

虽然典型的损害活检发现一般有特征性，但不典型的损害活检为非特征性，所以很少有帮助；某些其他皮肤病可以有银屑病样组织学表现，使镜下诊断带来困难或模棱两可。

预后和治疗

预后取决于开始侵犯的广度和严重度。通常开始发病年龄越早，病情越严重。急性发作常可治愈，但持续缓解的少见。虽无根治疗法，但许多病例可以完全得到控制。

对于一些皮损较局限的病人应首选最简单的剂型，如润滑剂、角质溶解剂、局部用皮质类固醇激素制剂、局部用维生素 D 衍生物、蒽林等。暴露于日光有利于皮损改善，但偶尔被晒伤后会使皮损加剧。仅在严重皮肤或关节受累时才全身用抗代谢药物（如甲氨蝶呤一见下文）。免疫抑制剂（如环孢菌素、tacrolimus、mycophenolate mofetil）已被用于严重的和顽固的病例，但这些药物近来在美国尚未批准应用于银屑病的治疗。因为全身使用皮质类固醇激素有副作用，包括在用期间（即使增加剂量）或在治疗停止后都可能发生严重的恶化或脓疱性损害，故不宜使用。

润滑霜、植物油（菜油）或白凡士林，单用或与皮质类固醇激素、水杨酸、粗制煤焦油或蒽林一起应用，每日 2 次，洗浴后趁湿时外涂。改良方法是在晚上外用粗制煤焦油软膏或霜剂，早上洗掉，然后照射自然光或人工紫外线 B (280~

320nm), 照射量逐渐增加。

蒽林开始用 0.1% 霜剂或软膏, 如能耐受可增加至 1%。蒽林对皮肤有刺激性, 用于皱褶处皮肤应小心。它还会污染被单、衣服和皮肤。短期接触疗法可以避免许多这些副作用, 其方法是涂用 20~30 分钟后洗掉 (沐浴)。一种新的蒽林脂质体胶囊也可以避免这些副作用。

局部皮质类固醇激素制剂可作为蒽林或煤焦油治疗的替代和辅助。用作辅助治疗, 每日 2 次, 有时可在临睡前使用蒽林或煤焦油。皮质类固醇激素采用聚乙烯封包或用加入含丙酮缩氟氢羟龙的橡皮膏敷贴非常有效。这种方法可保留整夜, 在白天不用封包涂用皮质类固醇霜剂。开始选择皮质类固醇制剂的强度通常是根据受累的广度。0.1% 醋酸去炎松 (或等价的, 参见第 110 节) 是中强度的, 价格上能够承受, 所以广泛使用。如损害改善, 要减少皮质类固醇的应用次数和降低浓度, 以减少局部皮肤萎缩、萎缩纹的形成, 或毛细血管扩张。理想的是使用约 3 周后, 要以空白软膏代替糖皮质激素 1~2 周 (作为休息期) 以预防激素的快速减敏 (产生耐受性)。局部皮质类固醇激素使用是昂贵的, 因为要用 30g 霜剂才能涂满全身。

如果用强效氟化类皮质类固醇激素制剂于全身大面积, 特别是当封包时, 可以像全身用皮质类固醇激素一样产生系统性作用和使银屑病加重。对于较小的、肥厚的、局限化的或顽固的损害, 高强效的皮质类固醇激素不用封包或用含丙酮缩氟氢羟龙的胶带整夜敷贴, 翌晨去除可有效。外用皮质类固醇激素后常比外用其他药物复发要快。在休息期若用上述方法可减少复发和减少耐受性。最近外用维生素 D₃ 衍生物钙泊三醇来代替皮质类固醇的治疗可以减少或避免这种问题。

头皮厚的斑块治疗很困难。可用 10% 水杨酸加入矿物油的混悬液用手或牙刷于临床前涂擦。在睡觉时戴上浴帽 (以增进穿透和防止油腻), 次晨用焦油香波洗掉。白天可以用含皮质类固醇激素的美容性质的溶液涂于头皮。

顽固皮损和头皮斑块可用盐水稀释醋酸去炎松 2.5mg 或 5mg/ml, 作表浅局部注射将有效, 其用量取决于损害的大小和严重程度。注射可引起局部萎缩。全身用皮质类固醇激素常是禁忌的。

补骨脂素-紫外线照射疗法 (PUVA) 通常可有效治疗广泛性银屑病。在特定的光疗中心口服甲氧基补骨脂素以后 (约数小时后), 再照射长波紫外线 (330~360nm)。甲氧基补骨脂素的剂量和紫外线照射的剂量必须根据病人光敏感性决定。如果药物和紫外线剂量不当可造成严重的灼伤。虽然这种治疗方法比外用药来得清洁, 而且产生缓解可持续几个月, 但是重复治疗可以使紫外线诱发的皮肤癌发病率增加 (特别是先前用过砷剂或 X 线治疗, 或有皮肤癌史者)。提高警惕可使眼部和其他器官的毒性副作用减少。口服维甲酸类药物配合 PUVA 可以减少因缓解病情所需紫外线照射的量。

口服甲氨蝶呤 是对严重毁形性银屑病最有效的治疗, 特别是对外用药或 PUVA 治疗无效的严重银屑病性关节炎或广泛分布的红皮病性或脓疱性银屑病。

甲氨蝶呤的作用可能是干扰过快增殖的表皮细胞,应用时必须监测血液、肾脏和肝脏功能。剂量需经常变动,因此,甲氨蝶呤用于治疗银屑病应由有经验的医生执行。

依曲替酯和异维甲酸对严重的和顽固性病例可能有效,包括脓疱性和掌跖角化过度性银屑病。因为它有潜在的致畸作用,又能在体内长久留存,因此妇女在服用维甲酸后至少2年内不可受孕,如果女性口服异维甲酸治疗必须等待3~6个月后才能妊娠。该药长期治疗可引起弥漫性自发性骨骼肥厚。

环孢菌素极为有效。然而在美国用于治疗银屑病尚未获得通过,因该药有潜在性严重系统性副作用。局部外用维生素D₃衍生物钙泊三醇已在美国使用,但全身应用维生素D₃衍生物尚在研究中。

玫瑰糠疹

一种病因不明的轻度炎症性皮肤病,其特点是鳞屑性损害,病程有自限性。

玫瑰糠疹可发生于任何年龄,但多见于青年人。已分离出的感染因子有支原体、微小RNA病毒和人疱疹病毒7。在温暖季节和春秋季节其发病率最高。

症状和体征

通常在全身性发疹前5~7天,最常发现在躯干部有一个先驱斑(母斑),典型的直径为2~7cm。斑疹可呈轻度红斑,玫瑰色或浅黄褐色,为环形或卵圆形,有鳞屑,稍高起的边缘,有时会与表浅真菌感染相混淆(如体癣)。在先驱斑之后有许多类似的0.5~2cm直径的小斑可继续出现数周,通常在躯干向心性分布。在背部其长轴与皮纹线平行,从脊背看典型的放射状排列似“圣诞树”。黑人的皮损最初为丘疹,较少鳞屑。

有时,分布可以不典型,损害主要侵犯臂部,偶尔发生于面部。通常没有全身症状,但偶可有轻微疲乏和头痛,有时可有烦人的瘙痒。通常经过4或5周自然缓解,但整个皮损可持续2个月或更长。很少复发。

诊断和治疗

玫瑰糠疹必须和体癣、花斑癣、药疹、银屑病、副银屑病、慢性苔藓样糠疹、扁平苔藓、二期梅毒等相鉴别,其中最重要的为二期梅毒。当掌跖受累或未见先驱斑或临床表现不典型时,必须进行梅毒血清学检查。假定玫瑰糠疹病人10周内未见消退,就应考虑斑块状副银屑病的可能。有两种型别的副银屑病:小斑块型,为良性;大斑块型,通常是皮肤T-细胞淋巴瘤的先兆。

通常为非特异性治疗,一般不需治疗。需使病人放心损害可自行消退。人工或自然日光照射可以促使消退。弱效至中等强度的皮质类固醇激素霜剂可以减轻红斑和瘙痒。炎症和瘙痒也可用0.25%薄荷加入雪花膏中进行治疗。外用制剂还可局麻药普拉莫星,可含有或不含皮质类固醇激素,并可口服抗组胺药物。强的松仅用于最严重的病例(10mg口服每日4次,直到瘙痒减退,然后减量持

续约 14 天以上)。

扁平苔藓

是一种复发性、瘙痒性、炎症性皮疹。特点是小的散在性多角形扁平紫红色丘疹，其丘疹亦可融合成粗糙的鳞屑性斑片。常伴有口腔损害。

病因不明。某些药物（如砷、铋、金）或接触某些用于彩色照片显影的化学物质可引起与扁平苔藓相似的损害。长期口服阿的平或奎尼丁可产生下肢肥大性扁平苔藓以及其他皮肤方面和系统性损害。其他因素有肝脏疾病和移植物抗宿主反应。

症状和体征

发病可以突然或缓慢。最初发作可持续数周或数月，数年内可间断地复发。儿童常不被侵犯。

原发丘疹直径为 2~4mm，具有多角形边缘，紫红色，在交叉光线下有明显的光泽。偶可发生大泡。中度和重度症状常很难治。可有瘙痒。损害常对称分布。最常见于腕部屈侧、腿、躯干、龟头和口腔、女阴粘膜。损害偶尔为全身性但面部很少受累。损害可以变为大的鳞屑并呈疣状（肥厚性扁平苔藓），特别是在下肢。急性期时新的丘疹可沿轻度皮肤损伤如表浅抓痕出现（Koebner 现象）。持久性损害可发生色素沉着（有时为萎缩）。头皮偶见瘢痕性秃发。

约 50% 病例口腔受累，常在皮肤损害发生之前。颊粘膜、舌缘和无牙区的牙龈粘膜出现无症状性境界不清的损害。初为灰白色线状损害，以后可变为网状或花边状，并可融合、增大。病人自诉浅表糜烂型损害有疼痛。复发性口腔溃疡如果长期存在亦很少会转变为癌。常见慢性加重和缓解。本病伴发慢性肝脏疾病的人数在增加，包括有原发性胆管性肝硬化、酒精性肝硬化、乙型肝炎，特别是丙型肝炎。

诊断

扁平苔藓具有明显的组织学特征。持久的口腔或外阴扁平苔藓呈肥厚的融合损害有时在临床上很难与粘膜白斑相鉴别。口腔广泛的糜烂性损害也需要与念珠菌病、癌肿、阿弗他溃疡、天疱疮、瘢痕性类天疱疮和慢性多形性红斑相鉴别。扁平苔藓损害周围可见短的树枝状伸展和特殊的灰白色花边样损害。活检常常是有指征的，但陈旧性损也可没有特殊发现。

治疗

无症状扁平苔藓不需治疗。如怀疑为药物或化学物引起应立即停用。抗组胺药物（如口服羟嗪 25mg 或扑尔敏 4mg，每日 4 次）或许是通过其镇静作用来减轻中度瘙痒。限局性瘙痒性或肥大性损害可用醋酸去炎松混悬剂以盐水稀释 2.5~5mg/ml 注入皮损浅层，使损害稍隆起即可（至少间隔 3 周以上方可再注

射)。亦可用皮质类固醇激素封包疗法(即用0.1%醋酸去炎松霜或更强的局部皮质类固醇激素于睡前用聚乙烯封包,或者用丙酮缩氟氢羟龙胶布敷贴)。0.1%维甲酸溶液配合皮质类固醇激素治疗光滑皮肤扁平苔藓亦有效。晚间用棉签将维甲酸涂于患处,白天每天3次用强效皮质类固醇霜剂(参见第110节)。对糜烂性口腔损害,于餐前试用粘性利多卡因漱洗可使症状缓解。

糜烂性口腔损害和广泛性、严重性瘙痒皮损常用全身皮质类固醇激素治疗(开始时口服强的松每晨40~60mg,每周约递减1/3量)。然而,停药后瘙痒又会复发,可试用小剂量皮质类固醇激素隔日晨服,如病人仍有瘙痒,可应用PUVA治疗。

其他可以用于治疗严重病例获得成功的全身疗法包括维甲酸:依曲替酯和异维甲酸、环孢菌素、环磷酰胺以及PUVA等。口腔糜烂扁平苔藓可以口服氨苯砞或环孢菌素含漱。

本病倾向于自限性,但数年后又可复发。

毛发红糠疹

是一种少见的慢性皮肤病,其特点为红斑、鳞屑和皮肤增厚(皮肤角化)。

毛发红糠疹有两种临床类型:一类为常染色体显性遗传型常见于儿童;另一类为散发性常发生于成人,无家族史。该病主要的临床表现是毛囊角化性丘疹,在皮损之间出现正常皮岛。手掌、足底和头皮可严重受累。严重病例可以引起红皮病,需要住院治疗。治疗困难。可全身应用维甲酸(异维甲酸、依曲替酯、维生素A)、甲氨蝶呤和硫唑嘌呤,有时也可外用皮质类固醇激素,但通常效果不佳。

(陆毅 罗邦国 译)

第118节 炎症反应

(参见第252节妊娠瘙痒性荨麻疹性丘疹与斑块)

药 疹

(药物性皮炎)

是口服或全身应用药物后皮肤粘膜发生的皮疹。

(参见第148节药物过敏和第302节药物副反应)

尽管大多数药疹的发生机制尚不清楚,但多数是变态反应性的。在最初接触

药物少至 4~5 天后,即可发生对药物的特异性抗体或致敏淋巴细胞。通过再次接触药所引起的以后发生的皮疹可在几分钟内出现,但也可延迟至数天或更久。其他一些药疹可由某种药聚集所致(如银引起的色素沉着),或由药物的药理作用所致(如全身应用皮质激素引起的萎缩纹和痤疮,过量抗凝剂引起的紫癜),或与遗传因子相互作用所致(如应用雌激素诱发一种酶参与卟啉的代谢,从而引起迟发性皮肤卟啉病)。

症状和体征

药疹的表现众多,从轻微的潮红直到中毒性表皮坏死松解。起病可为突然性(如青霉素引起的荨麻疹或血管性水肿),或在数小时或数天后迟发(如青霉素或磺胺类引起的麻疹样红斑或斑丘疹皮疹),或延迟至数年(如砷剂引起的表皮剥脱或色素沉着)。皮损可为局限性(如固定性药疹、口腔溃疡、光照部位的皮炎),但多数为全身泛发。

皮疹可以具有某些药物的特征性,也可类似于临床上各种皮炎的损害(表 118-1)通常最近加入于治疗中的药物可能性最大,但长期服用的药物也应予考虑。

表 118-1 药物反应的类型和典型的诱发药物

反应类型	描写和讨论	典型诱发药物
痤疮型发疹	类似痤疮但缺少黑头粉刺并通常突然开始	皮质类固醇、碘剂、溴剂、乙内酰脲、雄性激素、锂
结节性红斑	特征为疼痛和结节,好发于胫前区,但有时会波及上肢或其他区	磺胺类药、口服避孕药
剥脱性皮炎	特征为红斑、脱屑及全身皮肤表面增厚,可致死(参见第 111 节)	青霉素、磺胺类药、乙内酰脲
固定性药疹	常表现为单个,周边清楚的,环状或卵圆形暗红色或紫色损害,位于皮肤或粘膜上(特别是生殖器部位)每次服该药时,于同一部位复发	酚酞、四环素、磺胺类药
苔藓样或扁平苔藓样皮疹	表现为众多角形丘疹,融合或脱屑性斑片(参见第 117 节扁平苔藓)	抗疟药类、金制剂、氯普马嗪、硫氮杂苯盐
麻疹样或斑丘疹样皮疹	表现可从麻疹样疾病直至类似于玫瑰糠疹性发疹	几乎任何一种药物(特别是巴比妥类、镇痛剂、磺胺类、氨苄青霉素及其他抗生素)
粘膜皮肤发疹	变化甚大,可从少数口腔小水泡或荨麻疹样皮损至疼痛性口腔溃疡,伴广泛皮肤大泡性损害(见本节中多形红斑和 Stevens-Johnson 综合征)	青霉素、巴比妥盐、磺胺类(包括用于治疗高血压及糖尿病的衍生物)
光敏性皮炎	表现为区域性皮炎或灰蓝色色素沉着(吩噻嗪和米诺环素)位于受日光或其他紫外光源照射的皮肤处	吩噻嗪、四环素类、磺胺类药、氯噻嗪、人造甜味剂

续表

反应类型	描写和讨论	典型诱发药物
紫癜性皮疹	表现为不能压退的出血性斑疹，其大小可变；最常见于下肢，但也可发生于任何部位，表明有较严重的出血性血管炎；可发生于Ⅱ型细胞毒性反应，Ⅳ型细胞中介迟发性过敏反应，或Ⅲ型体液性过敏性免疫复合物血管炎	氯磺噻唑、眠尔通、抗凝剂
血清病型药疹	一种Ⅲ型免疫复合物反应；急性荨麻疹和血管性水肿，常较麻疹样或猩红热样红斑多见；多关节炎、肌痛、多发性滑膜炎、发热及神经炎均可发生	青霉素、胰岛素、异体蛋白质
中毒性表皮坏死松解	特征为大面积的表皮松解，易脱落，使皮肤产生烫伤样外观（见本节中毒性表皮坏死松解）；有30%~40%的患者死亡；葡萄球菌性皮肤烫伤样综合征婴儿、幼儿及免疫抑制患者身上产生类似的表现（参见第112节）	巴比妥类、内酰胺、青霉素、磺胺类
荨麻疹	有典型的边界清楚的水肿性风团，易于诊断	青霉素、阿司匹林、磺胺类药、酒石酸黄染料

诊断和治疗

主要是鉴定致病原因。这常需了解详细的病史并坚持询及所有药物，包括药房中可自行购买的安眠、止痛、感冒、便秘、头痛等药物，以及滴眼药、滴鼻药及各种栓剂。有些皮疹在药物停用后开始（如氨苄青霉素）或继续存在数周至数月；有些药即使微量也能引起反应。然而，多数药物反应在停用致敏药后即消退，因而不需治疗。特别是服用多种药物的住院病人，常需停用除了维持生命必需药物之外的其他药物。然后再根据用药的必要性每周恢复一种。一位对药疹的发病和类型精通的医生常能撤除最有可能致敏的药物而继续用其他药物。如果被怀疑药疹的药物是必需的，要尽可能用与致敏药化学结构无关的药物来代替。

尽管淋巴细胞转化和青霉素皮肤试验正在研究，但没有实验室试验能帮助诊断。皮损活检可有助于诊断。再次给药可以肯定地确定过敏性，但这样做可能有危险性而且是不道德的。

润滑剂（如白凡士林）对于干燥、瘙痒的斑丘疹损害可减轻其症状。一种氟化皮质类固醇激素软膏（参见第110节）起初可用于小面积，如有效则可用于全部皮损。急性荨麻疹可能是过敏性的一个症状（参见第148节）可能需用水剂肾上腺素（1:1000）0.2ml，皮下或肌肉注射，或用作用慢些但较持久的氯化可的松水溶液100mg静脉滴注，以后再给予短期口服皮质类固醇激素。

中毒性表皮坏死松解症

这是一种威胁生命的皮肤病，表现为表皮大片脱落，留下广泛的裸露区域。

中毒性表皮坏死松解症（TEN）最常发生于成人。磺胺类、巴比妥类、非类固醇抗炎药、苯妥英钠、别嘌呤醇和青霉素最常有关，但有众多其他药物也曾较少地被牵连。约有 1/5 的患者否认有服药史。约在 1/3 病例中，由于同时患有严重疾病及用药物治疗而病因不明。本病为皮肤科少数真正的紧急情况之一，其死亡率达 61%。

症状和体征

TEN 典型发病开始为疼痛性局部红斑，很快蔓延，在红斑上发生松弛性大疱或表皮剥离。若遇轻度触碰或牵拉可导致大面积剥离（Nikolsky 征）。发生大面积裸露时可伴有疲乏、寒战、肌痛和发热。病人在 24~72 小时内发生广泛的糜烂，包括所有粘膜（眼、口、外生殖器）。此时病情极为严重，受累皮肤类似Ⅱ度烫伤。可因液体和电解质失衡和多脏器合并症（如肺炎、胃肠道出血、肾小球肾炎、肝炎、感染）而导致死亡。

诊断

快速诊断是重要的。可能的致病药物应停用。在广泛红斑和表皮裸露之前很难将 TEN 和麻疹样药疹、轻度多形红斑及 Stevens-Johnson 综合征（严重多形红斑）相鉴别。TEN 常被设想为后两种疾病的继续。虽然 TEN 很像葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征（参见第 112 节），但此两病可从患者的年龄、临床表现以及活检揭示的表皮裂开的水平来进行鉴别。

治疗

病人必须住院；首要的是精心护理和严密观察。可疑药物应即停用。病人必须隔离以减少外源性感染并按严重烫伤处理（参见第 276 节）。保护皮肤和裸露区面免于受伤和感染。补充液体和丢失的电解质。

尽管还有争论，但在疾病的早期开始全身应用皮质类固醇激素还是有成效的。其观点是为了停止对皮肤更多的免疫性伤害。但系统性皮质类固醇激素将不会使死亡的角化细胞重获生命或使皮肤程序性死亡得以逆转。某些严重病例需要应用数天高剂量非口服皮质类固醇激素，大部分学者推荐强的松龙 80~200mg/d 静注（或其相当量药物），虽然某些学者曾建议 500~1000mg/d 静注。这种类型的皮质类固醇激素治疗常伴有多种副反应，因此需在管理十分严密的情况下使用。皮质类固醇激素常有加强革兰氏阴性菌或其他细菌脓毒血症的倾向从而增加死亡率。因此，如果用这类药物，短疗程较为安全。菌血症是最常见的死亡原因，它常发生于肺部感染时，因此必须快速发现和治疗。由于眼结合膜可发生明显的结痂，常需邀请眼科会诊，为预防形成包茎，泌尿科会诊也是必要的。

多 形 红 斑

(渗出性或大泡性多形红斑)

为一种炎症性发疹。其特点是皮肤或粘膜上出现对称性红斑性、水肿性和大泡性损害。

在 50% 以上的多形红斑中病因不明。大部分其他病例是由感染性疾病〔如单纯疱疹（可能是最常见的）、柯萨奇病毒和埃可病毒、支原体肺炎、鹦鹉热和组织胞浆菌病〕或由药物引起。几乎任何一种药物均能诱发多形红斑：青霉素、磺胺类和巴比妥类是最常见的。牛痘、卡介苗（BCG）和脊髓灰质炎疫苗也曾引发多形红斑。

感染因子、药物或苗苗等诱发多形红斑的机制尚未明了，但一般认为是一种过敏反应。

症状、体征和诊断

常突然起病。有红斑、丘疹、风团、水泡，有时为大泡。主要出现在四肢远端（手掌、足底）及面部，也可发生唇部和口腔出血性损害（参见第 105 节口腔多形红斑）。皮肤损害（靶形或虹膜样损害）分布对称，常为环状，伴有同心环，中心性紫癜，表皮或水泡呈淡灰色。瘙痒程度不等，有不同程度的全身症状，常见的有倦怠、关节痛、发热。发病至少 2~4 周，有时可在春秋季节复发，连续数年。

Stevens-Johnson 综合征是多形红斑的一种严重类型（重症多形红斑），特征为口腔粘膜、咽喉、肛门生殖器区及眼结合膜大泡、靶形损害和发热。患者可无法进食或紧闭嘴唇。皮肤科医生与眼科医生会诊通常是应该慎重考虑的。眼部可变得非常疼痛，患者因化脓性结合膜炎而不能睁眼。睑球结膜粘膜、角膜炎伴有角膜溃疡、虹膜炎和葡萄膜炎均可发生。球结膜损害可遗留下顽固性角膜混浊和虹膜粘连，这种情况有时无法挽回。

多形红斑的皮损当与大泡性类天疱疮、荨麻疹及疱疹样皮炎相鉴别，其口腔损害则需与阿弗他口腔炎、天疱疮及疱疹性口腔炎相鉴别。也应考虑柯萨奇病毒 A5、A10 及 A16 所引起的手、足和口病。

治疗

如能找到病因则应治疗、去除或避免。轻度的红斑常不需治疗。伴有支原体肺炎的多形红斑需用四环素治疗。局部治疗需视损害的性质而定。水泡性、大泡性或糜烂性损害可作间息性 Burow 溶液、盐水或自来水湿敷。多形红斑的唇炎和口腔炎可能需要特别的治疗（参见第 105 节口腔多形红斑）。系统性皮质类固醇激素的应用（见上文药疹）尚有争议。某些患者，特别是那些伴有严重口、咽损害者，如果用系统性皮质类固醇激素来治疗似乎更易因患呼吸道感染而死亡。然而，此药用于严重型（如果应用早）及慢性多形红斑有效。对有广泛粘膜损害

者需全身用抗生素（根据培养和药敏试验）、输液体及电解质以挽救生命。如果反复发作或严重的多形红斑发作前曾有单纯疱疹，每日 3~5 次阿昔洛韦 200mg 可预防其发作。

结节性红斑

为真皮深部及皮下脂肪组织（脂膜炎）的炎症性疾病，其特征是有疼痛的红色结节，主要是在胫前区，但有时亦会患于臂部或其他区域。

在成人中，链球菌感染和结节病是最常见的原因，但在儿童中，结节性红斑主要是由上呼吸道感染引起，特别是由链球菌。较少见的原因（地方病区域除外）包括麻风、球孢子菌病、组织胞浆菌病、原发性结核、鹦鹉热、性病性淋巴肉芽肿及溃疡性结肠炎。本病亦可为对药物的一种反应（磺胺类、碘盐、溴盐、口服避孕药）。

像碰伤一样，结节逐渐由粉红转变为紫蓝色至棕色。常有发热和关节痛，但肺门淋巴结炎较少见。本病最常见于年轻成人，可反复发作数月至数年。长期随访系统性感染或一种诱发药物可能是需要的。在很多情况中未能确定病因。实验室检查血沉加速是极常见的。

治疗

为了减轻疼痛，临床休息是有帮助的。如疑有链球菌感染可用抗生素治疗（如青霉素治疗至少 1 年）。如果症状严重而又没有证明存在潜在性的感染或药物原因，服用阿司匹林有效，但皮损常复发。如损害只有少数几个时，皮损内注射醋酸去炎松（2.5~5mg/ml）可使症状缓解。另一可供选择的疗法为碘化钾 300~600mg/d 连续服 8 周。皮质类固醇激素常仅能控制损害，可能会掩盖潜在性的系统性疾病。

环状肉芽肿

是一种原因不明的良性、慢性皮肤病，特点是丘疹或结节呈离心性分布，呈环状，中央皮肤正常或稍凹陷。

损害呈淡黄棕褐色，红斑性、带蓝色或与周围皮肤同色，可出现一至数个。它们通常是无症状性的，并通常发生在足、腿、手、指的远端。此病可见于儿童或成年人。此病一般不伴有系统性疾病，但如损害数目多的成人患者异常葡萄糖代谢的发生率增高。大约 5% 病例暴露于阳光可使皮损骤发。

因为自发性消退常见，所以不需治疗。除向病人解释和保证疾病的良性性质外，用高效外用皮质类固醇激素制剂每晚封包或含皮质类固醇激素（氟氢缩松）胶布贴敷或皮损内注射皮质类固醇激素可以促使损害消退（参见第 110 节）。

第119节 日光反应

皮肤对过多的日光照射可以产生几种反应：晒伤、慢性改变（皮肤日晒病）、或光敏感。

日光曝晒

虽然太阳发射大范围的紫外线（UV）、电磁射线（即 UVA320~400nm；UVB280~320nm；UVC 10~280nm），只有 UVA 和 UVB 可到达地球表面，其特性和光照量随季节和大气情况改变而有很大差异。皮肤对日光的曝晒与多种因素有关，如衣着、生活方式、职业和地理因素，例如经度和纬度。

引起晒伤的射线（<320nm）可被玻璃（窗）滤掉，大部分能被烟雾挡住。大量能产生晒伤的射线可穿过薄云、雾或 30cm 的清水，许多人没有意识到这一点而引起严重反应。雪、沙和晴空因反射日光而增强曝晒。人造氯氟化碳（如在制冷剂和烟雾剂中所含有的）可使同温层中能滤除短波紫外线的臭氧减少，由于臭氧的减少，无意中就增加了 UVA 和 UVB 的曝晒。

病理生理学

用人工光源的 UVA 灯比 UVB 灯更能使皮肤晒黑，但某些长期的毒性作用有待观察，甚至仅含 UVA 的光源同样对皮肤有不利的影响。

曝晒日光后，皮肤变厚，黑素细胞产生黑色素增加以提供对日光的进一步照射的自然保护。而且，曝晒可导致表皮内朗格汉斯细胞功能的改变（它具有免疫方面的重要性）。

人类对日光的反应差异很大，白化病者的皮肤因为黑色素代谢有缺陷，所以不会发生色素沉着；白癜风区域因为缺乏黑素细胞也不会发生色素沉着。黑人和其他非白种人曝晒阳光比白种人敏感性低，但也不能免除对阳光的反应，长期暴露于日光下也能引起晒伤。白肤金发或红发的人对日光特别敏感。许多浅色头发的人因黑色素沉着不均匀而造成雀斑。

晒 伤

晒伤是因皮肤过度暴露于 UVB 射线（280~320nm）所致。症状和体征出现于 1~24 小时内，除严重反应外，72 小时内达高峰。皮肤变化从轻度红斑伴短暂鳞屑形成至疼痛、水肿、皮肤触痛和大泡。累及下肢，尤其是胫前，特别令人烦恼，且常不易痊愈。如身体表面有大面积的晒伤，则有与热灼伤相似的全身症状（发热、寒战、虚弱、休克），这些可能是由于白介素-1 释放所致。

最常见的晚期并发症是继发感染、斑状色素沉着和痂子样皮疹（参见第 124 节）。鳞屑剥落后一至数周内皮肤更易受日光的损害。

预防

简单的措施即能预防大多数患者的严重晒伤。初次暴露于夏季中午晴空日光下的时间不应超过 30 分钟，即使是皮肤浅黑的人也是如此。温带地区上午 10 点以前，下午 3 点以后引起晒伤的波长射线通常都被滤掉。大雾不能减少危险，高海拔危险性则增加。

5%氨基苯甲酸（PABA）或其他酯类和酒精配制成的凝胶或霜剂可防止晒伤。此药需 30 分钟才能与皮肤牢固地结合，故应在日光曝晒前 30~60 分钟使用，以免因出汗或游泳而降低其效用。PABA 很少引起过敏性或光敏性接触性皮炎。对那些不能耐受氨基苯甲酸或其酯类的人，可应用邻氨基苯甲酸、水杨酸盐、桂皮酸盐或二苯甲酮遮光剂。虽后者对遮除 UVA 更有效，但应用既含 PABA 酯又含二苯甲酮的透明遮光剂效果更高。在美国，食物和药品管理局（FDA）用数字把防晒剂列成等级，防晒因子（SPF）越高防护性越强，通常推荐 SPF \geq 15 为防晒剂，然而上述这些制剂对于那些对光敏药物有反应的患者效果甚差。遮光剂已被推荐防止 UVA 对皮肤的作用。不透明的含氧化锌或二氧化钛的制剂能物理性地阻止射线接触皮肤，若加添着色剂如铁盐在美容上更易被人接受。

治疗

在急性晒伤消退之前应避免日光进一步曝晒。局部应用皮质类固醇激素在缓解晒伤症状上并不比自来水冷敷更有效。应避免使用含有局部麻醉剂（如苯唑卡因）和其他易致敏的软膏或洗剂，因为有产生过敏性接触性皮炎的危险（参见第 111 节）。

广泛的严重性晒伤早期系统性使用皮质类固醇激素（如强的松 20~30mg 口服，每日 2 次，共 4 天，对成人或青少年均可）可以减轻不适，但这种用法尚有争议。

慢性日光反应

慢性曝晒阳光可使皮肤老化（皮肤日射病，外表变老）。最常见的现象是皮肤起皱纹、弹力纤维变性（肤色变黄伴黄色小结节）和花斑状色素沉着。某些患者还可见到与 X 线治疗后类似的萎缩变化（慢性放射性皮炎）。

光化性角化病是癌前期角化性损害，为多年暴露于日光后常见的结果。白肤金发或红发的人和菲茨帕特里克（Fitzpatrick）皮肤 I 型和 II 型皮肤者特别容易受累（表 119-1）；而黑人罕见。

这种角化病常呈粉红色，边缘不清，触诊时有鳞屑或结痂，但也可呈淡灰色或浅黑色，应与疣状褐色脂溢性角化病（参见第 125 节）相鉴别，后者随着年龄数目可以增加和大小增大，亦可发生于身体非暴光区域，但不是癌前期病变。

金发、皮肤白皙的人鳞癌和基底细胞癌（参见第 126 节）的发病率与该地区

表 119-1 皮肤类型和其对阳光的敏感性

皮肤型别	自然肤色	对紫外线的敏感性	日晒反应
I	白色	非常敏感	总易灼伤, 不立即出现色素, 不会晒黑
II	白色	非常敏感	总易灼伤, 出现微量色素加深, 难得轻微晒黑
III	白色	敏感	轻微灼伤, 轻度色素变深, 逐渐均匀晒黑 (轻度褐色)
IV	轻度褐色	中度敏感	轻微灼伤, 中度色素变深, 易晒黑 (中度褐色)
V	褐色	轻度敏感	很少灼伤, 严重色素变深, 过度晒黑
VI	暗褐色或黑色	极少敏感	不会灼伤, 严重色素变深, 过度晒黑 (深黑)

年日光量有直接关系。这种癌肿损害尤其多见于自儿童和青少年期就常暴露于日光下的运动员、农民、农场工人、海员和经常日光浴者。恶性黑素瘤的发病率也可能由于日光曝晒而增加。

治疗

如果仅少量光化性角化病皮损, 冷冻疗法 (用液氮冷冻) 是最快而满意的治疗。如果损害太多不宜冷冻时, 每晚涂用氟尿嘧啶 (5-Fu) 于患处或每日 2 次, 约 2~4 周可获奇效。面部损害, 许多医生愿意用 1% 5-Fu 丙二醇溶液, 而另外一些医生则愿意用 2% 或 5% 5-Fu 霜剂。用 5-Fu 局部治疗可产生一种激烈反应, 常在以前未发现光化性角化病受累区皮肤发红、脱屑、烧灼感, 如果反应太激烈, 可暂停涂用 2 天或 3 天。局部 5-Fu 治疗除影响美容和不适反应外, 无明显的副作用。某些副作用可用化妆品掩饰和外用皮质类固醇激素抑制。5-Fu 不宜用于治疗基底细胞癌, 除非病理活检证实为表浅的、多灶型。

各种联合疗法, 包括化学性脱皮、局部外用 α -羟基酸、5-Fu 及维甲酸已被用于试图改善慢性日光损伤的容貌。双盲安慰对照临床试验提供了某些支持证实外用 α -羟基酸、维甲酸和化学脱皮疗法可以改善皮肤的粗糙和细小皱纹, 不规则色素沉着、淡灰黄色、不光滑和松弛等情况, 但不能改善毛细血管扩张。激光换面是另一种治疗选择。

光 敏 感 性

除了日光的急性和慢性作用外, 各种不常见的反应可以发生于曝晒仅几分钟之后, 例如照射区出现红斑或明显的皮炎、荨麻疹和多形性红斑损害、大泡和慢性增厚的鳞屑斑。

在日光照射部位几分钟内发生日光性荨麻疹, 如果大面积皮肤区域暴露较长的间歇, 可以发生晕厥、头晕、喘息及其他全身症状。根据紫外线作用光谱和被动转移

和逆向被动转移试验日光性荨麻疹可分类为 6 种类型。日光性荨麻疹的治疗是困难的,可用包括 H_1 受体阻滞剂、抗疟药、局部遮光剂和补骨脂紫外线照射(PUVA)。

许多因素(多数不明)可归因于光敏感性,除非原因明显,每一个具有明显的光敏感性的病人必须排除系统性或皮肤型红斑狼疮。着色性干皮病和某些卟啉病也可导致光敏感。最常见类型的卟啉病为迟发性皮肤卟啉病,可散发于成人和常染色体显性遗传(参见第 14 节)。这种卟啉病是由于尿卟啉原脱羧酶缺乏,其特征为在手背和前臂伸侧皮肤脆性增加和出现粟丘疹。常见面部色素沉着和多毛症。

服用各种药物(如磺胺、四环素、噻嗪类、灰黄霉素、补骨脂)能造成光敏感,虽然不常见,但可发生。外用或接触各种物质,包括科隆香水和含薄荷的香水、磺胺、煤焦油、含卤化水杨酰苯胺的肥皂和某些植物(如牧草、欧芹),也能产生光敏感。

多形性日光疹是对光的不寻常反应,尚未证实与全身性疾病或药物有关。皮疹出现在日光照射部位,常在曝晒后 2~5 天发生。损害可为丘疹或斑块、皮炎、荨麻疹或多形性红斑样。本病常见于生活在北方地区初次暴露于春季或夏季日光下的人,而少见于常年都接受阳光照射的人。用直接免疫荧光法检查取自病损和外观正常皮肤活组织的结果为阴性。在排除其他疾病后方可诊断,有时需用人工或自然光使损害再发(当病人没有应用任何药物时)帮助诊断。

预防和治疗

病人应避免日光,在户外时应穿保护性衣着(如帽子、长袖衬衫),防晒剂(见上文晒伤)有时有帮助,但不能代替避免阳光。

如有可能直接针对其原因予以治疗。多形性日光疹表现为丘疹、斑块或皮炎,局部外用皮质类固醇激素可以有效,羟氯喹有时可能有帮助,特别是治疗斑块型的患者。由于此药有潜在的眼毒性,故应由眼科医生检查病人,主要是检查视野。在多形性日光疹或在皮肤型红斑狼疮,长期服用(2~4 个月)羟氯喹 200~400mg/d 常可减轻或抑制光敏感,如果治疗需要可以试用,防晒剂无效者可用此法。矛盾的是,某些多形性日光疹患者如果在日晒前用小剂量的 PUVA 几个疗程,也可起到预防作用,但不宜用于红斑狼疮的患者。

(罗邦国 译)

第 120 节 大泡性皮肤病

(参见第 252 节妊娠疱疹)

天 疱 疮

天疱疮是一种少见的可威胁生命的自身免疫性皮肤病,它的特点是在正常皮

肤和粘膜上产生表皮内水泡和大片糜烂面。

天疱疮好发于中老年人，儿童罕见。巴西落叶型天疱疮在南美地区，尤其是巴西发病率很高。活动性天疱疮患者的血清和皮肤组织中含有抗表皮棘细胞间物质的 IgG 抗体。这些抗体在体内、体外均可引起天疱疮的病理改变。

症状和体征

天疱疮的原发损害为大、小不等松弛性水泡，泡易破而在皮肤和粘膜上留下痛疼的糜烂面。通常口腔粘膜损害出现在皮肤受累之前，口腔内水泡破裂形成慢性、痛疼性糜烂面。皮肤损害为在外观正常皮肤上出现水泡，水泡破裂留下糜烂面及结痂。任何复层鳞状上皮均可受累，但皮肤和粘膜受损伤的程度可以不同。（例如咽部和食道上段也可受累）天疱疮患者通常没有瘙痒症状。

当损害较表浅时（如落叶型天疱疮），可以没有明显的水泡，而且口腔粘膜可以不受累。皮损可以局限于面部，大片痂皮形成的鳞屑易误诊为脂溢性皮炎和亚急性皮肤型红斑狼疮。落叶型天疱疮的皮损可类似于剥脱性皮炎、银屑病、药疹或其他皮炎。

诊断

任何大疱性皮肤病或慢性粘膜溃疡性疾病均应考虑是否为天疱疮。天疱疮必须与其他慢性口腔溃疡和其他大疱性皮肤病鉴别（如大疱性类天疱疮、良性粘膜类天疱疮或瘢痕性类天疱疮、药疹、中毒性表皮坏死松解症、多形红斑、疱疹样皮炎、大疱性接触性皮炎）。

寻常型天疱疮，表皮易剥脱（Nikolsky 征阳性），组织病理表现为基底层上方表皮细胞分离松解。落叶型天疱疮，表皮细胞分离松解不发生于基底层上方，而是位于棘细胞层上部或颗粒层。

Tzanck 试验（参见第 109 节特殊诊断方法）可用于天疱疮的诊断，即在天疱疮皮损糜烂面上刮片行赖特或吉姆萨染色。天疱疮的棘突松解细胞表现为游离的，形态类似基底细胞，核大位于细胞中央，胞浆浓染。

皮损周围的正常皮肤或粘膜行直接免疫荧光检查，显示 IgG 沉积于表皮棘细胞间，这是最可靠的诊断依据。间接免疫荧光检查是检测天疱疮患者血清中天疱疮抗体，天疱疮损害仅局限于口腔时，也可检出血清中天疱疮抗体。天疱疮抗体滴度与疾病活动程度相关。

治疗

天疱疮是一种严重的皮肤病，不同患者对治疗的反应不一，由于病程漫长，最终不可避免地要出现药物引起的副反应。治疗天疱疮最好找一个有丰富经验的皮肤科医生。

天疱疮的治疗目标是使患者不再出现新的皮损。根据疾病的广泛和严重程度，制定特定的治疗方案。系统应用糖皮质激素是天疱疮的主要治疗手段。某些皮损较局限的患者仅需口服小剂量强的松（例如 20~30mg/d）就能控制病情发

展。但大多数天疱疮患者需要较大剂量的激素治疗。皮损较局限的天疱疮患者可以作为门诊病人进行治疗。

皮疹广泛的天疱疮患者需要住院和大剂量糖皮质激素治疗，这些患者如得不到适当的治疗可危及生命。初始剂量为口服强的松 30~40mg，每日 2 次，若 5~7 天后，仍有新皮疹出现，激素剂量则需加倍。有时需要使用很大剂量的激素治疗。

新的损害不再出现后 7~10 天，激素可逐步减量，每天激素可早晨一次顿服，继之可隔日早晨一次顿服。激素的维持剂量应尽可能地小。许多病人需要维持治疗数月或数年。若试停药数周之后，没有皮疹出现则可停止治疗。甲氨蝶呤、环磷酰胺、硫唑嘌呤、金制剂或环孢菌素可单独使用或与激素联合使用，而减少长期激素治疗出现的副反应，但是免疫抑制剂也可出现严重的副作用。血浆置换和免疫抑制剂联合治疗可减低血清中自身抗体的滴度而达到治疗效果。

活动性皮肤感染需要全身使用抗生素治疗，有时需要分离痂皮，在患者皮肤和床单上使用滑石粉可防止创面渗出和粘连，也可使用水胶体敷料。磺胺嘧啶银冷霜可防止皮损继发感染。

大泡性类天疱疮

大泡性类天疱疮是一种好发于老年人的慢性、瘙痒性大泡性皮肤病。

由于大泡性类天疱疮患者血清和皮肤组织中存在抗基底膜带的抗体，因此认为大泡性类天疱疮是一种自身免疫性疾病。

症状、体征和诊断

典型的临床表现为在正常皮肤或红斑基础上出现张力性水泡，有时皮疹呈环形，暗红水肿性斑块基础上伴有或不伴有水泡。偶尔也可见到口腔粘膜损害，但其程度较轻，愈合快。瘙痒症状较常见，但通常不伴有其他症状。

大泡性类天疱疮必须与天疱疮、线性 IgA 大疱病、多形红斑、药疹、良性粘膜类天疱疮、疱疹样皮炎和获得性大泡性表皮松解症相鉴别。同其他许多大疱病一样，大泡性类天疱疮在病理上表现为表皮下水泡。间接免疫荧光检查可发现血清中存在抗基底膜带的 IgG 抗体，据此可确定大泡性类天疱疮的诊断。直接免疫荧光检查显示皮损周围皮肤有 IgG 和/或补体沉积于基底膜带。

治疗

每日早晨口服强的松 40~60mg 常能见效。治疗数周后，可逐步减少到维持量。在老年患者偶尔出现新皮损，不应增加强的松剂量，因为这样弊大于利。大泡性类天疱疮对四环素和烟酰胺联合治疗有时亦能见效。其他治疗方法包括外用和皮损内注射糖皮质激素，口服氨苯砜、磺胺嘧啶、红霉素和四环素，抗生素的使用主要是利用其抗炎作用而非抗菌作用。大多数患者不需要硫唑嘌呤、环磷酰

胺、环孢菌素或血浆置换疗法。正如天疱疮的治疗，有时也推荐使用非激素类药物。这类药物中使用最广泛且最有效的是硫唑嘌呤和环磷酰胺，一般使用4~6周才开始见效。

疱疹样皮炎

是一种以簇集的水泡、丘疹和风团为特征的慢性皮肤病，伴有剧烈瘙痒。

该病的好发年龄为30~40岁，在黑人和亚洲人中少见。在损害周围皮肤和正常皮肤中可见IgA沉积。75%~90%的病人和他们的亲属存在无症状的谷胶过敏性肠病，甲状腺疾病的发病率也升高。即使在用氨苯砒治疗症状控制后，碘化物可加重病情。

症状、体征和诊断

通常发病缓慢。水泡、丘疹和荨麻疹样皮疹对称性地分布于身体伸侧，如肘、膝、骶部、臀部和枕部。1/3的患者可见到水泡和丘疹。瘙痒和烧灼感严重，由于搔抓引起皮肤湿疹化改变而掩盖了原发损害，误诊为湿疹。

典型的组织病理改变仅见于早期皮损和损害周围的皮肤。在真皮乳头顶部，中性粒细胞浸润形成微脓疡。正常皮肤和皮损周围皮肤的直接免疫荧光检查显示IgA沉积于真皮乳头顶部，这项检查对诊断非常重要。

治疗

某些患者通过严格而长期的（如6~12个月）无谷胶饮食，不用或少用药物治疗也可控制病情。氨苯砒50mg，每日2次或3次口服，或100mg每日1次，可在1~3天之内缓解瘙痒等症状。若症状无改善，氨苯砒剂量可在1周之内增加到100mg，每日4次。大多数患者可在50~150mg/d的剂量下控制病情。磺胺吡啶虽然没有氨苯砒效果好，但也可作为另一种治疗药物，起始口服剂量为2~4g/d，维持剂量为1~2g/d。秋水仙碱可作为另一种治疗方法。

接受氨苯砒和磺胺吡啶治疗的病人，在治疗前和治疗后的前4周，每周要检查血常规，以后8周，每2~3周检查1次，继之每12~16周检查1次，因为随时可能发生粒细胞缺乏症。溶血性贫血和高铁血红蛋白血症是最常见的副反应。这些副反应在遗传性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏的患者非常严重。中枢神经系统或肝脏毒性反应罕见。如果使用氨苯砒治疗引起溶血、明显心肺功能障碍或周围神经病变，应考虑改用磺胺吡啶。磺胺吡啶一般不会引起溶血。

线状免疫球蛋白A病

是一种少见的皮肤病，它以IgA线状沉积于基底膜带为特征，据此可与大疱性类天疱疮和疱疹样皮炎鉴别。

线状 IgA 病的水泡或大泡常呈环形排列，好发于身体曲侧。像疱疹样皮炎一样，皮损部位剧烈瘙痒和烧灼感为其主要症状，但它不伴有谷胶过敏性肠病。氨苯砜为首选治疗药物。其他治疗包括全身、局部和损害内注射糖皮质激素、环磷酰胺、硫唑嘌呤、秋水仙碱、四环素和烟酰胺及环孢菌素。

第 121 节 角化性皮肤病

鱼 鳞 病

干性皮肤。

鱼鳞病表现为带有鳞屑的轻重不等的皮肤干燥，可影响皮肤的外观。鱼鳞病是遗传性疾病，也可是某些遗传综合征和系统性疾病的症状之一。

干皮病是最轻的鱼鳞病。它不是先天性的，与其他系统性疾病也无关。常见于中、老年人的胫前皮肤，易在寒冷季节及洗澡过勤的情况下发生。常伴有轻到中等程度的瘙痒和各种洗涤剂或其他刺激物引起的皮炎。

遗传性鱼鳞病以皮肤表面过度的鳞屑堆积为特征。可根据其临床表现和遗传特征来分型（表 121-1）。皮肤科医生应提供患者遗传咨询并指导其治疗。鱼鳞病是 Refsum 综合征（罕见的遗传性多发性神经炎性的共济失调和耳聋）和 Sjögren-Larsson 综合征（遗传性智力发育不全和痉挛性麻痹）的症状之一，这两个综合征均为常染色体隐性遗传。

表 121-1 某些遗传性鱼鳞病的临床和遗传特征

疾病	遗传方式和发病率	起病时间	鳞屑类型	皮损分布	相关临床表现
寻常型鱼鳞病	常染色体显性遗传 1:300	儿童期	细小	背部及四肢伸侧，屈面很少；掌跖角化	异位性皮炎；毛周角化
X 连锁鱼鳞病（性连锁鱼鳞病）	X 连锁 1:6000（男性）	出生或婴儿	大片，棕褐色（也可细小）	主要在颈部和躯干部；掌跖正常	角膜混浊
板层状鱼鳞病（先天性非大疱性鱼鳞病样红皮病；胶样儿）	常染色体隐性遗传 1:300 000	出生	大片，粗糙	泛发性；掌跖皮肤增厚	睑外翻
表皮松解性角化过度（先天性大疱性鱼鳞病样红皮病）	常染色体显性遗传 1:300 000	出生	厚，疣状	泛发性；四肢屈侧尤甚	水泡

获得性鱼鳞病可能是某些系统性疾病的早期表现（例如麻风、甲状腺功能减退、淋巴瘤、艾滋病）。干燥而细小的鳞屑分布于躯干和下肢，或较厚的鳞屑泛

发全身。鱼鳞病病变部位皮肤活检无诊断价值；但也有例外，最显著的例子是结节病，下肢出现较厚的鳞屑，病理活检显示有典型的肉芽肿。

治疗

减少洗澡次数对所有类型的鱼鳞病均有帮助。肥皂应该只用于皮肤擦烂部位。不应使用六氯酚类产品，因为皮肤对此吸收和毒性作用较大。每日使用2次含尿素或 α -羟基酸的润肤制剂，如凡士林、矿物油或洗剂，在沐浴后皮肤仍旧湿润时使用（沐浴10分钟，皮肤角质层达到水化）。用毛巾擦干皮肤时，可以去除多余的油脂。用丙二醇润滑皮肤可以轻度改善因系统疾病导致的鱼鳞病症状。然而，治疗原发病可以最有效地改善其症状。

每天晚上在皮肤水化之后，用50%丙二醇水溶液封包（用薄的塑料膜或口袋），去除寻常型鱼鳞病、X连锁鱼鳞病和板层样鱼鳞病的鳞屑非常有效。儿童每天使用2次，不需要每晚封包。鳞屑减少后，擦药次数可减少。其他有效的药物包括5%水杨酸凝胶、水化凡士林、冷霜和含 α -羟基酸的各种制剂，如乳酸、羟基乙酸和丙酮酸。

角化过度性表皮松解症（大泡性先天性鱼鳞病样红皮病）的患者需要长期服用邻氯青霉素，250mg 每日3次或4次，或红霉素250mg，每日3次或4次，直到擦烂面厚痂形成可以防止表面感染为止，感染可形成痛疼性，具有恶臭的脓疱。经常使用含洗必泰的肥皂也可减少细菌感染。

对大多数鱼鳞病患者，口服维甲酸是最有效的治疗方法。依曲替酯可以有效地治疗X-连锁鱼鳞病和角化过度性表皮松解症（参见第117节银屑病）。板层样鱼鳞病，可以用0.1%维甲酸霜或口服异维A酸治疗。应该用最低的有效剂量进行治疗。长期（ ≥ 1 年）口服异维A酸，可以导致某些患者发生外生骨疣或其他长期副反应。（注意：因为维甲酸有致畸作用，因此妊娠妇女禁忌口服维甲酸。由于依曲替酯的致畸作用和半衰期长，准备怀孕的妇女应避免使用该药。）

毛周角化病

是一种常见的角化异常性疾病，毛囊口有角质栓。

多发性针尖大小的毛囊角化性丘疹主要分布于上臂、股外侧及臀部，有时可见面部损害，尤其在儿童多见。损害通常在冬季明显，夏季好转。病因不明，可能与常染色体显性遗传有关。此病主要影响美容，有时引起瘙痒，极少数病人引起毛囊脓疱。

通常不需要治疗，而且治疗效果也不佳。水化凡士林、冷霜、或3%水杨酸凡士林软膏能使损害变平。用于治疗鱼鳞病的6%水杨酸凝胶、乳酸洗剂或霜剂、尿素霜、0.1%维甲酸霜也有一定疗效。

胼胝和鸡眼

胼胝是反复受摩擦和压迫部位发生的表浅局限性的角化过度。鸡眼是足趾关节和足趾间因长期被挤压或摩擦而发生的疼痛性、圆锥形的角质增生。

胼胝和鸡眼是由于受压和摩擦而引起，好发于骨隆突部位。胼胝常见于手、足，也可发生于其他部位，特别是由于职业因素，身体某部位反复受外力挤压和摩擦，例如，小提琴手的下颌骨和锁骨部位。鸡眼如豌豆大小或稍大。硬鸡眼好发于骨突出部位，特别是足底和足趾，软鸡眼好发于两趾之间。鸡眼可有痛疼或压痛。

诊断

胼胝可以通过削除表面角质层来同跖疣或鸡眼鉴别。削除表面角质层后，胼胝皮纹仍清楚，而跖疣（参见第 115 节）则表现为边界清楚的浸渍松软组织，其中心可见黑点（出血点），这是由栓塞的毛细血管所致。鸡眼在削去角质层后，则显示出境界清楚的淡黄至棕黄色半透明的角质栓，其尖端可达真皮乳头层。

预防和治疗

尽管很难去除挤压，但可能的话，应尽量减轻患处所受的压迫。对于足的损害，穿柔软合脚的鞋子非常重要，用形状和大小合适的垫子，用保护性的绷带或足托能改变足部受力的情况，保护患处避免受压。一般不需外科手术治疗。

角化过度的组织可用角质剥脱剂去除（如 17% 水杨酸火棉胶或 40% 水杨酸糊剂），要小心避免把角质剥脱剂涂到正常皮肤上。患者沐浴后用指甲锉、砂纸、浮石等磨削患处，也非常有效。

对有长胼胝和鸡眼倾向的病人，要定期接受修脚师的治疗。对有外周末梢循环损害和糖尿病的患者，要更加小心（参见第 212 节外周动脉粥样硬化症）。

第 122 节 褥 疮

身体骨骼凸起部位因长期受压（例如床、轮椅、石膏、夹板固定）而导致皮肤及皮下组织缺血坏死和溃疡。

褥疮好发于感觉迟钝或缺失、体质衰弱、消瘦、瘫痪及长期卧床的病人。好发部位为骶部、坐骨结节、大转子、外踝和足跟，其他部位也可发生，主要取决于病人的体位。褥疮也可影响肌肉和骨骼。

病因学

内部因素包括痛觉和压觉的缺失（痛觉和压觉能促使病人变换体位，缓解受

压情况)在骨骼承重点和皮肤之间缺少脂肪和肌肉的衬垫作用。废用性肌萎缩、营养不良、贫血和感染也是重要因素。瘫痪病人,因为血管舒缩功能障碍,导致瘀血和循环不良。脊髓损伤的病人发生肢体强直,进一步加重了血液循环障碍。

外部因素中,最重要的是由于没有经常变换病人的体位,而导致局部长期受压,摩擦、刺激、不适宜的支撑、皱缩床单和衣服也可成为影响因素。受压迫的程度和时间直接影响溃疡的大小。在一个卧床不动的病人,严重受压能在3小时之内损害局部的血液循环功能,引起局部组织缺氧,如果不能解除压迫,可以进一步引起皮肤和皮下组织的坏死。潮湿(例如出汗或尿失禁)引起组织浸渍,更易发生褥疮。

根据受损组织层对褥疮形成进行分期(表122-1)。

表 122-1 褥疮形成分期

分期	特 征
1	不能恢复的局部皮肤发红
2	表皮和真皮缺失,表现为表浅的糜烂、水泡或浅溃疡
3	损害或坏死深达筋膜,表现为深溃疡,伴或不伴邻近组织损伤
4	组织损伤和坏死深达肌肉、骨骼组织或其他支持组织,可发生窦道、骨髓炎或化脓性关节炎

预防

最好的治疗是预防其发生,解除易患部位的压迫。

卧床不起的病人,至少每隔2小时翻身一次,直到证明可适当延长翻身间隔时间,保证其不出现红斑。充气减压垫、弹性橡胶垫、硅胶或水垫能帮助减轻敏感部位的压迫,但不能取代每隔2小时一次的翻身。当需要最大程度地减轻压迫时,必须使用其他措施,包括气垫床。在骨骼凸出处,尤其是用夹板和石膏固定的病人,要使用保护垫(羊皮或人造革)。对于用石膏固定的病人,在可能受压迫处,可在石膏上开窗。

长期坐轮椅的病人也可发生褥疮,即使使用减压垫,也必须10~15分钟变换一次体位。

在光线充足的条件下检查非常重要,至少每天应检查一次受压部位的情况,是否有红斑和损伤。教会病人和家属常规检查溃疡好发部位的视诊和触诊的方法。

为了防止皮肤浸渍和继发感染,必须进行细致的护理。躺在羊皮上能使病人的皮肤保持在较好的状态,减少发生褥疮的机会。保护垫、枕头、羊皮能用来保护皮肤免受压迫。

保持皮肤清洁和干燥能防止皮肤浸渍。被褥和衣服应经常更换,床单要柔软、清洁、平坦无皱褶,上面无杂物。在天气炎热时必须吸干汗水,且沐浴后擦干皮肤。对大小便失禁的病人尤其需要特别的关照,皮肤上扑滑石粉。

避免长时间静止不动，要鼓励病人活动。可能的话，通过被动和主动的活动来进行理疗。水疗也是一种有价值的方法。

平衡膳食，高蛋白饮食很重要。有证据显示，补充维生素 C 和锌能帮助皮肤愈合。

治疗

褥疮溃疡好像冰山一样，皮肤表面只见到一个小口，而在皮下有一个较大的坏疽区。目前还没有好的方法来确定组织破坏的程度。

早期的褥疮（1 期和 2 期）需要采取上述预防措施来防止组织坏死。受损部位应使之暴露、解除压迫，并保持干燥。通过轻轻按摩促进局部血液循环能加速创面愈合。

没有超过 3 期的溃疡，如给予解除压迫，且创面较小时，能很快愈合。新的亲水凝胶和水胶体敷料能加速愈合。

4 期褥疮溃疡需要清创或扩大手术治疗。当创口充满脓液和坏死组织碎片时，可使用聚糖酐小珠或新一代亲水聚合物来加速清创过程，而无需手术。传统的清创方法是用镊子和剪刀清除坏死组织。有些溃疡可用 1.5% 过氧化氢来清创。流水浴也可帮助清创。

对于进一步发展的累及皮下脂肪和肌肉组织的溃疡（5 期），需要外科手术清创和封闭。对于受损伤的骨组织（6 期）需要手术清除。对受累关节，需要施行关节离断术。清创后形成的肉芽组织为植皮提供了基础。全层游离皮瓣可用来覆盖创面，尤其是较大的骨凸起处（骶骨、坐骨、大转子），瘢痕组织难以承受压力，这时需行植皮手术。为了促进创面愈合，病人应安置在能改变受压部位的床上，如使用气垫床。

对于蜂窝织炎，需要使用耐青霉素酶的青霉素或头孢菌素。创面细菌培养对选用抗生素帮助不大，因为创面上往往有多种细菌生长。

目前有多种新的敷料和外用制剂可供选择使用。没有一种粉剂、凝胶或敷料，各种性能均好，因为某些材料是亲水性的且透气性不好，长期使用可增加如假单胞菌等感染的危险。其他制剂可引起痛疼，所有药物或敷料价格昂贵，通常没有一种切实有效的评价药物或敷料优缺点的临床对照试验。从老年护理人员那里可以得到很好的护理褥疮的装置设备。有时需要施行整形外科手术。

第 123 节 色素障碍性皮肤病

色素减退

先天性或获得性黑色素产生减少。

色素减退的三大主要类型是白癜风、白化病和炎症后色素减退。

白癜风发病率为1%~2%。尽管白癜风通常是获得性的，但其病因不明。有时具家族性（常染色体显性遗传伴有不完全外显率和不同类型的基因表达）。白癜风可以继发于物理性外伤，尤其是头部的病变。白癜风与艾迪生病、糖尿病、恶性贫血、甲状腺功能减退有关，与血清中抗甲状腺球蛋白抗体、抗肾上腺细胞、壁细胞抗体相关，因此认为它是一种以免疫和神经化学病变为基础的疾病。某些患者有抗黑色素抗体。

白癜风是由于黑色素细胞缺失引起的一种边界清楚、对称分布的脱色斑。皮肤脱色斑可仅为1~2个小的斑片，也可累及全身大部分皮肤。白癜风皮损处，毛发通常是白色的。Wood灯照射，可使皮损更明显。皮损处易发生日晒伤，所以应穿防护衣服，避光，经常反复使用防晒系数（SPF） ≥ 15 的防晒化妆品。

治疗的目的是主要是为了美容。有时外用皮质类固醇激素有效。口服和外用补骨脂素，加上紫外线A（PUVA）照射可作为一种治疗手段，但疗程很长，疗效也不稳定。呋喃并色酮和PUVA联合治疗，需要治疗100~200次；才能达到满意疗效。在印度和远东，一种从人胎盘提取的物质 Melagenena，对白癜风治疗取得了一定的疗效。当治疗效果不佳时，使用遮盖类化妆品可取得更加满意的效果。用各类化妆品霜剂或染色液来掩饰小的损害，不会被衣物擦掉，能保持数日。

白化病是一种罕见的常染色体隐性遗传病。此病患者有黑色素细胞，但不能形成黑色素。白化病有几种不同类型。酪氨酸酶缺乏的白化病患者，毛发是白色的，皮肤苍白，眼睛呈粉红色，常伴有眼球震颤和屈光不正。白化病患者极易发生日晒伤，且常发展为皮肤癌（参见第126节）。他们应避光，使用太阳镜，白天外出时，使用SPF ≥ 15 的防晒霜。

炎症后色素减退常继发于某些炎症性皮肤病（尤其是大疱性皮肤病）、烧伤、皮肤感染，色素减退也可出现于瘢痕和萎缩的皮肤。尽管皮损处色素减少，但不像白癜风那样呈乳白色，且其色素可以恢复。使用遮盖类化妆品是最为满意的治疗方法。

色素沉着

黑色素异常增多。

体内激素的变化可引起黑色素在皮肤中沉积，而导致皮肤色素沉着（例如艾迪生病、妊娠或口服避孕药）。皮肤色素沉着也可由于铁和银在皮肤组织中沉积所致，例如在血色素沉着症和银质沉着病。长期（数年）使用氢醌偶尔可引起褐黄病。日光照射也可促进皮肤色素沉着。

黄褐斑是一种发生在面部，边界清楚的黄褐色的色素沉着斑（通常对称分布于前额、颞部和颧部）。黄褐斑主要发生在妊娠和口服避孕药的妇女。也可为原发性的，发生在非妊娠妇女和肤色较深的男子。和妊娠相关的色素沉着，在分娩

后,色素可以部分缓慢消退,与使用雌激素相关的皮肤色素沉着,在停止使用后也可部分缓慢消退。

使用2%~4%氢醌酒精制剂或霜剂治疗,每天2次,同时严格避光(使用SPF≥15的防晒霜,避免过度日晒)可以减轻色素沉着。在面部使用氢醌制剂前,应在耳后或前臂小块皮肤上试用1周,因为氢醌可以引起皮炎。外用0.1%的维甲酸霜能增强氢醌的疗效。表皮黑变病和真皮色素沉着都相应地减轻,但后者不如前者明显。

药物引起的皮肤色素沉着并不少见。炎症后色素沉着可由各种药物引起,也可能与药物无关,由炎症性皮肤病所致。扁平苔藓和扁平苔藓样药疹常常导致色素沉着。固定型药疹可留下特征性环形色素沉着斑。其他可引起色素沉着的药物包括乙胺碘呋酮、四环素、美满霉素、争光霉素、环磷酰胺、抗疟药氯喹和喹宁。氯丙嗪和其他吩噻嗪类药物可引起暴露部位皮肤灰蓝色色素改变。当使用含有银、金、汞和铋的药物时,由于重金属在皮肤组织中沉积,导致皮肤颜色改变。除了金和铋之外,其他金属化合物已不再使用。

第124节 汗腺疾病

粟粒疹

是一种汗腺导管阻塞和汗液滞留引起的急性炎症性瘙痒性皮肤病。

粟粒疹通常发生于温暖潮湿的气候条件下,当病人衣服穿得过多时,在较凉爽的气候下也可发生。表皮角质层肿胀,堵塞了汗腺导管。汗液不能分泌到皮肤表面,而潴留在皮肤组织内,引起刺痛和剧烈的瘙痒。损害的形态取决于汗管堵塞的深度。晶形粟粒疹,汗管堵塞在表皮最上层,典型的损害为细小、透明、张力性小水泡,无炎症反应。红色粟粒疹,汗管堵塞在表皮深层,有炎症反应,皮损呈红色。深部粟粒疹,汗管堵塞在真皮乳头处,这是最深和最严重的粟粒疹。深部粟粒疹临床上表现为大的、深在的、伴有痛疼的丘疹,皮疹好发于皮肤皱褶处。

治疗

对症治疗,保持患处皮肤凉爽、干燥。预防措施主要是避免出汗。有空调的环境比较适宜。常使用激素类洗剂治疗,有时里面加入0.25%薄荷醇。但是外用药物治疗没有改善环境和少穿衣服有效。

多汗症

由于汗腺功能的过度活跃引起的出汗过多。

多汗是许多皮肤疾病的影响因素。例如真菌和细菌感染，接触性皮炎。泛发性多汗症常伴有发热。内分泌功能障碍，例如甲状腺功能亢进或中枢神经系统功能障碍也能引起泛发性出汗。局部多汗症常发生在正常健康人。一般局限于手心、足底、腋下、乳房下和腹股沟。手心、足底出汗增多，也可能是精神因素所致。

多汗症病人，受累的皮肤常为粉红色或蓝白色。病情严重时，可发生浸渍、皲裂和鳞屑，尤以足部皮肤明显。

臭汗症是由于细菌和真菌分解皮肤表面汗液和细胞碎片而引起的一种难闻的恶臭。

治疗

对于泛发性多汗症，必须治疗原发疾病。多汗症是顽固难治的疾病。全身使用抗胆碱能药物只能有暂时的疗效，口干、视力模糊、排尿困难等副作用也是需要解决的问题。

对于局限性多汗症，用20%~25%氯化铝酒精溶液，临睡前涂于干燥的腋下、手心和足底，用薄型的聚乙烯膜紧密覆盖过夜，第二天早上，把薄膜揭去，用水洗净。用药2次，疗效可维持1周。如果氯化铝在封包使用时，有刺激作用，可不封包使用。此溶液不能用于有炎症、破损、潮湿或刚剃过毛的皮肤。对有些病人，电离子透入疗法可能有效。5%乌洛托品溶液也可能有效。含戊二醛或甲醛的溶液外用也有一定疗效，但具刺激作用。如果用无水氯化铝治疗失败，严重的腋下多汗症可通过手术切除腋下汗腺组织达到治疗目的。

臭汗症通过认真清洗来防治。每日沐浴时用含洗必泰的液体肥皂，将羟基氯化铝涂于患处。外用抗菌素霜剂或洗剂（如氯洁霉素、红霉素）可作为有效的辅助治疗手段。剃去腋毛也是需要的。

（周曙霞 罗邦国 译）

第125节 良性肿瘤

（参见第115节疣、第116节角质囊肿和第164节生殖器疣）

痣

（色素性、黑素细胞性及痣细胞性）

痣是由成簇的黑素细胞或痣细胞形成的局限性的色素性斑疹、丘疹或结节。

几乎所有人在儿童或青少年期都会出现一些痣。痣有大的，小的；肉色的，黄褐色的或黑色的；扁平的或隆起的；光滑的，有毛的或疣状的；平底的或有蒂的（分类见表125-1）。在青春期或怀孕期间，将会出现更多的痣，原有的痣亦会

表 125-1 痣的分类

类型	临床特征	组织学特征	评注
斑痣	扁平、均匀色素沉着的，褐色或黑色，边界清晰，直径 2~4mm	表皮真皮结合处黑素细胞数量增多	斑痣比雀斑色泽深、数目少且分布较疏散，且不会因日光而加深色泽或数目增多
交界痣	淡褐色至近黑色，通常呈扁平但也可稍隆起，直径在 1~10mm	表皮真皮交界处黑素细胞堆积而成	通常位于手掌、足跖及生殖器，黑素细胞痣几乎均以交界痣开始
复合痣	通常为黑色，可轻微或明显隆起，直径为 3~6mm	表皮真皮交界处或真皮内有黑素细胞巢形成	
皮内痣	呈隆起伏，肉色或黑色，可以光滑、有毛或疣状，直径 3~6mm	所有的黑素细胞和痣细胞都局限于真皮层内	
晕痣	通常为一圈色素减退的皮肤所环绕的复合痣或皮内痣，直径 3~5mm	与复合痣或皮内痣相同，但有炎症表现及在晕圈皮肤有黑素细胞的消失	通常会自行消失，但在少数病例会成为黑素瘤

增大，颜色加深。

虽然痣很少会恶变，但约 40%~50% 的恶性黑色素瘤（参见第 126 节）来源于痣中的黑色素细胞。

治疗

由于痣非常常见，而黑素瘤却并不常见，为预防而切除没有必要。然而，当痣突然增大（特别是边界不规则时）；变深或有炎症；有点状色变；出血、溃疡或瘙痒及疼痛时，则需切除送组织病理学检查。如果痣太大而无法手术彻底切除时，活检的深度必须足以保证能作出正确的显微镜诊断。施行广泛切除术以前必须进行深部活检，因为临床上很多病损被误诊为黑素瘤。手术及活检不会增加恶性损害转移的可能性，所以组织病理学检查可以避免对良性病损施行广泛的外科手术。

痣的切除也可出于美容方面的考虑而不必担心将来恶性变，但所有切除的痣都应作组织学检查。有毛痣应彻底切除而不应刮除，以防止毛发再生长。

发育不良性痣

系不规则或边界不清的色素性损害，常较大；通常颜色不定，为褐色或深茶色，呈斑疹或丘疹样。

发育不良性痣较常见。一个单纯的发育不良性痣很少有发展为黑素瘤的危险，也不会被认为是黑素瘤的前期表现。发育不良性痣的发生倾向与遗传（常染色体显性遗传）有关，少数病人为零星发病，与家族史无关。发育不良性痣——黑素瘤综合征是指在两个或以上的一级亲属中患有多发性发育不良性痣。

这些患者患黑素瘤的危险性大大增加（是普通人的25倍）。

症状、体征和诊断

虽然临床症状和体征可以帮助诊断（表125-2），然而发育不良性痣的组织学和诊断学的标准仍在探讨中。尽管发育不良性痣的临床诊断可能较为简单，但具有较多不典型痣的病人可使临床确诊变得比较复杂。

表 125-2 痣与发育不良性痣临床表现的鉴别

标准	痣	发育不良性痣
直径	1~10mm	5~12mm
颜色	肉色、黄褐色或黑色	以粉红色为底的茶色或深褐色
部位	任何部位	大多数位于日照部位但也可发生于隐蔽部位（如臀部、乳房、头皮）
皮损数量	约10个	可能>100
发病年龄	儿童或青少年	35岁后仍在出现

需要详细询问家族史，特别应注意痣、黑素瘤（考虑源于发育不良性痣等）或其他皮肤癌。如果病史怀疑黑素瘤，其一级亲属必须进行相应的检查。来自于有黑素瘤倾向家族的患者（有2个以上一级亲属有皮肤黑素瘤），其发育不良性痣有发展成为黑素瘤的高危可能。目前尚不清楚有发育不良性痣但无黑素瘤家族史的病人患黑素瘤的危险性是否会增加。

对于怀疑有一个或多个发育不良性痣的病人应检查包括头皮在内的全身皮肤。对所有非典型性皮损应进行活检。患有多发性发育不良性痣或有黑素瘤个人史或家族史的患者需定期检查。发育不良性痣通常比普通痣大（直径>6mm）。起初为圆形（与许多黑素瘤不同）但可有细微的切迹状边缘和轻度不对称。黑素瘤的颜色更为不规则，并不只是茶色或褐色，也可以是黑色、红色或中央较清的蓝色。发育不良性痣与普通痣相比在组织学上表现较不规则，具有病理性的构成和黑素细胞的不定形表现。

治疗

皮损怀疑是早期黑素瘤（见上文痣和第126节恶性黑素瘤）应切除。发育不良痣的患者应避免过度的日光照射并使用 ≥ 15 的SPF遮光剂。应教育患者进行自我检查，及早发现痣的早期变化和认识黑素瘤的临床特点。应保留患者身体多数部位的高质量的彩照，以用于定期的全面随访检查并检测单个损害的变化。

皮 赘

（软垂疣）

常为多发性柔软、细小、肉色或深色的有蒂皮损，好发于颈部、腋窝及腹股沟。

皮赘常无症状，但有时也会出现刺激症状。皮赘如果有刺激症状或不美观，

可以用液氮冷冻疗法、电干燥法或刮匙、剪刀等外科方法将皮赘切除。

脂 肪 瘤

表面覆盖正常皮肤的柔软、可活动的皮下结节。

患者可以同时具有一个或多个脂肪瘤。常更好发于女性，主要位于躯干、颈项和前臂。除了偶尔有疼痛感外，很少有明显的临床症状。常依据临床症状作出诊断。如果皮损增长迅速，尽管脂肪瘤很少发生恶变，也必须进行活检。脂肪瘤常无需治疗。如果脂肪瘤引起患者反感，可用外科手术或吸脂术将其去除。

血 管 瘤

血管瘤是皮肤或皮下组织的局部血管损害，很少累及中枢神经系统，主要为血管或淋巴管的增生所形成。

血管瘤包括血管痣、血管瘤、淋巴血管瘤。

鲜红斑痣

(葡萄酒斑)

出生时即有的平坦的粉红色、红色或淡紫色损害。

鲜红斑痣代表了血管的扩张，好发部位为颈项及头皮。三叉神经部位的鲜红斑痣可以是 Sturge-Weber 综合征的一种表现。虽然在鼻尖和眼睑部位的小的红色斑点样损害可在几个月内消退，但鲜红斑痣常常不会消退。

多数病人用脉冲染料激光治疗效果较好；也可配制与患者皮肤颜色相近的遮瑕膏来修饰患者的皮损处。

毛细血管瘤

(草莓记)

由增生的内皮细胞组成的鲜红色隆起的损害。

毛细血管瘤较常见，于出生后不久发生，且于头几个月有缓慢扩大的倾向。约 50%~95% 的毛细血管瘤可在 5~9 年内自行消退。通常完全消失，但有时会留有褐色色素沉着、结痂及皮肤皱缩。在毛细血管瘤的治疗上还存在着争论，许多医生认为应在毛细血管瘤刚发生时就及时治疗，以防将来的逐渐增大；也有人认为仅在损害影响美观或靠近或位于可能会影响功能的身体开口处（如尿道口、肛门等）才需治疗。当必须治疗时，应口服强的松 1~3mg/kg，每日 2~3 次，至少持续 2 周。如果开始出现消退，则必须缓慢减少强的松的剂量；如果未出现

消退，则停药。

治疗会引起并发症，如外伤后溃疡、中枢神经系统、脸部及四肢持续存在的血管瘤会造成局部组织增生、肥大（参见第182节血管疾病中的动静脉畸形）。由于外科手术及其他破坏性方法比自行缓解会造成更多的瘢痕，因此除非影响重要生命器官或威胁生命，一般不采取手术治疗。

海绵状血管瘤

由大血管腔组成的隆起的红色或淡紫色损害。

常为成熟的血管及淋巴管，病损内也可含有无数的动静脉交通和血管畸形。海绵状血管瘤很少会自行消退。当有溃疡、外伤及出血后可出现部分消退。治疗首先应考虑皮损的类型。儿童期因为治疗海绵状血管瘤而口服强的松，有时会诱发其自行缓解。特别是当由于病损引起肢体过度生长时，可考虑外科手术切除。小的表面结节可单独切除或用电凝法破坏。

蜘蛛痣

为鲜红色由中央动脉组成的有轻微搏动的血管性损害，具有像蜘蛛腿样的细长突。

蜘蛛痣不是先天性疾病。单个或数量较少的皮损与内科疾病无关，可以发生在儿童和成人。大多数肝硬化患者会出现明显的蜘蛛痣。许多妇女在怀孕期或服用避孕药时也会出现蜘蛛痣。蜘蛛痣无症状，且在分娩后6~9个月后或停药避孕药后会自行消退。压迫中央血管部位可使皮损暂时消失。

常无需治疗。如不消退或出于美容的考虑，可用激光疗法破坏中央小动脉，这种方法所致的瘢痕小，从美容角度上优于细针电凝法。

淋巴血管瘤

由扩大的囊性淋巴管组成的隆起性皮损，通常为棕黄色；但若有小血管混合，则可呈红色或紫色。

穿刺皮损时有时会有无色液体流出。虽然可通过深部切除来治疗，但通常无需治疗。当然手术需要切除较多的皮肤和皮下组织，因为淋巴血管瘤向深部生长。手术后常有复发。

化脓性肉芽肿

（血管扩张性肉芽肿）

伴有基质水肿的由毛细血管增生构成的猩红色、褐色或蓝黑色血管性结节。

化脓性肉芽肿的病名是错误的：这种由肉芽组织构成的损害，既无病原菌亦非真性肉芽肿。它常在近期受损部位进展迅速，故可能代表了血管或纤维组织对损害的应答。该病的患者在性别和年龄上无明显差别。所累及的表皮较薄，且皮损易破碎、出血，受压也不会发白。化脓性肉芽肿基底可有蒂或为表皮圈环绕。偶尔化脓性肉芽肿的表现与黑素瘤或其他恶性肿瘤相像，必须进行鉴别诊断。在怀孕期，化脓性肉芽肿会加重和变大，例如孕期牙龈肿瘤（毛细血管扩张性龈瘤）。治疗包括手术、刮除和电干燥法切除，但病变可能复发。

脂溢性角化症

（脂溢性疣）

色素沉着性表皮损害，常呈疣状，亦可表现为平滑的丘疹。

原因不明。好发于中年或老年人，且大多数出现在躯干部和颜部；在黑人，尤其妇女，较易出现在颧部（黑人丘疹性皮肤病）。脂溢性角化症皮损大小不一，且生长缓慢，呈圆形或卵圆形，颜色为肉色、褐色或黑色，常呈“粘附”状，可能有疣状、天鹅绒、蜡样、鳞屑样结痂粗糙的表面。它们并不是癌前病变，若无不适感、不痒或不影响美容，则无需治疗。可采用无瘢痕性液氮或 CO₂ 冷冻疗法，也可采用 1% 利多卡因局部注射后刮除。

皮肤纤维瘤

（纤维组织细胞瘤）

一种通常好发于小腿的、硬的、红色或褐色的、由纤维组织形成的小丘疹或结节。

皮肤纤维瘤较常见。原因不明。通常单发，无临床症状；也可多发，有瘙痒。无须治疗（亦可局麻下切除）。

角化棘皮瘤

一种圆形、坚硬的肉色结节，具有清晰的斜坡边界，其特征是中央凹坑内充满角化物质。

发病迅速，可于 1~2 个月内皮损增大至 5cm。通常好发于日光照射部位如脸部、前臂和手背部。可于几个月内自行消退。这些皮损有时与鳞状细胞癌在临床上及组织学上难以鉴别。如果诊断困难，则应通过病损中心全长全深度或完全切除进行活检。由于损害自然消退后留有瘢痕，故可于皮损内注射氟尿嘧啶、皮质类固醇，可产生较好的美容效果。手术切除可明确组织学诊断。

瘢痕疙瘩

是一种通常发生于损伤部位的光滑的纤维源性的隆起物，偶尔自然发生。

瘢痕疙瘩较多见于黑人。好发于上背部、胸部和三角肌部位，这些部位也可能是严重痤疮的瘢痕形成部位。瘢痕疙瘩有光泽、坚硬、光滑，常为球形，有时呈淡粉红色。每月可在皮损基底部位用 Luer-Lok 注射器或喷射式注射器注射皮质类固醇〔如去炎松 40mg/ml，（每个皮损内注射 10mg）〕，可使瘢痕疙瘩变平，但常无效。外科手术或激光切除后可在病损内继续注射皮质类固醇以防复发。硅胶膜敷贴是另一种治疗方法。

第126节 恶性肿瘤

皮肤癌是最常见的癌症，常可治愈。通常好发于皮肤日照暴露部位（参见第 119 节）。户外工人、运动员、日光浴者的发病率最高。本病与皮内黑色素细胞数目有关，肤色较浅者最易累及。这种肿瘤也可在照射 X 线、镭射线和口服砷剂数年后发生。皮肤癌包括基底细胞癌、鳞状细胞癌、恶性黑素瘤、乳头 Paget 病或乳房外 Paget 病（通常在肛门附近）、卡波西肉瘤、附件肿瘤和皮肤 T 细胞淋巴瘤（参见第 139 节蕁样肉芽肿）。

基底细胞癌

（侵蚀性溃疡）

一种来源于或类似于表皮基底细胞的浅表性、侵蚀性溃疡。

基底细胞癌是最常见的皮肤癌肿类型，在美国每年有超过 400 000 例的新增病例。好发于淡肤色人种及常受日光照射的人群，黑人极少发病。

基底细胞癌的临床表现和生物学特性呈高度变化。它们可以表现为小的有光泽的、坚硬的半透明结节，也可有溃疡或结痂性的斑块或结节，可呈平整的瘢痕样斑块，或呈与银屑病及局限性皮炎难以鉴别的病损，如红色的、边界清晰的小丘疹或斑块。大多数癌始发于一个小的光亮丘疹，逐渐增大；数月或数年后表现为一种光亮的、珍珠状边缘、表面有毛细血管扩张、中央凹陷或溃疡的病损。皮损处常有反复的结痂及出血，且损害持续缓慢扩大。基底细胞癌常表现为反复的结痂和愈合，这样常使患者和医生都忽略了皮损的危害性。基底细胞癌很少发生转移，但可侵犯健康组织。少数情况下，由于基底细胞癌侵犯或压迫重要的生命器官或腔口如眼、耳、口、骨及硬脑膜，也会导致死亡。

必须进行活检和组织学检查，然后由专家进行诊断和治疗。根据临床表现、大小、位置及组织学检查决定治疗方案：刮除、电凝、手术切除、冷冻外科或行X线治疗。复发的（约5%）、较大的病损，边界不清的硬斑样损害应行Mohs手术（在显微镜下切除组织）。局部应用氟尿嘧啶会使皮损表皮愈合，而皮下则会有广泛转移，故不可作为基底细胞癌的局部治疗。

鳞状细胞癌

起源于表皮棘细胞，且通常好发于日晒部位的皮肤癌症。

鳞状细胞癌的发病率仅次于基底细胞癌，在皮肤癌肿中占第二位。可以发生于任何正常的组织，也可发生于已存在的光化性角化、粘膜白斑或灼伤瘢痕处。美国每年有约80 000~100 000个新增病例。

鳞状细胞癌的临床表现呈多样化。肿瘤初始为红丘疹或斑块，表面有鳞屑或结痂，可变为结节或疣状损害。有些皮损则主要位于周围皮肤水平之下，最后出现溃疡或侵蚀周围组织。日晒部位的鳞状细胞癌转移的百分比较低。然而约1/3的舌或粘膜损害在诊断前已有转移。鉴别诊断包括许多良性和恶性病损，包括基底细胞癌、角化棘皮病、光化性角化、寻常疣、脂溢性角化症。必须进行活检。

总之，早期完全切除较小损害预后较好。治疗与基底细胞癌一样（见上文），但应密切随访，因为鳞状细胞癌有较高的转移危险性。在唇部或其他粘膜皮肤结合处的鳞状细胞癌应手术切除，但较难愈合。和基底细胞癌一样，可用Mohs手术治疗复发病例。

Bowen 病

（表皮内鳞状细胞癌）

为表浅鳞状细胞的原位癌。

Bowen病与基底细胞癌和鳞状细胞癌相比并不常见。损害常孤立或多发，常与银屑病、皮炎或皮肤癣菌感染的局部损害很相似。为红褐色、有鳞屑或结痂的较硬皮损。治疗同基底细胞癌。

Bowen样丘疹病与阴茎或女性外阴的脂溢性角化症相像，但后者是由人乳头瘤病毒引起，这与Bowen病明显不同。局部保守治疗，包括冷冻外科治疗、电干燥法、激光外科和局部使用氟尿嘧啶，对Bowen样丘疹病有效。

恶性黑素瘤

（黑素瘤）

源于皮肤、粘膜、眼和中枢神经系统色素沉着区域的黑素细胞的恶性肿瘤。

每年美国有 25 000 个恶性黑素瘤新增病例，死亡约 6 000 人。发病率在急速上升。日光照射是危险因素，同样危险因素还包括家族史、发生恶性斑痣、较大的先天性黑素细胞痣和发育不良性痣综合征。黑人少见。

多数恶性黑素瘤均起源于正常皮肤的黑素细胞，约 40%～50% 发生于色素痣（参见第 125 节痣和发育不良性痣）。恶性黑素瘤在儿童中很少见，但可源于出生即有的非常巨大的色素痣。晕痣通常会自行消失但在极少数病例会成为黑素瘤。虽然怀孕期易罹患黑素瘤，但妊娠并不增加色素痣恶变为黑素瘤的可能性。在怀孕期间，痣的形状和大小常有变化。以下危险信号提示色素痣恶变：大小改变、颜色改变、变红、变白、变蓝，特别是色素沉着区向周围正常皮肤扩散；表面特征改变、质地形状的改变；尤其是痣周围皮肤出现炎症反应，可能有出血、溃疡、瘙痒或疼痛等表现。

恶性黑素瘤在大小、形状和颜色（通常色素沉着）及局部侵袭和远处转移的倾向方面均有不同。该肿瘤扩散迅速，可在诊断数月后死亡。早期，非常表浅的病损 5 年治愈率可为 100%。所以治愈率取决于早期诊断、早期治疗。以下为黑素瘤的四种主要类型：

恶性雀斑痣黑素瘤 来源于恶性雀斑痣（Hutchinson 雀斑或恶性原位黑素瘤）；发生于老年人面部或其他太阳暴晒部位，无症状，大小为 2～6cm，扁平，茶色至褐色，表面常伴有散在的黑色斑点或黑褐色形状不规则的斑疹。恶性斑痣的正常和恶性黑素细胞都局限于表皮。当恶性黑素细胞侵犯真皮，此时病损称为恶性斑痣黑素瘤，并可以发生转移。

表浅扩散性黑素瘤 约占所有黑素瘤的 2/3。通常无症状，起病时皮损比恶性斑痣小，常好发于妇女的腿部和男性的躯干部。通常为一隆起的斑块，边缘稍硬，常显示红、白、蓝色斑点或小的蓝黑隆突或结节。小的凹陷需引起注意，同时也要注意病损的增大和颜色变化。组织学损害的特点为非典型的黑素细胞侵犯真皮和表皮。

结节性黑素瘤 在所有黑素瘤中占 10%～15%。可见于任何部位。颜色可从珍珠色、灰色至黑色，为隆起的丘疹或斑块。结节性黑素瘤几乎不含色素，但如果含有色素，看上去更像血管源性肿瘤。除非皮损出现溃疡，结节性黑素瘤通常无症状。患者常由于皮损的迅速扩大或有小的放射状损害而求诊。

肢端雀斑痣黑素瘤 少见，但是黑人较常见的型别。好发于手掌、足跖及甲床下皮肤。其组织学特征很像恶性雀斑痣黑素瘤。

恶性黑素瘤还可发生于口腔及生殖器粘膜及其交界部。粘膜黑素瘤（特别是肛门直肠部的黑素瘤），在有色人种中更常见，预后不佳。

诊断

有两种分类系统可用于 I 期黑素瘤的评估：（1）根据 Breslow 的描述，从表皮颗粒层至肿瘤侵犯的最深处作为测量黑素瘤的深度。（2）根据 Clark 的分类，

肿瘤侵犯的解剖学的深度。在 Clark 的分类中, I 级表示黑素瘤仅局限于表皮; II 级黑素瘤已侵犯真皮的乳头层; III 级黑素瘤已经广泛累及乳头层; IV 级黑素瘤侵犯真皮网状层; V 级表示黑素瘤侵犯了皮下脂肪。Breslow 厚度及黑素瘤累及的深度的 (Clark 等级) 的增加与较差的预后有关。

鉴别诊断包括基底细胞癌、脂溢性角化症、发育不良痣、蓝痣、皮肤纤维瘤、各种型别的痣、血管瘤 (特别是手和足)、静脉湖、化脓性肉芽肿和疣。如果有疑问, 必须进行稍超出病损的全层皮肤活检。对小病损行切除活检, 对较大病损行切开活检。连续切片活检能确定黑素瘤的浸润深度, 彻底的根治性手术必须在有明确的组织学诊断以后才可进行。

色素性损害需要切除或活检的标准有: 病损近期增大、变黑、出血或溃疡变。但是, 以上症状常表示黑素瘤已侵入皮肤深层。当皮损出现颜色改变 (如褐色或黑色混有红、白或蓝色背景)、可见到或能触及的不规则隆起、边缘呈角形锯齿或有切迹, 则应对皮损立即进行活检, 能作出早期诊断。对于色素性损害用皮肤镜 (一种改良的浸油的眼镜) 检查有助于区别黑素瘤和良性病损。

组织学判断 治疗和预后主要通过显微镜观测黑素瘤组织学上的浸润深度而决定。组织学分级需要进行充分的活检。中枢神经系统和甲床下黑素瘤一般不用这些系统进行分类。

淋巴细胞的浸润深度反映了患者的免疫应答系统, 与浸润的程度及预后有关。如果淋巴细胞仅在大多数表浅病损中浸润, 则治愈的机会较大, 反之, 随着浸润的深度的增加, 治愈的机会明显下降。

预后和治疗

与肿瘤浸润的深度相比, 诊断时肿瘤的分型对生存率的评估重要性不大 (表 126-1)。

表 126-1 恶性黑素瘤 5 年生存率与深度的关系

肿瘤侵袭深度 (mm)*	5 年生存率 (%)
<0.76	98~100
0.76~1.5	90~94
1.51~2.25	83~84
2.26~3.0	72~77
>3.0	46

* 如果组织学表现有退化, 肿瘤厚度的估价是非常困难的。

较深的病损则需要根治性的外科手术和前哨淋巴结的活检。

恶性雀斑痣黑素瘤和恶性雀斑痣通常通过局部广泛切除来治疗, 如果需要可以进行植皮。大剂量 X 线治疗的效果远较外科手术差。应在皮损增大前, 尽早

恶性黑素瘤的转移通过淋巴管和血管。局部转移会形成色素或非色素性的卫星丘疹或结节。也可出现皮肤或内部器官的直接转移, 亦可在原发损害发现前出现转移性结节。粘膜的黑素瘤似乎病损较局限, 但预后较差。

治疗黑素瘤的方法是外科手术切除。尽管对肿瘤边缘切除的范围还存在着争论, 但大多数专家认为当肿瘤厚度 < 1mm, 应切除距肿瘤边缘约 1.0cm 的正常皮肤。

切除恶性雀斑痣。除监控的冷冻外科治疗外，其他大多数治疗达不到足够的深度以去除受累的毛囊。

播散性或结节性黑素瘤需要广泛切除包括深筋膜在内的组织。如果有淋巴结累及，应治疗性切除淋巴结并进行组织学检查。

侵犯较深的恶性黑素瘤和局部或远处发生转移的恶性黑素瘤 可以进行化疗（达卡巴嗪、亚硝基脲、卡莫司丁、罗莫司丁）。预后较差。顺铂及其他化疗法还在研究中。应用卡介苗以改善患者免疫应答反应的结果并不理想，但是新的免疫疗法（如白介素-2、淋巴因子和活化杀伤细胞）是有一定前途的。用黑素瘤抗原作为疫苗可能也会成为一种治疗方法。

乳头 Paget 病

一种较少见的、出现在单侧乳头的皮炎样癌肿，由乳房导管癌向表皮扩散所致。

Paget 病也会出现在其他部位，较常见的有腹股沟或肛周区域（乳房外 Paget 病）。大多数学者认为乳房外 Paget 病来源于大汗腺。其红肿、渗出及结痂与皮炎非常相似，但是由于病损单发、边缘清晰且对局部治疗无反应，所以应引起医生的注意。病损处的活检会显示非常典型的组织学病变。在所有病例中都应寻找原发癌症。治疗方法由外科医生决定。乳头 Paget 病需进行乳房切除。

卡波西肉瘤

（多发性特发性出血性肉瘤）

一种由 8 型疱疹病毒引起的多灶性血管肿瘤，其表现有 3 种类型：无痛型、淋巴结病型和艾滋病相关型。

卡波西肉瘤（KS）皮损起源于真皮层中部并扩展至表皮层。组织病理学显示梭形细胞和血管结构有不同程度的融合。用Ⅷ因子特殊染色，可见其细胞起源于内皮细胞。肿瘤细胞与平滑肌细胞、纤维母细胞及肌原细胞很相像。无痛型卡波西肉瘤表现为结节或斑块样皮损；淋巴结病型则是转移和浸润性，可累及淋巴结、内脏，偶尔会侵犯胃肠道。艾滋病伴发的卡波西肉瘤（参见第 145 和 163 节），皮损较少或损害广泛分布于皮肤、粘膜、淋巴结和内脏。

发病率

卡波西肉瘤以往多发生于东欧、意大利和美国。无痛型卡波西肉瘤多见于意大利人和 60 岁以上的老年犹太人。现在，由于艾滋病的增加，卡波西肉瘤在赤道非洲流行，其发病率呈明显上升趋势，且主要见于儿童和青年人，约占扎伊尔和乌干达所有恶性肿瘤的近 10%。自 1981 年以来，进展型卡波西肉瘤见于 1/3

的艾滋病患者，也成为美国及其他国家艾滋病的主要临床表现。

症状和体征

在未患艾滋病的老年人 卡波西肉瘤通常发生于足趾及腿部，表现为紫色或暗褐色斑块或结节，呈真菌样生长或浸润软组织及侵犯骨组织，约 5%~10% 会有淋巴结和内脏的播散。

伴有艾滋病的病人 卡波西肉瘤可能是首发症状。仅仅表现为隆起的紫色、粉红色或红色的丘疹，或圆形、卵圆形褐色或紫色斑块，往往先出现在躯干上部的皮肤或粘膜。可在皮肤上广泛播散，并伴有内脏损害及淋巴结转移。可能会有广泛出血包括内脏出血。

治疗

对无痛型浅表性损害，可用冷冻、电凝灼或电子束照射治疗。这些治疗可使大多数皮损变平或消失。对上述治疗无效的有真皮或淋巴结性病变者，可用 10~20Gy 的 X 线进行治疗。

艾滋病相关型卡波西肉瘤可采取单独或联合化疗（如同位素、长春新碱、长春碱、博来霉素、阿霉素）。 α -干扰素可有效地减慢早期皮损的进展。皮损内注射长春碱是非常有效的。

HIV 感染所引起的卡波西肉瘤的病程是由免疫受到抑制的程度决定的，亦决定了机会感染的可能性。卡波西肉瘤的治疗并不能延长大多数患者的生命，因为感染是决定临床病程的主要因素。

(罗 炯 罗邦国 译)

第 11 章

血液学与肿瘤学

第 127 节	贫血	993
	失血所致贫血	1000
	急性失血后贫血	1000
	慢性失血后贫血	1001
	红细胞生成不足所致贫血	1001
	小细胞性贫血	1001
	正色素正细胞性贫血	1007
	非巨幼细胞性大细胞性贫血	1012
	巨幼细胞性大细胞性贫血	1012
	溶血过度所致贫血	1018
	红细胞外源性损害所致的溶血性 贫血	1020
	红细胞内源性损害所致的溶血性 贫血	1024
第 128 节	铁负荷过度	1034
第 129 节	输血治疗	1036
	血液的收集	1037
	输血前检查	1037
	相容性（配型）试验	1038
	血液制品	1039
	输血技术	1041
	并发症	1041
	溶血性反应	1041
	发热反应	1043
	过敏反应	1043
	血循环负荷过重	1044

急性肺损伤	1044
空气栓塞	1044
枸橼酸盐和钾离子中毒	1044
移植物抗宿主病	1044
大量输血的并发症	1045
细菌污染	1045
病毒性疾病传播	1045
寄生虫感染	1046
氧的亲和力	1046
血液置换(单采)疗法	1046
血浆置换	1046
细胞置换(细胞单采)疗法	1048
并发症	1048
第 130 节 骨髓增殖性疾病	1049
真性红细胞增多症	1049
继发性红细胞增多症	1054
骨髓纤维化	1054
原发性血小板增多症	1056
继发性血小板增多症	1057
第 131 节 止血和凝血疾病	1057
止血	1057
遗传性凝血障碍性疾病	1067
血友病	1067
少见的遗传性凝血疾病	1070
获得性凝血疾病	1071
肝病相关的凝血疾病	1072
弥散性血管内凝血	1072
血循环的抗凝物质引起的凝血疾病	1074
第 132 节 血栓性疾病	1075
第 133 节 血小板疾病	1078
血小板减少症	1079
特发性(免疫性)血小板减少性紫癜	1081
其他免疫性血小板减少症	1082
非免疫性血小板减少性紫癜	1082

血栓性血小板减少性紫癜-溶血性尿毒症综合征	1083
血小板功能异常	1084
获得性血小板功能障碍	1087
第134节 血管性出血性疾病	1087
单纯性紫癜	1087
老年性紫癜	1088
遗传性出血性毛细血管扩张症	1088
过敏性紫癜	1089
异常蛋白血症所致血管性紫癜	1089
白细胞分裂性血管炎	1090
自体红细胞致敏	1090
第135节 白细胞减少症和淋巴细胞减少症	1091
白细胞减少症	1091
中性白（粒）细胞减少症	1091
淋巴细胞减少症	1097
第136节 嗜酸性细胞疾病	1098
嗜酸性细胞增多症	1099
特发性高嗜酸性细胞综合征	1101
第137节 组织细胞综合征	1103
朗格汉斯细胞组织细胞增生症	1103
第138节 白血病	1106
急性白血病	1108
急性淋巴细胞性白血病	1110
急性非淋巴（髓）细胞白血病	1111
慢性白血病	1112
慢性淋巴细胞性白血病	1112
慢性髓（粒）细胞性白血病	1115
骨髓增生异常综合征	1117
第139节 淋巴瘤	1118
霍奇金病	1119
非霍奇金淋巴瘤	1122
伯基特淋巴瘤	1126
蕈样真菌病	1127

第 140 节 浆细胞病	1127
意义不明的单克隆丙球蛋白病	1129
巨球蛋白血症	1129
多发性骨髓瘤	1130
重链病	1133
第 141 节 脾脏疾病	1135
脾功能亢进	1136
脾肿大综合征	1138
脾破裂	1139
第 142 节 癌症概述	1139
原发灶不明性转移性癌肿	1148
第 143 节 肿瘤免疫学	1148
肿瘤抗原	1149
宿主对肿瘤的反应	1149
细胞免疫	1149
体液免疫	1150
宿主免疫反应性的改变	1151
肿瘤的免疫诊断	1151
肿瘤的免疫治疗	1152
被动性细胞免疫治疗	1152
被动性体液免疫治疗	1153
主动特异性免疫治疗	1153
非特异免疫治疗	1154
第 144 节 癌症治疗的原则	1155
外科疗法	1155
放射疗法	1155
化学疗法	1158
综合疗法和辅助疗法	1160
其他疗法	1161
内分泌疗法	1161
生物反应调节剂	1161
高温与冷冻疗法	1162
副反应的处理	1162
恶心和呕吐	1162

血细胞减少	1163
其他常见的副反应	1163
不能治愈的癌肿	1164
第 145 节 艾滋病相关的血液病和恶性疾病	1164
贫血	1165
血小板减少	1165
白细胞减少	1166
抗逆转录病毒药物	1166
卡波西肉瘤	1167
非霍奇金淋巴瘤	1168
原发性中枢神经系统淋巴瘤	1169
霍奇金病	1169
宫颈癌	1169
肛门癌	1170

第 127 节 贫 血

因失血、红细胞生成障碍、溶血过度或前述因素合并所致
的红细胞数或血红蛋白含量的减少。

贫血这一名称一直被错误地作为一种诊断来使用；确切地说，它所表示的只是一组症状和体征的综合征群。要制订恰当的治疗计划，就要明确其病理生理机制及其基本性质。哪怕是忽略对轻微贫血的检查也是一个严重的错误；贫血的出现就表明尚有某种基础疾病存在；而且贫血的严重程度并不能表明其起因和真正的临床意义。

贫血的临床表现是由于组织缺氧所致，其特有的症状是心血管和肺对这种缺氧的严重程度和持续时间的代偿反应的表现。严重的贫血（即 $Hb < 7g/dl$ ）可伴虚弱、眩晕、头痛、耳鸣，眼前闪现黑点、易疲劳、嗜睡、易激动等症状，甚至出现反常行为；并可有闭经、性欲丧失、胃肠不适，有时可出现黄疸和脾肿大。最后可能导致心力衰竭和休克。

按总的诊断模式进行可加快鉴别诊断（表 127-1）。贫血是由以下 3 种基本机制：失血、红细胞生成不足和过度溶血（红细胞破坏）其中之一种或多种合并所引起。首先应考虑的是失血。它一旦被排除，要考虑的就是另两种机制。由于红细胞的生存期是 120 天，为保持其数量的稳定，每天就要更新 $1/120$ 的红细胞。

红细胞的生成完全停止就会使其原先的数量每周下降 10% (约每日 1%)。生成不足可导致相对的或绝对的网织红细胞减少。当红细胞数每周下降率 >10% (即 500 000/ μ l) 而又无失血时, 溶血就是一个病因。

表 127-1 常见贫血的特点

病因学或类型	形态变化	特 点
急性失血	正色素正常细胞伴幼红细胞增多; 骨髓增生	严重出血时可能出现有核红细胞; 白细胞左移; 白细胞和血小板增多
慢性失血	见缺铁性贫血	如新近伴发严重出血, 可表现出急性失血的特点
缺铁	低色素小细胞, 大小不均的异形红细胞; 网织红细胞减少; 骨髓增生伴血红蛋白发育迟缓	胃酸缺乏; 平滑舌和匙状指甲均可出现; 骨髓铁染色阴性; 血清铁降低; 总铁结合力增强; 血清铁蛋白降低; 红细胞铁蛋白降低
维生素 B ₁₂ 缺乏	卵圆形大细胞; 细胞大小不均; 网织红细胞减少; 分叶过多的粒细胞; 巨幼红细胞性骨髓	血清维生素 B ₁₂ 水平 <180pg/ml (<130pmol/L); 胃肠道和中枢神经系统常受累, Schilling 试验阳性; 血清间接胆红素增高; LDH 增高; 血清抗内因子抗体常见, 胃内因子分泌缺乏
叶酸缺乏	与维生素 B ₁₂ 缺乏相同	血清叶酸盐 <5ng/ml (<11nmol/L); 红细胞叶酸盐 <225ng/ml RBC (<510nmol/L); 营养不良和吸收障碍 (口炎性腹泻、妊娠、婴儿、酒精中毒)
骨髓功能衰竭	正色素正细胞; 网织红细胞减少; 骨髓常干抽或表现为红细胞系或全血细胞系再生不良	特发性的 (>50%) 或继发于有毒药物或化学物质 (例如氯霉素、阿的平、乙内酰脲、多种杀虫剂) 的接触
铁粒幼细胞性贫血	通常为低色素性, 正细胞性或大细胞性罕见; 骨髓增生伴血红蛋白发育迟缓; 环铁粒幼红细胞	先天性或获得性代谢缺陷; 骨髓铁储备丰富; 对维生素 B ₆ 有效应者罕见; 大多呈骨髓增生异常综合征
急性溶血	正色素正细胞; 网织红细胞增多; 骨髓幼红细胞增生	血清间接胆红素和 LDH 增高; 粪和尿中尿胆素原增高; 暴发型病例有血红蛋白尿; 含铁血黄素尿
慢性溶血	正色素正细胞; 网织红细胞增多; 骨髓幼红细胞增生; 嗜碱性点彩 (特别是铅中毒时)	血清间接胆红素和 LDH 增高; 红细胞生存期测定示寿命缩短; 放射性铁更新加速; 含铁血黄素尿
遗传性球形红细胞增多症	球性小细胞; 幼红细胞增生	平均红细胞血红蛋白浓度增高; 红细胞渗透脆性增高; 示踪红细胞寿命缩短; 脾脏的放射性增高 (超过肝脏)
阵发性睡眠性血红蛋白尿	正细胞 (可能由于缺铁呈低色素性); 骨髓有核细胞可增生或减低	晨尿黑带色; 有含铁血黄素; 酸溶血和糖水试验阳性

续表

病因学或类型	形态变化	特 点
阵发性寒冷性血红蛋白尿	正色素正细胞	受寒后发生；由于冷凝集素或溶血素所致；常与梅毒或其他感染有关
镰状细胞贫血	大小不均的异形红细胞；涂片上有些镰状细胞；在低氧或高渗下所有红细胞呈镰状	大部分病例为黑人；等渗尿；电泳显 HbS；可能发生疼痛性血管闭塞和下肢溃疡；X 射线检查可见骨病变
地中海贫血	小细胞性；薄型细胞；靶形细胞；嗜碱性点彩；大小不均的异形红细胞；在纯合子可见有核红细胞	红细胞渗透脆性降低；HbA ₂ 和 HbF 常升高；常有地中海地区的家系；纯合子贫血从婴儿期开始；脾大；X 射线检查有骨骼改变
感染和慢性炎症	早期为正色素正细胞性，以后呈小细胞；骨髓正幼红细胞性；铁储备正常	血清铁减少；总铁结合力降低；血清和红细胞铁蛋白正常；骨髓铁含量正常
骨髓取代（骨髓瘤）	大小不均的异形红细胞；有核红细胞；早期粒系前体细胞；骨髓可能干抽，或显示白血病、骨髓瘤或转移恶性细胞	伴有感染性肉芽肿、肿瘤、骨髓纤维化或大量脂质组织细胞浸润骨髓；肝脾可肿大；可能表现骨质变化；肝脾吸收放射性铁要比髌骨的多

对多数由于生成不足所致贫血的常规检查方法是观察红细胞大小与形态的变化。小细胞低色素性红细胞（见下述实验室检查）表明生成不足是由于血色素和珠蛋白合成异常（例如缺铁、地中海贫血和有关的血红蛋白合成缺陷或慢性病的贫血）造成的。相反，正色素正常红细胞性贫血的发病机制，则是增生低下或再生不良。有些贫血以大红细胞为特征，这提示 DNA 合成的缺陷。这类贫血通常是由于维生素 B₁₂ 不足、叶酸代谢缺陷或化疗细胞毒药物干扰 DNA 合成所致。外周血网织红细胞或中幼红细胞增多是骨髓对贫血有充分反应的证据。

同样，一些常见的增加红细胞破坏的机制（例如脾脏的阻留、抗体介导的溶血、红细胞膜功能缺陷、血红蛋白异常）有助于溶血性贫血的鉴别诊断。

治疗贫血的一个重要原则必须是特异性的，这就意味着必须有特异的诊断。通过治疗效果亦可验证诊断。尽管使用多种药物（即所谓鸟枪式疗法）治疗能暂时纠正贫血，然而有产生严重后遗症的危险，这种疗法是不可取的。输红细胞是一种可立刻纠正贫血的疗法，因此应当保留供有心肺症状、有难以控制的急性失血体征或某些低氧性终末器官衰竭的病人使用。输血的程序和血液成分在 129 节中讨论。

表 127-2 根据病因将贫血予以分类。

表 127-2 贫血的病因分类

失血	同种免疫（同种凝集素）溶血
急性	自身免疫溶血
慢性	温抗体型溶血
红细胞生成不足	冷抗体型溶血
小细胞性	阵发性睡眠性血红蛋白尿
缺铁性	机械性损伤
铁转运障碍性	创伤
铁利用性	感染
铁再利用性	内源性红细胞缺陷
地中海贫血（见内源性红细胞缺陷）	红细胞膜改变
正色素正细胞性	先天性
低增生性	先天性红细胞生成性卟啉症（参
肾脏病性	见第 14 节）
内分泌衰竭性	遗传性椭圆形红细胞增多症
蛋白质不足	遗传性球形红细胞增多症
再生障碍性贫血	获得性
骨髓病性	口性红细胞增多症
骨髓异常增生（骨髓发育不良）（参	低磷酸盐血症
见第 138 节）	代谢障碍（遗传性酶缺陷）
巨幼细胞性	糖酵解途径缺陷
维生素 B ₁₂ 缺乏	葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症
叶酸缺乏	血红蛋白病
铜缺乏（参见第 4 节）	镰状细胞贫血（HbS）
维生素 C 缺乏	血红蛋白 C 病、血红蛋白 S-C 病和血
过度溶血	红蛋白 E 病
红细胞外源性缺陷	地中海贫血（ β 、 β - δ 和 α ）
伴随脾肿大的单核吞噬细胞活性增高	血红蛋白 S- β 地中海贫血病
免疫异常	

实验室检查

实验室检查可测定贫血的严重程度并为诊断提供依据。

血标本的采集 使用消毒的刺血针刺破指尖采血有时已够用，然而最好通过静脉穿刺采血。特殊检查规定的某一种抗凝剂，若具备，应加入采血试管。市售的真空试管有双锐的针头，便于标本的采集；而且内贮有适用于多数血液学常规检查的抗凝剂。然而大多数市售的真空试管都未经消毒，若血液从充满血液的试管向静脉反流，就会带入细菌。为了避免这种感染，在血液流入试管塞子之前将止血带解开；在采血期间避免挪动病人的手臂（采血完毕时，即使抬高几厘米，可使静脉压下降，足以引起试管内血液反流入静脉）；以及不要对试管塞子另一端加压力。只要有可能，就应使用消毒的试管和针头，并配有阻止反流阀的试管。

依地酸(EDTA)是适用于血液计数的抗凝剂,因为它不会使形态失真,而且使血小板保存得较好。可将其加于清洁的试管内,或取市售的含依地酸的真空试管。血涂片必须在采血后 3~4 小时内制备,血小板计数则应在 1~2 小时内进行。

只需少量血液或静脉穿刺不便时,可用消过毒的一次性的刺血针在手指、耳垂(如为婴儿可在脚后跟底面)快速穿刺,深度以血液可自然流出为宜。采集血标本时应避免过分挤压而使组织液稀释血液。

在某些情况下,依地酸试管可用于凝血检查。尽管使用了抗凝剂,由于严重的贫血(血细胞比容<20%)或红细胞增多症(血细胞容积>50%)可影响凝血检查的结果,因而应在了解全血细胞检查结果后调整采血容量。严重贫血时由针筒采集的血液,较少量血可与固定量抗凝剂结合;红细胞增多症时,抗凝剂用量必须减少(表 127-3)。

表 127-3 凝血检查时按红细胞比容调节血标本容量

红细胞比容 (vol%)	对 0.5ml 抗凝剂的血标本容量	
	成人	儿童
10	3.0	1.8
12	3.0	1.8
14	3.1	1.9
16	3.2	1.9
18	3.3	2.0
20	3.4	2.0
>20, <50	4.5*	2.7*
>50	使用减少抗凝剂的特殊试管	

* 当试管可被动充盈时,试管内负压自动抽吸血液到该容量。

全血计数 全血计数是一项基本的评估,一般包括血红蛋白、血细胞压积、白细胞计数和分类计数、血小板计数;以及对血片的描述(红细胞的形态、染色和血小板的分布以及构形)。红细胞计数亦常包括在内,特别在计算红细胞指数时尤为需要。

全血细胞计数的适应证包括疑及血液、炎症、肿瘤或感染性疾病和 1 岁以内婴儿、孕妇、老年人定期体检以及营养失调患者。该检查对一般住院患者作用的评价尚有争议。

贫血、红细胞增多症、白血病、骨髓衰竭、感染、炎症或药物的副反应均可据此查出。

血涂片检查还有助于发现其他异常(如血小板减少、疟原虫、和其他寄生虫、红细胞钱串形成、有核红细胞或未成熟粒细胞、红细胞和粒细胞内包涵物)。

即使计数正常, 这些异常情况也有可能发生。在评估红细胞形态和异常白细胞时, 血涂片检查是重要的。

运用自动计数方法在约 30 秒内可测出红细胞计数、血红蛋白量、血细胞比容和血小板。偶尔血液计数是将待测的血液与相当量的稀释剂或细胞溶解剂混匀后置于血球计数器内, 在显微镜下进行。血液经稀盐酸处理后, 应用比色或分光光度检查, 通过分别与正铁血红素或氰化正铁血红蛋白标准液进行比较来测定血红蛋白量。血细胞比容的检查是将一定容积的血液离心沉淀后测定血细胞所占的百分比。白细胞的分类计数是将一小滴血在载玻片上平推制成血涂片, 经赖特染色后在油镜下计数至少 100 个细胞, 将每一种类型白细胞的数目, 以百分数报告。亦可使用某些自动计数机进行白细胞分类计数。血小板数可在涂片上估算 [在油镜 (90 \times) 视野内每见到 1 个血小板约相当于 20 000/ μ l]。

白细胞总数的正常值为 4300~10800/ μ l; 分类计数的正常值: 中性分叶核粒细胞占 34%~75%; 中性杆状核粒细胞占 \leq 8%; 淋巴细胞占 12%~50%; 单核细胞占 3%~15%; 嗜酸粒细胞占 \leq 5%; 嗜碱粒细胞占 \leq 3%。

红细胞计数 处于海平面高度时的正常值: 男性为 540 万 \pm 80 万/ μ l, 女性为 480 万 \pm 60 万/ μ l。刚出生时略高; 到第 3 个月时降到约 450 万 \pm 70 万/ μ l; 4 岁以后到青春期缓慢增加。

血红蛋白的正常水平男性为 16 \pm 2g/dl, 女性为 14 \pm 2g/dl。血细胞比容正常值男性为 47% \pm 5%, 女性为 42% \pm 5%。贫血的诊断标准男性为: 红细胞 $<$ 450 万/ μ l, 血红蛋白 $<$ 14g/dl, 或血细胞比容 $<$ 42%; 女性为: 红细胞 $<$ 400 万/ μ l, 血红蛋白 $<$ 12g/dl, 或血细胞压积 $<$ 37%。

网织红细胞计数 每天红细胞替换数 (40 000~50 000/ μ l) 占红细胞总数的 0.5%~1.5%, 表现为中幼红细胞或网织红细胞。前者用常规染色 (例如赖特或吉姆萨染料可使 RNA 着色), 后者用体外活体染色技术 (用这种染色法可看到网织细胞中内胞浆的网状物质)。网织红细胞是用几滴血以新鲜的亚甲蓝初染, 再经赖特染液复染后在油镜下计数。连续计数 1 000 个红细胞, 求出染有蓝色网状物的细胞在其中所占百分数 (正常范围为 0.5%~1.5%)。这也可用自动分类计数器来计算。

由于网织红细胞是幼年细胞, 因而是判断骨髓活性的重要指标, 该活性被认为是反映对红细胞更新的需要。网织红细胞数增加, 表示骨髓对急性失血或造血不足性贫血 (即维生素 B₁₂、叶酸和铁缺乏所致贫血) 治疗有效应。网织红细胞增多在溶血性贫血和急性严重失血时尤为突出。它也可以表明再生障碍性贫血或白血病开始缓解。在贫血时网织红细胞数正常则表明骨髓不能作出相应的反应。而网织红细胞减少常见于营养或激素不足导致的红细胞生成障碍; 而病毒感染 (特别是人微小病毒 B19) 亦为一重要病因, 但红细胞生成减少为期短暂。

红细胞指数 通过红细胞指数可明确贫血的类型。红细胞指数包括红细胞平

均体积 (MCV)、红细胞平均血红蛋白 (MCH) 和红细胞平均血红蛋白浓度 (MCHC)。红细胞平均体积 $< 8\text{fl}$ (毫微微升 = μm^3) 的红细胞称为小细胞, $> 95\text{fl}$ 的为大细胞。低色素, 这一术语指的是红细胞平均血红蛋白 $< 27\text{pg}$ /红细胞, 或红细胞平均血红蛋白浓度 $< 30\%$ 。这些定量检查结果通常可从外周血涂片上判别并结合红细胞指数可对贫血进行分类, 而且这种分类与病因分类 (表 127-1) 相当关联, 因而大大有助于诊断。

血红蛋白、红细胞计数以及红细胞平均体积可通过自动化电子仪器直接测得, 而血细胞比容、红细胞平均血红蛋白以及红细胞平均血红蛋白浓度则可由前述数据计算出来。因此红细胞平均体积已成为贫血的鉴别诊断中最重要的红细胞指数。对于推算出来的特别是血细胞比容数值的可信性已经减少。流式细胞仪为鉴别诊断提供新的参数, 比如细胞体积变异的直方图 (红细胞大小变化) 可自动显示红细胞体积分布宽度变异程度 (RDW) 的系数。

红细胞可出现异形红细胞症 (形态的变异)。红细胞碎片和部分裂红细胞存在可证明红细胞损伤。卵形红细胞或球形红细胞出现可证明红细胞膜的异常。靶形细胞 (薄型细胞伴有位于中央的血红蛋白小点) 提示血红蛋白不足或膜过大。

骨髓抽吸和活检 可直接观察红细胞系的活性和前体红细胞的成熟、细胞成熟异常 (生成障碍) 以及铁含量的半定量、铁的分布和含铁细胞类型的状况。本检查对诊断各种贫血、其他血细胞减少症、原因不明的白细胞增多症、血小板增多症或可疑白血病或骨髓瘤时是有帮助的。骨髓抽吸液同时作培养, 对不明发热患者来说是一种极好的诊断措施。此外在血液系或其他肿瘤或疑及先天性病变时, 可进行骨髓液细胞遗传学和分子学检查。在疑及淋巴或骨髓增生性疾病时, 可进行流式血细胞计数检查, 以确定其免疫表型。

抽取骨髓和进行活检既不困难, 亦无有创性危害, 因此在疑有血液病时应及早进行。通常两项检查可一次进行。由于活检要适度深入骨质, 往往在髂后上棘进行 (髂前上棘上做得较少)。在活检用的穿刺针插入后, 将少量骨髓 (最好 $< 0.5\text{ml}$) 吸入注射器, 然后直接向载玻片上推出几滴作涂片, 用异染性染料 (例如 May-Grünwald、吉姆萨、赖特染料) 染色, 在显微镜下检查。余下的骨髓液可置于肝素管中供其后的检查或作细胞遗传学分析, 另一部分使其凝固成病理组织。若需要作骨髓液培养, 在组织块取到后, 从原针头抽吸 1ml 骨髓液。将针头深入 1cm 并旋转切断可得到骨髓活检标本, 该标本必须脱钙制成如病理组织块。若仅为抽取骨髓液, 也可行胸骨或腰椎的棘突穿刺术。抽吸骨髓不多于 2ml , 以避免因外周血稀释而造成判断困难。

红细胞的脆性 (渗透脆性) 一组 12 个内盛氯化钠溶液的小试管, 浓度由 $0.28\% \sim 0.5\%$ 不等 (每管递增 0.02%)。向每个试管中滴入一滴患者血液, 而正常的对照血液则滴入另一组试管中。记下开始溶血和完全溶血的试管的氯化钠

浓度。正常溶血开始于氯化钠浓度 $\leq 0.44\% \pm 0.04\%$ ，出现完全溶血的第1根试管氯化钠浓度为 $0.32\% \pm 0.04\%$ 。如果存在多量球形红细胞，例如家族性溶血性黄疸（先天性球形红细胞增多症），由于脆性增加，开始溶血会在较高浓度时出现。异常薄型细胞居多（如重型地中海贫血），则开始溶血在低浓度时出现，并且可能不出现完全溶血现象。

其他试验将在以下各有关贫血和出血性疾病章节中讨论。止血试验（如出血时间、血块退缩和状态、纤维蛋白和纤维蛋白原降解产物、部分凝血活酶时间及凝血酶原时间）见表131-2。

失血所致贫血

急性失血后贫血

快速大量出血引起的贫血

病因学和发病机制

由于骨髓的储备有限，贫血可因任何一种大出血而引起。这种出血可能由于大血管自发的或外伤性的破裂或切口、动脉受病理性损害的侵蚀（例如消化性溃疡或肿瘤）或正常止血功能障碍而引起。其后果直接取决于出血时间的长短和出血量的多少。突然丧失血容量的1/3可能是致命的，但如果是24小时内缓慢地出血，即使达到血容量的2/3，也可能没有这种危险。症状是由于血容量突然减少及其后的血液稀释使血液的携氧能力下降而引起。

症状和体征

出血的进展决定了症状的严重程度。临床表现有昏厥、眩晕、口渴、出汗、脉快而弱、呼吸快（起初深，以后表浅）。直立性低血压亦常见。血压开始由于反射性的小动脉收缩可略上升，以后逐渐降低。若继续出血，血压可能下降而导致死亡（参见第204节）。

实验室检查

在急性出血期间和出血后即刻，由于血管收缩，红细胞计数、血红蛋白和红细胞比容反见增高。但在几小时内，组织液进入血循环而使血液稀释，红细胞计数和血红蛋白的降低与出血的严重程度一致。所产生的贫血是正常红细胞性的。在最初几小时内可能出现多核粒细胞和血小板计数增高。出血后几天，可出现再生迹象（网织红细胞增多），血涂片上可能出现中幼粒细胞增多和轻度大红细胞增多；如果出血量大而急骤，偶尔可出现幼红细胞和未成熟的白细胞。

治疗

即刻治疗包括止血、恢复血容量和治疗休克。输血是唯一可靠且迅速恢复血容量的方法，适用于有血管性虚脱危险的严重出血。血浆是目前最令人满意的临时的血液代用品。临床试用能运输氧气的化学制剂（主要是高氟化学制剂）已取

得一定的成功。输注盐水或葡萄糖只有短暂的疗效。绝对休息、经口补给液体(只要能耐受)以及其他治疗休克的标准方法都可使用。随后的治疗要补充因出血而丧失的铁。

慢性失血后贫血

由于长期中度出血所致的小细胞性贫血。如见于慢性胃肠道疾病(例如消化性溃疡或痔疮),泌尿系或妇科的慢性出血。

此类贫血的临床表现及治疗将于下文缺铁性贫血中讨论。

红细胞生成不足所致贫血

小细胞性贫血

血红素或珠蛋白合成不足或缺陷就会产生小细胞性红细胞群。然而早期的变化可能很轻微。其鉴别诊断(表127-4)应包括缺铁性贫血、铁转运障碍性贫血、铁利用性贫血、慢性病性贫血以及地中海贫血(将在血红蛋白合成缺陷所致的贫血中讨论)。由于低色素的程度殊异,因而小细胞性贫血的名词已代替了低色素小细胞贫血。

铁代谢障碍

铁分布于代谢(活动的)和贮备池两个部分,体内总铁在健康男性约为3.5g,女性2.5g,其差异与体型大小和女性有效的铁贮备池常不足有关。普通男性的活动池内近似含量:血红蛋白2100mg;肌红蛋白200mg;组织(血红素和非血红素)酶150mg以及运输铁部分3mg。铁以铁蛋白(700mg)和含铁血黄素(300mg)形式贮存于组织细胞内。

铁的吸收 普通美国人饮食含铁量为6mg/kcal食物,足以保证铁的内环境稳定。然而饮食中铁生物利用度存在明显的差异,在很大程度上影响铁的吸收。当食品项目中含有血红素(肉类)时,铁的吸收最佳。多种多样其他食物(如蔬菜纤维植物盐酸和多酚、茶叶鞣酸盐,包括磷酸蛋白、麸皮等)可降低非血红素铁的吸收。因此许多食物与食物之间的相互作用可导致生物利用度降低,而维生素C是已知的唯一可增加非血红素铁生物利用度的常见的食物成分。

在饮食中可供利用的铁约10mg/d,而在成人仅1mg被吸收,该量相等于每天皮肤和肠道脱落细胞所丢失的铁。在铁丢失时,若不增加补充铁的话,吸收量的增加很少能超过6mg。在儿童期对铁的需要量显著增加,儿童似乎是以铁正平衡来补充这些需要。

虽然铁的吸收发生在十二指肠和上段空肠,但可受其他消化道活动的影响。饮食中的非血红素铁在胃分泌液的作用下,被还原为亚铁,并从所结合的食物上

释放出来。铁吸收的确切机制仍然不明。但在一些重要的吸收过程中，肠道粘膜细胞参与了调节作用。

对肠道粘膜细胞的初级信号似与体内总铁池有关，血清铁蛋白水平与铁吸收量呈负相关。铁蛋白或转铁蛋白可能提供了那种信号。红系造血增加（如遗传性溶血性贫血）亦可能影响肠道粘膜细胞铁吸收和保留的作用。

铁的代谢 从肠粘膜细胞来的铁，被转运到转铁蛋白。该蛋白是一个运输铁的蛋白，有2个铁的结合点，由肝脏合成。该转运系统能从细胞（肠道、单核吞噬细胞）摄取铁，转运到原红细胞、胎盘细胞和肝细胞上的特异性受体。转铁蛋白—铁复合物在原红细胞上与特异性膜受体结合后通过细胞吞饮作用，进入红系前体细胞，并被转到线粒体内，铁插入原卟啉便形成血红素。为了再利用，转铁蛋白（血浆半寿期为8天）被排出。

未被红系造血利用的铁，通过转铁蛋白运转到贮备池。贮备池有两种形式。最重要的一种是铁蛋白（事实上是一个异质性的蛋白质家族，沿铁的核心而形成），它是可溶性的，存在肝脏（肝细胞）、骨髓、脾脏（吞噬细胞）、红细胞以及血清的一个活跃的贮备池。已知组织铁蛋白池是十分不稳定的，随时为机体铁的需要作好供应准备。循环（血清）铁蛋白似乎源自单核吞噬细胞系统。其血浓度与机体贮备量（ $1\text{ng/ml} = \text{贮备池内 } 8\text{mg 铁}$ ）相平行。第二种形式的铁贮备池是含铁血黄素。其相当难以溶解，基本上贮存于肝脏枯否（Kupffer）细胞以及骨髓巨噬细胞。

由于铁吸收量如此有限，因而机体有一个极有效的贮备机制，以处理每天铁的需要量。衰老的红细胞被单核吞噬细胞吞噬后，迅速被消化形成可用的铁，被转铁蛋白摄取后再利用。铁再利用系统是很有效的，约97%的日需铁量（约25mg铁）是由该贮备池来满足的；另外1mg铁则从肠道吸收。

实验室检查

铁和铁结合力这两种试验都应采用，因为两者检查结果之间的关系有重要意义。测定方法多种，其正常范围与所用的方法有关：一般，正常的血清铁在男性为 $75\sim 150\mu\text{g/dl}$ （ $13\sim 27\mu\text{mol/L}$ ），女性为 $60\sim 140\mu\text{g/dl}$ （ $11\sim 25\mu\text{mol/L}$ ）。总铁结合力为 $250\sim 450\mu\text{g/dl}$ （ $45\sim 81\mu\text{mol/L}$ ）。在缺铁性贫血和慢性病的贫血时血清铁浓度降低。溶血状态和铁负荷过度综合征（参见第128节）时升高。病人口服铁剂治疗时，尽管缺铁，血清铁可以是正常的；在此情况下，为使检测结果可靠需停止铁剂治疗24~48小时。铁结合力（或转运铁蛋白）在缺铁时增高，而在慢性病的贫血时降低。

血清铁蛋白是一种储铁的糖蛋白，已知其以组织特异性的同功铁蛋白（iso-ferritin）的形式存在，可用放射免疫法检测。其正常范围在大多数实验室为 $30\sim 300\text{ng/ml}$ ，几何均值男性为88，女性为49。血清铁蛋白浓度与总体铁储备密切相关。因此只有在缺铁状态才会出现血清铁蛋白水平降低（ $<12\text{ng/ml}$ ）并在铁

负荷过度状态时出现血清铁蛋白水平升高。在肝脏损伤（即肝炎）或某些肿瘤（特别是急性白血病、霍奇金病、消化道肿瘤）患者，铁蛋白可能是一种急性期反应物，血清铁蛋白水平亦可升高。因此血清铁蛋白水平降低总是表明缺铁，但可由于肝细胞损伤或急性期反应存在而使之假性升高。

血清转铁蛋白受体可通过抗可溶性受体的单抗的酶联免疫吸附法（ELISA）进行测定，由于ELISA法计算了总体组织的受体，因而其是一种红细胞系增殖活化部分相对值的测定。正常范围 $3.0 \sim 8.5 \mu\text{g/ml}$ 。缺铁早期和红系造血增加时，血清转运铁蛋白受体水平可增高。

红细胞铁蛋白通过采血加入肝素，经淋巴细胞分离液离心处理去除白细胞和血小板，红细胞溶解后，运用放射免疫法测定红细胞内铁蛋白。结果可显示前三个月（即红细胞寿命）的储备状况。正常范围因方法不同而有差异，但一般在 $5 \sim 48 \text{ attogram (ag) / 红细胞}$ 。缺铁性贫血时 $< 5 \text{ ag/红细胞}$ 。在铁过度负荷（参见第128节）时，常 $> 100 \text{ ag/红细胞}$ 。其浓度不受肝功能或其他急性疾病的影响。

游离红细胞原卟啉在血红素的合成发生异常的情况下（例如缺铁和铅中毒时），游离红细胞原卟啉增加，达到可测出水平。但它不能鉴别缺铁和慢性病所致贫血。因而大多数情况下，本测定被血清铁蛋白检查所取代。

缺铁性贫血

（慢性失血性贫血；低色素小细胞性贫血；萎黄病；妊娠、婴儿和儿童的低色素贫血）

慢性贫血，特点是红细胞小，色淡，铁储备不足。

病因学

缺铁的主要发病机制，贫血最常见的原因，总应考虑到失血，在成人这是最可能的发病机制。在成年男子最常见的病因是慢性隐匿性出血，常是胃肠道出血。在绝经前妇女的病因可以是月经丢失，然而其他机制也应考虑。虽然孕妇无月经，由于供铁给生长发育中的胎儿，可推断缺铁。仍需要补铁（参见第251节贫血）。

缺铁亦可能因铁需要增加或铁吸收减少所致，或二因并存。2岁前如果饮食中的铁不能满足迅速生长的需要，就很可能发生缺铁现象。少女可能由于饮食中铁不足、生长需要铁和月经丢失铁增加而引起缺铁。少男由于对铁需要激增以致发生缺铁。

缺铁性贫血的其他原因还有胃切除后的铁吸收降低；小肠上段吸收障碍综合征；偶见的某些类型的异食癖（主要是粘土），但比出血罕见。多数异食癖（淀粉、粘土、冰块等）是由于食用这些热量替代物而使铁摄入量减少，并非吸收的减少。在慢性血管内溶血（例如阵发性睡眠性血红蛋白尿、慢性弥散性血管内凝血、心脏瓣膜修复不完善等）的情况下，可因红细胞的碎裂（在外周血涂片上可见到）后，慢性血红蛋白尿和含铁血黄素尿而造成缺铁。

病理生理学

由于铁吸收不足，大多数人几乎不能满足其每日需要量。另外铁丢失如月经

(平均0.5mg/d)，妊娠(0.5~0.8mg/d)、哺乳(0.4mg/d)和出血(疾病、意外事故或静脉切开放血术)极易造成缺铁。缺铁可分为下列各期，最终耗竭。

I期 铁丧失超过摄入。铁处于负平衡，储存的铁(骨髓的含铁量可显示之)不断减少。尽管血红蛋白和血清铁仍正常，然而血清铁蛋白水平下降($<20\text{ng/ml}$)。当储存的铁减少时，对饮食中铁的吸收以及转铁蛋白的浓度代偿性地增高(后者可从铁结合力升高上反映)。

II期 铁储存耗尽，没有足够的铁来满足红骨髓的需要。虽然血浆转铁蛋白水平增高，但血清铁浓度降低，导致可用于红系造血的铁不断减少。当血清铁降到 $<50\mu\text{g/dl}$ ($<9\mu\text{mol/L}$)和转铁蛋白的饱和度 $<16\%$ 时，红细胞造血就受损害。血清铁蛋白受体浓度升高($>8.5\text{mg/L}$)。

III期 贫血伴有正常的红细胞和正常的指数。

IV期 小红细胞增多，然后出现低色素红细胞。

V期 缺铁影响组织，引起症状和体征。

症状和体征

除有一般贫血症状外，尚可见某些特殊症状。严重慢性缺铁时，可能有异食癖(嗜食泥土、油漆或冰)；舌炎、口唇干裂和匙状指甲；罕见的如晚期病例吞咽困难，这与所形成的后环状软骨食道蹼有关(参见第20节)。最后，通过缺铁对组织的各种影响(也许是与含铁细胞酶的功能障碍有关)而出现疲劳、乏力，耐力丧失。

诊断

尽管异食癖，特别是食冰癖小细胞贫血的鉴别诊断中提示缺铁，然而并不存在能判定诊断的症状和体征。因此化验的结果(表127-4)有决定性的诊断意义。判定缺铁性红细胞生成不足的典型的标志是没有骨髓铁的贮备。随着病理生理病期的进展，可出现预期的其他化验结果。血清铁蛋白浓度降低($<12\text{ng/ml}$)表明缺铁。但当肝脏受损和患有某些肿瘤时铁蛋白值增高，这样会干扰诊断。血清转运铁蛋白受体增高($>8.5\mu\text{g/ml}$)和红细胞铁蛋白降低($<5\text{ag/ml}$)，提供了诊断缺铁的有力依据。

由于缺铁限制了造血，发生网织红细胞减少。有缺铁表现的患者其外周血出现幼红细胞，表明近来具有可利用的铁。若无外源供铁，位于十二指肠(铁吸收部位)出血，血管内溶血(如阵发性睡眠性血红蛋白尿)等可能是供铁的来源。

治疗

不追查病因的补铁疗法并不明智；即使轻度贫血也应去寻找出血的部位。

各种铁盐(如硫酸亚铁、葡萄糖酸亚铁)均可提供铁，最好在餐前30分钟口服，因为食物和制酸药可降低其吸收。同时服用维生素C(500mg)可增进铁吸收，并不增加胃部不适。包有肠溶胶囊的铁不易吸收，不宜用以治疗。口服铁剂比非胃肠道给铁安全，而在有效率和血红蛋白恢复的程度上并无差别。经肠道

外给铁的方法，应用于不能耐受或不愿口服铁的病人以及由于毛细血管或血管疾病（例如遗传性出血性毛细血管扩张症）而持续大量失血的病人。

表 127-4 小细胞贫血的鉴别诊断

	缺铁	铁转运缺陷	铁利用障碍	铁再利用障碍
外周血液				
小细胞增多 (M) 和血红蛋白过少 (H)	M>H	M>H	M>H	M>H
多染性靶性细胞	无	无	有	无
点彩红细胞	无	无	有	无
RDW	↑	↑	↑	正常
血清铁				
血清铁:铁结合力	↑:↓	↑:↓	↑:正常	↓:↓
运铁蛋白饱和度 (%)	<10	0	>50	>10
血清铁蛋白 (正常 30~300ng/ml)	<12	无参考资料	>400	30~400
红细胞铁蛋白 (正常 5~48ng/RBC)	<5	无参考资料	>50	5~45
骨髓				
红细胞与粒细胞比例 (正常为 1:3~1:5)	1:1~1:2	1:1~1:2	1:1~5:1	1:1~1:2
骨髓铁	无	有	↑	有
环形铁幼粒红细胞	无	无	有	无

RDW = 红细胞体积分布宽度；↑增加；↓降低

最高的网织红细胞反应，通常在开始补充铁以后的 7~10 天出现。网织红细胞增多的程度并不如巨幼细胞贫血在补充维生素 B₁₂ 或叶酸后达到的那么高。血涂片检查中幼红细胞增加提供了贫血恢复的证据，并且该方法较网织细胞绝对计数花费要少。在两星期内血红蛋白几无升高，然而此后每周上升 0.7~1g/dl。疗效欠佳可能是由于继续出血、癌肿或感染原发病仍存在，铁摄入不足，或在极罕见的情况下由于口服铁吸收不良。当血红蛋白接近正常时，恢复速度逐渐减慢，在两个月内贫血应被纠正。治疗需继续进行 ≥6 个月以补足组织铁的贮备。

铁运输障碍性贫血

(转铁蛋白缺乏血症)

是一种极罕见的贫血，由于铁不能从贮备部位（粘膜细胞、肝等）运出，供幼红细胞造血使用所致。其机制可能是转铁蛋白缺如，或转铁蛋白分子存在缺陷。除贫血外，还有明显的淋巴组织（特别是沿消化道的）含铁血黄素沉着。

铁利用性贫血

这类贫血是由于不能充分或正常利用细胞内的铁以合成血红蛋白所致，然而在发育中的幼红细胞的线粒体中铁含量却充足或增加。此种缺陷包括血红蛋白病，主要是地中海贫血型；和铁粒幼细胞性，或称骨髓异常增生性贫血。地中海贫血可由其他临床-化验特征而诊断。铁粒幼细胞性贫血一般指继发性亚型。而原发性（特发性）铁粒幼细胞性贫血目前已公认为骨髓异常增生综合征的一种亚型。

虽然铁粒幼细胞性贫血常为小细胞性和低色素性，由于血循环中的红细胞大小不一，因而造成红细胞体积分布宽度（RDW）增大；在外周血涂片上可见到细胞大小不均。血红素构成缺陷的重要迹象是在外周血中存在多染性，点彩，靶形红细胞。其他的化验所见包括血清铁和血清铁蛋白浓度及转铁蛋白饱和度的增高。骨髓显示红细胞系增生伴病态造血；铁染色可显示有确诊意义的形态特征，即在发育的红细胞中出现充满了铁的核旁线粒体，这种细胞就称为环形铁粒幼细胞。在获得性，特别是原发性病例可见伴有粒系造血障碍和单个核型巨核细胞骨髓增生异常的现象。

这些贫血所具有的特点就是红细胞的无效造血，临床上为其所下的定义为：在红细胞系增生的情况下有贫血，和网织红细胞相对或绝对减少。核素示踪的铁迅速从血浆转铁蛋白转往骨髓，但不能以正常速度重现在循环的红细胞中。铁动力学检查表明红细胞无效造血，这意味着红细胞不能正常成熟以致在骨髓内死亡。

病因学和病理生理学

其确切的病因和病理生理学机制仍不明了。已知的偶尔与铁粒幼细胞增多有关的疾病是很多的，事实上所有这些有关疾病常会出现其他更加典型的红细胞造血异常。

不伴白血病和血小板外形和生成变化的单纯铁粒幼细胞贫血是极其少见的。事实上所有上述变化的病例均伴有骨髓增生异常状态。

预后和治疗

最好的治疗是识别和消除特殊病因（特别是酒精）。虽然已有很少的先天性病例口服维生素 B₆ 50mg 每天 3 次而显示疗效，但并不能完全治好贫血。用同样办法治疗获得性病例则无效。特发性的病例必须用支持疗法作为骨髓增生异常治疗的一部分。如贫血发生心肺症状，可能需要输给浓缩红细胞。在那些血清红细胞生成素水平低于相应 Hb 值的病例不必输血，使用红细胞生成素治疗可充分刺激造血，使红细胞数增高以接近正常。由于已有明显的铁负荷，输血促使继发于含铁血黄素沉积症的临床症状的出现，因而需考虑铁螯合疗法。几乎所有特发性病例都是骨髓异常增生综合征的一种亚型，因而按骨髓异常增生综合征疗法可进行治疗（见下文骨髓增生异常）。

慢性疾病的贫血

(铁再利用性贫血)

这是世界上第二种最常见的贫血。早期,细胞正常,随着时间的延长而变为小细胞性的。其主要问题是骨髓红细胞系对贫血不能恰当地作出反应性增殖。

病因学与发病机制

此类贫血被认为是某种慢性病的一部分。在这些慢性病中最常见的是感染、炎症性疾病(特别是类风湿性关节炎)和癌肿。然而,基础的疾病并不一定是慢性的,因为这种贫血的病理生理学特点可暂时地出现于任何感染或炎症的任何阶段。已知有3项病理生理机制:(1)在癌肿和慢性感染性肉芽肿,红细胞寿命轻度缩短,尽管近来在某些癌肿患者发现了一种50 000kd蛋白,然而和细胞外损伤机制尚不清楚。(2)红细胞生成素生成和骨髓反应性均降低,导致红细胞造血不足。在感染、炎症和癌肿患者,巨噬细胞衍生的细胞因子(如 $IL-1\beta$ 、 $TNF-\alpha$ 、 $IFN-\beta$)增加,导致红细胞生成素生成减少。(3)细胞内铁代谢障碍。衰老红细胞铁的有效再利用是铁平衡的标志。在慢性病时,网状细胞抑制衰老红细胞铁的释放,使铁不能通过血红素被用于合成血红蛋白。引起网织红细胞减少和红系无效代偿的增生性贫血。铁代谢障碍及其导致的红系造血缺陷亦是炎性细胞因子造成的结果。

症状、体征和实验室检查

临床表现通常就是基本疾病(感染、炎症、肿瘤)的症状。化验结果见表127-4。贫血一般为中等度,如无继发性机制的并发症,血红蛋白罕有低于8g/dl者。血清铁蛋白和转铁蛋白受体的测定有助于鉴别缺铁性贫血与慢性病的贫血。如果除慢性病的贫血外还存在缺铁现象,则血清铁蛋白不增加(一般保持在 $<100ng/ml$)。因此在感染、炎症或癌症时血清铁蛋白低水平,则提示在慢性病贫血基础上叠加了缺铁。由于血清铁蛋白有时可作为急性期反应物功能,因而本病诊断可采用红细胞铁蛋白或血清转铁蛋白受体检查。

治疗

治疗基本疾病很重要。由于贫血一般较轻,通常不需输血。重组红细胞生成素可在少输或不输血的情况下纠正贫血,特别在癌症患者,所用剂量较肾衰的稍高(150~300u/kg皮下注射,每周3次)。治疗2周后若有效,则 $Hb>0.5g/dl$,血清铁蛋白 $<400ng/ml$ 。需补充铁以保证红细胞生成素发挥充分的疗效。

正色素正细胞性贫血

红细胞生成减少即骨髓衰竭导致正色素正细胞性贫血,表现为RDW正常、网织红细胞减少(即细胞生成减少)以及红系造血组织对贫血的反应性扩增能力丧失。其机制涉及增生低下、再生不良和骨髓瘤。

增生低下性贫血

由于对红细胞生成素和细胞因子相关的体液刺激反应低下或丧失而发生的贫血。

其病理生理机制为红细胞生成素的产生相对或绝对性降低，或是低代谢状态导致不能对红细胞生成素起反应。正如以上所述的缺铁性贫血和慢性病贫血亦属增生低下性，因为它们限制了红细胞系的增殖，且减少红细胞生成素生成和使骨髓丧失反应。增生低下常与肾脏病、低代谢状态（例如甲状腺功能减退、垂体功能低下）以及低蛋白（均可降低红细胞生成素血症生成）性贫血有关。

肾脏病的贫血

肾功能衰竭时发生的贫血，其严重程度与肾功能障碍的程度相关。肾脏产生与分泌红细胞生成素的功能一般是与其排泄功能相平衡，当肌酐的清除率降到 $<45\text{ml/min}$ 时就发生贫血。红细胞生成素的生成减少导致红细胞生成降低，表现为外周血网织红细胞减少和骨髓反应低下（红细胞系不增生）。主要位于肾小球区的肾脏损害（例如淀粉样变性、糖尿病性肾病）常导致与其排泄功能衰竭程度相当的严重性贫血。

造成本病的严重性尚有其他机制参与。在尿毒症中常有轻度溶血，其原因不明，尿毒症滞留的代谢废物可能会以某种方式损害红细胞。较少见但更易识别的是一种与红细胞碎裂有关的贫血（损伤性溶血性贫血），其发生于肾血管内皮受损（例如恶性高血压、结节性多动脉炎或急性肾皮质坏死）时。损伤性溶血可从外周血片上常出现的红细胞碎片以及伴随血小板减少症而予以识别。在儿童可能是急性型的，常可致命，称为溶血尿毒综合征（参见第133节）。

治疗主要针对原发的肾脏病。如能使肾脏重新恢复足够的功能，贫血就可纠正。长期进行肾透析疗法的病人曾见有红细胞生成的增加，但鲜有恢复至正常者。近来，重组人红细胞生成素已作为首选药物，在治疗初期使用剂量为 $50\sim 100\text{u/kg}$ 静脉注射或皮下注射每周3次，并需补充铁以使红细胞生成素充分发挥作用，在8~12周所有患者红细胞数将增至正常或接近正常。维持剂量可减少至原剂量的一半，每周1~3次。如不出现心肺的症状或体征，极少需要输血。

蛋白质缺失性贫血

临床症状与化验结果与代谢减退和低红细胞生成素血症相似。其机制一直被认为与全身代谢减退有关，然而蛋白质在造血中的作用尚不清楚。

再生障碍性贫血

(再生低下性贫血)

由于红细胞系前体细胞或干细胞丧失或缺陷, 或支持骨髓的微环境损害而引起的贫血, 常伴居高限的平均红细胞体积值。

常用的“再生障碍性贫血”名词常指伴有白细胞和血小板减少的全骨髓再生不良性贫血。“纯红细胞再生障碍”这一名称专用以表示选择性幼红细胞明显减少或缺乏的贫血, 前者较多见。

病因学和发病机制

真正的再生障碍性贫血病例约有 1/2 为特发性的; 最多见于青少年。已知的病因为化学性(例如苯、无机砷), 辐射或药物(例如抗肿瘤药、抗生素、非类固醇抗炎药、抗惊厥药物)。其病理机制不明, 然而选择性的(或许是遗传性的)过敏反应看来是其发病的基础。Fanconi 贫血(家族性再生障碍性贫血, 患者有骨骼异常, 小头, 性腺发育不全及皮肤棕色色素沉着)是一种非常罕见的再生障碍性贫血, 发生于染色体异常的儿童。在某些疾病出现以前常不能作出特异性诊断。这样的疾病发生(特别是急性感染或炎症性疾病)可能引起外周血细胞减少。这些基础疾病消失后, 尽管骨髓量减少, 外周血细胞数仍可恢复正常。

纯红细胞性再生障碍性贫血则是指对红细胞前体细胞被选择性破坏。急性原始红细胞减少可在多种急性病毒性疾病期间(特别是儿童)发生, 骨髓中红细胞前体短暂性可逆性地消失。人微小病毒感染看来是最常见的病因。但这可能偶然被识别, 因为贫血持续的时间比急性感染更长。慢性红细胞再生低下伴随溶血性疾病(急性原红细胞减少症)、胸腺瘤和免疫损伤, 以及不常伴随的有药物(如安定剂、抗惊厥药等)、毒物(有机磷)、核黄素缺乏以及慢性淋巴性白血病。Blackfan-Diamond 综合征是一种罕见的先天性贫血, 临床表现可在婴儿期出现, 到少年期才得到诊断。拇指或趾骨的异常以及身材短小提示本征的诊断。

症状、体征和实验室检查

虽然再生障碍性贫血发病一般是隐袭的, 常在接触毒素后数周或数月发生, 偶尔可呈急性发作。体征因全血细胞减少的严重程度而异。贫血的全身症状常严重。皮肤和粘膜苍白如蜡为其特点。慢性病例可见相当多的棕色色素沉着。

再生障碍性贫血可有严重的血小板减少, 并伴皮肤与粘膜下出血。常有眼底出血。伴致命性感染的粒细胞缺乏症常见。脾不肿大, 除非由于输血含铁血黄素沉积诱发。

红细胞为正色素正细胞性的(有时轻度大细胞性的)。白细胞计数常 $\leq 1500/\mu\text{l}^3$, 主要是粒细胞减少, 血小板常明显减少。即使并存溶血现象, 网织红细胞也可减少或消失。抽出的骨髓中缺乏细胞。血清铁升高。

纯红细胞再生障碍的临床症状一般较轻。症状与贫血或基本疾病有关。骨髓象检查除红细胞系前体细胞完全缺失外, 骨髓细胞的增生程度和成熟过程可能正

常。

治疗

用马抗胸腺细胞球蛋白 (ATG)，按 15mg/kg 剂量，稀释在 500ml 盐水中在 4~6 小时内输注，连用 10 天，约对 60% 的病人有效。ATG 现已成为年老或无相容骨髓供者的病人选用的疗法。由于这种球蛋白是生物制品，可能发生过敏反应和血清病。所有病人注前都要做皮肤试验以确定对马血清的过敏性，并使用皮质类固醇（强的松每日 40mg/m²；从第 7 天开始，连用 10 天，或用至症状消失）。环孢菌素（每日 5~10mg/kg 口服）的疗效与 ATG 相同。对约 50% ATG 治疗失败者奏效，这提示作用机制不同于 ATG。ATG 合并环孢菌素亦有疗效。上述药物对极其严重或治疗无效的病例亦可见效。对 ATG 或环孢菌素无效病例使用生长因子 (EPO, G-CSF 或 GM-CSF) 治疗可能见效。

由同卵双胞胎或人类白细胞抗原相容的兄弟或姐妹提供的骨髓移植，已证明是治疗严重型再生障碍性贫血的有效疗法，特别对 30 岁以下的病人。因此在作诊断时必须对病人的兄弟或姐妹作人类白细胞抗原的相容性检查。由于输血对以后的移植会产生危险，因而仅在必要时始可使用血液制品。

单纯红细胞性再生障碍性贫血使用免疫抑制剂（环孢菌素、强的松或环磷酰胺）治疗已见成效，特别涉及免疫性机制的病例。由于伴随胸腺瘤的纯红再障，在截除胸腺瘤后病情可得以改善，因而应通过 CT 检查寻找胸腺瘤。若有发现应考虑手术治疗。

骨髓痼性贫血

由于异常或非造血的细胞浸润和替代正常骨髓而引起的贫血。

此类贫血的特点为血涂片上出现正常色素，大小不均的红细胞，并见异形红细胞和有核红细胞，亦可见未成熟的粒细胞。当骨髓被浸润性癌肿、肉芽肿性或脂质沉积病变所取代或骨髓纤维变性时可发生上述变化。

本贫血的名称使用得相当混乱。髓样化生指的是肝、脾或淋巴结中的髓外造血，可并发于任何原因所致的骨髓痼。骨髓纤维化是骨髓被纤维组织条索所取代，可能是特发性的，也可能是继发性的。以往所谓的原因不明的髓样化生指原发性骨髓纤维化伴或不伴髓外造血。有些骨髓硬化症（新骨形成）病例伴发骨髓纤维化。

病因学和发病机制

曾有假设认为本贫血是有功能的造血组织数量减少的结果。与基本疾病有关的代谢缺陷，以及某些病例中出现的吞噬红细胞作用等其他因素亦曾考虑与发病有关，然而从未被证实。

最常见的原因就是癌肿从原发部位向骨髓转移（较常见的原发部位是乳腺、前列腺，较少的是肾、肺、肾上腺或甲状腺）。骨髓增生性疾病（如晚期真红、

慢粒白血病、骨髓纤维化)亦可见骨髓病性贫血。在所有这些病例中都可见到骨髓纤维化,然而真正的骨髓纤维化是在干细胞缺陷时纤维对其他髓内造血损伤的反应。在儿童,引起本病的一种罕见原因为 Albers-Schönberg 病。

症状和体征

严重病例可有贫血以及基本疾病的症状。可见脾肿大所致的压迫症状;有时会出现巨脾,尤易见于骨髓纤维化或贮积性疾病,而且常伴肝肿大。癌肿取代骨髓很少伴随脏器肿大。髓外造血是中度的,外周血幼红白细胞增多常提示癌肿转移。

实验室检查

贫血通常为中度严重,特点为正细胞性,但也可能呈稍大细胞性。红细胞造血测定结果正常,或在某些病例可增高。红细胞的寿命常缩短。在形态上、大小和外形的差异都很大;外周血有核红细胞(大多数为幼红细胞)和未成熟白细胞多见。幼红白细胞增多是用来指此类细胞的出现,既可能是骨髓窦状隙破裂造成的较不成熟细胞的释放,亦可能是髓外造血所致。常存在中幼红细胞增多症和网织红细胞增多症。网织红细胞增多症可能是骨髓或髓外部位的网织细胞过早地被释放所造成的,未必是血细胞再生增加的标志。白细胞计数可正常、减少或增高。血小板计数常低,而且可能见到巨大的畸形血小板。

使用示踪铁进行动力学研究可显示肝脾中的造血活性。骨髓常干抽,检查结果因基本疾病而异。通常需进行骨髓环钻活检来确定诊断。

X线检查可发现骨的病变(骨髓硬化症)表现为持久不变的骨髓纤维化或其他的骨质改变(即肿瘤的造骨和溶骨性病变)。这些发现可提示贫血发生的原因。

治疗

治疗基本的疾病。特发性病例采用支持疗法。如果贫血引起心血管症状,宜输血。在原发性骨髓纤维化使用红细胞生成素、雄激素和皮质激素,以期增加红细胞生成或减少其破坏,但疗效有限。羟基脲(500mg/d或隔日)在大多数病例起到缩小脾脏和增高红细胞数,然而需6~12个月奏效。

骨髓再生低下

贫血是骨髓再生低下常见的突出症状(参见第138节),属正色素正细胞性贫血,伴骨髓红系造血功能降低,巨幼样和再生低下改变,有时环铁粒幼细胞数增高。对于症状性贫血常可用红细胞生成素治疗,在那些血清红细胞生成素水平比预期的贫血程度还要低下的病例特别有效。由于无效造血的存在以及贫血并非由红细胞生成素分泌减少所致,因而需给予药物学剂量。大约50%有效,这可使输血减少。

非巨幼细胞性大细胞性贫血

非巨幼细胞性大细胞性贫血（即 $MCV > 95 \text{ fl/细胞}$ ）是异质性疾病。其外周血大细胞性改变并不伴随巨幼红细胞增多典型的实验室、生化和临床表现。非巨幼细胞性大细胞性贫血可发生于各种不同的疾病，但发病机制尚未完全明了。伴红细胞膜过大的大细胞增多可发生于胆固醇酯化作用有缺陷的慢性肝病患者。脾切除后红细胞可轻度变大，这由于在骨髓释放出细胞以后，需经脾脏模制红细胞膜的缘故，虽然这些变化并不伴随贫血。长期酗酒亦伴有大细胞变化（ MCV 常在 $95 \sim 105 \text{ fl/细胞}$ ），这些变化并非由叶酸缺乏或其他明确的代谢机制所致。轻度的大细胞增多也可出现于再生障碍性贫血（见上文），特别见于恢复期。在上述每一种病况，其贫血相关的机制与大细胞增多的是完全不同的，并且骨髓无巨幼细胞。血涂片上未见典型的大卵圆形细胞，同时不存在 RDW 增高的典型的巨幼细胞性贫血。

大细胞性改变常见于骨髓再生低下。此时 RDW 增高和显著的细胞大小不均强调了细胞的异质性。骨髓见巨幼样前体红细胞（亦常见于晚期肝病），其显示出不同于典型巨幼细胞贫血的粗而致密的核染色质。

巨幼细胞性大细胞性贫血

巨幼细胞的出现是由于 DNA 合成缺陷而 RNA 的合成继续进行，导致细胞浆增加和成熟，巨大的卵形红细胞进入血循环。同时在骨髓中所有细胞成熟过程中都存在障碍，即细胞浆的成熟程度超过细胞核的成熟程度，而形成巨幼细胞。正常细胞成熟过程受干扰使得髓内细胞的死亡增加（红细胞无效造血），结果造成血中间接胆红素和尿酸过多。由于所有细胞系造血均受影响，常在病程后期随贫血可出现白细胞减少和血小板减少。另一特点是由于红细胞生成障碍所致网织红细胞减少。中性多核白细胞的过度分裂是巨幼红细胞状态的一个典型标志，但其产生的机制不明。除了从形态学方面来识别巨幼细胞性病变外，使用脱氧尿苷抑制试验可从生化角度确定 DNA 合成障碍的存在。

巨幼细胞贫血发生的机制是缺乏或不能利用维生素 B_{12} 或叶酸；细胞毒制剂（一般为抗肿瘤药物或免疫抑制药）干扰 DNA 的合成；以及罕见的自主性肿瘤方式（Di Guglielmo 综合征，该综合征被认为是 MDS 转化成的一种急性髓细胞白血病）。弄清巨幼细胞性贫血的病因和病理生理机制是至关重要的。

维生素 B_{12} 缺乏所致贫血

维生素 B_{12} 分子组成为核苷酸 5, 6-二甲基苯咪唑在右上角连接带有钴原子（柯啉核）的 4 吡咯环。在自然界发生的一些不同的钴胺（维生素 B_{12} 复合物）仅因钴原子连接不同而异（表 1-2 和表 1-3）。

两种生理性钴胺辅酶〔甲基钴胺 (MeCbl) 和腺苷基钴胺 (AdoCbl)〕实现维生素 B₁₂ 所有已知的生化作用。在核酸的新陈代谢中 MeCbl 功能是涉及 DNA 合成的辅因子。AdoCbl 在 Aliphate 氨基酸, 脂质膜和丙酸盐前体分解代谢上起一个清除系统的作用, 并可能是涉及髓鞘质合成改变和修复的辅因子。

维生素 B₁₂ 可从肉类、动物蛋白食物获得。其在末端回肠吸收需要有内因子 (胃粘膜壁细胞的分泌物) 转运使其透过肠粘膜。内因子促进 B₁₂ 吸收过程非常复杂。食物中维生素 B₁₂ 与涎液中蛋白质键 (R binders) 相结合, 以便在胃的酸性环境下保护维生素 B₁₂。当维生素 B₁₂ 复合物 (B₁₂-R binders) 进入小肠时, 胰酶切开结合键后, 钴胺与胃内因子结合, 在回肠吸收。

维生素 B₁₂ 以 MeCbl, 5'-去氧 AdoCbl 和羟基钴胺与特异性蛋白转钴胺 (transcobalamins) I 和 II 结合形式存在于血浆之中。转钴胺 I 是一种贮存形式, 转钴胺 II 是一种生理性 B₁₂ 转运蛋白。血浆维生素 B₁₂ 的浓度正常范围为 200~750pg/ml (150~550pmol/L), 约占总体含量的 0.1%, 大多在肝脏。主要通过胆汁排出, 少量经肾脏。全天总丢失量为 2~5μg; 有一些在肝内再利用。

由于利用速率缓慢, 并有相当量的储备, 维生素 B₁₂ 缺乏症 [组织储备低于 0.1mg, 血清水平低于 150pg/ml (<110pmol/L)] 一般需经几个月到几年始可出现。肝内正常储备的维生素 B₁₂, 在内因子缺乏情况下, 足以维持 3~5 年的生理需要, 而在肝内重吸收能力普遍降低的情况下, 则上述维持期显著缩短为一年。然而, 在绝对忌荤食的母亲哺乳的婴儿, 由于肝贮备有限和生长的要求过高, 可发生造血系和神经系病变。

病因学和病理生理学

维生素 B₁₂ 的吸收减少是主要的病理生理病因机制, 可由几种因素之一所造成 (表 127-5 和参见第 30 节)。维生素 B₁₂ 缺乏性贫血常用的代名词是恶性贫血,

表 127-5 维生素 B₁₂ 缺乏的原因*

分 类	原 因
饮食不当	绝对忌荤食者, 素食母亲哺乳的婴儿, 慢性酒精中毒 (偶见), 饮食怪癖
吸收障碍	内因子缺乏 (恶性贫血、胃粘膜损害、内分泌疾病), 内因子抑制, 小肠疾患 (腹部疾病、口炎性腹泻、恶性病变、药物、维生素 B ₁₂ 吸收不良), 对维生素 B ₁₂ 的竞争 (鱼绦虫、盲祥综合征)
利用障碍	拮抗剂, 酶缺乏, 内脏病 (肝、肾、恶性, 营养不良), 运输蛋白异常
需要增加	甲亢, 婴儿, 寄生虫感染, α-地中海贫血
排出增加	在血清中结合障碍, 肝脏疾病, 肾脏疾病

* 多数患者存在吸收障碍。

经典的恶性贫血指内因子分泌丧失导致 B₁₂ 缺乏所引起的 (参见第 23 节胃炎)。在盲曲 (盲祥) 综合征 (因细菌利用维生素 B₁₂) 或鱼绦虫感染时可能发生争夺

可利用的维生素 B₁₂及内因子分裂现象。回肠吸收部位先天性缺失，也可能由于炎症性局限性肠炎或手术切除而受到破坏。造成维生素 B₁₂吸收减少的较少见的原因有慢性胰腺炎、吸收障碍综合征，以及使用某些药物（例如口服钙螯合剂、氨基水杨酸、双胍）。维生素 B₁₂摄入不足（素食者），以及很少见的原因是甲状腺功能亢进，维生素 B₁₂代谢增强。在老年人维生素 B₁₂缺乏十分常见的原因是上述任何机制以外的与食物结合 B₁₂的吸收不足。纯 B₁₂是可吸收的，而与食物结合的 B₁₂是难以使之释放和吸收的。

在神经系统的退行性变称为联合系统性疾病。在大脑白质和周围神经退行性变包括轴突和髓鞘，一般先于后束和皮质脊髓束的退行性变，但神经元的变性比起髓鞘索的要小得多。视神经偶尔受累。

症状和体征

当肝脏中贮存的大量维生素 B₁₂耗尽时，通常隐袭地渐进性地出现贫血。贫血常比所反映的症状来得严重，因为病情发展缓慢，使得机体能在生理上适应。偶见肝脾肿大。可能存在各式各样的胃肠道症状，包括厌食、间歇性便秘和腹泻、不定位的局部性腹痛。舌炎可能为早期症状，通常诉有舌头烧灼感。体重锐减是常见症状。在罕见的体征中可能有原因不明的发热，然而对维生素 B₁₂疗法有快速反应。

即使没有贫血，神经系统也可能受累，特别在 60 岁以上患者，外周神经受累很常见，随后是脊髓神经系症状偶可先于血液系异常（若已摄入叶酸者，可无血液学异常）。

早期检查可见在四肢外周定位与振动感觉丧失，伴随轻度到中度的衰弱和反射消失。在病程后期出现强直状态，巴宾斯基反应，在下肢本体和振动感觉较严重的丧失，和共济失调。触觉可能受损，然而痛觉和温度受累常不大。上肢受累较下肢为迟并不持续。有的还有兴奋性增高，轻度抑郁症。还可发生黄-蓝色色盲。偏执狂 [巨幼细胞性狂 (megaloblastic madness)]。在晚期病例可出现谵妄或精神紊乱，大脑麻痹性共济失调以及有时发生位置性低血压。

诊断和实验室检查

联合系统性疾病应与压缩性脊髓损伤和多发性硬化症相鉴别。由于神经障碍持续数月或数年是不可逆的，因而早期诊断是重要的。

贫血为大细胞性，红细胞平均体积 >100fl。血涂片显示大型卵圆形红细胞大小不均。正如所预期的，RDW 增大。常有 Howell-Jolly 小体（残存的核碎片）。如病人未经治疗，则网织红细胞减少。粒细胞分叶过多是最早的症状之一；中性粒细胞减少发生得较晚。大约有 1/2 的严重病例可发生血小板减少症；而且血小板的大小和形态异常。骨髓表现为红细胞系增生及巨幼细胞变。由于无效的红细胞生成，血清间接胆红素可能增多，有缺陷的红细胞寿命缩短。乳酸脱氢酶常升高，这反映了严重的无效造血和溶血增加。与溶血一致，血清铁蛋白常增高 (>

300ng/ml)。

作为巨幼细胞增多起因的维生素 B₁₂缺乏症检测的最常用的方法，是血清维生素 B₁₂的测定法。尽管存在假阴性，然而一般说来， $<150\text{pg/ml}$ ($<110\text{pmol/L}$) 是确定维生素 B₁₂缺乏的可靠指标。 $<120\text{pg/ml}$ ($<90\text{pmol/L}$) 表明有贫血或神经系病变。在可疑的情况 [$150\sim 250\text{pg/ml}$ ($110\sim 180\text{pmol/L}$)] 下以及临床判断提示维生素 B₁₂缺乏时，则需要辅以其他的检查。组织缺乏维生素 B₁₂可导致甲基丙二酸尿（和丙酸尿）。因此测定血清甲基丙二酸是一项非常敏感的维生素 B₁₂缺乏试验。在可疑的假阴性情况下，特别是老年患者（在组织缺乏维生素 B₁₂时，5%~10%血清维生素 B₁₂水平是正常的），本血清测定已成为最可靠的诊断指标。不常用的方法是转钴胺 II-B₁₂浓度测定。该浓度 $<40\text{pg/ml}$ ($<30\text{pmol/L}$)，则 B₁₂处于负平衡。

B₁₂缺乏诊断确定后，必须搞清病理生理机制。有 80%~90% 恶性贫血病人可从血清中查出抗胃壁细胞的自身抗体，大多数病人还有抗内因子抗体，其对诊断比较重要。内因子抗体检查时患者 5 天前应未接受维生素 B₁₂。大部分恶性贫血病人存在胃酸缺乏。胃液分析表明，胃液分泌量少（胃液缺乏），其 pH >6.5 ；若使用组织胺后，pH 值升至 6.8~7.2，则可证实胃酸缺乏。无内因子分泌是典型恶性贫血发病的基础。由于胃酸与内因子的分泌量可能并不一致，应在收集到的胃液中测定内因子的含量，而不必考虑 pH 值的多少。

Schilling 试验可测定放射性维生素 B₁₂（带有和不带有内因子）的吸收量。这对接受过治疗而处于临床缓解的病人的诊断特别适用，但对其诊断的正确性仍有疑问。该试验是通过口服放射性标记的维生素 B₁₂，在 1~6 小时后再经胃肠道外给予足量的维生素 B₁₂（1000 μg ）以避免肝脏放射性 B₁₂的贮存；然后测定所收集的 24 小时尿中的放射示踪维生素 B₁₂的百分数（正常 $>9\%$ 给予剂量）。如尿中的排泄量降低（在肾功能正常的条件下， $<5\%$ ），则表明对维生素 B₁₂的吸收减少。此试验称为 Schilling 试验 I。然后使用标记放射性钴的猪内因子来重复 Schilling 试验，称为 Schilling 试验 II。如果在 Schilling 试验 I 的维生素 B₁₂排泄量减少能通过 Schilling 试验 II 而得到矫正，则表明缺乏内因子是维生素 B₁₂缺乏的病理生理机制。如不能矫正，则表明胃肠吸收不良（如舌炎性腹泻）。Schilling 试验 III 在为期两周的试验中口服抗生素后进行。由于该试验要为体内提供足量维生素 B₁₂，因而应当在其他的一切检查和治疗性试验完成以后进行，该试验并不能测定食物结合 B₁₂的吸收，也不能检测老年患者食物结合 B₁₂释放的缺陷。

由于恶性贫血病人中胃癌的发病率增高，诊断时宜作胃肠道 X 射线检查。通过检查还可以发现巨幼细胞性贫血的其他原因（例如小肠憩室，或盲曲，以舌炎性腹泻为表现的小肠异常）。当临床所见（指症状，大便隐血反应阳性等）提示胃部病变时，应连续随诊；定期内镜与 X 线检查的价值尚不完全清楚。

治疗

体内保持的维生素 B₁₂ 量与所给予的量是成比例的。计算治疗所需的维生素 B₁₂ 剂量是困难的，因为充足剂量应包括肝脏贮存量（正常为 3000 μ g ~ 10 000 μ g），在病程中维生素 B₁₂ 贮备低下。一般使用维生素 B₁₂ 1000 μ g 肌内注射，每周 2~4 次直至血液学异常得到纠正，然后每月注射 1 次。另外，一种不常用的方法是给予很大剂量维生素 B₁₂ 0.5~2mg/d，口服。虽然血液学异常状况在 6 周内可纠正，但在神经方面的改善可能需时 18 个月。使用叶酸代替维生素 B₁₂ 进行治疗都是禁忌的，因为它能引发神经症状。如果根据骨髓中缺乏可染色的铁以及其他参数（如血清铁蛋白 < 200ng/L）确诊并存缺铁时，在维生素 B₁₂ 治疗开始前需要口服铁剂。除非维生素 B₁₂ 缺乏的病理生理机制被纠正，维生素 B₁₂ 的维持疗法必须终身进行。

维生素 B₁₂ 的依赖性

一些遗传性维生素 B₁₂ 依赖性代谢性疾病引起巨幼细胞性贫血已有报道。其在细胞摄取维生素前体，维生素转换为酶的形式或辅酶-酶蛋白之间的相互作用方面存在缺陷。甲基丙二酸代谢常受累，导致尿排出量显著增多。同时病人（婴儿）伴有机制不明的严重的代谢性酸中毒。这些疾病常对大剂量维生素 B₁₂（1 000 μ g/d 肌内注射）有效。

叶酸缺乏所致贫血

大多植物和动物组织含有叶酸（蝶酰谷氨酸、叶酸），以还原甲基和甲酰多聚谷氨酸盐形式存在（表 1-2 和 1-3 来源和日需量）。四氢叶酸盐在转运一碳单位（如在嘌呤和嘧啶核苷酸生物合成中），氨基酸转换（如组氨酸通过亚氨甲基谷氨酸而转变成谷氨酸）以及甲酸盐的产生和利用方面起辅酶作用。

吸收在十二指肠和空肠上段进行。在上皮细胞内食物中多聚谷氨酸盐被还原为二氢和四氢叶酸盐。它们与蛋白质结合，并以甲基四氢叶酸盐形式转运。血清浓度变动于 4~21ng/ml（9~48nmol/L），与饮食摄入量密切相关。红细胞叶酸盐〔正常值 225~640ng/ml 全血（510~1450nmol/L），换算为红细胞比容为 45%〕是一种较好的叶酸组织含量指标。全身叶酸盐约 70mg，1/3 贮存在肝脏，约 20% 摄入的叶酸盐未经吸收，并与胆汁中未能重吸收的 60~90 μ g/d 一起排出。

病因学和病理生理学

叶酸缺乏的病因见表 127-6。

叶酸在诸如绿叶蔬菜、酵母、肝、食用菌之类的食物中含量丰富，但长时间的烹煮会使其受到破坏。在无叶酸摄入的情况下，肝脏的贮存仅能供 2~4 个月之需。通过饮食摄入的叶酸量常不充足。酒精可干扰叶酸的中间代谢，肠道的吸

收和肝内贮备。因此进食很少的人（如只进茶与面包或长期嗜酒）易因叶酸缺乏而发生大细胞性贫血，有如在慢性肝脏病患者所见的一样。由于胎儿从母体获取叶酸，孕妇易发生巨幼细胞性贫血。

表 127-6 叶酸缺乏的原因*

分 类	原 因
摄入不足	不新鲜饮食、烹调不当、慢性酒精中毒、消化道外营养
吸收障碍	吸收不良综合征（特别是腹部疾病、口炎性腹泻），药物（苯妥因、匹拉米酮、巴比妥盐、环丝氨酸、口服避孕药？），叶酸吸收不良（先天性、获得性），盲袢综合征
利用障碍	叶酸拮抗剂（甲氨蝶呤、乙胺嘧啶、氮苯蝶呤、联脒化合物、甲氧苄氨嘧啶），抗惊厥药物？，酶缺乏（先天性、获得性），维生素 B ₁₂ 缺乏，酒精中毒，坏血症
需要增加	妊娠、哺乳、婴儿，恶性疾病（尤其淋巴组织增殖性），造血增多（特别是重型 β -地中海贫血），代谢增加
排出增加	肾透析（腹腔或血透析），维生素 B ₁₂ 依赖性？，肝病？

* 最常见病因是摄入不足与吸收障碍。

肠道吸收不良是叶酸缺乏的另一常见原因（参见第 30 节）。在热带口炎性腹泻时，吸收不良是继发于因叶酸缺乏而产生的肠粘膜萎缩，即使给予小剂量的叶酸常可消除贫血和脂肪痢。长期使用抗惊厥药或口服避孕药的病人，由于吸收减少可出现叶酸缺乏现象；而长期使用抗代谢药物（甲氨蝶呤）和抗微生物制剂（例如甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲基异噁唑）者，则因叶酸代谢受干扰而缺乏叶酸。最后，在妊娠、哺乳、慢性，特别是遗传性溶血性贫血或银屑病，以及长期透析，由于需要增加，也会出现叶酸缺乏现象。

诊断

基本的临床表现即为贫血的症状与体征。根据外周血和骨髓的检查结果难以区别叶酸或维生素 B₁₂ 缺乏，但叶酸缺乏时无神经病变（见维生素 B₁₂ 缺乏）。在胎儿与婴儿期神经系统中，叶酸是至关重要的。当妊娠期叶酸摄入不足可发生伴严重神经缺陷的神经管缺损。另一不常见的神经症状，妊娠不安定大腿综合征（restless legs）也是与叶酸缺乏有关。本病与其他类型巨幼细胞贫血鉴别的主要化验是表明叶酸不足。若血清叶酸水平 $< 4\text{ng/ml}$ ($< 9\text{nmol/L}$) 提示叶酸缺乏；若红细胞叶酸盐水平低下（正常为 $225 \sim 600\text{ng/ml}$ ）便可确诊组织缺乏（正常范围的标准取决于所采用的检测方法）。但前述两项检查结果可出现假阳性和假阴性，血清高（同型）半胱氨酸测定可提供最可靠的组织缺乏的依据，但维生素 B₁₂ 亦有同样的途径，因而甲基丙二尿酸和高半胱氨酸两项检查都应进行测定，若检查结果前项正常后项升高，则可确诊为叶酸缺乏。

治疗

每日口服 1mg 叶酸以补充组织的需要。正常时每日叶酸盐需要量约 $50\mu\text{g}$ ，

在孕妇和儿童则需要此量的 2~3 倍（注意：巨幼细胞性贫血，在用叶酸治疗前应排除维生素 B₁₂ 缺乏，否则叶酸虽可使贫血缓解，但会使伴随的神经病变加剧）。对孕妇，特别那些过去妊娠曾发生胎儿或婴儿神经管缺损的，推荐剂量为 5mg/d。

维生素 C 缺乏所致贫血

维生素 C 缺乏（参见第 3 节），常伴低色素正细胞性贫血，偶尔发生小细胞性（伴慢性失血时）贫血。偶见大细胞性维生素 C 缺乏贫血，是伴有叶酸缺乏的缘故，治疗也就需同时用维生素 C（500mg/d）和叶酸（见上文）。

溶血过度所致贫血

红细胞在其寿命终止时（约 120 天）由单核吞噬细胞系统来清除，该过程主要在脾脏进行，血红蛋白在脾内进行分解代谢。溶血的主要特点是红细胞的寿命缩短；当骨髓造血功能不再能代偿寿命短的红细胞，便发生溶血性贫血。

发病机制

大多数溶血是在血管外发生的，也就是在脾脏、肝脏和骨髓的吞噬细胞里进行。溶血一般由于：（1）红细胞内容物（血红蛋白或酶）或膜（渗透性、结构或脂质成分）的内源性异常；或（2）红细胞的外源性因素（血清抗体，循环中的损伤或感染性因子）。脾脏通常参与发病机制，脾脏通过破坏稍有异常的红细胞或被复温抗体的红细胞，从而缩短红细胞的存活时间。若脾肿大甚至会阻留正常的红细胞。显著异常的红细胞或被复有冷抗体或补体（C₃）的红细胞则可在循环中或肝脏中遭受破坏，由于肝脏血流量大，毁坏了的红细胞可被有效地清除。

血管内溶血不常见。当释放到血浆中的血红蛋白超过血浆结合蛋白（如结合珠蛋白）的血红蛋白结合力时，便会出现血红蛋白尿。血红蛋白被肾小管细胞重吸收，铁在此转变成含铁血黄素，部分被吸收供再利用。当肾小管细胞脱落时，则有部分含铁血黄素随之进入尿液。新鲜尿液标本检出含铁血黄素尿则可为血管内溶血诊断提供明确的依据。

症状和体征

全身表现与其他贫血的相似。溶血可呈急性、慢性或发作性。溶血危象（急性严重性溶血）不常见，可伴有寒战、发热、背部和腹部疼痛、虚脱和休克。在严重病例溶血增加（黄疸、脾大、某些类型的溶血、血红蛋白尿和含铁血黄素尿）以及红细胞生成的增加（网织红细胞增多和骨髓增生明显活跃）。慢性溶血状态的贫血亦可能因再生障碍危象（暂时不能生成红细胞）而加重；这通常与微小病毒感染有关。

实验室检查

当血红蛋白转变成胆红素的速度，超过肝脏形成胆红素葡萄糖醛酸化合物，并将其排入胆汁的能力时，便出现黄疸（参见第 38 节）。于是未结合的（间接的）胆红素蓄积。色素分解代谢的增加，亦表现为粪便中的粪胆素及尿液中的尿胆素原增加。色素胆石症常使慢性溶血变得更加复杂。

溶血现象一般可根据这些简单指标而查出，但确实可靠的指标是测定红细胞寿命，最好使用不能再利用的示踪物，例如放射性铬（ ^{51}Cr ）。所测得的放射示踪的红细胞寿命不仅可判断溶血，而且还可用于体表计算法来判明红细胞阻留的部位，从而对诊断和治疗提供依据。一般说来， ^{51}Cr 示踪的红细胞的半寿期 ≥ 18 天（正常为 28~32 天）表明有轻微溶血，此时骨髓的正常反应足以使红细胞数保持正常。当骨髓反应正常并使生成的红细胞数接近正常，称之为“代偿性溶血性贫血”。当表面计算的比例显示脾：肝为 $>3:1$ （正常为 $1:1$ ）时，表明脾脏有选择性的细胞阻留作用，脾切除后可望缓解溶血征象。

其他检查（如高间接胆红素血症，粪的尿胆素原增加或 CO 的产生）或纠正贫血的迹象（如网织红细胞增多），均可支持溶血的存在但并不能确立溶血的诊断。乳酸脱氢酶增高亦常见。

外周血形态学检查可显示红细胞破坏的证据（例如红细胞碎裂，球形红细胞）或红细胞吞噬现象，这有助于确定诊断和病理生理机制（即血管内溶血）。对溶血机制的其他检查还包括血红蛋白电泳、红细胞酶的测定、渗透脆性试验、库姆试验，冷凝集素试验、酸溶血试验或蔗糖溶解试验等。

诊断

溶血性贫血通常分为内源性与外源性两类，这种常用的分类法有时在临床上是难以应用的，因为常有交叠现象发生。系列鉴别诊断法是考虑有发生此病的危险人群（如地理、遗传、基础疾病等），然后再进一步考虑可能的机制：（1）由于血管复合性病变而致的红细胞阻留（即脾功能亢进或某些形式的体外循环如肾透析）；（2）免疫性损伤（温抗体或冷抗体介导的）；（3）机械性损伤红细胞膜（红细胞碎裂）；（4）红细胞结构改变（膜异常）；（5）代谢异常（酶缺陷病）；或（6）血红蛋白异常。

在大多数贫血作诊断时，形态学方面的线索是很重要的，然而对于诊断溶血性贫血的意义是有限的。若发现球形红细胞，由于其细胞膜的表面积已减少，则可视作活动性红细胞破坏的最好证据。球形红细胞是输血性和温抗体性溶血性贫血以及少见的先天性球形红细胞症的常见特征。平均红细胞血红蛋白浓度升高可能是球形红细胞存在的迹象。平均红细胞血红蛋白浓度（及平均红细胞体积）的升高亦见于冷抗体性溶血性贫血，当血液加温（在自动计数前，即使短暂手握试管）则上述结果可恢复正常。

治疗

应针对各种特异性溶血机制采取个体化治疗。对出现血红蛋白尿和含铁血黄素尿患者可能需要补铁疗法。若红细胞缺乏与选择性脾阻留有关，则宜行脾切除术。

红细胞外源性损害所致的溶血性贫血

外源性损害红细胞引起的溶血，无红细胞异常可见；红细胞破坏与红细胞外的因素有关；供体红细胞与自体红细胞破坏的比例相等。

网状内皮系统功能亢进所致贫血

脾功能亢进-充血性脾肿大

脾功能亢进（参见第 141 节）的特点是脾肿大伴有红细胞过滤和吞噬功能增强。贫血常伴白细胞减少和血小板减少时，可使诊断简化。虽然主要机制是机械性的筛滤样作用导致红细胞阻留，但尚有影响贫血严重程度的另外机制，即伴随脾肿大的血浆容积扩增，稀释了血细胞。在某些免疫介导的疾病中，脾脏不仅阻留红细胞，并可产生抗体，因而在充血性脾肿大上增加了免疫机制。

病因学与发病机制

伴有网状内皮系统增生的疾病很可能引起脾功能亢进。然而任何可发生脾肿大的疾病亦均可引起脾功能亢进。脾功能亢进这一名称是指外周血细胞减少，同时该血液成分在骨髓中却增生，这是由于脾功能过强的结果，可通过脾切除而恢复。

症状、体征、诊断和治疗

脾肿大是脾功能亢进突出的标志。脾脏的大小与贫血的程度直接有关，脾在肋缘下肿大 2cm，预计 Hb 下降 1g。充血性脾肿大的其他临床症状通常与基本疾病相关。如无其他机制并存，贫血和其他血细胞减少都较轻微或无症状。

由于贫血是脾阻留造成的，因而红细胞形态无特殊的变化。当存在其他血细胞减少（血小板计数在 50 000~100 000/ μ l 之间；白细胞在 2500~4000/ μ l 之间，分类计数正常）时，可提示本诊断。使用核素⁵¹铬示踪测定红细胞寿命，可显示红细胞的加速破坏及选择性的脾阻留。血浆容量测定常见明显增加。

针对引起充血性脾肿大的基础疾病进行治疗。由于贫血轻微，很少需要脾切除。

免疫异常所致贫血

[参见第 129 节溶血反应内同种免疫（同种凝集素）溶血性贫血]

自体免疫性溶血性贫血（AIHA）

通过与红细胞起反应的自体抗红细胞抗体的检查，可确定 AIHA。应用库姆

(直接抗球蛋白)试验可测出这些抗体。将抗球蛋白血清加入洗涤过的患者红细胞,出现凝集反应,则表明免疫球蛋白或补体结合在红细胞上。而间接库姆试验是将患者血浆与正常红细胞混合测定血浆中游离抗体。总的来说,直接抗球蛋白试验强度与结合于红细胞的 IgG 分子或补体 C3 分子数量相关,并与溶血率有关,然而还没有一个绝对的关系。间接抗球蛋白试验阳性(如存在游离抗红细胞抗体)而直接试验阴性并不提示免疫性溶血,这通常表明存在同种异体抗体,这是由于妊娠、输血后或植物血凝集素交叉反应所引起的。由于正常供血者(1/10 000)有阳性反应,因而即使测出温抗体亦不能确定溶血。

温抗体型溶血性贫血是最常见的一种自体免疫性溶血性贫血,女性较男性常见。由于发作常呈骤发性,主要的临床症状是贫血。贫血常严重并可致死。脾肿大常见。平均红细胞血红蛋白浓度增高与血涂片所见球形红细胞和中幼红细胞增多相一致。本病的特点是直接抗球蛋白(温反应型)试验阳性,而且在 37℃ 下,在红细胞表面可发现 IgG 和/或补体 C3。这些抗体在某些疾病(如系统性红斑狼疮、淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病)或在药物(如 α -甲基多巴、左旋多巴)作用后可自发性增高,药物如大剂量青霉素或头孢菌素通过暂时性半抗原机制亦可使抗体形成。所形成的抗体是直接抗由抗生素-RBC-膜所组成的复合物。中止药物可使加速破坏现象消失。

直接抗球蛋白反应有三种类型:(1)直接抗球蛋白试验阳性伴抗 IgG,不伴抗 C3,无补体 C3 结合。可见于特发性自体免疫性溶血性贫血和 α -甲基多巴和青霉素所诱发的病例。(2)直接抗球蛋白试验阳性伴抗 IgG 与抗 C3。补体 C3 与抗体结合。可见于系统性红斑狼疮以及特发性自体免疫性溶血性贫血。在与药物相关的病例中未见到。(3)直接抗球蛋白试验阳性伴抗 C3,不伴抗 IgG。可见于 IgG 抗体亲和力减低的自体免疫性溶血性贫血,某些与药物相关的病例和寒冷病型(冷凝集素疾病和阵发性冷性血红蛋白尿)。

在温抗体介导的自体免疫性溶血性贫血,溶血主要发生在脾脏内,血红蛋白尿和含铁血黄素尿极少见。尽管该抗体直接抗 Rh 抗原的作用具有一些特异性,然而几乎所有的均为全凝集素,这可使交叉配型发生困难。在某些典型病例直接抗球蛋白试验却是阴性,这由于膜上分子数与红细胞表面积比值太小,或由于表面的免疫球蛋白属于 IgA 或 IgM 型的缘故。

药物诱发的溶血性贫血的治疗,包括停止用药以降低溶血程度。使用 α -甲基多巴和相关药物所致的,则溶血常在 3 周内停止;然而库姆试验阳性却可持续 1 年以上。若溶血极其严重,偶可使用皮质类固醇。青霉素及其同类药物所致的溶血,从血浆清除药物后溶血可停止。

在特发性自体免疫性溶血性贫血,可选用皮质类固醇,大多病例疗效良好,约 1/3 病例在停药后有稳定的疗效。在停用类固醇后复发的,或对之无效的病例,可施行脾切除术(最好在给予肺炎球菌和流感嗜血疫苗后 2 周进行),约 1/

3~1/2 病例脾切除后有稳定疗效。暴发性溶血病例，对血浆置换有效。对较难但并非不能控制的溶血，输注免疫球蛋白治疗，病情可得到暂时的缓解。使用皮质类固醇治疗和脾切除术失败的病例，长期使用免疫抑制剂（包括环孢菌素）可奏效。

全凝集抗体存在时，供体血交叉配型的结果难以正确。此外，输血常导致同种异体抗体与自体抗体的叠加，加速了溶血。因而要避免输血。为保持心肺功能稳定必须输血时，仅予少量输血，在 1~2 小时内输 100~200ml，并观察溶血现象。

冷抗体病（冷凝集素病）是一种在 37℃ 以下，由于自体抗体作用而发生的溶血性贫血，低于 30℃ 则常发生。本病与感染（特别与支原体肺炎或传染性单核细胞增多症）和淋巴增生性疾病有关。约 1/2 病例为特发性，多见于老年患者。临床表现为急性（常与病毒及细菌感染有关）或慢性（常为特发型）溶血性贫血。患者可有其他寒冷性疾病的症状与体征（如手足发绀、雷诺现象、与寒冷相关的闭塞性病变）。

实验室检查特征为血管外溶血，骤发性和严重的以及伴有血红蛋白尿和含铁血红蛋白尿的病例较少见。特征包括血涂片见红细胞丛集现象。通过自动细胞计数器测出平均红细胞体积增大和假性血红蛋白减少。然而将手温热试管后再测定上述数据，结果接近正常。贫血常轻微，血红蛋白一般 $>7.5\text{g/dl}$ ，冷抗体通常是与红细胞膜上糖蛋白起反应的 IgM，以“i”或“I”分别代表幼年细胞或成年细胞膜型。抗 i 冷凝集素常见于传染性单核细胞增多症和大细胞型恶性淋巴瘤。抗 I 凝集素见于特发型疾病和支原体肺炎。在另一些病例，IgM 激活和结合补体，同时溶血程度与免疫反应强度以及反应发生时温度有关。在较高温度（即较接近正常体温）下，抗体与红细胞起反应，溶血较严重。由于 IgM 易从细胞上洗去，库姆试验常只检出固定在细胞上的补体 C3。正如所料溶血大部分发生在肝脏单核巨噬细胞系统。

由于溶血是自限性的，因而对感染引发的急性病例的治疗主要是支持疗法。在慢性病例贫血常轻微，通过治疗基础疾病以控制贫血。特发性慢性病例贫血一般轻微（Hb 9~10g/dl），可持续终身。避免接触寒冷常有裨益。脾切除无效。免疫抑制剂治疗仅有中度疗效。输血应当小心地进行，血液要通过加温装置输入。自体细胞的存活期可能高于输入的细胞，因为输入的细胞被复抗体，而自体细胞则已经受过抗体的作用而幸存，其表面衰竭的补体 C3 碎片（C3d）已不能影响红细胞的存活。

阵发性冷性血红蛋白尿（PCH, Donath-Landsteiner 综合征）为罕见的冷凝集素症，溶血现象在接触寒冷后几分钟到几小时发生。即使局部接触寒冷如喝冷水，用冷水洗手也可发生。血管内容血是自体溶血素引起的。这种自体溶血素在低温下与红细胞结合，在回暖后红细胞即溶解。冷溶血素为 7S IgG。由于这种被

寒冷激活的自体溶血素而致的阵发性冷性血红蛋白尿，发生于某些先天性或获得性梅毒病人，并且抗梅毒疗法可治愈此病。然而大多发生于非特异性病毒性疾病之后，或是以往健康的病人身上。

症状包括背部和腿部剧痛、头痛、呕吐、腹泻以及排深棕色尿。化验结果包括血红蛋白尿、轻度贫血和中等度网织红细胞增多。贫血严重度和进展的速度变化殊异，某些病例可呈暴发性并表现为急症，可有肝脾肿大。发作后可能有轻度的高胆红素血症。在发作期抗球蛋白（库姆）直接试验阳性，发作期之间为阴性。Donath-Landsteiner (DL) 试验，检出的 DL 自体抗体对 P 型红细胞抗原具特异性。

治疗包括严格避免接触寒冷。脾切除无效。免疫抑制疗法对本病有效，但应限于进展型和原发性病例。

与补体过敏有关的贫血

阵发性睡眠性血红蛋白尿 (PNH; Marchiafava-Micheli 综合征) 是一种罕见病，其特点是溶血和血红蛋白尿，血红蛋白尿在睡眠时加重。本病最常见于 20 多岁的青年男子，但在两性和任何年龄均可发生。

PNH 是获得性膜缺陷导致膜对血浆中正常补体 C3 具有异常的敏感性。膜的缺陷是由于糖基磷脂酰肌醇锚蛋白异常导致膜蛋白结构错误而引起的。这种蛋白生物合成受控于 X 染色体上称为 PIG-A 的基因。该基因损伤造成膜的缺陷。临床表现是由于糖基磷脂酰肌醇锚蛋白依赖的膜蛋白表达缺失而引起。

可因感染、经期、使用铁剂或疫苗而突发危象。腹痛与腰痛可伴脾肿大、血红蛋白血症、血红蛋白尿以及严重的正细胞性贫血的症状。尽管有些器官（特别是肾脏）充满含铁血黄素，持久的尿中血红蛋白丢失可导致缺铁。常有白细胞减少与血小板减少。在发生危象时肉眼可见血红蛋白尿，尿中可有含铁血黄素。患者极易发生静脉和动脉血栓，这是常见的死因。Budd-Chiari 综合征是常见的血管并发症。

诊断检查包括酸溶血试验（汉姆试验）。若用盐酸使血液酸化，孵育 1 小时，离心，通常发生溶血现象。蔗糖水试验亦可使用。此试验取决于在低离子强度的等渗溶液中，补体 C3 依赖系统使溶血现象增强。方法简便可行但无特异性，需经酸溶血试验证实诊断。骨髓可能再生不良。流式细胞仪检测具有高度特异性和敏感性，CD55 和 CD59 缺陷可确诊 PNH 和明确病理生理机制。

治疗是对症疗法。凭经验使用皮质类固醇（强的松 20～40mg/d）能控制 50% 以上病人的症状并稳定红细胞数。应避免含血浆（补体 C3）的输血。输注前用盐水洗红细胞不再需要（译者注：供参考）。输血一般用于危象时使用。在血栓病时可用肝素，但其能促进溶血，应小心使用。口服铁剂是有益的。大多病人用这些支持疗法可治疗几年乃至几十年。异基因骨髓移植已在少数患者取得成

功。有些病人可发展为骨髓再生不良。

机械性损伤所致贫血

创伤性溶血性贫血

(微血管病性溶血性贫血)

当红细胞在循环中遭受过度的“剪切”(shear)或撞击时,在外周血中可出现异形的红细胞碎片(三角形、头盔形等),据此便可提供诊断。由于碎裂,平均红细胞体积可降低,而红细胞体积分布广度 RDW(反映红细胞大小不均)则可增高。创伤可能由于:(1)血管外,例如行军性血红蛋白尿,空手道,崩戈舞;(2)心脏内,例如钙化性主动脉瓣狭窄,主动脉瓣缺陷修复术后;(3)小动脉内,例如恶性高血压、某些恶性肿瘤或结节性多动脉炎;(4)终末小动脉内,例如血栓性血小板减少性紫癜和弥散性血管内凝血(DIC)。在弥散性血管内凝血时,发生凝血因子缺乏(参见第131节)。

治疗针对基础疾病。在溶血的同时,由于慢性含铁血黄素尿发生,偶尔可引起缺铁性贫血。若存在缺铁,则用铁剂治疗可能有效。

传染因子所致溶血

传染因子可因其毒素的直接作用(例如来自产气荚膜梭状芽胞杆菌, α -或 β -溶血性链球菌,或脑膜炎球菌的毒素)或微生物(例如疟原虫和巴尔通体)对红细胞的侵犯与破坏而产生溶血现象。

红细胞内源性损害所致的溶血性贫血

红细胞膜改变所致贫血

从红细胞膜支架的研究,发现大多数遗传性或获得性支架结构改变,可导致膜蛋白变化,在这些溶血性贫血,细胞支架蛋白[α -和 β -红细胞膜内蛋白(红细胞定形素),蛋白4.1,F-肌动蛋白,锚蛋白]研究已表明在数量与功能上有异常。先天性病例中常有家族史,然而这些结构蛋白改变引起溶血的机制尚不明确。

先天性红细胞膜病

(参见第14节先天性红细胞生成性卟啉症)

遗传性球形红细胞增多症(慢性家族性黄疸;先天溶血性黄疸;慢性无胆色素尿的黄疸;家族性球形红细胞增多症;球形红细胞性贫血)为慢性常染色体显性遗传性疾病,其特点为球形红细胞溶血、贫血、黄疸和脾肿大。虽然家庭成员中通常有1人或1人以上有过黄疸、贫血或脾肿大,但却有1代或几代人可能由

于基因外显率程度的变异而不发病。

遗传性椭圆形红细胞增多症是一种罕见的常染色体显性遗传性疾病，红细胞呈卵形或椭圆形；通常无或有轻微的溶血现象，贫血轻微或无；常有脾肿大。红细胞的异常看来是由于膜蛋白质改变所造成的。

病因学和发病机制

遗传性球形红细胞增多症时，细胞膜的表面积减少得与细胞内涵极不相称。有几种不同的膜蛋白质异常导致球形红细胞的变化。红细胞表面积的减少，使其通过脾脏微循环时所必要的可变性降低，因而导致脾脏内发生溶血。

症状和体征

遗传性球形红细胞增多症的症状与体征通常轻微。贫血可被有效地代偿，以致在夹杂症抑制造血以前可不出现。严重病例有中度黄疸和贫血症状。由于并发感染而发生的再生障碍危象可加重贫血。脾几无例外地肿大，但很少引起腹部不适。肝可肿大。胆石症常见，并可作为主要症状表现。偶见先天性骨骼异常，例如塔形头颅和多指（趾）。

遗传性椭圆红细胞增多症的临床表现与遗传性球形红细胞增多症相似，然而在程度上一般较轻微。

实验室检查

贫血程度的变化殊异。红细胞计数一般为 300 万～400 万/ μl ；在再生障碍危象时可降至 100 万/ μl 以下，血红蛋白亦成比例地下降。由于红细胞呈球样，而平均红细胞体积正常，红细胞的平均直径稍低于正常，因而红细胞酷似小球形红细胞，平均红细胞血红蛋白的浓度增高。网织红细胞增多（达 15%～30%）与白细胞增多均为常见。

红细胞的渗透脆性呈特征性增高。但轻症者若不先在 37℃ 下无菌的去纤维蛋白血中孵育 24 小时，试验结果可能正常，直接抗球蛋白试验（库姆试验）阴性。红细胞自溶现象增加，但加入葡萄糖后可被纠正。

预后和治疗

脾切除是遗传性球形或椭圆红细胞增多症唯一的疗法，适用于 45 岁以下严重持续性贫血（ $\text{Hb} < 10\text{g}$ ）、黄疸或胆绞痛，或是发生再障危象（原红细胞减少症）的病人。术前患者应接受肺炎球菌和嗜血性流感疫苗免疫。手术中发现伴有胆石或证明有病的胆囊应当切除。脾切除后，症状通常可缓解，红细胞计数上升，网织红细胞计数恢复正常。由于球形红细胞增多症持续存在，红细胞渗透脆性仍然增加，但这些异形红细胞因无脾脏的作用在循环中生存时间较前延长，因而病情可得到改善。

获得性红细胞膜病

口形红细胞增多症红细胞的正常苍白中心带由口状裂缝即裂口所取代。这些

细胞与先天性和获得性溶血性贫血都有关系。临床症状与贫血程度直接有关。

罕见的遗传型最具特色，本病为常染色体遗传。红细胞膜由于通透性过高，单价阳离子很易漏过，但二价阳离子和阴离子的移出则正常。循环中 20% ~ 30% 的红细胞为口形的；渗透脆性增加，但使用葡萄糖不一定能纠正红细胞自溶。脾切除可使有些病人的贫血改善。

获得性口形红细胞增多症。酗酒可引起获得性口形红细胞溶血性贫血，在停止饮酒 2 周之内，血涂片上的口形红细胞和溶血加速现象可消失。

低磷酸盐血症所致的贫血。红细胞的可塑性取决于细胞内的三磷酸腺苷、钙和镁的水平，由于红细胞的三磷酸腺苷含量与血清磷的浓度有关，低磷酸盐血症 [血清浓度 $<0.5\text{mg/dl}$ ($<0.16\text{mmol/L}$)] 导致红细胞中的三磷酸腺苷缺少；低磷酸盐血症在代谢方面引起的后果是复杂的，其中包括三磷酸腺苷及 2, 3-二磷酸甘油酯的缺乏，氧解离曲线左移，对葡萄糖的利用降低，产生乳酸盐。所形成的僵硬的不能变形的红细胞，在毛细血管循环中易受损伤，而导致伴有红细胞膜损伤和小型球形红细胞增多的溶血性贫血。

严重的低磷酸盐血症可能发生于停止饮酒（戒酒期）、糖尿病、严重烧伤的恢复（利尿）期、营养过度、严重的呼吸性碱中毒以及透析治疗的尿毒症病人使用抗酸剂时。由于补充磷酸盐使细胞保持三磷酸腺苷可防止或消除这些病变。当病人缺磷酸盐时，治疗应针对防止低磷酸盐血症，同时应补给磷酸盐。

红细胞代谢病所致贫血

(遗传性酶缺乏)

红细胞基本的能源是葡萄糖。葡萄糖进入红细胞后或经无氧糖酵解 (Embden-Meyerhof 通道)，或经磷酸己糖旁路转变成乳酸。涉及这些代谢途径的酶系统遗传性缺陷可导致溶血性贫血。

无氧糖酵解途径缺陷

无氧糖酵解途径缺陷相当罕见，有下列特点：常染色体隐性遗传；溶血性贫血只发生于纯合子；无球形红细胞，但可能有少量呈皱缩的齿状球体；在脾切除后溶血与贫血尽管有所改善，但仍持续存在。最常见的一种类型是由于酶缺乏或缺陷而致的丙酮酸盐激酶缺乏。实际上每种酶的缺陷，都与先天性溶血性贫血有关联。但溶血的确切机制不明。一般说来，测定三磷酸腺苷与二磷酸甘油酸盐有助于判断代谢缺陷以及通道上受累部位的生化特征。这些遗传性溶血性贫血无特异性疗法，对丙酮酸盐激酶缺陷患者，脾切除术有时可稍微降低红细胞破坏的程度。

磷酸己糖旁路缺陷

在此通道上的唯一重要缺陷是由 6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏所引起的。已证

实有 100 多种突变型酶。在临床上最常见的是药物过敏变异型（参见第 301 节）。这种 X 连锁病在男性及纯合子女性中充分表达，而在杂合子女性则表达不一。美国黑人男性中约 10% 发生此病，黑人女性中较少。在地中海盆地的居民（例如意大利人、希腊人、阿拉伯人以及在西班牙或葡萄牙的犹太人）中发病频率低。

黑人和大多数白人患者，在接触可以产生过氧化物并引起血红蛋白和红细胞膜氧化的药物和其他物质后，衰老的红细胞发生溶血。这些药物有伯氨喹、水杨酸、磺胺类、硝基呋喃、非那西丁、萘、某些维生素 K 的衍生物；还有在某些白人，蚕豆亦可引发。发热、急性病毒性感染和细菌性感染以及糖尿病性酸中毒是比药物较为常见的促发因素。可发生贫血、黄疸和网织红细胞增多。在发生溶血的早期可以见到海因（Heinz）小体，但在脾脏未受损的病人不会持续存在，因为它可被脾去除。最好的诊断线索常是在外周血中的红细胞边缘出现一个或多个伤口（大小为 $1\mu\text{m}$ ）。这种细胞亦称“伤口细胞”，可能是 Heinz 小体被脾脏清除时留下的。由于选择性地破坏衰老细胞，大多数溶血的发生都是自限性的。累及的红细胞量在黑人 $< 25\%$ ，然而在白人，6-磷酸葡萄糖脱氢酶的缺乏要严重得多，重度的溶血可导致血红蛋白尿和急性肾功能衰竭。如果继续使用致病的药物，是否出现代偿性的溶血状态或致死性的溶血，则取决于病人 6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏的程度以及药物氧化作用的潜力。在某些白人（未用药物）可发生慢性先天性溶血。

有多种筛选试验可应用。在溶血后期间或即刻由于已没有衰老的和缺陷较多的红细胞，而富含 6-磷酸葡萄糖脱氢酶的网织红细胞却存在，此时检查可能得到假阴性结果，因而特异性酶的检测是最好的诊断方法。并应建议病人避免使用激发本病的药物和物品。

血红蛋白合成缺陷所致贫血

（血红蛋白病）

这是遗传性的血红蛋白分子异常，表现为其化学特征、电泳移动性或其他物理性质的改变。

正常成年人血红蛋白分子（HbA）由 α 和 β 的两对肽链构成。胎儿血红蛋白（HbF，其 β 链为 γ 链所取代）在出生后的头几个月里逐渐减少，到成年只占总血红蛋白的 2% 以下（妊娠血红蛋白病参见第 251 节）。HbF 在某些血红蛋白合成病以及再生障碍和骨髓增生状态时可能增多。正常血液也含有 $\leq 2.5\%$ 的 HbA₂（由 α 和 δ 链构成）。

肽链的类型以及单条链上的多肽化学结构是受遗传控制的。血红蛋白合成缺陷导致血红蛋白分子的物理或化学性质的异常；有的引起贫血，这种贫血在纯合子患者身上表现严重，而在杂合子患者则轻。有些患者就这两种遗传特性的异常

来说是杂合子的，但所患的贫血却兼有这两种遗传缺陷的特点。

通过电泳移动性所识别的异常血红蛋白，以 A、B、C 字母为序表示，然而第一个发现的是镰状细胞血红蛋白称为 HbS。电泳移动性相同而结构不同的血红蛋白则依照其发现所在的城市来命名（例如 Hb S Memphis, Hb C Harlem）。在美国，主要的血红蛋白病是 Hb S、Hb C 病，以及地中海贫血。在临床上常发现东南亚移民有 HbE。根据实验室惯例，电泳中高浓度的血红蛋白冠名在先（如在镰状细胞病的 AS，然而在镰状细胞 β 地中海贫血时 HbA 的浓度由于地中海贫血存在而低于 HbS，则以 SA 表示）。

镰状细胞病

(Hb S 病：新月形红细胞症)

这是一种几乎专发生在黑人中的慢性溶血性贫血，其特点为镰形红细胞，是由于 HbS 的纯合子遗传造成的。

病因学，发病率和发病机制

纯合子有镰状细胞贫血（约占美国黑人的 0.3%）；而杂合子（占黑人中的 8%~13%）无贫血，但在体外这种镰状细胞的遗传特性（镰状细胞血症）可以显示。

患 Hb S 病时， β 链的第 6 个氨基酸上的谷氨酸被缬氨酸所取代。这样降低了电荷，使其在电泳中向阳极的移动速度较 Hb A 慢。与脱氧 Hb A 比起来，脱氧 Hb S 要不易溶解得多。它形成杆状类晶团聚体的一种半固体凝胶，因而使红细胞在氧分压低下部位形成镰状，扭转变形而又不能屈曲的红细胞，粘附于血管内皮，并堵塞小动脉与毛细血管形成阻塞与梗死。由于镰状细胞过于脆弱而不能耐受循环中的机械损伤，故当其进入循环后便发生溶血现象。

症状和体征

纯合子的临床症状是由于贫血和血管阻塞所致组织缺血和梗死而引起的。生长和发育受损，并对感染的易感性增高。贫血通常严重，但在患者之间的差别很大；大多数有轻度黄疸 [胆红素为 2~4mg/dl (34~68 μ mol/L)]。在儿童，贫血可因镰状细胞在脾脏的急性阻留而加剧。

病人可发育不良，常有较短的躯干和较长的四肢，而且有塔形颅。慢性骨髓增生过度活跃所造成典型的骨质变化，可在 X 射线检查时见到；其特点为颅骨的板障增宽，板障小梁呈“太阳射线”状的放射线纹。长骨的皮质层常增厚，致密度不均匀，髓腔内有新骨形成的现象。儿童常有肝脾肿大。而在成人则由于反复发生梗死而产生纤维变性，脾脏常很小。扪诊到这样的脾脏提示是 SC 或 SA 型血红蛋白病患者。心脏常扩大，肺圆锥突出。心脏杂音可能如同风湿性或先天性心脏病的那样。常有胆石病。

急性感染（特别是病毒感染）期间，当骨髓生成红细胞缓慢时，可发生“再

障危象”。骨梗死引起骨痛，在血红蛋白 S-S, S-A, S-C 病很常见。长骨痛（如胫骨前）是常见的主诉。在儿童手足部严重疼痛如手-足综合征是常见与典型的症状。可能发生关节疼痛并伴有发热，而且也常发生股骨头无血供性坏死。慢性踝周穿孔性溃疡亦常见。剧烈的腹痛伴有呕吐酷似严重的腹部疾患；此疼痛危象通常伴有背痛与关节痛。偏瘫、颅神经麻痹以及其他神经障碍，可能是由于主要的颅内血管堵塞造成。常有感染，特别是肺炎球菌性感染，在幼儿中特别多见，且死亡率高。

急性胸部综合征是 5 岁以上患者主要的死亡原因。它可发生于各年龄组，但成年组常减少。临床表现为突然发热、胸痛、白细胞增高及 X 片示肺实质性浸润，1/3 浸润部位于下叶，可能为双侧性，并可伴胸膜渗出，酷似细菌性肺炎，亦可能随着肺部感染发生本综合征。病损是微血管阻塞和低氧血症所致。保持通气和考虑交换输血（输氧时 $PO_2 < 70\text{mmHg}$ ）是重要的措施。老年患者的肺与肾功能可呈进行性减退，在青年阴茎异常勃起，一种伴阳痿可能的严重并发症是很常见的。

杂合子（HbAS）患者正常，不发生溶血、疼痛危象或血栓并发症。杂合子患者在持续剧烈运动时，可能使横纹肌溶解症发生率增高并可突然死亡。常有低渗尿。单侧血尿发生机制不明，常来自左肾，但属自限性。诊断出杂合子镰状细胞病就应当想到是单侧输尿管的病因，从而避免不必要的肾切除术。典型的肾乳头坏死发生率也有增高。

实验室检查和诊断

红细胞为正常细胞性，计数通常为 $2\,000\,000 \sim 3\,000\,000/\mu\text{l}$ ；血红蛋白成比例地降低。平均红细胞体积降低提供了伴随 α -地中海贫血的依据。干染色血片仅能显示少量镰状红细胞。能作出诊断的特征就是在未染色血滴中看到镰状红细胞（新月状红细胞，常有拖长或锐角状的尾巴）。该血滴是经防干燥或经还原剂（例如焦亚硫酸钠）处理过的。这也可通过降低氧张力产生。用凡士林将血滴密封在盖玻片下便可形成此种环境，然后在显微镜下观察。根据 HbS 不同的溶解度进行的快速试管检查已广泛用以筛选检查。

在外周血中常可见到有核红细胞；网织红细胞增多常达 $10\% \sim 20\%$ 。在出现危象或细菌性感染期间，白细胞增多可达 $35\,000/\mu\text{l}$ ，而且有左移现象。血小板通常增多。骨髓增生，以幼红细胞为主，但在镰状细胞危象或严重感染时可变成再生障碍。血清胆红素通常增高，粪和尿的尿胆素原高。血沉降低。

在电泳中显示只有 HbS 伴数量不等的 HbF，便可诊断为纯合子状态。如电泳中发现同时有 HbA 与 HbS（HbA 较 HbS 多），就可判断为杂合子。HbS 必须与其他在电泳中类似移动的 HbS 加以鉴别。这可根据镰变现象作出判断，因为电泳中移动性相似的其他 HbS 是无此现象的。该鉴别对于遗传咨询是重要的。多聚酶链反应技术的应用显著地提高了产前检查的灵敏度。

预后和治疗

纯合子病人的寿命已稳定地提高到超过 50 岁。常见的死因是并发感染、多发性肺栓塞、重要区域的血供堵塞以及肾功能衰竭。

由于尚无体内抗镰状细胞贫血的药物，因而治疗是对症的。脾切除与补血药物无用。输血可用于非常严重的贫血（例如再生障碍危象伴有严重感染），但不用于治疗疼痛危象。一般说来，对该危象的治疗应使用有效的经口或经静脉输液，可给予包括麻醉剂在内的镇痛剂（按时，常需要高剂量）以控制疼痛。危象可能持续 5 天。公认的输血适应证为出现心肺症状（特别是在血红蛋白 $< 5\text{mg/dl}$ 时）或体征（例如高输出量心力衰竭或血氧过低，氧分压 $< 65\text{mmHg}$ ）或存在其他危及生命的情况而改善供氧会有益时（例如脓毒血症、严重感染、脑血管意外、器官衰竭）。在全身麻醉和手术前，亦主张输血和置换红细胞，目的在于将血红蛋白 A 含量维持在 $> 50\%$ ，然而其疗效尚未证实。慢性输血疗法看来可防止脑血管出血复发，该疗法推荐用于 18 岁以下的脑血管意外患者，疗程 ≥ 3 年，一般每 3~4 周一次，以维持 HbA 达总 Hb 的 $50\% \sim 70\%$ 。对难以愈合的腿部溃疡和妊娠期的患者亦主张用输血疗法。

由于治疗的目的是使镰状细胞的浓度 $< 30\%$ ，血细胞的比积 $\leq 46\%$ ，部分交换输血通常是最佳措施。部分交换或多次输血可以阻断疼痛危象的频繁发作周期。部分交换输血可在体外血细胞分离机进行，经分离机从患者血中选择性去除病变红细胞，正常人红细胞（含 HbA）持续输入达到预期的 HbA 浓度 $> 50\%$ （可经 Hb 电泳测出），小心使血细胞比容维持在 $< 46\%$ ，以不至于发生高血粘度症。多次输血方法以同样的目的输入正常红细胞，用于血细胞比容 $< 22\% \sim 24\%$ 的患者。正常红细胞可抑制内生性镰状细胞的生成。由于正常红细胞寿命较长，在总体细胞增加时，镰状细胞比例将降低。

预防性地使用抗生素、肺炎球菌疫苗（参见第 157 节肺炎球菌感染），对严重细菌性感染的早期诊断和治疗以及自 4 个月龄开始持续口服青霉素预防性疗法，这些措施已使死亡率降低，尤其在童年期。由于胎儿血红蛋白（HbF）增高的镰状细胞综合征患者似乎可防止某些不良后遗症，羟基脲，一种核糖核苷酸还原酶抑制剂，可提高胎儿血红蛋白含量，可降低 50% 疼痛危象的发生率，并可减少急性胸痛危象和输血的需要。

此外，骨髓移植疗法在少数病例取得成效，然而神经系统后遗症似有增加。近年认为基因疗法是最有希望治愈本病的措施。

血红蛋白 C 病

贫血严重程度不一，一般为中等度严重。美国黑人中有 $2\% \sim 3\%$ 表现出这种遗传特点。纯合子的症状是由贫血引起的。常有关节痛。可有腹痛，但不发生镰状细胞贫血的腹部危象。病人可能有轻度黄疸。脾常肿大，发作性脾阻留伴左

上腹痛,红细胞数突然下降,若严重,需行脾切除术。

在纯合子,贫血属正常细胞性,有30%~100%的靶细胞(伴有球形红细胞),在罕见的情况下,血片中可见含晶体的红细胞。在小细胞增多而不缺铁的患者夹杂 α 地中海贫血。网织红细胞轻度增加,可见到有核红细胞。红细胞无镰变现象。电泳显示所有血红蛋白均为C型。血清胆红素略增高,尿与粪便中的尿胆素原均增加。无特殊疗法。贫血常不至于严重到需要输血的程度。

在杂合子通常无贫血,唯一的发现就是有许多带有中心靶的红细胞。

血红蛋白S-C病

由于10%的黑人携带HbS这一遗传因素,因而杂合子的HbS-C病的发病率比纯合子HbC病的发病率高得多。在镰状细胞血症中的许多贫血患者可能是未查出的HbS-C病人。HbS-C病的贫血与HbC病的贫血相似,但较轻些;有些病人的血红蛋白水平甚至正常。大多数症状就是镰状细胞贫血的症状,不过一般发生率没有那么多高,也没有那么严重。然而常有肉眼血尿,视网膜出血和股骨头无菌性坏死。染色血片上可见靶细胞而镰状细胞难得见到。在镰变制备的标本中见所有细胞均发生镰状变。

血红蛋白E病

HbE($\alpha_2\beta_2^{68\text{Glu}\rightarrow\text{His}}$)是世界范围存在的第三种多见的血红蛋白(在HbA与HbS之后),主要见于东南亚居民(>15%)和黑人居民中,但在中国人中罕见。

在杂合子中(HbAE),外周血无异常。血红蛋白电泳显示大约30% HbE(出现于靠近HbA₂、HbC和HbO_{A_{rab}}区域附近)和70%的HbA。在pH酸性琼脂凝胶电泳上,HbE和HbA一起移动,因而将其与HbC和HbO_{A_{rab}}分隔。HbE的相对百分率在伴有 α -地中海贫血或缺铁情况下降低。纯合子HbE伴有轻度小细胞性贫血(靶细胞多见)。双重杂合子HbE和 β -地中海贫血有比S地中海贫血较为严重的溶血性疾病。

地中海贫血

(海洋性贫血;遗传性薄型红细胞增多症;重型和轻型地中海贫血)

这是一组慢性遗传性小细胞性贫血,特点为血红蛋白合成缺陷及红细胞的无效造血。特别常见于祖籍地中海、非洲和东南亚的人群。

病因学和发病机制

地中海贫血是最常见的一种遗传性溶血性贫血。由血红蛋白合成失衡所致,可由一种或多种珠蛋白多肽链(α 、 β 、 γ 、 δ)合成的缺陷而造成的。

β 地中海贫血是由于 β 多肽链合成的减少所造成的。本病为常染色体显性遗传:杂合子(轻型地中海贫血)为携带者,表现无症状的轻度到中度的小细胞性贫血;而纯合子(重型地中海贫血)则产生典型症状。由于合成 α 链的遗传控制

涉及两对结构基因,故由 α 链合成减少而致的 α 地中海贫血的遗传类型就比较复杂。单基因缺陷的杂合子(“ α 地中海贫血2”)常无异常临床表现。双基因缺陷的杂合子或单基因缺陷的纯合子(“ α 地中海贫血1”)其表现倾向于 β 地中海贫血杂合子类似的临床征象。单基因和双基因缺陷的遗传均会对 α 链的合成造成较严重的损害。 α 链缺乏,导致 β 链过量的四聚体(HbH)的形成,或在婴儿期则形成 γ 链过多的四聚体(Bart's Hb)。双基因缺陷的纯合子是致死性的,因为缺 α 链的血红蛋白不能运送氧气。在黑人人群中, α 地中海贫血基因频率约25%,表型(临床)表达为10%。

症状和体征

所有地中海贫血的临床特点都是相似的,不过严重程度不同而已。轻型 β 地中海贫血可无临床症状。重型 β 地中海贫血(Cooley贫血)可有严重贫血、骨髓腔显著增大以及输血和吸收性铁负荷过重而引起的临床表现。和镰状细胞贫血病人一样,有黄疸、腿部溃疡、胆石症。常有脾肿大,可出现巨脾。如发生脾脏对红细胞的阻留,则输入的正常红细胞的存活时间缩短。骨髓增生过度使颅骨变厚和颊部隆起。长骨受累常发生病理性骨折。生长速度受到影响,青春期明显推迟或无青春期。铁在心肌的沉积可引起功能障碍和心力衰竭。肝脏呈典型的铁质沉着,可导致肝功能损害和肝硬化。 α 地中海贫血I临床表现似轻型 β 地中海贫血。Hb H病的患者常有溶血性贫血的临床表现和脾肿大。

实验室检查

(表127-7)列举了地中海贫血的特点。血清胆红素、血清铁和血清铁蛋白增加。骨髓象呈红细胞系明显增生。轻型地中海贫血(β 或 α)时,常见的是轻度到中度的小细胞性贫血。血清铁和铁蛋白测定结果有助于排除缺铁现象。

表 127-7 各型地中海贫血的特点

类 型	贫 血	红细胞平均 体积	%Hb A ₂	%Hb F
β 地中海贫血				
杂合子	轻	↓	↑	表现不一
纯合子	严重	↓	表现不一	↑可增至90%
$\beta\delta$ 地中海贫血				
杂合子	轻	↓	正常或↓	>5%
纯合子	中度至严重	↓	无	100%
α 地中海贫血				
单基因缺陷	无	正常至↓	正常	正常
双基因缺陷	轻	↓	正常至↓	<5%
三基因缺陷	中度	↓	正常至↓	表现不一
(存在Hb H或Bart Hb)				

↓降低; ↑增高

重型地中海贫血时，贫血严重，血红蛋白常 $\leq 6\text{g/dl}$ 。红细胞数增多。血涂片具有实际的诊断价值。出现大量有核幼红细胞、靶细胞、小型苍白的红细胞以及点彩和弥散性嗜碱性细胞。

诊断

血红蛋白定量测定是临床常规诊断的方法。Hb A₂ 的增加是轻型 β 地中海贫血的诊断依据。重型 β 地中海贫血的 Hb F 通常增加，有时增加到 90%；Hb A₂ 的增加量通常亦在 3% 以上。在 α 地中海贫血综合征，Hb A₂ 和 F 的百分比一般都正常，其诊断往往就靠排除小细胞性贫血的其他原因。当血红蛋白电泳上显示快速移动的 Hb H 或 Bart 碎片时，便可诊断为 Hb H 病。重组 DNA 基因图技术（特别使用多聚酶链反应方法）在产前诊断和遗传咨询上是十分重要的。

在重型 β 地中海贫血，骨骼的 X 线检查显示具有慢性骨髓过度活动的特点。颅骨和长骨的皮质层变薄，骨髓腔变宽。颅骨板障空间明显，板障小梁有“太阳射线”状的放射线纹。长骨中可能出现骨质疏松区域。椎体和颅骨可能呈颗粒或磨砂玻璃状表现。指（趾）骨丧失正常形态，而呈矩形甚至于两面凸出。

预后和治疗

前景不一。有的重型 β 地中海贫血病人可活到青春期或更长。轻型地中海贫血病人的预期寿命是正常的。

轻度 α 和 β 地中海贫血不需治疗。

重型地中海贫血的患儿应尽早输血，因最终导致铁负荷过重。然而对于严重的患者，长期输给大量红细胞以抑制异常造血，可能有价值。为了预防或延缓血色病的发生，过多输入的铁必须除掉（例如用慢性铁螯合疗法）。输入较年轻的红细胞在减少铁负荷过重方面颇有裨益。脾脏切除对于那些脾大而且红细胞溶解发生于脾脏的患者可能有效，切脾主要益处是能减少输血。同种异基因骨髓移植在少数病人已取得成效。

血红蛋白 S- β 地中海贫血

由于在类似的人群中 Hb S 和 β 地中海贫血基因的频率都有增加，因而两种缺陷遗传相当常见。在临床上，本病有中度贫血的症状以及镰状细胞贫血的体征，但发病率通常不高，病情也不大严重。化验检查可见轻度到中度的小细胞性贫血，染色血片上见镰变细胞以及网织红细胞增多。Hb A₂ $> 3\%$ 。在电泳上 Hb S 占优势，Hb A 减少或缺如。Hb F 的增长情况不一。大多数病人的病程一般都较轻，治疗与镰状细胞贫血相同。

第 128 节 铁负荷过度

(含铁血黄素沉着症；血色病)

(急性铁中毒见表 307-3)

慢性铁负荷过度的特征是局部或全身性组织内铁沉着，经组织检查诊为含铁血黄素沉着症。铁过度沉着同时伴有组织损伤或全身总铁量 $>5\text{g}$ 就称为血色病(表 128-1)。血色病是 HLA 关联的遗传性铁负荷过度疾病，应与其他伴铁贮备增多的遗传性疾病（如无血浆铜蓝蛋白血症、低转铁蛋白血症/无转铁蛋白血症）以及非遗传性和病因不明的铁负荷过度疾病相鉴别。

表 128-1 血色病和含铁血黄素沉着症的分类

-
- | |
|---------------------------------|
| I. 局部性含铁血黄素沉着症 |
| A. 肺（特发性） |
| B. 肾 |
| C. 肝（迟发性皮肤卟啉病） |
| II. 原发性（遗传性）血色病 |
| III. 继发性含铁血黄素沉着症和血色病 |
| A. 遗传性溶血性贫血 |
| B. 血红蛋白合成障碍（地中海贫血） |
| C. 消化道外铁摄入增高，反复输血 |
| D. 肌内注射铁剂（铁糖酐） |
| E. 铁吸收增加 |
| 1. 铁摄入增加 |
| (1) 非洲斑图族（酒精性饮料） |
| (2) 伴血色病的埃塞俄比亚（teff 小麦）含铁血黄素沉着症 |
| (3) 伴有含铁血黄素沉着症或血色病时，口服铁剂 |
| (4) 伴有含铁血黄素的 Kashin-Bek 病 |
-

原发性血色病是一种伴有纯合子频率 1:200 和杂合子频率为 1:8 的遗传病。血色病基因(HLA-H)位于第 6 号染色体短臂单个点突变。氨基酸 282 位置上的半胱氨酸变为酪氨酸(N 末端 845→A, 845A; 半胱氨酸 282 酪氨酸)。83% 临床血色病患者是突变的纯合子, 编码 HLA-A 样分子。在 N 末端 187C→(His 63 Asp)与 MHC (主要组织相容性复合)相关联, 这样一种变化称为血色病伴突变。

这些突变的发现尚不能解释铁吸收增加的病理生理机制。由于铁从消化道吸收过度增加, 铁排出受限, 因而机体内铁积聚。总体铁量可高达 50gm。正常男性约为 3.5gm, 女性约为 2.5gm。

症状和体征

局部性含铁血黄素沉着症主要发生于肺和肾脏, 是由其他明显的病变过程所

造成的。肺含铁血黄素沉着症是由于反复肺出血（如特发性素质、部分 Goodpasture 综合征或严重的二尖瓣狭窄）。偶尔由于急性出血流入肺部，丢失的铁不能再利用而引起缺铁性贫血。肾含铁血黄素沉着症可由于红细胞受损（如慢性弥散性血管内凝血，心瓣膜的缺陷或撕裂，修补的机械性心脏瓣膜），广泛性的血管内溶血而引起，或由于阵发性睡眠性血红蛋白尿。游离血红蛋白滤过肾小球，同时在结合珠蛋白饱和状态下，发生肾脏铁沉着。肾实质细胞未受损害，然而严重的含铁血黄素沉着可导致缺铁。

遗传性血色病在中年以前常无症状，80%~90% 男性患者在症状出现前总体铁贮备量已 >10g。女性患者症状常发生在绝经期后，由于在经期和妊娠期铁丢失减少了铁负荷，因而在 50 岁以前绝经的女性患者，肝内铁含量是增高的。

尽管在妊娠和经期失血，然而妇女可有血色病完全的临床表现。由于铁负荷过度所引起的后遗症的临床表现发生于后期，在早期临床化验检查评估铁贮积是最好的方法。在女性患者早期可见乏力等非特异性全身症状；在男性患者，早期常见肝硬化或糖尿病。铁沉着症加重的临床表现可包括肝细胞功能紊乱、肝硬化、皮肤铜色色素沉着。糖尿病（并发率占 50%~60%）和以心脏肥大、心力衰竭和心律失常或传导阻滞为临床表现的心肌病。垂体功能衰竭常见并可导致睾丸萎缩和性欲丧失。腹痛、关节炎和软骨钙质沉着并不常见。尽管糖尿病家族发病率增高提示并非胰腺性铁沉着的因素可能起了一个作用机制，然而这些病变是由于实质细胞铁沉着所致。长期持续血色病患者的肝细胞癌发病率（约 14%），高于任何类型的肝硬化。

诊断

由于血色病的病情隐匿，进展缓慢，组织受累程度多变，本病常在组织显著受损后的病程后期作出诊断。并应排除非遗传性铁负荷过度如先天性溶血性贫血（镰状细胞贫血，地中海贫血）。

遗传性血色病血清铁增高（>300mg/dl），血清转铁蛋白饱和度是一项反映铁增加的敏感指标，当 >50% 有诊断价值。血清铁蛋白增高，红细胞铁蛋白增高 >200 attograms/红细胞。使用螯合剂去铁敏（500~1000mg 肌注。根据患者体型大小计算剂量）可使尿铁排出量增加（>2mg/24h）。在某些情况下，诊断发生困难时，可以此治疗作为诊断性试验。肝内铁含量增高可通过磁共振检查反映出来。肝活检曾是重要的诊断措施，目前该检查仅为诊断纤维化（肝硬化）提供依据。当检出肝铁沉着和铁含量增高（平均肝铁指数 >2；平均肝铁浓度 >250μmol/gm）时，即可确诊。

应用 C282Y（最常见突变）和 H63D（较少见突变）试验已使基因型临床诊断和一级亲属的适合筛选方法简化。上述基因突变占血色病患者 95% 以上。

治疗

对血色病患者来说，放血是最简单的排铁疗法，并可提高存活率，但不能改变肝

细胞癌的发生率。在诊断确立后,放血疗法应尽快开始。每周放血约 500ml(约 250mg 铁)直到血清铁正常,转铁蛋白饱和度降低 50%。当铁贮备正常时,可进一步放血以维持转铁蛋白饱和度<10%。在铁无负荷期间,血清转铁蛋白水平是一项意义不大的指标。糖尿病、心脏疾患、阳痿和其他性继发临床表现按指征处理。

遗传性铁负荷过度

两种极其罕见的伴随铁贮备增加的遗传性疾病(低转铁蛋白血症/无转铁蛋白血症和无血浆铜蓝蛋白血症)。在转铁蛋白不足,被吸收的铁作为非转铁蛋白结合铁进入门静脉系统沉着肝内。继而由于运输系统功能下降,转运至红细胞系供生理需要的铁降低。在血浆铜蓝蛋白缺乏时,铁氧化酶(ferroxidase)丢失导致 Fe^{2+} 转为 Fe^{3+} 困难,上述转变过程必须转铁蛋白相结合;该过程障碍使细胞内贮存铁转运至血浆减少,并在组织内积聚。

通过血清铁蛋白(即铁结合力)和血浆铜蓝蛋白(参见第 4 节 Wilson 病)检查可诊断运输的缺陷。虽然应用转铁蛋白或血浆铜蓝蛋白(根据诊断)作替代治疗是理想的方法,然而这些产品尚不能应用于临床治疗。

非遗传性铁负荷过度

非遗传性铁负荷过度可包括输血所致铁负荷过度 and 由于红细胞系无效造血(如先天性溶血性贫血或血红蛋白病)非吸收性增加所致的铁负荷过度,一般可通过病史而诊断。由于这类疾病(有时称为继发性血色病)伴有贫血,因而不宜放血疗法。

使用去铁胺每 24 小时 20~40mg/kg,慢速皮下注射或运用小型输液泵整夜静脉输入,可有效降低铁贮备。由于去铁胺治疗可引起机体免疫应答性减低,因而必须通过尿铁测定来评估持续的疗效。此外,尚可使用鲑鱼色(Salmon-colored)尿来证实尿铁>50mg/d。

不明原因的铁负荷过度

肝实质性疾病,特别是酒精性肝病、非酒精性脂肪(steato)肝炎,以及慢性丙型肝炎可伴铁贮备增加。虽然遗传性血色病总该考虑为一个可能的基本病因,但其机制尚不明了。铁去负荷时,似未见这些非遗传性血色病患者的肝功能异常有所改善。

第 129 节 输血治疗

在美国每年输血有 1 500 万次之多。在临床决定采用输血疗法前,应对照其

他的疗法以权衡可能产生的裨益和风险。尽管目前输血可能显得较为安全，然而尚有一些并发症。

血液的收集

在美国，血液及其成分的收集、贮存、运输工作都按国家标准化并受食品药品监督管理局（FDA）和某些州或地方卫生部门管理。对供血者的筛选检查包括广泛的健康查询、测定体温、心率、血压和血红蛋白。根据表 129-1 所示，某些供者可能被列为暂缓供血或永久性不能供血者。这些标准有的是为了保护供血者，避免由于献血对其可能引起的损害，有些则是为了保护受血者。供血限制在每 56 天一次。除极个别情况外，供血是无偿的。

表 129-1 延缓供血的原因

暂缓供血	永久性延缓供血*
贫血	艾滋病或处在高危活动期
使用某些药物	
某些疫苗接种	出血性疾病
疟疾或疟疾接触史	癌症（轻度可治性小型的皮肤癌除外）
妊娠	肝炎
新近肝炎接触史	严重性哮喘
新近纹身（tattoo）	严重性心脏病
输血后 12 个月内	
难以控制的高血压	

* 若确定存在所列任何疾病病史，则永久性延缓供血。

供血标准 一次标准的献血量是全血 450ml，收集于含抗凝剂的塑料袋中。全血或红细胞保存在含腺嘌呤的枸橼酸盐-磷酸盐-葡萄糖液（CPDA-1）中，可贮存 35 天，红细胞若加至腺嘌呤生理盐水液中可贮存 42 天。

自体供血 若条件许可，患者自体输血是最安全的。在选择性外科手术前几个星期，收集 3 或 4 单位自体血，同时给患者补充铁剂。这些血液以补充手术时或手术后的需要。创伤后和手术期间流出自体血血液可经处理保存并使用。

输血前检查

在输血前对供血必须进行检查，以确定该血液适用于输血并且与受体相容。检查内容包括 ABO 及 Rh（D）血型的测定、抗体的筛选、传染性病毒的指标检查如梅毒试验、乙型肝炎表面抗原谷丙转氨酶、HIV-1 P24 抗原、抗-HTLV-I

和Ⅱ抗体、抗丙肝病毒抗体、抗人免疫缺陷病毒 HIV-1 和 HIV-2 抗体检查（见下文病毒性疾病的传播）。

相容性（配型）试验

供受者血的 ABO 血型检查。为了防止红细胞血型不相容输血的发生（图 129-1 和表 129-2），通常供血应与受者的 ABO 血型相一致，在紧急情况下或 ABO 血型可疑时，O 型血细胞（并非全血——见下文急性免疫性输血反应）可输给任何 ABO 血型患者。

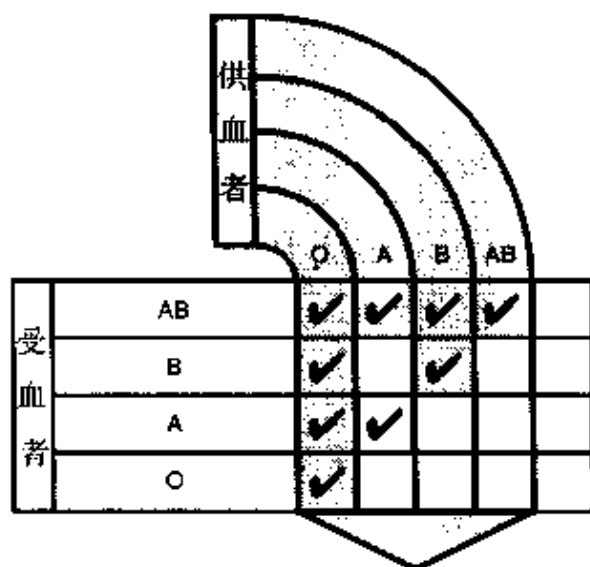


图 129-1 相容的红细胞血型

Rh 血型检查是为判别红细胞上存在 Rh 因子 Rh₀ (D) (Rh 阳性) 或不存在 Rh 因子 (Rh 阴性)。除在致命急症而无 Rh 阴性血时，Rh 阴性患者总应接受 Rh 阴性血。偶然某些 Rh 阳性者的红细胞对标准 Rh 血型（弱 D 或 D 阳性）起较弱的反应，但这些人仍被认为是 Rh 阳性。

抗体筛选：筛选意外的红细胞抗体是输血前对每个受体血标本和产前孕妇的血标本都要进行的常规检查，所谓意外的抗体是对 A 和 B 红细胞血型抗原以外的抗体，例如 Rh₀ (D)，Kell (K)，Duffy (Fy^a) 的抗体。及早检查

出这种抗体是很重要的，因为它们可引起新生儿溶血病和严重的输血反应，这些抗体极其复杂往往耽误了配型试验（交叉配对）以及寻得相配的供血的过程。

表 129-2 ABO 血型的特征和反应

ABO 血型	红 细 胞				血 清		
	抗原	与试剂反应性			抗体	与红细胞反应	
		抗 A	抗 B	抗 A, B		A 型	B 型
O	—	—	—	—	抗 A 和抗 B	+	+
A	A	+	—	+	抗 B	—	+
B	B	—	+	+	抗 A	+	—
AB	A 和 B	+	+	+	—	—	—

间接抗球蛋白试验（间接库姆试验）是用于筛选意外的抗红细胞抗体。这是在体外将正常红细胞与患者血清混合、孵育、洗净，然后加入抗人球蛋白血清，

观察凝集反应。试验结果阳性则表明血清存在意外的血型抗体或自体免疫性溶血性贫血存在游离（非红细胞上的）抗体（参见第 127 节）。一旦检测出一种抗体，应测定其特异性。对抗体特异性的了解有助于确定抗体的临床作用，选择相配（容）供血，以及治疗新生儿溶血病。

直接抗球蛋白试验（库姆试验）可检测出体内被复在病人红细胞上的抗体。该试验通过使用抗人球蛋白来直接检查洗涤过的红细胞并观察凝集反应。不必在体外用血清孵育。阳性结果若与临床表现相关，则提示有自体免疫性溶血性贫血，输血反应或新生儿溶血病。

抗体滴定。当在孕妇或冷性自体免疫性溶血性贫血患者血清中发现有临床意义的抗红细胞抗体时，应进行抗体滴定检查。即使母亲抗体的滴定与不相容性的胎儿溶血性疾病的严重程度之间没有多大关系，然而本检查仍作为新生儿溶血病处理措施的一部分。

增加 ABO/Rh 交叉配型和抗体筛选，可提高约 0.01% 不相容性检出率。在一个受者存在明显的抗红细胞抗体时，供者红细胞对相应的抗原的检查结果为阴性，则该供者红细胞应进一步通过使用受体血清、供者红细胞和抗人球蛋白进行抗球蛋白交叉配型以检查其相容性。在受血者无临床意义的抗红细胞抗体时，不需经抗球蛋白试验阶段可立即作交叉配型试验来证实 ABO 血型的相容性。

快速检查

急症输血可不经配型（相容性）试验。当时间许可（约 10 分钟）时可提供 ABO/Rh 特异型血。在比较紧急的情况下，若 ABO 血型不明时，可输给 O 型血，若 Rh 血型不定时，可给予 Rh 阴性血。

“血型 and 筛选”如在选择性外科手术尚不需输血情况下，需进行“血型 and 筛选”。患者 ABO/Rh 血型已确定，并应完成抗体筛选。若筛选结果是阴性同时患者必须输血，但未经交叉配对的抗球蛋白期检查，则可发给 ABO/Rh 血型特异性或相容性的红细胞。若存在意外的抗体，必须进行血液选择和相应的试验。

血 液 制 品

全血是血液成分的来源，目前认为是一种未经加工的原料。当需要扩张血容量提高携氧量（如急性大量出血时）可使用全血，亦可用于交换输血。

红细胞用于恢复血红蛋白。血容量异常患者 Hb 低至 70g/L 时可能仍有充分的携氧能力。在输注前医生必须考虑到患者的年龄、贫血的原因和严重程度、血循环的稳定性以及心肺和血管的状况。当仅需扩张血容量时，可合并或分别补充其他液体。

冻-融红细胞主要用于存在抗多种血型抗体或抗高频率抗原的抗体的患者。

洗净红细胞几乎完全不沾有血浆，并除去了大部分白细胞和血小板。一般适

用于对血浆产生严重反应如严重过敏或 IgA 免疫性的患者（参见第 147 节选择性 IgA 缺陷）。给 IgA 免疫性患者输血最好取自 IgA 缺陷供者的血液。

去除白细胞的红细胞是通过特殊的滤膜，除去 $\geq 99.9\%$ 白细胞制备而成。尽管洗净红细胞可用于那些由于贮存血（库血）中细胞因子增高而引起反应的病例，然而在防止反复发热输血反应方面，去除白细胞的红细胞的应用在很大程度上取代了洗净的红细胞。去除白细胞的红细胞亦可用于预防输血相关的巨细胞病毒感染和血小板同种免疫。

血小板浓缩制剂用于严重的血小板减少（血小板 $< 10\,000/\mu\text{l}$ ）出血，或不太严重的但与血小板减少相关的出血。大量输血后或长时间进行体外循环有出血倾向时也可使用。由于一份血小板浓缩制剂一般可使血小板计数约增加 $10\,000/\mu\text{l}$ 。在血小板数达到约 $50\,000/\mu\text{l}$ 时足以起止血作用，因而对成年患者通常需要 6~8 份随机的血小板浓缩制剂。

通过自动的细胞分离机收集血小板（或其他细胞）时，可将不需要的组分如红细胞和血浆输回供者，这样可制备大量的血小板。该操作程序虽比采全血费时，然而从单个供体可取得足以供一成年患者输注的血小板。

有些病人对输血小板无效，这可能是由于脾脏阻留或抗 HLA 或血小板特异抗原的抗体介导的血小板消耗的缘故。对后述患者可通过细胞分离（血小板分离）采集有血缘的亲属但不考虑作为骨髓移植供体的血小板，或采集 HLA 或血小板交叉相容性供体的血小板进行治疗，可取得疗效。通过输注去除白细胞的红细胞以及去除白细胞的血小板可减轻同种免疫反应。

新鲜冷冻血浆（FFP）是除血小板以外所有未经浓缩的凝血因子的来源。可用于凝血因子缺乏，而又无特异性凝血因子可补充时的出血；多种凝血因子缺乏（如 DIC，肝功能衰竭以及华法林治疗急性出血过量）。置换输血时如无全血可用，亦可将其加在红细胞中使用。不应将扩充血容量作为使用 FFP 唯一的目的（晶体溶液常可作扩充血容量之用）。

冷沉淀的抗血友病因子（因子 VIII）是由新鲜冷冻血浆制成的浓缩制剂。每个浓缩剂常含有因子 XIII，因子 VIII 约 80u，因子 VIII:VWF 和纤维蛋白原约 250mg。起初用于血友病、血管性血友病及弥散性血管内凝血（DIC），近来作为心胸手术（纤维蛋白胶冻制剂）和产科急症时纤维蛋白原的来源。一般说来，该浓缩剂不应他用（目前对血友病和血管性血友病的最好的治疗是应用重组或灭活病毒的浓缩剂和 DDAVP）。

粒细胞可用于严重的粒细胞缺乏（白细胞 $< 500/\mu\text{l}$ ）所致脓毒血症并对抗生素不敏感患者。收集的粒细胞应在 24 小时内输给患者，在输入前，常规的传染性检查如 HIV、肝炎、HTLV、梅毒不必全部进行。

Rh 免疫球蛋白（RhIg）在流产或分娩（活胎或死胎）后，必须立即将 Rh 免疫球蛋白给 Rh 阴性产妇，除非婴儿是 Rh₀(D) 和 D⁺ 阴性，产妇血清已含有抗

Rh₀(D)抗体或产妇拒绝接受。肌肉注射 RhIg 的标准剂量 300 μ g 可防止 30ml 全血的胎母出血 (FMH) 所致的过敏反应。通过筛选性花环试验 (screening rosette test) 确定 FMH 产妇出血量 > 30ml, 并按上述用药标准计算防止过敏反应所需的剂量。若该试验阳性接着要进行定量试验 (如 Kleihauer-Betka)。RhIg 静脉给药主要限于治疗 Rh 阳性者的特发性血小板减少性紫癜或当肌肉给药有禁忌证 (如肌肉内出血) 时。

输 血 技 术

注意: 在开始输血前都必须核对病人腕牌、贮血袋上的标签和相容性实验的报告, 以确保该病人所需的血与病人血型相容, 而且成分也符合要求。

为防止红细胞机械性损伤, 输血针头应用 18 号或更大号的。无论输入何种血液成分, 都需使用过滤器。只有 0.9% 氯化钠静脉注射液可加入贮血袋或与血液相连的输液管内。低渗性溶液可引起溶血, 从而缩短红细胞寿命。林格溶液中的钙可引起血液凝固。

输给 1u 的血或血液成分通常不应超过 4 小时。输血期过长增加了细菌生长的危险。由于心力衰竭或血容量过多, 必须慢速输血时, 可在血库将血液分成较小包装分次输入。对于儿科的小剂量输血, 1u 血按输血天数等分于几个无菌的小袋内, 以减少对供体抽血次数。

在输血最初 15 分钟内要密切观察, 包括记录体温、血压、脉搏和呼吸速率。在输血期间及输血后应巡回观察。在此期间应测定体液状况。病人应保暖, 盖好被子, 以免出现畏寒现象而误认为输血反应。在夜间进行选择性输血的做法不应鼓励。

并 发 症

若发生与输血有关的任何反应 (局部荨麻疹除外), 输血必须立即停止。静脉通道必须保持通畅, 用生理盐水滴注并通知血库检查原因。可疑的血液不再启用。任何以前配发的血应停止输用。

除非急诊需要, 输血必须推迟直到查明反应的原因。若在调查完成之前必须立即输血者, 应给 O 型红细胞。

溶血性反应

在输血期间或输血后发生供血者或受血者的红细胞 (通常为前者) 溶解现象, 这是由于 ABO/Rh 血型不相容性, 血浆不相容性, 输入已溶或易碎的红细胞 (例如由于贮存的血液被过度加温或接触了不适当的静脉注射溶液), 或注射

了非等渗溶液而引起的。当供血者的红细胞被受血者血浆中的抗体作用时，溶血反应最为严重。

急性溶血性输血反应

急性溶血性输血反应（AHTR）最常见的原因是 ABO 血型不相容。抗 ABO 以外的血型抗体也可引起 AHTR。通常是由于将受血者输血前标本的标签贴错，并在输血前未能识别所造成的，并非实验室的差错。因而，疑及 AHTR 时，首先的检查是重新核实标本以及病人。若患者 ABO 血型有混淆时，应输 O 型红细胞，直到疑问解决。

症状和体征

溶血反应的严重性因血液不相容的程度、输血量、输血速度、以及肾脏、肝脏和心脏功能的完好程度而异。发作通常急骤，可在输血开始 1 小时内。也可能较迟，在输血期间或输血后立即发生。病人主诉不适和焦虑也可无症状。可有呼吸困难、发抖、面部潮红、疼痛，特别是在腰部剧痛。可能出现休克伴脉搏速快而微弱，皮肤冰冷粘湿，呼吸窘迫，血压下降，恶心，呕吐等症状。在血浆和尿中出现游离血红蛋白；结合珠蛋白的浓度相应降低或消失。血清胆红素增多并出现临床黄疸。

溶血反应也可在全身麻醉的情况下发生，但大部分症状都可被掩盖。此时由于溶血引起的弥散性血管内凝血所致的手术切开部位以及粘膜的难以控制的出血可能是唯一的征象。

急性期后可能出现下述某一过程：无进一步的症状出现；暂时性少尿伴轻度氮潴留，以后即完全恢复；较长时间少尿，以后可能出现无尿和尿毒症。若早期不进行治疗，则在 5~14 天中死亡。恢复的标志通常是尿量明显增多并排出了滞留的含氮废物。严重持久的肾损害并不多见，长期少尿和休克是预后不良的表现。预后主要取决于反应的严重程度。

预防和治疗

只要仔细检查相容性试验结果，确认血液成分和受血者无误，AHTR 是可以避免的。若怀疑 AHTR，输血必须立刻停止，立即开始支持治疗。

初期治疗的目的是维持适当的血压和肾血流量。静脉输入 0.9% 生理盐水，尽早请肾脏病科医生会诊，特别在开始治疗后约 2~3 小时期间不出现多尿时尤应如此，这可能提示急性肾小管坏死。进一步补液和利尿疗法可能是禁忌证。

早期利尿疗法使用速尿 40~80mg（儿童 1~2mg/kg）以后视效应调节。第一天维持尿量 > 100ml/h。输注渗透性利尿剂甘露醇 20g（即 20% 的溶液 100ml/min），以后每分钟继续输给 10~15ml，直到输完 1000ml（200g）。

小心使用抗高血压药。降低肾血流量药物不能使用。一般可使用多巴胺 2~5μg/(kg·min)。

迟发性溶血性反应

偶尔有患者在输血前检查其对红细胞抗原敏感,但抗体水平甚低或阴性。在输入携带这种抗原的红细胞后,发生回忆应答(常在1~2周内),同时发生迟发性溶血性输血反应(DHTR),出现红细胞比容降低、发热和胆红素轻度上升。DHTR很少见到如AHTR的严重临床表现。其病程常不明显并有自限性。由于通常只有输入的带有抗原的红细胞的损害,因而这可能是造成临床不能解释的在输血后1~2周后,血红蛋白浓度又降至输血前水平的原因。

发热反应

发热反应有寒战,体温至少升高1℃,有时可有头痛和背痛。由于发热发抖亦可见于严重的溶血性输血反应,因而对所有发热必须仔细检查。

有些病人在多次输血或妊娠后,产生了抗白细胞HLA的抗体。在以后再输血时,这些抗体就会与输入的白细胞起反应。在输血期间或输血后短暂期间出现发热反应的症状与体征。若使用别的方法确认相配的血液输血再次出现症状,则以后输血时就必须专门滤去白细胞。

发热反应有时可由细胞因子引起。这些细胞因子是由血液贮存期间白细胞所释放,特别是血小板浓缩物更易发生。在贮存前去除白细胞可防止发热反应的发生。曾有轻度发热反应者在下次输血前不须处理,最多给予解热剂(如对乙酰氨基酚)。大约在8个受血者中有1个将发生第二次发热反应。发生过1次以上发热反应的受血者应给予去除白细胞的血制品。

过敏反应

病人对供血中某种不明成分过敏所产生的过敏反应是常见的。通常是由于供血者血浆中的过敏原而发生的,较少见的是由于过敏性供血者的抗体所引起的。过敏反应的症状一般都轻微,可出现荨麻疹、水肿,偶有眩晕、输血时或输血后即刻头痛。较少见的有呼吸困难、喘鸣,也可能发生二便失禁现象,表明全身性平滑肌痉挛。在罕见的情况下可能出现剧烈超敏性反应。

有过敏史和过敏性输血反应病史的患者,在即将输血前或开始输血时可预防性给予抗组胺制剂(例如口服或肌肉注射苯海拉明50mg),但绝对不准与血液混合。若发生过敏反应,应立刻停止输血。轻度反应通常使用抗组胺药物就可控制(例如静脉注射苯海拉明50mg),输血可重新开始。比较严重的反应(如在IgA缺乏症受血者发生的过敏反应),应在皮下注射1:1 000的肾上腺素溶液0.5~1ml(或在特别危急的情况下可用0.05~0.2ml 1:1 000稀释至1:10 000后缓慢地静脉注射)。偶尔也需要给予皮质类固醇(例如静脉注射地塞米松磷酸钠4~20mg),并开始进行输血反应的调查,在调查未完成前不应再次输血。

血循环负荷过重

若心储备能力不足（如心脏病患者）伴贫血时，输血可使静脉压升高并引起充血性心力衰竭。

禁忌使用全血。使用慢速输注浓缩的红细胞，可能避免静脉压升高。输血期间需观察病人是否有静脉压升高或肺部充血的征象。若发生心力衰竭必须中断输血，并立即开始心力衰竭的治疗（参见第 203 节急性肺水肿治疗）。

急性肺损伤

输血相关的急性肺损伤（TRALI）是一种不常见的并发症。这是由于供血者血浆中的抗血细胞抗体，在肺部凝集受血者白细胞，并使其脱颗粒而引起的。可出现急性呼吸道症状，同时在胸片上显示非心源性肺水肿的特征。一般支持治疗可使之恢复，并不需长期治疗。

空气栓塞

含有大量空气的血输入静脉后，血液在心脏中产生气泡，结果造成心脏无效搏动，导致心衰。这是加压输血的主要并发症，但在更换静脉输注装置或塑料血袋排气不当时也能发生。

在加压输注时和更换静脉输注装置时应仔细，防止空气进入管道。治疗的方法是让病人转向左侧卧位，头朝下，以让空气从右心房逐渐排出。

枸橼酸盐和钾离子中毒

对枸橼酸盐和钾离子中毒一般不必担心，甚至在大量输血时也不过如此。然而在体温过低时可加重中毒。肝功能不全的病人可能改变枸橼酸盐代谢的能力。慢性肾脏疾患的病人若使用贮存一周以上的血液（在一周内所贮积的钾盐是微不足道的），则可能发生钾离子升高。在输血期间发生机械性溶血，可使钾离子增高。

移植物抗宿主病

移植物抗宿主病（GVHD）通常是由于在骨髓移植时，将有免疫能力的淋巴细胞，移给了免疫抑制的病人而引起的（参见第 149 节）。然而在输血或血液成分中即使含有少量活的淋巴细胞，经自发性分裂后也可在免疫功能受抑的受血者引起本病。预防方法是对所有准备输给这些病人的血液制品均进行辐射。

具有免疫性的患者若接受一 HLA 单倍型纯合子近亲提供的血液，偶尔亦可发生 GVHD。因此，来自一级亲属供血需作预防性辐射。当输 HLA 相容性血液

成分时，亦需除去干细胞。

大量输血的并发症

大量输血的定义是指在24小时接受的血液量超过其本身的血容量（如70kg体重的成人全血为10个u）。当病人接受如此大量的贮存血时，其自身血可能已被“洗去”，原来的血液成分仅占约1/3，因而发生血液稀释。

在无长期高血压或DIC的情况下，稀释性血小板减少症是常有可能发生的并发症。贮存血并不包含功能完全的血小板。可发生微血管性出血（在粗糙、切口创面异常渗血或持续出血）。6~8个血小板浓缩物常足以纠正成人如此出血。由于凝血因子尚未明显减少，因而不必使用新鲜冷冻血浆。血小板功能紊乱而不是数量减少也可发生相同的并发症。通常在体外循环2小时以上可发生。若发生微血管性出血，在体外循环停止运行前，不应给予血小板。

低温血症是由于大量输注冷藏的血液所致，可引起心律不齐或心脏停搏。预防体温降低可使用为温血特别设计的一种IV交换器。其他血液加热方法可能引起红细胞损伤和溶血都属禁忌。

细菌污染

细菌污染可能发生。这由于采血期间无菌技术不严或采集了无症状的菌血症供者的血的缘故。冷藏血常可抑制细菌生长，但嗜冷菌如耶尔森螺菌除外，这些细菌可产生达到危险水平的内毒素。所有血单位应每日检查一次，在发放前以颜色改变作为确定细菌繁殖的依据。由于血小板浓缩物贮存在室温中，若有污染，则增加了细菌繁殖和内毒素产生的可能性。为减少细菌生长的可能，贮存期限于5天。

梅毒在新鲜血中罕见传播。血液在4~10℃存放96小时或更长时间，可杀死其中的螺旋体。尽管联邦管理部门要求对所有的供血者的血液都进行梅毒标准试验，但有传染性的供血者血清检查结果常阴性，这由于试验不能检测螺旋体血症状态。在输入受污染血的患者可能发生特征性继发性皮疹。

病毒性疾病传播

在输入任何血制品后都可能发生肝炎。通过现代传染病检查，病毒灭活和重组凝血因子浓缩物的应用，危险性已显著降低。血清白蛋白以及血浆蛋白各组成部分由于在制备过程中已加热处理，除极少外均无传染性。肝炎的实验室检查为全部供血者都需进行包括乙肝病毒表面抗原和核心抗体，丙型肝炎抗体以及谷丙转氨酶检查。供血检查假阴性的危险率估计为乙型肝炎1:63 000，丙型肝炎1:103 000。由于甲型肝炎（传染性肝炎）病毒血症期同时又伴随临床病症者易于别

除，因而不是输血相关性肝炎的一个主要病因。

人类免疫缺陷性病毒（HIV）感染在美国虽然亦有 HIV-2 发现，但几乎全部是 HIV-1。对所有供血者均需进行这两株病毒抗体的检查和 HIV-P24 抗原试验。另外询问供血者有关 HIV 感染的行为。在供血者中不能识别 HIV-0；HIV 抗体试验可增强该株的检测。供血试验的假阴性结果的危险率估计是 1:676 000。已有几个报告认为可从早期感染血清学阴性期的供血者中测得病毒。

巨细胞病毒（CMV）可以通过输入血液中的白细胞传播。由于没有作用或作用轻微，因而不必进行常规的巨细胞病毒抗体检查。然而在缺乏巨细胞病毒抗体的免疫功能不全的病人，应接受由 CMV 抗体阴性供血者提供的 CMV 阴性的血制品或通过过滤（除去 $\geq 99.9\%$ 的细胞）去除白细胞的血制品。FFP 事实上不含有细胞，因而认为无传播 CMV 的危险。

人 T 淋巴细胞细胞病毒 I 型（HTLV-I）病毒可引起成人 T 淋巴细胞淋巴瘤/白血病，HTLV 相关的骨髓疾病和热带痉挛性下肢轻瘫。该病毒可使一些患者发生输血后血清学转换。对所有供血都要进行 HTLV-I 型和 II 型抗体的检查。试验结果假阳性发生率约为 1:64 000。

尚未见到输血传播 Creutzfeldt-Jakob 病或牛海绵状脑病的报告，但应从献血者中剔除曾接受人衍生的生长激素者或 Creutzfeldt-Jakob 病的家族成员。

寄生虫感染

疟疾很容易通过受到感染的红细胞传播。许多供血者不知自己患有疟疾。有些疟疾可以潜伏并具有传染性达 10~15 年之久。贮存并不能保证血液安全。必须询问所有的献血者是否患过疟疾或到过疟疾流行区。患过疟疾或来自疫区的移民 3 年内不能献血。一种相似的原虫：巴贝虫病也可引起少数输血传播性疾病。

氧的亲合力

贮存较久的血液由于红细胞中的 2, 3-二磷酸甘油酯（DPG）减少而使其对氧的亲合力增强，因而释放氧给组织的速度变慢。临床上除了原红细胞增多症的婴儿以及某些患有严重心功能不全的病人的交换性输血以外，几无证据可以表明 DPG 缺乏对于受血者有明显的影

血液置换（单采）疗法

血浆置换（单采）

从血液中去除血浆成分。

运用血细胞分离器提取患者血浆，同时回输在血浆替代液中（如 5% 白蛋白）的

红细胞。这样操作可除去血浆致病成分,其余血浆输回患者。血浆置换疗法酷似透析,但还能去除与蛋白结合的毒性物质,一次置换可去除约 66% 的致病成分。

表 129-3 血浆和细胞置换疗法适应证(美国输血学会)

分 类	血浆置换	细胞置换(单采)
I (标准和在一定情况下可接受,包括初治)	慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病 冷球蛋白血症 Goodpasture 综合征 Guillain-Barré 综合征 纯合子家族性高胆固醇血症 高粘度综合征 重症肌无力 输血后紫癜 Refsum 病 血栓性血小板减少性紫癜	伴高白细胞综合征的白血病 为造血重建,收集外周血干细胞 镰状细胞综合征(见本文分类 III) 血小板增多症,有症状的
II (充分证据表明有效;在一附属基础上接受治疗)	冷凝集素病 药物过量或中毒(蛋白结合毒素) HELLP(溶血、肝酶增高和血小板减少)综合征 溶血性尿毒症综合征 寻常天疱疮 奎宁/奎尼丁性血小板减少症 速进型肾小球肾炎 系统性血管炎(原发性或继发于类风湿关节炎或系统性红斑狼疮)	皮肤 T 细胞淋巴瘤(细胞减少或光处理) 高寄生虫血症(如疟疾) 类风湿性关节炎
III (疗效或利弊比率无结论性证据)	ABO 血型不相容的组织或骨髓移植 难治性灼伤性休克 凝血因子抑制物 特发性血小板减少性紫癜(蛋白 A 吸附) 母婴血型不相容时治疗产妇 多发性硬化症 进行性系统性硬化症 纯红细胞再障 甲状腺危象 由于同种抗体(红细胞、血小板、HLA)所造成输血困难 温抗体型自体免疫性溶血性贫血	红细胞寿命缩短的溶血性输血反应 多发性硬化症 器官移植排异反应(亦可用光处理) 进行性系统性硬化症(光处理) 镰状细胞病(在妊娠时预防性使用)
IV (对照组试验中无效)	艾滋病(有免疫缺陷的症状) 肌萎缩性侧索硬化症 再生障碍性贫血 暴发性肝炎 特发性血小板减少性紫癜(慢性型) 狼疮性肾炎 多发性肌炎和皮肌炎 牛皮癣 肾移植排异反应	高嗜酸细胞症 无高白细胞综合征的白血病 多发性肌炎和皮肌炎

在血浆内含有已知致病物质的患者,使用血浆置换法去除这些致病物质的速度应比体内产生的要快。该疗法在免疫抑制与细胞毒治疗初期使用可协助处理快速增长中的自体免疫产物。通过迅速去除血浆致病成分(如冷球蛋白、抗小球基底膜抗体),血浆置换疗法也可为其他治疗发挥作用提供了时间。血浆置换常需反复进行;有关血浆交换去除的容量、频率、替代液的性质或其他不确定因素等问题的处理,应请血库医生会诊以作出决定。血浆置换疗法最新指征列于表 129-3。目前在美国已运用血浆置换法开展一项新的血浆滤过方法,以去除低密度脂蛋白-胆固醇,其并发症与细胞置换疗法相似。

细胞置换(细胞单采)疗法

一种细胞成分的去。

细胞置换疗法最常用于镰状细胞性贫血患者在妊娠期、手术前或频繁发作严重的镰细胞危象时,去除无效的红细胞,补充健康的红细胞(表 129-3)。细胞置换可使 Hb S 降至 30% 以下,由于血细胞比容增大因而无血粘度增加的危险。本疗法常用于严重的血小板增多或急性、慢性白血病的白细胞增多,而发生出血、栓塞或肺、脑部发生白细胞淤滞的危险时,以降低血小板或白细胞数量。本疗法对血小板增多症有效,但血小板的更新不如白细胞那样迅速。1~2 个疗程血小板数可降低至安全水平。白细胞置换疗法经几个疗程可去除几公斤白细胞层,并常可缓解白细胞淤滞病情,并可缩小脾脏,然而白细胞数本身的降低可能相当不明显并且短暂。

血细胞分离法的其他应用包括为自体或异基因骨髓重建,收集外周血干细胞(另一种方式的骨髓移植)以及为癌症免疫调节疗法,收集免疫淋巴细胞(过继免疫治疗)。

并发症

血浆置换和细胞置换疗法的并发症十分相同。由于血液置换可被正常供血者迅速耐受,因而产生一个安全的错觉。血浆置换疗法是相对安全的,尚存在一些危险:(1)没有很好的血管通路(输入或排出),则需要静脉导管替代,一种分流器(shunt)或人工造瘘管,否则本操作无法进行。(2)枸橼酸抗凝剂可使血清钙离子降低,导致低钙的临床表现。(3)使用非血浆溶液如生理盐水替代血浆,必然会引起机体体液平衡失调。(4)血浆的替代溶液如 FFP 是理想的,由于这些溶液较少发生反应,同时无输血性传播疾病,并可去除 IgG 和凝血因子。通过仔细观察病人和严格操作程序,大多并发症可以妥善处理。但也见到一些严重反应和几例死亡报告。

第 130 节 骨髓增殖性疾病

本组疾病的特点,是一种或一种以上的造血细胞系或结缔组织成分出现异常增殖的现象。

本组疾病包括以下 4 种疾病:(1)真性红细胞增多症,(2)骨髓纤维化,(3)慢性髓(粒)细胞性白血病(参见第 138 节),(4)原发性血小板增多症。有些血液学家把急性白血病(特别是红白血病)和阵发性睡眠性血红蛋白尿也包括在内;但大多数人则认为这些克隆性疾病与上述 4 种基本类型很不相同,不应列入。

上述每种疾病都是根据其主要特点和增殖的部位来识别的(参见表 130-1)。尽管它们有些交叠之处,但各有一些相当典型的临床特点、化验结果和病程。虽然一种细胞系增殖可能支配其临床症状,但通过使用细胞遗传标志和同工酶研究,表明每种病变都是由于在多能干细胞水平发生克隆增殖,而引起骨髓中红系、粒系及巨核系细胞前体不同程度的异常增殖。外周的红细胞、粒细胞和血小板都是由于这种异常克隆而产生的。但骨髓成纤维细胞却不是这种异常克隆的组成部分。骨髓增殖性疾病有时最终发生急性白血病。

表 130-1 骨髓增殖性疾病的分类

疾 病	主要表现
真性红细胞增多症(Vaquez 病)	红细胞增多
骨髓纤维化(和/或骨髓硬化)伴有髓样化生	骨髓纤维化并有骨髓外造血
原发性血小板增多症	血小板增多
慢性粒细胞性(髓性)白血病	粒细胞增多

真性红细胞增多症

(原发性红细胞增多症;Vaquez 病)

真性红细胞增多症(真红)是一种原因不明的慢性骨髓增殖性疾病,其特点是血红蛋白浓度和红细胞数大量增多。

发病率和病理生理学

本病在人群中的发病率约为 5/100 万,较常见于男性(大约是 1.4:1)。诊断时的平均年龄是 60 岁,范围为 15 到 90 岁,但儿童罕见;5%的病人发病时不足 40 岁。

骨髓有时显得正常,但大多呈现细胞增生,这种增生涉及到所有骨髓成分并取代了骨髓脂肪。红细胞、粒细胞和血小板的产生和更新都加快。巨核细胞增多

可形成团块。90%以上的病人骨髓中无铁，即使未放过血的也是如此。

通过对 X 染色体连锁的 6-磷酸葡萄糖脱氢酶位点杂合子的女性真红患者的研究，发现红细胞、粒细胞和血小板都具有 G6PD 的同工酶，这支持了本病克隆起源于多能干细胞水平的观点。但这种增殖的起因尚不清楚。

最终，大约 25% 病人的红细胞的寿命缩短，而且不能相应地增加红细胞造血，而出现贫血和骨髓纤维化。于是在脾、肝以及其他具有产生血细胞潜力的部位均出现骨髓外的造血。

症状和体征

有些病人可无症状，而是在血常规检查中最先被发现的。病人主诉的症状通常都是由于血容量增加和血液粘滞度过高而引起的。可能表现为虚弱、头痛、轻度头晕、视觉障碍、疲劳或呼吸困难。常有出血倾向。病人常自诉瘙痒，热水浴后尤其。面部可发红，而且视网膜静脉充血。肝常肿大。75% 以上的病人脾肿大（可能很大，以至于达到骨盆腔的上缘），在发生梗塞后，可听见摩擦音。病人可伴有消化道溃疡病，血栓形成，Budd-Chiari 综合征（闭塞性肝静脉内膜炎）以及骨痛。高尿酸血症并发症（包括痛风和肾结石）往往在较晚期出现。

最终，骨髓中红细胞系增生能力降低。在外周血液中发现未成熟的白细胞和红系前体细胞。红细胞明显地大小不均同时伴有小红细胞，及形态异常的红细胞如椭圆形红细胞和泪珠状红细胞。可有中性粒细胞及血小板形态异常和数量增多。骨髓网硬蛋白增加。由于髓外造血，脾脏可进行性增大。在衰竭期可能最终出现贫血和血小板减少症。

由于血小板功能异常，止血功能常发生障碍。外科手术可能有危险，因而选择性的手术应推迟到本病得到控制之后（血细胞比容在 42% 以下，血小板数在 60 万以下）再进行。

诊断

凡血细胞比容大于 54% 的任何男性和大于 49% 的女性都必须考虑到真红。由于本病是全骨髓增生，因而凡是外周血中三种血液成分均增多，脾大而又没有继发性红细胞增多症证据的病人，该病的诊断始能确立。其诊断标准见表 130-2。

表 130-2 真性红细胞增多症的诊断标准*

主要标准	次要标准
红细胞容量增多 男性 $\geq 36\text{ml/kg}$ 女性 $\geq 32\text{ml/kg}$	血小板增多 $> 400 \times 10^3/\mu\text{l}$ 白细胞增多 $> 12 \times 10^3/\mu\text{l}$ 白细胞碱性磷酸酶活性 > 100 （无发热或感染）
动脉氧饱和度 $\geq 92\%$ 脾肿大	血清 $\text{B}_{12} > 900\text{pg/ml}$ ($> 600\text{pmol/L}$) 或不饱和 B_{12} 结合力 $> 2\,200\text{pg/ml}$ ($> 1\,620\text{pmol/L}$)

* 如病人具有 3 项主要指标，或头 2 项主要指标加任何 2 项次要指标，则可诊断为真性红细胞增多症。

由于血细胞比容是每单位容量全血中循环的红细胞数的百分比，可因血浆容量的减少而增大。因此红细胞增多症确切诊断应是以红细胞容量为基础。当用放射性铬 (^{51}Cr) 标记的红细胞进行测定时，男性的红细胞容量大于 36ml/kg (正常为 $28.3 \pm 2.8\text{ml/kg}$)，女性的大于 32ml/kg (正常为 $25.4 \pm 2.6\text{ml/kg}$) 为不正常。在相对 (假性) 红细胞增多症时 (即应激性红细胞增多症，Gaisboeck 综合征)，红细胞容量正常，其红细胞比容的增大是由于血浆容积减少而造成的。当确定了红细胞增多以后，就应寻找引起红细胞增多的其他原因 (见表 130-3)。常遇到继发性红细胞增多症，可发生于肺部疾患，碳氧血红蛋白 (HbCO) 水平增高而发生的嗜烟者红细胞增多症，以及肿瘤产生使红细胞生成的物质。鉴别诊断所需的化验已列于表 130-4，检查的步骤则见图 130-1。

表 130-3 红细胞增多症的分类

类 型	病 因
原发性	真性红细胞增多症
继发性	组织氧合作用降低：肺部疾患；高海拔；心内血分流；肺换气不足综合征；异常血红蛋白；吸烟诱发的碳氧血红蛋白血症 异常的红细胞生成素生成：肿瘤，囊肿
相对性 (假性)	血液浓缩：利尿剂；烧伤；腹泻；“应激” (Gaisböck 综合征)

表 130-4 真性红细胞增多症病人的化验检查

血小板计数	B_{12} 及 B_{12} 结合力
白细胞计数及分类	尿分析
动脉血气分析	肾脏超声波检查或计算机 X 线断层扫描 (CT)
碳氧血红蛋白	P_{50} (能使血红蛋白达到 50% 饱和度的氧分压)
白细胞碱性磷酸酶	

如果动脉血红蛋白氧浓度 $< 92\%$ ，组织缺氧就可能为红细胞增多症的基础。白细胞碱性磷酸酶 (LAP) 积分是一种嗜中性粒细胞酶的组织化学染色的检查方法。75% 的真性红细胞增多症的病人 LAP 增高，而其他原因引起的红细胞增多的病人则通常是正常的。不过，因为发热，感染或炎症也能使其升高，只有在没有这些刺激存在时，才能据以肯定真性红细胞增多症。尿分析见镜下血尿。肾脏超声波扫描，或 CT 则可发现引起继发性红细胞增多症的肾脏损害。 P_{50} (血红蛋白达到 50% 饱和度的氧分压) 可测定血红蛋白对氧的亲合力，因此可用以排除高亲合力血红蛋白引起的红细胞增多症。

真性红细胞增多症的病人血清中红细胞生成素的水平是低或测不出。而低氧所致红细胞增多症血清中红细胞生成素的水平增高；在肿瘤伴随的红细胞增多时则正常或增高。真性红细胞增多症患者的骨髓在培养体系中不需要加入红细胞生

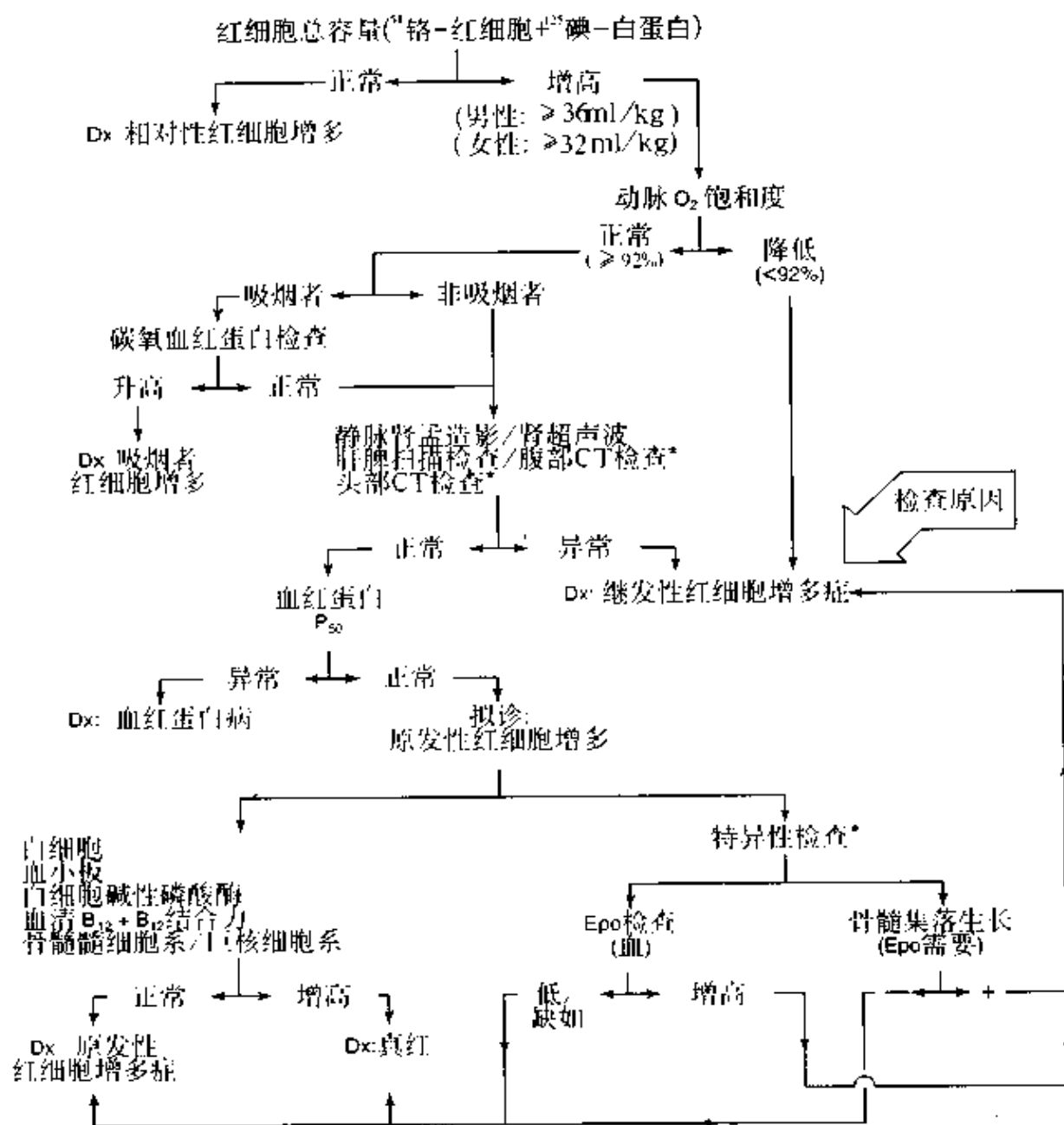


图 130-1 红细胞增多诊断的顺序图

* 有指征时进行。Dx = 诊断; Epo = 红细胞生成素; P₅₀ = 血红蛋白氧饱和度为 50% 时的氧分压

成素，有自发性形成红细胞系集落的能力。与此相反，正常人或继发性红细胞增多症的病人，在骨髓红细胞系集落培养时，培养体系中则需添加红细胞生成素。

真性红细胞增多症在化验方面还可能出现其他的异常结果：≥30% 患者出现高尿酸血症和高尿酸尿，血小板的功能发生异常；维生素 B₁₂ 以及 B₁₂ 结合力常增高。

预后

若不治疗，50% 有症状的患者在诊断后的 18 个月内死亡（参见第 294 节）。

治疗者中位存活期 7~15 年不等。血栓形成是最常见的死因，其次为髓样化生，出血，和发生白血病等并发症。

用放射性磷酸盐（ ^{32}P ）或烷化剂治疗的患者转变成急性白血病的发生率比只用静脉放血疗法的要高的多，而且这些转化白血病的病人对化疗比初发白血病更具耐药性。

治疗

由于只有真性红细胞增多症是红细胞增多症中唯一适用骨髓抑制疗法的疾病，因而正确诊断是至关重要的。治疗必须根据年龄、性别、身体状况、临床表现以及血液病学检查结果予以个别处理。

静脉放血是所有治疗措施中的一个组成部分，而且也许是唯一必要的疗法。它是育龄妇女和 <40 岁病人选用的疗法，因为它不会诱发畸变而且可以消除血容量过多的症状。开始时每隔一天放血 300~500ml，直到红细胞比容达 45%。老年以及患有心血管疾病的患者行此术时要更为小心（即每次 200~300ml，每周 2 次）。红细胞比容一旦正常，可每月检查一次，如红细胞比容 >45%，即放血。在做紧急手术之前必须先充分进行放血，使红细胞比容降到正常水平。如必要，可用类晶体溶液或胶体溶液来维持血管内的容量。

骨髓抑制疗法适用于血小板数 $>1 \times 10^6/\mu\text{l}$ ，由于脏器肿大而感不适，有血栓形成，代谢亢进，难以控制的瘙痒者和年老，或者伴有心血管疾病而不能耐受放血的病人。

^{32}P 治疗成功率为 80%~90%。缓解可持续 6 个月至数年。此疗法易耐受，而且控制病情后较少需随访。然而 ^{32}P 可能提高急性白血病的转化率，因此要慎重选择病人（例如最好用于年过 70 的病人）。放血使病人红细胞比容正常（40%~45%）后，经静脉给予 ^{32}P ，剂量为 $2.7\text{mCi}/\text{m}^2$ ，总量达到或不超过 5mCi。此剂量通常可使血小板数和红细胞比容在 4~8 周里恢复正常。如果未能控制可再次给予 ^{32}P ，且可将剂量加大。若在治疗的第一年里如 3 次注射后仍无效，就应采用放血或羟基脲治疗。

由于烷化剂被认为有致白血病的作用，应避免使用。羟基脲有抑制二磷酸核糖核苷还原酶的作用，在有骨髓抑制疗法适应证的患者使用，已见疗效，该药治疗本病已有许多年，有关其致白血病的长期安全性研究仍在进行中。患者先放血使红细胞比容恢复正常（40%~45%）后给予羟基脲，每天剂量为 $10\sim15\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，口服。每周查血细胞数一次进行监测。当病情稳定后，血细胞数检查的间隔可延长到 2 周，以后再延长到 4 周。如白细胞数降至 $<4\,000/\mu\text{l}$ ，血小板数 $<100\,000/\mu\text{l}$ ，停用羟基脲。当血细胞计数恢复正常后再开始使用，剂量应减半。对病情难以控制的病人，常需放血或血小板增多（血小板计数 $>600\,000$ ）者的剂量可按每日每公斤体重增加 5mg，间隔期为一个月的定期监测，直到病情控制为止。急性中毒的极少，病人偶有皮疹，胃肠道症状或发热。

干扰素- α 可用于不能耐受羟基脲或药物不能控制外周血象的患者，标准的开始剂量为 3.0×10^6 U 皮下每周 3 次。费用高昂、急性毒性和长期使用的安全性是该药应用的一些影响因素。

高尿酸血症以口服别嘌呤醇治疗，每日 300mg。瘙痒则可用抗组胺治疗，但常难控制。洗澡后应轻轻地将皮肤擦干。口服消胆胺 4g，每日 3 次，赛庚啶 4~16mg，每日 4 次；或西米替丁 300mg，每日 4 次，亦可收效。对于红斑性肢痛病（触痛、脚趾发炎），阿司匹林可减轻症状。

继发性红细胞增多症

吸烟 可以引起可逆性的红细胞增多症。碳氧血红蛋白是吸入烟草的烟雾所造成的结果。红细胞增多症之所以出现，是因为组织缺氧（由于血红蛋白与一氧化碳结合，而不能输送氧气）；氧气从血红蛋白解离而进入组织的能力下降，这可由氧合血红蛋白解离曲线左移来显示。

动脉血氧过低 有慢性肺部疾患或自右心至左心分流而致血氧过低的患者，可出现红细胞增多症。长期处于高海拔地区（参见第 281 节）或患中枢性换气不足综合征时，红细胞数量也可增加。对肺部疾患病人的治疗旨在改善其肺部功能。可能需要氧气疗法，小心地放血可以降低血液的粘滞度，从而改善病人的感觉。

高氧亲和力血红蛋白病 如果有红细胞增多症的家族史者要考虑此病，通过测定血红蛋白达到 50% 饱和度的氧分压（见前真红诊断中所述），以及如可能，测定完整的氧合血红蛋白解离曲线，可确定诊断。但标准的 Hb 电泳通常不能显示异常 Hb 带，因而不能赖以排除引起红细胞增多症的本病。

与肿瘤有关的红细胞增多症 肾脏肿瘤和囊肿，由于促使红细胞生成素分泌增多，可引起红细胞增多症。将其切除可奏效。肝肿瘤、小脑血管母细胞瘤和子宫平滑肌瘤也可引起红细胞增多症。

骨髓纤维化

（特发性髓样化生）

这是一种慢性的，通常是原发性的疾病。其特点是骨髓纤维变性，脾肿大，同时有白红系原始细胞增多性贫血，伴有泪珠状红细胞。

病因学和发病机制

本病原因不明。可并发于慢性髓（粒）细胞性白血病（CML），亦可见于 15%~30% 真性红细胞增多症的病人。类似于特发性骨髓纤维化的综合征亦曾见于各种癌肿、感染和接触某些毒素以后（表 130-5）。恶性或急性骨髓纤维化（通常是一种变异型）呈迅速进行性恶化的病程，事实上这可能是真正的巨核细胞白

血病。

表 130-5 与骨髓纤维化有关的疾病

疾 病	举 例
恶性疾病	白血病, 真性红细胞增多症, 多发性骨髓瘤, 霍奇金病, 非霍奇金淋巴瘤, 癌
感染	结核, 骨髓炎
中毒	X-射线或 γ -射线, 苯

典型的特发性骨髓纤维化的发病高峰在 50~70 岁, 从估计的发病时起算中位存活期为 10 年。根据 G6PD 同工酶和染色体异常的研究, 提示本病发生了异常的髓系干细胞的克隆增生。通过对骨髓移植后的骨髓成纤维细胞的研究分析, 已证实骨髓成纤维细胞不是从同一造血细胞系中产生的, 因而一般认为本病的主要特点是属于对原发病的反应性表现的一种并发症。

症状和体征

疾病早期, 病人可无症状。在常规体检中可能发现脾肿大或血象异常。随着时间的推移, 可出现全身不适, 体重减轻以及脾肿大或梗塞所造成的症状。50% 的病人可出现肝肿大。淋巴结肿大虽可发生, 但不典型。

诊断

血细胞的改变是不一致的。通常都有贫血, 而且随着时间的推移而加重。红细胞为正常大小, 正色素性。但有轻度的异型红细胞症, 网织红细胞增多, 以及多染性细胞增多, 外周血中可发现有核红细胞。晚期病人, 红细胞严重畸形和呈泪珠状, 这些异常表现足以提示本诊断。

白细胞计数通常增加, 但极其多变。在大多数病人可见未成熟粒细胞, 原始白细胞的出现未必表明已转变成急性白血病。血小板数开始阶段也可能增高、正常或降低, 但是当疾病进展时往往出现血小板减少。

骨髓穿刺常干抽。要作骨髓组织活检才能查出纤维化。由于纤维化不是均匀分布的, 如果第一次活检还不能作出诊断, 对疑有特发性骨髓纤维化的病人应在不同部位重复作组织活检。

治疗

尽管干扰素- α 对本病有效, 然而尚无一种疗法能使基本病程逆转或得到控制。治疗只是针对并发症。雄激素, 脾脏切除, 化疗 (羟基脲) 和放射疗法都曾用以缓解病情。红细胞生成素水平比贫血程度相对要低的患者, 皮下注射红细胞生成素可减少输入红细胞。对严重贫血患者主要疗法是输红细胞。对病情进展快的年轻病例, 应考虑异基因骨髓移植。

原发性血小板增多症

本病的特点是血小板数增多，巨核细胞增生，并有出血和血栓的倾向。

病因学和发病机制

与其他骨髓增殖性疾病一样，原发性血小板增多症也是多能造血干细胞的一种克隆异常。通常发生于 50~70 岁之间，两性患病机会相等。血小板计数显著增加是血小板大量产生的结果。血小板的寿命虽然也可因脾脏阻留而缩短，但通常是正常的。伴有退行性血管病变或血小板数增加的老年病人，可导致严重出血或栓塞。

症状和体征

最常见的症状是衰弱、出血、非特异性的头痛、手足部感觉异常、头晕。出血通常轻微，表现为鼻出血，碰撞后易出现瘀斑或胃肠出血。也可见手指、脚趾局部缺血。60% 的病人有脾肿大，常不超过左季肋下 3cm。肝肿大也可见到。

诊断

原发性血小板增多症应与血小板计数增多的其他骨髓增生性疾病鉴别。其诊断要点应包括：红细胞量正常（真性红细胞增多症时则增加），无 Ph 染色体（慢性粒细胞白血病时可存在），无泪珠状红细胞和骨髓纤维化大量增加的现象（特发性骨髓纤维化时可见）。血小板计数虽可低至 500 000/ μl ，但通常 $>1 \times 10^6/\mu\text{l}$ 。

在末梢血涂片中，可发现血小板聚集成团，巨型血小板和巨核细胞碎片。骨髓中巨核细胞增生，释放出大量血小板。骨髓铁通常存在。

治疗

尽管大多数专家认为当病人血小板计数超过 $1 \times 10^6/\mu\text{l}$ 和存在出血或栓塞并发病时要给予治疗，然而原发性血小板增多症治疗的适应证尚不大明确的。

骨髓抑制疗法包括羟基脲，每天剂量为 10~15mg/kg。每周一定要检查血细胞数。剂量可参照前面治疗真性红细胞增多症的规定进行调整。³²磷亦已成功地用于对原发性血小板增多症的治疗（剂量为 2.7mCi/ m^2 静脉注射，但总量可达到但不超过 7mCi。治疗的目的在于使血小板数 $<600\,000/\mu\text{l}$ ，而无明显临床毒性或抑制其他骨髓成分的现象。

对难治性血小板增多症，可试用阿那格雷（anagrelide），一种属咪唑-噻唑啉系列化合物。开始 0.5mg，每 6 小时 1 次口服，日总剂量 2mg。若治疗 7 天后血小板未下降（血小板数变化 $<15\%$ ）同时该药已被耐受，每次剂量可增加至 1mg 每 6 小时 1 次，日总剂量增至 4mg。若 7~14 天后血小板数维持在 $>600\,000/\mu\text{l}$ ，同时该药已被耐受，阿那格雷可逐渐增加每周一次（1~2mg/d）或隔周一次直至血小板计数在一比较安全的范围（ $<600\,000/\mu\text{l}$ ），或每天最大总剂量达 12mg。极少需要 8mg/d。当患者初次治疗或阿那格雷剂量正在调整时，血小板计数应每

周至少检测 2 次。副反应可能有血压下降, 直立性低血压, 肾功能障碍, 及胃病。长期副反应的危险性尚不清楚。

无论是羟基脲还是³²磷, 显效期都相当长, 需要 2~6 周。因而当急需立即降低血小板数时(例如严重出血或栓塞或急症手术前)可应用血小板单采(置换)法处理。

小剂量阿司匹林(即 80mg/d 口服)是常用作抗血小板的药物, 可防止血栓形成, 但其效果不如减少血小板数量的疗效。干扰素- α 可用于维持治疗以控制血小板数。

继发性血小板增多症

继发性血小板增多症是一反应性过程, 其病因见表 130-6, 血小板数常低于 $1 \times 10^6/\mu\text{l}$ 。从病史和临床表现可明确病因。血小板功能一般可正常。但在骨髓增殖性疾病发生血小板聚集反应异常患者约占 50%。

继发性血小板增多症的治疗是针对基础疾病, 在适当治疗下血小板数可恢复正常。

表 130-6 继发性血小板增多症的病因

慢性炎症性疾病: 类风湿性关节炎, 炎症性肠病, 结核, 类肉瘤病, 韦格纳 (Wegener) 肉芽肿
急性感染
出血
缺铁
肿瘤: 癌, 霍奇金病, 非霍奇金淋巴瘤
手术: 脾切除

第 131 节 止血和凝血疾病

本类疾病特点是有出血倾向。

止 血

止血是一个阻止血液从损伤的血管流出的过程, 需要有血管、血小板、血浆因子以及通过限制血小板和纤维蛋白在血管壁受损部位聚集调节机制的抗衡作用共同激活才能完成。止血功能的失常可导致过量出血或栓塞。

血管因素 血管因素通过局部血管收缩(对受伤的即刻反应)和渗入周围组织的血液压迫受损血管(参见第 134 节)降低受伤部位的出血流量。

血小板因素 血小板粘附在血管壁损伤部位并聚集,称为止血团块,是止血封闭物的关键部分。血小板也释放出加强血管收缩的因子(如5-羟色胺、血栓烷 A_2),同时启动血管壁的修复活动(血小板产生的生长因子);它还为凝血反应中的酶和辅助因子复合物的形成,提供膜表面的场所及组成部分。

循环中的血小板并不粘附在血管内皮上,也不相互粘附,但是当血管内膜破损时,血小板便会粘附在内膜下的胶原上。血小板粘附还需要有内皮细胞产生的一种称为 von Willebrand 因子(VWF)的蛋白质的参与。这种蛋白质存在于血管壁和血浆中。当血小板粘附时 VWF 就与存在于血小板膜上的糖蛋白(GP)受体结合。这种膜受体称为 GP I b。

胶原以及损伤部位最初形成的凝血酶激活血小板。这些反应激活了磷脂酶 C。磷脂酶 C 是一种能水解肌醇磷脂的酶。该反应的产物可激活蛋白激酶 C 并提高血小板胞质液中的钙的浓度。因而引起以下一系列进行性的交错的变化:

1. 血小板变形,产生伪足。
2. 血小板膜上由 GP II b 和 GP III a 形成的受体集合。纤维蛋白原和其他的粘蛋白与该受体结合,从而发生血小板聚集。
3. 膜磷脂释放的花生四烯酸,经氧化后产生前列腺素 H_2 (PGH_2),这是胶原诱导血小板活化的一种重要的辅因子和血栓烷 A_2 ,本身亦可激活血小板。
4. 血小板分泌出的二磷酸腺苷也可激活粘附的血小板,向正在增长中的血栓增补新的血小板。
5. 血小板的表面膜重新改组,使在酶与辅助因子凝血复合物形成以前所必需的磷脂暴露出来。由血小板 α 颗粒分泌的血小板因子 V 为酶与辅因子复合物提供另一个关键性的组成部分。从而使凝血酶增加,导致纤维蛋白原凝结,形成纤维蛋白束,从聚集的血小板向四周穿插,以帮助在损伤部位形成止血栓子。
6. 血小板内在机制被激活,血小板放射状肌凝蛋白收缩,紧缩并增强止血栓子,使之进一步加固损伤部位(参见第 133 节)。

血浆因子 血液凝固反应所形成的第二个关键性要素是纤维蛋白凝块(图 131-1)。它锚定止血栓子并向外扩展,使止血凝块的体积增大。参与血液凝固反应的各个组分的命名列于表 131-1。

凝血步骤如下:(1)通过至少两条途径(内源性和外源性途径)反应的结果激活丝氨酸蛋白酶原,就形成了凝血酶原激活剂。这种激活剂是 X_a 和存在于被激活的血小板或组织细胞表面的复合体(因子 X 和两种辅助因子,因子 V_a 和前凝血磷脂组成的一种酶)。(2)凝血酶原激活剂将凝血酶原分成两部分,其中之一便是凝血酶。(3)凝血酶从纤维蛋白原 α 和 β 肽链上切下纤维蛋白肽 A 和纤维蛋白肽 B,使之成为一种改变的分子(纤维蛋白单体),然后聚合形成不溶性的纤维蛋白(纤维蛋白多聚体)。凝血酶也可激活因子 XIII。因子 XIII 是一种促使在纤维蛋白分子之间形成共价键的酶,它可将这些分子交叉连接,形成抗溶解的血凝块。

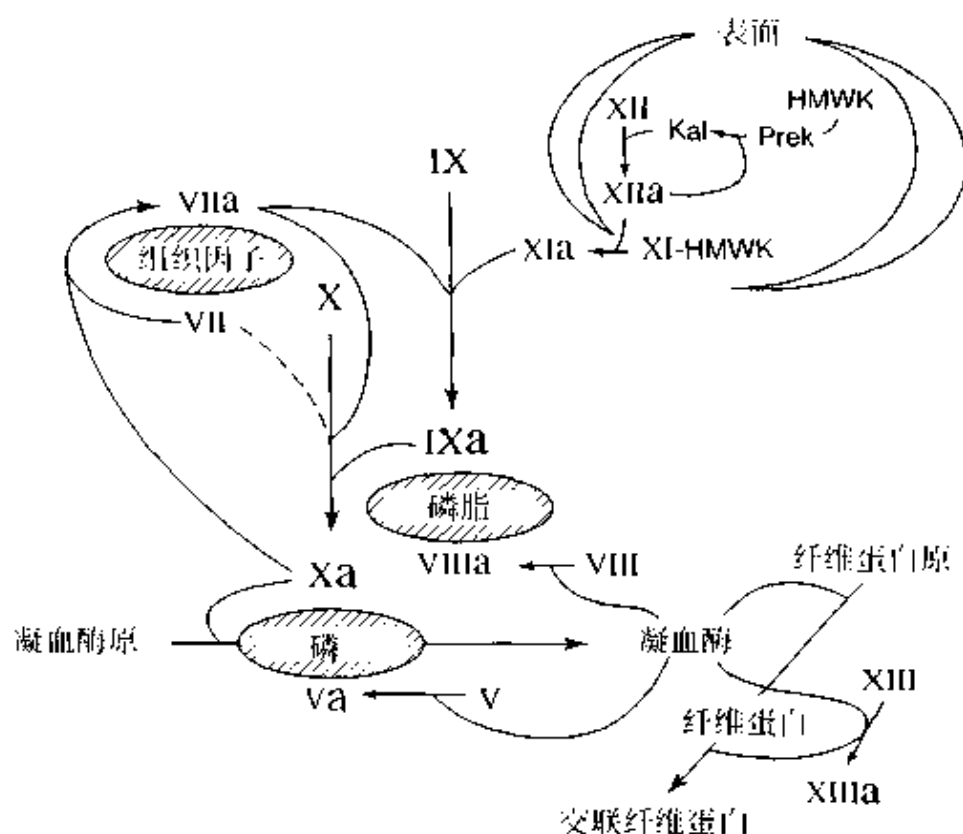


图 131-1 凝血过程图解

当血液接触体外负电荷的表面时所激起的反应 (右上部分)。当血液接触组织因子, 一种存在于某些细胞膜表面上的脂蛋白所发生的反应 (左上方) (为了避免使图变得更加复杂, 未显示参与所有复合物的形成、因子 XI_a 对因子 IX_a 的激活, 以及对 $XIII$ 的激活的 Ca^{2+}) HMWK=高分子激肽原; Kal=激肽释放酶; Prek=前激肽释放酶; a=激活

表 131-1 血液凝固反应的组分

组 分	作 用
血浆因子	
I. 纤维蛋白原	是纤维蛋白的前体
II. 凝血酶原	是丝氨酸蛋白酶凝血酶的前体, 凝血酶可使纤维蛋白原转化成纤维蛋白, 激活因子 V, VII 和 XIII, 而且当其与血栓调节蛋白结合时, 可激活蛋白质 C。是维生素 K 依赖性因子
V. 前加速素	被激活成因子 V_a 时, 在因子 X_a/V_a /磷脂复合物中作为酶因子 X_a 的辅助因子, 此复合物激活凝血酶原。因子 V 也存在于血小板 α 颗粒中, 被活化的蛋白质 C 灭活
VII. 前转化素	与组织因子结合, 然后活化形成因子 VII/组织因子复合物 (其可激活因子 X 和 IX) 中酶的组成部分。维生素 K 依赖性因子
VIII. 抗血友病球蛋白	被激活成因子 $VIII_a$ 后在因子 $IX_a/VIII_a$ /磷脂复合物中充当酶因子 IX_a 的辅助因子, 此复合物激活因子 X。活化的蛋白质可使此因子灭活。具有与因子 V 共同的性质。与 von Willebrand 因子结合在血浆中运行

续表

组 分	作 用
IX. Christmas 因子	当其被激活成因子IXa后, 其功能为在因子IXa/VIIIa/磷脂复合物中起酶的作用, 激活因子X。维生素K依赖性因子
X. Stuart-prower 因子	当其被激活成因子Xa后, 其功能为在因子Xa/Va/磷脂复合物中起酶的作用, 激活凝血酶原。维生素K依赖性因子
XI. 血浆凝血活酶前质	当其被激活成因子XIa时, 激活因子IX。在反应中除钙离子外不需要辅助因子。以一种生物分子复合物与高分子量激肽原在血循环中运行
血管舒缓素原(激肽释放酶原) Fletcher 因子	参与接触激活交互反应, 在反应中被因子XIa激活成血管舒缓素(激肽释放酶), 催化因子XI激活成因子XIa的反应。它也作为一种生物分子复合物与高分子量激肽原在血循环中运行
高分子量激肽原	作为生物分子复合物与因子XI或激肽释放酶原一道运行。当其被吸附到负电荷表面时, 便将因子XI或激肽释放酶原吸附于该表面
XII. Hageman 因子, 接触因子	当其被负电荷表面或激肽释放酶激活成因子XIIa时, 在接触激活反应中, 激活激肽释放酶原和因子XI, 在体外启动血液凝固
XIII. 纤维蛋白稳定因子	当其被凝血酶激活时, 催化连接纤维蛋白分子之间的肽键形成, 因而有助于凝血块之稳固
蛋白质C	当其被与血栓调节蛋白结合的凝血酶激活成活化的蛋白质C时, 通过蛋白水解作用, 抑制在需要蛋白质S和磷脂作为辅助因子的反应中VIIIa和Va的辅因子活性。维生素K依赖性
蛋白质S	蛋白质S以游离的或以蛋白S结合补体系统中C4b结合蛋白的形式存在于血浆中。游离形式的蛋白质S起激活蛋白质C的辅助因子的作用。维生素K依赖性
组织因子途径抑制物(TFPI)	常结合于脂蛋白、血小板(约10%)和内皮细胞(一定数量)。结合Xa使之灭活, TFPI-Xa复合物结合组织因子/VIIIa复合物, 中和其活性
细胞表面因子	
组织因子, 组织凝血活酶	是一种脂蛋白, 存在于某些组织细胞膜上, 包括血管周围的成纤维细胞, 身体与环境交界的上皮细胞(如皮肤、羊膜和消化道、泌尿生殖道的上皮细胞)和神经系统的神经胶质细胞。组织因子亦可在病理状况下激活单核和巨噬细胞或激活血管内皮细胞。组织因子亦可存在于某些肿瘤细胞上。因子VII与组织因子结合是启动止血凝血反应的关键
促凝血磷脂	是一种酸性磷脂, 存在于被激活的血小板和其他组织细胞的表面。是激活因子X的, 因子IXa/因子VIIIa/磷脂激活剂的组成部分, 也是激活凝血酶原的, 因子Xa/因子Va/磷脂激活剂的组成部分。也能充当组织因子的脂质部分
血栓调节蛋白	是内皮细胞的表面与凝血酶相结合的位点。当凝血酶与其结合后迅速激活蛋白质C

注: 字母a表面凝血因子的活化型。

在大多数凝血酶生成反应中钙离子是必需的。因此钙螯合剂(例如枸橼酸盐或草酸盐)在体外可作为抗凝剂。一些丝氨酸蛋白酶酶原含有 γ 羧基谷氨酸残基, 该氨基酸含2个与谷氨酸的 γ 碳原子相接的碳氧基团。额外的一个碳氧基团则为Ca提供结合点。使增加的一个碳氧基团附着在谷氨酸上的反应需要有维生

素K, 因此这种含有 γ 羧基谷氨酸残基的蛋白质称为维生素K依赖性凝血因子。当合成时缺少维生素K, 这些蛋白质不能与Ca正常结合, 或丧失凝血功能。

引起凝血酶原激活剂复合物的反应可以在体外启动: 使血浆接触带负电荷的表面, (例如玻璃或某些硅藻土粉末); 或将组织因子(组织脂蛋白加入血浆)。在前述途径中, 因子Ⅺ, 高分子量激肽原、前激肽释放酶和因子Ⅺ与带负电荷的表面起反应(接触激活反应)而产生Ⅺa。接着Ⅺa激活因子Ⅸ, 由因子Ⅹ激活剂与因子Ⅸa和两种辅助因子——因子Ⅷa和促凝血的磷脂形成复合体, 后者存在于被激活的血小板或组织细胞表面。

有遗传性因子Ⅺ, 高分子激肽原或前激肽释放酶缺乏者不会严重地出血, 而有遗传性因子Ⅺ缺乏者有轻微的出血性疾病。因而在体内必然存在着一种尚未认识的绕过因子Ⅺ, 高分子激肽原和前激肽释放酶而激活因子Ⅺ的机制。缺乏因子Ⅸ(血友病B)或因子Ⅷ(血友病A)的病人出血严重, 这表明在正常止血过程中因子Ⅷa/Ⅸa磷脂因子Ⅹ激活剂的形成是很必要的。

在体外当组织因子和钙离子加入血浆时, 血浆内因子Ⅷ很快与组织因子结合。外科创伤或严重损伤小血管, 血液与存在于血管内或血管壁周围细胞膜上的组织因子接触。因子Ⅷ/组织因子复合物可能迅速引起二个后果: (1) 结合组织因子, 使微量浓度的因子Ⅹa增效优先和迅速地将结合的酶原型因子Ⅷ转变为因子Ⅷa。(2) 组织因子作为因子Ⅷa的辅因子, 使因子Ⅷ/组织因子复合物有效地激活其两个生理性底物, 即因子Ⅸ和Ⅹ。

由于因子Ⅸ在凝血中的作用是激活因子Ⅹ(图131-1), 血浆与组织因子接触引起因子Ⅹ的活化(直接作用通过因子Ⅷa/组织因子复合物; 间接作用通过因子Ⅸa/因子Ⅷa/磷脂复合物)。此两条因子Ⅹ激活途径对正常止血都很必要, 可能由于Ⅷa/组织因子的催化活性被抑制了, 正如通过因子Ⅹa依赖机制进行的凝血一样。因此在组织因子依赖的凝血中因子Ⅹa起了双重的调节作用。通过结合于组织因子的因子Ⅷ转变为结合于组织因子的因子Ⅷa, 分子启动该反应。然而, 当较多的因子Ⅹa形成, 因子Ⅹa分子开始结合血浆蛋白酶抑制物, 称为组织因子途径抑制物。所产生的组织因子途径抑制物Ⅹa脂蛋白有关的凝血抑制物/Ⅹa复合物再结合组织因子上的因子Ⅷ产生因子Ⅷa/组织因子/组织因子途径抑制物/Ⅹa的复合物, 该复合物失去了催化活性。该抑制机制可能解释血友病为何出血, 即为何因子Ⅷa/组织因子绕过必需的因子Ⅷ和因子Ⅸ而直接激活因子Ⅹ, 却不能正常止血的缘故。

除因子Ⅹa激活因子Ⅷ之外, 其他重要的反馈反应是: (1) 微量浓度的凝血酶或较高浓度的Ⅹa可激活因子Ⅷ; (2) 微量浓度的凝血酶可激活因子V。这种激活作用对于因子Ⅷ和因子V作为辅助因子有效地参与凝血过程是必要的。

调节机制 在正常情况下, 体内存在着调节机制, 防止凝血反应激活, 而造成局部血栓形成或弥散性血管内凝血(DIC)。这机制包含中和血液内凝血酶和

被激活的凝血辅因子；和清除被激活的凝血因子，特别是在肝脏血液循环期间。

除组织因子途径抑制物之外，其他血浆蛋白酶抑制剂（抗凝血酶-Ⅲ、 α_2 -巨球蛋白、 α_1 -抗蛋白酶和肝素辅因子Ⅱ）能中和凝血酶类。最重要的是抗凝血酶Ⅲ（在体外加肝素入血中可使抗凝血酶Ⅲ由缓慢的抑制剂转变成凝血酶、因子Ⅹa和因子Ⅸa这些关键酶的即刻起效的抑制剂，这就是肝素发挥治疗作用的机制）。现在已经知道肝素样链（存在于血管内皮组成的管腔表面）在体内可以增强抗凝血酶Ⅲ的功能。

因子Ⅶa和Ⅴa的抑制作用要涉及两种维生素K依赖性的蛋白质，即蛋白质C和蛋白质S。当凝血酶与内皮细胞上的受体血栓调节蛋白结合时，从蛋白质C切割一小肽片，从而激活蛋白质C。蛋白质Ca（APC）是一种丝氨酸蛋白酶，它以蛋白质S及前凝血磷脂作为辅酶，催化因子Ⅶa和Ⅴa的水解，从而破坏其辅助因子的作用。

因子Ⅴ Leiden是一种遗传突变，在506位上谷氨酸取代了精氨酸，致使活化的蛋白质C降解因子Ⅴa功能降低。杂合子在不同人群中常见，占3%~15%，在美国平均为7%。并可引起静脉血栓形成发病率增高。这些临床观察的结果证明了蛋白质C/蛋白质S在凝血生理调节机制中的重要性。

纤维蛋白溶解系统是由纤维蛋白的沉淀而激活的。该系统通过溶解纤维蛋白而使受损血管的管腔保持通畅。在受损血管壁需要修复期间，维持纤维蛋白沉积与溶解之间的平衡和改造凝血块。

纤维蛋白溶解酶（纤溶酶）是一个强力的催化纤维蛋白水解的蛋白酶，其由纤溶酶原（纤溶酶前体）被切割一条精-缬氨酸肽链而产生。能催化该切割反应的物质称为纤溶酶原活化剂。纤维蛋白首先降解为X、Y大碎片，而后为D和E小碎片，这些可溶性碎片统称为纤维蛋白降解产物，随血流进入循环。

当纤维蛋白原转变为纤维蛋白时，其分子上的赖氨酸残基可通过纤溶酶原上的赖氨酸结合位点，牢固地与纤溶酶原结合。纤溶酶激活剂启动溶解血管内沉积的纤维蛋白，它由血管内皮细胞所释放。激活剂有二种类型：（1）组织型纤溶酶原激活剂（tPA），当游离于溶液时活性甚低；当其与纤溶酶原同纤维蛋白相互紧密地结合，可变成高效的激活剂。（2）为尿激酶以不同功能特性的单链与双链形式存在。单链尿激酶型纤溶酶原激活剂（ScuPA），由内皮细胞释放。ScuPA不能激活游离纤溶酶原。然而如同tPA，它可迅速激活已与纤维蛋白结合的纤溶酶原。微量纤溶酶可切割ScuPA形成双链尿激酶型纤溶酶激活剂（tcuPA），其对游离的和结合于纤维蛋白的纤溶酶原均为强力的激活剂。身体排泄管（例如肾小管和乳腺管）内膜上的上皮细胞也分泌尿激酶。尿激酶是这些管腔中纤维蛋白溶解的生理激活剂。链激酶是细菌产物，正常情况下体内并不存在，是纤维蛋白溶解酶原的另一种有效的激活剂。链激酶和重组tPA已用于诱导纤维蛋白的溶解，治疗急性血栓疾患。

血浆含有纤溶酶原激活剂的抑制物 (PAI) 和纤溶酶抑制物, 其使纤溶反应减慢。PAI 中最重要的是 PAI-1, 由血管内皮细胞和激活的血小板所释放。纤溶酶抑制物中主要的是 α_2 -抗纤溶酶, 该抑制物可非常快速地将纤维蛋白凝块逸出的游离纤溶酶灭活。一些 α_2 -抗纤溶酶, 通过因子 XIII a, 在凝血期与纤维蛋白交叉连结, 并调节在纤维蛋白上纤溶酶原激活为纤溶酶的活性。纤溶酶亦含有一种富含组氨酸糖蛋白, 其并非丝氨酸蛋白酶抑制物, 但对抗在纤溶酶原上赖氨酸结合点, 因而降低了血浆中伴有游离赖氨酸结合点的纤溶酶原分子的浓度。

有一些因素可防止过度纤维蛋白溶解。由内皮细胞释放的 t-PA 和尿激酶血管内半寿期短, 这因为它们被 PAI-1 迅速灭活, 并通过肝脏迅速地从血流中被清除 (图 131-2)。对结合纤维蛋白的纤溶酶原, tPA 和 ScuPA 活性显著增强, 这样生理性纤溶限于纤维蛋白, 而对循环纤维蛋白原则上无蛋白分解作用。任何从纤维蛋白的表面逸出的纤溶酶, 几乎总是立即被 α_2 -抗纤溶酶所中和。

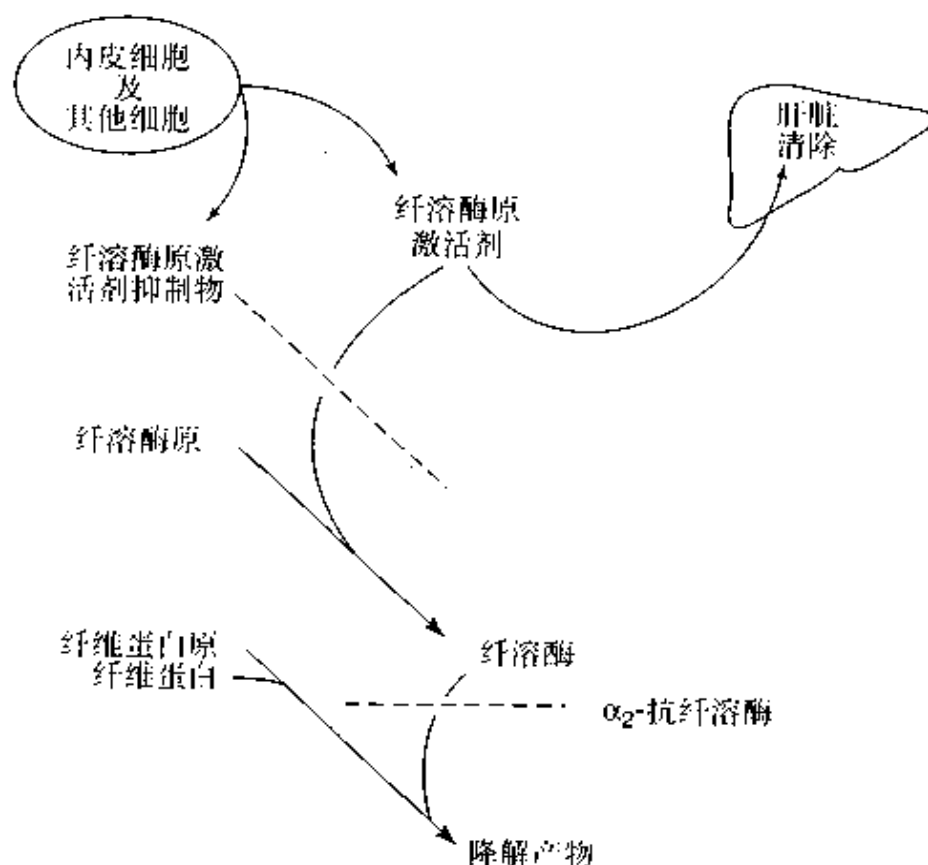


图 131-2 纤维蛋白溶解总反应

当这些调节机制发生障碍时, 患者可由于过度纤溶而出血。偶尔发现遗传性 α_2 -抗纤溶酶缺乏症患者, 其轻微损伤后发生严重的组织出血, 这证明 α_2 -抗纤溶酶是正常纤溶活动的一种关键的调节剂。一例偶见的失代偿期的慢性肝病患者, 被认为部分起因于获得性严重的 α_2 -抗纤溶酶缺乏症所致的过度纤溶, 引起难以控制的出血。这由于肝细胞合成减少和纤溶酶原活化剂的活性过度增强, 造成

α_2 -抗纤溶酶消耗增多的缘故。在严重 DIC 继发纤溶时，抑制物的消耗可引起获得性 α_2 -抗纤溶酶缺乏症。这可能是前列腺癌或急性早幼粒白血病并发 DIC 患者出血的原因。

实验室检查

止血各阶段的主要实验室检查摘要列于表 131-2。

表 131-2 凝血功能的实验室检查

止血阶段	检查项目	说 明
止血栓的形成	血小板计数	测定血小板数量
	出血时间	测定止血栓形成所需时间与凝血反应无关
	vW 抗原	根据免疫电泳测定法“火箭”的高度测定血浆 vW 蛋白的总浓度
	vW 多聚体成分	评估在血浆中 vW 因子大小的分布 (vW 疾病的 II 型变异型，大型多聚体特别缺少)。从交叉免疫电泳的弧形可测出大多数的异常，要作出进一步的精确评估需应用专门的技术
	瑞斯托霉素聚集	vW 因子的中间型多聚体筛选试验，在加入瑞斯托霉素后测定富含血小板的血浆由于血小板凝集而发生的透光率的变化
	瑞斯托霉素辅因子的活性	vW 因子的中型多聚体的定量试验。向标准血小板制备液中加入瑞斯托霉素后测定其透光率的改变。据此制备液中的不同稀释度的受检血浆作为 vW 因子的来源
	血小板聚集	评估血小板对生理性激活刺激反应的强度，测定生理性刺激引起血小板聚集而致的透光率的改变。这些激活剂有胶原、ADP、肾上腺素、花生四烯酸钠，可识别遗传性或获得性血小板功能异常类型
纤维蛋白形成	部分凝血活酶时间	接触激活反应启动的凝血有关因子的筛选检查 (纤维蛋白原、凝血酶原、因子 V、VIII、IX、X、XI、XII、激肽释放酶原和高分子量激肽原)
	凝血酶原时间	高浓度组织因子启动的凝血有关因子的筛选检查 (纤维蛋白原、凝血酶原、因子 V、VIII、X)
	凝血酶时间	筛选凝血最后一个步骤，凝血酶-纤维蛋白原反应。在血浆抗凝活性高时或血浆中含有肝素则延长，纤维蛋白酶原质量异常或低纤维蛋白酶原血症时亦可延长
	蛇毒凝血酶时间	直接从纤维蛋白原上切下纤维蛋白肽 A。加入枸橼酸盐血浆并记录凝血时间；不被抗凝血酶灭活，因而肝素不使之延长。若凝血酶时间延长，而蛇毒凝血酶时间正常，提示血浆标本内含有肝素
	凝血酶原和因子 V 到 XII 的特殊功能检查	通过受检血浆和不同稀释度的正常参考血浆在缩短缺乏特异因子的基质血浆凝血时间 (使用 PTT 或 PT 一步法系统) 上，两者能力的比较，判定活动度。活动度以正常值的百分率表示

续表

止血阶段	检查项目	说 明
纤维蛋白稳定性和纤维蛋白溶解活力	纤维蛋白原水平	通常在血浆中加入过量的凝血酶后根据测出凝血时间再间接算出
	血凝块在盐水或 5mol 尿素中孵育 24 小时的稳定性	如果纤维蛋白溶解活力过度, 血块在盐水中溶解, 如果 XIII 因子缺乏, 血块在 5mol 尿素液中溶解
	优球蛋白溶解时间	当纤维蛋白溶解酶原激活剂在血中含量过多或纤维蛋白溶解酶活力增高则缩短
	纤维蛋白溶解酶原 (纤溶酶原) 的活性	根据在血浆中加入纤溶酶原激活剂后产生的纤溶酶的活动度来确定 (用发色底物测定)
	α_2 -抗纤溶酶	通过受检血浆短暂孵育后的残存的纤溶酶活动度检查即可测出
凝血的调节机制	抗凝血酶 III	可以用免疫学检测法定抗原, 也可通过加到含肝素的血浆中的凝血酶失活率测定其活动度
	蛋白质 C	根据免疫电泳法测得的“火箭”的高度测抗原。活性的检测则刚开始使用
体内凝血过程的激活	血小板第 4 因子检测	当血小板在体内被激活后, 由血小板的 α -颗粒释放入血浆
	血浆鱼精蛋白副凝固试验	当血浆含有纤维蛋白单体 (即体内已产生凝血酶时), 呈阳性反应。敏感度低下
	血清纤维蛋白原/纤维蛋白降解产物	用免疫学方法测定一种持续存在于血清中的不能凝结的物质, 这种物质可以与纤维蛋白原碎片产生的抗体起反应。当体内所产生的纤溶酶作用于纤维蛋白原或纤维蛋白时, 其水平升高
	血浆 D-二聚体	用免疫学方法测定, 使用单克隆抗体识别, 由纤溶酶所产生的包含 D-二聚体的交叉连结纤维蛋白衍生物。阳性表示在体内凝血酶已生成, 导致纤维蛋白沉积和交叉连结酶 (因子 XIII) 被激活 (即已测出) 继发性纤溶降解产物。本检查的实际优点在于不象血清纤维蛋白降解产物试验, 可在血浆中进行, 而不需在特殊的试管内凝固血液以制备无残余纤维蛋白原的血清

vW 抗原 = von Willebrand 抗原

筛选检查是测定影响某一特定凝血阶段, 因子的合并作用 (例如出血时间)。特殊检查是测定单一凝血因子的含量或功能 (例如因子 VIII 的检测)。此外的检查可以测定体内病理性血小板、血液凝固或纤维蛋白溶解激活反应的产物或作用 (例如 FDP 水平的检测)。以筛选检查结果以及对病人临床病变的了解为指导, 进而选择特殊的检查方法。

出血时间的测定应在上臂系一量血压用的袖带, 并将其充气达 40mmHg, 这样便可顶住反压。用一种便于使用装有弹簧的出血时间测定装置在前臂掌侧作一 6mm×1mm 的切口。用滤纸边每隔 30 秒将血吸去直至停止出血。用此法正常出

血时间的上限为 $7\frac{1}{2}$ 分。血小板减少、血小板功能障碍以及血管性血友病时出血时间延长，但在凝血性疾患时出血时间并不延长。在 5~7 天内服用过阿司匹林出血时间亦可延长。

部分凝血活酶时间 (PTT) 的筛检是为了查明凝血反应的异常。这种反应是血浆接触带负电荷表面所引起的。血浆和可以提供促凝血磷脂的试剂和表面活性粉剂 (如白陶土) 共同孵育 3 分钟。然后加入钙，并记下凝血时间。由于市售试剂和检测仪表极不一致，每个实验室都要确定各自的正常值范围 (典型的是 28~34 秒)。PTT 对于除因子 VII 和 XIII 以外的所有凝血因子较正常大约低 30%~40% 的病例都很敏感。测试结果正常就可排除血友病，很少有例外。肝素可使 PTT 延长，PTT 常用以监控肝素疗法。试验时间延长，可能是由于一种或多种凝血因子的缺陷，或由于血浆存在凝血因子的抑制剂 (例如因子 VIII 的抗凝物质，见下文) 或促凝血磷脂的抑制剂 (例如狼疮抑制物，见下文)。如果有抑制剂存在，用正常血浆按 1:1 的比例与病人的血浆混合是不会将 PTT 检查的结果缩短到单独用正常血浆所获结果的大约 5 秒钟之内。若延长的 PTT 难以用病人其他的临床症状解释、则为了准确无误地查清其原因就要测定特殊的凝血因子。

凝血酶原时间 (PT) 测定，血浆在高浓度组织因子试剂 (组织凝血活酶) 存在的情况下再度钙化 (复钙)。该试验可用以筛检因子 V、VII、X，凝血酶原和纤维蛋白原的异常。凝血酶原时间正常值范围在 10~12 秒之间，这取决于所使用的组织因子试剂和其他的操作技术细节。如超出实验室中正常对照值 2 秒或更长时间，就应认为异常，并需对其作出解释。凝血酶原时间对于各种获得性疾病 (例如维生素 K 缺乏、肝病、弥散性血管内凝血) 的凝血障碍是一种有价值的筛检方法。也可用以监控香豆素抗凝剂疗法。PT 值治疗性范围 (the therapeutic range of PT) 取决于各实验室所使用的凝血活酶。世界卫生组织 (WHO) 为国际抗凝治疗控制标准化，提出国际正常化率 (INR，正常值为 0.9~1.1)，INR 是患者 PT 和对照 PT 之比乘以 ISI 所得之值。ISI 为国际敏感指数的简称，通过每个试剂和 WHO 凝血活酶相比而得出：

$$\text{INR} = \left[\frac{\text{患者 PT (秒)}}{\text{对照 PT (秒)}} \right] \times \text{ISI}$$

确定凝血酶时间是将试验血浆和正常对照血浆分别加入经稀释的牛凝血酶试剂使其凝固，要使对照血浆的凝血时间达到约 15 秒。因为此项试验不涉及凝血酶产生的反应，它专用于筛检那些影响到凝血酶—纤维蛋白原反应的各种异常，如肝素、大型纤维蛋白降解产物 (FDP) 和纤维蛋白原的质量异常。对于判定血浆标本是否含有肝素特别有用 (例如经过体外管道后未被中和的残余肝素，以及从不断加入肝素的开放管道中采血而取得的掺杂肝素的血浆)。在含有肝素的血浆里，凝血酶时间延长，但是当用类凝血酶试剂 [一种蛇毒酶 (batroxobin)，对肝素不敏感，可直接使纤维蛋白原转化成纤维蛋白] 代替凝血酶重复试验时，结

果正常。

纤维蛋白凝块稳定性的测定是用 0.2ml 氯化钙使 0.2ml 血浆凝固，将一个凝块浸在 3ml 氯化钠溶液中，另一块浸在 3ml 5mol 尿素中，在 37℃ 下孵育 24 小时。浸在尿素中的凝块溶解则表明因子 XIII 缺乏。浸在氯化钠中的凝块溶解则表明纤维蛋白溶解过度。但一次试验正常并不能排除较轻而在临床上有潜在意义的纤维蛋白溶解异常（例如血浆 α_2 -抗纤溶酶水平较正常值降低 10% 到 30%）的病变。

血浆鱼精蛋白副凝（3P）试验可用以检测疑有弥散性血管内凝血的病人血浆中可溶性纤维蛋白单体。在血浆中加入 1/10 容积的 1% 硫酸鱼精蛋白，混合后，在 37℃ 下孵育短时间后检查沉淀下的纤维蛋白丝。试验阳性即可支持弥散性血管内凝血的诊断，但即使结果为阴性，也不能将其排除。假阳性的出现可能是由于静脉穿刺不顺利或血液标本中抗凝血不充分。在体内纤维蛋白沉积而后溶解的疾病（如 DIC、弥散性血管炎、大动脉血管瘤内凝血块的形成），则血中纤维蛋白降解产物（FDP）可增多。

纤维蛋白降解产物（FDP）可用两种试验来检查。D-二聚体试验，将未稀释的待测血浆和按需要稀释的待测血浆与包被含有抗 D-二聚体的纤维蛋白衍生物单克隆抗体的乳胶粒状混合。D-二聚体是由纤溶酶降解交链纤维蛋白所形成。观察混合液中乳胶颗粒的聚集。抗体既不与纤维蛋白原本身起反应，也不与无交链存在的纤维蛋白原降解产物起反应，因此，本试验是一项特异性纤维蛋白降解产物的检查。正常人未稀释血浆测定为阴性（ $<0.25\mu\text{g/ml}$ ，D-二聚体）。正常血清含有少量（ $<10\mu\text{g/ml}$ ）残余纤维蛋白降解产物。在 1:20 稀释血清中乳胶颗粒聚集表明纤维蛋白降解产物数量增高，浓度到达 $\geq 40\mu\text{g/ml}$ 。

优球蛋白溶解时间也常作为怀疑纤维蛋白溶解活动增强的筛检检查项目之一（参见第 132 节）。优球蛋白可以通过血浆的稀释和酸化而沉淀。优球蛋白碎片相对来说不含纤维蛋白溶解抑制物，可因凝血酶的作用而凝结。这种凝块的溶解时间可以测出。其正常的溶解时间 >90 分钟。溶解时间缩短表明血浆纤维蛋白溶解酶原活化剂的活性增强（例如在某些晚期肝病病人）。在血浆纤维蛋白原浓度降低因所产生的凝块较小而被溶解，也会使溶解时间缩短。

遗传性凝血障碍性疾病

血友病

这是常见的遗传性出血性疾病，由于遗传性凝血因子 VIII、IX 或 XI 缺乏所致。

血友病甲（因子 VIII 缺乏症约占血友病 80%）和血友病乙（因子 IX 缺乏症）这两种类型的血友病具有相同的临床症状和筛检试验的异常，都具有 X 连锁遗传。要区别这两者需要进行专门的因子检查。

遗传表现

血友病是由于基因突变而引起的：可累及单个核苷酸的点突变、基因全部或部分丢失，同时突变影响了基因的调节。重型血友病甲约 50% 患者是由于 X 染色体长臂端一区域严重倒转所致。因子Ⅷ、Ⅸ的基因位于 X 染色体，因而血友病几无例外地发病于男性。血友病患者的所有女儿将是必然的传递者，而所有的儿子却都是正常的。传递者的每个儿子成血友病的机会占 50%，而其每个女儿成为传递者的机会也为 50%（参见第 286 节）。偶尔，在胚胎早期两条 X 染色体中的一条随机灭活将造成一携带者，其有低水平的但足以应付异常出血的因子Ⅷ或Ⅸ。

症状和体征

因子Ⅷ或因子Ⅸ水平 < 1% 正常值的病人一生都可突发严重的出血。第一次出血通常发生在 18 个月龄以前。轻度外伤就可导致组织的大量出血和关节积血，如治疗不当，可引起致残性肌肉骨骼变形。在舌的基部出血压迫气道可危及生命，因而需要立刻有效地进行替补疗法。即使轻轻地打击头部，也需进行预防性的替补治疗以防颅内出血。

因子Ⅷ或Ⅸ水平在正常值 5% 的病人为轻型血友病。他们罕有自发性出血者，但手术后如不当，会发生严重出血（甚而致死）。较轻型血友病患者偶见，因子Ⅷ或Ⅸ的水平在正常值的 10% ~ 25%，这种病人在手术或拔牙后也可能大量出血。

实验室检查

通过因子Ⅷ水平测定的结果与 VWF 抗原水平相比，常可判断一女性是否可能是血友病甲携带者。同样方法通过因子Ⅸ水平测定也常可诊断血友病乙携带者。从淋巴细胞扩增的因子Ⅷ基因的 PCR DNA 分析，在一些专门中心已可进行。该试验可直接通过 pedigree 上已知特异性基因组的缺陷或间接地通过与因子Ⅷ基因关联的限制性片段长度多态性分析来识别血友病甲的携带者。这些技术亦已用于 8~11 周胚胎绒毛标本血友病甲的诊断试验（参见第 247 节绒毛标本）。

血友病的典型的化验结果是 PTT 延长，而出血时间和 PT 则正常。因子Ⅷ和因子Ⅸ的检测可以确定血友病的类型和严重性。由于血管性血友病（VWD）时，因子Ⅷ的水平也会降低，对新发现的血友病甲，特别是轻型，却又未询及家族史的患者，应测定 VWF 抗原。某些患者有 VWF 异常，该 VWF 异常地与因子Ⅷ结合，这样引起 VWF 很迅速地分解（VW 病，2N 型）。

在输血疗法后，大约 15% 的血友病甲病人会产生抗因子Ⅷ的抗体，这可抑制以后输入的因子Ⅷ的活性。应当检测病人的因子Ⅷ的抗凝活性（如将病人的血浆与等量的正常血浆混合并，在室温下放置 1 小时后立即测定 PTT 缩短的程度），特别在选择性替代疗法进行以前更需如此。

治疗

血友病病人必须避免使用阿司匹林。有些病人由于肌肉骨骼并发症引起的致残性疼痛，可能需要审慎地使用其他非皮质类固醇类的抗炎制剂。这类药对血小板功能的影响比阿司匹林要小而较为短暂。定期进行牙齿护理是很重要的，这可避免拔牙和其他牙科手术。使用所有的药物都应口服或静脉注射，而肌肉注射可引起大的血肿。新诊断的血友病应接种乙肝疫苗。

正如 VWD 文中所述（参见第 133 节遗传性血小板功能疾病 VWD），应用去氨加压素可暂时使轻型血友甲病人（其基础因子Ⅷ水平为 5 到 10%）的因子Ⅷ水平提高，应检查这种病人血浆因子Ⅷ对去氨加压素的效应。对有效应的病人，在小外伤以后以及选择性牙科手术前，使用此药可避免替补疗法的使用。对重型血友病甲和大多 VWD2N 型患者是无效的。

替补疗法 新鲜的冷冻血浆同时含有因子Ⅷ和Ⅸ。然而，除非进行血浆置换术，不可能给有严重血友病的病人以足够的全血浆，以使其因子Ⅷ或Ⅸ的浓度提高到能有效防止或控制出血的水平。可选用于治疗血友病甲的是病毒灭活或重组因子Ⅷ浓缩物。治疗血友病乙可用高纯度病毒灭活的浓缩物即凝血酶原复合浓缩物。

在血友病甲，为了防止拔牙后出血或阻止开始的关节出血，因子Ⅷ的水平应暂时升到约 0.3u (30%)；如已证实有大关节或肌肉注射的出血，因子Ⅷ的水平要提高到 0.5u (50%)；如果是危及生命的大出血或大手术前则应提高到 1.0u (100%)。若发生危及生命的出血时或大手术后 10 天内，每隔 8~12 小时按初次剂量的 50% 重复给予一次，以在若干天内使因子Ⅷ水平最低保持在 0.5u (50%) 以上。

因子Ⅷ替补疗法中剂量的计算方法是：病人体重的公斤数 $\times 44 \times$ 希望得到的血浆水平单位。例如想把一个体重 68kg 男子的因子Ⅷ水平从原来的 0 提高到 1u/ml，所需剂量就是 $68 \times 44 \times 1$ ，约需 3000u 因子Ⅷ。

在血友病乙，按上述方法计算，因子Ⅸ替代疗法给予凝血酶原复合物的剂量。一瓶浓缩凝血酶原复合物只能使血浆因子Ⅸ水平恢复到该制剂瓶上列出的因子Ⅸ单位的 1/2。这可能由于输入的部分因子Ⅸ结合于血管内皮的缘故。

应当给予抗纤维蛋白溶解剂 6-氨基己酸 2.5~4g 每日 4 次，口服 1 周，或止血环酸 1.0~1.5g 每日 3 次或每日 4 次，口服 1 周，以防止拔牙和其他原因造成口咽粘膜外伤（例如舌撕裂）后的出血。

发生因子Ⅷ抑制物的血友病患者出血的处理困难，应请有经验的医师会诊。对抗体滴度低的患者，使用大剂量因子Ⅷ以克服抑制物，暂时升高血浆因子Ⅷ浓度。若未能控制出血进一步输注因子Ⅷ常无用处，这是由于抗体滴度迅速上升的缘故。与该抑制活性有关的因子Ⅷ抗体是异质性的，在有些患者并不抑制或仅轻度抑制猪的因子Ⅷ。高度纯化的猪因子Ⅷ制剂，已供予这些患者以控制出血症

状。凝血酶原复合物浓缩物（含有因子Ⅸ和不等数量的在凝血过程中可绕过因子Ⅷ起作用的一种活性）已用于治疗有高滴度抑制物患者的严重性出血，但其可诱发高凝和自相矛盾的血栓的危险。绕过因子Ⅷ抑制物在凝血酶原复合物浓缩物中的物质可能是因子Ⅸa。近有报告，反复大剂量重组因子Ⅷa（如90u/kg）可控制某些有因子Ⅷ抑制物患者的出血，而不诱发高凝状态。通过持续接触因子Ⅷ以诱导免疫耐受，在大多数患者可长期控制血友病甲抑制物。

血友病感染 HIV 在80年代早期使用血浆浓缩物治疗的大多数血友病患者已感染上HIV（参见第163节）。偶见一例免疫性血小板减少继发于HIV感染，这样就增加了出血治疗的难度。

少见的遗传性凝血疾病

其他遗传性凝血性疾病概括于表131-3。大多是罕见的常染色体隐性疾病，

表 131-3 遗传性凝血因子缺乏疾病

缺乏的因子	筛选检查结果	特 点
因子Ⅺ、高分子量激肽原、激肽释放酶原	PTT 延长 PT 正常	实验检查异常，但临床上无出血症状。应用特殊检测方法与因子Ⅺ缺乏鉴别，后者可发生手术后出血
因子Ⅺ	PTT 延长 PT 正常	常染色体隐性的。北欧犹太人中发生率增高。外伤后无大出血现象。可能无手术后早期出血史，但再次手术后却大出血。诊断有赖于特殊检查。对出血的治疗应用新鲜冷冻血浆5~20ml/（kg·d），使因子Ⅺ的水平保持在>30%
因子Ⅷ或因子Ⅸ	PTT 延长 PT 正常	因子Ⅷ缺乏（血友病甲）；因子Ⅸ缺乏（血友病乙）。性联遗传，严重出血。治疗见正文
因子Ⅷ	PTT 正常 PT 延长	常染色体隐性，罕见。严重缺乏（<2%）可引起包括中枢神经系统出血的严重出血。水平>5%则可引起轻度出血或不出血。治疗：应用血浆3~5ml/kg，重组因子Ⅷa可选于治疗
因子Ⅴ、Ⅹ或凝血酶原	PTT 延长 PT 延长	常染色体隐性，罕见。出血可轻或重。如为女性，月经过多。通过特殊检查鉴别。因子Ⅴ缺乏的治疗：新鲜冷冻血浆、血小板浓缩物（提供血小板因子Ⅴ）。因子Ⅹ或凝血酶原缺乏的治疗：危及生命的出血可用新鲜冷冻血浆或凝血酶原复合物浓缩剂
因子Ⅴ Leiden	PTT 正常 PT 正常 TT 正常 通过激活的蛋白质 阻抗试验C测定， 阻抗试验运用乏 因子Ⅴ血浆	杂合子占人群3%~15%并导致阻抗活化的蛋白质C降解因子Ⅴ，极易伴发静脉血栓栓塞（无动脉血栓形成），特别在伴有另外的缺陷时

续表

缺乏的因子	筛选检查结果	特 点
纤维蛋白原	无纤维蛋白原血症时(纤维蛋白原<10mg/dl), PTT及PT检查无凝血, 由于仪器显示不出终点。 低纤维蛋白原血症时(纤维蛋白原为70~100mg/dl)PT常延长约2秒, PTT正常, TT延长	无纤维蛋白原血症时(纯合子)严重出血; 低纤维蛋白原血症(杂合子), 手术后早期有轻微出血。治疗: 冷沉淀物(16袋冷沉淀物相当于4g纤维蛋白原)
异常纤维蛋白原血症	PTT常正常 PT稍延长 TT延长	症状各异(大量出血, 有栓塞倾向, 伤口开裂)。凝血试验检查纤维蛋白原含量低下, 但免疫学检查结果正常
因子XIII	PTT正常 PT正常 TT正常 血块溶于5M尿素	常染色体隐性遗传, 罕见。可能有伴有节积血的严重出血。手术后延迟性出血, 伤口难愈合。妇女有自然流产。治疗: 血浆(由于因子XIII半衰期长, 1单位即有效)
蛋白质C 蛋白质S	PTT正常 PT正常 TT正常	杂合子(约50%)静脉栓塞倾向增大; 纯合子的蛋白质C缺乏引起新生儿暴发性紫癜; 诊断通常用免疫学方法测定血浆抗原水平和活性
α_2 抗纤维酶	血浆凝块在盐水中孵育过夜后溶解, 优球蛋白溶解试验正常	在手术或创伤后, 纯合子出血严重犹如血友病

PTT=部分凝血活酶时间; PT=凝血酶原时间; TT=凝血酶时间

只是在纯合子中引起疾病。因子XI缺乏在总体人群少见, 然而在欧洲犹太后裔(基因频率约5%~9%)却常见。是以损伤引起的出血(创伤或手术)为特征的出血性疾病发生于纯合子和双杂合子, 偶见于杂合子。另一种重要的遗传性出血性疾病是由于缺乏 α_2 -抗纤维蛋白溶解酶所致, 其为主要的生理性纤维蛋白溶解酶抑制剂。遗传性缺乏 α_2 抗纤维蛋白溶解酶的纯合子在外伤或手术后会象血友病病人一样地严重出血。检测中的唯一异常结果就是血浆凝块在盐水中孵育一夜后被溶解。优球蛋白溶解时间正常。 α_2 -抗纤维蛋白溶解酶的检查结果表明其仅为正常值范围的1%到3%。用 ϵ -氨基己酸或止血环酸预防性治疗, 可纠正出血倾向。一个杂合子 α_2 抗纤维蛋白溶解酶水平在正常范围的30%到40%, 如果纤维蛋白溶解达到异常程度, 也可能发生手术大出血。

获得性凝血疾病

获得性凝血疾病的主要病因为: 维生素K缺乏(参见第3节); 肝病; 弥散性血管内凝血和血循环中出现了抗凝物质。

肝病相关的凝血疾病

肝病可能引起止血功能紊乱，这是由于凝血因子的合成功能受损；纤维蛋白溶解亢进；或发生血小板减少而影响止血功能。在暴发性肝炎或妊娠急性脂肪肝时凝血因子生成减少并由于血管内凝血对凝血因子的消耗增加而引起出血（这些疾病在本书其他章节讨论）。

弥散性血管内凝血

（消耗性凝血病；去纤维蛋白综合征）

在血液循环中纤维蛋白的大量形成。

弥散性血管内凝血（DIC）的发生通常是由于具有组织因子活性物质进入血液，或在血液中产生。这些物质启动了凝血（图 131-1）。DIC 通常可发生于下列四种临床情况之一：（1）产科并发症（例如胎盘剥离，盐水治疗性引产，死胎滞留综合征，羊水栓塞的早期），子宫内具有组织因子活性的物质进入母体血循环。（2）感染，特别是革兰阴性细菌的感染。革兰阴性细菌的内毒素可在单核细胞和内皮细胞表面产生组织因子活性。（3）恶性肿瘤，特别是分泌粘蛋白的胰腺和前列腺腺癌，以及急性早幼粒细胞白血病，这种多颗粒的白血病细胞可释放来自其颗粒的具有组织因子活性物质。（4）任何原因引起的休克，可能由于单核和内皮细胞上产生的组织因子活性所致。

发生 DIC 的较少见的原因包括严重的头部外伤（破坏血脑屏障，使血液与具有强力组织因子活性的脑组织接触）；前列腺手术并发症（使具有组织因子活性的前列腺物质进入血循环）；毒蛇咬伤（蛇毒中可激活因子 X，或凝血酶原，或直接使纤维蛋白原转变为纤维蛋白的酶进入血液循环）。

症状和体征

亚急性 DIC 可伴随血液凝固性过高而发生的血栓栓塞性并发症，包括静脉血栓形成，心脏主动脉瓣上的血栓性赘生物，以及由这些赘生物而形成的动脉栓子。异常出血并不多见。

在急性 DIC，急性血小板和大量的弥散性血管内凝血引起血浆凝血因子的减少可导致严重的出血倾向，这种出血倾向由于继发性纤维蛋白溶解即形成大量纤维蛋白降解产物并干扰血小板的功能以及正常纤维蛋白的聚合作用而更趋恶化。若继发性纤维蛋白溶解严重得足以耗尽血浆 α -抗纤维蛋白溶解酶，纤维蛋白溶解过程就会失控，进而加重出血倾向。当重型 DIC 是留下创面的分娩或手术（如前列腺摘除术）的并发症时，可引起大出血。对皮肤的侵入性操作（例如为血气分析而进行的动脉穿刺）会造成穿刺部位持续出血，注射部位形成瘀斑。胃粘膜糜烂部位可发生严重的出血。

急性 DIC 可使纤维蛋白沉积在众多小血管里。如果继发性纤溶不能迅速将

其溶解, 就会发生出血性组织坏死。最易受损的器官就是肾脏, 纤维蛋白在肾小球毛细血管床上的沉积可导致急性肾衰。如坏死局限于肾小管(急性肾小管性坏死), 则肾衰是可逆的。如肾小球也受到破坏(肾皮质坏死), 肾衰就是不可逆的。纤维蛋白的沉积也可造成红细胞的机械性损伤而出现溶血现象(参见第 133 节血栓性血小板减少性紫癜中溶血性尿毒综合征)。纤维蛋白沉积偶可发生在手指或足趾的小血管, 这造成手指或足坏疽和脱落。

实验室检查

DIC 的实验室检查结果因其严重程度变化而异。亚急性 DIC 检查结果为血小板减少, PT 正常或轻度延长, PTT 缩短, 纤维蛋白原水平正常或中度降低, 纤维蛋白降解产物水平增高[由于病变的刺激增强纤维蛋白原合成, 属正常范围低水平的纤维蛋白原(例如 175mg/dl)对于病人来说并非正常, 因而提出了由于肝脏疾病减少纤维蛋白原的生成或由于 DIC 而增加纤维蛋白原消耗的可能性]。

急性重型 DIC 造成化验结果明显异常, 包括血小板减少; 在试管内血液凝血块极小(有时甚至无可见的血块); PT 及 PTT 显著延长[血浆所含纤维蛋白原不足, 在凝血仪上记录不到终点, 试验结果常以大于某数值, 仪器自动转换到下一个标本前的间期(例如 >200 秒)报告]; 血浆纤维蛋白原显著降低; 血浆鱼精蛋白副凝固试验(检查纤维蛋白单体)结果为阳性; 血浆 D-二聚体和血清的纤维蛋白降解产物水平很高。特殊凝血因子检查可见多种凝血因子的水平低下, 因子 V 和 VIII 尤甚(由于在 DIC 期间被激活的蛋白质 C 使该两因子丧失了活性)。

大面积肝坏死, 在实验室检查时可出现酷似急性 DIC 的异常结果。在 DIC 时因子 VIII 的水平降低, 然而在肝坏死时因子 VIII 水平则会升高, 因为因子 VIII 是急性期的蛋白, 而且不仅由肝细胞生成, 亦可由脾与肾脏细胞产生。

治疗

治疗 DIC 的指导原则是及时确定基础病因并予以纠正(例如立刻用广谱抗生素治疗所疑诊的革兰阴性菌的脓毒血症, 在胎盘剥离时应排空子宫)。这些治疗措施一旦完成, DIC 就会消失。如病人出血严重, 就宜采用替补疗法: 血小板减少症用血小板浓缩物治疗(也作为血小板因子 V 的来源); 使用冷沉淀物替补纤维蛋白原和因子 VIII; 使用新鲜冷冻血浆提高因子 V 及其他凝血因子水平, 同时也可作为抗凝血酶 III(可因 DIC 而减少)的来源。

若能迅速控制 DIC 的基础疾病, 通常肝素并无使用指征。然而当临床表现提示发生血栓并发症时(例如当血压和血容量正常却出现进行性少尿时, 表明纤维蛋白可能进行性地沉积在肾小球毛细血管床上; 当手指和脚趾紫绀和发冷现象加重, 表明手指和脚趾可能坏疽开始发生), 使用肝素可能是确当的。在继发于恶性肿瘤的 DIC, 不可能迅速控制基本病程, 因此用抗凝剂来防止 DIC 是有指征的, 特别是在那些通过治疗能诱导缓解的肿瘤患者更应如此。在转移性前列腺癌患者, 如同时存在 DIC 和严重的继发性纤维蛋白溶解, 可合并使用肝素和 ε-氨基

已酸来控制出血（例如首剂用肝素 500IU，氨基己酸 1g/h 持续经静脉给药，其效应可根据出血情况，血小板计数和纤维蛋白原测定进行临床监察）。继发于头部损伤的 DIC 或疑有任何其他原因引起的中枢神经系统出血时不应使用肝素。

在抗凝血酶Ⅲ浓度<60%并严重出血的患者，使用抗凝血酶Ⅲ浓缩物是有效的。被激活的蛋白质 C 浓缩物对一些脑膜炎球菌血症合并 DIC 患者临床有效。水蛭素，一种组织因子途径抑制物和丝氨酸蛋白酶抑制物正在研究中。

血循环的抗凝物质引起的凝血疾病

血循环抗凝物质是抑制血液凝固的内源性物质。它们通常是抗体，可中和凝血因子活性（例如抗因子Ⅷ或因子 V 的抗体）或中和促凝血磷脂的活性。

偶见有些抗体并不中和凝血因子活性，而是通过结合凝血酶原引起出血。尽管凝血酶原-抗凝血酶原复合物在试管内仍保持其凝血活性，然而在体内却很快地从血液中被清除，因而发生急性低凝血酶原血症。同样的机制可引起因子 X，Ⅷ或 VWF 水平降低。罕见的情况是循环中的抗凝物质不是抗体，而是具有肝素样抗凝活性的氨基葡聚糖，因为它能增加抗凝血酶Ⅲ的活性。这些肝素样抗凝物质主要见于多发性骨髓瘤或其他血液系恶性疾病的患者。

抗因子Ⅷ的抗凝物质

含抗因子Ⅷ抗体的血浆，在凝血试验中会出现与血友病甲的血浆同样异常的结果，除加入正常血浆或其他含因子Ⅷ的物质外将不会纠正止血功能的异常。

大约有 20%~25% 的重症血友病甲病人产生因子Ⅷ的抗体，这是替代疗法的并发症，由于输入的因子Ⅷ被作为外来的免疫原而产生的。非血友病病人也会产生因子Ⅷ抗体：偶见于产后的妇女，作为全身性自身免疫性疾病以及对药物的过敏反应的一种表现，或作为一种孤立的现象出现，而没有其他基础疾病存在的证据。含存在有抗因子Ⅷ抗凝物质的病人可发生致命性出血的危险。

对某些非血友病病人使用环磷酰胺和皮质类固醇进行治疗可抑制抗体的产生。因而对所有非血友病患者都可采用免疫抑制疗法，但对产后妇女却可能是例外，因为她们的抗体可自行消失。由于免疫抑制疗法对血友病病人抗体的产生似无影响，因而不主张使用。有关治疗的其他内容前文已述（见血友病部分）。

循环抗凝物质

这是一种常见的抗凝物质，最初的报道见于系统性红斑性狼疮，因而称为狼疮性抗凝物质。其后又在多种疾病的患者中发现，但常为散发现象。

在体外凝血试验中虽然这种抗凝物会影响促凝血磷脂的功能，但在仅有狼疮抗凝物质的病人不会大量出血。这种抗凝物质在体内显然并不影响细胞表面的前凝血磷脂的功能。然而，伴有狼疮抗凝物质的病人相反地会有动脉或静脉血栓的高度危险性，但原因尚不明了。在妊娠头三个月内反复发生的流产，可能与胎盘血管发生血栓有关。如伴有狼疮抗凝物质的病人发生过血栓，就应告之作长期预防性抗凝疗法。

少数有狼疮抗凝物质的病人可产生第二种抗体——非中和凝血酶原的抗体，却会引起低凝血酶原血症。这种病人可有异常的出血。当筛选检查中发现 PT 和 PTT 都延长并经特殊检测确认时，就可疑及低凝血酶原血症。使用皮质类固醇治疗是有指征的，常可使 PT 迅速恢复正常，同时出血停止。

当抗体与阴离子磷脂（包括用于 PTT 和按照 PTT 方法进行的特异性凝血因子检查的磷脂）起反应时，在体外出现抗凝现象。这些抗体不与纯磷脂反应，而与磷脂复合蛋白上的抗原决定簇起反应。

抗心磷脂抗体可结合 β_2 糖蛋白 I。狼疮抗凝物质可结合凝血酶原。有证据提示这些抗体亦可结合蛋白质 C、S 以及其他抗原。

通过用病人血浆与正常血浆 1:1 混合不能纠正 PTT 延长的方法，常可测出狼疮抗凝物质。PT 正常或稍有延长。用 PTT 方法检查，经常呈现非特异性抑制凝血因子Ⅲ、Ⅸ、Ⅺ和Ⅻ的结果。多种较敏感的试验使用一种稀释磷脂系统，包括稀释 Russell 蛇毒时间、白陶土凝血时间、稀释磷脂 PTT 和稀释组织凝血活酶抑制时间。通过磷脂（特别是六角形磷脂）纠正延长的凝血时间检查，提高了狼疮抗凝物质试验的特异性。

应用酶联免疫吸附试验可测定抗心磷脂抗体。

第 132 节 血栓性疾病

本病特征为血栓形成，阻塞局部血流或脱落成栓子堵塞下游血流（血栓栓塞）。

血栓是血流在心血管系统血管内面剥落处或修补处的表面所形成的小块。在可变的流体依赖型（variable flow dependent patterns）中，血栓由不溶性纤维蛋白、沉积的血小板、积聚的白细胞和陷入的红细胞组成。

血栓形成是一种涉及许多彼此相互作用的遗传和环境因素的多因素变化的过程。在临床上常见到血栓形成素质的患者。最主要的特点是有家族史、反复发作性、年轻、发作症状的严重性以及血栓形成部位的不寻常。

怀疑动脉或静脉血栓形成或血栓栓塞需客观依据。血管造影是诊断的参照标

准，但由娴熟技巧操作的超声检测，对浅表血管和心脏也可进行检查。

在静脉造影证明为自发性深静脉血栓形成患者中，25%~50%病例存在遗传素质。一种先天性抗凝机制缺陷（如因子V抗激活的蛋白C，高半胱氨酸血症，蛋白C缺乏，蛋白S缺乏，抗凝血酶缺乏，纤维蛋白溶解功能不全）存在时，当结合一种血栓形成的刺激（如外科手术、妊娠、服用避孕药、抗磷脂抗体）足以发生静脉血栓栓塞。早期曾有多部位血栓形成的患者，其发作的频率和严重性较单个血栓形成的要显著增加。

抗血栓疗法是运用溶栓药物、抗血小板药物和抗凝剂。在制定抗血栓形成的治疗策略时，首先要注意到溶栓药物治疗，由于溶栓药物可去除一个已形成的血栓。抗血栓形成治疗要多样化，这取决于受累的部位是静脉或是动脉循环系统；血管受累的程度与部位；血栓形成的扩展、栓塞或复发的危险性；以及抗血栓形成治疗与出血的相对利弊。

恢复血管通畅的人工机械方法有球囊导管术和外科栓子切除术；其指征和并发症（见本手册其他有关章节）与特殊病种（如心肌梗死、静脉血栓形成、肺梗塞、脑血管意外、修复的心脏瓣膜、动脉栓塞）抗血栓形成的治疗方案有关。

因子V抗激活的蛋白质C

由于因子V Leiden 基因点突变，导致因子V抗激活的蛋白质C（APC）。该缺陷是与家族性多发性静脉血栓素质有关的最常见的遗传危险因素。在欧洲本病发病率5%，然而在亚洲后裔或非洲后裔人群中很少发生。在20%~60%的自发性静脉血栓形成患者中可发现APC耐受性表型。在通常的情况下，凝血酶或因子X_a可激活突变的因子V使之活化成V_a，但APC使因子V_a失活的作用受损害。

高半胱氨酸血症

在纯合子胱硫醚β合成酶缺乏时，血浆半胱氨酸水平可增高10倍或更多。这些患者是动脉或静脉血栓栓塞的高危人群，高半胱氨酸血症与动脉粥样硬化（包括冠状动脉病—参见第202节）之间存在强相关性。杂合子胱硫醚β合成酶缺乏和叶酸代谢异常（包括甲基4氢叶酸脱氢酶缺乏）可引发轻型病例。在饮食中补充叶酸可使半胱氨酸水平恢复正常，但此举未使血栓形成的危险率降低。

蛋白质C缺乏

杂合子血浆蛋白质C缺乏是以常染色体显性遗传方式传递。流行率0.2%~0.5%。约75%有此缺陷者将发生静脉血栓栓塞（50岁左右占50%）。新生儿纯合子或双杂合子缺陷，可表现为暴发性紫癜或弥漫性血管内凝血（DIC）。不使用替代和抗凝疗法可致命。获得性蛋白质C降低可发生于肝病，严重感染或

DIC；癌症化疗期间（包括使用 L-门冬酰胺酶）；手术后；以及使用华法林治疗期间。实验室可使用功能性测定方法进行筛选检查。在有症状的血栓形成患者，由于存在皮肤坏死的危险，在开始华法林治疗以前先用抗血栓形成疗法，充分地使用肝素抗凝是很重要的。在大部分维生素 K 依赖的凝血因子降低以前，蛋白质 C 逐步减少情况下，华法林很少引起血栓性皮肤损害。

蛋白质 S 缺乏

杂合子血浆蛋白质 S 缺乏在遗传传递、流行率、发病率和实验室检查等诸方面与蛋白 C 缺乏是相似的。获得性缺乏可见于妊娠期、严重感染、DIC、HIV、服用避孕药以及华法林疗法和使用 L-门冬酰胺酶后。治疗的注意事项如同蛋白质 C 缺乏。

抗凝血酶缺乏

杂合子血浆抗凝血酶缺乏是以常染色体显性遗传方式传递，流行率约 0.2%~0.4%，约半数发生静脉血栓形成。获得性抗凝血酶缺乏可见于急性血栓形成、DIC、肝病、或肾病综合征以及使用肝素治疗、雌激素治疗（包括避孕药）、或 L-门冬酰胺酶治疗期间。实验室使用抗凝血酶-肝素辅因子试验进行筛选检查，因该试验可检测出所有不同的亚型。口服抗凝剂对曾发生过或存在血栓形成危险的患者有很高的预防疗效。

纤维蛋白溶解功能障碍

由于组织纤溶酶原激活剂浓度降低或纤溶酶原激活剂抑制物所致的遗传性纤维蛋白溶解酶原（纤溶酶原）病罕见。年轻患者可伴有不能解释的静脉血栓栓塞，实验室筛选结果可出现不少假阳性和假阴性。对可能的遗传性纤溶功能异常应作深入研究。

磷脂综合征

（抗磷脂综合征；抗磷脂抗体；抗心磷脂抗体；狼疮抗凝物质）

本综合征包括血栓栓塞（特别累及中枢神经系统血管）、血小板减少和伴有自体免疫性抗磷脂膜结构抗体的流产。体外凝血指标检查结果延长。其作用机制可能涉及抗体诱导的血小板被激活和过敏产生富含磷脂酰丝氨酸的促凝物质表面和血小板减少症。

动脉粥样硬化

（参见第 201 节）

有症状的动脉粥样硬化患者，存在脑卒中（脑血管意外）、心肌梗死和外周

动脉堵塞的高度危险性。这些堵塞主要发生在以前存在的狭窄部位。动脉粥样硬化的斑块的破裂，斑块内富含的组织因子与血流接触，激发凝血酶介导的富含血小板的血栓形成。纤维蛋白原水平增高与血栓的发作有关联，高水平纤维蛋白原可能是动脉血栓栓塞的一个独立的危险因素，或也可能是斑块破裂的一个非特异性炎症标志。

血小板增多症

在曾经历有创性血管操作（如隐静脉旁路移植，小口径血管移植）的患者，血栓形成发生率与外周血小板数相关。然而，若无血管收缩，即使外周血小板数极其增高，在动脉血栓形成和血小板增多之间几无任何关系。特别在年轻、无症状的患者中尤为如此。

其他素质性因素

血流停滞是与在外科手术，矫形术或麻痹性血液流动性降低，充血性心力衰竭，妊娠，静脉曲张和肥胖等的静脉血栓栓塞增多有关。

创伤和外科手术的組織损伤，增加了静脉血栓栓塞的发生率，具有凝血作用的丝氨酸蛋白酶被激活，以及通过组织因子接触血液而激活血小板。

癌细胞通过分泌 2-磷酸腺苷-似激活剂，激活血小板、凝血作用的蛋白酶、或两者，并在暴露的膜表面表达组织因子。血循环激活的种种产物，在血管淤滞或受损的脆弱部位促发血栓形成。伴有血栓形成素质增高的癌肿，包括早幼粒白血病以及肺、乳房、前列腺、消化道和其他部位的癌症。晚期转移性癌症可诱发 DIC。由于恶性疾病常已确诊，因此不必为搜索基础疾病进行广泛的检查。

伴有通过单核-巨噬细胞的组织因子表达的慢性炎症过程，当与血液接触时，可能启动血栓形成。

心血管修复装置可缓慢地引起慢性单核细胞或巨噬细胞在其相关的血流表面聚集，这样就增加了这些修复装置功能障碍的危险性。

口服避孕药（含有雌激素）与静脉血栓栓塞的发生有关，患者常并存静脉血栓形成的遗传素质。特别是存在因子 V 抗 APC 或蛋白质 C 或 S 缺乏的患者尤易发生。

第 133 节 血小板疾病

血小板疾病是由于血小板数量减少（血小板减少症）或功能减退（血小板功能不全）导致止血栓形成不良和出血而引起的。

血小板减少症

血小板数低于正常范围 14 万~40 万/ μL 。

血小板减少症可能源于血小板产生不足、脾脏对血小板的阻留、血小板破坏或利用增加以及被稀释（表 133-1）。无论何种原因所致的严重血小板减少，都可引起典型的出血：多发性瘀斑，最常见于小腿；或在受轻微外伤的部位出现小的散在性瘀斑；粘膜出血（鼻出血、胃肠道和泌尿生殖道和阴道出血）；和手术后大量出血。胃肠道大量出血和中枢神经系统内出血可危及生命。然而血小板减少症不会像继发于凝血性疾病（如血友病，参见第 131 节）那样表现出组织内出血（如深部内脏血肿或关节积血）。

表 133-1 血小板减少性疾病的分类

血小板减少的原因	疾 病
血小板生成障碍	
骨髓巨核细胞减少或缺乏	白血病、再生障碍性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿（某些病人）
骨髓巨核细胞存在，但血小板生成减少	酒精所致血小板减少症、巨幼细胞性贫血的血小板减少症、HIV 伴随血小板减少症、特发性血小板减少性紫癜（某些病人）、某些骨髓增生异常（白血病前期）综合征
巨脾阻留血小板	肝硬化脾脏充血肿大、伴随样化生的骨髓纤维变性、高歇病（Gaucher 病）
血小板的破坏和/或利用增加	
单核吞噬细胞吞噬被覆有抗体的血小板	特发性血小板减少性紫癜，HIV 伴随血小板减少症，输血后紫癜，药物所致血小板减少症，新生儿同种免疫性血小板减少症，继发于慢性白血病、淋巴瘤和系统性红斑狼疮的血小板减少症
凝血酶诱导血小板损伤	血管内凝血状态：产科并发症，转移性恶性肿瘤，败血症，外伤性脑损伤
急性血管病变致损耗	血栓性血小板减少性紫癜，溶血性尿毒症综合征，成人呼吸窘迫综合征的血小板减少症，并发败血症的严重感染
稀释	大量换血或交换性输血（血小板在贮存中丧失活力），体外循环（心脏手术）

诊断

必须彻底弄清病人的服药史，以排除对敏感病人增加血小板破坏的药物。约 5% 接受肝素治疗的患者可发生血小板减少（见下文肝素诱发血小板减少），为保持动静脉输注导管通畅，即使应用极少量肝素冲洗，也可发病。其他药物较少诱发血小板减少症，例如奎尼丁、奎宁、磺胺制剂、口服抗糖尿病药、金盐以及利福平。

病史中还有很重要的内容，病史中可能引出提示免疫性基础疾病的症状（例如关节疼痛、雷诺氏现象、不明热）；提示血栓性血小板减少症（见下文 TTP-HUS）的体征与症状；10 天之内输过血提示可能是输血后紫癜，大量饮酒提示酒精所致血小板减少症。5% 孕妇分娩期可发生轻度血小板减少症。由于感染人类免疫缺陷性病毒（HIV）的患者常伴血小板减少症，可与特发性血小板减少性紫癜症（见 ITP）相鉴别；由此可以得出其他 HIV 感染症状的危险因素和病史。

体检对诊断亦很重要：（1）通常继发于感染性或活动性系统性红斑狼疮（SLE）的血小板减少症以及血栓性血小板减少症（TTP）时有发热，而在特发性血小板减少性紫癜（ITP）以及与药物有关的紫癜则不发热。（2）由于血小板的破坏增加（例如特发性血小板减少性紫癜、与药物有关的免疫性血小板减少症、血栓性血小板减少性紫癜）而引起的血小板减少症病人的脾脏扪诊不增大；而继发于脾脏对血小板阻留的血小板减少症患者的脾脏大多可以扣及，继发于淋巴瘤或骨髓增生性疾病的血小板减少症病人也是如此。（3）其他慢性肝病的体征对诊断也有意义，如蜘蛛痣、黄疸和肝掌。（4）妊娠末期常引起血小板减少症。

外周血细胞计数是确定血小板减少症及其严重性的关键性检查，同时血涂片检查能为其病因检查提供线索（表 133-2）。若血小板减少不伴有其他影响止血功能的疾病（例如肝脏疾病或弥散性血管内凝血），止血功能筛选检查（参见第 131 节）则是正常的。骨髓象检查若在血涂片上见到除血小板减少以外的异常，有本检查适应证。本检查可提供巨核细胞的数量及形态的信息，并确定有或无引起骨髓功能衰竭疾病（例如骨髓异常增生）的存在。抗血小板抗体检查临床意义不大。若患者病史或检查提供 HIV 感染危险依据，应对其进行 HIV 抗体检查。

表 133-2 血小板减少性疾病的外周血象改变

外周血象表现	疾 病
红细胞和白细胞正常	特发性血小板减少性紫癜，妊娠性血小板减少性紫癜，HIV 相关血小板减少性紫癜，药物相关的血小板减少性紫癜，输血后紫癜
红细胞碎片	血栓性血小板减少性紫癜—溶血性尿毒症综合征，先兆子痫，转移性肿瘤栓子
白细胞异常	白血病的未成熟细胞和成熟淋巴细胞增多，再生障碍性贫血的粒细胞显著减少，巨幼细胞性贫血时中性白细胞核分叶过多
巨大血小板（大小接近红细胞） 常见	先天性血小板减少症
红细胞异常，有核红细胞和未成熟粒细胞	骨髓发育不良

治疗

血小板减少症的治疗随其病因和严重程度而多变，需迅速鉴别病因，若有可能应予以纠正（如在肝素有关的小血小板减少症停用肝素）。由于血小板反复输注会产生同种血小板抗体，造成疗效的降低，因而要间歇性使用以预防上述抗体产生。若血小板减少是由于血小板消耗，则血小板输注应保留于治疗致命性或中枢神经系出血。若由于骨髓衰竭引起的小血小板减少，则血小板输注保留于治疗急性出血或严重性血小板减少（如血小板数 $< 10\,000/\mu\text{l}$ ）。

特发性（免疫性）血小板减少性紫癜

本病为不伴全身性病变的出血性疾病，成年患者表现为慢性型，而儿童患者常是急性型并有自限性。

成年特发性（免疫性）血小板减少性紫癜（ITP）是由于产生了一种针对结构性血小板抗原的抗体（自身抗体）；而儿童患 ITP 时，是由病毒抗原激发了抗体的合成。该抗体和附着在血小板表面的病毒抗原起反应。

诊断

除了瘀斑、紫癜和粘膜出血（轻微或量多）外，体检结果均为阴性。外周血检查结果，除血小板数目减少外，均属正常。骨髓检查通常除可发现巨核细胞正常或数量增加外，其他亦属正常。

治疗

成年人的治疗通常开始口服皮质类固醇（例如强的松每日 1mg/kg ）。如有效，血小板计数将在 2~6 周内恢复正常，然后逐步递减皮质类固醇。但大多数病人的疗效不够满意，或是减少肾上腺类固醇剂量后即复发。脾脏切除可使 50%~60% 病人得到缓解。对于用类固醇和脾脏切除治疗难以奏效的病人，使用其他药物的疗效尚未证实。由于慢性 ITP 病程长，同时慢性 ITP 患者死亡率低，而对治疗方法的利弊仍须慎重权衡。应用合成的雄激素（达那唑），或使用硫唑嘌呤、长春新碱、环磷酰胺、或环孢菌素的免疫抑制疗法的疗效并不一致。

对 ITP 伴致死性出血的患者，可使用免疫球蛋白静注（IVIg），这可抑制单核巨噬细胞的清除包被抗体血小板的作用。IVIg 剂量 1g/kg ，1 天或连续 2 天。患者血小板数常可在 2~4 天内上升，但仅维持 2~4 周。大剂量甲基强的松龙 $1\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 静脉输注 3 天，可使血小板数迅速上升，且费用略低于 IVIg。对那些有致命性出血的患者亦应输注血小板。由于糖皮质类固醇或 IVIg 可能预期在几天内显效，因而对 ITP 患者不应预防性输注血小板。

患儿治疗与成人相反。使用皮质类固醇或 IVIg 可迅速恢复血小板数，但不能改善临床结果。由于大多患儿在几天或几周内可从严重血小板减少症自发性恢复，有时推荐单用支持疗法。对使用皮质类固醇或 IVIg 无效的慢性型 ITP 患儿脾切除术应至少推迟 6~12 个月，这由于无脾患儿增加了严重感染的危险，即使

患病经年累月，大多患儿可自发性缓解。

其他免疫性血小板减少症

感染 HIV 患者可有 ITP 相同的临床表现，然而 HIV 试验阳性。这些患者对皮质类固醇有效，除非血小板数降至 $30\,000/\mu\text{l}$ 以下，一般不予使用，因药物可进一步抑制免疫功能。大多数患者使用抗病毒药物治疗血小板减少有效。

其他可引起类似 ITP 的血小板减少症的疾病有继发于胶原性血管疾病（例如系统性红斑狼疮）或淋巴细胞增生性疾病的血小板减少症。皮质类固醇和脾切除对于这些类型的血小板减少症通常有效。输血后紫癜除了在最近 7 到 10 天有输血史外，其临床表现也与 ITP 相似。病人通常是妇女，缺乏大多数人都存在的血小板抗原（PLA-1）。供血中的 PLA-1-阳性血小板激发产生抗-PLA-1 抗体，这些抗体能与病人自身的 PLA-1-阴性血小板起反应。所发生的严重的血小板减少症，要持续 2~6 周始缓解。药物有关的免疫性血小板减少症（如奎尼丁和奎宁诱发 ITP），除有服药史外，症状与 ITP 相同。停用药物后，血小板计数在 1~7 天内开始回升。而金盐所引起的血小板减少症却是例外，因为注入的金盐可在体内保存许多星期。

肝素诱发血小板减少症

肝素诱发血小板减少症是药物相关抗体所致的最重要的血小板减少症。本病发生于 5% 接受牛肝素，以及 1% 接受猪肝素治疗的患者中。本病患者偶尔发生致死性动脉血栓形成（如肢体动脉血栓性闭塞、脑卒中、急性心肌梗死）。

血小板减少是由于肝素-抗体复合物与 Fc 受体（血小板表面）结合所致。由血小板 α 颗粒分泌的血小板因子 4（一种正电荷和强力的肝素结合蛋白）使肝素集中于血小板和内皮细胞表面，此外血小板因子 4-肝素复合体是主要的抗原，血小板团块形成导致血管阻塞。

在诱发血小板减少的任何患者，应停用肝素。由于临床已证实肝素 5 天疗法足以治疗血管栓塞，并且由于大多患者在使用肝素同时开始口服抗凝剂，因而肝素常可放心停用。实验室检查无助于临床判断。

非免疫性血小板减少性紫癜

由于增大的脾脏对血小板的阻留而引起的血小板减少症，可见于各种发生巨脾的疾病（如脾功能亢进，参见第 141 节）。晚期肝硬化有充血性巨脾的病人，其血小板减少是可预料的。与免疫性血小板减少症相反，血小板计数通常不低于 $30\,000/\mu\text{l}$ ，除非疾病引起巨脾而同时又造成骨髓产生血小板功能的损害（如伴有骨髓外化生的骨髓纤维变性）。因而脾阻留引起的血小板减少症在临床上常不严

重。此外，在注入肾上腺素或在应激时，有功能的血小板可从脾脏释放出来。脾切除可纠正血小板减少，然而除非患者需反复输入血小板，否则无手术指征。

革兰氏阴性细菌脓毒症的病人常发生血小板减少症，严重性常与其感染程度相当。其血小板减少的原因有多种：弥散性血管内凝血，附着在血小板上的免疫复合物的形成，补体的激活以及血小板在受损内皮表面的沉着。

成人呼吸窘迫综合征病人（参见第 67 节）也可有血小板减少，可能是因血小板沉积在肺部毛细血管床而发生的。

血栓性血小板减少性紫癜-溶血性尿毒症综合征

本病为急性严重性疾病。有松散的纤维蛋白条索沉着在众多的小血管内，损伤流过的血小板和红细胞导致血小板减少和微血管病性溶血性贫血。

在众多小血栓中血小板消耗也造成血小板减少。尽管血栓性血小板减少性紫癜（TTP）和溶血性尿毒症综合征 HUS 通常被认为是不同的，然而其区别仅在于肾功能衰竭的程度上的差异，诊断与治疗是相同的。

症状、体征和诊断

TTP-HUS 是一种急性有潜在致死性的疾病，其特点为：（1）严重血小板减少，（2）血涂片中见碎裂的红细胞（头盔状细胞、三角形红细胞、形状扭曲的红细胞）伴溶血的证据（Hb 水平降低、幼红细胞增多、网织细胞数增高、血清乳酸脱氢酶水平增高），（3）急性肾功能衰竭，（4）发热，（5）多脏器有表现不一的局部缺血性损伤。临床表现包括中枢神经系统症状（神志模糊和昏迷）；程度不一的黄疸（由于溶血同时又有肝细胞受损，直接和间接胆红素均可升高）。蛋白尿、血尿和急性肾功能衰竭。也可有腹痛以及心肌受损所致的心律改变。这些症状与累及多个器官血管的特有病理损伤有关。这种多器官的血管病损-轻度的血小板-纤维蛋白血栓（血管壁内和周围没有如血管炎的粒细胞浸润的表现）主要局限于小动脉与毛细血管交接处。这被称为血栓性微血管病。

除了伴随肠出血性大肠杆菌 O157 和与产生志贺毒素有关的细菌的儿童流行性疾病（典型的称为 HUS）常自发性缓解并不需要血浆置换以外，TTP-HUS 各种临床综合征是难以区别的。虽然在某些病人有明确的病因（如奎宁过敏）或伴发情况（如妊娠）（表 133-3），但在大多患者突然和自发性发作并无明显病因。

表 133-3 TTP-HUS 的病因和伴发病况

出血性肠炎（与含志贺细菌毒素的大肠杆菌 O157 和志贺痢疾杆菌有关）
妊娠，常难与重型惊厥前期或惊厥相区别
药物，如奎宁、环孢菌素、丝裂霉素 C
同种异基因骨髓移植
肿瘤转移
特发性

通过在这些疾病和其他病变（如硬皮病、恶性高血压、急性肾同种移植物排异）的肾活检证明存在同样的血栓性微血管病，这强调了 TTP-HUS 与相关综合征（如惊厥前期）是不可能加以区分。

预后和治疗

TTP-HUS 除少儿流行病以外，不经治疗几乎总是致命的。70 年代引入的血浆置换疗法显著改变本综合征的预后。目前 80% 患者获完全恢复。血浆置换疗法每日持续直至疾病活动的证据消失，疗程可能需几天到几个星期。一般也给予皮质类固醇。有些病人使用抗血小板药（例如大剂量的双嘧达莫和阿司匹林），但疗效可疑。对患者必须认真随访几年；大多数病人 TTP-HUS 仅为一次性发作。然而，也可多次复发，此时需再度血浆置换疗法。

血小板功能异常

在该类疾病中血小板数量正常，但不能正常地形成血栓并且出血时间延长。血小板功能的异常，可能是由于内源性的血小板缺陷，也可能是由于外源性因素改变了在其正常的血小板功能而引起的。血小板的缺陷可能是遗传性的或获得性的。止凝血的凝血阶段的试验（例如 PTT 和 PT）在大多情况下（但并非全部）是正常的（见下文 von Willebrand 病）。

遗传性血小板功能疾病

若有童年挫碰后易皮下出血以及在拔牙、摘除扁桃体或其他手术后易出血的病史，化验检查其血小板计数正常，而出血时间延长，则提示存在遗传性血小板功能缺陷。其病因是：von Willebrand 病（血管性血友病）（最常见的遗传性出血性疾病），或是内源性的遗传性血小板疾病（较为少见）。要确定诊断需进行特殊检查（例如测定 von Willebrand 抗原、血小板凝聚试验）。因为治疗方法不同，明确诊断是很重要的。无论血小板功能障碍是哪种原因引起的，都应避免使用可能进一步损害血小板功能的药物，特别是阿司匹林和用于关节炎的其他非类固醇抗炎制剂。可用对乙酰氨基酚来镇痛，因为它不会抑制血小板功能。

von Willebrand 病（血管性血友病）

这是种常染色体显性遗传的出血性疾病，是由于 von Willebrand 因子（VWF）数量异常（1 和 3 型）和质量异常（2 型）而引起的。VWF 是由内皮细胞分泌的一种血浆蛋白，在血浆中循环的为 2000 万道尔顿的多聚体。

已知 VWF 有两种止血功能：（1）巨型 VWF 多聚体是血小板正常粘附于内皮下血管壁损伤部位所必需的（见上文止血）；（2）各种大小型多聚体在血浆中与因子Ⅷ形成复合物，以保持血浆中因子Ⅷ正常的水平。血友病甲和 VWD 这两

种遗传性疾病均可发生因子Ⅷ缺乏：血友病甲不能合成正常数量的因子Ⅷ分子或合成异常；而 VWD 不能合成正常数量的 VWF 的分子或合成异常）。

症状和体征

von Willebrand 病 (VWD) 可累及两性，患者父亲或母亲可患本病。出血症状轻微到中等度，包括挫碰易皮下瘀血以及皮肤小切口的出血，可能停止并在数小时后再出血，有些妇女经血量增多，手术后异常出血（例如拔牙和摘除扁桃体）。凝血筛选检查可发现出血时间延长。有时 PTT 稍有延长，反映血浆因子Ⅷ水平中等度降低。

应激或锻炼可激活血管活性，通过内皮贮存的释放可暂时升高血浆 VWF。与应激和妊娠有关的激素改变，以及炎症或感染的急性期的反应可刺激 VWF 合成，提高血浆 VWF 的水平。在轻型 VWD 患者的血浆 VWF 水平高低不一，因而检测结果有时正常，有时异常，给诊断造成了困难。

诊断

明确诊断需要测定：(1) 血浆 VWF 抗原的总量；(2) VWF 功能通过血浆借助瑞斯托霉素（瑞斯托霉素辅因子活性）支持正常血小板聚集的能力来判别；和 (3) 血浆因子Ⅷ的水平。在常见的 1 型 VW 病的结果是一致的，即 VWF 抗原、瑞斯托霉素辅因子活性以及因子Ⅷ凝血活性降低的幅度相等。降低的程度因人而异，通常为正常的 15% 到 60%。同时可判断病人异常出血的严重程度。正常 O 型健康人群中 VWF 抗原水平也可降低（低至正常值的 40%~60%）。

2 型病人的 VWF 分子合成异常，导致 VWF 中的巨型的多聚体缺乏（2A 型和 2B 型）或导致分子不能与因子Ⅷ结合（2N 型）。当 VWF 抗原的试验结果与用不同浓度瑞斯托霉素与病人血浆作聚集筛选试验的结果不一致时，就要考虑 2A 和 2B 型变异型。在琼脂糖凝胶电泳上，大型 VWF 多聚体浓度降低，诊断即可确定。2N 变异型临床上酷似轻型血友病甲，然而前者是常染色体隐性遗传。

治疗

对 1 型或 2 型输注冷沉淀剂来替补 VWF，可有效控制或预防其出血。常根据经验选择剂量（如预防大手术后大出血，可按每 10kg 体重 1 袋的剂量，每 8~12 小时 1 次，连用数日）。巴氏消毒法中介的纯化因子Ⅷ浓缩物含有 VWF 巨多聚体并且未发现传播 HIV 感染和肝炎，是一种安全可选用的冷沉淀物。当 Humate-P，一种巴氏消毒产物不可使用时，其他中介的-纯化因子Ⅷ浓缩物是不太可靠的 VWF 来源（通过免疫亲和层析法制备的高纯度的因子Ⅷ浓缩剂不含 VWF，不可用于替补疗法）。

去氨加压素是一种血管加压素的同类物，可刺激贮藏在内皮细胞 Weibel-Palade 小体内的 VWF 释放入血浆。

去氨加压素在治疗 1 型疾病中是有效的，但用以治疗 2 型无效（对 2B 型甚至有害）。按 0.3μg/kg 的剂量溶在 0.9% 的氯化钠溶液 50ml 中静脉注射，15~30

分钟注射完毕, 则可使血浆 VWF 和因子Ⅷ的水平上升, 使轻型 1 型病人能经受拔牙或小手术而无需替代疗法。VWF 和因子Ⅷ的水平按约 8~10 小时的血管内半衰期恢复到基线。亦应予 6-氨基己酸 75mg/kg 每日 4 次口服或止血环酸 25mg/kg 每日 3 次口服, 以抑制纤维蛋白溶解。经过 48 小时 (在内皮细胞内重新贮备 VWF), 可第二次注射去氨加压素, 这样会获如同初次使用的效果。在有些情况下将去氨加压素与冷沉淀物合用, 可降低用以控制或预防出血所需的冷沉淀物的用量。对存在淋巴系增殖性疾病或单克隆丙球蛋白疾病的患者, 使用丙球蛋白静注是有效的。

常染色体隐性遗传的血管性血友病

常染色体隐性遗传的血管性血友病 (3 型变异型), 罕见, 纯合子 (或双杂合子) 有严重出血, 血浆 VWF 和因子Ⅷ不到正常人的 1%。

本病遗传学复杂; 常无严重出血的家族史, 双亲作 VWF 检查可无异常。3 型患者常因替代疗法而产生抗 VWF 抗体而使治疗复杂化。

遗传性内源性血小板疾病

最常见的遗传性内源性血小板疾病是一组轻微的出血性疾病, 可认为是血小板活化作用放大功能紊乱。可能由于血小板致密颗粒 (贮存池不足) 中 ADP 减少; 受到刺激的血小板的膜磷脂释放的花生四烯酸不能产生血栓素 A_2 ; 或由于血小板不能正常地对血栓素 A_2 起反应。血小板凝聚试验同样出现下列结果: (1) 在接触胶原、肾上腺素和低浓度的 ADP 后血小板的凝聚减弱或不凝聚; (2) 接触高浓度的 ADP 后血小板凝聚正常。阿司匹林和其他非皮质类固醇抗炎制剂可使正常人产生与此同样的凝聚试验结果。由于阿司匹林的作用能持续数日, 在进行试验前必须确认病人数日内未服用过阿司匹林, 以免误认为病人患有遗传性血小板缺陷。

血小板功能不全 (thrombasthenia) 是罕见遗传性血小板缺陷。该缺陷可影响在血小板表面的膜糖蛋白, 常染色体隐性遗传受累家族中常有血缘 (consanguinity)。血小板功能不全的人可能有严重的粘膜出血 (例如只有在鼻腔填塞或输给浓缩血小板时才能止住的鼻出血)。其血小板由于缺乏膜糖蛋白 (GPⅡb-GPⅢa), 在血小板被激活时不能与纤维蛋白原结合, 因而不能凝聚。其典型的化验结果是: 使用包括高浓度外源性 ADP 在内的任何生理性的凝聚剂均不能使血小板凝聚; 血凝块不退缩; 手指采血制成的外周血涂片上只有单个的血小板而未见血小板的凝聚。

Bernard-Soulier 综合征是另一类罕见的常染色体隐性遗传疾病, 并可影响表面膜糖蛋白。可见巨大的血小板, 这些血小板对瑞斯托霉素无聚集反应, 而对生理性凝聚剂 ADP、胶原和肾上腺素的凝聚反应却正常。

含有 VWF 受体的表面膜糖蛋白 (GPⅠb-IX) 从血小板表面膜上消失。尽管

血浆 VWF 浓度是正常的, 然而血小板不能粘附在内皮下胶原上。

伴有功能异常的巨血小板亦可见于有异常白细胞的血小板减少性疾病 May-Hegglin anomaly, 以及 Chédiak-Higashi 综合征。

内源性血小板疾病患者严重出血时需输血小板治疗。

获得性血小板功能障碍

由于普遍使用影响血小板功能的阿司匹林, 因而获得性血小板功能异常很常见, 不少其他药物亦可引起血小板功能异常。许多临床疾病 (例如骨髓增生性疾病、骨髓异常增生性疾病、尿毒症、巨球蛋白血症, 多发性骨髓瘤、肝硬化以及系统性红斑狼疮) 也可影响血小板功能。

阿司匹林可使正常受试者的出血时间稍有延长, 但对于原有血小板功能障碍或严重血凝障碍 (例如给予了治疗剂量肝素或是严重血友病) 的病人, 却能使其出血时间显著延长。在外科体外循环期间, 当血液流经泵氧合器时可导致血小板功能障碍, 出血时间延长。因此不管病人血小板计数如何, 心脏手术后只要有大量出血和出血时间延长, 都应给血小板浓缩物。血小板功能障碍看来主要是由于在血小板表面纤溶被激活, 导致血小板膜糖蛋白 Ib 与 VWF 结合位点的丢失。文献报告在外科体外循环期间, 给予抑肽酶 (一种中和纤溶酶活性的蛋白酶抑制剂) 可预防出血时间延长和减少输血量。

尿毒症患者由于慢性肾功能衰竭, 可出现原因不明的出血时间延长。在有效的透析、输入冷沉淀物或去氨加压素后出血时间可暂时缩短。输入红细胞或注射红细胞生成素可使红细胞数上升, 亦可使出血时间缩短。

第 134 节 血管性出血性疾病

血管性疾病可引起瘀点、紫癜和瘀斑, 但很少导致严重出血。在 Ehlers-Danlos 综合征和其他少见的遗传性结缔组织病如弹性纤维假黄瘤、骨生成不良及马方综合征 (参见第 270 节 遗传性结缔组织病) 等是由于血管及其周围结缔组织缺陷而引起出血。出血亦可能是坏血病突出的症状 (参见第 3 节 维生素 C 缺乏)。在血管性出血性疾病, 止血试验通常正常, 诊断要靠其他临床检查作出。

单纯性紫癜

(易发性瘀斑)

这是最常见的血管性出血性疾病。表现为瘀斑增多, 说明血管脆性增高。

常累及女性，自诉常未受外伤而在大腿、臀部及上臂出现瘀斑。病史中常未询出其他异常出血，但在其家庭成员中可能有易发瘀斑者。血小板计数、血小板功能、血液凝固和纤维蛋白溶解检查均正常。尚无有效防止瘀斑的药物。医生常建议患者避免服用阿司匹林或含阿司匹林药物，然而尚无证据表明瘀斑与此有关。应对病人解释使其相信此病并不严重。

老年性紫癜

这是一种侵犯老年人的疾病，特别在阳光曝晒下尤其易发，病人出现深紫色瘀斑，其特点是限于手和前臂伸肌的表面，可长期持续存在。

未觉受外伤便可出现新的病损，在几天内病损由于含铁血黄素沉着而变成棕色，几星期或几个月后色素可褪清。病变部位的皮肤和皮下组织常变薄并萎缩。尚无治疗方法。虽然有碍美观，但无严重后果。

遗传性出血性毛细血管扩张症

(Rendu-Osler-Weber 病)

这是一种遗传性的血管畸形疾病，常染色体显性遗传。两性均可发病。

症状、体征和诊断

体检时发现在面部、唇部、口鼻粘膜、手指和脚趾尖端出现特有的从红色到紫色不等的毛细血管扩张，即可作出诊断。类似的病变可能存在于胃肠道粘膜上，从而导致胃肠道出血。有些病人也可能有反复大量鼻出血的病史。有些病人可能兼有肺动静脉瘘（参见第 212 节动静脉瘘）。动静脉瘘造成自右向左分流（短路），引起呼吸困难、乏力、发绀或红细胞增多症。由于感染或非感染栓子所引起的临床表现，首先可能出现脑脓肿、暂时性缺血或卒中。脑或脊髓动静脉瘘可发生于某些家族，表现为蛛网膜下腔出血、癫痫或偏瘫。若有肺动静脉瘘家族史，在青春期进行肺 CT 或脑 MRI 检查，将有助于诊断。大多数病人的化验检查除缺铁性贫血外，通常都正常。

治疗

大多患者无特殊治疗方法。对可接触到的毛细血管扩张病变（如经内镜进入鼻或消化道）施行激光摘除术，动静脉瘘可行外科切除或栓塞疗法。需反复输血者，使用乙肝疫苗免疫预防亦是必要的。大多病人需长期使用铁剂以补充粘膜反复出血所丧失的铁，某些患者需消化道外补铁（参见第 127 节缺铁性贫血的治疗）。

过敏性紫癜

(Henoch-Schonlein 紫癜, 过敏性样紫癜)

这是一种急性或慢性的血管炎, 主要侵犯皮肤、关节、胃肠道和肾脏的小血管。

本病主要侵犯幼儿, 但少年和成人患者亦可见到。相当多的患儿在紫癜出现之前先有急性呼吸道感染。较少见的情况下药物似乎是激发剂, 因而对每一个病例都应了解用药史。

病理和发病机制

血清常含有伴 IgA 成分的免疫复合物。急性皮肤病损的活检表明这是一种血管壁有类纤维蛋白坏死的无菌性血管炎病变。血管周围多核白细胞聚集成袖套状。免疫荧光检查可见对 IgA 反应的免疫球蛋白和补体成分的颗粒状沉积。因而这种血管炎的发病机理被认为是含 IgA 的免疫复合物沉积而激活了补体。典型的肾脏损伤是局灶性、节段增殖性肾小球性肾炎。

症状、体征和病程

起病突然, 主要在腿部、足部的伸肌侧表面, 两侧臀部和臀部伸肌侧表面突然出现紫癜性皮疹。开始是小紫癜, 以后发展成硬的可触及的丘疹。在几天到几周内可分批出现新的病损。大多病人还有发热, 侵犯踝、膝、髌、腕、肘关节的多发性关节疼痛以及关节周触痛及肿胀。许多病人还有手足水肿。常有胃肠道症状, 包括腹部绞痛, 腹部触痛, 黑便或粪便检查潜血反应阳性。25%~50% 的病人有血尿和蛋白尿。疾病通常在大约 4 周后缓解, 但常在几周的无病间歇期后复发 1 次或多次。大多病人的病损在此之后消退而不留下严重后果, 然而有些病人的肾脏损害会发展成慢性功能衰竭。

诊断、预后和治疗

诊断主要根据临床表现。肾脏活检有助于判断肾脏损害的预后。如发现弥漫性肾小球病变或大多数肾小球有新月形病变则预示进行性肾功能衰竭。

治疗, 除了停用可能的致病药物外, 主要是对症治疗。皮质类固醇(例如强的松 2mg/kg, 每天总量最高可达 50mg) 有助于控制水肿、关节疼痛及腹痛, 但不影响急性肾脏损害的病程。免疫抑制疗法(静注甲基强的松龙, 随后口服强的松和环磷酰胺) 用于急性、严重肾衰患者以控制炎症过程。血浆置换疗法有效。在肾衰患者应早期使用 3~10 天, 每次交换 1.5 血容量。

异常蛋白血症所致血管性紫癜

高丙球蛋白血症性紫癜是一种主要侵犯妇女的综合征。其特点为多克隆 IgG 的增加(血清蛋白电泳中呈现宽底部或弥散的高丙球蛋白血症的条带)、小腿上

多批反复出现可触及的小紫癜，这些紫癜以后可留下小的棕色斑点。活检中可见血管炎。很多病人原有的免疫性疾病（例如 Sjögren 综合征或红斑狼疮）的表现。

冷球蛋白血症当血流经四肢皮肤和皮下组织时，血浆受冷，免疫球蛋白（即冷球蛋白）沉淀。在 Waldenström 巨球蛋白血症或多发性骨髓瘤（参见第 140 节）形成的单克隆免疫球蛋白偶尔形如冷球蛋白，似如在某些慢性传染病（丙型肝炎多见）中形成的 IgM 与 IgG 混合的免疫复合物。冷球蛋白血症可导致小血管损伤而产生紫癜。冷球蛋白血症诊断方法：使血液在 37℃ 凝结，将分离出的血清放置在 4℃ 下 24 小时，然后检查血清中的凝胶或沉积物，即可查出冷球蛋白。

高血粘度 Waldenström 巨球蛋白血症患者由于血浆 IgM 浓度显著增多而致血液粘滞性过高，也可引起紫癜或其他形式的异常出血（例如大量鼻衄）。

在淀粉样变性（参见第 18 节）时，皮肤和皮下组织中的血管内有淀粉样物沉积，可增加血管脆性并出现紫癜。若在一个非血小板减少性病人，在眶周出现紫癜或皮肤受到轻微抚捋后出现紫癜，应考虑其患有淀粉样变性。在某些患者发生凝血障碍，则显然是由于淀粉样物质吸附凝血因子 X 的缘故。

白细胞分裂性血管炎

(Leukocytoclastic Vasculitis)

伴粒细胞外渗和分裂（破碎）的坏死性血管炎。

病因包括药物过敏，病毒感染（如肝炎）以及胶原血管疾病等。最常见的临床表现是触摸性紫癜，常伴全身症状，如发热，多发性关节炎。根据皮肤活检可作出诊断。治疗针对血管炎的基础病因。

自体红细胞致敏

(Gardner-Diamond 综合征)

这是一种女性不常见的疾病，其特点是先有局部疼痛和烧灼感，然后出现疼痛的瘀斑，主要发现在肢体上。

如果皮内注射 0.1ml 自体红细胞或红细胞基质，注射部位就会产生疼痛、肿胀和变硬。这提示红细胞逸入组织参与损伤的发病机制。然而大多数病人也有严重的精神神经症状与精神因素（例如自作性紫癜）。因而在某些病例本综合征的发病机制似乎与之有关。

第135节 白细胞减少症和淋巴细胞减少症

白细胞减少症

外周血白细胞数 $<4\,000/\mu\text{l}$ 。

在白细胞减少症，尽管淋巴细胞、单核细胞、嗜酸细胞和嗜碱细胞的减少对于白细胞总数的减少也有影响，但白细胞数的减少通常是由中性粒细胞数量减少造成的。伴有单核细胞减少症和淋巴细胞减少症的中性粒细胞减少症常较单项中性粒细胞减少症为严重。

中性白（粒）细胞减少症

（粒细胞减少症；粒细胞缺乏症）

血液中性白（粒）细胞数降低，常使病人对细菌和真菌感染的易感性增高。

黑人中性粒细胞数（约 $1\,200/\mu\text{l}$ ）较白人（ $>1\,500/\mu\text{l}$ ）稍低。中性粒细胞减少症可以根据中性粒细胞数（白细胞总数 \times 中性粒细胞百分数）的变化和感染的相对危险性予以分类：轻型（ $1\,000\sim1\,500/\mu\text{l}$ ），中型的（ $500\sim1\,000/\mu\text{l}$ ），重型（ $<500/\mu\text{l}$ ）。由于中性白细胞造血功能受损所致的急性重症中性白细胞减少症常可危及生命（参见第151节）。

病因学

中性粒细胞利用过快和生成受损，常可发生急性中性粒细胞减少症（可在几天内发生）。中性白细胞生成减少或脾脏过度阻留中性粒细胞常引起慢性中性粒细胞减少症（可持续数月或数年）。中性粒细胞减少症可分为继发性（外来病因作用于骨髓髓系细胞）和髓系祖细胞内在缺陷性所致两类（表135-1）。

继发性中性粒细胞减少症 药物是最常见的病因之一。药物诱发中性粒细胞减少症的发病率随着年龄而增加。在儿童和青少年仅占10%，成人 $>50\%$ 。

药物诱发的中性粒细胞减少症有一些基础发病机制（免疫性、中毒、特异素质或过敏反应）应与重型中性粒细胞减少症相区别，这些重型病例可预期发生于大剂量抗癌药或放疗后（见下文）。同时也应与病毒感染所致中性粒细胞减少症相区别（见下文）。细胞毒化疗诱发的中性粒细胞减少症，是由于中性粒细胞前体细胞的高增殖率以及外周血中性粒细胞迅速更新的缘故。

免疫中介的中性粒细胞减少症是由于药物作为半抗原，刺激形成抗体而诱发的，一般持续一周。使用氨基比林、propylthiouracil或青霉素均可诱发。其他药物（如吩噻嗪）当给予中毒剂量时可致本病。相反，特异素质性反应是无法预见

表 135-1 中性粒细胞减少症的分类

分 类	病 因
继发性中性粒细胞减少症*	恶性肿瘤、骨髓纤维化、肉芽肿和高雪细胞取代了骨髓 辐射、细胞毒化疗、免疫抑制后中性粒细胞减少与叶酸、维生素 B ₁₂ 缺乏相关的中性粒细胞减少 酒精中毒 感染 自身免疫性中性粒细胞减少症 T _H -淋巴增殖性疾病 药物诱发 脾功能亢进
髓系细胞或其前体细胞内在性缺陷所致中性粒细胞减少症*	周期性中性粒细胞减少症 重型先天性中性粒细胞减少症 (Kostmann 综合征) 特发性中性粒细胞减少症, 包括良性中性粒细胞减少症 异常丙球蛋白血症相关的中性粒细胞减少症 中性粒细胞减少相关的综合征 (如 Schwachman-Diamond 综合征, 软骨-毛发发育不良, 先天性角化不良, 糖原贮积症 IB 型) 骨髓发育异常

* 常见病

* 罕见病

的, 其发生与所用药物如氯霉素的剂量和疗程均无关。急性过敏反应 (如苯妥英钠或苯巴比妥) 仅持续几天。慢性过敏反应可持续数月或几年。超敏反应罕见, 偶尔可累及芳香类抗惊厥药物 (即苯妥英、苯巴比妥) 于肝内的厌氧代谢。过敏性反应诱发中性粒细胞减少症常有发热、皮疹、淋巴结肿大、肺炎、肾炎、肝炎或再生障碍性贫血。药物诱发的中性粒细胞减少症偶尔可无症状, 特别是在药物治疗期间定期检查血象的那些患者尤为如此。

中性粒细胞生成减少是维生素 B₁₂ 或叶酸缺乏的巨幼细胞贫血的常见与早期表现, 虽然其常伴有大细胞性贫血并且有时可发生轻度血小板减少。若病人患有如肺炎球菌性肺炎时, 酒精可抑制骨髓对感染的反应。

白血病、骨髓瘤、淋巴瘤或实体瘤转移 (如乳房、前列腺癌) 病变浸润和取代了骨髓, 可损害中性粒细胞的生成。肿瘤诱发的骨髓纤维化可进一步减轻中性粒细胞减少。骨髓纤维化也可由肉芽肿感染、高雪病和放疗引起。中性粒细胞减少症亦可由骨髓功能衰竭引起, 偶尔见于 Schwachman-Diamond 综合征、软骨-毛发发育不全、先天性角化不良、糖原贮积症 IB 型。中性粒细胞减少也是骨髓异常增生征的一个突出表现, 并可伴骨髓巨幼样变 (参见第 130 节)。各种原因引起的脾肿大 (参见第 141 节) 可致中度中性粒细胞和血小板减少以及贫血。

病毒感染 (如传染性单核细胞增多症早期) 常伴短暂性中性粒细胞减少症。脓毒血症是中性粒细胞减少症的特别严重的病因。儿童常见病毒感染性疾病所伴发的中性粒细胞减少症在起病的 1~2 天内发生, 持续 3~8 天。这常与急性病毒

血症期和病毒诱导的中性粒细胞由循环池向边缘池的重新分布有关。在病毒的组织损伤后可发生中性粒细胞阻留。中度到重度中性粒细胞减少症亦可伴发于多种其他的感染（表 135-2）。

表 135-2 中性粒细胞减少症有关的感染

细菌	登革热
伤寒热	克罗拉多蜱热
副伤寒热	黄热 (yellow fever)
结核病	白蛉热
布鲁菌病	流行性腮腺炎
土拉菌病	巨细胞病毒
革氏阴性菌脓毒病	淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒
鹦鹉热	HIV I 型
病毒	立克次体
传染性肝炎	落基山斑疹热
传染性单核细胞增多症	斑疹伤寒热
流感	立克次体痘
麻疹	真菌
风疹	组织胞浆菌病 (播散性)
玫瑰疹	原虫
水痘	疟疾
呼吸系合胞体病毒	利什曼病 (黑热病)

慢性中性粒细胞减少症常伴发 HIV 感染, 这由于中性粒细胞生成受损以及抗体加速破坏中性粒细胞所致 (参见第 145 节)。自体免疫性中性粒细胞减少症血循环中可存在抗中性粒细胞抗体, 本症可单独发生, 也可伴发于其他疾病。

由于髓系细胞或其前体细胞内在性缺陷所致中性粒细胞减少症并不常见。周期性中性粒细胞减少症是一种罕见的先天性粒系造血异常。以常染色体显性方式遗传, 其特点为外周血中性粒细胞数呈周期性起伏不规则的变化, 平均周期 21 ± 3 天。

重型先天性中性粒细胞减少症 (Kostmann 综合征) 罕见, 在美国散在性发生。特点为骨髓粒系成熟停滞在早幼粒细胞阶段, 导致中性粒细胞绝对数减少 ($<200/\mu\text{l}$)。

慢性特发性中性粒细胞减少症为一组不常见的, 不明原因累及髓系定向干细胞的疾病, 而其红系和巨核系前体细胞正常。脾不肿大。中性粒细胞绝对值 $<500/\mu\text{l}$ 的患者对感染的易感性程度与其外周中性粒细胞数多少大致成比例。

症状和体征

某些慢性中性粒细胞减少症患者中性粒细胞 $<200/\mu\text{l}$, 并无严重感染。这可能由于免疫系统虽休眠, 但仍完好无损。周期性中性粒细胞减少症或重型先天性中性粒细胞减少症患者在慢性中性粒细胞严重减少期间常有口腔溃疡、口腔炎或

咽炎和淋巴结肿大。

继发于癌症或化疗的造血异常的中性粒细胞减少症患者很可能发生严重的细菌感染，这由于患者整体免疫系统受损。在急性中性粒细胞减少症，皮肤、粘膜的完整性，组织血供以及患者的营养状态亦可影响感染的危险率。化脓性感染患者体温一般 $>38.5^{\circ}\text{C}$ 。最常见的化脓性感染是皮肤蜂窝织炎、肝脓肿、疖肿、肺炎和脓毒血症。常见的有胃炎、齿龈炎、肛周炎、鼻窦炎和中耳炎。

诊断

患者有频繁、严重或常见的感染，应考虑本病的诊断。根据血细胞数减低可以确诊，进而需寻找病因和评估感染的危险性。单独绝对的中性粒细胞减少症的病因是有限的。

体检时应特别注意最常发生的原发感染部位，如齿龈、咽部等。化疗诱发的损伤部位可有利于微生物的侵入。血管导管置放处的皮肤可能成为感染的入口。其他常见的感染部位有肺、腹膜、骨髓和静脉穿刺部位。

中性粒细胞减少症持续期限长短和严重性在很大程度上可影响化验的结果。

急性中性粒细胞减少症 由于典型的炎性症状可能轻微或缺如，因而寻找可疑感染特别困难。在所有发热患者至少应作细菌和真菌两种血培养。若置有静脉导管，应从导管和一条周围静脉取血培养标本。持续或长期引流应考虑到非典型分支杆菌感染。可疑的皮肤病损应作抽吸和活检进行细胞学和培养检查。若存在尿路感染症状和体征，需做尿培养。若腹泻，应检查粪中肠病原菌和难治性梭状芽胞杆菌的毒素。若出现鼻窦炎症状和体征（如头痛、面部肿胀、流涕），进行鼻窦摄片检查可能有助于诊断。

慢性中性粒细胞减少症 患者自幼慢性中性粒细胞减少症并有反复发热和慢性齿龈炎病史，需考虑周期性中性粒细胞减少症。应在6周内每周3次检查白细胞计数和分类计数，以明确诊断。骨髓穿刺涂片和活检有助于诊断和了解细胞增生变化。若怀疑患者髓细胞系及其前体细胞均有内在性缺陷或存在恶性疾病时应进行骨髓染色体分析、特殊染色以检查白血病和其他恶性肿瘤。根据中性粒细胞减少持续期限和严重性以及根据体检的发现应选择进一步的化验检查。

免疫性中性粒细胞减少症 患者伴有抗中性粒细胞抗体。多种抗体检测方法已用于临床自体免疫性中性粒细胞减少症的检查。直接试验是测定患者中性粒细胞表面的抗体，间接试验是测定患者血清中抗体。然而这些试验的特异性和敏感性尚未肯定。

治疗

急性中性粒细胞减少症 与恶性肿瘤，骨髓抑制疗法（参见第144节）或免疫抑制疗法有关的获得性暂时性急性中性粒细胞减少症的处理是不同于先天性或慢性中性白血病的。患者感染时可能仅表现为发热。感染是本病主要的死亡原因，因而对感染应高度警惕。感染的早期诊断与治疗可挽救生命。若怀疑由于药

物诱发的急性中性粒细胞减少症,应立即停用可能有害的药物。

对急性中性粒细胞减少症的发热患者,开始可凭经验选用广谱抗生素进行治疗。怀疑有严重感染的患者,在化验检查的同时,通常从静脉给予大剂量广谱抗生素。在大多情况下,即使怀疑或证实菌血症,输入血管的导管可适当保留,然而导管仍应尽可能快地撤去。凝固酶阴性葡萄球菌或金黄色葡萄球菌是导管相关感染的最常见的致病菌种。凝固酶阴性葡萄球菌感染常对抗生素治疗有效。金黄色葡萄球菌、枯草杆菌 sp、棒状杆菌 sp 或念珠菌 sp 感染时一般需撤去导管并给抗生素治疗。

应根据特定情况下主要的感染病原体对抗生素敏感性来选择治疗方案。当开始治疗时应考虑到该方案可能的毒性(表 135-3 列出 3 种应用的方案)。

表 135-3 急性中性粒细胞减少症感染开始
治疗和经验治疗应用的抗生素方案

方 案	指 征	优 点	缺 点
氨基糖苷 + 1 种抗假单胞β-内酰胺*	绿脓杆菌感染,包括病原体迁移和化疗有关的严重粘膜炎	提供抗厌氧菌活性。有可能增强抗某些革兰氏阴性杆菌的活性。广泛应用	抗某些革兰氏阳性菌的活性丧失,可能出现氨基糖苷相关毒性包括肾毒性、耳毒性
2 种β-内酰胺药 + 1 种氨基青霉素	金黄色葡萄球菌和绿脓杆菌感染	低毒性	可能出现选择性耐药病原体;费用相对昂贵;随着血清细菌感染,可能对抗生素发生拮抗作用
万古霉素或乙氧萘青霉素 + 1 种氨基糖苷和 1 种抗假单胞青霉素(或 1 种第 3 代头孢霉素)	凝固酶阴性葡萄球菌,美西林耐药的金黄色葡萄球菌和 α-溶血性链球菌 中性粒细胞减少症伴未梢静脉置入导管的感染	有助于 Hickman 株和美西林耐药的金黄色葡萄球菌(万古霉素)感染的治疗	可选择性发生万古霉素耐药的肠球菌;若发生耐药使用 quinuplas-tin/dalfoprisin

* 若使用本方案,氨基糖苷浓度应监控并适当调节剂量。

由于病原体扩散的危险和可能随之而来的耐药菌感染,不宜任意的选用治疗方案,包括凭经验使用万古霉素作为开始治疗急性中性白细胞发热。若培养阳性,则应调整使用与之敏感的抗生素进行治疗,通常至少持续 7~10 天。若在 72 小时内退热,抗生素应持续至少 7 天,直到感染的症状与体征完全消失。尽管抗生素治疗常持续至中性粒细胞 $>500/\mu\text{L}$,但在特殊病例须另行考虑抗生素治疗停止的时间,特别对那些长期中性粒细胞减少而感染症状和体征已消退的患者尤应如此。

发热在 72 小时内不能消退,尽管已凭经验给予抗生素治疗,提示非细菌性病因或细菌对所选的方案药物产生耐药性;伴有第二种细菌感染;血清或组织内抗生素浓度不足;或血管局部感染(如脓肿)。中性粒细胞减少患者发热到第 4 或 5 天应作严格地检查。若临床病情改善,原先使用的抗生素方案可持续进行。

若在恶化，应更换抗生素方案。在许多情况下，在方案中凭经验加入万古霉素是确当的。由于真菌感染是中性粒细胞减少患者持续发热的重要病因，在使用广谱抗生素治疗 7 天，体温未退的中性白细胞减少患者应经验性在方案中加入两性霉素 B。若经验性抗生素治疗 3 周后包括两性霉素 B 2 周，患者热未退，应考虑停止所有抗生素，同时诊察发热病因。

对非发热中性白细胞减少症患者，预防性抗生素治疗的作用仍有争论。甲氧苄啶-磺胺甲噁唑（TMP-SMX）对中性白细胞减少症和细胞免疫损伤的非中性白细胞减少患者可有效地预防卡氏肺囊虫肺炎。在预期极度中性白细胞减少一周以上的患者使用 TMP-SMX 也可降低细菌感染率。TMP-SMX 预防性治疗的缺点包括副反应，潜在性抑制骨髓和发生耐药细菌及口腔念珠菌病。使用两性霉素 B 或氟康唑（fluconazole）预防真菌感染高危病例（如骨髓移植后）已作评估，但全身性抗霉菌药预防疗法在中性白细胞减少症患者中作为常规治疗之一是不宜提倡的。

应用糖皮质激素类固醇、雄激素和维生素刺激骨髓产生更多的中性白细胞，结果并未奏效。两种细胞因子，G-CSF 和 GM-CSF 已广泛应用于严重的中性白细胞减少症患者（BMT 后和强烈化疗后）以预防发热和感染。细胞因子疗法费用昂贵，若发生中性白细胞减少的危险率 $\geq 30\%$ ，G-CSF 的花费是值得的。一般在化疗完成后 24 小时注射 G-CSF，剂量 $5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，皮下注射。G-CSF 和 GM-CSF 可加速 BMT 和强化疗患者中性白细胞数回升至 $>500/\mu\text{l}$ 。

生理盐水或过氧化氢漱口液每隔数小时一次，麻醉啖（苯唑卡因 15mg 每 3 或 4 小时 1 次）或氯己啶（chlorhexidine）口腔冲洗（1% 溶液）可缓解由于口咽溃疡引起的不适。口腔真菌感染可用制真菌素液口腔漱口（40 万～60 万 u 每天 4 次）。急性粘膜炎应给予半流质或流质饮食。

慢性中性粒细胞减少症 皮下注射 G-CSF $3\sim 10\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 可增加先天性、周期性和特发性中性粒细胞减少症的中性粒细胞生成。使用本疗法的指征：无口腔溃疡以及其他类型口咽部炎症，发热和蜂窝织炎以及其他被证明的细菌感染的患者。患者可持续使用 G-CSF，每日或隔日、几个月或几年，疗效可持续。在其他疾病包括 MDS，HIV 和 AIDS，以及自体免疫性疾病长期使用 G-CSF 以预防中性白细胞减少症。尽管本疗法临床裨益尚不清楚，然而中性白细胞数总是会增加的，特别对严重中性粒细胞减少症。特异体质性药物反应所致的中性白细胞减少症患者，使用 G-CSF 亦有效，特别是估计白细胞数恢复缓慢的患者。然而该研究报告无对照组。

在某些由于自体免疫性疾病所致加速中性粒细胞更新的患者，使用皮质类固醇（常用 prednison 每日 $0.5\sim 1.0\text{mg}/\text{kg}$ 口服）可提高外周血中性粒细胞数。用隔日疗法常可维持疗效。

脾肿大或脾阻留中性粒细胞减少患者行脾切除术后中性粒细胞数可升高（如

Felty 综合征, 毛细胞白血病)。对严重中性粒细胞减少并伴有严重感染 (即 $< 500/\mu\text{l}$) 的患者, 施行脾切除术应予保留 (由于手术后使患者易感染荚膜的病原体)。

淋巴细胞减少症

成人淋巴细胞总数 $< 1\,000/\mu\text{l}$, 儿童 (2 岁以下) $< 3\,000/\mu\text{l}$ 。

正常成人淋巴细胞数 $1\,000 \sim 4\,800/\mu\text{l}$, 儿童 (2 岁以下) $3\,000 \sim 9\,500/\mu\text{l}$ 。6 岁达正常低值为 $1\,500/\mu\text{l}$ 。约 65% 外周血 T 细胞为 CD4^+ (辅助性) T 细胞。大多淋巴细胞减少症患者 T 细胞绝对数减少, 特别是 CD4^+ 细胞数减少。成人外周血 CD4^+ T 细胞平均值为 $1\,100/\mu\text{l}$ ($300 \sim 1\,300/\mu\text{l}$), 其他主要 T 细胞亚群 CD8^+ (抑制性) T 细胞绝对数为 $600/\mu\text{l}$ ($100 \sim 900/\mu\text{l}$)。

病因学

遗传性淋巴细胞减少症可伴有遗传性免疫缺陷病 (见表 135-4 和第 147 节) 其由于干细胞质量与数量的异常导致淋巴系无效造血。其他病因如 Wiskott-Aldrich 综合征, 可由于 T 细胞加速破坏而引起。腺苷脱氨酶缺陷和嘌呤核苷酸磷酸化酶缺陷患者以上述同样机制发病。

表 135-4 淋巴细胞减少症的病因

遗传性原因	获得性原因
淋巴造血干细胞再生低下 重型联合性免疫缺陷	传染病, 包括 AIDS、肝炎、流感、结核病, 伤寒热、脓毒症
伴有 IL-2 受体 γ -链缺陷, ADA 或 PNP 或未明共济失调-毛细血管扩张症	经免疫抑制疗法, 糖皮质激素, 大剂量去斑素, 超电压 A 放疗, 细胞毒化疗, 辐射, 胸导管引流等处理后医源性
Wiskott-Aldrich 综合征 免疫缺陷伴胸腺瘤 软骨-毛发发育不良	全身性疾病伴有自体免疫性疾病, 如 SLE、重症肌无力、霍杰金病、丢失蛋白肠病、肾衰、类肉瘤、热损伤、再生障碍性贫血
特发性 CD4^+ T 淋巴细胞减少症	伴酗酒、锌缺乏的饮食不足

ADA = 腺苷脱氨酶; PNP = 嘌呤核苷酸磷酸化酶

获得性淋巴细胞减少症是一种伴随非继发于遗传性疾病的外周血淋巴细胞丢失的综合征。ADIS 是最常见的伴淋巴细胞减少的传染性疾病, 这由于感染 HIV 的 CD4^+ T 细胞被破坏所引起的。其他病毒或细菌性疾病亦可伴随淋巴细胞减少。在某些急性病毒血症情况下, 淋巴细胞可能由于病毒活化作用而加速破坏, 也可能陷于脾或淋巴结内或移行至呼吸道。

医源性淋巴细胞减少症可由于细胞毒化疗、放疗和注射淋巴细胞球蛋白而引起。牛皮癣患者长期使用去斑素 (psoralen) 及超声辐射均可损害 T 细胞。糖皮质激素通过诱导细胞损坏而造成淋巴细胞减少。

自体免疫性有关的全身性疾病（如 SLE，类风湿性关节炎，重症肌无力）可发生淋巴细胞减少症。丢失蛋白肠病可伴随淋巴细胞减少。

症状、体征和诊断

淋巴细胞减少症在一般情况下不引起症状，通常都是在诊断其他疾病的过程中被发现的，特别在那些反复发生病毒性、真菌性或原虫感染病例。淋巴细胞计数可确定淋巴细胞减少。通过多参数流式细胞仪可测定淋巴细胞亚群，该测定是应用抗原型表达来进行细胞分类与定性。

淋巴细胞减少患者反复感染，常对一般情况下良性传染原发生不寻常反应或伴发少见的病原体感染。发生卡氏肺囊虫、巨细胞病毒、风疹或水痘性肺炎则提示免疫缺陷的可能性。上述感染所致的任何一型肺炎均可致命。本病患者有较高的癌肿或自体免疫性疾病的发生率。患者的扁桃体或淋巴结消失或缩小，表明细胞免疫缺陷。皮肤异常如脱发，湿疹，脓皮病或毛细血管扩张；血液系病变表现出苍白、紫癜、黄疸或口腔溃疡；以及全身淋巴结肿大和脾肿大。这些征象可能提示 HIV 病。

由于 80% 原发性免疫缺陷的患者亦有抗体不足，抗体功能试验和免疫球蛋白水平测定是适当的。有反复感染病史的患者，即使初步筛选试验结果正常，仍应进行有关免疫缺陷的检查。这些检查将在第 147 节详述。中性粒细胞计数极其低下可能指明严重型先天性中性粒细胞减少症、周期性中性粒细胞减少症、重型慢性中性粒细胞减少症、骨髓衰竭以及骨髓被肿瘤或其他造血细胞所取代等疾病。免疫缺陷性疾病临床特征的认识将能较合理地解释化验检查的结果。

治疗

应激、服用类固醇、化疗或放疗相关的淋巴细胞减少，在去除药物或病因后常可改善。有效地治疗淋巴细胞减少的基础疾病（如炎症、感染和癌肿）常可使白细胞数增高。原发性免疫缺陷的防治参见第 147 节内容。

HIV 病患者理想的治疗需要识别和处理那些表现出严重免疫缺陷的患者的活动性感染，一期和二期预防以阻止发生新的或复发的条件性感染，和处理原发的 HIV 感染以延缓免疫功能衰退。药物治疗的设计要以最大的临床疗效，阻止毒性发生或使之减到最小，和保持舒适与功能为目的。

第 136 节 嗜酸性细胞疾病

嗜酸性细胞是一种粒细胞，如单核-巨噬细胞、中性粒细胞和嗜碱性细胞一样来自同一的造血祖细胞。外周血嗜酸性细胞计数正常值 $< 350/\mu\text{l}$ ，一天内其数量随血浆皮质类固醇水平呈相反的变化，高峰发生于夜间，低谷在早晨。循环中嗜酸性细胞的半寿期为 6~12 小时，大部分嗜酸性细胞留驻于组织（如上呼吸道

和胃肠道、皮肤、子宫)。

嗜酸性细胞生成,看来是受T细胞通过所分泌的GM-CSF, IL-3和IL-5造血生长因子来调节的。IL-5特异地增加嗜酸性细胞生成,而GM-CSF和IL-3还能增加其他髓系细胞的生成。

嗜酸性细胞颗粒的内容物 主要的基础蛋白和嗜酸性阳离子蛋白对几种寄生虫和哺乳动物细胞有毒性作用,这些蛋白结合肝素并可中和肝素的抗凝活性。嗜酸性细胞衍生的神经毒素可严重损伤有髓鞘的神经,嗜酸性细胞过氧化酶明显不同于其他粒细胞的过氧化酶,在过氧化氢和一种卤化物存在下,可产生氧化基团。艾科-莱登结晶主要成分是磷酸脂酶B,在与嗜酸性细胞增多有关的疾病(如哮喘和嗜酸性细胞肺炎)病程中,该结晶出现在痰、组织和粪便中。

嗜酸性细胞的功能 嗜酸性细胞普遍存在于人或动物体中。其确切的功能尚不明。尽管具有吞噬性,然而嗜酸性细胞杀伤细胞内细菌的作用不如中性粒细胞,在体内未发现嗜酸性细胞杀伤寄生虫的直接证据,但在体外对肠虫有毒性作用。并且嗜酸性细胞增多常伴随肠虫感染。嗜酸性细胞通过降解和灭活肥大细胞释放的中介物(如组织胺、白细胞三烯、溶血磷脂质和肝素)来调节速发型超敏反应。白细胞三烯可引起血管收缩和支气管收缩。嗜酸性细胞的基础蛋白具有细胞毒作用,然而,长期嗜酸性细胞增多导致组织损害的机制尚不完全明了。

嗜酸性细胞增多症

外周血嗜酸性细胞数 $>350/\mu\text{l}$ 。

嗜酸性细胞增多的发生具有免疫反应的特征:使用旋毛(线)虫初次刺激可引起一个初级的且相当低水平的反应;然而重复刺激导致一扩增的或继发的嗜酸性细胞增多的反应。

降低嗜酸性细胞计数的因素包括 β -阻滞剂、皮质类固醇、应激以及(有时)细菌和病毒感染。肥大细胞和嗜碱性细胞释放的几种化合物在它们的细胞表面与IgE分子抗原性结合,趋化嗜酸性细胞,如过敏性的嗜酸性细胞趋化因子,白细胞三烯B₄和补体复合物(C567)和组织胺(在一狭隘的浓度范围以上)。

病因学

嗜酸性细胞增多症可以是原发性也可继发于基础疾病(表136-1)。在美国,过敏性/特异反应性疾病是最常见的病因,呼吸道和皮肤疾病较为多见。嗜酸性细胞性药物反应可能是无症状的,或有多种症状如间质性肾炎、血清病、胆汁淤积性黄疸、过敏性血管炎和免疫母细胞性淋巴瘤。最近,数百例的嗜酸性细胞增多——肌痛综合征的流行病学研究,发现患者为了镇静或心理治疗,使用过大量的L-色氨酸。复杂的症状(严重的肌痛、腱鞘炎、肌肉水肿和皮疹)可持续数日到数月并见几例死亡报告。有证据提示这些病损并非由于L-色氨酸所致,而

是一种掺杂作用。

表 136-1 嗜酸性细胞增多症的主要病因

原发性/特发性高嗜酸性细胞增多综合征

过敏性/特异反应性疾病

哮喘、过敏性鼻炎、过敏性支气管肺曲菌病、职业性肺病、荨麻疹、湿疹、特异反应性皮炎、牛奶蛋白过敏、发作性血管水肿伴嗜酸性细胞增多、药物反应。

寄生虫感染（特别是后生动物侵犯组织）

旋毛虫病、内脏游走性幼虫病、鞭虫病、支睾吸虫病、类圆线虫病、蛔虫病、肺吸虫病、片吸虫病、囊尾蚴病、棘球虫病、丝虫病、血吸虫病、卡氏肺囊虫感染

非寄生虫感染

曲菌病、布鲁菌病、猫抓热、传染性淋巴细胞增多症、婴儿衣原体肺炎、急性孢子菌病、传染性单核细胞增多症、分枝杆菌病、猩红热

肿瘤

癌和肉瘤（肺、胰腺、结肠、子宫颈、卵巢）、霍杰金病、非霍杰金氏淋巴瘤、免疫母细胞淋巴瘤。

骨髓增殖性疾病

慢性髓细胞性白血病。

肺部嗜酸性细胞浸润综合征

Löffler 综合征、慢性嗜酸性细胞性肺炎、热带肺嗜酸性细胞增多、过敏性支气管肺曲菌病、Churg-Strauss 综合征（变应性肉芽肿性血管炎）

皮肤病

剥脱性皮炎、疱疹皮炎、银屑病、天疱疮

结缔组织/血管炎/肉芽性疾病（特别累及肺的）

结节性多动脉炎、类风湿性关节炎、类肉瘤病、炎性肠病、系统性红斑狼疮、硬皮病、嗜酸性筋膜炎、Dressler 综合征（心梗后综合征）

免疫性疾病

移植物抗宿主病、先天性免疫缺陷综合征（如 IgA 缺乏、高 IgE 综合征、Wiskott-Aldrich 综合征）

内分泌疾病

肾上腺功能低下

其他各种病因

肝硬化、放射治疗、腹膜透析、家族性嗜酸性细胞增多症、L-色氨酸

几乎任何组织的寄生虫侵袭均可引起嗜酸性细胞增多症，然而原虫和非侵袭性后生动物常不引发。其他非寄生虫感染可伴发嗜酸性细胞增多。癌肿（如霍奇金病）可引起严重的嗜酸性细胞增多。在非霍奇金淋巴瘤、慢性粒细胞白血病和急性淋巴细胞性白血病并不常伴嗜酸性细胞增多，而实体肿瘤、卵巢癌可引起嗜酸性细胞增多。伴有循环免疫复合物增高和血管炎的结缔组织疾病常并发嗜酸性细胞增多（参见第 50 节）。常伴有湿疹的获得性和先天性免疫性疾病可见嗜酸性细胞增多。嗜酸性细胞增多的肺浸润（PIE 综合征）这一名称是指以外周血嗜酸性细胞增多和嗜酸性细胞肺部浸润为特征的多种临床表现（参见第 76 节和 78 节），然而病因常不明。

诊断和治疗

应着重询问旅行和过敏情况以及使用药物的病史。通过体格检查和胸部 X

线检查, 心电图, 尿液, 肝、肾功能检查可能得出基础病因诊断和对器官损害的估计。取决于临床表现的特殊诊断试验, 包括大便虫卵和寄生虫的检查, 和寄生虫病和结缔组织病的血清学检查, 在大便检查中可能未取得肠虫生命周期中一个阶段的诊断依据, 因此大便检查阴性并不能排除寄生虫的病因 (如旋毛虫需作肌肉活检, 内脏蛔虫移行和丝虫感染需作其他组织活检), 十二指肠吸引术对排除特殊寄生虫 (如类圆线属) 的病因是必要的。血清维生素 B_{12} 增高和/或白细胞碱性磷酸酶降低可能提示骨髓增殖性疾病的基础疾病。骨髓涂片、活检与细胞遗传学可能有助于诊断, 特别在外周血出现未成熟细胞时尤为如此。

若未检出基础病因, 应对患者的并发症进行随访。若是反应性的而并非恶性肿瘤, 给予小剂量皮质类固醇的短期试验性治疗可降低嗜酸性细胞。

特发性高嗜酸性细胞综合征

(弥散性嗜酸性细胞胶原病; 嗜酸性细胞性白血病; Löffler 纤维增生性心内膜炎伴嗜酸性细胞增多)

外周血嗜酸性细胞增多 $>1500/\mu\text{l}$ 持续 6 个月或以上; 经检查未发现寄生虫、过敏或嗜酸性细胞增多的其他原因; 器官系统受累或功能异常的临床表现直接与嗜酸性细胞增多有关。

病理生理学

虽然任何器官均可累及, 较典型受损器官包括心、肺、肝、脾、皮肤和神经系统 (表 136-2), 由于嗜酸性细胞直接浸润或其释放的毒素损伤心脏常可致残与死亡。心内膜和微血管的损害启动了血栓形成, 造成心内膜纤维化和局限性心内膜病。乳头肌和腱索受损, 常合并引起二尖瓣和三尖瓣反流。心肌壁的血栓为全身或肺血管的栓子提供了来源。

表 136-2 特发性高嗜酸性细胞增多症综合征的异常表现

系统	患者百分数 (%)	临 床 表 现
全身性	$\cong 50$	衰弱、疲乏、食欲减退、发热、体重减轻、肌肉痛
心肺	>70	咳嗽、呼吸困难、心衰、心律失常、心肌内膜病、肺部浸润、胸膜渗出、栓子 (栓塞)
血液	>50	血栓栓塞现象、贫血、血小板减少、淋巴腺病、脾肿大
神经	>50	行为和思维功能改变、痉挛、周围神经病变、脑局部损害
皮肤	>50	皮肤划痕症、血管性水肿、皮疹、瘙痒
消化	>40	腹泻、恶心、腹部痉挛
免疫	$\cong 40$	免疫球蛋白 (特别是 IgE) 增高、循环免疫复合物

症状、体征和预后

本临床综合征有二大类型：(1) 骨髓增殖性疾病伴脾肿大、血小板减少、血清维生素 B₁₂ 水平升高和颗粒少或有空泡的嗜酸性细胞，该型患者属心内膜纤维化的高危性，较少数患者可进展为白血病。(2) 超敏型疾病，伴咽峡水肿、高丙球蛋白血症、血清 IgE 和循环免疫复合物增高；本型患者不可能发生心脏病，一般不需治疗，并对类固醇治疗有效。

约 1/3 患者血小板减少，神经系统表现随栓子造成直接的神经中枢或局部的损害而多变。

在过去，本综合征预后不良，中位生存期 < 1 年，< 20% 患者生存期 2 年。死因常为器官功能障碍。近来的疗法已改善了预后。大多数患者需要治疗，其中 1/2 对强的松有效，特别对超敏型嗜酸性细胞增多的患者尤为如此；应用细胞毒药物，可使另外的 1/3 患者白细胞数正常并获得临床病情稳定，在后者总生存期 > 80%。

治疗

由于本病是嗜酸性细胞浸润组织或嗜酸性细胞内含物的释放所致，因而治疗应试图降低嗜酸性细胞计数。在进行性器官系统功能异常发生前是不必处理的，患者每隔 3~6 个月作一般性检查一次。对器官系统的并发症应积极治疗。

治疗的基本药物是皮质激素和羟基脲。起始强的松每日 (1mg/kg) 口服，持续服用至临床表现改善和嗜酸性细胞数恢复正常。确当的强的松治疗至少应持续 2 个月。若病情缓解，剂量应逐渐减少。在后 2 个月内减少至每天 0.5g/kg，以后减为以此剂量隔日治疗。可进一步缓慢减少到能控制疾病的最小的剂量。若病情和嗜酸性细胞增多不能被强的松控制或所需剂量增大到患者不能接受程度，应加羟基脲口服剂量每天为 0.5~1.5g，以使白细胞数维持在 4 000~10 000/ μ l。偶尔在使用羟基脲诱导期间嗜酸性细胞数 > 100 000/ μ l，应考虑白细胞单采术。

近来介绍使用 α -干扰素治疗本症是有效的。有效剂量范围为 300 万~500 万 u，每周 3 次，皮下注射，并部分根据患者对本制剂副反应的耐受情况调节剂量。心脏功能和心肌损害有显著改善。中止治疗可使本症恶化。 α -干扰素是否可作为一线药物治疗高嗜酸性细胞仍有争议。

并发症的处理 对有心脏临床表现（如浸润性的心肌病、瓣膜损害和心力衰竭）者应进行内、外科治疗。血栓性并发症应使用抗血小板药物（如阿司匹林、双嘧达莫）。若左心室二尖瓣血栓形成可使用华法林钠，暂时性缺血性病变应持续使用阿司匹林。心脏受损的患者当进行需使用器械的齿科或其他外科手术时应预防性使用抗生素。

第 137 节 组织细胞综合征

一大组以巨噬细胞或组织样细胞异常增生为特征的疾病。

由于巨噬细胞无处不在，并具有特殊的代谢能力、调节造血的作用以及其在免疫和炎症反应中突出的功效等特性，同时由于单核细胞、巨噬细胞、组织细胞和树突状细胞个体发育的易变性，因而对这一大组疾病进行的分类是困难的。目前组织细胞综合征可分为三型（表 137-1）。本节讨论第 I 型组织细胞综合征（朗格汉斯细胞组织细胞增生症）。

表 137-1 组织细胞综合征

综 合 征	疾 病
组织细胞综合征 I 型 朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (组织细胞增生征 X)	嗜酸性肉芽肿 Letterer-Siwe 病 Hand-Schüller-Christian 病
组织细胞综合征 II 型 噬血细胞增生综合征 (非朗格汉斯细胞组织细胞增生症)	家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 感染相关噬血细胞综合征 伴有巨大淋巴结的窦组织细胞增生症
组织细胞综合征 III 型 恶性组织细胞增生综合征	白血病 急性单核细胞性白血病 慢性粒、单核细胞性白血病 (CMML) 成人 CMML 儿童 CMML (也称少年慢性髓细胞性白血病) 恶性组织细胞增生症 (包括某些曾称为组织细胞性髓性网状细胞增生) 真正组织细胞淋巴瘤

朗格汉斯细胞组织细胞增生症

(参见第 58 和第 78 节)

朗格汉斯 (Langerhans) 细胞组织细胞增生症，以往曾称为组织细胞增生症 X。可分为嗜酸性肉芽肿；Hand-Schüller-Christian 病；Letterer-Siwe 三个亚型。尽管划分到这些独立亚型中的病人并不多见，然而这样的标准对朗格汉斯细胞组织细胞增生症的临床表现的分类依然有价值。

本病发病率估计 1/20 万 ~ 1/200 万。主要发生在婴儿和儿童，也见于成人甚至老人。不少报告提到男性患者居多。

症状和体征

患者的症状和体征，在很大程度上取决于浸润的器官。骨、皮肤、牙齿和齿

眼组织、耳、内分泌器官、肺、肝、脾、淋巴结和骨髓都可被侵犯。细胞的浸润可显示功能的障碍。大多数病例 1~15 岁。

单个和多发性嗜酸性肉芽肿主要发生在大龄儿童和青年（常近 30 岁）。发病高峰出现在 5~10 岁之间。单个和多发性嗜酸性肉芽肿约占朗格汉斯细胞组织细胞增生症病例的 60%~80%。全身侵犯的患者有相似的骨质损害，常无力负重，并有突出表面的软性的肿块（有时有温感）。放射线检查见病损往往边缘清楚，呈圆形或椭圆形，伴锯齿状边缘，给人以深刻的形象。但有些病损难以与 Ewing 肉瘤及骨肉瘤相鉴别。

Hand-Schüller-Christian 发生在 2~5 岁儿童，亦见于一些大龄儿童和成人。Hand-Schüller-Christian 病约占朗格汉斯组织细胞增生症病例的 15%~40%。表现为骨质缺损，眼眶部位肿块可引起突眼，视神经或眼球肌受侵犯导致视力减退或斜视，由于齿龈和下颌浸润而引起牙齿脱落。骨质侵犯最常见的部位是扁骨（如颅、肋、骨盆和肩胛骨）。长骨和腰椎、骶骨较少受累。长骨上的病损酷似 Ewing 肉瘤、成骨肉瘤和骨髓炎。腕、头、膝、足或颈椎骨侵犯属罕见。常有患儿家长陈述患儿早熟性出牙，实际上这是由于牙龈退缩，未成熟牙质暴露的缘故。

颞骨乳突和岩状部位受累所引起的慢性中耳炎和外耳炎十分多见。5%~50% 病例可发生尿崩症，主要见于有全身性疾病和眼眶及颅骨受侵犯的患儿。40% 系统性朗格汉斯细胞组织细胞增生症患儿表现为侏儒。下丘脑浸润可引起高催乳素血症和低促性腺激素血症。其他多种罕见症状也见报告。

Letterer-Siwe 病是最严重的一型朗格汉斯细胞组织细胞增生症，约占 1%。1 例典型病例是年龄不到 2 岁婴儿，发生鳞屑脂溢性湿疹样皮疹，有时呈现紫癜皮疹，侵犯头皮、耳壳、腹部以及颈与面部的皱褶区域。皮肤损伤可成为微生物入侵的门户，导致脓毒血症。常见耳溢脓，淋巴腺病，肝脾肿大。重症患儿可出现肝功能紊乱伴低蛋白血症和凝血因子合成减少，厌食、急躁、体重减轻。并有明显的呼吸道症状（如咳嗽、呼吸急促、气胸），严重的贫血，有时发生中性粒细胞减少。血小板减少常是死亡的先兆。由于这些表现，年轻患者往往被误诊或漏诊。

诊断

临床表现是鉴别诊断的依据。本病应与下列疾病相鉴别：包括伴有移植物抗宿主病或病毒感染的免疫缺陷综合征，白血病或淋巴瘤等浸润性疾病，网状内皮细胞贮积病，先天性感染，良性和恶性骨肿瘤、囊肿以及丘疹性黄色瘤。

根据活检标本的组织病理学特征可作出朗格汉斯细胞组织细胞增生症的诊断。在病理片上朗格汉斯细胞常居多，并随病损期的长短而多变。早期病损，增生的朗格汉斯细胞分化较好。病损后期，朗格汉斯细胞较少，在有些病例则缺如。偶尔见到坏死伴极少量朗格汉斯细胞。多核型组织细胞是常见的，并与其他炎症性细胞（如粒细胞、嗜酸细胞、巨噬细胞和罕见的淋巴与浆细胞）同时存

在。

其他诊断检查包括使用 ATP 酶、S-100 蛋白、 α -D 甘露糖酶、花生植物促凝集素受体和弹性蛋白进行的免疫化学染色检查，可呈阳性反应，这些指标十分敏感但并非特异。需结合组织病理学的结果予以评估。通过电镜检出具有朗格汉斯颗粒 [X 小体或球拍样小体 (Birbeck 颗粒)] 或细胞表面表达 CD1 抗原特征的朗格汉斯细胞，始可确诊。

预后和治疗

低危组年龄 >2 岁，造血系统、肝、肺或脾未受侵犯。危险组年龄 <2 岁，或伴前述器官受侵犯。由于疾病持续存在，患者常不能按照严格设计的方案，配合治疗，因而可出现多种器官受累症状 (表 137-2)。在 0~II 组的患者，特别是那些单个系统疾病的患者，几乎不需要全身性治疗，同时几无致残率，也不引起死亡。有些 II 组和大多数 III 组 (即伴多系统疾病)，需作全身性治疗，但一般还是有效的。IV 组年轻并有多系统侵犯的患者，致残率和死亡率高达 20%，尽管复发常见，然而几乎所有疗效良好的患者最后都可中止治疗。在成年患者亦可呈现慢性病情起伏的过程。

表 137-2 组织细胞增生症分组系统

因素	记分*	因素	记分*
年龄 ≥ 2 岁	0	无器官功能紊乱	0
年龄 < 2 岁	1	有器官功能紊乱	1
受累器官 < 4 个	0	(肝 ⁺ 、肺 ⁺ 或造血器官 [‡])	
受累器官 ≥ 4 个	1		

* 组织细胞增生症分组是根据下列总分得出：单个静止的嗜酸性细胞肉芽肿 = 0 组；0 分 = I 组；1 分 = II 组；2 分 = III 组；3 分 = IV 组。

⁺ 包括下列一个或一个以上的异常：低蛋白血症 (总蛋白 $< 5.5\text{mg/dl}$ 或白蛋白 $< 2.5\text{mg/dl}$)、高胆红素血症 [$> 1.5\text{mg/dl}$ ($26\mu\text{mol/L}$)]、水肿、腹水。

[‡] 包括下列一个或一个以上的异常：呼吸急促、呼吸困难、发绀、咳嗽、气胸、胸膜渗出。

[§] 包括下列一个或一个以上的异常：贫血 (非缺铁性或非严重感染性，Hb $< 10\text{g/dl}$)；白细胞减少 ($< 4\,000/\mu\text{l}$)；血小板减少 ($< 100\,000/\mu\text{l}$)。

重型患者应住院并予最大剂量抗生素、保持气道通畅、营养支持 (包括高能营养)、血制品、皮肤护理、理疗以及必要的医护关怀。严格的卫生措施可有效地减少听道、皮肤和牙龈损害。施行清创术，甚至可切除严重受损的牙龈组织，以限制口腔病变。头皮脂溢性样皮炎可使用含硒质洗发液 (每周 2 次)。若洗发液无效，可局部少量使用皮质类固醇药剂，以在短期内控制小的病灶。对尿崩症或有其他的垂体功能减退症状的患者大多需补充激素治疗。

局部治疗 (外科和放疗) 在完整评估后，单个骨受侵犯的患者和在某些情

况下有多部位受损的患者，可使用局部疗法。患者的病损浅表，在容易接近的及非危险的部位，可施行手术刮除。但术中要避免过大的矫形与整形手术，和损伤功能。局部放疗（使用高电压装置）常给予骨骼畸形、眼球突出所致的视力丧失、病理性骨折、脊柱压缩和脊髓损伤或有严重疼痛、或全身淋巴结肿大的患者。

化疗 低危患儿>2岁，伴单一系统疾病，或一个部位骨质或多部位骨质损害，常给予局部治疗，不需全身性治疗。然而，治疗无效或血沉持续升高可能表明有严重的全身性疾病存在。低危患者>2岁伴多系统疾病，但未侵犯血液系统、肝、肺或脾，可给予化疗，常有持续的疗效，然而大多<2岁，前述器官系统受侵犯，特别有功能紊乱的患儿，尽管给予化疗但仍死亡。

预后极差的患者在诊断时应作 HLA 配型，考虑进行骨髓移植、环孢菌素或实验性免疫抑制或其他免疫调节治疗。

在全身性朗格汉斯细胞组织细胞增生症患者，对疾病和治疗中可能引起的慢性伤残，如整容的或功能性矫形的及皮肤的病损害和神经毒性，以及情绪波动均应加以监察。

第 138 节 白 血 病

本病是造血组织的恶性肿瘤。

病因学和发病机制

虽然病毒可引起几种动物白血病，但病毒在人类白血病中的作用尚不明确。仅发现两种病毒与之有关：（1）Epstein-Barr 病毒，这是一种 DNA 病毒，与 Burkitt 淋巴瘤有关（参见第 139 节）；（2）人类 T 淋巴细胞性病毒（HTLV）-I 型，亦称人 T 细胞白血病/淋巴瘤病毒，是一种 RNA 逆转录病毒，已确定与某些 T 细胞白血病和淋巴瘤有关。在日本和加勒比地区较常见。接触电离辐射和某些化学制剂（例如苯和某些抗肿瘤药物）是与白血病的发病率增高有关。某些遗传性缺陷（例如唐氏综合征，Fanconi 贫血）亦可诱发白血病。

恶性变（经 2 次或 2 次以上）是发生在单个细胞，接着增殖与克隆扩增。恶性变通常发生在多能干细胞水平，但有时也发生在具有有限分化能力的定向干细胞。这种克隆在遗传上有不稳定的倾向，具有异质性和表型演化的特点。一般说来，白血病细胞群体与正常骨髓细胞相比，细胞周期较长，生长部分（growth fractions）较小，但由于凋亡缓慢，细胞堆聚。

白血病在临床和化验方面的特征是由于正常血细胞造血受抑和器官被浸润而造成的。白血病细胞产生的抑制因子或其取代骨髓可抑制正常的造血功能而导致

贫血、血小板减少和粒细胞减少。器官浸润造成肝、脾和淋巴结肿大,偶尔波及肾脏和生殖腺。脑膜的浸润则引起与颅内压升高有关的临床表现(如颅神经麻痹)。

分类

白血病可分为急性和慢性两大类。该分类法最初是以预期寿命为依据的,目前则是按照细胞成熟的程度来划分的。急性白血病细胞的组成主要是未分化(常为原始型)的细胞,而慢性白血病则是较成熟的细胞。

急性白血病可分为淋巴细胞性(ALL)和髓细胞性(AML)两大类,根据形态学和细胞化学的表现又可按法-美-英(FAB)分类法(表 138-1),或免疫表型进一步分亚类(表 138-2)。目前使用的特异性抗 B 和 T 细胞以及髓系细胞抗原的单克隆抗体对白血病细胞进行流式细胞仪分析,有助于提高分类的精确性,并对治疗至关重要。

表 138-1 急性白血病的分类

FAB 协作组分类法	特 点
急性淋巴细胞白血病	
L1	原始淋巴细胞有匀整的圆形核,胞浆极少
L2	原始淋巴细胞变化较大,核可能不规则,胞浆较 L1 多
L3	原始淋巴细胞核染色质较细致,胞浆为蓝色到深蓝色并有空泡形成
急性非淋巴(髓)细胞性白血病	
M1	未分化的原始粒细胞性的细胞,胞浆无颗粒
M2	分化的原始粒细胞;有稀疏颗粒的细胞数量多少不一
M3	早幼粒细胞性细胞,具有早幼粒细胞形态学的典型颗粒
M4	原始粒-单核细胞性的,形态学表现为原始粒细胞性和单核细胞样细胞混合型
M5	原始单核细胞性细胞,形态表现学为纯原始单核细胞性的
M6	为红白血病性的,主要为未成熟的原始红细胞,有时呈巨幼细胞的表现
M7	原始巨核细胞性的,细胞有粗毛状边缘,可呈芽状

慢性白血病也可分为淋巴细胞性(CLL)和髓细胞性(CML)两类。急性淋巴细胞性白血病,急性非淋巴(髓)细胞性白血病,慢性淋巴细胞性白血病和慢性髓细胞性白血病的一般特征见表 138-3。

骨髓异常增生综合征表现为进行性骨髓衰竭,原始细胞比例<30%(以此可与急性髓细胞白血病相鉴别),40%~60%患者将演变为急性髓细胞性白血病。

表 138-2 急性淋巴细胞白血病免疫学分型

细胞系	特 点
B 细胞	免疫球蛋白基因重排
未分化的	CALLA 阴性
普通的	CALL 阳性
前 B	胞浆免疫球蛋白 CALLA 阳性
B	表面免疫球蛋白, FAB 协作组分类法 L3 型形态学表现
T 细胞	抗原-受体-基因重排
前 T	T 细胞抗原阳性, 羊红细胞受体阴性
T	T 细胞抗原及羊红细胞受体均阳性

CALLA = 普通型急性淋巴细胞白血病抗原

表 138-3 最常见白血病的诊断要点

特 点	急性淋巴细胞性 白血病	急性非淋巴(髓) 细胞性白血病	慢性淋巴细胞性 白血病	慢性髓细胞性 白血病
发病高峰 年龄	童年	任何年龄	中老年	中年
白细胞数	50% 高; 50% 正 常或低	60% 高; 40% 正 常或低	98% 高; 2% 正常 或低	100% 高
白细胞分 类计数	原始淋巴细胞居多	原始粒细胞居多	小淋巴细胞	全为髓系细胞
贫血	>90% 严重	>90% 严重	约 50% 轻	80% 轻
血小板	>80% 低	>90% 低	20%~30% 低	60% 高; 10% 低
淋巴结肿 大	常见	偶尔见到	常见	不常见
脾大	60%	50%	常有, 中度大	常有, 且严重
其他特点	50% 在 1 年后发 生中枢神经系统 白血病	很少发生中枢神经 系统白血病。原 始粒细胞中见到 奥氏小体。	偶尔发生溶血性贫 血和低丙球蛋白 血症	白细胞碱性磷酸酶 低; 85% ph 染 色体为阳性

急性白血病

急性白血病常进展迅速, 其特点是由造血干细胞恶变而形成的一个原始细胞克隆取代了正常骨髓。

急性白血病由急性淋巴细胞性白血病(ALL)和急性非淋巴(髓)细胞性白血病(ANLL、AML)组成。

白血病细胞积聚在骨髓内取代了正常的造血细胞, 并向肝、脾、淋巴结、中枢神经系统、肾和性腺扩散。由于这些细胞是由血液所携带, 因而可浸润任何器官或部位。急性淋巴细胞性白血病常侵犯中枢神经系统; 急性单核细胞性白血病

常累及齿龈；急性髓细胞性白血病可在任何部位造成局部性损害（粒细胞性类肉瘤或绿色瘤）。白血病浸润表现为未分化的圆形细胞成片状，除中枢神经系统和骨髓外，一般其对器官功能的破坏极小。脑膜的浸润导致颅内压增高；骨髓浸润取代了正常造血则引起贫血、血小板减少和粒细胞减少。

症状和体征

急性白血病所表现的症状常是非特异性的（例如疲乏、发热、不适、体重减轻），这反映了正常造血功能衰竭。尽管粒细胞减少常导致严重的细菌感染；然而白血病发热原因常难查明。出血表现为瘀斑和粘膜出血（例如鼻出血）或月经紊乱。血尿和消化道出血并不常见。中枢神经系统累及的早期常不出现头痛、呕吐和易激动等症状。有时可能主诉骨和关节疼痛特别在急性淋巴细胞性白血病尤为如此。

实验室检查和诊断

贫血和血小板减少极其常见（占 75%~90%）。白细胞数可减少、正常或增多。如果白细胞计数并不显著地减少，血片中必然会见到白血病性原始细胞。虽然常可根据血片下诊断，但为了确诊总应进行骨髓检查。有时抽取骨髓的标本细胞过少，则需作骨髓活检。对严重的全血细胞减少鉴别诊断时应考虑到再生障碍性贫血、传染性单核细胞增多症和维生素 B₁₂、叶酸缺乏等疾病。

通过组织化学、遗传学、免疫表型和分子生物学方法可将急性淋巴细胞性白血病和急性非淋巴（髓）细胞性白血病的原始细胞区别开来。除了一般染色的血片以外，末端转移酶、骨髓过氧化物酶染色、苏丹黑 B 染色以及特异性和非特异性脂酶组织化学染色常有助于诊断。

预后和治疗

对急性淋巴细胞性白血病和急性非淋巴（髓）细胞性白血病，特别是年轻患者而言，现实的目标是获得痊愈。按照核型的亚类分型有助于了解预后（表 138-4）。

治疗的首要目的是达到完全缓解，这包括临床症状消失，血细胞计数恢复正常，骨髓造血正常，原始细胞不超过 5%，以及白血病克隆消失。特征性疗法正在不断地完善之中（见下文急性淋巴细胞性白血病和急性非淋巴（髓）细胞性白血病）。治疗方案和临床情况是复杂的，要想得到最理想的疗效，需要一个有经验的医护小组。若有可能，病人应当在专门的医疗中心进行治疗，特别在治疗的关键性阶段（如诱导缓解期）尤应如此。

支持治疗 需要由高效率的血库、药房、化验室和护理组共同参与。出血常是血小板减少的结果，因而输血小板常是有效的。贫血（<86%）可输注浓缩红细胞进行治疗，大量失血所致的则要输给全血以恢复血容量。

中性粒细胞减少的免疫抑制患者的感染是严重的。对于中性粒细胞 < 500/ μ l 的患者，由于细菌脓毒血症的可能性，即使没有感染的临床症状，也应使用广谱

表 138-4 急性白血病临床重要的预后因素*

特 征	预 后	特 征	预 后
急性淋巴细胞性白血病		- 7	差
t(12;21)/FAB L1	佳	- 5	差
t(1;19)	差	老年	差
t(8;14), t(2;8), t(8;22)/ FAB L3	差	婴儿	差
t(9;22)	差	肝或肾脏功能紊乱	差
急性髓(非淋巴)细胞性白血病		继发性白血病	差
t(15;17)/FAB M3	极佳	高白细胞(>25 000/ μ l)	差
t(8;21)/FAB M2	佳	骨髓发育不良	差
inv 16(p13;q22)/FAB M4c	差		

* 亦见表 138-1。

FAB=法、美、英国;inv=倒置;p=染色体短臂;q=染色体长臂;t=易位;- =丢失

抗生素疗法(如头孢他啶, primaxin), 包括抗革兰氏阳性细菌的药物。同样中性粒细胞减少的患者出现发热, 在作过必要的检查和培养后, 要及时采用联合抗生素疗法。真菌感染率正在增高并难以诊断, 若用抗生素治疗 48~72 小时无效, 则使用杀真菌制剂进行经验治疗是有指征的。对于难治性肺炎患者应疑及卡氏肺囊虫或病毒感染并经气管镜和支气管冲洗液检查而证实并予以相应的治疗。治疗可用 TMP/SMX, 两性霉素和阿昔洛韦。输入粒细胞常有必要, 这有助于伴革兰氏阴性菌脓血症的中性粒细胞减少患者的治疗, 但未能证明有益于预防。给予 TMX/SMZ 可预防卡氏肺囊虫肺炎的发生。

由于开始治疗后白血病细胞迅速溶解, 应密切关注体内水分, 尿液的碱化和电解质平衡以防止高尿酸血症, 高磷酸盐血症和高钾血症的发生。为了将高尿酸血症限制在最低程度, 可在开始化疗前使用黄嘌呤氧化酶的抑制剂别嘌呤醇以抑制黄嘌呤转化成尿酸的过程。

治疗急性淋巴细胞性白血病和急性非淋巴(髓)细胞性白血病的基本原则相同, 然而用药方案却有不同。

急性淋巴细胞性白血病

(急性原淋巴细胞性白血病)

是儿童最常见的恶性疾病, 高发年龄为 3~5 岁, 青少年也可发病。在成人可见第 2 个但较低的发病率。

有利预后因素包括年龄 3~5 岁, 白细胞数 < 25 000/ μ l, FAB L1 型(表 138-4), 白血病细胞核型 > 50 染色体和 t(12; 21) 以及诊断时无中枢神经系统病变。不利预后因素有白血病细胞核型, 染色体数量正常但形态异常(假二倍

体), 成人年龄大以及伴有胞膜表面和胞浆免疫球蛋白的 B 细胞免疫表型。

无论危险因素如何, 在儿童和成人患者首次缓解率分别为 $\geq 95\%$ 和 $70\% \sim 90\%$ 。2/3 患儿持续无病生存 5 年并可痊愈。由于治疗失败导致死亡的危险性超过治疗本身所增加的危险性和毒性, 因而大多研究方案选择高危因素患者进行更强烈治疗。

几种治疗方案都强调早期应用强烈的多药联合疗法。每日口服强的松, 每周静脉注射长春新碱, 外加蒽环类药物或左旋冬酰胺酶可使病情缓解。可以早期应用的其他药物和联合应用的药物还有: 阿糖胞苷和鬼臼乙叉甙; 环磷酰胺和阿霉素。在有些治疗方案中, 采用静脉给予中等和大剂量的甲氨蝶呤, 同时用亚叶酸解毒。各种制剂的联合使用及其剂量大小可根据高危因素情况进行调变。白血病浸润的主要部位是脑膜(参见第176节亚急性和慢性脑膜炎)。中枢神经系统的预防和治疗包括鞘内注射大剂量甲氨蝶呤、阿糖胞苷和皮质类固醇。颅神经和全头颅照射也许是必要的, 并对有中枢神经系统病变的高危患者(如白细胞数高、血清 LDH 高、B 细胞表型)是基本的治疗。

大多数治疗方案中都包含有甲氨蝶呤和疏嘌呤的维持疗法, 疗程通常持续 2.5~3 年。有些方案在治疗早期阶段使用较强的化疗, 总的疗程便可缩短。持续完全缓解达 2.5 年的病人停止治疗后的复发率约为 20%, 复发通常出现在一年内。因此当治疗可以停止时, 大多数病人可痊愈。

复发通常发生在骨髓, 但也可单独发生在中枢神经系统和睾丸或与骨髓一并发生。骨髓的复发是一个不祥的预兆。虽然 $80\% \sim 90\%$ 的患儿, $30\% \sim 40\%$ 成人患者还可再次缓解, 但随后的缓解期趋向于短暂。然而骨髓复发患者中有少数可获第二次缓解后的长期无病生存, 甚至痊愈。若有组织相容性抗原相配的同胞, 则应力促大多数第二次缓解的患者进行骨髓移植(参见第149节)。即使在那些积极进行了中枢神经系统预防治疗的患者, 中枢神经系统疾病也可能是复发的首显证据。其治疗包括鞘内注射甲氨蝶呤(伴用或不伴用阿糖胞苷或皮质类固醇), 每周 2 次, 直至所有体征消失。大多数治疗方案都包括全身性再诱导化疗, 因为原始细胞可能向全身扩散。持续应用鞘内药物疗法或中枢神经系统放射疗法的治疗价值仍然不清楚。睾丸持续性的无痛性肿大可能是睾丸白血病复发的证据, 或在常规活检时被证实。临床症状表明单侧睾丸被累及时, 应对看来未被累及的另侧睾丸进行活检。对其治疗可采用受累睾丸放疗以及如单独中枢神经系统复发一样采取的全身再诱导疗法。

急性非淋巴(髓)细胞性白血病

(急性髓细胞性白血病)

是成人中较常见的急性白血病, 发病率随年龄而增加。发病与化疗或放疗有关(继发性急性非淋巴细胞性白血病)。

最重要的预后因素是年龄，前驱的骨髓发育不良期，继发性白血病，白血病细胞核型（表 138-4），白细胞数以及奥氏小体。单凭 FAB 分型不能预示疗效。缓解率 50%~85%，年龄 >50 岁（特别 >65 岁）可能难以达到缓解。未能达到缓解可能与死亡或在骨髓再生低下期间药物未能控制感染或出血等有关。

在 20%~40% 患者可获长期无病生存。经骨髓移植治疗的年轻患者可增至 40%~50%。第 2 次缓解患者的预后不佳。

急性非淋巴（髓）细胞性白血病开始治疗的目的在于诱导缓解，治疗方案不同于急性淋巴细胞性白血病。基本的诱导缓解治疗方案包括阿糖胞苷注射 5~7 天；同时使用柔红霉素或去甲氧柔红霉素静注 3 天。有些方案包括 6-巯基嘌呤；鬼臼乙叉甙；长春新碱和强的松，然而这些药物作用并不明确。治疗常导致严重的骨髓抑制，需经长期始能恢复骨髓功能。治疗期间严格的预防性和支持治疗是必需的（见上文）。

急性早幼粒细胞性白血病和某些其他急性非淋巴（髓）细胞性白血病患者，在诊断时可发生弥散性血管内凝血（DIC），由于白血病细胞溶解释放促凝物质所致。在急性早幼粒细胞性白血病，使用全反式维甲酸在 2~5 天内可纠正 DIC。当合并柔红霉素或去甲氧柔红霉素缓解率可达 80%~90%。

达缓解后，许多方案予以强化治疗，可使用原来药物或其他药物。大剂量阿糖胞苷方案可提高缓解率，特别在年龄 60 岁以下的患者，作为强化治疗尤为如此。由于中枢神经系统白血病是不常见的并发症，因而在较好地控制全身病变情况下，常不需中枢神经系统预防性治疗。在经强化治疗的急性非淋巴（髓）细胞性白血病患者，维持治疗的价值并未证实。孤立性复发常侵犯髓外部位。

慢性白血病

慢性淋巴细胞性白血病

（慢性淋巴性白血病）

形似成熟的淋巴细胞的克隆性扩增。累及淋巴结和其他淋巴样组织，同时伴有进行性的骨髓浸润并见于外周。

75% 的患者诊断时的年龄已超过 60 岁。发病率男性为女性的 2 倍，其病因不明，但有些是有家族史的。本病在日本和中国罕见，侨居美国的日本人中似乎也未见增加，这提示与遗传因素有关。

病理学

淋巴细胞的积聚大概是在骨髓中开始并扩散到淋巴结和其他淋巴组织。脾可肿大，骨髓发生进行性淋巴细胞浸润。在晚期造血功能异常导致贫血、粒细胞缺乏和血小板减少以及免疫球蛋白的生成减少。多数病人发生低 γ 球蛋白血症和抗体反应受损。有时看来这些变化似乎与 T 抑制细胞活性的增强有关。另外的免

疫调节异常是易患,表现为免疫性溶血性贫血(库姆斯试验阳性)或血小板减少。自身免疫性疾病患第二、第三种恶性肿瘤的风险中度增加。

慢性淋巴细胞白血病最常见的亚型是B细胞型,几乎占全部病例。2%~3%为T细胞型,该组甚至还有一种亚型(如大颗粒淋巴细胞伴血细胞减少)。此外其他慢性白血病已划归慢性淋巴细胞白血病的有前淋巴细胞白血病,皮肤T细胞淋巴瘤(即Sézary综合征)白血病期,毛细胞白血病和淋巴瘤白血病(即恶性淋巴瘤晚期所见到的白血病改变)。这些从典型的慢性淋巴细胞性白血而来的亚型的变化是不可逆的。

症状和体征

起病常隐匿,最初可能是从血液化验或无症状的淋巴结肿大检查而发现的。有症状的患者主诉常是非特异性的,如疲劳、厌食、体重减轻、劳累时呼吸困难和腹胀(脾肿大或可扪及结节)。在诊断时的症状包括全身淋巴结肿大,以及轻度到中度的肝脾肿大。随着疾病的进展,由于贫血可出现苍白。皮肤浸润可能是T细胞性患者的一个特点。由于晚期阶段低丙球蛋白血症和粒细胞减少而易发生细菌性、病毒性和真菌性感染。

实验室检查和诊断

本病的特点是持续性的,淋巴细胞绝对值增多($>5\,000/\mu\text{l}$)和骨髓淋巴细胞增多($>30\%$)。由于骨髓浸润(占10%病例)、脾肿大或免疫性溶血性贫血和血小板减少症,诊断时少数病例可能有中度贫血和血小板减少。低于15%病例有低 γ 球蛋白血症并且偶尔出现一种可能在白血细胞表面(2%~4%病例)发现一样的单克隆血清免疫球蛋白峰。

对无症状患者可根据血液细胞计数的异常,作出慢性淋巴细胞性白血病的诊断。全身淋巴结肿大而又隐匿地出现上述非特异性症状患者应当考虑到本病,然后通过全血细胞计数并抽取骨髓检查予以确诊。与病毒感染有关的反应性淋巴细胞增多症,可根据临床症状及血片上出现不典型的淋巴细胞而加以鉴别。B细胞慢性淋巴细胞白血病的细胞上表达B细胞的标志CD5和CD23,通过免疫表型方法可简便地作出鉴别诊断。淋巴细胞性淋巴瘤的白血阶段,其循环中的细胞带有明显切口的核,而且细胞比慢性淋巴细胞性白血病的要大。Sézary综合征和毛细胞白血病的细胞也是很独特的,前者呈脑形核,后者则有胞浆突起。

临床分期有助于确定治疗和判断预后。两种常用的分期方法: Rai法,主要根据血液学变化,和 Binet法,根据疾病进展来进行划分(表138-5)。

预后和治疗

B细胞性慢性淋巴细胞性白血病或伴并发症的中位存活期约为10年。诊断0期到II期的可不经治疗存活5~20年。诊断为III期或IV期的很可能在诊断后的3~4年内死亡。发展到骨髓衰竭的患者存活期一般都短。慢性淋巴细胞性白血病患者也很可能产生第二种恶性肿瘤。

虽然疾病是进行性的, 某些患者却可多年无症状, 此类患者在病情活动性进展或出现症状之前不需治疗。支持疗法包括: 贫血者输红细胞浓缩液; 因血小板减少而出血者, 输血小板; 并采用抗细菌、真菌或病毒感染措施。感染发生常与中性白细胞减少和低丙球蛋白血症有关, 因此抗生素疗法必须是能杀菌的。带状疱疹常见于皮肤, 使用阿昔洛韦和有关抗病毒药物治疗有效并安全。在 6 个月内发生 2 次或 2 次以上严重感染的低丙球蛋白血症、难治性感染患者或为预防性治疗应考虑使用丙球蛋白。

表 138-5 慢性淋巴细胞性白血病临床分期

分类和分期	特 点
Rai	
0 期	外周血淋巴细胞绝对数 $>10\,000/\mu\text{l}$ 和骨髓淋巴细胞 $\geq 30\%$
I 期	0 期 + 淋巴结肿大
II 期	I 期 + 肝脏和脾脏肿大
III 期	II 期 + 贫血 $\text{Hb} < 11\text{g/dl}$
IV 期	III 期 + 血小板减少 $< 100\,000/\mu\text{l}$
Binet	
A 期	外周血淋巴细胞绝对数 $>10\,000/\mu\text{l}$ 和骨髓淋巴细胞 $\geq 30\%$; $\text{Hb} \geq 10\text{g/dl}$, 血小板 $> 100\,000/\mu\text{l}$, 受累部位* ≤ 2 处
B 期	如 A 期; 但受累部位 3~5 处
C 期	如 A 或 B 期, 但 $\text{Hb} < 10\text{g/dl}$ 或血小板 $< 100\,000/\mu\text{l}$

*受累部位: 颈、腋下、腹股沟、肝、脾、淋巴结。

特异疗法包括化疗、皮质类固醇和放射疗法, 治疗并不能延长存活期。过度的治疗比治疗不足更具危险性。

化疗 烷化剂, 特别是单用瘤可宁或合并皮质类固醇长期用于 B 慢性淋巴细胞白血病治疗。然而氟达拉滨 (fludarabine) 较为有效, 缓解期长于其他药物, 但在延长生存期上尚无定论。干扰素 α 、脱氧肋间型霉素和 2-氯脱氧腺苷对毛细胞白血病非常有效。前淋白血病和淋巴瘤白血病需要多种药物联合化疗, 常部分有疗。

皮质类固醇疗法 免疫性溶血性贫血和血小板减少症是皮质类固醇疗法的适应证。对于晚期慢性淋巴细胞白血病, 使用强的松每日 1mg/kg 偶尔可显著而迅速地改善症状。但疗效常短暂。由于强的松可引起代谢方面的并发症, 增加感染的机会及严重性, 长期使用时应予慎重。强的松合并氟达拉滨增加卡氏肺囊虫和利斯特菌感染的危险性。

放射疗法 对淋巴结病和肝脾肿大者局部照射可使症状暂时减轻。小剂量的全身照射偶尔奏效。

慢性髓（粒）细胞性白血病

(慢性髓性白血病)

多能干细胞恶性变所致的克隆性骨髓增生，临床特点为显著的粒细胞过度生成。

可发生于两性和任何年龄；然而＜10 岁者少见，患者年龄中位数约为 45 岁。

病理学

慢性粒细胞白血病的特点是粒细胞过度生成，主要部位是在骨髓，但也在髓外部位（例如脾和肝）。虽然粒细胞的生成占优势，但恶性克隆也包括红细胞、巨核细胞、单核细胞，甚至某些 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞。正常的干细胞系依然保持，在化疗抑制了慢性粒细胞性白血病克隆后仍可能出现。骨髓细胞高度增生，但 20%～30% 的病人常在几年后出现骨髓纤维化。多数病人白血病克隆进展至加速期，最终发生原始细胞危象（急变期）。此时原始粒细胞肿瘤可发生在髓外其他部位（如骨、中枢神经系统、淋巴结和皮肤）。

症状和体征

早期患者常无症状可能在全血细胞计数时偶然作出诊断。而其他患者起病隐匿，出现一些非特异性症状（如疲劳、衰弱、厌食、体重减轻、发热、盗汗或腹部胀满感）去就医而确诊。在诊断时，苍白、出血和碰伤后易出现瘀斑，淋巴结肿大等体征并不常见。脾脏肿大占 60%～70%，常为中等度或偶尔达极度。随着疾病的进展，脾脏肿大增加，并可出现苍白和出血。而发热、显著的淋巴结肿大以及皮肤受累则表明预后不良。

实验室检查

有症状的患者在诊断时白细胞总数常约为 200 000/ μ l，但也可达 1 000 000/ μ l。无症状的病人白细胞计数亦增多，一般＜50 000/ μ l。血小板计数正常或中度增加，血红蛋白浓度往往＞10g/dl。血涂片上虽然白细胞总数＜50 000/ μ l，未成熟的粒细胞可能并不多见，然而可见到粒细胞系统各分化阶段的细胞。嗜酸细胞和嗜碱细胞的绝对数增多，但淋巴细胞和单核细胞的绝对数却可正常。可见少量有核红细胞。血细胞形态正常。无论是骨髓抽取液还是在活检标本中骨髓细胞都高度增生。甚至在诊断时，有些患者已有了些纤维变性。白细胞碱性磷酸酶值极低。

95% 的病人染色体分析可显示 Ph 染色体。虽然第 22 号染色体常被称 Ph 染色体，但实际呈现的是 t(9; 22)，第 9 号染色体含癌基因 *c-abl* 的一小片段易位到第 22 号染色体，与另一基因 *bcr* 融合，成为一个融合基因 (*ABL-BCR*)，这种易位是交互的，第 22 号染色体一小段移位到第 9 号染色体上。在慢性粒细胞性白血病的发病机制和表达上 *ABL-BCR* 是重要的。在某些患者 Ph 染色体阴性，但分子学检查 (Southern blot) 显示基因重排。

在疾病加速期发生贫血和血小板减少。嗜碱粒细胞可能增加，粒细胞成熟有缺

陷,未成熟细胞比例以及中性粒细胞碱性磷酸酶的积分可能增加。在骨髓中可能发生骨髓纤维化,并可见到铁粒幼红细胞。恶性克隆的演化可能伴发新的异常核型。

进一步的演化可能导致原始细胞危象(急性变),原始髓细胞型(占60%),但也可出现原始淋巴细胞型(占30%)和原始巨核细胞型(占10%)。这些急性变病例中有80%会发生另外的染色体异常。

诊断

慢性粒细胞性白血病较易诊断,由于伴有脾肿大,未成熟粒细胞增多,嗜碱和嗜酸粒细胞绝对数增多,白细胞碱性磷酸酶水平低,并且存在Ph染色体等。在鉴别诊断方面,骨髓纤维化的白细胞增多的病人常出现有核红细胞、贫血、泪滴状红细胞和血小板减少。由癌或感染引起的髓系类白血病反应,并不伴嗜酸细胞和嗜碱细胞绝对数增多,而且白细胞碱性磷酸酶积分往往增高。

预后

Ph阴性的慢性粒细胞性白血病和慢性粒单细胞性白血病的预后较Ph阳性的慢性粒细胞性白血病要差。其临床过程酷似骨髓增生异常综合征。除骨髓移植成功的病例外,其他治疗均不能使本病痊愈。运用INF- α 可使中位生存期从3~4年延长至5~8年。5%~10%的病人在诊断后2年内死亡;而后每年有10%~15%的死亡,90%在急变期或加速期后死亡。急变后的中位存活期约为2月,如能达到缓解则可延长到8~12个月。

治疗

治疗的目标是缓解而非治愈。一般而言,症状和体征与白细胞总数直接相关。因而可使白细胞总数维持在 $25\,000/\mu\text{l}$ 以下,有助于预防症状出现。

羟基脲和其他骨髓抑制药物可使患者长期保持无症状,白细胞总数在 $10\,000/\mu\text{l}$ 以下,但不能达到真正的缓解。由于Ph阳性克隆持久存在于骨髓,使HLA相配的同胞骨髓在疾病早期进行移植,可能出现长期无病期,或许还会使Ph阳性克隆永远消失。但在疾病加速或原始细胞危象期移植骨髓,成功者很少。(参见第149节)。在Ph阳性患者使用干扰素- α 可引起血液学缓解,在20%~25%患者骨髓中Ph阳性细胞消失并获长期生存。INF- α 为大多数患者选用药物,每日300万~500万 u/m^2 皮下注射,合并使用阿糖胞苷是有效的。

若INF不能使用,则可选用细胞毒药物羟基脲。该药作用时间短,无毒性蓄积作用,可连续给药。常在停药后短期内就会出现白细胞增高。始用剂量为1~2g/d,分次口服。服药期要每1~2周检查血细胞计数,并据此结果调整剂量。

白消安不再推荐使用。其他的骨髓抑制剂亦已用于治疗慢性期的慢性粒细胞白血病,包括巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、苯丙氨酸氮芥以及环磷酰胺。由于没有任何研究表明这些制剂的优越性,因而不主张先于羟基脲使用。

脾脏放疗虽然极少应用,但该疗法对难治性病例或伴巨脾晚期病人有益。总量为6~10Gy,每日剂量为0.25~2Gy。开始时剂量宜小并要仔细检查白细胞

数。疗效常不满意。

脾切除可缓解腹部不适，并改善血小板减少症以及缓和对输血的需要。当化疗或放疗不能控制脾肿大时，始有手术指征。但并无证据表明脾切除在本病的慢性期有显著的疗效。

急变期治疗慢性髓细胞性白血病急淋变约有 50% 患者可获缓解。要根据急变细胞类型选用化疗方案，但缓解期和存活期趋于短暂。约 20% ~ 25% 的慢性髓细胞性白血病急粒变或急单变患者可获缓解，但存活时间短暂。

骨髓增生异常综合征

克隆增生性病变，骨髓细胞增生正常或活跃并伴随无效和异常的造血。

骨髓增生异常综合征 (MDS) 是包括白血病前期，难治性贫血，Ph 染色体阴性慢性粒细胞白血病，慢性粒单细胞性白血病，原因不明的髓样化生的一组综合征，常见于 50 岁以上患者，其发病率尚不清楚，但在逐渐增高，这可能部分由于在人群中老龄比例增加以及治疗相关性白血病增加的缘故。接触苯和辐射可能与发病有关。在某些继发性白血病（如接触药物或毒物）的白血病前期呈现骨髓异常增生诊断特征的细胞生成的改变和缺陷。

病理学

MDS 的特点是红、粒、巨核系造血细胞克隆性增殖，骨髓增生正常或活跃。由于无效造血引起多种多样细胞减少，最常见是贫血。病变细胞生成亦伴有骨髓与外周血细胞形态学的异常。髓外造血导致肝脾肿大。骨髓纤维化在诊断时偶见或在 MDS 病程演进中发生，根据 FAB 分类法可分亚型（表 138-6）。MDS 克隆是不稳定的并趋向发展成急性髓性白血病。

表 138-6 MDS FAB 分型的骨髓象表现和生存期

类型	诊 断 标 准	中位生存期 (年)
RA	贫血伴网织细胞减少，骨髓象细胞正常或高度增生，伴红细胞系增生，造血障碍，原始细胞 $\leq 5\%$	≥ 5
RAS	同 RA，并伴环铁粒幼细胞 $> 15\%$ 有核骨髓细胞	≥ 5
RAEB	二或三系以上血细胞减少，伴形态异常，骨髓高度增生，伴红、粒系造血障碍，原始细胞 $5\% \sim 20\%$	1.5
CMML	同 RAEB，外周血单核细胞绝对值增多，骨髓中单核前体细胞显著增多	1.5
RAEB-T	RAEB 伴下列 1 或 1 项以上者：原始细胞，血片 $\geq 5\%$ ，骨髓 $20\% \sim 30\%$ ，粒系前体细胞见 Auer 小体	0.5

RA = 难治性贫血；RAS = 难治性贫血伴有环形铁粒幼细胞增多；RAEB = 难治性贫血伴有原始细胞增多；RAEB-T = 难治性贫血伴有原始细胞增多-转变型；CMML = 慢性粒单细胞白血病

病状和体征

患者多种多样的表现取决于 MDS 分型和病态造血的程度。起病的症状可能仅有衰弱，乏力伴贫血。出血与发热感染分别取决于血小板和白细胞质量和数量的异常程度。其他为非特异性症状，如食欲不振，体重减轻，因脾大引起的腹胀感。

实验室检查

贫血最为常见，伴巨红细胞增多，并在形态与大小多变和不一，在自动血细胞计数机上，这些变化可表现为平均红细胞体积和红细胞分布宽度（RDW）均有增大。血小板有不同程度的减少，血片上可见血小板大小不一并且有些显示颗粒减少。白细胞计数可正常、增高或降低。粒细胞浆内颗粒的大小与数量不一。嗜酸性粒细胞亦可有异常颗粒。可见假 Pelger-Huët 细胞。单核细胞增多是慢性粒单细胞性白血病亚型的特征。在分化较差的亚型可见到未成熟髓系细胞，细胞遗传学检查有一个或几个克隆细胞遗传学异常，较多累及第 5 或 7 号染色体。

诊断

在不能解释的难治性贫血应考虑到 MDS。骨髓象细胞增生正常或增生活跃并伴病态造血的形态学特征，原始细胞比例 $< 30\%$ 可诊断为 MDS。对某些呈现巨幼红细胞的病例，应检查血清叶酸和维生素 B₁₂ 的水平。克隆性核型异常可进一步支持诊断。然后，仔细检查血象与骨髓象以作出 MDS FAB 的亚型诊断。

预后和治疗

预后在很大程度上取决于 FAB 分类亚型和伴随疾病。难治性贫血（RA）或 RA 伴铁粒幼细胞型不大可能进展为较凶险的亚型，该两型患者可能死于不相关的病因。

对 MDS 尚无特定的疗法。目前治疗是支持疗法如按指征输红细胞，出血时输血小板，发生感染时用抗生素。在某些患者应用细胞因子治疗（红细胞生成素支持红细胞造血，粒系集落刺激因子治疗严重粒细胞缺乏症，若可能的话，可使用血小板生成素治疗血小板减少）作为重要的支持造血疗法。20%~25% 患者在使用粒系或粒单系集落刺激因子及红细胞生成素后可分别增加中性粒细胞和红细胞数。同种异基因骨髓移植 > 50 岁患者不宜施行。MDS 转化为急性白血病时化疗方案类同急性白血病处理，但应考虑到年龄和核型。

第 139 节 淋 巴 瘤

起源于网状内皮系统和淋巴系统的一组异质性肿瘤。

主要的类型为霍奇金病与非霍奇金淋巴瘤。较少见的为蕈样真菌病。

霍 奇 金 病

起源于淋巴网状系统的肿瘤细胞局部或弥散性的恶性增殖，主要累及淋巴结组织和骨髓。

发病率和病因学

在美国每年新诊断病例都有 6 000~7 000。男性与女性的比例为 1.4:1。10 岁前罕见；两次年龄高峰的分布分别为 15~34 岁和 60 岁以后。由于 60 岁以后大多数病例诊断为非霍奇金淋巴瘤（见下文），因而第二次高峰可能系不确切的病理诊断的人为因素所造成。流行病学研究未发现其有平行的证据。病因不明，但患者似存在遗传易感性和环境相关性（例如伐木工；E-B 病毒感染；HIV 感染）

病理学

诊断依据是在淋巴结组织或其他部位检查出巨型的双核细胞，Reed-Sternberg 细胞（R-S 细胞）。细胞浸润是异质性的，包含组织细胞、淋巴细胞、单核细胞、浆细胞和嗜酸细胞。霍奇金病按组织病理学分类可分为 4 型（表 139-1）。

表 139-1 霍奇金病组织病理学亚型

亚 型	特 征	发病率	进 展
淋巴细胞优势型	少量 R-S 细胞，大多为淋巴细胞	3%	相对缓慢或隐匿
结节硬化型	致密纤维组织*包围霍奇金组织结节	67%	中度或缓和地进展，相对缓慢或隐匿
混合细胞型	中等数量的 R-S 细胞伴混合性浸润	25%	中度或缓和地进展；快速进展
淋巴细胞减少型	众多的 R-S 细胞和广泛纤维化	5%	快速进展

* 在偏振光下显示短穗状特征。

R-S 细胞常表达 CD15⁺ 和 CD30⁺ 免疫表型。淋巴细胞占优势型可能混入富含 T-细胞的 B-细胞非霍奇金淋巴瘤；结节硬化型，混合细胞型和淋巴细胞消减型霍奇金病可能混入 Ki-1 间变的大细胞非霍奇金淋巴瘤。

症状和体征

症状与体征主要与淋巴结受累的部位、数量和范围有关。大多数病人有颈和纵隔淋巴结肿大，而无全身症状。其他临床表现随疾病在网状内皮系统扩散（通常由一个部位到下一个部位）呈现多样性。其进展速度随组织病理学不同亚型有极大的差别。早期可发生剧烈瘙痒；当体内淋巴结（纵隔或腹膜后的）和内脏（肝）或骨髓受侵犯时常发热、盗汗、体重减轻。偶尔出现 Pel-Ebstein 热型（儿

天高热后有几天到几周的正常或正常以下体温，有规律地交替出现)。有一个无法解释的症状但可为诊断提供早期线索，即饮食含酒精饮料后病变部位立即出现疼痛。

骨受累可产生疼痛并有椎骨成骨细胞病损(“象牙”椎骨)；罕见的是溶骨性病变伴有压缩性骨折。偶见由于骨髓受侵犯而使全血细胞减少，一般地见于淋巴细胞削减型。对硬膜外的侵犯压迫脊髓可导致截瘫。Horner综合征和喉麻痹的出现，分别是由于肿大淋巴结压迫颈交感神经和喉返神经所致。神经根受压迫则产生神经痛。颅内、胃和皮肤损害罕见，若出现上述损害则提示HIV伴随霍奇金病。

由于肿块而致的肝内外胆管堵塞可发生黄疸。骨盆或腹股沟淋巴阻塞可引起下肢水肿。气管支气管受压能发生严重的呼吸困难和喘鸣。肺实质的浸润可似肺叶硬化或支气管肺炎，并可引起空洞或肺脓肿。

大多数病人的迟发性的或细胞介导的免疫(T细胞功能)反应存在慢性进行性缺陷。因而在疾病晚期可引起常见细菌，非常见真菌，病毒和原虫的感染(参见第151节)。体液免疫(抗体的产生)或B细胞功能在疾病的晚期亦受到抑制。并见恶液质。病人常死于脓毒血症。

实验室检查

可能有轻度到中度的中性粒细胞增多。疾病早期可发生淋巴细胞减少，到晚期更为显著。约20%病人有嗜酸细胞增多症，并可见血小板增多。贫血常为低色素和小细胞性的，通常发生于疾病晚期。本病晚期的贫血，与铁的再利用的缺陷有关，其特点是低血清铁，铁结合力低但骨髓中铁增加。可能出现脾功能亢进，主要见于脾脏明显肿大的病人。血清碱性磷酸酶增高通常表明骨髓或肝脏受累，或二者同时受累。白细胞碱性磷酸酶、血清结合珠蛋白、血沉、血清铜以及其他急性期反应物的增加表明病情在进展中。

诊断

淋巴结肿大(特别是颈淋巴结)和纵隔淋巴结病，有或无发热，盗汗和体重减轻等复合症状，提示霍奇金病。但只有经过活检并在特异性的组织学检查中发现R-S细胞始可诊断。无淋巴结病的霍奇金病极其少见。可通过骨髓、肝或其他实质性组织的活检确定诊断。与非霍奇金淋巴瘤诊断混淆时，可作抗Leu-M1(CD15)和CD30(Ber-H2)单克隆抗体检查，该两种抗原都存在于R-S细胞上。

霍奇金病与由传染性单核细胞增多症、弓形虫病、巨细胞病毒、非霍奇金淋巴瘤或白血病引起的淋巴结病鉴别可能存在困难。其临床症状也可能与肺癌、类肉瘤、结核以及以脾肿大突出表现的各种疾病(参见第141节)相混淆。

分期

放射疗法、化疗以及二者联合应用对霍奇金病都有效，然而治疗前首先必须了解病变范围或病期，为制定治疗方案提供依据。常用的分期方法是Ann Arbor

分期法（表 139-2）。库次伍德（Cotswold）改良 Ann Arbor 分期法以 X 线检查来标明病变扩展的部位（>胸横径 1/3 或 >直径 10cm）。

表 139-2 霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤 Ann Arbor 分期

分期*	标 准
I	累及 1 组淋巴结
II	累及横膈同侧 2 组以上的淋巴结
III	累及横膈两侧淋巴结，脾脏
1	肾血管以上（如脾、脾的、肺门的、腹腔的和肺门淋巴结）
2	下腹部（主动脉周围、盆腔或腹股沟淋巴结）
IV	结外侵犯（如骨髓、肺、肝）

* E 亚型指受累淋巴结邻近部位的结外侵犯（如纵隔淋巴结病和肺门淋巴结病伴随邻近肺部浸润分为 II E 型）。根据全身症状（体重减轻、发热或盗汗）可分为 A（无症状）和 B（有症状）。B 症状一般发生在 III 和 IV 期（20%~30% 患者）。

临床分期可以用无创性检查方法来确定，其中包括腹部及盆腔 CT，以及用示踪元素镓进行扫描。骨扫描和磁共振成像检查常不需要。在腹部和盆腔 CT 扫描阴性者，通常都要作双足淋巴管造影。由于用临床方法查隔下的病变有 25%~33% 的病人会出现假阳性或假阴性。当治疗方案很难决定时，应考虑剖腹探查（包括脾切除）、肠系膜及腹膜后淋巴结活检（特别是那些在 CT 或造影中发现淋巴结肿大的），以及骨髓和肝脏活检。近年来，剖腹探查指征掌握极严，仅限于 II A 或以下并计划用斗篷（外套）式放疗的患者。若患者接受化疗，则无必要为分期作剖腹探查。

治疗

化疗或放疗可治愈大多数病人。在 4~4.5 周内给照射野予 4 000~4 500cGy 剂量，可根治 95% 以上患者的淋巴结病。此外，标准疗法应包括 3 600cGy 照射邻近未受侵犯的区域（扩大照射野），因为病变是通过邻近的淋巴而扩散。尽管常推荐放疗、化疗联合方案，然而 E 亚型患者对放疗亦可能有效。对特殊病例可未作分期而先考虑首次放疗，然而治疗方案还是以分期为主要依据的。

I 和 II A 期的疾病可单用放射疗法，但治疗的照射野要扩大，包括膈上所有淋巴结分布的区域，大多数病人要扩大到主动脉周围的淋巴结和主动脉分叉处以及脾脏或脾蒂。此种治疗方案约可治愈 80% 的病人。治愈是指治疗后 5 年无病生存，此后复发极为罕见。大面积侵犯纵膈（>胸腔直径的 1/3）的病人，单放疗复发率高，化疗后放疗可使约 75% 的病人无复发存活期延长。对特殊的 I A 期，结节硬化型，或淋巴细胞占优势型患者，单用斗篷式照射可能已足够。

III A₁ 期的疾病，照射所有淋巴结（斗篷式及倒 Y 型）可使总存活率达 85%~90%，5 年无病存活率则可达 65%~75%。在某些特殊的病例（如仅有轻

微脾脏疾病), 范围较小的放射疗法(减去盆腔照射野)也同样有效。对ⅡB和ⅢA₁期的疾病, 可使用放疗和化疗, 对ⅢA₂期疾病常使用联合化疗方案, 可使用或不使用淋巴结部位的放射疗法。治愈率已达75%~80%。

由于单用放疗不能治愈ⅢB期霍奇金病, 因此需要单独使用联合化疗方案或联合化疗方案合并放疗, 生存率为70%~80%。

Ⅳ期A和B的疾病, 应用联合化疗方案, 特别是应用MOPP方案(氮芥、长春新碱、甲基苄肼、强的松)或ABVD方案(阿霉素、博来霉素、长春碱、氮烯咪胺)。根据近年随机研究, 对大多数霍奇金病患者治疗来说, ABVD已成为的标准方案。该方案已使70%~80%的病人获完全缓解, 而且>50%在10~15年内持续无病。前瞻性研究结果并未证明交替使用MOPP与ABVD或加入其他药物联合方案的疗效会优于ABVD方案。其他的有效药物有亚硝基脲、链脲霉素、顺氯氨铂以及鬼臼乙叉甙。未能缓解或在6~12个月内复发的患者其预后差。常规抢救治疗的疗效有限。自身骨髓或外周血干细胞的移植可选择病例进行。对强烈治疗全身情况可耐受以及对再次诱导化疗有效的患者, 自身移植治愈率可达50%。同种异基因移植似无甚优越因而不予推荐。自身移植已在初发高危霍奇金病患者中进行研究。

非霍奇金淋巴瘤

位于免疫系统的包括淋巴结、骨髓、脾脏和消化道的淋巴样细胞恶性单克隆增殖。

非霍奇金淋巴瘤(NHL)病理学分类仍在研讨中, 并不断反映出对本异质性疾病的细胞起源和生物学基础的新见解。病程长短不一, 从无明显症状和早期可耐受到迅速死亡。在某些类型NHL, 50%的患儿和约20%的成年患者出现白血病样的变化。

发病率和病因学

非霍奇金淋巴瘤较霍奇金病常见。美国每年新诊断约50 000病例。各年龄组均可发生, 发病率随年龄而增高。尽管像白血病一样已有可靠的实验证据提示某些淋巴瘤由病毒引起, 但病因仍不明确。例如HTLV-1(逆转录人T细胞白血病-淋巴瘤病毒)已分离出来, 而且似乎流行于日本南部、加勒比海、南美和美国东南地区。急性成人T细胞白血病-淋巴瘤, 急性发作期临床表现为皮肤浸润、淋巴结肿大、肝脾肿大和白血病。白血病细胞是恶性T淋巴细胞, 大多伴迂曲形核。常发生高血钙症, 这是由于体液因素而非骨直接受侵犯所致。

在艾滋病中, NHL特别是免疫母细胞和小无裂(Burkitt淋巴瘤)型的发病率增高。已报告原发性侵犯中枢神经系统和弥散性的病变。约30%患者全身淋巴结肿大常先出现于淋巴瘤, 提示B细胞多克隆刺激先于淋巴瘤的发生。某些

艾滋病伴淋巴瘤可有 C-myc 基因重排。对化疗可能有效, 然而毒性常见和条件性感染连续发生, 这将造成生存期短暂。

病理学

工作分型法将 NHL 分为具有治疗意义的预后组如后述 (注意: 对预后的评估是以 1980 年以前的病例生存资料为依据的, 因而不一定能确切反映出接受现代疗法的预后)。

低度恶性淋巴瘤 (38%) 弥散性小淋巴细胞; 滤泡性小裂细胞; 滤泡性混合性小和大细胞。

中度恶性淋巴瘤 (40%) 滤泡性大细胞; 弥散性小裂细胞; 弥散性混合性小和大细胞; 弥散性大细胞。

高度恶性淋巴瘤 (20%) 免疫母细胞淋巴瘤; 淋巴母细胞淋巴瘤; 小无裂细胞淋巴瘤 (Burkitt 或非 Burkitt 型)。

各种各样的淋巴瘤 (2%) 混合淋巴瘤, 蕈样真菌病, 纯组织细胞型, 其他型以及不能分类的淋巴瘤。

近年介绍一种新的病理分类, 欧美修订的淋巴瘤分类法 (REAL 分类), 并逐渐被采纳。该法通过结合免疫表型、基因型和核型进行诊断分组, 对工作分型法无法确定的病变有实际价值。最重要的新淋巴瘤是粘膜相关淋巴样肿瘤 (MALT, 参见第 23 节); 外套细胞淋巴瘤, 这是一种预后差, 以前被划分为弥散性小裂细胞淋巴瘤; 以及间变型大细胞淋巴瘤 (亦称 Ki-1 淋巴瘤)。

运用固定或新鲜肿瘤组织的免疫分型, 表明 80% ~ 85% 非霍奇金淋巴瘤源于 B 细胞, 15% 源于 T 细胞和 < 5% 来源于真正组织细胞 (单核巨噬细胞) 或未定型的裸细胞。免疫学研究已表明淋巴瘤由正常淋巴细胞激活和分化的不同阶段而发生, 然而除某些 T 细胞淋巴瘤以外, 免疫分型对治疗尚无重要意义。

症状和体征

虽然 NHL 患者有各种各样的临床表现, 但大多存在无症状的外周淋巴结肿大, 累及颈部, 或在腹股沟, 或两处都被波及。肿大的淋巴结呈橡胶状, 分散, 以后则连结在一起。有些病人表现局部病变, 但在多数病人是多部位受侵犯。Waldeyer 环 (主要是扁桃体) 是偶尔受侵部位。纵隔和腹膜后淋巴结肿大可造成各种器官的压迫症状。结外病变的临床症状主要由淋巴结病变所造成 (如累及胃的症状似胃肠道癌症, 肠淋巴瘤可引起吸收障碍综合征)。弥散性大细胞淋巴瘤的病人, 最初侵犯皮肤和骨的占 15%, 而小淋巴细胞淋巴瘤的病人占 7%, 约有 33% 患者伴广泛的腹部或胸部病变。由于淋巴管阻塞可分别发生乳糜状腹水和胸腔积液 (参见第 80 节)。体重减轻、发热、盗汗和乏力则表明病变是弥漫性的。

在 NHL 常见而霍奇金病却罕见的两个问题: (1) 由于上腔静脉受压迫 (上腔静脉或上纵隔综合征) 造成面部和颈部充血和水肿; 和 (2) 由于盆腔淋巴结压迫泌尿道影响尿流通畅导致继发性肾功能衰竭。

初诊时约 33% 的病人表现贫血，在大多数晚期病人都会发生贫血。贫血可能是由于胃肠道受侵或血小板减少引起的出血；脾功能亢进或抗球蛋白 (Coombs) 试验阳性的溶血性贫血所造成的溶血；淋巴瘤浸润骨髓，以及药物和放射疗法造成的骨髓抑制而引起。有 20% ~ 40% 淋巴细胞淋巴瘤和极少数中度恶性淋巴瘤出现白血病期，而高度恶性淋巴瘤经常发生白血病。有 15% 的病人由于免疫球蛋白的生成进行性地降低，出现低丙球蛋白血症，因而易发生严重的细菌感染。

Ki-1 间变型大细胞淋巴瘤是一种中度恶性（弥散性大细胞）淋巴瘤，累及儿童和成人。最近证实在恶性细胞上存在 Ki-1 (CD30) 抗原。CD30 亦可存在于 R-S 细胞上。而 CD15 只存在于霍奇金病患者。此种淋巴瘤是异质性的，免疫表型表明 75% 源自 T 细胞，15% 源自 B 细胞，10% 未定。患者可迅速发生进行性皮损损害，淋巴结肿大和内脏损害。本病可误诊为霍奇金病或转移性未分化癌。

在儿童中，NHL 可能是小无裂细胞 (Burkitt 淋巴瘤)，弥散性大细胞，或淋巴瘤母细胞型。儿童 NHL 的特点是胃肠道和脑膜侵犯，所需的治疗措施与成人患者也不一样。淋巴瘤母细胞型 NHL 是急性淋巴细胞性白血病 (T 细胞型) 的一种变异型，这是因为二者都易侵犯骨髓、外周血液、皮肤及中枢神经系统，病人常有纵隔淋巴结病及上腔静脉综合征。在儿童罕见滤泡型淋巴瘤。

诊断

NHL 必须与霍奇金病、急性和慢性白血病、传染性单核细胞增多症、结核 (特别是有肺门淋巴结肿大的原发性结核)、以及引起淋巴结肿大的其他疾病包括苯妥英钠所致的假性淋巴瘤相鉴别。只有通过被切除的组织进行组织学检查才能作出诊断。组织学上通常的诊断标准是正常淋巴结的结构受到破坏，以及包膜和邻近的脂肪被典型的肿瘤细胞侵犯。表型检查可确定细胞来源及其亚型，有助于判断预后，而且对确定治疗方案也可能有价值 (见下文)。通过免疫过氧化酶检查 (常用于未分化恶性肿瘤的鉴别诊断) 确定白细胞公共抗原 (CD45) 存在，而排除转移性癌。本方法可在固定组织上使用来测定白细胞公共抗原。使用免疫过氧化酶方法也可在固定组织上对大多数表面标志进行检查，然而基因重排和细胞遗传学检查必需新鲜组织。

分期

当初次发现局部非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 时，大约有 90% 滤泡性的和 70% 弥散性淋巴瘤已经播散了。临床分期，除了很少的需进行剖腹和脾切除外，可采用与霍奇金病相似的办法 (见上文)。腹腔和盆腔 CT 扫描可显示主动脉旁和肠系膜的部位病变。决定性的 NHL 分期 (表 139-2) 与霍奇金病相似，然而对临床和病理资料而言，该分期常较着重于临床表现。

最初，全身症状往往要比霍奇金病少见，但这并不改变病人的预后。器官浸润较为广泛，骨髓和外周血都可受累。当要改变治疗方案 (如对低度恶性淋巴瘤

单用放疗, 对中度恶性淋巴瘤考虑鞘内注射疗法, 判断国际预后指标时, 所有病人都应作骨髓活检以确定骨髓是否受侵犯)。

预后和治疗

疾病的组织病理变化, 所处的病期, 以及有些报道还提出了表面标志检查的结果, 对预后及疗效有明显的影响。尽管现代的加强疗法已使 T 细胞淋巴瘤患者与 B 细胞淋巴瘤患者在预后上的差别缩小了, 但前者的预后通常仍差于后者。其他对预后有不良影响的因素有: 年龄 > 60 岁, 乳酸脱氢酶 (LDH) 水平增高, 肿块的直径 > 10cm 以及淋巴结外病变部位 > 2 处。

最近报告了弥散混合型、弥散大细胞型和免疫母细胞型淋巴瘤的预后指标。IPI 考虑到患者的年龄、机体 (全身) 状况、LDH 水平和结外病变部位以及分期等 5 个方面情况, 可确定的 4 个预后组为低、低中、高中以及高危组 (表 139-3)。IPI 对低度恶性和高度恶性淋巴瘤亦在进行这方面的研究。

表 139-3 按照国际预后指标 (IPI) 划分危险组别的疗效

危险组	危险因子 (n)	病例* (%)	完全有效 (%)	2 年无复发 生存 (%)	5 年无复发 生存 (%)	2 年生存 (%)	5 年生存 (%)
低	0 或 1	35	87	79	70	84	73
低-中	2	27	67	66	50	66	51
高-中	3	22	55	59	49	54	43
高	4 或 5	16	44	58	40	34	26

* 总病例数 2031, 其中培训标本 1385 个, 合格标本 646。

局部性疾病 (I 期和 II 期) 的治疗 低度和中度恶性淋巴瘤 (预后良好型) 的患者很少显示出局部性病变, 如果出现, 局部放射疗法可长期控制疾病, 不过放疗后 10 年以上还可复发。

约 1/2 中度恶性淋巴瘤患者存在局部性病变, 这些患者应接受联合化疗方案和局部性放疗。并常可治愈。

高度恶性淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤或小无裂细胞淋巴瘤 (Burkitt 淋巴瘤), 即使仅出现局部病变仍必须接受强烈联合化疗伴脑膜预防治疗, 可能还需要维持化疗 (淋巴母细胞型), 然而痊愈仍有希望。

晚期疾病 (III 期和 IV 期) 的治疗 低度恶性或无痛的淋巴瘤治疗方法很不一致。可使用观察与等待方法。使用单一烷化剂治疗, 或用两种和三种药组成的方案。干扰素以及其他生物反应调节剂对某些病例可能有效。最近报告核素标记的抗体疗法有临床应用前景。虽然可以延长存活期, 但后期由于复发, 造成低质量的长期生存。

中度恶性淋巴瘤, 标准方案是 CHOP 方案 (环磷酰胺、长春新碱、强的松和阿霉素), 根据 IPI 分组, 预期 50% ~ 70% 可达到完全缓解 (CR)。约 70% CR 者可痊愈, 停药 2 年后复发罕见。

使用生长因子支持的新化疗方案在进行研究。初步资料提示这些大剂量的方

案可能优于 CHOP 方案。一种交替使用的强化疗的方案 CODOXM/IVAC (环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、甲氨蝶呤, 异环磷酰胺、鬼臼乙叉甙、阿糖胞苷) 对儿童和成人小无裂细胞 (Burkitt) 淋巴瘤的治愈率超过 90%。

T 细胞型淋巴母细胞淋巴瘤的治疗方式, 使用与急性儿童 T 细胞淋巴性白血病相似的强烈化疗方案, 包括中枢神经系统的预防性治疗。结果令人鼓舞, 治愈率至少为 50%。

复发的处理 在初次治疗后第一次复发的患者, 几乎总是进行干细胞移植治疗。患者年龄 ≤ 65 岁, 有易起效应的病变, 良好的机能状态并能提供相当数量的 $CD34^+$ 干细胞。治疗肿瘤的疗效往往与二线抢救化疗方案有关。干细胞自外周血或骨髓中收集。干细胞收集后经净化 (体外方法清除肿瘤细胞), 或阳性选择 (收集 $CD34^+$ 细胞) 并且立即在体外扩增干细胞。骨髓清除处理方法可包含化疗伴或不伴全身照射。治疗后的免疫疗法 (如用干扰素、白介素-2) 正在研究中。

自体移植 (干细胞来自自体) 对所有化疗治疗后复发并符合适应证的患者推荐作为补救治疗。对那些高度恶性淋巴瘤, 骨髓或血液受侵犯的或低度恶性淋巴瘤患者, 若有 HLA 相配的供体, 可考虑进行同种异基因干细胞移植。同种异基因干细胞移植, 不存在肿瘤细胞掺杂的问题, 并可能提供一个可能的移植物抗淋巴瘤的效应。然而这些效应必须与同种异基因移植过程所产生的严重的危险性相权衡。

经过骨髓清除处理, 30% ~ 50% 符合适应证的中度和高度恶性淋巴瘤患者, 经骨髓清除处理可期望痊愈。在低度恶性淋巴瘤通过骨髓移植虽然生存期优于第二次单用保守疗法, 但能否痊愈仍不清楚。经过骨髓清除处理的移植的死亡率有明显降低, 多数自身移植方案为 2% ~ 5%, 多数同种异基因移植方案 $< 15\%$ 。

初诊时首先作自身移植的价值是一个新研究课题。运用 IPI 可识别出高危患者, 并选用强烈治疗。初步研究资料提示可增加治愈率。

标准和大剂量化疗的后果是诱发第二肿瘤, 特别是骨髓发育不良和急性髓细胞性白血病。尽管发生率仍然在 3% 左右, 化疗联合放疗可增加这种风险。在患霍奇金病年轻女性患者, 放疗后乳癌的发病率可增加。

伯基特淋巴瘤

(小无裂细胞淋巴瘤)

伯基特 (Burkitt) 淋巴瘤在美国罕见, 但在中非流行。可发生在儿童, 表现为迅速增大的颌骨或卵巢肿块。较常表现为发生在回盲瓣区的腹部膨胀性疾病。成人患者可表现为局部膨隆和全身性的, 常大量侵犯肝、脾和骨髓。脑脊液 (CSF) 和脑病变常在淋巴瘤诊断或复发时出现。

病理学表现为高度有丝分裂率和星空型的迅速增殖的恶性淋巴细胞。本病与流行性淋巴瘤的 E-B 病毒密切相关。然而, E-B 病毒是否是起了病因学作用尚不清楚。Burkitt 淋巴瘤的细胞遗传学特征, 常为 t (8, 14), 累及 C-myc 癌基因。

分期方法包括CT躯干扫描、骨髓活检、脑脊液细胞学检查以及核素镓扫描。

由于肿瘤生长迅速治疗必须积极，并应加快分期检查。在治疗同时，细胞迅速死亡可发生肿瘤溶解综合征。LDH水平增高提示本综合征。患者应饮水，服用别嘌呤醇碱化尿液，并关注电解质分析结果（以防止和治疗高钾血症），和可能发生的尿酸肾病、急性肾功能紊乱、低钙血症及高磷血症。大剂量短期联合化疗有很高的治愈率（>75%），脑膜预防是必需的。偶尔伯基特淋巴瘤可在化疗前完全截除，然而强烈治疗仍有指征。

蕈样真菌病

一种不常见的慢性T细胞淋巴瘤，主要侵犯皮肤，偶尔侵犯内脏。

本病较霍奇金病和NHL罕见，而且与大多数淋巴瘤不一样，是隐袭性发病。可能表现为难以诊断的慢性瘙痒的皮疹。最初呈斑块，可能扩散侵犯大部分皮肤，变成结节状，最后侵犯到全身。病损部位可能变成溃疡。由于皮肤病损部位很缓慢地逐渐出现大量的淋巴瘤细胞，病理诊断常被延误。免疫表型检查表明恶性细胞是成熟T细胞（ $T4^+$ ， $T11^+$ ， $T12^+$ ）在表皮出现特征性的Pautrier微小脓肿。大多数病人诊断为此病时已年过50岁。即使不经治疗，诊断后的平均估计寿命约为7~10年。有些病例被称为Sézary综合征的白血病期，其特点是末梢血液中出现带有“脑状核”的恶性T淋巴细胞。

治疗

电子束放射疗法（大部分能量被5~10mm组织吸收）和局部使用氮芥已证明对控制疾病有高效。皮肤斑块也可用太阳灯和类固醇治疗。应用烷化剂和叶酸拮抗剂进行全身治疗可使肿瘤短暂消退。应用化学敏感性药物的体外光疗已初见成效。腺嘌呤2脱胺酶抑制剂，氟达拉滨和2-氯去氧腺嘌呤亦是有希望的新药。

第140节 浆细胞病

这是一组在临床上和生化方面有多种多样表现而病因不明的疾病，其特点是一个B细胞株克隆失比例的增殖，以及在血清或尿液里存在结构和电泳上同质性的（单克隆）免疫球蛋白或多肽亚单位。

发病学和分类

（有关免疫球蛋白结构特征和分类参见第146节B细胞和体液免疫内容）

正常免疫球蛋白产物是异质性（多克隆性）的。每一种浆细胞克隆，在其存活期间仅分泌一种重链（ γ ， μ ， α ， δ 或 ϵ ）和一种轻链（ κ 或 λ ）。正常情况下，轻链产量稍有增

多,并在健康人尿中可有少量的多克隆轻链($\leq 40\text{mg}/24\text{h}$)排出。

一株克隆失比例地增殖导致其分泌的分子产物——单克隆免疫球蛋白(M蛋白)血清浓度升高。从血清或尿液电泳可测出一个高同质性峰(M峰)(这就是M蛋白),以及 α 、 β 或 γ 峰。免疫固定或免疫电泳法检查可识别该蛋白的重链和轻链型。M峰的大小与体内分泌M蛋白的细胞数量有关。这些蛋白是具有B细胞克隆的标志。

多数M蛋白看来是过度扩增的单株克隆的正常产物,质量上并无异常。某些M蛋白还表现出抗体的活性。该抗体活性常针对自身抗原和细菌抗原。最近研究发现导致M蛋白产生的免疫球蛋白基因表达发生在一抗原被驱动型上(an antigenically driven fashion)。

血清免疫球蛋白(除单克隆免疫球蛋白外)常是降低的。在多发性骨髓瘤,由于单核细胞或巨噬细胞抑制正常B细胞向分泌抗体的浆细胞成熟分化,导致免疫球蛋白生成障碍。

浆细胞病的临床表现殊异,可从无症状的稳定状态(此时仅有蛋白存在)到出现临床症状并进展到肿瘤(如多发性骨髓瘤)可被发现。在极少情况下可发生暂时性浆细胞病,这可见于药物过敏(磺胺异噻二唑、苯妥英、青霉素)可疑的病毒感染和心脏手术。浆细胞病分类见表140-1。

表 140-1 浆细胞病的分类

分 组	症 状	疾 病	说明及举例
意义不明的单克隆性丙球蛋白病	无, 常非进行性	与非淋巴网状细胞的肿瘤有关 与慢性炎症和感染疾患有关 与多种其他疾病有关	特别是前列腺、肾、胃肠道、乳房和胆管系统癌症 慢性胆囊炎、骨髓炎、结核、肾盂肾炎、类风湿性关节炎 粘液水肿性苔藓、肝病、甲状腺毒症、恶性贫血、重症肌无力以及高歇病、家族性高胆固醇血症、卡波西肉瘤发生在外观健康者; 发生率与年龄相关
恶性浆细胞病	有症状, 进行性	巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤 非遗传性原发性全身性淀粉样变性 重链病	IgM IgG, IgA, 仅有轻链, IgD, IgE, 非分泌性的 通常仅有轻链, 但偶尔有完整的免疫球蛋白分子(IgG, IgA, IgM, IgD) IgG重链(γ 链)病 IgA重链(α 链)病 IgM重链(μ 链)病 IgD重链(δ 链)病
暂时性浆细胞病			与药物过敏、病毒感染、心脏手术有关

意义不明的单克隆丙球蛋白病

在无症状，看来健康的人的血清或尿中出现 M 蛋白。

本病发生率随年龄增长而增加，25 岁占 1%，70 岁以上占 4%。

许多病例表现为良性。然而有 25% 的患者在 20 年后可进展为 B 细胞恶性肿瘤或多发性骨髓瘤，此时才出现临床症状。病程不可预测。意义不明的单克隆丙球蛋白病 (MGUS) 亦可伴随于其他疾病 (表 140-1)。在这种情况下，M 蛋白可能表现为对持续性抗原刺激反应出的非寻常抗体。

实验室检查在稳定状态期间，血清 M 蛋白水平 ($<3\text{g/dl}$) 或尿 M 蛋白水平 ($<300\text{mg/24h}$) 均较低，其他血清免疫蛋白水平正常并且尿本周蛋白阴性。骨髓象仅见轻度浆细胞增多。

不主张作任何处理。患者应每 4~6 个月作临床和免疫化学随访检查。

巨球蛋白血症

(原发性或 Waldenström 巨球蛋白血症)

正常合成和分泌 IgM 的 B 细胞性浆细胞异常增殖。

在单克隆性丙球蛋白病的患者中，有 12% 为巨球蛋白血症。B 细胞 NHL 病人约有 5% 血清中可发现少量单克隆 IgM 成分。被称为巨球蛋白血症性淋巴瘤。此外，IgM M 成分偶见于慢性淋巴细胞性白血病或其他淋巴增生性疾病。

在临床上巨球蛋白血症是一种不同于浆细胞瘤和其他浆细胞增生性疾病，但酷似淋巴瘤性疾病。其原因不明。男性患者多于女性。中位年龄 65 岁。

本病许多临床表现都是由于在血浆中运行的大量高分子巨球蛋白而引起的，这些单克隆 IgM 蛋白中有些是针对自体的 IgG (类风湿因子) 或 I 抗原 (冷凝集素) 的抗体。

症状和体征

大多患者无症状。然而较多见的高粘滞综合征的症状如疲劳、虚弱、皮肤和粘膜出血、视力障碍、头痛以及各种各样的其他的神经症状。当心肺功能异常为主时，是由于血浆容量的增加造成循环的损害所致。对寒冷过敏或雷诺现象可能与冷球蛋白或冷凝集素有关。有些病人主要的表现是反复发生的细菌感染。

检查时可发现全身淋巴结肿大、紫癜、肝脾肿大、视网膜静脉明显充血和局限性狭窄，酷似香肠状。5% 的病人发生淀粉样变性。

诊断

在多数浆细胞病诊断之前可偶然出现血清总蛋白升高或贫血。当血清蛋白电泳上出现一个典型的 M 峰，经免疫电泳或免疫固定法证明为 IgM，可确诊本病。

中度贫血，显著的红细胞钱串形成和血沉很高是其典型的表现。白细胞减少，淋巴细胞相对增多，偶见血小板减少。可能存在冷沉球蛋白，类风湿因子或冷凝集素。若存在后者，抗球蛋白直接试验通常为阳性。多种凝血和血小板功能异常的现象可发生。如果存在冷球蛋白或血液粘滞性显著增高时，常规血液检查结果可能有误差。半数患者的正常免疫球蛋白降低。

对浓缩尿液进行免疫电泳检查常可显示单克隆轻链（通常为 κ ），但肉眼可见的本周蛋白尿并不常见。骨 X 射线检查可显示骨质疏松症，但溶骨性损害罕见。骨髓象可见浆细胞、淋巴细胞及浆细胞样淋巴细胞有程度不等的增加。淋巴样细胞中可能有过碘酸 Schiff 染色阳性物质，肥大细胞可能增加。此外，淋巴结活检常被认为是弥漫性分化好的或浆细胞性淋巴细胞性淋巴瘤。

眼底镜见到酷似香肠状视网膜静脉，则可诊断为高粘滞综合征。视网膜出血、渗出、微动脉瘤和视神经乳头水肿则表明疾病已到晚期。高粘滞综合征的病人血清的相对粘滞度通常 >4.0 （正常为 $1.4\sim1.8$ ）。

预后和治疗

病程殊异，与骨髓瘤相比，较为良性。中位存活期约 $5\sim7$ 年。年龄 >60 岁，伴有贫血和冷球蛋白血症患者的伴存活期较短。

患者常需经多年治疗。如果有高粘滞现象，最初的治疗包括用血浆单采法（血浆置换疗法）降低血清粘滞性，该疗法可迅速有效地纠正高 IgM 所致的出血和神经方面的异常。血浆置换疗法常需反复运用。

有些病人要长期口服烷化剂。常选用苯丁酸氮芥，每日 $0.03\sim0.09\text{mg/kg}$ ，或加大剂量，每日 0.25mg/kg 共4天，每隔 $4\sim6$ 周一次。但可引起骨髓毒性反应（见下文）。用以治疗多发性骨髓瘤的苯丙氨酸氮芥和环磷酰胺亦可任选一种使用，同时口服强的松（每日 1mg/kg 共4天，每隔 $4\sim6$ 周一次）可能有裨益。近年研究报告使用嘌呤拮抗剂氟达拉滨和2-氯去氧腺嘌呤的疗效令人鼓舞，并建议替代治疗对标准口服烷化剂药物无效的患者。在某些病例，干扰素可降低M蛋白。

多发性骨髓瘤

（浆细胞性骨髓瘤；骨髓瘤病）

一种进行性的肿瘤性疾病。其特征为骨髓浆细胞瘤和一株完整性的单克隆免疫球蛋白（IgG、IgA、IgD或IgE）或Bence Jones蛋白质（游离的单克隆性 κ 或 γ 轻链）过度增生。

多发性骨髓瘤常伴有多发性溶骨性损害、高钙血症、贫血、肾脏损害，而且对细菌性感染的易感性增高，正常免疫球蛋白的生成受抑。发病率估计为 $2\sim3/10$ 万，男女比例为 $1.6:1$ ，大多患者年龄 >40 岁。黑人患者是白人的2倍。

病因学和发病机制

病因不明。在骨髓瘤患者培养的树突状细胞中，发现了与卡波西肉瘤相关的疱疹病毒，这提示两者存在一定的联系。该病毒编码的白介素-6 (IL-6) 的同系物。人类 IL-6 可促进骨髓瘤生长，同时刺激骨的重吸收。

此种特殊的细胞来源尚不明了。通过免疫球蛋白的基因序列和细胞表面标志分析提示为后生发中心细胞恶性变而来。

病理学

骨盆、脊柱、肋骨、颅骨最常发生弥漫性骨质疏松或散在性溶骨性病变，这由于扩增的浆细胞肿瘤取代或恶性浆细胞分泌的碎骨细胞激活素所造成的。溶骨性病损通常是多发性的，偶尔为孤立的骨髓内肿块。骨外的浆细胞瘤不常见，但浆细胞浸润可发生于任何器官，特别在上呼吸道。

大约有 55% 病例的浆细胞瘤产生 IgG，称为 IgG 型骨髓瘤。约有 20% 产生 IgA，称为 IgA 型骨髓瘤。在 IgG 和 IgA 型患者中的 40% 还出现本-周蛋白尿。15%~20% 的病人可发现轻链，称为轻链型骨髓瘤。其浆细胞只分泌游离的单克隆轻链 (κ 或 λ 本-周蛋白)，电泳中通常无血清 M 成分。轻链型患者比其他型较多见溶骨性病损，其高钙血症、肾功能衰竭及淀粉样变性的发病率亦有较高的趋向。IgD 型骨髓瘤约占病人的 1%，血清水平常相对较低，严重的本-周蛋白尿则是其特点 (80%~90% 为 λ 型)。IgE 型骨髓瘤只见过几例报道。无分泌性的骨髓瘤 (在血清或尿中无可识别的 M 成分) 极少 (不足 1%)。

淀粉样物沉积 (参见第 18 节) 占 10%，特别可能在伴有 Bence Jones 蛋白尿的患者发生。

症状和体征

持续性的无法解释的骨骼疼痛 (特别是在背部或胸廓)、肾功能衰竭、反复发生细菌性感染 (特别是肺炎球菌性肺炎) 是最常出现的症状。病理性骨折和椎骨压缩常见，后者可能导致脊髓受压迫和截瘫。由于在肾小管广泛管型形成，肾小管上皮细胞萎缩和间质纤维化而发生肾衰 (骨髓瘤肾病)。有些病人以贫血，伴乏力和疲劳为主，少数病人有高粘滞综合征 (见上文巨球蛋白血症)。淋巴结和肝脾肿大不常见。

诊断

骨髓瘤的诊断标准是，存在血清 M 蛋白的患者，并具有下列三项征象中的任何一项：骨髓中浆细胞成片或成丛；溶骨性病损 (排除转移性肿瘤或肉芽肿疾病) 或本-周蛋白尿 $>300\text{mg}/24\text{h}$ 。

血液检查为正色素正细胞性贫血，外周血片中有明显的钱串形成现象。白细胞与血小板计数常正常。ESR 常明显加快，有时可 $>100\text{mm/h}$ 。血尿素氮、血清肌酸和血清尿酸常增高。有些病人存在低阴离子间隙。约有 10% 的初诊病人发生高钙血症。血清 β_2 -微球蛋白常增高并与浆细胞瘤肿块相关。

蛋白尿常有，这由于过度合成和分泌游离的单克隆轻链所引起的。尿的化学纸条检查并不能可靠地检测出本-周蛋白，热试验常导致误诊，而碘基水杨酸和甲苯磺酸则是有效的检测试剂。显著的白蛋白尿在骨髓瘤中罕见，其存在提示并存淀粉样变性或轻链沉着性病变。

血清蛋白电泳大约有 80% 的病例血清蛋白电泳可显示出一均匀的高而窄的 M 峰；其移动于 α_2 到慢 γ 区的任何部位。其余 20% 的病人只合成游离的单克隆轻链（本-周蛋白），其血清蛋白电泳图显示出低丙种球蛋白血症而无 M 峰。然而几乎所有伴轻链的骨髓瘤患者在浓缩尿液的蛋白质电泳图上均可显示出同质性的 M 峰。用单个特异性抗血清进行的免疫电泳或免疫固定法检查，无论是在血清里还是尿里都可验明 M 峰的免疫球蛋白型。

X 线检查骨 X 射线检查可显示典型的凿孔状溶骨性病损或弥漫性的骨质疏松症。成骨细胞的病损罕见，因而放射线核素骨扫描通常无助于诊断，磁共振检查特别对早期病人预测疗效是有帮助的。

骨髓涂片和活检常显示成熟各期的浆细胞数量增加；罕见浆细胞数正常。浆细胞的形态与所合成的免疫球蛋白的种类无关。尽管成片和成丛的浆细胞对骨髓肿瘤有诊断价值，但骨髓瘤是一种斑块型的病变，在早期常常只观察到轻度的非特异性的浆细胞增多。

预后和治疗

本病呈进行性，但适当的治疗可延长生存期并改善生活的质量。约 60% 患者经治疗，其客观征象有改善，有疗效的病病人的中位存活期为 2.5~3 年。预期寿命的长短与诊断时病变的范围，支持疗法是否恰当，以及对化疗的反应有关。诊断时血清或尿中 M 蛋白含量高， β_2 微球蛋白量高，弥散性的骨病损，高钙血症，贫血以及肾功能衰竭都是预后不良的征兆。

保持下床活动对防止高钙血症和维护骨骼质量极其重要。镇痛剂以及针对有症状的骨损部位的局部姑息剂量放射疗法（18~24cGy）可显著减轻疼痛。然而放疗有损于患者接受全身性化疗药物剂量的能力。所有患者应接受丙氨膦酸（pamidronate）每月 90mg 静脉滴注，该药可降低骨骼并发症和减轻骨痛及减少对镇痛剂的需要，亦可能改善生存期。

充分的液体摄入是很重要的（有本-周蛋白尿的病人，在静脉内染料负荷前脱水，可促使急性少尿性肾功能衰竭发生）。即使长期大量本-周蛋白尿（每日 10~30g 甚至更多）患者，如果有充分液体供应（每日排尿 > 2000ml），也许不大可能出现肾功能损害的象征。

每日口服 60~80mg 强的松对于控制高钙血症是有益的。对难治性病例使用 pamidronate 也有效（见上文）。尽管大多患者未必需要别嘌呤醇，然而，每日口服 300mg 别嘌呤醇则可控制高尿酸血症。抗生素对证明有细菌性感染者有指征，但不主张用于预防性治疗。大多患者仅在化疗致粒细胞减少期发生感染。在一些

研究报告认为预防性静脉输注免疫球蛋白可降低感染的危险性，然而这还是应保留，以用于反复感染的有适应证的病例。有症状性贫血者宜输给浓缩红细胞。重组红细胞生成素有助于贫血的治疗，特别对肾功能紊乱患者尤为如此。然而其应限于化疗未能升高 Hb 的患者使用。

化疗 化疗有效的指标是血清或尿 M 蛋白降低。常规的化疗很少能根治 M 蛋白，然而口服烷化剂（苯丙氨酸氮芥或环磷酰胺）通常可改善客观症状（可降低血清或尿 M 蛋白 $\geq 50\%$ ）。中位存活期可延长 3~7 倍。

强的松（每日 1mg/kg 共 4 天，每 4~6 周一）或另一种糖皮质类固醇应合并苯丙氨酸氮芥或环磷酰胺使用，糖皮质类固醇也可单用于初治的骨髓瘤。

苯丙氨酸氮芥可以间断地给药（每日 0.25mg/kg 共 4 天，每 4~6 周一）。约给药后 2 周，白细胞数达最低点，若白细胞数 $> 3\ 000/\mu\text{l}$ ，此时剂量可能是不适当的。间歇性给强的松（每 6 周用 4 天，每日 1mg/kg）可提高苯丙氨酸氮芥的疗效。环磷酰胺（每日 200mg，连用 5~7 天，以后每日用 50~100mg 的维持量）显示其作用与苯丙氨酸氮芥相同。由于使用这些制剂可引起白细胞减少和血小板减少，对于白细胞和血小板数必须密切观察。

有少数有效的患者随访中发生了急非淋白血病或骨髓发育不全，这可能与致突变剂（烷化剂和放疗）有关。因而必须引起注意，以保证患者接受最短期的必要的化疗。维持治疗并未显示能改善生存期。

大剂量化疗即应用更强烈的多药联合方案，和必要的支持造血的治疗。尽管在随机研究中尚难以肯定总的生存期有多少提高，然而看来是提高疗效。有一研究报告在已接受几个疗程的常规化疗的患者使用大剂量化疗随后进行自身骨髓移植可提高缓解率和生存期。

自体外周血干细胞支持治疗，在很大程度上替代了需经骨髓消除化疗的骨髓移植。经过几个疗程常规化疗后，取得疗效及病情稳定的，年龄在 70 岁以下的患者应考虑使用本疗法。然而，治疗相关死亡率是高的。

使用非化疗药物的维持治疗已经研究，如干扰素可延长缓解期，但对总生存期几无影响。糖皮质类固醇的疗效正在评估。

重 链 病

一组肿瘤性的浆细胞病。其特征为单克隆免疫球蛋白重链过度产生。

在大多数浆细胞增生，其 M 蛋白质在结构上与正常的抗体分子相似。相反，在重链病产生的是不完全性单克隆免疫球蛋白（实际上是副蛋白）。异常的淋巴细胞或浆细胞分泌各种各样的重链成分（ α 、 γ 、 μ 或 δ ），而不分泌轻链。 ϵ 重链病还有待发现。大多数重链蛋白是其正常分子结构的相应部分的碎片，且有长度不等的内源性缺失。这些缺失看来是结构上的突变造成的。其临床表现与多发性

骨髓瘤和淋巴瘤相比，似乎更像淋巴瘤。

IgA 重链 (α 链) 病

这是最常见的一种重链病，10~30 岁患者常见。地理分布集中于中东，而且与地中海淋巴瘤或免疫增生性小肠疾病有密切关系。其临床症状非常一致：几乎所有病人都有弥漫性的腹部淋巴瘤和吸收不良综合征。组织病理学检查可见小肠固有层绒毛的萎缩以及淋巴细胞、浆细胞或免疫母细胞的大量浸润。细胞浸润可能是多态性的，从组织病理学的标准看来恶性程度并不明显。肠系膜淋巴结可能显示类似淋巴浆细胞浸润，但外周淋巴结、骨髓、肝和脾通常不受侵犯。骨 X 线检查未见溶骨性病损。血清蛋白电泳中可能不出现孤立的 M 峰，常在 α_2 与 β 区出现一条宽带或 γ 组分减少。免疫化学诊断需在免疫电泳上检测到，只与抗 IgA 抗血清而不与抗轻链抗血清起反应的异常成分。该异常蛋白常存在于肠道分泌物中，并可在浓缩尿中检出。本周蛋白阴性。

治疗有报道经皮质类固醇、细胞毒性药物以及广谱抗生素治疗后患者得到长期缓解。鉴于单用抗生素治疗有效以及其发病有独特的地区性， α 链病可能是机体对寄生虫或其他微生物的一种异常免疫反应所引起。对本病的呼吸道类型的报道罕见。

IgG 重链 (γ 链) 病

已见 100 多例报道，主要是老年男性，儿童仅有几例。与之有关的慢性病包括类风湿关节炎、干燥综合征、系统性红斑狼疮、结核、重症肌无力、嗜酸细胞增多综合征、自身免疫性溶血性贫血以及甲状腺炎。其临床表现酷似恶性淋巴瘤，通常有淋巴结肿大和肝脾肿大。约有 1/4 的病人有颈部水肿。发热、反复感染以及正常免疫球蛋白水平降低的现象亦可见到。常见贫血、白细胞减少、血小板减少、嗜酸细胞增多以及外周血中常出现不典型的淋巴细胞或浆细胞。

诊断的依据是免疫电泳或免疫固定法检查在血清和尿中检出游离的单克隆 IgG 重链碎片。未检出与单克隆轻链的生成有关的证据。50% 患者的单克隆血清成分（常表现为宽而不均一）超过 1g/dl，24 小时尿蛋白超过 1g 的病人亦占 50%。IgG 各亚型的重链蛋白已见报道，其中 G3 亚型特别常见。骨髓和淋巴结的组织病理学表现多变。骨 X 线检查溶骨性病损罕见。淀粉样沉着在尸检中罕见。

中位存活期约 1 年，范围从数月 to 5 年以上。死亡原因常为细菌感染或进展为癌肿。使用烷化剂、长春新碱或皮质类固醇以及放射疗法可暂时缓解病情。

IgM 重链 (μ 链) 病

本病罕见。临床上常表现为病程漫长的慢性淋巴细胞性白血病或其他淋巴细

胞增殖性疾病的征象。患者主要有内脏(脾、肝、腹部淋巴结)受侵犯,但几无外周淋巴结病。2/3 的病人骨髓出现特征性含有空泡的浆细胞,这是真正的病理依据(pathognomonic)。本周蛋白尿(κ 型)见于 10%~15% 患者,病理性骨折以及淀粉样变性都可能发生。常规血清蛋白电泳通常是正常或显示低丙球蛋白血症。

诊断如果发现迅速移动的一种血清成分,该成分可与抗 μ 链的抗血清起反应,但不与抗轻链的抗血清起反应,可作出诊断。游离 μ 链在尿中罕见。尽管单克隆 κ 轻链和 μ 链是可由同一细胞合成,但二者在结构上是不会联接的,其原因不明,但可能是由于异常的重链内在缺陷所致。

IgD 重链 (δ 链) 病

仅报道过 1 例。病人为老年人,其临床表现与多发性骨髓瘤相似。骨髓浆细胞明显增多及颅骨溶骨性病损。在血清蛋白电泳中证实有小 M 成分,该成分可与单一特异性抗 IgD 的抗血清起反应,而不与抗重链或抗轻链的其他抗血清起反应。无蛋白尿。后死于肾功能衰竭。

第 141 节 脾脏疾病

(参见第 147 节脾缺陷综合征)

从脾脏的结构和功能进行分析,可看出它实际是由两个器官组成的。一个是免疫器官,即白髓,它包括外周的淋巴鞘和生发中心;另一个则是吞噬细胞器官,即红髓,包括巨噬细胞和衬于血管腔(脾索和窦状隙)的粒细胞。

白髓的功能 包括产生防护性的体液抗体(在异常情况下可能合成抗血液成分的不确当的自身抗体,例如在免疫性血小板减少性紫癜或库姆斯试验阳性免疫性溶血性贫血时所产生的自身抗体);如同其他淋巴系统器官一样,在白髓可产生 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞和浆细胞并使其成熟。

红髓的功能 包括清除不需要的颗粒性物质(例如细菌和衰老的血液成分)。在免疫性血细胞减少症(免疫性血小板减少性紫癜,库姆斯试验阳性溶血性贫血以及某些中性粒细胞减少症)是由于红髓的巨噬细胞和粒细胞吞噬包被着抗体的血细胞而引起的;红髓也是血液成分,特别是白细胞和血小板的贮存场所;挑选和孔溶作用去除红细胞中的包涵体,例如海因茨(Heinz)体(不溶性球蛋白沉淀物),Howell-Jolly 体(核碎片)以及红细胞的整个细胞核。因而脾切除后在外周血常见到有核红细胞或 Howell-Jolly 体。红髓另一功能是造血;在正常情况下脾脏只是在胎儿期进行造血。此后由于骨髓窦状隙损害,例如纤维变性或肿瘤时,造血干细胞进入血循环并驻入成人的脾脏和肝脏重新发生造血(参见第 130

节骨髓纤维化和第 138 节骨髓增生异常综合征)。

脾功能亢进

循环血细胞减少伴脾肿大的综合征。

脾功能亢进的主要特征为：(1) 脾大；(2) 单系或多系血细胞减少，可导致贫血、白细胞减少、血小板减少或联合减少，同时在骨髓中这些减少的细胞的前体细胞增生；(3) 脾脏切除可纠正血细胞减少。

病因学

脾脏病变几乎总是继发于其他的原发病（表 141-1）。肝硬化、门静脉或脾静脉栓塞引起充血性脾肿大是脾功能亢进的原因之一。在气候温和地区，最常见的原因是淋巴和骨髓增殖性疾病、贮积性疾病（如高歇病）和结缔组织疾病而在热带，传染病（例如疟疾和黑热病）则是主要原因。

表 141-1 脾功能亢进常见病因

充血性脾肿大	白血病特别是慢性淋巴细胞和粒细胞白血病
肝硬化	真性红细胞增多症
门静脉或脾静脉受到外来压迫或发生栓塞	慢性（常是先天性的）溶血性贫血
感染和炎症性疾病	红细胞形态异常如遗传性球形红细胞增多症，遗传性椭圆形红细胞增多症
急性感染如传染性单核细胞增多症，传染性肝炎，亚急性细菌性心内膜炎，鹦鹉热	血红蛋白病，包括地中海贫血，镰状细胞血红蛋白变异型（如 Hb S-C 病），先天性海因茨小体溶血性贫血
慢性感染如粟粒性结核，疟疾，布鲁菌病，黑热病及梅毒	红细胞酶病如丙酮酸激酶缺乏症
类肉瘤病	贮积性疾病
淀粉样变性	脂质如 Gaucher 病、Niemann-Pick 病及 Hand-Schüller-Christian 病
结缔组织疾病如系统性红斑狼疮和 Felty 综合征	非脂质—Letterer-Siwe 病
骨髓和淋巴增殖性疾病	脾脏囊肿
骨髓纤维化伴髓样化生	通常由于脾内血肿的消散而形成
淋巴瘤如霍奇金病	

发病机制

脾功能亢进时血细胞减少的主要机制是脾肿大高度阻留血液。这由下列观察结果所证明：(1) 脾静脉（而非动脉）血内白细胞和血小板数明显减少；(2) 核素⁵¹铬标记的红细胞和血小板在肿大的脾脏内异常积贮；(3) 将含有脾活组织的扩散盒，移植入切除脾脏的动物腹腔内，结果并未发现其白细胞数有任何变化，这有力地排除了脾液体性抑制造血的可能；(4) 肾上腺素注入实验动物可导致脾脏收缩，同时外周血白细胞和血小板数增高，这提示药物可能释放了过度阻留的

血细胞。

大多数慢性溶血性贫血都发生脾脏肿大，这一事实提示脾脏的肿大可因其工作负荷（捕捉和破坏异常的红细胞）的增加而引起。在许多慢性溶血性疾病（如遗传性球形红细胞增多症和地中海性贫血）中常观察到的溶血的恶性螺旋式循环，可能反映了工作相关性肥大。脾切除可能显著改善其临床状况。此外，脾脏的组织当受慢性溶血刺激而增生时，可能无法判定其功能亢进的程度，因而血小板减少和白细胞减少也是许多慢性溶血性疾病所常见的。同样，常见的短暂的非特异性的血细胞减少症可能发生在由血循环中微生物所引起的急性脾肿大的病人。此种感染包括亚急性细菌性心内膜炎、粟粒性结核、传染性肝炎、鹦鹉热及传染性单核细胞增多症等。

症状和体征

所表现出的大部分症状和体征都与基础疾病有关。除了可触及肿大的脾脏外，可遇到下列症状：早期的餐后饱胀感可能是肿大的脾脏侵犯胃而引起的；左上 1/4 腹部疼痛或脾脏摩擦音提示脾脏梗死；腹部或脾脏杂音（继发于巨大脾脏的血液过度回流）可能是食道静脉曲张出血的预兆；血细胞减少可以引起感染（ $WBC < 1\,000/\mu l$ ）；紫癜或粘膜出血（血小板数减少）和贫血症状。

诊断方法

脾肿大可由许多原发病所引起（表 141-1），一系列诊断步骤由临床评估资料判定。

外周血涂片 由于许多血液学病变是与充血性脾肿大有关，外周血检查特殊的发现可为病因诊断提供线索（如慢淋白血病有淋巴细胞增多，遗传性球形红细胞增多症有球形红细胞增多）。血小板偶尔 $< 50\,000/\mu l$ ，伴有平均血小板体积减少。除白血病以外，白细胞数可减少。过多的嗜碱性粒细胞或有核红细胞或泪滴状红细胞出现，提示骨髓增生性疾病的诊断。

骨髓检查 可见到单系（或多系）细胞增生但相应的外周血细胞却减少；淋巴增殖性疾病时可见淋巴细胞浸润；髓系增殖性疾病时，骨髓细胞增生；急性白血病时可见原始细胞增加；纤维化见于骨髓纤维化、髓样化生；过碘酸 Schiff 染色团块见于淀粉样变性；带脂质的巨噬细胞见于 Gaucher 病和有关的贮积性疾病。

影像检查 用核素锝标记的胶体脾扫描是一种可靠的无创性检查方法。通过检查可确定左上象限的腹块为脾脏，并可确认脾内病变。CT 扫描可确定脾脏大小并可显示多种内源性及外源性病变的异常特征。磁共振检查可提供 CT 同样的资料，亦可确定血流型，特别可用于检查门静脉与脾静脉血栓形成。

^{51}Cr 标记的红细胞和血小板寿命和脾摄取功能检查 该特殊检查在考虑脾切除时对判定这些细胞的阻留程度是有益的。

血液化学检查 血液化学检查有助于许多伴有脾肿大疾病的诊断。血清电泳

出现单克隆丙球蛋白病或免疫球蛋白降低提示淋巴增殖性疾病或淀粉样变性；多克隆性高丙球蛋白血症可见于慢性感染（例如疟疾、黑热病、布鲁菌病、结核）或伴充血性脾肿大的肝硬化、类肉瘤病以及胶原性血管疾病；尿酸增高发生于骨髓增生性疾病和淋巴增生性疾病；白细胞碱性磷酸酶在骨髓增生性疾病时升高，但慢性髓细胞性白血病降低；肝功能试验在肝硬化充血性脾肿大时可出现广泛异常。血清碱性磷酸酶单一地增高，如同在骨髓增殖性疾病、淋巴增殖性疾病以及粟粒性结核一样提示肝浸润。血清维生素 B₁₂ 升高可见于骨髓增殖性疾病，在慢粒白血病和真性红细胞增多症尤为如此，这由于中性多核白细胞所释放的维生素 B₁₂ 结合蛋白增多的缘故。

治疗

多数脾肿大的病人需要治疗其原发疾病，而不是切除脾脏。由于失去脾脏患者对荚膜菌（例如流感嗜血杆菌、肺炎球菌）所致的严重的全身感染的易感性较高，脾切除和放射疗法的适应证必须严格控制（表 141-2）。

表 141-2 脾功能亢进脾切除术或放疗的指征

指 征	疾 病 举 例
红细胞内因性异常，寿命缩短的溶血综合征，经切脾可进一步改善者	遗传性球形红细胞增多症，地中海贫血
巨脾有关的严重性全血细胞减少	脂质贮积病（脾大可能为正常的 30 倍）
涉及脾脏的血管意外	反复性梗死，由于大量脾静脉回流而致的食道静脉曲张出血
机械性压迫腹腔其他脏器	胃有早期饱胀感，左肾肾盂梗阻
难以耐受的出血倾向	脾亢性的血小板减少症

脾肿大综合征

骨髓增殖性疾病 在真性红细胞增多症，骨髓样化生的骨髓纤维化、慢性粒细胞性白血病及原发性血小板增多症（参见第 131 节）时，脾脏肿大，特别是在骨髓纤维变性时骨髓消失，而脾脏承担的造血功能增加，脾脏可很大，若符合表 141-2 上所列指征，脾切除可能有益。

淋巴增殖性疾病 慢性淋巴细胞白血病和淋巴瘤（包括霍奇金病）时脾可肿大（参见第 138 节和第 139 节）。脾脏肿大常伴淋巴结病、免疫球蛋白异常以及淋巴细胞功能障碍（例如无能性）。如发现淋巴系成分侵犯骨髓是有助于诊断的。

脂质贮积病 葡萄糖脑苷（在 Gaucher 病）或鞘脂磷脂（在 Niemann-Pick 病）在脾脏中贮积。Gaucher 病时，脾功能亢进可能是唯一的主要问题。尽管在术后糖脂在肝脏和骨髓的蓄积可能恶化，然而脾脏切除可能还是有益的（参见第

150 节)。

胶原性血管疾病 脾肿大和白细胞减少症可能并存于系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎,后者常称为 Felty 综合征,该综合征白细胞严重减少,常可发生感染。而脾肿大的发病机理不明,脾切除只对约 50% 的病例有益,这可能因为过多的免疫复合物(如类风湿因子或 IgG)引起粒细胞沿循环血管壁着边。类风湿性关节炎伴有脾肿大时,也应考虑脾脏淀粉样变性。一条常见的线索是循环红细胞中 Howell-Jolly 小体有关的证据。

充血性脾肿大(Banti 综合征) 脾静脉压的慢性增高可由肝硬化、门静脉或脾静脉血栓或门静脉系统的某些畸形所引起。食道静脉曲张引起的出血可因脾肿大所致的血小板减少而恶化。脾静脉造影和磁共振成像可诊断或排除肝外的门脉梗塞,有助于诊断。根据原发病,决定治疗措施。

脾 破 裂

脾破裂主要的原因是:(1)物理性损伤特别发生在车祸、身体碰撞性体育活动;(2)较少见,在暴发型 E-B 病毒疾病(传染性单核细胞增多症或移植后 E-B 病毒中介的假性淋巴瘤)脾快速肿大的自发性并发症。在后者,一个脆弱、急性肿大的脾脏可能被过于仔细的医生或医学生在用力追踪性扪诊时导致破裂。在物理性损伤后,临床上常见脾包膜破裂伴大量血液流入腹腔。这可通过腹部平片(左腰肌阴影消失)和腹部叩诊作出诊断。由于用力扪诊所引起的轻的脾内有限的出血。如同硬膜下血肿一样,脾内血肿可通过伴随血红蛋白分解为较小的分子部分的渗透性肿胀,在几周或几月内逐渐增大。较慢肿大的脾脏可引起左上腹疼痛、饱胀感,这可作为 CT 诊断的证据。手术截除的脾脏病理检查可见脾组织被大量含有高铁血红蛋白和其他血液分解产物的巧克力囊肿所取代。

第 142 节 癌症概述

具有独特增殖性能的细胞群——一旦丧失正常调控会导致无节制的生长、异常分化并发生局部组织浸润和远处转移。

癌症可发生于任何年龄、任何器官的任何组织。早期发现的癌症有极大多数可能治愈。通过自我检查患者可协助发现某些潜在癌症的早期征象,诊断性检测和及时的治疗是取得良好疗效的基本条件。无论癌症可能治愈或姑息处理,医生必须对所有可选择的疗法进行研究讨论。

对那些不能治愈的患者,应说明采用哪种治疗可能发生反应。针对与治疗相关

的一些并发症有时需要加强监护。来自医生和保健组(其中可包括一位精神病医生和一位社区工作者)的精神支持有助于病人坚持完成疗程(见下文癌症并发症)。

医生必须待人真诚且持乐观态度,对某些患者可能需要改正保健医生的不准确治愈许诺。让患者感受到保健组成员都关心他且乐于解答他的疑问。医生可在适当时机开始坦率地讨论有关临终关怀和晚期治疗方案(参见第294节)。

细胞动力学

“增殖时间”(倍增时间)就是一个细胞进入增殖周期并且产生两个子细胞所需的时间(图142-1)。恶性细胞的细胞周期通常较非恶性细胞的要短。大多非恶性细胞在 G_0 (静止)期的细胞所占较高比率,因而增殖性细胞减少。肿瘤细胞在最初的指数生长后有一平坦期,此时细胞的死亡与子细胞生成的速度相等。小肿瘤与大肿瘤相比因有较高比例的细胞处于增殖周期中,所以其增殖能力较旺盛。

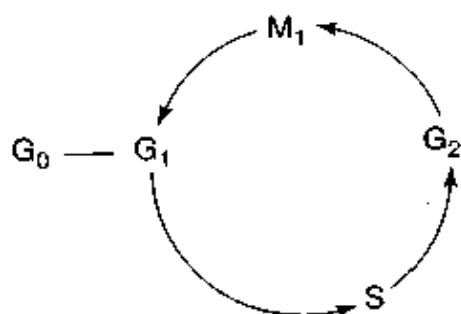


图142-1 细胞增殖周期

G_0 = 静止期(细胞不增殖); G_1 = 可变的DNA合成前期(12小时到几天); S = DNA合成期(通常2~4小时); G_2 = DNA合成后期(2~4小时); 在细胞内出现4倍体的DNA; M_1 = 分裂期(1~2小时)

在抗癌药物方案设计中细胞动力学起了一个重要作用。许多抗癌药物只对处于细胞周期的细胞起作用,又某些药物仅于细胞周期的特定期内起作用。肿瘤细胞动力学亦涉及药物的剂量与用药时间。

肿瘤生长和转移

肿瘤的生长,由外周血循环直接渗透提供养分。肿瘤侵犯局部组织可导致局部组织受压而引起炎症或由肿瘤产生一些物质(如胶原酶)、造成组织的胶原酶性破坏,接着肿瘤血管生长因子的作用形成了一独立供应肿瘤的血管系统。几乎一开始肿瘤就将瘤细胞排入血循环。通过动物模型研究,估计直径1cm的肿瘤在24小时内排入静脉血的细胞超过100万个。在动物体内,循环中的肿瘤细胞通常是由于在血管内受损已死亡。肿瘤细胞在循环中停留的时间越长,死亡的机会就越多。据估计,循环中的单个肿瘤细胞变成转移性的可能性是低于1/100万。

转移的肿瘤细胞附着于血管内皮上,进而穿透周围组织而形成转移瘤存活下来,并在远离原发灶处形成独立的肿瘤,重新生长,破坏局部组织和器官的功能。转移的肿瘤能产生新的转移。

实验表明转移并非随机的过程。原发肿瘤调控着转移肿瘤的生长(例如肾细胞癌,原发结节和转移结节的生长速度是相似的)。就理论而言,切除原发肿瘤可导致转移灶激增。

分子异常

基因突变在一定程度上是恶性细胞生长或繁殖的原因。突变改变了生长调节

基因编码的蛋白的质量或特征，并改变了细胞的分裂。突变基因的两种主要类型为癌基因和抑癌基因。

癌基因是正常调节细胞生长的基因的异常形式。例如约 25% 人类肿瘤其 *ras* 基因是异常的。*ras* 蛋白（由 *ras* 基因编码）调节细胞分裂和发送分裂信号。在大多情况下，该基因处于失活状态，但在这些恶性细胞中，*ras* 蛋白是活化的，并传导信号使细胞分裂，此非 *ras* 蛋白的本质。

癌基因活化的另一个例子是涉及蛋白激酶，该类酶参与调节多种细胞的活性，特别是将信号从细胞膜传导至细胞核，进而启动细胞进入细胞周期并调节一些其他功能。一些人类癌肿（如膀胱癌、乳腺癌和慢性粒细胞白血病）存在结构异常的蛋白激酶。当其过度生成或改变时可刺激细胞持续分裂。

在某些人类癌肿细胞的癌基因可扩增（如小细胞肺癌的 *C-myc* 和 *N-myc*，神经母细胞瘤的 *N-myc*，在乳腺癌 *C-erb B-2*）。癌基因活化机制并不十分明了，可能与许多因素有关，包括化学致癌原（如吸烟）或感染病因（如病毒）。

活化也可由染色体（DNA）重排而引起。伯基特淋巴瘤 *t* (8; 14) 把位于第 8 号染色体上的 *C-myc* 移至位于 14 号染色体上免疫球蛋白重链基因末端部位，导致免疫球蛋白合成增加。慢性粒细胞性白血病 *t* (9; 22) 造成一种嵌合蛋白——*bcr* N 末端位的蛋白和 *abl* 的 C 末端位蛋白融合。这些 DNA 的易位被定位或邻近在负责细胞生长和增殖的基因上。

抑癌基因正常通过编码抑制肿瘤激活和生长的蛋白，来抑制恶性肿瘤发生。例如视网膜母细胞瘤（RB）基因编码蛋白 pRB，该蛋白通过抑制 DNA 复制，调节细胞周期。在人类所有癌肿中有 30% ~ 40% 发生 RB 基因突变，影响细胞持续分裂。

另一种重要的调节蛋白是 p53，该蛋白抑制正常细胞内受损 DNA 的复制并促进这些细胞死亡（凋亡）。失活或改变的 p53 可使受损 DNA 的异常细胞存活并且分裂。突变传递给子代细胞，造成癌肿的高发率，在大部分人类癌肿中 p53 基因存在缺陷。

染色体异常（参见第 286 节） 尽管任何恶性肿瘤都具有表型的异质性，但对特定基因的癌都认为是由于某一转化细胞克隆而产生的。重要基因的丢失、易位或复制将使肿瘤细胞增殖超过正常细胞并发展成肿瘤，然而引起这些基因或染色体变化的因素尚不明确。

在某些人类癌肿可发现染色体异常（表 142-1），例如慢性粒细胞性白血病病人约 80% 存在 Ph 染色体 *t* (9; 22)（参见第 138 节慢性粒细胞白血病），运用 G6PD 作为蛋白标志进行检查，此类病人红细胞和白细胞仅有单种 G6PD 同工酶，而他们的成纤维细胞中则含有两种同工酶。这些研究结果表明染色体改变是存在于恶性细胞之中。17 号染色体短臂和 18 号长臂上等位基因丢失，在结直肠癌病因学上有重要意义。17 号染色体上等位基因丢失亦涉及乳腺癌、神经胶原

瘤、肺癌和骨肉瘤。在 17 号短臂和 18 号长臂上的这些部位可能是抑癌基因的位点。

表 142-1 与人类肿瘤有关的染色体异常

肿瘤类型	染色体异常
髓细胞白血病	
慢性粒细胞白血病	t(9;22)
急性粒细胞白血病伴成熟型	t(8;21)
急性早幼粒细胞白血病	t(15;17)
急性非淋巴细胞性白血病伴嗜碱性细胞增多	t(6;9)
急性单核细胞白血病	11q-
急性粒单核细胞白血病伴嗜酸性细胞增多	inv16
治疗相关性急性髓细胞白血病	-7 或 del(7q)或 -5 或 del(5q)
恶性淋巴瘤	
伯基特淋巴瘤	t(8;14)
非霍奇金淋巴瘤	t(14;18), t(11;14)
淋巴细胞白血病	
急性淋巴细胞性白血病	t(1;19), t(8;14), t(8;22)
慢性淋巴细胞性白血病	t(11;14), t(14;19), t(2;14), +12
骨髓增殖性疾病	+1
实体瘤	
腺癌	
小细胞肺癌	3p-
肾癌	3p-
子宫癌	1q-
前列腺癌	10q-
膀胱癌	-9, inv9, 11, 5
卵巢癌	t(6;14)
大肠癌	17q-, 18p-
肉瘤	
脂肪肉瘤(粘液样)	t(12;16)
滑膜肉瘤	t(x;8)
横纹肌肉瘤(牙槽的)	t(2;13)
骨骼外粘液样软骨肉瘤	t(9;22)
Ewing 肉瘤	t(11;22)
外周神经上皮细胞瘤	t(11;22)
各种肿瘤	
睾丸和卵巢无性细胞瘤	inv12
视网膜母细胞瘤	13q-
Wilms 瘤	11p-
神经母细胞瘤	1p-
恶性黑色素瘤	6q- 或 inv6
间皮瘤	3p-

t = 易位; p = 染色体短臂; q = 长臂; - = 丢失; + = 额外; inv = 倒转

通过家族性结肠息肉症的研究,提出了从正常上皮细胞转化为癌细胞的染色体机制。首先由于在第 5 号染色体上丢失了抑制性基因,使正常的上皮细胞高度增生。DNA 甲基化可造成早期腺瘤, RAS 癌基因则使之转化为中期腺瘤, 18 号染色体上抑制性基因的丢失,使其转化成晚期腺瘤,而 17 号染色体一个基因丢失使其转为癌。至于肿瘤转移则可能需要其他基因的改变。

对癌细胞的染色体分析可给预后或治疗提供信息例如急性髓细胞性白血病患者,染色体分析正常的其预后比不正常的要好。同样,有 15 和 17 号染色体易位的病人总会发生急性早幼粒细胞白血病。

在某些先天性疾病中,由于染色体易断裂,患儿有发生急性白血病和其他癌症的高风险;如 Bloom 综合征(一种罕见的常染色体隐性遗传病)表现为侏儒症,对光敏感的毛细血管扩张性面部红色斑,以及特征性面容。还有 Fanconi 综合征和唐氏综合征(21 三倍体)。

环境因素

病毒 与人类恶性病有关的病毒包括疱疹病毒(宫颈癌),巨细胞病毒(卡波西肉瘤),以及 EB 病毒(Burkitt 淋巴瘤,免疫母细胞淋巴瘤和鼻咽癌)和乙型肝炎病毒(肝癌)。人类逆转录病毒与 T 细胞淋巴瘤(HTLA-1)关联。本病易侵犯皮肤和骨骼,高钙血症,并有一白血病期。HTLA-1 性肿瘤转化机制是前病毒(病毒 RNA 基因组的双螺旋链 DNA 拷贝)整合到细胞基因组。HTLA-2 有时伴随一种 T 细胞连锁并不常见的毛细胞白血病。HIV Ⅰ 和 Ⅱ 型的发病机制与艾滋病有关(参见第 163 节),艾滋病患者易发生由病毒引起的卡波西肉瘤和淋巴瘤。

寄生虫 埃及血吸虫已知与膀胱癌关联,常在慢性炎症和纤维化以后发生。华支睾吸虫已知与胰腺和胆管癌关联。

化学致癌 是一种多步骤过程。(1)初发期,单个细胞接触致癌原可能潜发为一肿瘤克隆;(2)促进期(呈可逆性),该肿瘤克隆依赖一种化学剂或几无致癌活性药物而持续存在。(3)进展期,肿瘤细胞不可逆地生长。当一种几无或全无致癌能力的辅致癌剂与另一致癌剂同时存在时,前者可增强后者的致癌作用。化学致癌作用受年龄,内分泌状况,饮食,其他外来因素(如辅致癌剂或促进剂)和免疫状态的影响。常见的化学致癌剂列于表 142-2。

紫外线照射 是皮肤癌(即基底细胞癌,鳞状细胞癌,黑素瘤以及色素沉着性干皮病)明确的病因。

电离辐射 是致癌的,例如在广岛和长崎原子弹爆炸的幸存者中白血病和一些其他癌症的发病率要比预期的要高。同样,用电离辐射 X 射线治疗非恶性疾病(面部痤疮,胸腺和淋巴结肿大,强直性脊椎炎)时,癌症发病率亦增高,所发生的癌肿包括急性和慢性白血病,霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤,多发性骨髓瘤,以及最终转成急性非淋巴细胞性白血病的再生障碍性贫血,骨髓纤维化,黑

表 142-2 诱导癌症常见的化学致癌原

致癌原	癌症类型
职业性致癌原	
煤烟和石油	皮肤癌
砷剂	肺癌、皮肤癌
石棉	肺癌、间皮癌
染色发剂和芳香胺类	膀胱癌
苯	白血病
镍	肺癌、鼻窦癌
甲醛	鼻咽癌、鼻咽癌
氯化乙酰	肝血管瘤
油漆材料，非砷性	肺癌
杀虫剂，柴油废气，铬酸盐，化纤	
生活方式致癌原	
乙醇	食道癌
槟榔	口咽癌
烟草	头与颈癌，肺癌，食道癌，膀胱癌
药物致癌原*	
烷化剂	白血病
己烯雌酚	肝细胞腺癌，阴道癌（女性胎儿接触）
羟甲烯龙	肝癌
二氧化钍（造影剂）	血管瘤

* 医护人员接触抗癌药物亦存在生殖方面毒副作用的危险。

色素瘤和甲状腺癌。工业接触（例如矿工接触铀）与 15~21 年潜伏期后发生的肺癌是有关的。长期接触职业性放射或内部蓄积的二氧化钍，易发生血管瘤和急性非淋巴细胞白血病。

慢性皮肤的刺激 导致慢性皮炎，偶尔最终也可发生鳞状细胞癌。

免疫性疾病

免疫性疾病患者容易发生淋巴网状细胞肿瘤，因而要定期监测。一旦发现有淋巴结肿大或可疑的淋巴结必须作活检诊断。急性淋巴细胞性白血病、脑瘤和胃癌的发生率在共济失调性毛细血管扩张症患者中超过正常人群。Wiskott-Aldrich 综合征和 X 连锁无丙种球蛋白血症的病人，也属于发生淋巴瘤和急性淋巴细胞性白血病的高危人群。

由于免疫抑制剂或 HIV 感染所引起的免疫缺陷病患者有发生各种肿瘤的风险，特别是易发大细胞淋巴瘤和卡波西肉瘤。同样，SLE、类风湿关节炎和干燥综合征患者亦有发生淋巴瘤的危险，常为 B 细胞型，推测与免疫状态改变有关。

诊断和筛选

完整的病史和体格检查是早期诊断的必要条件。医生应注意到易感因素并特别询问家庭肿瘤史、环境接触和既往史（如自体免疫性疾病，以往免疫抑制疗法，艾滋病）。系统回顾很重要，应询问乏力、体重减轻、发热或盗汗、咳嗽、咯血、呕血、便血、大便习惯改变和持续性疼痛，体检时要特别注意皮肤、淋巴结、肺、乳房、腹部、睾丸和前列腺、直肠以及阴道检查。

癌肿筛选和早期诊断的主要目的是降低癌肿死亡率；采取较轻易的治疗；减少费用。降低癌肿死亡率的筛选检查有：巴氏（Pap）涂片（宫颈癌），乳房的自我检查和乳房钼靶摄片检查（乳腺癌）。美国癌症协会所推荐的检测方法参见表 142-3。然而筛选检查也有其本身缺陷，如假阳性可引起身心损伤，假阴性可造成延误诊治，以及在筛选过程中可造成损伤。

表 142-3 美国癌症学会推荐的检测方法

癌症类型	方 法	检 查 频 率
乳腺癌	乳房自我检查	18 岁以后每月 1 次
	乳房体检	18~40 岁每 3 年 1 次，以后每年 1 次
	乳房摄片	35~40 岁为起始检查年龄；40~49 岁每 1~2 年 1 次；50 岁以后每年 1 次
宫颈癌	巴氏检查	18~65 岁每年 1 次 [*]
宫颈、子宫和卵巢癌	盆腔检查	18~40 岁每 1~3 年 1 次，以后每年 1 次
肺癌	胸部 X 射线检查	不作为常规推荐
	痰细胞学检查	同上
前列腺癌	直肠检查和血液前列腺特异性抗原检查	50 岁以后每年检查 1 次（若在高危组为 45 岁）
直肠和大肠癌	大便潜血检查	50 岁以后每年检查 1 次
	直肠检查	40 岁以后每年检查 1 次
	直肠镜检	50 岁以后每 3~5 年检查 1 次

^{*} 在 3 或 3 次以上连续的正常检查后，在医生的判断下，巴氏检查可不一定经常进行；65 岁以上多数妇女可不常作巴氏检查。

肿瘤可合成不引起临床症状的蛋白，如 β -人绒毛膜促性腺素，甲胎蛋白，癌胚抗原，CA125 和 CA135）。这些蛋白产物可用作肿瘤标志以动态评估患者疾病转归或治疗的效果（参见第 143 节）。

分期

一旦作出组织学诊断，进行分期（即判断病变的范围）则有助于决定治疗方案和判断预后。临床分期是以病人的病史、体检以及无创性检查结果为依据。病理学分期需要根据组织病理标本。各种肿瘤分期可参见本手册的有关章节。

纵隔镜检（参见第 65 节）对非小细胞性肺癌的分期具有特殊价值。若纵隔镜检显示对侧面淋巴结被累及，就无必要为病人施行胸廓切开和肺切除术。

骨髓活检特别有助于判别骨髓转移是来自淋巴瘤还是小细胞肺癌。50%~70%的恶性淋巴瘤（低度和中度）病人骨髓活检为阳性。小细胞肺癌在诊断时只有15%~18%为阳性。

为鉴别转移，摘除腋窝淋巴结作病理学检查（外科疗法一部分）有助于乳腺癌分期。

结肠癌出于治疗和手术分期目的可进行剖腹。某些霍奇金病人在剖腹同时行脾和淋巴结切除及肝活检这对霍奇金病正确分期是必需的。

血清化学和酶的检查有助于分期。肝脏酶（碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶、谷丙氨酸转氨酶）的升高提示存在肝脏转移。碱性磷酸酶和血清钙的增高可能是骨转移最早的证据。酸性磷酸酶（受酒石酸盐抑制的）升高提示前列腺癌包膜外扩散。空腹低血糖可能表明有胰岛瘤、肝细胞癌或后腹膜肉瘤。血尿素氮或肌酐水平升高，表明可能继发于盆腔肿块所致的尿路梗阻性疾病，或由于骨髓瘤蛋白在肾小管沉淀而引起的肾内阻塞，也可能由于淋巴瘤或其他癌症所引起的尿酸性肾病。尿酸水平升高常发生于骨髓或淋巴增殖性疾病。甲胎蛋白水平升高见于肝细胞癌和睾丸癌。CEA-S抗原见于结肠癌。 β -HCG见于绒毛膜癌和睾丸癌。血清免疫球蛋白水平升高，见于多发性骨髓瘤。同时DNA探针（bcr探针）可确定慢性粒细胞白血病22号染色体改变。

影像学检查CT和磁共振成像（MRI）可用于探查肿瘤在脑、肺、脊髓以及包括肾上腺、腹膜后淋巴结、肝和脾脏等腹部脏器的转移灶。用钆作磁共振造影是脑部肿瘤首选的诊断和评估检查方法。

超声波检查可用于探查眼眶、甲状腺、心脏、心包、肝脏、胰腺、肾脏以及后腹膜区域。在超声波探查指引下可进行经皮作活检术并可将良性肾囊肿与恶性肾细胞癌加以鉴别。淋巴管造影能提示骨盆和下腰部淋巴结肿大，有助于霍奇金病的临床分期，但目前已被CT所替代。

肝脾扫描可确定肝脏的转移和脾肿大。骨扫描识别转移灶远较X线检查为敏感：由于骨扫描阳性需要新骨形成（造骨细胞活动）对单纯溶骨性病损的肿瘤，如多发性骨髓瘤，没有帮助，对这类病人最好选用常规的X线检查。镓扫描有助于一些淋巴系肿瘤疾病的分期。许多肿瘤（如结肠癌、小细胞肺癌），放射性标记的单克隆抗体（如抗CEA和小细胞肺癌细胞）检测可为癌症分期提供重要的依据。

并发症

癌症可引起疼痛、虚弱、神经性疾病、恶心、厌食、癫痫发作、高钙血症、高尿酸血症、梗阻和脏器衰竭等并发症。

心脏填塞常突然发生。最常见的原因是乳腺癌、肺癌和淋巴瘤。由于恶性肿瘤的心包积液出现在心脏填塞之前，病人通常有不确定的胸痛和压迫感的病史。症状在仰卧时加剧，坐起后缓解（参见第209节）。为了诊断和治疗必须进行心

包穿刺时应考虑进行胸膜心包窗或心包剥离手术。若存在胸膜腔渗出积液就应抽出,并观察是否再度出现。如果积液迅速再度出现,就应进行胸廓造口术,放入引流管引流,并可使用硬化剂(参见第65节)。脊髓受压迫者,需要立即进行治疗以免致残(参见第182节)。恶性肿瘤可引起高钙血症(参见第12节)。上腔静脉综合征是一种严重的临床征象,需立即处理。

癌症转移病人的疼痛常常是由骨转移,神经或神经丛受侵、肿瘤或积液的压迫所引起。这种疼痛的治疗见167节。

瘤外综合征(参见第81节、第12节和第177节) 瘤外综合征的发生可能是由于肿瘤合成过多的或异位的激素;免疫复合体;异位受体的产生;生理活性化合物的释放或由不明原因所引起的。肿瘤细胞分泌的激素引起如空腹低血糖(胰岛瘤分泌的胰岛素),腹泻(神经内分泌肿瘤即胰岛细胞瘤产生的血管活性的肠多肽)和高血压(嗜铬细胞瘤分泌的肾上腺素和正肾上腺素)等症状。异位合成激素包括异位促肾上腺皮质激素和抗利尿激素(来自小细胞和非小细胞性肺癌),甲状旁腺激素(来自鳞状细胞肺癌、头和颈部癌、膀胱癌),降钙素(来自乳腺癌、小细胞性肺癌和髓样甲状腺癌)和促甲状腺激素(来自绒毛膜癌)。临床表现因激素类型而异。治疗奏效取决于控制住原发恶性肿瘤;然而也可用药物减轻症状,例如用二甲胺四环素治疗异位抗利尿激素,赛庚啶治疗类癌综合征或光神霉素和皮质类固醇治疗高钙血症。

真正的瘤外综合征是指与恶性肿瘤相关的,但无可识别的肿瘤合成产物,其临床症状可累及各种组织系统。

神经性瘤外综合征(参见第177节),包括亚急性小脑退行性变、肌萎缩脊髓侧索硬化症、感觉或感觉运动外周神经病、Guillain-Barré综合征、皮肤肌炎、多发性肌炎、重症肌无力以及Eaton-Lambert综合征。多数癌的多神经病变原因不明,除重症肌无力(可用新斯的明或强的松治疗)外,均无特殊疗法。

血液瘤外综合征有纯红细胞再生障碍性贫血、慢性疾病性贫血、粒细胞增多(类白血病反应)、血小板增多、嗜酸细胞增多、嗜碱细胞增多和弥散性血管内凝血。此外,特发性血小板减少性紫癜以及抗球蛋白试验阳性的溶血性贫血可并发于慢性淋巴性白血病和霍奇金病的病程中。

肾脏外综合征(膜性肾小球炎)可见于结肠癌、卵巢癌和淋巴瘤患者,由循环中的免疫复合物所引起。

与恶性肿瘤有关的色素沉着性皮肤损害或角化病,包括黑色棘皮症(与胃肠道恶性肿瘤有关)、全身性黑变病(淋巴瘤、黑色素瘤、肝细胞癌)、Bowen病(肺、胃肠道及泌尿道生殖系恶性肿瘤)以及大面积的多发性皮脂溢性角化病即Leser-Trélat征(淋巴瘤和胃肠道恶性肿瘤)。

其他各种瘤外综合征包括发热、乳酸中毒(白血病、淋巴瘤)、高脂血症(骨髓瘤)、肥大性肺性骨关节病(肺癌或肾癌的肺部转移、胸腺瘤、肉瘤以及霍

奇金病)。

癌症的预后和治疗参见第 144 节。

原发灶不明性转移性癌肿

是一类经活检证实但找不到原发部位的转移性恶性肿瘤。

这类病人占有癌症病人的 0.5%~0.7%，由于癌症治疗常随其组织型别而异，因而必须全面评估。详细询问病史和体检，要特别注意乳腺和盆腔、前列腺、直肠和消化道疾病的症状和体征。实验室检查包括全血细胞计数、尿液分析、大便隐血试验、血清化学检查（男性包括酸性磷酸酶、特异性抗原试验）。X 线检查仅限于胸部 X 线检查、乳房摄片和腹部 CT。上消化道系列检查和钡剂灌肠不作为常规。取得的癌肿组织宜进行免疫球蛋白的免疫过氧化物酶染色、基因重排检查以及电镜检查，这些有助于大细胞淋巴瘤的诊断。甲胎蛋白或 β -人绒毛膜促性腺激素的过氧化物酶染色检查有助于胚细胞癌的诊断。雌激素和孕酮受体的组织检查有助于识别乳腺癌。前列腺特异性抗原免疫过氧化物酶染色检查有助于诊断前列腺癌。

即使不能作出精确的组织学诊断，病灶邻近或在中线区域（如纵隔、腹膜后）的低分化的癌症病人，应当接受两个疗程以顺铂为基础的化疗。若有效应给予 3~4 个疗程。将近 50% 患者因而获得长期无病生存期。对其他患者，有些医生试用阿霉素或紫杉醇为基础的方案，然而疗效中等且短暂。然而由于多数患者潜伏隐性原发癌肿，以后的治疗运用对多数类型肿瘤较有效的化疗方案也许是有益的。

第 143 节 肿瘤免疫学

在过去的 10 年中，由于分子生物学和经典肿瘤学密切结合，有关免疫诱导和效应细胞识别抗原的机制的认识有了明显提高。分子水平认识的提高已引导出许多新的治疗方法，例如通过改变抗原或受体上单个氨基酸可引起免疫效应明显的变化。

肿瘤相关抗原 (TAA) 是相对地限定于肿瘤细胞的一种抗原。肿瘤特异性抗原 (TSA) 是肿瘤细胞独特的抗原。尽管有抗原存在肿瘤依然发展，肿瘤发病原理的免疫识别意义，以及免疫效应对扩增治疗作用的可能性三者都是值得深入研究的课题。

肿 瘤 抗 原

肿瘤细胞上存在的抗原，而在正常细胞不存在或不表现。

在动物实验中，同基因受体上诱导或移植肿瘤后，大多可提高抗同一肿瘤侵犯的免疫性，但对移植的正常组织或其他肿瘤则无免疫性。肿瘤抗原特别能被证明是由：(1) 化学致癌剂诱导的肿瘤，其特异性抗原趋于多变，甚至在同一致癌剂诱导的肿瘤也是如此。(2) 病毒诱导的肿瘤，其抗原在由同一病毒诱导的肿瘤之间表现交叉反应性。病毒感染可导致“修改自我”即新抗原在与主要组织相容性复合物抗原 (MHC) 相结合后始可被识别。

肿瘤抗原起源的可能机制包括：(1) 病毒诱导出新的遗传信息，如子宫颈癌的人类微小病毒 E6 和 E7 蛋白；(2) 致癌剂改变癌基因或直接生成一种新的蛋白序列或使正常状态下不表达的基因表达（胚胎发育期间或许除外）；(3) 虽然癌细胞不能合成膜结构成分（如涎酸），但正常时被“深藏”在细胞膜内的一些抗原仍可暴露；(4) 通过肿瘤细胞死亡使正常时处于细胞内或细胞器内的一些抗原释放出来。

运用分子克隆技术使肿瘤抗原的检测技术有了显著的提高，从肿瘤细胞可直接纯化肿瘤抗原，并通过生理化学技术方法如串联质谱法 (tandem mass spectrometry) 可予以识别。另外，肿瘤特异性 T 细胞克隆可检测该 T 细胞克隆。使用质粒 DNA 克隆转染获得抗原阴性细胞，以分离克隆表达的抗原。可构建合成肽，以精确地识别抗原的位置或决定基。

人类恶性肿瘤中一些 TAA 和 TSA 已被识别的如伯基特淋巴瘤、神经母细胞瘤、恶性黑色素瘤、骨肉瘤、肾癌、乳腺癌和某些胃肠道癌、肺癌。妇女中的绒毛膜具有父源的组织相容性复合体 (MHC) 抗原。这种抗原可能在引发免疫反应中起了肿瘤相关抗原的作用，可能帮助用化疗完全治愈绒毛膜。不过，虽然其他人类肿瘤也有抗原性的肿瘤抗原或肿瘤相关抗原，但并非所有肿瘤抗原或肿瘤相关抗原对宿主均具有免疫原性。

宿主对肿瘤的反应

细胞免疫

淋巴细胞对肿瘤免疫的重要性已反复地在动物实验中显示出来。T 细胞是直接识别和杀伤肿瘤细胞的主要细胞。其具有免疫监视作用，并在识别 TAA 后破坏新近转化成的肿瘤细胞。在人类，可增殖特异性 T 细胞克隆，这些克隆可识别和直接杀伤自身肿瘤细胞。由细胞内蛋白衍生的肽片段，可与肿瘤细胞表面 MHC I 类抗原结合，这样可被细胞表面的 T 细胞受体识别，因而 T 细胞具有独

特的杀伤表达细胞内 TAA 细胞的能力。因此，细胞毒 T 淋巴细胞 (CTL) 可以不具有细胞表面蛋白但可有细胞内甚至细胞核蛋白。这些分子可作为理想的免疫治疗的目标，因为其可直接涉及与癌肿发生有关的细胞生长失控。

这些肿瘤特异性的 CTL 已在神经母细胞瘤、恶性黑色素瘤、肉瘤和结肠癌、乳腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、睾丸癌、鼻咽癌和肾癌中发现。这种控制肿瘤生长的反应机制仍不清楚。看来，在某些情况下 T 淋巴细胞似能在体内破坏肿瘤细胞。具有这种杀伤能力的细胞也可在无肿瘤细胞的群体中发现，因而称为天然杀伤 (NK) 细胞。NK 细胞似可识别一定的肿瘤细胞公共的特征，特别是在 MHC I 类分子的低水平表达时尤为如此。某些 T 淋巴细胞在引发导致肿瘤细胞死亡的相互反应中，同时需要针对肿瘤细胞的抗体存在。因而这种细胞称为抗体依赖细胞毒性细胞。

虽然巨噬细胞的细胞毒作用比 T 细胞介导的细胞毒机制要微弱得多，但当 TAA、T 细胞产生的淋巴因子 (可溶性因子) 或干扰素存在时，巨噬细胞可杀伤特异的肿瘤细胞。其他可抑制抗肿瘤免疫反应的 T 细胞，称为抑制性 T 淋巴细胞。在诱导免疫反应中抗原提呈细胞亦是一种关键细胞，该细胞存在于屏障组织 (如皮肤和淋巴结) 并提呈新抗原给免疫效应细胞，如 T 细胞。

除上述所提及的细胞群外，由免疫细胞产生的细胞因子可刺激其他免疫细胞生长或诱导其活化 (参见第 144 节)，这些细胞因子包括白介素 2 (IL-2) 即 T 细胞生长因子；最近报告的生长因子如白介素 12 (IL-12)，特异地诱导 CTL 而不诱导抑制性 T 细胞反应，因而增强了抗肿瘤免疫效应。

体液免疫

在体外，对由化学致癌剂或病毒诱导的各类动物肿瘤的反应可产生能与肿瘤细胞反应的体液抗体。在体外抗人肿瘤细胞或其构件成分作用的体液抗体，已在肿瘤患者血清中检测到。这些肿瘤包括 Burkitt 淋巴瘤、恶性黑色素瘤、成骨肉瘤、神经母细胞瘤、肺癌、乳腺癌和消化道肿瘤。但是，在体内抗体介导的抑制肿瘤生长现象，仅在某些动物的白血病和淋巴瘤中见到。相反，淋巴细胞参与的抑制肿瘤生长的现象，则可在多种动物肿瘤中见到。

抗肿瘤抗体

细胞毒抗体一般是补体固定的并是针对相对高密度的表面抗原。在移植系统中 IgM 抗体通常比 IgG 型具更强的细胞毒性。

增强抗体 (或称封闭抗体) 通常是促使肿瘤生长而不是抑制肿瘤，它们一般是 IgG，通常能与可溶性抗原形成复合物。对这种免疫增强作用机制及重要性并不了解，很可能涉及可溶性免疫复合物和抑制性 T 细胞。细胞毒抗体和增强抗体之间的确切关系，即二者是否存在差别尚不清楚。

宿主免疫反应性的改变

具有 TAA 的肿瘤可在体内生长,提示了宿主对肿瘤反应的缺陷。可能的机制有:(1)发生了对 TAA 的特异性免疫耐受(如在出生前接触了病毒抗原),其中可能有抑制性 T 细胞以某种方式参与。(2)化学、物理或病毒因子可抑制免疫反应,最好的例子是病毒诱发的艾滋病,在艾滋病患者辅助性 T 细胞被病毒选择性地破坏(参见第 163 节)。(3)某些治疗方法,特别是细胞毒药物与放射治疗可抑制免疫反应。在肾移植后使用免疫抑制剂的病人中,肿瘤发生率比预期值大 100 倍,说明“免疫监视”机制的损害。所发生的肿瘤一般是淋巴系恶性疾病,而并非如肺癌、乳腺癌、结肠癌和前列腺癌等常见的肿瘤。无意中植入并接受免疫抑制剂治疗的肾移植受体的肿瘤,一旦免疫抑制剂停止使用,该肿瘤便消退。与这些免疫抑制药或放射治疗的不良效果相反,最近发现对肿瘤病人使用低剂量的环磷酰胺作预处理,可以阻抑抑制性 T 细胞对肿瘤细胞疫苗和其他抗原的免疫反应,因而有力地增强了肿瘤免疫原性。(4)肿瘤本身可能抑制免疫反应。细胞免疫缺陷可引起肿瘤的复发与扩散,但很难找到原因和检测方法。在各种肿瘤特别在霍奇金病中均已反复显示出这种缺陷。这可能涉及 T 细胞功能的各种缺陷。与此缺陷有关的是 IL-2 产生减少、循环可溶性 IL-2 受体增加以及抗原提呈细胞的功能诱导缺陷。在浸润肿瘤中已见到 T 细胞功能的缺陷,这种缺陷可通过抗原提呈细胞充分地提呈抗原和适当的细胞因子支持,而予以克服。体液免疫缺陷的发生常与异常 B 细胞所衍化的肿瘤有关(如多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病)。

肿瘤的免疫诊断

在各种肿瘤诊断和治疗方面 TAA 可能是有用的肿瘤标志。理想的肿瘤标志是只能由肿瘤组织释放;对肿瘤类型有特异性(直接针对肿瘤);灵敏度高,在低肿瘤负荷时即能检测出来;并且在血液或其他体液中的标志浓度和肿瘤细胞负荷高低直接相关,肿瘤标志出现于该型肿瘤的所有患者。大部分肿瘤能释放具有抗原性的大分子物质进入血循环,并可用免疫方法检测。这些方法可用于监察治疗后肿瘤的复发,但用于肿瘤早期诊断或大量肿瘤筛选检查则缺乏特异性或敏感性的肿瘤标志。

癌胚抗原(CEA)是一种存在于结肠癌、正常胚胎肠道、胰腺和肝内的一种蛋白多糖复合物。一种敏感的免疫方法可检测出结肠癌病人血中 CEA 增加,但此法特异性相当低,在嗜烟者、肝硬化、溃疡性结肠炎和其他一些肿瘤(如乳腺癌、胰腺癌、胆囊癌、卵巢癌和子宫颈癌)均可出现阳性。若与 CEA 升高的有关肿瘤切除后,观察 CEA 水平可用作该肿瘤复发的检测。

甲胎蛋白是胎肝细胞的一种正常产物。亦可出现在原发性肝癌、卵黄囊恶性

肿瘤，并常见于卵巢或睾丸胚胎癌病人血清中。

人绒毛膜促性腺激素的 β 亚单位(β -HCG)可应用免疫方法检测，其见于妇女妊娠期滋养层细胞肿瘤(GTN)，包括囊性葡萄胎、非转移性GTN、转移性GTN(参见第241节妊娠期滋养层细胞疾病)。约在2/3男性睾丸胚胎性或绒毛膜癌患者中也可见到 β -HCG的升高，由于 β 亚单位对HCG具有特异性因而可被检测。

前列腺特异抗原(PSA)是存在于前列腺导管上皮细胞的一种糖蛋白，正常人血清中可检测出低浓度PSA。使用单克隆抗体方法及合适的正常值的上限，可发现约在90%的晚期前列腺癌甚至无明确转移病灶的病人血清PSA水平均有升高。PSA的测定较前列腺酸性磷酸酶法敏感。但在良性前列腺肥大症中PSA也可升高，所以缺乏特异性。本方法可用作前列腺癌在诊断和治疗后监测复发的检测指标。

CA 125临床用于卵巢癌的诊断和监察治疗。然而任何腹腔炎症病程中，血循环CA 125可增高。

放射标记的单克隆抗体B72.3可识别称为TAG-72的全癌抗原(识别来自所有组织的癌肿)。该抗体正用于肿瘤定位研究以发现隐匿性肿瘤停留部位，但其在发现隐匿性癌肿的临床价值仍在研究中。

肿瘤的免疫治疗

对肿瘤的免疫治疗即生物治疗或生物反应调节剂(BRM)的应用，是肿瘤治疗庞大的理想计划中的一部分。这些制剂可通过下述一种或几种机制起作用：(1)通过增加效应细胞的数目或产生一种或几种可溶性介质(如细胞因子)来刺激机体(宿主)抗肿瘤的效应；(2)降低机体(宿主)抑制性机制；(3)改变肿瘤细胞使其增强免疫原性或通过免疫学处理使其易受损伤；(4)增强机体(宿主)对细胞毒或放射治疗的耐受性(如使用粒细胞-集落刺激因子或其他造血因子刺激骨髓功能)。前三种机制被认为属于免疫治疗。已知的BRM可能具有免疫学和非免疫学效应即干扰素- α 可增强肿瘤细胞上TAA的表达，并可增加NK细胞的活性。也可通过非免疫机制直接抑制肿瘤细胞增殖。

被动性细胞免疫治疗

将被激活的特异性效应细胞直接输入患者，但在体内这些细胞不被诱导或扩增，这种疗法称为被动性细胞免疫治疗。早期的研究是将病人淋巴细胞在体外经IL-2(T细胞生长因子)处理扩增后，重新输入病人体内，这些细胞称为淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK细胞)。有时，这些细胞首先用一种淋巴细胞致裂原PHA处理，以扩增各种外周淋巴细胞。这种疗法是经肿瘤移植免疫后在肿瘤

患者之间相互交叉输注同种异基因淋巴细胞研究工作的延展。纯化的重组 IL-2 的大量制备增加了 LAK 细胞技术应用的可行性。该疗法在一些恶性黑色素瘤和肾癌病人见到客观疗效。

由于在输入 LAK 细胞后静注 IL-2 具有明显的毒性作用,因而该疗法仍在改进。一种方法是分离与扩增侵入体内肿瘤的淋巴细胞群即肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL)。TIL 的输入可减少 IL-2 的用量,然而仍具有相当的或更强的抗肿瘤作用。

另一方法是同时使用干扰素,干扰素可增强肿瘤细胞表面 MHC 抗原和 TAA 的表达,从而增强输入的效应细胞对肿瘤细胞的杀伤,然而缓解者并不常见。

被动性体液免疫治疗

运用抗肿瘤抗体作为一种被动免疫治疗(与主动刺激宿主免疫系统相反)方法,至少已经有 100 年历史。由于杂交瘤技术可在体外检测和能制备大量特异性抗多种多样动物和人类肿瘤的单克隆抗体,从而增加了本项技术进入人类免疫治疗的可能性。

抗淋巴细胞血清已应用于慢性淋巴细胞白血病和 T 与 B 细胞淋巴瘤,可暂时减少淋巴细胞数量或淋巴结的大小。有些研究指出应用抗与恶性黑色素瘤和淋巴瘤相关的各种抗原的鼠类单抗有显著效应。目前使用“人类的单克隆抗体”以避免病人对鼠免疫球蛋白的免疫反应。

另一种方法是将抗肿瘤单抗与毒素(如蓖麻蛋白、白喉毒素)或与同位素连接,使单克隆抗体把这些毒素专一地带至肿瘤细胞。目前有一种运用细胞与体液机制的新方法,制备一种双特异性抗体,即一种与肿瘤细胞起反应的抗体,连接第二种与细胞毒效应细胞起反应的抗体,激发细胞毒细胞更特异地杀伤肿瘤细胞。

主动特异性免疫治疗

在负荷肿瘤的宿主,设计出能诱导治疗性细胞免疫的方法比被动免疫治疗方法更具有前途。要诱导一个不发生效应的宿主的免疫性,首先需要一种特殊操作去提呈肿瘤抗原给宿主效应细胞。可使用完整的肿瘤细胞,明确的肿瘤抗原或一般的免疫刺激剂。

自体肿瘤细胞(取自患者(宿主))经过照射及神经氨酸酶处理,连接半抗原或者与体外长期培养的细胞株杂交,这已在肾癌、恶性黑色素瘤和其他一些恶性肿瘤病人中应用。晚近,运用遗传上修正的肿瘤细胞产生免疫刺激因子(包括细胞因子 GM-CSF 或 IL-2; 共刺激分子如 B7-1 和同种异基因 MHC I 类分子)的方法,在动物实验已取得成功而临床试验正在评估。

同种肿瘤细胞（细胞来源于其他病人）已用于急性淋巴细胞白血病和急性非淋巴细胞白血病。将照射过的同种异体肿瘤细胞与 BCG 或其他佐剂（见下文）注入经强烈化疗和放疗诱导缓解的患者。有些研究组（不是多数）已报道可使病人缓解期延长或再诱导缓解率提高。

肿瘤抗原明确的基础疫苗是最有希望的肿瘤免疫疗法。使用明确的抗原的优点是免疫方法的效应可被评估，这因为一个明确的终末点已可应用（即特异性肽的效应是可检测的）。大量的肿瘤抗原已明确地被识别，并作为肿瘤患者增长的特异性 T 细胞的攻击目标。这些抗原包括具有正常序列，但在肿瘤不适当地表达的抗原和在肿瘤发生期间突变基因（癌基因）所产生的抗原。B 细胞淋巴瘤有一独特型抗原，该抗原由克隆性表达的免疫球蛋白序列（独特型）的可变区所产生，这对肿瘤细胞是独特的，但在病人中是多变的。

对特异性、十分明确的抗原的细胞免疫性（涉及细胞毒性 T 细胞），在体外可使用在佐剂中短的合成肽或结合自体抗原提呈细胞进行诱导（抗原增强）。这些抗原复合物和抗原提呈细胞，再经静脉输入，刺激患者 T 细胞对复合的肽抗原起反应。早期临床试验结果表明有显著疗效。使用 B 细胞淋巴瘤细胞表达的常规合成的独特型序列的免疫方法也显示出显著的有效率。

运用表达如 CEA 一样的肿瘤相关抗原的重组病毒（如腺病毒、牛痘病毒）亦可诱导抗原特异性免疫。这些病毒衍生的抗原，正用于检测抗肿瘤的效应。

非特异免疫治疗

干扰素（IFN）经白细胞（IFN- α 和 IFN- γ ）或纤维母细胞（IFN- β ）或用基因重组技术在细菌中合成的干扰素（IFN）是一种糖蛋白，其具有抗肿瘤和抗病毒活性，这种活性部分来源于免疫学介导的机制。由于剂量的不同，IFN 可能增强或减弱体液和细胞免疫功能，并可影响巨噬细胞和天然杀伤（NK）细胞活性。IFN 也可抑制各种细胞的分裂和某些合成过程。临床应用已表明在毛细胞白血病、慢性粒细胞白血病和艾滋病相关的卡波西肉瘤病人中干扰素具有抗肿瘤活性。在非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤和卵巢癌中也见到一些轻度疗效。IFN 有一定的毒性反应，患者可出现发热、不适、白细胞减少、脱发和肌肉痛。

细菌佐剂（如减毒 BCG）、BCG 提取物（如酒精提取残基）、或短小棒状杆菌灭活的上清液，均曾作过随机试验。使用这些细菌佐剂在治疗各种肿瘤病人时可加入或不加入肿瘤抗原。通常是单独与强烈化疗或放射治疗联合应用。BCG 直接注射入黑色素瘤结节中几乎总会引起注射部位结节的消退，偶然也可引起远处非注射部位结节的消退。对膀胱上皮肿瘤病人的 BCG 腔内滴注可使无病期延长，可能是免疫机制所造成的。某些研究提示 MER 有助于急性粒细胞白血病患者延长药物诱导的缓解期，BCG 加联合化疗可以延长卵巢癌病人的存活期，对非霍奇金淋巴瘤也可能有效。但大多研究则表明这些免疫佐剂无效。

第 144 节 癌症治疗的原则

成功的癌症疗法是需清除所有的无论是原位的、局部扩散范围内的或者转移到机体其他部位的癌细胞。癌症治疗的主要方式是外科疗法和放射疗法（针对局部或局部范围疾病）以及化学疗法（全身性疾病）。其他疗法主要有内分泌疗法（针对选择性癌症如前列腺、乳腺、子宫内膜和肝癌），免疫疗法（生物反应调节剂增强内源性免疫细胞杀伤力和肿瘤疫苗）和温度疗法（冷或热疗）。以上各种疗法可组合或综合进行治疗。

对临床肿瘤学名词定义的了解有助于明确癌症疗法的目标和进程。为了可能获得痊愈，必先达到完全缓解或完全有效，其标准为癌症的临床征象消失。此时，患者虽可被认为“痊愈”，但仍有肿瘤细胞存活，到时也可复发。部分有效是指肿块缩小 50% 以上。同时临床病情明显改善并可延长生命，但肿瘤重新增长是不可逆的。无效指治疗无效应。

无病生存期是指从肿瘤消失到复发之间这一段时间。有效期是指从部分有效到病情恶化之间的时间。生存期是指从诊断到死亡之间的时间。

外科疗法

外科疗法是最古老而有效的治疗癌症的方法。局限性或限于局部扩散的癌肿通过手术切除可获痊愈，特别适用于下列部位癌症如膀胱、乳腺、宫颈、结肠、子宫内膜、喉、头部、颈部、肾、肺、卵巢和睾丸。在不能切除的情况下，合并使用放射疗法、化学疗法和化学辐射的综合疗法可缩小肿块，进而可手术切除以达痊愈。

放射疗法

放射治疗有多种实施方法，最常用的是由直线加速器发射大量光子（ γ -射线）束。而中子束放射治疗可用于组织边缘狭窄的某些癌肿。电子束放射治疗因具有穿透组织极浅的特性，适用于皮肤或表浅癌肿。质子放射治疗虽用途有限，但对需要深度而范围极狭小的照射野可提供锐利的射线周缘。近距放射治疗将强力放射源，通过针头植入肿瘤组织本身（如前列腺或肺部），从而达到小范围高剂量的效应。全身性放射性核素治疗可用于有核素摄取的器官受体（如甲状腺癌）或抑制全身骨骼部位的受体（如治疗转移性前列腺癌的放射性锶）。痊愈性放射治疗一般需将肿瘤局部或其局部区域包含在照射野之内。

放射性细胞损伤是无选择性的和非特异性的，对 DNA 产生复杂的作用。疗

效优劣按细胞损伤程度超越其修复能力的多少而定。一般来说, 正常组织的修复效率高于癌肿, 从而评估细胞死亡的差别。

放射治疗能治愈许多癌症(表 144-1)。放射治疗可合并外科手术(治疗头颈部、喉部或子宫等癌)或合并化疗和外科手术(治疗肉瘤或乳腺、食道、肺或直肠等癌)。合并疗法的癌治愈率超过传统的单一疗法。光疗是最新的多科性物理疗法, 它使用一种卟啉衍生物(原卟啉)粘附于肿瘤上进行照射, 使肿瘤选择性摄取放射线。

表 144-1 癌症疗法 5 年无病存活率

疗 法	癌症部位	分期	5 年无病存活率(%)
手术疗法(单用)	子宫颈	I	94
	乳	I	82
	膀胱	O + A	81
		B ₁	66
		A	81
	结肠	B	64
		C	27
	前列腺	A + B	80
	喉	I + II	76
	子宫内膜	I	74
	卵巢	I	72
	口腔	I + II	67~76
	肾	I + II	67
	睾丸(非精原细胞瘤)	I	65
	肺(非小细胞性)	I	50~70
		II	37
放射疗法(单用)	非霍奇金淋巴瘤(结节性)	病理分期 I	60
	非霍奇金淋巴瘤(弥漫性)		90
	霍奇金病	病理分期 I A	88
		病理分期 II A	83
		病理分期 III A	71
	睾丸(精原细胞瘤)	II + III	84
	前列腺	A + B	80
		C	67
	喉	I + II	76
	子宫颈	II + III	60
	鼻咽	I, II, III	35

续表

疗 法	癌症部位	分期	5 年无病存活率(%)
化学疗法(单用)	鼻窦	I, II, III	35
	乳腺	III	29
	食道		10
	肺	III _{MO} (不包括肺沟瘤)	9
	绒毛膜癌(女性)	各期	95
	睾丸(非精原细胞瘤性)	III	88
	霍奇金病	III B + IV A + B	74
	弥漫性大细胞淋巴瘤	II, III, IV	64
	伯基特淋巴瘤	I, II, III	60
	白血病(儿童, 急性非淋巴细胞性)		54
	白血病(40 岁以下急性非淋巴细胞性)		50
	白血病(40 岁以上急性非淋巴细胞性)		25
手术和放射疗法	肺(小细胞性)	局限的	25
	睾丸(精原细胞瘤)	I	94
	子宫内膜	II	62
	膀胱	B ₂ + C	54
	口腔	III	36
	咽下部	II + III	33
手术和化疗	肺	III _{MO} 肺沟瘤	32
	乳腺	II	62
	结肠	III	70
	前列腺	C	50~68
	卵巢(癌)	II, III, IV	30~60
	卵巢(胚细胞)	II, III, IV	85
放射疗法和化疗	中枢神经系统(神经管母细胞瘤)		71~80
手术, 放射疗法及化疗	Ewing 肉瘤	各期	70
	直肠(鳞状细胞癌)		40
	肺(小细胞癌)	局限的	16~20
	肾(或肾细胞瘤)	各期	80
	胚胎横纹肌肉瘤	各期	80
	肺	III B	35
	口腔, 咽下部	III + IV	20~40
	直肠	II + III	50

甚至痊愈已无望的病例, 放射治疗尚可提供有效的癌肿姑息控制。对脑肿瘤, 放射疗法可延长患者的功能。对脊髓压迫性肿瘤, 放射疗法可消除神经障碍。对上腔静脉综合征, 则可避免突发性死亡。有症状或疼痛的转移性癌症, 用放射治疗常可控制各种症状。

化 学 疗 法

理想的化学治疗药物应仅针对和破坏癌细胞，对正常细胞无毒副作用。然而，这种药物并不存在；在癌细胞和正常细胞的杀伤细胞之间有一狭窄的治疗作用指数范围（therapeutic index）。化学疗法（以下简称化疗）单一药物对有适应证的肿瘤（即绒毛膜上皮癌、毛细胞白血病、慢性淋巴细胞性白血病）也可取得痊愈。然而较常使用的是根据药物的不同作用机制、细胞内作用部位和毒性（以降低可能发生的毒性加合作用）而组成联合药物方案，这样做可显著提高痊愈率（如急性白血病、膀胱和睾丸癌、霍奇金病、恶性淋巴瘤、小细胞性肺癌和鼻咽癌）。

在体外证明有效的化疗药物而在体内无效，这引起对耐药性的广泛研究。已知多药耐药机制之一是由于在患者的癌细胞内有一些基因限制药物的逗留及其功能的发挥。试图改变这种耐药性的研究尚未取得成效。

常用有效的化疗药物见表 144-2。

表 144-2 常用抗癌药物

药物分类	药名	常用剂量和途径	作用机制	细胞周期	一般有效的肿瘤	毒性和注意事项
烷化剂	氮芥 白消安 环磷酰胺 美法仑 异环磷酰胺	6mg/m ² IV 4~10mg/d po 600mg/m ² IV 50~200mg/m ² po 1mg/kg 每4周1次 po 2~4g/m ² /d IV×3~5天, 每3~4周一疗程	DNA 烷化剂 伴双螺旋体展开和复制受限	非特异性	霍奇金病、恶性淋巴瘤、小细胞肺癌、乳腺癌、睾丸癌和慢性淋巴细胞白血病	大剂量静注致脱发；恶心、呕吐；骨髓抑制；出血性膀胱炎（特别是异环磷酰胺），可用美司钠（mesna）改善症状；致突变和致白血病；精液缺乏；可能造成永久性不育
抗代谢药						
叶酸拮抗剂	甲氨蝶呤	2.5~5.0mg/d po 25~50mg 每周1次 po, 100~10000mg/m ² IV（用解救剂）	与二氢叶酸还原酶结合，干扰（嘧啶）胸苷酸的合成	S期特异性	绒癌、头颈部癌、急性淋巴细胞白血病、卵巢癌、恶性淋巴瘤、成骨肉瘤	粘膜溃疡；骨髓抑制；毒性增大时引起肾功能损害或腹水；甲酰四氢叶酸解救可在24小时（10~20mg q 6h 连用10次）逆转毒性反应
嘌呤拮抗剂	巯基嘌呤	每日 100mg/m ² po	阻断新嘌呤合成	S期特异性	急性白血病	骨髓抑制、脱发
嘧啶拮抗剂	5-氟尿嘧啶	300~1000mg/m ² IV 或持续静滴	干扰胸苷酸合成，降低胸腺嘧啶核苷产物	S期特异性	胃肠道肿瘤、乳腺癌	粘膜炎症、脱发、骨髓抑制、腹泻、呕吐、色素沉着；在MTX后给药有明显协同作用

续表

药物分类	药名	常用剂量和途径	作用机制	细胞周期	一般有效的肿瘤	毒性和注意事项
纺锤体毒素(来自植物)	阿糖胞苷	100mg/m ² IV 持续静滴	抑制 DNA 多聚酶	S 期特异性	急性白血病(特别是非淋巴瘤)、恶性淋巴瘤	骨髓抑制、恶心、呕吐、大剂量时出现小脑和结膜的毒性反应、皮疹
	Cemcitabine	1200g/m ² 每周 IV	干扰 dUMP 逆转为 dTMP, 因而限制胸腺嘧啶核苷酸的利用	S 期特异性	胰、肺、膀胱癌	骨髓抑制
	长春花碱	0.1~0.2mg/kg IV 每 7~10 天 1 次	改变微管蛋白以终止分裂	分裂期	淋巴瘤、白血病、乳腺癌、Ewing 肉瘤、睾丸癌	脱发、骨髓抑制、外周神经疾患、肠绞痛
	长春新碱	1.4mg/m ² IV*	同上	同上	同上	外周神经疾患、SIADH
	Vinorelbine	20mg/m ² /周 IV	同上	同上	肺癌、乳腺癌	骨髓抑制、神经疾患
	紫杉醇	135mg~200g/ml [△] IV 每 3 周 1 次	促进微管集合	G2 和分裂期休止	乳腺癌、肺癌、卵巢癌、头和颈部癌、膀胱癌	骨髓抑制、脱发、肌肉痛、关节痛、神经疾患
	Docetaxel	100g/m ² IV 每 3 周 1 次	同上	同上	乳腺癌、肺癌	骨髓抑制、脱发、皮疹、体液滞留
	鬼臼毒素	鬼臼乙叉甙 100mg(m ² ·d) IV 连用 3~5 天 100mg/d po 每月用药 14 天	抑制机制不明; 抑制拓扑异构酶 II	分裂期	淋巴瘤、霍奇金病、睾丸癌、肺癌(特别是小细胞性)、急性白血病	恶心、呕吐、骨髓抑制、外周神经疾患; 由肝脏清除(半合成鬼臼毒素经肾脏); 肾功能衰竭时毒性增加
	Irinotecan	100 ~ 125g/m ² /周 [△] IV	抑制拓扑异构酶 I	非特异性	结肠癌、直肠癌、肺癌	腹泻、骨髓抑制、脱发
	Topotecan	1.5g/(m ² ·d) IV 连用 5 天, 每 3~4 周 1 次	抑制拓扑异构酶 I	非特异性	卵巢癌、肺癌	骨髓抑制
抗生素类	阿霉素	40 ~ 75mg/m ² 快速 IV 或 30mg(m ² ·d) 连用 3 天持续静滴 ⁺	插入 DNA 双螺旋之间抑制 DNA 展开	非特异性	急性白血病、霍奇金病、其他淋巴瘤、乳腺癌、肺癌	恶心、呕吐、骨髓抑制、脱发; 累积剂量 > 500mg/m ² 出现心脏毒性; 柔红霉素为其衍生物, 有较大的心脏毒性, 其作用限于白血病
	博来霉素	6 ~ 15u/m ² SC 或 IV	切开 DNA 双螺旋	非特异性	鳞状细胞癌、淋巴瘤、睾丸癌、肺癌	过敏、寒战、发热、皮疹; 剂量 > 200mg/m ² 时可引起肺纤维化; 经肾排泄
	丝裂霉素	一般 10~12mg/m ² 缓慢 IV	如双功能烷化剂基团(alkylator)作用, 抑制 DNA 合成	非周期特异性; 若细胞处于 S 或 G 期效应增大	胃癌、结肠癌、肺癌、乳腺癌、膀胱移行细胞癌	局部外溢致组织坏死; 治疗后 4~6 周骨髓抑制, 白细胞和血小板减少; 脱发、嗜睡、发热、溶血尿毒综合征

续表

药物分类	药名	常用剂量和途径	作用机制	细胞周期	一般有效的肿瘤	毒性和注意事项
亚硝基脲	卡莫斯丁 (BCNU)	150 ~ 200mg/m ² IV 每6周1次	DNA 烷化 伴双螺旋体展开复制受限制	非特异性	脑肿瘤、淋巴瘤	骨髓抑制、肺毒性(纤维化)、肾毒性
	洛莫斯丁 (CCNU)	100 ~ 130mg/m ² IV 每6周1次	在蛋白水平使氨基酸甲酰化	非特异性	脑肿瘤(星状细胞瘤、神经胶母细胞瘤)	延迟性骨髓抑制、肾脏毒性
无机离子	顺铂	60 ~ 100mg/m ² IV 或 20mg/(m ² ·d) IV 连用5天	插入 DNA 双螺旋之间抑制 DNA 展开	非特异性	肺癌(特别是小细胞性); 睾丸、乳腺和胃癌; 淋巴瘤	贫血、耳毒性、恶心、呕吐、外周神经疾患、骨髓抑制
	卡铂	300g/m ² △同顺铂或在靶区域, 每3周5~6次 IV	同顺铂	非特异性	肺癌、头颈部癌、乳腺癌	骨髓抑制
生物反应调节剂	干扰素	3 ~ 25 × 10 ⁶ u/m ² 每周3次 H 或 IV	抗增殖作用	不明	毛细胞白血病、慢性粒细胞白血病、淋巴瘤、卡波西肉瘤(艾滋病)、肾细胞癌、黑色素瘤	倦怠、发热、肌痛、关节痛、骨髓抑制、肾病综合征(偶见)
酶	门冬酰胺酶	1000 ~ 6000u/m ² IV 或 IM	消耗白血病细胞依赖的门冬酰胺	特异性	急性淋巴细胞性白血病	急性过敏、红细胞增多、胰腺炎、高血糖、低纤维蛋白血症
激素	三苯氧胺	10mg po bid	置细胞于休止期; 与雌激素受体结合	非特异性	乳腺癌	潮热、高钙血症、深静脉血栓形成
	亮丙瑞林	7.5mg/月 IM 或 21mg IM 每3月1次	抑制促性腺激素分泌	非特异性	前列腺癌	潮热、性欲减退、注射局部刺激反应
	氟硝丁酰胺	250mg po q 8h	与雌激素受体结合	非特异性	前列腺癌	性欲减退、潮热、女性化
	醋酸甲地孕酮	160 ~ 240mg/d po	抑制雌激素作用	非特异性	乳腺癌、子宫内膜癌	体重增加、体液潴留

* 成人大剂量通常超过总量 2mg。

* 持续静脉滴注可耐受高剂量。

△药品用量原文如此, 使用前请核对药品使用说明书(译者注)。

SIADH = 不适当抗利尿激素分泌综合征

综合疗法和辅助疗法

单用外科疗法或放射疗法疗效有限, 进而研究发现前述两者联合可提高某些癌肿(如妇科、肺、喉、头部和颈部癌)的无病生存期和痊愈率。由于前述联合治疗方法在于控制局部区域病变, 化疗作为一辅助疗法加入后可根治病变区域外

的癌细胞。对两性乳腺癌、结肠癌 (Dukes' B2 和 C)、晚期膀胱癌和卵巢癌, 辅助性化疗可提高约 30% 患者的无病生存期和痊愈率。这一研究成功导致外科手术治疗前使用化疗或放射疗法, 这称为诱导 (或新型的辅助性) 疗法, 该方法已改善炎症和晚期乳腺癌、肺癌 (Ⅲ A 和 B 期)、鼻咽癌和膀胱癌患者的生存期。

其他疗法

内分泌疗法

增添或消减性内分泌疗法可影响某些癌症的病程。内分泌治疗是一种不能获得治愈, 仅是保守的 (姑息性) 疗法。睾丸切除对转移性前列腺癌有明显的姑息性疗效, 通常可延长生存期 3~5 年。其疗效是取决于前列腺癌细胞依赖的睾丸酮水平。在细胞上存在激素受体的其他癌肿 (如乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌), 可通过激素减少疗法以减轻病情。该项治疗的成功导致运用激素作为药物疗法, 使用雌激素可有效地减轻前列腺癌的病情, 但增加了心脏病的危险。这些研究还引出了使用促性腺激素分泌抑制剂进行治疗的方法。亮丙瑞林 (euprolide) 是人工合成的促性腺激素释放激素的拮抗剂, 其抑制促性腺激素分泌并因而抑制雄激素产生。该药对前列腺癌起了如切除睾丸一样的姑息作用。通过加入一种口服抗雄激素制剂 (氟硝丁酰胺或 bicalutamide) 可较完全地阻断雄激素, 上述药物可阻止雄激素与其受体相结合。这样的联合用药看来比单用亮丙瑞林或单施行睾丸切除的无病生存期要延长 6~12 个月。

同样减少雌性激素 (通过卵巢切除) 可减轻晚期乳腺癌的病情。三苯氧胺 (tamoxifen) 是一种口服激素, 可与乳腺癌细胞上雌激素受体结合, 在减轻病情方面的效果如同卵巢切除。对绝经期妇女转移性乳腺癌特别有效。该药物作为一种乳腺癌的辅助疗法在受体阳性患者中有 20%~30% 可延长无病生存期, 提高痊愈率, 并可降低对侧乳腺癌危险性约 60%。内分泌疗法药物详见表 144-2。

生物反应调节剂

干扰素、白介素和肿瘤坏死因子是具有免疫 (预防) 效应的生物蛋白质, 在病毒侵入后发生免疫 (预防) 反应时, 这些生物蛋白质由免疫系统细胞所合成。在药理学剂量内, 对某些癌肿有姑息性疗效。

已证明干扰素对某些特定的癌症有效, 如对毛细胞白血病的完全缓解率为 60%~80%, 慢性粒细胞性白血病完全缓解率 (Ph 染色体转为阴性) 为 20%。在有效的化疗后使用干扰素可延长骨髓瘤或某些类型淋巴瘤患者的无病生存期 (12~24 个月)。对黑色素瘤和肾癌患者稍可延长生存期。使卡波西肉瘤患者的外貌得到改善。主要的毒性有疲乏、恶心、白细胞减少、发冷、发热以及肌肉

痛。

在白介素中主要是由激活的 T 细胞产生的白介素-2，其已应用于肾细胞癌并取得中度姑息性效果，其他一些白介素与肿瘤坏死因子的治疗作用正在研究中。

高温与冷冻疗法

加温肿瘤灶到 41℃ 以增加药物或放射疗法对细胞的杀伤力。已进行过试验，但收效甚微。冷冻外科外手术（使用一探针直刺入肿瘤）在肝癌和不能手术的乳腺癌已取得中度改善。

副反应的处理

恶心和呕吐

止吐药可预防或缓解恶心和呕吐症状。这些症状的发生与腹部放射疗法和许多化疗药物尤其是联合给药有关。有时恶心和呕吐是功能性的（参见第 21 节功能性呕吐）或由于癌症本身所引起。因而必须去除或纠正基础病因。

对大脑髓质呕吐中枢的刺激可有化学感受器启动区（CTZ），大脑皮质或前庭器引起，或者直接来自外周区域（如胃粘膜）。止吐药似乎作用在上述区域，但作用机制尚不明了。总之，对恶心和呕吐来说，预防性药物治疗效果是要大于治疗性的。

5-羟色胺受体拮抗剂是治疗放射疗法和化疗以及许多疾病过程中引起的恶心和呕吐最有效的药物。除恩达司酮（ondansetron）可引起头痛，偶见直立性低血压外，格雷西隆（granisetron）和恩达司酮确实无毒性。这些药物属止吐疗法的一线药物，但价格昂贵。

抗多巴胺药物包括许多吩噻嗪类药物（如丙氯拉嗪、奋乃静），该类物质似乎通过选择性抑制 CTZ、作用较小范围的呕吐中枢而起作用。这些属于第二线的药物是用于治疗轻度到中度的恶心和呕吐。由于大多数吩噻嗪类（除硫利达嗪和美沙达嗪之外）给足剂量情况下疗效相同，因而可根据药物副反应而选用。

甲氧氯普胺（胃复安）可刺激上消化道运动，增加动力和胃收缩的幅度，并增加十二指肠和空肠蠕动，其结果加速胃排空和肠道运行。

胃复安止吐效应可能与其胃动力作用和对一些中枢性多巴胺拮抗作用有关。主要副反应是出现锥体外束症状并部分与剂量有关。盐酸苯海拉明能控制该副反应。其他副反应有嗜睡和疲乏。禁忌证是刺激消化道运动可能是危险的，如在机械性肠梗阻或穿孔时；嗜铬细胞瘤患者；癫痫患者或用药后可能发生锥体外束副反应的患者。在止吐治疗方面该药大多已被 5-羟色胺受体拮抗剂所替代。

屈大麻酚（ Δ -9-tetrahydrocannabinol, THC）准许用于治疗那些因化疗引起

的恶心和呕吐，以及使用常规止吐药无效的患者。THC 是大麻的主要精神活性成分。其止吐作用机制尚不明，然而类大麻物质可与前脑内的阿片受体结合并可直接抑制呕吐中枢。该药已不常使用，这由于口服时生物有效性不定；对以顺铂为基础的化疗方案所致的恶心和呕吐无效；以及有明显副反应（如嗜睡、直立性低血压、口干、行为改变、视觉和时间感觉改变）的缘故。

血细胞减少

放射疗法和化疗期间可发生贫血、白细胞减少和血小板减少。血细胞比容 $< 30\%$ 时可出现临床症状。治疗贫血可使用重组红细胞生成素，偶尔可输红细胞。重组红细胞生成素一般剂量为 $100 \sim 150 \text{ u/kg}$ ，皮下注射，每周 3 次（成人常用剂量为 $10\,000 \text{ u}$ ）可取得很好的疗效，并可减少或停止输血。血小板严重减少（血小板 $< 10\,000/\mu\text{l}$ ）尤其在出血时，可输血小板生成素（已有供应）。该制剂将可减少输血的需求。

由于粒细胞减少使发热和感染的危险性增大，因而中性粒细胞减少（绝对计数 $< 1\,000/\mu\text{l}$ ）是临床上最应重视的血细胞减少症。粒细胞减少患者发热 $> 38^\circ\text{C}$ 应作急症处理，对患者应即刻进行血、痰、尿、粪培养，并重点检查可能发生脓肿的部位（如视网膜、耳、直肠）。局限性疼痛和触痛可能是寻找隐匿性脓肿的线索。

在大多数情况下，病情稳定的患者可用加强的门诊方案进行治疗，但在无既定治疗方案时，需住院治疗。若肺部有弥散性浸润，在鉴别诊断时应考虑到卡氏肺囊虫病并开始经验治疗，对白血病或淋巴瘤患者尤应如此。此时抗生素方案应包括甲氧苄啶-磺胺甲恶唑、氨基糖苷类和头孢霉素类药物。置有静脉导管的患者常易发生革兰氏阳性菌感染，应加用万古霉素。若发热持续 24 小时以上，应加半合成青霉素（如羧噻吩青霉素）。发热持续 72~120 小时，要考虑真菌感染，在治疗方案中需加入两性霉素 B。

在中性粒细胞减少的脓毒血症期间，重要的治疗措施是使用细胞因子疗法，应用粒系集落刺激因子（G-CSF）或粒单系集落刺激因子（GM-CSF）。G-CSF 剂量为 $5 \mu\text{g/kg}$ ，皮下或静脉输入。在发热或脓毒血症发生时即开始使用。

其他常见的副反应

腹部放射疗法所致的肠炎可用止泻药获得缓解。放射疗法所致的粘膜炎妨碍进食而造成营养不良和体重减轻。使用一些简单的方法（如进食前用镇痛剂和用利多卡因局部麻醉，食谱中排除柑橘类食物或饮料，并避免过烫饮食）可使患者继续进食和保持体重。若这些简单方法无效，只要小肠功能正常可考虑通过柔软易弯曲的塑料管进行长期消化道内营养疗法。有粘膜炎和腹泻或肠道功能异常的

患者，可用消化道外营养法来替代。疼痛可能是一个棘手问题，但可用药物、局部放射疗法或外科疗法（参见第 167 节）来处理。同样也应注意患者精神压抑，与患者坦率讨论其所担心问题常可化解忧虑。现已有越来越多的医疗设备可用于治疗精神压抑（参见第 189 节）。

不能治愈的癌肿

一种公众的错误概念是认为一些肿瘤是不治之症。尽管癌肿是不能治愈的，然而患者仍可治疗。在治疗上较多是运用外科疗法、放射疗法或化疗，然而还应包含对患者精心照料。对上述治疗方法无效的癌肿患者，再使用一种无效的化疗药物去“敷衍”，实属无聊。对如此患者（和所有癌肿患者）恰当的治疗应包括营养支持、有效的疼痛处理、相关的姑息性治疗以及社会和心理的支持。应让患者认识到尽管目前尚无特殊和有效的疗法，但对以上治疗措施临床治疗组并未放弃。若要患者参加严格对照试验应与其一起商讨。临终关怀医院或其他临终关怀方案也是癌肿治疗的一个重要组成部分。有关不能治愈疾病问题可参见第 294 节。

第 145 节 艾滋病相关的血液病 和恶性疾病

感染 HIV 患者常发生进行性全血细胞减少（贫血、血小板减少、白细胞减少）。其病理生理机制是由多种因素参与，诸如 HIV 直接作用于造血祖细胞；骨髓微环境的改变和外周血细胞免疫功能的损害。这些病变的严重程度与叠加在艾滋病基础上的感染或恶性疾病以及抗病毒、抗生素和抗肿瘤治疗所致的骨髓抑制有关。

艾滋病与恶性疾病发病率的增高直接相关。在 HIV 感染者中，卡波西肉瘤、非霍奇金淋巴瘤和宫颈癌是艾滋病限定的病变。其他伴随艾滋病的癌肿包括霍奇金病和睾丸癌、肛门癌、黑色素瘤、非黑色素瘤性皮肤癌、肺癌和原发性中枢神经系淋巴瘤。横纹肌肉瘤作为感染 HIV 儿童患者的一种罕见的并发症已见报告。

骨髓检查

感染 HIV 患者骨髓检查的指征包括评估全血细胞减少；恶性疾病的分期；和进行培养以检查隐匿性感染，通过骨髓检查可检测鸟胞内分枝杆菌、结核分枝杆菌、隐球菌、组织胞浆菌、毒浆虫、细胞巨病毒、人微小病毒 B19、卡氏肺囊虫和利什曼原虫。

艾滋病的骨髓形态学是非特异性，尽管外周全血细胞减少，但大多数患者骨髓细胞增生正常或增生活跃。常见浆细胞轻度到中度增多，淋巴系细胞聚集，组织细胞增多和造血细胞异常增生。铁贮备正常或增多（如存在铁再利用障碍）。

40% 住院艾滋病患者抗球蛋白的直接试验阳性，表明 IgG 或补体存在于受累的红细胞表面，但试验结果与临床溶血往往无关。

感染 HIV 患者，在无出血情况下，可存在狼疮抗凝物质和活化部分凝血活酶时间延长。这些异常对原有出血倾向（血小板减少、血小板功能异常、低凝血酶血症）的患者有较重要的临床意义。此凝血缺陷也可发生血栓形成。

贫 血

约 25% 无症状的 HIV 感染者可发生铁再利用性贫血（参见第 127 节）。在临床艾滋病发作时，所有患者均有贫血。

在艾滋病的病程中发生的多种感染常被认为是进行性贫血的原因，然而有两种是特别重要的，如人微小病毒 B19 慢性感染（在 HIV 感染已损伤红系造血情况下，其可进一步抑制造血细胞）；和鸟胞内分枝杆菌感染，也可引起贫血。通过骨髓的检查和培养常可确诊，抗逆转录病毒疗法也可能是引起进行性贫血的原因之一。

治疗

应去除和治疗贫血的主要病因（如感染、炎症、癌肿）。对任何症状性贫血患者，输红细胞可获得缓解。AZT 治疗后需输血的病人和内生性红细胞生成素水平 $\leq 500 \text{ mU/ml}$ 的病人，使用红细胞生成素治疗可减少输血需求，并可增高血红蛋白水平。抗癌疗法所致贫血也可使用红细胞生成素治疗。微小病毒所致的贫血使用静注免疫球蛋白制剂可得改善。鸟胞内分枝杆菌所致贫血需治疗感染。

血小板减少

在 HIV 感染的无症状期免疫性血小板减少症的发生率几乎与贫血相等。患者有轻度的粘膜出血（鼻出血、牙龈出血）或碰撞后易出现淤斑。临床表现比其血小板减少预期的症状要轻。已知有多种免疫机制参与发病过程，诸如免疫复合体病；血小板糖蛋白抗体和巨核细胞膜的相互作用。与特发性血小板减少性紫癜不同（参见第 133 节），这些患者罕见严重性出血，常可自发性缓解，并对抗逆转录病毒疗法常有效。

治疗

在临床严重出血或为介入性外科疗法作准备时，静脉输入大剂量丙球蛋白可

升高血小板数。皮质激素治疗的疗效持续时间，较特发性血小板减少性紫癜要短暂得多，并且可能会增加免疫抑制作用。脾切除是安全和相对有效的，对反复发作有症状的血小板减少患者可进行脾切除手术，然而应谨慎选择。

其他有效的疗法包括反复给予静脉注射丙球蛋白、抗Rh₀(D)IgG、长春新碱、达那唑和干扰素。

白细胞减少

在艾滋病患者病程中常见中性粒细胞减少。尽管患者无效造血和骨髓有核细胞增生低下是引起的原因，然而严重的中性粒细胞减少（绝对数 $<1\,000/\mu\text{l}$ ）常是由于抗逆转录病毒、抗病毒和抗真菌疗法所引起的。使用造血生长因子——粒细胞集落刺激因子（增加中性粒细胞）和粒-单细胞集落刺激因子（增加中性粒细胞、嗜酸性细胞和单核细胞）可治疗这些药物所致的粒细胞减少的副反应。在生长因子使用期间可维持疗效。

HIV可引起特征性CD4⁺淋巴细胞减少，CD4⁺细胞数量可作为一种反映HIV病情的标志，最近证明运用多药疗法提高了CD4⁺数量，该研究结果进一步提示CD4⁺测定可作为预后评估的标志（参见第135节）。

抗逆转录病毒药物

在晚期患者（CD4⁺细胞数 $\leq 200/\mu\text{l}$ ），由于使用抗逆转录病毒药物治疗HIV感染，较常出现多种血液系毒副反应。核苷拮抗剂AZT可引起红系前体细胞生成的代谢障碍并使平均红细胞体积增大。AZT、Stavudine、Zalcitabine和didanosine与贫血和中性粒细胞减少有关。在初治的艾滋病患者，使用Stavudine治疗时，全血细胞减少的发生率较AZT要低些。血小板减少的发生率非常低。使用抗逆转录病毒药物治疗后，HIV感染患者伴发的血小板减少可获改善。

蛋白酶抑制剂（indinavir、saquinavir、nelfinavir、ritonavir）可能与全血细胞减少、淋巴瘤、脾脏功能紊乱以及淋巴细胞减少有关，不过在晚期患者较为常见。在运用核苷拮抗剂时，这些蛋白酶抑制剂并无明显地加重血液系统毒副反应。

非核苷性逆转录酶抑制剂delavirdine可能与全血细胞减少、嗜酸性细胞增多、瘀斑、脾脏功能紊乱和部分凝血活酶时间延长有关。在合并AZT用药时，常伴随中性粒细胞减少症的减少。Nevirapine较常引起粒细胞减少、贫血，而血小板减少则最不易发生。

卡波西肉瘤

(参见第 126 节)

卡波西肉瘤(KS)是艾滋病患者最常见的恶性肿瘤。在欧美 90% 以上 KS 发生在有同性或异性关系的男性艾滋病患者。流行病学调查及其他研究的结果提示另一种因子可能通过性接触传播而引起卡波西肉瘤。在艾滋病伴发卡波西肉瘤患者中发现一种疱疹病毒样 DNA 序列,称之为 KS 疱疹病毒或人疱疹病毒(HHV8)。同时在患者的精液和其他体液分泌物中也发现这种序列,这些发现可支持前述假说。在经典的卡波西肉瘤和非洲地方流行性的卡波西肉瘤中也发现了 HHV8 DNA 序列。在发生卡波西肉瘤以前若干年该病毒已可检出。在 HIV 相关的淋巴瘤(除体腔淋巴瘤以外)已确定了 HHV8 基因组。

发病机制

卡波西肉瘤细胞可能起源于由间质前体细胞衍化而来的血管或发育异常的内皮细胞。这些细胞可能接触一种感染因子而发生转化。在体外培养中, HIV-1 反向激活基因(TAT)及其产物 tat 蛋白可刺激卡波西肉瘤细胞生长。这可能改变了细胞受体并导致制瘤素-M(oncostatin-M)和 IL-6 受体表达。卡波西肉瘤细胞产生 IL-6,这一过程使 IL-6 作为一种自分泌因子维持细胞的生长,并可旁分泌细胞因子,刺激其他间质细胞增殖和诱导血管生长。

症状和体征

卡波西肉瘤常表现为一平坦或高起的紫色或红斑样病损,该病变可增大和出血,并引起严重的不适和功能障碍,特别是发生于口腔、面部、脚底部或外阴部和腹股沟部尤为如此。发生于艾滋病患者的卡波西肉瘤,如同发生于其他疾病时一样,并非一种瘤疾。

粘膜皮肤受侵犯可累及局部淋巴结,因而出现在淋巴结肿大和巨大的淋巴结肿块。侵犯消化道粘膜可引起出血和上消化道症状,这种病损可通过上消化道内镜检查或活检作出诊断。卡波西肉瘤也可能损害其他器官如肺和肝脏,可导致死亡。

治疗

局部区域疗法。例如向皮损部位注射长春新碱、博莱霉素或干扰素;进行局部放射疗法和冷冻疗法。但疗效不一。

全身疗法。大剂量干扰素有效率为 50%,但该疗法受其毒副反应以及患者免疫状态(要求 CD4 细胞计数 $\geq 200/\mu\text{l}$)的限制。不少化疗药物单独或联合使用有效率为 20%~80%。这些药物包括纺锤体毒性药物——长春花碱和长春新碱、鬼臼霉素、阿霉素、博莱霉素和紫杉酚。最近修改了阿霉素、博莱霉素和长春花碱剂量,有效率显著提高,但相关毒性也显得严重(如脱发、恶心、呕吐、骨髓

抑制、肺纤维化、心脏毒性)。使用该方案无病生存期可延长,然而总生存期(特别在伴有脏器转移的患者)仅有几个月。

治疗卡波西肉瘤较新的药物有蒽环类——柔红霉素和阿霉素。这些新药提高药代动力学如药物血浆浓度峰值参数,因而可提高疗效和降低毒性。在大组Ⅲ期试验中,表明柔红霉素的疗效和联合用药相似。

实验性药物如白介素-4 (IL-4),该制剂可下调 IL-6 和制瘤素的表达。维甲酸可调节细胞因子表达和诱导细胞分化,并可抑制新生血管生长。

非霍奇金淋巴瘤

(参见第 139 节)

约 10% HIV 感染患者可发生非霍奇金淋巴瘤;该发生率较非 HIV 感染患者高 60 倍。感染期长的艾滋病患者有较大的危险性。

多数非霍奇金淋巴瘤是组织学高度恶性进展性 β 细胞淋巴瘤包括免疫母细胞性淋巴瘤和弥漫型小无裂(伯基特或非伯基特)淋巴瘤。与 HIV 感染有关的非霍奇金淋巴瘤在诊断时病变常弥散,可累及到结外组织如骨髓和消化道以及与 HIV 感染无关的霍奇金淋巴瘤侵犯的部位如中枢神经系统和体腔(胸膜腔、心包和腹腔)。

发病机制

与 HIV 感染有关的非霍奇金淋巴瘤的发病机制,可因疾病的组织学亚型或所侵犯的部位而异。例如引起 B 细胞克隆扩增的 EB 病毒,可从大多数伯基特淋巴瘤和几乎所有的 HIV 感染相关的中枢神经系统淋巴瘤中检出,但在其他免疫母细胞性淋巴瘤很少发现。同样 C-myc 癌基因重排和 p^{53} 抑癌基因突变,在弥漫性小无裂淋巴瘤是典型的表现,然而在免疫母细胞淋巴瘤却是少见的。

症状、体征和诊断

伴发非霍奇金淋巴瘤的艾滋病患者常出现一个或几个淋巴结快速肿大或在结外部位迅速形成肿块或出现全身症状(B)如体重减轻(超过 10% 体重)、盗汗或发热。外周血出现异常淋巴细胞或意外的全血细胞减少提示骨髓受到侵犯,通过活检可作出诊断。在胸、腹部和其他部位受累时,进行 CT 检查对确定病期和病变范围以及制定治疗计划是有重要的意义。由于侵犯中枢神经系统的发生率高,在诊断时脑脊液检查应列为基本检查项目。

预后和治疗

预后差的有关因素包括功能状态差、骨髓受侵犯、有条件感染史以及高度恶性组织亚型。

对进展型非霍奇金淋巴瘤应选用全身性多药化疗,联合使用抗逆转录病毒药物、预防性抗生素和造血生长因子进行治疗。晚期艾滋病患者难以耐受化疗,因

化疗可引起极度骨髓抑制。对这些患者可使用修改剂量的方案。条件感染病史常可判定对治疗的耐受性。合并抗逆转录病毒、抗生素和抗真菌联合疗法可降低耐受性，然而以往并无明显的条件感染病史的非霍奇金淋巴瘤伴发于艾滋病患者，在使用强烈的联合化疗和支持疗法后可能获得痊愈。

对巨大的淋巴瘤或为控制由肿瘤所引起的诸如疼痛和出血等症状，使用附加放射治疗是有效的。

原发性中枢神经系统淋巴瘤

约 20% HIV 相关的淋巴瘤是原发性中枢神经系统淋巴瘤。在非 HIV 感染患者，中枢神经系统的结外侵犯并不多见，发生率仅为 1%~2%。艾滋病患者的淋巴瘤在组织学上是中度或高度恶性的 B 细胞性淋巴瘤。

患者常诉头痛、神经系统障碍（如颅神经麻痹）或者精神状态改变。本病应与脑部其他占位性病变如弓形虫病相鉴别。在脑室周围的淋巴瘤一般可见数量不多的大病损，而弓形虫病常见的是多发性较小的病损。活检可确定诊断。若患者弓形虫抗体滴度阴性，且该病损对抗弓形虫治疗持续无效，应作活检。

治疗中枢神经系统淋巴瘤可给予大剂量皮质类固醇，以迅速减轻继发于脑水肿的症状，同时进行放射疗法。虽然上述疗法可使病灶在 X 片上完全消失，但预后很差（生存期 < 6 个月）。血脑屏障阻止许多化疗药物进入中枢神经系统，因而降低了联合化疗的疗效。

霍奇金病

（参见第 139 节）

尽管霍奇金病并非艾滋病限定的恶性疾病，但霍奇金病较常发生在 HIV 感染，特别是静脉注入毒品的患者（主要是混合细胞型和淋巴细胞减少型）。这种联系可能仅仅是由于这两种疾病的年龄相关发生率所引起。在艾滋病患者所发生的霍奇金病进展较快，同时治疗疗效较差。

淋巴细胞减少型霍奇金病可能与 Ki-1 间变的（未分化）（anaplastic）淋巴瘤交叠，在这些患者中常可检出单克隆性 Epstein-Barr 病毒感染。

宫颈癌

（参见第 241 节）

HIV 感染的妇女当其 CD4 细胞数减少和免疫功能减低时，宫颈上皮内肿瘤

发生率增高。在巴氏法涂片上,发现 60% HIV 感染的妇女存在明显的宫颈发育不良,因而在这些妇女检查中,应强调进行细胞学筛选和窥阴镜检查的重要性。在 HIV 感染患者,人类乳头状瘤病毒 (HPV) 相关癌肿的发病机制可能与来自 HPV 亚型 16 和 18 的癌蛋白 E₆ 和 E₇ 作用于 p⁵³ 和 RB 抑癌基因有关。此外,在 HPV 和 HIV 之间可能存在一种相互协同的作用,通过反激活因子 E₂ 和 TAT 基因去增加基因表达。

HIV 阳性妇女的宫颈癌病变比 HIV 阴性妇女的要广泛得多并较难以治愈。在经标准治疗后复发率也高。

肛 门 癌

(参见第 34 节)

HIV 相关肛门鳞状细胞癌的发病机制可能与宫颈癌的相似。在 HIV 阳性患者,肛门癌明显增多,这与男子同性性行为 and HPV 存在有关,并且 HPV 存在与肛门癌的发生可能比 HIV 感染的关联更强。这些患者常有肛门发育不良,同时鳞状细胞癌进展十分迅速。肛门癌治疗可行手术切除、放疗和联合化疗(丝裂霉素或顺铂合并 5-氟尿嘧啶)。

(孙关林 译)

第 12 章

免疫学；变应性疾病

第 146 节	免疫系统的生物学	1172
	T 细胞和细胞免疫	1178
	免疫网络	1182
	B 细胞和体液免疫	1184
	体液免疫应答的调节	1188
	补体系统	1188
	免疫应答的转归	1195
第 147 节	免疫缺陷病	1196
	原发性和继发性免疫缺陷	1196
	特殊免疫缺陷	1210
	婴儿暂时性低 γ 球蛋白血症	1210
	选择性 IgA 缺陷	1210
	X 连锁无 γ 球蛋白血症	1211
	常见多变型免疫缺陷	1211
	高 IgM 免疫缺陷	1211
	IgG 亚类缺陷	1212
	Digeorge 异常	1212
	慢性粘膜皮肤念珠菌病	1213
	联合免疫缺陷病	1213
	Wiskott-Aldrich 综合征	1214
	毛细血管扩张性共济失调	1214
	X 连锁淋巴增殖性综合征	1215
	高 IgE 综合征	1215
	慢性肉芽肿病	1216
	白细胞粘附缺陷病	1216
	脾缺陷综合征	1217

失蛋白性免疫缺陷病	1217
免疫缺陷和营养不良	1217
第 148 节 超敏性疾病	1218
I 型超敏反应性疾病	1219
特应性疾病	1226
过敏反应	1232
血管活性介质所致的疾病	1234
II 型超敏反应性疾病	1239
III 型超敏反应性疾病	1241
自身免疫性疾病	1242
IV 型超敏反应性疾病	1245
药物超敏反应	1246
第 149 节 移植	1250
排斥的免疫生物学	1251
人白细胞抗原系统	1252
组织相容性	1254
免疫抑制	1255
肾移植	1258
肝移植	1259
心移植	1260
肺和心—肺移植	1261
胰腺移植	1263
同种胰岛细胞移植	1264
骨髓移植	1264
其他器官和组织的移植	1266

第 146 节 免疫系统的生物学

免疫系统是细胞和可溶性成分相互作用的网络，它的功能是识别“自我”或“非我”。微生物是主要的非我物质，但肿瘤、移植物和某些异物（即某些毒素）也属非我物质。为了完成这些任务，免疫系统具有两种机制：非特异性免疫和特异性免疫，它们相互联系并互为影响。

非特异性（先天性）免疫

这型免疫是较老的种系发育的免疫，在出生时已存在，并不需预先与抗原物

质相遭遇，不会发展记忆。先天性免疫包括屏障，诸如皮肤；和化学保护，如胃酸。它有两种细胞成分：(1) 吞噬细胞系统，其功能是摄食和消化吞食的微生物，(2) 自然杀伤细胞 (NK)，其功能是杀死一些肿瘤、一些微生物和病毒感染的细胞 (见下文)。可溶性物质由补体蛋白、急性反应相蛋白和细胞因子组成。

吞噬细胞包括中性粒细胞，单核细胞 (在血中) 和巨噬细胞 (在组织中)。巨噬细胞战略性地分布在血供组织或腔的内表面，如肺泡巨噬细胞 (肺)、Kupfer 细胞 (肝窦)、滑膜细胞 (关节腔)、血管周围的神经小胶质细胞 (中枢神经系统衬里)、系膜吞噬细胞 (肾)。

细胞因子是一些非免疫球蛋白的多肽，由单核细胞和淋巴细胞与特异性抗原、非特异性抗原或一些非特异性刺激 (如内毒素、其他细胞因子) 相互作用应答时所分泌。它们影响着炎症或免疫应答的大小，虽然细胞因子的分泌可由淋巴细胞与它的特异性抗原相互反应来启动，而细胞因子本身并无抗原特异性，因而它们是先天和获得免疫的桥梁。

特异性 (获得性) 免疫

特异性免疫具有获得性、适应性和记忆的特征。其细胞成分是淋巴细胞，可溶性成分是免疫球蛋白。

淋巴细胞可分为两个亚类：胸腺衍生的 T 细胞和骨髓衍生的 B 细胞。淋巴细胞呈克隆分布；每个克隆专一地通过它的抗原受体识别特异性抗原，由于抗原的数量无限制地多，此特异性似乎使免疫系统处于过度的负担。通过淋巴细胞的抗原受体基因能无限制地重排，才解决了需提供无数专一克隆的困境。

在 B 细胞上抗原受体的功能由表面免疫球蛋白 (sIgs) 实现，当 B 细胞通过它们表面免疫球蛋白与可溶性抗原结合后产生一系列的变化 (如增殖、分化)，最终分泌免疫球蛋白，这是最终针对抗原的特异性抗体。目前认为在接触抗原前体内抗体谱是由于 B 细胞在成熟过程时免疫球蛋白基因重排所致。为了理解免疫球蛋白基因重排的性质，需了解免疫球蛋白的结构。

免疫球蛋白由 2 条重链和 2 条轻链组成，每条链有恒定区和可变区。抗原与可变区相结合。从基因水平，恒定区由 C 区基因所编码，轻链的可变区由 V 和 J 区基因所编码，重链可变区由 V、D 和 J 区基因所编码。这些胚系基因节段不连续地定位在染色体上，可能在 B 细胞成熟过程中才安置在一起。因而，为了合成一个重链，几个 D 节段中的一个 (至少已鉴定了 12 个) 与 6 个 J 节段 (位于 C 基因的上游) 中的一个相结合。这种集合物再与几百个 (可能有几千个) V 基因节段中的一个相结合，组成一个能完全转录免疫球蛋白重链的单位。

根据需要可采用每个基因的特殊节段，这样就有可能得到大量各种不同特异性的免疫球蛋白分子。在接合点 (在 V、D 和 J 区间) 随机加入一些核苷酸，体细胞点突变以及不精确地加入各种节段，进一步扩大潜在的多样性。目前认为在

接触抗原前机体的抗体谱，由 B 细胞在成熟过程中通过基因重排产生的多种抗体所形成。

T 细胞并无表面免疫球蛋白，但可通过它们主要的识别工具即 T 细胞受体 (TCR) 和其他一些辅助粘附分子 (见下文) 识别抗原。编码 TCR 的基因属于免疫球蛋白的超家族；与免疫球蛋白基因相似，它们也可重组，因而会得到大量的 T 细胞克隆，每个克隆可应答一种特异性抗原。

TCR 的抗原结合部分由 2 条链组成 ($\alpha\beta$ 和 $\gamma\delta$)，每条链具有一个恒定区和一个可变区 (图 146-1)。与免疫球蛋白不同，TCR 的每条链可独立存在于 B 细胞表面。TCR 与 CD3 分子相结合；这个单位称为 TCR-CD3 复合物。虽然 TCR 链由基因重排所决定，且可变，而 CD3 链 (至少由 5 条链组成) 是不变的，且无抗原特异性。某些抗 CD3 抗体经不需要抗原的旁路直接激活 T 细胞。因而，CD3 对通过淋巴细胞膜传递激活信号来说是重要的。淋巴细胞可借助于功能或表面标志再进一步分成一些亚类。

淋巴细胞亚类可通过与其表面一定的分子相结合作出鉴定。这些表面标志命名为分化簇 (CD)。至今已有 166 个 CD 被鉴定。有关 CD 抗原的资料可在国际网络中找到 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/prow>)。

主要组织相容性复体

免疫系统从“非我”中识别“自我”的能力很大程度上取决于主要组织相容性复体 (MHC) 的产物。MHC 的基因位于第 6 号染色体上，属于免疫球蛋白基因超家族，并受重组的支配。MHC I 类产物由 HLA-A、B 和 C 组成；它们分布广泛，可存在于所有的有核细胞表面和血小板上。MHC II 类产物由 HLA-D、DR 和 DQ 所组成；它的产物有限地分布在 B 细胞、巨噬细胞、树突状细胞、朗格汉斯细胞和激活的 (但不是休止期) T 细胞上。

B 细胞能应答可溶性抗原，但 T 细胞很少这样，它仅识别嵌入 MHC 分子内的抗原；因此 T 细胞识别的是抗原-MHC 的复合物。抗原在提呈至 T 细胞之前，由抗原提呈细胞完成抗原的处理及与 MHC 的结合。抗原提呈细胞有朗格汉斯细胞、单核细胞、巨噬细胞、滤泡的树突状细胞和 B 细胞。虽然其机制还未完全阐明，似乎抗原经处理需成为无褶皱、降解和片段状。在处理外源性抗原时，抗原经历了胞内摄取和在溶酶体内降解，然后与 MHC II 类产物相结合，再转送至细胞表面。在处理内源性抗原时，胞内产生的抗原 (如病毒感染)，在溶酶体外侧的称为 proteasomes 的细胞器内，经历了降解，所产生的肽被转运蛋白 (RER) 转送至粗面内质网。一旦这些多肽在 RER，它们在转送至细胞表面前与 MHC I 类产物相结合。由于 CD4 和 CD8 分子作为辅助的粘附分子起着作用，可分别与 I 类或 II 类 MHC 相结合，因此，了解抗原与 MHC I 类或 II 类产物相结合显得很重要。T 细胞受体与 MHC/抗原的结合不足以使 T 细胞激活，还需存在共刺激信号；这种第二信号是由 T 细胞表面的 CD28 与抗原提呈细胞上的 CD80 或 CD86

相作用所致。缺少 CD28 与 CD80、CD86 的反应可使 T 细胞成为无能或耐受（图 146-1）。

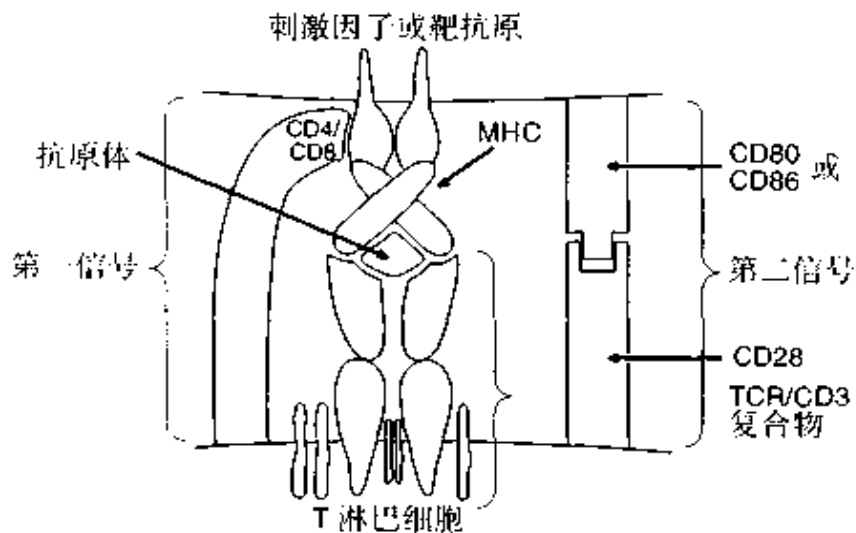


图 146-1 T 细胞激活的两种信号模式。缺少第二信号引起无反应或耐受；MHC= 主要组织相容性复体；TCR= T 细胞受体

细胞因子

虽然最适宜的 T 细胞应答需细胞紧密地接触，T 细胞和单核细胞所分泌的细胞因子能影响近端或远处的 T 细胞应答。细胞因子与细胞表面特异性的受体起反应，以自分泌或旁分泌方式起作用。

细胞因子能分成几个组，包括干扰素 (α 、 β 和 γ)，肿瘤坏死因子 (α 和 β)，白细胞介素 (IL-1 至 IL-18)，转化生长因子和促红细胞生成的集落刺激因子 (CSF)。对于大多数细胞因子的来源和主要作用，见表 146-1。

虽然不同的细胞因子和它们的作用通常分开列出，但重要的需记住在免疫应答时细胞因子相协调、前后或相制约地起着作用；如 IL-1 能诱导 IL-2 的分泌。IL-2、IL-4 和 IL-6 能协调地衍生细胞毒 T 淋巴细胞。而 IL-4 和 IFN- γ 对诱导 B 细胞上 MHC II 类抗原的表达和 IgE 的分泌相互间起着抵消的作用。

几种免疫应答会同时协调产生以及免疫系统过度应答均可从一些白细胞介素受体的结构得到很好的解释。IL-2 受体由 α 、 β 和 γ 3 条链组成。当 3 条链均表达可产生高亲和力的 IL-2 受体； β 和 γ 链的表达仅见于中等亲和力的 IL-2 受体；然而 1 条 α 链的表达仅见于低亲和力受体。近年来已发现 IL-2 受体 γ 链的突变或去除是性连严重联合免疫缺陷症的分子学基础 (SCID)。值得注意的是，IL-2 受体 α 或 β 链的突变并不会造成 SCID (至少在动物模型)。此种明显的不符是因为 IL-2 受体的 γ 链也是 IL-4、IL-7、IL-9 和 IL-15 受体复合物的--部分，此链现称之为共有 γ 链 (γ_c)。IL-15 受体与 IL-2 受体共有 β 和 γ_c 链。IL-13 受体的 α 链与 IL-4 受体的 α 链相同。IL-3、IL-5 和 GM-CSF 受体都有一条相同的 β 链。

趋化因子是一组新的细胞因子，它们可使白细胞亚类趋化和移行。趋化因子有4个亚类，它们可根据分子中最初2个半胱氨酸残基间插入的氨基酸数加以确定。趋化因子的一些受体可作为人免疫缺陷病毒进入单核细胞/巨噬细胞的共同受体。

表 146-1 选择的细胞因子

细胞因子	分子量 (千道尔顿)	来源	主要作用
白介素 (IL) IL-1 α IL-1 β	15~17	单核细胞 巨噬细胞	发热 (内源性致热源)，睡觉，厌食，炎症，内皮细胞表达 CD54 和释放组织因子，激活淋巴细胞，产生 IL-6 和 CSF
IL-2	14~15	T 细胞	T 细胞生长，共同刺激 B 细胞生长和分化，增加 NK, LAK
IL-3	14~28	T 细胞 肥大细胞	肥大细胞生长，多能造血细胞生长
IL-4	20	T 细胞 肥大细胞	T 细胞生长并产生 CTL，共同刺激 B 细胞生长，协同 IL-3 使肥大细胞生长， \uparrow IgE 和 IgG4 产生，在 B 细胞上诱导 CD23 的表达和释放， \uparrow MHC II 类抗原，使 T _H 转换至 T _H 2
IL-5	45	T 细胞 肥大细胞	嗜酸粒细胞分化，与小鼠共同刺激 B 细胞生长
IL-6	23~30	单核细胞，纤维母细胞，T 细胞 (小鼠)	致热源，诱导浆细胞瘤和杂交细胞瘤生长，增加 IgG 产生。在纤维母细胞 \uparrow I 类抗原，协同 IL-2 使肝细胞产生急性相蛋白，与 IL-3 协同使造血细胞生长，诱导 CTL 分化
IL-7	25	骨髓和胸腺基质细胞	早期和前 B 细胞增殖，未成熟胸腺细胞增殖
IL-8	6.5	单核细胞，内皮细胞，肺泡巨噬细胞，纤维母细胞	中性粒细胞和 T 细胞的趋化与激活
IL-9	30~40	T 细胞	一些 T 细胞的增殖，增强 IL-3 诱导肥大细胞生长
IL-10	17~21	T 细胞，激活的 B 细胞，单核细胞	\downarrow MHC II 类抗原，抑制 MHC 的激活， \downarrow 抗原提呈，刺激 B 细胞增殖和抗体产生，刺激肥大细胞，使 T _H 转换至 T _H 2

续表

细胞因子	分子量 (千道尔顿)	来源	主要作用
IL-11	24	造血微环境细胞	刺激抗体产生, 协同 IL-3 使巨核细胞增生, 刺激巨噬细胞的前身细胞
IL-12	75	单核细胞, 巨噬细胞, 一些 B 细胞, 一些肥大细胞	激活 NK 细胞分泌 IFN- γ , 使 T_H 转换至 T_{H1} , 抑制 IL-4 诱导的 IgE 分泌
IL-13	10	B 细胞, 巨噬细胞	诱导 IgE 分泌
IL-14	?	T 细胞	诱导 B 细胞生长因子产生
IL-15	14~15	非淋巴样细胞, 肌肉	诱导 NK 细胞的生长和细胞毒性, NK 细胞的分化
IL-16	56	T 细胞 (预先形成的 CD8)	趋化 CD4, 产生 CD 25, \uparrow MHC II 类抗原, 抑制 HIV 的转录
IL-17	20~30	记忆 CD4 细胞	共刺激 T 细胞增生, 诱导上皮细胞、内皮细胞和纤维母细胞分泌 IL-6、IL-8 和 GM-CSF
IL-18 (未正式命名)	?	?	诱导产生 IFN- γ 的因子, 类似 IL-1
干扰素 (IFN) IFN- α	18~20	白细胞	抑制病毒复制和肿瘤生长, \uparrow MHC I 类和 II 类抗原的表达, \uparrow NK 的活性, 调节抗体应答
IFN- β	20	纤维母细胞	与 IFN- α 活性相同
IFN- γ	20~25	T 细胞	增强 MHC I 类和 II 类抗原, 激活巨噬细胞, 增强 NK 活性, \downarrow IL-4 诱导 CD23 和分泌 IgE。共同刺激 B 细胞生长和分化
肿瘤坏死因子 (TNF) TNF- α (恶病质素)	17	单核细胞 巨噬细胞	诱导 IL-1, \uparrow 内皮细胞上粘附分子和 MHC I 类抗原, 致热源, 诱导 GM-CSF, 细胞毒/静止细胞分裂, 诱导 IFN- γ 分泌
TNF- β (淋巴毒素)	25	T 细胞	细胞毒因子
集落刺激因子 (CSF) GM-CSF	14~35	T 细胞, 巨噬细胞, 单核细胞, 内皮细胞	粒细胞和前单核细胞的生长, \uparrow 嗜酸粒细胞产生白三烯, 增强单核细胞杀伤肿瘤细胞活性

续表

细胞因子	分子量 (千道尔顿)	来源	主要作用
G-CSF	18~22	单核细胞, 纤维母细胞, 内皮细胞	粒细胞生长
M-CSF	70~90	单核细胞, 纤维母细胞, 内皮细胞	单核细胞生长
转化生长因子 (TGF)			
TGF- α	5~20	实体肿瘤 (癌 > 肉瘤), 单核细胞	血管形成, 骨质形成细胞增生, 骨吸收, 肿瘤生长
TGF- β	25	血小板, 胎盘, 肾, 骨, T 和 B 细胞	纤维母细胞增生; 合成胶原和纤维连接素; 抑制 CTL、NK、LAK; 抑制 T 和 B 细胞增殖; 增强伤口愈合和血管形成
趋化因子			
C (缺少第 6 和第 3 保留的半胱氨酸残基) 例如: lymphotactin (LPTN)	15	激活的 CD8, NK? 肥大细胞	趋化 T 细胞和 NK 细胞
C-C 几个例子: MIP-1 α RANTES MIP-1 β Eo- taxins MCP-1 MCP-3	未定	未定	趋化 T 细胞, NK 细胞、嗜碱粒细胞和嗜酸粒细胞
C-X-C 几个例子: IL-8 IP-10 SDF-1	未定	未定	趋化 T 细胞、肥大细胞、单核细胞和嗜酸粒细胞
C-X ₃ -C 新介绍的 Fractalkines	未定	未定	尚未很好确定

↑ = 增加; ↓ = 降低; CSF = 集落刺激因子; CTL = 细胞毒 T 淋巴细胞; G = 粒细胞; GM = 粒细胞-巨噬细胞; LAK = 淋巴因子激活的杀伤细胞; MAC = 攻膜复合物; MHC = 主要组织相容性复体; NK = 自然杀伤细胞; TH = 辅助 T 细胞

T 细胞和细胞免疫

T 细胞在胸腺中成熟, 获得其功能及学习识别自我。胸腺完成阳性选择 (让识别抗原/MHC 的克隆增殖, 成熟并移行至周围) 和阴性选择 (排除能将自身抗

原作为异物起反应的克隆)的双重功能。有关这种选择确切的细胞和分子机制还未完全阐明。

从骨髓衍生的 T-干细胞在胚胎发育过程移行至胸腺,在胸腺经历了成熟和学习识别自我,经胸腺的选择,成熟的淋巴细胞才被准许离开胸腺,可见于外周血和淋巴样组织中,所有成熟的 T 细胞仅表达 CD4 或 CD8 中的一种。

辅助 T 细胞

通常将表达 CD4 的 T 细胞归属于辅助 T 细胞 (TH)。这些细胞可根据它们的功能、对不同细胞因子的应答以及分泌细胞因子的能力可再分成两个主要部分。现认为 TH 细胞起始于能分泌 IL-2 的前身细胞,经最初的刺激,这些细胞发育为 TH0 细胞,它能分泌几种细胞因子,包括 IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-5 和 IL-10。根据细胞因子的作用,TH0 细胞能发育成为 TH1 或 TH2 细胞。IFN- γ 和 IL-12 有利于 TH1 的发育,而 IL-4 和 IL-10 有利于 TH2 的发育。TH1 细胞分泌 IFN- γ , TH2 分泌 IL-4,然而这两种亚类均等地分泌其他几种细胞因子(如 IL-3、GM-CSF、TNF- α)。一般地说,TH1 有利增强细胞免疫,而 TH2 有利于增强体液免疫。

所提到的 TH1 和 TH2 应答已改变了有关免疫系统与疾病关系的看法。一种免疫应答不仅应有活力,对感染或疾病还需适度。最好的例子是麻风,现相信 TH1 应答导致结核样麻风,而 TH2 应答引起瘤型麻风。再则,TH1 应答可加重自身免疫病,而 TH2 应答有利于 IgE 的分泌和特应性疾病的发展。

T-抑制/细胞毒细胞

与 TH 亚类相比,表达 CD8 的 T 细胞还未被很好地确定。与 CD4 相类似;根据 CD8 所分泌的细胞因子,CD8 也能分成两型。已提出淋巴细胞的型别可称为 I 型和 II 型 (T1, T2),而不是 TH1 和 TH2,因为 CD8 也可见到相同的分型。

细胞毒 T 细胞 (Tc) 归属于抗原特异性,受 MHC 约束的细胞毒 T 细胞(以下称为 CTL)。CD4 和 CD8 细胞都具有 CTL 的功能,可根据各自所识别的是 MHC II 类或 I 类抗原加以区分。已被识别的多种细胞毒或杀伤细胞中仅有几种表达 CD8 或 CD4 标志。

杀伤细胞

根据受 MHC 约束、致敏的需求,靶细胞的特异性和对细胞因子的应答可对一种(几种)杀伤细胞作出鉴定。虽然巨噬细胞能被一些细胞因子所激活并成为细胞毒性细胞,但此毒性是非特异性的。不同类型的杀伤细胞能被简化成 MHC 约束(如 CTL)和非 MHC 约束(如 NK 细胞)。它们均不需要抗体、补体或杀伤靶细胞的吞噬作用;换言之,在细胞紧密接触后它们可通过靶细胞膜递送溶解的信号。

MHC 约束的杀伤细胞 细胞毒 T 淋巴细胞 (CTL) 为杀伤细胞,仅在特异性致敏时才产生,此种致敏或可由表达异体 MHC 同种产物的细胞或可由病毒感

染,或由化学半抗原改变了自身细胞所致。CTL 一生有三个阶段:一种是前身细胞,经适当的刺激成为细胞毒性细胞;一种为效应细胞,能分化并溶解适当的靶细胞;一种为静止,较长期未受刺激的记忆细胞,经原来细胞的再次刺激容易成为效应细胞。完整的细胞是产生 CTL 最强的刺激,而可溶性抗原却无效。除了在某情况下,如以上提及的抗原经处理,其片段嵌入抗原提呈细胞的 MHC 凹槽内时,也可作为刺激剂。目前已有可能鉴定出一些能很好适合各种 MHC 单倍体的肽类。若采用这些肽刺激,它们会嵌入 MHC,刺激 T 细胞应答。

异体 CTL 易在以下情况下产生,即将正常淋巴细胞与同位素处理的部分或全部 MHC 不同的异体刺激细胞一起培养。它也能通过移植一个与受者 MHC 产物不同的供者器官在体内产生。此种 CTL 可能在器官移植排斥中起着重要作用。能成功地产生 CTL 需两种信号:抗原信号(刺激细胞)和扩增信号。要使这两种信号有效地作用,需抗原提呈细胞(APC),T 辅助细胞和 T 杀伤细胞的前身细胞。扩增信号由前后起作用的细胞因子所介导;最重要的是 IL-1、IL-2 和 IL-4。其他的细胞因子(包括 IL-6、IL-7、IL-10 和 IL-12)确信至少在体外参与 CTL 的产生。

其他类型的 CTL 称为抗原特异性 CTL (同系 CTL),它在清除某些胞内致病原(特别是病毒感染的抗原)中起着重要作用。同系 CTL 识别的仅是一些能表达抗原并与 MHC 相结合的能引起致敏的靶细胞。此种所产生的 CTL 能对抗由病毒感染或化学半抗原所改变的自身细胞。在细胞表面所表达的病毒产物或半抗原与 MHC 相结合,启动了细胞的分化和释放细胞因子的连锁反应,其应答类似异体 CTL。这两种 CTL 都采用 TCR/CD3 复合物识别靶细胞。

非 MHC 约束的杀伤细胞 NK 细胞与 CTL 不同,它在表达杀伤功能时不需要致敏。NK 细胞占正常外周血淋巴细胞的 5%~30%。NK 细胞属淋巴细胞,但它们不属于 T 或 B 细胞系。因此, NK 细胞最有特征的表面标志是 CD2⁺, CD3⁻, CD4⁻ 和 CD56⁺, 有一种亚群为 CD8⁺。NK 细胞可杀伤一些自身、异体甚至外源性的肿瘤细胞,不管它们是否表达 MHC。事实上 NK 细胞优先杀伤一些很少表达或不表达 MHC I 类产物的靶细胞。当靶细胞被诱导增加 MHC 的表达(如经转染或 IFN 的作用);NK 的杀伤活性会降低。MHC I 类产物的表达会明显抑制 NK 的杀伤活性,致使在 NK 细胞表面可鉴定出几个 MHC I 类产物的受体。这些受体在结构上与 TCR 不同,通常归属于杀伤细胞抑制受体(KIR)。在 T 细胞上 TCR 与 MHC 的作用导致 T 细胞的激活。虽然一些 KIR 会导致 NK 细胞的激活,而绝大多数 KIR 与 MHC 的作用却会抑制 NK 的活性。在 T 细胞上也已证实存在着 KIR,这是一个有兴趣的谜。T 细胞有针对相同分子(MHC I 类产物)的不同受体(TCR/CD3 和 KIR)。它们起着相反的作用。何种因素决定着 T 细胞将被激活或被抑制,还未能很好地阐明,可能取决于不同的 T 细胞克隆。

长期以来认为在监视肿瘤中 NK 细胞很重要, 因为它们能杀伤一些肿瘤靶细胞, 而且大多数肿瘤缺少 MHC 的表达。NK 细胞也会杀伤一些病毒感染的细胞和某些细菌 (如伤寒菌)。NK 细胞识别抗原的结构有待阐明。

除了 NK 细胞的杀伤特性外, NK 细胞能释放几种细胞因子, 特别是 IFN- γ 和 GM-CSF (粒细胞、巨噬细胞集落刺激因子)。NK 细胞可能是 IFN- γ 最重要的源泉。通过分泌 IFN- γ , 有利于 TH1 的分化和抑制 TH2 的分化, NK 细胞能影响获得性免疫系统。

抗体依赖性细胞介导的细胞毒

NK 细胞表达 CD16, 这是一种 IgG Fc 受体 (见下文抗体结构), 并用此受体介导其他种非 MHC 约束的杀伤性。抗体依赖性细胞介导的细胞毒 (ADCC) 依赖于能识别靶细胞的抗体 (因此 ADCC 的特异性取决于抗体的特异性)。当抗体与它的抗原相结合时会暴露其 Fc 区 (见下文 Ig 结构) 并将与 NK 细胞上的 Fc 受体结合形成一个桥。一旦此桥形成, 就递送一种还未很好了解的溶解信号至靶细胞, 引起它的死亡。

在 ADCC 中有一种令人感兴趣的类型, 称之为逆转型 ADCC。即有些细胞包括受 MHC 约束的 CTL, 当存在抗 CD3 抗体时会失去其特异性。抗 CD3 与杀伤细胞表面的配体相结合时使抗体的 Fc 部分游离出再结合至能表达 Fc 受体的靶细胞上。再则, 一旦桥形成, 溶解信号就被递送至带有 Fc 受体的靶细胞。某些类型的 ADCC 作为免疫治疗的形式证明在体内能有效地杀伤肿瘤靶细胞。

非 MHC 约束的 T 杀伤细胞

除 CD3⁺、TCR⁺ 的 NK 细胞外, 其他的亚类是 CD3⁺CD56⁺ 并能表达 CD2、CD5 和 CD8。虽然已检定出一些 TCR- $\alpha\beta$ 克隆, 大多数非 MHC 约束的 T 杀伤细胞呈 TCR- $\gamma\delta$ 。这种亚类能介导自发性 NK 样活性, 并在用 IL-2 刺激后增加此活性。其他的 T 细胞亚类 (CD3⁺TCR- $\gamma\delta$ CD4⁻CD8⁻CD56⁻CD16⁻) 虽然大多数是克隆或细胞株, 能有细胞毒性。需了解是否新鲜分离的这种表型的淋巴细胞具有自发性细胞毒的活性。

淋巴因子激活的杀伤细胞

有些淋巴细胞与 IL-2 培养会发育成为有效的淋巴因子激活的杀伤细胞 (LAK), 它能杀伤广谱的肿瘤靶细胞, 以及经培养改变了的自身淋巴细胞, 一些病毒或半抗原。LAK 可看作是一种现象而不是单一的淋巴细胞亚类。LAK 的前身呈异质性, 但能分为两个主要类型: NK 样和 T 细胞样。普遍认为经典的 NK 细胞构成了周围血中主要的 LAK 前身。但在血管外组织中并非如此。

细胞免疫的检测试验

最基本的定量评估细胞免疫应包括用荧光分析法计数淋巴细胞、T 细胞亚类数 (CD3、CD4、CD8) 和 NK 细胞数。质的评估包括迟发型超敏反应皮肤试验 (DTH) 和以下的体外试验: (1) 应答可溶性抗原, 抗 CD3 抗体和自身抗原的增

殖性；(2) NK 细胞自发性和经 IL-2 或 IFN 刺激后的溶解活性，(3) 产生细胞因子的能力，着重是产生 IFN- γ 、TNF- α 、IL-2 和 IL-4；(4) 产生 MHC 约束的 CTL 的能力。根据这些试验的结果作进一步的分析。细胞免疫的综合检测限于研究室。

DTH 皮试建立了细胞免疫系统的一些正常模式（见上文）。然而此试验并不能检测 CD8 细胞、未受刺激的 CD4 细胞、NK 细胞和除朗格汉斯细胞外的抗原提呈细胞（APC）的状况。例如，可能一个病人完全缺少 NK 细胞仍可有正常的 DTH。因而，一个阴性的 DTH 皮试可表明细胞免疫异常，但反过来说就不正确（见下文免疫网络）。

DTH 皮试应在 48 小时观察，较早期的应答可能由 Arthus 反应所引起（它可在试验后 4~6 小时开始，一直至 24 小时）。Arthus 反应是由于所存在的抗体与注入的抗原结合形成免疫复合物，激活补体，趋化中性白细胞。在 Arthus 反应所浸润的细胞大多数属中性白细胞。而在 DTH 所浸润的细胞由单个核细胞所组成。DTH 应答在 48 小时后开始消退，如果在 72 小时读取皮试结果，一个弱阳性反应（>5mm 的硬结）可转为阴性。

免疫网络

免疫系统在起作用时作为一个整体，而无一个成分自主地起着作用。在任何的免疫应答时这些成分相互协调地，前后地或相抑制地起着功能。此见解可通过免疫系统清除微生物的能力得以证实。细胞外的微生物（大多数有荚膜的细菌）仅在被吞噬后才被消化。细胞内微生物（如分枝杆菌）容易被吞噬，但不会被消化，仅当巨噬细胞接受了一种激活信号后才将它们消化。

因而排除胞外微生物的策略是直接针对吞噬作用。调理作用（用抗体或补体产物包裹微生物）有利于此作用。由于大多数吞噬细胞具有抗体 Fc 部分和 C3 产物的受体，在细菌表面所存在的这些分子有利于细菌的粘附和吞噬。这种“简单”的免疫应答取决于抗体成功的合成，补体连锁的激活和完整的吞噬系统。抗体由 B 细胞产生，然而 T 细胞可辅助和抑制 B 细胞。再则，吞噬细胞可由趋化因子的作用得到补充，这些趋化因子中的一部分由 T 细胞所产生。

清除受感染吞噬细胞内的一些微生物的策略涉及到宿主细胞的激活，然后被“武装”，以非特异性方式杀死这些微生物。使巨噬细胞激活的能力是经典迟发型超敏反应（DTH）的核心。DTH 皮试是免疫应答最好的一种范例，各种不同的连锁反应参与此应答。DTH 皮试时将一种抗原皮下注射于过去曾接触此抗原的病人，在 48 小时内局部产生硬结。从图 146-2 表明错综复杂的网络参与这一应答。在皮肤的朗格汉斯细胞摄取注入的抗原，处理并将它（与 MHC II 类抗原组成复合物）提呈给 CD4 细胞。此细胞（即一种长寿命记忆细胞）以前曾接触过此抗原。一旦 CD4⁺ 细胞与抗原-MHC 复合物相结合，它就表达 IL-2 受体，并释

放几种细胞因子(如 IFN- γ 、IL-2 和淋巴细胞、巨噬细胞趋化因子)。IFN- γ 诱导内皮细胞使它们增加表达粘附分子, 因而有利于淋巴细胞和巨噬细胞通过内皮屏障。IL-2 和 IFN- γ 也能作为增殖/分化的信号, 使记忆 T 细胞克隆和使新近到达注射部位的 T 细胞扩增。当巨噬细胞到达该处, 它们可由于激活的 T 细胞所分泌的巨噬细胞移动抑制因子的作用防止再离开。IFN- γ 和 GM-CSF 二者均由 T 细胞分泌, 可作为巨噬细胞的激活因子 (MAF), 这种激活的巨噬细胞被“武装”起来能杀死胞内的微生物和旁立的肿瘤细胞。

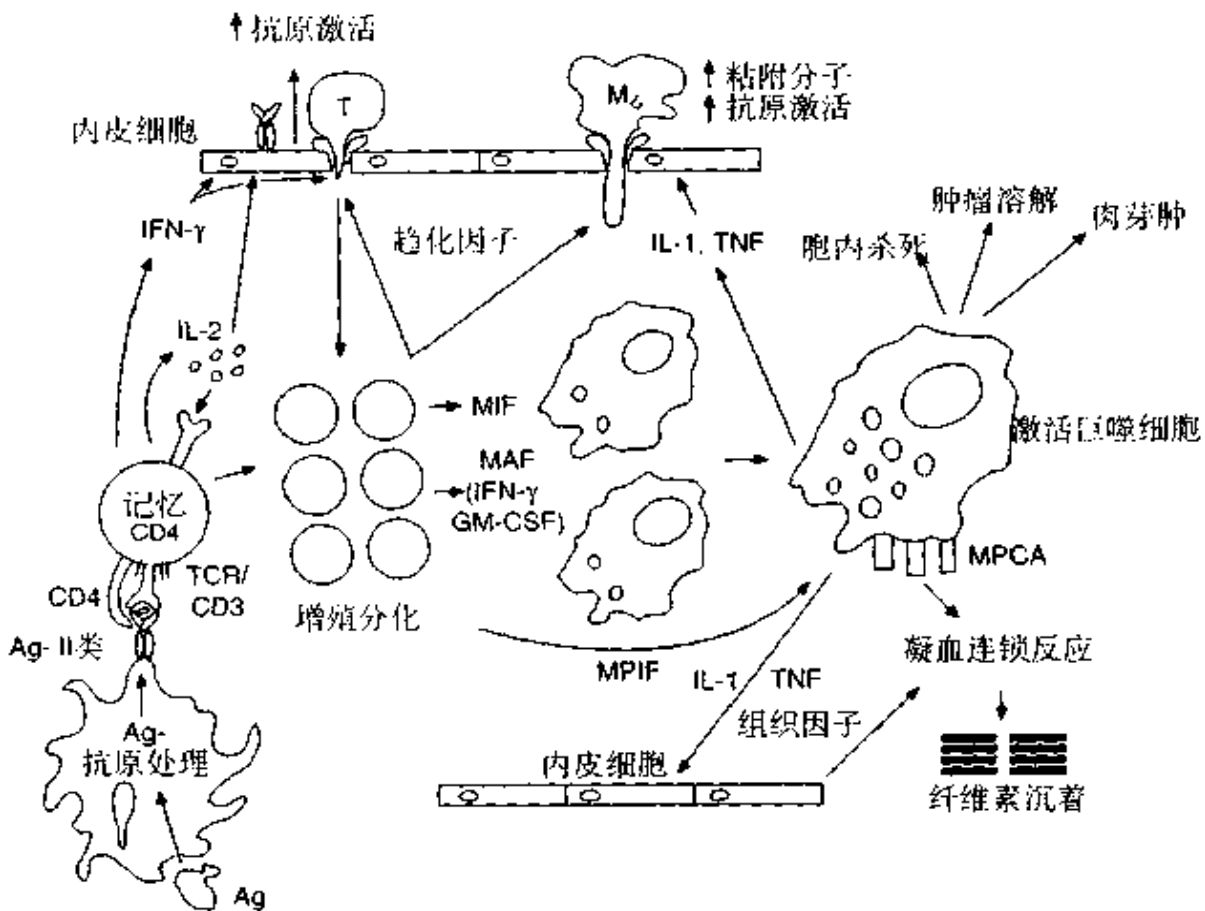


图 146-2 对皮下注射抗原的应答。Ag = 抗原; CD = 分化群; GM-CSF = 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; INF = 干扰素; IL = 白细胞介素; MAF = 巨噬细胞移动激活因子; MIF = 巨噬细胞移动抑制因子; MPCA = 巨噬细胞-前凝血剂活性; MPIF = 巨噬细胞前凝血剂诱导因子; M_{ϕ} = 巨噬细胞; T = T 淋巴细胞; TCR = T 细胞受体; RNF = 肿瘤坏死因子

激活的巨噬细胞所分泌的 IL-1 和 TNF- α 可潜在地使 IFN- γ 和 GM-CSF 分泌, 增加内皮细胞上粘附分子的表达, 并使这些细胞分泌组织因子, 从而启动凝血连锁反应, 最终使纤维蛋白沉着。同时激活的淋巴细胞分泌巨噬细胞前凝血剂诱导因子 (MPIF), 促使激活的巨噬细胞表达巨噬细胞前凝血剂活性 (MPCA); MP-

CA 也能激活凝血的连锁反应，引起纤维蛋白沉着。继而引起 DTH 皮试所见到的硬结。

DTH 途径在清除吞噬感染细胞的微生物中起着重要作用。某些微生物（如病毒）可感染缺少溶解机构的细胞，因不能使细胞激活而不能杀死胞内的微生物。此种致病原可被 CTL 清除。病毒感染时，在感染细胞的表面表达病毒抗原并与 MHC 相结合。这种病毒-MHC 复合物将刺激自体 CTL 的产生，然后杀死表达此种复合物的细胞。根据病毒产物与 MHC I 类或 II 类的结合，CTL 将可分为 CD8 和 CD4 亚类。如上面所讨论，与不同 MHC 种类的结合取决于抗原提呈途径，如麻疹和单纯疱疹病毒所产生的 CTL 属 CD4 亚类。在流感病毒感染时针对核蛋白抗原的 CTL 为 CD8，而针对血凝素抗原的是 CD4。

B 细胞和体液免疫

B 细胞占外周血淋巴细胞的 5%~15%，从形态上难以与 T 细胞相区分。然而，B 细胞可根据其表面免疫球蛋白分为不同的表型（sIgM 存在于未成熟的 B 细胞上；sIgM 和 sIgD 存在于成熟未经刺激的 B 细胞上；sIgG、sIgA 或 sIgE 见于经转换的 B 细胞上），也可根据 CD19，CD20，CD21（CR2），CD49_c，CD72 和 CD80 分型。B 细胞也表达 MHC II 类产物和其他不同的 CD 抗原，此种 CD 抗原对 B 细胞并不特异。在淋巴结 B 细胞可见于包膜下外层皮质区的初级和次级滤泡和髓索中；在脾脏，它见于边缘区和滤泡。

B 细胞似乎按一定的顺序发育，在骨髓，从骨髓干细胞开始，经早期和后期早 B 细胞期（有 D-J 重链基因重排），前 B 细胞期（有 V-DJ 重链基因成功地重排和出现胞浆和细胞表面的 μ 链），最后成为未成熟的 B 细胞（有 V-J 轻链重排以及在细胞表面出现 IgM）。在这个发育过程中抗原所起的作用还不清楚，但抗原与未成熟 B 细胞相互反应会导致克隆的灭活或耐受性。未经灭活的未成熟 B 细胞继续发育为成熟的未经刺激的 B 细胞，然后离开骨髓进入周围淋巴样器官。在这些器官未经刺激的 B 细胞与 sIgG 和外源性抗原相反应转变为淋巴母细胞，经最后分化，B 细胞成为分泌单一类型抗体的浆细胞。

在周围组织的 B 细胞已能应答小量的抗原，这种最初的抗原与 B 细胞相互的反应，称之为初级免疫应答。B 细胞在应答抗原时经历了分化和克隆增殖，有些成为记忆细胞，其他的分化为成熟的可合成抗体的浆细胞。初级免疫应答的主要特征是在抗体出现前有一个潜伏期，所产生的仅是小量的抗体，最初为 IgM，以后是不同类型免疫球蛋白的转换（由 T 细胞辅助），由 IgM 转至成为 IgG、IgA 或为 IgE。并产生了许多将能与相同抗原起应答的记忆细胞。

第二次（回忆或加强）免疫应答发生在再次遭遇相同抗原时，它的主要特征是 B 细胞快速增殖，快速分化为成熟的浆细胞，并迅速地产生大量的抗体，主要

是 IgG, 并释放至血和其他组织, 在这些地方遭遇抗原, 并有效地与之起反应。

IgM、IgG 和 IgA 均可应答相同的抗原。因而, 从单一的成熟的未受刺激的 B 细胞可分化为一个 B 细胞系, 它们按遗传顺序合成对单一抗原的特异性抗体, 并能产生每种免疫球蛋白 (如 IgM、IgG、IgA) 的代表性克隆。

B 细胞以 T 细胞依赖或 T 细胞非依赖方式应答抗原。T 细胞非依赖性抗原 (如肺炎球菌多糖、大肠杆菌脂多糖和聚乙烯吡咯酮) 具有高分子量伴直接重复排列的抗原决定簇, 并可很好地抵抗体内酶的降解。T 细胞非依赖性抗原主要引起一种 IgM 的应答。

大多数自然的抗原是依赖 T 细胞和需经抗原提呈细胞 (APC) 提呈抗原。这些抗原提呈细胞提呈抗原给 T 和 B 两种细胞。T 细胞释放细胞因子使 B 细胞通过制备抗体应答抗原。在抗原刺激 B 细胞的过程中, 会发生从产生 IgM 转换至产生 IgG。这种转换依赖于辅助 T 细胞 (TH), 并需不同的 TH 细胞亚类和特异的细胞因子。例如, 从 IgM 转换至 IgE 需 IL-4 或 IL-13。

抗原和抗体

抗原的结构和抗原性 抗原是一种能引起特异性免疫应答的物质。一旦抗体形成, 就能与特异性抗原相结合, 抗体所识别的抗原结合点是一些在大分子 (如蛋白质、多糖类和核酸) 表面的特异性构型 (表位或抗原决定簇)。一种抗原至少存在一个表位所组成的分子。由于在每个分子表面上的抗原与抗体配对区相对地大, 需借助强的吸引力将抗原和抗体的结合点彼此间紧密地安置在一起。当一些抗原表面的决定簇与原来抗原决定簇十分类似, 相同的抗体分子也能与这些抗原交叉地反应。

免疫原性物质 (抗原) 是指能被免疫系统识别为异物 (非己) 以及分子量足够大的物质。半抗原是指一种物质其分子量小于抗原, 能与抗体特异性反应, 但不能诱导抗体的形成, 除非将其吸附在其他的分子, 通常是一种蛋白质 (载体蛋白), 例如青霉素是一种能吸附在白蛋白上的半抗原。

抗体结构 (图 146-3) 抗体就是免疫球蛋白 (Ig), 具有特别的氨基酸序列和三维结构, 可与抗原的互补结构相结合。虽然所有的 Ig 均可能是抗体, 通常不可能知道每个 Ig 所针对的抗原。抗原与抗体的反应起着一种特异的作用, 可保护宿主对抗病毒、细菌和其他致病原。在血浆蛋白的 γ 球蛋白中 Ig 占了大多数。

各种免疫球蛋白具有明显的异质性, 能与几乎无限制数量的抗原相结合, 还有着相同的特性。在每类 Ig 中, 单体的 Ig 有相类似的结构: 每个分子由 4 条肽链组成, 即 2 条相同的重链和 2 条相同的轻链。每条重链的分子量大约为 50 000 道尔顿至 70 000 道尔顿。而每条轻链的分子量大约为 23 000 道尔顿。二硫键连接这些分子形成通常所识别的 Y 形构型。

Y 形的 Ig 分子分成可变区 (V) 和恒定区 (C)。可变区位于 Y 臂的远端,

因在此区的氨基酸呈高度差异而得名。这些变化的氨基酸决定了 Ig 结合抗原的能力。恒定区邻近抗原结合区，含有相对恒定的氨基酸序列，但是对每一类免疫球蛋白来说此种序列是不同的〔见上文特异性（获得性）免疫〕。

在可变区内高度可变部位含有独特型决定簇，自然的抗体（抗独特型抗体）能与之结合。抗独特型抗体与它的独特型决定簇相结合在调节 B 细胞应答中十分重要。相反，在恒定区的同种异型决定簇可产生抗同种异型的抗体，它具有类的特异性。每个 B 细胞克隆会产生它自己特殊的 Ig，具有特异的氨基酸序列，可与特定的抗原构型相结合。然而，一个 B 细胞可转换 Ig 分子的类别，但仍保留轻链区和可变区。例如，一个表达 IgD- κ 和 IgM- κ 的 B 细胞可转换为表达 IgG- κ 的细胞；这种 B 细胞仍继续表达相同的可变区，因而具有相同的抗原特异性。

应用蛋白溶解酶可使抗体分子成片段，以此研究其结构和有关的功能（图 146-3）。木瓜蛋白酶可将 Ig 断裂为两个单价的 Fab（结合抗原）片段和一个 Fc（可结晶）片段。Fab 由一个轻链和一个重链的片段组成，它包括了 Ig 分子的可变区（结合点）；Fc 含有恒定区的大部分，此片段可激活补体，并结合至吞噬细胞上的 Fc 受体。胃蛋白酶可产生一个称为 F(ab')₂ 的片段，它由 2 个 Fab 和由二硫键相连重链的一部分组成。

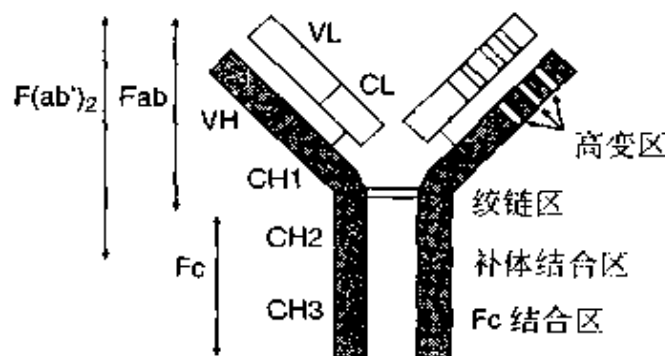


图 146-3 Ig 分子显示的重链和轻链。CH = 重链恒定区；CL = 轻链恒定区；Fab = 抗原结合片段；Fc = 可结晶片段；VH = 重链可变区；VL = 轻链可变区

在人类，每一类免疫球蛋白具有相应的重链；IgM、IgG、IgA、IgE 和 IgD 各自的重链分别为 μ 、 γ 、 α 、 ϵ 和 δ 。在人类的 5 类 Ig 中仅有两型轻链即 λ 和 κ 。因此共有 10 种不同型别的 Ig 分子（如 IgG- λ 、IgG- κ ）。3 类 Ig 仅有单体 Ig 分子（IgG、IgD 和 IgE）。IgM 以五聚体或单体形式存在于循环中。五聚体的 IgM 含有 5 个 Y 型分子（10 条重链和 10 条轻链）。IgA 存在着单体、双聚体和三聚体。IgG 也已知有 4 个亚类（IgG1、IgG2、IgG3、IgG4）；IgA 有 2 个亚类（IgA1 和 IgA2）。特异性的生物功能起初与不同的亚类有关（如 IgG4 不固定补体或不结合至单核细胞，IgG3 的半衰期明显较其他三类 Ig 短）。

附加的结构已被确定。接合链（J）连接 IgM 的 5 个亚单位和 IgA 亚单位。

分泌性 IgA 有一个附加的多肽链，即分泌成分（SC，或分泌片或转运片），它由上皮细胞产生并在 IgA 合成后加至 IgA 分子。

沉淀系数由超速离心分析所决定，已传统地用于表示每类 Ig，IgM 有最高的沉淀系数为 19S，IgG 的沉淀系数大约为 7S。

抗体的生物学特性 重链恒定区氨基酸结构决定了 Ig 的一些生物学性质。每类 Ig 有着不同的功能。

IgM 是在初级免疫后最先形成的抗体（暴露了新的抗原），在血管间隙内起着保护作用。五聚体的 IgM 分子容易激活补体并作为调理素和凝集素协助吞噬细胞系统清除多种微生物。同种血凝素和革兰氏阴性菌的抗体多数是 IgM。单体 IgM 可作为 B 细胞膜上的受体。

IgG 是最常见的抗体，存在于血管外间隙中；在初级免疫后当 IgM 滴度开始下降时就产生了它。IgG 是再次免疫后所产生的主要 Ig（记忆的免疫应答或继发性免疫应答）。IgG 保护组织对抗细菌、病毒和毒素。它是唯一可通过胎盘的 Ig。不同的 IgG 亚类可中和细菌毒素，激活补体，并增强调理作用的吞噬。商品 γ 球蛋白几乎完全是 IgG，伴小量的其他免疫球蛋白。

IgA 可见于粘液性分泌物中（唾液、泪腺、泌尿生殖、胃肠道和初乳），在这些场所提供对抗细菌和病毒的早期防御。分泌型 IgA 在胃肠道和呼吸道上皮区内合成，并与局部生成的分泌成分（SC）相结合而存在。淋巴结和脾脏内只有少数的细胞会产生 IgA。血清 IgA 并不含有 SC，可保护机体抵抗布鲁菌、白喉和脊髓灰质炎。

IgD 在血清中含量很低，但也可见于在发育的 B 细胞表面，对它们的生长和发育可能有着重要的作用。

IgE（反应素、皮肤致敏或过敏性抗体），与 IgA 相同，主要见于呼吸道和胃肠道的粘液分泌物中。在血清中 IgE 含量极微。IgE 可与肥大细胞相反应；过敏原可与两个 IgE 分子桥连，使肥大细胞脱颗粒，伴随着释放化学介质，导致过敏性应答。在特应性疾病（如过敏性或外源性哮喘、枯草热和特应性皮炎），寄生虫病、晚期霍奇金病和 IgE 单克隆骨髓瘤，IgE 浓度增高。IgE 可能在抗寄生虫中起着有益的作用。

免疫球蛋白检测试验

IgG、IgM 和 IgA 在血清中有足够高的浓度，可用测定任何抗原的不同技术测定。一种老的技术是单向免疫扩散法（Mancini 技术），此方法是将含有抗原的血清加至含抗体的琼脂凝胶板一个孔中；在琼脂凝胶所形成的沉淀环大小与血清中抗原浓度成比例。为了对包括 Ig 在内的许多血清蛋白进行特异性定量测定，许多实验室应用比浊法，它是根据分子光散射原理而建立的；此法快速并重复性好。免疫电泳也偶尔用于鉴定 Ig，特别是单克隆 Ig（参见第 140 节多发性骨髓瘤）。IgE 在血清中含量很少，需用放射免疫试验测定或酶联免疫吸附试验

(ELISA)。应用放射性过敏原吸附试验 (RAST) 检测针对特异性抗原的 IgE (参见第 148 节)。也可用放射免疫试验 (RIA) 或酶联免疫吸附试验检测 Ig 的亚类。

单克隆抗体

除单克隆 γ 球蛋白病的病人外, 体内所产生的抗体几乎全是多克隆 (由 >1 个克隆所产生)。相类似, 直至最近由动物所产生的作为诊断试验的抗体也是多克隆。应用杂交瘤技术可使动物产生大量单克隆抗体。首先, 用所需的抗原免疫小鼠, 当小鼠产生抗体时取其脾脏制备细胞悬液, 这些细胞中有些可产生所需的抗体。然后, 这些能产生抗体的细胞与骨髓瘤细胞株相融合。这种瘤细胞保存在组织培养中, 本身并不产生抗体。分离能产生所需单克隆抗体的融合细胞, 在组织培养中生长以增加细胞数量, 并再注入小鼠腹腔, 就会很容易地产生含有单克隆抗体的腹水, 收集腹水可得到含量高的抗体。发酵实验室可产生单克隆抗体的商品制剂。

单克隆抗体已被广泛用于: (1) 测定血清中的蛋白质和药物; (2) 组织和血液定型; (3) 鉴定感染因素; (4) 鉴定分化群 (CD) 可对白血病和淋巴瘤作分类和随访; (5) 鉴定肿瘤抗原; (6) 鉴定在不同疾病的自身抗体。应用单克隆抗体有助于鉴定参与免疫应答中的各种细胞。

体液免疫应答的调节

体液免疫应答的能力很大程度上由遗传所决定, MHC 基因调节着 T 细胞识别抗原的能力。抗原提呈细胞的能力和 B 细胞潜在产生抗体的能力也很重要。

免疫应答的调控攸关重要。无限制的产生抗体 (特别是针对自身抗原的抗体) 可能会导致自身的破坏。调节体液免疫应答首先是将入侵的外源性物质 (如细菌) 从体内清除。其他的调节包括通过抗体和 T 细胞, 抗体的独特型网络和细胞因子。抗原能将 B 细胞上特异性抗原受体与一些 Fc γ 受体交联, 因而抑制了未经刺激的 B 细胞被激活。抗独特型抗体与 Ig 分子可变区上的独特型决定簇起反应。由于细胞克隆所产生的抗体中每个抗体分子的可变区是专一的, 每个抗独特型抗体本身有其独特型抗原, 接着, 此抗原又将被其他抗独特型抗体所识别, 这样就使一个 Ig 与其他 Ig 相反应的过程能持续下去。抗独特型抗体通过阻断 B 和 T 细胞上的受体抑制它们产生独特型抗体。此抑制机制已被应用于预防新生儿的 Rh 病, 即将抗 Rh (抗 D) 的 IgG 类抗体被动应用于母亲。

补体系统

补体由 34 种以上蛋白质组成, 经连锁相互反应 (类似凝血系统) 产生不同的生物学效应。

许多补体蛋白属酶, 它们以无活性的前身状态 (酶原) 存在于血清中, 其他

一些组分则存在于细胞表面。补体蛋白约占血清蛋白10%以上, 其中C3在血中浓度最高(约1.5mg/ml)。对于补体系统的各成分, 见表146-2和表146-3。

表 146-2 补体成分和调节蛋白

	成分名称	自然分子的链数	分子量(道尔顿)	血浆或血清浓度($\mu\text{g/ml}$)	裂解片段	染色体
经典途径早期成分	C1q	18	410 000	70~300		1
	C1r	1	83 000	34~100		12
	C1s	1	85 000	30~80		12
	C4	3	204 000	350~600	C4a, C4b, C4c, C4d	6
	C2	1	102 000	15~30	C2a, C2b	6
第三成分	C3	2	190 000	1 200~1 500	C3a, C3b, C3c, C3d, C3f, C3g, C3dg, C3d-k, iC3b	19
攻膜复合物(末端补体复合物)	C5	2	196 000	70~85	C5a, C5b	9
	C6	1	125 000	60~70		5
	C7	1	120 000	55~70		5
	C8	3	150 000	55~80		1, 9
	C9	1	66 000	50~160		5
旁路途径	B因子	1	100 000	140~240	Ba, Bb	6
	P	4	224 000	20~30		X
	D因子	1	24 000	1~2		?
甘露聚糖结合凝集素途径	甘露聚糖结合凝集素	18	540 000	1		10
	MASP-1	1	94 000			?
	MASP-2	1	76 000			?
经典途径控制	C1INH	1	105 000	180~275		11
	C4BP	7	550 000	250		1
旁路途径控制	H因子	1	150 000	300~560		1
	I因子	2	100 000	34~50		4
其他控制	AI		310 000	35		?
	S蛋白(vitronectin)		83 000	150~500		17
	J因子	1	20 000	2.6~8.2		?
	SP40, 40		80 000	50		8

补体有三条激活途径, 分别称为经典, 旁路和甘露聚糖结合凝集素途径(图146-4)。所有的途径均是独立的, 直接针对激活的最重要步骤, 即C3的裂解。共同最终的途径称之为终末途径或膜攻击复合物(MAC)。

表 146-3 膜蛋白

成分名称	自然分子的键数	分子量 (道尔顿)	特异性	细胞	染色体
CR1(CD35)	1	160 000~250 000	C3b, C4b	M, 红细胞, B, G	1
CR2(CD21)	1	140 000	C3d, C3dg, iC3b		1
CR3(CD11-b)	2	265 000 α -165 000 β -95 000	iC3b	G, M, Mac	21, 16 16 21
CR4	1	?	C3dg	Plt	?
DAF(CD55)	1	70 000	C4b, 2a, C3b, Bb	红细胞, Plt	1
MCP(CD46)	1	45 000~70 000	C3b, C4b	B, T, Neut, M	1
gp150, 95	2	245 000 α -15 000 β -95 000	iC3b	G, M, Mac	21, 16 16 21
C3aR	?	?	C3a, C4a	G, Mast, Plt	?
C5aR	1	45 000	C5a, C5a des arg	G, Mast, M, Mac, Plt	19
HRF	1	65 000	C8, C9	红细胞	?
CD59	1	20 000	C8, C9	M, 红细胞, T, Neut	11
C1qR	1	65 000	C1q	B, M, Mac, Plt, Endo	12?

B = B 细胞; Endo = 内皮细胞; G = 粒细胞; M = 单核细胞; Mac = 巨噬细胞; Mast = 肥大细胞; Neut = 中性粒细胞; Plt = 血小板; T = T 细胞。

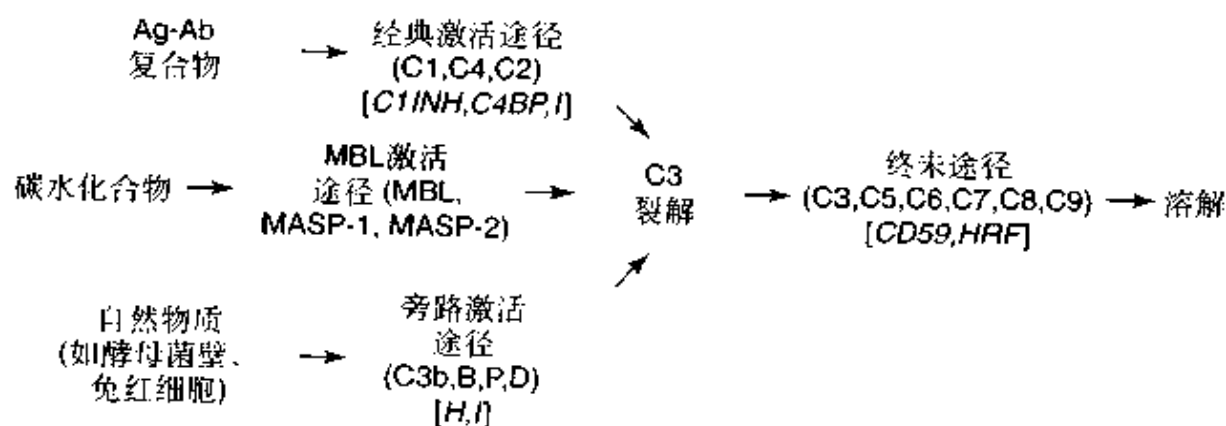


图 146-4 补体激活途径。补体组分列于圆括号;调节蛋白以斜体字列于括号内;MBL = 甘露聚糖结合凝集素

命名 经典途径的组分以 C 和数目字表示(如 C1 和 C3)。按照它们被确定的

顺序头4种补体分别为C1、C4、C2和C3。旁路途径的组分以字母(如B、P和D)表示。某些组分称为因子(如B因子、D因子)。激活的组分或复合物在其上面加一横划(如 $\overline{\text{C1}}$ 、 $\overline{\text{C1r}}$ 或 $\overline{\text{C3b}}$ 、 $\overline{\text{Bb}}$)，裂解的片段在该组分后用英文小写字母表示，如C3a、C3b是C3的片段。无活性的C3b以iC3b表示。补体蛋白的多肽链则在其组分后用希腊字母表示(如C3 α 和C3 β 分别是C3的 α 和 β 链)。C3受体缩写为CR1、CR2、CR3和CR4。

经典途径

激活 经典激活途径是指正常时可被结合抗体的补体所激活(结合补体的抗体)的途径(图146-5)，此种抗体是抗原-抗体复合物或是聚合的抗体(IgG或

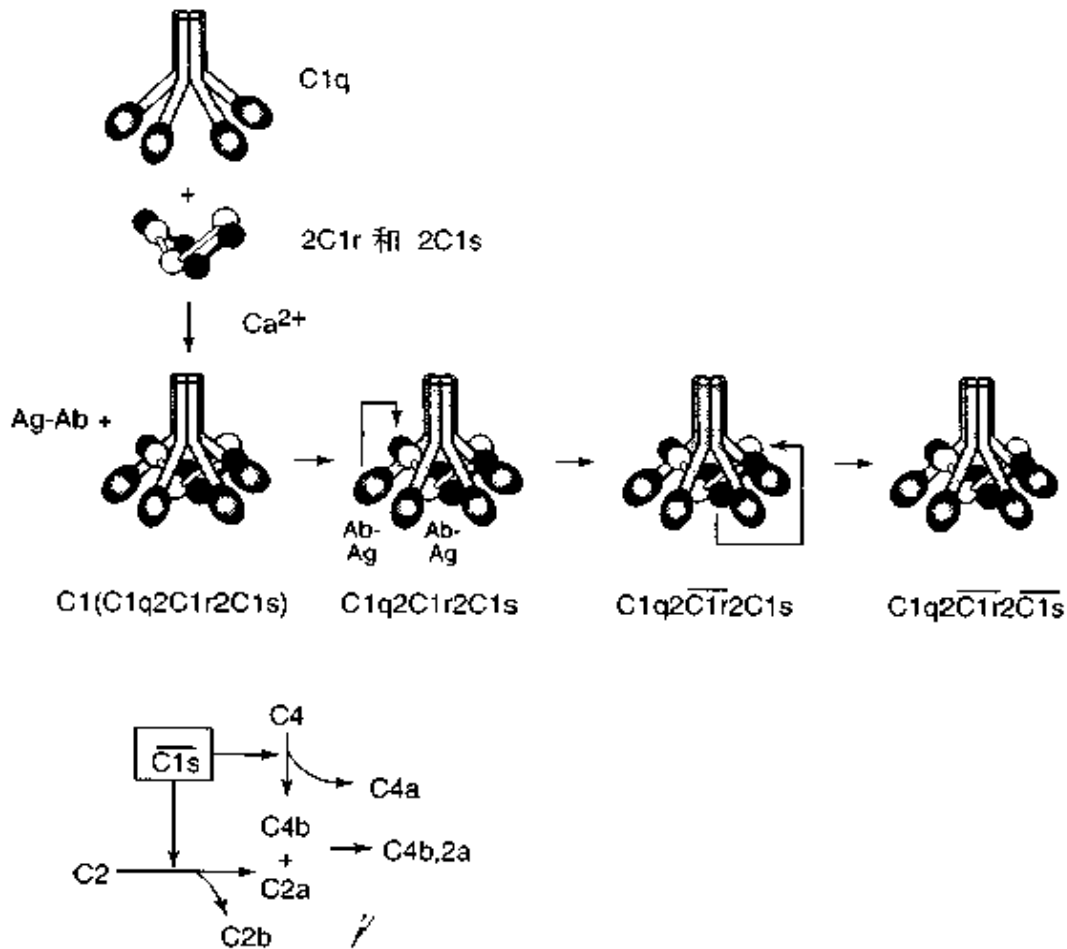


图146-5 经典途径的激活

IgM)。由于应答抗原刺激所形成的是特异性抗体，因此经典途径可作为特异性免疫。C1大分子由依赖钙离子的一个C1q，两个C1r和两个C1s分子所组成。此种C1大分子仅在钙离子存在时才保持着完整性；否则每个亚单位就会分离，当6个C1q分子中的2个与2个IgG分子或1个五聚体IgM分子的Fc区相结合时才会使C1聚合。两个IgG分子需有一定的间隔才会激活补体。由于1个五聚体IgM其结构上5个单体很接近，因而IgM较IgG更能有效地激活补体。IgG激活补体

的活性依次为 $\text{IgG3} > \text{IgG1} > \text{IgG2}$ 。IgG4 并不固定补体。

一旦 IgG 结合至 C1q, 使 C1q 分子中的三维结构发生改变, 致使 C1r 经自身分解激活成为 $\overline{\text{C1r}}$, $\overline{\text{C1r}}$ 再裂解 C1s 中的一个链产生 $\overline{\text{C1s}}$, 无论 C1r 或 C1s 被裂解均不会释放裂解片段。 $\overline{\text{C1s}}$ 也称为 C1 酯酶, 它可将 C4 裂解为 C4a 和 C4b。C4b, 这个大的裂解片段, 如存在细胞膜时会结合至膜。 $\overline{\text{C1s}}$ 接着会裂解游离的 C2 产生 C2a 和 C2b, 此过程意义不大, 或能裂解在 C4b、C2 复合物上的 C2 产生 C4b、C2a 和游离的 C2b, 这是一个十分有意义的过程。C2a 是 C2 的主要裂解片段, 如果游离的 C2 被裂解, C2a 需结合至 C4b 形成 C4b、2a 复合物, 否则 C2a 将很快就降解和失活。C4b、2a 是经典途径的 C3 转化酶, 它可将 C3 裂解为 C3a 和 C3b。在 C2a 上存在着 C3 裂解的酶点。C4b、2a 需要镁, 在生理温度下其降解与时间有关。

经典途径也可不经抗体机制而被激活。肝素(一种多聚阴离子抗凝剂)和鱼精蛋白(一种多聚阳离子剂可用于阻断肝素)当以相同分子浓度一起存在时会激活经典途径。其他不同的多聚阴离子剂(如 DNA 和 RNA)也可以直接与 C1q 反应激活经典途径。C 反应蛋白可在缺少抗体时使经典途径激活。已提到的 C1 旁路可不通过经典途径的组分使 C3 裂解。这些中的一种已归属于甘露聚糖结合凝集素的途径。

调节 经典途径由 C1 酯酶抑制物(C1 INH)调控, 它以 1:1 浓度与 C1r 和 C1s 相结合。C1r 和 C1s 恒定地灭活这些蛋白质。C1 INH 也能与溶纤酶、舒缓激肽释放酶、激活的 Hageman 因子和凝血因子 XIa 相结合。当它缺少时可导致遗传性血管水肿(参见第 148 节)。J 因子是一种阳离子糖蛋白, 也能抑制 C1 活性。C4 结合蛋白(C4BP)通过解离 C4b、2a 复合物使 I 因子灭活 C4b。

旁路途径

激活 旁路途径(图 146-6)可由自然物质[如酵母菌壁、复蛇毒因子、肾炎因子、细菌壁(内毒素)、兔红细胞(在体外)]激活, 也可由聚合性 IgA 作为非特异性(先天的)免疫应答, 也即不需要预先致敏。旁路途径并不需要 C1、C4, 或 C2 参与, 但此途径需小量 C3 恒定地裂解 C3 为 C3a 和 C3b。此种 C3 自然裂解的机制还未阐明, 可能与酶的非特异性作用或其他两条途径低水平的活性有关。C3b 作为 B 因子的底物产生 C3b、B 复合物。D 因子(血浆中的一种激活酶)将 B 因子裂解为 C3b 和 Bb, 备解素(P)可稳定 C3b、Bb 复合物, 延缓此复合物的衰变。C3b、Bb 和 C3b、Bb、P 都是旁路途径的 C3 转化酶, 此酶能将 C3 裂解为 C3a 和 C3b。在 Bb 存在着 C3 的酶点。C3b、Bb 复合物需要镁离子, 其衰变也与温度有关。

旁路途径也是一种放大的途径。一个 C3b、Bb 复合物能裂解许多 C3 分子。然而在产生 C1s 和形成 C4b、2a 时也可发生放大。这些酶中的一种可裂解几百个分子, 致使补体快速地激活。

调节 在旁路途径, C3b、Bb 复合物由以下几种成分所调节。备解素可延缓 C3b、Bb 复合物的衰变, 使其半寿期从 4 分钟增加至 40 分钟。衰变加速物质[如 H

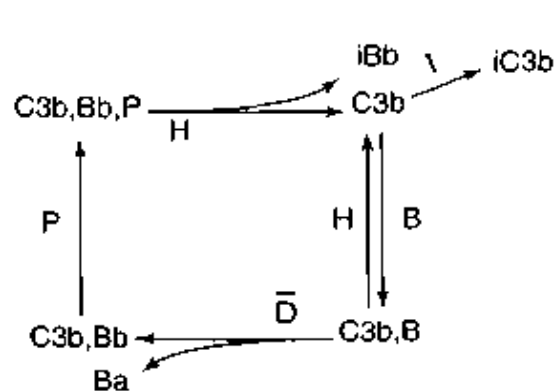


图 146-6 旁路途径的激活和调节

因子或衰变加速因子(DAF)]与B因子竞争结合C3b(产生C3b, H)降低C3b、Bb复合物的半寿期,使此复合物解离为C3b和Bb。I因子作用于C3b、H使C3b降解(产生iC3b, C3c, C3d, C3f和C3dg)。

C3b、Bb复合物的形式将取决于旁路途径是否被激活。C3b、Bb复合物所接触的表面可以是激活的表面(如酵母菌壁、兔红细胞)或非激活的表面(如羊红细胞)。激活的表面可防止H因子与C3b结

合,而非激活的表面却使H因子与C3b结合,导致C3b、Bb解离。因而在激活表面的C3b、Bb复合物所保留的活性明显长于非激活的表面。

以上所介绍的机制可解释旁路途径在体内的激活。复蛇毒因子(covF)像是复蛇毒的C3b;COVF、Bb复合物很稳定,对H因子的衰变作用不敏感,因而COVF、Bb复合物可快速、完全地裂解C3。C3肾炎因子(C3NeF)可在10%的膜增生型肾炎患者血清中找到。它是针对C3b、Bb复合物的Ig、C3NeF的作用类似P因子,可使C3b、Bb、C3NeF复合物抵抗H因子的作用。酵母菌壁(酵母多糖)和某些膜(如兔红细胞)作为激活的表面保护C3b、Bb复合物免受H因子的降解作用。

甘露聚糖结合凝集素途径

甘露聚糖结合凝集素(MBL)途径是由于先天所识别的一些外源性物质(如碳水化合物)激活补体所致。此途径的结构和功能类似经典途径。MBL类似C1q, MASP-1和MASP-2分别类似经典途径的C1r和C1s。因此,MASP-2可裂解C4,从而形成MBL途径的C3转化酶。

C3裂解和它们的后果

C3转化酶能将C3裂解为C3a和C3b,并产生了一个转移的针对膜的结合点。当C3转化酶作用于C3时,若表面或膜有效,C3b可立即共价与之结合。若膜或表面无效,C3b成为液相C3b,便不能通过转移性结合点共价地结合至细胞表面。若用甲胺处理,C3也会成为C3b。一旦C3b通过易变的转移性结合点与膜结合,它就能与各种不同的C3受体结合参与生物学作用。C3b可作为B因子的一个有效结合点通过旁路途径使更多的C3裂解,参与C5转化酶的形成,或被I因子作用共同参与形成iC3b。

因而,C3b可通过它的转移性硫醇酯结合点与膜共价结合,一旦结合,则根据细胞上C3受体的有效性和C3衰变状况与细胞上的各种不同受体相反应。此种通过转移性结合点共价与受体的结合不应与非共价与受体的结合相混淆。

攻膜复合物——终末的途径

C3转化酶(如C3b、Bb)可因C3b加至复合物(图146-7)而成为C5转化酶(如

C3b、Bb、3b)。C5 转化酶将 C5 裂解为 C5a 和 C5b, 开始形成攻膜复合物(MAC), 先是 C6 结合至 C5b, 产生 C5b,6, 接着结合 C7 形成能触及膜和脂双层的 C5b,6,7。当 C5b,6,7 存在于细胞上而无其他任何的补体产物, 这称为无辜旁立现象(可导致无辜细胞的溶解)。当 C8 结合至 C5b,6,7 复合物形成 C5b,6,7,8 后导致细胞膜缓慢地、不明显地溶解。最后 C9 结合至复合物产生 C5b,6,7,8,9, 才使细胞明显地溶解。当 C5b-9 复合物中另加入 C9 分子会增强细胞溶解。攻膜复合物由 S 蛋白(调控 C5b-7 活性)、同种限制因子(HRF)、SP40、40 和 CD59(调控 C8、9 活性)所调节。

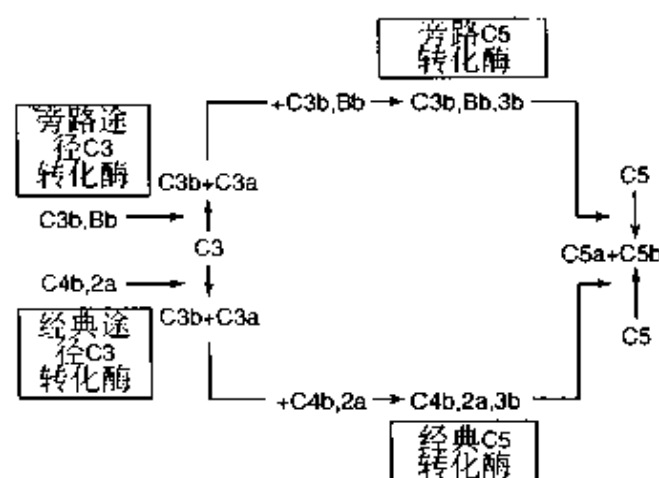


图 146-7 C5 转化酶的形成

补体激活的生物学活性

细胞溶解仅是补体激活诸多生物活性中的一种。它不是补体激活最重要的现象。在临床上细胞溶解可见于夜间阵发性血红蛋白尿患者, 这是一种很少见的疾病, 与衰变加速因子 (DAF), 同种限制因子 (HRF) 和 CD59 这些膜蛋白缺少有关。

补体受体存在于多种细胞。CR1 (CD35)、膜辅助因子蛋白 (MCP、CD46) 和 DAF (CD55) 对 C3b 的分解起调节作用。HRF 和 CD59 防止在自身细胞形成攻膜复合物。CR1 (CD35) 在清除免疫复合物中起着作用, CR2 (CD21) 调节着 B 细胞的功能 (抗体的产生), 并且它也是 EB 病毒的受体。CR3 (CD11b/CD18) 在吞噬中起作用, 它可粘附结合 iC3b 的颗粒, 使之被吞噬。CR4 存在于血小板上, 在 C3 受体中对它的研究较少; gp150、95 在单核细胞移行中起作用。C3a 和 C4a 受体可分别结合 C3a 和 C4a, C5a 受体结合 C5a 和 C5a_{desarg} (在 C5a 结尾无精氨酸), 它广泛存在于多种细胞。C1q 受体与 C1q 胶原部分相结合, 使免疫复合物结合至吞噬细胞。

C3a 和 C5a 有过敏毒素活性, 而 C4a 只具有微弱的过敏毒素活性。过敏毒素活性可增加血管通透性、平滑肌收缩和肥大细胞脱颗粒。过敏毒素受过敏毒素灭

活剂(N-羧肽酶)的调节,这种酶可在数秒钟内除去羧端精氨酸。

趋化性是将细胞吸引至炎症区,C5a同时具有过敏毒素和趋化活性,而C3a和C4a无趋化性。也有认为iC5b-7具有趋化性。

中性粒细胞和单核细胞的活性由C5a和C5a_{desarg}所调节。C5a能增强细胞的粘附,使粒细胞脱颗粒并释放细胞内的酶,产生毒性氧和启动其他细胞的代谢。

清除免疫复合物是补体重要的功能,经典途径可防止形成大的免疫复合物,旁路途径可增加免疫复合物的溶解性。

补体蛋白也可有不同的其他生物学活性,C3片段(C3d或C3dg)通过细胞上的CR2有助调节抗体的产生。遗传性血管水肿除由C1酯酶抑制物缺陷所致外,也可由一种尚未阐明的激肽样物质引起。一种还未阐明的C3片段(C3e,白细胞动员因子)可使白细胞从骨髓动员出。B因子的Bb片段能增加巨噬细胞的粘附和扩展。补体激活也可中和病毒和引起白细胞增多。

功能性补体活性的检测

总补体溶血试验(CH50)是检测经典途径和攻膜复合物对已结合抗体的羊红细胞溶解的能力。旁路CH50(兔CH50或旁路CH50)是检测旁路途径和攻膜复合物溶解兔红细胞的能力。溶血试验能检测两条激活途径中各个特异性补体组分的功能性活性,也能通过抗原抗体反应的技术定量检测补体蛋白(如比浊法、琼脂凝胶扩散或单向免疫扩散)。

补体也可作为试剂帮助诊断。在补体结合试验,待测病人血清经加热破坏补体的酶活性,然后将抗原(如病毒颗粒)和附加的补体加至病人血清,混和后温育,最后加入致敏羊红细胞继续温育,若在病人血清中存在着抗体,可因补体系统的激活使补体溶血的活性丧失,将不发生红细胞的溶解,如果病人血清中不存在抗体,则红细胞发生溶解。

免疫应答的转归

一种免疫应答可有大量淋巴细胞增殖和分化(如链球菌喉炎的扁桃体肿大)。当这种感染被抑制,淋巴细胞发生什么变化呢?如以上所提及,一种免疫应答伴随着几种细胞因子的分泌。当感染被控制,并且去除了抗原,细胞因子的分泌随即停止。当细胞因子分泌停止,淋巴细胞就发生凋亡。细胞的死亡有两种方式。

1. 坏死,当一个细胞由于严重和突然的损伤(如渗透性溶解、缺血、高热、化学性损伤)发生形态学改变。主要的改变是在浆膜,可使细胞丧失调节渗透压的能力,引起细胞破裂,并将它的胞内成分溢至周围组织。这样就启动了炎性应答。

2. 凋亡(也称为细胞顺序死亡)在无脊椎动物最为常见。例如一只蝴蝶从它的蛹中出来后,它已不再需要用于破蛹过程的肌肉,这些肌肉就发生凋亡。在哺乳

动物, 凋亡反映了一个细胞自杀的过程, 其特征是发生一系列形态的改变。起初是染色体的浓缩(继发于内源性核酸内切酶的激活, 使 DNA 降解)和塌陷的核裂解为多个小的片段。同时还发生 Zeiosis(浆膜形成泡), 可作为周围巨噬细胞吞噬的信号。与坏死所发生的情况不一样, 立即的吞噬使胞内成分不会溢出, 防止了炎症的发展。

凋亡是一个主动过程, 涉及多个分子和途径。从引起凋亡的两条途径可说明能引起不正常凋亡的一些疾病。一种称之为 Bcl-2 的酶能抑制凋亡。因而, 如果一个淋巴细胞被诱导表达 Bcl-2, 它将持续存活而不会死亡; 这种情况可发生在一些淋巴瘤(B 细胞淋巴瘤有着 Bcl, 因此 Bcl-2 首先在 B 细胞淋巴瘤被发现)。在细胞表面上一种分子与它的配体相互间的反应也参与凋亡。在许多细胞的表面表达 Fas(CD95)。Fas 和 Fas 配体交联激活了凋亡途径。当杀伤性 T 淋巴细胞获得 Fas 配体, 此种 Fas 配体与靶细胞上的 Fas 相结合导致靶细胞的凋亡, 这就是杀伤性 T 淋巴细胞杀伤它们靶细胞的主要机制。当缺少 Fas(*lpr* 小鼠)或缺少 Fas 配体(*gld* 小鼠)均可导致大块的淋巴结病和自身免疫病。在人类也有报道 Fas 的异常可引起 Canale-Smith 综合征。

某些器官(如视网膜、睾丸)是免疫的特殊部位, 免疫系统对它不识别或具有耐受性。近已了解到这些器官在它们的细胞表面表达着高密度的 Fas 配体。任何淋巴细胞试图攻击这些器官将需有它的 Fas 与这些细胞表面的 Fas 配体交联。其后果是淋巴细胞本身发生凋亡。此种免疫逃逸也可见于许多肿瘤, 某些肿瘤在它们的表面表达着 Fas 配体, 因而可使试图攻击它们的淋巴细胞发生凋亡。

第 147 节 免疫缺陷病

这是一组多种多样的病症, 系由一种或多种免疫系统缺损引起, 临床特征为对感染的敏感性增高, 继而发生严重的急性、复发性或慢性疾病。

任何病人遇有下述情况, 都必须考虑免疫缺陷病的可能: 如果感染异常频繁地发生或者程度严重, 顽固性感染; 感染间没有无症状的间隙; 感染的是罕见的病原体; 或者感染中发生出乎意料的或严重的并发症。由于免疫缺陷病相对少见, 因此应首先考虑其他一些引起反复感染的病症(表 147-1); 如能排除这些情况, 就应想到宿主防御缺陷的问题。

原发性和继发性免疫缺陷

免疫缺陷可分为原发性和继发性。原发性免疫缺损根据免疫系统受损的成

表 147-1 对非常见感染敏感性增高的疾病

疾病类型	具体疾病
循环和全身性疾病	镰状细胞病、糖尿病、肾病、静脉曲张、先天性心脏缺损
阻塞性疾病	输尿管或尿道狭窄、支气管哮喘、支气管扩张、变应性鼻炎、咽鼓管阻塞、囊性纤维病
皮表缺损	湿疹、烧伤、颅骨骨折、中线窦道残留、纤毛异常
继发性免疫缺陷病	营养不良、早产、淋巴瘤、脾切除、尿毒症、免疫抑制治疗、失蛋白性肠病、慢性病毒感染
原发性免疫缺陷	X-连锁无 γ 球蛋白血症、先天性甲状旁腺胸腺发育不全(DiGeorge)综合征、慢性肉芽肿病、C3 缺陷
非常见微生物因素	抗生素繁殖过盛、抗药微生物慢性感染、持续性再感染(饮水污染、传染性接触、吸入治疗装置污染)
异物	心室分流器、中心静脉导管、人工心脏瓣膜、导尿管、吸入的异物

分,可分为四个大类:B细胞缺陷、T细胞缺陷、吞噬细胞缺陷或补体缺陷(免疫系统这些成分的功能在第146节已作介绍)。迄今报告的原发性免疫缺陷已超过70种,而且每种缺陷可有多种类型。表147-2列出原发性免疫缺陷的分类(一些少见类型不包括在表内)。

表 147-2 原发性免疫缺陷的分类、遗传状况和有关表现

疾 病	有关表现
B细胞(抗体)缺陷	
X-连锁无 γ 球蛋白血症	6月后化脓性感染
Ig缺陷伴IgM增高(XL)	中性白细胞减少,淋巴结病
IgA缺陷	自身免疫;呼吸道或食物过敏;呼吸道感染;通常无症状
IgG亚类缺陷	IgA缺陷
抗体缺陷伴Ig正常或增高	—
免疫缺陷伴胸腺瘤	再生障碍性贫血
常见可变性免疫缺陷	自身免疫
婴儿暂时性低 γ 球蛋白血症	早产
T细胞(细胞性)缺陷	
T细胞缺陷为主	
DiGeorge综合征	低钙血症、特殊面容、主动脉弓异常,心脏病
慢性粘膜皮肤念珠菌病	内分泌疾病
联合免疫缺陷伴免疫球蛋白(Nezelof)综合征	支气管扩张
核苷磷酸化酶缺陷(AR)	严重的疱疹性病毒感染
自然杀伤细胞缺陷	
特发性CD4淋巴细胞减少	通常无症状
T细胞和B细胞联合缺陷	—
严重的联合免疫缺陷(AR或XL)	
腺苷酸脱氨酶缺陷(AR)	骨骼异常
网状组织发育不良	各类血细胞减少

疾 病	有关表现
裸淋巴细胞综合征	无 HLA 抗原
毛细血管扩张性共济失调(AR)	皮炎、神经系统退变
Wiskott-Aldrich 综合征(XL)	湿疹、血小板减少
短肢侏儒	软骨、毛发生长不良
X 连锁淋巴增生综合征(XL)	Epstein-Barr 病毒严重感染
吞噬细胞障碍	
细胞运动缺陷	
高免疫球蛋白 E 综合征	金黄色葡萄球菌感染、湿疹、皮炎
白细胞粘附缺陷 I 型(AR)	脐索长期残留、白细胞增多, 牙周炎
杀微生物活力缺陷	
慢性肉芽肿病(XL 或 AR)	淋巴结病
中性粒细胞 6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺陷(XL)	
髓过氧化物酶缺陷(AR)	
Chédiak-Higashi 综合征	眼皮白化病、中性粒细胞含巨大颗粒
补体障碍	
补体成分缺陷	
C1q 缺陷	联合免疫缺陷、SLE 样综合征
C1rs 缺陷	SLE 样综合征, 肾小球肾炎
C1s 缺陷	
C4 缺陷	
C2 缺陷	
C3 缺陷	化脓性感染
C5 缺陷 (ACD)	
C6 缺陷	奈瑟菌感染
C7 缺陷	
C8 缺陷	
C9 缺陷	未证实
调控蛋白缺陷	
C1 抑制物缺陷(AD)	血管性水肿、SLE
I 因子(C3b 灭活物)缺陷(ACD)	化脓性感染
H 因子缺陷(ACD)	溶血性-尿毒症综合征、肾小球肾炎
D 因子缺陷(ACD)	化脓性感染
备解素缺陷(XL)	奈瑟菌感染

XL = 性连; Ig = 免疫球蛋白; AR = 常染色体隐性的; ACD = 常染色体等显性; AD = 常染色体显性的

T细胞缺陷包括几种伴有(相关)B细胞(抗体)缺陷的疾病,这是可以理解的,因为B细胞和T细胞共同起源于原始干细胞,而且T细胞影响B细胞的功能。吞噬细胞缺陷包括两类疾病:一类以细胞运动受损为主(趋化性)为主,另一类以杀微生物活力受损为主。

在原发性免疫缺陷中,B细胞或抗体缺陷占优势,IgA缺陷(多数无症状)的发病率可达1:400。不算无症状的IgA缺陷,B细胞缺陷占原发性免疫缺陷的50%。T细胞缺陷约占30%;吞噬细胞缺陷为18%;补体缺陷只占2%。在美国,有症状的原发性免疫缺陷的总发病率估计为1:10 000,每年出现约400个新病例。由于许多原发性免疫缺陷是遗传性和先天性的,因而初次发病见于婴儿和儿童;20岁以下的病人约占80%。又由于许多这类疾病是X连锁的,因而70%的病人为男性。

继发性免疫缺陷发生在免疫系统原先正常的人,由于某种疾病损害了免疫系统所致。只要原有的状况或疾病得到矫正,这种损害可以是可逆的。继发性免疫缺陷远较原发性免疫缺陷常见。事实上,几乎每一种迁延不愈的严重疾病都会某种程度地损害免疫系统。表147-3列出继发性免疫缺陷的分类。

表 147-3 继发性免疫缺陷

易感因子	特异因素
早产儿和新生儿	免疫系统不成熟所致的生理性免疫缺陷
遗传性和代谢性疾病	染色体异常
	尿毒症
	糖尿病
	营养不良
	维生素和无机盐缺陷
	失蛋白肠病
	肾病综合征
	肌强直性营养不良
	镰状细胞病
免疫抑制因子	放射疗法
	免疫抑制药物
	皮质类固醇
	抗淋巴细胞或抗胸腺细胞球蛋白
	抗T细胞单克隆抗体
感染性疾病	先天性风疹
	病毒疹(如麻疹、水痘)
	HIV感染(如艾滋病)
	巨细胞病毒感染
	传染性单核细胞增多症

续表

易感因子	特异因素
浸润性和血液疾病	急性细菌性疾病 严重的分枝杆菌或真菌病 组织细胞增多症 结节病 霍奇金病和淋巴瘤 白血病 骨髓瘤 粒细胞缺乏症和再生障碍性贫血
外科和创伤	烧伤 脾切除 麻醉
其他	系统性红斑狼疮 慢性活动性肝炎 酒精性肝硬化 老年化 抗惊厥药物 移植抗宿主病

病因学

免疫缺陷的发生无共同原因，虽然常与单基因缺陷有关。基因的缺陷可引起酶的缺失（如腺苷酸脱氨酶缺陷）、蛋白质的缺失（如补体成分缺陷）或发育停滞于某特殊分化阶段（如 X 连锁无 γ 球蛋白血症时的前 B 细胞发育停滞）。在许多原发性免疫缺陷病已发现了缺陷基因的染色体位点。某些疾病可能与子宫内的问题有关（如某些 DiGeorge 综合征病例有孕妇酒精中毒）；有的则与服用药物有关（如 IgA 缺陷因服用苯妥英）。多数原发性免疫缺陷的确切生物学异常尚不清楚。

症状和体征

免疫缺陷的多数表现是频繁感染的结果，通常以反复呼吸道感染起始（虽然许多免疫为正常的婴儿每年也要发生 6~8 次呼吸道感染，尤其是当他们经常接触年长的同胞或其他儿童时）。其次，多数免疫缺陷病人确实会发生一种或多种严重的细菌感染，经久不愈或反复发作，或引起种种并发症。例如反复咽喉痛或上呼吸道感染后常发生鼻窦炎、慢性耳炎和支气管炎。支气管炎可进展为肺炎、支气管扩张甚至呼吸衰竭，后者为最常见的死亡原因。特别是 T 细胞缺陷者可发生条件菌感染（如卡氏肺囊虫或巨细胞病毒）。

皮肤和粘膜感染亦常见。顽固性鹅口疮可能是 T 细胞免疫缺陷的最早表现。

特别在白细胞缺乏时可发现口腔溃疡和牙周炎。在许多抗体缺陷的成人可出现结膜炎。脓皮病、严重疣、脱发、湿疹和毛细血管扩张也常见。

常见症状包括腹泻、吸收障碍、儿童发育不良。腹泻常为非感染性，但也可伴有兰氏贾第鞭毛虫、轮状病毒、巨细胞病毒或隐孢子感染。有些病人可以有渗出性腹泻，丢失血清蛋白及淋巴细胞。

免疫缺陷较少见的表现是血液学异常（自身免疫性溶血性贫血、白细胞减少、血小板减少），自身免疫现象（如脉管炎、关节炎、内分泌病）和中枢神经系统问题（如慢性脑炎、发育延迟、癫痫发作）。

诊断

遇有早夭、相关疾病、自身免疫病、变态反应、早年恶性肿瘤或亲缘关系等情况时，必须了解家族史。系谱图将有助于检定遗传类型。在既往史中需注意免疫接种的不良反应和病毒感染，先前做过的手术（如扁桃体摘除术、增殖腺切除术）、胸腺或鼻咽部放射治疗情况，以及曾经使用抗生素或球蛋白治疗有无明显临床疗效的情况。

感染的类型可为判断免疫性质提供某些线索。多数革兰氏阳性菌（肺炎球菌、链球菌）感染见于抗体（B细胞）免疫缺陷。严重的病毒、真菌和其他条件菌感染常见于细胞（T细胞）免疫缺陷。反复发生葡萄球菌感染和革兰氏阴性菌感染多见于吞噬细胞缺陷。反复发生奈瑟菌感染是补体几个组分缺陷的特征。某些条件菌感染（如卡氏肺囊虫、隐孢子虫或弓形虫）可见于几种类型的免疫缺陷。

疾病发作时的年龄也有助于诊断；6个月以下婴儿发病者通常为T细胞缺陷。6个月左右发病者提示先天性抗体缺陷，因为此时经胎盘传递的获得性母体抗体已经消失。

体检，免疫缺陷病人常表现慢性病态，及苍白、不适、营养不良及腹部膨隆。皮肤可有斑疹、水疱、脓皮病、湿疹、瘀点、脱发或毛细血管扩张。成人结膜炎常见。B细胞或T细胞缺陷时，尽管反复发作咽喉感染，颈部淋巴结、增殖体和扁桃体一般缺如。咽部侧位X线检查可显示增殖体组织缺如。淋巴结偶可肿大化脓。鼓膜常呈瘢痕化或穿孔。两鼻孔可有表皮脱落及痂皮形成，表明鼻道有脓性排泄物。可有后鼻滴涕现象和对张口器反射减退。常有慢性咳嗽，常存在啰音，特别见于患免疫缺陷的成年人。肝、脾通常肿大。肌肉消瘦，臀部脂肪减少。在婴儿，由于慢性腹泻，可致肛周脱皮。神经科检查可发现发育迟滞或共济失调。

根据典型的症状组合，可以对许多免疫缺陷综合征作出初步临床诊断。例如患DiGeorge综合征的新生儿有感染、搐搦、特殊面容和先天性心脏病；男孩患Wiskott-Aldrich综合征的有化脓性感染、湿疹和出血表现；患毛细血管扩张性共济失调儿童可有反复鼻肺感染，共济失调和毛细血管扩张。一些红色头发伴高

IgE 综合征患者肤色白皙、湿疹和反复葡萄球菌感染。这些疾病将在以下讨论, 见表 147-4。

表 147-4 某些原发性免疫缺陷病的临床特点

年龄组	表 现	诊 断
新生儿和<6 个月的婴儿	低血钙、心脏病、少见面容 发绀、心脏病、中位肝 脐索脱落延迟、白细胞增多, 反复感染 腹泻、肺炎、鹅口疮、营养不良 斑丘疹、秃发、淋巴结病、肝脾肿大 黑粪、耳流液、湿疹 眼皮肤白化病, 反复感染, 中性粒细胞减少 反复化脓性感染, 败血症 慢性齿龈炎、反复性口疮溃疡和皮肤感染、严重中性粒细胞减少	DiGeorge 异常 先天性无脾症 白细胞粘附缺陷综合征 严重联合免疫缺陷 严重联合免疫缺陷伴移植抗宿主病 Wiskott-Aldrich 综合征 Chédiak-Higashi 综合征 C3 缺陷 严重先天性中性粒细胞减少
婴儿和年龄 6 个月~5 岁的儿童	严重进行性传染性单核细胞增多症 口服脊髓灰质炎疫苗后瘫痪性疾病 皮肤和全身反复金葡菌感染、面容粗糙 持续性鹅口疮, 指甲营养不良、内分泌病	X 连锁淋巴增殖性综合征 X 连锁无 γ 球蛋白血症 高 IgE 综合征 慢性粘膜皮肤念珠菌病
>5 岁的儿童和成人	进行性皮肤炎伴慢性 echo 病毒性脑炎 鼻窦、肺感染、神经变性、毛细血管扩张 淋巴结病变、皮炎、胃肠道梗阻、小骨骨髓炎 反复奈瑟菌脑膜炎 鼻窦肺感染、吸收不良、脾肿大、自身免疫病	X 连锁无 γ 球蛋白血症 毛细血管扩张性共济失调 慢性肉芽肿病 C5、C6、C7 或 C8 缺陷 常见多发型免疫缺陷

实验室检查

对所有免疫缺陷病例, 必须选作一些实验室检查以确立诊断; 而在作相应治疗之前, 通常还须作一些先进试验对疾病作进一步分类 (表 147-5)。一般来说, 多数机构和医院能作筛查试验, 多数大医院能作先进试验, 特殊试验则只有一些实验室或配备高水平免疫学实验室的医院才能进行。

当怀疑免疫缺陷时, 建议进行实验室筛查试验, 包括全部血细胞计数及分类计数和血小板计数; 测定 IgG、IgM 和 IgA 浓度; 抗体功能测定; 感染的临床和实验室判断。

血细胞计数可发现贫血、血小板减少、中性粒细胞减少或白细胞增多。应计

数淋巴细胞总数，如有淋巴细胞减少 ($<1500/\mu\text{l}$)，提示 T 细胞免疫缺陷的可能。需作外周血涂片检查是否有红细胞染色质小体 (Howell-Jolly) 和其他异常红细胞，若有提示无脾症或脾功能不良。粒细胞可显示异常形态 (如出现 Chédiak-Higashi 综合征的颗粒)。

免疫球蛋白浓度测定也属于最先筛查的项目之一，但 IgD 和 IgE 浓度最初不测。对于免疫球蛋白的解释需谨慎从事，因为有显著的年龄性差异；以成人的标准，所有 2~6 个月的婴儿均有低 γ 球蛋白血症。因此免疫球蛋白浓度必须与同年龄对照组的正常浓度相比较。一般免疫球蛋白浓度在同年龄 2SD (标准差) 范围内为正常。总免疫球蛋白浓度 ($\text{IgG} + \text{IgM} + \text{IgA}$) $>600\text{mg/dl}$ ，或 $\text{IgG} >400\text{mg/dl}$ 同时抗体功能试验正常者，可排除抗体缺陷。总免疫球蛋白浓度 $<200\text{mg/dl}$ 常表示明显的抗体缺陷。浓度中度降低 (如 IgG 浓度在 $200\sim400\text{mg/dl}$ 之间或总免疫球蛋白在 $400\sim600\text{mg/dl}$) 没有诊断意义，需联系抗体功能试验。

抗体筛查试验也被推荐用于初筛。用同种凝集素滴度 (抗 A 和/或抗 B) 估计 IgM 抗体功能。除 <6 个月婴儿和 AB 血型者外，其他所有的人均有 1:8 (抗 A) 或 1:4 (抗 B) 或更高的天然抗体滴度。在某些免疫缺陷 (如 Wiskott-Aldrich 综合征、 IgG2 缺陷) 天然抗体和对某些细菌多糖类抗体有选择性缺陷。对免疫过的患者，可测定对 B 型流感菌、乙型肝炎病毒、风疹病毒、破伤风或白喉抗原的抗体滴度以估计 IgG 功能。出现对一种或几种抗原的适度抗体反应，表明无抗体缺陷。最后，筛查应包括对慢性感染的检查。红细胞沉降率增加通常与感染程度相一致。应作相应的 X 线检查 (胸部、鼻窦) 和细菌培养。

若所有这些筛查试验均正常，则免疫缺陷 (特别是抗体缺陷) 可排除。但若证实有慢性感染、病史毫无疑问或筛查试验阳性，则必须进一步作高级试验检查。

B 细胞 (抗体) 缺陷的试验 只要总免疫球蛋白很低 ($<200\text{mg/dl}$)，就可确立抗体缺陷的诊断，其他一些试验仅用于确定具体的疾病和检定有无其他免疫缺陷。如免疫球蛋白浓度和既存抗体滴度低但尚未到消失程度，则需测定对一种或多种标准化抗原的抗体反应。对破伤风类毒素、B 型流感疫苗 (测对蛋白质抗原的反应性) 或肺炎球菌、脑膜炎球菌疫苗 (测对多糖抗原的反应性)，在免疫前和免疫后 3~4 周测定抗体滴度，以了解接种后反应。如出现异常反应 (滴度升高低于 4 倍)，则不论免疫球蛋白浓度如何，提示有抗体缺陷。

若总免疫球蛋白较低，可用荧光抗 B 细胞特异抗体 (如 CD19、CD20) 经流式细胞仪来计算 B 细胞。正常外周血中淋巴细胞的 10%~20% 为膜表面免疫球蛋白阳性细胞 (B 细胞)。

其次，进行血清 IgG 亚类、IgD 和 IgE 浓度测定。 IgG1 亚类浓度 (与 IgG 相似) 与年龄明显有关，通常在 2 岁后， $\text{IgG1} <250\text{mg/dl}$ ， $\text{IgG2} <50\text{mg/dl}$ ， $\text{IgG3} <25\text{mg/dl}$ 或 IgG4 测不出可诊断 IgG 亚类缺陷。在不完全抗体缺陷综合征时常

见 IgD 和 IgE 异常 (两者浓度均降低或升高)。IgE 增高见于趋化性疾病、部分 T 细胞缺陷、变应性疾病和寄生虫病。IgG4 或 IgE 单独缺少无临床意义。

某些情况需作其他 B 细胞缺陷的试验 (表 147-5)。在淋巴结病时或者为了除外恶性肿瘤或感染时, 可作淋巴结活检 (有时需先免疫邻近的肢体)。IgG 浓度正常或接近正常而有抗体功能缺陷时, 需作 IgG 亚类分析。可能存在 4 个亚类中某一亚类的选择性缺陷。如怀疑有 IgG 分解加速或经皮肤或胃肠道丢失时, 则作 IgG 寿命检查; 如病人 IgG 浓度低下, 可静脉给予大剂量免疫球蛋白, 然后每日测定 IgG 浓度以确定其半衰期。若有严重感染, 可测分泌物 (泪液或唾液) 中的免疫球蛋白浓度。还可体外检测 IgG 合成以及对特异抗原如噬菌体或钥孔贼血蓝蛋白的抗体反应来确定抗体合成阻断的确切部位。在一些遗传缺陷的疾病, 经用特殊的实验室试验能发现突变的基因或突变的基因产物 (如在 X 连锁无 γ 球蛋白血症所证实的 Bruton 酪氨酸激酶基因)。

表 147-5 免疫缺陷的实验室检查

筛查试验	先进试验	研究/特殊试验
B 细胞缺陷		
IgG、IgM、IgA 浓度 同种凝集素滴度	B 细胞计数 (CD19 或 CD20) IgG 亚类浓度 IgD 和 IgE 浓度	先进的 B 细胞表型 淋巴结活检
对疫苗抗原的抗体 应答: 如破伤 风、白喉、风疹、 流感嗜血杆菌)	自然抗体滴度如抗链球菌溶血 素 O, 大肠杆菌 对新疫苗的抗体应答: 如伤寒 菌、肺炎球菌疫苗 咽侧部 X 线检查腺样增殖体	对特异抗原的抗体应答: ϕ X, KLH 体内 Ig 存活期 分泌型 Ig 浓度 体外 Ig 合成 细胞激活分析 突变分析
T 细胞缺陷		
淋巴细胞计数 和形态	T 细胞亚群计数 (CD3、CD4、 CD8)	先进的 T 细胞表型
X 线测定胸腺 大小*	对有丝分裂原、抗原和同种细胞 的淋巴细胞增殖反应	细胞因子和受体试验: 如 IL-2, IFN- γ , TNF- α
迟发型皮肤试 验: 如毛癣 菌、流行性腮 腺炎、念珠 菌、破伤风类 毒素、多种检 测的方案	HLA 定型 染色体分析	细胞毒试验: 如 NK、ADCC、CTL 酶试验: 如 ADA、PNP 活检: 如皮肤、肝、胸腺 胸腺激素试验 细胞激活分析 突变分析
吞噬细胞缺陷		
白细胞计数和 形态	化学发光测白细胞寿命	粘附分子试验: 如 CD11b/ CD18, 选择素配体
NBT 染色试验	特殊形态学	

续表

筛查试验	先进试验	研究/特殊试验
IgE 浓度	随意运动和趋化性 吞噬作用试验 杀菌试验	变形能力, 粘附和聚集 氧化代谢 酶试验: 如 MPO, G6PD, NADPH 氧化酶 突变分析
补体缺陷		
CH ₅₀ 活性	调理试验	旁路活性
C3 浓度	补体试验	功能试验: 如趋化因子, 免疫粘附
C4 浓度	激活试验: 如 C3a, C4a, C4d, C5a	体内补体寿命 C 同种异型分析

* 仅于幼儿。

Ig = 免疫球蛋白; Ab = 抗体; ϕ X = 噬菌体抗原; KLH = 钥孔藤血蓝蛋白抗原; IL = 白细胞介素; IFN = 干扰素; TNF = 肿瘤坏死因子; NK = 自然杀伤细胞; ADCC = 抗体依赖细胞毒性; CTL = 杀伤性 T 淋巴细胞; ADA = 腺苷酸脱氨酶; PNP = 嘌呤核苷磷酸化酶; NBT = 四唑氮蓝; MPO = 髓过氧化物酶; NADPH = 烟酰胺腺嘌呤二磷酸核苷; CH₅₀ = 补体溶血性; C = 补体

T 细胞缺陷的试验 持久而极度严重的淋巴细胞减少提示 T 细胞缺陷。然而淋巴细胞减少并不常见。胸部 X 线检查是筛查婴儿 T 细胞缺陷的有用方法。对新生儿特别是在感染或其他能使胸腺变小的应激状况发作前作 X 线检查, 如看不到胸腺影像, 提示有 T 细胞缺陷。

迟发型皮肤超敏反应试验对 2 岁以上儿童是有价值的筛查 T 细胞缺陷的试验。可用以下的抗原: 流行性腮腺炎抗原、念珠菌抗原 (1:100)、液体破伤风类毒素 (1:10) 和毛癣菌抗原。几乎所有成人以及大多数免疫婴儿和儿童会对其中一种或几种抗原发生反应, 于 48 小时出现直径 > 5mm 的红斑和硬结。存在一个或一个以上阳性迟发型皮肤试验通常表明 T 细胞系统未受损。

诊断细胞免疫最有价值的先进试验是 T 细胞和 T 细胞亚群 (辅助/诱导细胞和抑制/细胞毒细胞) 的计数。通常采用 T 细胞特异性的鼠单克隆抗体经流式细胞仪作检测。应用全 T 细胞抗体 (抗 CD3, 抗 CD2) 检测总 T 细胞, 抗 CD4 抗体检测 T 辅助/诱导细胞, 抗 CD8 抗体检测 T 抑制/细胞毒细胞 (这些试验已替代羊红细胞花结法计数 T 细胞)。当辅助 T 细胞 (CD4) 计数 < 500 细胞/ μ l, 高度提示 T 细胞免疫缺陷。CD4 计数 < 200 细胞/ μ l, 则为重度 T 细胞免疫缺陷。CD4/CD8 (辅助/抑制) 细胞比值应 > 1.0。此比值倒置也提示 T 细胞免疫缺陷 (在艾滋病 CD4/CD8 比值降低表示免疫系统进行性受损)。单克隆抗体也能有效地检测激活的细胞 (CD25)、自然杀伤细胞 (CD16 和 CD56) 和不成熟的 T 细胞

(胸腺细胞) 抗原 (CD1)。

测量病人淋巴细胞增殖和增大 (转化) 能力的另一种有效的先进试验是将有丝分裂原 (如植物血凝素、刀豆素 A)、照射过的同种白细胞 (用于混和白细胞反应) 或病人过去接触过的抗原, 与淋巴细胞共同培养。在这些刺激之下, 正常淋巴细胞急速分裂, 这可用形态学方法或将放射性胸腺嘧啶掺入分裂细胞的方法予以测定。增殖程度通常用指数表示——受刺激细胞的每分钟计数 (CPM) 与等量未受刺激细胞的每分钟计数的比值。T 细胞缺陷病人存在与免疫受损程度一致的增殖应答低下甚至消失的现象。对有丝分裂原 (能激活所有细胞) 的增殖反应 (刺激指数 50~100) 明显地高于对抗原或同种细胞的反应 (刺激指数 3~30)。

还可进行特殊试验测定在有丝分裂原或抗原刺激后淋巴因子的生成。淋巴因子有 30 多种, 但通常测定 γ -干扰素 (IFN- γ) 和白介素-2 (IL-2), 白介素-4 (IL-4) 和 α -肿瘤坏死因子。部分病人有相应的增殖反应, 但淋巴因子生成低下 [如慢性粘膜皮肤念珠菌病时的移行抑制因子 (MIF) 缺陷]。另一组特殊试验可测定细胞毒功能。使用不同的肿瘤细胞或病毒感染的靶细胞测定不同类型的细胞毒 (自然杀伤细胞、抗体依赖性细胞毒或细胞毒性 T 细胞)。细胞免疫缺陷可有不同的细胞毒缺陷。在某些类型的联合免疫缺陷, 嘌呤代谢途径的一些酶 (腺苷酸脱氨酶、核苷磷酸化酶) 有缺陷, 可用红细胞测定。最后, 还可测定不同的胸腺激素 (胸腺素、血清胸腺因子), 这些激素在某些细胞免疫缺陷时有所减少。HLA 分型能有效地检出二群细胞 (嵌合体) 的存在, 也可排除 HLA 抗原的缺陷 (裸淋巴细胞综合征)。

在少数 T 细胞激活缺陷病可通过 T 细胞受体完整性和信号传导途径的判断加以确定。

吞噬细胞缺陷的试验 当病人有确切的免疫缺陷病史而 B 细胞和 T 细胞免疫正常时, 需检查有无吞噬细胞障碍。炎症部位无脓液形成或脐索脱落延迟, 同时又无白细胞减少, 这种临床现象提示存在趋化性缺陷。

初筛除血细胞计数外, 还应测定 IgE 浓度 (在许多趋化障碍时 IgE 会增高) 和四唑氮蓝 (NBT) 还原试验用以诊断最常见的吞噬细胞缺陷——慢性肉芽肿病。NBT 试验的原理是, 粒细胞在进行吞噬和杀伤时其代谢活性增高, 使无色的 NBT 还原形成蓝色的甲臆。慢性肉芽肿病时此种染色变化不出现, 可用肉眼, 显微镜或分光光度仪判定。

特殊试验中, 首先做粒细胞染色以测定髓过氧化物酶、碱性磷酸酶或酯酶。如这些酶染色试验阴性, 则需接着做定量测定。其次, 细胞运动可用 Rebuck 皮肤窗检测。方法是, 用解剖刀将皮肤表层刮伤, 放一块盖玻片于其上, 然后每隔一定时间更换盖玻片, 做移动细胞染色。多形核细胞应在 2 小时内首先大量进入, 至 24 小时内为单核细胞所代替。趋化性异常可用体外趋化性试验测定。此

法系在特制的趋化性小室 (Boyden 小室) 或琼脂糖平板上观察粒细胞或单核细胞的移动, 测定细胞朝向趋化性吸引物 (如经调理素处理过的酵母多糖) 的移动能力。

其次, 吞噬作用还可通过计数分离的粒细胞或单核细胞吞噬胶乳粒子或细菌的情况作检测, 然后测定杀菌作用。方法是在新鲜血清中将病人的粒细胞与已知量活菌混合, 然后在 2 小时内系列定量细菌数目。

其他确定吞噬细胞缺陷的特殊试验包括: 给予皮质类固醇、肾上腺素或内毒素 测定粒细胞动员作用; 粒细胞酶定量测定 (髓过氧化物酶, 6-磷酸葡萄糖脱氢酶等); 粒细胞氧化产物测定 (过氧化氢、超氧化物); 粒细胞特异蛋白测定 [CR3 (CD11)、粘附糖蛋白磷酸烟酰胺腺嘌呤二核苷酸成分], 后者能区分 4 种遗传类型的慢性肉芽肿型别。

补体缺陷的试验 补体异常的筛查是测定血清总补体活性 (CH50) 以及血清 C3、C4 浓度。发现其中任何一种浓度低下时, 必须接着做经典途径和替代途径的补体滴定, 和各个补体成分的测定。经典途径成分的缺陷与免疫肾脏疾患、血清锡克反应或急性感染有关。作补体成分测定需用单价特异性抗血清或致敏红细胞以及含有待测成分外所有补体成分的溶液。

还可用抗血清测定补体调控蛋白; 遗传性血管性水肿多伴有 C1 抑制物缺陷, C3 分解代谢过盛的 C3 缺陷伴有 I 因子 (C3 抑制物) 缺陷。测定血清调理活性、趋化活性或杀菌活性可作为判断补体功能的间接试验。补体试验的详细讨论, 见第 146 节。

预防

原发性免疫缺陷的预防仅限于对已知的经检定的遗传基因进行遗传咨询。以培养的羊水细胞或胎儿血作产前诊断可用于少数几种免疫缺陷, 诸如 X 连锁无 γ 球蛋白血症、Wiskott-Aldrich 综合征、大多数严重联合免疫缺陷, 伴腺苷脱氨酶缺陷以及慢性肉芽肿病。性别检定有助于除外 X 连锁性缺陷。在有些原发性免疫缺陷可检测到杂合子。

预后

大多数原发性免疫缺陷病源于遗传, 终生患病。其预后变化很大 (表 147-6), 某些免疫缺陷病可用 T 细胞移植治疗。大多数抗体缺陷或补体缺陷的患者若能及早诊断、正规治疗, 不伴有慢性疾病 (如肺部疾病) 有较好的预后, 寿命与正常人相仿。其他免疫缺陷病人如吞噬细胞疾病、联合缺陷病或抗体缺陷疾患的慢性感染会影响其寿命。大多数患慢性病病人需强化治疗 (如静脉注射 IgG、抗生素、体位引流、手术等)。有一些免疫缺陷病人预后差, 寿命短 (毛细血管扩张性共济失调, 未经移植的严重联合免疫缺陷病)。

两种免疫缺陷病的基金可帮助、教育和研究病人, 即 Jeffrey Modell 基金 (1-800-JEFF-844) 和免疫缺陷基金 (1-800-296-4433)。

治疗

表 147-6 原发性免疫缺陷病的预后

预后差*	预后谨慎*	预后好*
严重联合免疫缺陷病 [§]	常见多变型免疫缺陷	暂时性低 γ 球蛋白血症
其他联合免疫缺陷病	高 IgM 综合征 [§]	X 连锁无 γ 球蛋白血症
Wiskott-Aldrich 综合征 [§]	慢性肉芽肿病 [§]	选择性 IgA 缺陷
毛细血管扩张性共济失调症	DiGeorge 异常 [§]	慢性粘膜皮肤念珠菌病
白细胞粘附缺陷 [§]	高 IgE 综合征	补体缺陷
X 连锁淋巴增殖性综合征 [§]		

* 寿命明显缩短 + 经适宜治疗寿命正常 + 寿命常缩短 § 经移植可治疗

免疫缺陷病的一般治疗需要超常量的医护以维护最佳健康和营养状态，处理感染发作，预防与疾病有关的情绪问题（参见第 151 节），妥善安排医疗费用。必须尽量不让病人接触感染，睡卧在自己的床上，最好有自己的卧室。在有一定抗体功能的情况下，应定期给予死疫苗。牙齿有病需妥为修复。

抗生素治疗感染发作至关紧要。抗生素的选择和剂量与通常相同。然而由于免疫缺陷病人可能迅速死于感染，因此出现发热及其他感染征象都要考虑是细菌性感染的继发表现，需立即开始抗菌治疗。如果感染对最初选用的抗生素不敏感，或者感染的是非常见微生物时，尤其必要在治疗前作咽喉、血液及其他培养。

持续预防性给予抗生素治疗，对于免疫缺陷常是有利的，尤其是当有突发摧毁性感染的危险（如 Wiskott-Aldrich 综合征，无脾综合征）；或其他类型的免疫治疗不能奏效（如吞噬细胞缺陷）或无效（如无 γ 球蛋白血症的反复感染用 γ 球蛋白治疗无效）；或者当有特殊感染（如细胞免疫缺陷时的卡氏肺囊虫病感染）的高度危险时。

抗病毒治疗，包括用金刚烷胺或金刚乙胺（rimantadine）治疗感染，阿昔洛韦治疗疱疹感染（包括水痘-带状疱疹），利巴韦林（ribavirin）治疗呼吸道合胞病毒。

免疫球蛋白（IG）是对绝大多数类型抗体缺陷病有效的替代疗法。这是一种含 16.5% IgG 和微量 IgM、IgA 的溶液，供肌肉注射或皮下注射，或是 3%~6% 的静脉注射液（IGIV）。常用量为 200mg/kg [16.5% 制品为 1.4ml/kg，5% 制品为 400mg/kg (8ml/kg)]，分 2 或 3 次，用药 2~5 日，此后每间隔一个月再给予 100mg/kg [16.5% 制品为 0.7ml/kg 或 5% 制品为 200mg/kg (4ml/kg)]。较小剂量无治疗效果。因为 100mg/kg IgG 仅使血清 IgG 浓度增加大约 100mg/dl。某些病人需更大剂量或更频繁给药。一个部位的最大肌肉注射量成人为 10ml，儿童

为5ml,因而可能需要在不同部位作多点注射。某些抗体缺陷病人对常规剂量反应欠佳,可改为每月给予400~800mg/kg的较大剂量免疫球蛋白静脉注射可能有效,特别见于慢性肺部疾病。给高剂量IGIV的目的是使血IgG能达到正常水平(即>500mg/dl)。缓慢皮下注射IgG或10%IVIG每周间隔一次,已用于作为高剂量IgG治疗(即每月>400mg/kg)。

血浆曾用来代替IG,然而因有传递疾病的危险,现已少用。血浆除含各种免疫球蛋白外,还含多种因子,因此对失蛋白肠病、补体缺陷和顽固腹泻的病人特别有效。无IgA的血浆已成功地应用于对IG制品中IgA过敏的病人。

其他疗法包括免疫增强剂(左旋咪唑、异丙肌苷);生物制品(转移因子,白介素,干扰素);和激素(胸腺激素),治疗细胞免疫或吞噬细胞缺陷疗效有限。将牛腺苷脱氨酶与聚乙二醇相结合(PEG-ADA)作为酶置换对少数腺苷脱氨酶缺陷病人有效。

干细胞移植,通常用骨髓移植有时可完全纠正免疫缺陷(参见第149节)。在严重联合免疫缺陷及某些多变型病人将HLA同型,混合白细胞培养(MLC)匹配的同胞骨髓进行移植而获得免疫重建的病人已达到300例以上。对细胞免疫全部或部分缺陷(如Wiskott-Aldrich综合征)的病人,必须给予免疫抑制剂以确保移植成功。若不能获得匹配的同胞供者,则来自父母的半同型(半匹配)骨髓移植也可采用。在这种情况下,移植前必须去除父母骨髓中可引起GVHD的成熟T淋巴细胞,可用大豆凝集素的凝集或用T细胞单克隆抗体成功地去除。另一方面,也可应用经国际骨髓移植登记的无亲缘关系但匹配的骨髓。也可从HLA匹配的同胞或HLA相容的库中取脐血作为干细胞的来源。这些特殊的操作只有在少数中心能够进行。

胎儿胸腺,培养的新生儿胸腺、胸腺上皮细胞和胎儿肝移植有时也成功,特别是用胎儿胸腺移植时对异常的DiGeorge综合征有效。

注意事项 B细胞或T细胞免疫缺陷病人均不得接受活疫苗(如脊髓灰质炎、麻疹、流行性腮腺炎、风疹、卡介苗),因为有诱发疾病的危险。对免疫缺陷病人的家庭成员不得使用脊髓灰质炎病毒活疫苗。细胞免疫缺陷病人不得给予可能含有完整淋巴细胞的血液制品,因有发生移植物抗宿主病(GVHD)的危险。因此全血或成分血(红细胞、血小板、粒细胞、血浆)在使用前必须经照射处理(15~30Gy),以防发生GVHD。病人也应输巨细胞病毒抗体阴性供体的血制品。对选择性IgA缺陷病人通常应避免使用γ球蛋白或血浆,因可产生抗IgA抗体或引起反应。巨脾症病人应避免接触性运动。血小板减少症病人应避免肌肉注射免疫球蛋白,外科手术和牙科操作时应给予抗生素。

特殊免疫缺陷

婴儿暂时性低 γ 球蛋白血症

这是一种男女均有的自限性抗体缺陷病，多于生后 3~6 个月发作，持续到 6~18 个月。

有时可伴有逐渐频繁的感染。本病的发生是由于 B 细胞数虽然正常但免疫球蛋白合成延迟。T 辅助细胞可能减少。早产儿由于出生时通过胎盘的 IgG 浓度低下而易患本病。本病不具家族性。

治疗

尽管 IgG 浓度低下（总浓度 $<400\text{mg/dl}$ ），但许多患儿不需注射免疫球蛋白（IG），特别是如果还存在一定的抗体功能，或者 IgG 浓度正逐渐上升，或者不存在感染或性质不严重。对需 IG 的病人，应给予足够的治疗量 3~6 个月，同时频频检测 IgG 浓度。一旦发生感染，就应给予抗生素，此病可望完全恢复。新生儿 <32 周妊期和/或出生时体重 $<1500\text{g}$ ，预计存在低浓度 IgG，当怀疑有细菌性败血症或预防第一个月细菌感染时可静脉注射免疫球蛋白（参见第 256 节胎儿和新生儿免疫状态）。

选择性 IgA 缺陷

本病的特征是血清 IgA 消失或明显降低（ $<5\text{mg/dl}$ ），而其他免疫球蛋白浓度正常，同时细胞免疫完全无损。

选择性 IgA 缺陷为最常见（和最轻度）的免疫缺陷，发生率为 1:400。选择性 IgA 缺陷通常为散发性，但偶也有家族性的。本病可为苯妥英治疗的结果，也可见于有第 18 号染色体异常的人，还可见于常见多变型免疫缺陷（见上文）病人的亲属。

多数病人无症状，其缺陷系偶然发现。少数可有反复呼吸道感染、慢性腹泻、变态反应或自身免疫病。病人分泌物内缺乏 IgA，但可由分泌其他类免疫球蛋白得到补偿。病人如接触血浆或免疫球蛋白中 IgA，可产生抗 IgA 抗体，当以后给予免疫球蛋白或血液时，此种抗体可引起过敏反应。部分病人同时有 IgG2 亚类免疫缺陷，许多这种病人有反复感染。

治疗

多数病人不需治疗。要求病人用 Medic-Alert 手镯可预防不慎应用血浆或免疫球蛋白发生过敏或反应。有顽固呼吸道感染者需持续给予抗生素。尚无需进行 IgA 置换疗法。注射免疫球蛋白或静脉注射免疫球蛋白通常忌用，虽然个别低 IgG 亚类缺陷的 IgA 缺陷病人曾用免疫球蛋白治疗获效。个别病人可自行缓解。

X 连锁无 γ 球蛋白血症

(Bruton 无 γ 球蛋白血症; 先天性无 γ 球蛋白血症)

这是一种见于男性婴儿的泛低 γ 球蛋白血症, 其特征为 IgG 浓度 $< 100\text{mg/dl}$ 和其他免疫球蛋白降低或缺少, B 细胞减少或缺如, 细胞免疫正常, 生后 6 个月当来自母体的抗体消失后可有感染发作。

患儿可反复发生肺炎、鼻窦和骨的化脓性炎症, 病原菌为肺炎球菌、嗜血杆菌和链球菌。还易患疫苗所致的脊髓灰质炎和慢性埃可病毒性脑炎。有些患儿有关节炎, 经免疫球蛋白治疗后可消失。约 20% 病例可证实其 X 连锁遗传型。在性染色体长臂 2 区 2 带 (Xq22) 上的 Btk (Bruton 酪氨酸激酶) 基因上存在着缺失, 使前 B 细胞不能发育为 B 细胞。在每个家系中存在着缺失基因的不同变异型。

治疗

需终生注射或输注低浓度 IG, 才可预防反复的感染。一旦发生感染, 必须立即给予抗生素, 有时需长期抗生素治疗。尽管采取上述措施, 不少患儿仍然发生顽固的鼻窦炎、支气管炎和支气管扩张。恶变的敏感性也增高。

常见多变型免疫缺陷

(获得性无 γ 球蛋白血症)

这是一种两性发生率相等的异质性疾病, 特征为病人年龄在 20~30 岁之间, 由于免疫球蛋白和抗体浓度显著低下而反复发生细菌性感染。

与 X 连锁无 γ 球蛋白血症不同的是 B 细胞数量正常。细胞免疫通常是正常的, 但在部分病人可受损; 另一部分病人可有 T 细胞免疫调节异常。这类病人及其亲属中常有自身免疫异常, 包括艾迪生病、甲状腺炎和类风湿性关节炎等。有时发生腹泻、吸收障碍和胃肠道淋巴集结增生。常有支气管扩张, 10% 病人可发生癌肿和淋巴瘤。不同病人表现为不同的免疫异常, 如 T 抑制细胞活性过高, T 辅助细胞活性缺陷, B 细胞功能内在缺陷, 出现抗 B 或抗 T 自身抗体等。与 X 连锁无 γ 球蛋白血症相同, 需终生注射人免疫球蛋白。每次感染应使用抗生素。

高 IgM 免疫缺陷

这是一种先天、常见的 X 连锁免疫缺陷病, 其特征是 IgM 浓度增高, IgG 和 IgA 浓度降低, 间歇的中性白细胞减少, B 细胞正常和易感染。

可存在淋巴结病变和自身免疫病 (如 Coombs 阳性溶血性贫血), 对 G^+ 致病菌和条件性感染 (包括卡氏肺囊虫和隐性球菌孢子病) 的敏感性增高。大多数病人 ($> 70\%$) 在 30 岁左右就发展为慢性活动性肝病。这种 X 连锁型免疫缺陷是一种 T 细胞 gp39 的缺陷, gp39 为 B 细胞上 CD40 的配体, 可使 B 细胞从分泌

IgM 转换至分泌 IgA、IgG 和 IgE。此种突变基因已在性染色体长臂 2 区 7 带 (Xq27) 上发现。

治疗

治疗与 X 连锁无 γ 球蛋白血症类同。粒细胞集落刺激因子可用于中性粒细胞减少。干细胞移植已成功用于少数病例。

IgG 亚类缺陷

这是一或两种 IgG 亚类消失或明显降低 (低于平均年龄的 2 个标准差) 伴有抗体缺陷和增加感染的敏感性的疾病。其他 IgG 亚类可正常或浓度增高。

大多数病人总 IgG 浓度和其他抗体正常或近乎正常。但对某些抗原的反应性降低。可有反复或慢性呼吸道感染、中耳炎、慢性肺部疾病和反复发作脑膜炎。由于 IgG1 占总 IgG 的 70%，单独 IgG1 缺陷呈全低 γ 球蛋白血症，故不认为是亚类缺陷。选择性或联合 IgG2 或 IgG3 有或无 IgG4 的联合缺陷是最常见的亚类缺陷。IgG2 缺陷病人 (选择性或与其他亚类联合缺陷) 通常对多糖类抗原的抗体反应受损，或伴 IgA 缺陷 ($<5\text{mg/dl}$)。在许多人可见单独的无症状的 IgG4 缺陷。年幼儿童亚类的缺陷可为暂时的，随年龄增大而消失。少数病人对多糖类抗原的抗体反应受损，但 IgG 亚类浓度正常。

治疗

有 IgG 亚类缺陷史的病人用免疫球蛋白治疗可改善 (见上文 X 连锁无 γ 球蛋白血症的治疗)。

Digeorge 异常

(胸腺发育不全；第 III、IV 咽囊综合征)

本病是一种先天性免疫缺陷病，为胸腺和甲状旁腺缺如或发育不全；免疫方面为部分或完全 T 细胞免疫缺陷而 B 细胞免疫正常或几乎正常。

患儿有低位耳，中线面裂，小而向后缩的下颌骨、两眼距过宽以及人中缩短。出生后 24~48 小时内即发生抽搐。两性发病相等，有家属史病例少见。在 90% 病例能证实有第 22 号染色体长臂 (如缺少或单体性) 异常。似乎在妊娠近 8 周时咽囊结构的正常发育受阻。出生后不久即开始反复感染。免疫缺陷的程度因病人而有很大差异。有时 T 细胞功能可自发改善，特别见于 CD4 细胞 $>400/\mu\text{l}$ 的病人。

治疗

骨髓移植有效，胎儿胸腺移植可获一些疗效。本病预后常取决于心脏病的严重程度。部分缺陷的病人可长期存活。

慢性粘膜皮肤念珠菌病

本病是一种细胞免疫缺陷病，特征是粘膜、头皮、皮肤、指甲发生顽固性念珠菌感染，并常伴有内分泌病，特别是甲状旁腺和肾上腺功能低下。

婴儿期即可发病，伴有顽固的鹅口疮；也可延至成年期发病。本病较常见于女性。可轻可重，轻者仅单个指甲受累，重者累及全身粘膜、皮肤和毛发，颜面皮肤和头发发生毁容性颗粒状病损，但不出现系统性念珠菌病和对其他感染敏感性增高的情况。本病有几种临床类型，包括伴有甲状旁腺功能低下和艾迪生病的常染色体隐性疾病（念珠菌-内分泌病综合征）。免疫方面的典型表现有：皮肤对念珠菌无反应，对念珠菌抗原不发生增殖反应（但对有丝分裂原仍有正常的增殖反应），对念珠菌及其他抗原有良好的抗体应答。病分病例可并发秃发、支气管扩张、牙发育不良、肝炎以及伴有羧酶缺陷的生物素缺陷。

治疗

治疗用局部（制霉菌素，克霉唑）或全身性（酮康唑、氟康唑，两性霉素B—参见第158节一般治疗原则）抗真菌药物。受累指甲可能需要手术拔除。使用转移因子、胸腺上皮、胸腺激素或免疫淋巴细胞等免疫疗法无持久效果。骨髓移植在个别病例有效。

联合免疫缺陷病

这是一组先天性且常为遗传性缺陷疾病，其特征为B细胞和T细胞系统均受累。淋巴组织发育不全，胸腺发育异常。

联合免疫缺陷病包括严重联合免疫缺陷病，瑞士无 γ 球蛋白血症，联合免疫缺陷伴腺苷脱氨酶或核苷磷酸化酶缺陷，以及联合免疫缺陷伴免疫球蛋白（Nezelof综合征）。

多数病人在出生后3个月之内发生感染，有鹅口疮、肺炎和腹泻，如果不予治疗，于2岁以内死亡。多数病人有极其严重的B细胞和免疫球蛋白缺陷。典型表现有淋巴细胞减少，T细胞减少或消失，对有丝分裂原的增殖反应不良，皮肤无变应性，X线检查无胸腺，淋巴组织减少。常有肺囊虫肺炎和其他条件性感染。

本病有许多变异型。67%病人为X连锁或常染色体隐性遗传型。大多数X连锁遗传的病人有X连锁严重的联合免疫缺陷，伴IL-2受体 γ 链的突变。此种 γ 链也是其他细胞因子（IL-4、IL-7、IL-9、IL-13、IL-15）受体的一个成分，因而可用此解释此病的严重性。

约一半常染色体隐性遗传型的病人有腺苷脱氨酶（ADA）缺陷。此酶是一种嘌呤替代途径酶，能使腺苷和脱氧腺苷分别转化为肌苷和脱氧肌苷。ADA缺陷导致能抑制DNA合成的脱氧三磷酸腺苷（dATP）含量增高。病儿出生时免疫功

能可能正常，但随着脱氧三磷酸腺苷的积聚，进行性使免疫缺陷发展。在 Nezelof 综合征（联合免疫缺陷伴免疫球蛋白综合征），有极严重的细胞免疫缺陷，而免疫球蛋白浓度正常、接近正常甚至升高，但抗体功能则低下。

其他婴儿有类似 Letterer-Siwe 病的皮肤损害、淋巴结病和肝脾肿大。部分这类婴儿由于来自母体的淋巴细胞或由于曾输过血，可发生移植物抗宿主病。其他变异型包括细胞因子缺陷（IL-1、IL-2 和多种细胞因子缺陷），T 细胞受体结构的缺陷，信号传导的缺陷，缺少 HLA II 型和/或 I 型抗原（裸淋巴细胞综合征），短肢性侏儒症，软骨毛发形成不良伴免疫缺陷和联合免疫缺陷伴嗜酸粒细胞增多（Omenn 综合征）。

治疗

治疗可用免疫球蛋白和抗生素（包括卡氏肺囊虫预防），但不能治愈。干细胞移植可作为所有变异型的选择性治疗。用聚乙二醇结合至牛腺苷酸脱氢酶（PEG-ADA）治疗 ADA 缺陷病人获得成功。IL-2 缺陷的病人已用重组人 IL-2 治疗。基因治疗已在治疗 ADA 缺陷时获得一些成功。

Wiskott-Aldrich 综合征

这是一种以湿疹、血小板减少和反复感染为特征的男婴 X 连锁隐性遗传病。

此病常以出血（血性腹泻居多）开始，接着反复发生呼吸道感染。生存超过 10 岁的患儿常恶性病变（主要是淋巴瘤和急性淋巴细胞白血病），在 >10 岁的存活者中较常见（10%）。典型的免疫缺陷包括对多糖抗原的抗体应答不良，皮肤无变应性，部分性 T 细胞免疫缺陷，IgE 和 IgA 浓度增高，IgM 浓度降低，IgG 浓度正常而分解过度。由于 B 细胞和 T 细胞功能同时缺陷，可发生化脓菌、病毒、真菌和卡氏肺囊虫感染。血液学方面有血小板变小和脾破坏血小板增强，因此为缓解血小板减少，可行脾切除。缺失基因已定位在性染色体短臂 1 区 1 带（Xp11）。

预后和治疗

未经移植，绝大多数病人在 15 岁左右死亡；轻型病人可存活至成年。治疗包括脾切除，持续给予抗生素，静脉注射免疫球蛋白（不得肌注，因有出血危险）和骨髓移植。

毛细血管扩张性共济失调

这是一种常染色体隐性进行性多系统疾病，其特征是小脑共济失调，结膜和皮肤毛细血管扩张，反复鼻窦和肺部感染，以及各种各样的免疫疾病。

本病发作时的神经症状和免疫缺陷表现是多种多样的。共济失调通常发生于患儿开始会走路时，但也可迟至 4 岁时出现。共济失调加重可致严重残疾。语言

变得含糊不清，出现舞蹈病手足徐动症样动作和眼肌麻痹，肌肉无力常进展为肌萎缩。可出现进行性智力发育迟滞。毛细血管扩张在1~6岁间发生，主要见于球结膜、耳、肘窝、腘窝及鼻两侧。由免疫缺损引起的鼻窦和肺部感染，导致反复发生肺炎、支气管扩张以及慢性阻塞性和限制性肺疾病。

可发生内分泌异常，包括性腺发育不全、睾丸萎缩，以及一种特殊类型的糖尿病，后者的特征为显著的高血糖症、酮症耐受、血浆胰岛素对葡萄糖或甲磺丁脲反应明显。

本病常伴高发恶性病变（主要是白血病、脑瘤、胃癌），染色体断裂频度增加，可能表明存在DNA修复的缺陷（证明遗传的异常）。病人常有IgA和IgE缺乏，皮肤无变应性以及进行性细胞免疫缺陷。血清 α_2 -胎蛋白通常增高。

治疗

抗生素或免疫球蛋白有些疗效但对中枢神经系统的异常无效。因此舞蹈病样手足徐动症、肌无力、痴呆等神经颓废过程会不断进展，通常30岁左右死亡。

X连锁淋巴增殖性综合征

这是一种原发性免疫缺陷病。其特征是对Epstein-Barr (EB) 病毒感染高度敏感。

虽然仅少数病人（10%）具有先天性低丙种球蛋白血症，大多数病人在EB病毒感染前还是正常的。EB病毒感染可引起严重进行性单核细胞增多的感染伴肝功能衰竭、B细胞增殖性综合征、再生障碍性贫血和低丙种球蛋白血症。大约75%的病人在10岁左右死亡。

感染的病人具有低 γ 球蛋白血症，抗体的应答降低（特别对EB病毒的核抗原），对促分裂原的增殖性应答差，自然杀伤细胞的功能减退，和T细胞减少伴CD4/CD8比值倒置。

对患病家系或携带者可采用基因的DNA限制性片段长度的多态性方法作为遗传诊断，在性染色体长臂2区5带~2区6带(Xq25~26)有相同的XLP位点。骨髓移植可治愈少数病人。阿昔洛韦和Ig静脉注射对预防EB病毒感染无效。

高IgE综合征

(Job-Buckley综合征)

这是一种以皮肤为主的反复葡萄球菌感染和IgE浓度显著增高为特征的免疫缺陷综合征。

部分病人为常染色体显性遗传型。葡萄球菌感染可累及皮肤、肺、关节和其他部位。有些病人面容粗糙，有些人肤色白皙，头发呈红色，常见骨质疏松和骨

折。许多病人有中性白细胞趋化性缺损。所有病人 IgE 浓度均突出地增高 [$>1000\text{IU/ml}$ ($>2400\mu\text{g/L}$)]。有时有湿疹、鼻炎和哮喘等变态反应表现。其他实验室所见有 B 细胞和 T 细胞免疫的细微 (subtle) 缺陷以及组织和血内嗜酸粒细胞增多。免疫调节性 T 细胞异常可能是本病的基本缺陷。

治疗为间断或持续抗生素疗法。甲氧苄氨嘧啶 (TMP)、磺胺甲基异噁唑 (SMZ) 预防感染有效。

慢性肉芽肿病

这是一种白细胞杀菌功能受损的遗传病, 特征为皮肤、肺和淋巴结的广泛肉芽肿性损害; 高 γ 球蛋白血症、贫血、白细胞增多; 以及杀伤某些细菌和真菌的功能缺损。

多数病人为男性, 以 X 连锁隐性遗传得病; 少数病人可男可女, 系常染色体隐性遗传。白细胞不能产生过氧化氢、过氧化物和其他激活态氧, 这可能是由于烟酰胺嘌呤二磷酸核苷 (NADPH) 氧化酶活性缺陷的结果。NADPH 氧化酶有 4 种结构成分, 分别是细胞色素 b_{558} 的两种膜亚单位 (gp91phox 和 p22phox) 和两种 cytosolic 蛋白质亚单位 (p47phox 和 p67phox)。在 X 连锁变异型 (57% 病例), 突变的基因与 gp91phox 有关。在 3 种常染色体隐性遗传型, 其突变型涉及 p47phox (33%), p22phox (5%) 或 p67phox (5%)。

症状、体征和诊断

本病常在幼儿期发作, 但少数病人可延迟至十几岁。临床表现为产生过氧化氢微生物的反复感染, 如金黄色葡萄球菌, 沙雷菌属, 大肠杆菌和假单胞菌属。这些细菌通常是不引起肉芽肿病的, 但由于杀菌能力的缺损, 它们得以在细胞内存活。

临床特征是化脓性淋巴结炎、肝脾肿大、肺炎、慢性感染的血液学所见。也可有顽固的鼻炎、皮炎、腹泻、肛周脓肿、口腔炎、骨髓炎、脑脓肿、胃肠道阻塞性病变、肾泌尿道病变 (肉芽肿形成所致) 和发育迟缓。实验室诊断根据粒细胞对四唑氮蓝 (NBT) 还原能力下降或体外杀菌能力缺损。

治疗

治疗为间歇或持续应用抗生素, 骨髓移植也有效。干扰素治疗正在研究中。

白细胞粘附缺陷病

(MAC-1/LFA-1/CR3 缺陷)

这是一种白细胞功能受损的常染色体隐性疾病, 其特征是反复性或进行性软组织坏死性感染、牙周炎、伤口愈合差、白细胞增多、脐索脱落延迟 (>3 周)。

严重度的婴儿有多发性感染, 进展快, 每况愈下, 5 岁左右死亡。中等度的

病人病情并不严重可存活至青年，其严重度与白细胞表面的一种特异性糖蛋白的缺陷程度相符，此糖蛋白促进细胞相互间反应和细胞移动，并可与补体片段相反应。由于它的缺陷使粒细胞（和淋巴细胞）不能很好地趋化，因而在细胞毒反应时不能很好地杀死细菌或吞噬细菌。

采用单克隆抗体（抗CD11或针对LFA-1的抗CD18）和流式细胞仪发现在白细胞表面此种抗原消失，或严重缺陷，以此可作为诊断。

治疗

持续用有效的抗生素疗法。 γ 干扰素疗法可减轻感染的严重度和减少发作次数，这可能与增加非氧化抗微生物的活性有关。常用剂量为每周3次，皮下注射 $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ 。干细胞移植对严重的病人有效。

脾缺陷综合征

本病指由于脾切除、先天性无脾、脾血栓形成（镰状细胞病）或浸润性疾病（贮积病）所致功能性无脾所导致的对感染的易感性。

脾是网状内皮（单核-吞噬细胞）系统的主要吞噬器官，捕捉循环中的微生物。脾还是抗体合成的主要场所（参见第141节）。无脾的病人，特别是幼儿，易发生急剧严重的流感嗜血杆菌、大肠杆菌、肺炎球菌和链球菌感染，以及较少的其他感染。病儿在2~3岁内应持续用抗生素预防感染；以后只要发作感染或作手术，即需给予抗生素。还应使用肺炎球菌、脑膜炎球菌及嗜血杆菌属疫苗。经用这些治疗，预后是好的。

失蛋白性免疫缺陷病

本病为丢失血清蛋白导致伴有显著低 γ 球蛋白血症的继发性抗体缺陷。

低 γ 球蛋白血症是由于血清蛋白通过肾（肾病综合征）、皮肤（严重烧伤或皮炎）或胃肠道（失蛋白性肠病、肠淋巴管扩张）丢失。白蛋白和其他血清蛋白同时丢失。

在胃肠道失蛋白性疾病还可有淋巴细胞丢失，导致淋巴细胞减少和细胞免疫缺陷。病人易发生主要革兰氏阳性菌感染，但由于代偿性抗体生成增加，尽管有显著的低 γ 球蛋白血症，也可不常发生感染。

矫治原有疾病可纠正免疫缺陷。若无法矫治，可用中链甘油三酯以使免疫球蛋白和淋巴细胞从胃肠道的丢失减少。

免疫缺陷和营养不良

伴有免疫缺陷的营养不良和感染是全世界婴儿和儿童死亡的主要原因。若营养不良使体重减轻至<80%期望均值时，可出现免疫功能的某些损害；若生长发

育迟缓<70%期望均值时,则常有严重的免疫功能损害。多数病人(神经性厌食症者除外)极易发生呼吸道感染、病毒性疾病和胃肠炎。这些感染增加代谢需要和降低食欲,从而导致更加营养不良和免疫缺陷的恶性循环。

免疫缺损主要是T细胞免疫缺陷伴皮肤无反应性,T细胞数减少,对有丝分裂原和抗原的增殖反应不良,淋巴因子(干扰素)和细胞毒活性缺陷。分泌型抗体浓度可能降低,但血清免疫球蛋白特别是IgE通常正常或增高。免疫损害的程度取决于营养不良的程度和持续时间以及并存的疾病,如感染或其他营养性缺陷。随着营养状况的恢复,免疫缺陷也迅速地好转(参见第2节)。

第148节 超敏性疾病

超敏反应是一类由抗原(外源性或内源性)与体液抗体或致敏淋巴细胞发生特异性反应所致的病理过程。根据本定义,超敏反应不包括那些出现抗体、甚至抗体有诊断价值,但不具有明显生理学意义(如心脏手术或心肌梗死后出现的心肌组织抗体)的疾病。

超敏反应分型过于简单。有的是根据接触抗原后出现症状或皮肤试验反应需要的时间(如速发型超敏反应和迟发型超敏反应),有的是根据抗原类型(如药物反应),有的则是根据受累器官的性质。此外,这些分型均未考虑到发生的免疫应答可以不止一种类型,或需要一种以上类型的超敏反应才能引起免疫损伤。

Gell和Coombs分类

此种将超敏反应分为四型的分类法尽管有一些局限性,但仍是最满意的分类法。

I型指抗原(过敏原)与特异性IgE相结合,而此种抗体固定在组织肥大细胞和嗜碱性粒细胞膜受体上。抗原与抗体的反应可导致有效的血管活性和炎性介质的释放。其中有些是预先形成(如组胺、类胰蛋白酶),或是从膜脂质中新合成的(如白三烯、前列腺素)。肥大细胞和嗜碱性粒细胞经几小时还能释放促炎性细胞因子(如IL-4和IL-13)。这些介质可导致血管扩张,毛细血管通透性增加,腺体分泌亢进,平滑肌收缩及嗜酸粒细胞和其他炎性细胞在组织的浸润。

II型是一类由抗体与细胞或组织的抗原性成分起反应或与结合在细胞或组织上的抗原或半抗原相作用而发生的细胞毒反应。抗原和抗体反应可激活一些细胞毒细胞(如杀伤性淋巴细胞、巨噬细胞)产生抗体介导的细胞毒(ADCC)反应,而且通常还涉及补体的激活,通过C3激活补体组分对结合抗体的细胞产生调理性粘附(其后果是细胞被吞噬),或可使整个补体系统激活导致细胞溶解或组织损伤。

III型是一类由循环中可溶性抗原抗体免疫复合物沉着在血管或组织所致的免

疫复合物 (IC) 反应。免疫复合物激活补体而引起一连串变化, 导致多形核白细胞移动, 在组织内释放溶酶体蛋白酶和渗透因子, 从而产生急性炎症。免疫复合物的形成部分取决于免疫复合物中抗原与抗体的相对比例。当抗体过多时, 复合物急速地沉积于抗原附近 (如类风湿关节炎时沉积于关节内), 或被巨噬细胞吞噬, 因而无害。当抗原稍多于抗体则复合物有易溶倾向, 可沉积于不同器官而引起全身性反应。

IV型是一类由致敏 T 淋巴细胞接触抗原后所引起的反应, 是由细胞介导的迟发或结核菌素型超敏反应。

循环中的抗体并不参与这型组织的损伤。迟发型超敏反应可通过外周血淋巴细胞从致敏者转移给正常人, 而不是通过血清。

致敏 T 细胞接触特异性抗原而被激发或激活后可由于直接毒性作用或通过释放可溶性物质 (淋巴毒素) 引起免疫损伤。在组织培养中已证实: 活化 T 淋巴细胞当其与使它致敏的靶细胞直接接触时可破坏靶细胞, 活化 T 淋巴细胞所释放的细胞因子, 影响巨噬细胞、中性白细胞和淋巴样杀伤细胞 (表 146-1)。

I 型超敏反应性疾病

与 I 型超敏反应有关的疾病包括特应性疾病 [变应性鼻炎、过敏性结膜炎、特应性皮炎和过敏性哮喘 (外源性) (参见第 68 节)] 和一些荨麻疹、胃肠道食物反应和全身性过敏反应。哮喘的病因虽然还未阐明, 其发病率明显增加。近年来已注意到 I 型超敏反应明显的增加与接触胶乳物品的溶于水的蛋白有关 (如橡皮手套、牙托、避孕套、呼吸器材的管道、导管、灌肠尖端膨胀的胶乳套), 特别见于接触胶乳的医护人员和病人, 以及患脊柱裂和出生时泌尿生殖缺陷的儿童。对胶乳常见的反应是荨麻疹、血管性水肿、结膜炎、鼻炎、支气管痉挛和过敏性休克。

犹如一种规律, 患特应性疾病 (包括特应性皮炎) 有着遗传素质。他们对吸入或摄入的物质 (过敏原) 产生由 IgE 抗体介导的超敏反应, 而这些物质对无特应性疾病的人是无害的。除特应性皮炎外, 通常 IgE 抗体会介导超敏反应。在婴幼儿虽然特应性皮炎的症状是由 IgE 介导的食物过敏所致, 然而在大龄儿童和成年人皮炎症状很大程度上与过敏因素无关, 尽管大多数病人仍保持有特异的过敏性。

诊断

病史 回顾症状, 症状与环境、季节和情况变化的关系, 其临床过程和类似问题的家族史应能得到充分的信息将疾病归类于特应性疾病。判断病人是否为过敏性, 病史比试验更有价值, 因而除非临床上有特应症的信服证据, 否则让病人做广泛的皮试是不妥当的。发病年龄是一个重要线索 (儿童的哮喘比 30 岁以后

开始的哮喘更可能是过敏性的)。季节性的病状(与特异性花粉季节相符)或者接触动物、干草或尘埃后出现症状,或在特定环境(在家庭)发生症状都提示是此病。有关因素(诸如吸烟、其他污染物、冷空气、运动、饮酒、某些药物和生活压力)在发病的作用应予评估。

非特异性试验 血和分泌液中的嗜酸粒细胞与特应性疾病,特别是哮喘和特应性皮炎有关。在特应性皮炎, IgE 浓度增高,在疾病加重时 IgE 浓度将升高,缓解时下降。虽然在特应性哮喘和变应性鼻炎时 IgE 常升高,但对这些疾病并无诊断意义。偶尔十分高浓度的 IgE 可能有助于诊断肺霉菌病(参见第 176 节)或高 IgE 综合征(参见第 147 节)

特异性试验 可确定对一种特别的过敏原或多种过敏原的敏感性。皮肤试验是确定特异性敏感性最适宜的方法。皮试过敏原应有所选择,尽可能根据病史所提供的线索。试验溶液用吸入、食入或注入过敏物质所制备的提取液(如树、园林和野草的风媒花粉、屋尘螨;动物皮屑和血清;昆虫毒液;食物和青霉素及它的衍生物)。近来少数过敏原提取液已标准化,它们的效力易变。现在许多常用的是标准化的提取液。

首先常用挑刺试验,测试时在皮肤上滴加一滴稀释的过敏原提取液,然后在该处挑刺或刺穿皮肤。通常用一支细探针尖或 27 号针尖,以 20° 角度挑起皮肤直至针尖突感松弛。

皮内试验时,将稀释的无菌提取液注入皮内产生 1 或 2mm 皮疱(应用 1ml 注射器和 27 号短斜面针尖)。每次皮肤试验应包括单独稀释液的阴性对照和组胺(挑刺试验为 10mg/ml 或皮内试验为 0.1mg/ml)的阳性对照。若在 15 分钟内产生风团和红斑,且风团直径比对照至少大 0.5cm 以上则为阳性。

皮肤挑刺试验通常对大多数过敏原已足够敏感。当怀疑有吸入性过敏原而挑刺试验阴性或模棱两可时才应用更敏感的皮内试验。对于食物过敏可单独用挑刺试验作诊断。皮内试验可能产生阳性反应,但经双盲口服激发症状的激发试验证实并无临床意义。

放射性过敏原吸附试验(RAST)应用于患全身性皮炎、极度皮肤划痕症或病人不能合作或不能停用抗组胺类药物,直接皮肤试验不可能进行的病人。RAST 检测过敏原特异性血清 IgE,将已知过敏原制成一种不溶性多聚过敏原的结合物,与待测血清混合,血清内存在的过敏原特异性 IgE 将吸附在结合物上,再加入 ^{125}I 标记的抗 IgE 抗体,测量结合物摄取的放射活性,即可确定病人循环中的特异性 IgE 含量。

白细胞组胺释放试验是一种体外试验,通过测定病人白细胞在过敏原诱导下释放组胺的量来检测致敏嗜碱粒细胞上的过敏原特异性 IgE。这是一种有价值的研究手段,可了解过敏应答的机制。与 RAST 相似,它可提供非诊断性的信息,偶尔也用于临床。

激发试验可应用在一种皮肤试验呈阳性，但提出此特别的过敏原是否与症状有关的问题时。将过敏原作用于眼睛、鼻或肺，眼激发试验通常并不比皮试优越，故很少采用。鼻激发试验偶然采用，主要作为研究手段。支气管激发试验主要也作为研究手段，当一种阳性皮试的意义不甚明了或者无合适的皮试试剂可证明症状与病人所接触的物质（如职业相关哮喘）的相关性时，有时才应用支气管激发试验。当怀疑所发生的规律性症状与食物有关，而皮试的临床意义又不清楚时可作口服激发试验。应用可靠的抗原试剂作皮试，若是阴性，也不能排除临床症状由食物所致的可能性。激发试验是唯一可检测食物添加剂过敏的方法（见下文食物排除和激发试验）。

未被证明有效的试验 皮肤或舌下激发试验或白细胞毒性试验无明显的证据表明它们可用于变应性疾病的诊断。

治疗

回避疗法 去除变应原是最好的治疗。这可能需要改变饮食、职业或迁居；停药；或去除家中宠物。对深受疾病所苦的人无变应原（如豚草）的住所就像是天堂。当不能完全避开变应原（如屋尘），可搬走积尘的家具、地毯和织物；在被褥和枕头上蒙盖塑料单；用湿拖地板和经常去除灰尘降低有利于尘螨繁殖的高湿度；和安装高效空气过滤装置均可减少接触机会；杀螨剂临床上无效。

过敏原的免疫治疗 当无法回避变应原或有效地控制变应原以及药物不能缓解特应性疾病的症状可试行过敏原免疫治疗（也称为脱敏式减敏）。即逐次增量地皮下注射变应原提取液。虽然尚无一种试验能反映临床的改善，但有一些疗效。IgG 阻断（中和）抗体的滴度与所用脱敏药物剂量成比例地增高，有时，特别是病人能耐受大剂量花粉提取液时，血清 IgE 浓度会显著下降。淋巴细胞对抗原的反应性增殖也会降低。

常年坚持注射，临床可获最佳效果。根据敏感程度，首次剂量对于经美国联邦药物行政机构（FDA）标准化的变应原起始剂量是 0.1～1.0 活性单位（BAU）。剂量每周或每两周递增，直至病人能耐受的最大浓度（对标准化的花粉提取液，其维持量为 1000～4000BAU）。一旦达到最大剂量，可隔 4～6 周一次，常年进行。即使对季节性变应性疾病，常年治疗也比季节前或当季治疗为好。

用以脱敏的主要变应原是那些通常不能有效地避开的物质，如花粉、屋尘螨、真菌和蜇咬昆虫的毒液。昆虫毒液经重量标准化；典型的起始量是 0.01μg；通常维持量为 100～200μg。动物皮屑的脱敏通常只限于难以避免接触的人员（如兽医和实验室工作人员），但证明其有效的证据还较少。脱敏不适用于食物过敏。对青霉素和异种动物血清的脱敏步骤见下文药物超敏所述。

不良反应 通常对过敏性极高特别是对花粉变应原过敏者若所给剂量过大可引起反应，从轻度咳嗽或喷嚏到全身荨麻疹；严重哮喘，以及过敏性休克，很少见还会死亡。为预防这些反应，可用以下措施：小幅度增加剂量，如果前次注射

后局部反应明显(直径 $\geq 2.5\text{cm}$), 重复同样剂量或降低剂量。当使用新的提取液时需减小剂量。在花粉季节减少花粉提取液的剂量是非常明智的。应避免采用肌内和静脉注射。

尽管十分小心, 偶尔仍不免发生反应。因为严重的危及生命的反应(过敏反应)在 30 分钟内发生, 所以病人在这段时间需留观。反应来临的征象有喷嚏、咳嗽、胸部发紧或全身皮肤潮红, 刺痛感以及瘙痒。

抗组胺药 在评估病人时, 减轻症状的药物不容忽视, 而特异性控制或治疗的药物正在开发中。采用抗组胺、拟交感、色甘酸钠和糖皮质类固醇药物将在以下每类疾病的治疗中概括提到。一般来说, 在自身活动受限且病程短, 有潜在致残情况下(季节突变性哮喘; 血清病; 浸润性肺部疾病; 严重接触性皮炎), 及早使用糖皮质激素是适宜的。此外, 在处理慢性病中, 当其他措施无效时需谨慎使用糖皮质激素。

在抗组胺药中有着不同的药理性作用。主要表现在它们的镇静, 止吐和其他中枢神经系统的作用, 以及在抗胆碱能、抗五羟色胺和局麻的特性。老年人用抗胆碱能, 抗组胺药会有特别的问题。

抗组胺药可有效地治疗变应性疾病的症状, 包括季节性枯草热、变应性鼻炎和结膜炎。对血管动力性鼻炎也有一定疗效。急性和慢性荨麻疹, 某些瘙痒性变应性皮肤病疗效好。也可用于治疗轻的配型不合的输血反应和 X 线造影剂的Ⅲ型变态反应。在治疗感冒时奏效小, 但因有抗胆碱能作用(见下文)可控制流涕。

组胺广泛分布在哺乳动物组织中, 在人类皮肤, 肺和胃肠道浓度最高。它主要存在于肥大细胞内颗粒中, 但胃肠道粘膜也是肥大细胞外主要贮存处。脑、心脏和其他器官含有少量。身体组织的破坏、不同的化学因素(包括组织刺激、阿片剂、表面活性剂), 最主要的是抗原-抗体间反应可激发肥大细胞从贮存颗粒中释放出组胺。

组胺的特异性内环境的功能还未明了。在人类它通过称之为 H_1 和 H_2 的两个不同的受体的介导, 主要作用在心血管系统、血管外平滑肌和外分泌腺。以下将集中讨论 H_1 受体和它们的阻滞剂(H_1 阻断)。有关 H_2 受体和它们的阻滞剂参见第 23 节消化道溃疡的治疗。

在心血管系统, 组胺是一种强的动脉扩张剂, 可引起外周血池的扩张和低血压, 也可通过毛细血管后静脉内皮衬里变形体内皮细胞间裂隙增宽和暴露了基底膜使毛细血管通透性增加。由于血浆和血浆蛋白加速从血管腔丢失, 合并小动脉和毛细血管的扩张导致循环性休克。组胺也能扩张脑血管, 这可以是组胺引起头痛的一个因素。

“三重反应”由局部皮下组胺释放所致, 从血管扩张形成局部红斑。由于毛细血管通透性增加产生的局部水肿形成风团。从神经反射机制致使周围区域小动

脉扩张形成红晕。对于其他平滑肌，组胺可引起严重的支气管收缩，组胺也能刺激胃肠道的动力。在外分泌腺组胺增加唾液腺和支气管腺体的分泌。在内分泌腺由 H_1 受体介导也可使肾上腺嗜铬细胞释放儿茶酚胺。在感觉神经末梢局部滴入组胺可引起强的痒感。

H_1 受体阻滞剂 传统的抗组胺药都具有一个供置换的乙胺侧链（类似组胺），它可与一个或多个环基团相连。组胺的乙胺一半分子与 H_1 阻滞剂中可置换的乙胺结构十分相似提示这个分子构型在与受体相互反应时十分重要。 H_1 受体阻滞剂通过竞争性抑制而起作用。它们并不显著地影响组胺的产生或代谢。

H_1 受体阻滞剂可口服或直肠给药，通常能很好地在胃肠道吸收。一般在 15~30 分钟起作用，1 小时作用达到高峰，可持续 3~6 小时，但有一些阻滞剂会作用更长些。

H_1 受体阻滞剂的抗组胺作用仅见于组胺活性增强时，它们可阻断组胺对胃肠道平滑肌的作用，但在人类支气管平滑肌的变应反应主要并非组胺释放所引起，因而单独使用抗组胺类药无效。

H_1 受体阻滞剂能有效地阻断组胺产生的毛细血管通透性的增加和感觉神经的刺激，因而可抑制风团、瘙痒、喷嚏和粘膜的分泌反应，而在逆转组胺产生的血管扩张和低血压仅有部分的作用。

表 148-1 归纳了一些常用有效的 H_1 受体阻滞剂的剂量、给药途径和次数。由于抗组胺药的半衰期较短，儿童所用的剂量常大于成人（除表中所指出）。这些药物都能阻断 H_1 受体，它们药理作用的差异主要在型别和它们的其他作用的强度上。

表 148-1 某些组胺 H_1 受体阻滞剂的剂量应用和制剂

药品	途径	成人应用剂量	儿童应用剂量	现有的制剂
烷基胺				
溴基吡啶	po	4~8mg q 4~6h	< 6 岁: 0.125mg/kg q6h (最大量 6~8mg/d) 6~12 岁: 2~4mg q 6~8h(最大量 12~16mg/d)	片剂: 4mg、8mg 和 12mg
	IM 或 IV	5~20mg q 6~12h	< 12 岁: 每日 0.5mg/kg q 6~8h 分服	酏剂: 2mg/5ml 片剂(按时释放): 8mg 和 12mg 注射剂: 10mg/ml
扑尔敏	po	4mg q4~6h	每日 0.35mg/kg 分为 q 4~6h	可嚼片剂: 2mg 片剂: 4mg 糖浆: 2mg/5ml

续表

药品	途径	成人应用剂量	儿童应用剂量	现有的制剂
	IV、IM 或 sc	5~20mg(最 大量 40mg/ d)	未应用	片剂, 胶囊(按时 释放): 8mg 和 12mg 注射剂: 10mg/ml
右旋扑尔 敏	po	2mg q 4~6h	2~5岁: 0.5mg q 4~6h (最大量 3mg/d) 6~11岁: 1mg q 4~6h (最大量 6mg/d)	片剂: 2mg 糖浆: 2mg/5ml 片剂(缓释放): 4mg 和 6mg
盐酸苯丙 烯胺	po	2.5mg q 4~ 6h	4个月~2岁: 0.313mg q 4~6h(最大量 1.25mg/ d) 2~4岁: 0.625mg q 4~ 6h(最大量 2.5mg/d) 4~6岁: 0.938mg q 4~ 6h(最大量 3.74mg/d) 6~12岁: 1.25mg q 4~6h(最大量 5mg/ d)*	片剂: 2.5mg 糖浆: 1.25mg/ 5ml
乙醇胺				
吡咯醇胺	po	1.34mg bid 至 2.68mg tid	6~12岁: 0.5mg q 12h (最大量 3mg/d)*	片剂: 1.34mg 和 2.68mg 糖浆: 0.67mg/ml
盐酸苯海 拉明	po	25~50mg tid 或 qid 或 q 6~8h	每日 5mg/kg q 6h 分服 (最大量 300mg/d)	胶囊或片剂: 25mg 和 50mg 糖浆: 12.5/ml
	IV 或 深 IM		酞剂: 12.5mg/5ml 注射液: 10mg 和 50mg	
盐酸二苯 甲氧甲哌啶	po	5mg q12h	未应用	胶囊: 5mg(持续 作用)
乙二胺				
枸橼酸吡 苄明	po	25~50mg q 4~6h	枸橼酸 1ml(= 盐酸盐 5mg)	酞剂: 37.5mg/ 5ml
盐酸扑海 宁	po	25~50mg q 4~6h	每日 5mg/kg 分 4~6 次 (最大量 300mg/d)	片剂: 25mg 和 50mg 片剂(按时释放): 100mg
哌嗪				
盐酸羟嗪	po	25~100mg tid 或 qid	每日 2mg/kg q 6~8h 分 服	胶囊: 25mg、50mg、 100mg 片剂: 10mg、25mg、 50mg、100mg 糖浆: 10mg/5ml
	IM			注射液: 25 和 50mg/ml

续表

药品	途径	成人应用剂量	儿童应用剂量	现有的制剂
吩噻嗪				
盐酸甲吡咯嗪	po	8mg q 6 ~ 12h	>3岁: 4mg q 6~12h	片剂: 8mg 可嚼片剂: 4mg 糖浆: 4mg/5ml
盐酸异丙嗪	po	12.5 ~ 25mg bid	一次量 0.1mg/kg q 6h	片剂: 12.5mg、 25mg 和 50mg ⁺
	直肠	12.5 ~ 25mg q 4~6h		糖浆: 6.25mg/ 5ml 和 25mg/5ml
	IV 或 IM	12.5 ~ 25mg q 6h		栓剂: 12.5mg、 25mg 和 50mg/ml
	仅 IM	镇静: 50mg		注射剂: 25mg/ ml, 50mg/ml (仅 供 IM)
酒石酸三甲哌啶嗪	po	2.5mg qid	6个月~3岁 1.25mg 睡 时或 tid >3岁 2.5mg 睡时或 tid	片剂: 2.5mg 糖浆: 2.5mg/ 5ml ⁺ 胶囊(按时释放): 5mg
哌啶				
哌啶庚啶	po	1~2mg bid	仅>12岁	片剂: 1mg ⁺
盐酸赛庚啶	po	4mg tid 或 qid (每日不 > 0.5mg/kg)	每日 0.25~0.5mg/kg q 8~12h 分服	片剂: 4mg ⁺ 糖浆: 2mg/5ml
无镇静作用				
苯基哌咪唑 [§]	po	10mg 每日 1 次	仅>12岁	片剂: 10mg ⁺
西替立嗪	po	5~10mg 每 日 1 次	仅>12岁	片剂: 5 和 10mg
氯雷他定	po	10mg 每日 1 次	仅>12岁	片剂: 10mg
丁基哌丁醇	po	60mg bid	6~12岁 30mg bid 仅>12岁	片剂: 60mg

* 在美国以外, 应用较高剂量: <1岁: 1mg q 8h; 1~6岁: 2mg q 8h; 6~12岁: 3mg q 8h。

* 不应用于<6岁儿童, 但在此年龄组每日应用 0.05mg/kg(大剂量每日 1mg)也是安全的。

* 在儿童不增加用药次数。

§ 小心: 与一些抗霉菌和抗生素相互反应可能造成危及生命的严重反应。

因为许多 H_1 受体阻滞剂具有明显的中枢神经系统的压抑和嗜睡作用,偶尔可利用这些潜在的副作用作为镇静和安眠药。然而烷基胺和新的无镇静作用的药物——息斯敏、特非那丁和开瑞坦虽然价格较昂贵,而有的还与危险的药物相互反应,当在不需镇静时可应用(见下文)。乙醇胺具有明显的中枢神经系统压抑作用,虽然较巴比妥类和其他中枢压抑药物作用弱和可靠,可用于镇静和抗眩晕,但它们也有明显的抗胆碱能特性。因而老年人可能耐受性较差。乙二胺所产生的中枢神经系统压抑作用较小,但胃肠道副作用却较乙醇胺多。

乙醇胺的衍生物苯海拉明和它的氯化茶碱盐晕海宁,与吩噻嗪同一种的异丙嗪和呱嗪(新止吐嗪和敏克静)都可预防或治疗晕动病和减轻迷路炎有关的恶心及眩晕。新止吐嗪、羟嗪、敏克静在动物已涉及致畸胎,妊娠时可能不应给药。

H_1 受体阻滞剂的吩噻嗪组,特别是异丙嗪具有镇静和有效地控制放射治疗和一些抗肿瘤药有关的恶心。其抗恶心的作用弱于普鲁氯哌嗪和氯丙嗪。

大多数 H_1 受体阻滞剂具有抗胆碱能特性。其中枢性作用可用作温和的抗帕金森病,周围性作用可减轻上感时流涕症状。结合局麻时的药物以冷霜和洗剂型应用于皮肤可减少痒感。然而全身应用乙二胺抗组胺会产生明显的药物过敏的危险性;不赞成较长期应用此药。

H_1 受体阻滞剂的副作用和毒性是十分少见的;包括厌食、恶心、呕吐、便秘、腹泻、上腹部紧压感、警觉性降低、集中能力受损、眩晕和肌肉无力。血质不调(如白细胞减少、粒细胞缺乏、血小板减少、溶血性贫血)偶尔发生。过量时会出现明显的胆碱能作用;口干、心悸、胸部压紧、尿潴留、视力障碍、惊厥、幻觉,后来会出现呼吸困难、发热、低血压和瞳孔扩大。在老年人这些均是最常见的问题。

非镇静抗组胺药苯基哌咪唑和西替立嗪(cetirizine)不应与大环内酯类抗生素一起应用。因为这类抗生素会阻断它们的代谢。有些药物会引起心律不齐(开瑞坦和丁基呱丁醇除外)。最后除开瑞坦外,其他药物属 C 类妊娠危险的药品。

白三烯阻滞剂可拮抗白三烯受体或抑制白三烯的产生,可阻止支气管痉挛。它们有临床疗效,但还未明确地用于哮喘的治疗。

特应性疾病

变应性鼻炎

本病为 IgE 介导的鼻炎,特征为季节性或常年性喷嚏、鼻溢、鼻充血、瘙痒,并常有结膜炎和咽炎。

枯草热

(花粉病)

枯草热是一种急性季节性发作的变应性鼻炎。

一般由风媒花粉所致。春季型由树花粉(橡、榆、槭、桤、桦、三角叶杨、橄榄)所致;夏季型由园草花粉(狗乐草、猫尾草、香茅草、果园草、约翰逊草)和野草花粉(绵羊酸模草、英格兰车前草)所致;秋季型由野草花粉(豚草)所致。季节性枯草热偶可由空气传播的霉菌孢子引起。因此本病有显著的地理区域差异。

症状和体征

在花粉季节来临后,鼻、口腭、咽和眼部渐起或突发痒感。同时或紧随痒感,出现流泪、喷嚏和流清水样鼻涕。可有前额痛,易兴奋。食欲不振、抑郁和失眠十分少见。结膜充血,鼻粘膜水肿呈紫红色。随着季节的进展,可发生咳嗽和哮喘。

诊断

根据病史,常可提示变应性疾病的性质和致病的花粉。根据体检所见以及鼻分泌物内嗜酸粒细胞增多有助于诊断,皮肤试验可确定致病的花粉。

治疗

避开变应原即可减轻症状(见上文)。多数病人口服抗组胺药可缓解。如因这类药物有较强的镇静作用,可改用无镇静作用的抗组胺药(见上文抗组胺药)。局部治疗也是一种方式(见下文)。常将拟交感药与抗组胺药联合使用。苯丙醇胺、苯肾上腺素或假麻黄碱是有效抗组胺减少充血的制剂。口服拟交感药可使血压升高,故有高血压倾向的病人若无定期监护,不得使用。

若口服抗组胺药效果不佳,可鼻内喷雾4%的色甘酸钠(用指压泵喷入)。剂量为一喷5.2mg,每日3~4次。色甘酸钠预防症状发生较之缓解急性症状更为有效。但色甘酸钠价昂且只能减轻鼻症状,通常不作为治疗枯草热的首选药物。

若抗组胺药治疗未能缓解症状,鼻内喷雾糖皮质激素常可奏效。始用二喷,每天2~4次(表148-2)。当症状出现缓解时,减少剂量至可耐受。当按所指的方法应用时这些药物的副作用很少。严重顽固的症状可能需进行全身短程皮质类固醇的治疗(每日口服强的松30mg,逐渐减慢,一周后停药或隔几日用10mg)。

若不能避免过敏原或病人难以耐受药物;或整个季节需全身应用糖皮质激素,建议用过敏原免疫治疗(脱敏治疗见上文)。对于花粉变应性的病人,一俟花粉季节结束,应立即开始免疫治疗,以待下一季节来临。

常年性鼻炎

本病为非季节性鼻炎,可以是变应性的也可能不是变应性,有时并发鼻窦炎、鼻息肉,或对阿司匹林和其他非类固醇抗炎药敏感。

症状、体征和诊断

与枯草热不同,常年性鼻炎的症状全年内时轻时重(常不可预料)。鼻部以外的症状(如结膜炎)不多见,但慢性鼻塞常明显,且可发展为咽鼓管阻塞。其结果为听力减退,儿童尤为普遍。诊断此病,依据特应性疾病史,鼻粘膜呈典型的紫红色,鼻分泌物中含大量嗜酸粒细胞,以及皮肤试验阳性(主要是尘螨、蟑螂、动物皮屑及真菌)。有的病人并发鼻窦感染和鼻息肉。

表 148-2 鼻吸入性抗炎性药物

药物	途径	每喷剂量	最初量 (喷鼻)	每个雾化 吸入器量
最小全身作用的局部皮质类固醇				
丙酸培氯松	加压	42 μ g	>12 岁, 1 喷 Bid 至 qid	200
氟尼缩松	水溶液	42 μ g	\geq 6 岁, 1~2 喷 Bid	200
去炎松*	水溶液	25 μ g	>6 岁, 2 喷 Bid	125
氟替卡松*	加压	55 μ g	每日 2 喷	100
布地奈德	水溶液	50 μ g	每日 1~2 喷	120
色甘酸钠	加压	32 μ g	\geq 6 岁, 2 喷 bid 或每日 4 喷	200
尼多克罗 ⁺	水溶液	5.2mg	\geq 6 岁, 1 喷 tid 或 qid	200
有全身作用的皮质类固醇				
地塞米松	加压	84 μ g	>12 岁, 2 喷 bid 或 tid 6~12 岁, 1~2 喷 bid	170

* 不适用于 <12 岁儿童

⁺ 在美国无鼻型 nedocromil

鉴别诊断 有些病人有慢性鼻炎、鼻窦炎和鼻息肉而皮试阴性, 在鼻分泌液中有大量嗜酸粒细胞, 称为嗜酸粒细胞增多性非变应性鼻炎或非变应性鼻炎伴嗜酸粒细胞增多。这些病不是特应性的, 但常对阿司匹林和其他非类固醇抗炎药敏感。有一类病人仅患慢性鼻炎。

有些病人患血管运动性鼻炎, 表现为轻度但恼人的慢性持续性鼻炎, 或流涕, 他们既无变异性, 也无鼻息肉、感染、嗜酸粒细胞增多或药物过敏 (参见第 86 节)。另有一组病人因过量应用局部减充血的药物 (α -肾上腺素能) 而有鼻炎 (药物性鼻炎)。

治疗

如果已检出特异性变应原, 治疗与枯草热相同, 但不宜全身使用糖皮质激素, 因为需要长时间用药。当变应性因素得到控制或排除后, 必要时可进行手术治疗 (鼻窦切开术、鼻窦冲洗术、鼻息肉摘除术、粘膜下切除术)。尚无充分资料证明外科手术对常年性鼻炎有效。前述嗜酸粒细胞增多性非特应性鼻炎病人对局部应用糖皮质激素常有最佳效应。对于患血管动力性鼻炎的病人, 只需心情放宽, 应用抗组胺药和血管收缩药即可; 避免局部用减少充血剂, 因其有充血的后作用, 如果连续使用 1 周以上, 反可加重慢性鼻炎或使之迁延难愈 (所谓药物性鼻炎)。有些鼻炎病人常用盐水冲洗局部用溴化异丙托品或喷雾鼻腔, 可能有一定效果。

变应性结膜炎

结膜的变应性炎症。

急性或慢性卡他型变应性结膜炎通常是变应性综合征（如枯草热）的一部分，但也可通过直接接触空气传播的物质（如花粉、真菌孢子、尘埃、动物皮屑）而单独发病（参见第95节春季角结膜炎）。

症状、体征和诊断

明显的眼痒，可伴有大量流泪、结膜充血和水肿。病史常可提示病因，也可作为皮肤试验证实。

治疗

致病的变应原，不论是已获检定的或只是怀疑的，均需避免。频繁用刺激性小的溶液（如缓冲的0.65%盐水）洗眼可减轻眼刺激症状。不得戴接触角膜的镜片。口服抗组胺药常有效，在眼长期应用血管收缩剂能发生与在鼻相同的反跳现象。局部用抗组胺药（如0.5%安他唑啉、0.3%抗感明）有效，但需同时用血管收缩剂，如0.025%~0.05%鼻眼净或0.125%新福林作为滴眼液。但局部用抗组胺药或制剂含有的防腐剂有可能致敏，多数病人对口服抗组胺药加局部单用血管收缩剂效果比局部合用抗组胺药和血管收缩剂更好。4%色甘酸钠眼溶液可能有效，尤其是先前已接触过变应原时可预防症状发展（见上文变应性鼻炎）。严重病例皮质类固醇滴眼液（如1%羟孕酮或0.1%氟甲龙，每日4次）可作为最后的手段以及在眼科专家建议下使用。在此种治疗之前及治疗期间需定时测眼压；治疗应尽早结束。

其他变应性眼疾病

眼睑可发生血管水肿或荨麻疹、接触性皮炎或特应性皮炎。眼睑接触性皮炎是一种细胞性（IV型迟缓型）超敏反应，可由各种眼部用药或手指误将药物带到眼部（如司药人员的手沾了抗生素）引起，也可由面用化妆粉、指甲油或染发剂引起。角膜可能由变应性眼疾病的扩展或由一种浅表点状角膜炎的变异型所累及。

眼痛、羞明、流泪和角膜周围睫状体炎症，表示可能有前葡萄膜炎。多数病例原因不明，偶可与特殊性环境中的变应原和细菌所引起的细胞介导超敏反应（迟缓型）有关。交感性眼炎据认为是葡萄膜色素的超敏反应。晶状体过敏性眼内炎系由自身晶状体蛋白的变应性所致。这种严重反应通常在顺利地摘除一侧晶状体几小时后，出现于另侧保留的晶状体，但也可在波及晶状体囊的创伤或炎症之后发生。遇到这些严重的眼疾病，眼科医生需迅速判断，予以治疗（参见第98节）。

食物变应性和不耐受性

食物变应性是指由于进食一种特殊食物后会反复发生症状，而此种食物已证明有免疫根据（对食物的 IgE 抗体）。食物不耐受是指临床胃肠道发生的机制与免疫无关或不明。

许多常见的食物不良反应，被归咎于食物变应性，尽管并不存在令人信服的因果证据，诸如至少能用皮肤试验证实，并存在着与食物相关的特异性 IgE 抗体。有些说法是有争议的和几乎肯定是不正确，例如认为食物或食物添加剂不耐受（或变应性）与活跃过度的儿童、“紧张疲劳综合征”及遗尿症有关。认为食物变应性与关节炎、肥胖、竞技状态欠佳、抑郁等有关的说法是没有根据的。

唇炎、口疮、幽门痉挛、痉挛性便秘、肛门瘙痒和肛周湿疹也偶尔被归咎于食物变应性或不耐受，然而两者之间的联系难以证实。近来发现食物不耐受与那些刺激性肠综合征有关，并经双盲食物激发食物肯定。另外，有趣的是，当反应出现时直肠前列腺素浓度升高。有初步资料指出，慢性溃疡性结肠炎病人偶尔也可发生同样的现象。

嗜酸粒细胞增多性肠病是一种可能与特殊食物变应性有关的少见病，表现为腹痛、肠痉挛和腹泻，伴有血内嗜酸粒细胞增多，肠内嗜酸粒细胞浸润，失蛋白性肠病，并有特应性疾病史。偶有吞咽困难，表示食管受累。

真正的由 IgE 介导的食物变应性通常发生在婴儿，绝大多数病人有明显的特应性家族史。

症状和体征

最初的表现可仅为湿疹（特应性皮炎）或湿疹伴胃肠道症状。至 1 岁末皮炎常已不是主要问题，而开始出现变应性呼吸道症状。哮喘和变应性鼻炎可因对食物的变应性而加重，此种变应性可由皮肤试验检定。然而随着儿童年龄的增长，食物的重要性减小，儿童对吸入的变应原发生的反应增加。对于 10 岁的哮喘和枯草热患儿，食物很少能激发呼吸道症状，即使皮肤试验持续阳性。如果年岁更大的儿童以及成人持续存在或发生特应性皮炎，皮炎的活动性似乎很大程度上并不取决于 IgE 介导的变应性，虽然患广泛皮炎的特应性病人其血清 IgE 浓度远高于无皮炎者。

绝大多数年轻的对食物变应性的病人对较强的变应原（如鸡蛋、牛奶、花生和酱油）过敏。老年人当进食极微量这类食物和其他食物（特别是贝壳类）时可发生剧烈的反应，表现为暴发性荨麻疹和血管性水肿甚至全身过敏反应。敏感性较低的病人只有在进食有关食物后进行体育活动，才发生过敏反应。

牛奶不耐受有时系由肠内二糖酶缺陷所致，表现为胃肠道症状（参见第 30 节碳水化合物不耐受性）。在另一些病人，牛奶引起胃肠道甚至呼吸道症状，但查不出根由。食物添加剂可引起全身症状（谷氨酸单钠）；哮喘（焦亚硫酸盐、酒石黄——一种黄色染料）；并可能引起荨麻疹（酒石黄），这些反应并非由 IgE

抗体引起。个别病人由食物诱发或加重偏头痛，已经双盲口服激发试验证实。

在多数成年人，充分消化可防止食物变应性症状的发生，可以证明的是，对吸入或接触发生反应的变应性病人，对进食却无反应（例如所谓面包师哮喘，受累者接触面粉尘后发生喘息和对小麦和/或其他谷物呈皮肤试验阳性，然而进食谷物制品却无问题）。

诊断

成年病人对严重的食物变应性通常是清楚的。若不清楚或在大多数儿童诊断可能是困难，需与胃肠道功能性障碍相鉴别。

对于进食后发生食物反应的可疑病人首先可用相应的皮肤试验来判断所发生的症状与食物的相互关系。阳性皮试并不能证实临床症状与变应性有关。但阴性试验可排除与变应性的关系。当皮试呈阳性，可用排除食物法来确定症状与食物过敏的关系。若症状好转，可再次给予该食物以确定其是否能诱发症状。所有的阳性激发试验应接着作双盲激发试验来确诊。排除食物法即在基本的食谱中排除了怀疑能引起症状的食物，或采用一种由相对无变应性食物所组成的食谱。（表148-3）。

表 148-3 排除性食谱——可允许的食物

食料	1号食谱* (无牛肉、猪肉、禽肉、牛奶、黑麦、玉米)	2号食谱* (无牛肉、羊肉、牛奶、大米)	3号食谱* (无羊肉、禽肉、黑麦、大米、玉米、牛奶)
谷类	大米食品	玉米食品	—
蔬菜	莴苣、菠菜、胡萝卜、甜菜、朝鲜蓟	玉米、西红柿、豌豆、芦笋、西葫芦、豆角	大棉豆、甜菜、薯类(白薯和甜薯)、豆角、西红柿
肉类	羊肉	鸡肉、咸肉	牛肉、咸肉
面粉(面包或饼干)	大米	玉米、100%黑麦(普通“黑麦”面包含小麦粉)	大棉豆、大豆、薯类
水果	柠檬、梨、柚	桃、杏、梅干、菠萝	柚、柠檬、桃、杏
油脂	棉籽油、橄榄油	玉米油、棉籽油	棉籽油、橄榄油
饮料	茶、咖啡、汽水		茶、咖啡、汽水，上述水果的汁
杂类	木薯、淀粉、布丁、明胶、蔗糖、冰糖、盐、橄榄	蔗糖、明胶、玉米、糖浆、盐	木薯、淀粉、布丁、明胶、蔗糖、冰糖、盐、橄榄

* 4号食谱：如用上述三种排除性食谱后症状仍顽固存在，则可将每日饮食限制为要素食谱，如 Vivonex®。

通常引起变应性的食物有牛奶、鸡蛋、贝壳、果仁、小麦、花生、大豆以及所有含一种或多种上述成分的食品。食谱从开始就应排除大多数普通变应原以及所有可疑的食物。在开始的食谱中除了那些特定的饮食外，不能进食其他食物或液体。不宜去餐馆吃饭，因为病人（和医生）需知道每道菜着的确切组成。另

外，需时常了解所用食物的纯度。如普通的黑麦面包包含着一些小麦粉。

若所给的食谱在一周后无改善，则应改换食谱，如症状缓解，可在食谱中添加一种新的食物以大于通常量进食 24 小时以上或直至症状再复发。另一种方法是医生在场时，进食少量试验食物，同时观察病人的反应。添加新食物后出现症状恶化或再发是对该食物有变应性的最好证明。此项证明需经核实，即从食谱中除去该食物数日重又加入，观察其效果。

治疗

除了排除肇事食物之外，没有特殊的治疗。排除性食谱既可用于诊断，又可作为治疗。若只与个别食物有关，则宜禁食。对一种或多种食物的敏感性可自发消失。口服脱敏（先是排除肇事食物一段时间，然后从小量开始，逐日增量）和舌下滴入食物提取液脱敏均未能证明有效。除非有荨麻疹、血管性水肿等急性全身反应，抗组胺药很少有价值。口服色甘酸钠在其他国家有明显效果，然而在美国仅获准在肥大细胞增多症（见下文）使用口服剂型。除嗜酸粒细胞增多性肠病外，长时间使用糖皮质激素治疗并无指征。

对于有潜在致命危险的严重急性发作的治疗，参见下文过敏反应。

变应性肺疾病

取决于变应原的性质和入侵途径，肺可经几种途径发生已知的或可疑的变应性反应。在第 68 节及第 76 节的支气管哮喘项下将讨论一些特异的疾病。

过敏反应

全身性过敏反应是一种急性、常呈暴发性的、由 IgE 介导的全身反应，发生于先前已致敏的人再次遭遇致敏抗原时。

只有当抗原（蛋白、多糖或与载体蛋白结合的半抗原）进入循环才会发生。常见的致敏抗原有非经口进入的酶、血液制品， β -内酰胺类抗菌药及许多其他药物、变应原的免疫治疗（脱敏）以及昆虫螫咬。 β -肾上腺素能阻断剂，甚至如滴眼剂类也可加重过敏反应。体育锻炼可使过敏反应加重，甚至可再次诱发过敏反应。有的病人反复发作症状而找不到原因。当抗原与嗜碱粒细胞及肥大细胞表面的 IgE 起反应时，产生或释放组胺、白三烯及其他介质。这些介质引起过敏反应的特征——平滑肌收缩（引起哮喘和胃肠道症状）和血管扩张。血管扩张和血浆漏入组织引起荨麻疹和血管性水肿，导致有效血容量减少，后者则是引起休克的主要原因。体液漏入肺泡可引起肺水肿。还可发生上呼吸道的阻塞性血管性水肿。如过敏反应继续发展，可发生心律不齐和心源性休克。

过敏样反应的临床表现与过敏反应相同，所不同的是在首次注射某种药物（多粘菌素、戊烷脒、吗啡）和造影剂后即可发生，其发生机制不是免疫介导，而是与剂量有关的对毒性物质的特异体质。阿司匹林及其他一些非甾类抗炎药物

可使对之敏感的病人发生过敏样反应。

症状和体征

症状不同，偶尔一个病人可出现所有的症状。典型情况下，在1~15分钟内，病人诉说出现不轻松的感觉，并变得激动和皮肤发红，主诉有心悸，感觉异常，瘙痒，耳内感觉搏动，咳嗽，喷嚏，荨麻疹和血管性水肿，喉水肿或支气管痉挛所致呼吸困难。恶心、呕吐和腹痛较少。再过1~2分钟，可出现休克，病人发生惊厥、失禁，对外界失去反应以至死亡。可无呼吸道症状而首先心血管虚脱。通常同一病人反复发生过敏反应的症状相同。

预防

先前曾发生过药物反应的病人，他们对该药发生过敏反应的危险最大，然而过敏反应致死的情况可发生于并无这类病史的病人。对外源性血清反应的危险性也很大，在使用抗血清前必须作常规皮肤试验，并可能需要采取预防措施。除青霉素外，用其他药物治疗前作常规皮肤试验是既不切合实际也不可靠（试验方法在下文药物超敏反应的机制项下讨论）。

长期免疫治疗（脱敏）法适用于预防昆虫螫咬的过敏反应，且甚有效，但很少用于有药物或血清过敏史的病人。如果必须用药物或血清治疗，则应在严格控制的条件下进行快速脱敏（见下文药物超敏反应）。

病人有对X线造影剂发生过过敏反应，可在合理安全的条件下再次使用该造影剂（若必需使用），成人可事先口服强的松50mg，每6小时1次，共3次，事先1小时口服苯海拉明50mg，麻黄碱（如无禁忌证）可事先1小时口服25mg，可再采用等渗的造影剂。

治疗

必须立即用肾上腺素治疗。肾上腺素是作用于平滑肌、血管及其他组织的化学介质的拮抗剂。

对于轻度反应（如全身瘙痒、荨麻疹、血管性水肿、轻度哮喘、恶心、呕吐）应按0.01mg/kg皮下注射1:1000肾上腺素（成人常用量为0.3~0.5ml）。若过敏反应由于在肢体注射一种抗原所致，应在注射部位上方加止血带，并在注射部位注射上述肾上腺素剂量的一半，以减少抗原在全身的吸收。可能需要再次皮下注射肾上腺素，一俟症状缓解，应24小时给予口服抗组胺药。

对于反应较严重并伴有大面积血管性水肿但尚未明显累及心血管的病人，成人除上述治疗外，应静脉加给苯海拉明50~100mg，以防喉水肿并阻断继续释放组胺的效应。若开始出现水肿，按0.005ml/kg皮下注射1:200的长效肾上腺素水溶液（最大量为0.15ml），可维持效果6~8小时；在以后24小时应口服抗组胺药。

对于支气管哮喘反应，肾上腺素不起作用，应开始静脉输液，在10~20分钟内静脉输入氨茶碱5mg/kg（若病人未在用氨茶碱）。然后每小时给予0.5mg/

kg, 使氨茶碱的血浓度大致维持在 $10 \sim 20 \mu\text{g/ml}$ 水平 ($55 \sim 110 \mu\text{mol/L}$)。可能需作气管内插管或气管切开, 给氧 $4 \sim 6 \text{L/min}$ 。

最严重的反应通常累及心血管系统, 引起严重的低血压和血管运动性虚脱。需静脉输液, 病人躺卧, 抬高双腿。需静脉缓注 $1:10\,000$ 的肾上腺素 ($5 \sim 10 \mu\text{g/min}$), 严密观察头痛、震颤、恶心和心律不齐等副作用的出现。严重低血压可能由于血管扩张, 丢失体液所致的血容量不足, 心肌功能不全 (少见) 或这些症状同时存在。上述状况各有其特殊治疗, 但治疗其一, 常反使其他的恶化。如能测定中心静脉压 (CVP) 和左房压, 则可采取适宜的治疗 (参见第 198 章)。中心静脉压低而左房压正常, 表示有外周血管扩张和/或血容量不足。肾上腺素对血管扩张应有效 (还可减慢血管内液体的丢失)。

多数情况下, 血容量不足是低血压的主要原因。中心静脉压和左房压两者均减低, 需给予大量盐水, 同时监测血压, 直至中心静脉压恢复正常。较少需用血浆胶体扩充剂 (如右旋糖苷)。只有当输液不能恢复正常血压时, 才应开始谨慎地使用升压药 (如多巴胺、正肾上腺素)。

可发生心脏停搏, 需立即进行复苏 (参见第 206 节心脏停搏和心肺复苏)。进一步治疗视心电图所见而定。

当所有上述措施均已采取后, 可给予苯海拉明 ($50 \sim 75 \text{mg}$, 缓慢静脉注射, 不得少于 3 分钟), 以治疗缓慢出现的荨麻疹、哮喘、喉水肿或低血压。需注意发现心肌梗死和脑水肿等并发症, 给予特殊治疗。严重反应的病人应住院, 并在恢复后继续观察 24 小时, 以保证一旦复发即可予以适当治疗。

曾对昆虫螫咬发生过敏反应者, 必须配备一个药盒, 内装注射器充好肾上腺素, 以便一旦发生反应, 可以自我治疗。这种人还可考虑毒液免疫疗法 (脱敏)。

血管活性介质所致的疾病

这些疾病有血管活性介质所引起的一些症状, 此介质来自肥大细胞及其他来源 (可能 IgE 或其他免疫机制并不参与)。

荨麻疹和血管性水肿

(风疹块; 巨大荨麻疹; 血管神经性水肿)

荨麻疹是真皮表面的局灶性风团和红斑。血管性水肿是真皮和皮下组织较深的水肿区, 也可累及粘膜。

病因学

急性荨麻疹和血管性水肿主要是局限于皮肤和皮下组织的过敏反应, 可由药物变应性、昆虫螫咬、脱敏注射或进食某些食物 (特别是鸡蛋、贝壳、果仁) 引起。有的食物反应在摄取小量食物后暴发。有的食物反应 (如草莓引起的反应) 则发生于过量进食后, 并可能是直接介质 (毒性) 释放的结果。荨麻疹可伴发于

某些病毒性感染，包括肝炎、传染性单核细胞增多症、风疹，或甚至为这些感染的首发症状。有些急性反应不好解释，即使是反复发作的。如急性血管性水肿反复发作而且逐渐进展，痛较痒明显但从合并荨麻疹，此时应怀疑是否作为一种遗传性酶缺陷（见下文遗传性血管性水肿）。

持续6周以上的慢性荨麻疹和血管性水肿不好解释，只有个别病例可以找到发病的特异性原因。这种反应很少由IgE所引起。偶尔，可因长时间用不受怀疑的药物或食用化学品，例如食用含青霉素的牛奶；使用非处方药物或食用食物添加剂所致。应排除慢性疾病（如系统性红斑狼疮、真性红细胞增多症、淋巴瘤或感染）。虽然经常怀疑到心理方面的因素，然而不常查得出可控制的心理致病因素。物理因子引起的荨麻疹将于下文物理性变态反应讨论。个别顽固荨麻疹病人是甲状腺功能亢进者。偶尔，荨麻疹可为首发症状或仅是皮肤血管炎可见的症状。

症状和体征

荨麻疹一般以瘙痒症状开始，接着便出现风团，风团可保持小形（1~5mm），也可增大。更大的风团中央部有消退倾向，也可首先表现为直径>20cm的红斑或水肿大环。一般情况下，成簇的风团此起彼伏，在一处存在数小时后消退，又在他处发生。如病损持续≥24小时应想到可能是血管炎。

血管性水肿是更为弥漫的皮下疏松组织的肿胀，多见于手足背面、眼睑、嘴唇、生殖器和各处粘膜。上呼吸道水肿可引起呼吸窘迫，其喘鸣声可被误为哮喘。

诊断

急性荨麻疹的原因通常是清楚的。即使原因不清楚，也很少需要作诊断性检查，因为荨麻疹的反应具有自限和不复发的性质。在慢性荨麻疹，必须仔细询问病史，作身体检查和常规筛查试验，以除外潜在的慢性疾病。荨麻疹时，不常有嗜酸粒细胞增多。其他试验（如大便内虫卵和寄生虫检查，血清补体，抗核抗体测定，以及鼻窦或牙齿X线检查）无需进行，除非有荨麻疹以外的临床特征。

治疗

急性荨麻疹是自限性疾病，一般1~7日内平息。因而主要是姑息治疗。如果病因不清楚，一切不必要的药物均需停用，直至反应平息。口服抗组胺药通常可使症状缓解（如苯海拉明50~100mg，每4小时1次；羟嗪25~100mg，每日2次；或赛庚啶4~8mg，每4小时1次）。若这些药物引起嗜睡（发生在少数病人），可用无镇静作用的抗组胺药（见上文）。反应较严重，尤其是合并血管性水肿时，可用糖皮质激素（如强的松口服每日30~40mg）。局部用糖皮质激素无价值。有急性咽喉血管性水肿者，需首先皮下注射1:1000的肾上腺素0.3ml，并可补加 α -肾上腺素能药物的喷雾作局部治疗和静脉给予抗组胺药（苯海拉明50~100mg）。上述措施通常可预防呼吸道阻塞，但必须作好气管内插管或气管切开

和给氧的准备。

约一半慢性荨麻疹病例在2年内会自发痊愈。调整紧张的生活状况常有助于减少发作和减轻病情。有些药物（如阿司匹林）以及含酒精饮料、咖啡、吸烟等可能加剧症状；如是，需予避免。如荨麻疹为阿司匹林所致，需检查病人对有关的非类固醇抗炎药以及食用和药用色素添加剂酒石黄的敏感性（见上文常年性变应性鼻炎）。口服具有安静作用的抗组胺药通常有效（成人羟嗪25~50mg，每日2次；或赛庚啶4~8mg，每4~8小时1次；儿童，羟嗪每日2mg/kg，每6小时1次，赛庚啶每日0.25~0.5mg/kg，每8~12小时1次）。多虑平25~50mg，每日2次可能最有效。常可加用H₂受体阻滞剂（如雷尼替丁150mg，每日2次）。只有在采取一切合理措施后方可使用糖皮质激素，因为该类激素虽常奏效，但一旦开始，就可能不得不长期应用。

遗传性血管性水肿

这是一种常染色体显性遗传的血管性水肿类型，与血清内补体C1活化的抑制物的缺陷有关。

病因、症状和体征

85%病例的缺陷是缺乏C1酯酶抑制物，15%为C1酯酶抑制物功能不全。病人均有阳性家族史，但也有例外。水肿的特征是单个病灶、发硬、疼痛而无瘙痒，也不伴有荨麻疹。发作前常有创伤或病毒性疾病，可为情绪紧张所加剧。胃肠道常受累，出现恶心、呕吐、绞痛以致肠梗阻体征。本病可导致致命的上呼吸道阻塞。

诊断

可测定C4作出诊断，C4浓度低下，甚至在发作间隙也低下；若C4意外地正常，则可作特异性较高的显示C1抑制物缺陷的免疫测定和功能测定。

获得性C1抑制物缺陷继发于肿瘤性疾病，如淋巴瘤，此病可从C1浓度低和C4浓度低与遗传性血管性水肿相区别。

预防

对于以往从未接受过治疗的病人（在进行牙科操作、内镜检查或手术之前）可行短程预防，给予2u新鲜冻血浆。虽然理论上担心血浆内的补体（底物）可能会促使发作，但实际上在无症状的病人迄今未见到这种情况。最近证明，混合血浆的部分提纯的C1抑制物组分用于预防是安全有效的，但尚未能广泛应用。然而如果时间允许，病人最好用雄激素治疗3~5日（见下文）。

雄激素用于长程预防有效。需用阻抗性雄激素（impeded androgen）。开始口服康力龙2mg，每日3次；或块羟雄烯异噻唑200mg，每日3次。康力龙价廉。症状一旦控制，应尽可能地减量，以减轻经济负担，并可减轻女病人发生男性化的副作用。上述药物不仅有效，且已证明能使低下的C1抑制物升高和C4

趋于正常。

治疗

水肿不断进展，直至补体耗尽为止。急性发作有阻塞呼吸通道的危险，故需迅速治疗保持呼吸通畅。应用新鲜冷冻血浆还有争论。需给予肾上腺素、抗组胺药和糖皮质激素，但这些药物不一定都能收效。

肥大细胞增多症

这是一种病因不明的状态，其特征为机体各器官和组织内有大量肥大细胞聚集。

组织肥大细胞通过自身的颗粒释放的强有力的既成介质（如组胺）以及由膜脂新合成的介质（如白三烯），参与宿主的防御。正常的组织肥大细胞也能通过结合在特异性表面受体上的 IgE 抗体而介导通常变态反应的症状。

肥大细胞增多症有 3 种类型：（1）肥大细胞瘤（一种良性皮肤肿瘤）；（2）色素性荨麻疹（肥大细胞在皮肤内小量多处聚集，呈现为多发性橙红色或棕色小斑或丘疹，抚摸后可形成荨麻疹，可发展为水泡或甚至大泡）；（3）全身性肥大细胞增多症（肥大细胞浸润皮肤、淋巴结、肝、脾、胃肠道及骨）。

症状、体征和诊断

全身性肥大细胞增多症病人有关节痛、骨痛和过敏样症状。其他还有刺激 H_2 组胺受体所致症状（胃酸和粘液分泌增加）。病人因此常有消化道溃疡和慢性腹泻问题。组织活检可见组胺含量极高，与肥大细胞聚集程度相一致。全身性肥大细胞增多症时，尿内组胺及其代谢产物含量也高，血浆内组胺可升高。有报道血浆内类胰蛋白酶、肝素、前列腺素 D_2 (PGD_2) 浓度升高。

预后和治疗

皮肤肥大细胞增多症通常见于儿童或成人。单个的肥大细胞瘤可自然消退。色素性荨麻疹在青春期到来前可完全消退或基本好转。这些状态很少发展为全身性肥大细胞增多症。对瘙痒通常只要用 H_1 抗组胺药治疗即可（见上文荨麻疹和血管性水肿）。

全身性肥大细胞增多症的症状需用 H_1 抗组胺药或 H_2 抗组胺药。由于认为前列腺素尤其是 PGD_2 参与与肥大细胞有关的症状，故可小心一试阿司匹林疗法；阿司匹林及其同类药物在抑制前列腺素合成的同时，可使白三烯生成增加。如果胃肠道症状未能很好控制，应口服色甘酸钠 200mg，每日 4 次（2~12 岁儿童 100mg），每日 4 次（每日不超过 40mg/kg）。尚无使组织肥大细胞减少的有效治疗方法。

物理性变应性

这是一种由寒冷、日光、热或轻微创伤等物理刺激所引起的变态反应症状和

体征。

病因学

多数病例潜在的病因不明。有时药物或局部因子包括某些化妆品可诱发光敏感性（参见第 119 节及第 111 节接触性皮炎）。有些病例对寒冷和日光的敏感性可通过含特异性 IgE 抗体的血清被动地传递，提示存在一种由物理因素所改变的皮肤蛋白作为抗原参与的免疫机制。近来发现在一些寒冷所致荨麻疹病人中有 IgG 和 IgM 自身抗体，提示存在另一种机制。少数寒冷所致症状的病人其血清内含有冷球蛋白或冷纤维蛋白原，这些异常蛋白可能与某种严重的潜在疾病有关（如恶性病变、胶原性血管疾病、慢性感染）。寒冷可使哮喘或血管运动性鼻炎加重，但寒冷所致荨麻疹不属于任何已知的变应性倾向。

据调查，约一半特发性病例其敏感性可由血清被动传递，热敏感性通常引起胆碱能性荨麻疹，后者在同一病人也可由体育锻炼、情绪紧张或任何刺激出汗的因素引起。胆碱能荨麻疹似由于对乙酰胆碱异常高的敏感性所致。

症状、体征和诊断

最普通的主诉是瘙痒和外观难看。冷敏感性通常引起荨麻疹和血管性水肿，最典型的是两者在接触寒冷后，以及在游泳当时或之后发展起来，最严重的可发生支气管哮喘甚或组胺介导的休克，以致病人淹溺。日光曝晒可引起荨麻疹或慢性皮肤多形疹。荨麻疹也可由长时间振动刺激（家族性）、接触水（水源性）后引起，并可对压力发生速发或迟发反应（4~6 小时，偶尔达 24 小时）。原卟啉症应考虑到（参见第 14 节）。

皮肤划痕症（搔刮或用力划皮肤后会出现一种风团和红晕反应）通常是特发性的，偶可为药物荨麻疹反应的第一个体征。胆碱能性荨麻疹的皮损呈小的、剧痒的、分散的小风团，周围有较大的红斑区。用 1:5000 的乙酰胆碱作皮肤试验可使 1/3 病人出现皮损。最可靠的试验是令病人穿上不透气的衣服进行体育锻炼以刺激出汗从而激发症状。

预防和治疗

病人，尤其是怀疑有光敏感性的病人所用的药物或化妆品应予审查。需避免物理性刺激。

为缓解痒感，应服用镇静作用的抗组胺药（苯海拉明 50mg，每日 4 次；赛庚啶 4~8mg，每日 4 次对寒冷荨麻疹最有效）。胆碱能性荨麻疹首选羟嗪 25~100mg 口服，每日 4 次；用耐受量抗胆碱能药无效。对有严重日光皮疹而无荨麻疹的病人，需每天口服强的松 30~40mg，以缩短临床病程；剂量随病人好转而渐减。

II 型超敏反应性疾病

抗体与细胞的抗原成分起反应导致细胞损伤的例子有：Coombs 阳性溶血性贫血、抗体诱发的血小板减少性紫癜、白细胞减少、天疱疮、类天疱疮、Goodpasture 综合征和恶性贫血。此类反应也可发生在接受了不相容输血的病人、新生儿溶血性疾病、新生儿血小板减少症，也可以是多系统超敏性疾病（如 SLE）的组成部分。关于肾脏作用的讨论参见第 231 节。

对红细胞的作用可最好地说明损伤的机制。在溶血性贫血时，红细胞可在血管内溶解，或主要在脾内被巨噬细胞吞噬而破坏。体外研究发现，在补体存在下，某些结合补体抗体（如抗 A 或抗 B 血型抗体）能引起急性溶血；另一些抗体（如 SLE 抗体）引起缓慢的细胞溶解；还有一些抗体不直接损害细胞，而是使红细胞粘附在吞噬细胞上而被吞噬。相反，红细胞上的 Rh 抗体不能激活补体，而主要是通过血管外吞噬作用破坏红细胞。

组织成分作为抗原的例子有移植肾的早期急性（超急）排斥（由于存在对血管内皮的抗体所致）和 Goodpasture 综合征，这是由于抗体与肾小球和肺泡的基底膜内皮细胞起反应。在实验性 Goodpasture 综合征，补体是引起损害的主要介导者，但补体在早期急性移植排斥中的作用尚不清楚。

属于半抗原结合于细胞或组织所致的反应，包括许多药物超敏反应（如青霉素引起的溶血性贫血，见下文药物的超敏反应）。

抗体与膜受体结合而发生的抗受体超敏反应，使细胞功能发生改变。已发现不少疾病（重症肌无力、Graves 病、耐胰岛素性糖尿病）有细胞膜受体的抗体。在重症肌无力动物模型，通过免疫动物使之产生乙酰胆碱受体的抗体后，可引起与人类重症肌无力一样的典型肌肉软弱无力。在病人的血清内和肌细胞膜上也发现有该抗体。另外，将重症肌无力病人的血清或 IgG 组分输注给灵长类动物，可引起自限性肌无力综合征。该抗体阻止内生性乙酰胆碱与其受体结合，从而使肌肉不能激活。在某些极度耐胰岛素性糖尿病病人发现有胰岛素受体的抗体，因而阻止胰岛素与其受体结合。在 Graves 病病人已证明存在促甲状腺素（TSH）受体的抗体，该抗体对受体有与 TSH 相似的效应，从而导致甲状腺功能亢进。

抗体介导的细胞毒反应出现于抗体包被着的细胞受到 K（杀伤）细胞的损伤时，已有可行的技术测定循环淋巴细胞中的 B 细胞和 T 细胞亚群。另外一种不带 B 细胞或 T 细胞标志的亚群，这群细胞称为裸细胞，其中包括大细胞和 NK 细胞。K 细胞通过其 Fc 受体与包被 IgG 的细胞相结合，具有破坏此种靶细胞的能力。NK 细胞则不需要抗体包被细胞进行识别，具有溶解肿瘤细胞、感染病毒的细胞和胎儿细胞的能力。上述机制已在动物模型和超敏反应的体外研究中得到阐明，但其在人类疾病中的作用尚未明了。

诊断

诊断这一免疫损伤机制的试验有：检测细胞或组织表面有抗体或补体的存在；检测血清内对细胞表面抗原、组织抗原、受体或异源性（外源性）抗原的抗体的存在。虽然补体通常为Ⅱ型细胞损伤所必需，并可在细胞表面或组织内检出，但是总的血清溶血性补体活性并不被抑制，而在免疫复合物（Ⅲ型）超敏反应时则常被抑制。

直接抗球蛋白试验（Coombs 试验）和抗非 γ -球蛋白试验可分别检测红细胞表面的抗体和补体。两试验均使用兔抗血清，前者针对免疫球蛋白，后者针对补体。将这种兔抗血清与包被免疫球蛋白或补体的红细胞混合，就出现凝集现象。从红细胞上洗脱下来的抗体显示对红细胞血型抗原的特异性和固定补体的能力，从而表明它们是真正的自身抗体，而在直接非 γ -球蛋白试验中则表明在红细胞表面存在着补体。

间接抗球蛋白试验用于检测循环中所存在的抗红细胞抗体。将病人血清与同血型红细胞（为避免不相容性所致的假结果）一起孵育，然后用这些红细胞进行抗球蛋白试验，出现凝集反应证明存在红细胞抗原的循环抗体。

青霉素诱发的溶血性贫血病人，当接受青霉素后，直接 Coombs 试验阳性，但用与病人同血型的红细胞进行的间接抗球蛋白试验结果为阳性。然而如果红细胞被青霉素包被，则病人血清可使间接试验的红细胞发生凝集。

荧光显微镜检查最常用于检测组织内的免疫球蛋白或补体（用直接技术），也可用于确定循环抗体的特异性（用间接技术）。直接免疫荧光技术是以荧光染料（通常用荧光素）标记对人免疫球蛋白或补体特异的动物抗体，覆盖在组织表面。将组织置于荧光显微镜下检查，如见典型的荧光色（荧光素为绿色），表示组织内存在人免疫球蛋白或补体。其他血清蛋白、组织成分或外源性抗原，只要制备出对它们特异的动物抗体，也都能用直接免疫荧光法检测。荧光技术本身不能判断细胞特异性抗原，只有从组织内洗脱出抗体并证明此抗体对组织抗原有特异性，才能肯定细胞特异性抗原的存在。

Goodpasture 综合征的免疫荧光类型是在肾和肺的基底膜上呈现线状荧光。将病人肾内的抗体洗脱下来，铺盖在正常肾或肺上，抗体吸附于基底膜上，当用标记荧光素的抗人 γ -球蛋白抗体进行试验（间接免疫荧光技术）时，呈现相同类型的线状荧光。

在天疱疮，直接免疫荧光技术显示存在对棘细胞层细胞间质内抗原的抗体；在类天疱疮，则显示对基底膜抗原的抗体。两病亦可用间接免疫荧光技术检测血清抗体。间接免疫荧光技术用于检测其他许多疾病的组织特异性循环抗体，如甲状腺炎的和系统性红斑狼疮的。

已有市售的检测乙酰胆碱受体抗体的抗受体试剂，但胰岛素受体和甲状腺受体的抗受体试剂尚未见出售。另外哪些临床状况需作抗体依赖性细胞毒试验亦不

清楚。参见下文自身免疫性疾病。

Ⅲ型超敏反应性疾病

属于免疫复合物可能起某些作用的临床疾病有：由血清、药物或病毒性肝炎抗原所致的血清病；系统性红斑狼疮；类风湿性关节炎；多动脉炎；冷球蛋白血症；超敏性肺炎；支气管肺曲霉病；急性肾小球肾炎；慢性膜增生性肾小球肾炎和有关肾疾病（参见第231节）。在支气管肺曲霉病、药物或血清引致的血清病以及某些类型的肾疾病中，人们认为在Ⅲ型反应之前先有IgE介导的反应。

经典的实验室Ⅲ型反应的动物模型是局部Arthus反应和实验性血清病。Arthus反应（是一种典型的局部皮肤反应）首先给动物超免疫接种以产生大量循环IgG抗体，然后以小量抗原作皮内注射。抗原与过量的IgG一起沉积，激活补体，局部迅即（4~6小时）出现显著的炎症、水肿、疼痛等损害，进而可发展为一个内含大量多形核白细胞的无菌性脓肿，以至组织坏死。显微镜下可见坏死性脉管炎伴有小动脉管腔闭塞。由于抗体先已存在，因而注射抗原后到出现反应没有时间间隔。

实验性血清病是将大量抗原注入未致敏动物，经过一段时间，抗体产生，当达到临界水平时（在人为10~14日），形成抗原抗体复合物，沉积于血管内皮，造成以多形核白细胞存在为特征的广泛血管损伤。在出现血管炎期间，可测出血清补体降低，在血管炎区域可查见抗原、抗体和补体。抗原抗体复合物本身不能造成损伤，而是需要有血管通透性增高的存在，如发生在IgE介导的反应（I型）以及当补体被激活可增强免疫复合物沉积在血管。

诊断

人体疾病中，当出现血管炎时，可怀疑有Ⅲ型反应。在多动脉炎时，血管炎的存在是支持免疫复合物起作用的唯一临床证据。进一步可作直接免疫荧光试验（见上文），可显示抗原、免疫球蛋白和补体存在于血管炎区域。

实验研究方面，动物肾小球因有免疫球蛋白和补体而着色，在荧光显微镜下可见沿肾小球基底膜有粗颗粒状沉积物（所谓“凹凸不平的隆起”）。类似的分布景象也见于人类Ⅲ型肾疾病（参见第231节）。电子显微镜下可查见电子致密的沉积物（与实验性血清病时所见相似），后者被认为就是抗原抗体复合物。偶尔，用免疫荧光法可检出炎症组织内存在抗原和抗体，这已在系统性红斑狼疮性肾疾病和肝炎抗原有关的水清病时的血管炎性损害中得到证实。

查出针对马血清、肝炎抗原、DNA、变性IgG（类风湿因子）和一些真菌孢子等抗原的循环抗体，是支持Ⅲ型反应的又一证据。例如在系统性红斑狼疮性肾疾病加重期间，出现对自身的未变性双螺旋DNA的抗体增高和血清补体降低。如果抗原是未知的，可测定血清总补体浓度和前几种补体成分（C1、C4或C2）

的浓度，浓度降低表明经典途径补体激活，也说明正在发生Ⅲ型反应。

在变应性肺曲霉病时皮内曲霉菌抗原试验可引起 IgE 介导的风团红晕反应，继而出现 Arthus 样反应。

迄至目前，血清免疫复合物可用冷沉淀反应（利用某些复合物在冷环境中发生沉淀的性质）检测。应用精密仪器作分析性超速离心和蔗糖密度梯度离心也可检测可溶性复合物。根据复合物能与补体成分起反应（如 C1q 结合试验）以及能抑制单克隆类风湿因子与 IgG 起反应的性质。Raji 细胞试验则是根据含有补体成分的免疫复合物与细胞受体相互作用（如 Raji 细胞表面的 C3 受体）的原理建立的。此外还有一些测定方法，但上述三种最为常用。没有一个单项试验能检测所有的免疫复合物，因而这些方法在临床医学中仅限于用来监控某些疾病的活动程度。

自身免疫性疾病

这是一类由于免疫系统针对内源性抗原产生自身抗体随即引起组织损伤的疾病。

这里讨论造成自身免疫病的致病性免疫机制（表 148-4）。各特殊疾病的临床表现见本书有关章节。

自身免疫应答的发展

虽然自身免疫应答的细节尚未完全了解，但抗原性刺激的后果，不论是抗体生成或 T 细胞活化或是耐受状态，看来对自身抗原和外源性抗原都一样是由同样的一些因素所决定的。关于自身抗原的免疫应答的发展，有五种机制得到承认：

1. 隐蔽的抗原（如某些细胞类物质）可能不被识别为“自身的”；这类抗原若进入循环，可引起免疫应答。此种情况可见于交感性眼炎，其时由于创伤，正常隐蔽于眼内的抗原被释放出来。自身抗体单独不能致病，因其不能与隐蔽抗原结合。例如，精子抗体和心肌抗原的抗体分别被输精管基底膜和心肌细胞膜所阻断。然而免疫活性 T 细胞则无此种限制，因而可能在损伤的发生上起重要作用。

2. “自身的”抗原发生化学、物理学或生物学的变化后可变为具有免疫原性。某些化学物质与身体的蛋白质结合后，使后者获得免疫原性（如接触性皮炎）。药物可引起几种自身免疫应答（见下文药物超敏反应）。光敏感性可作为物理性变应性的例子；紫外线使皮肤蛋白质发生改变，以致病人对之产生变应性。生物学改变的抗原见于新西兰小鼠，当以一种已知能与宿主组织结合的 RNA 病毒持续感染小鼠，使组织改变而引起抗体生成，从而发生类似系统性红斑狼疮的自身变应性疾病。

3. 异种抗原可引起与正常“自身的”抗原发生交叉反应的免疫应答。例如链球菌 M 蛋白与人心肌之间发生的交叉反应。

表 148-4 推断的自身免疫性疾病

可能性	疾 病	机制或证据
高度可能	桥本甲状腺炎	细胞介导和体液的甲状腺细胞毒性
	系统性红斑狼疮	循环的和局部生成的免疫复合物
	Goodpasture 综合征	抗基底膜抗体
	天疱疮	表皮皮肤棘层松解抗体
	受体自身免疫性	
	Graves 病	促甲状腺激素受体抗体（刺激性抗体）
	重症肌无力	乙酰胆碱受体抗体
	胰岛素抵抗	胰岛素受体抗体
	自身免疫性溶血性贫血	抗体致敏红细胞的吞噬作用
	自身免疫性血小板减少性紫癜	抗体致敏血小板的吞噬作用
很可能	类风湿性关节炎	关节内免疫复合物
	伴抗胶质抗体的进行性系统性硬化症	核仁抗体及其他核抗体
	混合结缔组织病	可提取的核抗原（核糖核蛋白）的抗体
	多肌炎	非组蛋白抗核抗体
	恶性贫血	抗壁细胞、微粒体和内因子的抗体
	特发性艾迪生病	体液和细胞（？）介导的肾上腺细胞毒性
	不育症（某些病例）	抗精子抗体
	肾小球肾炎	肾小球基底膜抗体，或免疫复合物
	大泡性类天疱疮	基底膜内 IgG 和补体
	Sjögren 综合征	多种组织抗体，一种特异性非组蛋白抗核抗体（SS-B）
可能	糖尿病（某些病例）	细胞介导的和体液的胰岛细胞抗体
	肾上腺素能药物抵抗（某些哮喘或囊性纤维化）	β -肾上腺素能受体抗体
	慢性活动性肝炎	平滑肌抗体
	原发性胆汁性肝硬化	线粒体抗体
	其他内分泌腺衰竭	特异性组织抗体（某些病例）
	白斑	黑素细胞抗体
	脉管炎	某些病例：血管壁内的免疫球蛋白和补体、血清补体降低
	心肌梗死后，心切开术综合征	心肌抗体
	荨麻疹，特应性皮炎，哮喘（某些病例）	针对 IgE 的 IgG 和 IgM 抗体
	其他多种炎症性、肉芽肿性、退行性和萎缩性疾病	无合理、变通的解释

4. 自身抗体的生成可能是免疫活性细胞发生突变的结果。此说可解释少数淋巴瘤病人存在单克隆自身抗体的现象。

5. 自身免疫现象可能是一种副现象 (epiphenomena), 其原发的发病机制可能是对不明抗原 (如病毒) 所发生的免疫应答。

正常情况下自身免疫反应可能受特异性 T 抑制细胞群作用的监控。任何上述过程均可导致 T 抑制细胞缺陷或与 T 抑制细胞缺陷有关。也许抗独特型抗体 (针对其他抗体的抗原结合位的抗体) 所致的抗体活性调节的紊乱也起着一定作用。

其他一些实验研究中显示的复杂机制的作用, 尚有待阐明。例如本身不具抗原性的佐剂 (如铝、细菌内毒素) 却能使其其他物质的抗原性增强。Freund 完全佐剂是一种含有加热杀死的分枝杆菌的矿物油的抗原乳剂, 通常在实验动物产生自身免疫时需用到。

遗传因子在自身免疫疾病中也有作用。这类病人的亲属对同样类型的自身抗体发生率增高, 而且自身免疫病的发生率也是单卵孪生较双卵孪生为高。女性患病多于男性。遗传作用显示为一种素质。不少环境因素可能促使有疾病易感素质的人群发生疾病, 例如在系统性红斑狼疮, 环境因素可能是潜在病毒感染、药物或紫外线照射造成的组织损伤。溶血性贫血的发生可能有类似的情况, 系环境因素作用于 G6PD 缺乏者所致 (参见第 127 节), G6PD 缺乏者是一种遗传所决定的生化异常的素质。

发病机制

关于自身免疫反应的发病机制, 在许多情况下较之对自身免疫抗体生成的机制有更多的了解。在某些自身免疫性溶血性贫血, 红细胞为细胞毒性 (Ⅱ型) 自身抗体所包被, 于是补体系统像对待被同样包被抗体的异种粒子那样, 与细胞表面抗原及抗体所形成的复合物相互作用, 导致红细胞被吞噬和溶解。

自身免疫性肾损害可以是抗体介导 (Ⅱ型) 或免疫复合物 (Ⅲ型) 反应的结果。抗体介导反应见于 Goodpasture 综合征, 其肺和肾的疾病与抗基底膜抗体的存在有关 (参见第 77 节)。系统性红斑狼疮伴有肾炎 (参见第 50 节和下文系统性红斑狼疮) 是人所皆知的与可溶性抗原抗体复合物 (免疫复合物) 有关的自身免疫损伤的最好例子。另一例子是一种与含肾小管抗原的免疫复合物有关的膜性肾小球肾炎类型。链球菌感染后肾小球肾炎可能部分是由于链球菌引致的交叉反应抗体所致。但这种看法尚未证实。

在系统性红斑狼疮和其他一些系统性 (与器官特异性相对而言) 自身免疫病中, 有各种各样的抗体生成。血液有形成分的抗体与自身免疫性溶血性贫血 (参见第 127 节)、血小板减少症, 可能还与白细胞减少症有关; 抗凝抗体可引起出血问题。细胞核物质抗体使产生的免疫复合物不仅沉积于肾小球, 也可沉积于血管组织和真皮与表皮结合处。类风湿性关节炎时可见凝聚的 IgG 类风湿因子

(RF)与补体的复合物沉积于滑膜。类风湿因子通常是一种对自身 IgG 重链恒定区上的受体有特异性的 IgM 球蛋白(偶为 IgG 或 IgA)。IgG-RF-补体的聚合物也可见于中性粒细胞内,在该处引起溶酶体酶释放,从而导致关节炎症反应。关节内出现大量浆细胞,并可合成抗 IgG 抗体。T 细胞和淋巴因子也可见于类风湿性关节内,可能也与炎症过程有关。引致免疫变化的过程尚不清楚,有可能是细菌或病毒感染。在系统性红斑狼疮中血清补体浓度的降低反映发生了广泛的免疫反应;而类风湿性关节炎则不同,血清补体正常但滑膜内补体浓度降低。

在恶性贫血,胃肠道腔内出现能中和内因子的自身抗体。而对抗胃粘膜细胞微粒体组分的自身抗体更多见。有一种假设,认为细胞介导的自身免疫攻击壁细胞,导致萎缩性胃炎,进而减少内因子生成,但仍可吸收足够量的维生素 B₁₂以防发生原始巨红细胞性贫血。若胃肠腔内的内因子自身抗体也在发展,则维生素 B₁₂的吸收将停止,而恶性贫血将发展起来。

桥本甲状腺炎与针对甲状腺球蛋白、甲状腺上皮细胞微粒体、甲状腺细胞表面抗原以及二级胶体抗原的自身抗体有关。通过微粒体抗体的细胞毒性和特殊使命 T 细胞的活性,可介导产生组织损伤和最终发生粘液水肿。原发性粘液水肿病人也可查出低滴度的抗体,提示它是一种未经识别的自身免疫性甲状腺炎的结果。突眼性甲状腺肿(Graves 病)也有自身免疫参与,约 10% 的病人最终自发产生粘液水肿,而甲状腺部分切除术后发生粘液水肿更多。为 Graves 病特有的另一种抗体称为甲状腺刺激抗体。它们与甲状腺内的促甲状腺激素(TSH)受体起反应,对甲状腺细胞功能的作用与正常 TSH 相同。

IV 型超敏反应性疾病

据认为 IV 型反应起重要作用的临床疾病有接触性皮炎、超敏反应性肺炎、同种移植物排斥、细胞内病原体所致肉芽肿病、某些类型药物过敏、甲状腺炎以及狂犬病疫苗接种后发生的脑脊髓炎。上述后两种状况系在动物模型上证实,在人类疾病则是依据甲状腺和脑的炎性渗出物中出现淋巴细胞得到证实的。

诊断

当炎症反应表现为血管周围淋巴细胞和巨噬细胞浸润的组织学特征时,可怀疑为 IV 型反应。迟发型超敏皮肤试验(参见第 147 节 T 细胞缺陷试验的讨论)和斑贴试验是测试迟发型超敏反应最稳定可行的方法。

为防止接触性皮炎加重,斑贴试验需在皮炎消退后进行。将可疑变应原(适当浓度)涂敷于皮肤上,其上覆盖一不吸收的粘性斑片,留置 48 小时。若较早出现烧灼感和痒感,则将斑片揭去。阳性反应为出现红斑和一定程度的硬结,偶有水泡形成。由于有时直至揭去斑片后才出现反应,故局部需在 72 小时和 96 小时再观察。

药物超敏反应

药物疹将于第 118 节讨论。这里讨论经口和非经口给药后发生的其他超敏反应。接触性皮炎，即于局部用药后产生的细胞（迟发型，Ⅳ型）超敏反应将于第 111 节讨论；与免疫机制无关的药物反应则将于第 302 节讨论。对供血成分的变应性反应见第 129 节变应性反应。

在将某一个反应归因于一种药物之前，需知安慰剂也能引起不良反应，甚至有客观体征，如皮疹。然而，真正的药物反应却构成一个主要的医学问题。因此要探讨那些最可能的不良反应可参考有关特殊药物的文献。

在过量用药的场合，毒性效应的产生与体内药物总量直接相关，只要剂量够大，任何病人均可出现反应。用药剂量和频度的错误可致绝对过量。相对过量则可见于因肝肾疾病不能正常代谢和排泄药物的病人。

在药物不能耐受时，初次用药即可产生不良反应。反应可以是一般剂量较大时会出现的毒性反应或可以是普通的轻度副作用（如抗组胺的镇静作用）的加重；也可以是独特的反应即初次用药所发生的副反应是药理上未估计到的。经鉴定由遗传决定的酶缺陷有关的药物反应其数量正日渐增加（例如，G6PD 酶缺陷的病人在用某些药物治疗时可发生溶血性贫血；琥珀胆碱性呼吸停止；异烟肼性周围神经病；参见第 302 节药物副反应）。

多数毒性反应和特应体质反应与变态反应明显不同，因而不会发生混淆。但也有个别例外，由具有直接释放组胺作用的药物（如放射造影剂、阿片制剂、戊烷脒、多粘菌素 B）引起的毒性和特应体质反应，可表现为荨麻疹甚至过敏样反应。溶血性贫血可以是变应性的（如青霉素所致）或由于 G6PD 酶缺乏。药物热可以是变应性、毒性（如苯丙胺、反苯环内胺所致者）或药理性的（如还原尿睾酮所致）。

药物变应性反应的特征 一种 IgE 介导的反应仅出现于病人一次或多次接触药物（不一定是为治疗）后，在并无其他情况下发生的。一旦发生了超敏反应，则以远低于治疗量、通常也低于可致特应体质反应的剂量，即可引起反应。所表现的症状和体征就是其临床特点。在治疗过程中出现皮疹（尤其是荨麻疹）、血清病样综合征、意外发热、过敏反应以及嗜酸粒细胞增多的肺浸润，几乎总是超敏性所致；有些贫血、血小板减少或粒性白细胞缺乏的病例可能也是如此。较少见的是在反复接触药物（磺胺、碘化物、青霉素）后发生脉管炎；有报道因接触甲氧苯青霉素而发生间质性肾炎，接触氟烷发生肝损害的情况，与特异性超敏反应的发生甚相吻合。

最严重的药物超敏反应是过敏反应。然而最常见的药物反应是移动性皮炎，同样其病因也不清楚。发热和荨麻疹反应也是药物超敏反应较常见的后果，当应用动物血清时，血清病是其并发症，但今天动物血清已很少应用。发病机制未知的严重血清病样综合征可以无高浓度的循环 IgG 抗体，但通常与 IgE 抗体有关，

特别见于青霉素治疗时。

药物超敏反应的机制

蛋白质和大分子量的多肽类药物可直接通过免疫机制刺激特异性抗体生成。分子量 3500 左右的胰高血糖素可能是具有潜在抗原性的最小分子。多数药物分子的分子量均很小，因而单独不能起抗原的作用。然而，药物作为半抗原可共价结合于蛋白质，所形成的偶合物就能刺激生成对该药物特异的抗体。药物或其代谢物的一种必须能与蛋白质起化学反应。但常见的血清蛋白与许多药物发生的结合脆弱得多且抗原性不够强。

迄今只有对苄青霉素的特异性免疫反应得到了确定。该药并不能与组织或血清蛋白质牢固地结合形成抗原性复合物，但其主要降解产物苄青霉烯酸能与组织蛋白质结合形成苄青霉素噻唑（BPO），此即青霉素的主要抗原决定簇。还有几种次要抗原决定簇形成，其量相对较小，形成机制不明。超敏反应（I、II、III、IV）常参与 BPO 决定簇的反应。针对 BPO 决定簇的 IgE 抗体在给予青霉素后引起荨麻疹，而针对次要决定簇的 IgE 抗体在一些病人引起过敏反应和荨麻疹。此外，已证实 IgG 抗体是针对主要决定簇而非对次要决定簇的。IgG 对 BPO 似乎起“封闭抗体”的作用，能减轻或防止对 BPO 发生反应；至于缺乏针对次要决定簇的 IgG 封闭抗体似可解释次要决定簇具有引发过敏反应的能力。

所有的半合成青霉素（如羟氨苄青霉素、羧苄青霉素、羧噻吩青霉素）均与青霉素有交叉反应，因而青霉素过敏的病人经常对半合成青霉素也有反应。对头孢菌素也有交叉反应，但程度较轻。若病人有对青霉素严重反应（如过敏反应）病史，则开始用头孢菌素治疗时必须极其小心。

血液方面的抗体介导（细胞毒型 II 型）药物反应可通过以下三种机制之一而发生：在青霉素引发的贫血，抗体与牢固地结合于红细胞膜上的半抗原起反应，使红细胞凝集和破坏增加。在腓波芬及奎尼丁引发的血小板减少症（参见第 133 节血小板减少症），药物与其特异抗体形成可溶性复合物，与近旁的血小板（所谓“无辜的旁立者”靶细胞）起反应并激活补体，补体单独留在血小板膜上而引致细胞溶解。在其他溶血性贫血，药物（如甲基多巴）使红细胞表面发生化学变化，从而暴露出一种抗原，该抗原引致自身抗体生成并与之发生反应。通常此抗体为 Rh 特异性。

诊断

毒性-特应体质性反应和过敏反应其表现形式或出现时间相当特殊，故通常易于查出肇事药物。血清病型的反应常由青霉素所致，偶可由磺胺类、肼苯哒嗪、磺酰脲或噻嗪类引起。光敏感性为氯丙嗪、肥皂内的某些防腐剂、磺胺类、补骨脂内酯、脱甲氯四环素和灰黄霉素所特有。除非绝对必要，所有药物均需停用。如怀疑药物性发热时，应停用那些最可能的药物（如别嘌呤醇、青霉素、异

烟肼、磺胺类、巴比妥类、奎尼丁)。停药后 48 小时内退热说明为该药所致。若发热伴有粒性白细胞减少,则更像是药物毒性而非药物变应性,问题也更严重(参见第 135 节)。

药物的变应性肺反应通常为渗出性反应,伴有嗜酸粒细胞增多,可由金盐、青霉素、磺胺类等引起。呋喃妥因是急性肺渗出性反应最常见的一个原因。此反应可能为变应性,但通常无嗜酸粒细胞增多。

药物性肝反应可主要为瘀胆性(最常为吩噻嗪和无味红霉素所致)或肝细胞性(别嘌醇、妥因类、金盐、异烟肼、磺胺类、丙戊酸等所致)。变应性肾反应通常为间质性肾炎,常由甲氧苄青霉素所致;其他抗菌药和甲腈咪胺也有可能。

有几种药物,通常是肼苯哒嗪和普鲁卡因酰胺,可引起类似系统性红斑狼疮的综合征。综合征伴有抗核抗体试验阳性,相对良性,不侵犯肾和中枢神经系统。青霉胺能引起系统性红斑狼疮及其他自身免疫反应,最值得注意的是重症肌无力。

任何药物超敏反应均可用激发试验即再次给予该药物予以确诊。但此法有危险性,因而少用。

诊断特异性药物超敏反应的实验室试验(如放射性变应原吸附试验、组胺释放试验、嗜碱粒细胞或肥大细胞脱颗粒试验、淋巴细胞转化试验),或是不可靠,或是尚处于实验阶段。而用于诊断血液方面的药物反应的试验却是例外(见上文 II 型超敏反应中的诊断性试验)。脱敏治疗见下文。

测试速发型(IgE 介导)超敏反应的皮肤试验对诊断青霉素、酶类、异种血清、某种疫苗和多肽激素类的反应十分有用,但对多数药物可靠性不高。BPO-多聚赖氨酸是一种有用的皮试试剂。次要决定簇还未被 FDA 同意作为青霉素过敏的皮试试剂。很幸运,几乎所有的对次要决定簇过敏的病人均可与这些试剂起反应,1000u/ml 的青霉素 G 可用于作皮试。先用挑刺法作皮肤试验。若病人有严重暴发性反应史,初次皮试的试剂量需稀释 100 倍。挑刺试剂阴性者可继续作皮内试验。若皮肤试验阳性,表示若用青霉素治疗有发生过敏反应的危险。但皮肤试验阴性并不排除发生严重反应的可能,只是表示危险很小而已。虽然尚未有青霉素皮肤试验能使人重新发生敏感性的证据。在大多数情况下,在青霉素治疗开始前需谨慎地给病人作试验以排除青霉素变应性。皮肤试验只是检测 IgE 介导的反应,不能预测是否出现麻疹样皮疹或溶血性贫血。对无特应性且先前未注射过马血清的病人用异种血清治疗前需首先用 1:10 稀释液作挑刺试验,若结果阴性,再用 1:1000 稀释液 0.02ml 作皮内试验。若病人敏感,15 分钟内将出现直径 >0.5cm 的风团。所有以前可能注射过血清(不论是否发生反应)以及有可疑变应性病史的人必须首先用 1:1000 稀释液作试验。皮肤试验阴性表示不大可能发生过敏反应(IgE 介导反应),但不能预测随后血清病的发生率。

治疗

如果反应像是变应性，通常需停止肇事药物，毒性反应则不同，通常减少剂量后可保持药效而不引起药物反应。停药后几天内多数变应性反应会消失。治疗通常仅限于镇痛和止痒。血清病时的关节痛常可用阿司匹林或其他非类固醇抗炎药控制。药物性发热、不痒的皮疹或器官系统轻度反应等情况不需治疗。然而，如果病人为急性发热，有多系统受累的体征，或伴有表皮剥脱性皮炎，则需采用强化糖皮质激素治疗（如每日口服40~80mg强的松）。关于治疗特异性临床反应的更多情况可参考本书中有关章节。

有时为了拯救生命，需持续使用一种药物而无视变应性的出现，例如用青霉素治疗细菌性心内膜炎，即使出现麻疹样皮疹、荨麻疹或药物性发热仍可持续使用。荨麻疹按以上介绍的方法治疗，包括必要时用糖皮质激素。

快速药物脱敏采用于有过敏史、激发试验阳性或皮肤试验（对青霉素、胰岛素、抗血清）阳性，但又必须治疗而无变通方法时。作为实例，此处将介绍青霉素脱敏，异种血清的脱敏将在以下介绍。

青霉素脱敏 该脱敏最常用于治疗患细菌性心内膜炎而有变应性的病人。作青霉素脱敏需要有经验的医生的协助。如果只有皮内皮肤试验阳性，首次剂量应是浓度为100u（或 μg ）/ml的青霉素50ml一袋，静脉输入。开始时需十分缓慢地输入。若无症状出现，输入速度可逐渐加快，在20~30分钟内输完。然后反复以1000和10000u/ml的浓度输入，直至输完全部治疗量。如有任何变应性症状出现，应减慢流速，并给病人适宜的药物（见上文过敏反应）。静脉脱敏较皮下或肌肉注射脱敏安全，因静脉脱敏能控制所用药物的剂量和速度。口服脱敏也常有效，首次剂量为100u（或 μg ）；以后每15分钟将剂量加倍，如出现症状，经用适宜的抗过敏药可缓解。无论采用何种脱敏途径，如青霉素挑刺试验呈阳性，首次量需降低1000倍，但实际从未发生过此种情况。

异种血清的脱敏 如对异种血清的皮肤试验阳性，发生过敏反应的危险性很高。若必须用血清治疗，需首先脱敏。采用一系列稀释后的低浓度试液作皮肤试验，选择引起弱或阴性反应的浓度作为脱敏的初次剂量。取0.1ml该试液注射于皮下或缓慢静注。虽然这不是标准的方法，静脉途径与用于青霉素脱敏一样，使临床医生能控制给药的浓度和途径。若在15分钟内无反应，以后每15分钟加倍剂量，直至注射1ml不稀释的血清。再次将此剂量肌注，若15分钟无反应，则可注射全量。如果病人有反应，脱敏仍可谨慎地继续进行，方法是减少剂量，同时给予抗组胺药治疗急性荨麻疹，然后以较小的幅度逐渐增量。

进行脱敏治疗时，必须准备好氧气、肾上腺素和复苏器械，以便及时治疗过敏反应。

第 149 节 移 植

将供体的活组织或细胞转移给受体，以求转移组织或细胞在受体内仍保持完整的功能。这一技术称为移植（参见第 96 节角膜移植）。

自 40 年以前第 1 例肾移植成功直至目前在治疗器官衰竭的终末期中移植外科的作用已有明显发展，成活率有明显改善（表 149-1）。目前许多器官均可移植。移植的推广与下述情况有关：新的、更有效的选择性免疫抑制剂的应用；组织配型的改进；很好地选择病人；早期外科手术；外科手术的改进；较早期并精确地测定排斥反应，并对免疫排斥机制更好的了解。

然而移植仍受到限制。除在特殊情况下（如多数角膜和软骨移植，单卵孪生之间的移植），最大的障碍是排斥反应，它通常在移植后不久即将组织破坏。在长期存活以及具有功能的移植器官中，缓慢的慢性排斥也是一个因素。有用的人供体器官来源的限制也仍是重要的问题。

表 149-1 器官移植 1 年存活率*

器官	1980 年 (%)	1991 年 (%)	1995 年 (%)
肾	60	98	98
心	60	82	85
肝	30	79	84
心-肺	—	62	78
胰	20	93	94
肺	—	70	77

* 存活率采用 Kaplan-Meier 法计算，根据器官分享联合网络（UNOS）提供器官和移植网络/科学 1997 年 5 月登记的资料。

移植物按移植的部位以及供者与受者之间的遗传学关系分类。组织或器官移植物若是转移到受者的正常解剖部位（如心脏移植），称为原位移植。如果移植于非正常解剖部位（如将肾移植于患者髂窝部位），称为异位移植。将同一个体的组织从一处移至另一处（如移植骨片以稳定骨折部），称为自体移植。单卵孪生之间的移植称为同系移植；同种但遗传学不同个体之间的移植称为同种（异体）移植。不同种个体之间的移植称为异种移植。目前异种移植仅限于使用经固定的、无生命力的材料如猪心瓣膜。免疫抑制剂的改进使异体移植获得成功，有利于解决目前供体严重短缺。

临床常用的是同种异体移植由活着的亲戚（偶然是无关系的人）或尸体供者提供移植物，几无例外。利用活供者仅适宜于肾和骨髓移植。采用受体活着的亲

戚提供肝片段和胰、肺作移植正在增加。由于脑死亡观念得到认可，利用尸体器官已较盛行。随着尸体器官需要量的增长，从一个供者获得多个器官的作法已日益普遍。然而，所需要的器官远超过病人亲属所能提供的数目，等待器官移植的病人数还在继续增长（表 194-2）。

表 149-2 UNOS* 等候移植器官一览表

器官	等候移植的病人数		
	1988 年	1991 年	增加 (%)
肾	13 943	34 550	147
心	1030	3698	259
肝	616	7467	1112
心/肺	205	237	13
胰	163	207	39
肺	69	2309	3246

* UNOS（器官分享联合网络，United Network of organ Sharing）是美国国立器官获取和移植网络机构。资料是根据 UNOS 快讯所提供器官和移植网络每年最后一天等待移植器官的名单。

排斥的免疫生物学

同种移植物可通过受者对供者细胞膜表面的移植（组织相容性）抗原发生细胞性或体液性免疫反应而被排斥（参见第 146 节）。最强的抗原由一组基因位点所控制，称为人白细胞 A 族（HLA）抗原。HLA 和主要血型（ABO）抗原是目前可检测的人类主要移植抗原。鉴于移植抗原可依其体外效应予以检定，故可进行组织分型（见下文组织相容性）。

急性排斥的主要机制是淋巴细胞（细胞介导）的抗移植抗原的免疫反应〔即宿主抗移植物反应（HVGR）〕。HVGR 是一种与结核菌素反应类似的迟发型超敏应答，在移植后数天至数月内引起移植物破坏，组织学特征为同种移植物有单个核细胞浸润，伴有不同程度的出血和水肿。虽然血管内皮细胞是 HVGR 的主要靶子，通常血管仍保持完整，在许多病例经用强有力的免疫抑制疗法可使细胞介导的排斥过程逆转。在急性排斥得以成功地逆转的场合，组织学检查可见移植物严重损害的部分通过纤维化而愈合，移植物的剩余部分显示正常外观。急性排斥解决之后，即使将免疫抑制药物的剂量减至很低水平，同种移植物一般均能长期存活。此种“移植物适应”过程，最好的解释是供者的高度免疫原性白细胞，包括树突状细胞（见下文）的丢失，以及受者的免疫应答对供者发生了特异性的抑制。

接受免疫抑制治疗的病人偶可发生迟发移植物坏变。这种慢性型排斥常无视免疫抑制措施的增加，隐匿地不断发展，很可能此损害大部分由抗体所介导。病理所见与急性排斥者不同。首先是血管内皮受累，表现为广泛增生，使管腔逐渐缩窄，导致移植物缺血和纤维化。

在受者先前曾为移植物内的 HLA 抗原致敏（由于妊娠、输血或先前曾接受移植）的情况下，体液抗体很明显地在移植物排斥中起作用。此时移植必定导致超急性排斥，在血管接通后数小时甚至数分钟内引起移植物破坏（见下文组织相容性）。这种抗体介导的排斥反应的特征是小血管血栓形成和移植物梗塞，任何已知的免疫抑制技术均不能使之逆转（不同于淋巴细胞介导的排斥）。肝移植物似乎不易发生这种形式的抗体介导超急性排斥。体液抗体很可能也在更迟发的移植物破坏中起重要作用，但尚待阐明。

如果不像正常输血时所作的那样，不考虑血型而进行移植，则通常会出现与抗体介导排斥相同的结果。因此在移植前评估时，必须包括核实供者与受者 ABO 相容，组织抗体交叉配型试验阴性（供者白细胞与受者血清在体外不起明显反应），以及 HLA 相容性的组织分型。

人白细胞抗原系统

这是一组组织抗原，其所受控制的染色体区带有一些基因位点。每个位点又有多个等位基因，它们与移植排斥反应有关并标志发生一些疾病。

在人身体所有的有核细胞上均能发现浓度不等的人白细胞抗原（HLA）。对这些抗原的免疫应答是多数移植物排斥的主要原因。

HLA 抗原受控于第 6 号染色体上几个紧密连锁位点上的一组基因复合物，总称为主要组织相容性复体（MHC）（参见第 146 节主要组织相容性复体）。这些基因均为等位基因，即在群体中每个基因有一些不同的形式，而所有的等位基因均为共显性。根据孟德尔定律，每个人的每一位点有 2 个等位基因，或者可能是一对相同的等位基因（图 149-1）。

根据 HLA 抗原的结构和功能可分为两类。Ⅰ类抗原的重链由 HLA-A、B 或 C 位点基因所编码。Ⅰ类抗原的分子是异质二聚体的多肽，由与 β_2 -微球蛋白分子相结合的重链组成。这些抗原可见于体内大多数有核细胞和血小板上，与用血清学方法在其他动物上检出的移植抗原有很大的同质性。Ⅱ类抗原由两条多肽链组成，由 HLA-D 区内的基因所编码。HLA-D 区可分成一些亚区，每个亚区内的基因编码不同 HLA Ⅱ类分子（HLA-DR、DQ 和 DP）的 α 链和 β 链。Ⅱ类抗原主要表达在抗原提呈细胞如 B 淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞和一些内皮细胞。它们与其他动物的免疫应答基因的产物有同质性。

由于等位基因在其位点得以检定之前已经编号，故位点 A 和 B 上的等位基因未能连贯编号。自 1975 年起世界卫生组织 HLA 系统命名委员会对各个位点每

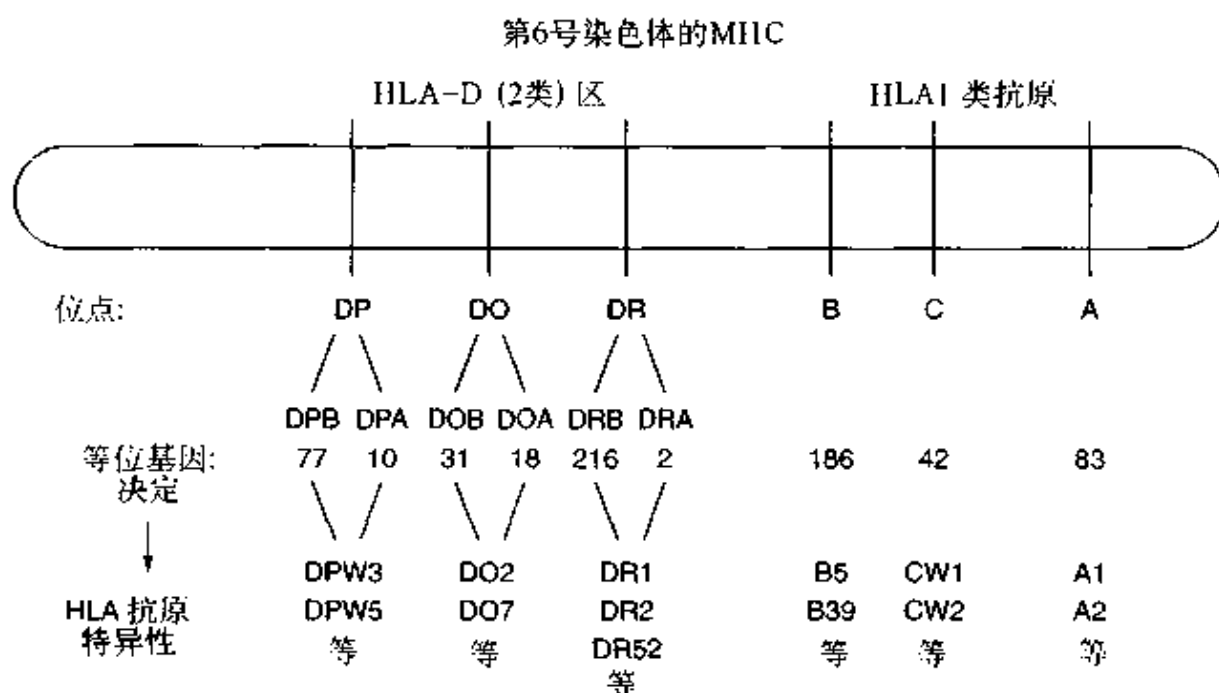


图 149-1 人类主要组织相容性复合体 (MHC) 图解。每个位点上的等位基因决定细胞膜抗原。每个个体的细胞对每个位点而言表达 2 个抗原, 然而由于有可能在每个位点存在着纯合子, 或者存在尚未检定的等位基因, 因而组织分型常不能检出个体的拥有的全部 HLA 抗原, 一个人可有多达 4 个 DRB 基因 (每条染色体上 2 个), 因此在一个细胞表面可能有多达 4 种 DR 抗原 (1996 年指出可能的等位基因数)

个等位基因确定了全世界普遍接受的名称 (如 HLA-A1、HLA-B5、HLA-Cw1、HLA-DR1)。在过去, 一些尚未命名的等位基因, 以字母 “w” 命名。然而, 近来随着 HLA 基因 DNA 序列检测的发展, 在大多数血清学特异性抗原中 “w” 已少用 (C 位点还保持用 “w” 便于与补体组分相区别)。由 DNA 序列所确定的等位基因在命名时将所确定的基因和与其相关的每个等位基因给予一个数字。这种命名包括了大多数紧密有关的血清学特异的抗原 (如 A*0201、DRB1*0103、DQA1*0102)。

在排斥反应中, I 类和 II 类抗原引起不同的应答。对 I 类和 II 类抗原应答的 T 淋巴细胞不仅能从功能上予以区别, 而且能根据应答 T 细胞表面的分化抗原来区别。应用单克隆抗体 (由杂交细胞产生的完全相同的抗体) 与分化抗原相互作用可作为监视排斥反应中 T 细胞亚群的标志。

与 I 类抗原起反应的淋巴细胞所表达的是 CD8 抗原, 通常与细胞毒效应细胞和抑制细胞功能有关。而与 II 类抗原反应的淋巴细胞表达 CD4 抗原, 通常是具有辅助细胞功能活性的 T 淋巴细胞。因而, 在排斥反应中所发生的冲击性免疫破坏由抗 HLA 抗体和细胞毒效应淋巴细胞所致并直接针对 I 类抗原, 而对 II 类抗原应答的淋巴细胞看来是促成最大排斥反应所必需的。

然而，在同种移植应答中，HLA 抗原的存在并不仅限于当作靶子。在正常的免疫应答，自身的 HLA 分子会结合外源性多肽，并将这些抗原提呈给 T 细胞表面的特异性抗原受体。由于 HLA 分子呈高度多态性，在一个移植器官的细胞表面，其同种 HLA 分子在被 T 细胞受体识别时并不认为是自身的 HLA，而以同样方式作为自身 HLA+ 外源性多肽。T 细胞受体结合了移植物 HLA 单独并不会引起同种移植的应答。在体内有一些显示抗原提呈细胞功能的特殊细胞，在与抗原接触时会递交 T 细胞第二个信号。此外，在其他细胞表面称为整合素的糖蛋白会粘附至互补的细胞表面结构对 T 细胞受体与提呈抗原的结合起着稳定的作用。树突状细胞是一种巨噬细胞样的细胞，具有抗原递呈的作用。随着抗原提呈细胞上的抗原与 T 细胞受体相结合，使 T 细胞激活。此时在细胞内发生一连串复杂的变化，导致与Ⅱ类抗原反应的 CD4 阳性辅助 T 细胞中多数先前静止的基因发生转录。激活过程的中心是产生白介素-2 (IL-2)，并在这种辅助细胞表面表达 IL-2 受体。IL-2 以自分泌/旁分泌方式刺激 T 细胞增殖，激活的辅助 T 细胞也产生一系列其他的淋巴因子；这些淋巴因子促进连锁的变化，导致移植物破坏的效应机制。

I 类和Ⅱ类抗原非移植的相关性 有越来越多的证据表明，编码这些抗原的基因（以及 MHC 内紧密连锁的其他基因），对于个体的一般免疫功能和健康有特别重要的意义。与 MHC 连锁的基因控制几种补体成分和 B 因子。其次，特异性 HLA 抗原与各种推断的自身免疫疾病以及淋巴样细胞肿瘤有统计学意义的相关；然而这种相关在发病学上的意义尚未明了。例如，牛皮癣发病率的增长与 B13 和 BW17 相关，而发病率的降低与 B12 相关。关节强硬性脊椎炎和 Reiter 综合征与 B27 基因型呈明显正相关。DR3 和 DR4 似与Ⅰ型糖尿病呈正相关，DR2 与多发性硬化以及 DR4 与类风湿性关节炎呈正相关。相反，恶性淋巴瘤病人似乎其 A11 的出现率明显降低。从移植的角度而言，最近关于 DR6 与控制同种移植肾排斥的 Ir 基因相关的假设，也许是更为引人注意的。

组织相容性

供者和受者细胞上由遗传决定的组织抗原的相似程度，即是组织相容性。

在许多移植前要进行外周血或淋巴结的淋巴细胞组织相容性（或组织）分型。目的是用血清学方法检定 HLA 抗原，通过选择适宜的供者，使供者与受者的抗原性差异尽量的小。HLA 使亲属间移植物的功能存活显著改善。非亲属间移植的效果也与 HLA 相容性的程度有肯定的平行关系，然而相关较不明显，因为在一个远系繁殖的群体内复杂性的组织相容性差异会引出繁多的变化。在大的肾移植多中心研究中，HLA 相容性程度是尸体供者移植物存活期相符的诸多因素中的一个。特别在肾移植后经长时间间隔评估其存活，似乎相容性是很重要的。

相反，在几个单中心研究中，HLA 相容的作用并不大。在美国的实际工作中，如将预期的供者作完全的 HLA 配型，尸体肾可在整个国家分享，而如未作 HLA 配型则供者的器官仅被移植至当地的受者。在心、肝、胰和肺移植时 HLA 配型的作用还未经专门的评估。因为在完成组织定型前，就需尽快地移植这些器官。至少在心和胰移植显示 HLA 相容性与移植物存活相符，特别是Ⅱ类抗原的配型可使移植物能更好地长期存活。

检测受者是否可能有对供者抗原的特异性预致敏，对决定是否进行移植是至关重要的。以前输过血、接受过移植或曾经妊娠是对供者抗原预致敏最常见的原因，可用受者血清与供者淋巴细胞在补体存在条件下作淋巴细胞毒性试验予以判定。其他技术也有用。交叉配型阳性通常表明受者血清内存在针对供者Ⅰ类抗原的抗体，一般预示会发生同种移植物的超急性排斥，因而通常考虑为移植禁忌。

对于肾移植病人在透析时输血的危险性或好处的看法有争论。对终末期肾衰竭病人的输血有可能使肾移植受者致敏。然而一些受者于输血后并未致敏，而同种移植物的存活都改善了。看来输血可使免疫应答发生某些改变（如免疫抑制）。当应用环孢菌素时（见下文），移植前输血的有利作用似乎明显减弱。由于输血有传播传染性疾病（如肝炎和人免疫缺陷病毒）的危险，以及促红细胞生成素能有效地生物合成，许多移植中心已不再坚持常规对器官移植者作移植前的输血。

免疫抑制

除同系移植外，一般移植后免疫抑制疗法很少能完全停用，然而只有在移植后头几周或发生排斥危象时，才需要强化免疫抑制治疗。度过这段时间后移植物常看来已适应，免疫抑制剂可用相当小剂量维持，这样副作用较少。

免疫抑制药物

免疫抑制剂用于控制排斥反应，且是使临床移植取得当今成就的主要因素。然而由于这些药物多数是抑制全部免疫反应的，于是难以控制的感染便成为移植物受者死亡的主要原因。

强的松龙（静脉）是一种皮质类固醇，在移植时常采用大剂量（2~20mg/kg），以后逐渐减量，直至维持量为每日 0.2mg/kg，长期给药。移植数月后，可间隔一定天数给药，以减少副作用，这点对生长期儿童尤为重要。在使用多种免疫抑制剂的患者也可停用强的松龙，但有时会使排斥的危险性增加。如出现排斥，剂量应大幅度增加，即使会使副作用增加。

硫唑嘌呤是一种抗代谢药，通常于移植时开始给予。口服或静脉注射，剂量每日 1~2.5mg/kg，一般移植物能长期耐受，其首要毒性反应为骨髓抑制和肝炎（很少见）。自环孢菌素问世后，许多移植中心将它与环孢菌素合用。

环磷酰胺是一种烷化剂，用于不能耐受硫唑嘌呤的病人。其相等的剂量有相同的免疫抑制活性。在骨髓移植时它还可作为主要的免疫抑制剂，采用更大剂量，但常有出血性膀胱炎、脱发和不育症的严重毒性。

环孢菌素是一种真菌代谢产物。近 20 年在移植的免疫抑制中它已取代了抗代谢药物作为主要的免疫抑制药。与抗代谢药不一样，它不损害骨髓而更选择地抑制 T 细胞的增殖和活化。其作用的确切分子机制尚不清楚。

环孢菌素可单独应用，但通常与其他药物合用包括硫唑嘌呤和强的松，这样可迅速减少皮质类固醇用量。最初用量为每日口服 6~12mg/kg，移植后迅速减为维持量，每日 3~5mg/kg。

与环孢菌素有效性相反的是它显著的毒性，肾毒性、肝毒性、顽固高血压、肿瘤发生率增高，以及一些不严重的副作用（齿龈增生和多毛）。B 细胞淋巴瘤和多克隆 B 淋巴细胞增殖性疾病均与 EB 病毒的激活有关。更常见于接受大剂量环孢菌素或环孢菌素与其他抗 T 细胞的免疫抑制剂合用的病人。肾毒性需特别关注。环孢菌素可引起输入的前肾小球小动脉收缩，最后导致动脉肌坏死和顽固性肾小球低灌注。值得关注的是，长期用药可引起不可逆的肾衰竭。虽然能很容易地检测环孢菌素的血浓度，但尚无适宜的方法决定环孢菌素治疗每个病人的有效量。此外，环孢菌素的血浓度与它的毒性作用并不一定符合。

Tacrolimus 是用于肝移植受者的一种免疫抑制剂，它是由所培养的微生物（*tsukubaensis* 链霉菌）生长时所释放的一种产物。副作用与环孢菌素相似，然而齿龈增生和毛发多不明显。它也可诱发糖尿病。在移植时或移植后开始用其治疗；可静脉注射或口服。通常口服开始剂量每日 0.15~0.3mg/kg，若静脉注射每日 0.05~0.1mg/kg。可通过定期检测血浓度调节剂量。了解与它能发生拮抗作用的药物。Tacrolimus 可用在对环孢菌素证实有毒性或无效的病人。

其他免疫抑制疗法

致力于获得选择性更高的免疫抑制剂，包括应用抗人淋巴细胞或胸腺细胞的抗血清，力求只抑制细胞免疫而毫不损及受者的体液免疫应答。也可应用单克隆抗体和同位素照射。正在发展中的免疫抑制疗法包括各种类型的化学制剂和生物学所产生的物质如针对特异对象的抗体。

抗淋巴细胞球蛋白（ALG）和抗胸腺球蛋白（ATG）都是有用的辅助剂，可使其他免疫抑制剂用量减少，减低毒性。在移植时应用 ALG 和 ATG 因可降低排斥反应故有裨益；再则，应用它们可延迟环孢菌素的治疗并减低毒性。当排斥反应出现时用 ALG 或 ATG 进行控制，则显然能提高移植物的存活率。异种血清的不良反应有过敏反应、血清病或抗原-抗体复合物所致的肾小球肾炎。静脉给予高纯化血清组分并结合其他免疫抑制剂已使这些反应的发生率大为降低。

与多克隆抗球蛋白组分相比较，T 细胞单克隆抗体提供浓度高得多的特异性

起作用的分子，而无关的血清蛋白数量大大减少。鼠单克隆抗体，能逆转排斥。OKT3与T细胞抗原-受体复合物（TCR/CD3）相结合会导致非特异性T细胞的激活和释放淋巴因子，从而产生以发热、寒战、肌痛、关节痛和中枢神经系统、胃肠道刺激为特征的明显的临床综合征。接着OKT3阻断TCR与抗原的结合从而调节T细胞表面整个TCR/CD3复合物。在急性排斥时静脉给予OKT3单克隆抗体每日5mg，用药10~14天。OKT3也可用于移植时，与ALG相似，两者都可延迟排斥的发生和降低其发生率。OKT3预防排斥所获得的好处必须与它的毒性副作用相权衡。过度免疫抑制的危险性，以及病人会发生抗异种单克隆抗体的中和抗体致使以后用OKT3治疗排斥时失效。与用大剂量环孢菌素相似，反复应用OKT3也可见到EB病毒所诱导的B淋巴细胞增殖性疾病的发生率增加。

随着对独特的T细胞亚群在排斥反应中作用的深入认识，应用与特异性亚群起反应的单克隆抗体将使免疫抑制的选择作用大大提高，例如临床试用只与活化T细胞（赦免不参与排斥反应的T细胞）上的抗原起反应的单克隆抗体正在取得进展。

在移植时很少用照射来抑制免疫，作为一种辅助的预防性免疫抑制措施，或者在治疗排斥反应过程中有时对移植物和受者的局部组织进行照射，照射总量（通常为4~6Gy）低于可能引起移植物本身严重放射损伤的阈值。在治疗顽固的白血病时，采用剂量为12Gy的全身照射结合化疗，以摧毁宿主的免疫力（和残余的白血病细胞），然后进行同种骨髓移植。

由于以下所观察的现象，使放射疗法重又引起人们的兴趣。针对全身淋巴组织中心的治疗（全身淋巴照射，TLI）（对其他部位做适当的屏蔽，如同治疗霍奇金病）似乎首先对抑制T细胞所介导的细胞免疫产生显著的抑制，但又相对安全。因为在TLI之后仍能检测到抑制T细胞，在少数病人可发现与特异性抗原起反应的T细胞，此后被克隆去除。TLI应用于移植是有前途的，但尚处于实验阶段。

免疫耐受

目前所采用的非特异性免疫抑制药物已达到一定程度的耐受，然而，从事移植的生物学家们的最终目标是希望获得特异性，选择性均好，仅抑制受者对移植物异种抗原的应答，从而中止目前所应用的非特异性免疫抑制药物。动物在刚出生时期，免疫系统正在成熟阶段，相对容易建立对一些抗原的免疫耐受，然而成年动物对产生特异性抗原的免疫耐受却是十分困难的。经仔细地选择条件（如抗原剂量、注射途径和短时间应用中毒剂量的其他免疫抑制药物）才可使成年动物获得对一些异种抗原的免疫耐受性。在临床移植中产生抗原特异性的不反应状态的可靠方法，正在设想中，不久的将来有可能进入临床试验。

肾 移 植

所有终期肾衰竭的病人（参见第 222 节），除非有其他危及生命的情况，均应考虑作肾移植。目前肾移植已常见：所有超过 6 个月的肾衰儿童可选择肾移植作为治疗。移植成功的病人所能获得的康复一般远较血透析的完善，它不仅免除了长期透析治疗，而且还能改善肾的代谢功能（如刺激红细胞生成和钙的内稳定）。

接受活亲属肾的病人其术后 1 年存活率 $>95\%$ ，约 90% 同种移植肾保有功能。之后，每年约有 3%~5% 的病人或移植物死亡。接受尸体肾的病人其 1 年存活率约近 90%，移植肾的 1 年存活率为 70%~90%。以后几年中，每年约 5%~8% 的病人或移植物死亡。现在已有一些肾移植受者保有移植物功能达 30 年以上。过去曾认为，55 岁以上病人作肾移植，有不被接受的危险。然而谨慎应用免疫抑制和密切的免疫监视，已对 70 岁以上经选择的病人进行了同种移植。

供者选择和肾的保存 同种移植肾可取自活亲属或尸体供者，但供者不得有高血压、糖尿病或恶性肿瘤（可能原发于中枢神经系统的肿瘤例外）病史。对活供者也需仔细估量情绪稳定性，两侧肾功能是否正常，有无其他全身性疾病以及组织相容性。活供者由于肾将永远失去，可能产生复杂的心理冲突，并面对肾切除带来的某些疾病问题；然而多数情况下高度匹配的同种移植的受者的远期后果已有显著改善，这一点可使亲属供者释然于怀。

2/3 以上的移植肾取自尸体，其中许多人生前很健康，他们遭受脑死亡但保持稳定的心血管和肾的功能。在脑死亡后，应尽快取肾，并灌注使冷却。一种简单的低温保存方法是，用含相对高浓度、渗透性差的物质（如甘露醇或羟乙基淀粉）和电解质浓度近似细胞内水平的特制冷却溶液灌洗肾，然后将肾保存于冰溶液内。以此法保存的肾，如能在 48 小时内移植，通常有良好的功能。应用较复杂的持续脉冲式低温灌注技术，采用一种含氧的血浆成分灌注液已使体外灌注长达 72 小时的肾移植获得成功。

移植前的准备和移植步骤 移植前的准备包括进行血透析以保持相对正常的代谢状态，以及准备有功能的下泌尿道的无菌状态。可能需要作膀胱重建，切除感染肾或建立一个回肠袢用以引流同种移植物。移植肾通常置于腹膜后髂窝内。与髂血管作血管吻合，并连接输尿管。

排斥处理 尽管于临移植前或移植当时就开始预防性免疫抑制治疗，但多数病人于移植后早期仍会发生一次或几次急性排斥现象。出现肾功能变坏、高血压、体重增加、移植肾压痛和肿胀、发热、尿沉渣中有蛋白、淋巴细胞和肾小管细胞，提示有排斥。如不能确切诊断，可经皮穿刺取组织活检作病理组织学检查。在用环孢菌素治疗的病人，药物所致肾毒性有时难以与排斥相鉴别，甚至活

检也难诊断，用强化免疫抑制通常可使排斥逆转。若不能逆转，则逐渐撤出免疫抑制，改用血透析，等待下一次移植。如出现血尿、移植肾压痛或停用免疫抑制剂后由排斥反应引起发热时需切除移植肾。

多数排斥现象及其并发症（见下文）出现于移植后3~4个月内，以后大部分病人恢复到接近正常的健康和活动状态。然而，除非发生药物毒性或严重感染，否则免疫抑制剂需持续使用，因为稍一停药，就可能促发排斥。

并发症 有些病人发生不可逆的慢性移植物排斥，其他后期并发症包括药物毒性，潜在的肾疾病再发，强的松副作用及感染。再者，同种肾移植病人的恶性肿瘤发生率有所增加。发生上皮癌的危险性较正常人大10~15倍，淋巴瘤的危险性大约30倍左右。肿瘤的处理与对非免疫抑制性病人的癌症相同。治疗鳞状上皮癌一般不需减少或停用免疫抑制剂，但处理进展较快的肿瘤和淋巴瘤则主张暂停免疫抑制剂。近年来在移植物受者，EB病毒有关的B细胞淋巴瘤十分多见。虽然已假定各种肿瘤都与应用环孢菌素和ALG或OKT3有关，而更像的是与采用更有效的免疫抑制剂过度抑制免疫相符合。

肝 移 植

肝移植已被接受为终末期肝功能障碍的适当治疗。随着外科技术的进展和环孢菌素的广泛应用和很好选择病人，存活率已大有提高。根据病人术前状况1年存活率由原先的30%上升为80%或85%。移植后死亡少见，且多是继发于疾病（癌肿、肝炎）的复发而非移植后的困难问题。带着有功能的肝活了20年以上的病人正在增加，但目前成功的肝移植使受者能重新恢复日常的社会活动和工作。

环孢菌素的应用可较早减少皮质类固醇的量，以利于术后愈合和较好抵御致死的感染。由于疗效好使更多的终末期肝病病人在达到临终状态前就接受移植。如移植失败，还可能再次进行肝移植。目前，有5%~15%肝移植病人是作过再移植的，成功率>60%。成功率的提高不仅在于环孢菌素，也与许多详细处理病人的措施有关。

肝移植的适应证主要是引起慢性肝衰竭的疾病。急性肝衰竭的预后难以料定，通常没有充裕的时间找到合适的供者，而且还要考虑移植肝再复发感染的危险性。一些中毒，如醋氨酚也可考虑。若能迅速获得供肝，移植能挽救患急性、暴发性肝衰竭即使在肝昏迷后病人的生命。

慢性肝炎终末期和胆汁性肝硬化是成人肝移植最普遍的适应证，儿童的适应证则是胆道闭锁和先天性代谢缺陷。原发性肝恶性肿瘤预后较差；在移植后使用免疫抑制剂的病人，经常复发肿瘤，以致1年存活率仅为20%左右。但肝癌，特别是纤维板型（fibrolamellar型）者，可获得长期生存，而无瘤生长。

供者的选择 肝移植的供者必须是生前健康，其肝大小及ABO配型均与受

者相适的脑死亡者。有以下病史者的肝不能用作移植：肝功能紊乱，需长期靠血管加压药支持的低血压，全身性感染，肝酶类升高证明有肝缺血或损害者。

肝预先保存和移植步骤 目前尚无体外长期保存肝的方法。肝取出后置于冷溶液中，通常 8~16 小时。一些移植肝贮存 >24 小时也能成功地移植。但随着贮存期延长，移植肝出现无功能的发生率增加。组织分型和交叉配型试验通常属于回顾性质。给受者行肝切除时术中失血 >20u，是移植步骤中最需注意的部分，何况又常是在有门静脉高压及先前作过肝胆外科手术的情况下进行的。成人肝移植时，受者通常需输血 8~10u。完成移植需建立 5 个吻合：肝上腔静脉、肝下腔静脉、门静脉、肝动脉及胆管。提供辅助肝脏的异位肝移植可避免一些技术困难；这一技术迄今限于在动物实验中进行，而且结果并不理想。对儿童受者进行肝移植，由于缺乏大小相配的供者，采用成人肝的一个叶段以减小移植物的尺寸；其结果似乎与移植整个儿童肝相仿。将双亲肝的左侧叶段移植给小孩已获成功。取自活着亲属的肝其最终作用还有待评估。

排斥处理 令人奇怪的是，肝移植较其他移植器官的排斥反应轻。例如，甚至给随后证实对 HLA 抗原有预致敏或 ABO 不相容的病人作肝移植，也不发生超急性排斥，其理由尚不清楚。因而，在对免疫抑制治疗无反应，发生严重的急性排斥和慢性排斥时可再次移植作为治疗。“胆管消失综合征”的特征是肝内胆汁淤积，但仍保留肝细胞功能，就像描述慢性排斥时的特征。

成人肝移植后的典型免疫抑制治疗是：通常自移植时开始，静脉给予环孢菌素每日 4~6mg/kg，以后若病人能耐受，改为口服，每日 8~14mg/kg。血指标可大致监视药物的剂量是否合适，如发生肾功能不良则需调低剂量。儿童通常需较大剂量以维持适当的血浓度。如手术后胆汁经 T-管引流，环孢菌素可随胆汁而丢失，因而需较大剂量。甲基强的松龙或强的松一般以每日 10mg/kg 开始，可口服或静脉给药。

轻度急性排斥可不需治疗而自限。发生肝大、胆汁（经 T 形引流管观察）或大便色浅，主诉厌食、右侧疼痛及发热，则需考虑排斥反应。黄疸和血清肝酶类浓度升高系确诊指标。穿刺活检能提供病理学的确证。怀疑排斥反应时，静脉给予皮质类固醇、抗胸腺细胞球蛋白（ATG）或单克隆抗体治疗。需判断各种并发症，包括复杂手术本身、排斥和控制排斥的后果。

心 移 植

心移植目前的结果表明，其长期存活率和康复率与同种尸体肾移植的病人相同，从而使以心移植治疗终末期心脏疾病的数量有所增长。存活 1 年以上的心移植病人康复极佳，这些病人中 >95% 达到纽约心脏协会所定的 I 级心功能状态，>70% 病人恢复日常工作。

常见适应证是心肌病、终末期冠状动脉病和心肌梗死或非移植性心脏手术后不能离开暂时性心脏辅助装置的病人。受者的选择标准是严格的。适于作心移植的病人有 1/4 在找到适宜的供者器官前就已死于他们的心脏疾病。左心室辅助装置和人工心脏可作为等待移植时的支持疗法。供者的评估包括检定正常心脏功能、肺状况、心脏大小以及 ABO 血型相容性。供体心脏可以简单地低温保存。总缺血时间 $<4\sim6$ 小时，这就排除了从远处医院取得器官的可能。

移植步骤 心脏移植于原位，进行主动脉、肺动脉及肺静脉的吻合。静脉回流借助于受者右心房剩余的后壁与供者心脏右心房相连接的单一吻合来实现。

排斥处理 免疫抑制方案与肾或肝移植时相同，不过心移植时环孢菌素的疗效（尤其是术后早期）似乎最好，用环孢菌素治疗的病人其 1 年存活率约为 80%，高于硫唑嘌呤的 60%。移植后最初阶段排斥反应也减少；40% 的病人甚至无排斥反应，与之相比用硫唑嘌呤时无排斥反应低于 10%。

排斥发作的表现有发热、不适、心动过速、低血压及心力衰竭，主要是右心衰竭。心律不齐常见于较严重的排斥反应。轻度排斥病例可能仅根据活检发现。随着环孢菌素的应用，已开始常规经静脉作心内膜心肌活检以增加诊断排斥反应，因排斥时常无其他的症状和体征，以及有可能在移植物功能变坏之前确诊排斥。可用皮质类固醇和抗胸腺细胞球蛋白（ATG）或 OKT3 治疗排斥反应。按组织学标准诊断为轻度排斥而无临床异常并不需要治疗。

并发症 心移植后继发死亡的病人中一半以上是由于感染所致。导致死亡的其他重要原因是排斥、移植物冠状动脉粥样硬化及恶性肿瘤，每种引起的死亡占 5%~20%。在所有心移植成功的病人中大约 25% 会迅速发生移植物的粥样硬化，这可能由不明显的体液免疫介导的慢性排斥所致。环孢菌素会大大增加移植后高血压的发生率，可能也加重了移植物的冠状动脉粥样硬化，或许环孢菌素对冠状血管有直接的毒性与肾移植所见到的相类似。移植物的冠状动脉粥样硬化发生率的增高也见于紧随移植发生巨细胞病毒感染的病人，提示对病毒抗原的一种免疫反应可能参与这个毁灭性的晚期并发症的发展。

肺和心-肺移植

肺移植存在的特殊问题是由于持续处在有菌的流通空气中以及移植破坏了咳嗽机制使移植肺有感染的危险性。肺移植受者的 1 年存活期大约为 70%。这些病人如不作移植已无生还的机会。肺移植的长期存活率还不知道。移植后移植物的排斥丢失率似乎比移植其他异体器官低。移植后功能的恢复是好的：大多数受者能恢复每天的活动，由于高度通气的应答使活动能力轻度受限。

肺移植可选择和提供单肺、双肺或心/肺联合移植。后者已常采用。优点是可从胸腔去除一切潜在的疾病，以及在心/肺内存在着冠状动脉-支气管的侧支，

作气管吻合术更易愈合。缺点是广泛的外科手术需心肺体外循环，并需按胸腔大小选择适宜的供体，一个受体要选用 2~3 个供体，在一些病例，移植后可能发生心脏功能的紊乱，还需用一个正常的心脏去替换。心/肺移植的指征是肺血管疾病或弥漫性肺间质病，在这些病有指征去除全部肺组织（如囊性纤维化）。当心/肺移植受者的自然心脏无内源性或继发性心脏异常，可作为心脏移植的供体。

单肺移植最明显的指征是用于限制性肺疾病的病人。它的优点是外科手术相对简单，可避免采用全身抗凝和心肺体外循环；有较大范围使供者/受体大小相配；带有心脏的肺（对侧肺）适用于其他受者。缺点包括自然肺和移植肺之间有可能通气/灌注不相配以及支气管吻合口愈合差。采用网膜包裹支气管吻合口可改善后者的问题，但不能根治。

双肺移植时去除肺组织所有疾病具有潜在的优点。理论上可应用在所有心脏无不可逆性异常的病人。然而，在供体手术时支气管动脉和支气管冠状动脉侧支被分开使气管愈合十分困难。双肺移植的前景还不清楚。

供者的选择和保存 肺移植供者应是不吸烟且 < 40 岁者。X 线胸片不应有实变，经辅助通气装置所产生氧应是正常。肺的保存无很好的方法；肺移植应操作迅速。通常，在切除肺前采用含有前列腺素的拟结晶冷溶液原位灌注到供者肺动脉内。另一方法是通过心肺体外循环使供者全身冷却，避免将拟结晶引入肺血管。

移植步骤 单肺移植时，受者作侧面胸切开。肺动脉、肺静脉和气管反褶部分可用于吻合，如果不能耐受肺动脉夹钳，需用体外循环。心/肺移植在体外循环下通过中间胸骨切开进行主动脉和右心房吻合。气管吻合正好在气管分叉以上进行。双肺移植需更复杂的血管和气道重建，但近年来在心脏正常的病人双肺移植的成功率正在增加。

排斥处理 快速静脉输入大剂量皮质类固醇、抗 T 细胞球蛋白或 OKT3 可治疗排斥。在手术后最初两周也常给予抗 T 淋巴细胞球蛋白或 OKT3。>80% 病人会发生急性排斥，但很高比例的病人能被成功地处理。心-肺联合移植后肺排斥较心排斥常见。因此心肌内膜活检通常并无帮助。排斥的特征是发热、气急和氧饱和度和第一秒用力呼气容量（FEV₁）降低。X 检查可见肺间质浸润，但与感染很难区分。支气管镜伴灌洗以及支气管活检通常用于诊断。

并发症 支气管或气管吻合处愈合差是烦人的早期并发症。20% 以上单肺受者发展成支气管狭窄，通常用扩张或放置扩张器治疗。为了预防干扰支气管的愈合，在手术后早期的免疫抑制药物中避免应用皮质类固醇。采用相对大剂量的环孢菌素（每日 10~14mg/kg 口服）和硫唑嘌呤（每日 1.5~2.5mg/kg 口服或静脉给予）。

肺移植的后期并发症是阻塞性细支气管炎，可引起慢性进行性气道阻塞。无

任何明显肺部疾病而 FEV_1 降低可能是慢性排斥的一种表现。

胰 腺 移 植

在有血管的器官移植中，胰腺移植是唯一的并不用来挽救生命而是起着稳定或防止因Ⅰ型糖尿病并发症破坏靶器官。假如糖尿病的并发症（如肾病、视网膜病变、神经病变、快速的动脉粥样硬化）是内环境葡萄糖平衡差所致，则使病人回复至绝对的正常血糖可使这些继发性疾病不再进展，但还无足够的资料得知此目标能否达到。

受者未用外源性胰岛素仍有能力维持正常的血糖来评估胰腺移植的成功。近10年来完全成功率已从40%增至约80%，从几个中心的报道指出，>85%的受者保持着不依赖胰岛素。成功率的提高主要由于免疫抑制药物的改进和技术进展。

受者和供者的选择 胰腺移植并不适用于所有的糖尿病病人。因为受者需从使用注射胰岛素的危险改变为应用免疫抑制的危险性，因此胰腺移植主要限于一些已接受免疫抑制药物的病人（糖尿病伴肾衰竭接受肾移植）。然而，少数中心现在正用分离的胰腺移植在糖尿病人，此种病人无终末期糖尿病的肾硬化，但存有糖尿病的其他严重并发症。采用同一尸体的胰-肾移植同时移植获得很好的疗效在不断增加，受者仅需使用一次高剂量的免疫抑制剂，且两个器官均来自同一供体，能从肾脏监视排斥的发生。肾排斥似较胰腺易发生，测定胰腺的排斥又十分困难。虽然联合移植后，术后疾病增加，但同种肾移植的存活是无危险性的。

供者通常在10~55岁，对葡萄糖耐受，无慢性滥用酒精史（死时血糖和淀粉酶值并无帮助。在头颅受伤、外伤恢复知觉，即使胰腺正常，这些值通常升高）。

移植步骤 技术进展包括移植整个胰腺而不是一个节段。用这种技术不仅有更多的分泌胰岛素的细胞，而且术后移植物所发生的血栓也大大减少。通过供者十二指肠小的节段使胰腺的外分泌液引流至尿道膀胱。已证明此法优于过去所采用的方法。虽然胰腺从膀胱引流会丢失碳酸氢盐和增加移植后的泌尿道感染。近年来已增加采用将供者的十二指肠直接附着于受者的小肠。

同种移植物安置在下腹部侧面。胰腺移植物的血管吻合是将供体的腹动脉、上系膜动脉和门静脉与受者相应的髂动脉和静脉相吻合，这样使胰岛素不经过门静脉直接到达全身，其结果是很快引起高胰岛素血症。

排斥处理 所采用的免疫抑制剂与肾移植病人所采用的相同（见上文）。诱导治疗和排斥治疗通常采用ALG或OKT3。

并发症 除了上面所提到的，主要的并发症还有排斥、感染和移植后胰腺

炎。在用分离的胰腺移植的病人，排斥的测定是困难的，因为在出现异常糖代谢前大多数的移植物已被破坏。然而，经很好的 HLA 配型，移植物的存活率为 80%，与肾-胰联合移植的成功率相仿。

同种胰岛细胞移植

在人单独移植胰岛细胞还受到限制，因为得到和处理足够的胰岛细胞还有着问题。近年来，从尸体供者的胰腺中得到胰岛，移植至糖尿病受者获得成功，受者不需用胰岛素。还不知道能否长期保存正常血糖的能力。胰岛细胞的移植具有一些优点：胰岛细胞能容易地从脐静脉插管进入受者门静脉，而不需大的手术，而且胰岛能冷冻保存。已有能处理胰岛减少其免疫原性的潜在方法。

骨髓移植

在过去 20 年，同种骨髓移植 (BMT) 已从谨慎为难治性白血病治疗的实验阶段很快发展为临床研究的广泛领域，为再生障碍性贫血、急性和慢性白血病、乳腺癌以及某些类型淋巴瘤提供较高的治愈率。骨髓移植的目的在于给宿主提供健康的干细胞群，后来分化为各种血细胞，以取代宿主有缺陷的或病理的细胞。强有力的准备方案，用环孢菌素有效地预防治疗移植物抗宿主病 (GVHD) 和支持疗法的改进 (如抗生素、预防疱疹病毒和巨细胞病毒) 已使骨髓移植病人的无疾病存活期明显延长。采用细胞因子治疗骨髓移植 (如用集落刺激因子) 正在试验中，以观察移植能否改善或加快。

适应证 急性髓细胞性白血病或淋巴母细胞白血病的病人可从 BMT 中获益。在第一次缓解作移植的急性髓细胞性白血病病人，目前所期望的无疾病存活率约为 50%~60%。同样的可能性也见于第一次缓解的淋巴母细胞白血病的成人。复发的可能性与移植时疾病的缓解状况相符，第一次缓解作移植的复发率为 20%，而在疾病晚期作移植的复发率为 60%。慢性髓细胞白血病在缓解期接受 BMT 其长期存活率为 60%~70%。

儿童的 BMT 已广泛应用，因可治疗一些有遗传病的儿童 (如靶形细胞增多症、镰状细胞贫血、免疫缺陷病、先天性代谢病)。

供者的限制 限制骨髓移植应用的关键因素是缺少供者。因为仅 25%~30% 的病人有可能提供 HLA 相配同胞供者的细胞，故需寻找替代途径。通常存在两种可能性：(1) 可从活着的无血缘关系的供者取得骨髓，因为取骨髓的步骤简单而安全。国内和国际所登记的志愿供给者正在增多，对任何受者来说，找到真正 HLA 相配供者的可能性也随之增加；(2) 可采用有血缘关系的供者，他们的 HLA 并不完全相同，但可增加移植的机会。采用上述任何一种其结果提示：患急性、慢性白血病和再生障碍性贫血病人接受移植后，30%~40% 可长期无疾

病地存活，明显低于应用 HLA 相同的同胞骨髓移植。

对骨髓移植的其他选择是自体移植（当疾病完全缓解时，取病人自身的骨髓，并对其进行处理以期能破坏任何残存的肿瘤，然后用病人自己的骨髓重建骨髓）。因采用了自体移植，除用短程、大剂量的化疗以完全去除肿瘤和骨髓外，不需免疫抑制剂；且移植后 GVHD 的问题很小。自身骨髓移植的适应证是复发过、化疗敏感的淋巴瘤，其成功率可达 30%~40%，缓解期的急性白血病作 BMT 其成功率为 20%~50%。晚期疾病和应答性实体肿瘤（乳腺或胚胎细胞肿瘤）成功率很低。采用自体骨髓移植成功的两个主要障碍是：（1）骨髓移植时可能携带肿瘤细胞；（2）缺少移植物抗肿瘤的活性（与同种骨髓移植所见不同），二者均与肿瘤的高度复发率有关。因而，骨髓移植前体内骨髓的净化以及受者在移植后的免疫调节均是当今自体骨髓移植研究的热点。

受者准备 发展更具有开拓性的准备方案，这是改善疗效的第一步，可有效地减少排斥和复发二者的发生率。这些方案增加了抗肿瘤或抗白血病的潜力和高质量的去除骨髓，为此需破坏宿主的骨髓和提供一定空间为供者移植而不会影响供移植的骨髓主要基质成分。准备治疗的方案也是抑制病人的免疫系统使之能接受移植。

给予病人大剂量的环磷酰胺和/或常规剂量全身照射标准方案。采用了这些手段，白血病病人用 HLA 相配供者的移植，其排斥率 < 5%。对于患再生障碍性贫血经多次输血的病人，由于在移植过程中增加了免疫抑制剂也使排斥率明显降低。两种最常用的治疗准备方案是大剂量环磷酰胺（如每日 60mg/kg，共 2 日）和全身照射，或用白消安（busulfan）（每日 4mg/kg，共 4 日）和环磷酰胺不用全身照射的方案。其他药物（如鬼臼乙叉甙和阿糖胞苷）加入这些移植的方案中可最大限度增强抗肿瘤的能力，去除骨髓和抑制免疫。

移植步骤 移植步骤相对简单。病人应用大剂量化疗和/或全身照射，然后从 HLA 相配的供者髂嵴吸取骨髓，并经静脉注入病人。病人呈严重的全细胞低下，通常在注入骨髓后 2~3 周内回复正常。

并发症 早期并发症包括宿主排斥移植的骨髓、急性 GVHD 和感染。晚期并发症包括慢性 GVHD、长期免疫缺陷和疾病复发。

移植物抗宿主病 GVHD 是指供者的免疫活性细胞与免疫功能低下的受者抗原起反应的一种疾病。同种移植的主要问题是预防和控制 GVHD。急性 GVHD 的症状和体征是发热、剥脱性皮炎、伴高胆红素血症的肝炎、呕吐、腹泻和腹痛，可发展为肠梗阻和消瘦。虽然对主要组织相容性复合体的了解加深有助于理解 GVHD 的病因，但病人经 A、B、C 和 DR 位点配型仍有 30%~60% 发生 GVHD。使人惊奇的是有报道病人接受同基因的移植物（在相同基因的同生同胞间）或自体移植（用他们自身的骨髓）也发生 GVHD。虽然在 80 年代早期使用了环孢菌素已使 GVHD 的发生率和严重率二者明显降低，但同种骨髓移植中 GVHD 仍继

续是死亡和严重疾病的主要原因。

大约 1/3~1/2 骨髓移植受者发生一种症状更不明显的慢性类型 GVHD。虽然皮肤、肝和小肠仍是主要的靶器官，而其他部位（如关节、肺）也可累及。有趣的是也能发生在肺移植所见的阻塞性毛细支气管炎。几乎 20%~40% 病人死于与 GVHD 有关的并发症，当供者的骨髓并非取自 HLA 相同的同胞中，此种发生率还要高。在无慢性 GVHD 的病人，所有的免疫抑制剂可在骨髓移植 6 个月后停止，这可使这些病人后期的并发症明显少于需继续使用免疫抑制剂以及实体器官病人所发生的并发症。

临床研究的一个活跃领域是减少 GVHD 的发生，已在骨髓移植前采用单克隆抗体、玫瑰花结技术或机械分离，从供者骨髓中去除 T 细胞。T 细胞的去除可十分有效地降低 GVHD 的发生率和严重度，然而用去除 T 细胞的骨髓移植于病人时，失败率增加。对这种观察可能的解释是在 GVHD 反应所产生的细胞因子可积极促进干细胞的增殖和成熟，这对移植来说是必需的。发生 GVHD 的病人其复发率明显降低，提示引起 GVHD 的 T 细胞可能参与移植物抗白血病的作。骨髓移植患者也能从预防或治疗角度治疗 GVHD。其他所采用的药物包括氨甲蝶呤、皮质类固醇、ATG 和针对成熟 T 细胞所表达抗原的单克隆抗体。

在少数病人 GVHD 也可在输血后发生，因为少数供者 T 细胞能产生这种反应。此种情况包括子宫内胎儿的血输入，和在免疫功能低下病人的输血（如 BMT 受者、白血病、淋巴瘤、神经母细胞瘤、霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤），病人应用血制品也有危险性，应预先经放射线照射防止 GVHD 的发生（参见第 129 节）。

感染 为了骨髓移植，病人接受准备治疗的方案后，白细胞需在 2~3 周才能恢复。在这段时间，病人对感染十分敏感，用无环鸟苷预防可奇特地降低在此时期单纯疱疹感染的危险性。即使病人已移植成功，因为还在应用治疗 GVHD 的药物，病人仍继续呈免疫降低趋势，因而仍继续有感染的危险性。最使人烦恼的后期感染是巨细胞病毒性间质性肺炎，通常发生在移植后的 40~60 天。病人出现气急、呼吸困难、低氧血症、胸部 X 线示双肺浸润。在使用 ganciclovir 之前和用免疫球蛋白被动免疫前，巨细胞病毒肺炎的死亡率约为 80%~90%。使用这些药物后死亡率降为 25%~40%。病人对卡氏肺囊虫病感染的危险性也增加。使用甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲基异噁唑预防，则这种感染的发生率明显降低。

其他器官和组织的移植

同种皮肤移植在广泛烧伤或其他造成大片皮肤丢失的病人是有价值的。当自体供移植的皮肤不足，不能单独采用自体皮片移植时，可用自体皮肤条和同种皮肤交替覆盖整个无皮片裸区以减少液体和蛋白质的丢失，以及阻止感染侵袭。同

种皮片会被排斥，此时再度裸露的部位可用取自自己愈合的原来供皮区的自体皮片再次覆盖。同种皮片还可用于覆盖受感染的烧伤或创伤部位，伤口迅速变为无菌并形成血供良好的肉芽组织，在这种肉芽上很容易进行自体皮片的移植。经培养的皮肤细胞用于烧伤的病人，也可帮助覆盖广泛的烧伤面，新近应用的“人工皮肤”是由培养细胞置在一层合成膜上所组成。

软骨移植是将软骨细胞作移植，它是少数进行同种移植的哺乳类细胞中唯一未因免疫应答而死亡的细胞。这显然是因为稀疏地分布于透明软骨内的软骨细胞群受到细胞周围的软骨基质的保护而免遭细胞攻击。在儿童，可用尸体软骨移植以治疗先天性鼻或耳的缺损。在成人，自身软骨（通常取自肋软骨）更多用于治疗严重损伤。曾经试用同种软骨移植以重建因关节炎破坏的关节面。

骨移植已被广泛采用，但除了自体移植外，供者的骨细胞不能在受体内存活。然而，留下的死基质具有诱生骨的能力，它可刺激宿主的成骨细胞再集落在基质，并产生新骨，因而移植骨就像在建造的桥的脚手架，并可稳定缺损的骨直至新骨形成。大块恶性骨肿瘤切除后，进行复合的同种骨和软骨的移植得以重建，已实际应用于挽救那些将被截去的四肢。通过冷冻保存尸体的同种移植物可降低骨的免疫原性（在移植时已是死骨），并用甘油化方法可保持软骨细胞的活力。移植后不采用免疫抑制剂。虽然这些病人可产生抗 HLA 抗体，早期的随访显示无软骨损坏。

小肠移植是一个高度实验性步骤，仅应用于少部分病人。这些病人由于腹内疾病（如肠扭转、中毒性小肠结肠炎、外伤）使肠吸收表皮受损。目前，小肠移植应限制在不能耐受慢性肠外营养的病人，因而，为了生存无其他的选择。目前首次报道了小肠移植后移植物存活1年以上并有完整的小肠功能。需提出的问题是供移植的小肠节段的适宜长度，移植物采用全身血管引流，门静脉引流，在受者胃肠道中移植物连续性的适合程度和有关异体小肠供者生活方式的作用。由于存在着肠相关淋巴样组织，移植物对宿主的疾病（GVHD）是小肠移植的一个问题，明显大于其他有血管器官的异体移植。在移植小肠前去除会引起 GVHD 的细胞，或许也会减少器官的免疫原性，这是一个有兴趣的实验研究。

采用组织移植治疗帕金森病的病人的潜力已受到较大的关注。自体移植肾上腺髓质组织立体定位于中枢神经系统已有报道可改善症状。也有提出同种移植肾上腺组织，特别是取自胎儿。近来，已报道将胎儿中脑复侧组织立体定位移植在患帕金森病病人的豆状核内，可改善病人的僵硬和运动缓慢。然而，采用人胎儿组织的合理性存在着伦理的困境，且控制的试验还未达到足以判定胎儿神经也可进行移植。从供体作异体内分泌细胞的移植也正在试验中。

胎儿胸腺移植，从死产中取胎儿胸腺移植可使无胸腺造成淋巴样系统不能正常发育的儿童重建免疫应答能力。由于受者无免疫应答性，因此不需应用免疫抑制剂；但可发生严重的 GVHD（见上文）。

甲状旁腺组织自体移植（和偶用异体移植）已获得成功。一些小组已用甲状旁腺自体移植治疗因甲状旁腺过度增生继发高血钙的病人。此技术涉及从颈部去除所有的甲状旁腺组织，取小片组织安置在前臂肌囊内。在此处，若以后高血钙复发时，能容易地作出鉴定。对医源性甲状旁腺功能低下的病人，虽经良好的医疗处理但效果仍不佳时，可施行甲状旁腺同种移植。由于需用免疫抑制，故除非病人正同时接受同种肾移植必须用免疫抑制外，此种移植极少采用。

(许以平 译)

第 13 章

感染性疾病

第 150 节	感染性疾病的生物学	1274
	宿主的防御机制	1275
	感染的发病机制	1276
	感染的症状	1278
第 151 节	防御机制受损宿主的感染	1281
第 152 节	成人免疫接种	1284
第 153 节	抗菌药物	1288
	β -内酰胺抗生素	1290
	青霉素类	1290
	头孢菌素类	1295
	其他 β -内酰胺抗生素	1299
	氨基糖苷类	1300
	大环内酯类、林可霉素和氯林可霉素	1304
	四环素类	1305
	其他抗菌药物	1307
	氯霉素	1307
	万古霉素	1308
	Quinupristin/Dalfopristin	1309
	甲硝唑	1309
	利福平	1310
	大观霉素	1311
	呋喃妥因	1311
	喹诺酮类	1311
	氟喹诺酮类	1311
	多肽类	1313
	磺胺类	1313

甲氧苄胺嘧啶/磺胺甲噁唑	1314
抗菌化学预防	1315
第 154 节 抗病毒药物	1320
抗 HIV 感染的抗病毒药物	1327
核苷类似物逆转录酶抑制剂	1327
非核苷类逆转录酶抑制剂	1329
蛋白酶抑制剂	1329
第 155 节 脓肿	1331
腹内脓肿	1332
腹膜内脓肿	1332
腹膜后脓肿	1334
内脏脓肿	1336
前列腺脓肿	1338
头颈部脓肿	1339
颌下间隙感染	1339
咽颌部脓肿	1339
化脓性腮腺炎	1340
化脓性肌炎	1340
第 156 节 菌血症和脓毒性休克	1340
菌血症	1341
脓毒性休克	1342
第 157 节 细菌性疾病	1345
革兰氏阳性球菌引起的感染	1345
葡萄球菌感染	1345
链球菌感染	1349
肺炎球菌感染	1353
需氧革兰氏阴性球菌引起的感染	1355
奈氏菌感染	1355
革兰氏阳性杆菌引起的疾病	1356
丹毒丝菌病	1356
利斯特菌病	1357
炭疽	1358
诺卡放线菌病	1359
革兰氏阴性杆菌引起的感染	1360

肠道杆菌感染	1360
伤寒	1362
非伤寒沙门菌感染	1364
嗜血杆菌感染	1368
布氏菌病	1368
土拉菌病	1370
霍乱	1372
鼠疫	1374
类鼻疽	1376
假单胞菌感染	1377
弯曲菌感染	1378
非霍乱弧菌感染	1379
厌氧杆菌引起的感染	1380
梭状芽胞杆菌感染	1380
放线菌病	1387
混合性厌氧菌感染	1389
螺旋体引起的感染	1392
地方性密螺旋体病	1392
回归热	1393
钩端螺旋体病	1394
莱姆病	1396
鼠咬热	1400
分枝杆菌引起的感染	1401
结核病	1401
类似结核病的其他分枝杆菌感染	1415
麻风	1416
第 158 节 全身性真菌病	1420
组织胞浆菌病	1425
球孢子菌病	1426
芽生菌病	1428
副球孢子菌病	1429
孢子丝菌病	1430
隐球菌病	1431
全身性念珠菌病	1433
曲菌病	1435

毛霉菌病	1437
足菌肿	1437
着色芽生菌病和暗色丝孢霉病	1438
其他真菌机会性感染	1439
第 159 节 立克次体病	1440
流行性斑疹伤寒	1442
Brill-Zinsser 病	1443
鼠型（地方性）斑疹伤寒	1443
丛林斑疹伤寒	1444
落基山斑点热	1444
埃里希体病	1446
东方蜱传立克次体病	1446
立克次体痘	1447
Q 热	1447
巴尔通体病	1449
战壕热	1450
免疫损伤病人的巴尔通体感染	1451
猫抓病	1451
第 160 节 衣原体病	1452
第 161 节 寄生虫感染	1453
肠外原虫	1457
疟疾	1457
巴贝虫病	1463
非洲锥虫病	1464
美洲锥虫病	1465
利什曼病	1467
弓形虫病	1469
自由生活阿米巴感染	1472
肠道原虫	1472
阿米巴病	1473
贾第虫病	1475
隐孢子虫病	1477
等孢子球虫病和环孢子虫病	1477
微孢子虫病	1478
线虫感染	1479

蛔虫病	1479
鞭虫病	1480
钩虫感染	1480
类圆线虫病	1481
弓蛔虫病	1483
旋毛虫病	1484
龙线虫病	1486
丝虫感染	1487
吸虫感染	1491
血吸虫病	1491
动物血吸虫引起的皮炎	1493
并殖吸虫病	1493
华支睾吸虫病	1494
片吸虫病	1495
后睾吸虫病	1495
姜片虫病	1495
绦虫 (带绦虫)	1495
鱼带绦虫感染	1495
牛带绦虫感染	1496
猪带绦虫感染	1497
包虫病	1498
泡状包虫病	1498
第 162 节 病毒性疾病	1499
呼吸系统病毒性疾病	1506
感冒	1507
流感	1509
副流感病毒	1513
腺病毒	1514
疱疹病毒感染	1518
单纯疱疹	1518
带状疱疹	1519
巨细胞病毒感染	1520
中枢神经系统病毒疾病	1521
狂犬病	1521
慢病毒感染	1525

朊病毒病	1526
虫媒病毒和沙粒病毒疾病	1529
虫媒病毒性脑炎	1531
黄热病	1532
登革热	1533
淋巴细胞性脉络丛脑膜炎	1535
拉沙热	1536
汉坦病毒感染	1537
马尔堡和埃博拉病毒感染	1537
第 163 节 人类免疫缺陷病毒感染	1540
第 164 节 性传播疾病	1553
淋病	1554
性传播衣原体、支原体和脲原体感染	1556
梅毒	1558
后天性梅毒	1558
毛滴虫病	1565
生殖道念珠菌病	1566
龟头包皮炎	1567
软下疳	1567
性病性淋巴肉芽肿	1568
腹股沟肉芽肿	1569
生殖器疱疹	1570
生殖器疣	1572
性传播的肠道感染	1573

第 150 节 感染性疾病的生物学

健康的人能与可阻止病原微生物入侵的一类微生物群和谐相处，共同生活。这类微生物在体内的定居部位与组织嗜性有关，有些组织可以定居，有些则不能。它们包括两种：常驻菌群和临时菌群。前者持续存在，一旦紊乱，能迅速重建，后者只能存在几小时到几周，不能使自己长期存在。细菌和真菌是主要的共生菌群。

很多因素（如饮食、卫生健康状况、污染的空气）可影响正常菌群的种类。以奶制品为主食的人群，乳杆菌是肠道常见的共生菌；慢性阻塞性肺病（COPD）

患者气管支气管中主要定居的是流感嗜血杆菌。

病原菌偶尔也构成正常菌群的一部分，它们能引起疾病，特别在患者防御屏障打破后。

宿主的防御机制

宿主防御机制对感染能否发生有重要作用。其包括天然屏障（如皮肤、粘膜）；非特异性免疫（如中性粒细胞和巨噬细胞及其产物）和特异性免疫（如抗体）。

天然屏障

皮肤如未受到物理性损伤（外伤、静脉插管、外科手术、昆虫叮咬等）能有效阻止微生物侵入。但也有例外，引起疣的乳头瘤病毒能侵入正常皮肤，某些寄生虫也能穿过完整皮肤（如曼氏血吸虫、粪类圆线虫）。但这种情况在细菌尚未发现。

粘膜表面盖有一层分泌物，有抗菌作用（如宫颈粘液、前列腺液和泪液中含有溶菌酶，能使胞壁酸 β -[1, 4]-N-乙酰葡萄糖苷键断裂，造成革兰氏阳性菌细胞壁损伤），是有效的屏障。局部分泌物中含有的免疫球蛋白，主要是 IgG 和 sIgA，可阻止微生物吸附到宿主细胞上。

在呼吸道，吸入的微生物必须通过上呼吸道和气管支气管的滤过系统。如果微生物到达气管支气管，粘膜纤毛会运送它们远离肺脏，咳嗽也能排出微生物。如果微生物到达肺泡，会遭到肺泡吞噬细胞和组织细胞的吞噬；肺部炎症可吸引中性粒细胞和单核细胞，特异性免疫（如调理素）的存在，可加强它们的吞噬作用。但是，当侵入的微生物数量多或由于空气污染（香烟烟雾）、人工呼吸、气管切开等造成上述功能受损时，防御功能就可被打破。

在胃肠道，胃酸、胰酶、胆汁、肠分泌液等的抗菌作用构成了胃肠道屏障。蠕虫和正常的上皮脱落有助于排出有害微生物。用颠茄和阿片碱抑制肠道蠕动减慢了某些病原体的清除，延长了病情，如菌痢。防御机制改变的病人易产生某些感染，如胃酸缺乏者易患沙门菌感染和结核病。肠道正常菌群间的竞争也有重要保护作用。抗生素引起的菌群失调可导致病原微生物的过度生长（如鼠伤寒沙门菌）或常见共生菌（如白色念珠菌）的迭加感染。

在泌尿生殖道，长的尿道（成人有 20cm）有防护作用。大多细菌很难通过，除非经器械带入。女性阴道酸性 pH 也有保护作用；肾脏髓质的高渗状态也不利于大多细菌生长；Tamm-Horsfall 蛋白是肾脏产生的一种糖蛋白，大量分泌在尿液中，极易与某些细菌结合，使其不能粘附到尿道上。

非特异性免疫

主要由巨噬细胞和活化的淋巴细胞产生的细胞因子是特异性免疫应答的前奏。不管是局部或全身感染，这些炎症细胞因子（白介素-1、白介素-6、肿瘤坏死因子、 γ -干扰素）介导了宿主一种非抗原特异性的急性期反应。发热是急性期最显著的症状；由于细胞因子对骨髓的作用，白细胞总数和未成熟的循环白细胞数增加；通过粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和粒细胞集落刺激因子的作用，骨髓细胞向成熟的嗜中性细胞的分化和增殖加强。内皮细胞产生的大量白介素-8，是使嗜中性细胞局限化的重要介质。

炎症反应吸引免疫系统组分进入损伤或感染部位并表现为血供增加和血管通透性提高，导致趋化多肽、嗜中性细胞和单核细胞离开血管而进入组织。微生物被吞噬细胞（嗜中性细胞和巨噬细胞）吞噬，力图使感染局限于最小范围。炎症反应包括在微生物产物的趋化作用下，吸引吞噬细胞（嗜中性细胞和巨噬细胞），使其向炎症部位移动，与微生物接触并吞噬微生物，针对微生物产生氧化爆发，吞噬体和溶酶体融合并伴随溶酶体内容物脱颗粒，最后微生物死亡和降解。当嗜中性细胞有质和量缺陷时，感染时间延长，易反复，对使用的抗微生物药物反应迟缓。葡萄球菌、革兰氏阴性菌和真菌常是引起这种类型感染的病原体。

特异性免疫

一旦被感染，宿主能针对微生物特异性抗原产生多种抗体。抗体——即免疫球蛋白，为一种复杂的糖蛋白——能与特异性抗原相结合，引起宿主一系列生物学反应。抗体与抗原结合后能加强宿主效应细胞功能，活化补体系统有助于清除感染的微生物。补体系统与特异性免疫相结合，可通过经典途径破坏细胞壁溶解微生物。补体的替代途径也能被某些微生物表面成分激活。此外，特异性抗体还可促进调理素类物质（如 C3b）粘附到微生物表面，有助于吞噬后的破坏。有荚膜的微生物（如肺炎球菌和脑膜炎球菌）的清除主要靠调理作用，这种作用的缺失会导致对这些微生物易感和病情的加重，详细讨论见 146 章。

感染的发病机制

毒素 微生物能释放毒素作用于附近或远处的细胞。毒素为蛋白质分子，或能加强疾病的过程或完全导致疾病的发生（如白喉、霍乱、破伤风、肉毒中毒）。大多数毒素与特异性靶细胞受体结合。除了引起食物中毒的毒素是预先形成之外，大多毒素是在局部或全身感染过程中产生的。

毒力因子 毒力因子帮助病原体侵入并抵抗宿主防御机制，增强病原体引起疾病的能力。如有荚膜的肺炎球菌毒力强于无荚膜菌株，有荚膜的 B 型流感嗜

血杆菌毒力强于其他有荚膜的菌型。具有酶活性的菌蛋白(如蛋白酶、透明质酸酶、神经氨酸酶、弹性纤维酶、胶原酶)能促进细菌在局部组织中扩散。侵袭性微生物(如福氏痢疾杆菌、小肠结肠耶氏杆菌)能进入或穿过完整的真核细胞,使它们能从粘膜表面进入体内。

很多微生物还可通过诱导抑制细胞,封闭抗原加工和抑制淋巴细胞增殖在不同水平上损伤抗体产生。某些细菌(如淋球菌、流感嗜血杆菌、奇异变形杆菌、梭杆菌属和肺炎链球菌)产生 sIgA 蛋白酶可裂解和灭活粘膜表面的 sIgA。其他细菌(如肺炎球菌、脑膜炎球菌)具有抗吞噬作用的荚膜可阻止调理素的结合。

细菌抗血清中杀菌物质的溶解作用也与毒力有关,来自播散性感染患者的淋球菌菌株为抗血清性的,而只局限于感染生殖道的菌株常为血清敏感性的。

有些微生物在进化中还获得了逃避、灭活和耐受吞噬作用的能力,如军团菌、利斯特菌不引起或能有效抑制吞噬细胞与微生物接触、吞噬过程中的氧化反应;另一些微生物能产生一些酶类(如触酶、谷氨酰硫还原酶或超氧化物歧化酶),可破坏氧化爆发中产生的活性 O_2 类。

微生物的粘附 粘附到细胞和组织表面有助于微生物的入侵。例如链球菌可通过菌体上一种纤细结构,叫微纤毛(fibrillae)粘附到人上皮细胞上;另一些细菌,如肠杆菌科(大肠杆菌)有一种特殊粘附结构,称菌毛。菌毛可使微生物粘附到人类几乎所有的细胞上,包括嗜中性细胞、泌尿生殖道、口腔、肠道上皮细胞。宿主组织上微生物受体和粘附素(介导粘附作用的微生物分子)也决定感染是否会发生。宿主受体是宿主的一种分子或能与微生物粘附素结合的配体,包括细胞表面糖萼上的糖基和细胞表面蛋白质,如纤维粘连蛋白(fibronectin),它可加强某些革兰氏阳性菌(如葡萄球菌)的粘附。

微生物也能粘附到医疗器械上,如尿道和静脉插管、修补血管的移植物和缝合物。物质的粗糙面、化学成分和疏水性可促进细菌的定植。这种粘附的确切致病作用尚不清楚,在血浆凝固酶阴性的葡萄球菌引起的异物感染中,微生物产生粘液层的能力在其致病机制中可能起重要作用。

耐药性 抗微生物药物对微生物群体有很强的选择压力,使能耐受它们的微生物存活下来。微生物的变异是其进化基础。变异有多种机制,小的变异包括碱基对的点突变,可以改变抗微生物药物的作用靶点和干扰它们的活性。大的变异是一大片 DNA 作为一个整体重新排列。这种变化常由在染色体中可以独立移动的特殊基因单位,即转座子或插入序列产生。细菌基因的变异还可通过质粒、噬菌体或可转移的基因单位获取外源性 DNA 而产生。这种现象发生的例子如四环素抗性转座子在淋球菌、人支原体、溶脲脲原体之间的传播。这些机制使细菌具有能产生抗任何微生物药物抗性的能力。

感染的症状

感染的血液学症状包括白细胞增多、贫血、弥漫性血管内凝血（DIC）和血小板减少症。

传染病通常引起白细胞增多，主要是嗜中性细胞和未成熟的循环的嗜中性细胞数增加。虽然早期白细胞数未超过正常且来自骨髓库的成熟粒细胞不多，嗜中性细胞的释放是由于白介素-1 和白介素-6 直接作用于骨髓嗜中性细胞库引起的。在慢性感染，嗜中性细胞数的持续增多好像是由巨噬细胞、淋巴细胞及其他组织产生的克隆刺激因子介导的。这些现象的严重化可导致白血病样反应，释放不成熟白细胞进入血循环。白血病样反应的特点是非恶性白细胞数 $>25 \sim 30 \times 10^9/L$ ；是健康骨髓对外伤、炎症等产生的细胞因子的反应。

相反，某些感染（如伤寒、布鲁病）常产生中性粒细胞缺乏症。在极为严重感染，骨髓可能不能维持外周血中嗜中性细胞数，导致明显中性粒细胞缺失，常是预后不良的象征。形态学的改变（如 Döhle 小体、毒性颗粒、空泡形成），在败血症病人嗜中性细胞中已观察到。嗜依红细胞增多与细菌性感染无关，常由过敏反应和寄生虫感染引起。

贫血，尽管有足量铁离子，仍然会发生。它可能是急性的，由出血和红细胞破坏所致（如与肺炎支原体相关的冷凝集）；也可能是慢性的，网状内皮系统中铁离子库正常或增加，而胞浆铁和整个铁的结合力减少。

革兰氏阴性菌菌血症比革兰氏阳性菌菌血症更常见，严重的感染常引起 DIC。肿瘤坏死因子通过诱导内皮细胞表达组织因子凝血酶原活性在促进 DIC 形成中可能发挥重要作用。DIC 的特点是血小板减少，凝血时间延长，纤维素降解产物增加，纤维素原水平下降。并发症包括出血和/或血小板增多症，这时尽管处于超凝血状态，出血依然存在。病因治疗对逆转 DIC 具有重要性。

单纯的血小板减少症也能由败血症引起。观察病人对治疗的反应可以帮助建立诊断。

感染造成的心肌症状可从心动过速和心输出量增加到心功能衰竭。虽然在大多数传染病脉搏增快，但在寒伤热、免热病、布氏菌病和登革热脉率并未随热度升高而成比例地升高。低血压可能发生，但并不伴有败血症休克或仅部分进入休克状态。败血症休克的特点是早期心输出量增加，全身血管抗性降低；晚期为心输出量降低，全身血管抗性增加。

呼吸道症状包括超通气量，常伴随显著的呼吸性碱中毒，随后出现肺功能下降，最后可发展为成人呼吸困难综合征和呼吸肌衰竭。

肾的症状可从微量蛋白尿到急性肾功能衰竭。氮血症、少尿和显著的尿沉渣可以发生，但与休克无关。在败血症休克，氮血症和少尿常由急性肾小管坏死引

起。在某些败血症病人，如亚急性细菌性心内膜炎，肾功能不全可能由肾小球肾炎引起；在肺炎链球菌感染或嗜肺军团菌感染，可由肾小管间质病变引起。

很多传染病，即使感染因子不定位于肝脏，也会引起肝功能紊乱。临床表现常为黄疸（诊断价值不大）。红细胞破裂和肝功能紊乱可导致高胆红素血症。在细胞水平，白蛋白合成减少，肝球蛋白、补体和某些蛋白酶抑制因子合成增加。其他急性期反应物（淀粉样蛋白A和C反应蛋白）能增加几百倍。

在败血症期间，由于溃疡反应可发生上消化道出血。通常仅发生少量出血，小部分病人可出现大出血。

虽然感染因子没有侵犯中枢神经系统，但在一些严重感染也会出现精神异常。这种现象在老年人多见且严重，症状包括焦虑、混乱、谵妄、僵呆、抽搐和昏迷，并伴有脑病的临床图像。脑病的逆转有赖于原发疾病的较好控制。

感染造成的内分泌紊乱包括甲状腺刺激素、血管紧张素、胰岛素和糖原产生的增加；骨骼肌肌肉蛋白继发性分解代谢加强，导致氨基酸氧化。长期感染可导致肌肉消耗、骨骼脱钙。虽然过多的皮质类固醇会抑制炎症反应和细胞免疫，但肾上腺皮质激素分泌的增加有利于宿主抗病能力的提高。

在败血症，低血糖相对不常见，其致病机制尚不清楚，可能与肝糖原储备缺失和新糖原生成抑制有关。低血糖在糖尿病患者可能是感染的最早迹象，且血糖水平难以控制。

发热

口腔温度 $>37.8^{\circ}\text{C}$ 或直肠温度 $>38.2^{\circ}\text{C}$ 或简单地体温高于每天的正常变化值。

人体温度主要由丘脑下部控制，体温调节主要靠外周热量丧失和组织（特别是肝脏、肌肉）产热两者的平衡。在健康人，体温调节中枢维持内部器官体温在 $37\sim 38^{\circ}\text{C}$ 。热可提高丘脑既定温度，激发血管运动中枢使血管收缩，血液从外周回流，减少热量损失，最终使体温上升。颤抖，通过肌肉收缩增加热量产生，也可能被激发。热的维持和产生一直会持续到供应丘脑神经元的血液温度到达新的预定点，然后丘脑即维持这一新的热度。如要重新确定一个较低的温度，通过出汗和血管扩张可启动热量丧失的过程。

在一天24小时内，早晨温度最低，下午后温度最高，温度变化幅度，即温度的生理变化节律大约是 0.6°C 。

病因学

病因原因可以是感染性的或非感染性的（如炎症、肿瘤、免疫紊乱）。热型可以是间歇性的，即每天上升后再降到正常水平，或为潜留热，即上升后不回到正常水平。老年人对热的反应常下降，某些病人如嗜酒者，老人或小孩，在严重感染时，发热反应可变低。

热原质是引起发热的物质，有外源性和内源性两种。外源性热原质是指从宿主主体外得到的，主要是微生物及其产物和毒素。研究较深入的是革兰氏阴性菌的脂多糖（常称内毒素）和从毒性休克综合征病人分离到的金黄色葡萄球菌毒素。

外源性热原质常通过诱导内源性热源质（或称内源性发热细胞因子）的释放而引起发热。内源性热原质是由宿主多种细胞，特别是单核-巨噬细胞产生的多肽。其他能产生发热细胞因子的细胞有角质细胞、内皮细胞、B细胞、肾小球间膜细胞、上皮细胞和神经胶质细胞。内源性热原质（白介素-1、肿瘤坏死因子、干扰素、gp 130 受体-活化家族：白介素-6、白介素-11、白血病抑制因子、纤毛嗜神经因子和制瘤蛋白-M）通过改变热调体中枢的代谢引起发热，前列腺素 E_2 的合成好像起了关键作用。

治疗

对感染性疾病引起的发热是否需要治疗一直存在争论。实验证明，宿主的防御机制可因发热而得到加强，如此，发热是有利的，不应常规地降温。然而，没有一个临床研究支持发热是有益的（过去对梅毒的热疗法研究是例外）。对可能为严重疾病发作的儿童，发热应该治疗；因发热会增加 O_2 需要，对有心肺功能不全的成人患者，降温治疗也应考虑，因体温每增加 1°C ，氧的消耗增加 13%；对痴呆病人，发热可引起精神状态改变。

抑制脑环氧酶的药物对降温有效，用得最多的是醋氨酚、阿司匹林及其他 NSAID。虽然皮质类固醇也有降热作用，但不应只用于此，因为它们对免疫系统还有作用。

不明原因发热

直肠温度 $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ 持续 3 周或 3 周以上且经一周全面检查仍未找出原因者。

不明原因发热定义的规定有利于回顾性和前瞻性临床研究，但不应绝对化。已有人提出发热时间应为 2 周，经 3 天住院检查或 3 次门诊未找到发热原因者。诊断应包括热型的观察、详细病史和体检、实验室检查以及非损伤性或损伤性措施。

病因学

在成人，最常见原因是感染，结缔组织疾病和肿瘤的极早期（特别是白血病和淋巴瘤），通过先进的非损伤性的和微生物学技术，发现大多数原因不明发热病例均由全身性感染引起（如 Still 病、类肉瘤病、颞动脉炎）。儿童原因不明发热将在第 265 节讨论。

症状、体征和诊断

病史和症状能给不明原因发热提供重要线索，旅游、接触过某种物品或动物等信息也很重要。例如美国某些地区是球孢子菌病和组织浆胞菌病地方性流行区

域, 伤寒可能有饮用不洁水的病史, 布氏菌病有在肉类加工厂工作史等。

在不明原因发热, 热型一般无诊断价值, 但也有例外。隔天发热或每3天一次发热提示疟疾, 但确诊还需从血涂片中找到疟原虫。在周期性中性粒细胞缺乏症, 每21天外周中性白细胞数下降到很低水平, 常引起感染和发热。对周期性发热病人, 应怀疑霍奇金病。

全面重复的体检, 特别是皮肤、眼、甲床、淋巴结、心、腹等很重要。

实验室检查包括血及其他可采集到的体液的细菌、真菌、病毒和分枝杆菌的分离培养、全部血球计数和抗体滴定(如伤寒、布氏菌病和某些病毒病)。对某些疾病(如感染性心内膜炎)的诊断, 可能需要多次采血, 如一天2~3次, 进行分离培养; 对原虫病(如疟疾)的确诊需进行血液的直接检查, 抗体滴度的升高可诊断很多传染病, 但血清标本采集的间隔应有规律。近年建立的新的、更特异的免疫学和分子生物学技术(如PCR)可能也有助于诊断。

非损伤性措施(特别是超声图, CT和MRI)减少了损伤性处理的必要。超声图可显示心脏的赘生物及胰、肝、肾、膀胱的异常; CT可显示腹腔肿瘤、腹膜后、胸骨后和肠系膜淋巴结异常, 也可检查出脾、肝、肾、肾上腺、胰、心、中膈和盆腔的缺陷; 放射性核素扫描, 特别是用¹¹¹钼标记粒细胞, 可以帮助定位感染和观察感染过程。在检测大多不明原因发热, 包括神经系统, MRI更优于CT。

损伤性诊断措施也是需要的, 如肝、骨髓或其他相关部位: 皮肤、胸膜、淋巴结、肠、肌肉活检。活检标本应进行组织病理学检查和细菌、真菌、病毒和分枝杆菌分离培养。在90%病例, 不明原因发热诊断方法各不相同。

第151节 防御机制受损宿主的感染

防御机制受损病人的感染可从极轻微到致死性感染, 且感染常由寄居体表的正常微生物引起。在医院内, 它们的感染常由耐药菌株或因插管、医疗器械引起。新生儿医院内感染将在第260节讨论, 艾滋病病人机会性感染在第163节讨论。

宿主的防御机制——生理的、解剖的或免疫的——可因疾病、外伤或诊断治疗处理措施、药物等改变或破坏, 这种情况下的感染, 常称机会性感染, 可由下列原因引起: 抗生素治疗改变了宿主和微生物之间的正常关系, 年龄、烧伤、肿瘤、代谢紊乱、辐射、异物、免疫抑制、细胞毒药物、皮质类固醇或治疗设备等改变了宿主的防御机制。

这种改变使病人在与其他病人、医护人员、医疗器械接触过程中易于受到非致病性的内源微生物群的感染或正常无害的腐生性微生物感染, 这些微生物可以

是细菌、真菌、病毒或其他寄生物，宿主防御功能改变的特点决定了感染微生物的类型，这些微生物通常具有多重耐药性。

药物治疗与宿主防御机制的损伤

抗生素可改变皮肤、粘膜、胃肠道正常菌群，引起新微生物的定居。定居一般是无害的，除非引起重叠感染，重叠感染是指在抗生素治疗过程中，内源的或环境中耐药性微生物侵入而造成的感染。易发因素包括高龄、严重疾病和长期广谱抗生素的治疗。重叠感染常在治疗第4天或第5天出现，可使一个良性的、自限性疾病变成一个严重的、长期的、甚至致死性疾病。由正常共生微生物引起的重叠感染的诊断，只有从血液中、脑脊液或体液中分离到病原体时才能确定。

细胞毒药物能使白细胞、血小板减少，抑制免疫反应，特别是细胞免疫和改变炎症反应从而增强机体对感染的敏感性。大多数机会性感染是由白细胞减少而引起。

皮质类固醇可多方面改变宿主防御功能，其中最重要的一个方面是抑制嗜中性白细胞、单核细胞和淋巴细胞进入炎症渗出区域。皮质类固醇还可激活静止的肺结核、组织胞浆菌病、球孢子菌病和芽生菌病。接受大剂量皮质类固醇治疗的类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、哮喘、类肉瘤病、红斑狼疮、天疱疮或库欣综合征的病人对常见和不常见细菌性感染敏感性增加并易受曲霉菌、白色念珠菌、新型隐球菌、毛霉菌和奴卡菌的感染。

医院获得性感染

这些感染是因医院环境或医护人员（如器械消毒不彻底或洗手不充分）而引起的。当一易感者因解剖屏障改变而出现感染门户或被注射广谱抗生素后，感染就可能发生，这些感染常由葡萄球菌、肠杆菌、克雷白杆菌、沙门菌、假单胞菌、变形杆菌、放线菌、曲霉菌或白色念珠菌等引起。

解剖屏障的改变

大面积烧伤病人或在诊断、治疗过程中，正常抗感染解剖屏障遭受破坏的人（如气管切开、吸入性治疗、尿道器械检查、尿道或静脉插管置留、外科手术和修复治疗等）易被内源性或外源性耐药微生物感染。在严重烧伤病人，革兰氏阴性菌，特别是假单胞菌、沙门菌及其他多耐微生物可单独或与葡萄球菌一起引起软组织损伤和菌血症。尿道插管病人易产生菌尿症、引起革兰氏阴性菌膀胱炎、肾盂肾炎和菌血症的危险增加。因静脉插管，由葡萄球菌、革兰氏阴性菌或白色念珠菌引起的败血症可造成局部化脓或严重的全身性感染。气管插管或气管切开病人以及需反复气管吸痰或进行吸入治疗的病人可引起医源性革兰氏阴性菌肺支气管感染。

受损的细胞和体液防御机制

肿瘤和免疫缺陷症如白血病、再生障碍性贫血、霍奇金病、骨髓瘤和 HIV

患者在抵抗力上都存在选择性缺陷。低丙球蛋白血症、骨髓瘤、巨球蛋白血症或慢性淋巴性白血病患者常有体液免疫缺陷，易产生肺炎球菌和嗜血杆菌性肺炎和菌血症。因白血病、强化免疫抑制治疗或照射治疗而产生白细胞减少的病人易从粘膜感染、肺炎发展为革兰氏阴性菌菌血症（参见第135节）。严重的免疫抑制病人、霍奇金病和 HIV 患者细胞免疫常低下，常产生由分枝杆菌、曲霉菌、白色念珠菌、新型隐球菌、组织浆胞菌、毛霉菌、奴卡菌或葡萄球菌引起的严重感染，带状疱疹、巨细胞病毒、肺囊虫和弓形虫感染也常发生，艾滋病常导致非典型分枝杆菌、单纯疱疹、贾第虫、隐性孢子虫、等孢子球虫及许多其他病原体引起的感染。

预防

掌握免疫受损患者发生感染的方式有助于及早识别并开始适当治疗。经持续的医院内监测，了解到变弱或丧失的防御系统的特异部位或类型及在特殊机构流行的微生物特征也有帮助。

风湿热、细菌性心内膜炎、结核和中耳炎、粒细胞缺乏病人的细菌性感染、某些型别的奈瑟菌感染可用抗生素预防。经阴道或腹腔切除子宫后，结肠、直肠、心肌、关节或血管的外科手术，艾滋病病人的肺囊虫感染也可用抗生素预防。然而广谱抗生素，大剂量抗生素的使用，或系统的抗生素预防最终会引起耐药菌株的感染，用抗生素治疗的病人应密切关注重叠感染的迹象。

造血生长因子、粒细胞集落刺激因子和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子在化疗后使用能加速造血功能的恢复；在使用能产生暂时性中性粒细胞缺乏的药物后，这些因子也有预防感染的作用。对其他感染的预防和治疗作用正在研究中。

主动和被动免疫有助于预防某些感染。主动免疫能预防流感、B型流感嗜血杆菌、脑膜炎球菌和肺炎球菌感染。肺炎球菌疫苗接种对有慢性疾病、脾切除者和老年人以及镰状细胞性贫血、HIV 感染者有效。乙肝疫苗免疫可用于反复注射血制品者、医护人员及其他高危人群。在选择性免疫抑制病人，被动免疫能预防和改善带状疱疹，甲型和乙型肝炎、麻疹和巨细胞病毒感染。严重的低丙球蛋白血症需用免疫球蛋白维持。

屏障有助于控制和预防感染，在诊断和治疗操作中应严格无菌。护理人员进行气管内插管或从切开的气管中吸痰时应戴无菌手套，吸液导管等应消毒处理，且为一次性的。面具、喷雾气瓶及与病人气道直接相连的其他器材应蒸气消毒，且每天更换；这些设备也可用2%戊二醛或2%醋酸洗涤，然后彻底洗净和干燥。或者整套设备用0.25%乙酸喷雾，然后洗净也可满足每天对通气器材的清洁；对压送气体的器械也应做到完全清洁。

尿道插管必须连接到密闭无菌的引流袋中，整个系统也应密闭。静脉插管应安全、盖好消毒巾，48~72小时或一出现静脉炎症状时就立即拔掉。新霉素、多粘菌素B和杆菌肽软膏或碘酊软膏应每天涂于皮肤损伤处和插管暴露部分，

预防感染。插管拔出后可出现血栓性静脉炎，可局部热敷；如为微生物感染，可使用抗生素。

治疗

机会性感染一旦发生就很难治疗，因感染微生物往往对大多数常用抗生素有耐药性。短期治疗仅能暂时抑制感染，除非感染诱因被纠正（如尿道或静脉插管被除去，气管插管被关闭），因此应延长治疗期。在开始或变换抗生素治疗前，应进行微生物培养和组织活检。治疗应根据临床微生物诊断结果和在特殊机构流行的微生物特性及敏感性的调查结果进行。如可能，在治疗机会性感染时，皮质激素和免疫抑制治疗应停止；明确的严重粒细胞缺乏病人可输入粒细胞。

治疗的详情见本书中有关内容的专门讨论。

第 152 节 成人免疫接种

美国使用的成人免疫制剂包括抗原（如疫苗、类毒素）或抗体（免疫球蛋白、抗毒素）。后者见表 152-1。免疫球蛋白运用，抗毒素及非常规疫苗（如狂犬疫苗）将在特殊疾病章中讨论；婴幼儿免疫接种将在第 256 节中讨论。

表 152-1 美国使用的免疫球蛋白和抗毒素

免疫制剂*	类型	适用范围
肉毒抗毒素	特异性马血清	治疗肉毒中毒症
静脉注射用巨细胞免疫球蛋白 (CMV-IGIV)	特异性人抗体	骨髓或肾移植受者的预防
白喉抗毒素	特异性马血清	治疗呼吸道白喉
免疫球蛋白 (IG)	混合人抗体	接触甲型肝炎前、后；接触麻疹后的预防
静脉注射用免疫球蛋白 (IGIV)	混合人抗体	抗体缺失患者的替代治疗，免疫性血小板缺失性紫癜，慢性淋巴性白血病低丙球蛋白血症，Kawasaki 病
乙型肝炎免疫球蛋白 (HBIG)	特异性人抗体	接触乙型肝炎后预防
狂犬病免疫球蛋白 (HRIG)*	特异性人抗体	未注射过狂犬病疫苗者接触狂犬病后的处理
破伤风免疫球蛋白 (TIG)	特异性人抗体	治疗破伤风；未进行过破伤风类毒素免疫而可能感染者的预防
牛痘苗免疫球蛋白 (VIG)	特异性人抗体	治疗牛痘湿疹、牛痘破死和眼痘
水痘带状疱疹免疫球蛋白 (VZIG)	特异性人抗体	可疑免疫受损者接触后预防；某些可疑孕妇和出生前后可能感染新生儿的预防

* 除非有其他说明，免疫球蛋白制剂均为肌肉注射用。

* HRIG 用于伤口周围和肌肉注射。

类毒素是一种没有毒性,但仍保留了能刺激机体产生抗体能力的处理过的细菌外毒素;疫苗是一种无致病性,但能诱导免疫反应、预防疾病完整的(活的或灭活的)或部分的细菌、病毒悬液。虽然疫苗的发展和广泛应用是公共卫生事业一大胜利,但疫苗有利有弊,甚至可以说没有一种疫苗是完全安全有效的,它们的使用主要依据其利弊比。

疫苗的使用应严格遵循包装上的说明,但剂量间的差距在不影响效果前提下可以延长。活疫苗不应与免疫球蛋白同时使用,在免疫球蛋白使用前2周或后6~12周再使用活疫苗较理想。免疫受损病人或孕妇不应使用活疫苗。美国批准使用的疫苗见表152-2。HIV、莱姆病及其他病原体疫苗正在研究中。

表 152-2 美国批准使用的疫苗

疫苗	类型	免疫途径
腺病毒*	活病毒, 4 和 7 型	po
炭疽	灭活的细菌	sc
卡介苗 (BCG)	活细菌	皮内注射或 sc
霍乱	灭活的细菌	皮内注射 ⁺ 或 sc
白喉、破伤风、无细胞百日咳	类毒素和灭活的细菌成分	肌肉注射 (IM)
白喉、破伤风、百日咳 (DTP)	类毒和灭活细菌	IM
DTP 加 B 型流感嗜血杆菌结合物 (DTP-Hib)	类毒素, 灭活全细菌, 与蛋白质结合的细菌多糖	IM
甲型肝炎病毒 (HAV)	灭活病毒	IM
乙型肝炎 (HB)	灭活的病毒抗原	IM
B 型流感嗜血杆菌结合物 (Hib)	与蛋白质结合的细菌多糖	IM
Hib 和 HB 疫苗	结合的细菌多糖和灭活病毒抗原	IM
流感	灭活的病毒或病毒成分	IM
灭活脊髓灰质炎疫苗	所有 3 型灭活病毒	sc
日本脑炎	灭活病毒	sc
麻疹	活病毒	sc
麻疹和风疹	活病毒	sc
麻疹和腮腺炎	活病毒	sc
麻疹-腮腺炎-风疹	活病毒	sc
脑膜炎球菌疫苗	A/C/Y/W-135 血清型细菌多糖	sc
腮腺炎	活病毒	sc
百日咳	灭活细菌	IM
鼠疫	灭活细菌	IM
肺炎球菌疫苗	23 个肺炎球菌型的细菌脂多糖	IM 或 sc
脊髓灰质炎	所有 3 个血清型灭活病毒	po
狂犬病	灭活病毒	皮内注射 ⁺ 或 sc

续表

疫苗	类型	免疫途径
风疹	活病毒	sc
风疹和腮腺炎	活病毒	sc
破伤风	灭活毒素 (类毒素)	IM [*]
吸附破伤风和白喉类毒素 (Td)或白喉-破伤风(DT)	灭活毒素 (类毒素)	IM [*]
伤寒	荚膜多糖; 灭活细菌或减毒细菌	IM; sc 或 po
水痘	活病毒	sc
黄热	活病毒	sc

* 仅用于美国武装力量。

* 皮内接种剂量较低。

* 皮内接种剂量较低, 仅用于接触前免疫。

* 制剂含佐剂、肌内注射。

|| Td 所含破伤风类毒素量与 DTP 或 DT 相同, 但白喉类毒素量减少。

|| 除非使用丙酮灭活和干燥疫苗, 加强注射应经皮内。

常规免疫接种

成人免疫接种见表 152-3。

表 152-3 成人常规免疫接种

疫苗	剂量	适用范围	注意点
麻疹-腮腺炎-风疹	首次 SC 0.5ml 进入大学或军队再次接种	1956 年后出生未感染过且有可能接触风疹病毒者 (如大学生)	孕妇、免疫受损者或对鸡蛋蛋白、新霉素有过敏反应者禁用
吸附破伤风和白喉类毒素	首次 0.5ml, IM, 1 个月、6 个月后和每 10 年加强一次	未接种者均应进行 3 次基础免疫, 以后每 10 年加强一次	
乙型肝炎	根据使用疫苗首次 1.0ml, 1 个月、6 个月后再接种; 或首次 1.0ml, 1 个月、2 个月和 12 个月后再接种	任何可能的接触者 (如医护人员、携带者的性伙伴) 或已接触者 (如被污染注射针刺伤的人)	对 baker 酵母有过敏反应史者禁用
甲型流感	0.5ml IM	有发生并发症危险者、医务人员和希望接种者	高热和对鸡蛋蛋白有过敏反应者禁用
肺炎球菌性肺炎	0.5ml IM 或 SC	有患肺炎球菌疾患高危者	孕妇禁用
水痘	首次 0.5ml SC, 1-2 个月后再接种	未感染者、特别是健康护理和儿科护理人员	孕妇、免疫受损者, 5 个月内注射过免疫球蛋白或接受过输血者, 对新霉素、明胶有过敏反应者

麻疹、腮腺炎和风疹三合一疫苗为减毒活疫苗，已常规用于2岁儿童。然而，部分成年人从未接种过这一疫苗，也从未感染过这些疾病；部分人接种过，但抗体水平不高，仍有感染的危险。一般来讲，1956年前出生而未感染者应接种；1956年后出生，免疫状态不确定或可能感染者应接种这种混合疫苗。这三个疫苗可以分开接种，但一起接种更好，因为一个人如果需要接种其中一种者可能三种都需要，且重复接种亦无害。

破伤风类毒素与白喉类毒素共同构成破伤风白喉类毒素吸附制剂。虽然破伤风少见，但死亡率高，其中1/3病例是由很小损伤引起，所以普遍接种很有必要。在儿童期没有经过3次连续免疫接种破伤风疫苗成人应进行补种，第一次注射后，1个月后和6个月后进行为2次和第3次注射，以后每10年加强一次可保护终生免疫。也有卫生主管机构认为初次免疫后可产生长期免疫，因而推荐在50岁时加强一次免疫即可。

乙型肝炎疫苗建议连续3次或4次免疫。如抗体滴度低，在与乙型肝炎接触后可再免疫一次。该疫苗的接种对象为任何有可能经血液或性活动接种乙型肝炎病毒的人，包括医务人员、尸体处理人员，经常接受输血或血透病人、静脉药瘾者、同性恋或性伙伴为HBV携带者。另外，任何未感染过而偶然接触病毒的人（如被污染针头刺伤的护士）也应进行注射。

甲型流感病毒每年都会发生抗原漂移，因此每年需用新流行株进行免疫。由于流感的暴发流行通常在冬期的早、中期，因此免疫应在秋季。接种对象为高危人群，包括65岁以上的人，护理机构的病人，慢性心肺疾患者，代谢紊乱者，肾衰竭、血红蛋白病、免疫抑制和HIV感染者，医务人员及任何希望避免感染者也可接种。当护理机构发生流感暴发时，不管疫苗接种与否，应服用金刚烷胺及其衍生物等预防药物。

肺炎球菌性肺炎疫苗为多价疫苗，含有83个肺炎球菌亚型中23个毒力强的抗原。在成人中，它预防菌血症的有效率达56%~81%，但在体弱者要低些。对易患肺炎球菌性肺炎及其并发症者应接种疫苗，如有产生流感并发症的危险人群以及功能性无脾者、嗜酒者、血液恶性肿瘤患者、脑脊液渗漏者。本疫苗可和甲型流感病毒疫苗同时注射，但应在不同部位（如对侧三角肌），一次免疫可终生保护，但高危病人应考虑每6年加强一次。

水痘疫苗为一种减毒活疫苗，适用于未感染过的青年，特别是医护人员及有密切接触史的免疫受损者。接种者97%抗水痘抗体转阳，70%接触后不出现临床症状。接种前5个月和接种后2个月不应给予免疫球蛋白，包括水痘-带状疱疹免疫球蛋白。本疫苗可与麻疹-腮腺炎-风疹疫苗同时注射，接种者应避免使用水杨酸盐6周，因有产生Reye综合征的可能。

旅行者免疫接种

外出旅行的目的地如果流行着美国没有的地方性传染病，需进行预防接种，

疾病控制和预防中心可提供信息，每天 24 小时服务。

(刘晶星 译)

第 153 节 抗菌药物

抗细菌、抗立克次体和抗真菌的药物既可从细菌或霉菌制取（抗生素），亦可完全靠化学合成。抗生素可抑制细菌细胞壁的合成并激活能破坏细菌细胞壁的酶、增强细菌细胞膜的渗透性、干扰细菌蛋白的合成和干扰细菌核酸代谢。

抗菌药物的选择

虽然从疾病的症状常可推断其病因，但对于极为严重的感染，培养和抗生素敏感试验仍是选择治疗用药物的基本依据。对极其严重的病人可能必须在培养和药敏试验完成之前就开始治疗，但不要忘记在治疗开始前取好培养标本。

一般情况下，试管中的药物活性可代表治疗效应。然而，某一细菌在试管中对某种抗生素的敏感度并不就是该药的临床有效性的真正可靠指标，因为疗效还取决于下述各种因素：该药的药理学特性（吸收，分布，体液和组织中的浓度，与蛋白的结合、排泄和代谢的速率），药物相互作用或药物与抑制物质之间的相互作用，以及宿主防御机制的有效性。其他还应考虑疾病的性质，严重程度，该药的毒性，病人有无过敏或其他严重反应史，以及药物的价格等等。

一般认为青霉素、头孢菌素、万古霉素、氨基糖苷类、喹诺酮类和多粘菌素是灭菌药（它们杀死细菌），而红霉素、四环素、氯霉素、克林霉素、林可霉素、克拉霉素、阿齐霉素和磺胺类为抑菌药（它们抑制细菌的生长）。但是，灭菌药对某些细菌可能只起抑菌作用，反之，某些抑菌药对某些细菌却有灭菌作用。

对大多数感染来说，包括对肺炎双球菌性肺炎和尿路感染，灭菌药似乎并无优于抑菌药之处。但是，当感染发生在宿主全身或局部防御机制丧失，至少是部分丧失时，则似乎必须用灭菌药。如，白细胞减少的病人患心内膜炎、脑膜炎、严重葡萄球菌感染和严重的革兰氏阴性杆菌感染。

抗生素的联合应用 对于严重感染，常需在了解致病菌的敏感性之前就合并使用数种抗生素来治疗。在治疗混合感染时也常需联合使用抗生素。对某些感染，如结核，联合用药也比单一用药的效果好，因为这种细菌对单一药物较易产生耐药性。在治疗肠球菌性心内膜炎时应该联合用药，如用氨基糖苷，则必须加用青霉素或万古霉素，这样能产生充分的灭菌作用，否则会复发。在白细胞减少的病人发生严重绿脓杆菌感染时，似乎联合用药也极为重要，用一种氨基糖苷（如妥布霉素）再加用一种抗绿脓杆菌的青霉素（如替卡西林），效果可能会比单用其中任一种药的效果都好。

用药方法 肠道外用药，最好作静脉注射，通常在严重感染时选用，一旦感

染得到控制,则常用口服剂来维持疗效。治疗应持续至客观证据表明全身感染的活动已消失数日之后(如已无发热、无白细胞增多、无实验室检查异常)。

对有肾功能不全的病人使用抗生素必须非常谨慎。这些病人在最初24小时内药物的通常用量尚能耐受,但以后的剂量则必须减少或将用药间隔时间延长。同样,对婴儿(参见第260节新生儿感染)和老年人的用药量的监控也极为重要。

用任何药物都可能会有不良反应,而且大多数器官系统都可能受累。这些副作用可能为药物毒性直接引起,也可能是过敏反应。有了反应,并不一定要中断治疗,特别是如果引起反应的药物是唯一的有效药物。在决定是否继续用该药物时,对反应的严重程度和类型、预期的反应过程、能否适当处理以及感染本身的严重程度等全都必须考虑到。抗生素治疗的并发症见表153-1。

表 153-1 抗生素治疗的并发症

皮肤反应(多数为过敏所致,任何药物都有可能发生)

麻疹样皮疹、荨麻疹、紫斑、多形性红斑、结节性红斑、剥脱性皮炎、接触性皮炎(使用抗生素的工作人员)

其他过敏反应

发热、血管性水肿、血清病、可能随后出现的多关节炎或系统性红斑狼疮、过敏性休克(罕见,主要为青霉素引起)

口腔反应

口舌干燥、烧灼感、溃疡和口舌发痒(常见于广谱抗生素)

胃肠反应

恶心、呕吐、腹泻、伪膜性肠炎(难辨梭状芽胞杆菌引起)、念珠菌感染(口腔、咽部、直肠、肛周)、肝脏损害、黄疸、肝炎、脂肪痢

尿路合并症

血尿(青霉素和磺胺类引起)、结晶尿、急性肾小管坏死和尿路梗阻(磺胺类引起)、肾毒性(多粘菌素、氨基糖苷类、万古霉素引起)

神经系统反应

周围神经炎(呋喃妥因引起)、感觉异常(链霉素引起)、第八颅神经损害(氨基糖苷类和万古霉素引起)、睡眠障碍或情绪变化(唑诺酮类引起)、精神病或抽搐(环丝氨酸引起)、呼吸麻痹(多粘菌素和氨基糖苷类引起)

血液系统反应

溶血性贫血(磺胺类、呋喃妥因类、青霉素引起)、嗜酸性细胞增多(对任何抗生素的过敏均可引起)、再生障碍性贫血(氯霉素引起)、血小板减少、白细胞减少

电解质紊乱

钾负荷(青霉素G钾盐)、钠负荷、低血钾性碱中毒(替卡西林引起)

细菌对任何抗生素都可能产生耐药,其耐药性可迅速出现,也可在长期或反复用药之后出现。快速控制感染可避免耐药的出现。剂量不足易导致耐药,以后甚至把剂量加得很大也无济于事。

药物疗法的错误应用 抗菌药物往往被无根据地滥用(如用于病毒性疾病)或被误用。单纯用抗生素来治疗发热本身,可能是最为常见的错误,其实发热不一定是细菌感染引起的。如无细菌侵袭的明显依据,若病情允许,应暂缓投用

抗菌药物，直至临床和化验证实感染存在之后再行。

常见的抗生素错用和误用包括：选用了无效的抗生素；用药剂量不足或过量；用于无并发症的病毒类疾病；用药途径不当；细菌产生耐药后仍继续用原来的抗生素；发生严重毒性或过敏反应后仍继续用药；过早停止有效治疗；抗生素联合用药选择不当；过分依赖药物治疗而忽视外科的处理（如局部感染的引流和异物的摘除）。

β -内酰胺抗生素

青霉素类

青霉素 G 类药物

青霉素 G⁺⁺

青霉素 V⁺

普鲁卡因青霉素 G⁺

苄星青霉素 G⁺

耐青霉素酶类青霉素

氯唑西林⁺

双氯西林⁺

甲氧西林⁺

萘夫西林⁺⁺

苯唑西林⁺⁺

氨基青霉素类药物

氨苄青霉素⁺⁺

氨苄青霉素加舒巴坦⁺

阿莫西林⁺

阿莫西林加克拉维酸⁺

巴氨西林⁺

广谱青霉素（抗绿脓杆菌青霉素）

阿洛西林⁺

羧苄西林⁺

美洛西林⁺

哌拉西林⁺

哌拉西林加他唑巴坦⁺

替卡西林⁺

替卡西林加克拉维酸⁺

* 口服；+ 胃肠外给药

青霉素类药物是一族杀菌性抗生素，它们都有 6-氨基青霉素烷酸核，它们的抗菌作用在于抑制细菌细胞壁合成代谢、激活破坏细胞壁的酶的活性。因此，青霉素类药物仅影响增殖期的细菌。

药理学

静脉或肌内注射后，青霉素能迅速分布到人体大多数体液和组织中，若口服给药则吸收分布的速度较慢。在正常关节、眼、心包和胸腔内液的浓度较低。但如有活动性炎症时，青霉素能大量渗入大多数体液和空隙中。渗入脑脊液的浓度也有变化，如脑膜有炎症时，脑脊液中的浓度常可达到治疗水平。一般在肝、胆、肺、小肠和皮肤内的浓度都较高。青霉素和血浆蛋白的结合是可逆的。只有

游离的青霉素才有效,即在与蛋白的结合分离后药物才起作用。

青霉素类药物大部分以原型从尿液中排出体外,但也有一部分经过了代谢。青霉素裂解酸是苄青霉素的一种代谢产物,可能是抗原应答的一种重要中间产物。苄青霉素-多聚赖氨酸可用于青霉素过敏反应的皮肤试验(参见第148节药物过敏)。

青霉素族多数经肾小管排泄、肾小球过滤,少部分经胆汁排泄,排泄速度不一。但乙氧萘青霉素大部分是经肝脏排泄。鉴于肠道外应用青霉素G吸收和代谢太快,人们研制出缓释剂型;药物可以从注射部位缓慢释放,虽然血中药物浓度较低,但维持时间较长。另外,多种耐青霉素酶的青霉素相互间在口服吸收程度、与血浆蛋白结合能力和尿中排泄率等方面都存在着差异。

适应证

青霉素G为治疗下述感染的首选抗生素:需氧和厌氧性链球菌(包括肺炎球菌)、不产生青霉素酶的葡萄球菌、肠球菌和脑膜炎双球菌等引起的感染,以及梅毒、放线菌病、炭疽和雅司病等。肺炎球菌和肠球菌对青霉素族的高度耐药是一个日趋严重的问题。青霉素G对鼠咬热、莱姆病和由利斯特菌、棒状杆菌属、梭形杆菌属和梭状芽胞杆菌所引起的感染也有效。其他的青霉素G类青霉素都可替代青霉素G治疗这些疾病。

氨苄青霉素及其同类药物(如羟氨苄青霉素)的抗菌谱和青霉素G极为相似,而不同点在于对某些革兰氏阴性杆菌作用更强,如不产青霉素酶的流感嗜血杆菌、某些大肠杆菌、奇异变形杆菌、沙门菌属和志贺菌属等。

氨苄青霉素或羟氨苄青霉素加用克拉维酸或舒巴坦(β -内酰胺酶抑制剂)后,可增强对产 β -内酰胺酶的葡萄球菌、流感嗜血杆菌、淋病奈瑟菌、摩拉克菌、类杆菌和克雷白菌的抗菌作用。

耐青霉素酶青霉素仅对葡萄球菌和链球菌(包括肺炎球菌)有效,但对肠球菌无效。这类青霉素主要用于治疗产青霉素酶的葡萄球菌所引起的感染。

广谱(抗假单胞菌性)青霉素的作用与氨苄青霉素相似,同时对肠杆菌、沙雷菌属和铜绿假单胞菌有效。美洛西林、阿洛西林和哌拉西林也对克雷白杆菌的多种菌株有效。另外,克拉维酸与替卡西林合用、他唑巴坦与哌拉西林合用可增强对下列细菌的作用:克雷白杆菌、类杆菌、葡萄球菌的产 β -内酰胺酶菌株、流感嗜血杆菌和奈瑟淋球菌。

不良反应

青霉素很少引起真正的中毒反应,但各类青霉素都是较强的致敏剂,可见到两种变态反应:(1)早期即刻反应(见于0.5%以下的病人),包括过敏反应(可能造成突然死亡)、荨麻疹和血管神经性水肿;(2)迟发反应(见于8%以上的病人),包括血清病、各种皮疹(如斑疹、丘疹、麻疹样皮疹)和剥脱性皮炎,通常于治疗后7~10天出现。曾有对任何一种青霉素的过敏史,即为应用该种青

霉素的禁忌证，虽然将来再用青霉素不一定会发生过敏反应。对青霉素有轻度反应的病人，过一段时间再用青霉素前，必须皮试肯定为阴性（参见第148节药物过敏）。对过敏反应严重的患者，除非情况极为特殊，无其他药物代替而非用不可，一般禁用青霉素。大约4%~7%对青霉素过敏的患者，同时也对先锋霉素过敏，尽管他们大都与青霉素过敏没有关联。

过敏反应轻微者，停用甚至继续用青霉素都可能自行消失。口服抗组胺药可能加速消退。如过敏反应较为严重，则需用肾上腺素和皮质类固醇治疗，并停用青霉素。荨麻疹、血清病和过敏性休克的治疗可参见第148节，剥脱性皮炎的治疗参见第111节。

大剂量青霉素可能会引起中枢神经系统中毒，尤其是在肾功能不全的情况下可能性更大。所有青霉素都可能引起肾炎（甲氧苄青霉素最为常见）、Coombs试验阳性溶血性贫血、白细胞减少或血小板减少。蔡夫西林最常引起白细胞减少。如果静脉用量很大，则任何一种青霉素都会影响血小板功能而引起出血，但最易引起这种合并症的则是替卡西林，尤其是当肾功能不全时。用任何一种青霉素都可能发生伪膜性肠炎（由难辨梭状芽胞杆菌引起），而口服比胃肠外用药更易发生。

其他反应包括肌肉注射部位疼痛、反复静脉注射部位的血栓性静脉炎和口服用药引起的胃肠功能紊乱等。口服用药常引起黑舌，这是舌表面受药物刺激而发生表皮角化的结果。此外和其他抗生素一样，也可出现由耐药细菌或真菌引起的双重感染。

丙磺舒可抑制许多青霉素在肾小管的排泄，如与青霉素合用可使其血浓度提高2~4倍。

青霉素 G 及其同类

青霉素 G 和青霉素 V 抗菌谱相似。青霉素酶可使其失活，因此禁用于产青霉素酶细菌所引起的感染。体外实验表明青霉素 G 对多数（但非全部）革兰氏阳性和阴性球菌极为有效。胃肠外用药剂量极大时，青霉素 G 对某些革兰氏阴性杆菌也有效，但其临床实用剂量对大多数革兰氏阴性杆菌（除败血性巴斯德菌、流感嗜血杆菌、淋球菌和脑膜球菌以外）无效。青霉素 V 临床上主要用于治疗对其敏感的革兰氏阳性细菌所引起的感染，但不可用于治疗奈瑟菌属和嗜血杆菌引起的感染。

青霉素 G 对下列感染极其有效：脑膜炎球菌、敏感的肺炎球菌、 β -溶血性和厌氧链球菌引起的感染；大多数亚急性细菌性心内膜炎、梭菌螺旋体性疾病、炭疽、链杆菌感染、放线菌病、莱姆病和各期梅毒。因广泛的耐药，青霉素已不再用于淋病治疗。医院内外发生的葡萄球菌感染大多数对青霉素 G 耐药。青霉素 G 可用于预防链球菌性咽炎、复发性风湿热和亚急性细菌性心内膜炎（外科操作如拔牙引起）。

青霉素 G (水溶性) 可以肌内注射或静脉注射, 但肌内注射会引起疼痛。如治疗所要求的血清浓度高, 如治疗脑膜炎、肠球菌性心内膜炎, 则必须静脉给药。成人静脉用药剂量通常为 500 万~3000 万 u/d, 连续静滴, 或将分为每 2~4 小时静滴。儿童严重感染时可用 25 万~40 万 u/(kg·d), 静滴每 4 小时 1 次。极少作鞘内、脑池内、胸腔内或关节腔内注射。

库存型青霉素 G 用肌内注射, 从肌注部位缓慢吸收, 可长时间维持其有效治疗血浓度。普鲁卡因青霉素 G 可使有效血浓度维持长达 24~48 小时。60 万 u 肌内注射, 每日 2 次 (儿童 2.5 万 u/kg, 每日 2 次), 足以治疗大多数对青霉素敏感的感染。60 万 u 苄星青霉素 G 一次注射可维持有效血浓度一星期甚至更长。每月 1200 万 u 的剂量可用于预防复发性风湿热 (27kg 体重以下的儿童用 60 万 u 肌内注射)。240 万 u 肌内注射用于治疗病程 < 1 年的梅毒 (儿童用每公斤体重 5 万 u)。以同一剂量肌内注射, 每周 1 次, 连用 3 周可治疗病程较长的梅毒。而中枢神经系统的梅毒静脉注射水溶性青霉素 G。

口服青霉素 G 用于轻度或中度感染, 如猩红热和链球菌性咽炎, 因其吸收不充分, 故不用以治疗严重感染。常用成年人口服剂量为 40 万~80 万 u, 每 6 小时 1 次, 共用 10 日。儿童剂量为每日 4~8 万 u/kg。为达到最佳吸收效果, 可于饭前 1 小时或饭后 2 小时分次服用。

青霉素 V 仅用于口服, 因其耐酸, 吸收优于口服的青霉素 G, 故为首选口服青霉素。与青霉素 G 相似, 适用于链球菌引起的轻度和中度感染。对大多数感染, 成人的常用口服剂量为 250~500mg, 每 6 小时 1 次; 儿童的常用剂量为每日 25~50mg/kg, 分次服用。

氨苄青霉素及其同类

氨苄青霉素主要用于治疗某些革兰氏阴性细菌所引起的感染, 但对克雷白杆菌属、肠杆菌属和绿脓杆菌属引起的感染无效。对链球菌和敏感的葡萄球菌引起的感染有效。另外对敏感的大肠埃希菌属和奇异变形杆菌属所引起的尿路感染, 以及脑膜炎球菌、敏感的流感嗜血杆菌和肺炎球菌引起的脑膜炎也有效。治疗流感嗜血杆菌引起的重症支气管炎, 氨苄青霉素优于四环素。因其在胆汁内浓度较高, 故可用于治疗敏感细菌引起的胆管炎和胆囊炎。氨苄青霉素对敏感细菌引起的伤寒有效。与丙磺舒合用对某些伤寒杆菌慢性携带者有效。氨苄青霉素似乎对志贺菌属和沙门菌属痢疾有效, 但沙门菌性胃肠炎若无并发症一般无需用抗生素。

氨苄青霉素既可口服和肌内注射, 亦可静脉注射, 口服吸收程度不一, 如同时进食, 则药物吸收差。口服 2 小时后或肌内注射 1 小时后血浓度最高; 有效浓度可持续数小时。口服剂量, 成人和体重 > 20kg 的儿童一般为 250~500mg, 6 小时 1 次; < 20kg 的儿童为每日 50~100mg/kg, 分次服用。肠道外给药, 成人

剂量为 1~2g, 4~6 小时 1 次; 儿童为每日 100~200mg/kg, 分次投用。对脑膜炎和菌血症, 静脉注射用药剂量成人每日 150~200mg/kg, 儿童为每日 200~400mg/kg (最高剂量为每日 12g)。

氨苄青霉素及其同类与其他青霉素相比, 容易引起皮疹, 特别是迟发性反应, 但发生率各家报道不一。患有传染性单核细胞增多症的患者尤其容易发生特征性的皮疹。但大多数氨苄青霉素皮疹可能不是过敏引起的。

巴氨西林是口服氨苄青霉素酯, 吸收后水解为氨苄青霉素。其抗菌谱和临床适应证与口服氨苄青霉素相同。巴氨西林口服后血浓度高于氨苄青霉素, 成人剂量为 400~800mg, 每日 2 次; 儿童剂量为每日 25~50mg/kg, 分 2 次服用。

阿莫西林与氨苄青霉素类似, 适合于口服给药, 但消化道吸收优于氨苄青霉素, 且对志贺菌属的效果较差。阿莫西林已经替代氨苄青霉素用于口服给药, 因为其较少引起胃肠道反应, 且可以 8 小时给药 1 次。成人剂量每日 0.75~1.5g, 分 3 次给药; 儿童剂量每日 25~50mg/kg (大多数情况下剂量为 40mg), 分 3 次给药。

阿莫西林加克拉维酸 (口服) 和氨苄青霉素加舒巴坦 (胃肠外给药) 的效果与阿莫西林和氨苄青霉素相同, 但对产 β -内酰胺酶的葡萄球菌、流感嗜血杆菌、奈瑟淋球菌、粘膜炎布兰汉球菌、类杆菌和克雷白杆菌等也有效。用量按合剂中所含阿莫西林和氨苄青霉素的量计算。

耐青霉素酶青霉素

甲氧西林、苯唑西林、萘夫西林、氯唑西林和双氯西林主要用于治疗由产青霉素酶, 凝固酶阳性的葡萄球菌引起的感染。这类青霉素同样适用于治疗敏感的链球菌肺炎、A 组链球菌和敏感的表皮葡萄球菌引起的感染。而对肠球菌、淋球菌和革兰氏阴性杆菌无效。

甲氧西林必须注射应用。常用剂量成人每日 6~12g 静脉分 6 次注射, 儿童为每日 150~200mg/kg 分 4~6 次静脉注射, 足月新生儿每日 50~75mg/kg 分 2~3 次静脉注射。萘夫西林和苯唑西林的用法和剂量与甲氧西林相同。这三种药的治疗效果相当, 其中甲氧西林最易引起肾炎, 萘夫西林易引起白细胞减少, 而苯唑西林可引起肝脏酶类的升高。

萘夫西林、苯唑西林、氯唑西林和双氯西林在治疗较轻的葡萄球菌感染时可用口服制剂治疗。萘夫西林的口服吸收很差, 苯唑西林吸收也不稳定, 双氯西林和氯唑西林则吸收良好。口服后双氯西林的血浓度比氯唑西林高出一倍, 但双氯西林与蛋白结合率较高。萘夫西林和苯唑西林的口服剂量成人每日 500mg~1g, 每 4~6 小时 1 次, 儿童为每日 50~100mg/kg, 分次服用; 氯唑西林成人每日 250~500mg, 每 6 小时 1 次, 儿童为每日 50~100mg/kg, 分次服用; 双氯西林成人每日 250mg, 每 6 小时 1 次, 儿童为每日 25~50mg/kg, 分次每 6 小时 1 次服用。

广谱（抗绿脓杆菌）抗生素

替卡西林为羧基青霉素，作用与氨苄青霉素类似；对耐青霉素 G 葡萄球菌以外的多数革兰氏阳性球菌、多数大肠埃希菌和奇异变形杆菌都有效。另外，对大多数脆弱类杆菌和绿脓杆菌（通常与氨基糖苷类联合应用治疗绿脓杆菌感染）、肠杆菌属和吲哚阳性的变形杆菌属有效。对肠球菌相对耐药。对克雷白菌和沙雷菌属无效。替卡西林为胃肠外给药，必须用于严重感染；成人和儿童的剂量为每日 200~300mg/kg，每 4 小时 1 次分次静脉注射（最高剂量每日 12~24g）。由于替卡西林含钠约 5mEq/g，故静脉用药可能引起钠负荷增加。肾脏中钾的丢失可引起低钾性碱中毒。对血小板功能的影响和合并出血可见于血药浓度极高的病例，特别是肾功能不全者。

替卡西林加克拉维酸的抗菌谱比单用替卡西林广，包括对奈瑟淋球菌、葡萄球菌、流感嗜血杆菌，以及克雷白菌属、沙雷菌属和类杆菌属均有效。但对绿脓杆菌的疗效并不优于单用替卡西林。其静脉注射剂量按所含替卡西林量计算。

卡茆西林钠为口服制剂，仅用于成人尿路感染和细菌性前列腺炎。其抗菌谱与替卡西林相同。剂量为 1~2 片（每片含卡茆西林 382mg），每日 4 次。

美洛西林、阿洛西林和哌拉西林为酰脲青霉素，只用于胃肠外给药。对肠球菌的抗菌能力优于羧基青霉素。与替卡西林相同，酰脲青霉素也主要用于严重感染，成人和儿童的剂量为每日 200~300mg/kg（最高剂量每日 24g），每 4 小时分次静脉注射。这些药物含钠约 2mEq/g，故引起钠负荷的机会比替卡西林少。同样，干扰血小板功能的可能也小。

美洛西林的抗菌谱与替卡西林相似，但对克雷白菌属和沙雷菌属也有效。阿洛西林和哌拉西林的抗菌谱与美洛西林相似，但抗绿脓杆菌的能力比后者强 4~8 倍。

哌拉西林加他唑巴坦比单用哌拉西林的抗菌谱更广，包括对产 β -内酰胺酶的奈瑟淋球菌、葡萄球菌、流感嗜血杆菌和类杆菌属的活性，并增强了对克雷白菌属和沙雷菌属的活性，但对绿脓杆菌的活性并不比单用哌拉西林强。对成人严重感染的用药剂量按合剂中所含哌拉西林计算每日 12g 分次静脉注射，但对严重的绿脓杆菌感染这个剂量可能不够。

头孢菌素类

第一代

头孢羟氨苄⁺
头孢唑林⁺
头孢氨苄⁺
头孢噻吩⁺

第二代

头孢克洛⁺
头孢孟多⁺
头孢美唑⁺
头孢尼西⁺

第三代

头孢吡肟⁺
头孢克肟⁺
头孢哌酮⁺
头孢噻肟⁺

头孢匹林 ⁺	头孢西丁 ⁺	头孢泊肟 [*]
头孢拉定 ^{**}	头孢丙烯 [*]	头孢他啶 ⁺
	头孢呋辛 ⁺⁺	头孢布烯 [*]
	氯碳头孢 [*]	头孢唑肟 ⁺
	头孢替坦 ⁺	头孢曲松 ⁺

* 口服; + 胃肠外给药

药理学

头孢菌素为对革兰氏阳性和阴性细菌的杀菌药，其作用机制与青霉素相似，抑制细菌细胞壁的合成。用药广泛分布于体液和组织中，其浓度足以治疗感染，尤其当有炎症存在时浓度更高（炎症能增加药物弥散）。但渗入到眼玻璃体液和脑脊液内却少得多。头孢呋辛和某些第三代头孢菌素在脑脊液中的浓度较高，足以对脑膜炎起到治疗作用。

头孢菌素与血浆蛋白的结合是可逆的，只有游离部分才起作用。头孢哌酮主要经胆汁排泄。头孢曲松亦有相当部分（33%~67%）经胆汁排出，但低于头孢哌酮。所有其他头孢菌素的代谢产物（如果存在）主要经尿排出，一般通过肾小管分泌和肾小球滤过而排出。

适应证

虽然头孢菌素极少运用，但因其相对安全，抗菌谱广，故常用于预防矫形外科、腹部和盆腔术后感染，也常用于治疗革兰氏阴性杆菌和革兰氏阳性球菌引起的感染。头孢菌素对革兰氏阳性球菌的疗效并不优于青霉素类，但对革兰氏阴性杆菌确有更好的疗效。

不良反应

肌注部位可引起疼痛，静脉注射可能引起血栓性静脉炎。头孢菌素引起的过敏反应如皮疹、荨麻疹和变态反应似乎比青霉素少。头孢菌素和青霉素之间的交叉过敏也不常见，对有青霉素迟发过敏史的患者可以谨慎地应用头孢菌素。但对青霉素有即刻过敏反应的患者禁用头孢菌素。

所有头孢菌素均可引起伪膜性结肠炎（由难辨梭状芽胞杆菌引起）。用头孢菌素治疗亦可引起白细胞减少，血小板减少和 Coombs 试验阳性。

头孢孟多、头孢哌酮、头孢美唑和头孢替坦有类似双硫醒样作用，用药时如同时摄入酒精会出现恶心、呕吐；这些药物同时也能引起凝血酶原时间和部分凝血激酶时间延长，但可用维生素 K 逆转。

第一代头孢菌素

这些头孢菌素的抗菌谱都一样，但在药理上有很大差别。它们对革兰氏阳性

球菌(肠球菌和耐甲氧西林、凝固酶阳性及凝固酶阴性的葡萄球菌除外)、大多数大肠埃希菌、奇异变形杆菌和克雷白肺炎杆菌有良效。头孢力新、头孢氨苄和头孢羟氨苄口服吸收良好。由于头孢羟氨苄排泄较前二者慢,因而它在血浆和尿中的浓度维持时间长。肠道外应用的头孢菌素中,头孢噻吩和头孢匹林的药理特性相同。头孢唑啉在血浆中的浓度比头孢噻吩和头孢匹林高3倍,持续时间也长,但其与蛋白结合率较高。头孢氨苄肌注后的血浆浓度比口服后低。没有一种第一代头孢菌素在脑脊液中的浓度能达到足以治疗脑膜炎的水平。

头孢羟氨苄口服剂量成人为500mg~1g,每12小时1次;儿童为每日30mg/kg,分2次服用。

头孢力新和头孢氨苄口服剂量成人为250mg~1g,每6小时1次;儿童为每日25~100mg/kg,分4次用。头孢氨苄的肌注或静脉注射剂量成人为每日2~8g,儿童为每日25~50mg/kg,每4~6小时1次。

头孢噻吩和头孢匹林成人肌注或静脉注射的剂量为0.5~2g,每4~6小时1次;头孢噻吩的儿童剂量为每日80~160mg/kg,头孢匹林的剂量为每日40~80mg/kg,分次肌注或静脉注射。

头孢唑啉的肌注或静脉注射剂,成人为0.5~2g,每6~8小时1次;儿童为每日50~100mg/kg,分次应用。

第二代头孢菌素

这些头孢菌素的抗菌谱各异。头孢孟多、头孢克洛、头孢呋辛、头孢丙烯和氯碳头孢对葡萄球菌的作用较第一代头孢菌素强,而其他第二代头孢菌素则较差。头孢克洛、头孢丙烯和氯碳头孢只有口服制剂,头孢孟多和头孢尼西只有胃肠外制剂,头孢呋辛可用于口服和注射,对流感嗜血杆菌、大肠埃希菌和肠杆菌的作用与第一代头孢菌素相比效用更强。头孢西丁和头孢替坦(实际上是头霉素)对吲哚阳性的变形杆菌、沙雷菌属、厌氧革兰氏阴性杆菌(包括脆弱杆菌)和某些大肠埃希菌、克雷白杆菌和奇异变形杆菌的效果优于第一代头孢菌素。头孢美唑对厌氧菌有相似的作用,但与头孢西丁和头孢替坦相比,对大部分革兰氏阴性杆菌的作用较差。头孢美唑和头孢替坦对流感嗜血杆菌的作用比头孢西丁更强。注射剂型的头孢呋辛是第二代头孢中唯一能渗入脑脊液达到有效浓度者(用于治疗肺炎双球菌、脑膜炎双球菌、流感嗜血杆菌和金黄色葡萄球菌引起的脑膜炎)。

头孢克拉的口服剂量,成人为0.25~0.5g,每8小时1次;儿童为每日20~40mg/kg,分次服用。

头孢孟多的肌注和静脉注射用剂量,成人为500mg~2g,每4~8小时1次;儿童为每日100~150mg/kg,分次给予。头孢孟多能引起凝血酶原时间和部分凝血激酶时间延长(可用维生素K逆转)以及有双硫醒样作用。

头孢尼西有很长的血浆半衰期(4小时),可以每日1次给药,成人剂量为0.5~2g肌注或静脉注射。

头孢西丁和头孢替坦在体外实验中对厌氧菌的效果优于其他头孢菌素。对大多数脆弱杆菌株和其他杆菌属有效。头孢西丁的肌注或静脉注射剂是成人为1~2g,每4~8小时1次;儿童为每日80~160mg/kg,分次投药。头孢替坦的成人剂量为1~2g,每12小时1次肌注或静脉注射。头孢替坦可能引起凝血酶原时间和部分凝血激酶时间延长(可用维生素K逆转)以及双硫醒样作用。

头孢呋辛的肌注和静脉注射的剂量成人为750mg~1.5g,每6~8小时1次,儿童为每日75~150mg/kg,分次给药。由于不再有效,头孢呋辛已不用于治疗脑膜炎,而以第三代头孢菌素取代之。口服剂量成人为250~500mg,每日2次,儿童为每日20~30mg/kg,分2次服用。

头孢美唑对厌氧菌的疗效优于头孢西丁和头孢替坦,但对其他革兰氏阴性杆菌的作用较差(除敏感的流感嗜血杆菌以外)。成人剂量为2g静脉注射,每6~12小时1次。头孢美唑可能引起凝血酶原时间和部分凝血激酶时间延长(可用维生素K逆转)以及有双硫醒样作用。

头孢丙烯的口服剂量成人为250~500mg,每12小时1次,儿童为7.5~15mg/kg,每12小时1次。

氯碳头孢的口服剂量成人为200~400mg,每12小时1次,儿童为7.5~15mg/kg,每12小时1次。

第三代头孢菌素

这些药物对肠杆菌效果极佳。在胃肠外给药的药物中,头孢噻肟、头孢唑肟和头孢曲松在体外实验的抗菌作用非常相似,对多种革兰氏阳性球菌效果很好,但不如第一代头孢菌素;头孢他啶和头孢哌酮对革兰氏阳性球菌的作用更差。头孢哌酮对肠杆菌属的作用不如头孢噻肟、头孢唑肟或头孢曲松,但对绿脓杆菌效果较好。头孢他啶对肠杆菌属的作用优于头孢哌酮。头孢吡肟对革兰氏阳性球菌有较好的活性(类似头孢噻肟),对绿脓杆菌也有较好活性(类似头孢他啶),对许多肠杆菌有更高的活性(与其他第三代头孢菌素比较)。头孢噻肟、头孢唑肟、头孢曲松和头孢他啶(不包括头孢哌酮)在脑脊液中的浓度足以治疗对其高度敏感的细菌所引起的脑膜炎。总的来说,由流感嗜血杆菌、脑膜炎双球菌和肠杆菌属引起的脑膜炎可以用头孢噻肟、头孢曲松、头孢他啶和头孢唑肟治疗。绿脓杆菌脑膜炎可以用头孢他啶治疗。肺炎球菌脑膜炎可以用头孢噻肟、头孢唑肟或头孢曲松治疗。头孢吡肟未被证明可用于治疗脑膜炎。头孢唑肟对厌氧菌的作用比其他第三代头孢更强,但比头孢西丁、头孢替坦或头孢美唑的作用弱。头孢克肟和头孢布烯对革兰氏阴性球菌和肠杆菌的作用极强,对链球菌包括A组链球菌和肺炎球菌也有良好作用,但对葡萄球菌作用极小或无作用。头孢泊肟的活性相

似,但对葡萄球菌作用更强。

头孢吡肟的成人剂量为1~2g,每12小时1次静脉注射。

头孢哌酮主要经胆汁排泄。伴有双硫醒样反应,并可引起能被维生素K逆转的凝血酶原时间和部分凝血激酶时间延长。成人剂量为每日2~6g,每6~12小时分次肌内注射或静脉注射。但亦有将用量增大至每日12g者。

头孢噻肟成人剂量为1~2g每4~8小时肌内注射或静脉注射,儿童剂量为每日100~200mg/kg,每6~8小时分次肌内注射或静脉注射。

头孢唑肟成人剂量为1~2g每6~12小时肌内注射或静脉注射,儿童剂量为每日150~200mg/kg分次应用。

头孢曲松成人剂量为1~2g,每日1~2次肌内注射或静脉注射。儿童剂量每日50~75mg/kg(不超过2.0g),分1~2份相等剂量使用。治疗儿童脑膜炎剂量为每日100mg/kg(不超过4.0g),每12小时1次分次使用。治疗无合并症的淋病,可一剂肌内注射125mg。根治脑膜炎双球菌带菌状态,可一剂肌内注射250mg(儿童125mg)。

头孢他啶成人剂量为1~2g每8~12小时肌内注射或静脉注射,儿童剂量为30~50mg/kg,每8小时使用(每日不超过6g)。

头孢克肟成人剂量为每日400mg,分1~2次口服,儿童剂量为每日8mg/kg,分1~2次口服。

头孢泊肟成人剂量为每日200~800mg,每12小时1次分次口服,儿童剂量为每日10mg/kg,每12小时1次分次口服。

头孢布烯成人剂量为每日400mg 1次口服,儿童剂量为9mg/kg(最高400mg) 1次口服。

其他 β -内酰胺抗生素

亚胺培南和美罗匹宁是极有效的肠道外应用抗生素,对几乎所有革兰氏阳性和阴性球菌都有效,对需氧和厌氧菌都能起作用。肠球菌、脆弱杆菌和绿脓杆菌均对其敏感。但大多数耐甲氧西林的葡萄球菌对这二种抗生素均耐药。亚胺培南中含有cilastatin钠,这种物质能抑制亚胺培南的肾代谢,以维持必要的抗菌浓度。亚胺培南-cilastatin的成人剂量为0.5~1.0g,每6小时1次静脉注射,儿童每日40~60mg/kg,每6小时1次分次应用。美罗培南的成人剂量为1g每8小时1次静脉注射,儿童剂量为每日120mg/kg,每8小时1次分次应用(最大剂量2g,每8小时1次)。亚胺培南的不良反应是注射期间暂时性的低血压和癫痫。美罗匹宁引起的癫痫少于亚胺培南。

氨曲南是肠道外应用抗生素,对包括绿脓杆菌在内的革兰氏阴性需氧菌有极强的作用,它对绿脓杆菌的作用与亚胺培南、美罗匹宁、头孢他啶、哌拉西林、头孢吡肟和阿洛西林相似。革兰氏阳性菌和厌氧菌对氨曲南耐药。成人剂量为

1~2g, 每6~12小时肌内注射或静脉注射(儿童为每日90~120mg/kg, 每6~8小时分次应用)。它的代谢产物与其他 β -内酰胺抗生素之间无交叉敏感性。

克拉维酸、舒巴坦和他唑巴坦的抗菌作用弱, 但对多种细菌产生的 β -内酰胺酶有抑制作用。与氨苄青霉素、阿莫西林、替卡西林或哌拉西林联合应用时, 可使这些药物对某些细菌从无效变为有效。如阿莫西林加克拉维酸, 对产 β -内酰胺酶的葡萄球菌和流感嗜血杆菌有效(见上文青霉素)。

氨基糖苷类

丁胺卡那	新霉素*
庆大霉素	奈替米星
卡那霉素*	链霉素
	妥布霉素

* 仅用于表皮或口服。

氨基糖苷类为有杀菌作用的抗生素, 与30S核糖体结合, 起到抑制细菌的蛋白合成作用。它们仅对需氧革兰氏阴性杆菌和葡萄球菌有效。对链球菌和厌氧菌的作用弱。氨基糖苷类可以和一种青霉素联合应用治疗葡萄球菌、链球菌, 尤其是肠球菌性心内膜炎。新霉素和卡那霉素的抗菌谱窄, 毒性也大于其他氨基糖苷类。这二种药物必须仅用于皮肤表面或口服应用。

药理学

所有氨基糖苷类的药代动力学特性相似, 均有毒性; 口服吸收差, 对全身性感染应作胃肠外用药。这些药物也不可注入腹腔、胸腔和关节腔, 以免造成大量吸收。这些药物可经皮肤破损处吸收(如灼伤伤口)。

氨基糖苷类注射后主要分布于细胞外液, 与蛋白结合率低。即使有炎症存在, 各组织和分泌液中的浓度仍大大低于血浆中的浓度。主要的例外为尿液、耳外淋巴液和肾皮质, 因这些部位与氨基糖苷类有选择性结合作用, 故其药物浓度高于血浆水平。当有感染存在时, 滑膜腔、胸腔、心包膜腔和腹腔内液中的药物浓度可达到血浆药浓度的50%以上。胆汁中的浓度相当于血浆内浓度的25%~75%, 如有胆汁梗阻, 则胆汁中的浓度大大降低。甚至在有炎症时, 氨基糖苷类也很少穿透进入眼球、脑脊液和呼吸道分泌物中。当氨基糖苷类用于治疗脑膜炎时, 除静脉给药外, 必须作鞘内注射, 使脑脊液中的浓度达到有效水平。

氨基糖苷类以原型经肾小球滤过排于尿中。这类药物的血浆半衰期相同, 为2~3小时; 肾功能不全或老年患者中, 半衰期会显著延长。为避免血内浓度过高所导致的毒性作用, 应减少用药剂量或/及延长用药间歇来调节肾功能不全患者的药物维持量。

因氨基糖苷类有其分布特性,对于肥胖患者,应按标准体重加上其50%的超标部分体重作为其计算药物剂量的依据。对细胞外液过多的病人,如水肿,其用药剂量应按总体重计算。有灼伤或囊性纤维变的患者的血浆药浓度降低,故可能需要较高的剂量。贫血则有可能升高血浆药浓度。

体外试验发现抗绿脓杆菌青霉素(如替卡西林)可使氨基糖苷类失去活性。临床上肾功能衰竭患者同时应用青霉素和氨基糖苷类时,如氨基糖苷类用药间隔时间长,可出现氨基糖苷失活现象。

适应证

除链霉素抗菌谱较窄外,所有氨基糖苷类都对革兰氏阴性需氧杆菌有较好活性,但对厌氧菌无效。链霉素、新霉素和卡那霉素对绿脓杆菌无效,而庆大霉素、妥布霉素、丁胺卡那和萘替米星则有良效。氨基糖苷类对葡萄球菌有效,而对链球菌和肺炎球菌无效。

链霉素因其耐药性而用途有限。它可用于布氏菌病、兔热病和鼠疫。也常与异烟肼和利福平合用治疗结核病,尽管大多数情况下已被庆大霉素取代,与青霉素或万古霉素合用于预防和治疗链球菌或肠球菌性心内膜炎。它也被用在部分非结核杆菌性分枝杆菌感染。

新霉素和卡那霉素因其毒性作用应限于口服或局部(眼、耳)应用。口服可应用于术前肠道准备或治疗肝昏迷,以减少胃肠道内的细菌数量和氨的产生。局部应用限于小范围内的小剂量使用,否则吸收后可引起中毒。

庆大霉素、妥布霉素、丁胺卡那和萘替米星应用于严重的革兰氏阴性杆菌感染。庆大霉素也可与青霉素或万古霉素合用于治疗链球菌、肠球菌或金黄色葡萄球菌性心内膜炎,或用于预防心内膜炎。庆大霉素和妥布霉素对革兰氏阴性杆菌的活性非常相似,唯有两个差别:妥布霉素对绿脓杆菌效果较好,而庆大霉素对马赛沙门菌的作用较强。在某些医院已观察到对庆大霉素和妥布霉素耐药的革兰氏阴性杆菌。这种耐药大多数是由于质粒介导的氨基糖苷类酶改变。

丁胺卡那的抗菌谱与庆大霉素和妥布霉素一致,但对酶的灭活作用的敏感性较小。因此,丁胺卡那治疗对庆大霉素和妥布霉素耐药的革兰氏阴性杆菌感染有价值,但丁胺卡那对这些病例的应用上可能应有所保留。细菌对丁胺卡那出现耐药通常意味着对所有当代有效的氨基糖苷类均耐药。

萘替米星的抗菌谱与庆大霉素和妥布霉素相同。它对酶性改变的敏感性比庆大霉素和妥布霉素小,但比丁胺卡那高。与其他药物相比似无优越之处。

不良反应

所有氨基糖苷类药都有肾脏毒性和耳毒性。氨基糖苷类药还可引起神经肌肉阻滞、麻痹和周围神经病变。过敏反应也可见到。新霉素或卡那霉素大剂量口服(如每日12g)可引起异常吸收综合征。

新霉素和卡那霉素的毒性较其他氨基糖苷类大,故不能用于胃肠外途径给

药。此外，虽然经口服者吸收不多，但长期用药亦足以引起毒性反应，对肾功能不全的患者更是如此。链霉素极少肾毒性。庆大霉素的肾毒性大于妥布霉素、丁胺卡那和蔡替米星。肾毒性通常是可逆的，较易发生在用量大、血药浓度高或疗程长的病例，以及老年患者曾患肾脏疾病，现有脱水和用速尿的患者。尽管尚未在美国得到证实，每日1次给药（与每日分次给药相比）似乎能降低肾毒性的发生率。

链霉素和庆大霉素引起前庭损害的可能性大于听力丧失，而丁胺卡那和蔡替米星则相反。链霉素引起的前庭损害常见于长期用药和肾功能损害的患者。症状和体征有眩晕、恶心、呕吐、眼球震颤和平衡失调。妥布霉素对前庭和听觉功能的损害作用相等。第八对颅神经的损害常为不可逆性，较易发生于用药量大、血药浓度高或疗程长的病例，以及老年患者，伴有肾功能不全、既往有听觉障碍和用利尿酸、速尿或布美他尼治疗者。接受氨基糖苷类治疗2周以上或已知有耳毒性可能因素的患者，应作听力监测。

用法和剂量

链霉素用于治疗非结核性感染时，可作肌肉注射，成人剂量为0.5~1g，每12小时1次；儿童剂量为10~20mg/kg，每12小时1次。治疗结核感染时，则常用1g，每日1次，连用数月，此后每周2~3次。

新霉素可外用、口服、直肠给药，也可用于冲洗膀胱。口服或直肠内用药剂量为1~2g，每6小时1次。

卡那霉素用于口服剂量为每日8~12g，分剂使用。

庆大霉素和妥布霉素可肌肉注射或静脉注射，成人剂量为1~1.7mg/kg，每8小时1次，儿童剂量为1~2.5mg/kg，每8小时1次。用于治疗脑膜炎时，庆大霉素可作鞘内注射，成人剂量为4~8mg，每日1次；小儿剂量为1~2mg，每日1次。庆大霉素也可供外用。

丁胺卡那可肌肉注射或静脉注射，成人剂量为每日15mg/kg，分每日2次使用；儿童剂量为每日15~22.5mg/kg，分3次使用。

蔡替米星可肌肉注射或静脉注射，成人剂量为每日3~6.5mg/kg，分2~3等量使用；儿童为每日3~7.5mg/kg，3等分使用。

正常肾功能患者 应每3~4日测量药物的血浓度高峰和低谷，以尽可能减少引起耳毒性和肾毒性的可能性。峰浓度是肌肉注射60分钟以后或静脉注射结束30分钟以后的水平。庆大霉素、妥布霉素和蔡替米星的给药剂量应调整至峰浓度为5~10 μ g/ml (10.5~21 μ mol/L)，丁胺卡那为15~30 μ g/ml (26~51 μ mol/L)。低谷浓度的测定为下次用药前30分钟：庆大霉素、妥布霉素和蔡替米星的浓度如>2 μ g/ml (4.2 μ mol/L)，丁胺卡那浓度>5 μ g/ml (8.6 μ mol/L)，则指示药物滞留，就有较大机会引起毒性反应。治疗的目标应使庆大霉素、妥布霉素和蔡替米星每8小时达到1次峰浓度，而丁胺卡那每12小时1次。

每日1次给足全天的剂量(如庆大霉素5mg/kg)已在革兰氏阴性杆菌感染中被证明有效。这种用法似乎比分次用药更少毒性反应。

对肾功能损害的患者 剂量应尽可能减少耳毒性和肾毒性反应。在用1剂正常负荷量(庆大霉素和妥布霉素1.0~1.7mg/kg, 丁胺卡那5~7.5mg/kg)后, 可用较小剂量而不改变惯用的间隔时间, 或正常剂量而间隔时间延长。列线图(表153-2)有助于按血清肌酐和肌酐廓清率计算剂量, 但不够精确, 仍比不上血药浓度监测。当肾功能发生变化时, 列线图更提供不了有用的信息。目前尚无适当的方法来替代血药浓度测定。

表 153-2 氨基糖苷类剂量表

1. 选择下列氨基糖苷类药物的负荷剂量。mg/kg (理想体重), 能达到高峰血清浓度范围。

氨基糖苷类	常用负荷量	期望血清峰浓度
妥布霉素		
庆大霉素	1.5~2.0mg/kg	4~10 μ g/ml (8.4~21 μ mol/L)
丁胺卡那	5.0~7.5mg/kg	15~30 μ g/ml (26~51 μ mol/L)

2. 根据期望的间隔和患者纠正后的血清肌酐廓清率, 选择维持量(按已选择的负荷量百分比)来维持上述血清峰浓度水平。*

为选择间隔剂量所需负荷剂量的百分比

C (c) (cr) (ml/min)	8 小时 (%)	12 小时 (%)	24 小时 (%)
90	84	—	—
70	76	88	—
50	65	79	—
30	48	63	86
20	37	50	75
15	31	42	67
10 [*]	24	34	56
5	16	23	41
0	8	11	21

* 计算纠正的肌酐廓清率 C (c) cr 如下:

C (c) cr 男性 = (140 - 年龄) × 体重 (kg) / 70 × 血清肌酐浓度

C (c) cr 女性 = 0.85 × C (c) cr 男性

* C (c) cr ≤ 10ml/min 患者的剂量确定应求助于血清浓度监测。

最佳用药方法是先给一剂常用负荷量, 然后根据列线图估计第二次剂量。肌肉注射的药物血清低谷浓度测定应在第二次用药或其后周期用药之前, 峰浓度测定应在其后 60 分钟; 静脉注射的药物血清低谷浓度测定应在其前, 峰浓度测定应在其后 30 分钟。治疗要求庆大霉素、妥布霉素和蔡替米星应每 8 小时达到 1 次足量峰浓度, 而丁胺卡那则每 12 小时 1 次。当用药剂量得到调整, 血清浓度稳定之后, 血药浓度的监测可减至隔日 1 次或每周 2 次。

氨基糖苷类药物的静脉输注速度务必缓慢 (一般至少 30 分钟), 凡这些药物

绝不能用于体腔内注射，因为若引起神经肌肉传导阻滞，可导致呼吸停止。这种合并症尤其易发生于重症肌无力或应用箭毒类药物的患者。用新斯的明或静脉注射钙剂有时可使之恢复。

大环内酯类、林可霉素和氯林可霉素

阿齐霉素	红霉素
克拉红霉素	林可霉素
氯林可霉素	

大环内酯类抗生素的结构和作用相似。所有的大环内酯类、林可霉素和氯林可霉素均可经口服吸收，红霉素、林可霉素、阿齐霉素和氯林可霉素亦可经胃肠外给药。这些药大多是抑菌剂，通过与核糖体的 50S 亚单位结合而抑制细菌蛋白的合成。这些药物对需氧和厌氧革兰氏阳性球菌有效，而肠球菌除外，对革兰氏阴性厌氧菌也有作用。

药理学

经口服或胃肠外给药后，这些药物易弥散进入体液内，但不进入脑脊液。主要经胆汁排泄，对有肾功能衰竭者亦无需调整剂量。

适应证

红霉素对革兰氏阳性球菌（包括厌氧菌）有效，唯肠球菌例外；但目前许多金黄色葡萄球菌菌株对之耐药，故不可用于严重的金黄色葡萄球菌感染。红霉素对肺炎支原体属、沙眼衣原体、肺炎衣原体、嗜肺性军团菌和其他军团菌属、白喉棒状杆菌、弯曲杆菌、梅毒螺旋体和 burgdorferi 螺旋体也有效。当青霉素不能用时，红霉素可作为治疗 A 组链球菌和肺炎球菌感染的替代药物。但对青霉素耐药的肺炎球菌常常对红霉素也耐药。它不可用于治疗脑膜炎。但它是治疗肺炎支原体和军团菌感染、白喉杆菌携带者和百日咳杆菌感染的首选药物。虽然红霉素对革兰氏阴性厌氧杆菌有效，但其效力比氯林可霉素小得多。红霉素与氨基糖苷类联合口服已被用于胃肠道手术前的肠道准备。由于胃肠道对红霉素不耐受，克拉红霉素和阿齐霉素常用以代替，尽管它们的价格贵得多。

克拉红霉素和阿齐霉素的抗菌谱与红霉素相似。另外，它们对流感嗜血杆菌的作用更强，对细胞内结核杆菌也有作用。阿齐霉素单剂量可用于治疗沙眼衣原体尿道炎和子宫颈炎。克拉红霉素的血清半衰期为 4.7 小时（是红霉素的 3 倍），阿齐霉素的半衰期更长。

氯林可霉素的抗菌谱与红霉素相似，但支原体例外。它比红霉素的优越性主要是具有更强的抗厌氧杆菌能力，尤其是类杆菌（包括脆弱类杆菌）。当与其他药物合用时，对弓形虫和肺孢子虫也有作用。氯林可霉素不能用于中枢神经系统

感染,因其很难进入脑和脑脊液。

林可霉素的抗菌谱与氯林可霉素相似,但口服吸收不佳,活性也弱。因此最好还是用氯林可霉素。

不良反应

红霉素常引起剂量相关性胃肠道反应,包括恶心、呕吐和腹泻。这些不良反应不常见于克拉红霉素和阿齐霉素。无味红霉素可引起胆汁淤积性黄疸,而红霉素碳酸乙酯则较少引起。这种黄疸通常于用药10日后出现,主要发生于成年人,但如以前用过红霉素,则黄疸可能会提早出现。红霉素因可引起剧痛而不用于肌肉注射;若用于静脉注射,则可引起静脉炎。过敏反应罕见。静脉注射红霉素或口服大剂量无味红霉素偶尔可见一过性听觉减退者。红霉素可提高茶碱血浓度,并强化特非那丁作用,导致室性心律失常。克拉红霉素也可导致相似的不良反应。氯林可霉素和林可霉素可引起腹泻,有时还很严重。伪膜性结肠炎(难辨梭状芽胞杆菌引起)和过敏反应可见到。

用法和剂量

红霉素基质、无味红霉素、红霉素碳酸乙酯和红霉素硬脂酸酯均可口服,成人剂量为250mg~1g,每6小时1次。儿童剂量为每日30~50mg/kg,分剂每6~8小时1次。静脉用药很少需要,但当必要时(如严重的军团病),则最好作连续静脉点滴;但间隔时间不超过6小时的间断静脉点滴(每次20~60分钟以上)也有效。乳糖酸红霉素和葡庚糖酸红霉素用于静脉点滴,剂量为每日15~20mg/kg,分4剂使用(儿童为每日20~40mg/kg)。对成人极为严重的感染,曾有用到每日4g以上者。

克拉红霉素成人剂量为250~500mg,每12小时1次口服;儿童剂量为7.5mg/kg,每12小时1次。

阿齐霉素成人剂量为首剂500mg,每日1次,随后第2~5天250mg,每日1次(儿童首剂10mg/kg,随后2~5天5mg/kg)。成人单剂量1g曾用于衣原体尿道炎或子宫颈炎。静脉500mg/d曾被用来代替口服治疗。

氯林可霉素口服成人剂量为150~450mg,每6小时1次;儿童每日10~30mg/kg,分3~4剂使用。肌肉或静脉注射剂量成人每日600~2700mg,分3~4等分剂量使用;儿童为每日40mg/kg,分3~4等分剂量使用。

林可霉素口服成人剂量为500mg,每6~8小时1次;儿童每日30~60mg/kg,分剂每8小时1次使用。肌肉和静脉注射成人剂量为600mg,每8小时1次,儿童为每日10~20mg/kg,分剂每8小时1次使用。

四环素类

地美环素

土霉素

多西环素

四环素

米诺环素

这些药物是相互关系密切的抑菌性抗生素，抗菌谱和毒性相似。它们通过与核糖体的 30S 亚单位结合而抑制细菌蛋白合成。对多种 α -溶血性链球菌、非溶血性链球菌、革兰氏阴性杆菌、立克次体、螺旋体、支原体属和衣原体属均有效。大约 5% 肺炎球菌对四环素耐药。A 组 β -溶血性链球菌引起的感染不能用四环素治疗，因为实验室中发现有多达 25% 的细菌对其耐药。严重葡萄球菌感染不能用四环素治疗。细菌对一种四环素耐药表明对其他四环素均交叉耐药。

药理学

各种四环素口服吸收的程度不同。土霉素、地美环素和四环素的吸收率约 60%~80%，多西环素和米诺环素的吸收率达 90% 或更高。食物会影响四环素类的吸收，但多西环素和米诺环素除外。含铝、钙和镁的抗酸剂，或含铁制剂都会减少四环素类的吸收。土霉素和四环素的血浆半衰期约 8 小时；地美环素 13 小时；多西环素和米诺环素为 16~20 小时。

四环素类可穿透进入大多数组织和体液，但脑脊液中的水平达不到可靠的治疗浓度。米诺环素因有高度脂溶性，是唯一能进入眼泪和唾液中的四环素，其浓度之高足以消灭脑膜炎双球菌的带菌状态。除多西环素外，所有四环素类主要经肾小球滤过从尿中排出，当肾功能不全时血中浓度会升高。多西环素主要经粪便排出。所有的四环素类均有部分从胆汁排泄，故在胆道中浓度较高，因此它们能被部分重新吸收。

适应证

四环素类主要用于治疗尿路感染；立克次体、衣原体、支原体和弧菌感染；慢性支气管炎急性发作；莱姆病；志贺菌病；布氏菌病；腹股沟肉芽肿及替代青霉素治疗梅毒。多西环素用于治疗耐氯喹的恶性疟原虫引起的疟疾，地美环素用于治疗不适当的抗利尿激素综合征。产青霉素酶淋球菌对四环素有耐药性。

不良反应

所有口服的四环素均可引起不同程度的胃肠道反应，如恶心、呕吐和腹泻，并能引起伪膜性结肠炎（难辨梭状芽胞杆菌引起）和念珠菌双重感染。静脉用药常引起血栓性静脉炎。四环素类可引起牙斑，牙釉质发育不全， ≤ 8 岁儿童和孕妇宫内胎儿骨生长异常。因此，妊娠 3 个月以内和 < 8 岁儿童应避免使用四环素类药物。有的婴儿甚至可能发生假性脑瘤而出现颅内压增高，囟门膨隆。

所有四环素类均有抗合成代谢效应，因而促进蛋白分解，肾功能不全病人可因此造成尿毒症加重。用药剂量大、静脉注射、肾功能不全可造成血药浓度过高，可造成致死性肝脏急性脂肪变性，特别是在妊娠期更应注意。四环素类（尤其是地美环素）会引起光敏反应。地美环素尚可引起肾源性糖尿病。米诺环素则常引起眩晕。

多西环素因价廉、每日2剂使用和更好的耐受性而成为应用最广泛的四环素。过期的四环素类可变质并引起Fanconi综合征。

用法和剂量

土霉素和四环素的治疗作用相等，但四环素迄今仍为最常用药物。二者均用于口服，成人剂量为250~500mg，每6小时1次，>8岁儿童剂量为每日25~50mg/kg，分4剂服用。用法必须为餐前1小时或餐后2小时。肌肉注射非常痛，经胃肠外用药一般选用静脉注射。四环素静脉注射成人剂量为250~500mg（很少用到1g），每12小时1次，>8岁儿童剂量为每日10~25mg/kg，分2~3等分剂量使用。这两种药都有油膏剂型，可用于眼科和其他局部。

地美环素口服成人剂量为每日600mg，>8岁儿童剂量为每日8~12mg/kg，分2~4剂使用。

多西环素可口服或静脉注射，成人剂量第1日200mg，分2次用，以后每日100mg，1次或分2次用；也有整个疗程都用100mg，每12小时1次。>8岁儿童第1天每日4mg/kg口服或静脉注射，分2剂使用，以后每日2mg/kg，1次或分2次用；也有整个疗程用每日4mg/kg，分2次使用。必须在餐前1小时或餐后2小时用药。多西环素是四环素类中唯一不要求在肾功能衰竭时调整剂量的抗生素。

米诺环素口服或静脉注射，成人剂量首剂200mg，以后100mg，每12小时1次。>8岁儿童首剂4mg/kg，以后2mg/kg，每12小时1次。利福平是根治脑膜炎球菌携带状态的首选药物，而米诺环素（口服100mg，每12小时1次，共5天）已在成人中获得成功；但常引起前庭功能障碍，尤其是妇女，所以现在这一药物很少使用。

其他抗菌药物

氯霉素

氯霉素主要是一种抑菌药，它通过与核糖体的50S亚单位结合而抑制细菌的蛋白质合成。抗菌谱广，可作用于革兰氏阳性和革兰氏阴性球菌和杆菌（包括厌氧菌）、立克次体、支原体属和衣原体属。氯霉素应限于因其他药物效果较差或毒性较大而不宜使用的严重感染，因其可引起罕见但致命的再生障碍性贫血。

药理学 氯霉素经口服吸收良好，但肌肉注射吸收差。胃肠外用药应作静脉注射。吸收后广泛分布于各种体液中，在脑脊液中能达到治疗浓度。氯霉素在肝脏中代谢为无活性的葡萄糖苷酸。氯霉素和葡萄糖苷酸代谢产物均经尿排泄。因在肝脏代谢，所以肾功能不全患者血浆中不会有活性氯霉素蓄积。

适应证 氯霉素是下列疾病的首选药物之一：（1）伤寒和其他严重的沙门菌属感染；（2）由流感嗜血杆菌、脑膜炎球菌或肺炎球菌引起的脑膜炎，而 β -内酰胺

胺类不能使用时；(3) 脆弱杆菌引起的严重感染；(4) 立克次体感染用四环素无效或不能用者。氯霉素对敏感的流感嗜血杆菌、脑膜炎球菌和肺炎球菌引起的脑膜炎有效，但对大肠埃希菌和其他肠杆菌属引起的脑膜炎无效。

不良反应 氯霉素可能引起两种骨髓抑制：一种是与剂量有关的可逆性的铁代谢影响，另一种是不可逆的特异反应型再生障碍性贫血。可逆性病变型易发生于用药量大、疗程长和有肝病的患者：血清铁和血清铁结合力饱和度升高，网织红细胞降低及红细胞前体空泡形成，贫血、白细胞降低和血小板减少。用氯霉素后发生不可逆的特异反应性再生障碍性贫血的机会 $<1:25\,000$ 。发病可能延迟到用药停止以后。

过敏反应不常见。长期用药可出现视神经和周围神经病变。恶心、呕吐、腹泻也可发生。

灰婴综合征（参见第260节新生儿感染的抗生素疗法），见于新生儿，并常使婴儿夭折。此与未成熟的肝脏不能代谢标准剂量的氯霉素而导致血药浓度过高有关。

用法和剂量 氯霉素的成人和儿童剂量为每日50mg/kg，分剂每6小时1次口服或静脉注射。用于治疗脑膜炎和偶尔用于其他严重感染时剂量为每日75~100mg/kg，分次使用。为避免发生灰婴综合征，1个月或以下新生儿剂量不能大于每日25mg/kg。为避免毒性，应将氯霉素的剂量调整至血清浓度为10~30 $\mu\text{g/ml}$ (31~93 $\mu\text{mol/L}$)，这对新生儿、未成熟婴儿和有肝病患者是非常重要的。孕妇禁用氯霉素。氯霉素也不能用于局部，因为多次少量吸收亦有可能引起再生障碍性贫血。

万古霉素

万古霉素为灭菌性抗生素，它抑制细胞壁的合成。它对所有革兰氏阳性球菌和杆菌都有效，包括（除了极少的例外）金黄色葡萄球菌和对青霉素及头孢菌素耐药的凝固酶阴性的葡萄球菌菌株。万古霉素对肠球菌有抑菌作用，但目前屎肠球菌的许多菌株都耐药。所有革兰氏阴性杆菌都对万古霉素耐药。

药理学 万古霉素口服不吸收。它可穿透进入体液，包括胸腔、心包、滑膜、腹腔和脑脊液。胆汁内可达到治疗浓度。肾小球滤过后以原型排泄。

适应证 万古霉素为治疗耐青霉素和头孢菌素革兰氏阳性菌引起的各种严重感染（如耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌）的首选药物，及因过敏或耐药而无法使用青霉素或头孢菌素的葡萄球菌严重感染和草绿色链球菌或肠球菌引起的心内膜炎的首选药物。对于肠球菌性心内膜炎的治疗，则需同时应用氨基糖苷类和万古霉素。

口服万古霉素为治疗难辨梭状芽胞杆菌性结肠炎（伪膜性结肠炎）的首选药物。

不良反应 静脉点滴时不常见静脉炎、寒战和发热。皮疹可见。肾毒性偶尔可发生。血药浓度非常高时可出现耳聋，通常并发于肾功能不全患者。对肾功能低下的患者，应监测血药浓度，使血浆药物峰浓度保持在低于 $50\mu\text{g/ml}$ ($35\mu\text{mol/L}$)。

静脉点滴应缓慢，以免发生红颈综合征，即肩和颈部皮肤发红、全身不适和休克样状态。

用法和剂量 胃肠外治疗用静脉点滴。成人剂量为 500mg ，每6小时1次，或 1g ，每12小时1次；儿童剂量为每日 40mg/kg ，分次每6~12小时1次。静脉点滴不得少于60分钟。口服治疗抗生素相关性难辨梭状芽胞杆菌性结肠炎的剂量成人 125mg ，每6小时1次，儿童为每日 40mg/kg ，分4等分使用。

肾功能衰竭需作透析者，可用万古霉素 $0.5\sim 1\text{g}$ （儿童剂量为 10mg/kg ）每周1次静脉点滴以达到治疗浓度。

Quinupristin/Dalfopristin

Quinupristin/Dalfopristin 由2种链阳菌素合并而成，能抑制蛋白质合成。它具有抗革兰氏阳性杆菌活性，但只有抑制肠球菌作用。主要被用于万古霉素耐药的肠球菌和多重耐药葡萄球菌，对肺炎链球菌也有作用，但对粪肠球菌只有中度活性。静脉用药，通常剂量为 7.5mg/kg ，每8~12小时1次。局部疼痛和输注部位红斑为主要的不良反应；药物稀释后有助于改善副反应。头痛、胃肠道反应、皮肤反应和可逆性肝酶升高也曾有报道。

甲硝唑

甲硝唑仅对原虫如肠贾第虫、溶组织内阿米巴（参见第161节）和阴道毛滴虫（参见第164节）及极度厌氧菌有效。对需氧和微需氧菌无效。

药理学 甲硝唑经口服吸收良好。能广泛分布于各种体液，并可穿透进入脑脊液达高浓度。甲硝唑及其代谢物主要经尿液排出。

适应证 甲硝唑主要用于原虫和厌氧菌感染，尤其是脆弱类杆菌。甲硝唑是治疗细菌性阴道炎的首选药物。也在治疗节段性回肠炎（克罗恩病）中获得成功（参见第31节）。此药所治疗的厌氧菌感染以腹腔和盆腔感染为主。甲硝唑对微需氧革兰氏阳性球菌的作用差，因此单独用于肺脓肿治疗无效。它对敏感的厌氧菌所引起的脑膜炎、脑脓肿、心内膜炎和菌血症有效。也曾用于结肠术后感染和治疗难辨梭状芽胞杆菌性结肠炎。

不良反应 有恶心、呕吐、头痛、抽搐、晕厥、其他中枢神经系统反应和周围神经病变等，皮疹、发热和可逆性中性粒细胞减少也曾有报道。也能引起金属味和黑尿，并已证实能在鼠中诱发癌肿，但对人体的危险性尚属未知。如用药同

时饮酒，可诱发双硫酸样反应。

用法和剂量 用于治疗厌氧菌感染的成人口服剂量为 7.5mg/kg，每 6 小时 1 次。成人静脉用药（一般仅限用于无法口服的患者）剂量首剂为 15mg/kg，随后为 7.5mg/kg，每 6 小时 1 次。治疗成人难辨梭状芽胞杆菌结肠炎的剂量为 250~500mg，每日 3~4 次，共 7~10 日（儿童剂量为每日 30mg/kg，分 3~4 次使用）。治疗细菌性阴道炎，常用 500mg，每日 2 次，疗程 7 日，而甲硝唑局部用药也获得了成功。每日 800mg 分剂服用，以治疗节段性小肠炎的方法，也在成人中应用。治疗滴虫病成人剂量为一次口服 2g，或 500mg，每日 2 次，共 7 日；治疗阿米巴病的剂量为 750mg，每日 3 次（儿童每日 35~50mg/kg，分 3 次），共 10 日；治疗贾第虫病的剂量为 250mg，每日 3 次（儿童每日 15mg/kg，分 3 次），共 7 日。

利福平

利福平是一种抗生素，它抑制依赖 DNA 的 RNA 多聚酶，使 RNA 合成作用受阻。这是一种灭菌剂，抗菌谱极广，对大多数革兰氏阳性和阴性菌（包括绿脓杆菌）和分枝杆菌属有效。由于耐药菌出现极快，因此利福平仅用于治疗分枝杆菌属感染（参见第 157 节）和下述少数其他疾病。

药理学 利福平口服吸收良好，能广泛分布于体内组织和包括脑脊液在内的体液中。于肝内代谢并从胆汁排泄，由尿排出的量少得多，故肾功能不全时无需调整药物用量。

适应证 利福平、利福喷丁（第二代利福平）、异烟肼、乙胺丁醇和吡嗪酰胺均用于结核病治疗（参见第 157 节）。利福平也同样用于治疗不典型分枝杆菌感染和麻风。利福平是根治脑膜炎球菌和流感嗜血杆菌 B 型携带状态，并预防由这两种细菌引起脑膜炎的首选药物之一。利福平也能与青霉素、先锋霉素和万古霉素合用治疗葡萄球菌性心内膜炎和骨髓炎。红霉素加利福平可能有助于治疗军团菌感染。与万古霉素合用可治疗肺炎球菌性脑膜炎。

不良反应 最严重的副作用是肝炎，且利福平与异烟肼合用引起肝炎的可能性远高于任何一种单用之时。胃灼热感、恶心、呕吐和腹泻也可出现。中枢神经系统作用如头痛、嗜睡、共济失调和意识改变也曾有报道。皮疹、发热、血小板减少、血细胞减少和溶血性贫血亦可发生，并被认为与超敏反应有关。确信由超敏反应引起的肾功能衰竭已有发生。利福平可使尿液、唾液、汗液、痰液和泪液染成橘红色；利福平与多种药物有相互影响（参见第 157 节）。

用法和剂量 用于根治脑膜炎球菌带菌状态的口服剂量成人为 600mg，每日 2 次，连用 2 日；儿童为 10mg/kg，每日 2 次，连用 2 日（<1 个月龄的婴儿为 5mg/kg，每日 2 次，连用 2 日）。用于根治 B 型流感嗜血杆菌携带状态，成人口服剂量为每日 600mg，连用 4 日；儿童每日 20mg/kg，1 次口服，连用 4 日（<1

月龄的婴儿每日 10mg/kg, 连用 4 日)。治疗葡萄球菌感染, 300mg 每日 2 次口服, 与青霉素、先锋霉素或万古霉素联合使用。静脉制剂的同样剂量也可应用。

大观霉素

大观霉素是一种抑菌性抗生素, 它和核糖体 30S 亚单位结合而成, 能抑制菌体蛋白的合成。它仅用于治疗淋球菌感染, 对不能用头孢曲松或氟喹诺酮治疗的患者应予考虑。

单剂肌肉注射 2g (<45kg 的青春前期儿童为 40mg/kg) 用于淋球菌性尿道炎、宫颈炎和直肠炎。大观霉素对淋球菌性咽炎无效。除了过敏反应和发热以外罕见其他不良反应。大观霉素由肾小球滤出而排泄。

呋喃妥因

呋喃妥因口服用于治疗或预防尿路感染。它对大肠杆菌属和克雷白肠杆菌、葡萄球菌和肠球菌有效, 但绿脓杆菌属和许多变形杆菌菌株则耐药。口服虽吸收良好, 但血中浓度达不到抗菌要求。而尿中浓度较高。肾功能不全是禁忌证, 因为可能出现严重的毒性和不能获得适当的尿中浓度。

不良反应为恶心和呕吐, 如用大结晶型呋喃妥因, 则较少发生。可出现发热、皮疹、过敏性肺炎和进行性间质纤维变性者。有的患者, 尤其是肾功能衰竭者, 可出现感觉异常, 如继续用药可进一步引起严重的多神经病变。白细胞减少和肝脏毒性也有报道。G6PD 缺乏的患者可发生溶血性贫血。

口服剂量成人为 50~100mg, 每日 4 次, 儿童为每日 5~7mg/kg, 分 4 次服用。对过去有尿路感染的妇女, 每晚 1 剂 50~100mg 口服, 可减少复发。

喹 诺 酮 类

西诺沙星

萘啶酸

氟喹诺酮类

环丙沙星	诺氟沙星
依诺沙星	氧氟沙星
格帕沙星	司帕沙星
左旋氧氟沙星	托法沙星
洛美沙星	

喹诺酮和氟喹诺酮类是杀菌剂，它对 DNA 的螺旋酶有抑制作用。较老的喹诺酮，萘啶酸和西诺沙星，仅对肠杆菌属有作用，而对革兰氏阳性球菌、绿脓杆菌或厌氧菌无作用。而且细菌能很快产生耐药；仅用在尿路感染中。

氟喹诺酮类对肠杆菌属有更强的活性，而且对葡萄球菌、绿脓杆菌、支原体、衣原体及某些链球菌有效，但除托法沙星以外，对厌氧菌均无效。氧氟沙星、左旋氧氟沙星、格帕沙星、托法沙星和司帕沙星对革兰氏阳性球菌有最佳活性。已注意到耐药性，尤其是对绿脓杆菌和耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌。一般来讲，对一种氟喹诺酮耐药，也就对所有氟喹诺酮耐药。诺氟沙星口服吸收极少；而其他氟喹诺酮类口服吸收好，所达到的血浓度足以治疗系统感染。

药理学 喹诺酮类除了环丙沙星、氧氟沙星、托法沙星和左旋氧氟沙星以外，均只有口服制剂。给药后广泛分布于大部分体液和组织。但诺氟沙星不能达到有效血浓度来治疗系统感染。喹诺酮类在肝脏变化代谢、经尿排出。

适应证 所有喹诺酮和氟喹诺酮类均用于治疗尿路感染。氟喹诺酮类对细菌性前列腺炎和除了由难辨梭状芽胞杆菌引起的细菌性腹泻有效；对淋病和软下疳也有效。除诺氟沙星以外，氟喹诺酮类可用于肺炎、皮肤和软组织感染及由敏感细菌引起的骨髓炎。氧氟沙星经证明可治疗沙眼衣原体引起的感染。

不良反应 严重的不良反应少见。约 5% 的患者有胃肠道副反应，如恶心、呕吐和食欲不振。腹泻、白细胞减少、贫血、皮疹和光敏感少见。有些影响到腱鞘炎，包括跟腱断裂，与氟喹诺酮的应用有关。肾毒性少见。少于 5% 的患者有中枢神经系统副作用，通常表现为轻度头痛、睡眠障碍、眩晕或情绪改变。癫痫少见，但这些药物在有抽搐或其他中枢神经系统异常的患者中应避免使用。目前氟喹诺酮对于儿童和孕妇是禁忌证，但进一步的研究正在进行。伊诺沙星（程度较轻）、环丙沙星和其他氟喹诺酮类可提高茶碱水平。洛美沙星是氟喹诺酮类中最易引起光敏感者。含有镁或铝的抗酸药在服用喹诺酮类 4 小时内使用，会干扰其吸收。司帕沙星和格帕沙星不能与引起 QT 间期延长的药物合用。

用法和剂量 萘啶酸口服剂量成人 1g，每日 4 次，儿童为每日 55mg/kg，分 4 次服用。西诺沙星口服给药，成人剂量为每日 1g，分 2~4 次服用。诺氟沙星成人 口服剂量为 400mg，每日 2 次。环丙沙星口服剂量成人 250~750mg，每日 2 次，静脉剂量为 200~400mg，每 12 小时 1 次。氧氟沙星成人 口服或静脉用药剂量为 200~400mg，每日 2 次。伊诺沙星成人 口服剂量为 200~400mg，每 12 小时 1 次。诺美沙星成人剂量为每日 1 剂 400mg。司帕沙星首剂 400mg 口服，以后每日 200mg，连用 10 日。格帕沙星口服每日 1 剂 400~600mg。托法沙星口服每日 1 剂 100~200mg，或用 alatrofloxacin 甲磺酸盐形式静脉注射首剂 200mg 或 300mg，以后每日 1 剂 200mg。

多 肽 类

杆菌肽

多粘菌素 E

多粘菌素 B

多粘菌素 B 和多粘菌素 E 有毒性，仅限于局部应用。多肽类是灭菌性抗生素，对革兰氏阴性需氧杆菌，包括绿脓杆菌有效。多粘菌素 B 和多粘菌素 E 对变形杆菌属和革兰氏阳性菌无效。两者的作用都在于使细菌细胞膜破裂。

多粘菌素 B 和多粘菌素 E 口服不吸收。可作局部应用（如耳、眼、膀胱）。

杆菌肽为灭菌性抗生素，仅对革兰氏阳性菌和少数革兰氏阴性菌，如淋球菌和脑膜炎球菌有效。它抑制细胞壁合成，并对肾脏有毒性，不能用于胃肠外途径给药。通常局部用药，口服治疗难辨梭状芽胞杆菌性结肠炎有效，剂量为 25 000u，每日 4 次，疗程 10 日。

磺 胺 类

磺胺类是合成的抑菌药，抗菌谱广，对大多数革兰氏阳性和许多革兰氏阴性细菌有效。但个别菌种的菌株可能对其耐药。磺胺类通过竞争性抑制叶酸代谢循环中的对氨基苯甲酸而抑制细菌性增殖。细菌对各种磺胺类药物的敏感性都相同，对一种磺胺类耐药意味着对所有的磺胺类药物耐药。

药理学

大多数磺胺类药物经口服吸收良好。但可溶性磺胺盐类为强碱性，对组织有刺激作用，故难以用于胃肠外途径。

磺胺药可广泛分布于所有组织。在胸腔、腹腔、滑膜及眼球内液中可达高浓度。脑膜炎时脑脊液能达到高浓度，但这些药已不再用于治疗脑膜炎。脓液可抑制其抗菌活性。

磺胺药主要在肝脏中代谢成乙酰化物和葡萄糖醛酸苷，两者均无治疗作用。主要经肾小球滤过由肾脏排泄，由肾小管分泌或重吸收的量甚微。孕妇应用这些药物时，高浓度的药物会进入胎儿体内。磺胺类与血清蛋白的结合是松散和可逆的，结合率的变化较多。因结合状态下的磺胺无活性，且无弥散作用，故其结合程度影响其抗菌效果、分布和排泄。

由于多数磺胺类药物，特别是其乙酰化代谢物溶解度低，故可在肾小管内沉积。一般应选用溶解性较大的同型药物，如磺胺异噁唑和磺胺甲噁唑，且患者应充分饮水。为避免发生结晶尿和肾脏损害，液体摄入量应充分，使每日尿量不少于 1200~1500ml。肾功能不全时禁用磺胺药。

适应证

目前磺胺类用于尿路感染、诺卡放线菌病、与乙胺嘧啶合用治疗弓形虫病，代替青霉素预防风湿热，作为脑膜炎球菌感染的预防药，用于治疗溃疡性结肠炎（柳氮磺胺吡啶），治疗灼伤（磺胺嘧啶银或磺胺米隆），治疗耐氯喹的恶性疟原虫感染，及与甲氧苄啶联合应用（见下文）。

磺胺异噁唑和磺胺甲噁唑是治疗尿路感染的主要药物。磺胺嘧啶因易引起结晶尿而很少应用。

不良反应

包括胃肠道反应，如恶心、呕吐和腹泻；过敏反应，如皮疹，Stevens-Johnson 综合征（参见第 118 节多形性红斑）、静脉炎、血清病、过敏症和血管性水肿；结晶尿、少尿和无尿；血液系统反应，如正铁血红蛋白血症、粒细胞增多症，血小板减少症、新生儿核黄疸和 G6PD 缺乏患者的溶血性贫血；光敏症；神经系统反应，如周围神经炎、失眠和头痛。长效磺胺比短效磺胺更易引起 Stevens-Johnson 综合征。因磺胺药可将胆红素从白蛋白结合状态置换出来，故孕妇或新生儿应用磺胺药可引起核黄疸。因此临产孕妇或新生儿应禁用磺胺类药物。其他副作用包括甲状腺功能低下、肝炎、增加磺酰脲引起低血糖症的作用，并增加香豆素的抗凝作用。激活静止性红斑狼疮的病例也有报道。各种磺胺药引起副作用的发生率有所不同，但交叉过敏常见。

用法和剂量

磺胺类药很多，现仅将较为常用的药物剂量介绍如下：

全身用磺胺药 通常首剂用负荷量，但在治疗尿路感染时（磺胺药的主要用途）则既无必要，也不能用首剂负荷量。在为大多数其他目的使用该类药物时也很少有此必要。

磺胺异噁唑的成人口服剂量为 1g，每 4~6 小时 1 次（如用负荷剂量，则为 2~4g）。儿童口服剂量为每日 150mg，分 6 次给予；负荷剂量为 75mg/kg。

磺胺甲噁唑口服剂量成人为 1g，每日 2~3 次，儿童为 25~30mg/kg，每日 2 次（负荷剂量为成人 2g，儿童 50~60mg/kg）。

磺胺嘧啶的剂量用法与磺胺异噁唑相同。磺胺甲二唑的剂量为成人 500~1000mg，每日 3~4 次，儿童每日 30~45mg/kg，分 4 次应用。

局部使用磺胺药 磺胺嘧啶银和磺胺米隆局部用于预防灼伤感染（参见第 276 节）。磺胺醋酰可用于治疗眼部感染。

甲氧苄胺嘧啶/磺胺甲噁唑

甲氧苄胺嘧啶/磺胺甲噁唑（TMP/SMX）是两种药物按 1:5 比例联合应用，通常起抑菌作用。这种剂量比例设置是为了达到吸收后血和组织中 SMX 和 TMP

之比为20:1,以获得最大抗菌效果。两药均阻断细菌叶酸代谢环,联合用药效果明显优于单用其中任何一种。磺胺类药物为对氨基苯甲酸结合的竞争性抑制剂。TMP可防止二氢叶酸还原为四氢叶酸。TMP/SMX对大多数革兰氏阳性和阴性菌有效,对厌氧菌无效。绿脓杆菌则往往对其耐药。

药理学 TMP和SMX均口服吸收良好,经尿排泄。血浆半衰期相似,约为9小时,对组织和体液,包括脑脊液的穿透力强。

适应证 TMP/SMX对尿路感染有效,对预防女性反复尿路感染有效;对慢性细菌性前列腺炎有效,但即使给药12周后,也只有少数患者能治愈。TMP-SMX是治疗卡氏肺孢子虫肺炎的首选药物,并对艾滋病患者及患有恶性肿瘤的成人和儿童能预防这种感染的发生。也可用于治疗伤寒,尤其是不能用氨苄青霉素和氯霉素的患者。TMP-SMX对志贺菌属、肠毒性大肠埃希菌腹泻、诺卡菌感染、中耳炎和慢性支气管炎急性发作有效。

不良反应 与前述磺胺类相同。TMP引起的副作用与SMX完全相同,但较少见。如出现副作用,则以恶心、呕吐、皮疹和叶酸缺乏(引起大细胞性贫血)居多。艾滋病患者的不良反应发生率较高,特别是皮疹和白细胞减少。

用法和剂量 成人常用口服剂量为普通含量片(每片含80mg TMP和400mg SMX)2片,每日2次,或含量加倍片(160mg TMP和800mg SMX)1片,每日2次。儿童常用口服剂量为TMP 8mg/kg和SMX 40mg/kg,每日分2次用。成人和儿童的静脉剂量为每日8~12mg/kg TMP和40~60mg/kg SMX,分4次用。用含量加倍片1~2片单剂治疗女性下尿路感染已获成功。

治疗卡氏肺孢子虫肺炎所用剂量大得多(每日20mg/kg TMP和100mg/kg SMX,分4次用)。而用于预防尿路感染的剂量则很小(每晚40mg TMP和200mg SMX)。用于预防卡氏肺孢子虫肺炎时,为160mg TMP和800mg SMX每日1次或每周3天(用于儿童,剂量为每日5mg/kg,每日分2次用或每周3次用)。

甲氧苄胺嘧啶

对磺胺类药过敏的患者,可单用TMP,治疗慢性细菌性前列腺炎,及预防和治疗尿路感染。药理学和不良反应见上述TMP/SMX章节。用于尿路感染的成人剂量为100mg,12小时1次口服,或200mg,每日1次。

抗菌化学预防

抗菌化学预防要求适时明智地使用抗菌药物来预防感染,如由微生物引起的系统性疾病。尽管抗菌药物在化学预防中扮演了关键的角色,免疫保护也同样贯穿整个过程。成功的预防要求目标菌种不可能对使用的药物有耐药性,同时临床上应对出现危险因素的时间限定在数小时到数天内,这样才能保证抗菌药物在出

现耐药前发挥作用。

外源性致病菌的预防

预防不属于人体正常菌群的外源性致病菌感染，可在细菌侵犯人体宿主细胞前将其限制和破坏，或在其侵入组织、产生毒素前将其根除。预防用药的指征包括预防患有风湿热或风湿性心脏病（参见第 270 节）和复发性蜂窝织炎（参见第 112 节）的患者发生化脓性链球菌感染。被动物或人咬伤的患者常需要治疗。药物选择有争议，但阿莫西林 500mg/克拉维酸 125mg，口服每日 3 次，连用 5 天，常用于被猫、狗和人咬伤的患者。阿莫西林 500mg，每日 4 次或多西环素 100mg 每日 2 次口服，对预防蜱叮咬后的莱姆病有效。但因感染的危险性一般很低，故极少有指征预防用药（参见第 157 节莱姆病）。

尽管脑膜炎奈瑟菌和流感嗜血杆菌 B 型可在正常人上呼吸道繁殖，但与由这些细菌引起的脑膜炎和其他侵袭性疾病患者密切接触的人应作预防治疗。家庭成员、日托儿童或其他情况下接触侵袭性脑膜炎球菌性疾病（如口对口复苏）患者呼吸道分泌物时，年龄 > 12 岁者，应给予利福平 600mg，每日 2 次，连服 2 天。如年龄 < 1 月龄，剂量为 5mg/kg，每 12 小时 1 次，连服 2 天，1 月龄 ~ 12 岁儿童剂量为 10mg/kg，每 12 小时 1 次，连服 2 天（最大量 600mg）。其他方案有头孢曲松 125mg，肌内注射，用于 12 岁以下儿童，250mg 肌内注射用于成人。替代药物有环丙沙星 500mg 单剂口服用于 18 岁以上成年人。如与患有 B 型流感嗜血杆菌性侵袭性疾病患者接触的是未经接种的 4 岁以下儿童，则除孕妇以外，> 1 月龄儿童应接受利福平每日 20mg/kg，连用 4 天（最大剂量为 600mg），< 1 月龄婴儿剂量为 10mg/kg，连用 4 天。这个方案必须与对日托中心敏感儿童接种疫苗同时进行，尤其是在 60 天内有 2 个甚至更多病例被发现，及与 < 2 岁未经接种儿童有过接触时更应采用此法。

前往疟疾疫区者应进行抗疟预防（参见第 161 节）。尽管为数众多的研究表明抗菌预防可使在腹泻高发区短期旅游者的发病率降低，但因耐药性很快出现，这一方法仍有争议。这种情况下成功的预防治疗要求掌握当地目标菌的敏感性，通常是产毒大肠埃希菌株。大多数作者宁可在旅游者出现腹泻时才给予抗菌治疗。对必须采取预防用药的人，环丙沙星每日 500mg 口服，诺氟沙星每日 400mg 口服，或次水杨酸铋 2 片，每日 4 次口服等方案有效。在某些抗菌药物耐药性发生率低的地区，口服甲氧苄胺嘧啶/磺胺甲噁唑（TMP/SMX）每日 160mg（TMP）和 800mg（SMX）或多西环素每日 100mg 有效。

抗微生物预防也同样用于预防某些病毒感染。在 A 型流行性感冒流行期间用金刚烷胺和金刚乙胺预防有效（参见第 162 节）。类似的，那些经胃肠外途径意外暴露于 HIV 感染者血液或其他体液的人，或被 HIV 标本意外刺伤的实验室人员可用抗逆转录病毒药物进行预防治疗（参见第 163 节）。

即使有证据表明临床治疗无效,某些化学预防也被推荐应用。为预防暴露于鼠疫的人和实验工作者患病,可用四环素每日 30mg/kg,分 4 次口服,连用 10 日,或链霉素 1g,肌肉注射,每日 1 次,连用 1 周获得效果。对与百日咳患者有密切接触或群居生活的人的预防,可用红霉素口服,剂量为 12.5mg/kg,每日 4 次(不超过每日 2g)。化学预防被广泛用在与相应活动病例有接触的性传播疾病的预防上,如强奸受害者。下列患者的性伴侣,如淋病、软下疳、淋巴肉芽肿、非淋菌性尿道炎、梅毒、滴虫病、疥疮、阴部虱病和沙眼衣原体感染患者,不论有无症状表现,都应接受通常用于治疗这些感染的正规疗程治疗(参见第 164 节)。强奸受害者的治疗用头孢曲松 250mg 单剂肌肉注射,和甲硝唑 2g 口服,和多西环素 100mg 口服,每日 2 次,连用 7 日。单纯局部应用 1% 硝酸银、0.5% 红霉素眼膏,或 1% 四环素眼膏可预防新生儿淋球菌和衣原体眼部感染(参见第 260 节)。青霉素 V,每日 20mg/kg 分 2 次,用于 <5 岁儿童,250mg 每日 2 次口服,用于 >5 岁儿童,或阿莫西林 125mg 每日 2 次口服用于 <5 岁儿童,250mg 每日 2 次口服用于 >5 岁儿童,这两种药用于镰状细胞病、低丙种球蛋白血症或脾切除后的严重肺炎球菌感染的预防。尽管对这种预防方法有争议,但一些作者仍主张预防用药应持续到 5 岁或脾切除术后 5 年。青霉素 V 和阿莫西林 250mg 每日 2 次口服也已被用于脾切除术后成年人,但其功效仍无定论。为降低慢性肉芽肿患者的感染率,TMP-SMX 口服被广泛应用,儿童剂量为 8mg/kg (TMP)和 40mg/kg (SMX)每日 2 次,成人剂量为 80mg/kg (TMP)和 400mg/kg (SMX)。对艾滋病患者和其他原因的免疫缺陷患者的特殊感染预防也有指导。

内源性致病菌的预防

预防内源性致病菌的感染,暂时或长期存在的正常人体菌群,通常需要对慢性带菌者进行长时间的治疗,以防止细菌从一处向其他易感部位扩散。譬如,患有金黄色葡萄球菌性复发性皮肤感染的患者,如接受氯林可霉素每日 150mg 口服后,能减少感染机会。血透患者伴有鼻部金黄色葡萄球菌,并有该菌引起反复感染史者,如鼻部培养金黄色葡萄球菌阳性,则用利福平 600mg 每日 2 次,连用 5 日,加鼻孔局部应用杆菌肽,连用 7 日,每 3 个月 1 次,可降低感染发生率。莫匹罗星每日 2 次鼻内给药可替代杆菌肽的作用。

患有复发性中耳炎的儿童采用预防治疗后可减少复发机会。同样,每年尿路感染超过 3 次的妇女经预防治疗后也降低了感染率。有胆道损伤并常有复发性上行性感染的患者,在用 TMP-SMX 或环丙沙星 500mg 每日 2 次口服后能降低感染率。

在其他病例中,只有 1~2 天的抗菌治疗被用于感染预防。在分娩过程中应用青霉素 G 或氨苄青霉素可降低产妇或新生儿的无乳链球菌感染率。通常,患有心瓣膜病或先天性心脏病患者接受齿科、外科或其他可能引起菌血症的操作

时，仅用 1 或 2 剂抗菌药物就能防止心内膜炎的发生（参见第 208 节）。

因癌瘤行化疗而引起中性白细胞计数 $< 500/\mu\text{l}$ 超过 1 周以上的患者有发生消化道寄生菌丛感染的高度危险。尽管有不同意见，预防性抗菌治疗已被用于抑制肠道内源性菌丛，以降低白细胞低下期间的感染率。一些医学中心的抗菌治疗药物耐药的方式和趋势表明不支持这种预防方法。白细胞减少患者的预防用药方案包括口服抗菌药物加上制霉菌素口服（200 000u 锭剂每日 4 次，或 500 000u 水剂或片剂每日 4 次）或克霉唑（10mg 锭剂每日 5 次）口服来对抗白色念珠菌和其他霉菌。青霉素 V 500mg 每日 2 次口服，可合用 SMX/TMP1600/320mg 每日 2 次，或氟喹诺酮类——环丙沙星 500mg 每日 2 次，或诺氟沙星 400mg 每日 2 次，或氧氟沙星 400mg 每日 2 次。任何方案中加入氟康唑均无益处。

对接受同种异体骨髓移植的患者，在骨髓存活前的长时间白细胞低下期内，类似的方法也用于预防感染。

ICU 中要求气管插管和机械通气超过一定天数的危重病人具有患细菌性肺炎的高度危险性。在欧洲广泛应用的消化道选择性抗菌法，采用局部或全身的抗菌治疗来消除这种危险性。这种方法事先预防口咽部和消化道寄生的革兰氏阴性需氧杆菌和白色念珠菌。在大多数研究中，一种含有多粘菌素 B、妥布霉素或庆大霉素、和二性霉素 B 或制霉菌素的糊剂已在插管期间用于患者的口腔粘膜上，每日 4 次；含有同样药物的溶液已被用于口服或注入鼻饲管，每日数次。头孢噻肟 1~2g 静注，每 8 小时 1 次，可在开始 5 日内应用。尽管这些方案在几个研究中降低了感染率，尤其是医源性肺炎，但在美国仍未普遍应用。

外科手术时的预防

手术前后的抗菌药物应用可防止内源性菌丛从手术部位进入人体正常无菌部位。作为规定，只有当植入修复物或器械时进行所谓的无菌操作，和在要求切开呼吸道、消化道、泌尿道粘膜表面时进行污染区无菌操作时，预防用药才会有效。所有这些都寄生有宿主正常菌丛，这无可避免地会污染伤口，如不应用抗菌药物预防，极易引发伤口感染。

抗菌药物的选择基于在特殊操作过程中最易污染伤口的细菌种类。各种操作过程常用的预防药物列于表 153-3。这些用药方案可依据患者的敏感性、当地的耐药趋势和当地的感染率加以修正。

为有效地预防手术部位的感染，抗菌药物通常在麻醉开始时静脉滴注，以保证手术开始时伤口有足够的药浓度。根据手术时间和药物的药代动力学，手术期间可能要求额外增加剂量。伤口关闭后是否需要增加剂量极有争议，但大多数作者主张给药（表 153-3）。预防用药不应超过 24 小时，除非在手术期间发现有活动性感染。

表 153-3 外科手术时的抗菌预防

分类和手术名称	成人剂量*
神经手术	
穿颅术——绝对高危, 如反复颅内穿刺、显微手术、和进入窦道及鼻咽部	万古霉素 1g 静注和庆大霉素 1.5mg/kg 静注, 手术前; 或头孢唑啉 1g 静注, 手术前
脑脊液分流安置——仅在医院内有较高感染率 (15%~20%)	TMP160mg 静注和 SMX800mg 静注, 术前每 12 小时 1 次, 连用 3 次; 或万古霉素 10mg 和庆大霉素 3mg 脑室内注射
眼部手术	
晶体摘除, 包括人工晶体植入	庆大霉素、妥布霉素或新霉素-短杆菌肽-多粘菌素 B 滴眼液用 2~24 小时; 且头孢唑啉 100mg 手术结束时结膜下注射
耳鼻喉手术	
大都是头部和颈部手术涉及口腔和喉部粘膜	头孢唑啉 1~2g 静注; 或氯林可霉素 600~900mg 静注 ± 庆大霉素 1.5mg/kg 术前静滴, 每 8 小时 1 次, 连用 2 剂
心血管手术	
正中胸骨切开术, 冠状动脉旁路移植术, 瓣膜手术和起搏器安装	头孢唑啉 2g 或头孢呋辛 1.5g 术前静注和术中每 4~6 小时 1 次静注; 或万古霉素 1g 术前应用
非心血管胸部手术	
肺切除术, 肺叶切除术, 及其他切除术或食道手术	头孢唑啉 1~2g 术前静注, 每 6 小时 1 次, 连用 24 小时; 或万古霉素 1g 术前静滴
腹部手术	
胃十二指肠——伴出血、肿瘤、梗阻和其他高危因素	头孢唑啉 1~2g 术前静注或氯林可霉素 600mg 和庆大霉素 120mg 术前静滴
胃旁路吻合术	头孢唑啉 1~2g 术前静注
经皮胃切除术	头孢唑啉 1~2g 术前静注
胆道 (包括 ERCP) ——伴急性症状, 过去手术史, 黄疸和其他危险因素	头孢唑啉 1~2g 术前静注; 或庆大霉素 80mg 术前静滴, 每 8 小时 1 次, 连用 3 剂
阑尾切除术	头孢西丁或头孢替坦或头孢美唑 1~2g 术前静注, 如无穿孔每 6 小时 1 次连用 3 剂; 或甲硝唑 500mg 或庆大霉素 1.5mg/kg 术前静滴
结肠直肠手术	如选择手术, 新霉素 1g 和红霉素基质 1g 术前 1 天下午 1、2 和 11 点口服 ± 下列胃肠外药物; 如急需用药, 2g 头孢西丁或头孢替坦或头孢美唑术前静注, 每 4 小时 1 次连用 3 剂; 或甲硝唑 500mg 和庆大霉素 1.7mg/kg 术前静滴, 每 8 小时 1 次连用 3 剂
妇产科手术	
剖腹产术——绝对高危, 如羊膜破裂早产	头孢唑啉 1g 静注, 脐带钳夹后当时、6 小时和 12 小时后
流产——4~6 个月中期见红	头孢唑啉 1g 术后静注, 每 6 小时 1 次连用 2 剂
流产——早期 3 个月内, 伴盆腔感染性疾病、淋病或多性伴侣史	青霉素 G100 万~200 万 u 术后及 3 小时后静滴; 或多西环素 100mg 术前口服及 200mg 术后 2 小时口服

续表

分类和手术名称	成人剂量*
子宫切除术, 经阴道或经腹	头孢唑啉 1g 术后静注, 每 6 小时 1 次连用 2 剂; 或多西环素 200mg 术后静注
矫形外科手术	
关节成形术, 包括置换术	头孢唑啉 1~2g 术前静注, 每 6 小时 1 次连用 3 剂; 或万古霉素 1g 术后静注
骨折切开复位	头孢唑啉 1g 术后静注, 每 6 小时 1 次连用 3 剂
下肢截肢	头孢唑啉 2g 术后静注, 每 6 小时 1 次连用 4 剂
血管外科手术	
下肢末梢或腹部动脉手术; 因局部缺血而作下肢末梢血管切除术	头孢唑啉 1~2g 术后静注, 每 6 小时 1 次连用 24 小时; 或万古霉素 1g 术后静注及 12 小时后静注
泌尿系统手术	
前列腺切除术——如有菌尿症出现	头孢唑啉 1g 术后静注或其他药敏试验有效药物
阴茎假体植入	头孢唑啉 1g 术后静注

* 药物、剂量、给药途径和次数均为当前专家推荐中有代表性的。头孢唑啉最常选用是由其抗菌谱特点、半衰期长、价格低和毒性低。另选替代药物是因为对 β -内酰胺类过敏。

潜伏或隐匿病原体的预防

对已居留于宿主体内而又未引发当前病变的潜伏或隐匿病原体的预防, 要求能在免疫功能下降和病原体增殖前彻底清除病原体, 或能持续地抑制病原体的生存, 即能防止其复制和扩散。譬如, 对经常发作的生殖道疱疹病患者用阿昔洛韦预防可明显降低其复发率和严重程度 (参见第 164 节)。同样, 对长期结核感染患者用异烟肼预防治疗能大幅度降低症状发生的可能性 (参见第 157 节)。

抗菌治疗常用于免疫抑制患者中潜伏或隐匿性感染的预防。TMP-SMX 预防卡氏肺囊虫肺炎被用于各种肿瘤化疗或器官移植患者。TMP-SMX、戊脞脞气雾吸入、氨苯砜和其他药物被用于艾滋病患者的卡氏肺孢子虫肺炎预防 (参见第 163 节)。并且, 根据艾滋病患者的 CD4⁺ 淋巴细胞计数和暴露因素的不同, 经常用药预防机会性感染引起的系统性疾病 (参见第 163 节)。同样的预防对象也存在于输血和器官移植过程中 (参见第 149 节)。

第 154 节 抗病毒药物

抗 HIV 药物的进展已戏剧性地导致了新的抗病毒化学治疗药物的发展。其

中某些药物的应用正在影响其他病毒的感染，如乙肝病毒（HBV）。其他还影响到包括其他常见感染治疗药物的生物利用度，如单纯疱疹病毒（HSV）和带状疱疹病毒（VZV）。

化学治疗的干预可见于病毒颗粒附着于宿主细胞膜上之前或之际、病毒核糖核酸脱壳之际、抑制细胞受体或病毒复制所需因子、阻断由宿主细胞产生的特异性病毒编码酶和蛋白，这些酶和蛋白对病毒的复制极为重要，但对正常宿主细胞代谢无作用。

碘苷

碘苷（IDU）在新合成的DNA中不可逆地替代了胸苷，制造出异常且实际上无功能的DNA分子。此药对病毒和宿主细胞都有作用，而且对宿主细胞有很大的毒性。由于其对全身的毒性作用很强，IDU已被限用于单纯疱疹性眼角膜结膜炎的局部治疗。有两种局部眼科制剂供选用。0.1%水溶液于白天滴于结膜，每小时1滴，晚间每2小时1滴。治疗必须持续5~7天，直至完全治愈，减少复发。IDU可引起眼部刺激、疼痛、瘙痒和发炎水肿；偶有发生过敏反应和畏光现象。

阿糖腺苷

阿糖腺苷（腺嘌呤阿糖胞苷，Ara-A）干扰病毒DNA的合成，治疗单纯疱疹病毒感染有效。与IDU相比，阿糖腺苷较少产生耐药病毒株，对IDU耐药的病毒株常对阿糖腺苷有应答。阿糖腺苷眼科制剂对疱疹病毒Ⅰ型和Ⅱ型引起的急性角膜结膜炎和复发性表浅角膜炎有效。3%眼用油膏涂在受感染眼的下结膜囊内1cm处，清醒时每日5次（3小时1次）。治疗应持续5~7天，直至痊愈以免复发。可能发生的副作用包括流泪、刺激、疼痛、畏光和浅表性点状角膜炎。

曲氟尿苷

曲氟尿苷（三氟胸苷），是一种胸苷类似物，干扰DNA的合成，对单纯疱疹病毒Ⅰ型和Ⅱ型引起的原发性角膜结膜炎和复发性角膜炎有效。疗效与阿糖腺苷相似，对IDU或阿糖腺苷无效者也可能有效。曲氟尿苷的骨髓抑制作用限制了其全身应用。曲氟尿苷在治疗对阿昔洛韦耐药的免疫缺陷患者中的皮肤单纯疱疹感染上取得了一定的成功。1%滴眼液用于受感染眼中，清醒时每2小时1滴。最大推荐剂量为每日9滴，直至角膜溃疡再次上皮形成，然后每日5滴（清醒时每4小时1滴）连用7日。如7日内无改善，应换用其他药物。副作用包括眼中灼热、刺痛和眼睑水肿；少见的副作用有点状角膜病变和过敏反应。

阿昔洛韦

阿昔洛韦是一种嘌呤核苷类似物，有抗疱疹病毒能力（按疗效次序排列）：HSV-1、HSV-2、VZV、EBV。有较弱的抗巨细胞病毒（CMV）能力。病毒胸苷激酶将阿昔洛韦转化为阿昔洛韦单磷酸盐，再由细胞酶转化为活性三磷酸盐化合物，能竞争性抑制脱氧鸟苷结合到病毒多聚酶上。当这种化合物结合到病毒DNA中后能中止其合成。免疫缺陷患者需延长疗程者可因胸苷激酶变异而引起耐药。

口服阿昔洛韦对原发性和复发性生殖系统 HSV 感染有效（参见第 164 节生殖系统单纯疱疹）。对原发性生殖道 HSV，口服阿昔洛韦 400mg 每日 3 次，或 200mg 每 6 小时 1 次口服，连用 10 日，能缩短病程，减轻疼痛和减少病毒播散。对复发病例，阿昔洛韦 200mg 每 4 小时 1 次应在感染首发症状出现时即开始治疗。如患者生殖道 HSV 每年发作超过 6 次，抑制病毒会更有疗效，应加以慎重考虑，剂量为 200mg，每日 2~5 次，400mg 每日 2 次或 800mg 每日 1 次。口服用药副作用较少，但恶心、呕吐、腹泻、头痛和皮疹已有报道。肾功能衰竭时必须调整剂量。经常发作的免疫缺陷患者需要更高的剂量来克服部分胸苷激酶的变异。如对阿昔洛韦耐药，可试着换用磷甲酸钠。

当要求血清药物浓度较高时可用阿昔洛韦静脉注射制剂，如用于单纯疱疹性脑炎。临床上阿昔洛韦 10mg/kg 每 8 小时 1 次静滴治疗疱疹性脑炎，疗效优于阿糖腺苷。它能降低死亡率，提高功能性生存能力。同阿糖腺苷一样，在年轻患者出现昏迷前开始治疗能获得最佳疗效。对新生儿疱疹感染，阿昔洛韦每日 30mg/kg 分 8 小时 1 次静滴 10~14 天，疗效优于阿糖腺苷，给药时要求减少液体量。副作用包括静脉炎、皮疹和神经毒性作用，可导致嗜睡、意识模糊、癫痫或昏迷。

根据病变程度和宿主免疫状况，不论静滴还是口服阿昔洛韦对原发性带状疱疹均有效。它能降低免疫缺陷患者和孕妇带状疱疹的并发症。对免疫正常的成年患者，口服阿昔洛韦能缩短热程和减少水疱数量。治疗带状疱疹时，800mg 每日 5 次口服能缩短皮损愈合时间，尤其在老年患者中，能减少普遍存在的治疗后神经痛。阿昔洛韦对减少带状疱疹眼部并发症也同样有效。

泛昔洛韦

泛昔洛韦是活性抗病毒潘昔洛韦的药物前体。它能抑制 HSV-1、HSV-2 和 VZV。也有较强的抗 EBV 能力和较弱的抗 CMV 能力。同时，它也能降低慢性 HBV 感染者的 HBV 病毒载量，目前正进行进一步的研究。泛昔洛韦生物利用度为 77%，在小肠和肝脏中快速转变成潘昔洛韦。潘昔洛韦经病毒胸苷激酶磷酸化为单磷酸盐形式，再经细胞激酶转化为三磷酸盐，抑制病毒 DNA 多聚酶。泛昔洛韦对生殖道单纯疱疹和带状疱疹的疗效与阿昔洛韦相同，而生物利用度更

高。对阿昔洛韦耐药的病毒株也同样对泛昔洛韦耐药。

对原发性生殖道 HSV，剂量为 250mg 每日 3 次口服，连用 5 天，对复发性病例，为 125mg 每日 2 次连用 5 天。治疗必须在初发时马上开始。抑制剂量为 250mg 每日 1 次口服。对带状疱疹，剂量为 500mg 每日 3 次口服，与对照组比较能缩短治愈时间和减少治疗后神经痛。治疗必须在 72 小时内开始。副作用与口服阿昔洛韦相同（见上文）。

潘昔洛韦

潘昔洛韦是一种磷酸化后的鸟苷类似物；它竞争性抑制 HSV-1 和 HSV-2 的病毒 DNA 多聚酶。1% 潘昔洛韦霜剂被用于治疗成人口鼻复发性 HSV。在临床治疗中，用潘昔洛韦 3.5 天内疼痛减轻，而对照组为 4.1 天，用法是 HSV 复发 1 小时内给药，以后清醒时每 2 小时用药 1 次。阿昔洛韦耐药者有交叉耐药性。与对照组比较副作用无增加。

缬昔洛韦

缬昔洛韦是阿昔洛韦的左旋缬氨酯酯盐酸盐。对 HSV-1、HSV-2 和 VZV 有效。对 EBV 有较好疗效，而对 CMV 活性较低。缬昔洛韦在首轮小肠循环和肝脏代谢中转变为阿昔洛韦；转变后阿昔洛韦生物利用度为 54%，比口服阿昔洛韦高 3~5 倍。

缬昔洛韦对治疗和抑制生殖道疱疹有效。缬昔洛韦和阿昔洛韦一样，在首发症状出现 24 小时内用药时，与对照组相比能缩短愈合时间和发作病程。治疗原发性生殖道 HSV 剂量为 1g 每日 2 次口服，连用 10 日；治疗复发性生殖道 HSV 剂量为 500mg 每日 2 次口服，连用 5 日。如果患者 1 年内发作超过 6 次，抑制治疗会更有效，应加以慎重考虑；剂量为 500mg 每日 2 次或每日 1 次口服。

缬昔洛韦对带状疱疹的早期治疗表明可改善愈合时间，且对老年病人可减轻治疗后神经痛。缬昔洛韦 1g 每日 3 次连续 7 日口服在减轻治疗后神经痛方面优于阿昔洛韦（800mg 每日 5 次）。副作用与阿昔洛韦相似（见上文）。艾滋病患者缬昔洛韦很大剂量（每日 8g）应用会引起血栓性血小板减少性紫癜/溶血性尿毒症综合征。

更昔洛韦

更昔洛韦是一种 2'-脱氧鸟苷的核苷类似物，与阿昔洛韦不同之处，在其侧链上另有一个羟甲基。在体外它对所有疱疹病毒，包括 CMV 有效。更昔洛韦主要用于 HIV 感染者和 CMV 视网膜炎。更昔洛韦通过竞争性抑制病毒 DNA 多聚酶和结合到病毒 DNA 中成为病毒 DNA 的终止码来抑制其合成。它被 HSV 或 VZV 的胸苷激酶和 CMV 的单一激酶磷酸化。这些病毒酶的变异引起耐药（如，

对阿昔洛韦耐药的 HSV 对更昔洛韦也交叉耐药)。它的主要副作用是骨髓抑制,尤其是中性粒细胞降低。严重中性粒细胞低下,如 $<500/\mu\text{l}$,必须用粒细胞集落刺激因子或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子刺激骨髓,或按指征停药。较少见的副作用包括贫血、皮疹、发热、氮质血症、肝功能异常、恶心和呕吐。

口服更昔洛韦的生物利用度极低(约6~9%)。静脉注射疗程后按标准剂量1g 每日3次口服,发展为CMV视网膜炎的时间延长。口服形式方便给药,并能降低因内置导管的危险性,但患者有影响视力的疾病时应保证静脉持续给药(见下文)。大多数CMV视网膜炎患者在抑制治疗中会复发,必须采用静脉给药形式;如静脉用药失败,可改用其他药物。口服更昔洛韦对CMV疾病一期预防在被选择患者中能获得很好的效果,尽管因其副作用和给药方式,每日必须服用12片,限制了它的使用。口服更昔洛韦也同样被用于一些器官移植受体早期深度免疫抑制期的CMV感染。

对于CMV感染,开始治疗剂量为每日10mg/kg 分2次静脉点滴2~3周,然后用每日5mg/kg 长期抑制治疗直至复发。口服更昔洛韦可同样用于抑制治疗。

静注更昔洛韦合并免疫球蛋白又降低了骨髓移植患者的CMV肺炎死亡率;尽管如此,死亡率仍令人吃惊。

更昔洛韦400 μg 通过平面部位晶体注射,可用于对更昔洛韦静脉注射耐药或不能耐受的CMV视网膜炎患者。与静脉更昔洛韦比较,1周2次给药诱导期后,继以每周1次的晶体注射,能取得相同的疗效。可能的并发症有晶体出血、视网膜剥离、囊性黄斑水肿、内眼炎、白内障和可能的视网膜中毒。

CMV视网膜炎的另一种治疗方法,是一种每6个月1次植入晶体腔的眼内植入装置,可以一种恒定速度释放更昔洛韦。与静脉更昔洛韦一样,能使视网膜炎稳定,同时,视网膜炎的进展能明显推迟。植入体对耐静脉更昔洛韦的患者有很好的疗效,由于局部浓度高常能克服耐药性。尽管如此,全身用药仍需要用于预防对侧眼视网膜炎和降低眼外CMV疾病的危险性。短期并发症如出血、视网膜剥离和对侧眼病变均应与植入疗法的益处进行权衡比较。

膦甲酸

膦甲酸是无机焦磷酸盐的有机同系物。它选择性抑制病毒特异性DNA多聚酶和逆转录酶。它不被病毒胸苷激酶磷酸化,故对阿昔洛韦耐药的HSV/VZV均对之有效。同样,更昔洛韦耐药的CMV对膦甲酸敏感。膦甲酸能抑制HSV-1、HSV-2、HSV-6、EBV和VZV。膦甲酸在治疗和延缓CMV视网膜炎进程上的作用与更昔洛韦相似,而副作用不同;同时,它对HIV也有一定作用。

治疗HIV感染后期的CMV视网膜炎,先用60mg/kg 每日3次或90mg/kg 每日2次静滴2周,然后以90~120mg/kg 每日1次静滴维持。高维持剂量可减

少复发次数。更昔洛韦和膦甲酸联合治疗 HIV 感染时的 CMV 感染,可延长疗效并缓解病情进展,尽管联合治疗比单独用药副作用更严重而常见。膦甲酸也可用于其他免疫缺陷患者的 CMV 病变。

膦甲酸晶体注射已被用于不能用其他药物治疗的患者。诱导期剂量为 1200~2400 μ g,每周 2 次,连用 3 周,然后每周 1 次维持。副作用主要有直接视网膜中毒、晶体出血和眼内炎。静脉用膦甲酸的副作用显著,包括肾毒性、全身性低钙血症、低镁血症、磷酸盐血症、低钾血症和中枢神经系统反应。

利巴韦林

利巴韦林是一种鸟苷类似物,能抑制许多 RNA 和 DNA 病毒的复制。它确切的作用机制尚不明确,但它能抑制信使 RNA 的生成。利巴韦林在体外实验中能抑制呼吸道合胞病毒(RSV),流感病毒 A 和 B 型、HSV-1、HSV-2 和其他很多病毒的活动。它常用于高危婴幼儿、年幼儿童和免疫缺陷成人的严重下呼吸道 RSV 感染。药物的雾化吸入应在感染的最初几天内开始。利巴韦林雾化剂可能对流感病毒 A、流感病毒 B 和副流感病毒有些作用,但治疗原则尚未确定。利巴韦林在哺乳动物细胞培养时有突变诱导性;因此,用这种雾化剂对医务人员进行适当的保护是有必要的。利巴韦林雾化剂的副作用包括可使呼吸道状况恶化。

静脉用利巴韦林能降低拉萨热的死亡率。一些资料和早期的人体试验显示静脉用利巴韦林能降低汉坦病毒肺部综合征的发病率和死亡率。静脉制剂的显著副作用是溶血。

金刚烷胺和金刚乙胺

这两个药主要用于流感病毒 A 的预防和治疗。它们抑制病毒的穿透和脱壳,故能在病毒与宿主接触的早期阶段加以阻断。它们必须被用在流感 A 病变 48 小时内,可减轻症状、缩短病程。它们也同样可在流感暴发期对未接种患者和医护人员进行预防,也可用于不能接种或接种无效的患者的预防。这些药物不会干扰疫苗的免疫功能产生。

金刚烷胺用于 14~64 岁患者的预防剂量为 100mg 每日 3 次口服,维持整个流行期或直至疫苗免疫保护作用产生(通常接种后 2 周)。对 ≥ 65 岁患者,剂量为每日 100mg。用于治疗流感 A 的剂量相同;但对这些药物的耐药性出现极快,所以一旦临床出现好转应停止用药,如,治疗 3~5 天或症状改善 1~2 天后。金刚烷胺经肾脏排泄,所以老年患者和肾功能衰竭患者必须调整剂量。金刚乙胺主要在肝脏代谢。14~64 岁患者的剂量为 100mg 每日 2 次口服,>64 岁患者的剂量为 100~200mg。

金刚烷胺常见副作用主要是中枢神经系统反应,包括神经质、失眠、头晕、头昏、说话不清楚、共济失调、注意力分散、幻觉和抑郁,而无食欲、恶心和便

秘也可见到。副作用常在用药后 48 小时内出现,以后逐渐消失。

西多法韦

西多法韦(胞嘧啶;HPMPC)是一种核苷类似物,与核苷酸类似物相比,它含有一个磷酸盐基团,不需要病毒依赖性的磷酸化过程。细胞酶将西多法韦转化成活性二磷酸盐形式,且有很长的细胞内半衰期。体外试验西多法韦具有很大的病毒抑制谱,包括 HSV-1、HSV-2、VZV、CMV、EBV、腺病毒、人类乳头状瘤病毒(HPV)和多瘤病毒。它可用于 HIV 患者的 CMV 视网膜炎。剂量为 5mg/kg 每周 1 次静滴,连用 2 周,然后每 2 周 1 次维持。疗效与更昔洛韦和膦甲酸相似。主要副作用包括肾功能损害,可从蛋白尿开始,用丙磺舒能预防其发生。而丙磺舒的副作用,如皮疹、头痛和发热,因过于严重而限制了它的应用。

西多法韦局部使用可用于口服或静脉阿昔洛韦不敏感的皮肤粘膜单纯疱疹。西多法韦晶体注射(20 μ g)已被用于耐药 CMV 视网膜炎的急救用药,但即使服用丙磺舒,也可能出现包括虹膜炎和眼压降低在内的严重副作用。

寡核苷酸

这些抗过敏分子含有与靶病毒基因序列互补的脱氧核苷酸结构。与病毒 RNA 互补的硫代磷酸寡核苷酸在细胞培养中显示能抑制病毒复制。硫代磷酸寡核苷酸具有强有力的抑制 CMV 能力;它与 CMV 的即刻早期转录单位第 2 区 RNA 互补结合,能抑制蛋白合成。目前正在研究晶体注射治疗 CMV 视网膜炎。副作用包括玻璃体炎和视网膜节段上皮点彩样改变。

免疫球蛋白

高价 CMV 免疫球蛋白能降低肾移植患者中 CMV 病变的严重程度,但未能证明 HIV 感染者中能预防 CMV 病变。一种人类单克隆抗 CMV 抗体可与膦甲酸或更昔洛韦一起对 CMV 视网膜炎进行辅助治疗。

干扰素

干扰素为受感染宿主细胞对病毒或其他外源性核酸作出应答时所释放的天然细胞产物。感染后 2 小时即可检测到。其复杂的作用机制虽未完全了解,但已知能选择性地阻断病毒 RNA 的转译和转录,使病毒停止复制,而又不影响正常宿主细胞的功能。

一种重组内源性 α 干扰素正被研究用于毛状细胞白血病、卡波西肉瘤、人类乳头状瘤病毒和呼吸道病毒。它主要用于乙型和丙型肝炎。伴有可检测到病毒载量的 HBV 和 HCV 活动及肝功能异常的患者对干扰素反应较好。

对符合指征的 HBV 患者,用 250 万~500 万 u 皮下或肌内注射 4~6 个月,能使 25%~40% 的患者血清 HBV DNA 和 HBeAg 转阴、肝功能和肝组织学好转。

治疗慢性丁型肝炎，大剂量 900 万~1000 万 u 每周 3 次肌肉注射，常引起复发。丙型肝炎治疗，剂量为 300 万~600 万 u 每周 3 次肌肉注射 6~12 个月，通常能使 10%~25% 的患者 HCV RNA 水平下降，肝功能和肝组织学改变好转。副作用包括发热、寒颤、乏力、肌痛，通常发生于第一次注射后 7~12 小时，持续 12 小时。小剂量治疗丙型肝炎引起的副作用较少，但有肝炎恶化的报道。利巴韦林加干扰素治疗丙型肝炎可增加疗效。

抗 HIV 感染的抗病毒药物

抗 HIV 病毒药物的应用方法一直在变。何时、用何药开始治疗，何时改变用药方案，如何减少耐药和交叉耐药等问题一直在被不断地重新评价。已确知的是，由于极高的病毒载量、较短的病毒半衰期和变异倾向，单药治疗会导致耐药而失效。

病毒载量是药物疗效的判断标准；目的是使所有的病毒载量都检测不到，因为高病毒载量会造成 CD4 丢失，最终导致免疫抑制。目前推荐方案是对病毒载量大于 5000~10000 的患者，无论其 CD4 计数多少，都用 3 个药物联合应用作为初次治疗方案。由于药物片数较多及副作用等原因，使患者难以完全依从成为多药治疗的困难。即使极小程度的不依从也会引起耐药和失效。当换用一种治疗失败药物时，应同时换用 2 种新药（最好换用 3 种新药）。所有的方案都应是个体制化的，偶尔患者不能依从三联治疗的严格要求时，2 个药物治疗仍胜于不治疗。抗 HIV 药物分类包括逆转录酶抑制剂（核苷类和非核苷类）和蛋白酶抑制剂。

核苷类似物逆转录酶抑制剂

这些药物经磷酸化成活性代谢产物，能竞争合并入病毒 DNA。它们能竞争性抑制 HIV 逆转录酶，成为 DNA 链合成的终止物。

齐多夫定

齐多夫定（ZDV，AZT）是一种胸苷类似物，作为一种链终止物抑制病毒逆转录酶。剂量为 200mg，每 8 小时 1 次口服，或 300mg 每日 2 次口服。治疗 HIV 相关性痴呆，建议用到每日 1000~1200mg。这是少数几个能在中枢神经系统中达到较高浓度，且表现出具有抗 HIV 痴呆作用的抗病毒药物之一。副作用包括头痛、指甲变色、贫血、中性粒细胞低下、恶心、胃肠不适、肝炎和肌炎。已证明 ZDV 能降低垂直传播率和经皮意外暴露感染率。与更昔洛韦合用可导致严重骨髓抑制。

去羟肌苷

去羟肌苷 (ddI) 是一种嘌呤双脱氧核苷，在细胞内磷酸化为双脱氧腺苷三磷酸盐，成为一种链中止物。是最强效逆转录酶抑制剂之一。与持续使用 ZDV 的患者相比，换用 ddI 能延长首次出现定义 AIDS 病种的时间，并降低死亡率。如体重 >60kg，剂量为 200mg 片剂每日 2 次口服，或 250mg 粉剂每日 2 次口服；如体重 <60kg，剂量为 125mg 片剂每日 2 次口服，或 167mg 粉剂每日 2 次口服。ddI 服用时应有缓冲，以防止胃酸减少，故应空腹服用。片剂应充分嚼碎或研粉溶解于水。副作用包括周围神经病变、胰腺炎和腹泻。

扎西他滨

扎西他滨 (ddC) 是 2'-脱氧胞苷的合成嘧啶核苷类似物，其 3'-羟基团被一个氢替代。其活性代谢产物，双脱氧胞苷 5'-磷酸盐，具有使病毒 DNA 链终止作用。剂量为 0.75mg 每日 3 次口服；与 ZDV 合用能降低死亡率并减少 AIDS，但仅限于未用过 ZDV 患者群。副作用包括 17%~30% 患者出现口腔溃疡和周围神经病变和皮疹、发热。

司他夫定

司他夫定 (d4T) 是一种胸苷类似物，经细胞激酶磷酸化为司他夫定三磷酸盐，且有活性作用。它与脱氧胸苷三磷酸盐竞争，导致 DNA 链复制中止。剂量为 40mg，如患者体重 <60kg，剂量为 30mg 每日 2 次口服。在 ZDV 和 d4T 之间存在严重的拮抗，所以应避免同时使用。一个大型研究比较换用 d4T 的 ZDV 经治患者和继续用 ZDV 单药治疗患者，发现随机改用 d4T 的患者更能延长出现 AIDS 的进程并减少死亡。最低限度的副作用包括中度肝酶升高和周围神经病变，此时应减少剂量。

拉米夫定

拉米夫定 (3TC) 是一种合成核苷类似物，经磷酸化后成为 5'-三磷酸盐化合物，能抑制 HIV 逆转录酶，使病毒 DNA 链中止复制。HIV 很快因 184 位密码子改变而产生耐药，但这种变异能延缓其他逆转录酶抑制剂如 ZDV 的耐药发生。这种早期耐药会引起对其他逆转录酶抑制剂，如 ddI 和 ddC 的部分交叉耐药，因此 3TC 只能用于联合治疗。在某些 ZDV 耐药患者中，加入 3TC 能恢复对 ZDV 的敏感性。剂量为 150mg 每日 2 次口服。副作用少见，包括胃肠道不适、头痛、乏力和皮疹。

3TC 已显示能抑制慢性活动性乙型肝炎的 HBV DNA，进一步的研究正在进行中。

非核苷类逆转录酶抑制剂

这些药物能直接结合到转录酶的核苷结合位点上。通常病毒对这些药物会很快耐药，除特殊病例外，不应单独用于治疗。

奈韦拉平

奈韦拉平直接结合到病毒逆转录酶上，破坏酶的催化位点，来阻断 RNA 和 DNA 依赖的 DNA 多聚酶活性。剂量为 200mg 每日 1 次口服，持续 2 周，然后增加到 200mg 每日 2 次。剂量递增能降低致命的皮疹发生。如皮疹在最初 2 周内出现，则不可递增剂量直至皮疹消退。单药治疗会很快出现耐药性。对中等程度发展而又未接受过抗病毒治疗的 HIV 患者，奈韦拉平、ZDV 和 ddI 方案比 ZDV、ddI 方案在升高 CD4 计数和降低 HIV RNA 水平上的效果更佳。奈韦拉平在中枢神经系统中能达到很高浓度。奈韦拉平诱导细胞色素 P-450，能引起其他同时使用药物的血浆浓度下降，如利福霉素、蛋白酶抑制剂和口服避孕药。

地拉夫定

地拉夫定通过直接结合逆转录酶，阻断 RNA 和 DNA 依赖 DNA 多聚酶活性，从而抑制 HIV-1。单药治疗很快出现耐药，并与其他非核苷类逆转录酶抑制剂有交叉耐药。它主要由细胞色素 P-450 代谢。标准剂量为 400mg 每日 3 次口服。

地拉夫定与某些非镇静类抗组胺药、镇静类催眠药、抗心律失常药、钙通道阻滞剂、麦角生物碱制剂、安非他明和西沙比利合用可能引起潜在严重的或致命的副作用，这种情况下必须考虑换药。

地拉夫定的抑制细胞色素 P-450 对吡哆那韦的代谢，所以应减少吡哆那韦剂量至 600mg 每日 3 次。与奈韦拉平不同，地拉夫定不进入中枢神经系统。严重的皮疹有报道见于 3.6% 的患者。

蛋白酶抑制剂

蛋白酶抑制剂是抗病毒药物中最有效部分；它们的作用目标是病毒的蛋白酶。抑制病毒蛋白酶能阻止 gag-pol 多蛋白的裂解，产生无感染性的病毒颗粒。病毒蛋白酶编码基因的主要及从属变异会导致这类药物间的交叉耐药。唯一详细研究的工种蛋白酶药物是利托那韦和沙喹那韦，已证明其疗效可降低病毒载量并使 CD4 增加。一些体外实验表明沙喹那韦和吡哆那韦拮抗。其他多种蛋白酶抑制剂的组合正在研究中。蛋白酶抑制剂由细胞色素 P-450 代谢，所有的同时用药均需对其可能的相互作用加以评估。

沙喹那韦

沙喹那韦剂量为 600mg 每日 3 次饭后 2 小时内口服；这种剂型的生物利用度仅 4%，明显限制了其功效。替代剂型，如软凝胶胶囊，可达到高血清浓度，正被研究使用。大剂量（7200mg/d）可获得更持久应答，但耐受较差。与利托那韦 400mg 每日 2 次合用，可使其血浓度稳定升高 20 倍，则病毒抑制更持久有效。副作用包括腹泻、恶心和头痛。利福平和利福布丁会明显降低沙喹那韦血浓度，故应避免同时使用。其他能促进细胞色素 P-450 的药物也能降低沙喹那韦的血浓度。沙喹那韦是细胞色素 P-450 的中度抑制剂，应避免与特非那定、阿司咪唑或西沙比利和其他细胞色素 P-450 化合的底物联合应用，或密切观察副作用。抑制细胞色素 P-450 的药物如酮康唑、伊曲康唑和氟康唑可升高沙喹那韦的水平。

利托那韦

利托那韦的剂量为 600mg 每日 2 次口服，可与进食同时进行。剂量从 300mg 每日 2 次在 5 天内逐渐递增至 600mg 每日 2 次，可减少腹泻的发生，而这是一种主要的副作用。片剂需冰箱保存；口服液如在 30 天内仍未服完必须放入冰箱。与吡哆那韦的交叉耐药常见；对其他蛋白酶抑制剂部分或完全耐药亦可见到。利托那韦是最强的细胞色素 P-450 酶抑制剂，其他药物如某些非镇静类抗组胺药（如特非那定）、镇静类催眠药（如咪达唑仑），或抗心律失常药与之合用会使这些药物浓度升高达中毒水平及致病。所有合并用药都必须考虑其与利托那韦的可能的相互作用。促进 P-450 的药，如利福平，会降低利托那韦的血浓度，而得不到预期疗效。副作用包括腹泻、口周感觉异常、味觉改变、恶心、肝炎和脂类异常。

吡哆那韦

吡哆那韦的标准剂量是 800mg 每日 3 次，必须空腹服用（如进食前 1 小时或进食后 2 小时）。24 小时内至少饮水 1360g，以预防肾结石。吡哆那韦不能与特非那定、阿司咪唑、西沙比利、三唑仑或咪达唑仑合用，因为竞争细胞色素 P-450 会导致这些药物的代谢受抑制，引起严重的副作用。主要的副反应肾结石可见于 4% 的患者，通常这种副反应可通过增加摄水量而消除，必要时应停止用药。无症状性高胆红素血症见于 10% 的用药患者。同其他蛋白酶抑制剂一样，影响细胞色素 P-450 的药物应避免使用。利福布丁能降低吡哆那韦的血清浓度；而酮康唑则相反。对利托那韦有交叉耐药，对其他 HIV 蛋白酶抑制剂的交叉耐药程度不同。去羟肌苷不能同时服用，因为它的缓冲剂会降低吡哆那韦的吸收。

奈非那韦

奈非那韦的标准剂量是 750mg 每日 3 次与食物同时服用；主要副作用是腹泻。能抑制细胞色素 P-450，主要经由此途径代谢的药物与奈非那韦同时使用会增加副作用的出现；不能同时应用的药物包括阿司咪唑、特非那定、利福平、咪达唑仑、三唑仑和西沙比利。

(龚启明 译)

第 155 节 脓 肿

各种组织、器官或局限性腔隙内的积脓，通常为细菌感染所引起。

可形成脓肿的细菌种类繁多，很多在本手册其他章节中亦有所讨论。特别是肛门直肠脓肿在第 35 节中讨论，手部脓肿、肺脓肿、皮肤脓肿、混合性厌氧菌感染、脑脓肿和脊柱脓肿分别在第 61、74、112、157、176 节和第 182 节中讨论。

发病机制

引起脓肿的细菌可通过以下途径进入组织：直接进入（如随污染物侵入伤口）；从已有的感染部位向四周蔓延；从远处经淋巴或血液途径播散；因自然屏障被破坏，菌丛由栖居处迁行至附近正常的无菌区（如腹腔内脏穿孔引起腹内脓肿）。

脓肿形成的好发因素包括宿主防御机制减弱（如白细胞功能异常）；体内有异物；尿路、胆道和呼吸道的正常引流发生堵塞；组织局部缺血或坏死，血肿或组织内积液过多和外伤。

脓肿开始为蜂窝织炎（参见第 112 节）。细胞坏死（由其他原因引起）形成的脓液和腔隙使细胞成分分离，进而提供了白细胞积聚的场所并形成脓肿。脓液或周围细胞坏死所致的进行性细胞分离可使脓肿扩大，以后则可有血管丰富的结缔组织长入，包围坏死组织、白细胞和组织碎屑，隔离脓肿并限制其扩散。

症状、体征和并发症

皮肤或皮下脓肿的症状和体征为受累部位的热、肿、触痛和发红，可有发热，特别是当周围有蜂窝织炎时发热更为多见；深部脓肿表现为局部疼痛和触痛，并伴有全身症状，特别典型的是发热及厌食、体重下降和疲倦。某些脓肿则主要表现为器官功能失常，如脑部脓肿可引起偏瘫。

脓肿的并发症有伴有感染向远处部位扩散的菌血症；脓肿溃破入附近组织；炎症侵蚀血管引起出血；重要器官功能受损；厌食和分解代谢对全身影响所致的营养不良。

治疗

要使病人痊愈通常需对脓肿内容物进行手术引流。脓肿可因破裂而自然引流，但有时会形成慢性窦道；部分脓肿未经自然引流或手术引流，有时也可缓慢消失，其中的脓液在蛋白分解后变成稀薄的无菌液体而被重新吸收到血流。不完全吸收者可留下纤维壁包裹的囊腔，有时因钙盐沉积而形成钙化性硬块。

深部脓肿可用对病原菌有效的全身性抗菌药物治疗，但如不同时作手术引流则常难以奏效；正确的引流包括彻底清除脓液、坏死组织和碎屑；为防止再次形成脓肿，必须填入纱布或引流条以消除死腔，如果可能，首先应消除梗阻或清除异物；从脓肿获取的细菌进行革兰氏染色和培养后应作药敏试验，以指导抗菌治疗。

腹内脓肿

腹内脓肿可分腹膜内脓肿，腹膜后脓肿，腹腔内脏脓肿。虽然三者有不同的临床特征，但大多数腹内脓肿会引起发热、脓肿附近不同程度的腹部不适以及弥漫性或局部性的麻痹性肠梗阻。常见厌食、恶心、呕吐、腹泻或便秘。

多数腹内脓肿为胃肠穿孔或炎症发展所引起，引起感染的细菌为平时正常栖居肠内的厌氧和需氧菌的混合菌群。从这些脓肿中最常分离出的主要菌株为需氧革兰氏阴性杆菌，如大肠杆菌和克雷白杆菌，及厌氧菌，如脆弱拟杆菌。抗菌治疗应选用对这些细菌有效的药物，例如联合应用氨基糖苷类药物，如静脉注射庆大霉素 1.5mg/kg，每 8 小时 1 次，加克林霉素 600mg，每 6 小时 1 次；作为替代药物可用第三代头孢菌素加甲硝唑。也可单独用头孢西丁 2g，每 6 小时 1 次或头孢替坦 1g，每 12 小时 1 次。但如果病人曾用过抗生素或有过医院内感染，则应选用对耐药性需氧革兰氏阴性杆菌（如假单胞菌）和厌氧菌均有效的药物。

几乎所有的腹内脓肿需作引流手术或经皮穿刺置入导管引流。插管引流可在 CT 或超声的指引下进行，插管引流适合于存在少量的脓肿腔；引流途中不会穿透肠管或未受污染的器官、胸膜或腹膜；无持续性污染源，如脏器穿孔；及脓液稀薄，可从引流管流出。

腹膜内脓肿

外伤或腹腔内脏穿孔引起的弥漫性腹膜炎所致的腹膜内脓肿有膈下、中腹部和盆腔脓肿。弥漫性腹膜炎之后，受重力和腹内压力的影响比较容易局限在膈下、盆腔及位于升结肠和降结肠侧面的结肠旁沟。

膈下脓肿

膈下间隙，大体位于横膈下方，横结肠上方。约有 55% 的膈下脓肿位于右侧，25% 位于左侧，20% 为多发性。

病因学和发病机制

大多数膈下脓肿由术后污染、局部病变或外伤直接引起。也可由继发于其他原因（内脏穿孔）的腹膜炎所致；亦可由邻近器官的脓肿蔓延而形成；而最常见的还是腹部手术并发症，特别是胆道、十二指肠或胃手术。腹膜污染可发生在术中或术后，如吻合口渗漏引起。有的脓肿则由远处污染（如阑尾炎）向腹膜腔扩散所造成。膈肌呼吸运动时膈下所产生的负压和下腹部较大的腹内压促使脓液流入膈下间隙。

症状和体征

膈下脓肿的临床表现常于手术后3~6周内悄然开始，但偶尔亦可历时数月不见症状者。几乎总有发热，而且可能是唯一的证据，虽然也常见厌食和体重下降。若感染影响到邻近的横膈，可引起干咳、胸痛、呼吸困难和肩部疼痛；听诊可闻啰音、鼾音和摩擦音。如有基底肺叶不张、肺炎或胸膜积液，则可引起叩诊浊音和呼吸音减弱。

最常见的腹部症状为疼痛并常伴有局部触痛。有时在以前的腹部切口处可有肿块，伤口排泌液或瘘道。麻痹性肠梗阻引起的腹胀和肠鸣音减弱亦甚为常见。

诊断

多数病人有白细胞增多，贫血也常见。血培养偶见阳性。

胸部X线检查常见异常。常表现为同侧胸腔积液、半侧膈肌抬高或无运动、肺下叶浸润和肺不张，腹部平片可能发现脓肿处有肠外积气、邻近器官移位，或脓肿所呈现的软组织致密阴影。

超声波检查有助于右侧膈下脓肿的诊断，而左侧膈下脓肿因受气体充盈的胃、脾曲、充气的肺和肋骨的影响，使超声检查较为困难。此外，脾脏由于形状、大小不一，且少有回声，因此其超声波表现可能与脓肿相似。

CT虽能测知大多数腹内脓肿，但往往难以肯定脓肿位于膈上还是膈下。CT对可能位于左上腹的脓肿或术后因伤口、敷料和引流等使超声检查困难者特别有用。

有时¹¹¹钡标记的白细胞放射性核素扫描有助于鉴定腹内脓肿。

并发症、预后和治疗

膈下脓肿可扩散进入胸腔而引起脓胸、肺脓肿或肺炎。腹内并发症包括手术切口破裂和瘘管形成。脓肿偶尔可压迫下腔静脉而引起下肢水肿。

膈下脓肿引起的死亡率为25%~40%，患者往往死于无法控制的感染、营养不良和长期住院引起的并发症，如肺栓塞和医院内感染。

治疗需采取手术或经皮插管引流。抗生素只起辅助治疗作用，不能满意地代替手术。在病人长期住院期间，加强营养至关重要。

中腹部脓肿

中腹部脓肿位于横结肠和盆腔之间，包括右、左下腹部和肠袢间脓肿。

右下腹脓肿常为急性阑尾炎的并发症、其次由结肠憩室炎和节段性肠炎或十二指肠溃疡穿孔向下流注于右侧结肠旁沟而引起。典型的症状是发热、右下腹触痛以及急性阑尾炎症状后出现的肿块，该肿块可引起小肠部分或完全梗阻。通常有白细胞增多。治疗包括抗生素加手术或经皮插管引流。但 2/3 的阑尾脓肿在单用抗生素治疗后可消失。

左下腹脓肿常由降结肠或乙状结肠憩室穿孔引起，其次为结肠癌穿孔所致。症状是急性憩室炎的症状：左下腹疼痛、厌食、轻度恶心，随后出现发热、白细胞增多及可触及的肿块。虽然某些憩室脓肿单用抗生素也能消除，但治疗常以抗生素加手术为主。有些外科医生主张先作脓肿引流和分流性结肠造口术，二期手术切除病变结肠，三期手术作关闭性结肠造口术。另一些外科医生则主张先切除病变结肠，将近端结肠提出作为结肠造口终端，而远端结肠作为粘膜瘘管，2~3 个月后再作端端吻合术。

肠袢间脓肿是位于小肠、大肠和肠系膜皱褶面间的分腔性脓肿，为肠穿孔、吻合口破裂或克罗恩病的并发症。症状可能非常轻微，发热和白细胞增多常为仅有的表现。但有时会有腹部触痛、麻痹性肠梗阻症状或可触及肿块。腹部平片偶可提示诊断，可见肠壁水肿、肠袢分离、局限性肠梗阻或立位片的气液平面。治疗为手术引流加适当的抗生素。

盆腔脓肿

盆腔脓肿通常为急性阑尾炎、盆腔炎症性病变或结肠憩室炎的并发症，主要症状为发热和下腹部疼痛。位于结肠附近的直肠子宫陷凹（Douglas 凹）脓肿，可引起腹泻；紧邻膀胱的脓肿则可引起尿急、尿频。腹部触痛常见；经阴道或直肠检查往往可触及脓肿，典型的有白细胞增多。

治疗为手术引流（经阴道或直肠）和抗生素，在等待培养结果期间可选用克林霉素加一种氨基糖苷类药物，或第三代头孢菌素加甲硝唑。大的脓肿做经皮导管引流。对于盆腔炎症性疾病引起的脓肿，有些妇科医生采用补液、卧床休息和抗生素。下列情况才需手术治疗：保守治疗数日后仍无效，或可能要破裂而需作子宫直肠陷凹切开术的脓肿或其他腹膜外途径的脓肿，或诊断不明者。

腹膜后脓肿

前腹部腹膜后脓肿

这些脓肿为急性阑尾炎、结肠憩室或肿瘤所致的结肠穿孔、胃或十二指肠穿孔、节段性回肠炎或胰腺炎的并发症。主要症状为发热、腹部或侧腹部疼痛、恶心、呕吐、体重下降以及由于腰大肌受累所引起的髋、腿或膝部疼痛，因髋部伸

展而引起的疼痛较常见；检查时可触及肿块；常见白细胞增多；X线检查所见包括脓肿内的肠外积气，邻近器官（如肾或结肠）移位，腰大肌阴影消失。胸部X线检查可见同侧膈肌抬高，可伴有或无胸腔积液。CT扫描是检查腹膜后脓肿最好、最敏感且无损伤的方法。肠道钡剂造影检查可见邻近内脏的移位。

虽然有些脓肿单用抗生素治疗亦可消失，但治疗通常为手术或经皮插管引流加抗生素。未治感染的并发症有脓肿沿筋膜面扩展而累及前腹壁、股、髋部、腰大肌、膈下间隔、纵隔和胸膜腔。有时脓肿溃破而引起急性细菌性腹膜炎。

肾周脓肿

肾周脓肿的发生几乎均由肾实质脓肿的感染溃入肾脏与其周围筋膜之间的肾周间隙（Gerota 囊）引起；偶尔也可由葡萄球菌感染和其他部位的感染经血源播散到肾脏所致；但更常见的则是由肾盂肾炎所引起，且常和肾结石疾病、近期泌尿系统手术或阻塞有关。通常的致病菌为需氧革兰氏阴性菌，极少数为多种细菌感染。

症状和体征

主要症状为发热、寒战和单侧肋腹部或腹部疼痛，常伴有排尿困难。大多数病人有发热、单侧肋腹部或腹部触痛。恶心、呕吐和血尿偶见。有些病人发热为唯一的症状。

诊断

常见白细胞增多和脓尿，但并非所有病人都有。大多数病人尿培养阳性，而培养阳性者占20%~40%。肾周脓肿在临床上与急性肾盂肾炎的不同之处是，前者在住院前已有较长时间的症状，且抗生素治疗开始后仍长期发热；肾周脓肿的症状一般持续5日以上，而急性肾盂肾炎一般短于5日。

超声检查通常可显示脓肿，但CT是最可靠的检查方法，几乎所有的肾周脓肿均可被CT测出。X线胸部检查约半数病人有异常，可见同侧肺炎、肺不张、胸腔积液或患侧横膈抬高。约有半数病人腹部平片也有异常，可见肿块、结石、腰大肌阴影消失和产气菌感染引起的肾周区肠外气体。排泄性尿路造影可见肾脏不显影或显影很差、肾盏变形、肾脏向前移位和单侧肾脏固定，X线透视或呼气/吸气期拍片显示的结果最清楚。

预后和治疗

总病死率约为40%，但迅速诊断和及时治疗者往往可有好预后，无严重原发病变者则更佳。治疗包括抗生素，通过外科手术或经皮导管引流脓液、缓解阻塞，有时需作肾切除（如果肾脏因感染或结石而广泛损毁者）。在等待血、尿和脓液培养结果期间，可选用第三代头孢菌素，如头孢他啶，或该药与氨基糖苷类药物合用。

内脏脓肿

脾脓肿

多数脾脓肿由其他感染部位播散引起。常为小的、多灶性脓肿，临床无症状，多为尸检时意外发现。临床上明显的脾脓肿多为单发性，引起的原因常为：(1) 其他部位感染引起的菌血症；(2) 脾脏受钝伤或穿透伤（伴脾脏血肿的继发感染）；脾脏的轻度梗死（如各种血红蛋白病，尤其是镰状细胞贫血和血红蛋白SC病），或其他疾病（疟疾、棘球蚴病）；(3) 由毗邻部位感染，如膈下脓肿向脾脏蔓延。最常见的病原菌为葡萄球菌、链球菌、厌氧菌和需氧革兰氏阴性杆菌，包括沙门菌属；念珠菌属常可感染免疫受损的宿主。

症状、体征和诊断

主要症状为亚急性起病的发热和左侧疼痛，常为左侧胸膜、肋腹部、上腹部或下胸部疼痛并放射至左肩。左上腹常有触痛，典型的可见脾肿大；极少数可闻及脾摩擦音，常见白细胞增多，血培养有时可见致病菌生长。

CT是最可靠的检查。但X线检查可显示左上腹肿块和由产气菌引起的脓肿内肠外气体；其他器官，如肾、结肠和胃的移位；左侧横膈抬高和左侧胸腔积液。超声波检查可显示出大于2~3cm的脾内脓肿缺损。

并发症和治疗

未治脓肿的并发症有：脓肿腔内出血，脓肿溃破入腹腔、肠、气管或胸腔。脾脓肿可成为心内膜炎持续性菌血症的罕见原因，经适当化疗仍无济于事。治疗包括全身抗生素疗法和经皮导管或脾切开引流脓液或脾切除术。

胰腺脓肿

典型的胰腺脓肿发生在胰腺坏死的部位，包括急性胰腺炎发作后的假性囊肿处。常见细菌为肠道菌丛——需氧革兰氏阴性杆菌和厌氧菌，但这些细菌如何进入胰腺尚不清楚。此外，常可分离到金黄色葡萄球菌和念珠菌属。

症状和体征

大多数病人在胰腺炎急性发作好转后1周至数周又出现发热、腹痛和触痛、恶心、呕吐，有时会有麻痹性肠梗阻。较少见的是胰腺炎发作后很快发生脓肿。在这些病人中，急性胰腺炎时常见的发热、白细胞增多和腹部征象不能像通常那样很快消失。如果这些症状和体征持续7日以上，则应怀疑有脓肿。有半数病例可摸到肿块。

诊断

血清淀粉酶水平可能升高，但常在正常范围内，常见白细胞增多，血清碱性磷酸酶可能升高，而白蛋白则减少。血培养偶见致病菌生长，腹水培养有时可呈

阳性。

胸部X线检查常显示左侧异常，如胸腔积液、肺底部肺不张、肺炎或半侧横膈抬高。腹部平片或胃肠道钡剂造影可发现有胰腺区肠外气体或邻近结构移位。超声波检查可发现充盈液体的胰腺肿块，脓肿内的碎片或小腔间隔可引发多个超声回波。CT可能是最好的单项检测手段，它可显示胰腺区内的低密度肿块，肿块内可能含有气体，即使用静脉注射造影对比剂亦不能增强其密度。严重坏死性胰腺炎伴假性囊肿形成与胰腺脓肿的鉴别往往需在CT指引下作穿刺抽吸或外科探查或穿刺加手术探查。

并发症、预后和治疗

未经引流的脓肿可发生的并发症有：脓肿溃破进入邻近组织；腐蚀附近血管，如左胃、脾和胃十二指肠动脉，而引起出血或血栓形成；进一步加剧脓肿形成而需再手术。即使给外科和抗生素治疗，其死亡率仍可高达40%左右。

治疗包括外科或经皮导管引流（因导管引流不能清除厚的坏死碎片，因此成功率大大低于其他腹内脓肿）和全身抗生素治疗。在等待培养结果之际，可单用头孢西丁、头孢替坦或亚胺培南-西拉斯丁或与克林霉素或甲硝唑及一种氨基糖苷类药联合应用。

肝脓肿

肝脓肿通常为阿米巴性或细菌性（化脓性）两种。细菌性肝脓肿发生的原因可有：（1）胆石、肿瘤或胆道狭窄造成胆道部分或完全阻塞而引发的上行性胆管炎；（2）起源于腹内如憩室炎或阑尾炎的门脉菌血症；（3）源于远处的全身性菌血症，细菌由肝动脉进入肝脏；（4）胆道外附近感染的直接蔓延；（5）外伤，包括穿透伤（细菌直接进入肝脏）或钝器伤引起的血肿，后被继发感染。通常情况下有明显的原因，但有时则无法解释。大多数脓肿为单发性，但全身菌血症或完全性胆道梗阻则常引起多发性（通常是显微镜可见的）脓肿。

全身菌血症引起的感染中，链球菌或葡萄球菌最为常见；源于胆道感染的脓肿通常含有需氧革兰氏阴性杆菌，如大肠杆菌和克雷白杆菌；但典型的继发于腹内感染所致的门脉菌血症的肝脓肿，则既有需氧革兰氏阴性杆菌又有厌氧菌。

症状和体征

全身菌血症或胆道感染引起的多发性脓肿通常起病急，并以引起脓肿的原有疾病的主要临床特征为其主要症状。如为单发性脓肿，则其症状在数周内呈亚急性起病；常见有发热，而且有时是唯一的线索，但多数病人还有厌食、恶心、体重下降和无力。约半数病人有右上腹疼痛或触痛和肝肿大；偶见右侧胸膜炎性胸痛；黄疸一般只在胆道阻塞时才出现。

诊断

普通的血液检查可见贫血、白细胞增多、血沉加快、碱性磷酸酶升高、白蛋

白减少和轻度胆红素升高。少数病人血培养阳性。约半数病人 X 线胸部检查可发现有右侧肺底部肺不张、胸腔积液、肺炎或病侧横膈抬高。

CT 是最敏感的影像检测技术，但若脓肿 $>2\text{cm}$ ，一般可被超声波检查发现，而且能区分液体性肿块和实质性肿块，故有助于鉴别脓肿和肿瘤。

诊断中必须鉴别阿米巴性肝脓肿和细菌性肝脓肿。可提示阿米巴脓肿的特点为：患者年龄 <50 岁、男性、症状短于 2 周、去过流行区、多为单发性、大便中可找到溶组织内阿米巴、无引起细菌性脓肿的先决条件。几乎所有的阿米巴肝脓肿患者对溶组织内阿米巴的血清反应均为阳性。

并发症、预后和治疗

肝脓肿的并发症包括膈下脓肿形成；脓腔内出血；脓肿破裂入肺、胸膜腔或腹膜腔。诊断正确、治疗适当者的病死率为 $10\% \sim 30\%$ 。多发性脓肿患者的病死率高于单发性脓肿患者。

治疗包括抗生素疗法和清除脓液。最好用经皮针刺抽吸或留置导管引流。有些脓肿单用抗生素就能消退；阿米巴肝脓肿单用化疗（甲硝唑、氯喹或依米丁）可获良效，通常不作手术。如患者同时有需作剖腹术的其他疾病或非手术治疗无效，则有手术适应证。如病原菌不明，在明确病原菌之前，单用头孢西丁或头孢替坦或与克林霉素或一种氨基糖苷类药物合用可提供足够的抗菌覆盖面。为预防复发，引流后还应继续抗菌治疗数周。

前列腺脓肿

前列腺脓肿是急性前列腺炎、尿道炎和附睾炎的一种并发症。常见致病菌为需氧革兰氏阴性杆菌，其次为金黄色葡萄球菌。病人通常为 $40 \sim 60$ 岁，有尿频、排尿障碍或尿潴留。会阴部疼痛、急性附睾炎证据、血尿和脓性尿道分泌物较少见。某些病人可有发热。直肠检查可发现有前列腺触痛和波动，但前列腺肿大往往是所见的唯一异常，而有时前列腺触诊感觉正常。

白细胞增多常见。虽常见有脓尿和菌尿，但尿液也可正常。少数病人的血培养呈阳性。

虽经抗药治疗，但仍有持续或反复的泌尿系统感染并有会阴部持续疼痛，提示前列腺脓肿。但许多前列腺脓肿在前列腺手术或内镜检查时才被意外发现；前列腺侧叶膨隆凸入位于前列腺的尿道或器械检查时脓肿破裂而被发现。前列腺超声波检查可能有助于诊断。

治疗包括经尿道排脓或经会阴部切开引流加适当抗生素。

头颈部脓肿

(参见第87节扁桃体周围蜂窝织炎和脓肿及
第265节细菌感染中的咽后脓肿)

颌下间隙感染

(Ludwig 咽峡炎)

这是发生在舌下和颌下间隙两处、蔓延迅速的、双侧性、硬化性蜂窝织炎，而无脓肿形成或淋巴系统受累。

颌下间隙感染虽非真性脓肿，但其临床表现与脓肿相似，并且治疗也与脓肿类似。该病常因牙或牙周感染，特别是下颌的第2和第3磨牙感染所致；也可发生于牙齿卫生不良引起的疾病（如牙龈炎和牙脓毒症）、拔牙或外伤（如下颌骨折、口底裂伤、扁桃体周围脓肿）。如不予治疗，则有可能致命。

主要临床表现为受累部位牙区疼痛，颌下区有严重触痛和发硬、牙关紧闭、发音困难、流涎和吞咽不能，并可因喉水肿和舌抬高而发生呼吸困难和喘鸣。常有发热、寒战和心动过速。CT是最好的检测手段，但头颈部X线检查有助于判断软组织肿胀和呼吸道阻塞的程度。并发症包括窒息，吸入性肺炎，肺脓肿和转移性脓毒症。

治疗包括确保气道通畅，这可能需作气管切开（注意：气道堵塞可在数小时之内迅速加剧，故应经常检查气道的通畅性）。用抗生素治疗引起感染的口腔厌氧和需氧菌。有任何液体的存在，都应切开引流以缓解肿胀的感染组织的压力。抗菌治疗有几种选择，例如，大剂量青霉素、氨苄西林-舒巴坦或头孢噻肟和甲硝唑合用或环丙沙星和克林霉素合用。

咽颌部脓肿

咽颌腔（外侧咽部、咽旁或寰突下颌间隙）为一楔形腔隙，位于咽部外侧，上至颅底蝶骨，下至舌骨。咽颌脓肿通常由咽部，包括鼻咽部、增殖腺和扁桃体感染所引起，其他次要的原因有牙感染、腮腺炎和乳突炎。

常见有发热、咽喉疼痛和全身不适感。如感染局限于前腔，其特征为牙关紧闭，沿下颌角的硬块，扁桃体向中央和侧咽壁肿胀膨隆。后腔感染时，则可发生后咽壁和腮腺间隙肿胀，牙关紧闭极轻或无。如颈动脉鞘内的颈内静脉受累，则可引起寒战、高热和菌血症。如颈内、颈外或颈总动脉糜烂则可引起大出血。感染向下蔓延可引起颈部肿胀，阻塞颌下角下方的间隙。

治疗为外科引流加抗菌药物。用于治疗颌下间隙感染的抗菌药物也可用于治疗本病，因为两者的致病菌相类似。

化脓性腮腺炎

这是一种源于口腔的上行性感染，通常由可累及腮腺管口的金黄色葡萄球菌所致。

典型的感染发生于因进食少或因服用抗胆碱能类药物而口腔干燥的老年人或慢性病人，以及全麻后的病人。见有发热、寒战和单侧腮腺疼痛和肿胀；腮腺坚硬且有触痛，其上方皮肤出现红斑和水肿。压迫腮腺使脓液从腮腺管流出，涂片后往往可见成堆的革兰氏阳性球菌。

金黄色葡萄球菌感染的治疗，若致病菌为耐甲氧苯青霉素菌株，则选用耐青霉素酶青霉素或万古霉素；若由其他细菌引起，则抗生素的选择取决于革兰氏染色和培养的结果。补充液体和口腔卫生很重要。若不能引流或抗生素治疗无效，则可能需手术治疗。

化脓性肌炎

本病是一种大横纹肌内深部形成的脓肿。

肌与骨骼的脓肿不常见，它们可由邻近的骨或软组织感染扩展所致或经血路播散引起。化脓性肌炎在美国十分罕见，但可发生于免疫受损病人，特别是艾滋病患者。而在很多热带地区，本病常可发生于儿童和成人，特别是营养不良者。其机制认为系血源性播散，可能是菌血症所致的、在以前受伤肌肉处的局限性感染，但以前的外伤常被忽略。最常见发病部位是股四头肌、臀肌、肩部和上肢肌肉。约40%的病例可有多发性脓肿。

最初症状为痉挛性疼痛，随后为水肿及不断加重的不适和低热。此时可见肌肉发硬，以后水肿和触痛加重，约半数病例出现明显波动。白细胞增多常见。在肌肉发硬早期，用针刺抽液可能阴性，以后则可形成浓稠的黄色脓液，培养几乎总有金黄色葡萄球菌生长。偶见少数病例由化脓性链球菌或大肠杆菌所致。

治疗用耐青霉素酶青霉素。在非化脓期，单用抗生素对化脓性肌炎有效，如已有脓液，则必须切开、引流。手术时所见的受累范围往往比术前的临床估计大得多。

{沈大康 译}

第156节 菌血症和脓毒性休克

(参见第260节新生儿感染中的新生儿败血症和新生儿脑膜炎)

菌血症和脓毒性休克是密切相关的疾病，菌血症是指血流中存有细菌，而脓毒性休克是一种伴有用补液疗法难以奏效的低灌注和低血压的脓毒血症。脓毒血

症是一种伴有全身性炎症症状的局限性或菌血症性的严重感染,由菌血症引起的脓毒血症常称为败血症,而该名称用得不够确切而不再应用,现在一般较常用的为“系统性炎症应答综合征”(systemic inflammatory response syndrome),这是指由几种严重的疾病(如感染、胰腺炎、烧伤、创伤)促发的急性炎症反应,其全身症状与大量内源性炎症解质释放到血流相关。

菌血症

感染的口腔组织的外科手术或常规的牙科操作、感染的下尿路插管、脓肿切开和引流和内置器的细菌生长,特别是静脉注射和心内导管、导尿管和造口术内置器及导管均可引起短暂的菌血症。典型的革兰氏阴性菌血症是间歇性和机会性的,虽然这种菌血症可能不影响健康人,但对免疫受损并伴有重病的患者、化疗后的病人以及严重营养不良者,则可产生严重后果。感染的初发部位通常在肺部、泌尿生殖道、胃肠道或软组织,包括患有褥疮溃疡的皮肤。也可发生于危险人群,特别是有心脏瓣膜病、人工心脏瓣膜或其他血管内假体病人的牙科手术后。

慢性病和免疫受损病人发生革兰氏阴性菌血症较常见,但这些病人的血流也被需氧菌、厌氧菌和真菌感染。拟杆菌可并发腹部和盆腔感染,特别是当女性生殖道被感染时更易发生这种并发症。

脑膜或心包或大关节等浆膜腔的转移性感染可由短暂的或持续存在的菌血症所致,特别是当致病菌为肠球菌、葡萄球菌或真菌时,还可发生心内膜炎。但革兰氏阴性菌血症很少发生心内膜炎。静脉吸毒者,葡萄球菌性菌血症常见,葡萄球菌也是可累及三尖瓣的革兰氏阳性菌性心内膜炎的主要致病菌。

症状和体征

除非病人处于患有持续性或高水平菌血症的危险性,典型的短暂而低水平的菌血症是无症状的。典型的表现为全身性感染的体征,包括呼吸急促、寒战、体温上升和胃肠道症状(腹痛、恶心、呕吐、腹泻)。在疾病初期,病人的皮肤往往温暖而警觉性减退。若不测量血压则往往不会发现低血压。有的病人低血压出现较晚。

有些特征有助于鉴别病因和致病的细菌。横膈以上的感染多数由革兰氏阳性菌所致,而腹部感染包括胆道和尿路感染多数由革兰氏阴性菌所致。但除实验诊断可鉴别革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌菌血症和脓毒性休克外,还没有其他可靠的鉴别方法。

几乎任何部位都可发生转移性脓肿,并且在广泛时还可产生受累脏器感染的特征性症状和体征。葡萄球菌菌血症时,多发性脓肿形成常见。有25%~40%的持续性菌血症患者可发生血液动力学不稳定性而出现脓毒性休克。

诊断

应从所有感染部位，包括感染的体腔、关节间隙、软组织和病损的皮肤获取脓液或体液作革兰氏染色和培养。血液培养应包括需氧菌和厌氧菌培养，应间隔1小时作2次血培养，每次应从不同部位静脉切开放血。2次血培养用于菌血症的初期诊断已足够，但阴性的染色或培养结果不能排除菌血症，特别是以前已接受过抗生素的病人，更不能排除菌血症。这种最起码2次血培养的标本应取自经过适当准备的静脉切开部位。此外，还可对痰液、导管插入部位和伤口的标本进行培养。

符合下列客观指标中的2项或2项以上者可认为是以前所谓的败血性综合征即现在的系统性炎症应答综合征：体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 或 $<36^{\circ}\text{C}$ ；心率 >90 次/min；呼吸率 >20 次/min或动脉二氧化碳分压(PaCO_2) $<32\text{mmHg}$ ；血白细胞计数 $>12\,000/\mu\text{l}$ 或 $<4\,000/\mu\text{l}$ ，或未成熟白细胞 $>10\%$ ，典型的白细胞计数是起初降至 $<4000/\mu\text{l}$ ，然后在2~6小时升至 $>15000/\mu\text{l}$ ，并且未成熟型明显增加。

预后和治疗

外科手术或内置性静脉插管或导尿管相关性短暂的菌血症常不易测知，一般不必治疗。但若病人有瓣膜性心脏病、血管内假体或接受免疫抑制剂，则应预防性应用抗生素以预防发生心内膜炎。

较为严重的菌血症的预后取决于两个决定因素：首先取决于迅速而彻底的查明感染源；第二是取决于原有的疾病及其伴随的功能障碍等情况。创伤性内置物，特别是静脉内和尿路内插管应迅速清除。在获取革兰氏染色和细菌培养等化验标本后，应立即按经验给予抗生素治疗。某些病例（如内脏破裂、子宫肌层炎伴脓肿、肠或胆囊坏疽）必须手术治疗，大的脓肿必须切开引流，坏死组织应清除。因肺、胆道或尿路感染而使菌血症持续不退者，若无梗阻及脓肿形成，一般用抗生素治疗通常可获成功。若为多器官衰竭，常发现有多种细菌（多菌种性菌血症）则预后不佳。延误抗生素治疗或外科治疗者，死亡率明显增加。

脓毒性休克

菌血症若发生循环变化，如组织灌注严重不足，接着就会发生脓毒性休克。脓毒性休克最常见由革兰氏阴性菌、葡萄球菌或脑膜炎球菌感染引起。其特征为：急性循环衰竭，常在同时或接着发生低血压和多脏器衰竭，开始时皮肤是温暖的，甚至出现低血压时也仍是温暖的，尿流量减少，警觉性下降，精神错乱加重并发生包括肺、肾和肝等在内的多脏器衰竭。

病因学和发病机制

脓毒性休克通常由在医院内获得的革兰氏阴性杆菌引起，常好发于免疫抑制或患有慢性病的病人。但约有1/3的病人可由革兰氏阳性球菌和念珠菌引起。由

葡萄球菌毒素引起的休克称为中毒性休克，这种情况多见于年轻妇女（参见第157节葡萄球菌感染）。

脓毒性休克的好发因素有糖尿病、肝硬化、白细胞减少状态，特别是同时存在肿瘤或接受细胞毒性药物治疗的病人；尿路、胆道或胃肠道感染史；有创性内置物包括导管、引流管和其他异物；以前用过抗生素、皮质类固醇治疗或人工呼吸装置的病人。脓毒性休克在新生儿、35岁以上的病人、孕妇或由原发病所致的严重免疫受损者或医源性治疗并发症的病人中较为常见。

有关脓毒性休克的发病机制尚未完全阐明，由感染细菌产生的细菌毒素可促发复杂的免疫反应，除内毒素（革兰氏阴性肠杆菌细胞壁释放的脂多糖中的类脂组分）外，还有大量介质，包括肿瘤坏死因子、白三烯、脂氧合酶、组织胺、缓激肽、5-羟色胺和白细胞介素-2等均参与发病机制。

最初的变化为动脉和小动脉扩张，周围动脉阻力下降，心排出量正常或增加。当心率加快时，射血分数可能下降。后来心排出量可减少，周围阻力可增加。尽管心排出量增加，但血液流入毛细血管进行交换的功能受损，重要物质，特别是氧的供应和二氧化碳及废物的清除减少，这种灌注的下降使肾及脑特别受到影响，进而引起一个或多个脏器衰竭。最后导致心排出量减少而出现典型的休克特征。

症状和体征

通常首先出现菌血症症状（见上文）。当发生脓毒性休克时，所出现的体征常为精神警觉状态的变化，血压可能已降低但皮肤仍是温暖的（矛盾性肢体温暖）。可出现心动过速、呼吸急促和少尿。后期体征可见冷而苍白的肢体和周围性发绀。随着病情的进展可发生包括肾、肺、肝在内的多脏器衰竭，也可发生弥漫性血管内凝血和心力衰竭。

诊断

脓毒性休克应该与低血容量性休克、心源性休克和阻塞性休克鉴别（参见第204节），测定尿比重和渗透性是有帮助的。低血容量性休克对补充血容量能迅速反应，典型的心源性休克常与心肌梗死相关，阻塞性休克是因肺动脉栓塞所致的肺动脉或其他主要血管阻塞的并发症或动脉瘤剥离的并发症。

脓毒性休克时，证实有分布缺陷。初期高动力学状态的血液动力学特征是脓毒症特有的：心排出量正常或增加而周围动脉阻力降低、皮肤温暖而干燥。而心排出量减少伴周围动脉阻力增加说明是低动力学状态，这通常见于脓毒性休克的后期。

用肺动脉导管测血液动力学对排除脓毒性休克是有帮助的，与低血容量性休克不同的是脓毒性休克时心排出量多数正常或增加而周围阻力降低，中央静脉压和肺动脉闭塞压不会降低。心电图可显示非特异性ST-T波异常和室上性及室性心律不齐，该异常的部分原因可能与低血压有关。

脓毒性休克的初期，白细胞计数可明显减少，其中多形核白细胞可降至20%，并可伴有血小板计数急剧下降至 $\leq 50000/\mu\text{l}$ 。但通常可在1~4小时内很快逆转，白细胞总数和多形核白细胞明显上升（多形核白细胞可升至 $\geq 80\%$ ，并且以幼稚型白细胞占优势）。尿液分析可发现尿路，特别是插导尿管的尿路是感染源。

早期可出现伴有低 PCO_2 和动脉血pH增高的呼吸性碱中毒，这也是对乳酸血症的代偿。血清碳酸氢钠通常降低，而血清和血中的乳酸增高。随着休克的进展，代谢性酸中毒随之发生，早期呼吸衰竭可导致低氧血症，氧分压(PO_2) $< 70\text{mmHg}$ ，心电图可见ST段压低、T波倒置，偶见房性或室性心律不齐。由于肾功能衰竭和肌酐清除率降低，血尿素氮和肌酐浓度逐渐上升。

预后和治疗

脓毒性休克的总体死亡率为25%~90%，预后差的多数因未能及时治疗之故。一旦发生严重的乳酸中毒并伴有失代偿性代谢性酸中毒，特别是伴多脏器衰竭时，即使给予治疗，脓毒性休克往往已不可逆转。

应将脓毒性休克病人置于重症监护室治疗，严密监测下列指标：血压、动脉和静脉血pH、动脉血气分析、血乳酸水平、肾功能、电解质水平，可能的话测组织二氧化碳分压(PCO_2)。一般不主张作动脉内插管，但当休克的鉴别诊断有困难时可考虑作。皮肤血管收缩提示周围血管有阻力，但不能精确反映流入肾、脑或肠的血流，因此应测排尿量，通常用内置导尿管测，作为内脏血流量和内脏血流灌注的一个指标。

应测中心静脉压和肺动脉压。输液应直至中心静脉压达10~12 cmH_2O 或肺动脉楔压达12~15 mmHg 。伴有低血压的少尿不是大量补液的禁忌证，所需补液量常远不足正常血容量，在数小时内可补10L。肺动脉闭塞压可能是估计左心室功能阻止和输液过多所致的早期肺水肿最好的指标（参见第67节中有关治疗的讨论）。

应该鼻管给氧支持呼吸，必要时可作气管插管或气管切开及机械性人工呼吸。

在获取用于革兰氏染色和血培养的血液、体液或伤口标本后，可开始肠外途径给抗生素，立即凭经验给予治疗十分重要，抗生素的选择可根据以前原发感染部位培养的结果或原发感染的临床情况考虑决定。

早期及时的抗生素治疗可能起到救命的作用。对致病菌不明的脓毒性休克的治疗方案可用庆大霉素或妥布霉素加第3代头孢菌素（头孢氨噻或头孢曲松，若怀疑为假单胞菌属则可用头孢他定）；若可能系革兰氏阳性菌所致，则应加用万古霉素；感染源在腹部应该用抗厌氧菌药物（如甲硝唑）。大剂量单一用药，如头孢他定每8小时静脉注射2g或亚胺培南每6小时静脉注射500mg，可能有效，但不作推荐。若怀疑为耐药性葡萄球菌或肠球菌，则必须用万古霉素。一旦获得

培养和药敏试验的结果，应立即对抗生素治疗方案作相应的调整。抗生素应该用到休克消失和原发性感染灶清除后再继续数日。

脓毒性休克患者若在血容量上升脉动脉楔压到达 15~18mmHg 后，仍为低血压者，可给多巴胺以升高血压，至少要使平均血压达到 60mmHg。若多巴胺剂量超过 $20\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ，其他升压药如典型的去甲基肾上腺素可给予以便使平均血压维持在 60mmHg。但升压药，包括大剂量多巴胺和去甲基肾上腺素，因可使血管收缩而产生一定的危险性。此外，这些药物在改善存活率中的确切作用尚未证实。脓液必须引流，异物和坏死组织必须清除，否则尽管用抗生素治疗，仍难逃不良预后。常需作急诊手术以引流脓肿，切除感染的组织，如梗死的肠段、炎症的胆囊、感染的子宫或肾盂肾炎。病人的病情虽然严重，但若脓毒灶不切除或引流，还可继续恶化。

根据病人的临床状况，可考虑应用其他疗法，包括用甘露醇或速尿使少尿病人利尿，用速效洋地黄制剂治疗心衰病人，有时也可用肝素治疗血管内弥漫性凝血（参见第 131 节），但这些措施的确切价值尚未证实。

抗内毒素类脂质 A 组分的单克隆抗体、抗白三烯和抗肿瘤坏死因子抗体的实验研究尚未成功。糖皮质类固醇虽然在选择性感染类型如脑膜炎或肾上腺功能不全的病人中应用有其一定的地位，但并不非常有益。

第 157 节 细菌性疾病

革兰氏阳性球菌引起的感染

葡萄球菌感染

致病性葡萄球菌到处都有，健康成人前鼻孔带此菌的约占 30%，在皮肤上带此菌的约 20%。医院病人和工作人员的带菌率略高。在医院和社区，耐抗生素菌株常见。

新生儿和喂奶的母亲好发葡萄球菌感染，而流感、慢性支气管肺部疾患（如囊性纤维性变、肺气肿）、白血病、肿瘤、器官移植、假体或其他异物、烧伤、慢性皮肤疾病、手术切口、糖尿病以及血管内塑料导管留置的病人，也容易受此菌感染。接受肾上腺皮质类固醇、放射治疗、免疫抑制剂或抗肿瘤化疗的病人，受感染的危险性也很大。易感病人可从自身其他带菌部位或医院工作人员获得耐抗生素的葡萄球菌。经工作人员的手是最普遍的传播方式，但也可经空气传播。

某些葡萄球菌性疾病是毒素介导的，而并非感染本身所致。葡萄球菌性食物中毒由摄入预先形成的热稳定性葡萄球菌内毒素所致（参见第 28 节）。由外毒素引起的中毒性休克综合征（见下文）的发生可能与使用阴道棉塞有关，或是一种

手术后感染（常很少引起注意）的并发症。由毒性表皮脱落素所致的葡萄球菌烫伤皮肤综合征（staphylococcal scalded skin syndrome）是一种小儿的剥脱性皮炎（参见第 112 节和第 260 节）。

下列葡萄球菌性疾病还会在本书的其他章节中进一步讨论到。

症状和体征

新生儿感染通常发生于出生后 6 周之内，最常见的是脓疱性大疱性皮肤病损，一般位于腋下、腹股沟或颈部皮肤皱褶处；但多发性皮下脓肿（特别是乳腺）、表皮剥脱、菌血症、脑膜炎或肺炎也可发生。化脓性病变显微镜检查可发现嗜中性白细胞和革兰氏阳性葡萄球菌，后者常位于嗜中性白细胞内（参见第 260 节医院感染和第 265 节脓疱疮）。

产后 1~4 周发生乳腺脓肿或乳腺炎的喂奶母亲，应视为有耐抗生素葡萄球菌感染，很可能通过其婴儿从婴儿室传入所致。

手术后感染可从缝线处脓肿直到广泛的创口感染，一般由葡萄球菌感染所致。这种感染可出现于手术后数日或数周；若病人在手术时接受过抗生素，则感染的出现可能推迟。

疖和痈在第 112 节讨论。

有下列情况应怀疑葡萄球菌性肺炎（参见第 73 节）：流感病人或接受皮质类固醇或免疫抑制剂治疗者发生呼吸困难、发绀及持续或反复发热；因慢性支气管肺部疾病或其他高度危险性疾病而住院的病人，若出现发热、气急、咳嗽、发绀和白细胞增多。新生儿葡萄球菌性肺炎的特征是肺脓肿形成，接着很快发展为肺大泡和脓胸。病人的痰液显微镜检查可发现嗜中性白细胞内有成堆葡萄样的革兰氏阳性球菌。

葡萄球菌性菌血症可发生于任何与血管内导管或其他异物有关的局限性葡萄球菌脓肿或感染，它是严重烧伤病人死亡的常见原因。症状和体征的讨论见第 156 节。持续性发热常见，而且可伴有休克。表皮葡萄球菌和其他凝固酶阴性的葡萄球菌，已成为与导管和其他异物相关的医院菌血症的日益增多的原因。也是虚弱病人的发病率（特别是长期住院者）和死亡率的重要原因。

葡萄球菌性心内膜炎（参见第 208 节中感染性心内膜炎）特别好发于静脉注射给药者和装有人工心脏瓣膜的病人。突然出现心脏杂音、脓毒性栓子和其他经典体征便可作出可疑诊断，确诊需依据超声心动图和血培养。

葡萄球菌性骨髓炎（参见第 54 节骨髓炎）主要见于儿童，可引起寒战、发热和受累骨疼痛，继之出现红肿。关节周围感染常引起关节积液，提示为化脓性关节炎而不是骨髓炎。白细胞计数常 $>15000/\mu\text{l}$ 并且血培养常阳性。X 线变化在 10~14 日内不明显，骨质疏松和骨皮质反应甚至更长时间仍不能测出，而放射性核素骨扫描则常能较早出现异常。

现在葡萄球菌性小肠结肠炎很罕见，但若住院病人出现发热、肠梗阻、腹痛

和腹胀、低血压或腹泻，特别是新近作过腹部手术或接受过抗生素者，可提示本病。若粪便镜检发现大片的嗜中性白细胞和革兰氏阳性球菌，则可能作出诊断，但必须排除产毒性艰难梭状芽胞杆菌感染，这是抗生素相关性结肠炎最常见的原因。

预防和治疗

无菌措施（如检查病人前后彻底洗手和消毒合用的器械）至关重要。已被感染的病人应与其他易感病人隔离，患有活动性葡萄球菌感染，即使是局部性的感染（如疖）的医护人员，在其感染治愈前不得接触病人或器械。无症状的鼻腔带菌者，除非所带菌株十分危险或被怀疑为暴发流行的传染源，一般不必隔离。

治疗包括脓肿引流、抗生素（重症病人需肠外给药）和全身支持疗法。培养标本应在开始治疗前或更换抗生素之前获取。抗生素的选择和剂量取决于感染的部位、疾病的严重程度和细菌对药物的敏感性。

医院获得的葡萄球菌和大多数社区获得的菌株，通常对青霉素 G、氨苄青霉素和抗假单胞菌青霉素有耐药性。大多数菌株对耐青霉素酶青霉素（甲氧苯青霉素、苯甲异噁唑青霉素、乙氧萘青霉素、邻氯青霉素、双氯青霉素）、头孢菌素（头孢菌素 I、头孢唑啉、头孢菌素 IV、头孢拉定、头孢羟唑、头孢西丁和第三代头孢菌素）、卡巴培南类（亚胺培南、美罗匹宁）、庆大霉素、万古霉素、替考拉宁、林可霉素和氯林可霉素，是敏感的。

虽然头孢菌素和万古霉素都有效，但通常首选一种耐青霉素酶的青霉素。很多葡萄球菌菌株对红霉素、四环素类药物、氨基糖苷类、杆菌肽和氯霉素也敏感，但因有更好更安全的药可用，故很少使用氯霉素和杆菌肽。目前在美国，特别在第三级保健中心和大城市医院，耐甲氧苯青霉素金黄色葡萄球菌（MRSA）菌株日益增多。这种细菌虽可从社区获得感染的病人中分离得到，但多数是从感染的静脉吸毒者和重症监护室的病人中分离获得。MRSA 菌株通常对耐 β -内酰胺酶青霉素、头孢菌素和卡巴培南类有耐药性。实验室的错误报告日益频繁，报告称这些细菌对头孢菌素是敏感的，但实际上头孢菌素治疗 MRSA 感染不可靠。这些细菌对氨基糖苷类和大环内酯类（红霉素、克拉霉素、阿齐霉素、林可霉素和氯林可霉素）的耐药性也很普遍。虽然亚胺培南-西拉司丁或喹诺酮类对某些 MRSA 感染是有效的，但静脉注射万古霉素为首选。肾功能正常成人的通用剂量是每 6 小时静脉注射 500mg 或每 12 小时静滴注 1000mg，至少在 1 小时内滴完。肾功能受损时，剂量应根据血清中药物的浓度加以调整，疗程视感染部位及病人的反应而定，但一般为 2~4 周。某些严重的或有并发症的感染，可能需要静脉给药治疗 6~8 周，然后再口服治疗 1 个月或更长时间。最近在日本和美国已发现对万古霉素有中间耐药性的 MRSA 菌株。

可用于替代万古霉素治疗 MRSA 感染的药物有：TMP-SMZ，成人剂量为 TMP10~15mg/（kg·d）加 SMZ 50~75mg/（kg·d），分剂口服或肠外给药，每

次间隔 8 小时或 12 小时，连续 2~4 周；利福平（600mg/d）口服或肠外给药；肠外给亚胺培南-西拉司丁（500mg 每 6 小时 1 次）或美罗匹宁（0.5~1.0g 每 8 小时 1 次）。但利福平不要单独应用，因为细菌很易产生抗药性。在治疗异物相关性 MRSA 感染或浆膜腔 MRSA 感染时，利福平和氨基糖苷类是有用的辅助药物。邻氯青霉素、双氯青霉素、TMP-SMZ、环丙沙星及局部用莫匹罗星（mupirocin）可用于治疗 MRSA 带菌状态，但 MRSA 对这些药物可产生抗药性。

抗万古霉素的肠球菌（VRE）菌株的流行日益增加，这种菌株在实验室中可将引起抗万古霉素的基因转为凝固酶阳性的金黄色葡萄球菌菌株，而在感染的病人中则转变为凝固酶阴性葡萄球菌分离株。可是这些葡萄球菌很容易对治疗这类感染的其他药物产生抗药性。杆菌肽，若有的话，可试用于治疗抗万古霉素的葡萄球菌感染。对这些病人应严格隔离，以防他们的细菌传播。

中毒性休克综合征

这是一种由葡萄球菌外毒素引起的综合征，其特征为高热、呕吐、腹泻、意识模糊和皮疹，可很快进展为严重而难治的休克。

中毒性休克综合征主要发生于应用阴道棉塞的行经妇女。由于对阴道塞和隔膜所起作用的广泛宣传和某些棉塞在市场上撤消，妇女中此病的发生率急剧下降。缺乏某些症状的不太严重的病例相当常见，小系列研究估计行经妇女的发病率约 3/100 000，那些不用阴道塞的妇女和手术后及产后的妇女也仍有病例报告。约有 15% 发生于产妇的病例或作为术后葡萄球菌创口感染的病例常无明显临床表现。与流感、骨髓炎及蜂窝织炎相关的病例也曾有报道。

病因学和发病机制

中毒性休克综合征的确切原因不明，但几乎所有病例均与嗜菌体 1 组金黄色葡萄球菌产外毒素菌株相关，这种细菌能产生中毒性休克综合征毒素-1 或有关外毒素。已在粘膜（鼻咽部、阴道、气管）或坏死分离部位（积脓、脓肿）以及行经妇女的阴道发现此种细菌。由此推测，在阴道内已存在菌落并使用阴道塞的妇女最有危险获中毒性休克综合征。很可能是与阴道塞有关的机械或化学因素导致细菌外毒素的产生增加，而外毒素可通过破损的粘膜或子宫进入血流。

症状、体征和诊断

起病突然，伴持续高热（39~40.5℃）、头痛、咽喉痛、非化脓性结膜炎、深度嗜睡、间歇性神志模糊而无局灶性神经系统体征、呕吐、大量水泻和弥漫性日晒样红皮病。该综合征可在 48 小时内进展到直立性低血压、昏厥、休克和死亡。在起病后第 3 日和第 7 日之间，可发生皮肤落屑并导致表皮剥脱，尤见于手掌和足底的皮肤。

其他器官也常受累，可引起轻度非溶血性贫血、以未成熟粒细胞为主的中等度白细胞增多以及早期的血小板减少和随后的血小板增多。虽然临床上有重要意

义的出血现象罕有发生，但凝血酶原时间和部分凝血时间却有延长倾向。在疾病的第1周，化验常可发现肝功能异常（肝炎）和横纹肌溶解。心肺受累也可发生，表现为周围水肿和肺水肿（中央静脉压异常低，提示成人呼吸窘迫综合征），尤其在儿童可发生严重低血压和肢体血灌流量不足，并且几乎都有肾功能异常，其特征为尿量排出减少以及血尿素氮和肌酐增多。

中毒性休克综合征类似 Kawasaki 综合征（粘膜皮肤淋巴结综合征——参见第265节中的其他感染），但可根据临床表现予以鉴别。Kawasaki 综合征一般发生于5岁以下的儿童，不引起休克、氮质血症或血小板减少，皮疹为斑丘疹。其他还应考虑鉴别的有猩红热、Reye 综合征、葡萄球菌性烫伤皮肤综合征、脑膜炎球菌血症、落矶山斑疹热、钩端螺旋体病和病毒性出疹性疾病。这些疾病可根据特异性的临床表现、培养和血清学试验加以排除。

预后、预防和治疗

本病的死亡率为8%~15%，但此数据仅依重症病例为基础而得。抗生素是否能改变本病的急性过程尚不清楚。继续应用阴道塞的妇女，在一次发作后的头4个月期间复发的很常见。在疾病急性期用抗生素治疗可消灭葡萄球菌病灶，防止复发。

除根除金黄色葡萄球菌外，尚无其他确切肯定的预防办法（一级预防或二级预防）。但慎重地劝告妇女在整个行经期不要用阴道塞，而可间断使用卫生巾或采取其他卫生措施。

疑诊为中毒性休克综合征的病人应立即住院并强化治疗。立即撤除阴道塞、隔膜或其他异物。必须补充液体和电解质以防止和治疗低血容量、低血压或休克。由于液体可广泛地流失到全身组织内，休克可能很深而顽固，因此有时需大量补充液体和电解质。应从粘膜表面和血液取标本作革兰氏染色和培养；取材后开始用耐 β -内酰胺酶青霉素或头孢菌素治疗。

链球菌感染

（参见第270节风湿热）

如用羊血琼脂培养， β -溶血性链球菌在其每个菌落周围都形成明显而清晰的溶血带； α -溶血性链球菌（一般称草绿色链球菌）则由于溶血不全而在其周围呈绿色； γ -溶血性链球菌则是非溶血性的。另一分类法按其细胞壁的碳水化合物分类，可将链球菌分为 Lancefield A~H 组和 K~T 组。

A 组 β -溶血性链球菌（化脓性链球菌）是对人毒力最强的菌种，可引起咽峡炎、扁桃体炎、伤口和皮肤感染、败血症、猩红热、风湿热和肾小球肾炎。

B 组 β -溶血性链球菌也称无乳链球菌，可引起严重感染，特别是新生儿败血症、产后败血症、心内膜炎和细菌性关节炎。

C 组和 G 组 β -溶血性链球菌是化脓菌样链球菌，根据它们的血清型和对杆菌

肽的抗性可与别的细菌鉴别。虽然动物带有该菌，但也可见于人的咽峡、肠道、阴道和皮肤，可引起严重的化脓性感染，包括咽炎、肺炎、蜂窝织炎、脓皮病、丹毒、脓疱疮、伤口感染、产科脓毒血症、新生儿败血症、心内膜炎、细菌性关节炎和链球菌后肾小球肾炎。治疗时可用青霉素、万古霉素、头孢菌素和红霉素。但最好依据药敏试验指导治疗，特别是病情十分严重、免疫受损或虚弱的病人以及感染部位有异物的病人更应按药敏试验结果进行治疗。抗菌治疗再辅以外科手术，有时有救命作用。

D组（通常为 α -或 γ -溶血性）链球菌包括粪肠球菌、坚韧肠球菌和屎肠球菌（以前称粪链球菌、坚韧链球菌和屎链球菌）和非肠球菌性D组链球菌，其中以牛链球菌和马链球菌最为常见。大多数人的D组链球菌感染是由粪肠球菌、屎肠球菌或牛链球菌所致。和肠球菌一样，牛链球菌常见于消化道。牛链球菌是细菌性心内膜炎的重要致病菌，特别是在肠道有肿瘤或存在其他明显病变时。牛链球菌对抗生素相对比较敏感；而肠球菌，除非细胞活性药物如青霉素、氨苄青霉素或万古霉素加氨基糖苷类如庆大霉素或链霉素联合应用，否则明显抗药。肠球菌可引起心内膜炎、尿路感染、腹内感染、蜂窝织炎、伤口感染和夹杂的菌血症。

草绿色链球菌包括5个主要菌种：变异链球菌、血链球菌、唾液链球菌、轻型链球菌和米勒链球菌。后者又可进一步分为3个亚种：群集链球菌（*S. constellatus*）、中间链球菌和咽峡炎链球菌。对它们的分类和鉴定仍有分歧。有的虽定为 α -溶血性，但实际上是 γ -溶血性，而且其中很多细菌是不能归入此类的。口腔的菌落及其成分在防止其他致病力更强的细菌，如假单胞菌属或肠道细菌的集落方面似乎起着重要作用。大多数草绿色链球菌易被血清溶解，因此不产生外毒素或传统的毒力因子，但它们是细菌性心内膜炎的重要原因，因为它们能粘附于心脏瓣膜，特别是有瓣膜病的人。米勒链球菌的溶血性、微需氧性或厌氧性是变化不定的，在身体任何部位有产生严重入侵性感染或脓肿的倾向。

鱼链球菌（*S. imiae*）是一种鱼的病原体，它可引起在操作活鱼或新鲜杀死的鱼（通常是 tilapia 鱼或鲑鱼）时受伤者发生蜂窝织炎暴发和入侵性感染。

症状和体征

链球菌感染可分为3类：（1）带菌状态，病人带有链球菌而无明显可见的感染；（2）急性感染，常为化脓性，由链球菌入侵组织所致；（3）迟发性非化脓性并发症，大多在明显的临床链球菌感染后约2周才发生，但感染也可能是无症状的，感染后出现该并发症的间隔时间大于2周。

原发或继发感染可通过受累组织沿淋巴管扩展到区域淋巴结；也可产生菌血症。化脓的发生取决于感染的严重性和组织的易感性。

急性感染的症状和体征取决于受累的组织、细菌、宿主的状态和宿主的应答。

链球菌性咽峡炎是一种最常见的链球菌性疾病，由A组 β -溶血性链球菌在

咽峡部的原发性感染所致。约20% A组链球菌感染的病人有喉痛、发热、咽部发红和扁桃体化脓性渗出。其余的可无症状，或只有发热或轻度喉痛（类似病毒性咽峡炎），或有头痛、不适、恶心、呕吐、心动过速等非特异性症状。儿童可发生惊厥。颈部和颌下淋巴结可肿大并有触痛。＜4岁儿童常有鼻溢，有时此为唯一症状。咳嗽、咽炎和鼻不通气不是链球菌咽部感染的特征，这些症状的出现提示有其他原因（通常是病毒性或变态反应性）或同时存在并发症。确诊有赖于后述的实验技术。

猩红热今日已不常见，可能因抗生素治疗防止了感染的进展和流行的发生之故。猩红热由 A组链球菌株所致（偶尔也可是其他菌株），该菌株可产生红疹毒素而导致弥漫性桃红色皮疹的出现，但压之即泛白，这种皮疹在腹部，侧胸部最明显，在皮肤皱褶处呈暗红色线条状（Pastia 线），口周呈苍白圈。草莓舌（在鲜红舌苔上有发炎的乳头突出）也可发生，但必须与中毒性休克（见上文）和 Kawasaki（参见第265节）综合征区别。退热后，以前发红的皮肤表层常脱屑。其他症状与链球菌性咽峡炎相似。猩红热的病程和处理也与其他 A组链球菌感染相同。

链球菌性脓皮病在第265节的细菌性感染中讨论，本病也可被金黄色葡萄球菌引起。

链球菌性中毒性休克综合征与金黄色葡萄球菌引起的中毒性休克综合征相似，它归因于能产致热外毒素的 A组 β 溶血性链球菌菌株。病人常常是健康的儿童或患有皮肤或软组织感染的成人。

实验室检查

急性感染时，血沉通常＞50mm/h，白细胞计数约12 000～20 000/ μ l，嗜中性白细胞占75%～90%，其中很多为幼稚型。除发热所致的蛋白尿等外，尿液一般无特殊变化。

将取自感染部位的标本置于羊血琼脂皿内孵育过夜可发现链球菌，也可用荧光抗体染色立即检查 A组链球菌。荧光法可不用血清学试验来鉴别 A组菌与其他 β 溶血性链球菌，但与溶血性葡萄球菌常发生假阳性。还有很多其他价廉的试验可用于检测喉拭标本中的 A组链球菌。

测定恢复期血清中的抗链球菌抗体可间接证实感染。但确诊需连续系列标本检测显示抗体滴度的新近变化，因为1次高滴度可能由很久以前感染所致。但采血标本不必多于每2周1次，每2个月1次即可。显著的抗体滴度升高（或降低）至少跨越两个稀释度。感染者中仅75%～80%的病例有抗链球菌溶血素 O（ASO）滴度升高；对困难病例还可应用其他试验中的任何一种（抗透明质酸酶、抗脱氧核糖核酸酶 B、抗烟酰胺嘌呤二核苷酸酶或抗链激酶）。有症状的链球菌性咽峡炎在头5天内接受过青霉素治疗者，ASO 的显现可能推迟，其反应的程度也可能降低。链球菌性脓皮病患者通常无明显的 ASO 反应。

预后和治疗

链球菌引起的败血症、产褥期败血症、心内膜炎和肺炎仍是严重的并发症，若细菌是多耐药菌株则尤为严重。虽然 A 组链球菌和草绿色链球菌对青霉素都敏感，但肠球菌却有相当的耐药性，故治疗除青霉素、氨苄青霉素或万古霉素外，还需加用氨基糖苷类。肠球菌可能对高浓度的万古霉素、庆大霉素和其他氨基糖苷类有耐药性，并且用青霉素或万古霉素无协同杀菌作用。虽有几种新药尚在研究，但至今对这类菌株尚无可靠疗法。

原发性咽峡部 A 组链球菌感染，包括猩红热，一般是自限性的。抗生素可缩短幼儿，特别是猩红热患儿的病程，但对青少年或成人的症状无多大作用。抗生素有助于预防局部化脓性并发症，如扁桃体周围脓肿、中耳炎、副鼻窦炎和乳突炎；最重要的是它们能防止非化脓性并发症（如风湿热），而在未治的感染病例可能出现这种并发症。

青霉素是治疗确诊的 A 组链球菌感染的首选药物，单剂苄星青霉素 G 肌注（<27.3kg 的幼儿，600 000u 或 50 000u/kg；青少年或成人，120 万 u）一般已足够。若病人能按医嘱服药可用口服青霉素 V：至少青霉素 V 125~250mg 每日服 3~4 次（儿童为每日 25~50mg/kg，分 3~4 次服）。对不能按医嘱服药或无法服药的病人，可改用普鲁卡因青霉素 3 次注射疗法，分别在第 1、第 4 和第 7 日肌注 60 万 u（儿童剂量为 50 000u/kg）。这种注射疗法通常没有苄星青霉素那样痛。

若青霉素禁用，则可改用红霉素 250mg 每日 4 次或克林霉素 300mg 每日 3 次连服 10 日。已发现 A 组链球菌对大环内酯如红霉素、克林霉素、克拉霉素和阿齐霉素的耐药性；TMP-SMZ、大多数氟喹诺酮类和四环素类均不可靠。患有慢性扁桃体炎复发的小儿可用克林霉素（每日 20mg/kg 分 3 或 4 次服），可能因为该药对伴存的扁桃体隐窝内产青霉素酶厌氧菌（该菌可使青霉素 G 失效）感染有良好的疗效。磺胺嘧啶虽可用于预防链球菌感染，但它只有抑菌作用，故不宜用于已确诊的感染。

在获得细菌学鉴定前，抗链球菌治疗常可暂缓 1~2 日而不会增加发生并发症的危险。但当感染可疑并且化验用标本已获取后，常可开始口服青霉素。若化验结果阴性则可停止治疗，若化验结果阳性则可继续口服治疗或改用注射药物。

其他症状（如喉痛、头痛、发热）可用镇痛药或退热药治疗。不需卧床休息和隔离。密切接触后有症状的人或有链球菌后并发症病史的人应检查链球菌。

耐万古霉素、庆大霉素和链霉素的肠球菌在很多医院日益增多，因为它们能抗高浓度的氨基糖苷类、细胞壁活性 β -内酰胺类（如青霉素 G 和氨苄青霉素）、糖肽类（如万古霉素和替考拉宁），故这些肠球菌已成为严重而难治性感染的重要原因，尤其在医院内更为常见。耐万古霉素肠球菌引起的严重感染，特别是心内膜炎，常无可靠有效的治疗。应采用严格的隔离技术。最近已发现耐万古霉素的牛链球菌菌株，但所幸的是它们对青霉素和氨基糖苷仍是敏感的。大多数草绿

色链球菌对青霉素 G 高度敏感，然而因能产生结合青霉素的变性蛋白，故对氨基糖苷类和 β -内酰胺类具有耐药性，这已成为很多国家关心的问题。因此在选择治疗时敏感试验十分重要。

肺炎球菌感染

肺炎链球菌（以前称肺炎双球菌）是一种革兰氏阳性的荚膜双球菌，球菌之间的相邻面是圆形的，两端尖而呈柳叶刀状。有时呈短链排列，在老的培养基中或脓性渗出物中某些细菌可染成革兰氏阴性。在亚甲蓝染色的血片中可见其荚膜，荚膜由多糖复合物组成并决定其血清型，且与毒力及致病性相关。血清型 > 85 型。

Neufeld 反应是测定血清型的最佳方法，在该法测试中用型特异性兔抗血清可使细菌的荚膜肿胀。诊断用的某些型特异性的多价抗血清可在市场买到或从疾病控制中心得到，还可从哥本哈根的丹麦血清研究所得所有各种抗血清。也可用特异性凝集反应或特异性抗血清免疫电泳测血清型。用免疫对流电泳鉴定血清或其他体液中的型特异性抗肺炎球菌抗体。

肺炎球菌严重感染时最常见的血清型，成人为第 1、3、4、7、8 和 12 型；婴儿和儿童为第 6、14、19 和 23 型。但这种模式正在慢慢地变化着，部分原因与广泛应用多价疫苗有关。

肺炎球菌感染的恢复常与出现型特异性循环抗体相关。

流行病学

肺炎球菌常栖身于人的呼吸道，特别在冬季或早春，人群中标本采样培养阳性率可高达 50%。细菌通过飞沫在人与人之间传播。病人一般不需要隔离，但若细菌对青霉素高度耐药，则隔离似乎是明智的。肺炎球菌性肺炎或其他感染的真正流行甚为罕见。

最容易发生严重入侵性肺炎球菌感染的病人是淋巴瘤、霍奇金病、多发性骨髓瘤、脾切除、其他严重衰弱的疾病或免疫缺陷以及镰状细胞性贫血患者。慢性支气管炎或普通呼吸道病毒，特别是流感病毒所引起的呼吸道上皮损害，可促使肺炎球菌的入侵。在南非和新几内亚的金矿和钻石矿的矿工中，肺炎球菌性肺炎的感染率很高。

肺炎球菌引起的疾病

肺炎是肺炎球菌引起的最常见的严重感染。通常是大叶性的，但常可表现为支气管肺炎或气管支气管炎而无明显的界限清楚的肺实质受累（参见第 73 节肺炎球菌性肺炎）。

<3% 的肺炎球菌性肺炎病例可并发脓胸，渗出液可自行吸收或在治疗肺炎过程中吸收；但有时可变厚或纤维脓性而形成小腔，需手术引流（参见下文中治

疗及第 73 节肺炎球菌性肺炎和第 80 节胸膜积液)。

婴儿(新生儿期后)和儿童的急性中耳炎中约 50% 由肺炎球菌引起。多数人群中约 1/3 的儿童在出生后 2 岁之内有过肺炎球菌性中耳炎的急性发作,肺炎球菌所致的复发性中耳炎也很常见。在抗生素问世前,中耳炎并发乳突炎、脑膜炎和侧窦血栓形成相当常见,但现在已很罕见。

肺炎球菌可感染副鼻窦,筛窦和蝶窦,感染可蔓延至脑膜而引起细菌性脑膜炎,副鼻窦炎可变成慢性并可成为多种细菌感染(参见第 86 节中的鼻窦炎)。

肺炎球菌是各年龄组中急性化脓性脑膜炎最常见的病原菌之一。肺炎球菌性脑膜炎可继发于其他病灶(特别是肺炎)所致的菌血症、耳部、乳突或副鼻窦(特别是筛窦和蝶窦)感染,以及累及上述副鼻窦及筛板的颅底骨折(参见第 176 节细菌性脑膜炎)。

菌血症可伴有急性肺炎球菌性肺炎、脑膜炎、心内膜炎或副鼻窦、内耳或乳突感染。在正常病人的一次单纯性发热或病毒性上呼吸道感染(感冒)过程中也可发生本病。在易感病人中,肺炎球菌性菌血症可能是一种原发性感染。

肺炎球菌性心内膜炎可由菌血症所致,甚至以前没有瓣膜性心脏病的人也可发生。可出现新的杂音或产生腐蚀性瓣膜病变使之突然破裂或穿孔,迅速导致进行性心力衰竭。偶尔可没有改变的杂音、瘀斑或栓塞现象而死亡。超声图检查可发现瓣膜病变和赘生物(参见第 208 节中的感染性心内膜炎)。

肺炎球菌性关节炎是一种不常见的急性化脓性关节炎,它通常是别处病灶所致的菌血症的并发症。其临床特征和治疗与其他革兰氏阳性球菌所致的化脓性关节炎类似(参见第 54 节感染性关节炎)。通常用抽吸的化脓性滑膜液直接涂片或作细菌培养,可查到肺炎球菌。

肺炎球菌性腹膜炎罕见,本病最常见于年轻妇女,可能系经阴道通过输卵管上行性感染所致;在肾病综合征的患者也较常见。症状与其他原因所致的急性细菌性腹膜炎相似,用青霉素治疗很快见效(参见第 25 节急性腹膜炎)。

预防

市场上有害的多价多糖疫苗能抗 23 种血清型的肺炎球菌,占严重肺炎球菌感染的 >80%。这种疫苗所诱发产生的抗体能抗大多数 >2 岁的儿童和大多数成人中几乎所有 23 种血清型的肺炎球菌,而使肺炎和其他菌血症感染降低 80%、死亡率降低 40%。对 <2 岁儿童的免疫原性和保护作用尚不清楚,但新的正在开发的疫苗制剂有可能解决此问题。推荐剂量为 0.5ml,很少有副反应。保护作用一般可维持很多年,但高度易感的人,特别是患有镰状细胞贫血症的儿童,最好在 5 年或更长时间内复种 1 次疫苗。

下列患者有接种疫苗的适应证:慢性心脏病、慢性支气管炎和支气管扩张、糖尿病和代谢性疾病、所有的老年人和需要长期监护的身体衰弱的青年人。下列患者不宜接种疫苗:孕妇、<2 岁的儿童、以前作过脾切除的病人、霍奇金病患

者或任何对疫苗成分过敏的人。疫苗可预防镰状细胞贫血患者和2岁以上并在脾切除之前已接种疫苗的脾切除患者发生重症肺炎和菌血症。疫苗对并发颅底骨折的肺炎球菌性脑膜炎无预防作用。

对功能性或解剖学上无脾的儿童，推荐持续用青霉素V 125mg 口服，每日2次。

治疗

除非菌株耐药，大多数肺炎球菌感染的治疗宜选用青霉素G或它的一种衍生物。被高度敏感菌株感染的住院成人病人，一般用青霉素G 600万~1000万u/d 静脉给药，或青霉素V 250~500mg（儿童：每日25~50mg/kg，1日剂分3~4次），连服5~7日，用于治疗急性肺炎球菌性中耳炎或鼻窦炎；若用于治疗关节炎最好肠外给药并且疗程再加1周。为治肺炎球菌性脑膜炎或心内膜炎，应用水溶性青霉素G 2000万~4000万u/d（儿童：每日25万~40万u/kg，分剂给：每4~6小时1次）每2小时分剂给或连续静脉滴注，直至病人退热、血和脑脊液培养转为无菌后10日至2周才停药。

高度耐青霉素、氨苄青霉素和其他 β -内酰胺的菌株在世界范围内日益常见，其机制似乎归因于生长中的细胞壁新产生的青霉素结合蛋白使青霉素不能与细胞壁结合。在很多中心有10%~15%的菌株是中等度耐青霉素G的(MIC 0.1~1 μ g/ml)，另有10%~15%是高度耐青霉素G的(>1.0 μ g/ml)。中度耐药菌株可用一般剂量或高剂量青霉素G或其他 β -内酰胺类治疗；但高度耐青霉素菌株感染的重病患者需要用万古霉素、头孢曲松或头孢氨噻独用或与利福平合用。用大剂量青霉素G 肠外给药（成人2400万u/d 静脉给药）也可获良效。至今所有耐青霉素的菌株对万古霉素均敏感，但肠外给万古霉素常不能在脑脊液中达到治疗脑膜炎所需的足够浓度（特别是当肾上腺皮质激素也应用时）；因此对脑膜炎病人，除用万古霉素外还常应加用头孢曲松或头孢氨噻和/或利福平。对头孢曲松或头孢氨噻敏感性的降低日益普遍，某些新的氟喹诺酮类药物如氧氟沙星和司巴沙星(sparfloxacin)有望可用于治疗高度耐青霉素肺炎球菌感染。

肺炎球菌性肺炎和脓胸的治疗参见第73节中的肺炎球菌性肺炎和第80节中的胸膜积液。对青霉素过敏而患有肺炎球菌性肺炎、脑膜炎或心内膜炎病人的治疗，参见第73节中的肺炎球菌性肺炎和第208节中的感染性心内膜炎。对心内膜炎患者应密切注意杂音变化的证据和突然发生的或进行性的心力衰竭，后者需要迅速的外科处理。

需氧革兰氏阴性球菌引起的感染

奈氏菌感染

奈氏菌属包括脑膜炎奈氏球菌（这是引起儿童和成人脑膜炎、菌血症和其他

严重感染的病原菌)、淋病奈氏球菌(这是性传播疾病包括尿道炎、子宫颈炎、直肠炎、咽炎、输卵管炎、附睾炎和菌血症/关节炎的主要病原菌)和很多腐生性奈氏菌(它们常栖于口咽部、阴道或直肠,但很少引起人类疾病)。

奈氏菌可根据它们特征性的菌落形态和革兰氏染色(小型革兰氏阴性球菌,常呈链状或成对排列)以及氧化酶阳性反应来鉴定。根据糖发酵反应或特异性抗体,可区别脑膜炎奈氏球菌和淋病奈氏球菌,也可与其他腐生性菌株鉴别。用特异性抗荚膜抗体可对很多脑膜炎球菌进行分型;而几乎所有的淋球菌能与一种或多种抗多孔蛋白(porin protein)单克隆抗体起反应。在含血液或血清的固体培养基内奈氏菌生长良好,并可在温度为 $35\sim 37^{\circ}\text{C}$ 、 CO_2 含量为 $5\%\sim 10\%$ 、氧气减少的大气中大量繁殖。置于烛光容器内的巧克力琼脂培养基为其适宜环境,补充某些抗生素可使大多数脑膜炎球菌和淋球菌生长,但少数非致病性奈氏菌则不生长。

每种在医学上重要的奈氏菌都有其感染的主要特定部位,淋球菌感染的讨论可见于第95、164和227节。脑膜炎球菌感染的讨论参见第176节中的急性细菌性脑膜炎。

革兰氏阳性杆菌引起的疾病

丹毒丝菌病

本病由红斑丹毒丝菌感染所致,临床表现最多的常为类丹毒型,是一种急性的但进展缓慢的皮肤疾病。

病因学和流行病学

红斑丹毒丝菌(以前称隐袭丹毒丝菌)是一种革兰氏阳性、无荚膜、不形成芽胞、不活动的微嗜氧杆菌,分布于全世界。它主要是腐生性的,然而它可感染各种活的动物包括昆虫、贝壳类动物、鱼、鸟和哺乳动物(特别是猪)。人的感染主要是职业性的,典型的是用手操作可食或不可食动物[感染的动物尸体、提取的产品(油脂、肥料)、骨、壳]时被刺伤而感染。非皮肤感染罕见,通常有关节炎和心内膜炎。

症状和体征

在外伤一周内出现局部隆起的紫红色的不形成水泡而发硬的斑丘疹,伴有瘙痒和灼热感。局部肿胀界限明显,可使通常是感染部的手的使用受影响。皮损的边缘可慢慢向外扩展,导致不适和不能活动长达3周。但本病是自限性的,典型的是无区域淋巴结受累,极少发展为全身性皮肤疾病。菌血症罕见,但可引起脓毒性关节炎或感染性心内膜炎,甚至无已知瓣膜性心脏病的人也可发生。

诊断

活检厚皮片培养分离红斑丹毒丝菌优于病损扩展边缘处的针刺吸取物培养。

从磨损鲜红的丘疹所获取的渗出物作培养也具有诊断价值。为诊断丹毒丝菌性关节炎或心内膜炎需从血液或滑膜液分离细菌。编码为 16s rRNA 的红斑丹毒丝菌 DNA 序列的 PCR 扩增试验有助于快速诊断。

治疗

苄星青霉素 G 120 万 u 肌注（每侧臀部各 60 万 u 1 次注射）或红霉素 0.5g 口服每日 4 次连服 7 日可治愈类丹毒。心内膜炎的治疗需青霉素 G 2.5 万~3 万 u/kg 静脉注射每 4 小时 1 次或头孢唑啉 15~20mg/kg 静脉注射每 6 小时 1 次，共 4 周。治疗关节炎宜用同样的药物和剂量（在退热或积液消退后至少再继续给药 1 周），此外还需对感染的关节进行反复的针刺抽吸引流。

利斯特菌病

本病是一种利斯特菌所致的感染。

（参见第 260 节新生儿感染中的新生儿利斯特菌病）

病因学、发病率和流行病学

利斯特菌为革兰氏阳性、不耐酸、无荚膜、无芽胞、能活动的兼性厌氧杆菌，世界各地均有发现，可见于非人类哺乳动物、鸟类、蜘蛛和甲壳类动物的肠内。只有溶血性利斯特菌（主要有单核细胞增多性利斯特菌、利斯特菌 *ivanovii* 亚种和 *seeligeri* 亚种）可引起人类和家畜及野生动物患病。美国的发病率为 ≥ 7 例/（100 万人年）其中以新生儿和 70 岁以上的老人最常见，7 月至 8 月为感染的高峰期。通常因饮食污染的奶制品和生的蔬菜而感染，而且因为单核细胞增多性利斯特菌能在冰箱温度存活生长而更容易造成感染。直接接触也可引起感染〔产前和分娩期母亲传给子代、特别是流产（利斯特菌感染可引起流产）〕，以及在屠宰过程中感染动物传给屠夫和屠宰场工人。免疫功能不全者容易发生感染，可多达 2/3 的病人受感染。

症状、体征和诊断

原发性利斯特菌血症罕见，主要为伴有高热的菌血症但无局部的症状和体征。脑膜炎是成人最常见的病型，不像其他细菌性脑膜炎，20% 的病例可发生脑炎（从弥漫性脑炎，或罕见的菱脑炎，直至脑脓肿）。结膜接种后可发生眼腺型利斯特病，其表现为眼炎和区域性淋巴结受累，若不治疗可发展为菌血症和脑膜炎。与感染组织接触后可发生利斯特菌性皮炎。心内膜炎罕见。

根据临床表现可怀疑利斯特菌感染，但确诊必须分离获得利斯特菌。送标本作单核细胞增多性利斯特菌培养时必须让实验室知道，因为该菌很易与类白喉杆菌混淆。所有的利斯特菌感染在起病后 2~4 周，IgG 凝集素滴度达高峰。

治疗

利斯特菌性脑膜炎的最佳治疗是用青霉素 G 7.5 万~10 万 u/kg 静脉注射每 4 小时 1 次，直至退热后再继续 10~14 日。头孢菌素是无效的。对心内膜炎和原

发性菌血症，应该用青霉素 G (7.5 万~10 万 u/kg 静脉注射每 4 小时 1 次) 加土布霉素 (1.7mg/kg 静脉注射每 8 小时 1 次)，心内膜炎的疗程为 6 周，原发性菌血症的疗程为退热后再继续 2 周。眼腺型利斯特病和利斯特皮炎用红霉素可获良效，剂量为无味红霉素 30mg/ (kg·d) 分 4 等分每 6 小时 1 次口服，直到退热后再继续服 1 周。

炭疽

本病是动物，特别是反刍动物的一种高度传染性的疾病，人通过与动物或动物产品的接触而感染。

病因学和流行病学

病原菌为炭疽杆菌，是一种大型革兰氏阳性、兼性厌氧有荚膜的棒状菌。该菌的芽胞耐力强不易破坏，在土壤和动物产品中可存活数十年。人一般通过皮肤感染，但在摄食污染的肉品后也可发生感染。在不利情况下（如存在急性呼吸道感染）可因吸入芽胞而引起常可致命的肺炭疽（Woolsorter 病），肺炭疽可因纵隔淋巴结中的芽胞迅速繁殖所致。在罕见的情况下，当咽或肠粘膜有破损并摄入污染的肉品可引起消化道炭疽，因为破损的粘膜有利于细菌入侵肠壁。

虽然炭疽是一种重要的动物疾病，人类患此病罕见，主要发生在工业或农业上对感染动物（山羊、牛、绵羊和马）及它们的产品的接触未采取预防措施的国家。野生动物如野马、象和野牛也可发生炭疽。

症状和体征

潜伏期 12 小时至 5 日（一般 3~5 日）。

皮肤型炭疽开始时是无痛的、瘙痒的红棕色丘疹，随着病变的扩展，周围出现鲜红的红斑区和胶状水肿包围，外周出现红斑、水泡和硬结。中央发生溃疡伴有血液和血清渗出并形成黑色焦痂。局部淋巴结肿大有时伴有不适、肌痛、头痛、发热、恶心和呕吐。

肺炭疽的初期症状是隐袭性的，与流感相似。体温上升，数天内发生严重的呼吸窘迫综合征，随后发生发绀、休克和昏迷。严重的出血性坏死性淋巴结炎发生并扩展到邻近的纵隔结构。也可发生血样血清渗出、肺水肿和胸腔积液。出血性脑膜脑炎和/或胃肠道炭疽可发生。肺部 X 线显示弥散性斑点状浸润，因淋巴结肿大出血而使纵隔增宽。

胃肠道炭疽时，释放的毒素可引起出血性坏死并可伸展到所沟通的肠系膜淋巴结。败血症有潜在致死性中毒的后果。

诊断

职业和接触史甚为重要，从皮肤病变区获取的标本作培养或革兰氏染色可用于分离炭疽杆菌。喉拭或痰标本可用肺炭疽的诊断。若初次培养无细菌生长，可用小鼠接种来分离细菌。

胃肠道炭疽的诊断有赖于对临床症状的识别,有时呕吐物或粪便标本经革兰氏染色可发现炭疽杆菌。临床上,胃肠道炭疽可出现恶心、呕吐、纳差和发热,逐渐进展到肠坏死和败血症而死亡。口咽型炭疽表现为口腔粘膜皮肤病变,伴有喉痛、发热、淋巴结肿大和吞咽困难,继续发展下去则出现坏死甚至死亡。

预防和治疗

一种由培养过滤物组成的炭疽疫苗可用于高危人群(兽医、实验室技术人员、操作进口山羊毛的毛纺厂员工)。为确保保护作用可能需要重复接种疫苗。接种处可有局部反应。一种活的产毒但无荚膜毒力的动物疫苗可在兽医学中应用。

皮肤型炭疽的治疗可用普鲁卡因青霉素 G 60 万 u 肌内注射每日 2 次共 7 日,以防全身性扩散并促使脓疱的逐渐吸收。虽然给予抗生素治疗,病变仍可通过焦痂期进展。四环素 2g/d 分 4 次口服也是有效的。也可用红霉素、环丙沙星或氯霉素替代。幼儿宜用青霉素或红霉素。大多数菌株对头孢呋辛有抗药性。

肺炭疽几乎都是致死的,但早期连续用青霉素 G 2000 万 u/d 静脉注射可能有救命作用(青霉素 G 的通常剂量为每日 10 万~25 万 u/kg 分 4~6 次给)。也可与链霉素合用,链霉素的剂量成人为 500 mg/d 分剂肌内注射,每 8 小时 1 次;儿童为 25mg/(kg·d)。皮质类固醇可能有益,但尚未充分评估。若延误治疗(通常系误诊所致)则很可能死亡。

对胃肠道炭疽尚无特效疗法,不应吃被污染的肉品,若已摄食此类肉品则可用青霉素 G 预防,剂量为 400 万 u 每 4 小时静脉注射 1 次,共 10 日。

诺卡放线菌病

这是一种急性或慢性的,常为弥漫性的肉芽肿-化脓性传染病,通常由一种土壤腐生的需氧革兰氏阳性杆菌,星形诺卡菌感染所致。

(参见第 158 节)

流行病学

星形诺卡菌通常经肺进入人体,很少从消化道或皮肤进入。诺卡放线菌病并不常见但分布于世界各地,各年龄组均可发病,但发病率以老年男性居高。淋巴网状系统恶性病、器官移植、大剂量皮质类固醇或其他免疫抑制剂治疗均为好发因素,但约一半病人并无预先存在的疾病。本病已被认为是晚期艾滋病患者的一种机会性感染。其他诺卡菌有时也可引起局部或偶可是全身性的感染。

症状和体征

弥漫性诺卡放线菌病通常以肺部感染开始,其表现可与放线菌病相似,但诺卡放线菌更常经血源性传播并形成脑脓肿,或较罕见的在肾脏或其他多脏器形成脓肿。皮肤或皮下脓肿常发生,有时作为局部感染的原发部位。肺部病变时,最常见的症状有咳嗽、发热、寒战、胸痛、衰弱、纳差和体重减轻,但这些症状都是非特异性的,并且与肺结核或化脓性肺炎相似。胸腔积液也可发生。约 1/3 病

例可发生转移性脑脓肿，通常可有严重头痛和局灶性神经系统异常。本感染可以是急性的、亚急性的或慢性的。

诊断

从经体检、X线检查或其他影像检查发现的局部病变获取的标本或组织培养找到星形诺卡菌，便可作出诊断。常可见革兰氏阳性杆菌的弱抗酸的珠状簇和分支细丝（应用硫酸可脱色的改良抗酸染色，而不是像结核分枝杆菌染色时用的乙醇酸）。星形诺卡菌不像伊氏放线菌那样呈棍棒状。

治疗

由星形诺卡菌引起的诺卡放线菌病，若不治疗常致死。用适宜抗生素治疗的病人中死亡率最高的（>50%）是有弥漫性感染伴免疫受损的病人，最低的（15%死亡率）是免疫功能正常并且病变局限于肺部的病人。

因为大多数病例对治疗反应缓慢，氨苯磺胺的剂量应维持血浓度 12~15mg/dl（如磺胺嘧啶 4~6g/d 口服）连续数月。TMP-SMZ 或单独大剂量氨苯磺胺（磺胺嘧啶或磺胺异噁唑）也可应用。若对磺胺类过敏或出现难治性感染，可用丁胺卡那霉素、四环素、亚胺培南、头孢曲松、头孢噻肟或环丝氨酸。

革兰氏阴性杆菌引起的感染

肠道杆菌感染

肠道杆菌包括沙门菌、志贺菌、埃希杆菌、克雷白杆菌、肠杆菌、沙雷菌、变形杆菌、摩根杆菌、普鲁维登斯菌、耶尔森菌及其他较少见的菌属。这些细菌呈氧化酶阴性、革兰氏染色阴性、过氧氢酶阳性，它们很容易在普通培养基上生长，使葡萄糖发酵，将硝酸盐还原为亚硝酸盐。本节仅讨论其他章节未涉及的有临床重要性的细菌。鼠疫耶尔森菌见后文中的鼠疫。

埃希大肠杆菌 埃希大肠杆菌在正常情况栖居于胃肠道，当它具有移生性、肠毒性、细胞毒性或侵袭毒力特性时，便可成为水样、炎症性或血性腹泻的主要致病菌。偶尔也可引起溶血-尿毒症综合征（参见第 133 节）。如正常解剖屏障被破坏，便可扩散至邻近组织或进入血流。

尿路是埃希大肠杆菌最常见的肠外感染部位，一般是从体外移生而至的。肝胆、腹膜、皮肤和肺部感染也可发生。该菌也是菌血症的一个重要原因，这种菌血症的发生往往无明显的入侵门户。该菌也是一种机会病原菌，它可使因其他疾病而抵抗力低下的病人（如癌肿、糖尿病、肝硬化）或接受皮质类固醇、放射疗法、抗癌药物或抗生素治疗的病人致病。

埃希大肠杆菌菌血症和脑膜炎常见于新生儿，特别是早产婴儿（参见第 260 节新生儿感染中的新生儿脑膜炎和新生儿败血症）。产肠毒素和肠致病性埃希大肠杆菌可引起婴儿腹泻和成人中的旅游者腹泻。埃希大肠杆菌中的肠出血菌株，

如 O157:H7, 可引起血性腹泻并且可因溶血-尿毒症综合征而复杂化。吃不熟的牛肉常可获此菌种的感染。其他一些肠道侵袭性的埃希大肠杆菌菌种正在涌现并将成为热带地区儿童和艾滋病患者持续性腹泻的潜在性重要原因。

若临床上怀疑为埃希大肠杆菌感染, 需经培养和相应的生化或毒力试验证实, 革兰氏染色不能区分埃希大肠杆菌和其他革兰氏阴性杆菌。只有用研究的方法才能检测特异性肠毒力特性。治疗可凭经验开始, 然后根据抗生素敏感试验的结果作相应的调整。虽然多数菌种对氨苄青霉素和四环素仍是敏感的, 但其他药物的应用正在增加, 包括替卡西林、哌拉西林、头孢菌素类、氨基糖苷类、TMP-SMX 和喹诺酮类药物 (成人)。为排除脓液、切除坏死病变或清除异物需求助于外科手术。

克雷白杆菌、肠杆菌和沙雷菌感染 这些细菌的感染通常在医院内获得, 主要发生于抵抗力降低的病人。一般这三种细菌的感染部位与埃希大肠杆菌相同, 也是菌血症的重要病原菌。它们对广谱青霉素 (替卡西林、哌拉西林) 及氨基糖苷类敏感, 但因很多菌株对多种抗生素有耐药性, 故必须作抗生素敏感试验。肠杆菌容易对头孢菌素类产生耐药性, 即使最初是敏感的也会发生耐药性。

克雷白杆菌肺炎 (参见第 73 节) 是一种罕见的肺部感染, 其特征为严重的肺炎 (有时可咳出深棕色或红色的流体-胶冻状痰)、肺脓肿形成和脓胸, 最常见于糖尿病和酒精中毒的病人。如果早期及时治疗, 头孢菌素和氨基糖苷类可奏效。

变形杆菌感染 变形杆菌属是革兰氏阴性菌, 它们不能使乳糖发酵但能使苯丙氨酸迅速脱氨。该菌有 3 个属: 变形杆菌属 (奇异变形杆菌、普通变形杆菌、粘液变形杆菌)、摩根变形杆菌属 (摩根杆菌) 以及普罗威登斯菌属 (雷特格变形杆菌、产碱变形杆菌和斯氏变形杆菌)。奇异变形杆菌可引起大多数人类感染, 它与其他变形杆菌的区别在于它不能形成吲哚。这些细菌正常可在土壤和水中发现, 而且是正常粪便中的菌群。它们常见于浅表伤口、耳部的引流脓液和痰液中, 特别可见于正常菌群被抗菌素治疗消灭的病人中。这些细菌也可引起深部感染 (特别是耳内、乳突窦、腹膜腔和慢性尿路感染或肾或膀胱结石患者的尿路) 和菌血症。

奇异变形杆菌往往, 但不是总是对氨苄青霉素、羧苄西林、替卡西林、哌拉西林、头孢菌素类和氨基糖苷类是敏感的。其他菌种的耐药性较强, 但一般对后 3 种青霉素 (除氨苄青霉素外) 和庆大霉素、妥布霉素和阿米卡星是敏感的。

沙门菌感染

(沙门菌病)

可将已知的 2200 种血清型沙门菌分为 3 大组: (1) 对人类宿主高度适应的, (2) 对非人类宿主适应的, (3) 不适应于特异性宿主的。第 1 组包括伤寒沙门

菌、副伤寒甲、乙型（schottmuelleri 沙门菌）和丙型（hirschfeldii 沙门菌）沙门菌，这些都仅对人类有致病性，并且常引起肠热病。第2组几乎仅对动物致病，然而有2种菌即都柏林沙门菌和猪霍乱沙门菌也可引起人类疾病。第3组称肠炎沙门菌，包括2000多种血清型，可引起胃肠炎和美国所有沙门菌感染中的85%由该组所致。

伤寒

这是一种由伤寒沙门菌引起的疾病，其特征为发热、衰竭、腹痛和玫瑰疹。

流行病学和病理学

美国每年约有400~500例伤寒病例报告。伤寒杆菌可随无症状带菌者的粪便，或患有活动性疾病者的大小便排出。这些人大便后不注意卫生可将伤寒沙门菌传播到公共食品和水供系统。在卫生措施一般比较差的流行区，经水传染比经食物传染更常见。而在发达国家则以食品传染为主，主要经由健康带菌者制作过程中污染食品所致。偶尔也可经直接接触传染（肛-口途径），可发生于儿童的玩耍和成人的性交过程。较罕见的是医院工作人员在为病人更换脏床单时不注意采取必要的肠道传染病隔离措施而被感染。

细菌经胃肠道进入人体，然后经淋巴管到达血流。在回肠和结肠的固有层和粘膜下集合淋巴结发生单核细胞炎症，并且局部组织坏死常见。严重病例可发生溃疡、出血和肠穿孔。

未经治疗的病人约有3%可经粪便排菌1年以上，称为慢性肠道带菌者。某些带菌者无临床疾病史，显然有过无症状的感染。血吸虫病相关的尿路阻塞容易促使某些伤寒病人发生尿路带菌状态。在美国估计的2000名带菌者中，大多数是患有慢性胆道疾病的老年妇女。流行病学资料表明，伤寒带菌者较一般人群更易获得肝胆癌肿。

症状和体征

潜伏期（通常8~14天）与摄入的细菌数量呈反比。往往逐渐起病，症状有发热、头痛、关节痛、咽炎、便秘、纳差、腹部疼痛和触痛。较少见的症状有排尿困难、干咳和鼻衄。

若不给治疗，体温在2~3日内呈阶梯状上升（到39.4~40℃），持续高热维持10~14日，于第3周末开始逐渐下降，到第4周恢复到正常。长期发热常伴有相对的心动过缓和衰竭，重症病人可有谵妄、木僵或昏迷等中枢神经系统症状。约有10%的病人，在病程的第2周可在身体的胸腹部出现粉红泛白的皮损（玫瑰疹），历时2~5日消退。肠穿孔通常发生在远端回肠，发生率为病人数的1%~2%。病程第3周出现急腹症和白细胞增多可提示肠穿孔。脾肿大、白细胞减少、贫血、肝功能异常、蛋白尿和轻度消耗性凝血病常见。急性胆囊炎和肝炎也可发生。疾病后期当肠道病损最明显时，可有血色样腹泻，粪中含有血液

(20%为隐血, 10%肉眼可见)。约2%的病人在第3周可发生严重出血, 其死亡率约有25%。病程的第2或第3周可发生肺炎, 虽然伤寒沙门菌也可引起浸润, 但通常由肺炎球菌感染所致。不典型的表现可以只有肺炎和发热, 或尿路感染的症状, 因而可延误诊断。恢复期可持续数月。此外, 菌血症有时可导致局灶性感染, 如骨髓炎、心内膜炎、脑膜炎、软组织脓肿、肾小球炎或泌尿生殖道病变。

8%~10%的未经治疗的病人, 在退热后2周左右又可出现与疾病初期的临床症状和体征相似的临床综合征。疾病初始时用抗生素治疗者, 发热的复发率可高达15%~20%, 其原因不明。若在复发时再给抗生素治疗, 则很快退热, 不像原发性发病期那样的缓慢退热。偶尔会发生第2次复发。

诊断

虽然临床情况和血液学异常可提示伤寒, 但最后的确诊还有赖于培养分离获得伤寒杆菌。通常仅在病程头2周内可从血液或骨髓培养出伤寒杆菌, 而粪便培养通常需在第3周至第5周才阳性。尿培养也常阳性, 肝活检或玫瑰疹材料培养也可有伤寒菌生长。

伤寒杆菌所含的抗原(O和H)可刺激宿主形成相应的抗体, 若间隔2周所测配对标本的O和H抗体的滴度上升4倍, 则提示有伤寒沙门菌感染。但该试验(肥达凝集反应)仅中等敏感(30%经培养证实的病例本试验仍阴性)并且缺乏特异性(很多非伤寒沙门菌株与O和H抗原有交叉反应、肝硬化可产生非特异性抗体引起肥达氏反应假阳性)。病程早期用酶免疫试验测定血清或尿液中的伤寒沙门菌抗原正在研究中。

鉴别诊断包括引起肠热病的其他沙门菌感染, 主要有立克次体病、钩端螺旋体病、播散性结核病、疟疾、布氏菌病、兔热病、传染性肝炎、鹦鹉热、耶尔森菌小肠结肠感染和淋巴瘤。在病程的早期, 伤寒可能与病毒性上呼吸道感染或尿路感染相似。

预后

不用抗生素, 伤寒的病死率约12%。及时用抗生素治疗, 病死率<1%。大多数死亡发生于营养不良者、婴儿和老人。木僵、昏迷或休克反映出病情严重和预后不良。并发症主要发生在未治的病人或延误治疗的病人。

预防

预防应包括饮水净化、有效的处理污物、牛奶巴斯德消毒、慢性带菌者禁止操作食物和严格的隔离病人。特别注意肠道预防至关重要。流行区的旅游者应避免生食有叶蔬菜及其他在室温下储存的食品和非瓶装水。除非已知水是安全的, 在饮用前应煮沸或氯化处理。

现有的减毒口服伤寒活疫苗(21a型菌种)的有效性约70%, 隔日服1剂共服4剂。因为疫苗含有活伤寒沙门菌, 故免疫抑制病人禁用。在美国, 21a型疫苗未被批准用于<6岁的儿童。一种可替代的疫苗是单剂肠外用的Vi多糖疫苗,

其有效率为64%~72%并且耐受良好。该疫苗的用法是1次肌内注射。

治疗

抗生素能明显减轻疾病的严重性、缩短病程，也可减少并发症和死亡率。头孢曲松和头孢哌酮为首选药物。头孢曲松的用法是30mg/(kg·d)分2次肌注或静脉注射共2周(成人每12小时静脉注射1g)。头孢哌酮的用法是60mg/(kg·d)分2次静脉注射，共2周。氯霉素仍在全世界广泛应用，但耐药性在增多。喹诺酮类可能有帮助，它们可用于初期应用第3代头孢菌素肠外治疗后的持续性口服治疗(环丙沙星500mg每12小时口服1次)。喹诺酮类不推荐用于青春期儿童，作为替代治疗，可根据体外药敏试验，选用氨苄青霉素100mg/(kg·d)与4剂静脉或肌内注射，共14日。

有严重中毒症状的病人除抗生素外，还可加用糖皮质激素治疗。它常可促使退热和临床症状改善。治疗头3日用强的松20~40mg/d口服(或相当的药物剂量)一般已足够。有明显谵妄、昏迷或休克的病人，可用大剂量糖皮质类固醇(地塞米松首剂3mg/kg静脉注射，接着每6小时给1mg/kg，共48小时)。

作为支持疗法，应多次进食以维持营养，发热时一般应卧床休息。应避免用水杨酸盐(它可引起低体温和低血压)及泻药和灌肠。为减少腹泻可用清流质饮食，必要时可用肠外营养。可能需补充液体和电解质或输血。

肠穿孔和伴有腹膜炎时，需用针对革兰氏阴性和厌氧菌的广谱抗生素。虽然单独内科治疗肠穿孔也可获得中等度的成功，但仍以外科手术加抗生素治疗为宜。

复发的治疗与初发病例相同，但抗生素的疗程很少需超过5日。

必须向当地卫生部门报告带菌者并禁止他们参与食品操作。急性期后3~6个月的病人，即使成为带菌者，仍可分离到伤寒杆菌。因此在康复期应每周作1次大便培养，必须3次培养阴性才能除外带菌状态。胆道正常的带菌者用抗生素如氨苄青霉素1.5g口服或静脉注射每日4次，共6周，或阿莫西林2g每日服3次共4周，可获约60%的治愈率。丙磺舒0.5g每日口服4次可与氨苄青霉素合用。某些有胆囊疾病的带菌者可用TMP-SMX加利福平来灭菌根治。有些需作胆囊切除的病例，在术前1~2日和术后2~3周使用抗生素(氨苄青霉素6g/d分4剂静脉注射)通常可治愈带菌状态。

非伤寒沙门菌感染

其他沙门菌病的流行病学与伤寒类似，但比伤寒更复杂，因为可经直接或间接接触众多的感染动物及其制品和排泄物而使人得病。感染的食用动物、家禽、生牛奶、蛋和蛋制品是沙门菌属的传染源，受感染的玩赏龟、胭脂红染料和污染的大麻也可成为传染源。

胃次全切除、胃酸缺乏(或服用抗酸剂)、镰状细胞贫血、脾切除、虱传回

归热、疟疾、巴尔通病、肝硬化、白血病、淋巴瘤和 HIV 感染均好发沙门菌属感染。在美国，除伤寒外，肠炎沙门菌感染仍是重要的公共卫生问题。肠炎沙门菌有很多血清型，并且多数有非正式的种名，即使有的不是独立的种也有种名。美国最常见的沙门菌血清型为鼠伤寒沙门菌、海得尔堡沙门菌、新港沙门菌、婴儿沙门菌、阿戈纳沙门菌、蒙得维的亚沙门菌和圣保罗沙门菌。

症状和体征

沙门菌感染临床上可表现为胃肠炎、肠热病、菌血症综合征或局灶性疾病。每个沙门菌血清型可产生下述临床综合征中的任何一种症状或所有的症状，虽然某一特定的血清型常伴有特异的症群。无症状的带菌状态也可发生。

胃肠炎（参见第 28 节）通常在摄入细菌后 12~48 小时起病，表现为恶心和痉挛性腹痛，接着可有腹泻、发热，有时可出现呕吐。粪便多为水样，但也可呈半固体糊状，粘液或血液罕见。本病通常较轻微，病程 1~4 日。偶见较严重的迁延型。在用甲基蓝染色的粪便标本中常见白细胞，表明有炎症性结肠炎。粪便标本和直肠拭子取材培养出沙门菌可确诊。

肠热病是一种全身性的综合征，其特征为发热、衰竭和败血症。本病的原型为如上所述的伤寒，有相同的临床表现，但常不严重。可由副伤寒沙门菌 A、B 和 C 型引起。

沙门菌感染的局灶性表现可有或无持续的菌血症。有菌血症的病人，可发生局限性感染而累及消化道（肝、胆囊和阑尾）、内皮表面（动脉硬化斑块、股动脉或主动脉瘤、心脏瓣膜）、心包、脑膜、肺、关节、骨、泌尿生殖道或软组织。原有的实质性肿瘤偶尔被细菌感染而发生脓肿，反过来又可成为沙门菌菌血症的病源灶。猪霍乱沙门菌和鼠伤寒沙门菌是局灶性感染最常见的病原菌。

胃肠炎病人的菌血症相对少见。但在其他人群中，猪霍乱沙门菌、鼠伤寒沙门菌和海得尔堡沙门菌可引起持续 ≥ 1 周的菌血症综合征。虽血培养为阳性，但粪便培养一般为阴性。艾滋病或 HIV 感染的病人可有沙门菌所致的反复发作的菌血症或其他侵袭性感染（如脓毒性关节炎）。一个有多重沙门菌感染而无其他危险因子的病人，应迅速作 HIV 检查。

带菌者在大规模非伤寒胃肠炎暴发流行中不起主要作用。仅 0.2%~0.6% 的非伤寒沙门菌感染者在其粪中持续排菌长达 ≥ 1 年。

从粪便或其他感染部位取材分离出细菌可作出诊断。除非有潜在的严重疾病存在，预后一般良好。

预防和治疗

预防主要应防止食物被感染动物和病人污染。家禽、肉、蛋和其他食物的烹调、制备、储存和冷冻必须符合卫生要求。感染的动物（如玩赏龟）和可能被污染的物品（如胭脂红染料）必须查清并加以控制。对旅游者的预防措施已在上述伤寒中讨论，并且也可适用于大多数其他肠道感染。病例必须报告。

胃肠炎的治疗是对症性的，给予补液和清淡饮食（见下文志贺菌病和第28节一般治疗原则）。抗生素会延长细菌的排泄时间，因此对无并发症的病例没有必要用抗生素。住院养老的病人、婴儿和HIV感染或艾滋病患者因为死亡率高，故应该用抗生素治疗。非伤寒沙门菌对抗生素的耐药性比伤寒沙门菌的耐药性更常见。儿童用TMP-SMX、TMP5mg/kg 每12小时口服1次，或成人用环丙沙星500mg 每12小时口服1次，是可接受的治疗方案。无免疫受损的病人应治疗3~5日，但艾滋病患者需长期抑制性治疗以防复发。全身性或局灶性疾病应该用抗生素治疗，所用剂量按上述伤寒的治疗剂量。持续性菌血症一般需治疗4~6周。脓肿应外科手术引流，术后至少用抗生素治疗4周。感染的动脉瘤、心脏瓣膜和骨或关节感染通常需外科处理和长程抗生素治疗。

无症状带菌通常是自限性的，很少需用抗生素治疗。抗生素治疗可使停药后粪中排菌的时间延长。少数病例（如食品操作人员或保健人员）的根治可试用环丙沙星500mg 每12小时口服1次，共1个月。但在服药数周后应复查粪便培养以证实沙门菌是否被清除。

志贺菌病

（细菌性痢疾）

这是一种志贺菌所致的急性肠道感染。

病因学、流行病学和病理学

志贺菌属分为A、B、C、D 4个亚群，各亚群又可分各种血清决定型。本属细菌分布于全世界，是炎症性痢疾的典型病原菌，很多地区5%~10%的腹泻性疾病由该菌属所致。弗氏志贺菌和宋内志贺菌比鲍氏志贺菌和毒力特别强的痢疾志贺菌分布更广。宋内志贺菌是美国最常见的菌株。

感染者和恢复期带菌者的排泄物是传染源，经粪-口途径直接传播，经污染的食物或物体可间接传播。苍蝇可作为机械性媒介，水源性传播不常见。卫生条件差的拥挤人群中最易发生流行，流行区的幼儿志贺菌病特别常见，而成人得病较轻。

恢复期和亚临床带菌者是重要传染源，但真正的长期带菌者罕见。感染很少或不诱导产生免疫性，因此同一菌种的再感染是可能的。

志贺菌可穿入低位肠段的粘膜，引起粘液分泌、充血、白细胞浸润、水肿，并常有表浅粘膜溃疡。志贺菌感染相关的水泻由内毒素介导所致，因这种内毒素可引起肠道分泌增多。

症状和体征

潜伏期1~4日，幼儿的起病突然，表现为发热、烦躁不安、嗜睡、厌食、恶心或呕吐、腹泻、腹痛和腹胀以及里急后重。3日内大便中出现血液、脓液和粘液。大便次数可增加到 ≥ 20 次/d，体重下降和失水严重。若不治疗，患儿可

在12日内死亡；若患儿存活，则在第2周急性症状消退。

成人可表现为无发热的非血性、非粘液性腹泻，很少有或完全没有里急后重。但其最初的症状可为发作性腹绞痛、急于排便、起初排出成形大便并在排便后可缓解腹痛。以后反复发作，并且日趋严重和频繁。腹泻变得明显、系软便或含有粘液、脓及常有血液的水泻。严重的里急后重可造成直肠脱垂和大便失禁。成人患病常可自愈：轻者4~8日，重者3~6周。伴有循环虚脱的明显脱水和电解质丧失及死亡主要发生于<2岁的婴儿和衰弱的成人。

可发生继发性细菌感染，特别是衰弱和脱水的病人。严重的粘膜溃疡可引起明显的急性失血。其他并发症虽不多见，但可有中毒性神经炎、关节炎、心肌炎和罕见的肠穿孔。小儿志贺菌病可并发溶血性尿毒症综合征。本病不会变成慢性，也不会成为溃疡性结肠炎的病因学因素。但有HLA-B27基因型的病人在志贺菌病后常常比较容易发生关节炎或明显的Reiter综合征。

实验室检查和诊断

粪便中可发现志贺菌，但菌血症和菌尿症罕见。虽然在开始时白细胞计数常常减少，但平均为13 000/ μ l。血液浓缩常见，腹泻还可引起代谢性酸中毒。

在暴发期间或在流行区因对本病较警觉，故较易诊断。最常见的病型水泻不能与其他细菌、病毒和原虫感染引起的肠上皮分泌过多区别。直肠镜检查可见粘膜表面弥漫性充血并有大量小溃疡。可用拭子从溃疡处取材作涂片检查或培养。这些拭子及大便标本应立即培养。湿片或经甲基蓝或赖特染色的涂片可见大片白细胞，这点可鉴别细菌性和阿米巴痢疾（因阿米巴可破坏白细胞）。涂片中所见的细菌没有可用于作特异性诊断的特征，只有阳性培养才可作为确诊的依据。患急性细菌性痢疾型的病人（如大便量少而含有血液和粘液）应与侵袭性大肠杆菌、沙门菌、耶尔森杆菌、弯曲杆菌、阿米巴和病毒引起的腹泻鉴别。

预防

操作食品前应彻底洗手。脏衣和床单应放在带盖的桶内用肥皂水浸泡然后再煮沸消毒。房屋应使用蚊帐纱和屏障。对病人和带菌者应采取相应的隔离措施（特别是对粪便的隔离）。一种口服活疫苗正在开发，在流行区的现场试验表明前景看好，但免疫性一般是型特异的。

治疗

补液疗法 腹泻常引起等张性脱水（盐和水的丢失相等）并伴有代谢性酸中毒和明显失钾。脱水导致的口渴使病人过多的饮水又可引起低张性变化。无腹泻的痢疾不会导致过多失水（参见第12节补液疗法）。

特别是气候炎热地区的婴儿，通过出汗和呼吸的失水再加上严重腹泻，可导致高张性脱水（参见第259节）。过早地应用高渗性液体（牛奶、鼻饲、自制电解质混合液）可引起高张性损害，包括抽搐。婴儿的饮食参见第265节细菌性感染中的急性感染性胃肠炎的治疗。

抗生素 在决定应用抗生素时，应考虑到疾病的严重程度、病人的年龄（儿童的治疗参见第 265 节细菌性感染中的急性感染性胃肠炎的治疗）、卫生状况、进一步传播的可能性和造成细菌耐抗生素的可能性。此外，早期用适当的可吸收的抗菌药物治疗，可明显减轻症状和减少志贺菌的排出。

对儿童，TMP-SMX 中的 TMP 成分 4mg/kg 每 12 小时 1 次为首选方案；对成人，用双倍加强片（TMP320mg）每 12 小时 1 次。成人还可用诺氟沙星 400mg 口服每日 2 次或环丙沙星 500mg 口服每日 2 次。很多志贺菌株可能对氨基青霉素和四环素耐药。

其他治疗 热水袋有助于缓解腹部不适，用可被吸收且起减轻刺激作用的甲基纤维素制剂对腹泻和里急后重起不到任何缓解作用。抗胆碱能药物和樟脑阿片酊应尽可能不用，因为它们可引起肠道郁滞，延长发热期，并使大便持续排菌。

嗜血杆菌感染

嗜血杆菌属是不活动的，小型革兰氏阴性杆菌或球杆菌，它们的生长需要特殊的因子 X（正缺血红素）和因子 V（烟酰胺腺嘌呤二核苷酸）。很多嗜血杆菌可正常地在上呼吸道发现，很少引起疾病。

流感嗜血杆菌是幼儿脑膜炎、菌血症、脓毒性关节炎、肺炎、气管支气管炎、中耳炎、结膜炎、鼻窦炎和急性会厌炎的主要病原菌。这些感染和心内膜炎也可发生于成人，然而很少见。它们将在第 73 节、第 54 节中的感染性关节炎、第 176 节中的急性细菌性脑膜炎和第 265 节中的急性会厌炎中讨论。引起成人和儿童严重感染的大多数流感嗜血杆菌是荚膜 B 型菌株。

其他嗜血杆菌菌株可引起呼吸道感染或较少见的心内膜炎。副流感嗜血杆菌或嗜沫嗜血杆菌很罕见地可引起菌血症、心内膜炎和脑脓肿。埃及血清型流感嗜血杆菌可引起粘液脓性结膜炎和菌血症性巴西紫癜热。杜克雷嗜血杆菌可引起性病软下疳（参见第 164 节）。

抗生素的选择一定要根据感染部位而定，如脑膜炎和会厌炎。b 型嗜血流感杆菌结合的疫苗可用于 ≥2 个月的儿童，能有效地预防侵袭性感染如脑膜炎、会厌炎和菌血症（参见第 256 节中的儿童免疫接种）。

布氏菌病

（波状热、马耳他热、地中海热或直布罗陀热）

这是一种由布氏菌引起的疾病，其特征为急性发热期极少或毫无局部体征，而慢性期可有反复发热、乏力、出汗和全身酸痛及疼痛。

病因学和流行病学

人类布鲁菌病的病原体有牛布鲁菌（*B. abortus*）、羊布鲁菌（*B. meliten-*

sis) 和猪布鲁菌 (*B. suis*) 在阿拉斯加和西伯利亚的驯鹿中的猪布鲁菌生物 4 型以前称为 *B. rangiferi*)。犬布鲁菌 (*B. canis*) 可引起散发性感染。鹿、骡、马、小鼠、野兔、鸡和沙漠鼠的布鲁菌感染也有过报道。

直接接触感染动物的分泌物和排泄物以及摄入含有活布鲁菌的生物或奶制品, 可得布氏菌病。人与人之间的传播罕见。在最流行的农村, 本病是肉类加工者、兽医、猎户、农民和家畜生产者的职业病; 儿童因吃生牛奶或未消毒的奶酪而被感染。在美国、欧洲和加拿大, 本病十分罕见; 但在中东、地中海地区、墨西哥和中美洲, 时有病例报告。

症状和体征

潜伏期 5 天至数月, 平均 2 周。起病可突然, 表现畏寒发热、剧烈头痛、多处疼痛、不适、偶有腹泻。有时起病隐匿, 表现为轻度不适、肌痛、头痛和项背痛, 接着晚间体温升高。随着疾病的进展, 体温可升至 40℃ 或 41℃, 而在次日早晨下降至正常或接近正常, 并伴有大汗。

典型病例, 间歇热持续 1~5 周, 接以 2~14 日的缓解, 症状明显减轻或消失; 然后又进入发热期。有时这种形式仅发生 1 次; 有的为亚急性或慢性布氏菌病, 在数月或数年内伴反复波浪形发热 (波浪热) 和缓解。某些病人仅有短暂的发热。

初发期后, 便秘常成为突出的问题; 纳差、体重丧失、腹痛、关节痛、头痛、背痛、乏力、易激动、失眠、精神压抑和不稳定也可发生。脾肿大和淋巴结轻度或中度肿大; 50% 的病人可有肝肿大。

无并发症的急性布氏菌病通常在 2~3 周后恢复。并发症罕见, 但可有亚急性细菌性心内膜炎、脑膜炎、神经炎、睾丸炎、胆囊炎、肝化脓和骨病损。

诊断

白细胞总数常正常或减少, 急性期可见淋巴细胞相对或绝对数增多。确诊常有赖于血中发现病原菌, 少数情况下也可从脑脊液、尿液或组织中找到致病菌。然而, 血清学结果也很重要, 当凝集试验的效价 $\geq 1:160$ 时特别有价值。布鲁菌凝集试验应测定 IgG 和 IgM 抗体, 因为 IgM 抗体表明为活动性感染。因此, 即使无细菌学证据, 当凝集试验阳性, 并且有感染动物或动物制品接触史、相关的流行病学资料以及特殊的临床症状和病程, 也可作出诊断。用布鲁菌抗原作皮内试验对诊断活动性布氏菌病的价值不大。

预防

为防止人类感染布鲁菌, 牛奶应该消毒。操作或抚摸动物时可能被感染, 故应戴护目镜和橡皮手套。在接触过程中应防止皮肤破损。在美国和某些国家要求有计划地监测感染的动物和消灭感染的动物, 并给血清学阴性的小牛和小猪作疫苗接种。

治疗

因为用单一药物治疗容易出现高的复发率，故应尽可能用联合疗法。强力霉素 100mg 日服 2 次（或四环素 500mg 日服 4 次）连服 3~6 周，同时给链霉素 1g 肌注每 12~24 小时 1 次，连续 14 日，可降低复发率。8 岁以下儿童可给 TMP-SMZ 和肌注链霉素或口服利福平，共 4~6 周。严重肌肉骨骼痛，特别是脊柱痛，需用止痛剂。

急性期应限止体力活动，发热时应卧床休息。

土拉菌病

(兔热病或 Deer Fly 热病)

这是一种急性病，其特征通常为原发性局部溃疡病损、区域性淋巴结肿、深部全身性症状，像一种伤寒样发热性疾病、菌血症，有时表现为不典型肺炎。

病因学、流行病学和病理学

4 型土拉菌病列于表 157-1。病原菌为弗朗西斯土拉菌，这是一种小型、多形性、不活动的、不产芽胞的需氧杆菌，可通过饮食、接种、吸入或污染途径进入人体。细菌可钻入看上去无破损的皮肤，但实际上是通过微病变处进入的。A 型是一种对人类毒力较强的血清型，可见于兔和啮齿动物。B 型通常可产生轻度溃疡腺型感染，可见于水和水生动物。动物的传播由吸血节肢动物和同类相食所致。

表 157-1 土拉菌病类型*

型别	病例 (%)	说 明
溃疡腺型	87	手或手指的原发病变
伤寒型	8	伴有腹痛和发热的全身性疾病
眼腺型	3	同侧淋巴结炎症，可能系经感染的手指或手感染眼所致
腺型	2	区域性淋巴结炎，但无原发性病变而常有颈淋巴结肿大，提示细菌经口摄入

*土拉菌性肺炎可以是原发性的，也可能与溃疡腺型感染相关。

猎人、屠夫、农民、处理毛革的工人和实验室工作人员最常被感染。在冬季多数病例因接触（特别在剥动物皮时）感染野兔所致；在夏季感染通常系操作其他感染动物或鸟类以及接触感染的蜚或其他节肢动物之故。极少数病例可因摄食未煮熟的感染肉或饮入污染的水所致。在西方国家，蜚、鹿蝇、家蝇以及与动物直接接触，也是传染源。人与人之间的传播尚未见报道。

在弥散型病例，在疾病的各演变期，全身各处都有特征性的局灶性坏死病变。病灶大小 1~8cm 不等，黄白色，外部所见为手指、眼和口部的原发性病变，而在淋巴结、脾、肝、肾和肺也常能见到。肺炎时坏死灶发生在肺部，显微镜下可见灶性坏死被单核细胞和幼成纤维细胞包围，后者又被大量集结的淋巴细

胞包围。虽可发生严重的全身中毒，但尚未发现毒素。

症状和体征

本病在接触后1~10日（通常2~4日）突然起病，表现为头痛、寒战、恶心、呕吐、发热（39.5℃或40℃）和严重衰竭。极度无力、反复寒战和大汗淋漓也可发生。24~48小时内在感染部位（手指、手臂、眼或口腔顶部）可出现炎性丘疹，而腺型和伤寒型土拉菌病例外。丘疹很快变为脓疱和溃疡，溃疡底呈凹陷状，干净，含有稀薄无色的渗出物。在肢体部的溃疡通常是单个的，而口腔和眼部的溃疡常是多发性的。一般只有一个眼受影响。区域淋巴结可肿大、化脓和大量流脓。第5天常发生伤寒样状态，病人可出现非典型性肺炎的体征和像其他肺炎那样的症状（参见第73节）。土拉菌肺炎可伴有谵妄。虽常有实变体征出现，但呼吸音降低和偶尔听到的啰音可能是土拉菌肺炎的唯一体征。无痰干咳可伴有胸骨后烧灼感，疾病的任何阶段可出现非特异性玫瑰样皮疹。可发生脾肿大和脾周炎。白细胞增多常见，但白细胞计数也可正常而仅伴多形核白细胞比率增高。若不给治疗，升高的体温可持续3~4周，然后逐渐消退。纵隔炎、肺脓肿和脑膜炎是罕见的并发症。

诊断

与兔或野生啮齿动物或媒介节肢动物接触的病史、起病突然和特征性的原发性病变通常有诊断意义。而实验室感染常为伤寒型或肺炎型，未见原发性病变而难以诊断。从病变处、淋巴结或痰液取材检获致病菌虽可确诊，但对实验室有潜在危险。因为这种细菌具有高度传染性，诊断性实验室若无保护性头兜，则不应该作细菌分离的实验。操作感染组织和培养基必须十分小心。通常在第10天后凝集试验呈现阳性，第8天前几乎是绝不会阳性的。抗体滴度上升支持诊断。布氏菌病患者的血清也可与弗朗西斯土拉菌抗原起反应，但通常滴度很低。

预防、预后和治疗

进入流行区时，应穿防蜱的防护衣，使用昆虫驱避剂和仔细寻找蜱。操作兔和啮齿动物时，特别在流行区，应穿防护衣，包括橡皮手套和面罩。任何蜱应立即清除。细菌可存在于动物内和动物皮毛的蜱粪内，野鸟和猎物必须经彻底烧煮后才吃。可能被污染的水必须消毒后使用。

经治疗的病人几乎无一死亡，未治病人的死亡率约6%。通常死于过度感染、肺炎、脑膜炎或腹膜炎。复发不常见，但若治疗不充分则可能复发，一次发作就可产生免疫性。

首选药物为链霉素（0.5g每12小时1次肌肉注射，直至体温正常；然后改为0.5g/d连用5日）。庆大霉素3~5mg/（kg·d）分3剂肌肉注射或静脉注射也是有效的。也可给氯霉素或四环素500mg每6小时口服1次，直至体温正常；然后改为250mg每日4次连用5~7日。但用这两种药偶可见复发，并且不能防止淋巴结化脓。弗朗西斯土拉菌在体外试验时对第3代头孢菌素是敏感的，当诊断

不明而疑及土拉菌病时，可用头孢噻肟 1~2g 静脉注射每 8 小时 1 次或头孢曲松 1g 每 12 小时静脉注射 1 次再加上上述剂量的链霉素或庆大霉素，这对初期治疗是有用的。对肺炎的支持疗法与肺炎球菌性肺炎相同（参见第 73 节）。

用盐水纱布持续湿敷对原发性皮肤病变是有益的，可减轻淋巴管炎和淋巴结炎的严重程度。大的脓肿可引流，但除非治疗被耽搁，一般极少需要作引流。对眼土拉菌病，可用温盐水纱布湿敷、戴深色眼镜可缓解症状；严重病例用后马托品滴眼，每 4 小时 1 次，每次 1~2 滴。严重头痛者用可待因 15~60mg 口服或皮下注射，每 3~4 小时 1 次，通常可见效。

霍乱

本病是一种累及整个小肠的霍乱弧菌急性感染，其特征为大量水泻、呕吐、肌肉痛性痉挛、脱水、少尿和虚脱。

病因学、流行病学和病理生理学

病原菌为霍乱弧菌 01 和 0139 血清型，这是一种短小、弯曲、能活动的需氧杆菌。El Tor 生物型和霍乱弧菌经典生物型都能引起严重疾病。但 El Tor 生物型感染时，很多是轻度的或无症状的感染。

霍乱是通过食用被有症状或无症状感染者的排泄物污染的水、海鲜及其他食物而传播的。本病在亚洲某些地区、中东、非洲、中南美洲和美国的墨西哥湾沿岸呈地方性流行。输入到欧洲、日本和澳大利亚的外来病例曾引起局部地区暴发流行。流行地区的流行暴发通常发生在温暖季节并且儿童的发病率最高。而在新流行地区，则流行可发生于任何季节，而且各年龄组的易感性相等。由非霍乱弧菌引起的轻型胃肠炎将在下文的弯曲杆菌和非霍乱弧菌感染中讨论。

人群对感染的易感性是有差异的，O 型血的人敏感性较大，因为霍乱弧菌对胃酸很敏感，低胃酸或无胃酸是感染的好发因素。生活在流行区的人逐渐获得自然免疫性。01 和 0139 型霍乱弧菌能产生一种蛋白肠毒素（protein enterotoxin），这种肠毒素可使完整的小肠粘膜过度分泌等渗性电解质溶液。粘蛋白酶在降低肠粘蛋白的保护作用中可能起着重要作用。而神经氨酸苷酶可改变粘膜细胞膜中的神经节苷脂的结构，增加能结合肠毒素的特异性神经节苷脂（GM₁）的含量。一种细胞相关血细胞凝集素可能有助于细菌在粘膜上的繁殖，而纤毛的作用似乎更重要。

症状和体征

潜伏期 1~3 日。霍乱可能是亚临床的，也可能是轻度无并发症的腹泻发作，或是有潜在致死的暴发性疾病。初期表现常为突然发生的无痛性水泻和呕吐，水泻量可能超过 1L/h，但通常比这少得多。所造成的水和电解质严重丢失可导致强烈口渴、少尿、肌肉痉挛、乏力、组织明显脱水、眼窝凹陷和手指皮肤皱纹增加。霍乱的症状由等渗的，富含钠、氯、重碳酸盐和钾的水样粪便大量流失所

致。可发生低血容量、血液浓缩、少尿和无尿，并伴有缺钾的严重代谢性酸中毒（但血清钠浓度正常）。若不予治疗，接着可发生循环虚脱、发绀和木僵。长期低血容量可引起肾小管坏死。

无并发症的霍乱是自限性的，可在3~6天内恢复。未治的重症病例（通常因脱水）的死亡率可达>50%；但若给予迅速而足够的液体和电解质治疗则死亡率可降至<1%。大多数病人在2周内霍乱弧菌消失，但少数可成为慢性胆道带菌者。

诊断

直肠拭子或新鲜粪便培养分离出霍乱弧菌就可确诊，以后再用特异性抗血清作凝集试验进行O1或O139血清型鉴定。霍乱必须与由产肠毒素大肠杆菌引起的临床症状相似的疾病区别，偶尔需与沙门菌感染和志贺菌感染鉴别。

预防

为控制霍乱，必须妥善处理人的排泄物，净化供水，饮水必须煮开或氯化处理，蔬菜和鱼必须烧透。

口服全菌-B亚单位死疫苗（在美国尚未批准上市）用于抗O1血清型有85%的保护率，有效期4~6个月。对成人的有效保护期可长达3年，但对儿童保护作用消失很快；并且对经典生物型的作用比对ElTor生物型的作用大。O1血清型与O139血清型之间无交叉保护作用，因此提供对两种血清型都有效的疫苗是将来的目标。注射用霍乱疫苗只有短期的部分保护作用，故不推荐使用。快速预防可用四环素，成人500mg每6小时口服1次（儿童每日50mg/kg分4剂口服），能减少家庭成员因接触霍乱病人而受染的继发性病例。但不适合用于大规模预防，而且某些菌株对四环素不敏感。TMP-SMX也可用于9岁以下儿童的预防。

治疗

最重要的是迅速纠正低血容量和代谢性酸中毒并预防低血钾症。严重脱水者，特别是不能饮水的病人，若可能的话应迅速静脉输液：（1）林格乳酸盐溶液100ml/kg，或（2）2:1 0.9%氯化钠和0.17mol（1/6mol）乳酸钠混合液，或（3）0.9%氯化钠。输液速度要快[1~2ml/（kg·min）]，直到血压正常、脉搏有力，剩余的液体在3小时输完。经口饮水不加限制。为补足钾的丧失，可用氯化钾10~15mmol/L加入静脉滴注的溶液中补给，也可用100g/L的重碳酸钾溶液按1ml/kg口服，每日4次。这对儿童特别重要，因为儿童对失钾的耐受差。

为补充持续丢失的液体，补液量应相当于粪便量。应经常用临床指标（脉率和强度、皮肤的充盈度和排尿量）来判断补液量是否足够。血浆、血浆扩容剂和血管加压素不应替代水和电解质的应用。

在最初的静脉补液后，可口服葡萄糖-电解质溶液有效地补充随大便丢失的水分。在肠外液体供应不足的流行区，有时单用口服补液也是有用的。能自己喝水的轻、中度脱水病人可单用口服溶液补液（约4小时给75ml/kg）。对比较严

重的脱水病例，需补充的液体量更多而且可能需用鼻饲管补液。世界卫生组织（WHO）推荐的口服溶液每升水中含葡萄糖 20g、氯化钠 3.5g、二水枸橼酸三钠 2.9g（重碳酸钠 2.5g）和氯化钾 1.5g。在大便和呕吐的持续性失水量获得等量补充后，这种口服补液还可随意继续。呕吐停止和食欲好转后可给固体食物。

早期用有效的口服抗菌药物治疗可消灭霍乱弧菌、减少粪便量 50%，并在 48 小时内停止腹泻。应根据从社区分离所得的霍乱弧菌对药物的敏感性来选用抗菌药物。对敏感菌株有效的药物有四环素（成人：500mg 口服每日 4 次，连服 72 小时；儿童：每日 50mg/kg 分 4 剂服，连服 72 小时，每天最大剂量不超过 2g）、强力霉素（成人 300mg 单剂口服，几乎同样有效）、呋喃唑酮（成人：100mg 每日服 4 次，连服 72 小时；儿童每日 5mg/kg 分 4 剂口服，连服 72 小时）、TMP-SMX（成人：TMP160mg 每日 2 次加 SMX80mg 每日 2 次；儿童：TMP5mg/kg 每日 2 次加 SMX25mg/kg 每日 2 次，连服 72 小时）、或诺氟沙星（成人，400mg 口服每日 2 次）。8 岁以下儿童不用四环素可防止由该药所致的牙齿变色。

鼠疫

（腺鼠疫，黑死病）

这是一种由耶尔森鼠疫杆菌引起的急性严重感染，极大多数表现为腺型或肺型。

病因学和流行病学

耶尔森鼠疫菌（以前称巴斯德鼠疫菌）是一种短杆菌，常显示双极染色（吉姆萨染色尤为明显），其形状与安全别针相似。

鼠疫主要发生于野生啮齿动物（如大鼠、小鼠、松鼠、草原犬鼠）。它可为急性、亚急性或慢性，也有城市型（以鼠为主）和森林型之分。曾经发生过人类鼠疫的大流行（如中世纪的黑死病），近年也有散发性鼠疫或局部地区的暴发流行发生。在美国，>90% 的人类鼠疫发生于西南各州，特别是新墨西哥、亚利桑那、加利福尼亚和科罗拉多州。以腺鼠疫最为常见。

鼠疫通过感染的媒介蚤的叮咬从啮齿类传给人。吸入腺鼠疫或有肺部病变（原发性肺鼠疫）的败血症型鼠疫病人咳出的飞沫，可发生人-人之间的传播。在美国的某些流行区，一定数量的病例与家庭宠物，特别是猫有关。猫传鼠疫可通过被患有肺鼠疫的猫咬伤或吸入猫感染飞沫而发生。

症状和体征

腺鼠疫的潜伏期通常为 2~5 日，但也可为数小时至 12 日。起病突然而伴有寒战，体温可升至 39.5~41℃，脉快而纤细，可发生低血压。淋巴结肿大（腹股沟淋巴结炎）出现于发热的同时或发热前不久。股部或腹股沟淋巴结最常受累（50%）、其次为腋下（22%）、颈部（10%）或多发性淋巴结受累（13%）。典型

的表现为淋巴结明显触痛而坚硬，周围被明显的水肿围绕，可在第2周化脓。淋巴结上方的皮肤光滑而发红，但痛常不发热。偶尔在被蚤咬伤的部位可出现原发性病变，从伴有轻度局部淋巴管炎的小水泡直至焦痂形成。病人可能躁动、谵妄、精神紊乱和不合作。肝和脾可扣及。白细胞计数通常为 $10\,000 \sim 20\,000/\mu\text{l}$ ，并以未成熟或成熟的嗜中性白细胞为主。淋巴结可在第2周化脓。

原发性肺鼠疫的潜伏期为2~3日。随即突然起病，表现为高热、寒战、心动过速和头痛，常很严重。在20~24小时发生咳嗽，开始时不明显。痰起初为粘液状，很快即出现血斑，然后变为均匀的粉红色或鲜红色（类似山莓糖浆）并呈泡沫状。出现呼吸急促和呼吸困难，但无胸膜炎。实变体征罕见，可能无啰音。胸部X线检查可显示迅速恶化的肺炎。

败血症型鼠疫是一种急性暴发性疾病，常发生于腺型鼠疫病人。40%的病人可发生腹痛，可能由肠系膜淋巴结病所致。咽型鼠疫和鼠疫性脑膜炎是少见的临床类型。轻鼠疫是腺型鼠疫中的一种良性型，通常仅见于流行区，淋巴结炎、发热、头痛和虚弱均可在1周内消退。

诊断和预后

血、痰或淋巴结抽吸物-培养发现病原菌即可确诊。因切开引流可导致细菌扩散，故以针刺抽吸淋巴结为宜。鼠疫杆菌可在普通培养基上生长，也可经动物（特别是豚鼠）接种而分离。血清学试验有补体结合试验、被动血凝试验和淋巴结或组织活检切片或分泌物的免疫荧光染色试验。由于接受疫苗的人仍可发病，因此在鉴别诊断时不能因有过疫苗接种史而排除鼠疫。

腺型鼠疫病人若不治疗，死亡率约60%，其中大多数在3~5天内死于败血症。肺型鼠疫病人若不治疗，大多数在症状开始后48小时内死亡。败血症型鼠疫可在腺型或肺型症状明显之前已死亡。

预防和治疗

预防应控制啮齿动物和使用昆虫驱避剂以免蚤咬。虽然标准死鼠疫菌苗有保护作用，但大多数去有鼠疫病例报告的国家旅行者不适宜疫苗接种，旅行者在暴露期间可每6小时口服500mg四环素进行预防。

即时迅速治疗可将死亡率降至<5%。败血症型或肺炎型鼠疫必须在24小时开始治疗，用链霉素 $30\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 分4剂每6小时肌内注射1次，连给7~10日。很多医生主张在开始时用大剂量，即0.5g每3小时肌内注射1次，连用48小时。替代药物可用四环素 $30\text{mg}/\text{kg}$ 分4剂静脉注射或口服。庆大霉素可能也有效，然而未经临床对照试验验证。对鼠疫脑膜炎，可用氯霉素，首剂负荷剂量为 $25\text{mg}/\text{kg}$ 静脉注射，然后 $50\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 分4剂静脉注射或口服。马达加斯加已报告发现多重耐药菌株。

对腺鼠疫病人用常规无菌预防措施已足够，对原发性或继发性肺炎型鼠疫的病人必须采取严格的（空气传病原菌）隔离措施。所有接触过肺鼠疫的人都必须

接受医疗监督，应每4小时测1次体温，连续6日。如果做不到，可给四环素1g/d口服，连服6日，但这有产生耐药菌株的危险。

类鼻疽

这是一种由假鼻疽假单胞菌所致的人或动物感染。

从土壤或水中可分离到这种细菌，其流行见于东南亚，澳大利亚，中、西、东非洲，印度和中国。人可因皮肤擦伤处或烧伤伤口污染或经饮食或空气吸入该菌而得病，但不会直接从感染的动物或别的病人获得感染。在流行区，鼻疽病可发生于艾滋病患者。

症状、体征和诊断

感染可隐匿达数年，本病可以是无症状的，也可以有各种不同临床类型。

急性肺部感染是最常见的类型，它可以从轻型直至严重的坏死性肺炎。起病可以突然也可逐渐发生。症状有头痛、厌食、胸膜炎性胸痛或胸部闷痛以及全身肌痛，发热通常超过39℃。咳嗽、呼吸急促和啰音具有特征性，痰可带血，胸部X线检查常可显示肺上叶实变并常有空洞形成而很像结核。结节性病变、薄壁囊肿和胸腔积液也可发生。白细胞计数介于正常到20 000/ μ l之间。

弥散性脓毒性感染起病突然，表现为败血症性休克和多器官受累，可见定向障碍、极度呼吸困难、严重头痛、咽炎、上腹绞痛、腹泻和脓疱性皮肤病变。可出现高热、低血压、呼吸急促、红斑样潮红以及发绀。肌肉触痛可能很明显，有时可出现关节炎或脑膜炎的体征。肺部体征可能缺如，也可能有干湿啰音和胸膜摩擦音。胸部X线检查通常可见不规则的结节状阴影(4~10mm)。肝功能试验谷草转氨酶和胆红素常异常，白细胞计数正常或略增多。

当菌血症仅累及单个器官时，可发生非弥散性脓毒性感染，它通常不伴有休克。

局限(慢性化脓性)感染可引起皮肤、淋巴结或任何器官的继发性脓肿。骨髓炎相对常见。病人可能不发热。急性化脓性感染不常见。

假鼻疽假单胞菌培养(该菌可在大多数实验室的培养基中生长，48~72小时可出结果)以及配对血清的血凝试验、凝集试验和补体结合试验有助于诊断。

预后和治疗

除急性脓毒性鼻疽病外，死亡率<10%。无症状的感染不必治疗。轻症病人可给TMP-SMX，TMP8mg/(kg·d)加SMX40mg/(kg·d)[如70kg的成人可用2片(每片含TMP80mg，SMX400mg)每日口服4次]，至少连服30日。中等重度病人可给头孢他定30mg/kg每6小时静脉注射1次共14日，然后仅用TMP-SMX30~120日。羟苄苄青霉素/克拉维酸钾160mg/(kg·d)分6剂，每4小时静脉注射1次(在美国尚无静脉注射用制剂)也是有效的，但失败率高于头孢他定。弥散性脓毒性感染可按上述用头孢他定治疗，并随临床症状改善而逐渐

减量, 然后改用 TMP-SMX, 其剂量疗程同中等严重度病人一样, 给服 30~120 日。

假单胞菌感染

绿脓假单胞菌(以下简称绿脓杆菌)是一种革兰氏阴性的能活动的杆菌, 它是一种机会性病原菌, 常可引起医院内获得的感染。

流行病学

假单胞菌普遍存在, 而在潮湿环境尤甚。绿脓杆菌是存在于人类中最常见的一种假单胞菌。有时可引起人类感染的其他假单胞菌有少动假单胞菌、恶臭假单胞菌、荧光假单胞菌和食酸假单胞菌。绿脓杆菌偶尔可在腋下和肛门生殖道周围的正常皮肤, 但除非给服抗生素, 在粪中甚为罕见。该菌通常伴随毒力较强的细菌存在于病灶中, 但偶尔也可单独引起暴露于外部的组织感染。假单胞菌感染通常发生于医院内。洗涤槽、防腐溶液和贮尿容器中常可发现这种细菌。通过医护人员可将病菌传给病人, 特别在灼伤和新生儿重症监护室。按以前分类纳入假单胞菌的其他菌种如 *Burkholderia cepacia* 和 *Stenotrophomonas maltophilia* 是重要的医院内病原菌。

绿脓杆菌引起的很多感染发生在衰弱或免疫受损的住院病人。绿脓杆菌是重症监护室感染的第二位最常见的病原菌, 是换气机相关性肺炎的常见原因。除医院内获得感染外, HIV 感染者很容易在社区获得绿脓杆菌感染, 而且一旦被绿脓杆菌感染, 常可出现晚期 HIV 感染的体征。

绿脓杆菌感染可发生于很多解剖部位, 包括皮肤、皮下组织、骨、耳、眼、尿路和心脏瓣膜。感染部位与细菌的入口及病人的易感性有关。烧伤时, 焦痂下区域可成为大量细菌侵犯的场所, 进而成为引起菌血症的病灶, 而菌血症常是烧伤的致死性并发症。尿路无病灶可查见的菌血症, 特别是非绿脓杆菌性假单胞菌所致的感染, 提示可能静脉输入的液体和药物被污染或浸泡静脉注射插管用的消毒剂被污染。HIV 感染者的肺炎或鼻窦炎最常见的病原菌是假单胞菌。

症状和体征

临床表现取决于受累部位。在住院病人中, 若口咽部有绿脓杆菌和其他革兰氏阴性杆菌共同繁殖, 则气管插管、气管切开或间歇性正压呼吸可引起肺部感染。囊性纤维病的后期绿脓杆菌性支气管炎常见(参见第 267 节), 分离得到的菌株有粘液状菌落的形态学特征。

烧伤伴有恶性肿瘤的病人在其血液中分离出绿脓杆菌菌株常见, 临床表现为革兰氏阴性败血症, 有时出现坏疽性深部脓疱, 其特征为直径约 1cm 的紫黑色病变, 中央区溃疡, 四周为红斑。这种病变最常见于腋下和肛门生殖器部位。

绿脓杆菌是尿路感染的常见病原菌, 特别常见于有过泌尿科操作的病人、尿路梗阻的病人或接受广谱抗生素的病人(参见第 227 节)。热带气候条件下常见

的外耳炎流脓是耳部绿脓杆菌感染最常见的临床类型。糖尿病患者可发生更为严重的恶性外耳炎，表现为严重耳痛常伴有单侧颅神经麻痹，需要肠外给药治疗（参见第 83 节）。绿脓杆菌眼部感染一般表现为角膜溃疡，最多见于外伤之后，但有些病人也可因角膜接触镜片或镜片液体污染而感染（参见第 96 节）。引流的窦道，特别在足部外伤或深部穿刺伤后，可发现绿脓杆菌。引流物常有汗味和果味。这种穿刺伤有很多可引起绿脓杆菌性蜂窝织炎和骨髓炎，为此除抗生素外，还要早期外科扩创。罕见情况下绿脓杆菌可引起心内膜炎，通常发生于心脏直视手术所装的人工瓣膜或静脉吸毒者的自然瓣膜上。右侧心内膜炎用内科治疗，但为根治累及二尖瓣、主动脉瓣或人工瓣膜的感染，通常必须将感染的瓣膜切除。

治疗

若感染位于外表而且局限，可用 1% 醋酸冲洗或局部应用多粘菌素 B 或多粘菌素 E，即可奏效。坏死组织必须扩清，而脓肿则必须引流。若需肠外给药治疗，用妥布霉素或庆大霉素 $5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 分剂给予，可治愈大多数绿脓杆菌性尿路感染。根据临床反应，可将剂量减少到 $3\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 以尽量减少副作用。肾功能不全者的剂量必须减少。对酶介导耐妥布霉素和庆大霉素的绿脓杆菌应该用丁胺卡那霉素。很多专家主张治疗严重绿脓杆菌感染可用氨基糖苷类再加一种抗假单胞菌的 β -内酰胺。几种青霉素，包括替卡西林、哌拉西林、美洛西林和阿洛西林对绿脓杆菌也有效。其他有良效的药还有头孢他定、头孢平、氨曲南、亚胺培南、美罗匹宁和环丙沙星。替卡西林最为常用，其剂量为 $16\sim 20\text{g}/\text{d}$ ，静脉注射。哌拉西林、阿洛西林、头孢平、头孢他定、美罗匹宁和亚胺培南体外试验对某些耐替卡西林菌株有效。

对全身性感染或粒细胞缺乏的病人，应该用一种对绿脓杆菌有效的氨基糖苷与一种抗假单胞菌青霉素合用。对嗜中性白细胞减少并且肾功能处于边缘状态的病人，可用非氨基糖苷类联合疗法，例如双重 β -内酰胺或 β -内酰胺加一种氟喹诺酮，也是安全的。尿路感染常可用羧苄青霉素或环丙沙星或其他氟喹诺酮类药物治疗。但氟喹诺酮类不应该用于儿童，因为该药对软骨有不良作用。两种抗假单胞菌药物合用时，在治疗过程中出现耐药菌株的机会明显减少。

弯曲菌感染

弯曲菌是一种能活动的，弯曲的微嗜氧革兰氏阴性杆菌，它可引起脓毒性血栓性静脉炎、菌血症、心内膜炎、骨髓炎、假体脓毒性关节炎和腹泻。

流行病学

据信有 3 种弯曲菌对人有致病作用，胎儿弯曲菌能典型地引起成人菌血症，常发生于同时伴有好发性疾病如糖尿病、肝硬化或恶性肿瘤的病人。这些细菌也可引起复发性感染，若患者的免疫球蛋白有缺陷则这种复发性感染很难治疗。空肠弯曲菌可引起婴儿的脑膜炎，空肠弯曲菌和结肠弯曲菌可引起任何年龄人群的

腹泻。弯曲菌是普遍能分离获得的细菌性病原菌，感染的腹泻病人中>90%可分离获得空肠弯曲菌。与野生的或家养的感染动物接触、摄入被污染的食品（特别是未烧熟的禽类食品）和水可引起暴发流行，但散发病例的传染源常不清楚。夏季空肠弯曲菌性腹泻的暴发流行与其后发生的（可达30%的病例）Guillain-Barre综合征之间存在相关性。

另一种细菌原来称为幽门弯曲菌，现在命名为幽门螺杆菌，它与胃炎、消化性溃疡及胃癌相关，将在第23节非糜烂性胃炎中讨论。

症状、体征和诊断

最常见的表现为肠炎。与沙门菌病及志贺菌病相似，肠炎可发生于各年龄人群，但1~5岁为发病高峰年龄。腹泻为水泻，有时呈血性。粪便涂片经染色后可见白细胞。虽然腹痛和肝肿大也很常见，但复发后或间歇发作的发热（体温38~40℃）是全身性弯曲菌感染唯一始终有的症状。这种感染还可表现为亚急性细菌性心内膜炎、脓毒性关节炎、脑膜炎或无痛性不明原因发热（FUO）。

必须作微生物学检查才能作出诊断，特别需要与溃疡性结肠炎鉴别（参见第31节）。应用标准培养基可从血液和各种体液中分离出弯曲杆菌，但若从粪便标本中分离则需用选择性培养基：应用7%溶解的马血清琼脂加万古霉素、多粘菌素B和甲氧苄氨嘧啶（TMP）的Skirrow培养基。

治疗

环丙沙星500mg口服每日3次连续5日或阿齐霉素500mg/d口服连服3日，可杀灭大多数病例体内的弯曲杆菌。用红霉素1~2g/d分4剂口服治疗弯曲杆菌性腹泻，也是有效的。治疗肠外感染，疗程应延长到2~4周，以免复发。

非霍乱弧菌感染

这类弧菌在生化和血清学方面均不同于霍乱弧菌，可因致病菌种的不同而引起伤口感染、肠毒症或腹泻。

病因学和流行病学

非霍乱弧菌有副溶血性弧菌、拟态弧菌、溶藻弧菌、霍氏弧菌、创伤弧菌和所谓的非凝集性弧菌。副溶血性弧菌是一种嗜盐菌，在日本和美国沿海地区暴发的流行的食源性（未烧透的海鲜，通常是虾）腹泻归因于该细菌。这种细菌既不产生肠毒素也不侵入血流，但可损伤肠粘膜。虽然健康人也可发生严重的非凝集性弧菌感染，但该菌的严重感染常发生于有肝病或免疫缺陷的病人。溶藻弧菌和创伤弧菌均不会引起肠炎，但它们可引起海员的伤口感染。

症状、体征和诊断

经过15~24小时的潜伏期后，疾病开始急性发作，出现痉挛性腹痛、水泻（大便可为血性并含有多形核白细胞）、里急后重、乏力，有时有低热。24~48小时后症状自行消退。非凝集性弧菌可引起霍乱样疾病，并在伤口和血液可分离

得到该菌。通过温暖的海水感染的伤口可演化为蜂窝织炎，有些病例可迅速恶化为伴有典型出血和大泡性病变的坏死性筋膜炎。创伤弧菌被受损宿主（常为有肝病或免疫缺陷者）摄入后，可通过肠粘膜而不引起肠炎，但可产生具有高死亡率的败血症。

常规培养很易确诊伤口和血流的感染。若拟诊肠道感染，则可将粪使用硫代硫酸盐-枸橼酸盐-胆汁-蔗糖培养基培养，分离出致病的弧菌。污染的海鲜作培养也可取得阳性结果。

预防和治疗

有皮肤伤口的高危病人应避免操作未烧过的海鲜和接触海水。非霍乱弧菌感染可用环丙沙星 1g 或强力霉素 300mg 单剂口服治疗。腹泻时应密切注意补充血容量和丧失的电解质。对坏死性筋膜炎的病人，除给抗生素外，还应作外科清创处理。

厌氧杆菌引起的感染

梭状芽胞杆菌感染

梭状芽胞杆菌为厌氧、能形成芽胞的革兰氏阳性杆菌，广泛存在于灰尘、土壤、植物和人类及动物的胃肠道。虽然已有近百种梭状芽胞杆菌被鉴定，但一般只有 25~30 种可引起人或动物患病。

梭状芽胞杆菌在人体内繁殖所致的最常见的症状为轻度的自限性食物中毒（参见第 28 节产气荚膜梭状芽胞杆菌食物中毒）。和偶发性伤口污染。严重的梭状芽胞病包括气性坏疽（肌肉坏死）、破伤风（见下文）和肉毒中毒（参见第 28 节）相对地罕见，但是能致死。它们可因外伤后、注射街头毒品或食用自制罐头食品而发生。

表 157-2 梭状芽胞杆菌感染相关的选择性病况

细菌	病况
产气荚膜杆菌和很多其他梭状芽胞杆菌	胆囊炎、腹膜炎、阑尾穿孔、中性白细胞减少性小肠结肠炎、脑膜炎、气肿性膀胱炎和胃炎、中耳炎、肺脓肿和吸入性肺炎、脑脓肿、心内膜炎、化脓性心包炎、肾盂肾炎、脓毒性关节炎、骨髓炎、肠淋巴瘤和癌
分枝梭状芽胞杆菌	肠穿孔后腹腔内感染
各不同菌种的梭状芽胞杆菌	新生儿脐炎；起初为局部组织或器官的需氧感染，以后因广泛坏死而变为厌氧感染；肿瘤；放射所致的组织失活；海洛因成瘾者注射部位的局限性皮肤感染；衰弱的烧伤病人、肿瘤性疾病（特别是结肠癌）、白血病和嗜中性白细胞减少症、糖尿病
脓毒性梭状芽胞杆菌	结肠直肠恶性变

致病菌种在其生长期可产生在生化和血清学方面各有特性的各种破坏组织和神经的外毒素。梭状芽胞杆菌可见于正常菌丛中，特别在结肠。当组织氧化-还原电位降低、乳酸浓度增高和 pH 降低时，梭状芽胞杆菌可变为致病菌，这种异常的厌氧环境可发生于原发性动脉功能不全或严重的穿透或挤压伤之后。伤口越深越严重，越能促使病人发生厌氧菌感染，即使仅仅是很小量的异物颗粒污染也可发生厌氧菌感染。

梭状芽胞杆菌感染正日益成为医院的问题，特别是手术后和免疫受损的病人。严重的梭状芽胞杆菌败血症可并发肠穿孔和肠梗阻。与梭状芽胞杆菌感染相关的选择性病况列于表 157-2。

破伤风

(牙关紧闭症)

本病是由破伤风杆菌引起的急性感染，其特征为随意肌间歇性强直性痉挛和咬肌痉挛，由此而被称为“牙关紧闭症”。

流行病学和发病机制

全世界每年死于破伤风的人多达 50 000 人。在美国，破伤风特别好发于老年病人、烧伤和外科创伤病人以及有注射吸毒史的病人。感染也可发生于产后的子宫内（母亲破伤风）和新生儿的脐部（新生儿破伤风）。患破伤风疾病后不产生免疫性，但破伤风是一种可预防的疾病，特别是在发展中国家，预防新生儿破伤风意义十分重大。

破伤风的临床表现由破伤风杆菌产生的外毒素（破伤风痉挛素）引起。破伤风杆菌是一种纤细、能活动的、革兰氏阳性的、能形成芽胞的厌氧杆菌。芽胞可存活数年并能在土壤和动物粪便中找到。若受伤组织氧含量低，轻微或甚不明显的外伤后也可发生破伤风。

毒素可沿周围运动神经进入中枢神经系统或经血流到达神经组织。破伤风痉挛素能与神经触突的神经节苷脂膜结合，阻止神经末端的抑制性神经递质释放，因而引起全身性强直性痉挛，并常伴有间歇性的强直性抽搐。毒素一旦被结合就不能被中和。

症状和体征

潜伏期 2~50 日（平均 5~10 日）。最常见的症状是牙关僵硬，其他症状有吞咽困难、躁动、兴奋，颈项、上肢或下肢僵硬，头痛、发热、咽喉痛、寒战和强直性痉挛，以后病人出现张口困难（牙关紧闭）。面肌的痉挛可产生特征性的表情，笑容固定和眉毛高耸（痉笑）。可发生腹部、颈项部和背部肌肉强直或痉挛，甚至角弓反张。括约肌痉挛可引起尿滞留或便秘。吞咽困难可影响营养。风吹、噪音或床的摇动等轻微刺激可引起特征性的疼痛、全身性的强直性痉挛和大汗。病人的神智通常是清醒的，但反复痉挛后可出现昏迷。全身性痉挛时，病人

不能说话或哭出声音，此乃胸壁僵硬和声门痉挛之故。这也可影响呼吸，引起发绀或致死性窒息。病人的直接死因不明显。

若无肺炎等并发感染，病人的体温一般仅中等升高，呼吸和脉率加快，反射常亢进，通常有中等度白细胞增多。

可发生局限性破伤风，仅邻近伤口的那群肌肉痉挛而无牙关紧闭。这种肌痉挛可持续数周。头部破伤风在儿童常见，它与慢性中耳炎有关，在非洲和印度的发病率最高。所有颅神经均可被累及，特别是第7对颅神经更易受累。头部破伤风也可演变为全身性破伤风。新生儿破伤风后可发生双侧性知觉性耳聋。

诊断

有外伤史并出现肌肉僵硬或痉挛者应考虑到本病。破伤风可能与细菌性或病毒性脑膜脑炎混淆，但神志清醒、脑脊液正常和肌肉痉挛并存者可提示为破伤风。牙关紧闭必须与扁桃体周围或咽后部脓肿及其他局部原因相鉴别。吩噻嗪类药物可引起生理性强直。

有时伤口材料可培养出破伤风杆菌，但培养阴性不能否定诊断。

预后

破伤风在全世界的病死率为50%，其中以年轻人、老年人和吸毒者的死亡率最高。若潜伏期短、症状进展快或治疗延误，则预后差。若无明显感染病灶可查见，则一般病程较轻。

预防

受伤时的抗破伤风初次免疫接种，用液体或吸附类毒素优于抗毒素。常规的白喉、破伤风、百日咳（DTP）免疫接种和免疫增强剂的推荐在第256节儿童免疫接种中讨论。孕妇的免疫接种可使胎儿产生主动免疫和被动免疫，应在怀孕5~6个月接种并在8个月时再给1次增强剂；若母亲在怀孕6个月前接受类毒素，则胎儿可获得被动免疫。

若病人在5年内曾接受过破伤风类毒素，则在受外伤的当时无需再给类毒素（表157-3）。若最后一次免疫接种离本次受伤已超过5年，则应再给0.5ml破伤风类毒素增强剂。对从未接受过初次免疫的人，应给250~500u破伤风免疫球蛋白（对较严重创伤者需给较大剂量）。同时在注射部的另一侧肌肉或皮下注射首剂0.5ml吸附破伤风类毒素，以后每隔1日分别给第2和第3剂0.5ml类毒素。若无破伤风免疫球蛋白，才可用破伤风抗毒素3000~5000u肌肉注射（注意：破伤风抗毒素是用马或牛血清制备的，参见第148节药物过敏性中的注意事项）。

治疗

治疗包括保持气道通畅，早期应用人体免疫血清球蛋白，中和尚未结合的毒素，预防继续产生毒素，给予镇静剂，控制肌肉痉挛和张力过高，调节体液平衡，预防夹杂感染，注意继续护理。

一般治疗原则 病人卧室必须安静，中度或重度病人应作气管插管，若估计

表 157-3 开放性创伤病人破伤风免疫接种指导

病 史	对破伤风的易感性/推荐的免疫接种		
	不易感	中等度易感	高度易感
接受过足量免疫接种并在 5 年内给过加强剂	无需接种	无需接种	无需接种
接受过足量免疫接种并在 5~10 年内给过加强剂	无需接种	Td	Td
接受过足量免疫接种加强剂时间已超过 10 年	Td	Td	Td
免疫接种不完全或不肯定	Td	Td 和 TIG* (250u)	Td 和 TIG* (500u)

* 若已知病人曾接受过 2 剂类毒素，则不必给予破伤风免疫球蛋白。

* 应该用不同的注射器，注射在不同的部位。

Td = 成人型破伤风和白喉类毒素；TIG = 破伤风免疫球蛋白

插管时间超过 7 日，则应作气管切开。可能需机械换气，当为控制肌肉痉挛使用神经肌肉阻滞剂而影响呼吸时，必须作机械换气。静脉高营养输液可避免鼻饲引起的吸入性危险。因常有便秘，应使大便保持松软，直肠插管可减轻腹胀。若有尿潴留需作膀胱插管。胸部理疗、勤于翻身和鼓励咳嗽可防止肺炎。常需用麻醉药止痛。迁延型破伤风可出现十分不安和交感神经系统过度兴奋的状态，包括发作性高血压、心动过速和心肌兴奋过高。应当随时监护，必要时可给 α -或 β -阻滞剂（如心得安、拉贝洛尔）或苯甲胍。恢复后，病人应接受全程类毒素免疫接种。

抗毒素 抗血清的效果主要取决于有多少破伤风痉挛素与突触膜结合，成人一般用破伤风免疫球蛋白 3000u 1 次肌内注射，根据伤口的严重程度可选择 1500~10 000u 之间的剂量幅度。因病人血清中抗毒素的浓度难以维持，并且有引起血清病的危险性，故最好不用动物源血清抗毒素。但若非用马血清不可，则通常剂量为 50 000u 肌内注射或静脉注射（注意：参见第 148 节药物过敏）。必要时，可将免疫球蛋白或抗毒素直接注射于伤口，但其重要性远不如保持清洁的伤口更为重要。

伤口处理 因为脏污和坏死的组织有利于破伤风杆菌的繁殖，故迅速彻底的清创——特别是深部穿透伤——十分必要。虽然青霉素和四环素对破伤风杆菌有效，但并不能替代彻底的清创和免疫接种。

肌肉痉挛的处理 苯二氮䓬类药物、氯丙嗪和短作用巴比妥都有助于减轻破伤风的过敏性神经兴奋，并对肌肉痉挛也有帮助。地西洋可用以帮助控制癫痫发作，对抗肌肉强直并可镇静。剂量范围大，需仔细核对和严密观察，最严重的病例可能需要静脉注射每 3 小时 1 次，每次 10~20mg；不很严重的病例每 2~4 小时口服 5~10mg 即可控制。>30 日的婴儿，1~2mg 肌内注射或缓慢静脉注射，必要时每 3~4 小时重复 1 剂。>5 岁的儿童，5~10mg 肌内注射或静脉注射，

每2~4小时重复1剂。地西洋可能对反射性痉挛无效。为维持有效的呼吸可能需要用箭毒型神经肌肉阻滞剂，如潘库溴胺或维可溴胺（d-筒箭毒碱与潘库溴胺明显不同，它可使组织胺释放而引起有害的低血压）。维生素B₆能减少痉挛，甚至可降低新生儿破伤风的死亡率，虽然很有限但却是令人鼓舞的。

抗生素 虽然抗生素治疗的作用不及清创重要，但仍要使用。可用青霉素G每6小时静脉滴注200万u或四环素每6小时静脉滴注500mg，共10日。儿童可用青霉素G 10万u/（kg·d）分4~6剂给，或7岁以上儿童用四环素30~40mg/（kg·d）分4剂给（7岁以下儿童不宜给四环素）。甲硝唑30mg/（kg·d）分4剂给也是有效的。凡有大量组织缺血的病人都应该保证给大剂量抗生素，但这些抗生素都不能防止继发感染（如肺炎）。若发生继发感染则应取培养标本作药敏试验，若有必要则选择适宜的抗生素。

梭状芽胞杆菌子宫感染

梭状芽胞杆菌感染可引起输卵管、卵巢及子宫脓肿而无明显的中毒症状。严重的子宫感染可能是脓毒性流产的一个并发症；很罕见的也可发生在无并发症的盆腔手术或分娩之后。典型的病人可有发热和中毒状态、恶露奇臭、子宫有触痛。有时可有气体从宫颈口逸出。由于梭状芽胞杆菌败血症和外毒素卵磷脂酶对红细胞膜的作用，可发生溶血性贫血。严重的溶血和同时存在的毒性作用可引起急性肾功能衰竭，死亡率约50%。

早期诊断需有高的怀疑指数（index of suspicion），虽然偶尔在健康人的阴道和恶露中可分离出产气荚膜杆菌，但仍有必要早期并且反复地对恶露和血液作革兰氏染色和培养。X线检查可发现局部积气。

治疗包括刮宫清创和应用青霉素G 2 000万u/d至少1周。若清创仍不足以控制感染，有必要作子宫切除，以挽救生命。若发生急性肾小管坏死，则需作肾脏透析。高压氧在治疗中的应用尚无定论（见下文）。

梭状芽胞杆菌伤口感染

梭状芽胞杆菌伤口感染可表现为局灶性蜂窝织炎、局部或扩散性肌炎，或最为严重的进行性肌坏死（气性坏疽）。感染可在受伤后数小时或数日后发生，常发生于严重挤压伤或穿透伤后组织坏死的肢体。类似的扩散性肌炎或肌坏死症也可发生于手术伤口，特别是有闭塞性血管病的病人。

无氧伤口感染，特别是由梭状芽胞杆菌引起者，可从最初的受伤处发展为蜂窝织炎、肌炎直至伴有休克和中毒性谵妄的肌坏死症，最后在1至数日内死亡。

梭状芽胞杆菌性蜂窝织炎（厌氧性蜂窝织炎）为浅部伤口的局限性感染，常在外伤后≥3日发生。感染可沿筋膜面广泛扩散，常有明显的捻发音并有大量气泡。但中毒症状远不及广泛性肌坏死症严重。水泡常明显并伴有恶臭和浆液性棕

色渗出物。肢体苍白伴有明显水肿者罕见，梭状芽胞杆菌感染伴原发性肢体血管闭塞者，感染很少超越分界线，也很少发展为严重中毒性肌坏死症。

初始时为局限性深部梭状芽胞杆菌性肌炎者，扩散迅速。毒素可产生一个无氧环境，伴有水肿、疼痛、产气和接着发生的肌坏死症，常可在数小时内急剧恶化。肌坏死症（气性坏疽）时，渗出物为棕色浆液性，但不一定有奇臭。在病程的后期，约80%的病例可感觉到气体捻发音。

伤口部位最初皮肤苍白，而后变红或紫铜色，最后变为灰绿色。病人的中毒性症状进行性加重，休克和肾功能衰竭发生，但常至临终前神志仍清醒。与子宫梭状芽胞杆菌感染不同，气性坏疽时即使到了临终期，败血症和明显溶血罕见。但当发生大量溶血时，可因出现急性肾功能衰竭和败血症而使死亡率达到70%~100%。

早期拟诊和及时处理至关重要，无氧蜂窝织炎对治疗反应都很好；但已确诊的进行性肌坏死症伴全身性毒血症者，死亡率为 $\geq 20\%$ 。

诊断

虽然局灶性蜂窝织炎、肌炎和扩散性肌坏死症各有明显的临床特征可以鉴别，并且得到相应的治疗。但常需详尽的手术探查伤口和肉眼观察受累的组织才能确诊。例如，肌坏死症时可观察到坏死的肌组织，受累的肌肉呈无光泽的品红色，然后深红色最后为灰绿色或紫斑色。X线检查可显示局部产气，CT和磁共振可帮助确定气体和坏死的范围。

伤口渗出物应送检培养厌氧和需氧菌，梭状芽胞杆菌可从纯培养分离获得，也可与其他厌氧菌或/和需氧一起培养。涂片可显示为革兰氏阳性梭状芽胞杆菌。典型的渗出物中几乎没有多形核白细胞，用苏丹染色可显示游离的脂肪球。很多外伤，特别是开放性外伤，可同时被致病性和非致病性梭状芽胞杆菌污染而无明显的侵袭性疾病，这种情况的意义需从临床角度来判断。

鉴别诊断

其他厌氧或需氧性细菌，包括肠杆菌和类杆菌、链球菌和葡萄球菌属，单独或混合感染，常可引起外伤性或手术后伤口的严重梭状芽胞杆菌样蜂窝织炎、广泛的筋膜炎或气性坏疽。若涂片显示大量的多形核白细胞和大量呈链状排列的球菌，则应考虑厌氧性链球菌或葡萄球菌感染。大量的革兰氏阴性杆菌可表明系某种肠杆菌或类杆菌感染（见下文混合性厌氧菌感染）。测定伤口或血液中的特异性抗原毒素仅对少数通过外伤获得的肉毒中毒病例有帮助。梭状芽胞杆菌也可出现，但无重大意义。

治疗

治疗取决于病情的严重程度和感染部位，若在培养中意外发现梭状芽胞杆菌而无厌氧菌感染的临床表现则不必治疗。但若出现临床感染则应凭经验迅速及时地应用抗生素。

彻底引流和清创常比抗生素更重要，青霉素 G 仍是抗梭状芽胞菌的首选药物，对严重蜂窝织炎和肌肉坏死症应立即给 1000 万 ~ 2000 万 u/d 静脉滴注。虽然耐药性罕见，但某些分枝梭状芽胞杆菌菌株已发生相对耐药性。治疗梭状芽胞杆菌感染时，甲硝唑有相同的疗效。而氯霉素和甲硝唑对大多数厌氧菌有效，包括梭状芽胞杆菌和某些对红霉素、四环素和克林霉素耐药的菌株。若存在其他厌氧菌或需氧菌，则应早期应用广谱抗生素（如替卡西林与克拉维酸钾合用或氨苄青霉素与舒巴坦合用）。第 3 代头孢菌素或克林霉素与氨基糖苷类合用可用于某些梭状芽胞杆菌混合感染，但这些抗生素的疗效相对差些，并且梭状芽胞杆菌已对氨基糖苷类产生耐药性。

对伤口肉毒中毒，早期给特异性或多价抗毒素（参见第 28 节肉毒中毒）是有价值的。

高压氧治疗对广泛肌肉坏死症（特别是肢体的）可能有帮助，可作为抗生素和外科手术治疗的补充疗法。高压氧疗法似乎有潜在的组织抢救作用，若早期进行高压氧治疗可降低病死率和发病率。

坏死性肠炎

这是一种由产气荚膜杆菌引起的小肠和大肠的炎症性疾病。

除产气荚膜杆菌性食物中毒外，偶尔梭状芽胞杆菌可引起小肠和大肠急性炎症性的或有时是坏死性的肠病。这种梭状芽胞杆菌肠毒血症既可是孤立的散发病例，也可成群暴发，而有的似乎由于（至少部分如此）进食污染的肉品引起。类似的过程也可发生于接受治疗的白血病患者。发生在新几内亚的猪痢（pigbel）可能系进食被 C 型产气荚膜杆菌污染的猪肉所致，这种病轻重不一，轻者只有轻度腹泻，重者为暴发性毒血症伴有脱水、休克甚至死亡。新生儿和幼儿比成人更易得病。年长儿童可伴有神经性厌食。已开发出实验用类毒素疫苗，但尚未商品化。坏死性肠炎可发生于蛋白缺失的人群、饮食卫生差的人群以及大量食肉的宴会和进入含有胰蛋白酶抑制剂的大宗出产的食品的人群。这种情况可见于新几内亚、非洲和中南美洲部分地区及亚洲。

发生于新生儿重症监护室的新生儿坏死性小肠结肠炎（NEC）可能由产气荚膜杆菌、酪酸梭状芽胞杆菌和艰难梭状芽胞杆菌引起。然而这些细菌的作用有待进一步研究（参见第 260 节坏死性小肠结肠炎）。

艰难梭状芽胞杆菌引起的腹泻

艰难梭状芽胞杆菌是抗生素相关性结肠炎的直接致病菌（参见第 29 节），并且正在日益被认为是医院性腹泻的病原菌。该菌引起的腹泻既可单独发生，也可在有限范围内暴发流行。可通过人与人之间传染。住院病人中有 8% 可发生此病，医院性腹泻中有 20% ~ 30% 由该菌引起。幼年和老年、严重的原发性疾病、

长期住医院和生活在疗养所均为高危因素。

本感染可产生细胞毒素和肠毒素，抗生素引起的胃肠道菌丛变化是宿主的好发因素，疾病的自然变化可从无症状的带菌状态（特别多见于婴儿和老人）直至严重的坏死性结肠炎。有限的组织弥散、败血症和急腹症罕见。典型的病情为半成形（不是液状的）的粪便、粪中有白细胞和以前曾用过头孢菌素。大便中有艰难梭状芽胞杆菌生长而无症状的病人与有症状的病人之比为3:1。艰难梭状芽胞杆菌引起的腹泻后发生反应性关节炎者也曾有过报道。

一般以检测粪便中的艰难梭状芽胞杆菌毒素来作出诊断。一般检测一次足够，但若高度可疑而第一次标本检测阴性，则应重复送检。控制感染的主要措施是减少医护人员对病人的传染和病人之间的传染。分子流行病学的DNA类别分析有助于确定传播的菌群。医院减少克林霉素的应用可降低发病率。15%~20%的病人可有复发。

甲硝唑250~500mg每6小时口服1次是首选疗法。若病人无反应或有复发，上述方法的甲硝唑口服治疗可重复进行，连服21日。或改为万古霉素125~500mg每6小时口服1次，连服10日。某些病人需用杆菌肽500mg每6小时口服1次，连服10日。也可用消胆胺树脂或boullardii酵母菌。对所有治疗都无效的病人，一份非公开的报告称粪便灌肠可根治艰难梭状芽胞杆菌性结肠炎（灌肠用的粪便取自非感染者，以补充正常的菌群）。极少数病例需作结肠全切除才能治愈。

放线菌病

本病是一种由伊氏放线菌引起的慢性传染病，其特征为多发性引流窦道。

病因学

放线菌或丙酸杆菌（最常见的为伊氏放线菌）是一类厌氧的革兰氏阳性病原菌，它们常以共生关系存在于牙龈、扁桃体和牙齿。但很多感染是多菌种的，从病变取材的培养常可同时分离得到其他细菌（口腔厌氧菌、葡萄球菌、链球菌或肠杆菌）。放线菌病最常见于成年男性。颈面型（团块状颌）中，最常见的细菌入口处是龋齿；胸型中，肺部疾病起源于口腔分泌物的吸入；腹型中，可因憩室或阑尾粘膜的破损或外伤而引起疾病；局限性盆腔型时，放线菌病可能是某些宫内避孕器（IUD）的一种并发症。感染可从原发部位经血源性播散，但这种扩散很罕见。

症状和体征

特征性的病变为被肉芽组织包围的，由多发性交通小脓肿形成的硬化区。病变的组织能形成窦道与皮肤交通并排出含有黄色硫磺颗粒的脓性分泌物。感染可扩展到邻近组织，但血源性扩散罕见。其他厌氧菌也通常可见。

颈面型（团块状颌）开始时通常为一小块扁平的硬性肿胀，疼痛可有可无，

出现于口腔粘膜下或颈部皮下或颌骨骨膜下。继而出现软化区并发展为窦道及瘘管，其分泌物含特征性的硫磺颗粒（圆形或球形，常为黄色，颗粒直径可达1mm）。颊部、舌、咽、腮腺、颅骨、脑膜或脑均可受累，常为直接蔓延所致。

腹型时，肠道（通常为盲肠和阑尾）和腹膜被感染。可有特征性的疼痛、发热、呕吐、腹泻或便秘和消瘦。腹部可有1个或多个肿块并伴有部分性肠梗阻的体征。引流窦道和肠瘘管可形成，并与腹壁相通。

胸型时，肺部受累与结核病相似，在胸痛、发热和咳痰前已有广泛侵袭性病变。慢性引流窦道可导致胸壁穿孔。

全身型时，感染可经血源性扩散至皮肤、椎体、脑、肝、肾、输尿管和盆腔器官（妇女）。感染的症状有背痛、头痛、腹部不适、下腹部痛以及与上述感染部位有关的其他症状。

局部盆腔型可发生，特别见于妇女。症状包括阴道分泌物伴有盆腔或下腹部疼痛。

诊断

可根据临床症状，X线检查结果，在痰、脓液或活检标本中发现伊氏放线菌作出诊断。在脓液或组织中可见该菌表现为有分支或不分支的波浪形细丝组成的缠结团块或典型的硫磺颗粒。这些结构包括由缠结细丝、脓细胞和碎屑组成的中央团块，中间区有间插的细丝，外周区由放射形、棍棒状的玻璃样屈光性细丝组成，这些细丝在组织中呈伊红染色但革兰氏染色时呈阳性。

任何部位的结节性病变都可能与恶性肿瘤相似。肺部病变必须与结核病及肿瘤鉴别。腹部病变多发生于回盲部，除非剖腹探查或腹壁已出现引流窦道，诊断较困难。应避免作针刺抽吸肝活检，因为可能产生永久性窦道。出现触痛的可扪及的肿块提示阑尾脓肿或区域性肠炎。

预后和治疗

本病进展缓慢，预后直接与早期诊断有关。颈面型预后最好，其他依次为胸型、腹型和全身型，若中枢神经系受累则更差。病程取决于盆腔感染的程度和诊断前的期限。

多数病人对长程抗菌治疗见效，但因广泛的组织硬化和相对无血管的纤维变性，故见效缓慢。因此治疗至少连续8周，少数需长达 ≥ 1 年直至症状和体征消退。有时需广泛而反复的外科手术，小脓肿需抽吸，大脓肿需引流，瘘管应手术切除。一般应先给大剂量青霉素G，通常剂量为1200万~1800万u/d静脉滴注，常可治愈。约2~6周后可改为口服青霉素V 1g每日4次。若不用青霉素，可用四环素500mg口服每6小时1次。某些病例用米诺环素、克林霉素或红霉素也获成功。在看上去治愈后还需继续治疗数周。治疗应该广谱抗菌，应覆盖病变材料培养所见的其他病原菌。非公开报告提示高压氧治疗对某些选择性病例可能是

有益的（参见第292节）。

混合性厌氧菌感染

数以百计的非产芽胞的正常厌氧菌群存在于皮肤、口腔、肠道和阴道。若这种共生关系遭到破坏（例如外科手术或其他创伤、血液供应差或组织坏死），其中的某些菌种可引起伴有高发病率和高死亡率的感染。经这些途径进入人体后可随血流扩散至远处，因为需氧和厌氧菌常可发现于同一感染部位，因此感染可能是混合性的，但除非用适当的办法进行分离和培养，厌氧菌可能被忽视。然而厌氧菌可能是胸膜腔和肺、腹腔内、妇科、中枢神经系统、上呼吸道感染和皮肤疾病及菌血症的主要病原菌。

病因学和发病机制

根据革兰氏染色特征进行分类是一种实用的分类法。主要致病的革兰氏阳性厌氧球菌是消化球菌和消化链球菌，这些球菌是口腔、上呼吸道和大肠中正常菌群的组成部分。主要革兰氏阴性厌氧杆菌有脆弱拟杆菌、产黑色素拟杆菌和梭状拟杆菌。脆弱拟杆菌族是正常大肠内菌群的一部分，包括从腹腔内感染最常分离得到的厌氧致病菌，现将该族的各菌种（脆弱拟杆菌、多形拟杆菌、吉氏拟杆菌、普通拟杆菌、卵形拟杆菌、*B. caccae* 和 *B. merdae*）分类归在一起，因为它们以前被定为脆弱拟杆菌的亚种。产黑色素拟杆菌和梭状拟杆菌是口腔固有菌群的一部分。

厌氧菌感染通常有3个特征：（1）易于形成局部积脓或脓肿；（2）发生在无血管或坏死组织的低氧分压和低氧化-还原电位对厌氧菌的存活至关重要；（3）一旦发生菌血症，仅罕见伴发弥散性血管内凝血（DIC）和紫癜。

某些厌氧菌具有独特的毒力因子，脆弱拟杆菌可能因为有这种毒力因子，尽管在正常菌群中这种细菌相当罕见，但常能从临床标本中分离出来。该菌的多糖体包膜似乎能促使脓肿形成。腹腔内脓毒症实验性模型显示单独脆弱拟杆菌能引起脓肿，而其他拟杆菌需有兼性菌的协同作用才能引起脓肿形成。梭状拟杆菌的强力内毒素是另一种毒力因子，由该菌引起的伴有严重咽炎的脓毒性休克与此毒力因子有关。

症状和体征

由混合性厌氧菌引起的感染在本书其他章节也会讨论到，表157-4列出了与此有关的疾病。而尿路感染、脓毒性关节炎和感染性心内膜炎的厌氧菌感染罕见。

下述各点可作为厌氧菌感染的临床线索：带有厌氧菌菌群的粘膜表面邻近的感染、缺血、肿瘤、穿透性外伤、异物、内脏穿孔，累及皮肤、皮下组织、筋膜和肌肉的扩散性坏疽，脓液或感染组织有粪臭、脓肿形成、组织中有气体、脓毒性血栓性静脉炎，对无抗厌氧菌作用的抗生素治疗无效。

表 157-4 常由混合性厌氧菌（常与需氧菌一起）引起的疾病

下颌骨骨髓炎	牙脓肿
坏死性牙龈炎	牙周炎
坏疽性咽炎（Vincent 咽峡炎）	坏死性溃疡性粘膜炎
慢性中耳炎	（走马疳）
脑脓肿	慢性鼻窦炎
吸入性肺炎	Ludwig 咽峡炎
腹膜炎	硬膜外和硬膜下积脓
肝脓肿	肺脓肿
子宫旁组织脓肿	腹腔内脓肿
前庭大腺或尿道旁腺感染	子宫内膜炎
厌氧菌性蜂窝织炎	盆腔腹膜炎
褥疮或缺血性溃疡感染	非淋菌性输卵管卵巢脓肿
	人咬伤感染
	脓毒性血栓性静脉炎

并发混合性厌氧菌感染的菌血症可引起发热、寒战和危重病症。可发生休克。虽然在纯类杆菌败血症时极为罕见，而在梭状类杆菌性败血症时可发生血管内弥散性凝血。

诊断

为分离和鉴定致病性厌氧菌，必须用专门的技术采集和运送标本并进行培养。标本必须避免与正常菌群污染，因为很容易把污染菌误认为致病菌。血液、胸腔液体、经气管抽吸物、直接穿刺抽吸所获得的脓液、后穹窿穿刺、耻骨上穿刺和正常无菌部位的活检是不被污染的，故可用作培养。若用针头和注射器获取液体标本，则应排除注射器内的空气，并将针头插入无菌橡皮塞内。与空气的短暂接触可杀死严格要求厌氧的细菌，例如肺部感染时发现的细菌。但毒力极强的厌氧菌株对氧有一定的耐受力。脆弱拟杆菌虽然不能有氧生长，但在有氧条件下仍能存活数小时。标本应尽快送到实验室，延误可导致需氧菌过度生长而使对厌氧菌的鉴定失败。

所有标本均应作革兰氏染色和需氧培养。厌氧培养应置于特殊的培养基，孵育 48~72 小时，然后检查。可能初次培养后 ≥ 1 周还得不到易感性资料，厌氧菌药敏试验应该是严格的，需经国家临床检验标准指导委员会确认。但若菌种是已知的，则药敏情况可预先推测，因此很多实验室不作常规的厌氧菌药敏试验。

若感染部位的脓液革兰氏染色显示出混合的多形性菌群，则可考虑厌氧菌感染。由于革兰氏染色很难发现拟杆菌，故必须仔细观察特征性的变化不一的丝状杆菌。若感染部位取材作革兰染色显示为混合菌群，而明显坏死的组织培养仅见 α -溶血性链球菌或单一的需氧菌如大肠杆菌，或甚至无细菌生长，则应考虑到可能是标本的运送或培养的细菌学技术不当之故。

预后和预防

厌氧菌和混合性细菌脓毒症的发病率和病死率与单纯需氧菌引起的脓毒症一样高。厌氧菌感染常并发深部组织坏死。严重的腹内脓毒症和混合性厌氧菌肺炎的总体死亡率很高。脆弱拟杆菌菌血症常伴有高的死亡率，特别是老年人和恶性肿瘤患者。

为防止菌血症和转移性疾病，预防措施应包括早期治疗局限性感染：坏死组织清创、清除异物、重建血液循环和创伤的早期抗菌治疗。必须早期外科手术探查、引流、关闭肠穿孔和穿透性腹部伤的抗菌治疗。进行选择结肠手术的病人应该用新霉素或红霉素作肠道准备。手术后应立即给预防性肠外用抗生素。单用头孢西丁或甲硝唑或克林霉素与庆大霉素或妥布霉素联合应用均可。清创手术前应预防性给单剂抗生素，手术后再继续给抗生素 24 小时，可使术后感染率从 20%~30% 降至 4%~8%。

治疗

对深部厌氧菌感染的治疗应包括脓液引流和外科手术切除失活组织。抗生素配合外科手术有助于控制菌血症、减少继发性或迁徙性化脓并发症，并能防止手术部位周围的感染局部扩散。

因为厌氧菌培养的结果可能要等待 3~5 日，通常应在明确化验结果之前开始抗生素治疗。有时即使混合感染中某些菌株对抗生素耐药，抗菌疗法也仍可见效，特别当给予充分引流时，效果更好。处理混合感染中的厌氧菌可减少伤口中细菌的数量，也可减少脓肿形成的数量。脓肿或容易感染的部位，如穿孔的器官必须关闭或引流。失活的组织、异物和坏死组织必须清除。任何封闭腔隙的感染如脓胸必须引流。若可能，应重建血液供应的循环。对脓毒性血栓性静脉炎需结扎静脉并给抗菌治疗。

口咽部厌氧菌感染应该用青霉素 G 治疗。在很少情况下，口腔厌氧菌感染对青霉素反应差，则应选用对耐青霉素厌氧菌有效的药物（见下文）。肺脓肿应该用克林霉素或 β -内酰胺/ β -内酰胺酶联合应用。对青霉素过敏的病人可用克林霉素或甲硝唑（加用一种对厌氧菌有效的药物）。

胃肠道或女性盆腔厌氧菌感染可能含有脆弱拟杆菌，对青霉素可能有耐药性。此外还发现对第 2 代头孢菌素和克林霉素也有耐药性。没有哪种单一疗法可显示其优越性。下列药物在体外试验中表明十分有效：甲硝唑、亚胺培南/西拉司丁、哌拉西林/他唑巴坦、氨苄青霉素/舒巴坦、美罗匹宁和替卡西林/克拉维酸。有些在体外试验中无明显作用但实际通常有效的药物有克林霉素、头孢西丁和头孢替旦。甲硝唑 500~750mg 每 8 小时静脉注射 1 次（儿童：每日 30mg/kg 分 3 剂给）与氨基糖苷类（如庆大霉素每日 5mg/kg 分 3 剂给）合用，用于治疗腹腔内感染或任何结肠源性感染，可覆盖肠革兰氏阴性菌群。应监测庆大霉素在血清中的浓度，因为该药有潜在性肾脏毒性和耳毒性。在本治疗方案中也可用

克林霉素替代甲硝唑, 剂量为每 8 小时静脉注射 900mg(儿童: 每日 30mg/kg 分 3 剂给)。甲硝唑是唯一的厌氧菌杀菌剂, 对耐克林霉素的脆弱拟杆菌有效, 并可避免克林霉素相关性伪膜性结肠炎。有关该药潜在的致突变作用尚未见临床后果。头孢西丁和头孢替旦对厌氧菌有广泛的抗菌覆盖面。甲硝唑、亚胺培南、美罗匹宁和 β -内酰胺/ β -内酰胺酶联合应用, 在体外试验均显示最好的抗菌作用。除甲硝唑外, 所有这些药物均可单独使用, 因为它们也有良好的抗需氧菌的作用。

螺旋体引起的感染

(参见第 164 节梅毒)

地方性密螺旋体病

这是一种通过身体接触传播的慢性非性病性螺旋体感染。

流行病学

地方性梅毒主要见于东地中海地区和西非(撒哈拉)干旱地区的国家, 通过口对口接触或共用餐饮器具而传播。雅司病见于潮湿的赤道国家, 衣着狭窄、卫生差和皮肤外伤容易传染本病。品他病(pinta)主要发生于墨西哥的印第安人, 也见于中美洲和南美洲, 该病的传染性不是很强而且对其传播也不太了解。

在病原体方面, 苍白密螺旋体地方亚种[地方性梅毒(非性病性梅毒)]、苍白密螺旋体细弱亚种(雅司病)和品他密螺旋体(品他病)在形态学和血清学上不能与苍白密螺旋体苍白亚种(梅毒)区别。

症状和体征

地方性梅毒在儿童以粘膜斑起病, 常见于口腔粘膜。随后可在躯干及肢体出现丘疹鳞屑样及侵蚀性丘疹样病损。下肢骨膜炎常见, 疾病后期在鼻及软腭可出现梅毒瘤样病损。

雅司病经数周潜伏期后, 开始在接种部位出现肉芽肿样或斑疹样损害, 常见于下肢。病损可愈合, 但随后可在面部、肢体及臀部出现广泛的软肉芽肿性皮炎, 好发于皮肤粘膜交界处。这些肉芽肿可缓慢愈合但可复发。足底可发生角化性病变引起疼痛性溃疡(蟹状雅司病——crab yaws)。后期可产生破坏性病变, 包括骨膜炎(特别是胫骨)、颌骨的鼻骨部分增殖性外生骨疣(巨鼻症)、关节旁结节、树胶肿样皮肤病变, 最后为多发性面部溃疡, 特别是鼻周围(毁形性鼻咽炎)。

品他病的病损限于皮肤, 开始时在接种部位出现小丘疹, 以后在数月内发展为红斑, 最后可发展为鳞屑状红色斑块, 主要见于四肢、面部及颈部。数月后可发生对称性石板状斑块, 常见于面部和四肢的骨隆突处, 最后可退色如同白斑病。足底和手掌可发生过度角化。破坏性病损可留下瘢痕。

诊断、预防和治疗

来自流行区的人出现典型的病损就可作出诊断。性病研究实验室和荧光密螺旋体吸收试验呈阳性，但不能与性病性梅毒鉴别。早期病变时，暗视野可见螺旋体，但不能与苍白密螺旋体苍白亚种区别。国际疾病消灭专门委员会制定要消灭这些疾病的传播，而不是消灭疾病，这是可行的目标。

公共卫生的预防包括查出活动性病例并用苄星青霉素治疗家庭的接触成员和儿童。苄星青霉素 G120 万 u 1 次肌内注射就可使病损愈合，螺旋体迅速消失。体重 45kg 以下的儿童可给予 60 万 u。

回归热

(蜱热或饥荒热)

本病是一种由包柔体属螺旋体引起的，经虱或蜱传染的急性疾病，其特征为反复发作的持续 3~5 日的发热，每次发作后有一个表面上已恢复的间歇期。

流行病学和发病机制

回归热是指临床上相似但病因学上不同的几种反复发作的发热。根据地理位置的不同，媒介昆虫可以是钝缘蜱属中的软蜱，也可以是体虱。虱传回归热呈地方性流行，仅见于非洲和南美洲的部分地区；而蜱传回归热可见于美洲、非洲、亚洲和欧洲。在美国，本病一般仅见于西部各州，每年的 5~9 月为高发季节。

包柔体属螺旋体呈纤细的螺旋状，长 8~30 μm，两端尖细，有 4~10 个大而不规则的螺旋。在发热期可出现在血液中，一般可以在内脏器官尤其是脾和脑中找到这种螺旋体。

虱在吸发热期病人血的时候被感染，螺旋体不直接传给人。而是在虱被碾碎时释出螺旋体，经擦伤或咬伤的皮肤进入人体。蜱从作为保虫宿主的啮齿动物获得螺旋体，当蜱叮咬人体时，蜱唾或髓液（排泄物）中的螺旋体进入皮肤而被感染。先天性包柔体属螺旋体病也有报导。

症状、体征和并发症

潜伏期 3~11 日（平均 6 日）。以突然明显的寒战起病，随后高热、心动过速、严重头痛、呕吐、肌肉和关节痛，常有谵妄。早期可在躯干和四肢出现红斑和紫癜，也可在结膜、皮下和粘膜下呈现出血。可有轻度多形核白细胞增多。在发热病程的后期，可发生黄疸、肝肿大、脾肿大、心肌炎和心力衰竭，这在虱传回归热中尤为多见。高热一般持续 3~5 日，然后体温突然下降，表明这是疾病的转折点，病程约 1~54 日（平均 18 日）。

病人通常有数日至 1 周或更长时间的无症状期，然后突然复发，这与螺旋体的生长发育周期相关。复发的症状为突然发生的发热，常有关节痛和其他以前有过的症状和体征。在复发期，黄疸常见。然后又可像以前那样病情迅速好转。每次发作后可有 1~2 周的间歇期，类似的发热性发作可有 2~10 次。后几次的发

作逐渐减轻,最后当病人产生免疫力时,则可完全恢复。

并发症包括流产、眼炎、哮喘加剧和多形红斑。虹膜炎、虹膜睫状体炎和中枢神经系统受累也可发生。

诊断和预后

反复发热应怀疑本病,在发热期血液中发现螺旋体即可确诊。在暗视野检查或经赖特或吉姆萨染色的薄血片或原血片检查可找见螺旋体(吡啶橙染色检查血液或组织比周围血液赖特或吉姆萨染色检查更敏感)。由于蜱在晚上叮咬患者时间短暂而且无痛,故大多数病人无法提供蜱叮咬史,但可诉说在洞穴或农舍过夜的病史。蜱传感染时,将病人的血液注射到小鼠或大鼠的腹腔,在3~5天内从动物的尾部血液内可查见大量螺旋体。鉴别诊断包括莱姆关节炎、疟疾、登革热、黄热病、钩端螺旋体病、斑疹伤寒、流感和肠热病。

死亡率一般为0~5%,但在幼儿、孕妇、老人、营养不良者或衰弱的病人以及在虱传回归热流行时,死亡率还可以更高。

预防和治疗

蜱传回归热难以预防,因为尚无满意的防止蜱的措施,但可用于皮肤的含二乙甲苯酰胺的驱蜱剂和用于衣服的苧氯菊酯,还是有用的(参见第159节落基山斑疹热)。在美国,体虱少见,故虱传回归热罕见。

蜱传回归热时,可用四环素或红霉素500mg口服每6小时1次,共5~10日;上述两药中的任何一种500mg单剂口服,可治愈虱传回归热。强力霉素100mg口服每日2次共5~10日也有效。8岁以下儿童可用无味红霉素40mg/(kg·d)分2~3剂口服。若呕吐或因病重无法口服,可用四环素500mg溶于100ml或500ml生理盐水中静脉滴注,每日1~2次(8岁以上儿童每日25mg~50mg/kg分4剂给予)。

治疗应在发热早期或无热期开始,但不要在接近发作的末期给治疗,因为会发生Jarisch-Herxheimer反应的危险(参见第164节梅毒中有关内容),这种反应有时在虱传回归热时有致死的危险。应配备好人员和设备以防该反应的发生。蜱传回归热时,在给首剂四环素或红霉素前2小时和服后2小时各服对乙酰氨基酚650mg,可减轻Jarisch-Herxheimer反应。

脱水和电解质失衡应该通过输液纠正。每4~6小时口服30~60mg可待因可用于缓解严重头痛。恶心和呕吐可每4小时口服茶苯海明50~100mg(或50mg肌肉注射)或丙氯拉嗪5~10mg口服或肌肉注射,每日1~4次。若发生心力衰竭则应给相应的特殊疗法(参见第203节)。

钩端螺旋体病

[传染性(螺旋体)黄疸]

本病是钩端螺旋体属,包括各不同血清型感染的总称。

流行病学

钩端螺旋体病是一种发生于很多家畜和野生动物宿主中的人畜共患病，轻者无明显症状，重者可致命。带菌状态的动物可随其尿排出钩端螺旋体数月。人因直接接触感染动物的尿或组织，或间接地通过与污染水或土壤的接触而感染。损伤的皮肤或暴露的粘膜（结膜、鼻粘膜、口腔粘膜）是病原体进入人体的常见门户。任何年龄均可发生感染，男性占75%以上。钩端螺旋体病是一种职业性疾病（如农民、下水道和屠宰场工人），但美国的大多数病例是在娱乐活动中（如在污染的水中游泳）意外接触所致。狗和大鼠可能是另一种常见的传染源。美国每年报告的病例为40~100例，主要发生在夏末秋初。因为无明确的临床特征，故很可能有很多病例未被诊断和报告。

症状和体征

潜伏期2~20日（通常7~13日），本病的特征为两阶段性。第一阶段为败血症期，起病突然，有头痛、严重肌痛、寒战和发热。结膜充血是其特征，通常在第3或第4天出现。肝肿大和脾肿大不常见。本阶段可持续4~9日，可有反复的寒战和发热，体温常高达 $>39^{\circ}\text{C}$ 。随后退热，在病程的第6至第12日开始第二阶段，也称免疫阶段，此阶段血清中出现抗体。发热和早期的症状又重现，并可出现脑膜炎体征。第7天后检查脑脊液，至少发现50%的病人有淋巴细胞增多。少数可发生虹膜睫状体炎、视神经炎和周围神经病。若在怀孕期获本病，即使在恢复期，也可引起流产。

Weil综合征（黄疸性钩端螺旋体病）是一种钩端螺旋体病的严重型，表现为黄疸并通常伴有氮质血症、出血、贫血、神志不清和持续发热。开始的症状与非严重型相似，从第3至第6日出现肝细胞和肾功能障碍。肾功能异常包括蛋白尿、脓尿、血尿和氮质血症。出血症状系由毛细血管受损所致。血小板减少也可发生。肝脏受损轻微，可以完全恢复。

任何血清型钩端螺旋体感染均有可能发生无菌性脑膜炎。脑脊液细胞计数为 $10\sim1000/\mu\text{l}$ （通常 $<500/\mu\text{l}$ ），以单核细胞为主。脑脊液的葡萄糖正常，蛋白 $<100\text{mg/dl}$ 。大多数无菌性脑膜炎病人无明显的肝肾疾病表现。

卡尼可拉热（Canicola fever）是众多钩端螺旋体地理株中的一种，但在临床上和流行病学上与其他钩端螺旋体无区别。

实验室检查

多数病例白细胞计数正常或略升高，但严重的黄疸病例可高达 $50\,000/\mu\text{l}$ ，白细胞 $>15\,000/\mu\text{l}$ 提示肝脏受累，中性白细胞 $>70\%$ 可鉴别钩端螺旋体病与病毒性疾病。黄疸病人的血管内溶血可引起明显贫血。血清胆红素浓度通常 $<342\mu\text{mol/L}$ ，但严重感染时可达 $684\mu\text{mol/L}$ 。这些检查结果表明肝肾受累。

诊断和预后

发现病原体或血清学阳性可确诊。应在疾病的早期采血作培养，并在疾病的

急性期获取血清标本作血清学试验。在病程的第1阶段得到的血、尿或脑脊液接种到 Fletcher、EMJH 或吐温 80 白蛋白培养基，可分离出钩端螺旋体。第1周后，经培养或暗视野检查可发现尿中的钩端螺旋体。仅在潜伏期后 2~5 日，就可用 BACTEC460 系统作放射测定检测人血中的钩端螺旋体。在病程的第3或第4周应获取恢复期血清作血清学试验，包括间接荧光抗体和高度敏感特异的酶联免疫吸附试验（ELISA）和斑点 ELISA。

鉴别诊断包括脑膜炎或脑膜脑炎、流感、肝炎、急性胆囊炎和肾功能衰竭。由肠病毒所致的无菌性脑膜炎通常无两阶段病程史，这种两阶段病程史提示系钩端螺旋体或巨细胞病毒感染。对任何有可能接触钩端螺旋体的患者出现不明原因的发热均应考虑是否为钩端螺旋体病。

预防和治疗

在流行接触期每周1次口服 200mg 强力霉素可预防本病。病人不必隔离，但病人的尿液必须小心妥善地处理。对急性期感染，抗生素治疗有效，即使治疗开始相对较晚也仍有效。重症病例可用青霉素 G 600 万~1200 万 u/d 静脉滴注或氨苄青霉素 500~1000mg 每6小时静脉注射1次。对次严重病例，可用强力霉素 100mg 每日2次、氨苄青霉素 500~750mg 每6小时1次或阿莫西林 500mg 每6小时1次口服，共5~7日。重症病人的支持疗法，包括液体和电解质治疗也很重要。

莱姆病

（莱姆包柔体属螺旋体病）

这是一种蜱传的，螺旋体所致的炎症性疾病，其表现为慢性游走性红斑和经数周或数月后出现的神经、心脏和关节异常。

流行病学和病理学

莱姆病被认定是在1975年，因为当时在美国的康涅狄格州莱姆地区出现了很多这种病例。以后在49个州相继有病例报告，但90%以上的病例发生在从马萨诸塞州到马里兰州、威斯康星州和明尼苏达州、加利福尼亚州和俄勒冈州。数年来莱姆病一直是美国最常报告的蜱传疾病。本病也发生于欧洲、前苏联、中国和日本。通常在夏季和早秋发病，多数病人是生活在丛林区的儿童和年轻成人。

莱姆病由 Burgdorferi 包柔体属螺旋体引起，主要经蓖子硬蜱属中的小蜱传播。在美国白足小鼠是该螺旋体的主要动物保虫宿主，同时也是肩胛硬蜱（一种鹿蜱）幼虫和若虫的主要宿主。在美国，鹿是蜱成虫的主要宿主，而在欧洲是绵羊。其他哺乳动物（如狗）偶尔也可成为宿主并得莱姆病。

吸附在人体的鹿蜱若虫很小而难以看到，一旦叮附在皮肤，它们可持续吸血数日，感染蜱至少要吸附36~48小时以上才能将该螺旋体传入人体，因此在可能接触后要仔细寻找身上的蜱并立即清除，可预防感染。

螺旋体经蜱咬处进入皮肤，随淋巴扩散，产生区域性淋巴结病。也可随血流扩散到内脏或皮肤其他部位。受累组织内螺旋体数量相对地很少，提示本病的多数临床表现系宿主免疫反应之故，并非螺旋体直接破坏所致。

症状和体征

游走性红斑是莱姆病的标志和最好的临床指标，至少75%的病人有此现象。开始时为红斑或丘疹，通常见于四肢的近端或躯干（特别是股、臀和腋下），出现的时间在蜱咬后第3至第32天之间。病损区向周围扩展直径可达50cm，而中央常消退。起病后不久，在美国约1/2未治疗的病人可发生多发性的，通常是较小的病变，中央不变硬。这些继发性病变的活检组织培养可阳性，表示有感染的扩散。游走性红斑一般持续数周，在消失时可出现短暂的病损，以前的皮损可重新出现，但较轻微，有时可出现在关节炎发作前。粘膜不受损害。

一种肌骨骼流感样综合征——不适、乏力、寒战、发热、头痛、颈强直、肌痛和关节痛——常可伴有（或在此前数日）游走性红斑。在本阶段，明显的关节炎罕见。较少见的症状还有背痛、恶心和呕吐、喉痛、淋巴结病和脾肿大。症状的特点是间歇多变，但不适和乏力可迁延数周。某些病人可发生纤维性肌痛症状。

约15%的病人在游走性红斑的数周到数月内可发生神经系统异常（一般在关节炎发生之前），常可持续数月但通常可完全恢复。最常见的是淋巴细胞性脑膜炎（脑脊液中淋巴细胞增多可达约100个细胞/ μl ）或脑膜脑炎、颅神经炎（特别是Bell样麻痹，可能是双侧性的）和感觉或运动神经根炎，它们可单独发生也可联合发生。

约8%的病人在游走性红斑数周内可发生心肌异常，包括起伏不定的房室传导阻滞（I度、文氏现象或III度），极少数可有心肌心包炎伴射血分数下降和心脏扩大。

约60%的病人，在起病后数周至数月（偶尔可达2年）发生关节炎。少数大关节，特别是膝关节可发生间歇性肿胀和疼痛，典型的可反复发作达数年之久。受累关节通常是肿甚于痛，常发热，但发红罕见。Baker囊肿可形成也可破裂。不适、乏力和低热可先于或伴随关节炎发作。约10%病人可发生慢性（ ≥ 6 个月不出现缓解）膝关节受累。其他与莱姆病相关的后期症状（起病后数年发生的）有抗生素过敏皮肤损害——慢性萎缩性肢端皮炎和慢性中枢神经系统异常。

实验室和X线检查

在流行区出现典型的游走性红斑者，早期诊断不必经实验室检查证实。同样，即使酶联免疫吸附试验的敏感性和特异性分别为89%和72%，但若临床可疑程度很低（预测疾病概率 $< 20\%$ ），则阳性结果很可能是假阳性而不是真阳性。因此最好对高度可疑的病人进行实验室检查。皮肤活检时，可见游走性红斑与昆虫咬伤相似——中央为表皮和皮肤受累（常发硬），周围为皮肤受累。皮肤各层

围绕血管和皮肤附件均受单核细胞严重浸润。在中央皮肤乳头层水肿，表皮的角质层增厚和细胞内外水肿。

大多数组织和体液需经数周培养仍难以发现这种致病螺旋体。用 PCR 技术检测螺旋体 DNA 虽然尚不能广泛应用，但对诊断是有帮助的，特别是用未治病人的关节液作测试。特异性抗螺旋体抗体（先是 IgM，然后 IgG）滴度可用酶联免疫吸附试验或间接免疫荧光试验测定，但在病人产生抗体前无多大用处。阳性滴度需经蛋白质印迹法证实。当怀疑神经系统受累时，若脑脊液的抗体滴度高于血清则有助于诊断。

冷沉淀物和循环免疫复合物常在早期出现，血沉可加快，血细胞容积、白细胞计数和分类通常正常。类风湿因子和抗核因子很少出现，无性病研究实验室（VDRL）假阳性出现。在疾病活动期，补体成分正常或升高。尿液分析和血清肌酐浓度通常正常。游走性红斑存在时，谷草转氨酶和乳酸脱氢酶可轻度升高。

游走性红斑患者的血清 Clq 结合活性增高，而且在有神经和心脏异常的患者，有持续增高的趋向。随着关节炎的出现，血清中的免疫复合物不再明显，但可与滑液结合。

发生慢性关节炎的病人，B 细胞同种抗原 HLA-DR4 的频率增加，但 HLA-B27 未增加（这在强直性关节炎病人中常发生）。

滑液检查的结果很不一致，但典型的为白细胞计数约 $25\,000/\mu\text{l}$ ($500 \sim 111\,000/\mu\text{l}$)，以粒细胞为主；蛋白含量约 5g/dl ；C3 和 C4 的含量通常比血清高 1/3。

受累关节的滑膜变化不能与类风湿性关节炎（RA）病人区别。非特异性的发现包括绒毛增生、血管充血以及淋巴细胞和浆细胞的移生，后者与早期淋巴样滤泡和在 RA 时相似，这可能系局部抗体产生所致。此外，可能有闭塞性动脉内膜炎并极罕见地发现螺旋体。关节畸形以及软骨和骨的侵蚀也偶可发生。

X 线检查通常可见软组织肿胀，但极少病人可见软骨和骨的侵蚀。

鉴别诊断

在儿童，本病应与少年型类风湿性关节炎区别；在成人，应与 Reiter 综合征和非典型的类风湿性关节炎区别。重要的阴性结果包括通常无早晨强直、皮下结节、虹膜睫状体炎、粘膜病损、类风湿因子和抗核因子。在夏天发生的表现为肌肉骨骼流感样综合的莱姆病与艾希体病相似，这种病也被同一种蜱传播；但无白细胞减少、血小板减少、转氨酶升高以及嗜中性白细胞内的包涵体有助于与莱姆病鉴别。当病人偶尔有游走性多关节痛并伴 PR 间期增加或舞蹈病（作为脑膜脑炎的表现）时，应考虑急性风湿热。但莱姆病时心脏杂音罕见，也无先前链球菌感染的证据。无脊柱受累可与伴有周围关节受累的强直性关节炎区别。莱姆病还应与相似的特发性 Bell 麻痹以及其他原因的淋巴细胞性脑膜炎、周围神经病，和慢性乏力及其他中枢神经系统综合征区别。

治疗

莱姆病的大多数特殊症状用抗生素治疗均可见效。但完全消退的时间可能要超出治疗期,并且疾病早期治疗最易获得成功。表 157-5 系根据已发表的资料、实际考虑和临床判断,治疗成人莱姆病不同表现的建议方案。对很多情况,包括关节炎和中枢神经系统受累的理想疗法尚未形成,但所推荐的方案能治愈大多数病人。

表 157-5 成人莱姆病抗生素治疗建议方案*

早期莱姆病 [†] 阿莫西林 500mg 每日服 3 次,共 10~21 日 [‡] 强力霉素 100mg 每日服 2 次,共 10~21 日 头孢呋辛酯 500mg 每日服 2 次,共 10~21 日 阿齐霉素每日 500mg,共服 7 日 [§] (疗效不如其他治疗方案)	氯霉素 1g 每日服 4 次,共 14~28 日 心脏症状 头孢曲松每日 2g 静注,共 14 日 青霉素 G 每日 2000 万 u,静注,共 14 日 强力霉素 100mg 每日服 2 次,共 21 日 [*] 阿莫西林 100mg 每日服 3 次,共 21 日 [*] 关节炎 ^{**} 阿莫西林和丙磺舒各 500mg 每日服 4 次,共 30 日 ^{††} 强力霉素 100mg 每日服 2 次,共 30 日 头孢曲松每日 2g 静注,共 14~28 日 青霉素 G 每日 2000 万 u 静注,共 14~28 日
神经系统症状 Bell 样麻痹(无其他神经系统异常) 强力霉素或阿莫西林,按早期莱姆病的治疗方案已足够 脑膜炎(有或无神经根炎或脑炎) [‡] 头孢曲松每日 2g 静注,共 14~28 日 青霉素 G 每日 2000 万 u 静注,共 14~28 日 强力霉素 100mg 每日服 2 次,共 14~28 日	慢性萎缩性肢端皮炎 青霉素 V 1g 每日服 3 次共 30 日;或每日 3g 共 30 日 强力霉素 100mg 每日服 2 次,共 30 日

* 这些仅是一般原则,应按新发现的情况作相应改变,应用时必须密切注意联系病人的个体临床情况。

[†] 若无神经、心脏和关节受累,对只有单纯游走性红斑病损的早期莱姆病,10 日已足够。

[‡] 有些专家建议加丙磺舒 500mg 每日 3 次。

[§] 对该药的经验有限,理想的疗程尚不清楚。

^{||} 理想疗程尚未建立,对各型莱姆病长于 4 周的疗程均未作过对照试验。

^{||} 在美国尚无发表的经验。

^{**} 口服治疗仅用于轻度心脏炎的病人,限于 I 度房室传导阻滞、PR \leq 0.30 秒、心室功能正常者。

^{††} 口服疗法仅用于无神经系统受累的选择性病人。

^{††} 阿莫西林一般每日 3 次,本药在莱姆病时每日 4 次仅属试验性应用。

8 岁以下儿童可用阿莫西林 250mg 每日服 3 次,或 30~50mg/(kg·d) 分 3 剂口服(每日最大剂量 2~3g)共 10~21 日;8 岁以上儿童用强力霉素 4mg/(kg·d) 口服(每日最大剂量 200mg 分 2 次服)是一种可替代的选择。对青霉素过敏的儿童,可用头孢呋辛酯 30mg/(kg·d) 分 2 次服(每日最大剂量 1~2g);

或红霉素 250mg 每日服 4 次或 30~50mg/(kg·d) 分 3~4 剂服（每天最大剂量 2g）共 10~21 日，几乎均有效。对早期或晚期神经系统疾病的患儿，需静脉注射（肌注很痛）头孢曲松 75~100mg/(kg·d)（最大 2g）或静脉注射青霉素 G 30 万 u/(kg·d) 分 6 次给（每天最大剂量 2000 万 u），共 14~21 日。

孕妇若在疾病早期并局限，可用阿莫西林 500mg 每日服 3 次，共 21 日。有任何弥散性疾病表现者应给青霉素 G 每日 2000 万 u 静脉输入，共 14~28 日。对血清学试验阳性但无临床症状的孕妇不必治疗。

为缓解症状可用阿司匹林（儿童：每日 90mg/kg）或其他非类固醇抗炎药。完全性房室传导阻滞需安装临时起搏器。由于滑液渗出所致的膝关节紧张可将滑液抽出并使用拐杖。虽用抗生素治疗但仍不能缓解膝关节炎者，用关节镜滑膜切除可能见效。

特异性抗 Burgdorferi 包柔体属螺旋体重组外膜蛋白疫苗看来安全有效；其中有一种目前是可行的。

鼠咬热

被鼠咬伤的人中，有高达 10% 的人可染有鼠咬热。但在已获微生物学证实的病例中可能无鼠咬史。链杆菌型和螺菌型均主要发生于居住拥挤的市民和医学微生物学实验室工作人员。其中以链杆菌型较为常见。

链杆菌鼠咬热

这是一种由多形的革兰氏阴性杆菌——念珠状链杆菌引起的鼠咬热。

念珠状链杆菌存在于健康鼠的口咽部，流行与进食未经巴氏消毒的被念珠状链杆菌污染的牛奶有关（Haverhill 热）。但感染通常被野生大鼠或小鼠咬伤所致，鼯鼠和其他啮齿动物也可传染此病。

原发性伤口通常很快愈合，但经 1~22（常 < 10）日潜伏期后，可突然发生病毒样综合征，引起寒战、发热、呕吐、头痛以及颈和关节痛。大多数病人的手足部出现麻疹样皮疹，持续约 3 天。很多病人可在一周内发生多关节痛和关节炎，通常不对称地累及大关节，若不治疗可持续数日或数月。细菌性心内膜炎以及脑和其他组织的脓肿罕见，但很严重。某些病人可有感染性心包积液和感染性羊水。

血液或关节液中培养出致病菌可确诊。在第 2 或第 3 周可产生能测到的凝集素，若滴度增高则有重要诊断价值。白细胞计数介于 6000~30 000/ μ l 之间，虽然临床上通常能区别链杆菌型和螺菌型，但易与落基山斑疹热、柯萨奇 B 病毒感染和脑膜炎球菌血症相混淆。

治疗可用普鲁卡因青霉素 G 每日肌注 120 万 u 或青霉素 V 每日口服 2g，共 7~10 日。对青霉素过敏者，可用红霉素每日口服 2g。

螺菌鼠咬热

(Sodoku)

这是一种由小螺菌引起的鼠咬热。

小螺菌感染通过大鼠或偶尔通过小鼠咬伤所致。伤口通常很快愈合，但经过4~28天（通常>10天）的潜伏期后，咬伤部位可出现炎症，并伴有回归热和区域性淋巴结炎。有时可出现玫瑰疹和荨麻疹样皮疹，但不及链杆菌性皮炎明显。全身症状常伴有发热，但关节炎罕见。

血液涂片或病变组织或淋巴结标本中发现小螺菌即可确诊，或被接种小鼠的血液经吉姆萨染色或暗视野检查发现小螺菌也可确诊。白细胞计数介于5000~30000/ μ l之间。一半病人的性病研究实验室试验为假阳性。本病很易与疟疾、脑膜炎球菌血症或包柔体回归热螺旋体感染混淆，这些疾病均表现为反复发热。在未治疗的病人中，每个发热周期为2~4日，周期性发热可长达4~8周，但很少超过1年。

治疗可用普鲁卡因青霉素G每日肌注120万u或青霉素V 500mg每日口服4次。对青霉素过敏的病人，可用四环素 500mg 每日口服4次。疗程应该14天；若有心内膜炎则应给更长的疗程，并且肠外给药。

分枝杆菌引起的感染

结核病

这是一种慢性复发性感染，最常见于肺。

（参见第260节新生儿感染中的围产期结核病）

一旦感染确定，可在数月内发生临床结核病，但也可能在数年甚至数十年内不发生临床结核病。

病因学、流行病学和发病率

结核病仅指由结核分枝杆菌、牛分枝杆菌或非洲分枝杆菌引起的一类疾病。其他分枝杆菌虽然也可引起与结核病类似的疾病（见下文），但对结核病有效的药物一般对这类分枝杆菌无效。

在发达国家，人发生结核病几乎全因吸入散布在飞沫中的结核杆菌所致，而飞沫中的结核杆菌是由痰涂片阳性的肺结核病人散布的。结核杆菌可在空气中漂浮数小时，因此增加了传播的机会。传播也可发生在分枝杆菌细菌学实验室和尸体解剖室。部分原因系该菌的疏水性使其有利于在空气中扩散，而污物似乎在传病中不起作用。

病例率随国家、年龄、人种、性别和社会经济状况而异。美国1996年报告21337例，发病率为8/10万。虽然结核病已在某些年龄段人群中几乎被消灭；但仍在另一些人群如70岁以上的老人中流行，男女性别及各人种均可患病，发

病率可高达 200/10 万。在所有年龄组中，黑人的流行率是白人的 2 倍（见下文）。

虽然仅在感染后才产生抗结核的免疫防御机制，但相当有力的天然防御机制可抵御初次入侵。因此很多保健人员因工作关系与结核病人密切接触数年而不发生结核菌素皮内试验的转化。黑人抗初次入侵的抵抗力差于白人，这可部分说明黑人感染率高的原因。因为发病率往往与感染率是平行的，故黑人的结核病发病率也比较高。

患有艾滋病病毒感染者中，结核病的发病率惊人地增加，特别是黑人和西班牙人中的静脉吸毒者，其中尤以 25~44 岁的男性城市居民发病率最高，而在患有艾滋病的白人中产阶级的男性同性恋者的结核病发病率较低。活动性结核病可能系隐性结核杆菌感染的复燃，也可能获艾滋病后免疫严重受损所致的结核杆菌新感染引起。

已出现十分危险的潜在性的结核病流行的迹象，HIV 感染的出现，不但为结核病发病率的增加（纽约州从 1992—1993 年增加了 30%）而且也为抗所有第一线药的耐药菌株的产生创造了条件。虽然从 1989—1992 年结核病的发病率是增加的，但自此以后所采取的更为严格的措施已见成效，然而耐药菌株仍是一个威胁。

发病机制

结核病的分期有原发性或原发性感染、隐匿或静止感染和复发或成人型结核病。90%~95% 的原发性结核感染不易识别，仅产生结核菌素皮内试验阳性或隐匿或静止性感染。原发性结核可在任何年龄变为活动性结核病而可在任何器官（最常见于肺尖部，也可发生于肾、长骨、脊椎、淋巴结和其他部位）发生有临床表现的结核病。一般在初发感染后 1~2 年内发生结核病的激活，但也可推迟至数年或数十年后才发生激活，而且多数常在糖尿病开始后、处于应激状态期、服用皮质类固醇或其他免疫抑制剂后、青少年或 70 岁以上的老人，特别是 HIV 感染后，转为活动性结核病。初期感染后可在一侧或两侧的肺尖留下结节性瘢痕，称为 Simon 灶，这是日后活动性结核病最常见的发源地。激活的频率似乎不受原发性感染钙化瘢痕（Ghon 灶）的影响，也不受肺门淋巴结残留钙灶的影响。胃次全切除或硅沉着病也可促使发生活动性结核病。

预防

化学预防主要适用于在 2 年内结核菌素皮肤试验由阴性转为阳性的人。因此对幼儿（其感染必定是新近感染）和大龄儿童及 25 岁以下的成人（其感染可能是新近的而且也是临床结核病的高危人群）是有治疗适应证的。对老年人，预防仅适应于结核菌素皮肤试验明确转为阳性的人（如从原来的阴性转为皮肤阳性反应的直径 $\geq 15\text{mm}$ 才可认为转阳；若单纯地从原来的阴性到 1~6 周后复查为阳性，则只认为是阳性增强反应，而不是转阳）。

凡 HIV 感染者只要结核菌素试验皮肤反应 $\geq 10\text{mm}$, 均有强力的化学预防适应证, 因为他们缺乏 T 细胞免疫保护作用。结核菌素试验皮肤硬结 $\geq 10\text{mm}$ 并伴有下列情况者也有预防适应证: 肺尖有陈旧性结核瘢痕 (Simon 灶)、胰岛素依赖型糖尿病、正在接受或很可能即将接受长期皮质类固醇治疗者、胃已切除者、终末期肾脏病或胃分隔 (gastric stapling)。

凡 4 岁以下儿童 (不论结核菌素试验阳性或阴性) 是痰涂片结核分枝杆菌抗酸染色阳性病人的家庭成员或密切接触者, 有强力的预防适应证。在该年龄组, 感染可迅速恶化为严重结核病, 但可能结核菌素试验尚未出现阳性。

化学预防一般用异烟肼, 但若怀疑对该药有耐药性者例外。成人剂量为每日 300mg, 共服 6~9 个月。儿童剂量 $10\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 最大不超过 300mg, 每日早晨服 1 次。对感染的儿童和结核菌素试验转阳的老人, 异烟肼治疗可有效地防止 98.5% 的人发生临床型结核病。

由牛分枝结核杆菌减毒株制成的 BCG 疫苗在青年人结核病流行率和发病率高的发展中国家使用。而在美国几乎不用, 除非该病未能获得满意治疗。以前的疫苗接种常可引起皮肤试验阳性反应。多处现场试验的资料虽然提示 BCG 对预防婴儿结核性脑膜炎有一定保护作用, 但对预防无并发症结核病的保护作用未能得结论。

对已住院的有临床症状的结核病人, 没有必要再保护其密切接触者。实际上在确诊和治疗开始时任何危险已经发生。在治疗开始的 10~14 天内, 病人通常转为无传染性。但仍需作出正确判断, 例如, 感染者在痰培养和/或 PCR 持续阴性前, 不允许到新生儿保育室工作。对不服从治疗的传染性结核病人, 有时需采取监督性监督治疗。因为艾滋病患者可将结核分枝杆菌传给正常宿主, 故应十分注意迅速查出结核病, 提供多种药物治疗, 用紫外线消毒病房维持上层空气无菌。细胞内鸟分枝杆菌是不会通过人-人传染的, 上层空气的消毒对保护艾滋病患者防止各种空气源感染也是有用的。

治疗

若服完整个疗程, 化疗十分有效, 并且常能获得治愈。抗结核药物中, 有 5 种药在常用剂量时有杀菌作用, 有 3 种药在常用剂量时有抑菌作用。即使原来被认为对某单一药物, 包括低浓度 (如 $1/100$ 万) 是始终敏感的结核杆菌菌株, 仍可产生耐药性。因此起初对单一药物治疗反应良好的结核病, 以后由于耐药突变菌株大量无限止的出现而使得病情恶化。敏感菌株发生耐杀菌药突变株的发生率为 $1/100$ 万复制。因此为防止产生耐药性, 临床结核病必须至少用两种不同作用机制的药物治疗。在城市内抗异烟肼结核的传播常见并且用两种最有效的药也不能治愈, 对这类病人应加用别的药物。

若结核病无临床症状并且结核菌数量很少 (始 $< 10\,000 \sim 100\,000$, 明显比空洞病例含菌 1×10^9 要小得多) 可单独应用一种药物。这种情况的例子有: 由结核菌素试验转阳证实的早期感染, 但还没有出现 X 线可见的病变也未出现临床

症状；已愈合数年的陈旧性病变但尚未彻底治疗杀灭残余的结核菌。老年人从治疗中可经历更大的毒性：有复燃性感染的 60 岁以上的老人并且以前未经努力治疗者，若用利福平和异烟肼治疗常能获得满意疗效，因为早在这些现代药物问世前的数十年已获感染。

HIV 感染伴结核病者，若体外药敏试验敏感，对常用治疗方案一般反应良好。对多重耐药菌株，若有新药则应该使用，但常与别的有效药物合用。痰培养转阴后还要继续治疗 6~9 个月。

涂片阳性的肺结核和肺外结核患者，治疗至少用 2 种药（异烟肼和利福平）连续服药 9 个月。若头 2 个月给吡嗪酰胺并且如果链霉素或乙胺丁醇也给予，则有可能缩短疗程。若最初 3 次痰涂片阴性，表明细菌量相对较少，则肺结核的疗程可缩至 6 个月。

若 5 个月内痰培养仍未转阴，不能指望单纯加 1 种药（不论该药如何有效）能获有效治愈。失败的原因可能对起初应用的一种或两种药产生耐药性，对新加的第 3 种药也可能很快产生耐药性。为此应加 2 种或 2 种以上敏感的药物，并给充分有效的剂量，疗程应该在痰培养完全转阴后再至少治疗 6 个月。

对肺门淋巴结肿大的儿童通常要用 3 种药物如异烟肼、利福平和吡嗪酰胺治疗 6 个月（表 157-6）。若前后位及侧位胸部 X 线检查未发现异常并且患儿的临床情况良好，只要致病菌不是耐药结核杆菌，单用异烟肼（10~20mg/kg，每日 1 剂，连服 6 个月）已足够。

异烟肼是一种最易失效的药物，因为它的强效可使耐药突变菌株繁殖而成为优势菌株。肌注链霉素通常是有效的，但若以前用过链霉素者例外，在这种情况下可用相同剂量的卷曲霉素替代。口服吡嗪酰胺也有杀菌作用并且很有效。对乙胺丁醇的耐药性少见，因为在常用剂量（每日 15mg/kg）下该药不是很有效，因此不会促使耐药突变菌株的存活。为达到杀菌疗效，头 2 个月的剂量应该 25mg/(kg·d)，以后再减为 15mg/kg，以免发生视神经炎。

在最初，应每周检查痰标本，以后在治疗的头 2 个月内每月检查 2 次，以便了解对治疗的反应。有效的治疗能迅速减少痰中的细菌数量，因此通常在 2 个月内涂片和培养能转阴。若在开始时痰涂片高度阳性，则在培养转阴后 2~3 个月涂片仍可阳性（部分系排出的死菌）。若培养转阴延迟则提示药物治疗不当（如菌株耐药）或未能遵守医嘱。严格遵守多种药物的治疗方案十分重要，故必须在有责任感的人员直接观察下服药。至少必须每月 1 次，连续 6 次培养阴性才能停药。

抗生素 异烟肼（INH）是一种可口服的杀菌药，很容易进入人体细胞和脑脊液，对大多数细胞外结核杆菌菌群有高效。该药也是单独应用最多，治疗结核病最便宜的药物。当 INH 与利福平（RMP）联合应用时，敏感菌株存活和复制的机率为 $1:1 \times 10^{12}$ 。

表 157-6 结核病药物治疗建议方案

治疗类别	推荐方案
化学预防(无耐药性,排除活动性结核病)	INH* 6~9个月
初治(肺或肺外结核病)*	
病变极轻微,以前无化疗史的≥60岁的病人	
1. 3次涂片和培养阴性,结核菌素试验阳性	INH RMP [‡] 4个月
2. 3次涂片阴性,培养阳性	INH+RMP 6个月
空洞型病变病人年龄≥60岁,以前无治疗史	INH+RMP 9个月或INH+RMP 9个月并且头2个月加用EMB [§]
短程强化疗法:以前无治疗史或接触史,年龄<60岁的病人	INH+RMP+PZA 每天服,2个月,然后改为INH+RMP(标准剂量)总共6个月
复治(或可能对INH有耐药性)	
起始治疗	SM 或EMB+INH+RMP+PZA,2个月
继续治疗(药敏试验报告后)	
1. 证实对INH耐药	RMP+EMB+PZA
2. 报告对INH敏感	与空洞型病变治疗相同(见上述初治)
多重耐药结核分枝杆菌(而不是鸟细胞内分枝杆菌),对INH和RMP耐药	3种有效 [#] 药物,依次为: 卷曲霉素、PZA、EMB、环丝氨酸、氯法齐明、氧氟沙星、左旋氟哌酸、卡那霉素、阿米卡星(同一时期内不应超过一种氨基糖苷类)
特殊治疗方案**	
每周2次直接监督疗法	第1个月每天服INH+RMP,然后改为INH 900mg+RMP 600mg 每周2次,共8个月
强化短程疗法	头2周每天INH+RMP+EMB+PZA,然后改为INH 15mg/kg+RMP 10mg/kg+EMB 50mg/kg+PZA 50mg/kg 每周2次直至完成6个月疗程
对孕妇的治疗	治疗同上,但不应用SM和PZA
对伴有HIV感染的治疗	治疗同上,疗程再加3个月

*成人和青少年:300mg/d(清晨单剂);幼儿和婴儿:10mg~20mg/kg(单剂);儿童:10mg/kg,直至300mg/d(清晨单剂);若需监督治疗时成人和儿童均可改为15mg/kg,每周2次。

[‡]联合药物治疗可减少发生耐药性。

[‡]成人:600mg/d(单剂),体重<40kg为450mg/d;儿童:10~15mg/(kg·d)(单剂)。

[§]25mg/(kg·d)共2个月,或直至痰转阴,或在密切观察下减至15mg/(kg·d)延长疗程,或单剂,相对放松监督,只适用于成人,不适用于幼儿。

^{||}体重较轻的成人:25~30mg/kg,单剂,一般1.5g;体重较重的成人:2.5~3g;或成人和儿童:50mg/kg 每周2次。

[#]60岁以下成人:1g/d(单剂),每周5日;≥60岁的成人,体重<45kg或有肾脏病的人:0.5g;儿童:20mg/kg(单剂)。最初用3种药的通常在8~16周后痰转阴而停药。

[#]有效是指感染的菌群对所用药物敏感。对老年病人来说是指以前无治疗史。

**为简化有活动性结核病而又不愿口服药物的儿童的治疗,可用与成人剂量相同的mg/kg,每周服2次。将药物混入苹果酱比混入糖浆更适合儿童服用。

INH=异烟肼;RMP=利福平;EMB=乙胺丁醇;PZA=吡嗪酰胺;SM=链霉素

INH用于孕期是安全的,对该药的变态反应有皮疹、药物热和罕见的贫血及粒细胞缺乏症。<65岁治疗病人中有1%~2%可发生严重的(但可逆的)肝脏损害,而>65岁者肝受损的比率可达4%~5%。酗酒者肝受损率也增高。其他可能出现的副作用还有纳差、恶心、呕吐和黄疸,表明系肝脏毒性,故需作肝功能检验。若病人诉说呕吐,则应立即停服异烟肼,直至肝功能化验结果出来。若转氨酶值很高(≥ 500 u/L),不应该再给INH。若转氨酶仅轻度升高在症状恢复后,可先试用原剂量的一半观察2~3天,若病人对该剂量能耐受,则可在密切观察症状的情况恢复服全剂量。约1/2有毒性反应的人按该法恢复用药是能耐受的。若病人同时服用INH和RMP,则停药后再试用药应两药分别进行。这样才能鉴别出哪个药必须停用并被别的药物取代。不主张每月常规化验肝功能,因为无害的短暂的血清转氨酶升高常有发生,容易导致混淆。

由异烟肼引起维生素B₆缺乏所致的周围神经炎最容易发生于孕妇或营养不良的人、酗酒者、癌肿和尿毒症病人以及老年人。每日给25~50mg维生素B₆可预防这种并发症,然而儿童和年轻成人可能无此必要。

INH可减缓苯妥英的排泄,故其剂量必须减少。

利福平(RMP)是一种口服的杀菌药,吸收良好并能很好的进入细胞和脑脊液,能迅速作用于大量细胞外结核杆菌。该药也能消灭大量隐藏在巨噬细胞内和干酪样病灶内的可引起后期复发的静止性结核杆菌。因此RMP应该应用于整个疗程中。成人剂量为600mg每天1剂;儿童为10~20mg/kg每天1剂(最大不超过600mg)。该药的毒性作用有胆汁淤积性黄疸(罕见)、发热、血小板减少和肾功能衰竭。RMP仅略为增加INH的肝脏毒性。600mg每周服2次很少发生过敏流感样反应。妊娠期间服用RMP是安全的。RMP可加速抗凝剂、口服避孕药、皮质类固醇、洋地黄毒苷、口服降糖药和美沙酮的代谢。该药还有降低维生素D浓度的倾向,这对发热和病重的病人是危险的,特别是黑人,因为他们的维生素D的含量一般比白人低(维生素D对巨噬细胞抗结核分枝杆菌的作用至关重要)。对长期因病在室内或很少或没有机会晒太阳的老年黑人结核病患者,应补充维生素D。利福喷丁是第二代利福平,它的半寿期比利福平长,只需每周服1次药。

链霉素(SM)很有效,对该药的耐药性仍很少见。SM的剂量一般为15mg/kg每周注射5天(成人通常1g,60岁以上老人、体重低于45kg者或有不同程度肾功能不全者,剂量降至0.5g)。儿童剂量必须按体重调整。肾功能受损的60岁以上老人剂量应降至0.25g。该药很少能进入脑脊液,若有其他有效药物可用,不应将SM用于鞘内注射。

可能的毒性作用有肾小管损害、前庭损害和耳毒性。因为这些毒性与剂量相关,故每天的剂量不应超过1g,不应每天给药(而应该是每周给药5天)连用2个月以上,然后若有必要,可每周给2次,再用2个月。应相应地测试病人的平

衡功能、听力和血清肌酐。过敏反应有皮疹、药物热、粒细胞缺乏和血清病。每次注射后可出现面色潮红和口周围刺麻感，但很快消退。怀孕期间禁用 SM，因为它可损害胎儿的第8对颅神经。

吡嗪酰胺 (PZA) 是一种有效的口服杀菌药，以前仅用于复治和治疗耐药病例，但现常规地与 INH 和 RMP 合用或与乙胺丁醇或 SM 合用，以防止因 INH 耐药性所致的治疗失败，并可将疗程缩至 6 个月。以前从来未接受治疗的 60 岁以上的病人不要常规应用该药。该药的主要毒性作用是高尿酸血症，但一般是轻度的，很少引起痛风。常用剂量为每天 1 剂 25~30mg/kg，该剂量可避免肝脏毒性，而过去用较大剂量分次服时容易发生肝脏毒性。儿童剂量需按体重调整。

乙胺丁醇 (EMB) 是一种口服抑菌药，它可阻止用于结核病治疗的杀菌药发生耐药性。头 2 个月可用单剂 25mg/(kg·d)，2 个月后随着结核杆菌数的明显减少，可改为较小毒性的剂量 15mg/(kg·d)。也可用 50mg/kg 每周 2 次，使每次剂量达到杀菌的血浓度。毒性作用可累及视神经，使之无法区别绿色与蓝色，随之视力受到损害。但如果早期及时发现，则对视神经和视力的影响是可逆的。因此应告知病人采取观看同一蓝色物体和使用其平时用的眼镜每天读报的办法来监测自己的视力。一旦发现变化应立即报告并作眼科检查，若发现视神经炎应该用别的药物替代 EMB。在维持治疗阶段 15mg/(kg·d) 剂量时，毒性作用罕见。不能读视力表的幼儿一般不应给予 EMB，对能阅读视力表的儿童可给正规剂量。肾功能不全者，EMB 的剂量应减至 8~10mg/(kg·d)。怀孕期间服本药者也是安全的。正在接受肾脏透析的病人，应在每次透析后给药。

卷曲霉素 是一种很好的注射用杀菌药，其剂量、疗效及副作用基本上与链霉素相同。乙硫异烟胺和环丝氨酸虽然有效，但因其不良副作用（恶心、抑郁、精神变态）而很少应用。左旋氟哌酸、环丙沙星和阿米卡星似乎是有效的，然而尚未被批准用于治疗结核病。但当结核菌对多种药物耐药时，这些药物可能是有用的。

治疗方案 初始治疗可每天用 RMP 和 INH 共 9 个月，或第 1 个月每天给药，后 8 个月每周服药 2 次（Arkansas 方案）。RMP 600mg（与每日剂量相同）和 INH 900mg 每周 2 次，该方案如用 Rifamate 胶囊合剂最为方便，每粒胶囊含 RMP 和 INH 的 1/2 剂量（分别为 300mg 和 150mg）。第 1 个月每天给 2 粒胶囊，以后的疗程改为每周给 2 粒胶囊和 2 片 300mg 的 INH。这可消除给 3 粒 RMP 胶囊和 2 片 INH 的颠倒的潜在性混淆。更为重要的是消除了因单独服一种药物所致的耐药性发生（治疗方案见表 157-6）。

一种可替代的方案是在直接监督下，头 2 周每天给 RMP、INH、EMB 和 PZA，然后在监督下每周 2 次给 RMP 10mg/kg、INH 15mg/kg、EMB 50mg/kg 和 PZA 50mg/kg（Denver 方案）。该方案可用 6 个月完成疗程并且极少有失败和复发。每周 2 次大剂量可使 EMB 具有杀菌作用。这种方案对无监督下不能遵守

治疗方案的病人尤为有用。

美国胸腔病学会和疾病控制和预防中心推荐的治疗方案是每天服 RMP 和 INH 共 6 个月，头 2 个月每天用 PZA 30mg/kg。在耐 INH 发生率高的地区，应该采用更强化的治疗方案。一般情况下，因为老年人的结核病是被对 RMP 和 INH 敏感的菌株引起的，因此这两种药已足够而且耐受良好。此外，两种药的毒性作用较少见而比三种药容易逆转。

其他治疗模式 有时需要对持续性结核空洞作外科切除术，但需由有经验的外科医生施行手术，以清除已开始出现耐药性的大量菌群。

皮质类固醇疗法很少有适应证，但患有成人呼吸窘迫综合征、过高发热或呼吸困难病人，用皮质类固醇治疗 2~3 周可能有救命作用。当脑水肿伴有结核性脑膜炎时，激素治疗也是有适应证的，虽然对结核性胸膜炎和心包炎尚未显示有益作用。在治疗伴有艾迪生病的肾上腺功能不全时，生理剂量的盐皮质激素已足够。有其他适应证需用皮质类固醇的活动性结核患者，若正在接受有效的抗结核治疗，则激素治疗不会造成危险。

肺结核病

典型的复燃性结核病可发生于一侧或双侧肺尖的瘢痕结节（Simon 灶），并可通过支气管扩散到其他部位。当原发性结核病灶还在愈合过程中就可发生复燃，但多数常迟至某些其他疾病促使感染激活才发生。结核菌素试验阳性（ $\geq 10\text{mm}$ ）免疫功能正常的人，因为 T 淋巴细胞免疫性能迅速而完全地控制小量的外源性接种的结核菌，因此很少因新感染获得结核病。免疫功能正常的病人若给适宜的化疗，即使大空洞也通常能愈合，然而需给长程强化治疗。免疫受损者的结核病进展凶猛，若不给予适当而强力的治疗，可能在首次症状出现后 2 个月内死亡。

症状和体征

肺结核病几乎常无症状，除“感觉不佳”外，即使胸部 X 线检查已显示明显异常，病人可能仍无症状可诉。

咳嗽是最常见的症状，但可能被忽视而归因于吸烟、近期受凉或新近的感冒发作。起初咳出少量黄色或绿色粘液，通常发生于清晨，但以后随着疾病的进展痰量可以增多。肺破裂（自发性气胸）或胸腔积液可引起呼吸困难，这种胸腔积液可因从小而表浅的病灶挤出的干酪样物质所引起的强烈炎症反应所致。虽然后者可发生于疾病的任何阶段，但最多见于年轻成人的新近感染（进行性原发性结核病）。咯血通常发生于结核病的后期。由小病灶经淋巴引流所致的肺门淋巴结肿大是儿童结核病中最常见的现象，而小病灶通常位于通气良好的部位（下叶和中叶），病灶中带有大部分吸入的细菌。儿童结核病除刺耳的咳嗽外，通常很少引起症状，但可伴有节段性肺不张。即使化疗开始后淋巴结仍可进一步肿胀并可

出现肺叶不张,当治疗生效后这种肺不张可平静地消失,未治的感染可发展为粟粒性结核病或结核性脑膜炎,若长期被忽视,可罕见地导致肺空洞。

结核病的病程差异很大,取决于很多因素,如接种物的大小(吸收感染性结核杆菌的数量)、细菌的毒力、宿主的防御能力、其他疾病的存在(如糖尿病、HIV感染)或免疫抑制治疗。黑人和美国印地安人的病程进展一般比白人快。白人患慢性纤维化疾病而无明显严重病症者多见,因此在排除其他所有可能性后,需经数月才能作出诊断。因此黑人和美国印地安人虽然传染性较强,但确诊和开始治疗前的时间较短。而白人在确诊前数月仍是有传染性的。白人的确诊常需作培养或活检,而黑人和美国印地安人常能在痰中找到抗酸杆菌(AFB)。

老年人结核病是一个特殊问题。长期静止性感染可被激活,大多数发生在肺部,但有时也可发生于脑或肾、长骨、椎骨、淋巴结以及在早年原发感染期间细菌能传布到的其他任何器官。病变常是慢性的,临床表现几乎无变化。因为这种复燃可能被忽略数周或数月,因此相应的检查可能被耽搁。当陈旧性钙化淋巴结被激活和干酪样物质漏至肺叶或节段支气管时便可发生肺结核病,引起肺炎,即使用广谱抗生素治疗仍持续不退。

若护理疗养院的住院者发生肺结核病,则感染可广泛传播。因此在护理疗养院住院者中,可见到一种典型的长期有反应的肺尖结核病以及以前结核菌素试验阴性的由原发性进行性结核病所致的胸腔积液和肺中下部肺炎性浸润的成人型混合性结核病。一般认为主要涉及幼儿的粟粒性结核和结核性脑膜炎,在今日的美国则以老年人较为常见。

伴有HIV感染者,进展到有临床症状的结核病尤为常见和快速。其发生率不是1~2年内5%~10%而是60天内达50%。若感染菌株对现有药物耐药,则平均60天内死亡率可达50%。

HIV感染还可减少炎性反应和肺空洞性病变,因此虽然痰涂片可显示大量抗酸杆菌,但病人的胸部X线检查仍示正常。当发生这种感染而 CD_4^+ T淋巴细胞计数 $\geq 200/\mu l$,往往表明为复燃性结核病。相反若 CD_4^+ 计数 < 50 ,则通常诊断为细胞内鸟分枝杆菌感染。

当小型胸膜下肺病变破裂,干酪样物质挤入到胸腔,可发生胸膜结核病,最常见的类型是浆液性渗出,此乃丘疹大小的原发结核病变破裂所致,所含细菌量很少。一般无空气逸出,积液可在数周内自动消退。但它可发展为肺部结核病或甚至扩散到别的器官。若在青年人中发生这种淋巴细胞性胸膜渗出,即使结核菌素试验阴性,仍然很可能是结核性的,即使结核病的诊断不能证实,仍有很强的抗结核治疗的适应证。为在这种早期阶段终止感染,必须完成全程化疗。

较大结核病变破裂可使胸膜腔受到大量污染而可导致伴有或不伴有支气管胸膜瘘的结核性脓胸。这种破裂使空气逸漏和肺脏塌陷。这类疾病需迅速引流脓液并立即给予多种抗痨药物治疗(见上文治疗)。

诊断

往往在检查非特异性症状或当检查不明原因疾病或不明原因发热作胸部 X 线检查时首先怀疑结核病的。成人若在锁骨上或锁骨有多个结节性浸润（最具特征性的部位）提示陈旧性结核感染的复燃。而近期感染（在年轻人中较常见）则浸润性病变常位于换气较好的中下肺部并可伴有渗出性胸膜积液。

痰涂片中发现抗酸杆菌是推断结核病的有力证据，但确诊需依靠 PCR 证实结核分枝杆菌或痰培养阳性，但后者需等待 3 周或更长时间。PCR 检查所需时间很少。对无痰患者，纤维支气管镜很有帮助。支气管灌洗物可用于作涂片或培养。支气管镜后的痰液特别容易显示阳性结果。对浸润性病变部位作经支气管活检，其标本可作培养、组织学检查和 PCR 检查。胃灌洗物检查已大大地被支气管灌洗、活检和支气管镜后的痰液检查所取代。

若怀疑胸膜结核病，应作胸腔穿刺术或胸膜活检，测定胸水的总蛋白和葡萄糖含量、白细胞计数和分类以及 pH，并且作组织学检查和培养。常常因培养及皮试阴性而误诊。但因为后来发生活动性结核病的机会至少达 50%，故应该给予抗痨治疗。

结核菌素皮肤试验虽然不能作为确诊的依据，但仍具有重要的辅助诊断价值。结核菌素精制蛋白衍生物（PPD）溶液 0.1ml 含标准剂量 5u 结核菌素，通常将该剂量皮内注射于前臂的掌侧，若硬结 $\geq 10\text{mm}$ ，表明有结核分枝杆菌感染，但不能表明感染的活动性。患重症结核病的人，对皮肤试验可能无反应，可能因为抗体受抑制，也可能因为过多的 T 细胞被动员到病变区，剩下没有多少细胞参与明显的皮肤反应之故。HIV 感染者，特别是 CD4^+ 细胞计数 $< 200/\mu\text{l}$ 或出现艾滋病症状者，皮肤试验也可呈阴性。多针刺法已不再推荐广泛使用。

所有可能接触结核病的人（如生活或工作在护理疗养院、医院、无家可归者收容所或监狱里的人）应首先作 Mantoux 2 步法试验。在第 1 次试验无反应的人中，约有 3% ~ 10% 的人在 1 ~ 3 周后复试时可出现明显阳性反应（若为新感染所致的转化则为时过早），这称为强化阳性反应，其意义与第 1 次皮试阳性相同。若不采用 2 步试验，有可能把 1 年后出现的转化误认为强化阳性反应，而给予不必要的预防性化学疗法。

当以前无反应的护理疗养院居住者接触传染性结核病患者时，作基础皮试是有帮助的。若上次试验阴性，而本次试验皮肤硬结增加到 $\geq 15\text{mm}$ 时，则是新感染的证据，即使临床或 X 线无活动性结核的证据，也应该给予预防性治疗（见上文预防和治疗）。

肺外结核病

远距离结核病变可认为是肺部原发部位的转移，相当于原发性肿瘤的转移。扁桃腺、淋巴结、腹部器官、骨和关节的结核病过去常因进食被牛分枝杆菌污染

的牛奶所致。现今在美国等发达国家因宰杀结核菌素试验阳性的牛，并对所有的牛奶和牛奶制品进行巴氏消毒，而使这种感染大为减少。现在，除肺以外的器官可在近期感染的静止性杆菌血症期间被结核杆菌种植。细菌能否侵入远处部位取决于很多因素，只有少数细菌能成功，而大多数不能。其中的大多数不引发进行性病变而处于休眠状态。因此这种“种子”仅仅是被种植，以后当发生其他疾病或免疫防御机制受损时（如 HIV 或老年）才会产生活动性病变。HIV 感染大大增加了伴发杆菌血症的机会，而原来可能仅仅是一种自限性的原发性结核。因此 HIV 感染者的结核大部分是肺外结核。

结核可累及任何器官。极罕见的情况下，空洞型肺结核患者擦伤的皮肤可发生皮肤结核。结核杆菌可感染血管壁而使主动脉穿破。肾脏结核可播散到副睾或前列腺。肾上腺受累可导致艾迪生病，这种病过去常见，现已罕见。其他任何器官有结核病的人，腱鞘受伤时可发生结核性腱鞘炎。

胰岛素依赖型糖尿病、接受皮质类固醇治疗或恶性肿瘤患者、免疫抑制者特别是 HIV 感染者的任何部位的陈旧性结核的复燃均很常见。

生殖泌尿道结核病

肾脏是肺外（转移性）结核最常见的部位。常常经数十年静息后，一个小小的皮质病灶可扩大并破坏大块肾实质。肾盂可发生慢性“无菌性”（常规培养阴性）肾盂肾炎。感染常常播散到膀胱和男性的前列腺、精囊和附睾，引起肿大的阴囊肿块。感染也可播散至肾周间隙，使感染向尾部发展到达腰大肌形成股前侧的脓肿。尿培养，特别是前列腺按摩后所取得的标本进行培养可作出诊断。肾盂造影的典型表现为肾脏空洞和肾结构变形。PCR 技术有助于鉴定病变中的少量细菌。

输卵管卵巢炎是月经来潮后输卵管充血时原发性结核病的一个并发症。它可早期发生也可经过一个相当长的潜伏期后才发生，其表现可为慢性盆腔炎或因输卵管结疤所致的不孕或异位妊娠。女性的诊断不能依靠尿培养，一般需剖腹探查，有时也可用诊断性刮宫或腹腔镜检查来作出诊断。

结核性脑膜炎

结核可经血流全身播散到达蛛网膜下腔，也可从脑部的表浅结核灶到达蛛网膜下腔，与肺部病变累及胸膜相似。通常在身体其他部位无结核病扩散的情况可见单独发生脑膜炎，在今日的美国，脑膜炎在老年人中最常见，多数是早年所获感染的复燃所致。在儿童结核病常见的地区，结核性脑膜炎通常发生于出生至 5 岁之间，因与有传染性的双亲、照料婴儿的保育人员或祖父母等接触所致。

症状为发热（可升到 38.3℃）、无缓解的头痛、恶心、倦怠，随着病情的发展可进入木僵和昏迷。颈项强直（Brudzinski 征）以及腿伸直抬高试验阳性，这

些体征虽不总是出现,但若出现则有助于诊断。结核性脑膜炎的分期为:(1)神志清楚但脑脊液异常;(2)嗜睡或木僵伴局灶性神经体征;(3)昏迷。随着病程的进展,中枢神经系统的病变很可能变为永久性的,若病变引起主要脑血管的血栓形成,则病情可突然恶化。

检查脑脊液可作出诊断,但一般细菌很少而在染色涂片找不到细菌,甚至在脑脊液培养中也常常找不到细菌。最有帮助的脑脊液发现是葡萄糖含量只有血清中葡萄糖含量的 1/2,和蛋白含量升高并伴有以淋巴细胞为主的脑脊液细胞增多。用 PCR 技术检测脑脊液具有快速和特异性高的优点。

偶尔,脑组织中的结核杆菌表现为肿块样病变或脓肿,在愈合过程中或已愈合后所产生的肿块称为结核瘤。一旦怀疑诊断应尽可能快地给予治疗以免发生严重而永久性的脑损害。必要时请神经外科会诊以决定是否需在化疗保护下作外科切除手术。这类病变在 HIV 感染者中更为常见并且更容易恶化。

粟粒性结核病

(全身性血源性或淋巴血源性结核病)

当结核性病变内涵物渗漏入血管,即发生大量结核杆菌弥散,引起数以百万计的 1~3mm 的转移性病变。这种播散称之为粟粒性,此乃因为病变与粟米籽相似而得此名。最好发于 4 岁以下的儿童和老年人。骨髓受累可产生几种周围血异常的任何一种:顽固性贫血、血小板减少、白血病样反应和其他表现。其严重性取决于结核杆菌的接种量。大量播散时,胸部 X 线检查可显示数以千计的 2~3mm 大小的间质性结节广泛均匀地分布于两肺,很容易作出诊断。症状有发热(常有寒战史)、虚弱、乏力不适和常有的进行性呼吸困难。但弥散性结核病可能在胸部 X 线检查时不显示出粟粒型,则给诊断带来困难。对这种可疑的弥散性结核病例,应在近日内重作胸部 X 线检查,因为以后可能会出现粟粒大小的结核病变。

结核杆菌的间歇性弥散,可导致与表现为长期不明原发热的慢性病混淆。HIV 感染者的血源性结核病常可产生严重的但与两种感染症状迷惑不清的病症。骨髓或肝脏活检可见成形不清的肉芽肿和大量结核杆菌,这种结核杆菌是后来经培养或 PCR 检测证实的。血培养甚至也可呈结核杆菌阳性。强力的抗结核化疗一般可迅速改善症状。细胞内鸟型分枝杆菌感染(MAIC)常使艾滋病患者中发生菌血症,对现有化疗都不起反应,是一种终末前表现。

诊断可用支气管冲洗物检查、保护性刷子刷取物检查或支气管镜活检组织检查。若这些检查失败,可作骨髓活检,然后必要时再作肝活检。虽然结核菌素皮试通常是阳性的,但也可能被抑制,特别是发热和老年病人更易被抑制。诊断需经 PCR 证实。但发现肉芽肿,在等待结果期间就可开始化疗。鉴别诊断包括弥散性真菌感染或癌肿的淋巴管扩散,只要用活检标本作适当的染色,很容易与这两种病鉴别。

结核性腹膜炎

结核病可从受累的腹部淋巴结或从结核性输卵管卵巢炎传到腹膜，患有肝硬化的酗酒者最常容易发生结核性腹膜炎。症状轻的表现为乏力、腹痛和腹部触痛，重的可类似于急性细菌性腹膜炎。旧教科书上所说的“面团状腹”现已罕见。最可靠的诊断手段是腹腔穿刺和针刺腹膜活检。腹水检查或腹膜活检组织学检查和 PCR 鉴定结核分枝杆菌是最有帮助的。活检组织中发现肉芽肿再加上阳性皮肤试验所作出的诊断几乎与培养发现结核分枝杆菌一样正确。但若腹水相当多则结核菌素皮肤试验可能阴性。

结核性心包炎

有时，纵隔淋巴结静止性感染的复燃或结核性胸膜炎，可将结核性感染扩至心包腔。心力衰竭的体征和颈静脉怒张伴发热和心音遥远常见，这可能系心包填塞之故。心包摩擦音和奇脉也可出现。胸部 X 线检查可显示心脏阴影扩大呈烧瓶状。诊断有赖于心包积液的标本或心包外科活检。最常需鉴别的是病毒性心包炎和肺癌的累及。

若结核菌素皮试阳性再加上临床体征与结核性心包炎相符，即使诊断尚未证实，抗结核治疗也应该启动。若有相当多的心包积液存在，针刺引流可缓解其压力，然而为更好地作引流和诊断性活检，最好作外科心包开窗术。

迅速给 2~4 种抗结核药物是最重的治疗，皮质类固醇的治疗价值尚未确定，并且若不给足够的化疗用激素是有危险的。

结核性淋巴结炎

原发性分枝结核杆菌感染时，感染可从肺部的感染部位扩展到肺门淋巴结，若接种物不是太大，则其他淋巴结一般不被累及。但若感染未被控制，则上纵隔部的其他淋巴结可能受累。如果细菌到达胸导管，则可发生全身性扩散。从锁骨上区可累及颈前链的淋巴结，被接种后可成为日后结核性淋巴结炎的根源。大多数感染的淋巴结可愈合，但结核杆菌可处于静息状态存活数年甚至数十年，并可再繁殖而产生活动性结核病。

淋巴结炎的临床表现包括受累淋巴结的轻度触痛和缓慢进行性肿胀，常结集为不规则的肿块。若及时给予有力的治疗，一般可消退，但若治疗短于 9~12 个月，则复发常见。若不给予治疗，则感染最终可穿破皮肤。结核菌素试验阳性者的颈淋巴结不要作切开引流，因为常易变为慢性流溢的活动性病变而难以治愈。若有必要，应在充分的化疗保护下作外科淋巴结清除手术，但不要污染创口。

长期静息的肺门或纵隔淋巴结结核的激活可促发感染的血源性扩散、结核性大叶性肺炎、心包炎或甚至脊椎结核病（Pott 病）。

骨、关节结核病

儿童患原发性结核病时，由于骨髓开放而且对骨的血供丰富，结核杆菌常可扩散到脊柱骨和长骨的末端。疾病可以很快发生，也可以在数月后、数年后或数十年后发生。感染可扩散到关节囊内，引起单发性关节炎，负重关节常易被累及，但腕、手、肘骨也可累及，特别是外伤后更易受累。

Pott 病开始于靠近椎间盘的椎骨体，其特征性的变化为两节椎骨受累，其间的椎间盘间隙因干酪样坏死而变狭窄（这与转移性癌肿不同，后者无椎间盘间隙变窄）。若未能及时诊断和治疗，则椎骨塌陷而导致截瘫。本病的早期最好用磁共振检查，因为疾病早期 X 线脊椎检查不能测出脊椎畸形。若诊断不能确定而局限性背痛症状仍持续存在或更趋严重，则应复查。受累部位的椎骨旁肿胀可能表示存在脓肿，脓肿若被忽略，脓液可顺解剖部位流至腰大肌，脓头可见于股前侧。

根据症状可拟诊，但必须作 CT 或磁共振检查。最好的确诊办法是活检，在脊柱可作椎体骨针刺活检，其他部位需作滑膜组织或骨活检。组织标本应作组织学检查和染色检查结核分枝杆菌、真菌和其他病原体。还应该作 PCR 检测和培养结核杆菌和其他病原体（如葡萄球菌、布鲁杆菌、沙门菌、弗氏土拉菌）。

若脊椎破坏有限，脊髓未受压，则化疗通常已足够。若随着治疗椎骨旁肿胀消退，则可能不是脓肿，则没有必要作清创术。但在化疗期间，受累部位应该用合适的支架固定。若肿胀未消退或疼痛持续存在，则需作外科清创术。只有在晚期病例，才需用前或后侧骨移植来固定脊柱。

胃肠道结核病

整个胃肠道粘膜有抗结核杆菌侵袭的作用。只有当长期接触大量结核杆菌，如空洞型肺结核，才可能侵入胃肠道粘膜。在牛型结核病常见的国家，可因吃污染的奶制品而发生口腔或口咽部溃疡，也可发生小肠的原发性病变。在发达国家明显的小肠受累罕见，但在发展中国家这仍是一个问题。肠道受侵犯往往产生增生性病变（肠炎症性综合征），该病往往因怀疑癌肿作剖腹探查时确诊。单纯的切除术然后再给予化疗可获良好效果。

肝结核病

患有晚期肺结核病、粟粒性结核病或弥散性结核病的病人，其肝脏可出现结核。但若主要感染部位被治愈，则肝脏可不留任何病损而愈合。病情严重并有发热的肺结核病人可有肝功能试验异常，对这种病人，应该给予几种药物，其中包括唯一有潜在肝脏毒性的药物，但不是利福平和异烟肼联合用药。起初的治疗通常用链霉素、异烟肼和乙胺丁醇，若肝功能变得更差，便可知道此乃异烟肼之故，应立即停用该药，然后用利福平替代。病人临床症状改善后，再可用疗效更好毒性更小的利福平和异烟肼方案继续治疗。随着化疗，肝功能可很快恢复正常。

肝脏的结核性受累有时可扩散到胆囊,引起阻塞性黄疸,可用腹腔镜诊断。

类似结核病的其他分枝杆菌感染

除结核杆菌外的其他分枝杆菌也可引起人类感染。这些细菌通常存在于环境中(土壤和水),接触大大多于发病。因为所有这些细菌的毒力均比结核杆菌小,宿主局部或全身防御的缺陷通常是发病的先决条件。鸟分枝杆菌复合群(MAC)——鸟分枝杆菌和细胞内分枝杆菌这两种密切相关的菌种——是引起本类疾病的主要病原菌。其他值得注意的菌种有堪萨斯分枝杆菌、蟾分枝杆菌、海水分枝杆菌、溃疡分枝杆菌和偶发分枝杆菌复合群(偶发分枝杆菌和龟分枝杆菌)。

肺是最常见的感染部位,其他偶见的感染部位有淋巴结、骨、关节、皮肤和伤口。但艾滋病患者中正在出现播散性鸟分枝杆菌病,并且均对抗结核药物耐药(堪萨斯分枝杆菌和蟾分枝杆菌例外)。人与人之间的传染罕见,但在免疫受损的宿主间可以发生。

肺部疾病

大多数肺部感染由鸟分枝杆菌复合群引起,但少数也可由堪萨斯分枝杆菌、蟾分枝杆菌和偶发分枝杆菌复合群所致。典型的病人是以前曾有过肺部疾病(如慢性支气管炎、肺气肿、愈合的肺结核、支气管扩张或硅沉着病)的中年男性白人。咳嗽和咳痰常见,但全身症状少见。病程进展缓慢,或可长期稳定;持续咯血和呼吸功能不全是重要的并发症。放射学特征与肺结核相似,但空洞的壁较薄而胸腔积液罕见。

对较轻的病例,只需观察已足够。对中等严重的晚期病例并且痰涂片和培养阳性者,需用3种药治疗(克拉霉素、利福平、乙胺丁醇)。对标准药物治疗不起反应的严重进行性病例可试用4~6种药物联合治疗,包括利福布汀(尚在实验阶段)、环丙沙星(500~1000mg/d)、氯苯芬嗪(100~200mg/d)和阿米卡星(每日10~15mg/kg)。对少数病变十分局限,年轻而体质健康的特殊病例,可作外科切除术。堪萨斯分枝杆菌和蟾分枝杆菌感染对标准抗结核病治疗方案是有反应的,但应包括利福平和克拉霉素。

由于这类细菌常对所有单个药物抗药,故药敏试验的价值十分有限。测定对联合药物的敏感性是有帮助的,但只能在高度专门化的实验室才能进行。

淋巴结炎

1~5岁儿童的慢性颌下和颌下颈淋巴结炎一般由鸟分枝杆菌复合群或堪萨斯分枝杆菌引起。传染途径可能是经口摄入。诊断通常需由活检证实。应该用克拉霉素、利福平和乙胺丁醇治疗以免发生瘰管 and 变形的瘢痕。

皮肤疾病

游泳池性肉芽肿是一种迁延但可治愈的浅表肉芽肿性溃疡性疾病,它是通过污染的游泳池或偶尔通过家中的养鱼缸感染海水分枝杆菌所致。有时溃疡分枝杆菌及堪萨斯分枝杆菌也可引起本病。本病可以自愈,但四环素(1~2g/d)和克拉霉素、利福平及乙胺丁醇联合疗法3~6个月,有良好的抗海水分枝杆菌的效果。

伤口和异物感染

一些严重的皮肤(特别是足部)和眼的穿透伤以及污染材料(猪心瓣膜、乳房植入物、骨蜡)的病例可有偶发分枝杆菌复合群的感染。治疗通常为广泛清创和清除异物。有用的药物有克拉霉素、磺胺甲噁唑(每日50mg/kg)、强力霉素(200~400mg/d)、头孢西丁(每日200mg/kg)和阿米卡星(每日10~15mg/kg),疗程3~6个月。

弥散性疾病由鸟分枝杆菌复合群所致的弥散性疾病常见于晚期艾滋病患者,也偶可见于其他免疫抑制状态,包括器官移植和毛状细胞性白血病。在艾滋病时,本病通常是一种晚期表现并可有其他机会性感染同时发生。该病与艾滋病时的结核病不同,后者常出现于艾滋病的早期,或在CD4计数 $>200/\mu\text{l}$ 时已明确诊断。

鸟分枝杆菌复合群所致的弥散性疾病的症状有发热、贫血、血小板减少、腹泻和腹痛,即其特征与Whipple病相似。血、骨髓或小肠活检标本的培养可证实诊断。粪和呼吸道标本虽也可发现细菌,但这些只能表明有细菌生长而不能代表真正的疾病。抗分枝杆菌药物联合治疗(见上文肺结核病中的治疗)可降低菌血症和暂时改善症状,但尚无真正成功的治疗方案,预后极差。

麻风

(Hansen 病)

本病是一种由称为麻风分枝杆菌的抗酸杆菌引起的慢性传染病,好发于周围神经、皮肤和粘膜。

病因学、流行病学和发病机制

麻风杆菌专性寄生于细胞内,它引起全世界范围内1000多万人患麻风病。虽然大多数病例在亚洲,但最高的感染率在非洲。在墨西哥、中南美洲和太平洋一些岛屿也存在流行灶区。在美国估计共有5000例,其中包括来自发展中国家落户在加利福尼亚、夏威夷和得克萨斯的移民。严重的瘤型麻风男性多于女性。麻风可发生于任何年龄,然而起病的高峰年龄在20~30岁之间。

在此以前,一直认为人类是麻风杆菌唯一的自然储存宿主。但现在发现路易斯安那州和得克萨斯15%的野生狢狢患有该病,亚人类的灵长类动物偶尔也带有麻风杆菌,在土壤内也可发现麻风杆菌。麻风杆菌在人工培养基中不能生长,

但若将其注入小鼠的足部则可繁殖。

麻风杆菌的传播尚不清楚，但约 50% 的病人有与感染者密切接触史，最常见者为家庭成员。未治疗的瘤型病人在其鼻粘膜及其分泌物中带有大量麻风杆菌，病菌可经鼻分泌物微滴传播。轻型结核型麻风一般认为是无传染性的，但污染的土壤和感染的昆虫媒介（如臭虫、蚊子）可在传播中起作用。

潜伏期 1~2 年，最长的可达 ≥ 40 年，平均 5~7 年。麻风杆菌生长缓慢（周期为 2 周）。在出现临床症状和体征以前，瘤型麻风病人可带有大量麻风杆菌，其数量之多大大超过其他任何细菌性疾病。

临床类型

大多数接触过麻风杆菌的人并不发病，但常可产生血清抗体和对麻风杆菌的细胞免疫应答。发病的人群中，他们的临床表现和严重性也十分不同。

结核样麻风 该型位于病型谱一端，病人可有一个或少数几个色素减退、感觉减退、边界清楚的斑点，不含有或仅含有少数麻风杆菌及识别麻风杆菌的循环淋巴细胞。皮疹，和其他各型麻风一样，无瘙痒感。周围神经可受损害并扩大，一般无症状，但常对皮肤病变有传染性。

瘤型麻风 该型位于病型谱的另一端。病人有对称性的和有麻风杆菌的皮肤结节或斑块，常有远端末梢神经炎；病人缺乏对麻风杆菌的免疫性。病人的眉毛和睫毛可脱落。墨西哥西部和拉丁美洲的一些地方，病人可有弥漫性皮肤浸润伴体毛和其他皮肤附属物的脱落，但没有看得见的皮肤结节。这种情况称为弥漫性麻风结节病（lepromatosis）和 *tepra bonita*。瘤型麻风病人可发生麻风结节性红斑，而弥漫性麻风结节病的患者可发生 Lucio 现象，这是一种严重的溃疡（特别是腿部溃疡）相关反应，常可发展为继发感染，导致菌血症甚至死亡。

界线型麻风 该型居于病型谱的中间，它的分型地位不稳定，可能变为像瘤型麻风，也可能逆转反应而变成像结核样麻风。

反应状态

反应状态是导致炎性症状和体征的免疫介导活动。

1 型麻风反应 界线型麻风病人可发生在以前存在的病变区内的炎症、新的皮肤炎症区和神经炎（桡神经和末梢神经疼痛和触痛），可能还有发热。若该反应发生在治疗前则称降级反应，若反应发生于治疗期间则称逆转反应。这两种反应被认为与细胞免疫的变化有关，也与转向瘤型麻风还是转向结核样麻风相关。逆转反应时，T 辅助细胞的皮肤浸润明显增加，同时伴有局部细胞因子，特别是 γ -干扰素的增加。

若不早治，累及神经的逆转反应可导致不可逆的运动和感觉丧失。唯一有效的治疗是抗菌治疗中再加入皮质类固醇，开始可用强的松 40~60mg/d 口服，然后用小剂量维持（常用 10~15mg/d）数月。除非有神经炎和可能形成溃疡的皮肤炎症或美容上的重要区受累，一般不用皮质类固醇。轻度的皮肤炎症不必治

疗。

2型麻风反应 约有1/2瘤型麻风患者，在有效抗菌治疗的头几年可发生红斑结节性麻风（ENL）。这种反应可在治疗前自发性发生，而可加速诊断；也可在治疗后10年当皮肤涂片出现阴性反应时发生。ENL的特征为疼痛性红斑丘疹或可能形成脓疱的皮下结节和溃疡、发热、神经炎、淋巴结炎、睾丸炎、关节炎（特别是大关节，通常为膝关节）和肾小球肾炎。组织学表现为多形核细胞性血管炎或脂膜炎，并认为与循环免疫复合物相关，或与T辅助细胞功能增强有关。循环肿瘤坏死因子的含量增加，导致因红细胞破坏或骨髓抑制所致的贫血和肝脏炎症及轻度肝功能试验异常。

第1和第2次发作的ENL可以进行治疗，除抗菌治疗外，若轻度加用阿司匹林，若症状明显加用短程（1周）强的松（40~60mg/d）。对复发病例，酰胺哌啶酮100~400mg/d口服是可选择的药物，但因该药有致畸作用，故不宜用于可能将要怀孕的妇女。该药的副作用有轻度便秘、轻度白细胞减少和镇静作用。

并发症

大多数并发症由周围神经受累所致。而这种周围神经受累可能因感染和感染所致的炎症应答或与反应相关的神经炎之故。神经干和显微性皮肤神经均可被累及。肘部桡神经最常受累并可导致远端感觉减退，严重病例可见第4第5指弯曲成爪形手。会阴部肛周的神经、正中神经、面神经的颧支和耳后神经也可被累及。感觉热、冷、精细触觉和疼痛的小神经纤维特别容易受影响，而支配位置觉和振动感的大神经纤维一般可免受影响。肌腱移植可纠正肢体的功能性无力和兔眼，但需在开始治疗后6个月或有明显反应出现时，特别是受累神经分布区出现反应时才可进行。

足底溃疡伴继发性感染是发病的主要原因，应该用清创和相应的抗生素治疗。病人应该穿全接触的便于行走的石膏夹，并应避免负重。为防止复发，胼胝应锉平，病人应穿定做的模型鞋或特深的鞋（不会摩擦脚）。

眼可严重受影响，在瘤型麻风病人，细菌可侵入到前房；ENL可引起虹膜炎，导致青光眼。角膜敏感性减退和面神经颧支受累（引起兔眼）可致角膜损伤、结疤和失明。角膜受累的病人应常规滴润滑性眼药水。

瘤型麻风病人的鼻粘膜和软骨也可受影响，未治病人常诉慢性鼻充血，时有鼻衄。如果不治任其发展，可发生鼻软骨穿孔和塌陷，虽这并不多见。

男性瘤型麻风病人可发生阳痿，其原因有血清睾丸酮含量减少、促卵泡素及促黄体生成素含量增多。还可伴有少精、无精和不育。每月肌注庚酸睾丸酮200mg，每日2次用亲水性碱性5%睾丸酮霜大量涂敷阴囊，可使阳痿症状获得改善。瘤型麻风并伴有严重的复发性ENL者有时可发生淀粉样变性及其后的肾功能衰竭。

诊断和实验室检查

根据临床特征、明显的皮肤病变和周围神经病可提示诊断，而确诊需根据活

检。活检标本应从结核样病变高起的边缘获取,因为外表正常的皮肤可有病理变化。在瘤型麻风病人,标本应取自结节或斑块,虽然外表正常的皮肤也可发现病理变化。瘤型麻风病人的皮肤活检含有高度空泡化的巨噬细胞(泡沫细胞)、少数淋巴细胞和大量呈团块状或球状的抗酸杆菌。治疗后数年当抗酸杆菌已不再存在时,这些细胞仍可持续存在。相反,从结核样麻风病人获取的活检标本含有由淋巴细胞、上皮样细胞和偏好皮肤附属器官,特别是神经的异物巨细胞组成的肉芽肿。有时,结核样麻风病人仅有慢性非特异性炎症,表现为散在的淋巴细胞皮肤浸润。累及皮肤的结节病中也可发生末梢神经的损害,但可引起轴突退行性变化的真正神经侵害和有时出现的干酪样坏死,则对麻风具有诊断特征性。

抗麻风杆菌酚糖脂抗原的血清 IgM 抗体对麻风杆菌有特异性,瘤型麻风病人几乎均有这种抗体,但结核样麻风病人只有 2/3 的人有这种抗体。因此使这种抗酚糖脂血清抗体在麻风病诊断中的应用受到限制,但在监察疾病的活动性方面是有用的,因为在有效化疗后抗体含量可下降,在复发时又可上升。

麻风素(热灭活麻风杆菌)可用于皮肤试验,但因为瘤型麻风病人对该试验可呈阴性反应,而结核样麻风病人及某些不发病的人可呈阳性反应,故麻风素无诊断价值。

预防和治疗

用 BCG 疫苗或氨苯砒进行预防仅起到边际效果,故不作推荐。

治疗的医学效果很小,但麻风所致的残疾有深刻的社会影响,病人及其家属常常受到排斥。对瘤型麻风的治疗要比对结核样麻风的治疗更强化更长期。虽然抗菌治疗是有效的,但至今尚无理想的治疗方案。

治疗这两类麻风,主要依靠氨苯砒 [4, 4'-二氨基二苯砒 (DDS)], 成人剂量为 50~100mg/d 口服。对儿童的建议剂量为: 2~6 岁, 25mg 每周 3 次; 7~12 岁, 每日 25mg; 13~18 岁, 每日 50mg。副作用有溶血和明显贫血(一般轻度)、严重的过敏性皮肤病和一种罕见的综合征。这种综合征包括剥脱性皮炎、高热和单核细胞增多症样白细胞分类(砒综合征)。

利福平是麻风杆菌的主要杀菌药,但若按推荐剂量每日口服 600mg, 则对发展中国家来说太昂贵。副作用有肝脏毒性、流感样综合征和很罕见的血小板减少。间歇给药可引起肾功能衰竭。

氯苯芬嗪是一种吩嗪染料,其抗麻风杆菌的作用与氨苯砒相似。所给口服剂量为 50mg/d 至 100mg 每周 3 次。剂量为 300mg/d 时对 2 型麻风反应中等度有效,对 1 型麻风反应可能也有效。副作用有胃肠道耐受不良和不规则的红黑皮肤变色。

每日口服乙硫异烟胺 250~500mg 也是有效的,但因可引起很多人的胃肠激惹和可能引起肝功能不良,这在与利福平合用时更易发生。故除非能定期观察肝功能,一般已不主张应用该药。

最近发现,3 种抗菌药物即单环素(每天口服 100mg)、克拉霉素(每天口

服 500mg) 和氧氟沙星 (每天口服 400mg) 有快速杀灭麻风杆菌的功效, 在瘤型麻风临床试验中也能有效地减少皮肤浸润。它们杀麻风杆菌的作用比氨苯砒、氯苯芬嗪及乙硫异烟胺强, 但不及利福平。只有单环素已被证实在治疗麻风病中长期服用是安全的。

推荐的治疗方案 耐氨苯砒的麻风已有报道, 多数原发性耐氨苯砒的病人仅出现部分耐药性, 故对常用剂量仍是有反应的。然而世界卫生组织主张对各型麻风均采用多种药物治疗方案。在对氨苯砒耐药罕见的美国, 建议对所有新确诊的病人和多种杆菌 (瘤型和界线型) 复发的病人, 都作小鼠药敏试验。对患有多种杆菌性麻风的病人, 世界卫生组织主张用氨苯砒 100mg/d、氯苯芬嗪 50mg/d 再加 300mg 每月 1 次和利福平 600mg 每月 1 次。该方案至少维持 2 年或直至皮肤活检转阴 (通常需 5 年)。对少杆菌麻风 (未见抗酸杆菌的结核样麻风病人), 世界卫生组织推荐氨苯砒 100mg/d 加利福平 600mg 每月 1 次, 疗程为 6 个月。而很多印度当局主张将疗程延长到 1 年。

在美国, 瘤型麻风用氨苯砒 100mg/d 终生治疗并且在头 2~3 年给利福平 600mg/d, 结核样麻风仅用氨苯砒 100mg/d 治疗 5 年。

(薛纯良 译)

第 158 节 全身性真菌病

本节讨论重要的全身性真菌病。皮肤癣病和其他皮肤感染参见第 113 节; 真菌过敏引起的肺部疾患在第 76 节讨论, 累及胸膜的真菌病在第 80 节讨论; 泌尿生殖系统真菌病见第 227 节。

一般诊断原则

许多真菌为机会致病菌, 通常不致病, 只有在宿主免疫力低下时才致病 (参见第 151 节)。接受类固醇、免疫抑制剂和抗代谢药治疗的病人特别容易发生机会性真菌感染; 另外, 艾滋病、氮血症、糖尿病、支气管扩张、肺气肿、结核、淋巴瘤、白血病或烧伤病人也易发生这种感染。念珠菌病、曲菌病、藻菌病、诺卡菌病及隐球菌病均是典型的机会致病真菌感染 (诺卡菌病在第 175 节讨论)。在具有免疫能力的病人中, 伴有肺炎和败血症的弥散性真菌病少见, 而且肺部病变发展缓慢。全身性真菌感染免疫力严重低下病人时, 通常表现为急性和亚急性的表现, 伴快速发展的进行性肺炎、真菌血症或肺外弥散性症状。

原发性真菌病具有典型的地理分布特征。例如在美国, 球孢子菌病实际上限于西南部; 组织胞浆菌病主要见于东部和中西部; 芽生菌病仅见于北美洲和非洲; 副球孢子菌病, 有时称为南美芽生霉菌病, 仅见于南美大陆。但是, 受感染的旅游者可在离开这些地方性流行区后一段时间才发病。

具有免疫力的病人的全身性真菌病表现为典型的慢性过程，要经数月甚至数年后在就医时才被发现或诊断。症状都比较轻，但可发生发热、寒战、夜汗、厌食、体重减轻、全身不适以及抑郁等。

真菌从肺部的原发病灶播散时，可引起具有特征性的临床表现。例如，隐球菌病常表现为慢性脑膜炎，进行性弥散性组织胞浆菌病广泛累及网状内皮系统（肝、脾、骨髓），芽生菌病表现为单一或多处皮肤病变。

免疫血清学试验可用于许多全身性真菌病，但仅少数可作为确诊的依据。其中能检测真菌，特别是新生隐球菌和最近进行的组织胞浆菌特异性抗原产物的试验是最有用的检测方法。有些试验，如检测抗球孢子菌抗体的补体结合试验，具有特异性，不需要获得滴度增高的证据便可提供非常有价值的确诊依据，同时还可提示肺外播散的相对危险性。慢性脑膜炎时，脑脊液抗球孢子菌抗体补体结合试验阳性，常可作为需要进行积极的抗真菌治疗的唯一确诊指征。但是，多数抗真菌抗体试验的使用受到限制。因为，许多试验的敏感性低和/或特异性差，并且，需要长时间才能测到高的或上升的抗体滴度，对指导初期的治疗无帮助。

确诊通常以从痰、尿、血、骨髓或感染组织标本中检出病原真菌为依据。但痰培养阳性对白念珠菌等共生菌或曲霉菌等环境中常见的真菌则难以确定其临床意义。所以，只有通过证实组织已受侵害，才能确定其致病作用。

与病毒和细菌性疾病相反，真菌感染常以入侵真菌具有鉴别价值的形态学特征依据的高度可靠性作组织病理学诊断，而并不依靠特异性的抗体检测。但是，难以最终鉴定，特别是当只能找到少量真菌时尤为困难。所以，只要有可能，组织病理学诊断应经培养来证实。感染的活动性判断应根据多个不同部位取材的培养、发热、白细胞计数、与特殊受累器官相关的临床和实验室指标（如肝功能试验）以及某些真菌病的免疫血清学试验。

一般治疗原则

全身性抗真菌治疗的药物包括：两性霉素 B、各种唑类衍生物以及氟胞嘧啶。除抗真菌化疗和一般内科处理外，还可能需外科手术清除某些局灶性感染。选择用于治疗系统性真菌感染的特异性药物见表 158-1。

两性霉素 B 尽管两性霉素 B 具有高的毒性，但仍是目前用于治疗多数致命性全身真菌病的标准疗法。治疗慢性真菌病，常以 $\geq 0.3\text{mg}$ 静脉注射开始，以后每日逐渐增加 0.1mg/kg 直至达到期望高峰剂量（常为单剂 $0.4\sim 1.0\text{mg/kg}$ ，但一般不能超过 50mg/d ）。如病人能耐受更高浓度静脉滴注所致的急性毒性作用，每日静脉注射剂量可逐渐变为更方便的应用 2 倍高峰日剂量的隔日治疗方案。延长疗程也可调整为次数更少更方便的剂量方案（如每周 3 次）。对急性致命性真菌病，如果病人能耐受，两性霉素 B 可用期望高峰剂量（ $0.6\sim 1.0\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ）开始治疗。对某些快速进展的机会性真菌病（如侵袭性曲霉病），有时可用高达 $1.5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 的高峰剂量，通常分 2 次或 3 次静脉滴注。

表 158-1 全身性真菌感染治疗选用的药物

感染	首选药物	替代药物
组织胞浆菌病	伊曲康唑或两性霉素 B	酮康唑、氟康唑
球孢子菌病	氟康唑或两性霉素 B	伊曲康唑、酮康唑
芽生菌病	伊曲康唑或两性霉素 B	酮康唑、氟康唑
副球孢子菌病	伊曲康唑或酮康唑	两性霉素 B
孢子丝菌病		
淋巴皮肤型	伊曲康唑	酮康唑、碘化钾
弥散型	两性霉素 B 或伊曲康唑	—
隐球菌病	两性霉素 B (± 氟胞嘧啶); HIV 阳性病人用氟康唑维持 治疗	氟康唑, 伊曲康唑; 替代维 持药 (对 HIV 阳性患者); 两性霉素 B
念珠菌病 (全身性)	两性霉素 B (± 氟胞嘧啶) 或 氟康唑 (可根据致病菌的种 或型和感染程度而定)	可用伊曲康唑
曲菌病 (侵袭性)	两性霉素 B (脱氧胆酸悬液)	伊曲康唑, 两性霉素 B 脂质 体制剂
毛霉菌病	两性霉素 B	

作为标准制剂的脱氧胆酸胶体两性霉素 B, 常须置于 5% 葡萄糖水中给药, 因为盐 (包括生理盐水和 KCl) 可使药物沉淀。尽管多数病人在 20~60 分钟内快速静脉滴注是安全的, 但通常给药时间应维持 2~3 小时。副反应常轻微, 但有些病人可有寒战、发热、恶心、呕吐、厌食、头疼以及偶尔可有低血压。用药前常给对乙酰氨基酚 (扑热息痛) 或阿司匹林。静脉一次注射 25~50mg 氢化可的松, 可使少数出现严重发热、恶心、呕吐或低血压症状的病人获得缓解。然后加到静脉滴注液中滴入, 以预防或减小副反应。多数病例, 在以后的延长疗程中, 氢化可的松的用量可逐渐降低直至停用。盐酸哌啶 50~75mg 静脉注射能缓解或预防畏寒和寒战。可能会发生化学性血栓静脉炎。

两性霉素 B 鞘内注射给药有时可用于治疗慢性脑膜炎。经常是通过直接脑池内注射或用连接室内导管的皮下奥马耶贮器注射。可能会发生头疼、恶心、呕吐, 但每次鞘内注射时加地塞米松可减轻症状。腰椎鞘内注射很少使用, 因为药物可误入到累及的大脑区域, 并有可能发生引起粘连性蛛网膜炎的严重局部炎症反应。在注射给药时, 应用针筒将 10ml 或更多的脑脊液抽到含有 5% 葡萄糖水稀释为 0.2mg/ml 的两性霉素 B 的针筒内, 然后在 2 分钟或更长时间缓慢注入 0.05~0.5mg。如能耐受, 常逐渐增加剂量, 直至每周 3 次 0.5mg 的高峰剂量。

两性霉素 B 治疗的主要毒性危险是肾功能损害。应在治疗前和治疗期间定期测定血清肌酐及尿素氮 (BUN) 水平。在具有肾毒性的抗菌药中, 两性霉素 B 是唯一不是主要经肾脏排泄的药物。所以, 当肾脏衰竭加重时, 不会增加药物的累积量。因此, 中度肾功能异常时, 不必降低剂量。然而, 如果治疗开始时病人

肾功能正常，当血清肌酐升至 $>3.0\sim3.5\text{mg/dl}$ ($265\sim309\mu\text{mol/L}$) 或尿素氮超过 50mg/dl (18mmol/L) 时，应降低两性霉素 B 的剂量。静脉滴注两性霉素 B 前，先用生理盐水静脉补液，可减轻药物的急性肾脏毒性。由两性霉素 B 引起的轻度至中度肾功能异常，一般在疗程结束后可逐渐消退。永久性肾损害主要发生在接受长疗程的病人（例如，接受两性霉素 B 治疗总量超过 4g 的病人，有 75% 发生永久性肾功能缺陷）。在使用两性霉素 B 前或使用中有严重肾功能受损的病人，在最终决定静脉注射的剂量时，必须权衡全身性真菌病的严重性和其他替代性抗真菌药的疗效与肾功能损伤风险之间的利弊。除肾毒性外，两性霉素 B 常引起以贫血为主要表现的骨髓功能抑制。肝毒性及其他严重的副作用不常见。

近来，为了降低两性霉素 B 毒性而维持其疗效，对几种脂质载体进行了评价。尽管这些制剂的组成、急性毒性作用及血清清除率不同，但均能使两性霉素 B 在肝、脾及肺浓缩沉积，肾脏毒性低于标准的脱氧胆酸盐两性霉素 B。其次，能安全地使用更高剂量的脂质体制剂。欧洲已有 3 种制剂用于临床，但美国只有 1 种获准使用。在美国使用的两性霉素脂质体复合物，仅限用于对胶体两性霉素 B 不敏感的侵袭性曲菌病，或因肾功能异常而不能足量使用标准制剂治疗的病人。目前，正在患各种真菌病的病人中正进行试验，以确定这种脂质体复合制剂、两性霉素 B 胶溶液、微脂粒两性霉素 B 制剂和微脂粒包被制菌霉素（另一种与两性霉素 B 相关的双链抗真菌药）的相对安全性和药效。有学者曾将两性霉素 B 与内脂合用，但这似乎无用，制剂未标准化，因此变化不一，也未见肾毒性明显的或持久的降低。

唑类抗真菌药 这类药没有肾脏毒性，可口服。已方便地用于慢性真菌病的门诊治疗。酮康唑是最先使用的该类口服药，但现已大部分被更新、更有效的低毒三唑衍生物如氟康唑和伊曲康唑取代。

氟康唑是水溶性的，口服后几乎可完全吸收，大部分以原药随尿液排出，半衰期 >24 小时，可 1 日单剂使用。血脑屏障通透率高（可达血清水平的 70% 以上）。特别适用于隐球菌病和球孢子菌脑膜炎（见下文）。它也是一种可替代两性霉素 B 治疗非中性粒细胞减少症病人的念珠菌血症有效、低毒的药物。虽然批准最初用于治疗全身性真菌病的剂量是 $200\sim400\text{mg/d}$ ，但对一些严重真菌病人（见下文），用量可高达 800mg/d ，在有限的试验中，日给药量甚至 $\geq 1000\text{mg}$ 也未出现过度毒性。

克氏念珠菌 (*candida cruzii*) 是典型的抗氟康唑真菌，平滑念珠菌的敏感性一般较白念珠菌低。由于广泛重复地用于念珠菌病和其他真菌病的治疗和预防，其他抗氟康唑的念珠菌种在不断增加。至今，除少数外，多数抗性念珠菌株对伊曲康唑敏感。应特别注意的是，从未接受过唑类药物治疗的非艾滋病念珠菌感染者，也有出现有氟康唑抗性株的报道。当其他疗法可有效治疗皮肤粘膜念珠菌病时，应严格限止不加选择地使用氟康唑。

消化道不适和皮疹是最常见的副作用，较严重的毒性作用少见，但是，曾发生过用氟康唑所致肝坏死、Stevens-Johnson 综合征、过敏、秃发和在妊娠 3 个月后使用出现胎儿先天性畸形。氟康唑与其他药物的相互作用少于酮康唑和伊曲康唑。然而，氟康唑有时引起环孢菌素、利福布汀、双苯内酯脲、华法林抗凝剂、黄酰脲类药物如甲苯黄酰脲，或叠氮胸苷等药的血浓度增高。利福平能降低氟康唑的血浓度。

伊曲康唑已成为用于治疗皮下淋巴孢子丝菌病和轻中度组织胞浆菌病、芽生菌病或副球孢子菌病的标准治疗。对轻度侵袭性曲霉病、某些球孢子菌病及某种类型的着色霉菌病也有效。由于该药具高脂溶性和能与蛋白质结合，其血浓度偏低，而组织浓度一般偏高，在尿或脑脊髓液中的药物浓度则微不可测。尽管有用该药治疗某些类型真菌性脑膜炎成功的报道，但仍不是首选药物。

伊曲康唑与酮康唑一样，在酸性条件下易于吸收，所以口服后血浓度可发生变化。酸性饮料（如可乐、酸果汁）或食物均可促进吸收。但如果与那些降低胃酸的处方或非处方药物合用，可降低对该药的吸收。能降低伊曲康唑血清浓度的药物包括利福平、利福布汀、双去氧肌苷、苯妥英和卡马西林。伊曲康唑也可抑制其他药物在体内的代谢降解，而致使血浓度上升引起严重的后果。如果与西沙必利和某些抗组胺药如特非那定、阿司咪唑或者氯雷他定合用，会发生严重的甚至致命性的心律失常。伴随伊曲康唑引起的环孢菌素和降胆固醇药如洛伐他汀、西伐他汀的血浓度上升时，曾出现横纹肌溶解。当地高辛、他克罗姆，口服抗凝血药或口服降血糖药与伊曲康唑合用时，血浓度也会上升。

剂量达到 400mg/d 时，主要出现消化系统的副作用，但曾报道有少数男性病人出现阳痿，更高剂量则可引起低血钾、高血压及水肿。其他已报道的副作用包括过敏性皮疹、肝炎和幻觉。

氟胞嘧啶 该药为核苷酸类似物，溶于水，口服易吸收。由于对本药已存在抗性或正在出现抗性很普遍，所以几乎一直是与其他抗真菌药合用的，常与两性霉素 B 合用。最初氟胞嘧啶与两性霉素联合用于治疗隐球菌病，但已证明可用于治疗某些弥散性念珠菌病、其他酵母菌感染和严重的侵袭性曲霉病。氟胞嘧啶单独使用，偶尔可使某些着色霉菌病得到改善（但不能治愈）。目前，将氟胞嘧啶与唑类药联合试用于治疗隐球菌病和其他一些真菌病，虽然已取得期望的初步结果，但仍处于试验阶段。

氟胞嘧啶的常规用量（每日 150mg/kg，分 4 次口服）即可在血清、尿及脑脊液中达到高的药物水平。由于氟胞嘧啶主要由肾脏排除，当与两性霉素 B 合用时，特别是当后者的用量达到 $>0.4\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 时，血浓度很易升高至产生肾脏毒性范围。可发生可逆性肝功能异常。应当控制氟胞嘧啶的血清浓度，调节用药剂量，将血清浓度保持在 $40\sim 60\mu\text{g}/\text{ml}$ 的范围，以降低出现血小板减少和血细胞减少的危险。在两性霉素 B 肾脏毒性出现早期，氟胞嘧啶的浓度常增高，此

时,肌酐有效清除明显增加,而血清肌酐值没有较大的增加。所以,特别是如果没有及时取得血浓度资料时,应慎重地从较低剂量开始(每日100mg/kg),然后,根据肾功能进一步降低的程度,参照所附剂量图表,相应下调药物剂量。

组织胞浆菌病

一种由组织胞浆菌引起的疾病,可引起原发性肺部病变和经血流播散。

组织胞浆菌病可见于全世界。在美国的地方性流行区为从俄亥俄州密西西比峡谷一直延伸到马里兰州北部的部分地区,宾夕法尼亚州南部、纽约中部及得克萨斯州,其他州如佛罗里达州也有小的流行灶区。

组织胞浆菌是一种能在自然界或室温下培养生长的霉菌,但在37℃或侵犯宿主细胞时,则转变成小的酵母菌细胞(直径1~5μm)。因吸入被鸟或蝙蝠粪便污染的泥土或尘埃中的真菌孢子而感染。大量而长时间暴露后,较常发生严重疾病,常见于男人、婴儿或T细胞介导的免疫功能低下的人。

症状和体征

本病有3个主要的类型。急性原发性组织胞浆菌病通常无症状。如果有症状,通常是非特异性的,包括发热、咳嗽和不同程度的身体不适。体检和胸部X线检查有时表现为明显的急性肺炎。

进行性弥散性组织胞浆菌病从肺部经血流播散,不受正常的细胞介导的宿主防御机制的控制。以全身网状内皮系统受累为特征,表现为肝脾肿大、淋巴腺病、骨髓受累,并且有时会发生口腔和胃肠道溃疡,特别是慢性患者。通常,病程多表现为亚急性或慢性,伴有疲劳、虚弱、不适等非特异性症状,常较轻微,或HIV阳性患者出现无原因的健康状况进行性恶化。艾迪生病是一种不常见的疾病,但可能有严重的症状,必须与结核、类肉瘤、淋巴瘤或白血病等其他原因引起的肾上腺功能不全区别。严重症状最常发生在婴儿和免疫受损病人。

进行性弥散性组织胞浆菌病是一种已肯定的艾滋病的机会性感染。艾滋病病人可发生伴有缺氧的严重急性肺炎,可能会联想到卡氏肺孢子虫感染,以及低血压、精神状况改变、凝血障碍或横纹肌溶解。

慢性空洞型组织胞浆菌病以常见于肺尖,与空洞型结核相似肺部病变为特征。表现为咳嗽和呼吸困难加重,最终丧失呼吸功能。但不发生播散。

另一种慢性但罕见的组织胞浆菌病是纤维增生性纵隔炎,最终可引起循环障碍。有种所谓的眼组织胞浆菌病综合征,可能是致盲的病因(参见第98节)。然而,由于在病变中没有发现真菌,抗真菌化疗无效,所以,病变与组织胞浆菌感染的关系尚不能肯定。

诊断

用痰、淋巴结、骨髓、肝组织活检、血、尿或口腔溃疡分泌物培养出组织胞

浆菌可以确诊。溶解离心或血沉棕黄层培养能提高血标本的阳性检出率。显微组织病理学检查结果也可有力地提示诊断。经特殊染色的组织标本（Gomori 乌落托品银染色、PAS 或 Gridley 银染色）可见巨噬细胞、血单核细胞或中性细胞内具有特征性成簇的、小而卵圆形的酵母菌。伴有艾滋病的广泛感染患者，外周血或血沉棕黄层经赖特或吉姆萨染色可见细胞内的酵母菌。用酶测定或放射性免疫测定，可从血清、尿、脑脊液或支气管肺泡洗出液标本中检出组织胞浆菌抗原。尽管有报道检测组织胞浆菌抗原是敏感和特异的，但已发现与其他真菌（如粗球孢子菌、皮炎芽生菌、巴西副球孢子菌、马内菲青霉菌）存在罕有的交叉反应。然而，该项检测目前只在印第安纳波利斯的组织胞浆菌病参照实验室进行，其结果尚未被其他实验室重复。组织病理学和免疫血清学诊断最终应以培养阳性来确证。

预后和治疗

尽管曾在大量感染后有极少数的死亡报道，但急性原发性组织胞浆菌病几乎都是自限性的。慢性空洞性组织胞浆菌病死亡由严重呼吸功能不全所致。未加治疗的进行性弥散性组织胞浆菌病死亡率 >90%，并且常因误诊所致，因为症状和体征是非特异性的，特别是艾滋病人，常很快发展成为致命性感染。

除罕见的严重肺炎外，急性原发性组织胞浆菌病一般不需进行抗真菌治疗。对慢性型治疗可使组织胞浆菌培养转阴，病程变慢或停止，但不能改善纤维化病变。两性霉素 B 或伊曲康唑对本病有效，但复发常见。治疗严重的弥散性病例首选两性霉素 B，较轻型病例可选用伊曲康唑。对有艾滋病的患者，由于最佳的治疗持续时间不清楚，因此，可用伊曲康唑进行无限期的治疗以防止复发。氟康唑疗效较差。间歇性静脉注射两性霉素 B 可用于对唑类药物不耐受的艾滋病人的长期抑制疗法。

球孢子菌病

（山谷热；San Joaquin 热）

由粗球孢子菌引起的一种疾病，常表现为急性良性无症状的或自限性的呼吸器官原发性感染；偶尔播散，可在皮肤、皮下组织、淋巴结、骨骼、肝脏、肾脏、脑膜、大脑或其他组织形成局灶性病变。

本病是美国西南部的地方性流行病，包括加利福尼亚中部山谷、亚利桑那州、新墨西哥地区、得克萨斯帕索西部，并向墨西哥北部地区延伸。在中美洲和阿根廷部分地区有流行灶区。易感者通过吸入含真菌孢子的尘埃获得感染。由于旅游和临床表现出现较晚，有时要到流行区外才出现明显的感染症状。

当粗球孢子菌孢子被吸入后，在 37℃ 便转变成大的组织侵袭性小球（直径约 30~100μm）。随着小球增大破裂，每个小球释放出无数的小内孢子，可形成

新的小球体。病理学表现为急性、亚急性或慢性肉芽肿反应，伴有不同程度的纤维化。完整的真菌小球体周围通常被淋巴细胞包围，伴有浆细胞、上皮样细胞及巨细胞浸润，但嗜中性粒细胞和嗜酸性粒细胞在小球体的破裂处常见，受感染肺可见空洞或钱币样肉芽肿病变。

症状和体征

原发性球孢子菌病通常无症状，有时可出现类似流行性感冒和急性支气管炎的非特异性呼吸道症状，或偶尔出现急性肺炎或胸膜积液。症状按发生频度依次为：发热、咳嗽、胸痛、寒战、咯痰、咽喉疼和咯血。体征可能缺如，或只有散在的啰音，可伴有或不伴有肺叶叩诊浊音区。常有白细胞增多，有时会有嗜酸性白细胞增多症。有些病人对局灶性呼吸道球孢子菌感染过敏，表现为有关节炎、结膜炎、结节红斑或多型红斑的沙漠风湿综合征（desert rheumatism syndrome）。原发性肺部病变有时会自行消退，留下钱币样结节状病变，必须与肿瘤、结核或其他可形成肉芽肿的感染相区别。有时出现残留的空洞病变，其大小随时间变化，通常为薄壁状。尽管这些残留病灶不会发生播散，但是有少部分空洞不能自行闭合。偶尔会因咯血或有破入胸腔的威胁需要外科治疗。

原发性感染可在离开流行区很长时间后才发生，而进行性球孢子菌病则可在原发性感染后数周、数月，偶尔数年发生。进行性球孢子菌病男性比女性常见，并且其发生可能与 HIV 感染、接受免疫抑制剂治疗、妊娠后半期或产后、老年及某些人种背景（以相对易感危险性依次为：菲律宾人、美籍非洲人、土著美国人、西班牙人和东方人）相关。

症状常无特异性，包括低热、厌食、体重减轻及无力。广泛的肺部病变可引起进行性发绀、呼吸困难、粘液脓性痰或血痰。肺外病变多为局限性，可在骨、关节、皮肤、皮下组织、内脏、脑或脑膜形成一处或多处病灶。较深部位的病变有时常以引流窦道与皮肤相通。有时在似乎已成功完成了抗真菌治疗很长时间后，局限的肺外病变常可变为慢性并经常复发。

诊断

从受感染体液或组织标本的培养，或在痰液、胸腔液、脑脊液、引流窦道的病变渗出物直接检查，或在用银或 PAS 染色的组织活检标本中，检出粗球孢子菌的小球体便可确诊。完整小球体的直径常为 20~80 μm ，厚壁，充满小的内孢子（直径 2~4 μm ）。从破裂的小球体释放并进入组织的内孢子可被误认为是无芽酵母菌。

补体结合试验检测抗球孢子菌 IgG 抗体仍是最有用的试验。血清滴度 $\geq 1:4$ 表明存在现感染或新近感染，更高滴度（ $\geq 1:32$ ）表示极有可能已发生肺外感染。然而，免疫抑制病人却可能出现低滴度。成功的治疗滴度应当下降。脑脊液中出现补体结合的抗体可确诊球孢子菌脑膜炎，这是很重要的，因为仅极少数病例可呈培养阳性。

其他抗体试验，包括更新、更敏感和特异的免疫学试验均不能判断预后，用处不大。免疫功能正常者通常在感染后 10~21 天内可出现对球孢子菌素或小球体素引起的皮肤迟发性变态反应，但进行性疾病则特征性地缺乏该反应。由于该试验在地方性流行区多数人呈阳性反应，所以，主要用于流行病学研究而不是用于诊断。

预后和治疗

未经药物治疗的弥散性球孢子菌病常是致命的，如患有脑膜炎则预后尤其如此。在确诊后的 1 个月中，HIV 感染病人的死亡率超过 70%。还不能确定治疗能否改变这一状况。

低危病人的原发性球孢子菌病不必进行治疗。高补体结合滴度表示已发生播散，则需要治疗。轻、中度非脑膜肺外受累，应当用氟康唑 $\geq 400\text{mg/d}$ 或伊曲康唑 400mg/d 治疗。严重病例最好用两性霉素 B 静脉注射，根据感染程度连续用药，直至总用药量达到 1~3g。与伴有组织胞浆菌病一样，艾滋病伴有球孢子菌病时要采取维持疗法以防止复发； 200mg/d 唑类药物常是足够的，不能耐受唑类药的病人可用两性霉素 B 每周静脉注射。

如用两性霉素 B 治疗球孢子菌脑膜炎，需经皮下通道装置从脑池鞘膜下注射或脑室鞘内注射。然而，氟康唑已替代两性霉素 B 用于治疗大多数的球孢子菌脑膜炎， $>400\text{mg/d}$ 可能更有效，曾实验性试用过 $800\sim 1200\text{mg/d}$ ，但最佳的治疗方案仍未确定。脑膜球孢子菌病需长达多月乃至终生的治疗。球孢子菌骨髓炎可用外科手术切除受累骨骼。

芽生菌病

(北美芽生菌病、Gilchrist 病)

一种由吸入皮炎芽生菌孢子引起的疾病。这种孢子可转化成酵母菌并侵袭肺，偶尔也可经血流传播至皮肤或在其他局部组织。

在美国，芽生菌病除在有组织胞浆菌分布的地区呈地方性流行外，还延及大西洋中部和东南部各州，中西部的北方直至纽约及加拿大南部。中东及非洲也有病例报道。在免疫受损的病人中，该病的发病率和严重性似乎有所增加，但其机会性感染不如组织胞浆菌病或球孢子菌病常见。

皮炎芽生菌在室温下以真菌方式生长，能生长于富含畜禽动物排泄物、潮湿腐败酸性有机物的泥土中，很少数也可从海狸堤附近或饲养畜禽场所的泥土里分离到。可感染狗和人。吸入肺中的孢子体在 37°C 时转变成侵袭型大酵母菌，通常形成 $8\sim 15\mu\text{m}$ (有时可达 $30\mu\text{m}$) 的宽基芽体。组织病理学特征为混合性单核细胞浸润，大酵母菌周围可见巨细胞，有肉芽肿形成、坏死及纤维化，特别是在皮损处有中性粒细胞浸润的局灶性化脓区。

症状和体征

急性自限性芽生菌病临床上很少被识别。肺芽生菌病常发展为需要治疗的进行性感染的个案病例。可呈现局限性或弥散性浸润，有时会以斑块状支气管肺炎从肺门向肺叶呈扇形分布，与肺肿瘤相似。起病通常隐匿，呈慢性病程。症状无特异性，可有咳痰或干咳、胸痛、呼吸困难、发热、寒战和大汗淋漓。偶尔出现胸膜积液。有些病人会出现快速进行性感染，可发生成人呼吸窘迫综合征。

肺外弥散性芽生菌病经血流播散，可导致下列组织器官的局限性感染：皮肤、前列腺、附睾、阴茎、肾、脊椎骨、长骨端、皮下组织、大脑、口腔或鼻粘膜、甲状腺、淋巴结、骨髓以及其他组织。有时可在病变骨上面的区域出现肿胀、发热和触痛。某些生殖器病变可表现为附睾痛，会阴深部不适，或直肠检查时有前列腺触疼。皮肤病变最常见，可为单一的或多发性的，也可发生伴有或不伴有明显症状的肺部受累。暴露皮肤的表面常见丘疹或化脓性丘疹，并缓慢播散，在病损的前缘有针尖至1mm大小的无痛性粟粒样脓肿。皮肤还可形成不规则的疣状乳头。随着病损的扩大，中央愈合形成萎缩性瘢痕。可见一个典型的疣状突起斑，直径 $\geq 2\text{cm}$ 边缘凸起，紫红色，小脓肿密布边缘，如有细菌继发感染，可形成溃疡。

诊断

真菌培养可确诊。但如从痰液、脓或尿样直接检出有特征性的厚壁无包被酵母菌，直径 $> 8 \sim 15\mu\text{m}$ 的宽基芽体也几乎可确诊。用 Gomori 乌托品银染色，Gridley 或 PAS 染色进行组织病理学检查，可以与新生隐球菌区别，后者比皮炎芽生菌小，基部较窄，有包被形成，可被 Mayer 粘蛋白卡红染色或 Masson-Fontana 黑色素检测法检测。皮炎芽生菌病患者与组织胞浆菌抗原交叉阳性反应，试验的敏感性不肯定。无其他血清学或皮肤试验可用于该病诊断。

肺皮炎芽生菌病应与其他真菌病、结核和肿瘤区别。皮肤病变可被误诊为孢子丝菌病、结核、碘中毒、基底细胞瘤。生殖器官感染可能与结核相似。

预后和治疗

未经治疗的皮炎芽生菌病常缓慢进展，最终致死。口服伊曲康唑对轻中度皮炎芽生菌病有效。氟康唑疗效较差，最佳剂量未确定，可试用 $400 \sim 800\text{mg/d}$ 口服治疗不能耐受伊曲康唑的轻度皮炎芽生菌病人。用两性霉素B静脉注射治疗重症致命的皮炎芽生菌感染常有效。

副球孢子菌病

(南美芽生菌病)

由巴西副球孢子菌引起的皮肤粘膜、淋巴结和内脏器官的进行性真菌病。

本病仅在中南美洲散在流行，以20~50岁男性常见，尤其多见于哥伦比亚、

委内瑞拉及巴西的咖啡工人。尽管副球孢子菌病不是一个很常见的机会性感染，有时也发生于包括艾滋病病人在内的免疫受损患者。

巴西副球孢子菌在自然界的特定场所还不清楚，推测是以真菌形式存在于泥土中，人体通过吸入孢子感染。孢子在肺内 37℃ 时转变成侵袭型酵母菌，可经血流及淋巴向其他部位播散。

症状和体征

皮肤粘膜感染最常发生在脸部，特别是鼻和口的皮肤粘膜边缘，整个缓慢扩展的颗粒状溃疡底部的点状病损区内，可见大量酵母菌。区域性淋巴结肿大、坏死，然后坏死物经皮肤排出。淋巴系统感染主要包括无痛性颈、锁骨上或腋下淋巴结肿大。内脏感染以主要引起肝、脾、腹淋巴结肿大的灶性病变为特征，有时可伴有腹痛。混合型感染包括上述三种类型的联合。

诊断、预后和治疗

虽然在标本中发现形成特征性多芽体的大型（常 $> 15\mu\text{m}$ ）酵母菌可提供强有力的拟诊依据，但需经真菌培养才能确诊。

典型临床感染一般表现为慢性进行性病程，但通常不致死。唑类药均有很好的疗效。一般以口服伊曲康唑为首选。两性霉素 B 静脉注射也能根治感染，常用于十分严重的病人。磺胺类药由于价廉也被某些国家广为使用，它能抑制真菌生长，改善病变但不能治愈。

孢子丝菌病

由腐生性真菌申克孢子丝菌引起的一种感染。通常从受伤皮肤处开始，通过淋巴管播散形成结节，如不治疗则形成脓肿和溃疡。

申克孢子丝菌存在于玫瑰、伏牛花和水苔及其他林地覆盖物中。园艺师、园丁、农业工人和原木工人最常受感染。

症状和体征

淋巴皮肤感染最常见。病变可发生于身体的任何部位。尽管原发病变可发生在脚或脸的暴露表面，但以累及一只手和一条臂为特征。偶尔可无原发性淋巴皮肤病变而可有肺感染或经血流播散导致其他部位，特别是周围关节的感染。原发病变可表现为小而无痛的丘疹，或偶尔表现为缓慢扩展的皮下结节，最终发生坏死，有时形成溃疡。典型的表现是数日或数周后，引流的淋巴结链开始缓慢进行性的肿大，形成可活动的皮下结节，如不治疗，其上面的皮肤发红，坏死，有时可形成脓肿、溃疡和细菌性继发感染。感染的全身体征和症状明显缺乏。淋巴皮肤病变极少经血流播散到其他部位。但也有极少数病例可发生播散，而常引起多发性周围关节的无痛性感染，有时会累及骨骼，少数可累及生殖器官、肝、脾、肾或脑膜。罕见地可因吸入孢子而引起慢性肺炎，表现为局限性浸润或空洞

形成，最常见于已有慢性肺部疾病的病人。

诊断、预后和治疗

该病必须与由结核分枝杆菌、非典型性分枝杆菌、奴卡菌或其他细菌引起的局部感染相区别。从活动性感染部位取材培养可提供确诊依据。尽管有特殊的染色方法，但在固定的组织标本中很少查见申克孢子丝菌酵母菌。血清学方法尚未被广泛应用。延误适当的治疗常有发生，因为在病程早期的非播散期，原发病变易被误诊为蜘蛛咬伤，特别是在已知有毒蜘蛛可引起坏死性蜘蛛中毒地区。

淋巴皮肤孢子丝菌病是一种无痛性慢性疾病，但若有细菌继发感染则可引起败血症而有可能致死。口服伊曲康唑为首选治疗，可替代碘化钾饱和溶液长程疗法，后者疗效差，并常可引起令人烦恼的毒性作用。静脉注射两性霉素B可成功治疗大多数全身感染，但复发常见。伊曲康唑可能更有效，但经验有限。

隐球菌病

(串珠病；欧洲芽生菌病)

由吸入被新生隐球菌污染的尘土所获得的感染。可引起自限性的肺部感染也可播散到脑膜，或皮肤、骨骼、内脏或其他部位。

病因学和发病率

该病呈世界性分布。虽然患霍奇金病、其他淋巴瘤、类肉瘤，或长期接受皮质类固醇治疗的病人为本病的高危人群，但它是艾滋病病人的一种机会性感染。对无明显免疫损害者，尤其是>40岁的男性，有时也会发生进行性弥散性隐球菌病。这种病例以慢性脑膜炎最常见，临床上常无明显的肺病变。典型的表现是脑膜炎并不广泛，但可见灶性脑内镜下病变，脑膜肉芽肿及大的灶性脑病变明显。

症状和体征

尽管多数隐球菌感染具有一个自限性、亚急性或慢性过程，但艾滋病病人感染隐球菌则可表现为严重的进行性肺炎，伴有急性呼吸困难，其肺部X线征象类似肺孢子虫感染。弥散性皮肤受累可发生于任何被感染者，引起脓疱丘疹样小结，或溃疡形成，有时像痤疮、传染性软疣或基底细胞癌。播散病灶也可发生在皮下结节、长骨末端、关节、肝、脾、肾、前列腺及其他组织。典型的受累组织含有胶胨状的酵母菌囊块，此乃由隐球菌囊膜多糖堆积而成，但仅有轻微的或无急性炎症的变化，尤其是位于脑部的病变。

肺部原发性病变通常无症状，呈自限性。具有正常免疫功能的患者，临床上典型而单一的肺部病变有时可自愈而不发生播散，甚至不需要进行抗真菌治疗。肺炎通常引起咳嗽和其他非特异的呼吸道症状。在罕见的情况下，可发生伴有肾乳头坏死的肾盂肾炎。除皮肤病变外，骨、腹部脏器或其他组织局限性病变几乎

无任何临床症状。

隐球菌性脑炎的症状多为脑水肿引起，通常无特异性，包括头痛、视觉模糊、精神错乱、抑郁、烦躁不安以及其他行为变化。除眼或面部麻痹外，灶性体征在病程的较晚期时才出现。失明可由脑水肿或视觉传导束直接受累引起。可有低热或不发热。艾滋病病人可有轻微症状或无症状，脑脊液除有许多酵母菌外其他参数可完全正常。但脑脊液蛋白增加和单核细胞淋巴细胞增多常见，也可见嗜中性白细胞显著增多。葡萄糖常偏低，多数病例的脑脊液涂片印度墨染色可见成孢酵母菌形成的窄基芽孢。90%以上的脑膜炎病人的脑脊液和/或血清中，可检测到隐球菌被膜多糖抗原。

诊断

培养可以确诊。脑脊液、痰和尿液最常可培养出病原菌，血培养在重度感染病例，特别是伴有艾滋病时可出现阳性。有经验的检验人员从体液、分泌物、渗出物涂片或其他标本中确认有被膜的出芽酵母菌，可有力地提示本病诊断。固定组织标本中的被膜包被酵母菌，也可用粘蛋白卡红或 Masson-Fontana 染色阳性而鉴定和证实新型隐球菌。尽管被膜抗原乳胶凝集试验滴度在 $\leq 1:8$ 时，尤其是有类风湿因子存在时常可出现假阳性，但90%以上脑膜炎病人的脑脊液和/或血标本检测可呈阳性，其结果通常是具有特异性的。伴有脑膜炎的弥散性隐球菌病，常可从尿中培养出新生隐球菌，有时虽然已成功地从中枢神经系统清除了该菌，但前列腺的感染可持续存在。

治疗

免疫未受损患者，如果仅有局灶性肺受累，确认脑脊液参数正常，脑脊液和尿培养阴性，没有皮肤、骨或其他肺外组织病变迹象，可不需治疗。在无脑膜炎时，皮肤、骨和其他部位的局限性病变需要全身性抗真菌治疗，但最佳的治疗方案仍未从对比试验中确定。已在多数病例中证明，两性霉素B与氟胞嘧啶合用或两性霉素B单独使用有效，但近来已有口服两性霉素B治疗成功的报道。

对不伴有艾滋病的脑膜炎患者，标准治疗方案是两性霉素B $0.3\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 静脉注射，合用氟胞嘧啶 $100\sim 150\text{mg}/\text{d}$ ($25\sim 37.5\text{mg}$ 每6小时1次) 口服治疗6周。必须在用药前和用药期间定期检查肾和血液功能。应当将氟胞嘧啶理想地控制在避免造成毒性积累的血浓度。已存在肾功能衰竭和骨髓功能障碍的病人，较难安全地使用氟胞嘧啶。不能耐受氟胞嘧啶的病人可用较高剂量的两性霉素B，通常为 $0.6\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。氟康唑对轻度感染或无明显危险因素的病人也有效。

艾滋病病人的治疗反应常较差。但仍建议初始治疗时用两性霉素B和氟胞嘧啶，并至少维持2周，然后口服氟康唑 ($200\sim 400\text{mg}/\text{d}$)。患隐球菌病的艾滋病病人，开始治疗用氟康唑者，死亡时间比用两性霉素B者要早。治疗停止后大多数病例会复发，所以需进行长期的抑制性治疗，最好用氟康唑 $200\sim 400\text{mg}/\text{d}$ 口服。每周静脉注射两性霉素B也可防止复发。正在试用较大剂量的氟康唑，可

能会有更好的疗效。原则上,非艾滋病病人应当在培养转阴后至少再维持2周方可停止治疗。

氟康唑用于治疗无艾滋病患者的隐球菌性脑膜炎的最佳剂量和疗程尚有待确定。伊曲康唑也曾成功地用于隐球菌脑膜炎的维持治疗或全程治疗,但其疗效似乎稍低于氟康唑。无艾滋病时,成功的治疗可使抗原滴度稳定下降。

全身性念珠菌病

(念珠菌病)

由白念珠菌为主的念珠菌属所致的侵袭性感染。其表现为真菌血症、心内膜炎、脑膜炎和/或肝、脾、肾、骨、皮肤及皮下组织或其他组织的灶性病变。

皮肤粘膜念珠菌病见第113节和第164节;慢性皮肤粘膜念珠菌病见第147节。

病因学和发病率

念珠菌属是正常消化道的,有时也是皮肤的常见共栖性真菌。与其他全身性真菌病不同,念珠菌病是由内源性病原引起,一般不从周围环境获得。

由念珠菌引起的感染占有主要全身性真菌病的80%。如今,念珠菌已成为血流感染最常见的第4位病原体,并且是免疫受损病人的真菌感染最常见的病原体。20世纪80年代,医院念珠菌病的发生率至少上升5倍,使之成为最常见的院内获得感染之一。尽管本病常为良性、自限性疾病,但它可能与≥40%的额外死亡率(即由于念珠菌病而不是原发疾病引起的死亡)和延长住院时间相关。

侵袭性念珠菌病常发生于免疫抑制病人,以白念珠菌和热带念珠菌最为常见。但由光滑念珠菌(或称光滑球拟酵母菌, *Torulopsis glabrata*)和其他念珠菌引起的感染频率正在上升。口腔念珠菌病(真菌性口炎)常发生于艾滋病病人,或其他原因引起的T细胞介导免疫防御机制受损病人,偶尔也可发生于其他患者。累及食道、气管、支气管或肺的念珠菌病是一种确定的艾滋病的机会性感染。皮肤粘膜念珠菌病通常使艾滋病更为复杂,但除非深度免疫抑制,一般经血流播散不常见。阴道念珠菌病常累及妇女,包括免疫正常的妇女,特别是在使用抗生素后。接受抗癌化疗的中性粒细胞减少的患者,很容易发生可威胁生命的弥散性念珠菌病。念珠菌血症,特别是血源性念珠菌性眼内炎,是非中性粒细胞减少病人常见院内感染,并常为此而延长住院期;感染通常与多发性损伤或外科手术、多疗程的广谱抗生素治疗和/或静脉补充高营养有关。注射的静脉通道和胃肠道是念珠菌通常的侵入门户。心内膜炎的发生可能与滥用静脉注射药、心瓣膜更换和血管内损伤有关。真菌血症可导致脑膜炎和皮肤、皮下组织、骨、关节、肝、脾、肾、眼及其他组织的灶性病变。

症状和体征

食管炎的最常见症状为吞咽困难。呼吸道感染的症状是非特异性的，例如咳嗽。阴道感染可引起瘙痒、灼烧感和阴道分泌物。念珠菌血症常引起发热，而其他症状一般是非特异性的。有时，可发生类似细菌性脓毒症的综合征，病程呈暴发性，可出现休克、少尿、肾功能衰竭及弥散性血管内凝血。血源性眼内炎以白色视网膜浊斑开始，随着破坏性炎症的进展，可使玻璃体浑浊，最终形成不可逆的瘢痕引起失明。念珠菌性眼内炎早期通常无症状。如果不在症状出现前采取治疗，受侵的眼睛就可能发生严重的视力丧失甚至完全失明。中性粒细胞减少患者的眼睛受累常表现为视网膜出血；也可发生丘疹性结节、红斑和血管炎性皮肤病变。

诊断

由于念珠菌是共栖菌，所以从痰、口腔、阴道、尿、粪便或皮肤培养出念珠菌并不一定表明已发生进行性侵袭性念珠菌感染。诊断必须具有特征性的临床病变、受侵组织的组织病理学证据，或排除其他病因。血、脑脊液、心包或心包积液，或活检组织标本的阳性培养是决定采取全身性治疗必须的确诊依据。组织标本内有典型的由酵母菌、假菌丝和/或菌丝所致的组织病理学征象也具有诊断价值。但常是推测性的开始治疗。虽然目前已开展了各种检测抗体或抗原的血清学方法，但没有一种具有足够的特异性和敏感性可用于严重病人的快速诊断或排除诊断。

预后和治疗

所有弥散性念珠菌病均应当看作是严重的、进行性的并且可能是致命的。应尽可能地逆转或控制中性粒细胞减少症、营养不良或不能控制的糖尿病等这些先决条件。对大多数严重病人，特别是免疫功能明显受损的病人，建议两性霉素B单独静脉注射或与氟胞嘧啶联合治疗。对无中性粒细胞减少症的念珠菌血症病人，氟康唑的治疗效果与两性霉素B相同，并且有初步资料提示，氟康唑治疗伴有中性粒细胞减少的病例可能也有效。但克氏念珠菌感染对氟康唑无反应，故应当用两性霉素B治疗。其他一些念珠菌，特别是光滑念珠菌对氟康唑的敏感性低于白念珠菌。除有克氏念珠菌或其他抗氟康唑菌株高度流行的医院外，在获知菌种鉴定和体外药敏试验结果前，作为初始治疗可用高剂量（600mg/d或更大剂量）氟康唑口服，或必要时静脉注射。而在克氏念珠菌或其他氟康唑抗性株高度流行的医院，则应当用两性霉素B作为初始治疗。但比较试验不完善，氟康唑治疗全身性念珠菌病的最佳剂量仍未确定。多数专家推荐用400~800mg/d（口服或有必要时静脉注射），特别是因为某些念珠菌对氟康唑的抗性大于白念珠菌。尤其在克氏念珠菌感染常见的医院，则应当用两性霉素B作初始治疗，直至获得体外药敏试验结果。其他唑类药物可能也有效，但没有可供借鉴的疗效对比资料。对念珠菌性心内膜炎尽管可试用氟康唑长疗程抑制性治疗，但最终几乎均需要行瓣膜更换术。

对其他类型弥散性念珠菌病的最佳治疗方案尚无对照研究资料。多数专家推荐两性霉素 B，但大剂量氟康唑可能具有相同的疗效。目前，还未建立用于治疗念珠菌性脑膜炎的标准治疗方案。已有报道某些病人用两性霉素 B 静脉注射获得成功，但很多病人需要鞘内给药。也曾有报道氟康唑有效，常用量为 400～800mg/d（口服，必要时静脉注射）。有一些念珠菌脑膜炎病例未经任何特效的抗真菌治疗也可自动痊愈。

曲 菌 病

由曲霉菌和吸入其分生孢子所致的机会性感染。导致易感者体内分生孢子菌丝生长和入侵血管、出血性坏死、梗死和最终播散到其他部位。

曲霉菌是最常见的环境霉菌之一，通常可在腐烂的有机物（如堆肥）、隔离物表面（墙或钢束周围的天花板）、空调机或加热口内、手术室和病房以及在医院的器具或空气中飞扬的尘埃中找到。易感者通常由吸入分生孢子获得侵袭性感染，偶尔可直接从受损皮肤侵入。主要危险因素包括：中性粒细胞减少症、长疗程大剂量皮质类固醇治疗、器官移植（特别是骨髓移植）、遗传性嗜中性粒细胞功能障碍，如慢性肉芽肿性疾病，或偶见的艾滋病。

症状和体征

在已存在的空洞性肺部病变内的非侵袭性或极轻微的局限性侵袭性曲霉菌群落，也可形成真菌球（曲菌肿）或引起慢性进行性曲菌病。真菌球（曲菌肿）是一种具有特征性的腐生非侵袭性的杂乱菌丝生长块，有纤维蛋白渗出和少量的炎症细胞，典型地被纤维组织包被成囊。曲菌肿常常发生于支气管扩张、肿瘤、结核和其他慢性肺感染所致的肺空洞内，并在其中逐渐增大，甚至也可发生于正在消退的侵袭性曲菌病。在罕见的情况下可发生慢性坏死侵袭性肺病变，通常与皮质类固醇治疗相关。

原发性浅表侵袭性曲菌病不常见，但可发生在烧伤、封闭的敷料下、角膜外伤后（角膜炎），或鼻窦、鼻及耳道。侵袭性肺曲菌病常快速蔓延，如不及时积极地治疗，将引起进行性的最终致命性的呼吸衰竭。烟曲菌是最常见的致病种类。肺外弥散性曲菌病可侵及肝、肾、脑或其他组织，并常可致命。原发性侵袭性曲菌病也可以侵袭性鼻窦炎开始，常被黄曲菌感染所致，表现为发热伴有鼻炎和头痛。坏死性皮肤病变累及整个鼻表面或鼻窦，可出现腭和齿龈溃疡，可能出现筛窦栓塞的体征和肺部病变或弥散性病变。肺部变应性曲霉菌病可引起与真菌侵袭组织无关的炎性浸润（参见第 76 节变应性支气管肺曲菌病）。

诊断

由于曲霉菌是环境中的常见菌落，痰培养阳性可能由于被环境空气中孢子污染所致或慢性肺部疾病患者的非侵袭性菌落。曲菌肿病人的痰液中常不能培养出

曲霉菌，因为空洞的壁可将其与气道隔断。X线和CT扫描时，显示空洞内有可动的真菌球是一特征，虽然其他腐生霉菌也能引起这种变化。痰培养甚至在侵袭性肺曲菌病患者也较少出现阳性，可能系该病的进展主要由血管受侵和组织梗死所致。但是，如果中性粒细胞减少症、接受皮质类固醇治疗或艾滋病等易感性增高病人的痰液或支气管洗液培养阳性，则是存在侵袭性曲菌病的强有力的推断证据。多数病变是局灶性和实体性的，然而有时X线和CT扫描可见晕轮征，在结节周围一层薄的气体阴影，说明坏死病变中有空洞形成。某些病人可发生全身弥散性浸润，进展常极快。但偶尔可发生慢性侵袭性曲菌病，特别是在患有遗传性吞噬细胞缺陷和慢性肉芽肿疾病的病人。

很多侵袭性曲菌病高危病人有血小板减少症，并且常有呼吸功能衰竭，故难以获得活检标本。另外，由于标本有限，可能会漏检小的血管受侵病灶，而仅显示继发性梗死区内的非特异性坏死病变，致使被感染组织活检标本的培养和组织病理学检查结果阴性。故大多数治疗决定是基于有力的推断性临床证据。银或PAS染色组织病理学检查，可见由大小规范，呈两分叉（Y形）的分隔菌丝引起的特征性的血管侵害。但其他一些不太常见的机会真菌病也可有类似的组织病理学变化。

CT扫描可有力提示侵袭性鼻窦炎，前鼻窥镜检查并取标本培养阳性和坏死病变区活检组织的组织病理学检查可对本病作出诊断。培养和组织病理学检查也能诊断其他侵袭性浅表病变。血培养几乎常阴性，甚至罕见的心内膜炎病例血培养也阴性。大的增殖体通常释放出相当大的栓子，可堵塞血管，可作为诊断用的标本。

已建立了各种血清学试验，但用于快速诊断急性侵袭性致命的曲菌病的价值是有限的。检测甘露糖等抗原具有特异性，但其敏感性还不足以对大多数病例进行早期诊断。

预后和治疗

真菌球既不需要全身抗真菌治疗，对治疗也无反应，但可能需手术切除，特别对咯血，可获得局部效果。对侵袭性感染虽然口服伊曲康唑（不是氟康唑）在有些病例可能有效，但一般需积极地用两性霉素B静脉注射进行治疗。急性、快速进行的侵袭性曲菌病常可很快致死，所以应当尽可能早地开始用大剂量两性霉素B治疗（常用剂量每日1.0mg/kg，必要时可达每日1.5mg/kg，常分剂给药）。加用氟胞嘧啶对部分病例可能有益，但由高剂量两性霉素B引起的不可避免的肾功衰竭，可增加氟胞嘧啶的蓄积而可能产生毒性。故氟胞嘧啶的剂量应根据肾功能状况而调整。

几种新的脂质体两性霉素B被批准用于治疗对标准胶体型两性霉素B无反应的侵袭性曲菌病。若进行性肾衰竭需要将两性霉素B剂量降到亚理想水平，这种肾毒性低于脱氧胆盐两性霉素B的新脂质体两性霉素B制剂已显示其疗效。

但是,这几种不同剂型的直接对比研究至今尚未完成。

虽然正在对伊曲康唑进行对比试验评价,但仅在治疗中等度严重病例时获得成功。一般认为,完全治愈需要免疫抑制状况的逆转(中性粒细胞减少症消失,停用皮质类固醇药物)。当病人重新出现中性粒细胞减少症时,本病的复发常见。

毛 霉 菌 病

(接合菌病;藻菌病)

由宽而无分隔、形状不规则的各种真菌菌丝侵袭组织的感染,病原体包括根霉菌属、根毛菌属、犁头霉属和蛙粪菌属。

感染最常见于免疫受抑制者、难以控制的糖尿病人以及接受铁螯合剂去铁胺的病人。

症状和体征

鼻脑毛霉菌病是最常见的类型,但有时也可发生原发性皮肤、肺或胃肠道病变,经血流播散到其他部位也可发生。鼻脑感染通常是暴发性的,并且常致死。组织坏死性病变常发生于鼻粘膜,有时可见于腭部。菌丝侵犯血管可引起鼻中隔、腭和眼眶或鼻窦周围骨骼的进行性组织坏死。临床表现为疼痛、发热、眼眶蜂窝织炎、眼突出、脓性鼻涕和粘膜坏死。坏死的进行性扩展可累及大脑,而引起筛状窦栓塞体征、惊厥、失语或偏瘫。糖尿病酮酸中毒症的病人最易受感染。但机会性感染也可发生在接受肾去铁胺治疗的慢性肾病患者,或有免疫抑制的病人,特别是伴有中性粒细胞减少症或接受大剂量皮质类固醇治疗的病人。肺感染与侵袭性曲菌病相似。在用封闭敷料情况下可发生皮肤根霉菌感染。

诊断和治疗

因为许多坏死碎片不含真菌,诊断需要具有高怀疑指数和进行艰苦的组织标本检查,寻找大而不分隔的直径大小不规则的分支菌丝。培养常阴性,甚至在组织中已清楚地可见有菌丝,培养仍阴性,但原因不明。CT扫描和X线检查常低估或遗漏有诊断意义的骨破坏。

有效的抗真菌治疗应先控制糖尿病,或如果确实可能的话,使免疫抑制逆转或停止使用去铁胺药。因为唑类药物无效,所以必须使用两性霉素B静脉注射。可能需要用外科清创术清除坏死组织,因为两性霉素B不能透入到无血管分布的区域去杀灭残留的真菌。

足 菌 肿

(马杜拉真菌病;马杜拉足)

由真菌或细菌引起的一种慢性、进行性局部感染,可累及足、上肢或背部,

以肿胀和多发性窦道形成为其特征。

半数以上的病例是由诺卡菌和其他放线菌为主的细菌所致；其余则由约 20 种不同的真菌所引起。足菌肿主要发生在包括美国南部在内的热带和亚热带地区。致病体通过足部或四肢裸露皮肤的局部伤口入侵，或搬运工人的背部被污染的植物或其他物品感染所致。20~40 岁的男性受感染最多，可能与他们在户外工作受外伤未愈有关。感染通过接触处的皮下扩散，引起肿胀，多引流窦道形成。后者可渗出由成簇的病原生物构成的特征性“颗粒”。根据病原体的不同，显微镜所见组织反应可能为化脓性变化，也可能为肉芽肿反应。

症状和体征

最初的病变可为丘疹、固定性皮下结节、基部发硬的疱疹或皮下脓肿，后者破溃后形成与皮肤表面相通的瘘管。早期的病变内或病变周围纤维化常见。在无急性化脓性细菌继发感染时，仅轻微触疼或无触疼。病程进展缓慢，可在数月甚至数年中，逐渐播散并破坏邻近肌肉、肌腱、筋膜和骨骼。既无全身性播散也无提示全身感染的体征和症状。最终肌肉消瘦、变形及组织破坏而使受累肢体不能使用。感染晚期，受累肢体出现变形肿胀，形成棒状的囊性肿块，伴有多发性相互连通的引流窦道和瘘管，排出含有特征性颗粒的浓厚的或血清血液样渗出物。

诊断、预后和治疗

用肉眼和显微镜检查渗出物中的颗粒，可推测性地鉴定病原体，这种颗粒的形态不规则，颜色不一，大小约 0.5~2mm。将其压碎和培养可作出最后鉴定。被检查标本中可能会出现许多细菌和真菌，其中某些可能是继发感染的病原体。

病程可长达 10 年以上，少数病例可死于细菌继发感染和败血症。

磺胺类和某些其他抗菌药，联合用药可用于治疗诺卡菌感染（参见第 157 节诺卡菌病）。在这些所谓的真足菌肿真菌感染中，某些可能的病原体至少部分对两性霉素 B 或伊曲康唑或酮康唑有反应，但多数对现有抗真菌药有抗药性。大多数病例在抗真菌治疗后会复发，很多病例在治疗期间得不到改善或恶化。必须进行外科清创术，而且，为预防可能发生的致死性继发性细菌感染，可能需要截肢。

着色芽生菌病和暗色丝孢霉病

（皮肤着色芽生菌病；疣状皮炎；血真菌病）

由黑暗色真菌（包括双极霉属、分枝瓶霉属、分枝孢子菌属、德勒霉属、外瓶霉属、产色芽生菌属、瓶霉属、支孢霉属、Ochroconis、鼻毛癣菌属、线形担子菌属和万氏菌属）引起的皮下组织、鼻窦、脑及其他组织的感染。

症状和体征

着色芽生菌病为一种皮肤感染，受累者大多为热带和亚热带地区的有免疫功

能的正常人。其特征为乳头状瘤样结节形成，并有溃疡倾向。多数感染从患者的一只足或腿部开始，但身体的其他暴露部位也可受感染，特别是皮肤破损处。疾病初期为小而瘙痒的丘疹并不断扩大，与皮肤癣菌病（癣菌病）相似。病变可扩展，形成暗红或紫罗兰色的、边界清楚基部坚硬的斑块。数周或数月后可沿淋巴引流道出现高出皮肤约1~2mm的新病变。在斑块中心出现坚硬的、呈暗红色或灰色菜花状的结节突起，在4~15年的病程中，逐渐延伸覆盖肢体。可发生淋巴管堵塞，可有持续性瘙痒，继发细菌感染可引起溃疡，偶尔可引起败血症。

暗色真菌也可以引起正常宿主的其他类型感染，并已经逐渐被认为是免疫受损者的机会性病原体。多数真菌学教科书把这些特殊的皮肤感染划为暗色孢霉病。可发生侵袭性鼻窦炎，有时可伴有骨坏死，也可发生皮下结节或脓肿、角膜炎、肺肿块、骨髓炎、真菌性关节炎、肌肉囊肿、心内膜炎、脑脓肿或慢性脑膜炎。

诊断、预后和治疗

后期着色孢菌病病变具有特征性的外观，但早期病变可能被误诊为皮肤癣菌病。暗色丝孢霉病必须通过组织病理学和培养，与众多其他原因引起的面部特殊的皮肤感染和非感染性疾病相区别。普通的苏木素和伊红染色组织标本很易辨认出暗色真菌，表现为分隔的、反映出其自然黑色成分的棕褐色小体。Masson-Fontana 黑色素染色可确定其存在。为鉴定致病菌种需作培养。

对具有正常完整防御功能的人，暗色真菌极少引起致死性感染。威胁生命的疾病常发生于免疫受损的患者。伊曲康唑尽管不是对所有的病人都有效，但仍是最有效的抗真菌药。有时可用氟胞嘧啶辅助性治疗，因为虽然有一些病变可能反应快，但常会复发。氟康唑很少可使病变消退，两性霉素B也无效。许多病例需外科切除方能治愈。

其他真菌机会性感染

许多酵母菌和霉菌能引起免疫受损病人的机会性感染，甚至是威胁生命的感染。它们很少累及防御功能完整的人。酵母菌往往引起真菌血症以及皮肤和其他组织局灶性病变。白吉利丝孢酵母菌和 *Blastoschizomyces capitatus* 特别容易侵害中性粒细胞减少的病人。平滑念珠菌能引起真菌血症、尿路感染，偶尔可引起肺炎或其他局灶性病变，并且对唑类药或两性霉素B的抗药性大于白念珠菌。婴儿和接受脂质高营养静脉输液治疗的虚弱成人易患糠秕马拉色真菌血症。过去认为马内非青霉菌是东南亚艾滋病病人的机会性病原菌，在美国也曾有过病例报道。马内非青霉菌引起的皮肤病变可能与接触传染性软疣相似。特别是中性粒细胞减少病人，多种环境霉菌都可引起类似于侵袭性曲霉菌病，包括棱霉菌和足分枝菌所致的局灶性血管炎病变。特异性诊断需作培养和种的鉴定，这很重要，因

为这些病原真菌并不是对任何一种抗真菌药物都敏感的。例如，足分枝菌属是典型的抗两性霉素 B 的真菌。用于治疗这一类机会性真菌感染的最佳抗真菌治疗方案尚有待确定。

(吴建伟 薛纯良 译)

第 159 节 立克次体病

立克次体可引起多种疾病，临床表现为起病突然，持续一至几周发热、头痛、疲乏、虚脱、外周血管炎以及大多病例具有的典型皮疹。

立克次体病包括 4 组：斑疹伤寒——流行性斑疹伤寒、Brill-Zinsser 病、鼠（地方性）斑疹伤寒和恙虫病；斑点热——落基山斑点热、东方蜱传立克次体病和立克次体痘；Q 热和战壕热·埃里希体病是由埃里希体属微生物（一种类立克次体）引起的，经蜱传染给人。

立克次体目大多成员为严格细胞内寄生多形性的球杆菌。虽然它们需生长在活细胞内，但它们是真正的细菌，因为它们具有代谢酶、细胞壁、需氧和对抗生素敏感。大多立克次体通过在动物宿主和可感染人类的昆虫媒介（通常为节肢动物）之间的循环存在于自然界。由于许多立克次体的生长只局限于某些地理区域，因此病人的居住地或新近的旅游处等信息常有助于诊断。

某些立克次体在节肢动物吸附处增殖，产生局部损伤（焦痂），再穿过皮肤或粘膜，在小血管内皮细胞中增殖，引起内皮细胞增殖、血管周围渗出和血栓等血管炎。血管内膜炎引起出疹、脑症状和皮肤、组织的坏疽。

立克次体病的鉴别诊断

在出疹前的头几天，要区别立克次体病和其他急性传染病是困难的。在立克次体病地方性流行区，虱子、跳蚤的侵染或蜱的叮咬等病史有助于诊断。住在林区或其附近的重病人，不管有无与蜱的接触史，只要有原因不明发热、头痛和虚脱，应怀疑患有落基山斑点热（RMSF）。

脑膜炎球菌败血症的皮疹，在亚急性时为粉红色、斑疹、斑丘疹或瘀点；在暴发型时为瘀点融合或瘀斑，这与 RMSF 或流行性斑疹伤寒相似。脑膜炎球菌出疹在急性期发展迅速，瘀斑触诊感觉柔软；而立克次体疹常在发热第 4 天出现，几天内逐渐变成瘀斑。

在风疹，出疹从面部开始，然后扩散到躯干和四肢并很快融合；这很易与

RMSF 相混淆。风疹的疹子常呈散在性。风疹还伴有耳后淋巴结肿大、无全身中毒体征。

鼠型斑疹伤寒，病情比 RMSF 和流行性斑疹伤寒轻，疹子为非紫色，非融合状态且不广泛；肾和血管并发症不常见。然而要鉴别鼠型斑疹伤寒和 RMSF 是困难的，要进行特异性血清学诊断。治疗不应等待到鉴别诊断完成以后。

流行性虱传斑疹伤寒引起与 RMSF 相似的严重的生理和病理异常反应，包括外周循环衰竭，休克、发绀、瘀斑皮肤坏死、指（趾）坏疽、氮血症、肾衰竭、谵妄和昏迷。流行性斑疹伤寒的疹子首先出现在腋窝和躯干，随后扩散到四肢，很少出现于手掌、脚底和面部。

恙虫病、立克次体痘、偶然斑点热会有局部焦痂，流行史常有助鉴别。立克次体痘为水疱疹；蜱传斑疹伤寒常为斑丘疹。在 Q 热，出疹不常见；在战壕热也少见。在溃疡腺型兔热病（亦有焦痂）及其他型，兔热病没有出疹。莱姆病常产生游走性红斑也应考虑。

立克次体痘病情轻微，常在螨粘附处出现焦痂，随后出现稀疏的绕以红斑的水疱疹。由于水痘也会出现同样的口腔损伤，必须排除。

恙虫病病人所有的临床和病理表现与 RMSF 和流行性斑疹伤寒相似，但恙虫病流行的地理区域不同，特别在马来亚和泰国北部，且常伴有焦痂和周围淋巴结肿大。

实验室检查 取血液或组织进行立氏立克次体血清学试验、分离和鉴定，通过荧光染色从皮肤或其他组织中找到病原体有助于确定诊断，特别是 RMSF。血清学诊断需取 3 份血清标本，即发病第 1、第 2 和第 4~6 周。PCR 通过检测立克次体特异性核酸可进行早期诊断。

补体结合反应 针对不同立克次体抗原，RMSF 和斑疹伤寒的血清学反应形态不同。斑点热群和斑疹伤寒群立克次体有两种补结抗原：可溶性部分为群各成员共同抗原；纯化部分为各立克次体特异性抗原。各种斑点热（如 RMSF、立克次体痘、钮扣热、北亚蜱传立克次体病、昆士兰蜱斑疹伤寒）可用型特异性洗出的菌体抗原来区别。RMSF 和斑疹伤寒初次感染常产生 IgM 型抗体。补体结合抗体在病程第 2 和第 3 周出现，发病后 3~5 天内使用抗生素治疗者出现较晚。在这种情况下，应在 4~6 周采取晚期恢复期血清。在 Brill-Zinsser 病，一种 7S 型抗体在病后几天就迅速出现。Q 热抗原有特异性诊断价值，在急性感染，出现 2 相抗原抗体；1 相抗体表明为慢性感染（如肝炎，心内膜炎）。

其他血清学试验 运用纯化抗原进行的血清学试验不仅可区别特异性感染，而且能帮助确定急性期（IgM）和晚期或复发，如 Brill-Zinsser 病（IgG）免疫球蛋白的类型。补体结合试验可用于常规诊断；显微镜凝集试验，间接荧光抗体（IFA）和血凝反应可用于鉴定并开始标准化。IFA 和补体结合试验有助证实战壕热。小蛛立克次体与其他斑点热群立克次体有共同抗原，但可通过特异性补体结

合反应抗体升高加以鉴别。康氏立克次体、西伯利亚立克次体和澳大利亚立克次体与立氏立克次体和小蛛立克次体有共同抗原，但可通过补体结合试验、鼠毒素中和试验和豚鼠体内交叉免疫试验加以区别。

免疫荧光技术已用于从鸡胚组织、豚鼠和蜱中检测立氏立克次体和普氏立克次体。RMSF 病人早至病后 4 天，晚至病后 10 天可从皮损中检测到立克次体。IFA 技术也可从福马林固定组织中检测到立克次体。

分离和鉴定 除了流行病学原因，分离病原体很少进行。如需分离，对斑点热或斑疹伤寒病人，应在抗生素使用前采集血液。通过接种豚鼠、小鼠、鸡胚卵黄囊分离立克次体已逐渐被各种组织培养技术所取代。

立克次体病的治疗

所有立克次体病都需要特异性化疗和支持疗法。在此介绍适于所有感染的处理措施。特殊措施在埃里希体病、立克次体痘、Q 热和战壕热处介绍。

当疹子一出现时即开始治疗，症状会迅速缓解。由于 RMSF 病人不经治疗很可能在血清学诊断确立前变得非常严重甚至死亡，因此一旦拟诊即应开始治疗。36~48 小时内可见到明显的临床改善，2~3 天热度退去。在恙虫病，反应更迅速。

四环素和氯霉素特别有效，它们是抑制立克次体而非杀死立克次体。适宜的治疗方案包括首次口服四环素 25mg/kg 或氯霉素 50mg/kg，随后将同样剂量分每天 3~4 次口服。不能服药者可行静脉注射。

在晚期才开始治疗的病人，临床改善很慢，热度会持续较长时间。斑疹伤寒群和斑点热群立克次体病严重患者常有循环衰竭、少尿、无尿、氮血症、贫血、低钠血症、低氯血症、水肿和昏迷。在中轻度病人，这些变化缺如，因而处理较简单。对严重病例晚期就诊者，可连续 3 天给予大剂量皮质类固醇和特异性抗生素。

严重的 RMSF 和流行性斑疹伤寒病人在疾病晚期血管通透性显著增加，因此静脉输液应特别小心，避免肺和脑水肿。对弥散性血管内凝血病人不主张使用肝素（参见第 131 节和第 156 节）。

流行性斑疹伤寒

（欧洲的、经典的或虱传斑疹伤寒；Jail 热）

由普氏立克次体引起的一种急性、严重、发热的虱传疾病，特点是持续高热、顽固性头痛和斑丘疹。

病因学和流行病学

普氏立克次体呈世界性分布，经人体虱粪便污染因抓搔而形成的伤口传播给

人。干燥虱粪中的病原体可经眼、口粘膜传播。人是自然传染源。在美国，接触了飞松鼠及其外寄生物或含虱粪的气溶胶，偶然也会发生流行性斑疹伤寒，但比经典斑疹伤寒要轻。该病可经血清学试验诊断。

症状、体征和预后

经7~14天潜伏期后，突然出现发热、头痛和虚脱。40℃高温可持续几天，随后仍是高热，早晨稍缓解，持续约2周。剧烈头痛，在第4~6天出现粉红色斑疹，先在腋窝和上躯干，然后迅速扩散到整个身体，但面部、脚底和手掌无疹。接着疹子变为深色斑丘疹；在严重病例，疹子可变成瘀斑和出血斑。部分病例发生脾肿大。在严重病人，大多会发生低血压。循环衰竭、肾功能不全、脑病症状、瘀斑处坏疽和肺炎示预后不良。＜10岁的儿童少见死亡病例，但死亡率随年龄而增加，＞50岁不治疗者死亡率可达60%。

预防

免疫接种和灭虱高度有效；但疫苗不是随时可得到；虱子对DDT有耐药性。用马拉硫磷或林丹药粉处理受染者可除去虱子。

Brill-Zinsser 病

Brill-Zinsser 病是指初次感染流行性斑疹伤寒后因复发所引起的疾病。病人或者在早年患过流行性斑疹伤寒或者生活在地方性流行区。当宿主抵抗力明显下降时，残留在身体中的活的病原体被激活，引起复发性斑疹伤寒。病人身上的虱子可获得感染并传播病原体。通过动物接种，从血液中也分离到普氏立克次体。该病为散发性，可发生在任何季节且可无受染虱的存在。该病症状和体征较轻，循环紊乱同流行性斑疹伤寒，此外还会累及肝脏、肾和CNS。发热可持续7~10天；出疹常短暂或缺如。死亡率为零。诊断和治疗见上。

鼠型（地方性）斑疹伤寒

（鼠蚤斑疹伤寒；马来亚城市斑疹伤寒）

是斑疹伤寒立克次体（莫氏立克次体）引起的一种急性热性病，临床类似流行性斑疹伤寒但较轻。传播媒介为鼠蚤。

病因学和流行病学

病原因子斑疹伤寒立克次体（莫氏立克次体）在形态上与其他立克次体相似、细胞内寄生。动物宿主包括野大鼠、小鼠和其他啮齿动物。病原因子由鼠蚤（*Xenopsylla cheopis*）还可能由猫蚤（*Ctenocephalides felis*）传给人。该病为散发性的，但全球都存在。发病率低，鼠大批出没地区较高。

症状、体征和预后

经6~18天（平均10天）的潜伏期后，出现寒颤、头痛和发热。发热持续

约 12 天，然后逐渐正常。出疹和其他表现类似流行性斑疹伤寒但远没有那么严重。出疹在早期稀疏、分散，虽然死亡率低，但在老年人死亡还常见。

预防

通过对粮库、谷仓、居民区灭鼠以及使用药粉灭蚤，鼠群和蚤群密度减低使发病率下降。诊断和治疗见前述。

丛林斑疹伤寒

(恙虫病；螨传斑疹伤寒；热带斑疹伤寒)

是由恙虫病立克次体引起的一种螨传疾病，特点为发热，出现原发性损伤、斑疹和淋巴腺病。

病因学和流行病学

恙虫病立克次体在自然界是由生活在森林中和大鼠、田鼠、野鼠等啮齿动物中的恙螨传播。人被恙螨幼虫叮咬而感染。丛林斑疹伤寒发生在亚太地区日本、印度和澳大利亚范围内。在美国也有散发病例，特别发生在去过泰国北部或印度的人中。

症状、体征和预后

经 6~21 天（平均 10~12 天）的潜伏期，突然出现发热、头痛和全身淋巴腺病。发热时，在恙螨幼虫叮咬处常见一焦痂，这一损伤在白人常见，但在东方人少见。损伤开始时为一直径 1cm 的红色硬结，最后变成水泡并破裂，覆盖以黑色焦痂，且局部淋巴结肿大。在第一周，热度不断上升，常达 40~40.5℃。头痛剧烈且常见。发热后第 5~8 天，在躯干部出现斑疹，常扩展到四肢。疹子可迅速消失或变成深色的斑丘疹。发热第一周可有咳嗽；第二周可出现肺炎。在严重病例，脉率增加，血压下降、谵妄、昏迷和肌抽搐可发生。脾肿大可能存在，间质性心肌炎比在其他立克次体病普遍。病人如不治疗，高热可超过 2 周，然后在几天内降至正常。治疗者，热度常在 36 小时内降下，且恢复迅速顺利。

预防

清除灌木丛，用长效杀虫剂喷洒浸染地区以消灭或降低螨群。当有接触可能时，应该使用驱螨药剂。

诊断和治疗见前述立克次体病的鉴别诊断和治疗。

落基山斑点热

(斑点热；蜱热；蜱斑疹伤寒)

是由立氏立克次体引起，硬蜱传播的一种急性发热性疾病，产生高热、咳嗽和斑疹。

流行病学和病理学

落基山斑点热限于西半球，起初在落基山州发现，实际上美国所有州（缅因州、夏威夷州、阿拉斯加州除外）都有该病，特别是大西洋州。在成年蜱活动的5~9月，人类进入蜱浸染地区后易获得感染，在南方的一些州，病例全年都可发生。＜15岁的儿童发病率高，此外是经常进入疫区工作或休闲人员。

硬壳蜱（硬蜱科）储存立氏立克次体，感染的雌蜱还可将病原体传给子代。蜱和某些哺乳动物是自然储存宿主，动物是供蜱吸血。*Dermacentor andersoni*（林蜱）是美国西部的主要媒介；*D. variabilis*（狗蜱）是美国东部和南部的媒介。病原体也长期存在于兔和其他小型哺乳动物。RMSF不可能从人直接传染给人，也不会经咳嗽产生的飞沫传播。

小血管病变是典型的损伤，立克次体在损伤内皮细胞和血管中增殖可形成血栓导致阻塞，在皮肤、皮下组织，中枢神经系统、肺、心、肾、肝和脾中产生血管炎，在严重病人常产生弥散性血管内凝血（参见第131节获得性凝血病中的弥漫性血管内凝血）。

症状和体征

在70%病例可有蜱叮咬史。潜伏期平均7天，变化范围3~12天，潜伏期越短，感染越严重。发病突然，有严重头痛、寒颤、虚脱和肌痛。热度在几天内可达39.5~40℃并持续（在严重病例长达15~20天），早晨可稍缓解。可有严重干咳，在发热的第1~第6天，大多数病人在腕、踝、手掌、脚底和前臂出现皮疹并迅速扩散至颈、面、两腋、臀和躯干。热水、酒精涂抹常引起出疹。最初粉红色斑疹将变成深色斑丘疹。约4天，疹损会变成瘀斑、融合成大片出血区，最后溃烂。神经系统症状包括头痛、烦躁、失眠、谵妄和昏迷及脑炎症状；在严重病例血压下降；肝肿大可存在，但黄疸不多见，局部肺炎可产生。未接受治疗者可产生肺炎、组织坏死和循环衰竭、心和脑后遗症。在暴发型病例可因心跳突然停止而死亡。

预后和预防

早期使用抗生素可使死亡率从20%显著降低到7%，并可预防大多并发症。

无有效疫苗可用，无切实有效方法消灭整个地区的蜱，但可通过控制小动物群体使地方性流行区蜱的数日下降。为预防蜱接触皮肤可将裤子塞进长靴或长袜，穿长袖衬衫，在皮肤表面涂擦25%~40%二乙基甲氨（diethyltoluamide），衣服上使用苜蓿菊酯能有效驱蜱，但在儿童有毒性反应的报道。应保持良好卫生习惯，特别在儿童，要经常检查有无蜱粘附身体。已吸过血的蜱应小心除去，不要用手指压碎，防止感染。可用小钳咬住蜱的头部慢慢拉出，粘附处用酒精消毒。

在地方性流行区被蜱咬伤后，但无临床症状者，不要立即给予抗生素。但病人或其父母应密切注意早期症状的出现，如有发热、头痛和疲乏出现，不管有无

皮疹，抗生素治疗应迅速开始。

诊断和治疗见前述立克次体病的鉴别诊断和治疗。

埃里希体病

是一种由蜱传播，埃里希体属，一种立克次体样病原微生物引起的发热性疾病，与落基山斑点热相似。

病因学和流行病学

埃里希体是绝对细胞内寄生菌，在淋巴细胞和嗜中性细胞中形成小的胞浆包涵体。人被蜱叮咬，有时与携带有蜱的狗接触而被感染，在美国，大多病例发现于东南和中南地区。在美国对人致病的埃里希体有两种：*E. chaffeensis* 引起人类单核细胞性埃里希体病和 *E. phagocytophilia* 及其相关病原体引起人类粒细胞埃里希体病。*E. canis* 目前认为会引起人类单核细胞性埃里希体病。

症状、体征和诊断

不管是什么种引起感染，症状和体征是相同的。虽然存在无症状感染，但大多病例在被蜱咬后 12 天突然发病，伴发热、寒颤、头痛和疲乏。某些病人产生斑丘疹或瘀斑疹，但 *E. canis* 很少引起出疹。腹痛、呕吐和腹泻；弥漫性血管内凝血、脑病发作和昏迷常可产生。血液学和肝异常包括白细胞减少，血小板减少和肝功能异常，特别是转氨酶升高。血清学试验和 PCR 可以帮助早期诊断。

预后和治疗

治疗最好在诊断确立之前就开始。治疗开始早，病人反应迅速且良好；治疗延误，易产生严重并发症，包括病毒、真菌的重叠感染和死亡。

治疗可口服或静注四环素（500mg 每日 4 次），强力霉素（100mg 每天 2 次或儿童每日 4mg/kg 分 2 次服）。氯霉素也可使用，治疗至少持续 7 天。

东方蜱传立克次体病

是由灌木丛蜱传播的各种立克次体引起的轻度和中度热性疾病，特点为有一原发性损伤，损伤周围淋巴结肿大和红斑性斑丘疹。

病因学和流行病学

东方蜱传立克次体病包括北亚蜱传立克次体病，昆士兰蜱斑疹伤寒、非洲蜱斑疹伤寒和地中海斑点热（钮扣热）。病原体属斑点热群立克次体。北亚蜱传立克次体病由西伯利亚立克次体引起，见于亚美尼亚、中亚、西伯利亚和蒙古；昆士兰蜱斑疹伤寒，由澳大利亚立克次体引起，见于澳大利亚；钮扣热，该组原型，由康氏立克次体引起，见于整个非洲大陆、印度、欧洲和毗邻地中海的中东地区、黑海和里海。且常以发生的局部地区命名（如印度蜱斑疹伤寒、地中海斑

点热、马赛热等)。

这些蜱传立克次体病的流行病学与西半球斑点热相似,在自然界,立克次体靠灌木丛蜱和野生动物来维持,如果人类偶然闯入这个循环,就被感染。在某些地区,钮扣热的循环还涉及棕色狗蜱, *Rhipicephalus sanguineus*, 作为主要媒介。在多种蜱类,立克次体还可经卵传播。

症状、体征和预后

症状和体征与所有立克次体病相似,比斑点热轻。经5~7天潜伏期后,出现发热、疲乏、头痛和结膜感染。伴随发热,出现一种直径2~5mm、中心黑色的钮扣样溃疡(一种焦痂或在钮扣热称黑斑)。通常局部淋巴结肿大。约在发热第4天,一种红色斑丘疹出现在前臂并扩展到全身,包括手掌和脚底。发热持续2周。除在老年人或极虚弱病人,并发症和死亡少见。但该病也不能忽略,因可发生暴发性血管炎。诊断和治疗见前述立克次体病的鉴别诊断和治疗。

立克次体痘

(水泡性立克次体病)

是一种由小珠立克次体引起的轻型、自限性热病,伴原发性局部损伤和全身性丘状水泡疹。

立克次体痘首先发现于纽约,在美国其他地区、俄罗斯、朝鲜和非洲也存在。媒介为一种小的无色螨,血异皮螨 (*Allodermomyssus sanguineus*), 分布广泛。它感染家鼠 (*Mus musculus*) 和某些种类的野鼠,并可由卵传播小珠立克次体。人被螨幼虫或成虫叮咬而被感染。

症状和体征

在发热前一周会出现一直径1~1.5cm小的丘状焦痂,进一步发展为带有黑盖的小溃疡,愈合后留下瘢痕。局部淋巴结肿大。热度中等,持续约1周,伴寒颤、出汗、头痛、畏光和肌痛。发热初期,出现全身性斑丘疹伴水泡,但手掌、脚底少见。病情中等,无死亡病例报道。

诊断、预防和治疗

预防包括灭鼠和使用滞效杀虫剂控制媒介。

诊断和治疗见前述立克次体病的鉴别诊断和治疗。通常无需治疗。

Q 热

由贝纳柯克斯体引起的急性病,特点为突然发热、头痛、乏力和间质性肺炎。

病因学和流行病学

Q热呈世界分布，通过在家畜或农场动物中隐性感染而维持。绵羊、牛和山羊是人类的主要传染源。贝纳柯克斯体存在于粪、尿、奶和组织中（特别是胎盘），因此很易形成传染性气溶胶。贝纳柯克斯体通过动物-蜱循环在自然界维持。各种节肢动物、啮齿动物、其他动物和鸟类可被感染并可传染给人。

病例见于与农场动物或其产物密切接触的职业工人。传播途径为吸入感染性气溶胶，饮用污染生奶也可引起发病。

症状和体征

潜伏期9~28天，平均18~21天。突然发作，伴发热、剧烈头痛、寒颤、严重乏力、肌痛，且常有胸痛。体温可升至40℃持续1~3周。与其他立克次体病不同，Q热无皮肤出疹。在发病第2周，有干咳，X线显示有肺炎。

在严重病例，常发生大叶实变，肺的大体影像类似细菌性肺炎。Q热肺炎组织学变化相似于鹦鹉热和某些病毒性肺炎，小支气管和血管及邻近肺泡壁有严重的间质浸润，且多浆细胞。小支气管腔可能含多形核白细胞，肺泡内层细胞肿胀，肺泡内出现脱落的内层细胞和大的单核细胞。

约1/3病程拖延的Q热病人会发生肝炎，特点为发热、乏力、肝肿大伴右上腹疼痛及黄疸。肝活检标本显示弥散的肉芽肿变化，免疫荧光可检出贝纳柯克斯体。头痛和呼吸道症状常常缺如，但在老年人或体弱者大叶性肺炎可能特别严重。

重型慢性Q热常有慢性肝炎和心内膜炎。慢性Q热肝炎必须与其他肝肉芽肿相区别（如结核、肉瘤、组织浆胞菌病、布氏菌病、兔热病和梅毒）。贝纳柯克斯体引起的心内膜炎严重但不常见，临床上类似亚急性细菌性心内膜炎但更多累及主动脉瓣。常规血培养阴性，Q热很少致死（未治疗者为1%，治疗者更低）。

诊断

诊断根据临床疑点和病人血清中1相抗体，早期Q热类似很多感染（如流感、其他病毒感染、沙门菌病、疟疾、肝炎、布氏菌病）；晚期，类似细菌、病毒和支原体等肺炎型，与动物、动物产物或蜱密切接触是一重要线索。

贝纳柯克斯体可从血中分离到。恢复期存在特异性补体结合抗体和凝集抗体。凝集试验比补结试验敏感，荧光抗体试验也有诊断价值。在急性病人，很少产生1相抗体，如有，则表示慢性Q热。

预防

动物到人的传播可通过消毒牛奶、控制相关工业尘埃、焚化动物胎盘、粪、尿等加以预防。病人要隔离，痰和尿可高压消毒。疫苗有效，屠宰场和制酪工人、脂肪提取场工人、牧民、羊毛分拣者、农场工人及其他高危人群应进行预防接种。

治疗

四环素（每4~6小时250mg口服），强力霉素和氯霉素（每日50mg/kg分4次口服，每6小时1次）有效。在急性期，治疗应持续到热度退去后5天。氯霉素可用于不能使用四环素的小儿。

对心内膜炎，治疗不应拖延，四环素为首选。当抗生素治疗部分有效时，损伤瓣膜必须经外科进行替换。但也有不经手术而治愈者。对慢性肝炎尚无明确治疗方案。

巴尔通体病

巴尔通体感染通常引起急性发热性贫血，慢性皮肤出疹，猫抓病或在免疫缺陷者中播散性疾病。

病因学

巴尔通体属为一组革兰氏阴性，但不易着色的小细菌，与人类疾病有关的有3个种。近年通过对罗沙利马体属重新分类，该属有所扩大。该属五日热巴尔通体、汉塞巴尔通体和杆菌状巴尔通体特性见表159-1。

表159-1 巴尔通体感染

病名	病原体	正常宿主表现	高危人群	昆虫媒介	抗生素治疗
战壕热	五日热巴尔通体	长期或反复发热	居住拥挤和卫生条件差的人群；易产散性感染	体虱*	红霉素 强力霉素 利福平
猫抓病	汉塞巴尔通体	淋巴腺病、发热	猫的主人；易产散性感染	蚤？	红霉素 强力霉素 利福平
Oroya热 秘鲁疣 Carrion病	杆菌状巴尔通体	急性热性溶血性贫血；皮肤损伤；继发感染	海拔600~2400m安第斯山脉居民	白蛉	氯霉素 青霉素 四环素 链霉素

* 免疫系统功能正常者通常不需治疗。

五日热巴尔通体是在第一次世界大战期间从士兵的一种细菌性感染，称战壕热中发现的，随后的几十年，在世界上已不常见或仅散发出现。在无家可归者、都市嗜酒者，杆菌性血管瘤、菌血症等，五日热巴尔通体很少引起心内膜炎，在艾滋病病人也很少引起其他播散性疾病（见下文免疫缺陷病人巴尔通体感染）。在免疫系统功能正常病人，由五日热巴尔通体引起的战壕热表现为长期反复发热伴长期菌血症，但死亡率低。由于正常宿主病例少见，试验性抗生素治疗可以考虑：强力霉素，每天2次，100mg口服，持续4周以上可能有益。

汉塞巴尔通体（以前称汉塞罗沙利马体）引起两种不同综合征：猫抓病（或猫抓热）见于免疫系统正常的成人和儿童及免疫损伤者播散性感染。

杆菌状巴尔通体通过白蛉从人传播到人。散发病例和流行仅见于哥伦比亚、厄瓜多尔和秘鲁安第士山脉一定海拔，那儿有媒介存在。在无免疫者，巴尔通体侵入血流，附着于红细胞表面，引起贫血。它们也侵入毛细血管内皮细胞，产生血管阻塞。在疾病的这一阶段，常并发由沙门菌和其他肠道菌引起的菌血症。随着免疫的形成，血液和内皮细胞中的菌量明显减少。经过一潜伏期后，皮肤和皮下组织中病菌又重新出现，引起血管瘤结节。

症状、体征和诊断

Oroya 热特征为突然发热、衰弱、苍白、肌肉和关节痛，剧烈头痛。在很多病例有谵妄和昏迷。在未治疗病人，死亡率可超过 50%。秘鲁疣可发生在以前有过或没有 Oroya 热的病人。皮肤损伤可以是结节性或侵蚀性的直径 0.2~4cm。一批批出现于四肢和面部可持续几个月到几年，可能伴有疼痛和发热。损伤很像卡波西肉瘤，但活检表明是不同的。

在急性期，病原体可累及 90% 红细胞，引起严重贫血。外周血涂片染色也易检测到病原体。在皮肤损伤期，损伤部位可查到病原体。虽然在此期血涂片阴性，但血培养可分离到巴尔通体。沙门菌病、疟疾和阿米巴病是重要的同时发生的感染。

预防和治疗

控制沙蝇媒介可利用驱虫剂和残留杀虫剂。抗生素治疗能迅速终止急性热病，阻止皮损进展。巴尔通体病可用四环素和氯霉素治疗，但因常产生沙门菌并发症，宜每天 2~4g 分次服用，连续 7 天。

战壕热

(Wolhynia 热；Shin Bone 热；五日热)

一种少见的由五日热巴尔通体引起的虱传热病，主要见于第一次和第二次世界大战军队中。

病因学和流行病学

病原因子为五日热巴尔通体（以前为立克次体、罗沙利马体），与其他立克次体不同，细胞外生长，在体虱肠腔中繁殖。五日热巴尔通体通过虱粪经破损皮肤和结膜而传染给人。传染源为人，因五日热巴尔通体在病愈后仍可持续在血液中数月。此病地方性流行于墨西哥、突尼斯、厄立特里亚、波兰和前苏联。

症状、体征和预后

经 14~30 天潜伏期后，突然发病，有发热、无力、头晕、头痛和严重背、腿痛。热度可达 40.5℃ 并持续 5~6 天。约一半病例，发热每隔 5~6 天反复发作 1~8 次。可有暂时性斑丘疹，偶有肝脾肿大。

该病最显著的特点为初次发作期、复发期（常见）和发作期间有症状阶段的

持续立克次体血症。立克次体血症可长期持续，初次发作后有临床反复发作达10年的报道。虽然该病可在1~2个月内完全恢复，无死亡危险，但可能延迟使体质衰弱。

诊断

患者生活在虱严重侵扰地区可考虑战壕热。钩体病、斑疹伤寒、回归热和疟疾必须排除。病原体的鉴定可通过寄生虫的检测：在吸取病人血液后的1周，正常体虱可分泌五日热巴尔通体。在恢复期可用荧光技术或补体结合试验检测抗体。

预防和治疗

消灭体虱。在体外，五日热对氯霉素和四环素高度敏感，但无可靠资料表明其药效。阿司匹林和可待因可对症治疗。

免疫损伤病人的巴尔通体感染

在免疫损伤病人，大多是艾滋病病人，播散性汉塞巴尔通体和五日热巴尔通体感染能引起严重的不同的病理性疾病。这些感染多见于CD4淋巴细胞计数 $<100/\mu\text{l}$ 的病人。在艾滋病病人中，养猫是感染巴尔通体的危险因素。

最常见的症状是杆菌性血管瘤，特点为在皮肤上出现突出的、微红的草莓样损伤，常绕以鳞状病变；这些损伤如果刺破会大量出血。杆菌性血管瘤损伤与卡波西肉瘤损伤不同，后者为扁平，带紫色或紫黑色。即使不考虑卡波西肉瘤，杆菌性血管瘤也应通过活检来确诊。

Warthin-Starry 染色可检出皮损中的细菌。

汉塞巴尔通体和五日热巴尔通体在艾滋病病人中也能引起长期发热和菌血症。诊断通过血培养。病原体可在商售血培养系统中生长，但培养时间必须持续到21天。由于革兰氏染色细菌着色不佳，常用特殊染色，如吡啶橙染色。

在艾滋病病人，汉塞巴尔通体或五日热巴尔通体还可引起几种深部封闭性感染，如骨髓炎、紫斑性肝炎，一种肝脏的细菌性感染、脑脓肿和心内膜炎。

抗生素治疗有效，常用红霉素，每6小时500mg或强力霉素每12小时100mg，但治疗必须持续至少3个月。心内膜炎、紫斑性肝炎或其他严重疾病，应先静脉注射红霉素或强力霉素（以后改为口服），并配以第二种抗生素，如300mg利福平口服，每天2次或庆大霉素每8~12小时静脉注射1.5mg/kg。这些患者治疗至少需持续4个月。

猫抓病

（猫抓热）

由汉塞巴尔通体引起的一种感染，特点为在猫抓部位先出现一丘疹，然后产

生局部淋巴腺病。

病因学

为一种小的、多形性的革兰氏阴性小杆菌,可从淋巴节中分离到,现通过多聚酶链反应鉴定为汉塞巴尔通体。淋巴节切片和原发丘疹中,通过显微镜可观察到细菌。84%符合临床猫抓病诊断标准的患者中可查出针对汉塞巴尔通体的抗体。

家猫是汉塞巴尔通体的主要传染源。在美国猫中汉塞巴尔通体抗体检出率为14%~50%。在一项研究中,41%宠猫有菌血症,但全部无症状。约99%病人有与猫接触史(并记得被猫抓过),78%对猫进行了具体描述。大多数相关猫健康。猫虱可能也是媒介。

症状和体征

典型症状 轻微抓伤后3~10天,60%~90%病人在抓伤处出现皮损。典型原发损伤为一红斑性、有痂丘疹(少见脓性),直径2~6mm。2周内产生局部淋巴腺病,常为单侧性,为抓伤侧(影响腋窝、上滑车、下颌下、颈或腹股沟淋巴节)。淋巴节起初结实而柔软,后来变得有波动感,可有液体流出并形成瘘管。发热(32%~60%病人)、乏力(29%)、头痛(13%)、厌食(14%)与淋巴腺病(100%)可同时出现。

非典型性 在5%~14%的病人中出现一些不常见的症状:Parinaud眼腺综合征(结膜炎伴可触及的耳前淋巴节)见于6%;神经症状(脑病变、急性发作、神经视网膜炎、髓炎、下身麻痹、脑动脉炎)见于2%;及肝、脾肉芽肿病。其他少见症状包括红斑性结节、骨髓溶解损伤和血小板减少性紫癜。在几名艾滋病病人已报告了严重病型。皮损和淋巴腺病在2~5个月内自发消退。

诊断、预后和治疗

检测汉塞巴尔通体抗体可确立诊断。预后极好,但严重的神经或肝脾疾病例外,可能致死或留下后遗症。完全恢复常见。

大多数病人应保守治疗,局部热处理和止痛。如果淋巴节出现波动(约在10%~20%病例),用针抽吸可缓解疼痛。抗生素治疗效果尚不明确,未曾进行前瞻性评估。体外抗生素敏感性常与临床结果不符。利福平、环丙沙星、庆大霉素和TMP-SMZ似乎有临床效果,但每种均有失败的报告。有限的试验表明5mg/(kg·d)庆大霉素分3次静脉注射对非典型严重猫抓病(神经性或肝脾性)有效。

(刘晶星 译)

第160节 衣原体病

衣原体是不活动的专性细胞内寄生物,原先认其为病毒,因为它们在宿主细胞质内繁殖。但现在认为是细菌,因为它们含有DNA和RNA、有化学上与革兰氏阴性菌相似的细胞壁、具有核糖体以及在鸡胚卵黄囊内生长良好。

衣原体属中被确认的有3个种：引起鹦鹉热的鹦鹉热衣原体、引起衣原体肺炎的肺炎衣原体和沙眼衣原体。沙眼衣原体包括15个血清型，可引起很多疾病。血清型A、B、Ba和C引起沙眼和包涵体结合膜炎；D至K型引起性传播疾病；L₁和L₂型引起性病淋巴肉芽肿；L₃型引起小鼠肺炎。

沙眼衣原体是美国性传播疾病最常见的病原体，包括男性的非淋菌性尿道炎和附睾炎；女性的子宫颈炎、尿道炎和盆腔炎症性疾病；Reiter综合征；新生儿结膜炎以及通过母亲传染而获的肺炎。20%的成人咽炎归因于沙眼衣原体。

肺炎衣原体（以前称为TWAR）原先认为是鹦鹉衣原体的一种血清型，现在认为是一独立的种，可引起肺炎，特别多见于儿童和青年成人。各家研究表明，社区人群获得的肺炎中由肺炎衣原体引起的占6%~19%。但在临床上不能与支原体引起的肺炎区别。虽然有的研究认为5岁以下儿童的衣原体肺炎不常见，但有的研究指出6%~9%的病例由衣原体所致。未发现发病有季节差异。在动脉粥样硬化的病变区发现有衣原体，因此衣原体感染与冠心病危险性增高相关，但因果关系尚未明确，治疗试验尚在进行中。

鹦鹉衣原体可感染很多动物，但人类的感染与接触鸟类密切相关。

鹦鹉热和衣原体肺炎的讨论见第73节；性病淋巴肉芽肿和尿道炎见第164节；附睾炎见第219节；Reiter综合征见第51节；新生儿结膜炎和新生儿肺炎见第260节中的新生儿感染；沙眼和包涵体结膜炎见第95节。

组织培养可分离出衣原体，直接荧光抗体和酶免疫试验也可检测衣原体。在感染率低的人群中，可用血清学试验排除衣原体。

治疗可用四环素类、大环内酯类和某些氟喹诺酮类药物，疗程≥2周可降低复发。

(薛纯良 译)

第161节 寄生虫感染

(参见第114节疟疾、第164节滴虫病和第265节烧虫感染)

寄生虫感染在非洲、亚洲和中、南美洲甚为普遍，而在其他地区则很少见。从工业发达国家到流行区的旅行者，只要遵守饮食和游泳卫生准则并采取减少暴露的简便措施，常能减少感染的危险。来自流行国的旅游者有时不大可能在发达国家传播寄生虫病，因为工业化国家通常不存在很多寄生虫病传播所需的环境条件、媒介和中间宿主。但通过粪-口途径、输血、器官移植或当地的适宜媒介，仍有可能发生输入性感染的传播。

位于美国亚特兰大的疾病控制与预防中心(CDC)可提供预防某些寄生虫感

染的建议, 还可从各主要医疗卫生中心获取对某些陌生的感染处理的咨询, 必要时可向疾病控制与预防中心的寄生虫病科获取尚未在市场上出售的某些药物。

寄生虫感染的实验诊断

各种寄生虫感染的诊断方法归纳于表 161-1。

表 161-1 寄生虫感染实验诊断标本的采集与处理

标本	寄生虫	理想标本	标本采集细则	注 释
血液	疟原虫	用刺血针从手指或耳垂采集的末梢血, 或 5~6ml 加抗凝剂的新鲜血液制成薄血膜或厚血膜参见相关正文	疾病急性期每 6 小时采血 1 次, 采血前必须肯定酒精等消毒剂皆已挥发 用末梢血或采集后 1 小时内的抗凝血制备血膜在加盖的平皿内缓慢干燥	用吉姆萨染色, 保证载玻片极为洁净如无把握制作好血膜, 可将采集在试管内的抗凝血送化验室制备涂片和染色
	锥虫	末梢血或 5~6ml 抗凝血		用赖特或吉姆萨染色
	丝虫	1 ml 抗凝血, 若第 1 次标本阴性, 可再采集 5~10ml 经离心或过滤浓集	班氏和马来丝虫: 从晚 10 时至晨 2 时采血 罗阿丝虫、常现盖头线虫及欧氏曼森线虫: 从上午 10 时至下午 6 时采血	
骨髓	利什曼原虫	骨髓、脾、肝或淋巴结的抽吸物或血沉棕黄色层涂片		用赖特或吉姆萨染色
中枢神经系统	耐格里属阿米巴, 哈特曼属阿米巴, 棘阿米巴属	新鲜脑脊液	采用无菌技术抽液标本尽快立即检查不要置于冰箱冷藏	如果不能立即用光学或相差显微镜检查, 将标本固定于聚乙烯醇、Schaudinn 固定液或 5%~10% 的福尔马林
肠道活检 空肠 十二指肠 直肠	贾第虫 类圆线虫 内阿米巴 曼氏血吸虫 日本血吸虫 隐孢子虫 等孢子球虫 环孢子虫	标本置于盛有少量盐水的无菌缸或试管中, 或置于载玻片上用盖玻片覆盖 对于血吸虫: 从距肛门约 9cm 处的背侧皱襞 (Houston 瓣) 取活检标本	立即检查	为获得理想诊断, 有时需作多种染色; 详见专门章节
粪便	溶组织内阿米巴 其他阿米巴	隔天早晨收集 1 次新鲜粪便, 连续 3 次	未成形或稀便须在 15 分钟内检查 成形粪便检查前置于冰箱内保存 (见正文)	将玻片固定于聚乙烯醇或硫柳汞-碘-福尔马林

续表

标本	寄生虫	理想标本	标本采集细则	注 释
	贾第虫	隔天早晨收集1次新鲜粪便, 连续3次	若首批检查的3个标本均阴性, 则再增加3次检查, 每周1次, 必要时获取十二指肠抽吸物检查(见正文)	
	隐孢子虫	每天或隔天收集1次新鲜粪便, 连续3次	用糖盖片法浓集粪便 若粪检阴性, 可获取空肠活检标本 新鲜的和重铬酸盐保存的粪便是具有感染性的, 故必须小心操作, 以防感染	如不能立即检查, 可用2.5%重铬酸钾或10%缓冲福尔马林保存 改良抗酸染色、吉姆萨染色或特异性单克隆抗体
	等孢子球虫	每天或隔天收集1次新鲜粪便, 连续3次	用糖盖片法浓集粪便	改良抗酸染色
	环孢子虫	每天或隔天收集1次新鲜粪便, 连续3次	用糖盖片法浓集粪便	改良抗酸染色; 卵囊有自发荧光(淡绿色)
	鞭虫 蛔虫 钩虫 类圆线虫 绦虫 吸虫	每天收集1次粪便, 连续3次	若必要标本可置于冰箱保存, 不必严格要求立即检查, 但从陈旧粪便中的钩虫卵孵出的幼虫可能与类圆线虫的幼虫相混淆	
	蛲虫	透明胶纸法采集虫卵	早晨排便或洗澡前, 从肛周区采集标本	
乙状结肠镜检(直镜)	溶组织内阿米巴	用刮匙或Volkmann匙刮取的新鲜刮出物, 或用外科器械剪下的1小块粘膜, 或用带橡皮球的1ml血清吸管从病损处抽取的抽吸物 棉拭标本则不满意	如病人在乙状结肠镜检开始前不久未曾排过大便则应先作清洁灌肠, 检查推迟2~3小时 标本必须立即检查或保存待查	
呼吸道 痰管或气管支管吸出物	肺吸虫 溶组织内阿米巴 类圆线虫 棘球绦虫 钩虫 蛔虫	新鲜痰液 任何吸出物或引流物	精心指导病人如何收集痰液 如有阿米巴病可疑, 标本应尽快检查或保存待查	

续表

标本	寄生虫	理想标本	标本采集细则	注 释
肺活检	肺吸虫	开胸肺活检 在X线透视下经皮活检	将采集的活检标本放入无菌容器 如用针刺活检应加无菌盐水	
皮肤	盘尾丝虫	对非洲病人, 从股、臀和髂嵴取“皮样” 对非非洲病人, 从脸、肩胛和臀取“皮样”	取“皮样”时, 用酒精消毒皮肤, 用25号针头刺入表皮下, 稍提针头, 用解剖刀或剃须刀片切下小块组织; 也可用巩角膜钻孔活检器取材	出血不该发生
	利什曼原虫 溶组织内阿米巴	溃疡边缘	阿米巴病或利什曼病时, 应在病变或溃疡壁寻找原虫, 而不是在脓液中寻找	
泌尿生殖系统				
阴道 尿道 前列腺 分泌物	毛滴虫	1个无菌拭子放置在盛有少量无菌盐水的试管内	告知女病人在取标本前3~4日内不要淋浴 在毛滴虫停止活动前尽快将标本送至化验室检查	
膀胱	埃及血吸虫	在三角区周围活检取材		

很多原虫和蠕虫虫卵的排出是零星分散的, 因此肠道寄生虫和虫卵的常规检测至少需检查3次粪便标本, 最好是隔天或每天收集1次, 连续3次。

新排出的粪便, 特别是未成形的或腹泻的粪便(很可能含有活动的滋养体), 不应被尿液、水、污物或消毒剂污染, 在1小时内送至化验室检查。成形的粪便若不立即检查可保存在冰箱内(但不冰冻), 在送检途中不必保暖。如果可能, 可将部分新鲜粪便标本用固定液乳化以保存其中的消化道原虫。也可用Schaudinn固定液保存粪便薄涂片。必要时可用福尔马林-乙醚、锌漂浮法、糖盖玻片法或Baerman法浓集粪便标本。肛拭可显示蛲虫卵和绦虫卵。抗生素、X线对比剂、泻药和抗酸药均可妨碍寄生虫及虫卵的检查长达数周。

当怀疑阿米巴病和血吸虫病而常规粪检阴性时, 可考虑作乙状结肠镜检查, 在乙状结肠镜下用刮匙或Volkman匙取材(不宜用棉拭取材)并立即作显微镜检查。若怀疑贾第虫和类圆线虫病而粪检结果阴性, 可考虑作十二指肠引流或尼龙线检查法。为诊断像隐孢子虫病那样的感染, 可能有必要作小肠活检。

肠外原虫

疟疾

疟疾是由4种疟原虫中的任何一种原虫感染所引起的疾病,其临床特征为周期性发作的寒战、发热和大汗以及贫血和脾肿大。

疟疾流行于非洲、南亚和东南亚大部分地区、中美洲和南美洲的北部地区。在美国曾发生过疟疾流行,但现在北美的疟疾已被消灭,然而仍可发现能传病的按蚊。加利福尼亚、佛罗里达和纽约城曾报告过输入性疟疾局灶性传播所引起的小流行,在美国发现的极大多数病例是在外国感染的输入性疟疾,少数由输血传染所致。

4种重要的虫种是恶性疟原虫、间日疟原虫、卵形疟原虫和三日疟原虫。近来间日疟原虫对抗疟药的抗性有所增加。西非和美国的黑人有抗间日疟的特性,因为他们的红细胞 Duffy 血型缺如,而必须有 Duffy 血型的存在间日疟原虫才能侵入红细胞。在血红蛋白 S、血红蛋白 C、地中海贫血、G6PD 缺陷或黑色椭圆形红细胞症患者的红细胞中,疟原虫的发育也受到阻碍。

病因学和发病机制

4种疟原虫的基本生活史是相同的,当雌性按蚊在疟疾病人身上血餐时,吸入含有配子体的血液。1~2周内配子体在蚊内进行有性生殖,然后发育成为感染性子孢子,当感染蚊再次血餐时,将子孢子传给被叮咬的人并很快感染肝细胞。疟原虫在肝内并不产生临床疾病,但可在被感染的肝细胞内营裂体增殖,1~2周后肝细胞破裂,释出裂殖子并入侵红细胞,在红细胞内转化为滋养体,在染色的红细胞内呈环状体。这些早期滋养体经生长发育而成裂殖体并使红细胞破裂,裂殖子释至血浆,然后又很快入侵新的红细胞。这种周而复始的裂体增殖(从入侵红细胞到红细胞破裂)导致产生临床症状。同时有的原虫从该发育环中分离出来,发育为配子体。配子体虽与临床症状无关,但可感染按蚊以维持疟原虫的生活史。

间日疟和卵形疟原虫感染时,肝内红细胞前期裂殖体可维持2~3年,但恶性疟和三日疟原虫则不可能。长期存活的休眠子是复发的根源并使化疗复杂化,因为用于治疗临床疾病的药物不能杀灭休眠子。经输血感染或合用污染的针头感染或先天性感染者,是没有疟原虫红前期生活史的。

裂殖子释放时感染红细胞的血管内溶血、感染和未感染红细胞在脾脏内被吞噬、感染和未感染红细胞存活时间的缩短、红细胞生成无效,尤其是伴随的营养不良,均可引起贫血和黄疸。

症状和体征

间日疟的潜伏期一般为10~20天,恶性疟为12~14天,而三日疟约一个月。在温带地区间日疟的某些虫株可在感染后1年内不引发临床疾病。服用过化

学预防药物的人，其疟疾症状往往不典型，潜伏期可延至停药后数周，可无周期性寒战和发热，而可诉有头痛、背痛和不规则发热，血标本中难以找到疟原虫。

各型疟疾的共同临床表现有贫血、黄疸、脾肿大、肝肿大和疟疾发作（寒战），这种发作与裂殖子从破裂的红细胞释出是一致的，疟疾发作由不适起始，然后突然寒战和体温升至 $39^{\circ}\text{C} \sim 41^{\circ}\text{C}$ ，脉快而微弱，多尿和逐渐加重的头痛和恶心。接着在 2~3 小时内退热并大汗淋漓。典型的疟疾发作，间日疟、恶性疟和卵形疟为 48 小时发作 1 次，三日疟约为每 72 小时发作 1 次。这种时间间隔并非严格不变的：混合感染或感染早期（尤其是恶性疟感染）时，可每天发作。

疟疾时的贫血与感染的虫种有关：通常间日疟和恶性疟的贫血严重，而三日疟的贫血轻微。通常在临床症状出现后的第一周末就可扪及肿大的脾脏，而恶性疟则不然。肿大的脾脏是软的，易于受伤破裂。随着疟疾的反复发作，功能性免疫的建立，肿大的脾脏可逐渐缩小。经很多次发作后，脾脏可因纤维化而变硬。脾肿大常伴有肝肿大。

恶性疟最严重，若不加治疗可致死。被恶性疟原虫裂殖体寄生的红细胞粘附于血管内皮，阻塞小血管，导致各器官组织缺氧。脑疟病人的症状可有烦躁直至昏迷，呼吸窘迫综合征、腹泻、黄疸、上腹部触痛、视网膜出血、寒冷型疟疾（休克样综合征）和重症血小板减少症也可发生。肾脏疾病可因血容量缺失、血管阻塞、免疫复合物沉积或黑尿热（自发性的或奎宁治疗后的血管内溶血所致的血红蛋白血症和血红蛋白尿）所致。低血糖和高胰岛素血症常见，并可因奎宁治疗而加重。胎盘受累可导致自发性流产、死产或罕见的先天性感染。

间日疟和卵形疟很少会使重要器官受损。死亡罕见并且多数系脾破裂或无脾患者不能控制的高原虫血症之故。三日疟常不引起急性症状，但低度原虫血症可持续数十年并导致产生免疫复合物介导性肾炎或肾病综合征或“巨脾病”。三日疟也是输血型疟疾最常见的原因。

诊断

恶性疟感染属医学急诊。没有明显原因的反复发作的寒战和发热，特别是在 3~5 年内曾到过流行区、有肿大的脾脏或最近接受过输血者，常应考虑到疟疾。在血片中发现疟原虫具有确诊价值，必须鉴定感染的虫种，因为虫种可影响治疗和预后。各虫种的某些重要特征见表 161-2。两次临床发作之间查血发现疟原虫的机会大于发作后立即查血。

制备疟原虫薄血片的方式与血液学检查的薄血片相同。而制备厚血片需用较大的血滴，要使血液在载玻片的某一区域呈环状扩展，直径达 15mm 左右，血细胞可相互重叠。可让厚血片充分干燥，最好将涂有血膜的那侧玻片向下，以防被灰尘和苍蝇等污染。厚血片可不经固定直接置于吉姆萨溶液。染色后，玻片可用自来水或蒸馏水轻洗，然后在空气中干燥（不被污渍）。玻片必须无棉绒和脂肪。因吉姆萨染液是水性的，故红细胞可被溶解，因此在统一的红细胞基质背景下，

表 161-2 血片中各种疟原虫的诊断特征

特 征	疟原虫虫种*		
	间日疟	恶性疟	三日疟
被感染的红细胞增大	是	不	不
Schüffner 点	有 ⁺	无	无
Maurer 点或凹裂	无	有 ⁺	无
红细胞被多个原虫感染	罕见	有	无
环状体有两个染色质点	罕见	有	无
配子体呈新月形	不	是	不是
滋养体呈刺刀状或带状	不	不	是
裂殖体出现在周围血中	是	无	是
每个裂殖体所含裂殖子的平均(范围)数量	16(12~24)	12(8~24) ⁺	8(6~12)

* 被卵形疟原虫感染的红细胞有毛缘、卵圆形、体积略大;而疟原虫与三日疟原虫相似。

⁺ 并非常能见到。

⁺ 裂殖体深陷在内脏中, 周围血中通常不出现。

疟原虫看上去好像是细胞外的原虫。而白细胞仍相对地保持不变。

染色的薄血片可供良好的形态学观察, 但敏感性不及厚血片, 而观察厚血片需有良好的诊断技能。若首次血片阴性, 则应每 6 小时重复采血检查。检查血液标本的血沉棕黄色层定量法可提高敏感性。聚合酶联反应和种特异性 DNA 探针以及测定急性期恶性疟抗原的浸棒法尚在评价中。在周围血中第一次发现疟原虫时, 通常已出现 IgM 抗体, 然后才有明显的 IgG 应答。

预防

尚无完全有效的防疟措施, 对所有危险人群的发热性疾病均应考虑迅速进行医学检查。5 岁以下的儿童、孕妇和以前未曾去过流行区的旅游者所患的疟疾特别危险。实验性疫苗正在作临床对照试验的评价。

防蚊预防 包括室内外喷洒含除虫菊酯的滞效杀虫剂、门和窗设置屏障、应用蚊帐(蚊帐最好用除虫菊酯浸泡过)、使用避蚊胺(N, N-二乙基间甲苯甲酰胺)等驱蚊药和在黄昏与黎明之间穿防护衣。

化学预防 应在去流行区旅行前 1~2 周就开始服用化学预防药物, 离开流行区后还应继续服药 4 周。但若用强力霉素, 可在去流行区前 1~2 日开始服用。对尚未出现抗氯喹抗性的流行区的人, 建议每周服氯喹 1 次。通常对氯喹的耐受良好, 若耐受不良可用羟氯喹。

去抗氯喹恶性疟流行区的可服甲氟喹, 在某些国家上市的方西甲氟喹(fansimef)是一种含有甲氟喹、乙胺嘧啶和磺胺多辛的三合一片剂, 不要将此药与甲氟喹混淆, 因为它是不用于疟疾预防的。

对甲氟喹不耐受或禁忌的短期旅行者, 可用每天服强力霉素替代(见下文)。对既不能用甲氟喹又不能用强力霉素的旅行者、孕妇和小于 15kg 的儿童, 可推荐每周服 1 剂氯喹。在旅行期单服氯喹而仍出现发热性疾病, 又得不到专业性医

疗保健时，应迅速服1剂乙胺嘧啶加磺胺多辛（对磺胺类不耐受者除外）或卤泛曲林。这种所谓的预期治疗仅仅是一种临时措施，必须迅速作进一步的医学检查，在检查确诊前仍应继续给予氯喹预防。

曾在间日疟或卵形疟流行区遭到严重暴露的人或脾脏已被切除的旅行者，离开疟区返回时应给一个14天预防性疗程的磷酸伯氨喹。

妊娠时患疟疾对母亲和胎儿都有严重威胁。若非去流行区不可，则至少应给氯喹作化学预防。孕期应用甲氟喹的安全性正在进行研究，但有限的经验表明在怀孕第16周后应用是安全的。孕期使用乙胺嘧啶/磺胺多辛的安全性尚未明确。怀孕期间不能使用强力霉素和伯氨喹。

一旦离开流行区，功能性免疫力仅能维持数月，而且只对曾经接触过的虫株有效。

治疗

抗疟药的推荐剂量见表161-3和表161-4；共同的副作用及禁忌证见下文。若怀疑恶性疟有中枢神经受累，则应立即治疗而不必等血片的阳性结果。

表 161-3 用于治疗急性疟疾的药物

药名	成人剂量	儿童剂量
磷酸氯喹	1 g (600mg 基质) 口服，6h 后 500mg (300mg 基质)，然后在第 24h 和第 48h 分别给 500mg (300mg 基质)	10 mg 基质/kg (最大 600mg 基质) 口服，6h 后 5mg 基质/kg，然后在第 24h 和 48h 分别给 5mg 基质/kg
硫酸奎宁	每8h 口服 650mg 连服 3~7 天	每天 25mg/kg，分 3 次口服连服 3~7 天
葡萄糖酸奎宁丁	负荷剂量 10mg/kg (最大 600mg) 溶于生理盐水 1~2 小时内静脉滴注完毕，然后以每分钟 0.02mg/kg 的剂量连续滴注，直至能用口服药替代	
二盐酸奎宁	负荷剂量 20mg/kg 溶于 5% 葡萄糖液中，4 小时内静脉滴注完毕，然后每 8 小时 10mg/kg 在 2~4h 内滴完 (每天最大剂量 1800mg) 直至口服治疗开始	
乙胺嘧啶-磺多辛合剂	3 片 (乙胺嘧啶 75mg 加磺多辛 1500mg) 一次顿服	<1 岁: 1/4 片; 1~3 岁: 1/2 片; 4~8 岁: 1 片; 9~14 岁: 2 片; >14 岁: 3 片
强力霉素	每次 100mg 口服，每日 2 次，连服 7 日	每日口服 2mg/kg，连服 7 日
克林霉素	每次 900mg 口服，每日 3 次，连服 3~5 日	每日 20~40mg/kg 分 3 次口服，连服 3~5 日
甲氟喹	1250mg 一次顿服	若体重 < 45kg，25mg/kg 一次顿服
卤泛曲林	每6 小时服 500mg，连服 3 剂，1 周后重复上述疗程	若体重 < 40kg，每 6 小时服 8mg/kg，1 周后重复上述疗程
伯氨喹	每天服 15mg 基质 (26.3mg 盐)，连服 14 天 或每周 1 次服 45mg 基质 (79mg 盐)，连服 8 周	每天口服 0.3mg 基质 (0.5mg 盐) / kg，连服 14 天 或每周 1 次服 0.9mg 基质 (1.5mg 盐) / kg 连服 8 周

表 161-4 用于疟疾化学预防的药物

药名	常规预防		去抗氯喹地区旅游者的预期治疗	
	成人剂量	儿童剂量	成人剂量	儿童剂量
乙胺嘧啶-磺胺多辛合剂	1片/周 (每片含乙胺嘧啶25mg, 磺胺多辛500mg)	<1岁: 1/8片/周 1~3岁: 1/4片/周 4~8岁: 1/2片/周 9~14岁: 3/4片/周 >14岁: 1片/周	3片1次顿服 (每片含药量同左)	<1岁: 1/4片 1~3岁: 1/2片 4~8岁: 1片 9~14岁: 2片 >14岁: 3片
磷酸氯喹	300mg 基质 (500mg 盐) 每周1次口服	5mg 基质 (8.3mg 盐)/kg 每周服1次, 最大剂量300mg 基质	在抗氯喹地区获得的疟疾, 不推荐氯喹作为预期治疗的药物	
羟氯喹	310mg 基质 (400mg 盐) 每周1次口服	5mg 基质 (6.5mg 盐)/kg 每周服1次, 最大剂量310mg 基质	同上理由不推荐	
甲氟喹	228mg 基质 (250mg 盐) 每周1次, 口服	15~19kg: 1/4片/周 20~30kg: 1/2片/周 31~45kg: 3/4片/周 >45kg: 1片/周	不推荐用于疟疾的预期治疗	
强力霉素	每天服100mg	仅用8岁以上儿童; 每天2mg/kg, 最大剂量为成人剂量	四环素族抗生素不推荐用于疟疾的预期治疗	
氯胍	每天服200mg 同时每周加服1次氯喹	<2岁: 每天50mg 2~6岁: 每天100mg 7~10岁: 每天150mg >10岁: 每天200mg	不推荐用于疟疾的预期治疗	
伯氨喹	每日口服15mg 基质 (26.3mg 盐) 连服14日; 或每周1次服45mg 基质 (79mg 盐) 连服8周	每日服基质0.3mg (盐0.5mg)/kg 连服14日; 或每周1次服基质0.9mg (盐1.5mg)/kg, 连服8周	仅推荐用于防止间日疟和卵形疟的复发	

在美国以外有几种新的抗疟药, 卤泛曲林可用于治疗抗氯喹恶性疟, 但不能用于预防, 该药可引起QT间期延长。青蒿素能迅速使恶性疟原虫血症消失, 但复燃很普遍。氯胍与每周1次的氯喹合用, 可作为预防用药, 但可引起巨幼红细胞贫血。

急性发作的治疗 氯喹是治疗三日疟、卵形疟和对氯喹敏感的恶性疟及间日疟的首选药物。通常在服药后48~72小时退热, 恶性疟患者若不能口服可缓慢静脉滴注。对原虫血症迅速上升的病人, 换血结合肠外途径给抗疟药可很快清除感染的红细胞而起到救命的作用。脑疟时禁用皮质类固醇。

抗氯喹恶性疟可用口服硫酸奎宁治疗, 重症时可用奎尼丁或二盐酸奎宁静脉

给药治疗。当原虫血症 $<1\%$ 或病人能够口服进药时，肠外给药才可停止。为防止复燃，通常还应加用乙胺嘧啶和磺胺多辛、四环素或克林霉素。其他药物包括甲氟喹、卤泛曲林及青蒿素衍生物也可用于治疗抗氯喹恶性疟。

在新几内亚和所罗门群岛出现了抗氯喹间日疟。治疗抗氯喹间日疟可用奎宁加四环素或甲氟喹。

根治疗法 为防止间日疟或卵形疟的复发，必须用伯氨喹消灭休眠期疟原虫（休眠子）。伯氨喹可与氯喹同时服，也可在服完氯喹后服。有些虫株十分顽固，需要重复治疗。对恶性疟和三日疟不必给予根治疗法，因为这两种疟原无持久存在于肝内的休眠子。

副反应和禁忌证 氯喹和羟氯喹的轻微副作用如胃肠道紊乱、头痛、头晕、视觉模糊和瘙痒等，一般不必停药。这两种药均可加剧牛皮癣。每周服用氯喹时间长达6年以上者应定期作眼科学检查，因为偶尔可发生视网膜病。妊娠期服用氯喹是安全的。

虽然奎宁丁和奎宁肠外应用一般耐受良好，但这些药物只能在具有血液动力学和心电图监测设施的重症监护室使用。必须密切注意病人的体液平衡和血糖水平。血浆奎宁丁浓度 $>18/\mu\text{mol/L}$ 、QT间期 >0.6 秒或QRS宽度超过基数的25%表明应减慢滴注速率。奎宁可引起暂时性的耳鸣、恶心和视力模糊。

每周用乙胺嘧啶-磺胺多辛作预防服药的美国旅行者中，有 $1/11\,000\sim 1/25\,000$ 的人可发生致死性的皮肤反应。该药的使用也与多形红斑、Stevens-Johnson综合征、中毒性表皮神经崩解症、荨麻疹、剥脱性皮炎、血清病及肝炎有关。对磺胺药有不耐受病史及2个月或小于2个月的婴儿禁用本药。

孕妇和8岁或小于8岁的儿童禁用强力霉素。胃肠不适、光敏和阴道念珠菌病相当常见。

甲氟喹可引起自限性头晕和胃道紊乱。该药还可引起窦性心动过缓和QT间期延长，故已在服用延长心脏传导的药物（如 β 阻滞剂和钙通道拮抗剂）的人不应服甲氟喹。甲氟喹还可引起眩晕、精神混乱、精神病和抽搐，故有癫痫或精神障碍病史的人以及因职业需要进行精细操作和空间识别的人，不应服该药。体重 $\leq 15\text{kg}$ 的儿童或孕妇不应服用甲氟喹。

因伯氨喹可使G6PD缺陷者发生严重的血管内溶血，故治疗前应对这类病人作过筛检查。有时还可发生痉挛性腹痛和正缺血血红蛋白尿，但一般情况下病人对伯氨喹的耐受是良好的。孕妇禁服伯氨喹。

在美国以外还有几种新的抗疟药，卤泛曲林可用于治疗抗氯喹恶性疟，但不能用于预防。该药可引起QT间期延长。青蒿素是从中国传统草药中提取的，能迅速消除恶性疟原虫血症，但复燃很普遍。还有几种青蒿素的衍生物正在某些国家研究中。氯胍（百乐君）在美国市场上不能买到，但它与每周1次的氯喹合用可用于化学预防。氯胍是一种二氢叶酸还原酶抑制剂，因此可引起巨幼红细胞贫

血。

巴贝虫病

这是一种由牛巴贝虫或鼠巴贝虫感染所致的，可伴有溶血性贫血的疟疾样疾病。

病因学和发病机制

在美国，巴贝虫病最常见的病原体是田鼠巴贝虫。田鼠是主要的自然保虫宿主。硬蜱科中的鹿蜱（这种蜱还藏有可致莱姆病的螺旋体）是常见的传病媒介。幼蜱吸感染鹿的血时被感染，然后越冬并发育为若虫，若虫可将巴贝虫传给别的动物，偶尔也可传给人。成虫蜱一般只吸鹿的血，但有时也可将巴贝虫传给人。巴贝虫进入红细胞后发育成熟，然后进行芽殖无性繁殖。被感染的红细胞破裂，释出原虫，后者又可进入别的红细胞。

在美国的流行区有邻近马萨诸塞州 Nantucket 海湾的一些岛屿和陆地、纽约的东长岛以及避鸡岛、康涅狄格州沿岸和威斯康星州、佐治亚州及加利福尼亚州的某些灶区。在爱尔兰和南斯拉夫等某些欧洲地区还有可经不同蜱传给人的其他巴贝虫。巴贝虫病也可经输血传染。

症状和体征

无症状的感染可持续数月至数年，特别是 40 岁以下健康的人可能在整个过程中保持亚临床状态。若有症状则通常经 1~2 周的潜伏期后起病，其临床特征为不适、乏力、寒战、发热、肌痛和关节痛，症状可持续数周。肝脾肿大伴有黄疸、轻度至中等度溶血性贫血、轻度白细胞减少，血小板减少也可能发生。

无脾患者感染巴贝虫或伴有高热、溶血性贫血、血红蛋白尿、黄疸和肾衰的类似于恶性疟的巴贝虫病患者，均有生命危险。脾脏切除可促使无症状的原虫血症转为有症状的巴贝虫病。

诊断

很多病人不能忆及蜱咬病史。通常在血片中发现巴贝虫而确诊。发现 4 分体或篮筐样虫体或大量的红细胞外原虫是颇具诊断价值的线索。血清学试验或用 PCR 技术检测血液中的巴贝虫 DNA 也是有用的。将病人的血液接种到仓鼠或沙土鼠，然后观察接种鼠的原虫血症也可作为诊断手段。

预防

无脾的人应避免去流行区。使用昆虫驱避剂和穿防护服均有助于预防。可能接触蜱后应在身上寻找鹿蜱，因蜱的若虫只有针头大小，因此很易被漏查。应在它们吮足血自动脱落前（该过程约需 2~3 天）将蜱除去，以防止传病。

治疗

很多病人只需对症处理，但出现持续高热、原虫血症急剧增多和血细胞比容迅速下降的重症病人应给予特异治疗，推荐的治疗为奎宁（650mg 每日口服 3

次) 加克林霉素 (600mg 每日口服 3 次或 1.2g 每日 2 次静脉滴入) 连用 7~10 日。儿童剂量为奎宁每日 25mg/kg 口服加克林霉素每日 20~40mg/kg 口服, 上述两药每日剂量均 3 次分服。阿托夸酮和阿齐霉素尚处于实验阶段。对血压过低并伴有高原虫血症的重症病人, 换血有救命作用。

非洲锥虫病

(非洲睡眠病)

这是一种由锥虫属原虫感染所致的慢性病, 其主要表现为全身性淋巴结病和常可致死的脑膜炎。

病因学和发病机制

非洲锥虫病在西非和中非由冈比亚布氏锥虫引起, 而在东非由罗得西亚布氏锥虫引起, 但这两种锥虫均经采采蝇传染。由采采蝇种入人体的后循环型 (metacyclic form) 可转化为锥虫鞭毛体, 后者营二分裂繁殖并在感染后约 1 周扩散到血流和淋巴。当宿主产生特异性抗体时, 锥虫鞭毛体的繁殖停止并且被溶解, 原虫数明显减少。但有些原虫能通过改变其表面抗原来逃避免疫杀灭, 如不加治疗, 又可开始新一轮虫体繁殖。反复繁殖和溶解可长达很多个月, 在感染后期, 在很多器官, 特别是心肌和中枢神经的间质液中可发现锥虫。输血也可传染锥虫病。

症状和体征

被采采蝇叮咬后数日至 2 周内, 在叮咬处可发生丘疹, 这种丘疹可演化为暗红色疼痛的硬结节 (锥虫性下疳), 然后可自发地消退。这种症状通常在罗得西亚锥虫感染时较多见, 而且非非洲人比非洲人更常见。非洲病人需经数月才发生下一阶段的症状, 而非非洲病人则可较早地突然起病。当锥虫弥散到血液、淋巴结和骨髓时, 可出间歇热、头痛、寒战和一过性水肿。感染后 6~8 周可出特征性的可逐渐消失的环形红斑, 在肤色浅的病人中最易发现。全身性淋巴结病也常出现。

Winterbottom 征 (颈后三角区淋巴结肿大) 是冈比亚睡眠病的特征。冈比亚锥虫病在疾病急性期开始后数月至数年发生中枢神经系统受累; 而罗得西亚锥虫病在几个月内就侵犯中枢神经系统。中枢神经系统受累可引起持续性头痛、注意力不能集中、进行性倦怠和冷漠等人格变化、白日嗜睡、饮食过多、震颤、共济失调以及终末期昏迷。若不给治疗, 罗得西亚锥虫病通常在起病后 9 个月内死亡, 冈比亚锥虫病在 2~3 年内死亡。病人因心肌炎、营养不良或继发感染昏迷而死。

诊断

在疾病早期, 可根据在周围血湿片或经吉姆萨染色的薄血片或厚血片中发现锥虫而确诊 (对罗得西亚锥虫病较为有用), 也可在肿大淋巴结的抽吸液中发现

锥虫而确诊（对冈比亚锥虫病较为有用）。在晚期，只能在离心后的脑脊液中找到锥虫。用血液或淋巴结抽吸液接种动物或体外培养也可用于诊断。血清试验（免疫荧光试验、酶联免疫吸附试验、卡片凝集试验）有助于诊断。

中枢神经系受累时，脑脊液压力上升，脑脊液中的淋巴细胞、总蛋白和 IgM 含量增多。除锥虫外，还可出现 Mott 细胞（一种充满免疫球蛋白微滴的桑椹胚样浆细胞）。实验室检查可发现贫血、单核细胞增多和血清多克隆 IgM 明显升高。

预防

预防包括避免到流行区和防止被采采蝇叮咬。去狩猎公园的人应穿结实牢固的长袖长脚衣裤（因采采蝇可透过薄衣料叮咬）并使用昆虫驱避剂。

喷他脒 4mg/kg 每 3~6 个月肌注 1 次的预防性应用对预防冈比亚锥虫病有一定预防作用，但该药可引起肾衰和糖尿病，并可掩盖感染而不能得到充分的治疗。因此只在特殊情况下应用。

治疗

苏拉明和喷他脒仅对血液期的两种布氏锥虫有效，但不能根治中枢神经系统感染。苏拉明首次试验剂量 100mg 静脉注射（为排除过敏），次日 1g 静脉注射，然后在第 3、7、14 和 21 日各给 1g，直至总量达 5g。儿童的试验剂量也是 100mg，以后的剂量为 20mg/kg。依西酸喷他脒的剂量为每日 4mg/kg 肌内注射，连续 10 日。

硫肿密胺（melarsoprol）是治疗中枢神经系统锥虫病的首选药物。通常每天静脉注射 2~3.6mg/kg，3 天为 1 个疗程，1 周和 2 周后可各重复 1 个疗程。中枢神经系统严重受累的虚弱病人，应每天或隔天给药，3 次的剂量分别为 1.5mg/kg、2.0mg/kg 和 2.2mg/kg；间隔 7 天后再给 3 剂，剂量分别为 2.5mg/kg、3.0mg/kg 和 3.6mg/kg；再隔 7 天后给第 3 个疗程，剂量为每天 3.6mg/kg 连续 3 天，以上均通过静脉给药。儿童剂量为，首剂从 0.36mg/kg 静脉注射开始，以后每 1~5 日 1 次，剂量逐渐加大直至 3.6mg/kg，总共 9~10 剂或 1 个月的总剂量达到 18~25mg/kg。除肿剂对胃肠及肾脏的通常毒性外，严重的副作用有反应性脑病和剥脱性皮炎。先用苏拉明治疗（250~500mg 隔日 1 次静脉注射，共 2~4 次）有助于防止发生脑病。

依氟鸟氨酸对早期和晚期的冈比亚锥虫病均有效（但对罗得西亚锥虫病无效），剂量为每日 400mg/kg 静脉注射，分 4 次给，连续 14 日，然后改口服每日 300mg/kg，连服 3~4 周。

美洲锥虫病

（恰加斯病）

这是一种由克氏锥虫感染引起的慢性心肌病和巨食道或巨结肠疾病。

病因学和发病机制

克氏锥虫经锥蝨传染，感染的锥蝨叮咬时将其含有后循环型锥虫鞭毛体的粪便排置于宿主的皮肤。这些感染性锥虫经咬过的伤口或粘膜钻入宿主体内，然后侵入入口处的巨噬细胞发育为无鞭毛体并进行二分裂繁殖，再以锥虫鞭毛体的形式释至血流和组织间隙并感染其他细胞。网状内皮系统、心肌、横纹肌和神经系统的细胞最常受累。重要的保虫宿主有犬、猫、鼯、大鼠和其他哺乳动物。输血或经胎盘也可获感染。

在北、中和南美洲均发现有感染的锥蝨，在美洲有 2000 多万人被克氏锥虫感染，而在美国媒介传病并不常见，只有数例报告（得克萨斯和加利福尼亚）。但生活在美国的 10 万多拉丁美洲移民是慢性感染者，这些人可成为输血感染的潜在传染源。在南美部分地区，恰加斯心脏病是 45 岁以下人群的主要死亡原因。

症状和体征

感染初期通常无症状，锥虫入侵部位的体征少见，但可有发硬的红斑性皮肤病变（美洲锥虫结节）。若入侵部位在眼结膜，可见伴有结膜炎的单侧性眼周和眼睑水肿和耳前淋巴结病（统称 Romaña 征）。

临床上显现急性疾病的人，其症状在感染后 1~2 周开始出现，包括发热（持续数周）、不适、全身淋巴结病和肝脾肿大。＜10% 的急性恰加斯病患者可发生伴有心力衰竭的急性心肌炎和伴有癫痫样抽搐的急性脑膜脑炎。约 10% 的急性恰加斯病是致死性的，其余的可不治自退。

经过无症状或有症状的急性期后，感染进入隐匿期，隐匿期持续数年、数十年或终身。20%~40% 的慢性恰加斯病可有临体征，慢性心肌病可导致心脏各室的松弛性扩大、心尖动脉瘤和传导系统的局限性退行性病变，发生心力衰竭、Stokes-Adams 发作、由于心脏传导阻滞和室性心律失常所致的猝死和血栓栓塞。最常见的心电图异常是右束支传导阻滞。慢性胃肠道疾病可产生与弛缓不能相似的症状或赫希施普龙病（Hirschsprung 病）。恰加斯巨食道病可出现吞咽困难和反胃，也可导致吸入性肺部感染或严重营养不良。巨结肠可引起长期便秘及肠扭转。

慢性感染患者的免疫抑制可促使疾病复发，表现为高锥虫血症和继发性急性症状。免疫缺陷者（例如艾滋病等）的原发性恰加斯病十分严重而且不典型，并伴皮肤病变和中枢神经系统肿块样病变。

先天性传染可引起流产、死产和高死亡率的慢性新生儿疾病。慢性感染的妇女中有 1%~5% 可发生妊娠传染。

诊断

急性期周围血中的锥虫数量很高，很容易被薄血片或厚血片检查发现。而在隐匿期或慢性期则血中的锥虫数很少，故需用血液或淋巴结等器官的抽吸物培养来确诊。别的诊断办法还有宿主接种诊断法（实验室饲养的锥蝨叮咬可疑的病人

后,检查锥蝨直肠的内容物;或将可疑病人的血液注入实验动物)或用PCR扩增技术检测血液或组织液中的锥虫DNA。血清学试验在内脏利什曼病或粘膜皮肤利什曼病患者可产生假阳性结果。

预防和治疗

在建筑物的墙面涂敷石灰等涂料、修复和更换屋顶或室内喷洒滞效杀虫剂均能有效防止锥蝨。旅游者不在简陋的居所睡眠或使用蚊帐或杀虫剂,可防止感染。

输血传染恰加斯病是一个主要的公共卫生问题:估计巴西每年有20 000例,美国曾有数例报告。输血用血应作抗克氏锥虫抗体过筛检查,但美国的血库尚未常规进行这种过筛检查,在血中加龙胆紫可预防发生输血性恰加斯病。

虽然在急性期进行治疗很容易降低锥虫血症、缩短临床病期和降低急性期的死亡率,但往往不能根治感染。慢性期治疗通常无效,曾经有过预期治疗的报导,但大部分慢性器官损害(部分由自家免疫应答所致)是不可逆的。对症支持疗法包括使用利尿剂、起搏器、抗心律失常药物和心脏移植、食道扩张术及胃肠道手术等。

唯一有效的药物是硝呋莫司(成人的剂量为每日8~10mg/kg,分4次口服,连服3~4月;1~10岁的儿童每日15~20mg/kg分4次口服;11~16岁的儿童每日12.5~15mg/kg,分4次口服)和卡硝唑(每日5~7mg/kg,口服1~4个月)。这种长程疗法可引起严重副作用、受耐不良和难以遵守按规定服药。

利什曼病

感染相关利什曼原虫引起的内脏、皮肤或粘膜皮肤疾病。

病因学和发病机制

全世界的热带和某些温带地区均有利什曼病,利什曼原虫经白蛉传播并以细胞内无鞭毛体的形式存活于脊椎动物宿主。媒介白蛉在叮咬人或动物时被感染;动物保虫宿主包括犬、啮齿动物、树懒和食蚊兽。极少数可经输血、先天性或性关系传病。测定同工酶或特异性单克隆抗体可鉴定虫种,也可用DNA探针鉴定虫种。

内脏利什曼病

(黑热病;Dumdum热)

内脏利什曼病由杜氏利什曼复合体引起,见于印度、中国、俄罗斯南部、地中海盆地以及某些南美洲和中美洲国家。儿童和青年成人特别易感。

症状和体征

感染白蛉叮咬处的原发病变很小且通常不出现。原虫从皮肤经血流弥散到淋巴结、脾、肝和骨髓。2周至1年后逐渐发生临床征象。典型的症状包括不规则发热、肝脾肿大、全血减少和多克隆高丙球蛋白血症伴白蛋白/球蛋白比例倒置。

5%~10%的病人每天可出现2次体温高峰。有症状而未经治疗的病人,80%~90%在1~2年内消瘦衰竭而死。亚临床型者变化多端,其中2/3的病例症状轻微模糊不清并可自动消失,约1/3的病例可逐渐发展为明显的内脏利什曼病。存活者除发生细胞介导免疫抑制外(如艾滋病)一般均能抵抗以后的发作。某些病人看上去已治愈后1~2年,但可发生充满原虫的结节性皮肤病变,这种病变可持续数年。

诊断

吉姆萨染色涂片或血液及脾、肝、骨髓、淋巴结抽吸物培养中发现利什曼原虫者可确诊。应用PCR扩增和DNA探针技术可提高诊断的敏感性。

现有多种特异性血清学试验,重组抗原能预测,若不加治疗,那些亚临床利什曼病可发展为明显的内脏利什曼病。利什曼素皮肤试验在急性感染期是阴性的,治愈后数周至2年可转为阳性并且以后终身保持阳性。

预防和治疗

大规模普治病人、减少媒介白蛉以及在适宜和可能的地方消灭非人保虫宿主,均有助于预防。昆虫驱避剂可用作个人防护,而微小的白蛉仍可钻进条件较差的昆虫屏障或蚊帐。

可选的药物有依西酸喷他脒(每日或隔日2~4mg/kg肌注,共给15剂)、两性霉素B(0.25~1mg/kg每日或隔日缓慢静脉滴注,共8周)或五价锑化合物。葡萄糖酸锑钠每日20mg/kg缓慢静脉注射或肌注,连续20~28日。若出现恶心、呕吐等毒性作用,则应改为隔日给药、减少剂量或停止用药。一般印度和南美型内脏利什曼病对治疗的反应良好;而非洲和地中海-亚洲型则需要增加药物剂量。抗药的病例可能需用 γ -干扰素滴注或作脾切除。

支持疗法也很重要,包括卧床休息、良好的口腔卫生和足够的营养。可能需要输血和抗生素。

皮肤利什曼病

皮肤利什曼病已知的各种地方名有:东方疔或热带疔、德里疔或奥勒波(Aleppo)疔、uta或胶工溃疡和森林雅司病。病原体有硕大利什曼原虫和热带利什曼原虫(见于南欧、亚洲和非洲)、墨西哥利什曼原虫复合体(见于墨西哥和中、南美洲)和巴西利什曼原虫复合体(见于中、南美洲)。在中东的美军中曾发生过皮肤利什曼病的暴发,在临时去过流行区的旅行者中有过个案病例的报告。

症状和体征

在感染白蛉叮咬后1~4周,叮咬处发生边界清楚的皮肤病变。经多次感染性叮咬、意外的自体接种或转移扩散,可发生多发性病变。初期病变是丘疹,而后扩大,中央形成溃疡,边缘高起,色素增生并有细胞内原虫的集聚。这种溃疡,若无继发感染,一般无痛也不引起全身症状。然而继发感染常见。

皮肤溃疡一般在数月内自愈，留下凹陷的瘢痕。以后的演变取决于感染的虫种和被感染宿主的免疫状态。在美洲，若皮肤病变由巴西利什曼原虫复合体中的某些亚种引起，则可进一步发展为转移性粘膜皮肤病变（见下文粘膜皮肤利什曼病）。弥散性皮肤利什曼病（DCL）是一种少见的病型，其特征为广泛散布的与麻风结节似类的皮肤病变，可能系对利什曼原虫特异性细胞介导免疫缺陷所致。

诊断

病变边缘刮取物作吉姆萨染色涂片或组织培养，发现利什曼原虫者即可确诊。还可将感染的材料印渍到滤纸上或经 PCR 技术扩增，然后用特异性 DNA 探针杂交检测。用特异性 DNA 探针或单克隆抗体或培养原虫的同工酶分析，可区别引起单纯性皮肤利什曼病和引起粘膜皮肤利什曼病的虫种。利什曼素皮肤试验在疾病早期就可呈阳性反应，而血清学试验通常要到疾病后期才可转为阳性。

预防和治疗

用活无鞭毛体接种到易感者身体的隐蔽部位，可诱导对相同虫种的免疫性，从而可预防在可见部位发生瘢痕。实验性疫苗尚在研究中。

特异性治疗与黑热病相同，一种抗真菌的药物伊曲康唑（itraconazole）有可能成为首选药物。用死前鞭毛体加 BCG 的实验性免疫疗法有待评估。在溃疡底部及硬化的边缘热疗或隔日用葡萄糖酸锑钠浸泡，每日 3~4 次，也可能有效。弥散性皮肤利什曼病对药物治疗的抗性很大。

粘膜皮肤利什曼病

（鼻咽粘膜利什曼病）

粘膜皮肤利什曼病主要由巴西利什曼原虫引起，感染后 2~3 个月出现原发性皮肤溃疡，持续 6~15 个月，溃疡病变很像单纯性皮肤利什曼病。但通常在原发性病变愈合后 1 年内，偶尔也可在数年甚至数十年后，粘膜皮肤利什曼病可转移到鼻咽组织。鼻和口腔可发生巨大残缺而需作整形手术矫治。

诊断与单纯性皮肤利什曼病相同，但不易从粘膜病变处分离得到病原体。感染后期结疤时，利什曼素皮肤试验有助于诊断。治疗与上述其他利什曼病相似。

弓形虫病

这是一种刚地弓形虫感染，它可引起从无症状的良性淋巴结肿大到可威胁生命的中枢神经系统疾病、脉络膜视网膜炎和精神发育迟缓等一系列临床表现。

血清学调查表明，人类暴露于弓形虫病是全球性的而且十分普遍。美国的健康成人中 20%~40% 血清学阳性。最易获严重弓形虫病的人是正在发育的胎儿和免疫受损的人。

病因学和发病机制

刚地弓形虫是一种普遍存在于鸟类和哺乳动物的寄生性原虫。这种专性细胞

内寄生虫侵入宿主细胞并在任何有核细胞的胞浆内营无性繁殖。当宿主产生免疫力时，速殖子的繁殖停止并形成组织包囊，后者可在脑和肌等组织内存活数年。弓形虫的有性繁殖仅在猫的肠道内进行，所产生的卵囊随粪排至外界，在潮湿土壤内约1年仍具有感染性。

在美国，摄入猫粪中的卵囊是最常见的经口感染方式。吃生的或未煮熟的含有组织包囊的肉（以羔羊肉、猪肉或牛肉最为普遍）也可发生感染。若母亲在怀孕期间被感染或因免疫抑制而激活以前的感染，可经胎盘传给胎儿。血清学阳性的供体，可通过输血（全血或白细胞）或器官移植，也可将弓形虫传给受体。原有感染的重新激活主要见于免疫抑制的病人或有先天性视网膜感染的健康人。

症状和体征

弓形虫感染一般无症状，但也可引起轻度颈部或腋下淋巴结肿大。有症状的感染可有多种表现。急性弓形虫病可与传染性单核细胞增多症相似，表现为淋巴结肿大、发热、不适、肌痛、肝脾肿大和咽炎。非典型性淋巴细胞增多症、轻度贫血、白细胞减少和轻度肝功能异常常见。症状可持续数周或数月，但几乎总能自愈。重症弥散性弓形虫病的特征为肺炎、心肌炎、脑膜脑炎、多肌炎、弥漫性斑丘疹、高热、寒战和虚脱。急性暴发性疾病少见。

免疫功能受损者的弓形虫病十分严重，30%~40%的艾滋病病人可发生有临床表现的弓形虫病，其中多数系为隐性感染的激活，少数为新获得的感染。大多数患有艾滋病和弓形虫病的人可发生威胁生命的脑炎或脑膜脑炎，而心肌炎、肺炎、睾丸炎、其他器官病变及弥散性疾病则较少见。中枢神经系统弓形虫病可引起局灶性神经缺陷，例如运动或感觉丧失、颅神经麻痹、视觉异常、局限性癫痫发作和全身性中枢神经系统异常，如头痛、精神状态改变、癫痫发作、昏迷和发热。弓形虫性肺炎时，弥散性间质浸润可很快发展为肺实变而导致呼吸衰竭；动脉内膜炎可引起肺的小节段梗死。心肌炎是传导障碍常见，但通常是无症状的，然而心肌炎可很快引致心力衰竭。若不治疗常可致死。

先天性弓形虫病通常因母亲在怀孕期间获得原发性急性弓形虫感染（常是无症状的）所致。孕前已获感染的妇女，除非因免疫抑制使感染激活，一般不会将弓形虫病传给胎儿。经胎盘感染的危险性与母亲获感染的时间有关，母亲在怀孕的头3个月、第4~6个月之间和最后3个月获感染者，胎儿的感染率分别为15%、30%和60%。

先天性弓形虫病的临床表现很不一致，在妊娠早期可发生自发性流产和死产。新生儿弓形虫病可能很严重，可出现黄疸、皮疹、肝脾肿大、特征性的三联异常（双侧性脉络膜视网膜炎、大脑钙化、脑积水和小头畸形）以及精神活动迟缓。预后差。很多儿童的感染并不严重，母亲在孕期最后3个月获感染者，所产出的大多数婴儿在出生时外观健康，但数月或数年后出现症状的危险性很高。

大多数眼弓形虫病多系先天性感染所致,而且多数在20~30岁后才被激活。病变为局灶性坏死性视网膜炎和脉络膜继发性肉芽肿炎症。脉络膜视网膜炎的复发常见,并可导致眼病、视觉模糊,在时甚至失明。

诊断

诊断依靠血清学检查。在疾病的最初2周出现特异性IgM抗体,在4~8周内出现高峰,然后在数月内下降直至测不到。IgG抗体上升较缓慢,1~2个月后达高峰,并可在稳定的高水平上持续数月致数年。出现IgM抗体或IgG升至4倍,常表明为急性感染。若淋巴结肿大的孕妇或免疫受损脑炎病人的IgG免疫荧光试验或染色试验的滴度 $>1:1000$ 阳性,也应怀疑急性感染。能防止再感染的过去的感染,其典型的血清学结果是IgG阳性而IgM阴性。新生儿疾病时测到特异性IgM抗体表明为先天性感染(母亲的IgG能通过胎盘而IgM不能)。活动性脉络膜视网膜炎时,可测到低滴度的IgG抗体但不能测到特异性IgM。

血清学对诊断艾滋病者的弓形虫病帮助不大,在重新激活时不出现IgM抗体,而抗弓形虫IgG抗体不能区别隐性感染还是再激活的感染。在美国,艾滋病患者不论是否存在有临床症状的弓形虫病,他们的IgG阳性率为20%~30%。

用急性期的活检材料或体液接种小鼠或组织培养可分离得到弓形虫,但该方法需要6个星期的时间。组织学检查也可发现虫体,急性感染时的速殖子用吉姆萨或赖特染色效果很好,但常规的组织切片染色很难找到虫体。组织包囊不能区别急性和慢性感染。弓形虫还必须与组织胞浆菌、克氏锥虫和利什曼原虫等其他细胞内病原体区别。快速测定血液、脑脊液和羊水水中的弓形虫抗原或经PCR扩增的DNA的诊断试验尚在研究中。用PCR技术分析羊水似乎是诊断胎内弓形虫病最敏感的方法。

中枢神经系统弓形虫病时,脑脊液中淋巴细胞增多,蛋白含量增加。典型的CT扫描可见多发性致密的圆形病变,使用对比剂时可形成环状增强的病变。磁共振比CT更敏感。虽然这些病变无诊断特征性,但艾滋病伴中枢神经系统症状的病人出现这种CT或磁共振影像变化可作为施行经验治疗的依据。若弓形虫病的可疑诊断是正确的,则7~14日内临床及放射学均可获明显改善。对艾滋病患者的中枢神经系统弓形虫病的特异性诊断需求助于脑活检。

预防

不吃生的或未煮熟的肉可防止感染。肉应烧至 66°C , -20°C 冷冻保存,熏制和腌制。操作生肉后的手应彻底洗净,应避免接触可能被猫粪污染的土和食品。

IgG血清学阳性、CD4细胞计数 $<100/\mu\text{l}$ 的艾滋病患者,应给予化学预防。甲氧苄啶和磺胺甲噁唑(TMP-SMZ)联合应用,剂量与预防卡氏孢子虫肺炎的剂量相同,有预防作用。

治疗

免疫功能正常的病人,除非出现内脏疾病症状或严重症状持续不退,一般不

必治疗。但新生儿、孕妇和免疫抑制的急性弓形虫病，应给予特异性治疗。

最有效的疗法是乙胺嘧啶和磺胺嘧啶联合治疗。乙胺嘧啶的成人剂量为每日口服 25~100mg，连服 3~4 周；儿童剂量为 2mg/kg 连服 3 天，然后改为每日 1mg/kg，每日的最大剂量不超过 25mg，连服 4 周。磺胺嘧啶的成人剂量为 1~1.5g 每日服 4 次；儿童剂量为每日 100~200mg/kg 分剂口服。乙胺嘧啶有抑制骨髓的作用，若同时肌肉注射亚叶酸，其成人每天 10mg，儿童每 3 天 5~10mg，可减轻对骨髓的抑制作用（不要用叶酸，因为它有阻断治疗作用）。患眼弓形虫的病人还应接受皮质类固醇治疗。先天性感染的婴儿应每 2~3 日给服乙胺嘧啶和每日给服磺胺药，直至满 1 岁。治疗急性感染的孕妇可降低胎儿感染率，但在怀孕的头 14~16 周不应给乙胺嘧啶。螺旋霉素 3~4g/d 口服，对孕妇安全而有效，但作用不及乙胺嘧啶-磺胺类联合治疗，并且不能透过胎盘。艾滋病患者的复发相当普遍，故应该无限期地连续治疗。对磺胺类药物不能耐受的病人，单独应用大剂量乙胺嘧啶或乙胺嘧啶与克林霉素（1.8~2.4g/d，分剂服）合用，曾使少数病例获得改善。阿托夸酮（atovaquone）和阿齐霉素（azithromycin）可代替磺胺药用于对磺胺不耐受的病人。

自由生活阿米巴感染

这种阿米巴一般自由生活在土壤或水中，但能感染人体并引起严重的疾病。耐克里或棘阿米巴属原虫穿过筛板后，可引起迅速致死的暴发性脑膜脑炎或进展较缓的慢性肉芽肿性脑膜脑炎。河、池或湖中的游泳史对诊断有提示作用，但需在脑脊液或脑组织中发现阿米巴原虫（在脑脊液中的原虫是能活动的）才能确诊。用两性霉素 B、咪康唑或利福平治疗偶尔能成功。

棘阿米巴还能引起一种慢性进行的破坏性的角膜炎，这种疼痛性的病变包括前眼色素层炎、巩膜糜烂和常呈环状的基质角膜炎。感染的危险因素包括戴角膜接触镜片、轻微的角膜外伤、接触可能已被污染的尘土或热水管的水或用于洗角膜接触镜片的盐水溶液。角膜刮取物作吉姆萨染色或三色染色、特异性单克隆抗体检测和泪水或角膜刮取物培养，均可作出诊断。本病必须与单纯疱疹性角膜炎区别。为预防阿米巴性角膜炎，角膜接触镜片必须热消毒。局部单独应用咪康唑或依西酸丙氧苯脲，或与口服依曲康唑联合治疗，或局部应用新霉素-多粘菌素-短杆菌肽软膏可阻止病变发展，但为恢复正常视力需作角膜成形术或角膜移植。

肠道原虫

肠道内常有多种致病的寄生虫或非致病的共生体。最重要的病原体为溶组织内阿米巴、兰氏贾第鞭毛虫、隐孢子虫、等孢子球虫、环孢子虫和微孢子虫。

肠道原虫经粪-口途径传播，在卫生条件差的发展中国家感染甚为广泛。在美国的精神病院或日托中心等粪便失禁或卫生条件差的地方，肠道原虫感染也很普遍。某些阿米巴和胃肠道原虫可通过性关系传病，特别多见于乱交的男性同性恋者。有几种原虫能引起艾滋病患者严重的机会性感染。无症状的感染者是环境和人-人传播的主要传染源，故必须加以治疗。

临床诊断不可靠，必须对适宜的粪便作显微镜检查（表 161-1）。

阿米巴病

（内阿米巴病）

这是一种结肠的溶组织内阿米巴感染，通常无症状，但可引起从轻度腹泻到严重痢疾的临床症状。

病因学和发病机制

阿米巴病是一种下消化道的原虫感染。溶组织内阿米巴有滋养体和包囊两种形态。滋养体为活动期，它以细菌及组织为食，在大肠的肠腔或粘膜内繁殖、寄生，有时侵犯组织和器官。有些滋养体在结肠腔内变为包囊并随粪便排至体外。滋养体主要见于液体性大便中（腹泻的原因无关紧要），但在体外很快死亡。包囊主要见于成形大便中。

包囊对外界环境有抵抗力，它们可以通过人-人直接传播或通过食品或水间接传播。在男性同性恋中，阿米巴病是一种性传播性疾病。寄生于结肠的两种内阿米巴：致病的溶组织内阿米巴和无害的 *dispar* 内阿米巴，在形态学上是无法鉴别的。阿米巴粘附在结肠上皮细胞并杀死上皮细胞引起有粘液血便的痢疾。阿米巴还能分泌降解细胞外基质的蛋白酶，使虫体能入侵肠壁甚至到达肠外。阿米巴可经门脉循环扩散并引起坏死性肝脓肿。感染可从肝脏直接扩展蔓延或通过血流扩展至肺、脑和其他器官。

症状和体征

大多数感染者是无症状的，但可长期随粪便排出包囊。因组织受侵犯而发生的症状包括间歇性腹泻和便秘、胃肠胀气和痉挛性腹痛。肝区和升结肠区可能有触痛，大便含有粘液和血。

阿米巴痢疾在热带地区常见，但在温带地区不常见。其特征为频繁发作的液状或半液状腹泻，粪中常含有血液、粘液和活的滋养体。腹部体征从轻度触痛直至伴有高热和全身中毒症状的明显腹痛。触痛肿大的肝脏常伴有阿米巴结肠炎。复发之间，症状可减轻到反复发生的腹部痉挛和腹泻或软便，但虚弱和贫血仍继续存在。也可能出现亚急性阑尾炎的症状，若对这类病人作外科手术可能引致腹膜炎。

慢性感染的症状与炎症性肠病相似，表现为间歇性非痢疾样腹泻伴有腹痛、粘液便、腹部胀气和体重减轻。慢性感染还可在升结肠和盲肠区出现触痛的可扪

及类似于癌肿的块状或环状病变(阿米巴瘤)。

转移性阿米巴病起源于结肠,可累及任何器官,但肝右叶的单个肝脓肿最为常见。它可发生在以前无症状的病人,男性比女性多见(7:1~9:1),可不知不觉地发展加剧。症状包括肝区疼痛或不适,可随活动而加剧,有时可痛及右肩;间歇热、出汗、寒战;恶心、呕吐、虚弱和体重减轻。黄疸不常见,若有也仅仅是轻度黄疸。脓肿可穿破到膈下间隙、右胸膜腔、右肺和其他附近器官。有时可见滋养体直接感染所致的皮肤病变,好发于肛周和臀部以及外伤或手术的创口。

诊断

非痢疾性阿米巴病常误诊为肠道激惹综合征、局限性肠炎或憩室炎。阿米巴痢疾可与细菌性痢疾、沙门菌病、血吸虫病或溃疡性结肠炎相混淆。与细菌性痢疾相比,阿米巴痢疾的大便粪质较多、次数和水分均较少。其特征是含有坚韧的粘液和新鲜及变性的血液小片。不同于细菌性痢疾、沙门菌感染和溃疡性结肠炎,阿米巴粪便不含有大量白细胞。

肝阿米巴病和阿米巴脓肿必须与细菌性肝脓肿和感染性肝棘球蚴囊肿等其他肝脏感染鉴别。

在大便或组织内发现溶组织内阿米巴可确诊肠阿米巴病。诊断要求检查3~6次粪便标本和浓集方法(表161-1)。抗生素、抗酸药、止泻药、灌肠剂和肠道放射造影对比剂均可干扰原虫的检查,因此要在粪检后才能用上述药品。溶组织内阿米巴应该与非致病性阿米巴和结肠内阿米巴鉴别。

有症状的病人在直肠镜下可见烧瓶样粘膜病变,吸出病变材料作显微镜检查可见滋养体。取自直肠乙状结肠病变处的活检标本也可发现滋养体。

肠外阿米巴病的诊断较难,粪检通常阴性,从吸出的脓液查见滋养体也不多见。用杀阿米巴药物作诊断性试验治疗是诊断阿米巴肝脓肿最有用的诊断手段。几乎所有阿米巴肝脓肿病人的血清学试验均为阳性,阿米巴痢疾患者的血清学阳性率可达80%以上,无症状带虫者的阳性率仅10%左右。间接血凝试验和酶联免疫吸附试验(ELISA)是可用的最敏感的试验。抗体滴度可持续数月或数年。

肝脓肿时,X线检查可显示右侧横膈抬高和固定或呼吸运动减弱。放射性同位素肝扫描或CT检查可显示脓肿的大小,而超声扫描可见其中充满液体。碱性磷酸酶可升高。脓肿>10cm、怀疑脓肿将立即穿破或经5天药物治疗反应不佳者,可考虑针刺抽液。脓肿内含黄色至巧克力棕色的半液体状的粘稠物质。针刺活检可见坏死组织,脓液中很难找到活动的阿米巴,也无包囊。

预防

必须防止人粪污染食品和水,而高发病率的无症状带虫者使这一问题复杂化。能足够杀灭细菌的氯浓度对阿米巴包囊无作用,但将水煮沸或用四环素氢化过碘酸片处理水(每升1~2片)可杀灭包囊。

治疗

一般治疗包括减轻症状, 补充血液和纠正水和电解质的丧失。如果考虑到阑尾炎症状系阿米巴所致, 则手术最好推迟 48~72 小时以观察化疗的疗效。

无症状的包裹排出者应得到治疗以防止他们传播感染。通常口服 1 个疗程的糠酸二氯尼特 (diloxanide furoate): 成人 500mg 口服 3 次, 连服 10 日; 儿童 20mg/(kg·d) 分 3 次服。也可用双碘喹啉替代, 成人剂量 650mg 口服 3 次, 连服 20 日; 儿童剂量 30~40mg/(kg·d) 分 3 次服, 连服 20 日, 每日最大剂量不超过 2g, 以免引起视神经炎。甲硝唑, 除非应用大剂量, 对无症状包裹排出者的失败率高。

治疗有轻度胃肠道症状的病人, 推荐用口服甲硝唑 5~10 日疗法 (成人 750mg 口服 3 次; 儿童每日 35~50mg/kg, 分 3 次服)。孕妇不应服用甲硝唑。对中度胃肠道症状的病人, 在完成 1 个疗程的甲硝唑治疗后, 应接着加用第二种药物, 例如按上述剂量给糠酸二氯尼特或双碘喹啉, 或用巴龙霉素 (每日 25~30mg/kg 分 3 次服, 连服 7 日) 以防复发。如果症状严重, 口服药物后应接着用依米丁 1mg/(kg·d) (最大不超过 60mg) 或去氢依米丁 1~1.5mg/(kg·d) (最大不超过 90mg) 肌肉注射, 直至症状得到控制 (至多不超过 5 日)。依米丁和去氢依米丁都是有毒性的, 受药病人应卧床休息并用心电图监护。一旦出现心动过速、低血压、肌肉无力、严重胃肠道反应或皮肤病等药物毒性征象, 应立即停药。禁忌证包括妊娠和肾脏或心脏疾病。

治疗肠外阿米巴病, 甲硝唑为首选药物, 剂量同上。替代药物为依米丁或去氢依米丁, 剂量与上述治疗重症阿米巴痢疾所用的剂量相同。用依米丁或去氢依米丁治疗肝阿米巴病时应合用氯喹 (成人, 开始 2 日 1g/d, 然后 500mg/d 连服 3 周; 儿童, 每日 10mg/kg, 最大剂量不超过氯喹基质 300mg/d)。若在粪便中出现溶组织内阿米巴, 还需加用双碘喹啉, 剂量同上。

如果可行, 应在治疗后第 1、3、6 月复查粪便, 以便观察是否有复发。

贾第虫病

这是一种兰氏贾第鞭毛原虫的小肠感染, 它可能无症状, 也可能引起从间歇性腹部胀气直至慢性吸收不良等临床表现。

病因学和发病机制

贾第虫滋养体牢固地吸附于十二指肠和近端空肠的粘膜并营二分裂繁殖。释出的虫体很快转化为对外界环境有抵抗力的包裹, 包裹随粪排出后经粪-口途径传播。水源性传染是贾第虫病的主要传染源。此外也可经人-人间接接触直接传染, 这种传染在精神病院、日托中心或性伙伴间尤为常见。通过土壤过滤的水可清除贾第虫包裹, 但在浅表水中的包裹仍是活的, 并能抵抗常规浓度的氯化处理。除人以外, 野生动物可成为其保虫宿主。因此山中的溪水和虽经氯化处理但未经严格过滤的城市供水系统是水源性流行的根源。

贾第虫感是世界性分布的，在儿童和卫生状况差的地区尤为常见。在美国，贾第虫病是最常见的肠道感染之一。经常去多国旅行的人、乱交的男性同性恋者、胃被切除者、慢性胰腺炎患者及低丙球蛋白血症患者的感染率尤为较高。

症状和体征

大多数病例无症状，但他们可排出感染性包囊故必须给予治疗。急性贾第虫病的症状通常在感染 1~3 周后出现。症状一般较轻微，可见水样恶臭的腹泻、腹部痉挛性疼痛和腹胀、胃肠道胀气和打嗝、间歇性恶心和上腹痛，也可出现低热、畏寒、不适和头痛。重症病例可因脂肪和糖吸收不良而导致体重明显减轻。粪便中通常无血液及粘液。

慢性贾第虫病可从急性期演变而成，也可不经急性期而发生。其症状有周期性腹泻恶臭粪便、腹胀明显和臭屁多。慢性贾第虫病有时可引致儿童发育障碍。

诊断

在粪中发现具有特征性的滋养体或包囊就可作出诊断。这些虫体在急性期很易找到。但在慢性感染期则以低水平间歇性排出虫体，因此需反复多次粪检或用尼龙线法或内镜法获取上段小肠内容物检查虫体。还可用免疫荧光试验和酶联免疫吸附试验检测粪中的贾第虫或贾第虫抗原。特异性 DNA 探针技术尚在研究中。

预防

严格的个人卫生可防止人-人间的传染，治疗无症状包囊排出者可减少感染的传播，血治疗日托中心中无症状感染儿童的成本-效益尚不清楚。水煮沸或加热到 70℃ 保持 10 分钟可达到消毒的目的。贾第虫包囊对常规氯化浓度有抵抗力，必须用含碘消毒剂并维持 8 小时以上。某些过滤装置也能去除污染水中的贾第虫包囊。

治疗

口服甲硝唑（成人 250mg 日服 3 次，连服 5 日；儿童每日 15mg/kg 分 3 次服，连服 5 日）虽然有效，但在美国尚未批准用于治疗贾第虫病。该药的副作用有恶心、头痛以及较少发生的黑尿、感觉异常和眩晕。口服阿的平（成人 100mg 日服 3 次，连服 5 日；儿童 2mg/kg 日服 3 次，连服 5 日，每日最大剂量不超过 300mg）可获高效，但可产生消化道紊乱、眩晕和头痛，偶尔可发生剥脱性皮炎和中毒性精神病，故在美国已不再使用。口服呋喃唑酮（成人 100mg 日服 4 次，连服 7~10 日；儿童每日 6mg/kg 分 4 次服，连服 7~10 日，虽然疗效不及甲硝唑和阿的平，但可制成混悬液用于儿童。

家庭成员和性接触者应接受检查，若有感染应予治疗。如果可能，怀孕期间最好避免治疗；不要给孕妇服用甲硝唑。若因症状严重必须立即治疗，可用不吸收的氨基糖苷类抗生素，例如巴龙霉素（每日 25~30mg/kg 分 3 次服，连服 7 日）治疗。

隐孢子虫病

一种隐孢子虫属原虫感染所致的腹泻性疾病。

病因学和发病机制

隐孢子虫是一种在小肠粘膜刷缘上皮细胞内复制繁殖的球虫类原虫。其感染性卵囊进入肠腔后随粪排出，排出的卵囊被别的脊椎动物摄入后在小肠刷缘转化为滋养体并复制繁殖，约12日后产生卵囊。

大多数病例由微小隐孢子虫 (*Cryptosporidium parvum*) 所致，可经人-畜间传染、人-人间直接接触或水源性传染。本病分布于全世界，儿童、去国外的旅行者、免疫受损的病人和照料隐孢子虫病患者的医务人员属高危人群。在工业化国家和发展中国家，所有胃肠炎中的5%由隐孢子虫病所致。在日托中心发生过暴发流行，在美国的一些城市曾发生过医院传播所致的较大规模的暴发流行。

症状和体征

潜伏期约1周，>80%的感染者有临床症状。起病急，症状有大量水样腹泻、腹部痉挛疼痛和较少见的恶心、纳差、发热及不适。症状一般持续1~2周，偶见≥1个月，然后消退。临床症状消失后，粪便排卵囊还可持续数周。发展中国家的大龄儿童中，无症状排卵囊者常见。

免疫受损的病人，起病可能较缓慢，但腹泻更严重。除非免疫缺陷得到纠正，感染不能根除，因此可能终身存在无法治愈的持续或间歇性严重腹泻，液体丧失量>5~10L/d。

诊断

抗酸染色鉴定卵囊可确诊，而一般的粪检不可靠。粪使用福尔马林-醋酸乙酯沉淀法或蔗糖漂浮法浓集，可提高诊断检出率。隐孢子虫卵囊可用相差显微镜或Kinyoun改良抗酸染色鉴定。荧光标记单克隆抗体和酶联免疫吸收试验（试剂盒）均是检测卵囊的良好方法，肠活检是最后的诊断手段。

预防和治疗

隐孢子虫病人的粪便有高度传染性，应严格执行粪便卫生。将水煮沸是最可靠的消毒方法；滤孔≤1μm的过滤器才能清除隐孢子虫。

免疫正常者的隐孢子虫病是自愈性的，故只需支持治疗。至今尚无完全有效的药物，但巴龙霉素（500~750mg 日服4次）有最高成功率；复发常见。某些艾滋病患者经抗逆转录病毒治疗后，隐孢子虫病的症状可获减轻。对免疫缺陷者给口服或肠外补液以及高营养供给等支持疗法常有维持生命的作用。

等孢子球虫病和环孢子虫病

这是一种可引起腹泻的贝氏等孢子球虫或环孢子虫 (*Cyclospora cayentanensis*) 感染。

病因学和发病机制

贝氏等孢子球虫和环孢子虫的生活史与隐孢子虫相似，所不同的是这两种虫的卵囊必须孢子化才具有感染性。在热带和亚热带地区，人等孢子球虫病甚为常见，经食品或饮料污染的粪-口途径感染，狗和其他哺乳动物被认为是贝氏等孢子球虫的保虫宿主。

症状和体征

主要症状为水样腹泻，可由发热、不适和腹痛突然起病。一般可在数日或数周内自愈，但也有持续数月至数年的。长期患病可引起吸收不良和体重减轻。

在免疫缺陷的病人，等孢子球虫病和环孢子虫病可引起与隐孢子虫病相似的难治性大量腹泻。肠外感染也曾有报告，包括胆管炎和弥散性感染。

诊断

粪便镜检发现特征性的卵囊可确诊。需多次粪检，粪便标本经改良抗酸染色后容易发现卵囊。有时当原虫处于细胞内期时，只能靠肠组织活检查才能确诊。患贝氏等孢子球虫病的人，其粪便中常含有由嗜酸性细胞衍化酶夏科-雷登结晶，周围血常呈现嗜酸性细胞增多症。感染者的肠粘膜活检可见微绒毛缩短、固有层有淋巴细胞、浆细胞和嗜酸性细胞浸润。

预防和治疗

预防与隐孢子虫病相同。等孢子球虫病和环孢子球虫病的首选治疗是双倍强化口服 TMP-SMZ，TMP 160mg 加 SMZ 800mg 口服 4 次，连服 10 日，然后改为每日 2 次连服 3 周。患有艾滋病者在双倍强化疗法后还应继续终身化学抑制治疗，每次服 1 片 TMP-SMZ 双倍强化片，每周服 3 次。可替代上述药物治疗等孢子球虫病的药物有乙胺嘧啶 (25mg/d 口服) 加磺胺嘧啶 (500mg/d 口服) 并同时给亚叶酸。对磺胺药过敏者可单用大剂量乙胺嘧啶 (50~75mg/d 并同时给予亚叶酸) 或罗红霉素 (roxithromycin)。

微孢子虫病

由微孢子虫感染所引起的一系列临床表现，可从免疫功能正常者的无症状感染直至艾滋病患者的慢性腹泻、角膜疾病和肌炎。

病因学和发病机制

隐孢子虫是必须在细胞内形成孢子的寄生性原虫。在消化道肠腔内，原虫伸展并夹住宿主细胞，将成核孢子质种入宿主细胞，在细胞内繁殖，然后产生成孢子细胞进而发育为孢子。孢子可弥散到其他细胞，或经粪、尿或皮肤排至体外。

对传染途径及可能的保虫宿主知之甚少，微孢子虫可能是健康人出现亚临床或轻度自限性疾病的常见原因。血清学调查表明，50% 的健康人，特别是热带地区的人群，有抗 *Enterocytozoon cuniculi* 微孢子虫抗体，但在艾滋病问世前美国只有少数感染病例报道。本虫是艾滋病患者的重要机会性感染病原体，30% 艾滋病患者

的不能解释的慢性腹泻有肠隐孢子虫病。除胃肠道外,其他部位也可发生感染。

症状和体征

隐孢子虫引起的临床疾病随感染虫种和宿主的免疫状况不同而异。在艾滋病患者,各种隐孢子虫可引起慢性腹泻、胆管炎、点状角膜结膜炎、腹膜炎、肝炎、肌炎或副鼻窦炎。肾脏、胆囊及副鼻窦感染已有报道,感染肠微孢子虫(*Enterocytozoon bieneusi*)的艾滋病患者可以有也可以没有腹泻,因此可能不是腹泻的原因。角膜微孢子虫(*Nosema corneum*)对免疫功能正常者和艾滋病患者都可引起严重的并可威胁视力的基质性角膜炎。

诊断和治疗

应检查受累组织的活检标本或角膜刮取物中的微孢子虫。经吉姆萨染色、PAS染色、革兰氏染色或抗酸染色后,很易查找微孢子虫,在粪、尿或其他分泌物中可查到这种小孢子。

阿苯达唑(400mg 每日服2次)能有效地控制这种肠微孢子虫的感染,本药也可减少小肠活检中肠微孢子虫的数量,但不能根治这种感染。尚无现存的治疗眼微孢子虫病或弥散性微孢子虫病的办法,但用烟曲霉素眼药水和复方咪唑药(氟康唑、依曲康唑)治疗有成功的报道。

线 虫 感 染

线虫体不分节,圆柱形,长度自1mm至近1m。线虫有体腔,借此可与绦虫及吸虫区别。根据虫种的不同,各线虫对人体有感染性的生活史阶段是不同的。

蛔虫病

这是一种似蚓蛔线虫感染,早期可引起肺部症状,后期可引起肠道症状。

病因学和发病机制

感染因摄入感染性虫卵所致,虫卵在十二指肠孵化,产出的幼虫钻入小肠壁,然后经血循环移行至心和肺,由肺沿支气管上行至口咽部被吞下回到小肠,在小肠发育为成虫。约在2个月内完成生活史,成虫的寿命6~12个月。

蛔虫病呈世界性分布,但主要集中于卫生条件差的热带和亚热带地区。美国东南部农村地区感染也很普遍。蛔虫病是世界上流行最广的肠道蠕虫感染,据新近估计约10亿多人被感染,每年约20 000人因此病死亡。

症状和体征

移行的幼虫可引起“蠕虫性肺炎”,这一种典型的Löffer综合征。成虫通常不引起胃肠道症状,但成虫经口或经肛门排出则可促使病人就医。重度感染,特别是儿童,可引起腹部痉挛性疼痛,缠结的虫团可引起肠梗阻。个别成虫的异位移行有时可导致阻塞性胆管炎、胆囊炎、肝脓肿、胰腺炎、阑尾炎或腹膜炎。其

他疾病所致的发热和某些药物（如四氯乙烯）可促发这种异位移行。

即使中度感染也常可导致儿童的营养不良，其发病机制不清楚，可能系营养成分的竞争、吸收受损和食欲受抑之故。

诊断

用显微镜在粪便中查到特征性的虫卵即可确诊。有时成虫可随粪排出或从口中呕出；在生活史的肺期幼虫可在痰中查见。幼虫移行通过肺时嗜酸性细胞明显增多，而当成虫寄居于小肠时则嗜酸性细胞回落。

预防和治疗

为预防蛔虫病必须注意卫生，在以人粪作为肥料的地区不要吃生的或未清洁的蔬菜。凡被蛔虫感染均应治疗，甲苯达唑（100mg 口服 2 次，连服 3 日）、阿苯达唑（400mg 1 次顿服）、枸橼酸哌嗪（75mg/kg 每日口服 1 次，连服 2 日，最大剂量 3.5g/d）、噻嘧啶（11mg/kg，最大剂量不超过 1g，单剂顿服）均为可选择的药物。怀孕期间不应服甲苯达唑。如同时存在别的肠道蠕虫，则应先驱蛔虫以防成虫异位移行。为缓解梗阻并发症必要时可作手术或内镜处理。

鞭虫病

（鞭虫感染；毛首鞭形线虫病）

这是一种可引起腹痛和腹泻的鞭虫感染。

病因学和发病机制

本病经粪-口途径感染，感染由摄入虫卵所致。虫卵在十二指肠孵化，在移行到大肠前，幼虫先侵犯小肠的粘膜并发育成熟。成虫将头部埋入结肠和盲肠的表浅粘膜，约 3 个月完成其生活史，成虫可活 7~10 年。

本虫主要见于热带和亚热带地区，美国南部农村地区轻度无症状感染常见。

症状、体征和诊断

轻度感染常无症状，重度感染可引起腹痛、纳差和腹泻，有的甚至延缓生长发育。严重感染可致体重减轻、贫血以及儿童和临产孕妇的直肠虚脱。粪便中很易找到特征性的柠檬状虫卵。

预防和治疗

预防需要有适当的卫生条件和良好的个人卫生，无症状的轻度感染不必治疗。较重的感染可用甲苯达唑（100mg 口服 2 次，连服 3 日）治疗。怀孕期间不应该服该药。

钩虫感染

（钩虫病）

这是一种可引起腹痛和缺铁性贫血的美洲钩虫或十二指肠钩虫感染。

病因学和发病机制

两种钩虫的生活史相同,虫卵随粪排出后,在温暖潮湿的土壤中1~2日就可孵化出杆状蚴,然后5~8日内转化为细长的丝状蚴。丝状蚴钻入人皮肤后随血流到达肺,然后沿呼吸道爬至会厌被吞入消化道,幼虫吸附于小肠并发育为成虫,长期吸血。成虫寿命2~10年。

十二指肠钩虫广泛分布于地中海流域、印度、中国、日本和南美洲太平洋沿岸,而在美国和赤道非洲罕见。美洲钩虫主要分布于中、南非洲、东南亚、美拉尼西亚和波利尼西亚,也广泛分布于美国南部、加勒比海的岛屿和中南美洲的大西洋沿岸。全世界约25%的人口被钩虫感染。

犬钩虫原先是感染狗的一种钩虫,但犬钩虫感染是澳大利亚昆士兰州发生嗜酸性细胞性肠炎的常见原因,在美国也诊断过几例。在粪中常找不到虫卵,感染可能是无症状的,也可引起急性腹痛和嗜酸性细胞增多。依靠内镜确诊并在内镜下清除虫体作为治疗手段。

症状、体征和诊断

多数病例的钩虫感染是无症状的,但在幼虫入侵的部位可发生瘙痒性斑丘疹(着土痒)。大量幼虫通过肺移行有时可引起Löffer综合征。在急性期,位于小肠的成虫可引起上腹部绞痛、纳差、腹胀气、腹泻和体重减轻。慢性感染可导致缺铁性贫血和低蛋白血症而引起苍白、气促、虚弱、心动过速、疲乏、阳痿和浮肿。常见持续性轻度嗜酸性细胞增多。严重慢性失血可导致发育生长延缓、心力衰竭和全身水肿。

在新鲜粪便中很易查到由十二指肠钩虫和美洲钩虫排出的薄壳虫卵。若粪便不保暖应在数小时内及时检查,否则可孵出幼虫,后者易与类圆线虫的幼虫混淆。此外还应评估病人的营养状态、贫血程度及铁储备情况。

预防和治疗

防止不卫生的排便习惯和避免皮肤直接与土壤接触是有效的预防措施,但在大多数流行区难以做到。对高危人群定期进行群众性驱虫治疗可能见效。

若是伴有严重贫血的重度感染,首先应给全身支持疗法和纠正贫血。一般口服铁剂治贫血可见良效,但对十分严重的病例可能需肠外途径补铁或输血。

对病情稳定的病人,应即时给驱虫药,在美国甲苯达唑是首选药物,有报告,100mg 日服2次连服3日为一个疗程的治愈率可达>90%。由于该药还有杀虫卵作用,故对控制流行区的感染特别有用。孕妇不宜服甲苯达唑。阿苯达唑(400mg 单剂顿服)或噻嘧啶也有效。但噻嘧啶对不同虫种的剂量是不同的,治疗美洲钩虫时每日1次服11mg/kg(最大不超过1g),连服3日;治疗十二指肠钩虫时,只需服1次。

类圆线虫病

本病是一种粪类圆线虫感染,可引起皮疹、嗜酸性细胞增多和腹痛。

病因学和发病机制

类圆线虫病流行于整个热带和亚热带，包括美国南部的农村地区。成虫生活在十二指肠和空肠的粘膜及粘膜下，排出的虫卵立即孵化释出杆状蚴，后者移行到肠腔随粪排至体外，在土壤内数天后转化为感染性丝状蚴，和钩虫一样，该幼虫钻入人的皮肤，移行经肺到达肠道，约2周在肠道内成熟。

在土壤中，经几代自由生活世代后又可回复到寄生世代。丝状蚴可不经土壤期而直接钻入结肠或皮肤。在卫生条件差的情况下，感染多系裸露的皮肤与污染土壤中的幼虫接触所致。精神病院和日托中心以及乱交的同性恋中的大多数感染乃经粪-口途径的人-人直接传染所致。

可发生自体再感染，这种再感染可引起极高的虫负荷（超感染综合征），也可解释为什么有的感染可持续数10年。超感染综合征常见于细胞介导免疫缺陷者，偶尔也可见于胃酸缺乏或便秘的人，发生于健康人则甚为罕见。快速的自家感染和超感染常发生于亲人T淋巴细胞I型病毒感染者或接受免疫抑制药物的人，但艾滋病患者的弥散性类圆线虫病则并不常见，即使人群中类圆线虫病感染率几乎达50%的非洲国家也如此。免疫抑制可导致以前患有无症状感染的人发生严重的超感染。

症状和体征

虽然 $\geq 75\%$ 的感染者可有嗜酸性细胞增多，但一半以上的感染者是无症状的。这种嗜酸性细胞增多可被类固醇激素或细胞毒性化疗药物抑制，但这有增加超感染的危险。皮肤症状在急性期不常见，在慢性类圆线虫病中则无。幼虫流（larva currens）是一种迁移和移行性的荨麻疹样病变，常见于臀部、肛周或股部，具有诊断特征性。但别的非特异的斑丘疹或荨麻疹也可发生。多数病例无肺部症状，然而重度感染可产生Löffer综合征。偶尔幼虫可在支气管粘膜成熟而产生慢性支气管炎和哮喘。

十二指肠和近段空肠的感染可损害粘膜和粘膜下层，引起的症状有上腹部疼痛和触痛、腹泻、恶心、呕吐、便秘和体重减轻。慢性感染可导致葡萄糖吸收不良和失蛋白肠病。

超感染时，雌性成虫集中在小肠上段，而丝状蚴则侵犯肠道的别处。早期的胃肠道症状包括恶心、呕吐、腹泻和腹痛。未治的感染可引起肠梗阻、阻塞、消化道大出血、严重吸收不良和腹膜炎。肺部症状包括咳嗽、咳痰、呼吸困难、咯血、支气管痉挛和呼吸衰竭。胸部X线检查可显示弥散性间质浸润、实变或脓肿。

移行的幼虫可感染中枢神经系统，导致类圆线虫性脑膜炎、脑脓肿和脑的弥散性受侵。肝脏感染可引起胆汁淤积性和肉芽肿性肝炎。继发性革兰氏阴性菌脑膜炎、肺炎和菌血症的高发病率可能系肠粘膜的破裂或移行幼虫带菌感染所致。感染若发生在免疫抑制的病人则往往是致死的。超感染综合征若不加治疗其死亡

率接近100%；若给予治疗，死亡率为50%~80%。

诊断

一次粪便显微镜检查幼虫的检出率约25%，多次粪便浓集检查或锌漂浮法、Baermann法或琼脂平板法，可使敏感性提高到 $\geq 85\%$ 。若标本在室温内放置数小时，杆状蚴可变为细长的丝状蚴而导致误诊为快速超感染。对低度感染需用尼龙线胶囊法或采用吸引技术从小肠近段获取标本，后者应在内镜下进行，以便对十二指肠和空肠的可疑病变区作活检。超感染综合征时，在粪便、十二指肠内容物、痰和支气管灌洗液中可找到丝状蚴，有时在脑脊液、尿液、胸水或腹水中也能找到。

酶联免疫吸附试验（ELISA）诊断无并发症类圆线虫病的敏感性为80%~85%，但在其他肠道线虫感染的人可产生假阳性。其他血清诊断试验尚未商品化。

预防和治疗

原发性感染的预防与钩虫相同，为预防高度致死的超感染综合征，对可能接触过（甚至很久前接触过）类圆线虫的病人、有不明原因嗜酸性细胞增多的病人和症状提示患类圆线虫病的病人，在接受皮质类固醇或其他免疫抑制治疗前，均应作多次粪检，必要时作尼龙线胶囊检查或十二指肠引流。若被感染，应立即治疗，在免疫抑制治疗前应有寄生虫学治愈的证据。患有再发性类圆线虫病并有免疫抑制的病人，需每月用噻苯达唑治疗。

噻苯达唑是首选药物，对无并发症的感染，25mg/kg 每日口服2次，连服2日（每日最大剂量不超过3g），可获80%~90%的治愈率；可能需要重复疗程或将药物直接滴入肠道上段。治愈需经多次粪检和尼龙线胶囊检查证实。对超感染综合征，25mg/kg 每日口服2次或经鼻饲管给药，疗程至少5~7日，而且在各处的寄生虫都消失后，治疗仍需继续数日。必须长期进行粪检和肠道上段标本检查的随访。噻苯达唑的副作用常见，有时甚至很严重，副作用有恶心、呕吐、腹痛、眩晕、头痛、感觉异常、不适、瘙痒和潮红。

伊维菌素（ivermectin）20 μ g/（kg·d）口服1~2日对类圆线虫很有效，而且副作用比噻苯达唑小。甲苯达唑和阿苯达唑的抗虫作用不及噻苯达唑，故不推荐用于治疗本病。

弓蛔虫病

（内脏或眼幼虫移行症）

本病是一种一般只感染动物的线虫幼虫感染人体所致的疾病，可引起对移行幼虫的嗜酸性肉芽肿组织反应或视力受损。

病因学和发病机制

犬弓蛔虫、猫弓蛔虫和 *Baylisascaris procyonis* 的虫卵在土壤中成熟，通常分

别感染狗、猫和浣熊。由这些动物排出的虫卵被人吞食后在肠道卵化，幼虫钻入肠壁后移行到肝、肺、中枢神经系统、眼和几乎所有其他组织。这些幼虫通常不能在人体内完成它们的发育，但可存活多月。摄入生的或未煮熟的各种动物的肝脏或肉也可引致感染。

症状和体征

内脏幼虫移行 (VLM) 综合征根据受累的器官不同可有发热、纳差、肝脾肿大、皮疹、肺炎和哮喘发作。高球蛋白血症、白细胞增多和明显的嗜酸性细胞增多很常见。对移行幼虫的局灶性嗜酸性肉芽肿反应可引起组织损害。VLM 多见于有食土史的 2~5 岁的儿童。如果不再摄入虫卵，本病可在 6~8 个月内自愈。也可偶尔侵犯脑或心脏而致死。

眼幼虫移行症 (OLM) 也称眼弓蛔虫病，一般无全身症状或全身症状很轻微。OLM 病变最主要的是可引起视力损害的视网膜肉芽肿反应。OLM 发生于大龄儿童而在年轻成人中少见。

诊断

根据临床、流行病学和血清学结果作出诊断。已建立了一种用于测定抗犬弓蛔虫幼虫抗体的具有高度特异性的酶联免疫吸附试验。肝脏或其他受累器官的活检可显示嗜酸性肉芽肿反应。组织切片中很难找到幼虫，活检的虫体检获率也很低，粪检无价值。OLM 应与成视网膜细胞瘤鉴别，以免不必要的眼外科剜出术。

预防和治疗

在美国，幼犬的感染率超过 80%，猫的感染要少得多，但两者均应正规驱虫。应设法使儿童与动物粪便的接触减至最少。

尚无经证实对 VLM 有效的治疗，应用乙胺嗪 (2mg/kg 口服 3 次，连服 1~2 周)、甲苯达唑 (100~200mg 口服 2 次，连服 5 日) 或阿苯达唑 (400mg 口服 2 次，连服 3~5 日) 的疗效仍不肯定。对轻度症状应用抗组织胺药物已足够；对严重症状应用皮质类固醇治疗可起救命作用。皮质类固醇也适用于急性 OLM。可试用激光光凝疗法杀死视网膜的幼虫。

旋毛虫病

本病由旋毛虫感染所致，它可先引起胃肠道症状，然后出现眶周浮肿、肌痛、发热和嗜酸性细胞增多。

病因学和发病机制

旋毛虫病可见于全世界，该虫的生活史靠饲养的动物（如猪）或猎食动物（如熊、野猪）猎食那些横纹肌中含有成囊的感染性幼虫的其他动物（如啮齿动物）得以维持。人因吃被感染动物的未煮熟的肉或肉制品而感染。幼虫在小肠内脱囊后钻入粘膜，在 6~8 日发育为成虫。成熟的雌性成虫排出活幼虫，排虫期长达 4~6 周，然后死亡或被排至体外。新生幼虫移行但仅在横纹肌细胞内的幼

虫能存活。1~3个月后完全成囊并作为细胞内寄生虫还可存活多年。只有当成囊的幼虫被别的食肉动物摄入,生活才能继续。

症状和体征

多数被感染的人无胃肠道症状或症状轻微,第1周可发生恶心、腹部痉挛痛和腹泻。感染后1~2周出现5项特征性的体征和症状:面部或眶周浮肿或唇干裂、肌痛、持续发热、头痛、结膜下出血或瘀斑。眼痛和畏光常先于肌痛。

因幼虫侵犯肌细胞所致的症状与多肌炎相似,疼痛可影响呼吸、讲话、咀嚼和吞咽的肌肉,重度感染时可发生严重呼吸困难。

发热一般为弛张热,可高达39℃或更高,持续数日然后逐渐回落。当新生幼虫侵犯组织时嗜酸性白细胞开始增多,感染后2~4周达高峰,当幼虫成囊后逐渐回落。

重度感染时,炎症可引起心脏(心肌炎、心力衰竭、心律不齐)、神经系统(脑炎、脑膜炎、视听障碍、癫痫发作)或肺部(肺炎、胸膜炎)并发症,死亡通常由心肌炎所致。

当幼虫被肌细胞充分包围成囊或被其他器官组织消灭时,体征和症状逐渐改善,约在第3月大多数体征和症状消失。模糊的肌痛和乏力可持续数月。

诊断

对肠期旋毛虫病尚无特异性诊断试验,感染后第2周肌肉活检可发现幼虫和包囊,肌组织弥漫性炎症表明系新近感染,而死亡的幼虫最终被吸收或钙化。

血清学试验包括酶联免疫吸附试验和皂土絮状试验,这两种试验均有假阴性结果,若试验在感染后2~3周内进行则假阴性更多。因抗体可持续数年,故若血清学试验由初期的阴性然后转为阳性,则有很大价值。血清学试验和肌肉活检是互为补充的试验,对某一特定的病人,可能其中之一项试验是阴性的。而用幼虫抗原作皮肤试验是不可靠的。

50%的病人有肌肉酶(肌酸磷酸激酶和乳酸脱氢酶)升高,并与异常的肌电图相关。

旋毛虫病必须与急性风湿热、急性关节炎、血管性水肿及肌炎区别;发热状态应与结核病、伤寒、败血症及波浪热鉴别;肺部症状需与肺炎区别;神经系统症状需与脑膜炎、脑炎及脊髓灰质炎区别;嗜酸性白细胞增多应与霍奇金病、嗜酸性细胞白血病、结节性多动脉炎以及其他移行性线虫所致的疾病区别。

预防和治疗

肉经充分烧煮(55℃烧透)可预防旋毛虫病。将肉在-15℃冷冻3周或-18℃冷冻1日可杀死其中的幼虫。但烟熏或腌制不能杀灭肉中的幼虫。

旋毛虫感染是自限性的,常常只需要与疾病严重程度相称的对症支持疗法。肌痛可能需用止痛剂(如阿司匹林或麻醉药)。对有严重变态反应症状的病人或心肌或中枢神经系统受累的病人,可给泼尼松(prednisone)20~60mg/d分剂口

服，连服 3~4 日，然后逐渐减量，10~14 日后停药。

驱蠕虫药的适应证很少。甲苯达唑（200~400mg 1 日 3 次连服 3 日，然后改为 400~500mg 1 日 3 次连服 10 日）、噻苯达唑（25mg/kg 1 日 2 次连服 5~10 日）或噻嘧啶（11mg/kg 口服，连服 5 日），可从消化道驱除成虫，但对囊包内的幼虫无效。

龙线虫病

（几内亚线虫病）

本病由麦地那龙线虫感染所致，它可引起疼痛性皮肤溃疡和使人衰弱的关节炎。

病因学和发病机制

龙线虫病流行于热带非洲、印度、巴基斯坦、近东地区、南美部分地区和西印度群岛。全世界每年有 1000 万~4000 万人受感染（译者注：世界卫生组织最近宣布本病已消灭）。

人因饮入含有感染性剑水蚤的水而被感染。幼虫钻入肠壁，成熟为成虫，移行至结缔组织。怀孕的雌虫移行至皮下组织时，虫体的头端产生一疱疹化的硬丘疹，最后破溃。当与水接触时，子宫环经虫体前端脱垂而出并在水中排出会活动的幼虫。若无并发症，经 1~3 周的反复浸水，虫体可自疱疹伤口排出。若虫体不能到达皮肤，则被降解，吸收或钙化。在大多数地区，一次感染性发作约持续 1 年，每年的传病发生在相同季节。

症状和体征

感染的第 1 年往往无症状，症状以线虫性皮炎开始。局部症状为小疱疹处的奇痒和灼痛。产生疱疹的虫体毒性产物还能引起荨麻疹、红斑、呼吸困难、呕吐和瘙痒等变态反应。若虫体在排出或抽拉过程中断裂和幼虫漏逸至组织内，则可发生严重的炎症反应而引起致残性剧痛。成虫一旦排出，症状消失，溃疡愈合。约 50% 的病例可发生成虫移行途径的继发感染。慢性后遗症包括纤维性关节强直症和肌腱挛缩。

诊断

在溃疡处出现成虫的头就可确诊。冷却溃疡区可刺激排出幼虫。X 线检查可对钙化的成虫进行定位诊断（在埃及的木乃伊中发现过钙化的成虫）。用成虫粗提取物作皮试可产生环形的红色反应，但在雌性成虫显露前常为阴性。血清学试验是非特异性的。

预防和治疗

虽然用乙胺嗪化学预防有效，但防止感染最简单的方法是用奶酪包布（一种粗布）过滤饮用水。

治疗是用一根小棒在数日至数周内缓慢地将成虫卷出。外科手术将虫取出是

可能的，并且可减少病残，但在流行区很难做到。噻苯达唑（50~75mg/kg 每日分2次口服，连服3日）或甲硝唑（250mg 每日服3次，连服6日）均有有益作用，但它们无抗蠕虫的作用，只有抗炎和抗菌的特性。

局部应用抗生素和氢化考的松（必要时加用全身性抗生素）可防止继发感染和减少局部炎症反应，也能加快成虫的排出和拉出。

丝虫感染

线样丝虫的成虫寄居于组织内，怀孕的雌虫产出微丝蚴，后者循环于血液或通过组织移行。微丝蚴被适宜昆虫（蚊或蝇）吸入后在其内变为感染性幼虫，这些昆虫再次叮咬时将感染性幼虫种入或置于皮肤，只有少数虫种可感染人类。此外，动物的丝虫偶尔也可感染人类宿主，但不能完全发育。

淋巴丝虫病

本病由丝虫目中的3种丝虫感染所致，可引起急性淋巴腺管炎和慢性淋巴水肿、阴囊积液或乳糜尿。

病因学和发病机制

淋巴丝虫病由班氏吴策线虫、马来布鲁线虫或帝汶布鲁线虫引起，蚊为传播媒介。当蚊叮咬时，感染性幼虫从喙逸出，进入叮咬的创口后移行至淋巴管，经6~12个月发育为成虫。怀孕的雌虫产出微丝蚴，后者进入血液循环。班氏丝虫病分布于非洲、亚洲、太平洋和美洲的热带及亚热带地区，包括加勒比海部分地区。布鲁丝虫病的分布局限于南亚和东南亚地区。最近估计约9000万人受感染。

症状和体征

感染常导致无临床症状的微丝蚴血症。但急性炎症性丝虫病可有持续4~7日的发作性发热（常为复发性的）、伴有典型逆行性淋巴管炎的急性淋巴结炎（ADL）或急性精索炎和附睾炎。受累肢体的短暂性淋巴水肿可引起脓肿而使淋巴液外溢并留有瘢痕。继发性细菌感染常可引起或加重腿部外溢区的ADL。

慢性丝虫病常在多年后隐匿发生，多数病人发生无症状的淋巴管扩张，但对成虫的慢性炎症性应答可导致受累部位的慢性淋巴水肿或阴囊积液。过度角化和局部对细菌和真菌感染的易感性增加而导致象皮病。淋巴管破裂或可导致乳糜尿和阴囊乳糜囊肿的淋巴液异位引流，可引起其他类型的慢性丝虫病。

热带肺嗜酸白细胞增多症（TPE）并非常见。其临床表现为反复的哮喘发作、肺部一过性斑点状阴影、低度发热以及明显的白细胞增多和嗜酸性白细胞增多。血中一般不能找到微丝蚴，但在肺部或淋巴结可出现嗜酸性脓肿。TPE很可能由于对微丝蚴的变态反应所致。慢性TPE可导致肺纤维化。别的淋巴管外体征还有慢性显微镜血尿和蛋白尿以及轻度多关节炎，这些都可能由免疫复合物沉积所致。

一般在 ADL 发作后 20 年或更长时间才出现慢性丝虫病。以前未曾感染的新到流行区的移民所患的急性丝虫病比当地患者严重，进展到慢性期的速度也比当地患者快。离开流行区后，微丝蚴血症和症状逐渐消失。

诊断

显微镜查见血中的微丝蚴就可确诊。血液过滤或离心浓集法的敏感性明显大于原血膜法。必须在微丝蚴血症高峰期采血标本，大多数流行区的高峰期在夜间而很多太平洋岛屿则在白天。超声检查可见到扩张淋巴管内的活成虫，它们的活动称为丝虫舞 (filarial dance)。

血清学试验不能区别过去的感染与活动性现感染。现已有测定班氏丝虫病患者血清中成虫抗原的高度敏感而特异的检测方法。

预防和治疗

减少与感染蚊的接触有保护作用，而乙胺嗪化学预防的效果尚未证实。

淋巴丝虫病的治疗尚存在问题，乙胺嗪 (DEC) 能杀微丝蚴但仅对部分成虫有效，推荐剂量为 6mg/kg 单剂口服。伊维菌素 (ivermectin) 能迅速降低微丝蚴血症水平并抑制幼虫在蚊体内的发育，但不能杀死成虫，并且对布鲁丝虫病不是很有效。

急性发作一般能自动消退，但可能需用抗生素控制继发感染。DEC 治疗 TPE 常能见效，但复发普遍故需多个疗程。DEC 是否能防止或减轻慢性淋巴水肿仍无定论。

慢性淋巴水肿的治疗可见明显效果，外科手术建立的淋巴结-静脉分流可改善淋巴引流，即使晚期象皮病病例也可长期获益。受累肢体的弹性绷带等保守措施也能减轻肿胀。细致的皮肤护理，包括应用抗生软膏和全身性抗生素预防，可使淋巴水肿逆转和防止向象皮病进展。

盘尾丝虫病

(河盲症)

本病由旋盘尾线虫感染所致，可引起慢性皮肤疾病和可能导致失明的眼睛病变。

病因学和发病机制

本病经黑蝇 (蚋) 传播，这种黑蝇滋生于急流的小河 (故称河盲症)。黑蝇叮咬时将感染性幼虫接种入皮肤，约 1 年发育为成虫。雌性成虫可在深部皮下纤维结节内存活长达 15 年。雄性成虫在各结节之间移行并定期向雌虫授精。成熟的成虫产出活的微丝蚴主要移行至皮肤和侵犯眼睛。约有 1800 万人受感染，其中约有 27 万人失明，此外还有 50 万人眼部受损。这种感染和疾病主要分布于热带和非洲撒哈拉地区，在也门、墨西哥南部、危地马拉、厄瓜多尔、哥伦比亚、委内瑞拉和巴西亚马逊流域也存在小的流行灶区。

症状和体征

含有成虫的皮下（或更深部位）结节（盘尾丝虫瘤）可被看到或触及，但其他方面无症状。结节由不同比例的炎性细胞和纤维组织组成，老的结节可干酪化或钙化。

盘尾丝虫性皮炎由微丝蚴所致，皮肤奇痒可能是轻度感染者的唯一症状。皮肤病变通常有难以归类的斑丘疹和继发性表皮脱落、剥落性溃疡和苔藓化以及轻至中度的淋巴结肿大。皮肤过早的起皱和萎缩、腹股沟或股部块状肿大结节、淋巴管阻塞、斑点状皮肤退色、一过性局限性水肿及红斑也可发生。多数病人的盘尾丝虫性皮炎是全身性的，但在也门和沙特阿拉伯，伴有角化过度、脱屑的和色素变化的界限清楚的局限性湿疹样皮炎也很常见。

眼病可从轻度视力受损直到完全失明。前眼病变包括点状（雪花状）角膜炎、死亡微丝蚴周围的急性炎性浸润（可不引起永久性损而消退）；硬化性角膜炎，这是一种可引起晶体脱位和失明的纤维血管瘢痕组织内长物；和可引起瞳孔变形的前眼色素层炎或虹膜睫状体炎。脉络膜视网膜炎、视神经炎和视神经萎缩也可发生。

盘尾丝虫病是继沙眼后在世界上致盲的第二大原因。在非洲大草原地区失明常见，多数系硬化性角膜炎所致；而在多雨森林地区则失明并不常见，系由脉络膜视网膜炎所致；在美洲失明罕见，主要由后眼部病变所致。

诊断

在活检皮片中寻找微丝蚴是诊断感染及其严重性的传统方法（表 161-1）。在眼的角膜和前房也可发现微丝蚴。用特异性 DNA 探针检测皮片中寄生虫 DNA 的 PCR 法比标准技术更敏感。用具有盘尾丝虫特异性的重组抗原的血清诊断试验尚在研究中。

可触及的结节（或被超声或磁共振扫描发现的结节）可用手术切除并用常规组织学方法或经胶原酶消化后，检查其中的成虫。用特异性 DNA 探针可区别非洲致盲和非致盲的旋盘尾线虫。

预防

尚无药物可防止旋盘尾线虫感染，但每年或每半年服 1 次伊维菌素可有效地控制疾病和减少传播。外科手术摘除所有可及的盘尾丝虫结节可减少皮肤微丝蚴数量并降低河盲症的流行率。

在理论上，有可能通过避免去黑蝇感染区、穿戴防护服和使用昆虫驱避剂等措施，将蚋的叮咬减到最低程度。杀灭黑蝇幼虫是西非多国盘尾丝虫病控制规划的主要内容。

治疗

伊维菌素为首选药物，剂量为 $150\mu\text{g}/\text{kg}$ 单剂口服，每年 1 次或 2 次。 ≤ 5 岁或体重 $\leq 15\text{kg}$ 的儿童、孕妇、给出生后第 1 周喂奶的母亲及病症严重的病人，

不应服该药。伊维菌素可迅速减少皮肤和眼中的微丝蚴，但无杀成虫的作用，然而可在数月内阻止微丝蚴从子宫释出。副作用的性质与乙胺嗪相似，但比乙胺嗪的副作用少而轻。乙胺嗪因可引起肾脏毒性和 Mazotti 反应而不再推荐用于治疗盘尾丝虫病，Mazotti 反应可进一步损害皮肤和眼睛、导致心血管虚脱和加速重度感染病人的失明。苏拉明虽有效，但需静脉注射达数周。还可尝试用外科手术摘除盘尾丝虫结节以清除成虫。

罗阿丝虫病

本病由罗阿丝虫感染所致，可引起局限性皮肤血管水肿和变应性嗜酸性细胞过多综合征。

病因学和发病机制

罗阿丝虫经斑虻 (*Chrysops*) 传播，成虫移行至皮下组织和眼睛而微丝蚴在血流中循环。罗阿丝虫病的分布仅限于西非和中非的多雨森林地带和赤道苏丹。在流行区生活数月的外来人员，如传教士和和平组织志愿者，很容易得罗阿丝虫病。

症状、体征和诊断

当地居民感染后产生血管性水肿 (Calabar 肿胀) 的区域可见于人体的任何部位，但以肢体最为多见，水肿通常维持 3 日。推测这是一种对移行成虫释放的变应原的过敏反应。成虫也可穿过眼在结膜下移行，这可能使人不安，但残留的眼部病变不常见。较少见的病理学改变还有肾病、脑病和心肌病。肾病一般表现为蛋白尿，可伴有或不伴有轻度血尿，认为系免疫复合之故。蛋白尿可因乙胺嗪治疗而临时性加重。脑病是轻度的，通常伴有模糊的中枢神经系统症状，并可引起昏迷和死亡。

与当地的非洲人不一样，外来人员的变应性过敏反应症状很明显，Calabar 肿胀的发生更趋频繁和更严重，并且有可能发生全身性嗜酸性细胞过多综合征，进而导致心内膜心肌纤维化。

用显微镜检查周围血中的微丝蚴可作出诊断。应在中午采血，因这时的微丝蚴血症水平最高。流行区的临时居住者常保持无微丝蚴症。血清学诊断试验仍不能区别罗阿丝虫和其他种丝虫。

预防和治疗

昆虫驱避剂可减少个人与感染斑虻的接触。而口服乙胺嗪 (300mg 每周 1 次) 是唯一证实能防止感染的方法。

乙胺嗪是唯一既能杀死微丝蚴又能杀死成虫的药物。推荐剂量为 8~10mg/(kg·d) 口服，连服 2~3 周。某些病人需重复 1 个疗程。重度感染的病人，治疗可能激发会导致昏迷和死亡的脑病。对这种病人，开始时应该用小剂量乙胺嗪治疗 (如每日 1mg/kg)，并且同时加用皮质类固醇。与治疗盘尾丝虫病相同剂量的

伊维菌素可替代乙胺嗪治疗本病，安全而有效。

恶丝虫病

(犬恶丝虫感染)

本病由一种狗的常见寄生虫——犬恶丝虫感染所致。

经感染蚊将犬恶丝虫传给人，但非常罕见。幼虫在梗死的肺组织内被包围而产生界限清楚的肺部结节。病人可有胸痛、咳嗽，偶尔可咯血。很多病人无症状，而在常规胸部X线检查时才发现肺部结节。外科手术标本组织学检查可作出诊断，血清诊断试验的阳性率仅约35%，但可免除不必要的外科手术。本病可以不治自愈。

吸虫感染

血吸虫病是最重要的吸虫感染，约5亿人口有遭感染的危险，这种感染可在流行区建造新水坝而扩散。但除血吸虫外，还有很多其他寄生于人的吸虫并且很容易感染流行区的旅行者。因为这些吸虫的成虫是雌雄同体的（与血吸虫雌雄异体不同），故一般感染持续时间较长。早期幼虫的发育只在螺和其他软体动物内进行，而感染性幼虫的发育发生在鱼或甲壳类动物或水生植物，当摄入这些含有感染性幼虫的动植物时，便可引起感染。

血吸虫病

本病因感染裂体吸虫属中的血吸虫所致，可引起肠、肝和泌尿生殖道的慢性疾病。

病因学和发病机制

成虫在肠系膜或膀胱静脉内生活、交配。一些虫卵钻出肠道或膀胱的粘膜并随粪或尿排至体外。虫卵在淡水中孵化释出毛蚴，后者在螺体内繁殖产生数以千计的尾蚴，这些尾蚴在与人体接触后数分钟内钻入皮肤并转化为童虫。根据虫种不同，童虫在肠道静脉或泌尿生殖道静脉丛发育为有性活性的成虫。尾蚴钻入皮肤后1~3个月，粪或尿中可出现虫卵。据估计，成虫的寿命为3~37年。

埃及血吸虫主要影响泌尿生殖系统，广泛分布于非洲大陆，中东和印度也存在小灶区。曼氏血吸虫广泛传播于非洲，并且是西半球（巴西、苏里南、委内瑞拉和某些加勒比海小岛）的唯一虫种。日本血吸虫仅见于亚洲，主要在中国和菲律宾。可引起肠道血吸虫病的湄公血吸虫见于老挝和柬埔寨，间插血吸虫分布于中部非洲。在美国和加拿大不会发生血吸虫病的传播，因为没有作为中间宿主的螺，但来自流行区的旅游者或移民可出现这种病。

症状和体征

血吸虫性皮炎可发生于以前致敏的人，其症状为在尾蚴入侵的皮肤区出现瘙痒性丘疹（见下文动物血吸虫引起的皮炎）。重度感染后 2~4 周可发生急性血吸虫病（片山热）。急性血吸虫病的临床症状，通常外来人员比流行区当地居民更常见更严重。症状包括发热、寒战、腹痛、肌痛、荨麻疹和明显的嗜酸性白细胞增多。有时，虫卵异位性寄居于中枢神经系统而引起横贯性脊髓炎或癫痫发作。

慢性血吸虫病大多系宿主对保存在组织内的虫卵的应答所致。在早期，由曼氏或日本血吸虫引起的肠粘膜脓肿可破溃而产生血性腹泻；随着病变的进展，可发生局部纤维化、狭窄、瘘管和乳头状瘤生长。埃及血吸虫感染时，膀胱壁溃疡可引起排尿困难、血尿和尿频，以后可发生慢性膀胱炎；狭窄可导致输尿管积水和肾盂积水；膀胱乳头状肿块常见并可能恶变；泌尿生殖道的继发性细菌感染和沙门菌败血症常见。

肝脏对曼氏血吸虫和日本血吸虫虫卵的肉芽肿反应，可引起弥散性结节性门脉周围的肝硬化（烟斗柄状纤维化）。肝细胞功能通常不受严重损害，但有时可损害循环而导致门脉高压。呕血常见并可致死。门脉高压也可将虫卵分流至肺部而引起肺部的局灶性闭塞性动脉炎和肉芽肿，进而导致肺动脉高压和肺源性心脏病。

诊断

在粪（日本血吸虫、曼氏血吸虫、湄公血吸虫、间插血吸虫）和尿中（埃及血吸虫）可找到虫卵，但可能需用浓集技术多次粪检。预后和治疗因虫种而异。若临床特征与血吸虫病相符，但反复多次尿或粪便检查仍未发现虫卵者，需作肠或膀胱粘膜活检查找虫卵。

血清学试验具有高度敏感性和特异性，测定血清中的抗原水平可用于估计虫负荷和考核疗效。磁共振或超声检查可测定门脉周围纤维化和肝内、肠壁内或膀胱和输尿管中钙化的虫卵。

预防和治疗

严格避免与疫水接触可预防感染，流行区的成年人对再感染的抵抗力比儿童强，提示存在获得性免疫的可能性，疫苗的开发尚在研究中。

现在用于治疗的药物有 3 种。推荐吡喹酮 1 天口服疗法（埃及血吸虫病和曼氏血吸虫病：20mg/kg 服 2 次；日本血吸虫病和湄公血吸虫病：20mg/kg 服 3 次）。但该药对发育中的童虫无作用，故不能抑制早期感染。副作用一般轻微，可有腹痛、腹泻、头痛和头晕。抗药虫株已出现。羟氨嗪仅对曼氏血吸虫有效，非洲虫株对该药的抗性比南美虫株强，故需用较大剂量（非洲曼氏血吸虫病：每日 30mg/kg 口服 1 或 2 天；南美曼氏血吸虫病：15mg/kg 1 次顿服）。已发现抗羟氨嗪的病例。敌百虫仅对埃及血吸虫有用，因为价格便宜而广泛用于流行区。敌百虫的疗程为 3 剂，每隔 2 周服 1 剂。

治疗后3个月和6个月应复查病人的活虫卵，若排卵无明显减少则应复治。抗原检测试验可替代定量虫卵计数作为考核化疗的手段。

动物血吸虫引起的皮炎

(游泳者痒病；挖蛤者痒病)

某些动物寄生虫的尾蚴可钻入人的皮肤，虽然尾蚴不能在人体内发育，但可被致敏并在尾蚴反复入侵的部位可发生瘙痒的斑丘疹皮肤病变。皮肤病变可伴有全身性发热反应，发热反应持续5~7日后可自动消退。

海水血吸虫皮炎（挖蛤者痒病）可见于大西洋、波斯湾、太平洋和夏威夷沿岸，在科德角的泥泞地甚为常见。淡水血吸虫皮炎（游泳者痒病）常见于北密执安湖、威斯康星和明尼苏达州。

并殖吸虫病

(东方肺吸虫病，流行性咯血)

本病因感染卫氏并殖吸虫及相关虫种所致，可引起类似于结核病的肺部疾病。

病因学和发病机制

卫氏并殖吸虫是主要病原体，虫卵随痰或粪便排出，2~3周后在水中发育为毛蚴。毛蚴侵入螺体内发育、繁殖，最后逸出尾蚴。尾蚴钻入蟹或螯虾并成囊而形成囊蚴。人因吃生的或腌制或半生不熟的上述甲壳类食品而感染。囊蚴在消化道内脱囊，穿过肠壁到达腹膜，然后移行穿过横膈进入胸膜腔，到达肺组织，成囊并发育为雌雄同体的成虫。成虫也可在脑、肝、淋巴结、皮肤和脊髓发育。成虫的寿命可长达20~25年。

最重要的流行区位于远东，特别是朝鲜、中国大陆和台湾以及菲律宾。西非和中南美洲的部分地区也存在流行灶区。

症状和体征

轻度感染时，大多数损害仅限于肺部，重度感染时通常可累及其他器官；中枢神经系统受损约占所有肺外感染的25%~45%。肺部感染的症状缓慢出现，包括呼吸困难、慢性咳嗽、胸痛和咯血。X线检查可显示弥散性浸润、结节状或环状阴影、空洞、肺脓肿、胸膜积液和气胸。临床特征与肺结核相似故常与其混淆。脑部感染与占位性肿瘤相似，常在肺部疾病开始后1年内出现，癫痫发作、失语、轻瘫和视力障碍常见。游走性皮肤变应性病变与皮肤幼虫移行症的病变相似，这在斯氏并殖吸虫感染时常见，但也可见于其他虫种的感染。

诊断

在痰或粪中查到特征性的大而有盖的虫卵可确诊，有时在胸水和腹水中也可

发现虫卵。虫卵可能难以找到，因为排卵是间歇性的而且虫卵量少。X线检查可提供有关的重要信息，但不具诊断价值。血清诊断试验有助于诊断肺外感染和考核疗效。

预防和治疗

不吃生的或半生不熟的蟹或螯虾是最好的预防。吡喹酮是首选药物（25mg/kg 日服3次，连服2日），肺部感染的治愈率为80%~100%，硫双二氯酚（每日30~50mg/kg 隔日口服，共服10~15剂）同样有效并且较便宜，但副作用较多。相同的药物也可用于治疗肺外感染，但可能需要多个疗程。皮肤病变有时可能需要作外科切除，在极罕见的情况下脑囊肿也可能需手术摘除。

华支睾吸虫病

（东方肝吸虫病）

本病由华支睾吸虫感染所致，可引起慢性肝脏疾病。

病因学和发病机制

华支睾吸虫的成虫寄生在胆管，虫卵随粪排出，从感染螺释出的尾蚴可感染多种淡水鱼，人因吃含有囊蚴的生鱼、鱼干、盐鱼或腌鱼而感染。囊蚴在十二指肠释出，进入总胆管并移行至肝内胆小管（或偶尔可进入胆囊或胰管），约1个月发育成熟为成虫。成虫的寿命可长达 ≥ 20 年。

本病主要流行于远东，特别是韩国、日本和中国的台湾和南方。此外，在移民中间或从东方流行区进口鱼的地区也可发现本病。

症状和体征

轻感染通常无症状，当虫负荷累积到 >500 时可发生临床症状，故主要见于成人。最初的症状包括发热、寒战、上腹痛、肝肿大触痛、轻度黄疸以及嗜酸性白细胞增多。以后腹泻常见，重感染时慢性胆管炎可发展至门脉纤维化。门脉纤维化又与门脉高压、肝硬化和肝实质萎缩相关。黄疸通常由虫团阻塞胆道或结石形成所致。其他并发症还有胆管癌、化脓性胆管炎和慢性胰腺炎。

诊断

在粪便或十二指肠内容物中发现虫卵可确诊。但这种虫卵很难与后殖吸虫、异形吸虫及后睾吸虫的虫卵区别。碱性磷酸酶及胆红素的水平升高，嗜酸性白细胞增多变化不定。腹部X线平片有时可显示肝内钙化。经皮经肝胆管造影常可显示周围肝内胆管扩张，成虫像似圆形缺损。在有急性症状的病人，肝扫描通常阴性，但可显示多发性吸收减弱区。

预防和治疗

淡水鱼要烧透，不吃生鱼、腌鱼或酒浸鱼。吡喹酮（25mg/kg 口服1日3次连服2日）高度有效。胆道阻塞可能需手术治疗。

片吸虫病

本病是一种羊和牛的肝吸虫——肝片吸虫感染。

人的片吸虫病分布于欧洲、非洲、中国和南美洲，但在美国罕见。人因吃水田芥而获感染，成虫在胆管内成熟，引起胆管阻塞和肝脏损害。治疗用硫双二氯酚（30～50mg/kg 隔日口服1剂，共服10～15剂）。

后睾吸虫病

本病由后睾吸虫感染所致并与华支睾吸虫病相似。

有两种后睾吸虫可引起人类疾病。人因吃含有感染性囊蚴的生的或不熟的鱼而获感染。后睾吸虫病分布于东欧和中欧、西伯利亚和亚洲的泰国和柬埔寨等地区。治疗同华支睾吸虫病。

姜片虫病

本病由布氏姜片吸虫感染所致。

在亚洲很多地区可见布氏姜片吸虫寄生于猪的肠道，人因吃带有感染性囊蚴的水生植物，如荸荠而获感染。成虫吸附于近端小肠的粘膜并使其溃烂，因此类似消化性溃疡。治疗同华支睾吸虫病。

绦虫（带绦虫）

典型绦虫的成虫虫体长而扁平、不分节，无消化管而能直接从宿主小肠吸收营养物。成虫有3个可识别的部分，头节（头）起附着器作用，颈是有高度再生能力的不分节的部分。如果治疗不能杀灭颈和头节，则整个虫体又可再生。虫体颈节以下的其余部分由无数节片组成。最接近颈部的节片不分化。随着节片向尾端移动延伸，性器官形成（绦虫是雌雄同体的），远端节片是孕节，其子宫内含虫卵。

鱼带绦虫感染

（裂头绦虫病）

本病由阔节裂头绦虫感染肠道所致，一般无症状，但可引起维生素B₁₂缺乏和巨成红细胞贫血。

病因学和发病机制

世界范围内均有鱼带绦虫感染，但各大洲有污水污染淡水鱼的冷湖（Cool-lake）地区尤为多见。在美国，吃生鱼的人可发生这种感染。

成虫寄居于人的肠道，未发育的虫卵自节片释至肠腔然后随粪便排出。在淡

水中，虫卵孵出能自由游动的钩毛蚴，后者被剑水蚤摄入并发育为原尾蚴，感染性幼虫在吞入感染性剑水蚤的淡水鱼内发育，在人的小肠内约经 1 个月成熟并开始产卵（每虫每日产卵约 100 万）。成虫的寿命约数月至数年。

症状、体征和诊断

本病通常无症状，但有时也可见轻度胃肠道症状。鱼带绦虫在小肠上段摄取维生素 B₁₂，致使约 1% 的感染者，特别是斯堪的纳维亚人，发生恶性贫血。在粪便中很易找到有特征性的有盖虫卵。

预防和治疗

为防止感染，所有的淡水鱼均应充分烧煮或冷冻（-10℃）48 小时。治疗可用吡喹酮单剂口服 5~10mg/kg。为纠正贫血，需用维生素 B₁₂。

牛带绦虫感染

本病是一种牛带绦虫的肠道感染，通常无症状。

病因学和发病机制

带状的成虫寄居于人的肠道内，含卵的节片随粪排出并被牛摄入。虫卵在牛肠内孵化释出六钩蚴，后者侵入肠壁并随血流到达横纹肌，2 个月后发育为囊尾蚴，即一个含有翻卷缩入的头节的小囊。人因吃生的或不熟的牛肉中的囊尾蚴而感染。囊尾蚴附着于肠粘膜，2 个月后发育成熟为成虫。成虫（通常只有 1~2 条）可存活数年。

本病呈世界性分布，但在非洲、中东、东欧、墨西哥和南美的热带和亚热带养牛的地区尤为多见。牛带绦虫感染在美国不常见，牛受到联邦检疫机构的监测。

症状、体征和诊断

本病虽可有上腹痛、腹泻和体重减轻，但通常无症状。无症状的病人常因排出活动的节片而就医。

通常在粪便中发现典型的孕节或很少情况下发现头节便可确诊。有时在粪中可见从破裂节片中逸出的虫卵，但该虫卵无法与其他绦虫的虫卵区别。也可用透明粘胶纸压肛周区，然后将该胶纸置于载玻片上镜检虫卵。肛拭也可发现虫卵。

预防和治疗

牛肉至少在 56℃ 烧 5 分钟可预防感染。肉类检疫和改善卫生条件有助于控制感染。

治疗可用吡喹酮 5mg 或 10mg/kg 单剂口服，或用氯硝柳胺 2g（每片 500mg，共 4 片）单剂口服，服药时要咀嚼并用少量水吞服（2~5 岁儿童的剂量为 0.5g，大龄儿童的剂量为 1g）。上述两药的治愈率约为 90%。若 4 个月内不再有节片排出，可认为已治愈。

猪带绦虫感染

(猪肉绦虫感染; 囊尾蚴病)

本病由猪带绦虫成虫感染肠道所致者常无症状; 由幼虫感染所致者可引起伴有癫痫发作的神经囊尾蚴病。

病因学和发病机制

人因吃含有囊尾蚴的猪肉而感染, 也可能因意外摄入人排泄物中的猪带绦虫的虫卵, 成为中间宿主而发生囊尾蚴病; 此外, 若肠道中存在成虫, 反胃时可将肠道中的孕节带至胃内并孵出六钩蚴, 移行至皮下组织、肌肉、内脏和中枢神经组织。

在拉丁美洲、南非和印度, 神经囊尾蚴病是一个十分普遍的问题, 也是癫痫发作的一个主要原因。在美国, 除来自流行区的移民外, 本病十分罕见。

症状和体征

成虫感染通常无症状, 活的囊尾蚴仅引起轻度组织反应, 但若囊肿死亡则可促发强烈的组织应答, 因此在感染后 4~5 年内常无症状。脑部感染可诱发严重症状, 症状由肿块效应、虫体崩解后的炎症反应、脑室和脑室孔阻塞所致。病人可有癫痫发作、颅内压增高的征象、脑积水、局灶性神经体征、精神状态改变或无菌性脑膜炎。囊尾蚴也可感染脊髓及眼睛。

诊断

通常依据在粪便中发现典型的孕节而确诊, 粪便中还可出现从破溃节片逸出的虫卵, 或在肛拭检查的标本中也可发现虫卵, 但它们不能与其他种绦虫的虫卵区别。囊尾蚴病患者粪便标本中有 $\leq 30\%$ 可发现虫卵。

脑或肌肉 X 线检查可显示钙化的囊肿, CT 或磁共振检查常具有诊断意义, 可显示很多实性结节或囊肿、钙化的囊肿、环状增强性病变或脑积水。现已有高度敏感和特异的免疫印迹试验可用于诊断。

预防和治疗

烧透猪肉可预防绦虫成虫感染, 在流行区预防囊尾蚴病可能有一定困难: 尽管严格注意个人卫生和饮食习惯, 感染仍可能发生。也可因虫卵污染尘土而经空气传播囊尾蚴病。

猪带绦虫成虫感染者必须迅速治疗并仔细驱虫。肠道感染的治疗同牛带绦虫感染, 但推荐的剂量可引起节片解体而释出虫卵, 故理论上有可能引起感染。

脑囊尾蚴病的治疗首选吡喹酮 (每日 50mg/kg 口服, 共服 15 日)。阿苯达唑 (每日 15mg/kg 口服, 共服 28 日) 同样有效并且价格便宜, 但美国尚无此药可用。吡喹酮并非对所有病人都有效, 并且也不是所有病人都必须治疗 (如囊肿可能已死, 或对治疗的炎症反应可能比疾病本身更严重)。为减轻囊肿变性所致的症状, 可能需用皮质类固醇 (如地塞米松 4~16mg/d) 和抗痉剂。阻塞性脑积水、第 4 脑室感染和脊髓及眼囊尾蚴病, 可能需外科手术治疗。

包虫病

(细粒棘球蚴感染；棘球蚴病)

本病由细粒棘球蚴感染所致，可引起肝和其他器官的包囊。

病因学和发病机制

从狗、狼和其他食肉动物排出的虫卵被食草动物(如羊或驼鹿)或人摄入。六钩蚴钻入肠壁经血循环移行并定居于肝、肺和较少见的在脑、骨及其他器官。幼虫缓慢发育(通常需很多年)为充满液体的单房大囊肿——包虫囊肿。从这些包囊又可萌发出育囊，在这些育囊内含有许多小的感染性头节。大的囊肿可含有几升抗原性很强的包虫液体和数百万个头节。有时在原发性囊肿内或外部形成子囊。

本病多见于地中海、中东、澳大利亚、新西兰、南非洲和南美洲的牧羊区，在加拿大、阿拉斯加和加利福尼亚的某些地区也存在流行灶区。

症状和体征

大多数感染是在儿童时代获得，但除非囊肿位于重要器官，可以数十年不出现临床症状。体征和症状与占位性肿瘤的症状和体征相似。大多数囊肿在肝脏，最后可引起腹痛或触及肿块。若胆管被阻塞可发生黄疸。囊肿破入胆管、腹腔或胸腔、或肺，可引起发热、荨麻疹或严重过敏反应。释出的头节可产生转移性感染。肺部囊肿通常在常规胸部 X 线检查时发现，某些破裂可引起咳嗽、胸痛和咯血。可出现嗜酸性细胞增多症。

诊断

若出现子囊，CT 和超声扫描具有诊断价值；但若单个包虫囊肿，则很难与单纯性上皮囊肿区别。囊液中存在棘球蚴沙(陈旧性头节和小钩碎片)有诊断意义。胸部 X 线可显示一圆形的，常常是不规则的，密度均匀的肺部肿块。Casoni 皮试常阳性，但缺乏敏感性和特异性。抗棘球蚴弧 5 抗原的抗体检测或免疫印迹显示典型条带均具有高度特异性。

预防和治疗

不用感染的猎物喂狗，不以屠宰后羊的躯体及内脏下脚作为狗的食料可预防感染。牧羊区的狗应反复驱虫治疗。

仔细的外科手术为首选治疗，有时可通过腹腔镜手术。某些医疗中心正在用 PAIR 法进行治疗，即在 CT 引导下经皮抽吸囊液，然后灌入杀头节药物，最后再吸出。阿苯达唑(400mg 每日 2 次，共服 28 日；儿童剂量为每日 15mg/kg)可抑制生长或杀死囊肿，适用于不能手术的病例或手术时囊肿散落外溢的病例，对后者可防止转移性感染。

泡状包虫病

(多房棘球蚴病)

本病是一种多房棘球蚴感染。

成虫见于狐而棘球蚴见于小型野生啮齿动物。感染的狗对偶然的人类感染起着主要的连接作用。本虫的生活史与细粒棘球蚴相似。

幼虫形成不规则的泡状囊肿，其内通常不含头节。生发组织和育囊迅速扩展，产生难以或不能手术治疗的海绵状肿瘤。囊肿主要见于肝脏，但也可转移至肺、淋巴结和其他组织。

多房棘球绦虫主要分布于中欧、阿拉斯加、加拿大和西伯利亚。在美国，自然感染的范围从怀俄明和达科他伸展到印第安纳和俄亥俄。

症状、体征和诊断与包虫病相似（见上文），除非整个幼虫肿块能切除，一般预后很差。大剂量甲苯达唑或阿苯达唑可抑制幼虫的生长。同时给 γ -干扰素可增强这些药物的疗效。对少数病人，肝移植可起到救命作用。

（薛纯良 译）

第162节 病毒性疾病

病毒是最小的寄生物；它们完全依赖细胞（细菌、植物或动物）而复制。病毒的外壳为蛋白质，有时为脂质，核心为RNA或DNA核酸。在许多情况下，核心穿入易感细胞并引起感染。

病毒大小从 $0.02\mu\sim 0.3\mu$ ，在光学显微镜下不可见，但在电子显微镜下可以看到。病毒可用生物物理和生物化学的方法鉴定。与大多数其他寄生物一样，病毒可以刺激宿主产生抗体。

有几百种不同的病毒可以感染人体。许多病毒刚被发现不久，它们的临床意义尚未完全认识。虽然许多病毒感染宿主而不引起症状，然而，由于它们广泛地、有时是全球性地存在，因此造成重要的医学和公共卫生问题。

原发感染人体的病毒主要通过呼吸道和肠道排泄物传播。这些病毒（表162-1）见于世界各地，其传播受下列因素限制：先天的抵抗性，以往感染产生免疫或疫苗接种，健康及其他公共卫生措施，以及抗病毒药物的预防性应用。

动物源性病毒主要在动物中完成其生物学周期，人类仅是次要的或偶然的宿主。这些病毒（表162-2）限于某些地域和环境，在那里它们能在人体外完成其感染的自然周期（脊椎动物或节肢动物或二者均有）。

有些病毒具有致癌性。人类嗜T淋巴细胞病毒（逆转录病毒）1型与人白血病和淋巴瘤有关。Epstein-Barr病毒也与一些恶性肿瘤相关，如鼻咽癌（参见第87章）、伯基特淋巴瘤（参见第139节）、霍奇金病、以及用免疫抑制剂的器官移植受体的淋巴瘤。卡波西肉瘤相关病毒与卡波西肉瘤（参见第126章）、原发性渗出性淋巴瘤、以及Castleman病（一种淋巴细胞增生性疾病）有关。

慢病毒感染的特点是潜伏期长并造成慢性退行性病变，如亚急性硬化性全脑

表 162-1 主要感染人类的病毒

病毒群及分类	主要综合征	血清型数及主要血清型	流行和分布	诊断依据	治疗	预防
呼吸道 流感病毒 A、B、C	流感; AFRD; 急性支气管炎; 肺炎; 哮喘	3个血清型: A (可有许多亚型)、B、C	流行性, 偶尔大流行(A、B); 地方性流行(C)	临床和流行病学特点; 血清学检查; 病毒分离; 抗原检测	金刚烷胺(A)、金刚烷胺(B)	疫苗(A、B; 中度有效); 金刚烷胺
副流感病毒 1~4	AFRD(儿童); 急性支气管炎; 肺炎; 哮喘	4个血清型: 1、2、3、4	局部流行(1); 儿童中广泛流行(1、2、3、4)	临床特点; 血清学检查; 病毒分离; 抗原检测	无	疫苗在研究中
腮腺炎病毒	腮腺炎; 睾丸炎; 脑膜脑炎	1个血清型	全球性; 大多数是儿童; 一些成人	临床特点; 血清学检查; 病毒分离	无	疫苗
腺病毒	AFRD(儿童); ARD(成人); APCF; EKC; 病毒性肺炎; 急性滤泡性结膜炎; 腹泻; 出血性膀胱炎	41个血清型	全球性, 大多数为儿童	APCF、EKC; 临床特点; 大多数; 血清学检查和病毒分离	无	疫苗(4、7)用于军队中的流行
呼吸道肠道 孤儿病毒	很少致病	3个血清型	儿童中广泛流行	血清学检查; 病毒分离	无	无
呼吸道合胞 病毒	下呼吸道感染(婴儿); 轻度上呼吸道感染(成人)	1个血清型	儿童中广泛流行	血清学检查; 病毒分离; 抗原检测	病毒唑用于高危婴儿	无
鼻病毒	感冒; 急性鼻炎伴有或无发热	> 95个血清型; 可能数百个	普遍的, 特别在寒冷季节	临床特点	无	无
肠道 脊髓灰质炎 病毒	脊髓灰质炎(瘫痪的); 无菌性脑膜炎	3个血清型	全球性; 由于疫苗应用, 发病率降低	典型瘫痪; 血清学检查; 病毒分离	无	疫苗: 活的(口服); 灭活的(注射)
柯萨奇病毒	疱疹性咽峡炎; 流行性胸痛; 无菌性脑膜炎; 新生儿败血症; 心肌炎; 心包炎; AFRD(儿童); 疱疹性疾病; 发热和皮疹	29个血清型 (A: 23, B: 6)	各型不同; 大多数受感染及儿童多见	病毒分离; 血清学诊断困难	无	无

续表

病毒群及分类	主要综合征	血清型数及主要血清型	流行和分布	诊断依据	治疗	预防
埃可病毒和“高编号”的肠道病毒	无菌性脑膜炎; 发热和皮疹; 脑膜脑炎; 无细菌性脑膜炎; 新生儿败血症; 心肌炎; 急性呼吸衰竭; 心包炎	37个血清型*: 4, 6, 8, 11, 14, 16, 18, 20, 30	同柯萨奇病毒	同柯萨奇病毒	无	无
流行性胃肠炎病毒	流行性恶心和呕吐; 腹泻	? 血清型: 轮状病毒; 诺瓦克病毒; 其他杯状病毒; 腺病毒40型和41型; 冠状病毒因子	局部流行(儿童); 寒季增加; 轮状病毒(儿童); 腺病毒40、41型(婴儿); 冠状病毒因子(婴儿)	临床和流行病学特点; 粪便的电镜检查; 血清学检测; 抗原检测	无	轮状病毒疫苗在研究中
出疹的麻疹病毒	麻疹; 脑脊髓炎	1个血清型	全球性的; 因疫苗的应用而发病率降低; 中枢神经系统受累少	临床特点; 血清学检查; 病毒分离	无	疫苗
风疹病毒	德国麻疹	1个血清型	普遍的; 妊娠期间感染引起新生儿缺陷	临床和流行病学特点; 血清学检查	无	疫苗
传染性软疣病毒	传染性软疣丘疹	1个血清型	生殖器(成人); 暴露皮肤(儿童); 严重的(艾滋病)	临床检查和活检	冷冻疗法; 刮除术	无
人细小病毒B ₁₉	感染性红斑(第5日); 皮疹; 不适; 关节炎; 胎儿水肿(妊娠期间感染); 贫血(免疫抑制者或血红蛋白病者感染)	1个血清型	散发流行	临床特点; 骨髓中巨细胞伴大贫血; 血清学检查; 血清学	IV型免疫球蛋白(严重贫血)	无

续表

病毒群及分类	主要综合征	血清型数及主要血清型	流行和分布	诊断依据	治疗	预防
肝炎病毒						
甲型	甲型肝炎(急性)	1个血清型(肠道病毒)	分布广;常流行	临床和流行病学特点;血清学检查	无	γ-球蛋白;疫苗
乙型	乙型肝炎(急性和慢性)	1个血清型	广泛传播	临床特点;血清学检查	干扰素	严格无菌措施;乙肝表面抗体;疫苗;γ-或高价免疫球蛋白
丙型	丙型肝炎(急性和慢性)	6个基因型	广泛传播	临床特点;血清学检查	干扰素	严格无菌措施;丙肝筛查
丁型	丁型肝炎(delta);严重肝炎	1个血清型	与静脉药瘾有关;仅能感染乙肝感染者	血清学检查	无	无
戊型	戊型肝炎	1个血清型	暴发流行;发展中国家;妊娠期严重	血清学检查	无	避免污染的水、食物
持续性的(潜伏)巨细胞病毒	先天性缺陷(巨细胞包涵体病);肝炎(巨细胞病);核细胞增多症(包括艾兹病);能低下者(包括艾滋病、中枢视网膜炎、胃肠道病、神经系统病;肺炎	1个血清型	广泛传播;先天性的;免疫抑制者	临床特点;血清学检查;病毒分离;组织病理	更昔洛韦;膦甲酸钠;西多法韦	更昔洛韦
Epstein-Barr	传染性单核细胞增多症	2个型	广泛传播;主要感染年轻人	异嗜性凝集试验;白细胞分类计数;特异的血清学检查	无	无

续表

病毒群及分类	主要综合征	血清型数及主要血清型	流行和分布	诊断依据	治疗	预防
单纯疱疹病毒 毒	唇疱疹; 疱疹性龈口炎; 皮炎; 角结膜炎; 肺炎; 外阴阴道炎; 新生儿弥散性疾病	2个血清型	复发性唇疱疹, 几乎世界性分布; 龈口炎常见于婴儿和儿童	临床特点; 血清学检查; 病毒分离	阿昔洛韦; 泛昔洛韦; 缬昔洛韦; 潘昔洛韦	无
人疱疹病毒 6型	婴儿玫瑰疹(幼儿急疹)	1个血清型	广泛传播; 年幼儿童	临床特点	无	无
人乳头状瘤 病毒	疣(瘰); 生殖器官疣; 宫颈癌	> 60个血清型; 数目确定	普遍的; 常见的; 常复发	临床检查和活检	冷冻疗法; 干扰素(?) (生殖器); 鬼臼树脂	无
水痘-带状疱疹 病毒	水痘	1个血清型	几乎全世界(儿童); 偶尔成人	临床特点; 血清学检查; 病毒分离	阿昔洛韦	免疫球蛋白; 疫苗
	带状疱疹	1个血清型	成人常见; 潜伏病毒激活	相同	阿昔洛韦; 泛昔洛韦; 缬昔洛韦	

* 发展非常快, 无法全面总结。

* 埃可病毒 9、10 和 28 型已被重新分类, 这些编号不再使用; 近期报道的肠道病毒已被命名为 68~72 型。

AFRD = 急性发热性呼吸道疾病; ARD = 急性呼吸道疾病; APCF = 急性咽结膜炎热; EKC = 流行性角膜结膜炎; LRI = 下呼吸道疾病; URI = 上呼吸道疾病

表 162-2 动物源性病毒*

病毒群和分类	主要综合征	血清型数及 主要血清型	流行和分布	诊断依据	特异性治疗	预防
虫媒病毒 披盖病毒 α -病毒	1. 西方马脑炎 2. 东方马脑炎 3. 委内瑞拉马脑炎 4. 基孔贡亚病 5. 马雅罗病	> 250 个血清 型; 名称同临床 综合征	1. 北美和南美 2. 北美和南美 3. 海湾国家至南美 4. 非洲、东南亚、印度 5. 南美、特立尼达	血清学和病 理学检查; 病毒抗原; PCR	病毒唑对某些 病毒感染有效	控制传播媒介; 减少与传播媒介接触; 能制备有效疫苗, 除黄热病外, 没有普遍应用
黄热病毒	1. 黄热病 2. 登革热 3. 日本脑炎 4. 澳洲墨莱溪谷脑炎 5. 圣路易脑炎 6. 俄罗斯春夏脑炎 7. 鄂木斯克出血热 8. 科萨努尔森林病 9. Powassan 脑炎		1. 非洲、中美洲、南美洲 2. 全世界热带和亚热带 3. 东南亚、日本、朝鲜、中国、印度、菲律宾、前苏联东部 4. 澳大利亚、新几内亚 5. 北美和南美 6. 前苏联、东欧、中欧、马来西亚 7. 前苏联 8. 印度 9. 北美			
本雅病毒	1. 本雅姆韦拉病和其他疾病 2. 加利福尼亚脑炎及相关型 3. 汉坦病及相关型 4. 汉坦病毒肺综合征		1. 非洲、南美、芬兰、美国 2. 可能遍布全球, 常见于美国中西部 3. 北亚、欧洲、美国西南部 4. 美国			

续表

病毒群和分类	主要综合征	血清型数及 主要血清型	流行和分布	诊断依据	特异性治疗	预防
白蛉热病毒	1. 那不勒斯、西西里、 白蛉热 2. Punta Toro、Chagres 热 3. 裂谷热		1. 意大利、印度、埃及 2. 巴拿马 3. 东非、埃及			
内罗毕羊病病毒	1. 克里米亚-刚果出血 热		1. 前苏联、中非、西巴基 斯坦			
眶病毒	科罗拉多婢传热	1个血清型	美国西部	血清学检查; 病毒分离; 抗原检测	无	躲避蜱
狂犬病毒	狂犬病	1个血清型	全世界性	临床和病理 学检查;病 毒分离;抗 原检测;血 清学	无	有效疫苗;狂犬病 感染后免疫球 蛋白
沙粒病毒	1. 拉沙热 2. 马休波(玻利维亚 出血热) 3. 胡宁(阿根廷出血 热) 4. 淋巴细胞络脉膜 脑炎	> 11个血清 型;命名与 临床综合 征相同	1. 非洲 2. 南美 3. 南美 4. 世界性;主要贮主:啮 齿动物	病毒分离;血 清学检查	病毒唑用于拉 沙热;恢复期 血浆用于胡 宁和马休波; 病毒唑用于 胡宁和马休 波?	躲避啮齿动物;胡 宁疫苗正在研 究中
纤丝病毒	1. 马堡病毒(出血热) 2. 埃博拉病毒(出血 热)	1个种类 3个亚型	1. 非洲 2. 非洲	病毒分离,血 清学检查	无	无

* 见表162-6 虫媒病毒和沙粒病毒性疾病。多数虫媒病毒的节肢昆虫媒介为一种或一种以上的蚊、蜱和白蛉。
PCR = 聚合酶链反应

炎（麻疹病毒）、进行性风疹性全脑炎、进行性多灶性脑白质病（JC 病毒）、以及克雅病（朊病毒病）（参见下述的慢病毒感染以及第 265 节的亚急性硬化性全脑炎和进行性风疹性全脑炎）。

潜伏感染—病毒感染的一种静止状态—导致存在免疫反应的情况下感染的复发，并且有助于病毒在人群中的传播。疱疹病毒就是如此。

诊断

仅有少数病毒性疾病可依据临床或流行病学资料作出诊断（如一些众所周知的病毒性综合征—参见第 265 节病毒感染中的麻疹、风疹、幼儿急疹、传染性红斑及水痘）。诊断通常需要实验室检查，急性期和恢复期的血清学试验敏感、特异、但所需时间长，较为快速的诊断有时可采用培养、聚合酶链法或病毒抗原检测。组织病理学有时也能有助于诊断。特异的诊断方法在本书的另处叙述。许多州卫生实验室和疾病预防控制中心可提供诊断上的帮助。

预防和治疗

普遍应用的能产生主动免疫的有效疫苗包括流感、麻疹、腮腺炎、脊髓灰质炎、狂犬病、风疹、甲型肝炎、乙型肝炎、水痘和黄热病。一种有效的腺病毒疫苗可买到，但仅用于高危人群，如新兵。特异性免疫球蛋白也可买到，用于被动免疫预防（参见第 152 节和 256 节儿童期免疫接种）。

有效的治疗和预防某些病毒的药物已经上市：金刚烷或金刚乙胺用于甲型流感，阿昔洛韦、缬昔洛韦和泛昔洛韦等用于单纯疱疹或水痘带状疱疹病毒感染；更昔洛韦、膦甲酸以及西多法韦用于巨细胞病毒感染；逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂等用于艾滋病病毒感染。目前干扰素的应用限于乙型肝炎、丙型肝炎和人乳头瘤病毒感染（参见第 154 节）。

呼吸系统病毒性疾病

呼吸道病毒感染可引起急性的局部的和全身的疾病。常见的有感冒、流感、咽炎、喉炎（包括哮吼）以及气管支气管炎。病毒性肺炎常不能被识别，但现代临床和实验室技术的应用已经使之较容易被诊断了。关于咽炎参见第 87 节，喉炎参见第 88 节。哮吼和呼吸道合胞病毒感染见第 265 节。肺部、副鼻窦及中耳的细菌感染可以合并病毒感染。

宿主本身的因素可以明显地影响症状的范围和严重程度。由于直接的作用或加剧原有的病情，所有呼吸道病毒都能导致严重的疾病，尤其是在老人和儿童中。然而，流感病毒和呼吸道合胞病毒可能是最具杀伤力的。

由于只有流感病毒或呼吸道合胞病毒感染等可用有效的抗病毒治疗，所以对于大多数病毒感染，特异性的病原诊断既非必需，也没有价值。临床经验和流行病学是推断诊断的基础。当需要明确特异性诊断时，基于生物化学和分子生物学

试验的诊断具有良好的敏感性和特异性，并可快速提供结果。

对于大多数呼吸道病毒感染来说，由于多数病毒的免疫反应不持久和抗原性的多样性及漂移，所以再感染免疫力一般很短暂。

目前已有流感疫苗，其他疫苗正在研制中。治疗主要为对症，抗菌药物对病毒无效，也不提倡常规预防性使用。如果发生重叠细菌感染，抗生素的选择应根据感染部位可能的和被证实的微生物种类来进行。

感冒

(上呼吸道感染；急性鼻卡他)

为急性呼吸道病毒感染，通常不发热，伴有气道某一部分或整个气道的炎症，包括鼻、鼻窦、喉、咽，并常累及气管和支气管。

病因学和流行病学

小核糖核酸病毒，特别是鼻病毒和某些埃可病毒及柯萨奇病毒，可引起感冒。约30%~50%的感冒由多达100余个血清型的鼻病毒中的某一型引起。在任何时候都仅为少数病毒流行。在人口相对密集的学校或兵营中暴发流行常由一种病毒引起。冠状病毒可引起某些流行，流感病毒、副流感病毒和呼吸道合胞病毒感染也可表现为感冒，尤其在重复感染的成人中。腺病毒最常导致咽炎但也可产生与其他呼吸道病毒难以区分的症状。

鼻病毒感染在寒冷季节很少见，尤其是当流感病毒或呼吸道合胞病毒出现时。其中的原因至少部分与社会行为方式的改变、气候对病毒生态环境的影响以及宿主因素包括呼吸道分泌物中的抑制因子（如干扰素）等有关。鼻病毒是通过人与人之间接触了手指上的污染的分泌物以及空气传播的。

受寒冷本身并不会引起感冒，个体的易感性要么与其健康和营养状况有关，要么与其上呼吸道异常（如扁桃体肿大或腺样体）有关。感染症状受宿主生理状况的影响。过度疲劳、心情苦闷、鼻咽部过敏性疾患和月经来潮期间等可加剧症状。避免感染最重要的决定因素是血清和分泌物中产生的特异性中和抗体，后者表明先前曾暴露于同样的或密切相关的病毒，并有相应的保护作用。

症状和体征

临床症状和体征无特异性，在24~72小时的潜伏期后突然起病，伴鼻或喉部灼热感，随后出现打喷嚏、流涕和全身不适。不发热为本病特点，尤其是鼻病毒或冠状病毒感染时。通常早期有咽炎；喉炎和气管炎因人而异，也与不同致病原有关。鼻腔分泌物开始为大量水样，以后变为粘液样和脓性。粘液脓性分泌物并不说明有细菌重叠感染。咳嗽通常不剧烈但常持续2周。有慢性呼吸道疾病者感冒后常见支气管炎加剧。脓痰或严重下呼吸道感染症状提示鼻病毒外的病毒感染，并有原发的或继发的细菌感染。哮喘和支气管炎患者病毒感染后呼吸道症状常较严重。化脓性鼻窦炎和中耳炎为细菌性并发症，但偶尔也与粘膜内壁的病毒

感染有关。如无并发症，感冒症状一般在 4~10 天内消失。

鉴别诊断

类似的上呼吸道症状也可由细菌感染、过敏性鼻炎和其他疾病引起。鉴别的关键在于季节及症状的发展过程。无分泌物或腺肿大的咽炎常为病毒感染而非细菌性或过敏性原因所致。为区分病毒性和链球菌性咽炎，咽拭培养是必不可少的，尤其是在儿童中。发热及其他较严重的症状多为流感病毒引起。持续性 PMN 白细胞增多提示单纯感冒以外的某种疾病。

呼吸道液体或分泌物中的嗜酸细胞有助于鉴别细菌性感染和过敏性反应。一种特异病毒的鉴定可送到当地公共卫生实验室或研究院进行，当然这种情况并不多见。血清中抗体的升高证实感染的特异性，但仅见于 $<2/3$ 的非流感病毒感染中。

预防

免疫力有病毒血清型或株特异性。尽管已经制备有各类鼻病毒、腺病毒和副粘病毒的有效实验疫苗，但无商品化的疫苗可售。

无论是多价细菌性疫苗、碱剂、柠檬类水果、维生素、紫外线，还是乙二醇喷雾都不能预防感冒。在没有对照的试验中，每日口服 2g 维生素 C 作为预防，但未能改变鼻病毒引起的感冒发病率和感染者的病毒排出量；有些研究表明，在感染的第一天服用高达 8g/d 的维生素 C 可缩短症状持续的时间。

干扰素的预防性应用对易感冒者如哮喘或支气管炎患者有益处。在对照试验中，鼻内应用 α 干扰素使鼻病毒和冠状病毒感染率下降并且病毒排出量减少。然而这一方法的费用和合理性都是问题，而且长期应用可引起鼻腔炎症和出血。

洗手和被污染环境的消毒剂的应用可减少感染的传播。化学酸化的面巾纸在实验室条件下可灭活鼻病毒，但未证实可减少传播，并且通常买不到。

治疗

环境应温暖舒适。有发热或其他较严重症状的人应休息。退热药有助于降低体温，但反复应用阿司匹林会增加病毒排出量而仅轻微改善症状。如果疑似流感，尤其是对儿童，应避免使用阿司匹林，以减少 Reye 综合征的危险。

消除鼻部充血的药物可以暂时缓解症状，但反复或长期使用则效果不佳（表 162-3）。蒸气吸入有利于分泌物液化。咳嗽有时较严重，有关其治疗在第 63 节中描述。然而，除了非常严重的或引起喘鸣者外，咳嗽常常不处理，以保持其防护功能。

许多其他的支持疗法曾被推荐，其中一些有一定帮助但并未显示出广泛的益处。最常见的有：摄入各种热饮料，抗组胺药物的应用（这在易发哮喘或枯草热者中可减轻流涕），初发症状时服用大剂量抗坏血酸（这可产生主观上的效果，但未被客观实验所证实）。虽然体外实验证实一些物质（如干扰素、干扰素诱导剂、葡萄糖酸锌锭剂、thiosemicarbazones 和三唑啉等）能有效地抑制鼻病毒，

表 162-3 常用拟交感神经鼻部减充血剂*

药物 ⁺	给药途径	剂 量	间隔
苯乙胺类			
假麻黄碱	口服	成人: 60mg 2~6 岁儿童: 15mg 6~12 岁儿童: 30mg	q6h
苯福林	口服 ⁺	成人: 10mg	q4h
	局部	1~3 滴或喷雾/滴鼻 成人: 0.25~1% 2~6 岁儿童: 0.125% 6~12 岁儿童: 0.25%	q4h
咪唑啉类[§]			
萘甲唑啉	局部	1~3 滴或喷雾/滴鼻 成人: 0.05%	q4~6h
羟甲唑啉	局部	1~3 滴或喷雾/滴鼻 成人: 0.05% 6~12 岁儿童: 0.05%	q12h
丁吡唑啉	局部	1~3 滴或喷雾/滴鼻 成人: 0.1% 2~12 岁儿童: 0.05%	q8~10h

* 拟交感神经药物慎用于高血压、心血管病和甲亢患者。拟交感神经鼻部减充血剂对用单胺氧化酶抑制剂或三环类抗抑郁药者禁用。使用拟交感神经鼻部减充血剂常伴有鼻部充血的反复, 如果局部使用次数过频或时间过长, 可引起鼻部炎症。

⁺ 其他用作鼻部减充血剂的拟交感神经药有肾上腺素、麻黄素、环己丙甲胺和四氢萘唑啉。

⁺ 仅有复方制剂。

[§] 咪唑啉类药物在儿童特别是婴儿慎用, 因为该类物质可引起中枢神经系统抑制、低体温和昏迷。

但临床上没有抗鼻病毒的特异性治疗, 没有一种药具有广泛的实用性。不提倡为预防细菌感染而使用抗生素; 如第2周或以后发生细菌感染, 则进行特异性的治疗。

流感

一种由流感病毒引起的急性呼吸道感染, 可引起发热、鼻卡他、咳嗽、头痛、全身不适和呼吸道粘膜炎症。

病因学

流感常常被一般人和某些医务人员错误地用来定义不是由流感病毒引起的呼吸道感染。流感病毒属正粘病毒, 根据核蛋白和基质蛋白的补体结合抗体将其分为A、B或C型。C型流感病毒感染不引起传统的流感症状, 故不在此讨论。

流感病毒具有两种主要的表面糖蛋白, 即血凝集素(HA)和神经氨酸苷酶(NA), 它们使病毒能够附着并感染易感宿主并且成为宿主免疫反应的靶位。病

毒通过 HA 与细胞唾液酸结合进而与宿主细胞膜融合。NA 功能为去除唾液酸,以防止从感染细胞芽生出的新病毒的自身聚集,并促进其扩散。

尽管病毒株的变异性可用 HA 和 NA 抗原性不同表示,但流感病毒 B 仅确定了一种血清亚型。而 A 型流感病毒根据 HA 和 NA 不同的抗原性已分成几种亚型。在同一型流感病毒中 HA 和 NA 的突变称为抗原漂移,对于 A 型和 B 型流感病毒来说,这是一个连续的过程。抗原漂移可以很大并能导致严重疾病的广泛流行。在抗原转移过程中,人与动物(通常为鸟类)病毒的整个基因片断交换导致新种类病毒的产生。抗原转移仅见于 A 型流感病毒,可引起大流行。1997 年香港有记载的 18 例人流感是由 A 型流感病毒的鸟类株(H5N1)引起的,但未发生大流行。

流行病学

流感病毒每年在温带的秋冬季节都引起大量散发性呼吸道疾病。在美国每 2~3 年流行一次,最常见的为 A 型流感病毒(H3N2),常导致大量的旷工者和很高的发病率及死亡率。B 型流感病毒一般引起较轻的呼吸系统疾病,但在每 3~5 年的流行中可导致很高的发病率和死亡率。尽管在某一时期的流行多由单一血清型引起,不同型的流感病毒可以先后在某一地区出现或者同时出现但不同地区的优势株不同。

学龄儿童感染率最高。季节性流行常有两个高峰,一是在校学生及其邻居中(一般为年轻人),第二是在闭居家中的人和半封闭的机构中(一般为老年人)。

流感病毒的传播通过空气中的飞沫、人与人之间的接触或与被污染物品的接触。飞行旅行中,由于较长时间地与感染者在相对封闭的环境中接触,造成新的病毒株的传播和将流行株带到新的地方。

患有慢性肺部疾病者、瓣膜性心脏病者(有或无心力衰竭)或其他伴有肺水肿的心脏病患者是发生严重疾病的高危人群。妊娠第三期的孕妇、老年人、年幼者以及卧床不起者也同样较易发生严重疾病。

症状和体征

在感染后的 48 小时潜伏期内,病毒在呼吸道复制,可出现一过性的、无症状的病毒血症。在较轻的病例中(有免疫力或部分免疫力的宿主),症状类似感冒。寒战、高热起始突然,体温可达 39~39.5℃。早期可发生虚脱、全身酸痛和疼痛(以背部和腿部最为明显)。头痛很突出,常伴有畏光和眼球后胀痛。开始时呼吸道症状轻微,有咽喉刺痛、胸骨下烧灼感、干咳,有时伴鼻卡他症状,此后以下呼吸道症状为主,咳嗽持续并伴咳痰。

严重者痰为血性,皮肤潮红,软腭、后硬腭、扁桃腺及咽后壁发红,但无渗出。双眼易流泪,结膜可有轻度炎症。儿童可能发生恶心和呕吐。虽然发热在无并发症的情况下可持续 5 天,但通常 2~3 天后急性症状迅速消失并且热退。可见肺廓清功能异常和支气管气流量的改变。软弱、出汗和疲乏可持续数日,偶可

持续数周。可发生出血性支气管炎和肺炎,并且进展迅速。致命的暴发型肺炎可以是病毒性、细菌性或两者混合引起的,此时可出现呼吸困难、血性痰、肺充血及水肿,可在起病后48小时内死亡。如此严重的病例最可能发生在由新的A型流感病毒引起的大流行期间以及在心、肺等高危因素的患者中。

病程第2周时持续性或反复性发热、咳嗽或其他呼吸道症状提示有支气管及肺部的继发性细菌性感染,最常见的是肺炎球菌和葡萄球菌。发生肺炎时,痰为脓性或血性,在受累肺段部位可听到捻发音或细捻发音(参见第73节)。

脑炎、心肌炎和肌球蛋白尿是不常见的流感并发症,通常在恢复期出现。在呼吸道以外的受累脏器中很少找到病毒,它们在肺外疾病的发病机制中的作用尚未确定,但这类通常发生在A型流感大流行之后的疾病呈上升趋势。以脑病、脂肪肝、低血糖症和脂血症为特征的Reye综合征(参见第265节其他感染)主要与B型流感的流行有关,尤其是在服用阿司匹林的儿童中。

诊断

无并发症的流感,白细胞计数正常。发热及其他严重的持续的症状使流感区别于普通感冒。在感染早期或无并发症的病例,胸部检查往往正常。

流行期间,流感病毒的早期分离和血清型及抗原特性的鉴定有利于疫苗的研制和抗病毒药物的应用。地方或国家卫生部门、疾病控制中心以及世界卫生组织流感协作中心等可为病毒株的鉴别提供帮助。

特异性的诊断尽管很少需要,可用于最后的确诊,如病毒分离、分泌物中受感染细胞的证实、用免疫或分子技术检测病毒成分及血清学试验中特异性的抗血凝素和神经氨酸苷酶抗体的升高。通过组织培养,在呼吸道分泌物中最易找到病毒。可用痰液作为标本,但是鼻咽部冲洗液或缓冲盐水漱口液效果更好。症状早期病毒量最多,不过,检测一天以上的分泌物可提高阳性率。在采集物中加入少量蛋白如白蛋白或明胶可增加病毒稳定性。稀释的脱脂奶曾作为收集和运输的介质。

血清学试验用于诊断感染的是补体结合试验和血凝素抑制试验,但酶联免疫吸附试验越来越多地被应用。最好连续取血清标本,第一次在发病时,第二次在发病2周后。同时检测两份标本,观察特异性抗体滴度升高的情况,如果只得到一份在病情发展以后的标本,高滴度的抗体可提示新近感染。血凝素抑制试验的滴度与血清中病毒中和反应最为相关,是抗特异病毒株感染的保护性指标。

白细胞升高伴血涂片中幼稚粒细胞增加是合并细菌性或病毒细菌混合性肺炎的标志。脓性痰标本应采集涂片、革兰氏染色,然后寻找白细胞和细菌。出现并发症时,应该进行痰培养、血培养及其他诊断性试验,以确定特异性的细菌种类及其敏感的抗生素。

鉴别诊断包括引起类似流感的呼吸道疾病的其他病毒:副流感病毒、呼吸道合胞病毒以及(比较少见的)鼻病毒和埃可病毒。流行特征,季节及周围已知流感的发生情况等对区分流感和其他呼吸道感染很重要。

预后

无并发症的流感一般都能康复，尽管在原来健康者急性患病以后的几个星期内会有肺清除功能和通气功能的减退。与病毒有关的严重并发症需要住院治疗，对极限年龄者（儿童<12个月，成人>65岁）和原有慢性心脏尤其是肺部疾病者，有生命危险。在过去20年的流行期间，与肺炎和流感有关的死亡率（美国十大死亡原因之一）超过20000人/年。合理的抗菌治疗可降低由于继发性细菌性肺炎而造成的死亡率。

预防

感染流感病毒或免疫接种后可获得暂时的对同样血清型病毒再感染的免疫力。

免疫接种 当免疫病毒株的血凝素和/或神经氨酸苷酶与感染病毒株相配时，包含流感病毒主要流行株的疫苗可在接种者中降低发病率。当病毒株出现明显抗原漂移时，免疫保护力降低；当主要抗原发生突变时，除非疫苗包含新的病毒株，否则免疫接种无保护性。疫苗从受感染的鸡胚尿囊液中制备，分为灭活的全病毒或病毒亚单位，纯化后成为特异性的血凝素抗原。然而，其他的制备方法正在被尝试，包括从利用重组DNA技术生产的蛋白中抽提血凝素和神经氨酸苷酶。一种经鼻进入的减毒活疫苗已被证实可产生免疫力，并且使用方便，容易接受。这种疫苗可在病毒入侵部位刺激产生特异性的分泌抗体，并通过由机体内病毒蛋白诱导的免疫反应（如细胞毒T淋巴细胞）而增加保护性。

患有心肺疾病者、老年人、患有多种其他慢性疾病者以及在家庭或医院中的护理人员应该每年进行免疫接种。由于肺炎球菌常导致继发性细菌性肺炎，所以对流感并发症的高危患者接种肺炎球菌疫苗是谨慎的值得推荐的方法（仅接种一次）。高危人群中的孕妇或妊娠第三期适值冬季者也应该接种流感疫苗。

每年免疫接种可维持抗体滴度并能反映疫苗株的改变。免疫注射最好在秋季完成，这样在流感高峰季节（在美国为11月至第二年的3月）抗体滴度达到较高水平。对免疫功能正常者，接种约2周后可望得到最大免疫反应。

应用最近制成的亚病毒疫苗，局部或全身反应少见并且持续时间短。小于13岁的儿童应用亚病毒疫苗，因为其副作用较少。由于儿童暴露于流感病毒的机会较少，因此建议在初次注射疫苗后1个月再加强注射1次（3~10岁儿童，每次注射0.5ml；6~35个月的儿童，每次注射0.25ml），前几年曾注射者除外。成人可注射0.5ml全病毒疫苗或亚单位疫苗。

抗病毒药物 金刚烷胺和金刚乙胺是抗病毒药物，可预防流感病毒A，但对流感病毒B则无效。这两种药均为100mg口服，每日2次。为避免由药物蓄积引起的副作用，对以下人群应减量：儿童（金刚烷胺每日5~8mg/kg，最高为200mg/d；金刚乙胺每日5mg/kg，一次服用，最高为150mg/d）、老年人（不超过100mg/d）以及肾功能障碍者。如果肝功能受损，金刚乙胺的剂量也应调整。

服用金刚烷胺或金刚乙胺后，未接种者仍应接种疫苗，抗病毒药物2~3周后可停用。如果没有接种疫苗，则必须在流行期间持续服用金刚烷胺或金刚乙胺，通常为6~8周。

服用金刚烷胺或金刚乙胺约有10%的人可出现紧张不安、失眠或其他中枢神经系统反应。副作用与药物剂量有关，并且金刚烷胺较金刚乙胺发生率高。老年人以及中枢神经系统疾病患者或肾功能障碍者，上述不良反应较明显。经常出现耐药性。

治疗

对大多数患者的治疗是对症性的。患者应该休息并保持水平衡。如果急性并发症流感症状严重，可给予抗流感药物、退热药和镇痛药。无并发症的流感A或可能病毒性肺炎，如果早期应用金刚烷胺和金刚乙胺，对发热和呼吸道症状有良好作用。对任何一种药产生抗性则两种药均无效。耐药株不占主导地位。病毒唑（参见第265节病毒感染中的呼吸道合胞病毒）成人早期大剂量口服或儿童雾化吸入能缩短流感A或B感染的发热时间并减少病毒排出，并且有转原发性流感肺炎病程的报道。成人可口服阿司匹林600mg或对乙酰氨基酚650mg每4小时服用1次。儿童只能用对乙酰氨基酚（10~15mg/kg每4~6小时1次，24小时不超过5次），因为阿司匹林有增加Reye综合征的危险。为减轻鼻塞可短时应用鼻部减充血剂（表162-3）。蒸气吸入可减轻呼吸道症状，并不同程度地防止粘膜干燥引起的不适以及分泌物的浓缩。轻病例呼吸道症状不一定需要治疗。并发细菌感染时要选用适当的抗生素。

副流感病毒

三种密切相关的病毒可引起许多呼吸道疾病，从普通感冒到流感样肺炎。最常见的严重症状为发热性哮喘。

副流感病毒为副粘病毒1、2、3、4型。各型病毒虽然结构和生物学上相似，但它们所引起的疾病严重程度不同，尽管抗体交叉反应证实它们具有共同的抗原。第4型与腮腺炎病毒有抗原交叉反应。

流行病学

副流感病毒感染全年均可发生（尤其是第3型）。秋季时，哮喘或喉气管支气管炎（第1、2型）可在儿童中流行，较再感染时通常轻度的上呼吸道疾病更为常见。在成人中几乎普遍存在的免疫力可减轻疾病的严重程度并阻止副流感病毒的传播。然而，同一型副流感病毒，尤其是第1型和第3型，可引起第2次甚至第3次感染。

第1和第3型副流感病毒感染常见于幼儿。局部流行发生于托儿所、儿科病房、小学及其他儿童场所。第3型为地方性流行，传染性强，四季均可发生，多数儿童1岁内可感染。由副流感病毒1型或2型引起的流行性疾病有每年均可发

生并交替占主导地位的倾向。第2型引起的疾病更趋于散发。第1、2、3型可在秋季流行。第4型引起轻度呼吸道疾病。

症状、体征和并发症

在小儿最常见的是急性发热性呼吸道感染，这在临床上与同龄组中发生的流感或其他呼吸道病毒感染无法区别。潜伏期长短不同，部分取决于感染的病毒：通常副流感病毒3型为24~48小时，而1型为4~5天。以发热和鼻塞起病。全身不适的程度直接与热度有关。许多病例体温不超过38℃；另一些病例中，体温可数次达40℃。发热可迅速消退，也可持续2~3天。某些患者，尤其是下呼吸道受累者，持续1周或以上的发热可一再复发。

通常在疾病早期有中度咽喉痛和干咳，许多病例声音嘶哑和哮喘症状突出；这种哮喘（急性喉气管支气管炎）是小儿副流感病毒感染最严重和危险的病症，常需要住院治疗（参见第265节）。

支气管炎和“游走性”病毒性肺炎常发生于儿童急性感染早期或之后，有时可在感染3型病毒的成人中发生。肺炎可通过听诊发现，可在一个或更多的肺区发现湿啰音，胸部X线检查可进一步确诊。细菌性并发症并不常见。然而，与其他呼吸道病毒感染一样，可发生哮喘或慢性支气管炎的急性加重（参见第265节病毒感染引起的哮喘）。

诊断

临床上无法作出副流感的特异性诊断。需要时，病毒的分离和鉴定可通过组织培养接种；应用免疫和分子生物学技术可检测呼吸道受感染细胞中的病毒抗原。用急性期和恢复期血清作CF（补体结合试验）、HI（血凝集抑制反应）和中和试验可证实副流感病毒感染，但如果不作病毒分离，由于血清学的交叉反应，就难以鉴定特异的病毒型。

预后、预防和治疗

副流感病毒引起的疾病，除婴儿哮喘和病毒性肺炎外，尽管常见，但病情通常较轻，呈自限性，病程短。第3型副流感病毒引起的支气管炎和肺炎很少造成严重的功能障碍，也极少致命。

目前尚无特殊治疗。休息和舒适的环境是最佳疗法。如果因高热或症状严重不能入睡，对乙酰氨基酚可减轻上述情况。如果儿童需要退热药或镇痛药，对乙酰氨基酚优于阿司匹林，以避免流感引起的Reye综合征。如有必要，可给予镇咳药（如美沙芬，每日1~1.5mg/kg，分6次口服），以减轻咳嗽。关于哮喘的治疗可参见第265节病毒感染。

腺病毒

由多种病毒组成的一组病毒，其中一些病毒可引起以呼吸道粘膜和眼结膜炎症以及粘膜下组织和局部淋巴样组织增生为特征的急性发热性疾病。

腺病毒为 DNA 病毒，有三种与核壳有关的主要抗原（六邻体、五邻体和纤维）。这些抗原可用于病毒的鉴定和分型。有时腺病毒伴有一种较小的 DNA 病毒，后者被称为腺相关病毒，这是一种缺陷病毒，必须有腺病毒的辅助才能复制，其重要性尚未知晓。

流行病学

城市居民中约 4%~5% 临床诊断的呼吸道疾病由腺病毒引起。在 40 多种已知的腺病毒血清型中，对它们在人类疾病中的作用已作充分研究的仅为少数（表 162-4）。不同血清型有不同的流行病学特点：1 型、2 型和 5 型可在出生几个月或几年的幼儿中引起呼吸道或肠道疾病的急性、范围局限的流行，并且在某些时期 2 型较为常见。3 型在较大的儿童及成人中引起典型的急性咽结膜热（APC），特别在夏令营和游泳池多见。在新兵营常发生急性呼吸道疾病（ARD），由 4、7、14 和 21 型引起。在一些国家的城市居民中也可发生 ARD 流行，但在美国并不常见。流行性角结膜炎（EKC）由几种血清型引起，主要见于工厂和眼科诊所的工作人员。腺病毒的某些型仅感染肠道，通常不引起症状，但也可引起肠炎、肠系膜淋巴腺炎和肠套叠。1、2 和 5 型腺病毒感染后，可在扁桃体和腺样体中潜伏。80% 的被摘除的扁桃体中含有这种病毒。

表 162-4 腺病毒引起的综合征

疾病	有关血清型		注 释
	常见	不常见	
呼吸道	1、2、3、5、6	其他型	可能是腺病毒最常见的表现；1、2、5 型为地方性流行；3 型偶呈流行性；寒冷季节较多见
儿童急性发热性呼吸道疾病			
急性呼吸道疾病（ARD）	4、7	14、21	在新兵中流行；在成年居民中散发；4 型和 7 型感染在儿童中罕见
病毒性肺炎			
婴儿	7	1、3	罕见；发生于医院婴儿室；可为致死性的；与 Good pasture 包涵体肺炎相似
成人	4、7	3、21	主要与急性呼吸道疾病相关；不产生冷凝集素
眼部			
急性滤泡性结膜炎	3、7	2、4、6、9、10、21	散发性；主要为成人受累；在小儿通常伴有呼吸道和全身性反应
流行性角结膜炎（EKC）	8（典型）	3、7、19（轻型）	流行性；主要累及成人；在日本广泛流行，在美国少见
呼吸道和眼部合并感染			
急性咽-结膜性发热	3、4、7	1、2、5、6、14、21	在儿童中流行；成人散发；夏季流行常与在池中或湖中游泳有关

在冬季, 4 型或 7 型腺病毒感染在新兵中引起有症状的疾病, 其中大约 25% 因发热或下呼吸道感染需要住院。在夏季, 急性咽结膜炎在 3 型感染中占较高比例。腺病毒一般通过接触感染者的分泌物或污染的物品而获得, 经空气或水源(游泳)传播。

症状和体征

急性发热性呼吸道疾病是儿童腺病毒感染的常见临床表现。潜伏期可达 10 天。在局限于住宅区或托儿所的典型暴发流行中, 一些受感染的儿童仅有发热, 而无局部体征; 另一些有发热和咽炎; 还有的有发热并伴咽炎、气管炎、支气管, 有中度的持续性干咳, 极少数还可有肺炎。腺病毒性肺炎的咳嗽可与小儿百日咳的咳嗽相混淆。有时咽淋巴样持续增生, 导致咽鼓管阻塞, 并可引起中耳炎。局部淋巴结常有肿大, 有时有压痛, 但从不化脓。实验室检查通常正常, 有时有淋巴细胞增多。

部队征兵期间曾在新兵中观察到一种被命名为急性呼吸道疾病(ARD)的综合征。ARD 表现为全身不适、发热、寒战和头痛。呼吸道症状包括咽炎、声音嘶哑和干咳。该病可与链球菌性咽炎或感染性单核细胞增多症相似。有颈部淋巴结病变, 但其压痛不如链球菌性咽炎时明显。体表可出现明显的红斑性皮疹, 并可有病毒血症和病毒尿症, 但这种病毒尿症不产生类似流行性出血性膀胱炎的症状, 后者是 11 型腺病毒引起的原发性疾病。除了大约 10% 的病人出现啰音和肺炎的 X 线变化外, 一般体征很少。发热通常于 2~4 天内消退。如无意外, 康复可能还需要 10~14 天。在免疫功能受损的患者, 可出现慢性病毒血症和排病毒状态。

婴儿病毒性肺炎是一种罕见而特异的临床病理类型。在法国、南非、美国、中国和日本曾发生过小的流行, 有因肺炎病变广泛而死亡者。

急性咽结膜性发热(APC)产生发热、咽炎和结膜炎临床三联征。感染有时通过水传播, 潜伏期为 5~10 天。在典型的暴发流行中, 50% 或以上的病人有上述三联征, 而另一些病人则有其中 1 或 2 项症状。结膜炎开始是单侧的, 有时有疼痛。除咽炎外, 还可发生下呼吸道受累并伴咳嗽。该病通常在 1 周内消退, 但滤泡性结膜炎可再持续几天。

无全身症状的结膜炎是由几种不同血清型的腺病毒感染引起的常见临床表现。最常发生于年轻人, 主要是 APC 患儿的父母, 是自限性良性疾病。发病突然, 通常为单侧, 症状和体征包括眼的异物感、流泪、睑结膜和球结膜灶性红斑。分泌物为粘液状而非脓性。大约半数病人的另一侧眼睛随后受感染, 通常不严重。起病 2~4 天后, 睑结膜粘膜下淋巴样组织出现持续的滤泡增生, 甚至很像早期沙眼。通常耳前和后颈部淋巴结肿大, 眼受累较重的一侧较为显著。偶可发生轻度咽喉痛, 常与受感染的眼睛同侧。该病的病程经过较轻, 但局灶性结膜出血和眼周水肿也偶可发生。

流行性角结膜炎 (EKC) 是由腺病毒引起的、特异性的、有时是严重的流行病。该病在日本存在多年, 第二次世界大战期间开始在美国流行, 主要在东西海岸的造船工人中流行。自那时起, 在美国仅发生散在流行, 但在欧洲和亚洲却发生大的流行。发病突然, 一眼发红并伴球结膜水肿, 随后出现眼周肿胀、耳前淋巴结病变及浅表角膜混浊。不像疱疹性角膜炎, 它不会造成角膜溃疡, 但常有局部疼痛, 与异物刺激引起的相似。1 周内另一侧眼亦可开始受累。全身症状和体征轻或缺如。该病通常 3~4 周内痊愈, 但角膜混浊可持续较长时间, 并且视力可能永久性受损。

尸检显微镜下发现单侧的、广泛的包涵体肺炎; 核内包涵体与组织培养中所见的相似。对由腺病毒引起的结膜和咽部粘膜的浅表病变进行活检, 发现毛细血管扩张, 偶尔粘膜下出血及单核细胞浸润, 但未见核内包涵体。由呼吸道致病型腺病毒引起的结膜炎一般为良性的, 但有时可发生角结膜炎 (如由 8 型病毒引起的) 伴角膜混浊和视力受损。

诊断

临床上对腺病毒感染的诊断仅为推测性的, 而当发生 APC、EKC 和 ARD 流行时, 其临床或/和流行病学特征是明确无误的。在腺病毒疾病的急性期间, 7~10 日内可从呼吸道和眼分泌物中分离出病毒, 也常可从粪便和尿中分离出病毒, 后者除流行病学调查外较少应用。血清抗体滴度升高 4 倍表明有近期腺病毒感染。

预后和预防

腺病毒感染一般为良性, 且病程较短。除极少数发生于婴儿和新兵的暴发型原发性肺炎外, 即使是严重的腺病毒肺炎也不引起死亡。

疫苗口服 4 型和 7 型腺病毒活疫苗的肠溶胶囊已使军人中的 ARD 明显减少; 然而, 这种疫苗对一般居民来说, 既不推荐应用, 也不出售。病毒通过疫苗传播是可能的, 但这无关紧要。其他几种血清型的疫苗已经研制, 但尚无商品出售。

清洗十分重要, 因为在居民中由腺病毒造成的结膜炎的暴发流行是通过接触被污染的物体 (如毛巾、器械等)、分泌物或手指而传播的。为预防病毒的传播, 应提倡正确的消毒措施, 在检查受感染病人的前后要换手套和洗手, 避免多次使用眼科器械。

治疗

一般采用对症和支持疗法。在急性发热期可卧床休息。除非头痛和全身不适难以忍受, 一般不用阿司匹林; 由于可能导致 Reye 综合征, 所以儿童应选用对乙酰氨基酚; 很少需用可待因之类的镇痛药。婴儿重症肺炎和 EKC 需要密切监护, 以防止前者发生死亡和后者发生永久性视力障碍。局部应用皮质类固醇可减轻 EKC 和腺病毒结膜炎的症状并缩短病程。但是在角膜溃疡的情况下, 这种治疗是危险的, 应由眼科医生指导观察。

疱疹病毒感染

单纯疱疹

单纯疱疹病毒感染的特点为在稍隆起的发炎的皮肤粘膜上，出现一串或多串含清亮液体的小水泡。

病因学

单纯疱疹病毒（HSV）分为2型：HSV-1和HSV-2。HSV-1型常引起口唇和角膜疱疹；HSV-2型则引起生殖器疱疹，而且主要通过直接接触病灶（性接触）而传播，并导致皮肤病变（生殖器疱疹参见第164节，单纯疱疹性角膜炎参见第96节，原发性和复发性疱疹性口炎参见第105节）。

初次感染HSV的时间常不明确。第一次出疹后，HSV在神经节内潜伏。疱疹可被下列因素诱发：过度曝曬阳光、发热性疾病、身体劳累或情绪紧张以及免疫抑制。其诱发机制不明。复发病症一般轻于原发病症。

症状和体征

病损可发生于皮肤或粘膜的任何部位，最常见于口周、唇部、结膜、角膜及生殖器。经过针刺感或瘙痒感的前驱期（对复发性HSV-1感染一般小于6小时），在红斑基底上出现饱满的小水泡。每簇水泡大小不等，为0.5~1.5cm，也可联成片状。皮损累及鼻、耳或手指时，疼痛明显。这些水泡持续数日，然后开始变干，形成淡黄色的薄痂。通常于发病后8~12天愈合。单个疱疹病损常能完全愈合，但在同一部位的复发病损，则可引起局部的萎缩和瘢痕形成。

原发HSV-1感染引起的典型病变为牙龈口腔炎，最常见于婴儿及幼儿。症状包括烦躁不安、厌食、发热、牙龈红肿及口腔痛性溃疡。

原发HSV-2感染主要发生于外阴、阴道和阴茎，多见于年轻人。该病伴有发热、全身不适及腹股沟淋巴结肿大疼痛。HSV-2感染可见于新生儿，引起严重的弥散性疾病（参见第260节新生儿感染中的新生儿单纯疱疹病毒感染）。

HSV偶可引起严重的脑炎（参见第176节急性病毒性脑炎和无菌性脑膜炎）。HSV-2也与通常为自限性无菌性脑膜炎和腰骶部脊髓神经根炎综合征有关，后者表现为尿潴留和便秘。

艾滋病患者的疱疹感染可能特别严重。可发生进行性持续性食管炎、结肠炎、溃疡性肛周炎、肺炎及神经综合征。

HSV暴发后可出现典型的多形性红斑。疱疹性湿疹是HSV感染的并发症，在发生湿疹的皮肤部位可出现严重病变。

疱疹性瘰疬是末端指（趾）骨肿胀、红斑样病变，伴疼痛，是由于HSV通过破损皮肤而感染，最常见于医护人员。

诊断

确诊可依据病毒培养、血清转换、血清中相应血清型抗体滴度升高（原发感染）及活检结果。在HSV或水痘-带状疱疹病毒感染者的病灶基底部，赞克试验常发现多核巨细胞。新技术的运用，如脑脊液的聚合酶链反应法，可对单纯疱疹脑炎进行早期非介入性诊断。

单纯疱疹应与带状疱疹相鉴别，后者很少复发，通常引起的疼痛较剧烈，疱疹面积较广泛且沿皮区分布。鉴别诊断还包括水痘、其他原因引起的生殖器溃疡或牙龈口腔炎和疱疹样皮肤病，特别是疱疹样皮炎和药物性皮疹。

治疗

全身应用阿昔洛韦治疗严重的疱疹感染，如新生儿弥散性疾病、单纯疱疹脑炎及免疫功能受损者。阿昔洛韦、缬昔洛韦和泛昔洛韦均可用于抑制复发性皮损。在眼科医生的监护下，局部应用三氟胸苷以治疗单纯疱疹角膜炎。局部应用潘昔洛韦可治疗复发性口唇疱疹而原发性生殖器疱疹可局部应用阿昔洛韦。对阿昔洛韦耐药的免疫抑制患者，HSV感染（皮肤粘膜）可静脉给予膦甲酸。阿昔洛韦、缬昔洛韦和泛昔洛韦的剂量参见第154节。

继发感染者可局部应用抗生素（如新霉素-杆菌肽油膏），如较严重，则全身应用。

带状疱疹

（急性后神经节炎）

一种由水痘-带状疱疹病毒引起的感染，主要侵犯后根神经节，特征为受累根神经节所支配的皮肤区域出现疱疹和神经性灼痛。

病因学、发病率和病理学

带状疱疹由水痘-带状疱疹病毒，即引起水痘的同一种病毒感染所致（参见第265节）。当潜伏在后根神经节中的病毒被激活时则出现带状疱疹。炎性变化发生于感觉根神经节及其支配的皮肤区域。炎症有时还累及灰质的前角和后角、脊髓和后根及前根。带状疱疹常见于HIV感染者并且在免疫抑制者中较为严重。

症状和体征

通常在出疹2~3天前，出疹部位出现疼痛。随后在红斑基础上沿着一个或一个以上神经节后根皮肤分布区出现成批的典型水泡。受累区常感觉过敏，疼痛剧烈。皮疹最常发生于胸部或腰部并呈单侧。病变形成为通常需要3~5天。带状疱疹可播散到皮肤的另一侧和内脏器官，尤其是在免疫功能低下的患者中。

<4%的带状疱疹患者可复发，多数患者康复后无后遗症，但是许多人，尤其是老年人可发生持续数月或数年的疱疹后神经痛，这种疼痛可为剧烈的、间断的或持续的，可使人精疲力竭。

膝状神经带状疱疹（Ramsay Hunt综合征）因病变累及膝状神经节而引起。患侧出现耳部疼痛和面肌麻痹。疱疹发生于外耳道，舌的前2/3味觉可消失（参

见第 85 节耳部带状疱疹)。

眼带状疱疹 (参见第 96 节) 由半月神经节受累引起, 在第 5 颅神经眼支分布区出现疼痛和疱疹。鼻尖部疱疹表明第 5 颅神经的鼻睫支受累, 并可提示角膜发生病变的可能。但眼部受累也可发生在鼻尖部无皮损的情况下。必须到眼科医生处就诊以估计和预防浸润性眼病。

诊断

疹前期诊断较困难, 但疱疹出现后则可确诊。赞克试验在水痘-带状疱疹病毒和单纯疱疹病毒感染均可示多核巨细胞。活检组织抗原检测有助于诊断。应予鉴别的有胸膜炎、三叉神经痛、Bell 麻痹和水痘 (儿童)。单纯疱疹病毒亦可引起几乎与之完全相同的带状疱疹病损, 但与之不同的是, 单纯疱疹易于复发。这些病毒可通过血清学检验和培养加以鉴别。

治疗

局部湿敷可减轻疼痛, 但仍常需服用镇痛药。

免疫抑制患者发生带状疱疹, 建议静脉应用阿昔洛韦, 成人剂量为 10mg/kg, 每 8 小时 1 次, 连续 7 天; 儿童 500mg/m², 每 8 小时 1 次, 连续 7 天 (<1 岁的儿童每日 30mg/kg, 分 3 次)。免疫功能正常的患者可口服泛昔洛韦、缬昔洛韦及阿昔洛韦。研究显示这些药物可减少疱疹后神经痛的发生并可加速痊愈。口服泛昔洛韦和缬昔洛韦较阿昔洛韦有更好的生物活性。

皮质类固醇曾被用于预防神经痛, 但对其疗效有争议, 故目前不主张使用。疱疹后神经痛的治疗有时非常困难, 可应用三环类抗抑郁药。

眼部带状疱疹的治疗参见第 96 节。

巨细胞病毒感染

(巨细胞包涵体病)

巨细胞病毒引起的各种感染发生于先天、产后或任何年龄, 其病情从无症状的隐性感染, 到发热、肝炎、肺炎以及新生儿严重脑损害、滞产或围产期死亡。(参见第 260 节新生儿感染中的先天性和围产期巨细胞病毒感染)。

病因学和流行病学

巨细胞病毒 (CMV) 的传播是通过血液、体液和移植器官。感染可发生于移植时或出生时。巨细胞包涵体病时, 在肿大的感染细胞中发现核内包涵体。CMV 在人群中的感染率随年龄增加而呈上升趋势, 60%~90% 的成人曾经感染。社会经济地位较低的人群有较高的感染率。

症状和体征

先天性感染的婴儿可仅表现为巨细胞病毒尿, 除此之外无异常。严重时 CMV 感染可引起流产、滞产或出生后死于出血、贫血或广泛的肝脏或中枢神经系统损伤 (参见第 260 节新生儿感染中的先天性和围产期巨细胞病毒感染)。

后天获得性感染无论是出生后或是一生中任何时候获得的 CMV 感染常常是无症状的。巨细胞病毒单核细胞增多症或巨细胞病毒性肝炎可为一种急性发热性疾病。

免疫功能抑制患者的 CMV 是这类患者的主要发病和致死原因。因潜伏病毒的再活动而发病，可累及肺、胃肠道或中枢神经系统。在艾滋病晚期，CMV 感染常引起视网膜炎及结肠或食管溃疡性疾病（参见第 163 节）。

输液后/输血后综合征。在输入含有 CMV 的新鲜血后 2~4 周，可发生输血后综合征，其特点为发热持续 2~3 周，伴有不同程度的肝炎、脾肿大以及特征性的非典型淋巴细胞增多症，与传染性单核细胞增多症相似。病情与自发性 CMV 单核细胞增多症相似，但脾肿大更常见。

诊断

CMV 主要可在免疫功能低下的患者尿液、其他体液或组织中分离得到。然而，感染 CMV 后，病毒可数月或数年地被排出而不发病，对 CMV 培养阳性结果的解释需要考虑宿主个体和疾病的表现。活检显示 CMV 引起的病理变化对发现浸润性病变很重要。CMV 抗原或 DNA 的快速诊断方法是较有前途的技术。

先天性感染应与细菌性、病毒性（如风疹）和原虫（如弓形虫）感染相鉴别。婴儿的诊断最好采用尿培养。

巨细胞病毒单核细胞增多症必须与病毒性肝炎、Epstein-Barr 病毒和其他单核细胞增多症样综合征相鉴别。无咽炎以及嗜异性抗体试验阴性有助于区分原发性 CMV 单核细胞增多症与 Epstein-Barr 病毒感染，但两者均有发热和非典型淋巴细胞增多症。CMV 抗体的检测可证实血清转换。

治疗

静脉使用更昔洛韦可用于治疗 CMV 视网膜炎及在 CMV 高危移植患者中用于预防 CMV 发病。口服更昔洛韦在 HIV 感染者用于预防 CMV 疾病并且对某些 CMV 视网膜炎患者用于维持治疗。更昔洛韦眼部埋入对视网膜炎可有持续疗效，但无全身作用。磷甲酸和西多法韦也可用于艾滋病患者的 CMV 视网膜炎。更昔洛韦或磷甲酸眼球内注射曾被作为急救措施而时有应用。抗 CMV 药物用于治疗非视网膜炎的严重 CMV 疾病，但疗效不稳定。被动 CMV 免疫球蛋白曾在一些血清阴性的移植患者中有效地减少了发病（参见第 154 节）。更昔洛韦加免疫球蛋白曾用于治疗骨髓移植患者的 CMV 肺炎。

中枢神经系统病毒疾病

狂犬病

（恐水病）

为哺乳类动物特别是食肉动物的一种急性传染病，其特征是中枢神经系统的

病理改变, 导致麻痹和死亡。

病因学和流行病学

狂犬病的致病因子是一种嗜神经病毒, 常存在于患狂犬病的动物唾液中。来自世界不同地区, 从不同种类动物中收集到的狂犬病病毒分离株都不相同。

患狂犬病的动物通过咬伤其他动物或人类而传播感染。通过粘膜或皮肤的新鲜擦伤接触到受感染的唾液而引发狂犬病的情况罕见。其他由于接触实验室空气以及在洞穴内接触了被蝙蝠污染的空气而导致呼吸道感染的病例罕见。

在世界范围内, 患狂犬病的犬类仍然是人类最大的威胁。犬类的狂犬病在南美、非洲和亚洲十分流行。在美国, 由于疫苗的大范围应用, 已基本消灭了犬类狂犬病, 自 1960 年以来, 为数不多的人类狂犬病病例大多因患狂犬病的野生动物, 特别是蝙蝠的咬伤所致。

感染的犬类可发生狂暴性狂犬病或哑性狂犬病。前者特征是狂躁和凶恶, 继而发生麻痹和死亡; 后者则以麻痹症状为主。患狂犬病的野生动物可表现出“狂暴”行为, 但大多数的行为改变不明显(常于夜间活动的蝙蝠、臭鼬和狐狸变为白天活动; 缺乏对人类的正常恐惧感等)。

病理学

病毒从侵入部位经外周神经到达骨髓和脑, 并在该处繁殖; 然后, 它继续沿着传出神经到达唾液腺进入唾液。尸解检查显示血管肿胀, 而且伴有脑膜和脑组织的点状出血; 镜检显示血管周围有淋巴细胞聚集, 但很少有神经细胞的破坏。如发现通常存在于海马角内的胞浆包涵体(Negri 小体)即可确诊, 但是并非在所有病例都能找到。

症状和体征

人类狂犬病的潜伏期长短不一, 可从 10 天到 1 年以上, 平均约 30~50 天。美国以外地区的狂犬病病毒株致病, 其潜伏期可更长; 最短的潜伏期常见于全身被咬伤或咬伤部位在头部或躯干的患者。本病开始时常表现为短期精神抑郁、烦躁、不适和发热。烦躁可发展成难以抑制的兴奋, 伴以大量流涎以及喉肌和咽肌发生绞窄性、痛性痉挛。这种因吞咽和呼吸中枢反射性刺激而引起的痉挛易于诱发(如一阵微风或试图饮水)。结果患者虽极度口渴却不能饮水(故称为“恐水症”)。被咬伤后, 有些患者由于恐惧会发生歇斯底里, 给人以“狂犬病”的印象, 一旦向其作出保证不会马上有危险, 而且可得到狂犬病的预防措施, 患者症状即缓解。

诊断

过去常用的在动物脑组织中寻找 Negri 小体的诊断方法, 现已被荧光抗体检测和病毒分离法所替代。一只无症状的狗或猫咬人后, 应尽可能将其拘禁并让兽医观察 10 天。如果动物仍旧健康, 就能得出结论: 它在咬人时没有被感染。如果咬人的动物明显得了狂犬病或是只野生动物, 就应将其处死, 并立即将其脑组织送至诊断实验室, 因为必须证实该动物未被感染, 才能免于对咬伤者进行治疗。

如果一个患者有被疑及患狂犬病的动物咬伤史(狂犬病患者常有此病史),应考虑患这种疾病的可能性,一旦出现典型的临床症状,应作病毒学检查以证实诊断。如果患者出现严重的进行性脑炎或同时伴有上升性麻痹,亦应考虑该病的可能。此类症状似乎更多见于有狂犬病蝙蝠接触史者。

预防

为预防和控制狂犬病,养犬者应将狗管好,走失的狗应拘禁。在70%以上的狗群进行免疫预防的地区,狂犬病的传播常可有效地得到控制,甚至那些在野生动物间流行狂犬病的地区也不例外。

在野生动物保护区控制狂犬病很困难,但是采用口服方式对野生狐狸和浣熊进行接种已产生一定的效果。

预防

接触后预防 与狂犬病接触后,立即采取局部或全身性预防措施,很少会染上狂犬病。进行局部伤口处理是最有效的预防措施。对污染部位应立即用肥皂水或氯化苯甲烷铵进行彻底清洗。深部伤口应插管用肥皂水冲洗。不宜烧灼或缝合伤口。如果咬人动物确有狂犬病或在禁锢观察期间发展为狂犬病,或者未能对伤人的家畜进行观察或检查,如其症状不典型或无故咬人,且该地区流行狂犬病,以上情况应立即采取全身性接触后预防措施(表162-5)。

表 162-5 狂犬病接触后的预防

动物种类	动物袭击时的状况	接触后预防*
狗和猫	健康并可供观察 10 天 有狂犬病或疑有狂犬病 未知(已逃走)	除非该动物出现狂犬病症状, 一般不予处置 ⁺ 立即接种疫苗,向公共卫生部 门咨询 ⁺
臭鼬、浣熊、蝙蝠 [§] 、狐 狸和其他食肉动物; 树鼩	除非该地区无狂犬病史 或经化验证实为阴性 者,一般均认为患有 狂犬病 [¶]	立即接种疫苗
家畜、啮齿动物和兔类 (家兔和野兔)	个别考虑有狂犬病	向公共卫生部门咨询;被松鼠、 仓鼠、豚鼠、沙土鼠、花栗 鼠、野鼠、家鼠及其他啮齿 动物、家兔、野兔咬伤者都 无需抗狂犬病治疗

* 咬伤处用肥皂水清洗。

⁺ 咬人的狗或猫在禁锢观察期间(10天内)一旦出现狂犬病迹象,立即开始用抗狂犬病免疫球蛋白(RIG)和人二倍体细胞狂犬病疫苗(HDCV)或吸附型狂犬病疫苗(RVA)治疗。有症状的动物必须立即处死并化验。

⁺ 如果当地无法提供专家咨询,狗或猫又怀疑其患狂犬病,应立即接种疫苗。

[§] 由于被蝙蝠咬伤所致的伤口难以觉察,因此接触后预防也适合于没有明确病史,但是有蝙蝠感染可能性的人,例如熟睡的人在房间里被一只蝙蝠惊醒或者发现年幼的孩子与一只蝙蝠在一起。

[¶] 动物必须尽早处死并化验。禁锢观察不提倡,如果荧光抗体试验阴性可停用疫苗。

最佳特异性接触后预防措施为先注射狂犬病免疫球蛋白 (RIG) 作为被动免疫, 然后注射人二倍体细胞狂犬病疫苗 (HDCV) 或狂犬病疫苗, 吸附型狂犬病疫苗 (RVA) 作为主动免疫。被动免疫和主动免疫制剂应同时应用, 而且是在接触后预防一开始时, 但不能在同一解剖部位注射。HDCV 与过去疫苗相比, 免疫应答更优越且不良反应少。RVA 有相似的优点, 且给药方法与剂量常与 HDCV 相同, 但禁止皮下注射。

RIG 一次给药推荐剂量为 20IU/kg。如可能, 用小于一半的剂量在伤口周围作浸润注射; 剩余量在远离疫苗接种部位作肌肉注射。HDCV 或 RVA 每次 1ml 肌肉注射, 注射部位首选三角肌, 连续 5 次, 从接触狂犬病当天开始, 以后第 3、7、14、28 天分别注射一次。由于使用这种方案可产生较为满意的抗体滴度, 故不需进行常规的血清学滴度检测, 但由于疾病或药物产生免疫抑制的患者除外。WHO 还建议在第一次注射后 90 天接受第 6 次注射。注射部位的局部反应常较轻微, 首次免疫引起的全身反应少见。轻微的不良反不应中断治疗, 可给予抗组胺药, 消炎药和退热药进行对症治疗。对于严重的全身性或神经麻痹性反应, 在停用疫苗前应考虑患者发展为狂犬病的危险性。这种情况下, 检测患者狂犬病病毒抗体的滴度, 可为判断病情提供有价值的信息。

野生动物, 特别是蝙蝠、狐狸、臭鼬以及其他食肉动物, 咬人后, 除非脑组织病理学检查证明其未被感染, 否则应对伤口进行狂犬病预防处理。兔和其他啮齿动物 (包括松鼠、金花鼠、野鼠和家鼠) 很少感染狂犬病病毒, 被它们咬伤所致的伤口一般无需进行预防处理。

接触前预防 因为 HDCV 和 RVA 相当安全, 故接触狂犬病动物的高危人员可接受预防性疫苗治疗。这些高危人群包括: 往常接触可能患狂犬病动物者, 包括兽医, 动物管理员, 洞穴探险者, 处理狂犬病病毒感染组织的实验人员和在犬类狂犬病流行的发展中国家居住或逗留较长时间 (>30 天) 者。HDCV 于三角肌处作皮内注射, 连续 3 次, 第一次注射后 7 天行第二次注射, 2~3 周后作第三次注射。接种 RVA 者及在此期间或此前 30 天注射氯喹以预防疟疾者, 需肌肉注射 RVA 1ml。注射疫苗后, 不需进行常规的抗体滴度检查, 但是持续性高危接触者应每两年作血清学检查, 如滴度未达到保护水平, 应注射一次 HDCV 加强剂以提高免疫水平。接受增强治疗的患者中, 大约有 5% 发生过敏反应。以前已接受免疫治疗者 (接触后或接触前免疫) 在被狂犬病动物咬伤后, 应接受两次 1ml RVA 肌肉注射, 一剂于咬伤后立即注射, 3 天后注射另一针。一般不进行被动免疫预防。接触前免疫可提供较强的保护作用, 而且可减少接触后预防的用药剂量, 但仍需进行及时的接触后预防治疗。

预后和治疗

通常在症状出现后 3~10 天内死于窒息, 衰竭或全身性麻痹。但是, 曾有一名患者在先进的、积极的支持治疗后, 有效控制住其呼吸系统, 循环系统和中枢

神经系统症状，从而得以恢复。如果染上狂犬病，治疗为对症性处理。应向有关专家咨询以协助临床治疗。

慢病毒感染

(参见第265节亚急性硬化性全脑炎和进行性风疹性全脑炎)

慢病毒感染是以长潜伏期或延长的病程为特征。

慢病毒感染的致病因子是寻常病毒(逆转录病毒, 乳头多瘤空泡病毒)和朊病毒(非寻常传染性海绵样脑病的致病因子), 常易致神经系统的慢性疾病。这些疾患呈缓慢、进行性发展, 常在初次感染后数月甚至数年才出现临床症状。

进行性多灶性脑白质病

为一种亚急性进行性的中枢神经系统脱髓鞘疾病, 主要发生于细胞免疫抑制患者的机会性感染。

病因学

进行性多灶性脑白质病(PML)是由JC病毒引起, 这是一种人乳多空病毒。其发病常与网状内皮系统疾病相关联, 如白血病和淋巴瘤, 但是也可发生于同时伴细胞免疫抑制的任何疾病(如艾滋病, 威-奥氏综合征, 器官移植)。今天, PML多见于艾滋病的并发症。(目前, 艾滋病患者中4%出现这种情况。)一些病例未发现免疫障碍。

症状、体征和诊断

渐进或隐袭性发病, 但病情却不断加重。从症状出现到死亡通常为1~9个月。神经系统表现反映大脑半球局灶性和弥漫性受累。最常见表现为锥体束受累所致的偏瘫。其他常见症状为失语、构音障碍和偏盲。可能存在感觉异常、小脑和脑干体征。当疾病由局灶受累进展为多灶性, 其临床表现也变为全身性, 2/3患者出现不同程度的进行性智力损害。偶尔出现不全或完全性横断脊髓炎。头痛和抽搐罕见。但这些症状在艾滋病患者中常有报道。

MRI和CT扫描显示一侧或两侧, 一处或多处的白质损害。CT扫描显示不增强的低密度损害。在10%~15%的病例中, MRI显示介于T-2当量级图像和T-1增强级图像之间增强的信号强度。脑脊液检查正常。脑电图通常显示弥漫性和局灶性异常, 与不对称的病理学改变相符, 但这些发现均非病原学检查。血清学检查不能确诊, 因为正常人群中可有2/3可发现抗JC病毒抗体。大多数PML患者伴有免疫异常, 这也使血清学检验不可靠。较新的聚合酶链反应技术能够检测出50 μ l脑脊液中一个单拷贝的JC病毒DNA。必要时, 脑特定功能区活检可明确诊断。然而这种方法不提倡, 除非MRI或CT扫描提示损害属异常类型可予以考虑。免疫荧光抗体染色或电镜凝集反应检查脑组织, 如发现JC病毒, 则可确诊。

治疗

无对照试验的结果报道称，胞嘧啶和阿糖腺苷治疗效果较好，但是治疗 AIDS 患者的一个对照试验显示并没有益处。近来，有报道称至少两例 AIDS 患者在接受大剂量叠氮胸苷后获得了良好的疗效。这些患者寿命平均增加了两年以上。

热带强直性下肢轻瘫/HTLV-I 相关性脊髓病

为脊神经感染的缓慢进行性疾病，由免疫介导，与人 T 淋巴细胞病毒 I 型 (HTLV-I) 逆转录病毒感染有关，特征为双腿痉挛性瘫痪。

病因和发病机制

HTLV-I 逆转录病毒可通过性接触、静脉注射毒品、输血和母乳喂养致母婴垂直传播等途径感染。在巴西的一例研究中已发现某些家族型的证据。已从血制品和脑脊液中制备的 T 细胞系中分离到 HTLV-I。该病遍及世界各地，从热带到亚热带，如加勒比和日本南部。

该病炎症过程呈慢性进行性，累及脊髓的灰质和白质。在神经系统症状出现后多年，该过程仍呈进行性，导致白质侧柱和后柱的优先变质退化。也可导致脊神经前束的一些髓鞘和轴索的缺失。脊髓内的血管周围和实质可见记忆性 CD4⁺ 细胞，CD8⁺ 细胞毒细胞和巨噬细胞浸润，同时可见星形细胞增生。

HTLV-II 型病毒可能也是一种疾病的致病因子，该病与热带强直性下肢轻瘫/HTLV-I 相关性脊髓病相似。然而，资料记载的 HTLV-II 病例罕见（世界各地 50000 病例/年），因此二者的相关性仍不确定。

症状和体征

该病起病缓慢，而且呈慢性进行性发展。双腿痉挛伴锥体束症状及双侧对称性足部震动感缺失。跟腱反射常缺如。排尿困难常有报道（尿急，淋漓不尽）。脑脊液细胞计数不正常的病例不及 1/2，但蛋白和免疫球蛋白含量可升高，常可检测到单克隆链。血和脑脊液中已检测到针对病毒的抗体。培养的白细胞可形成多核巨细胞，并能与对 HTLV-I 的抗体反应。HTLV-I 的聚合酶链反应可明确诊断。

治疗为对症处理。肉毒毒素在减轻肌肉强直方面效果有限。皮质类固醇和达那唑可能会有所帮助，但是还没有对照试验报道。

朊病毒病

（传染性海绵样脑病）

疾病是以脑组织呈海绵状病理性改变（神经元和神经胶质中存在空泡）为特征。

目前已认识了四种人类传染性海绵样脑病——克-雅（Creutzfeldt-Jakob）病、

库鲁病、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病和致死性家族性失眠症。以前所指的作为慢病毒疾患的海绵样脑病，现认为是由朊病毒感染所致。

诊断和治疗

早期诊断很困难。多数病例的临床表现与其他疾病相似（如阿尔茨海默病），早期检测以鉴别这些疾病，这比诊断为海绵状脑病更有用。随着疾病进展，一定的检测将更具诊断意义。例如，脑电图检查早期可能是正常的，但随着病程进展显示局部或弥漫性结构破坏，在慢波情景下阵发性尖波和尖峰为特征，在某些病例表现为低电区活动的突然发作——抑制的特点。CT 脑扫描可能有大脑和小脑萎缩的表现，但通常是正常的。MRI 显示皮质萎缩，白质无改变。

中年患者迅速出现进行性痴呆者，尤其是伴有肌阵挛性癫痫者应考虑克-雅病。如果有家族史，且患者 ≤ 40 岁，此时应考虑 Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病。如果患者有家族史，而且表现为睡眠障碍者，应考虑致死性家族性失眠症。

对于家族性疾患（Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病、致死性家族性失眠症），遗传学检查可明确诊断。病理学改变见于所有海绵样脑病的患者中，但是不同疾患在脑组织中感染部位的分布有所不同。库鲁病和 Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病患者较多表现为淀粉样斑块，海绵样改变较少见，这与克-雅病和致死性家族性失眠症不同。淀粉样斑块可用于区分阿尔茨海默病，因为它们不能使抗- β A4 蛋白染色。因此，诊断需脑组织活检以明确，可发现脑组织典型的海绵样空泡改变以及星形细胞浸润。

治疗为对症处理。这些疾病中的任何一种无疑都是致死性的。

克-雅病

为中枢神经系统缓慢进行性疾患，以进行性痴呆和肌阵挛性惊厥为特征，可为散发，也可有家族史。

病因学和流行病学

全世界均有本病发生，但对其传播方式知之甚少。它通常影响 40~65 岁的成年人。人与人间的传播发生于一定的治疗操作不慎，例如角膜和尸体硬脑膜移植、肝移植、输血以及童年时接受过由人尸体制备的生长激素治疗的患者和使用污染的脑电极等。两种形式均已有报道，但散发性病例更常见。有家族史的病例是常染色体显性遗传，以幼龄发病，较长的疾病持续期为特点。本病主要见于成人，近 60 岁为发病高峰。病原体可在神经组织和脑脊液中发现。它与引起绵羊瘙痒病的致病因子相似。该疾患已试验性进行传播。

最近在大不列颠流行的牛海绵样脑病（疯牛病）被认为是给牛喂食患瘙痒病的绵羊肉所致。最近人群中克-雅样病的病例被认为是与食用或接触有牛海绵样脑病的牛肉有关。这些病例中如有年幼缓慢发病且伴有较长病程者（平均数年至数月），也属异常。这些病例的临床表现、病程和病理学改变与库鲁病非常相

似。对于污染的牛肉与人类疾患之间的明确关系仍不得而知。

症状、体征和预后

该病通常为渐进性发病，表现为数周至数月缓慢进展的记忆丧失。然而，10%~20%的病例在发病前数日内仅有少许或无前驱期症状。这些病例的首发症状通常是发作性眩晕，视物模糊或在数天内迅速恶化的复视。在这些发病类型中，早期发作伴有进行性智力缺陷，几乎总是导致整个大脑半球性的痴呆，常表现为自我忽视、淡漠或烦躁。一些患者主诉易疲劳、嗜睡、失眠或其他睡眠障碍。其他高级皮质功能障碍（如失语、失用、诵读困难、书写困难、失认症、左右不辨和单侧忽视等）可能发生。

常在发病开始的6个月内出现由感觉性刺激引出的肌阵挛。也可发生小脑障碍。常见皮质脊髓束受累，表现为伸趾反射、阵挛和反射亢进。某些病例，主要表现为前角细胞受累，伴有肌萎缩和肌纤维震颤。可有基底节受累的体征，如运动机能低下、肌张力姿势异常，齿轮状僵硬、震颤和舞蹈运动等。偶发颅神经麻痹。视力障碍很常见，包括视野缺失、复视、视觉发暗或模糊和视失认症等。本病常以3~12个月后死亡而告终，常并发肺炎；5%~10%患者的临床病程可达2年或2年以上。

预防

为预防疾病的传播，在处理疑为克-雅病患者的体液或其他物品时应小心。标准的灭菌方法，如福尔马林消毒，不能有效灭活致病因子。建议用高压蒸汽消毒132℃1小时或在4%氢氧化钠或10%次氯酸钠溶液中浸泡1小时。被污染的皮肤可用4%氢氧化钠消毒5至10分钟，接着再用水广泛冲洗。

库鲁病

为进行性神经系统疾病，主要发生于新几内亚高原的土著人中。

60年代初期，疾病在妇女与儿童间流行，但是近年来发病率显著下降。大多数专家认为，最初感染是由于为死者举行的食尸习俗引起的。现大部分食尸习俗已被摒弃，因此库鲁病实际上已灭绝。

患者表现为小脑功能异常，四肢僵直和阵挛。偶尔有大幅度的手足徐动症和舞蹈样运动。患者表现出过度的惊吓反应。可有情绪不稳定，伴有病理性阵发性大笑。极期可出现痴呆。疾病晚期，患者常出现完全平静、缄默和无反应。常于起病后3~12个月死于恶病质或坠积性肺炎。

本病已试验性进行传播。

Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病

为一种常染色体显性遗传的缓慢进行性遗传性疾病。

与克-雅病相似，本病可传播给实验动物。全世界均有本病发生；然而其发

病率却比克-雅病低 100 倍。其他不同之处, 本病的发病年龄更早 (40~60 岁), 平均病程更长 (9 个月至 5 年)。

患者首先出现小脑共济失调的症状, 随后又出现脊髓小脑和橄榄体脑桥小脑退化的症状。肌阵挛不常见。疾病逐步进展为肢体共济失调, 构音障碍, 眼球震颤, 痴呆, 帕金森神经功能障碍, 聋, 盲和凝视麻痹。最后累及皮质脊髓束。

致死性家族性失眠症

是一种常染色体显性遗传的快速进展的遗传性疾病。

这是一种非常罕见的疾患, 与侵袭蛋白 (PrP) 有关, 与克-雅病的临床变化相似。然而, 致死性家族性失眠症很难传染给实验动物。本病选择性发生于带有侵袭子基因 178 位密码子 GAC-AAC 突变的家族中。发病年龄变化范围很广, 从近 40 岁到 60 岁, 平均年龄 40 岁。不像其他海绵样脑病, 本病灰质变化仅局限于丘脑核, 易致睡眠/觉醒周期破坏。

疾病早期患者可有轻微的入睡障碍以及周期性运动障碍。这个阶段能持续数月, 但是最终将进展为失眠、肌阵挛、交感神经功能亢进和痴呆。病程平均为 13 个月。

虫媒病毒和沙粒病毒疾病

虫媒病毒为一种通过在脊椎动物和嗜血节肢动物宿主间传播而保存在自然界的病毒, 它们在上述两类宿主中均可繁殖。沙粒病毒属沙粒病毒家族, 一般由啮齿动物传播, 但有时也可在人际间传播。

虫媒病毒是一种早期生态学名称, 随着病毒的形态、结构和功能为基础的分类而改变, 虫媒病毒分布于多个病毒家族中, 特别是根膜病毒科、黄病毒科、本甲病毒科和呼吸道病毒科。重要的疾病按临床症状列于表 162-6。

虫媒病毒 (节肢动物为传播媒介的病毒) 有 250 多种; 至少有 80 种免疫特性不同的虫媒病毒可使人染病。虫媒病毒通过昆虫 (主要是蚊子和蜱) 叮咬而在脊柱动物间传播。鸟类常为蚊子的感染原, 蚊子感染后又将病毒传播给马及其他家养动物和人。对于大多数病毒来说, 人是“死亡终端”宿主 (dead-end) (即偶尔参与自然循环, 对病毒不能进行有效的传代), 但对城市型黄热病、白蛉热、基孔肯雅病及登革热, 人是终宿主 (即为自然循环的一部分且为病毒传播所必需)。虫媒病毒在全球分布范围广泛, 主要取决于是否有合适的宿主和载体。

静脉注射利巴韦林 (在美国, 目前仅气雾剂获批准使用) (负荷剂量 2g, 接着 1g, 每 6 小时 1 次用 4 天, 继而 0.5g, 每 8 小时 1 次用 6 天) 可有效治疗拉沙热、裂谷热和克里米亚——刚果出血热。治疗肾综合征出血热的剂量如后所述。对于多数虫媒病毒感染的治疗都是支持疗法, 这与治疗其他病毒性脑炎相同 (参见第 176 节)。

表 162-6 虫媒病毒和沙粒病毒疾病

主要临床症状	病毒/病	属	媒介	主要分布区
发热, 不适, 头痛, 肌痛	科罗拉多蜱媒热	环状病毒属	蜱	美国西部、加拿大西部
	白蛉热	白蛉病毒属	白蛉	地中海流域, 巴尔干, 中东, 巴基斯坦、印度, 中国, 东非, 巴拿马, 巴西
	委内瑞拉马脑炎	甲病毒属	蚊	阿根廷, 巴西, 南美北部, 巴拿马, 墨西哥, 佛罗里达
	裂谷热	白蛉病毒属	蚊	南部及东部非洲, 埃及
	登革热	黄病毒属	蚊	东南亚, 非洲, 大洋洲, 澳大利亚, 南美, 墨西哥, 加勒比地区
发热, 不适, 头痛, 肌痛, 淋巴结 肿大, 皮疹	西尼热	黄病毒属	蚊	非洲, 中东, 法国南部, 前苏联, 印度, 印度尼西亚
	基孔肯雅病	甲病毒属	蚊	非洲, 印度, 关岛, 东南亚, 新几内亚
	马雅罗病毒	甲病毒属	蚊	巴西, 玻利维亚
	Ross 河病毒	甲病毒属	蚊	澳大利亚, 新几内亚, 所罗门群岛, 萨摩亚, 库克岛
	Barmah 森林病毒	甲病毒属	蚊	澳大利亚
发热, 不适, 头痛, 肌痛, 关节痛, 皮 疹	辛德比斯病毒 (Okelbo 病, karelian 热)	甲病毒属	蚊	非洲, 澳大利亚, 前苏联, 芬兰, 瑞典
	东方马脑炎	甲病毒属	蚊	美国大西洋及墨西哥湾沿岸地区, 加勒比地区, 上纽约, 密歇根西部
	西方马脑炎	甲病毒属	蚊	美国, 加拿大, 中美及南美
	圣路易脑炎	黄病毒属	蚊	美国, 加勒比地区
	委内瑞拉马脑炎	甲病毒属	蚊	阿根廷, 巴西, 南美北部, 巴拿马, 墨西哥, 佛罗里达
	日本脑炎	黄病毒属	蚊	日本, 韩国, 中国, 印度, 菲律宾, 东南亚, 前苏联东部地区
	加利福尼亚群病毒	本阳病毒属	蚊	美国北方中央各州, 纽约
	波瓦桑病毒	黄病毒属	蜱	加拿大东部地区, 纽约
	墨累溪谷脑炎	黄病毒属	蚊	澳大利亚, 新几内亚

续表

主要临床症状	病毒/病	属	媒介	主要分布区
发热, 不适, 头痛, 肌痛, 出血征象	科萨努尔森林病	黄病毒属	蜱	印度
	蜱传脑炎病毒	黄病毒属	蜱	欧洲, 巴尔干, 前苏联
	淋巴脉络丛脑膜炎	沙粒病毒属	啮齿类	美国, 阿根廷, 德国, 巴尔干
	黄热病	黄病毒属	蚊	中美, 南美, 非洲
	登革出血热	黄病毒属	蚊	东南亚, 大洋洲, 加勒比地区
	科萨努尔森林病	黄病毒属	蚊	印度
	鄂木斯克出血热	黄病毒属	蜱	前苏联
	克里米亚-刚果出血热	内罗病毒属	蜱	非洲, 东欧, 中东, 前苏联
	汉坦病毒	汉坦病毒属	啮齿类	韩国, 日本, 中国, 东南亚, 欧洲
	汉城病毒	汉坦病毒属	啮齿类	韩国, 日本
	波马拉病毒	汉坦病毒属	啮齿类	斯堪的纳维亚, 前苏联
	马休波病毒	沙粒病毒属	啮齿类	波利维亚
	胡宁病毒	沙粒病毒属	啮齿类	阿根廷
	Guanarito 病毒	沙粒病毒属	啮齿类	委内瑞拉
	拉沙热	沙粒病毒属	啮齿类, 人与人之间	西非
	马堡病毒	丝状病毒	不明, 人与人之间	津巴布韦, 肯尼亚, 乌干达
	埃博拉病毒	丝状病毒	不明, 人与人之间	扎伊尔, 苏丹
发热, 不适, 头痛, 肌痛, 呼吸衰竭	汉滩病毒: Sin Nombre, Black Creek Canal, 牛轭湖, 纽约-1, Rio Mamore	汉滩病毒属	啮齿类	美国(密西西比河西部), 加拿大, 巴西, 波利维亚, 巴拉圭, 阿根廷

虫媒病毒可引起三个症状(无菌性脑膜炎-脑炎、关节痛-关节炎和出血性疾病), 轻微的非特异性发热疾病和最常见的无症状性感染。

虫媒病毒性脑炎

在美国, 西方马脑炎见于所有年龄组人群, 但1岁以下的儿童发病率较高。东方马脑炎见于美国东部, 主要为幼儿及55岁以上者, 而且比西方马脑炎有较高的病死率。1岁以下的儿童患西方马脑炎和东方马脑炎, 病情较严重并有永久

性的神经系统后遗症。西方马脑炎和东方马脑炎在人群中流行与马群中流行本病有关。

在美国，曾发生乡间和城市的圣路易脑炎暴发流行；老年人的发病率及死亡率最高。加利福尼亚脑炎最初分布于北部中央各州和纽约，主要感染对象为乡村和郊区的儿童。

除非为本病流行期，通常很难根据脑膜炎及脑炎的临床表现作出特异诊断。头痛、倦怠、发热、呕吐和颈强直为常见症状。本病可迅速出现震颤、意识模糊、惊厥和昏迷。偶发四肢麻痹。

黄热病

为一种急性的严重程度各异的虫媒病毒感染性疾病，特征为突然起病，发热，相对性缓脉和头痛。

病因学和流行病学

黄热病分为两型，城市型黄热病和丛林型黄热病。城市型黄热病经埃及伊蚊叮咬传播，埃及伊蚊在吸食黄热病患者的血后两周具有传染性。丛林型黄热病由趋血蚊属（*Haemogogus*）和能从野生灵长类获得感染病毒的其他森林蚊种传播。黄热病在非洲中部、南美及中美洲地区流行。

症状和体征

病例可分为不典型（发热和头痛 ≤ 48 小时）、轻型、中型和重型。潜伏期3~6天。常无前驱症状。起病突然，伴有39~40℃高热。开始通常脉搏较快，到了第2天出现相对缓脉（Faget征）。面部发红，眼睛充血；舌的边缘为红色，中央部分有“舌苔”。恶心，呕吐，便秘，头痛，肌肉痛（特别是颈部、背部和腿部肌肉），严重虚弱，烦躁为常见症状。对于轻型病例，1~3天后疾病就此结束。对于中型或重型患者，经过2~5天的危险期后体温下降，随后是数小时或数天的缓解期。以后体温再度升高，但仍持续缓脉。出现典型的三联征，即黄疸、严重的蛋白尿和呕血伴上腹部触痛。出现少尿或无尿；常见瘀斑及粘膜出血。患者反应迟钝，意识模糊，表情淡漠。重型患者最后出现谵妄、惊厥及昏迷。中度病例病程可为3天至1周以上；除了最严重的病例外，恢复期一般较短。没有明显后遗症。

诊断

通常在第3天，90%患者可出现蛋白尿，严重病例可达到20g/L。白细胞计数通常降低，到第五天下降到1500~2500/ μ l；末期可出现白细胞增多。出血的病因有多种因素：继发于肝脏疾病的维生素K依赖性的凝血因子合成减少，弥漫性血管内凝血（DIC）和血小板功能障碍。血小板减少和凝血时间、凝血酶原时间延长均常见，少数急性病例中，上述的一些实验室结果可能不会出现。血清黄疸水平轻度升高。

血中分离到病毒，或是抗体滴度升高，或者尸解发现特征性的中央区肝细胞坏死均可明确诊断。严禁在疾病期间行肝穿刺，因为有引起出血的危险。

预后和预防

临床诊断的病例中有10%患者最终死亡，但总的病死率实际较低，因为感染轻微或症状不明显者常被漏诊。

用17株黄热病减毒活疫苗作主动免疫(0.5ml皮下注射，每10年1次)可有效阻止暴发流行及散发病例的发生。在美国，只有美国公共卫生署(USPHS)认可的黄热病疫苗中心才能提供此疫苗。疫苗接种的需求因不同国家而异；目前有关疫苗中心的情况和地址可从国家和地方健康部门获取。

为了阻止蚊虫进一步传播疾病，应将患者隔离在有良好的防蚊设备而且用滞留灭蚊剂喷洒过的房间内。因为感染可通过实验室意外事故传播，因此医院和实验室工作人员应小心谨慎以避免被患者血污染。

消灭城市黄热病需要大力灭蚊和人群普遍接种疫苗。丛林型黄热病暴发期间，在接种疫苗和灭蚊之前应停止在该地区的工作。

治疗

支持治疗用于缓解主要症状。完全卧床休息和精心护理非常重要。必须补液及纠正电解质失衡(参见第12节)。

有出血倾向者，可用葡萄糖酸钙1g静滴，每日1~2次，或应用维生素K₁(参见第3节维生素缺乏症)。有些患者可能需要输血。如有DIC证据时应考虑肝素治疗(参见第131节获得性凝血疾病中的弥漫性血管内凝血)。

晕海宁可减轻恶心和呕吐症状，剂量为50~100mg口服或50mg肌注每4~6小时1次；或者用甲哌氯丙嗪5~10mg口服，肠外给药或直肠内给药，每4~6小时1次。温水海绵浴可用于退热。严禁使用阿司匹林，因为它可抑制血小板的活性。

登革热

(断骨热或Dandy热)

一种突然发病的急性发热性疾病。其特征为头痛、发热、全身乏力、严重的关节和肌肉痛、淋巴结肿大和皮疹，皮疹多在无热期后的第2次体温升高时出现。

流行病学

热带和亚热带均流行登革热；自1969年来，包括波多黎哥和美国维尔京群岛(Virgin Islands)在内的加勒比地区出现过暴发流行。也有过从塔希提岛(Tahiti)归来的游客中出现这种病例。病原体为一种黄病毒，有4种血清型，通过伊蚊叮咬而传播。

登革出血热主要见于登革热流行地区(主要是东南亚、中国和古巴)10岁

以下的儿童。它的特征为：急性发病后伴随数天的腹部疼痛，出血表现和循环衰竭。也称为菲律宾、泰国或东南亚出血热，又叫登革休克综合征。

症状和体征

登革热潜伏期 3~15 天（通常为 5~8 天），突然发病后会伴有寒战或畏寒、头痛、眼睛转动时有眶后疼痛、腰背痛和严重的乏力。在起初发病的数小时内，腿和关节出现严重的疼痛。体温可迅速高达 40℃，伴有相对心动过缓和低血压。球结膜和睑结膜充血，常出现短暂的充血和淡红色斑疹（特别是面部）。脾软而轻度肿大。颈部，肱骨内上髁及腹股沟淋巴结常肿大。

发热和登革热的其他症状可持续 48~96 小时，继而很快退热并大汗淋漓。随后是无热期，患者有恢复健康的感觉，时间大约持续 24 小时。接着体温再次迅速升高，往往比第一次低，产生“马鞍状”热型。有的病例不出现第二次发热。同时出现特征性的斑丘疹，除面部外一般从四肢分布到全身；或在躯体或四肢呈斑块状分布。手掌及足底呈鲜红色并有水肿。发热、皮疹、头痛及其他部位的疼痛，称为“登革三联征”。典型的登革热不会引起死亡。恢复时间需数周，并伴有全身乏力。一次发病产生的免疫力长达 1 年或更长。对于不典型和轻型登革热病例，通常不出现淋巴结肿大，不足 72 小时症状即可缓解。

登革出血热，起病也较急，有发热和头痛。但是它不发生严重的肌肉痛、淋巴结肿大和皮疹，儿童有呼吸道和胃肠道症状。咽炎、咳嗽、呼吸困难、恶心、呕吐及腹部疼痛的症状也可见。发病后 2~6 天可发生休克（登革热休克综合征），并突然出现虚脱或衰竭，四肢湿冷（躯干常温热），脉搏弱而无力，口唇发绀。有出血倾向，注射部位常有紫癜、瘀点或瘀斑；有时表现为呕血，黑粪或鼻衄；偶尔出现蛛网膜下出血。肝肿大较常见，其他尚有支气管肺炎或同时伴两侧胸腔积液。可伴有心肌炎。登革出血热的病死率 6%~30%；大多发生于 1 岁以下的婴儿。

诊断

登革热病例中，发热第 2 天出现白细胞减少；第 4 或第 5 天，白细胞计数降至 2000~4000/ μl ，粒性白细胞只占 20%~40%。可出现中等量的蛋白尿及少量管型。登革热可与科罗拉多蜱媒热、斑疹伤寒、黄热病或其他出血热相混淆。可用双份血清作血凝抑制实验及补体结合实验进行血清学诊断，但与其他黄热病病毒有交叉反应。

登革出血热中，发生休克时可有血浓缩（血细胞比容 >50%）；1/3 的患者白细胞计数升高。血小板减少（<100000/ μl ），止血带试验阳性及凝血酶原时间延长为本病的特点，是凝血异常的标志。可有微量的蛋白尿。天冬氨酸转氨酶（AST）水平可中度升高。血清学试验常显示对黄病毒有高效价的补体抗体，提示存在第 2 次免疫反应。

作为一个医学急症，WHO 制定的登革出血热的诊断标准是：急性高热持续

2~7天；出血表现，至少包括止血带试验阳性和下述任何一种症状：瘀点、紫癜、瘀斑、齿龈出血、呕血或黑粪；肝肿大；血小板减少（ $\leq 100000/\mu\text{l}$ ）；或血液浓缩（血细胞比容增至 $\geq 20\%$ ）。登革热休克综合征的诊断标准：脉快而弱，脉压小（ $< 2.67\text{kPa}$ （ $\leq 20\text{mmHg}$ ））或低血压伴皮肤湿冷，躁动不安。

预防和治疗

预防登革热需控制或消灭蚊虫媒介。为防止蚊虫传播疾病，疫区的患者在第二次发热消退之前需使用蚊帐。登革热治疗为对症处理，必须完全卧床休息。严重的头痛和肌痛应避免使用阿司匹林，可用对乙酰氨基酚和可待因。

对于登革出血热应立即在起病数日内检测血液浓缩、脱水和电解质失调等情况，并密切监视，因为有发生休克或再次复发的可能。发绀的患者应予以吸氧。出现血管性虚脱或血液浓缩应立即进行有效的补液，首选晶体液，如林格乳酸盐液；同时应避免输液过多。如在1小时内无反应，应输注血浆或人血清白蛋白。输注新鲜血液或血小板有助于止血。焦虑的患者可给予副醛、水合氯醛或安定。氢化可的松、升压胺类药物， α -肾上腺素能阻滞剂、维生素C及维生素K等药物的临床效果不肯定。

淋巴细胞性脉络丛脑膜炎

为一种急性传染病，由现在称之为沙粒病毒的RNA病毒引起，通常表现为一种流感样或无菌性脑膜炎，可出现皮疹、关节炎、睾丸炎或腮腺炎。

淋巴细胞性脉络丛脑膜炎在啮齿类动物中流行。人类最常见的感染原因是吸入鼠类污染的尘埃和摄取被污染的食物，而小家鼠或仓鼠可终身携带病毒，而且可随尿液、大便、精液及鼻腔分泌物排出体外。被小鼠传染者主要见于成人，并好发于冬季。

症状和体征

感染后5~10天出现“流感样症状”。发热通常为 $38.5\sim 40^{\circ}\text{C}$ ，并伴有寒战。半数以上患者有不适、乏力、肌痛（特别是腰部）、眼眶后头痛、畏光、缺乏食欲、恶心和头晕。咽痛和感觉迟钝等症状较少见。发病第一周，阳性体征少见；可有相对性心动过缓，咽部充血但无渗出。5天至3周后，患者可有1~2天感觉症状好转。但许多患者随后复发发热、头痛、皮疹、掌指和近端指关节肿胀、脑膜刺激征、睾丸炎、腮腺炎和秃发。无菌性脑膜炎患者几乎均可痊愈，不留任何后遗症。33%的脑炎患者有神经后遗症。

诊断和治疗

从血或脑脊液中分离出病毒或通过接种细胞培养基的间接免疫荧光实验均可确诊。本病的临床表现不能与其他很多的病毒性脑炎相鉴别。白细胞减少（白细胞计数在 $2000\sim 3000/\mu\text{l}$ ）和血小板减少（血小板计数在 $50000\sim 100000/\mu\text{l}$ ）总是出现在发病第一周。胸部X线检查可发现肺底部肺炎。有脑膜刺激征的患者，

每微升脑脊液常含数百个细胞，但很少超过 1000/ μ l。早期淋巴细胞占优势(>80%)。25%的患者脑脊液糖浓度低至 15mg/dl，但是大多数情况下脑脊液正常。治疗为支持疗法。

拉沙热

为一种严重的全身性沙粒病毒感染，侵犯中枢神经系统以外的大多数内脏器官。

流行病学

拉沙热于 1969 年在尼日利亚的拉沙首次确诊后，利比里亚和塞拉利昂曾出现暴发流行。美国和英国的病例由外国传入。非洲多乳鼠，为一种小型家鼠，常栖身于人的住所，并且遍及非洲，是病毒的储存宿主。大多数人感染可能是与摄入被鼠尿污染的食物有关，但是如接触患者的尿、粪便、唾液、呕吐物或食物，也可发生人际间的传播。尼日利亚和利比里亚的暴发流行发生在医院，本病最初由一个典型的患者传染给医院工作人员及其他患者。在塞拉利昂，大多数患者是在院外被感染，但只有 6% 的疫区居民发现有抗拉沙病毒的抗体，只有 0.2% 的患者诊断出患有拉沙热。2/3 的患者是妇女，这可能与接触机会较多有关，而非易感性差异之故。

症状、体征和预后

潜伏期为 1~24 天，平均 10 天。严重症状逐渐出现；多数患者在入院前已有 4~5 天症状。初期症状有咽喉痛、发热、畏寒、头痛、肌痛和不适，以后出现厌食、呕吐、胸痛和上腹痛。第一周咽喉痛逐渐加重。扁桃体表面出现白色或黄色渗出物，并可融合形成假膜。在疾病早期，相对心动过缓较常见，一些患者可出现全身性无触痛淋巴结肿大。第二周，常有以下腹部痛和顽固性呕吐。10%~30% 的患者有颜面、颈部肿胀及结膜水肿。患者偶有耳鸣、鼻出血、齿龈和静脉穿刺部位出血、斑丘疹、咳嗽及头晕。急性期，60%~80% 的患者收缩压 < 12.0kPa (<90mmHg)，脉压 < 2.67kPa (<20mmHg)。第二周，将要恢复的患者体温下降，而病情严重者可出现休克、意识模糊、焦躁不安、肺部啰音和胸膜渗出液，有时出现癫痫大发作。幸存者病程 7~31 天（平均 15 天），死亡病例的病程 7~26 天（平均 12 天）。

感染严重程度与病毒血症的水平、转氨酶的升高程度以及发热有关。病死率为 16%~45%；但孕妇或一个月内刚分娩的产妇病死率可达 50%。幸存者中大的后期并发症有耳聋，约占 5%，偶见脱发、虹膜睫状体炎及短暂性失明。

诊断

间接荧光抗体检测发现抗体滴度增长 4 倍以上或检测到抗拉沙病毒 IgM 抗体可确诊。血细胞比容正常。早期 1/3 的患者白细胞 < 4000/ μ l，并伴相对性嗜中性粒细胞增多。血小板计数正常。尿液分析发现尿蛋白量增多，经常是大量

的。胸部X线显示肺底部肺炎及胸膜渗出液。天冬氨酸转氨酶（AST）和谷丙转氨酶（ALT）升高（高于正常值10倍），肌酸磷酸激酶（CPK）及乳酸脱氢酶（LDH）也升高。

预防和治疗

除了实行全面的预防措施外，建议采用针对空气传播的隔离措施，包括使用护目镜、高效口罩，无空气流通的负压室和正压滤过的空气呼吸器。对接触者也建议进行监测。

如果在发病后6日内以三氮唑核苷治疗，可使死亡率降低10倍。首剂30mg/kg静脉给药，以后15mg/kg每6小时1次，连用4日，接着7.5mg/kg每8小时1次，连用6日。极重患者可使用恢复期血浆做为辅助治疗。对症治疗非常重要，包括纠正体液及电解质失衡。

汉坦病毒感染

为数种汉坦病毒引起的急性感染，由啮齿类动物传染给人类，其特征是急性肾功能衰竭（肾炎）和出血或急性非心源性肺水肿综合征。

汉坦病毒属至少由4种血清型，9种病毒组成，与两个主要的，有时是重叠的临床综合征有关：肾综合征出血热（HFRS）和汉坦病毒肺综合征（HPS）。与HFRS有关的病毒有汉坦病毒、汉城病毒、Dobrava（Belgrade）病毒、波马拉病毒。与HPS有关的病毒有Sin Nombre病毒、Black Creek Canal病毒、Bayon病毒和纽约-1病毒。已从世界各地的啮齿动物（小鼠、大鼠和田鼠）分离出汉坦病毒。自然感染或与实验室相关的汉坦病毒感染的报道例数不断上升。病毒引起持续性感染，可由尿液、粪和唾液进行排泄。啮齿动物间的传播主要通过呼吸道，人类吸入被啮齿动物排泄物污染的空气而感染；昆虫不是传播媒介。最近在一群病例中发现有人际间传播的证据。

肾综合征出血热

（韩国出血热；流行肾病性肾炎；流行性肾病）

症状、体征和诊断

汉坦病毒能引起明显的出血热和急性肾衰竭综合征。由波马拉病毒引起的HFRS（流行性肾病）较轻类型常见于斯堪的纳维亚。其特征为起病急、高热、头痛、背痛和腹痛。在起病第3或第4天，可出现结膜性出血，软腭和躯干部有瘀点。大约20%的患者出现中毒症状和智力障碍。1%的患者出现严重的神经系统表现（癫痫和膀胱麻痹）。伴随出血表现可有少尿及氮质血症。尿分析可发现蛋白尿、血尿和脓尿。皮疹大约于3天内消退；患者发展到多尿期，需数周才能康复。本病死亡率很低（<1%），多数患者康复后不留后遗症。

在比较严重的肾综合征出血热类型（韩国出血热或见于巴尔干半岛各国的

HFRS), 临床病程可分为 5 个阶段: 发热期、低血压期、少尿期、多尿期和恢复期。潜伏期为 7~36 天, 平均为 10~25 天。本病的严重程度差异较大; 大约 65% 患者病情较轻, 而 10%~15% 的患者病情严重。通常发病较急, 发热期症状有寒战、发热、背痛、腹痛和肌痛。起病第 3 或第 4 天体温最高。出现相对心动过缓, 典型的早期表现之一是面部弥漫性充血、变红, 像被阳光灼晒过一样。90% 以上患者皮肤划痕实验阳性。发病第 3 到第 5 天出现瘀点, 最初出现在软腭, 接着身体受压部位如腋窝也出现瘀点。同时可发现结膜出血。在起病的第 2 到第 5 天出现蛋白尿, 除此之外实验室检查无异常。尿沉渣发现血细胞及红细胞、白细胞管型。

大约在第 5 天出现休克或低血压, 进入低血压期; 轻型患者, 血压下降是短暂的。这个阶段血细胞比容升高, 出现严重的蛋白尿, 血细胞增多和血小板减少。大约第 8 天血压可恢复正常, 但出现少尿, 进入少尿期。尿素氮浓度急剧升高, 出血表现更加明显。起病后 11 天左右出现多尿, 进入多尿期, 可并发中枢神经系统和肺综合征。恢复期通常持续 3~6 周, 但也可能持续 6 个月。

预后和治疗

HFRS 的总死亡率为 6%~15%。病后遗留肾功能障碍在韩国不常见, 但在欧洲确较普遍。

治疗是三氮唑核苷静脉给药 (首剂 33mg/kg, 然后 16mg/kg 每 6 小时 1 次, 给药 4 天; 再 8mg/kg, 每 8 小时 1 次, 给药 3 天)。三氮唑核苷相关性不良反应仅仅是发生可逆性贫血。支持治疗至关重要; 有些患者可能需要肾透析治疗。

汉坦病毒肺综合征

病因学和流行病学

汉坦病毒 (Sin Nombre 病毒) 可引起严重的急性肺部疾病。1993 年在美国西南部首先认识该病。Sigmodontine 啮齿类动物 (特别是鹿鼠) 被认为是宿主。人类吸入被啮齿类动物排泄物污染的空气而感染。回顾性研究显示本病不是一个新的疾病, 确切地说是一个新认识的综合征, 早在 1959 年就已证实有一例。1996 年初, 在美国的 24 个州内发现了 128 个确诊病例, 多数病例来自密西西比河西部。本病的发病高峰在春夏之交。患者发病年龄在 11~69 岁之间, 儿童中缺乏本病感染的事实引人注目。

症状、体征和诊断

汉坦病毒肺综合征 (HPS) 起病时表现为流感样症状, 急性起病, 出现发热、肌痛、头痛和胃肠道症状。病程早期, 体征以及实验室常规检查 (CBC 和尿分析) 均无典型发现。2~15 天后 (平均 4 天), 患者进展为急性非心源性肺水肿和低血压。这时, 实验室发现包括中性白细胞增多 (白细胞 $26000/\mu\text{l}$, 伴 26% 的染色质带 bands), 血液浓缩 (Hct 56%), 血小板减少 (血小板 $64000/$

μl), 尿分析轻度异常。胸部 X 线显示早期肺水肿伴增强的血管影或可见 kerley B 线; 两侧渗出 (Whiteout) 进展迅速, 且可伴有胸膜渗出。常见 LDH、AST 和 ALT 水平有一定升高, 血清白蛋白水平下降。乳酸脱氢酶水平增高提示预后较差。许多患者 HFRS 和 HPS 可同时发生, 也可见到 HPS 的轻型病例。

预后和治疗

临床分期明显。存活的患者在经过呼吸机支持 5~7 天后迅速恢复 (与 HFRS 恢复相似), 通常在无肺部分泌物 2~3 周后可以出院。不幸的是, 该病死亡率目前仍在 50%~75%。

马尔堡和埃博拉病毒感染

为急性感染, 表现为出血热症状的严重疾患。

目前对病毒的起源仍不得而知。流行罕见, 多呈散发。已报道的多数病例与接触非洲或菲律宾的猴子有关; 然而, 根据调查结果, 至今仍无法明确传播媒介或贮存宿主。

来自实验室事故所致的直接接种几乎总可引起疾病的传播, 并导致极高的死亡率。通过接触感染者的皮肤和粘膜可引起人际间的传播。推测吸入气溶胶也可能是一种传播途径。

症状、体征和诊断

潜伏期常在 5~10 天, 首先出现发热, 伴有肌痛和头痛, 紧接着出现腹部症状 (恶心、呕吐、腹痛和腹泻) 和上呼吸道症状 (咳嗽、胸痛和咽炎)。畏光、结膜充血、黄疸、胰腺炎以及淋巴结病也可发生。出现谵妄、木僵和昏迷则提示累及 CNS。

出血热症状数天内出现, 包括注射部位和粘膜的瘀点、瘀斑以及明显出血。疾病第 5 天前出现主要分布在躯干部的斑丘疹。

感染后的两周, 有的患者退热且逐渐开始恢复, 有的则进展为致命的多脏器功能衰竭。由于肝炎复发、葡萄膜炎、横贯脊髓炎以及睾丸炎等的出现, 使恢复期延长且更加复杂化。疾病死亡率在 25%~90%。

到非洲撒哈拉以南地区或菲律宾旅行或接触了从这些地区进口的亚人类灵长目动物是重要病史。用电镜观察到特征性的病毒颗粒即可确诊。ELISA 实验对低于人类的灵长目动物敏感, 而且可用于人类。如为控制感染所需, 电镜观察尸解组织 (特别是肝脏) 可起确定作用。

预防和治疗

使用面罩-外衣-手套的预防措施, 器具严格消毒, 封闭医院以及社区教育等有助于使流行停止。在美国, 严格的检疫措施是阻止感染的猴子进口的关键。

目前尚无疫苗或有效的抗病毒治疗。干扰素治疗也并不认为有效, 而且它还可以引起发热以及其他症状, 从而使疾病控制更加复杂。因此, 治疗仍是支持疗

法,还包括减少疾病的侵袭过程以及补充消耗竭的凝血因子。

(张欣欣 蔡 倩 译)

第 163 节 人类免疫缺陷病毒感染

由二个相关的逆转录病毒 (HIV-1 和 HIV-2) 之一感染所导致的广泛的临床表现,感染者可因细胞介导的免疫功能缺陷而表现为无症状携带者至严重功能衰竭和致死性疾病。

有些逆转录病毒是致瘤性的,而其他逆转录病毒可产生改变正常细胞功能或引起细胞死亡等病理改变。已知能感染人体的逆转录病毒——人类嗜 T 淋巴细胞病毒 (HTLV) I 型和 II 型——与淋巴组织新生物、神经疾病和较少见的严重免疫缺陷有关。相反, HIV 能引起免疫缺陷,但不直接导致新生物的产生。

HTLV-I 和 HTLV-II 既有嗜淋巴性、又有致瘤性,称为 C 型逆转录病毒,可导致 <5% 的感染者出现成人 T 细胞白血病或淋巴瘤。含有病毒的 CD4⁺ T 淋巴细胞 (辅助 T 细胞) 在组织和外周血循环中的增生,可导致白血病、弥漫性淋巴结病变、肝脾肿大和皮损。许多患者表现为免疫抑制,有些可出现同严重 HIV 感染者一样的机会性感染。HTLV-I 还有嗜神经性,可在 <1% 的携带者中引起进行性脊髓病变 [热带强直性下肢轻瘫或 HTLV 相关性脊髓病变 (HAM)]。HTLV-II 型携带者较少发生脊髓病变。临床上, HAM 为进行性强直性下肢轻瘫,表现为感染后的前十年内出现下肢无力、强直、麻木、感觉迟钝和尿频、尿失禁 (参见 162 节热带强直性下肢轻瘫/HTLV-I 相关性脊髓病变)。

HTLV-I 经性和血液传播,但大多数感染是由母亲经母乳喂养直接传给婴儿。HTLV-I 的疾病和血清流行模式表明这是一个广泛而不是同源分布的病毒。譬如,在南日本、加勒比海地区和某些美国城市的静脉吸毒者和妓女中的 HTLV-I 病毒呈现高滴度。

人类逆转录病毒中已经造成最大的社会和医学影响的是 HIV-1,这种病毒在 1984 年被认定是造成严重免疫缺陷广泛流行的原因,这种疾病被称为获得性免疫缺陷综合征 (AIDS)。

AIDS 是一种细胞介导的免疫功能异常,特异性地表现为机会性感染、恶性肿瘤、神经系统功能异常和其他各种综合征。AIDS 是 HIV 相关条件范围内最严重的表现 (见下文症状和体征)。未经治疗的感染者在感染后的最初几年中发展成 AIDS 的危险性估计每年 1%~2%,此后为每年 5% 左右。最初 10 年的累计危险性为 50%。几乎所有未经治疗的 HIV 感染者最终都会发展为 AIDS。HIV 感染的长期后遗症 (如其他恶性肿瘤和慢性神经疾病) 可能尚未被阐明。

AIDS 最初是由严重机会性感染和/或一些继发性肿瘤的出现所定义,如卡波

西肉瘤和非霍奇金淋巴瘤, 这些病变已知是与细胞介导的免疫功能低下有关。美国疾病控制与预防中心 1993 年的定义将成人和青少年分为无症状 (A), HIV 相关症状 (B), 和真性 AIDS (C) (表 163-1 和表 163-2)。HIV 患者同样以 CD4⁺ 淋巴细胞计数分类: >500/ μ l (1), 200~499/ μ l (2), <200/ μ l (3)。许多患者最初觉察到他们的 HIV 感染是在诊断患有危及生命的机会性感染或恶性肿瘤的时候, 而在此之前不伴有慢性症状。

表 163-1 因 HIV 引起或 HIV 开发的疾病 (B 类)

血管瘤杆菌 念珠菌病, 口咽部 (鹅口疮) 念珠菌病, 外阴阴道; 持续、频繁发作、 或治疗反应差 宫颈发育不良 (中度或重度) / 宫颈原位癌 全身症状, 如发热 (38.5℃) 或腹泻持续 超过 1 个月	毛状粘膜白斑病, 口腔 带状疱疹, 至少发作 2 次以上或累及 1 处以上皮区 特发性血小板减少性紫癜 利斯特菌病 盆腔炎症, 尤其是输卵管卵巢脓肿 周围神经病
--	--

表 163-2 提示 AIDS 的疾病 (C 类)

气管、支气管、或肺念珠菌病 念珠菌病, 食道 宫颈癌, 浸润性* 球孢子菌病, 弥散性或肺外 新型隐球菌病, 肺外 隐孢子虫病, 慢性肠道感染 (>1 个月病 程) 巨细胞病毒病 (非肝、脾或淋巴结) 巨细胞病毒视网膜炎 (伴视力缺失) 脑病, HIV 相关性 单纯疱疹: 慢性溃疡 1 个或多个 (病程>1 个月); 或支气管炎、肺炎, 或食道炎 组织胞浆菌病, 弥散性或肺外 等孢子球虫病, 慢性肠道感染 (病程>1 个月)	卡波西肉瘤 淋巴瘤, Burkitt 淋巴瘤, 免疫原性 (或类似病变) 淋巴瘤, 原发性, 脑部 复合鸟结核分枝杆菌或堪萨斯结核分枝 杆菌, 弥散性或肺外 结核杆菌病, 任何部位 (肺*或肺外) 分枝杆菌, 其他株或未鉴定的菌株, 弥 散性或肺外 卡氏肺孢子虫肺炎 肺炎, 反复发作* 进行性多灶性脑白质病 沙门菌菌血症, 反复发作 脑弓形虫病 HIV 引起的消耗综合征
--	--

* 1993 年新增加的监测 AIDS 的疾病

传播

HIV 的传染需与含有感染细胞或血浆的体液接触。HIV 可存在于含血浆或淋巴细胞的液体或渗出液中, 尤其是血液、精液、阴道分泌液、母乳、唾液或伤口渗出液中。通过咳嗽或喷嚏产生的唾液或飞沫的传播极其罕见, 这只是一种理论上的可能性。在工作场所、学校或家里的偶然或密切的非性接触不会传播 HIV。大多数情况下是通过共用注射器或性关系等体液的直接交流而传播的。

性生活 不接触体液的性生活方式是安全的。其他如口淫或舐阴等性方式相对但不是绝对安全。最危险的是生殖器接触, 尤其是肛交的被动方。在性交前或

性交中有粘膜破损会增加危险性。使用乳胶避孕套或子宫帽可降低危险性，但不会杜绝传播的可能性。润滑油会降低避孕套的保护作用，因为润滑油会溶解乳胶。

感染细胞或游离病毒通过输血、意外注射或粘膜暴露可到达新宿主的靶细胞。粘膜炎症作用可通过其他性传播疾病（STD）对 HIV 感染的易感性增加得到解释。HIV 传播肯定因软下疳的存在而增加，其他如单纯疱疹、梅毒、滴虫病和其他 STD 的感染更可能发生 HIV 的性传播。

由意外针刺发生的 HIV 传播率估计为 300 次中有 1 次，远低于乙型肝炎的传播率，可能是由于大多数感染者的血液中 HIV 病毒颗粒相对较少的原故。刺入较深或注入血液，如含有血液的中空针头刺入皮肤，可增高 HIV 传播的危险性。

HIV 从具备良好技术的已感染医技人员传播到未感染患者身上的危险性非常小，而且也很少了解。由一个牙医造成至少 6 个他的病人被感染的情况已有报道。但广泛的调查表明，在 HIV 感染的内外科医生经治的患者中没有发现其他病例。这意味着由牙科医生传播给他的病人这一现象仍不明了，仍存有疑问，显然只是唯一的一个插曲。已被 HIV 感染的医技人员是否应被取消行医资格仍未能下定论。在医疗过程中因输血未被筛检或医疗器械未经严格消毒而造成的 HIV 传播仍是一个潜在的问题。

用酶联免疫吸附试验（ELISA）（见下文）方法对供血者进行筛检，可有效降低因输血引起的 HIV 感染。但如果是 HIV 感染早期的供血者，尚未产生抗体应答，这时的 ELISA 和 Western blot 结果均为阴性，而血浆中的 HIV p24 抗原可表现为阳性结果。这些供血者可能造成非常低，但依然存在的输血相关性 HIV 感染（估计危险性介于 1/1 万~1/10 万）。近来采用同时检测抗体和 p24 抗原的筛检方法可能进一步降低危险性。

发病机制

两种密切相关的逆转录病毒，HIV-1 和 HIV-2 已被证明可在不同的地区引起 AIDS。HIV-1 在西半球、欧洲、亚洲和中亚、南亚和东亚引起绝大部分的 AIDS 病例；HIV-2 是西非地区引起 AIDS 的主要原因，且毒力低于 HIV-1。在西非的某些地区，这两种病毒可同时被发现。

所有逆转录病毒都含有逆转录酶，可将病毒 RNA 转录为前病毒 DNA，后者能整合到宿主细胞 DNA 中。这些整合了的前病毒在每个细胞分裂期间随着正常细胞基因一起复制。这样，已感染细胞的所有子代均含有逆转录病毒的 DNA。HIV 的前病毒 DNA 既可转录成 RNA，又可翻译成蛋白质；以制造出成百上千个感染病毒。HIV 生活周期最后阶段的关键是另一种酶：蛋白酶。这种酶可以把从人感染细胞中芽生出来未成熟的无感染性的 HIV 病毒，通过裂解蛋白决定簇而转变为有感染性的形式。

HIV感染T淋巴细胞中的一个主要亚群,这种亚群因其T4或CD4转膜糖蛋白而被命名,功能上为辅助/诱导细胞。HIV也可感染非淋巴细胞,如巨噬细胞、小神经胶质细胞,各种内皮和上皮细胞。HIV可粘附在淋巴结中的树突状细胞表面但不能侵入细胞。HIV感染的结果,是造成T细胞、B细胞、自然杀伤细胞、单核细胞、巨噬细胞的数量和功能均受到影响。不论除CD4⁺淋巴细胞以外的其他细胞功能是否异常,AIDS中的许多免疫功能异常似乎均可用CD4⁺淋巴细胞的辅助功能丧失而得到解释,也就是细胞介导免疫功能出现了危机(参见第146节)。

血循环中CD4⁺淋巴细胞数(CD4计数)和血浆中HIV RNA水平(病毒载量)是确认AIDS严重机会性感染(表163-2)发病的最佳预测指标。CD4计数是白细胞数、白细胞中淋巴细胞百分比和带有CD4标志淋巴细胞百分比三者相乘的结果。正常值为 $750 \pm 250/\mu\text{l}$ 左右,但在HIV感染早期通常会降低40%~50%。当CD4淋巴细胞 $<200/\mu\text{l}$ 时,机会性感染的易感性明显增加。细胞介导免疫性降低的其他证明是对皮下注射抗原迟发性变态反应丧失,例如对结核的PPD皮肤试验。病毒载量(每1ml血浆中的HIV-1 RNA拷贝数)是临床演进的预测指标,也是了解抗逆转录病毒治疗效果的重要指标。随着免疫缺陷加重,HIV-1 RNA水平上升,而病毒水平高也意味着CD4计数将会下降,即使此时患者没有严重免疫缺陷的症状或依据($\text{CD4} > 500/\mu\text{l}$)。血浆病毒水平每增加3倍,发展为AIDS或造成死亡的危险性就会增加50%。

HIV感染者中抑制性/细胞毒淋巴细胞,即CD8⁺淋巴细胞表现为功能正常或数量增加,这可能促成进一步的免疫缺陷,并导致CD4:CD8比例 <1 (正常 $\approx 2:1$)。由于其他病毒感染(如巨细胞病毒、Epstein-Barr病毒、流感病毒,乙型肝炎)可能造成CD4:CD8比例的暂时降低,所以这个比例的降低没有特异性。

HIV如何干扰免疫系统的概念由于HIV的高速复制和迁移的发现而完全改变,如同有效的抗逆转录酶治疗期间血浆HIV RNA的快速下降所揭示的一样。血浆HIV RNA的半更新时间(即一半HIV病毒被替换所需的时间)估计不到1天,相当于严重HIV感染者每日有 $10^8 \sim 10^9$ 个病毒被更新。这种快速的病毒复制会造成很多的突变机会,并进而引起因病毒突变而产生的耐抗逆转录病毒药物。已被感染的CD4细胞半衰期非常低(2天左右)。这表明新感染的CD4细胞能产生 $>99\%$ 的血浆RNA;经过2天左右病毒复制以后,这些细胞死亡。这意味着即便是无症状患者体内的CD4细胞也在被恒定地破坏,其破坏速度取决于血浆RNA的水平。在有效的药物治疗期间,血浆HIV RNA水平在数日内下降至一个较低的水平,或在数周或数月内降至检测线以下。这些发现和许多新的有效的抗逆转录病毒药物已经从根本上改变了抗逆转录病毒治疗的原则(见下文)。

血浆HIV RNA水平与淋巴结和脑中RNA水平间的关系正在积极地加以研究,因为对身体中这些静止贮存型HIV的治疗效果仍不明了。即使经联合治疗

血浆 HIV RNA 降至检测线以下后, 淋巴结中的 HIV 仍可在数年以后被检测到。患者经过有效药物如逆转录酶抑制剂核苷类似物(如叠氮胸苷或 stavudine)治疗后常可使脑脊液中的 HIV RNA 水平降至检测线以下, 这可能反映脑中的水平, 但这尚未被证明。对这些贮存状态的 HIV 的攻击可能是清除患者体内 HIV 感染的关键步骤。

CD4⁺ 淋巴细胞丢失的模式有三个阶段, 但其速度在不同的患者之间有很大差异。在感染第一个月内, 循环 CD4⁺ 细胞数很快下降。然后是一个长期而又缓慢的下降过程, 最后是一个更快速的下降期, 1~2 年内可发展为 AIDS。淋巴细胞的丢失速度在时间和个体间的变化与血浆 HIV RNA 的水平有关联。但细胞破坏的根本机制尚未完全明了。

体液免疫也同样受到影响。淋巴结中 B 淋巴细胞(可产生抗体)增生可引起淋巴结病变和抗体产生增多, 造成高球蛋白血症。对以前接触过的抗原所产生的抗体仍可继续制造, 但对新抗原的应答能力减弱甚至消失。因此, 总抗体水平(尤其 IgG 和 IgA)可能升高, 对一些特殊病原体(如巨细胞病毒)的抗体值通常较高, 但对免疫接种的应答随着 CD4 计数的下降而日益降低。

AIDS 中的可计量免疫异常包括无应答(对常见抗原的皮下注射缺少迟发性超敏反应可证明之, 如破伤风、流行性腮腺炎、白色念珠菌), 对分裂素和抗原的 T 细胞应答增生低下, 多克隆高 γ 球蛋白血症、血浆免疫复合物水平升高、抗体的回忆反应和对新抗原的反应降低、免疫活动标志物水平升高, 如 α_1 -胸腺素、不耐酸干扰素、新蝶呤和 β_2 -微球蛋白。

机会性感染 特异性机会性感染的模式随地理区域、危险因素的不同而改变, 或者是医疗干预后的结果。在美国和欧洲, AIDS 患者中 90% 以上的卡波西肉瘤为同性恋或双性恋者, 可能因为他们同时感染了人类单纯疱疹病毒 8, 这是新近确定引起卡波西肉瘤的辅助因素(同 HIV 一起)。弓形虫病和结核病在热带地区很常见, 因为热带地区普通人群中的刚地弓形虫和结核分枝杆菌慢性感染人数较高。而在发达国家结核病的感染率较低, 但 HIV 已经使其发病率升高, 并且有不典型的临床表现。对卡氏肺孢子虫和鸟型分枝杆菌大范围的有效预防已在发达国家降低了它们的感染危险性。

流行病学

自 1981 年首次发现 AIDS 以来, 当时报道在加利福尼亚和纽约的男性同性恋中发现卡氏肺孢子虫肺炎和卡波西肉瘤, 美国到 1996 年 12 月已报道了 581 000 以上的病例, 并已有 357 000 例死亡。全世界估计有超过 3000 万的 HIV 感染者和 1000 万的 AIDS 病例。

业已发现有两种 HIV 流行病学传播形式。在美国和欧洲(I 型), 主要的传播方式是同性恋或经血传播。大多数患者是 20~49 岁的高危人群(如男性同性恋或双性恋、共用注射器的静脉药瘾者和接受输血和成份输血者, 并有时可经异

性性行为传播给女性)。在美国,女性占有所有 AIDS 病例的比例正在升高(20%左右)。

在血友病和其他出血性疾病患者中, AIDS 已成为引起死亡的首要原因。1985 年以前,美国血友病患者中 HIV 感染的危险性与大量应用因子浓缩物和血浆制品的来源有关。来源于美国的市售血浆制品的广泛应用导致了 HIV 感染的高发病率,即使从最初未受影响的地区得到的血浆制品也有危险性。在欧洲大部分地区,凝血因子采集于 HIV 感染低危地区,所以较少血友病患者被感染。以后常规筛选和对血的热处理或生物工程处理后,血友病患者的感染危险性已基本消除。

在非洲、南美洲和南亚(Ⅱ型),传播方式主要是异性恋。在这些地区,男性和女性比例相近。在巴西和泰国已发现两种类型的混合型。疾病主要集中在交通和商业发达的城市,其次才是农村地区。

发展中国家由于资源贫乏,不足以处理流行的发展,已造成 HIV 持续流行。HIV-1 的两种血清型在泰国的流行已被阐明。在 1990 年左右,同时流行的异性恋方式传播(A 基因型)和注射器传播(B 基因型)的 HIV 快速感染妓女和嫖客,以及共用注射器的静脉吸毒者。

育龄期妇女的大量感染已经导致相当数量的儿童 AIDS 病例(参见第 265 节病毒感染中的儿童人类免疫缺陷病毒感染)。HIV 可以经胎盘或生产过程中感染。母乳中已发现有 HIV,因此哺乳也可传播 HIV。另外,新生儿和儿童因反复使用未经严格消毒的注射器也会感染 HIV。

症状和体征

HIV 可引起广泛的临床表现,有些可能与其他疾病相似。感染后即刻和以后较长时间内(少数可达数月以上),有一个抗体阴性的病毒携带状态。在这期间,病毒快速复制,直至免疫系统开始应答和/或靶细胞被耗尽。即使 HIV 抗体仍不能测到, HIV RNA 或 HIV p24(包膜)抗原可在血浆中检测到。在感染后 1~4 周内,有些患者出现急性逆转录病毒综合征或 HIV 原发感染,表现为发热、不适、皮疹、关节痛、全身性淋巴结病,通常持续 3~14 天,此后数日到 3 个月是血清转换期,产生抗 HIV 抗体。急性逆转录病毒综合征常因类似上呼吸道感染(流感)或单核细胞增多症而难以作出诊断。以后,这些急性表现消失(尽管淋巴结病常持续存在),患者成为抗体阳性、无症状的 HIV 携带者。有些患者病变发展缓慢,有时轻时重但不足以明确为 AIDS 的症状和体征(如:鹅口疮、带状疱疹、腹泻、疲劳、发热)。白血球减少常见,贫血和免疫介导的血小板减少也可见到。

神经系统症状 神经系统症状常见,而且可能是 AIDS 的首要表现。症状可能由 HIV 直接引起,或由机会性感染、新生物、血管并发症引起。它们包括急性无菌性脑膜炎;周围神经病变的几种类型;伴有癫痫的脑病;局部运动、感觉

或步态异常；认知功能失常进行性地发展到痴呆（参见第 171 节非早老性痴呆）。

周围神经病变可能引起痛觉减退、中度末梢感觉丧失（手套袜子样分布），膝反射减退，远端肢体无力和萎缩均可见到有不同程度的发病。Guillain-Barré 综合征或巨细胞病毒多神经根病变可能表现为上行性瘫痪。

肌病与多肌炎相似，可能并发于 AIDS 或叠氮胸苷治疗。

无菌性脑膜炎可引起头痛、发热和畏光，并可伴有脑脊液单核细胞增多。暂时的无菌性脑膜炎可能伴有 HIV 原发感染。

亚急性脑炎可由 HIV、CMV 或二者同时引起。尸检的神经病理学在脑灰质中发现小神经胶质细胞的结节聚集，而没有其他炎症浸润。细胞核与细胞浆中的 CMV 内含物与 CMV 脑炎病例中的结节有关。脑白质中发现有小而界限不清的血管周围脱髓鞘病变灶。在死亡前数周到数月可特征性地表现为头痛、意识模糊、记忆丧失、精神运动迟缓、肌阵挛、癫痫发作和严重痴呆进行性发展到昏迷。CT 检查见皮层萎缩，脑脊液细胞数增多，蛋白质水平升高，脑电图可能出现弥漫性异常，但属非特异性。脑脊液中用 PCR 方法检测 CMV DNA 可诊断 CMV 脑炎、脑室炎、或脊髓炎/多神经根病变。

在许多 AIDS 患者中较少见到显著的认知和运动异常，这样也就较少明显的临床和社会问题，且没有被广泛地认识。认知功能这一领域较常受影响的是注意力、信息处理速度和学习速度。这些认知异常不能用情绪异常或药物和酒精来解释。它们与 MRI 检查发现的脑萎缩、免疫活动（ β_2 -微球蛋白水平）、HIV RNA 在脑脊液中的水平（ $>200/\text{ml}$ ）、和其他神经系统异常有关。轻度认知和运动异常并不一定很快发展为痴呆，但许多患者在缓慢地进行性地恶化。对 CMV 和 HIV 脑病的治疗反应已有证明但仍然难以预料。

中枢神经系统机会性感染 弓形虫脑炎可引起数日到数周的头痛、嗜睡、意识改变、癫痫和局部体征。CT 和 MRI 可发现偏向于基底神经节的环状增强病灶影。表示过去慢性感染的血清学抗弓形虫 IgG 抗体检测几乎总是阳性结果，但并不总是能证明病灶是由弓形虫引起的。血清学检查阴性一般可减少弓形虫感染的可能性。脑脊液显示轻到中度的细胞数升高和蛋白质含量升高。脑活检可明确诊断。对血清阳性的患者常用乙胺嘧啶和磺胺嘧啶（对磺胺过敏的患者可用克林霉素）治疗 7~10 天，并严密观察其反应。治疗后的预后好，其复发可用复方磺胺嘧啶或克林霉素/乙胺嘧啶终生用药预防。

AIDS 患者中的新型隐球菌性、组织胞浆菌性和结核性（结核分枝杆菌性）脑膜炎同样表现为发热和头痛，并可以治疗。进行性多灶性脑白质病，一种由乳多空病毒引起的脑炎，仍然缺乏有效治疗，常进行性发展，并在数月内死亡。

脑新生物 脑部中枢神经系统原发性 B 细胞性淋巴瘤（非霍奇金病）可引起与解剖部位相一致的定位体征。CT 常显示对比增强的肿块，但往往不能与弓形虫、结核杆菌、新型隐球菌或其他条件性致病菌引起的局灶性脑炎相鉴别。在

这种情况下, MRI可能更有鉴别价值, 而脑活检成为确诊的必要手段。AIDS中的系统性淋巴瘤可涉及中枢神经系统, 但卡波西肉瘤却很少涉及(参见第145节)。

血液系统症状 有些患者表现有贫血或免疫介导的血小板减少症状。HIV相关的血小板减少通常对用于持发性血小板减少性紫癜的药物(皮质类固醇, 脾切除, 静注免疫球蛋白)有反应, 且很少引起出血。

消化道症状 腹痛、恶心和呕吐, 或腹泻可造成体重减轻和消瘦, 这些常见于进展期的AIDS患者。各种机会性感染和肿瘤可累及消化道。部位包括口咽部(念珠菌病、卡波西肉瘤、淋巴瘤、单纯疱疹和溃疡性胃炎), 食道(单纯疱疹、CMV、念珠菌), 肠(沙门菌属、艰难梭状芽胞杆菌、CMV、单纯疱疹病毒), 和胆道(隐孢子虫和CMV)。另外, 药物引起的胰腺炎(如双脱氧肌苷)或肝炎(如氟康唑)可使治疗复杂化。不明原因的腹泻可以长期持续或反复发生, 即使在没有严重免疫抑制或其他症状的患者中也是如此。

皮肤症状 皮肤表现从原发感染时的皮疹和生殖器溃疡到AIDS期的弥漫性卡波西肉瘤, 即HIV感染的每一个阶段均可出现(参见第126节)。带状疱疹这种随处可见的感染病原体常常是首先出现的皮肤表现。血源性新型隐球菌皮损和杆菌性血管瘤可能是这些机会性感染的重要提示。

口腔症状 口腔念珠菌病(鹅口疮)是HIV感染最早期和最常见的表现; 通常无痛, 不被患者察觉, 在未确诊患者中是有用的提示。口腔粘膜白斑病, 诊断依据舌边缘上无症状的膨大的白色线状斑点, 可能由EBV引起, 用阿昔洛韦治疗这种疾病。由单纯疱疹病毒或其他不明病原体引起的溃疡(口疮)为较大。疼痛和持续存在的病损, 可能与营养不良有关。牙周病可恶化、出血、牙龈肿胀和牙齿脱落。卡波西肉瘤和淋巴瘤均可出现在口咽部, 通常为无痛肿块。

肺部症状 严重得多的HIV相关性肺部感染是结核病, 在结核病高发地区, 这是HIV感染者常常首先出现的表现。不典型症状(少见的空洞、低肺段浸润、粟粒形病变和淋巴结病变), 结核菌素皮试阴性, 和意识模糊或合并其他机会性病变可能造成诊断困难。肺部也是其他机会性感染的常发部位, 如卡氏肺孢子虫、新型隐球菌、新型组织胞浆菌、模拟球孢子菌和曲霉菌属。由肺炎球菌、嗜血杆菌、假单胞菌和红球菌引起的细菌性肺炎尤其常见于静脉药瘾者。卡波西肉瘤和B细胞淋巴瘤均可引起纵隔结节和肺部病变。

女性患者症状表现 女性HIV感染的表现和病程大体上与男性相同, 除了顽固的慢性阴道念珠菌病和宫颈上皮内新生物的危险性升高以外。有些性传播疾病如盆腔感染性疾病可能在HIV感染女性患者中是不典型的, 进展更快, 并对治疗耐药。对有复发性、进行性和耐药的性传播疾病和阴道念珠菌病的女性患者作HIV检查是有必要的。

心血管合并症包括消瘦(血栓形成)或细菌性心内膜炎(尤其是静脉吸毒

者), 或伴充血性心力衰竭的心肌病。

肾功能衰竭或肾病综合征不常见于 AIDS, 但可能是严重劳动力丧失的根源。

实验室诊断

HIV 抗体检测在 HIV 感染的大多数阶段都是敏感和特异的, 价廉而且广泛适用。快速血清检测 (10 分钟)、家庭用标本系统及从口腔分泌物和尿液中检测抗体在某些场合也适用, 但必须用标准血清检测确认。在感染非常早期抗体尚未能被检测到的 HIV 感染者中进行血 HIV RNA 检测被证明是一种敏感而特异的诊断方法。

HIV 抗体的检测试验包括酶联免疫吸附试验 (ELISA)。ELISA 是一种高度敏感和特异的方法, 但有时会出现假阳性。当出现阳性结果时, 应将同一标本重复 ELISA 方法检测一次。如果第二次仍为阳性, 应该用一种特异性更强的方法确认, 如 Western blot, 这是一种免疫电泳方法, 以分子量来鉴别不同特殊病毒蛋白质的各种抗体。

用 ELISA 方法直接测病毒抗原 (p24) 比病毒抗体检测相对敏感性低。抗原水平的检测已被敏感的血浆 RNA 水平检测取代。

几种敏感的 RNA 血浆水平检测法, 如逆转录多聚酶链反应 (RT-PCR), 可扩增病毒核酸; 或分枝链 DNA (bDNA), 可放大信号, 在很大的病毒浓度范围内敏感而且准确 ($>1\,000\,000$ 拷贝/ml 血浆浓度)。检测的低限 RT-PCR 为 400 拷贝/ml 左右, bDNA 为 5 000 拷贝/ml 左右, 这些检测方法的敏感性正在被证明。其他核酸扩增方法, 如序列依赖核酸扩增法 (NASBA) 和转录介导扩增法 (TMA), 正在发展提高其 HIV RNA 定量的敏感性。

预后

HIV 感染者发展为 AIDS 或死亡的危险性可结合 $CD4^+$ 淋巴细胞计数和血浆 RNA 水平 (见上文发病机制) 来估计。 $CD4^+$ 计数可提供对机会性感染易发病性的直接信息, 血浆 HIV RNA 水平可预计将来 $CD4^+$ 水平。抗逆转录病毒后的血浆 RNA 水平降低可使并发症和死亡率下降, 且常能升高 $CD4^+$ 细胞计数。

机会性感染是造成几乎所有 AIDS 患者死亡的主要原因。预防性治疗的发展已经降低了肺孢子虫病、弓形虫病、非典型分枝杆菌病 (MAC)、新型隐球菌病和其他机会性感染的发病率, 也进而影响了死亡率。对这些感染和卡波西肉瘤更有效的药物治疗, 最低程度已很好改善了它们的结果。

抗逆转录病毒药物联合应用已显著地延长了 AIDS 患者的生存期 2~3 年, 但生存期的长短多变, 且尚不能完全得到解释。新的抗逆转录病毒药物有效的联合应用, 并且有血浆病毒 RNA 水平监测, 可使所有 HIV 感染阶段的患者延长生存期。治疗的有效性可如同早期用药的患者那样受病毒耐药的破坏, 以及对药物的顺应性和用药时的感染阶段均对药效有影响 (见下文治疗)。

HIV 传播的预防

已建立几种重要的方法来诱导未感染 HIV 者的免疫保护。免疫原包括减毒或完全灭活的 HIV 病毒, 基因工程 HIV 蛋白和肽 (如从病毒包膜上获得), 和基因修饰后表达 HIV 蛋白质的牛痘病毒。这些工作都因缺少可计量的免疫保护标志物而受阻, 如灰髓炎疫苗能产生中和抗体; 另外没有合适的动物模型。尽管如此, 疫苗研究仍在进行, 并在作安全性和免疫遗传学试验。

同 HIV 携带者的性接触仍是最常见的传播途径。宣传避免不安全的性接触, 如减少性接触的次数和频率, 避免高危性交 (如肛交), 使用保护性屏障, 如避孕套是预防的基本措施。坚持使用避孕套可大大降低 HIV 传播的危险性。抗逆转录病毒对传播的影响尚未有定论, 但可能降低危险性。不论有无症状或是否在治疗, HIV 携带者都应被告之避免同未感染者进行不安全的性接触。

所有怀孕妇女都应检测 HIV 抗体。HIV 感染的女性应被告推迟怀孕, 直至妊娠与 HIV 被更好地研究之后。宫内、产程中或产后对胎儿的传播率估计为 30% ~ 50%, 但单用叠氮胸苷 (ZDV 或 AZT) 可减少 2/3 的分娩期传播, 联合用药可能有更好效果。虽然药物治疗能降低传播率, 但仍然存在垂直传播的可能性, 加上这些必用的药物对胎儿自身的健康是否有害尚不清楚, 所以对许多 HIV 感染的妊娠妇女来说, 终止妊娠也是选择之一。

胃肠外药瘾者应被告之共用注射器的危害性。理论上, 这种努力必须同摆脱和治疗药物依赖性联合起来。

秘密检测 HIV 抗体在任何人要求时都应提供方便, 但这应与检测前后的咨询活动结合进行。有感染 HIV 高度危险性的人——即使他们的 HIV 抗体检测阴性——也不应献血或捐献器官, 因为仍然存在近期感染 HIV 而抗体仍未阳转的可能性。

HIV 感染的住院病人的隔离是不必要的, 除非存在有传染性的并发感染 (如怀疑或证实是结核)。被血或其他体液污染的表面应进行清洁和消毒。HIV 易通过加热和许多消毒剂灭活, 如过氧化物、酒精、酸和次氯酸。HIV 感染者的体液和组织应非常小心地处理。

医生和牙医在检查患者需接触粘膜或其他开放伤口时一定要戴手套。由于针刺意外常会发生, 故应教育医技工作人员如何避免。

在被 HIV 感染血液渗入 (针刺) 或严重感染的粘膜 (口腔或眼睛) 接触后立即用抗逆转录病毒药物作暴露后预防治疗, 已证明能降低传播率。对高度危险意外暴露, 目前常用两个逆转录酶抑制剂加一个蛋白酶抑制剂联合治疗。在一项提供唯一预防证明的研究中, 发现 AZT 能降低针刺后的传播危险性。因为对大多数针刺来说感染危险性低, 对预防效果的预期控制性研究没有进行。在其他小样本健康者身上短期用药没有发现致癌和致畸现象。由于有些妇女在妊娠早期尚未怀疑或证实怀孕的情况下需要进行预防性治疗, 所以对这些潜在的孕妇治疗时应特别注意。当血的来源或血的 HIV 状况未知时会引发许多问题, 因此确认血

的来源及对供血者进行 HIV 检测必须毫不松懈地进行。

机会性感染的预防

对 CD4⁺ 淋巴细胞计数 $< 200/\mu\text{l}$ 的患者必须作卡氏肺孢子虫肺炎的一期预防。优先考虑用药, 甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑 (SMZ-SMX), 其能达到最佳保护作用的剂量和用药间隔尚未最后确定。隔日用药剂量比每日双倍剂量具有更好的耐受性, 预防用药的初期逐渐加量的治疗方案证明耐受性好。一些不能耐受 TMP-SMX 的患者可以耐受氨苯砒。在少数患者中磺胺药和砒类药均可引起副反应 (如发热、白细胞降低、皮疹), 可用喷他脒气雾剂替代。

分枝杆菌、弓形虫和霉菌感染的一期预防已有了发展。利福布丁、甲基红霉素和阿齐红霉素对 CD4 计数 $< 50/\mu\text{l}$ 的 AIDS 患者能帮助预防弥散性非典型分枝杆菌感染。阿齐红霉素的效果更好, 因为可以每周一次 2 片 600mg 的片剂给药, 证明其预防效果 (70%) 与甲基红霉素每日用药相似, 且不会干扰其他药物疗效。对带有结核杆菌而又没有活动性感染的患者预防结核再活动非常重要。用异烟肼每日用药治疗一年是常用的方案。

刚地弓形虫的复发危险性, 尤其在脑部, 可以用确认弓形虫慢性感染的血清 IgG 抗体表示。弓形虫脑炎在美国相对少见, 因为同欧洲和大多数发展中国家相比, 美国的弓形虫慢性感染相对少见, 同时也因为采用 TMP-SMX 预防肺孢子虫肺炎对弓形虫也相当有效。

对一些深部真菌感染 (如食道念珠菌病或新型隐球菌性脑膜炎和肺炎), 一期预防用氟康唑口服每日 100mg 或每周 400mg 已获成功。预防这些真菌感染的费用很高, 且大多数病例中可以得到有效治疗, 所以不一定要采用。

对口腔、阴道或食道念珠菌病、新型隐球菌性脑膜炎或肺炎可用氟康唑作二期预防; 伊康唑可用于组织胞浆菌病和某些类型的曲霉菌病 (参见第 158 节) 的二期预防。二期预防同样应用于卡氏肺孢子虫肺炎、新型隐球菌感染、弓形虫脑炎和单纯疱疹的复发 (参见第 73、158、161 和 154 节)。

治疗

几种新的治疗 HIV 感染的药物出现在 90 年代中期。一些快速检测药物对血 HIV 效果的方法, 即血浆 HIV RNA 抑制水平, 更好地理解 HIV 的快速复制, 甚至在临床感染的非活动阶段, 都已改变了人们的认识。

通常作用于两种 HIV 酶 (逆转录酶和蛋白酶) 的药物联合应用目前已作为常规, 单个药物的使用已经停止。用 2~4 种药物治疗能很快使病毒停止复制, 保护免疫功能, 降低病毒变异引起耐药的可能性。联合药物的应答时间随这些药物完全抑制病毒复制的时间而变化, 这通常要求这三种有效药物联合应用的顺应性一致。

血浆 HIV RNA 水平可对抗逆转录病毒药物的疗效提供快速而直接的监测。用 RNA 水平进行治疗监控和评估联合用药方案的初期疗效 (4~8 周) 和持续疗

效(每3~4个月)。检测RNA水平已成为可接受的估计单一或联合用药疗效的方法。血浆水平升高可能提示药物的顺应性差或突发导致耐药的HIV基因改变。

目前一些专家趋向于对血浆RNA水平刚能测及($>400/\text{ml}$),甚至对CD4计数相对较高时($>500/\mu\text{l}$)的患者进行治疗。对进展缓慢患者($\text{CD4}>500$)的这种集中而又昂贵疗法的支持证据很详尽。病毒的快速复制和清除证明在HIV感染的所有阶段的大多数患者中,都支持这种疗法。

抗逆转录酶药物 用于治疗HIV感染的抗逆转录病毒药物以类属和缩写名分列于表163-3。它们在1998年中期被FDA批准的情况也同样列出。四类中的三类能抑制HIV逆转录酶;蛋白酶抑制剂能干扰HIV蛋白酶的活性(见上文发病机制)。

对任何HIV感染阶段,且血浆HIVRNA $>5\,000/\text{ml}$ 的患者,大多数专家都采用联合治疗,包括2个核苷类似物(如AZT和拉米夫定(3TC))、2个核苷类似物加1个蛋白酶抑制剂(如indinavir)、或2个核苷类似物加1个非核苷类逆转录酶抑制剂(如nevirapine)。尽管有些药物会影响其他药物的排泄,但在某些情况下正好有利用价值。譬如,当两种蛋白酶抑制剂,saquinavir和ritonavir,联合应用时,ritonavir可通过降低前者的排泄而提高它的血浓度。

其他有益的相互作用包括防止和补偿选择性的HIV耐药基因突变。如,当单纯给药时,3TC很快能筛选出单个突变的HIV,使HIV能在药物存在时继续生长。AZT单纯应用数月后,许多患者会出现使AZT降低抗病毒效果的变异。但如果3TC和AZT联合应用,会获得令人惊奇的抑制HIV的疗效,即使对AZT耐药的患者也是如此,因为对3TC耐药的变异会提高HIV对AZT的敏感性。

如果随意增加或减少药物组成中的一个,可能会有害处,导致药物浓度过高或过低,或毒性加剧。药物联合应用的知识正在迅速积累,并引导将来的选择。

随药物类型和剂量而变的抗逆转录病毒药物副作用是医患双方都关注的问题。许多不良反应(如AZT引起的头痛)随用药时间延长会减轻,但其他(如ddI引起的胃痛)可能提示严重情况(如胰腺炎),要求采取紧急措施。由于一些不良反应(如贫血、胰腺炎、肝炎、糖耐量异常)可在引起症状表现前验血发现,所以应如同症状严重时一样定期作血液和血清生化检查。治疗持续时间尚未最后确定:只要用药的得益超过其不良反应和费用,就应该继续用药。抗逆转录病毒药物的严重不良反应见表163-3。

耐药更多见于患者用药的数量或剂量不恰当,或不遵照医嘱服用。尽管联合用药延迟了HIV选择性耐药变异的出现,除非病毒复制已被完全抑制,他们一般对此不作预防。严密观察患者的顺应性和血浆HIV RNA水平,有助于限制耐药病毒株被选出。

一些目前无法治疗的HIV中枢神经系统并发症(如进行性多灶性脑白质病变)可能在抗逆转录病毒治疗纠正了严重的免疫缺陷时有所好转。已经报道HIV

表 163-3 抗逆转录病毒药物

药名	缩写	成人常用口服剂量	可能不良反应*	FDA 批准情况 (1998 中期)
核苷类逆转录抑制剂				
叠氮胸苷 (Zidovudine)	ZDV, AZT	300mg bid	贫血, 白细胞减少 ⁺ , 偶见胰腺炎	已批准
去羟肌苷 (Didanosine)	ddI	>60kg, 200mg bid; <60kg, 125mg bid	周围神经病 ⁺ , 胰腺炎 [§]	已批准
扎西他滨 (Zalcitabine)	ddC	0.75mg tid	周围神经病 ⁺ , 胰腺炎 [§]	已批准
司他夫定 (Stavudine)	d4T	>60kg, 40mg bid; <60kg, 30mg bid	周围神经病 ⁺ , 偶见胰腺炎	已批准
拉米夫定 (Lamivudine)	3TC	150mg bid	周围神经病 ⁺ , 偶见胰腺炎	已批准
Abacavir	—	300mg bid	严重过敏	审核中
蛋白酶抑制剂				
沙喹那韦 (Saquinavir)	SAQ	600mg tid		已批准
茚地那韦 (Indinavir)	IND	800mg tid	引起背痛, 血尿的肾结石或阻塞伴肾功能减退	已批准
利托那韦 (Ritonavir)	RIT	600mg bid		已批准
Nelfinavir	NEL	750mg tid		已批准
非核苷类逆转录酶抑制剂				
奈韦拉平 (Nevirapine)	NVP	每日 200mg 共 2 周, 然后改为 200mg bid	皮疹	已批准
Delavirdine	DLV	400mg q8h	皮疹	已批准
Loviride	LVD			审核中
Efavirenz	—	每日 600mg	中枢神经系统症状	审核中
逆转录酶抑制剂				
Adelovir	bis-POM PMEA	每日 125mg	范可尼综合征	审核中

* 由某些或所有药物引起的其他不良反应可有头痛、恶心、腹痛、腹泻、纳差、口周感觉异常、味觉缺失或异常。

⁺ 治疗贫血可输血或其他药物如红细胞生成素, 治疗白细胞减少可用集落刺激因子 (G-CSF 或 GM-CSF)。

⁺ 周围神经病在停药后有可能恢复, 若症状严重可对症处理以获部分缓解。

[§] 出现恶心、呕吐或背、腹疼痛等胰腺炎症状时, 应立即停用 ddI 或 ddC 直至胰腺炎被证实或排除。

^{||} 蛋白酶抑制剂可引起血清甘油三酯升高而无临床表现。

^{||} 资料不全或无可采用的资料。

引起的认知功能异常对抗逆转录病毒药物有反应。脑脊液 HIV RNA 水平检测表明可能提供估计脑内 HIV 复制和抗病毒治疗效果的方法,但脑脊液 RNA 监测是否有用尚未被证明。

(龚启明 译)

第164节 性传播疾病

(参见第163节)

性传播疾病(以下简称性病)是世界上最常见的传染病之一,其发病率自本世纪50年代至70年代一直在上升,但到80年代总体上趋向稳定。某些疾病的发病率(如梅毒和淋病)在美国和其他某些地区于80年代中期至90年代中期有所下降。非特异性尿道炎、阴道毛滴虫病、衣原体感染、生殖器和肛门直肠疱疹及疣(均在本节讨论),疥疮、阴虱病和触染性软疣(参见第114节和第115节)可能比5种传统的性病——梅毒、淋病、软下疳、性病淋巴肉芽肿和腹股沟淋巴肉芽肿,更为流行。但对后5种病经常有报道,而对其他性病则无可靠的发病率可查。

1995年,估计全世界有2.5亿以上的淋病病例(美国约40万例);梅毒5000万例(美国约7万例,包括1.6万例原发和继发性病例及1500例先天性病例)。在美国,现在每年报告的衣原体性病近50万,但估计报告的病例数只占总数的10%~20%。其他感染,包括沙门菌病、贾第虫病、阿米巴病、志贺菌病、弯曲菌病、甲型和乙型肝炎和巨细胞病毒感染,既可通过性传播,也可通过其他途径传播。子宫颈癌(参见第241节)与性传乳头瘤病毒的存在有着密切的相关性。1978年以来,HIV迅速在各种人群中传播。

尽管先进的诊断和治疗已能迅速治愈大多数性病病人,使很多病例失去传染性,但世界上大多数地区的性病发生率仍很高。很多道德和性习俗的改变及口服避孕药的应用,消除了传统的性克制,特别是妇女。医生和病人对性问题难以坦率交谈。用于控制性病的基金几乎始终不足。此外,耐药的细菌在全世界扩散(如耐青霉素淋球菌)反映出抗生素的误用和耐药菌株随流动人群扩散。本世纪70年代后期,艾滋病病毒(HIV-1)迅速从非洲传到欧洲和美洲清楚地说明旅游在性病中的作用。

性病的控制取决于良好的诊断和治疗设施;找出并治疗病人的性接触者;随访接受过治疗的病人以确保他们的治愈;教育医护人员和大众;指导病人要有负责的性行为。虽然经过几十年的努力,除临床试验外,至今尚无有效的抗性病的疫苗。

淋 病

这是一种尿道、子宫颈、直肠、咽或眼的上皮被奈瑟淋球菌感染所致的疾病，它可导致菌血症及转移性并发症。

病因学和流行病学

经分泌物直接涂片或培养可找到致病菌奈瑟淋球菌，该菌为成双或成堆的革兰氏阴性的呈肾形的双球菌，常位于细胞内，双球邻接面呈平面或略呈凹状。

淋病通常经性接触传播，妇女常在数周或数月内为无症状带菌者，常在追踪其性接触者时被发现。男性同性恋者无症状的口咽或直肠感染也很常见。偶尔在异性恋男子的尿道也可发现感染。

青春期儿童的阴道或直肠淋病常系被成年人性施虐所致。很罕见的也可通过污物感染。

症状和体征

在男性，潜伏期2~14日，通常以尿道轻度不适起病，数小时后出现尿痛和脓性分泌物。当病变扩展至后尿道时可出现尿频、尿急。检查可见脓性黄绿色尿道分泌物，尿道口红肿。

在女性，通常在感染后7~12日开始出现症状，虽然症状一般轻微，但有时开始就很严重，有尿痛、尿频和阴道分泌物。子宫颈和较深部位的生殖器官是最常被感染的部位，其次依次为尿道、直肠、尿道旁腺管和前庭大腺。子宫颈可发红变脆伴有粘液脓性或脓性分泌物。压迫耻骨联合时，可从尿道、尿道旁腺管或前庭大腺挤出脓液。输卵管炎是常见的并发症（参见第238节）。

在妇女或男性同性恋者，直肠淋病常见。女性常无症状，但可有肛周症状和直肠分泌物。男性同性恋者，严重直肠感染较常见。病人可以发现粪便包有粘液脓性分泌物，并诉排便或直肠交媾时疼痛。口-生殖器接触所致的淋菌性咽炎通常无症状，但有些病人可诉喉痛和吞咽不适；咽和扁桃体发红、渗出，偶有水肿。

在女性婴儿和青春前期少女，可有外阴部刺激、红斑、水肿伴脓性阴道分泌物及直肠炎。患儿可诉尿痛或排尿困难，家长可发现其内裤有污染。

诊断

90%以上男性病人的尿道分泌物作革兰氏染色涂片可迅速找到淋球菌，而女性阴道分泌物革兰氏染色检查的敏感性仅约60%。直肠受累时作直肠镜检查可见肠壁上有粘液脓性分泌物。所有的女性，以及尿道分泌物革兰氏染色检查阴性或结果可疑的男性，应作生殖道分泌物培养或遗传学鉴定。有咽或直肠感染症状的男性和女性，均应作培养或遗传学诊断，因为革兰氏染色的敏感性及特异性均较差。培养时，应将取自尿道、子宫颈、直肠和其他感染部位的渗出物接种到适

宜的培养基（如改良的 Thayer-Martin 培养基），在 35~36℃ 温度，含有 3%~10% CO₂ 的大气中（可用蜡烛缸）孵育 48 小时。24 小时后已可见某些菌落；大多数在 48 小时出现。若当时无足够的实验设施，可将标本接种到可输送的培养基上运送到实验室，在 48 小时内，最好在 24 小时内，作次代培养。

以基因探针为基础的能可靠而快速检测淋球菌 RNA 的诊断试验可结合检测衣原体的试验，以过筛淋球菌和衣原体所致的尿道炎或宫颈炎。在此同时以及 3 个月后应作梅毒血清学试验（STS），并且还应彻底检查病人以排除其他性传染病。

并发症

在男性，淋病后尿道炎是最常见的后遗症，实际上由别的致病体（如沙眼衣原体）所致。这两种病原体可同时感染，但衣原体的潜伏期较长，青霉素和头孢菌素对其无效。典型的淋病后尿道炎是青霉素治疗淋病后 7~14 天又出现少量分泌物和尿痛。附睾炎较少见且常为单侧性（参见第 219 节）。感染自后尿道上行，沿输精管到附睾下极，附睾发生疼痛、发热、触痛和肿胀。随之可能出现继发性阴囊积液。较少见的并发症有包皮腺和尿道腺脓肿、尿道周围脓肿、尿道球腺、前列腺和精囊感染及尿道狭窄。在女性，输卵管炎是最重要的临床问题（参见第 238 节）。

伴有菌血症的弥散性淋球菌感染，女性比男性常见。关节炎-皮炎综合征时，典型的病例可有轻度发热、不适、游走性多关节痛或多关节炎或常见于肢体末端的少数脓疱性皮肤病变。约 2/3 的病人可有上述各种症状。生殖道感染常是无症状的，但尿培养常可测知。约一半病例，血液（第 1 周最常见）或关节液可有细菌生长。偶见心包炎、心内膜炎、脑膜炎和肝周围炎。

淋球菌性关节炎是弥散性淋球菌感染中比较局限的一种类型。在关节炎出现之前可为无症状的菌血症。典型的起病急性，伴有发热、严重疼痛和一个或少数几个关节运动受限，这与弥散性淋球菌感染的多关节受累不同。关节肿胀和触痛，其上方的皮肤发热发红。滑膜液常为脓性（白细胞计数 $>25\,000/\mu\text{l}$ ），革兰氏染色和培养可找到淋球菌。弥散性淋球菌感染的病人很少同时有血液和滑膜液培养阳性。抽取关节液后，应立即开始治疗以阻止关节表膜的破坏。

眼部淋球菌感染最常见于新生儿，但是可以预防的（参见第 260 节新生儿感染中的新生儿结膜炎）；在成人中较少见（参见第 95 节）。

治疗

耐药性淋球菌的出现，阻止了以前以青霉素-氨苄青霉素-四环素为基础的治疗方案的应用。因同时存在十分普遍的衣原体感染，故需同时考虑到对该感染的治疗（见下文）。因此在首次治疗尿道、宫颈内、咽部和直肠感染时，既要用头孢曲松 125mg 单剂肌内注射治疗淋球菌感染，还要用强力霉素 100mg 每日口服 2 次连服 7 日或阿齐霉素 1g 口服 1 次治疗衣原体感染。单剂壮观霉素 2g 肌内注射、环

丙沙星 500mg 口服、氧氟沙星 400mg 口服或头孢克肟 400mg 口服均可替代头孢曲松。所有治疗方案均应加用阿齐霉素或强力霉素,以治疗可能同时存在的衣原体感染,但孕妇应改用红霉素 500mg 每日口服 4 次,连服 7 日。若已知病人的淋球菌对青霉素敏感,则可用阿莫西林 3g 加丙磺舒 1g 单剂口服替代头孢曲松。

治疗弥散性淋球菌感染,头孢曲松每日 1g 肌内或静脉注射、头孢唑肟 1g 每 8 小时静注射 1 次或头孢噻肟 1g 每 8 小时静脉注射 1 次,是同等有效的。对已知青霉素敏感感染,氨苄青霉素或阿莫西林每 6 小时口服 1g 已足够。弥散性淋球菌感染的治疗期限尚未确定,但 3~10 日的疗程似乎都能成功。有些医生主张先用上述肠外给药治疗 3 日,然后再加 4~7 日的口服药物治疗。

淋菌性关节炎可有长达 7~14 日的无菌性关节积液,因此给抗炎药是有益的。一般没有必要作反复多次的关节引流。但在疾病初期,应将关节保持在理想的功能位置。若膝关节受累,应尽早开始作一定范围的被动活动,并作股四头肌健身操。一旦疼痛消退,即应多作主动锻炼,至少每日作 2 次一定范围的主动伸展运动和增强肌力的活动。95% 以上的淋菌性关节炎病人经治疗后,关节功能可完全恢复。

应该向病人说明淋病的潜在传染性,在淋病和衣原体感染完全治愈前不要有性生活。病人的性接触者应该追踪、检查和治疗。

若症状反应适当,则没有必要在淋球菌感染治疗后立即进行检查以证实病人是否不再有传染性。建议在 4~8 周后复查是否有衣原体或淋球菌再感染。虽然在治疗淋病时已治愈同时存在的大多数梅毒,但仍应作梅毒血清学检查。

其他并发症的治疗参见本书的各有关章节。

性传播衣原体、支原体和脲原体感染

(非淋球菌性尿道炎; 非特异性尿道炎;
粘液脓性宫颈炎; 非特异性生殖道感染)

病因学和发病率

引起大多数妇女的宫颈炎和男女两性的尿道炎、直肠炎和咽炎的性传播致病体已被确认。因此以前将这类非淋球菌性感染称为非特异性尿道炎和非淋球菌性尿道炎是不确切的。在美国,这类性感染可能是最常见的性传病。致病体包括沙眼衣原体(引起约 50% 的非淋球菌性尿道炎和大多数非淋球菌性粘液脓性宫颈炎)、生殖支原体和溶脲脲原体。但某些病例的致病体仍不明。

症状和体征

在男性,尿道炎的症状常在交媾后的第 7~28 天出现,往往有轻度尿痛和尿道不适,伴有清亮至粘液脓性分泌物。虽然分泌物不多,症状轻微,但往往在清晨症状较明显,因这时尿道口的壁常被粘稠变干的分泌物粘住。检查时可见尿道

口发红,内裤可染有变干的分泌物。偶尔也可起病较急,可有尿痛、尿频和类似典型淋球菌性尿道炎的大量脓性分泌物。直肠和口-生殖器接触后,可发生直肠炎和咽炎。

在女性,虽可有阴道分泌物、尿痛、尿频、盆腔痛、交媾困难、直肠炎及咽炎症状,但大多妇女患者是无症状的。伴有黄色粘液脓性渗出物的宫颈炎和宫颈异位(发红的子宫内膜柱状上皮伸展至宫颈的阴道表面)是具有特征性的。

诊断

在男性,尿道分泌物革兰氏染色涂片可显示大量多形核白细胞和一些上皮细胞,但无病原体。轻型病例为证实尿道炎,需作尿液检查,在1000倍油浸镜视野中可见 ≥ 5 个多形核白细胞。如诊断仍有疑问,可用清晨首次尿作检查。若有感染存在,通常用尿道拭子取得足够的材料作检查,以证实诊断。在女性,脓性宫颈分泌物革兰氏染色常可见大量白细胞,但无淋球菌。

感染渗出物作培养、抗原免疫试验或遗传学方法检测衣原体,可作为诊断衣原体感染的依据。非培养方法,如免疫荧光染色、酶联免疫吸附试验和用核酸探针测定RNA核糖体,使大多数实验室能诊断生殖道分泌物中的沙眼衣原体。核酸扩增技术用于男女两性,均可明显增加检测RNA的敏感性。目前还不能测定支原体或尿原体。应常规检查共同存在的淋球菌感染(参见第35节直肠炎)。

并发症

在男性,可发生附睾炎(35岁以下男性尤为常见)、反应性关节炎和Reiter综合征(关节伴皮肤和眼病变及非感染性复发性关节炎),也可参见第51节。在女性,并发症有反应性关节炎和Fitz-Hugh-Curtis综合征,其中由衣原体或偶尔由淋球菌所致的肝周腹膜感染很像胆囊炎。衣原体输卵管炎常可引起慢性盆腔疼痛、异位妊娠和不育症。

患有衣原体性宫颈炎的产妇,其产出的新生儿可发生新生儿衣原体性眼炎和肺炎(参见第260节新生儿感染中的新生儿结膜炎)。

治疗

无并发症的感染可用阿齐霉素口服1次或氧氟沙星300mg每日2次、四环素500mg每6小时1次或强力霉素100mg每日2次,连服7日治疗。有复发或有并发症者,需延长疗程(四环素500mg每6小时1次或强力霉素100mg每日2次,连服21~28日)。对孕妇,四环素应被红霉素替代,剂量为500mg口服每6小时1次,至少连服7日。若对该方案不能耐受,可减少剂量延长疗程或按上述用法改用阿齐霉素,然而其对孕妇的安全性尚不明确。在随访过程中,约有20%的病人有1次或1次以上复发,对复发者需再治,以保证最后治愈。因衣原体感染常与淋病同时存在,故在淋病时也要推断性的治疗衣原体感染(见上文淋病的治疗)。

若生殖道衣原体感染不予治疗,约70%的病人可在4周内症状和体征消失。

无症状的子宫颈感染可持续存在，引起慢性子宫内膜炎、输卵管炎或盆腔腹膜炎及其后遗症——疼痛、不育症和异位妊娠。

应劝告病人在完全治愈前不要行房事，并检查和治疗其性伙伴。应在 8~12 周复查病人，监测其是否有持续性或复发性感染。

梅 毒

本病是一种由苍白密螺旋体所致的全身性传染病，其特征为连续顺序的临床分期和数以年计的无症状潜伏期。

(先天性梅毒参见第 260 节中的新生儿感染)

获得性或先天性梅毒可累及多个或单个器官，而使之伪装为其他疾病。获得性和先天性梅毒的分类见表 164-1。

表 164-1 梅毒分类

后天性	先天性*
初期：下疳；区域性淋巴结病	早期先天性梅毒（有症状）；2 岁前儿童都可有明显的疾病
第二期（初期后立即发生）：类似几种皮肤病的不同皮肤病学病变，如皮疹、粘膜糜烂、脱发和其他多种表现	晚期先天性梅毒（有症状）；在生命随后阶段所见的特征，如 Hutchinson 齿，间质性角膜炎、瘢痕，骨异常
潜伏期（无症状性；可无限期持续或转入晚期，见下述）	
早期隐性梅毒（感染病程 < 2 年*；可再发传染性病变）	
晚期隐性梅毒（感染病程 > 2 年*）	
晚期或第三期（有症状；无传染性）	
良性第三期梅毒	
心血管梅毒	
神经梅毒	

* 先天性梅毒也可以持久的潜伏状态或无症状状态存在。

* 为便于报告，有时可按 4 年而不是按 2 年分期。

后天性梅毒

病因学和病理学

苍白密螺旋体为纤细的螺旋状微生物，约 $0.25\mu\text{m}$ 宽， $5\sim 20\mu\text{m}$ 长。应用暗视野显微镜或荧光技术，根据其形态特征和运动性状加以识别（见下文诊断）。在实验室培养基上不能生长，在组织培养中也极少繁殖，在人体外不能长期存活。

在后天性梅毒，苍白密螺旋体通过粘膜或皮肤进入人体，在数小时之内螺旋体到达区域淋巴结并迅速播散至全身。在疾病的各阶段，血管周围被淋巴细胞、

浆细胞,以后又被成纤维细胞浸润,引起较小血管的内皮肿胀和增生,进而导致闭塞性动脉内膜炎。在晚期梅毒,苍白密螺旋体可导致肉芽肿样(树胶肿性)反应,引起肿块、溃疡和坏死。尽管损害继续进展,特别是心血管和中枢神经系统。但炎症可消退。

中枢神经系统在感染早期已受到侵犯,在本病的第2期, >30%的病人有脑脊液异常和脑膜炎症状(表165-3)。感染后的头5~10年,本病主要累及脑膜和血管而引起脑膜血管神经梅毒;以后脑和脊髓实质受到损害而引起实质性神经梅毒,大脑皮质及覆盖其上的脑膜受累可引起全身麻痹。脊髓后柱和神经节遭破坏,可引起脊髓痨。

流行病学

本世纪80年代后期和90年代早期,黑人中初期和第2期梅毒增加了一倍(与滥用可卡因和娼妓有关)。但在90年代中期,所有人种的梅毒发病率下降。这种改善归因于强力的公共卫生措施(如追踪接触者)。

感染通常经性接触传染,包括口-生殖器和直肠肛门接触,偶尔通过接吻或身体的密切接触而传染。除先天获得性外,初期、第2期或早期隐性梅毒的皮肤病变是所有传染的实际原因。晚期隐性或晚期梅毒是无传染性的。治愈的感染对以后的再感染无免疫性。

症状、体征和病程

初期梅毒的潜伏期1~13周不等,但通常为3~4周。可在初次感染后的任何阶段出现疾病。由于本病临床表现多变,而且在大多数发达国家已相当罕见,因此,临床医生可能对此病难以识别。同时存在HIV感染可加速其临床过程;在这种情况下,眼受累和脑膜炎更为常见。

初期梅毒 未治的初期病损或下疳,一般在感染后4~8周内演变和愈合。在入侵部位发生红色丘疹并很快糜烂而形成无痛性溃疡,其基底部发硬。若被擦破,则可有清亮的血浆渗出,渗液中含有大量苍白螺旋体。其周围可有一红晕圈。区域淋巴结通常呈无痛性肿大、坚实、孤立、无触痛。下疳多发生于男性的阴茎、肛门和直肠,女性的外阴、宫颈和会阴部。下疳也可发生于口唇、口咽或肛门生殖道粘膜,偶尔也发生于手或身体的其他部位,但常因症状极为轻微而被忽略。

二期梅毒 通常在感染后6~12周内出现皮疹,而在3~4个月后最为明显,约25%的病人有一个残留的初期下疳。这些皮损可以是一过性的,也可以持续数月之久。未经治疗的病例,虽然这些病损常可自愈,但数周或数月后又可有一批新的病变出现。常有全身性触痛的、坚实的、分散孤立的淋巴结肿大和可扪及的肝脾肿大。80%以上的病人有皮肤粘膜病损,50%有全身淋巴结肿大,约10%有眼(葡萄膜炎)、骨(骨膜炎)和关节、脑膜、肾(肾小球性肾炎)、肝和脾的病损。常有轻度全身症状,如不适、头痛、厌食、恶心、骨部酸痛和疲倦。

此外，还有发热、贫血、黄疸和白蛋白尿。可发生急性梅毒性脑膜炎，伴有头痛、颈强直、颅神经病变、耳聋和偶见的视乳头水肿。

梅毒皮疹可与各种皮肤科病症相似（见下文诊断）。皮疹常为对称性分布，躯体的屈侧和掌侧表面，特别是趾掌部位尤为明显。皮疹一般成堆发生，可为斑疹、丘疹、疱疹或鳞屑性病损。黑人的个别斑点可有色素沉着，白人的斑点呈粉红色或浅红色。病变呈圆形，有融合和变硬的倾向，但通常不引起瘙痒。最终，皮疹愈合而不留瘢痕，但有时可留下色素加深或色素减退的区域。

粘膜表面常发生糜烂，形成粘膜斑，呈圆圈状，常为浅灰白色并有发红的晕圈。这些粘膜斑最常发生于口腔、上腭、咽部、阴茎头或外阴部，或肛管和直肠内。扁头湿疣是一种位于粘膜皮肤交接处和皮肤湿润部位的，过度增生的，呈暗粉红色或灰色的扁平丘疹，其传染性极强。斑疹区常脱发，留下虫蛀样外观（斑秃）。

潜伏期梅毒 本期梅毒可在数年内自行消退，也可持续至病人的整个余生。在潜伏早期（感染后2年内），传染性皮肤粘膜病损可复发，但2年后发生传染性病损者罕见，并且病人的外表正常。约1/3的未治病人可发展为晚期梅毒，有的可能要在初期感染很多年后才发生。治疗其他疾病而使用抗生素的病人，潜伏期梅毒可被治愈，这可说明发达国家晚期梅毒罕见的原因。

晚期或三期梅毒 临床上可将本期病变分为：（1）皮肤、骨和内脏良性三期梅毒，（2）心血管梅毒，（3）神经梅毒。

良性三期梅毒 病损通常在感染后3~10年发生，而在抗生素年代，已几乎消声匿迹。其典型病损为树胶肿，这是一种可导致坏死和纤维变性的炎性肿块。常为局限性的，但也可弥漫浸润整个器官或组织。局限性病损的中央坏死区被肉芽组织包裹。树胶肿是无痛的，其体积增长缓慢，可逐渐自愈而遗有瘢痕。树胶肿可发生于皮肤，引起结节性、溃疡性或鳞屑性皮炎。如发生于皮下，则形成打洞样溃疡，基底部呈剥落的水洗皮革状，愈合时遗有典型的萎缩性（薄纸样）瘢痕。树胶肿常发生于粘膜下组织（特别是上腭、鼻中隔、咽和喉部），可造成组织破溃而发生上腭或鼻中隔穿孔。虽然这些病变最常见于腿部、躯干上部、面部或头皮，但也可发生于几乎是全身的任何部位。

骨的良性三期梅毒可引起伴骨质增生的骨膜炎或有破坏性病损的骨炎，导致深部的烦人疼痛，以晚间加重为其特征。还可扪及肿块或肿胀。

心血管梅毒 主动脉升高或横部扩张，常形成纺锤形动脉瘤，引起冠状动脉口狭窄或主动脉瓣闭锁不全，这些病变通常在初期感染后10~25年出现（参见第211节中的动脉瘤）。

神经梅毒 无症状的神经梅毒出现在有症状的神经梅毒之前，无症状梅毒中约15%原被诊断为潜伏期梅毒、12%为心血管梅毒、5%为良性三期梅毒，其脑脊液可见异常（见下文诊断）。未治疗的感染者中约5%为有症状的神经梅毒，

可产生各种临床综合征。

脑膜血管梅毒时，大脑受累可出现头痛、眩晕、注意力不集中、倦怠、失眠、颈强直和视觉模糊。精神错乱、癫痫样发作、视乳头水肿、失语和单瘫或偏瘫也可发生。颅神经麻痹和瞳孔异常表明有基底脑膜炎。几乎仅见于神经梅毒的 Argyll Robertson 瞳孔为不规则的小瞳孔，其调节反应正常而对光反应消失。

脊髓受累时，可产生延髓症状，肩胛带和上肢肌力减弱和消瘦，缓慢进展的痉挛性截瘫伴有膀胱症状，在罕见的病例可有横贯性脊髓炎伴有突然发生的软性截瘫或括约肌失禁。

脑实质性神经梅毒（全身性不全麻痹或麻痹性痴呆）一般发生于 40 多岁或 50 多岁的病人，表现为进行性行为改变和精神病样或老年性痴呆（阿尔茨海默病）样症状。可有惊厥、失语、或一过性不全偏瘫，但常有神经过敏、注意力集中困难、记忆力减退、判断障碍、头痛、失眠、疲倦和嗜睡。病人的卫生状况恶化，不修边幅。情绪不稳定，虚弱、忧郁、夸大妄想和缺乏识别力等均可发生。

体征包括口、舌、伸出的手和全身震颤；瞳孔异常；构音困难；腱反射亢进；有的病例有伸趾反射。笔迹常东歪西扭无法辨认。脊髓痨（运动性共济失调）的后柱病变可引起隐袭发病的疼痛、共济失调、感觉改变和腱反射消失。最初和最具特征性的症状通常为不规则发作的背和腿部剧烈的刀刺样（电击样）疼痛。步态共济失调、感觉过敏和感觉异常可伴有踩泡沫橡皮的感觉。膀胱感觉缺失可导致尿潴留、尿失禁和反复感染。阳痿常见。

许多脊髓痨病人消瘦，有特征性的愁容和 Argyll Robertson 瞳孔。可发生视神经萎缩。腿部检查可发现肌张力低下，腱反射减退或消失，震动和关节位置觉受损，跟腱试验共济失调，深部疼痛感觉缺失和 Romberg 征阳性。

其他病变 内脏危象表现为各种器官的发作性疼痛，其中最常见的是伴有呕吐的胃危象。直肠、膀胱和喉也可发生危象。晚期梅毒可有继发于皮肤或关节周围组织感觉低下的营养性病变。营养性溃疡可发生于足趾，穿透达深部组织并累及其下方的骨。Charcot 关节病是一种伴有骨性肿胀和运动范围异常的无痛性关节退行性病变，这是一种常见的临床表现。

诊断

梅毒的诊断检查应包括病史、体检、血清试验、性接触者调查、病变液体的暗视野镜检、脑脊液检查和放射学检查。

有两类梅毒血清学试验（STS）有助于诊断梅毒和其他密螺旋体疾病：用类脂质抗原检测梅毒反应素的非密螺旋体筛查试验，包括性病研究实验室（VDRL）及快速血浆反应素（RPR）试验。特异性密螺旋体抗体检测试验，包括荧光密螺旋体抗体吸收（FTA-ABS）试验、苍白密螺旋体抗微量血凝试验（MHA-TP）和苍白密螺旋体血凝试验（TPHA）。

VDRL 试验是一种诊断梅毒的絮状试验，该试验中，病人血清中的反应素抗

体（不要与介异变态反应的反应素抗体混淆）与心磷脂抗原发生可见反应。很多疾病（如急性肝炎）能使血清反应素增多而产生 VDRL 反应。试验的结果分别报告为有反应、弱反应、临界反应和无反应。有反应和弱反应可视为梅毒抗体阳性。所有有反应和弱反应的 VDRL 试验均应经一种更特异的密螺旋体试验证实。反应试验应该经系列稀释定量。

过筛试验操作简便而且花钱不多，但缺乏密螺旋体试验的特异性，有时可出现生物学假阳性（BFP）结果。BFP 反应（其定义为反应素试验有反应，而对密螺旋体试验无反应）可能表明为自家免疫或胶原血管性疾病、病毒感染或免疫球蛋白改变的疾病。

在梅毒治疗之后反应素定量试验显示其效价下降，并在初期梅毒 1 年内及二期梅毒 2 年内转为阴性。初次感染 3~6 周之后反应素试验才会呈现阳性。由于下疳通常在此之前发生，因此早期梅毒血清学试验阴性不能排除梅毒。若病人有诊断不明的生殖系病损，必须在 6 周中反应素试验阴性才能排除梅毒。通常在 3~4 周内密螺旋体试验可呈现阳性，即使经有效治疗，仍可保持阳性多年。

暗视野镜检时，光线斜照，通过玻片，使受到光照的螺旋体在暗背景中呈现为光亮的、活动的密螺旋圈。梅毒螺旋体必须在形态学上与非致病性螺旋体区别，后者可能只是正常菌群中的一部分，特别是口腔中的正常菌群。除 1 年内有传染性的病例外，在治疗前均应作脑脊液检查，以排除神经梅毒。通常要作细胞计数和分类、总蛋白测定、VDRL 试验或其他非特异性（反应素）血清学试验。而脑脊液作密螺旋体试验是没有帮助的。

初期梅毒的诊断 下疳渗出物在暗视野检查时发现苍白密螺旋体可确诊。若初次检查阴性，应重复检查，并作 STS。淋巴结受累的病人，淋巴结穿刺抽吸物中可找到苍白密螺旋体。

生殖器溃疡的鉴别诊断包括：生殖器疱疹、软下疳、性病淋巴肉芽肿、疥疮、二期梅毒粘膜斑、糜烂性前庭腺炎、Behçet 病、树胶肿性溃疡、上皮瘤、腹股沟肉芽肿和外伤。两种致病体共同感染（如单纯疱疹和密螺旋体）并非罕见。（注意：在证实其他原因之前，所有的生殖器溃疡均应考虑到梅毒）因为梅毒常有可能被忽略，生殖器外的下疳常被误诊。

二期梅毒的诊断 由于梅毒可类似多种皮肤病，故任何尚未确诊的皮疹或粘膜病变，特别是病人伴有全身淋巴结病或发生于梅毒的高危人群时，均应考虑到梅毒。暗视野镜检发现苍白密螺旋体可确诊。STS 阴性可排除，因为在二期梅毒该试验常呈阳性并且反应素抗体的滴度很高。阳性的 STS 不能确定皮肤病一定是梅毒性的，因为隐性梅毒可与其他皮肤病同时存在。二期梅毒可误诊为药疹、玫瑰糠疹、风疹、传染性单核细胞增多症、多形性红斑、毛发红糠疹或真菌感染。扁平湿疣常误诊为肉赘、痔疮或增殖性天疱疮；头皮病损常误诊为癣或特发性斑秃；梅毒粘膜可误诊为各种其他病症。

潜伏期梅毒的诊断 反应素试验和密螺旋体梅毒血清学试验长期阳性，而无活动性梅毒病变临床表现，并能排除其他型梅毒者就可诊断为潜伏期梅毒。脑脊液正常，心脏和主动脉的临床和X线检查正常。后天性潜伏期梅毒必须与先天性潜伏期梅毒（参见第260节新生儿感染）、潜伏性雅司和其他密螺旋体疾病及BFP反应阳性者鉴别。许多病人可无初期或二期症状史，故必定假设这些病人在早期是无症状者，或者症状极轻而被忽略或漏诊。

晚期梅毒的诊断 良性三期梅毒的STS常为阳性，但若不作活检，则与其他炎症性肿块或溃疡难以鉴别。心血管梅毒时，有时因症状和体征很典型，而可作出临床诊断。胸部X线显示主动脉根部增宽和升主动脉壁的线状钙化；体检时闻及的主动脉第二音呈响亮的音乐鼓声；心力衰竭；胸痛；和发作性夜间呼吸困难；可提示为梅毒性主动脉炎。梅毒性主动脉瓣闭锁不全可无明显主动脉瓣狭窄。梅毒性动脉瘤可压迫或侵蚀纵隔腔中的邻近器官或胸壁而产生症状，包括铜声样咳嗽和压迫气管所致的喘鸣；继发于食道压迫所致的支气管狭窄或感染；继发于喉返神经压迫所致的声嘶；因扩张的主动脉反复搏动撞击所致的胸骨、肋骨或脊柱的疼痛性侵蚀。

心脏超声和放射学检查以及心电图和STS检查可证实诊断。脑脊液也应该检查，因为可能神经梅毒和心血管梅毒同时存在。无症状神经梅毒时，脑脊液的细胞数增多、蛋白含量增加、反应素试验阳性。麻痹性痴呆时，血清密螺旋体试验阳性。脑脊液常异常，细胞计数可见淋巴细胞达 $7\sim 100$ 个/ μl 、蛋白含量增加、反应素试验阳性。脊髓痨时，血清密螺旋体试验常阳性，但反应素过筛试验可阴性。脑脊液的细胞数和蛋白含量通常增加，而STS弱阳性。很多晚期梅毒病例的脑脊液可正常。

治疗

青霉素为各期梅毒的首选抗生素，为治愈早期传染性梅毒，其血清中的浓度要求维持在 0.03IU/ml 6~8日。1次肌内注射240万u可获满意的血浓度达2周（通常每侧臀部各注射120万u）。二期和潜伏期应再加2次240万u，每次间隔7日，因有时单剂治疗后脑脊液中仍可持续存有密螺旋体。可替代的治疗方案还有，普鲁卡因青霉素G 60万u/d肌内注射，连续10日，但并无特殊优点。对青霉素过敏的病人，可用头孢曲松1g溶解于3.6ml的1%利多卡因中肌内注射，每3日1次，共注射4次，红霉素或四环素500mg口服，每6小时1次，连服15日，或强力霉素100mg口服，每日2次，连服14日，但这些药物的疗效还不很了解。后3种药应在密切监督下服用，因为需要病人遵守医嘱。

初期和二期梅毒的治疗 所有有关问题都应该向病人解释清楚。所有过去3个月（初期梅毒）和1年内（二期梅毒）的性接触者，都应检查、治疗并告诉他们已被感染而且有传染性。他们及他们的性伙伴在检查和完成治疗前，应避免发生性关系。

早期和晚期潜伏期梅毒的治疗 应按上述办法给予青霉素以防止进一步发展为第三期梅毒。对青霉素耐受不佳的病人,可用上述替代方案中的任何一种,但对它们疗效的了解比治疗早期梅毒的疗效还不明确。

晚期梅毒的治疗 良性三期梅毒的治疗与潜伏期梅毒的治疗相同;对青霉素耐受差而改用红霉素者,应在3个月后用同样剂量再给一个疗程的红霉素。

因为超过初期梅毒的病人和同时伴有 HIV 感染的病人,并发症的发生率增加,故应该常规检查是否存在神经梅毒和眼梅毒,然后酌情调整治疗方案。

心血管梅毒的治疗与潜伏期梅毒的治疗相同,但普鲁卡因青霉素 G 应总共用 21 日。

治疗神经梅毒,用水溶性青霉素 2g 每 4 小时静脉注射 1 次,共 10 日,能很好地透入中枢神经系统,但难以做到。每天普鲁卡因青霉素 G 60 万 u 加 1g 丙磺舒或 1g 头孢曲松,肌内或静脉注射,共 14 日或阿莫西林 3g 每日口服 2 次加丙磺舒,也可获成功。治疗无症状神经梅毒可预防发展为有症状的神经梅毒,但不能逆转已出现的症状。眼梅毒或 HIV 感染者的神经梅毒的治疗更为困难。

精神抑制药口服或肌内注射可有效地控制麻痹性痴呆、有电击样疼痛的脊髓痨病人可自由应用镇痛药,有时用氨甲酰氮草 200mg 口服,每日 3 次或 4 次,可能有帮助。

50% 以上早期传染性梅毒患者,特别是二期梅毒病人,在开始治疗后的 6~12 小时内,可出现 Jarisch-Herxheimer 反应。该反应表现为全身不适、发热、头痛、出汗、寒战或梅毒病变的暂时性加剧——通常在 24 小时消退,并无危险性,但可使病人忧虑。但全身性不全瘫或脑脊液白细胞计数增高的病人很可能发生 Jarisch-Herxheimer 反应,有时可引起严重疾患,如癫痫发作或脑卒中。这种反应应在治疗前向病人说明。Jarisch-Herxheimer 反应可能与对抗生素的过敏反应混淆,若在用对密螺旋体有效的抗生素治疗其他疾病时发生这一反应,则提示可能同时存梅毒。

治疗后观察

治疗前应向病人讲明反复化验以证实治愈的重要性。应在 1、3、6、12 个月作各种检查和定量反应素试验,或需更长时间直至反应转阴。治疗成功后,病损迅速愈合,血清滴度下降,反应素试验通常在 9~12 个月内转为阴性。密螺旋体试验,如 FTA-ABS 和 MHA-TP,通常多年或永久仍保持阳性。观察 1 年后应复查脑脊液,若 VDRL 持续阳性超过 1 年,或滴定度开始上升,应考虑给强化复治。血清学和临床复发并不常见,但偶可在第 6 至第 9 个月出现复发,以累及神经系统为最常见。复发需用更强力的抗生素复治,但应考虑和检查再感染的可能性。若治疗后 2 年中,所有的临床和血清学检查结果始终令人满意,则可向病人保证已获治愈。

应鼓励所有梅毒病人都作 HIV 检查;初期和二期梅毒病人在第 1 次 HIV 检

阴性者，应在6个月后复查。

潜伏期梅毒病人应受到监控，并在第3、6、12、18和24个月作1次检查；若STS始终阳性，则应无限期每年检查1次。预后良好。良性三期梅毒病人应在治疗后作定期检查。心血管梅毒病人则应终生随访。无并发症的梅毒性主动脉炎病人可有正常的寿命和长期的病程，但梅毒性动脉瘤则预后危重；其症状开始后的平均寿命大约只有6个月。对无症状的神经梅毒，应每6个月检查1次脑脊液直至维持正常2年。若脑脊液异常，则应每3个月检查1次直至正常，然后再检查2年。脊髓痨，尽管给予治疗，仍有继续发展的趋向。

毛滴虫病

阴道毛滴虫引起的阴道或男性生殖道的感染。

病因学

阴道毛滴虫是一种见于男女性生殖泌尿道内的鞭毛原虫，是阴道炎的常见病原体。该原虫通常呈梨形，其平均大小为7~10 μm ，但偶有长达25 μm 者。有4根前鞭毛，第5根鞭毛嵌在波浪形膜中。该原虫在妇女中较常见，约20%的生育期妇女受此感染，可引起阴道炎、尿道炎，甚至可引起膀胱炎。在男性，阴道毛滴虫较难发现，但也可引起前列腺炎和膀胱炎。有些地区，男性尿道炎中5%~10%的病例为滴虫所致。多数受感染的男性为无症状带虫者，但对其性伴侣有传染性。本感染可同时存在淋病和其他性传染病。

症状和体征

在女性，典型起病伴有大量浅黄绿色泡沫状阴道分泌物，可引起外阴、会阴和股部的刺激症状和疼痛、交媾困难和尿痛。有的妇女仅有少量分泌物，而且许多是长期无症状的带虫者，然而其症状可随时发生。这种感染常与淋病同时存在。严重病例的外阴和会阴可发炎，并伴有阴唇水肿。阴道壁和宫颈表面正常，但可见点状红色草莓样斑点，或在阴道穹窿有少量分泌物。

男性一般无症状。有些病人可有一过性泡沫状或脓性尿道分泌物，并伴有尿痛和尿频，通常发生于清晨。可有轻度尿道刺激症状，偶见尿道尿潮湿，也可有会阴部或盆腔较深处的不适感。不受割礼的男性可有包皮下分泌物。附睾炎及前列腺炎是罕见的并发症。

诊断

对妇女，只需将取自后穹窿的阴道分泌物经盐水混悬后，不必染色，用普通显微镜检查，可立即作出诊断。很容易观察到鞭毛的快速伸展运动和卵圆形原虫的冲刺活动。培养比直接镜检更敏感。滴虫病也常用Papanicolaou（巴氏）染色涂片作出诊断。应作有关化验以排除淋病、衣原体病及其他性传染病。

在男性，清晨排尿前检查可发现少量粘液性分泌物，两杯尿试验可发现其中

有一些纤细的粘液性细丝。应取男性尿道分泌物作湿片显微镜检查寻找滴虫并作培养接种。检查尿液或前列腺分泌物的离心沉淀物也有助诊断。

治疗

甲硝唑 2g 单剂口服，便可使 95% 接受初次治疗的妇女获得治愈，但需同时治疗她们的性伴侣。由于单剂疗法对男性患者的疗效尚不肯定，故男性，特别是单剂疗法未治愈者应 500mg 每日服 2 次，连服 7 日。甲硝唑可引起白细胞减少，与酒精可发生双硫醒样交互作用，或念珠菌性双重感染。虽然对 3 个月后的胎儿无危害性，但该药对早期妊娠仍为相对禁忌证。所有性伴侣均应接受检查和治疗。

生殖道念珠菌病

阴道或阴茎粘膜上共生性酵母菌过度生长所引起的症状。

病因学

生殖道的酵母菌感染通常由白色念珠菌所致，这在女性十分常见，但通常不是通过性传染的。而是因某些好发因素，经病人皮肤或肠道正常菌群过度生长繁殖而传染。阴道念珠菌病发生率高的原因与广泛使用广谱抗生素和大量妇女服口服避孕药有关。其他好发因素还有妊娠、月经、糖尿病、穿紧身内衣裤、药物或 HIV 感染所致的细胞介导免疫抑制。全身性念珠菌病（参见第 158 节）可因严重嗜中性白细胞缺少、外伤或血管内插管感染所致，也可罕见地由生殖道感染所致。

症状和体征

妇女常有外阴刺激症状和阴道分泌物。往往刺激症状严重而分泌物不多。外阴可有红肿伴表皮脱落和皲裂。阴道壁覆盖白色奶酪样粘附的酵母菌菌落。男性常为无症状带菌者，偶尔也可见少量尿道分泌物，可诉阴茎和包皮刺激症状和疼痛，特别在性交之后。阴茎和包皮可发红并有白色奶酪样物质、小泡和糜烂。严重病例可有包皮水肿，引起包茎（包皮缩窄）。

诊断

从阴道、阴茎或包皮取分泌物涂片，经革兰氏染色或不染色但经氢氧化钾处理，在显微镜下检查找到酵母菌即可作出诊断。该菌呈革兰氏阳性，卵圆形的芽生酵母菌，有典型的细长丝状假菌丝。也可作培养基接种并可使阳性率提高 25%，而且对白色念珠菌有特异性诊断价值。因为念珠菌病通常不是通过性传染的，因此只有在临床或流行病学有适应证时，才作同时存在的性传染病化验检查。

治疗

阴道念珠菌病可用下述方法作局部治疗：（1）克霉唑片剂 100mg/d 阴道内用，连用 6 日或 200mg/d，连用 3 日；（2）咪康唑 200mg/d，阴道内用，连用 3

日；(3) 2%布他康唑霜 5g/d, 阴道内用, 连用3日；(4) 特康唑栓剂 80mg/d, 连用3日, 或0.4%霜剂 5g/d, 连用7日；(5) 益康唑 1%阴道霜剂或100mg栓剂, 连用3日。所有上述药物的用法均为每天睡时1次。氟康唑 150mg 1次口服也有效, 但较贵。

念珠菌龟头炎的治疗可用肥皂和水细致地洗涤生殖器, 用清洁毛巾擦干, 涂以制霉菌素或其他局部用药, 每日2次, 连续7~10日。

男女两性的复发都很常见, 通常由病人自己的菌群所致, 可能系抗生素应用所致的异常菌株。有时需改变或停服口服避孕药。经常反复需用抗生素(如尿路感染)或长期使用抗生素的妇女或有其他不可避免的好发因素的人, 可能需用上述治疗方案进行预防。对患有复发性或严重真菌性口炎的病人, 应排除 HIV 感染。

龟头包皮炎

阴茎头和包皮发炎。

病因学

包皮龟头炎或龟头炎(若包皮已被环切)可为念珠菌病、淋球菌性或衣原体性尿道炎、软下疳、毛滴虫病、单纯疱疹、疥疮、初期或二期梅毒的并发症。非传染性的原因有 Reiter 综合征(环形龟头炎)、固定性药疹、接触性皮炎、银屑病、扁平苔癣、脂溢性皮炎、硬化萎缩性苔癣和 Queyrat 增殖性红斑。许多病例常找不到原因。龟头包皮常伴发于包皮过紧, 因包皮过紧可影响该区的清洁卫生。包皮下的分泌物可被厌氧菌感染而引起炎症和组织破坏。糖尿病可诱发龟头包皮, 可能有多种机制参与, 其中包括尿糖。

症状和体征

常在性交后2或3天出现疼痛、刺激症状和包皮下分泌物。包茎(阴茎和包皮水肿所致的包皮缩窄)、浅表溃疡或随之出现的腹股沟淋巴结病。

诊断和治疗

应检查上述疾患, 特别是念珠菌病, 并且还应检测尿糖。应检查病人的皮肤以发现累及生殖器和广泛播散的皮肤病的病变。若找到特异的原因, 应给相应的治疗和非特异性的卫生措施。包茎时应清洗包皮下以清除分泌物和碎屑。持续性包茎一旦炎症消退, 应考虑作包皮环切术。

软下疳

这是一种杜克雷嗜血杆菌所致的生殖器皮肤或粘膜的急性传染性感染, 其特征为疼痛性溃疡和腹股沟淋巴结化脓。

病因学

杜克雷嗜血杆菌是一种短而细小的革兰氏阴性杆菌，两端呈圆形，在富含营养（含血红素和白蛋白）的培养基中可缓慢生长。本世纪 80 年代，在北美，软下疳作为性传染病再次出现，并且与 HIV 传播危险性的增加密切相关。90 年代中期在美国已获较好的控制。软下疳可与其他原因引起的生殖器溃疡同时存在，故应排除这种其他原因所致的溃疡；应常规作 STS 和疱疹病毒培养。

症状和体征

潜伏期 3~7 日。出现小而疼痛的丘疹并迅速破溃而成浅而不硬的疼痛性溃疡，溃疡边缘侵蚀不平、发红。溃疡大小不一，常相互融合。较深处的糜烂偶可导致明显的组织破坏。腹股沟淋巴结触痛、肿大，并缠结在一起而形成波动性脓肿（腹股沟淋巴结炎）。脓肿上方的皮肤发红，发亮并可破溃而形成窦道。自家接种可引起新的病变。

诊断和并发症

诊断常根据临床表现，因细菌难培养，而且溃疡处的多种细菌使显微镜检查难以决断。然而，仍应设法从溃疡边缘渗出物或腹股沟淋巴结炎的脓液中取材，在有经验的实验室作培养，鉴定杜克雷嗜血杆菌。并发症有包茎、尿道狭窄、尿道瘘管和严重的组织破坏。

治疗

红霉素 500mg 口服每 6 小时 1 次，连服 7 日；头孢曲松 250mg 单剂肌内注射；阿齐霉素 1g 单剂口服；或环丙沙星 500mg 每日服 2 次，连服 3 日，均可用于治疗本病。腹股沟淋巴结炎应该抽吸脓液而不应切开。性接触者应受检查，病人应观察 3 个月以排除 HIV 和其他性传播疾病。同时存在 HIV 感染者，治疗效果较差，特别是单剂疗法疗效更差。

性病性淋巴肉芽肿

（性病性淋巴结病；腹股沟淋巴肉芽肿）

这是一种性传播的衣原体病，其特征为短暂的初期病变，继而发生化脓性淋巴结炎和淋巴管炎以及严重的局部并发症。

病因学

性病性淋巴肉芽肿（LGV）由几种沙眼衣原体免疫型所引起，这种衣原体不同于引起沙眼、包涵体结膜炎、尿道炎和宫颈炎的衣原体。这些 LGV 衣原体侵犯腹股沟淋巴结并在其中繁殖。本病主要见于热带和亚热带地区，在美国不常见。

症状和体征

在 3~12 日或更长的潜伏期后，形成小的一过性不发硬的水泡性病变，并迅

速发展为溃疡，很快愈合，然后悄然消失。通常，最初的症状为单侧性有触痛的腹股沟淋巴结肿大，然后发展为巨大而有触痛和波动的肿块，该肿块与深部组织粘连，其上方皮肤则有炎症。可发生多个窦道，排出脓性或血染样物质。最终可愈合而形成瘢痕，但窦道则可持续存在或复发。

病人可主诉发热、全身不适、头痛、关节痛、厌食和呕吐。妇女常有背痛，其初起病变可发生于宫颈或阴道上部，并可引起直肠周围和盆腔淋巴管肿胀、化脓。若妇女或同性恋男性的直肠壁受累，即可发生溃疡性直肠炎，出现带血的脓性直肠分泌物。

慢性炎症可阻塞淋巴管而致水肿、溃疡和瘘管形成。可形成大的息肉样肿块，而慢性淋巴管阻塞最终可导致生殖器象皮肿。妇女和男性同性恋者可有直肠狭窄。

诊断

补体结合试验可见上升的或恢复期的抗体效价 ($>1:16$) 而证实临床诊断。微量免疫荧光试验则可测定型特异性抗体并鉴别各种抗体的血清型。市场上可买到能染色脓液中衣原体的单克隆抗体免疫荧光试剂盒。只有为数甚少的实验室能作衣原体细胞培养。若无上述试验，可根据典型的临床表现和高的 ($>1:64$) 或上升的补体结合抗体的滴度，而作出诊断。

治疗

强力霉素 100mg 口服 2 次，或红霉素 500mg 口服 4 次，或四环素 500mg 口服 4 次，上述各方案的疗程均为 21 日，均可使早期病变迅速愈合。阿齐霉素可能有效，但治疗 LGV 的剂量和疗程尚未确定。后期的淋巴水肿，尽管病原体已消灭，但仍不能消退。波动的腹股沟脓肿应作穿刺抽脓，不应切开。脓肿和瘘管通常需手术治疗，直肠狭窄可用扩张疗法。象皮病可作整形外科治疗。所有与病人有过性接触的人均应受检查。看上去已获成功治疗的病人还应继续观察 6 个月。

腹股沟肉芽肿

(杜诺凡菌病)

本病是一种细胞内杆菌，肉芽肿荚膜杆菌所致的、性传播的进行性生殖器皮肤感染。

病因学

腹股沟肉芽肿在温带地区十分罕见，但常见于某些热带和亚热带地区。其病因是见于单粒细胞的一种细胞内革兰氏阴性杆菌，肉芽肿荚膜杆菌（以前称肉芽肿杜诺凡菌），该菌在普通培养基中不生长。

症状和体征

潜伏期约1~12周不等。初期病变为一无痛性牛肉红色结节，缓慢肿大成圆形隆起的天鹅绒样的具有恶臭的肉芽溃疡性肿块。男性的感染部位为阴茎、阴囊、腹股沟和股部；女性为外阴、阴道和会阴部；男性同性恋者为肛门和臀部；也可发生于男女两性的面部。并无淋巴结肿大，病变可通过本身蔓延或自家接种而扩散。发展缓慢，但最终可覆盖整个生殖器。愈合也缓慢，可形成瘢痕。继发性感染常见，并可引起大块组织破坏。偶可发生血行播散而至骨、关节或肝脏。若被忽略，可发生贫血、恶病质甚至死亡。

诊断

发亮、牛肉红色、潮湿、光滑，高起的病变具有特征性。病变边缘刮取物涂片镜检发现杜诺凡小体（吉姆萨或赖特染色可见的位于巨噬细胞胞浆内的杆菌）可证实诊断。这种刮取的活检标本中含有大量浆细胞，但单核细胞极少。

治疗

四环素、大环内酯和TMP-SMZ可获最成功的疗效，但氨基糖苷类、喹诺酮类和氯霉素也均有效。推荐的治疗方案有：阿齐霉素每日500mg口服连服7日或每周1g连服4周；强力霉素100mg日服2次，连服21日；红霉素800~1000mg日服2次，连服21日；或头孢曲松每日肌内或静脉注射1g，连续14日。治疗应在7日内见效，但广泛病变的愈合缓慢并且可能有复发，故需延长疗程。应检查病人的性接触者。看上去已成功治疗后，还应继续观察6个月。有HIV感染者，疗程应该更长。

生殖器疱疹

这是一种由两种密切相关的单纯疱疹病毒（HSV-1或HSV-2）所致的生殖器或肛门直肠皮肤或粘膜的感染。

病因学

生殖器和肛门直肠区皮肤粘膜的感染常由2型单纯疱疹病毒（HSV-2）所致，但也有10%~30%可由1型（HSV-1）所致。这是发达国家中最常见的溃疡性性传病。因病毒可慢性感染骶骨神经节，该区的病毒可被激活而再感染皮肤。

症状和体征

接触后4~7日可发生初期病变，病变为疼痛程度不一的成簇的小疱疹，糜烂，形成表浅的带有红晕的环形溃疡，溃疡可相互融合。数日后，溃疡结痂，一般约10天愈合，有时留有瘢痕。病变可发生于男性的包皮、阴茎头和阴茎体部；在女性可发生于阴唇、阴蒂、会阴、阴道和子宫颈。男性同性恋者或进行直肠性交的女性，可发生于肛周或直肠。

初期病变与复发病变比较，初期发作通常更为疼痛、长期和广泛，特别是以前无HSV感染史的病人（原发性感染）。初次发作时常有发热、全身不适和区域

性淋巴结肿。初发感染时，病人可因膀胱不全麻痹而有排尿困难，或行走困难。复发发作时，在皮肤粘膜出现局限性红斑前，常有感觉异常（瘙痒、刺麻感、灼热感）。臀部或腿部疼痛的神经病理症状可成为严重的麻烦。

HIV感染或其他原因所致的细胞介导免疫抑制的病人，长期或进行性的病变可持续数周或更长。因此频繁的复发或不能愈合，表明需要检查是否有HIV感染。

诊断

用病变区的材料作赖特-吉姆萨细胞涂片染色，发现有特征性的多核巨细胞，可立即作出拟诊。但需经培养、直接免疫荧光试验或血清学证实。进行培养时，需用棉拭子从溃疡底部取材（或从水泡中抽取），置于病毒转种培养基，然后再接种作组织培养。在24~48小时内可产生特征性的细胞病理学效应。可用疱疹液或刮取物作直接免疫荧光试验，检测细胞中的HSV抗原。间隔10~14日采集的配对血清标本，可显示初发感染时抗体滴度的上升。

并发症

生殖器疱疹可并发无菌性脑膜炎、横断性脊髓炎、自主神经系统功能障碍或骶部受累的严重神经痛。无菌性脑膜炎表现有发热、头痛、恶心、畏光和颈强直，发生于初发或复发的生殖器病变出现后3~12日。脑脊液中白细胞计数在10~1000/ μ l，以淋巴细胞为主，脑脊液的蛋白含量轻度升高。病症几乎都可在数日后自行消退而不留后遗症。初期感染常并发自主神经功能障碍，包括排尿不能、便秘和男性的阳痿。

初期感染期间，偶尔可在表面上免疫正常的人发生血行性播散，将病毒播散到生殖器外的皮肤、关节、肝或肺。但多数见于免疫受损的人或怀孕的病人。

生殖器外病变常累及臀、腹股沟或股，可发生于复发的病例，系经神经元播散所致。偶尔发生的手指或眼部感染，由直接接种所致。疱疹性溃疡的细菌继发感染不常见，然而HSV感染可同时伴有苍白密螺旋体或杜克雷嗜血杆菌感染。

迄今，生殖器疱疹最常见的并发症是骶神经隐性感染的激活所引起的复发，复发通常限于身体的一侧，程度比初发时轻，但可伴有严重的前驱症状。生殖器感染中，HSV-2的复发率（80%）比HSV-1（50%）大。复发的严重程度和频度差异很大，但可持续多年。

治疗

抗单纯疱疹病毒治疗：（1）减少严重初发感染的病毒扩散和症状；（2）勉强地减少复发病例的病毒扩散和症状；（3）治愈免疫受损病人的慢性感染；（4）预防性应用减少复发率。阿昔洛韦200mg口服每日5次或400mg口服每8小时1次，或valacyclovir 500mg口服每12小时1次，连服5~10日，均能有效地治疗口腔、生殖器和直肠的初发性疱疹感染。但即使早期治疗初发感染，也不能阻止潜伏期感染或预防复发。

若发作性复发的频率超过每月1次,则可口服阿昔洛韦抑制,剂量为200mg每8小时1次或400mg每12小时1次。严重但复发频率较低的病例可用下列药物治疗:阿昔洛韦200mg日服5次或400mg每8小时服1次,也可用泛西洛维(famciclovir)125mg口服每12小时1次或valacyclovir 500mg口服每12小时1次,连服5日。对HIV感染伴有抗阿昔洛韦单纯疱疹患者的长期预防,很少选用阿昔洛韦。对此,磷卡净(foscarnet)40mg/kg静脉注射每8~12小时1次,连用10日,有时有效。

生殖器疣

(尖锐湿疣;性病性疣)

本病系由人乳头瘤病毒所致的生殖器皮肤或粘膜的增生性病变。

病因学

肛门生殖器疣由人乳头瘤病毒(HPV)6、11、16、18、31、33和35型所引起,经性交传播,潜伏期1~6个月。由16型或18型引起的宫颈内膜疣感染是宫颈上皮内肿瘤形成或宫颈癌的原因。16型和18型HPV一般不引起外生殖器疣,外生殖器疣通常由6型和11型引起。

症状和体征

生殖器疣通常表现为柔软、潮湿、粉红或灰色的细小息肉,长大后可成为有蒂的肉赘,常成簇分布。表面与花椰菜相似。在男性,常发生于温暖潮湿的包皮下区、冠状沟、尿道口内和阴茎体上。在女性,发生于外阴、阴道壁、宫颈和会阴部。男性同性恋者,则在肛周区和直肠特别常见,并且可能更为严重。对免疫受抑制的病人,治疗困难。疣的生长速率快慢不一,但妊娠、免疫抑制或浸渍的皮肤可加速病变的生长及其扩散。

诊断

生殖器疣通常根据其外观即可识别,但必须与二期梅毒的扁头湿疣鉴别。对不典型的或顽固性的疣应作活检以除外癌瘤。宫颈内膜疣只能在阴道镜下测知,并且要在获得巴氏涂片染色检查结果后,才可开始治疗。

治疗

无完全满意的疗法,复发常见而需要复治。生殖器疣可在全麻或局麻下,用电灼、激光、冷冻或外科切除。局部用抗有丝分裂药物如鬼臼毒素、鬼臼树脂或5-氟尿嘧啶;腐蚀剂如三氯醋酸;或干扰素诱导物如imiquimod已在广泛使用,但常需在数周至数月内多次使用,并且常失败。对尿道病变,噻替派有效。男性病人尿道局部应用5-氟尿嘧啶每日2~3次,高度有效,但应观察是否有急性(虽罕见)尿道阻塞。在全麻下,用经尿道前列腺切除器摘除尿道疣可能是最有效的治疗办法。

将 α -干扰素注射到病变区内或肌内注射，能清除皮肤或生殖器的顽固性病变。其理想给药法和长期疗效还不清楚。应该注意的是，有报告生殖器 Bowen 病样丘疹病（16 型）用 β -干扰素治疗后，最初病变消失，但以后会出现侵袭性癌。

包皮环切术可预防复发。性接触者应接受检查，并且在最初及 3 个月后要作梅毒的血清学检查。复发常见，需要复治。

宫颈内膜疣的妇女及她们的性伴侣的随访十分重要，以检测子宫颈发育异常的变化或侵袭性癌肿。在 Bowen 病样丘疹病或膀胱癌中发现 16 型或 18 型 HPV，也应作定期随访检查。16 型或 18 型 HPV 感染的妇女，应每半年作一次宫颈细胞学或阴道镜检查，以观察有时可恶变的发育异常。

性传播的肠道感染

通过肛-口污染的性交活动，可传播各种细菌（志贺菌、弯曲杆菌或沙门菌属）、病毒（甲型肝炎）或寄生虫（贾第虫或阿米巴）等致病体。虽然多种细菌可同时存在或引起直肠炎，但它们通常引起的症状（腹泻、发热、腹胀、恶心和腹痛）则提示疾病发生于胃肠道的偏上段。常可发生多种感染，尤其常见于其性活动与多个性伴侣有口-生殖器或口-肛接触的人。所有上述病原体均可引起无症状的感染。其中非致病性的 *dispar* 内阿米巴则肯定不引起症状，这种阿米巴以前称为非致病性溶组织内阿米巴，主要见于西方国家的男性同性恋者。上述这些疾病的诊断和治疗在本书的其他有关章节中讨论。

(薛纯良 译)

第 14 章

神经科疾病

第 165 节	临床病例诊断步骤	1579
	病史	1579
	临床神经体检	1579
	神经科辅助诊断措施	1588
第 166 节	神经传递	1593
第 167 节	疼痛	1602
	急性手术后疼痛	1612
	癌症疼痛	1612
	神经病变性疼痛	1613
	复杂的局部性疼痛综合征	1614
	心因性疼痛综合征	1615
第 168 节	头痛	1617
	偏头痛	1618
	丛集性头痛	1621
	紧张型头痛	1621
第 169 节	大脑各脑叶的功能与功能障碍	1622
	失语症	1625
	失用症	1626
	失认症	1627
	遗忘症	1627
	Wernicke 脑病	1628
	Korsakoff 综合征	1628
	短暂性全面性遗忘症	1629
	人为的（心因性）遗忘症	1629
第 170 节	木僵与昏迷	1630

植物人状态	1634
闭锁综合征	1634
脑死亡	1635
第 171 节 谵妄与痴呆	1636
谵妄	1636
痴呆	1640
阿尔茨海默病	1643
非阿尔茨海默型痴呆	1647
第 172 节 惊厥性疾病	1650
第 173 节 睡眠障碍	1660
失眠	1661
睡眠过度	1666
发作性睡病	1666
睡眠呼吸暂停综合征	1668
睡眠相关性障碍	1670
第 174 节 脑血管疾病	1671
缺血性综合征	1672
短暂缺血性发作	1674
缺血性脑卒中	1676
出血性综合征	1680
脑内出血	1680
蛛网膜下腔出血	1681
动静脉畸形	1683
第 175 节 头部外伤	1684
第 176 节 中枢神经系统感染	1689
急性细菌性脑膜炎	1689
急性病毒性脑炎与无菌性脑膜炎	1697
亚急性与慢性脑膜炎	1699
脑脓肿	1701
硬膜下积液	1702
蠕虫感染	1703
第 177 节 中枢神经系统肿瘤	1703

颅内肿瘤	1703
良性颅压增高症	1711
脊髓肿瘤	1712
中枢神经系统副肿瘤综合征	1713
神经系统放射性损伤	1715
第178节 神经眼科疾病与颅神经疾病	1716
神经眼科疾病	1716
霍纳综合征	1719
核间性眼肌瘫痪	1719
注视瘫痪	1720
颅神经疾病	1721
第3颅神经瘫痪	1722
第4颅神经瘫痪	1723
第6颅神经瘫痪	1723
三叉神经痛	1724
面神经疾病	1725
舌咽神经痛	1726
第179节 动作障碍	1726
震颤	1727
动作困难	1728
肌阵挛	1728
抽搐	1729
舞蹈症与手足徐动症	1730
肌张力障碍	1731
药物诱发的动作障碍	1732
帕金森病	1732
进行性核上性瘫痪	1737
小脑疾病与脊髓小脑疾病	1737
小脑的结构性病变	1738
脊髓小脑变性	1738
特发性直立性低血压症与 Shy-Drager 综合征	1740
第180节 脱髓鞘性疾病	1741
多发性硬化	1742
第181节 颅颈交界处异常	1745

第 182 节 脊髓疾病	1748
脊髓压迫症	1749
硬脊膜下或硬脊膜外脓肿与血肿	1750
空洞症	1751
脊髓血管性疾病	1752
脊髓梗塞	1752
脊髓动静脉畸形	1752
遗传性强直性截瘫	1753
急性横贯性脊髓炎	1753
脊髓外伤	1754
第 183 节 周围神经系统疾病	1756
上、下运动神经元疾病	1758
脊肌萎缩症	1759
神经根疾病	1760
椎间盘髓核突出	1761
颈椎关节强直	1763
神经丛疾病	1763
胸腔出口受阻综合征	1764
周围神经病变	1764
吉兰-巴雷综合征	1768
遗传性神经病变	1770
神经纤维瘤病	1770
Proteus 综合征	1772
神经肌肉传递障碍	1772
重症肌无力	1773
第 184 节 肌肉疾病	1775
肌营养不良	1775
Duchenne 型肌营养不良	1775
肌病	1776
离子通道病变	1777
肌强直性疾病	1777
家族性周期性瘫痪	1778

第165节 临床病例诊断步骤

头痛、头晕、失眠、背痛、无力以及疲乏都是医疗实践中常见的症状，必须将病情轻微的与可能导致严重后果的区分开来。有些神经科问题等不及请神经专科医生会诊就需要紧急处理。不论病人问题大小，在进行神经评估过程中遵循以下原则是有助的：明确病变的解剖定位（从而限定诊断可能性的范围）；确定病变的病理生理学；对一些神经科急症要有所准备能立即提供挽救生命的治疗措施。

一些特殊的问题将在本章其他各节予以讨论。昏迷病人的评估在第170节讨论。

病 史

病史往往是神经评估中最能提供有用信息的项目。了解病人如何应付日常生活与工作常能获得不少有关其神经功能与功能障碍的资料；病人对功能障碍的否认应加以证实；还应该区分病人本人的感受与周围人员（如家属和医务人员）的推断。

首先，检查者应试图确定神经系统是否确实为疾病所累及。一个受惊的或精神有障碍的病人可能会诉述一些神经症状，不要轻易将这些症状判定为功能性（即癔病性或非生理性），因为不少病人确实是患有神经障碍。

在确定神经系统有病的诊断后，第二步是明确病变的定位是在肌肉、周围神经、脊髓或脑部。应询问全身其他系统的过去病史，因为各种全身性疾病（如酒精中毒、癌肿、血管性疾病、自身免疫疾病）常能引起神经障碍。家族史有助于揭露一些家族性代谢疾病与变性疾病。社交与旅游史有助于提供接触人类免疫缺陷病毒（HIV）的危险因素、各种环境毒素、与各种感染因子的情报。

临床神经体检

临床神经体检从询问病史时对病人的仔细观察开始。对病人从坐位移动到检查台上的过程中，所表现出的动作的速度，双侧对称性以及动作的协调，连同姿势与步态，都要加以注意。病人的外貌、衣着与反应能提示他的情感与社交适应情况。如果病人必须依赖他人的帮助来回答问题，说明他的记忆已有减退。文字言语表达或动作执行上的各种错误；对空间的忽视；异常的姿势；以及其他的动作障碍，可能在开始正规检查之前就已明显暴露出来。

根据拟定的病变的解剖定位与病理生理学，临床医生可能对某些检查内容要加以扩充，而对另一些测试则可予以省略。如果检查者临床经验不足，则应作全面的神经体检，以便发现未被疑及的异常，或证实神经系统状态正常。

精神状态检查（参见第 185 节）首先要评估病人能否配合检查；对一个注意力缺失的病人是无法进一步作正确的测试的。若怀疑病人有认知功能的减退，应作完整的简易精神状态检查（MMSE）（图 165-1）。该检查的测试内容涉及认知功能的多个方面，包括对时间、地点、人物的定向力；记忆；口述与计算能力；判断；以及推理。对人物定向力的丧失只见于神志十分迟钝、谵妄或痴呆的病例；如果是一个孤立的症状，提示诈病可能。病人对疾病的领悟力，以及其知识库，都应加以评估，虽然有些反应可能会受到教育程度的影响。还应对病人的情感与情绪进行评定（参见第 189 节）。

正常人应该能完成涉及三个体部的复杂指令，并区别左、右（例如，“将你的右手拇指放在左耳上，然后伸出你的舌头”）。测定病人对简单物品与身体部位的命名、阅读、书写与复述的能力；如发现有功能障碍，应进一步作有关失语的其他测试（参见第 169 节）。测试空间感知的方法是令病人模仿检查者摆出的简单的与复杂的手指姿势，并画出钟表面，立方体，房屋的图形，或相交的五边形（图 165-1）。病人在执行过程中表现出的费劲程度往往能提供与其最终完成的成果同等有用的信息，可以发现病态的不能持久，过度的耐持，小字症，以及偏侧空间忽视。令病人使用牙刷或木梳，或从火柴盒中取出一根火柴并将其点燃，可查出有否失用迹象。

颅神经检查 颅神经检查的范围取决于所怀疑的病变的定位。嗅觉（第 1 颅神经，即嗅神经）一般在肌病病例中可以不予检查，但在怀疑前颅凹有病变的病例或头部外伤后的病例中则必须进行检查。将一些气味刺激（如肥皂、咖啡、丁香油）分别置于左、右鼻孔前，令病人辨认。由于酒精、氨水以及其他刺激剂能刺激第 5 颅神经（三叉神经）的伤害性受体，因此不得用于嗅觉测试，除非是用来测试诈病者。

第 2（视）、第 3（动眼）、第 4（滑车）与第 6（外展）颅神经的检查都是属于视觉系统的测试（参见第 101 与 178 节）。检查视力（有屈光不正者先予矫正）与视野，并作眼底镜检查。检查瞳孔的形状与大小，对光反射与调节反射，以及各外眼肌的运动。

第 5（三叉）颅神经的三个感觉分支（眼支、上颌支与下颌支）的检查可测试各该区域内的针刺感觉，另用细束消毒棉花轻触角膜的下缘检查角膜反射。如果发现病人有面部感觉丧失，应检查下颌角部位。该部位由颈 2 脊神经根支配，在三叉神经障碍中不被累及。面肌无力（例如，第 7 颅神经瘫痪）引起的眨眼减弱不要误认为是角膜反射减退。使用隐形眼镜的病人常显出角膜反射减退或消失。核上性角膜感觉减退伴有躯体与面部的痛觉减退，应与周围性病变作出鉴

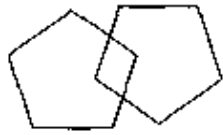
得分		计分	得分		计分
定向			言语		
1. 今年是哪一年?	_____	1	6. 拿出铅笔和手表, 用手		
现在是什么季节	_____	1	指物品, 令病人讲出其名		
现在是几月份?	_____	1	称。	_____	2
今天是几号?	_____	1	7. 讲一句话: No ifs, ands,		
今天是星期几?	_____	1	or buts. 令病人重复说出。		1
2. 我们现在是在哪个州(省、市)?			8. 给病人一张白纸, 对他说		
哪一个县(区)?	_____	1	“请用右手拿纸, 然后将纸		
哪一个乡镇(街道)?	_____	1	对折, 再将纸放在地板上”,		
这里是第几层楼?	_____	1	请他执行指令。	_____	3
这儿是什么地方			9. 在卡片上写好“请您闭		
(地址/名称)?	_____	1	上眼睛”, 把卡片交给病		
铭记			人, 请其照着做。	_____	1
3. 讲出3样东西的名称, 每一样			10. 请病人写出一句完整的		
东西1秒钟。在讲完后请病人讲			句子(句子必须有主语		
出所有3个名称。可重复直至病			与宾语, 能表达一个明		
人能正确复述, 并令			确的意义, 不必计较拼		
其记住。	_____	3	音错误)。	_____	1
注意与计算			11. 将画有2个交接的五边		
4. 100-7, 再减7, ……连续减7			形图案的卡片交给病人,		
共五次; 或将“world”字母			令其照样画出(五边		
颠倒说出。	_____	5	形的边线与角度要全,		
回忆			且交接处呈四边形则可		
5. 请病人讲出先前要他记住的			得1分)。	_____	1
3样物品的名称。	_____	3			
					
总分			_____ 30		

图 165-1 简易精神状态检查格式

别。三叉神经运动功能的检查方法是让病人咬紧牙齿, 检查者触诊其嚼肌的收缩, 或由检查者托紧病人的下颌令其用力张口。如果一侧翼状肌肌力有减弱, 病人在张口时其下颌会偏向无力侧。

第7(面)颅神经(参见第178节面神经疾病)的检查是观察有无偏侧面肌无力。面肌动作的不对称现象往往在病人自发讲话时比较显露, 当病人发笑时更为突出, 如果病人神志迟钝则在施加疼痛刺激(如压迫眶上切迹)时当病人作出痛苦表情时也会暴露。注意有无一侧鼻唇沟变浅与眼裂增宽, 这些都发生在面肌瘫痪侧。如果皱额及闭眼功能保存, 则下半部面瘫的原因是中枢性而不是周围

性。舌头前 2/3 的味觉可以用甜、酸、咸、苦溶液分别作左、右测试。听觉过响可用振动的音叉放在耳旁作测试。

第 8 (前庭-耳蜗, 听) 颅神经传导听觉与前庭传入信息, 应检查听觉与平衡功能 (参见第 82 节与第 85 节听神经瘤)。

第 9 (舌咽) 颅神经与第 10 (迷走) 颅神经通常一起检查。软腭的上抬动作应双侧对称, 用压舌板分别触及咽喉左右侧后壁时可引起恶心打呃反射。不过, 双侧咽喉反射消失在正常人群中并不少见, 因此不一定有临床意义。在意识不清, 已作气管插管的病人中, 作气管内吸引应会激发咳嗽反射。如病人发声嘶哑, 应作声带检查。若单独只有声音嘶哑 (咽喉反射及软腭上抬动作都正常), 应检查有无压迫喉返神经的病变 (例如, 纵隔淋巴瘤、主动脉动脉瘤)。

第 11 (脊副) 颅神经支配胸锁乳突肌与上部斜方肌。胸锁乳突肌的检查方法是让病人向对侧转颈, 检查者一手施加相反方向的阻力, 另一手可直接触诊正在收缩的肌肉。检查斜方肌的方法是让病人作耸肩动作, 抗拒检查者所施加的阻力。

第 12 (舌下) 颅神经支配舌头的运动, 要检查有无舌肌萎缩、舌肌纤维颤动以及伸舌肌力减弱 (伸舌时舌头偏向病侧)。

如果发现某一颅神经出现异常时, 应仔细检查邻近的其他颅神经。有时候这种鉴别十分紧急, 例如, 脑干缺血应与迅速扩张的并引起颅神经瘫痪的颅底动脉瘤作鉴别。

运动系统的检查 应将病人四肢与肩胛带部位充分暴露, 以便进行视诊与触诊, 有无肌肉萎缩, 肌肉肥大, 肌束震颤, 其他的不自主动作 (如舞蹈动作, 手足徐动, 肌阵挛, 震颤), 以及发育不对称现象。让病人放松, 将其肢体作被动屈伸, 了解肌张力情况。肌肉体积的减少提示肌肉萎缩, 但双侧性肌萎缩, 或者比较大的肌肉以及比较隐蔽的肌肉的萎缩 (除非十分显著) 可能不易被察觉。在老年人中, 常见某些肌肉组织的丧失, 称为肌肉减少 (sarcopenia)。如果某一肌肉替代另一肌肉作更多的活动, 可以引起肌肉肥大; 如果肌肉组织被过量的纤维组织或贮藏物质所取代则发生假性肥大。

肌束震颤是最为常见的一种异常动作, 表现为肉眼可见的, 位于皮肤下肌肉的短暂、细微、不规则的收缩。它们通常提示下运动神经元的病变 (例如, 神经变性, 或损伤及再生), 但有时也可出现在正常肌肉中, 特别是老年人的小腿肌肉。肌强直是指肌肉持续收缩后, 或肌肉遭受直接扣击后出现的肌肉松弛的减弱, 可见于肌强直性肌营养不良症, 可以引起活动不便 (例如, 握紧手后不能迅速将手松开)。先有阻力然后出现松弛 (所谓折刀样强直) 见于上运动神经元病变。基底节疾病通常引起齿轮状僵直。

肌力的测定 病人声称的无力可以有不同的意义, 如疲乏、笨拙或麻木。因此对肌肉无力的体诉, 必须明确其确切的定位、发生的时间、激发因素与改善因素以及伴发的症状与征象。令病人伸出两上肢, 然后抬起两下肢 (卧位), 观察

有无肌肉无力现象（无力的肢体会迅速开始下移）、震颤或其他不自主动作。可以通过施加阻力，对个别肌肉组进行肌力测定。肌肉疼痛或关节病损可以妨碍主动的肌肉收缩。瘳病性肌肉无力的表现是各项抗阻力的肌肉活动可能都正常，但会出现突然的放弃。

轻微的无力可表现为行走时上肢摆动的减弱，向前平伸的上肢出现内旋移动，某一肢体自发运用的减少，或平卧时下肢外翻。快速的轮替动作执行减慢，手指的精巧动作（如扣上钮扣，打开保险别针，从火柴盒中取出一根火柴）也可发生困难。

对部分性肌肉无力要进行肌力定级往往很困难。有一种0~5定级方案是用0表示毫无动作，1表示有些细微动作，2表示可以执行不抗地心引力的活动，3表示可以执行抗地心引力的活动，但不能抗外加的阻力，4表示可抗中度阻力执行活动，5表示正常，即可以抗强阻力执行活动。这种定级方案有一个缺点，就是4级与5级之间的肌力范围较大。上肢远端肌力可以应用握力器或让病人用力挤压血压计臂袖的充气球来作半定量测定。

功能性测试往往能为运动障碍提供更好的描述。当病人执行各种活动操作时，要留意其有否功能缺陷，并尽可能作出定量的记录（例如，下蹲活动的具体次数，或走阶梯的具体级数）。从下蹲位起立，或踩上椅子，这些活动都是测试下肢近端的肌力；让病人用脚跟与用脚尖走路则是测试下肢远端的肌力。患有股四头肌无力的病人，从坐位起立时，须用手来支撑才能站起。肩胛带无力的病人得靠摆动身躯来帮助上肢活动。骨盆带肌肉无力的病人从仰卧位起身时典型的表现是先转为俯卧位，再采取跪姿，然后慢慢用手撑住自己的大腿，一步步将身子向上抬直（Gowers征）。

运动协调、站立姿势与步态的检查（参见第179节小脑疾病与脊髓小脑疾病）正常的运动协调、站立姿势与步态要求运动、前庭及本体感觉三个通路都完整无损。这三个通路中若有任何一处发生病损，就会产生特征性的功能障碍：患有小脑共济失调的病人会表现出阔底步态；足下垂会引出跨阈步态（病人会将腿部比常人抬得更高，以防下垂的足部会被地面不规则物体绊住）；骨盆带无力的病人会呈现摇摆步态；下肢强直（屈曲不便）的病人则表现出外展环行步态。本体感觉障碍会迫使病人经常留意自己的落脚处以免发生绊跌。可以通过指鼻试验或跟-膝-胫试验来发现有无共济失调征象。

感觉检查 全面的感覺检查有时并非必要，尤其是当病人并无疼痛、感觉异常或麻木等主诉时。可用一枚清洁的大头针轻刺病人的面部、躯干与四肢；询问其双侧的针刺觉是否相同，感觉到的是一种钝觉还是尖锐的刺觉。测试皮层感觉功能的方法是让病人辨认出置于其手掌中的硬币、钥匙或其他物件（形体辨别觉），在其手掌上所画的数字或图形（图案觉），以及鉴别在其手掌与手指上所施加的一点或两点刺激（两点辨别觉）。温度觉可用音叉来测试，用手掌将音叉的

一个振动股擦热，用冷、热不同的振动股作测试，或者用盛有热水或冷水的试管来作检查。关节位置觉的检查方法将手指与脚趾的末节作向上或向下移动。如果病人在闭上眼睛后不能辨认这种关节的移动，则应检查最近的一个近端关节（例如，如果病人不能辨认趾关节的动作则应检查踝关节的位置觉）。本体感觉（关节位置觉）的严重丧失往往会引起病人两手平举时出现假性手足徐动征象，而且在没有视觉帮助的情况下无法判断自己肢体在空间中的定位。当位置觉发生障碍时，病人不能在闭目情况下保持双足并拢站稳的姿势（Romberg 征，闭目难立征）。检查振动觉的手法是将一支 128 周的音叉轻击一下，然后在音叉的底盘放在病人手指末节关节的背面，检查者将自己的手指抵在该末节关节的腹侧。检查者可以感觉到通过病人关节传来的振动觉，病人与检查者应该同时感觉到音叉振动的停止。轻触觉是用棉花束来进行测试。

如果发现有感觉障碍，应明确其解剖分布型式：周围神经末梢（手套-袜子型），多支周围神经（多发的单一神经炎），神经根（神经根病变），脊髓（某一水平以下各项感觉都有障碍），脑干（交叉型面部-躯体感觉障碍），大脑（偏身感觉障碍—见图 165-2、165-3 与 165-4）。应查明运动无力与反射变化是否也表现出相似的分布型式，以证实病变的解剖定位。臂丛与盆腔丛的病变（例如肿瘤）常引起散在的感觉、运动与反射障碍。

反射的检查 通过深腱（肌肉牵伸）反射的检查，可对传入神经、脊髓内突触联接、运动神经以及下行的运动传导通路进行评估。肱二头肌反射主要由颈 5 神经节段支配；桡骨反射由颈 6；肱三头肌反射由颈 7；股四头肌反射（即膝反射）由腰 4；踝（跟腱）反射由骶 1。要注意双侧的腱反射有无不对称的增强或减弱。减弱的腱反射可通过 Jendrassik 手法予以强化，让病人将双手手指相互钩住，当检查者扣击下肢的肌腱时令病人用力扯拉双手。

下运动神经元病变（累及脊髓前角细胞、脊神经根、周围神经、神经肌肉接头点或肌肉的病损）会使腱反射降低，而上运动神经元病变（即脊髓前角细胞以上的运动通路任何一处的病损，但不包括基底节在内）则造成腱反射的增强（表 165-1 与 165-2）。浅腹壁反射的检查手法是用针轻划腹壁左右上下四个部位。大多数中枢病变、肥胖症以及腹肌的松弛（如妇女分娩后）都能造成浅腹壁反射的减弱。浅腹壁反射的消失也可能提示脊髓损伤。

划跖反射可出现几种表现：必须区分快速的主动的下肢的回缩与较慢的巴宾斯基征（踇趾背屈，伴其他足趾扇形散开，往往同时伴有膝、髋关节的屈曲）。只有巴宾斯基征是属于脊髓反射起源的，反映上运动神经元病变的存在。检查划跖反射时要注意划脚底的外侧部位，因为脚底内侧部位的刺激可能会意外地引出原始的抓握反射。将膝腱或跟腱作突然的被动牵伸，若出现肌肉收缩和松弛节律性快速的交替，称为膝阵挛或踝阵挛。最常用的测试手法是在踝部将足作突然的背屈。持久的阵挛提示上运动神经元损害。大脑皮层弥漫性病变可引起噉嘴、吮

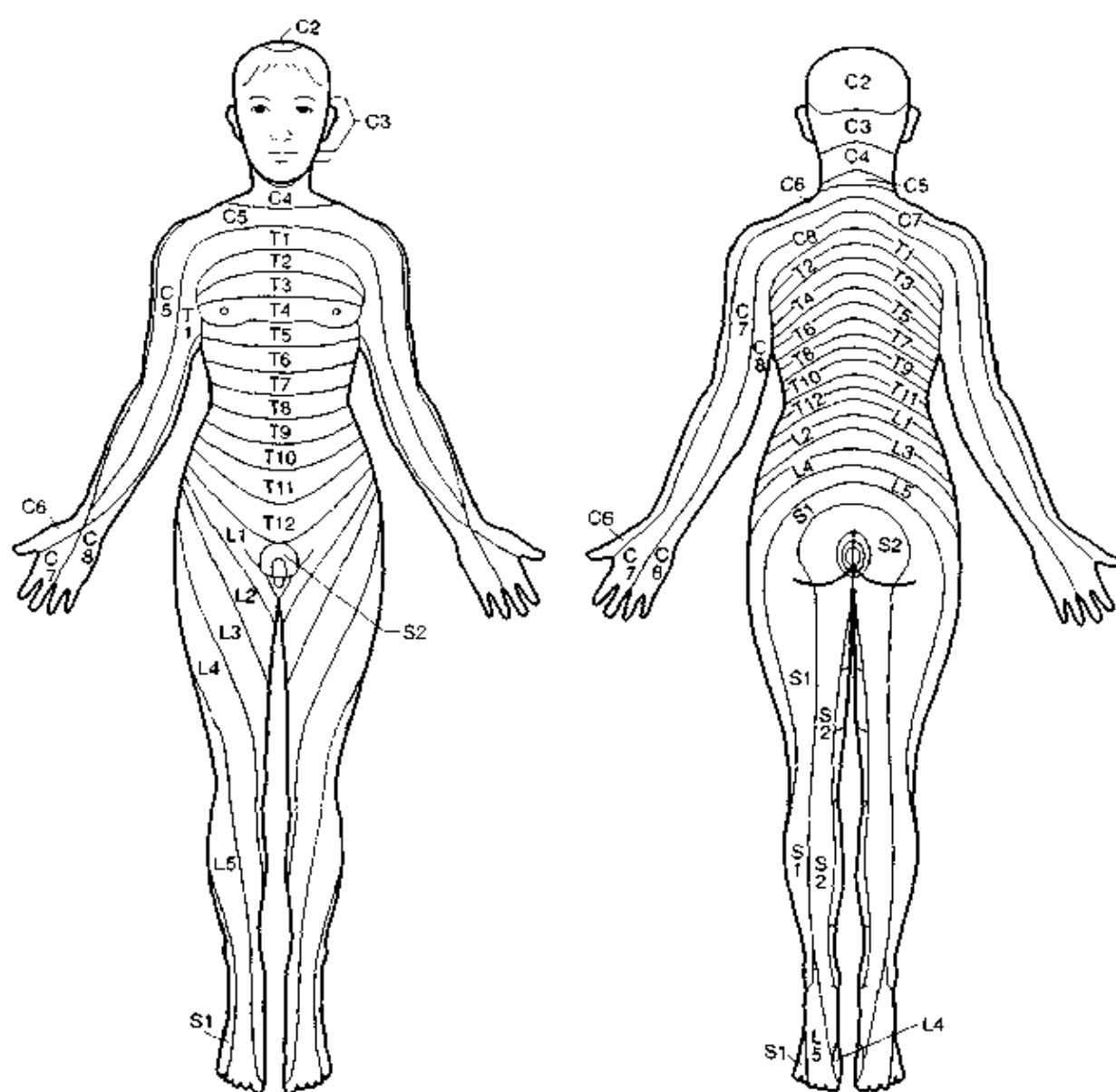


图 165-2 感觉皮区

吸或强握反射。在作肛指检查时可兼查括约肌反射，也可轻触肛周区域以诱发肛门眨动。

表 165-1 上下运动神经元疾病的鉴别

征 象	上运动神经元疾病	下运动神经元疾病
反射	亢进	减弱或消失
肌萎缩	无*	有
肌束颤动	无	有
肌张力	增高	减低或消失

*长时期的肢体失用也可引起废用性肌萎缩。

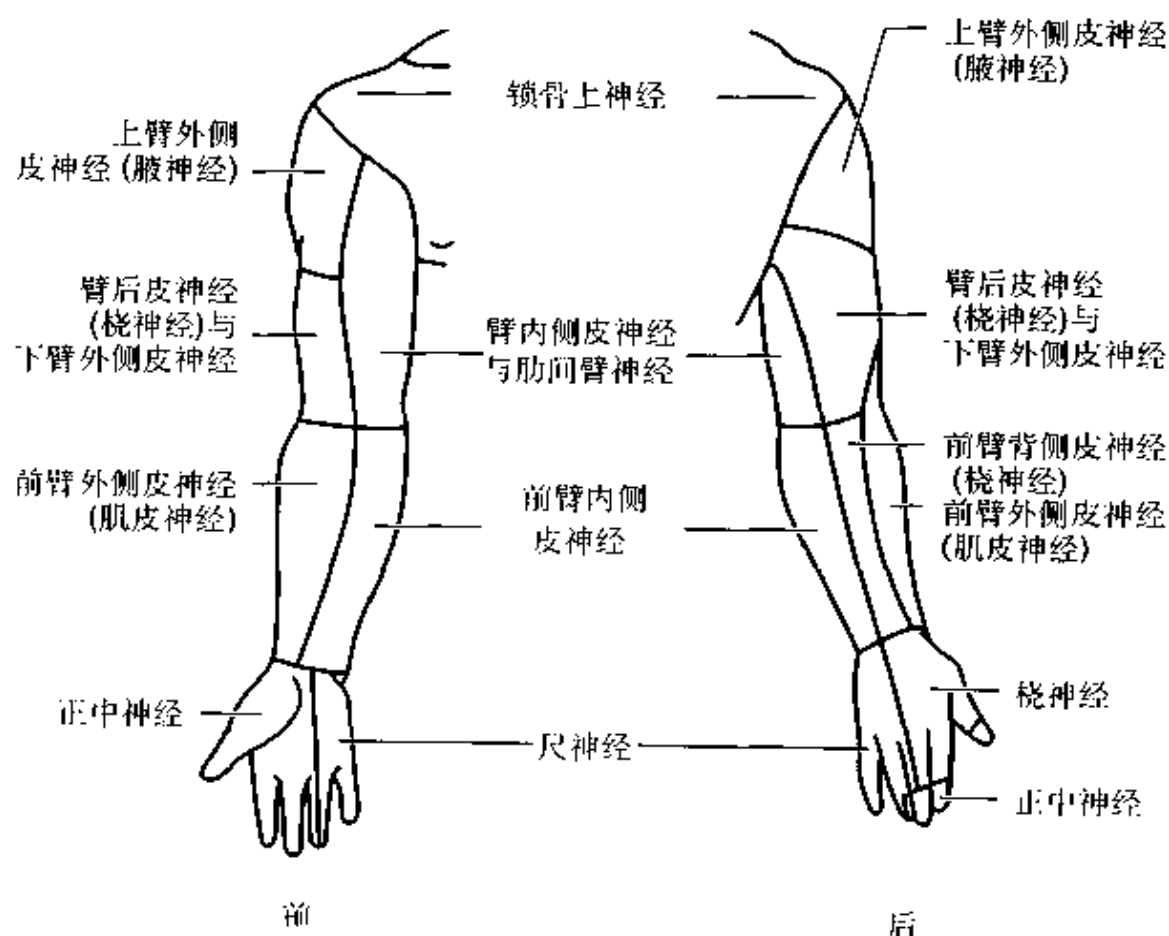


图 165-3 上肢皮肤神经分布

表 165-2 神经源性与肌源性肌肉无力的鉴别

神经源性无力	肌源性无力
肌萎缩较无力更为突出	无力较肌萎缩更为突出
有肌束颤动	无肌束颤动
轻度无力往往伴有反射消失 (肌萎缩性侧索硬化症属例外)	严重无力时往往反射仍存在
可有感觉变化	无感觉变化

自主神经系统检查 检查有无体位性低血压, Valsalva 手法的心动过缓/心动过速反应是否缺失, 有否出汗减少或无汗现象, 以及霍纳征。也要留意排便、排尿、性功能以及下丘脑各种功能障碍 (参见本书相关章节)。

脑血管检查 高龄、高血压、糖尿病、高胆固醇血症、周围血管疾病或心脏疾病都是发生脑卒中的高危因素。应分别测量两上臂的血压, 以检查有无作为脑卒中病因之一的无痛性主动脉夹层撕裂。应检查皮肤、巩膜、眼底、口腔粘膜以及指甲床等部位有无出血点以及胆固醇栓子或细菌性栓子的证据。对心脏进行听

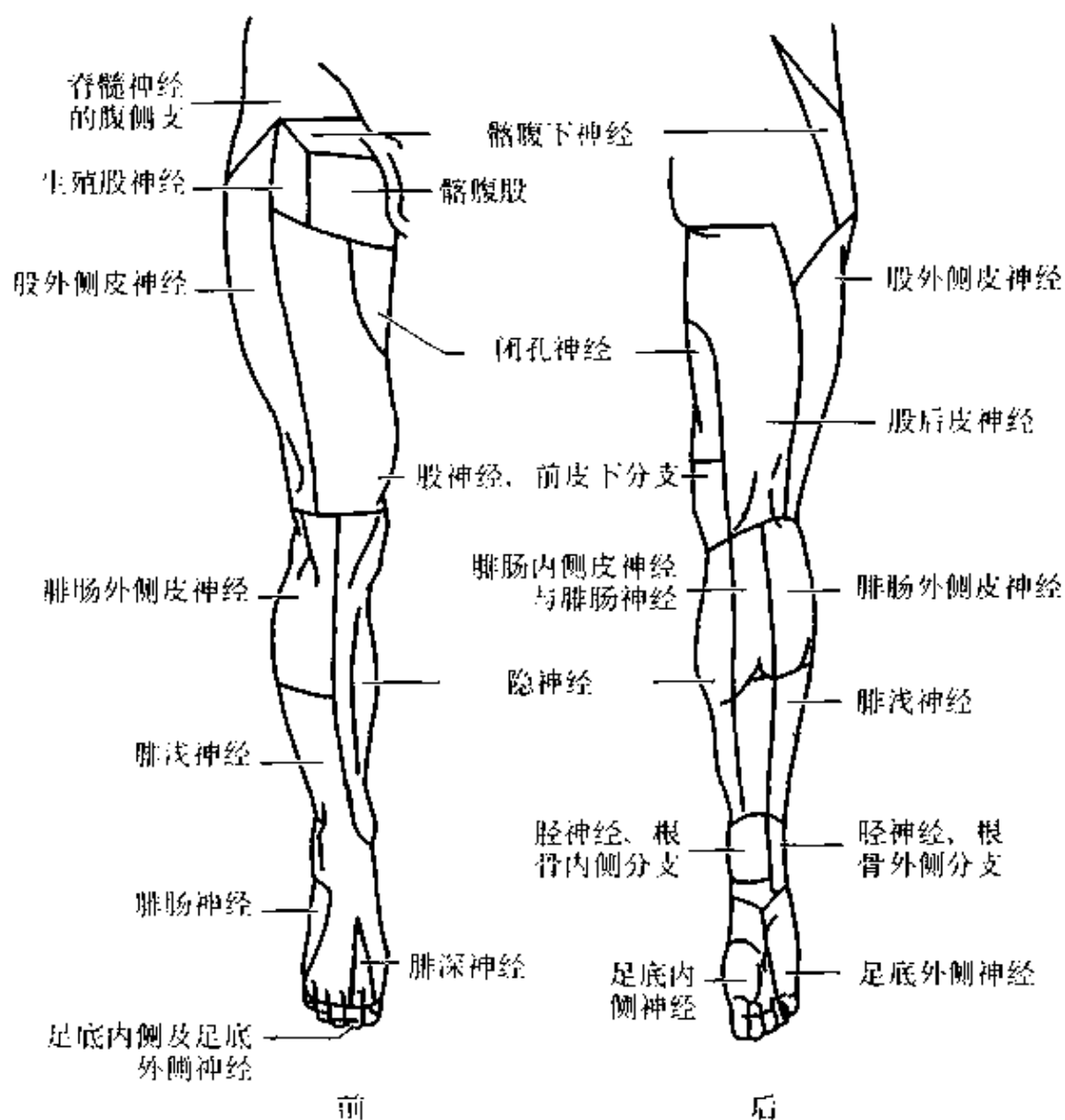


图 165-4 下肢皮肤神经分布

诊, 注意新出现的杂音、原有杂音的变动以及心律失常。在头颅上听诊到的血管杂音可能提示动-静脉畸形, 瘘管, 或者颈动脉闭塞后偶尔可发生的经过 Willis 环的血液的改流。对颈动脉进行听诊, 主要在颈动脉分叉处, 有无血管杂音; 但要避免对颈动脉用力按压。如听到血管杂音, 应将听诊器的钟式听头沿颈部向下移动至心脏部位, 以便区别血管杂音与心脏的收缩期杂音, 后者的特征可有所改变。颈动脉向上搏动的猛烈程度也是提示可能存在狭窄性病变的一个辅助资料。应检查周围动脉的脉搏, 有无周围血管疾病或主动脉夹层撕裂。对颞动脉进行触诊, 有无粗大或按痛, 以排除颞动脉炎。

神经科辅助诊断措施

(参见第 82 节前庭结构临床评估中有关眼震电图的讨论)

各项辅助检查是医疗费用增加的一个主要原因，因此不应作为普查手段，除非情况紧急不允许作全面的神经系统评估。辅助诊断措施的选择取决于所怀疑病变的病理生理学。

腰椎穿刺(腰穿) 通过腰穿可测量颅内压力，检查脑脊液的各种成分(表 165-3)，注入造影剂作脊髓造影，或将治疗药物作鞘内注射。腰穿的相对禁忌证包括穿刺部位的感染，出血性素质，颅内压增高，以及阻塞脑脊液流通的 I 型 Chiari 畸形。如有视神经乳头水肿或局灶性神经障碍，应先作 CT 或 MRI 检查排除占位性病变，以免轻易作腰穿而激发经小脑幕裂孔或枕大孔的脑疝。如怀疑为细菌性脑膜炎，应立即给予抗生素治疗，不要因为等待腰穿或脑脊液报告而延误治疗(参见第 176 节急性细菌性脑膜炎的诊断)。在蛛网膜下腔出血的病例中，CT 扫描常能明确诊断，从而可以免除腰穿，腰穿有可能使血块对破裂的动脉瘤的填充压迫作用降低而促进再出血。

正常脑脊液外观透明无色；当细胞数 $\geq 300/\mu\text{l}$ 时呈雾状或混浊。取得血性脑脊液时应区别损伤性穿刺与蛛网膜下腔出血。损伤性穿刺属常见(由于穿刺针损伤了椎管前壁的静脉丛)，可资鉴别的特征是脑脊液的逐步变清(比较第 1 管与第 4 管脑脊液的红细胞计数可以证实)，而且将脑脊液即刻离心后上清液不呈黄色症。如果是蛛网膜下腔出血造成的血性脑脊液，先后收集到的各管脑脊液其血性程度均匀一致，而且在出血后经过数小时由于红细胞的溶解会产生黄色症，在显微镜检下还能看到皱缩红细胞。略带黄色的脑脊液也可能是由于老年性色素原、陈旧性出血、严重黄疸或蛋白含量过高($>100\text{mg/dl}$)。

脑脊液的细胞数、葡萄糖与蛋白质的定量对许多神经科疾病的诊断都能提供有用信息(表 165-3)。如怀疑为感染性疾病，应将脑脊液离心后的沉淀物作各种涂片染色检查：细菌(革兰氏染色)；结核菌(抗酸染色或免疫荧光染色)；隐球菌(印度墨汁染色)。收集较多量的脑脊液(10ml)作检查能提高病原体的检出率，特别对抗酸杆菌及某些真菌，不论是涂片染色或培养。在双球菌性脑膜炎的早期，或病人有严重的白细胞减少症时，脑脊液蛋白定量的增高可能不多，不足以在革兰氏染色检查时使细菌粘附在玻片上，从而产生假阴性结果。在脑脊液的沉淀物中加入一滴无菌的血清可以防止这种问题的发生。如怀疑出血性脑膜炎，应将脑脊液作湿性固封以检查阿米巴原虫。乳胶凝集反应与协同凝集反应能快速确定致病细菌，特别当涂片与培养检查结果都呈阴性时(例如在未经充分治疗的脑膜炎病例中)。需氧的和厌氧的脑脊液培养都要进行，既要查抗酸杆菌，也要查真菌。除肠道病毒外，从脑脊液中分离出病毒的机会属于罕见。病毒抗体

表 165-3 各种疾病中的脑脊液异常

	压 力	细胞数/ μl	主要细胞型	葡萄糖	蛋白质
正常	100~200mmH ₂ O	0~3	淋巴	50~100mg/dl (2.78~5.55mmol/L)	20~40mg/dl
急性细菌性脑膜炎	↑	500~5000	多核	↓	约 100mg/dl
亚急性脑膜炎(结核、隐球菌、结节病、白血病、癌肿)	正常或↑	100~700	淋巴	↓	↑
急性病毒性脑膜炎	正常或↑	25~2000	淋巴	正常	↑
麻痹性痴呆型神经梅毒	正常或↑	15~2000	淋巴	正常	↑
中枢神经系统莱姆病	正常或↑	0~500	淋巴	正常	正常或↑
脑脓肿或肿瘤	正常或↑	0~1000	淋巴	正常	↑
病毒性感染	正常或↑	100~2000	淋巴	正常	正常或↑
假性脑瘤	↑	正常	淋巴	正常	正常或↓
脑出血	↑	血性	红细胞	正常	↑
脑血栓形成	正常或↑	0~100	淋巴	正常	正常或↑
脊髓肿瘤	正常	0~50	淋巴	正常	正常或↑
吉兰-巴雷综合征	正常	0~100	淋巴	正常	>100mg/dl
铅中毒脑病	↑	0~500	淋巴	正常	↑

↑ = 增多或升高; ↓ = 减少或降低

注:表中列关于压力、细胞数、蛋白定量的数值都是近似值;例外者并不少见。在通常以淋巴细胞为主的情况下,有时可以多核细胞为主,特别见于病毒性感染或结核性脑膜炎病程的早期。葡萄糖含量的变动较少,因此比较可靠。

测定板市场已有供应。性病研究实验室（VDRL）测试以及隐球菌抗原测试往往已被作为常规检查。

正常人脑脊液/血液葡萄糖含量的比数约为 0.6，除非病人有严重的低血糖症，一般脑脊液葡萄糖含量能维持在 $>50\text{mg/dl}$ (2.78mmol/L) 水平。脑脊液蛋白定量的升高 ($>50\text{mg/dl}$)。是疾病存在的一个敏感指标，但对具体病种无特异性意义。超过 500mg/dl 的蛋白定量的增高不常见，可见于化脓性脑膜炎、晚期结核性脑膜炎、脊髓肿瘤引起的椎管完全阻塞或血性脑脊液。 γ -球蛋白（正常 $<15\%$ ）、寡克隆带以及碱性髓鞘蛋白的特殊检查有助于脱髓鞘性疾病的诊断。

计算机体层摄影（CT） CT 能对脑沟、脑室、灰质、白质、骨质以及钙化结构作出快速且无创伤的成像。CT 能查出脑积水、皮层萎缩、脑穿通囊肿、以及占位效应所造成的中线结构的移位变形。组织密度的降低可见于水肿、梗塞、脱髓鞘病变、囊肿形成以及脓肿。密度的增高则是新近的出血与钙化病变（如颅咽管瘤）的特征。静脉注射碘化增强剂可使血管、血管畸形、肿瘤以及血脑屏障受损区域显示出来。CT 也可检出头颅与脊柱的先天性畸形、骨折、骨关节增生的压迫以及肿瘤引起的骨质侵蚀。通过鞘内注射甲泛葡胺造影剂后，CT 可勾画出压迫脑干、脊髓或脊神经根的各种异常（如脑膜瘤、椎间盘突出），还可发现脊髓空洞症。但磁共振所提供的脊髓空洞症的成像质量最好。CT 也可用于指导治疗（例如在急性脑卒中病例中，在应用抗凝或溶栓治疗之前排除脑出血），监测治疗措施的有效性（例如脑积水的脑室内分流，癌肿脑转移的放射治疗，或者脑脓肿的抗生素治疗）。

磁共振成像（MRI） 磁共振成像能对神经结构提供比 CT 分辨率更佳的成像，而对病人不引起危险。MRI 对显示脑干病变以及后颅凹其他异常的帮助尤其大，因为这个部位的 CT 扫描常为骨纹伪迹所干扰。MRI 能发现脱髓鞘斑块、早期梗塞、亚临床脑水肿、脑挫伤、初期的经小脑幕脑疝、颅颈交界处异常以及脊髓空洞症。有时，炎症、脱髓鞘与肿瘤病变只有在静脉注射顺磁性造影剂（如钆）增强以后才能被发现。MRI 主要的缺点是费用昂贵，需要特殊的房屋设置。对安装有心脏起搏器者、脑内有磁性动脉瘤夹或体内有任何可移动的金属修补物的病人来说，MRI 是禁忌的。对椎管内压迫脊髓并且需要紧急干预的一些病变（肿瘤、脓肿），MRI 有特殊的诊断价值。

磁共振血管造影术（MRA） 可以显示头部与颈部的一些主要动脉与它们的分枝。虽然 MRA 不能取代脑血管造影术，但是在某些没有必要去承受脑血管造影风险与费用的病例中，它是很有用的（例如病人突发新的剧烈头痛，怀疑为脑动脉瘤，但 CT 与腰穿都未发现蛛网膜下腔出血；或者病人拒绝接受脑血管造影术）。作为脑卒中病例的一项辅助检查时，MRA 有夸大动脉狭窄严重程度的倾向，因此通常不会错过大动脉的闭塞性疾病。

磁共振静脉造影术 能显示颅腔内主要静脉与静脉窦。可以免却脑血管造影术而对脑静脉性血栓形成作出诊断,而且它对监测血栓的消散与指导抗凝治疗应用时间的长短都很有用。

脑回声图描记 针对不同大脑部位的超声波所引出的回声可以通过示波器予以描记。在2岁以下的儿童中,特别在新生儿重点监护病区内,这种可在床边进行的操作对检测脑出血与脑积水很有用。在较大的儿童以及成人中,其使用已被CT扫描所取代。

正电子发射体层摄影(PET) PET是利用放射同位素示踪剂摄取量来测定活体大脑的血源、葡萄糖代谢与氧代谢的一种研究用诊断措施。虽然它能提供有关癫痫、脑肿瘤及脑卒中的重要信息,但对临床诊断没有什么实用价值。而且,正在发展中的功能性MRI可以提供动力性生理性脑成像,有可能会将PET淘汰。

脑血管造影术 在注射造影剂后进行X线摄影可显示脑内的动脉循环与静脉循环。通过数字减影处理(数字减影脑血管造影术),注射少量造影剂就能获得高分辨度的成像。脑血管造影术对CT与MRI能起的补充作用是可以显现出颅内病变的定位及其血管供应情况,而且对诊断动脉的狭窄或闭塞、先天性血管缺失、动脉瘤与动静脉畸形来说,脑血管造影术仍被认为是金标准。

在病人经过轻度镇静并接受局部麻醉后,将导管经股动脉插入,导向主动脉弓。注射造影剂后可使主动脉弓及各大动脉的起源都显影(此时病人会感到一阵灼热不适感)。也可将导管引入各别的颈动脉与椎动脉,以了解动脉的开通程度、解剖形态以及自颈部至颅内的血流情况。直径小至0.1mm的血管也能被显影。在某些医疗中心,神经放射科医生也兼作介入手术,在血管造影术以后,根据疾病过程的需要,进行血管成形术、支架安置、动脉内溶栓或动脉瘤闭塞操作。

二维多普勒超声扫描 这种非创伤性操作可用于检测颈动脉分叉处有无夹层撕裂、狭窄、闭塞以及动脉壁溃疡。本法安全,可在门诊部进行快速操作,但无法提供血管造影术所能显示的细节。用于检测颈动脉系统短暂缺血性发作的病例,它比眶周多普勒超声检查与眼体积描记术更为优越,对异常情况作跟踪随访复查也很有用。经颅多普勒超声扫描可用于评估脑死亡的残余血流、蛛网膜下腔出血后大脑中动脉的血管痉挛与椎-基底动脉系统的脑卒中。

脊髓造影术 通过腰穿将造影剂(碘苯六醇、碘异酞醇或其他非离子型水溶性造影剂)注入蛛网膜下腔后,对脊髓进行X线摄影。脊髓造影术可显示椎管内各种异常(例如,椎间盘突出、脊椎关节强硬形成的横条、髓内或髓外的肿瘤、动静脉畸形、脊膜癌肿转移以及蛛网膜炎)。造影剂不需清除,能增加检查的分辨率(特别对脊神经根),配合CT扫描可澄清一些否则难以判断的病变(例如,脊髓空洞症与脊髓肿瘤的鉴别)。脊髓造影术的禁忌证和腰穿相同(见上

文)。如果病人已有脊髓完全阻塞, 脊髓造影术有可能会使病情加重, 特别是如果脑脊液放出过多并过快。负责检查的放射科医生必须对存在完全阻塞的可能性经常有所警惕。在椎管内各种异常的检查方面, MRI 已大部分取代了脊髓造影术。

脑电图 (EEG) 描记 脑电图能发现癫痫、睡眠障碍、代谢性与器质性脑病所伴发的大脑电活动改变。要记录相当一段时间的大脑电流的电位。在头部安放对称分布的 20 个电极 (加上一个头顶电极)。正常人清醒时的脑电图显示 8~12Hz, 50 μ V 的正弦形 α 波, 在枕-顶区呈现出消长; 额部有 >12Hz, 10~20 μ V 的 β 波, 另有散在的 4~7Hz θ 波。要注意两侧半球的有无不对称现象 (提示器质性病变), 有无过度的慢活动 (1~4Hz, 50~350 μ V 的 δ 波可见于意识不清、脑病与痴呆病例), 以及有无异常的波型。

有些异常波型是非特异的 (例如痫样尖波); 但另一些则有诊断意义 (例如, 失神癫痫的 3Hz 棘-慢波, Creutzfeldt-Jakob 病的周期性 1Hz 尖波)。脑电图对一些发作性并且病因不明的意识障碍的判断特别有用。如果怀疑为癫痫, 而常规脑电图记录正常, 采用一些激活皮层电活动的措施 (过度换气、闪光刺激、睡眠与睡眠剥夺) 有时会引发出癫痫发作的证据。应用鼻咽电极有时可检测到颞叶的痫性灶, 后者在常规脑电图上可无异常表现。应用 24 小时连续性脑电图监测 (不论是否同时进行录像监测), 往往能帮助确定一些一过性记忆缺失、主观的先兆征象或者异常的发作性动作行为是否属于癫痫性质。

诱发电位的测定 视觉、听觉或触觉刺激均能激活相应的神经解剖传导束与电转站, 引出小的皮层电位波形。通常这些较小的电位都被脑电图的背景噪音所淹没, 但通过计算机对一系列与脑电图时相锁定的刺激进行叠加以后, 能将背景脑电活动消除, 而显示出诱发电位。诱发电位的潜伏期、时限以及幅度能反映出受检的感觉通路是否保持完整的生理功能。

对于检测隐匿的脱髓鞘性病变, 检查不合作的婴儿的感觉系统功能, 证实一些装腔作势病人的功能障碍, 以及随访疾病的亚临床病程来说, 诱发电位的检查特别有用。例如, 视觉诱发电位的检查可以揭露多发性硬化病例中未被疑及的视神经损害 (参见第 180 节)。如果怀疑脑干有病损, 脑干听觉诱发电位可以作为一项客观的测试 (参见第 82 节感音性与神经性耳聋的鉴别)。当器质性疾病 (例如累及神经丛与脊髓的转移性癌肿) 侵犯神经轴的多个水平时, 体感诱发电位的检查将生理障碍所在精确地定位出来。

肌电图描记与神经传导速度测定 当临床上难以确定肌无力的征象究竟是由神经、肌肉或神经肌肉接头点病变引起时, 进行电生理检查往往有助于诊断, 能够确定具体受损的神经与肌肉, 是临床或亚临床的损害。肌电图描记是通过针电极的插入受检肌肉, 在示波器上可以显示出肌肉电位活动的波音, 同时可在扬声器上传出电活动的声音变化。要记录肌肉静息时与主动收缩时的肌电活动。正常

情况下, 静息的肌肉不表现出电位活动; 肌肉作轻收缩时出现单一运动单位的电位活动。随着肌肉收缩力量的加强, 运动单位电位活动数量也增多, 形成干扰相波形。失神经支配的肌纤维其表现是插入电位的增多与异常的自发电活动(肌纤维颤动与肌束颤动)的增多。当肌肉收缩时, 参加的运动单位数量减少(干扰相削弱), 出现巨大动作电位(存活的轴索发出分支去支配邻近的肌纤维, 从而使运动单位有所扩大)。在肌肉疾病中, 受损的是个别的肌纤维, 与运动单位无关; 因此, 动作电位的幅度有降低, 但干扰相表现如常。

在神经传导速度的测定中, 对周围运动神经可以在其通向肌肉径路上若干点施加电击刺激, 并记录肌收缩开始出现的时间。根据神经冲动经过可以测量到的神经长度所需的时间可以计算出神经传导速度。在通过最接近肌肉的神经节段上神经传导所需的时间称为远端潜伏期。对感觉神经也可进行类似的神经传导速度测定。若肌无力是由肌肉疾病所引起, 神经传导速度都正常。在周围神经病变中, 神经传导速度常有减慢, 而且由于无髓鞘与有髓鞘轴索受累不等可出现动作电位的分散。对神经施加重复的刺激可检测神经肌肉接头点有无病态的疲劳现象(例如在重症肌无力中可见到重复刺激引起的肌收缩反应的进展性减退)。

第166节 神经传递

一个神经细胞(神经元)有两个主要功能: 将动作电位(神经冲动、信号)沿着其轴索进行运送, 以及将信号从一个神经元传递至另一神经元或传递至一个效应细胞引发出相应的反应。效应细胞包括骨骼肌细胞、心肌细胞以及由神经系统调节的各种外分泌与内分泌细胞。沿着轴索进行的神经冲动的传导是一种电活动, 是由 Na^+ 与 K^+ 离子经过神经元的细胞膜进行交换所形成。而不同的是, 神经元之间, 或神经元与非神经效应细胞之间的冲动传递都依赖特殊的神经递质对特殊的受体所起的作用。

某一特定的神经元在每次受到刺激后产生相同的动作电位, 并以固定的速度将其沿着轴索传导。传导速度取决于轴索的直径与髓鞘化的程度。就具有髓鞘的神经纤维而言, 传导速度(m/s)大约为直径(μ)的3.7倍; 例如, 一支大的(20μ)有髓鞘的纤维, 其传导速度接近75m/s。直径为1~4 μ 的无髓鞘神经纤维, 其传导速度为1~4m/s。

一个神经元可以同时接受来自其他神经元的许多刺激——兴奋性的与抑制性的——并将它们整合为不同的放电型式。神经冲动沿着轴索行进, 达到下一个突触。一旦轴索传播开始, 各种药物或毒素对轴索末端所释放的神经递质的数量能起到调节作用。例如, 肉毒毒素可以阻滞乙酰胆碱的释放。其他化学性因素, 通

过对受体的调节，也能影响神经传递的作用。在重症肌无力中，抗体可以阻滞烟碱乙酰胆碱受体。

在神经元与神经元之间存在着突触；在周围，突触存在于神经元与效应细胞（如肌肉）之间；在中枢神经系统则有着更为复杂的布置。两个神经元之间的功能性接触可以发生在轴索与细胞体之间，轴索与树突（神经元接收信息的区域）之间，细胞体与细胞体之间，或者树突与树突之间。神经传递可以有所增减用以引发一个生理功能或者对变动的生理需要作出反应。许多神经科和精神科疾病都是由于神经传递发生病理性的活动过度或活动不足所致。许多药物能调节神经传递；有的（例如致幻剂）能引起不良作用，而另一些（例如抗精神病药物）则能对病理情况起纠正作用。

神经系统内各种细胞的发育与维持有赖于许多特殊的蛋白质，例如神经生长因子（NGF）、脑源神经营养因子（BDNF）、与神经营养因子-3（NT-3）。

神经传递的基本原则

参与大多数神经递质合成的各种酶都产生在神经细胞体内。这些酶作用于神经细胞所摄入的一些前体分子，形成相应的神经递质。神经递质贮存在神经末端部位的囊泡内（图 166-1）。每个囊泡内所贮存的递质数量（通常为数千个分子）称为一个量子。有些递质分子是经常不断地从神经末端处被排出，但其数量不足以引起一个重要的生理反应。一个到达神经末端的动作电位可以激活钙离子流，使囊泡膜与神经末端的膜融合，激发许多囊泡同时释放出神经递质分子，通过胞裂外排（exocytosis）将神经递质从开口处排出，进入突触间隙。

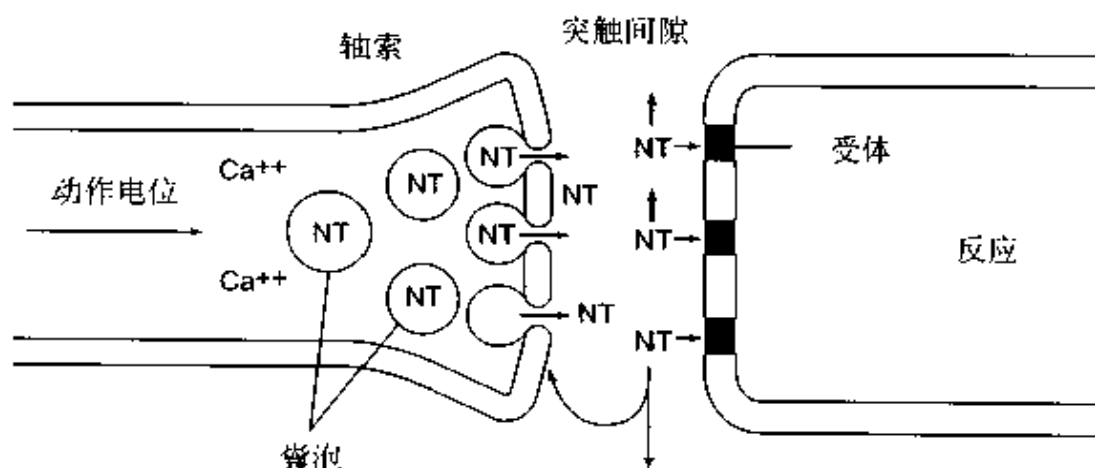


图 166-1 神经传递简图。动作电位引起轴索钙离子通道开放（未显示）。Ca⁺⁺激活神经递质（NT）从贮存它们的囊泡中释放出来。NT 分子充满突触间隙。有些与突触后受体结合，使反应得以始动。另一些则被重新泵回轴索并被贮存起来或者弥散进入周围的组织

神经末端处神经递质的数量相对保持固定,与神经活动不相关,主要是通过神经递质的形成实施严密的调节。这种调节在不同神经元中也各不相同,但调节的环节不外乎前体物质的摄入,以及神经递质合成与降解有关的一些酶的活力的变动。突触后受体的刺激或阻滞也能减少或增加突触前神经递质的合成。

神经递质弥散经过突触间隙,与受体作短暂结合,使受体激活,引起各种生理反应。根据受体性质的不同,所起反应可以是兴奋性(即发动一个新的动作电位),或抑制性(即抑制新的动作电位的发展)。

神经递质-受体相互作用必须被迅速终止,以便同一受体可以反复地被快速激活。神经递质可以被迅速重新回收进入突触前神经末端,这是一种主动的过程(重摄取),也可能被受体附近的酶所破坏,或者在弥散进入周围区域后再被破坏。

神经递质合成、贮存、释放或降解的异常,以及受体数量或亲和性方面的改变,都能影响神经传递并引起临床疾病(表 166-1)。

表 166-1 伴有神经传递障碍的疾病举例

疾病	病理生理学	治 疗
神经递质失衡		
阿尔茨海默病	特征是边缘系统(包括海马在内)以及皮层联系区域内脑细胞的丧失,其中某些区域合成并使用乙酰胆碱	尚无官方批准的治疗药物,虽然胆碱能药物可能有助于改进认知功能
焦虑症	可能反映 GABA 活力的降低,或许是由于 GABA 受体的内源性抑制物质与兴奋物质之间的失衡所致	苯二氮䓬类药物能增加 Cl^- 离子通道开放的机会, GABA 通过 GABA_A 受体的激活对该离子通道起调控作用
孤独症	可能由于血 5-羟色胺增高症,后者见于 30%~50% 孤独症病例,但无中枢性 5-HT 异常的证据	目前尚无特殊药物治疗
脑损伤	多由持久的痫性发作、外伤或缺氧-缺血所造成,损伤引起过度的谷氨酸盐释放,导致钙与钠的增高与神经元死亡	钙离子通道阻滞剂、甘氨酸,以及 NMDA 受体拮抗剂可能使尚有神经元存活的区域内神经元丧失的程度有所减轻
抑郁症	特征是去甲肾上腺素与 5-HT 水平的降低,以及 β -肾上腺素能及 5-HT_2 受体数量的增多。调节去甲肾上腺素释放的 α_2 -肾上腺素能突触前受体活力可能亢进,使突触间隙内去甲肾上腺素的量下降。乙酰胆碱与若干激素也可能参与抑郁症的发生机制	通过抑制 5-HT 重摄取(SSRI 药物),抑制去甲肾上腺素重摄取,或阻滞单胺氧化酶,抗抑郁药物能间接或直接使受体下调。 5-HT_2 受体的激活(如与蔡发扎酮)也参与抗抑郁的机制

疾病	病理生理学	治 疗
癫痫	痫性发作是由于脑部某些病灶的神经元出现突发的、同步的高频率放电；可能是由于 GABA 活力的削弱	苯妥英钠能稳定神经细胞膜，减少过度的神经递质的释放。苯巴比土能与 GABA _A 受体-氯离子通道复合体结合，加强氯离子通道（由 GABA 通过 GABA _A 受体的激活所调节）的开放时间
亨廷顿舞蹈症	主要神经元损害发生在大脑皮层与纹状体，由于多谷氨酰胺的扩张（为 CAG 重复序列所编码），是由 4 号染色体上一个异常基因所引起。这个异常基因导致亨廷顿蛋白的过量产生，后者可与一些分子结合，造成兴奋性氨基酸神经递质（如谷氨酸）对神经元产生过度的刺激，加剧氧化性细胞凋亡	无特殊治疗，但有推测认为凡能阻滞 NMDA 受体的药物有可能阻断过量谷氨酸的毒性作用。拟 GABA 能药物无治疗作用
躁狂症	去甲肾上腺素水平增高，5-HT 水平降低，肾上腺素能受体数量减少	首选药物仍推荐锂盐。它能降低去甲肾上腺素释放与第二信使合成，从而使受体上调。但它的主要作用机制看来是能使 PIP ₂ 降低。丙戊酸钠也有效
疼痛	涉及各种致痛因子（例如，缓激肽、前列腺素）与神经元疼痛通路上各种神经递质；后者有兴奋性的（例如 P 物质，能传递神经冲动），或抑制性的（例如脑啡肽与内啡肽，能阻碍神经冲动）	NSAID 药物抑制前列腺素合成，从而降低痛觉冲动的形成；麻醉性镇痛剂（如吗啡）刺激内啡肽（ μ 、 δ 与 κ ）受体，降低痛觉冲动的传递
帕金森综合征	抗精神病药物的应用可阻滞多巴胺能受体，产生多巴胺能系统的抑制	抗胆碱能药物降低胆碱能活动，使胆碱能与多巴胺能两系统之间的平衡得以恢复
帕金森病	黑质密带以及其他区域内多巴胺能神经元的丧失，导致多巴胺及甲硫氨酸脑啡肽水平降低，造成纹状体乙酰胆碱活动亢进	左旋多巴达到突触间隙，为轴索所摄取，经脱羧转为多巴胺，被分泌进入突触间隙激活树突的多巴胺受体。金刚烷胺增加突触前多巴胺的释放；协良行（pergolide），与多巴胺相似，刺激 D ₁ 与 D ₂ 受体。抗胆碱能药物降低胆碱能系统活力，使多巴胺与乙酰胆碱之间重新趋向平衡。单胺氧化酶-B 抑制剂抑制多巴胺的重摄取而使其水平提高。司吉林（咪多吡）是一种单胺氧化酶-B 抑制剂，能延长左旋多巴的效应，降低美多巴或息宁的用药剂量

续表

疾病	病理生理学	治 疗
精神分裂症	突触前多巴胺释放或合成的增高和/或突触后多巴胺受体敏感性或密度的提高	抗精神病药物阻滞多巴胺受体,使多巴胺能活力亢进降至正常。氟哌啶醇主要阻滞中脑皮层区域内D ₂ 与D ₃ 受体(高亲和性)和D ₄ 受体(低亲和性),产生抗精神病作用。氯氮平对D ₄ 与5-HT ₂ 受体结合有高亲和性,治疗精神分裂症有效,提示5-HT系统参与发病机制。氯氮平可引起白细胞减少。Olanzapine与利培酮对5-HT ₂ 与D ₂ 受体都有高亲和性,与氟哌啶醇相似
迟发性运动障碍	由于长期应用抗精神病药物引起多巴胺受体慢性阻滞,产生多巴胺受体的超敏现象	降低抗精神病药物的剂量有可能降低多巴胺受体的超敏现象
神经递质正常但受体丧失功能		
重症肌无力	反映自身免疫反应所造成的在神经肌肉接头部位乙酰胆碱受体的失活以及突触后的组织化学性改变	抗胆碱酯酶抑制乙酰胆碱酯酶,增加神经肌肉接头部位乙酰胆碱水平,刺激功能保存的受体,增加肌肉活动
神经元对神经递质摄取或释放的减退		
肌萎缩性侧索硬化	运动神经元破坏,可能是由于谷氨酸的刺激增加,后者诱发一氧化氮的产生,引起对神经元的毒性作用	加巴喷丁能降低来自支链氨基酸、亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸的谷氨酸合成,有可能降低谷氨酸的毒性作用
神经递质正常但有离子通道缺陷		
发作性共济失调/肌颤动	电压门控钾通道缺陷,引起远端肌肉颤动与共济失调	卡马西平有助于减轻肌颤动
高血钾性周期性瘫痪	钠通道失活的降低,引起发作性无力	葡萄糖酸钙、葡萄糖与胰岛素能终止急性发作。乙酰唑胺能减少发作次数
低血钾性周期性瘫痪	电压门控钙通道缺陷,引起持久的细胞膜去极化	钾盐可终止急性发作,乙酰唑胺是有效预防性药物
Lambert-Eaton 综合征	神经肌肉接头突触前钙通道为抗体(往往由小细胞型肺癌所产生)所阻滞,导致乙酰胆碱释放的减少	肾上腺皮质激素、免疫抑制、血浆交换、静脉注射免疫球蛋白均有效
先天性副肌强直	电压门控钠通道缺陷,引起寒冷刺激诱发的肌强直与发作性无力	双氢克尿塞可防止发作,在严重发作时葡萄糖酸钙有效
Rasmussen 脑炎	谷氨酸门控通道;为部分性持续性癫痫最为突出的一种形式	皮质激素和抗病毒药物通常无效。如无自发缓解,功能性半球切除术有助于控制发作
惊跳(Star-tle)症	甘氨酸门控通道;临床特征是反射过度亢进与跌倒	丙戊酸钠与氯硝基安定可能使病情改善

续表

疾病	病理生理学	治 疗
中毒		
肉毒中毒	肉毒杆菌的毒素抑制运动神经元释放乙酰胆碱	无特殊药物治疗；小剂量肉毒毒素注射被用于治疗某些肌张力障碍与强直
蘑菇中毒	毒蝇蕈：通过异噁唑衍生物抑制抗胆碱酯酶并阻滞乙酰胆碱受体 裂丝盖属和毒杯伞属：通过毒蕈碱和相关化合物刺激毒蕈碱受体	对肝、肾功能衰竭进行积极的支持治疗 阿托品可保护毒蕈碱受体
有机磷	乙酰胆碱酯酶不可逆抑制，突触间隙内乙酰胆碱水平显著增高	解磷定可将毒素从乙酰胆碱处去除；阿托品可保护受体不受高水平乙酰胆碱影响
蛇毒（银环蛇）	α -银环蛇毒可阻滞神经肌肉接头部位的乙酰胆碱受体	有抗蛇毒血清

GABA: γ -氨基丁酸；5-HT: 5-羟色胺；NMDA: N-甲基-D-天冬氨酸；SSRI: 选择性5-羟色胺重摄取抑制剂；PIP₂: 磷脂酰肌醇 4, 5-双磷酸盐

主要神经递质

神经递质是通过动作电位作用于神经终端选择性地释放出的化学物质，能与邻近结构内特定的受体起相互作用，而且如果数量充足，可以引出特殊的生理反应。要作为一个神经递质，这个化学物质必须存在于神经终端之中，当动作电位到达时能从神经终端处被释放出来，而且在实验研究中将它施加于受体时总能产生同一的作用。有许多化学物质能起到神经递质的作用。目前至少已知有 18 种主要的神经递质；其中若干递质还具备稍有不同的几种形式。

谷氨酸与门冬氨酸这两种氨基酸是中枢神经系统主要的兴奋性神经递质。它们见于大脑皮层、小脑与脊髓。

γ -氨基丁酸 (GABA) 是脑内主要的抑制性神经递质。GABA 是由谷氨酸经过谷氨酸脱羧酶的作用而得。在与其受体相互作用之后，GABA 被主动地泵回神经终端并被代谢降解。甘氨酸的作用与 GABA 相似，它主要存在于脊髓的中间神经元内。甘氨酸可能是由丝氨酸经过代谢降解而得。

5-羟色胺 (5-HT) 是由缝核以及桥脑与上脑干的一些中线神经元所产生。色氨酸通过色氨酸水解酶的作用被水解为 5-羟色氨酸，然后再经过脱羧成为 5-HT。5-HT 的水平受色氨酸的摄取与神经元内的单胺氧化酶所调控。

乙酰胆碱是延髓脊髓运动神经元，自主神经系统神经节前纤维，神经节后胆碱能（副交感神经）纤维，以及中枢神经系统内许多神经元（例如基底节，大脑运动区皮层）的主要神经递质。它是通过胆碱乙酰转移酶的作用，由胆碱与来自线粒体的乙酰辅酶 A 所合成。在获得释放后，乙酰胆碱刺激特殊的胆碱能受体，

这种相互作用很快被局部的胆碱酯酶所终止,后者使乙酰胆碱被水解为胆碱与乙酸盐。乙酰胆碱的水平由胆碱乙酰转移酶和胆碱的摄取所调控。

多巴胺是某些周围神经纤维以及许多中枢神经元(例如,黑质,中脑,腹侧盖区,下丘脑)的神经递质。多巴胺能神经元在摄取酪氨酸后,将其转化为3,4-双羟苯丙氨酸(多巴),这是通过酪氨酸羟化酶的作用。然后又通过多巴脱羧酶的作用生成多巴胺。经释放后,多巴胺与多巴胺能受体起相互作用,剩余的多巴胺被主动重摄取进入突触前神经元。酪氨酸羟化酶与单胺氧化酶对神经终端内的多巴胺水平起着调节作用。

去甲肾上腺素(NE)是大多数神经节后交感神经纤维和许多中枢神经元(如蓝斑与下丘脑)的神经递质。它的前体物质是酪氨酸,酪氨酸在转化为多巴胺后,又经多巴胺- β -羟化酶的作用生成NE。经释放后,NE与肾上腺素能受体发生相互作用,作用过程的终止是通过NE被重摄取进入突触前神经元,继而被单胺氧化酶所降解,也可以被主要位于神经元外的儿茶酚氧位甲基转移酶(COMT)所降解。酪氨酸羟化酶与单胺氧化酶调节神经元内NE的水平。

β -内啡肽与其他内啡肽都是一些多肽,它们能激活许多中枢性(例如,下丘脑、杏仁核、丘脑与蓝斑)神经元。这些神经元的细胞体内含有一个大的多肽称为阿黑皮原(proopiomelanocortin, POMC),后者是若干神经肽(例如, α -, β -与 γ -内啡肽)的前体物质。POMC被沿着轴索向下转运,然后被分解为一些特殊的片段;其中之一就是含有31个氨基酸的 β -内啡肽。在经过释放并与阿片受体发生相互作用后, β -内啡肽被一些肽酶水解为更小的,失活的肽与氨基酸。

甲硫氨酸-脑啡肽和亮氨酸-脑啡肽是在许多中枢(例如,苍白球、丘脑、尾核与中枢灰质)神经元中都可找到的较小的肽。它们的前体是脑啡肽原,是在细胞体内形成,然后被特殊的肽酶分裂为一些较小的肽。其中包括两个脑啡肽,各含有5个氨基酸,有一个的终端是甲硫氨酸而另一个的终端是亮氨酸。经释放并与肽能受体相互作用后,脑啡肽被水解为更小的、失活的肽与氨基酸,这和强啡肽及P物质相似。

强啡肽是一组由7个肽构成的物质,各自的氨基酸序列相似。在地理分布上它们与脑啡肽共存。P物质也是一个肽,见于中枢(缰、黑质、基底节、延髓与下丘脑)神经元,在后根神经节内含量相当高。强烈的传入性疼痛刺激引起P物质的释放。

另有一些神经递质它们在神经传递中的作用还未十分确立,包括组胺、血管紧张素、血管活性肠肽、肌肽(carnosine)、缓激肽、缩胆囊肽、蛙皮素、生长抑素、促皮质素释放因子、神经降压素以及腺苷也可能在内。

主要受体

神经递质受体都是一些跨越细胞膜的蛋白质复合体。与第二信使偶联的受体

通常都是单体结构,有三个组成部分:细胞外部分,是糖基化的发生部位;串膜部分,呈袋形,一般认为是神经递质起作用的部位;胞浆内部分,是G蛋白结合或磷酸化作对受体的调节的所在部位。离子通道受体都是复体结构。在某些情况下,受体的激活引起离子通道通透性的改变。在另一些情况下,第二信使的激活引起通道传导的变化。

连续不断受到神经递质或药物(激动剂)刺激的受体其敏感性会降低(下调);而未受到神经递质刺激,或被药物(拮抗剂)慢性阻滞的受体则出现超敏感性(上调)。受体的上调或下调强烈地影响耐受性与躯体依赖性的发展。戒断通常是一种反跳现象,是由于受体亲和力和密度发生改变。在器官或组织移植中,掌握这些概念特别重要,因为失神经支配的受体丧失了其生理性的神经递质。

大多数神经递质主要与突触后受体起相互作用,但某些受体位于突触前神经元上,为神经递质的释放提供精细的调控。

胆碱能受体可区分烟碱 N_1 受体(位于肾上腺髓质及自主神经节内),烟碱 N_2 受体(在骨骼肌内),毒蕈碱 M_1 受体(在自主神经系统、纹状体、大脑皮层与海马内),与毒蕈碱 M_2 受体(在自主神经系统、心脏、肠平滑肌、后脑与小脑内)。

肾上腺素能受体的分类有 α_1 (交感神经系统的突触后), α_2 (交感神经系统的突触前,以及脑部的突触后), β_1 (心脏),以及 β_2 (其他由交感神经支配的结构)。多巴胺能受体的分类有 D_1 、 D_2 、 D_3 、 D_4 与 D_5 。 D_3 与 D_4 受体在思维控制中起作用(对精神分裂症的阴性症状起限制作用),而 D_2 受体的激活则控制锥体外系统。

GABA受体的分类有 $GABA_A$ (激活氯离子通道)和 $GABA_B$ (加强cAMP的形成)。 $GABA_A$ 受体由若干独特的多肽所组成,是一些神经活性药物如苯二氮䓬类、新的抗痫药(如拉莫三嗪)、巴比土、苦毒素与蝇毒醇起作用的部位。

5-羟色胺能受体至少有15种亚型,主要有 $5-HT_1$ (有4个亚型)、 $5-HT_2$ 和 $5-HT_3$ 。 $5-HT_{1A}$ 受体位于缝核的突触前(抑制突触前5-HT的摄取)与海马的突触后部位,对腺苷酸环化酶起调节作用。 $5-HT_2$ 受体位于大脑皮层第4层内,参与磷酸肌醇的水解(表166-2)。 $5-HT_3$ 受体位于孤束核内突触前部位。

谷氨酸受体的分类有向离子性NMDA(N-甲基-D-天冬氨酸)受体,能与NMDA、甘氨酸、锌、镁以及苯环立啉(PCP,俗称“天使的尘土”)结合,影响 Na^+ 、 K^+ 和 Ca^{++} 的流入;非NMDA受体则与使君子氨酸(QA)和红藻氨酸(KA)结合。非NMDA受体激活后导致单价阳离子(Na^+ 、 K^+)通透性增加,对 Ca^{++} 则不予通过。这些兴奋性受体能使钙离子、自由基和蛋白酶增高,产生重要的毒性作用。在神经元中,谷氨酸能促进一氧化氮的合成(与一氧化氮合酶有关)。

内啡肽-脑啡肽(阿片)受体的分类有 μ_1 与 μ_2 (影响感觉运动整合和镇痛), δ_1 与 δ_2 (影响运动整合、认知功能和镇痛),以及 κ_1 、 κ_2 与 κ_3 (影响水平衡的调

节、镇痛和食物摄入)。Sigma 受体目前分类属非阿片受体,大多数位于海马内,能与 PCP 结合。

神经递质的转运

有两种神经递质转运蛋白 (transporter) 对神经传递起着重要作用。一种是起着摄取载体 (uptake carrier) 作用的转运蛋白,位于突触前神经元与浆细胞内,将神经递质从细胞外间隙泵入细胞内。它能补充神经递质的供应,帮助终止神经递质的作用,对谷氨酸而言能使其数量保持在毒性水平以下。这些泵所需的能量都是由 ATP 提供。另一种转运蛋白位于递质囊泡的膜上,能使神经递质集中进入囊泡,以备进一步胞裂外排。这些转运蛋白的动力来自胞浆的 pH 与囊泡膜内、外的电压梯度。当缺氧和缺血时,经膜的离子梯度发生变化,谷氨酸从囊泡被转运进入胞浆,使细胞内谷氨酸的浓度达到可以致死的水平。

第二信使系统是由起调节作用的 G 蛋白与起催化作用的一些蛋白(如腺苷酸环化酶和磷脂酶 C)所组成,在受体与效应器之间起到联接的作用。一个第二信使可以是某一连锁反应的促发者,或者是某一调节通路的靶目标(例如钙—见表 166-2)。

表 166-2 神经系统第二信使举例

信 使	机 制
环核苷酸 (如 cAMP)	环核苷酸参与离子通道的门控,特别是在嗅觉神经元与光感受器中。cAMP 是由与受体偶联的 G 蛋白所产生,受体能决定离子通道的构形的变动,从关闭转为开放(例如 M_2 乙酰胆碱受体能使 K^+ 通道开放,使细胞去极化)。经激活的膜受体能催化特殊的 G 蛋白,后者能激活或抑制腺苷酸环化酶,调节 cAMP 水平。cAMP 与蛋白激酶 A 结合,后者对执行反应的蛋白质起磷酸化作用
游离钙	细胞内极低水平的游离钙离子对正常功能至为重要。钙离子水平的小变动可以导致功能大改变。钙离子促进囊泡的融合以及突触前神经递质的释放进入突触间隙。胞浆内钙的清除是通过与调钙蛋白结合、被内质网所隔离、或被骨骼肌的肌质网所摄取。
一氧化氮	钙的增高刺激一氧化氮合酶将精氨酸转化为瓜氨酸,产生一氧化氮,后者可弥散进入邻近的细胞,刺激 cGMP,导致离子流入。由于一氧化氮的半寿期仅为数秒钟,其作用有限;但过量的一氧化氮对神经元起毒性作用
磷酸肌醇的水解产物	与一个特殊配基结合的一些受体(如 5-羟色胺或乙酰胆碱 M_1 经激活的受体)激活 G 蛋白,后者刺激磷脂酶 C,将 PIP_2 水解为两个第二信使分子: IP_3 与二脂肪酰甘油酯 (DAG)。 IP_3 释放钙,钙又激活激酶,后者转而激活靶蛋白,引出细胞反应。DAG 激活蛋白激酶 C,后者对执行反应的蛋白起磷酸化作用

cAMP: 环-磷酸腺苷; cGMP: 环-磷酸鸟苷; PIP_2 : 磷脂酰肌醇 4, 5-双磷酸盐; IP_3 : 1, 4, 5-三磷酸肌醇

第167节 疼痛

疼痛是一种复杂的主观感觉，反映真实的或可能的组织损害及由此引发的情感反应。

(参见第294节)

分类

急性疼痛是提示损伤可能或损伤程度的一个重要的生物信号，其持续或预期持续的时间短，典型地不超过1个月。它通常伴发焦虑以及交感神经系统的过度活动（例如，心动过速，呼吸频率增加，血压升高，出汗，瞳孔扩大）。

慢性疼痛通常是被广泛地并人为地用来指一些在急性组织损伤消退后继续持续超过1个月的疼痛，或者持续或反复超过3个月以上的疼痛，或者预期会继续或进展的组织损伤所伴的疼痛。慢性疼痛已丧失其适应性生物作用。往往会逐渐出现一些自主神经系统征象（例如，疲乏，睡眠障碍，食欲减退，饮食无味，体重减轻，性欲减退，便秘），并且可能继发抑郁症。

疼痛也可以大致划分为可以用生理性机制来解释的身源性（somatogenic）疼痛，亦即器质性疼痛，或没有器质性病理能足以解释其疼痛程度与伴发功能障碍的心因性（psychogenic）疼痛，后者被认为大多数是与心理因素有关（见下文心因性疼痛综合征）。

身源性疼痛又可分伤害感受性疼痛（nociceptive pain）与神经病变性（neuropathic pain）。伤害感受性疼痛是由躯体或内脏痛觉敏感神经纤维遭受伤害即时的激活所引起。当躯体神经受到伤害时典型的疼痛是持续性疼痛或压缩样痛（如大多数癌症疼痛）。

神经病变性疼痛是由神经系统的功能障碍所引起；是由周围神经系统和/或中枢神经系统内异常的躯体感觉过程所维持（见下文神经病变性疼痛）。疼痛可能涉及交感神经系统的传出功能（交感神经介导的疼痛），或明确的周围神经病理变化（如神经遭受压迫、神经瘤形成），或中枢神经系统病变（如脑卒中、脊髓损伤）。通常疼痛只是明确的神经疾病征象的一部分。可以引起疼痛的周围神经病变可以分为单一的周围神经病变或多发的周围神经病变；最常见的痛性多发性周围神经病变的病因是糖尿病。中枢神经系统病理引起的神经病变性疼痛，被称为失传入性（deafferentation）疼痛，也可分为若干类型，例如脑卒后的中枢性疼痛，或截肢后的幻肢痛。

某些疼痛综合征具有多因素的病理生理学；例如，大多数癌症疼痛综合征虽然主要是伤害感受性成分，但是也可能有神经病变性成分，因为癌肿及抗癌治疗都能损害神经，此外还有因为功能丧失及担忧疾病进展引起的心理因素。在慢性

骨或关节损害（如关节炎、镰状细胞性贫血、血友病）中所见的疼痛综合征可能以伤害感受性疼痛为主。

区分持续性疼痛与复发性急性疼痛（例如在镰状细胞疾病中）也是疼痛分类的一个重要方面。因为两者的治疗计划可能有所不同。

有些疼痛综合征很难加以分类。例如，在大多数病例中，慢性头痛就可能涉及肌肉与血管内各种伤害感受性障碍与多种心理因素之间复杂的相互作用。

疼痛的评估

在头痛的评估中，总是应该寻找器质性的病因——即便病人的疼痛很可能有显著的心理因素的参与——因为处理疼痛最佳的方法是去除基础的病因。一旦器质性病因被排除后，附加的其他检查都属无用。这些不起作用的检查对医生和病人所提供的诊断工作正在继续进展的错觉有可能使病人的适应不良行为继续维持，而阻碍病人比较正常功能的恢复。

病史应包括疼痛的严重程度、定位、性质、持续时间的长短、病程、疼痛出现的时间性（包括缓解的频率和波动的程度）、使疼痛加剧与减轻的各种因素，以及与疼痛同时伴发的病情（特别要重视心理状态、抑郁症和焦虑）。应询问各种药物与其他治疗措施的应用、疗效和副作用。应询问病人有否正在进行中的法律诉讼，或对经济补偿的谋求。个人或家族中有关慢性疼痛的病史往往有助于阐明当前的问题。必须对病人功能活动的水平作详细的衡量，重点是有关病人的家庭关系（包括性生活）、社交网络、职业与业余爱好。检查者应了解病人的疼痛对其正常生活与人际关系所起的影响如何。对当前或病前有无病态心理现象，以及家庭矛盾所起的作用，也应加以评估。

必须明确病人所诉述的疼痛的真正意义。提出疼痛的体诉似乎比诉述抑郁或焦虑更易为社会接受，一定要在决定正确治疗之前，将这些笼统的描述所反映的大不相同的体验感受区分清楚。同样，要区别疼痛与痛苦，这个问题在癌症病例中尤其突出，疼痛能带来痛苦，但是功能障碍以及惧怕死亡的来临也能带来同样的痛苦。病人对疼痛的感受可能反映出比疾病内在的病理学更多的东西。

体格检查很重要，往往有助于明确根本的病因，并进一步核实功能障碍的程度。如有需要，应作有关的实验室与放射学检查。

治疗

非阿片类镇痛药 这些药物，特别是扑热息痛和非类固醇抗炎药（NSAID），对轻度至中度疼痛的治疗往往有效（表 167-1，并参见第 50 节类风湿性关节炎）。各种非类固醇抗炎药在价格、作用持续时间与副作用方面各不相同，在个别病人身上产生的效果往往不能预料。如果开始应用的剂量如能被耐受但产生的镇痛效果不足，可考虑适当增加剂量。如果增加剂量后效果仍不满意，说明尚未到达封顶剂量，则还可进一步加量。但应用的剂量不应超过通常推荐的开始剂量的 1.5~2 倍，以限制毒性作用的危险性。应对病人作大便隐血、血常规、电解质和

肝、肾功能监测检查。与阿片类药物不同,非类固醇抗炎药不产生药物的躯体依赖性与耐药性。

表 167-1 非阿片类镇痛药

化学分类	药 物	常用剂量范围 (mg)	
吲哚类 (indoles)	依托度酸 (etodolac)	200~400	q8h
	消炎痛 (indomethacin)	25~50	q8~12h
	舒林酸 (sulindac)	150	q12h
	托美丁 (tolmetin)	200~400	q6~8h
紫草酮萘酯 (naphthylalkanonones)	萘丁美酮 (nabumetone)	1000~2000	q24h
氧噻嗪类 (oxicams)	吡罗昔康 (炎痛喜康 (piroxicam))	20	q24h
对氨基酚衍化物 (para-aminophenol derivatives)	对乙酰氨基酚 (扑热息痛) (acetaminophen)	650~1000	q4~6h
丙酸类 (propionic acids)	非诺洛芬 (fenoprofen)*	200~800	q6h
	氟比洛芬 (flurbiprofen)*	50~150	q12h
	布洛芬 (ibuprofen)*	400~800	q4~8h
	酮洛芬 (ketoprofen)*	50~75	q6~8h
	萘普生 (naproxen)*	250~500	q12h
	萘普生钠 (naproxen sodium)*	275~550	q12h
	噻丙素 (oxaprozin)	600~1800	q24h
水杨酸盐类	阿司匹林*	650~1000	q4~6h
	三水杨酸镁胆碱 (choline magnesium trisalicylate)	750~2000	q12h
	二氟尼柳 (diflunisal)*	500	q8~12h
芬那酸类 (fenamates)	甲氯芬那酸 (meclofenamic acid)	50	q6~8h
	甲芬那酸 (mefenamic acid)*	250	q6h
吡唑类 (pyrazoles)	保泰松 (phenylbutazone)	100	q6~8h

注:第1类至第6类药物常被作为镇痛剂应用(有*号者为镇痛推荐用药)。

阿片类(麻醉性)镇痛剂 “阿片类”(“Opioid”)是个类名,凡能与中枢神经系统内阿片受体结合的,能产生激动剂作用的天然或人工合成的物质,都称阿片类激动剂。

阿片类镇痛剂在处理严重的急性疼痛,包括手术后疼痛,以及慢性疼痛,包括癌症疼痛病例中都是极为有用。但它们的使用往往不足,造成病人不必要的疼痛与痛苦,因为对需用剂量的估计往往偏低,而对它们的作用持续时间和发生副作用的危险性却又被估计过高,而且医生与护士对药物成瘾性的发展常持有不合情理的顾虑(参见第195节阿片类药物的依赖性)。虽然在长期应用阿片类镇

痛剂治疗慢性疼痛的病例中几乎所有病例都会发生躯体依赖性，但在没有滥用药物病史的病人中，药物成瘾是极为罕见的，因此在剧烈疼痛病例中在决定是否开始应用此类药物或剂量是否须要增加时，不要考虑药物成瘾的问题。

吗啡，一种阿片生物碱，是阿片类镇痛剂的原型。在患有急性疼痛而对吗啡不存在耐药性的病例中，肌肉注射 10mg 左右的剂量可以产生镇痛而不引起意识重大的改变。吗啡既能对起初的疼痛感知，又能对后者引起的情绪反应起作用。患有剧烈疼痛的病人在应用吗啡后很少会产生欣快感，而是会变得昏沉并放松，部分是由于痛苦的感受有所减轻。

对急性疼痛，通常应用吗啡肌肉注射或静脉注射；硫酸吗啡是最常用的水溶性盐。传统的观点认为口服吗啡是无效的，因为它被迅速代谢降解，主要在肝脏内，经小便排泄。但是，如果将剂量调高，口服吗啡可以很有效。缓释型口服吗啡是治疗剧烈癌症疼痛最常用的药物。应用很低剂量的吗啡作脊髓内注射（例如，硬膜外注射 5~10mg，或鞘内注射 0.5~1mg）可在手术后提供长时间（最长可达 24 小时）的镇痛效果；在经过选择的病例中，通过适当的剂量调整，脊髓内注射吗啡可以作为长期性处理措施。

吗啡的副作用与剂量相关（表 167-2）。吗啡能引起周围平滑肌收缩，后者造成的最重要的一个结果是胃肠道推进动作的减弱，导致便秘（对治疗腹泻倒是有用）。吗啡能使小静脉（容量血管）发生扩张，在血容量不足的病人中可以发生血压降低，在突然从卧位转为直立位的病人中可以引起直立性低血压。这种副作用在长期使用吗啡的病例中少见。吗啡-6-葡萄糖苷酸是吗啡的一种代谢产物，也具有强力的药理作用，经肾脏排泄，在接受多次剂量吗啡的肾功能衰竭病例中出现过度的药效反应可能是与它有关。

其他阿片类激动剂包括可待因（阿片的一种衍生物）、芬太尼、氢化吗啡酮、左啡诺、度冷丁与美沙酮（都是人工合成的阿片类激动剂）、羟考酮（合成的吗啡同属物）、羟吗啡酮与丙氧芬（化学结构与美沙酮相关）。这些药物的常用剂量、效力、作用持续时间以及副作用都在表 167-2 中列举。

具体药物的选用可以根据过去使用有效的经验，价格低廉（美沙酮价格最低），药物供应情况，给药途径，或作用持续时间长短等因素来作决定。半寿期短的阿片类镇痛剂（如吗啡与氢化吗啡酮）应作为急性疼痛的第一线治疗用药，如果疼痛持续不止则可以改用作用较长的阿片类镇痛剂。

在更改用药或给药途径时，掌握各种阿片类药物的等效镇痛剂量（表 167-3）是很重要的。各药物之间的交叉耐受性是不完全的，因此在用一个药物取代另一个药物时，应将其等效镇痛剂量降低 50%。美沙酮是唯一的例外，其等效镇痛剂量应降低 75%~90%。

鉴于个体之间反应差异很大，应该根据各别病人的反应来调整阿片类药物的剂量。对从未用过阿片类药物的急性疼痛病例，应对疼痛的缓解、镇静作用、呼

表 167-2 阿片类镇痛剂

药 物	治疗急性疼痛常用剂量*	效 力 ⁺	作用持续时间	备 注
阿片类激动剂				
可待因 (codeine)	注射与口服: 30~60mg q 4h	口服效力良好, 但不 如吗啡; 65mg 三 阿司匹林 600mg	口服: 3~4h	通过中枢起作用, 因此和阿司匹 林、扑热息痛以及其他作用于周 围的镇痛剂合用时能增加止痛 效果。副作用与其他阿片类药物 相似。可用于治疗咳嗽及腹 泻
芬太尼 (fentanyl)	不推荐	—	经皮: 可长达 72h	经皮肤应用, 治疗慢性疼痛; 其他 给药途径只用于麻醉。经皮用 药间隔时间为 2~3 天使用一次
氢化吗啡酮 (hydro- morphone)	注射: 1~2mg q 4h 口服: 2~4mg q 4h 纳肛: 3mg 栓剂 q6~8h	强力	注射: 2~4h 口服: 24h 栓剂纳肛: 4h	起效快速, 半寿期短, 可取代吗啡 的应用。有浓缩的注射制剂 (10mg/ml) 可用于对阿片类药物 有耐受性的中至重度癌症疼痛 病例
左啡诺 (levorphanol)	注射: 2mg q6~8h 口服: 4mg q6~8h	口服效力良好	注射: 4h 口服: 约 4h	半寿期较长 (14~16 小时), 可取 代吗啡用于所有指征
度冷丁 (meperidine)	注射: 75~100mg q3~4h 口服: 300mg q4h	口服效力差; 75~ 100mg 注射用药 = 10mg 硫酸吗啡	注射: 约 3h	不宜用于慢性疼痛的治疗, 因为其 代谢产物 (去甲度冷丁) 亦具药 理作用, 能引起烦躁不安与中枢 神经系统兴奋 (包括肌阵挛、颤 抖与惊厥发作), 在开始用药或 增加剂量后能在体内积聚数天 之久, 特别在肾功能衰竭病例中

药 物	治疗急性疼痛常用剂量	效 力	作用持续时间	备 注
美沙酮(methadone)	注射: 10mg q6~8h 口服: 20mg q6~8h	口服生物利用度良好	口服: 4~6小时, 有时更长	最常用于治疗海洛因戒断(参见第195节阿片类药物依赖), 阿片类药物长期维持治疗, 以及慢性疼痛状态的镇痛。副作用与吗啡相似, 可为阿片类拮抗剂所逆转。由于其半寿期长(在一次用药后要建立安全而有持续的时间长出很多)要持续有效剂量的方案较为复杂。需要持续数天的严密监测, 若剂量增加或用药次数增多则监测时间更须延长, 因为当药物血浆浓度继续向稳态升高时可出现严重毒性作用
吗啡(morphine)	注射: 10mg q4h 口服: 60mg q4h	为药效比较之标准; 口服生物利用度差(药效只及注射用药的1/3~1/6)	注射: 2~3h 口服: 3~4h 口服(缓释剂型): 8~12h 口服(长效剂型): 24h	起效迅速, 有浓缩口服制剂, 副作用包括呼吸抑制、咳嗽反射减弱、恶心、呕吐、便秘、发痒、镇静、精神错乱、瞳孔缩小以及血压降低(在血容量偏低病例中, 以及当病人从卧位起立时), 治疗腹泻有用
羟考酮(oxycodone)	口服: 5~10mg q4~6h	口服效力良好; 口服20~30mg = 吗啡10mg IM	口服(即刻释放剂型): 3~4h 口服(缓释剂型): 8~12h	单独使用, 用于剧烈疼痛的长期治疗; 与阿司匹林或扑热息痛合用, 治疗中度疼痛
羟吗啡酮(oxycodone phone)	IM 或 SC: 1~1.5mg q4~6h, 首次 IM: 0.5mg, 首次 纳肛: 5mg 栓剂 q4~6h	强力; 10mg 纳肛 ≈ 吗啡 10mg IM	IV 或 IM: 3~4h 栓剂纳肛: 4h	起效迅速

续表

药 物	治疗急性疼痛常用剂量*	效 力*	作用持续时间	备 注
丙 氧 芬 (propoxy- phene)	口服: 盐酸丙氧芬 65mg q 4h; 或 盐酸 丙氧芬 100mg q 4h	效弱; 盐酸丙氧芬 65mg 或 盐酸 丙氧芬 100mg = 阿 司匹林 650mg	口服: 3~4h	单独使用或与阿司匹林或扑热息痛合用治疗轻度至中度疼痛。处理剂量与有混悬液与片剂型, 在毒性作用与给药方面较为方便。毒性作用与阿片类镇痛剂相似
激动剂-拮抗剂				
丁丙诺啡(buprenor- phine)	注射: 1ml q6h	强力	注射: 6h	产生拟精神病作用不如其他激动剂-拮抗剂显著, 但其他作用都相似。本药引起的呼吸抑制可能不被纳洛酮完全逆转
布 托 啡 诺 (butor- phanol)	IV: 1(0.5~2)mg q3~ 4h IM: 2(1~4)mg q3~4h IV: 2.5~10mg q2~4h IM: 5~20mg q3~6h	为镇痛新的 30 倍	注射: 3~4h	作用与镇痛新相似; 有鼻喷剂型
地佐辛(desoxine)		效力胜过镇痛新	注射: 2~4h(与剂量 相关)	作用与纳布啡相似
纳布啡(nalbuphine)	注射: 10mg q3~6h (对 70kg 病人)	效力为镇痛新的 10 倍	注射: 3~6h	拟精神病作用不如镇痛新显著, 但比吗啡则更为常见
镇痛新(pentazocine)	口服: 50mg q3~4h, 首 次; 不应超过每 600mg 剂量 注射: 30mg q3~4h	效弱: 60mg IM = 吗啡 10mg	口服: 高达 4h 注射: 高达 4h	有与纳洛酮、阿司匹林或扑热息痛并用的片剂。应用较大剂量时镇痛类激动剂有封顶现象; 如病人已对阿片类会神性无阿片类戒断症状; 有引起拟耐受性。老年用的危险, 特别对无药物耐受性。老年起精神错乱及焦虑, 特别在经中。用其他阿片类拮抗剂所逆转

* 指以往未曾用过阿片类药物的急性疼痛病例中的常用剂量。

* 药物的效力通常不是临床应用的主要问题, 因为时常可以调整剂量; 药效较弱的药物, 只要剂量可以增加而引起无法耐受的副作用, 仍然有临床应用价值。

表 167-3 各种阿片类镇痛剂对剧痛的等效镇痛剂量*

药 物	肌肉注射 (mg)	口服 (mg)
布托啡诺	2	——
可待因	130	200
氢化吗啡酮	1.5	7.5
左啡诺	2	4
度冷丁	75	300
美沙酮	10	20
吗啡	10	60 ⁺
纳布啡	10	——
羟考酮	15	30
羟吗啡酮	1	——
镇痛新	60	180

* 等效值是根据单次剂量的研究结果。

⁺ 根据临床病例组的研究所得到的提示，在反复用药时肌肉注射：口服剂量的比例是1：2~3，目前临床应用都是按照这个比例。

吸频率以及血压进行密切的监测以利剂量的调整。老年人对阿片类的敏感性有所增高；为达到同样的镇痛，他们首次用药剂量与药物递增的剂量都应当比年轻人要小，而且老年人更容易发生药物副作用。一开始不妨只在病人提出要求时才给药；大多数阿片类药物都是至少每3小时给药，好多是每2小时给药。

由于一般药物都要经过4~5个半寿期的时间以后才能达到稳态水平，半寿期较长的药物（特别是左啡诺和美沙酮）在血浆水平上升的过程中有发生延迟性毒性作用的危险。缓释剂型的阿片类药物典型地需要经过若干天才能达到稳态的血浆水平。

耐药性（需要依靠剂量的增加来维持药物的效应）看来只是长期治疗过程中阿片类药物效果减退的一个少见的原因。通常增加剂量的需要是反映基本疾病恶化和疼痛进展性加重。虽然同时可能也有镇痛作用耐药性现象的发展，但是后者很少是需要增加剂量的唯一理由。不要因为担心耐药性的发生而妨碍适当的早期并积极应用阿片类镇痛剂。不同生理系统对阿片类药物产生耐药性的情况也不相同；例如，对便秘作用产生耐药性比较慢，而对呼吸抑制或恶心作用的耐药性典型地在治疗开始后不久就会产生。

在肾功能衰竭、慢性阻塞性肺部疾患（因呼吸抑制）、肝脏疾患、或原先已有脑病或痴呆的病例中，阿片类药物的使用必须谨慎。新生儿，特别是早产婴儿，对阿片类药物十分敏感，因为他们缺乏充足的代谢通路来清除这些药物。

保障阿片类药物适当应用最为重要的指南是通过剂量滴定使剂量应用方案达到个体化。剂量滴定是逐步递增用药剂量直至在镇痛效果与药物副作用之间达到

一个有利的平衡。如果不能达到这种有利的平衡,说明该药物无用。一个有效的剂量滴定技巧是应用“救援剂量”(“rescue doses”)。在递增剂量进行调整过程中,出现突破性疼痛时使用救援剂量治疗。除了固定的每隔数小时的用药或使用作用时间长的药物外,需要时每隔2小时给一次额外的短半寿期药物。救援剂量的具体用量凭经验决定,要根据现用的正规剂量加以参酌,通常是每天总剂量的5%~10%。如果继续需要多次救援剂量或疼痛仍然持续,则每天正规用药剂量应予增加,增加的量是救援剂量的总数。

给药途径 如可能,阿片类药物以口服为宜,以延长作用并避免血浆水平快速的波动。使用吗啡缓释片或羟考酮(间隔8~12小时用药),以及经皮肤芬太尼(间隔2~3天用药),可以减少用药次数。在使用注射给药时,静脉注射较肌肉注射更能使病人感到舒服。如果反复注射给药产生显著的药团作用,即注射后早期出现药物峰值引起的毒性作用,而在后期血浓度低谷时出现突破性疼痛,则应考虑静脉或皮下连续滴注。在滴注时可增加由病人调控的镇痛装置,使病人能触发附加药物的输入,提供补充性剂量。

硬脊膜外与鞘内注射阿片类药物需要专门的技能。通过脊髓水平阿片类受体的激活,有可能产生镇痛作用而副作用较少。不过,药物在脊髓以上部位的重新分布导致急性给药后发生延迟性毒性作用以及费用昂贵都是问题。

阿片类药物的不良反应 便秘是一个常见的不良反应,处理的方法是增加饮食中的纤维素含量,每天超过10g(除非有肠梗阻存在),使用大便润软剂(例如,多库酯钠100mg,每日2~3次),通常与刺激性泻剂(例如,番泻叶)合用。刺激性泻剂开始用低剂量,需要时可以增加用量。对持久的便秘,可每隔2~3天使用渗透性泻剂(如枸橼酸镁),或长期服用乳果糖(例如,15ml,每日2次)。

镇静副作用可用利太林或右旋苯丙胺作特殊对症治疗,开始用量5mg口服,每天1~2次,逐步增加以达有效剂量。最大剂量很少超过每天60mg总量。

恶心反应可用盐酸羟嗪(hydroxyzine)治疗,25~50mg,口服,每6小时1次;或灭吐灵10~20mg口服,每6小时1次;或有止吐作用的吩噻嗪类药物(如甲哌氯丙嗪,每6小时口服10mg,或25mg栓剂纳肛,每6小时1次)。

呼吸抑制在接受长期治疗的病例中罕见,因为对呼吸抑制作用的耐药性很快就产生;如发生呼吸抑制,应检查有无其他病理过程在起作用。在躯体依赖性病例中如果必须对呼吸抑制进行治疗,可缓慢静脉注射纳洛酮稀释溶液(0.4mg溶于10ml 0.9%氯化钠溶液),按呼吸频率调整给药,而不是按病人的觉醒状态,要注意避免激发急性戒断综合征(见下文阿片类拮抗剂)。

激动剂-拮抗剂 这类药物具有强力的镇痛作用,而导致药物滥用的倾向性则较阿片类激动剂略为轻些;它们的拮抗剂作用有可能在已经对阿片类药物产生药物依赖性的病例中诱发戒断综合征。镇痛新是唯一有口服剂型的激动剂-拮抗

剂,它的拮抗剂作用弱,而镇痛作用相当显著(表167-2)。属于这一类的其他药物还包括丁丙诺啡、布托啡诺、地佐辛与纳布啡。

阿片类拮抗剂 这些阿片类样物质能与阿片受体结合,但不产生激动剂作用。

纳洛酮(naloxone)几乎是一种纯粹的阿片类拮抗剂,能逆转阿片类的各种作用。在静脉注射后数分钟内即开始奏效,肌内注射时作用略为慢些。但是,它的拮抗作用持续的时间通常较阿片类药物引起呼吸抑制的持续时间为短,因此必须进行严密的监测,有必要反复应用纳洛酮。在从未应用过阿片类药物的病人中,发生急性阿片类药物过量时,纳洛酮较常用的开始剂量是0.4mg,静脉注射,每隔2~3分钟,需要时。在接受长期阿片类药物治疗的病例中,纳洛酮只应用于逆转呼吸抑制,而且给药时必须更为谨慎,以避免激发戒断症状或疼痛复发。合理的开始剂量是0.04mg(1安瓿0.4mg稀释于10ml 0.9%盐水中),作静脉注射,每隔2~3分钟,需要时。

纳屈酮(naltrexone)是一种口服有效的阿片类拮抗剂,用于阿片类药物或酒精成瘾病例作为辅助治疗。它的药效作用时间长,一般能为病人所忍受。

非药物性镇痛治疗 对选择性慢性疼痛病例也可以应用一些非药物性镇痛治疗;它们包括一些无创伤性措施(如经皮电流神经刺激、透热理疗)以及各种特殊的麻醉科、神经外科和有创性神经刺激措施(见表167-4及下文心因性疼痛综合征与复杂的局部性疼痛综合征)。对这些措施尚无对照性的研究,但大宗病例组的资料提示它们是有效的。在减轻癌症疼痛中,这些措施所起到的确切作用尚不明确。有创性措施对局限性疼痛最为有用;但它们的执行需要特殊的技能水平,可能只有在某些医学中心才具备。只有在常规的无创伤性措施使用无效时再考虑有创性措施,但有一个例外情况,就是在中腹部疼痛病例中,应用麻醉科技术作腹腔丛神经破坏性封闭,及早采取这种治疗带来的好处看来要超过可能发生的危险性。

表 167-4 非药物性镇痛治疗措施

措 施	举 例
麻醉科	胸腔内滴注,神经阻滞
神经外科	中枢神经系统通路神经切断(如脊髓切开术)
神经刺激	经皮电流神经刺激,脊髓后束刺激
理疗	理疗、器械矫形、透热
心理治疗	各种认知方法(如催眠、生物反馈)与行为方法

急性手术后疼痛

阿片类镇痛剂对治疗剧烈的急性手术后疼痛极为有用。在某些病例中，注射用非类固醇抗炎药（如酮洛韦克）与局部麻醉技术（如局部脊麻）也能奏效。阿片类镇痛剂可以作硬脊膜外注射，典型的使用方法是在手术过程中开始注射，在术后可连续应用 2~3 天。在术后重点观察室内，对一位体重 70kg，以前从未用过阿片类的病人，给以静脉注射 2mg 硫酸吗啡或 12.5mg 度冷丁是合理的首次用药剂量。可能需要间隔较短时间（如每隔 15~30 分钟）反复用药，直至疼痛缓解。回到病房后，每隔 3 小时肌内或皮下注射硫酸吗啡 8~10mg，通常能使疼痛缓解。应用较大剂量能提高镇痛效果并延长作用时间。由病人调控的镇痛装置在需要时可以让病人自行控制小剂量补充性阿片类的给药。

应该根据病人的反应来调整用药剂量。使术后给药剂量达到个体化的需要是推动发展病人调控的镇痛技术的主要动力。

癌症疼痛

癌症疼痛综合征可以由癌肿侵犯骨骼或软组织、压迫或浸润神经或血管、或者阻塞空腔脏器所引起，也可以发生在手术、化学治疗或放射治疗之后。对造成疼痛的根本原因作出正确的诊断十分重要，因为采取针对性的特殊治疗可使疼痛的处理大为简化。不过，在进行疼痛原因的检查同时，对疼痛也应给予充分的对症治疗。

如果疼痛属于轻度至中度，可以使用非阿片类镇痛剂（表 167-1）。阿片类和非阿片类药物时常可以联合应用，作为一种复方药物（通常是丙氧芬、可待因或羟考酮与阿司匹林或扑热息痛组成的复方药物），或同时服用两种药物。给药的方式是一天 24 小时按规定的等分间隔时间用药，直至达到非阿片类药物最大的安全用药量（例如，每天 12 粒由扑热息痛 325mg 与羟考酮 5mg 组成的复方药）。如果这个剂量还不足以产生满意的镇痛效果，则不应再继续使用复方药物；可以继续应用最大安全剂量的非阿片类镇痛剂，另外再按需要给以适当剂量的阿片类镇痛剂。度冷丁能引起中枢神经系统不良反应，因此不宜使用。激动剂-拮抗剂药物的用途也有限，因为它们的镇痛作用有封顶剂量，而且在阿片类有躯体依赖性的病例中可能诱发急性戒断综合征。

骨骼疼痛对非类固醇抗炎药的效应特别好，后者也可以和阿片类药物合用。有许多其他的药物其主要作用不是镇痛，但在特定的场合下它们能促进疼痛的缓解，被称为辅助镇痛剂；肾上腺皮质激素（如地塞米松 4mg 或更大剂量，口服，每 6 小时 1 次）有助于治疗剧烈的骨骼疼痛，对癌肿浸润神经结构引起的疼痛也

可能有效。

神经病变性疼痛

在周围与中枢神经系统任何部位上发生损害后都能引起慢性疼痛。可出现各种特殊的综合征。它们的发生原因不明，它们的发病率与患病率也不清楚，但看来与发生在它们之前的损伤相比都相对较低，不过神经根撕脱伤和幻肢痛是例外。

神经病变性疼痛有两大类型，其维持机制都涉及中枢躯体感觉处理过程的重新组织：失传入性疼痛，由于周围或中枢传入性神经活运受到部分或完全阻断；交感神经维持的疼痛，依赖于交感神经的传出性活动。两者都很复杂，虽然在发生原因上可能有所相关，但具体的表现大相径庭。例如，丘脑病变可引起疼痛，但不伴发自主神经或营养性改变，而且对作用于交感神经系统的治疗措施不起效应；而在反射性交感神经营养不良中，自主神经障碍与营养障碍俱全。失传入性疼痛综合征包括疱疹后神经痛、中枢性疼痛（中枢神经系统损伤后出现的疼痛）以及幻痛。身体任何部位在进行任何类型的截除手术后，在缺失的体部感到的疼痛称为幻痛；最典型的是截肢以后出现的幻肢痛。

神经病变性疼痛可能主要涉及周围的神经过程；周围性综合征包括神经瘤的形成和神经受压（例如椎间盘疾病引起的神经根病变）。除了下面要提到的一些措施外，针对周围性病灶的一些基本治疗（如神经减压手术）能起到帮助作用。

虽然神经病变性疼痛可表现为深部疼痛，但更具有诊断性意义的是各种异常的感觉，例如自发的或经诱发的烧灼痛，往往还附加有刀割样的感受。也可发生其他的异常感觉，例如感觉过敏、痛觉过敏、异常性疼痛（指非伤害性刺激引起的疼痛感受），与病理性痛觉过敏（特别不愉快的、夸大的疼痛反应）。

诊断和治疗

正确的诊断十分重要。必须区别周围神经损伤引起的失传入性疼痛与其他一些类型的神经病变性疼痛，在后者中正在影响周围神经的病理过程是有方法可以治疗的。交感神经维持的疼痛通过针对交感神经系统的治疗措施可以有所改善，应该与交感神经处理无效的疼痛作出区别。

对诊断、康复和社会心理因素不加考虑的任何治疗，其成功的机会是很有限的。在周围神经病变中，保持疼痛部位的功能活动非常重要，有利于预防营养性变化、废用性萎缩和关节强硬的发生。从治疗一开始就要经常考虑到心理因素。如有焦虑和抑郁，应予适当的治疗。如果功能障碍顽固不愈，疼痛治疗中心的综合性治疗措施可能对病人有帮助。

除外复杂的局部性疼痛综合征，各种神经病变性疼痛综合征通常对交感神经阻滞不起效应。这些综合征包括疱疹后神经痛（参阅第162节带状疱疹），幻肢

痛, 神经根撕脱伤, 痛性外伤性单一周围神经病变, 中枢性疼痛综合征 (几乎可由任何水平的中枢神经系统病变所引起), 以及手术后疼痛综合征 (例如, 乳房切除术后综合征, 胸廓切开术后综合征, 残肢痛)。对这些综合征, 除了交感神经阻滞以外, 所有非药物性治疗 (见下文复杂的局部性疼痛综合征) 都可以试用。

三环抗抑郁剂 (例如, 阿米替林或去甲丙咪嗪 10~25mg, 临睡前口服, 在 1~2 周内增加至 75~150mg) 可能有用。可能还需要更高的剂量, 特别当抑郁征象比较显著时。神经病变性疼痛的刀割样成分可能对抗惊厥剂或氯苯氨丁酸 (baclofen) 起效应。使用这些药物时, 除苯妥英钠外, 开始剂量要低, 剂量递增要慢; 氯苯氨丁酸的常用剂量是每天 10~80mg; 卡马西平常用剂量是每天 200~1200mg; 氯硝基安定每天 1~10mg; 丙戊酸钠每天 750~2250mg。苯妥英钠一开始就可用常规维持量 (例如, 每天口服总量 300mg), 或先用加重剂量 (例如, 口服 500mg, 每 6 小时 1 次, 共服 2 剂, 以后改为每天总量 300mg)。

对任何类型的神经病变性疼痛可以采取的其他治疗措施包括选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂 (例如氟西汀、帕罗西汀), 口服局部麻醉剂 (例如, 美西律, 开始剂量每天 150mg, 然后逐步增加至常用最大剂量 300mg, 每 8 小时 1 次), α_2 -肾上腺素能激动剂 (例如, 可乐定, 开始每天 0.1mg, 逐步增加至可以耐受的剂量)。有时也可试用局部外用霜, 例如 5% 利多卡因软膏与 EMLA 乳膏 (含利多卡因、丙胺卡因), 或辣椒素 (0.025% 或 0.075%) 外用霜。有个案报道提到相当高剂量的苯海拉明 (例如, 每天总量 400~600mg, 分次口服) 与静脉滴注纳洛酮对中枢性疼痛状态能起有益作用。神经病变性疼痛的其他治疗药物 (见下文复杂的局部性疼痛综合征) 有时也可使用。虽然镇痛作用与药物血浓度之间的相关性尚未确定, 如有可能对药物血浓度进行监测有助于了解病人是否遵守医嘱用药, 并记录有效的基线水平以便为将来作参考。

复杂的局部性疼痛综合征

(反射性交感神经营养不良和灼性神经痛)

这是一种慢性疼痛状态。由骨或软组织损伤引起的称为 I 型复杂的局部性疼痛综合征 (CRPS), 或称反射性交感神经营养不良; 由神经损伤引起的称为 II 型 CRPS, 亦即灼性神经痛。疼痛伴有自主神经改变 (如出汗障碍或血管运动障碍) 和/或营养性变化 (如皮肤或骨萎缩、毛发脱落、关节挛缩)。

放射核素骨扫描 (显示摄取提高)、肢体 X 线摄片 (显示骨质稀疏) 以及热象摄影术 (显示皮温升高或降低) 对揭露自主神经变化与营养性改变都很有用。

复杂的局部性疼痛综合征主要涉及交感神经维持的疼痛, 而不是其他类型的慢性疼痛。因此, 如果怀疑为本综合征, 应该采用阻滞交感神经传出功能的治疗, 通常进行的是神经阻滞或封闭。某些临床观察提示如果交感神经封闭治疗能

尽可能及早施行则后果能有改善。

治疗

如果本综合征是由交感神经所维持,则交感神经功能的麻醉性或药物性封闭以及理疗是最为重要的治疗措施。如若不然,则不应继续采取针对交感神经系统的干预手段。如果疼痛的缓解虽经反复的暂时性封闭仍然比较短暂,则说明有需要采用手术性或化学性交感神经切除术。在选择性病例中,应用静脉注射胍乙啶、利血平或溴苄胺作局部性交感神经封闭,这种特殊的麻醉技术可能有用。交感神经阻断药物哌唑嗪(每天总量1~8mg,分次口服)和苯氧苄胺(每天总量40~120mg,分次口服)也可能有助。其他可试用的药物有硝苯吡啶(口服10~30mg,每日3次)、肾上腺皮质激素(如强的松,每天口服总量为60~80mg,在2~4周内逐步减药至停药)、三环抗抑郁剂、抗惊厥剂以及其他用于治疗任何类型神经病变性疼痛的药物(见上文)。阿片类镇痛剂的长期使用各家意见不一,但偶尔对可靠的病人是有用的;不过这种治疗只有在所有其他方法应用都失败之后才可考虑,而且还需要对病人进行密切的随访观察。

物理治疗在治疗各阶段都很重要。如发现有筋膜疼痛激发点,应考虑局部麻醉剂或盐水注射。经皮肤电流神经刺激可能有帮助,对不同的刺激部位与不同的刺激参数应作长时期的探索。其他的神经刺激(神经强化)方法包括刺激抗衡法(对受损的疼痛部位作短促的摩擦)与针灸治疗。目前没有研究结果能明确哪一种神经强化治疗比另一种更为优越,也不能断定如果某一种方法使用效果不佳应用另一种方法也不会见效。总之,治疗全凭经验。心理治疗在下文讨论。

心因性疼痛综合征

无器质性病因或无足够器质性理由可以解释的慢性疼痛,是一个常见的问题。典型的综合征有慢性头痛、持续的腰背酸痛、不典型面痛、病因不明的腹痛或盆腔痛。虽然这些病人确实是在感受着疼痛(即疼痛的体验是真实的,病人并非在诈病),但是将这些综合征理解为心理生理的障碍而不是躯体性的疾病看来更为恰当。这些病例中大多数是患有器质性的病理变化,但是临床评估的证据提示在其中许多病例中影响疼痛强度与功能障碍程度的主要是心理性障碍。某些病例中所见的是心因性疼痛,找不到器质性病理基础(参见第186节疼痛疾病)。某些心因性疼痛病例又可进一步被诊断为躯体化障碍(可表现出众多的、往往带有戏剧性色彩的躯体症状,包括疼痛,典型地累及若干器官系统),或疑病症(即对一些轻微的症状产生病理性的全神贯注)。

这些病人可能会出现异常的疾病行为——表现为活动减少,社会交往退缩,纠缠于躯体健康的思虑以及不恰当的利用医疗保健的社会保障。在不是患有癌症而有持续性疼痛的病例中,这种行为常被称为慢性非恶性疼痛综合征。其中有一

个亚型称为慢性顽固性疼痛综合征，病人表现出显著的心理与社会适应障碍，有明显的情感抑郁，而且功能活动几乎全部丧失。这些病人所代表的是临床征象谱的一个末端，其特征是持续性疼痛（往往是多发性疼痛）的病史，多种内科与外科治疗的失败，应用许多药物（有时涉及药物滥用和成瘾）的经历，以及睡眠方面的各种障碍。他们无法上班工作，家庭关系遭到破坏。抑郁与疲乏征象常见，而领悟力有限。这种行为可以被病人环境中的各种因素，包括家属或密切的同事的作为所强化。

治疗

虽然对躯体疾病影响病人功能障碍的具体程度要加以明确，而且当疾病有进展时须定期予以重新评估，但主要的治疗目标应该是维持并改善功能，以及处理心理障碍。这些干预对患有其他疼痛综合征的病例，包括有明确器质性病理基础的病例，也是非常重要的。镇痛剂可以使用，但若单独应用大都无效。

虽然时常需要心理医生的会诊，但是非心理专业人员也可以设计组织一套行为治疗程序来改善病人的功能，即便不能使病人疼痛有所减轻。病人应该对日常活动情况作记录，以便精确地制订出有可能改善的目标。医生应该提出具体的建议来帮助病人逐步增加躯体活动和社会交往。应该要求逐步增加活动锻炼的时间单位，尽各种可能不让疼痛来阻碍改善功能的行动计划。通过这种方式做到功能活动确实有所提高，疼痛的体诉时常也会减少。

各种控制疼痛的认知性技术也能起作用，例如，松弛训练，分散注意力，催眠与生物反馈。可以教会病人应用有导向的想象来分散注意力，例如想象自己正躺在海滩上休息，或者在吊铺上安睡，这种有组织的幻想常能为病人带来宁静与舒适。其他一些认知-行为疗法（如自我催眠）则需要特殊的专业训练。应该劝阻病人家属或同事在行为上起到强化疼痛的作用（例如，经常询问病人的健康情况，或坚持不让病人做零星杂务）。医生本人也要避免这种能使疼痛强化的行为，对病人适应不良的行为要明确不予赞同，对病人的进步要表扬鼓励，在强调功能恢复的同时对疼痛也要进行对症治疗。

应考虑疼痛的非药物治疗，包括经皮电流神经刺激与刺激抗衡，疼痛激发点的封闭注射，局部的药物喷洒与牵引以及物理治疗。

药物治疗有时也能奏效，包括非类固醇抗炎药（表 167-1）与三环抗抑郁剂。如同时有抑郁症状，抗抑郁剂的剂量可酌增。对可靠的病人应用阿片类药物（见上文及表 167-2）偶尔也有帮助，虽然对它们的应用尚有争议。

疼痛诊疗中心能提供多学科、综合性的治疗措施，对慢性非恶性疼痛综合征病人最为适宜。将功能障碍显著的或者对医生合理治疗不起效应的病例转诊至疼痛诊疗中心往往有益。

第 168 节 头 痛

头痛是一个常见症状, 往往影响功能活动, 但很少危及生命。头痛可以是原发的疾病 (偏头痛、丛集性头痛或紧张型头痛), 或者是一些疾病的继发症状, 这些疾病包括急性的全身性感染或颅内感染、颅内肿瘤、头部外伤、严重高血压、脑缺氧、眼耳鼻喉疾病、口腔牙齿疾病和颈椎病 (表 168-1)。有时候可能找不到病因。

表 168-1 继发性头痛的一些病因

颅 内	颅 外	系统性
动静脉畸形	颈椎疾病	贫血
良性颅内压增高	齿科疾病	咖啡因戒断
脑脓肿	巨细胞性动脉炎	发热
脑炎	青光眼	高碳酸血症
脑内血肿	视神经炎	高血压
脑膜炎	鼻窦炎	低氧血症
阻塞性脑积水	颞下颌关节病变	血管活性化学物质
蛛网膜下腔出血		病毒血症
硬膜下血肿		
脑卒中		
血管炎		

对头部任何疼痛敏感结构的刺激、牵引或压迫都能引起头痛, 这些结构包括所有覆盖头颅的组织, 第 5、9、10 颅神经, 上部颈神经, 颅内大静脉窦, 颅底大的脑动脉, 大的硬脑膜动脉以及颅底的硬脑膜。血管壁的扩张或收缩能刺激神经末梢, 引起头痛。大多数头痛的病因都是在颅外而不是在颅内。脑卒中、血管畸形与静脉性血栓形成都属头痛不常见的病因。

诊断

了解头痛的发生频率、持续时间、定位、严重程度、使头痛改善或加剧的因素、伴发的症状与体征 (例如, 发热、颈项强直、恶心与呕吐), 配合一些特殊的辅助检查有助于明确头痛的病因。

一些继发性头痛可以表现出特殊的特征。急性的、剧烈的满头痛, 伴有发热、畏光和颈项强直, 提示感染性疾病, 例如脑膜炎, 除非有证据加以否定。蛛网膜下腔出血也能引起急性头痛伴脑膜刺激的症状与体征。占位性病变往往引起亚急性、进展性加重的头痛。在 40 岁以后出现的新发病的头痛总是应该受到重视, 必须进行仔细的评估。颅内占位性病变引起的头痛可以表现为晨间醒转时头

痛，或睡眠中使病人痛醒，随体位改变头痛有所波动，常伴发恶心和呕吐。附加的神经体诉诸如惊厥发作、精神错乱、肢体无力或感觉障碍可能出现较迟，提示病情险恶。

紧张型头痛倾向于呈慢性或持续性，开始时通常位于枕部或双额部，然后向整个头部扩散。常被病人描述为头部受重压或紧箍感。发热性疾病、动脉高血压症以及偏头痛通常引起搏动性头痛，可以出现在头部任何部位。

有用的实验室检查包括血常规、梅毒血清试验、血生化分析、血沉与脑脊液检查；如有特殊症状则须作相应的有关检查，如视觉检查（视力、视野、屈光障碍、眼内压），或副鼻窦 X 线摄片。如果对新近发生的、持续的、反复发生的，或程度进行性加重的头痛不能明确其病因，应作 CT 和/或 MRI 检查，特别是有异常神经体征时。

治疗

许多头痛持续时间很短，除应用轻镇痛剂（如阿司匹林或扑热息痛）与休息外，不需其他治疗。

有关原发性头痛的治疗将在下文分别讨论。有主张采用一些正规治疗以外可供选用的治疗措施，例如生物反馈、针灸、饮食治疗以及某些不大符合惯例的治疗方式来治疗这些疾病。在严格的评估研究中，它们都未能证实有明确的疗效。不过，这些被认为是非正统的治疗措施并不会为病人带来重大的危险，所以也不妨可以一试，考虑到有效的头痛治疗是可以有多种方式的。

继发性头痛的治疗取决于基本疾病的治疗。对脑膜炎，即时的抗生素治疗至关重要。随后，可以应用镇痛剂包括扑热息痛、非类固醇抗炎药或阿片类麻醉剂来对症治疗头痛。某些疾病需要更为特殊的治疗；例如，颞动脉炎需用肾上腺皮质激素治疗，而对良性颅内压增高症则须用乙酰唑胺或利尿剂，并配合减轻体重来治疗。硬膜下血肿或脑肿瘤则需要外科手术治疗（参见第 175 节和第 177 节）。

由心理医生执教的应激处理方法往往能使头痛的发病率有所降低。但是大多数病例并不需要深入的心理治疗，只要医生能够体谅病人，承认病人的头痛是真实的，能对病人定期正规随访，鼓励对一些情绪难题展开讨论，不论这些情绪难题是慢性头痛的前因或后果，就能对病人起很大的帮助。医生可以告诉病人不存在器质性病变，消除其不必要的顾虑，并对适应环境的重新调整和刺激物及应激刺激的消除提出一些具体的建议。对一些特别困难的问题，由临床医生、心理治疗医生和理疗师共同组成的小组来处理最为有效（参见第 167 节心因性疼痛综合征）。

偏 头 痛

头痛持续 4~72 小时，呈搏动性，剧烈程度中至重度，单侧性，用力活动后

头痛加重，伴发恶心、呕吐、畏光、畏声或畏嗅。

只须具备以上3或4项标准就能作出偏头痛的正确诊断。

大约有2400万美国人患有偏头痛。偏头痛可发生在任何年龄，但通常在10~40岁之间发病，女性多于男性。在50岁以后，头痛常部分或完全缓解。50%以上的病人有偏头痛家族史。

病因学和病理生理学

偏头痛病因不明，其病理生理学也未完全阐明。脑部与头皮的动脉血流都有改变，但究竟血管扩张与血管收缩是偏头痛的因或果还不清楚。皮层扩展性抑制（主要变化发生在大脑皮层内，先有过极化的波峰，后继去极化）可诱发神经原性炎症，伴血管扩张、白细胞激活与毛细血管通透性增高。神经原性炎症导致血管周围三叉神经感觉纤维的刺激。接着发生一系列的事件，引起血流的改变与剧烈的头痛。颅内血管畸形是偏头痛样头痛少见的病因之一。

偏头痛的机制还不十分明确，但已知有若干激发因素。其中一个重要的激发因素是雌激素的周期性变化，这也可以解释为什么女性与男性偏头痛病例的比例是3:1。雌激素作为一个激发因子的证据包括以下一些事实：在青春期，女性患病率明显高过男性；在绝经期阶段偏头痛的控制特别困难；口服避孕药和雌激素替代治疗往往能使偏头痛加剧。其他一些激发因素包括失眠、气压改变以及饥饿。饮食与偏头痛之间的相关性通常被过度渲染。尚未有证实这种相关性的前瞻性研究。

症状、体征和诊断

在头痛出现之前可以有一个短的前驱期，表现为抑郁、易激惹、烦躁不安或食欲不振。也可以是先兆征象（发生率为10%~20%）。先兆通常发生在头痛出现之前1小时以内，但往往可以与头痛同时存在。先兆是一种短暂的，可逆的，涉及视觉、躯体感觉、运动或言语功能的神经障碍。大多数病人诉述的都是视觉先兆，包括闪光、闪烁性暗点和城堡样光谱。

在各别病人中，偏头痛的症状通常有其固定的型式，除了单侧性头痛可能并不总是固定在同一侧。病人可能每天都有头痛发作，也可能每隔数月才发痛一次。诊断的依据是头痛症状的型式，以及没有颅内病理变化存在的证据。病人如果有偏头痛或视觉先兆征象的家族病史，则偏头痛的可能性更为提高。各种诊断性试验只能起到排除其他病因的作用，对偏头痛没有特殊的诊断性意义。

治疗

治疗须根据头痛发作的频率以及有无并存疾病而定。一般来说，治疗可分预防性、顿挫性和镇痛性（表168-2）。

如果病人的偏头痛每周发作超过一次，应该考虑长期的预防性用药。可以应用 β 阻滞剂、钙通道阻滞剂、三环抗抑郁剂或抗惊厥剂。具体药物的选用主要凭经验，但也受并存疾病的制约。例如，如果病人同时还患有高血压症，则 β 阻滞

剂或钙通道阻滞剂最为有效。如果同时还有抑郁症或睡眠障碍, 则三环抗抑郁剂应为首选药物。

表 168-2 偏头痛的治疗

药 物	每日剂量/给药途径	不良 反 应
预防性		
阿米替林	10~150mg po	口干, 眼睛干燥, 镇静, 体重增加, 心律失常
美西麦角 (methysergide)	4~8mg po	腹膜后纤维化 (连用 6 个月后必须停药休息)
心得安	60~320mg po	低血压, 心动过缓, 抑郁, 镇静, 阳痿
丙戊酸钠	250mg~2g po	肝功能障碍, 胃肠不适, 血小板减少, 秃发, 体重增加
异搏定	120~480mg po	低血压, 疲乏, 便秘
顿挫性		
双氢麦角胺	0.5~1mg IM/IV	恶心/呕吐, 轻度肌肉挛痛, 轻度引发心绞痛的危险性
麦角胺	1mg po 2mg 栓剂 1mg 舌下	恶心/呕吐, 肌肉挛痛, 麦角中毒, 心绞痛
灭吐灵 (胃复安)	10mg po/IM	低血压, 镇静, 肌张力障碍
Naratriptan	2.5mg po	与舒马曲坦相似
丙氯拉嗪	10mg IV/IM 25mg 栓剂	低血压, 镇静, 肌张力障碍
Rizatriptan	5 或 10mg po (片剂或可溶化的华夫饼干)	头晕, 困倦思睡, 疲乏, 疼痛, 压迫感
舒马曲坦 (sumatriptan)	6mg sc 25、50、100mg po 20mg 喷鼻	面部潮红, 恶心, 食道痉挛, 心绞痛
Zolmitriptan	2.5、5mg po	与舒马曲坦相似
镇痛性*		
扑热息痛	500~1000mg po	过敏, 肝脏毒性作用
阿司匹林	325~650mg po	消化不良, 胃肠道出血, 恶心, 腹泻, 肾病
非类固醇抗炎药		
消炎痛	50~200mg po/纳肛	消化不良, 胃肠道出血, 恶心, 腹泻, 肾病
萘普生	375~1300mg po	
阿片类药物	见表 167-2	镇静, 便秘

* 当剂量增高时可引起反跳性头痛, 此乃镇痛剂应用的主要危险。

顿挫性药物用于急性治疗。有一组新药能激活 5-羟色胺受体 (5-HT_{1B/1D} 受体), 阻滞神经原性炎症, 在大约 70% 的病例中能够顿挫偏头痛的疼痛。舒马

曲坦是这组药物的原型，有口服与皮下注射剂型。皮下注射更易见效，但不良反应也更多见，包括面部潮红、恶心、食道痉挛以及偶见的冠状动脉收缩。对50岁以上的男性、绝经期后女性或有心脏疾病病史的病人，使用舒马曲坦要谨慎。新一代的5-HT_{1B/1D}受体激动剂（例如，eletriptan、naratriptan、rizatriptan、zolmitriptan）有希望能将疗效提高，而使不良反应降低。麦角生物碱衍生物，例如酒石酸麦角胺与双氢麦角胺，有口服与注射用剂型，使用也有效。属于多巴胺拮抗剂的止吐药物，如灭吐灵与丙氯拉嗪，甚至在恶心不显著的情况下，应用也有效。

镇痛剂的使用要有节制。在某些病例中它们是有效的，但是在另一些病例中当剂量增高时会引起反跳性头痛。对轻至中度头痛最好的治疗可能是非类固醇抗炎药。应尽量避免使用阿片类药物，除非在特殊情况下而且要有严格的指导方案。

丛集性头痛

头痛持续15~180分钟，程度剧烈，单侧性，位于眶周和/或颞部，一天发作可以多达8次，而且至少伴有以下一项征象：流泪，红眼，鼻塞，面部出汗，眼睑下垂或瞳孔缩小。

男性患丛集性头痛较女性更为常见。激发因素包括饮酒、睡眠以及气压改变。其病理生理学不明，但很可能与偏头痛有所相似。

诊断的依据是临床症状以及颅内病变的排除。治疗也可分预防性、顿挫性和镇痛性。钙通道阻滞剂如异搏定和5-HT拮抗剂美西麦角可用于预防性治疗。舒马曲坦与麦角制剂可用于顿挫性治疗。消炎痛对丛集性头痛有特殊的镇痛疗效。

紧张型头痛

头痛持续30分钟至7天，非搏动性，轻至中度剧烈，双侧性，用力活动不会加重头痛，不伴有恶心、呕吐、畏光、畏声或畏嗅。

可以认为紧张型头痛是头颅痛觉过敏的一种状态，伴有内源性疼痛调节的减弱，和疼痛增强作用的强化。有多种病因；同时存在的偏头痛、情绪障碍、睡眠功能障碍以及焦虑状态都有所参与。

轻镇痛剂治疗有助：扑热息痛650mg口服每4小时1次，阿司匹林300~600mg，或其他非类固醇抗炎药如布洛芬或萘普生。对慢性或复发性头痛，许多医生倾向于在镇痛剂以外补充使用三环抗抑郁剂（例如，阿米替林每日10~125mg口服），偶尔亦有主张加用苯二氮䓬类药物（如地西泮2~5mg口服，每日4次），但须注意正规应用有可能引起成瘾。

功能障碍较为严重的病例需要多学科综合性的治疗（见上文）。注意并存的疾病十分重要。偏头痛时常与慢性紧张型头痛伴发，治疗有所重叠。

第 169 节 大脑各脑叶的功能与功能障碍

大脑半球的疾病或功能障碍可以是器质性的（有明确的结构性、化学性或代谢性机制），或者是非器质性的（原因不明）。重性精神病与许多行为障碍属于后一类。

器质性大脑功能障碍的分布可以是局灶性的或者是全面性的。大多数局灶性障碍都是由结构性异常所引起（例如，占位性病变、脑卒中、脑外伤、发育不良、瘢痕），通常只影响大脑皮层局部的功能。相比之下，大多数全面性的障碍是由代谢-化学性障碍，或播散的结构性病变所造成（例如，弥漫性炎症、血管病变或播散的癌肿）。全面性的病变能引起大脑感觉与行为功能许多方面的改变，而且还时常影响到一些皮层下的系统，干扰觉醒水平，导致木僵或昏迷，或干扰意识性思维的正常整合，引起谵妄或痴呆。某些功能障碍，例如失用症与遗忘症，既可以由脑部局灶性病变引起，也可以由弥漫性病变产生。

大脑皮层有大片的区域是属于联合区皮层，而专门表达感觉和运动功能的初级感觉区与运动区所占的比例很小（图 169-1）。感觉区直接接受来自周围感受器的体感、听觉、视觉和嗅觉的刺激，并且将信息转达至运动区。后者再将运动信号传达到各横纹肌，以调节随意的身体活动。大脑皮层的其余部位由联合区皮层与边缘系统皮层所组成，它们共同将各种感觉体会与天性及后天获得的记忆进行整合，创造发展学习，思维，表达与行为。

局灶性脑部病变所产生的临床影响主要取决于病变的部位和受损组织的数量。功能恢复的关键则是在于多余贮备的程度、适应、剩余的大脑的可塑性以及病人的年龄。

在成人中，有关体感、视觉功能和运动控制的初级皮层感觉区和运动区以及传导通路都已高度地单侧化，几乎不存在多余贮备；遭到直接损害时通常至少会留下某些永久性的障碍。过了儿童时代早期，言语功能和空间认知功能也愈来愈单侧化，没有多余贮备。虽然来自左耳或右耳的听觉可以到达双侧的颞叶皮层，但是有证据提示左侧大脑半球是主侧。联合区皮层的许多各自分开的区域都具有或多或少重叠的功能；它们的这种功能上的多余贮备往往可以使一部分脑区在功能上起到代偿受损脑区的作用（称为适应作用）。在 40 岁以下的人群中适应作用较为常见。

可塑性是指脑部某些区域能引起功能上的改变，后者取决于刺激的性质和当

事人的年龄。例如，在人的一生中，海马的活动过程能将新的观念与感受转化为永久的记忆。在成人受到脑部损伤后，大脑的可塑性有助于思维、动作和感觉功能的重新学习，虽然作用的程度不高。最能表现出可塑性的是正在发育中的大脑；例如，不满8岁的儿童倘若作为主侧的左侧大脑半球遭受严重的损害，其右侧半球通常能担当起近乎正常的言语功能。

额叶 额叶影响学习到的运动活动和表达性行为的计划与组织。一侧大脑半球的中央前回，加上就在它前面的运动前区与辅助运动区，共同管理对侧一半身体的技巧性肌肉活动的调节。运动前区和辅助运动区皮层也调控同侧的技巧性运动行为，例如击高尔夫球的动作。涉及运动前区的癫痫发作典型地表现为头、眼、躯干与肢体的对侧转动；起源于中央前回的癫痫发作则引起经典的 Jackson 型局限性运动性发作。

位于较前的额前区的损害所引起的行为改变，视病变的定位、大小和发展的速度而有所不同。单侧的，直径 $<2\text{cm}$ 的病变，除了诱发癫痫发作，几乎从不引

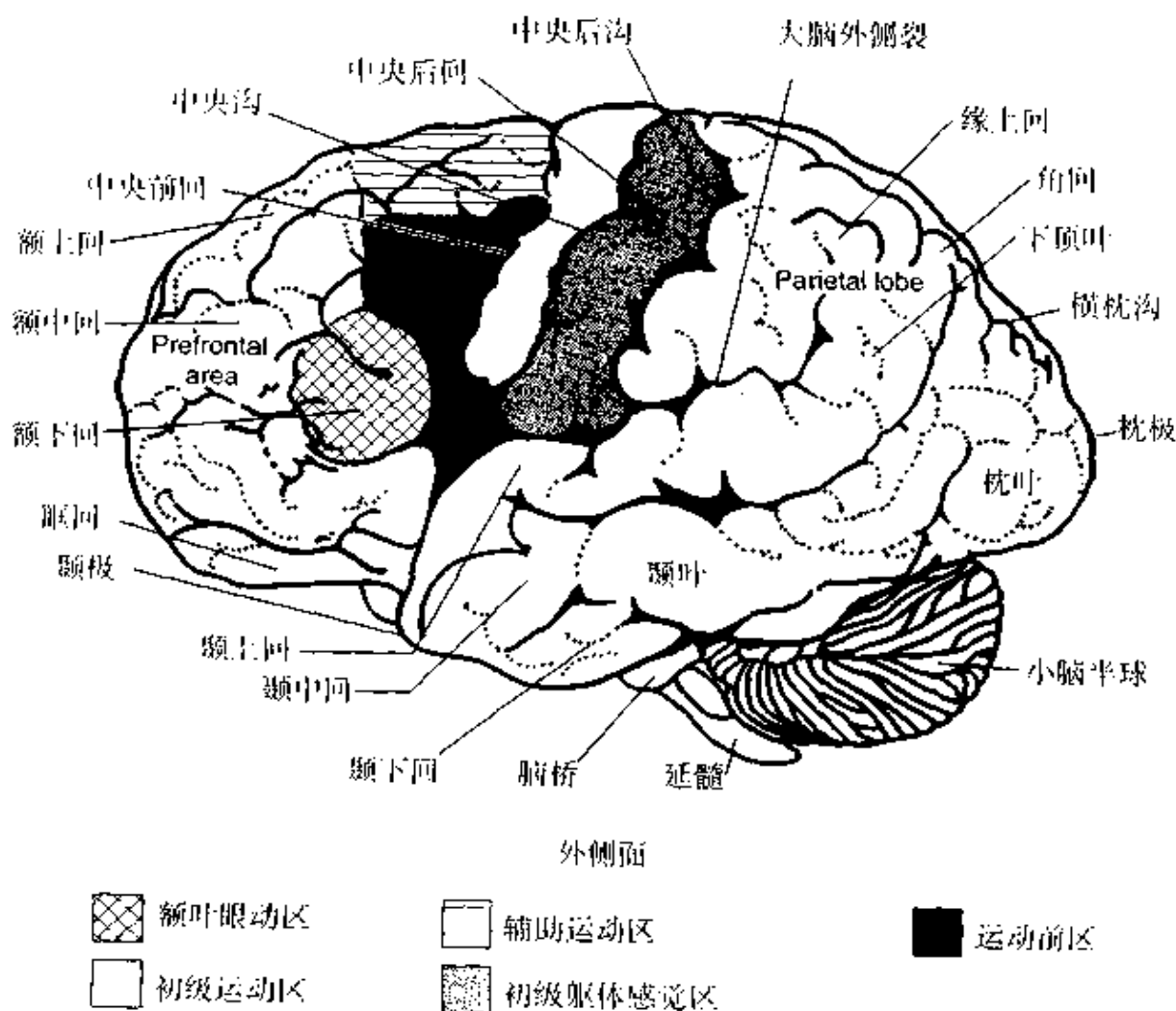


图 169-1 大脑的各区域

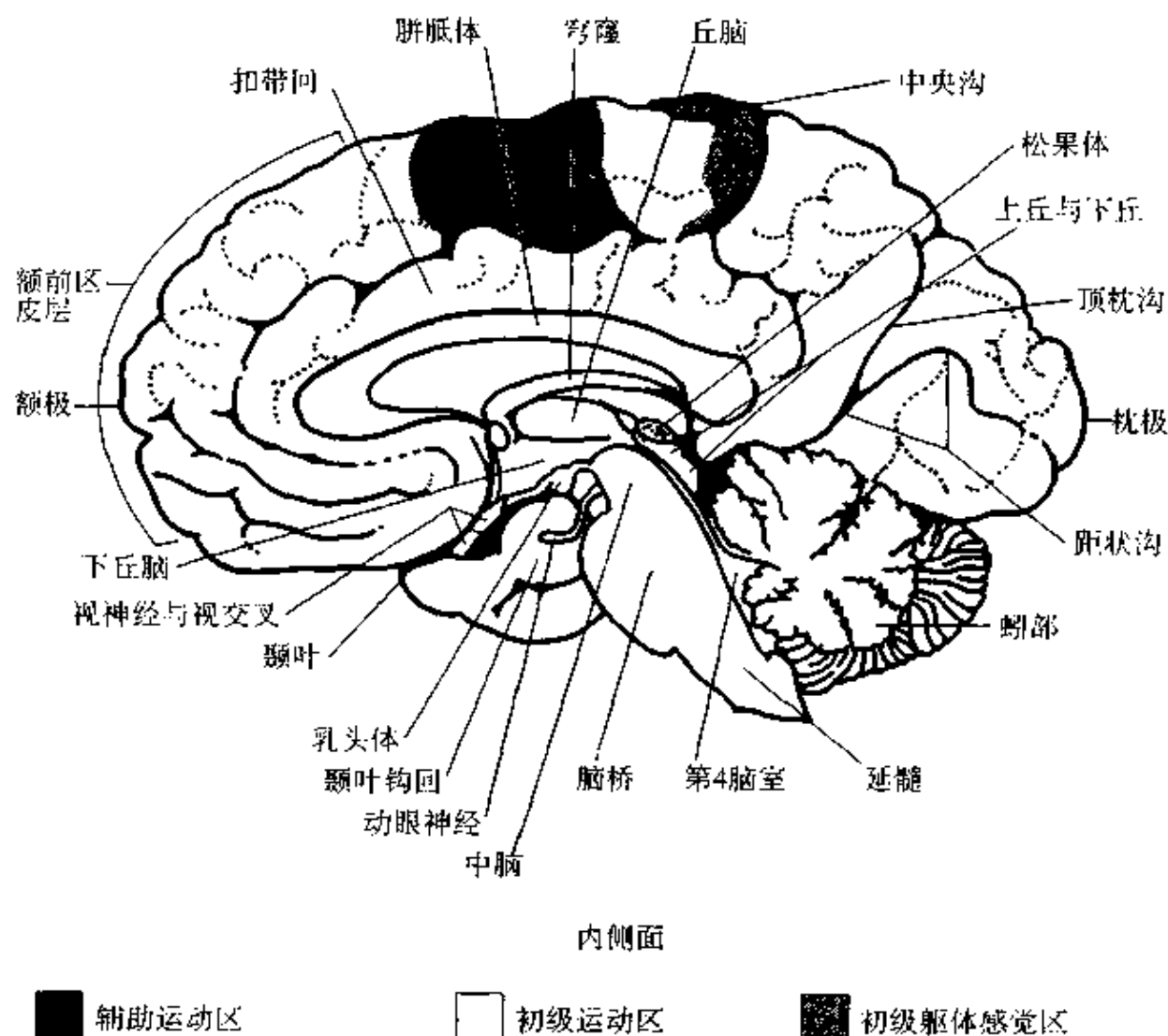


图 169-1 (续)

起症状。较大的病变，除非它们发展过快（数周或数月，而不是数年）或者累及双侧的额叶，也可能不产生症状。患有额叶底部较大病变的病人会表现出淡漠，对外界刺激不起注意，对自己的行为可能产生的影响无动于衷，有时还有二便括约肌失控。额极或额叶前外侧病变的患者常对自己行为带来的后果不加考虑，容易分心，表现欣快，轻率，往往很粗俗，不顾社交礼节。双侧额前区遭到急性外伤后，喧闹多语，烦躁不安，以及干扰社会秩序的行为可持续数天或数周，通常能自发地消退。

顶叶 顶叶的中央后回整合各种体感刺激，达到对物体的形状、质地和重量正确的辨认。较为后外侧的区域提供正确的视觉空间关系的感知，并将相关的感知与其他的感觉进行整合，创造出对移动物体轨迹的意识。对身体各部位所处位置的意识也起源于这部位。在主侧（左侧）半球内，下顶叶区执行数学计算功能，并与言语辨认及文字记忆有密切联系。副侧（右侧）顶叶整合左半侧身体

与其环境的空间感知。

中央后回较小的病变引起对侧手和躯体发生形体辨别觉障碍（触觉辨认障碍）。主侧（左侧）半球顶叶下部较大的病变通常伴有严重的失语；较轻的损害可引起失用、计算困难以及有时候左-右不分与失写。副侧顶叶急性损伤会使病人对左半身及其环境丧失感知，而对自己疾病的严重性产生忽视或失认。某些病人，特别是患有右侧顶叶较大病变的老年人，会否认他们左半身明显存在的瘫痪。他们之中有些人会陷入全面的精神错乱。另一些病变较小的病人则在执行已经学会的动作操作时表现出混乱；这种空间-用手操作的障碍称为失用症。穿衣服以及其他一些学得很好的活动往往都不能执行。

颞叶 颞叶的活动涉及视觉辨认、听觉感知、记忆与情绪。患有右侧颞叶后天性单侧损害的病人通常会丧失对非言语听觉刺激（例如音乐）的敏感度。左侧颞叶的损害则会严重地影响言语的认识、记忆与形成。患有颞叶内侧边缘-情绪部位痫性灶的病人通常会发生部分性复杂性癫痫发作，其特征是无法控制的感情以及异常的自主神经、认知或情绪功能。偶然，这些病人会发生性格改变，特征性的表现是幽默感的丧失、对宗教哲理的入迷，以及强迫性思维与行为；男性病例还可有性欲的减退。

失 语 症

失语症是由大脑皮层言语中枢受损或变性引起的言语功能障碍，表现为文字言语（或非言语的相等功能）理解和/或表达上的功能缺陷或功能丧失。

大多数人，包括左利者在内，言语功能主要位于左侧大脑半球内，在颞叶的后上部，相邻的顶叶下部，额叶的下外侧部位，以及这些部位间的皮层下联络结构。这个大致呈三角形的区域任何部分的损害（例如梗塞、肿瘤、外伤或变性）都会妨碍言语功能的某些方面。呐吃——发音口齿不清（构音障碍）——是由运动通路障碍所造成，不是由于皮层言语中枢障碍所引起。

感受性（感觉性）失语的功能障碍是在于文字言语的理解，以及对有关的听觉、视觉或触觉信号的辨认。感受性失语有若干亚型，包括 Wernicke 失语症：病人能流利讲述正常话语，时常夹杂一些无意义的语音，但病人对其意义与相互关系全无理解。结果是一堆杂乱的言语，或杂拌的言语色拉（word salad）。失读症是对书写或印刷的文字丧失阅读能力。

位于面与舌运动区前的额下回（Broca 区）的损害引起表达性（运动性）失语，病人对言语文字的理解与构思能力都相对保存，但运用言语文字来表达的能力却发生障碍。通常表达性失语既妨碍口语（口语困难），也影响书写（失写或书写困难），造成病人极大的挫折和失望。命名性失语是指不能讲出物件的正确名称，可以起源于感受性或表达性障碍。使口语增添意义的韵律与语调通常是受

双侧大脑半球的影响，但有时候单独受副侧（右侧）半球支配。

能造成言语功能障碍的脑部病人其范围一般都相当大，很少只引起单纯的障碍；因此，孤立的感受性或表达性失语都是少见的。较大的额-颞叶病变引起全面性失语，理解与表达都有严重的障碍。

为诊断失语症已有一些正规的测试（例如，波士顿失语诊断检查）。但通常医患双方在床边的交流已能提供足够的线索。不流利且吞吞吐吐的言语表达（Broca 失语）提示额叶障碍。Wernicke 失语提示左侧颞叶后外侧部位与顶叶下部言语区域的异常。命名性失语反映颞-顶叶后部的异常或变性。自发的 Wernicke 样失语，同时保存重复讲述听到的言语的能力，是由于额叶言语区域与颞叶言语区域之间的传导通路发生阻断所造成。

预后和治疗

失语症的恢复取决于若干因素，包括病变的大小和定位、言语功能障碍的程度以及病人的年龄、教育程度和全身的健康情况，后三者的关系较轻。不满 8 岁的儿童在发生一侧性半球严重损害后往往能恢复言语功能。在 8 岁以后，大多数言语功能的恢复发生在病后最初 3 个月之内，但一年之内仍可以有程度不定的继续进步。照例，理解能力的改善胜过表达能力的好转。在大约 15% 的人群中，右侧大脑半球是手的运用和言语功能的主侧半球。在这些人群中，如果发生左侧半球或右侧半球特殊损害都能引起失语，但几乎都能迅速恢复。

有关失语症的治疗意见不一。现有证据提示同样的言语功能障碍，经过有经验的言语障碍治疗医师作系统性治疗的病人其病情改善胜过未经治疗的病人。一般说来，言语障碍发病后治疗进行得愈早效果也愈好。

失 用 症

虽有正常的活动能力与主观愿望，但不能执行已经学会的有目的性的行动。

失用症常见于许多对大脑产生弥漫性影响的代谢性与结构性疾病，特别是那些阻碍额叶功能的疾病。典型的表现：病人无法执行一个运动指令，虽然他对指令的内容都明白，而且还能执行整套行动中的组成动作。这种障碍显然是由中央沟后神经通路的病变所造成，损害了保存在那里的各种已经学会的动作型式的记忆，以致病人既不能构思整套动作，也不能具体执行动作。可以有选择性失用症，只导致某些特殊动作执行能力的丧失，例如结构性失用（病人不能画出或用积木搭出一些简单的结构造型），或穿衣失用；这些选择性失用征象可见于痴呆病例，或偶尔发生在顶叶局灶病变的病例中。

大多数顶叶失用症都是由于丧失了由顶叶支配的在空间中执行活动的认识能力，即便是非常熟练的活动。皮层基底节变性特别影响老年病人，阻碍顶叶功能。有时候病人丧失对其手臂在空间中的位置的感知，结果过去学会的涉及手臂

活动的运动工作都无法执行。

测试失用症的一些检查包括令病人作出或模仿以下这些动作：示意再见的挥手动作；行军礼；打手势叫人过来，站停或走开；用钥匙开锁；使用螺丝起子；使用剪刀；或作深吸气后将气屏住。

失 认 症

一种少见的神经心理障碍，病人不能辨认物体，虽然对物体的触觉或视觉要素都能辨认。

过去贮存在联络区域皮层内的有关物体的触觉或视觉特征的记忆发生障碍或丧失。有时候病人能对物体的一般性质有所感知，但不能辨认出特定的物体。例如，面容失认 (prosopagnosia)，病人不能辨认包括一些挚友在内的熟悉的面容，虽然能认识一般的面型。

疾病失认是失认症的一种严重的形式，病人对身体某部位受损并丧失功能的客观存在毫无记忆。典型的综合征见于非主侧（右侧）顶叶严重损害的病例，病人不知道现在发生瘫痪并丧失感觉的左侧半身或周围的空间与他有什么相关。

失认症的临床测试方法是让病人察看并触摸一些常用物件并加以辨认。测试严重的失认症可让患有左侧偏瘫的病人辨认他瘫痪的身体部分，或位于其左侧视野内的物体。

遗 忘 症

遗忘症是指部分的或完全的回忆过去经历的障碍。

可以将遗忘症分类为逆行性（对疾病、外伤或大脑变性发生以前的事件的遗忘），顺行性（在发生疾病、外伤或变性以后不能再贮存记忆），全面性（对过去时间与所有感觉通道相关的信息的遗忘），短暂性（一过性的遗忘，例如发生在脑外伤后，或见于短暂性全面性遗忘症），稳定性（固定的遗忘，发生在某一严重事件之后，例如脑炎、全面性脑缺血、心脏停搏），或进行性（见于变性疾病引起的痴呆，例如阿尔茨海默病。根据认知的表达，可以将记忆划分为事实性（陈述性）或技巧性（操作性）两种不同的记忆。

弥漫的大脑病损、双侧性病变或多灶性损害都能造成遗忘症，因为大脑半球内一些贮存记忆的区域都发生障碍。与陈述性记忆有关的主要通路沿着内侧海马旁部位及海马，也进行在颞叶下内侧、额叶眶面与间脑内。其中，海马回、下丘脑、前脑底部一些核团及丘脑背内侧核起着关键性作用。杏仁核为记忆提供情绪性扩充。丘脑的板内核和激活的脑干网状结构刺激记忆的印记。累及丘脑内侧与背侧、脑干网状结构以及肾上腺素能系统的双侧性病变可严重妨碍近事记忆和新

的记忆的形成；主要的病因有硫胺缺乏症、下丘脑肿瘤与缺血。颞叶内侧部位，特别是海马的双侧性损害可以造成半永久性的陈述性遗忘症。

随着年龄的增长，许多人会逐渐发生一些自己也能觉察到的记忆问题，一开始是想不起别人的名字，然后是对事件的回忆，偶尔对空间关系的回忆也发生困难。这种相当普遍的所谓良性老年性健忘与痴呆并无证实的关系，虽然某些相似性也是不容忽视的。引起严重的、不可逆性记忆丧失最为常见的一些原因是变性疾病引起的痴呆、严重的脑外伤、脑缺氧或缺血、酒精中毒与营养缺乏症，以及各种药物中毒（例如，慢性溶剂嗅吸、两性霉素 B 或锂盐中毒）。

若有任何基本的病因必须予以治疗。不过，大多数急性获得性遗忘症病人都能自发地好转。对那些不见好转的病例也没有特殊的治疗措施可加速恢复过程或改善结局。

Wernicke 脑病

Wernicke 脑病是由硫胺摄入或吸收不足所造成，与长期只进食碳水化合物有联系。最常见的激发本病的疾病是酒精中毒，但是若在数天或数周时间内只靠一些不含维生素的液体维持生命（例如反复透析的病例，术后护理有疏忽的病例，妊娠反应严重的妇女，不良的饮食时尚）也都能引起硫胺缺乏。

症状和体征呈急性发展。病人可以出现共济失调、精神错乱、昏沉或木僵。眼球震颤和部分性眼肌瘫痪是本病特征。周围神经痛阈往往有所提高，许多病人发生严重的自主神经功能障碍，后者可表现为交感神经功能亢进（如震颤、激动）或交感神经功能过低（如体温过低、位置性低血压、晕厥）。伴随着这些症状，时常还会发生急性小脑性共济失调。大多数病人都有身体其他部位营养缺乏的基本症状。虽然 Wernicke 脑病是相当常见的诊断，但是时常还是会被漏诊或延误诊断，造成不幸的后果。

对可疑病例或边缘性病例的治疗是立即给予 100mg 硫胺静脉注射，特别是在进行含葡萄糖液体的输液之前。然后进行补液以恢复血容量，纠正电解质紊乱，并开始全面的营养补充，包括多种维生素。晚期病例须住院治疗并接受密切的观察。在开始纠正性治疗并戒酒后数天之内常会发生震颤谵妄（参见第 195 节）。

Korsakoff 综合征

Korsakoff 综合征可见于 80% 的 Wernicke 脑病病例中。本综合征往往出现在一次严重的酗酒后震颤谵妄发作后，或多次发作之后，不论事先有否典型的 Wernicke 脑病发作。在蛛网膜下腔出血、丘脑出血或丘脑缺血性卒中之后，以及少见地在累及丘脑旁中央后侧部位的肿瘤病例中，也可发生本综合征。

症状和体征包括高度特征性的记忆缺陷。即时记忆发生严重的障碍，但远事

记忆的障碍可以较轻；因此病人可以依赖过去的经验来指导自己的行动，表面上看来似无明显的智能缺失。对发病以后各种事件的记忆有严重的或全部的障碍，而且往往还有原因不明的，对发病前数周或数月内发生过的事件的记忆也有同样的障碍；不可避免地会出现对时间的定向障碍。伴随着近事记忆的缺失，虚构时常是很突出的早期症状，但是在比较慢性的病例中，虚构就不那么明显。被记忆障碍所困扰的病人会将想象出来的或搞错了的经历来替代无法回忆起的事件，有时候这种虚构是那么的令人信服，致使医生信以为真认为病人的精神状态是正常的。通常有情绪改变；包括淡漠、无动于衷或轻度的欣快，对周围发生的事件，甚至十分可怕的事件，缺乏反应。

病程视病因而定，往往是短暂的。在头部外伤和/或蛛网膜下腔出血的病例中，预后相当好。在硫胺缺乏的病例中，如有急性坏死性脑炎以及其他一些伴有海马或间脑结构不可逆的损害，预后就比较差，可能需要长期住院护理。不过，发病后1年或2年仍然可能有病情的改善，因此不要过早地将病人送进慢性精神病的收容所。

早期治疗包括补充硫胺与充分的补液。如果需要较长时间的液体治疗，特别要注意维生素和热卡的补足。没有有用的特殊治疗。

短暂性全面性遗忘症

突然出现严重的、由全面性遗忘造成的精神混乱状态，持续时间短则30—60分钟，长则可达12小时或更久。发作开始急骤，在发病时除自我认识外，其他定向功能都出现障碍，还伴有逆行性记忆缺失，后者可延伸回溯至若干年前的时期。随着发作的消退，记忆障碍也逐步缓解。病人一般都能完全恢复；只有100%左右的人的病情会反复或后继发生脑卒中。可能的病因通常是累及双侧丘脑后内侧部位或海马的短暂性缺血；在年轻病例，病因可能与偏头痛有关。

另有一种良性的短暂性遗忘症，表现为对当时情况短暂的遗忘，发生在大量饮酒、服用中等大剂量镇静剂巴比妥类药物、街头售药或者有时候服用相对小剂量苯二氮草类药物（特别是咪达唑仑和三唑仑）之后。这种遗忘症与TGA不同之处是遗忘是选择性逆行性遗忘，只涉及服药期内发生的事件，不引起精神混乱，只有在重服相似数量的药物时会出现病情复发。

人为的（心因性）遗忘症

近事或远事记忆看来似有障碍，通常容易识别：对情绪危机的遗忘程度最大；对远事的回忆障碍可能与近事回忆障碍相等，或者比后者更为严重；有时候甚至还声称连自我认识能力都丧失。相比之下，器质性疾病引起的记忆丧失涉及定向障碍，以时间定向障碍为最重；对地点、人物以及充满情绪色彩的事件的影

响较轻；而且除非发生谵妄，从不丧失自我认识能力。

第 170 节 木僵与昏迷

木僵 (stupor) 是指病人缺乏反应，只有通过强烈的、反复的刺激能使其有短暂的醒转。昏迷 (coma) 是指无法将病人唤醒的反应缺失状态，对反复强烈的刺激至多只能出现一些原始的躲避反射；在深昏迷中，所有脑干反射与肌伸张反射全部消失。

具有正常认知功能的清醒状态需要大脑两半球的认知功能和网状激活系统的觉醒机制都保持完好。网状激活系统是由桥脑、中脑和间脑后部中央核心部位的一些核团与相互联接的纤维可组成的一个广泛的网络。它接收来自许多躯体的、内脏的、听觉的和视觉感觉通路的传入性冲动，将这些冲动转送至丘脑的板内核、旁中央核与网状核。这些核团能激活广泛分布在大脑皮层内的许多区域。在每一级水平都有反馈的神经环路使正常的活动保持平衡。

当这些功能发生障碍时，正常的觉醒状态发生阻碍，症状持续的时间可短暂或持久，程度可轻可重。木僵和昏迷都是极端的形式。在晕厥时，可出现短暂的意识不清（参见第 200 节）。当发生抽搐性癫痫发作时，意识不清持续更为持久；当轻度脑震荡时，昏迷可长达 1 小时。完全性昏迷持续超过数小时者通常都是由严重的颅内疾病或代谢性疾病所引起。较轻的损伤能造成淡漠、注意力丧失以及睡眠过度（睡眠过长或过深，只能通过用力的刺激才能将病人弄醒）。谵妄也是觉醒和注意受到阻碍的一种状态；痴呆则是严重的认知功能障碍，通常不伴有觉醒的障碍（参见第 171 节）。

病因学

新近发生的精神错乱、严重的淡漠、木僵或昏迷都提示大脑半球、间脑和/或上脑干的功能障碍（表 170-1）。小脑幕上结构的局灶性病变可广泛地损害两侧大脑半球，也可以通过严重的脑水肿使半球结构压迫到间脑的激活系统与中脑，引起经小脑幕切迹的脑疝导致脑干损伤。原发的小脑幕下（脑干或小脑）病变可压迫或直接损伤自中脑中部至间脑（通过向上的压迫）之间任何部位上的网状结构。代谢性或感染性疾病可通过血液成分的改变或直接的毒素的存在抑制大脑半球和脑干的功能。脑血流量的减少（如晕厥或严重心力衰竭）或脑的电活动的改变（如癫痫发作）也都能造成意识障碍。脑震荡、抗焦虑药物以及麻醉剂可以引起意识障碍而不伴有可被察觉的脑部结构性变化。

表 170-1 不醒和昏迷最为常见的病因

病 因	举 例
小脑幕上病变	脑外伤 脑肿瘤或脑脓肿 脑梗死或脑出血 硬膜外或硬膜下血肿
小脑幕下病变	脑干梗塞、肿瘤、出血或外伤 小脑出血
弥漫性和代谢性脑部病变	缺氧或缺血（晕厥、心律失常、肺梗死、肺功能不足、一氧化碳中毒、结缔组织-血管性疾病） 内源性毒素与缺乏症（尿毒症、肝昏迷、糖尿病性酸中毒、低血糖症、低钠血症） 癫痫 外源性毒素（乙醇、巴比妥类药物、吗啡、海洛因、甲醇、低温） 癫痫发作后状态 精神运动性癫痫持续状态 蛛网膜下腔出血 外伤（脑震荡、脑挫裂伤）
精神疾病	紧张症 癔病 诈病

诊断

造成意识障碍的病因往往不是立刻就清楚的，诊断有赖于采取有序的步骤。首先，要保障病人的呼吸道通畅；检查血压与脉搏，进行心电图检查，以明确心脏输出是否充足。

低血糖症可以造成永久性神经元死亡，因此应立即测定有无低血糖症。在建立静脉输液线以后，先在三角肌部位肌内注射硫胺 100mg，然后抽血查血糖、电解质与尿素氮。接着，静脉注射 50ml 50% 葡萄糖溶液。如果病人醒转，证明病因是低血糖症。

应详细询问病史，如可能，可在进行一般体检与神经体检同时着手查问。查看一下病人是否佩戴着某种疾病的标牌，其钱包内有无疾病诊断卡。应询问目击者或病人的亲友有关发病或外伤的方式；药物、酒精或其他有毒物质的吞服史；以及感染、惊厥、头痛和过去病史（例如，糖尿病、肾炎、心脏疾病、高血压）。民警可能协助找到病人的亲友或同事；应搜查可能装盛过食物、酒精、药物或毒品的容器，并加以保存（以供化学分析，有可能作为司法物证）。应仔细察看病人身上有无出血、二便失禁和头部受到外伤的迹象。病人的年龄也能提供诊断线索；40 岁以下的病例中，药物、癫痫以及脑和脑膜感染是常见病因；在 40 岁以上的病例中，更为常见的病因则是心脑血管疾病（特别是脑卒中）和代谢性疾病。

(例如, 糖尿病、低血糖症、肝昏迷、电解质紊乱、尿毒症)。

一般体格检查包括: (1) 肛温测定; (2) 皮肤: 色泽, 外伤或皮下注射(麻醉品、胰岛素)的证据, 皮疹, 瘀斑; (3) 头皮: 挫伤, 裂伤; (4) 眼: 瞳孔大小与瞳孔对光反射, 眼肌瘫痪, 角膜反射, 头眼反射(转动头部时出现“洋娃娃眼”反应, 只有在没有颈椎骨折的情况下才可进行测试), 眼底镜检查有无视乳头水肿、眼底出血、血管硬化、糖尿病性或尿毒症性视网膜炎; (5) 耳鼻喉: 脑脊液或血液外漏, 舌头咬伤或瘀痕, 呼气的气味(酒精、丙酮、副醛、氯化物的苦杏仁味); (6) 呼吸型式: 过度换气, Cheyne-Stokes (周期性) 呼吸; (7) 心血管系统体征: 心尖区心率与心律, 脉搏的特征, 两侧上臂的血压, 心脏功能失代偿的征象, 周围血管硬化, 手指与足趾有无发绀或呈杵状; (8) 腹部: 痉挛, 强直; 以及 (9) 神经体征: 瘫痪, 颈项强直, 各种反射, 肌肉抽搐, 惊厥发作。

神经系统体检有助于判断小脑幕上病变、小脑幕下病变或代谢性疾病。周期性 Cheyne-Stokes 呼吸见于双侧大脑半球疾病或间脑病变, 不规则的呼吸型式(延长的或共济失调性吸气)则见于桥脑下部或延髓上部的病变。过度换气通常反映代谢性或肺部疾病, 但有时候也反映桥脑上部或中脑的损害。在下丘脑疾病、桥脑疾病与麻醉品中毒时, 瞳孔缩小但对光反射保存; 当中脑受损, 或发生严重过量的导眠能中毒时, 瞳孔呈中等大小, 反射消失。在缺氧或动眼神经受压时, 瞳孔扩大; 在大多数代谢性疾病、半球疾病或心因性意识反应消失病例中, 瞳孔反应都正常。在半球受到抑制的病例中, 外耳道灌注冷水引起的前庭眼球反应显示出可向双侧的强直性同向性偏斜, 哪一侧外耳道接受冷水灌注, 双眼球就向该侧同向偏斜。脑干受损时前庭眼球反应消失或出现非同向的眼球偏斜; 在心因性反应丧失病例中只见轻微眼球震颤或随机的不规则眼球活动。在半球病变中, 偏瘫的肢体对疼痛刺激不起运动反应。去大脑强直(颈项与背脊后仰、四肢伸直、牙关咬紧)见于间脑-中脑功能障碍; 桥脑延髓脑干障碍则引起四肢弛缓性瘫痪。对称的运动障碍, 往往包括扑翼样震颤或多灶性肌阵挛在内, 见于代谢性疾病, 特别是缺氧, 以及药物中毒引起的弥漫性神经元异常, 或 Creutzfeldt-Jakob 病(参见第 162 节)。

在引起木僵或昏迷的小脑幕上病变中, 神经体征与症状典型地首先提示一侧大脑半球的损害。然后, 由于占位性病变的扩大及颅压增高引起脑组织移位, 神经体征反映压迫作用自头端向尾端扩展, 首先累及间脑, 最后累及脑干。如果意识障碍是由原发的脑干病变可引起, 则一开始就可观察到瞳孔与眼球运动的异常体征。

实验室检查在原因不明的急性木僵和昏迷病例中可自血糖测定开始。血液化验应包括血细胞压积、血气分析、白细胞、尿素氮、钠、钾、碳酸氢盐、氯化物、酒精与溴化物含量, 以及如果诊断不清楚时作硫血红蛋白与正铁血红蛋白的

光谱检查。应取备若干管血液标本以供毒理学检查和抗痫药物水平的测定。应通过导尿采取小便标本送检尿糖、丙酮、白蛋白及镇静药物的测定。怀疑中毒时,应进行洗胃取样,但要注意如果毒物可能有腐蚀作用时,须谨防发生食道或胃壁穿孔(参见第307节)。如果病人业已处于深度昏迷,则在进行洗胃前先作好气管插管以防胃内容物被吸入肺部。对诊断不明的病例应作急诊CT或MRI检查。头颅X线摄片通常无用。如怀疑颅内感染应尽可能及早进行腰穿作脑脊液检查,除非有占位性病变引起的颅压增高禁忌证。在昏迷持续数小时后所得的脑电图记录可能显示非抽搐性癫痫持续状态、棘波、尖波或棘-慢波复合。

表170-2列举了一些昏迷常见病因的诊断要点。一些特殊的疾病则在本手册各相应章节讨论。

表170-2 昏迷的常见病因

疾 病	临 床 表 现
急性酒精中毒	酒精气息;病人通常处于木僵状态,而不是昏迷,对疼痛刺激能起反应;面部与球结合膜充血;体温正常或低于正常;瞳孔中度扩大,双侧等大,对光反射存在;呼吸深而响,无鼾声;血酒精含量 $>200\text{mg/dl}$ ($>43\text{mmol/L}$)
颅脑外伤	昏迷发病突然或渐进;常有外伤病史或局部外伤体征(如骨折部位的头皮肿胀;耳、鼻、喉部有流血);体温正常或升高;瞳孔常不等大并且对光反射迟钝或消失;呼吸型式不定(常缓慢或不规则);脉搏不定(开始较快,以后转慢);血压不定;反射常有改变,常伴尿失禁与瘫痪;CT或MRI显示颅内出血或颅骨骨折
糖尿病性酸中毒	渐进发病;皮肤干燥;面部潮红;呼气果味;体温常低于正常;眼球按诊较软;过度换气;尿糖阳性,酮尿症,高血糖症;血液显示代谢性酸中毒
药物	70%~80%原因不明急性昏迷病例的病因为药物(表307-3)
癫痫	有癫痫发作病史;突发抽搐的发病方式;常有尿失禁;体温、脉搏、呼吸通常正常(在反复抽搐发作后可有增高);瞳孔对光反射存在;舌有咬伤或有过去咬伤的瘢痕
低血糖症	可急性发作伴抽搐发作,通常先有头轻脚重感,出汗、恶心、呕吐、心悸、头痛、腹痛、饥饿感;皮肤湿润而苍白;体温降低;瞳孔反射存在;腱反射亢进,巴宾斯基征阳性;发作时可测到低血糖症
脑卒中(脑干缺血或急性脑出血)	年龄 >40 岁;有心血管疾病或高血压病史;突然发病,伴脑干功能障碍体征;常有一侧面瘫;体温、脉搏、呼吸不定;瞳孔通常不等大且反射消失;常见局灶性神经体征,包括偏瘫;MRI或CT显示颅内出血,若阴性则有指征作诊断性腰穿
晕厥	突然发病,常伴有情绪危机或心脏传导阻滞;很少有深度或持久的昏迷;发病时脉搏较慢,后转为快速并弱;平卧后能迅速醒转

治疗

紧急措施 制止出血,心肺复苏,保持气道通畅(气管插管或气管切开),治疗休克,吸氧(几乎所有昏迷情况都并发有缺氧),导尿,静脉输液并补充电解质,以及必要时应用能逆转麻醉药引起的昏迷的药物。应频繁定时检查体温、

脉搏、呼吸与血压。如果诊断一时不明确，可在采血标本作血糖测定后，立即给予静脉注射高渗葡萄糖溶液 50ml。禁止口服任何东西。避免使用中枢兴奋剂与麻醉剂。对长期昏迷的病例，静脉补充营养和褥疮的防治相当重要。

植物人状态

大脑两半球极度严重的损害或功能障碍所造成的自觉的思维活动能力的丧失，但间脑与脑干的功能有充裕的保留，因此一些自主神经反射与运动反射都有保存，并可有正常的睡眠-觉醒周期。

在若干种弥漫性脑损伤后可以出现暂时性的植物人状态 (vegetative state)。持续超过 4 周以上的植物人状态被人为地称为持久的植物人状态。持久的植物人状态最常发生在严重的脑外伤或全面性缺氧（例如由于心脏停搏）之后，恢复意识的预后较差。

一旦植物人状态持续超过数月，很少见有好转，无人能完全恢复。处于持久植物人状态中的成年人，大约有 50% 的机会能在头部受伤后开始的 6 个月内重新恢复一定程度的意识对环境能有所反应。通常会发生永久性的脑功能障碍。过了半年以后，愈来愈少的病人能对周围环境有任何系统性的感知。在医院中发生心脏停搏后出现植物人状态的病例中，只有 10% ~ 15% 能恢复意识，在医院外发生心脏停搏者能恢复意识的不超过 5%。在脑外伤后处于持久植物人状态的儿童中，大约 60% 在 1 年之内能恢复意识，但缺氧性脑损害的儿童病例的预后则与成人病例大致相同。只有极小一部分病例能在 6 个月以后有相当程度的意识恢复以致可以独立照顾自己。

诊断和治疗

在首次作出持久植物人状态的诊断时必须极其小心，而且在作出诊断以后的数周或数月内要反复地加以重新证实。

治疗限于非特异性支持治疗，包括预防继发的全身系统性疾病，例如肺炎；提供良好的营养；有效的护理防止背部与四肢发生褥疮；进行理疗防止肢体发生挛缩。意识不清的病人是不能感知疼痛的。如果病人表现出意识有所恢复的迹象，能对提问或其他特殊的刺激起反应，则应妥善照料避免给病人带来更多的不适。对一些超过 6 个月的持久植物人状态的病人，特别是事先没有留下有关终止治疗嘱咐的病人，继续予以维持治疗会涉及很大的社会和道德伦理问题。

闭锁综合征

病员神志清醒并有感知能力，但是由于全身（除眼部以外）广泛的运动功能瘫痪，无法与外界交流，除了有时候可以通过约定的眼部动作来进行交流。

凡双侧皮层脊髓束在中脑与桥脑之间发生阻断，或下运动神经元发生广泛周

围性损害的一些疾病，都能造成本综合征。

脑死亡

由于人工呼吸器能在病人全身其他器官都已衰竭的情况下，继续长时期地维持心肺功能，致使法学界和社会各界广泛接受这样的观点，即病人死亡的标志是起整合作用的脑功能，特别是脑干功能的全部停止。医生若要宣布病人脑死亡，必须要有引起大脑损伤的结构性或代谢性病因的证据，而且要排除可能起麻醉作用或肌肉松弛性瘫痪作用的药物的影响，特别是自行服毒的可能。如有体温降低至 30°C 以下的情况，必须予以纠正。脑死亡的全套诊断标准见表 170-3。

表 170-3 脑死亡的诊断标准（1 岁以上的病例）

下列所有 9 项指标都必须经过证实才能宣判脑死亡：

1. 已作充分努力通知病人的直系亲属或其他关系密切的亲友
2. 造成昏迷的病因明确，而且足以解释所有脑功能不可逆的丧失
3. 中枢神经系统抑制性药物，体温过低 ($< 32^{\circ}\text{C}$)，以及血压过低 ($\text{MAP} < 55\text{mmHg}$) 的作用均已排除。神经征象并非由神经肌肉阻滞药物所造成
4. 可以观察到的任何动作完全是由脊髓功能所支配
5. 咳嗽和/或咽喉反射消失
6. 角膜和瞳孔对光反应均消失
7. 外耳道注入冰水刺激到鼓膜不引起前庭眼球反应
8. 至少维持 8 分钟的呼吸停止试验证明无呼吸动作，而且记录到 PaCO_2 比试验前水平升高 $> 20\text{mmHg}$

注意：呼吸停止试验的操作须十分谨慎，使血氧过低和血压过低的危险性降至最低程度。若在测试过程中，动脉血压有显著下降，则应终止测试，应采动脉血标本进行测定其 PaCO_2 是否高于 55mmHg ，或较测试前水平升高 $> 20\text{mmHg}$ 。后者可证实脑死亡的临床诊断

9. 下述 4 项标准中至少有 1 项被确定：

- (1) 第 2 至第 8 项指标经 2 次检查证实，两次检查至少须间隔 6 小时
- (2) 第 2 至第 8 项指标已经证实
脑电图记录呈平线（无脑电活动）
在至少间隔 2 小时后作第二次检查，再次证实第 2 至第 8 项指标
- (3) 第 2 至第 8 项指标已经证实
脑动脉造影证实无颅内血液流动
在至少间隔 2 小时后作第二次检查，再次证实第 2 至第 8 项指标
- (4) 如果第 2 至第 8 项指标中，有任何项目因损伤或其他原因无法操作（例如，广泛面部损伤无法进行外耳道灌注冰水试验），可参照以下标准：
凡能测试的项目均经证实
未见颅内血液流动
首次证实后间隔 6 小时第二次检查再次证实所有能测试的标准

MAP = 平均动脉血压 PaCO_2 = 动脉血二氧化碳分压

第 171 节 谵妄与痴呆

据估计有 400 万~500 万美国人（占有年龄组人群的 2%，或 65 岁以上人群的 15%）有某种形式与程度的认知功能衰退（cognitive failure）。认知功能涉及知识获取、知识保存和知识运用的许多过程；认知功能衰退包括认知功能障碍或丧失。认知衰退最常见于谵妄（有时被称急性精神错乱状态）或痴呆。它也可以见于情感障碍，例如抑郁症（参见第 189 节）。

虽然谵妄和痴呆各有分明的特征，但一开始要区别两者亦可能有困难（表 171-1）。因为没有实验室试验可以可靠地确定认知障碍的肯定病因，临床评估通常是依据病史与体检。对病人基线功能的了解甚为重要，可以判定认知功能变化的程度与速度。

具有最大的临床重要性的一件事情就是要避免一个常见的临床错误，即将一个老年病人所发生的谵妄误认为是痴呆。对痴呆的评估可以慢慢地进行较长的时期，因为造成痴呆的病因极少有立即威胁到生命的危险。但是谵妄通常是由某种急性疾病或药物中毒所造成，发生谵妄的病人其病情可能会迅速恶化，除非及时明确诊断并接受治疗，可有生命危险。

表 171-1 谵妄与痴呆的差别*

谵 妄	痴 呆
发展迅速	发展缓慢
病程有波动	病程缓慢进展
有逆转可能	不可逆转
受到严重影响的是注意力	受到严重影响的是记忆
局限的认知障碍	全面的认知障碍
通常由全身性内科疾病或药物所引起	通常由阿尔茨海默病或脑血管疾病（多发性梗死性痴呆）所造成
需要立即的医学评估与治疗	不需要紧急的医学评估与治疗

* 这些差别一般都是可靠的，有助于诊断，但例外情况也不少见。例如，脑外伤性损害都是突然发生，但可以造成严重的、永久性痴呆；甲状腺功能过低可以引起缓慢进展的痴呆的征象，但通过治疗可以完全逆转。

谵 妄

（急性精神错乱状态）

谵妄是一种临床状态，其特征是认知、情感、注意、觉醒与自我感知等功能出现波动性紊乱，后者可以急性发病，事先并无智能障碍，或者可在慢性智能障碍的基础上附加发生。

有些临床医生将谵妄和急性精神错乱状态作为同义词应用；另一些医生则用谵妄来指伴有过度活动的精神错乱病例。更有一些医生则将全面发展的精神错乱称为谵妄，而将较轻的定向紊乱称为精神错乱状态。

一个人如果其觉醒水平有所降低（意识混浊）并且不能集中注意力，则他对来自环境的各种信息要作出正确的感知和分析，获取并记住新的信息，也必然会有困难；他可能对一些事实作出错误的判断或产生错觉。结果使他无法进行逻辑推理，处理一些信号性资料（例如进行计算或解释谚语）发生困难，变得焦急并激动，或表现出退缩行为，可以出现偏执或妄想的思想倾向。

病因学

谵妄可以发生在大脑正常的人身上，但更为常见的是出现在原先已有脑部疾病基础，例如痴呆的病例中。它在老年人中较为常见，可能是由于神经递质方面的改变，老年人脑细胞的丧失，以及同时伴发的疾病。谵妄可以由原发的脑部疾病引起，或者由身体其他部位的疾病影响到大脑所产生；常见的病因有代谢性、中毒性、结构性或感染性。不论病因是什么性质，大脑半球或丘脑和脑干网状激活系统的觉醒机制功能发生障碍。在急性疾病的基础上如果再加上睡眠受到干扰，以及极度的应激刺激，可使谵妄症状恶化（例如，重点监护病区中所见的精神病）。

代谢性或中毒性病因 实际上任何代谢性疾病都可能引起谵妄。可以引起谵妄的某些重要的代谢性和中毒的病因列举在表 171-2 中。在老年人中，药物不良反应是最为常见的病因。

表 171-2 谵妄的代谢性和中毒性病因

疾 病	抗胆碱能药物	其他药物
缺氧	止吐剂	酒精
高钾血症	抗组胺药（如苯海拉明）	抗高血压药物
甲状旁腺功能亢进		苯二氮草类
甲状腺功能亢进	抗帕金森病药物	西米替丁
低血糖症	抗精神病药物	地高辛
低血钾症	抗痉挛药物	麻醉剂
代谢性酸中毒	肌肉松弛剂	其他中枢神经系统
脑震荡后	三环抗抑郁剂	抑制剂
癫痫发作后状态		
短暂性脑缺血		

结构性病因 可以激发谵妄的结构性病变包括脑血管闭塞与脑梗死、蛛网膜下腔出血、原发的或转移性脑肿瘤、硬膜下血肿以及脑脓肿。大多数结构性病变都能被 CT 或 MRI 查出，而且许多病变都能产生局灶性神经体征，在进行体检

时就能被观察到。

感染性病因 可以引起谵妄的感染性病因有急性脑膜炎或脑炎，或脑外的各种感染，后者可能通过毒素的产生或导致发热引起谵妄。肺炎（甚至不伴有供氧障碍者）、尿路感染、败血症或病毒感染引起的发热，在易受伤害的大脑中，都可以引起精神错乱。发展较慢的脓肿或机会性感染临床诊断比较困难，在某些病例中可能需要脑组织活检来正确判定。

症状和体征

谵妄的症状常迅速波动，甚至在数分钟之内，而且在日落后有加重的趋势（sundowning）。最显著的症状是意识混浊伴有对时间、地点、人物的定向紊乱。很难集中注意力。对每天经常发生的事情和日常常规活动往往发生错乱。性格和情绪改变属常见。症状包括容易激惹、行为不当、胆怯、劲头过度或甚至明显的精神病征象，例如妄想、幻觉（通常是视幻觉）或偏执狂。有的病人表现出安静、退缩或淡漠，而另一些病人则表现出激动或活动过度；躯体的烦躁不安常表现为不停地来回走动。在很短的时期内病人可以表现出相矛盾的情绪。思维无法组织起来，语无伦次，常有显著的口齿含糊，讲话过快，创用新字，失语性错误，或杂乱无章的语型。正常的睡眠和进食格局通常也发生重大的倒错。某些病人会感到头晕。

诊断

必须进行快速的医学评估，因为谵妄可以有严重的预后，而且基本的病因时常是可以治疗的。据某些估计，收住医院的老年谵妄病例中有 18% 发生死亡，而且精神错乱的出现会使住院日期比没有精神错乱的病例增加一倍。

诊断几乎全部依据临床征象。表 171-3 列举了各项诊断标准。实验室检查应包括血液全套生化检查，全血计数与分类计数，梅毒的血清检查（例如性病研究实验室的 VDRL 试验），尿液检查并培养，血培养，甲状腺功能试验，维生素 B₁₂ 水平测定，以及毒理学筛选检查。除非怀疑癫痫持续状态（在老年人中极为罕见）或脑炎，脑电图、腰穿、单光子发射计算机体层摄影（SPECT）、以及正电子发射体层摄影（PET）等辅助检查均无特殊用处。一次增强的 CT 扫描可以查出陈旧或新近的脑梗死或硬膜下血肿。

伴有淡漠的谵妄必须与抑郁症作鉴别，特别在老年人中，虽然两者可以往往一起发生。同样，伴发激动与幻觉的谵妄必须与功能性精神病的表现作鉴别，功能性精神病是一种精神科疾病，几乎总是不伴发谵妄（或中毒）病例中所见到的定向紊乱、记忆丧失和认知障碍。如有躁狂症或精神分裂症的过去病史，则提示精神科疾病的诊断。

全身性内科疾病也可以激发谵妄，应仔细检查以指导治疗；例如，Wernicke-Korsakoff 综合征，可有显著的精神错乱，定向紊乱，以及记忆丧失。体温过低、心动过速、血压过低、震颤以及眼肌瘫痪强烈提示疾病与酒精有关。失神

表 171-3 谵妄的诊断标准

意识紊乱（即对环境感知的清晰度有所降低）伴集中、维持、转移注意力的能力的下降

认知功能改变（例如，记忆障碍、定向紊乱、言语障碍）或感知功能障碍的发展，后者不能用原先存在的、已经确诊的或正在发展中的痴呆来满意解释

精神错乱的表现短时间（通常数小时或数天）之内发生，并且在一天之中症状有波动

诊断全身性疾病引起的谵妄：

来自病史、体检或实验室检查的证据说明征象是直接由某一全身性疾病的病理生理后果所引起

诊断药物中毒引起的谵妄：

来自病史、体检或实验室检查的证据证实

1. 上述第一与第二项标准列举的症状是在药物中毒期间发展出来的；或
2. 药物的应用是与征象有病因学联系

诊断药物戒断引起的谵妄：

来自病史、体检或实验室检查的证据证实上述第一、第二两项标准中所列举的症状是在药物戒断综合征时期内，或之后不久发生的

诊断多发性病因引起的谵妄：

来自病史、体检或实验室检查的证据证实谵妄的发生有多种病因（例如，有不止一种的全身性疾病，或一种全身性疾病再加上药物中毒或药物不良反应）

性癫痫持续状态或复杂性部分性癫痫持续状态可以产生一种精神错乱状态，与谵妄很难鉴别。不过，癫痫持续状态引起的精神错乱现象要比谵妄更为稳定，但程度比谵妄轻，而且昏沉症状也比谵妄轻。虽然有错乱的表现，但癫痫病人与大多数谵妄病人相比，通常有令人惊奇的良好定向感觉。非惊厥性癫痫持续状态很容易被脑电图检查出来。显示棘-慢波或尖波放电的脑电图记录具有诊断性意义。单独的谵妄很少会激发抽搐性癫痫持续状态，但一次全身性强直-阵挛性癫痫发作往往可引起一种谵妄状态，后者可持续长达一天或更久。在脑病病例中，脑电图可以从两大脑半球记录到比 α 波更慢的节律。在肝性脑病或肾性脑病中可出现三相波。

治疗

如果基本的病因能被迅速确定并经过适当的处理，症状通常都能逆转，特别是如果病因为低血糖症、感染、医源性因素、药物中毒或电解质紊乱。但是，恢复过程可能缓慢（数天或甚至数周或数月），特别在老年病例中。

所有不必需的药物应该一律停用。对明确的病因应给予治疗，补充液体与营养物质。对怀疑有酗酒或戒断的病人应给以每天肌肉注射硫胺 100mg，至少连用 5 天，以保障吸收。在住院期间，对这种病例应该密切监测有无戒断征象，戒断可表现为自主神经障碍，并有精神错乱征象的加重。

应尽量使环境保持安静和平静，照明宜偏暗，但不要一片漆黑。医务人员与家属应让病人安下心来，加强其定向判断，对各种操作应及时多加解释。应避免

给予多余的药物，除非是用于治疗基本的病因。不过，有时候如果激动症状有可能危及病人本人、护理员或医务人员的安全时，也必须进行对症治疗。适当的约束有助于防止病人将静脉输液或其他治疗线路拔掉。对病人的躯体约束必须由经过训练的人员来施行；每隔2小时应将约束松开以防止发生损伤，一旦症状有好转应尽可能及早解除约束。

对治疗谵妄的药物的选用目前能作指导的科学性资料很少。小剂量的氟哌啶醇（0.25mg口服、肌注或静脉注射）或硫利达嗪（5mg口服）在处理谵妄病例中都能起帮助作用。有时候须用较大的剂量（氟哌啶醇2~5mg，或硫利达嗪10~20mg）。较新的药物，例如利培酮，可取代氟哌啶醇的口服治疗，但目前尚无肌注或静脉注射用的剂型。短效或中效苯二氮䓬类药物（例如阿普唑仑、三唑仑）可短时期控制激动症状；苯二氮䓬类药物可能使精神错乱症状加重，因此在需要使用时，应从最低有效剂量开始使用。所有治疗精神病的药物都应减量，并及早停药，以便评估病情的恢复过程。

痴 呆

痴呆是指智能功能和其他认知技能的慢性衰退，其严重程度足以妨碍病人日常生活活动的执行。

表171-4列举了许多已知的痴呆病因。痴呆可以发生在任何年龄，外伤或缺氧可以在年轻人中引起痴呆。不过，在大多数情况下，痴呆是老年人的疾病，在

表 171-4 痴呆的病因

代谢性-中毒性	结构性	感染性
缺氧 维生素 B ₁₂ 缺乏 慢性药物-酒精滥用及营养障碍 叶酸缺乏（不肯定） 甲状旁腺功能亢进伴发的高钙血症 低血糖症 甲状腺功能过低 脏器系统衰竭 肝性脑病 呼吸性脑病 尿毒症性脑病 糙皮病	阿尔茨海默病 肌萎缩性侧束硬化 脑外伤（急性、重度） 慢性硬膜下血肿 拳击手痴呆 脑肿瘤 小脑变性 交通性脑积水 亨廷顿舞蹈症 额叶放射损伤 多发性硬化 正常脑压脑积水 帕金森病 Pick病 进行性多灶性脑白质病 外科手术 血管性疾病 多发性脑梗死痴呆 肝豆状核变性（Wilson病）	细菌性心内膜炎 脑肿瘤（选择性） Creutzfeldt-Jakob病 Gerstmann-Sträussler-Scheinker病 HIV相关疾病 神经梅毒（全身麻痹狂） 结核性与真菌性 脑膜炎 病毒性脑炎

65岁以上的人群中它的患病率超过15%，而在80岁以上的人群中则占40%。收住慢性疾病护理院的病例中，半数以上是痴呆病例，痴呆是老龄化成人最害怕的情况。

虽然随着年龄的增长新的记忆的保存会有所减退，但其他认知功能相对保存完好。因此，痴呆是有别于正常功能活动的一种显著的变化。传统的分类是将痴呆分为阿尔茨海默型与非阿尔茨海默型。有时候根据病因也有将痴呆分为可逆性或不可逆性，虽然这样一来使得痴呆与谵妄的区别变得更为复杂。

在老年病人中，临床医生应该分清痴呆的早期阶段认知障碍和增龄相关的记忆障碍。出现增龄相关的记忆障碍的人，与他们的同龄人相比，回忆的功能有相对的不足。他们学习新的信息比较缓慢；但如果给他们额外的时间来完成这些任务，他们的智能活动通常是充裕的。

抑郁症的痴呆（过去被称为假性痴呆）通常是指一些表面看来是痴呆的病例，但后来发现并无神经病理性疾病，而是由抑郁症所造成。当他们的抑郁症经过治疗以后，精神活动能力可重新恢复。更为常见的情况是抑郁症和痴呆同时存在；在这种情况下，治疗抑郁症仍然很重要，但不能使认知功能完全恢复。

痴呆的诊断依据是详细的病史询问与精神状态检查。表171-5列举了各项诊断标准。药物或其他毒性因素的认定需要家庭成员的协助。抑郁症病人一般进食少，有便秘现象，睡得比常人少，而在晚间行动表现最好。他们回答问题时比较缓慢，但一旦有所回答，答话内容往往是正确的；他们可能表现半缄默，但很少有失语。他们很少会忘记当前发生的重大事件，或者对他们个人具有重要意义的事件。严重的抑郁症病人所主诉的记忆减退与临床检查的发现不相称。与此相反，痴呆的病人很少诉述有记忆问题。与痴呆病人不同，抑郁症病人的神经系统体检一般无特殊发现。

预后和治疗

痴呆病情的进展速度变动较大，视病因而定。痴呆可以呈静止性，如果是发生在一次急性严重的脑外伤后，或者一次短暂的心搏停止后。酒精性痴呆的病人如能戒酒则能有显著的长时期的病情改善。控制高血压或糖尿病可能减慢或阻止血管性（多发性脑梗死）痴呆的进展，在少数病例中能引起病情的改善。

即便智能功能不能恢复或病情的进展无法阻止，采取一些简单的支持性措施（例如，频繁的增强定向力的辅导；明亮、愉快、熟悉的环境布置；将新的刺激减少到最低限度；正规的低应激性的活动）能起到很大的帮助。有助于改善时间定向力的措施有应用大字体的日历与时钟，以及定时执行日常的生活活动；医务人员佩戴大的姓名牌并且反复作自我介绍有助人物定向。要让病人有充分的时间来适应并熟悉新的环境、常规与人物。各种解释应该确切而简明，不重要的操作一概可以免除。

表 171-5 痴呆的诊断标准

出现多发的认知障碍，表现有以下两个方面：

1. 记忆障碍（学习新信息的能力，或回忆已学到信息的能力，发生障碍）
2. 认知功能紊乱，具备以下一项或多项：
 - (1) 失语（言语功能障碍）
 - (2) 失用（病人运动功能无障碍，但是不能执行运动活动）
 - (3) 失认（感觉功能正常，但是不能辨认物件）
 - (4) 执行性功能活动（例如计划、组织、程序设计、抽象概括）的障碍。

上述记忆障碍和认知功能紊乱均已引起病人的社会职能或职业工作的严重障碍，与过去的功能水平相比，有明显的减退

病程的特征是发病渐进，认知衰退进展加重。各种认知障碍并不是限于在谵妄时期才有

阿尔茨海默病的诊断标准：

上述痴呆诊断标准（第1与第2两项）中所列举的认知障碍并非由以下任何情况所造成：

1. 其他可以引起记忆与认知进行性缺失的中枢神经系统疾病（例如，脑血管疾病、帕金森病、亨廷顿病、硬膜下血肿、正常脑压脑积水、脑肿瘤）
2. 可以引起痴呆的各种全身性疾病（例如，甲状腺功能过低、维生素 B₁₂ 或叶酸缺乏、烟酸缺乏、高钙血症、神经梅毒、HIV 感染）
3. 药物或毒品滥用诱发的各种情况

血管性痴呆的诊断标准：

局灶性神经体征与症状（例如，腱反射的亢进、伸性划蹠反射、假性球麻痹、步态异常、某一肢体无力），或提示脑血管疾病的辅助检查证据（例如，多发的梗死累及皮层与皮层下白质），经判断与痴呆症状有病因学的联系

其他医学情况引起的痴呆的诊断标准：

来自病史、体检或实验室检查的证据指出痴呆是由下列情况的直接病理生理后果所引起：例如，帕金森病、亨廷顿病、Pick 病、Creutzfeldt-Jakob 病、头部外伤、HIV 感染、正常脑压脑积水、甲状腺功能过低、脑肿瘤、维生素 B₁₂ 缺乏或颅内放射损伤

应避免让病人住在安静而昏暗的独用房间里。室内应有充分的照明，要具备一些感觉性刺激，例如夜灯，以及无线电或电视机，以帮助病人建立正常的定向和维持注意力。环境设置应保障病人的安全；例如，应装备信号系统以监测病人有无走失。过度刺激和刺激不足都应避免。和熟悉的人相处，以及医务人员时常的查房能鼓励病人保持社交活动；应避免让病人过孤独的生活。医务人员应避免和病人发生对抗或采取威吓性行动。尽可能让病人保持各种主动的活动；病人的家属应该让病人一起来参加各种家庭活动，但要避免可引起其焦虑或错乱的活动。每天可从事一些锻炼以减少烦躁不安，改善平衡功能，保持心血管系统的健康状态。工疗与音乐疗法能帮助维持精细的运动控制，并提供非言语性刺激。集体治疗（回忆往事与进行社交性活动）能帮助病人提高交谈和人际交往的技巧。为病人家属提供的咨询可以教会家属如何防止病人发生跌跤，以及病人出现激动时如何避免受到病人击打。如果能将生活常规简化，并且照料者对病人的期望能有所降低，但要不让病人感觉到自我控制或个人自尊心有完全的丧失，则病人确

实会表现出某些进步。

如果能避免使用或严格限制具有中枢神经系统作用的药物,则往往能使病人的功能活动更有所改善。对老年人为控制无理行为而应用精神作用药物目前还有争议。不过,病人如有抑郁症的临床表现,则应用抗抑郁剂能暂时改善功能。治疗抑郁症,应使用非抗胆碱能性抗抑郁剂;治疗焦虑与睡眠障碍,可使用短效或中效苯二氮䓬类药物,但剂量要谨慎控制。其他行为异常的治疗问题较多。常用的有抗精神病药物,但它们的疗效尚不确定,除非病人有精神病症状。时常发生毒性作用,而且可能相当严重。如果不得已而使用,剂量应很低,而且不应长时期使用。对非阿尔茨海默型痴呆,目前没有证据提示增强胆碱能药物有什么效益。

在完成医学评估和确定治疗方案以后,主要的责任都落在病人家属肩上。虽然痴呆很少能得到治愈,但临床医生还是能对其家属起些帮助作用,让他们明白虽然疾病的性质是进行性加重,但许多可能使病情加重的并发因素是可以控制的。护理痴呆病人所带来的应激负担是十分巨大的,对医生和病人家属的身心健康都能产生不良的影响,妨碍对病人的护理。临床医生能察觉照料者精疲力尽的早期症状,指导家属向有关的社会救助机构求援,加强对病人的整体护理。救助小组成员(社会工作者、营养师、护士、助理员以及其他人员)可为病人及其照料者提供指导和具体的支持。

阿尔茨海默病

认知功能进展性并毫无逆转的丧失,伴大脑皮层和皮层下灰质内过量的老年斑,后者含有 β 淀粉样蛋白,以及由tau蛋白组成的神经原纤维缠结。

流行病学

早年发病的类型只占2%~7%的病例,通常是由遗传性基因突变所引起。常见的类型影响60岁以上的人群,其发病率随年龄的增长而增高。

估计患阿尔茨海默病的美国人为400万,每年带来的经济损失约为900亿,包括医疗与护理费用、社会服务支出、生产力的丧失以及早年死亡带来的损失。女性发病率约为男性的一倍(可能是由于女性的寿命比男性长,但女性性别亦可能是一个危险因素)。老年人痴呆病例中,65%以上是阿尔茨海默病。大约在15%病例中,血管性痴呆与阿尔茨海默病可以共存。

病因学

阿尔茨海默病的病因不明。在15%~20%病例中呈家族性发病。余下的所谓散发性病例具备某些遗传性决定因素。现已知至少有位于染色体1、14、19与21上的4个明确的基因影响疾病的始发与进展。染色体21产生淀粉样蛋白的前体蛋白,在阿尔茨海默病(以及其他一些疾病)病例的脑内都有淀粉样蛋白的积累。染色体19产生载脂蛋白(apo)E等位基因1~4($\epsilon 1 \sim \epsilon 4$)。在白种人中,

$\epsilon 4$ 等位基因的存在增加阿尔茨海默病的发病危险性；在黑人中， $\epsilon 2$ 与 $\epsilon 4$ 增加发病危险性。染色体 21 三体性在 Down 综合征病例中产生早年发病的阿尔茨海默病。这些发现支持流行病学的观察即本病大多数早年发病病例和某些晚年发病病例中都有常染色体显性遗传的型式，但在晚年的外显率不定。一些未经证实的推测涉及激素水平降低与接触金属的影响。

发病机制

在大脑皮层、海马以及皮层下结构（包括 Meynert 基底核的一些选择性神经元）、蓝斑和背侧缝核内，都有神经元的丧失。大脑的葡萄糖利用和灌注在某些脑区（在疾病早期阶段的顶叶和颞叶，以及后期阶段的额前区皮层）有所降低，可以通过正电子发射断层摄影（PET）测出；不过这种降低究竟是发生在脑细胞死亡之前或后则不明。脑的微血管结构也可能被累及，如在刚果红染色性（即淀粉样变性）血管病变中所见。

轴索斑块或老年斑块（由淀粉样蛋白组成的核心及其周围的轴索、星形细胞与胶质细胞共同组成）和神经原纤维缠结（由双股螺旋细丝组成）在阿尔茨海默病的发病机制中都起着作用。老年斑和神经原纤维缠结亦见于正常老化过程，但在阿尔茨海默病病例中要更为常见得多。

在阿尔茨海默病中有特殊的蛋白质异常发生。 β -淀粉样蛋白被认为与疾病的发病机制相关。正在进行的研究试图明确究竟淀粉样蛋白是否具有毒性作用因而是造成认知功能衰退的病因，或者只是一种生物学反应，属于继发的现象。在脑内与肝脏内产生的 Apo E 蛋白能影响一些大脑过程，包括淀粉样蛋白沉积、细胞骨架完整性以及神经元修补的效率。Apo E 在阿尔茨海默病中的作用已愈见肯定。这个蛋白有三种等位基因形式： $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$ ，可以组成 6 种基因型式： $\epsilon 2/\epsilon 2$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 和 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 。在具备 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 基因型式的人群中，发生阿尔茨海默病的危险性显著地升高，他们很可能在 60~75 岁之间发生本病。而在具备 $\epsilon 2$ 等位基因的人群中则本病的发病率可能有所降低。因为在活到 85 岁的人群中，有大约 40% 的人会发生可被诊断出的痴呆，不论其 Apo E 的类型是属于哪一种，因此这种遗传性测试对预测个人在晚年是否会发生阿尔茨海默病并不是很有用。测试 Apo E 的药盒已有供应。作为阿尔茨海默病的一项辅助诊断试验（而不是预测性试验）的应用正在研究之中。

有一些蛋白质在脑内有异常的增高并且可出现在脑脊液内。它们是否对促成疾病起病因的作用，或者只是疾病的标志物，还不肯定。来自神经原纤维缠结的 tau 蛋白对明确痴呆属于阿尔茨海默病有高度的特异性，但敏感性低；稍有不同的一种 tau 蛋白也在进行性核上性眼肌瘫痪（参见第 179 节）的病例中有所积累。胆碱乙酰转移酶显著降低，使乙酰胆碱的可得性减少。生长抑素、促皮质素释放因子以及其他一些神经递质也都有显著的降低。

症状和体征

阿尔茨海默病可以分为若干临床阶段。不过，各病人之间的差异较大，而且疾病的进展往往也不像以下讨论所提示的那么正规有序。疾病进展呈渐进性，虽然有时候症状看来能保持平稳一段时期。

早期阶段的特征是近事记忆的丧失，不能学习并保留新的信息，语言问题（特别是选用适当的文字），情绪大幅度波动，以及性格改变。病人对执行日常生活活动愈来愈感到困难（例如，计算收支平衡，外出不至迷路，记住将各种物件安放在何处）。抽象的思维或正确的判断可能都有减退。病人对控制和记忆的丧失的反应可表现为容易激惹，不友善，或激动。某些病人有孤立的失语症或空间视觉认知困难。虽然早期阶段的病情可能并不妨碍病人的社交活动，但病人家属可能会发现其一些奇怪的行为（例如，去商店购物半途发生迷路，或忘记最近宴请的客人的姓名），伴同情绪不稳定性发病。

在中期阶段，病人不能学习并回忆新的信息。远事记忆亦受到影响，但并不完全丧失。洗澡、进食、穿衣或上厕所等活动可能需要他人帮助。行为的混乱可表现为出门迷路，激动，不友善，不合作，或攻击性行动。到了这个阶段，病人已丧失所有的时间与地点定向感觉，因为正常的环境或社交性信号或线索的应用效率都大为降低。病人时常迷失方向，有时候可严重到找不到自己的卧室或卫生间。虽然他们能保持下地行动，但易跌倒，或因精神错乱而发生意外。

在严重阶段，病人已不能行走，不能执行任何日常生活活动，通常还有大小便失禁。近事和远事记忆完全消失。病人甚至不会吞咽并进食，很容易发生营养不良、肺炎（特别是吸入性肺炎）以及褥疮。因为此时病人一切生活活动都须完全依赖他人照顾，往往只能将他们安顿在能提供长期全面护理的机构中。最后，病人缄默无语。因为这些病人无法向医生诉述症状，老年病人对感染往往又不产生发热或血白细胞升高的反应，所以临床医生发现病人病情有变时，只能凭借经验与警惕性来处理。

运动障碍或其他局灶性神经障碍出现得很迟，虽然在疾病的各个阶段癫痫发作的发病率都有所提高。阿尔茨海默病的末期阶段是昏迷和死亡，通常是死于感染。

并发症

行为方面的并发症包括不友善，激动，迷路，与不合作。精神方面的并发症包括抑郁，焦虑，与类偏执狂反应。真正的精神病（偏执狂、妄想与幻觉）只见于10%左右阿尔茨海默病病例。此外，随着病程的延长，大约80%的家属或照料者会产生抑郁症状。代谢性问题（如脱水、感染、药物毒性作用）可加重认知障碍，而使照顾病人的工作变得更为困难。用于治疗阿尔茨海默病的一些常用药物（特别是针对行为异常的抗精神病药物），可以引起帕金森综合征的动作障碍与直立性低血压。具有抗胆碱能不良反应的三环类抗抑郁剂可引起便秘、尿潴留、青光眼与癫痫发作。非处方类抗组胺药物能使精神错乱更为恶化。以上提到

的这些并发症有可能导致将病人过早送入收容性机构的危险，应尽量避免或迅速予以治疗，因为其中有不少是可以控制或逆转的。

诊断

诊断通常依据病史、体检、实验室检查以及排除其他可以引起痴呆的病因。应该进行正规的精神状态检查；最常用的是 Folstein 简易精神状态检查量表（图 165-1）。Barthel 量表可以用来评估日常生活活动能力。对大约 85% 阿尔茨海默病病例，依据详细的病史和正规的神经系统体检，都能作出正确的诊断。很少有必要作脑组织活检，后者也很少有用。

痴呆的主要征象是短期记忆与长期记忆的障碍，抽象思维以及判断的障碍；其他高级皮层功能的障碍；以及性格的改变。认知障碍的进展性加重证实阿尔茨海默病的诊断，因为本病的病情是不会有好转的。以下一些标准有助于阿尔茨海默病可疑诊断的确立：经临床检查与正规精神状态检查确定的痴呆；认知功能至少有 2 个或更多领域出现障碍；记忆与其他认知障碍进展性恶化；无意识障碍；发病在 40~90 岁之间，最常在 65 岁以后；而且没有全身性或脑部疾病可以解释记忆和认知障碍的进展性加重。有些测试工具，例如 Hachinski 缺血量表，可用来鉴别与阿尔茨海默病引起的血管性痴呆。

实验室检查应包括全血细胞计数、电解质及生化全套测试、甲状腺功能、叶酸与维生素 B₁₂ 水平、梅毒 VDRL 检查以及尿液检查；在某些病例中，心电图与胸部 X 线摄片有助诊断。如病史提示占位性病变，或有局灶性神经体征存在，或痴呆病史较短，应作 CT 或 MRI 检查以排除肿瘤、梗死、硬膜下血肿与正常脑压脑积水。PET 主要是科研性质的检测技术，而 SPECT 能提供有关脑灌注型式相似的信息，在某些病例中有助于鉴别诊断。很少有必要作腰穿检查，但如果怀疑某种慢性感染或神经梅毒是认知障碍的病因，则必须进行腰穿作脑脊液检查。

抑郁症是老年人中最为常见的精神科问题，它可以与早期阶段阿尔茨海默病的表现非常相似，而且在 20% 左右的病例中两者可以共存；因此，凡遇到表现为认知障碍的病例应考虑到抑郁症。

预后和治疗

认知功能的衰退是不可避免的，但病情进展的速度是不可预料的。存活期自 2 年至 20 年不等，平均为 7 年。

对阿尔茨海默病的一般性治疗原则与所有痴呆的治疗相同（见上文痴呆的治疗）。

某些能增强胆碱能神经传递的药物，例如 Donepezil [即安理申 (aricept)]，至少在疾病的早期阶段能暂时改善记忆功能。不过，这些药物并不能改变基本病理变化的稳步恶化。他克林 (tacrine) 引起的不良反应较多。安理申开始试用的剂量是每天晚上 1 次 5mg，过 4~6 周以后，可增加至 10mg；须连续用药数月才

能评估其疗效。有关抗氧化剂（如维生素E）、雌激素和非类固醇抗炎药的治疗尚在研究之中。

许多药物都能引起中枢神经系统不良反应，包括精神错乱和倦怠。镇静剂如苯二氮草类药物，应尽可能避免使用。抗胆碱能药物，例如某些三环类抗抑郁剂、抗组胺制剂、抗精神病药物以及苯甲托品，均应避免使用。

银杏叶浸出物能使阿尔茨海默病或血管性痴呆病例的记忆丧失与其他症状进展有所减慢或有中度的逆转。银杏叶制剂可能起着自由基清除剂的作用。不良反应很轻微；治疗应用尚需进一步研究。

非阿尔茨海默型痴呆

Lewy 体痴呆可算是仅次于阿尔茨海默病的第二位最常见的痴呆疾病。Lewy 包涵体是帕金森病中变性神经元的标志性病变，可见于伴有或不伴有帕金森病征象的痴呆病例。在 Lewy 体痴呆中，Lewy 体可占有显著的优势地位，或可与阿尔茨海默病的经典病理变化有所混合。Lewy 体痴呆的症状、体征和病程与阿尔茨海默病相似，主要不同点是幻觉（主要是视幻觉）更为常见，而且病人对抗精神病药物诱发锥体外系不良反应的作用极为敏感。

其次较为常见的老年人痴呆的病因是血管性痴呆，后者可与阿尔茨海默病共存。其他的一些痴呆的病因见表 171-4。

非阿尔茨海默型痴呆病例的表现有时候可以与阿尔茨海默病病人相似。有时一些高级神经活动领域，包括言语（失语症），运动活动（失用症），感觉传入的辨认（失认症），判断，近期记忆，性格，与行为可有特殊的障碍。

与阿尔茨海默病的认知和行为变化有所不同，其他类型痴呆中所见的这些变化可以突然发生，而且不一定进展性加重。局灶性神经症状（例如步态异常、癫痫发作）、二便失禁以及肌肉异常都可以是非阿尔茨海默型痴呆综合征的部分征象，而且可以出现在病程的早期。

血管性痴呆

脑血管疾病可以破坏足够的脑组织导致脑功能障碍。单一的、位于关键性部位的梗死，或者多发的小的梗死都可以引起血管性痴呆，一般见于脑部小血管或中等血管的疾病，在男性中较为常见，大都在 70 岁以后发病。在高血压和/或糖尿病患者，或吸烟过度者中，血管性痴呆往往更为多见。如能控制血压、控制血糖（90~150mg/dl）戒烟，一般能使进展性血管性痴呆的发展有所减慢。在高达 20% 痴呆病例的病理解剖检查中可发现某些程度的血管性损害。

因为病理过程涉及脑部梗死，血管性痴呆有呈现阶梯式进展的倾向，每一次血管性事件伴有智能的减退并且往往还有神经体征的发展。认知功能的丧失也可能表现出一些局灶性质。在早期阶段，性格与领悟力要比阿尔茨海默病患者保存

得更好些。随着疾病的进展,可出现各种神经体征,特别是偏瘫、假性球麻痹伴病理性哭笑无常,以及其他的锥体外系功能障碍的体征。

血管性痴呆的症状有时候与阿尔茨海默病的症状很相似,两者的鉴别可能有困难。使用评估工具,例如 Hachinski 缺血量表,能提供帮助。发病早(年龄<75岁);男性;吸烟史;脑卒中、糖尿病、心脏疾病或高血压的过去病史;以及局灶性神经障碍的存在,或临床进展呈现间歇性病程,这些都有助于将血管性痴呆与阿尔茨海默病区别开来。一些辅助检查,包括 CT 或 MRI 的结果,可支持血管性痴呆的诊断,但不能起确定诊断的作用,没有任何一种诊断性方法是万无一失的。甚至在病理解剖时,有时候也无法下肯定的诊断,因为这两种痴呆疾病有一些共同的神经病理特征。

Binswanger 痴呆(皮层下动脉硬化性脑病)不常见,半球深部白质内有多发的梗死,大都伴发有严重的高血压症与全身性血管性疾病。虽然本病在临床上与血管性痴呆相似,但其特征是急性脑卒中伴发的局灶性神经症状更为多见,病情恶化的病程演进也更为迅速。MRI 与 CT 显示与大脑皮层相邻的脑半卵圆区内有脑白质病变的表现。

其他病因

25%以上的帕金森病患者有痴呆;有的估计认为可高达 80% (参见第 179 节)。在病理解剖时,可发现帕金森病患者脑部的某些神经病理变化,以及不少生物化学改变,与阿尔茨海默病患者中所见的相同。帕金森病还可伴发一种严重程度较轻的皮层下痴呆。

进行性核上性眼肌瘫痪伴发的痴呆通常先有其他神经症状发生在前,例如多次的跌倒、体轴肌张力障碍性僵直、颈后仰、核上性眼肌瘫痪、吞咽困难与呐吃。

亨廷顿舞蹈症病人也可表现出痴呆症状,但诊断通常比较明确,因为有家族史,发病年龄较轻,以及本病特征性的运动异常(参见第 179 节)。若有疑问,遗传学分析有助诊断。

Pick 病是痴呆中较少见的一种类型,累及大脑皮层的额部与颞部。病人有显著的淡漠与记忆障碍;他们可以表现愈来愈明显的粗心大意,不注意个人卫生,维持注意力集中的时间的缩短。虽然本病的临床表现与 CT 所见可能都相当分明,但只有在进行病理解剖后才能作出肯定的诊断。在本病病程的早期可以发生 Klüver-Bucy 综合征,出现情绪反应迟钝,过度的性行为,口的运用过度(贪食、吮吸以及口唇的咂动),并有视觉失认。

额叶痴呆综合征可继发于额叶内在的病理变化,原发的或转移性肿瘤,过去的手术操作,脑部的放射治疗,或严重的脑外伤。发生在职业拳击手中的,由反复头部外伤造成的拳击手痴呆看来和 Apo E ϵ 4 等位基因有联系。

正常脑压脑积水的特征是由进行性痴呆、小便失禁和步态异常（不稳的缓慢的阔底步态）所组成的三联症。发病通常隐袭，大多数发生在中年后期或老年期。本病在男性中较为常见，偶尔和过去的脑膜炎、蛛网膜下腔出血、头部外伤或神经外科手术操作有关。在大多数病例中都无过去损伤的证据。正常脑压脑积水可能是由于大脑凸面上的蛛网膜粒形成瘢痕，引起脑脊液吸收的减慢、脑室扩大以及额叶运动障碍。辅助检查诊断的依据是正常偏高的脑脊液压力（150~200mmH₂O），CT显示脑室扩大、脑部顶端脑沟变窄，而不伴有蛛网膜下腔的扩大。应用脑脊液分流手术的治疗效果不一致。有时候分流手术后痴呆症状有逆转；某些专家倡议先作治疗性腰穿，放出大约30ml脑脊液。如果放脑脊液后步态与认知有持续数小时或数天的改善，则提示有价值进行分流手术。

硬膜下血肿可引起精神状态的改变，产生昏迷、谵妄或一种痴呆综合征。当血液在硬膜下腔内开始积聚以后任何时间都可开始出现认知功能变化，其进展速度的快慢，视血肿的大小与定位而定。这种慢性综合征与血管性痴呆可能相似，都有局灶性神经体征与认知变化。及时清除血肿可使认知功能恢复并防止智能功能进一步的丧失。不过，某些专家认为在血肿对大脑产生长期（或许1年或更长）的压迫后，即便将血肿清除对改善认知功能也起不了什么作用。

最公认的感染性病因造成的痴呆是 Creutzfeldt-Jakob 病；记忆缺失、脑电图改变、肌阵挛以及有时的共济失调，都是显著的征象（参见第162节）。致病的感染因子是一种朊病毒（prion），可以通过遗传途径获得，通过组织移植，原始部落的食人肉习俗，以及看来是通过吃食疯牛病感染过的牛肉制品而获得感染。大多数病例是散发的，它所引起的特征性海绵状脑病与阿尔茨海默病中所见的脑部病理变化显然不同。其病程演进也较阿尔茨海默病更为迅速，通常为6~12个月。

另一种与朊病毒相关的痴呆疾病是 Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病，典型病例以共济失调为发病征象，以后再发生认知功能衰退（参见第162节）。本病影响更为年轻的人员，而且病程也较 Creutzfeldt-Jakob 病更为延长。

全身麻痹狂（general paresis）是神经梅毒的一种类型，过去一度曾经是西方社会中痴呆的一个常见病因。在发展中国家，目前仍有流行。除智能衰退外，还可发生震颤和瞳孔变化。应取脑脊液作荧光梅毒螺旋体抗体（FTA）测试，因为血清 VDRL 试验缺少特异性。如果梅毒 FTA 试验阳性则诊断可以确立。

艾滋病痴呆是 HIV 感染后期阶段的一个并发症。痴呆可以由 HIV 病毒引起，或被引起进行性多灶性白质脑病的 JC 病毒引起，或由各种其他的机会性感染因子所引起，包括真菌、细菌、病毒或原虫，在病理解剖时可以予以确定。早期征象包括思维与表达缓慢、思想集中困难与淡漠，而领悟力保存，抑郁症表现也很少。运动动作缓慢；可有明显的共济失调和无力。反射出现异常，包括伸性划蹠反射。应用齐多夫定（zidovudine）治疗往往可使病情改善，有时候接近戏

剧性的程度。

第 172 节 惊厥性疾病

(参见第 260 节新生儿惊厥性疾病)

惊厥性疾病有两种：一种是孤立的、非复发性惊厥发作，例如出现在发热性疾病中的惊厥发作或发生在头部外伤后的惊厥发作；另一种是癫痫，即反复的、阵发的大脑皮层功能紊乱，其特征是突发的、短暂的、发作性意识改变，运动活动，感觉现象，或异常的行为，都是由大脑神经元异常的过度放电所造成。

如果刺激的强度足够强烈（例如，致惊厥药物、缺氧、低血糖），则甚至正常的大脑也会出现过度放电，导致惊厥发作。在癫痫患者中，一些外源性因素，例如声、光、触觉刺激，罕见地也能激发惊厥发作。

病因学和发病率

各种脑部疾病或全身性疾病（表 172-1），只要能引起局灶的或全面的大脑皮层功能紊乱，都有可能引起惊厥发作。长期应用酒精、安眠药、精神安定剂者，在突然停药后也可以发生惊厥发作，作为一种戒断症状。在许多情况下，只发生一次孤立的惊厥发作。不过，如果惊厥发作反复发作，数年或甚至终身，则应该诊断为癫痫。

表 172-1 惊厥发作的原因

情 况	举 例
脑水肿	子痫，高血压性脑病
脑缺氧	Adam-Stokes 综合征，屏气，一氧化碳中毒，颈动脉窦过敏，脑梗死
脑外伤	产伤，颅骨骨折
中枢神经系统感染	艾滋病，脑脓肿，脑囊虫病，恶性疟疾，脑膜炎，神经梅毒，狂犬病，破伤风，弓形虫病
先天性或发育性脑结构缺陷	神经元迁移障碍
占位性病变	颅内出血，颅内肿瘤
高热	急性全身性感染，中暑
代谢性障碍	高血糖症，高钠血症，低钙血症，低血糖症，低镁血症，低钠血症，甲状旁腺功能过低，苯丙酮尿症
致惊厥或毒性药物的应用	酒精，樟脑，氯喹，可卡因，铅，戊四氮，印防己毒素，土的宁

从病因学角度，可以将癫痫分为症状性或原发性两大类。症状性（癫痫）是

指存在可疑的病因,而且针对病因或许还可试行特殊的对因治疗。原发性(癫痫)是指找不到明显的病因。目前还不清楚的遗传性因素可能是大多数原发性癫痫病例的基本病因。

发生癫痫的危险性从出生到20岁期间是1%,到75岁时是3%。大多数病人只有一种惊厥发作类型;30%左右病人可有二种或更多的发作类型。大约90%的发作是全身性强直-阵挛性痫性发作(在60%病例中是唯一的一种类型;在30%病例中还可有其他发作类型)。失神见于大约25%病例(4%为单独一种发作类型;21%还伴有其他发作类型)。复杂性部分性痫性发作见于18%病例(6%为单独一种发作类型;12%伴有其他类型发作)。

原发性癫痫一般在2~14岁之间发病。在2岁以前发病的癫痫发作通常是与发育缺陷、产伤、或代谢性疾病有关。在25岁以后起病的可能是继发于脑外伤、脑肿瘤或脑血管疾病,但50%病因学不明。

症状和体征

临床表现取决于癫痫发作的类型,后者可以分为两大类:部分性发作和全面性发作。在部分性发作中,过度的神经元放电只局限于大脑皮层某一部位内。在全面性发作中,过度的神经元放电弥漫地波及双侧全部的大脑皮层。有时候一侧半球某部的一个局灶性病变能激活双侧全部的大脑皮层,其速度是如此之快,以致在任何局灶性体征出现之前,已经产生了全身性强直-阵挛性痫性发作。

先兆是发生在复杂性部分性发作或全身性强直-阵挛性发作即刻前的感觉性或精神性征象,先兆实质上就是痫性发作的开端。一次痫性发作(最常见的是在一次全面性发作)停止后可以出现一种发作后状态,其特征是深睡、头痛、精神混乱与肌肉酸痛。

单纯的部分性痫性发作表现为运动、感觉或精神运动征象而不伴有意识的丧失。具体的表现视受累及的脑区而定(表172-2)。在Jackson型痫性发作中,局

表 172-2 不同脑区的部分性痫性发作的表现

局灶性临床表现	痫性灶部位
双侧性强直性姿势	额叶(辅助运动区)
咀嚼或口唇吮噎动作	前颞叶
复杂的自动症行为	颞叶
局限的麻木或针刺感	顶叶(皮层感觉区)
局限的肌肉抽搐(Jackson型痫性发作)	额叶(皮层运动区)
嗅幻觉	前内侧颞叶
视幻觉(闪光)	枕叶
视幻觉(成形的人或物象)	后颞叶

灶性运动症状可从某一侧手部开始,然后向肢体近端“推进”其他的局灶性发作

可首先累及面部，随后向下扩展累及一侧上肢，以及有时候一侧的下肢。某些部分性运动性发作一开始表现为一侧上肢的上抬，头部随着转向上抬的上肢。某些部分性发作最终发展为全身性抽搐发作。

在复杂性部分性痫性发作中，病人会有 1~2 分钟时间对环境丧失接触。一开始，病人可能出现呆视，执行一些无目的性的自动动作，口中发出一些他人无法听清楚的语声，也不明白讲出的话，会抗拒别人善意的帮助。在痫性发作的运动表现停止之后，精神错乱现象仍继续持续 1~2 分钟。这些发作可在任何年龄发病，应首先排除结构性病理变化（例如，颞叶近中部硬化，恶性级别低的星形细胞瘤）。复杂性部分性痫性发作最常起源于颞叶内，但可起源于任何一个脑叶。

无诱因的攻击性行为不是复杂性部分性痫性发作的特征。不过，如果在发作当时受到遏制，则病人也可能会对约束者报以拳打脚踢，就像处于全身性抽搐发作后精神混乱状态中的病人一样。患有颞叶癫痫的病人在发作间歇期出现精神障碍的发病率高于正常人群；33% 可有心理障碍，而 10% 可有精神分裂症样精神病或抑郁性精神病的症状。

全身性痫性发作一开始就表现出意识丧失与肢体运动征象。这些发作往往有遗传性或代谢性病因。全身性痫性发作可以是原发的全面性发作（一开始双侧大脑皮层就被累及），或继发的全面性发作（先有局灶性皮层放电，快速继以双侧性扩散）。全身性痫性发作包括婴儿痉挛、失神发作、全身强直-阵挛性抽搐发作、失张力性发作与肌阵挛性痫性发作。

婴儿痉挛是原发的全面性痫性发作，其特征是突发的双上肢屈曲、躯干前屈、与双下肢伸直。一次发作只持续数秒钟，但一天可反复发作许多次。这种发作只见于 3 岁以内的患儿，以后常为其他类型的痫性发作所取代。通常有明显的发育异常。

失神痫性发作（过去称为“癫痫小发作”）是一种短暂的，原发的全面性痫性发作，表现为持续 10~30 秒的意识丧失，伴有眼睑每秒 3 次频率的抖动，体轴的张力消失可有可无。发作时病人并不跌倒，也无肢体抽搐；病人突然中止正在从事的任何活动，发作一停病人可突然重新继续原先的活动，没有任何发作后症状，或者甚至不知道刚才已有过一次发作。失神发作具有遗传因素，主要发生在儿童中。若不予治疗，这种发作很可能一天发作许多次。发作往往发生在病人安静端坐时，过度换气可以激发发作。在活动锻炼时极少会出现发作。

全身强直-阵挛性发作典型地以一声尖叫开始；随即神志丧失，跌倒于地，继而先出现全身强直性抽搐，随后转为阵挛性抽搐，头部、躯干与四肢肌肉全部都参与抽搐发作。可发生大小便失禁。一次发作通常持续 1~2 分钟。继发的全面性强直-阵挛性发作以单纯的部分性发作或复杂性部分性发作为开始征象。

失张力性发作为短暂的、原发的全面性发作，见于儿童。其特征为肌张力与意识的完全丧失。病孩突然跌倒或头朝下仆倒于地，因此有造成严重外伤的危

险，特别是头部外伤。

肌阵挛性发作表现为一个肢体、几个肢体或躯干出现短暂、闪电样的抽动。可以反复发生，导致强直-阵挛性发作。不发生意识丧失。

高热惊厥是指无颅内感染证据的高热所伴发的惊厥发作。在3个月至5岁的儿童中，4%有高热惊厥史。良性的高热惊厥都是短暂的，一次性发作，为全身性强直-阵挛性发作；复杂的高热惊厥可呈局限性发作且一次发作持续时间超过15分钟，或者在24小时以内有2次或更多次的复发。总的说来，高热惊厥以后出现无热性癫痫发作的发病率为2%；但如果是复杂的高热惊厥，原先已有神经系统异常，发病是在1岁以前，或有癫痫家族史者，则发生反复的高热惊厥的危险性与发生癫痫的发病率均明显增高。

在癫痫持续状态中，癫痫发作接连发生，其间不伴有间歇的神志清醒、神经功能正常的阶段。全身性抽搐性癫痫持续状态可以致命。抗痫药物的突然停用或撤药过快可引起全身性抽搐性癫痫持续状态。复杂性部分性癫痫持续状态或失神发作癫痫持续状态可能只表现为精神错乱，必须依靠脑电图检查来揭露持续的痫性活动而明确诊断。

部分性持续性癫痫是一种罕见的局限性（通常累及手或面部）运动性发作，每隔数秒钟或数分钟出现复发，一次发病可持续数天至数年。在成人中，通常是由结构性病变，例如脑卒中所引起。在儿童中通常是由于局灶性大脑皮层炎症性过程（Rasmussen 脑炎），可能为慢性病毒感染或自身免疫过程所致。

诊断

必须区分原发性癫痫与症状性癫痫。局灶性痫性发作或发作后出现局灶性症状都提示脑内有局灶性结构性病变存在；全面性痫性发作则以代谢性病因更为可能。在新生儿中，痫性发作的类型对判断结构性与代谢性病因起不到帮助作用。

病史记录应包括发作目击者提供的一次典型发作的具体描述、发作的频率以及最长与最短的发作间歇期。要询问以往有无头部外伤史、感染病史或中毒史，并对获得的信息加以评估。惊厥性疾病或神经系统疾病的家族史具有重要的意义。

如果新发病的惊厥发作伴有发热与颈项强直，应怀疑脑膜炎、蛛网膜下腔出血或脑炎。有指征作腰穿脑脊液检查。如惊厥发作伴有局灶性脑部症状和体征，应考虑脑肿瘤、脑血管疾病或脑外伤后遗的病灶。在成人中，即便是全面性痫性发作也要引起警惕，仔细检查有无未被疑及的脑部局灶性病变。

适当的辅助检查包括脑电图与血清糖、钠、镁和钙的测定。如果脑电图有局灶性异常，血清生化检查有异常，或者惊厥发作是在成人期发病，应有指征作MRI检查。若怀疑感染性疾病则应作腰穿。

在原发的全面性强直-阵挛性发作病例中，在发作间歇期脑电图上特征性的发现是对称性的光波或每秒4~7周慢活动的阵发性发放。在继发的全面性痫性

发作中，可发生局灶性的痫样放电。在失神发作中可见到 3 周/秒的棘-慢波。在起源于颞叶的复杂性部分性癫痫病例中，可有发作间歇期的颞叶痫性灶（棘波或慢波）。因为 30% 的癫痫病例在发作间歇期所作的脑电图可以表现正常，所以一次正常的脑电图不能排除癫痫。在第一次脑电图正常的病例中，在剥夺睡眠后进行第二次睡眠脑电图记录，则其中一半病例会显示出病性异常。在罕见的情况下，反复的脑电图检查都正常，只能依靠临床证据作出癫痫的诊断。

预后

通过药物治疗，在 1/3 病例中可以使发作完全消失，在另外 1/3 病例中可使发作频率大为降低。在发作控制良好的病例中，大约 2/3 病例可以最终停用抗痫药物而无复发。

大多数癫痫患者在发作间歇期神经功能都正常，虽然抗痫药物的过度应用可以造成反应迟钝。进展性精神状态的衰退通常是与引起癫痫发作的基本病因有关。左侧颞叶癫痫可伴发语言记忆障碍；右侧颞叶癫痫可引起视觉空间记忆障碍。预后最好的是没有查到脑部病变的病例。

治疗

一般原则 治疗目标主要是控制痫性发作。在症状性癫痫中，还应对病因进行可能的对因治疗。

应该鼓励病人继续从事正常的生活。建议适当的体育锻炼；甚至可以允许病人参加游泳与骑马运动，但要有防范意外的措施。美国大多数州政府管理驾驶执照的机构在病人保持 1 年无癫痫发作之后允许其恢复驾驶。应鼓励其参加各种社交性活动。饮酒应减少至最低程度。可卡因和若干其他非法药品都能激发癫痫发作。

应该教育病人的家属对待病人要保持通情达理的态度。不要过分的保护，而是应该予以积极的富有同情心的支持，以减少自卑感觉、自我感觉过敏及其他情绪障碍的产生；应该强调要防止因病致残。极少有住院监护的需要，只有对一些智能明显减退，或发作频繁、行为凶暴、且不能为药物治疗所控制的病例才建议住院监护。

当一次急性发作时，应防止意外性损伤的发生。不要试图去防止舌头被咬伤，此举反而有可能损伤牙齿。将手指伸进病人口中去将舌头弄平是既危险而又无此必要。应将病人颈部的衣着松开，在其头下放一个枕头。设法使病人保持侧卧位，以防止分泌物等被误吸入气管。在取得病人同意后，可以对有责任性的同事进行一些急救培训，以便病人万一在工作单位里发生癫痫发作时可以作一些急救处理。

对已知的病因或激发因素应设法消除。应检查是否有脑部进展性结构性病变（如肿瘤或脓肿），如有病变应及时治疗。在结构性病变得得到肯定的治疗以后，通常还需要持续的药物（例如抗惊厥药物）治疗。如有其他的躯体疾病（如全身性

感染、内分泌异常)也应予以治疗或纠正。

伴有颅骨骨折、颅内出血、局灶性神经功能障碍或遗忘症的头部外伤,在25%~75%病例中,会引起外伤后癫痫。在头部外伤后应用抗惊厥药物作预防性治疗,可减少在外伤后最早的数周内发生早期外伤后惊厥发作的机会,但对在外伤后数月或数年发生的永久性外伤后癫痫则不起预防作用。

药物治疗 没有单独一种药物可以控制所有各种类型的癫痫发作,不同的病人需要不同的药物。很少有病人需要同时应用多药治疗。应根据病人的癫痫发作类型选择最恰当的一种首选药物,开始剂量可相对小一些,在一周左右递增至标准的治疗剂量。在应用标准治疗剂量1周左右以后,测定药物的血浓度,观察是否已达到有效的治疗血浓度。如果仍有癫痫发作,可逐步小量提高每日用药剂量。如药物血浓度已达到中毒水平,或已出现药物中毒临床症状,而癫痫发作仍未控制,可以加用第二个抗痫药物,同样要谨慎避免引起药物毒性作用。抗痫药物相互之间的交叉作用可干扰它们的代谢降解速度。逐渐将第一个无效的抗痫药物撤掉。一旦发作得到控制,抗痫药物必须不间断地连续应用直到保持一年全无发作。这时候,可以考虑停止药物治疗,因为2/3病例在停药后保持不再发作。静止性脑病或结构性脑部病变的存在增加停药后癫痫发作复发的危险性。如果病人的发作一开始控制就比较困难,或停药后重又有复发,或因有重要社会原因必须防止任何时候出现发作的可能,则应无限期地接受药物治疗。

可供长期使用的最有效的一些抗痫药物,以及儿童与成人的应用剂量见表172-3。一旦对病人用药后的反应已有掌握,则不必反复去测定药物血浓度,后者的随访价值已不大,对临床病程的随访更为实用。有的病人药物血浓度较低却已经出现临床毒性症状;而另有一些病人虽然其药物血浓度已达中毒水平却能耐受而无毒性症状。

治疗全身性强直-阵挛发作,苯妥英钠、卡马西平或丙戊酸盐均可作为首选药物。在成人中,苯妥英钠每天的总量可以分次口服,或临睡前一次顿服。如仍有发作,每天总量可提高至500mg,但要有药物血浓度监测。在应用较大剂量时分次服药可有助于减少毒性症状。

治疗部分性癫痫发作,开始时可应用卡马西平、苯妥英钠或丙戊酸盐。若应用上述药物剂量较高而仍不能控制发作,可以加用卡巴喷丁、拉莫三嗪或托吡酯。

治疗失神发作,推荐使用口服乙琥胺。丙戊酸盐与氯硝安定口服也能奏效,但往往会发生对氯硝安定的耐药现象。乙酰唑胺作为保留用于难治性病例。

失张力性发作、肌阵挛性痫性发作与婴儿痉挛治疗都比较困难。可先选用丙戊酸盐,如无效,可改用氯硝安定。乙琥胺或乙酰唑胺(剂量同失神发作用量)有时候也有效。苯妥英钠的疗效有限。对婴儿痉挛,应用肾上腺皮质激素8~10周常有效。最适宜的肾上腺皮质激素治疗方案尚有争议。可用ACTH20~60u/d

肌内注射。高脂肪生酮性膳食可能有益，但难以长期维持。

治疗癫痫持续状态，在成人中可静脉注射地西泮 10~20mg，或劳拉西泮 (lorazepam) 4mg 静脉注射，必要时可用 2 次剂量。在儿童中，可静脉注射地西泮，剂量可高达 0.3mg/kg，或静脉注射劳拉西泮，剂量可高达 0.1mg/kg。在成人中为防止发作的复发，可静脉注射苯妥英钠 1.5g。可以作为替代的是苯妥英磷酸二钠，一种水溶性制剂，在应用与苯妥英钠等效的剂量时可减少血压降低与静脉炎的发病率。在难治性病例中，可能须要应用静脉注射麻醉剂量的苯巴比妥、劳拉西泮或戊巴比妥；在这种情况下，需要气管插管与输氧以防止血氧过低症。

在发热性疾病，酗酒或中毒，或急性代谢障碍所引起的急性全身性强直-阵挛发作中，除对症控制发作外，还应治疗致病的病因。如发生癫痫持续状态应立即进行治疗。如果只发生一次发作，可应用足量苯妥英钠 (表 172-3)，连用 7~10 天；以后则须决定是否有进行长期药物治疗的需要。在一次癫痫发作后，1/3 病例会有复发，以后形成慢性癫痫。对预防酒精戒断性癫痫发作，抗痫药物是无作用的。

良性高热惊厥不需抗痫药物治疗，因为预后比较好，而且在年轻儿童中应用抗痫药物有可能会产生药物毒性作用。如属复杂的高热惊厥或存在其他导致复发的危险因素，则应用苯巴比妥，5~10mg/(kg·d)，作为持续性预防性治疗，可使高热伴发的惊厥复发率有所降低。不过，还没有证据能够说明对复杂的高热惊厥采取这种预防性治疗能防止以后复发性无热性惊厥 (癫痫) 的发生。而且，长期对儿童进行苯巴比妥慢性治疗能明显地降低他们的学习能力。

药物治疗的不良反应 各种抗痫药物可能引起的毒性作用已在表 172-3 中列举。所有抗痫药物都有可能引起过敏性猩红热样或麻疹样的皮疹。

接受卡马西平治疗的病人在治疗的第一年内，应该每月检查一次全血细胞计数。如果白细胞或红细胞计数有显著的降低，应立即停药。应用丙戊酸盐治疗的病人在第一年内，应每隔 3 个月检查一次各项肝功能；如转氨酶或血氨水平有明显增高 (超过正常上限值一倍以上) 也应停药。血氨升高不超过正常上限值一半的能被安全地耐受。

若发生药物过量反应，应将药量减少直至反应消失。如果发生比较严重的急性中毒，可给予吐根糖浆催吐，如病人反应迟钝应进行洗胃。在催吐或洗胃后，给病人口服活性炭，然后再给以盐类泻药 (例如枸橼酸镁)。怀疑引起中毒的药物应停止使用，同时开始另一个新的抗痫药物的使用。

胎儿抗癫痫药物综合征 (兔唇、裂腭、心脏缺陷、小头畸形、生长发育迟缓、异常面容和指 (趾) 发育不全)，在妊娠期服用抗痫药物的女性癫痫病人其所生的孩子中，发病率为 4%。在常用的抗痫药物中，卡马西平的致畸作用看来最低，但亦只是稍低而已；丙戊酸盐的致畸作用可能最高。不过，因为在妊娠期

表 172-3 癫痫治疗药物

药物	适应证	每日剂量			血浓度水平		毒性作用
		儿童	成人	中毒性	治疗性	中毒性	
乙酰唑胺 (acetazolamide)	顽固性失神发作病例	8~30mg/kg, q 6~12h 分次服; 最大量: 1g	8~30mg/kg	未定	未定	未定	肾结石
卡马西平 (carbamazepine)	全身性强直-阵挛发作, 部分性发作	<6岁: 开始用 5mg/kg, q 6~12h 分次服; 每 5~7 天加量, 直至 20mg/kg 6~12岁: 开始用 10mg/kg, bid 分服; 最大量: 200mg。每周将每日总量提高 100mg, 直至 15~30mg/kg	800~1200mg, bid 或 qid 分服; 剂量增加宜慢 (现有每片 2 次服用的缓释片)	4~12μg/ml (17~51μmol/L)	> 14μg/ml (> 59μmol/L)	未定	复视, 头晕, 眼球震颤, 胃肠道不适, 恶心, 纳差, 倦怠, 白细胞计数降低 (3000~4000/ μ l) 过敏反应: 粒细胞缺乏症, 血小板减少症, 肝毒性作用, 再生障碍性贫血
氯硝安定 (clonazepam)	失神发作, 不典型失神发作, 肌阵挛发作, 失张力发作, 婴儿痉挛	开始 0.01~0.03mg/kg; 最大量: 0.05mg/kg; 每日分 2~3 次服。每 3 天增加 0.25~0.5mg, 直至发作控制或出现不良反应。维持剂量 0.1~0.2mg/kg, q 8h 分次服	开始 0.5mg tid。维持剂量高至 5~7mg tid; 最大量 20mg	未定	未定	未定	昏沉, 共济失调, 行为异常; 严重反应少见, 但通常在 1~6 个月内会产生部分或完全的耐药性
乙琥胺 (ethosuximide)	失神发作	<6岁: 开始 15mg/kg, q 12h 分服; 最大量 500mg, 每 4~7 天加量。维持剂量 15~40mg/kg, q 12h 分服; 最大量: 1.5g	开始 500mg qid; 最大量: 1500mg; 非有严格监测	40~100μg/ml (283~708μmol/L)	> 100μg/ml (> 708μmol/L)	未定	恶心, 倦怠, 头晕, 头痛 过敏反应: 白细胞或全血细胞减少, 皮炎, 系统性红斑狼疮
苯妥英磷酸二钠 (fosphenytoin)	癫痫持续状态; 适应证与苯妥英钠注射剂相同	10~20mg PE/kg; 最大静脉滴速 150mg PE/min, 须与血压测定心脏与血压测定	10~20mg PE/kg; 最大静脉滴速 150mg PE/min, 须监测心脏与血压; 若滴速较慢可免监测	10~20μg/ml (40~80μmol/L)	> 25μg/ml (> 99μmol/L)	未定	共济失调, 头晕, 嗜睡, 头痛, 烦躁, 感觉异常

续表

药物	适应证	每日剂量		血浓度水平		毒性作用
		儿童	成人	治疗性	中毒性	
卡巴喷丁 (gabapentin)	复杂性部分性发作的添加治疗	10~50mg/kg tid 或 qid	600~1200mg tid	未定	未定	昏沉, 头晕, 体重增加, 头痛
拉莫三嗪 (lamotrigine)	复杂性部分性及全身性强直性发作的添加治疗	<16岁: 与酶诱导性抗癫痫药合用, 不与丙戊酸合用: 开始 2mg/kg, 9 12h 分服, 连用 2 周, 然后 5mg/kg 连用 2 周, 然后 10mg/kg; 最大量: 15mg/kg 或 250mg 与酶诱导性抗癫痫药及丙戊酸合用: 开始 0.2mg/kg bid 连用 2 周, 然后 0.5mg/kg 连用 2 周, 然后 1mg/kg 1 次或 2 次分服; 最大量: 5mg/kg 或 250mg 与丙戊酸合用, 不用酶诱导性抗癫痫药: 开始 0.1~0.2mg/kg bid, 连用 2 周, 然后 0.2~0.5mg/kg 每天, 连用 2 周; 再后 0.5~1mg/kg; 最大量: 2mg/kg 或 150mg	150~250mg bid	未定	未定	皮疹(5%); 在儿童中自皮疹进展为 Stevens-Johnson 综合征的发病率 高(儿童中为 1/50~100 次用药, 成人中则为 1/1000 次用药)
苯巴比妥 (phenobarbital)	全身性强直-阵挛性发作及部分性发作	新生儿: 3~4mg/kg, 然后加量* 婴儿: 5~6mg/kg, 1~2 次分服 1~5岁: 6~8mg/kg, 1~2 次分服 6~12岁: 4~6mg/kg, 1~2 次分服	150~300mg	10~30μg/ml (43~129μmol/L)	>35μg/ml (>151μmol/L)	昏沉, 儿童中反常的活动过度, 眼球震颤, 共济失调, 学习困难, 过敏反应: 贫血, 皮疹

续表

药物	适应证	每日剂量		血浓度水平		毒性作用
		儿童	成人	治疗性	中毒性	
苯妥英钠 (phenytoin)	全身性强直-阵挛发作, 部分性发作, 静注用于持续状态	新生儿: 开始 5mg/kg, 分 2 次服, 维持剂量通常为 5~8mg/kg, 分 2~3 次服 0.5~3 岁: 8~10mg/kg 4~6 岁: 7.5~9mg/kg 7~9 岁: 7~8mg/kg 10~16 岁: 6~7mg/kg	300~500mg 1~5g IV	10~20μg/ml (40~80μmol/L)	>25μg/ml (>99μmol/L)	巨幼红细胞性贫血, 牙龈增生, 骨质疏松, 毛发增多, 淋巴结病血浓度较高时: 眼球震颤, 共济失调, 嗜睡, 易激惹, 恶心, 呕吐, 精神错乱, 过敏反应, 皮疹, 剥脱性皮炎, 癫痫发作增多 (罕见)
扑痫酮 (primidone)	部分性发作与全身性强直-阵挛发作	<8 岁: 开始 50~250mg 口服, 每 3~7 天加量, 50~125mg/d, 维持剂量: 通常为 10~25mg/kg, 分 3~4 次服	750~1500mg; 剂量增加宜慢	5~12μg/ml (23~55μmol/L)	>15μg/ml (>69μmol/L)	与苯巴比妥同
托吡酯 (topiramate)	成人复杂性部分性发作的添加治疗	/	200~400mg, tid 服	未定		精神错乱, 抑郁症甚至用低剂量时 (5%), 食欲不振
丙戊酸盐 (valproate)	失神、肌阵挛、全身性强直-阵挛、失动性、部分性发作、婴儿痉挛	开始 10~15mg/kg, 分 2~3 次服; 每周加量, 5~10mg/(kg·d) 维持剂量: 通常 30~60mg/kg, 分 2~3 次服	15~30mg/kg, tid 分服 (开始应用低剂量, 缓慢加量, 特别与其他药物合用时)	50~100μg/ml (在早晨服药前) (347~693μmol/L)	>130μg/ml (>900μmol/L)	恶心、呕吐, 胃肠不适, 体重增加, 可逆性秃发 (5%), 短暂、昏沉、短暂性中性粒细胞减少 过敏反应: 高血氨性脑病 罕见致命的肝坏死 发生在应用多种抗癫痫药物的、有神经功能障碍的年轻儿童中

* 加量须根据临床反应及药物血清浓度。

PE = 苯妥英钠等效剂量; 苯妥英磷酸二钠 150mg = 苯妥英钠 100mg

如果出现不能控制的全身性癫痫发作有可能导致胎儿的损伤与死亡，一般还是主张在妊娠期继续使用抗癫痫药物治疗（参见第 249 节）。

外科治疗 大约 10%～20% 病例的痫性发作对各种内科治疗都不起效应。如果痫性活动是起源于具有异常脑功能的一个局灶部位，则多数病人在痫性灶经手术切除后，病情可有显著改善。其中某些病例可完全痊愈。因为外科治疗需要广泛的监测设施，以及技术水平较高的神经内、外科医生的通力协作，因此这些病人最好是去特殊的医学中心接受治疗。

迷走神经刺激 通过埋藏的类似起搏器的装置，对左侧迷走神经进行间歇性电刺激，可使部分性癫痫发作的次数减少 1/3。当刺激装置的程序编定以后，如病人感觉到即将出现发作时可通一个磁铁来激活刺激装置。迷走神经刺激是抗癫痫药物治疗以外的一项辅助性措施。不良反应包括刺激当时声音变得低沉、咳嗽与声音嘶哑。并发症是很低的。其效果持续的时间还不十分确定。

第 173 节 睡眠障碍

影响入睡或保持正常睡眠能力的各种障碍，也包括睡眠过度，或异常的睡眠相关的行为。

（参见第 262 节行为问题中睡眠问题和夜间遗尿的讨论）

虽然睡眠对我们的存活是必不可少的，但它对维持机体内环境稳定所起的确切作用，目前尚未完全阐明。人们对睡眠的需要存在很大的个体差异，在健康人中有的每天只需 4 小时睡眠，而有的则需要 10 小时的睡眠。睡眠时间的长短与其满意程度受到许多因素的影响，包括当时的情绪状态。

睡眠有两个时相，非快速眼动（NREM）睡眠和快速眼动（REM）睡眠，各有特征性的脑电图表现以及其他的变化，包括眼球的活动。正常睡眠一开始进入的时相是 NREM 相（NREM 睡眠占全部睡眠时间的 75%～80%），其特征是在脑电图上出现慢波（在第 2～4 期），根据睡眠的深度，从浅睡到深睡可分为 1～4 期，各有相应的唤醒的难度。肌张力、血压、心率和呼吸率都有下降。REM 睡眠在脑电图上的表现是低电位的快活动。呼吸的频率和深度出现波动，而肌张力则更有进一步的降低。在正常人的一夜睡眠中，有 4～6 个 NREM/REM 周期（图 173-1）。大多数梦境发生在 REM 睡眠中；大多数夜惊、梦游与梦呓则发生在第 3 与第 4 期 NREM 睡眠中。

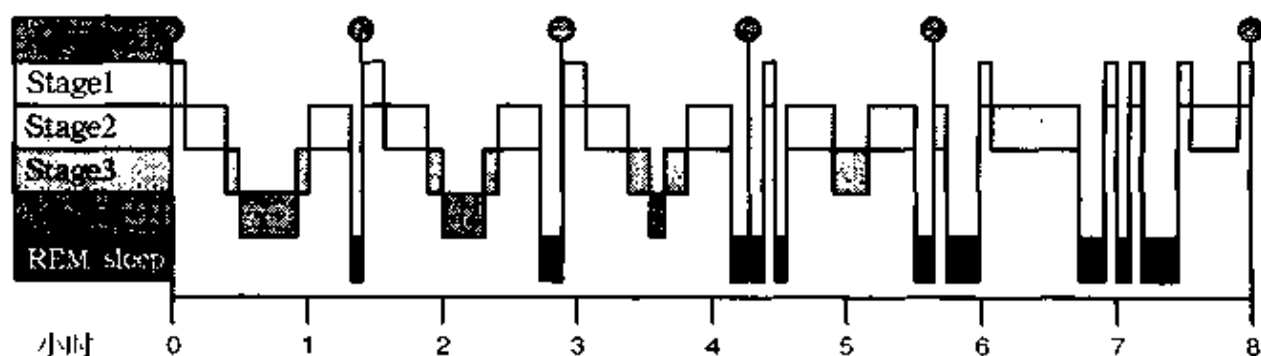


图 173-1 一个成年人在一个晚上的各睡眠时相。Awake: 清醒; Stage1~4 指非快速眼动相 (NREM) 睡眠 1~4 期; REM sleep: 快速眼动相睡眠。在整个晚上, REM 睡眠每隔 90~120 分钟周期性出现。NREM 睡眠 1 期占全部睡眠时间的 2%~5%; 2 期占 45%~55%; 3 期占 3%~8%; 4 期占 10%~15%; REM 睡眠占 20%~25%。在整个晚上会正常地出现多次短暂的醒转, 特别在一个 NREM/REM 周期结束时

失 眠

入睡困难, 或维持睡眠的困难, 或睡眠型式出现紊乱, 导致睡眠不足。

随着年龄的增长, 睡眠总时间有逐渐减少趋势。第 4 期 NREM 睡眠相可能消失; 睡眠变得更为断断续续。这些变化, 虽然都是正常的, 可能会引起主观上的苦恼而促使病人去求医治疗, 但是没有证据指出它们会妨碍健康。

失眠是个常见症状; 人群中大约 10% 有慢性失眠, 大约 50% 在某一时期有过严重的失眠。失眠可分原发性失眠 (即与躯体或精神疾病无即刻的明显相关性的长时期的失眠), 或继发性失眠, 即由情绪问题、疼痛、躯体疾病或药物的应用或戒断等所引起的失眠。晚间过量饮酒可使睡眠时间缩短, 并导致隔天早晨出现戒断作用, 以致病人清晨醒来时感到烦躁不安, 如果病人对酒精有严重依赖性时还可有恐惧感与颤抖。

起始性失眠 (入睡困难) 通常与情绪障碍 (例如焦虑、恐惧状态、抑郁)、疼痛、呼吸问题、兴奋性药物、镇静药物的戒断、不良睡眠卫生习惯 (例如无固定的作息制度) 以及睡眠障碍 (例如不安腿综合征, 睡眠呼吸暂停, 睡眠时相延迟综合征) 等有关。睡眠时相延迟综合征是一种昼夜节律紊乱, 病人的睡眠和觉醒时间都延迟, 而且不能使其睡眠时程有所提前 (即不可能通过早醒来达到早睡的效应)。

清晨早醒是指病人能正常入睡, 但在清晨提早醒来, 而且不能再度入睡, 或只能放任自流进入一种不安定与不满意的睡眠状态。这种情况是老龄化的一种常见现象, 但有时可能是抑郁症的表现。抑郁症病人的焦虑、自责与自我惩罚观念

往往在晨间加重，也可促成清晨早醒。

睡眠节律颠倒通常反映一种昼夜节律紊乱 [例如国际航空旅行带来的时差 (jet lag) — 参见第 283 节]，或间脑的下丘脑部位的损害 (例如，严重头部外伤后或脑炎)。镇静剂的不恰当使用，或从事不规则的夜班作息制度有时候也能造成这种睡眠节律的颠倒，阻塞性睡眠呼吸暂停同样也可以。阻塞性睡眠呼吸暂停的患者在早晨昏昏沉沉，白天多数时间在睡觉或打盹，到了晚上则有不安定的、断断续续的睡眠。如果因为没有作出正确的诊断，而将镇静剂的剂量再增大，有可能会在晚间发生烦躁不安，以及处于意识混浊或精神错乱状态下的徘徊走动。

反跳性警醒状态见于正规服用大剂量安眠药的病人，发生在戒断用药之后。大多数病人错误地将这种作用误认为是慢性失眠的复发。

诊断

应该通过对病人的睡眠型式、药物应用 (包括酒精、咖啡因、尼古丁)、心理应激的程度以及体力活动强度的评估，来断定失眠的原因 (可能有若干原因)。如果失眠是一个孤立的症状，唯一可能的躯体性原因是原发的睡眠呼吸暂停综合征 (见下文)。不过，失眠也可能反映对少量睡眠时间一种正常的需要。不规则的生活作息制度 (例如，三班轮替的工作，旅行途中，或双休日) 对一个在其他各方面都很正常的人，也能导致失眠。入睡困难通常是由于焦虑。清晨早醒或简单纠正性措施不能奏效的失眠，通常都是由于重大的情绪障碍 (特别是抑郁症)，或躯体性疾病 (例如，疼痛，或睡眠中出现的呼吸障碍)。对持久的、无法解释的失眠，去专门的睡眠实验室接受检查可能有所帮助。

治疗

失眠的治疗取决于引起失眠的基本原因。许多病人通过医生作出睡眠减少是由于正常的焦虑或继发于一些可以治疗的躯体疾病的解释后，心情安定下来起到好的效果。跟病人讨论焦虑的问题往往能减轻苦恼的感受，有助于正常睡眠型式的重新建立。一些简单的措施时常能帮助缓解失眠 (表 173-1)。对睡眠型式起正常变化的老年人，需要帮助他们解除顾虑，指导他们从事放松锻炼，鼓励其在白天尽可能多进行一些体力活动，避免在白天打瞌睡。临睡前喝些温牛奶能帮助一些病人安眠。

对于抑郁症之外其他情绪障碍引起的失眠，以及一些难治性病例，可能需要短期应用催眠剂，尤其当失眠影响到工作效率与健康良好感时。应强烈劝告病人只服用短时期 (2~4 周) 催眠剂，或间歇服药 (1 周不超过少数几次)，否则很容易产生耐药性与药物成瘾。由于抑郁症病人常有自杀企图，催眠剂的给药量应有限制，以防其吞服催眠剂自杀。因疼痛而觉醒的病人，应在临睡前服用镇痛剂，作为主要的治疗对策。对抑郁症伴发的失眠，通常最佳的治疗是在临睡前 1 小时左右服用具有镇静作用的三环类抗抑郁药 (参见第 189 节)。

表 173-1 改善睡眠的一些方法

正规的睡眠时刻表	每天要保持同一就寝和起床的时间, 包括在周末
正规的睡前常规	固定的活动型式——刷牙、洗澡、闹钟定时——在心情上为睡眠创造好条件
促进睡眠的环境条件	卧室应该偏暗、安静、适度凉快; 只供睡眠和夫妻性生活之用, 不要在卧室内进食、阅读、看电视或清算账目。 厚的窗帘或睡眠用眼罩可消除光线刺激, 耳塞、风扇或特殊的白色噪音装置有助于消除干扰性噪音
枕头	在两膝之间或腰下放一个枕头能令人感到更为舒适。对患有背部问题的人, 仰卧时可在两膝下面放一个大枕头
正规的锻炼	锻炼能促进睡眠并减轻紧张情绪, 但如果在晚间较迟时候进行锻炼则能刺激心血管与神经系统, 妨碍入睡
放松	情绪紧张与忧虑能妨碍睡眠。睡前看书或温水浴能帮助放松。也可应用视觉想象法、进行性肌肉松弛法与气功锻炼(呼吸锻炼)
避免兴奋剂与利尿剂	含酒精或咖啡因的饮料、吸烟、含咖啡因的食品(如巧克力)、食欲抑制剂、利尿剂均应避免, 特别在接近临睡时

催眠剂 催眠剂、镇静剂、抗焦虑剂、轻型精神安定剂以及焦虑缓解剂等名称往往被认为是可以相互通用的。对主要起诱导睡眠作用的药物最好的命名是催眠剂。所有的催眠剂都有发生过量应用、习惯性、耐药性、成瘾性和戒断症状的危险性。有效性与安全性较高的一些催眠剂见表 173-2。

表 173-2 常用催眠剂的应用

药物	半减期 (小时)	优点与缺点	剂量* (mg)
苯二氮䓬类			
咪达唑仑(midazolam)	1.5~2.3	>15mg 的剂量可引起反跳性失眠	7.5~15
三唑仑(triazolam)	1.5~3	对入睡困难有用; 大剂量能诱发顺行性遗忘	0.125~0.25
奥沙西洋(oxazepam)	6~9.5	吸收缓慢; 对睡眠维持困难的失眠有用	10~30
替马西洋(temazepam)	8~9	对入睡困难有用; 10mg 剂量可引起轻微后遗作用	10~20
劳拉西洋(lorazepam)	10~20	中效镇静作用	2~4
艾司唑仑(estazolam)	16~18	常用剂量有轻微后遗作用	0.5~2
硝西洋*(nitrazepam)	25~35	对频繁醒转有用, 可引起隔天白天少许镇静影响	2.5~10
地西洋*(diazepam)	30~56	由于药物及其有药理作用的代谢产物排泄缓慢, 引起积累	2.5~10
夸西洋(quazepam)	39	不宜长期应用; 对清晨早醒可能有用	7.5~15

续表

药物	半减期 (小时)	优点与缺点	剂量* (mg)
氟西洋 [†] (flurazepam)	40~100	对频繁醒转有用, 可引起隔天白天少许镇静影响	15~30
氯氮草 [†] (chlorazepate)	55~70	对伴有焦虑的失眠有用	7.5~22.5
咪唑吡啶类			
唑吡坦 (zolpidem)	1.5	剂量达到 30mg 时轻微后遗作用	5~10
抗抑郁剂[‡]			
阿米替林 (amitriptyline)	16	在伴有抑郁症与清晨早醒的病例中, 临睡前服用足量可改善失眠; 强烈抗胆碱能作用	50~100
多塞平 (doxepin)	11~23	有镇静作用; 强烈抗胆碱能作用	50~100
其他			
水合氯醛 (chloral hydrate)	4~10	中效镇静作用; 可有胃肠道症状及后遗作用	500~1000
眠尔通 (meprobamate)	6~17	轻度镇静作用; 老年人中 useful; 可有后遗作用	800
非处方催眠剂			
苯海拉明 [§] (diphenhydramine) 美吡拉敏 (pyrilamine) 等		大多数都有轻度镇静作用, 但后者在用药 3~4 天后消失; 强烈抗胆碱能作用 (口干、视物模糊、尿潴留、便秘) 对老年人以及对患有青光眼、良性前列腺增殖或痴呆的病例特别成问题	25~50

* 对老年病人, 一开始即应用最低剂量的半量往往已足够。

† 这些药物应避免在老年人中使用, 由于与增龄相关的半减期延长。

‡ 除非确有抑郁症存在, 一般不应使用抗抑郁剂。

§ 在老年人中应避免使用, 因有强烈抗胆碱能作用。

不良反应包括昏沉、倦怠、宿醉现象与遗忘, 特别发生在过量服用某些催眠剂后。在服用这些药物后, 在若干小时之内 (一般是 8~12 小时, 但有时可能要更长些), 应避免从事需要精神集中、作出判断与躯体肢体灵活协调的各项活动 (例如驾驶车辆、操作机器)。有肺功能不全的病人使用催眠剂应特别谨慎。偶尔会发生各种皮疹 (例如, 荨麻疹、血管神经性水肿、大泡性多形红斑) 与胃肠道障碍 (如恶心、呕吐)。在老年人中, 任何催眠剂, 即便剂量很小, 也可能引起烦躁不安、兴奋激动或谵妄与痴呆的加重。

许多病人实际服用的催眠剂药量要比他们所承认的更高; 如发现病人有口齿含糊、动作失协调、肢体颤抖与眼球震颤, 应怀疑药物过量。需要时, 可对许多催眠剂的血清水平进行测定。

催眠剂可加重其他中枢神经系统抑制剂 (例如, 酒精、抗焦虑剂、阿片制剂、抗组胺药物、抗精神病药物、抗抑郁剂) 的作用。若与这些药物同时合用

时, 应将催眠剂的剂量降低。在长期服用催眠剂后突然戒断可激发严重颤抖或抽搐发作。巴比妥盐、水合氯醛、氯醛甜茶碱 (chloral betaine) 与导眠能 (glutethimide) 等药物与香豆素抗凝血剂能起交叉作用。有关催眠剂应用可能引起的其他问题请参见第195节焦虑缓解药物与催眠药物的依赖性。

许多苯二氮草类衍生物都有明显的催眠作用。单独使用时自杀的危险很低, 停药后不引起 REM 周期的增加; 高剂量能减少慢波睡眠并改变 REM 睡眠, 中等剂量能诱发逆行性遗忘。短效苯二氮草类药物 (如三唑仑) 对入睡困难很有用; 中效药物 (如艾司唑仑、替马西泮) 对维持睡眠困难性失眠有用。长效药物 (如氟西泮、夸西泮) 可能对清晨早醒有用, 但很可能会妨碍隔日白天的功能, 特别在老年人中。

苯二氮草类药物的成瘾性较其他催眠剂为低。能引起严重呼吸与生命中枢抑制的剂量远大于巴比妥盐与其他大多数催眠剂。据报道少数病例在反复用药或突然戒断时出现白天焦虑的增加。

水合氯醛是一种较弱但安全的催眠剂。常用口服剂量是 0.5~1g; 必要时可在 1 小时后加服 0.5g。水合氯醛有胶囊与溶液 (具有一种刺鼻的、令人不快的气味) 两种剂型。它能引起药物耐受性与成瘾, 还能对肝脏的药物代谢酶系产生诱导作用。

巴比妥盐不宜作为催眠剂使用, 其很容易产生耐药性、习惯性、与药物依赖性, 而且自杀危险性也较其他催眠剂为高 (参见第195节焦虑缓解药物与催眠药物的药物依赖性)。它们诱导肝脏药物代谢酶系的作用很强。病人试图停药时会引起戒断症状, 从而更加强对药物产生依赖性。应设法用苯二氮草类药物来取代巴比妥盐, 并逐步将巴比妥盐撤除。

导眠能与甲乙哌酮 (methypylon) 的作用时间都相当长, 而且能产生药物耐受性与药瘾。它们已很少被应用, 不属于推荐药物。由于导眠能的中毒剂量并不比它的催眠剂量高出许多, 因此特别容易发生过量中毒的危险性。

抗组胺药常被用作催眠剂, 几乎所有的非处方 (OTC) 催眠药物都含有抗组胺药成分。但是它们都具有强烈的抗胆碱能作用, 能引起便秘、尿潴留、口干、直立性低血压、视物模糊与精神错乱, 特别在老年人中。

镇静性抗抑郁剂 (如某些三环类药物) 不应用作催眠剂, 除非确有抑郁症存在。

褪黑激素 (melatonin) 是一个与昼夜节律系统有密切联系的激素, 正常是由松果体在夜间释放。如果给盲人每天进行褪黑激素治疗, 可以引出自由运转节律 (free running rhythms), 只要下丘脑的视交叉上核完整无损。由于褪黑激素能重新调整节律, 曾被试用来治疗入睡困难与时差反应。不过, 大多数研究睡眠的专家不主张应用褪黑激素, 因为对健康人来说晨间接触到明亮的日光其重新调整节律的作用要比褪黑激素更为有效; 现有的一些褪黑激素制剂都未经严格管理,

成分与纯度不能保证；而且长期应用外源性褪黑激素的后果现在也不清楚。

睡眠过度

绝对睡眠时间病理性的增加 $\geq 25\%$ 。

可以引起慢性睡眠过度的病因有累及下丘脑或上脑干的占位性病变、颅内压增高、催眠剂或某些非法药物的过量应用或滥用，或某些类型的脑炎。它也可作为抑郁症的一个症状。急性的、持续时间相对短暂的睡眠过度通常是急性全身性疾病（如流行性感冒）的一个伴发症状。此外，甲状腺功能不足、高血糖症、低血糖症、贫血、尿毒症、高碳酸血症、高钙血症、肝功能衰竭、癫痫与多发性硬化也都能引起睡眠过度。睡眠呼吸暂停综合征（见下文）的患者往往有代偿性的白天睡眠过度。通过详细的病史询问和体检，配合必要的脑成像检查与血、尿实验检查，大多数睡眠过度的病因都能被确定。Kleine-Levin 综合征是一种极为罕见的情况，发生在青春期男孩中，表现为周期性发作的睡眠过度与饮食过量。

发作性睡病

由发作性睡眠、肌张力的突然丧失（猝倒症）、睡眠瘫痪以及入睡前后幻觉现象组成的一种罕见的综合征。

大约 10% 本病病例具备四联症全部症状。病因不明，虽然所有经过人类白细胞抗原检测的病例都属于特殊的 HLA 单倍型，提示有遗传性原因。男、女性别发病率相等；某些病例有家族病史。脑内未发现病理变化。寿命不受影响。

症状和体征

症状通常在青春期或年轻成人期开始。所有症状和体征都是正常现象的强化表现。但是，症状的发生可使病人处于险境，往往妨碍其工作或社交关系，并且可使生活质量大为降低。

发作性睡眠可以发生在任何时候。一天可以发作少数几次或很多次，一次发作性睡眠持续数分钟至数小时不等。对这种强烈的睡眠欲望病人只能作短暂的抵制；像在正常睡眠中一样，很容易将病人从睡眠发作中唤醒。虽然睡眠发作常在环境单调令正常人也会入睡的情况下发生，但也可以发生在具有危险性的情况下（例如，正在驾车行进的途中）。从睡眠发作中醒来时病人可能感到精神振作，可是数分钟后重又突然入睡。虽然白天有频繁的睡眠发作，但一天总的睡眠时间通常未见增加。在脑电图记录中可以观察到一开始就立即进入 REM 睡眠相。这种型式与正常睡眠明显不同，正常在 REM 睡眠出现之前先有 NREM 睡眠，后者通常持续 60~90 分钟。晚间的睡眠往往不能令病人感到满意，可被生动而可怕的梦境打断。

猝倒症是不伴有意识丧失的短暂的瘫痪，由突然的情绪反应所引起，例如好

笑、发怒、恐惧或高兴、或者往往是出其不意的惊喜。无力可能只局限于肢体(例如,当突然看到鱼儿上钩时,病人无力握住钓鱼竿而致钩竿失落),也可使病人全身松软倒地,当病人捧腹大笑或突然发怒时。这些发作性症状很像 REM 睡眠中发生的肌张力的丧失,或者在较轻的程度上与常人在“笑得浑身无力”时的情况相似。

睡眠瘫痪是指当病人在将睡但尚未完全入睡、或刚醒但尚未完全清醒时,想活动肢体或躯体时,竟发现一时无法动弹。这种偶见的事件可使病人感到十分恐慌。睡眠瘫痪与 REM 睡眠中伴发的运动抑制很相似,在正常儿童以及某些其他各方面都正常的成人中也属常见。

入睡前幻觉现象是一些特别生动的听觉或视觉的错觉或幻觉,发生在即将入睡时,或较为少见地发生在刚醒转时。这些现象很难与强烈的幻想作区别,与正常在 REM 睡眠中出现的生动的梦境有所相似。入睡前幻觉现象也可见于并无发作性睡病或其他睡眠障碍的年幼儿童与成人,在前者中常见,在后者中偶见。

唯一的实验室异常发现是当发作时脑电图上立即出现 REM 睡眠中典型的低电位快活动。

诊断

典型睡眠发作的病史是特征性的,应查询有无四联症的其他症状。根据病史,再加上多次睡眠潜伏期测试通常可以证实诊断。少数病人只有睡眠发作一种症状,也可能缺乏典型的 REM 睡眠的早期出现。

应排除可以引起睡眠过度的一些特殊的病因。睡眠剥夺以及抑郁症的鉴别依靠对精神科病史、睡眠的环境条件、症状持续时间长短的评估,以及注意到猝倒症的缺乏。

治疗

许多在其他各方面都正常的人偶尔也有睡眠瘫痪或入睡前幻觉现象,但并不引起烦恼,从不求医,也不需要治疗。对其他一些人则应用 modafinil 或兴奋剂可有助于预防嗜睡。Modafinil 是早晨一次用药,剂量为 200mg 或 400mg 口服。兴奋剂的剂量视个别病人的需要而定。利太林 20~60mg/d 白天分次口服可能最为有效;麻黄素 25mg、苯丙胺 10~20mg 或右旋苯丙胺 5~10mg,口服,每 3~4 小时,也可应用。三环类抗抑郁剂(特别是丙咪嗪、氯丙咪嗪和普罗替林)以及单胺氧化酶抑制剂对治疗猝倒症、睡眠瘫痪和入睡前幻觉现象有用。丙咪嗪 10~75mg/d 口服是治疗猝倒症的首选药物,但只应在白天服药,以减少晚间觉醒。病人如果同时应用丙咪嗪与兴奋剂则有发生高血压的危险性,应予严密监测。

睡眠呼吸暂停综合征

以睡眠中呼吸反复停顿为特征的一组综合征，每次停顿 ≥ 10 秒钟，通常每小时停顿次数 > 20 次，实验室检查可以测出血含氧量的降低。

打鼾（睡眠中部分受阻的呼吸）是非常常见的情况，只有在罕见情况下提示睡眠呼吸暂停。在肥胖者中打鼾更为多见，为正常人的3倍；轻则扰乱他人安宁，重则提示阻塞性呼吸暂停。含酒精的饮料、精神安定剂、催眠剂与抗组胺药物均能加重打鼾。对重度打鼾者应作鼻腔、口腔、软腭、咽喉及颈部的详细检查。

病因学和临床表现

睡眠呼吸暂停可分阻塞性（虽有吸气驱动，但上呼吸道存在梗阻）、中枢性（呼吸中枢传出冲动减少）、或混合性。最常见的原因是气道梗阻。罕见地，睡眠呼吸暂停可能是由于原发的脑干延髓功能衰竭，由延髓神经功能抑制所造成，可见于脊髓灰质炎（延髓型）、后颅凹肿瘤或 Ondine 的咒诅——中枢性（脑干）呼吸控制特发性障碍，病人只有在完全清醒的状态下能正常呼吸，当觉醒状态有所降低时呼吸微弱或完全停止。混合性呼吸暂停较中枢性呼吸暂停更常见，但比阻塞性呼吸暂停少见；在按阻塞性呼吸暂停治疗。

阻塞性睡眠呼吸暂停可从轻度到有致命性。最常见于中度或重度的肥胖者，其中大多数喜欢采取仰卧睡位。男性发病率高于女性——中年人群中男性占4%，女性占2%。上呼吸道的狭窄导致睡眠时出现梗阻。在严重肥胖者中，血氧过低症和高碳酸血症的配合也能诱发中枢性呼吸暂停。呼吸暂停持续至少10秒钟（有的可长达2分钟）。夜间反复发生的气道阻塞导致睡眠、阻塞性窒息，和惊醒喘气呈周期性反复。继而发生的是白天昏沉。类似的但程度较轻的周期性反复也可见于并不肥胖的人，可能是有上呼吸道发育性或先天性异常。并发症包括心脏异常（例如，窦性心律不齐、高度心动过缓、心房扑动、室性心动过速、心力衰竭）、高血压、过度的白天嗜睡、晨间头痛与思维迟钝。在阻塞性睡眠呼吸暂停病例中，因脑卒中与心肌梗死造成的死亡率要比正常人群中的明显高出。

诊断和治疗

通宵的多导睡眠电生理记录可以证实阻塞性睡眠呼吸暂停的诊断，并确定氧合血红蛋白去饱和的程度和频率。具体进行测试的时间选定和持续长度须能反映病人通常的睡眠时间。

由于病情属于慢性而且多复发，可能需要采取多种治疗措施；没有单独一种治疗能成为万灵药。

对肥胖相关的睡眠呼吸暂停，减肥能使呼吸暂停的发作次数减少，改善血气情况，并减轻白天昏沉症状。经鼻的持续气道内正压呼吸（CPAP）可以在减肥

过程中应用。

对阻塞性睡眠呼吸暂停，通常首先采用的是CPAP，因为起效迅速而且操作方便。应调节压力使病人在各睡眠阶段不论采取任何体位均能使阻塞性呼吸暂停得以消除。在患有严重呼吸暂停与换气过低的病例中，要注意发生二氧化碳潴留与严重血氧过低的危险性，有时在开始应用经鼻CPAP过程中可能会发生这种情况。从事CPAP操作与监测的人员必须是经过心肺复苏训练的技术员。在心律失常的病例中，CPAP可诱发期外收缩。某些病例，例如慢性阻塞性肺部疾病或换气过低的患者，还可能需双水平的气道压力（间歇性气道正压或呼气期较低的气道正常）。

在进行多导睡眠电生理记录时应该使用CPAP，特别在伴有心肺疾病病情很严重的病例中。也有可能需辅助的输氧；这时候应测动脉血血气分析。

CPAP的效果在使用一二个晚上后就很明显。通常应连续使用CPAP1~3周以评估病人的耐受性。可以花费相对低的费用租一套CPAP装置来作第一次试用。对试用时发现的各种不适，面罩的不配，面部的刺激，以及鼻咽部发干等作出相应的改进，有助于改善在开始的两周内病人的顺从配合。使用经鼻CPAP最大的问题是病人的长期顺从配合。大约70%的病例应用CPAP的时间超过2年。患有幽闭恐惧的病人不大愿意接受CPAP，但通过实践还是有可能耐受。

对阻塞性睡眠呼吸暂停病人，应在入睡时将假牙装置取下。有将软腭提高的矫正器；使舌头保存前伸的矫正器。更有一些使上下颌分开并使下颌骨处于前位，不让舌头向后去阻塞咽喉。这些矫正器一般都能为病人很好地耐受，可能免除进行手术的需要。应该时常评估它们的效果、不适、可能发生的其他并发症以及病人长期的顺从配合程度。

很少有进行手术的需要。少数病人（例如，严重心力衰竭或严重肺部疾病的患者，不能耐受CPAP者，其他方法都不能奏效者）需作气管切开手术。有试行悬雍垂-软腭-咽成形手术以扩大咽部通气空间，但只在半数左右病例中获得成功。如能解除气道阻塞，通常伴发的肺循环和体循环高血压、心律失常与认知困难也都能逆转。

针对打鼾，在入睡前应避免服用含酒精的饮料、精神安定剂与抗组胺药物；采取俯卧或侧卧位；将床头抬高等措施都有帮助。所谓抗打鼾的特殊枕头其效果并不比普通枕头或将床头抬高更为有效。一些旨在减轻打鼾的措施或设备通常都只能在轻度的病例中起作用，而且并不能使睡眠呼吸暂停缓解。鼻腔感染与过敏应予治疗。对重度打鼾，如确有治疗需要，通过手术矫正鼻腔内、咽喉部、或悬雍垂造成的梗阻（例如，应用激光辅助的悬雍垂软腭成形术）可能是唯一的解决方法。

睡眠相关性障碍

梦游是发生在睡眠中的坐起、下地行走或执行其他一些复杂的行动，通常梦游者双眼睁开，但对周围环境并无认知表现。梦游最常见于儿童晚期和青春期。病人在梦游时还会反复喃喃自语，有的会发生绊跌或自楼梯上摔下从而遭受意外损伤。虽然名称叫作梦游，其实当时并没有在做梦。通常病人对梦游全无记忆。治疗主要针对意外损伤的防范，如发现有基本的病因则应进行对因治疗。苯二氮草类药物，特别是地西洋和阿普唑仑可能有帮助。其他药物，例如选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂，在应用苯二氮草类药物无效比较严重的病例中可以考虑使用。

夜惊（恐惧、尖叫、骚动的发作）在儿童中比在成人中更为多见，而且时常伴有梦游。它们发生在第 3 与第 4 期 NREM 睡眠中。在成人中，夜惊往往与心理障碍或酒精中毒有关。临睡前服中效或长效苯二氮草类药物，例如地西洋 2~5mg 有时可防止发作。

恶梦特别多发于儿童中，也可在成人中发生。它们发生在 REM 睡眠期，在发热或过度疲劳或饮酒后更为常见。治疗应针对基本的精神因素或躯体疾病。

不安腿综合征相当常见，特别在 50 岁以上的人群中，往往发生在入睡之前。病因不明，但 $\geq 1/3$ 的不安腿综合征患者都有家族史。感到两腿部有种难以描述的不舒服感觉，活动腿部可使其暂时有所缓解。对病人带来的苦恼与睡眠的丧失可以达到严重的程度。治疗比较困难，往往需要试用多种药物与多种用药剂量方案。首选药物是多巴胺受体激动剂培高利特（pergolide）与卡比多巴/左旋多巴制剂。其他可选用的药物有羟考酮、卡马西平与卡巴喷丁。临睡前服用苯二氮草类药物可防止惊醒但不能防止夜间的腿部动作。

夜间小腿痛性痉挛常发生在其他各方面都健康的中年人或老年人中，出现在睡眠中。痛性痉挛累及小腿肌肉或足部肌肉，引起足部或足趾作强力的蹠屈。诊断依据病史以及体征或功能障碍的缺乏。在临睡前牵伸小腿与足部肌肉数分钟往往有助于防止痛性痉挛。出现痛性痉挛后立即作肌肉牵伸动作通常能使症状缓解，较之凭经验使用药物治疗更为可取。有应用硫酸奎宁 200~300mg 临睡前服，但新近的研究认为它对夜间痛性痉挛不能奏效。大剂量奎宁可产生苦味、耳鸣、面部潮红、瘙痒及胃肠功能障碍，并且能与许多其他药物起交叉作用。钙的补充（例如葡萄糖酸钙 1~2g，每日 2 次）病人都能耐受，但疗效不肯定。可与奎宁及钙剂一起应用的药物包括苯海拉明 50~100mg 临睡前服，氧化镁 100~200mg，每日 2 次，以及小剂量苯二氮草类药物。不过，所有这些药物的毒性作用都超过它们的有益作用。如怀疑下运动神经元的兴奋性有所增加，应用美西律（Mexiletine）150mg，每日 3 次，有时有效。避免咖啡因及其他交感神经兴奋剂可能有效。

第174节 脑血管疾病

(脑卒中；脑血管意外)

在西方国家中，脑卒中是第三位引起死亡的最常见病因，是引起神经功能障碍的第二位最常见病因，仅次于阿尔茨海默病。它的发病率在近几十年内有所下降，但这种下降趋势现在看来已有所停顿，在成年人中因为丧失独立生活能力而被安置在特殊的收容机构的病例中脑血管疾病仍然是最主要的病因。

脑部的血管性损害大多数是继发于动脉粥样硬化或高血压症。脑血管疾病主要的一些类型有：(1) 脑血供不足，由于脑血流短暂的障碍，或罕见地由于高血压性脑病；(2) 脑梗死，由颅内或颅外动脉栓塞或血栓形成所造成；(3) 脑出血，包括高血压性脑实质内出血，与先天性脑动脉瘤破裂引起的蛛网膜下腔出血；(4) 脑动静脉血管畸形，可以引起占位性病变、脑梗死或脑出血的症状。

脑血管疾病的症状和体征反映出大脑受损的区域，并不一定能提示具体有病变的动脉。例如，大脑中动脉或颈内动脉的闭塞可以引起相似的临床神经异常。不过，一般说来，脑血管损害的症状与动脉供应的特殊型式都是比较相符的；对动脉供应区域型式的了解有助于鉴别脑卒中与其他脑部病变，后者偶尔也能产生急性的症状（表174-1）。

表 174-1 脑卒中的鉴别诊断

脑肿瘤	多发性硬化
脑缺氧	周围性血管疾病
颅神经或周围神经瘫痪	惊厥发作
功能性疾病	硬膜下血肿
低血糖症	晕厥或晕厥前
偏头痛	

准确的病史资料，包括发病方式、症状持续的时间以及脑卒中危险因素的判断，是诊断脑血管病变的关键（表174-2）。出血性和缺血性脑卒中都是突然发病，但出血性脑卒中更具灾难性的急性发病。脑CT或MRI可以区分缺血性或出血性脑卒中，可以帮助作出紧急治疗的决策。

可以应用一些标准的测试量表来评估脑卒中的严重程度。例如，美国国立卫生研究所卒中量表（NIHSS）分别对意识、视觉、外眼肌活动、面瘫、肢体肌力、共济失调、感觉、言语及文字15项进行0~2或3的评分。评分愈高说明神经障碍愈重；最高的可能得分是42分。

并不是所有的病例都需要进行积极的治疗，特别当后遗的神经障碍严重或有其

他严重的疾病同时共存时。此时应当以支持治疗与护理为重点(参见第 294 节)。

表 174-2 脑卒中危险因素

无治疗方法	有治疗方法	
年龄>60 岁	心律失常	高血压症
家族性脑卒中史	心肌病	血粘度增高
男性性别	糖尿病	非法药物的应用
短暂缺血性发作或脑卒中的过去史	过量饮酒	口服避孕药的使用
	偏头痛病史	吸烟
	高凝状态	心脏瓣膜疾病
	高血脂症	血管炎

缺血性综合征

脑循环功能不足引起的各种脑血管病症。

缺血性综合征包括短暂缺血性发作(TIA)与缺血性脑卒中。

在正常情况下,一个有效的侧支循环系统保障了大脑能够获得充足的血液供应:侧支循环存在于两侧的椎动脉之间,通过颅底 Willis 环在颈动脉与椎动脉之间建立起沟通,并且在半球水平也有侧支循环存在。先天性血管发育畸形或后天的动脉粥样硬化都能阻断颅内或颅外的动脉血流,妨碍侧支循环,造成脑缺血与继发的神经症状。如果血液供应能迅速恢复,脑组织可以复原,脑缺血症状也可消失,但如果脑缺血持续超过 1 小时,则会发生脑梗死,引起永久性脑损害。

动脉粥样硬化或其他疾病(如动脉炎、风湿性心脏病)引起的血栓或栓子通常造成缺血性动脉阻塞。动脉粥样硬化斑块是大多数血栓的基础,可以累及任何主要的大脑动脉(图 174-1)。大的动脉粥样硬化斑块通常累及颈总动脉与椎动脉的起始部位,但颈总动脉在颈部的分叉处是最常产生栓子的部位,造成缺血性脑卒中。颅内的血栓形成可以发生在颅底某一大动脉内,或在深穿通支动脉内,或在一个小的皮层分支动脉内,但血栓形成最为常见的部位是在大脑中动脉的主干及其分支动脉内。颅内的颈动脉虹吸部以及就位于大脑后动脉起源近端的基底动脉也常被累及。是否会发生缺血和/或梗死取决于侧支循环的代偿效率;例如,同时存在的双侧椎动脉的狭窄可以妨碍侧支循环,加强颈动脉病变的缺血影响。

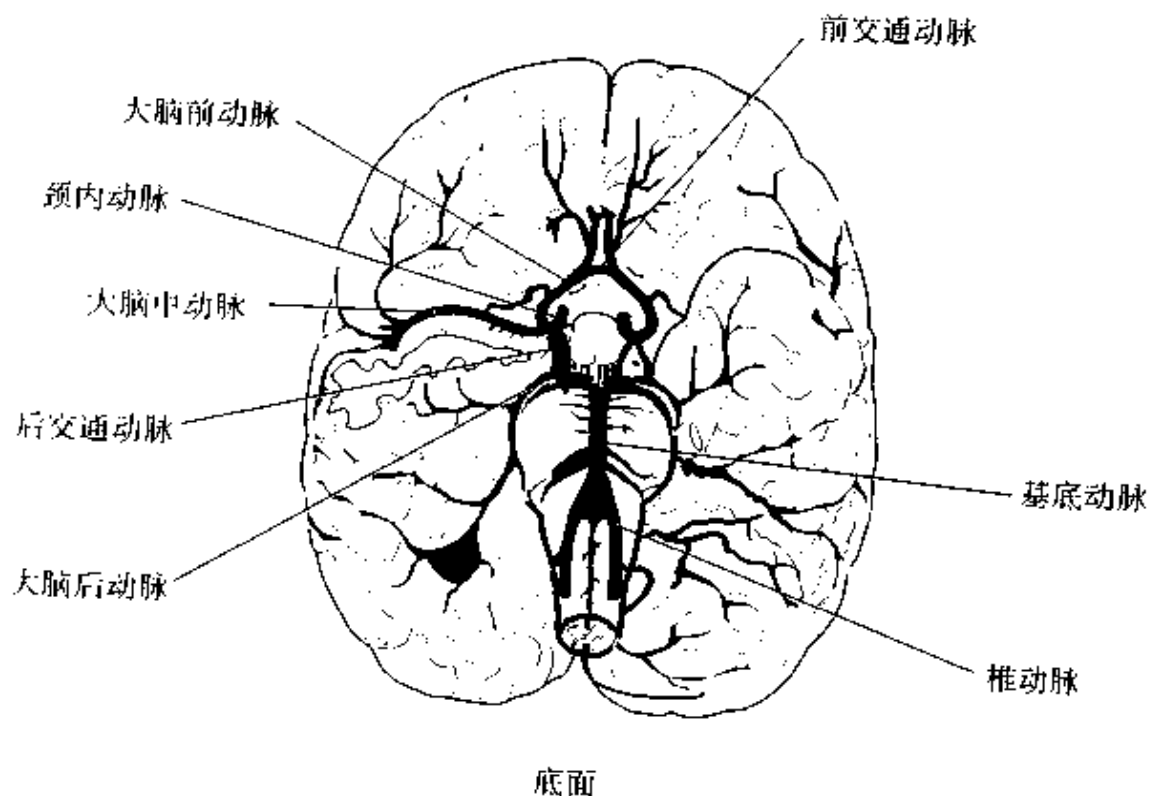
较少见地,血管性炎症也能引起血栓形成性阻塞,后者可继发于急性或慢性脑膜炎、结缔组织血管性疾病或梅毒。

造成脑栓塞的栓子可以暂时或永久地存留于脑动脉系统的任何一处。栓子通

常来自颅外血管内的动脉粥样硬化斑块，或病损心脏内的血栓，特别是细菌性或消耗性心内膜炎中心瓣膜上的赘生物，来自心房颤动或心肌梗死后的附壁血栓，或来自开胸手术后的血块。罕见地，有脂肪栓子（来自长骨骨折），空气栓子（见于潜水病），或静脉血块栓子由右心通过未闭的卵圆孔进入左心（反常性栓子）。脑栓塞的栓子也可能来自主动脉弓的动脉粥样硬化病变。栓子可自发发生，或是被有创性心血管操作（如在主动脉弓导管插入后）所撞落。

生理性血供不足是引起脑缺血与脑梗死比较少见的原因。脑血流灌注不足可以单独发生，或附加在业已存在的血管部分性阻塞之上。脑灌注的降低可以由许多过程造成。严重贫血或一氧化碳中毒（使血液携带氧的能力下降），与严重的红细胞增多症（使血液粘度增加）都能带来脑血管方面的问题。通常，只有当动脉血压发生显著并持久的下降时才会引起局部脑血流严重的障碍，但是如有动脉疾病或血氧过低存在，则并不严重的血压降低也有可能引起缺血与梗死。

拟交感神经性药物（如可卡因、苯丙胺）的使用可以引起脑缺血，可能是通过血管炎的机制。早年应用的口服避孕药可伴发缺血性脑卒中，当前使用的低剂量避孕药伴发缺血性脑卒中的机会较低。在很罕见的情况下，颈椎的骨赘突出可引起椎动脉的压迫。



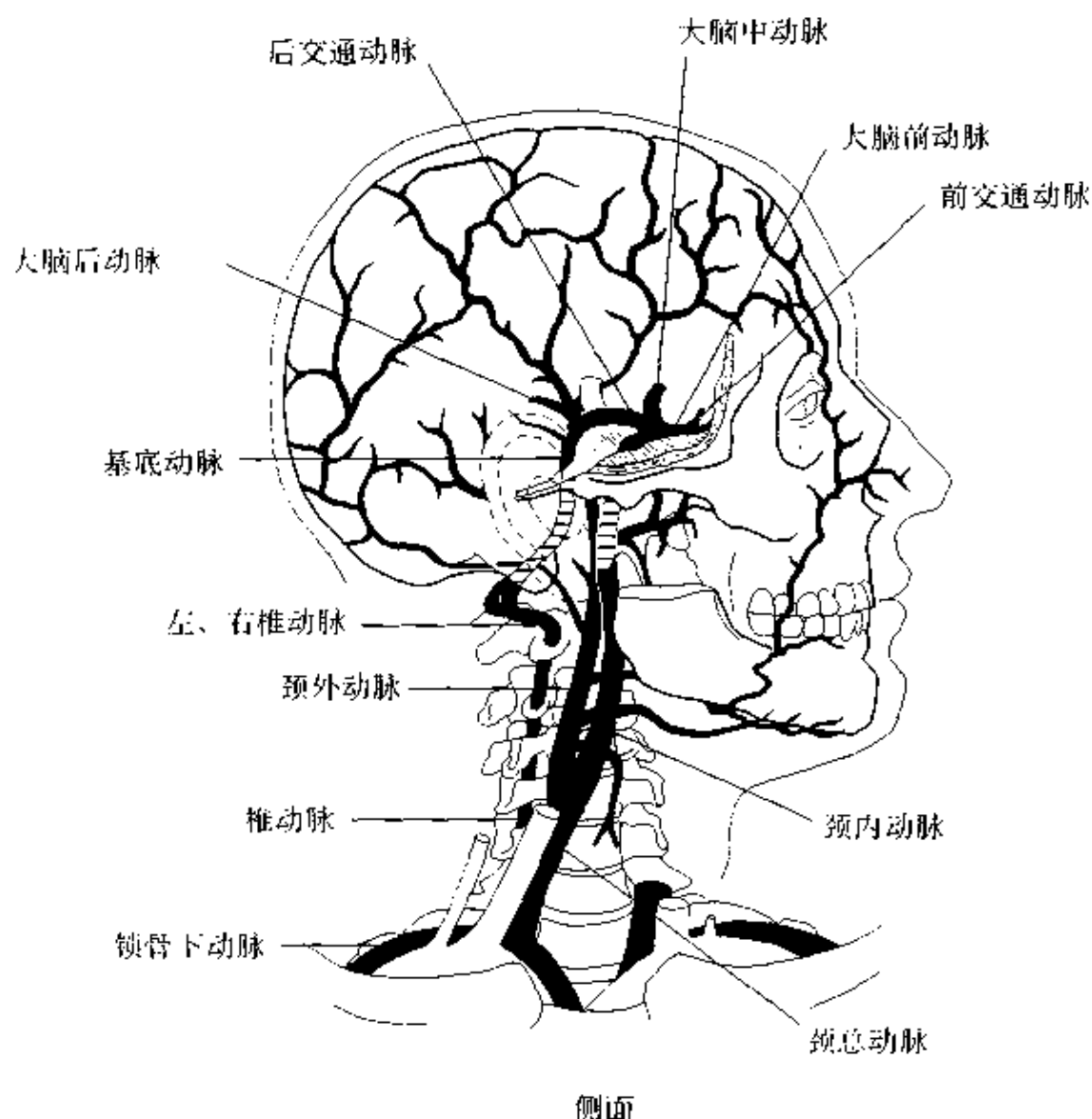


图 174-1 大脑的动脉

短暂缺血性发作

突然发病而历时短暂的局灶性神经功能异常，后者反映颈内动脉-大脑中动脉系统或椎-基底动脉系统供应区域内的暂时性功能障碍。

大多数短暂缺血性发作（TIA）是由脑栓塞所造成，栓子来源于颈部的颈动脉或椎动脉的动脉粥样硬化斑块的溃疡面，或较少见地来自有病变心脏内的附壁血栓。某些 TIA 是由于经过狭窄的动脉的血流有短暂的降低。

高血压症、动脉粥样硬化、心脏疾病、糖尿病以及血红细胞增多症都易促成 TIA 的发生。TIA 在中年人和老年人中最为常见，但偶尔亦可见于患有严重心血管疾病发生栓塞，或血细胞压积很高的儿童。

锁骨下动脉盗血综合征是一种罕见的情况，在椎动脉起源处近端发生狭窄的锁骨下动脉，当上肢进行活动的时候，可从椎动脉处“盗血”使血液从椎动脉逆

流供应上肢。在血管造影时看到的在椎动脉与狭窄的锁骨下动脉之间的血流逆行的证据不能作为诊断依据，如果没有临床体征提示在受损侧上肢运动时引起了椎-基底动脉系统的缺血。

症状和体征

TIA起病突然，持续2~30分钟或更长些（很少超过1小时或2小时），然后消退，不留下持久的神经障碍；在整个发作中，意识保存。如果TIA持续达数小时，即便没有留下持久的神经障碍，在事后进行的脑CT或MRI上可能会看到梗塞灶。

症状和脑卒中的表现相同，只是历时短暂。当颈动脉系统被累及时，症状一般都是单侧性的。病变同侧的单眼失明，配合对侧的偏身轻瘫，往往伴有感觉异常，是典型的表现，但更为常见的是不完全的症状。当椎-基底动脉系统（供应脑干、小脑、部分颞叶、双侧枕叶）被累及时，症状反映出脑干的功能障碍。可发生精神错乱、眩晕、双眼失明、复视以及单侧或双侧（更多见）的肢体无力或感觉异常。口齿含糊（呐吃）在颈动脉或椎-基底动脉受累及时都可发生。

倾跌发作是指神志清醒的病人突然双腿发软，倾跌倒地，往往被认为是由椎-基底动脉缺血所造成，但这种常见情况的确切病因还不肯定。

病人可以每天有若干次TIA，或若干年内只有二三次发作。在颈动脉系统TIA中，反复发作的症状通常都相似，但在椎-基底动脉TIA中，前后各次发作的症状可稍有变动。TIA病例发生脑卒中的危险性显著增高，应按紧急的原则对可能的病因进行评估。

诊断和治疗

有时候必须与癫痫抽搐发作、脑肿瘤、偏头痛、美尼埃病、其他类型的眩晕以及糖尿病患者中胰岛素过多症作鉴别。无创伤性多普勒超声检查、磁共振血管造影术（MRA）、或有创性动脉造影术可证实动脉狭窄的存在，并确定有病变的动脉；在考虑进行颈动脉外科治疗之前，这种客观的证实是必需的。当锁骨下动脉有闭塞时，病侧上臂的血压明显低于对侧。如怀疑心源性栓塞时应作心动超声检查。

应检查有否基本的危险因素（表174-2），并尽可能进行治疗。

在颈动脉TIA病例中，如果证实动脉的闭塞程度 $>70\%$ ，或病变侧颈动脉内存在溃疡性斑块，则进行颈动脉内膜剥离手术，与单独应用内科治疗相比，能显著地减少发生脑卒中的机会。如果颈动脉闭塞程度 $<30\%$ ，以内科治疗较为适宜。对介乎 $30\% \sim 70\%$ 之间的动脉闭塞，目前未能确定最佳的治疗方案。若干随机的多中心的试用研究指出对颈动脉狭窄 $>60\%$ 但无症状的病例，颈动脉内膜剥离手术能降低TIA与脑卒中发生的危险性。不过，在这种病例中进行颈动脉内膜剥离手术是有争议的，因为危险/效益的比例很狭窄，须依据病例的选择，

以及要求施行手术的致残与致死率 $<3\%$ 。

如果动脉闭塞发生在颅内，或在椎-基底动脉内，或椎动脉与颈动脉都有病变，而病人又无高血压症，则可以应用抗血小板药物或抗凝药物治疗。对近期内每天多次发作者开始时可使用肝素；若发作次数不多则可以考虑应用华法林类药物。抗凝治疗维持时间的长短全凭医生的经验；往往是连续应用抗凝剂2~3个月，然后试行停药。对继发于动脉粥样硬化性血栓形成，偶有TIA的病例，大多数学者在开始应用抗凝剂之前，先试用抗血小板药物。除非有特殊的禁忌证，抗血小板药物可无限期连续使用。首选药物为阿司匹林650~1300mg/d，或噻氯匹定250mg，每日2次；阿司匹林最适宜的剂量尚无一致的定论。磺吡酮、双嘧达莫和氯贝丁酯的效果尚未确立。

颈外动脉与大脑中动脉之间的手术吻合或搭桥手术一般都无效，但在一些需要立即闭塞颈动脉，或侧支循环不足虽经抗凝治疗症状无好转的颈动脉闭塞的选择性病例中，搭桥手术可能有益。

缺血性脑卒中

进展性卒中为脑梗死正在进展性扩大，神经障碍在24~48小时内继续有所加重。完全性卒中为脑梗死所表现的神经障碍提示损害已经稳定不再进展。

典型地，缺血性脑卒中是由动脉硬化性或高血压性动脉狭窄、血栓形成或栓塞所引起。

症状和体征

发病突然。在进展性脑卒中病例中，单侧的神经功能障碍（往往先影响上肢，然后在同侧进展性扩展）在数小时或一两天期间继续扩大，不伴疼痛，也不引起头痛或发热。病情的进展呈阶梯式发展，可有间断的病情稳定期，但也可以呈持续性进展加重。

急性的完全性脑卒中更为常见。症状发展迅速，典型地在数分钟内达到最高峰。进展性脑卒中可以转为完全性脑卒中。

在进展性脑卒中或较大的完全性脑卒中的最初48~72小时内，神经障碍可以有所恶化，可以出现意识混浊，这是由于脑水肿，或少见地由于梗死灶的扩大。严重的脑水肿可以引起有致命危险的颅内结构的移位（经小脑幕切迹脑疝；参见第177节颅内肿瘤）。不过，除非梗死灶大而且广泛，通常在早期即能观察到功能的改善，继而在数天或数月内病情进一步缓慢好转。

大脑中动脉或其深穿通支之一是最常发生闭塞的血管。大脑中动脉的近端部分供应额叶、顶叶与颞叶的大部分表面区域，当发生闭塞时可引起对侧的偏瘫（通常程度严重），偏身感觉减退与同向偏盲。若主侧（优势）半球受累及则发生失语症；当非优势半球被累及则出现失用症和/或感觉性忽视。当供应基底节、内囊、外囊与丘脑的深穿通支之一发生闭塞时，也可造成对侧面部和上、下肢的

偏瘫，有时伴偏身感觉减退。当大脑中动脉的终末分支发生闭塞时，运动或感觉障碍可能都比较轻。

颈内动脉闭塞引起大脑半球中央-外侧部位的梗死，临床症状与大脑中动脉闭塞相同，唯一不同点是偶尔可见闭塞的颈内动脉同侧的单眼失明。

大脑前动脉闭塞不常见。它可以累及额叶和顶叶的内侧部分、胼胝体以及有时候尾核与内囊。可发生对侧的偏瘫（尤以下肢为重）、强握反射与小便失禁。双侧性大脑前动脉闭塞可引起两下肢强直性轻瘫与情绪障碍，表现为情绪淡漠、精神错乱以及偶见的缄默状态。

大脑后动脉闭塞可累及颞叶和枕叶的部分区域、内囊、海马、丘脑、乳头体与膝状体、脉络丛与上脑干。可发生对侧的同向偏盲、偏身感觉丧失、自发的丘脑性疼痛以及突发的偏侧舞动；当优势半球发生梗死时可出现失读症。

椎-基底动脉系统分支发生闭塞可引起小脑、锥体束、感觉与颅神经体征的各种组合。在单侧病变中，颅神经障碍往往是在病变的同侧，因此是在偏瘫与偏身感觉减退的对侧。基底动脉完全性闭塞通常引起眼肌瘫痪、瞳孔异常、双侧性锥体束体征（四肢轻瘫或全瘫），以及意识的变化。时常发生假性延髓瘫痪症状（呐吃、吞咽困难、情绪不稳定），往往导致死亡。

诊断

通常根据临床症状与体征就能诊断出缺血性脑卒中，特别是在年龄超过 50 岁，具有高血压或糖尿病史，或有动脉粥样硬化体征，或已知患有可以产生栓塞的疾病的病人中。颈部听诊到的颈动脉血管杂音与触诊到的动脉颤动提示有动脉狭窄与斑块形成；神经症状与体征可以提示受损的动脉，但相关性不一定确切。

要确定脑卒中的直接原因可能存在困难。在睡眠中或起床时发病者提示脑梗死；在用力活动时发病者提示脑出血。头痛、昏迷或木僵、显著的高血压以及抽搐性发作更多见于脑出血。同时存在的心肌梗死、心房颤动或具有瓣膜赘生物的心脏疾病体征则提示脑栓塞。颈部疼痛伴新的神经障碍的出现提示动脉夹层撕裂；夹层撕裂的发生也可以不伴有疼痛。较大的栓子引起的脑栓塞常表现为急性的完全性脑卒中，发病急骤，局灶性神经障碍在数分钟内达到最高峰；脑卒中发生之前可能先有头痛。血栓形成并不常见，发病较缓慢，症状逐步进展（如进展性脑卒中），但临床鉴别不一定可靠。

应进行各项实验室检查以明确高血压，排除贫血、血红细胞增多症、高凝状态以及各种感染。应测定血脂，红细胞沉降率有助于排除血管炎。有感染梅毒高危因素者应作 VDRL 试验。应作胸部 X 线摄片检查有无原发的肺部肿瘤与心血管疾病，并且应该作心电图检查。

在所有各种类型的缺血性脑卒中病例中，脑脊液通常都正常，但白细胞可暂时性增高至 $500/\mu\text{l}$ ，葡萄糖定量可稍有下降，蛋白定量可增高至 80mg/dl 。在脑

梗死后，脑脊液通常澄清无色；但在颅内出血后，脑脊液呈血性，并有压力升高。在脑梗死后脑脊液中也可见到红细胞，但比脑出血时所见要少得多。

通常，脑 CT 或 MRI 能将缺血性脑卒中与脑内出血、血肿或快速生长突然出现症状的肿瘤作出区别。通常 MRI 在数小时内就能发现进展性脑卒中的区域；而 CT 有时候在急性脑梗死后数天仍表现阴性。只有在诊断有怀疑或考虑血管阻塞有法可治（例如进行外科手术）时才有适应证作动脉造影术。不过，一些无创性检查，例如颈动脉二维多普勒超声检查或 MRA，可起帮助作用。

预后

在缺血性脑卒中的最初几天内，对病情是否会有进展以及最后结果如何都不能预料。大约 20% 的病人在医院中死亡；病死率随病人年龄的增高而上升。

神经功能最终能恢复到何种程度取决于病人的年龄与全身健康状态，以及脑梗死的部位与大小。意识障碍、精神衰退、失语或严重脑干障碍体征都提示预后不良。完全的功能恢复少见，但功能好转开始得愈早则预后也愈好。大约 50% 中度或重度偏瘫病例，以及大多数偏瘫较轻的病例，在出院时都在功能上有所恢复，并且最终基本生活活动都能自理，神志清楚，走动无困难，只是原先瘫痪过的肢体的运用可能有些受限。持续 6 个月以上的任何功能障碍很可能会成为永久性，虽然有些病人还能继续缓慢好转。脑梗死的复发相当常见，而且每次复发将会带来神经功能障碍进一步的加重。

治疗

对处于昏迷中的病人的紧急处理包括保持呼吸道通畅，充分的供氧，静脉输液以维持营养与水、电解质平衡，注意大小便功能以及预防褥疮发生的措施。在缺血性脑卒中的治疗中没有应用肾上腺皮质激素的适应证。

心力衰竭、心律失常、严重的高血压（即收缩压 $> 220\text{mmHg}$ ，或舒张压 $> 120\text{mmHg}$ ）间发的呼吸道感染以及体温的升高（ 37.8°C ）都必须及时予以治疗。对恶性高血压建议静脉注射血管平滑肌解痉剂（如硝普钠）。禁忌使用巴比妥盐与其他镇静剂，因为它们能加重呼吸抑制与继发肺炎的危险。如有可能，应尽早开始被动锻炼，特别是对瘫痪的肢体，以及呼吸活动的锻炼。

重组组织型纤维蛋白溶酶原激活剂（tPA），如能在症状发病后 3 小时之内给药，能对选择性的急性脑卒中病例（表 174-3 所列的排除标准）起到改善神经功能结局的效果。tPA 的剂量是 0.9mg/kg 静脉注射（最大剂量 90mg ）；先将 10% 作快速静脉注射，将其余的作连续静脉滴注，在 60 分钟内滴完。在 tPA 治疗组中症状性与致死性出血要比安慰剂组更为常见，但总的死亡率两组并无差别。只有对脑卒中处理富有经验的医生才能有资格应用 tPA 来治疗急性脑卒中病例。治疗后 24 小时内必须对生命体征严密监测，如果发生任何出血并发症必须积极加以控制。应用 tPA 治疗 24 小时之内不得应用抗凝血剂与抗血小板药物。

表 174.3 应用组织型纤维蛋白溶酶原激活剂治疗脑卒中的排除标准*

脑CT发现颅内出血
CT或MRI显示大面积急性脑梗死
脑卒中症状轻(如NIHSS评分<4), 症状迅速改善, 或症状严重(如NIHSS评分>22)
发病方式提示蛛网膜下腔出血, 即便CT阴性有颅内出血、脑动静脉畸形、脑动脉瘤或脑瘤病史在近3个月内有脑卒中或头部外伤史
收缩期血压>185mmHg, 或舒张期血压>110mmHg (应用tPA前必须采取积极治疗措施使血压降低至规定的范围)
在最近7天内在无法施行压迫的部位作过动脉穿刺, 或进行过腰穿
在过去14天内作过重大外科手术或有过严重的外伤
过去21天内有过胃肠道或尿路出血
血小板计数<100 000
PTT升高超过正常对照, 因为在过去48小时内曾使用过华法林
目前还在使用口服抗凝剂, PT>15, 或INR>1.7
本次脑卒中起病时有抽搐发作
血糖<50或>400mg/dl (<2.78或>22.2mmol/L)
最近发生过心肌梗死、细菌性心内膜炎或心包膜炎
已知怀孕或怀疑怀孕

* tPA治疗必须在症状发病后3小时内开始。

PTT = 部分凝血激酶时间; PT = 凝血酶原时间; INR = 国际正常化比例

对不能作为tPA治疗对象的进展性脑卒中患者, 应用肝素抗凝有可能稳定症状。不过, 在脑卒中的病因学尚未确定之前是否应该抗凝尚在研究之中。

用于预防脑卒中复发(特别是继发于心源性栓塞与高凝状态)的抗凝血治疗的实施已有明确的指导方针。对心源性栓塞引起小的非出血性梗死的病例, 开始应使用肝素治疗, 以后再改用华法林, 后者至少得连续应用6个月, 而且如果心律异常或瓣膜病变持续存在, 则可能须无限期地使用下去。应用持续的肝素静脉滴注使部分凝血激酶时间提高至对照值的1.5~2.0倍, 凝血酶原时间达到INR 2.0~3.0。在心源性栓塞导致的大面积非出血性梗死病例中, 抗凝治疗应延迟5~7天; 在心源性栓塞引起的出血性梗死病例中则应推迟2~4周。应通过持续静脉滴注泵, 静脉给药肝素(20000u溶于500ml 5%葡萄糖溶液); 对脑卒中病例不主张应用静脉快速注射来开始或维持肝素治疗。对患有高凝状态的病例应迅速给以肝素和华法林。对一些抗心磷脂抗体滴度升高或循环狼疮抗凝物质阳性的病例, 先用华法林将INR提高至3.0, 然后再应用肝素。对动脉粥样硬化血栓形成性脑卒中抗血小板药物是否为最佳预防用药尚在研究之中。

在完全性偏瘫型脑卒中病例中没有采取血管外科手术作为紧急措施的适应证, 唯一只有在存活的半球脑组织有进一步受到损害并丧失功能危险的情况下才可以考虑血管外科。预防性颈动脉血栓内膜剥离手术的适应证与TIA中内膜剥离手术的适应证相同。

康复

由主管医生、理疗科医生与护理人员共同对病人的功能状态及早并反复地进行评估有利于康复的指导（参见第 291 节）。繁琐的方案并不必要，言语治疗的价值也未经证实，特别在早期恢复阶段。年龄偏轻、感觉与运动障碍不重、精神状态正常与良好的家庭环境都对病人的康复有利。及早的治疗、持续的鼓励以及实际生活必需的活动训练十分重要。病人本人、家属与亲友对功能障碍的性质要有所了解，明白病情还会继续好转，但需要时间、耐心与坚持。情感的变化可能是脑梗死的后果，也可能是病人对现状失望的一种反应，对此应有预见；护理人员应充分理解，多多鼓励病人树立起信心。当病人的情况趋向稳定后应用一些精神安定剂或抗抑郁剂。在工疗与理疗过程中，应强调受损肢体的运用，与达到进食、穿衣、上厕所等基本生活自理的目标。往往需要一些辅助器械如助听器、行走用支架）；在生活区内，安装扶手（如浴室与厕所内）和斜坡过道能提供很大的帮助。

有些病人的病情可能十分严重，以致康复措施起不到帮助的作用；更需要的是长期的护理。对濒危的患者要做好临终关怀（参见第 294 节）。经肠的营养维持在第 1 节内有讨论。

出血性综合征

出血进入脑组织、硬膜外腔、硬膜下腔或蛛网膜下腔，或数处同时发生出血造成的脑血管疾病。

脑内出血

脑内出血通常是由动脉硬化的血管发生破裂所致；血管破裂的基础可能是长时期动脉性高血压的冲击，或者是局部血栓形成引起的缺血性改变。先天性动脉瘤或其他血管畸形也可引起出血，但不常见。淀粉样变血管病变可引起脑叶出血。偶见的出血病因包括真菌（细菌）性动脉瘤、脑梗死、血液病、胶原性血管疾病以及可卡因或其他非法药物的滥用。高血压性脑内出血通常都是出血量大，单一出血灶，破坏性严重。

脑内出血可以发生在脑内任何一处部位。大多数产生临床破坏性症状的脑内出血是位于基底节、内囊、丘脑、小脑与脑干。

脑内出血形成的血肿对周围脑组织产生撕裂、压迫与推移的作用，而且如果血肿巨大还会引起颅内压增高。小脑幕上血肿以及伴发的脑水肿所产生的压力作用可引起经小脑幕切迹的脑疝，对脑干产生压迫，往往造成中脑与桥脑内继发性出血。如果出血破入脑室系统，则血液可到达蛛网膜下腔。小脑的血肿可扩大而阻塞脑室系统，引起急性脑积水或剥离邻近的脑组织而进入脑干。不论两者中发生的是哪一种情况，都能引起木僵或昏迷。

症状和体征

症状典型地以突发的头痛作为开始，继以稳步进展加重的神经障碍。大的出血灶如果位于大脑半球内则产生对侧的偏瘫；如果位于后颅凹内，则引起小脑或脑干的功能障碍（眼球同向偏斜或眼肌瘫痪、鼾音呼吸、针尖样瞳孔与昏迷）。常见意识丧失，可在发病后数分钟内出现，或逐步发展出来。恶心、呕吐、谵妄以及局限性或全身性抽搐发作也常见。脑内出血量较大的病例半数以上在数天内发生死亡。在存活者中，随着出血的逐步吸收，病人神志恢复，神经障碍也逐步减轻。通常会遗留一些神经功能障碍，如优势半球受损引起的言语困难，但许多脑出血病例都能有相当满意的功能恢复，尤其是如果出血位于大脑的静区内。小的脑内出血引起局灶性神经障碍，临床表现与缺血性脑卒中相似。

诊断和治疗

要在临床上区别小的脑内出血与缺血性脑卒中往往很困难。CT扫描是首选辅助检查，因为CT片上呈现高密度的出血灶很容易辨认。MRI也能帮助鉴别出血灶与缺血灶，不过它的操作不如CT方便而且读片需要一定的经验，所以总的说来不及CT实用。一般不需要作腰穿检查，如确有需要，应谨慎从事，尤其当病人处于昏迷状态或症状正在继续恶化时，因为腰穿引起的脑脊液压力变化有可能会激发经小脑幕切迹的脑疝或小脑（进入枕骨大孔）的脑疝。在大的脑内出血病例中，脑脊液几乎总是呈明显血性（血细胞压积 $>1\%$ ），并且压力增高。

治疗与缺血性脑卒中相似，但禁忌使用抗凝血剂、溶栓制剂与抗血小板药物。可能需要麻醉性镇痛剂来制止头痛，应用苯二氮䓬类药物来解除焦虑。在最初数天内，恶心或呕吐需要静脉输液，以及丙氯拉嗪2.5~5.0mg。

在小脑半球血肿直径 $>3\text{cm}$ 的病例中，将引起脑组织移位的血肿作手术清除，往往能起死回生。对大脑半球脑叶内的血肿作早期手术清除也可有挽救生命的作用，但在患淀粉样变血管病变的老年病人中时常会发生再出血，神经障碍在手术后实际上可能更有加重。对位于大脑深部的血肿很少有指征进行早期清除手术，因为手术死亡率高，而且手术通常会加重致残性神经障碍。能度过脑出血急性期而幸存的病人有时候神经功能恢复出奇地好，因为脑出血对脑组织引起的破坏性作用比脑梗死低。

蛛网膜下腔出血

突然进入蛛网膜下腔的出血。

总的说来，头部外伤是蛛网膜下腔出血最常见的原因（参见第175节）。自发的（原发的）蛛网膜下腔出血通常是由先天性颅内动脉瘤破裂所造成。较少见地，也可由真菌（细菌）性动脉瘤、动脉硬化性动脉瘤、动静脉畸形或出血性疾病所引起。动脉瘤破裂引起的蛛网膜下腔出血可发生在任何年龄，但在40~65岁期间最为常见。

大多数动脉瘤位于颅底 Willis 动脉环上，沿着大脑中动脉、大脑前动脉或前、后交通动脉。它们通常发生在动脉的分叉部位，动脉分叉处动脉壁的肌肉层发育较差；动脉硬化与高血压也可能起着推动作用。

在蛛网膜下腔出血后常有继发的颅内压增高，可持续数天或数周。常有交通性脑积水发生，可以引起头痛或出血后反应迟钝或痴呆。

症状和体征

在发生破裂之前，动脉瘤可以不引起任何症状，但预警性渗漏出血往往伴有轻微头痛。突发的剧烈的头痛，如果 CT 或 MRI 以及脑脊液检查都正常，一般并不继发蛛网膜下腔出血；更常见的是发生紧张型头痛或偏头痛。不过，对任何新发病的头痛，或原有头痛但头痛性质发生变化的病例，必须作进一步检查以排除动脉瘤破裂引起的蛛网膜下腔出血或正在扩大的动脉瘤。有少数动脉瘤可以通过对邻近结构的压迫而产生症状。外眼肌瘫痪、复视、斜视以及面部疼痛提示第 3、4、5、6 颅神经的受压。视力丧失和双颞侧视野缺损提示视交叉受压。压迫视束可引起双侧不一致的同向偏盲。

一旦动脉瘤发生破裂，通常出现急性剧烈的头痛。病人可能以头痛为唯一的发病症状，或者可能表现出程度不定的神经障碍，或者出现意识的变化。血液混入脑脊液后对脑膜产生刺激，促使颅压增高，引起头痛、呕吐、头晕以及脉搏与呼吸频率的改变。偶尔出现抽搐发作。发病初期通常并无颈项强直，除非有小脑扁桃体疝入枕骨大孔的情况。但在 24 小时之内，可出现中度至重度的颈项强直、Kernig 征和双侧巴宾斯基征。在开始的 5~10 天内体温可有升高；病人常继续有头痛与精神错乱。由于出血也可能进入脑实质，或伴发血管痉挛与缺血，在 25% 左右病例中可出现局灶性体征（一般包括偏瘫）。在动脉瘤未经外科治疗的病例中再出血相当常见。

诊断

CT 往往能提供诊断依据，不必进行腰穿。但如果出血并不广泛，在 CT 片上可能看不到蛛网膜下腔出血，诊断还得依靠腰穿，可发现脑脊液呈血性并且压力增高。出血后 6 小时或更久，离心后的脑脊液其上清液呈现黄色症。除非发生再出血，一般脑脊液会逐渐变澄清；而且除非发生脑积水，脑脊液压力通常在 3 周左右恢复正常。

急性蛛网膜下腔出血偶尔可拟似心肌梗死，因为可伴发晕厥和心电图上的异常。蛛网膜下腔出血必须与脑实质内出血（蛛网膜下腔出血常可伴发脑实质内出血）、动静脉畸形出血、脑挫裂伤、硬膜下血肿以及有时脑肿瘤出血相鉴别。除 CT 外，往往需要脑动脉造影检查来协助鉴别诊断。在首次动脉瘤破裂出血后，应争取在许可范围内尽早作动脉造影检查。应作全脑血管造影以显示所有 4 支主要的脑动脉，因为有时候存在多发的脑动脉瘤。

预后和治疗

动脉瘤首次破裂出血的病死率约为35%；在再次出血后数周内又有15%病例死亡。若在首次出血后6个月未发生再出血，则在以后发生第二次出血的机会是每年3%左右。一般说来，脑动脉瘤破裂出血预后比较严重，动静脉畸形出血预后较好，而预后最好的是经过全脑血管造影未发现病变的病例，很可能出血源比较小，有可能已自行愈合。

对一些基础的疾病，如血管疾病、血液病、心脏疾病以及梅毒，应进行相应的治疗。应避免体力操劳；必须卧床休息。应维持体液平衡与营养，必要时通过肠外途径。如有烦躁不安，可给予苯二氮草类药物，不过要注意烦躁不安配合血压上升可能是由于颅压增高所引起。剧烈的头痛可能需要注射麻醉性镇痛剂使之缓解。便秘易引起病人大便时用力，应采取预防措施。禁用抗凝血剂与抗血小板药物。

反应性血管痉挛可引起缺血性障碍，及早应用钙通道阻滞剂尼莫地平60mg口服，每4小时1次（在血压维持稳定的情况下）连用21天，有可能减轻血管痉挛。

通过腰穿释放脑脊液来降低颅内压已很少有应用，因为效果短暂。如出现急性脑积水的临床体征，应迅速考虑作脑室引流（包括脑室体循环分流手术）。 ϵ -氨基己酸与相关制剂并不能降低总的死亡率，因为它们的应用带来血管痉挛（缺血）发生率的增高。

手术结扎或封闭动脉瘤可降低再出血致死的危险性。应用银夹作动脉瘤钳夹是值得推荐的手术治疗方法，但偶尔也可应用其他手术方法，例如结扎近端的颈动脉，诱发动脉瘤内血栓形成，或用塑料、纱布或肌肉覆盖包裹动脉瘤囊。如病人处于木僵或昏迷状态，则手术治疗的死亡率很高，除非意识障碍是由于可以清除的血肿或急性脑积水所造成。对神经损害较轻的病例，现在大多数神经外科医生主张在发病后72小时内施行手术，虽然对最佳时机的选择各家意见尚不统一。早期手术可使再出血的危险性降低至最低限度，也可减少术后血管痉挛伴发脑梗死的危险，以及继发的全身性并发症的危险。延迟10天或更久再进行手术可降低手术的风险，但再出血的发生率升高，总的病例死亡率也增高。

即使通过手术治疗，许多病人都有神经障碍后遗症。少数病例在蛛网膜下腔出血后出现的反应迟钝、精神错乱以及运动功能恢复的延迟，可以持续好多星期，这是由于继发的交通性脑积水。如这种情况持久不见好转，有时须进行脑室分流手术。

动静脉畸形

由纠缠在一起的扩张的血管所组成的先天性畸形，其中动脉的输入性血流直接进入静脉的输出性通道，中间缺乏毛细血管床形成的阻力。

这种特殊畸形结构造成的后果是畸形血管出现进展性扩大，通过压迫、刺激、分流血供或出血，损害邻近的神经组织，产生各种神经功能异常。动静脉畸形（AVM）特别好发于大脑各动脉床之间的连接处，最常见于额-顶区、额叶、小脑外侧部的脑实质内或覆盖在上的枕叶内。

AVM可以引起三种相对分明的神经征象：（1）脑实质内出血或蛛网膜下腔出血，约占半数。AVM出血的特点是它们引起的神经系统破坏性症状一般较高血压性脑出血或先天性动脉瘤破裂出血为轻，以及连年出血复发率高。（2）可发生局限性癫痫，具体的症状与畸形的定位有关（表 172-2）。（3）可发生进展性感觉-运动性神经障碍，因为不断扩大的畸形起着占位效应或引起进展性缺血。

诊断和治疗

在有些病例中，可在畸形处的头颅上听诊到动脉血管杂音。CT 一般可以显示直径 $>1\text{cm}$ 的 AVM 的轮廓或它们的供血或引流血管，但确诊必须依靠动脉造影，病变是否适宜作手术治疗也得根据动脉造影所见来决定。MRI 能提供海绵状血管瘤变型的诊断。

治疗包括应用抗痫药物以控制癫痫发作（参见第 172 节）。对浅表的 AVM 通常适宜作手术切除。深部 AVM 或较大的 AVM 手术切除，不但手术死亡率高，而且术后致残率也高；对这些病变最好是采用血管内治疗配合立体定向放射外科或显微外科切除治疗。切除 AVM 可消除再出血的危险性，可能降低癫痫发作的发生率或发作频率。在经过选择的无法进行手术治疗的病例中，通过动脉内插管造成血管内血栓形成，或应用聚焦的质子束使血管凝固可能有效。

第 175 节 头 部 外 伤

在 50 岁以下的人群中，头部外伤引起的死亡率和致残率比任何其他的疾病都高；在 $>70\%$ 的意外事故中都有头部外伤的发生，意外事故是 35 岁以下男性成人与男孩中引起死亡的头号杀手。在严重头颅外伤中，死亡率接近 50%，通过治疗也只能使其稍有降低。头部外伤可以通过许多方式造成脑组织损伤，颅骨穿透伤可直接伤及大脑，闭合性头部外伤可以通过脑的突然的加速或减速，除了在直接着力点和对冲点上引起脑组织损伤外，还可在额叶与颞叶内引起弥漫性的损害。神经组织、血管与脑膜可以被切断、撕裂或发生破裂，造成神经结构的断裂、脑内与脑外的缺血或出血以及脑水肿。出血与水肿起着颅内占位病变的作用，可以引起局灶性神经障碍与颅内压增高，后者可导致脑组织经过小脑幕切迹或枕骨大孔形成致命的脑疝。颅骨骨折可撕裂脑膜动脉或大的静脉窦，造成硬膜外或硬膜下血肿。骨折，特别是颅底的骨折，也能使脑膜发生撕裂，引起脑脊液鼻漏或耳漏，或使细菌或空气得以进入颅腔。感染性病菌也可以通过一些隐匿的

骨折（特别是在副鼻窦部位）而侵及脑膜。

症状、体征和诊断

脑震荡的特点是在外伤后出现持续数秒钟或数分钟的短暂意识丧失或记忆丧失，不引起脑部重大结构性病变，也无严重的神经后遗症。脑震荡的病人很少发生深部昏迷。瞳孔反应以及反映脑干功能的其他体征都完好；可能短暂地出现伸性划蹠反射（即巴宾斯基征），但不会出现偏瘫或对疼痛刺激产生去大脑强直的姿势反应。在头部外伤病例中，腰穿一般是禁忌的，除非怀疑到脑膜炎，而且也只有在进行有关的X线摄片或脑成像检查后才可执行。

脑震荡后综合征通常发生在轻度的头部外伤后，比发生在严重头部外伤后的要更为常见得多。临床症状包括头痛、头晕、注意力不能集中、程度不定的遗忘症、抑郁、淡漠与焦虑。可以造成相当大的功能障碍。脑部损害所起的作用不清楚。脑震荡后综合征在病前原已有神经症性格的人中较为常见。不过，有研究指出即便轻度的外伤也可以引起神经元损害。虽然这种情况容易导向诈病与欺诈以达到经济补偿，但许多病人的投诉都有其合法性。药物治疗或精神科治疗的效果不肯定。

脑挫伤和脑裂伤是较为严重的脑外伤。根据损伤的轻重程度，它们常伴发严重的浅表组织的创伤以及颅底骨折或凹陷性颅骨骨折（参见第85节颞骨骨折）。常见偏瘫或皮层功能障碍的其他局灶性体征。较为严重的损伤可引起严重的脑水肿，产生去皮层强直（两上肢屈曲并内收，两下肢以及往往还有躯干则伸直）或去大脑强直牙关紧闭，颈项后仰，四肢伸直）。昏迷、偏瘫、单侧或双侧的瞳孔扩大与对光反应消失以及不规则的呼吸可能是由起初的外伤所造成，或者是由于脑疝的发生而需要立即的治疗。当颅内压增高引起脑干压迫或移位变形时，有时可引起血压升高伴脉搏和呼吸的减慢（库欣征）。脑成像检查能显示血性脑脊液；腰穿通常是禁忌的。

非穿透伤更容易伤及两侧大脑半球及其下的间脑，因为这些结构比较大，而且一般比脑干更为暴露。因此，脑干原发性损伤的体征（昏迷、不规则呼吸、瞳孔固定对光反应消失、前庭眼球反射消失以及四肢松弛性瘫痪）几乎总是提示严重的脑外伤与不良的预后。

严重头部外伤时常伴有胸部的损伤，可发生肺水肿（其中有些是神经源性肺水肿）、缺氧以及循环功能的不稳定。颈椎的损伤可损及脊髓，造成致命的呼吸瘫痪或永久性四肢瘫痪。

急性硬膜下血肿（血液积聚在硬脑膜与蛛网膜之间，通常是由于桥静脉破裂出血）与脑内血肿常见于严重的头部外伤。配合严重的脑水肿，它们是大多数死亡病例的致死原因。这三种情况都能引起通过小脑幕切迹的脑疝，造成昏迷进展性加深、脉压增宽、瞳孔中等大或散大伴对光反应消失、强直性偏瘫伴腱反射亢进、四肢强直、去皮层强直或去大脑强直（由于进展性自头端向下扩展的神经功

能障碍)。CT 或 MRI 通常能显示可以进行手术治疗的一些病变。巨大血肿的手术切除可能挽救生命,但外伤后致残率往往很高。

慢性硬膜下血肿可在受伤后相隔若干周才出现症状。如果症状出现得较早(在外伤后 2~4 周内),则神经功能障碍虽有所延迟还是有作出正确诊断的可能;在比较慢性的病例中,由于神经症状和体征的出现与外伤之间相隔的时候过于长远,诊断常被延误。慢性硬膜下血肿较多见于酗酒者以及年龄在 50 岁以上的人,其头部外伤程度可能相对地很轻微,有的甚至已被遗忘。日渐加重的头痛、波动性昏沉或精神错乱(可拟似早期的痴呆),以及轻至中度的偏身轻瘫都属典型症状。在婴孩中,慢性硬膜下血肿可引起病孩头围进行性增大,可被误认为是脑积水。

MRI 能提供明确的诊断;CT 的确诊率要低一些。

硬膜外血肿(血液积聚在颅骨与硬脑膜之间)是由动脉出血所造成,最常见的是脑膜中动脉的损伤出血。症状通常在受伤后数小时内出现,包括进展加重的头痛、意识不清逐步加深、运动功能障碍以及瞳孔的变化。在受伤之后与神经症状出现之前,其间往往有一段神经功能相对正常的清醒期。硬膜外血肿不如硬膜下血肿常见,但在临床上却很重要,因为如果不及时进行手术清除血肿,则快速发展的脑压迫与脑组织移位能导致生命死亡或永久性的神经障碍。头颅 X 线摄片上的颞部骨折线可提示诊断,但不一定能被看到。应该抓紧时机作 CT 或 MRI 或血管造影检查。如无脑成像设备,则应立即进行诊断性颅骨钻孔,并一举将硬膜外血肿清除。

外伤后癫痫的发病率在严重闭合性头部外伤病例中约为 10%,在头部穿通伤病例中则为 40%左右,有些病例在外伤后若干年才开始发生癫痫发作。

持久性(慢性)植物人状态(PVS)可继发于最为严重的头部外伤后,外伤使前脑认知功能遭到破坏,但脑干功能保存。PVS 可维持许多年。处于 PVS 中的病人丧失自我感知的精神活动,但自主神经活动、运动反射与正常睡眠-觉醒周期都有保存。极少数病人能从头部外伤后持续长达 3 个月的 PVS 中恢复过来,但几乎从未有病人能从持续 6 个月以上的 PVS 中恢复过来(参见第 170 节植物人状态)。

治疗

在出事现场 多发性损伤多见于交通事故,在枪击伤或其他局限性头颅外伤中则比较少见。先设法保持呼吸道的畅通,并制止急性出血,搬运伤员时要全身整体一起搬动,要特别注意不使脊柱或其他骨骼部位发生移位,以免损伤脊髓或血管。对可能有脊髓损伤的病人的处理见第 182 节脊髓损伤。在初期处理过程中,禁忌使用吗啡与其他抑制剂。

在医院中 一旦呼吸道畅通得到保障,静脉输液线路安排妥当后,应检查并治疗内出血与其他的急症并发症。缺氧与高碳酸血症可加重脑的损害,往往需要

人工辅助呼吸。

应仔细检查病人的意识状态、呼吸型式、瞳孔大小与对光反应、眼球活动以及四肢的活动。应用 Glasgow 昏迷量表 (表 175-1) 对首次检查与以后各次随访复查进行评分, 配合对神经眼科变化的注意, 检查者可对损伤的严重程度以及预后作出评估。至少应每隔 1 小时记录一次神经体检发现、血压、脉搏、呼吸与体温, 其中任何一项如果出现恶化趋势都应立即引起重视。CT 或 MRI 可以查出有进行手术治疗可能的颅内血肿, 因此凡昏迷持续超过 2 小时以及出现局灶性神经异常的病例, 都应尽可能作 CT 或 MRI 检查。如急诊收住医院无脑成像设备, 应将病人转送至设备较全的医疗机构。只有在不可能进行 CT 或 MRI 检查的情况下有适应证作脑血管造影检查。同位素脑扫描与脑电图在外伤后紧急处理中不能提供诊断上的帮助。在严重头部外伤的病例中, 如有条件, 可应用颅压监护仪来持续监测颅内压的动态变化。

表 175-1 Glasgow 昏迷量表

测 试	反 应	计 分
睁眼	从不	1
	对疼痛刺激	2
	对言语刺激	3
	自发的	4
最佳言语反应	无反应	1
	令人无法理解的发声	2
	用字不恰当	3
	能交谈但有定向障碍	4
	能交谈, 定向力正常	5
最佳运动反应	无反应	1
	异常, 伸直性 (去大脑强直)	2
	异常, 屈曲性 (去皮层强直)	3
	屈曲回避动作	4
	能对疼痛刺激作出定位性反应	5
	能执行指令	6
总分		3~15

若首检总分为 3~5, 提示有致命危险的损伤, 尤其是如伴有瞳孔固定及前庭眼球反射的消失。如入院时总分 ≥ 8 则获得良好恢复的希望很大

对脑震荡病人应密切观察 24 小时。如 CT 未见颅内出血或凹陷性骨折, 而且病人神经功能正常, 则不需住院。头颅 X 线摄片不能作为决策依据。

颅骨骨折, 如对合良好, 不需特殊治疗。凹陷性骨折最好由神经外科医生来处理, 有可能需要对撕裂的血管采取紧急措施。一般不宜应用预防性抗生素治

疗，因为能助长抗药性菌株的生长。但如有脑脊液鼻漏或耳漏则往往需要抗生素治疗。

应对病人进行严密监测，防止发生热量丧失（体温过低）、体温过高、体液失衡以及气道梗阻。为防止动脉血氧过低，可使用部分性（40%）供氧，必要时配合间歇正压人工辅助呼吸。应用降温毯控制发热。失血或体液丧失要立即补充。要警惕急性肾功能衰竭的可能发生。为防止癫痫发作，可考虑应用抗癫痫药物2周；例如苯妥英钠，首次加强剂量为50mg/min 静脉滴注，总量可达1g，以后每天口服或静脉注射300~400mg。若2周内未有癫痫发作，可以停用抗癫痫药物，因为预防将来癫痫发作的疗效并未确立。静脉注射渗透性利尿剂（尿素、甘露醇、甘油）可减轻脑水肿，但只应保留用于病情有进展性恶化的病例，或准备进行手术的血肿病例在术前使用。对血肿病例，可给予甘露醇12.5~25g，作快速（15~30分钟）静脉注射，每1~4小时1次。在患有心脏病或肺部血管充血的病例中，应谨慎使用，因能引起血容量迅速扩张。由于渗透性利尿剂引起的肾脏对水分排泄的增加超过肾脏对钠盐的排泄，在长期使用后可造成水分缺失与高钠血症。应对水和电解质的平衡进行监测。在头部外伤病例中禁忌使用肾上腺皮质激素。

当病人从昏迷中好转过来时，可能会出现烦躁不安，有时需要加以镇静（例如，氯丙嗪50mg 肌内注射，或氟哌啶醇2~5mg 肌内注射）。如果病人能在1周内恢复意识，则可以预期能有相当好的功能恢复。

恢复时期 在严重颅脑外伤后，病人对意识丧失前后即刻的经过常有遗忘。逆行性遗忘通常短暂。外伤后遗忘（从外伤起至意识与记忆完全并持续恢复）持续时间的长短，对闭合性头部外伤中大脑损伤的程度是一个良好的评估标志。在脑震荡后可出现头昏、注意力不能集中、焦虑与头痛（脑震荡后综合征，见上述），持续时间不定，一般只需解释与消除顾虑。

对后遗症功能障碍应作客观的评估。引起社会活动与职业上重大妨碍的原因往往是一些神经心理性障碍，如注意力涣散、思维不能集中、记忆减退以及各种轻至中度的性格改变，而不是特殊的神经功能障碍。外伤后相对常见的嗅觉丧失，以及罕见的急性外伤性失明，很少能有恢复。偏身轻瘫与失语症通常能消退，但老年病人与严重脑裂伤病例属例外。大多数重度头部外伤病例（例如，首次检查Glasgow昏迷量表总分<8分者，见表175-1）在恢复时期通过正规的康复训练能有所得益。

在成年病人中，严重颅脑外伤后的功能恢复大多数发生在头6个月内，在以后的2年中可能继续还会有些小的进步。在儿童病例中，不论损伤的程度如何严重，在短期内可有较好的恢复，而且继续好转的趋势持续也较久。

第176节 中枢神经系统感染

(参见第163节以及第162节疱疹病毒感染中巨细胞病毒感染, 以及中枢神经系统病毒感染)

中枢神经系统感染包括脑膜炎(脑膜或脊膜的炎症)、大脑炎(中枢神经系统受到细菌侵犯出现的脑部临床表现)、脑炎(中枢神经系统病毒感染引起的脑部临床表现)、脓肿以及蠕虫感染。

急性细菌性脑膜炎

(参见第260节新生儿感染中的新生儿脑膜炎)

虽然许多细菌都能引起脑膜炎, 但最常见的菌种是脑膜炎双球菌和肺炎双球菌。病人的年龄、头部外伤伴脑脊液漏的病史以及免疫功能状态等等因素有助于预测致病的细菌。

在人群中有5%左右的人在其鼻咽部可找到脑膜炎双球菌, 可以通过呼吸飞沫与密切接触传播。由于不明的原因, 在带菌者中只有一小部分人会发生脑膜炎。脑膜炎双球菌性脑膜炎最常发生于1岁以内的婴儿中。它也可以在密集生活的人群中(如军营、寄宿学校)发生流行。在成人中, 肺炎双球菌是脑膜炎最常见的病因。在慢性酒精中毒、慢性中耳炎、鼻窦炎、乳突炎、闭合性头部外伤伴脑脊液漏、复发性脑膜炎、肺炎双球菌性肺炎、镰状细胞性贫血以及无脾症病例中, 特别容易发生肺炎双球菌性脑膜炎。

过去, B型流感嗜血杆菌所致的脑膜炎是1个月以上的儿童中最常见的脑膜炎, 但预防接种已使其发病率呈现戏剧性的下降。在成人中, B型流感嗜血杆菌引起的脑膜炎少见, 除非有易感因素存在(例如, 头部外伤、免疫功能缺陷)。

革兰氏阴性菌脑膜炎(以大肠杆菌与克雷白杆菌-肠杆菌最为多见)可见于免疫功能缺陷的病人、中枢神经系统外科手术或外伤后、菌血症(例如, 老年人中对泌尿生殖器官的操作)、或医院环境内的感染。葡萄球菌性脑膜炎可见于穿透性头部创伤(常为混合性感染中之一)、菌血症(如来自心内膜炎)、或神经外科手术操作。利斯特菌属所致的脑膜炎可见于任何年龄组, 特别在慢性肾功能衰竭、肝脏疾病或器官移植以及正在接受肾上腺皮质激素或细胞毒性药物治疗的病例中。大肠杆菌或乙型链球菌引起的脑膜炎在2岁以内的儿童中发病率高, 尤其是在1个月以内的婴儿中。

病理生理学

细菌可以通过以下途径到达脑膜: 血源传播; 由邻近感染病灶的扩展(例如鼻窦炎、硬膜外脓肿); 或脑脊液与外界的沟通(例如, 由于脊髓脊膜膨出、脊

髓皮窦、穿通性外伤或神经外科手术)。对脑膜炎双球菌、B型流感嗜血杆菌和肺炎双球菌菌落的成功形成以及随脑脊液的播散来说,起关键作用的是细菌的表面结构;例如,脑膜炎双球菌表面有特殊化的毛能使其与鼻咽部的细胞结合并被转运经过粘膜屏障。

在血流中,细菌荚膜能抵制嗜中性白细胞、网状内皮系统细胞与补体经典途径成分的攻击。脉络丛是中枢神经系统炎症一个早发部位,脉络丛内存在针对细菌表面特殊化毛与其他表面成分的受体,促使细菌能顺利进入脑脊液循环。由于脑脊液中抗体、补体与白细胞相对缺乏,细菌感染得以活跃。细菌表面成分、补体(如C5a)以及炎症性细胞因子(如肿瘤坏死因子、白介素-1)能吸引嗜中性白细胞进入脑脊液,不断增长的渗出物(在颅底脑池中特别稠密)可造成颅神经的损害,阻塞脑脊液循环通路(引起脑积水),并诱发血管炎与血栓性静脉炎(造成缺血)。渗出物所产生的花生四烯酸代谢产物与细胞因子能损伤细胞膜并破坏血脑屏障,导致脑水肿。缺血性脑损害与抗利尿激素分泌不当综合征(SIADH)可使脑水肿进一步加重。颅内压上升,血压下降(感染性休克),病人可死于全身性并发症或大面积脑梗死。

症状和体征

在急性脑膜炎的典型症状即发热、头痛、颈项强直与呕吐出现之前,往往先有前驱的呼吸道感染或咽痛。成人可在24小时内陷入重危病态,儿童的病程进展甚至可以更短。在较大的儿童与成人中,意识状态从易激惹、错乱、昏沉、木僵、逐步发展到昏迷。可出现抽搐发作与颅神经病变。常发生脱水,而血管性虚脱可导致休克与Waterhouse-Friderichsen综合征,尤其多见于脑膜炎双球菌败血症时。由于脑梗死的发生,可以出现偏身轻瘫与其他局灶性障碍,但是在疾病早期出现这些局灶性障碍的情况是相对少见的,如有出现应怀疑到脑脓肿、细菌性心内膜炎伴细菌性栓塞造成的局灶性缺血或癫痫发作后的Todd瘫痪。

在3个月至2岁的婴儿中,症状与体征较难预料。发热、呕吐、易激惹、抽搐发作、尖声哭闹以及囟门膨起或绷紧均属常见;可能不见颈项强直。在婴幼儿中,可在数日后发生硬脑膜下积液,其典型体征是抽搐发作、持续发热与头围增大。通过冠状缝穿刺,可取得蛋白质含量高的硬膜下腔积液。

诊断

由于急性细菌性脑膜炎,尤其是脑膜炎双球菌性脑膜炎,可以在数小时内引起生命死亡,必须及早作出正确诊断并进行紧急治疗。当怀疑到细菌性脑膜炎时,应立即给予抗生素治疗,不必等待脑脊液的化验结果才行事。

应检查病人的头部、耳朵以及皮肤有无感染源。瘀点状或紫癜性皮疹可发生在全身性败血症中,但若有新发病的头痛、精神错乱或脑膜刺激体征,则应考虑为脑膜炎双球菌性脑膜炎,除非经过证实为其他疾病。要检查整个背脊部的皮肤,有无微凹处、窦洞、痣或毛丛,提示有先天性畸形后者与蛛网膜下腔可能有

所沟通。在脑膜炎双球菌或流感嗜血杆菌性感染中，关节、肺和鼻窦都可受到波及。

将仰卧病人的颈部突然向前屈曲，会引起双侧髋部与膝部不自主的屈曲（Brudzinski 征）。将屈膝位的下肢，在膝部伸直，会引起强力的被动性抗拒（Kernig 征）。这两种脑膜刺激征的产生是由于运动神经根在受牵引拉紧时，在经过发炎的脊膜处引起刺激所致。可以出现单侧或双侧的巴宾斯基征。也可出现颅神经的体征（动眼神经或面神经瘫痪；以及偶见的耳聋）。

应立即进行腰穿，但只有在 CT 排除颅内占位性病变之后才可进行；如有脑脓肿或其他占位性病变存在，腰穿可激发神经症状急性的恶化。应将脑脊液作涂片等检查并作培养。在 3 个月至 2 岁的婴儿中，如发生原因不明的发热、病儿出现进行性加重的易激惹或倦怠、进食差、呕吐或有抽搐发作或有脑膜刺激征，则有适应证进行腰穿作脑脊液检查。如在涂片检查中未看到致病细菌，应用乳胶凝集反应测试脑脊液中细菌性抗原（针对脑膜炎双球菌、B 型流感嗜血杆菌及肺炎双球菌的测试盒有广泛供应）有时候能作出快速诊断。这些试验对未经彻底治疗的脑膜炎病例特别有用，因为脑脊液培养结果往往阴性。不过不同实验室各种测试的灵敏度与准确性变动不定，因此一次阴性的结果不能排除细菌性脑膜炎。多聚酶链反应（PCR）技术能帮助脑膜炎双球菌性脑膜炎的快速诊断，当培养结果阴性时也有用。

寻找感染源也应包括血、尿、鼻咽与呼吸道分泌物以及皮肤病变拭拭的细菌培养检查。弥漫性血管内凝血（DIC）是脑膜炎一个常见的并发症，其特征是凝血酶原时间与部分凝血激酶时间的延长、血小板减少、纤维蛋白原降低与纤维蛋白降解产物增高。还应对血清钠与尿钠以及血清与尿的渗透度进行监测，以防抗利尿激素分泌不当综合征（SIADH）的发生。

CT 扫描可能正常，或显示脑室缩小、脑沟影消失以及大脑半球凸面有造影剂增强现象。应用钆（gadolinium）增强的 MRI 能更好地显示蛛网膜下腔内的炎症。应仔细审视有无脑脓肿、鼻窦炎、乳突炎、颅骨骨折以及各种先天性畸形。在较后时期可发现静脉性梗塞或交通性脑积水。

鉴别诊断

细菌性脑膜炎必须与无菌性脑膜炎（特别是病毒性）以及脑炎作鉴别。诊断主要依靠脑脊液检查的发现（见表 165-3，及下文急性病毒性脑炎与无菌性脑膜炎）。由于抗生素的广泛应用（例如用于治疗轻度呼吸道感染），未经彻底治疗的细菌性脑膜炎已经成为诊断上的一个问题，因为即使脑膜刺激征已见消退、脑脊液发现也趋向正常、脑脊液培养结果阴性，而感染仍可持续。缓慢发展的临床症状与异常的脑脊液发现通常能将亚急性脑膜炎与急性细菌性脑膜炎区分开来。

落基山斑疹热以及其他立克次体病（如斑疹伤寒）能引起发热、头痛、斑状或瘀点状皮疹以及谵妄，后者可进展为昏迷（参见第 159 节）。不过，本病的斑

疹与脑膜炎双球菌性菌血症的皮疹不同，是从腕部或踝部先开始，而且脑脊液也正常，或有不重的淋巴细胞增多现象。

钩端螺旋体病能引起无菌性脑膜炎，伴发热、肌痛、头痛与虚性脑膜炎，继而出现皮疹以及肝、肾损害。重要的诊断线索是接触过受鼠、狗、猪、牛尿污染的水或土壤（参见第 157 节钩端螺旋体病）。

自由生活的阿米巴可感染在温水湖中游泳的人，引起化脓性且往往能致命的阿米巴性脑膜脑炎。在未经离心的脑脊液的湿片中可发现游动的阿米巴，可将阿米巴作培养。联合应用静脉与鞘内注射两性霉素 B（剂量见下文亚急性与慢性脑膜炎的治疗）有时能挽救生命。

亚急性细菌性心内膜炎（参见第 208 节）可引起发热、散在的皮肤病变、局灶性栓塞性梗塞以及脑脊液细胞增多症。神经障碍的脑卒中样发病提示栓塞，而不是静脉性梗塞，后者的发展不会那样突然。

脑膜周围的感染或炎症（例如乳突炎、硬膜外脓肿）可引起发热、脑脊液细胞增多症以及有时脑脊液压力的增高（例如继发于静脉炎的横窦血栓形成）。虽然脑脊液涂片与培养均阴性，但治疗应包括抗生素以及感染结构的外科手术引流。

虚性脑膜炎（meningismus）可发生在患肺炎或痢疾杆菌感染的幼儿中，不伴脑脊液的异常。婴儿中一些非特异性的感染可以引起一些非特异性的症状（如倦怠、易激惹），伴有或不伴发热，需要腰穿来排除脑膜炎。

铅中毒脑病可拟似细菌性脑膜炎，但通常发病较少暴发性，发热也不常见，而且脑脊液糖定量也正常（参见第 263 节铅中毒）。

化学性脑膜炎可见于皮样肿瘤或颅咽管瘤病例，当肿瘤中角样蛋白样成分渗漏进入脑脊液即可引起间歇偶发的脑膜炎症状。一般无发热。鞘内注射化疗药物、脊髓麻醉剂与脊髓造影剂也可以刺激脑膜。不过总是应该排除感染。

Mollaret 脑膜炎是一种罕见的、自限的、时常复发的脑膜炎，特征是脑脊液中可找到大的内皮细胞。也可见多形核中性白细胞，后期为淋巴细胞所取代。某些病例可能是由于 I 型单纯疱疹病毒感染。

急性小脑出血或梗死可以引起小脑扁桃体（枕骨大孔）疝，造成颈项强直，并继发阻塞性脑积水、木僵、昏迷与死亡。如出现发热，可与脑膜炎相混淆。若作腰穿可促发灾难性后果。涉及后颅凹结构的神经障碍是诊断的线索。CT 或 MRI 能提供明确的诊断（参见第 179 节小脑的结构性病变）。

预后和预防

及早开始的抗生素治疗与支持性治疗使急性细菌性脑膜炎的死亡率降低到 10% 以下。不过，若治疗延迟，或发生在老年人或新生儿中，则脑膜炎往往致命。周围血象中白细胞计数的降低是预后不良的标志。持续的白细胞减少症、治疗的延误以及 Waterhouse-Friderichsen 综合征的发生都使存活的机会减少。幸存

者偶尔可表现出颅神经受损或脑梗死的体征，反复的抽搐发作，或精神发育迟缓。

在脑膜炎双球菌性脑膜炎发生流行时，为防止在密集人群中发生流行，可应用脑膜炎双球菌疫苗。病人家属、医护人员或其他与病人有密切接触者都应采取预防性治疗，利福平连用48小时（成人600mg，每12小时1次；儿童10mg/kg，每12小时1次；<1个月的婴儿，5mg/kg，每12小时1次）。米诺环素（minocycline）不太适宜作预防性用药，因为可引起前庭功能不良反应。针对B型流感嗜血杆菌的疫苗可保护年龄只有2个月的婴儿。与B型流感嗜血杆菌性脑膜炎病例有过密切接触的儿童与成人都应接受口服利福平的治疗，20mg/(kg·d)（每天总量不得超过600mg），连用4天。

治疗

初期治疗 如果病情紧急，在开通静脉输液线路并抽血送血培养检查以后，应立即凭经验应用多种抗生素治疗。腰穿可以等到以后再进行。治疗应包括第三代头孢菌素（如头孢三嗪或头孢氨噻肟），因为对所有年龄组病例中常见的脑膜炎致病菌都有高度疗效。不过，由于对头孢三嗪与头孢氨噻肟出现抗药性的肺炎双球菌菌株愈来愈多见，通常加用万古霉素，与利福平合用或不合用都可。如欲覆盖利斯特菌属可加用氨苄青霉素。随着新的抗药性型的出现，以及新的抗生素的发展，以上的用药方案很可能也会起相应的变化。当腰穿脑脊液的报告来到后，抗生素治疗应作针对性的调整。

如果病情不紧急，则在治疗开始前应先立即作腰穿，但只有在CT排除颅内占位性病变以后才能进行。对脑脊液沉淀作革兰氏染色通常能鉴别脑膜炎双球菌、流感嗜血杆菌、肺炎双球菌、葡萄球菌以及革兰氏阴性菌。在脑脊液、血液、鼻咽部分泌物以及其他有关的体液标本已经送检培养之后，应立即开始抗生素治疗。如果脑脊液涂片检查不能明确判定菌属，则应根据表176-1中所列的方案凭经验先开始治疗，一面等待脑脊液的血清学反应与培养的结果。

应用肾上腺皮质激素作为辅助治疗能起帮助作用。及早应用地塞米松（0.15mg/kg，静脉注射，每6小时1次，连用2天）或其他抗炎症药物可能使重大的神经后遗症，包括患流感嗜血杆菌性脑膜炎儿童中的听力丧失得以避免。在给第一剂抗生素前10~15分钟先给地塞米松有可能抑制抗生素作用下细菌裂片激发的促炎症性细胞因子的释放。某些专家主张在成人病例中如果脑膜炎症程度严重到足以引起精神状态障碍、引起颅神经障碍、引起CT片上脑水肿的表现、引起颅内压高过200mmH₂O、或在脑脊液涂片上看到许多嗜中性白细胞与许多致病菌，则都应该应用肾上腺皮质激素。如果脑脊液涂片上未找到致病细菌，应考虑结核菌性脑膜炎或真菌性脑膜炎的可能，应加用其他的抗生素，或停用肾上腺皮质激素。如果培养未见细菌生长，或在24~48小时后致病细菌被确定，应停用激素，并重新评估抗生素的覆盖面。如果只使用1天的肾上腺皮质激素，则即

表 176-1 急性细菌性脑膜炎的抗生素治疗

致病菌	年龄组	抗生素*	备 注
不明	婴儿<1个月	氨苄青霉素加头孢氨噻肟 (庆大霉素或妥布霉素或 丁胺卡那霉素 [†])	
	儿童>1个月	氨苄青霉素加头孢氨噻肟 (头孢三嗪)加万古霉素	
	成人	氨苄青霉素加头孢三嗪 (头孢氨噻肟)加万古霉 素	
革兰氏阳性菌(菌 属未确定)	儿童及成人	万古霉素加头孢三嗪(头 孢氨噻肟)加氨苄青霉 素	
革兰氏阴性杆菌 (菌属未定)	儿童及成人	头孢他啶(头孢三嗪或头 孢氨噻肟)加庆大霉素 (妥布霉素或丁胺卡那霉 素 [†])	
脑膜炎双球菌	儿童及成人	青霉素 G (氨苄青霉素)	
B型流感嗜血杆菌	儿童及成人	头孢三嗪(头孢氨噻肟)	儿童宜用头孢氨噻 肟;成人宜用头 孢三嗪
链球菌(肺炎球菌)	儿童及成人	万古霉素加头孢三嗪(头 孢氨噻肟),可加或不加 利福平	若药敏试验菌属对 青霉素 G 敏感可 改用青霉素 G
葡萄球菌	儿童及成人	万古霉素或新青霉素 III (新青霉素 II),利福平 可加或不加	万古霉素用于对新 青霉素 I 有耐药 性的菌属;新青 霉素 III 或 II 根据 药敏试验结果; 若万古霉素或新 青霉素 III 无效则 加用利福平
利斯特菌属	儿童及成人	氨苄青霉素(青霉素 G) 加庆大霉素(妥布霉素 或丁胺卡那霉素 [†])或 复方磺胺甲噁唑	根据药敏试验应用 青霉素 G;对青 霉素 G 过敏者用 复方磺胺甲噁唑
革兰氏阴性肠道菌 属(大肠杆菌、 克雷白杆菌属、 变形杆菌属)	儿童及成人	头孢三嗪(头孢氨噻肟) 加庆大霉素(妥布霉素 或丁胺卡那霉素 [†])	
假单胞菌属	儿童及成人	头孢他啶(替卡西林)加 庆大霉素(妥布霉素或 丁胺卡那霉素 [†])	

* 可供另选的抗生素列在括弧内。

[†] 丁胺卡那霉素用于庆大霉素耐药性常见的地区。由于氨基糖苷类药物不易进入脑脊液,可能需要鞘内注射或通过 Ommaya 贮液器,特别是在治疗假单胞菌属感染时。应用氨基糖苷类药物时应监测肾功能。

便确定病因是病毒、真菌或结核菌也无妨大局。不过,如果继续应用激素,而同时不加用特殊的抗生素的有效覆盖,则可使感染严重恶化,因此即使致病菌仍未能确定,激素也该停用。另外一个使用激素的相对禁忌证是免疫缺陷状态后者常有伴发不典型感染的危险性。肾上腺皮质激素还能阻碍万古霉素进入脑脊液。

如果怀疑为无菌性脑膜炎而且病情并不严重,则可以暂缓抗生素治疗,待8~12小时内重复检查脑脊液(若病情有恶化应提早复查脑脊液)。如果初期的粒细胞增多为主在复查时已转为单核细胞增多,糖定量仍保持正常,病人临床情况看来也良好,则感染不大可能是由细菌所引起,抗生素治疗可以继续暂缓,等待培养报告出来后再作决定。不过,如果病人的情况比较严重,特别是曾有抗生素应用史(可妨碍培养中的细菌生长),则应假定是属于细菌性感染,并且凭经验给予覆盖面充分的抗生素治疗。

抗生素的选择 抗生素的应用剂量见表176-2。如果脑脊液涂片检查发现革兰氏阳性细菌,给予头孢氨噻肟或头孢三嗪,与万古霉素合用,直至药敏试验结果出来。若革兰氏阳性细菌呈多形态性,应给氨苄青霉素以覆盖利斯特菌属。一旦培养结果确定为脑膜炎双球菌、对青霉素G敏感的肺炎球菌、 β -溶血性链球菌或对青霉素G敏感的葡萄球菌,则可用青霉素G替代氨苄青霉素。若怀疑为葡萄球菌性感染,应使用万古霉素直至药敏试验结果出来。

如果脑脊液检出革兰氏阴性杆菌,一开始应使用头孢他啶与氨基糖苷类抗生素,能覆盖许多革兰氏阴性细菌(包括假单胞菌属)。头孢氨噻肟及其他第3代头孢菌素的药效与氨基糖苷类抗生素相等而且毒性较低,但它们不能覆盖假单胞菌属。替卡西林或头孢氨噻肟,与氨基糖苷类抗生素合用对假单胞菌属有效。在一些时常发生对庆大霉素耐药的肠道细菌感染的医院中,应使用丁胺卡那霉素。

在抗生素治疗开始后24~48小时应复查脑脊液,观察细菌是否已被消灭,细胞增多是否已转为以淋巴细胞增多为主。一般在发热消退以及脑脊液恢复正常以后,仍须维持抗生素治疗至少达1周(脑脊液的恢复正常与治疗的成功并不完全平行,可能需要更长的时间)。当临床症状有所好转时,不要降低抗生素的用药剂量,因为在许多病例中随着脑膜炎的减轻,药物经过血脑屏障的通透性也有所降低。

支持治疗 发热、脱水与电解质紊乱应及时纠正(参见第12节及第259节)。对出现脑水肿症状的病例应避免过度的水分摄入。抽搐发作与癫痫持续状态需要对症治疗(参见第172节与第260节的新生儿惊厥性疾病)。

血管虚脱与休克可能是由于肾上腺功能不全(见于Waterhouse-Friderichsen综合征),但组织液体的丧失可能起着同等重要的作用。有关ACTH与肾上腺皮质激素的治疗价值,至今尚有争议。

对严重到足以引起小脑切迹疝或枕骨大孔脑疝的脑水肿,可采用有控制的过度换气(PaCO_2 , 25~30mmHg),甘露醇(0.25~0.50g/kg 静脉输注),以及地

塞米松 (4mg 静脉输注, 每 4 小时 1 次)。如果采用这些措施, 应考虑对颅内压进行监测。如有脑室扩大证据, 进行脑室脑脊液引流既能监测颅内压又能起到减压作用, 但通常预后都不佳。

表 176-2 治疗细菌性脑膜炎常用抗生素的剂量

抗生素	剂 量		
	新生儿*	儿童>1 个月	成 人
头孢三嗪	避免 ⁺	100mg/kg IV (分 2 次)	4~6g IV (分 2~3 次)
头孢氨噻肟	100~150mg/kg IV (分 2~3 次)	200mg/kg IV (分 4 次)	12g IV (分 4~6 次)
头孢他啶	100mg/kg IV (分 2 次)	150mg/kg IV (分 3 次)	6g IV (分 3 次)
氨苄青霉素	100~200mg/kg IV (分 2 次)	200~400mg/kg IV (分 4 次) [§]	12g IV (分 4~6 次)
青霉素 G	100 000~150 000u/kg IV (分 2~3 次)	300 000u/kg IV (分 4~6 次)	2 400 万 u IV (分 6 次)
替卡西林	150~200mg/kg IV (分 2 次)	200~300mg/kg IV (分 4~6 次)	18g IV (分 4~6 次)
哌拉西林	150~200mg/kg [#] IV (分 2~3 次)	200~300mg/kg IV (分 4~6 次)	—
新青霉素Ⅲ与Ⅱ	50~200mg/kg IV ^{**} (分 2~4 次)	200mg/kg IV (分 4~6 次)	12g IV (分 4~6 次)
万古霉素	20~30mg/kg IV (分 2~3 次)	60mg IV (分 4 次)	2g IV (分 2 次)
庆大霉素、妥布霉素 ^{,++}	5mg/kg IV (分 2 次)	7.5mg/kg IV (分 2~3 次)	5mg/kg IV (分 3 次)
丁胺卡那霉素 ^{,++}	15mg/kg IV (分 2 次)	15~30mg/kg IV (分 3 次)	15mg/kg IV (分 2 次)
利福平	10~20mg/kg IV (分 1~2 次)	20mg/kg IV (分 2 次)	600mg IV (分 3 次)
氯霉素	25mg/kg q24h ⁺⁺	75~100mg/kg IV (分 4 次)	4g IV (分 4 次)

* 新生儿剂量根据年龄及体重作变动。低剂量用于足月新生儿≤7 天者, 高剂量用于足月新生儿 8~28 月。

⁺ 头孢三嗪能与白蛋白结合。

⁺ 剂量是为≤7 天的新生儿。

[§] 剂量是为>7 天的新生儿。

^{||} 应监测肾功能。

[#] 新生儿<2kg 用的剂量尚未有确定。

^{**} 为≤14 天的新生儿, 剂量为 50~100mg/kg。

⁺⁺ 应监测药物血清浓度。

⁺⁺ 不良反应的危险性高。

对患有硬脑膜下积液的婴儿, 反复通过骨缝作硬膜下穿刺放液能有帮助。为

防止颅内结构发生突然的移位，每天在一侧放掉的积液量不得超过 20ml。如果经过 3~4 周的反复穿刺放液积液仍然持续存在，则有指征进行手术探查，若有硬膜下包膜形成，应予切除。

所有疑诊为细菌性脑膜炎的病人都应接受隔离，至少在治疗的第一 24 小时内。

急性病毒性脑炎与无菌性脑膜炎

脑炎由病毒直接侵犯或由病毒或其他异种蛋白引发的超敏反应所致的大脑急性炎症性疾病。无菌性脑膜炎具有发热的脑膜炎症，其特征为脑脊液单核细胞增多症、糖定量正常、蛋白定量轻度增高、涂片及培养检查未发现细菌。脑脊髓炎脑和脊髓都被累及的炎症性疾病。

(参见第 162 节中枢神经系统病毒性疾病)

脑炎区别于无菌性脑膜炎的不同点是大脑功能障碍的范围与严重程度，而不在于脑膜炎症的征象。

病因学和病理学

脑炎可以是病毒性感染原发的临床表现，或者是继发的临床表现。引起原发的脑炎的病毒有流行性的（虫媒病毒、脊髓灰质炎病毒、埃可病毒与柯萨奇病毒），或散发性的（单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒、腮腺炎病毒——参见第 162 节）。通过蚊子传播的虫媒病毒性脑炎（圣路易型脑炎、东方与西方马脑炎、加利福尼亚脑炎）只在温暖季节感染人体。

继发的脑炎通常是病毒感染的一种并发症，是由免疫机制所造成。举例来说，在麻疹、水痘、风疹、牛痘接种、天花以及许多其他不太明确的病毒感染后发生的脑炎都是继发的脑炎。这些围绕感染或感染后脑炎（有时候称为急性播散性脑脊髓炎——参见第 180 节）典型地在病毒感染性疾病发病后 5~10 天出现症状，在病理解剖时看到的病理特征是血管周围的脱髓鞘变化；很少能从脑内分离出病毒。在腮腺炎中，中枢神经系统的病变原发的与感染后的可以兼有。

无菌性脑膜炎可以由病毒感染引起（参见第 265 节肠道病毒疾病），也可由其他病原菌或非感染性原因所造成。

在十分罕见的情况下，脑炎或其他脑病可以成为病毒感染引起的一种迟发的病症。大家最熟悉的是与麻疹病毒有关的亚急性硬化性全脑炎（参见第 265 节）。

有脑水肿存在，并有许多瘀点状出血散见于大脑半球、脑干、小脑以及偶尔脊髓内。病毒直接侵入大脑时很可能会引起神经元坏死，往往还能看到包涵体。在围绕感染与感染后脑脊髓炎中，特征性的病理变化是静脉周围的脱髓鞘变化。

症状、体征和诊断

脑炎可引起发热与全身不适，而无脑膜刺激体征，或者可引起脑膜刺激征象

(发热、头痛、呕吐、全身不适以及颈项与背脊强直)再加上大脑功能障碍(意识改变、性格变化、抽搐发作与肢体轻瘫)以及颅神经功能异常。

病毒性感染必须与其他性质的感染(细菌性、立克次体病、钩端螺旋体病与寄生虫性)以及非感染性疾病(表 176-3)作出区别。主要的诊断问题是将病毒性脑炎与急性细菌性脑膜炎或未经彻底治疗的细菌性脑膜炎作鉴别(见上文与表 165-2)。诊断的建立通常是根据脑脊液的特征,包括糖定量正常与培养未见细菌生长。偶尔能从脑脊液或其他组织中分离出病毒(例如肠道病毒),但能确定病毒性质的病例不足半数。PCR 技术能检测脑脊液中特殊的病毒 DNA,能提供病毒性质的确诊。另外的方法是比较急性期与恢复期两份血清有无特异性抗体的明显增高,但此法对快速诊断无实用意义。对鼻咽部分泌物或大便作培养检查,并注意当地社区流行的病毒性感染的致病病毒能起帮助作用。出于公共卫生方面的需要,一旦怀疑原因不明的脑炎或无菌性脑膜炎时,应采集病人的血清,将标本保存好。有关更确切的病毒学诊断的资料,可向当地主管卫生机构进行咨询。

表 176-3 无菌性脑膜炎的病因

感 染 性	非感染性
细菌性:莱姆病(神经疏螺旋体病),未经彻底治疗的细菌性脑膜炎,结核,梅毒感染后;麻疹,风疹,天花,牛痘,水痘 病毒性:水痘(水痘-带状疱疹),柯萨奇病毒,埃可病毒以及脊髓灰质炎病毒;东方与西方马脑炎;单纯疱疹病毒;HIV 与巨细胞病毒感染;传染性肝炎;传染性单核细胞增多症;淋巴细胞性脉络丛脑膜炎;腮腺炎;圣路易型脑炎 其他:阿米巴感染,布鲁菌病,猫抓病,脑型 Whipple 病,球孢子菌病,猪囊虫病,钩端螺旋体病,性病性淋巴肉芽肿,疟疾,支原体感染,立克次体病,梅毒,隐球菌病,弓形虫病,旋毛虫病	药物:硫唑嘌呤,卡马西平,非类固醇抗炎药(如布洛芬、萘普生),OKT3 单克隆抗体 脑膜疾病:伴神经征象的贝切特综合征,脑膜癌肿病,脑膜白血病,肉样瘤病 脑膜周围疾病:脓肿,脑肿瘤,慢性鼻窦炎或耳炎,多发性硬化,脑卒中 中毒:铅 对鞘内注射的反应:空气,抗生素,化疗药物,碘苯酯与其他造影剂 疫苗反应:很多,特别是对百日咳疫苗、狂犬病疫苗、牛痘疫苗

单纯疱疹病毒性脑炎的临床表现与其他的病毒性脑炎相似,但在疾病早期反复的抽搐发作以及提示颞叶或额叶病损的局灶性体征都强烈提示病因是单纯疱疹病毒。MRI 能比脑电图、CT 或放射核素脑扫描提前发现额叶底部与颞叶内侧的炎症,有助于在神经症状恶化之前尽快开始抗病毒的治疗。通过无损伤腰穿取得的脑脊液中如含较多的红细胞也提示单纯疱疹病毒性感染。PCR 技术可检测脑脊液中单纯疱疹病毒的特殊 DNA。很少能从脑脊液中分离出单纯疱疹病毒;虽然双份血清的对比检查能发现在疾病的最初 10~12 天内单纯疱疹病毒 IgM 有上

升趋势，但这种检查在急性期无助于诊断。MRI能排除脑脓肿、硬脑膜下积脓、硬膜下血肿、肿瘤与矢状窦血栓形成，这些疾病的临床表现与病毒性脑炎可能相似。很少有进行脑组织活检的适应证，只有在病情进展性恶化而CT或MRI后病变诊断仍然不明的病例，或对阿昔洛韦疗效不佳的病例中，可考虑脑组织活检。

预后和治疗

死亡率随病因不同而有变动，而且同一病毒感染的流行其严重程度每年也可有不同。在婴儿中较易发生永久性的脑损害后遗症，但年幼儿童出现病情好转的时期要比发生同样感染的成人病例持续更长久。

如不能排除单纯疱疹病毒性脑炎，应迅速开始阿昔洛韦治疗（在病人陷入昏迷之前），10mg/kg 静脉输注，每8小时1次，连续应用至少10天，以期获得最大的治疗效果。阿昔洛韦相对无毒性，但可能引起肝功能异常，骨髓抑制和短暂的肾功能衰竭。持续1小时以上的阿昔洛韦缓慢静脉滴注给药有助于预防肾脏毒性作用。有时候初次腰穿未发现脑脊液有细胞增多症，不要因此而延误阿昔洛韦的治疗，只要临床表现在其他各方面都符合单纯疱疹病毒性脑炎就可开始治疗。也应考虑到落基山斑疹热，有适应证给以多西环素（强力霉素）治疗（参见第159节）。在24小时后复查腰穿。

支持治疗与急性细菌性脑膜炎相同（见上文）。应维持体液平衡，避免过度水分摄入。

亚急性与慢性脑膜炎

持续超过2周（亚急性）和超过1个月（慢性）的脑膜炎症。

进行性多灶性脑病和其他慢病毒感染在第162节内讨论。

病因学

亚急性和慢性脑膜炎可见于真菌感染、结核病、莱姆病、艾滋病、梅毒或一些非感染性疾病如肉样瘤病、贝切特综合征以及新生物——例如白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、脑部转移癌以及胶质瘤（特别是成胶质细胞瘤、室管膜瘤和髓母细胞瘤）。亚急性脑膜炎也可由于某些鞘内注射引起的化学反应所造成。慢性脑膜炎必须与恢复过程较为延长的急性脑膜炎或脑炎有所鉴别，还必须与复发性脑膜炎（例如，见于颅咽管瘤渗漏或头部外伤后）区别。

免疫抑制药物与艾滋病的流行使中枢神经系统真菌感染（包括脑膜和脑组织的感染）发病率大为提高。在艾滋病、霍奇金病或淋巴肉瘤病例，以及长期接受大剂量肾上腺皮质激素治疗的病例中，最常见的真菌感染是由隐球菌所引起。球孢子菌、毛霉菌、念珠菌、放线菌、组织胞浆菌以及曲霉菌引起的感染较少见（参见第158节）。

引起软脑膜弥漫性浸润的新生物性脑膜炎是急性淋巴母细胞性白血病中经常遇到的一个难题，特别见于那些接受不能通过血脑屏障的抗白血病药物治疗的儿童病例。在少见情况下，恶性疾病的第一个征象就是亚急性的脑膜炎。

症状、体征和诊断

临床表现与急性脑膜炎相似，只是疾病的进展比较缓慢，不是若干天而是若干周。发热可能很轻微。在新生物性脑膜炎中，常见头痛、痴呆、背痛以及颅神经和周围神经的瘫痪。可发生慢性交通性脑积水的并发症。病程可进展加重，在数周至数月内导致死亡。

由于脑部症状缓慢演进，必须与脑部结构性病变作鉴别（例如脑肿瘤、脑脓肿、硬脑膜下积液）。身体其他部位的活动性结核病灶，或原发的恶性肿瘤，都能提示疾病的病因，但必须作脑脊液检查以便确定诊断，除非有腰穿的禁忌证。脑脊液的细胞计数一般 $<1000/\mu\text{l}$ ，以淋巴细胞为主；糖定量往往降低，而蛋白定量可有增高（表 165-1）。在新生物性脑膜炎中，脑脊液发现包括淋巴细胞为主的细胞增多症，糖定量降低，蛋白定量略增高，以及往往有颅压的增高。在梅毒中，脑脊液发现与其他亚急性脑膜炎相似，但通常糖定量正常；血液及脑脊液 VDRL 试验与梅毒血清试验结果通常均阳性。

必须对脑脊液作显微镜检或培养，以确定恶性细胞或致病菌。由于对大多数感染需要应用高度特异性的药物作较长时期的治疗，在治疗开始之前对病原菌的精确识别至为重要。致病的真菌往往能在脑脊液离心后的沉淀中被找到；结核菌须经过抗酸染色与免疫荧光检测。肿瘤细胞、结核菌以及某些真菌（例如曲霉菌）的检测阳性率与送检或培养的脑脊液容量有依赖关系。有时候可能需要30~50cc 脑脊液（通过一系列的腰穿）。

治疗

结核性脑膜炎的治疗参见第 157 节肺外结核病；梅毒性脑膜炎的治疗参见第 164 节；莱姆病的治疗参见第 157 节；白血病脑膜炎的治疗参见第 138 节急性淋巴母细胞性白血病。

治疗肉样瘤性脑膜炎，口服强的松每天总量 80mg，连用 3 周，然后每隔 3 天将每天总量减少 5mg。

治疗放线菌性脑膜炎，首选药物为新霉素 G，每天总量为 2000 万 u，肌肉注射或静脉注射（儿童/每日 200 000u/kg，每 4 小时 1 次，共分 6 次给药，至少需连用 6 周。以后可改用口服青霉素 V 100mg/（kg·d），每 6 小时 1 次，分次服用，可继续治疗 2~3 个月。

治疗真菌性脑膜炎，两性霉素 B 是针对所有真菌或酵母菌的首选药物。对成人，以 1mg 的试用剂量开始，作缓慢静脉滴注，根据病人耐受情况逐步增加剂量，最高剂量为 1mg/（kg·d）不得超出（参见第 158 节一般治疗原则）。通常整个疗程的用药总量为 2~6g，最佳总剂量尚未确定。对儿童病例，首次试用剂

量为0.25mg/kg,按0.1mg/ml的比例溶于5%葡萄糖溶液,作持续6小时的静脉滴注。每天增加0.25mg/kg的剂量,最高不得超过1mg/(kg·d)。如果两性霉素B的血浓度能够维持在至少高出药敏试验有效抑菌浓度一倍以上的水平,则疗程不必超过10周。虽然脑室内(通过Ommaya贮液器)注射两性霉素B带有一定的危险性,但有时候是消除感染(例如球孢子菌性脑膜炎)不得不采取的治疗手段。

治疗隐球菌性脑膜炎,最佳治疗方案是两性霉素B 0.3mg/kg,加上氟胞嘧啶,150mg/(kg·d),每6小时1次,分次给药,连用6周。氟康唑也有效。它的毒性较低,而且口服与静脉注射剂量产生的峰值血浆浓度大致相当。如果在开始应用两性霉素B和氟胞嘧啶后2周,脑脊液中已找不到隐球菌,则可以改用氟康唑400~800mg/d口服(如果肾功能正常),在脑脊液中找不到隐球菌后仍须继续用药至少8周。口服维持剂量200mg/d可以预防复发(例如在艾滋病病例中)。有少数年龄在3岁以下的儿童曾安全地应用3~6mg/(kg·d)剂量进行治疗,但疗效未确定。如果隐球菌性脑膜炎病情较轻(病人精神状态正常,脑脊液压力正常,隐球菌抗原<1:1024),则可以应用氟康唑400mg/d口服,作为单药治疗,连用10~12周。

脑 脓 肿

脑内有包裹形成的脓液积聚。

(参见第182节硬脊膜下或硬脊膜外脓肿或血肿)

脑脓肿可起源于颅部感染(如骨髓炎、乳突炎、鼻窦炎、硬膜下积液)的直接扩展,或穿通性头部外伤,或血源性感染播散(例如细菌性心内膜炎、支气管扩张症、存在右心向左心分流的先天性心脏病或静脉注射成瘾药物)。

在脑实质内,界限不清的炎症形成坏死,并为胶质细胞与成纤维细胞所包裹。数天或数周后,脓肿周围的水肿引起颅内压增高,产生与脑肿瘤相似的临床症状和体征。从脓肿中分离出的细菌通常都是厌氧菌(因此脓性物质都应在厌氧条件下作培养检查),有时候为混合性感染,往往包括厌氧性链球菌或类杆菌。真菌(如曲霉菌)、原虫(如兔弓形虫)以及寄生虫(如猪囊虫)也可以产生局限性的颅内感染。

症状、体征和诊断

头痛、恶心、呕吐、视神经乳头水肿、倦怠、抽搐发作、性格改变以及局灶性神经障碍在数天至数周内发展出来。在感染的脑组织被包裹之前可有发热、寒战与血白细胞增多症,然后消退。只要事前有过感染病史或有感染危险因素存在,总是应该怀疑到脑脓肿可能。

CT或MRI通常能作出诊断,大多数病人可直接接受治疗而不需要细菌学诊

断。腰穿属禁忌，因为有可能激发通过小脑幕的脑疝，而且在脓肿未破裂的病例中，脑脊液的发现通常无助于诊断（表 165-3）。在脓肿破裂之前，脑脊液细菌培养阳性者 < 10% 病例，在脓肿破裂之后阳性率为 20%。必须排除原发的或转移性脑肿瘤、硬膜下积液、脑血管疾病、亚急性和慢性脑膜炎以及脑部变性疾病。

治疗

脑脓肿若不经治疗通常会导致死亡。青霉素 G，400 万 u，静脉滴注，每 4 小时 1 次，或 600 万 u 静脉滴注，每 6 小时 1 次，对链球菌及大多数厌氧菌都有效，但对脆弱拟杆菌无效，对后者须应用甲硝唑 750mg，静脉滴注，每 6 小时 1 次。如怀疑金黄色葡萄球菌感染（例如，头颅外伤后、神经外科手术或心内膜炎），可开始应用万古霉素 1g，每 12 小时 1 次，直至新青霉素 III（3g，每 6 小时 1 次）的药敏试验结果出来。因为从耳源性脑脓肿中常可分离出肠杆菌，在治疗中可加用第三代头孢菌素（如头孢唑肟 1.5g 每 6 小时 1 次）。最好进行系列性 CT 或 MRI 复查来随访抗生素治疗（至少须持续 4~8 周）的效果。许多脓肿需要穿刺引流——经立体定向或开放性——根据脓肿的定位、占位效应的程度、水肿的存在以及内科治疗未见快速的临床效应。不过，在早期大脑炎症阶段，外科手术不能起帮助。如果颅内压增高已产生临床症状，必须采取积极的对症治疗，可用有控制的过度换气（ PaCO_2 25~30mmHg），甘露醇（0.25~0.50g/kg 静脉注射），以及地塞米松（4mg，静脉注射，每 4 小时 1 次）。

硬膜下积脓

在硬脑膜与蛛网膜之间的脓液积聚。

大多数病例都是鼻窦炎（特别是额窦和筛窦）的并发症，但也有发生在耳部感染、头颅外伤、外科手术或菌血症之后的。病原菌和引起脑脓肿的菌属相似。在 5 岁以下的儿童中，硬膜下积脓通常是由细菌性脑膜炎（例如，流感嗜血杆菌，或者在新生儿中革兰氏阴性杆菌）所引起。

症状、体征和诊断

头痛、倦怠、局灶性神经障碍与抽搐发作在数天之内发展出来，如果不经治疗可迅速进展导致昏迷与死亡。

腰穿不能提供有用的信息，而且还可能激发通过小脑幕的脑疝。CT 与 MRI 能明确诊断。在婴儿中可作诊断性硬膜下穿刺。对血液与手术取得的标本作厌氧性培养能提高诊断的阳性率，有助于抗生素治疗的选择。

治疗

硬膜下积脓属于内科急症。应立即对积脓作手术引流，并对其下的静脉窦也作引流以预防复发。甚至在手术引流后还需要采取降低颅内压的措施（见上文脑脓肿）。在等待培养结果期间，抗生素的覆盖应用与脑脓肿相同，除了在婴幼儿

童中还需要对伴发的脑膜炎进行抗生素治疗（表 176-1）。

蠕虫感染

在发展中或不发达国家，可以发生中枢神经系统的蠕虫感染，引起炎症性囊肿性疾病。在西半球，最常见的是猪囊虫病（参见第 161 节绦虫病中猪肉绦虫感染）。脑内许多小的囊尾蚴平时不引起症状，但等到它们死亡时会激发局灶性炎症、胶质增生、水肿以及局灶性神经功能障碍、抽搐发作或阻塞性脑积水。如果囊肿破裂其内容物进入脑脊液则可引起亚急性嗜酸性细胞性脑膜炎。最常见的临床表现是抽搐发作，可用抗痫药物加以控制。是否需要长期的抗痫药物治疗根据寄生虫持久的程度以及脑内是否已形成肉芽肿而定。通过宿主的免疫反应或应用药物使寄生虫破坏可显著地减少癫痫发作的频率。阿苯达唑（肠虫清）是首选药物，15mg/kg，每 12 小时 1 次分次服用，连用 8~30 天；每天最高剂量为 800mg。可选用的另一个药物是吡喹酮，50mg/（kg·d）分 3 次服用，可连用 15 天。在开始的 2~4 天，应用地塞米松 8mg/d，静脉注射或口服，可减轻囊虫死亡时引起的急性炎症性反应。

在血吸虫病中（参见第 161 节吸虫病），脑内坏死性嗜酸性肉芽肿可引起抽搐发作、颅内压增高以及弥漫与局灶的神经症状。巨大的、孤立的包虫病囊肿（参见第 161 节绦虫病中的包虫病）可引起局灶性症状，以及偶尔抽搐发作。多头蚴病通常形成葡萄串状囊肿，后者可引起脑脊液自第四脑室外流的阻塞。

第 177 节 中枢神经系统肿瘤

（参见第 89 节与第 142 节）

颅内肿瘤

（脑瘤）

颅内扩张性病变可以是肉芽肿、寄生虫囊肿、出血（脑内、硬膜外、硬膜下）、动脉瘤、脓肿或新生物（转移性或原发的）。

原发的颅内肿瘤可以按定位进行分类（表 177-1），或按组织学类型进行分类（例如，脑膜瘤、原发的中枢神经系统淋巴瘤、星形细胞瘤）。先天性原发的颅内肿瘤包括颅咽管瘤、脊索瘤、生殖细胞瘤、畸胎瘤、皮样囊肿、血管瘤以及成血管细胞瘤。癌肿转移可以累及颅骨或任何颅内结构。因为颅内肿瘤常见，而且时常被误诊，应该及早进行神经放射辅助检查。

表 177-1 原发的中枢神经系统肿瘤按定位的分类

定 位	举 例
脑干	星形细胞瘤
小脑	星形细胞瘤、髓母细胞瘤
大脑	星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、间变性星形细胞瘤、多形成胶质细胞瘤
颅神经	视神经胶质瘤、三叉神经与听神经的神经鞘瘤（神经瘤）
室管膜	室管膜瘤
脑膜	脑膜瘤、肉瘤、胶质瘤
神经胶质	胶质瘤
松果体部位	生殖细胞瘤、松果体瘤
脑垂体	颅咽管瘤、垂体腺瘤
头颅骨	肉芽肿、血管瘤、畸形性骨炎、骨瘤、黄色瘤

发病率

在常规尸检中，脑瘤的发现率为 2%。它们最常见于青壮年或中年，但可发生于任何年龄，而且在老年人中也常有发生。儿童期常见的原发性肿瘤有小脑星形细胞瘤和髓母细胞瘤、室管膜瘤、脑干和视神经的胶质瘤、生殖细胞瘤以及一些先天性肿瘤。儿童期最为常见的转移性肿瘤是成神经细胞瘤（通常为硬膜外）与白血病（脑膜浸润）。在成人中，原发的脑肿瘤有脑膜瘤、神经鞘瘤、原发的淋巴瘤以及大脑半球的胶质瘤（特别是恶性的多形成胶质细胞瘤、间变性星形细胞瘤以及较为良性的星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤）。成人中转移性肿瘤最常起源于支气管癌、乳腺腺癌与恶性黑色素瘤。

胶质瘤占颅内肿瘤的 45%；脑垂体腺瘤，15%；脑膜瘤，15%；神经鞘瘤，7%；先天性肿瘤 3%；以及转移性肿瘤和其他类型肿瘤，15%。男、女脑瘤总的发病率大致相等，但小脑髓母细胞瘤和多形成胶质细胞瘤较多见于男性；而脑膜瘤和神经鞘瘤则在女性中更为常见。在艾滋病病人和非艾滋病病人中，原发的淋巴瘤的发病率都有上升趋势。

病理学

肿瘤能侵犯并破坏正常组织，引起感觉-运动与认知功能障碍、颅内压增高、脑水肿以及对脑组织、颅神经与脑血管的压迫。颅内压增高的产生原因有肿瘤体积的占位效应、脑水肿、脑脊液循环的阻塞（在第三脑室肿瘤或后颅凹肿瘤中早期发生）、硬脑膜静脉窦的阻塞（特别是颅骨或硬膜外转移性癌肿）、或脑脊液吸收机制的阻碍（例如，见于脑膜的白血病或癌肿浸润）。罕见地，癌肿可以引起远隔作用产生的神经障碍，称为癌副综合征（见下文）。

脑肿瘤疾病的严重性取决于肿瘤的大小、定位、生长的速度以及组织学恶性程度的级别。非恶性肿瘤生长缓慢，细胞有丝分裂很少，无坏死，也无血管增

殖。它们可以长得相当大而不引起症状，部分原因是因为没有伴发的脑水肿。恶性肿瘤生长较为迅速，可以侵犯其他组织，但它们很少扩散到中枢神经系统范围以外；它们通过局部不可遏制的生长而造成死亡。非恶性肿瘤因为体积太大或处于关键性部位而不能被全部切除者也可通过局部的生长导致死亡。从临床角度来看，区别脑瘤属于恶性或非恶性的重要性不如对其他癌肿的鉴别，虽然恶性脑瘤的预后一般都差。

胶质瘤含有各种异质性的细胞。从染色体核型来看，每一种细胞类型的染色体组从近二倍体（2n）至亚四倍体或超四倍体（4n）都有，而且各种细胞类型的分布在每一种肿瘤中也变动不定。在胶质瘤中已发现有许多异常癌基因，但只有 *erbB* 癌基因（与表皮生长因子受体：EGFR 有关）的数量有明显的扩增。位于不同常染色体上的五个特殊的肿瘤抑制基因中任何一个的丧失可能造成肿瘤的进展性生长。最常见的异常是染色体 17p 上遗传信息的丧失。位于染色体 17 上的 p53 肿瘤抑制基因时常失掉一个等位基因，虽然许多恶性胶质瘤并无 p53 突变。鼠双微 2（MDM2）是一种细胞蛋白质，它可以和 p53 形成复合体，在某些不具有 p53 突变的胶质瘤中它的数量有所扩增。10 号染色体上的基因材料可能丧失，特别在多形成胶质细胞瘤中。

若干生长因子和它们的受体都与胶质瘤有关。在许多胶质瘤中，EGFR 的表达都有异常（通常是扩增）。转化生长因子- α （TGF- α ），与 EGF 有 50% 左右的同源性，在许多肿瘤中都有 TGF- α 的分泌，包括在高度恶性的胶质瘤中。TGF- β 能抑制某些免疫反应，而这种抑制可能会对肿瘤的生长产生影响。血小板源生长因子（PDGF）配体或受体的异常表达可给予细胞一种选择性的生长有利条件。在胶质瘤中，在离体与在体研究中都发现有 PDGF 配体与受体的异常表达。

症状和体征

颅内肿瘤的一般性症状是由颅内压增高所引起。可发生头痛与呕吐，精神状态也起变化。昏沉、倦怠、精神迟钝、性格改变、行为异常以及思维活动能力的障碍作为初发症状见于 25% 恶性脑肿瘤患者。在幼儿中，颅内压的增高可使头围增大。在 25% 脑瘤病例中可观察到视神经乳头水肿；但未见视乳头水肿不能排除脑瘤或颅内压增高。体温、血压或脉搏、呼吸率的变化不常见，除非发生在濒死前。可以出现局限性或全身性癫痫发作。癫痫发作在脑膜瘤与缓慢生长的星形细胞瘤和少突胶质瘤中要比在恶性胶质瘤中更为常见。

局灶性的临床表现是由神经组织局部的破坏或受压，或由内分泌功能的变化所引起，取决于肿瘤的定位。局限性癫痫发作的型式有助于肿瘤的定位诊断。

假性定位体征可出现在长时期颅内压增高的情况下。它们包括单侧或双侧外展神经受压引起外直肌瘫痪、由于对侧大脑脚受到小脑幕压迫造成的与病变同在一侧的偏瘫、以及因对侧大脑后动脉受压而发生向病变同侧的视野缺损。

脑疝综合征的出现是由于肿瘤继续扩大，将脑组织推进一些固定的颅内的空

隙处；例如，大脑半球的内侧部分可被推移至大脑镰之下。经小脑幕脑疝是指脑组织经过小脑幕切迹的移位。在中央型脑疝中发生双侧性比较对称的脑组织移位；在颞叶疝中则是不对称的颞叶组织锥形体通过小脑幕切迹的移位。这两种脑疝都对生命中枢所在的脑干结构产生压迫。中央型脑疝导致昏迷、中等大小并固定的瞳孔、呼吸改变、头眼反射与前庭眼反射消失（在转动头部或外耳道灌注冷、热水后不能引起眼球反射动作的出现）、以及双侧性运动瘫痪，伴有去大脑强直或松弛性瘫痪。颞叶疝可引起早期出现的动眼神经瘫痪（同侧瞳孔扩大、对光反射消失伴外眼肌瘫痪），再加上中央型脑疝的临床表现。较少见地，小脑扁桃体可被迫推移通过枕骨大孔，引起突然的呼吸与心跳停止。

特殊的肿瘤定位或类型

大脑半球的肿瘤包括额叶肿瘤（通常是脑膜瘤或胶质瘤；原发的中枢神经系统淋巴瘤较少见）累及额叶凸面，往往引起进展性偏侧轻瘫、局限性或全身性癫痫发作与精神变化。癫痫发作可领先其他症状数月或数年。优势半球的肿瘤可伴有表达性失语症。额叶底部的肿瘤（特别是嗅沟脑膜瘤）可引起同侧的嗅觉丧失；额叶内侧面的肿瘤可引起尿急或尿失禁。若一侧的额叶肿瘤通过胼胝体扩展至对侧，累及双侧的额叶，则常见精神症状，尤其是注意缺失与淡漠，以及共济失调性步态。鞍结节脑膜瘤可压迫视交叉，引起的视野缺损与垂体腺瘤的表现相似（见下文）。蝶骨嵴内 1/3 处脑膜瘤可引起突眼与单侧的视力减退；蝶骨嵴外侧部位的脑膜瘤可侵入颞叶（见下文）。当肿瘤体积较小时颅内压通常正常。

顶叶肿瘤可产生全身性抽搐发作或局限性感觉性癫痫发作。表皮的触觉、痛觉与温度觉并无障碍，但对侧的形体辨别觉与其他皮层性感觉功能（如位置觉、二点辨别觉）则出现障碍。还可能出现向对侧的同向偏盲、失用症以及疾病失认症（对身体上出现的功能障碍毫无认识）。对疾病的否认是一个特征性的症状。若肿瘤累及优势半球则可发生言语障碍、失写与手指失认。

颞叶肿瘤，特别当肿瘤位于非优势半球内时，往往早期很少有临床症状，但可能引起抽搐性癫痫发作。颞叶深部的肿瘤可引起向对侧的偏盲、复杂性部分性癫痫发作、或在抽搐性发作之前先有嗅幻觉或由复杂形象组成的视幻觉。累及优势半球颞叶表面的肿瘤可产生表达与感受混合性失语或言语困难，主要是命名性失语。

枕叶肿瘤通常引起对侧象限性视野缺损或同向偏盲伴黄斑区回避。可有抽搐发作，在发作前可有闪光等单纯的视幻觉，不出现复杂形象的视幻觉。

皮层下肿瘤常累及内囊因此会产生对侧的偏瘫。它们可能侵犯大脑半球的任何一个脑叶，产生相应的局灶性症状。若侵犯丘脑，可产生对侧浅表感觉障碍。若侵犯基底节通常并不引起帕金森综合征，而是偶尔引起手足徐动症、怪异的震颤或肌张力异常的姿势。下丘脑肿瘤可产生进食障碍，或儿童的性早熟。

颅硬膜外或硬膜下转移性肿瘤可压迫或侵入其下的大脑皮层，产生的定位

性体征与原发的大脑皮层肿瘤相同。

垂体与鞍上部位的肿瘤包括脑垂体腺瘤，后者可局限于蝶鞍内，可有或可无分泌激素的功能，也可以有向鞍外的扩展生长，或者罕见地是垂体腺癌。有分泌功能的腺瘤可产生一些激素，引起一些特殊的内分泌病变。具有不同组织学染色特征的垂体腺瘤各伴发不同的内分泌病变；例如，嗜酸性腺瘤引起生长激素的过度分泌，在青春期前引起巨人症，在青春期后则引起肢端肥大症；嗜碱性腺瘤引起 ACTH 的过度分泌，引起库欣综合征。在垂体腺瘤中，引起内分泌病变最多的是嫌色性腺瘤。最常见的内分泌病变是催乳素的过度分泌，引起女性病人的停经与乳汁分泌（参见第7节）以及较少见的男性中的阳痿与女性型乳房。许多有分泌功能的垂体腺瘤都是微腺瘤，只是在内分泌病变被诊断出来之后经过检查才被发现的。

不断增大的脑垂体腺瘤会引起头痛，但颅内压通常正常。当肿瘤长出蝶鞍以外时，它可以压迫到视交叉、视神经或视束，以及下丘脑。常见的视野缺损是双颞侧偏盲，但单侧性视神经萎缩、对侧的同向偏盲或三者任何一种组合均可发生。下丘脑受压通常会引起尿崩症，由于视上核-垂体束受损所致。肿瘤可以破坏有分泌功能的腺体组织而导致垂体功能不足。作为辅助诊断工具，MRI 较 CT 更为优越，因为 MRI 能更好地显示微腺瘤以及巨腺瘤的生长扩展程度。CT 对长出蝶鞍的垂体腺瘤的诊断最有用，如不能作 MRI 检查时，高分辨率的 CT 也能用于微腺瘤的诊断。

鞍区的其他肿瘤（例如，脑膜瘤、颅咽管瘤、转移瘤、皮样囊肿）或动脉瘤，可以压迫视交叉，侵入蝶鞍，产生与嫌色性腺瘤相似的症状。

松果体肿瘤可发生在任何年龄，但最常见于儿童。可产生性早熟，特别在男孩中。肿瘤可压迫大脑导水管，引起脑积水、视神经乳头水肿及其他颅内压增高的体征。四叠体上丘头端的顶盖前区也可受到压迫，产生向上注视的瘫痪、眼睑下垂、瞳孔对光反射与调节反射的消失。因为这些肿瘤通常都是生殖细胞肿瘤，测定脑脊液中 β -人绒毛膜促性腺激素或 α -胎蛋白可能获得肿瘤组织学的线索。罕见地，可发生原发的松果体肿瘤（松果体瘤、松果体细胞瘤）。

脑干肿瘤通常为胶质瘤（通常为星形细胞瘤）。由于脑干内一些神经核团遭到破坏所引起的常见症状有单侧或双侧的第5、第6、第7与第10颅神经的瘫痪，以及侧向注视的瘫痪。运动或感觉传导束通路的损害引起偏身轻瘫、偏身感觉减退或小脑功能障碍（如共济失调、眼球震颤、意向性震颤）。在脑干肿瘤中，颅内压增高出现较迟，只有当大脑导水管阻塞才会发生颅压增高。

后颅凹肿瘤，包括第四脑室及小脑肿瘤（通常为髓母细胞瘤、胶质瘤、室管膜瘤或转移瘤），能阻碍脑脊液的循环，早期就有颅内压增高的症状出现。随后出现共济失调性步态、意向性震颤以及其他的小脑功能障碍体征。

桥小脑角肿瘤，特别是神经鞘膜瘤（听神经瘤、听神经鞘瘤），其特征性症

状是耳鸣、单侧性听力障碍以及有时候发生的眩晕。如果肿瘤较大，对邻近的颅神经、脑干与小脑产生压迫，可引起角膜反射消失、面肌瘫痪、面部感觉消失、软腭无力、小脑功能障碍的体征，以及罕见的对侧偏瘫或偏身感觉减退。如能及早作 MRI 检查，能在肿瘤扩大并压迫邻近的颅神经与脑组织之前就被诊断出来。对外耳道冷热水刺激的前庭反应的消失，脑成像扫描上见到的内听孔的扩大，以及脑脊液蛋白定量的增高都提示听神经瘤（参见第 85 节）。

脑膜瘤为良性肿瘤，起源于蛛网膜细胞，因此只要有硬脑膜存在的地方都有可能发生脑膜瘤，最好发的部位是大脑半球凸面靠近静脉窦的部位、沿着颅底的部位以及在后颅凹内。罕见地，脑膜瘤可起源于脑室内，很可能是起源于随脉络丛迁移进入脑室的细胞。直径 $< 2\text{cm}$ 的脑膜瘤是尸检时最常发现的肿瘤之一。脑膜瘤是唯一在女性中较为多见的脑瘤。脑膜瘤多发生在 40~60 岁之间，但也可发生在儿童时期。脑膜瘤可为多发性，也可以成为恶性，特别是血管外皮细胞瘤变型。有各种病理学类型；但临床病程都相似。

不同定位的脑膜瘤产生不同的症状（表 177-2）。脑膜瘤是具有头颅 X 线平片上特征性骨质变化的少数肿瘤之一。大多数脑膜瘤能被 MRI 所揭示，但 CT

表 177-2 不同定位的脑膜瘤的症状

定 位	症状与体征
大脑凸面	局限性癫痫发作；后期，半球内占位效应体征；类似痴呆的认知障碍；放射摄片上可见颅骨萎缩，血管扩张，偶见颅骨增厚
矢状窦旁或大脑镰	进展性强直性无力或麻木，通常开始于对侧下肢，但偶尔可扩展至另一下肢；可与脊髓病变发生混淆；类似痴呆的认知障碍
颅底	视觉障碍，眼球突出
嗅沟	嗅觉障碍，有时候视乳头水肿及视力丧失
鞍结节	视力丧失，骨质变化
蝶骨翼	
内侧（长入海绵窦）	动眼神经瘫痪，面部麻木
中段（向前长入眼眶）	视力丧失，突眼
外侧（有时长入颞骨）	呈球状体或呈片状脑膜瘤（即在硬膜中扩展，伴硬膜增厚及邻近的骨质侵犯）
后颅凹（作为小脑幕肿瘤，在小脑幕上面或下面生长）	主要引起脑积水
斜坡与岩骨尖	步态不稳、肢体共济失调以及第 5、第 7 及第 8 颅神经障碍
枕骨大孔	同侧枕下部疼痛，以及特征性的肢体无力，从同侧上肢开始，继而累及同侧下肢，再影响对侧的下肢，再对侧的上肢；有时出现 Lhermitte 征，以及颅神经异常（吞咽困难、讲话困难、眼球震颤、复视、面部感觉变化）

扫描既能显示肿瘤又能显示伴发的骨质变化。

原发的中枢神经系统淋巴瘤的发病率不断有所增长，不但是在具有特殊危险因素病例中，例如接受脏器移植的病例、艾滋病病人以及先天性免疫缺陷的病例，在免疫未受抑制的人中发病率也有增高，特别在老年人中。肿瘤通常的表现是孤立的一个肿瘤或脑实质内多灶的瘤体，但也可表现为脑膜淋巴瘤、眼葡萄膜或玻璃体沉着或局限的硬脊膜内肿瘤。大多数肿瘤是B-细胞淋巴瘤，往往是免疫母细胞性。与原发的中枢神经系统淋巴瘤不同，转移性淋巴瘤倾向于发生在脊髓硬膜外或脑膜部位。临床上，原发的中枢神经系统淋巴瘤多发生在脑实质内，往往是靠近脑室系统的部位。MRI或CT可提示诊断，但必须有病理学的证实。脑脊液检查可能发现软脑膜淋巴瘤的细胞学证据。在艾滋病病例中，主要的鉴别诊断是脑弓形虫病。

诊断

当病人表现出缓慢进展的局灶性大脑功能障碍的体征，新发生的癫痫发作，新近发病的持续性的头痛，或颅内压增高的证据（如呕吐、视神经乳头水肿），应该考虑到脑肿瘤并请神经科医生会诊。

应作全面的神经系统体检、MRI或CT以胸部X线摄片（有无原发的恶性病变或转移）。一些特殊的检查如视野测试、视敏度与电测听，有助于诊断，如有临床上的需要都应检查。MRI通常能比CT更早地发现恶性级别低的星形细胞瘤。很少有需要进行治疗的脑血管造影术来帮助诊断，但对手术病例在手术前进行脑血管造影检查有帮助作用。

如果诊断很明显，就不需要脑脊液检查，但如果在初步检查后还不能明确诊断病变的性质，则脑脊液的检查可能有用。在诊断慢性或亚急性新生物性脑膜炎或良性颅内高压假性脑瘤，见下文）时，脑脊液的检查很重要。如果有视神经乳头水肿或提示颅内压增高的其他症状或体征时，腰穿是禁忌的。在CT或MRI排除颅内占位性病变之前，不应该进行腰穿，因为如有占位性病变存在，腰穿引起的突然的压力变动可激发经小脑幕或枕骨大孔的脑疝。

治疗

脑瘤的治疗取决于肿瘤的病理学性质与其定位，而往往是多种方式的。应采取手术切除以明确诊断并改善症状。手术切除可治愈良性肿瘤。对浸润型胶质瘤则须应用放射治疗，而对其中某些病例，化疗也有益。

对脑膜瘤应尽可能作手术切除。如果瘤体很小，不必急于手术，因为手术本身的危险性大于肿瘤可能造成的损害。一般说来，中等或较大的脑膜瘤都能安全地被完全切除，但非常大的脑膜瘤可侵犯邻近的血管性结构，特别是肿瘤周围的静脉，使切除手术发生困难。对残余的脑膜瘤或复发的脑膜瘤，放射治疗可能有助。对手术不易达到的脑膜瘤或切除后残余的肿瘤可应用立体定向的伽马刀放射外科或直线加速器。

听神经瘤(神经鞘膜瘤)应作手术切除。立体定向的放射外科的应用有增加的趋势,其效果与手术切除相近,而可能发生的并发症较少。

对恶性胶质瘤,可采取多种方式的治疗使瘤体缩小,包括手术、放疗及化疗。首先应在神经科安全许可条件下,作最大限度的肿瘤手术切除。通过手术可以确定肿瘤的病理学诊断。立体定向的脑组织活检通常可以提供足够的组织作出原发的胶质瘤的诊断,但不足以进行定级。通过手术切除使瘤体减少到很小的残余量可延长病人的存活期,并使病人能恢复积极的生活。手术后,病人应接受足量的肿瘤剂量(60Gy)的放射治疗。应给予化疗,应用亚硝脲类烷化剂(如卡莫司汀 $200\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉注射, 每6~8周1次; 洛莫司汀 $130\text{mg}/\text{m}^2$, 口服, 每6~8周1次)。目前通用的联合化疗包括第1天应用洛莫司汀 $110\text{mg}/\text{m}^2$, 在第8~21天应用丙卡巴肼 $75\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 在第8天与第29天应用长春新碱 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$, 以上都是按6周的周期性疗程制定的。如有条件,可将这种病例转诊至能开展新技术(如放射性籽植入疗法、立体定向的放射外科或新的化疗方案)的肿瘤治疗中心。不论采用的是何种治疗方案,对这类病例作预后的判断要谨慎。接受外科手术、放射治疗和化疗之后,病人存活时间的中位数仅只1年左右,而且只有25%病人存活可达2年。因此有必要尽早与病人进行讨论,提供超前的指导。提示预后较好的条件包括年龄较轻(<45岁),肿瘤的病理性质是间变性星形细胞瘤而不是多形成胶质细胞瘤,临床情况较好,以及第一次切除手术后未留或仅有少许残余肿瘤。

对恶性级别低的胶质瘤(星形细胞瘤、少突胶质瘤),如可能应作手术切除,继以放射治疗。对进行放射治疗的时间选择尚有争议:早期进行放射治疗有可能取得较好的效果,但也有可能使大脑过早地遭受不必要的放射性损伤。这些胶质瘤总的预后要比恶性胶质瘤好:有希望能活3~5年之后才出现肿瘤的复发。

对髓母细胞瘤的治疗是对整个头部的放射治疗,剂量为35Gy左右,后颅凹加强剂量15Gy,以及对脊髓的放射治疗,35Gy左右。可应用化疗作为辅助治疗,或作为对疾病复发的治疗。若干药物,包括亚硝脲类、丙卡巴肼、长春新碱的单独应用或联合应用,鞘内注射甲氨蝶呤,以及多药联用化疗(如MOPP方案),顺铂,卡铂,据报道在治疗复发性髓母细胞瘤中都有效,但目前还没有一贯有效的辅助性化疗方案。至少50%病例能存活5年;大约40%能存活10年。

室管膜瘤的治疗通常是在神经外科安全许可条件下,尽可能多地切除一些肿瘤组织,并使脑脊液通路开放。因为室管膜瘤相当少见,要明确具有预后意义的可变因素较难。若干综合性报道强调手术切除的彻底程度是保障长期存活唯一最为重要的因素。总的5年存活率在50%左右;但如果在术后脑成像扫描上未见残余肿瘤,则5年存活率>70%。由于疾病的进展最常见于原发的肿瘤部位,对恶性程度低的室管膜瘤,放射治疗可局限于原发的肿瘤部位,只有对较为恶性的手术后有残余的室管膜瘤进行全脑放射治疗,对有证据提示肿瘤沿脑脊液播散的

病例则应作头颅-脊髓的放射治疗。

对转移性癌肿，放射治疗有良好的短期疗效，也可应用放射外科。如果是孤立的转移瘤，可先作手术切除，再进行放射治疗，病人可能存活较长时期而且能更迅速地恢复正常神经功能。

对原发的中枢神经系统淋巴瘤的治疗包括肾上腺皮质激素、化疗以及放射治疗。据报道有若干化疗方案有效。应用最为广泛的方案包括甲氨蝶呤，作为大剂量静脉注射，鞘内注射，或配合开放血脑屏障的措施应用。大多数化疗方案也都包括放射治疗，通常是在化疗12~16周以后开始，但也有主张延迟放射治疗直至化疗后出现疾病复发才用，以减少放射治疗的毒性作用。应用甲氨蝶呤的一些治疗方案能改善病情，存活时间中位数接近4年。

为解除颅内压增高并预防脑疝的发生可能需要甘露醇25~100g，静脉滴注。应与肾上腺皮质激素一起使用（例如，地塞米松16mg/d口服或注射，或强的松60~80mg/d口服，分次服用）。为减轻脑瘤引起的颅内压增高，腰穿属于禁忌。

良性颅压增高症

（假性脑瘤）

有颅内压增高的临床表现，但无颅内占位性病变、脑室或蛛网膜下腔脑脊液通路的阻塞、感染或高血压性脑病的任何证据。

在大多数病例中病因学不明；本综合征包括了不同病因引起的若干病症，这一点是不容置疑的。假性脑瘤较常见于20~50岁之间的女性，特别是体重超过正常标准者。在儿童中，长期肾上腺皮质激素治疗的突然中止，或摄入过量的维生素A或四环素，都能引起假性脑瘤。一般都能自发恢复。

症状和体征包括程度不定的头痛（往往是轻度）以及视神经乳头水肿，而病人在其他各方面的表现看来都健康。部分或完全的单眼失明（唯一比较严重的神经体征）可见于5%左右的病例，生理盲点常有扩大。CT与MRI一般都正常，或者显示脑室系统略小。脑电图正常。脑脊液压力增高，但脑脊液成分正常。

累及矢状窦后1/3或一侧横窦或直窦的颅内静脉窦的闭塞；继发于肺部疾病中慢性二氧化碳潴留与血氧过低症的颅内压增高；或者偶尔由一些不太明确的异常例如缺血性贫血与甲状旁腺功能不足所引起的颅压增高；以上这些情况的临床表现都可以与假性脑瘤相似。

治疗根据病因而定。假性脑瘤一般不造成严重的后果，因此一旦诊断确定，主要是对症处理，适当的解释与安慰，配合轻镇痛剂以治疗头痛。大约10%~20%病例有一次或多次复发，有时候病情稳步进展加重直至引起失明。当症状持续不见减轻，可应用乙酰唑胺，每天总量750mg，分次口服。进行系列性的腰穿

释放脑脊液可能有效。肾上腺皮质激素无效，而且能助长体重增加，这些病人中有许多本来就都已属于肥胖；目标应该是使体重减轻。应定期复查视力与视野；若出现生理盲点扩大以外的视野缺损，或虽经内科药物治疗视力仍进展性下降，应考虑采用外科措施来降低颅压。有两个有效的外科措施：腰段椎管-腹膜腔分流手术与视神经开窗术。一旦发生失明，可能成为永久性，各种治疗都无效。

脊髓肿瘤

能对脊髓或脊神经根产生压迫的肿瘤，可起源于脊髓实质、神经根、脊膜或脊椎。

原发的脊髓肿瘤比颅内肿瘤少见。大约 2/3 原发的脊髓肿瘤是脊膜瘤与神经纤维瘤；其余的通常为胶质瘤与肉瘤。大约 10% 是髓内肿瘤。硬脊膜外转移性病变通常起源于肺癌、乳腺癌、前列腺癌、肾癌、甲状腺癌或淋巴瘤（例如，霍奇金病、淋巴肉瘤、网状细胞肉瘤）。

症状和体征

髓外肿瘤的早期症状通常是由神经根的受压所引起：疼痛与感觉异常，继以感觉丧失、肌肉无力与萎缩，感觉与运动症状的范围都与受累神经根的支配区域相符。肿瘤进一步的生长产生对脊髓的压迫，产生进展性强直性肢体瘫痪，伴病变水平以下表皮浅感觉与本体深感觉的障碍。括约肌控制功能的丧失可导致大小便的潴留或失禁。根据肿瘤的定位与肿瘤的性质，脊髓的症状可轻可重，而且往往是双侧不对称。肿瘤若压迫脊髓血管造成血管闭塞则可以引起脊髓软化，产生脊髓横断的症状（参见第 182 节脊髓损伤）。

硬脊膜内髓外肿瘤（例如神经鞘膜瘤、脊膜瘤）产生的疼痛局限于一个节段，进而引起节段性肌肉无力，最后引起两下肢截瘫。

髓内肿瘤（胶质瘤、室管膜瘤）往往延伸若干脊髓节段，临床表现可与脊髓空洞症相似。可发生进展性两下肢轻瘫、感觉丧失以及括约肌功能障碍。局限于一个节段的肿瘤在临床上可与一个髓外肿瘤很相似，但疼痛通常不显著，而括约肌功能障碍的症状出现较早。

诊断和治疗

脊髓肿瘤必须与脊髓的其他疾病作鉴别（例如血管畸形、梅毒、多发性硬化、脊髓空洞症、恶性贫血、肌萎缩性侧索硬化、颈椎与颅底畸形、颈椎关节强硬和椎间盘突出）。

脊椎 X 线摄片可能显示骨质破坏、椎弓根间距增宽或椎旁组织变形。脑脊液蛋白定量通常增高。脊髓动力测定显示蛛网膜下腔内存在阻塞现象。如有完全性阻塞，进行腰穿有危险性，应先作成像检查。对脊髓肿瘤 MRI 能提供确诊，虽然偶尔有需要作 CT 脊髓造影检查，特别是为确定硬脊膜外的肿瘤。CT 脊髓

造影术可能提供第一个线索指出病变是动静脉畸形,后者可经选择性动脉造影检查加以证实。

髓外与髓内的原发的脊髓肿瘤往往能被手术切除;预后取决于已经造成损害的程度以及手术医生的技术水平。大约在1/2病例中外科治疗能使临床症状逆转。肾上腺皮质激素能减轻脊髓水肿并保存脊髓功能。对无法切除的肿瘤,可应用放射治疗,单独应用,或在手术减压后应用。硬脊膜外转移性肿瘤通常应用放射治疗;如果有骨质压迫存在,或放射治疗不见奏效,可能需要手术切除。

中枢神经系统副肿瘤综合征

癌肿通过远隔作用引起的神经系统功能障碍,没有癌肿直接侵犯神经组织、感染或神经组织血管性并发症的证据。

(参见第81节与第142节的并发症)

副肿瘤综合征发生在<1%的癌肿病例中,后者大多数是肺癌(通常为燕麦细胞型肺癌)、乳腺癌或卵巢癌病例。各种副肿瘤综合征并不局限于神经系统,但往往都累及神经系统。病因学不明。在有些病例中发现血液循环中存在对抗神经系统组织的抗体,因此有人提出某些副肿瘤综合征是与自身免疫机制有关。综合征的分类是根据症状的定位。

癌肿远隔作用对中枢神经系统的影响可表现为进展性痴呆、情绪变化、癫痫发作以及比较少见的局灶性运动或感觉体征。某些病例在内侧颞叶内有淋巴细胞集结(边缘系统脑炎);而在其他一些病例中则未见什么异常。对周围神经系统的影响可表现为无力(有时出现Eaton-Lambert综合征)与周围神经病变。诊断是通过排除其他疾病而才能确定,除非在病人的血清或脑脊液中发现特征性的自身抗体。鉴别诊断包括代谢性脑部疾病、脑膜癌肿病以及进行性多灶性脑白质病变。副肿瘤综合征无特殊治疗,虽然偶尔有病例在原发的癌肿治疗以后病情有所改善。

特殊的综合征

亚急性小脑变性引起进行性两下肢与两上肢共济失调、呐吃以及有时候眩晕与复视。神经系统的表现可以包括痴呆,伴有或不伴有脑干体征、眼肌瘫痪、眼球震颤以及伸性划蹠反射(巴宾斯基征),伴显著的呐吃与上肢的共济失调。疾病通常在数周至数月期间进展加重,往往造成严重的功能活动障碍。小脑变性可以发生在癌症被发现之前数周至数年。在某些病例,特别是乳腺癌或卵巢癌的女性患者的血清或脑脊液中可发现抗-Y抗体,这是一种存在于循环中的自身抗体。MRI或CT可显示小脑萎缩,特别在疾病晚期。特征性的病理学变化包括浦肯野细胞广泛的丧失,以及深部血管周围的淋巴细胞浸润(“袖套”现象)。脑脊液偶见轻度的淋巴细胞增多症。无特殊性治疗,但有些病例在癌肿治疗成功后可有病

情改善。

副肿瘤性感觉性神经元病变，伴有或不伴有脑脊髓炎，可见于小细胞型肺癌病例。临床症状包括痛性感觉性神经病变，各种感觉都消失。小脑变性与脑干异常不定。边缘系统脑炎开始表现为焦虑与抑郁，进展为记忆丧失、激动、精神错乱、幻觉以及行为异常。某些病例的血清或脑脊液中可找到抗-Hu 自身抗体。本病无特殊治疗，偶尔有病例在癌肿经过治疗后病情有进步。

眼球阵挛（自发的、杂乱的眼球动作）是一种罕见的小脑综合征，可伴发于儿童的成神经细胞瘤。可伴有躯干与肢体的小脑性共济失调与肌阵挛。可找到循环中抗-Ri 自身抗体。对原发肿瘤的治疗以及肾上腺皮质激素往往能起良好效应。

亚急性运动性神经元病变是一种罕见的病症，引起双侧上、下肢无痛性下运动神经元性无力，通常发生在霍奇金病或其他淋巴瘤病例中。脊髓前角细胞发生变性。通常有自发的病情改善。

亚急性坏死性脊髓病罕见。发生脊髓灰质与白质内快速上升的感觉与运动功能丧失，导致两下肢截瘫。MRI 有助于排除转移性肿瘤引起的硬脊膜外压迫（癌肿病例中引起快速进展脊髓功能障碍更为常见得多的原因）。MRI 扫描可显示脊髓坏死性病变。

周围神经病变是癌肿对神经系统最为常见的一种远隔作用。通常是一种远端型感觉运动性多发性神经病变，表现为轻度的运动无力、感觉缺失与远端腱反射的消失。本综合征与许多慢性疾病所伴发的远端型多发性神经病变是无法作出区别的，有可能是由于营养缺乏，但本综合征对营养补充治疗的效应很差。亚急性感觉性神经病变是一种更为特殊但罕见的周围神经病变。后根神经节发生变性，引起进行性感觉丧失与感觉性共济失调，而并无运动无力；本病可引起严重的功能活动障碍。在某些肺癌患者的血清中可找到抗-Hu 自身抗体。本病无特殊治疗。在霍奇金病患者中，吉兰-巴雷综合征要比在一般人群中更为常见。

Eaton-Lambert 综合征（肌无力综合征）是一种由免疫介导的，类似重症肌无力的综合征，肌无力通常影响四肢，而不累及眼肌与延髓支配的肌肉。病变位于突触前，是由于神经终端处乙酰胆碱的释放受到阻碍所造成。与 IgG 抗体有关。最常见于患有胸腔内肿瘤的男性病例（70% 为小细胞型或燕麦细胞型肺癌）。症状和体征包括易疲乏、无力、有时伴肢体近端肌肉内疼痛、周围性感觉异常、口干、阳痿与眼睑下垂。腱反射减弱或消失。重复性神经刺激引起递增反应可证实诊断：应用 $>10\text{Hz}$ 的重复电刺激可使肌肉动作电位的幅度增大 $>200\%$ 。治疗应首先针对基本的癌肿，对后者的治疗有时可诱发病情缓解。盐酸胍（开始 125mg ，口服，每日 4 次，逐步增加至最高剂量 35mg/kg ）可促进乙酰胆碱的释放，常能减轻临床症状，但可抑制骨髓与肝功能。肾上腺皮质激素与血浆置换疗法对某些病人有益。

皮炎以及程度较轻的多发性肌炎（参见第 50 节）被认为在癌肿病例中较

之在正常人群中更为常见，特别是年龄超过 50 岁者。典型症状是进行性加重的近端肌肉无力，病理检查显示肌肉炎症与坏死。面颊部可出现微暗的、红斑样、蝴蝶状皮疹，带淡紫色，伴眼眶周围水肿。肾上腺皮质激素可能有助。

神经系统放射性损伤

神经系统可以为放射治疗所损伤。早期可以出现一些急性和亚急性的暂时性症状，而进展性、永久性、往往致残性的神经系统损害可能在常规放射治疗后相隔若干月或若干年才显现。放射总剂量、每次的分量、疗程持续时间、受照射的神经组织的体积大小都影响放射性损伤的发生与否（参见第 278 节）。病人的个体易感性可有相当大的差别，使安全放射剂量的预测更为复杂化。

急性放射性脑病的临床表现包括头痛、恶心与呕吐、嗜睡以及神经体征的恶化，可在第一次或第二次分量照射时出现，尤其是当存在颅内压增高而肾上腺皮质激素治疗不够充分时。随着后继的分量照射以及充分的肾上腺皮质激素治疗后，脑病会逐渐减轻。

早期的延迟性脑病发生在放射治疗结束后 2~4 个月内。在儿童中，表现为一种嗜眠综合征，发生在为白血病接受预防性全脑放射治疗之后；在数天至数周期间自发地好转，若应用肾上腺皮质激素治疗可能症状会消退得更快些。在成人中，必须进行 CT 与 MRI 检查，以便区别放射性脑病与肿瘤本身的恶化或复发。对颈部或上胸部进行的放射治疗可以引起早期的延迟性放射性脊髓病，其临床特征是 Lhermitte 征（当病人屈颈时会引发一种电击样感觉，沿背脊向两下肢放射）。这种综合征可自发缓解。

晚期的延迟性放射性脑病可在儿童白血病患者进行预防性放射治疗，或成人接受脑瘤的预防性或治疗性放射治疗后，经过数月或数年才出现。不伴有局灶性体征的进行性痴呆是临床表现的特征，虽然成年人往往还伴有步态不稳。CT 显示大脑萎缩。在颅外肿瘤的放射治疗后，或对颅内肿瘤大剂量的放射治疗（例如，近距治疗，放射外科）后，症状和体征都更为局限。CT 或 MRI 显示占位性病变，在应用增强剂后可出现增强现象，很难与原发的肿瘤的复发作区别。对病变作切除性活检往往使症状有所改善，并且可以明确不是肿瘤复发。晚期的延迟性放射性脊髓病可在对髓外硬脊膜外肿瘤（如霍奇金病）进行放射治疗后数月至数年才出现。典型的症状是进行性无力伴感觉丧失，往往呈 Brown-Séquard 型表现（脊髓半横断损害的表现，病变侧肌力减退伴本体感觉障碍，对侧出现痛觉和温度觉障碍）。病程进展的速度不定，但大多数病人都发生完全性截瘫。在乳腺癌和肺癌的放射治疗后可以发生晚期的延迟性放射性神经病变，主要是臂丛神经病变。

罕见地，放射治疗可在治疗结束后多年引起胶质瘤、脑膜瘤或周围神经鞘膜瘤。

第 178 节 神经眼科疾病与颅神经疾病

(参见第 82 节感音性和神经性耳聋的鉴别中听神经的讨论; 第 86 节嗅觉丧失中嗅神经的讨论; 第 101 节视神经疾病; 和第 165 节有关颅神经检查)

神经眼科疾病

视觉系统的检查 特征性的视野缺损能鉴别视网膜、视神经、视交叉、视束、视放射以及枕叶视觉皮层等不同部位的病变。脑干的疾病, 第 2、第 3、第 4、第 6 或第 8 颅神经的疾病, 或小脑的疾病都能引起眼球活动和瞳孔反应方面的各种特殊性障碍 (表 178-1)。

表 178-1 眼球运动的各种障碍

临床表现	临床特征	病 因
摆动性眼球震颤	快速的, 来回等速的, 眼球摆动动作; 向上注视时加重	幼年丧失中心视力; 多发性硬化, 婴儿期点头性痉挛与斜颈
冲动性眼球震颤 (前庭或迷路)	通常为水平性但可为垂直性或斜行性, 往往带有旋转成分; 快向离开病变侧。向健侧注视时眼震加重, 伴发听力减退、耳鸣、眩晕、恶心、呕吐、过指、摇晃	急性炎症性或破坏性迷路炎
脑干功能障碍引起 的眼球震颤	眼震粗大, 注视-依赖性, 水平性或垂直性; 闭眼时眼震消失; 眩晕不定; 有其他脑干体征	多发性硬化; 桥脑被盖部脑血管意外 (向上的垂直性眼震); Chiari 畸形; 颅颈交界处肿瘤 (向下的垂直性眼震); 药物 (如苯妥英、巴比妥)
会聚 (辐辏) 性眼球震颤	缓慢外展, 继以快速内收	Parinaud 综合征, 松果体肿瘤, 中脑上段被盖病变
视动性眼球震颤的 缺失	观看移动着的快速重复图型时正常视动眼震反应 (慢向追随图型或物像, 间断出现向对侧的快速扫视动作) 的消失	对侧半球内追随注视通路的病变
眼球跳动	快速向下的冲动; 缓慢向上回复到原位	广泛的桥脑破坏或功能障碍
眼辨距不良	注视超越失准继以若干摆动	小脑通路的疾病
眼球扑动	眼球在凝视点周围作快速摆动	小脑通路的疾病
眼球阵挛	快速, 同向, 杂乱的动作, 往往伴有广泛的肌阵挛	许多病因; 缺氧后脑病, 隐匿性成神经细胞瘤, 共济失调-毛细血管扩张症

应分别测试左右眼的视敏度,使用标准的挂壁视力表或手持式 Rosenbaum 视力表;可以让病人戴上纠正屈光障碍的眼镜,因为从神经科角度要查的是最佳的可能的视力。为减少屈光问题,可令病人通过纸卡上的一个小洞进行阅读。如果通过这些措施不能定量测定病人的视力,则可以作一些粗试测定(例如,在 35cm 的距离上阅读报纸上的印刷文字,数手指,或有无光感)。应确定一个基线视力,因为在某些血管性疾病或压迫视神经的病变中,可以发生突然的视敏度的变化。

视野可以通过面对面的手法来测试。医生与病人面对面,相互注视对方的眼睛或鼻子,应对左、右眼的视野作分别的测试。检查者将一个小的视标(例如,红色的火柴头,或一小束白色的棉花)从视野的周边缓慢地移向视野的 4 个象限(鼻侧上、下与颞侧上、下)。病人的面貌如有阻挡视线的部分(例如重垂的眉毛、过高的鼻梁、过大的鼻子),可允许病人将头部作适当的倾斜以避免视线受阻。若经过面对面视野粗试发现病人有视野缺损可疑,则应在定量的视野计上作精确的测定并描记下来。对中心视野与旁中心视野的缺损可以用 Amsler 方格图放在距病人 35cm 处作检查。

应用假等色板作测试可发现色觉去饱和,后者是视神经疾病的一个早期体征。

外眼肌活动的检查是让病人保持头部固定,双眼注视检查者放在其双眼前方的一个手指,检查者将手指向左、右作水平、上下与对角的移动。注意观察病人眼球活动的幅度与平稳性。因为较轻的眼球活动障碍往往不易被肉眼所发现,应询问病人是否有复视现象,只要有轻微的神经或外眼肌障碍就会出现复视。如果病人在向某一方向注视时出现复视,可令病人遮住或闭上一侧的眼睛,再问病人双像中消失的是靠外周的还是中央的那个像。有二条原则可以帮助确定被累及的外眼肌(或其神经支配):愈是朝受损外眼肌作用方向注视时,真像与假像间的距离愈是增大;有外眼肌障碍的眼所看到的假像总是位于真像的外周侧。举例来说,如果病人愈是向左侧水平方向注视时复视双像的间距愈是增大,则提示受损的外眼肌不是左侧的外直肌就是右眼的内直肌。如果病人闭上左眼后外周侧假像消失,则说明是左侧外直肌无力。病人常有将头往眼肌动作受限的方向倾斜的趋势以减轻复视。

在检查外眼肌活动的时候,检查者还应注意有无眼球震颤(眼球不自主地快速摆动,方向为水平、垂直或旋转)。在极度侧视时出现并且迅速发生疲劳的眼球震颤通常是生理性的,无临床重要意义。对持久的眼球震颤,应注意其快相与慢相的方向,性质(规则、不规则或呈旋转性)以及双眼被累及的程度,并作记录(见表 178-1 及第 82 节前庭器官的临床评估与第 85 节)。

视动性眼球震颤是人们观看移动的、快速重复的景象形式(例如坐在行动中的车辆上观看窗外经过的电线杆)时出现的一种正常的反应。双眼会表现出缓慢

的追随（慢相）动作朝向移动的景物，但会有规律地被向相反方向的扫视动作（快相动作）所间断。顶叶的病变（不论是否伴有偏盲）会阻断自视觉皮层走向脑干同向凝视中枢的传出通路，从而破坏视动性眼球震颤。检查视动性眼球震颤的方法是在病人眼前转动有条纹的滚筒或将有纹的布料（或标准的卷尺）横过病人的视野朝向病变侧移动。在瘵病性失明的病例中视动性眼球震颤仍保存。

应该检查瞳孔的大小（针尖样瞳孔见于阿片类药物或匹鲁卡品的应用，或桥脑出血），两侧是否等大（经小脑幕的脑疝可以压迫一侧的动眼神经造成一侧的瞳孔扩大），以及形状是否规则（对光反应消失而且不规则的瞳孔提示 Argyll Robertson 瞳孔，见于神经梅毒）。在正常情况下，看近物（调节反应），直接光刺激（直接对光反应），与光照对侧瞳孔（间接对光反应）均能使瞳孔迅速收缩。如果一侧瞳孔的直接对光反应减弱，用手电筒来回照射左、右侧瞳孔可以帮助区别传入性病变（视网膜或视神经）与传出性病变（动眼神经或瞳孔括约肌）。有传入性病变的瞳孔对直接光照不起反应，但对间接光刺激能起收缩反应，因此当手电筒光迅速从健侧回到病侧进行直接光照时瞳孔起反常的扩大反应（Marcus Gunn 瞳孔）。有传出性病变的瞳孔对直接对光与间接对光都不起反应。正常的健侧的瞳孔直接与间接的对光反应都出现。

睫状神经节的损害可引起强直性扩大的（Adie）瞳孔。直接与间接对光反射消失或显著减弱。在长时间注视近物的调节刺激下，强直性瞳孔可起缓慢收缩，最后甚至可以达到比正常瞳孔更为缩小的地步，但在调节刺激解除以后，需要更长的时间缓慢扩大。除腱反射有减退或消失外，无其他神经系统异常发现。大多数 Adie 瞳孔患者为女性，年龄在 20~40 岁之间；发病通常突然。视力可能有所模糊，暗适应困难。此外无其他症状。强直性瞳孔的症状永久存在，但并不进展性加重。

眼睑下垂，如有出现，应作定量描述，可用眼裂的宽度来说明。眼睑下垂见于霍纳综合征、动眼神经瘫痪以及重症肌无力。

从病人的头顶往下看其双侧眼睛，可发现有无眼球突出现象。

检查角膜反射并注意眨眼动作能提供有关三叉神经和面神经的信息。面神经受累的第一个体征往往是病变侧闭眼动作的减弱。

在意识不清的病例中，可通过前庭-眼球反射来测试脑干功能是否完整，因为大脑对其的影响已被消除。在作迅速转头动作之前必须排除颈椎骨折。迅速将病人的头部转向一侧，可观察到眼球先是迟滞不动，好像凝视被惰性所固定（“洋娃娃”眼反应），随后眼球缓慢地转回中心凝视位。外耳道灌注冰水试验之前，先应作耳镜检查排除鼓膜损伤或穿孔，在外耳道注入冰水（50ml）后的正常反应是双眼向注水侧作同向偏斜。如出现向对侧的快速眼球震颤则提示病人的神志是清醒的。以上两种测试都是检查自迷路至脑干神经核控制眼球运动的神经通路是否完好。

眼底镜检查可直接观察到眼底的神经组织，可由此推测脑内可能有类同的变化（例如坏死性小动脉炎）。它也能提供某些局灶性、全身性或神经科疾病的进展或消退的线索（例如脑肿瘤引起的颅内压增高）。例如，在脑血管疾病中，眼底检查可能发现高血压性视网膜变化，或视网膜动脉内的栓子。应检查视神经乳头、血管以及视网膜，有无视乳头水肿、视神经萎缩、血管性疾病、视网膜炎以及其他异常。视乳头水肿通常提示颅内压的增高，具体表现是视乳头边缘模糊或消失，视乳头隆起，视网膜静脉搏动消失，以及偶见出血与渗出。在急性缺血性脑卒中病例中，都应检查视网膜的血管，因为往往能看到血管内小的栓子。有关各种疾病的眼底变化请参见本手册各有关章节。

霍纳综合征

当下丘脑、脑干、脊髓、颈8至胸2脊髓前根、颈上神经节、至虹膜的颈内动脉鞘以及上眼睑内的交感神经纤维受到损害时在病变同侧出现的由眼睑下垂、瞳孔缩小与半侧面部不出汗各种组合形成的综合征。

中枢性病变（例如脑干缺血、脊髓空洞症）阻断的是从下丘脑至上胸段脊髓（颈8～胸2）之间的交感神经纤维，交感神经纤维在上胸段脊髓处走出脊髓。周围性病变（例如，Pancoast 肿瘤、颈部淋巴结病变、颈椎与头颅外伤）损害的是颈交感神经链、颈上神经节或附在颈动脉壁上的交感神经丛。在先天性霍纳征中，虹膜一直不起色素沉着，始终保持蓝灰色。

核间性眼肌瘫痪

眼球活动的无力或瘫痪。

双眼的水平向注视是由脑干的内侧纵束协调。内侧纵束连接一侧的外展神经核与对侧动眼神经核的内直肌亚核，协调一侧眼球的外展与另一侧眼球的内收，产生向一侧的侧向注视。内侧纵束中也有前庭核与动眼神经核之间的连接。

内侧纵束的病变可阻断这些连接纤维，削弱侧向注视的内收部分动作（内直肌功能）而外展动作（外直肌功能）保存。当病人向病变（即内侧纵束受损，内直肌无力侧）的对侧注视时，病人会注意到景物的侧移，往往伴有外展眼球的眼球震颤，以及有时候在企图向上注视时出现垂直性眼球震颤。在作辐辏（会聚）动作时内直肌的功能往往保存。

孤立的内直肌瘫痪提示单侧的核间性眼肌瘫痪。在老年人中，核间性眼肌瘫痪几乎总是由脑卒中所引起，通常都是单侧性。在较年轻的病例中，单侧或双侧的核间性眼肌瘫痪常由多发性硬化引起。罕见的病因有脑干外或脑干内的占位性病变、药物（如纳洛酮或阿米替林）、系统性红斑狼疮、外伤以及在重症肌无力

中可能发生的，与核间性眼肌瘫痪相似的外眼肌无力。

较大的累及内侧纵束与同侧桥脑侧向注视中枢的病变可以引起所谓一个半综合征 (one-and-a-half syndrome)。发生向病变侧的侧向注视的瘫痪，再加上向对侧作侧向注视时内收动作的瘫痪。只剩下向对侧注视时外展的动作。引起这种少见情况的病因有多发性硬化、梗塞、出血与肿瘤。可能有病情的改善，但无特殊的治疗。

注视瘫痪

病人不能执行向某一方向的双眼协同的注视动作，或者是向上、向下，或者是向左、向右。

最常发生注视瘫痪的是侧向水平注视的动作；有的则影响向上的注视；影响向下注视的瘫痪较为少见。对侧向水平注视而言，来自大脑半球、小脑、前庭神经核以及颈部的神经冲动都集中到桥脑的网状结构。在这里，来自各方面的影响被整合为对外展神经核发出的最后指令，通过内侧纵束推动同侧的外直肌与对侧的内直肌。

最为常见并且破坏性影响最严重的水平注视瘫痪见于桥脑网状结构的病变。通常是由脑卒中造成，产生向病变侧水平注视动作的严重丧失，任何推动刺激都无法改变这种水平注视的瘫痪。在较轻的病例中，可能出现眼球震颤或者不能维持注视的体征。脑卒中与肿瘤是水平注视瘫痪最为常见的病因。

水平注视瘫痪其次常见的原因是对侧大脑半球额回头端部位的病变。这种病变可由脑卒中造成，产生暂时性的注视瘫痪。不依赖于大脑半球的刺激（例如外耳道的冷、热水刺激）仍能引起水平注视动作。由于其解剖通路比较复杂，水平注视还可以被其他一些部位的病变所阻碍。

对垂直注视的了解不多。影响垂直注视的传入冲动至少来自两个分开的控制眼球运动的核团系统。一组纤维通路自前庭系统经过内侧纵束向上进行，控制向上与向下的注视。另一系统则自大脑半球经过前顶盖，向下进行，到达动眼神经核。

造成垂直注视瘫痪的主要原因是梗塞与肿瘤。核上性病变可引起垂直注视障碍；例如，在 Parinaud 综合征中，前顶盖区的肿瘤或较少见地一个梗塞灶可以引起向上注视的瘫痪。伴发的征象还有瞳孔扩大（约为 6mm），对光反应差而调节反应良好，在企图向上注视时出现辐辏型眼球震颤。向下注视的瘫痪通常是动眼神经核下面的双侧性中脑病变所引起。来自前庭系统的刺激仍能推动向上或向下的注视，这与水平注视系统的情况不同，如果网状结构发生病变，所有可引起水平注视的刺激都被阻断。尚无特殊的治疗，但有时候可有逐步的改善。

颅神经疾病

所有颅神经（除了嗅神经、视神经和部分脊副神经）都从脑干走出离开中枢神经系统（表 178-2）。它们的运动核都位于脑干内的深部；它们的感觉核都位于脑干外的神经节内。

表 178-2 颅神经

神 经	功 能	疾病举例	疾病病因
嗅(第1)	提供嗅觉传入冲动	嗅觉丧失	头部外伤;前颅凹、鼻腔、副鼻窦的肿瘤;副鼻窦炎
视(第2)	提供视觉传入冲动	短暂单眼失明 球后视神经炎 中毒性营养性视神经病变 双颞侧偏盲	同侧的颈内动脉疾病;视网膜动脉栓塞 视神经的急性脱髓鞘疾病或血管性疾病,感染后或播散性脑脊髓炎,后葡萄膜炎 严重的营养缺乏;B ₁₂ 缺乏;服用甲醇;应用氯霉素、乙胺丁醇、异烟肼、毛地黄、氯磺丙脲、麦角、双硫醒或有机汞 垂体肿瘤鞍上扩展,颅咽管瘤,海绵窦内囊形动脉瘤,鞍结节脑膜瘤
动眼(第3)	提上眼睑,眼球运动,调节瞳孔大小	瘫痪	后交通动脉动脉瘤,颅内占位性病变(硬膜下血肿、肿瘤、脓肿)引起的经小脑幕脑疝,中脑梗塞,多发的单一神经炎(如糖尿病)
滑车(第4)	支配上斜肌	瘫痪	头部外伤,小血管疾病(如糖尿病)伴发的缺血性神经病变,小脑幕脑膜瘤,松果体瘤
三叉(第5) 眼支	提供角膜、泪腺、头皮、前额及上眼睑的感觉传入	三叉神经痛	可能是由于动脉或静脉环压迫神经根
上颌及下 颌支	提供牙齿、牙龈、嘴唇、软腭表面、面部皮肤的感觉传入;支配嚼肌动作	三叉神经病变	颅底脑膜瘤,神经鞘膜瘤,转移瘤,海绵窦或眶上裂病变
外展(第6)	支配外直肌	瘫痪	颅内压增高,血管病变,鼻咽癌,桥脑或小脑肿瘤,外伤,累及脑膜的炎症或肿瘤,Wernicke 脑病,多发性硬化,多发的单一神经炎
面(第7)	支配面部表情肌肉;支配泪腺和唾液腺;提供舌前 2/3 的味觉传入	贝尔瘫痪 Ramsay Hunt 综合征 面神经瘫痪	特发性;免疫或病毒性疾病引起神经肿胀 带状疱疹 莱姆病,肉样瘤病,侵犯颞骨的肿瘤,听神经瘤,桥脑梗塞或肿瘤,吉兰-巴雷综合征,眼色素层腮腺炎(Heerfordt 综合征),Melkersson-Rosenthal 综合征

续表

神经	功 能	疾病举例	疾病病因
听(耳蜗前庭)(第8)	提供听觉与平衡的感觉传入	梅尼埃病 良性阵发性位置性眩晕 前庭神经元炎 耳聋或听力障碍	不明 半规管内耳石的聚集,迷路震荡,中耳炎,耳手术,前庭前动脉闭塞 可能为病毒性感染 桥小脑角肿瘤,听神经瘤,可能的病毒感染
舌咽(第9)	提供咽、扁桃腺、舌后部及颈动脉的感觉传入;支配吞咽肌肉与唾液腺;协助调节血压	舌咽神经痛 舌咽神经病变	不明 后颅凹或颈静脉孔的肿瘤或动脉瘤
迷走(第10)	支配发音与吞咽肌肉,传递冲动至心脏及内脏器官的平滑肌	吞咽困难和发音困难	脑膜新生物或感染,延髓肿瘤与血管性病损(如延髓外侧综合征),运动神经元疾病,带状疱疹
副(第11)	转颈,耸肩	胸锁乳突肌与斜方肌的部分或完全瘫痪 副神经病变	颅底肿瘤,桥小脑角肿瘤,脑膜肿瘤特发性
舌下(第12)	支配舌头活动	舌肌萎缩伴纤颤	延髓内病变(如运动神经元疾病,肿瘤,脊髓灰质炎);颅底脑膜或枕骨病变(如平底颅、颅底 Paget 病),外科手术损伤(如动脉内膜剥离手术)

第3 颅神经瘫痪

第3 颅神经(动眼神经)支配的肌肉出现部分性至完全性无力,引起上眼睑下垂、瞳孔扩大以及向前正视时眼球向外偏转。

当病人试图向内转动眼球时,眼球动作缓慢而且只至中线为止。病侧眼球的向上与向下注视也有阻碍。当试图向下注视时,上斜肌使眼球转向内侧。

可以引起第3 颅神经瘫痪的原因有许多,包括了中枢神经系统疾病中大多数主要的病因,因此在选择辅助检查时必须根据动眼神经瘫痪的具体临床表现。必须将引起外眼肌瘫痪的眶内结构性病变以及眼部的肌病与颅神经疾病作出鉴别。眼球突出或眼球内陷、眶部严重外伤的病史或眼眶明显的炎症表现都提示起限制作用的眶部疾病阻碍了眼球的运动。肌病的诊断较困难,但部分性的第3 颅神经瘫痪提示肌病可能。在肌病中,瞳孔总是不受到影响。

副交感神经纤维的完全性功能丧失(造成瞳孔扩大且固定)强力提示动眼神经受压。最常见的原因是动脉瘤(特别是后交通动脉动脉瘤)、外伤、与颅内占位性病变。在意识障碍进展性加重的病例中出现动眼神经瘫痪提示经小脑幕的脑疝,属于重大的急症。如果瞳孔完全不受影响而动眼神经支配的其他肌肉都被累

及(例如糖尿病性动眼神经瘫痪)则提示可能是动眼神经或中脑的缺血性过程,脱髓鞘病变可能性较小。不过,有5%左右后交通动脉动脉瘤引起的动眼神经瘫痪也不累及瞳孔。

如果动眼神经瘫痪伴发剧烈的头痛或意识的改变则提示必有严重疾病。

应作全面的神经系统体检以及CT或MRI。只有在CT扫描上未见出血但仍怀疑为蛛网膜下腔出血的病例中可考虑作腰穿。如果强力怀疑动脉瘤引起蛛网膜下腔出血,或者当瞳孔明显受累及而又无严重到足以造成颅底骨折的头部外伤史,则必须作脑血管造影检查。

第4 颅神经瘫痪

第4 颅神经(滑车神经)支配的肌肉(上斜肌)发生无力。

上斜肌的瘫痪往往比较难发现,受到影响的主要是在内收位置上的眼球的垂直动作。病人出现复视,双像一高一低,高像略向低像侧倾斜。当病人将头部向瘫痪肌肉对侧倾斜时,则可作正常或近乎正常的眼球活动而不出现复视。

第4 颅神经的瘫痪许多都是特发的,只有少数能明确病因。不伴颅骨骨折的闭合性头部外伤是单侧或双侧第4 颅神经瘫痪一个常见的原因;而且往往是摩托车事故。动脉瘤、肿瘤与多发性硬化都是少见的病因。

第4 颅神经瘫痪的检查与第3 颅神经瘫痪相似。通常根据病史及体检就能作出诊断。进行眼球运动锻炼可能有助。有时候需作外科手术来恢复双眼一致的视觉。

第6 颅神经瘫痪

第6 颅神经(外展神经)支配的肌肉发生无力。

眼球向内偏转;向外的动作受限,至多只能达到中线。

特发的病例常见,虽然有许多发生在老年人与糖尿病患者中的外展神经瘫痪可能是由小血管的病变所引起。在特发的病例中,不发生其他颅神经的障碍,而且应该在2个月出现病情的改善。

有一个可以加以明确的病因,即外展神经在海绵窦内受到起源于鼻咽部的肿瘤的压迫。典型地,还发生头部剧烈的疼痛以及三叉神经第一支分布区域内的感觉消失。任何可以引起脑移位的病变或因素都能引起对第6 神经的牵引,因为它是以锐角的姿势进入 Dorello 管道的。因此,远离外展神经的巨大脑瘤、颅内压的增高或腰穿都可能导致第6 神经瘫痪。糖尿病性梗塞是较为常见的病因之一。其他的病因包括不足以引起颅底骨折的头部外伤、累及脑膜的感染或肿瘤、Wernicke 脑病、动脉瘤以及多发性硬化。在没有颅内压增高征象的儿童中,第6 神经瘫痪可以由呼吸道感染引起,而且可以为复发性。

完全性第6颅神经瘫痪的诊断很容易，但要确定其病因学则有一定的难度。排除颅内高压与视乳头水肿（眼底检查时注意有无视网膜静脉搏动）很重要。MRI或CT有助于排除颅内占位性病变、脑积水以及眶内、海绵窦内以及颅底病变。腰穿可测定脑脊液的初压、可发现软脑膜炎、感染、或癌肿浸润的线索。对结缔组织血管病变的筛查有助于排除血管病变性过程。在许多病例中，一旦原发的疾病经过治疗以后第6神经的瘫痪亦缓解。

三叉神经痛

(痛性抽搐)

三叉神经的一种疾病，产生阵发的、剧烈的、刀割样疼痛，一次阵发持续数秒钟至2分钟，疼痛位于三叉神经感觉支一支或多支的支配区域内，最常见的是上颌支区域内的疼痛发作。

在手术或病理解剖时发现动脉祥以及较少见的静脉祥对三叉神经根进入脑干的所在处产生压迫，提示三叉神经痛是一种压迫性神经病变。疾病通常影响成人，特别是老年人。触及一些扳机点或通过活动（例如咀嚼或刷牙）常能激发疼痛的发作。虽然每次剧痛的阵发历时短暂，但连续多次的剧痛发作可使病人无法从事正常的活动。

诊断

通常根据典型的病史就能作出诊断。三叉神经痛不伴临床或病理客观征象，因此如发现客观感觉障碍或颅神经异常，则必须搜查引起疼痛的结构性病変，例如肿瘤、多发性硬化的斑块或其他压迫三叉神经或脑干三叉通路的病变。桥脑的病变通常引起感觉加运动的功能障碍；延髓的病变则只引起痛觉与温度觉的丧失，伴角膜反射的消失。鉴别诊断包括肿瘤、脑干血管畸形、急性脑血管病以及多发性硬化（特别在较年轻的病例中）。带状疱疹后疼痛事先有典型的带状疱疹病史、结痂的瘢痕，而且好发部位是三叉神经的眼支区域。三叉神经病变可见于Sjögren综合征或类风湿性关节炎，但感觉障碍往往位于口周与鼻部。偏头痛可引起不典型的面痛，而临床体检都正常，但疼痛较为持久，而且是烧灼痛或搏动痛。

治疗

卡马西平 200mg，每天3~4次一般能奏效，而且疗效往往持久；应定期检测肝功能与造血功能。如果卡马西平无效或产生毒性反应，可以选用的其他药物有苯妥英钠 300~600mg/d，巴氯芬 30~80mg/d，或阿米替林 25~200mg/d，临睡前服。三叉神经周围支的封闭只能提供暂时的缓解。在难治的病例中，可进行开颅手术，在后颅凹内将压迫三叉神经根的搏动性动脉祥挪移隔开（Janetta手术）。通过经皮穿刺由立体定向技术导向的特殊穿刺针，可对半月（三叉）神经节造成电解性、化学性或气囊压迫性病变。偶尔，作为治疗难治性疼痛的最后一

招, 是通过手术将半月神经节与脑干之间的三叉神经根切断。

面神经疾病

单侧的面肌瘫痪是神经科一种常见的体征。

贝尔 (Bell) 瘫痪

原因不明的, 突然发病的单侧性面瘫。

发病机制可能是免疫或病毒性疾病引起的神经肿胀, 使面神经在经过颞骨时在狭窄的通道里受到压迫而发生缺血。

在面肌瘫痪发生之前可先有耳后疼痛。在数小时内发生面肌轻瘫, 有时可进展为肌肉完全性瘫痪。病侧面部平坦, 毫无表情, 但病人可能诉述的反而是在健侧出现的口角歪斜。在严重的病例中, 病侧眼睑不能闭合, 眼裂增宽。病人可能主诉病侧面部有一种麻木或沉重感, 但客观检查并无感觉缺失。位于面神经近端的病变可影响流涎、味觉与流泪, 还可能引起听觉过响。

诊断

贝尔瘫痪引起的整个半侧面部的肌肉瘫痪不同于核上性病变 (例如脑卒中或脑肿瘤) 所引起的面肌瘫痪, 在后者中额肌与眼轮匝肌较少受到影响, 瘫痪症状主要表现在面部下半部。贝尔瘫痪必须与面神经或面神经核其他疾病引起的单侧性面瘫作鉴别, 主要有膝状神经节带状疱疹 (Ramsay Hunt 综合征)、中耳炎或乳突炎、莱姆病、肉样瘤病、岩骨骨折、癌肿或白血病对神经的浸润、慢性脑膜感染以及桥小脑角或颈静脉球肿瘤。当诊断有疑问时, 应作头颅 X 线摄片以及 CT 或 MRI 检查。MRI 可显示面神经有造影剂增强现象, 但 CT 与头颅 X 线片大都阴性。不过, 可能显示骨折线、感染或肿瘤引起的骨质侵蚀、或桥小脑角肿瘤引起的内听道的扩张。CT 与 MRI 也可以显示桥小脑角肿瘤或颈静脉球肿瘤的造影剂增强现象。莱姆病的血液检查有助于该病的诊断。胸部 X 线摄片与血清血管紧张素转化酶 (ACE) 的测定有助肉样瘤病的诊断, 该病是黑人中面神经瘫痪一个常见的病因。

预后和治疗

预后取决于神经受损的程度; 神经传导速度与肌电图的检查有助于预后的判断。在急性部分性面瘫病例中, 大都在数月时间内可有完全的恢复。在完全性面瘫病例中, 预后不定; 如果面部的面神经分支对超大的电刺激仍保持正常的应激性, 则完全恢复的机会为 90%, 但如果对电刺激的应激性已丧失, 则完全恢复的机会仅为 20% 左右。

神经纤维再生时的方向性错误可造成原应支配眶周肌肉的纤维改去支配面部下半部的肌肉, 或相反的情况, 结果产生面肌随意动作时出现无关肌肉的联带收缩动作 (synkinesia), 或进食时唾液分泌伴发的流泪 (“鳄鱼泪”)。长期的面瘫可

引起面肌挛缩。

应采取措施防止角膜发生干燥。可以频繁使用自然眼泪、生理盐水与甲基纤维素滴眼剂滴眼，用狭条胶带帮助眼睑闭合。辅助性措施如护眼片或眼罩可以暂时保护暴露的眼睛；如果闭眼障碍持续时间过长，可能需要施行眼睑缝合术。

某些研究提示肾上腺皮质激素（例如强的松 60~80mg/d 口服，发病后 24~48 小时内开始服用，连用 1 周，然后在第二周内逐步减量至停用）有助于使残留的面肌瘫痪有所减轻并加速恢复过程。对面神经进行轻度电刺激与对面肌进行按摩未有能经证实的效果。舌下神经-面神经吻合手术对 6~12 个月内面肌功能未有恢复的病例有可能使面肌功能有部分的恢复，但会造成进食与讲话的困难，因此作用有限。

舌咽神经痛

一种罕见的综合征，其特征是反复发作的剧烈疼痛，位于咽后部、扁桃体、舌后部与中耳部位。

病因不明，也无病理变化发现（除了罕见的病例有桥小脑角肿瘤或颈部肿瘤）。男性病例多于女性病例，通常在 40 岁以后发病。

与三叉神经痛相似，间歇出现发作性的、短暂、剧烈、令人难以忍受的疼痛，疼痛可以自发，或为某些动作所激发（例如咀嚼、吞咽、讲话或打喷嚏）。疼痛持续数秒钟至数分钟，通常开始于扁桃体部位或舌的基底部，可向同侧的耳朵放射。疼痛严格地局限于单侧。在 1%~2% 的病例中，迷走神经活动的亢进可引起心脏窦性停搏伴晕厥。发作与发作之间可有较长的间歇期。

诊断和治疗

疼痛的定位、吞咽动作或用压舌板触及扁桃体可激发疼痛发作、对咽喉部用利多卡因局麻可暂时消除疼痛发作（局部麻醉后各种激发手段均失效），这些都是将舌咽神经痛区别于下颌支三叉神经痛的特点。应通过脑成像检查排除扁桃体、咽部、桥小脑角的肿瘤，以及颈前三角区内的转移性病变。

卡马西平是首选药物。需要时，可加用苯妥英钠、巴氯芬或阿米替林，剂量与三叉神经痛治疗用量相同（见上文），或曲唑酮，150~400mg/d，分 3 次服用。如药物治疗无效，咽部可卡因麻醉可提供暂时的缓解，但可能须行手术治疗。如果疼痛局限于咽部，可将颈部的舌咽神经撕脱或抽出；如果疼痛范围广泛，则必须作颅内舌咽神经切断手术。

第 179 节 动作障碍

执行随意动作的运动神经系统有三大主要组成部分：（1）皮层脊髓（锥体）

束,通过延髓的锥体,将大脑皮层与脑干及脊髓的低级运动中枢连接;(2)基底节(尾核、壳核、苍白球与黑质——组成锥外系统)是位于前脑深部具有相互联系的一组核团,它们的输出主要向头端通过丘脑传向大脑皮层;(3)小脑,小脑是协调运动的中枢。

皮层脊髓束的病变引起随意动作的减弱或完全瘫痪(主要在肢体远端部位)、巴宾斯基征以及常见的强直(肌张力增高与腱反射亢进)。肌张力的增高与施加于肌肉的牵引力的速度与强度呈正比,但达到一定限度后阻力会突然消失,造成所谓的折刀现象。脊髓外伤或多发性硬化等疾病所引起的非常麻烦的强直症状,往往在应用巴氯芬 30~120mg/d 口服,或地西泮 6~20mg/d 口服后能有所减轻。但这些药物治疗并不能提高随意的肌力。

基底节疾病(锥外系统疾病)并不引起随意动作的无力或腱反射的改变。基底节疾病的特征是不自主动作(动作困难),或者是动作过多,或者是动作过少,还有肌张力与姿势的改变。

小脑疾病引起随意动作的协调障碍,反映在动作幅度、速度与力度方面的异常。肌力受到的影响很轻微。

震 颤

节律性、交替性摆动动作,由肌肉收缩与松弛的重复性型式所造成。

震颤(tremor)的分类可根据其频率(3~5Hz 为慢震颤;6~12Hz 为快震颤)、幅度、节律、分布以及发生的时间——在静止时出现的称静止性震颤,在肌肉活动时出现的震颤还可区分支持性(位置性)震颤和意向性震颤。

分类和病因学

生理性震颤 在某些情况下,大多数正常人在两上肢向前平伸时,手部会出现细微的快速震颤。生理性震颤的强化可见于焦虑、紧张、疲劳、代谢紊乱(例如,酒精的戒断,甲状腺毒症)、或某些药物的应用(例如,咖啡因及其他磷酸二酯酶抑制剂、 β -肾上腺素能激动剂、肾上腺皮质激素)。

原发性(良性遗传性)震颤 一种细微至粗大的慢震颤,通常影响手、头及声带。在 50% 病例中有常染色体显性遗传因素。震颤可为单侧性。震颤在静止时很轻微或不发生,当病人执行精巧动作时能引发震颤,在上述可使生理性震颤强化的任何因素影响下原发性震颤也会增强。随着年龄的增长,原发性震颤的发病也增多,偶尔被错误地称为老年性震颤。

帕金森病的静止性震颤 见下文。

小脑疾病的震颤 意向性震颤(如见于多发性硬化与其他小脑传出障碍疾病)出现在运动的肢体接近目标的时候。支持性(位置性)震颤是肢体近端一种粗大的转动性震颤,在病人试图维持某一固定的姿势或负重时最为显著。摇晃

(titubation) 是头部与躯体粗大的震颤，也是一种支持性震颤，在维持直立姿势时明显，平卧后消失。扑翼样震颤见于肝性脑病与其他代谢性脑病病例，当病人向前平伸双手时会出现一种粗大、缓慢、非节律性动作。应用肌电图记录可观察到当病人试图保持固定姿势时，在抗地心引力的肌肉中出现间歇性的肌电静止，造成扑翼样震颤；因此它并不是真正的震颤，而是一种肌阵挛现象，一种阴性的肌阵挛。

在 Wilson 病（肝豆状核变性——参见第 4 节）中可以发生意向性震颤和静止性震颤。最为特征性的是肢体远端的节律性拍击或肢体近端的扑翼样动作。

治疗

对强化的生理性震颤的治疗取决于其原因。甲状腺毒症与酒精戒断伴发的生理性震颤的强化，在基本病因得到治疗后会缓解。对慢性焦虑状态伴发的震颤，可谨慎使用口服的苯二氮䓬类药物，每日 3~4 次（例如地西泮 2~10mg，劳拉西泮 1~2.5mg，或奥沙西泮 10~30mg）。但要避免对这类药物产生依赖性。心得安 20~80mg 口服，每日 4 次，往往能有效地控制良性原发性震颤，以及由于药物与急性焦虑状态（如新演员首次登台前的“怯场”）所引起的强化的生理性震颤。扑痫酮 50~250mg 口服每日 3 次，可能在心得安疗效不佳或不能为病人耐受的情况下试用。对某些生理性震颤的病例，少量酒精很有效。对门-体性脑病的治疗参见第 38 节。对小脑性震颤目前无有效治疗药物；理疗和体疗措施（例如，使患肢承受重量，或教病人学会在肢体活动时注意支撑肢体的近端）有时有用。

动作困难

一些不自主的、非重复性的、偶尔可有刻板型式的动作，可以不同的组合方式，出现在肢体远端、肢体近端或躯干的肌肉部位。

大多数动作困难 (dyskinesias) 都由基底节疾病引起，虽然对它们的确切神经解剖联系还缺乏了解。各种不同的动作困难，从闪电样抽动的肌阵挛到缓慢、扭转形式的肌张力障碍 (dystonia)，组成了一个连续的症候群。

肌阵挛

一块肌肉或一组肌肉短暂的、闪电样的收缩。

正常人在将入睡时可以发生肌阵挛（夜间肌阵挛）。常见的呃逆是一种累及横膈肌肉的肌阵挛（参见第 21 节）。

异常肌阵挛的病因学包括代谢性障碍（如尿毒症），各种变性疾病（如阿尔茨海默病、进行性肌阵挛性癫痫），与慢病毒感染（如 Jakob-Creutzfeldt 病、亚急性硬化性全脑炎）。在严重闭合性头部外伤或缺氧-缺血性脑损害后发生的肌阵挛

可在病人企图执行有目的性动作时加重，因此被称为动作性肌阵挛。软腭肌阵挛是后咽肌群一种持续的、节律性的收缩，实际上是一种震颤，由齿状核-橄榄体-小脑回路内的病变所造成。

治疗应从纠正基本的代谢异常着手。氯硝安定 0.5~2mg 每日 3 次口服往往有效。丙戊酸钠也可能有效，偶尔其他抗痫药物也有帮助。有许多形式的肌阵挛对 5-羟色胺的前体，5-羟色氨酸能起效应，后者必须与脱羧酶抑制剂卡比多巴合用。

抽搐

短暂、快速、简单或复杂的不自主动作，呈现刻板性与重复性，但非节律性。

单纯性抽搐 (simple tics)，例如眨眼性抽搐动作，往往在儿童期或以后，以一种习惯性神经质的举止作为开始，可自行消失。复杂性抽搐则往往与正常行为的动作片段很相似。

多动秽语综合征

(Gilles de la Tourette 综合征)

一种遗传性多发的抽搐疾病，发病于儿童期。

本综合征属常染色体显性遗传，其外显率不定，多见于男性，男女性别比例为 3:1。

症状

疾病可以单纯性抽搐作为开始，逐步发展为多发的复杂的抽搐，包括呼吸肌与声带抽搐。声带抽搐开始时可能只是些低沉的咕哝声或叫喊声，进而发展为强迫性发话。秽语症（不自主的口出脏话）见于半数病例。严重的抽搐与秽语症可对病人的躯体活动与社交活动产生严重的妨碍。抽搐必须与肌阵挛及舞蹈动作区分，抽搐一般比肌阵挛更为复杂，又不如舞蹈动作那么连贯如流。病人通过主动意志可制止抽搐动作数秒钟至数分钟。

治疗

对单纯性抽搐，苯二氮䓬类药物可能有效。对单纯合并复杂的抽搐，可乐定 0.1~0.6mg/d 口服在某些病例中有效。可乐定长期使用不会引起迟发性动作困难综合征 (TD)，但引起血压过低的不良反应使其应用受到限制。中效苯二氮䓬类药物（如劳拉西泮 0.5~2.5mg 口服，每日 3~4 次）也可作为辅助治疗。对比较严重的病例可能需要应用抗精神病药物，例如氟哌啶醇 0.5~40mg/d 口服，或哌迷清 1~10mg/d 口服。不良反应如情绪烦躁、帕金森综合征、静坐不能以及 TD 可能限制其临床应用。起用抗精神病药物必须十分谨慎，应该将可能发生的不良都告知病人。

舞蹈症与手足徐动症

舞蹈症动作是短暂（快速）的无目的性的不自主动作，多见于肢体远端与面部，可不被察觉地并入一些有目的性或半目的性的动作，使其不自主性有所掩盖。手足徐动症动作是缓慢的蠕动动作，常表现为交替的姿势变动，多见于肢体近端，前后融合形成一连串流动性的动作。

（参见第 271 节 Sydenham 舞蹈症）

舞蹈动作与手足徐动常合并发生，称为舞蹈手足徐动症（choreoathetosis）。舞蹈症最为重要的病因是亨廷顿病（见下文）。其他的病因包括甲状腺毒症，累及中枢神经系统的系统性红斑狼疮，以及药物（如抗精神病药物）。舞蹈症与手足徐动症都是基底节内多巴胺能活动亢进的临床表现，是帕金森病的对立面。胆碱能与其他递质系统在这类动作困难病例中所起的病理生理作用，不像在帕金森病中那么清楚。

妊娠舞蹈症是在妊娠期出现的舞蹈样动作，病人往往有风湿热的过去病史。症状通常在妊娠的头 3 个月内出现，而在临分娩前或分娩后自发缓解。少见地，在服用口服避孕药的妇女中也可发生与此相似的舞蹈症。治疗主要是应用巴比妥盐起到镇静作用，其他药物可能对胎儿有不利影响。

偏侧投掷症（hemiballismus）的临床表现为一侧上、下肢（通常是上肢症状比下肢重）剧烈而持续的舞动或投掷动作。它是由对侧的丘脑底核（Luys 体）的病变（通常是梗塞）所引起。鉴别诊断包括急性偏身舞蹈症（通常由尾核的肿瘤或梗塞所引起）与局限性癫痫发作。虽然对生活活动能引起相当的妨碍，本病通常是自限性的，持续 6~8 周。应用抗精神病药物往往有效。

亨廷顿病

（亨廷顿舞蹈症；慢性进行性舞蹈症；遗传性舞蹈症）

一种常染色体显性遗传性疾病，以舞蹈样不自主动作和进行性智能衰退为特征，通常在中年（35~50 岁）发病。

男、女性患病率相等。尾核发生萎缩，小细胞群出现变性， γ -氨基丁酸（GABA）与 P 物质水平降低。由于尾核的变性，CT 扫描上看到的侧脑室体部在正位片上扩大呈长方形，称为“箱车样脑室”。

亨廷顿病的致病基因（IT-15）位于第 4 号染色体短臂的末端。基因突变发生在编码区域，产生不稳定的 CAG（胞嘧啶-腺苷-鸟苷）三核苷酸重复的扩张，形成亨廷顿蛋白（Huntingtin），后者具有谷氨酸程序的扩张。亨廷顿蛋白的正常功能与异常功能均不明。在转基因小鼠中可看到神经元的细胞核内有这种异常的亨廷顿蛋白的积聚，但这种积聚与神经元死之间的因果联系还不肯定。

症状和体征起病隐袭。痴呆或精神障碍（自情感淡漠与容易激惹至明显的躁

狂抑郁症或精神分裂症样症状)可出现在不自主动作之前,或在不自主动作的病程中逐步发展出来。快感缺乏(anhedonia)或不合社会道德标准的行为可能为本病首发的行为症状。运动症状包括肢体快速的不规则的不自主动作、轻跳式的步态、动作的不能持久(例如不能持续将舌头伸出口外)、面部怪相动作、共济失调与肌张力障碍。

本病无情地稳步进行性加重。最终使病人丧失躯体与精神两方面的能力,无法自理生活。病人无法行走,吞咽困难,痴呆严重。大多数病例在疾病末期都需要收住护理机构。对临终关怀的提早讨论很重要(参见第294节)。

本病无特殊治疗。舞蹈动作与激动行为通常只可能部分地为抗精神病药物所制止,如氯丙嗪100~900mg/d口服,或氟哌啶醇10~90mg/d口服,或利血平,以0.1mg/d口服开始,逐步增加剂量,直至出现倦怠、血压降低或帕金森综合征等不良反应为止。旨在补充脑内GABA贮存量的治疗措施未见有效。实验性的治疗针对的目标是通过NMDA受体降低谷氨酸能的神经传递,以及加强线粒体的能量的产生。要评估这些治疗措施需要有长期的临床试用研究。

遗传学的测试与咨询极为重要,因为病人的子女中有1/2有得病的危险,而且疾病的临床症状要到生育年龄过后才出现。对一些尚无临床症状但有发病危险性的家族成员可进行遗传学测试。不过,由于这种检测涉及到复杂的伦理道德和心理的问题,因此应该将有意作这方面检查的对象介绍至具备相应技术水平和处理社会心理问题条件的专业中心。

肌张力障碍

由于肌张力的改变引起的持续的异常的姿势与正在进行中的动作的阻断。

肌张力障碍可分为全身性、局灶性或节段性。

全身性肌张力障碍(变形性肌张力障碍,旧称扭转性痉挛)是一种罕见的进行性综合征,其特征是扭转性的不自主动作,造成持续的、往往很怪异的姿势。症状通常开始出现在儿童时代,表现为行走时足部内翻并固定于跖屈位。全身性肌张力障碍往往具有遗传性。主要的遗传型式是常染色体显性遗传伴部分外显率,在先验病人的家系中有些看来“未得病”的成员往往是本病顿挫型的病例。在若干家族中,致病基因看来是定位于染色体9q。本病的病理解剖基础不明。本病最为严重的形式表现出毫不容情的稳步进展加重的病程。症状十分严重的病例可能经常处于全身扭转形成的奇特的固定的姿势中。精神与思维功能通常保持正常。

局灶性肌张力障碍只影响单一的身体部位。少见地,肌张力障碍可向邻近的身体部位扩展,形成节段性肌张力障碍,更为罕见地,可进而扩展为全身性肌张力障碍。具有一定特征的还有若干肌张力障碍综合征(表179-1)。

表 179-1 肌张力障碍综合征

综合征	特征描述
Meige 综合征 (眼睑痉挛-口颌肌张力障碍)	不自主的眨眼、磨牙、面扮怪相, 通常于中年后期发病; 必须与迟发性动作困难 (TD) 的口-舌-面不自主动作区别
痉挛性斜颈	往往开始时表现为颈部的一种牵拉感, 继而出现头与颈持续的扭转与歪斜; 在疾病早期病人能主动加以克制
强直性发音障碍	由喉部肌肉不自主的异常的共同收缩产生的紧张的、嘶哑的或吱吱嘎嘎的发声
职业性肌张力障碍	由专业性技巧性动作引发的肌张力障碍 (如书写痉挛或打字痉挛)
症状性肌张力障碍	发生在一些中枢神经系统变性疾病或代谢性疾病中, 如 Wilson 病、Halleworden-Spatz 病、各种脂质沉积病、脑性瘫痪、脑卒中

治疗

治疗效果往往不够满意。对全身性肌张力障碍, 最常用的药物为大剂量抗胆碱能药物 (安坦 6~30mg/d 口服; 苯甲托品 3~15mg/d 口服) 和/或多巴胺耗竭剂利血平 0.1~0.6mg/d 口服。左旋多巴与卡马西平对少数病例有效。

对局灶性或节段性肌张力障碍, 或对全身性肌张力障碍中症状特别严重的局部部位, 应用精制肉毒毒素 A 作局部注射是首选治疗措施。毒素注射进入受累及的肌肉后, 能减弱不自主收缩的力度, 对产生肌张力障碍的基本神经机制不起影响。肉毒毒素注射对眼睑痉挛与强直性发音障碍特别有效。剂量须高度个体化。每隔 3~6 个月须重复注射治疗。应当由有经验的医生来执行注射治疗。

药物诱发的动作障碍

由于吩噻嗪类、硫杂蒯类与丁酰苯类抗精神病药物, 以及抗呕吐剂都能阻滞中枢神经系统的多巴胺受体, 这些药物的广泛应用产生了若干与药物相关的综合征, 后者与自发的基底节的一些疾病十分相似。它们包括帕金森综合征 (见下文)、急性肌张力障碍、迟发性动作困难以及神经阻断剂所致恶性综合征 (参见第 194 节)。一些较新的抗精神病药物 (如利培酮、氯氮平、安理申) 的锥体外系不良反应要轻得多, 但还是有发生。

帕金森病

(震颤麻痹)

一种突发的、缓慢进展的中枢神经系统变性疾病, 其特征是动作的缓慢与缺

失，肌肉僵直，静止性震颤和姿势不稳。

帕金森病是老年人中第四位最常见的神经变性疾病。在 ≥ 65 岁的人群中，1%患有本病；在 >40 岁的人群中则为0.4%。本病也可在儿童期或青春期发病（少年型帕金森综合征）。

病因学和病理生理学

在原发的帕金森病中，黑质、蓝斑与其他脑干多巴胺能细胞群内有黑色素性神经元的丧失。病因不明。黑质有传出纤维投射至尾核与壳核，黑质神经元的丧失会造成这些区域内出现多巴胺神经递质的耗竭。本病一般在40岁以后发病，在老龄组内发病率逐步增高。

继发性帕金森综合征是由其他特发性变性疾病、药物或外源性毒素引起基底节内多巴胺作用的丧失或受到干扰所致。继发性帕金森综合征最常见的原因是服用抗精神病药物或利血平，这些药物能阻断多巴胺受体从而产生帕金森综合征。同时应用抗胆碱能药物（如苯甲托品0.2~2mg口服，每日3次）或金刚烷胺（100mg口服，每日2次）可能使症状有所减轻。较少见的病因包括一氧化碳或锰中毒、脑积水、结构性病变（累及中脑或基底节的肿瘤或梗塞）、硬膜下血肿以及一些变性疾病包括纹状体黑质变性与多系统萎缩（见下文脊髓小脑变性）。N-MPTP（n-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶）是街头海洛因合成中的一种副产品，在一些应用静脉注射药物成瘾的人中能引起严重的、突发的、不可逆的帕金森综合征。脑炎后帕金森综合征发生于1918~1924年期间流行的甲型脑炎（von Economo脑炎）之后，现在已罕见，是由于炎症过程破坏了黑质所在的中脑部位。

症状和体征

50%~80%的病例起病隐袭，首发症状通常是一侧手部的4~8Hz的静止性“捻丸样”震颤。这种震颤在肢体静止时最为显著，在肢体执行活动时减弱，在睡眠中消失；情绪紧张或疲劳能使震颤加重。通常震颤在双手、双臂与双腿最为严重，症状出现的先后顺序也是手部最早，腿部最迟。下颌、舌头、前额与眼睑也能出现震颤，但发声不受影响。许多病人只表现僵直；不出现震颤。僵直进展性加重，动作变得愈来愈慢（动作缓慢），愈来愈少（动作过少），愈来愈难发动（动作缺失）。僵直再加上动作过少可能促成肌肉酸痛与疲乏的感觉。面无表情，成为面具脸，口常张开，眨眼减少，可能造成与抑郁症相混淆。躯体姿势前屈。病人发现起步很困难；步态拖曳，步距缩小，两上肢齐腰呈固定屈曲位，行走时两上肢没有自然的摆动。步态可以出现并非有意的加速，病人为了避免跌倒而转入奔走，出现慌张步态（festination）。由于姿势反射的丧失，病人身体的重心可发生移位而出现前冲（propulsion）或后冲（retropulsion）。讲话声音减弱，出现特征性的单调而带口吃状的呐吃。动作过少加上对远端肌肉控制的障碍可引起写字过小症（micrographia）以及执行日常生活活动时日益加重的困难。大约50%

的病例有痴呆症状，而且抑郁症也属常见。

在进行体检时，将病人的肢体作被动屈伸时会遇到一种顺应而不变的铅管样僵直；如有附加的震颤则会出现齿轮状僵直。感觉检查通常正常。可观察到自主神经功能障碍的体征（如皮脂腺分泌过多、便秘、尿急、直立性低血压）。肌力通常正常，虽然有用的肌肉力量可有所减弱，而且执行快速连续性动作的能力也有障碍。反射正常，但由于显著的震颤或僵直可能不易引出。

脑炎后帕金森综合征病例中可发生眼动危象（即头、眼强迫性的、持续的偏斜），其他肌张力障碍表现，自主神经不稳定现象，与性格改变。

诊断

提示本病的早期体征有眨眼动作的减少，面部表情的缺乏，各种动作的减少，与姿势反射的障碍。在疾病初期大约 70% 病例有震颤，但往往随着疾病的进展震颤也会有所减弱。虽然偶尔僵直可能很轻微或甚至缺如，但如果只有震颤而不具备上述这些征象，则应考虑其他的诊断，或有需要在以后再进行复查，因为如果病人的确患有帕金森病则陆续会出现新的体征。最常与帕金森病发生混淆的是原发性震颤（见上文震颤），但原发性震颤的病人面部表情正常，动作的速度也正常，而且无步态障碍。而且原发性震颤是动作性震颤，不是在帕金森病中最常见的静止性震颤。自发性动作有所减少，伴有因风湿性关节炎引起的小步步态，轻度抑郁或痴呆的老年人与帕金森病病人的区别可能比较困难。继发性帕金森综合征的病因可从病史中了解到。

治疗

药物治疗（表 179-2）左旋多巴是多巴胺的代谢前体，可以通过血脑屏障，进入基底节后经脱羧而成多巴胺，起着补充多巴胺神经递质缺乏的作用。虽然震颤也常有减轻，但动作过缓与僵直的改善最为显著。症状较轻的病人可以恢复接近正常的活动，而卧床不起的病人可以下地行动。与周围脱羧酶抑制剂卡比多巴合用，可降低左旋多巴需用的剂量，因为后者的降解代谢被阻滞，减少不良反应（恶心、心悸、面部潮红），使更多的左旋多巴能有效地进入脑部。息宁有不同的卡比多巴/左旋多巴固定比例的剂型：10/100，25/100，25/250，还有一种缓释片 50/200mg 剂型。

治疗开始时先用息宁（25/100mg）片，每日 3 次，每次 1 片。根据病人的耐受情况，每隔 4~7 天逐步增加剂量，直至产生最大的效果。缓慢而小心地增加剂量，令病人在进餐时或饭后服药，可使不良反应减轻（虽然饮食中大量的蛋白质可妨碍左旋多巴的吸收）。大多数病人需要每天总量 400~1000mg 的左旋多巴，每 2~5 小时分次服药，每天至少需要 100mg 的卡比多巴来减轻周围的不良反应。有的病人可能需要每天总量 2000mg 的左旋多巴与 200mg 卡比多巴。

应用左旋多巴治疗时，常使剂量受到限制的是不良反应是不自主动作（动作困难），表现为口-面或肢体的舞蹈动作或肌张力障碍。随着治疗时间的延长，这

表 179-2 帕金森病的治疗药物

类 别	药 物	剂量范围 (mg/d 口服)
抗胆碱能制剂		
抗组胺制剂	苯海拉明	25~200
	奥芬那君	50~200
抗抑郁剂	阿米替林	10~150
	多塞平	10~150
	米帕明	10~150
	去甲替林	10~150
其他	苯甲托品	0.5~6
	比哌立登	2~6
	普罗吩胺	40~400
	丙环定	5~40
	苯海索	2~15
多巴胺能制剂		
多巴胺前体 (与脱羧酶抑制剂合用)	卡比多巴/左旋多巴 (息宁)	75/300~250/2500
多巴胺受体激动剂	溴隐亭	5~60
	培高利特 (pergolide)	0.1~7
单胺氧化酶 B 抑制剂	司立吉林 (selegiline)	5~10
作用机制不明	金刚烷胺	100~300

些动作困难出现的阈值也相应降低,即在应用较低剂量时也会出现。在某些病例中,药物只有在产生某种程度的动作困难情况下才能使帕金森综合征的症状有所减轻。在应用左旋多巴治疗 2~5 年后,半数以上的病例开始体验到药效的波动性(开-关效应)。每次服药后症状改善持续的时间愈来愈短,附加出现的动作困难的多动现象,使病人经常在严重的动作缺失与无法控制的多动状态之间来回摆动。对这种开-关现象的传统处理方法是尽可能降低每次的用药剂量,并缩短给药的间隔时间,甚至每 1~2 小时给药一次。多巴胺受体激动剂、息宁缓释片或司立吉林(见下文)可作为有用的辅助治疗。左旋多巴其他的不良反应包括直立性低血压、幻觉、恶梦以及偶见的中毒性谵妄。幻觉和谵妄最常见于年老且有痴呆的病例。

某些权威人士相信早期应用左旋多巴治疗会加速一些问题(如动作困难,开-关现象)的出现,因此主张尽可能延迟左旋多巴的使用,先依靠抗胆碱能药物与金刚烷胺。另一些专家则认为动作困难与开-关现象等都是疾病病程进展的组成部分,因此主张及早开始息宁治疗以使病人的生活质量能得到最大的改善。

金刚烷胺 100~300mg/d 口服,在 50% 早期轻度帕金森综合征病例的治疗中 useful,在疾病的后期能加强左旋多巴的作用。它的作用机制不肯定;它可能对多

巴胺能活动和/或抗胆碱能活动有加强作用。若单独应用，金刚烷胺常在应用数月后失效。不良反应包括下肢水肿、网状青斑和精神错乱。

溴隐亭与培高利特均为麦角生物碱，能直接激活基底节内的多巴胺受体。溴隐亭 5~60mg/d 或培高利特 0.1~5.0mg/d 口服对疾病各阶段的病例都有用，特别在疾病后期阶段，当左旋多巴的效应明显减弱或者开-关现象比较显著的时候。高发病率的不良反应往往限制了这两个药物的应用，不良反应包括恶心、直立性低血压、精神错乱、谵妄与精神病。降低左旋多巴的剂量可能使不良反应有所控制。在疾病早期应用溴隐亭或培高利特有可能延迟药物诱发的不自主动作与开-关现象的出现，但这种效果未经证实。这种效果可能与这两种药物的半衰期比较长有关：它们对多巴胺受体产生的延长的刺激比左旋多巴（血浆半衰期短）的作用更合乎生理性，能使突触后多巴胺受体的完整性得以保存，而药物效应也更合乎正常。不过，很少能成功地应用溴隐亭或培高利特作为单独的治疗药物。一些新的多巴胺受体激动剂对 D_2 受体具有更高的特异性，例如 pramipexole 与 ropinirole。

司立吉林是一种单胺氧化酶 B 抑制剂，能抑制与脑内多巴胺降解有关的两个主要酶中之一，从而使各次左旋多巴剂量的作用有所延长。非选择性单胺氧化酶抑制剂使 A 型与 B 型同功酶都受到阻滞，若与奶酪同用，常可产生高血压危象（奶酪作用）；司立吉林 5~10mg/d 口服不会引起高血压危象。在某些出现轻度开-关现象的病例中，司立吉林有助于减轻左旋多巴剂末药效消失。虽然司立吉林几乎是没有不良反应，但它可以加强左旋多巴的不良反应如动作困难、精神症状与恶心，可能须将左旋多巴剂量降低。

司立吉林作为首用治疗药物可延迟左旋多巴的起用约 1 年左右。司立吉林可能对早期帕金森病病例脑内残余的多巴胺起增强作用，或降低脑内多巴胺氧化代谢，使神经变性过程有所减慢。

抗胆碱能药物可用于疾病早期阶段的治疗，在后期可作为左旋多巴的辅助药物。常用的抗胆碱能药物包括苯甲托品 0.5~2mg 口服每日 3 次，苯海索 2~5mg 口服每日 3 次。具有抗胆碱能作用的抗组胺药物（如苯海拉明 25~200mg/d 口服，奥芬那君 50~200mg/d 口服）对治疗震颤有用。具有抗胆碱能作用的三环类抗抑郁剂（如阿米替林 10~150mg 临睡时口服）往往是左旋多巴有用的辅助药物，且有助于治疗抑郁症。开始应用时宜用小剂量，根据病人耐受情况逐步增加剂量。不良反应包括口干、尿潴留、便秘与视力模糊。在老年病人中特别麻烦的是精神错乱、谵妄以及出汗减少引起的体温调节障碍。

儿茶酚对甲基转移酶（COMT）抑制剂如托卡朋（tolcapone）与 entacapone，能阻滞多巴胺的降解，看来可作为左旋多巴有用的辅助药物。

心得安 10mg 每日 2 次至 40mg 每日 4 次口服，偶尔对某些病例中出现的动作性震颤或意向性震颤有用。

外科治疗 通过立体定向切除苍白球的后腹侧部（苍白球切开术）可显著改善“关”状态下的动作过缓以及左旋多巴诱发的动作困难。在某些病例中病情的改善在术后持续长达4年。对苍白球或丘脑底核进行高频电刺激看来很有希望。对丘脑中间腹核进行深部电刺激治疗帕金森病震颤或原发性震颤可能有效。这些治疗措施正在研究之中。

胎儿多巴胺神经元移植可能逆转帕金森病的化学异常。在若干中心已开展了这项实验性的治疗措施，目前尚在研究之中。应用肾上腺髓质组织的方法已被放弃。

物理治疗 重要的是要让病人尽可能保持各项活动。在疾病早期，病人应尽力完成各项日常活动。随着运动功能障碍的加重，正规的体疗与理疗有助于维持或重建躯体的调整能力，可使病人学会一些适应性的策略。由于疾病本身、治疗用药以及活动的减少都能造成便秘，病人应保持高纤维素的饮食与充分的进食。应用欧车前（子）（psyllium）与润湿性泻药（如多库酯钠）有助。

进行性核上性瘫痪

（Steele-Richardson-Olszewski 综合征）

一种罕见的疾病，其临床表现为眼球随意运动的丧失，但反射性眼球活动保存，动作过缓，肌肉僵直伴进行性躯干肌张力障碍，假性延髓瘫痪（咽喉肌肉强直性无力，引起吞咽困难和呐吃，并有情绪不稳），以及痴呆。

病因不明。基底节与脑干内神经元发生变性。典型的病理学变化包括神经原纤维缠结，后者含有异常磷酸化的 tau 蛋白。

症状通常在中年后期开始发展出来。眼球运动障碍往往以异常垂直性注视开始。病人在上下楼梯时会发生困难，颈部不后仰就不能向上看。腔隙状态的临床表现可以与本病相似，但腔隙状态是由于多发的腔隙性脑卒中在基底节和大脑半球白质内形成多发的腔隙性梗塞所致；病人的病史反映出脑卒中特征性的神经障碍阶梯式的进展过程。

本病无满意治疗。偶尔，多巴胺受体激动剂与金刚烷胺能部分地改善僵直症状。

小脑疾病与脊髓小脑疾病

小脑及其传入与传出通路的疾病引起随意动作的速度、幅度与力度的异常。在解剖学上，小脑有3个分部。古小脑（前庭小脑）包括绒球小结叶，其功能是维持平衡、协调眼-头-颈的动作，与前庭神经核有密切的相互联系。位于中线的蚓部属于旧小脑，其功能是协调躯干与下肢的动作。蚓部的病变会引起立姿与步

态的异常。两侧的小脑半球构成新小脑，其功能是控制肢体（主要是两上肢）的挥舞性动作与精细的协调动作。小脑疾病的体征见表 179-3。

表 179-3 小脑疾病的体征

体 征	表 现
共济失调	摇晃、阔基步态
动作分解	无法将精细的、协调的动作流畅地串联起来
呐吃	不能清晰发音，言语含糊，词组或短句分割不当
轮替运动障碍	不能执行快速交替的动作
辨距不良	不能控制动作的幅度
肌张力过低	肌张力降低
眼球震颤	不自主的眼球快速的摆动，可呈水平性、垂直性或旋转性，朝向小脑病变侧的快相动作最为明显
吟诗状言语	发音缓慢，在一字或一句的开始时有顿挫的倾向
震颤	当肢体活动接近目标时出现节律性、交替性、摆动性动作（意向性震颤），或在试图维持固定姿势或负重时近端肌肉出现节律性交替的摆动动作（位置性震颤）

小脑的结构性病变

梗塞、出血或肿瘤可产生神经障碍，而且随着病变的扩大，可引起脑积水或颅内压增高伴视神经乳头水肿。小脑的中线部位（蚓部）是儿童期原发的脑瘤（髓母细胞瘤、囊性星形细胞瘤）最好发的部位。可以产生小脑功能障碍的还有多发性硬化的脱髓鞘性斑块（可以发生在小脑白质任何部位），Chiari 畸形（小脑组织陷入颈段椎管），与平底颅/颅底凹陷症。

酒精中毒与营养缺乏能引起小脑蚓部与小脑前部变性，产生严重的步态共济失调。其他后天获得性小脑综合征包括甲状腺功能减退、各种中毒（一氧化碳、重金属、苯妥英钠）、高热与重复的头部外伤。罕见地，在儿童中在病毒性感染后可发生可逆的全面的小脑功能障碍。在成人中，某些恶性病变可伴发一种罕见的严重的小脑变性。

脊髓小脑变性

一组以进行性共济失调为特征的疾病，是由小脑、脑干、脊髓、周围神经以及偶尔基底节的变性所造成。

这些综合征中有许多是遗传性的；另一些则属散发性。脊髓小脑变性大致可分为三大组：主要由脊髓变性引起的共济失调，小脑性共济失调，或多系统萎缩（表 179-4）。对这些疾病目前无特殊治疗。

Friedreich 共济失调是脊髓共济失调的原型。属于常染色体隐性遗传。相关

表 179-4 某些脊髓小脑疾病的主要临床表现

综 合 征	肌 肉 无 力	锥 体 外 系	颅 神 经	感 觉 丧 失	反 射 消 失	周 围 神 经 病 变	视 萎 缩	色 素 沉 着 性 网 膜 炎	骨 骼 变 化	发 病	遗 传	其 他
脊髓共济失调												
Friedreich 共济失调	+	-	-	+	+	+	±	-	+	青少年	隐性	心脏病变, 弓形足
小脑共济失调												
Holmes 变性 多系统萎缩	-	-	-	-	-	-	±	-	-	成年	显性	性腺功能减退
Menzel 显性疾患	-	±	±	-	-	-	±	-	-	成年	显性	
Dejerine-Thomas 综合征	-	±	-	-	-	±	-	-	-	成年	隐性/散发	
Shy-Drager 综合征	±	±	±	-	-	-	-	-	-	成年	散发	自主神经功能障碍
Machado-Joseph 病 全身性疾病	+	±	±	-	-	-	-	-	-	成年	显性	
Refsum 病												
血 β -脂蛋白缺乏症	+	-	-	+	+	+	±	+	-	青少年	隐性	鱼鳞癣, 植烷酸↓ 脂肪痢
共济失调-毛细血管扩张症	+	+	+	+	+	+	±	+	+	青少年	隐性	毛细血管扩张, IgA↓, 感染
	+	±	-	-	+	-	-	-	-	青少年	隐性	毛细胞管扩张, IgA↓, 感染
线粒体多系统疾病	+	-	±	-	-	-	-	±	-	青少年/成年	散发	眼肌瘫痪, 心脏传导阻滞, 破碎红纤维

+ : 总是存在; - : 不存在; ± : 不定

的基因定位于第9号染色体。在5~15岁之间出现步态不稳,继而出现上肢共济失调与呐吃。智力往往也有减退。震颤如有出现是属于次要症状。腱反射消失,并有大纤维传导的感觉(振动觉与位置觉)丧失。常见弓形足、脊柱侧凸和进行性心肌病变。血 β -脂蛋白缺乏症(Bassen-Kornzweig综合征、维生素E缺乏症)和Refsum病(植烷酸沉积病—参见第16节)都具有Friedreich共济失调的某些临床表现,但后者的代谢障碍基础目前不明。

小脑共济失调一般起病于30~50岁之间,散发的病例与显性遗传的病例均有报道。病理变化局限于小脑以及偶尔下橄榄体。临床上只有小脑功能障碍的体征。

在多系统萎缩(橄榄体桥脑小脑萎缩)中,共济失调在青年和中年发病。附加的症状包括不同组合的强直、锥体外系症状、感觉障碍、下运动神经元症状与自主神经功能障碍。在某些家族中可发生视神经萎缩、色素沉着性视网膜炎、眼肌瘫痪和痴呆。这些综合征包括Menzel显性遗传疾病(伴颅神经障碍和强直);Dejerine-Thomas散发性或隐性遗传综合征(有显著的帕金森综合征症状);亚速尔型运动系统变性(Machado-Joseph病);以及小脑性共济失调伴自主神经功能障碍(Shy-Drager综合征)。

某些发病机制不明的全身性疾病,例如共济失调-毛细血管扩张症(参见第147节),也能产生共济失调。在线粒体多系统疾病中,除共济失调外,还有不同组合的眼肌瘫痪、心脏传导阻滞以及肌病。若干呼吸链酶的活性有降低,有线粒体DNA的缺失,肌肉活检显示特征性的破碎红纤维(ragged red fibers)。

特发性直立性低血压症与 Shy-Drager 综合征

特发性直立性低血压症是一种症状局限于自主神经系统的综合征,是由节后交感神经的神经元变性所引起。Shy-Drager综合征则是一种多系统变性,具有更为广泛的神经损害包括自主神经功能障碍,伴同小脑性共济失调、帕金森综合征、皮层脊髓束与皮层延髓束的功能障碍以及肌萎缩。

(参见第200节)

在Shy-Drager综合征中,延髓的功能障碍与喉喘鸣可能有致命危险。偶尔,体检与病理发现都符合帕金森病,只是脊髓中间外侧柱的细胞亦被累及。

在特发性直立性低血压症和Shy-Drager综合征中,自主神经的功能衰竭造成直立性低血压、阳痿、尿潴留、大便失禁、出汗减少、虹膜萎缩以及眼泪和唾液的减少。对静脉滴注酪胺不起血压升高反应,而对去甲肾上腺素的滴注出现超敏感性,说明存在周围性失神经支配。

治疗包括血容量的扩充,可口服氟氢可的松,每天总量0.1~0.6mg,补充盐分,下半身(包括腹部)穿着紧身衣裤,口服麻黄素25~50mg,每日3次,以刺激 α -

肾上腺素能受体。夜间睡眠时保持头高位姿势可减轻晨间的直立性低血压。在某些病例中,口服甲氧氯普胺,每天总量 30~60mg,注射双氢麦角胺,或口服吡哆美辛 25mg,每日 3~4 次,据报道都有效。甲氧氯普胺在某些病例中可加剧帕金森综合征的症状,长期应用可引起迟发性动作困难(TD)、肌张力障碍或静坐不能。

第 180 节 脱髓鞘性疾病

(参见第 162 节慢病毒感染中进行性多灶性脑白质病)

包在许多神经纤维外面的髓鞘是由多层的脂蛋白所组成,后者在人生早期形成。中枢神经系统中由少突胶质细胞形成的髓磷脂与周围神经系统中由施万(Schwann)细胞形成的髓磷脂,在化学结构与免疫学上都不相同,但两者都有相同的功能:促进神经冲动沿神经轴索传递。

许多先天性代谢性疾病(例如,苯丙酮尿症、以及其他氨基酸尿症;Tay-Sachs 病(家族性黑矇性痴呆,GM₂神经节苷酯沉积病),Niemann-Pick 病(神经鞘磷脂沉积病),和 Gaucher 病(脑苷脂沉积病);Hurler 综合征(第 I 型粘多糖增多症);Krabbe 病(半乳糖脑苷类脂沉积病)和其他脑白质营养不良症)都能妨碍神经髓鞘的发育形成,主要在中枢神经系统内。除非这些先天性生化缺陷能得到纠正或代偿,否则可发生永久性、往往是广泛的神经障碍。

在人生后期发生的脱髓鞘变化是许多神经科疾病的一个征象;脱髓鞘变化可以由局部损伤所致的神经或髓磷脂的损害、缺血、毒素或代谢性疾病所引起。广泛的髓磷脂丧失通常会继发轴索的变性,往往后继细胞体的变性,两者都可能是不可逆性。不过,在许多情况下,可发生髓鞘的重新形成,而且修复、再生与神经功能的完全恢复可以进行得相当快速。在节段性脱髓鞘变化后往往都能有恢复,这是许多周围神经病变的特征;这种过程也可以解释多发性硬化(MS)中所见的复发与缓解。有若干病因学不明的原发性脱髓鞘性疾病,其主要的表现是中枢性(即脊髓、大脑或视神经)脱髓鞘变化。其中最著名的疾病是多发性硬化(见下文)。接下来对其他一些脱髓鞘疾病作简略的介绍。

急性播散性脑脊髓炎(感染后脑脊髓炎——参见第 176 节急性病毒性脑炎和无菌性脑膜炎)的特征是中枢神经系统内血管周围的脱髓鞘变化,后者可以自发发生,但通常发生在病毒感染或病毒免疫接种(或十分罕见的细菌疫苗接种)之后,提示存在着免疫学的机制。病毒疫苗接种后发生的急性炎症性周围神经病变,或吉兰-巴雷综合征(参见第 183 节),都是相似的脱髓鞘性疾病,免疫发病机制可能是相同的,只不过影响的是周围神经的结构。

肾上腺脑白质营养不良和肾上腺脊髓神经病变是罕见的 X 连锁隐性遗传的

代谢性疾病，特征是肾上腺功能障碍和神经系统内广泛的脱髓鞘变化。肾上腺脑白质营养不良发生在年轻男孩中；肾上腺脊髓神经病变则发生在青少年中。可发生智能衰退、强直以及失明。肾上腺脑白质营养不良病例都以死亡告终。饮食治疗和免疫调节治疗正在研究之中。

Leber 遗传性视神经萎缩和其他相关的线粒体疾病的特征性表现主要是双侧性中心视觉的丧失，通常影响 20 岁前后的年轻男性。本病可能与多发性硬化的视神经炎有所相似。从母亲遗传的线粒体 DNA 的突变已被确定。

HTLV 感染伴发的脊髓病变是人类亲淋巴细胞病毒感染伴发的一种缓慢进展的脊髓疾病，其特征是双下肢的强直性无力（参见第 162 节）。

多发性硬化

一种缓慢进展的中枢神经系统疾病，其特征为大脑与脊髓内播散的脱髓鞘性斑块，造成多发的、多样的神经症状和体征，常有反复的缓解和复发。

病因学和发病率

病因不明，怀疑为免疫学异常。一种假设认为病因是由潜伏性病毒（可能是人疱疹病毒或逆转录病毒）的感染所引起，病毒性感染与表达激发了一种继发的免疫反应。病人家属中本病发病率的增高，以及与某些 HLA 异型的相关性提示遗传学方面的易感性。环境因素也有一定的影响。温带地区多发性硬化（MS）的发病率（1/2000）较热带地区（1/10000）高出。MS 的发病危险性与病人 15 岁以前所居住的地区有联系；在 15 岁后移居至他处不能改变其发病倾向。发病年龄一般为 20~40 岁，女性病例多于男性病例。

病理学

在中枢神经系统内有播散的脱髓鞘斑块，伴少突胶质细胞的破坏和血管周围的炎症，病理变化主要发生在白质内，好发部位有脊髓的侧柱与后柱（特别在颈段与胸段）、视神经与脑室旁区域。中脑、桥脑、与小脑内的传导束也可被累及，大脑与脊髓的灰质也有可能受到影响。神经元的细胞体与轴索通常完好，特别在新发生的病变中。在后期，轴索也可能破坏，特别在长传导束中，继发的纤维性胶质增生使传导束呈现硬化的表现。新的与旧的病变可以同时共存。在脱髓鞘斑块内与斑块周围，可发现髓磷脂的脂质与蛋白质成分都有化学性改变。

症状和体征

本病的特征是中枢神经系统功能障碍的症状和体征的多样化，配合反复的缓解与复发。最常见的发病症状为感觉异常，出现在一个或几个肢体、躯干或一侧的面部；腿或手的无力或笨拙；或视觉障碍，例如单眼的部分性失明与眼球活动时的疼痛（球后视神经炎），视物模糊或暗点。其他常见的早期症状包括眼肌瘫痪造成的复视，一个或多个肢体的短暂无力，轻微的步态障碍，一个肢体的轻度

僵硬与异常的易疲乏、膀胱控制困难，眩晕，以及轻度的情绪障碍；所有这些症状反映中枢神经系统内播散病变，而且往往可以发生在疾病被确诊之前数月或数年之久。身体温度的升高（例如炎热的气候、洗热水浴、发热）可使症状和体征加重。

精神状态 可出现精神淡漠、判断力缺失及注意力不集中。情绪易波动很常见，容易使人一开始误认为是癔病。某些病人有欣快表现，另一些则有反应性抑郁症。突然的哭泣或发笑（假性延髓瘫痪的症状）指出控制情绪的皮层延髓通路已受累及。抽搐性癫痫发作少见。严重的精神障碍（例如躁狂、痴呆）可发生在疾病后期。吟诗状言语（发音缓慢，在一字一句开始时在顿挫倾向）在晚期病例中属常见。失语症罕见。

颅神经 除视神经炎以外，通常在病程中还能看到以下一个或多个眼部体征：视神经部分性萎缩伴视盘颞侧苍白，视野改变（中心暗点或视野全面性缩小），或短暂的眼肌瘫痪伴复视（由于脑干内联接第3、4、6颅神经核的传导束被累及）。当发生视神经炎时，可发生视乳头水肿伴视力障碍，瞳孔的直接对光反应也减弱；不过其他的瞳孔变化、Argyll Robertson瞳孔与完全性失明罕见。眼球震颤是一个常见体征，可能是由于小脑或前庭核受损所引起。其他颅神经受损的表现比较少见，如有发生通常是由于脑干内相应颅神经核区域遭到损害。耳聋罕见，但眩晕并不少见。偶尔可有单侧的面部麻木或疼痛（类似三叉神经痛），以及半侧面肌瘫痪或痉挛。

运动 腱反射（如膝反射、踝反射）一般都亢进；常出现巴宾斯基征与膝、踝阵挛。浅反射，特别是上、下腹壁反射，减退或消失。往往病人只诉述单侧的症状，但体检可揭露出双侧的锥体束征。小脑病变引起的意向性震颤常见，持续的有目的性用力使其加剧。动作出现共济失调的表现：摇晃、不规则、颤抖而无效。可出现静止性震颤，当头部未经支持时尤其明显。肌肉无力与强直可由锥体束的损害造成，产生僵硬、不稳的步态；再后，强直加上小脑性共济失调可使病人寸步难行。大脑的病变可引起偏瘫，有时作为发病症状。在疾病后期可以出现感觉刺激（例如床被的接触）引起的痛性屈肌痉挛反应。

本病有一种亚型即视神经脊髓炎，可发生视神经炎，有时为双侧性，伴颈段或胸段脊髓内的脱髓鞘病变，临床表现为失明与两下肢截瘫。Charcot三联征（眼球震颤、意向性震颤与吟诗状言语）是晚期病例中常见的小脑体征。轻度的呐吃可由小脑损害、皮层控制的障碍或延髓神经核损害所致。

感觉 任何一种表皮感觉的完全丧失是罕见的，但可发生感觉异常、麻木与感觉迟钝（例如痛觉和温度觉的减退，振动觉和位置觉的障碍），往往局限于手部或腿部。客观的感觉变化都是一过性的，往往只有在通过仔细检查才能引出。可以发生各种痛性感觉障碍（例如烧灼、电击或阵发性疼痛），特别在脊髓脱髓鞘病变病例中。

自主神经 当脊髓受累及时，常见尿急、排尿不畅、部分性尿潴留或轻度尿失禁与便秘，在男性中可引起阳痿，在女性中可出现生殖器官感觉消失。在晚期病例中可发生大小便失禁。

病程

病程可有很大差异，无法预料，在大多数病例中会出现缓解与复发。除了最为严重的病例，大多数病人的寿命并不缩短。起先，复发与复发之间可有数月或数年的缓解期，特别是以球后视神经炎起病者。缓解期可超过 10 年。不过，有些病例可出现频繁复发，迅速进入病残状态；更有少数病例，尤其是中年发病的男性，病程可迅速进展加重。发热引起的体温增高与环境温度的增高有时可使症状恶化。

诊断

根据临床表现与实验室检查结果间接推论作出诊断。典型的病例通常根据临床征象就能有把握确定诊断。在首次发作后只能怀疑为 MS。到后来，病史中有反复的缓解与复发，再加上中枢神经系统内散在于多个区域的多发病变的临床证据，则高度提示为 MS。但也必须考虑其他的一些可能性（表 180-1）。

表 180-1 多发性硬化的鉴别诊断

肌萎缩性侧束硬化	莱姆病
脊椎或颅底的畸形	恶性贫血
颈椎的关节炎	椎间盘脱出
颅底凹陷症	小的脑梗死
中枢神经系统肿瘤	梅毒
或其他占位病变	脊髓空洞症
吉兰-巴雷综合征	系统性红斑狼疮
遗传性共济失调	脑或脊髓的血管畸形

MRI 是诊断 MS 最为敏感的脑成像技术，可显示多发的脱髓鞘斑块。它也可以显示延髓与脊髓交界处一些可以治疗的非脱髓鞘性病变（例如，蛛网膜囊肿、枕骨大孔肿瘤），这些病变可偶尔引起不定的而且波动的运动和感觉症状谱，从而拟似 MS。钆增强的 MRI 可区分急性炎症区域和陈旧的脑部斑块。造影剂增强的 CT 扫描也能显示 MS 病变；加倍碘剂的用量并延迟扫描的时间（“加倍剂量延迟性 CT 扫描”）可提高病灶的发现率。

在大部分病例中脑脊液都有异常。IgG 可 >13%，淋巴细胞计数与蛋白含量可稍有增高，但这些变化都非疾病特征性。在高达 90% 的 MS 病例中，脑脊液琼脂凝胶电泳显示出少克隆带，提示在脑内有 IgG 的合成，但是少克隆带不出现也不能排除 MS。IgG 的水平与疾病的严重程度有联系。在急性脱髓鞘过程中，脑脊液中髓磷脂碱性蛋白可有增高。

诱发电位（参见第165节神经科辅助诊断措施）是感觉系统受到刺激后在脑部的电位反应记录。在疾病早期，模式转换视觉诱发电位、脑干听觉诱发电位、与体感诱发电位均有异常的延迟，因为脱髓鞘能使这些感觉通路中的电冲动传导减慢。

治疗

自发的缓解和波动的症状使治疗效果的评估发生困难。肾上腺皮质激素（口服强的松 60~100mg/d，在2~3周减药至停药，或静脉注射甲基强的松龙 500~1000mg/d，连用3~5天）为目前主要的治疗方案。它们可以在急性发作时缩短症状持续的时间，虽然它们不可能影响最后的长期的功能障碍。以急性严重的视神经炎作为发病的病例，应用静脉注射大剂量肾上腺皮质激素有可能延迟MS的发病。长期应用肾上腺皮质激素治疗很少有此必要，而且会产生许多内科并发症，例如骨质疏松、溃疡病与糖尿病。ACTH 40~80u/d 肌肉注射，连用5天，在2~3周内减药至停用，有时候也可供选用。

应用干扰素- β 的免疫调节治疗可降低MS的复发频率，并可能有助于延迟最后的功能障碍。共聚物 I (glatiramer) 对早期、轻度的MS可能起相似的效益。静脉注射 γ -球蛋白，每月1次，可能有助于控制一些对常规治疗不起效应的复发型MS。对比较严重的进展型MS，应用免疫抑制药物（甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、环磷酰胺、(ladribine) 并无一致的效果，而且具有严重的毒性危险性。

对症治疗可帮助减轻强直、疲乏、膀胱功能障碍以及一些不适的感觉症状。正规的锻炼（例如，固定的脚踏车健身、踩踏转轮、游泳、牵伸锻炼）都是有益的，即便在比较晚期的病例中，也能调节心脏和肌肉功能，减轻强直，改善心理因素。治疗强直的药物（巴氯芬 10~20mg 口服，每日3~4次，tizanidine 4~8mg 口服，每日3次）开始宜用低剂量，谨慎地增加剂量直至出现效应。进行步态训练的物理治疗，对无力、强直的肢体进行提高动作幅度的锻炼都有帮助。对痛性感觉症状可能需要多种药物，包括阿米替林 25~75mg 临睡前口服，卡马西平 200mg 口服每日3次，以及麻醉性镇痛剂。病人应尽可能保持正常的生活活动，但应避免过度操劳、疲乏与接触高温环境。对疫苗接种的危险性尚无良好资料。

对卧床不起的病人，要注意预防褥疮与尿路感染，须仔细评估病人在家自行间歇导尿的需要。鼓励与安慰十分重要；临床抑郁征象须加以疏导并应用抗抑郁剂治疗。

第181节 颅颈交界处异常

枕骨、枕骨大孔或第一、二颈椎的先天性或获得性骨质异常使下脑干与颈段

脊髓的活动空间有所缩小，有可能造成小脑、后组颅神经和脊髓的症状。

由于脊髓有一定的柔顺性，易感受间歇的压迫，颅颈交界处的若干类型的病变可以产生一些症状，后者不但在不同病例中各不相同，而且还可时隐时显。当寰椎与枕骨发生融合，齿状突后枕骨大孔前后直径 $<19\text{mm}$ 时，可以引起颈段脊髓病变。平底颅是不引起临床症状的颅底扁平畸形；在侧位头颅X线摄片上，斜坡平面与前颅凹平面的相交角 $>135^\circ$ 。颅底凹陷（齿状突伸入枕骨大孔）产生短颈项，伴有小脑、脑干、后组颅神经与脊髓体征组合而成的各种临床表现。Klippel-Feil畸形（颈椎骨的融合）除颈部畸形与颈椎活动受限外，通常不引起神经症状。寰枢椎脱位（寰椎相对向前移位）可引起急性或慢性脊髓压迫症。

病因学

先天性异常包括齿状突小骨、寰椎吸收或发育不全、与Chiari畸形（小脑扁桃体或蚓部向下伸入颈段脊髓——参见第261节脑部畸形）。软骨发育不全可造成枕骨大孔变窄，产生神经压迫。Down综合征、Morquio综合征（IV型粘多糖沉积病）、以及成骨不全都能引起寰枢椎不稳与脊髓压迫症。

获得性异常可由外伤或疾病造成。当枕骨-寰椎-枢椎复合结构受到损伤时，在出事现场发生的死亡率很高。可能骨质的损伤（骨折）、韧带的损伤（脱位）、或复合伤（颈₂半脱位、经枢椎的颈髓延髓交界处损伤与骨韧带的破裂）。半数是由车祸引起，25%由跌跤造成，10%由娱乐活动引起，特别是跳水意外。原来有颅颈交界处异常的病人在发生轻微颈部损伤后可以激发程度不定的进展性症状和体征。颈椎的类风湿性关节炎和转移性疾病可引起寰枢椎脱位。颅颈交界处的缓慢生长的肿瘤（如脊膜瘤、脊索瘤）通过对脑干与脊髓的压迫也可产生症状。类风湿性关节炎与Paget病可造成颅底凹陷伴脊髓与脑干压迫。类风湿性关节炎是颅颈不稳定性最为常见的病因，外伤、肿瘤侵蚀或Paget病也可引起颅颈不稳定性。

症状和体征

由于骨质与软组织异常可以通过各种不同的配合对颈段脊髓、脑干、颅神经、颈神经根或它们的血液供应产生压迫，因此发病征象变动不定。头部异常的姿势属常见，在某些病例中颈短或呈蹼状。最常见的临床表现是颈部疼痛与脊髓受压（脊髓病变）。运动传导束的受压引起上肢和/或下肢的无力、强直与腱反射亢进。下运动神经元被累及则引起臂部与手部肌肉萎缩与无力。感觉障碍（包括关节位置感觉与振动觉的异常）往往反映脊髓后柱的功能障碍。病人可能诉述在屈颈时出现沿背脊向下往往直达腿部的放射性发麻感（Lhermitte征）。脊髓丘脑束被累及（例如痛觉与温度觉的丧失）的情况不常见，但在手套-袜子型感觉异常或麻木中也有所反映。脑干与颅神经障碍包括睡眠呼吸暂停、核间性眼肌瘫痪（侧向注视时，同侧眼球内收无力伴对侧外展的眼球出现眼球震颤）、向下的眼球

震颤（快相向下）、声音嘶哑以及吮吃与吞咽困难（由于舌头、软腭、咽、喉的无力与协调障碍所造成）。常见向上臂扩展的颈部疼痛，与向头顶放射的枕下部头痛。头部的动作可使症状加重，咳嗽或躯体前倾可激发症状。疼痛是由于颈2神经根与枕大神经受压与局部骨骼-肌肉的功能障碍。

血管性症状包括晕厥、倾跌发作、眩晕、间歇的精神错乱或意识障碍、阵发性无力以及短暂的视觉障碍。身体移动或头位改变可以激发椎-基底动脉缺血。

诊断

遇到涉及下脑干、上颈段脊髓、或小脑的神经障碍，不论是固定的或进展性加重的，都应当考虑到颅颈交界处异常的可能。

进行X线平片检查（头颅侧位片连带颈椎在内，颈椎前后位与左、右斜位片）有助于明确可能影响治疗的一些因素。这些因素包括异常情况的可复位性（可恢复正常的骨质弧度，从而解除对神经结构的压迫）、骨质的侵蚀、压迫的力学机制、以及有无异常的骨化中心以及伴有畸形发育的骨骺生长板。脊髓内注射造影剂后进行的CT扫描可对神经结构的异常以及伴发的骨质的变形提供解剖学方面的细节。矢状面MRI能最好地显示伴发的神经病变（后脑的脑疝、脊髓空洞症以及血管性异常）。MRI能将骨质与软组织的病理学联系起来，并明确显示畸形与伴发神经缺陷（如Chiari畸形、脊髓空洞症）的水平与范围。椎动脉造影或MRI可选择性地用于明确固定的或动态的血管受压情况。

治疗

某些颅颈交界处异常（例如，急性损伤性寰枢椎脱位与急性韧带损伤）只需要通过头位的调整就可以得到整复。大多数病例需要应用帽形光环状支架作骨骼牵引，牵引重量逐步增加至3.6~4kg以达到复位。牵引通常能在5~6天内奏效。如能达到复位目的，须用光环连带的马甲背心维持固定8~12周；然后作X线摄片复查以证实复位的稳定性。如果复位仍不能解除神经结构的受压，必须进行手术减压，采用腹侧或背侧进路。如果减压后有不稳现象出现，则需要作后固定术。对其他一些异常（例如类风湿性关节炎），单纯进行外固定是不大可能达到永久的复位，需要后固定（稳定术）或前减压加稳定术。

颅颈交界部位的融合手术有多种方式。一般，所有不稳定的水平都必须予以融合。通过器械操作可获得立即的稳定直至骨质融合发展出来提供长期的稳定性。

对转移性疾病，放射治疗与硬的颈托常有帮助。对Paget病例，降钙素、光辉霉素与二膦酸盐有帮助。

第182节 脊髓疾病

(有关脊髓病的讨论参见第164节梅毒)

脊髓上接延髓，自枕骨大孔处起向下延伸，通常终止于上腰椎水平。脊髓的周围部分是白质，是由有髓鞘的感觉和运动神经纤维的上行与下行传导束所组成。脊髓中央呈H形的灰质是由细胞体和无髓鞘纤维所组成（图182-1）。脊髓灰质的前（腹侧）角含有下运动神经元细胞，它们接收通过下行的皮层脊髓束传导的来自皮层运动区的神经冲动；前角细胞发出的轴突就组成各脊神经的传出纤维。脊髓灰质的后（背侧）角含有感觉神经纤维，后者起源于后根神经节内的细胞体。脊髓灰质还含有许多中间神经元，它们起着联络的作用，将后根的运动、感觉或反射性冲动传送至前根，将一侧脊髓的信息传送至另一侧，并且在脊髓上、下各水平之间起着传送信息的作用。

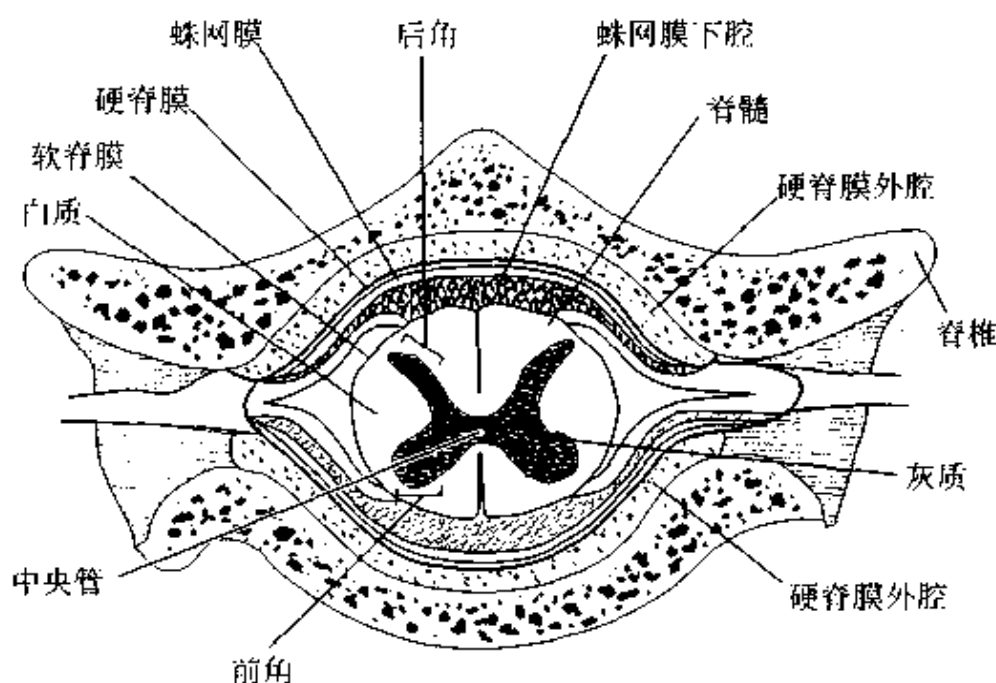


图 182-1 脊髓横断面

所谓脊髓的节段是指大致与31对脊神经附着处相应的脊髓的功能划分区。在脊髓疾病中，对各别脊髓节段完整性的临床评估，主要根据各该节段分布区域内反射活动与感觉及运动功能反应的检查（参见下文脊髓损伤以及表182-1）。

表 182-1 不同定位的脊髓损伤引起的症状

病变定位*	可能产生的症状
颈5以上	如果严重,呼吸瘫痪,往往导致死亡
颈4~5或以上	完全性四肢瘫痪
颈5与颈6之间	两下肢瘫痪,上肢外展及屈曲活动保存
颈6与颈7之间	两下肢、腕部与手部瘫痪,但肩部动作与肘部屈曲活动保存
胸1以上	在横贯性病变中,出现瞳孔缩小
颈8~胸1	霍纳综合征(瞳孔缩小、眼睑下垂、面部不出汗)
胸11与胸12之间	膝以上与以下的腿部肌肉瘫痪
胸12~腰1	膝以下腿部肌肉瘫痪
马尾	两下肢轻瘫,腱反射减退或消失,通常在相应神经根分布区域内有疼痛或感觉过敏
骶3、4、5神经根 或腰1圆锥	膀胱与排便功能控制完全丧失

*所列颈、胸、腰、骶节段均指脊椎的水平;脊髓较脊椎为短,因此自上而下脊髓的节段与脊椎的水平愈来愈见错开。

脊髓压迫症

许多疾病可以对脊髓产生机械性的压迫,其临床表现往往有刻板的形式,如果能及早被发现,就可进行有效的治疗。

急性压迫症通常是由外伤所引起,产生受压部位节段性损害的体征,通常伴有受压水平以下的皮层脊髓束功能障碍(例如,腱反射亢进、巴宾斯基征、无力)以及感觉障碍(见下文脊髓损伤)。

亚急性压迫症通常是由髓外的肿瘤(参见第177节脊髓肿瘤),硬脊膜下或硬脊膜外脓肿或血肿(见下文),或颈椎间盘(偶有胸椎间盘)脱出所引起。病人的发病症状是背脊局部疼痛,往往伴有根性分布的疼痛,以及皮层脊髓束功能障碍引起的反射变化。随后发生两下肢(往往以近端为主)的无力、感觉丧失以及最后出现的括约肌的失控。如病变位于颈段,常见节段性运动或感觉功能丧失。疼痛与轻度无力可持续数小时至数天,但脊髓的血管供应若一旦受到阻碍或发生脊髓横贯性损害,则可在数分钟内转为病变水平以下所有神经功能的全部丧失。

慢性压迫症可由骨质或软组织突出侵入颈段、胸段或腰段椎管(例如,骨赘或脊椎关节强硬,特别在先天性椎管狭窄的病例中——参见第183节中颈椎关节强硬)或缓慢生长的髓外或髓内的肿瘤所造成。慢性压迫症的病程比亚急性压迫症要缓慢得多;严重的症状可能要经过数月或数年逐步发展出来。疼痛可能轻些,运动与感觉异常可同时出现,两下肢可见强直现象。颈段病变通常伴有臂部节段性的神经障碍。

诊断和治疗

一开始，诊断主要根据症状和临床体征：脊柱扣痛（在转移性癌肿、脊椎感染或硬脊膜外脓肿中扣痛特别显著）、两下肢轻瘫、肢体或躯干的感觉障碍以及反映皮层脊髓束功能障碍的反射变化。脊椎 X 线摄片罕有诊断性意义。MRI 通常具有诊断性意义，能显示骨质的侵蚀、骨折、严重的增生性改变、塌陷或病变水平的半脱位。如无 MRI 设备，相应节段水平的 CT 或脊髓造影术可用来证实脊髓的受压，可充分显示病变的水平与范围。

治疗取决于基本的病因。有关急性脊髓损伤与一些引起慢性压迫症的疾病的处理，参见有关章节的讨论。

对亚急性压迫症及早采取干预措施至为重要。如果在肢体无力症状还未达到严重程度之前及时治疗，许多病人都能有完全的功能恢复；但若一旦已发生两下肢完全性截瘫或自主神经功能明显障碍，则治疗后很少能有良好的恢复。对转移性病变，应迅速给予大剂量肾上腺皮质激素（口服或静脉注射地塞米松），如果已知癌肿细胞是属于放射敏感类型，则立即进行放射治疗可能有效。如果无放射治疗设备，或神经障碍虽经内科治疗继续有所恶化，则应进行手术减压，除非病人有手术禁忌证。如需作活检，或有脊椎不稳，或放疗后肿瘤有复发，或有产生压迫症状的硬脊膜下或硬脊膜外血肿或脓肿，则都有手术适应证。硬脊膜外转移的病例在进行手术以后一般都应接受放射治疗。

硬脊膜下或硬脊膜外脓肿与血肿

硬脊膜下或硬脊膜外脓肿往往发生在身上有感染源的病人中，感染灶可能远离脊柱（如皮肤脓疖或齿根脓疡），或发生在邻近部位（如脊椎骨髓炎、褥疮、腹膜后脓肿）。大约 1/3 病例是自发的，病因不明。最常见的致病菌是金黄色葡萄球菌，其次是大肠杆菌与混合的厌氧菌。罕见地，胸椎的骨结核可伴发结椎性脓肿。

硬脊膜下或硬脊膜外血肿可见于背部外伤，抗凝剂或溶栓治疗，具有出血性素质的病例，或腰穿以后。

硬脊膜下或硬脊膜外的脓肿或血肿都以背部局部疼痛与扣痛（通常在胸段或腰段）作为开始的症状，往往甚为剧烈；疼痛可循根性分布放射。脊髓或腰神经根的受压可引起马尾型、截瘫型或四肢瘫型的无力。在脓肿病例中，无力开始时在数小时至数天之内进展加重，随后往往突然恶化转为截瘫或四肢瘫；在血肿病例中，通常在数分钟至数小时内发生截瘫或四肢瘫。是否出现感觉障碍或括约肌功能障碍则取决于病变的定位与大小。大多数脓肿病例都有发热，脑脊液蛋白含量增高，并有淋巴细胞增多；约 1/3 病例脊椎 X 线摄片显示骨髓炎征象。

诊断和治疗

在怀疑为脓肿的病例中，应迅速作血培养和局部感染灶的采样培养。对脓肿与血肿最佳的诊断措施是MRI，虽然脊髓造影术或CT脊髓造影术有时仍被采用。如果怀疑是腰部硬脊膜外脓肿或血肿，则应通过小脑延髓池穿刺将造影剂注入蛛网膜下腔，避免在腰部作穿刺时直接穿过脓肿或血肿。

治疗需要迅速的手术减压与引流。在手术中发现的任何脓液都要作革兰氏染色涂片检查并作培养检查。虽然在某些病例中单独应用抗菌素治疗也能取得成功，但是任何患有硬脊膜外脓肿的病例，不论其是否已有神经障碍的症状，都有突然发生不可逆的神经障碍的危险，因此都应该接受手术减压治疗。选用抗生素时，首先应使用耐酶青霉素。对使用香豆素抗凝剂的病例如怀疑有血肿，应给予维生素K₁2.5~10mg皮下注射，并输新鲜冷冻血浆。对血小板缺乏症病例应补充血小板成分。

空 洞 症

在脊髓实质内出现由液体充满的神经胶质空洞称为脊髓空洞症，若空洞出现在脑干则称为延髓空洞症。

至少有半数病变是与脊椎或颅底的先天性畸形（如Chiari畸形——小脑组织疝入椎管）或神经管闭合不全综合征（如脑膨出、脊髓脊膜膨出——参见第261节神经发育异常）有相关；由于不明的原因，这些病变往往在青少年期有所扩张。余下的空洞症病例通常是由髓内肿瘤、脊髓外伤或不明原因所引起。脊髓内的空洞通常形状不规则，呈纵行，位于旁中央部位，常自颈段开始，但可向下扩展延及整个脊髓的长度。大约30%脊髓肿瘤病例最后都伴发脊髓空洞症。延髓空洞症比较罕见，通常发生在下脑干，呈裂隙状空洞，可通过阻断或压迫，影响到后组颅神经、上行的感觉通路与下行的运动通路。

症状和体征

位于脊髓旁中央地位的空洞首先阻断的是自一侧脊髓交叉至对侧的脊髓丘脑束纤维。因为这些纤维主要传导痛觉与温度觉，病人对伤害性刺激全无知觉（出现无痛性灼伤或切割伤）；感觉障碍通常在手指部位开始（因为空洞通常位于颈段），以后可扩展至其他部位。常见波及肩部与背部的披肩形感觉障碍区。皮层脊髓束的障碍通常出现较迟，可引起两腿部强直与无力。空洞可累及相应水平的脊髓前角细胞，引起节段性分布的肌肉萎缩与肌束震颤。

延髓空洞症可引起眩晕、眼球震颤、单侧或双侧的面部感觉障碍、舌肌萎缩与无力、呐吃、吞咽困难、声音嘶哑以及有时候因压迫延髓内传导通路而产生的更为远端的感觉或运动障碍。

诊断和治疗

脊髓空洞症必须与脊髓肿瘤及血管畸形相鉴别，总是应该寻找除空洞外有否

伴发的肿瘤。经钆增强的 MRI 可显示出空洞，如有肿瘤存在往往也能显示，还能显示伴发的颅颈交界处异常。如无 MRI 设备，可作脊髓造影继以延迟的 CT 扫描，若造影剂充盈空洞或显示出其轮廓，则也能证实诊断。

如可能应纠正基本的病因，例如脊椎或颅底的畸形或脊髓肿瘤。空洞的手术引流、分流手术、在终丝处将脊髓作纵行切开等都有人倡议应用；不过，由于脊髓空洞症症状与体征的病程不定，治疗效果难以评估。严重的神经障碍的进展不可能因外科治疗而逆转。放射治疗无效。

脊髓血管性疾病

脊髓的血液供应，上面来自椎动脉，在下颈段与胸段则来自主动脉的一些分支，往往有一支特别粗大并特别重要的下胸段分支。脊髓前动脉的分支供应脊髓（横断面）前 2/3 区域，脊髓后动脉的分支供应后 1/3 区域。

脊髓梗塞

由于脊髓的大部分血液供应是由 2 支或 3 支主要的动脉分支所提供，处于这些主要动脉分支供应“分水岭”区域的脊髓节段，即胸₂至胸₄节段，最易受到缺血的影响。不过脊髓血管本身的血栓形成很少见，倒是血管的受压（例如，来自肿瘤或急性椎间盘脱出）或远隔原因造成的闭塞（例如，主动脉手术或主动脉夹层动脉瘤）是引起脊髓梗塞更为常见的原因。罕见地，结节性多动脉炎可引起脊髓动脉的闭塞。

突发的疼痛出现在背部与受损脊髓节段支配的区域内，继而发生双侧性弛缓性的肢体瘫痪，伴梗塞水平以下分离性感觉障碍，即以痛觉与温度觉的障碍为主。因为通常被累及的是脊髓前动脉的供应区域，所以触觉、本体觉与振动觉不致受到影响，它们是通过脊髓后柱内的传导束传导的。与所有的梗塞相同，神经障碍在最初数天内最为显著，随着时间的推移可能有部分的缓解。

自身免疫性急性横贯性脊髓炎、脊髓肿瘤或其他占位性病变引起的压迫症、以及脊髓脱髓鞘性疾病都能产生与脊髓梗塞相似的征象，必须通过 MRI，或脊髓造影术（如无 MRI 设备），或脑脊液检查予以排除。治疗限于对症，要勤翻身，注意皮肤护理（参见第 122 节），保持呼吸道通畅，结合理疗与工疗。如有膀胱功能障碍，在严格注意无菌条件下进行间歇导尿比应用留置导尿更为妥当（参见第 216 节神经源性膀胱）。

脊髓动静脉畸形

在脊髓的动静脉畸形中，主要是一些粗大、扭曲的静脉。最常见的部位是胸

段脊髓的后侧部。有时在脊髓动静脉畸形的部位上有表皮血管瘤。动静脉畸形可能小而比较局限，也有大到累及1/2脊髓的畸形。它们可以起到占位性病变的效应，对脊髓组织产生压迫或甚至取而代之；也可能发生破裂，引起局灶的或全面的出血。

出血可以引起病变区域内突发的疼痛，以及出血水平以下的神经功能丧失；血液进入蛛网膜下腔可引起发热和颈项强直。对脊髓产生压迫或浸润的动静脉畸形通常引起进展性的亚急性脊髓病变，或脊髓髓内病变的体征伴分离性感觉障碍与节段性运动无力。

诊断可经MRI、磁共振血管造影术(MRA)或选择性动脉造影术证实。在选择性动脉造影中，将导管通至供应畸形的主动脉分支处，注射造影剂使畸形显影。

如脊髓的功能受到威胁，可进行显微外科手术治疗，但需要由具有专业经验的医生来执行。在少数较大的医疗中心，亦有通过动脉导管造成栓塞使供应畸形的动脉发生闭塞的治疗措施。

遗传性强直性截瘫

一种罕见的、通常是常染色体显性遗传的疾病，临床特征是两下肢逐步加重的强直性无力。

本病影响男、女两性；发病年龄自儿童期至老年期不定。病理发现包括下行的皮层脊髓束与薄束的变性，虽然临床上并无感觉障碍。前角细胞数量减少亦有报道。

本病可与其他神经异常伴发，包括脊髓小脑与眼部症状（Ferguson-Critchley综合征）、锥外系统症状、视神经萎缩、视网膜变性（Kjellin综合征）、智能发育迟缓或痴呆，以及多发性周围神经病变。这些综合征的病因学不明。症状与体征包括进展加重的步态困难，反射亢进，阵挛与巴宾斯基征。感觉功能与括约肌功能通常不被累及。上肢也可能受到影响。

鉴别诊断包括多发性硬化、Chiari畸形以及颅颈交界处肿瘤或骨质异常引起的脊髓压迫症。

所有综合征的治疗都限于对症。巴氯芬10mg每日2次，可增加至80mg/d为减轻强直症状的首选药物。第二线药物包括地西泮、氯硝西泮、丹曲林(dantrolene)和苏氨酸。苏氨酸能激活抑制性递质甘氨酸。

急性横贯性脊髓炎

这是一种综合征，不是一种疾病，脊髓出现累及灰质与白质的急性炎症，可波及胸段脊髓一个或多个邻近的节段。

病因往往不明，但有些病例发生在非特异性病毒感染或免疫接种之后，提示与免疫相关的病因；另一些病例则与血管炎、静脉注射苯丙胺或海洛因、莱姆病、梅毒、结核或寄生虫、或真菌感染有关。

症状和体征

通常，从足部与腿部开始的上升性无力与麻木以及排尿困难在数天之内发展出来；再经过数天可以进展到严重的地步，通常出现在病变水平以下感觉与运动功能完全丧失的截瘫，伴尿潴留与排便功能失控。偶尔，后柱内传导束的功能有保存，至少在初期是如此。可有下腰背痛、头痛与颈项强直。本综合征偶尔可有复发。

诊断和治疗

急性横贯性脊髓炎必须与吉兰-巴雷综合征、脊髓前动脉闭塞以及特别是由硬脊膜外脓肿、血肿或肿瘤引起的急性脊髓压迫症相鉴别。应该考虑到的急性横贯性脊髓炎可以有治疗措施的病因有急性脑膜血管型梅毒、支原体感染和多发性硬化。

脑脊液检查可发现单核细胞，蛋白定量略有增高。MRI可排除扩展性的髓外病变。MRI或脊髓造影术可能显示脊髓有肿胀，偶尔在病变水平引起蛛网膜下腔的阻塞。如进行脊髓造影术，应作病人仰卧位与俯卧位双重检查以排除血管畸形。在少见的结缔组织血管性疾病伴发的病例中有血清学方面异常的发现。

如未能找到明确的病因，治疗限于对症或非特异性处理。如有伴发的情况，例如血管炎，应予以治疗。肾上腺皮质激素的疗效未能得到证实，除了在继发于多发性硬化的脊髓炎病例中ACTH或皮质激素可能导致症状的逆转。不过，由于在特发性病例中也可能存在免疫系统的致病机制，往往都给予强的松治疗。除了病毒性脑膜脑炎之外，大多数病例都后遗有严重的神经障碍。一般说来，病程演进愈急则预后愈好。

脊 髓 外 伤

脊髓外伤后出现的神经功能的丧失，如果比较短暂，是由脊髓震荡引起；持续时间较长的，则是由挫伤或出血对脊髓产生压迫所致；永久性的功能丧失，则是由脊髓裂伤或横断伤所造成。在脊髓挫伤中，迅速发生的脊髓水肿肿胀以及硬脊膜内压力增高，可以引起持续若干天的严重脊髓功能障碍。以后症状有自发的好转，但往往留有一些后遗的功能障碍。脊髓出血通常局限于颈段脊髓的中央灰质，产生下运动神经元损害的体征（上肢肌肉无力伴萎缩、肌束震颤、腱反射减退），通常是永久性的。运动无力往往以近端为主，且伴有痛觉与温度觉的选择性障碍。脊髓外伤还可引起硬脊膜外、硬脊膜下或蛛网膜下腔（脊型）出血。许多疾病都能影响到脊髓的功能，拟似直接外伤引起的后果。

症状、体征和诊断

急性的脊髓横贯性损害立即引起受损水平以下松弛性瘫以及所有感觉功能与反射活动（包括自主神经功能活动）的丧失（即所谓脊髓休克）。在数小时或数天之内，松弛性瘫痪逐步转为强直性截瘫，这是由于下行抑制消除故而正常肌腱牵伸反射出现亢进。以后，如果腰骶段脊髓功能完整无损，可出现屈肌痉挛，而深腱反射与自主神经反射也有恢复（参见第216节神经源性膀胱）。

脊髓的不完全性损害引起部分性运动与感觉功能的丧失。随意运动出现障碍。感觉障碍的具体表现根据受损的传导束而定：如后柱受损可引起位置觉、振动觉以及轻触觉的丧失；如脊髓丘脑束受损，则出现痛觉、温度觉以及往往还有轻触觉或重触觉的丧失。脊髓半横断性损害引起同侧下肢的强直性瘫痪伴深感觉的丧失，以及对侧下肢的痛觉与温度觉丧失（Brown-Sequard 综合征）。脊髓损害的水平可以根据临床线索来判定（表182-1）。

预后

脊髓内完全断裂或变性的神经组织是不可能恢复的，因此，至少依目前的观点，所造成的功能损害通常是永久性的。不过，动物实验研究提示受到挫伤或切断的神经有可能再生。受压的神经组织往往能恢复功能。如果在外伤后第一周内就有个别动作或感觉恢复则预示将有满意的恢复；持续6个月以上的功能障碍很可能会成为永久性。

因为马尾的病变很少是完全性的，因此运动或感觉功能的丧失多为部分性。不过，如果控制大、小便功能，男性阴茎勃起与女性性感反应（都与圆锥有关）的反射弧受到破坏，则连反射性排尿功能也无法建立。腰椎或骶椎的外伤可损害马尾，可能引起永久性的阳痿以及膀胱和/或肛门括约肌的失控，如同较高水平永久性脊髓损伤造成的后果一样。

治疗

为了保护脊髓不受到进一步的损害，对怀疑有脊柱损伤（特别是颈椎损伤）的伤员，在搬动和处理上必须极为小心。除非损害的范围已经明确，所有的脊柱损伤都应被看作存在不稳定现象。如果椎间盘有脱出、韧带有破裂，或脊椎有骨折，则脊椎的屈曲或伸直可造成脊髓的挫伤或横断伤。在搬运伤员过程中，若处理不当损伤脊髓可激发四肢瘫或死亡。在搬动可能有脊柱损伤的伤员时，要将其全身整体一起搬动，运送时要安放在坚实、平坦的木板或门板上，通过适当的垫衬使其姿势保持稳定而不产生过度的压迫。通过牵引使脊柱保持适当（解剖学上属于中性）的弧度至为重要。应使用坚硬的颈托来固定颈椎。胸椎或腰椎损伤的伤员在运送时可采取俯卧位或仰卧位；颈段脊髓受伤可能诱发呼吸困难的伤员在运送时应采取仰卧位，注意保持呼吸道通畅以及胸部不受到任何约束。在脊髓受伤后8小时之内开始应用大剂量肾上腺皮质激素可显著改善病情。推荐应用甲基强的松龙30mg/kg，静脉滴注1小时，继续以每小时5.4mg/kg的剂量连续滴注

23 小时。

在脊柱稳定的损伤病例中，治疗包括休息、镇痛剂和肌肉松弛剂直至肿胀与局部疼痛消退。如可能，最好将病人转诊至经过注册的创伤中心。对不稳定的脊柱损伤，应通过牵引予以固定直至骨与软组织愈合以保障椎体适当的对位；偶尔需要作融合与内固定手术。手术减压对完全性病变是否有用尚存疑问；不全神经障碍的病例偶尔在手术减弱后得益。

护理包括预防尿路感染、肺部感染或褥疮—例如每 2 小时为病人改变体位（需要时可应用 Stryker 支架）。活动锻炼与康复的措施应尽可能及早开始（参见第 291 节）。

对脊髓损伤病人的精神情绪护理的目标是帮助病人战胜人格的变化与丧失对身体的控制后几乎不可避免的严重的抑郁症。一旦病人的情绪稳定下来，应将他们转诊至康复中心，因为康复中心的工作人员在处理脊髓损伤与损伤带来的社会、经济和就业等问题上都比较有经验。

第 183 节 周围神经系统疾病

周围神经系统包括颅神经与脊神经从它们离开中枢神经系统的出发点起，一直到它们在周围结构内的终点。嗅神经与视神经并非真正的周围神经而是中枢神经系统传导束结构，但按照传统习惯仍归入颅神经项目下。

颅神经（除嗅神经、视神经与脊副神经的一部分外）在脑干部位离开中枢神经系统。它们的运动核都位于脑干内的深部；它们的感覺核则位于就在脑干外的神经节内（参见第 178 节）。

脊神经共 31 对，各自从相应的脊髓节段分出，前根为运动根，后根为感觉根。传出的运动神经纤维起源于脊髓灰质的前角细胞；而传入的感觉纤维的细胞体则位于后根神经节内。前根与后根合成脊神经，通过椎间孔离开椎管。由于脊髓较脊柱为短，自上而下，椎间孔与相应的脊髓之间的差距愈来愈大，以致在腰骶段椎管内，从脊髓下段出发的各脊神经以几乎是垂直的方式向下进行至各该相应的椎间孔水平，这些聚集成束的神经形如马尾，称为马尾神经。颈、臂与腰骶段脊神经在离开椎管后在周围部位形成吻合，组成神经丛，再分出神经干，后者终止于所支配的周围结构，有的周围结构距离有 1m 远。肋间神经则仍保持它们节段性。

通俗所称的周围神经往往是指神经根与神经丛以下的远端部分的脊神经。周围神经是由直径自 $0.3 \sim 22\mu\text{m}$ 不等的神经纤维组成神经纤维束。较粗大的神经纤维传导运动、触觉与本体觉冲动；较细的神经纤维传导痛觉、温度觉与自主神经的冲动。

施万细胞在每支神经纤维外围形成一层薄薄的细胞质套管,对一些较粗大的神经纤维则包裹上多层次的绝缘膜,即髓鞘。粗大纤维传导神经冲动的速度快,细小纤维的传导速度慢。施万细胞被基膜与胶原纤维所覆盖。

周围神经功能障碍可由神经纤维、细胞体或髓鞘的损害所引起。当缺血或外伤阻止了轴浆沿神经纤维向远端的流动时,远端的轴索就会发生死亡(华勒型变性)。当细胞体遭到代谢性损害时,轴浆营养成分发生改变,首先受到影响的是最远端的神经纤维,然后轴索变性自远端向近端发展,所产生的自远端向近端发展的症状是代谢性周围神经病变的一个特征。当髓鞘受到损伤,不论是直接的或间接继发于施万细胞或神经细胞的损害,则会产生脱髓鞘变化,造成神经传导速度的减慢。每一个施万细胞只维持神经纤维一个节段上的髓鞘,因此若发生选择性施万细胞损害则会产生节段性脱髓鞘变化。

在压榨性损伤后,神经纤维在施万细胞管内可重新再生,其再生速度为每天约1mm。神经纤维再生的方向可能发生错误,导致异常的神经支配(例如,去支配错误的肌肉,或支配错误部位的触觉感受器,或原应支配触觉感受器的却去支配温度觉感受器)。髓鞘能迅速再生,特别在发生节段性脱髓鞘变化之后,使功能有可能完全恢复,除非同时还有轴索的破坏。

一个运动单位是由一个脊髓前角细胞、它的传出轴索、与该轴索所支配的所有肌肉纤维所组成。运动单位的疾病可按主要受损的节段来进行分类(表183-1)。在运动神经元疾病中,丧失的是前角细胞的传出性神经支配。在某些疾病中,白皮层运动区至脑干(皮层延髓束)或至脊髓(皮层脊髓束)的上运动神经元也被累及;在另一些疾病中,脑干内的颅神经运动核(延髓的一些神经核)受到选择性的损害,造成延髓瘫痪(或称球麻痹)。

表 183-1 运动单位疾病的分类

部 位	类 型	举 例
运动神经元	遗传性	脊肌萎缩症 I、II、III 型
	获得性	
	急性	
	慢性	
神经根	获得性	椎间盘脱出、转移性肿瘤、神经纤维瘤、外伤
神经丛	获得性	急性臂丛神经炎、糖尿病、血肿、转移性肿瘤、神经纤维瘤病(偶见)、产伤、外伤
周围神经	遗传性	遗传性运动与感觉性神经病变 I~VII 型、遗传性感 觉与自主神经性神经病变 I~V 型
	感染性	白喉性神经病变、疱疹病毒、HIV 感染、麻疯、莱 姆病、寄生虫性神经病变

续表

部 位	类 型	举 例
神经肌肉接头点 肌肉纤维	炎症性	慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病变、吉兰-巴雷综合征、血管炎
	代谢性	淀粉样蛋白变性、危重疾病神经病变、糖尿病、血红蛋白异常性神经病变、乙醇、脑白质营养不良、肾功能衰竭
		肉毒中毒、先天性肌无力综合征、Eaton-Lambert 综合征、重症肌无力、中毒性神经肌肉接头点疾病
	肌营养不良	Duchenne 型、面肩肱型、肢带型、眼咽型（罕见）、远端型（罕见）
	离子通道病变（肌强直性）	家族性周期性瘫痪、先天性肌强直症（Thomsen 病）、肌强直性肌营养不良（Steinert 症）
	先天性	中央轴空症、中央核性肌病、线状体肌病
	内分泌性	肢端肥大症、库欣综合征、甲状腺功能过低、甲状腺毒症肌病
	炎症性	感染、多发性肌炎/皮肌炎
	代谢性	糖原贮积病、脂质沉积病

在重症肌无力与肌无力综合征中，受损的神经肌肉接头点，在肌病中受累的是肌肉纤维（参见第 184 节）。其他可以引起肌病或肌肉无力的疾病（如多发性肌炎、皮肌炎、高钙血症、甲状腺与肾上腺疾病、旋毛虫病、低磷酸盐血症）在本手册其他有关章节内讨论。

上、下运动神经元疾病

一些病因不明的疾病，其特征是皮层脊髓束、脊髓前角细胞和/或延髓运动核的进行性变性。

这些疾病的命名都是根据受损最严重的神经系统部位而定，临床症状也根据病变部位不同而各异。发病年龄的中位数是 55 岁，男性发病率高于女性；5% 的病例为家族性，属常染色体显性遗传。

肌萎缩性侧索硬化症 肌肉无力、肌萎缩以及前角细胞功能障碍的体征最常先开始出现在手部，较少从足部先开始。发病的部位是随机的，进展呈不对称性。常见肌肉痛性痉挛，可能出现在肌肉无力之前。肉眼可见的肌肉束颤、强直、亢进的深腱反射、伸性划跖反射以及皮层脊髓束受损的体征很快相继出现。吮吸与吞咽困难是由于脑干运动核及通路被累及所致。感觉系统、随意的眼球运动以及膀胱括约肌功能一般不受波及。极少数病人能存活 30 年；50% 病人在发病后 3 年内死亡；20% 能存活 5 年；10% 能存活 10 年。

进行性延髓瘫痪 主要受到影响的是颅神经与皮层延髓束支配的肌肉，因此

咀嚼、吞咽与讲话愈来愈困难。可能发生假性延髓型情绪反应,表现为情绪易变与无故哭笑。吞咽困难造成预后特别差;常见病人在1~3年内死亡(往往是死于呼吸道并发症)。

进行性肌萎缩症 约10%病例具有常染色体显性遗传因素。前角细胞病变进展的速度超过皮层脊髓束的病变,病程进展比较良性。肌肉萎缩与显著的无力开始于手部,然后扩展至臂部、肩部与腿部,最后成为全身性。肌肉束颤可能是疾病最早出现的临床表现。本病可在任何年龄发病、病人可能存活 ≥ 25 年。

原发性侧索硬化和进行性假性延髓瘫痪 临床表现为缓慢进展的强直性肌肉无力,在原发性侧索硬化中是肢体远端部位的肌肉无力,在进行性假性延髓瘫痪中则以后组颅神经支配的肌肉的无力症状为主。肌肉束颤与肌肉萎缩可能发生在许多年以后。这些疾病通常在进展若干年以后才造成病人活动能力的全部丧失。

脊髓灰质炎后综合征 很久以前患过脊髓灰质炎的病人可以在灰髓炎恢复后隔了许多年(至少15年)新出现进行性疲乏、疼痛与无力。在某些病例中,还可发生脊髓灰质炎后肌萎缩,与进行性肌萎缩症相似。不过,在大多数病例中,新出现的症状并非是由于远隔的脊髓灰质炎的重新进展,而是由于附加发生的第二种情况,例如糖尿病、椎间盘脱出或关节变性疾病。

诊断和治疗

诊断要点是发病于中、晚年的进行性全身运动功能障碍,不伴感觉功能异常。神经传导速度在疾病进入晚期之前保持正常。肌电图是最有用的辅助检查,甚至在无临床症状的肢体内也可以查到纤颤、正相波、束颤与巨大动作电位。必须排除肌病、颈椎关节强硬、椎间盘脱出、脊髓肿瘤、脊髓空洞症、颈椎先天性畸形以及糖尿病性肌萎缩症。在原发性侧索硬化与进行性假性延髓瘫痪的鉴别诊断中,必须除外多发性硬化、脊髓压迫症与脑肿瘤。

对这类疾病尚无特殊治疗。理疗有助于肌肉功能的维持。对咽部肌肉无力的病人,喂食必须极其小心,可能需要施行胃造口术。巴氯芬可有助于减轻强直症状,苯妥英钠可用于减轻痛性痉挛。具有强力抗胆碱能作用的阿米替林 10mg 口服,每日4次,可用于减少唾液分泌。在进行性延髓瘫痪的病例中,旨在改善吞咽功能的手术措施成功率有限。到一定时间,护理主要都是支持性。

脊肌萎缩症

一组可起病于婴儿期或儿童期的疾病,其特征是由脊髓前角细胞与脑干内运动核进行性变性引起的骨骼肌萎缩。

大多数病例都属常染色体隐性遗传,看来都是第5号染色体上一个单独的基因位点上的等位基因突变。有四种主要的变型。

I型脊肌萎缩症(Werdnig-Hoffmann病) 在胎儿中已存在或在出生后2~4个月出现症状。大多数患病婴儿在出生时就有肌张力过低的表现;在6个月龄

期前,所有患病婴儿都已表现出明显的运动功能发育的延缓。95%的病孩在1岁前后死亡,没有病例能存活超过4岁的,通常都是死于呼吸衰竭。

Ⅱ型(中间型)脊肌萎缩症 患儿大多数是在6~12个月期间出现症状,在2岁以前所有病例都已有明显症状。不到25%的病例能学会坐,但没有能走或能爬的。所有患儿都显出肌张力过低,伴松弛性肌肉无力、腱反射消失与肌肉束颤,后者在幼儿中不容易察觉。可有吞咽困难。患儿往往因呼吸道并发症在早年夭折,但也有病情进展自发停顿的,使患儿处于永久性非进展性的无力状态中。

Ⅲ型脊肌萎缩症(Wohlfart-Kugelberg-Welander病) 在2~30岁期间发病。病理变化及遗传方式与前两种变型相似,但病情进展较为缓慢,预期寿命也较长。腿部的无力与肌萎缩最为显著,以股四头肌与髋关节屈肌最早出现症状。较后可累及臂部。无力现象往往从近端向远端扩展。某些家族性病例可能是继发于特殊的酶的缺陷(例如氨基己糖苷酯酶缺乏)。

Ⅳ型脊肌萎缩症 遗传方式不定(常染色体隐性,常染色体显性,性联),成年期发病(年龄30~60岁),病情进展缓慢。可能无法将其与肌萎缩性侧索硬化症的下运动神经元型病例作鉴别。

诊断和治疗

若肌电图检查发现有失神经支配现象,而神经传导速度检查正常说明失神经支配并非由周围神经病变所引起,则通常可以证实临床诊断。偶尔需作肌肉活检。血清酶(肌酸激酶、醛缩酶)可略见增高。羊膜穿刺不能作出产前诊断。

对这类疾病无特殊治疗。对病情静止或进展缓慢的病例,理疗、支架以及特殊的矫正器材在防止脊柱侧凸与关节挛缩方面可起相当作用。

神经根疾病

椎间盘脱出(见下文),伴有或不伴有脊椎退行性变,是引起神经根疾病最为常见的病因。类风湿性关节炎或骨关节炎中的骨质变化,特别是发生在颈部或腰部的,可以压迫个别的神经根。较为少见地,慢性脑膜炎,特别是癌肿性脑膜炎,可引起散在的多发的神经根功能障碍,硬脊膜外脓肿与肿瘤、脊膜瘤与神经纤维瘤以神经根症状作为发病症状(参见第177节)。糖尿病可引起痛性胸神经根病变或肢体的神经根病变。带状疱疹感染通常引起痛性神经根病变,伴相应皮区的感觉丧失,以及特征性的皮疹;它也可以引起运动神经根病变,造成相应肌节的肌肉无力与反射消失。

症状和体征

神经根功能障碍通常是继发于神经根的慢性压迫或侵犯,引起的特征性的神经根综合征表现为疼痛与节段性的神经障碍。前根(运动根)的病变引起该神经根支配的肌肉出现无力与肌肉萎缩。后根(感觉根)的病变引起相应皮区内感觉

障碍。与神经根节段相应的腱反射减弱或消失。在颈、胸、腰水平较大的占位性病变，尤其在患有椎管狭窄的病例中，能对神经根和脊髓都产生压迫，除神经根综合征外，还可增加脊髓病变的症状。

根性疼痛可为脊柱的活动、咳嗽、打喷嚏或 Valsalva 式屏气所激发，后者通过蛛网膜下腔将压力传达到神经根。下腰段与上骶段神经根形成坐骨神经，当这些神经根受到压迫时疼痛自臀部沿大腿后侧向小腿及足部放射（坐骨神经痛）。马尾的病变可累及许多腰、骶神经根，可引起双侧下肢的根性症状，并阻碍括约肌功能与性功能。胸段神经根的病变可引起胸部束带状感觉异常。颈神经根病变引起的根痛，根据病变的水平，可放射至肩、臂、手或枕部。

诊断

脊柱 X 线平片可显示退行性关节炎变化或转移性疾病的征象。CT 扫描可明确椎管的口径以及侧隐窝是否受侵。MRI 能为脊柱与椎管内的病变提供极佳的成像，在许多场合下已取代了脊髓造影术。脑脊液的细胞学、蛋白、糖与培养检查可鉴别癌肿性脑膜炎与其他慢性脑膜炎。肌电图与诱发电位检查有助于判定神经根病变的水平与严重程度。神经传导速度正常，但在受损的一支或多支神经根支配的肌肉中，可观察到自发的电位活动（正相波与纤颤）以及肌肉最大收缩时动作电位募集型式的减弱。在重复刺激正中神经、腓神经或胫后神经后，可观察到在神经根进入区水平有诱发电位的延迟。

治疗

肌肉松弛剂、镇痛剂、经皮对神经施加电刺激或各种局部性治疗措施都能提供对症减轻症状的效果。特殊的治疗须针对神经根病变的病因学。对硬脊膜外肿瘤或脊膜瘤病例，可对相应脊髓节段进行放射治疗，配合肾上腺皮质激素（地塞米松 10mg 静脉注射作为加强剂量，以后 4mg 每 6 小时 1 次）。如症状与体征继续快速进展，则可能需要手术减压。如有骨质畸形产生脊髓压迫症通常都需外科治疗。对脑（脊）膜有弥漫性癌肿播散的病例，可应用鞘内注射甲氨蝶呤以期延缓癌肿的进展。硬脊膜外与硬脊膜下脓肿需要立即手术引流，并持续 6~8 周的抗生素治疗。糖尿病引起的症状的处理是有效地控制血糖。严重的带状疱疹感染需应用抗病毒药物治疗（如阿昔洛韦、或阿糖腺苷）。对 60 岁以上的病人在急性期及早给予肾上腺皮质激素有可能降低疱疹后神经痛的发病率。脊膜瘤与神经纤维瘤需要手术切除。

椎间盘髓核突出

（椎间盘突出、破裂或脱出）

脊柱的各个椎骨为软骨盘所隔开，椎间盘的外围为纤维环，内部则由髓核组成。退行性变化（不论是否伴有外伤）可造成纤维环破裂，髓核从纤维环破裂处突出或脱出，最常见的部位是在腰骶段或颈段；髓核可向后外侧突出，或向后突

入硬脊膜外间隙。向后外侧的椎间盘突出可压迫或刺激神经根，在腰段可引起坐骨神经痛。向后的突出可压迫脊髓或马尾神经根，特别在具有先天性椎管狭窄的病例中。

在腰段，>80%的椎间盘突出影响腰-5 或骶-1 神经根；在颈段，最常见的是颈-6 与颈-7 神经根病变（表 183-2）。

表 183-2 按脊髓水平常见神经根病变的症状

水 平	症 状
颈-6	斜方肌嵴与肩尖部位疼痛，常放射至拇指，在同一区域内且有感觉异常与感觉障碍；相应肌节支配的肌肉有无力气现象，腱反射减退
颈-7	肩胛骨与腋窝部位疼痛，向中指放射；相应肌节的无力与腱反射减退
腰-5	足下垂与胫前肌、胫后肌、与腓骨肌无力，以及小腿内侧与足背内侧部感觉障碍
骶-1	内侧腓肠肌无力伴踝关节跖屈减弱或不能，跟腱反射消失，小腿外侧与足背外侧感觉障碍

症状和体征

受压神经根分布区域内的疼痛可以突然发生并且剧烈，或可以隐袭发病，脊柱活动以及 Valsalva 式屏气、咳嗽、大笑或大便时用力屏气能使症状加重。在神经根的感觉分布区域内可出现感觉异常与感觉减退，属于该神经根支配的腱反射可有减弱或消失。在腰椎间盘突出病例中，直腿举起试验（对神经根产生牵引）可引起背痛或腿痛（参见第 59 节）；在颈椎间盘突出病例中，颈椎的前屈与侧屈会引起疼痛。受损神经根支配的肌肉可出现无力、萎缩、松弛以及束颤。颈段脊髓若遭受压迫可引起两下肢强直性轻瘫。马尾受压往往引起括约肌功能失控，导致尿潴留或尿失禁；这些体征表明需要紧急处理。

诊断和治疗

脊柱 X 线平片通常可显示椎间隙的变窄。CT 或 MRI 能明确椎管的口径并显示椎间盘的突出。肌电图可帮助判定受损的神经根。

应先采取保守治疗，因为大多数患有下腰背或神经根痛的病例不经手术都能恢复—在 3 个月内高达 95% 的病例可恢复—除非出现进展性加重或严重的神经功能障碍。急性的不适症状在卧床休息与松弛后可有消退。但过度长期的卧床休息是禁忌的。镇痛剂、轻安定剂以及肌肉松弛剂有助于减轻疼痛。

对腰神经根病变，牵引通常不能增加效果。如果客观的神经障碍（肌肉无力、感觉障碍）持续不见好转或有所加重，或神经根痛剧烈且难治，则应考虑外科手术治疗。在手术显微镜下作椎间盘切除术，或椎板切除术伴突出椎间盘组织的清除通常是首选方案。经皮穿刺清除突出的椎间盘组织的治疗正在评估之中。局部注射木瓜凝乳蛋白酶以期溶解突出的椎间盘组织不宜推荐。对脊髓或马尾产

生急性压迫（例如引起尿潴留或尿失禁）的病变需要立即手术治疗。

对颈神经根病变，如果非手术性治疗无效，手术减压通常有效。

颈椎关节强直

椎间盘与纤维环出现退行性变化，伴骨赘形成，造成颈段椎管或椎间孔的变窄。

具有椎管先天性狭窄的病人发生颈椎关节强硬的危险性增高。如果脊髓遭受压迫，可引起典型的进行性脊髓病变，出现强直性步态。神经根性症状则以疼痛为主，出现在最常受损的皮区内，通常是颈-5与颈-6之间，或颈-6与颈-7之间。神经根如在椎间孔处受压可引起臂部无力伴肌萎缩以及节段性腱反射消失；脊髓受压则出现两下肢腱反射亢进、肌张力增高、振动觉障碍以及伸性划蹠反射。

诊断和治疗

脊柱X线平片，包括左、右斜位以显示椎间孔，可显示退行性变伴骨赘及椎间隙的变窄。如果颈段椎管的矢径 $<10\text{mm}$ ，很可能发生脊髓受压。CT扫描可明确椎管直径，但MRI是首选检查措施。

偶尔，神经体征自发地改善或趋于稳定。保守治疗包括软质颈托、抗炎症药物、肌肉松弛剂与轻镇痛剂。如病人出现脊髓病变体征或成像检查显示脊髓受压则有指征进行减压性椎板切除术。如有外科手术适应证，应根据解剖病理与症状，决定采取前路进入或后路进入。

神经丛疾病

臂丛或腰骶神经丛的疾病引起混合性的运动与感觉障碍，相应地发生在上肢或下肢。神经障碍的型式并不符合个别神经根或周围神经的分布。上臂丛的疾病引起肩部的神经障碍，而下臂丛的疾病则影响手部。在婴儿中产伤可引起臂丛损伤；在成人中常见的病因是外伤或转移性肿瘤的侵犯（典型地、乳房癌或肺癌侵犯臂丛，肠道或泌尿生殖系统的肿瘤则侵犯腰骶丛）。如果神经丛位于放射治疗的照射范围以内，放射治疗可引起神经丛纤维化导致神经丛病变（例如乳房癌的放射治疗可引起臂丛病变）。糖尿病患者可发生痛性上腰丛病变伴体重减轻。在接受抗凝血剂治疗的病例中，血肿可对腰骶丛产生压迫。神经纤维瘤病（见下文）偶尔能累及神经丛。

急性臂神经炎（神经痛性肌萎缩）主要发生在男性，典型地在年轻成人中，但可以发生在任何年龄。病因不明，怀疑与病毒或免疫性炎症过程有关。临床表现为锁骨上区疼痛、臂丛神经支配区域内肌肉无力、腱反射减弱以及轻度的感觉异常。在发病后3~10天内可发展出严重的肌肉无力。然后在以后的数月中逐步有所逆转。上臂丛病损引起的近端肌肉的症状见于2/3的病例。

诊断和治疗

肌电图与神经传导速度的检查有助于神经丛病变的定位。在受损神经丛的分布区域内，可观察到感觉神经动作电位幅度的降低或消失，在受损神经丛支配的肌肉内可出现失神经支配的表现。在癌肿或血肿病例中，CT 或 MRI 可显示臂丛或腰骶丛的占位性病变。肿瘤如扩展进入硬脊膜外间隙，可在 MRI 或脊髓造影片上得到显示。当臂丛神经受到转移性病变侵犯时，刺激正中神经后的诱发电位记录可显示 Erb 点电位的延迟。

Tinel 征有助于明确局部神经损害的定位，在神经受压部位上扣击会引起神经支配远端区域内的感觉异常。

肾上腺皮质激素在急性臂神经炎病例并无经证实的疗效。对外伤、血肿以及良性或转移性肿瘤可能有外科适应证。对转移性肿瘤应采取放射治疗和/或化疗。在糖尿病性神经丛病变中，良好的血糖控制有益。

胸腔出口受阻综合征

一组不太明确的综合征，其特征是手、颈、肩或臂部的疼痛或感觉异常。

这组综合征包括肩胛带神经血管受压综合征、前斜角肌综合征与颈肋综合征。在女性中较为常见，通常在 35~55 岁期间发病。发病机制不明。有可能是由于锁骨下血管以及有时候臂丛的下干或内侧干受压，被挤向颈肋或异常的第 1 胸肋或推测的具有异常附着点或位置异常的前斜角肌。

症状的分布提示出本综合征。疼痛与感觉异常症状最常分布于臂部的内侧，有时候扩展到邻近的前胸壁。许多病人在疼痛侧的颈-8 至胸-1 分布区域内有轻至中度的感觉障碍，少数病人手部出现严重的血管-自主神经性变化，包括发绀、肿胀以及（罕见地）Raynaud 现象或远端坏疽。

诊断和治疗

有若干手法被认为能揭露血管性结构的受压（如通过臂丛的牵引），但都无确实的价值。若在锁骨上部位或腋窝顶部听诊到血管杂音，或在 X 线片上看到颈肋则有助诊断。血管造影上可能显示腋动脉或腋静脉有扭结或部分性梗阻，但这些都不是本综合征无可置疑的证据。

大多数病人通过理疗与锻炼能取得良好效果。如明确有颈肋或锁骨下动脉的阻塞，须请有经验的专家来决定是否需要外科治疗。

周围神经病变

由感觉丧失、肌肉无力与萎缩、腱反射的减退以及血管运动症状，单独地或以任何组合方式形成的综合征。

疾病可单独影响一支神经（单一周围神经病变），或不同区域内的2支或多支神经（多发的单一周围神经病变），或同时影响许多支神经（多发性周围神经病变）。主要受到损害的可能是轴索（例如，见于糖尿病、莱姆病、尿毒症或各种中毒），或是髓鞘或施万细胞（例如，见于急性或慢性炎症性多发性神经病变、脑白质营养不良症或吉兰-巴雷综合征）。小的无髓鞘或有髓鞘纤维受到损害时主要引起温度觉和痛觉丧失；大的有髓鞘纤维受到损害时则造成运动或本体觉的障碍。有些神经病变（例如，铅中毒、氨基汞中毒、蜱传播病、卟啉病、吉兰-巴雷综合征）主要累及运动纤维；另一些（例如，癌肿引起的后根神经炎、麻风、艾滋病、糖尿病或慢性维生素B₆中毒）则主要影响后根神经节或感觉纤维，产生感觉症状。偶尔，颅神经也可一起被累及（例如，吉兰-巴雷综合征、莱姆病、糖尿病、白喉）。掌握周围神经受损的具体方式能帮助临床医生判断其病因。

病因学

单一神经局限的损害最常见的原因是外伤。剧烈的肌肉活动或关节用力的过度牵伸可引起局灶性神经病变，反复的小的损伤（例如，经常紧握一些小的工具，或空气锤过度的振动冲击）同样也能产生局灶性神经病变。压迫性或卡陷（entrapment）性瘫痪通常影响浅表的神经（如尺神经、桡神经、腓骨神经），发生在骨质隆突处（例如，在瘦弱或恶液质的人以及往往在酗酒者熟睡时或在麻醉过程中），或发生在狭窄的管道内（例如腕管综合征）。压迫性瘫痪也可以由肿瘤、骨质增生、石膏固定、拐杖或长时间处于拘谨的姿势中（例如从事园艺劳动）等等因素所引起。神经内出血、受寒或受放射线照射都能引起神经病变。直接的肿瘤侵犯也可产生单一周围神经病变。

多发的单一神经病变通常都是继发于胶原-血管性疾病（例如结节性多动脉炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征、类风湿性关节炎）、肉样瘤病，代谢性疾病（如糖尿病、淀粉样蛋白变性病），或感染性疾病（如莱姆病、艾滋病）。微生物可直接侵入神经引起多发的单一神经病变（如麻风）。

急性发热性疾病引起的多发性神经病变可能是由毒素所造成（例如白喉），或由自体免疫反应引起（例如吉兰-巴雷综合征）；有时候发生在免疫接种后的多发性神经病变也可能是自体免疫性的（参见第176节急性病毒性脑炎和无菌性脑膜炎）。

有毒物质一般引起多发性神经病变，但有时也可引起单一神经病变。它们包括吐根碱、环己巴比妥、巴比妥、三氯叔丁醇（chlorobutanol）、磺胺类、苯妥英钠、呋喃妥因、长春碱类、重金属类、一氧化碳、磷酸三邻甲苯酯、磷二硝基酚、许多溶剂、其他工业有毒物质以及某些治疗艾滋病的药物（如扎西他宾、地达诺新）。

营养缺乏与代谢性疾病可引起多发性神经病变。B族维生素缺乏是常见的病因（例如见于酒精中毒、脚气病、恶性贫血、异烟肼引起的维生素B₆缺乏、吸

收不良综合征以及妊娠呕吐)。多发性神经病变也可见于甲状腺功能减退、卟啉病、肉样瘤病、淀粉样变性与尿毒症。糖尿病可以引起感觉运动性远端型多发性神经病变(最为常见)、多发的单一神经病变以及局灶性单一神经病变(例如累及动眼神经或外展神经)。

恶性肿瘤引起的多发性神经病变可能是继发于单克隆 γ 球蛋白病(多发性骨髓瘤、淋巴瘤),或淀粉样蛋白侵入神经,或营养缺乏,或是作为副癌综合征的表现。

特殊的单一神经病变 单独的或多发的单一神经病变其特征是受损神经支配区域内的疼痛、无力与感觉异常。多发的单一神经病变是不对称的,各神经的损害可以同时出现,或相继陆续发生。如果许多神经被广泛累及,可拟似多发性神经病变。

尺神经瘫痪往往是由肘部尺神经沟内的尺神经受到外伤所引起,例如反复用肘部作支撑,或儿童时代肘部骨折以后出现不对称的骨质生长(迟发性尺神经麻痹)。尺神经也可以在肘管内受到压迫。小指与无名指的尺侧有感觉异常和感觉缺失;拇指内收肌、小指外展肌以及骨间肌群出现无力与肌萎缩。严重的、慢性的尺神经瘫痪可产生爪形手畸形。神经传导速度的测定可帮助病变部位的确定。在考虑手术修补之前应先采取保守治疗。

腕管综合征(参见第61节)是由于正中神经在腕部掌侧遭受压迫所致,在该处正中神经是处于腕浅横韧带与前臂一些屈腕肌的纵行肌腱之间。可为一侧性或双侧性。正中神经在这个部位的受压产生手的桡侧掌面感觉异常,以及腕部与手掌的疼痛;有时候疼痛可向受压部位的近端扩展,出现在前臂与肩部。疼痛在晚间更为剧烈。继而可以出现拇指、食指与中指掌面的感觉缺失;拇指外展肌与对掌肌出现无力与肌肉萎缩。本综合征必须与颈神经根病变中颈-6神经根受压作出鉴别。

腓神经瘫痪通常是由于神经被压向腓骨颈的外侧所造成。最常见于消瘦的卧床不起的病人,以及习惯性喜欢交叉搁腿的瘦型者。出现足部背屈与外翻的无力(足下垂)。偶尔,在小腿前外侧以及足背,或第1与第2趾骨间足蹠背侧有感觉缺失。对压迫性神经病变的治疗是保守治疗(例如避免交叉搁腿)。对不完全的神经病变可进行临床随访,通常都会有自发的改善。如无恢复,有适应证进行手术探查。

桡神经瘫痪(“周六晚间的瘫痪”)是由于桡神经被压向肱骨所造成,例如在(周末)酒醉后或熟睡中,上臂搭在椅背上或床架上所引起。症状包括手腕与手指伸肌的无力(腕下垂),以及偶见的第1背侧骨间肌背面的感觉缺失。治疗与压迫性腓神经瘫痪相似。

特殊的多发性神经病变 多发性神经病变相对比较对称,往往同时影响到感觉、运动与血管运动纤维。它们可以影响轴索或髓鞘,可为急性(如吉兰-巴雷

综合征) 或为慢性(如见于尿毒症)。

代谢性疾病(如糖尿病)或肾功能衰竭引起的多发性神经病变发展缓慢, 往往经时数月或数年。时常以下肢的感觉障碍作为发病症状, 往往肢体远端的症状比近端更为严重。末梢部位的刺痛、麻木、烧灼痛或关节本体觉与振动觉的缺失往往很显著。疼痛常在晚间最为剧烈, 触摸受损区域皮肤或温度的变化都能使疼痛加重。在病情严重的病例中, 可查到客观的感觉缺失, 典型的型式是手套-袜子形的分布。跟腱反射及其他腱反射减弱或消失。当感觉丧失达到严重的程度时, 可发生足趾无痛性溃疡或 Charcot 关节。感觉或本体觉的障碍可导致步态异常。运动神经被累及时可发生远端肌肉的无力与萎缩。在感觉与运动障碍之外还可附加有自主神经系统的损害, 后者也可选择性地受到损害, 导致晚间的腹泻、大小便失禁、阳痿或直立性低血压。血管运动症状变动不定。皮肤可较正常苍白且干燥, 有时呈黝黑变色; 可有过度的出汗。在严重与持久的病例中, 常见营养性变化(皮肤平滑发亮、指(趾)甲有凹痕或嵴突、骨质疏松)。

营养不良性多发性神经病变常见于酗酒者与营养不足的病例。原发的轴索病变可导致继发的脱髓鞘变化与轴索破坏, 发生在最长与最粗大的神经中。病因究竟是硫胺缺乏或是其他维生素(如维生素 B₆、泛酸或叶酸)缺乏, 目前还不清楚。维生素 B₆ 的缺乏通常只发生在因结核病而服用异烟肼的病例中; 缺乏维生素 B₆ 或对 B₆ 有依赖性的婴儿可出现惊厥发作。肢体远端的肌肉萎缩与对称性无力通常发展隐袭, 但也可有快速的进展, 有时伴有感觉丧失、感觉异常与疼痛。小腿或足部钝痛、痉挛痛、寒冷感、烧灼感以及麻木症状可以为外界的触碰所加重。在病因学不明的情况下可以给予多种维生素, 但无确实的疗效。

少见地, 有一种纯粹是感觉性的多发性神经病变, 以周围末梢部位的疼痛与感觉异常作为开始症状, 逐步向近端与躯干扩展, 最后是所有各种感觉都丧失。这种多发性神经病变可见于癌肿(特别是支气管癌)的远隔作用, 过量服用维生素 B₆ (>0.5g/d), 淀粉样变性, 甲状腺功能不足, 骨髓瘤与尿毒症。维生素 B₆ 诱发的神经病变在停用维生素 B₆ 后能有缓解。

诊断

在采集病史或进行体格检查的过程中有可能发现一些全身性疾病的线索, 包括皮疹、皮肤溃疡、雷诺现象、体重减轻、发热、淋巴结肿大与肿块。

全血计数可能发现恶性贫血的巨幼红细胞或铅中毒的点彩红细胞。肝功能异常与碱性磷酸酶异常提示可能存在恶性病变。血肌酐测定可能提示肾功能衰竭; 血糖测定可揭露糖尿病。应检查尿中是否有卟啉原、卟吩胆色素原和重金属。异常的血清蛋白与免疫电泳结果有助于支持多发性骨髓瘤或单克隆 γ 球蛋白病引起的周围神经病变的诊断。在适当的情况下, 应作冷球蛋白与各种补体结合试验。应作甲状腺功能测定, 特别对腕管综合征病例。

肌电图与神经传导速度测定有助于证实周围神经病变, 确定具体受损的神

经,判断受损纤维的主要类型(感觉或运动),以及病理性质是属于轴索病变或脱髓鞘变化。脱髓鞘变化引起神经传导速度的减慢,远端潜伏期的延长,与F波;有可能记录到局灶性脱髓鞘性传导阻滞。轴索病变则引起肌电图上的自发活动,诱发电位幅度的降低,而神经传导速度相对保持正常。在腕管综合征中,可发现正中神经在经过腕横韧带的部位上神经传导速度减慢,至拇指外展短肌的潜伏期延长或传导被完全阻滞。远端的感觉潜伏期也有相似的延长。肌肉活检有时可提供特异性诊断(例如,旋毛虫病、肉样瘤病、多动脉炎)。在罕见情况下有进行腓肠神经活检的指征。

预后和治疗

对全身性疾病(例如糖尿病、肾功能衰竭、多发性骨髓瘤、肿瘤)进行对因治疗可能阻止周围神经病变的进展并改善其症状,但恢复缓慢。外伤性病变导致神经完全切断者须进行手术重接。卡陷性神经病变可能需要肾上腺皮质激素局部注射或手术减压。理疗与夹板的应用可防止或减轻肌肉挛缩。

吉兰-巴雷综合征

(Landry 上升性瘫痪;急性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病变)

一种急性的、通常呈快速进展形式的炎症性多发性神经病变,其特征是肌肉无力与轻度的远端部位感觉缺失,约2/3病例是在普通的感染性疾病、外科手术或免疫接种后5天至3周之内发病。

吉兰-巴雷综合征(GBS)是最为常见的获得性脱髓鞘性周围神经病变。病因不明,但可能是自体免疫性。沿着周围神经、神经根与颅神经可发现散在的局灶性节段性脱髓鞘区域,伴血管周围与神经内膜的淋巴细胞与单核细胞的浸润。在严重的病变中,也可发生轴索的变性,而且在少数病例中主要的异常是早期发生的急性轴索变性而不是脱髓鞘变化。

症状和体征

通常开始时先有两下肢相当对称的肌肉无力伴感觉异常,然后症状向上肢扩展。90%的病例在3周之内肌肉无力程度达到最高峰。肌肉无力症状总是比感觉症状或体征更为显著,而且可能在肢体近端症状最为严重。腱反射消失。括约肌功能通常保存。在病情比较严重的病例中50%以上病人有面肌与口咽部肌肉的无力,有5%~10%的病例因呼吸衰竭需要气管插管。在严重的病例中,可发生自主神经系统功能障碍(包括血压的波动)、抗利尿激素分泌不当、心律失常及瞳孔的改变。呼吸瘫痪和自主神经功能障碍可以危及生命。约5%病例发生死亡。

在本综合征的一种少见变型(即Fisher综合征)中,只发生眼肌瘫痪,共济失调和腱反射消失。必须与重症肌无力、急性硫胺缺乏症以及罕见地与肉毒中毒作出鉴别。

诊断

诊断主要根据综合征的临床表现。脑脊液蛋白定量增高，但细胞数不增高。电生理检查异常支持临床诊断，但通常无此必要。2/3 病例在发病时显示出神经传导速度的减慢与节段性脱髓鞘变化的征象。提示近端脱髓鞘变化的 F 波潜伏期有延长倾向。

鉴别诊断 某些有毒物质（例如有机磷）作用于神经肌肉接头点（见下文神经肌肉传递障碍中有关肉毒中毒的讨论，以及第 28 节）。急性脊髓灰质炎有特殊的血清学检查试验，是一种流行性疾病，可引起发热、全身不适以及脑脊液细胞增多症。头虱滋生可引起急性上升性运动性周围神经病变，主要发生在儿童中，伴腱反射消失，但感觉功能正常。驱除头虱后所有症状都缓解。

预后和治疗

大多数病例经过数月以后可有相当大的改善；约 30% 成人病例在发病后 3 年仍有残余的肌肉无力，在儿童病例中这个比例还要高些。残留的运动障碍可能需要重新训练、矫形器械或外科治疗。

约有 10% 的病人在开始阶段好转后，发展为慢性复发性多发性神经病变。病理学和实验室检查发现都与急性综合征相似，但肌肉无力可能较为不对称，而且病程进展也较缓慢。由于反复发作的节段性脱髓鞘变化与重新髓鞘化，病变的周围神经最后变得粗大而可被扪及。

GBS 属于神经内科的急症，需要对病人进行持续的监护，并支持其生命功能。必须保持呼吸道通畅，频繁地测试病人的肺活量，以便在需要时可及时施行辅助呼吸。保持充分的液体摄入，使每天小便量至少达到 1~1.5L。应保护瘫痪的肢体不受到外伤和不受到被头过重的压迫。保暖有助于减轻疼痛，并使理疗得以及早施行。肢体固定不动可以引起关节强直，应尽量避免。应立即开始被动的关节活动，活动范围要充分；当急性症状消退后应开始主动的活动锻炼。卧床不起的病人，应用肝素 5000u 皮下注射，每日 2 次，可能有助。

在 GBS 中，肾上腺皮质激素的应用可使结局恶化，因此不应使用。血浆交换疗法（参见第 129 节）如能在疾病早期就施行对病人有益，是急性 GBS 病例的首选治疗措施。血浆交换疗法相对安全，能缩短疾病病程与住院天数，降低死亡率，并降低永久性瘫痪的发生率。在疾病的开始 2 周内，每天给以 γ 球蛋白静脉滴注 400mg/(kg·d) 能起到与血浆交换疗法相同的效果，而且可能还更为安全。因此，如果病人应用血浆交换疗法未见效，或无血浆交换疗法的设施，或因静脉注射困难或由于血液动力学不稳定而无法进行血浆交换疗法，应该采用 γ 球蛋白治疗。

在慢性复发性多发性神经病变中，肾上腺皮质激素能改善肌肉无力症状，可能需要长时期应用。免疫抑制药物（硫唑嘌呤）与血浆交换疗法对某些病例可能有益。

遗传性神经病变

遗传性神经病变可分类为遗传性感觉-运动性神经病变 (HSMN)，或遗传性感觉性神经病变 (HSN)。(遗传性运动性神经病变见上文上、下运动神经元疾病)。Charcot-Marie-Tooth 病是最为常见的 HSMN (见下文)。其他一些比较少见的 HSMN 大都从出生后即开始发病，病人的功能致残更为严重。HSN 属于罕见，肢体远端痛觉与温度觉的丧失比振动觉与位置觉的丧失更为显著。主要的问题是由于对伤害性刺激无痛觉感受造成的足部的毁损，并频繁发生感染与骨髓炎。

I 型与 II 型 HSMN (Charcot-Marie-Tooth 病、腓骨肌萎缩症) 是相当常见的，通常是常染色体显性遗传的疾病，其特征是肌肉无力与萎缩主要表现在腓骨肌与下肢远端的肌肉。病人可能还有其他变性疾病 (如 Friedreich 共济失调)，或家族中有这些变性疾病的病史。I 型病例在儿童中期发病，表现为足下垂与缓慢进展的远端肌肉萎缩，产生典型的“鹤腿”。手部小肌肉的萎缩开始较迟。可有手套-袜子型分布区域内振动觉、痛觉与温度觉的减退。腱反射消失。在携带有遗传特性但病情较轻的家族成员中，唯一的体征可能是高足弓与锤状趾。神经传导速度有减慢，远端的潜伏期延长。发生节段性脱髓鞘变化与重新髓鞘化。可能波及粗大的周围神经。疾病进展缓慢，不影响病人的寿命。II 型病例的病情演进更为缓慢，肌肉无力通常在中年或以后发病。神经传导速度相对正常，但诱发电位的幅度有所降低。神经活检显示华勒型变性。

III 型 HSMN (增生性间质性神经病变、Dejerine-Sottas 病) 是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病，在儿童期发病，表现为进行性肌肉无力与感觉丧失，伴腱反射消失。开始时可能与 Charcot-Marie-Tooth 病相似，但肌肉无力进展速度较快。也有脱髓鞘变化与重新髓鞘化的发生，周围神经变粗，神经活检显示洋葱球样病变。

肌肉无力的特征性分布、足部畸形、家族病史以及电生理异常可证实诊断。已有针对性的遗传分析方法，但无特殊治疗。在年轻病人中，让病人对疾病的进展有所认识，展开职业性教育性辅导可能有用。应用支架纠正足下垂或进行矫形手术稳定足部可能有帮助。

神经纤维瘤病

属于常染色体显性遗传疾病，有两种类型。1 型即周围型神经纤维瘤病，亦称 Von Recklinghausen 病；2 型较为罕见，为中枢型神经纤维瘤病，其特征为双侧性听神经瘤。

1 型的病理基因位于第 17 号染色体，2 型的病理基因位于第 22 号染色体。在 1 型病例中，神经纤维蛋白 (neurofibromin) 的肿瘤抑制作用出现障碍或丧失。

症状、体征和诊断

1型病例中,有1/3无临床症状而是在常规体检时被发现;1/3病例的主诉是美容的问题;1/3病例具有神经科问题。

特征性的皮肤病变是咖啡牛奶色素斑, (cafe-au-lait macules), 最常分布在躯干、骨盆带以及肘与膝的屈肌皱褶处, 在90%以上的病例中在出生时或婴儿期已明显可见。在儿童后期, 可出现多发的皮肤肿瘤, 呈肉色, 大小不一, 形状各异; 少的只有几个, 多的可以有上千个。罕见地, 可有皮下结节或皮下组织无定形的过度生长(造成不规则、增厚的、变形的结构——丛状神经瘤), 或其下面的骨质的无定形过度生长, 产生怪样的畸形。骨骼的畸形包括骨纤维结构不良症、骨膜下的骨囊肿、扇形脊椎、脊柱侧凸、假关节形成以及蝶骨大翼(即眼眶的后壁)的缺失伴继发的搏动性突眼。

沿着皮下周围神经的通路, 可以摸到多个神经纤维瘤, 后者是由施万细胞与神经的成纤维细胞组成, 很少在青春期前出现。神经纤维瘤可长在神经根上, 可通过椎间孔在椎管内与椎管外都有生长, 形成典型的“哑铃状”肿瘤。椎管内的肿瘤生长可压迫脊髓。丛状神经瘤可累及周围神经, 引起病变远端的功能障碍。颅神经的肿瘤包括可以引起进行性失明的视神经胶质瘤, 以及可以引起眩晕、共济失调、耳聋与耳鸣的听神经瘤(前庭施万细胞瘤)。疾病通常进展加重。

在2型病例中, 发生双侧性听神经瘤, 大约在病人20岁左右时出现临床症状。家族成员中可有胶质瘤或脑膜瘤病史, 某些成员有青少年型白内障。

1型与2型神经纤维瘤病的诊断标准见表183-3。

表 183-3 神经纤维瘤病的诊断标准

类型	标 准
1	<p>必须具备下列2项或以上的条件:</p> <p>(1) ≥ 6个咖啡牛奶色素斑, 后者的最大直径应$>5\text{mm}$ (青春期前病例), 或$>15\text{mm}$ (青春期后病例)</p> <p>(2) ≥ 2个任何类型的神经纤维瘤, 或1个丛状神经瘤</p> <p>(3) 腋窝或腹股沟部位皮肤雀斑</p> <p>(4) 视神经胶质瘤</p> <p>(5) ≥ 2个Lisch小结 (虹膜错构瘤)</p> <p>(6) 1个明确的骨性病变 (例如蝶骨发育不良、或长骨皮质的削薄), 伴有或不伴有假关节形成</p> <p>(7) 父母、同胞兄弟姐妹、或子女中有1人患有1型神经纤维瘤病</p>
2	<p>必须具备下列1项条件:</p> <p>(1) CT或MRI检查发现双侧听神经肿瘤</p> <p>(2) 父母、兄弟姐妹、或子女中有1人患有2型神经纤维瘤病, 加上病人本人有单侧性听神经瘤或下列任何2个病变: 神经纤维瘤、脑膜瘤、胶质瘤、施万细胞瘤、或青少年型后囊膜下晶体混浊</p>

治疗

引起严重症状的神经纤维瘤可作外科切除或放射治疗。外科手术会使受累的神经功能完全丧失。无全面性治疗。有遗传咨询的需要。

Proteus 综合征

一种显性遗传的疾病，其特征为巨头症、脂肪瘤、血管瘤、上肢或下肢的不对称以及大的平底足（moccasin feet）。

本综合征是以希腊神话中变幻不定的海神普罗狄斯来命名。其病因不明。其他的征象包括低血钙症、抽搐发作与肌肉萎缩。治疗限于对症。

神经肌肉传递障碍

重症肌无力是神经肌肉传递障碍中最重要的疾病（见下文）。

Eaton-Lambert 综合征是突触前障碍引起的神经终端乙酰胆碱释放的障碍（参见第 177 节中枢神经系统副癌综合征。）

肉毒中毒也是由于突触前神经终端乙酰胆碱释放降低所致（参见第 28 节）。肉毒杆菌芽胞产生的毒素可与神经末梢的胆碱能神经小支不可逆地结合。结果造成严重的肌肉无力，有时候可危及呼吸功能，在吃食受污染的食物后不久就发生。对重复的神经刺激可有轻度的反应减弱，但在肌肉活动锻炼后或快速（20HZ）重复神经刺激后可出现显著的增强反应。

药物或有毒物质可阻滞神经肌肉接头点的功能。用于治疗重症肌无力的胆碱能药物、有机磷杀虫剂以及大多数神经毒气可以通过过量的乙酰胆碱引起突触后受体的去极化从而阻滞神经传递。可产生瞳孔缩小、支气管分泌增多以及类似重症肌无力的无力症状。氨基糖苷类与多肽类抗生素既能减少突触前乙酰胆碱的释放，又能降低突触后膜对乙酰胆碱的敏感性。特别当药物血清浓度偏高时，这些抗生素可在具有隐匿的或明显的神经传导阻滞的病例中，加重神经肌肉传递的阻断。长期应用青霉胺可引起一种可逆的综合征，其临床与电生理表现和重症肌无力相似。治疗包括停用致病的药物或有毒物质，支持呼吸功能，与重点监护。对胆碱能药物过量引起支气管分泌过多的病例可应用阿托品 0.4~0.6mg 口服，每日 3 次。

僵人综合征的特征是隐袭发病的躯干与腹部，以及较轻地累及下肢与上肢的进展性僵硬。病人在其他各方面都表现正常，体检只发现肌肉肥大与僵硬。肌电图显示的是正常肌肉收缩的电活动。本综合征可能是属于自体免疫性；发现有抗谷氨酸脱羧酶的自身抗体。目前只有对症治疗。地西洋是唯一能稳定地减轻肌肉僵硬的药物。血浆交换疗法的结果尚有争议。

Isaac 综合征是一种原因不明的疾病，主要引起肢体方面的症状。病理机制可能起源于周围神经，因为异常症状可为箭毒素所消除，但通常在全身麻醉下症状仍持续。本综合征必不可缺的特征是肌蠕动——被病人描述为“一袋虫在蠕动”的持续性肌肉颤搐。通常还有手足痉挛、间歇性痛性痉挛、出汗增多以及假性肌强直（在肌肉强力收缩后松弛有阻碍，但无肌电图检查时在真性肌强直症中

所听到的特征性“俯冲轰炸机”的音响)。卡马西平或苯妥英钠能缓解症状。

重症肌无力

由于乙酰胆碱受体丧失或功能障碍所引起的以间歇性肌肉无力为特征的一种疾病。

本病是由于神经肌肉接头点突触后膜乙酰胆碱受体遭受自体免疫攻击所引起,乙酰胆碱受体的丧失或功能障碍阻碍了正常的神经肌肉传递。引起自身抗体产生的始发事件不明。本病主要发生于女性;最常在20~40岁之间发病,但可以发生在任何年龄。

新生儿重症肌无力是一种全身性肌肉无力的综合征,见于12%由重症肌无力母亲所分娩的新生儿,这是由于抗体经过胎盘被动输进胎儿所致。经过数天至数周随着抗体滴定度的下降临床症状也逐步消退。先天性重症肌无力是一种罕见的常染色体隐性遗传的神经肌肉传递疾病,发病于儿童期。不存在乙酰胆碱受体的抗体,因此本病不是自体免疫性疾病。常发生眼肌瘫痪。

症状和体征

最常见的症状是眼睑下垂、复视与活动后肌肉容易疲劳。约40%病例以眼肌症状为发病症状,到最后85%的病例都有眼肌被累及的症状。吮吸、吞咽困难与肢体近端无力常见。感觉功能与腱反射都正常。临床表现的严重程度在数小时或数天内有波动起伏。可发生全面的四肢瘫,特别出现在疾病复发时。某些病例以延髓症状(例如发音改变、吞咽困难、鼻腔反流、呛噎)为发病症状。约有10%病例发生危及生命的呼吸肌无力(肌无力危象)。眼肌型重症肌无力是这种全身性疾病的一种亚型,只累及外眼肌。

诊断

上述任何症状和体征的出现提示重症肌无力可能,在进行腾喜龙试验后症状改善则证实重症肌无力的诊断。腾喜龙是一种抗胆碱酯酶药物,作用时间很短(<5分钟);(进行试验时,用针筒抽足10mg腾喜龙,先静脉注射2mg,如在30秒钟内未见反应,则将余下的8mg全部注入。在重症肌无力病例中可观察到突然的、持续短时间的肌力的改善。腾喜龙试验也能区别肌无力危象和胆碱能危象:静脉注射腾喜龙后肌无力危象的患者症状有好转,胆碱能危象的病例则症状更有恶化。因为可能发生危险的心脏呼吸功能抑制,在进行试验前要准备好维持呼吸功能的抢救设施以及阿托品(作为解毒剂)。

电生理试验与血清学检查的异常发现对模棱两可的诊断可起证实作用。在60%重症肌无力病例中,重复的2Hz或3Hz神经刺激可引起肌肉复合动作电位的幅度出现递减反应。应用单纤维肌电图可使阳性率提高到95%。在全身性重症肌无力病例中,90%病人血清中可找到乙酰胆碱受体的抗体,在眼肌型重症肌无力病例中这种抗体只见于50%病例。抗体滴定度的高低与疾病程度的轻重无

相关性。纵隔的 CT 或 MRI 检查可显示伴发的胸腺瘤。

治疗

重症肌无力是不容易处理得很好的一种疾病，因此，大多数病例即使病情呈中等严重，最好也是请有经验的专科医生来治疗。

抗胆碱酯酶药物与血浆交换疗法可减轻症状；肾上腺皮质激素、免疫抑制剂与胸腺切除术通过干预自体免疫的发病机制可能改变疾病的病程。

吡啶斯的明 60~240mg 口服，每 3~4 小时 1 次，是最常用的抗胆碱酯酶药物。应根据个别病人的具体需要来细心调整用药剂量，出现轻度的病情加重时须要增加剂量。有严重吞咽困难而且特别在晨间无法吞咽的病例可以在晚间应用长效胶囊制剂。这类药物可引起腹痛与腹泻，应用吡啶斯的明时这方面的不良反应要比应用新斯的明时为轻。如出现胃肠道副作用，可口服阿托品 0.4~0.6mg，每日 2~3 次，或普鲁本辛 15mg 口服，每日 3~4 次。如必须进行注射治疗（例如有吞咽困难者），新斯的明 1.0mg 相当于口服吡啶斯的明 60mg。抗胆碱酯酶药物不一定能使所有症状都缓解，特别是对外眼肌的瘫痪；可应用麻黄素 25mg 口服，每日 3~4 次，作为辅助药物。对病人的用药情况以及临床症状的变动都应留心监测。出现呼吸肌轻瘫且对药物不起效应者需要完全的辅助呼吸（参见第 66 节机械通气）。

过量应用新斯的明或吡啶斯的明可加重肌肉无力，在临床上与重症肌无力症状恶化无法区别。也有可能出现疾病对药物不应现象。因此，如果一个原来情况属于良好的病人出现病情的恶化，应通过静脉注射腾喜龙来明确其中原因。如果注射后症状有改善，说明抗胆碱酯酶药物维持用量不足。如果注射后症状有加重，则说明是胆碱能药物过量，或疾病处于对药物不应状态。

肾上腺皮质激素作为长期治疗很有用，作为危象的治疗则用处不大。隔天服用强的松 60~70mg 通常能在数月内诱导病情改善，随后应将强的松剂量逐步减至最低维持量。硫唑嘌呤 150~200mg/d 有相似的成功率。使用这些药物时要掌握好各种注意事项。

对大多数全身性重症肌无力病例有适应证进行胸腺切除手术；术后有 80% 病例病情缓解或只需要较低的维持量药物。如发现胸腺瘤，应作全切除，以防止其在纵隔内扩散。在胸腺切除手术之前进行血浆交换疗法可能有用，后者也可在难治性病例与发生危象时应用。

第184节 肌肉疾病

肌营养不良

一组遗传性、进展性的肌肉疾病，各种类型在临床上的区别在于肌肉无力选择性分布的不同。

Duchenne 型肌营养不良是最常见与最重要的一种类型（见下文）。

面肩肱型（Landouzy-Dejerine）肌营养不良是一种常染色体显性遗传的疾病，其特征是面肌和肩胛带肌肉的无力，通常在7~20岁之间发病。在大多数家族中，致病基因位于染色体4q35，但具体的基因缺陷尚未确定。吹口哨有困难，闭眼有困难，由于稳定肩胛骨的肌肉无力上臂抬动有困难，均在早期就出现。在某些病例中发生胫前肌与腓骨肌的无力。虽然发生足下垂但行动能力一般不至于丧失。预期寿命也正常。

在肢带型肌营养不良中，无力发生在肢带（肩胛带或骨盆带）部位。结构性蛋白如抗肌营养不良蛋白（dystrophin）相关的一些糖蛋白或非结构性蛋白（如一些蛋白酶）可被累及。若干染色体位点已被确定：在常染色体显性型病例中有5q（基因产物不明），在隐性型病例中有2q、4q（ β -肌葡聚糖）、13q（ γ -肌葡聚糖）、15q（钙蛋白酶，Calpain）以及17q（ α -肌葡聚糖，或 adhalin）。

Duchenne 型肌营养不良

一种X连锁隐性遗传病，其特征为进行性近端肌肉无力，伴肌纤维的破坏与再生，以及为结缔组织所取代。

本病是由于Xp21位点上的基因突变所引起，结果造成抗肌营养不良蛋白的缺失，后者是肌细胞膜内部的一种结构性蛋白质。发病率为1/3000男性活产新生儿。

症状典型地出现在3~7岁的男孩中；表现为摇摆步态，足趾着地的行走姿势，脊柱前凸，频繁跌跤，以及站起与登楼的困难。骨盆带肌肉的受累及早于肩胛带。症状稳步进展加重，可发生肢体屈曲性挛缩与脊柱侧凸。可发生肌肉坚实的假肥大（在小腿部最为显著，某些增大的肌组为脂肪与纤维组织所取代）。大多数患儿在10~12岁之前就得困坐在轮椅上，在20岁之前死于呼吸系统并发症。虽然90%病例都有心电图异常，但心脏病变通常都不引起临床症状。1/3病例有轻度的、非进展性的智能障碍，主要影响言语表达能力更甚于操作能力。

Becker 型肌营养不良是一种病情较轻的变型，也是由于Xp21位点上的突变所造成。抗肌营养不良蛋白的数量或分子量有所降低。病人通常能保持下地行

动,大多数病人能活到三四十岁。

诊断和治疗

诊断的依据是特征性的临床表现、发病年龄、家族病史以及来自肌电图、肌肉活检与抗肌营养不良蛋白免疫印迹检查的支持性证据。血清肌酸激酶有显著增高(可高达正常的50~100倍),这种肌酶的增高开始于疾病临床症状出现之前以及疾病的早期阶段。神经传导速度正常;肌电图显示迅速募集的、短促的低电位的运动单位活动。肌肉活检显示肌纤维坏死,存活的肌纤维大小不一。对肌肉活检组织进行抗肌营养不良蛋白分析是首选诊断性措施;在Duchenne型病例中测不出抗肌营养不良蛋白。对周围血液白细胞中分离出的DNA进行突变分析,在约65%病例中发现抗肌营养不良蛋白基因有缺失或重复。约25%病例中有点突变。

应用常规检查方法(家系分析、肌酸激酶测定、胎儿性别检测),结合重组DNA分析技术与肌肉组织抗肌营养不良蛋白的免疫印迹分析,可查出本病基因携带者并作出产前诊断。建议将这些对象转诊至在这些领域内有专业经验的医学中心。

目前无特殊治疗。不过,每天服用强的松可引起显著的、长期的临床病情的改善。但是由于强的松可能带来的不良反应,建议只在具有重大功能衰退的病例中使用。目前也无可行的基因治疗。应尽可能鼓励病人从事适度的活动锻炼,在缓慢进展的病例中可考虑矫形外科手术。在病情严重的病例中,被动活动有助于延长病人下地行动的时期。应避免肥胖带来的额外负担;热卡的需要以低于正常为宜。有遗传咨询的需要(参见第247节与第286节)。

肌 病

肌病包括先天性肌病和代谢性肌病,后者包括线粒体肌病与糖原贮积性肌病。

先天性肌病是一组异质性的疾病,共同点是引起婴儿期的肌张力过低或儿童期运动发育里程碑的延迟。有一种常染色体显性遗传的线状体肌病与1号染色体上的 α -原肌球蛋白基因相关,而一种隐性遗传型则与2号染色体相关。其他一些类型则是由染色体19q上斯里兰卡肉桂碱受体(ryanodine receptor;涉及肌质网的钙离子释放通道)基因的突变所造成。常见骨骼畸形与异常形态。肌肉组织的组织化学与电镜检查可以发现特殊的形态变化而获得确诊。

线粒体肌病有多种类型,有轻的、只引起缓慢进展外眼肌无力的类型,也有严重的、可以致命的婴儿性肌病与多系统性脑肌病。有一些已经确定的综合征,相互之间有某些重叠。已经确定的累及肌肉的综合征包括进行性外眼肌瘫痪、Kearn-Sayre综合征(眼肌瘫痪、色素沉着性视网膜病变、心脏传导阻滞、小脑

性共济失调与感音神经性聋)、MELAS综合征(线粒体脑肌病、乳酸性酸中毒与脑卒中样事件)、MERFF综合征(肌阵挛性癫痫与破碎红纤维)、肢带型分布的肌肉无力以及婴儿性肌病(良性或严重且致命)。肌肉活检标本经过改良的 Gomori 三色染色法显示出破碎红纤维,后者是由于线粒体过量的积聚所引起。还可以查出底物的转运与利用、Krebs 循环、氧化磷酸化或呼吸链方面的生化缺陷。已发现许多线粒体 DNA 的点突变与缺失,以母系的非孟德尔方式遗传。发生核编码的线粒体酶的突变。

糖原贮积性肌病是一组罕见的常染色体隐性遗传的疾病,其特征是由于碳水化合物代谢中特殊的生物化学缺陷导致骨骼肌内有异常的糖原贮积。这些疾病的临床症状可轻可重(参见第269节糖原贮积病)。在比较严重的酸性麦芽糖酶缺乏症(Pompe病)中,有 α -1,4-糖苷酶的缺失,在1岁以内症状就已很明显,在2岁以前夭折。在心脏、肝脏、肌肉与神经内都有糖原的贮积。在一种程度较轻的型式,由于酶的缺乏,在成人中发生肢体近端肌肉无力,以及横膈的肌肉无力,造成换气功能不足。在肌电图上常见脊旁肌内有肌强直性放电,但临床上并无肌强直症状。其他的一些酶缺乏(表269-4)可引起运动锻炼后出现的痛性痉挛,与后继的肌红蛋白尿症。前臂缺血性运动试验不出现相应的血清乳酸盐的增高支持本病诊断,特殊的酶的缺乏证实本病的诊断。在肌红蛋白尿发作期,为防止发生肾功能衰竭,利尿非常重要。大多数病人能学会限制自己的体力活动,并在运动锻炼多进液体。

离子通道病变

一组由累及离子通道的基因突变引起细胞膜传导系统障碍所致的伴有功能异常的神经肌肉疾病。

肌强直性疾病

以随意肌收缩后松弛异常减慢为特征的一组疾病,是由肌膜异常所造成。

肌强直性肌营养不良(Steinert病)是一种常染色体显性遗传的多系统疾病,其特征是肌营养不良的无力加上肌强直。其分子缺陷是染色体19q上肌强直蛋白-蛋白激酶基因(myotonin-protein kinase gene)的3'未翻译部位内有CTG重复序列。症状可发生在任何年龄。程度轻重不一。肌强直主要表现在手部,眼睑下垂常见,甚至见于症状很轻的病例。严重的病例表现出显著的周围性肌肉无力,往往伴有白内障、过早秃顶、斧形脸、心肌传导缺陷、睾丸萎缩以及内分泌异常(例如糖尿病)。常有精神发育迟缓。病情严重的病例在50岁发生死亡。

先天性肌强直症(Thomsen病)是一种罕见的常染色体显性遗传的肌强直症,通常于婴儿期发病。在若干家族中,本病与7号染色体上骨骼肌氯离子通道

基因相关。最令病人感到麻烦的无痛性肌强直发生在手部、腿部与眼睑、在活动锻炼后症状改善。肌肉无力通常很轻微。肌肉可以出现肥大。诊断通常是典型的外表，握手后不能立即松开，以及直接叩击肌肉可引起肌肉持续的收缩。在进行肌电图检查时，肌强直引起典型的“俯冲轰炸机”样的声响。家族史很重要。

在先天性肌强直中，口服苯妥英钠 $5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，硫酸奎宁 $300\sim 600\text{mg}$ ，每日 $2\sim 3$ 次，或普鲁卡因酰胺从小剂量开始逐步增加至 $4\sim 6\text{g}/\text{d}$ ，可减轻肌强直与挛痛。在肌强直性肌营养不良中，肌强直症状很少需要治疗；奎宁或普鲁卡因酰胺可加重心脏传导阻滞。肌肉无力对药物治疗不起效应，但主动或被动的活动锻炼有帮助。硝苯地平可用于治疗对其他药物不起效应的肌强直。

家族性周期性瘫痪

一组少见的常染色体显性遗传疾病，其特征是发作性的肌肉松弛性瘫痪，伴腱反射消失与肌肉对电刺激不起反应。

低血钾型病例是由于 1q 染色体上双氢吡啶受体相关的钙离子通道基因的突变所造成。高血钾型病例则是由 17q 染色体上骨骼肌钠通道 α -亚单位 (SCN4A) 的编码基因突变所引起。

症状和体征

意识无改变。在低血钾型病例中，通常在 16 岁前开始发病。在剧烈活动后的隔天早晨，病人醒来往往会发现肌肉无力，无力症状可能很轻而且只局限于某些肌组，或者可出现四肢瘫痪。进食碳水化合物丰富的膳食可激发肌肉无力的发作。眼肌、延髓支配的肌肉以及呼吸肌肉不受累及。血清钾与尿钾降低。肌肉无力可持续 24 小时。

在高血钾型病例中，发病年龄往往较早，发作持续时间较短，较为频繁，而且程度较轻。活动锻炼后休息下来或禁食能激发发作。常见肌强直症状。眼睑的肌强直可能是唯一的症状。

诊断和治疗

最佳的诊断线索是典型发作的病史。在发作当时应测定血清钾。葡萄糖与胰岛素可激发低血钾性周期性瘫痪，氯化钾可激发高血钾性周期性瘫痪，但这种激发试验只应在医学中心有经验的医生主持下进行，因为可以发生呼吸瘫痪或心脏传导阻滞。鉴别诊断包括任何原因引起的持续的低钾血症和甲状腺功能亢进，特别在东方民族的男性中。

避免饱餐碳水化合物丰富的膳食与剧烈的活动锻炼，以及口服乙酰唑胺 $250\sim 2000\text{mg}/\text{d}$ ，可有助于预防低血钾性发作。治疗急性低血钾性发作，可给予口服氯化钾（10% 不加糖水的溶液剂型） $2\sim 10\text{g}$ 。频繁进食高碳水化合物、低钾的膳食，避免禁食，以及强烈的活动锻炼有助于预防高血钾性发作。在高血钾性

发作发病初，轻度的发作可以为轻度的活动锻炼以及2g/kg的碳水化合物的摄入所顿挫。对已经确立的发作则需应用噻嗪类药物、乙酰唑胺、和/或 β -激动剂气雾剂；严重的发作则需静脉葡萄糖酸钙。

(蔡 琰 译)

第 15 章

精 神 障 碍

第 185 节	医学中的精神病学问题	1783
	精神科转诊	1784
	心身医学	1784
	Munchausen 综合征	1787
第 186 节	躯体型障碍	1788
	躯体化障碍	1788
	转换性障碍	1790
	疑病症	1791
	疼痛障碍	1791
	躯体变形障碍	1792
第 187 节	焦虑障碍	1793
	惊恐发作和惊恐障碍	1794
	恐怖障碍	1796
	广场恐怖	1796
	单纯恐怖	1797
	社交恐怖	1797
	强迫障碍	1798
	创伤后应激性障碍	1799
	急性应激性障碍	1800
	广泛性焦虑障碍	1801
	躯体障碍或成瘾物质所致的焦虑	1801
第 188 节	分离性障碍	1802
	分离性遗忘	1802
	分离性神游	1803
	分离性身份识别障碍	1804
	人格解体障碍	1807

第 189 节	心境障碍	1808
	抑郁症	1815
	心境恶劣障碍	1823
	双相障碍	1823
	环性情绪	1829
第 190 节	自杀行为	1830
第 191 节	人格障碍	1835
第 192 节	性心理障碍	1840
	性功能障碍	1842
	性欲低下	1843
	性厌恶	1844
	躯体疾病引起的性功能障碍	1845
	物质成瘾引起的性功能障碍	1845
	男性性高潮障碍	1846
	性身份识别障碍	1846
	易性癖	1847
	性偏好障碍	1848
	恋物癖	1849
	异装癖	1849
	恋童癖	1850
	露阴癖	1850
	窥阴癖	1851
	性受虐癖	1851
	性施虐癖	1851
第 193 节	精神分裂症及其相关障碍	1852
	精神分裂症	1852
	短暂精神病性障碍	1860
	分裂样精神障碍	1860
	分裂情感性障碍	1861
	妄想性障碍	1861
第 194 节	精神科急诊	1862
第 195 节	药物使用和依赖	1867
	酒中毒	1870
	阿片类依赖	1875

抗焦虑药及催眠药类依赖	1879
大麻类依赖	1881
可卡因类依赖	1883
苯丙胺类依赖	1884
致幻剂类依赖	1885
苯环己哌啶的应用	1886
挥发性溶剂依赖	1887
挥发性亚硝酸盐	1888
第196节 进食障碍	1888
神经性厌食症	1888
神经性贪食症	1890
暴食症	1891

第185节 医学中的精神病学问题

只重器官和疾病而忽视这器官和疾病的主体的一个个人的诊断和治疗方法通常是错误的。如果能够把患者所叙述的症状和功能缺损与其原先的人格和个性联系起来考虑的话，必然有助于了解导致主诉和缺损的性质和原因。

为评估病人的个性，医生应将他作为一个完整的人来关心他，并倾听他的话。如果检查谈话的方式很生硬，时间又较仓促，态度较冷淡，那就难以获得有关资料。为追溯目前疾病的病史，提一些开放性的问题，让患者敞开思想，用自己的话来叙述疾病遭遇，这不一定须很长时间，但可使病人讲出相关的社会环境及情感反应。

应当询问病人的社会背景、以往临床各科和精神科的病史以及在生命中各时期的适应情况。童年时期父母的性格和家庭气氛，都是重要的资料，因为一个人的个性对于他应付疾病和挫折有着很大的关系，而个性特点却部分地决定于童年时期的经历。患者在学校期间的行为、交友、应付不同的家庭和社会角色、工作的稳定和效率、性适应、社交方式以及婚姻的质量和稳定性均有助于了解其人格。医生还应该仔细问清是否滥用烟酒或成瘾物质、驾驶习惯以及有无反社会行为的迹象等。患者对于人世沧桑——挫折、失败、失落或以往患病时的态度等也很重要。

通过上述询问可以获得有关人格的廓图，包括以下一些特质：自恋、不成熟、过分依赖、焦虑、否认疾病的倾向、戏剧化的行为表现；或者相反，显得很谨慎、很谦逊、很能适应生活。特别是，这些病史资料可以说明患者在应激情况下会反复表现出什么样的行为类型，也就是说，问题究竟会表现在躯体症状方面

(如头痛、腹痛)、在心理症状方面(如恐怖、抑郁)、还是在社交行为方面(如退缩、反抗)。也应注意对服药的一般或特殊形式(如刻板、过度镇静)以及对医生和医院的态度。有了这些资料,医生才能更好地解释患者的叙述,才能预料他会对自己的疾病采取什么样的态度和出现什么样的反应,进而采取合理的治疗。

在谈话同时的观察也能提供有价值的资料。病人可能抑郁悲观还是愉快随和,是否否认疾病,他可能相当温和友善,也可能显得冷酷多疑。非言语性交流常会显露出患者在言语性交流中所否认的态度和感情。例如,一个病人在谈到父母的死亡时流泪或“呜咽”,说明悲伤情绪仍然在困扰着他。眼眶噙着泪珠,或其他种种表现,都可以当作体征记录在病史中。与此相似,假如患者口头上否认发怒、焦虑或抑郁,而他的姿态、手势和面部表情却表示出这些感情的话,就需要进一步询问,以便澄清应激所在,以及与疾病有关并会导致情绪抑郁的情境。然而,医生也应警惕并且记住有无误解的地方。因为,患者的内心冲突可能与疾病确有关系,也可能无关紧要,或者仅是偶与躯体疾病同时并存而已,这种关系必须经过慎重分析后才能正确判断。

精神科转诊

约10%的住院病人需要精神科会诊。其中许多是企图自杀,而相当多的一部分是需要予以治疗的其他心理问题。特别重要的是谵妄、痴呆(参见第171节),以及由于器质性或代谢性脑病所致的功能性精神症状。这些病人由于其复杂性、困难性和易复发等而需精神科医生转诊。

在决定转诊前,先由基层保健医生与精神科医生讨论一下,这样就可以避免不必要的转诊,或者使转诊更为合适。如果已经决定转诊,应坦率向病人讲明。

心身医学

(生物心理社会医学)

心理因素可能是某些躯体疾病直接或间接的病因,而在另外一些疾病,精神症状可能是病损殃及神经系统或内分泌器官时的直接表现。心理症状也可能是对于躯体疾病的一种反应。“心身”这一名称,从广义上说,可以包括以上这些可能性,但也更强调情绪障碍和心理因素在躯体疾病和残疾中广泛的内在联系。

比较狭义地说,“心身”是指心理因素在病因上具有一定意义的情况。然而,即使在这类疾病,病因也是十分复杂而多样的,心理因素并非唯一原因。一般

说,必须有一种生物学成分(如胰岛素非依赖型糖尿病的遗传倾向),与心理反应(如抑郁)以及社会应激(如失去爱人)结合在一起,才会形成一套产生疾病的条件,这就称为生物心理社会性。应激性事件和心理反应可以被看做是疾病的诱发因素。这种心理反应没有什么特异性,可以出现在多种疾病,如糖尿病、红斑狼疮、白血病及多发性硬化等。即使在同一种疾病中,心理因素的重要性在不同病人个体之间也是有很大变化的(例如,遗传、过敏、感染以及患者的个性等因素在不同程度上相互作用而导致哮喘)。

心理应激甚至能诱发或改变一些器质性疾病的病程。情绪显然能影响自主神经系统,并进而影响心率、出汗或排便。精神神经免疫学已经显示,各种反应间的内在关系影响精神(大脑)并通过淋巴细胞和淋巴液而立即转化为免疫反应。例如,鼠的免疫反应可以因条件刺激而降低;在人类,在体实验显示带状疱疹的延迟性皮肤过敏反应有所降低,甚至离体实验中也可发现其对淋巴细胞的刺激有所减弱。大脑和免疫系统之间相互作用的途径和机制尚待进一步明确,但通过脾和胸腺的淋巴细胞和巨噬细胞附近发现的神经末梢已经提示存在神经递质的受体。

心理因素也可间接影响躯体疾病的病程。通常,病人如有否认疾病或病情严重程度的倾向,那就会使他不愿遵从服药规则或者拒绝治疗。例如,糖尿病患者可能因为需要无休止地依靠注射胰岛素或饮食限制而出现抑郁并进而否认有这些必要和拒绝治疗。结果可能导致假性糖尿病,这种情况只有当病人关于依赖的冲突得到解决以后才可能得到控制。否认的机制也可以引起高血压或癫痫病人不按规则服药,或使有些病人拒绝诊断所必需的检查或拒绝手术。

医生所要对付的疾病,越来越多地是那些会导致长期残疾或易于复发的病种,例如心肌梗死、高血压、脑血管疾病、糖尿病、恶性肿瘤、类风湿性关节炎、慢性呼吸系统疾病等。而心理和社会刺激往往与这些疾病纠缠在一起,因果分辨不清。这些刺激还与其他不少因素相互作用,影响着这些疾病的临床病程。这些因素一般是指遗传素质、个性特点以及由个人遭遇所致的植物神经系统及内分泌影响。

反映心理状态的躯体症状

心理社会应激会导致内心冲突,并且要求患者对之作出适应性反应,这种反应有时也会以某种躯体疾病形式,即“伪装”成器质性疾病的某种症状表现出来。病人(有时医生也是如此)往往忽视甚至否认存在的情绪问题。至于形成这些症状的机制,迄今尚未阐明,一般归因于紧张,它可直接地以肌肉紧张的形式,或是通过转换过程表现出来。

转换机制是一种把内心冲突和焦虑转变成躯体症状的潜意识过程。它在传统上与癔症性(戏剧样)行为有关(参见第186节和191节)。但在初级保健医疗中,不应把转换与癔症联在一起考虑,因为转换可见于不同性别的各种疾病。转

换这一类症状形式是繁忙的通科医生几乎天天都可遇到的，但遗憾的是很少有人认识到这点。于是，往往为了寻找有无器质性疾病的依据，而让这种病人去进行各种费用昂贵、甚至有危险性的检查。

几乎病人所能想象到的任何症状，都有可能变成转换症状。最常见的是疼痛（如非典型的面部疼痛、模糊的头痛、定位不清的腹部不适、绞痛、背痛、颈痛、排尿困难、性交疼痛、痛经等）。病人可能无意识地选择一个症状，因为它具有其心理社会状况的比喻意义。例如，某病人在遭女友拒绝后感到胸痛（心碎），另一病人因生活负担过重而感到背痛。此外，病人也可从别人那里借用到某一症状，如某医科学生见到过淋巴瘤患者后会想象自己淋巴结肿大，或者某人在同事或亲戚罹患心肌梗死后，自己也出现了胸痛。另外还有病人是在以前确实患过某一器质性疾病的症状后（如骨折的疼痛、心绞痛或腰椎间盘突出引起的腰腿痛）出现这个症状。在心理社会应激时，这样的症状便以心因性症状的面目重新出现或虽经有效治疗仍持续存在。

集体癔症（流行性癔症）系转换的一种变化形式，表现为一群人突然变得关注于某一问题（如食物中被放毒或空气中含有某种有毒物质），并且出现与首先描绘这一问题的人相仿的症状表现。最常见的集体癔症发生于青春期前或青春期的在校学生，但它也可见于其他情形。尽管该症富有戏剧性且在开始时诊断有一定困难，但它最终通常会显而易见且结局良好。

焦虑和抑郁是心理应激通常会引起的情感变化，可以在任何躯体系统表现出来成为症状。如果涉及几个系统，而且患者诉述痛苦和担忧的心情，那么诊断当无困难。但是如果症状只表现在某一个系统，而且患者并不强调情绪不佳，那么在诊断上就会发生问题。这种病例往往被称为隐匿性抑郁症，而另有一些病例似乎称为隐匿性焦虑更为合适。常可见到这些病人情绪恶劣，以及一些抑郁性症状如失眠、自卑、精神运动性迟缓和悲伤的表情等，但是病人自己却否认心情真正抑郁，而把它归咎于躯体疾病。有时，患者可能认识到抑郁或焦虑的存在，但却坚持认为它是继发于那种难于捉摸的躯体疾病的后果。

躯体障碍的心理反应

个性不同的病人对于患病会产生不同的反应。例如，他们对于诊断会有不同的理解（或缺乏理解），他们对医生的态度和交流会有不同的反应。此外，不同的慢性疾病会有不同的心理效应，对于药物副作用的反应也有非常大的差异。

不少复发性或慢性躯体疾病病人会体验到抑郁心情，后者又会加重疾病的残疾程度，结果形成恶性循环。由于帕金森病、心力衰竭或类风湿性关节炎等病所致的健康削弱会引起抑郁反应，然后又转而使健康感进一步恶化。抗抑郁药物能使这种情况有所改善。

对于那些丧失了躯体主要功能或丧失了部分肢体（如脑卒中、截瘫、脊髓损

伤)的病人,特别难以作出评价。我们必须在下述两者间作出仔细的鉴别:一是需要给予传统精神科治疗的反应性抑郁症,另一类是抑郁程度虽轻但实质上是一种与严重的躯体疾病相称的恶劣心境障碍,也可能是悲伤、沮丧、退缩与退隐的综合表现。后一种情况常随病人的临床状况而波动,应用心理治疗和抗抑郁药物治疗的效果并不太好。如果康复的过程比较顺利,或者病人已经适应了新的情况,那么病情会逐渐好转。在康复医院里,医护人员常会轻易地诊断“抑郁症”,而实际上并非如此,或者会在实际上存在抑郁症时却又漏诊。鉴别诊断是件难事,最好是由经过精神科训练的、对于这种躯体疾病患者的处理又有临床经验的内科医生作为顾问。

Munchausen 综合征

游走于医院之间要求治疗的病人反复捏造出躯体疾病——通常为急性、戏剧性和易使人相信的疾病。

Munchausen 综合征病人会捏造许多躯体疾病(如急腹症等)。这种病人的腹壁上遍布瘢痕,或者其一个手指或一条腿已被截去。发热的原因常常源于自己搞出来的脓疮,从中培养出的往往是大肠杆菌,说明了感染病菌的来源。

Munchausen 综合征病人始终是内外科医生的一个负担。然而这种病本质上是精神疾病,伪装症状并非仅仅是一不诚实行为,而是有着严重的情绪问题。他们可能具有表演性的人格特征,但十分聪明和机智。他们知道怎样模仿疾病,对医学也有着相当的了解。虽然他们有意识地伪装疾病,但是这不同于诈病,因为他们伪装疾病的动机以及借此寻求他人关注的企图是潜意识的。

通常这种病人在幼年时有情感上和躯体上的受虐史。他们往往有着自我认同方面的问题,情感反应强烈,冲动控制能力差,现实感缺乏,或有短暂的精神病性发作,以及人际关系不稳定。他们既想得到照顾,却又无法信任领导或上级,表现为想摆布上级,招惹或考验他们。事后又感到内疚,并有惩罚自己以此赎罪的想法。

通过替代的 Munchausen 综合征是该综合征一种奇特的表现形式,该综合征中,通常孩子成为了病人的替代者。这些有问题的父母谎报病史甚至用药物伤害他们的孩子,或者在尿液样本中加入血液或细菌污染物以伪装疾病。这些父母在替孩子看病时常表现出十分关切、富有责任心。孩子时常病得很重,频繁住院,甚至死亡。

各种做作性障碍与 Munchausen 综合征有些相似。这些患者有意识制造某些疾病的临床表现,如他们故意伤害自己的皮肤,给自己注射胰岛素,或接触明知会引起反应的过敏源。然后他们去找医生治疗,但同时又不断制造疾病或设法维持原先的疾病以破坏治疗效果。这些病人与 Munchausen 综合征的区别是,他们

一般伪造一种疾病，并且往往是在巨大的社会心理应激下所为。他们并不会从一个医院到另一个医院，或一个医生到另一个医生到处寻求治疗，并且他们的治疗效果通常都较为满意。

治疗

具有精神病性症状表现的 Munchausen 综合征很难治好。认可病人的伪装固然能减轻其紧张，但是他们的要求会不断升级，最后超过医生力所能及的程度。如果当面拒绝他的治疗要求的话，便会使他愤怒，于是换另一个医院治疗。病人往往拒绝精神科治疗，或者设法蒙骗过去，但一般还是会接受咨询会诊和按期随访，这至少可以帮助他渡过危机。实际上我们对这种病人的处理只限于及早识别和作出诊断，尽力避免具危险性的检查方法或过多的不必要的药物治疗。

对于那些做作性障碍的患者，应给予一个相应的疾病诊断，而不是指责。医生在给患者一个可以接受的疾病诊断时，应同时告诉病人，只要他和医生合作，就可以解决其表面疾病之下的心理问题。治疗时通常需要一名家属，并且要将患者的问题作为一个疾病而不是欺骗行为来讨论，例如，告诉家属疾病的发生机制。

第 186 节 躯体型障碍

一组表现为躯体症状的精神障碍，该躯体症状不能完全用具体疾病来解释，并导致病人痛苦，影响社会、职业和其他功能。

躯体型障碍是一个相对较新的名称，也就是许多人所称作的心身疾病。在躯体型障碍中，患者的躯体状况既不能解释躯体症状又不能解释其严重程度和病程。躯体型障碍包括躯体化障碍、未分化的躯体型障碍、转换性障碍、疑病症、疼痛障碍、躯体变形障碍和未分型的其他躯体型障碍。

躯体化障碍

一种慢性而严重的精神疾病，表现为不能完全用躯体疾病解释的反复发作的躯体不适（包括疼痛和胃肠道的（GI）、性的以及神经系统的症状）。

本病病因不明，具有家族高发性。自恋性人格特征（如明显的依赖性和不能承受挫折）和具体不适主诉有密切联系，潜意识中患者以躯体症状获取注意和照料。

本病女性中发病率较高。女性患者的男性亲属中，反社会人格障碍和物质依赖的发病率较高。

症状

本病最早以模糊的躯体不适主诉形式出现于青少年时期和成年早期。可以是身体的任何部位，特殊的症状和出现频率有跨文化差异。在美国，典型的症状是头疼、恶心和呕吐、胀气、腹部疼痛、腹泻和便秘、月经不调、性冷淡、尿失禁。男性病人常主诉勃起不能和射精障碍。常见各种神经系统体征。虽然本病以躯体性症状为主，但也可伴有焦虑和抑郁。通常病人在陈诉时，显得戏剧化和情绪化，称这些症状“不能承受”、“难以描述”，或者“难以想象”。

病人在人际关系中表现出极强的依赖性。他们越来越多地寻求帮助和情感支持，一旦不能满足，便勃然大怒。他们常表现得富有表演性和诱惑性。他们以威胁和自杀相恐吓，以达到操纵别人的目的。对治疗一旦不满意，他们会不断更换医生。

症状的严重程度和持续时间反映出病人在生活的各个方面需要被人照料的强烈愿望。这些症状在帮助病人逃避作为成年人所应承担的责任的同时，也是对病人自己的惩罚，给其带来痛苦，它事实上反映了病人情感深处的无价值感和内疚感。

诊断

病人不知道疾病的病因所在，所以要求医生给予检查和治疗。而医生通常也是通过许多检查以排除可能的可以解释其症状的躯体疾病。由于这些病人与此同时可能伴发其他躯体疾病，所以当躯体症状发生显著改变时，应对病人进行必要的查体和实验室检查。即便病人和医生已建立了良好的医患关系，专科医生的咨询常常也是需要的。

诊断标准包括躯体症状起病于30岁以前，疼痛至少累及身体四个部位，两项以上的GI症状，至少存在一项性或生殖系统方面的症状，至少存在一项神经系统症状（疼痛除外）。主诉症状的戏剧性以及病人具表演性、依赖性、操纵性的个性素质和自杀行为都是对本诊断的支持。人格障碍，特别是表演型人格障碍、边缘型人格障碍和反社会型人格障碍（参见第191节）常和躯体化精神障碍有密切关系。

如果病人存在持续、反复的躯体形式的问题，但均不符合以上各项诊断标准，这种情况诊断为未分化的躯体型障碍。

躯体化障碍须和广泛性焦虑障碍、转换性障碍和重症抑郁相鉴别。本病以躯体症状为突出表现，具有多发性和持续性特点，缺乏生物学指标和内源性抑郁的特征性症状。本病的自杀行为也显示出表面和企图操纵的特征。

预后和治疗

躯体化障碍的疾病严重程度可呈波动性，但持续终身。很少有长时间的完全缓解。部分病人多年以后变得明显抑郁，其自杀行为（真正的自杀）越发具有危险性。

本病治疗非常棘手。如果告诉病人其症状完全是心理因素所致，他们会有挫折感进而大怒。药物治疗常常无效。即便病人同意精神治疗，心理治疗也少有效果。通常最有效的治疗是建立平稳、牢固和支持性的医患关系，以帮助病人减轻症状，避免不必要的诊断和治疗性程序。

转换性障碍

心理冲突引起躯体症状，在其潜意识中转换成类似神经系统的疾病。

转换性障碍起病于青少年或成年早期，但也可以是任何年龄。女性多见。那些不完全符合转换性障碍或躯体化障碍诊断标准的个别的转换性症状常见于非精神科的医疗过程中（参见第185节）。

症状和诊断

本病的症状在潜意识中形成，范围局限于类似神经系统的疾病，通常是共济失调、无力、单个肢体麻木，或躯体某部分感觉丧失。其他症状包括假性抽搐发作、单一的特殊感觉丧失，如视觉（失明、复视）或听觉（耳聋）、失音、吞咽困难、喉部紧收感和尿潴留。

起病通常和心理社会应激事件有关。症状必须具有临床意义，亦即症状必须严重到足以对病人的社会、职业和其他重要功能造成影响。病人可以仅有一次发作，也可有多次发作，发作时间常常是短暂的。这些有转换性症状的病人住院后，一般2周后病情缓解。然而20%~25%的病人1年之内复发，部分病人症状迁延成慢性。

最初的诊断可能比较困难，因为病人的症状是躯体疾病的表现。同时，医生所受的教育训练使得其总是从躯体疾病中寻找目前躯体症状的原因。通常在经过系统的体格检查和实验室检查、排除与目前症状表现相符的躯体疾病后，才考虑诊断本病。虽然本病诊断中排除可能的躯体疾病非常关键，早期考虑到本病可以避免不必要的昂贵的检查费用和检查本身的危险性，以及过多检查对疾病诊断的延误。诊断中最有价值的线索是转换性症状与已知的解剖和生理机制不符。

治疗

可靠的医患关系是治疗的基础。在排除躯体疾病后，可向病人保证他或她并不存在严重的躯体疾病，通常病人会开始感觉放松，症状减轻。如果病人起病前有心理刺激因素，则心理治疗可能会有帮助。

所有治疗中，没有特别有效的治疗方法。催眠治疗中，在病人被催眠时，可发掘潜在的病理心理机制，病人清醒后可继续讨论这些问题。药物催眠分析和催眠治疗相似，只是病人在药物诱导下进入半睡眠状态。行为矫正，包括松弛治疗对部分病人有效。

疑 病 症

一种对躯体状况的先占观念，由于对躯体症状的错误解释而害怕患有或罹患某种疾病。

症状和诊断

病人对腹鸣、腹胀、腹部突然不适、心脏不适和出汗等症状作出错误解释。病人对症状的部位、性质和持续时间有详细的描述，但所诉症状与所认识的器质性疾病的表現不符合，并且一般没有异常的体征。检查和医生的保证不能减轻病人的忧虑，他们往往认为是医生没有查出疾病根源。躯体症状会进而影响病人的社会和工作能力，给病人带来痛苦。

诊断依据病史和临床检查，病程至少6个月，排除抑郁障碍和其他精神疾病。

预后和治疗

本病为慢性病程，有些病人病程波动，有些稳定，约5%的病人最终缓解。如果抑郁障碍同时伴有疑病主诉，则预示抑郁障碍预后不良。由于病人坚信自己有病，所以治疗十分棘手。但是和内科医生间值得信任的医患关系，特别是定期的看病获得一次次的保证，对治疗疾病有益。如果症状一直没有足够的缓解，可以在内科治疗的同时去精神科就诊，以获得进一步的评定和治疗。

疼 痛 障 碍

(心因性疼痛)

是一种表现为一个或多个解剖学部位疼痛的障碍，由于心理因素所引起，且病人的主要注意力均被这种疼痛所吸引，并能导致严重的紧张和功能残疾。

疼痛障碍相当常见。其确切的发病率不详，但在美国，仅心因性背痛所致的某种程度的工作能力丧失估计每年就占成人人群的10%~15%。

症状、体征和诊断

与心理因素有关的疼痛在许多精神疾病，尤其是情感和焦虑障碍中是常见的，但在疼痛障碍中，疼痛是主要的主诉。身体的任何部位都有可能受影响，而背部、头部、腹部和胸部可能是最常见者。疼痛可能是急性或慢性（超过6个月）。病人可能存在一种可以解释其疼痛的躯体疾病，但该疾病所致疼痛不至于达到病人目前的严重程度、持续时间和功能障碍程度。如果确实存在这样一种疾病，疼痛障碍应是心理因素和躯体因素共同所致，如果不存在这样一种疾病，则疼痛障碍应诊断为心理因素所致。

诊断一般须排除可以解释病人疼痛的可能的躯体疾病。了解病人的社会心理

应激因素也许可以解释疾病形成原因。正如转换性症状（参见第 185 节，反映心理状态的躯体症状），如果找出症状的象征意义，则有助于临床诊断。例如病人将背痛描述成像背部受刺或背负难以承受的包袱。

治疗

由值得信赖的医生给予病人彻底的身体检查然后作出坚决的保证，对病人一般会有效。有时共感性地指出心理社会因素和疼痛的关系也会起到治疗效果。当然，许多病人发展成慢性病程且疗效不佳。他们类似于转换性障碍的病人（见上文），不愿意认识到自身问题和社会心理应激间的关系，从而拒绝任何心理治疗。他们寻求依赖性的医患关系，问题长时间的存在进而一直需要医生的帮助。他们去许多医生处寻求治疗，对于自己的非躯体疾病，要求的却是躯体治疗。由一个关心病人的医生给予病人完整的检查，既对病人可能新出现的躯体疾病保持警觉，同时又保护病人避免不必要的昂贵的或者带有一定危险性的检查，这样的治疗方式可能对远期疗效最为有益。

躯体变形障碍

由外表缺陷这一先占观念所致的强烈痛苦或者影响社会、职业或其他重要的功能。

病人可以是想象出一个外表缺陷，或者将一个微小的缺陷过分夸大。本病一般起病于青少年期，男女比例接近。

症状

本病可以逐步起病或者突然起病。虽然症状的严重程度可以不同，但整个病程几乎没有间隙期。

关注的问题最多在脸部或头部，也可以是身体的任何部位或几个部位，或者从一个部位转移到另一个部位。病人会注意头发稀疏、粉刺、皱纹、瘢痕、血管痣、肤色、体毛过多或身体某一部位的形态，鼻子、眼睛、耳朵、嘴巴、乳房或臀部形态。对体像的不满一般针对某一部位，也可以是模糊不清。一些具有运动员身材的男病人会认为自己太瘦弱，进而强迫锻炼以增加体重和肌肉。

多数病人难以控制他们的先占观念，成天想着自己的外表缺陷。他们或常常照镜子，或回避照镜子，或者上述两种行为交替。有些病人竭力掩饰缺陷，如留胡须以掩盖瘢痕或用帽子掩盖稀疏的头发。许多病人悄悄地去医院，接受药物治疗或牙科、外科矫正手术，而这反过来又加重他们的先占观念。

由于病人的过于敏感，他们不在公众场合露面，包括不去工作、不参加社交活动。有些病人只在晚上出门，或干脆足不出户。这些行为导致他们与社会孤立。本病所致的痛苦和各种功能障碍使病人反复住院和自杀。

诊断和治疗

由于病人不愿意暴露症状，所以病情可能被长期忽视。本病和一般的人们注重外表是有区别的，它耗费大量时间，给病人带来巨大痛苦，造成功能障碍。

只有在排除了先占观念不能由其他的精神疾病解释后，才能作出体像障碍的诊断。如果病人只是关心体形，可能是神经性厌食症；如果只是关心性别，则可能诊断性身份识别障碍。而在重症抑郁发作期，可出现与情绪相关的对外表的不满。

有关疗效的研究很少。有研究显示选择性5-羟色胺回收抑制剂，如氯丙咪嗪、氟西汀可能会有效。

第187节 焦虑障碍

任何人都可能经历恐惧和焦虑。惧怕是对认识到的外在威胁（如入侵者、逃跑的车）的一种情感、生理和行为反应。焦虑则是一种不愉快的情绪状态，其诱因不明。焦虑通常合并有生理变化和与产生恐惧相似的行为。

适当的焦虑有助于人们准备、演习和排练，以便改进他们的表现和帮助他们恰当地警惕潜在的危险处境。不适当的焦虑导致紧张和功能障碍。Yerkes-Dodson曲线（图187-1）显示情绪唤起（焦虑）与完成操作之间的相关性。当焦虑增加时，完成操作的效能成比例地增加，但只到一个最适的水平，超过这一水平，则焦虑增加时操作效能反而下降。

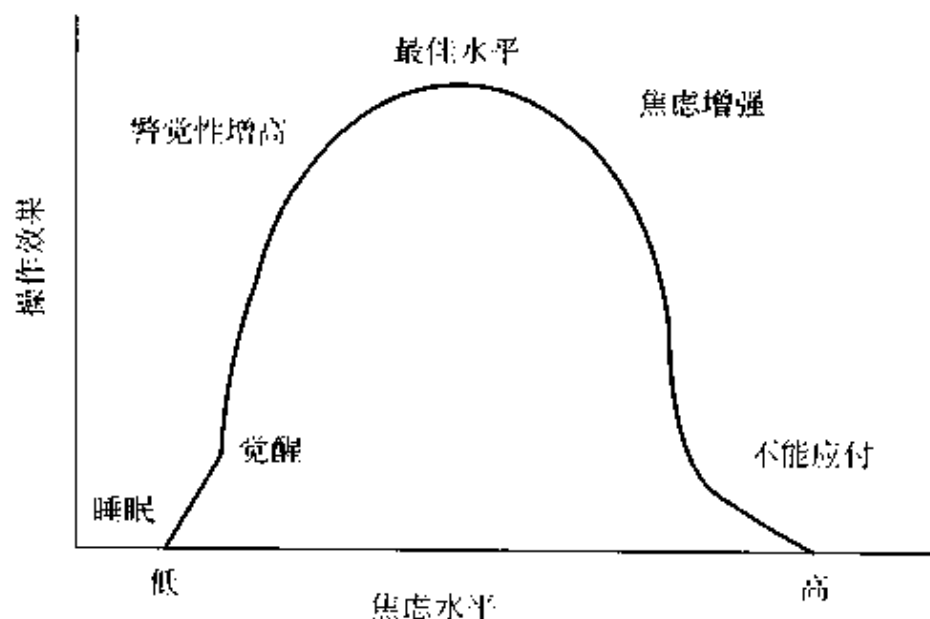


图187-1 Yerkes-Dodson曲线，显示情绪唤起（焦虑）与操作效果之间的关系

焦虑障碍比其他任何精神障碍更为常见。但是，这类障碍通常未得到认识，因而也未得到适当的治疗。

病因学

焦虑障碍的诱因尚未完全弄清，但生理和心理因素均有可能涉及。从生理学上看，所有思维和情感都可被理解为是脑内电化学过程的结果，但这远不能说明脑内超过 200 种的神经递质和神经分子间复杂的相互作用与正常和异常的焦虑间的关系。从心理学上看，焦虑被认为是对外界刺激如亲密关系的中断或暴露于危及生命的灾害中等的反应。

人的焦虑系统通常导致不适当的和感觉不到的从睡眠到觉醒再到焦虑和恐惧的转变。当焦虑系统操作失调或有时当其被事件过度压垮时，就会发生焦虑障碍。

焦虑障碍也可由于躯体障碍、合法或非法使用药物（见下文）所致。例如，甲状腺功能亢进患者或使用糖皮质激素或可卡因者均可能产生与明确为原发性焦虑的患者有所区别的症状和体征。

症状和诊断

焦虑可被突然地激起，如在惊恐时，或在数分钟、数小时甚至数天以上时间逐渐出现。焦虑可持续几秒至几年；病程较长者常与焦虑障碍有关。其严重程度可以仅仅为显而易见的一阵眩晕，也可严重到其极端形式——完全的惊恐发作。一个人的激情在另一人则可为焦虑（例如，有些人认为在人群中讲话是令人振奋的事，而另一些人则感到畏惧），并且对焦虑的耐受度也因人而异。

焦虑障碍严重到令人苦恼和有破坏性时，还可以导致抑郁。相反，焦虑障碍和抑郁也可合并存在，或者先产生抑郁，稍后再发生焦虑障碍的症状和体征。

决定焦虑何时严重到成为一种疾病的程度有赖于几个因素，不同的医生作出的诊断也不一致。如果焦虑非常令人苦恼，干扰了日常功能且在几天内不能有暂时的停止，则可作出焦虑障碍的诊断，并且值得进行治疗。

焦虑障碍的诊断主要基于其特征性的症状和体征。焦虑障碍的家族史（创伤后应激障碍除外）有助于诊断，因为许多病人遗传了对其亲属所患相同焦虑障碍的易感性以及对其他焦虑障碍的广泛的敏感性。

焦虑障碍必须与发生于许多其他精神障碍中的焦虑相区别，因为他们对相应的治疗有效。

惊恐发作和惊恐障碍

惊恐发作很常见，一年中有超过 1/3 的人发生过。许多人无须治疗即康复；少数发展成为惊恐障碍。惊恐障碍不常见，在 6 个月时间内仅有不到 1% 的人罹患该病。惊恐障碍通常开始于青少年后期或成年早期，且女性比男性多 2~3 倍。

症状、体征和诊断

惊恐发作表现为突然起病,出现表 187-1 中所列 13 个症状中的至少 4 个。症状须在 10 分钟之内达到高峰且通常数分钟内消散,医生能观察到的除了病人对下一次惊恐发作的恐惧以外,几乎没有什么症状。惊恐发作没有危险性,只不过患者感到不愉快,在发作时尤甚。

表 187-1 惊恐发作的症状

胸部疼痛或不适	面红或寒战
胸闷	恶心或腹部紧张
眩晕、不稳感或虚弱	麻木或麻刺感
濒死感	心悸或心跳加快
发疯或失控感	气急或窒息感
对环境的不真实、陌生或失去联系感	出汗
	震颤或颤抖

惊恐发作可以发生于任何焦虑障碍,通常是与这一障碍的核心特征相联系(如对蛇恐惧的人见到蛇时会产生惊恐)。惊恐障碍有助于区别的特征是一些惊恐发作至少在开始时是无法预料的或自发的。患惊恐障碍者常预期并担心另一次发作(期待性焦虑),而且避开原先导致过惊恐的地方

(见下文广场恐怖)。病人还经常担心他们有严重的心、肺或大脑的疾病,并去家庭医生、专科医生处或急诊室寻求帮助。但是,在这些地方,并不能为其作出相应的诊断。

一些人经常出现惊恐发作、期待性焦虑,并且不经治疗便不会好转,尤其是如果他们持续进入发生惊恐发作的处境时,更需要进行治疗。而另一些人,特别是未经治疗者,惊恐障碍发生以后会是一个慢性、波动性的病程。

治疗

应告诉病人其障碍是生物和心理功能障碍的结果,而药物和行为治疗通常有助于控制症状。除了告知有关这一障碍和治疗的知识外,医生还可在相互信任的医患关系基础上提供现实的希望,以改善症状和提供支持。支持性心理治疗是所有焦虑障碍综合性治疗的一部分。个别、集体和家庭治疗可有助于解决长期患病所致的问题。

药物如抗抑郁药物和苯二氮草类,有助于预防或极大地减轻期待性焦虑、对恐惧事物的回避以及惊恐发作的次数和强度。许多种类的抗抑郁药物——三环类、单胺氧化酶抑制剂以及选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)均有效。较新的抗抑郁剂,如米他扎品(mirtazapine)、尼法唑酮(nefazodone)以及万拉法新(venlafaxine),均可用于惊恐障碍的治疗。苯二氮草类(表 187-2)较抗抑郁剂起效更快,但也更可能导致躯体依赖以及副作用,如嗜睡、运动失调以及记忆问题等。药物治疗可能需较长时间,因为惊恐发作一旦停止药物治疗就经常会复发。

暴露疗法是行为治疗的一种形式,是让病人面对其所恐惧的事物,常常有助于减少对该事物的恐惧。例如,害怕晕倒的病人被要求在椅子内旋转或过度换气直至感到眩晕,因而知道了他们并不会在惊恐发作时因为体验到症状而晕倒。慢而浅的呼吸(呼吸控制)有助于控制过度换气。认知心理治疗是用于纠正歪曲的认知和错误的信念,也对该病有效。

表 187-2 用于焦虑症的苯二氮䓬类

药 物	一般初始剂量 (mg)*	降解半寿期, 包括 代谢产物 (h)*
阿普唑仑 (alprazolam)	0.25~0.5 tid	6~27
氯氮草 (chlordiazepam)	5~25 tid	24~48
氯硝西泮 (clonazepam)	0.5 每日 1 次或 bid	18~50
三唑仑 (clorazepate)	0.25~0.5 每日 1 次	40~100
地西泮 (diazepam)	2~5 tid	20~100
劳拉西泮 (lorazepam)	0.5~1 bid 或 tid	10~20
奥沙西泮 (oxazepam)	10~15 tid	6~11

* 仅为大致剂量, 需要根据年龄、相关疾病或其他药物等因素来加以调整。

* 半寿期因不同的患者和不同的研究而有明显的变化, 并且老年人用长效药物作用时间将更长。

恐 怖 障 碍

涉及持续的、不现实的、也是过分的焦虑。它不像自动出现的惊恐障碍, 而是与外在环境或刺激相联系。

恐怖症患者避免这些处境或刺激或带着很大的苦恼耐受它们。但他们保持对其过分焦虑的自知和认识。

广场恐怖

有关或避免陷入惊恐产生后无法轻易逃离的处境或地方的焦虑。

广场恐怖较惊恐障碍更常见, 6 个月时间内可有 3.8% 的女性和 1.8% 的男性发生。发病高峰期是 20 多岁; 40 岁以后首次发病者少见。

症状和体征

广场恐怖, 从文字上看意思是害怕集市或空旷的地方。从专业角度看, 它是指对某种处境的期待性焦虑和对那些当焦虑产生时却无法迅速逃离的处境的回避。广场恐怖的病人很难做到排在银行的等待队伍中、在超市收款机前排队、坐在剧场或教室座位中间, 以及搭乘公共交通, 如公共汽车、飞机。有些人是在上述典型的场合中发生了一次惊恐发作后, 发展成广场恐怖的。有些人只是某一次在某一场合感到不适, 以后遇到这样的场合, 可以不再有这样的情况发生, 或者只是在这样的场合发生惊恐发作。广场恐怖影响各种功能, 严重的病人将无法出门。

治疗和预后

本病如不予治疗, 可以变得严重或减轻, 有些甚至不经治疗而自动痊愈, 原因可能是患者自己给自己实施了某种形式的行为治疗。

如果本病已影响日常功能, 那治疗通常可以显著缓解痛苦和改善功能。由于广场恐怖带有回避行为, 所以行为治疗中的暴露疗法常有效。在治疗师的指导和鼓励下, 病

人走出家门,面对进而停留于他们曾经恐惧和回避的场景,直至他们的焦虑逐步减轻,这一过程称作脱敏。如果病人配合治疗,暴露治疗的有效率可达90%以上。

对伴有严重抑郁症状的病人可使用抗抑郁药。对中枢神经功能有抑制作用的物质如酒精、大剂量苯二氮草类药物可能影响行为治疗,在行为治疗可能起作用前应予以减量或停用。对那些惊恐症状严重的病人,选用抗抑郁药可能比苯二氮草类药物更好,因为它不会影响行为治疗。

单纯恐怖

暴露于某一情境或某一客体所致的严重焦虑,常有回避行为。

单纯恐怖是最常见的焦虑障碍,但通常没有其他焦虑障碍那样严重。在6个月时间内,有7%的女性和4.3%的男性发生此障碍。

症状和体征

有些单纯恐怖只是引起小小的不便,如某个居住在城市里的人害怕蛇,除非让他身处有蛇出没的地方,通常这一恐怖对他的生活是没有影响的。但是有些恐怖会严重干扰生活,例如对封闭场合的恐怖,像电梯之类,这样的病人如果在摩天大楼的高层工作,则会有很大的麻烦。

有些单纯恐怖(如害怕动物、黑暗或陌生人)开始于早年,许多人未经治疗以后会自行消失。另一些恐怖(如害怕暴风、高空、飞行或封闭的场合)一般在以后的生活中形成。人群中至少有5%的人或多或少害怕血、注射和伤口。不同于恐怖症或焦虑障碍,他们确实可以因为血管迷走神经反射而致心动过缓和直立性低血压进而晕倒。许多焦虑障碍患者可能会过度换气致使血气改变而感到虚弱,但过度换气不会导致真正的晕倒。

治疗

由于引起焦虑的只是某个情境,通常只要避开该情境即可。如果需要治疗,那可以用暴露疗法。逐步暴露于引起焦虑的情景之中对大多数病人的病情可有改善作用。治疗师一般没有必要在场,但也可以伴于一边,以确保治疗过程的正确实施。即便那些害怕鲜血、注射和伤口的病人,逐步暴露治疗也常常有效。例如,某病人每当抽血时便晕倒,对这一病人的治疗可以是将一针头靠近其静脉血管,直到他的心率减缓时才移开针头。开始治疗时让病人躺着,以避免心动过缓所致晕厥。当多次重复治疗后,过度的血管迷走神经反射恢复正常,病人可以坐着或站着抽血而不会晕倒。

药物对单纯恐怖一般没有效果,但是苯二氮草类药物由于某抗焦虑作用,可用来暂时缓解单纯恐怖,例如对于飞行恐怖,当病人不愿意作行为治疗而又必须旅行出差时,就可以使用苯二氮草类药物。

社交恐怖

由于暴露于特定的社交或操作处境而致的明显的焦虑,通常导致回避行为。

人类是社会的动物，他们在社交场合的相对舒适将会影响他们生活的许多方面，包括家庭、教育、工作、休闲、约会和交配等。

社交恐怖在6个月内的发生率在女性为1.7%、男性为1.3%。但是，新近的流行病学研究提示其实际上终身患病率较高，达13%。男性患严重社交焦虑、回避型人格障碍的比例较女性高（参见第191节）。

症状和体征

在社交环境中有些焦虑是正常的，但社交恐怖患者的焦虑特别严重，以至于他们避免社交处境以防发生这种焦虑或使他们不得不忍受巨大苦恼的情况。他们几乎无时不处在这样的焦虑中，那就是如果他们的社交关系或表现不符合其预期的话，他们就会窘迫和羞辱。

某些社交恐怖是专一的，只有当患者必须在公众场合表现时才产生。而这种相同的表现如果是只有患者一人时便不会产生焦虑。这种社交恐怖的处境通常包括在公共场合讲话、舞台演出活动以及演奏乐器等。甚至与别人一道吃饭、在众目睽睽下签名或使用公共浴室等，也可被看成是公共演出。社交恐怖患者担心他们的表现会过度或不足。通常他们所关心的是其焦虑会外显出来，如出汗、面红、呕吐或震颤（有时是表现为颤抖的声音），或者他们将会忘记思路或找不到词汇表达。而较普遍的社交恐怖形式则可能在许多社交场合都会导致焦虑。

一些人的害羞是天性，他们幼时的羞怯在以后会发展为社交恐怖。另一些人则最初是在青春期前后体验到明显的社交焦虑。社交恐怖一旦开始，则通常成为慢性，除非得到治疗。许多患者回避社交活动的要求。

治疗

暴露疗法有效，但要安排足够时间的暴露以达到适应可能是困难的。例如，如果病人社交焦虑的主要诱发因素是在上司面前讲话，则他难以安排足够的训练课期（每次持续超过1小时）与其上司在一起以得到适应。替代环境，如参加“宴会主持人”（一种让人练习在公众面前讲话的组织）或在护理之家读一本书，可能会、也可能不会减轻在上司面前讲话的焦虑。

SSRI（如舍曲林）、单胺氧化酶抑制剂（如苯乙肼）、以及苯二氮草类（氯硝西泮被研究得最多）均有效。酒精被有些人作为社交润滑剂，但有些人对其产生依赖，以至于酒精依赖和滥用又成为了问题。

强 迫 障 碍

特征性地表现为反复出现不必要的、强迫的观念、意想，或愚蠢、离奇、下流或恐怖的冲动（强迫性思维），或迫切想要做某事以缓解强迫性思维所造成的不愉快（强迫性动作）。

强迫障碍的男女发病率基本相等，6个月人群中的患病率为1.6%。

症状和体征

贯穿强迫主题的核心是伤害、风险或危险，常见的强迫包括污染、怀疑、丢失以及攻击。强迫障碍患者的典型表现是感到有重复、有目的、故意的强迫行为，称为仪式，以平衡他们的强迫意向：洗涤以平衡污染；检查以平衡怀疑；储藏以平衡丢失。他们回避那些他们害怕自己可能会去攻击的人。病人能被任何事困扰，而仪式可能缓解他们的强迫症状，尽管这些仪式可能不合逻辑。例如，当担心污染的病人将手插在口袋里时，他们的不适会得到暂时的减轻。以后，他就会出现对污染的强迫观念时将手插在口袋里。多数仪式，如洗手或检查门锁等，都是可见的，但反复计数或默默讲话以企图减轻危险则是不可见的。

大多数强迫症病人知道其强迫观念并不是对真实危险的反应，他们为减轻焦虑所作出的行为和思想上的努力也是不现实的、甚至是荒谬的。即便有时患者的自知力有所削弱，但自知力的存在是鉴别强迫症和精神病性强迫的关键，后者与现实完全脱离。

由于强迫症病人害怕难堪和歧视，他们常常掩饰强迫观念和行为，虽然他们可能每天在此上面花费几小时。抑郁是最常见的继发症状，在初诊病人中发生率达1/3，而2/3的强迫症患者在其病程中会出现抑郁症状。

治疗

暴露治疗是有效的治疗，它主要是将病人暴露于能促发其强迫观念、强迫行为和不适感觉的情境或人之中。通过暴露，强迫行为被延迟或阻断，由暴露激发的焦虑也因习惯化而减轻。病人意识到通过强迫行为减轻不适感觉是没有必要的。疗效通常保持数年，这其中也许是病人在结束正规治疗后，自己掌握了一定的诀窍并继续较为轻松地自我治疗。

许多专家认为行为治疗结合药物治疗是最佳治疗方法。5-羟色胺再摄取抑制剂(SRI)、SSRI(如氟西汀、氟伏草胺、帕罗西汀、舍曲林)和氯丙咪嗪(一种三环类抗抑郁药)有治疗效果。对于大多数SSRI类药物，小剂量(如氟西汀20mg/d，氟伏草胺100mg/d，舍曲林50mg/d)的疗效和大剂量相似，帕罗西汀最低有效剂量为40mg。有研究认为使用单胺氧化酶抑制剂也有较好的效果，但由于大多数病人对SRI有效，所以临床上较少使用。对许多伴有抽动症(Tourette综合征)的强迫症病人，合并氟派啶醇以增强SRI效能往往有效，对不伴有抽动的病人，则可以合并用非典型抗精神病药物。

创伤后应激性障碍

一种对超乎寻常的创伤性事件的反复回忆而引起害怕、无助、恐惧感的精神障碍，伴有回避与创伤性事件有关的刺激的行为。

应激性事件包括本人或他人的严重受伤、濒临死亡或他人的死亡，在事件过

程中,病人经历了极度害怕、无助和恐惧。

该病终身患病率至少1%,而在高危人群,如经历战争的老兵、暴力事件的受害者中,患病率可达3%~58%。

症状和体征

当可怕的事件发生,有些人可能会就此终身受到影响。他们以后会通常以噩梦、闪回形式反复体验创伤性事件,坚持回避与创伤性事件有关的刺激,并且以对周围事物麻木的方式控制过度警觉的症状。这些病人中抑郁症状非常多见。有时本病会延迟起病,症状在创伤性事件发生后数月甚至数年后出现。创伤后应激性精神障碍的症状持续3个月以上,则考虑为慢性。如果不予治疗,慢性创伤后应激性精神障碍虽然在严重程度上会有所减轻,但不会消失,有些病人还会由此构成严重的功能残疾。

治疗

治疗包括有行为治疗、药物治疗和心理治疗。行为治疗是让病人暴露于那些会激发其创伤性回忆进而予以回避的情境中,这些情境事实上是安全的,同时,通过想象多次暴露于创伤性回忆中的情景,在经历最初强烈不适体验后,一般痛苦会逐步缓解。暴露治疗还可以改善强迫行为,例如在遭受性攻击后通过过度洗手以获得清洁感的行为。抗抑郁药和抗焦虑药可以使用,但疗效没有治疗其他焦虑障碍那样明显。SSRI(如氟西汀、氟伏草胺、帕罗西汀、舍曲林)和单胺氧化酶抑制剂效果最显著。

由于创伤性的回忆引起强烈的焦虑,支持性心理治疗显得尤为重要。特别是治疗师必须共感和同情于病人的心理痛苦,证实创伤性经历的真实性,同时治疗师必须鼓励病人用行为治疗中的脱敏方法和控制焦虑技术面对创伤性回忆,从而将记忆重新构筑于其更为宽广的人格结构中。

除了创伤性焦虑外,病人还有内疚感,因为他们或许在战争中有攻击和残杀行为,或许他们的家人和亲友惨死,而自己幸免于难,这也称为生存内疚。对于这些病人可以进行精神动力分析和分析性心理治疗,它们可以改变和调整病人自责和自我惩罚的心理和态度。

急性应激性障碍

急性应激障碍类似于创伤后应激障碍,表现为受到创伤后的人一再重复体验创伤经历,避开令其回忆起创伤经历的刺激,并且警觉性增高。但是,在定义上,急性应激障碍开始于创伤事件后4周内,至少持续2周,但不超过4周。该障碍患者具有下列独立的症状中的三项到四项:感觉麻木、感觉分离、或缺乏情感反应;对环境的知觉减弱(如茫然);感到事物不真实;感到其自己不真实;以及对创伤的一个重要部分遗忘。

急性应激障碍的患病率不详,据推测与创伤的严重性以及暴露于创伤的程度成比例。

许多病人一旦脱离创伤性的处境,同时给予适当的支持如对其应激表示理解、同情,以及让其有机会描述发生了什么以及他们对所发生的反应等便能得到康复。许多人几次描述他们的体验就会获得好转。帮助睡眠的药物可能有所助益,但其他药物由于可能会干扰自然的康复过程而最好避免使用。

广泛性焦虑障碍

过度的、几乎每日发生的、持续超过6个月的对某些活动或事件的焦虑和担心。

广泛性焦虑障碍很常见,在1年时间内影响3%~5%的人群。女性两倍于男性。此障碍通常开始于儿童或青少年期,但也可以在任何年龄开始。

症状和体征

焦虑和担心是如此严重,以致难以控制。即便所处的处境可能产生焦虑的话,其担心的严重程度、频率和持续时间仍大大超过所处的处境中应该出现的焦虑程度。担心的焦点并不如在其他精神障碍(如惊恐发作,在公开场合窘迫、或被污染)中那样局限。常见的担心包括工作责任、钱财、健康、安全、汽车修理以及家庭杂务等。此障碍患者也必须有下列症状中的三项以上:不安,异常的疲乏,注意难以集中,易激惹,肌紧张以及睡眠障碍。病程通常波动而且呈慢性,伴有应激时加重。

治疗

小到中等剂量的苯二氮草类(表187-2)通常就可见效,尽管持续使用可能会导致躯体依赖。所以,如果要终止治疗的话,苯二氮草类应当逐渐减量,而不应突然停药。获得缓解的效益通常要超过其所致的轻度的副作用和可能的药物依赖。

行为治疗的效果是有限的,因为区分病人暴露其中的导致焦虑的因素较困难。松弛和生物反馈治疗可能有一定帮助,尽管少有研究证实这点。内省性心理治疗对于这类障碍还缺乏系统的研究。

躯体障碍或成瘾物质所致的焦虑

焦虑可以是躯体障碍所继发的,这些障碍包括神经疾病(如脑外伤、感染、内耳疾病等),心血管疾病(如心力衰竭、心律紊乱等),内分泌疾病(如肾上腺或甲状腺功能亢进),以及呼吸道疾病(如哮喘、慢性阻塞性肺病等)。焦虑也可因使用药物而引起,这些药物包括酒精、兴奋剂、咖啡因以及许多处方药物。此外,撤药也是导致焦虑的常见原因。

治疗应直接针对原发因素,而不是继发的焦虑症状。如果躯体障碍已经尽可能地得到治疗,或者已经停用导致焦虑的物质较长时间,已经不至于产生撤药症状后,焦虑仍然持续存在,则可用适当的药物、行为治疗或心理治疗来缓解焦虑症状。

第 188 节 分离性障碍

不能正常地整合个人的记忆、知觉、身份或意识。

每个人在精神并没有崩溃的情况下都会偶然有分离性体验。例如，一个人在驾驶车辆到了某个地方时，发现自己由于专注于某一个人、某个电台节目、或和某个乘客谈话，居然对驾驶途中的许多事情记不清了。催眠状态下，对疼痛的知觉可以分离。其他形式的分离症状会影响个体对自我的认识和对生活事件的回忆：分离性遗忘时，记忆变得凌乱；分离性神游或分离性认同障碍发生时，记忆和身份认同变得破碎；人格解体时，自我认同和体验发生障碍。

分离性障碍通常和重大的应激有关，应激可以是创伤性的生活事件、意外或灾难，病人经历或见证了这些事件，或由于内心难以承受的强烈矛盾，使得他们将不能接受的事实和情感压制于意识之外。

分离性遗忘

对个人重要事件无法回忆，这些事件通常具有创伤性和应激性，并且累及广泛，无法用正常的遗忘来解释。

遗忘的内容可以是正常意识的部分，即个人记忆，如我是谁，我在干什么，我去哪里，和谁说话，说什么，想什么，体验到什么，感受到什么。遗忘的内容有时暴露出病人的“幕后”行为。

本病记忆的空白可以是几分钟、几小时或几天，可以仅发生一次或多次发生。有些病人丢失部分记忆，如某一阶段的某些事件，而不是全部；另一些病人忘记了几年中甚至一生中所有发生的事情，或者对目前发生的事居然也遗忘。大多数病人知道自己记忆中有某段时间的空缺，但有些病人对自己的遗忘全然不知，只是有证据表明他们确实干过某些事而现在没有记忆时，他们才意识到自己的遗忘。

分离性遗忘的发生率并不清楚，但最多发生于成年早期，特别是那些有创伤性经历的人。许多报道病人中有对童年时期性虐待的遗忘，而成年后这些经历被重新回忆。虽然被遗忘的创伤性经验在日后治疗中由于某一事件、某一情境激发而回到记忆中，但是对于这些记忆的准确性有许多争议，目前尚无定论。

病因学

分离性遗忘常常由应激所致，包括个体经历或见证的创伤性经验（如躯体或性虐待、强奸、自然灾害），重大生活应激（如遗弃、所爱的人的过世、经济上的麻烦），或巨大的内心矛盾（内疚驱使的冲动所致的麻烦、无法解决的人际矛

盾、犯罪行为)。另外有些人有易患素质,如那些容易被催眠的人。

症状和诊断

分离性遗忘最常见的症状是一段时期的记忆缺失。病人在遗忘后会表现出迷茫甚至抑郁,有些病人会对此感到痛苦,有些病人没有。病人的其他一些症状取决于所遗忘的内容的重要性,如这些内容对病人的意义、和病人内心矛盾的关系、病人将有些行为遗忘后有什么意义等。

当分离性遗忘伴发于其他精神疾病,则不另作诊断。诊断之前必须进行躯体和精神检查,以及血液和尿液的检查,以排除中毒所致的遗忘,如使用非法药物所致的遗忘。脑电图检查可以排除癫痫发作所致的遗忘,心理测试可以帮助了解分离性经验的特征。

预后和治疗

大多数病人能恢复记忆,消除遗忘症状,但是有些病人却始终无法逾越障碍以恢复缺失的记忆。预后的好坏主要取决于病人的生活环境、与遗忘有关的应激和内心冲突以及病人的心理调节能力。

治疗首先从建立支持性的环境入手,以给病人安全感。仅这一措施本身通常就能使病人逐步地自发地恢复记忆。当上述措施无效而又急需恢复病人记忆时,则可以采用记忆恢复治疗,例如在催眠状态下向病人提问,也可以以药物诱导半催眠状态,而这些方法往往是有效的。必须以温和的方式采用上述方法,因为导致病人记忆缺失的情境也常常同时被重新回忆,而它们通常是不愉快的体验。通过这些方法所恢复的记忆,其准确性还有待于多方验证,但尽可能多地恢复记忆则有助于病人找回自我身份和自我认同。当遗忘解除后,接下去的治疗是帮助病人认识创伤和内心冲突的性质,解决和遗忘有关的问题。

分离性神游

对自己过去部分或全部经历无法回忆,或者自我身份认识障碍,或者以崭新的身份突然、有目的地离家去其他地方,上述情况可以一次或多次发生。

神游的时间可以几小时、几周或几个月,有时会更长。神游时,病人可以表现得很正常而不被注意。病人可能会有新的姓名、身份、家庭,甚至可能有着一个复杂的社交圈。但是,病人有时会对自己的身份迷茫,或者有时当回忆起自己的最初身份,病人会由此意识到自己的遗忘,进而感到痛苦。

分离性神游的患病率估计为0.2%,在战争、意外或自然灾害时,患病率会更高。分离性身份障碍的病人(见下文)一般会有分离性神游的行为表现。

病因学

本病病因和分离性遗忘(见上文)相似,但另外还有一些因素。分离性神游常被认为是诈病,因为神游时病人的行为不必具有合理性,不必承担责任,不必

面对危险（如危险的工作任务）。许多分离性神游表现出伪饰的“愿望实现”，例如一个经济上遇到麻烦的官员离开喧闹的环境，在乡村过着农夫的生活。神游使得病人脱离窘迫的处境或难以承受的应激，它或者是由于拒绝和孤立。例如某个神游者会说，事实上“我并不是认为妻子不忠诚的男人”。神游有时使病人避免自杀和杀人的冲动。

症状和诊断

病人在神游时通常没有任何症状，或只是轻度的迷茫。但是当神游结束，病人会出现抑郁、不适、沮丧、羞愧、强烈的内心冲突和自杀、攻击的冲动等。比如病人必须面对他所逃避的人或事，同时对神游中的事无法回忆也使病人感到困惑、痛苦、甚至恐惧。

一般很难识别神游中的病人。如果当病人表现出对身份的迷茫、对过去经历的困惑，或者当对其新的身份或对其身份不明提出疑问时表现出阻抗，则应怀疑病人处于神游中。有时神游只是在病人突然恢复到神游前的身份，并对其所处的陌生的环境感到痛苦时才能诊断。通常采用回顾性诊断，依据是神游前生活环境和经历的文件证明、神游过程、神游中新的身份。虽然神游可以再次发生，但是那些明显的多次发生神游的病人可以同时有身份障碍（见下文）。

预后和治疗

大多数神游短暂而具有自限性，除非神游前或神游中病人作出带有一定后果性的行为，就神游本身，其伤害性通常是轻微而短暂。如果神游持续很长时间，那么神游前或神游中的行为会造成比较严重的后果，对于病人个人也会带来麻烦。比如士兵会被指控为玩忽职守，已婚者被指控为犯有重婚罪。

在极少的个案中，病人仍然处于神游中，这时帮助病人恢复真实身份（在法律机构和社会工作者的帮助下），找出其放弃真实身份的原因，协助其恢复记忆是十分重要的。

治疗方法同分离性遗忘相似（见上文），例如催眠或药物诱导的催眠。但是尽管如此，病人神游中的记忆常常难以恢复。精神科医生可以分析病人平时对事物及矛盾的心理和人际应对方式，神游前的情绪反应，由此预防神游的再次发生。

分离性身份识别障碍

（多重人格障碍）

一种表现为病人同时存在两种或多种身份和人格的精神障碍，其行为受其多种人格的支配。

遗忘是对个人自身的一些重要情况，包括个人身份无法回忆。遗忘内容在不同的人格表现中有所不同，即在这一人格中被遗忘的内容在另一人格中清晰记

得。在病人内心世界中,有些人格可以知道其他人格的存在并作用于它们。比如在一个病人身上,人格A并不知道同时存在其他的人格形式,但其他的人格形式却知道人格A在作些什么,犹如旁观他人的行为。其他的人格可以知道也可以不知道人格A的存在,但却不能和人格A有共同的意识(多种人格对事物同时意识)。

分离性身份障碍可以是非常严重并且持续很长时间,由此造成病人的功能缺损。病人较多有自杀企图,并被认为是自杀成功率高于其他精神疾病。

有研究表明,在精神科急诊住院的病人以及精神活性物质滥用的治疗机构中,被漏诊的分离性身份障碍可达3%~4%。近年来,由于对该病的重视、诊断方法的改进和对童年期虐待及其后果的认识,该病的诊断明显提高。虽然有些学者认为,诊断率的提高反映的只是医生对于那些易受暗示和影响的病人的作用结果,但没有确凿的证据证明。

病因学

分离性身份障碍是多种因素相互作用的结果:强烈的应激、能力的分离(包括在意识中将个人的记忆、知觉和身份统一)、成长过程中防御能力的习得、童年期遭受伤害后缺乏同情和抚慰以及对今后伤害性刺激自我保护的能力缺乏等。身份认同的统一并不是与生俱来,它依赖于后天各种资源和经验而发展。在遭受创伤的孩童,这种发育被阻断,许多本该组合于同一身份中的特质仍然处于孤立状态。北美地区的研究显示,97%~98%分离性障碍成年病人报告童年虐待史,同时在85%的成年病人和95%的儿童、青少年分离性障碍以及其他形式相近的分离性障碍病人身上,可以验证有虐待史。虽然这些资料表明在北美地区病人中,童年虐待史是发病的重要因素(在有些文化背景中,战争和灾难起着更主要的作用),但是这并不说明所有的病人都有虐待史、或者病人所报告的虐待经历确实发生过。有些虐待经历的描述被证明是不准确的。同时,有些没有虐待史的病人在童年早期却遭受过重大创伤(如父母亡故),患过严重的疾病,或经历过重大的应激事件。举个例子,一个童年时代多次住院和手术的分性障碍病人,他有着明确的创伤史,但没有虐待史。

个体的发展有赖于儿童时期将各种复杂的信息和经验成功地整合。当儿童获得对自己和周围人统一而复杂的认识后,他们将顺利渡过那些不同的知觉和情感分离的阶段。每个发育时期都产生有不同自我,同时并不是每个经受童年虐待和创伤的人都发展成多重人格。多重人格病人容易被催眠,而这一特质与分离性素质密切相联,同时它被认为是分离性障碍的患病因素之一。当然,绝大多数具有这些特质的儿童还是具有正常的适应能力,并且能够在成人的保护和抚慰下,不会发展成分离性身份障碍。

症状和体征

病人通常具有一连串和其他神经症以及精神疾病相似的症状,如焦虑障碍、

人格障碍、精神分裂症、情感性障碍和癫痫。大多数病人有抑郁、焦虑（出汗、脉搏加速、心悸）、恐惧、惊恐发作、躯体不适、性功能障碍、饮食障碍以及创伤后应激等症状。常见自杀观念、企图以及自伤。许多病人在某些时候有精神活性物质滥用。

人格转换和间断性遗忘障碍常常使得病人的个人生活一团糟。由于不同人格之间的相互作用，分离性障碍的病人时常报告听到内心的对话和其他人格评论和针对病人的声音。这些声音被认为是幻听。

分离性身份障碍具有一些特征性的症状，包括症状表现的波动；社会功能的波动，即从十分能干到无能；严重的头疼和其他躯体疼痛；时间定向障碍；时光倒流；遗忘；人格解体 and 失去现实感。人格解体是指没有真实感，从自我中脱离，游离于个人身体和精神活动之外。病人对自己的生活感觉像一个旁观者，对于自己的观察由于在看一部电影。人格解体是指对熟悉的人或环境感到陌生或不真实。

分离性身份障碍的病人常被告知他们所作过的一些事和行为，但是对此病人无法回忆。他们可以发现一些无法解释和认同的东西、后果、笔迹；他们会将自己称作“我们”或用第三人称（他、她、他们）称呼自己；他们对6~11岁所发生的事记不清。病人对童年早期经历的遗忘是常见而广泛的。

由于分离性身份障碍病人表现出类似于其他精神疾病的症状，所以在明确诊断之前，病人往往会被诊断成多种其他的精神疾病，而先前的治疗也以失败告终。在团体中，控制力是一个值得关注的问题，包括对自己的控制和对他人的控制。

诊断

诊断需要全面的身体和精神检查，包括对分离性现象的特殊的检查。有时精神科医生可以用延长谈话时间、催眠、药物诱导催眠，或者让病人对不同来访者进行记录等方法，使病人在检查期间出现人格上的变换。特别制定的问卷也可以帮助识别分离性身份障碍。

精神科医生也可能试图通过要求病人与意识中的某一部分进行交谈来接触并消除其他的人格，而这一部分意识所涉及的行为正是病人已经遗忘的或者是以人格解体或非现实的方式经历过的。

预后

预后转归可以有三种。第一种是那些主要表现出分离性症状和创伤性特征的病人，他们通常经过特殊治疗后，完全恢复正常；第二种是那些同时伴有其他严重精神症状的病人，如人格障碍、情感性障碍、饮食障碍和物质滥用。他们一般恢复很慢，治疗可能无效，或者缓慢而具有冒险性；第三种是那些不仅伴有其他严重的精神症状，同时可能仍然和他们指控的虐待者生活在一起，这种病人的治疗通常费时且疗效极差，对于他们，治疗目的主要是减轻症状而不是人格整合。

有时候,治疗可以使得一个预后极差的病人向着康复大步迈进。

治疗

分离性身份障碍的症状可能有变化或减轻,但疾病本身不会自发缓解。药物会有助于缓解某些症状,但对疾病本质不起作用。所有成功的治疗都是使用针对分离性身份障碍的特殊心理治疗,促成病人人格的整合。有些病人不愿意或拒绝人格整合,对于他们,治疗目标应放在促成病人各种人格间的协调性和合作性上,以减轻症状。这种治疗十分艰巨和痛苦,各种人格间的相互作用暴露出病人所面临的危机,而病人对创伤性的记忆会感到痛苦。一次或多次住院可以帮助病人渡过困难时期,或者渡过其痛苦回忆时期。催眠可以用来了解各种人格特征,促成彼此间的沟通,使得它们协调平稳。催眠也用来发掘创伤性经验,减轻它们的消极影响。有时眼球运动失感觉和重新恢复试验(EMDR)是一种有效的方法,他使病人回忆起创伤性经验,并将对自我的负性思维替代为积极的思维。

如果要达到将病人的人格整合,促成其和谐统一,恢复正常功能,完全消除症状的治疗目标,一般需要每周至少两次、持续3~6年的心理治疗。而人格整合是最为理想的治疗结果。

心理治疗有三个主要阶段。第一阶段是加强安全感、稳定感,使病人足够坚强,面对创伤性经验和人格问题。对人格系统的发掘是为了计划以后进一步治疗。第二阶段,帮助病人回忆痛苦的经历,将对丧失和创伤的痛苦体验表达出来。当病人分离性症状原因被解除后,治疗进入最后阶段。这时对病人的自我、人际关系和社会功能进行连接、整合和修复。有些整合可以自发实现,但大多数需要对人格进行重新组合和构筑,或者必须借助想象和催眠促成。整合完成后,病人还必须对其余留进行治疗。整合后的治疗十分必要,治疗次数虽有所减少,但不能完全停止。病人会将精神科医生看做能帮助他们解决心理问题的人,一如他们定期寻求内科医生的帮助一样。

人格解体障碍

持续或反复感觉到游离在自身身体和精神活动之外,并时常感到对于自身生活犹如一个旁观者。

人格解体是第三种最常出现的精神症状,最常发生于遭受意外、攻击、严重躯体疾病和外伤之时。它也可以是其他精神疾病和癫痫的伴发症状。作为一个独立的疾病,人格解体并未被广泛研究过,对于它的发病率和病因也知之甚少。

症状和诊断

病人对自己,包括他们的身体、生活有着扭曲的知觉,由此造成他们的不适感觉。病人感到自己像机器人,或者像生活在梦中。通常这些症状时间短暂,并同时伴发焦虑、惊恐、恐怖症状。但是有时症状可以变为慢性,持续或发作许多

年。病人对自己的症状难以描述，并对自己是否会精神失常感到恐惧。病人有不真实感，觉得周围的世界不真实，如做梦一般。

本病对有些病人影响较小，但对有些病人影响巨大，甚至造成功能残疾。虽然部分病人能适应人格解体的感觉，甚至抵挡不利影响，但是另一部分病人则对自己的心理状态感到焦虑，担心自己是否会发疯，或者对于身体的异常感觉以及对周围世界的陌生感所蕴涵的意义反复思索。

诊断主要依赖于症状表现，之前排除躯体疾病、物质滥用和其他分离性障碍。心理测试和特殊精神检查可以帮助诊断。

预后和治疗

大多数病人可以完全康复，特别是那些症状和应激有关，而这些应激问题可以治疗中解决。有些病人治疗效果较差，但也会慢慢好转。

人格解体的感觉一般短暂而自发缓解，只有当症状持续存在、反复发作或对病人造成痛苦，才需要正规治疗。各种心理治疗（如精神分析、认知行为治疗、催眠）对部分病人有效而不是全部。镇静剂和抗抑郁剂对有些病人会有所帮助。其他一些以人格解体起病或与此有关的精神疾病必须予以治疗。治疗中必须分析应激和本病发生的关系。

（谢斌 王祖承 译）

第189节 心境障碍

（情感障碍）

这是包括单相（抑郁）和双相（躁狂-抑郁）障碍的一组异质的、常有反复的疾患，其特点为广泛心境紊乱、精神运动性功能失调以及植物神经症状。

（参见第274节儿童心境障碍）

当今的诊断实践强调抑郁和情绪高涨作为心境障碍的核心情感成分。但是，焦虑和激惹也同样普遍，这也正是过去的正式名称“情感障碍”这个一般分类法至今仍在广泛使用的理由。

悲伤和快乐是日常生活的组成部分，应该与病态的抑郁和躁狂相鉴别。悲伤或正常抑郁，是人类对于失败、失望或其他逆境的普遍反应；这种反应可通过允许退缩以保存内在资源而获得适应。有些人在假日或有意义的周年纪念日会出现短暂的抑郁，在经前和分娩后最初2周也会有这种情况。这种假日愁绪、周年反应、经前和产后忧郁都不是病态心理性质，但是容易患心境障碍的人在这种时段就有崩溃的可能。

悲伤（正常居丧）是反应性抑郁的原型，这是对于分离和丧失（例如死亡、

离婚、失恋、离开熟悉的环境、被迫移民或灾难)的反应。悲伤可以失眠、激越、植物神经系统功能亢进等焦虑症状表现出来。和其他不幸一样,除非是那些易患心境障碍的人,否则分离和丧失一般不会引起临床上的抑郁症。

情绪高涨通常与成功和成就相关,但有时也被看做是对抗抑郁的防御机制或是对丧失所致痛苦的否定(例如,居丧时亦有一种罕见表现是以情绪亢奋、活动增多代替预期的悲伤)。对于易患个体,这种反应可导致躁狂。积极事件之后可能会发生反常的抑郁,原因大概是伴随成功而来的更多的责任常常要独自应对。

当悲伤或情绪高涨十分强烈而且持久,超过应激生活事件的预期影响或者并无应激事件发生,就可作出临床抑郁或躁狂症的诊断。其症状和体征归结为不连续的常要复发的综合征,但也有病情持久、没有丝毫减退的病例,后者不那么多见。临床抑郁和躁狂不同于正常的情绪反应,会引起显著的躯体功能、社会功能和工作能力的损害。

流行病学

有些类型的心境紊乱需要临床诊治,20%的女性和12%的男性在一生中会患上该病。这些数字中大多数为单相抑郁障碍及其变异形式。过去估计普通人群中双相障碍的发病率 $<2\%$,但最新的估计数接近 $4\% \sim 5\%$ 。女性患有抑郁的人数两倍于男性;双相障碍在两性中的发病率相当,但抑郁亚型以女性为多,躁狂亚型则多为男性。双相障碍常起病于十几岁、二十几岁或三十几岁;单相心境障碍起病平均比双相者晚十年。二次大战后二十年内出生的人与此前出生的人相比,抑郁和自杀的发生率较高,常伴有更高的成瘾物质滥用比率。女性性别是发生抑郁的主要的人口学危险因素;社会阶层、文化传统以及种族并非总是与抑郁发病相关。但双相心境障碍在上层社会中似乎更为多见。文化因素对心境障碍的临床表现似有一定影响。例如,躯体诉述、担忧、紧张和易激惹在社会经济地位较低的阶层往往较为多见;自责和自罪思维是盎格鲁-撒克逊文化中抑郁症比较典型的表现;在某些地中海和非洲国家以及美国黑人中,躁狂症的表现较丰富多彩。像失业和财务状况突然恶化这样的经济因素,和男性自杀率的上升有关。

心境障碍是最为多见的精神科疾病,占公立精神病院病人的25%,占精神科门诊的65%,在非精神科就诊的人中亦有10%的病人患的是心境障碍。

病因学

原发性心境障碍 由几种因素交互作用引起。遗传是最重要的易患因素。遗传的精确模式仍未确定,但有些形式的双相障碍与显性基因(X连锁或常染色体)有关。多基因遗传作为双相和反复单相障碍的一个普遍的遗传基质已经成为更加流行的假设。究竟遗传了什么东西仍属未知。但心境障碍的最终常规路径据信是由于边缘系统-间脑功能损害;近来的脑影像学研究更是涉及了皮层下锥体外系的结构以及它们的前额连结。胆碱能、儿茶酚胺(非肾上腺素能或多巴胺能)和5-羟色胺(5-HT)神经递质存在调节不良。由于孩子处在父母心境障碍

的消极影响之中（如情感纽带的破裂），这也是遗传增加抑郁症发病率的一种方式。

幼失怙恃不会增加个体罹患心境障碍的危险性。但是这样的人如果发生心境障碍，他们往往在较年轻时即发生抑郁症，呈现间歇性缓慢病程，导致显著的人格紊乱和自杀企图。

诱发情感性障碍的应激事件可以是心理性，也可以是生物性。灾难性生活事件，尤其是分离，一般总是先于抑郁或躁狂发作；但这样的事件与其说是病因，倒更有可能是心境障碍的前驱表现（例如，情感上病态的人往往疏远他们所爱的人）。睡眠减少 1~3 天，常常预示着从抑郁到躁狂的转换，这种转变也可用睡眠尤其是快速眼动（REM）睡眠剥夺实验诱发。临床上，抑郁转为躁狂常见于抗抑郁治疗后。应用兴奋剂、镇静催眠药的撤药、跨时区旅行以及季节性更替也可能诱发躁狂。

尽管任何人格类型均能发生抑郁症，但有情感恶劣与环性心境性格的人更为多发。单相抑郁更易发生在内向、有焦虑倾向的人身上。这些人往往缺乏必要的社交技能以适应大量生活压力，难于从抑郁发作中恢复。双相障碍的人较外向、追逐名利；他们常以行动来对抗抑郁。

女性性别作为抑郁的一个危险因素，一般总归因于假定女性有较强依附性、被动性及在男性主宰的社会中对把握自己命运的无助感。但是，生物学上的易患因素也有关系。女性有两个 X 染色体，如果双相型的显性 X 连锁遗传属实，这就很重要。与男性相比，女性的单胺氧化酶浓度（此酶可降解与心境显著相关的神经递质）较高。女性的甲状腺功能较不稳定。女性可能口服含黄体酮的避孕药，而黄体酮据信会导致抑郁，还会经历经前和产后的内分泌改变。抑郁的女性更易表现内向、沉静或抑制的人格，呈现单相模式，而抑郁的男性则主要表现为外倾个性、行动导向型人格、呈现双相模式。

继发性心境障碍 这种心境障碍的发生往往伴有非情感性障碍，其发生机制有躯体性的，有心理性的，或者兼而有之（表 189-1）。有的主要由生化因素所造成，如粘液水肿抑郁，可以称为“症状性”抑郁症。其余的如严重衰弱的心肺病人所伴发的抑郁状态，可以解释为由于躯体病情产生的抑郁情绪反应。更常见的是躯体性与心理性两者共同作用的结果（例如，艾滋病患者的抑郁，既源于大脑皮层损害，也是由于深重的悲伤）。双相障碍很少并发另一种精神障碍；如果在双相障碍发病之前有酒精或物质滥用，那么很可能是因为患者有了心境不稳的前驱表现，因而试图用药物来自我治疗。

前述有关产生抑郁的非情感性障碍和药物的结论意味着原发性和继发性抑郁的划分过于武断，其实所有的心境障碍在发病机制上是一个延续体。凡是符合某种心境障碍标准的患者，无论是否存在其他障碍，也不论根据潜在的疾患其抑郁表现是否可以理解，都必须予以治疗。

表 189-1 症状性抑郁与躁狂的部分原因

原因类型	抑 郁	躁 狂
血管胶原性	系统性红斑狼疮	系统性红斑狼疮 风湿性舞蹈病
内分泌性	甲亢与甲减 艾迪生病 库欣病 糖尿病 甲状旁腺功能亢进 垂体功能减退症	甲亢
躯体疾病性	冠状动脉疾病 纤维性肌痛 肾功能或肝功能衰竭	
感染性	艾滋病 麻痹性痴呆（三期梅毒） 流行性感 传染性单核细胞增多症 结核病 病毒性肝炎 病毒性肺炎	艾滋病 麻痹性痴呆（三期梅毒） 流行性感 圣路易脑炎
肿瘤性	胰头癌 弥漫性癌病	
神经病性	复合部分性发作（颞叶） 颅脑外伤 多发性硬化症 脑卒中（左额部） 脑肿瘤 帕金森病 睡眠性呼吸暂停	复合部分性发作（颞叶） 颅脑外伤 多发性硬化症 脑卒中 间脑肿瘤 亨廷顿舞蹈症
营养性	癞皮病 恶性贫血	
药理性	苯丙胺撤药 类固醇 抗胆碱酯酶杀虫剂 巴比妥类药物 环丝氨酸、两性霉素 B 消炎痛，甲氟咪胍 美可必利 吩噻嗪 利血平 铊，汞 长春新碱，长春碱	苯丙胺，利太林 类固醇 抗抑郁药（大多数） 可卡因 左旋多巴，溴隐亭 类交感神经药
精神性	酒精中毒和其他成瘾物质滥用 反社会性人格 痴呆早期 精神分裂症	

自杀危险

自杀是心境障碍患者最严重的并发症，未经治疗的心境障碍患者中 15%～25% 的人死于自杀；既成自杀中有 50%～70% 的人是由于抑郁没有被发现或没有进行适

当的治疗。自杀在不具备良好社会支持的年轻人和老人中最为多见,往往发生在临床首次发病的4~5年内。抑郁症开始恢复时(精神运动能力恢复正常而心境仍然不佳)、混合状态的双相障碍、经前期以及个人重要的纪念日是主要危险时期(参见第190节)。长期滥用酒精和成瘾物质也会增加自杀的危险性。血清素功能失调看来亦是自杀的生化因素之一,锂剂(它可稳定5-羟色胺传递)可有效预防自杀。

在治疗心境障碍的药物中,杂环类抗抑郁药或锂剂超量(见表307-3)危及生命的可能性最大;酒精也往往会使情况复杂化。杂环类抗抑郁药超量导致阿托品状的亢进昏迷;死因一般是心率失常或癫痫。由于蛋白质联结,促排尿和血透对此无效,治疗重点在于稳定心脏和皮层功能。锂剂超量时,以氯化钠或甘露醇利尿、碱化尿液或血透可挽救生命。单胺氧化酶抑制剂现已较少采用,极少引起超量。新型抗抑郁药(例如,选择性5-羟色胺再摄取抑制剂,万拉法新、尼法唑酮、米他扎品、丁氨苯丙酮)在自杀性超量时一般不会致命,这也是它们的主要优点之一。

诊断

诊断以症状表现(表189-2)、病程以及家族史为依据,有时还可参考躯体治疗的效应。继发的常规或神经病因应予排除,特别是在患者年龄超过40岁以后。

表 189-2 抑郁与躁狂状态的临床表现

临床表现	抑郁综合征	躁狂综合征
心境变化	抑郁、易激惹或焦虑(但部分患者也可能微笑或否认主观上的心境变化,代之以疼痛诉说、其他躯体不适或恐惧)哭泣(但部分患者抱怨欲哭无泪或者不能体验到激情)	情绪高涨、易激惹或敌意 有时流泪(作为混合状态的一部分)
认知和心理病态	缺乏自信,自我评价过低,自责 注意力集中差,犹豫不决 满意度减低,日常活动兴趣减退,接触减少,社交退缩 消极期待,失望,无助感,依赖性增加 反复想到死亡及自杀	自我估价过高,自夸、夸大 意念飘忽,音联(由语音而非语义引起思维),随境转移 对新活动兴致提高,与人交往增多(这些人常因患者的侵犯性和骚扰性行为而疏远患者),乱买东西,性生活不检点,愚蠢的商业投资
精神运动性和植物神经性功能失调	精神运动性迟滞,疲乏 激越 厌食,体重减轻或增加 失眠或嗜睡 月经不规则,闭经 快感缺乏,性欲丧失	精神运动增加,自我感觉良好(躯体健康感增加) 可能因活动增多、不注意正常饮食习惯而减轻体重 睡眠需要减少 性欲增加
精神病性症状	罪恶妄想与无价值感 关系与被害妄想 不健康妄想(虚无妄想,躯体妄想或疑病妄想) 贫穷妄想 抑郁性幻听、幻视、(偶见)幻嗅	异常天赋的夸大妄想 援助妄想或关系与被害妄想 异常精力与体力妄想 财富、贵族祖先或其他夸大身份的妄想 稍纵即逝的幻听或幻视

对心境障碍没有特别的实验室检查。测定边缘系统-间脑功能失调的试验,如促甲状腺激素释放激素(TRH)兴奋试验、地塞米松抑制试验(DST)及睡眠脑电图(REM潜伏期),有时在实验情况下得到应用。有关这些试验的诊断敏感性与特异性没有得到一致公认,且这些试验不能用于普查。阴性试验结果并不排除抑郁症,阳性结果有较大的临床意义。

当主要表现为焦虑症状时,抑郁症的诊断比较困难(表189-3)。极度担忧、惊恐发作以及强迫观念在原发性抑郁症中很普遍,当抑郁发作缓解时这些症状也随之消失。相反,在原发性焦虑症中,这些症状常不规则时好时坏波动,且一般不会随抑郁症状的缓解而消失。

表 189-3 焦虑与抑郁的表现

焦 虑	抑 郁
高度警醒	精神运动性迟滞
极度紧张与惊恐	极度悲伤
感觉危险	失落感
恐怖性回避	丧失兴趣(快感丧失)
怀疑与不确信	绝望,自杀先占观念
不安全感	自轻自贱
举止焦虑	丧失性欲
	早醒
	体重减轻

混合焦虑-抑郁(焦虑性抑郁)是指轻度焦虑与抑郁共存的状况。病程一般是慢性间歇发作。由于患者承受着抑郁症的严重压力以及自杀风险,所以必须对混合焦虑-抑郁患者的抑郁予以治疗。强迫观念、惊恐、社会恐怖以及嗜睡性抑郁提示双相Ⅱ型障碍。

在老年人中,抑郁性假性痴呆伴有精神运动性迟滞、注意力减退、记忆损害,因此可能与痴呆早期混淆,

后者起病常出现情感改变(参见第171节痴呆)。当不能明确诊断时,一般可尝试以抑郁症进行治疗,因为它预后较好。有几种特征(表189-4)有助于鉴别诊断。

表 189-4 抑郁性假性痴呆与原发性(变性)痴呆的鉴别诊断

临床特征	假性痴呆	原发性痴呆
起病	急性	隐袭
既往情感性疾病史	常见	非特有
自责	常见	非特有
朝夕节律	早晨较重	晚上较重
记忆损害	远期与近期记忆同样受损	近期记忆损害重于远期记忆损害
其他认知功能损害	局限性	广泛性
对认知测验的反应	“不知道”	几乎丧失
对错误的反应	倾向于认输	错得不着边际
治疗效果	能够消除	依旧很差
对睡眠剥夺的反应	改善认知功能	认知功能恶化(?)

隐匿性抑郁或称情感等位发作常用来表示那些没有明显的心境改变或改变很小但出现显著的躯体症状（例如头痛、疲乏、失眠）或行为紊乱的现象。情感障碍包括反社会行为（尤其是儿童和青少年）、冲动性冒险行为、赌博、慢性疼痛、焦虑、疑病症状以及精神躯体障碍。如果不具备明确的情感症状，就不宜诊断为心境障碍，除非以往有情感障碍发作、病情呈现周期性或者有心境障碍的家族史。由于诊断存在难度，常以抗抑郁药和/或情绪稳定药作治疗尝试。

对慢性间歇性的心境障碍（如环性情绪和心境恶劣）和物质滥用进行鉴别，有一定难度。单相抑郁引起酒中毒和药物滥用的情况并不像过去认为的那么普遍（参见第 195 节）。抑郁和躁狂患者可能用酒精或药物对付睡眠障碍；躁狂病人还可能为使自己更加兴奋而滥用药物（如可卡因），常常使病情恶化。药物毒性、戒断或社会环境都可能引起物质滥用，导致短暂的或间歇性的抑郁。阵发性精神活性物质滥用，尤其是酒精（饮酒狂）或 30 岁以后发病者，都提示原发性心境障碍伴发继发性物质滥用。如有可疑，可用抗抑郁药或情绪稳定药做治疗试验，在临床上不无益处。

由于心境障碍也可出现许多精神分裂症状（例如，心境不协调性妄想或幻觉），鉴别诊断情感性精神病和精神分裂症或分裂情感性精神病较为困难。正确诊断非常重要，不仅因为锂剂对精神分裂症可能有神经毒性，而且神经抑制药可能在心境障碍患者身上引起迟发性运动障碍。所以必须综合临床表现、家族史、病程及其他相关特征才可作出诊断（表 189-5）。酒中毒幻觉、镇静催眠药的撤药反应、致幻剂诱发的精神病以及其他可能产生精神症状的系统疾病或脑器质性疾病也可出现精神病性症状。只有排除了这些因素之后才可诊断分裂情感性精神病。如果不能确诊，可用抗抑郁药、情绪稳定药或电休克疗法一试，因为心境障碍毕竟有比较良好的预后。

鉴别心境障碍与严重的人格障碍（如边缘性人格）也很困难，特别是当心境

表 189-5 情感性精神障碍与精神分裂症的鉴别诊断

标 准	情感性精神障碍	精神分裂症
起病年龄	任何年龄	很少见于 40 岁后
病前性格	焦虑倾向，情绪抑郁，环性情绪或情感增盛	分裂型
发病	常突发	常隐匿
情感	常带“情感感染性”	僵硬、迟钝或不適切
思维过程	通常可以理解，减慢或加速	以难以理解最为典型（思维散漫）
妄想和幻觉	与情感协调，偶尔可有 Schneiderian 症状	典型者显得怪异，涉及患者生活的各方面，常有 Schneiderian 症状
家族史	心境障碍，酒中毒	精神分裂症
病程	能缓解或呈周期性；人格良好	不能缓解，社会功能减退

障碍（如心境恶劣、环性情绪及双相Ⅱ型）表现为慢性或间歇性病程时。当既往病程有情感表现，尤其是有双相表现及心境障碍家族史时应诊断心境障碍。许多实验室检查结果（特别是REM潜伏期和TRH刺激）在边缘性人格障碍和心境障碍患者身上都很相似；这种相似性意味着这两种障碍有相关性或者这些试验对于鉴别诊断没有用处。有些专家相信最起码有部分形式的边缘性人格障碍是心境障碍的变异，但这种观点仍有争议。年轻病人表现剧烈情绪冲动，极有可能发生严重自杀危险，建议在有条件的场所（医院或情感诊所）由专业人员使用情感阻滞剂和情绪稳定药物进行治疗试验。

抑 郁 症

（单相障碍）

临床抑郁症的综合表现体现为重症抑郁障碍，具有发作性病程，在两次发作之间有不同程度的残留症状。

症状、体征和诊断

患者的心境一般为抑郁、易激惹和/或焦虑。患者表情痛苦、皱眉、嘴角下垂、步履沉重、眼神躲闪、语言单调（或缺乏）。抑郁症的病态情绪伴随的心理学表现为自罪、自己往脸上抹黑的想法、注意力减退、犹豫不决、对日常活动兴趣减少、社交退缩、无助和绝望，以及反复想到死亡和自杀等。睡眠障碍也很普遍。有些病例的病态情绪已经达到“欲哭无泪”的深度，病人抱怨失去了体验情绪的能力，没有悲欢，没有兴致，整个世界没有色彩，没有生机，死气沉沉。这种类型的抑郁，如能恢复哭泣的能力，表示病情有所好转。

忧郁症（melancholia）曾被称作内源性抑郁症，表现为显著的精神运动性迟缓（思维和行动）或激越（例如，坐立不安、双手绞结、语音压抑）、体重减轻、病理性负罪感和愉悦体验能力丧失。心境和行动呈昼夜节律变化，晨重夕轻。多数忧郁症病人主诉入睡困难、多次觉醒、半夜或凌晨失眠。常见性欲减退甚至丧失。可发生闭经。厌食和体重减轻可导致消瘦，并继发体内电解质平衡紊乱。

有些专家认为精神病性表现是妄想或精神病性抑郁症亚型的标志，15%的忧郁症患者会出现这种表现。患者可有犯下不可饶恕的罪行的妄想；有控诉他们恶行或诅咒他们死亡的幻听声音。亦有幻视（例如，看到棺材或已故的亲属）发生，但不常见。由于不安全感与无价值感，有些病人会相信自己正被观察或迫害。有的相信自己正罹患无法治疗的或可耻的疾病（如癌症、性传播疾病），并且认为自己正在传染给别人。极少数情况下，精神病性抑郁症的患者为了“拯救”家人摆脱未来的厄运，会杀死他们（包括婴儿）然后自杀。精神病性抑郁症患者的地塞米松抑制试验结果均为阳性。

非典型抑郁症的临床表现主要是反向植物神经症状；包括焦虑-恐怖、晨轻夜重、入睡困难、嗜睡、白天也昏昏欲睡、贪食导致体重增加。和忧郁症不同，非典型抑郁症患者对可能的积极事件表现乐观，但常因一点点麻烦而气馁，陷入抑郁。非典型抑郁症和双相Ⅱ型障碍相当部分存在重叠。

对抑郁的临床诊断一般不困难，但如症状不明显可能难以确诊。例如，处在恢复不完全时期的严重抑郁症患者，其典型的抑郁症状消退，代之以亚急性的或长期的疑病观念、脾气急躁以及继发性的婚姻关系问题。隐匿型抑郁患者可能在意识中体验不到抑郁心境。相反，他们主诉躯体不适，甚至会用笑嘻嘻的面貌作为防御性面具（微笑型抑郁）。其他人主诉疲乏、各种各样的疼痛、害怕发生灾难或害怕自己发疯。这些患者的 REM 潜伏期缩短，支持临床表现的情感性质。

对所有患者，特别是那些自称不值得治疗或对治疗过程拒绝合作的患者，都必须全盘考虑上述所有的症状与体征，作出诊断。

治疗

一般原则 对大多数抑郁症患者都是进行门诊治疗。中重度抑郁症的治疗采用支持疗法和心理教育（见下文），同时予以药物治疗；对轻度抑郁可予心理治疗。对所有抑郁症患者都必须礼貌地直接询问有无自杀意念、计划或行为。有关自戕的一切信息都必须慎重对待。

首先，医生应每周或两周一次探访抑郁症患者，提供心理支持、介绍疾病知识、掌握病情进展。在治疗初期，通过电话与患者及其家人保持联系很有好处。由于精神疾病的大多数患者都感觉窘迫、羞耻，因此必须告诉患者本人、家人和他的雇主（讲究时机，且须征得患者同意）抑郁症在多数情况下都是一种自限性疾病，且预后良好。有些患者会觉得抑郁症的诊断难以接受，医生应安慰他们抑郁症并不代表人格缺陷，对抑郁症引起的生理紊乱进行解释。对服药忧心忡忡的患者，可以向其保证抗抑郁药不会成瘾。告诉患者病情的恢复不是一帆风顺的，帮助患者减轻羞耻感，确保他们遵从医嘱。抑郁发作的药物治疗至少应持续一次发作的自然期间（亦即 6 个月）。

因人而异对患者给予不同的建议很有好处。包括告诉患者尽量持积极心态，但不要接受力有不逮的任务；不要为抑郁而抬不起头；记住灰暗的情绪是患病表现，只要病情好转，它会随风而去。对与患者有关的人士，应告知抑郁症是一种需要专门治疗的严重疾病；患者并非懒惰；失去爱和工作往往是抑郁症的结果，而非病因；宗教也许能令患者轻松一些，但不可能治愈抑郁症；锻炼不是治疗抑郁的特效药；休假可能使抑郁病情恶化。

抗抑郁药 选择性 5-羟色胺（血清素）再摄取抑制剂（SSRI）包括氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、氟伏草胺（表 189-6）。

下述规律有助于理解 SSRI 和其他的新型抗抑郁药影响 5-羟色胺（5-HT）系统的具体机制。突触前 5-HT 阻滞导致更多的 5-HT 去刺激大量的突触后 5-HT

表 189-6 美国市场上的抗抑郁药

种类	药名	剂量范围 (mg/d)	不良 反 应
杂环类 抗抑郁药			心脏病、闭角型青光眼、前列腺肥大、食管裂孔症患者忌用；因体位性低血压跌倒会导致年老体弱者骨折；强化酒精效应；提高抗精神病药物的血浓度
	阿米替林	50~300	引起体重增加
	去甲替林	25~100	在治疗窗内有效
	米帕明	50~300	可导致多汗和梦魇
	去甲咪噻	50~300	12 岁以下儿童禁用
	多塞平	25~300	引起体重增加
	曲米帕明	50~300	引起体重增加
	氯丙咪噻	25~225	剂量 > 250mg/d 时可降低
	普罗替林	15~60	因药代动力学复杂而难以确定剂量
	阿莫沙平	150~400	可导致锥体外系不良反应
	马普替林	75~225	可诱发自杀行为
MAOI			当与 SSRI 或尼法唑酮合并使用时可能引起 5-羟色胺综合征；和其他抗抑郁药、类交感神经药、其他选择性药物或某些食品、饮料合用时，可能引起高血压危象
	苯乙肼	45~90	引起体位性低血压
	反苯环丙胺	20~60	有苯丙胺型兴奋作用和轻微成瘾性
SSRI	氟西汀	10~60	因其半衰期长，所以即使在撤药后，比起其他 SSRI 在其活性代谢产物和杂环类、卡马西平、抗精神病药或 IC 抗心率失常药之间仍有更大的相互作用
	舍曲林	50~200	在 SSRI 中，腹泻的发生率最高
	帕罗西汀	20~50	如突然停药，导致撤药综合征
	氟伏草胺	100~300	引起临床上显著的茶碱、华法林和氯氮平血浓度升高
血清素能- 肾上腺素能	万拉法新	75~375	轻微药物依赖，舒张压上升
5-HT ₂ 拮抗 剂	曲唑酮	150~600	可引起阴茎异常勃起
	尼法唑酮	200~600	与特非那定、阿司咪唑并用可引起严重心率不齐
	米他扎品	15~45	引起体重增加
儿茶酚胺	布普品	150~450	贪食症患者或易抽搐患者禁用

MAOI = 单胺氧化酶抑制剂；SSRI = 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂；HCA = 杂环类抗抑郁药；5-HT₂ = 5-hydroxytryptamine (5-羟色胺)₂

受体。5-HT₁ 受体的兴奋有抗抑郁和抗焦虑作用。5-HT₂ 受体的兴奋引起焦虑不安、失眠和性功能障碍，受体阻滞则有减轻抑郁的效用。5-HT₃ 受体兴奋伴有恶心和头痛，阻滞会缓解恶心症状。

通过在突触前阻止 5-HT 的再摄取, SSRI 最后可导向更有效的中枢 5-HT 功能。它们缺乏抗胆碱能、抗肾上腺和心脏传导效应。尽管 SSRI 对 5-HT 系统有选择性, 但它们对不同的 5-HT 受体没有特异性。因此, 5-HT₁ 兴奋有抗抑郁和抗焦虑作用, 而 5-HT₂ 和 5-HT₃ 兴奋只有普通 SSRI 的不良反应, 如恶心、焦虑、失眠、头痛、坐立不安和性功能障碍。因此, SSRI 似乎很矛盾, 兼有缓解和引发焦虑两种作用。在最初几个月里, 特别是应用氟西汀时, 可发生厌食; 体重下降对超重和贪食症患者不无益处。镇静作用极小甚至根本不存在, 但有些患者在治疗的最初几周内白天也会昏昏欲睡。3%~4% 的患者会出现激越, 这时必须停药。极少数情况下有静坐不能表现(是否因为多巴胺活动微弱?) 最普遍的不良反应关乎性功能(如性欲减退, 难于达到性高潮), 约有 1/3 以上的患者出现相关症状。部分患者为缓解抑郁可以接受这些不良反应, 但 1/10 的患者请求改用其他品种的抗抑郁药。其他不良反应还有腹泻和头痛。药物的相互作用并不常见。SSRI 超量没有危险, 治疗剂量变化幅度很大, 应用相对方便, 几乎无调整剂量的必要(氟伏草胺除外)。这些药物的成功应用使得患者广泛认同以抗抑郁药物治疗抑郁症。

在其他杂环类抗抑郁药无效的与抑郁相关的病症中, 包括心境恶劣、非典型抑郁、季节性抑郁、强迫症、社交恐怖、贪食症、经前期综合征以及可能的边缘性人格障碍, 也必须应用 SSRI。

尼法唑酮主要阻滞 5-HT₂ 受体, 还可抑制 5-HT 和去甲肾上腺素的再摄取。有抗抑郁和抗焦虑效果, 但不会影响性功能。由于尼法唑酮还阻滞 5-HT₃ 受体, 所以患者也不会有恶心症状。和大多数抗抑郁药不同, 尼法唑酮不会抑制 REM 睡眠, 保证充分睡眠。但是, 长期应用特非那定或阿司咪唑可导致严重心率失常。

曲唑酮是一种和尼法唑酮有关的抗抑郁药, 它阻滞 5-HT₂ 受体, 但它不能抑制突触前 5-HT 的再摄取。可导致阴茎异常勃起(比例为 0.1%), 应用尼法唑酮尚未有此报道。和尼法唑酮不同, 曲唑酮是一种 α_1 -去甲肾上腺素能阻滞剂, 会引起体位性低血压。会引起过度镇静, 因此它用于抗抑郁的剂量(>400mg/d)存在上限。最普遍的用途是小剂量应用曲唑酮(50~100mg 睡前)以消减 SSRI 引起的失眠。

米他扎品阻滞 α_2 -肾上腺素自动受体以及 5-HT₂、5-HT₃ 受体。引起的作用是 5-HT 功能更有效, 而没有性功能障碍和恶心的不适。对心脏功能也没有不良反应, 与药物代谢肝酶只有极小的相互作用, 除开因 H₁(组胺)调谐引起的镇静与体重增加以外, 患者对米他扎品的耐受性普遍良好。

在 1990 年以前, 杂环类抗抑郁药是治疗抑郁症的常规用药, 包括三环类(叔胺阿米替林和米帕明和它们的仲胺代谢物去甲替林和去甲咪嗪)、修饰三环类和四环类抗抑郁药。这些药物主要在短期内通过阻滞突触间隙内的再摄取, 使去

甲肾上腺素和 5-HT 得以增加。长期应用可以向下调节突触后膜上的 β_1 -肾上腺素受体,这可能是它们发挥抗抑郁效应最常规的机制。和 SSRI 一样,杂环类抗抑郁药对 65% 的临床抑郁症患者有效。尽管统计数据相等,但许多医生相信这些药物在治疗忧郁症以及住院的抑郁症患者时比 SSRI 有独到之处。

杂环类抗抑郁药的大多数不良反应源自它们的毒蕈碱阻滞作用和 α_1 -抗肾上腺素作用。因此大多数杂环类药不适于有心脏病的患者应用。即使很小的剂量也可引起心动过速和心脏传导功能的奎尼丁样效应。去甲咪唑可诱发严重的儿童心率不齐。杂环类抗抑郁药可导致体位性低血压,因此骨质疏松症、皮层动脉硬化和缺血性心脏病患者禁用。其他常见的不良反应还有视力模糊、口干、心动过速、便秘和排尿困难(仲胺类三环抗抑郁药的不良反应最小)。镇静是否应该算一种不良反应,应视病人是否需要促进睡眠而定,它主要来源于 5-HT₂ 和组胺受体的阻滞作用。有些患者出现体重过度增加。除开阿莫沙平以外,杂环类抗抑郁药几乎没有对多巴胺(D₂)受体的阻滞作用。HCA 引起的行为毒性症状(兴奋、意识模糊、幻觉或过度镇静)尤易发生于有器质性脑病的老年患者。所有的杂环类抗抑郁药,特别是马普替林和氯丙咪唑,可以降低抽搐的阈值。

万拉法新和三环类抗抑郁药一样,兼有 5-HT 和去甲肾上腺素的作用机制,但它的不良反应症状较轻,和 SSRI 差不多;在治疗的最初 2 周内,出现的主要问题是恶心。当药量缓步增加时(每日递增 37.5mg),特别是采用缓释形式时,患者对该药的耐受性良好。万拉法新偶尔起效快于其他抗抑郁药(<1 周)。用量 >225mg/d 时约有 3%~5% 的患者出现舒张压上升,因此有必要观察血压。万拉法新和 SSRI 相比,有不少长处:对有严重或顽固性抑郁的患者疗效更好;蛋白结合率不高、和肝脏代谢药物的酶几无交互作用,因而复方用药时风险很小。

丁氨苯丙酮(bupropion)对 5-HT 系统没有影响。它可对儿茶酚胺能、多巴胺能和去甲肾上腺素的作用产生有利影响,具体作用机制目前尚不明确。丁氨苯丙酮相对而言不受双相抑郁症的环性影响。它可帮助兼有注意缺陷活动亢进障碍的抑郁症患者、可卡因依赖以及意图戒烟的人。丁氨苯丙酮虽然不会损及心血管系统,但它可引起抽搐(药量 >450mg/d 时 0.4% 的患者发生抽搐);贪食症患者的风险更高。它不会引起性功能减退,与其他药物合用时交互作用也很小。常见的不良反应之一是激越,但应用缓释丁氨苯丙酮时激越反应可显著减少,这就使它易于耐受。

单胺氧化酶抑制剂(MAOI)抑制三种生物胺——去甲肾上腺素、多巴胺、5-HT 和其他苯乙胺类的氧化脱胺。MAOI 对正常心境没有或只有很小影响,尽管反苯环丙胺有一些直接的苯丙胺样作用,但一般而言,MAOI 滥用不会有危险。它们的主要价值在于,当其他抗抑郁药技穷时,它们可以发挥作用。非典型抑郁症也须应用 MAOI。

在美国作为抗抑郁药市售的 MAOI（如苯乙肼、反苯环丙胺）作为不可逆非选择性的药物，如果患者同时服用含有酪胺或多巴胺的药品或食物，会引起高血压危象。因为熟的乳酪中含有大量酪胺成分，所以这种反应叫做“乳酪反应”。选择性、可逆性较强的 MAOI（如吗氯贝胺和倍氯沙酮等 MAO-A 抑制剂）在美国尚无供应，它们相对而言没有引发乳酪反应的风险。

为了防止 MAOI 引起的高血压危象，要告诉患者禁止服用拟交感药物（包括盐酸苯丙醇胺和右美沙芬，许多鼻减充血剂和止咳成药中都有这些成分）、利血平、哌替啶、麦芽啤酒、意大利 chianti 酒、雪莉酒、甜酒以及含有酪胺或多巴胺的过熟食物（如香蕉、蚕豆、酵母提取物、罐装无花果、葡萄干、酸奶、乳酪、酸奶油、酱油、腌青鱼、鱼子酱、肝及过嫩的肉）也不可使用。

高血压危象主要表现为严重的搏动样头痛；血压可高达 240/140mmHg。患者应随身携带 25mg 氯丙嗪片剂，一出现这种反应，就应口服 1~2 片，同时尽快前往最近的急诊处就诊。尽管对高血压危象有时也采用舌下尼莫地平含片，但氯丙嗪更安全，能使患者恢复平静。往往当患者抵达急诊处时，氯丙嗪已经把血压降了下来。

尽管来势凶险，但高血压危象比较少见。体位性低血压和轻微头痛更加普遍。有中度高血压的抑郁症患者如果应用 MAOI，既可治疗抑郁，还能降低血压。对于服用锂剂的患者以及禁用利尿剂的患者，MAOI 亦有疗效。MAOI 的常见不良反应包括勃起困难（反苯环丙胺该反应最少见）、焦虑、恶心、头晕、失眠、足部水肿以及体重增加。导致心脏毒性和抗胆碱能不良反应的可能性极小。肝中毒（之所以停用第一种 MAOI 异烟酰异丙肼，即是出于这个原因）问题，当前很少应用 MAOI。

MAOI 不能和其他类型的抗抑郁药合用，应用两种类型的药物时，至少应间隔 2 周以上（氟西汀因其半衰期长，应间隔 5 周以上）。MAOI 和影响 5-HT 系统的抗抑郁药（如 SSRI、尼法唑酮）合用时，会引起典型表现为恶性高热、肌肉无力、肾衰竭、抽搐的综合征，最后导致死亡。服用 MAOI 的患者，需要应用抗哮喘、抗过敏、局部麻醉或全身麻醉药物的，都应在懂得神经精神药理的精神科医生和内科、口腔科或麻醉科医生的合作下共同进行治疗。

对于慢性感染性疾病后或术后出现轻度抑郁挥之不去、无力的老年患者，可采用哌醋甲酯 5mg，每日 1 次或 2 次，也许有一定疗效。

针对不同类型的抑郁症应用抗抑郁药物的指导原则：选择用药必须根据患者或其家人对某种特定的抗抑郁药的既往反应。因易于应用、安全度好，以 SSRI 作为起始用药效果最佳。尽管不同的 SSRI 对于一般的抑郁症疗效相仿，但许多医生以氟西汀治疗有嗜睡表现的抑郁症患者，对焦虑者给予氟伏草胺和帕罗西汀；舍曲林对这两种情况都有疗效。失眠是 SSRI 常见的不良反应之一，可以减少药量或添加小剂量有镇静作用的杂环类抗抑郁药。在应用 SSRI 的初期可有恶

心和腹泻表现, 但会逐渐培养耐受性; 但患者有时仍有搏动性头痛存在, 这时须停用这种 SSRI 药物。引起激越的 SSRI 药物 (氟西汀最为常见) 也应停用。在 SSRI 治疗期间如有性欲减退、阳痿或性快感缺失, 建议减少药量, 有时周末停用 SSRI 有助于减轻症状; 但多数病人须改用其他类型的抗抑郁药。

尼法唑酮对焦虑-失眠性抑郁症患者有特效, 而且和丁氨苯丙酮、米他扎品一样不会引起性功能减退。氟西汀和丁氨苯丙酮对抑郁期间体重增加的患者疗效最佳; 体重显著下降者可应用米他扎品。

临睡前一次服药, 可以免得再用安眠药, 也可以将白天的副作用减少到最小程度, 并可提高治疗依从性 (表 189-6)。许多抑郁症患者应用 SSRI 后会出现激动, 所以应在清晨用药。MAOI 和丁氨苯丙酮一般每日 2 次 (清晨和午后) 以避免过度兴奋。尼法唑酮和万拉法新的半衰期短, 所以最好每日用药 2 次 (清晨和临睡前), 但对许多患者而言, 每日 1 次更为合适。

大多数类型的抗抑郁药其治疗反应一般都出现在用药后 2~3 周内。药物起效后 4~6 个月, 剂量减为有效治疗剂量的 2/3, 然后再在 2~3 个月内逐步减量, 最后停药。突然停用杂环类抗抑郁药, 会引起胆碱能回升 (包括梦魇、恶心和急腹痛), 突然停用 SSRI 则会导致撤药综合征 (如头晕、感觉异常、噩梦); 氟西汀的撤药症状最为少见。对于时有反复、严重或慢性的抑郁症, 应以急性治疗量作为维持剂量。

大多数老年患者一般更宜应用新型抗抑郁药, 因为杂环类抗抑郁药有心脏毒性, 可加剧闭角性青光眼和前列腺肥大, 还可能引起意识模糊。但是, 小剂量的杂环类抗抑郁药具有抗胆碱能作用, 对有肠道激惹症状的抑郁患者、有疼痛表现 (甚至偏头痛) 或者糖尿病引起的神经痛患者, 有时有一定疗效。但老年患者最好避免应用抗胆碱能作用最强的抗抑郁药 (阿米替林和多塞平)。在新型抗抑郁药中, 万拉法新不会和其他多数药物产生不良相互作用, 可用来治疗疼痛。

对兼有广泛性焦虑 (亦即忧虑、紧张、胃肠道不适) 的抑郁症患者, 镇静性杂环类抗抑郁药 (阿米替林、丙咪嗪、多塞平) 和新型抗抑郁药 (尼法唑酮、帕罗西汀、米他扎品) 的疗效良好, 但起效较慢 (须 3 个月之久); 丁螺环酮 10~30mg, 每日 2 次只对未用过苯二氮䓬类药物的患者有效。

如患者出现明显的惊恐焦虑, 杂环类抗抑郁药的疗效可能不是最理想, 可加用某种苯二氮䓬类药物 (例如口服劳拉西泮 1~2mg, 每日 2 次或 3 次), 持续 1~3 周。有些专家声称, 阿普唑仑这种具有三环状结构的苯二氮䓬类药物, 口服 0.5~4mg, 每日 2 次, 也能控制兼有焦虑的抑郁。为了防止产生苯二氮䓬类依赖, 有惊恐和抑郁表现的患者最好采用激动作用最小的 SSRI 药物 (如帕罗西汀、氟伏草胺、舍曲林)。如能按照医嘱注意饮食、适当用药, MAOI 类的苯乙肼对于有惊恐、焦虑恐怖症状或植物神经体征的患者可能是最可靠的选择。有明显强迫特征的患者可采用 SSRI 或氯丙咪嗪。

顽固性抑郁 如果某种 SSRI 药物不能奏效, 可改用另一种 SSRI, 但改用其他不同类型的抗抑郁药 (例如万拉法新、丁氨苯丙酮) 可能效果更好。对于试用其他抗抑郁药无效的顽固性抑郁, 大剂量的反苯环丙胺 (口服 20~30mg, 每日 2 次) 往往能发挥独特疗效; 应在对 MAOI 应用有经验的医生指导下应用。电休克是治疗药物无效的顽固性抑郁的最好办法。在顽固性病例的治疗过程中, 对患者以及其他相关人等给予心理支持, 必须予以重视。

增量 (复合) 用药法 得到普遍应用。让甲状腺指数不大正常 (例如, 甲状腺刺激激素基数高, TRH 刺激试验的 TSH 反应增强) 的女性每日服用碘塞罗宁 (liothyronine) 25~50 μ g, 可以提高三环类抗抑郁药的治疗效果。但这种办法对彻底的单相型障碍无效。复合应用锂-抗抑郁药对有情感增盛气质 (进取心强、野心勃勃、追逐名利) 或双相障碍家族史的抑郁症患者更为稳妥。其他用药方法包括: 合用血清素能药物 (如平均剂量的 SSRI) 和有去甲肾上腺素能作用的抗抑郁药 (如去甲丙咪嗪 50~75mg/d); 应用大剂量万拉法新, 它兼有上述两种特性; 合用镇静性三环类抗抑郁药 (如睡前服用阿米替林 75~100mg) 和 MAOI (如清晨服用苯乙肼 30~45mg); 以及合用 MAOI 和激动剂 (如右苯丙胺、哌醋甲酯)。后两种用药方法只能由治疗心境障碍的专业人员采用, 否则不能保证安全和疗效。吲哚洛尔 (pindolol) 是一种 β 肾上腺素阻滞剂, 据信可以通过 5-HT_{1A} 作用增强 SSRI 和尼法唑酮的作用; 这种实验范例并不能保证得到积极结果。

住院 由持久的自杀观念 (尤其是缺乏家庭支持时)、木僵、激越-妄想型抑郁以及躯体虚弱或合并严重心血管疾病的患者需要住院治疗, 而且常需予以电休克治疗。妊娠期有严重自杀、激越或迟滞性抑郁表现的患者, 以电休克治疗效果最佳。6~10 次电休克治疗往往能取得戏剧性的疗效, 且可挽救生命。对于无须急诊治疗的精神病性抑郁患者, 可以给予最大治疗剂量的万拉法新或杂环类抗抑郁药 (如去甲替林), 持续 3~6 周; 必要时, 可添加抗精神病药物 (如分 2 或 3 次口服或肌注氯氮平可达 20mg/d)。为了避免迟发型运动障碍的风险, 医生应该给予最低治疗剂量的抗精神病药, 并尽快停药。非典型的抗精神病药 (如利培酮 4~8mg/d, 奥兰扎平可达 10mg/d) 相对风险较小, 因而使用日益普遍。抗抑郁药和电休克疗法治愈的住院病人, 为防止复发, 一般应继续门诊应用抗抑郁药 6~12 个月 (50 岁以上的患者可持续达 2 年)。

维持治疗 不太频繁的抑郁复发可按单次发作进行治疗。但 80% 的患者会复发抑郁; 因此必须予以长期 (甚至终生) 的抗抑郁药治疗。剂量往往根据心境水平和不良反应进行调整; 对大多数患者来说, 维持足量的治疗剂量, 是防止复发的最佳办法。没有确切证据表明抗抑郁药有致畸胎作用。患有严重抑郁的妊娠女性需维持治疗时, 可以采用抗抑郁药, 但应在妇产科医生的严密监测下用药。

有双相障碍家族史的患者应观察有无轻躁狂表现; 对这种病人, 维持用碳酸

锂有同样功效。在维持治疗中还难免复发，因此患者至少应该每2~3个月就诊一次。

心理治疗 针对抑郁症的支持疗法和心理教育，在强化药物疗效方面往往很有用处。短程个别心理治疗（以人际关系为主）或认知-行为疗法（个别或集体形式均可）对于抑郁症状有所缓解的病例，有一定疗效。以抗抑郁药治疗时，当药物控制了忧郁体征后，再施以心理治疗作用最佳。通过提供支持和指导、改变阻止调适的认知扭曲、鼓励患者逐步重建社会或职业身份，这些疗法有助于改进患者的应对技能、提高药物疗效。夫妇治疗可有助消除夫妻关系紧张和不和。除非患者在许多功能领域有长期的人际冲突，或者短程治疗对患者无效时，才需长期心理治疗。

心境恶劣障碍

对于心境恶劣者，抑郁症状一般在儿童期或青春期隐袭起病，表现为多年或几十年的间歇性或轻度病程；可叠加严重抑郁发作（双重抑郁）。纯粹的心境恶劣患者，其抑郁表现低于阈值水平，和抑郁气质有明显的相似之处：习惯性忧郁、悲观、无幽默感或无趣；多疑、吹毛求疵、或怨气冲天、自责、自罪及自贬；缺陷、失败和消极事件的先占观念。

治疗

可选用SSRI治疗。仲胺类三环抗抑郁药，特别是去甲丙咪嗪，也有疗效，但所需剂量较高，药物的不良反应也会影响服药依从性，所以用药存在难度。单用锂剂或与去甲丙咪嗪或丁氨苯丙酮合用，对有双相障碍家族史的患者往往能收到疗效。可试用反苯环丙胺治疗；吗氯贝胺是一种可逆的MAOI，在美国没有供应，据报道疗效不错，而且没有传统MAOI的饮食和药物交互作用的困扰。抗精神病药阿米舒必利作为一种多巴胺激动剂，美国没有供应，据报道小剂量用药（25~50mg/d）可以治疗心境恶劣。抗精神病药物三氟拉嗪1mg/d疗效大致相当，在用药的好处大于长期用药引发迟发性运动障碍的风险时，也可用于治疗严重心境恶劣的顽固性病例。

因为许多心境恶劣患者特别擅长需要奉献以及细心注意细节的工作，所以职业咨询有其重要性。在对抗患者的惰性和自我挫败的心理模式方面，人际关系疗法和认知-行为疗法得到日益普遍的应用；结合药物治疗可取得最佳疗效。

双相障碍

对许多抑郁症患者进行评估，都发现了双相特性，抑郁症患者中有1/5的人还有明显的轻躁狂或躁狂表现。多数病人在抑郁表现起病后5年内由单相变成双

相障碍。变换的指征包括抑郁起病时间早（<25岁）、产后抑郁、抑郁频繁发作、躯体治疗（例如，抗抑郁药物、光照治疗、睡眠剥夺治疗、电休克治疗）后心境迅速好转以及连续三代的心境障碍家族史。

在发作间隙，双相障碍患者情绪消沉，有时活动亢进；发育和社会功能的损害比单相障碍更为多见。双相障碍与单相障碍相比，发作时间较短（3~6个月）、起病早、发病更为突然，周期（两次发作的间隔时间）也要短些。双相障碍的快速循环形式其发病周期尤为显著（每年常有4次以上的发作）。

双相Ⅰ型的患者交替出现完全躁狂和严重抑郁。常以抑郁形式起病，在病程中至少有一个以上的躁狂或兴奋阶段。抑郁期既可紧邻躁狂期前后，也可与躁狂期相隔数月或数年。

双相Ⅱ型障碍中，抑郁和轻躁狂（相对轻度、非精神病性的时期一般在1周以下）交替发作。在轻躁狂期，患者心境明亮，睡眠需要减退，精神运动性活动超过患者的通常水平。转换常受昼夜节律因素的影响（如睡时抑郁，清晨醒来时呈现轻躁狂状态）。嗜睡和进食过度是典型表现，可季节性复发（例如，秋季或冬季）；在抑郁阶段可出现失眠及食欲不佳。轻躁狂对部分患者而言有适应性，因为患者会感到精力充沛、自信、社会功能超常发挥。许多患者往往在抑郁发作的末期感到情绪高涨，但除非医生特意询问，患者不会主动告知心境的这种变化。运用询问技巧，可以在问答中发现很多病征，如挥霍无度、冲动性滥交以及滥用兴奋剂。患者亲属更有可能提供这些信息。

严重抑郁发作且有双相障碍家族史（俗称双相Ⅲ型）的患者常表现出轻微的轻躁狂倾向；这种特质称作情感增盛（hyperthymic）（亦即紧迫、野心勃勃、追逐名利）。

症状和体征

除精神运动迟滞、嗜睡以及个别病例出现典型木僵以外，双相障碍抑郁期的症状和单相抑郁（见上文）相似。

躁狂性精神病的典型心境是情绪高涨，但易激惹、敌意以及脾气暴戾也并不鲜见。躁狂患者一般都兴高采烈、浮夸奢华、服饰艳丽；采取居高临下的态度，语速快，语言滔滔不绝。他们相信自己处在最佳的精神状态。由于缺乏自知、精力过分充沛，患者可处于危险、冲动的精神病性状态。人际摩擦会继发偏执妄想，认为自己受到不公正对待或被迫害。

精神运动功能的加速，使病人体会到思维像在赛跑，医生则可观察到患者的意念飘忽，如果很严重的话，很难与精神分裂症的思维散漫相区别。患者的注意很易随境转移，常会从一个主题转移到另一个主题。思维和活动的境界都很开阔，进而发展为妄想性夸大（亦即，盲目相信自己拥有巨大的财富和权力，有重大发明，有特殊才能，或者临时编造一种显赫的身份）。有些患者相信自己正得到外界的帮助。幻听和幻视也有发生。睡眠需要常明显减少。躁狂患者不知疲

倦、活动过度、行为轻率不顾风险。病情达到极端时，患者的精神运动行为如此疯狂，以致在情绪和行为之间没有可以理解的联系；这种无意义的激越状态被称作谵妄性躁狂，和抑郁性木僵成为两个极端。在当今的精神科实践中谵妄性木僵已很少见到，因患者可死于体力衰竭，所以谵妄性木僵成为医学上的急诊。

混合状态兼有抑郁和躁狂（或轻躁狂）症状，以此区别于单相障碍。最典型的例子包括：在躁狂症的高峰期暂时转为哭泣，或在抑郁阶段发生思维赛跑现象。双相障碍患者中至少有 1/3 的人，其全部病情发作、或发作中一部分时间，呈现这种混合状态。普遍表现为情绪激动、烦躁不安、哭泣、严重失眠、思维加速、夸大、精神运动性激越、自杀意念、迫害妄想、幻听、犹豫不决和意识模糊。这些表现又称焦虑性躁狂（dysphoric mania），亦即以抑郁症状为主导的躁狂症。女性和有抑郁气质的人常易罹患焦虑躁狂。滥用酒精或镇静催眠药物可引起或加剧这种混合状态。

精神疾病诊断和统计手册，第 4 版对抑郁混合状态并未有具体描述，该状态的表现主要为迟发性的严重抑郁发作中兼有轻躁狂或情感增盛特征。因抗抑郁药会引起持续数月的亚急性、易激惹的抑郁状态，所以会使病情恶化。临床表现包括激惹、迟滞背景下的语言压力、极度疲乏、自咎思想、漂移性焦虑、惊恐发作、顽固性失眠、性欲上升、真实抑郁痛苦的做作表现，极端者甚至有强迫性的自杀意念和冲动。处于抑郁混合状态的患者以及焦虑性躁狂症患者自杀的可能很大，对此有必要进行专门的临床管理。

双相障碍患者中心血管疾病的死亡率有一定增长；锂剂或三环类抗抑郁药引起的心脏毒性对此不能作出解释，因为患者的一亲等血亲虽无明显情感障碍发作，但他们死于心血管疾病的比率也有上升。这种上升也许源于并发的高血压、糖尿病以及冠状动脉疾患，双相障碍患者中普遍的尼古丁和酒精依赖则加剧了这些疾病。

治疗

急性治疗 传统的欣快型躁狂常以急诊病例出现，需要住院治疗。对未伴有其他疾病的欣快型躁狂，锂剂疗效最佳。在进行初步的实验室检查（血常规、尿常规、测定甲状腺素、TSH、血清电解质、肌酐和尿素氮）后，可每日口服碳酸锂 300mg，每天 2～3 次，在 7～10 天内逐渐增量，直至血浓度达到 0.8～1.2mEq/L 为止。急性期躁狂病人对锂剂耐受性高而且在开始的 10 天里会排出钠离子而保留锂。建议规定饮食。青年人由于肾小球滤过功能良好，需要较高的锂盐剂量才可达相当的血浓度；年纪较大的则相反。因为锂剂需要 4～10 天潜伏期之后才发挥作用，有时需要在开始时合并每日口服或肌注氟哌啶醇 5～10mg（必要时可达 30mg/d）或其他抗精神病药；按需给药直到躁狂状态得到控制。对于精神病性、极度兴奋的病例，进食和饮水都有问题，还是先给予 1 周的抗精神病药肌注和支持性治疗，然后再用锂剂。在急性期治疗的早期阶段，肌注或口服

劳拉西泮或氯硝西泮 2~4mg, 每日 3 次, 可以提高抗精神病药的疗效, 因此可减少抗精神病药的剂量。

锂是自然界的一种碱性金属。它对双相障碍的治疗机制包括: 通过激活膜磷酸肌醇信号系统降低神经元钙离子通道活性; 神经元细胞膜的超极化; 突触前去甲肾上腺素去胺作用增加, 释放减少; 阻滞 β 肾上腺素受体刺激的肾上腺素环化酶; 减低多巴胺更新; 增加色氨酸摄入, 继而稳定 5-HT 突触的活性; 抑制前列腺素 E_1 合成; 减慢生物节律。虽然锂可以使双相障碍的情绪波动趋于稳定, 但它对正常情绪没有影响。它似乎还有抗攻击作用, 但对没有双相障碍的患者是否有这种作用, 就很难说了。锂没有直接的镇静作用, 而且一般不会引起认知损害; 如果有认知缺损的话, 必须排除锂诱发的甲状腺功能减退。

锂剂对 2/3 未伴发其他疾病的双相障碍患者有效。良好反应的指征包括: 原发性心境障碍有欣快躁狂表现者, 年发作次数 < 2 次者, 既往及家族中锂剂治疗有效者。对于混合状态、双相障碍的快速循环形式、病态焦虑、物质滥用或神经疾病的患者, 疗效不那么明显。

常用的锂是碳酸盐, 它通过胃肠道迅速完全吸收, 在 90 分钟内血浓度达到峰值。它不会被生化代谢; 95% 经肾脏排泄, 如果钠离子负荷高, 排泄速度加快。因此, 任何引起钠离子丧失的情况, 如使用利尿剂或疾病都有引起蓄积中毒的风险。半衰期为 24 小时, 随年龄升高而延长。4~6 日后达到稳定血浓度, 然后才产生抗躁狂作用。在躁狂发作期, 病人保锂排钠, 与维持预防期相比, 在急性期治疗, 口服剂量和血浓度都应达到较高水平。锂剂的治疗指数波幅狭窄, 应密切观察锂的血浓度水平。

锂剂最常见的轻度急性不良反应包括: 小幅震颤、肌纤维颤动、恶心、腹泻、多尿、口渴、烦渴以及体重增加 (部分与高热量饮料有关)。这些反应常常是暂时的, 轻微减量、分次用药 (如每日 3 次) 或者使用缓释剂型都可使不良反应消退。一旦确定剂量, 应在晚餐后应用全部剂量。这样用药可以增加治疗依从性, 据信血浓度低谷可以保护肾脏。 β 阻滞剂, 如口服心得安 25mg, 每日 1~2 次, 可控制失能性震颤。

中毒反应开始表现为粗大震颤、深肌腱反射亢进、持续头痛、呕吐、意识模糊, 可能发展至木僵、抽搐、心率不齐。除了锂剂过量易致中毒外, 老年病人、肾脏肌酐清除下降者和因发热、呕吐、腹泻、应用利尿剂引起钠离子丧失者, 更易发生中毒。除阿司匹林以外的其他非类固醇消炎药也可引起高锂血症。尽管上述情况并非绝对禁用锂剂, 但有必要测定基础肾功能、密切观察变化 (测定 24 小时尿量、尿浓度、肌酐清除率), 还应经常测定血锂浓度。可减少锂剂量, 饮食补充钠。如果怀疑有甲状腺疾病, 还要了解 TSH 对 TRH 刺激的反应及其他甲状腺功能指标。对于心境相对稳定的患者, 应每季度测一次血锂浓度和体重, 每半年测一次肌酐和 TSH。

锂剂常见的慢性不良反应是粉刺和牛皮癣的加重、甲状腺功能减退、肾源性尿崩症（可随减少剂量或暂停治疗而好转）。如有间质性肾病史，则有产生肾小管末端病损的危险。

采用非典型的抗精神病药利培酮（一般口服4~8mg/d）和奥兰扎平（一般口服5~10mg/d）治疗急性躁狂症的做法日益多见，因为它们导致锥体外系不良反应的风险极小。

抗惊厥药，特别是丙戊酸钠和卡马西平，也得到广泛应用。它们对双相障碍的确切治疗机理尚不明确，但可能与 γ -氨基丁酸能机制以及G蛋白信号系统有关。和锂剂相比，它们的长处主要是肾脏毒性小，治疗用量幅度大。丙戊酸钠（尤其是丙戊酸半钠）已被核准用于治疗急性躁狂症。和卡马西平不同，丙戊酸半钠不会抑制骨髓生长，但可能引起儿童肝脏损害。丙戊酸半钠可能导致成人体重增加、脱发、震颤。卡马西平的常见不良反应包括镇静、眩晕、共济失调、复视以及皮疹。卡马西平可自行分解代谢，因此在治疗的第一个月内必须不断增加剂量，而丙戊酸半钠则无须增量。

卡马西平（口服可达28mg/kg/d左右）可用于治疗双相障碍伴情感不协调的精神病性症状者。美国很多医生采用丙戊酸半钠（口服可达每日60mg/kg）作为情感稳定剂，用于急性治疗，特别是敌意、易激惹的躁狂症患者。在治疗期内逐步增加剂量可迅速见效。

尽管焦虑性躁狂可以抗精神病药处理，但治疗仍选用丙戊酸半钠（可达口服每日60mg/kg），特别是当患者出现精神病性症状时。非典型的抗精神病药氯氮平对顽固性混合躁狂障碍患者疗效很好，但也有引起粒细胞缺乏症的危险；奥兰扎平没有这种风险，可作为替代用药。对最严重的躁狂和混合状态患者还可采用电休克法治疗。

对于双相Ⅱ型患者，任何有效的抗抑郁药都可能导致急性治疗性轻躁狂，但丁氨苯丙酮和帕罗西汀的风险最小。丁氨苯丙酮和帕罗西汀没有疗效的患者，可采用反苯环丙胺治疗。发作间隙病情相对稳定的患者和较少复发的患者，可单一应用抗抑郁药治疗。其他大多数双相Ⅱ型患者，还需应用情感稳定剂。锂剂对双相障碍抑郁阶段的患者有一定的急性抗抑郁作用，可单独应用或与其他抗抑郁药合用，但最好与引起循环发作的可能性最小的抗抑郁药合用。锂剂的添加量为600~1200mg/d。抗抑郁药也可添加丙戊酸半钠500~1000mg/d。有些患者对复合应用锂剂与丙戊酸半钠的反应较好。

维持治疗 独立的一次躁狂症发作，其治疗期应持续6个月以上。大多数躁狂发生在双相障碍的复发过程中。两次典型的双相障碍发作间隔<3年时，应用锂剂维持治疗。

血浓度应维持在0.3~0.8mEq/L，一般可每日应用2~5粒300mg胶囊。除非抑郁突破非常严重，否则不应在预防期应用抗抑郁药，即便应用，也只能持续

4~12周。如随后产生恶性精神运动加速或混合状态，口服甲硫哒嗪 50~300mg/d，持续1~4周可使患者回复；奥兰扎平 5~10mg/d 是一种切实可行的替代用药。

对于不依从治疗且难于驾驭的躁狂病人，可采用长效吩噻嗪，如氟奋乃静癸酸酯每3~4周肌注 12.5~25mg。对于双相障碍伴与情感不协调的精神病性症状、超出“纯”情感性障碍的界限者，往往就有必要间隔地应用长效抗精神病药。

抗惊厥药应用比锂剂更容易。口服卡马西平 400~2000mg/d（血浓度：6~12mg/L），有治疗效果。因有粒细胞缺乏症的危险，须保持临床警惕，关注定期全血计数。丙戊酸半钠 400~2000mg/d（血浓度：40~140mg/L）不会引起血液异常，但应定期检查肝功能。丙戊酸半钠不大会导致精神迟钝，因此常作为预防用药。

对双相障碍抑郁期的患者、部分边缘性人格障碍患者的严重情感爆发，抗惊厥药拉莫三嗪（口服可达 200mg/d）特别有效。起始治疗剂量为 25mg；5%~10%的患者在早期可出现皮疹，为防止皮疹应逐步增加剂量。出现皮疹后立即停药可避免罕见而严重的 Stevens-Johnson 综合征。加巴喷丁（gabapentin）的不良反应很少，可作为治疗顽固性病例的添加用药。

快速循环的预防 即使服用锂剂，抗抑郁药也可在部分患者（例如，兼有双相Ⅱ型和躁郁气质的患者）身上引起快速循环。最佳策略是防患于未然：在抑郁期限制抗抑郁药的应用。对于确定为快速循环型的患者，医生须逐步停用一切可能导致循环发作的药物，包括抗抑郁药、兴奋剂、咖啡因、苯二氮草类和酒精。有时须住院治疗。锂剂（或丙戊酸半钠）可与丁氨苯丙酮合用。由于边缘性甲状腺功能减退也提示快速循环型（特别是女性），添加有激素的情感稳定剂（例如，口服左旋甲状腺素 100~200μg/d）往往对此有效。有时卡马西平也有一定疗效。有些研究者将抗惊厥药与锂剂合用，试图把这两种药的剂量控制在常规用量的 1/2~2/3。尼莫地平（90mg，每日2次）这种钙离子通道阻滞剂对于超速循环（亦即每隔几天循环发作一次）也有疗效，但它尚未成为既定治疗用药。

为获得最佳疗效，常有必要复合应用情感稳定剂。但最好避免采用卡马西平-丙戊酸半钠、丙戊酸半钠-拉莫三嗪组合，因其存在毒性作用。

对季节性双相或双相Ⅱ型（秋冬抑郁，春夏轻躁狂）障碍患者而言，影像学治疗法是一种相对较新的治疗途径。作为附加治疗时，其作用可能发挥得最好。

妊娠期注意点 患病妇女如欲生育，必须符合至少2年的维持治疗、停用锂剂后没有复发的条件。妊娠最初的三个月里停用锂剂，目的是避免发生婴儿心脏缺陷，如 Ebstein 畸形。在此期间还须停用卡马西平和丙戊酸半钠，因为它们可能导致神经管缺陷。在妊娠头三个月内病情严重复发者，电休克疗法要安全得多。如果有治疗的绝对必要，在妊娠的4~9个月期间可以应用情感稳定剂，但

在分娩前1~2周必须停用，产后过些天再恢复用药。

心理教育和心理治疗 争取获得家人的支持对预防严重复发很重要。患者以及与患者重要相关的人士往往须参加集体治疗，让他们一起了解双相障碍的特点、社会后果、情感稳定剂在治疗过程中发挥的重要作用。患者，特别是双相Ⅱ型障碍患者，可能不依从情感稳定剂的治疗，因患者抱怨这些药物“治疗过度”，认为自己不如以前灵活、失去创造性。医生应向他们解释创造性减退的情况相对罕见，因为情感稳定剂总体上为患者提供了更多参与人际、学习、职业和艺术活动的机会。医生必须了解患者的职业特点，弹性掌握用药剂量，确保病情不会复发。

个别心理治疗可以帮助病人更好地应对生活中的难题，适应自己新的身份。患者潜意识里知道自己周期性地失控会造成重大损害，但他们抱怨被医生控制了。有鉴于此，医生在时机合适时，可考虑满足患者的部分要求，适度减低情感稳定剂的剂量；复发风险的上升可由患者依从性的增加以及相互信赖的医患关系得到平衡。如果出现复发征象，例如睡眠要求减少，可应用小剂量抗精神病药（如甲硫哒嗪 50~100mg），持续几个夜晚。来自配偶和家人的关心有助于缓解人际关系危机。应建议患者避免应用兴奋剂和酒精、注意作息制度、识别复发的早期征象。如果患者有胡乱挥霍的倾向，应嘱咐将钱财交由可信赖的家人掌管。对于有性欲亢进倾向的患者，应告知性混乱对夫妻关系的影响（离婚）以及感染疾病的危险（特别是艾滋病）。

环性情绪

环性情绪的轻躁狂和抑郁表现均处于低水平，病程不规则，轻躁狂和抑郁阶段都只持续几天。环性情绪往往是双相Ⅱ型障碍的先兆。但它也可能只是极度喜怒无常，而不伴发严重心境障碍。在这种病例中，缺乏自信、睡眠延长的迟发性抑郁状态和热情高涨、睡眠减少的状态交替出现，每种状态持续的时间都很短暂。另一种类型的病例主要特征为轻度抑郁，双相倾向的表现则主要是抗抑郁药诱发情绪高涨或激惹的难易程度。慢性轻躁狂在临床上比较少见，患者主要处于高涨阶段，睡眠习惯减少到6小时以下。患者总是兴高采烈、充满自信、精力充沛、计划很多，挥霍钱财、纠缠不休、好管闲事；患者冲动地坐立不安、来回奔忙，好与人搭讪。

尽管环性情绪和慢性轻躁狂人格者有些事业成功、当上领导干部、或有个别人颇有艺术成就，但这些特质带来更多的是人际和社会关系方面的严重损害。环性情绪的不稳定尤易表现为工作和学习成绩起伏不定；冲动地频繁改换居所；再三恋爱或婚姻破裂；阵发地滥用酒精和药物。

治疗

尽管环性情绪常常引起人际冲突，难于驾驭，但应教导患者努力适应、控制自己极端的环性情感倾向。选择工作时间灵活的职业。鼓励有艺术才能的患者从事相关职业，因为这些职业能较好地容忍环性情绪的过分和脆弱表现。

是否应用情感稳定剂，取决于患者喜怒无常的情绪波动造成的功能损害与躁狂可能喷发的创造力之比。丙戊酸半钠 500~1000mg/d 比等量锂剂有更好的耐受性。尽量不用抗抑郁药，因其具有诱发情绪转换和快速循环发作的风险。

第190节 自杀行为

(参见第189节和第274节)

自杀行为包括自杀姿态、自杀企图与既成自杀。显然不可能实现的自杀计划和举动常被称作自杀姿态；它们主要是表示一下意愿而已。然而，对于自杀姿态也不可掉以轻心；它们是强烈的呼救信号，必须予以彻底检查、设法治疗、缓解痛苦，预防下一次的自杀企图，尤其应引起注意的是20%的企图自杀者会在1年内再次尝试自杀，其中10%的人最终以自杀了结了生命。也许因为行为者自我毁灭的意愿较轻、较含糊、犹豫不决或者行动的致命能力较低的缘故，自杀企图是一种不成功的自杀行动。大多数企图自杀者在寻死的问题上都存在矛盾心理，自杀企图可能是在祈求帮助，强烈的求生欲望挫败了自杀企图。既成自杀以死亡告终。既成自杀与自杀企图间的区别不是绝对的。因为自杀企图也包括那些决定寻短但由于被及早发现或抢救及时而未亡者的行动，而且也有自杀企图者失手造成致命的既成自杀。

自我毁灭行为有直接的（通常包括自杀意念、自杀企图与既成自杀）也有见解的（特征是虽无寻短见的意图，却从事危及生命的冒险行为，常常无意识地反复实施，最终可能自我毁灭）。间接性自毁的行为有饮酒过度、药物滥用、大量抽烟、过量饮食、忽视健康、自伤、多次手术癖、绝食、犯罪行为以及驾车鲁莽等。

发病率

自杀行为的统计主要依据死亡证明和验尸报告，但它们常常低估了真正的发病率。即便如此，自杀仍然是城市成年人的十大死因之一。在欧洲，城市的自杀行为发病率高于乡村；而在美国，两者大致相当。美国每天约有75人自杀。年龄在25~34岁的人其死亡原因中自杀占到了10%，自杀在大学生的死因中更是达到30%。它是青少年的第二大死因（参见第274节）。过去十年间青少年自杀发病率的稳步上升主要是由于男性自杀率上升了一倍多。既成自杀的人群中超过70%的人年龄在40岁以上，60岁以上的人群中，尤其是男性的自杀发生率猛增。大约有65%的企图自杀者不满40岁。

美国每年均有 200 000 人次的自杀企图，其中 10% 自杀成功。自杀企图约占医院急诊住院病例的 20%、或所有住院病例的 10%。女性的自杀企图为男性的 2~3 倍，但男性的自杀成功率通常更高。几项研究发现曾有自杀企图者的家族里自杀的发生率较高。

不论男女，已婚人士尤其是婚姻关系稳固的人其自杀发生率要比单身者低得多。在因分居、离婚或丧偶而独居的人中，自杀企图与既成自杀的发生率则较高。单身的年轻女子自杀企图的发生率特别高，而三十多岁的单身男性该比率也很高。

黑人女性的自杀发生率在过去二十年内上升了 80%，因此现在、尤其是城市，黑人总体的自杀率和白人一样。美洲印第安人近来自杀率也有上升；某些部落的自杀率甚至是全国平均水平的 5 倍。

监狱中也有自杀发生，尤其是非暴力犯罪的年轻男性，常发生在被监禁的第一周。上吊是最常用的方法。

集体自杀，不论涉及多人还是只有两个人（例如情人或配偶），都反映了一种个体与他人关系的极端方式。大型集体自杀往往是在情绪极度激昂的场合下发生的，这种情绪战胜了强烈的生存欲望。

专业人员，包括律师、牙医、军官及医生，其自杀发生率似乎高于平均水平。医生的自杀率之所以高，主要原因在于女医生，她们的年度自杀率是一般自杀组的四倍。自杀是 40 岁以下的医生的头号死因。不论男女医生，他们超量应用药物自杀的比率要比一般人更多见，大概是因为医生容易得到药物而且知道药物的致死剂量。在各个医学专业中，又以精神科医生的自杀率为最高。

病因学

导致自杀行为的心理机制，与那些常见于其他自我毁灭方式者（如酒中毒、鲁莽驾车、自残及暴力性反社会行为）很相像。自杀往往是自毁行为整个过程中的最后一个行动。童年期的创伤性经历，特别是家庭破碎或父爱、母爱的剥夺造成的痛苦，在那些有自毁行为倾向的人身上非常多见，也许正因为这个原因，他们才难于和他人建立安全的、有意义的人际关系。受虐待的妻子以及儿童虐待案的受害者更易发生自杀企图，这反映了家庭内部情感剥夺和暴力的恶性循环。

自杀行为常有多种复杂的动机。酿成自杀的主要原因包括精神障碍（主要是抑郁症）、社会因素（失望和失落感）、人格异常（冲动性与攻击性）和躯体疾病（表 190-1）。其中一个因素（通常是某一重要关系的破裂）往往是引发自杀的导火线。

在所有企图自杀的病例中，一半以上与抑郁症有关。抑郁症可由社会因素引发，例如婚姻不和、恋爱破裂和不快、与父母吵架（年轻人中）以及最近的生离死别（尤其是老年人）。伴发于躯体疾病的抑郁也会导致自杀企图，但躯体残疾，特别是慢性或痛苦的残疾，与既成自杀的关系更为密切。老年人的躯体疾病，尤

表 190-1 自杀的高危因素

个人与社会因素	临床表现与症状
男性 年龄>55岁 以往曾有自杀企图 制订详细的自杀计划,并采取措施以防被人发现 人重要的周年纪念日 家族中有自杀者或情感性精神病患者 失业或经济困难,尤其是引起经济状况极度恶化时 最近分居、离婚或丧偶 于亲友真正的或臆想的不同情态度所造成的社会隔离	抑郁症,尤其是病初或将愈时 显著的激越、不安与焦虑 显著地感到自咎、不适与失望;自我玷辱或 虚无妄想 严重的疑病;妄想或近乎妄想地深信患有躯体疾病,如癌、心脏病或性传播疾病 命令性幻听 强迫性、敌意人格障碍 酒或药物滥用 慢性、痛苦或致残的躯体疾病,尤其是原先身体健康者 应用能导致严重抑郁的药物(如利血平)

其是严重、慢性与痛苦的疾病,与自杀明显相关,约占老年人自杀病例的20%。

饮酒可诱发自杀行为,因为酒会加重抑郁性情绪波动的强度,降低自我控制能力,大约30%自杀企图者在行动前曾饮酒,约一半酩酊大醉。由于酒中毒本身,特别是“以饮酒为乐的酒鬼”,在戒酒期常会产生深深的懊悔感,所以,酗酒者特别容易自杀,即使在清醒时也会如此。有一项研究中,10%的酗酒者自杀了。包括旨在预防自杀的措施在内的酗酒治疗计划可能会降低自杀发生率。

有时在精神分裂症病人中也会发生自杀。慢性精神分裂症病人容易发生抑郁情绪,从而导致自杀。其自杀方式往往很奇特,常是暴力性的。自杀企图并不常见,尽管它可能是精神病性紊乱的第一个显著症状,在疾病早期发生,这可能是患者意识到自己的思维与意志活动出现混乱的结果。

人格障碍者容易发生自杀企图,尤其是具有边缘性或反社会性人格障碍、情感不成熟的人,其忍受挫折的能力差、遇到应激会发生感情冲动、暴力和攻击的反应。有时可发现他们有过量饮酒或滥用药物的习惯,或犯罪行为的记录。在分居或离婚者中有不少人产生自杀企图,这可能因为他们较难形成持久成熟的人际关系,以致他们生活中社交机会减少、孤独与抑郁。对于这些人,即使解决了原来那些麻烦透了的的关系,还要承担建立新的关系和新的生活方式的压力,这可能成为应激因素。

部分自杀企图中“俄罗斯轮盘赌”的性质占了重要地位,亦即死生由命。这种性格不稳定的人在玩命的危险活动如鲁莽驾车、危险运动中找到了刺激和兴奋。

自杀行为中常显露出对他人的攻击性——尤其是自杀的杀人者以及因暴力犯罪服苦役期间自杀的囚徒。只要考虑到他们承受的痛苦,其自杀显然是指向其他的重要人物。

器质性脑病的谵妄(例如药物、感染或心力衰竭引起的谵妄)或痴呆(参见

第171节)都可伴有情绪不稳定的表现。有时病人在短暂而深度的抑郁性心境波动时会发生严重的暴力自伤行为。此时意识常不太清楚,病人对当时情景可能只有模糊回忆。癫痫病人,尤其是额叶癫痫病人,会频繁发生短暂而深度的抑郁发作,加上他们手头又有药品,所以发生自杀行为的危险性高于常人。

自杀方式

选用何种方法自杀,由文化因素及工具的可获得与否决定。采用的方法反映了自杀意向的严重程度,因为有些方法(如从高处跳下)几无生还的可能,而有些(如服药)却有获救的希望。然而,也不可就此认为,采用未能致命的方式就是自杀意向不够严重的表现。自杀方式如很怪异,往往提示存在精神疾病。

服药是自杀企图者最常用的方式。巴比妥类已较少使用(<5%病例),但应用精神药物自杀者日益增多。使用水杨酸制剂自杀的病例已从>20%降低到10%左右,但采用扑热息痛(对乙酰氨基酚)自杀的个案在增多。扑热息痛是一种安全的止痛剂,但过量服用也是非常危险的(参见第263节扑热息痛中毒和表307-3)。

约20%的企图自杀者合并使用两种或两种以上方式或药物,致命的危险性增加了,特别是在药物之间存在相互作用时更是如此。如患者并用多种药物,应测定患者可能接触的所有药物的血浓度。

暴力方式(如枪击或上吊)在自杀企图中并不常见。在既成自杀者中,以采用枪支自杀者最多见,男性占到74%,女性中的比例为31%。以枪支自杀的比例随获得枪支的难易程度以及手枪管理的严格与否变动。

自杀的预防

对任何自杀行动或自杀威胁,都应慎重对待。尽管有一些自杀企图或既成自杀即令对亲属或同事而言亦纯属意外,但大多数在事前作出过清楚的警示,一般是对亲友、医生或经过培训的在自杀预防急救中心为困境中的人提供24小时服务的志愿人员有所表示。志愿人员应努力搞清有自杀可能者的身份,与他保持联系,评估发生自杀的可能性并对紧迫的问题提供帮助;他们通常是要求其他人(家人、医生、警察)对自杀者紧急救助,并尽力指点自杀者与适当的机构保持联系以获得进一步帮助。尽管这些帮助潜在的自杀者的方法合情合理,但尚无可靠资料证明它们的确减少了自杀发生率。

医生们平均每年会在临床上遇到6名以上的有自杀可能的病人。一半以上自杀者在事前数月内找过医生,至少20%在过去一年中曾看过精神科。由于自杀常与抑郁有关,所以认识和治疗抑郁(参见第189节)是医生在自杀预防方面所能作出的最重要贡献。

对于每一个抑郁患者都必须仔细询问其有无自杀意念。有人认为这种询问,即使既婉转又同情,也会反过来促使病人产生自杀的想法,其实这种担忧是没有根据的。这种询问有助于医生对患者抑郁情绪的程度有比较清晰的了解,促进建设性的讨论,使患者了解医生已经知道他的悲观绝望情绪。抑郁等级量表(例如

Beck 抑郁清单) 的使用有助于评定自杀的危险程度。

在治疗抑郁的早期, 自杀的危险性反而增加了, 因为此时病人的行动迟缓和犹豫不决已见改善, 而抑郁心境灰暗感受仍然存在或者只有部分消除。治疗的早期成果可使患者能更有效地从事自我毁灭行为。所以, 在应用精神药物时, 必须十分仔细, 剂量应该适当。失眠可以是抑郁症的症状之一, 所以对抑郁状态下的失眠应用催眠药而不用抗抑郁药物, 对治疗不仅无效而且相当危险。

威胁要立即自杀的患者 (例如, 有一患者来电话声称他正打算服用剂量足可致死的药物, 或者声称自己将从高处跳下), 其死的欲望是矛盾的而且往往是暂时的。医生或者患者求助的其他人员必须强化他生的欲望。威胁要自杀的人生死正在一念之间, 应当让他看到解决问题的希望所在。紧急心理帮助包括与患者建立联系, 坦率交流; 提醒他的身份 (亦即反复呼唤他的名字); 帮助他认清造成危机的症结所在; 对该问题提供建设性的帮助; 鼓励他采取积极行动; 提醒患者他的家人和朋友都关心他并且愿意帮助他。

如果患者在电话中告知他已经实施了自杀行动 (例如服药或打开煤气开关) 或正在这么做, 则应当尽可能获知他的地址。不要中断与患者的电话联系, 另一人应当立刻联络警察追踪电话, 采取救援行动, 直到警察赶到。

对于企图自杀者, 适当的精神科和社会性照顾是减少再次自杀企图和既成自杀的最好方法。应当对患者进行精神科检查 (见下文)。

自杀企图的处理

不少自杀企图者是在昏迷状态下收住入急诊科病房 (参见第 170 节)。如能肯定病人已服用过量的致命药物, 那么应当设法排出毒物以防止吸收和增加排泄; 予以对症治疗以保证患者生存; 如能识别所服的是何种药物, 应投以拮抗剂 (参见第 307 节)。危及生命的自伤病例必须住院以治疗躯体损伤并作精神科检查。大多数病例在躯体损伤得到治疗以后, 就能恢复到可以出院的程度, 但是每个病例都应密切随访。

对所有企图自杀者都应尽快作精神科检查。在一次自杀企图之后, 病人可否认一切问题。在重度抑郁导致的自杀行动之后常会出现短暂的心境好转, 这种疏泄效应可以解释为何首次自杀企图之后很少会立即发生又一次自杀企图。然而, 除非病人的问题得到解决, 出现既成自杀的危险性仍然很高。病人需要安全、强有力的帮助, 医生的同情、关怀以及对患者苦恼情绪的理解, 便是良好的开端。

精神科检查可以确定导致患者自杀的一部分问题所在, 有助于医生对症治疗。他包括建立良好的医患关系; 了解自杀企图、其背景、发生自杀前的生活事件以及发生自杀时的环境; 对当前困难与问题的评估; 对个人和家庭关系的彻底了解, 这些关系往往与自杀企图有关; 对患者的精神状态作充分评估, 应特别重视识别抑郁或其他精神疾病以及酒精或药物滥用, 对此除了危机干预措施还应作特殊治疗; 会见病人的配偶、近亲属或朋友; 与家庭医生联络。

尽管非医疗专业人员在受过有关自杀行为处理的训练之后，也可顺利处理自杀病人，但是，首次检查诊治还是应当由精神科医生进行。

住院时间长短与治疗类型因人而异。有精神疾病、器质性脑病或癫痫、重度抑郁以及危机状况尚未查出的病人，应该收住在精神科病房里观察监护，直到问题得到解决或能够对付时为止。如果患者的家庭医生并不负责这个病例，也应该让他充分了解病情，并给予他以后长期随访的具体建议。

自杀的影响

任何自杀行动都会对相关人员产生显著的情感冲击。医生、家人和朋友对于未能阻止既成自杀而深感内疚、惭愧与懊悔，也可能对自杀者或他人愤慨不已。但是，他们必须认识到他们并不是无所不知、无所不能的超人，不可能最终阻止既成自杀。医生可以为自杀者的家人和朋友提供有价值的帮助，正确对待他们的内疚情绪与悲痛心情。

自杀企图产生的影响与既成自杀者类似，但家人和朋友还有机会对自杀者的“求救”及时应对来解决情绪问题。

自杀帮助

该词意指由医生或其他专业人员向意图结束生命者提供帮助。因为帮助病人自杀和医生对病人的一贯做法背道而驰，所以人们对此存在争议。练达有效、富于同情心的关爱常常可以缓解病人的痛苦，帮助病人在疾病晚期控制病症、保持做人的尊严（参见第294节）。但是，这些方法有时并不能充分解除病人的痛苦，某些病人仍然要求尽早结束病痛的折磨、自主掌握生与死的支配权。

第191节 人格障碍

偏离文化准则、引起痛苦或功能损害的普遍的、历久不变的人格特征。

（参见第188节分离性身份障碍）

人格特征就是不论时空变化仍保持相对稳定的思维、认知、反应和交往方式。当这些死板、适应不良的特征损害了人际功能或职业功能的发挥时，即构成人格障碍。人格特征及其潜在的适应性不良通常在童年期即已显露并会持续人生的大部分时间。

每个人都会不时无意识地运用应对机制（防御机制）。但是人格障碍患者的应对机制却趋于不成熟和适应不良（表191-1）。为使患者认识到这些机制，对此往往有必要在长期的心理治疗中或者在同事朋友之间进行反复比照。

如果没有遭遇挫折，人格障碍患者是否会产生自我不满的情绪，两种情况均

表 191-1 应对机制

机制	定 义	结 果	相关的人格障碍
投射	把自己的情感不自觉地施加于别人身上	导致偏见、因偏执性多疑排斥亲密关系、对外部危险过分敏感以及不公正的推论	是偏执性和分裂性人格的典型特征；边缘性、反社会性、自恋性人格患者在极度紧张情况下采用该机制
分裂	黑或白、有或无式的观念或思想，把人分成两类，要么是至善至美的救主，要么是十恶不赦的罪人	避免了矛盾情感（亦即对同一个人爱恨交加）、不确定感和无助感引起的别扭	边缘性人格的典型特征
显露	把某种无意识的愿望或冲动以行为直接表现出来，借以避免意识到伴有的痛苦或愉快感觉	包括许多违法、卤莽、随意和物质滥用行为，这些行为形成习惯以致行为者对引发该行为的情感毫无意识和不予考虑	在反社会性、环性或边缘性人格患者身上非常普遍
转向自我攻击	把对他人的愤怒情绪向自己倾泻；间接方式叫做被动攻击	包括影响他人多过自己的挫折和病痛，还有愚蠢的挑衅性丑行	被动攻击性和抑郁性人格障碍的基本表现；边缘性人格障碍患者的表现更为戏剧性，他们以自毁形式表达对他人的愤怒（下文疑病症）
幻想	以想象的人际关系和自我相信体系来解决冲突、缓解孤独	伴有性情古怪、疏远他人	回避性或分裂样人格采用，和精神病患者相反，不相信因而也不实践自己的幻想
疑病	以抱怨躯体病痛来取得注意	可从他人处得到抚爱和关心；如果他人未能注意，会表达愤怒！	为依赖性、戏剧性或边缘性人格患者采用

有存在。患者就诊的原因是人格障碍产生的症状（如焦虑、抑郁）或适应不良行为（如物质滥用、报复性）。患者自己往往看不到治疗的必要性，但由于他们的适应不良行为妨碍了他人，因此患者常被同事、家人或社会机构送来就诊。由于患者常常把问题归咎于他人而与己无关，精神卫生从业人员在说服患者认清问题的自身根源方面存在一定难度。

严重人格障碍患者疑病、酒精或药物滥用、暴力行为或自毁行为的发生率很高。患者可有反复无常、冷漠、过分情绪化、脏话连篇、不负责任的表现，以致患者的孩子出现躯体和精神问题。人格障碍患者较少依从医生的治疗方案，即令他们依从，其症状——无论精神病、抑郁症或焦虑——对药物的敏感性也很低。包括医生在内，人格障碍患者周围的人们都对他灰心丧气，因为他们不得不应付患者的恐惧妄想、贪得无厌、自我中心、拖欠债务、桀骜不驯以及愤怒的中伤。患者对处在其戏剧性或苛刻行为中的其他患者也会造成压力。

诊断和分类

应对引起痛苦和社会功能损害的反复出现的行为或知觉方式进行观察并据此作出诊断，对患者是否有自我认识或者患者抗拒改变的事实则无须多虑。

精神疾病诊断与统计手册，第4版（DSM-IV）把人格障碍分为三组：（A）奇特/怪癖类；（B）戏剧性/多变类；（C）焦虑/抑制类。

A组

偏执性人格（paranoid personality）此类人格障碍患者在人际交往中常常是冷淡、落落寡合，或对喜欢的人充满支配欲和嫉妒心。他们对环境改变易起疑心，在别人琐细、无辜甚至积极的行为中也可发现仇视和恶意动机。这些敌意动机常常反映出患者把对自身的敌意投射到别人身上（参见第193节）。当他们确信自己的猜疑得到证实后，他们的反应有时让别人惊骇不已。然后患者就会以他人产生的愤怒或排斥反应（亦即投射证明）来证实自己最初的感觉。偏执性人格的人，尤其当他们感到义愤时，有好诉倾向，但他们不能正视自己在冲突中的角色。在工作中，他们可能会谨慎诚恳而且效率很高，但他们往往需要一个相对封闭的工作环境。

残疾人容易产生被疏远的感觉，有演变为偏执倾向的可能。例如，长期耳聋的人可能错认别人正在议论或嘲笑自己。

分裂样人格（schizoid personality）此类人格障碍患者表现为内向、退缩、孤独、冷漠和疏离感。他们多半沉湎于自己的思想和感情之中，害怕与人亲近。他们沉默寡言，沉浸在白日梦中，喜欢理论推测而不爱实际行动。

分裂型人格（schizotypal personality）此类人格障碍患者和分裂样人格患者一样，表现为疏离社会、情感淡漠，但除此以外，他们在思维、知觉和交流方面还有古怪表现，例如魔幻思想、超视、关联感或偏执性思维过程。这些古怪表现提示有精神分裂倾向，但还够不上精神分裂症的诊断标准（参见第193节）。尽管如此，据信此类人格障碍患者在导致精神分裂症的遗传基因方面有弱表现型表达谱变异。

B组

边缘性人格障碍（borderline personality）此类人格障碍患者——主要为女性——在自我形象、心境、行为和人际交往中表现不稳定。病征在成年早期即已显露，但随年龄增长趋于缓和或稳定。患者相信自己由于在童年被剥夺了充分的关爱而感到空虚、愤怒、有权要求抚爱。因此他们无休止地寻求关爱。在精神科和其他各类卫生保健机构中，此类人格障碍最为多见。

当边缘性人格障碍患者感到他人的关心时，他们表现得犹如孤独的弃儿，为抑郁、物质滥用、饮食障碍和过去遭受的虐待寻求帮助。但当他们害怕失去别人的关心时，其心境会发生戏剧性改变，往往表现出不适当的、强烈的愤怒。与此同时还伴有对世界、对自身以及对他人看法的彻底转变——从黑到白，从恨到

爱。反之亦然（见表 191-1 分裂）。他们的观念永无折中之时。当他们感觉被抛弃时（亦即彻底孤独），他们会自我隔离或极度冲动。有时因为对现实观念的贫乏，他们会表现出精神病样思维的短暂片段，例如偏执性想法和幻觉。

这些人在人际关系上要比 A 组患者更加紧张和戏剧化。他们比反社会性人格障碍患者更多思维过程障碍，而且更多地把攻击性转向自身。他们比戏剧性人格障碍患者更愤怒、更冲动，对身份认识陷入混乱。他们试图唤起保护人强烈的、发自内心的抚爱。但患者病情的反复、虚构的不满以及违反治疗计划，常使保护人——包括医生——对其沮丧失望，视其为拒绝帮助、怨天尤人。常用的应对机制是分裂、显露、疑病与投射。

反社会性人格（antisocial personality）曾被称作病态人格或社会病态人格。此类人格障碍患者无视他人的权利和情感，为了攫取物质或满足私欲而利用别人（自恋性人格有所不同，他们利用别人是认为自己比别人优秀，理当如此）。特征行为是以冲动和不负责任的方式、有时是敌意和严重暴力显露内心冲突。他们对挫折的耐受力很差。常不能预计自己的反社会行为带来的消极后果，丝毫没有不道德或罪恶感。许多人很能为自己的行为找借口或归咎于他人。在其人际交往中信口雌黄。惩罚既难以改变他们的行为，也不能改善其判断力和预见力，而只会使他们对世界更冷酷。

反社会性人格障碍常伴有酒中毒、药瘾、背信、淫乱、工作失败、频繁迁徙和牢狱生活。在西方，反社会性人格以男性较为多见，而边缘性人格多见于女性；这两类人格障碍有很多共同之处。在这两类人格障碍患者的家族中，亲戚多有反社会性人格，物质滥用、婚姻破裂和虐待儿童的发生率很高。患者的父母常关系不和，患者在性格形成期有严重情感剥夺的经历。患者寿命缩短，但幸存者中病征随年龄增长趋于稳定和消失。

自恋性人格（narcissistic personality）此类人格障碍患者表现为妄自尊大；亦即夸大自身的优越感。患者与人交往的特点是渴望被人崇拜，对指责、失败或挫折极为敏感。当患者良好的自我感觉遭到打击时，会狂怒或严重抑郁。因为确信自己出类拔萃，他们常以为别人都在嫉妒他们，并认为自己的需要有权立刻得到满足。因此他们把利用那些在需求和信仰上都要“低等”的人视作理所当然。这种特征表现常冒犯和他们交往的包括医生在内的其他人。大人物中可发生此类人格障碍，但在碌碌无为的普通人中也有发生。

戏剧性（癡症样）人格（histrionic（hysterical）personality）此类人格障碍患者注重外表、行事夸张做作，其引人注意的动机非常明显。他们的情感表达看起来常很夸张、幼稚和浅薄。和患者其他做作的举止一样，这些情感表达引来的只是他人的怜悯或色欲。因此戏剧性人格患者常很容易和他人交往，但这种关系一般都比较肤浅多变。患者既可对非性关系进行性唤起或“性化”，同时有伴有突如其来的性抑制和不满。在他们的性引诱行为和夸大躯体问题倾向（亦即疑

病)的后面,往往隐藏着更本质的渴望,即寻求保护、具有依赖性。

C组

依赖性人格(dependent personality) 此类人格障碍患者在生活的很多重大领域里都放弃了自己对他人的义务,并且让被依赖者的需求取代了自己的需求。他们缺少自信,对于照顾自己很没把握。他们常辩称自己下不了决心或者不知道如何做、做什么。这种行为部分出于相信别人比自己能干,部分是因为害怕冒犯被依赖者而对表达自己的观点犹豫不决(亦即攻击性,自我攻击的一种形式)。其他人格障碍亦有依赖性发生,往往隐藏在明显的行为问题后面;例如,在戏剧性或边缘性行为的面具后隐藏着依赖性。

回避性人格(avoidant personality) 此类人格障碍患者对外界的排斥极度敏感,由于害怕失败或失望而不敢与人交往或害怕新事物。此类人格障碍是普遍性社交恐怖症(参见第187节)的一种变异形式。由于他们内心强烈渴望别人给予热情与接纳,因此和分裂样人格不同,回避性人格障碍患者公开表示由于被疏远、不能和他人建立良好关系而苦恼。和边缘性人格不同,他们不会因为被排斥而发脾气,而表现为退缩。抗焦虑药对患者只能产生不完全的或微弱的效应。

强迫性人格(obsessive-compulsive personality) 此类人格障碍患者做事有条不紊、诚恳可靠,但显得僵化死板,以致难以适应变化。由于他们小心谨慎、再三权衡问题的各个方面,以至于难于决断。他们很负责任,但因为憎恨差错、追求完美,会过分沉湎细节,忘记本来目的或者难以完成任务。结果,责任心使他们焦虑万分,很少从成就中享受到满足感。

大多数强迫性表现具有适应性,只要症状不是特别明显,患者常能取得很大成绩,特别是在需要秩序、完美、锲而不舍的科学和其他学科领域。但对于自己不能主宰、必须依靠他人或者难以预料的情感、人际关系和境况,强迫性人格者感到不适。

其他人格类型

DSM-IV中对被动攻击性、环性人格和抑郁性人格障碍没有特别分类,但它们对于鉴别诊断很有用。

被动攻击性人格(passive-aggressive (negativistic) personality) 此类人格障碍患者的典型表现为愚蠢无能或消极,但这些行为实际是为了逃避责任或者隐含着控制或惩罚他人的意图。被动攻击性行为的特点常是拖拉、无能或者对自己无能的不切实际的辩护。这种人往往同意从事某项他并不愿意做的任务,然后暗中作梗。常以这种行为来否认或掩饰敌意或异议。

环性人格(cyclothymic personality)(参见第189节) 此类人格障碍患者的心境一直在高涨夸大和抑郁悲观之间波动;每一种心境可持续数周或更长时间。这种有节律的心境变化相当规则,而且事前并无值得关注的外界诱因。这种人格障碍是环性情绪(双相情感障碍)的一种变体,但多数环性人格者不会发展为环

性情绪。环性人格被视为一种气质，许多有天赋和创造力的人都有表现。

抑郁性（受虐）人格 [depressive (masochistic) personality] 抑郁性人格障碍患者表现为长期抑郁、忧虑和难为情。他们的悲观看法损害了自己的进取心，令与之共事或生活的人灰心失望。他们认为自我满足是有罪的和不当的。他们下意识地相信自己承受苦难是一种美德，可以赢得别人的爱和赞赏。这种人格障碍被视为一种一般不会引起社会功能损害的个性。

治疗

治疗人格障碍需时甚久。像应对机制、信仰和行为模式这样的人格特征，其形成需要很多年的时间，而且变化也很缓慢。通常可以预测变化的发生次序。要促进人格特征的转变可以采用不同的治疗程式。减少环境压力可以迅速缓解焦虑、抑郁等症状。行事卤莽、疏离社会、缺乏自信以及暴怒这样的行为可以在几个月内改变。有时可在日托所或设定的居所环境下进行团体治疗或行为调整，很有成效。参加自助团体或家庭治疗也有助于改变患者不符合社会规范的行为。转变行为对于边缘性、反社会性或回避性人格障碍患者至为重要。

依赖、多疑、狂妄自大或操纵欲之类的人际关系障碍，通常需要1年以上的时间才能有所改善。人际关系改善的基础是个别心理治疗，即在密切、合作、无利害冲突的医患关系前提下，帮助患者理解人际问题的内部根源。治疗专家须反复向患者指出其思想和行为模式造成的不良后果，而且有时必须约束患者的行为。这种治疗方法尤其适合戏剧性、依赖性或被动攻击性人格障碍。对于由心理因素决定的态度、期望和信念存在人格障碍的患者（如自恋性或强迫性人格），建议采用心理分析疗法，通常要持续3年或更长时间。

一般原则 尽管各类人格障碍的治疗方法有所不同，但也有一些普遍适用的一般原则。家庭成员的行动既可能强化也可能消除患者的问题行为或思想，因此家庭成员的介入对治疗不仅很有益处，而且十分必要。

药物的作用有其局限性。药物可被滥用或用于自杀企图。对于人格障碍导致的焦虑和抑郁，药物的疗效有限。焦虑和抑郁对人格障碍患者可有一定积极意义，换言之，患者承受着人格障碍的负面后果或者在进行一些必要的自我反省。

由于人格障碍的治疗特别困难，治疗人员的经验、热情、了解患者的情感敏感度以及常用的应对机制就凸显出重要性。光有美好的愿望或者治疗计划都不能扭转患者的人格障碍。

第192节 性心理障碍

性心理障碍包括临床上最多见的性功能失调；性身份障碍和性偏好障碍。

在不同文化背景内部以及各文化之间，公众认可的性行为 and 性观念的标准差

异很大。手淫一度被普遍认为属于性变态，是产生精神障碍的病因之一，但现在公认手淫是一种正常的性活动，可贯穿人的一生；只有当手淫抑制了觅偶行为、当众进行或者因强迫观念造成痛苦时，手淫才构成一种病症。手淫的发生率在男性约为97%，女性为80%。尽管手淫本身是无害的，但他人的非难态度使手淫者产生罪恶感，手淫者因此会非常痛苦，并由此损害性行为。

约有4%~5%的人终身偏好同性间的性行为。自1973年起，美国精神科学会不再将同性恋列为一种疾病。和异性性行为一样，同性恋也是复杂的生物和环境因素的结果。这些因素使个体在选择性伴侣的问题上无可避免地形成某种偏好。对绝大多数人而言，形成何种偏好是不由自主的事。尽管如此，包括医生在内的许多人还是把同性恋当作不道德和可耻的，而且，医生对同性恋强烈厌憎情绪会妨碍公众正确对待同性恋。

和许多性伴侣频繁性交，而且每次都变换性伙伴，表明结婚的能力减弱。对艾滋病的恐惧已经减少了性滥交。大多数文化都不鼓励婚外性行为，但婚前性行为则被视为正常。大多数美国人有过婚前性行为，这也是发达国家扩大性自由潮流的一部分。

性知识丰富的医生能够就性问题提供敏锐、专业的建议，不会错过有效干预的良机，同时应注意性的文化差异，注意性驱动的力度、需求和性接触的频度在个体之间差异很大。

病因学

性心理障碍的病因复杂多样，个体差异极大。遗传或体质上的细微因素也可能有一定作用。胎儿期的雄激素水平影响到成人后大脑控制性活动的能力；该发育过程受到干扰可能不会引起躯体损害，但是个体在儿童期的性生理和性心理发育中易受环境的有害影响。

父母对性行为的态度十分重要（见下文性身份障碍）。如果父母对包括触摸在内的肉体性行为采取禁止、排斥的态度，会使孩子产生对性的罪恶感和羞耻感，抑制孩子将来享受性乐的能力以及成人关系的健康发展。情感疏远、体罚行为或哄诱盘剥均可损害亲子关系。生活在敌意、排斥和虐待中的孩子易于发生性适应不良。孩子需要感受关爱、被接纳。（治疗的一个目的即是帮助患者树立信心，相信自己能够而且值得被人关爱。）

亲子关系中的问题可引起性功能障碍、性身份障碍（如易性癖、异装癖）或性偏好障碍（见下文）。爱和性欲可以分离，个体可与身处的社会阶层或交际圈中的人形成情感联系，但只和那些被视为下等人的对象如妓女发生肉体性关系，个体和这些人没有亲和力与情感联系。在性心理出现障碍时，个体对和配偶的性交充满罪恶感和焦虑，只有在没有温柔、关心情感唤起的的关系或活动中，个体才会得到性的满足。

在青春期之前，性唤起方式的发育相当完好；因此，导致性身份障碍或性偏

好障碍的原因只可能出现在青春期前期的数年中。有下述三方面因素：焦虑干扰了正常的性心理发育；唤起的常规方式被另一种能使个体体验性快感的方式所取代；性唤起方式常需要象征性和条件性两个层面（例如，选用的恋物象征着某一唤起对象，但它之所以被选中，也许是因为个体偶尔将该恋物与性好奇、性欲和性兴奋联系了起来）。是否所有的易性癖或性偏好障碍都是这些心理动力学机制的结果，仍有争议。

性功能障碍

性反应周期中的紊乱或者与性唤起或性交有关的疼痛。

（参见第 220 节和第 243 节）

男性和女性良好的性功能取决于由心理上的期待（性动员或欲求状态）、有效的血管充血性唤起（男性的勃起、女性的充盈和湿润）、性高潮和消退组成的性反应周期。男性的性高潮感觉由射精和泄精形成，泄精是由前列腺、精囊和尿道的收缩实现的，产生一种必须射精的感觉。女性的性高潮伴随着阴道外 1/3 内壁肌肉的收缩（并非总是可以有这种主观体验）。通常两性都会出现全身肌肉紧张、会阴收缩以及盆腔的不自主收缩（频率为 0.8 秒）。性高潮后是消退期——这是一种通体舒泰、肌肉放松的感觉。此期男性会有长短不等的生理不应期，不能再次勃起和体验性高潮，而女性却几乎能够立即对进一步的刺激产生反应。

性反应周期是由交感和副交感神经系统之间通过保持微妙平衡、相互作用来调谐的。血管充血主要是因为副交感（胆碱能）兴奋；性高潮主要是因为交感（肾上腺素能）兴奋。射精几乎完全是交感兴奋，泄精则涉及交感和副交感刺激两个方面。这些反应易于被大脑皮层作用抑制，激素、神经或血管机制受损也会抑制性反应。 α -和 β -肾上腺素能阻滞剂可以破坏性高潮中的泄精、射精和会阴肌肉收缩的同步性，5-羟色胺兴奋剂也常会干扰欲求和性高潮。

性反应周期的一个或多个阶段都可能出现性反应障碍。一般而言，主观层面如欲求、唤起和快感与客观层面如行为、血管充血和性高潮均受到影响，但两者很少单独发生。

性功能可以是终身性的（即从未有过成功表现，一般由内心冲突所致）或是获得性的（即曾有性功能正常的阶段）；既有局限于某些场合或特定的性伴侣，也有不分场合和伴侣均出现障碍的情况；既有完全性的，也有部分性的病例。

大多数患者主诉焦虑、罪恶感、羞耻和挫败感，许多患者出现躯体症状。虽然性功能障碍常出现在和某个性伴侣进行性活动时，但是了解一下患者手淫时的性功能情况很有好处。如果在后一种情况下功能正常，那么病因可能是人际因素。

病因学

终身性和获得性的性功能障碍其病因可以是类似的。患者总是存在与性伴侣的交流不良。

心理因素包括指向性伴侣的愤怒感；对性伴侣的生殖器官、性关系、失态、性依赖或怀孕的恐惧感；快感体验后的罪恶感；抑郁；婚姻不和；生活紧张、衰老、无视性准则（例如性交频度和持续时间，口交或者出卖色相）造成的焦虑感；性误解（例如，想当然地以为手淫、子宫切除或者绝经有损性功能）。焦虑感的直接原因包括害怕失败、对性表现要求过高、窥看他人（观察别人的躯体反应）、过于希望取悦性伴侣以及逃避性关系或者避免谈论性问题。这些因素进一步削弱了性表现和满意度，而交流不良又使患者进一步回避性活动，由此形成恶性循环。

相关的抑制因素包括对性器官及其功能的无知（往往是焦虑、羞耻或罪恶感抑制了学习的结果）、童年或青春期的创伤性事件（例如乱伦、强奸）、自卑感、不当的宗教熏陶、过于谨慎以及禁欲教育对性交产生的憎厌感。

环境因素包括婚姻失和、厌倦或者消极情感（例如愤怒、恐惧、羞耻、罪恶感），可与性交场合、时间或特定的对象有关。

躯体因素包括躯体疾病或服用违禁药品或处方药。即使确定存在躯体因素，也几乎总有继发的心因性成分在起作用，这就使问题复杂化了。

性欲低下

即对性活动的想象和欲求持续或反复减退或缺乏，导致显著痛苦或人际困难。

性欲低下可以是终身性或获得性、普遍性（针对所有性伴侣）或境遇性（针对具体性伴侣）。该病的发生率在女性为20%，男性为10%。

病因学

性欲是一种由大脑活动（这是以变阻器循环方式运行的“发动机”）、难以界定的激素环境和包括性渴望和性动机这些认知观念决定的复杂的身心过程，这些因素如果不同步就会导致性欲低下。

获得性性欲低下的常见原因有：对长久的性关系感到厌倦，抑郁（抑郁较常引起对性活动的兴趣减退，而不是男性阳痿或女性性兴奋抑制），酒精或精神活性物质依赖，处方药物（如降压药、抗抑郁药）的副反应，还有激素不足。性欲低下也可继发于性反应周期中唤起或性高潮阶段的性功能损害。

性欲水平的终身性普遍低下有时与童年或青春期的创伤性事件、性想象压抑、家庭不健全有关，偶尔可由雄激素水平不足引起。通常，睾酮水平男性 $<300\text{ng/dl}$ ，女性 $<10\text{ng/dl}$ ，即可构成潜在病因。尽管睾酮对于两性保持正常性欲不可或缺，但它并不是唯一的决定因素，纠正睾酮低水平并不一定能够纠正普遍性的性欲低下。

症状和体征

患者主诉即使在足以挑动常人性欲的情况下仍然对性活动缺乏兴致。该障碍常常伴有性活动稀落，往往引起严重的婚姻冲突。某些患者在性交时常能让性伴侣得到快感，在性表现中毫无困难，但患者还是有性冷淡。如果病因是厌倦感，则虽然患者与惯常性伴侣的性交频度下降，但性欲却保持正常，对其他性伴侣的性欲甚至会更旺盛（境遇性性欲低下）。

诊断和治疗

必须全面掌握患者的情况，因为该症可能继发于包括婚外性满足在内的婚姻问题。如果症状更符合另一种精神障碍（如抑郁症）或其他躯体疾病（如疾病晚期、内分泌疾病）的标准，就不应诊断为性欲低下。如果患者还有性功能障碍的表现，则医生必须确定何者为先，因为性功能障碍可以引发性欲丧失，反之亦然。

治疗目的是消除或减轻潜在的病因，例如婚姻矛盾、抑郁及其他性功能障碍（特别是唤起或性高潮困难）。改变用药，如果睾酮不足，可肌注睾酮。

性厌恶

持续或反复地厌恶和回避与性伴侣的一切或几乎一切的生殖器性接触，引起显著痛苦或人际困难。

性厌恶偶见于男性，女性较为多见。患者主诉在性情境下感到焦虑、恐惧或厌恶。该病可以是终身性（原发性）或获得性（继发性）、普遍性（整体性）或境遇性（特定伴侣性）的。

病因学和诊断

对性接触特别是性交的终身性厌恶，可能源自性创伤，如乱伦、性虐待或被强奸；也可能是由于家庭环境过分压抑；有时正统严格的宗教熏陶会加剧这种倾向；还可能是初次尝试性交时发生中重度的性交疼痛。即便在性交疼痛消失后，痛苦的记忆仍挥之不去。该病如为获得性，即既往有过功能正常的阶段，则病因可能与伴侣有关（环境性或与人关系有关），也可能是创伤或性交疼痛。如果性厌恶引起恐惧反应（甚至惊恐发作），患者同时还会有被摆布或身体受创的恐惧感，这种感觉在患者的意识中没有前者明显，而且不具备现实性。境遇性厌恶可见于企图或希望发生与自身性取向不合的性关系的患者。

治疗

治疗目的是尽可能地去去除潜在病因。根据诊断结果选择行为学或心理动力学的心理疗法。婚姻疗法的适应证是人际方面的病因。惊恐状态可用三环类抗抑郁药、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRI）、单胺氧化酶抑制剂（MAOI）或苯二氮草类药物。

躯体疾病引起的性功能障碍

临床上显著的性功能障碍，造成个人痛苦或人际问题，极可能完全是某种躯体疾病的直接生理反应。

任何特定的性功能障碍（例如勃起障碍、性欲低下、性交疼痛）都可能存在心理、生理或复合病因。很多性功能障碍中“生理”和“心理”因素的界限难以清楚界定。例如，糖尿病无须有心理原因即可导致勃起障碍，但是勃起障碍通常还存在心理原因。许多躯体疾病可导致性功能障碍。

某种躯体疾病引起的性功能障碍通常是普遍性的（并非针对特定的性伴侣或境遇性）。当患者经历、体格检查或实验评定可以提供性功能障碍的躯体性证据以及排除性功能障碍的心理病因时，即可诊断为本病。根本的躯体疾病如有缓解，性功能障碍一般也会有消退或减轻。当性功能障碍的病因兼有心理和躯体因素，适切的诊断应为复合因素引起的性功能障碍。

物质成瘾引起的性功能障碍

即完全由滥用成瘾物质造成的或在物质中毒后一个月内发生的性功能障碍，引起个人痛苦或人际问题。

本病在除消退期以外的性反应周期的任一阶段，都可能发生。通常能导致性功能障碍的药物已在表 192-1 中列出。药物引起的性功能障碍仅见于或主要见于药物中毒。例如，酒精中毒可导致勃起障碍或性高潮障碍，这些障碍在患者解毒后即缓解。

表 192-1 部分可能引起性功能障碍的病因

疾 病	药 物
萎缩性阴道炎	酒精
心血管疾病	促蛋白合成甾类
I 型、II 型糖尿病	抗高血压药
内分泌疾病（如催乳素分泌过盛、性腺激素 减退症、垂体或肾上腺疾病）	组胺 H ₂ 受体拮抗剂
子宫内膜异位	阿片类
生殖器官创伤	镇静剂、安眠药和抗焦虑药
传染病（如 HIV 感染）	选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂
恶性肿瘤	兴奋剂
神经系统疾病（如多发性硬化、神经病、脊髓病变、 脑卒中）	三环类抗抑郁药

临床上，医生必须确定患者的性功能障碍不能由其他精神障碍或有关的躯体疾病求得更好解释。因为患者在使用某些物质尤其是处方药时，并非一定伴有性功能障碍，因此临床医生在确定病因时必须找出直接原因。

男性性高潮障碍

持久或反复地于正常性唤起后出现性高潮延迟或缺乏。

影响因素包括年龄和性刺激的充分度（重点、强度和持续时间）。性高潮障碍可由某种躯体疾病或应用某种物质（例如酒精、类阿片活性肽、抗高血压药、抗抑郁药、抗精神病药）引起。抑郁是性高潮障碍、性欲和性唤起降低的常见原因。不能达到性高潮通常和性唤起不充分有关。男性的情感状况（例如愤怒、焦虑、罪恶感或厌倦）可抑制性唤起或性高潮。尽管唤起足以达到部分或完全勃起，但仍不能产生性高潮。勃起不能（参见第 220 节）可产生比性高潮障碍更大的痛苦。

早泄

即持续或反复发作的、面对极小的性刺激、在男性期望时间前就达到性高潮和射精，发生在阴茎插入阴道前、插入时或插入后不久。

早泄常与性伴侣有关；绝大多数男性在手淫时达到性高潮的时间要比性交时长得多。早泄可能兼有心理和生理因素。无论病因为何，应用小剂量的 SSRI 通常都会收到良好效果。可每日用药或在性交前 1~2 小时使用。

性交疼痛

男性性交疼痛通常发生在性交时，极少出现在唤起阶段。病因主要是前列腺炎和神经系统损伤。在缺乏明确的躯体病因时，偶尔羞耻感也会是病因。女性性交疼痛将在第 243 节讨论。

性身份识别障碍

特征表现为强烈而持久的异性认同、对个体的解剖（指定）性别持续不满或对个体性别角色表示厌恶。

内心性身份是个体对自己性别属性的主观感受，亦即清楚地意识到“我是男人”或“我是女人”。性身份是个体对男性或女性的个人感觉。性角色是客观的，是公众对个体是男是女抑或两性人的表达。性角色就是个体向他人或自己表现自己是男是女的程度而所作和所说的一切。对绝大多数人而言，性身份和性角色是一致的。可是性身份障碍的患者，却在自身的解剖性别和性身份之间体验到极度的不协调。

尽管生物因素，如性器官和出生前的激素环境，在很大程度上决定了性身份，但是一个稳定的、协调的性身份和性角色的形成也受到社会因素的影响，如父母的情感纽带角色以及亲子关系。

当性别称呼和抚养方式混乱时，儿童会难以确定自己的性身份或性角色。可是，只要性别称呼和抚养方式明确，即使生殖器分化不良，一般也不会影响儿童的性身份识别。易性癖者通常在儿童期就存在性身份识别问题（见下文）。但是大多数存在性身份冲突的儿童在成年后不会有性身份障碍。

儿童性身份障碍通常出现在2岁左右，患儿偏好异性服饰，坚称自己为异性，强烈且持久地渴望加入典型的异性游戏和活动，对自身性别存在消极情绪。例如，一个小女孩会坚信自己将长出阴茎、变成男孩；她会站着小便。小男孩可能会蹲坐着小便，希望除去阴茎和阴囊。绝大多数此类患儿在6~9岁时才被发现。

诊断

诊断标准须符合如下条件：存在两种易性标志（渴望或坚称自己为另一性别）、对自身性别的不适感或对自身性别角色的厌恶感。易性标志绝不仅仅是渴望成为异性从中获得人文益处。例如，一个男孩子说他想做女孩，这样他就可以像他的小妹妹一样受到特殊照顾，但这并不表示他有性身份障碍。要确诊性身份障碍需要有显著的痛苦或者在社会、职业或其他重要功能领域的明显损害。如果个体仅仅热衷于异性装扮或其他异性活动，而没有反复发作的心理痛苦或功能损害，或者个体在躯体上具有两性症状（如先天性肾上腺增生、生殖器分化不良、雄激素失敏综合征），均不能诊断为性身份障碍。

性角色行为遵从一系列传统的男性或女性习惯。比起男孩子的娘娘腔，西方文化更能包容年轻女孩的假小子行为（通常并不伴有性身份障碍）。许多男孩扮作女孩或母亲的角色，包括穿戴姐妹或母亲的衣服。这种行为通常是正常发育过程中的一个阶段。这种行为和伴随的希望表达只有在极端情况下才会成为异性偏执。这时才应考虑诊断为儿童性身份障碍。

易性癖

一种性身份障碍，患者确信自己是一场生物学意外的受害者，被残忍地囚禁在与主观性别身份不相符的躯壳里。

男性的发病率估计为1/3万，女性约为1/10万。易性癖极少合并性器官分化不良或遗传异常。大多数要求治疗的易性癖患者是男性，他们认为自己是女性。厌恶自己的生殖器和男性特征。他们就诊的主要目的不是寻求心理治疗，而是想通过激素和对生殖器施行外科手术使自己的身体接近女性。

只有当紊乱持续至少2年以上（并不局限于紧张阶段）才可确诊。尽管鉴别有困难，但必须把易性癖患者同苦恼的异装癖、同性恋异性装扮、性身份矛盾的精神分裂症患者以及患有原发性边缘性人格障碍的患者区分开来。

早期男性异装癖起病于童年期，此时患者沉溺于女孩子的游戏，幻想成为女性，回避粗暴的游戏和竞争性活动，对青春期的体格变化痛苦不堪，此后常会寻

求女性变性治疗。许多易性癖患者采取使公众信服其女性身份的性角色。部分患者对外表更像女性以及获得女性的身份证明（如驾驶执照）心满意足，因为这些可以使他们以女性身份工作和生活。其他患者并不满足于此；他们通过应用适量的女性激素（例如乙炔基雌二醇 0.10mg/d）藉以求得更稳定的适应状态。许多易性癖患者不惜代价要求做变性手术。手术决定带给患者的往往是严重的社会问题，对医生则是伦理问题。随访研究表明，变性手术能够帮助选定的易性癖患者生活得幸福而充实，因此变性手术被认为具有积极意义。但是适合做变性手术的应是社会和工作记录稳定、已经过 1~2 年实际变性生活检验的确诊为易性癖的患者。在术前，患者通常需要帮助以便为公众认可，包括改变姿势和嗓音。参加性别支持团体通常很有好处。绝大多数大城市中都有这类团体。一些同性恋男性、精神分裂症患者和有严重人格问题的患者也会寻求做变性手术；但这些人的手术效果无论在医学上、心理上还是社会上都不能令人满意。

女性易性癖在内科和技术实践中呈现日益上升的势头。患者要求行乳房切除术、子宫切除术和卵巢切除术，也可要求应用雄激素（例如，肌注睾酮酯制剂 300~400mg，每周 3 次）以永久改变嗓音，使肌肉和脂肪分布更男性化。她会要求通过整形手术造人造阴茎。外科手术也许可以帮助某些患者获得更大的适应和生活满意度。和男变女易性癖患者一样，这些患者也必须符合 Harry Benjamin 国际性别焦虑联合会制定的标准，而且至少以男性角色生活过 1 年以上。人造阴茎手术的解剖结果常常不如男变女手术中人造阴道来得满意，而且在将尿道延展入人造阴茎内部的过程中常有并发症。

性偏好障碍

性偏好障碍的特征是：对无生命物体长期而专注的性唤起幻想、要求或行为，在实际生活或想象中折磨或羞辱个体自身或性伴侣，或者性伴侣不当，伴有临床上显著的痛苦或无能。

这些唤起方式是不正常的，因为它们在性功能中常常是专性的（亦即没有刺激物就不能勃起或达到性高潮），可能造成性伴侣不当（例如儿童），并且会引起显著的痛苦或损害社会、职业或其他重要的功能领域。性偏好障碍患者（性动力几乎完全专注于执行或承受鞭笞或类似行为的人；性动力指向服饰物品或主要表现为露阴癖或窥阴癖的人）对性伴侣的示爱能力、情感回应和性行为全面受损、甚至荡然无存，患者的人格和情感调节的其他方面也受到损害。

在绝大多数文化背景中，男性性偏好障碍的发病率远高于女性，尽管这种分布不均衡可能有其生物学原因，但迄今仍难以确定。随着身体发育，在大约自 3~6 岁的学前或恋母期，男性必须将自身的幼儿期认同由母亲转向父亲，而女童则无须转变。在性生理和性心理发育过程中的关键时期，认同逆转的需要使男

性更易受创，有可能造成男性性偏好障碍的发病率大大高于女性。

性偏好障碍的许多表现形式均为罕见。最常见的当属恋童癖、窥阴癖和露阴癖。性罪错者可同时具有多种性偏好障碍表现。

治疗

通常有必要进行长期的个别或集体心理治疗。当心理治疗作为社会技能培训的多式治疗、合并躯体和精神疾病（例如抽搐、注意力缺陷、抑郁等）的治疗和激素治疗在内的全盘治疗计划的一部分时尤为有效。诉诸法令的治疗效果要差一些，可是对许多法律上的性罪错者可以进行集体心理治疗以及应用抗雄激素药物进行治疗。美国选用肌注安宫黄体酮；欧洲则采用环丙氯地孕酮。对中重度的男性性偏好障碍患者一般肌注安宫黄体酮 200mg，每周 2~3 次，连续 2 周，然后再肌注 200mg，每周 1~2 次，持续 4 周，再后是每周 200mg，持续 2~4 周。血清睾酮的应用应控制和维持在女性正常的范围内。治疗通常要长期进行，因为当睾酮水平回复正常后，反常的性唤起方式往往会立刻回复。除抗雄激素以外，SSRI（例如大剂量氟西汀 60~80mg/d 或氟伏草胺 200~300mg/d）也可取得一定疗效。在多式治疗过程中应用药物能取得最佳效果。

恋物癖

采用无生命物体（恋物）作为产生性兴奋的偏好方式，常始于青春期。

常见恋物对象包括围裙、鞋子、皮革或乳胶制品以及女性的内衣。恋物对象可取代与性伴侣的性活动或者成为与性伴侣的性行为的一部分，成为性唤起的必经途径。少数恋物行为作为双方自愿的性行为的辅助，由于不具有痛苦、性无能和临床上显著的功能障碍，并不构成精神障碍。但更为专一、固性的恋物性唤起方式可严重妨碍性关系。当恋物成为性欲的唯一对象，患者往往会逃避正常的性关系。当某个男性通过穿戴而不只是玩弄某些女性衣物（一般是内衣）来获得性刺激和性满足，应诊断为异装癖而非恋物癖。

异装癖

即异性装扮癖，指异性恋男性穿戴女性衣物，一般始于童年后期，至少在初期与性唤起有关。

只有当性幻想、性要求或异装行为伴有临床上显著的痛苦或发生了性功能障碍，才可诊断为异性装扮癖（异装癖）。异装癖患者常主诉异装的主要动机是心境调整和异性表达。

异性装扮本身并不是病。异性装扮的男性其整体人格往往近似于与年龄、种族匹配的标准。当性伴侣采取合作态度时，这些男性部分或完全着女装进行性交。当性伴侣不予合作时，患者伴随异装欲望的常有焦虑、抑郁、罪恶感和羞耻

感。异性装扮的男性在内心煎熬中可能会舍弃拥有的全部女性服饰和化妆品，但他们往往在几天或几个月后重蹈覆辙，因此临床上有句格言：“一旦为异装癖，终身是异装癖”。

绝大多数异装癖患者并不寻求治疗。就诊的患者有的是由愤怒的配偶带来，有的是由法院转来，还有的是怕被拘押以及经历社会和就业困难而自愿就诊的。有些就诊者求治的是性别焦虑、物质滥用或抑郁症合并的异装癖，社团支持对异装癖患者的治疗有一定帮助。

恋童癖

指反复与发育期前的儿童进行性活动的偏好。

(参见第 264 节)

根据不成文的标准，患者年龄须 ≥ 16 岁，患者与受害儿童的年龄差距 ≥ 5 岁，受害儿童的年龄一般 ≤ 12 岁。对于年龄较长的青少年患者，未规定明确的年龄差距；确诊有赖于临床判断。如果受害儿童已届青春期后期，一般可称作儿童性骚扰或恋慕儿童 (ephebophilia)，而不是恋童癖。

恋童癖患者偏好异性儿童和同性儿童的比例为 2:1。异性指向的男性偏爱 8~10 岁的女童；绝大多数案例中，患者均与受害儿童认识。患者较多采用眼观手摸而非生殖器接触。同性指向的男性患者偏爱 10~13 岁的男童，与受害儿童相识的比例远远低于异性指向的男患者。双性指向的成年患者常选择 < 8 岁的儿童。专一恋童癖患者只对儿童感兴趣；非专一性恋童癖者也会对成人有兴趣。

恋童癖患者的性活动可能局限于自己的孩子或近亲中的儿童 (乱伦)，也可能侵害其他儿童。玩弄儿童的患者可对受害儿童或其他宠物施以暴力或暴力威胁以阻止儿童泄露暴行。恋童癖的病程缓慢，可因药物滥用或依赖、抑郁、婚姻矛盾或反社会人格障碍而复杂化。

针对儿童的性侵犯在报道的性罪案中占了相当的比例。同性指向的恋童癖患者其再犯率仅次于露阴癖，占被捕性犯罪者的 13%~28%，是异性指向的恋童癖患者的两倍之多。

露阴癖

指反复向没有防备的陌生人暴露生殖器以获取性兴奋的举动。

露阴癖患者 (一般为男性) 在露阴时或假想露阴时可伴有手淫。他清楚自己想让措手不及的观众诧异、震惊。受害者几乎都是成年女性或儿童。患者几乎从不寻求实际性接触。起病年龄多在 25 岁左右；偶尔也有极少数人首次发病是在青春期前期或中年。被捕的男性性犯罪者中有 30% 是露阴癖。在所有性犯罪者中，露阴癖的再犯率最高；约有 20%~50% 的人再次被捕。大多数露阴癖患者

已婚，但其婚姻常为社会和性适应不良，包括频繁出现的性功能障碍所困扰。女性露阴癖很少有报道。但社会认可女性的一些露阴倾向（通过媒介和娱乐场所）。民谚曰：“女人除了生殖器，可以展示一切；而男人除了生殖器，就没什么可以展示的。”

窥阴癖

通过窥视没有防备的人裸体、脱衣或性交以达到性唤起。

窥阴癖常始于青春期或成年早期。青少年窥阴现象常被轻描淡写；很少有人因此而被捕。该障碍的基本特征是患者花费大量时间反复寻找窥阴机会。病情最严重者其所有的性活动均伴随有窥阴。患者一般在窥阴时或窥阴后通过手淫达到性高潮。窥阴者并不寻求与被偷窥者的性接触。该障碍应与相识者之间的性好奇相鉴别。

性受虐癖

指个体有意加入某种活动，被羞辱、殴打、捆绑或者说是被虐待，以体验性兴奋。

受虐幻想一般始于童年期；到成年早期则和性伴侣合作进行。在成年人中，自愿的施虐受虐幻想和性行为很普遍。受虐活动倾向于程式化和成瘾性。对绝大多数实施者而言，羞辱和鞭打只是实现幻想，参与者知道这是游戏并谨慎避免实际的羞辱或伤害。可是一些受虐癖患者随时间流逝提高了活动强度，构成重伤或死亡的潜在危险。

受虐活动可以是产生性兴奋的偏好或者唯一方式。患者可能自我实现受虐幻想（例如，自我捆绑、刺肤、电击、灼烧），或寻找一个可能是性施虐狂的性伴侣。有性伴侣的活动包括捆绑、蒙眼、捆打、鞭笞、向受虐者身上大小便进行羞辱、强迫异性装扮成模拟强奸等方式。有一种方式具有潜在的危险性，即自体性部分窒息（“缺氧癖”）。患者用带子、套索或塑料袋在性高潮时诱发一种大脑相对缺氧的状态。挥发性亚硝酸酯（亚硝酸乙丁酯，俗称“poppers”）在吸入后可增强大脑缺氧状态。患者的动机是增强性高潮，但这种活动偶尔会引起意外死亡。

性施虐癖

指对性伴侣施加肉体或精神折磨（羞辱、恐怖）来激发性兴奋和性高潮。

该症通常始于成年早期，但施虐幻想常出现在儿童期。患者通常有坚定而持久的性幻想，确信折磨性伴侣可产生性兴奋。不论性伴侣是否自愿，均可确诊本症。施虐癖和正常性活动中轻微的攻击性表现不同。性施虐行为达到极致时，患者可残忍地强奸或拷打受害者。更严重的是性谋杀，患者通过使受害者丧生产生

性兴奋。

性施虐癖有时必须和强奸相鉴别。强奸是一种对受害者进行性和强力控制的复杂的混合行为。在强奸犯中只有不到 10% 的人被诊断为性施虐癖，尽管对其中许多人来说，强迫受害者违心地性交可以增加性兴奋。可是，折磨受害者并不是绝大多数强奸者的动机，受害者的痛苦通常不会增加强奸者的性兴奋。

性施虐癖是长期的。对非自愿的性伴侣施虐犯罪行为可持续到施虐癖者被捕。当性施虐癖伴有反社会性人格障碍时尤其危险（参见第 191 节）。

第 193 节 精神分裂症及其相关障碍

就对个人生活的影响以及经济代价而言，精神分裂症被认为是侵袭人类的绝顶恶疾之一。本节中精神分裂症和相关障碍指的是短暂性精神病、分裂样精神病、分裂情感性精神病和妄想症，其表现可有妄想、幻觉、思维和言语混乱、行为怪异不适当。这些病症起病一般在青春期后期或成年早期，而且往往会持续终身。分裂性人格障碍的特征可以和精神分裂症相同（如偏执思维、魔幻想象、社会回避、言语模糊散漫），但这些特征的严重度一般还够不上精神病的标准。

精神分裂症

是一种常见的严重精神障碍，特征表现为丧失现实联系（精神错乱）、幻觉（虚假知觉）、妄想（虚假信念）、思维异常、情感平淡（情感范围受限）、意志减退以及工作和社会功能紊乱。

在全世界，精神分裂症的发病率约为 1%，但各地区的发病率高低不等。在美国，精神分裂症患者占到全部住院人数的 1/4，在社会保险伤残人数中占 20%。精神分裂症比阿尔茨海默病、糖尿病或多发性硬化更加多见。

精神分裂症的分布之所以更多地集中于城市中社会经济地位较低的阶层中，也许是正因为残障导致了失业和贫穷。与此类似，单身人士的高发病率也反映了疾病的影响或者说是疾病损害了正常的社会功能。男女两性的发病率大致相仿。起病高峰年龄男性为 18~25 岁，女性为 26~45 岁。但是，儿童期、青春期早期或晚年起病也并不鲜见（参见第 274 节）。

病因学

尽管具体病因不明，但精神分裂症有其生物学基础。最得人心的解释认为，精神分裂症患者有其神经病学意义上的易患性，即易患应激模式。症状的发作、消退和反复似乎正是这种易患性和环境应激源之间的互动产物。

精神分裂症的易患性可包括遗传易患性；胚胎、分娩或产后并发症；或中枢

神经系统病毒感染。母体在怀孕4~6个月时经历饥荒、流感、此期或以后的孕期中母儿Rh不相合都可能使子女罹患精神分裂症的风险上升。

尽管就易患性人们提出了许多临床和实验指征,但尚未有一个公认的指征。在心理生理上,信息处理、注意和知觉抑制的缺陷可以作为易患指征。在心理和行为方面,易患性可表现为社会能力受损、认知混乱或知觉扭曲、快感体验能力减退以及其他一般应对缺陷。在精神分裂症症状显露之前,这些性状即可损害易患个体的社会、学习和工作功能,特别是当这些性状发展到重度时。一旦精神分裂症发病后,这些病前残疾往往还会限制各项功能的恢复。

尽管大多数精神分裂症患者并无家族史,但不能排除遗传因素的影响。直系亲属患有精神分裂症的人本人患病风险为15%,而普通人群的患病率只有1%。单卵双生子中的一个人发病,则另一个患病风险>50%。敏感的神经理病学和神经心理学测试常常发现,眼跟踪平滑性异常、认知和注意测验中表现受损、感觉途径缺陷这些情况在精神分裂症患者中的出现概率要高于普通人群。这些心理生理指征在精神分裂症患者的嫡亲人群中也有出现,提示他们在明显发病之前即已存在易患性。

很多环境应激源可导致易患个体精神分裂症症状的起病与复发。例如,结束一段关系,离家服兵役、工作或求学,这些生活中的应激就是例子。家庭关系紧张可使得病情频频恶化,反之亦然。可以减轻应激因素对症状形成或恶化的影响的保护性因素将在下文论及。

症状和体征

精神分裂症的症状因类型和严重程度而各有不同。一般可分为阳性和阴性症状。阳性症状的特点是正常功能的过度发挥或扭曲;阴性症状则为正常功能的缩减或丧失。患者的表现可以是其中一种,也可兼有两种症状表现。

阳性症状可以进一步分成:(1)妄想和幻觉与(2)思维障碍和行为怪异。妄想和幻觉有时被认为是精神分裂症的精神病表现。妄想即不正确的信念,常涉及曲解体验。被害妄想中,患者相信自己正被折磨、跟踪、戏弄或监视。关系妄想的患者认为书报、歌词的内容以及其他环境信号都是针对他本人的。思维抽取或思维插入妄想中,患者相信别人可以读取他的思想、他的思想可以转移给他人或者他的思想和冲动都是别人强加给他的。任何感觉(听觉、视觉、嗅觉、味觉或触觉)都可出现幻觉,但最常见的还是幻听,成为精神分裂症的典型特征。患者可听到有语声评头论足、交谈声或者指责和谩骂声。

思维障碍和行为怪异属于紊乱症候群。思维障碍主要是言语散漫、主题漂移、没有目的性。语言可由轻微混乱到条理不清以至彻底无法理解。行为怪异包括孩童样痴傻、激越以及外表、卫生、行为不適切。紧张性运动行为是怪异行为的极端形式,包括保持某种僵硬姿态或拒绝移动,还有进行无目的的非刺激性的运动行为。

阴性（缺损性）症状包括情感迟钝、语言贫乏、快感缺乏以及不合群。情感迟钝（情感平淡）的患者面无表情、眼神呆滞、欠缺表现力。语言贫乏是思维缩减的反映，表现为言语减少、回答简短生硬给人空洞感。快感缺乏（体验快感的能力减退），即对活动缺乏兴趣，将大量时间花在无目的的活动上。不合群指缺乏建立人际关系的兴趣。阴性症状常伴有积极性的全面丧失以及目的感的减退。

有些精神分裂症患者可出现认知功能下降，注意力、抽象思维以及解决问题的能力受损。严重认知缺损是认定患者全面残疾的主要因素。

精神分裂症的各项症状一般损害功能的正常发挥，而且常严重扰乱工作、社会关系和自我照料的能力。往往导致失业、社会隔离、家庭关系恶化以及生活质量下降。

精神分裂症的类型

有些观察者认为精神分裂症是一种单一的疾病；其他人则认为它是由无数基本的病症组成的综合征。传统的亚型分类把患者分成更为单一的组别，包括偏执型、解体型（青春型）、紧张型与未分化型。偏执型精神分裂症的特点是充满妄想与幻听，不存在显著的言语混乱或情感不适当。解体型精神分裂症的特点是言语混乱、行为紊乱以及情感平淡或不适当。紧张型中躯体症状占绝大部分，包括静止或运动过多以及怪异姿态的装相。未分化型精神分裂症则兼有各种症状表现。偏执型患者的功能受损程度较轻，对治疗反应更好。

精神分裂症还可根据诸如情感迟钝、积极性欠缺和目的感减退这些阴性症状的表现和严重度进行分类。缺损性亚型患者存在显著的阴性症状，这些症状无法用其他因素（如抑郁症、焦虑症、环境刺激不足、药物副反应）解释。无缺损性亚型患者存在妄想、幻觉和思维障碍，但阴性症状相对较少。与后者相比，缺损性亚型患者一般受损较重、预后较差、更排斥治疗。

患者表现出的亚型可随时间推移而改变，一般是由偏执型变成解体型或未分化型，或从无缺损型变成缺损型。

诊断

目前尚无对精神分裂症的权威诊断方法。现在一般根据临床病史、症状、体征作出综合评定进行诊断，从辅助渠道如家人、朋友和老师处获取的信息对于确立起病时间表往往非常重要。根据精神障碍的诊断和统计手册第4版（DSM-IV），诊断要点有：在一个月病程中大多数时间具备两种或两种以上的典型症状（妄想、幻觉、言语混乱、行为紊乱、阴性症状）；伴随社会、职业或自我照料能力受损作为疾病的前驱表现，持续6个月，其中1个月表现明显。

通过临床检查以及查看病史，必须排除躯体疾病所致或物质滥用伴发的精神病以及有精神病表现的原发性心境障碍。此外，实验室检查可以排除潜在的表现精神病的内科、神经系统和内分泌障碍（如维生素缺乏、尿毒症、甲亢、电解质失衡）。

在精神分裂症患者组中，常可发现 MRI 或 CT 扫描可见的脑结构异常，但还不够明确，没有诊断价值。一般而言，中上部颞叶异常伴有阳性症状；前脑皮层和脑室系统异常伴有阴性症状。对脑局部葡萄糖或氧气代谢的功能研究发现，精神分裂症患者前额叶皮层以及中间-边缘区域活性减退伴有阴性症状和认知功能失调。

自然史

精神分裂症的易患性在起病前可表现为前驱期功能不良、社会技能下降、行为怪异、隔绝或退缩。精神分裂症的起病既有急性（几天或几周）也有缓慢隐袭（几年）形式。

精神分裂症的病程可分成前后相继的几个阶段。前驱期即可察觉危险因素的影响以及发展中的易患性。在前驱期，像退缩、激惹、多疑和紊乱这样的亚临床症状和体征已在疾病显露之前得到发展，显示代偿失调日益逼近。在疾病早期，出现阳性症状、缺陷性症状以及功能残缺，即可确诊精神分裂症。在中间期，症状可以是发作性（可以识别恶化和消退），也可是持续性的（没有可识别的消退）；功能性缺陷进一步加深。在疾病末期，疾病模式已可确定，残缺程度趋于稳定，抑或显现进一步的病症。

在曾经发作过精神分裂症的患者中，60%~70%的人会有再次发作。可有持续或间歇性病程。在发病的第一个5年内，患者可有功能恶化、社会和职业技能下降、日益忽视自我照顾；阴性症状的严重度有所上升，认知功能下降，尤以缺损型患者为甚。此后，功能残缺的程度趋于平稳。有证据显示，疾病的严重程度在晚年可得到缓解，女性患者的表现更为明显。有严重阴性症状和认知功能障碍的患者，即使没有应用抗精神病药，也可出现不自主运动障碍。

精神分裂症伴发自杀的风险约为10%（参见第190节）。自杀是精神分裂症患者寿命较短的主要原因，平均可降低10年寿命。起病晚、前驱功能良好的偏执型患者是预后恢复最好的一组，但他们自杀的风险也最高。因为这些患者保留了悲伤和痛苦的功能，基于对自身病情的真实认识，更易在绝望中有所动作。

精神分裂症导致暴力行为的风险相对较小；远远低于物质滥用的结果。患者遵从幻觉指示或者袭击虚拟的迫害者时，暴力威胁和轻微攻击性行为要比危险行为普遍得多。在极少数情况下，重度抑郁、隔绝、偏执狂患者会袭击或谋害某个据信构成其所有痛苦根源的人（例如，权威人士、名人、配偶）。精神分裂症患者可在急诊部以暴力威胁要求食物、庇护、一般治疗或精神科治疗。对精神分裂症患者的检查和治疗应包括对危险性和自杀风险作彻底和不间断的评定。

预后

在1年期的病程中，预后好坏与是否遵从医嘱应用影响精神活动的药物紧密相关。病程更长时，预后有所变化。总体而言，1/3的患者取得了显著持久的改善；1/3患者虽有部分改善但时有复发并留有残疾；还有1/3的患者永久性地严

重残疾。良好预后的相关因素包括前驱期良好、起病晚和/或突发、心境障碍而非精神分裂症的家族史、认知损害极小、偏执型或非缺损性亚型。以下因素预示预后可能较差：起病早、前驱期功能差、精神分裂症家族史、有许多阴性症状的解体型或缺损性亚型。男性预后不如女性好；女性对于抗精神病药的治疗反应较好。

精神分裂症可伴发其他精神障碍。当伴发明显的强迫性症状（参见第 187 节强迫性障碍）时，预后特别差；伴有边缘性人格障碍（参见第 191 节）症状时，预后较好。

精神分裂症患者中高达 50% 的人存在明显的物质滥用问题。患者滥用物质明显提示预后差，可以导致患者不遵医嘱用药、反复发作、频繁入院、功能减退，还会丧失社会支持，包括落到无家可归的地步。

治疗

患者在就诊以前平均已有 12~24 个月的精神病症状。在出现精神病症状到首次治疗这段时间，称为未经治疗的精神病耐受期，此期与初步治疗的起效速度、治疗效果以及阴性症状的严重度紧密相关。如果及早治疗，患者对治疗的反应往往会更快更充分。如果没有应用预防性的抗精神病药物，曾发作精神分裂症的患者中 70%~80% 的人，在以后的 12 个月内会再次发作。持续应用预防药物可以把 1 年内的复发率降到 30% 左右。

治疗的总体目标是降低症状的严重程度、防止症状性发作的复发以及伴随的功能恶化，尽可能地帮助患者良好地发挥各项功能。抗精神病药物、社区支持机构的康复训练和心理治疗是治疗的主体内容。

抗精神病药 传统抗精神病药（神经阻滞剂）包括氯丙嗪、氟奋乃静、氟哌啶醇、洛沙平、美索达嗪、吗啡啶醇、奋乃静、哌咪清、甲硫哒嗪、氨磺噻吨和三氟拉嗪（表 193-1）。其特点为对多巴胺 2 型受体有亲和力，可分为高效价、中等效价和低效价三类。药物制剂有片剂、溶液和速效或长效肌注针剂。选择药物主要根据药物不良反应、用药方法以及患者原先对药物的反应。

传统抗精神病药物中，两种药物有长效针剂（表 193-2）。这些制剂主要是为了防止患者不遵医嘱用药，以致病情恶化、治疗无效。它们可以帮助那些不能坚持每日口服药物的患者。

传统抗精神病药物的副反应有肌张力障碍和肌强直、震颤、催乳素水平升高以及体重增加等（不良反应的治疗见表 194-2）。静坐不能（运动不宁）尤其难受，患者常因此拒绝用药和门诊不合作。这些药物还可引起迟发性运动障碍（TD），这是一种不自主运动障碍，主要表现为唇舌皱缩和/或胳膊、腿部扭曲。应用传统抗精神病药物的患者中，TD 的发病率约为 5% 用药年。大约 2% 的 TD 患者外貌严重受损。鉴于 TD 的风险，进行长期维持治疗的患者应当每 6 个月接受一次检查，可使用诸如异常不自主运动量表（表 193-3）等评定工具。神经阻

表 193-1 传统抗精神病药

分类	药名	100mg 氯丙嗪 的等效价 (mg)	常用成人剂量 (mg/d)	评 价
吩噻嗪类				
二甲烷基类	氯丙嗪*	100	30~800	典型的低效价药物
哌啶类	甲硫哒嗪*	95	150~800	用量最高的药物 (800mg/d), 大量服用后, 可出现色素沉着性视网膜病; 抗胆碱能作用强
哌嗪类	美索达嗪*	50	30~400	是甲硫哒嗪的首次代谢物
	三氟拉嗪*	5	2~40	
	氟奋乃静*	2	0.5~40	也有长效肌注的氟奋乃静癸酸酯与氟奋乃静庚酸酯 (肌注与口服片剂不等价)
	奋乃静*	10	12~64	
二苯氧氮平类	洛沙平*	15	20~250	对D ₂ 和5-HT ₂ 受体有亲和力
二氢吲哚类	吗啡酮*	10	15~225	可能与体重下降有关
噻吨类	氨砜噻吨*	3	8~30	静坐不能的发病率相当高
丁酰苯类	氟哌啶醇*	1.6	1~15	典型的高效价药物; 有 (长效肌注) 癸酸酯制剂
二苯丁酰哌啶类	哌咪清	1.3	1~10	仅改善 Tourette 综合征

* 适应急诊治疗的肌注针剂。

* 浓缩口服液形式。

D₂ = 多巴胺 2 型; 5-HT₂ = 5-羟色胺₂

表 193-2 长效抗精神病药物

药物*	剂量	单次剂量血浆 半衰期 (天)	单次剂量到达峰值 水平所需时间 (天)
氟奋乃静癸酸酯	12.5~50mg/每 1~3 周	7	1
氟奋乃静庚酸酯	12.5~50mg/每 1~2 周	4	2
氟哌啶醇癸酸酯	25~150mg/每 1~5 周	21	7

* 用“Z-轨迹”技术肌肉注射。

滞剂性恶性综合征 (NMS) 是一种虽少见但有潜在致命危险的不良反应, 特征为强直、发热、植物神经紊乱以及肌酸酐磷酸激酶水平上升 (参见第 194 节)。

大约有 30% 的精神分裂症患者对传统抗精神病药物无反应。对非典型的抗精神病药物可有反应。

非典型抗精神病药具有以下部分或绝大多数特性: 缓解阳性症状; 对阴性症状的改善程度超过传统抗精神病药物; 可改善神经认知缺陷; 对顽固性精神分裂症疗效更好; 产生锥体外 (运动) 副反应的可能性较小; 导致迟发性运动障碍

表 193-3 异常不自主运动量表

- 1 观察步入室内的步态。
- 2 让病人吐出口香糖或假牙等。
- 3 测定病人是否清楚自己的动作。
- 4 让病人坐在一个牢固而没有扶手的椅子上，双手置于膝上，双脚微分，双脚平放在地板上。从现在开始到检查结束，观察全身运动状况。
- 5 让病人双手无支撑低悬于两膝之上。
- 6 让病人张开嘴，连做两次，观察舌头运动。
- 7 让病人伸出舌头两次
- 8 让病人以拇指轻叩其余手指，持续 15 秒，两手各 1 次。观察脸部和腿部。
- 9 让病人两臂前伸站立。

对每个项目按观察到的严重度以 0~4 分评分。0 = 无；1 = 轻微，可能接近正常；2 = 轻度；3 = 中度；4 = 严重。自主运动时计分要比自发的不自主运动低一级。

面部和口部运动	面部表情肌肉	0	1	2	3	4
	唇部和口周部	0	1	2	3	4
	颌部	0	1	2	3	4
	舌部	0	1	2	3	4
肢体运动	上肢	0	1	2	3	4
	下肢	0	1	2	3	4
躯干运动	颈、肩和臀	0	1	2	3	4
整体评判	异常运动的严重度	0	1	2	3	4
	因异常活动而影响的正常活动	0	1	2	3	4
	病人对异常活动的察觉					
	(0 = 未察觉；4 = 能察觉严重痛苦)	0	1	2	3	4

的风险较低；不产生催乳激素或升高催乳素水平。

非典型抗精神病药物对与精神分裂症症状有关的大脑区域的亲和力具选择性，对与运动症状和催乳素水平上升有关的部位亲和力较小。它们还影响其他包括 5-羟色胺在内的神经递质系统，对具体的多巴胺受体亚型的亲和力也有所不同。

氯氮平是投放美国市场的第一种非典型抗精神病药物，在对传统抗精神病药物有抗药性的患者中，氯氮平的有效性超过 50%。氯氮平可减少阴性症状，极少或没有运动不良反应，也不会引起迟发性运动障碍。但它会引起过度镇静、高血压、心动过速、体重增加、唾液增多等一些其他不良反应。它还可能引起药源性抽搐。氯氮平的不良反应中，最严重的是大约有 1% 的患者发生粒细胞缺乏症。因此，必须密切关注患者的白细胞数目。因此，氯氮平一般只用于治疗其他药物疗效不佳的患者。

目前或者在不久的将来可以应用于临床的新一族非典型抗精神病药物（表 193-4）有利培酮、奥兰扎平、quetiapine、sertindole 和 ziprasidone。对大多数精神病患者而言，这些药物比起传统的抗精神病药疗效更好、不良反应也要少。它们

拥有氯氮平的诸多优点,却没有粒细胞缺乏症的隐忧。在治疗精神分裂症的急性发作和防止复发方面通常要比传统抗精神病药物更胜一筹。这些抗精神病新药的疗效大致相当,但不良反应各有不同,因此必须根据患者的反应以及对具体不良反应的易患性来选择药物。通常需要4~8周的试验期来评估药物效应。急性期的治疗目标是快速消退症状。维持治疗中采用的是可以防止症状复发的最低剂量。

表 193-4 新型抗精神病药物

分类	药名	100mg 氯丙嗪的等效价(mg)	常用成人剂量(mg/d口服)	评 价
二苯氧氮平类	氯氮平	50	300~900	首种非典型药物;对顽固性患者有效。因有粒细胞缺乏症的危险须密切关注白细胞数目;发生抽搐的风险上升;须精确定量
Benzisoxazole	利培酮	1~5	4~12	剂量>6mg时可引起锥外系统症状;药源性催乳素水平升高;体重增加
Thienobenzodiazepine	奥兰扎平	4	10~25	最常见的不良反应是嗜睡、体重上升、头晕
Dibenzothiazepine	Quetiapine	100	300~900	低效价,所以剂量范围较大(每日2次);无抗胆碱能效应;因有 α_2 拮抗作用须精确定量。体重上升
咪唑酮类	Sertindole	4	4~24	新药中半衰期最长的一种;最常见的不良反应是心动过速、排精量减少以及中度QTc间期延长。须精确定量
Benzisothiazolyl-piperazine	齐哌西酮	40	80~160	5-羟色胺及去甲肾上腺素再摄取抑制可产生抗抑郁效应。是半衰期最短的新药;每日2次。急性治疗有肌注制剂

QTc 间期 = 心率校正的 QT 间期

康复和社区支持 心理社会技能培训和职业康复计划为很多患者提供了工作、购物和自我照顾方面的帮助,还帮助他们持家、与人相处、与心理卫生专业人员合作。支持就业尤为有益,因患者被置于竞争性的工作环境中,并配备现场指导人员以提高其工作适应能力。一段时间后,现场指导的职能就只是解决问题以及与雇主联络的后援了。

支持系统使得许多精神分裂症患者能重返社会。患者也许需要一种有管理的居住环境,由职员定时给药。居住地点、监护水平因人而异,由24小时全天候

支持到定时上门不等。这些康复安排在为患者提供充分照顾、将复发风险最小化、降低住院必要性的同时，提高了患者的人身自由度。积极的社区支持计划为患者在家中或其他地方提供服务，职业比例达到较高水平；治疗小组有针对性地提供全部或几近全部的必要治疗。

病情严重复发时可需要住院治疗或危机关怀。如果患者对人对己构成危险，必须强制入院治疗。尽管现在已经有最好的康复和社区支持服务，但仍有一小部分患者，特别是那些有严重认知缺陷以及药物疗效不佳的患者，仍需长期接受专门机构或其他的支持治疗。

心理治疗 治疗目的是在患者、家庭和医生之间培养一种协作关系，以利患者学会了解和控制病情，遵医嘱服药，更有效地处理应激。

医患关系的质量往往是决定治疗结果的重要因素。尽管药物治疗结合个别心理治疗是常用的疗法，但几无现成经验可循。心理治疗自始就突出患者基本的社会服务需要，根据病情提供支持和教育，促使病人适应社会，充满同情心，理性地理解精神分裂症的机能根源，这是最有效的治疗方法。许多患者需要富于情感的精神疗法，疾病往往持续终生，它限制了患者功能的发挥，患者需要适应疾病带来的变化。个案管理确保患者拥有必要的权利、获得治疗服务以及安全、价格适宜的居所，往往成为寻求其他治疗目标的先决条件。

对于与家人同住的患者，家庭心理教育治疗可以降低复发率。诸如“心理疾患联盟”这样的支持和援助团体，可以为家庭成员提供中肯的护理意见，并切实地给予援助。

短暂精神病性障碍

即精神病症状持续1天以上，但在1个月以下，最后回复病前正常功能状态。

短暂的精神病性障碍并不多见。早先具有人格障碍（如偏执性、戏剧性、自恋性、分裂型、边缘性人格障碍）的患者对本病有易感性。重度应激源（如失去爱侣）可诱发本病。本病产生以下至少一种精神病性症状：妄想、幻觉、言语紊乱、行为极度混乱或紧张症。如果症状更符合精神病性心境障碍、精神分裂症、躯体疾病或某种物质（药物或违禁品）的心理生理反应，则不应诊断本病。治疗类似精神分裂症的急性恶化，可需监护及短期应用抗精神病药。

分裂样精神障碍

本病症状同精神分裂症，但持续时间只有1~6个月。

诊断表现往往不明确，须排除物质滥用或躯体疾病引发的精神病。症状或缺

陷持续6个月以上提示为精神分裂症，但急性精神病也可发展为精神病性心境障碍，如双相或分裂情感性障碍。明确诊断以及对症治疗往往要进行纵向观察。

急性治疗须给予抗精神病药物和心理社会援助。症状消退后，建议持续应用12个月预防性药物治疗，剂量逐步递减，并密切观察以防精神病性症状复发。

分裂情感性障碍

特征为显著的心境症状（抑郁或躁狂）和精神分裂症症状。

整个病程中须有相当时期具有心境症状才可诊断本病。分裂情感性障碍与精神分裂症和情感障碍的鉴别，须对症状和症状发展作纵向评估。本病的预后略胜精神分裂症，但不及心境障碍。

由于分裂情感性障碍常伴有功能障碍，往往须予以综合治疗（包括药物、心理疗法和社区支持）。抗精神病药结合锂剂在治疗双相（躁狂）型的疗效优于单独应用抗精神病药。尽管添加抗抑郁药的效用尚未得到证实，但在治疗抑郁型时，抗精神病药常与抗抑郁药合用。新型抗精神病药疗效可优于传统药物。

妄想性障碍

妄想性障碍（曾称作偏执性障碍）的主要特点是出现一个或多个虚幻的信念，持续至少1个月。妄想可以是非怪诞的，可包括一些确乎能发生的事情，如被跟踪、被下毒、被感染、被远方某人爱恋或被爱人、伴侣欺骗。

同精神分裂症相反，妄想性障碍相对少见。起病一般在成年中后期。心理社会功能的受损情况和精神分裂症不同，损害常直接源于妄想信念。

已知妄想性障碍有几种亚型。色情狂妄想亚型中，患者相信他人与之相爱，常见患者试图经由电话、信件、监视或追踪与妄想对象接触。患者可因此类行为违背相关法律。夸大妄想的患者相信自己才智超群或有重要发现。嫉妒妄想的患者相信配偶或爱人不贞，由不可靠的证据推出不正确的结论，得出不贞信念，产生很大的躯体攻击危险。被害妄想中，患者确信自己正被谋反、刺探、诽谤或骚扰。躯体妄想型的患者其妄想和机体功能有关，例如，患者相信自己存在躯体畸形，身上有气味或寄生虫。

症状和诊断

妄想性障碍可发生在早先有偏执性人格障碍的患者身上（参见第191节）。患者可在成年早期出现对他人或他人动机的普遍不信任和怀疑，并持续终生。早期症状可包括被利用感、专注于朋友的忠诚或可信度，倾向从善意的评论或事件中看出危险，睚眦必报，随时准备还击感觉到的冒犯。

诊断主要依据进行临床评定，取得完整病史，排除伴有妄想的其他具体病

症。危险度评定，尤其是评定患者依据妄想行事的意向，非常重要。

预后和治疗

研究显示妄想性障碍一般不会导致人格严重受损或改变，但妄想情况可渐进发展。大多数患者可以继续工作。

治疗的目的是建立有效的医患关系，防止问题复杂化。如经评定患者有危险性，须予住院治疗。尽管有时抗精神病药物可以抑制症状，但尚无充分数据表明存在一种针对性药物。治疗的长期目的之一即是将患者的思绪从妄想中转移到更有建设性、更令人愉快的领域。这一目的虽然非常合理，但实践起来有一定的难度。

第 194 节 精神科急诊

经常有出现精神病症状需要立即诊治的患者到急诊部就医。急诊医生常常必须在没有完整病史的情况下对患者鉴别分类、进行评估、加以治疗。精神科的临床检查还必须辅以与病人家属或陪同人员的谈话。如果患者已经接受过精神科治疗，则应尽可能地从患者的临床医生处获取病史。这些初步资料可以提示有无实验室检查或其他诊断研究的必要。

医生必须确定是否有必要对病人采取强制措施以保证病人或他人的即时安全或完成检查。对于有危及自身或他人的行为的患者可予以临时隔离。完成检查后，医生必须确定一处对病人限制最少、又能保证病人安全的环境进行后续治疗。精神科急诊在作出治疗决定前要进行综合的医学评估。急诊有时也有住院治疗的必要，或者需要其他机构的支持，进行心理治疗或给予最低限度或更复杂的药物治疗。

需要综合医学评估的急症

对惊恐发作必须予以评定，以排除其他伴有焦虑的精神科疾病，包括精神病、妄想性障碍、恐怖症、物质滥用或戒断、甲亢、心肌梗死、二尖瓣脱垂、嗜铬细胞瘤、换气过度 and 心率失常。

惊恐发作的短期治疗可口服心得安 10~30mg/d 以减轻焦虑的周围神经系统症状或使用氯硝西泮（一种长效苯二氮草类药物）0.5~2mg 每日 2 次，也可引用阿普唑仑 0.5~1.5mg 每日 2~3 次。长期治疗在第 187 节中讨论。

原发性精神障碍（双相障碍）或影响中枢神经系统的原发性躯体疾病（如库欣病、闭合性脑外伤、脑血管病、甲亢）可有躁狂表现（参见第 189 节）。许多药物也可产生躁狂不良反应，包括皮质甾类药、环孢菌素、其他免疫抑制剂、苯丙胺、巴氯芬、溴隐亭、卡托普利、西米替丁、双硫醒、胍屈嗪、异烟肼、左旋多巴、哌醋甲酯、甲泛葡胺、阿片类、丙卡巴肼、丙环定和育亨宾。双相障碍患

者当应用抗抑郁药或光照疗法治疗时可复发躁狂。

精神分裂症、双相障碍、妄想性障碍和抑郁症都可出现精神病性症状。首次发作或急性发作精神病症状时，须排除上述伴有躁狂的躯体疾病和药物使用。但如已知患有慢性精神病性障碍的患者复发此类症状时，则一般无须再次作全面的诊断评定。

谵妄（参见第171节）可由多种多样的中毒和代谢疾病引起，诊断需要有已知的或推定可识别的病因。

分离性发作是在排除记忆改变的其他原因（如脑损伤、脑血管疾病、抽搐）后才可作出诊断（参见第188节）。

紧张症的诊断必须排除精神运动性兴奋或木僵的其他原因，如药物中毒引起的精神运动性兴奋；抗精神病药或抗抑郁药（如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂）引起的静坐不能或躁狂；神经系统损伤（如脑血管疾病）或严重的帕金森病引起的精神运动性木僵；神经阻滞剂引起的恶性综合征；5-羟色胺综合征；苯二氮草类过量。

转换障碍（参见第185节和第186节）有心理诱因，并呈现病理生理表现如失明或瘫痪；但症状的解剖分布常是外行对人体构造人士的反映。诊断转换障碍必须排除躯体疾病。

抽搐（参见第172节）中，非全身性强直-阵挛往往难于与其他精神科和躯体疾病相鉴别。颞叶和失颞叶抽搐均可导致意识分离。对于新起病的怪异或刻板行为进行检查，应包括神经病学评估和脑电图检查。

对怀疑为戒酒综合征（参见第195节酒精中毒）的患者应进行肝功能评定、葡萄糖代谢测试以排除糖尿病，进行神经病学评估以排除可能的脑部损伤。

需要入院治疗或其他机构支持的急症

对人对己都构成威胁的精神病患者或者精神残疾不能自保的患者都需要住院治疗。对没有精神疾患的危险人物应依法予以惩处。

对自杀行为（参见第190节）应予评定自杀危险度。包括全面的精神科检查、彻底检查精神状况、详细考察自杀行为的周边环境以及可能获取的社会支持。一般而言，事前采取保密措施、并作行动准备（如购买枪支）、周密计划或实施暴力、致命或其他可行的自杀方法的自杀企图，其危险度最高。经确定有自杀倾向的患者应对其全面监护。

根据下述事项作出住院治疗的决定：对患者的诊断；抑郁、绝望和激越的严重度；获取社会支持的可能性；是否出现其他的自杀危险因素，包括自杀企图史、物质滥用以及近来生活中的应激源。对于情感失控、精神错乱或者有自杀或杀人的严重威胁、思维或计划的冲动表现的精神病患者，应当在采取保护措施的场所施治，必要时应予强制入院治疗。如经判定自杀威胁或姿态非致命，则可在精神科医生检查后允许患者离院。

杀人的情况并非必定伴有精神疾患。通过全面的精神科检查,可能情况下还包括知情人的报告,可以对危害程度作出评定。

对所有精神科急诊病人所作的他人或自我危险度评估都应予以记录。

自我忽视的患者优于获取衣食、自保的能力受损,易发生精神病、谵妄或重度物质滥用。对因精神病而忽视自我的患者以及非暴力型精神病患者,如果不进行精神科治疗,其病情可能会恶化,在没有其他合适的处理伴发时,通常予以住院治疗。

对于有长期严重的精神疾患、没有其他支持系统者,心理社会危象可以成为他求助于急诊部的原因。患者处理各种心理社会应激的能力一般都有减退。危象包括与家人、房东或室友的矛盾;经济问题和孤独。患者可以其他在医学上名正言顺的主诉如幻觉或自杀意念来为心理社会问题寻求帮助。急诊检查应尽可能弄清患者当前就诊的社会心理促发因素。急诊医生、门诊医生以及其他医疗机构联合制定治疗方案有助于合理利用急诊设施。

需要最低限药物干预的急症

如果患者并无某种严重精神疾病,但又存在危象,则无须用药或只须予以最低限的药物治疗。

适应障碍须予以短期门诊治疗。根据主要症状,可短期应用抗焦虑药或抗抑郁药。抗抑郁药一般要持续2~4周才可使症状消退,因此必须有一个配套的短期治疗方案。重建正常的睡眠模式一般是一个主要的治疗目标。对突发不幸这样的适应反应可予镇静剂或抗焦虑药。

对于强奸或躯体侵犯的受害者(参见第244节),心理评定和治疗通常很有帮助,包括短期应用抗焦虑药。急诊部应配备处理强奸或侵犯危象的专业人员,陪同受害者进行医学和法律程序,提供支持,安排随访。

边缘性或其他人格障碍(参见第191节)可产生暂时性的精神病症状、自杀冲动或冲动性攻击行为,包括由心理社会应激源引起的自残和自杀企图。一旦身处急诊室,患者常矢口否认或将自己行为的严重性最小化,并信心十足、条理清晰地游说医生以求尽快离院。如果可能,应与患者的门诊医生商讨处理决定。一般而言,急诊医生不能操之过急、首开药方,只有在观察病人较长时间、重新进行必要的评定后,才能由精神科医生对症下药。

需要综合性药物干预的急症

急诊开药应针对具体病症审慎行事。用药之前应尽可能确定精神状况改变的病因,因为影响精神活动的药物可以抑制精神病症状,只显现潜在的躯体疾病。但是为了控制患者危害自身或他人的行为紊乱,往往需要马上用药。

对患者的狂暴行为必须予以控制,以防危害他人。躯体限制措施只能由受过专门培训的人员采取,以保护患者的权利和安全。为控制危险行为,用药可无须经精神病患者同意。针对本症的常用药物已在表194-1列出。

表 194-1 激越性精神病患者的药物治疗

药 物	剂 量	注 释
劳拉西泮	0.5~2mg/h 口服, 肌注 (三角肌) 或静注, 按需	肌注吸收欠规则
地西泮	2.5~10mg/h 口服, 肌注 (三角肌) 或静注, 按需	肌注吸收比劳拉西泮更不规则, 口服吸收比劳拉西泮更迅速
氟哌啶醇	1~10mg 每日 2 次口服或肌注 (三角肌)	一般只有在患者出现明显精神错乱时才应用氟哌啶醇, 可加深某些物质 (如 PCP) 中毒, 可引起肌张力障碍。如患者可口服用药, 可应用浓缩液以利迅速吸收
达哌啶醇	5mg 肌注, 每 4 小时 1 次	对急性激越患者可替代氟哌啶醇的应用

PCP = 苯环乙哌啶 (phencyclidine)

急性 (激越) 精神病的攻击性或暴力行为是常见的精神科急症。在确诊之前往往须先治表。如果急性精神病患者经判定对人对己均构成威胁, 须收院治疗, 或在危机处理中心或其他可供选择的机构治疗。最常见的诊断是双相 I 型障碍、精神分裂症、短暂精神病性障碍、谵妄、痴呆以及物质戒断或中毒。

双相 I 型障碍 (参见第 189 节) 的表现是躁狂或重度抑郁。常用抗精神病药控制急性躁狂症状, 锂剂、卡马西平和丙戊酸一类的心境稳定药物须连续应用数周以回复正常心境, 而且有预防作用。双相障碍患者应用抗抑郁药时, 应复合应用心境稳定药物以防抗抑郁药诱发的躁狂发作。

精神分裂症 (参见第 193 节) 可急性恶化或复发。复发精神分裂症的患者中约有 50% 的人是优于未遵医嘱进行维持治疗。阳性症状 (幻觉、联想散漫、行为古怪和妄想) 常很显著。鉴别诊断包括物质中毒、抽搐 (特别是颞叶癫痫)、中枢神经系统肿瘤和脑外伤。

过去曾提倡大剂量应用抗精神病药 (神经阻滞剂) 快速治疗、抑制精神分裂症的激越。但这种治疗方法产生不良反应的风险要高于采用氟哌啶醇和/或苯二氮䓬类的常规疗法, 疗效却并非更好, 因此现在不再推荐 (见表 194-1)。

急诊治疗激越性精神病如何选择具体药物和剂量, 须考虑患者的既往药物反应、精神病的严重度、年龄以及是否存在影响药物代谢的躯体疾病。儿童、老人以及肝或肾功能不全的患者一般须减量。合并使用抗胆碱能药 (如苯托品 0.5~2mg 口服或肌注) 可降低抗精神病药的急性锥体外不良反应。

非典型的抗精神病药 (例如维思通、奥兰扎平、奎太平、ziprasidone) 其不良反应相对较温和, 适于维持治疗, 但由于这些药品尚无肌注剂, 限制了它们在急诊的应用。

短暂精神病性障碍 (参见第 193 节) 的治疗和精神分裂症的急性恶化类似, 但所需剂量通常要小一些。

谵妄（参见第 171 节）的治疗除用药外，还须以环境控制来帮助患者定位（如夜间开一盏灯，经常对时间、地点、人物定位）。只有在明确基本病因后或在确诊过程中才可用药。常选择小剂量氟哌啶醇（0.5~2mg）。劳拉西泮 0.5~2mg 可减轻激越，尤为适合戒断产生的谵妄。谵妄患者尤其是年迈者应慎用抗胆碱能药（如苯托品），因可能发生抗胆碱能毒性（如阿托品性精神病）反应。

痴呆（参见第 171 节）患者在偏执妄想后可出现激越状态，产生灾难性反应（如暴力抗拒护理人员）或合并躯体疾病导致谵妄。为保护自身及他人的安全，须对激越进行治疗。由于此类患者对不良反应极为敏感，为降低药量（见表 194-1）。如医院外不能予以充分监管，应收院治疗以稳定病情。可应用心得安、卡马西平、5-羟色胺再摄取抑制剂或丁螺环酮治疗攻击性行为。

物质中毒和阶段（参见第 195 节）可出现精神病症状或以此为主诉。苯环乙哌啶（PCP）、可卡因和酒精都是最常引起暴力行为的物质。PCP 用药者可出现几乎所有的精神病症状。PCP 中毒患者须置于安全的房间内观察，免除刺激；言谈中不可试图贬抑患者。暴力型患者有必要施以躯体约束或镇静剂。建议口服劳拉西泮 2~4mg 或口服地西泮 10~20mg 治疗激越。

滥用可卡因并应用某种单胺氧化酶抑制剂或其他精神兴奋药的患者有出现高血压危象的风险。可应用氟哌啶醇（见表 194-1）处理可卡因引起的偏执性精神病或精神分裂症复发。

巴比妥类药物、其他镇静剂和催眠药（包括苯二氮䓬类）以及酒精的戒断反应在临床上类似。如果症状严重，则院内治疗最为安全，如果患者发热（>38.3℃）、不能保留体液防止脱水或有严重的躯体疾病，则必须住院治疗。酒精戒断可产生生命危险，可出现抽搐。震颤谵妄作为撤药后 7 天内（一般在 24~72 小时内）起病的戒断综合征是应该在重症监护室治疗的急症。治疗方法于第 195 节酒精中毒中讨论。

过量应用精神活性处方药物也可导致中毒。如果患者服用了中毒剂量并且处于清醒状态，应以活性炭催吐治疗。三环类抗抑郁药或卡马西平过量需要监测心脏。巴比妥类或苯二氮䓬类和酒精过量可导致呼吸抑制。对乙酰氨基酚过量须监测血浓度，如果对乙酰氨基酚血浓度提示可能有肝脏损害，须根据治疗方案施以乙酰半胱氨酸（参见第 263 节对乙酰氨基酚中毒）。

抗精神病药物的治疗剂量和中毒剂量一样，都会引起包括肌张力障碍、眼动危象、斜颈和运动不能在内的急性锥体外系不良反应。静坐不能是高效价抗精神病药的常见不良反应；严重时可伴有极度焦虑或恐怖。眼动或口面部肌张力障碍在健康人身上的急性起病提示有意无意间摄入了某种抗精神病药物。抗精神病药物急性不良反应的治疗，参见表 194-2。

神经阻滞剂所致恶性综合征（NMS）是对多巴胺类拮抗剂，主要是抗精神病药物如吩噻嗪和丁酰苯类的代谢过度反应。常在治疗早期起病，很少发生在维

表 194-2 抗精神病药物急性不良反应的治疗

症 状	治 疗	注 释
急性肌张力障碍反应(如眼动危象, 斜颈)	苯托品 2mg 静注或肌注, 每 20 分钟 1 次, 2 次	应用抗精神病药时口服苯托品 2mg 可防止肌张力障碍
喉部肌张力障碍	劳拉西泮 4mg 静注十分钟内结束, 然后缓慢静注 1~2mg	可须插管治疗
运动不能, 严重帕金森病震颤, 动作缓慢	苯托品 1~2mg 口服, 每日 2 次, 苯海拉明 25~50mg 口服, 每日 2 次	如出现运动不能, 须停用抗精神病药物
静坐不能(以及其他锥体外症状)	金刚烷胺 100~200mg 口服, 每日 2 次 苯托品 1~2mg 口服, 每日 2 次 Biperiden 1~4mg 口服, 每日 2 次 卡马特灵 3~10mg 口服, 每日 2 次 心得安 10~30mg 口服, 每日 3 次 苯海索 2~7mg 口服, 每日 2 次	应停用或减量应用病源药物
静坐不能伴极度焦虑	劳拉西泮 1mg 口服, 每日 3 次 氯硝西泮 0.5mg 口服, 每日 2 次	

持治疗期间。服用抗精神病药物的病人中, 有高达 3% 的人存在发生 NMS 的风险。男性激越患者大量用药并迅速增加药量者, 危险度也随之上升。没有明显的遗传因素。其病理生理学基础据信是由于中枢多巴胺受体阻滞。典型体征为肌强直、高热、心动过速、高血压、呼吸急促、精神状态改变以及植物神经功能失调。实验室异常指标包括呼吸系统和代谢系统酸中毒、肌红蛋白尿症、肌酸激酶水平升高、白细胞增多。病死率接近 30%。

治疗包括停用抗精神病药、支持疗法、积极治疗肌红蛋白尿症、发热和酸中毒。多巴胺拮抗剂溴隐亭 2.5~20mg 每日 3 次或丹曲林 10mg/kg 静注, 4 小时 1 次, 可作为肌肉弛缓药物。治疗常在重症监护室进行。痊愈后, 重新应用抗精神病药后, 有高达 1/3 的患者重现症状。

恶性高热系因吸入麻醉剂或琥珀酰胆碱所致, 在临床上与 NMS 相似; 但两者的病理生理学 and 易患性在大多数病例中似乎都有差异(参见第 301 节药效动力学变异)。NMS 患者需要作麻醉时, 应避免恶性高热的触媒, 即使患者本人或其家人中未见恶性高热的报道)。

第 195 节 药物使用和依赖

(物质滥用; 药物成瘾; 药物滥用; 药物习惯)

给药物依赖简单地下一个定义, 既不可行也不可取。非法应用某些药物, 尽管因其非法而被认作滥用, 但其实并不存在依赖。依赖某种特定类型的药物(如可卡

因依赖)强调的不同的药物有不同的效应,包括依赖的类型和风险都有差异。

下述两个概念有助于定义药物依赖:耐药性,即指需要不断增加剂量才可达原先较少剂量所能产生的效果;躯体依赖,即对某种药物在生理机能上的适应状态,表现为戒断(禁药)综合征。戒断综合征是指在停用药物后或当药效被某种可解除显效药与细胞受体的结合状态的拮抗剂所对抗时所发生的难受的生理改变。并非各种药物依赖均伴有躯体依赖。

心理依赖指存在反复用药的强烈意愿,并在用药后有满足感或能免除无药的不适。这种对药效的期望是造成长期应用精神活性药物的重要原因,而且也是人们对某些药物产生强烈渴望与明显的强迫应用的唯一原因。主要产生心理依赖的药物包括可卡因、大麻、苯丙胺及致幻剂,如麦角酰二乙胺(LSD)、3,4-亚甲基二氧苯乙胺(MDMA)和佩奥特碱(peyote)等。

能产生强烈躯体依赖的药物容易被滥用,而且依赖的治疗存在难度。如果某种药物不会产生躯体依赖,那么停用该药不会导致严重刻板的戒断综合征(如可卡因或苯丙胺戒断后的抑郁和嗜睡;停用苯丙胺后还会出现脑电图的特征性变化)。常用的精神活性药物其引发各类依赖的可能有所不同(表195-1)。

表 195-1 常用精神活性药物产生的依赖的可能性

药物	躯体依赖	心理依赖	耐药性
中枢神经系统抑制剂			
酒精	+++	+++	++
巴比妥类	+++	+++	++
乙氯维诺	+++	+++	++
导眠能	+++	+++	++
安眠酮	+++	+++	++
甲乙呱啉酮	+++	+++	++
阿片类	++++	++++	++++
合成麻醉剂	++++	++++	++++
抗焦虑药			
阿普唑仑, 奥沙西洋, 替马西洋(速效)	++	+++	+
氯氮草, 地西洋(长效)	+	+++	+
精神振奋剂			
苯丙胺	?	+++	++++
可卡因	0	+++	++
甲苯丙胺	?	+++	++++
致幻剂			
LSD	0	++	++
大麻			
(低剂量 Δ -9-THC)	0	++	0
(高剂量 Δ -9-THC)	0	++	+
三甲氧苯乙胺, 佩奥特碱	0	++	+

LSD=麦角酰二乙胺;THC=四氢大麻酚;0=无效应;+=稍有→++++=显著效应

产生依赖的药物也作用于中枢神经系统，并具有下列某一种或几种效应：减轻焦虑和紧张；产生情绪高涨、欣快或其他令人愉快的心境改变；出现精力和体能亢进的感觉；引起感知觉改变；以及行为改变。

对何为“成瘾”，目前尚无公认的定义。此处指患者强迫性地应用某种药物，并把它视为当前头等大事的生活方式；并不一定产生躯体依赖。成瘾意味着药物具有产生危害的风险，不论患者是否理解或愿意，都有必要使他停用该种药物。

药物滥用只限于不为社会允许的行为，可包括下述类型：为试验和消遣应用药物，通常有违法被捕的风险；不当应用精神活性药物来缓解症状或问题；最初是由于上述两种原因而应用药物，但后来产生了依赖，并继续用药以避免撤药后出现的不适体验。各种社会群体，包括受过良好教育的专业人士中，都有滥用处方药物和违禁药物的情况出现。但是，滥用精神活性药物、造成灾难性后果的例子还是在穷困潦倒的群体中最为多见。

消遣性地应用药物正日益成为西方文化的一部分。这种药物滥用虽属违法，但通常不会受到社会谴责。有些使用者无疑未受药物毒害，他们只是偶尔为之，且剂量很小，没有中毒、产生耐药性和躯体依赖的危险。许多用来“消遣”的药物（如粗制阿片、酒精性饮料、大麻制品、咖啡和其他含有咖啡因的饮料、致幻草类以及古柯叶）是“天然”产品，亦即近乎植物原性；它们是由相对较低量的精神活性物质组成的混合物，而非经过提纯的精神活性化合物。绝大部分采用口服或吸入方式。控制高效活性物质的注射应用也非易事。消遣性用药的同时常伴有一套程式，很少简单地一服了事。大多数在这种情况下应用的药物是能够产生“飘飘欲仙”感或改变意识的精神振奋剂或致幻剂。正因为用药的目的不是缓解精神上的痛苦，所以这种场合一般不会应用抗抑郁药。

美国在1970年制订的综合性药物滥用预防与管理法规以及其后的数次修订本，都要求药厂对某些类型的药物必须保证用药者的躯体安全并严格登记。根据滥用的可能性、医疗用途及医疗监督下的安全程度，把受控物质分成五类（级）。第一类为有高度滥用可能、没有公认的医疗用途而且又不安全的药物。从第二到第五类，物质滥用的可能性依次递减。这样分类后，即可确定管理方法。该五类药物的处方上必须注明联邦药品实施管理局（DEA）颁发给医师的执照号码，但第五类中的某些药物可无需处方。各州对受控物质的分类可异于联邦分类法。

药物依赖的病因学

药物依赖的发生其原因复杂，迄今仍属不明。该进程受以下因素的影响：精神活性药物的特性；用药者的躯体易患性（可能包括遗传易患倾向）、人格和社会经济地位；文化和社会环境。患者个人的心理状态以及能否得到药物决定着患者选择的精神活性物质的种类、用药方式和频度。

从试验到偶尔应用再到产生耐药性和躯体依赖的过程最让人困惑。导致增加用量和依赖或成瘾的因素可包括伙伴或集体的压力、症状可通过特定药物得到缓

解的情感挫折、悲伤、社会疏离以及环境应激（特别是无力改变现状或无法实现理想时的情感体验）。医生过分热心地想用药物帮助失意的病人并且被患者的计策蒙蔽，可造成精神活性药物的有害应用，以至于无法中断用药。很多社会因素和主流媒介的宣传造成人们对药物可以安全地解除痛苦、带来舒适的期望。一言以蔽之，药物应用的结果取决于药物、应用者和环境的相互作用。

尽管研究人员孜孜以求，但迄今为止，尚未发现在药物依赖或成瘾的人与非成瘾者之间存在生化素质、药物偏好或生理效应之间的明显差异。但是，与酒依赖者的血缘关系越近，个体对酒精的躯体反应越不明显。

在动物模型中已分离出一种起到强化作用（即要求更多药物和其他刺激物的倾向）的神经基质。动物研究发现，阿片类、可卡因、苯丙胺、尼古丁和苯二氮草类等药物的应用伴有中脑和脑皮层特定回路多巴胺能传递的强化。这一发现揭示在哺乳动物的大脑中存在与多巴胺有关的大脑阳性强化刺激途径。但是，有关迷幻药和大麻成分激活这一系统的证据尚不充分，而且并非所有有过“阳性强化刺激”体验的人都会依赖药物或成瘾。

行为科学家们曾有所谓“成瘾人格”的多种提法，但尚无科学证据可证明确有典型的易患人格性状。有人认为成瘾者是不敢面对现实、逃避现实的人。有人认为成瘾者具有分裂样人格特点，表现为胆小、退缩和抑郁，常有自杀企图，身上有无数自残伤痕。有人认为成瘾者在人际关系中一般表现为依赖、贪婪、常无缘无故或有原因地暴怒、性行为幼稚。但当个体产生药物依赖之前，他们并无异常的取乐导向，不负责任的行为往往是由成瘾引起的。有时瘾君子用药只是因为危机、工作压力或家庭不幸带来的暂时焦虑或抑郁。医生、患者以及社会文化体系都把药物滥用置于生活事件或生活功能失调的背景下。因此，罪责归咎于药物或应用药物。大多数成瘾者在滥用药物的同时还酗酒，并可因超量中毒、不良反应或撤药症状而反复住院治疗。

酒 中 毒

即在长期过量饮酒的同时所发生的特征性行为偏异。

酒精中毒被认为是病因不明的慢性疾患，其起病隐袭、症状与体征则随病情的轻重各异。大量乙醇进入体内，会产生显著的临床毒性和组织损伤、躯体依赖以及危险的戒断综合征。酒精中毒亦指个人及家庭所遭受的社会损失。两者一般同时发生，偶尔主要表现为其中一种。乙醇的危险性部分在于它的作用很弱。令人满意的剂量须以杯计，而非微克或毫克。反复应用会使许多细胞中毒。

酒依赖者的特点是对饮酒严重依赖或称成瘾，并且存在日益严重的特征性行为问题。频频醉酒、无法掩人耳目且具破坏性；它殃及个人的社交和工作能力。最终，醉酒可导致关系破裂，并因旷工被辞退。酒精中毒者可因醉酒而受伤、因

酒后驾车被拘留或因酒后滋事被捕。他们可为饮酒问题求治。最后，他们可因震颤谵妄或肝硬化而住院。出现这种行为的年龄越小，问题越严重。女性酒精中毒者一般更喜欢自斟自饮，较少出现某些社会问题。

病因学和发病率

病因不明。在酒中毒者身上，常可见某些人格特征，例如分裂样性格（离群索居、孤独、害羞）、抑郁、依赖、敌意和自毁冲动以及性幼稚。酒中毒者常来自破碎的家庭，且与父母关系恶劣。社会因素，即经由文化传统或育儿过程传递的观念，对饮酒方式和随后的行为亦有影响。

导致酒精中毒的遗传和生化缺陷尚未能证实。尽管酒精中毒者其嫡子的发病率要比养子高，但是酒中毒者的子女酗酒的比例仅略高于普通人群。许多学者相信酒精中毒的发生一般有其遗传和生化的易感性。一些数据显示酒中毒者较不易发生醉酒，亦即他们的中枢神经系统对酒精反应的阈值较高。有些学者将酒精滥用与慢性酒中毒综合征区分开来，认为前者可见于任何酗酒者，而后者仅见于那些存在遗传易患缺陷的人。

酒精中毒在女性、儿童、青少年及大学生中的发病率正在上升。男女比例约为4:1。约有75%的美国成人饮用酒精饮料，其中有10%的人不时因酒中毒或酒滥用遭遇麻烦。

生理学和病理学

酒精主要由小肠吸收后进入血液。因为吸收快于氧化和排泄，所以会在血液中积聚下来。饮入的酒精中5%~10%以原形从尿、汗及呼气中排出；其余部分以每小时5~10ml纯酒精的速率氧化成 CO_2 和水；每毫升产生7kcal热量。酒精的主要效应是抑制中枢神经系统：血液中酒精浓度（BAC）达50mg/dl（11mmol/L）时产生镇静或安定作用；50~150mg/dl（11~33mmol/L）时，动作协调性受损；150~200mg/dl（33~43mmol/L）时，致中毒（谵妄）；300~400mg/dl（65~87mmol/L）意识丧失（表170-2）。BAC>400mg/dl（>87mmol/L）可能致死。多数州规定合法驾车的酒精血浓度须 $\leq 100\text{mg/dl}$ （ $\leq 22\text{mmol/L}$ ），如超过此浓度，通常可认定为醉酒。最近美国立法规定21岁以下的人BAC>20mg/dl（>4.3mmol/L）将被吊销驾照。（美国禁止21岁以下的年轻人饮酒。）BAC较难确切测定，一般可以呼气中的酒精含量进行估算。

酒精中毒者最常见的器官组织损害为肝硬化、周围神经病变、脑损伤及心脏病，常伴有心率不齐。此外，胃炎较为常见，胰腺炎也有发生。酒精具有对肝脏的直接毒性效应，而大量饮酒继发的营养不良可加重这种效应。有的酒精中毒者会发生不可逆性肝功能损害，由此影响糖原储存、干扰糖原代谢，致易发生低血糖。食物摄入不足也会产生症状性低血糖（参见第13节低血糖）。酒精的直接作用以及所伴有的营养缺乏（尤其是硫胺素）可引起常见的周围神经退行性病变及脑损害。酒精性心脏病可严重滥用酒精约10年后发生，可能是酒精对心肌的直

接毒性效应，与营养状况无关。其临床表现为心脏扩大及充血性心力衰竭，病理表现为弥漫性心肌纤维化与心肌肥大，伴有糖蛋白浸润。此外，酒精滥用所致的硫胺素缺乏会引起一种心肌病变（“脚气病性”心脏病；参见第3节硫胺素缺乏和依赖），出现高排血量心衰，并会因为电解质失衡而产生心脏传导系统的紊乱。年轻的酒中毒者可因摄入过量酒精心电图异常、心率不齐和猝死。至于胃炎，可能与酒精对胃液分泌的效应有关，可以见到分泌量增多，酸度增加，而胃蛋白酶却较低。

耐受性和躯体依赖

反复大量饮酒者会对酒精的效应产生一定程度的耐受性（其他中枢神经抑制剂如巴比妥、眠尔通也会产生耐受性）；以后再用此量则不会像从前那样产生同等的酒醉效果。对酒精的耐受是中枢神经细胞对于酒精的适应性改变（细胞的或药代动力学的耐受性）。饮酒者对酒精的耐受程度可达到难以置信的酒精血浓度水平；有些人竟可忍受 $>700\text{mg/dl}$ ($>152\text{mmol/L}$)。但是，乙醇的耐受性是不完全的，剂量足够高时，饮酒者仍会表现出一定程度的醉酒与功能受损。从具有耐受性的动物身上可见，致死剂量其实仅仅略高于酒醉剂量。饮酒过量引起的呼吸抑制可致人死命，即便对酒精已有耐受性的人也会因此丧生。与耐受性相伴出现的躯体依赖相当严重，戒断会产生一系列不良反应，甚至可能导致死亡。对酒精的耐受性可导致对其他中枢神经抑制剂（例如巴比妥类、非巴比妥类催眠药和苯二氮草类）的交叉耐药。

戒断综合征

停止饮酒一般会在 12~48 小时后出现一系列症状和体征。轻度戒断综合征表现为震颤、乏力、出汗、反射亢进以及胃肠道症状。有些人还会发生癫痫大发作，但一般不会在短期内发作 2 次以上（酒精性癫痫或酒痉挛）。

长期过量饮酒后突然戒断会发生酒精性幻觉症。症状常是责骂性与恐吓性的言语性幻听与错觉，患者常为此十分忧虑，并可因栩栩如生的噩梦和错觉十分恐惧。这些情况有些像精神分裂症，但一般没有思维障碍，也缺乏典型的分裂症病史。其表现不像急性器质性脑部综合征的谵妄状态，而戒断后产生的震颤谵妄或其他病理反应就与后者相似。酒精性幻觉症患者的意识依然清晰，也没有在震颤谵妄时可以见到的植物神经系体征。其症状一般出现在震颤谵妄之前。幻觉症一般是暂时的。通常约 1~3 周后便可恢复，但如再喝酒又会复发。

震颤谵妄常起于酒精戒断 48~72 小时之后，表现为焦虑发作、日益意识浑浊、睡眠不佳（伴有噩梦或夜间幻觉）、出汗明显和深度抑郁。患者常因不断闪现的幻觉而坐立不安和恐惧。最初的谵妄、意识浑浊和定向不全这些典型状态是对日常习惯活动的再现；例如，患者常想象自己又去上班了，并试图从事某些相关活动。此时除谵妄外，还伴有植物神经系统不稳定，表现为出汗、心率增快及体温升高，其严重程度随谵妄的进展而加重。轻度谵妄时可有明显的出汗，心率

为100~120次/分,体温37.2~37.8℃。显著谵妄时,定向不全,认知功能受损,伴有明显坐立不安,心率超过120次/分,体温超过37.8℃。

患者会觉得各种刺激都带有暗示性,尤其是在昏暗的光线之下。由于前庭功能失调,会觉得地板在移动,墙在倒塌或房间在旋转。当谵妄恶化时,双手可出现持久的大幅静止性震颤,有时这种震颤会延展至头部和躯干。此外还有明显的共济失调,因注意预防自伤,症状可因人而异,但具体患者每次发作时一般均与前一次相同。

震颤谵妄时出现体温升高是预后不良的征兆。尽管震颤谵妄可能致人死命,但一般都有自限性,患者在较长时间的睡眠后会自行好转。震颤谵妄一般应在12~24小时后开始缓解,如在此期间仍未见明显好转,应疑及其他可能,如硬膜下血肿、肝肾系统疾病或其他精神方面的问题。

并发症

酒精中毒可并发 Korsakoff 综合征和 Wernicke 脑病(参见第169节遗忘症)。

酒精中毒者(和其他营养不良的病人一样)可出现小脑变性。它的病理和临床特征可能与 Wernicke 脑病相同。姿势和步态共济失调可在几周或几个月内缓慢起病,也可突然起病。CT显示上蚓部和小脑叶前部萎缩。应用硫胺素及其他维生素B类可改善症状。

Marchiafava-Bignami病是一种罕见的胼胝体脱髓鞘病变,发生于慢性酒中毒病例,主要见于男性。最初见于意大利,认为是因饮用一种天然红葡萄酒而起病,但后来发现该病在其他许多国家亦有发生并涉及其他多种酒精饮料。曾推测本病与营养性病因有关,但确切性质不明。病理学与发病环境将其与桥脑中央脱髓鞘症联系起来,可能是后者的一种变异(参见第12节低钠血症)。患者表现出激越、精神错乱,可有进展性痴呆伴额叶功能释放体征。有的病人经历数月后恢复;另一些则发生抽搐与昏迷,最后死亡。

病理性醉酒是一种比较罕见的综合征。其特征为,在饮用较少量酒后反复出现自发动作、极度兴奋以及攻击性或无法控制的不合理行为。每次发作持续数分钟至几小时,随后是较长时间的熟睡,醒后对病态表现失去记忆。

治疗

戒断 首先必须进行检查,了解当前有无戒断并发疾病,排除中枢神经系统损伤,此时脑损伤症状可能类似戒断综合征或者被后者所掩盖。尤其应当分清震颤谵妄与急性肝功能不全引起的精神改变。

谵妄患者极易受暗示,对患者进行安慰保证,可以取得良好效果。对其一般不应加以约束。必须保持液体平衡,应迅即给予大剂量维生素C与复合维生素B,尤其是硫胺。应每日肌注硫胺100mg再口服硫胺50mg,并每日口服B₁₂及叶酸各1mg,以预防 Wernicke-Korsakoff 综合征。有脱水现象的酒中毒患者,应予滴注1000ml葡萄糖盐水(5%葡萄糖、0.9%氯化钠),再予1000ml葡萄糖液

(10%葡萄糖)。

有些常用的治疗酒精戒断症状的药物，在药理作用方面与酒精类似；那些与酒精有交叉耐药性的药物疗效最好。产生戒断症状的患者需要应用中枢神经抑制剂，但也并非人人如此。如能给予适当心理支持与保证，并且提供一个使患者感到安全的环境与治疗方法，不少病例可用非药物方法进行“解毒”。遗憾的是，一般医院或急诊室很难满足上述条件。

苯二氮草类是主要的治疗药物。剂量依生命体征以及精神状况而定。多数情况下，开始时建议口服氯氮草，每3小时50~100mg。也可应用地西泮，每小时静注或口服5mg，直到产生镇静作用为止。与速效苯二氮草类药物（劳拉西泮、奥沙西泮）相比，长效苯二氮草类药物（如氯氮草、地西泮等）不仅给药频度减少，而且当减少药量时，血清药物浓度也会平缓下降。对于出现明显肝病的患者，建议采用速效苯二氮草类药物（劳拉西泮）或某种可通过葡萄糖苷酸代谢的药物（奥沙西泮）。（注意：苯二氮草类药物可令酒中毒者发生中毒、躯体依赖及戒断综合征。）

现已很少应用速效巴比妥类药物（戊巴比妥和司可巴比妥），但苯巴比妥仍较常用。对于严重震颤谵妄不主张应用吩噻嗪类药物，因其不仅不能控制病情，反而会降低抽搐阈值；但较大剂量的吩噻嗪类（氯丙嗪或甲硫哒嗪100~300mg，每日4次）对幻觉症有效。偶发抽搐无须特殊治疗；反复发作的抽搐可以静注地西泮1~3mg。无须常规应用苯妥英。尤其是对门诊患者应用苯妥英，几乎可以说是浪费药物和时间，因为这种抽搐只在酒精戒断当时才会发生，而且戒断者或严重饮酒者不会自愿服用抗痉挛药物。

解毒 首先必须完全戒断酒精。在纠正了过量酒精摄入伴有的营养缺乏（参见第3节硫胺缺乏与依赖）后，应纠正患者的行为，杜绝今后再次醉酒。保持戒酒存在难度。几个星期后，当患者从未次发作中恢复过来后，他很可能会找个借口喝上一杯，这时就应警告患者，让他知道在刚开始的几天或几周，他可能会做到有节制地饮酒，但日子一长，他就可能再也不能自控。

对于酒精中毒可以应用各种不同的心理治疗，但一般认为集体心理治疗比个别心理治疗更为有效。

匿名者互戒协会（Alcoholics Anonymous, AA）对于酒中毒患者，最有效的方法莫过于AA。患者会发现在AA内感到很自在，与其他成员除饮酒问题外还可以交流其他共同感兴趣的内容；例如，有些城市建立了“内科医生AA”和“牙医AA”。这种AA可以为患者提供不饮酒的朋友和酒吧以外的活动天地。患者可以听到其他成员的饮酒借口，从而引以为戒。他还可以为其他酒中毒者提供帮助，从中找回以往只能在饮酒时体会到的自尊和自信。和其他国家不同，美国的AA团体中包括很多非自愿的入会者，他们的参加是迫于法庭或监护官的命令。这种放弃AA自愿传统的做法可能影响它的疗效。

戒酒硫治疗 戒酒硫能干扰乙醛的代谢（酒精氧化后的中间代谢物），于是乙醛便积聚起来，产生毒性症状，引起严重不适。如果在服用戒酒硫之后12小时内喝酒的话，就会在5~15分钟之内引起脸面潮红，头颈部血管强烈扩张，伴有结膜充血、跳动性头痛、心动过速、气急以及出汗。在30~60分钟时出现恶心、呕吐，甚至可能严重到血压降低、头晕有时甚至昏厥。这种反应可持续1~3小时。因为患者实在无法忍受这种反应，所以再也不敢在服用戒酒硫期间冒险喝酒。此期病人也应避免服用含酒精的药品（如酞剂、酞剂、某些含40%乙醇的咳嗽/感冒药液成药）。

在门诊条件下，戒酒硫可在停止饮酒后4~5天开始服用。最初可每日1次口服0.5g，共1~3周。维持量因人而异，一般每日0.25~0.5g较为适当，有的患者则需较大剂量。无论患者还是家属均应了解戒酒硫的效用会持续3~7天之久，在此期间饮酒仍会招致不良反应。应该要求患者配合治疗，定期随访，作为戒酒计划的一部分坚持服用戒酒硫。

戒酒硫戒酒的效用尚不能令人信服，因为患者往往不肯遵医嘱服药。然而的确有些患者应用戒酒硫获得了成功，因此不应以缺乏明确的证据而否认它的效用。戒酒硫的禁忌证为妊娠期妇女及心脏病非代偿期患者。

纳曲酮作为一种阿片类拮抗药，可用于治疗酒中毒。有报道口服纳曲酮（50mg/d）可降低酒中毒的复发率。

阿片类依赖

一种强烈的心理依赖，表现为压倒一切的强迫性的继续用药的欲望。本品会产生耐药性，以致为了获得当初的效应而不得不增加药量；而且又有躯体依赖，其强烈程度随所滥用的时间延长和剂量加大而增加。

由于躯体依赖，患者必须继续不断地服用同一种阿片制剂或有关的药物，否则就会出现戒断症状。停用阿片类药物或用拮抗剂之后产生自限、特征性的戒断综合征。

天然和合成的阿片类所引起的耐药性和躯体依赖发生得相当迅速；只要规则地服用治疗量2~3天，就会产生一定程度的耐药和依赖，一旦停药患者可出现轻度戒断综合征，其表现常被忽视或被当作流感。慢性疼痛需长期用药的患者不可被当作成瘾，尽管他们也可出现一些耐药和躯体依赖方面的问题。

阿片类药物可引起交叉耐药，滥用者可能以某一种药代替另一种。已经具有耐药性的人对于用药一般不会显示什么体征，日常活动也可正常进行，但始终存在如何获取药物的问题。人体对于阿片类药物各种效应的耐药程度通常并不完全一致。海洛因滥用者会完全耐受欣快和嗜睡反应，但仍会出现瞳孔收缩和便秘。

症状和体征

阿片类急性中毒(超量)的特征是欣快、潮红、皮肤瘙痒(吗啡尤甚)、缩瞳、嗜睡、呼吸变得慢而浅、血压降低、心跳减缓以及体温降低。

阿片类的戒断综合征一般包括中枢神经系统功能亢进的症状和体征。戒断综合征的严重程度随阿片类的剂量和滥用时间的延长而加重。症状一般在戒断后4~6小时出现,海洛因的戒断症状在36~72小时达到顶峰。先是焦虑不安、渴求用药,随后休息时的呼吸频率增加到每分钟16次以上,常伴有哈欠、出汗、流泪及鼻涕。其他症状有散瞳、汗毛竖起(鸡皮疙瘩)、震颤、肌肉抽搐、发冷、发热、肌肉疼痛以及厌食。服用美沙酮(其半衰期较长)者的戒断症状出现比较缓慢,与海洛因戒断相比明显较轻,但滥用者本人却觉得情况更坏。

并发症

不少海洛因成瘾者的并发症与用药方式不卫生有关。其他原因还有药物的固有特性、超量以及用药时出现的兴奋行为。最常见的并发症是肺部疾患、肝炎、关节病变、免疫学改变以及神经系统障碍。

肺部疾患 可见吸入性肺炎、肺炎、肺脓肿、化脓性肺栓塞以及肺不张。当以口服片剂注射时可发生滑石粉肉芽肿所致的肺纤维化。长期海洛因成瘾会导致肺活量减少和肺的气体扩散能力轻中度降低。这种情况与注射海洛因时急性发作的肺水肿并不相同。不少海洛因成瘾者每天要吸烟1包以上,他们特别容易罹患各种肺部感染。

肝脏病变 可见甲型、乙型、丙型病毒性肝炎。如果患者在罹患病毒性肝炎的同时,还常常大量饮酒,则极易导致肝功能失调。

骨骼肌肉疾患 最常见的骨骼肌肉并发症是骨髓炎(尤其发生在腰椎),可能是静脉注射时不清洁导致病原菌血行传播的结果。可见感染性脊椎炎与骶髂关节炎。骨化性肌炎(药物滥用者肘部)时因为注射器针头损伤肌肉导致肌肉骨化的结果,肱二头肌在受到这类损伤后就有可能出现肌纤维钙化(过度骨性组织变性)。

免疫异常 90%以上的成瘾者可出现血液丙种球蛋白增多症,包括IgG与IgM。免疫改变的原因尚未明了,可能是抗原反复刺激的结果。这种刺激可能是感染,也可能是每天经静脉注入异物所致。用美沙酮维持治疗时血液丙种球蛋白增多症状可有消退。海洛因成瘾者及其他经静脉注射给药者有极高的感染HIV及罹患艾滋病的风险。在社区中,这些成瘾者常共用注射器及针头,使得艾滋病的传播极为惊人(参见第163节)。

神经系统障碍 海洛因成瘾者其神经系统障碍一般表现为昏迷和脑缺氧等非感染性并发症。也可能出现中毒性弱视(显然由于奎宁污染了海洛因)、横断性脊髓炎、各种类型的单一或多发性周围神经病变以及Guillain-Barré综合征。大脑并发症还包括那些继发于细菌性心内膜炎(或细菌性脑膜炎、真菌性动脉瘤、脑脓肿、硬膜下及硬膜外脓肿)、急性脑型疟疾以及病毒性肝炎与破伤风的脑部

并发症。某些神经系统并发症有可能是对于纯度不足的海洛因混合物的过敏反应。

其他并发症 有因污染针头引起的浅表皮肤脓肿、蜂窝织炎、淋巴管炎、淋巴结炎及静脉炎。不少海洛因成瘾者开始时都采用皮下注射，到后来因为皮肤瘢痕过多影响静脉注射时，只得重新进行皮下注射。随着成瘾度的加深，皮肤溃疡出现的部位可出人意料。针头和接种体污染可导致细菌性心内膜炎、肝炎及HIV感染。这些并发症随频繁注射而起。由于近来海洛因效价上升，更多的人采用吸或抽的方式用药，因此污染导致感染的问题可有下降。

妊娠与阿片类成瘾 海洛因成瘾的母亲会把一些成瘾问题传递给胎儿。因为海洛因和美沙酮能自由通过胎盘屏障，胎儿很易对海洛因产生躯体依赖。感染HIV及乙型肝炎病毒的母亲会把病毒传播给新生儿。应鼓励早期发现的妊娠成瘾者采用美沙酮维持疗法。戒断用药对于胎儿很有好处，但是我们发现母亲常不能坚持，重新又用海洛因，而不顾围产期保健原则。妊娠后期的妇女戒断海洛因或美沙酮可发生早产；因此，临产或濒临分娩的孕妇最好以美沙酮维持，而不要企图戒断阿片类。母亲如能改用美沙酮维持，因母乳中美沙酮含量很低，不会在哺乳时使婴儿产生明显的临床症状。

依赖阿片类的母亲所生婴儿会表现出震颤、高调哭声、颤抖、抽搐（偶见）与呼吸增快。新生儿的问题，包括药物戒断和胎儿酒精中毒综合征，可参见第260节的新生儿代谢问题和第256节的哺乳母亲用药（亦可参见第250节）。

治疗

阿片类成瘾的临床处理是相当困难的问题。治疗成瘾的医生应充分了解联邦、州和当地的法律规定。但很少有医生受过治疗阿片类成瘾的正规训练或有这方面的经验，不了解如何对付阿片类成瘾者的同事和家人，也不了解社会各方面（包括执法人员、其他医生以及有关卫生工作者）对成瘾者治疗的态度。医生一般应当介绍阿片类成瘾者去专业治疗中心而不是试图自行治疗。

为了合法地应用阿片类药物治疗成瘾者，医生首先应该确定有无阿片类的躯体依赖。但许多前往求治的成瘾者由于使用的海洛因纯度很低，不会产生躯体依赖。许多海洛因使用者仅是间歇性的躯体依赖；有海洛因时，立即使用，海洛因紧缺时，许多人停药或等待。以下各点提示存在躯体依赖：每日注射麻醉剂3次或更多，观察到戒断症状与体征，尿液标本中出现吗啡葡萄糖苷酸。海洛因生物转化为吗啡，与葡萄糖苷酸相结合，然后排泄出人体。

超量的处理 首选药物是阿片类拮抗剂纳洛酮（静注0.4~0.8mg），因为它没有呼吸抑制作用（见表307-3麻醉剂）。可迅速恢复由阿片类药物引起的意识障碍。由于这些患者在从昏迷状态恢复过程中会出现激越、谵妄及好斗，所以必须在应用拮抗剂之前先予安全性约束。所有超量中毒病例均应住院治疗，至少观察24小时，因为纳洛酮作用的维持时间较短，呼吸抑制现象在几小时后会再度

出现,尤其在美沙酮超量时更为多见。肺水肿常很严重,甚至导致窒息死亡,纳洛酮对这种情况的疗效并不理想。超量与肺水肿的关系尚未阐明。

戒断症状 这种戒断综合征虽然非常难受,但却是自限性的,不会危及生命。应告知患者他将会体验到某些令人难受的症状,但保证不会达到难以忍受的程度,会按照客观的躯体表现用药以缓解症状。患者在一出现戒断症状时就会设法寻觅药物,为此,医院工作人员必须提高警惕,防范他们通过非法途径获得药物,必须对他们的会客加以限制。

不少存在戒断症状的患者都有其他一些需要诊治的问题。阿片类成瘾者有混合药瘾的可能,虽然在理论上可以为每种药物提供各种不同的戒断方法,但实际上并无必要。

美沙酮替代法是治疗阿片类戒断的较好方法,因其半衰期长而且镇静作用较小。最小剂量的美沙酮口服(一般每日 30mg)即足以解除大多数最严重的戒断症状。只有在直接观察到躯体戒断症状之后,才可改用较高剂量。如果对尚未产生耐药性的人应用 25~45mg,有可能出现意识障碍。一旦确定合适的剂量后,可逐渐减量,但每日所减剂量应在 20% 以下。患者通常有愤怒表现,频频要求增加给药。急性戒断症状一般会在 7~10 天内消退,但患者主诉乏力、失眠以及严重的广泛性焦虑达数月之久。口服水合氯醛 500~1000mg 可改进睡眠。轻度代谢性与生理性戒断反应可持续 6 个月以上。这种历时甚久的戒断综合征会否导致复发,尚不明确。对于程度较轻的阿片依赖(可见于长期应用阿片类止痛剂的个人),可逐步减低麻醉剂用量、代之以作用较弱的阿片类(如羧基丙氧芬),也可逐步减量应用苯二氮草类(该类药物与阿片类并无交叉耐药)治疗。

氯压定这种中枢肾上腺素能药物可立即中止几乎所有的阿片类戒断体征。其机制可能在于它能减少那些中枢神经受体兴奋后产生的肾上腺素能的释放(与氯压定降低血压的原理相同)。但氯压定可引起低血压和嗜睡,撤药时还可引起坐立不安、失眠、易怒、心动过速和头痛。在进行口服纳曲酮治疗前(见下文),氯压定有助于患者戒断海洛因或美沙酮。混合阿片激动-拮抗剂丁丙诺啡(buprenorphine)用于戒断也很有效。

美沙酮的戒断 美沙酮的戒断症状与海洛因相似,但发生较为缓慢滞后,往往在停药后 36~72 小时出现。病人常主诉深部肌肉疼痛(“骨痛”)。美沙酮戒断一般源于以美沙酮作维持治疗,因美沙酮剂量可高达 100mg/d,在戒断时可特别困难。一般可先减量至 60mg/d,数周后在尝试完全戒断。氯压定在帮助戒断美沙酮方面尤其有效。

慢性阿片类依赖的治疗 对慢性阿片类依赖者进行长期治疗的问题,至今尚无一致意见。美国现有成千上万的阿片成瘾者正在应用美沙酮维持治疗,口服足量美沙酮可满足成瘾者对药物的需求,有利于他们回归社会正常生活。美沙酮还会阻滞海洛因注射的效应,减轻药物饥饿感。这种治疗方法对很多人都是有成

效的。但是，美沙酮的广泛应用引起了社会和政府的不满，许多人不相信它的治疗作用。

一种与美沙酮相关的长效阿片类药物左旋美沙酮醋酸酯 (LAAM) 每周用药 3 次，可减轻患者每天门诊取药的负担。每次 80mg，每周 3 次可相当于美沙酮每日 30~100mg 的效用。

口服阿片类拮抗剂纳曲酮可阻滞海洛因的效应。它几无激动剂效应，所以不少阿片类成瘾者不愿服用。常用剂量为 50mg/d，或每周 350mg，分 2~3 次服。

有报道指出，激动-拮抗剂丁丙诺啡值得在阿片类成瘾的维持治疗中尝试。它能阻滞受体、干扰海洛因的使用，产生继续用药愿望的海洛因效应很低。可以舌下含片形式面市。

Daytop、Phoenix 村倡导对阿片类依赖进行社区治疗，其内容是在居住中心进行非药物治疗，以训练、教育、指导帮助滥用者新生。治疗时间相对较长（一般为 15 个月）。这种治疗确实帮助甚至改造了一些瘾君子。可是，治疗中心起始的退出率非常高。它究竟有多少用处、可以在多大范围内运用、可取得多少社会资助，都是尚未解决的问题。

艾滋病的蔓延在社会上激起了减轻危险的运动，试图为成瘾者提供服务、在不戒断的前提下减少用药的危险度。例如，为注射用药者提供干净的注射器和针头以减少 HIV 病毒的传播。尽管作用明显，但不可能动用联邦基金为静脉注射者提供注射器和针头。其他一些降低风险的做法，如放宽美沙酮的供药、替代维持治疗、减少对精神活性药物的限制，在欧洲比在美国更为风行，后者诱使用药的治疗行为受到抵制。

抗焦虑药及催眠药类依赖

导致周期性或持续性地滥用抗焦虑药或催眠药的心理依赖或对此类药物的躯体依赖。

当摄入量减少到一定程度以后，便会产生自限性的戒断综合征。耐药性的产生比较不规则、也不完全，所以相当多的行为紊乱与毒性症状会持续下去，持续的时间按各种药物的药代动力学效应而定。在乙醇与巴比妥类以及包括苯二氮草类在内的非巴比妥镇静催眠剂之间，会存在某些相互的、不完全的交叉耐药性。（巴比妥类和乙醇在产生的依赖、戒断症状和慢性毒性反应方面极其相似。）

一般说来，对镇静催眠剂有依赖的人都喜欢作用迅速的药物（如司可巴比妥、戊巴比妥）。甲喹酮由于曾被广泛滥用，已进入联邦 I 类管制药物，在美国已被取缔。甲喹酮赝品包括抗组胺成药，有时还有大剂量的地西洋。甲丙氨酯（眠尔通）由于和巴比妥类作用相似，因此不是一种安全的镇静剂。

症状和体征

渐进的镇静剂中毒体征为皮肤浅表反射减退、细小的侧视眼球震颤、清醒度轻度减退伴有大幅快速的眼球震颤、共济失调与口齿含糊以及姿态不稳。病情转重时出现直视眼球震颤、嗜睡、明显共济失调以至有时跌倒、意识模糊、深睡、瞳孔缩小、呼吸抑制，最后导致死亡。服用大剂量镇静剂常有思维困难、言语和理解缓慢（构音困难）、记忆不佳、判断不良、注意力涣散及情绪不稳。一般认为，合并存在思维缓慢、说话含糊不清以及四肢因摔跌造成的乌青伤痕提示有镇静剂依赖。

戒断效应 对于某些较为敏感的患者，心理依赖发展得相当迅速，不消几周，一旦停药便会使原先的失眠再次恶化，抑制坐立不安、噩梦频繁、常常醒转，并在清晨感到紧张。至于躯体依赖则与剂量及服药时间长短有关；例如，每日服用 200mg 戊巴比妥即使持续数月也不会引起明显耐药，但如每日服用 300mg、持续 3 个月以上，则在停药后出现戒断症状，而每日 500~600mg，只须 1 个月即可出现戒断反应。

突然停用大剂量巴比妥类药会产生严重惊人的、甚至危及生命的戒断综合征，症状与震颤谵妄很相似。戒断应住院进行。一旦出现戒断症状往往很难逆转，但如能按法仔细治疗，症状可以减轻。重建中枢神经系统的平衡需时约为 30 天。有时即使在正确处理 1~2 周后，仍有可能复发。在戒断速效巴比妥类后 12~20 小时，患者如未得到治疗，会显得越来越坐立不安、颤抖乏力。第二天颤抖更见明显，深部腱反射亢进，软弱乏力更重。原来每日服药 800mg 以上的患者，有 75% 会在第 2~3 天出现痉挛抽搐。这种抽搐可能发展到癫痫持续状态，以至死亡。从第 2~5 天，如不予治疗，戒断综合征可表现为谵妄、失眠、意识模糊以及可怕的幻视与幻听，往往还有发热与脱水。

苯二氮草类的戒断综合征与巴比妥类相似，但少有那么严重。由于药物在体内停留时间较长，因此症状出现得较为缓慢。据报道，服用治疗剂量者也会产生轻重不等的戒断症状，但为何大量出现这种非同寻常的现象，原因仍有待阐明。使用吸收快且血浓度下降快的药物（如阿普唑仑、劳拉西泮、三唑仑）的人，其戒断症状可最为严重。许多滥用苯二氮草类药物的患者是严重酗酒者，他们的戒断症状产生得比较缓慢，并可合并发生酒精戒断。现已确证苯二氮草类受体拮抗剂氟吗塞尼（flumazenil）可有效治疗继发于苯二氮草类超量的严重镇静。由于大多数苯二氮草类超量的患者无须治疗即可康复，因此氟吗塞尼的临床功用尚未充分阐明。氟吗塞尼用于治疗镇静时，偶尔会引起抽搐。

治疗

治疗镇静剂尤其是巴比妥类依赖的程序是重新服药，然后按严格日程安排再予戒断，同时密切注意有无戒断体征。再开始戒断前，应该先给空腹禁食而且也未服药的患者口服 200mg 戊巴比妥作镇静剂耐药实验；如患者未产生耐药性，则会在 1~2 小时后入睡或嗜睡。但有中度耐药的人只会出现一定的镇静；能耐

受 900mg 以上的患者不会出现任何中毒体征。如果 200mg 的剂量没有什么效应, 则可每 3~4 小时重复试验较大剂量以测试其耐药程度。严重的焦虑或激越可增加患者的耐药性。一旦确定了患者所能耐受的 24 小时用量, 则应给他服用这一剂量的戊巴比妥, 每日 4 次, 共 2 或 3 天, 待症状稳定后再每天减量 10%。

另一种可供选择的方法是应用苯巴比妥。它不会像起效更快的药物那样产生“飘飘欲仙”感, 而且是抗惊厥的良药。速效巴比妥类、其他镇静催眠剂或少数抗焦虑药, 可用相当于患者所依赖药物的平均日剂量 1/3 的苯巴比妥作为替代 (表 195-2); 例如, 患者以前一直服用司可巴比妥 1000mg/d, 那么能使之稳定的苯巴比妥剂量便是 300mg/d, 或 75mg/6 小时。苯巴比妥系采用口服, 每日 4 次, 初始剂量每日递减 30mg, 直到患者消除对药物的依赖。由于初始日剂量是根据患者病史估算而得, 难免有误, 因此在最初的 72 个小时内必须密切关注患者的反应。如患者仍表现激越或焦虑, 应加大剂量; 如果显得嗜睡、口齿含糊或有眼球震颤, 则应减少剂量。在对患者进行戒断解毒过程中, 应避免应用其他镇静剂或精神活性药物。然而, 如果患者正同时服用抗抑郁药的话, 不应立即停用这种抗抑郁药 (尤其是三环类抗抑郁药), 而应在 3~4 天中逐步减少。

表 195-2 某些常用镇静剂与抗焦虑药产生的躯体依赖

药 物	产生依赖的剂量 (mg/d)	产生依赖 所需时间	相当于 30mg 苯巴比妥 的剂量 (mg/d)*
异戊巴比妥 (“蓝药片”)	500~600	30	100
异戊巴比妥-司可巴比妥合剂 (“彩虹”)	500~600	30	100
水合氯醛	2000~2500	30	500
氯氮草	200~300	60	25
地西洋	60~100	40	10
乙氯维诺	1500~2000	60	500
格鲁米特	1250~1500	60	500
甲丙氨酯	2000~2400	60	400
甲喹酮	1800~2400	30	300
甲哌酮	1200~1500	60	300
戊巴比妥 (“黄药片”)	500~600	30	100
司可巴比妥 (“红药片”)	500~600	30	100

* 患者依赖的药物可以用相当于该药平均日剂量 1/3 的苯巴比妥作为替代。

大麻类依赖

长期或周期性地应用大麻所产生的某种心理依赖, 但没有躯体依赖。

任何可以产生欣快、减少焦虑的药物都可导致依赖, 大麻也不例外。但不大

会出现大量应用以致难以戒断的情况。在较长时间内多次应用大麻，一般不会产生社会或精神功能失调。“依赖”这个词对于多数大麻服用者来说，可能不太合适。停用大麻时不会出现戒断综合征，但一些严重滥用者主诉停药产生睡眠不良和紧张不安。

大麻的应用相当普遍。调查显示 1979 年至 1991 年间大麻的应用有所下降，但是到 1995 年为止 12~17 岁的青少年使用者的数量增加了。近来使用范围又见上升。在美国约有 6500 万~7000 万的人曾用过大麻，其中约有 2%~3% 的人每天或几乎每天使用大麻。并非所有每日固定使用大麻的人都已成瘾。大麻的应用已成为一个药物问题（从应用的日渐普遍以及求治人数的增加可以看出），但它的毒理仍不明朗。求治或讨论停药的人数可能被夸大了，因为在工作环境中测试结果为阳性的人往往被强令治疗，随之而来的是强制测试。

在美国，一般是用干的大麻花头和叶片或大麻压制树脂制成烟卷吸用。屈大麻酚是 Δ -9-四氢大麻酚（ Δ -9-tetrahydrocannabinol，大麻的主要活性成分）的化合物，已被用来治疗癌症化疗时出现的恶心及呕吐、加强艾滋病患者的食欲。但市场上尚无该种化合物供应。

症状和体征

吸食大麻能产生一种梦幻意识状态、思维不连贯、无法控制、自由漂浮。有关时间、颜色与空间的知觉往往被歪曲。一般会产生一种健康幸福、情绪高涨、兴奋鼓舞和放松（飘飘欲仙）的感觉。吸食后这种效应会持续 2~3 个小时。没有可信证据表明存在延时或宿醉反应。常可出现心动过速、结膜充血及口干。不少心理效果似乎均与服药当时的环境有关。有时也会产生惊恐反应，尤其是在初次吸食时，但在大麻应用已很普遍的社会中，就很少会看到这种情形。服用大麻后，交流沟通和运动的能力会有所减退，深度知觉存在困难，计时感也有改变，这些表现在特定情况下（如驾车和操作机器）都是相当危险的。大麻可使精神分裂症症状恶化，即使患者正在服用抗精神病药物也不能幸免。患者食欲常可增加。

大麻的反对者搬出了包括不良反应在内的许多科学证据，但多数有关大麻会导致严重生物学损害的说法并无可信证据，即使在严重滥用者中间也是如此，对免疫功能、生殖功能等重点的调查也未见明显异常。但大量吸食大麻者会有肺部损害（急性支气管炎发作、气喘、咳嗽以及痰液增多）和肺功能改变。表现为大量难以察觉的气道改变，即使每日抽烟的人也不会产生阻塞性的气道疾患。也许由于吸食大麻时吸入的烟少于抽香烟，单单吸食大麻的人尚未有罹患肺癌的报道。但支气管组织活检不时有癌前病变存在，因此还是有发生癌症的可能。在一些对照研究中，有些测试发现小样本的长期大量吸食大麻者存在认知功能减退；这一发现尚有待确认。对新生儿的研究尚无证据表明母亲应用大麻会对胎儿造成损害。曾有胎儿体重降低的报道，但将各项因素（如母亲饮酒及抽烟）考虑在

内，大麻对胎儿体重的影响就消失了。母乳中会分泌 Δ -9-四氢大麻酚。尽管尚未有伤害婴儿的报道，但建议哺乳期的女性和怀孕女性一样不要应用大麻。

由于大麻代谢物残留在尿液中，规律服用者只要用过一次，即使停药数天或数周后尿检仍呈阳性。这种检测仅仅检定大麻的无活性代谢物，而非检测有否功能异常；吸食者在尿检时可能不会出现药物反应。由于可对极小剂量的大麻使用作出鉴定，因此只要结果呈阳性就无须再去鉴别滥用方式。

可卡因类依赖

大剂量可卡因能产生欣快和兴奋，因而产生心理依赖，有时甚至是显著的心理成瘾。

可卡因会产生耐药性，但不能确证存在躯体依赖；停药时不会出现刻板的戒断综合征。但有强烈的继续用药的意愿。

大多数滥用者都是兴之所至偶尔服用可卡因，然后大都自动停药。但是北美洲可卡因的滥用和成瘾行为不断增加，尽管近来有所下降。

尽管在美国可卡因的使用多数采用鼻吸形式，但吸用“快克”（crack）可卡因日见普遍。常通过添加碳酸氢钠、水，加热后将盐酸盐转变为更易燃烧的形式。燃烧后再吸入生成的烟雾。它产生的药效比较迅速，飘飘欲仙的感觉更为强烈。城市贫民吸食快克以及快克黑市正成为药物滥用中最令人担忧的问题。尽管存在不少预兆，但目前快克吸食尚未扩散到乡村和城市的中产阶级。快克的继续应用仍主要见于美国贫民之中。

症状和体征

可卡因的效果因用药方式而异。如果是静脉注射或经鼻吸入，可卡因会产生一种强烈振奋、警觉机敏、欣快自得以及自觉坚强有力的状态。这种振奋状态和“飘飘欲仙”感与注射苯丙胺相似。可卡因粉鼻吸者产生的感觉没有那么强烈，但影响更坏。由于可卡因的作用时间极为短暂，严重滥用者往往每隔 10~15 分钟静脉注射或吸食 1 次。如此频繁地重复应用后，可能出现一系列中毒效应，如心动过速、血压升高、瞳孔散大、肌肉抽搐、不眠及极端紧张。有的病例还可能出现幻觉、偏执妄想及攻击行为，此时有一定的危险性。瞳孔会极度扩大，药物的拟交感作用还会使心跳加快、血压升高、呼吸变促。

可卡因超量会产生震颤、抽搐以及谵妄，甚至因心率失常、心血管衰竭而死亡。可卡因的代谢主要依靠血浆胆碱酯酶，而发生严重可卡因中毒的原因可能就是这种酶的先天性缺乏。同时应用可卡因和酒精，会产生一种凝结物古柯乙烯（cocaethylene），它有刺激性，可导致中毒。

强迫性的可卡因严重滥用者常有海洛因滥用史，他们会出现严重的中毒反应。反复鼻吸可卡因偶尔会引起鼻中隔穿孔。经常大剂量吸食挥发性的“快克”

可导致心血管系统及行为方面出现严重的中毒反应。

治疗

急性可卡因中毒一般不需治疗，因为可卡因的作用时间非常短暂。如果超量必须予以处理的话，可以静注巴比妥类或者安定，但密切的临床观察与支持性护理在临床处理中却是必不可少的。抗惊厥药并不能有效地预防可卡因超量时的抽搐。对偶尔因可卡因超量所致的发热或显著的血压升高则应给予治疗。

长期持续应用可卡因的人，其停药应予适当监护，停药后可能表现抑郁，应予密切监护与治疗。目前有很多非特异的治疗方法，包括支持与自助团体以及可卡因热线，还有费用极其高昂的住院治疗方式。

至于对可卡因成瘾母亲所生婴儿的治疗问题，将在第 260 节新生儿代谢问题中的可卡因戒断部分讨论。

苯丙胺类依赖

苯丙胺可导致情绪高涨、不思睡眠、机敏警觉、精力集中、体力充沛以及健康感，因而引起个人对苯丙胺的某种心理依赖。

北美洲苯丙胺滥用的主要类型是甲基苯丙胺的非法合成和使用。苯丙胺和甲基苯丙胺可由医嘱取得，但曾一度流行的以苯丙胺抑制食欲的做法已被摒弃。对其他适应证（如，发作性睡病，注意力缺陷性活动亢进症）应用苯丙胺类亦受到限制。

可吸食的苯丙胺（冰毒）受到广泛关注，尽管它的使用主要限制在夏威夷，加利福尼亚次之；盐酸盐是挥发性物质。冰毒的效应比“快克”可卡因产生的短暂的“飘飘欲仙”感更强烈、更为持久。

症状和体征

应用苯丙胺或甲基苯丙胺产生的心理效应类似于可卡因的效果。尽管不会出现刻板的戒断综合征，但有脑电图改变，有些人认为该表现符合依赖的生理标准。苯丙胺突然戒断可使潜在的抑郁表现出来或导致严重的抑郁反应。许多人在戒断后会出现 2 或 3 天的强烈疲乏感或嗜睡及精神抑郁。苯丙胺会致耐药性，但这种耐药性产生得比较缓慢；但是剂量会逐渐增加，以致后来可以耐受口服或注射好几百倍于治疗量的药物。对于药效各方面的耐受性发展并不平衡，因此当患者心动过速和警醒性增强的表现消退时，却出现了幻觉妄想之类的中毒效应。但即使应用极大剂量也不会致死。据报道，有的长期滥用者竟在 24 小时内注射苯丙胺多达 15 000mg，也没有出现急症。

苯丙胺滥用者易发生意外，因为药物会产生兴奋与夸大，随后出现过度疲乏及失眠。静注苯丙胺可能导致严重的反社会行为，并能促使精神分裂症发作。

持续大剂量应用甲基苯丙胺产生的不良反应有：焦虑，此时患者害怕、颤

抖、关注自己的躯体健康；苯丙胺性精神病，患者会错误地理解他人的行为、出现幻觉并不切实际地多疑；耗竭综合征，在兴奋期后极度疲乏、需要睡眠；长期情绪抑郁、可能发生自杀。

长期大量静注苯丙胺几乎必然会发生偏执性精神病。但大量口服也有可能引起这种情况。一次大剂量或长期应用中等剂量的苯丙胺一般不会引起这种情况。其典型表现为被害妄想、牵连观念以及“无所不能”的感觉。那些大剂量静注者往往认为自己迟早要产生偏执心理，所以会从容应对，到不会出现偏执情况。然而，在滥用药物极为严重时，或在应用数周之后，清醒度也会减退，以至于按照妄想行事。即便是长期的苯丙胺性精神病，也常能康复。曾极度紊乱和偏执的滥用者也能缓慢回复原样。最重的症状消失得最早，一般只要几天或数周，但像意识混乱、记忆丧失和妄想观念这样的症状则可持续数月之久。

治疗

伴有偏执多疑以及幻听幻视的急性激越性精神病状态，应用吩噻嗪类效果较好；肌注氯丙嗪 25~50mg 可以迅速扭转这种精神状态，但可能导致严重的体位性低血压。肌注氟哌啶醇 2.5~5mg 的疗效较好，因为它不会影响血压，但是却有可能导致惊人的急性锥体外系副反应可能。安静的非威胁性的环境一般能使患者得到较好的恢复。每 4 小时口服氯化铵 500mg，可以酸化尿液，加速苯丙胺的排泄。

致幻剂类依赖

致幻剂包括麦角酰二乙胺 (LSD)、裸盖菇素 (psilocybin)、毒蕈碱 (mescaline)、二甲氧甲苯丙胺 (DOMSTP)、甲撑二氧甲苯丙胺 (MDMA) 以及其他苯丙胺代用品。致幻剂这一名称由来已久，尽管使用这类药物不一定会产生幻觉。但迷幻药、拟精神病药这样的名称更不确切。

在舞会场所中应用 MDMA，又称“锐舞” (“raves”)，在荷兰、英国和北美日益流行。舞者服用 100~200mg 这种非法制品后，随音乐、灯光变换及其他特别的场景狂舞数小时之久。MDMA 有类似苯丙胺的兴奋作用，并伴有狂妄、移情、欣快的迷幻症状。在欧洲，使用 MDMA 致死的原因多数是因为严重脱水，伴有弥漫性血管内凝血、肌红蛋白尿症、肾脏衰竭。提倡在锐舞场合准备方便取用的饮用水和凉爽的清醒屋以降低危险度。北美洲尚无此类死亡案例报道；也许欧洲 MDMA 是因为含有 MDMA 的同类成分，所以毒性更大一些，但这仅仅是一种猜测。

症状和体征

致幻剂可以导致中枢神经系统兴奋状态，以及中枢植物神经系活动亢进，表现为心境变化（常为欣快，有时是抑郁）与感知觉改变。真性幻觉显然很少出

现。心理依赖可轻可重，但一般不太强烈。突然停药后并无戒断症状，故无躯体依赖可言。LSD 可产生高度耐药性，但消失也快。对某一种致幻剂产生耐药，便会对其他品种产生交叉耐药。致幻剂的主要危险是服药后的心理改变和判断力损害，以致患者作出危险决定或发生意外。

致幻剂的效应取决于多种因素，包括个人期望、当时环境以及对于感知歪曲的应对能力。现已很少见到对于 LSD 的灾难性反应（焦虑发作、极度忧虑或惊恐状态）。一般在安全环境中对患者进行适当处理后，这种反应会很快消退。但是有些人（尤其是在应用 LSD 后）却可能持续紊乱状态，甚至表现出一种持久的精神病状态。这就很难肯定究竟是药物诱发或暴露了原来潜在的精神病潜质，还是在原先稳定的个性基础上发生了精神病态。

有些人，尤其是长期或反复应用致幻剂（特别是 LSD）的人，可能在停药后很久仍可体验到明显的药物效应。这种发作称为“回溯性体验”，大多是幻视，但可包括各种歪曲了的感知觉（包括有关时间、空间或自我形象的知觉）或幻觉。回溯性体验可由应用大麻、酒精、巴比妥类诱发，或由应激或倦怠引起，或者并无明显原因。产生回溯性体验的机制尚未阐明，这种情况常在 6~12 个月内消失。

治疗

如能向患者说明，这些怪异思维、视觉和声音都是药物引起的，而并非神经崩溃，往往足以帮助患者应付致幻剂的急性不良副反应。吩噻嗪类药物的应用须十分谨慎，因为它有降低血压的危险，尤其是曾经服用苯环己哌啶（PCP）者（见下文）。抗焦虑药，例如氯氮草、地西泮，可帮助患者减轻焦虑发作。

对于大量服用致幻剂者，最简单的治疗方法是撤药。有些病例因伴有其他问题可能需要精神科治疗。建立良好的医患关系、保持密切接触，对治疗很有好处。

如有持久的精神病性状态或其他心理障碍，则需适当的精神科治疗。回溯性体验常较短暂，或者患者不一定很痛苦，无须特殊处理。但如伴有焦虑和抑郁，则需按照类似于急性不良反应对症治疗。

苯环己哌啶的应用

苯环己哌啶（phencyclidine, PCP）在北美的应用已不普遍，但还未消失。对这种药物很难归类，但看来应与致幻剂相鉴别。它对中枢神经系统产生的效应之多令人眼花缭乱，但对其神经药理学特性，人们仍所知不多。酮胺（ketamine）是与之有关的分离性麻醉剂，有时也会被滥用。

PCP 这个名称源于 60 年代的一个商标（Peace Pill），因其具有把有害的感觉输入予以隔开的能力（分离性麻醉），在 50 年代晚期曾被作为人体麻醉剂试用。

但因患者常发生严重焦虑、妄想或手术后精神病，PCP 遭到废弃。未有患者趋于狂暴的报道。PCP 曾以兽用麻醉剂的形式上市，但现在市场上几乎所有的 PCP 都是非法合成品。除偶有注射或吞服外，多数人将 PCP 撒在可吸食的物品（例如，香菜、薄荷叶、烟草、大麻）上，燃烧后吸入。

症状和体征

服用小剂量的 PCP 会产生傻乎乎的欣快感。但随后往往出现焦虑发作或情绪不稳。大剂量 PCP 会产生戒断紧张症状、共济失调、口齿含糊、肌张力增高及肌阵挛。明显流涎可以鉴别是应用了 PCP 还是大剂量的中枢神经系统兴奋剂（例如，可卡因、苯丙胺），后者会导致口干。往往还会出现异乎寻常的旋转性和纵向的眼球震颤，有助于诊断。心血管系统一般不受影响。极大剂量可致昏迷、抽搐和严重高血压，死亡较为少见。应用 PCP 后也有出现长期精神病状态者。

治疗

口服地西泮 10~20mg 常有助消除焦虑，在伴有抽搐时，是唯一的选择。有些医生主张应用氟哌啶醇。氯丙嗪可导致低血压。如出现严重高血压，可以应用氯甲苯噻嗪（diazoxide）。PCP 属高度脂溶性，它和它的代谢物可长期滞留在中枢神经系统内。由于 PCP 溶液为碱性会被大量分泌至胃中，所以洗胃时间过长可回复很多 PCP。所以洗胃液加入氯化铵（或其他制剂）酸化后可更有效。

挥发性溶剂依赖

吸入工业溶剂和雾化剂所致的中毒状态。

挥发性溶剂的应用已成为青少年中间存在的一个普遍问题。据报道，美国约有 10% 的青少年吸入挥发性溶剂。挥发性溶剂（例如，脂肪族和芳香族碳氢化合物，氯化碳类、酮类、醋酸酯类、乙醚、氯仿、酒精）可以先产生短暂的兴奋，随后发生中枢神经系统抑制。如经常应用，可发生部分耐药性及心理依赖，但是不会产生戒断症状。

早期出现的急性症状有头昏、嗜睡、口齿含糊及步态不稳；还会出现冲动、兴奋与激惹。在中枢神经系统受到更深影响时，便会产生错觉、幻觉与妄想。滥用者会体验到欣快的梦幻样“飘飘欲仙”感，达到高潮后会引起短时间睡眠。可产生意识谵妄、精神运动性笨拙、情感脆弱和思维功能缺损。这种沉醉状态可持续数分钟至 1 小时，甚至更长时间。

并发症可能是溶剂或其他有毒成分（例如汽油中的铅）所造成。四氯化碳可引起肝损害及肾衰。大量接触溶剂或对之过敏，可能造成脑、肝、肾及骨髓的损伤。由于气道闭塞引起的窒息、呼吸停止、心率失常，均可致人死命。

依赖溶剂的儿童病例治疗存在难度，常有复发。但多数使用者在青春期结束

时会停用溶剂。普遍改善患者的社会技能及其家庭、学校、社会状况，可有所助益。特定溶剂中毒的症状和治疗见表 307-3。

挥发性亚硝酸盐

有人吸入亚硝酸异戊酯以改变意识、增强性快感。这种滥用现象在城市男性同性恋者中特别突出。其他亚硝酸盐（丁基、异丁基），如 Locker Room and Rush 也有应用。虽然亚硝酸盐、硝酸盐可产生扩张血管的效应，以至引起短暂低血压、头晕与潮红反应，随之以反射性心动过速，但现在尚无证据表明这些药物存在显著危险。

第 196 节 进食障碍

神经性厌食症

本病的特征是身体意象感觉紊乱、对肥胖有病态恐惧、拒不维持正常人体的最低体重，女性还有闭经现象。

本病病因不明，但社会因素显然不容忽视。以瘦为美，求瘦之风席卷西方社会，肥胖则被视为缺乏魅力、不健康。青春期前期的孩子中，80%~90%左右都持这种观点，女孩中 50% 以上都在节食或想别的办法控制体重。但既然只有一小部分人患有神经性厌食症，无疑必须注意其他因素。某些人由于尚不明白的心理因素以及可能的遗传或代谢因素而易发生神经性厌食。真正食物短缺的地区极少出现神经性厌食。

95% 左右的患者为女性。常于青春期起病，偶有更早，成年后较为少见。许多患者的社会经济地位属中上水平。据报道，病死率为 10%~20%。不过，由于多数轻症患者未能得到明确诊断，本病的真正发病率和死亡率仍属未知。

症状和体征

神经性厌食症可能轻微短暂，也有病情严重、经久不愈的病例。许多患者都属于做事一丝不苟、聪明、有强迫倾向的一类人，有很高的成就标准。疾病袭来的最初征兆包括忧心体重（即便瘦人也是如此，而且绝大多数患者是瘦人）和限制食物摄入。即使日渐消瘦，患者仍对体重增加忧心忡忡、焦虑不已。患者的另一个突出特征是否认患病。患者不会主诉厌食或体重下降，通常对治疗有抵触情绪。就诊的原因要么是被家人带来，要么是因为其他并发症或者主诉其他症状（如浮肿、腹痛、便秘等）。

“厌食”一词其实名不符实，因为除非病人极度瘦弱，否则患者始终具有食欲。患者一门心思都在饮食上面：研究膳食结构及其热卡；贮存、隐藏、浪费食物；收集食谱；为他人准备精美的食物。患者常常作伪，在食物摄入上撒谎，隐瞒自己诸如引吐之类的某些行为。50%的厌食症患者都会在暴食后引吐，并服用轻泻剂和利尿剂（暴食-催泻行为，见下文神经性贪食症）。其余50%则单单限制摄取食物的数量。绝大多数患者过度沉迷于控制体重。

患者通常对性失去兴趣。其他常见症状还包括心搏徐缓、低血压、低体温、毛发幼细或轻度多毛症以及水肿。即使病人已经极度瘦弱，仍可保持异常活跃的状态（包括坚持剧烈的锻炼），并无营养匮乏的表现，也不会有异常的传染病易患性。患者普遍出现抑郁症状。

患者的内分泌改变包括青春期前或青春期早期即有促黄体生成激素分泌，甲状腺素和三碘甲状腺氨酸水平下降，皮质醇分泌增加。事实上，严重营养不良的患者其所有的重要器官系统都可出现功能失调，但最危险的还是心脏功能障碍、水电解质紊乱。可有心肌萎缩、房室缩小和心输出量减少。也可出现脱水、代谢性碱中毒和低血钾；患者自行引吐及使用轻泻剂或利尿剂更加重了上述症状。猝死大多是由室性心动过速所致。有些患者QT间期延长（即使在心率校正的时候），再合并电解质紊乱带来的风险，可使患者易发生心动过速。

诊断

神经性厌食症根据上述症状和体征可以诊断，特别是当其他方面正常的年轻人存在害怕肥胖、闭经、否认患病、体重减轻 $\geq 15\%$ 的表现时。诊断的关键在于启发病人说出对肥胖的恐惧心理，且这种恐惧不会因体重下降而消退。女性患者的诊断须有闭经症状。严重病例若出现显著抑郁或其他症状提示由其他疾病，如精神分裂症，需要注意鉴别。在极少数情况下，局灶性肠炎和中枢神经系统肿瘤也会被误诊为神经性厌食症。

治疗

治疗分两个阶段：短期干预以恢复体重、挽救生命，长期治疗以调节心理问题、防止复发。

若体重减低已达严重程度或体重减轻的程度过快，或体重减至标准体重的75%以下时，当务之急是迅速恢复体重，需要立即住院治疗；对疑似病例也要住院。有时只要让患者离开家居环境即可逆转恶化过程，但一般需要更强有力的心理治疗。少数病人可能需要鼻饲或胃肠道外营养。

一俟患者的营养、水电解质状况趋于稳定，即应开始长期治疗。由于患者痛恨体重增加、否认患病和作伪行为，治疗变得复杂化了。医生在鼓励病人摄取合理的热量时应尽力建立亲密的、富于同情心的和稳固的医患关系。家庭医生和精神科医生的合作通常有助于治疗，请饮食症方面的专家会诊或转诊也是明智的选择。和为年轻患者提供家庭疗法一样，个别心理治疗——行为、认知或心理动力

疗法也很有裨益。体重恢复后可应用氟西汀以防疾病复发。

神经性贪食症

特点为反复（至少每周2次）暴食，期间患者情不自禁地消耗大量食物，暴食后为防止体重上升而采取诸如引吐、滥用轻泻剂或利尿剂、剧烈运动或禁食等不当措施。

神经性贪食症和神经性厌食症一样，主要见于年轻女性，患者不停地担忧体形和体重。但是神经性贪食症患者的体重一般都保持在正常范围内。年轻女性中约有1%~3%的人患有神经性贪食症；此外还有同样比例的人具有本病的轻微表现。

症状和体征

本病的大多数躯体症状源于导泻、引吐引起的口腔前部牙釉质侵蚀和腮腺无痛性肿胀。严重的水电解质紊乱，特别是低血钾，偶尔也有发生。极少数情况下，暴食过程中胃穿孔或食道破裂会导致致命的并发症。长期滥用吐根糖浆催吐可引起心肌炎。

与神经性厌食症相比，贪食症患者清楚自己的行为，对此更具悔恨或罪恶感，在富有同情心的医生面前，会更坦率地承认自己的担心和忧虑。患者也不向厌食症患者那么内向，而且更易有冲动举措、药物和酒精滥用以及明显的抑郁症状。

诊断

如果个人对体重上升表示显著忧虑并且体重有明显波动，特别是有证据显示该人过度使用轻泻剂或出现原因不明的低血钾，即可怀疑神经性贪食症。腮腺肿大、指节瘢痕（由催吐引起）和牙釉质腐蚀也可怀疑本症。但是，诊断取决于患者说出自己的暴食-导泻行为。

根据精神疾病诊断与统计手册，第4版（DSM-IV）。诊断本病须符合每周2次暴食经历、至少持续3个月的标准，但是明智的医生不应拘泥于这样僵化的条框。典型的暴食是指迅速消耗食物，尤其是类似冰淇淋和糕点的高热量食品。每次暴食消耗的食品数量有所不同，有时甚至达几千热卡。暴食周期性地发生，常由心理紧张激发，有时可多至一日数次，秘密进行。尽管贪食症患者表现出对肥胖的担忧，而且有些患者也的确很胖，但大多数人的体重仍在正常标准上下波动。

治疗

治疗方法有两种，心理治疗（认知-行为或人际治疗）和应用抗抑郁药治疗。心理治疗一般是在4~6个月内安排15~20次个别会谈，可以有短期和长期的效果。即使没有抑郁症状，应用抗抑郁药也有一定好处，但心理治疗的长期效果相

比抗抑郁药要高出一筹。有证据显示,合并采用认知-行为疗法和抗抑郁药要优于单独应用任一种疗法。由于治疗需要专业知识和经验,建议由专家诊治。

暴 食 症

新近定义的一种疾病,特点是暴食之后不出现导泻。

本病中,暴食导致摄入热量过多。不同于神经性贪食症,暴食症多见于胖人,并且在人群中随体重增加,暴食症的发生率愈见普遍。患者的年龄一般要比厌食症或贪食症患者大,而且成年男性的比例更高(接近一半)。

患者为本病所困,当他们试图减肥时更是痛苦。约有50%的肥胖暴食者出现抑郁,而只有5%的胖人不暴食,比例悬殊。暴食症伴发的肥胖可引起躯体疾病(参见第5节)。

治疗

目前尚无标准疗法。绝大多数人为了消除肥胖进行传统的减肥治疗。虽然接受减肥治疗的人中有10%~20%的人患有暴食症,但该疗法却几乎无视暴食问题。大多数暴食症患者也接受了这种做法,因为他们更加担心肥胖而不是暴食。

基于对神经性贪食症的治疗,目前正在研究针对本病的特殊疗法;包括心理治疗和药物治疗——抗抑郁药和抑制食欲药。尽管两种治疗途径对控制暴食都有一定疗效,但心理治疗的效果似乎更为持久。

(方贻儒 郭起浩 译)

第 16 章

心血管疾病

第 197 节	认识心脏病	1897
	病史	1897
	疼痛	1897
	心脏性呼吸困难	1898
	虚弱和乏力	1899
	心悸	1899
	头晕、晕厥先兆和晕厥	1899
	其他症状	1899
	体格检查	1900
	生命体征	1900
	脉搏	1900
	颈静脉	1901
	奇脉	1902
	胸部的望诊和触诊	1902
	胸部叩诊和听诊	1903
	心脏听诊	1903
第 198 节	心血管病的诊断方法	1908
	无创性方法	1908
	X 线平面照相术	1908
	放射性核素显像	1909
	正电子发射体层摄影	1914
	磁共振成像	1915
	超声心动图	1915
	有创性方法	1919
	周围静脉导管术	1919
	中心静脉导管术	1919
	动脉导管术	1921

心脏导管术	1923
第 199 节 动脉高血压	1929
肾血管性高血压	1945
高血压性脑病	1947
第 200 节 直立性低血压和晕厥	1947
直立性低血压	1947
晕厥	1951
第 201 节 动脉硬化	1955
动脉粥样硬化	1955
非粥样硬化性动脉硬化	1959
第 202 节 冠状动脉疾病	1960
冠状动脉疾病的预防	1961
饮食调节	1961
饮食补充	1962
锻炼	1963
心绞痛	1964
不稳定性心绞痛	1970
变异型心绞痛	1971
心肌梗死	1972
第 203 节 心力衰竭	1986
心肌病	1998
充血性扩张型心肌病	2000
肥厚型心肌病	2003
限制型心肌病	2007
肺源性心脏病	2008
原发性肺动脉高压	2010
第 204 节 休克	2011
第 205 节 心律失常	2018
房性异位搏动	2030
心房扑动	2030
持续性心房颤动	2031
阵发性心房颤动	2033
混乱性和多源性房性心动过速	2034

心律规则的狭 QRS 型心动过速	2034
房室结内和房室结旁折返性心动过速	2035
反复性心动过速	2036
真性房性心动过速	2040
宽 QRS 波群型心律失常	2041
室性异位搏动	2041
室性心动过速	2042
尖端扭转型室性心动过速	2044
心室颤动	2045
希氏束性心律失常	2046
房室传导阻滞	2047
束支传导阻滞	2048
分支阻滞	2050
非特异性室内传导阻滞	2051
病态窦房结综合征	2051
第 206 节 心脏呼吸骤停和心肺复苏	2052
心脏骤停	2052
呼吸停止	2053
心肺复苏	2054
一期措施	2054
二期措施	2060
第 207 节 心瓣膜病	2065
二尖瓣疾病	2065
二尖瓣脱垂	2065
二尖瓣反流	2067
二尖瓣狭窄	2069
主动脉瓣疾病	2071
主动脉反流	2071
肺动脉瓣关闭不全	2072
主动脉瓣狭窄	2072
肺动脉狭窄	2074
三尖瓣疾病	2075
三尖瓣反流	2075
三尖瓣狭窄	2076
第 208 节 心内膜炎	2076

感染性心内膜炎	2076
非感染性心内膜炎	2082
第 209 节 心包疾病	2083
心包炎	2083
第 210 节 心脏肿瘤	2089
心脏良性肿瘤	2089
心脏恶性肿瘤	2091
第 211 节 主动脉及其分支疾患	2091
动脉瘤	2091
主动脉动脉瘤	2091
胸、髂和股动脉瘤	2094
上肢动脉瘤	2094
内脏动脉动脉瘤	2094
颅内动脉瘤	2094
主动脉夹层撕裂	2095
主动脉炎	2097
Takayasu 动脉炎	2098
腹主动脉及其分支闭塞	2099
腹腔动脉的急性闭塞	2099
肾动脉急性闭塞	2099
主动脉分叉处急性闭塞	2099
肠系膜上动脉和腹腔动脉的慢性闭塞	2099
慢性肾动脉闭塞	2100
主动脉分叉的慢性闭塞	2100
第 212 节 周围血管异常	2100
周围动脉闭塞	2101
血栓性闭塞性脉管炎	2105
雷诺病和雷诺现象	2107
手足发绀症	2108
红斑性肢痛症	2108
静脉血栓形成	2109
静脉曲张	2112
特发性毛细血管扩张症	2115
动静脉瘘	2116

淋巴性水肿	2116
脂肪水肿	2117
第213节 运动员心脏综合征	2117

第197节 认识心脏病

心血管疾病往往通过详尽的病史和体格检查得以诊断。常常有选择性地进行无创伤性和有创性的定性和定量检测（参见第198节）。

病 史

一份详尽的病史是心血管疾病的诊断基础，常规或任意的有创性和无创伤性检测不能取代病史，而前者却既昂贵又无效。由于众多心脏疾病（如冠状动脉疾病、全身性高血压、二叶式主动脉瓣、肥厚型心肌病，二尖瓣脱垂）具有遗传基础，因而需详细采集家族史。

一些主要的心脏疾病症状相对较少，包括疼痛；呼吸困难；虚弱和乏力；心悸；头晕，晕厥先兆和晕厥；其他症状可以是心脏疾病引起的或伴随的。需密切关注这些症状的细小变化。

疼痛

心脏性疼痛主观上可归类为缺血性，心包性或非典型性胸痛。尽管心脏性疼痛有时是某种基础心脏疾患的特征性表现，但疼痛性质、部位、放射类型、程度和持续时间也常常与其他一些疾病产生明显重叠。心脏性疼痛是沿着自主神经纤维传送到大脑皮层以至于涉及范围可自耳部延伸至脐部。心血管来源的心外性胸痛包括来自大血管的疼痛和由肺栓塞引起的疼痛。

心肌缺血性疼痛常被描述为压迫、挤榨或负重感。疼痛常以心前区中央为显著，有时病人握拳放在胸骨中央来表达。疼痛常常放射至颈下神经分布区，因而可感觉为颈部、下颌、双肩或臂部疼痛（以左肩和左臂最常见）。如臂和手累及时，常为尺侧。心肌缺血性疼痛常产生一些自主反应（如恶心或呕吐、出汗）。并可呈濒死感。由冠状动脉硬化引起的心肌缺血性疼痛多与劳累有关，至少在发病初期。然而，急性心肌梗死的疼痛可在病人休息时突然发生，动脉痉挛引起冠状动脉动力性狭窄产生的疼痛，尽管属缺血性，却多倾向于发生在夜间或休息状态时。心肌缺血性疼痛通常仅持续数分钟。

心包性疼痛，由炎症侵犯至心包壁层引起，其感觉像针刺样、烧灼样或刀割

样，而咳嗽、吞咽、深呼吸或平卧位可加重疼痛。与心肌缺血性疼痛对比，其疼痛性质、部位，涉及区域变化较少。采取前倾位并保持静止不动，可使疼痛减轻。心包性疼痛可持续数小时或数天。这种疼痛用硝酸不能缓解。

非典型性胸痛，倾向于刺痛或灼痛，每次发作之间，疼痛的部位与强度通常有相当大的变异。疼痛似乎与体力活动无关，对硝酸甘油也无反应。疼痛的时间可呈瞬间（以秒计），也可持续许多小时或许多天。一些非典型胸痛者有二尖瓣脱垂的体征或超声心动图的依据。其疼痛是否与二尖瓣脱垂相关，还是一种偶发现象尚有争议，因为大多数无脱垂依据。在无确切心脏病的特发性房性心动过速者中也较常见不明显的非典型性胸痛。尽管非典型性胸痛有损健康，但要归为严重心脏病缺乏客观依据，除非为大血管病变或肺栓塞时。

源于主动脉剥离的疼痛（或罕见肺动脉）通常十分严重，有撕裂或裂开的特征。疼痛常始于剥离初期，后有数小时或数天的无症状期，而后随剥离扩大而再次发作。其疼痛位于胸部中央，放射至颈或背部和不受体位影响，除非剥离至心包产生心包出血引起急性心包炎。如冠状动脉开口处受累及，则剥离的疼痛上还会增加心肌缺血的疼痛。

肺栓塞性疼痛可因肺梗死引起胸膜炎而呈胸膜性疼痛，也可因继发于突发性肺动脉高压引起的右心室缺血而呈绞痛样。当怀疑有肺栓塞时，病史需着重于腿部的单侧性浮肿或疼痛，近期手术史或需长期卧床的疾病。当怀疑有心包炎时，病史应注重感染原接触史，结缔组织和免疫性疾病史和以往的肿瘤诊断。

心脏性呼吸困难

呼吸困难属于一种不适的、困苦或呼吸费力的感觉。心脏性呼吸困难是由于支气管壁水肿和肺硬变引起，他们干扰了气流，而肺硬变是由于肺实质或肺泡水肿所致。呼吸困难也见于心排血量不能满足于身体代谢的需要时，也可见于肺水肿者。

心脏性呼吸困难在活动后常加剧和休息则可部分或完全缓解。而由于肺水肿和静脉压升高引起的呼吸困难在卧位时则更加剧，在坐位、立位（端坐呼吸）时却可减轻。如果端坐呼吸引起夜间觉醒，并经坐起而缓解则称为阵发性夜间性呼吸困难。在有支气管水肿的呼吸困难由于气流梗阻故伴有喘息，咳出为泡沫样痰，有时为带血样痰。而心力衰竭引起的肺硬变和支气管水肿常见表现为干咳，必须与使用 ACE 抑制剂病人所发生的干咳相鉴别，后者发生率为 5%。

仅仅由于心排血量不足引起的呼吸困难是不受体位影响，但随体力活动而变，也可伴有虚弱和乏力。在许多心脏疾病中，由于固定的心排血量引起的呼吸困难常与由于肺充血引起的呼吸困难同时发生（如二尖瓣狭窄）。心脏病者开始发生呼吸困难往往提示预后不良。由于冠心病引起的呼吸困难也同时存在由于其他疾病引起的呼吸困难。肺部疾患中端坐呼吸和阵发性夜间呼吸困难不常见，除

非在很晚期，此时直立位也有明显的呼吸功率增加。

虚弱和乏力

因心排血量不能满足机体代谢需要而产生的虚弱和乏力，开始于活动而终止于休息。由心排血量限制性疾病所引起的则休息或睡眠均不能缓解。在先天性心脏病病人常常否认有虚弱和乏力，因为他们认为这种受限的状态是正常的，仅在外科纠正术后才回顾性地认识到这些症状。

心悸

心悸是病人对心脏活动的感觉。仔细询问心悸的节律和速率有助于区分病理性和生理性心悸。由心律失常引起的心悸可伴有虚弱，呼吸困难或头晕。房性或室性早搏常被描述为一种蹦跳，而心房颤动则为不规则的。室上性或室性心动过速则多呈一种快速的、规律的，突然发病与终止的感觉。房性快速性心律失常由于心钠素产生增加而于发作后，常需要排尿。

心脏活动是受自主神经系统控制，只有对身体功能高度异常敏感的人才常有此感觉，如在忧虑状态中。心悸也可见于正常人在运动中当心率或每搏量增加时。心悸可见于主动脉瓣反流或甲状腺功能亢进症等疾病；但最常见的原因是心律异常。心悸伴有心肌缺血型胸痛可提示为冠状动脉疾病（CAD），因为心动过速将引起缺血和降低舒张期的冠脉血流。

头晕、晕厥先兆和晕厥

（参见第200节）

明显限制心排血量的严重心脏病或心律失常可引起头晕、晕厥先兆和晕厥（突然而短暂的意识丧失伴姿势张力的丧失）。当伴有心悸时（见上文），任何这些症状均提示有心排血量的急骤下降并预示有严重心律失常，或提示存在基础器质性心脏疾病。劳力性晕厥见于主动脉瓣狭窄或肥厚型心肌病，两者均限制了活动时心排血量的增加。室性心动过速及心室颤动或严重心动过缓或停搏均可引起这些症状，引起 Stokes-Adams 发作。CAD、心肌炎、心肌病，原有室性心律失常的病人，一旦发生晕厥则提示预后不良。心内肿瘤或球状样瓣膜血栓在心脏内可间歇性地阻断血流，产生晕厥先兆或晕厥。体位性低血压和血管迷走神经性晕厥是晕厥的主要良性原因。尽管由于脑缺氧引起的发作可发生于晕厥发作时，但晕厥需与癫痫发作相鉴别。

其他症状

感染史（如伴有或不伴有风湿热的链球菌、病毒、梅毒、原生物）均可提高

对怀疑有活动性或暂时性的远端感染源所引起心脏疾病的可能性。任何病人一旦有不能解释的发热和心脏杂音应考虑为心内膜炎。周围或脑栓塞或任何脑卒中发生应查找心脏原因，新近的心肌梗死，瓣膜病（尤其是二尖瓣狭窄伴心房颤动），或心肌病都能形成血栓并且脱落。有脑血管或周围血管病变病史则增加了伴有CAD的可能性。中央型发绀则高度提示为先天性心脏病。

体格检查

体格检查开始于采集病史时，通过观察病人的行为、情绪、同时注重于某些症状。为发现心脏病的周围及全身影响和影响心脏的心外疾病依据，有必要时，对所有系统进行全面检查。

生命体征

应在两侧手臂上检测血压和脉搏，在先天性心脏病或周围血管疾病时还需检测两侧腿部。血压袖带宽度须大于肢体直径的20%。当水银柱下落时第一音是收缩压，而声音消失时为舒张压（第五相 Korotkoff 音）。左右手臂间压力相差15mmHg属正常，腿部压一般高于手臂压20mmHg。如疑有体位性低血压，则需测量病人卧位、坐位、站位的血压及心率。如发现有高血压，则应进行全面检查以排除主动脉缩窄（下肢脉搏微弱或消失，桡-股脉搏延迟，腿部血压低于手臂血压，有时易见肩胛骨周围动脉血管壁的异常搏动；收缩期杂音可传导至心前区上方和后方均提示为此症）。在甲状腺功能亢进症和高代谢状态时，脉搏呈快而强；在粘液性水肿时呈慢而弱。

呼吸频率反映出心脏失代偿或原发性肺部疾患。忧虑病人呈增快，而临终病人则减慢。浅而快速的呼吸可提示胸膜疼痛。

体温升高可能提示为急性风湿热或心脏感染，如心内膜炎。这在心肌梗死后很多见，无需立即查找其他原因，除非发热持续大于72小时。

脉搏

应检查上肢与下肢末端的主要周围脉搏，以发现先天性或获得性动脉疾病和由于心脏引起系统性栓塞的依据。当扣及周围脉搏时，需注意其对称性和相关动脉壁的弹性。伴动脉血快速流动的疾病（如动静脉交通、主动脉反流），其脉搏快速上抬后即陷落。如发现脉搏不对称时，周围血管上方的听诊可闻及由于狭窄引起的湍流所产生的杂音。

两侧颈动脉搏动的望、触、听诊常可获得比周围脉搏检查更多的有关于心脏的信息（表197-1）。

表 197-1 颈动脉搏动振幅和相关疾病

颈动脉搏动振幅	相关疾病
强大和显著	高血压、高代谢状态，伴有压力快速升高和下降的疾病，例如动脉导管未闭或主动脉瓣关闭不全（Corrigan 或水冲脉）
低振幅和低容量伴有 顶峰延迟	左心室流出道梗阻
快速上升的双峰	肥厚型心肌病
双峰	联合主动脉狭窄伴关闭不全
单侧或双侧性减低	由于动脉粥样硬化病变引起的颅外颈动脉狭窄，常出现收缩期杂音

老年人，尤其当出现高血压时，颈动脉搏动必须谨慎地解释。动脉硬化引起血管僵硬，随血管壁的老化，渐渐失去了其特征性表现。在许多病例中，颈动脉检查有困难或不能解释。同样，在年幼儿童中，即便有严重的主动脉瓣狭窄但其颈动脉搏动仍可正常。

颈动脉上方的听诊，需区别心脏杂音和动脉杂音。心脏杂音是由心脏或大血管传导来，一般在前区上方较响，向颈部减弱。动脉杂音属高音调，仅在动脉上闻及且较为表浅。动脉杂音也需与静脉嗡嗡声区别。与动脉杂音不同，静脉嗡嗡声通常呈持续性，病人在坐位或立位时听得最清楚，压迫同侧颈内静脉时，则使杂音消失。

可观察到周围静脉异常，例如静脉曲张、动静脉畸形（AVM）和分流，基础的炎症表现和血栓性静脉炎引起的触痛。在疑有动静脉畸形或分流上方处听诊呈连续性杂音，常扪及震颤，这是因为不论是收缩和舒张时静脉的阻力始终低于动脉。

颈静脉

仔细检查颈静脉十分重要。颈外静脉只提供静脉波高度的一般资料，而颈内静脉却用于分析静脉压和静脉波形，因为它乃是到右心房的开放性静脉管道（除上腔静脉阻塞病例外）。

检查颈静脉常使病人倾斜 45° 位，正常人其静脉柱恰好位于锁骨下。当用手使劲压迫腹部时，静脉柱明显高于锁骨（肝颈回流），当维持腹部压力时，正常人在几秒钟内静脉柱将降至锁骨下，这是因为顺应性的右心室经 Frank-Starling 机制增加了心搏量。在上腔静脉阻塞、缩窄性心包炎、限制型心肌病或严重心力衰竭，颈静脉压可明显升高甚至不可能找到静脉柱的顶端。在这些情况下，应让病人坐着或站起来检查。

当腹部受压产生相关的静脉波高度上的改变提示了有关心脏右侧的相当信

息。当维持腹部加压时，静脉柱升高并维持此高度见于右心室扩张，顺应性下降；缩窄性心包炎或心包填塞；和三尖瓣狭窄或右心房肿瘤产生右心室充盈受阻。

在产生肝颈回流异常的相同情况下应寻找 Kussmaul 征，吸气时颈部静脉柱的升高而不是下降。在正常吸气时，胸腔内压力降低则抽吸周围血液至腔静脉。顺应性良好的右心室则通过 Frank-Starling 机制来接纳和排出这些血液。Kussmaul 征在气道阻塞性疾病中也可出现。

最后，可分析静脉波的特征和幅度。正常人颈静脉波见图 197-1 和图 198-5。

肺动脉高压时 a 波和 v 波均增大。

巨大的 a 波（大炮波）见于房室分离时。

心房颤动时 a 波消失而右心室顺应性不良状态时，a 波则明显

（如肺动脉高压、肺动脉瓣狭窄）。三尖瓣反流时 V 波变为很显著。

三尖瓣反流也常产生明显的肝肿大，由于右心室收缩时反流的 V

波肿胀了肝脏以至于容易触及肝脏的收缩期搏动。伴有明显静脉高压有时导致心

源性肝硬化和腹水。在心脏填塞时，x 呈陡直下降。右心室顺应性呈不良状态

时，心室收缩后的 Y 也呈陡峭样下降，是因为升高的静脉柱的血液经三尖瓣开

放冲入右心室，仅仅当僵硬的右心室壁（限制型心肌病）或心包疾病（缩窄性心

包炎）阻止血液流入时，才急剧停止工作。

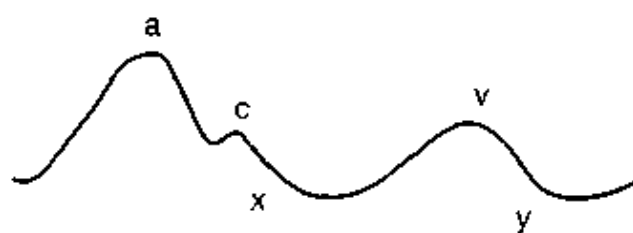


图 197-1 正常人颈静脉波。

c 波是颈动脉搏动传导的，
在临床上极少觉察

波肿胀了肝脏以至于容易触及肝脏的收缩期搏动。伴有明显静脉高压有时导致心源性肝硬化和腹水。在心脏填塞时，x 呈陡直下降。右心室顺应性呈不良状态时，心室收缩后的 Y 也呈陡峭样下降，是因为升高的静脉柱的血液经三尖瓣开放冲入右心室，仅仅当僵硬的右心室壁（限制型心肌病）或心包疾病（缩窄性心包炎）阻止血液流入时，才急剧停止工作。

奇脉

如病史和体格检查提示为缩窄性心包炎、心脏填塞或限制型心肌病时，应寻找奇脉。正常人，在正常吸气时收缩期动脉血压最多降低 10mmHg。当在正常的右心室顺应性受限制的疾病中（如心包填塞），由于右心室压力的升高结果使室间隔凸向右心室，吸气时收缩压的降低则大于正常人。同样，由于胸腔内负压与右心室经 Frank-Starling 机制增加的心搏量不相匹配，肺静脉压比通常下降更多。这些因素使左心室充盈量在吸气时比正常人更低，并使动脉收缩压降低 > 10mmHg。奇脉在限制型心肌病或缩窄性心包炎时较少见，尽管他不属填塞的特殊病征但其具有一定的特殊性。奇脉也可见于气道阻塞性疾病，在考虑心脏因素前应予排除。

胸部的望诊和触诊

严重的右心室肥厚（RVH）引起心前区中央的隆起能够见到且在胸骨下方

和胸骨左侧前胸壁处可扪及抬举感。偶在先天性疾病引起严重右心室肥厚时，心前区呈不对称，胸骨左侧呈膨出畸形。

左心室肥厚 (LVH) 在心尖区产生一种持续性冲击感，那容易与 RVH 的心前区隆起相区别。在心前区触诊时有时可触及室壁瘤运动障碍病人的异常局灶性收缩性搏动。由于左心房扩张引起严重的二尖瓣反流的病人异常的弥漫性收缩期搏动抬举了心前区，伴心脏向前移位。心尖搏动扩散和向左下移位则可见于左心室扩张和肥厚病例，如二尖瓣反流。

漏斗胸或鸡胸，胸部前后径狭小，胸部脊柱异常强直，均提示有瓣膜或腱索粘液样变性的可能性，尤其是二尖瓣。

目前罕见由梅毒引起的主动脉动脉瘤产生的胸部上方局限性膨出。胸部畸形趋向较常见于伴有先天性心脏缺损的遗传性疾病，例如 Turner 综合征。胸部触诊应包括查找震颤 (表 197-2)。

表 197-2 胸部触诊震颤部位和相关疾病

震颤部位	相关疾病
收缩期时恰在胸骨右缘第 2 肋间隙心底上方	主动脉瓣狭窄
收缩期心尖部	二尖瓣反流
胸骨左缘第 2 肋间隙	肺动脉瓣狭窄
在第 4 肋间隙	室间隔肌部小的缺损 (maladie de Roger)

在肺动脉高压时，胸骨左缘第 2 肋间隙可触及一种尖锐的冲动是肺动脉瓣的关闭。狭窄的二尖瓣关闭也可在心尖区收缩初期产生一个相同的冲动；在收缩末期有时可触及狭窄瓣膜的开放感觉。

胸部叩诊和听诊

尽管胸部 X 线的应用优于许多医生的技术，但胸部仔细的叩诊和听诊几乎基本上都能区分胸膜积液 (语颤降低) 和肺实变 (震颤增强)。进而，水泡音和干啰音分别意味着肺充血或支气管痉挛，提示为伴肺静脉高压的心力衰竭或原发性基础的肺部疾病。胸膜摩擦音提示肺梗死或伴胸膜炎的肺炎。

心脏听诊

心脏听诊需具有良好的听力和敏锐的鉴别音调和时相的能力。许多优秀医生缺少敏锐听觉，或因缺少实践使他们缺乏辨别音调的能力。此外，已有许多听诊器尽管设计全面，但却未将听觉物理作考虑。

听诊时，心音应分别区分。舒张音包括舒张期杂音、心室肌肉音和二尖瓣

音。收缩音包括收缩期杂音和瓣膜外声音。

在复杂病例中，心音之间的区分需注意心动周期的每一时相和每一个音的先后。一旦分辨出心音后要估计它们的强度、音调、持续时间、时相和间隔以作出最后的听诊分析，后者常提供准确诊断。低音调声音最好使用钟式听诊器，高音调声音最好用隔膜式。使用钟式听诊器时应当小心轻按，压力过大使其下面的皮肤紧张成一个隔膜造成很低音调的声音丢失。

在每一次检查病人的心血管系统后应将心前区的主要听诊和触诊结果常规地画在病人的图上(图 192-2)。这种示意图可用两次体检的对比以及提供一个定性和定量的检查结果表。

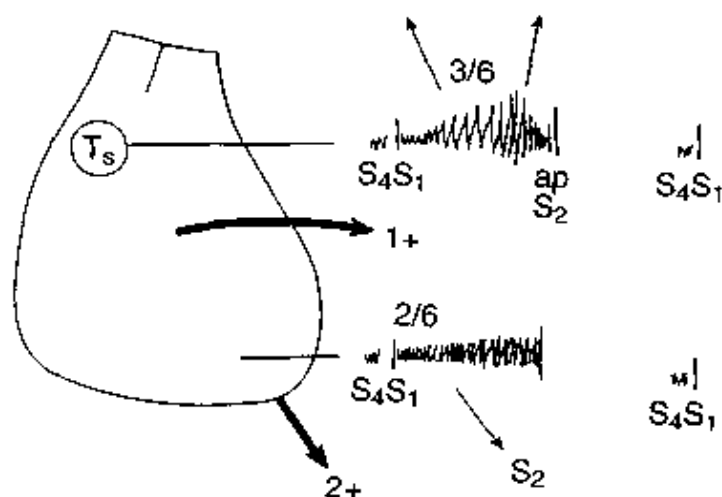


图 197-2 主动脉瓣狭窄和二尖瓣反流病人的体检结果图解。此图描绘了杂音、特性、强度及传导。肺动脉瓣关闭音强于主动脉瓣关闭音，可触到左心室的冲击和右心室抬举感，出现第四心音(S_4)和收缩期震颤(T_s)。 a = 主动脉瓣的关闭音； p = 肺动脉瓣关闭音； S_1 = 第一心音； S_2 = 第二心音； $3/6$ = 递增-递减型杂音的分级(传导到双侧颈部)； $2/6$ = 心尖递增型全收缩期杂音； $1+$ = 右心室肥厚的轻度心前区抬举(箭头表示抬举的方向)； $2+$ = 左心室中度冲击(箭头表示冲击的方向)

心音

收缩音 第一心音(S_1)主要是由于二尖瓣关闭，但也包括了三尖瓣关闭成分。正常情况下常呈分裂并有一高音调。在二尖瓣狭窄中 S_1 是响亮的。二尖瓣关闭不全时由于瓣叶硬化和僵直使 S_1 减轻或消失，但如由于二尖瓣装置的粘液样变性或心室心肌异常(如乳头肌功能不全，心室扩张)， S_1 则常可清晰闻及。

第二心音(S_2)正常情况下是由于主动脉瓣关闭或肺动脉瓣关闭所致。正常时主动脉瓣关闭早于肺动脉瓣关闭，除非前者延迟或后者提前。主动脉瓣关闭延迟见于左束支传导阻滞或主动脉瓣狭窄，而肺动脉瓣关闭提前则见于某些预激现象。肺动脉瓣关闭延迟见于经右心室的血流量增加时(如最多见的为继发孔型的房间隔缺损)或完全性的右束支传导阻滞。这种增加的血流也消除了肺动脉瓣的正常延迟，由于在吸气时右心室容量增加而左心室容量则是降低的(S_2 固定分裂)；左向右分流伴有正常右心室血流量者不伴有固定的分裂。主动脉瓣反流、严重的狭窄或闭锁(永存动脉干只有一个共同的瓣膜)时，可出现单一的 S_2 。

喀喇音只发生于收缩期，以其较高音调和较短的持续时间与 S_1 或 S_2 区分或通过它们受血流动力学控制结果在收缩期的变动性可以区分。喀喇音可呈单一或

多样的。

发生于先天性主动脉或肺动脉瓣狭窄的喀喇音。它们被认为来自心室壁张力的异常。在这些疾病中喀喇音发生于收缩早期，很接近于 S_1 ，与 S_1 的关系不因血流动力学改变而发生变化。收缩早期固定的喀喇音也可发生于严重肺动脉高压。发生在二尖瓣或三尖瓣脱垂的喀喇音认为是由于瓣叶或过多过长腱索的张力异常所致。

由于瓣膜粘液样变性引起的喀喇音可发生于收缩期的任何时间，但在人为降低心室容量时（如站立、Valsalva 动作）则移向 S_1 。而心室充盈量增加时，如仰卧位，喀喇音则移向 S_2 ，尤其见于二尖瓣脱垂者。原因不明的是，在两次检查中喀喇音的特征性可相差甚大，它们可来去不定。

舒张音 与收缩音不同，舒张音是低音调的，在强度上较柔和，持续时间较长。这种声音在成年人中总是不正常的。

第三心音 (S_3)，或心包叩击音，发生于舒张早期，当在心室扩张和顺应性不良时。在心室充盈被动性舒张时发生则表明有严重的心室功能不全，除非在儿童中可属正常。右心室 S_3 在吸气时（由于右心室充盈容量增加）和病人卧位时听得最清楚。左心室 S_3 则在呼气时（由于心脏和胸壁间相对靠近）及同时为左侧卧位听得最清楚。

第四心音 (S_4) 接近于舒张末期，由于心房收缩引起心室舒张充盈增加所产生的。与 S_3 相同，它是低音调、仅用钟式听诊器听到或听得更清楚。右心室 S_4 随吸气而增强，而左心室 S_4 则降低。 S_4 表明为较轻的心室功能不全，比 S_3 多见。心房颤动时消失，而急性心肌缺血或心肌梗死早期几乎都有。 S_3 伴有或不伴有 S_4 ，往往是明显的左室收缩功能不全，而不伴有 S_3 的 S_4 则是左心室舒张功能不全。

奔马律发生于当出现 S_3 和 S_4 的病人伴有心动过速时；舒张期如很短可使两个心音融合。当病人左侧卧位时可在心尖部触及到响亮的 S_3 和 S_4 。

舒张期叩击音和 S_3 发生于舒张早期的相同位置。但不伴有 S_4 ，为一种较钝的重击音，表明心室充盈因心包缩窄，无顺应性而突然停止。

其他舒张音仅为二尖瓣狭窄或罕见的三尖瓣狭窄的开瓣音。二尖瓣开瓣音其音调很高，声音短促，宜用隔膜式听诊器听之最佳。它约接近于 S_2 的肺动脉瓣成份，其直接与二尖瓣狭窄的严重程度成比例（即：左心房压力越高，开瓣音越接近 S_2 ）。声音强度与瓣叶的顺应性有关，瓣叶仍有弹性，逐渐柔软时，其音响亮，瓣叶硬化，纤维化直至瓣叶发生钙化时其音则最终消失。二尖瓣开瓣音虽然有时在心尖区听到，但常在或仅在胸骨左缘下方听得最清楚。

杂音

心脏杂音可为收缩期、舒张期或连续性。需分析杂音的音调，强度和持续时

间以及间期。高音调杂音用膈膜式听诊器听得最佳（有时只能），低音调杂音宜用钟式听诊器听得最佳（有时只能）。杂音是按照其强度分级（表 197-3）。

表 197-3 心脏听诊心脏杂音强度

级别	描述	级别	描述
1	勉强听得	4	响亮伴震颤
2	柔和但易听得	5	听诊器稍触胸壁便呈响亮
3	响亮无震颤	6	听诊器不接触胸壁便呈响亮

收缩期杂音 收缩期杂音分为喷射性杂音（由于湍流经过狭窄或不规则的瓣膜或流出道）和反流性或分流性杂音（在全收缩期血流进入较低阻力的腔室）。

喷射性杂音 往往血流受阻越大声音越响时间越长。相反，高流速、低容量反流其全收缩期杂音倾向于更响而高容量的反流或分流杂音较柔和。喷射性杂音有递增-递减特征。递增部分延伸至递减时相则有较大的狭窄和湍流。

主动脉瓣狭窄的喷射性杂音常在胸骨右缘第 2 肋间听得最清楚。其声音向右侧锁骨和颈部两侧传导并可伴有收缩期震颤。老年人主动脉瓣狭窄的杂音有时仅在心尖部和颈部听到，而在主动脉瓣区反而听不到或很轻微（其杂音分布的机制尚不清楚）。

梗阻性肥厚型心肌病的喷射性杂音常以胸骨左缘中下区听诊最佳，杂音随 Valsalva 动作和立位时增强。这是因为降低了左心室充盈量因而二尖瓣前叶前移更明显而贴近肥厚的间隔。与主动脉瓣狭窄的杂音不同，此杂音往往不向颈部传导。肺动脉瓣狭窄的喷射性杂音在胸骨左缘第 2 肋间隙听得最清楚，其杂音不像主动脉杂音会广泛传导。

收缩期喷射性杂音也可发生在无血流动力学明显的流出道梗阻者。正常婴儿和未成年人常有轻度的湍流，以致产生柔和的喷射性杂音。老年人因瓣膜和血管硬化常有喷射性杂音。老年人伴有响亮的喷射性杂音，僵硬的颈动脉和高血压（产生左心室肥厚），可使用无创伤性技术如多普勒超声心动图以排除主动脉瓣钙化性狭窄。同样，在婴儿中的主动脉瓣狭窄的典型体征可不出现而只有收缩期杂音。特别强调，多普勒超声心动图在鉴别重度和轻度流出道梗阻是非常有价值的。

妊娠时，许多妇女在胸骨左或右缘第 2 肋间隙有柔和的喷射性杂音，是因为血容量和心排血量的生理性增加时而在通过正常结构时产生的流速加快所致。如妊娠伴有重度贫血则杂音更加增强。

二尖瓣反流在病人左侧卧位心尖部听诊最佳。杂音向左腋下传导，如强度有改变则逐渐增强经整个收缩期至 S_2 。如因瓣叶纤维化或损坏而关闭不全其杂音开始于 S_1 经过整个收缩期，如果反流发生于收缩晚期，其杂音在收缩期开始后

产生(如在一些病例中因心腔扩大和心肌纤维化或缺血造成动力学改变引起瓣膜装置的几何变形)。

三尖瓣反流在胸骨左下缘剑突上方听得最清楚,有时在肝脏中叶上方可听到。杂音呈全收缩期,比二尖瓣反流的杂音柔和。与后者不同,在吸气时随右心室充盈量增加而增强。颈静脉可伴有反流的v波,肝脏有时可见到收缩期搏动。

室间隔缺损在胸骨左缘第4肋间隙产生一个全收缩期杂音,压力阶差越大则杂音越响。当肺动脉高压增加时左右心室之间分流较小,其杂音强度减弱,这种变化是由于分流量和压力阶差的降低所致。

舒张期杂音 舒张期杂音是由二尖瓣或三尖瓣狭窄或主动脉瓣或肺动脉瓣的反流引起。二尖瓣狭窄在心尖部产生一个舒张早中期低音调的杂音,在轻度运动后,病人采取左侧卧位时听得最清楚。杂音较S₂有更长的持续时间。如病人是窦性节律,心房收缩增加舒张末期压力阶差,产生收缩前期增强。杂音常局限于心尖的搏动部位。三尖瓣狭窄产生一个相同的但强度较弱的杂音位于胸骨左缘第4和第5肋间隙;其持续时间和强度或杂音随运动,吸气和坐位前倾使心脏前壁更近胸壁而增强。

如二尖瓣或三尖瓣杂音是由于心房肿瘤或血栓引起,则可在短时间内消失,随体位而变,每次检查可有变异,这是由于心房内团块位置改变所致。

主动脉瓣反流产生一种吹风样、高音调的递减型杂音沿胸骨左缘向心尖部传导。典型时,病人前倾和吸足气时,这种杂音在胸骨左缘第4肋间听诊最清楚。由于主动脉和左心室舒张压在舒张早期是相等的,当左心室舒张压很高时杂音则较短。如因主动脉瓣关闭不全其反流束冲击了二尖瓣前叶,可在心尖部产生低音调的Austin Flint杂音。此杂音是舒张中期杂音而必须与二尖瓣狭窄的伴收缩前期增强的较长舒张期杂音相鉴别。

肺动脉瓣反流产生一种表浅的高音调递减型舒张期杂音并传导至胸骨右缘中部,以胸骨左缘第2肋间上方最响。杂音常较主动脉瓣反流局限,如果是功能性肺动脉瓣反流引起的称为Graham Steell杂音,此时肺动脉瓣瓣环扩张是严重肺动脉高压的结果,而没有解剖学上的肺动脉瓣变形。

连续性杂音 连续性杂音发生于整个心动周期中。当肺动脉阻力在分流病变时增高,舒张期成分则逐渐减少。当肺动脉和全身阻力相等时,杂音可在收缩期与舒张期时消失。动脉导管未闭杂音以第2肋间隙正好位于左锁骨内侧末端处最响。而主动脉肺动脉窗其杂音集中于第3肋间隙水平。全身性动静脉交通的连续性杂音以病变上方听得最清楚,而肺动静脉连接和肺动脉分支狭窄的杂音较为弥散于整个胸部。

连续性杂音提示为一个全收缩期和舒张期的持续分流,可由于动脉导管未闭,主动脉或肺动脉缩窄,主动脉肺动脉窗,肺动脉分支狭窄,全身性或肺动静

脉痿或先天性畸形，冠状动脉-房室痿，或动脉-右心室或心房痿。其中一些产生震颤，更多的是伴有左心室和右心室肥厚的征象。

心包摩擦音

心包摩擦音是一种表浅的、高音调或抓刮音，可见于收缩期、舒张期和收缩期，或三相期（由于心房收缩结果使舒张期成分在舒张晚期的递增所致）。该音具有数片皮革相互摩擦发出的吱吱声的特征。摩擦音在病人前倾或胸膝位伴吸屏呼气时听诊最佳。

(徐济民 译)

第 198 节 心血管病的诊断方法

心血管疾病的诊断方法涉及广泛。在第 197 节中描述了听诊，而心电图将在特殊的心血管疾病中讨论。其他的无创性和有创性方法讨论如下。

无创性方法

重要的无创伤性技术是 X 线平面照相术、放射性核素显像、正电子发射体层摄影和磁共振成像。

X 线平面照相术

应拍胸部正位和侧位平片来评价心脏大小，心脏形状，腔室分析，肺野性质，尤其是血管系统。

心脏大小显示正常，常可明确排除严重心脏疾病，尤其是冠状动脉疾病 (CAD)，以及后负荷增加（如主动脉瓣狭窄）。因而，测量心脏大小有助于对病人的一系列研究和统计。和胸廓对比，婴儿和儿童的心胸比例较成人为大。

心脏形状异常的解释有一定难度。纵隔肿瘤和心包肿瘤或缺损偶然会和腔室异常扩大相混淆。

腔室的大小从平片上估计较难，是因为腔室重叠以及其他结构的覆盖（如心包、纵隔脂肪、横膈）。特定腔室扩大的常规表现应用上也时有难度，并产生误导。尽管有这些限制，腔室大小估计仍具有一定价值。

在肺部的大血管形态及血管改变对评价心脏功能十分重要（图 198-1）。在心脏诊断上，肺野的表现常比心脏的表现更有意义。

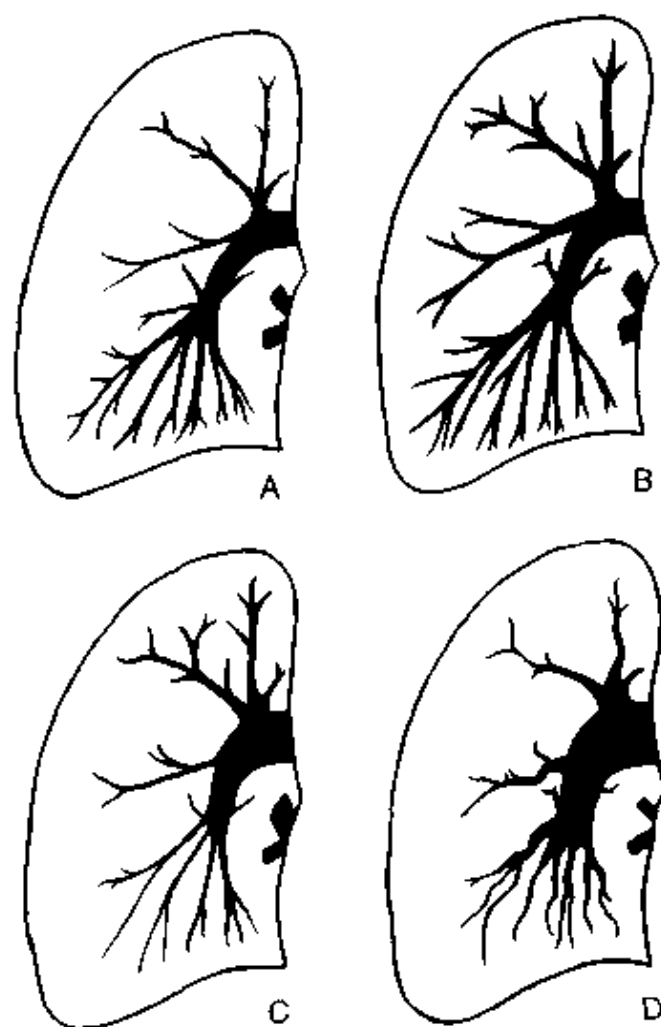


图 198-1 成年人直立正位胸片（右肺）的肺部血管图解。（A）正常肺部血管，注意比较大的周围血管是在肺下部。（B）肺部血管普遍广泛增宽，典型的见于先天性心脏病大的左向右分流和高血容量-高排出状态（如贫血、妊娠、水分过多）。（C）肺野上部血管扩张和肺野下部血管相对较小（此血管在出现水肿时可能看不见），典型的见于慢性左心衰竭（如严重的二尖瓣狭窄）。（D）扩张呈弯曲的肺中央动脉伴相对细小的周围肺动脉，典型的由于周围和肺动脉阻力增高引起的获得性慢性严重肺高压

放射性核素显像

放射性核素心脏显像是容易耐受，操作相对简便，只需中等费用的设备，病人所受到照射剂量比作 X 线检查要少。其可用于评价冠状动脉疾病、瓣膜性或先天性疾病、心肌病和其他心脏疾病。该显像的归类又分一类为显示心肌或心肌梗死（心肌灌注显像和心肌梗死显像），另一类为评价心室功能和心室壁运动（心室造影术）。

心肌灌注显像

心肌灌注显像可用于初步评价某些胸痛病人（如主要为那些原因不明的疼痛者）以确定由血管造影术显示的冠状动脉狭窄或侧支血管的功能上意义以及作为旁路手术，经腔内血管成形术或血栓溶解术的随访手段。这种显像技术亦可用于估计急性心肌梗死后的预后，因为它能显示急性心肌梗死者的血流灌注异常的范围和陈旧性梗死造成的瘢痕范围。

心肌灌注显像常使用放射性铊（ ^{201}Tl ），作用如钾离子的类似物。静脉注射后， ^{201}Tl 迅速离开血管床并开始与血流成比例地进入细胞。大约 4% 的剂量一时

性进入心肌，这种小剂量使心脏和周围低本底的肺脏呈鲜明的对照。其次，在心肌和血液以及其他组织间（如骨骼肌肉、肝脏、肾脏）的 ^{201}Tl 处于一个平衡状态，这时集中于存活心肌的 ^{201}Tl 产生的变化反映了稳态的局部血流。因此，正在运动的病人， ^{201}Tl 分布的心肌缺损见于非存活区域（如梗死、瘢痕）以及伴血流减少的存活区域（如有血流动力学显著意义的冠状动脉狭窄的远端缺血区）。

在病人休息数小时后， ^{201}Tl 分布将发生变化，而非存活瘢痕引起的分布缺损不发生变化。然而，缺血区 ^{201}Tl 的后期显像则可能表现为最初缺损的消失或缩小，运动后 3~4 小时进行显像呈缺损有 30%~40% 是见于缺血区而并非是瘢痕。休息时额外小剂量 ^{201}Tl 注射后再次显像可看到那些区域大多属存活。初次注射后第二天再显像将产生相同结果。尽管有这些措施但震荡的或冬眠的心肌区域则可仍然表现为缺损。

^{201}Tl 其复杂的显像特性加速了锝（ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ）的心肌灌注制剂一些类型的发展：sestamibi、tetrofosmin 和 teboroxime 市场有售（表 198-1）并对冠状动脉疾病诊断具有同样的敏感性。尤其是 sestamibi，已用于许多实验室。

表 198-1 锝 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 心肌灌注剂

制剂	种 类	特 性
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ sestamibi	Isonitrile cation, 最常使用的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 制剂	心肌摄取比铊慢但清除少，故计时灵活；急性症状病人用 sestamibi 迅速注射在数小时后显像。摄取主要取决于血流，其次为存活心肌；伴低血流的存活心肌可误认为瘢痕。研究可在一天进行或间隔数天。运动试验时，初始剂量低，然后在休息时用较大剂量。门电路心电图显像可估计心室壁活动、壁厚度和射血分数
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ tetrofosmin	磷酸二氧化离子	同 sestamibi
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ teboroxime	锝二氧化物（BATO）组的硼酸加合物的亲脂神经膜	从心肌首次通过中高摄取及迅速清除；心肌活性峰值一半为 10 分钟。由于快速的动力学，难用于踏车运动。预初研究提示在药物激发试验的 15 分钟内可完成激发再分布试验。在休息时注射后通过心肌示踪物清除的分析可检出冠心病，无需激发试验

较大剂量 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ （ $>30\text{mCi}$ ）结合灌注评价可作为首次通过的功能研究（见下文心室造影术）。在一些实验中，开始先作 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sestamibi 运动试验，随即再进行静息的 ^{201}Tl 显像，这样可减少放射性核素显像的总时间。在实验室分别不同的天数里进行运动和静息 sestamibi 研究时，如一开始运动试验就没有异常灌注的显像时，就可不再进行静息研究。

心肌灌注显像也受伪差影响，其中有些是因软组织过多地覆盖而造成心肌活动衰减。妇女乳房组织产生的衰减特别困难，因为在视野的不同节段上方存在有

很大个体差异的乳房组织数量。乳房衰减伪差在平面显像时更为明显,以至于可影响到单光子发射计算机体层摄影(SPECT)。横膈以及腹内容物引起的衰减可产生下壁的假性缺损,当图像资料取自于 360° 以上时最明显。 ^{99m}Tc 光子(140KeV)比 ^{201}Tl 发射的低能光子(60~80KeV)受到衰减要少。

注射 ^{201}Tl 后当肺部的转运时间延迟时导致 ^{201}Tl 大量积聚在肺部。 ^{201}Tl 显像中热肺的结果便提示有心排血量的降低。其原因可能是缺血,但这种结果没有特异性。使用 ^{99m}Tc 标记灌注制剂时这种现象却不多见。

^{123}I (^{123}I) -标记脂肪酸检测缺血心肌。心脏肌肉正常时以脂肪酸代谢作为主要能量来源;缺血的心肌转换为葡萄糖代谢。静息时放射性标记脂肪酸的分布和灌注剂相比可能接近于作为存活和可抢救心肌金标准的氟-18-脱氧葡萄糖指标(见下文正电子发射体层摄影)。但这些制剂在临床上并不是常规应用的。

其他放射性核素也较少应用。由于柠檬酸盐镓(^{67}Ga)积聚在急性炎症部位,已被应用于检测炎症性心肌病的存在和严重程度。它在心肌炎症活动时积聚,在炎症消退时则减少。然而,在用皮质类固醇治疗时 ^{67}Ga 的检测不很准确,在诊断细菌性心内膜炎时它比二维超声心动图效果要差。

^{123}I 碘苯基胍,一种神经传导类似物,贮存和作用于交感神经系统和神经元中。用该制剂进行心脏显像可用于评价心肌病病人及早期发现化疗对心脏的毒性(如阿霉素)。

SPECT,是放射性核素显示心脏分布最常用的技术,以旋转的照相系统采集图像后再重构切面图像。在平行于左室短轴和长轴上观察心肌活动。多头SPECT系统往往在10分钟内完成显像。定量显示可以弥补运动和延迟显像的肉眼观察。SPECT改善了对下壁和后壁的异常发现以及改善了在平面显像呈持续性灌注的缺损而又不能确诊的梗死小区域。另外也改善了对造成缺损的血管识别。再者,可定量大面积梗死和存活心肌,对判断预后有价值。SPECT心肌灌注显像对明确冠状动脉疾病的敏感性为90%~95%。

激发试验技术

运动应激试验一般在常规的平板上进行,采用Bruce方案或类似的运动时间表,对病人监测。如无禁忌证,运动持续至按年龄预定的大于85%的最大运动量,在病人运动顶峰时注射显像制剂(放射性核素)。在此水平上鼓励病人持续增加30~60秒以使放射性活性按照运动相关性血流模式进行分布。在注射较多 ^{201}Tl 后可进行重复注射显像,重复注射可常规地用于延迟显像之前(所有病人)或之后(扫描显示持续缺损病人)。

在检测有明显的冠状动脉缺血中;运动负荷-再分布 ^{201}Tl 显像要比心电图运动试验更具有敏感性和特异性;如将 ^{201}Tl 和运动心电图结果相加则增加冠状动脉疾病的敏感性。使用 ^{99m}Tc 制剂也得到相同结果。

药物激发试验使用放射性核素心肌灌注显像，对不能进行运动激发试验而需分析 ST 段者尤为适用，如应用洋地黄的病人，束支传导阻滞病人或妇女（在正常妇女中最大运动激发试验将有约 50% 的假阳性，原因不明）。用心肌灌注剂进行药物激发试验也用于不能运动的病人（如肥胖、关节炎或年老因素）。

可使用一种冠状动脉扩张剂，如双嘧达莫，以增加内源性腺苷。双嘧达莫，经静脉注射，使正常冠状动脉增加心肌血流，但在狭窄远端的动脉却不增加，以至于正常分布时²⁰¹铊摄取增加而在狭窄分布时活性相对降低。因此显像相似于运动后显像。双嘧达莫静脉注射 3~5 分钟后²⁰¹铊显像对冠状动脉疾病的敏感性相同于运动试验。双嘧达莫引起的缺血或其他不良反应（如恶心和呕吐、头痛、支气管痉挛）可以静脉推注氨茶碱得以缓解。

腺苷可作为双嘧达莫替代物经静脉输入。腺苷在血浆中快速降解，通过终止输液可反转其作用。在双嘧达莫或腺苷的研究中氨茶碱和有关黄嘌呤化合物可产生一个假阴性，因此在检测前 24 小时应避免消耗咖啡因和含有茶碱的支气管扩张剂。多巴酚丁胺、 β_1 受体激活剂也可用作激发剂。

心肌梗死显像

梗死显像取决于心肌受损区域的放射性标记示踪物的积聚。骨扫描制剂（如^{99m}锝焦磷酸盐）积聚于这些部位，可能继发于膜破损和微量钙化。显像一般在急性心肌梗死后 12~24 小时呈阳性并持续阳性大约 1 周；在心肌梗死后仍持续有心肌坏死以及产生室壁瘤病人可呈持续阳性。显像在穿壁性梗死中的阳性要比心内膜下梗死更多。

采用平面技术，经静脉输入^{99m}锝焦磷酸盐后约 1 小时作心肌区域多次显像。为了区分血池和心肌活动往往有必要作延迟观察（2~4 小时）。SPECT 将改善摄取部位的空间定位。显像表现出局部和广泛的^{99m}锝焦磷酸盐积聚（如大于或等于肋骨活动）要比显示模糊或呈弥漫性异常更具有诊断性。

总之，^{99m}锝焦磷酸盐梗死显像远比²⁰¹铊心肌显像应用少，但其很有助于发现伴不典型表现的急性心肌梗死病人和检出冠状动脉旁路移植围术期的心肌梗死或其他类型心脏外科手术后的心肌梗死。它对测定梗死大小的作用尚未明确肯定。

肌浆球蛋白（¹¹¹铟标记心脏肌浆球蛋白抗体）也可用于诊断急性心肌梗死。注射后 24~48 小时待血池活动消除后进行显像。抗肌球蛋白对急性心肌梗死的诊断较^{99m}锝骨制剂更具特异性，它完全是心脏区域无胸骨或肋骨摄取表现。结合抗肌球蛋白-²⁰¹铊显像可帮助区分梗死和严重缺血组织。抗肌球蛋白通过检出伴排斥坏死的斑块区域也可有助于心脏移植的评价。

心室造影术

心脏做功的放射性核素评价取决于左心室和右心室的功能，可在首次通过法

研究(每搏检查的一种类型)或门电路(如心电图同步化)进行数分钟的显像研究。虽然首次通过法研究操作迅速以及相对简便,尤其在评价静息或运动时的心室功能;但门电路显像研究能较好地描绘出轮廓和心室壁活动情况,故应用广泛。

因为静息时门电路血池显像研究实际上没有危险,其广泛用于在多种情况下一系列评价左心室和右心室的功能(如瓣膜性心脏病);监测应用心脏毒性药物(如阿霉素)病人的潜在危险;评估血管成形术、冠状动脉旁路手术、溶栓以及冠状动脉疾病和心肌梗死病人的其他技术的效果。

门电路血池显像是用 ^{99m}Tc 标记红细胞血池显像与病人心电图R波触发同步进行。在5~10分钟内采集短暂多次连续的心动周期显像(一般约14~28帧),并存入计算机。然后聚合显像为已评价过的心动周期的每一部分建立平均血池轮廓。计算机以连续电影回放显示出类似心脏的搏动,用这种显示方式评价室壁节段活动准确性很大。

心室功能的许多指标可以从门电路血池显像中得到定量,包括射血分数(EF—每搏量与舒张末期容量的比例),射血和充盈速率,左室容积,相对容量负荷容积的指标如左心室:右心室每搏量之比。EF是常用的指标。由于技术的不同,EF的正常值不一,正常静息EF常为舒张末期容量的50%~75%。可通过门电路显像测量静息EF和室壁运动以及病人作踏车运动试验过程中评价这些指标的变化。运动时EF正常值至少大于静息时EF5%(如,静息时为55%,而运动时则>60%),各种原因引起的心室功能不全(如瓣膜性心脏病、心肌病、冠状动脉病)可降低运动时EF。通过半自动计算机程序处理技术改善了心室功能的其他检测指标和可重复性。运动时EF是冠状动脉疾病病人最好的预后指标。

右心室异常 右心室功能对肺部疾患或可能伴有右侧累及的左室下壁梗死是很重要的。用于左心室分析的半自动程序不能用于右心室分析,因而对有关节段的计算机显像往往是人工选择的。正常右心室EF低于左心室EF,大多数技术其范围约在40%~55%。许多肺动脉高压和右心室心肌梗死或心肌病累及右心室病人其右心室EF是异常的。特发性心肌病往往以双心室功能不全为特征,不像典型的冠心病往往左室异常大于右室异常。

左心室异常 门电路血池显像对发现左心室室壁瘤是有用的,对典型的前壁或前壁心尖部真性室壁瘤的敏感性和特异性>90%。在常规血池显像中左心室后下方室壁瘤不如在前面和侧面室壁瘤看得清楚。因此当怀疑有前壁或后壁室壁瘤时,需得到改良的斜位、侧位或后斜位的门电路左室显像,大多数专家推荐介绍除所有门电路显像外都要取得这些附加位置之一的显像。进行门电路SPECT显像时间(约20~25分钟伴多头相机)要比单平面门电路观察(5~10分钟)长,但可看到心室的所有部位。

瓣膜异常 在引起左室容量负荷增多的瓣膜疾病中静息-运动研究是有用的。

在主动脉瓣关闭不全，静息时 EF（见上文门电路血池显像检测）降至异常水平或运动时 EF 不能升高则是心脏功能恶化的体征以及有瓣膜修复的适应证。门电路血池显像也可用于计算任何瓣膜关闭不全的反流分数。正常时，两个心室的每搏量是相等的。然而，在左侧瓣膜不全的病人中，左室每搏量超过了右室，其超过的数量与反流分数成正比。因此如果右心室正常，通过左室：右室每搏量比例计算出左心室的反流分数。

通过每搏量比例或在放射性核素首次通过时使用市场有售的计算机程序得出早期异常的再循环肺动脉放射活性和肺动脉总放射活性的比例可以确定先天性分流量的大小。

正电子发射体层摄影

正电子发射体层摄影（PET）是通过释放一个正电子（ β^+ ）衰减的原子，为电子的反物质当量。正电子迅速与周围电子发生相互作用，使它们转换成两个 γ 光子，轨道分别为 180° 。环状检测系统绕行于正电子发射源，正好于检测两个位于起源的光子一致。这些系统比常规核医学照相术要敏感，有较高的空间分辨力，根据放射药理学在体内的分布能得到定量而不是定性资料。通常使用的放射性核素包括碳（ ^{11}C ）、氧（ ^{15}O ）和氮（ ^{13}N ）同位素，它们能标记许多的有机化合物。这些优点足以抵消检测系统的昂贵价格以及这些放射性核素很短的半衰期（ ≤ 20 分钟），但需要一个昂贵的在位回旋加速器。

用于心脏检查的正电子制剂是类属于灌注或代谢性制剂。心肌灌注制剂包括 ^{11}C 二氧化碳、 ^{15}O 水和 ^{13}N 氮。其他灌注剂， ^{82}Rb （ ^{82}Rb ），是由商业发生器系统产生，不需要在位回旋加速器。

心肌代谢制剂提供的信息不同于常规的单光子制剂（如 ^{201}Tl ）。 ^{18}F 标记脱氢葡萄糖（FDG）是使用最广泛的代谢制剂，它能显示在缺血情况下葡萄糖代谢的增加。结合了灌注研究，FDG 显像能发现虽然缺血但仍存活和潜在可挽救的心肌，这一点比 ^{201}Tl 运动或再分布扫描敏感性更高。在考虑病人能否从血管重建方法（如血管成形术、冠脉旁路术）中得益是有作用的，当仅显示为瘢痕组织时则应避免这种方法，与常规 SPECT 比较 FDG 心肌扫描费用更高。 ^{18}F 半衰期很长（110 分钟）；所以离位 FDG 产品和其最终分布也常使用。最近发展的技术允许用常规 SPECT 照相进行 FDG 显像，可使这个理想的预后技术更广泛被应用。

其他的 PET 代谢示踪物为 ^{11}C 碳酸盐，不考虑基质所使用的，它所显示的摄取能反映心肌细胞总的氧代谢，摄取不受那种潜在的变异因素影响，如能影响 FDG 分布的血液葡萄糖水平。在心肌功能治疗后恢复方面 ^{11}C 碳酸盐显像比 FDG 有更好的预示性。但是， ^{11}C 的 20 分钟半衰期则需要有一个在位回旋加速器以产生放射性核素。

^{11}C 棕榈酸盐是一种早期的应用于心肌脂肪酸代谢研究的 PET 制剂。它在

心肌里活性的消除与脂肪酸氧化率有关,以至在缺血区产生热点。然而,由于其他在临床实践中难以控制的变异造成示踪物动力学的变化,以至于扫描结果难以接受。故 ^{11}C 棕榈酸盐的应用已大量地被 FDG 和 ^{11}C 醋酸盐所取代。

磁共振成像

磁共振成像 (MRI) 在单次检测中就能提供很多心脏信息,因此比其他一些研究具有更多的价值-效应性。

MRI 评价心脏周围区域是有用的,尤其是纵隔和大血管(如研究动脉瘤、剥离和狭窄)。

心电图-门电路得到的资料产生了心脏搏动的电影显示。其显像的分辨力可接近于 CT 或超声心动图,它能理想地描记出心肌壁厚度和活动,腔室容量,腔内肿块或血栓,瓣膜的平面。应用顺磁性对比制剂后作连续 MRI 要比放射性核素方法产生更好的心肌灌注分辨力。位于心脏各腔室内的血液流速能被测量。磁共振血管造影术能显示一些较大的冠状动脉分支血流。磁共振光谱学可以确定梗死的心肌。

超声心动图

超声心动图是一种诊断心血管疾病的超声技术(表 198-2)。其分成为 M 型、二维 (2-D)、多普勒频谱、彩色多普勒、对比和运动超声心动图。

表 198-2 超声心动图的临床应用

指征	超声心动图方法	目 的
瓣膜性心脏病	M 型和二维	直接可见异常瓣膜(二维超声心动图可直接测量狭窄的二尖瓣口)
	多普勒(频谱和彩色多普勒)	评价瓣膜反流和跨狭窄瓣膜压力阶差的血流动力学,尤其是主动脉瓣的狭窄
	经食管超声	显示人工瓣膜,尤其在二尖瓣部位,检测由于细菌性心内膜炎引起的赘生物和左心房内血块
心脏腔室的异常	M 型和二维	测量左心室壁厚度、腔室内径、心室体积和容积、收缩期心脏整体和局部功能;评价心脏其他腔室的大小
	多普勒	提供血流动力学资料(如心排血量、心内压力、左心室舒张功能)
先天性心脏病	二维	提供解剖异常的最佳资料
	多普勒对比超声	评价心内分流以及对右向左分流血流动力学十分敏感
冠状动脉疾病	二维、运动超声、M 型和多普勒	评价左心室和右心室室壁节段活动以及冠心病的存在和严重性;结合各种激发试验有助于检出隐性冠心病;评价急性心肌梗死和任何并发症的进展

指征	超声心动图方法	目的
心肌病	超声, 包括二维、M型和多普勒	评价扩张型充血性心肌病和浸润性心肌病的存在和严重性
	M型和二维	检出伴或不伴梗阻的肥厚型心肌病
	多普勒和M型	评价解剖类型和肥厚型心肌病流出道梗阻的血流动力学
心脏肿块	二维(经胸和经食管)	是评价心脏肿块(炎性、新生物或血栓)最好方法, 大多位于心内; 也可发现心外肿块
心包疾病	M型、二维和多普勒	检出心包积液(已有心包填塞体征)很有用; 但对检测缩窄性心包炎可信度不高
主动脉疾病	二维	可检测整个主动脉和发现许多疾病(如主动脉剥离、乏氏窦动脉瘤, 主动脉缩窄)
	彩色多普勒和经食管超声	可增强检测结果
心包穿刺术	二维对比超声	评估针头位置及增加穿刺安全性

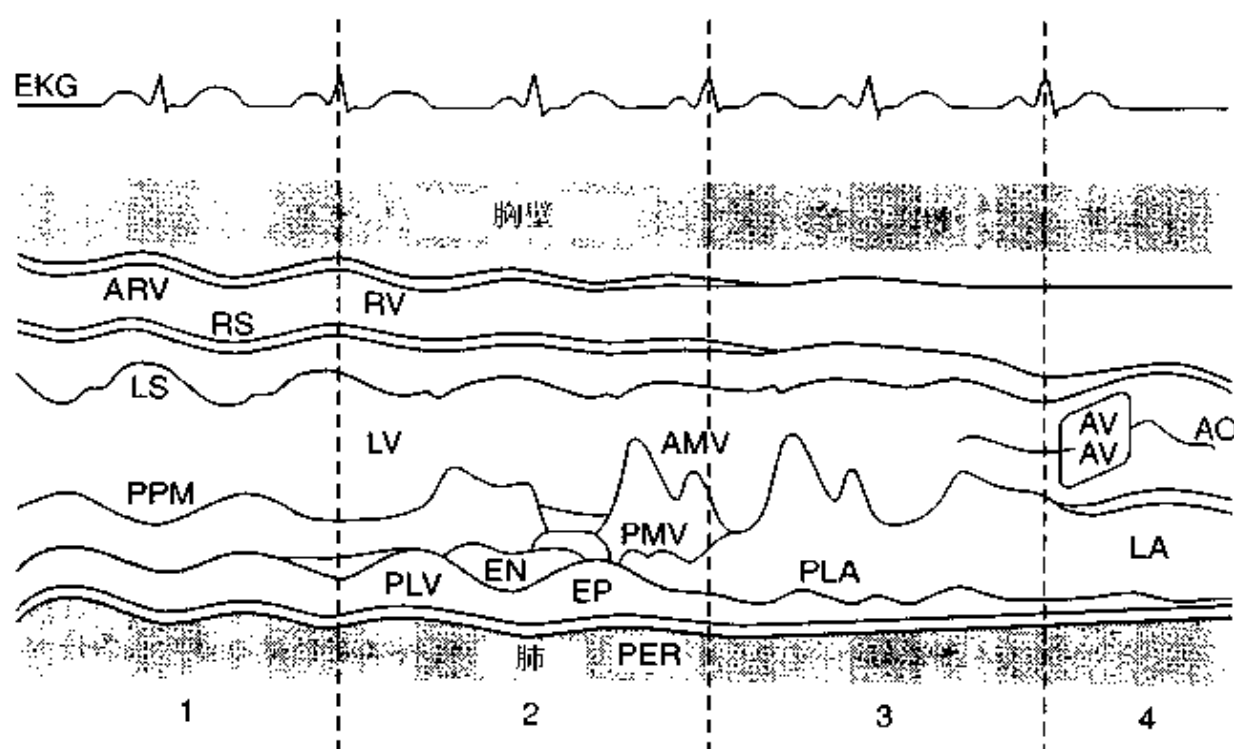


图 198-2 心脏从心尖 (1) 到心底部 (4) M 型超声心动图图解。ARV = 右心室前壁; RV = 右心室腔; RS = 室间隔右缘面; LS = 室间隔左缘面; LV = 左心室腔; PPM = 后乳头肌; PLV = 左心室后壁; EN = 左心室后壁心内膜; EP = 左心室后壁心外膜; PER = 心包; AMV = 二尖瓣前叶; PMV = 二尖瓣后叶; PLA = 左心房后壁; AV = 主动脉瓣; AO = 主动脉; LA = 左心房腔

超声心动图的操作通常在胸部上放置一个探头，沿着胸骨左或右缘，在心尖部，胸骨上凹或在剑突下区域。然而，在经食管超声心动图，探头是置于一个内镜的顶端，通过食管可看到心脏。即便更小的探头可置放于血管内导管，可在血管内记录血管解剖和血流。

M型超声心动图的操作是采用直接的一个固定脉冲超声束用于心脏的一些部位。图198-2显示一个M型超声心动图，当超声束从心尖部（1区）逐渐移向心底部（4区）。超声束穿过心脏，可看到右心室和左心室缘的结构、二尖瓣和主动脉瓣、主动脉和左心房。改变超声束的方向便可记录到来自三尖瓣和肺动脉瓣的超声图像。

二维（或切面）超声心动图在超声技术中已成领先。它应用脉冲、反射的超声提供了心脏的空间准确的实时显像，并可用录像带和类似血管电影图像方法记录。图198-3，显示了四个常用的二维超声心动图切面。二维超声心动图能提供心脏和大血管的多幅断层切面图像。

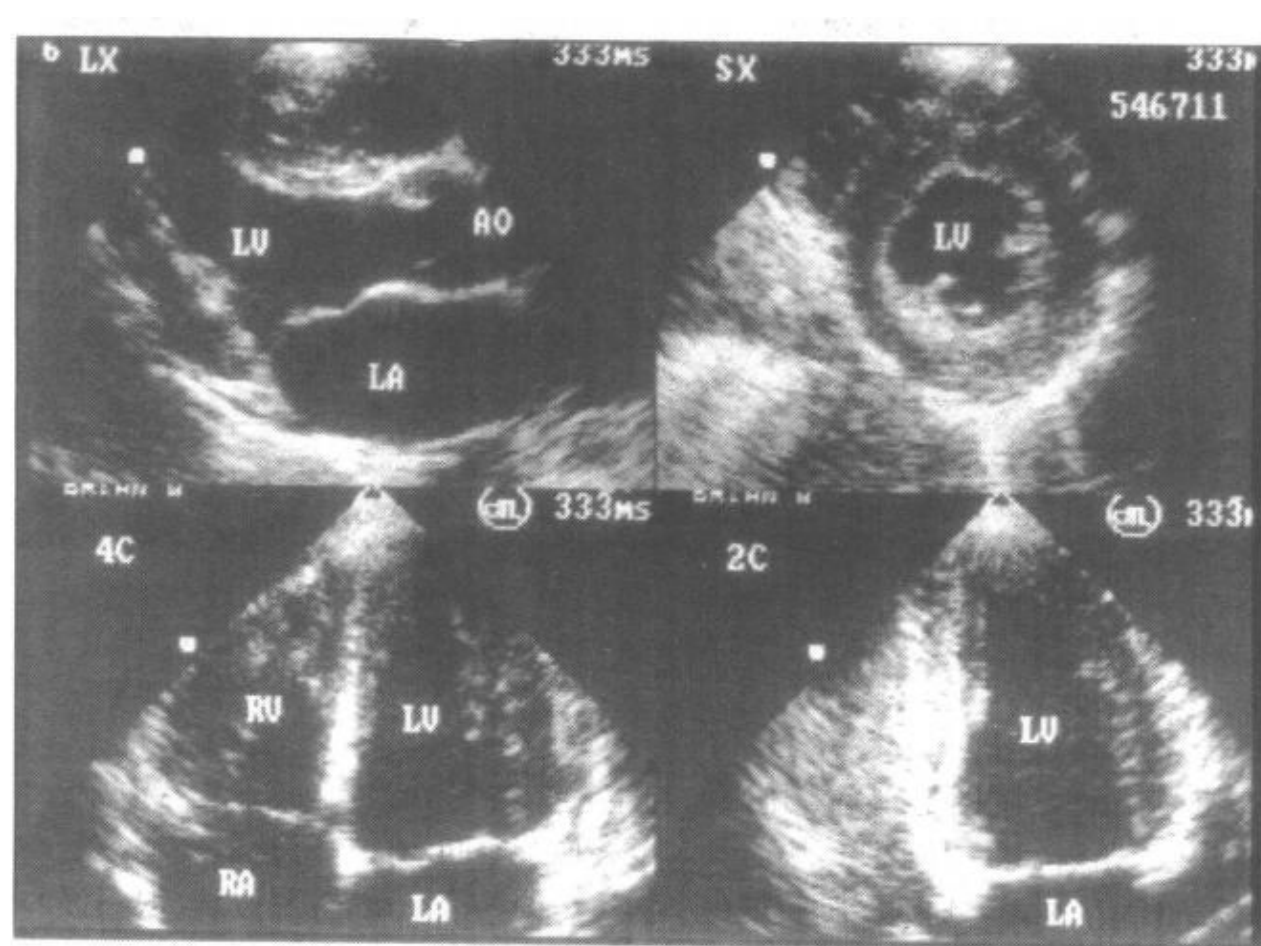


图198-3 二维超声心动图常用的四个切面图像。LX=长轴；SX=短轴；4C=四腔心；2C=二腔心；LV=左心室；AO=主动脉；LA=左心房；RV=右心室；RA=右心房

多普勒频谱超声心动图应用超声来记录心血管系统的血流速度、方向和类型。多普勒频谱信号显示在条图记录器或录像带。图 198-4 证实了多普勒频谱和二维超声心动图记录的跨二尖瓣血流。彩色多普勒超声心动图是以二维多普勒超声心动图为基础加以血流彩色编码以显示其方向（红色是朝向探头，蓝色是背离探头）。

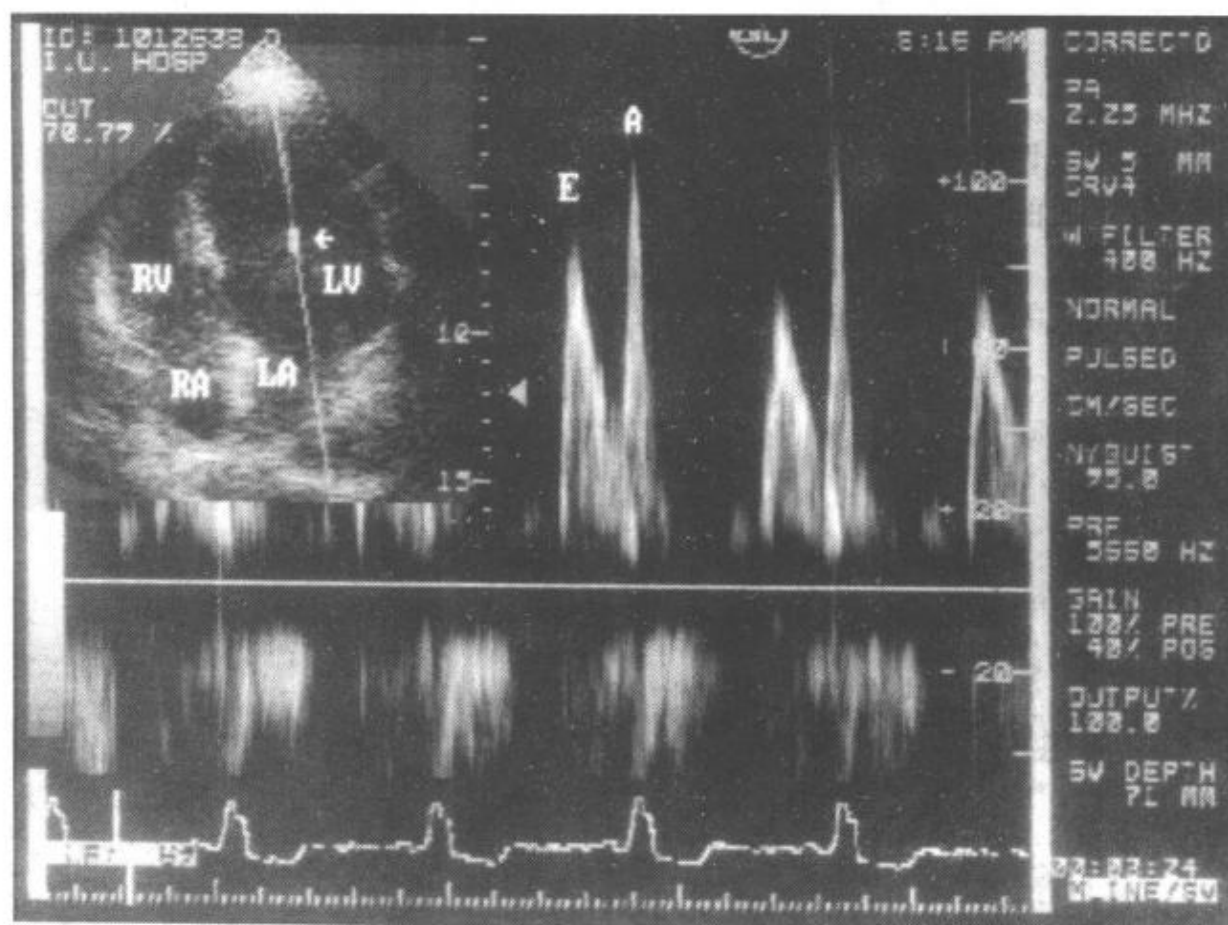


图 198-4 血流经过二尖瓣环的频谱多普勒超声心动图检查。RV=右心室；RA=右心房；LV=左心室；LA=左心房；E=舒张早期血流；A=因心房收缩的舒张血流

对比超声心动图是应用对比媒介物注入至心血管循环内同时用 M 型或二维超声心动图检测。几乎任何快速注入至心血管空间的液体对比媒介物都能产生悬浮的微气泡，它们在心脏腔室内产生超声的云雾。这些微气泡一般不进入毛细血管床；然而，目前市场供应的一种制剂（Albunex），已报道有良好前景。

运动超声心动图是在体力或药物性激发之中或之后进行。

有创性方法

为了诊断、监测、治疗某些疾病如感染、脱水、外伤、外科手术、心律失常和肿瘤常常需进入血管内。

导管术(插管术)的导管(插管)选择取决于治疗的目的和导管的属性。当需给予大量液体时(如外伤后,手术中)最佳方法是插入两根或更多短而宽口径(≤ 16 径)周围导管。相反,当需安全或持续进入血管的病人(如给予抗生素、化疗或非肠道的高能营养法)则应用长而小口径的中心静脉导管(中心静脉线—CVL)。

周围静脉导管术

经皮插入导管,需用止血带,经典部位在上臂。导管和针头部件经轻轻引导穿过消毒的皮肤进入静脉。一旦导管安置后,即抽出针头并丢弃。

静脉切开,应用于当经皮导管插入术不可行时,需做一个小的皮肤切口,在静脉切开后插入一根大口径塑料导管至静脉然后用丝线缝合。经典部位为腕部头静脉和踝部大隐静脉。

并发症

常见并发症(如局部感染,静脉血栓形成,血栓性静脉炎,组织间质液体外溢)常因导管移动或频繁更换导管引起。

中心静脉导管术

中心导管既可解决输液又可较少发生潜在并发症(如静脉血栓形成,局部组织坏死);中心静脉、肺动脉和肺毛细血管楔嵌压的血流动力学监测(见下文);以及估计心排血量和周围或肺血管阻力。中心静脉压(CVP)确定和协助容量状况监测。在心包填塞或肺栓塞时 CVL 能提供血流动力学资料。

CVP 在上腔静脉(SVC)测量平均压,反映了右心室舒张末期或前负荷压力。从 CVP 取得的资料必须谨慎地分析,尤其在出现心脏病时。当低血压病人伴 CVP < 5 mmHg 时多为血容量不足,可安全地给予液体。当 CVP > 15 mmHg 时则需谨慎给予液体以免水分过多。液体恢复期的 CVP 变化比实际值更为重要。由于 CVP 在估计血容量状况或左心室功能并不可靠,因此在初始治疗后仍无心血管改善时应考虑作肺动脉插管术(见下文)。

步骤

经皮进入上腔静脉或经头静脉、锁骨下或颈内或颈外静脉作静脉切开进入。下腔静脉亦可经皮进入或作大隐静脉切开经股总静脉进入,也可使用前肘窝静

脉。

导管插进后作胸部 X 线检查以排除气胸和导管顶端的定位。为预防心律失常，在右心房或心室的导管应抽回使顶端位于上腔静脉内。长期柔韧的 Silastic CVL 往往在荧光屏下插入，可确保置放合适。

如有可能，在插入 CVL 前病人的凝血状况和血小板计数应被正常化。经皮肤静脉必须在腹股沟韧带下插入，尤其当病人伴有凝血机制障碍或这些病人使用抗凝剂。否则，髂内静脉或腹股沟韧带上方的动脉破裂可引起腹膜后出血，从外部压迫这些血管几乎不可能的。切开可降低产生出血并发症的危险，尤其在凝血障碍时。锁骨下静脉也是外力所不能压迫的，故发生出血便很严重。

为了减少静脉血栓形成和导管感染，一旦不再需要时应去除所有 CVL，可能时以较小口径导管来替代大口径导管。如需要延长应用，周围皮肤须每天监测以防局部感染；如局部或全身发生感染必须重新置放导管。在使用抗生素治疗败血症时，病人仍有发热应至少每周更换导管以减少细菌性移居的危险。如有可能，应在不同的解剖部位重新插入导管。

并发症

CVL 产生许多并发症（表 198-3）。有报道 CVL 插入后有 1% 病人发生气胸。插入导管后即作直立位呼气末胸部 X 线检查以排除气胸。房性或室性心律失常往往见于导管插入中，但一般是自限性的，当引导线或导管从心脏内抽出后消失。导管感染而无全身感染的发生率可高达 35%，真正成为败血症为 2%~8%。动脉导管术中意外伤害需外科来去除导管和修补动脉。当导管位于血管外时可发生胸腔积液和纵隔积液。导管损伤三尖瓣、细菌性心内膜炎、空气栓塞和导管栓塞则较少发生。

表 198-3 中心静脉导管并发症

并发症	可能的后果
肺或胸膜穿孔	气胸
锁骨下动脉损伤	出血，肢体血管病变，血胸，血流动力学异常
静脉穿孔	出血，液体外溢，血流动力学异常
颈动脉损伤	出血，呼吸异常，神经领域事件
导管侵蚀	出血，液体外溢，血流动力学异常
淋巴管损伤	乳糜胸
锁骨、肋骨或脊椎损伤	骨髓炎
臂丛损伤	肢体异常
空气栓塞	心脏停搏
心律失常	心脏停搏
感染	败血症
瓣膜损伤	心内膜炎

动脉导管术

动脉导管术可作连续血压监测和动脉血气取样。适应证包括恶性高血压、严重的心肌梗死、多发性外伤、心血管外科、肺水肿、肺炎和需非肠道的变性肌力或血管活性药物治疗的疾病（如心源性或感染性休克）。

步骤

典型的动脉导管是经皮插入至桡、股、腋、肱、足背和（在儿童中）颞动脉。较多采用的是桡动脉；股动脉并发症较少，但在血管旁路外科手术后或远端血管出现功能不全时应避免采用（防止进一步缺血）。在经皮插入失败时，应做切开术。

在做桡动脉导管术前，Allen 试验（手指压迫两侧尺和桡动脉使手掌变白，在两侧动脉放松时产生充血）能测定一旦发生桡动脉闭塞是否有足够的尺动脉侧支血流灌注手掌。如先压迫尺动脉再放松后 8 秒种内不产生再灌注，则不应进行动脉导管术（参见第 212 节雷诺病和现象中的 Allen 试验）。

资料分析

动脉导管测得到的血压往往比血压计要高。最初向上一跳，最大的收缩压，在舒张压和平均血压下降时所测得的两点距离越远则脉压越大。血气分析在下面第 64 节心脏导管术中讨论。

并发症

桡动脉导管术 最显著的并发症是由于血栓形成或栓塞、内膜剥离、导管部位痉挛所引起的前臂和手的缺血性坏死。动脉血栓形成的危险性与动脉内径呈反比（可解释女性发生率多于男性）以及和导管术的间期直接有关。动脉闭塞几乎都见于导管拔除后再次插导管时。

股动脉导管术 在引导线插入时常发生插入部位的出血和动脉栓塞。发生血栓形成和远端缺血远低于桡动脉导管术。

腋动脉导管术 血肿形成虽不常见但需紧急处理，因为肱神经受压迫可引起永久性周围神经病变。冲洗腋动脉导管可带入空气或血块。为避免栓子的神经后遗症，应选择左侧腋动脉插导管（左腋动脉分支较右侧距颈动脉血管远）。如出现局部或全身感染体征时应拔除导管。

肺动脉导管术

肺动脉导管（气囊顶端，漂浮导管）虽广泛使用却不能表明能降低发病率和死亡率。一些研究报道这些导管作用于治疗仅占 50% 的病人。然而，肺动脉导管结合其他客观和临床资料是有助于危急病人的处理。肺动脉导管的可能适应证列于表 198-4。

步骤

一旦当导管顶端进入上腔静脉时，部分气囊充气以使血流引导导管进一步推

表 198-4 肺动脉导管适应证

血流动力学监测	心脏疾病
心脏外科	并发心力衰竭
伴有明显心脏疾病病人的外科	并发心肌梗死
伴有明显心脏疾病病人的术后护理	心包填塞
危重疾病病人的术后护理	并发心律失常
血流动力学不稳定	室间隔破裂
休克	急性瓣膜反流
心源性	主动脉瓣
低容量性	三尖瓣
感染性	二尖瓣
神经源性	肺部疾病
容量状态评价	肺高压
使用变性肌力药物	伴发肺栓塞
	伴发肺充血

进。通过压力监测或偶可通过荧光屏来确定导管顶端的位置。收缩压突然增加约 30mmHg 提示导管进入了右心室；舒张压是相同于右心房或腔静脉压。当导管进入肺动脉，收缩压相等于右心室，但舒张压却高于右心室舒张末期压力和中心静脉压，如脉压变窄。导管进一步推进使球囊嵌入远端肺动脉。以胸部 X 线确定合适的定位。

资料分析

在进入肺动脉之前可以研究右心房和右心室的压力和波形以及获得心排血量（见下文心脏导管术）。

肺动脉压 用气囊漂浮导管可记录收缩压（正常 15~30mmHg）和舒张压（正常 5~13mmHg）。舒张压与楔嵌压呈良好一致性。当继发于原发性肺部疾病（如肺纤维化、肺动脉高压）使肺血管阻力升高时，舒张压超过楔嵌压。

肺动脉楔嵌压 用充气气囊，导管顶端记录到肺静脉的静息反压。肺动脉楔嵌压（PAWP）正常为 1~15mmHg，与左心室舒张末期压力（LVEDP）相等，除非有二尖瓣狭窄，用于呼气末正压高水平（>10cmH₂O），当肺动脉气囊过度充气时导管不能良好定位，肺泡压力超过肺静脉压力或严重的肺动脉高压使气囊不能嵌入。

左心室顺应性改变（如由于心肌梗死、心包积液或后负荷增加）使 LVEDP 和左室舒张末期容积（LVEDV）之间关系改变。此时，不论 LVEDP 和 PAWP 都不能准确反映 LVEDV（左室顺应性改变越大，表示左室功能的 PAWP 可信性越低）。然而可以在床边使用放射性核素显像直接测量 LVEDV。

混合静脉血氧合 混合静脉血包括来自于上腔和下腔静脉经过右心到肺动脉的血液。当气囊是漂浮时从肺动脉导管远端取血液样本。混合静脉血氧含量降低的原因包括贫血、肺部疾患、碳氧血红蛋白、心脏低排血量、组织代谢需要增

加。 SaO_2 与 SaO_2 减去 SmvO_2 的比例确定了 O_2 释放的充足。理想的比例是 4:1, 对维持需氧生物代谢所需的最低可接受比例为 2:1。如持续监测 PmvO_2 时宜采用光学纤维肺动脉导管。

其他变异 使用肺动脉导管可计算出全身和肺血管阻力和右心室与左心室心搏做功 (RVSW, LVSW)。在快速输液后从测量 LVSW 和 PAWP 中建立 Starling 型心肌工作曲线。这些曲线可以反映出在不同充盈压时的心脏功能, 尽管也存在心脏顺应性不明原因的变化使结果常呈混乱。

并发症和注意事项

肺动脉导管特殊或较常见的并发症包括因导管在右心室内弯曲引起导管打结 (尤其在心力衰竭、心肌病或肺动脉压力升高的患者); 心律失常; 充气过度引起的肺梗死或气囊永久性楔入; 肺动脉穿孔; 心脏内穿孔; 瓣膜损伤; 和心内膜炎。

导管术之中和之后用心电图监测能确定心律失常。在任何时候导管楔入应 ≤ 30 分钟以防梗死和肺动脉穿孔, 此外, 除紧急情况外, 病人凝血状况应正常, [如凝血酶原 (PT)、部分凝血激酶时间 (PTT)]。

心脏导管术

心脏导管术常用来决定在冠状动脉疾病、先天性畸形、心力衰竭、急性心肌梗死或传导异常病人中机械干预技术的可行性。其提供了有关心脏腔室、冠状动脉、瓣膜、心肌和大血管的解剖信息。应用导管注射不透射线的制剂用以血管造影。记录通过心脏和穿过瓣膜的血流, 可计算瓣膜压力阶差、心排血量和血管阻力。也可行心内膜心肌活检和心内电活动评价。血气测定用于心脏分流的定位。

步骤

右心导管术 在成年人, 导管插于股、锁骨下、颈内或肘窝静脉。导管进入右心房, 经三尖瓣到达右心室, 穿过肺动脉瓣进入肺动脉 (见上文肺动脉导管术)。亦可作冠状窦选择性导管术。

左心导管术 从循环左侧获得信息方法包括: (1) 经皮穿刺股动脉或经皮穿刺或动脉切开右或左侧肱动脉行逆行动脉导管术; (2) 穿隔技术, 较少使用。在逆行技术中, 导管一般都能穿过主动脉瓣进入左心室, 即便当瓣膜狭窄时也不难。穿隔导管术是导管从右股静脉进入右心房, 穿过房间隔进入左心房, 然后经二尖瓣到达左心室。极少数, 逆行或穿隔技术进不到左心室, 需要直接经皮穿刺。

资料分析

心内和动脉压 当导管通过心房、心室和肺动脉与周围动脉可分别测量压力 (正常值见表 198-5)。跨瓣的压力阶差能准确地评价瓣膜功能。正常压力搏动曲线见图 198-5。正常动脉压在第 197 节讨论。示意图见图 197-1。

表 198-5 心脏和大血管的正常压力

压力类型	平均值 (mmHg)	范围 (mmHg)
右房	3	0~8
右室		
收缩期峰值	25	15~30
舒张末期	4	0~8
肺动脉		
平均	15	9~16
收缩期峰值	25	15~30
舒张末期	9	4~14
肺动脉楔嵌压		
平均	9	2~12
左心房		
平均	8	2~12
A波	10	4~16
V波	13	6~12
左心室		
收缩期峰值	130	90~140
舒张末期	9	5~12
主动脉		
平均	85	70~150
收缩期峰值	130	90~140
舒张末期	70	60~90

二尖瓣或三尖瓣狭窄引起心房压力增高同时舒张早期压力下降减慢。在二尖瓣或三尖瓣关闭不全时，心室收缩产生一个显著的心房收缩 v 波。在主动脉压力曲线图中可以看到当主动脉狭窄时主动脉搏动脉波呈慢慢升起的升线波而主动脉关闭不全时搏动呈“陷落波”。泵衰竭的最早期指标之一可能是左心室舒张末期压力升高 $>12\text{mmHg}$ 或右心室 $>8\text{mmHg}$ 。心室舒张末期压力的持续升高往往伴有心脏扩大。当心室扩张能力降低时（如心内膜或心肌僵硬），心房压力曲线表现为一个 W 型；舒张早期急速

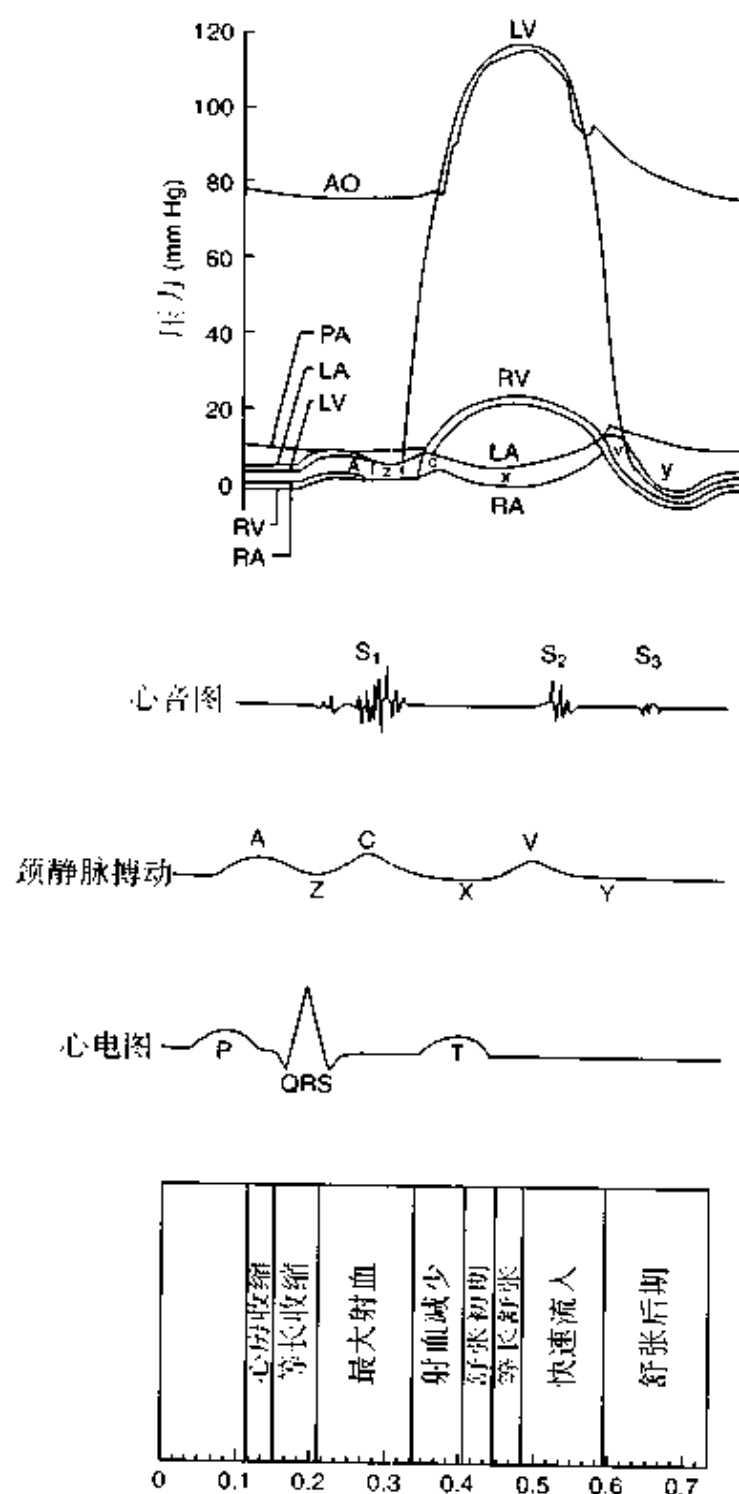


图 198-5 心动周期图解，表明大血管和心脏腔室的压力曲线、心音、颈静脉搏动波和心电图。AO = 主动脉；PA = 肺动脉；LA = 左心房；LV = 左心室；RA = 右心房；RV = 右心室。为了表达的目的，已修改了瓣膜活动之间的间期，已延长了 Z 点

下降(开瓣效应),随后是因基线降低引起的陡急下降,随后出现一个平台。在心室充盈受限制(如缩窄性心包炎、心包填塞、浸润型心肌病、偶见的两侧心室衰竭)时,心室压力曲线的舒张早期成分呈突然一个骤降而继以一个平台(类似于一个平方根符号)。

正常时,右心房收缩压低于右心室,但是舒张压是相同的;在三尖瓣关闭不全时,心房收缩压升高,压力曲线相似于心室。正常时,在收缩期时左心室和主动脉之间无压力阶差;但来自于主动脉和一些来自于全身动脉压力曲线之间存在明显的差别。和中央主动脉相比,远端动脉的脉压要高出30%~40%(见上文动脉导管术)。左室舒张压力加上准确的左心室容量资料,能帮助判断左心室顺应性功能。

血液气体 在心脏内和大血管不同水平采集的血氧含量有助于发现中央分流以及流量和方向。正常值见表198-6。正常时氧含量最大差异是位于肺动脉和左心室之间达0.5ml/dl;右心室和右心房之间为0.9ml/dl;左心房和上腔静脉之间为1.9ml/dl。如在某个心腔的血氧含量超过心腔邻近的氧含量值很多,在这个水平可能有一个左向右分流存在。如血氧饱和度低于正常(95%)而无肺部疾病、肺充血和肺泡换气不足时则应极度怀疑有右向左分流。在分流部位以外循环右侧采集的血液标本中动脉血氧不饱和伴氧含量增加提示为双向分流。生理性分流计算公式为:

$$(Q_s/Q_t)(\%) = [(C_{\alpha O_2} - C_{a O_2}) / (C_{\alpha O_2} - C_{v O_2})] \times 100$$

表198-6 血液和血液气体的正常值

测 量	正常值
氧含量	$[\text{血红蛋白} \times 13.6 \times (\text{饱和度}\% / 100)] + (\text{PO}_2 \times 0.0031)$
动脉氧饱和度	95%
肺动脉氧饱和度	75%~80%
全血氧容量	17~21ml 氧/dl 血液
动脉氧含量	16.5~20ml 氧/dl 血液
混合静脉氧含量	10~16ml/dl 血液
pH(动脉血浆)	7.31~7.41
二氧化碳结合力(静脉血浆)	21~30mEq/L
动脉二氧化碳含量(全血)	20~25mEq/L
动脉和肺泡二氧化碳张力 (肺动脉二氧化碳)	37~41mmHg

Q_s 是分流, Q_t 是总血流, $C_{\alpha O_2}$ 是毛细血管血氧含量; $C_{a O_2}$ 是动脉血氧含量, $C_{v O_2}$ 是混合血氧含量。

心排血量和血流 心排血量 (CO) 是心脏每分钟射出血的容量 (正常范围静息时为 4~8L/min)。CO 显示与体表面积呈相关并以心脏指数 (CI) L/min/m² 体表面积 (如, CI = CO/体表面积) 来表示。体表面积可根据 DuBois 身高 (ht) - 体重 (wt) 公式来计算, (表 198-7 是 CI 和有关测量的正常值):

$$\text{体表面积 } m^2 = (\text{体重 } kg)^{0.425} \times (\text{身高 } cm)^{0.725} \times 0.007184$$

计算 CO 有多种方法, 最常使用是 Fick 指示剂稀释曲线测定法和温度稀释技术 (表 198-8)。

表 198-7 心脏指数正常值和相关检测

检 测	单 位	标准差
氧摄取	143ml/min/m ²	14.3
动静脉氧差	4.1dl	0.6
心脏指数	3.5L/min/m ²	0.7
每搏指数	46ml/每搏/m ²	8.1
周围总阻力	1130dynes-sec-cm ⁻⁵	178
肺总阻力	205dynes-sec-cm ⁻⁵	51
肺小动脉阻力	67dynes-sec-cm ⁻⁵	23

表 198-8 心排血量公式

Fick 技术

$$CO = \frac{\text{肺吸收氧 (ml/min)}}{(1.36 \times \text{血红蛋白}) \times (Sa_{O_2} - Sv_{O_2})}$$

指示剂 - 稀释技术

$$CO = \frac{\text{注入量 (mg)}}{\int_0^\infty C(t) dt}$$

在每次间隔染料浓度的总数 (C) 重新命名
热稀释技术

$$\frac{(T_B - T_I) \times \text{注射量 (ml)} \times 53.5}{\int_0^\infty T_B(t) dt}$$

T_B - T_I 是身体与注入温度之间的差异; 在
每次间隔温度变化的总量重新命名 (t)

心肌能量学 冠状窦血液中乳酸: 丙酮酸浓度的比例增大表明在心肌内的代谢时氧供减少, 从而引起厌氧代谢的变化。在冠状动脉疾病中心肌枸橼酸盐的提取显著降低。然而临床上冠状动脉血流的主要问题趋向于局部区域的血流降低, 因而最好以血管造影来证实。

禁忌证和并发症

相对禁忌证包括肾功能不全, 凝血疾病, 发热或全身感染, 心室应激, 失代偿心衰, 及对比造影剂过敏而未作适当的预先用药的病人。

最严重的心导管术并发症是死亡 (0.1%~0.2%)。心肌梗死 (0.1%) 和脑血管意外 (0.1%) 可引起明显发病率。其他并发症包括心律失常, 血管迷走神经的反应, 感染, 造影剂过敏反应。导管术部位的局部血管损伤可引起假性动脉瘤, 动静脉瘘和出血。

心血管造影术

在心脏导管中为了确定任何心脏腔室、大血管或冠状血管需进行这种放射造

影技术。

步骤

当怀疑有异常时，应以较高压力将造影剂（通常为碘化合物）注入至病变部位或注入腔室中。在瓣膜关闭不全时，亦以较高的压力将造影剂注入邻近瓣膜的腔室中。

双平面心血管造影术可提供腔室和大血管的一种三维图像。与静止的片子不同，在注射造影剂的过程中可以用心脏电影进行监测，其结果能同步以录像带记录并可立即回放。数字减影血管造影术适用于不活动的动脉和腔室电影血管显像。

右心室和肺动脉瓣 将造影剂直接注入至右心室尖部以记录三尖瓣功能和显示肺动脉瓣及瓣膜下区域和肺动脉近端。病人取正侧位时，右心室流出道显示清楚，并显示出肺动脉与主动脉的关系。偶然可看到室间隔缺损或右心室与主动脉之间的通连。

肺动脉 肺动脉造影是诊断急性肺栓塞的最有决定性意义的技术；腔内充盈缺损或动脉呈突然中断具有诊断性。造影剂注入至肺总动脉或右心室流出道，为了安全也可用较少的造影剂选择性地注入到一侧或二侧肺动脉。

左心房 空间占位病变（如粘液瘤、血块）是左心房充盈不全的常见原因，但超声心动图是诊断这些病变可选用的方法。将造影剂直接注入这些左心房来显示这类病变可能是危险的；而取代的是可安全使用的左旋位的肺血管造影（如染料从肺静脉充盈到左心房）。

左心室 30°~45°的右前斜位投影最佳地显示左心室长轴和左心室室壁瘤或前壁运动失调的区域，并将左心房与左心室分开，从而可看到二尖瓣反流。左前斜位投影可分清左心室流出道和主动脉瓣下区域以及室间隔和左心室后壁的运动。电影血管造影用于评价左心室容量，室壁运动和作功。在单平面或双平面心血管造影中明确左心室的大小和容积后，可计算出收缩末期和舒张末期容积和射血分数。

主动脉 以60°左前斜位或左侧位投影将造影剂注入至升主动脉能清楚地看到主动脉瓣反流。主动脉缩窄、动脉导管未闭、主动脉剥离也可从主动脉血管造影中得到证实。

冠状动脉 冠状动脉血管造影的适应证包括不稳定性心绞痛（包括心梗后心绞痛，合适药物治疗无效或不能完全缓解）；不典型性胸痛；通过瓣膜置换能纠正的瓣膜病，尤其伴有晕厥或有心绞痛史的病人；和无法解释的心力衰竭，可能由于左心室室壁瘤引起。

生理作用和并发症

注射后一般都有一过性灼热感，尤其是在头部和脸部。心血管反应包括心动过速、全身血压轻微下降、心排血量增高。较轻的副作用见恶心、呕吐和咳嗽。

严重的并发症（如心脏停搏、过敏反应、休克、抽搐、发绀，肾脏毒性）很少见。红细胞比积高的病人容易有血栓形成。在血管造影术前红细胞比积应 $<65\%$ 。过敏反应可能包括荨麻疹和结膜炎，一般采用静脉注射苯海拉明 50mg。极少见反应为支气管痉挛、喉部水肿和呼吸困难，治疗用沙丁胺醇或肾上腺素。当导管顶端触及心室内膜常见有室性心律失常，但室颤甚少见。造影剂，都是高张性的，经肾脏排泄的。

经皮腔内冠状动脉成形术

经皮腔内冠状动脉成形术（PTCA）的适应证用于因粥样硬化造成的冠状动脉狭窄的血管重建中。在心肌梗死的最初治疗时急诊 PTCA 比溶栓治疗更为优越和更具费用效益。然而，许多中心限制用于溶栓治疗为禁忌证的病人。心肌梗死病人发生或出现心源性休克应以 PTCA 治疗而不用溶栓治疗。溶栓治疗失败仍进行性缺血或临床呈恶化的病人应保留 PTCA 治疗。最终，选择性 PTCA 可用于心肌梗死后病人在出院前仍反复发作或诱发的心绞痛。

步骤

以带有引导管的导管置于冠状动脉开口，使顶端为球囊的导管进入冠状动脉。将球囊位于狭窄处然后充气扩张血管。结束后作血管造影以证实任何变化。

在血管成形术之中和之后使用各种抗凝治疗以减少球囊扩张部位血栓形成的发生率。钙阻滞剂和硝酸酯类也可减少冠状动脉痉挛。

在血管成形术后最初 6 个月内再狭窄发生率是很高的，达 35%。大多数再狭窄病人需要再次作血管成形术，少数需要外科血管重建术。

冠状动脉支架正越来越多用于减少再次血管重建术的需要。短的非再狭窄病变同时伴有自身较大的冠状动脉，在短期内冠状动脉支架减少了再次血管重建的需要。对再狭窄病变、急性心肌梗死、长的病变、弥漫性疾病和急性闭塞使用支架仍需进一步研究。

禁忌证

绝对禁忌证包括左冠状动脉主干明显梗阻而无非梗阻旁路移植到左前降支或左回旋支的保护以及缺乏心脏外科支持。相对禁忌证包括凝血疾病或高凝状态，弥漫性血管疾病没有局部可扩张的病变血管，单一血管病变但其提供所有的心肌灌注，冠脉全部阻塞， $<50\%$ 狭窄，急性心肌梗死行血管成形术的病人其非缺血心肌区域的灌注血管。

并发症

PTCA 并发症有许多相似于心血管造影（见上文），但死亡和发作心肌梗死的危险性很大。PTCA 特有的并发症为突发性冠状动脉闭塞和再狭窄。突发闭塞见于 4% 的病人；其可能为继发于痉挛、剥离或血栓形成。治疗包括药物、支架或在大多紧急情况下作主动脉内球囊反搏或急诊冠状动脉旁路手术。

第199节 动脉高血压

原发性或继发性的收缩压和/或舒张压的升高。

(妊娠高血压讨论参见第250节)

患病率

在美国估计有近5000万高血压患者(收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ 和/或舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$,或服用抗高血压药物)。原因不明的是,在美国高血压患病率趋于降低(表199-1)。黑人成人中高血压发病(32%)常大于白人(23%)或美国的墨西哥成年人(23%),黑人中的发病率和死亡率都比较高。舒张压在55或60岁以前随年龄而增加。

表199-1 美国女性和男性高血压的患病率

种族和少数 民族组	患病率% (SE)	年龄校正患病率* % (SE)	估计人口, n (SE)*
非拉丁美洲黑人	28.4 (1.4)	32.4 (1.1)	5672 (427)
男性	29.9 (2.0)	34.0 (1.6)	2664 (209)
女性	27.3 (1.5)	31.0 (1.0)	3008 (252)
非拉丁美洲白人	24.6 (1.0)	23.3 (0.7)	34697 (2746)
男性	25.6 (1.3)	25.4 (1.2)	17259 (1642)
女性	23.8 (1.1)	21.0 (0.9)	17438 (1334)
美国的墨西哥人	14.3 (1.3)	22.6 (0.8)	1143 (124)
男性	14.6 (1.4)	23.2 (1.1)	604 (68)
女性	14.0 (1.3)	21.6 (1.0)	539 (66)
总计*	24.0 (0.9)	24.2 (0.6)	43186 (2427)
男性*	24.7 (1.2)	25.9 (1.0)	21287 (1490)
女性*	23.4 (0.9)	22.2 (0.8)	21900 (1238)

*年龄校正为1990年人群,非制度化人口。

*以千计。

*包括种族和少数民族组,不分别显示。

SE=标准误

单纯收缩期高血压(ISH—收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$,舒张压 $< 90\text{mmHg}$)的患病率也随年龄而增加至少到80岁以前。如考虑到舒张性高血压和ISH者,则在65岁以上有 $> 50\%$ 的黑人和白人男性和 $> 60\%$ 的女性存在高血压。在这两个种族中女性的ISH患病率大于男性。流行病学资料主要来自大规模的筛选方案如国家健康和营养检测调查,其取决于在一次随访中单次或多次的血压检测。因此如整个过程都检测血压(降至均值),这些百分比要更高些。85%~90%的病例是原

发性的，5%或10%的高血压是继发于两侧肾实质性疾病，仅1%或2%的病例是由于一个潜在的可能治愈的情况引起的。

病因学和发病机制

原发性高血压 原发性高血压的病因学还不清楚；其多种多样的血流动力学和病理生理学改变决非由单一病因所致。遗传是一个倾向性因素，但确切的机制还不清楚，环境因素（如饮食中的钠、肥胖、紧张）似乎仅作用在遗传敏感者。来自于 Dahl 盐敏感鼠的游离灌注肾（遗传性地在喂饲高盐饮食产生高血压），即使在发生高血压之前并不像那些 Dahl 盐抵抗鼠那样快速地排泄水或钠。

发病机制必须通过产生血管收缩以提高总周围血管阻力（TPR）或是增加心排血量（CO），或两者兼有，因为血压等于心排血量（血流）乘以阻力。尽管血管内扩张和血管外液体容量被广泛认为是重要的，如此扩张后通过增加 CO（经增加静脉回心血量），通过增加 TPR（经产生血管收缩）或通过两者才能升高血压；但往往这两者都没有。

由于钠-钾泵（ Na^+ 、 K^+ -ATP 酶）的抑制或缺陷或由于对钠的通透性增高使跨细胞壁钠转运异常在一些高血压病例中曾阐述。最终结果是细胞内钠增加，使细胞对交感神经的刺激更敏感。因为钙跟随着钠转运，有推测细胞内钙的蓄积（而不是钠本身）对敏感性增加有作用。钠钾 ATP 酶可能在将去甲肾上腺素泵回到交感神经元灭活这神经递质中也起作用。因此可想象到，这个机制受到抑制时使肾上腺素的作用得到增强。钠转运缺陷在双亲患高血压而儿童为正常血压中已阐述。

交感神经系统的刺激升高血压，这在高血压或高血压前期病人中比正常血压病人往往多见。是否这种高反应性存在于交感神经系统本身还是存在于受神经支配的心肌和血管平滑肌尚不清楚，但在持续性高血压发生之前往往能被发现。静息时的快脉率，可能是交感神经活动增强的表现，众所周知为高血压的先兆。一些高血压病人在休息时循环血浆儿茶酚胺水平高于正常，尤其见于临床发病早期。

在原发性高血压病人中应用抑制交感神经活性的药物往往降低血压。然而，不能认为这就是足以说明交感神经系统是原发性高血压病因的有力证据。在高血压病人中，压力反射趋向于维持血压而不是抵制高血压，一个称之为“重复起动的压力调节器（resetting the barostats）”的现象，可能是高血压结果而不是原因。某些高血压病人存在去甲肾上腺素贮存缺陷，造成较多的去甲肾上腺素进入循环。

在肾素-血管紧张素-醛固酮系统，肾小球旁器帮助调节血容量和压力。肾素、肾小球旁器细胞颗粒内形成的蛋白水解酶，催化血管紧张素原转换为血管紧张素 I，属十肽。这个无活性产物经转换酶降解，主要在肺部但也在肾和脑部，属八肽，为血管紧张素 II，其具有强烈的血管收缩也刺激醛固酮释放。在血循环

中也发现了, 脱去天门冬氨酸的七肽 (des-ASP heptapeptide) (血管紧张素Ⅲ), 其活性相似于刺激醛固酮释放的血管紧张素Ⅱ一样, 但其升压活性小得多。

肾素的分泌至少受四种相互有关而不能排除的机制控制: 肾血管受体对入球动脉壁张力改变的反应; 致密斑受体对远端肾小管氯化钠浓度或释放率变化的反应; 循环的血管紧张素对肾素的分泌有一个负反馈效应; 和交感神经系统通过由 β 受体为介导的肾脏神经刺激分泌肾素。

原发性高血压病人的血浆肾素活性 (PRA) 往往是正常的, 但约 25% 受抑制, 而约 15% 可能升高。黑人和老年高血压中大多为低肾素水平。高血压急进 (恶性) 期多伴有 PRA 增高 (参见 228 节恶性高血压小动脉性肾硬变)。血管紧张素普遍被认为是肾血管性高血压 (见下文) 的原因, 至少在早期是如此, 关于肾素-血管紧张素-醛固酮系统在原发性高血压病人, 甚至在 PRA 升高的原发性高血压中的作用尚无一致意见。

镶嵌理论表明有多种因素支持升高的血压, 尽管最初只有一个异常因素起作用; 如, 在交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮之间的相互作用。肾脏内肾小球旁器的交感神经支配能释放肾素; 血管紧张素刺激大脑自主中枢增加交感冲动发放。血管紧张素也刺激醛固酮产生, 后者导致钠潴留; 细胞内钠过多则增强了血管平滑肌对交感刺激的反应性。

高血压引起更多的高血压病。当高血压由于某些易于确定的原因 (例如, 来自于嗜铬细胞瘤释放的儿茶酚胺, 来自于肾动脉狭窄的肾素和血管紧张素, 来自于肾上腺皮质腺瘤分泌的醛固酮) 引起后不久, 即有其他机制参与形成高血压病。由于长期高血压引起小动脉的平滑肌细胞发生肥大和增生, 使管腔口径变小, 从而增加 TPR。另外, 在小动脉壁增厚时, 肥大的平滑肌细胞有轻微缩短就使已有狭窄的管腔半径要比肌肉和管腔正常时更大程度地缩小。这一点可能就是为什么长期高血压, 针对继发原因进行手术也不太可能使血压恢复正常的原因。

血管扩张物质的缺乏而并不是血管收缩物质的过剩 (如血管紧张素、去甲肾上腺素) 也可引起高血压。有人正在开始研究产生强有力的血管扩张物质缓激肽的血管舒缓素系统。肾脏髓质提取物中含有血管扩张物质, 包括一种中性脂质和一种前列腺素; 因肾实质疾病或作双侧肾切除术造成这些血管扩张物质缺乏时使血压升高。对钠和水平衡敏感的中度高血压是无肾脏者的特征 [肾功能缺乏性 (renoprival) 高血压]。

内皮细胞产生强烈的血管扩张剂 (一氧化氮、前列环素) 和最强烈的血管收缩剂, 内皮素。因此, 内皮细胞功能不全对血压有很大影响。内皮细胞在高血压中的作用已作观察。初步发现高血压者有一氧化氮活性降低的证据。

继发性高血压 继发性高血压伴有肾实质疾病 (如慢性肾小球肾炎或肾盂肾炎、多囊肾疾病、肾结缔组织疾病、尿路梗阻) 或嗜铬细胞瘤、库欣综合征、原

发性醛固酮增多症、甲状腺功能亢进、粘液性水肿、主动脉缩窄或肾血管疾病(见下文肾血管性高血压)。也可因伴有过量饮酒、口服避孕药、拟交感药、皮质类固醇、可卡因或甘草引起。伴有慢性肾实质疾病的高血压来自于肾素依赖机制和容量依赖机制的相结合。在大多病例中,周围血不能证实有肾素活性增加,而细心关注液体平衡常可控制血压。

高血压继发原因的诊断及治疗详见本手册其他章节。本讨论的其余部分似乎完全着重于原发性高血压。

病理学

原发性高血压早期不发生病理学改变。最终,发展为全身的小动脉硬化;尤其以肾脏为明显(肾硬化)和以中层肥厚和透明样变为其特征。肾硬化是原发性高血压的标志。左心室肥厚到最终逐渐发展为扩张。在高血压病人中,冠状动脉、脑动脉、主动脉、肾动脉和周围动脉粥样硬化很常见并且很严重,是因为高血压加速形成粥样硬化。对中风而言,高血压比动脉硬化性心脏病更具有重要的危险因素。高血压病人的穿入动脉(尤其在基底神经节),常常发现极小的 Charcot-Bouchard 动脉瘤,可能是颅内出血的来源。

血流动力学

并非所有原发性高血压的心排血量(CO)为正常以及TPR增加。在原发性高血压早期不稳定期间,由于CO水平增加而TPR却反而正常,与CO水平不相称。一段时间后TPR增加而CO恢复正常,此可能为自动调节作用。舒张压且固定的病人往往CO降低。大静脉在原发性高血压的病理生理学中作用很大程度上已被忽视,但疾病早期静脉收缩使CO增加可能是起作用的。

尽管一些病人血浆容量扩大,在血压升高时血浆容量一般趋于减少。以血流动力学、血浆容量和PRA的改变说明原发性高血压不是单一原因的疾病及疾病不同时期涉及的发病机制也不一样。

当舒张压增高时肾血流量逐渐降低和小动脉开始硬化。GFR仍是正常直到疾病晚期以前,其结果滤过分数是增加的。冠状动脉、脑动脉和肌肉血流仍得以维持,除非在这些血管床中伴有严重的动脉粥样硬化。

由嗜铬细胞瘤、原发性醛固酮增多症、肾动脉疾病和肾实质疾病引起的高血压在没有心衰存在时CO正常或增高,而周围阻力往往是高的。由原发性醛固酮增多症或肾实质疾病引起的高血压血浆容积趋向增加,而在嗜铬细胞瘤中可低于正常。

收缩期高血压(伴正常舒张压)不是一个独立的疾病。其往往由于CO或搏出量增加(如原发性高血压的不稳定期、甲状腺功能亢进、动静脉瘘、主动脉瓣反流);老年人伴正常或低的CO,则往往反映了主动脉和其主要分支失去弹性(动脉硬化性高血压)。

症状和体征

原发性高血压一般无症状,除非靶器官发生并发症(如左心室衰竭、动脉粥样硬化性心脏病,伴或不伴脑卒中的脑血管功能不全、肾功能衰竭)。然而,由于严重高血压产生的高血压脑病的症状和脑水肿在下面讨论。眩晕、面红、头痛、乏力、鼻衄和神经过敏也并非是由无并发症高血压所引起。

第四心音和心电图上出现增宽,切迹的异常P波是高血压心脏病的最早期体征。超声心动图左心室肥厚的证据见于后期。胸部X片多为正常直到高血压心脏病晚期呈现扩张。主动脉夹层动脉瘤或漏血动脉瘤可以是高血压的第一个体征并可见于未经治疗的高血压。多尿、夜尿症是肾脏浓缩功能减退,蛋白尿、微量血尿、管型尿和氮质潴留是肾小动脉硬化的晚期表现。

视网膜改变可包括视网膜出血、渗出、视乳头水肿和血管意外。根据视网膜改变,Keith、Wagener和Barker将高血压分成为具有重要预后应用价值的组别:第1组—仅有视网膜小动脉收缩;第2组—视网膜小动脉收缩和硬化;第3组—除血管改变外还有出血和渗出;第4组(恶性高血压)—视乳头水肿。

诊断

原发性高血压的诊断取决于反复测量收缩压和/或舒张压高于正常并排除继发病因。

在病人诊断为高血压前每3天至少应测量两次血压(表199-2)。对于低范围的高血压病人以及尤其是血压显著波动的病人应更多地测量血压。婴幼儿的血压正常是较低的(参见第256节筛选)。病人休息>5分钟后偶然发生的较高水平血压提示为血压的不稳定,可能是持续性高血压的前奏。例如,办公室或白大衣高血压就是在医生办公室血压呈持续升高而在家或动态血压监测时却正常。

表 199-2 成年人血压的分级*

级 别	收缩压 (mmHg)		舒张压 (mmHg)
最理想	<120	和	<80
正常	<130	和	<85
正常高限	130~139	或	85~89
I级高血压(轻度)	140~159	或	90~99
II级高血压(中度)	160~179	或	100~109
III级高血压(重度)	≥180	或	≥110

*高血压分级取决于初期筛选后两次或更多次随访以对每一例作两次或更多次的平均读数。

对高血压病人最基本或最低限度应进行病史和体格检查,以及CBC、尿液分析,血清分析(肌酸;钾;钠;葡萄糖;总胆固醇;高密度和低密度脂蛋白胆固醇),和心电图检查。较严重的高血压和较年轻的病人应作更大范围的检查。动态血压监测、肾闪烁图、胸片、嗜铬细胞瘤筛选试验,肾素-钠图不属常规检测。

周围血浆肾素活性对诊断或选择药物无帮助，但对于冠心病可能是一个独立的危险因素（但不对于脑卒中或总的心血管死亡率）。

嗜铬细胞瘤（参见第9节）分泌儿茶酚胺，它除了升高血压外，往往会产生一些使医生警惕为嗜铬细胞瘤可能的症状（头痛、心悸、心动过速、多汗、震颤、面色苍白的各种组合）。儿茶酚胺（如肾上腺素、去甲肾上腺素）最终在体内代谢为共同产物，3-甲氧基-4-羟基苦杏仁酸，常称之为香草苦杏仁酸（VMA）。尿或血浆儿茶酚胺浓度的增加或尿甲氧基肾上腺素和VMA浓度增加用以证实诊断。

不是由于利尿药引起的低钾血症应考虑为原发性醛固酮增多症。在高血压过程中，早期出现蛋白尿、管型尿或伴与不伴氮质潴留的微量血尿均有力提示为原发性肾脏疾病。当高血压病人年龄小于30岁，其股动脉搏动消失或呈明显减弱和延迟时可作为推测主动脉缩窄的证据。库欣综合征、结缔组织病、妊娠中毒症、急性叶淋病、甲状腺功能亢进、粘液性水肿、肢端肥大症、某些中枢神经系统疾病和原发性醛固酮增多症必须予以排除；这些疾病在手册中另处讨论。

预后

一个不治疗的年轻高血压病人，早年是处于残疾或致命的左心室衰竭、急性心肌梗死、脑出血或梗塞或肾功能衰竭的很大危险中。高血压是脑卒中的最重要的易发危险因素。对冠状动脉粥样硬化易患的三个危险因素（另为吸烟和高胆固醇血症），高血压是其中之一。血压越高，视网膜改变越严重，预后越差。在视乳头水肿为特征的第4组或恶性高血压中<5%以及以眼底改变的第3组病人中<10%，如不治疗而存活1年。有效的药物控制高血压将预防或阻止大多数的并发症以及延长单纯收缩性高血压或舒张性高血压病人的寿命。在治疗高血压病人中最常见的死亡原因是冠状动脉疾病。收缩期血压对预示致命和非致命的心血管事件比舒张期血压更重要。在一项多危险因素干涉试验筛选的男性随访中，总死亡率与收缩期血压呈相关，与舒张期血压不相关。

治疗

原发性高血压不能根治，但治疗可改变其病程。据估计，在美国仅有24%的高血压病人血压控制在<140/90mmHg，有30%不知道他们患有高血压。

生活习惯改变 额外休息，延长假期，中度减轻体重和限制钠盐摄入都不如抗高血压药物治疗有效。无并发症的高血压病人只要他们的血压被控制则不需要限制活动。饮食控制能有助于控制糖尿病、肥胖和血脂异常。在1级高血压，如将体重减至理想水平，限制钠摄入每天<2g以及酒精消耗每天<30ml可不必使用药物治疗。应鼓励稳健的运动。吸烟则应明确地不鼓励。

抗高血压药物治疗 大多作者同意病人的收缩压平均为140~159mmHg和/或舒张压为90~94mmHg，如生活习惯改变后不能使血压正常，应接受抗高血压药物治疗。对1级高血压病人药物治疗的好处尚不明确。也无资料说明抗高血压

治疗对临界高血压的效果。当出现靶器官损害或其他危险因素时，或当收缩压 $\geq 160\text{mmHg}$ 和/或舒张压 $\geq 100\text{mmHg}$ 时，不必等待去改变生活习惯所产生的不明确结果而拖延药物治疗。心力衰竭、有症状的冠状动脉粥样硬化、脑血管疾病和肾功能衰竭需要紧急和果断的抗高血压治疗。

在老年人试验中表明抗高血压治疗明显有益于收缩性高血压。收缩压 $\geq 160\text{mmHg}$ 和舒张压 $< 90\text{mmHg}$ 的 ≥ 60 岁病人中，氯噻酮（如必要加用阿替洛尔）降低脑卒中发生率（36%）和其他主要的心血管事件。在中老年和年迈二者中也均有好处。目标是降低收缩压至 $< 160\text{mmHg}$ 以及对那些治疗前收缩压达 $160\sim 179\text{mmHg}$ 病人至少要降低 20mmHg 。

除了大于65岁的病人外，治疗目标应使血压降低 $< 135/80\text{mmHg}$ 或接近这个能耐受的水平。回顾性研究表明如舒张压降低至 $< 85\text{mmHg}$ 而冠心病死亡率却增加，尤其对原先已有动脉粥样硬化性心脏病临床依据的病人（称为J曲线）。然而，其他一些研究未证实这一点，大多的报道即使观察到舒张性血压有J曲线，但未发现收缩性血压有J曲线。一般认为，让病人在家里测量血压是有利的，先决条件为病人或家庭成员曾受过系统指导从而进行密切监测并需定期认真校准血压计。

初期药物治疗应选用利尿药或 β 阻滞剂，除非对这些药物有禁忌而对其他种类药物有适应证。如这些药物无效果，改用其他合适类型药物作为最初治疗的包括钙阻滞剂、ACE抑制剂、血管紧张素II受体阻滞剂、 α_1 -肾上腺素能阻滞剂和 α - β 阻滞剂（表199-3）。然而，在前瞻性随机试验中，除尼群地平，一种二氢吡啶类的钙阻滞剂，没有一种能降低心血管发病率和死亡率，而利尿药或 β 阻滞剂作为最初治疗已表明对心血管和脑血管发病率和死亡率都有益处。单纯收缩性高血压的老年病人中尼群地平明显地降低致命和非致命的脑卒中但不降低冠心病事件。

初期药物的选择应参考病人年龄和种族以及考虑到某些药物的禁忌证情况或存在合并的疾病（如哮喘和 β 阻滞剂）以及对某些药物的特殊适应证（如心绞痛和 β 阻滞剂或钙阻滞剂）。在退伍军人管理局单一药物治疗男性高血压试验中，黑人患者对钙阻滞剂反应最佳（地尔硫草）。双氢克尿塞在年龄大于60岁的白人或黑人男性中其效果优于年轻病人。 β 阻滞剂阿替洛尔在白人中效果优于黑人，而与年龄无关。种族和年龄仅作参考，因为存在许多的例外。

如初期药物无效果或引起难以耐受的不良作用，应以另一种作为替代（连续单一治疗）。反之，如先前药物仅呈部分有效但耐受良好，则增加剂量或加用第二种不同类型的药物。初期治疗不推荐使用中枢作用的交感神经抑制药物，因为它们有较大的不良作用。然而，它们是有用的，可以小剂量结合一大群其他药物应用。一种直接的血管扩张剂（肼苯达嗪或长压定）可与利尿药合用以预防液体潴留，与 β 阻滞剂合用以防止反射性心动过速。

表 199-3 抗高血压药物的初期治疗

药 物	适应证或病人特性	药 物	适应证或病人特性
利尿药*	老年人 黑人 肥胖 慢性心力衰竭 慢性肾功能衰竭 (祥性利尿药)	长效钙阻滞剂 (接前)	偏头痛 (维拉帕米和地尔硫草) 老年人单纯收缩性高血压 (二氢吡啶类)*
β -阻滞剂*	年轻人 白人 高动力循环 心绞痛 心肌梗死后 (心脏保护作用)** 偏头痛 老年性震颤 心房颤动 (以控制心室率)* 阵发性室上性心动过速*	ACE 抑制剂	妊娠为禁忌证 年轻人 白人 收缩功能不全引起的左心室衰竭* I 型糖尿病合并肾病* 慢性肾病的重度蛋白尿和糖尿病肾小球硬化 其他药物无效
长效钙阻滞剂	老年人 黑人 心绞痛 心房颤动控制心室率 (维拉帕米和地尔硫草) 阵发性室上性心动过速 (维拉帕米和地尔硫草)	血管紧张素 II 受体阻滞剂	妊娠为禁忌证 年轻人 白人 ACE 抑制剂有适应证但引起咳嗽状况
		α -肾上腺素能阻滞剂	前列腺增生 糖尿病 血脂异常

* 随机试验报道减少发病率和死亡率。

* 无内源性拟交感活性的 β -阻滞剂。

除了严重的高血压外一般在治疗开始采用单一药物。无论如何,利尿药和 β -阻滞剂或 ACE 抑制剂能合用,虽每种药物其成分均不到治疗剂量而合在一起则有抗高血压作用而且不良作用很小。在美国 1 或 2 级高血压是合用二种药物作为初期治疗 (表 199-4)。对严重或持续性高血压有必要合用三或四种药物。

所有噻嗪类衍生物和其同一种类的药物在等同剂量时有相同效果 (表 199-5)。美托拉宗 (metolazone)、吲达帕胺和祥利尿药呋塞米、布美他尼 (bumetanide)、依他尼酸 (ethacrynic acid) 和托拉塞米 (torasemide) 虽作用不比噻嗪类强,但适合用于慢性肾功能衰竭病人。利尿药的抗高血压作用似乎是由于适度降低血浆容量和可能通过细胞内钠流向细胞外液使血管反应性降低所致。

对于已使用洋地黄并还使用排钾利尿药的病人,有心脏病史,有异常心电图,有异位心律或心律失常,或在应用利尿药时发生异位心律或心律失常的病人,建议补钾或应用保钾利尿药。远曲小管保钾利尿药 (安替舒通、氨苯蝶啶、阿米洛利) 不引起低钾血症、高尿酸血症或高糖血症,但在控制高血压方面不如噻嗪类那样有效。为了治疗或预防低钾血症并取代补钾,在噻嗪类治疗中加用安替舒通 25~100mg/d,氨苯蝶啶 50~150mg/d 或阿米洛利 5~10mg/d。

表 199-4 动脉高血压的联合用药

β -阻滞剂和利尿药	普萘洛尔和氢氯噻嗪 [*] 酒石酸美托洛尔和氢氯噻嗪 [*] 阿替洛尔和氯噻酮 [*] 马来酸噻吗洛尔和氢氯噻嗪 [*] 富马酸比索洛尔和氢氯噻嗪 [*]
ACE 抑制剂和利尿药	卡托普利和氢氯噻嗪 [*] 盐酸贝那普利和氢氯噻嗪 [*] 赖诺普利和氢氯噻嗪 [*] 马来酸依那普利和氢氯噻嗪 [*]
钙阻滞剂和 ACE 抑制剂	氨氯地平 and 盐酸贝那普利 [*]
血管紧张素 II 受体阻断剂和利尿剂	氯沙坦和氢氯噻嗪 [*]

^{*} 不适用于初期治疗。

^{*} 适用于初期治疗。

利尿药的不良反应是性功能障碍，比其他初期治疗药物为多见。利尿药的代谢不良作用（低钾血症、低镁血症、高尿酸血症、高钙血症、高脂血症）是与剂量相关，如处理适当，一般不妨碍利尿药应用。安替舒通能引起乳房触痛，男性选择保钾利尿药宜用阿米洛利或氨苯蝶啶。

偶尔利尿药在敏感病人中促发临床 II 型糖尿病或使原有的 II 型糖尿病加重。大多糖尿病病人能耐受小剂量噻嗪类利尿药，尽管其能加重高胰岛素血症但在糖尿病控制方面极少或无影响。运动和减肥将有改善但不会消除这些不良作用。

噻嗪类以及相关利尿药能增加血清胆固醇（主要为低密度脂蛋白部分）和甘油三酯浓度，尽管有许多大于 1 年的长期研究没有发现这种不良作用。因此，浓度增加似乎仅见于敏感病人中，以治疗四周内明显，经低脂肪饮食可缓解。血清胆固醇或甘油三酯浓度升高对使用利尿药治疗高血压不是主要的禁忌证，因为脂质的反应可能在正常浓度病人中比高脂血症病人中多见。

少数病例使用利尿药产生高尿酸血症导致临床痛风的解释可能是遗传倾向。高血压检测随访方案在 3693 个高危者中 5 年内仅有 15 例痛风。利尿药产生高尿酸血症而无痛风时没有抗尿酸治疗的适应证，也无继续使用利尿药的禁忌证。对于初期治疗，利尿药要比改用其他药物便宜得多。

所有的 β -阻滞剂（表 199-6）在抗高血压效果方面是相同的。如病人合并糖尿病、慢性阻塞性周围动脉疾病或慢性阻塞性肺部疾病（COPD），应首选心脏选择性 β -阻滞剂（醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、美托洛尔）。无论如何，心脏选择性也只是相对的，当 β -阻滞剂剂量增大时选择性减弱。以至在出现严重哮喘或 COPD 伴明显支气管痉挛症状时心脏选择性 β -阻滞剂是禁忌的。在没有这些适应证下使用心脏选择性 β -阻滞剂并不比非选择性 β -阻滞剂优越。

表 199-5 用于治疗动脉高血压的口服利尿药

种类	药物	商品名	每日常用剂量	选择性不良作用	注释
噻嗪类和相 关利尿药	苄氟噻嗪	Naturetin	2.5~5mg	低钾血症, 除 高尿酸血症, 糖耐 量降低, 高胆固醇 血症, 高三酰甘油 血症, 高钙血症, 男 性性功能障碍, 乏 力, 皮疹	除吲达帕胺和美托拉 宗外, 在肾功能衰 竭时可能无作用; 增加低钾血症, 地 高辛中毒; 可增加 血钾水平
	氯噻嗪	Diuril	12.5~500mg		
	氯噻酮	Hygroton	12.5~50mg		
		Thalitone	15~50mg		
	氢氯噻酮	Hydro DTURIL	12.5~50mg		
		Esidrix	12.5~50mg		
		Microzide	12.5~50mg		
		Oretic	12.5~50mg		
	氢氯噻嗪	Diucardin	25~50mg		
	吲达帕胺	Lozol	2.5~5mg		
	甲氯噻嗪	Enduron	2.5~5mg		
	美托拉宗	Zaroxolyn	2.5~10mg		
		Mykrox	0.5~1mg		
袂利尿药*	布美他尼	Bumex	0.5~5mg ⁺	同噻嗪类和 相关利尿药 (除 高钙血症 外)	除在慢性肾功能衰竭 时作用外, 同噻嗪 类和相相关利尿药
	依他尼酸	Edecrin	25~100mg ⁺		
	呋塞米	Lasix	20~320mg ⁺		
	托拉塞米	Demadix	5~20mg		
保钾利尿药	阿米洛利	Midamor	5~20mg	高钾血症; 恶 心, 胃肠道 不适, 男子 女性型乳 房和月经 不规则 (安 替舒通)	在肾功能衰竭病人或 ACE 抑制剂治疗 的病人, 血管紧张 素 II 受体阻滞剂或 NSAID 治疗病人 引起高钾血症; 可 增加血锂水平
	安替舒通	Aldactone	25~100mg		
	氨苯蝶啶	Dyrenium	100~300mg		
联合应用噻 嗪类和保 钾利尿药	氢氯噻嗪/安替舒通 25mg/25mg	Aldactazide 25	1~2 片/天	见上面	见上面
	氢氯噻嗪/安替舒通 50mg/50mg	Aldactazide 50	1 片/天		
	氢氯噻嗪/氨苯蝶啶 25mg/37.5mg	Dyazide	1~2 粒/天		
	氢氯噻嗪/氨苯蝶啶 25mg/37.5mg	Maxzide 25	0.5~2 片/天		
	氢氯噻嗪/氨苯蝶啶 50mg/75mg	Maxzide	0.5~1 片/天		
	氢氯噻嗪/阿米洛利 50mg/5mg	Moduretic	0.5~1 片/天		

* 较大剂量用于肾功能衰竭病人。

* 每日剂量通常分 2 次给予。

表 199-6 用于治疗动脉高血压的 β -阻滞剂

药物	商品名	每日常用剂量	选择性不良作用	注释
醋丁洛尔 [*]	Sectral	200~800mg	支气管痉挛, 乏力, 失眠, 性功能障碍, 心衰加剧, 掩盖低血糖症状, 甘油三酯血症, 高密度脂蛋白胆固醇降低 (除吲哚洛尔, 醋丁洛尔, 喷布洛尔, 卡替洛尔, 拉贝洛尔外)	哮喘, 大于 I 度心脏阻滞或病态窦房结综合征为禁忌; 慎用于心力衰竭和胰岛素治疗的糖尿病; 在缺血性心脏病病人中不应突然停用; 卡维地尔已适用于治疗充血性心力衰竭
阿替洛尔 [*]	Tenormin	25~100mg		
倍他洛尔 [*]	Kerlone	10~20mg		
比索洛尔 [*]	Zebeta	2.5~20mg		
卡替洛尔 [†]	Cartrol	2.5~10mg		
卡维地尔 [‡]	Coreg	12.5~50mg [§]		
拉贝洛尔 [‡]	Normodyne	200~1800mg [§]		
	Trandate	200~1800mg [§]		
美托洛尔 [*]	Lopressor	50~300mg [§]		
	Toprol XL	50~300mg		
纳多洛尔	Corgard	40~240mg		
喷布洛尔 [†]	Levatol	20~40mg		
吲哚洛尔 [†]	Visken	10~60mg [§]		
普萘洛尔	Inderal	40~320mg [§]		
长效普萘洛尔	Inderal LA	60~320mg		
噻吗洛尔	Blocardren	20~60mg [§]		

^{*} 心脏选择性。

[†] 部分激活 (内源性拟交感) 活性。

[‡] α - β 阻滞剂。拉贝洛尔静脉使用可治疗高血压急诊。

[§] 每日剂量通常分 2 次给予。

内源性拟交感活性的 β -阻滞剂 (ISA—如醋丁洛尔、卡替洛尔、喷布洛尔、吲哚洛尔) 对血清脂质无不良影响; 与非 ISA β -阻滞剂对比也很少引起严重的心动过缓。然而, 无症状的窦性心动过缓, 即使每分钟心率在 40 次, 也往往是无害的。

无 ISA 和无 α 阻滞性质的 β -阻滞剂对已有心肌梗死病人存在心脏保护作用; 因此这些药物对这样的高血压病人有适应证。

β -阻滞剂的不良反应包括中枢神经系统 (CNS) 不良作用的高发生率 (睡眠紊乱, 乏力, 嗜睡) 和禁忌证 (大于 I 度的心脏传导阻滞, 哮喘, 病态窦房结综合征, 心力衰竭)。与利尿药相似, β -阻滞剂能引起男性性功能障碍和代谢性的不良作用, 包括糖耐量减退, 高密度脂蛋白胆固醇抑制, 血清总胆固醇和甘油三酯浓度增高。

相同于 ISA β -阻滞剂, α - β 阻滞剂拉贝洛尔与非 ISA β -阻滞剂一样不减低静息时脉率, 并且对血清脂质似乎也无不良作用。

钙阻滞剂 (表 199-7) 是强烈的周围血管扩张剂, 它通过减少 TPR 降低血压。二苯烷基胺衍生物维拉帕米和苯并噻二嗪衍生物地尔硫卓降低心率, 减慢房室传导, 对心肌收缩有负性肌力作用, 相似于 β -阻滞剂。其结果, 它们不应用于

表 199-7 用于治疗动脉高血压的钙阻滞剂

种类	药物	商品名	每日常用剂量	选择性不良作用	注释
苯并噻嗪衍生物	地尔硫草, 缓释剂	Cardizem SR	120~360mg [*]	头痛, 眩晕, 乏力, 面红, 水肿, 负性肌力作用	收缩功能不全引起的心衰, 病态窦房结综合征或大于 I 度的心脏阻滞为禁忌证; 可引起肝功能不全
	地尔硫草, 控释剂	Cardizem CD	120~360mg		
		Dilacor XR Tiazac	120~360mg 120~360mg		
苯烷基胺衍生物	维拉帕米	Calan Isopstin	120~360mg ⁺ 120~360mg ⁺	同苯并噻嗪衍生物, 加便秘	与苯并噻嗪衍生物相同
	维拉帕米, 缓释剂	Covera-HS Calan SR Isopstin SR Verelan	120~480mg ⁺ 120~480mg 120~480mg 120~480mg		
	氨氯地平	Norvasc	2.5~10mg		
	非洛地平	Plendil	5~20mg		
	伊拉地平	Dyna Circ Dyna Circ CR	5~20mg [*] 5~20mg		
双氢吡啶类	尼卡地平	Cardene	60~120mg ⁺	眩晕, 面红, 头痛, 乏力, 恶心, 胃灼热, 足部水肿, 心动过速	充血性心力衰竭为禁忌证, 氨氯地平可能除外; 非随机研究已显示短效硝苯地平治疗与心肌梗死增加两者间有关系
	尼卡地平, 缓释剂	Cardene SR	60~120mg [*]		
	硝苯地平, 控释剂	Procardia XL Adalat CC	30~90mg 30~90mg		
	尼索地平	Sular	10~60mg		

* 每日剂量通常分 2 次给予。

⁺ 每日剂量通常分 3 次给予。

⁺ 所有剂量应在睡前给予。

大于 I 度的心脏传导阻滞或左心室衰竭。总而言之, β -阻滞剂和维拉帕米或地尔硫草不宜用于左室功能不全病人。

双氢吡啶类衍生物(氨氯地平, 非洛地平, 伊拉地平, 尼卡地平, 硝苯地平, 尼索地平)比非双氢吡啶类的负性肌力作用要少, 但有时可引起反射性心动过速。这些药物比非双氢吡啶具有更强的周围血管扩张作用, 因此将更为有效。但是, 在长期抗高血压治疗中, 它们似乎并不比非双氢吡啶类钙阻滞剂更有效。

短效的硝苯地平曾进行了非随机病例对照和随访研究, 其比其他类型药物增加了心肌梗死发病率, 为此不应用于治疗高血压(对其无适应证的)。短效的地尔硫草用于治疗高血压也无适应证。应选用长效钙阻滞剂。

对伴有心绞痛同时又有支气管痉挛疾病或雷诺病的高血压病人则优先应用钙阻滞剂而不是 β -阻滞剂。

钙阻滞剂无代谢不良作用, 但它们比 ACE 抑制剂费用要大。

ACE 抑制剂(表 199-8)通过干扰由血管紧张素 I 形成血管紧张素 II 以及抑制缓激肽的降解得以扩张血管降低血压, 从而降低周围血管阻力并且不促发反射

表 199-8 用于治疗动脉高血压的 ACE 抑制剂和血管紧张素 II 受体阻滞剂

药物	商品名	每日通常剂量	选择性不良作用	注释
ACE 抑制剂				
贝那普利	Lotensin	10~40mg	皮疹,咳嗽,血管性水肿,高钾血症,味觉障碍	妊娠为禁忌;在双侧肾动脉狭窄或单肾单侧狭窄病人可引起可逆性急性肾功能衰竭;可发生蛋白尿(推荐剂量时罕见);可发生高钾血症,尤其是肾功能不全或 NSAID 病人,使用保钾利尿剂或补钾者;偶可产生粒细胞减少症;初期治疗时可见低血压,尤其伴有高血浆肾素活性或接受利尿药治疗或伴其他原因的低容量血症病人
卡托普利	Capoten	25~300mg*		
依那普利	Vasotec	5~40mg		
福辛普利	Monopril	10~60mg		
赖诺普利	prilivil Zestril	5~40mg 5~40mg		
莫西普利	Univasc	7.5~30mg*		
喹那普利	Accupril	5~80mg		
雷米普利	Altace	2.5~10mg		
群多普利	Mavik	1~4mg		
血管紧张素 II 受体阻滞剂				
伊贝沙坦	Avapro	75~300mg	眩晕,血管性水肿(罕见)	妊娠为禁忌;除蛋白尿和粒细胞减少症外,此类药从理论上可对肾功能,血清钾和血压产生与 ACE 抑制剂同样的不良作用
氯沙坦	Cozaar	25~100mg		
缬沙坦	Diovan	80~320mg		

* 每日剂量通常分二次给予。

性心动过速。在许多高血压病人中它们能够降低血压而并不取决于血浆肾素活性。

ACE 抑制剂治疗高血压的优点之一是不良作用低。刺激性干咳是最常见的不良作用。ACE 抑制剂对血清脂质、血浆葡萄糖或尿酸无不良作用。它们有增加血清钾倾向,尤其在慢性肾功能衰竭病人或服用保钾利尿药,补钾或 NSAID。这些药物在男性中极少会引起性功能障碍。血管性水肿是 ACE 抑制剂的少见不良作用,但如影响口咽区域将有生命危险。

ACE 抑制剂减少糖尿病肾病病人的蛋白尿和通过选择性扩张出球(肾小球后)小动脉减慢肾小球硬化,由此降低小球毛细血管压而不影响血流。它们在由于 I 型糖尿病引起的肾病病人中减缓肾功能的降低。如 ACE 抑制剂用于慢性肾脏病病人,尤其当出现氮质血症时,应经常监测血清肌酐和钾水平。ACE 抑制剂在有严重两侧肾动脉狭窄或单肾肾动脉狭窄病人中可引起急性肾功能衰竭,推测是在这种情况下,通过血管紧张素 II 介导的入球小动脉收缩从而维持 GFR,而使用 ACE 抑制剂则消除。鉴于同样原因,它们在低容量和严重心力衰竭病人中引起急性肾功能衰竭。不过,ACE 抑制剂对左心室功能不全和射血分数 < 40% 病人能减少死亡率和再入院率。

利尿剂持续增强 ACE 抑制剂的抗高血压作用,如同它们对其他类型的抗高血压药物一样。

用 ACE 抑制剂治疗的一个不足之处是费用高。

血管紧张素 II 受体阻滞剂 (表 199-8) 阻断了血管紧张素 II 受体, 从而干扰了肾素-血管紧张素系统, 可能比 ACE 抑制剂更完全。它们不阻断缓激肽的降解, 也许能解释为什么它们不引起刺激性干咳。由于一定程度上缓激肽参与了 ACE 抑制剂的降血压作用, 因此血管紧张素 II 受体阻滞剂降低血压的效果稍差。然而, 在一定程度上 ACE 抑制剂不阻断组织的 ACE, 而血管紧张素 II 受体阻滞剂可更有效地降低血压。研究表明作为抗高血压药物它们有相同作用。血管紧张素 II 受体阻滞剂似乎无明显不良作用, 涉及到的血管性水肿也少于 ACE 抑制剂, 但这种不良作用在二者中均十分少见。推测, 血管紧张素 II 受体阻滞剂具有类似于 ACE 抑制剂应用于左心室衰竭和 I 型糖尿病肾病的益处, 但尚未有权威性的对照试验报道。在非肾性高血压, 低容量血症和严重心力衰竭病人中 ACE 抑制剂的使用警告也适用于血管紧张素 II 受体抑制剂。

肾上腺素能抑制剂 (表 199-9) 包括 α_2 激活剂, 具有中枢作用, 比其他药物更容易发生头昏、嗜睡, 有时会忧郁。甲基多巴、可乐定、胍那苄、胍法辛通过刺激在脑干突触前 α_2 -肾上腺素能受体减少交感神经活性。可乐定宜于以 2.5~5mg 或 7.5mg 贴膜每周一次经皮肤给药, 其每天分别释放 0.1、0.2 或 0.3mg。这种独特的剂量形式似乎与口服途径同样有效而且不良作用甚少。然而, 约 20% 的病人在使用部位发生皮肤反应, 以至于停止应用这种方式。

表 199-9 用于治疗动脉高血压的肾上腺素能抑制剂

种类	药物	商品名	常用剂量	选择性不良作用	注释
中枢作用的 α 激活剂	可乐定	Catapres	0.1~1.2mg/d*	嗜睡, 镇静, 口干, 乏力, 性功能障碍; 可乐定贴膜有局部皮肤反应	突然停药可有反跳性高血压, 尤其先前大剂量应用或持续合用 β 阻滞剂, 甲基多巴可引起肝损害以及溶血性贫血 Coomb 阳性。由于直立性低血压和干扰荧光法尿儿茶酚胺水平检测, 老年人慎用
	可乐定贴膜	Catapres TTS	0.1~0.3mg/w		
	胍那苄	Wytenzin	4~64mg/d*		
	胍法新	Tenex	1~3mg/d		
	甲基多巴	Aldomet	500~2000mg/d*		
α -肾上腺素能阻滞剂	多沙唑嗪	Cardura	1~16mg/d	“首剂性”昏厥, 直立性低血压, 乏力, 心悸, 头痛	由于直立性低血压慎用, 老年病人, 缓解良性前列腺增生的症状
	哌唑嗪	Minipress	2~20mg/d*		
	特拉唑嗪	Hytrin	1~20mg/d		
外周作用的肾上腺素能阻滞剂	硫酸胍那决尔	Hylorel	10~100mg/d*	腹泻, 性功能障碍, 直立性低血压(硫酸胍那决尔和胍乙啶); 嗜睡, 鼻充血, 忧郁, 促使消化性溃疡活动(罗芙木生物碱和利血平)	禁用于有精神忧郁史病人(利血平); 慎用消化性溃疡病人(利血平); 因产生直立性低血压慎用(罗芙木生物碱、胍乙啶)
	胍乙啶	Ismelin	10~100mg/d		
	罗芙木生物碱	—	50~100mg/d		
	利血平	—	0.1~0.2mg/d		

* 每日剂量通常分 2 次给予。

哌唑嗪、特拉唑嗪和多沙唑嗪是周围突触后 α_1 -肾上腺素阻滞剂，其作用于静脉和小动脉。它们都能缓解前列腺良性增生的症状以及是具有轻度降低血清胆固醇，尤其是低密度脂蛋白组分的唯一一组抗高血压药物。

胍乙啶和胍那决尔在神经效应连接处阻断交感传递，相同于利血平，减少去甲肾上腺素的组织贮存。胍乙啶作用强烈但难以滴定，以至于被先进新药大量替代而停用。胍那决尔是一种比胍乙啶要短效的药并且很少有不良作用。利血平减少血清素和脑的去甲肾上腺素，也减少周围交感神经末梢的去甲肾上腺素。除 α_1 -受体阻滞剂外，这些肾上腺素能阻滞剂由于能引起不明显的液体潴留，造成假耐受，比前面介绍的一线药物有更多的不良作用，所以不推荐常规用于初期治疗。然而， α_2 -激活剂和利血平是良好的二线药物，尤其当使用利尿药时。

直接血管扩张剂（不取决于自主神经系统）的机制不同于钙阻滞剂和 ACE 抑制剂（表 199-10）。米诺地尔比肼苯达嗪更强烈，不良作用较多，包括钠和水潴留及多毛症，后者妇女难接受，可保留用于严重、持续性高血压治疗。肼苯达嗪由于其抗高血压作用大于其他血管扩张剂故长期作为第三线主要药物。如剂量 $< 300\text{mg/d}$ 则罕见狼疮综合征。

血管扩张性的前列腺素和增强内皮细胞一氧化氮产生的化合物，降低内皮细胞释放内皮素，或阻断内皮素受体在治疗高血压方面提供新的可能。

高血压急诊的药物治疗 高血压危象可分为需要立即降低血压的真正高血压急诊（如高血压脑病、急性左心室衰竭伴肺水肿、子痫、急性主动脉剥离、严重高血压伴有不稳定型心绞痛或急性心肌梗死），往往以非肠道给药（表 199-11），另一种是医生比病人更为关注的急性高血压。急性高血压往往是治疗过度的。

非肠道给药迅速降低血压的适应证为高血压脑病、急性左心室衰竭和其他真正急诊。静脉输入二氮嗪、硝普钠、硝酸甘油、尼卡地平或拉贝洛尔常可达到目的。由于二氮嗪是一种非利尿噻嗪类衍生物可引起液体潴留，故常同时静脉给予呋塞米 40mg 或 80mg 。二氮嗪给药经静脉推注 $50 \sim 100\text{mg}$ ($1 \sim 15\text{mg/kg}$, $\leq 100\text{mg/剂量}$)，每 $5 \sim 10$ 分钟一次直至血压达到理想水平。不良作用包括恶心、呕吐、高糖血症、高尿酸血症、心动过速、低血压仅偶见（一般无休克）。

硝普钠 $0.25 \sim 10\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ （最大剂量 $\leq 10\text{min}$ ，以防氰化物中毒危险）经静脉持续输入以 $5\% \text{ D/W}$ 在高血压危象中能迅速降低血压，但其快速作用和效能都需在 ICU 中持续血压监测。与二氮嗪不同，它产生静脉扩张和小动脉扩张，因此降低了前负荷和后负荷，故尤其适应治疗伴心衰的高血压患者。如血压降低太快不良作用包括恶心、呕吐、激动、肌肉颤搐和皮肤鸡皮疙瘩（鹅皮），长期用药可引起硫氰化物中毒造成急性精神病，尤其在肾功能衰竭病人中。如血清硫氰化物浓度 $> 12\text{mg/dl}$ ($206\mu\text{mol/dl}$) 应停用此药。

硝酸甘油同硝普钠相似，放松阻力血管和大容量静脉。与硝普钠比较，其静脉作用大于小动脉。静脉输入硝酸甘油已用于治疗冠状动脉旁路术中及术后的高

表 199-10 用于治疗高血压急诊的非肠道药物

药物	剂量	起始作用	作用时间	不良作用*	特殊适应证
血管扩张剂					
硝普钠	0.25~10 μ g/ (kg·min) IV* (最大剂量 仅为 10 分钟)	即刻	1~2min	恶心、呕吐, 肌肉颤搐, 出汗, 硫化氰和氰化 物中毒	大多数高血压急诊; 高颅内压和氮质 血症须慎用
盐酸尼卡地 平	5~15mg/h IV	5~10min	1~4h	心动过速, 头痛, 面红, 局部静脉炎	大多数高血压急诊, 除急性心衰外; 冠 状动脉缺血慎用
马来酸非洛 地平	0.1~0.3 μ g/ (kg·min) IV	<5min	30min	心动过速, 头痛, 恶心, 面红	大多数高血压急诊, 冠状动脉缺血慎 用
硝酸甘油	5 ~ 100 μ g/min IV*	2~5min	3~5min	头痛, 恶心, 氧化血红 蛋白血症, 长期使用 有耐药性	冠状动脉缺血
依那普利	1.25 ~ 5mg q6h IV	15~30min	6h	高肾素状态者血压骤 降; 各种反应	急性左心室衰竭; 急 性心肌梗死忌用
盐酸肼苯达 嗪	10~20mg IV 10~50mg IM	10~20min 20~30min	3~8h	心动过速, 面红, 头痛, 呕吐, 心绞痛加剧	子痫
二氮嗪	50~100mg IV 推入重复, 或 15~ 30mg/min IV	2~4min	6~12h	恶心, 面红, 心动过速, 胸痛	目前无密切监测时 已不使用
肾上腺素能阻滞剂					
盐酸拉贝洛 尔	20~80mg q10min IV 推注或 0.5~ 2mg/min IV	5~10min	3~6h	呕吐, 头皮刺痛, 咽喉 灼痛, 头晕, 恶心, 心 脏阻滞, 直立性低血 压	大多数高血压急诊, 除急性心衰外
盐酸艾司洛 尔	250~500 μ g/ (kg·min) 使用 1 分钟, 再 50~ 100 μ g/(kg·min) 使用 4 分钟; 可 重复此顺序	1~2min	10~20min	低血压, 恶心	主动脉剥离, 围手术 期
酚妥拉明	5~15mg IV	1~2min	3~10min	心动过速, 面红, 头痛	儿茶酚胺过多

* 所有药物可发生低血压。

* 需要特殊的给药系统装置。

血压、心衰、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和急性肺水肿。血流动力学研究表明, 在处理高血压伴严重冠心病时静脉应用硝酸甘油优于硝普钠, 因为其增加冠状动脉血流, 而硝普钠对缺血区域有降低血流趋向, 可能由于是“偷窃”机制。最常见的不良反应为头痛, 见于约 2% 的病人; 也有报道心动过速、恶心、呕吐、忧郁、不安、肌肉颤搐和心悸。

拉贝洛尔每 10 分钟静脉注射 20~40mg 或作为输液, 其治疗高血压危象效果相同于硝普钠、二氮嗪或硝酸甘油。应用此方法未见有严重的低血压事件发

表 199-11 用于治疗动脉高血压的血管扩张剂

药物	商品名	每日常用剂量	选择性不良作用	注释
血管扩张剂 (普通型)			头痛, 心动过速, 液体潴留	可诱发冠状动脉病病人 的心绞痛
血管扩张剂 (特殊型)				
胍苯达嗪	Apresoline	50~300mg*	抗核抗体试验阳 性	可引起狼疮综合征(推 荐剂量时罕见)
米诺地尔	Loniten	2.5~8mg*	多毛症	可引起或加重胸膜和心 包积液

*每日剂量通常分 2 次给予。

生, 不良作用也很小。由于其 β 阻滞活性, 拉贝洛尔可能不适合用于有急性左心室衰竭或哮喘病人的高血压急诊中。

尽管口服短效的硝苯地平往往快速降低血压, 但其有伴发急性心血管和脑血管事件(有时会致命), 为此不推荐用于治疗高血压急诊或急性高血压。用于治疗一般高血压也无适应证。

肾血管性高血压

一支或多支肾动脉及其分支的部分或完全阻塞引起的全身性血压急性和慢性升高, 通过外科手术或经腔内血管成形术常可矫正。

一侧或二侧肾动脉主干或其分支或一侧副肾动脉或其分支的狭窄或闭塞, 通过受影响肾脏来促发球旁器细胞释放肾素酶可引起高血压。管腔面积需至少减少到在狭窄前的 $\geq 70\%$ 才有血流动力学的显著意义。

大于 50 岁的病人(常为男性), 肾动脉狭窄的最常见原因是动脉粥样硬化; 而较年轻的病人(多为女性)中纤维性增生异常则是其原因之一。肾动脉狭窄或闭塞的较少见原因包括为栓子、外伤、手术中结扎错误, 或因为肿瘤外来压迫肾蒂。

虽然肾血管疾病是在可治愈高血压中为最常见的原因(女性口服避孕药治疗和过度饮酒可能例外), 但它只占有所有高血压病的 2% 以下。

症状、体征和诊断

当 < 30 岁或 > 55 岁的病人第一次发生舒张期高血压或当原先稳定的高血压突发加速, 应怀疑有肾血管性高血压。在发病 6 个月内迅速发展为恶性高血压则提示有肾动脉疾病。上腹部收缩-舒张期杂音, 常传导至一侧或二侧的上腹部或有时传至背部, 几乎是一个特征性的体检结果, 所不幸的是约 50% 纤维性疾病中并不出现以及在肾血管动脉粥样硬化疾病病人中亦极少听到。背部和胁部的外伤, 或在这个区域剧烈疼痛伴或不伴血尿, 应使医生警惕有肾血管性高血压的可能性, 但这些病史上的特点却很少见。肾血管性高血压是从高心排血量和高外周阻力为特点。

肾血管性和原发性高血压一般都是无症状的, 仅在病史上, 表现为上腹部血管杂音, 或静脉尿路造影 (IVU) 片上有异常或以⁹⁹锝-Pentetic acid (⁹⁹Tc-DTPA) 闪烁扫描来区分它们。诊断检查的主要理由是寻找手术能够治愈的病变。

现有检验都不理想。所得到的假阳性和假阴性结果, 都费用很大, 某些还有危险的。最广泛使用的筛选检验, 取代快速顺序 IVU, 是⁹⁹锝-DTPA 闪烁扫描。在⁹⁹锝-DTPA 闪烁扫描中一侧肾脏的功能降低或灌注延迟则提示缺血。经口服卡托普利前后作比较扫描可增强敏感性和特异性。

多普勒超声图 (双重扫描) 对于确定在肾动脉主干有无明显的狭窄 (如 > 60%) 是一种可信的无创性方法。在有经验人员下这个技术的敏感性和特异性接近 90%。不幸的是, 当一侧或二侧肾动脉出现 > 60% 的狭窄其本身并不就是高血压的原因, 但这个发现, 结合临床典型表现, 则高度提示肾血管性高血压。测量肾静脉肾素活性不是很必要而且有时会误导肾血管性高血压。

在计划干预前 (如手术、血管成形术), 应进行动脉造影。数字减影或以肾动脉选择性注射的 Seldinger 动脉造影术能证实诊断以及能发现多普勒超声图所不能识别的分支病变。在识别管口或分支病变方面经静脉数字减影动脉造影术不如 Seldinger 技术可靠。快速顺序 IVU 或⁹⁹锝-DTPA 闪烁扫描正常或经多普勒超声图也未证实有明显的狭窄者, 如有其他异常提示时, 则不能排除动脉造影的需要。

预后和治疗

不治疗, 预后同那些原发性高血压一样。大多数研究者已发现如果肾静脉肾素活性比例 (受累侧对未受累侧) > 1.5:1, 那么适当的手术将缓解高血压。然而, 许多肾静脉肾素活性小于此比例病人经血管重建和切除缺血肾脏也能治愈高血压。有证据表明小于 5 年的高血压以及在快速顺序 IVU 或闪烁扫描中有适当的异常, 综合考虑时, 预测手术的后果正和肾静脉肾素活性比例一样可靠。为了提高肾静脉肾素活性比例的可靠性, 应在缺钠刺激肾素释放的条件下从肾静脉中抽取血液。完成这条件得随以 0.5g 钠的饮食并口服利尿药 24 小时或静脉注射呋塞米 40~80mg 并在 30 分钟后抽取血液。在 ≥ 35% 的病例中发生双侧病变, 这使得快速顺序 IVU, ⁹⁹锝-DTPA 闪烁扫描, 肾静脉肾素活性比例的可靠性降低。在肾血管性高血压病人中未刺激的周围静脉血中肾素活性往往是正常的, 在口服卡托普利 50mg 60 分钟后肾素活性明显升高至 ≥ 150% 基础水平则提示为肾血管性高血压, 这可作为筛选和有关干预的预后检验。口服卡托普利也刺激缺血肾脏肾素产生不均衡, 从而将增加肾静脉肾素活性比例的可预测性。

对患有肾动脉纤维性增生异常的较年轻病人推荐做经皮腔内血管成形术以重建病变肾脏的血管。当肾动脉的分支呈广泛病变而仅用经皮腔内血管成形术技术上难进行时推荐用大隐静脉旁路移植。有时完成血管重建手术需要只能在活的离体肾自体移植进行的微血管技术。选择合适时, 治愈率达 90%, 手术死亡率 < 10%。年轻病人其肾脏因技术因素不能被血管重建时药物治疗总比肾切除更可取。

与纤维性疾病比较,动脉粥样硬化病变对手术和血管成形术反应较差,推测是由于病人较老和在肾脏内以及整个血管系统有较广泛的血管病变。高血压持续存在的,手术并发症则多见。手术死亡率大于患肾动脉纤维性增生异常的年轻病人。动脉粥样硬化性肾血管病人经皮腔内血管成形术后2年内再狭窄发生高达50%,尤其当斑块位于肾动脉开口处。置放支架已降低了再狭窄的危险。由于肾血管性高血压往往对抗高血压药物(见上文)有效,对年老的动脉粥样硬化病变的病人药物治疗或经皮腔内血管成形术伴支架置放要比手术更可取,除非其血压不能控制或除非双侧均累及或单肾的动脉内病变将威胁到肾脏功能。决定实施手术必须根据病人的全身状况、年龄和先前对药物治疗的反应以及肾动脉疾病的部位和类型和其对肾脏功能的威胁性。在可能时,手术应包括修补和血管重建从而替代肾切除术。

高血压性脑病

以头痛、迟钝、精神错乱或木僵,伴或不伴惊厥为表现的严重高血压的一种急性或亚急性后果。

高血压脑病是典型的高血压危象,经现代高血压治疗已较少见。尽管高血压中缺血和出血性脑卒中较多见,但高血压脑病是一种潜在的可逆性大脑疾病,属于高血压的严重病例。

发病机制认为牵涉到一个在大脑血流自动调节的突破现象,使很高的血压直接输送到毛细血管床以至血浆漏出和渗出到脑物质中,引起脑水肿。

通常,发生迅速变化的神经病学异常,包括短暂性皮质盲、轻偏瘫和偏侧感觉丧失。血压都很高,通常舒张压 $>140\text{mmHg}$ 。常出现3或4级的视网膜病变,CSF压力往往是增高的。

诊断和治疗

诊断取决于特征性的临床表现并排除其他可能性疾病。其他代谢性脑病也须考虑,但大多不伴有血压的大幅度升高。治疗采用在4~6小时内将血压逐步(见上文高血压急诊的药物治疗)降至(并非骤降)接近正常范围。硝普钠是一个选择的药物。

(陈祥华 译)

第200节 直立性低血压和晕厥

直立性低血压

直立性低血压是指直立位时血压过度下降(典型者 $>20/10\text{mmHg}$)。

直立性低血压不是一种特殊的疾病，而是由于不同原因所致的血压调节异常的一种表现。

病因学和病理生理学

正常情况下，由于地心引力的作用，突然站立可使血液集中于腿与躯干部的静脉容量血管内。同时，由于伴有一过性的静脉回流量和心排血量减少，结果使血压下降。位于主动脉弓及颈动脉窦内的压力感受器激活自主神经反射，可通过一过性心动过速而使血压迅速恢复正常。这些变化主要反映了交感神经介导的儿茶酚胺水平增高，使容量血管的血管舒缩张力增加，心率加快及心肌收缩力增强，从而增加了心排血量；动脉和静脉血管的收缩也是由于同样机制调节的。迷走神经的抑制也增加了心率。随着站立时间的延长，抗利尿激素分泌及肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活引起钠和水的潴留，可使循环血容量增加。

当自主神经反射弧的传入、中央或传出部分由于被疾病或药物影响时，心肌收缩力及血管反应性均有所降低，或病人存在着血容量不足及对激素的反应缺失，体内的平衡机制可能不足以使降低的血压恢复正常。组织灌注减少的最初表现是脑血流减少引起的结果，然而，体位性的血压变化并不能可靠地反映脑的低灌注状态。

血容量减少是症状性直立性低血压的最常见原因。血容量减少常继发于过量应用利尿剂（如袢利尿剂中的呋塞米、布美他尼和依他尼酸）；相对性的血容量减少是由于应用扩血管药物治疗，如硝酸酯类和钙拮抗剂（维拉帕米、硝苯地平、地尔硫草、氨氯地平），或应用了ACE抑制剂。长期卧床引起的低血容量及血管舒缩张力降低也是引起直立性低血压的常见原因。比起非糖尿病病人，直立性低血压在应用抗高血压药物的糖尿病病人身上更为常见，其也可发生在发热性疾病的病人身上，因该类病人常存在着继发性血管扩张。

疾病引起的急性或亚急性严重的低血容量可产生直立性低血压，尽管该类患者的自主神经反射弧未受损害，其原因主要是由于心排血量的减少。出血、严重呕吐及腹泻、大量出汗或未控制的糖尿病病人的渗透性利尿，除非补充足够的液体或电解质，否则这些情况都可导致血容量减少、脱水和直立性低血压。低钾血症能影响血管平滑肌的活性，同时也可限制站立时周围血管阻力的增加。艾迪生病病人的肾上腺皮质功能低下，在没有足够的食盐摄入时，也可导致血容量减少而产生直立性低血压。同样，利尿剂及血管扩张剂的作用也可产生上述结果，具体在下面讨论。

影响自主神经反射机制和降低站立位血压的药物，如过量的抗高血压药物（甲基多巴、可乐定、利血平、神经节阻滞药）及多种药物的应用，也是常见的原因。 β -肾上腺素能阻滞药很少引起直立性低血压，但 α -肾上腺素能阻滞药例如哌唑嗪可能是一种原因，尤其是在治疗的初始阶段（首次剂量效应）。能引发体位性低血压的药物起初应用小剂量，然后剂量逐步增大。其他药物，即能可逆性

地影响自主神经反射的药物和降低直立位血压的药物（一种重要的不良作用），包括许多用于治疗精神失常的药物，如用于治疗抑郁症的单胺氧化酶抑制剂〔异卡波肼（isocarboxid）、苯乙肼（phenelzine）、反苯环丙胺（tranylcypamine）〕；三环抗抑郁剂〔去甲替林（nortriptyline）、阿米替林（amitriptyline）、地昔帕明（desipramine）、丙咪嗪（imipriptyline）、普罗替林（protriptyline）〕或四环抗抑郁剂；和吩噻嗪类抗精神病药物〔氯丙嗪、丙嗪（promazine）、硫利达嗪（thioridazine）〕。奎尼丁、左旋多巴、巴比妥酸盐和酒精也有引起直立性低血压的作用。抗肿瘤药物长春新碱因其神经毒性作用也可产生严重的长时间的直立性低血压。

累及自主神经系统的神经病变干扰了站立时交感神经的反射弧，并影响了正常的肾上腺素能反应。糖尿病性神经病、淀粉样变性，卟啉症、脊髓痨、脊髓空洞症、脊髓横断症、恶性贫血、酒精性神经病，吉兰-巴雷（Guillain-Barré）综合征（感染后多发性神经病）和 Riley-Day 综合征（家族性自主神经功能异常）、外科交感神经切除术、血管痉挛性疾病或周围静脉功能不全（特别是严重的静脉曲张）等都可以引起直立性低血压。帕金森病的继发性低血压可以由于应用左旋多巴治疗而恶化。在胃切除术后倾倒综合征中，直立性低血压可以是血管收缩反应的组成部分。

Shy-Drager 综合征和特发性直立性低血压是二种可能有关的原发性神经病，它们通常都伴有严重的直立性低血压（参见第 179 节）。患 Shy-Drager 综合征的病人，在站立时血浆中去甲肾上腺素不增加，在患特发性直立性低血压的病人中，交感神经末梢显示去甲肾上腺素耗竭。在这些情况下，广泛的病变影响交感神经和副交感神经系统、基底神经节、脊髓束，除了小动脉和静脉血管收缩功能衰竭外，常常存在着广泛的自主神经功能异常；不出汗，肠管、膀胱和胃的张力缺乏；阳痿，流涎及流泪减少；瞳孔扩大，并影响视力调节。奇怪的是，血压在仰卧位时反可上升，因为交感神经和副交感神经对心血管系统的调节功能丧失，也可能存在严重的体位性低血压。直立性低血压很容易在清晨发生，其原因可能是由于整整一夜的尿钠排泄，同时也很易发生在进食后和运动后。

在许多继发性全身动脉性高血压的原因中，当其不能通过内环境稳定机制控制血压时，如果使病人处于直立姿势，则可引起直立性低血压；这在大多数嗜铬细胞瘤的病人中及原发性醛固酮增多症病人中，奇怪的是，这些病人在仰卧位时有高血压，在直立位时可引起直立性低血压。

在引起突然发生的体位性低血压心脏原因中，包括未发现的心肌梗死或心律失常。其他引起体位性低血压的心脏原因，反映了没有能力增加心排血量的一些疾病，包括严重的扩张型心肌病，主动脉瓣狭窄，缩窄性心包炎及任何原因引起的进行性心力衰竭。

在老年人，由于压力感受器反应性的降低及动脉顺应性的降低，常常可引起直立性低血压。压力感受器反应性的降低延迟了心动过速的反应。尽管在非选择

性的年老者中，体位性低血压的发生率大约为 20%，而在健康老年人中，其患病率更低。在所研究的年老者中，多种不健康的习惯并存也常常影响心血管系统内环境平衡。

症状、体征和诊断

软弱无力、头晕、头昏、精神错乱或视力模糊，这些是表明脑血流的轻度或中度减少的证据。脑灌注较严重受限时，可能发生晕厥或全身癫痫样发作（见下文晕厥）。运动或饮食过量可使症状加重。其他的伴随症状常和其原发病因有关。

当病人站立时出现低血压的症状和测量发现血压显著降低，而卧位恢复，则直立性低血压的诊断可以确立。但是，需要根据每个病人当时的情况和伴有的其他症状（例如上面描述的 Shy-Drager 综合征）来探求病因诊断。

预后和治疗

预后主要根据原发疾病。如果直立性低血压是由于血容量的不足及药物过量引起，则只要纠正了这些问题后即可使其很快恢复正常。贫血及电解质失衡也可特异地治疗。长期卧床病人发生的直立位低血压可以通过每天使病人坐起而得到减轻。老年病人应维持足够的液体摄入，限制与避免饮酒，适当的有规律的锻炼。伴有慢性疾病的病人的预后需由原发疾病的控制情况而定。例如，体位性低血压似乎提示糖尿病病人伴高血压的不良预后。

当病因不能得到改善时，治疗目的就在于使周围血管收缩和/或增加心排血量。通常，这样可以使病人的血压维持在立位时没有症状（尽管血压下降）的水平。然而，在 Shy-Drager 综合征或特发性直立性低血压的晚期阶段，药物治疗常是不够的，可能需要某些抗压或反搏装置。如果直立时低血压与腿部静脉郁血有关，则合体的弹力长统袜可增加立位时心排血量和血压。对于更晚期的病例，可能需要一套飞行员型的可充气的抗地心引力的服装，尽管常常让人不能耐受，但却可对腿和腹部产生足够的对抗压力。

对于轻微直立性低血压，当病人清醒时，口服周围肾上腺素能药物麻黄素 25~50mg，每 3~4 小时 1 次，即可维持足够血压。也可应用苯福林。一种替代的或共同采用的治疗是扩充血浆容量，开始时增加钠的摄入，随后给以钠潴留的激素。在没有心衰的情况下，可给以含盐丰富的食物或服用氯化钠片剂，使钠的摄入比平时饮食增加 5~8g。氢化可的松口服（0.1~0.5mg/d）可改善周围血管收缩对交感刺激的反应，但仅在钠的摄入足够的情况下，由于钠潴留使体重增加 1.3~2.2kg 和扩充了血管内液体容量才能有效。这种治疗的危险，特别是在部分老年病人或有心功能减退的病人，易发生心力衰竭。仅仅出现水肿但没有心衰则不是继续这种治疗的禁忌证。一个重要的并发症是低钾血症，这是由于高钠摄入同时使用盐皮质激素的钾消耗效应引起的。可能需要补充钾，同时还要注意仰卧位高血压的额外危险。

有报道称普萘洛尔可增强钠和盐皮质激素治疗时的有益效应。 β -阻滞剂普萘

洛尔无法拮抗 α -肾上腺素能对周围血管的收缩效应,预防某些病人站立时发生的血管舒张作用,以及预防因钠排泄减少发生心衰的危险。

二氢麦角碱,为一选择性的周围容量血管收缩剂,仅有短期益处,其危险是可引起仰卧位高血压及肢端坏疽,非类固醇抗炎药可引起肾脏的钠潴留,还可抑制前列腺素所诱发的血管扩张。口服消炎痛 25~50mg,每日3次有益,对增加周围血管阻力也是有益的。但是,这些药物都可引起胃肠道症状和不应有的血管加压反应(被描述发生在用消炎痛和拟交感神经药物的病人)。甲氧氯普胺可抑制尿钠排泄和多巴胺过量时的血管舒张作用(极少引起直立性低血压),但可加剧帕金森病。快速心房起搏很少成功,特别是在伴有缓慢心率的病人。

米多君(midodrine)可试用在其他药物无效的严重直立性低血压的病人,但其益处/危险的全部情况还未完全搞清。

老年病人应鼓励其缓慢改变体位。睡眠时高枕卧位通过促进钠潴留并减少夜尿可缓解症状。老年人应避免站立时间过长。有规律的有节制的适度运动可促进血管张力以减少静脉郁血。

晕厥

(昏厥)

突然发生的短暂的意识丧失,同时伴有姿势性张力丧失。

病因学和病理生理学

晕厥可由各种心血管和非心血管原因所引起,约1/3病例可重复发生。晕厥最共同的病理生理学基础是继发于心排血量减少引起的急性脑血流减少(脑缺氧的原因),心律失常,包括传导异常则为最常见的原因。心率 $<30\sim35$ 次/min或 $>150\sim180$ 次/min可引起晕厥。在有心血管疾病存在时,心率较小的变化也可以是晕厥的原因。心律失常性晕厥很少发生在无器质性心脏病病人身上。老年人的晕厥常由二种以上原因共同引起。

缓慢性心律失常(尤其是突然发生的)可引起晕厥。这些包括病态窦房结综合征,伴有或不伴有快速性心律失常和高度房室传导阻滞。尽管缓慢性心律失常可发生于任何年龄,但最常见于老年人,其原因常是由于心肌缺血及传导系统纤维化所致。地高辛、 β 阻滞剂(包括眼的 β 阻滞剂)、钙拮抗剂及其他药物也可引起缓慢性心律失常。

室上性或室性快速性心律失常也可引起晕厥,其原因可能与心肌缺血、心衰、药物毒性(奎尼丁晕厥是最广为人知的)、电解质紊乱、预激综合征及其他疾病有关。心肌缺血所致的晕厥常伴有胸痛,通常与心律失常及心脏传导阻滞有关,很少反映心肌实质缺血引发心室功能减退并伴有心排血量减少。

许多其他机制,常常是联合在一起限制心排血量。例如,由于周围血管扩张

所致的全身性血压下降、静脉回心血量减少、低血容量、心脏流出道梗阻。又例如，低碳酸血症诱发的脑血管收缩也可引起脑血流灌注减少。

劳力性晕厥提示心脏流出道梗阻，主要由于主动脉瓣狭窄。这种晕厥反映了由于劳力时不能增加心排血量、周围血管同时发生扩张而引起的脑缺血。长时间的晕厥可引起癫痫发作。低血容量和正性肌力药物（如洋地黄）可使肥厚型梗阻性心肌病病人流出道梗阻加重，可能突然发生晕厥。晕厥常发生在运动后即刻，其原因为静脉回流减少，左房压降低及心室充盈减少。心律失常可能也是起作用的因素。心脏瓣膜置换后功能异常也可能是原因。劳力性晕厥还可由于其他原因引起的流出道梗阻（如肺栓塞所致的肺血管阻塞或肺动脉高压），以及由于左心室顺应性下降引起的左心室充盈不足或心包填塞，或静脉回流受阻（如严重的肺动脉高压或三尖瓣狭窄、心内粘液瘤）所致。粘液瘤可引起体位性晕厥，原因是带蒂的左房粘液瘤阻塞了二尖瓣开口。咳嗽、排尿均可引起静脉回流减少而引起晕厥，晕厥也可发生在做 Valsalva 动作时，胸腔内压力增加限制静脉回流，使心排血量减少，全身性动脉压下降。

周围血管扩张引起的全身动脉压下降可解释颈动脉窦晕厥（常伴有心率缓慢）、体位性低血压（包括老年压力感受器介导的心脏加速作用减弱及血管收缩功能退化）和交感神经切除术后晕厥，或各种以血管收缩代偿功能衰竭为特征的周围神经病变引起的晕厥。而且，这也可能是单纯性晕厥（血管抑制型晕厥）的起因。血管舒张的目的是为了受惊吓后的逃避作好准备。当血管扩张后接着发生的是心率减慢而不是受惊吓以后预期应发生的心动过速时，因心排血量的不足而引起晕厥。

晕厥前的焦虑状态可伴有过度换气；低碳酸血症可引起脑血管收缩，进一步降低脑血流量（见下文过度换气性晕厥以及呼吸困难）。

在有食管疾病的吞咽性晕厥通常是由于血管迷走反射机制所导致的心动过缓和血管扩张而产生的。体位性晕厥也可由于血容量减少所致（常由于利尿剂或扩血管药物，或失血时，尤其在老年人）；事实上，病人从血容量不足或血管迷走性晕厥完全恢复，只要改变至水平体位即可。

过度换气性晕厥主要归因于呼吸性碱中毒；低碳酸血症诱发的血管收缩使脑血流减少。另一种良性晕厥是举重者晕厥。在举重前过度换气引起的低碳酸血症、脑血管收缩、周围血管扩张，举重的 Valsalva 动作使静脉回流和心排血量减少，下蹲又进一步阻止静脉回流，从而引起全身血管扩张和血压下降。

很少情况下，晕厥也可由于椎底系统一过性脑缺血发作所致，但典型者常伴有一过性的感觉或运动障碍。晕厥发生在 Takayasu 动脉炎时常伴有偏头痛；晕厥还可发生在锁骨下动脉（包括后脑循环）“偷窃”综合征患者上肢活动时。极少，晕厥也可发生于急性主动脉夹层病人。

常见的其他非心血管性晕厥的原因可以是神经性的或代谢性的。晕厥也可发

生于癫痫发作过程中或发作后状态。不同原因所致的周围神经病变均可引起直立性低血压。低血糖也可改变脑代谢变化而引起晕厥（见上文）。过度换气所致的代谢性改变以上已讨论过。发生药物过敏反应时所引起的低血压也可导致晕厥。

症状和体征

晕厥病人没有反应和失去正常姿态。在病人直立时，可以从虚弱、头昏或头晕等表明即将发生意识丧失并进展到晕厥。根据定义，晕厥病人应可以立即恢复。

心源性晕厥的典型表现是突然开始和自发性的突然结束。其最常见的原因是心律失常。Stokes-Adams 晕厥特征是发作前无先兆，甚至坐着的病人也可发作；其他心律失常所致的晕厥常常在发生时及发生后伴有心悸（见上文劳力性晕厥）。

血管迷走神经性（血管抑制型）晕厥的特征是受令人不悦的生理或情感因素的刺激而突然发生（如疼痛、惊吓、目击血液），通常发生在直立位，并在发生前有迷走神经张力增高的症状——恶心、虚弱、打呵欠、忧郁、视物模糊和出汗。直立性晕厥（见上文直立性低血压），由于存在有低血容量及静脉池的原因，最常发生于老年病人长期卧床以后转为直立位时，该类病人常伴有严重的静脉曲张，还可发生在应用某些药物时。静脉池的存在可引起心脏充盈不足，即使在无体位变化时，甚至在健康人站立了很长时间而未活动时也可引起晕厥（如 *parade-square* 昏厥）。

癫痫发作而引起的晕厥也是突然发生的，并伴有肌肉痉挛或抽搐，大小便失禁和咬舌（也可引起外伤），其后可有精神混乱。晕厥还可发生在癫痫发作后状态。

由于肺动脉栓塞引起的晕厥常伴有大块肺血管梗阻，并常伴有呼吸困难、呼吸急促、胸部不适、发绀及低血压。

逐渐发作的晕厥并缓慢清醒（有先兆症状）提示为代谢性变化，如低血糖或过度换气所致的低碳酸血症，其后常有感觉异常和胸部不适。

诊断

根据病史及体格检查，特别要注意心血管及神经系统异常，对明确诊断步骤有特殊意义。鉴别晕厥是否由于心血管原因和非心血管原因或不明原因引起是重要的。前者可有明显的死亡率危险性的增加，尤其是猝死的增加，因此，需明确诊断。目前还无法肯定究竟是晕厥还是原发性疾病导致死亡率增加。

病史可以提供发作时的最初年龄，与体位或活动的关系，伴随疾病，先兆症状，促发或缓解的特点。然而，晕厥常毫无证据，其关键特征很难确定。了解伴随的药物治疗尤为重要（尤其是抗高血压药、利尿药、血管扩张药或抗心律失常药物所伴有的致心律失常作用及房室传导阻滞作用）。

在体格检查方面，病人常常被描述为面色苍白、不活动、多汗、肢端较冷、脉搏微弱或消失、低血压和呼吸浅而快。应测量心率与血压，改变体位也很有价

值。颈动脉杂音或颈动脉搏动减弱提示为脑血管原因。主动脉瓣狭窄的杂音较粗糙，峰值延迟，可传导至颈动脉，肥厚型梗阻性心肌病病人在做 Valsalva 动作时收缩期杂音增强，而下蹲时消失，提示流出道有梗阻。同时伴有的心律失常也可引起晕厥。二尖瓣脱垂的喀喇音和杂音（在收缩早期可以听到，站立时更为明显）提示了心律失常的病因。另外，还要考虑出血及其他引起低血容量的情况，或局灶性神经病变。

模拟临床表现可由于病人过度换气或按压颈动脉窦而再现，能够诱发出颈动脉窦的过敏证据（按压时应持续进行心电图监护，而且不可两侧同时按压）。

晕厥前后有咳嗽的病人其病因为肺部疾病，排尿性晕厥病人常伴有前列腺增生。

在癔病性晕厥，一般无心率及血压的改变，亦无苍白与出汗的表现。

实验室检查

12 导联心电图可表明心律失常，传导异常、心室肥厚、预激综合征、QT 延长、起搏器失灵、或心肌缺血及心肌梗死。如果无临床证据，至少应作 24 小时动态心电图测定。任何能捕捉到的心律失常都可能是神志改变的原因，但多数病人在监测中未出现反复晕厥。如果晕厥前有先兆症状，则记录仪的回放很有价值。

平均信号心电图可帮助发现室性心律失常。如果无伤性方法无法诊断怀疑反复发作的心律失常性晕厥，则可考虑采用有创性电生理检查。除非是用于无法解释的反复发作的晕厥，电生理试验的作用存在着争议；其反对意见认为大多数晕厥是能够恢复的，而且属于低危险性亚组疾病。运动试验的价值较小，除非患者是在生理活动下突然发生的晕厥。倾斜试验可帮助诊断血管抑制性晕厥或其他反射诱发的晕厥。超声心动图也可明确可疑的心脏病或人工心脏瓣膜功能异常。影像增强的荧光透视检查对后者也有一定价值。如果经胸壁超声无法明确人工心脏瓣膜功能异常，则经食管超声心动图可以帮助诊断。超声心动图也能诊断心包渗出并可提示心包填塞。

常规实验室检查的价值不大，如要增加检查必须要有大致方向。空腹血糖测定可证实低血糖。血细胞比容可判定贫血，低钾血症、低镁血症可以识别为心律失常的致病因素。少数晕厥病人伴有血清肌钙蛋白或磷酸肌酸激酶升高，要考虑为急性心肌梗死。如果有氧分压降低，心电图有急性肺源性心脏病伴肺栓塞的证据，则肺灌注及通气扫描的监测是一种极好的筛选技术。如果怀疑是癫痫发作，则应做脑电图。在诊断尚未明确时，如怀疑颅内病变或局灶性神经病变，作为鉴别诊断时则要做头颅和脑 CT 及磁共振。

对那些因晕厥而引起外伤的病人来讲，重点应放在寻找晕厥原因上。

预后和治疗

在无心血管疾病的年轻病人，原因不明的晕厥预后较好，不必过多考虑其预

后。相反，在老年人，晕厥病人可能合并有心血管代偿机制的减退。如果水平位可以终止晕厥发作，则不需要作进一步的紧急处理，除非患者原有基础疾病需要治疗。给患者抬高下肢可加快重建脑灌注。如果让患者快速改为坐位，则晕厥又可能再发生，而如果病人被支撑直立或处于直立位置，有时可加重病情。

缓慢性心律失常需要安装起搏器，快速性心律失常需要特殊药物治疗。如果是室性心律失常，则需要置入除颤器。颈动脉窦过敏病人需安装起搏器以改善缓慢性心律失常，也可进行颈动脉窦照射以改善血管减压成分。对血容量不足、低血糖、贫血、电解质紊乱或药物中毒可按常规处理。老年人不是做主动脉瓣手术的禁忌证，这是老年人中最常见的瓣膜手术。有肥厚型梗阻性心肌病的病人需要用 β 阻滞剂、维拉帕米等药物，或进行中隔肌切除术，伴有心律失常者可用胺碘酮治疗。

(程 纯 译)

第201节 动脉硬化

动脉壁变厚并失去弹性的几种疾病的统称。

血管病是美国和大多数西方国家首要的发病和死亡原因，影响脑、心、肾、其他重要器官和四肢。1994年美国约有100万人死于血管病（为死于癌症的2倍、事故的10倍）。虽然1984年至1994年间冠状动脉疾病（CAD）的预防和治疗已导致年龄校正后的死亡率下降了28.6%，CAD和缺血性脑卒中仍是工业化西方国家的首位杀手，其他国家也越来越多。

25~34岁男性白种人CAD死亡率约为1/1万，55~64岁接近1%，这种年龄关系可能是由于损害的发展需要时间或者说明了暴露于危险因素的持续时间。35~44岁的男性白种人CAD死亡率是同年龄组女性白种人的6.1倍。非白种人的性别差异不明显，原因不明。

动脉粥样硬化是最常见和严重的血管病，非动脉粥样硬化形式包括小动脉硬化和Mönckeberg动脉硬化。

动脉粥样硬化

一种以中等和大动脉斑片状内膜下增厚（动脉粥样化）为特征的动脉硬化，可以减少或阻断血流。

一般绝经后妇女动脉粥样硬化的临床表现增多并开始接近同年龄组的男性。
病理学和发病机制

动脉粥样斑块含有积聚的细胞内外脂质、平滑肌细胞、结缔组织和葡糖胺糖。最早可见的动脉粥样损害是脂纹（含有脂肪泡沫细胞，该细胞为巨噬细胞，是从循环中移至内膜的内皮下层的单核细胞），以后衍变成纤维斑块（由被结缔组织包围的内膜平滑肌细胞和细胞内外脂质组成）。

动脉粥样变的血管收缩期的扩张性减弱并且波的传播异常加快。高血压病人硬化的动脉弹性也减弱，如发生动脉粥样硬化则弹性进一步下降。

解释动脉粥样硬化的发病机制主要有两种假说：脂质假说和慢性内皮损伤假说，二者可能相互关联。

脂质假说假定血浆 LDL 水平升高引起 LDL 渗入动脉壁，导致平滑肌细胞和巨噬细胞（泡沫细胞）内脂质积聚。在生长因子的作用下 LDL 也促进平滑肌细胞增生并迁移至内膜下和内膜区，在此环境下 LDL 被修饰和氧化，从而其致粥样硬化作用变得更强。密度小的 LDL 胆固醇颗粒更易于被修饰和氧化，修饰和氧化后的 LDL 对单核细胞具有趋化性，促使它们移入内膜，早期出现在脂纹中以及转化并作为巨噬细胞滞留在内膜下间隙，巨噬细胞表面的清道夫受体有利于氧化的 LDL 进入这些细胞，使其转变成富含脂质的巨噬细胞和泡沫细胞。氧化的 LDL 对内皮细胞还具有细胞毒作用，可以引起高度损害区域的内皮细胞功能障碍或丧失。

在用富含胆固醇饮食喂养的猴中已建立了动脉粥样硬化的模型。引起高胆固醇血症的 1~2 周内，单核细胞通过特异受体的诱导吸附到动脉内皮的表面，移入内皮下并蓄积脂质（因此，称为泡沫细胞）。增殖的平滑肌细胞也蓄积脂质。随着脂纹和纤维斑块扩大并凸入管腔，内皮退缩或撕裂部位的内皮下组织暴露于血液，血小板聚集，附壁血栓形成。聚集的血小板释放的生长因子促进了内膜平滑肌的增殖。血栓机化与掺入粥样斑块交替进行导致了斑块的生长。

慢性内皮损伤假说假定各种机制引起的内皮损伤造成内皮的丧失，血小板粘附到内皮下组织，血小板聚集，单核细胞和 T 淋巴细胞趋化，以及血小板源、单核细胞源生长因子释放，后者引起平滑肌细胞自中层移至内膜，并在那里增殖，合成结缔组织及蛋白多糖，形成纤维斑块。其他细胞（如巨噬细胞、内皮细胞、动脉平滑肌细胞）也产生生长因子，引起平滑肌增生和产生细胞外基质。

这两种假说密切相联，并非相互排斥。修饰后的 LDL 对培养的内皮细胞具有细胞毒性，可引起内皮损伤，吸引单核细胞和巨噬细胞，刺激平滑肌生长。修饰后的 LDL 还可抑制巨噬细胞的移动性，因而，一旦巨噬细胞在内皮下间隙变成泡沫细胞，它们即被局限于此处。另外，再生的内皮细胞（损伤后）功能上不完整，从而增加了自血浆中摄取 LDL。

动脉粥样斑块可缓慢生长，几十年后可引起严重的狭窄或进展成完全性动脉闭塞。随着时间推移，斑块钙化。有些斑块是稳定的，但另一些斑块，尤其是富含脂质和炎性细胞（如巨噬细胞）并覆盖有一层薄的纤维帽的斑块，有可能自发

性裂开或破裂,使斑块内容暴露于血流。这些斑块被认定是不稳定的,或脆弱的,与急性缺血事件有更密切的关系。破裂的斑块激发血栓形成;血栓可栓塞、快速阻塞管腔,从而促发心脏病或急性缺血综合征,也可逐渐并入斑块,致使其逐步增长。

危险因素

动脉粥样硬化主要的不可逆性危险因素有年龄、男性、早期发生动脉粥样硬化的家族史。下面讨论主要的可逆性危险因素。也有证据强烈提示体力活动少伴有 CAD 危险性增加,虽然曾提出性格类型是一个危险因素,但尚有争议。

血脂水平异常 低密度脂蛋白 (LDL) 水平升高和高密度脂蛋白 (HDL) 水平下降更易于发生动脉粥样硬化,血清总胆固醇和 LDL 胆固醇的水平与 CAD 危险性的关系是直接和连续的。HDL 水平与 CAD 危险性呈负相关。HDL 下降的主要原因是吸烟、肥胖和体力活动少。低 HDL 也与应用雄性激素和有关的类固醇 (包括合成类固醇)、 β -阻滞剂、高甘油三酯血症和遗传因素有关。

胆固醇水平和 CAD 的盛行受遗传和环境因素的影响 (包括饮食),低血清胆固醇者自低 CAD 盛行的国家移至高 CAD 盛行的国家并改变饮食习惯后,相应地出现血清胆固醇水平升高, CAD 危险性增加。

高血压 高舒张压或高收缩压是脑卒中、心肌梗死 (MI) 和心、肾功能衰竭的危险因素。平均胆固醇水平低的团体,其并发高血压的危险性也低。

吸烟 吸烟增加了外周动脉病、CAD、脑血管病和动脉重建术后移植血管闭塞的危险。心血管高危者吸烟尤其危险, CAD 危险性与每日吸烟量有剂量关系。被动吸烟也增加了 CAD 的危险性。男子和妇女同样易感,但女性的危险性更大。尼古丁和烟草源性化学物质对血管内皮有毒性作用。

吸烟增加了 LDL 水平,降低了 HDL 水平,提高了血一氧化碳浓度 (可由此引起内皮缺氧),并促使已经因动脉粥样硬化而狭窄的动脉收缩,同时还可以增强血小板的反应性,有利于血小板血栓的形成,以及增加血浆纤维蛋白原和 Hct 浓度,引起血粘滞度增加。

糖尿病 胰岛素依赖型和非胰岛素依赖型糖尿病都会更早更广泛地发生动脉粥样硬化,这是该病普遍性代谢紊乱的一部分,包括血脂异常和结缔组织的糖化。高胰岛素血症损害血管内皮。糖尿病对女性是尤其强烈的危险因素,显著抵消了雌性激素的保护作用。

肥胖 研究发现,肥胖尤其是男性躯干肥胖是 CAD 独立的危险因素。高甘油三酯血症常伴有肥胖、糖尿病和胰岛素抵抗,似乎是低 LDL 或 HDL 者及非老年人重要的独立的危险因素。并非所有甘油三酯的升高都是致动脉粥样变的。越小、密度越大的极低密度脂蛋白颗粒,其危险性也越大。

体力活动少 几项研究证实了久坐的生活类型与 CAD 危险性增加有关,其他研究表明经常的锻炼具有保护作用。

高同型半胱氨酸血症 血同型半胱氨酸的升高是因为遗传决定的代谢降低，可引起血管内皮损伤，后者使血管易于发生粥样硬化（参见第 202 节和第 132 节的高同型半胱氨酸血症）。

肺炎衣原体感染 肺炎衣原体感染或病毒感染在内皮损害和慢性血管炎症中起一定作用，可引起动脉粥样硬化。

症状和体征

在引起临界狭窄、血栓形成、动脉瘤或栓塞事件之前，动脉粥样硬化呈特征性的隐匿性经过。初期症状和体征表现为受累组织不能随运动而增加血流量（如劳力性心绞痛、间歇性跛行），通常随着动脉粥样硬化病变缓慢侵犯管腔而逐渐出现症状和体征。然而，如较大动脉急性闭塞，症状和体征可引人注目，与闭塞有关的特异的缺血性疾患已在第 16 和第 174 节中描述。

诊断

根据危险因素和症状体征可疑有动脉粥样硬化，但后者极少出现。动脉造影术和多普勒超声显像通常可确定动脉粥样变性阻塞，特殊表现（如 CAD）的诊断在本手册另有描述。

高脂血症（参见第 15 节）通常较早地出现闭塞性动脉粥样硬化的症状和体征，影响脑（短暂脑缺血发作或脑卒中）、心（心绞痛或 MI）、肠和下肢（间歇性跛行）。黄色瘤（在手、肘的屈侧，及沿着腱鞘）和黄斑瘤有时伴有高脂血症，尤其是家族性高脂血症。反复发作的急性胰腺炎，不论其是否嗜酒，都提示有高甘油三酯血症。高脂血症家族史和 60 岁以前发生心血管病都应检查早期动脉粥样硬化的存在。

预防

预防动脉粥样硬化的心脑血管并发症和相关的动脉栓塞最有效的方法是预防动脉粥样硬化本身。动脉粥样硬化的可逆性危险因素有血脂水平异常、高血压、吸烟、糖尿病、肥胖、体力活动少、高同型半胱氨酸血症和肺炎衣原体感染。对这些危险因素及其在动脉粥样硬化的病因、发病机制及进程中的作用的进一步了解将引起对亚临床或显性粥样硬化性疾病治疗的更大关注，因而有助于进一步降低发病率和死亡率。

血脂水平异常 至少有 20 个随机试验表明，降低血清 LDL 胆固醇水平可减慢病情发展或引起 CAD 的消退，降低冠脉事件发生率，CAD 高危者（即伴有其他危险因素，如高血压、吸烟者）及那些胆固醇明显升高者获益最大。对于事前存在 CAD 者，不管 LDL 水平是否升高，降低血清 LDL 也是有益的。最近试验表明，用他汀类降低胆固醇后，心血管和总的死亡率明显下降。他汀类也可减慢动脉搭桥术及血 LDL 胆固醇水平升高者 CAD 的进展（由血管造影证实）。轻、中、重度高胆固醇血症的划分和治疗指导已在第 15 节中讨论过。

高血压 对血压升高病人的治疗减少了脑卒中和总的死亡率；但对冠脉事件

的减少不够令人满意,所有降低BP研究资料的集中分析表明,脑卒中危险减少40%,MI减少8%,心血管死亡率减少10%。

吸烟 如果可能,应鼓励戒烟。不管吸烟史多长,一旦戒烟,危险性减少一半。戒烟也可降低外周血管病的发生率和死亡率,减少冠脉搭桥术及MI后病人的死亡率。

糖尿病 尽管严格的血糖控制减少了糖尿病微血管并发症的危险,但对大血管病变及动脉粥样硬化的影响还远不清楚。糖尿病病人更常有高脂血症和高血压,这些危险因素与高胰岛素血症一起共同导致CAD危险性的增加。

肥胖 减肥能升高HDL水平,应尽可能予以鼓励。

体力活动少 几项随机试验表明,坚持中度锻炼可减轻CAD高危病人的临床表现,减少CAD死亡率。有报道有规律地锻炼可降低MI和死亡的发生率,但尚不能明确这种关系是否具偶然性,或仅仅提示较健康者更有可能进行有规律地锻炼。有规律地锻炼增加了HDL水平,并能降低血压。

高半胱氨酸血症 对伴有或不伴有低血浆维生素B的患者,可用维生素B合用或不合用叶酸来纠正,然而,这种治疗是否有益尚不明了。

肺炎衣原体感染 对感染及炎症在动脉粥样硬化及其并发症中的作用的了解正在增加,目前正在进行试验以评价抗生素治疗能否影响感染的临床表现。

治疗

对已有的动脉粥样硬化的治疗是针对其并发症(如心绞痛、心肌梗死、心律失常、心力衰竭、肾衰、缺血性脑卒中和外周动脉闭塞)。这些均在本手册的其他章节中描述。

非粥样硬化性动脉硬化

在主动脉及其主要分支的动脉硬化中,随年龄及弹力层的减弱和破坏而发生纤维化和内膜增厚。中层(平滑肌外层)有某种程度的萎缩,主动脉或其一至数支分支的血管管腔扩大(扩张),从而有可能引起动脉瘤。高血压在主动脉粥样硬化和动脉瘤的形成中起重要作用。可能的内膜损伤、扩张和溃疡可引起血栓形成、栓塞或完全性血管闭塞。

血管壁弹性的全面丧失削弱了血管,易于导致血液沿血管层面纵向分离,这一过程为主动脉夹层(参见第211节)。

动脉硬化指中层肥厚,内膜下纤维化伴玻璃样变,发生在小的肌性动脉或小动脉。高血压是主要原因。

在Mönckeberg硬化(中层钙化硬化)中,后几年中层的平滑肌出现斑块状退化,伴有灶性钙化,甚至骨质形成。有时血管某一段变成僵硬的钙化管,腔并没有狭窄,临床上几乎没有什么影响。

第 202 节 冠状动脉疾病

大多数冠状动脉疾病 (CAD) 是由于营养心脏的大、中动脉内膜下粥样斑块的沉积所致。动脉粥样硬化损害和 CAD 的危险因素及发病机制已在第 15 节和 201 节内讨论。由冠脉痉挛引起的 CAD 较少见, 常为特发性 (伴有或不伴有粥样硬化) 或是由药物如可卡因引起。罕见的原因有栓子进入冠状动脉、川崎病 (参见第 265 节) 和脉管炎 (如在 SLE 中)。

冠状动脉粥样硬化的特征是开始呈隐匿性, 常不规则地分布于不同的血管, 常由于偏心性的粥样硬化斑块破裂, 结果腔内血栓形成而突然干扰节段心肌的血流。

CAD 的主要并发症有心绞痛、不稳定型心绞痛、MI 和由于心律失常所致的心源性猝死。在美国, CAD 是男女两性首要的死亡原因, 大约占每年死亡总数的 1/3。

尽管 CAD 的确切发病机制不清楚, 但广为知道的危险因素有血中高水平的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和脂蛋白 a、低水平的高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和血清维生素 E 以及较差的身体状况。血中高水平的甘油三酯及反映胰岛素抵抗的高水平的胰岛素可能也是危险因素, 但这种资料尚不够明确。吸烟、高脂高热量以及低植物化学物 (水果, 蔬菜中含有)、低纤维素、低维生素 E 和维生素 C 的饮食, 或至少部分人饮食中相对低水平的 ω -3 多不饱和脂肪酸 (PUFAs), 应激能力差和不活动, 均使 CAD 危险性增加。几种系统性疾病 (如高血压病、糖尿病、甲状腺功能减退症) 也伴有 CAD 的危险性增加。

近来研究表明, 在 20% 的美国人中, CAD 和血小板纤维蛋白原受体 (PIA²) 的一种常见的变异有关。这种变异的存在与吸烟及高血压一样可以作为 CAD 的很强的预报因子。对有这种变异的人给予抗血小板治疗是否可以预防 CAD 尚有待于确定。

近来, 已经确认同型半胱氨酸是冠脉、外周及脑血管疾病的一个危险因子。作为一种少见的隐匿性疾病, 同型半胱氨酸尿症病人血浆总同型半胱氨酸水平比正常值高出 10~20 倍 (高半胱氨酸血症), 使血管疾病加速, 提前发生。同型半胱氨酸对内皮有直接毒性, 并能促进血栓形成及 LDL 氧化。其正常值约为 4~17 μ mol/L。总血浆同型半胱氨酸的轻度升高有多种原因, 包括叶酸、维生素 B₆ 和维生素 B₁₂ 水平降低, 肾功能不全, 某些药物以及遗传控制的同型半胱氨酸代谢酶的变异。用其他危险因子校正以后, 按浓度高低同型半胱氨酸水平在前 5% 的病人比后 90% 的人, MI 及心源性猝死的危险性要高出 3~4 倍。不论病因学如何, 同型半胱氨酸水平升高都伴随危险性增高。近来研究表明, 甚至在正常范围内的同型半胱氨酸亦有不同危险分级, 因而降低正常血浆水平可能是有益的。

最简单有效的降低血浆同型半胱氨酸的方法是每天给叶酸 1~2mg, 除外伴有未经治疗的维生素 B₁₂ 缺乏者, 这种治疗基本上没有副作用。许多专家推荐, CAD 病人均应测血浆同型半胱氨酸水平, 除非其水平在正常范围低限, 在治疗开始均应给予叶酸 (参见第 132 节高同型半胱氨酸血症)。

一些作过动脉切除手术的病人发现有生物学标记物, 表明冠状动脉有局灶性衣原体感染。这种感染和其他假定感染原在 CAD 起源上的作用正被进一步研究着。

冠状动脉疾病的预防

CAD 预防通常从反转可变动的危险因子开始。最重要的是戒烟, 其他策略包括饮食调整, 根据身高达到合适的体重, 正确处理紧张因素和有规律地锻炼。医生应治疗伴危险性增加的并存疾病如高血压 (参见第 199 节)、高胆固醇血症、糖尿病 (参见第 13 节) 或甲状腺功能减退 (参见第 8 节)。尤其是用 HMG-CoA 还原酶抑制剂 (他汀类—参见第 15 节) 积极地降低胆固醇已证明能挽救生命, 预防不稳定性心绞痛和 MI, 减少冠脉重建率。

饮食调节

脂肪 平均美国饮食中脂肪含量占总热量的 37%, 美国心脏协会推荐这种比例应降至 30%, 要对 CAD 危险有较大影响, 则应降至 <10%。

饮食中脂肪的类型也是重要的。共有三种类型 (表 202-1), 即饱和型、单不饱和型和 ω -3 及 ω -6PUFA, 这三者的理想比例尚未确定。然而, 高饱和脂肪饮食有明确的致动脉硬化性, 而含高单不饱和脂肪及 ω -3 的油却较少致动脉硬化。

表 202-1 饮食中脂肪的种类

脂 肪	来 源
饱和脂肪	肉、未脱脂的奶制品、人工还原的植物油
单不饱和脂肪	橄榄油、Canola 油
多不饱和脂肪	
ω -3 油	海浮游生物, 深海冷水油脂鱼 (如金枪鱼、鲑鱼、青花鱼)
ω -6 油	栽培的植物油 (如玉米油)

尽管高 ω -3 饮食与心源性猝死的危险性降低有关, 但美国的一些研究并没有能显示出这一类饮食的人, 其心绞痛及 MI 的发生率有所降低。吃鱼最多的人群中, ω -3 油的消耗平均为 0.58g/d, 但要使危险因素明显的降低, ω -3 油摄入量则需要高得多。例如, 应用二十碳五烯酸 1.8~6.0g/d 及二十二碳六烯酸 0.75~2.5g/d, 分 2 次~3 次给药, 以补充 ω -3 油, 降低了血清中的高甘油三酯水平。

在美国研究中,这种剂量是吃鱼者摄入 ω -3 油量的 10 倍。

对有 CAD 高危的病人,特别是有 CAD 证据者,推荐脂肪摄入 20g/d,其中包括等比例的 ω -3 及 ω -6 油组成的 PUFA 6~10g, \leq 2g 的饱和脂肪,余下者为单不饱和脂肪。

水果和蔬菜 水果和蔬菜中富含植物化学物,每天食用五次似能降低患 CAD 和一些癌症的危险。然而,食用高植物化学物饮食的人们,也倾向于食用较少的饱和脂肪和较多的纤维素、维生素 E 和维生素 C,使植物化学物自身的作用反而不那么清楚了。有一组叫做黄酮类的植物化学物(红或紫葡萄、红酒、黑茶及黑啤酒中含有),似乎对 CAD 有特殊的保护作用。尽管法国人吸烟及脂肪消费要比美国人多,但通过饮红酒而摄入高的黄酮类,有助于解释为什么法国人 CAD 发生率反而相对较低。

纤维素 美国人吃的纤维素相对较少,这些纤维素有两种:可溶性纤维素(发现于燕麦麸皮及车前草),它能降低总胆固醇并可能对葡萄糖和胰岛素水平有有益的影响;非溶性纤维素(如植物纤维素和木质素)。然而,纤维素并非没有不利影响,如干涉某些矿物质和维生素的吸收。一般说来,富含植物化学物和维生素的食物也富含纤维素。

植物蛋白 食用植物蛋白(如大豆、tempeh、seitan)似乎能降低 CAD 危险。

饮食补充

对于维生素、植物化学物 ω -3 油及微量矿物质的饮食补充仍存在争议。资料证明,维生素 E、维生素 C、叶酸、钙饮食补充是合适的,但对维生素 B₆ 和维生素 B₁₂ 的应用尚缺乏令人信服的支持资料。

维生素 E 减少血清 LDL-C 的氧化因此减轻其对血管损害的能力。血清维生素 E 水平与心血管死亡率呈负相关,并且补充 800IU/d 维生素 E 已证实能减少 MI 发生率。近来一项对护士的研究表明,高维生素 E 饮食与心脏病病死率降低有关,但没有显示出补充维生素 E 的特殊益处,这可能是研究设计和数据收集有问题。进一步研究尚在进行中。

补充维生素 C 250~500mg,每日 2 次,能提高维生素 E 的抗氧化能力,尽管这样做尚未证明能降低心脏病的危险。

叶酸 0.8mg 每日 2 次,通过降低升高的同型半胱氨酸而预防 CAD。维生素 B₆ 和维生素 B₁₂ 也能降低同型半胱氨酸水平,但没有证据支持它们用于一般性的预防。钙 500mg 每日 2 次,除了它的其他作用,似有使某些人的血压正常化的作用。

锻炼

近来研究表明, 增加体力活动和身体健康水平的提高伴有心脏病和高血压病发病率的下降。然而, 关于锻炼的最佳强度、持续时间、频度或类型目前均无对比试验。并且, 心脏健康的人是否应选择更活跃的生活方式或者活跃的生活方式是否导致更健康的心脏, 这一问题, 仍没有答案。有几个小规模的对照试验表明了锻炼对血压和 CAD 危险的有益影响。

全面的心脏康复, 其中锻炼是重要部分, 可降低 MI 后的长期发病率和死亡率。这对于心绞痛病人和那些进行搭桥手术及血管成形术的病人同样有益。心脏康复原则与 CAD 初期预防一样。然而, 在 CAD 体征出现前, 大多数病人和医生几乎没有注意到心脏病的积极预防。

锻炼前评估, 应包括病史和体检以排除如下情况: 心瓣膜病、心室肥厚、危险性心律失常、高血压、运动性哮喘、血红蛋白病和肌肉骨骼疾病。青少年和年轻成人, 如无异常发现则不需进一步检查。而对老年人、病人或疾病高危者(包括那些控制不良的糖尿病、心脏病、高血压或肥胖), 则应进行更广泛的评估。理想的做法是, 这些人应做运动激发试验(参见第 198 节)。在开始抵抗强度训练前, 应考虑进一步评估(如有肌肉骨骼问题的病人做理疗)。对高血胆固醇水平病人应行脂蛋白分析、体内脂肪估计和饮食评价。肥胖病人应有饮食分析、甲状腺功能试验、血糖测定。在研究实验中, 可测定胰岛素水平(空腹及口服葡萄糖后)和静息代谢率。

有三种运动方案, 即提高耐力、肌肉强度和灵活性。耐力和肌肉强度在预防 CAD 上有明确作用。任何完整的运动方案均应包括所有三种形式, 美国运动医学学院已建立最小运动试验, 推荐给各年龄组的健康男女, 以形成和保持心肺健康、健康的身体构成及肌力和耐力(表 202-2)。

表 202-2 美国运动医学院推荐的最低运动

参 数	推荐内容
频度	3~5d/w
强度	达60%~90%的最大心率或达50%~85%最大O ₂ 摄取或心率储备时的心率
持续时间	取决于强度, 连续20~60min的有氧活动
方法	应当用大的肌肉群, 能持续地维持, 节律而有氧(如散步/徒步旅行、跑步/慢跑、骑自行车、越野滑雪、跳舞、划船、爬楼梯、游泳、滑冰)
抵抗力量的训练	8~10个调节大肌群的运动方式, 每组至少重复8~12次, 每周至少2次

耐力锻炼包括持续的时间、频度、类型和强度。耐力训练至少应持续 $\geq 40\text{min/d}$, 每周3次, 每部分包括5分钟热身, 30分钟训练和5分钟整理。耐力

锻炼能在各种器材上进行。家用器材可模仿自行车运动（特别是那些也包括上臂运动者）、爬楼、划船或越野滑雪，是有效的有氧锻炼，如同快慢跑、快走、蹬车和划船。

运动应有一定的强度以使训练中的心率适合于每个人特异的健康目标。一般地，健康人在经 5 分钟热身后，应锻炼使心率达到他们的 VO_2 峰值的 70% ~ 85% 时的心率，如其最大预计心率（ HR_{max} ）没有测定过，可用下式计算， $\text{HR}_{\text{max}} = 220 - \text{年龄}$ 。然而对老年人，此公式可能明显不精确，疾病和服用某些药物使年龄与心率的关系更为复杂。心肺疾病病人活动强度应降低，运动心率应为其 VO_2 峰值的 60% 甚至 50% 时达到的心率。

近来抵抗强度训练表明能降低 CAD 危险，降低休息时血压，提高 HDL-C 并减弱胰岛素抵抗。然而这种训练如不能正确进行可导致损伤、急性血压升高、心律失常和某些心瓣膜病人血流动力学异常的恶化。尽管有这些危险，在经过筛选的老年患者中，应用正确呼吸和锻炼技巧，抵抗强度训练是安全的。它能改善心血管健康，预防骨质疏松，保持器官功能。

抵抗强度训练安排包括锻炼类型、强度和频度。用随意重量或重量训练装置，可有效地活动肌群，但随意重量较难正确运用，因而有可能导致损伤。理想的运动装置应当对任一给定锻炼的活动范围设置一极限，并能以小的级差增加抵抗力。关于最佳活动强度没有统一意见。尽管说中等抵抗强度、多次重复的活动对肌肉适应刺激较小，但他要比重抵抗强度、重复次数少的活动要安全些。典型的阻力设置，应保证病人使用好的技巧能完成 3 组重复 10 次的每个运动。好的技巧提高了训练刺激并降低了损伤危险。避免可能会损害已受伤或衰弱的关节、肌肉的运动。一旦病人运用好的技巧，能完成 3 组重复 12 ~ 15 次的动作，可稍微增加阻力，但要保证病人至少能完成 3 组重复 10 次的动作。运动过程中正确呼吸是重要的，特别要防止 Valsalva 动作，以免血压升高到危险水平。运动生理学家可以教会如何正确呼吸。

好的舒展身体的程序应涉及全部主要肌群，所有运动者都应受到这种指导。舒展时应当慢慢平稳地进行，避免弹跳，决不能引起疼痛。理想的舒展运动应编入每节运动的开始和结束。

心 绞 痛

是由于心肌缺血引起的一组临床综合征，表现为心前区不适或压迫感，典型者劳累时诱发，休息或舌下含服硝酸甘油缓解。

病因学

原因常常是由于动脉粥样硬化引起的明显的冠状动脉阻塞，痉挛（特发性或由可卡因所致）或罕见的冠脉栓塞亦可为其病因（见下文心肌梗死）。除了动脉

粥样硬化外其他疾病（如钙化性主动脉瓣狭窄、主动脉瓣反流、肥厚型主动脉瓣下狭窄）也能直接引起心绞痛（通过增加心脏做功）或与 CAD 共同引起心绞痛。

病理学和发病机制

长程心绞痛的病人通常在尸检时发现有广泛的冠状动脉粥样硬化和灶性心肌纤维化。也可能有大体或微观上陈旧性 MI 的证据。

心绞痛发生于心脏做功和心肌 O_2 需求超过冠状动脉供应氧合血的能力时，心率、收缩期张力或动脉血压和心肌收缩能力是心肌 O_2 需求的主要决定因素。在冠脉血流减少的情况下任何一因素的增加都可导致心绞痛。因此，有临界程度冠脉狭窄的病人由活动引发心绞痛，休息可以缓解。

由于心肌缺血，冠状窦血 pH 下降，细胞内 K^+ 丢失，乳酸产生代替乳酸利用，ECG 出现异常及心室功能恶化。心绞痛发作时左心室（LV）舒张压常升高，有时可达到引起肺充血和呼吸困难的水平。心绞痛的不适是心肌缺血及其引起的缺氧性代谢产物积聚的直接表现。

症状和体征

心绞痛的不适并不常常感觉为疼痛。他可以是模糊不清、仅仅有点烦人的隐痛，亦可迅速变为严重而强烈的心前区压榨性感觉。可在不同位置，但在胸骨后最常见。可向左肩及左臂内侧放射，甚至到达手指；可直接到达后背、咽喉、下颌和牙齿；偶尔可至右臂内侧。也可以感觉为上腹部疼痛。因为这种不适很少发生于心尖区，所以那些能精确地指向这一部位或描述为短暂、尖锐或发热感觉的病人，通常并不是心绞痛。

心绞痛发作期间甚至发作时，都可没有心脏病的体征。然而，发作时，心率可轻微加快，血压常升高，心音变得更遥远，心尖搏动更弥散。心前区触诊可以发现局部收缩期隆起或矛盾运动，这反映了节段性心肌缺血和局部运动障碍。缺血时左室射血时间延长，第二心音可以反常。第四心音常见，心尖区可出现收缩中期或晚期杂音，声音尖锐但不是特别响，这是由于缺血引起的局部乳头肌功能不全所致。

典型的心绞痛由体力活动诱发，常常持续数分钟，经休息缓解。对用力的反应常可预测到。但在某些人，给予一定的活动量，有时可以耐受，有时却可引起心绞痛。餐后用力可使心绞痛恶化，而且，气候变冷也可使症状加重，风中行走或离开温暖房间第一次接触冷空气可引起发作。

心绞痛可以发生在夜间（夜间心绞痛）做梦后，伴有呼吸、脉率和血压的显著变化。夜间心绞痛也可是复发左室衰竭的信号，为夜间性呼吸困难的等同症状。发作次数不等，可一天数次，亦可偶尔发作，间隔数周或数年。发作频率亦可增加（恶化性心绞痛）直至出现致命性后果。如果产生足够的冠脉侧支循环，如果缺血区出现梗死，如果并发心衰或间歇性跛行而限制了活动，发作也可逐渐减少或消失。

心绞痛可在休息时自发地发生(卧位心绞痛),常伴心率轻微加快和血压升高,后者可能很显著。若心绞痛不缓解,升高的血压和加快的心率增加了本来就不能满足的心肌 O_2 需求,使心肌梗死更可能发生。

因为特定病人其心绞痛的特征常是固定不变的,症状模式的任何恶化——强度增加、刺激阈值下降、持续时间延长、发生于静坐不动或睡眠中醒来时——都应该认为是危险的。这种变化称作不稳定性心绞痛(见下文)。

X 综合征 有些病人具有典型心绞痛症状,能经休息或硝酸甘油缓解,运动试验异常并且缺血时心肌乳酸生成,然而冠脉造影正常。在一些病人中能够证实有反射性心肌内冠脉收缩,而且冠脉血流储备减少。尽管缺血症状在数年内反复发生,已有的资料表明其预后良好。许多病人应用 β 阻滞剂后症状改善。这种情况不应与变异性心绞痛混淆,后者由心外膜冠脉痉挛引起(见下文变异性心绞痛)。

诊断

诊断基于特征性胸部不适的主诉,即用力后出现,休息后缓解。如在自发发作过程中看到可逆的缺血性心电图变化,诊断可以确立。可以出现各种各样的心电图改变:ST 段压低(典型)、ST 段抬高、R 波振幅变小、室内或束支传导障碍以及心律失常(常为室性早搏)。大约 30% 的典型心绞痛病人在发作间期,静息心电图(常常左室功能)正常,甚至是有广泛的三支血管病变的 CAD(单纯的不正常的静息心电图不能建立或排除诊断)。舌下含化硝酸甘油试验可证实诊断,其特征是应在 1.5~3 分钟内缓解不适。

运动应激心电图试验 由于心绞痛的诊断常主要基于病人的病史,典型心绞痛病人的运动试验一般用于测定对分级应激的功能和心电图反应(运动应激试验用于放射核素显像参见第 198 节;无症状病人运动试验以决定适合的锻炼方案,见下文)。

除非出现痛苦的心血管症状(如呼吸困难、耐力下降、疲劳、低血压或胸痛),病人应运动到预定的目标(如达最大心率的 80%~90%,大约为 220-年龄)。

运动时或运动后缺血性心电图反应的特征是 ST 段水平型或下斜型压低 $\geq 0.1\text{mV}$ (正确调整后心电图上的 1mm) 持续 ≥ 0.08 秒。J 点下降伴 ST 段上斜难于解释,许多这样的病人并没有 CAD。随年龄增长 CAD 发病率增加使运动试验的解释更加复杂;40 岁以下的病人运动试验假阳性 $\geq 20\%$,但 60 岁以上者 $< 10\%$ 。随冠脉闭塞数的增加,试验的真阳性率增加,而更深的 ST 段压低往往伴随有更广泛的病变。

对患有提示为心绞痛的男性胸部不适病人,运动试验能很好地预测 CAD(特异性 70%,敏感性 90%)。女性 < 55 岁,运动试验解释更难,假阳性反应多使特异性降低,这可能部分与年轻人试验前疾病发生率低有关。然而,女性存在

该病时，心电图异常者高于男性（32%对23%）。女性假阴性率与男性相当，说明阴性试验是除外该病的可靠指标。

症状不典型病人，运动试验阴性通常可排除心绞痛和CAD。阳性试验表明有运动诱发的缺血但不一定能解释非典型症状，表明还需作进一步检查。

不稳定型心绞痛病人和那些怀疑有新近MI者不可行运动试验。但在正确指导和密切监视下，缺血病人的运动试验危险性不大。病人的反应提供了有意义的预后信息，有助于判断充分内科治疗的病人是否需要造影和可能的搭桥手术。对任何行运动试验的病人都应准备好完整的生命支持系统，包括急救药物、气道和除颤器。

冠状动脉造影显示冠状动脉阻塞的解剖学程度（参见第198节心导管检查）。冠状动脉造影结果与尸检结果吻合，但常低估了疾病的程度和严重性。高质量图像可看清1mm大小的血管。CAD被重新认定为血管的狭窄、串珠样变、或闭塞。管腔直径狭窄>70%的阻塞被认为具有生理学意义，常伴有心绞痛的存在；除非附加有痉挛或血栓形成，程度轻的阻塞不可能导致缺血。如果没有造影药物对肾或心室功能潜在副作用的禁忌，通过左室造影评价室壁运动是重要的。

超声心动图（参见第198节）可用于解剖和功能上的心肌分析。能很好描述瓣膜解剖和可靠地估计PA压力。心室功能差的病人，收缩力下降的证据预示寿命的缩短。然而，如果功能低下由CAD所致，如能耐受手术，这些病人可因冠脉搭桥手术而得益很多。

放射核素显像提供的信息包括心脏解剖、心功能、心肌灌注和代谢。放射核素心室造影术显示收缩期和舒张期左室容积（得出射血分数）和用首次通过技术得出右室射血分数。注射 ^{201}Tl 和 $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ 后，用单光子发射计算机体层摄影（SPECT）可得出相对的心肌灌注图像。在运动或冠脉血流药物刺激后图像显示密度稀疏区，与休息时所得图像比较，估计局部缺血或梗塞的存在。正电子发射体层摄影（PET）图像显示绝对的区域心肌血流或心肌代谢，这需使用合适的同位素示踪剂和药物刺激。内科医生必须为病人选择最合适技术。

鉴别诊断

鉴别诊断时必须考虑多种情况（如颈胸椎异常、肋骨软骨分离、非特异性胸壁痛）。然而，几乎没有酷似心绞痛的情况，通过仔细地采集病史常不会导致误诊。

胃肠疾患 如病人有不典型胸痛症状可造成诊断困难，特别是胃肠症状（如腹胀、嗝气，嗝气后稍舒适、腹痛），常被认为是消化不良引起的。消化性溃疡，裂孔疝和胆囊疾病都可引起与心绞痛相似的症状，或可促使CAD病人发作。食管炎、消化性溃疡、胆囊炎病人出现非特异性T波和ST段改变已有报道，这使诊断更加复杂。

呼吸困难 心绞痛可与呼吸困难混淆，部分原因是缺血发作常伴有明显的可

逆的左室充盈压的升高。病人的讲述可不精确，难于确定是心绞痛、呼吸困难或两者并存。轻微用力反复发生气喘可能表明继发于缺血的左室充盈压上升，伴或不伴有疼痛。

无痛性缺血 24 小时动态心电图监测发现 CAD 病人没有胸痛而 T 波和 ST 段异常的发生率高得惊人（高达 70%），无 CAD 的人们很少发生这种变化。放射性核素研究证实，在有些人精神紧张期间（如心算）和自发心电图变化期间，有心肌缺血存在。无痛性缺血和心绞痛可并存，无痛性缺血的预后受 CAD 的严重性的影响。血管重建可降低 MI 或猝死的发生率，从而可改善预后。

预后

主要的不良结局是不稳定性心绞痛、心肌梗死、心肌再梗死及心律失常所致的猝死。静息心电图和血压正常的男性心绞痛病人，如无心肌梗死史，年死亡率约为 1.4%。如果有收缩期高血压，死亡率上升到 7.5%，当心电图异常时为 8.4%，两危险因素共存时达 12%。

左冠脉主干或前降支近端损害提示危险性特高。尽管后果与受累冠脉血管的数目和严重性有关，稳定性心绞痛病人，若左室功能正常，即使有三支血管病变，其预后也非常好。

心室功能下降，对预后有不利影响，特别是有三支血管病变的病人。心室功能通常通过分析射血分数来测出。

预后亦与症状相关，轻、中度心绞痛（Ⅰ级或Ⅱ级）病人的预后要比那些严重的运动诱发的心绞痛（Ⅲ级）者好。

年龄是老年人的主要危险因素。

治疗

主要治疗宗旨是预防或减轻缺血，最大程度地减轻症状。应记述基础疾病，通常为动脉粥样硬化，尽可能地减少主要危险因素（参见第 201 节）。吸烟者应戒烟：戒烟 ≥ 2 年者心肌梗死危险降至不吸烟人的水平。应坚持努力地治疗高血压，因为即使轻度高血压亦增加了心脏做功。有时治疗轻度左室衰竭也显著改善了心绞痛，与此矛盾的是，洋地黄偶可加重心绞痛，可能是因为心肌收缩力的增强，增加了 O₂ 需求，而冠脉血流是固定不变的。积极降低危险病人总胆固醇和 LDL 胆固醇（饮食治疗，必要时加用药物——参见第 15 节），可阻止 CAD 进展，并可使某些病变消退。强调步行的活动方案常改善感觉，降低危险性，提高运动耐量。

三类药物，单用或合用常可有效地减轻症状：即硝酸盐类、β 阻滞剂和钙拮抗剂。

硝酸甘油是一种强力的平滑肌松弛剂和血管扩张剂。主要作用部位是外周血管树，特别是静脉或容量血管系统以及冠脉血管。甚至严重的动脉粥样硬化的血管非粥样化区亦可扩张。硝酸甘油降低收缩压，扩张系统静脉，从而降低了心肌

壁紧张度，后者是心肌 O_2 需求的主要决定因素。总之，这种药物有助于平衡心肌 O_2 的供与求。

舌下含服硝酸甘油 0.3~0.6mg 是心绞痛急性发作或用力活动前预防最有效的药物。通常 1.5~3 分钟显著缓解，大约 5 分钟完全缓解，持续 30 分钟。如果初用时缓解不完全，可于 4~5 分钟后重复该剂量，共 3 次。病人在任何时间都应随身携带硝酸甘油片剂或气雾剂，以便在心绞痛发作时能立即使用。应把该药存放于密闭、避光的玻璃容器中，以免失效。应经常少量地加以补充。

长效硝酸盐类有口服或皮肤给药两种剂型。它们对心绞痛病人运动耐量的改善可持续数小时。

二硝酸异山梨酯 10~20mg，口服，每日 4 次，1~2 小时起效，效应持续 4~6 小时。可根据反应把初始剂量增加到 40mg，市场上已有其缓释制剂。

单硝酸异山梨酯是二硝酸类的活性代谢物，用法 20mg 口服，每日 2 次，首剂与第二剂之间间隔 7 小时。持续释放片剂（30mg/d 或 60mg/d，必要时加到 120mg/d，或个别情况时用到 240mg/d）好像全天都有效，而没有耐药的证据。

硝酸甘油膏剂皮肤吸收好，特别在潮湿环境中。配成 2% 的制剂（15mg/2.5cm），1.25cm 平均铺于躯干上部或上臂皮肤上，其上覆以塑料膜，每 6~8 小时 1 次。如耐受可加量到 7.5cm。膏剂每天应去掉数小时，以免由于持续吸收产生耐药性（见下文）。

硝酸甘油皮肤贴片通过药物的缓慢释放提供持续的治疗作用。反应与贴片大小和药物浓度有关。用贴片 4 小时后运动能力改善，但多数研究表明这种改善并不能持续 18~24 小时。因为可产生耐药性（见下文），应在 14~18 小时后去掉贴片。

当血浆浓度稳定时，硝酸盐类制剂通常在 24 小时内就产生耐药，耐药的产生部分是由于平滑肌细胞的去甲基作用，减少了 cGMP 的活性。因为心肌梗死危险每天昼间有变动（最高在凌晨），如果临床情况允许，下午或黄昏期间停用硝酸盐类是合理的。对硝酸甘油，8 小时就足够。异山梨酯类，间隙期可能需要 12 小时。

β 阻滞剂完全阻滞心脏的交感刺激，降低收缩压，减慢心率，减弱收缩力和减少心排血量，因此降低心肌 O_2 需求，提高运动耐量。此外，它们还能提高室颤阈值。因为组织 O_2 需求通过自毛细血管摄取更多的 O_2 来满足，故体循环的动静脉 O_2 分压差增大。这类药物对减轻症状极端有用，多数病人能很好地耐受。

钙阻滞剂是第三重要的治疗心绞痛和 CAD 的方法。这些血管扩张剂治疗合并高血压的心绞痛以及解除冠脉痉挛有用。对变异性心绞痛疗效高（见下文），但其效用受其负性变时和变力作用的限制（地尔硫草、维拉帕米）。

抗血小板药的重要性在于抗血小板聚集，后者在心肌梗死和不稳定性心绞痛的产生中起关键作用。阿司匹林在体外可和血小板不可逆结合，抑制环氧化酶和

血小板聚集。流行病学研究证实其能降低 CAD 病人的冠脉事件(心肌梗死、猝死)。因此许多专家推荐这些病人预防性应用阿司匹林 80~325mg/d。不能用阿司匹林者,可用噻氯匹定 250mg,每日 2 次和氯吡格雷 75mg/d。这些药物阻止二磷酸腺苷诱导的血小板聚集。短暂缺血发作、脑卒中、缺血性心脏病和外周动脉闭塞危险性高的病人,噻氯匹定似乎比阿司匹林更有效,但却有骨髓抑制的危险。

血管成形术需将球囊导管插入到动脉有动脉粥样硬化损伤而部分阻塞的部位。扩张球囊可使内膜和中层破裂,显著扩张阻塞处。大约 20%~30% 在几天或几周内阻塞处再闭塞,但大多数能成功地再扩张。应用支架能显著地减少再闭塞率,而支架放置随新技术的应用而逐渐减少。1 年后重复造影显示大约 30% 的成形血管的管腔正常。搭桥病人如解剖学上病变合适可选择血管成形术,其危险性与外科手术相似,死亡率 1%~3%,心肌梗死率为 3%~5%,出现内膜撕裂并再狭窄而需外科紧急搭桥者<3%。操作熟练者首次成功率为 85%~93%,随技巧、导管球囊装置及保持成形术后血管通畅的药物治疗的改进,结果不断得以改善。

冠状动脉搭桥术为选择性心绞痛病人高效的治疗方法。理想的候术者应有重度心绞痛,心脏大小正常,无心肌梗死史,局部病变适合搭桥,心室功能良好,无额外的危险因子。这种病人,择期手术围手术期心肌梗死的危险性<5%,死亡率≤1%,大约 85% 的病人症状完全消失或显著减轻。1 年后约 85% 的搭桥血管保持通畅。运动试验表明搭桥血管开放和运动耐力的改善呈正相关,但有些病人尽管该血管已闭塞仍有明显改善。LV 功能差或伴二尖瓣及主动脉瓣病变者,手术危险性高。第二次搭桥手术的死亡率要高出第一次 3~5 倍,因此掌握第一次搭桥的最佳时机是重要的。

尽管进行了搭桥手术,CAD 仍可进展。手术后搭桥血管近端闭塞率增加。移植的静脉血管早期因血栓形成,后期(几年后)由于内膜和中层的缓慢地粥样硬化变性而发生阻塞。阿司匹林延长静脉移植血管的开放时间。内乳动脉作为移植血管其开放率远高于静脉血管,10 年后,97% 的血管仍有功能,并且肥大以适应心肌血流的增加。

左主干阻塞、三支血管病变且左室功能差的病人及部分两支血管病变者,搭桥术后,生存率提高。然而,轻中度心绞痛病人(I 级或 II 级)、三支血管病变而心室功能好者,手术仅使生存率稍有改善。单支血管病变者,药物治疗、经皮腔内冠状动脉成形术及冠脉搭桥术结果相似,除非左主干或关键的左前降支病变,后者血管重建似乎更有益。

不稳定性心绞痛

(急性冠状动脉功能不全;梗死前心绞痛;恶化性心绞痛;中间综合征)

特征是心绞痛症状进行性增加,新发作的休息或夜间性心绞痛或出现心绞痛

持续时间延长。

不稳定性心绞痛继发于冠脉阻塞的急性加重，后者是由于粥样瘤表面的纤维斑块破裂，结果出现血小板粘附引起的。造影证实 1/3 以上的不稳定性心绞痛病人其缺血区的血管内有导致部分闭塞的血栓，由于造影时可能难于辨认血栓，报道的发生率可能偏低。

与稳定性心绞痛相比，不稳定性心绞痛的疼痛更强，持续时间更长，较低的活动量就可诱发，休息时也可自发出现（卧位心绞痛），性质呈进行性（恶化型），这些改变可任意组合。

大约 30% 的不稳定性心绞痛病人在发作后 3 月内可能发生心肌梗死。猝死少见，胸痛时心电图的明显变化是发生心肌梗死和猝死的重要标志。

不稳定性心绞痛是一内科急症，应在 CCU 得到救治，肝素和阿司匹林均可降低随后心肌梗死的发生率。为减少冠脉内凝血，应立即口服阿司匹林 325mg 并静注肝素，如果阿司匹林不能耐受或禁忌，可用噻氯匹定 250mg，每日 2 次或氯吡格雷 75mg/d 代替，应用噻氯匹定时需定期监测 WBC，因有引起中性粒细胞减少的危险。

应给予 β 阻滞剂并静注硝酸甘油以减慢心率，降低血压，从而减少心脏做功，恢复心脏 O_2 需和冠脉血流之间的平衡。应积极治疗相关疾患（如高血压、贫血）。卧床休息、经鼻吸氧和硝酸盐类有用，钙拮抗剂对合并高血压者以及疑有冠脉痉挛者可能有用。溶栓药物无用，还可能有害。对难治性不稳定性心绞痛病人的随机试验已表明，用抗血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂，人嵌合 Fab 片段 abciximab 可改善症状，Tirofiban 能预防不稳定性心绞痛病人和非 Q 波心肌梗死的心脏缺血事件。其他 IIb/IIIa 受体拮抗剂在急性缺血综合征中的应用正在评价中。

强化治疗几小时内就应控制住病人的症状，如 24~48 小时仍无效，则需要更积极的治疗，主动脉内气囊反搏降低了收缩期后负荷，升高了舒张压，而舒张压是冠脉血流的驱动力。他通常可缓解连续的心绞痛，可用作诊断性心导管检查的心脏支持，心导管检查在冠脉搭桥术或血管成形术等血管重建术之前进行。对内科治疗反应差的病人应行血管造影术，以判明相关病变、评价 CAD 程度和 LV 功能，如有条件，计划行 PTCA 或 CABG。

变异型心绞痛

(Prinzmetal 心绞痛)

常为继发于大血管痉挛的心绞痛，特征是休息时发作，发作时 ST 段抬高。

多数病人至少一支主要冠状血管近端有明显的固定性阻塞。痉挛常发生在阻塞处的 1cm 以内（常伴有室性心律失常），心绞痛常规则在某些时间发作，发作间期心电图正常或呈稳定不变的异常。一直用麦角新碱激发试验来诱发痉挛，但均应在血管造影实验室并由有经验的医生进行。虽然 5 年平均生存率 89%~

97%，患有变异型心绞痛和严重冠脉阻塞者危险性较高。舌下含服硝酸甘油常可即刻缓解变异型心绞痛，钙阻滞剂似乎更有效。

心肌梗死

某节段心肌的冠状动脉血流突然减少引起的缺血性心肌坏死。

病因学和发病机制

90%以上的急性心肌梗死、急性血栓病与斑块破裂、供应受损区的动脉闭塞（此前已因动脉粥样硬化而部分阻塞）有关。推测动脉粥样硬化斑块处内膜改变诱发的血小板功能异常促发了血栓形成，大约 2/3 的病人出现血栓自溶，因此，24 小时后仅 30% 仍有血栓性闭塞。

由动脉栓塞（如二尖瓣、主动脉瓣狭窄，感染性心内膜炎和消耗性心内膜炎）引起的心肌梗死少见，有报道冠脉痉挛和其他冠脉正常者也可发生心肌梗死。可卡因造成强烈的冠脉痉挛，使用者可表现为可卡因诱发的心绞痛或心肌梗死，尸检和冠脉造影表明可卡因诱发的冠脉血栓形成，可发生于正常的冠状动脉，或叠合在已经存在的粥样斑块上。

心肌梗死主要是 LV 的病变，但可延伸至右心室（RV）或心房。RV 梗死常常由右冠状动脉或占优势的左回旋支闭塞引起，特征是 RV 充盈压高，通常伴重度三尖瓣反流和心排血量降低，大约半数下壁心肌梗死者出现不同程度的 RV 功能不全，10%~15% 有血流动力学异常。任何下后壁心肌梗死伴颈静脉压升高而血压低或休克者均应考虑有 RV 功能不全。

心脏继续泵血的能力直接与心肌损害的范围有关，死于心源性休克者梗死面积常达到或超过左室质量的一半，或者新梗死结合瘢痕超过左室质量的一半。前壁梗死比下后壁梗死范围大，预后差，常由左冠状动脉树尤其是前降支闭塞引起，而下后壁梗死反映了右冠状动脉或占优势的左回旋支动脉的闭塞。

透壁性梗死累及自心外膜至心内膜心肌的全层，常见的特征是心电图上有异常 Q 波，非透壁性或内膜下梗死不贯穿整个室壁，仅引起 ST 段和 T 波异常。心内膜下梗死常侵及心肌的内 1/3，此处室壁张力最高，心肌血流最易受循环改变的影响，此型心肌梗死也可继发于长时间的低血压。由于临床上不能准确地确定坏死的穿壁深度，最好把心肌梗死分为 Q 波和非 Q 波二种。心肌破坏的量可由 CK 升高的程度和持续时间来估计。

症状和体征

约 2/3 的病人在发病前数天至数周有先兆症状；包括不稳定性或恶化型心绞痛（见上文）、气短或疲乏。急性心肌梗死的初发症状常是深部、胸骨下内脏痛，描述为隐痛或压迫感，通常放射至背、下颌或左臂。疼痛与心绞痛不适相似，但常更严重，持续更长，休息或硝酸甘油几乎不缓解，或仅暂时缓解。然而，不舒

适也可很轻微,可能20%的急性心肌梗死病人无痛或未被病人认为是疾病。女性可有不典型的胸部不适,老年人更多地诉述呼吸困难而不是缺血型胸痛。严重发作时,病人忧虑,可有濒死感。也可出现恶心、呕吐,尤其是下壁心肌梗死。LV衰竭、肺水肿、休克或严重心律失常的症状也可很明显。

体检时,病人常处于严重疼痛、不安、忧虑状态,伴皮肤苍白,湿冷。可有明显的周围或中央性发绀,脉纤细,血压多变,如不发生心源性休克,许多病人开始有不同程度的高血压。

心音常有些遥远,第四心音普遍存在,心尖区可闻及柔和的吹风样收缩期杂音(反映了乳头肌功能不全),开始就听到摩擦音或更响亮的杂音提示先前就有心脏病或提示其他诊断,心肌梗死症状出现后几小时内听到摩擦音少见,如有则表明可能是急性心包炎而不是心肌梗死。摩擦音常短暂存在,多见于Q波性心肌梗死后2~3天。

并发症

心律失常见于90%以上的心肌梗死病人(参见第205节)。心动过缓或室性异位搏动(VEB)见于心肌梗死的早期,传导障碍表明损及窦房结、房室结和特殊的传导组织。致命性心律失常是最初72小时的主要死亡原因,包括起源于任何部位的心动过速,心率足够快以致心排血量减少,血压下降;莫氏Ⅱ型或Ⅲ度、Ⅲ度心脏传导阻滞;室性心动过速(VT)和心室颤动(VF)。宽QRS波的完全性心脏传导阻滞(心房激动不能到达心室,室率慢)不常见,常提示大面积前壁心肌梗死;窄QRS波的完全性房室传导阻滞常提示下壁或后壁梗死。心搏停止少见,除非作为进行性LV衰竭和休克的终末表现。

窦房结功能障碍受下列因素影响:窦房结动脉的起源(即左或右冠状动脉)、闭塞的部位、先前存在窦房结病变的可能性,尤其是老年人。除非心率慢于50次/分,一般窦性心动过缓无临床意义。持续性窦性心动过速常是不祥预兆,反映了LV衰竭和低心排血量,还应寻找其他原因(如败血症、甲状腺功能亢进)。

房性心律失常包括房性异位搏动(AEB)、心房颤动和心房扑动(比心房颤动少见),见于约10%的心肌梗死病人,可能反映了LV衰竭或右房梗死。阵发性房速不常见,这些病人先前多曾有房速发作。

最初24小时内出现的心房颤动常是短暂的,危险因素包括年龄>70岁、心衰、以前心肌梗死病史、大范围前壁梗死、心房梗死、心包炎、低钾血症、低镁血症、慢性肺部疾病和低氧血症。溶栓治疗减少了发生率,反复的阵发性房颤是一个不良的预后征象,他增加了系统栓塞的危险。

房室传导阻滞中,房室传导的可逆性改变——伴P-R延长的莫氏Ⅰ型传导异常或文氏现象相对常见,尤其是下壁——隔面梗死累及到LV后壁的血供时,该部有支配房室结的分支。这些紊乱常呈自限性。对阻滞类型的心电图诊断很重要,进展成完全性心脏传导阻滞少见。伴心搏脱落的真性莫氏Ⅱ型或QRS波群

宽而慢的房室传导阻滞常是广泛前壁心肌梗死的不祥的并发症。

室性心律失常常见，VEB 见于大多数心肌梗死病人，但并不能成为治疗依据。原发性 VF 出现在心肌梗死后最初几小时内，迟发性 VF 可能伴有持续的或后期的心肌缺血，如伴有血流动力学恶化则是预后差的标志。室性心律失常反映了缺氧、电解质紊乱或交感神经活性过高。

心衰见于 2/3 的急性心肌梗死的住院病人，通常 LV 功能不全占优势，表现为呼吸困难，肺底湿啰音，低氧血症。临床表现取决于梗死面积的大小、LV 充盈压的升高，以及心排血量减少的程度。LV 衰竭时， PaO_2 在应用速效利尿剂（如呋塞米 40mg 静注）前后的反应有助于确定诊断：LV 衰竭的 PaO_2 降低在利尿后应升高。死亡率直接随 LV 衰竭的严重性而变化（表 202-3）。

表 202-3 急性心肌梗死的 Killip 分级* 和死亡率

分级	PaO_2^+	临床指征	住院死亡率
1	正常	无左室衰竭的临床证据	3%~5%
2	稍降低	轻度左室衰竭	6%~10%
3	严重异常	重度左室衰竭，肺水肿	20%~30%
4	严重异常	心源性休克，低血压，心动过速，意识障碍，肢端发冷，少尿，缺氧	>80%

* 由疾病过程中病人重复检查确定。

⁺ 病人呼吸室内空气时测定。

RV 梗死的表现包括 RV 充盈压升高、颈静脉怒张、肺野清晰和低血压。右胸前导联（ $\text{V}_{4\text{R}}$ ）ST 段抬高 1mm 高度提示 RV 梗死，RV 梗死并发 LV 梗死则死亡率增加。

低氧血症常见于急性心肌梗死，常继发于伴有肺通气/灌注关系改变的左房压升高、肺间质水肿、肺泡塌陷及生理性分流的增加。50~70 岁的病人，卧床休息时的正常 PaO_2 大约为 $82 \pm 5\text{mmHg}$ 。

急性心肌梗死的低血压是由于心室充盈减少或继发于大面积心肌梗死的收缩力丧失所致。LV 充盈减少最常见的原因是静脉回流减少，后者继发于低血容量，尤其是接受强力袪利尿剂者，但也可能提示 RV 梗死。确定低血压的原因有时需要经皮插入球囊漂浮导管测定心内压力。如果系统性低血压者左房压低，给予晶体的液体负荷（0.9% 或 0.45% NaCl 溶液）是合适的，在监测系统动脉压和左房压的同时，30 分钟内给予 200~400ml 上述液体，如血压上升，而左房压仅轻微增加，提示低血容量的诊断。另一个指标（如不能测心内压力）是：血压升高，临床改善而没有肺充血也提示为低血容量。

心源性休克的死亡率 $\geq 65\%$ ，特征是低血压、心动过速、尿量减少、意识障碍、大汗及肢端发冷，最常见于广泛前壁梗死和 LV 功能性心肌丧失 $> 50\%$ 者。

心肌梗死后可再缺血。心肌梗死的胸痛一般在12~24小时内消退,任何残存的或后来的胸痛都可能代表心包炎、肺栓塞或其他并发症(如肺炎、胃症状、再缺血)。再缺血通常伴有心电图上ST-T的可逆性改变,血压可升高。1/3没有复发胸痛的病人存在有无痛性缺血(心电图改变而无疼痛),连续的梗死后缺血的证据提示更多的心肌有梗死的危险。

功能性乳头肌功能不全约见于35%的病人。有些病人,乳头肌或游离壁瘢痕引起永久性二尖瓣反流。梗死后最初几小时内频繁听诊通常可听到后发的心尖区收缩期杂音,据认为这是乳头肌缺血造成的二尖瓣叶不能完全接合的结果。

心肌破裂的发生有三种形式:乳头肌断裂,室间隔破裂和向外破裂。

乳头肌断裂常见于右冠状动脉闭塞引起的下后壁梗死,引起急性、严重的二尖瓣反流,以突然出现响亮的心尖区收缩期杂音和震颤为特征,常有肺水肿。

室间隔破裂虽然少见,但仍是乳头肌断裂的8倍~10倍,特征是在心尖内侧沿胸骨左缘第3、4肋间隙突然出现响亮的收缩期杂音和震颤,伴有低血压,LV衰竭的征象可有可无。用气囊导管比较右房、RV和肺动脉血的 O_2 饱和度及 PO_2 可以证实诊断,RV氧分压的明显增加有诊断意义。多普勒超声心动图通常也有诊断价值。

向外破裂的发生率随年龄而增加,女性多见。特征是动脉压突然丧失,而窦性节律仍短暂存在,经常有心包填塞的征象。这种破裂几乎总是致命性的。

假性动脉瘤是LV游离壁破裂的一种形式,含有血栓和心包的动脉瘤壁阻止了血液外流。

室壁瘤常见,尤其是大范围的透壁性梗死(最常见的是前壁)伴有很好的残存心肌时。室壁瘤可在梗死后几天、几周或几个月时发生,他们不破裂但可反复发生室性心律失常,心排血量低。室壁瘤的另一个危险包括附壁血栓和系统性栓塞。如看到或触到心前区矛盾运动,伴有心电图上ST段持续抬高或X线上心影的特征性膨出,可考虑有室壁瘤。超声心动图有助于确立诊断并确定血栓的存在。急性心肌梗死期间ACE抑制剂的应用减轻了LV的重构,因而可减少室壁瘤的发生。

心室运动不协调是由于急性心肌梗死时正常与异常心肌并存,运动不能的节段不收缩,没有收缩期的内向运动,运动减低的节段收缩移动变小使内向运动部分受损。多发性梗死者,心肌运动减低是广泛的,如果伴低心排血量和心衰,有明显肺充血,则称之为缺血性心肌病。运动障碍节段表现为收缩期扩张或膨出(矛盾运动),这些变化可经二维超声心动图,放射性核素心室造影或血管造影术确认,它们导致了心室功能的下降和长期的活动能力丧失。

附壁血栓见于大约20%的急性心肌梗死病人(60%为大面积前壁梗死),大约10%有LV血栓(最好的诊断方法是超声心动图)的病人发生系统性栓塞;前10天危险性最大,但危险性至少可持续3个月。

心包炎可使 1/3 急性透壁性心肌梗死病人出现心包摩擦音，常在心肌梗死发作后 24~96 小时开始出现，更早出现不常见，否则提示为其他诊断（如急性心包炎），但心肌梗死早期阶段偶可并发出血性心包炎。急性心包填塞罕见。

心肌梗死后综合征（Dressler 综合征）发生在急性心肌梗死后数天至数周，甚至数月，虽然近几年发生率似乎有下降，但仍可见于有些病人。其特征有发热、有摩擦音的心包炎、心包积液、胸膜炎、胸腔积液、肺渗出和关节痛，与梗死延展或再梗的鉴别是困难的，但心肌酶不会明显升高。此综合征可反复发生。

诊断和实验室检查

典型的心肌梗死根据病史来诊断，由开始并演变的心电图证实，为酶的动态变化所支持。然而有些病例不太可能作出明确诊断，临床表现很典型或强烈提示为心肌梗死，但心电图和酶学分析不支持诊断，这些病人将归类于可能的心肌梗死，其中一部分可能有小面积的心肌梗死。

主诉为胸痛的年龄 >35 岁的男性及 >50 岁的女性都应考虑为心肌梗死，但必须与下列原因的疾病鉴别：肺炎、肺栓塞、心包炎、肋骨骨折、肋骨软骨分离、食管痉挛、创伤或劳累后胸壁肌肉触痛、主动脉夹层、肾结石、脾梗塞或各种各样的腹部疾患。病人常把心肌梗死的疼痛认为是消化不良，这样由于经常并存有裂孔疝、消化性溃疡或胆囊疾病，而使评价很困难。虽然嗝气或制酸剂常能缓解心肌梗死的疼痛，但这种缓解通常是短暂或不完全的。

心电图 对于可疑急性心肌梗死者，最重要的实验室检查就是心电图。急性透壁性心肌梗死（Q 波梗死），第一份心电图常有诊断意义，表现为损伤区导联上异常深的 Q 波和 ST 段升高，或者心电图有明显的 ST 段抬高或压低以及 T 波倒置和加深，而无异常 Q 波（图 202-1 到 202-6）。新出现的左束支传导阻滞可能是近期心肌梗死的标记。首次 12 导联心电图对治疗选择起重要作用（ST 段抬高者溶栓疗法有益一见下文治疗）。如有特征性症状存在，心电图上 ST 段抬高诊断心肌梗死特异性为 90%，敏感性为 45%。连续追踪显示心电图逐渐演变成稳定的更趋正常的模式或几天内出现异常 Q 波可证实最初急性心肌梗死的印象。由于非透壁性（非 Q 波）梗死常发生于内膜下或中层心肌，故其心电图上没有诊断性的 Q 波出现，常常仅产生程度上不断变化的 ST 段和 T 波异常。然而，如重复心电图检查是正常的，则不可能诊断为急性心肌梗死。疼痛缓解时，心电图正常不能排除不稳定性心绞痛，后者可以急性心肌梗死而告终。

血液检查 常规检查显示与组织坏死相对应的异常，因而，12 小时后 ESR 加快，WBC 中度升高，WBC 分类计数示核左移。

CK-MB 是 CK 的心肌成分，心肌坏死 6 小时内出现于血液中，水平升高持续 36~48 小时。虽然其他组织也有少量的 CK-MB，MB 占 40% 以上的 CK 升高如临床表现疑有心肌梗死则具有诊断意义。入院时及最初 24 小时内每 6~8 小时常规测定 CK-MB，可确定或排除诊断。实际上 24 小时内 CK-MB 均正常可排除

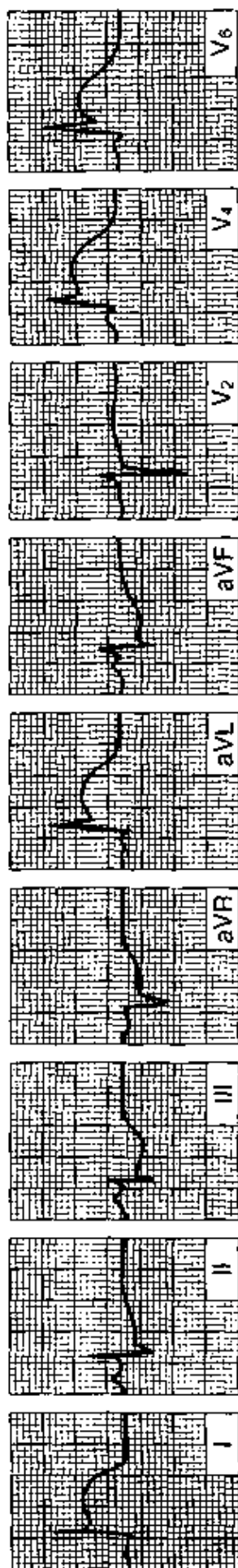


图 202-1 急性左室前壁梗死——症状发作数小时内描记的图形。注意 I、aVL、V₄ 和 V₆ 导联有明显的超急性期 ST 段抬高和其他导联的对应压低

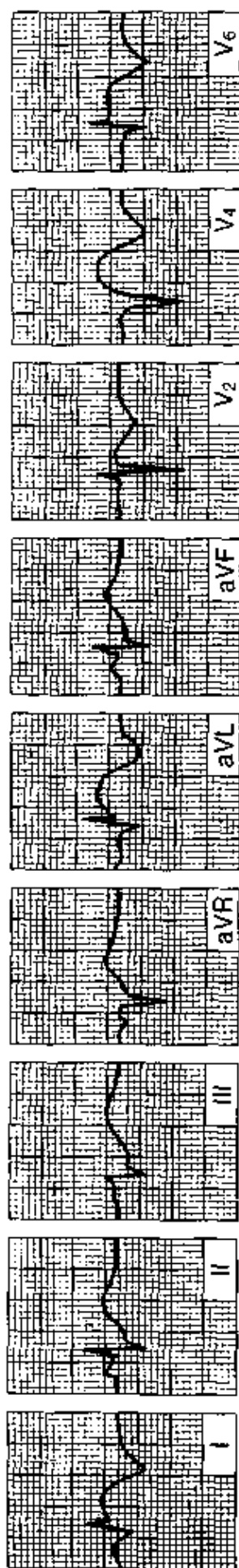


图 202-2 急性左室前壁梗死——最初 24 小时后。注意 ST 段抬高程度下降，I、aVL、V₄ 和 V₆ 导联出现有意义的 Q 波，R 波消失

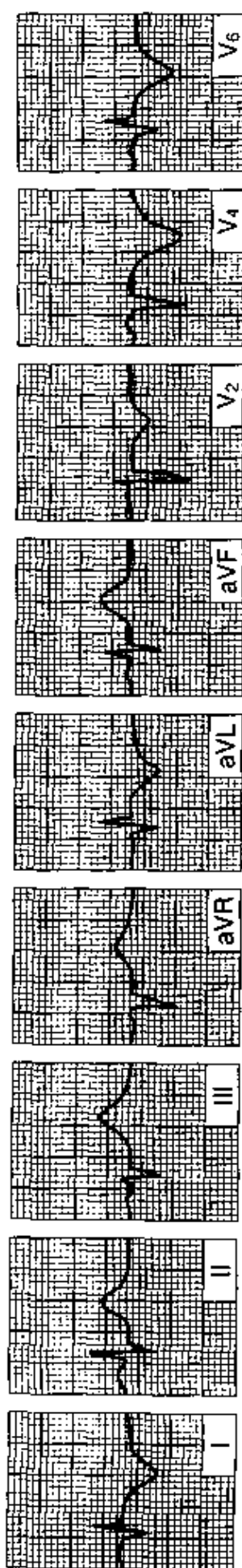


图 202-3 急性左室前壁梗死——数天后。有意义的 Q 波及 R 波振幅的降低仍在，ST 段基本回到等电线，随后数月心电图可能仅有缓慢的变化

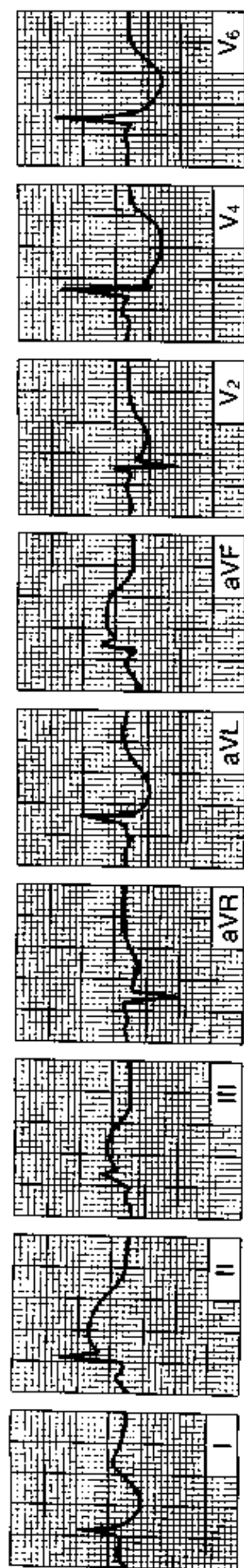


图 202-4 急性左室下隔面梗死——疾病发作几小时内描记的图形。注意 II、III、aVF 导联上超急期的 ST 段抬高及其他导联上的对应压低

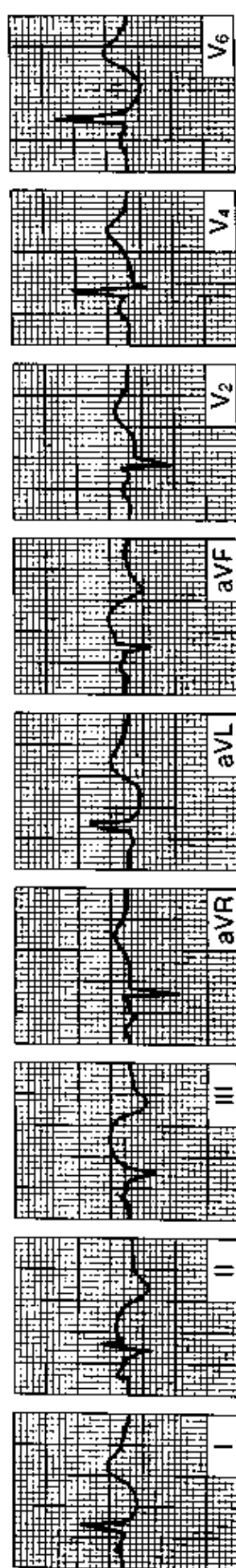


图 202-5 急性左室下隔面梗死——最初 24 小时后。注意 II、III、aVF 导联出现有意义的 Q 波，同一导联的 ST 段抬高程度下降

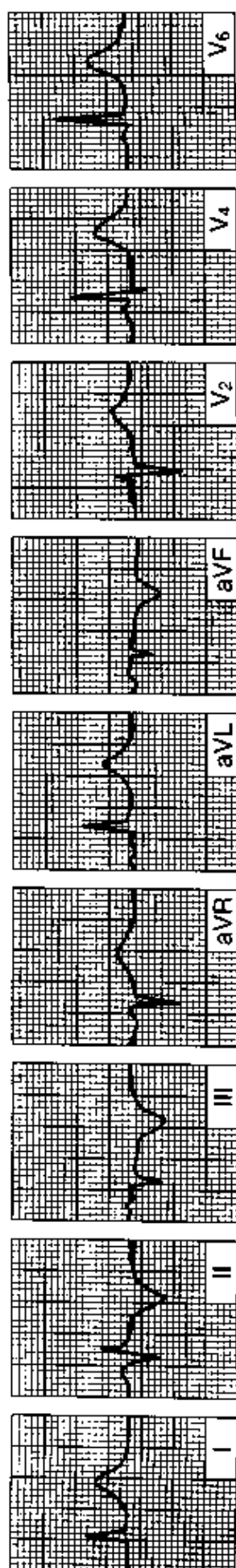


图 202-6 急性左室下隔面梗死——数天后。ST 段为等电线，II、III、aVF 导联有异常 Q 波，表明心肌梗死持续存在

心肌梗死。梗死心肌也释放肌红蛋白和收缩蛋白肌钙蛋白-T和肌钙蛋白-I, 肌钙蛋白-T和肌钙蛋白-I似乎是心肌损伤更敏感的标记物, 可取代传统的CK-MB分析, 用于有胸痛而缺乏有诊断意义的心电图改变的病人的早期分类, 某些不稳定性心绞痛也释放肌钙蛋白, 其活性水平可预测将来的不良事件。

心肌显像 (参见第198节) 有两种技术可用于心肌梗死显像;^{99m}锝焦磷酸盐在近期(≤3~4天)梗死的心肌中积聚, 相反,²⁰¹铊以钾的方式积聚在存活心肌的细胞间隙, 并按血流量分布。然而, 显像慢且昂贵, 暴露于射线, 对心肌梗死的诊断和治疗仅有临界的益处。

超声心动图可用于评价室壁运动、心室血栓的存在、乳头肌断裂、室间隔破裂、心室功能及前壁心梗腔内血栓的存在。如心肌梗死的诊断尚未肯定, 超声心动图上LV室壁运动异常的检出可确定心肌损伤的存在, 推测是由于近期或陈旧性心肌梗死所致。

右心导管检查 用球囊漂浮导管(Swan-Ganz)测定右室、肺动脉和肺楔压有助于心肌梗死并发症(如重度心衰、低氧、低血压)的处理, 用指示剂稀释技术可确定心排血量。心导管检查的并发症和其他细节参见第198节。

预后

急性心肌梗死或ST段抬高且接受溶栓治疗的病人, 用5个临床特征可预测90%的死亡率, 年龄大(总死亡率的31%)、低收缩压(24%)、Killip分级>1(15%)、心率快(12%)和前壁(6%), 虽然继续努力以使心肌梗死治疗方案最佳, 这些初始临床变量仍极大地影响了结局。

死亡者中, 60%死于抵达医院前的原发性VF。急性心肌梗死后住院存活者当年的死亡率为8%~10%, 大多数死亡发生在3~4个月。恢复的病人持续的室性心律失常、心衰或心室功能差和再缺血的危险仍很高。许多专家推荐在出院时或急性发作6周内进行症状限制的运动耐受试验(见上文CAD的预防), 满意的运动量而没有心电图异常者预后良好, 通常不需要进行进一步评价。异常的运动量伴有差的预后。

治疗

治疗原则是缓解病痛, 逆转缺血, 限制梗死面积, 减轻心脏做功, 预防和治疗并发症(见下文)。心肌梗死是紧急的内科急症, 快速诊断和治疗明显影响结局。

CCU应是安静, 利于休息的地方, 最好是单人间, 确保隐秘及监护功能兼顾。最初几天应禁止探视, 将外界影响(如收音机、报纸)降至最低, 壁钟、日历和窗户有助于病人调整判断, 防止有孤独感。

焦虑、情绪改变及拒绝是常见的, 通常应用温和的镇静剂(常用苯二氮草类), 但许多专家认为几乎不需要用这些药物。疾病的第三天常可见到抑郁, 而且在康复中的某段时间几乎是普遍存在。急性期过后的首要任务就是处理抑郁,

恢复信心，并制订长期预防计划，过分强调卧床休息、制动及疾病的严重性增加了抑郁的倾向，透彻地解释疾病及适合病人状况的康复计划的要点对病人有益。

一般措施包括维持正常的肠功能，应用缓泻剂以避免大使用力，老年人常有尿潴留，尤其是卧床几天及应用阿托品后，此时需要保留导尿，一旦病人能站立或坐起排尿，即应去除导尿管。

应禁止吸烟，CCU 的逗留是戒烟的强力促发者，医生应尽力使停止吸烟成为永久戒烟。

虽然适量的可口的食物有利于恢复精神，但急性病病人几乎都没有食欲。通常给病人以软食，1500kcal~1800kcal/d，钠减少到 2~3g (87~130mEq)。2~3 天后如无心衰的证据可不必限盐，食用低胆固醇、低饱和脂肪的饮食，开始教育病人有关健康饮食的问题。

初始治疗 50%死于急性心肌梗死者是在临床症状发作后 3~4 小时内，这可受到早期治疗的影响，延误治疗的主要因素是病人否认其症状是可能危及其生命的严重疾病的表现。对生命的即刻威胁是原发性 VF（事先没有 VEB），偶尔是引起低血压的心脏阻滞和严重的心动过缓。理想的早期处理包括快速诊断，缓解疼痛和忧虑，稳定心律和血压，如可能则应用溶栓药物（见下文溶栓治疗），转送至有监护室的医院。

每一个急救室都应备好急诊器材，以对胸痛病人进行快速评价和紧急作心电图，从而即刻分类。必须建立可靠的静脉通路，抽血作酶学分析和持续（单导联）的心电监测。急诊医疗设施的效力，包括可移动的心电图、有指征时的早期溶栓以及根据最初判断分送到合适的医院，都影响到死亡率和并发症。

低危病人不一定要收入 CCU。尽管有各种各样的心电监测设备，对于常规和连续检测来说，仅仅心率和心律的检测被证明始终是有用的，这一点心电图就能做到。合格的护士能解释心电图的心律失常，并始动心律失常的治疗。所有职业人员都应知道如何应用 CPR（参见第 206 节）。

开始就应给予阿司匹林 160~325mg（如没有禁忌），以后无限期每日服用。如首剂嚼碎则吸收更快，其抗血小板作用降低了近期和远期死亡率。

合理的给氧是用面罩或鼻导管吸入 40% 的 O₂，开始数小时 4~6L/min。

吗啡 2~4mg 静注，对心肌梗死的疼痛有很高的疗效，必要时可重复应用，但可抑制呼吸，减弱心肌的收缩性，并且是一强力的静脉扩张剂。由吗啡引起的低血压和心动过缓，可为下肢的即刻抬高所消除。部分病人应用硝酸甘油也可缓解连续的疼痛。开始舌下含服，如需要随后再持续静滴。

大多数病人在刚到达急诊室时有中度的高血压，随后几小时血压逐渐下降，严重的低血压或休克是不祥预兆，应积极处理。持续的高血压需用抗高血压药物积极地治疗，最好静滴，以降低血压，减少心脏做功。

溶栓治疗 在心肌梗死发作后最初几小时进行溶栓治疗是最有效的，这需要

快速诊断。在 Q 波心肌梗死的急性期中，溶栓药物和 ASA 联合应用使住院死亡率降低 30%~50%，并改善心室功能。治疗开始得越早，效果越好，3 小时内应用获益最大，但据称直至 12 小时仍有效。ST 段抬高是溶栓的前提，应尽一切努力使准备时间 ≤ 30 分钟。大约有 50% 酶学证实为 MI 的病人没有 ST 段抬高或 Q 波。

斑块裂开、破裂及斑块内出血，随后血栓闭塞常导致心肌梗死。实验性冠脉闭塞中，坏死自心内膜下向心外膜下进展，大多数坏死发生在 6 小时内，如 2 小时内解除闭塞，大部分心肌恢复。

下列病人应考虑溶栓：两个或两个以上临近导联有 ST 段抬高、有典型症状，但束支传导阻滞掩盖了梗死的证据、肯定的后壁心肌梗死（表现为 $V_1 \sim V_4$ 有 r 或 R，ST 段压低）以及偶见的表现为巨大 T 波的病人。前壁心肌梗死或束支传导阻滞者改善最大。非 Q 波梗死一般没有完全闭塞的血栓，常常不进行溶栓治疗，因为没有明显的治疗效果。

治疗效果与阻塞冠脉再灌注的程度有关。动脉开放学说假定急性闭塞后成功地动脉开放预示着心肌梗死后的存活。

溶栓治疗的最大危险是出血，尤其是颅内出血（约 1%），>65 岁者危险性较高，但选择体重 >70kg，无高血压，无颅内出血史的病人，即使年龄到 75 岁，也可肯定受益。禁忌证包括 1 个月内进行过胸、腹部手术、活动性 GI 或 GU 出血（但非月经期）、头外伤、近期脑卒中或短暂脑缺血发作及收缩压 >180mmHg。应没有主动脉夹层或胰腺炎的证据。

美国静脉应用的药物有链激酶、anistreplase（anisoylated 纤溶酶原链激酶激活物复合体）、alteplase、reteplase。这些纤溶酶原激活物将单链纤溶酶原转变成双链纤溶酶原，后者具有纤溶活性。然而这些药物在重要的临床特征方面各有不同（表 202-4）。

表 202-4 美国静脉用溶栓药物的特征

特征	链激酶	anistreplase	alteplase	reteplase
剂量(IV)	30 ~ 60 分钟内 $1.5 \times 10^6 \text{u}$	5 分钟 30mg	90 分钟 100mg*	2 分钟内注射 10u 30 分钟后重复一次
循环半衰期(分钟)	20	100	6	13~16
过敏反应	有	有	罕见	罕见
系统纤维蛋白原消耗	严重	严重	中等	中等
颅内出血	≈0.3%	≈0.6%	≈0.6%	≈0.8%
90 分钟时再通率	≈40%	≈63%	≈79%	≈80%
治疗 100 例抢救的生命	≈2.5	≈2.5	≈3.5	≈3.0
每剂费用	最便宜	贵	最贵	最贵

* 剂量的细节见正中。

链激酶 150 万 u 30~60 分钟内输入,可引起过敏反应,尤其是以前用过的病人。然而,其并发颅内出血的发生率低,不需要并用肝素治疗,相关动脉的再通率低,相对便宜。alteplase 用所谓的加速或前载剂量给药,90 分钟内用 100mg,方法如下:15mg 一次静注,随后 30 分钟给予 0.75mg/kg (最多 50mg),然后 60 分钟给予 0.5mg/kg (最多 35mg)。该药与静注肝素合用改善了相关动脉的开放率,故受到推荐。alteplase 无致敏原性,再通率比其他药物高,价格昂贵。anistreplase 的用法是 30mg 5 分钟内静注,其半衰期长,有致敏原性,特性介于上述二种药物之间。reteplase 与 alteplase 相似,使用方法是 10u 2 分钟内注入,30 分钟后重复。

伴随抗血栓治疗:肝素的使用及用法取决于所用的溶栓药物以及血栓-栓塞的危险大小。在用 alteplase 治疗开始即经静脉给予肝素 70u/kg 快速注射,开始维持量为 15u/(kg·h),调整并维持 PTT 为对照组的 1.5~2 倍(50~75 秒)共 48 小时。血栓栓塞事件高危者静脉肝素可持续 >48 小时。目前不主张静脉用肝素来作为其他溶栓药物的辅助治疗,皮下注射肝素的潜在益处还不明确。然而,对系统栓塞高危者——大面积的前壁心肌梗死、已知的 LV 血栓、或房颤,静脉肝素(全量如同与 alteplase 合用时)降低了血栓栓塞的发生率。

新的直接抗血栓药物——水蛭素的用处有待进一步的临床研究。低分子量肝素在心绞痛和 MI 中的价值尚未得出结论。抗血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂用于急性缺血事件正在临床试验评价中,abciximab 被证实能防止经过血管成形术的高危病人再发生冠脉内血栓形成,已表明 tirofiban 能预防非 Q 波梗死和不稳定性心绞痛的急性缺血事件。

减少心脏做功的药物 恢复后心脏的工作主要依靠急性事件中存活的有功能心肌的数量。先前梗死的瘢痕加上急性损伤,如总损伤心肌 >50% 的 LV 重量,则常不能存活。用血管扩张剂减轻后负荷或用 β 阻滞剂减慢心率,减弱收缩力均可减少心肌 O_2 需,从而缩小梗死面积。

β 阻滞剂降低了 VF 的发生率,如无禁忌则推荐使用,尤其是高危病人。心肌梗死发作后最初数小时内静脉给予 β 阻滞剂通过缩小梗死面积、减小再梗率、VF 发生率、和死亡率而改善预后。临床上, β 阻滞剂降低心率、动脉压和收缩性,因而减少了心脏做功和 O_2 需求。在非 Q 波心肌梗死中的价值尚未充分确定。禁忌证包括心动过缓,心脏传导阻滞和哮喘。

如果 5 分钟静脉用阿替洛尔 5mg,间隔 10 分钟后再用 5mg 能很好地耐受,10 分钟后可口服 50mg,12 小时后再服 50mg,以后 50mg,每日 2 次或 100mg/d 长期应用。如果美托洛尔 5mg 每 2 分钟静脉用 1 次,共 3 次能很好耐受,则 50mg 口服,每 12 小时 1 次,在最后一次静脉给药 15 分钟后开始口服,这样给药应持续 48 小时,然后改成 100mg,每日 1 次。在静脉给药期间及以后,应密切监测心率和血压,如出现心动过缓或低血压,药物应减量,过度不好的作用可

用 β -受体激动剂异丙肾上腺素 $1 \sim 5 \mu\text{g}/\text{min}$ 来逆转。

ACE 抑制剂似乎可降低心肌梗死病人的死亡率，尤其是前壁梗死、心衰或心动过速者。恢复期中危险性最高的病人获益最大。ACE 抑制剂应在血栓溶解稳定后 24 小时以上使用，由于持续的有益作用，应长期服用。禁忌证有低血压、肾衰、双侧肾动脉狭窄和已知的过敏。

血管扩张剂选择性的用于急性心肌梗死病人可有效地降低心脏做功，最好使用短效的静脉药物，其药效开始和消失均快。下列病人推荐开始 24~48 小时静滴硝酸甘油：急性心肌梗死和心衰者、大面积前壁梗死者、持续性缺血者或高血压（降低 $10 \sim 20 \text{mmHg}$ 但收缩压不能 $< 80 \sim 90 \text{mmHg}$ ），反复发作胸痛或持续性肺充血者进行更长时间的治疗是有用的。开始滴速应为 $5 \mu\text{g}/\text{min}$ ，然后每间隔几分钟增加 $2.5 \sim 5.0 \mu\text{g}$ ，直至得到所需要的效应。硝酸甘油可扩张静脉、动脉、小动脉，降低 LV 前后负荷，减少心脏做功及心肌的 O_2 需求，从而改善了心肌缺血。临床试验证据表明最初几小时使用硝酸甘油缩小了梗死面积，降低了高危病人短期死亡率，也可能降低了长期死亡率。资料不支持对低危、无并发症的心肌梗死常规应用硝酸甘油。

初期经皮腔内冠状动脉成形术 (PTCA) 对于 ST 段抬高的心肌梗死或束支阻滞者，用 PTCA 作为初始治疗至少与溶栓治疗一样有效，有些导管室疗效好于溶栓，能缩小梗死面积，减少心脏事件和死亡率。满意的 PTCA 结果一般需要娴熟的技术，大量的经验以及短时间内进入导管室。然而仅有部分病人能够得到一个熟练的心导管组的治疗。对于 PTCA 或冠脉搭桥术对大面积近期 MI 及严重低血压或休克病人的作用仅有散在的报道。

并发症的治疗

窦性心动过缓（参见第 205 节）除非心率慢于 50 次/分钟，一般不需治疗。严重的心动过缓伴低血压静脉用阿托品 $0.5 \sim 1.0 \text{mg}$ 可能有效，如反应不够，数分钟后可重复，最好小剂量用几次，因过大剂量可诱发心动过速。偶尔需进行经静脉临时起搏。

持续的窦性心动过速，如无心衰或其他明显的原因， β 阻滞剂可能有效。依据情况的紧急程度可口服或静脉用药。

房性异位搏动 (AEB) 常需立即治疗，因 AEB 常是持续性房性心律失常的先兆。洋地黄、 β 阻滞剂或钙拮抗剂维拉帕米对频发 AEB 可能有效。

心房颤动由于有系统性栓塞的危险，常给予肝素。静脉用 β 阻滞剂以减慢室率（如阿替洛尔 $2.5 \sim 5.0 \text{mg}/2 \text{min}$ 直至总量 $10 \text{mg}/10 \sim 15 \text{min}$ ，美托洛尔 $2 \sim 5 \text{mg}/2 \sim 5 \text{min}$ ，总量 $15 \text{mg}/10 \sim 15 \text{min}$ ），应密切监测心率和血压，当室率满意地降低或收缩压 $< 100 \text{mmHg}$ 时给以维持治疗。静脉用洋地黄也有效，但心率的反应慢于 β 阻滞剂：地高辛 $0.6 \sim 1.0 \text{mg}$ ($8 \sim 15 \mu\text{g}/\text{kg}$)，初始给半量，余量 4~6 小时后给予。半小时出现心率减慢，2 小时达最佳效果。静脉维拉帕米或地尔硫

章也可成功地减慢心率。房颤发作伴有进展性 LV 衰竭或低血压等循环状态恶化时，紧急电复律可有显著的效果，前提是窦性心律能够维持住。

心房扑动的治疗与心房颤动相似。

房室传导阻滞如 QRS 波慢而宽，或为真正的莫氏 II 型阻滞，静滴异丙肾上腺素可能会暂时地恢复心律和心率，但经静脉临时起搏才是合适的治疗选择。阿托品 0.5~1.0mg/3~5min 直至总量 2.5mg 对窦性心动过缓，室率慢但 QRS 波窄的心脏阻滞可能有效，偶尔对窦性停搏也有效。新出现的 QRS 宽的心脏阻滞不主张用阿托品。房室传导的可逆性改变，莫氏 I 型伴 P-R 延长或文氏现象常可自行恢复，如心率能很好地维持，不需治疗。

室性心律失常时应以鼻导管或面罩补氧，积极地治疗明显的缺氧，然后再寻找可纠治的原因（如肺充血、通气不足）。应纠正低钾血症，因低血钾与室性心律失常的关系有强力的临床证据。低血镁也应得到纠治，尽管其与心律失常的关系还不是很明确。如无心衰或低血压，在心肌梗死早期静脉给予 β -阻滞剂，随后口服可减少室性心律失常的发生率，包括 VF。

室性异位搏动（VEB）一般不需治疗，预防用药不能防止 VT 或 VF，增加了死亡率，不主张应用。非持续性 VT，甚至慢的持续性 VT，如无血流动力学受损，常常也不需治疗。多形性 VT 和持续性单形 VT 伴心衰或低血压者应进行心前区电击，如无血流动力学影响，可静脉用利多卡因、普鲁卡因酰胺或胺碘酮治疗，对于 VF 应立即给予非同步心前区电击。

心衰的治疗取决于其严重性。轻症应谨慎地处理，袢利尿剂（如呋塞米 20~40mg 每日 1~2 次静注）通常能满意地降低心室充盈压。静脉用硝酸甘油以降低前后负荷也有帮助。对严重病例用血管扩张剂降低前后负荷的治疗中，通常用右心导管（Swan-Ganz）测定肺楔压。如血压稳定或升高，也可用 ACE 抑制剂。

RV 梗死时，用硝酸盐类或利尿剂降低前负荷减少了心排血量，可引起严重的低血压。用 1~2L 生理盐水增加容量通常有效，多巴酚丁胺的正性变力作用也有帮助。

低氧血症可经鼻导管给氧，维持 PaO_2 在 100mmHg 左右，从而促进心肌充氧，限制缺血区梗死的程度。

对低血容量引起的低血压，如无左心超负荷（左房压的过度升高）常可以补足液体，然而有时 LV 功能明显受损以至于适当的补液也极端困难，因为输液伴有肺楔压的快速升高，如血浆蛋白正常，可高至肺水肿的水平（>25mmHg）。如左房压高，低血压可能是继发于 LV 衰竭，此时如利尿剂无效，则需要正性变力治疗或循环支持。

心源性休克用 α -或 β -激动剂治疗可能暂时有效。多巴胺是具有 α -和 β -效应的儿茶酚胺，以 0.5~1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 开始，逐渐增加直至得到满意的效果，或总量达到 10 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ，更高的剂量诱发血管收缩。多巴酚丁胺是 β -激动剂，

以 $2.5 \sim 10 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 或更大剂量静脉给药。如低血压是继发于低心排血量，多巴酚丁胺最有效，如同时需要血管加压效应，多巴胺更有效。顽固性病例，二者可联合应用。主动脉内气囊反搏通常临时地给病人以支持。据报道相关冠脉血栓的直接溶解、相关血管的成形或急诊冠脉搭桥术均使心室功能有明显的恢复。对持续性缺血、顽固性室性心律失常或血流动力学不稳定或休克的病人如存在合适的冠脉解剖学病变，应考虑急诊 PTCA 或冠脉搭桥术。

再发缺血的治疗与不稳定性心绞痛相似，舌下或静脉应用硝酸甘油常有效，血管扩张剂治疗后，应考虑进行冠脉造影、血管成形和搭桥术以抢救缺血心肌。

乳头肌功能不全，如为功能性乳头肌功能不全，还有治疗希望，因随缺血的恢复，他也得到改善；如为乳头肌断裂，则需行二尖瓣置换术。

心肌破裂的死亡率虽然高，可能仍需要手术修补缺损。手术应尽可能地推迟，以使梗死心肌得到最大程度的愈合。

假性室壁瘤应立即手术纠正。

室壁瘤的手术指征是 LV 衰竭或功能性室壁瘤基础上的持续性心律失常。

有附壁血栓时，抗凝治疗减少了栓塞的危险。如无禁忌，治疗开始即静脉给予足量肝素，随后华法林口服抗凝 3~6 个月，维持 INR 在 2~3 之间。阿司匹林终生口服进行预防。如 LV 已扩张及弥漫性运动减低或存在慢性房颤，则抗凝治疗应无限期进行。

对心包炎，阿司匹林或其他 NSAID 常可有效地缓解症状。

梗死后综合征（Dressler 综合征）常对强力的阿司匹林治疗有效，用量 600~900mg，每 4~6 小时。此综合征可反复发作数次。严重病例可用皮质类固醇或其他 NSAID 作短程冲击治疗。

出院后的治疗

持续性 VT (>30 秒) 应予治疗，其他形式的室性心律失常常可定期随访。程序心内膜刺激可帮助选择最有效的抗心律失常药物，以改善反复发作的持续性 VT 病人的预后。反复的梗死后心绞痛或缺血性运动试验异常是冠状动脉造影的指征，以评价血管成形术或冠脉搭桥术的可能性。

后期再梗和死亡的二级预防 阿司匹林使梗死后病人的死亡率和再梗率降低 15%~30%，推荐用阿司匹林肠衣片，160~325mg/d，长期服用。华法林和阿司匹林合用也能降低再梗率，但单独用于无 LV 血栓或房颤的病人，则毫无益处。

噻吗洛尔、普萘洛尔或美托洛尔应用 ≥ 7 年使心肌梗死后死亡率降低约 25%。高危病人应该治疗，低危病人是否应予治疗争议很大。因这些药物一般可很好耐受，给副作用很小或无副作用且愿意长期治疗的所有病人口服此类药物是有道理的。

康复 临床过程明朗前，卧床休息 1~3 天是明智的，更长期的卧床休息引

起快速的机体不适应,伴有直立性低血压、工作能力下降、用力时心率增加,强化了抑郁和无助的感觉。无并发症者可允许在椅子上休息、被动活动、第一天用便桶。随后不久允许其步行至浴室,从事不紧张的文字工作或阅读。无并发症者5~7天后出院是合理的,没有明显的危险。

随后3~6周逐渐增加体力活动,性生活的重新开始常受到极大的关心,应鼓励其他中等度体力活动。若急性心肌梗死后心脏功能很好地稳定6周,大多数病人可恢复其全量的正常活动。与生活类型、年龄和心脏状态相适应的规则锻炼方案具有保护性,能增强整体健康。

急性疾病和CCU中治疗的冲击强烈促使医生和病人去分析和处理危险因素,对病人身体和情感状态的分析与评价,以及有关吸烟、饮食、工作和玩耍习惯、锻炼等方面的劝告结合危险因素的治疗可改善病人的预后。近期用饮食和羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂(他汀类)治疗高胆固醇血症引起动脉粥样硬化进展变慢甚至消退的证据促动了一个积极的治疗方法(参见第201节)。

(王志荣 译)

第203节 心力衰竭

(充血性心力衰竭)

引起特征性血流动力学, 肾和神经激素反应的
症状性心肌功能不全。

(儿童心力衰竭参见第261节)

尚无一个心力衰竭(HF)的定义完全令人满意。当血浆容量增加,液体积聚在肺、腹腔脏器(尤其是肝)和周围组织时,即发生了充血性心力衰竭(CHF)。

生理学

休息和运动时,由神经激素和心脏内在的因素来平衡心排血量(CO)、静脉回流和向组织释放 O_2 的血流分布。前负荷、收缩状态、后负荷、收缩频率、可用的底物和心脏损伤的程度决定了左心室(LV)的作功和心肌氧需。Frank-Starling定律、心脏储备和氧合血红蛋白解离曲线起一定作用。

前负荷(舒张末期纤维受牵拉的程度)反映了舒张末期容积,受舒张期压力和心肌壁组成成分的影响。从临床角度讲,舒张末期压力在许多情况下都是前负荷的可靠指标,尤其是高于正常时。LV扩张、肥厚及心肌扩张性或顺应性的变化都影响前负荷。

游离的心肌的收缩状态可用压力和收缩速度来表示,在体心脏很难测定。临

床上收缩状态常用射血分数(LV搏出量/舒张末期容积)来表示。

后负荷(自松弛状态受刺激后心肌纤维缩短的阻力)由主动脉瓣开放时腔内压力、容积和室壁厚度决定。临床上后负荷大约相当于主动脉瓣开放时或开放后不久全身性血压,代表峰收缩壁张力。心率和节律也影响心脏做功。

可利用底物的减少(即脂肪酸或葡萄糖),尤其可利用 O_2 的减少可损害心脏收缩和心肌做功的能力。

组织损伤(急性如MI,或慢性如各种原因的纤维化)损害了局部心肌做功,并使存活心肌负担加重。

Frank-Starling定律陈述了舒张末期纤维伸展的程度(前负荷)在生理范围内与随后心室收缩的收缩做功是成比例的(图203-1)。此机制在HF时发挥作用,

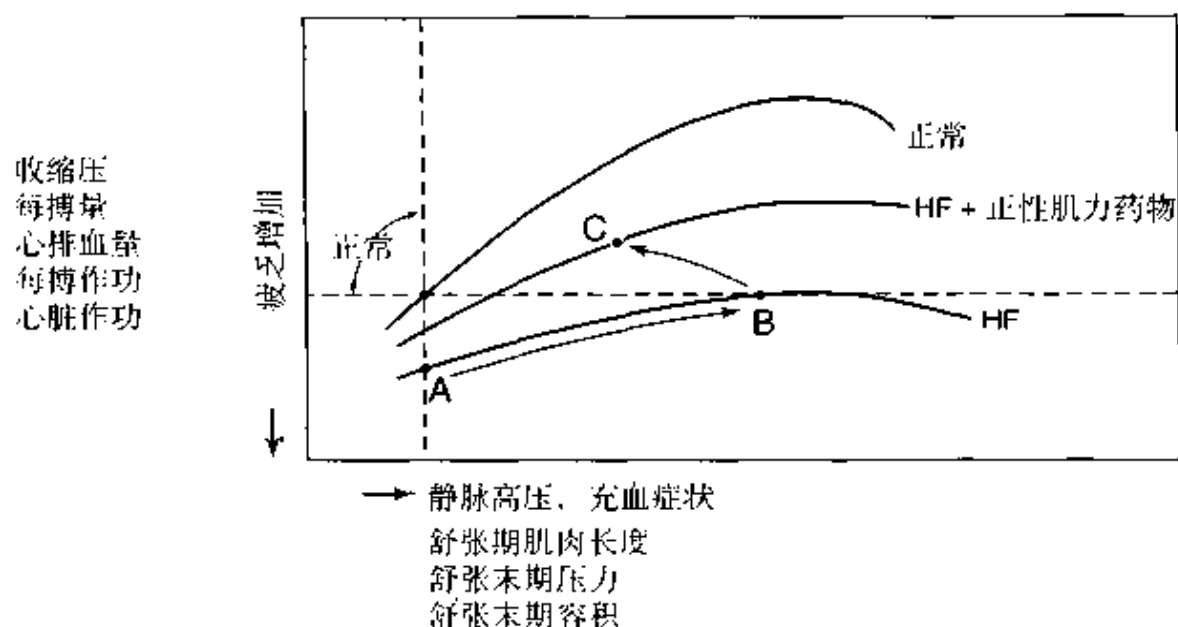


图203-1 Frank-Starling关系。纵坐标(收缩压、每搏量、心排血量、每搏做功、心脏做功)代表心室作为一个泵功能的能力。横坐标(舒张期肌肉长度、舒张末期压力、舒张末期容积)描述了直接或间接测量的心肌纤维长度或牵伸的程度。虚线描述了静息时正常值,正常曲线包括交叉点。正常情况下,随舒张末期心肌纤维被拉长,左心室收缩压、每搏量和做功快速增加。有一组心室功能曲线描记了正常和异常情况下的心脏工作,心衰(HF)时,由于收缩力下降,心室工作明显下降(A点),每搏量的降低引起舒张末期容积增加,结果牵伸了舒张期肌肉长度。为得到相对正常的静息的心脏工作(B点),心室功能右移,心室功能曲线变得相对平坦,这样心室舒张容积和压力增加产生足够的静息心脏工作。用正性肌力药物治疗衰竭的心室改善了心室功能曲线(C点),然而仍不正常。后负荷降低有相似的效果。此图解假定舒张期肌肉长度、舒张末期压力和舒张末期容积有直接关系,这个关系在心室收缩力下降时一般是真实的。这种关系不适应于HF时心肌舒张期僵硬度的增加;其心排血量常正常,舒张末期压力是高的,舒张末期肌肉长度也可能是正常的。对于引起舒张期僵硬度增加的疾病来说,问题是心肌顺应性明显下降,因而心室充盈压异常高及充血,而伴有足够的心室排空

但由于心室功能异常, 此反应并不足以维持心脏功能。如果 Frank-Starling 曲线变平, 液体滞留, 血管收缩, 神经激素反应级联放大, 则导致 CHF 综合征。随着时间推移, LV 重构 (正常卵形发生改变), LV 的扩张和肥厚进一步损害心脏功能, 尤其是身体应激时。扩张和肥厚可伴有舒张期僵硬度的增加。

心脏储备 (休息时心脏向组织释放 O_2 的潜力) 是情绪或身体紧张时心脏功能的重要成分, 其机制包括增加心率、收缩和舒张容积、每搏量、和组织摄 O_2 量。例如, 充分训练的年轻人在最大运动时, 心率可由休息时的 55~70 次/分增加到 180 次/分, CO (每搏量 \times 心率) 可自正常休息时的 6L/min 增至 ≥ 25 L/min 以上, 而 O_2 耗可自 250ml/min 增至 ≥ 1500 ml/min。正常年轻人休息时, 动脉血约含 O_2 18ml/dl, 混合静脉血或肺动脉血含 O_2 14ml/dl, 动静脉 O_2 差 ($A-V_{O_2}$) 约 4.0ml/dl \pm 0.4ml/dl。运动中甚至最大 CO 仍不能满足组织代谢需要, 因此, 组织摄取更多的 O_2 , 混合静脉血 O_2 含量随之下降, $A-V_{O_2}$ 可能增大至 12~14ml/dl。降低静脉 O_2 含量, 从而增大 $A-V_{O_2}$ 是 HF 常见的代偿机制。

氧合血红蛋白解离曲线 (图 203-2) 影响组织获取 O_2 的能力, 是 HF 另一个储备机制。此曲线的位置常用 P_{50} 来表示 (氧合血红蛋白饱和度为 50% 时的血氧分压), 正常 P_{50} (27mmHg \pm 2mmHg) 增大提示氧合血红蛋白解离曲线右移 (Hb 和 O_2 的亲合力下降), 特定的 PO_2 下, 与 Hb 结合的 O_2 更少, 饱和度更低, 这样, 在毛细血管水平, 就有更多的 O_2 释放出来为组织利用。氢离子浓度增加 (pH 下降) 使曲线右移 (Bohr 效应), 红细胞内 2, 3 二磷酸甘油酸浓度的增加也有同样作用。后者改变了 Hb 分子内部的空间关系。

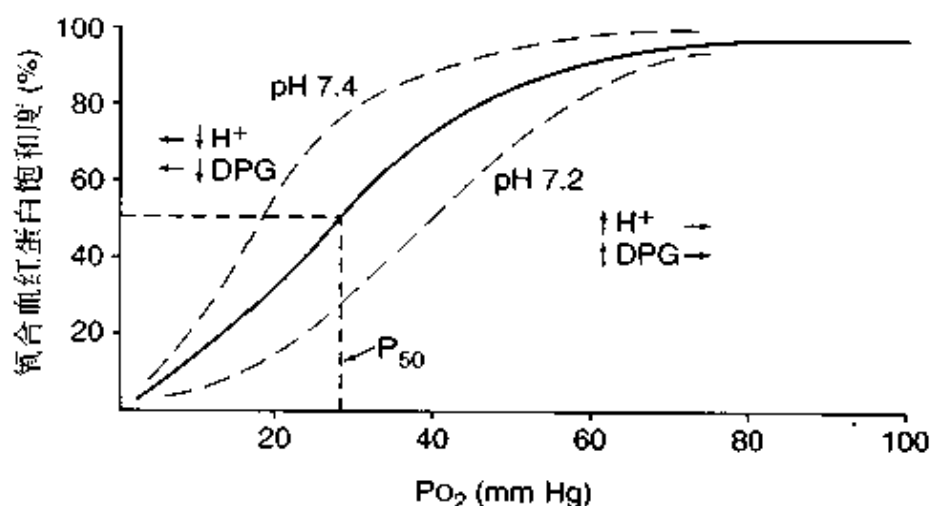


图 203-2 氧合血红蛋白解离曲线。动脉氧合血红蛋白饱和度 (纵坐标) 与氧分压 (横坐标) 有关, 正常 P_{50} (50% 饱和度时的 PO_2) 是 27mmHg, 增加 H^+ 浓度和增加红细胞二磷酸甘油酸 (DPG) 使解离曲线右移, 降低 H^+ 和红细胞内 DPG 则曲线左移。曲线右移时血红蛋白与氧的亲合力降低, 曲线左移时则亲合力增加

分类和病因学

HF 的临床表现反映了许多心脏病左或右心室的受损。

左心室 (LV) 衰竭特征性地出现于冠心病、高血压、多数形式的心肌病和先天性缺损 (如室间隔缺损, 大分流量的动脉导管未闭) 病人。

右心室 (RV) 衰竭多继发于 LV 衰竭 (其增加肺静脉压, 从而导致肺动脉高压) 和三尖瓣反流。二尖瓣狭窄、原发性肺动脉高压、多发性肺动脉栓塞、肺动脉或肺动脉瓣狭窄和 RV 梗死也可引起 RV 衰竭。红细胞增多症或输血过多, 急性肾衰水过多, 类似 HF 的腔静脉阻塞也可发生容量超负荷和体循环静脉压升高, 这些情况下, 心肌功能可以正常。

HF 可表现为收缩或舒张功能不全, 或二者兼有。收缩和舒张功能异常合并存在常见。

收缩功能不全 (心室收缩功能障碍为主) 者, 心脏不能向组织提供足够的循环血量, 出现各种能量利用、能量供应、电生理功能和收缩成分相互作用等方面的缺损, 似乎反映了细胞内钙的调节和环磷酸腺苷 (cAMP) 产生的异常。收缩功能不全有许多原因, 最常见的是冠心病、高血压和扩张型充血性心脏病。扩张型心肌病有许多已知或许多尚未明确的原因, 已认定有 20 种以上的病毒是其原因。可损害心脏的毒性物质有酒精、各种有机溶剂、某些化疗药物 (如阿霉素)、 β -阻滞剂、钙拮抗剂和抗心律失常药物。

舒张功能不全 (心室充盈的阻力, 不容易进行床边测定) 占 HF 的 20% ~ 40%。测定等容舒张期 (当室内压迅速下降时, 主动脉瓣关闭至二尖瓣开放之间的时间), 通常有心室舒张时间延长。充盈阻力 (心室僵硬) 直接与心室舒张期压力有关, 该阻力随年龄而增加, 可能反映了细胞的丧失和间质胶原沉积的增加。据认为舒张功能不全在肥厚型心肌病、有明显心室肥厚的情况 (如高血压、明显的主动脉瓣狭窄) 和心肌淀粉样物浸润症者占主导地位。

高排量性心力衰竭是指持续的高 CO 最终导致心室功能不全的 HF。高 CO 的状态包括贫血、脚气病、甲状腺功能亢进、妊娠、晚期 Paget 病和动静脉瘘。高排量状态可出现 CHF, 但通常可随原发病的治疗而逆转。各种原因的肝硬化 CO 也升高, 但心衰的发生反映了液体潴留的心性和肝性机制。

病理生理学

左心室衰竭时, CO 减少而肺静脉压力升高。肺毛细血管压升高, 当超过血浆蛋白的渗透压 (约 24mmHg) 时, 导致肺含水量增高, 顺应性下降, 获取 O_2 时呼吸做功增加。LV 衰竭时肺静脉高压和肺水肿显著影响了肺动力学, 因而改变了通气/灌注关系。虽然呼吸困难的确切原因尚有争议, 但与肺静脉压升高及相应的呼吸做功增加有关。当肺静脉静水压超过血浆蛋白渗透压时, 液体外渗, 进入肺间质腔和肺泡。特征性的胸腔积液见于右侧胸腔, 以后为双侧。淋巴引流明显增加但不能抵消肺内含水量的增加。通过未充气肺泡的肺动脉血未得到氧

合,从而降低了混合肺毛细血管血 PO_2 。肺僵硬度增加引起肺泡过度通气和 PAO_2 下降的共同存在是 LV 衰竭的特征。因此,动脉血气分析表现为 pH 升高而 $PaCO_2$ 下降(呼吸性碱中毒),伴有饱和度下降,反映了肺内分流的增加。典型患者 $PaCO_2$ 也降低, $PaCO_2$ 高于正常表明肺泡通气不足,可能是由于呼吸肌衰竭,需要紧急呼吸支持。

RV 衰竭时,出现全身性静脉充血症状,继发于 RV 衰竭的 CHF 常有中度肝功能障碍,结合胆红素与非结合胆红素、凝血酶原时间和肝酶(如 AKP、AST、ALT)轻度升高。然而,循环状态严重损害,内脏血流显著减少和低血压时,由于肝静脉周围的中央性坏死上述指标可明显升高,表现为伴急性肝衰竭的肝炎。损伤的肝脏对醛固酮的降解减少,进一步加剧了液体潴留。

收缩功能不全时,心室排空不足,引起前负荷、舒张期容积和压力增加。突然(如心肌梗死)和进行性(如扩张型心肌病)的心肌细胞丧失引起心室重构,导致室壁张力增加,伴有凋亡(加速的心肌细胞死亡)和不适宜的心室肥厚。随后,射血分数下降,引起进行性泵衰竭。收缩性 HF 可主要影响 LV 或 RV(如上述),但一个心室的衰竭可引起另一个心室的衰竭。

舒张功能不全时,心室顺应性的降低(僵硬度增加)引起 LV 充盈阻力增加,导致心室松弛(收缩后的主动活动)延长,改变了心室充盈的模式,射血分数可正常或增加。正常情况下,大约心搏量的 80% 在舒张早期被动地流入心室,在脉冲多普勒超声心动图上表现为一个大的 e 波和一个较小的 a 波,通常在 LV 舒张功能不全中,这种模式被逆转,心室充盈压和 a 波振幅升高。

不管心力衰竭主要是收缩性还是舒张性,也不论哪一心室受累,都可出现各种血流动力学、肾和神经激素反应。

血流动力学反应 由于 CO 下降,组织 O_2 的释放依靠 $A-VO_2$ 增加来维持。用全身性动脉和肺动脉血标本测量 $A-VO_2$ 是心脏做功的敏感指标,根据 Fick 方程($VO_2 = CO \times A-VO_2$),他反映了 CO(负相关)和机体的 O_2 耗(VO_2 一直直接相关)。

心室功能下降的早期,机体的代偿机制有心率增加、心肌收缩力加强、选择性血管床的动脉收缩、静脉收缩和水钠潴留,这些代偿的不良影响包括增加了心脏做功、减少了冠脉灌注、增加了心脏前后负荷、液体潴留导致充血、心肌细胞丧失、排 K 增加和心律失常。

肾反应 无症状的心功能不全病人发生显性 CHF 的机制不明,但始发于肾灌注减少所致的水钠潴留,因而随心功能的恶化,肾血流量与 CO 成比例减少,肾小球滤过率(GFR)下降,肾内血流重新分布、滤过分数和滤钠减少,但肾小管重吸收增加。

神经激素反应 HF 时,肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性的增强影响了肾和周围血管的反应。伴随 HF 的强烈的交感激活刺激肾脏亨勒袢降支附近的肾小

球旁器分泌肾素，继发于心室功能下降的收缩期动脉牵伸的减弱可能也刺激了肾素的分泌。肾素-血管紧张素-醛固酮系统的反射性和肾上腺素能刺激产生一系列潜在的有害效应：醛固酮水平的升高增强了远端肾单位的钠重吸收，参与液体的潴留；肾脏产生的肾素作用于血管紧张素原，产生血管紧张素Ⅰ，后者被ACE分解成八肽的血管紧张素Ⅱ，血管紧张素Ⅱ有各种作用，据认为加重了CHF综合征，包括刺激精氨酸加压素（AVP）的释放，后者是抗利尿激素（ADH）、血管收缩、增加醛固酮分泌、出肾血管收缩、肾钠潴留以及去甲肾上腺素释放增加。血管紧张素Ⅱ被认为与血管和心肌肥厚也有关，从而参与心脏和周围脉管系统的重构，致使各种心肌病变和其他心脏病发生HF。

血浆去甲肾上腺素水平明显升高，主要反映了强烈的交感神经刺激，因血浆肾上腺素水平并没有明显升高。CHF病人血浆去甲肾上腺素水平高者预后差。

心脏含有多钟神经激素受体（ α_1 、 β_1 、 β_2 、 β_3 、肾上腺素能、毒蕈碱样、内皮素、血清素、腺苷、血管紧张素Ⅱ）。HF病人 β_1 受体（占心脏 β 受体的70%）密度下调，而其他肾上腺素能受体不下调，这对心肌功能也有潜在的不良影响。这种下调可能是对交感过度刺激的反应，甚至出现于无症状的早期HF病人。其他各种神经激素的心肌刺激素或其受体功能的改变，对HF心肌细胞的功能可能都有不利影响。

CHF病人心房利钠多肽（随心房容量和压力负荷增加而释放）和脑利钠多肽（心室受牵伸时自心室释放）的血清水平明显升高，这些多肽增加了肾脏排钠，但在CHF时，这一作用为肾灌注压下降、受体密度下调以及可能的酶降解加快而削弱。血清心房利钠多肽似乎对CHF的诊断和预后都很重要，与心功能损害的程度相关性很好。

AVP的释放是对血压下降或ECF容量下降的反应，是各种神经激素刺激的结果。血浆AVP的增加降低了肾脏对游离水的排泄，由此参与了HF低钠血症的发生。CHF者AVP水平各异，但实验性AVP阻滞剂可增加水的排泄，并提高血清钠水平。

其他后发病 严重的慢性静脉高压可引起以明显低蛋白血症为特征的失蛋白性肠病、缺血性肠梗死、急性和慢性胃肠道出血和吸收不良。慢性明显的 PO_2 降低可引起没有大血管阻塞或慢性应激的外周坏疽，以及精神活动下降，表明脑血流显著下降和低氧血症。

心性恶病质（丧失瘦组织 $\geq 10\%$ ）可见于严重的有症状HF患者。衰竭的心脏产生肿瘤坏死因子 α ，后者是发生分解代谢也可能是心性恶病质的关键的细胞激动素，该综合征的特征是食欲缺乏。心脏功能恢复正常可逆转心性恶病质。

症状和体征

HF可突出表现为右侧或左侧心衰，可逐渐发生也可突然出现（如急性肺水

肿)。

发绀可见于任何形式的 HF。可以是中央性发绀，反映了低氧血症；也可能存在毛细血管停滞而致 $A-VO_2$ 增加的外周成分，他造成了明显的氧合血红蛋白失饱和。甲床颜色经强力按摩而改善提示为周围性发绀，中央性发绀不能经增加局部血流而改变。

左心室衰竭 肺静脉高压是明显的，伴有心动过速、劳累、轻度活动时呼吸困难和难以忍受寒冷。阵发性夜间性呼吸困难和夜间咳嗽反映了过多的液体平卧时再分配入肺。偶尔肺静脉高压和肺内液体增加表现为支气管痉挛和哮喘，咳嗽可以很突出，由于血液和 HF 细胞的存在，常可见到粉红色或棕色痰。肺血管曲张破裂的大量出血所致的明显咯血少见，但也可发生。慢性 LV 衰竭的体征包括心尖搏动弥散且左侧移位，触及或闻及室性 (S_3) 和房性 (S_4) 奔马律，肺动脉瓣区第二心音亢进，以及肺底吸气性啰音。右侧胸腔积液常见。

急性肺水肿是急性 LV 衰竭的危及生命的表现，继发于肺静脉高压的突然发作。LV 充盈压的突然升高导致血浆液体通过肺毛细血管快速移入肺间质和肺泡，病人表现为极度的呼吸困难，重度发绀，呼吸急促，呼吸浅快，不安和焦虑，有窒息的感觉。苍白和出汗常见，脉搏纤细，血压难测出。呼吸费力，啰音广布于两侧肺野的前后。有些病人表现为明显的支气管痉挛或哮喘（心源性哮喘）。呼吸费力产生的噪音常使心脏听诊困难，但可以听到重叠性奔马律即 S_3 和 S_4 重叠。低氧血症严重， CO_2 潴留是继发性通气不足的后期不祥的表现，需要紧急注意。

右心室衰竭 主要症状有疲乏、颈部胀满感、腹部胀满偶尔伴右上腹（肝脏表面）触痛、踝部水肿以及后期腹水引起的腹胀。卧位病人可能出现骶部水肿。体征包括系统性静脉高压的表现，颈外静脉搏动有异常大的 a 波和 v 波，肝大有触痛，沿胸骨左缘的三尖瓣反流的杂音，RV S_3 和 S_4 ，以及机体下垂部位的凹陷性水肿。

诊断

虽然症状和体征（如劳力性呼吸困难、端坐呼吸、水肿、心动过速、肺啰音、第三心音、颈静脉怒张）的诊断特异性达 70%~90%，但敏感性和预测准确性低。

推荐的实验室检查包括 CBC、血肌酐、BUN、电解质（如 Mg、Ca）、葡萄糖、白蛋白和肝功能试验。房颤者以及选择性患者，尤其年老者应测定甲状腺功能，可疑冠心病者，可以考虑运动性放射性核素显像或超声显像，或冠状动脉造影。心内膜活检价值有限。

所有 HF 病人均应进行 ECG 检查，虽然结果无特异性。动态心电图一般无多大帮助。各种异常发现（如心室肥厚、心肌梗死、或束支传导阻滞）可提供病因线索。新近发作的快速房颤可能促发急性 LV 或 RV 衰竭。频发室早可能是继

发的,当 HF 治疗后可以消失。

所有病人均应进行胸部 X 线检查,肺静脉充血和间质或肺泡水肿是肺水肿的特征性表现,Kerley B 线反映了左房压的慢性升高和小叶间隔因水肿造成的慢性增厚。微血管容量增加,在下垂区域如直立位的基底部更为明显。仔细检查心影,评价心腔扩大,以及寻找心脏钙化的表现可以揭示重要的病原诊断线索。

超声心动图有助于评价心腔内径、瓣膜功能、射血分数、室壁运动异常和 LV 肥厚。多普勒或彩色多普勒超声心动图可准确探查心包积液、心内血栓及肿瘤,辨认心瓣膜、二尖瓣瓣环及主动脉壁的钙化。局限或节段性室壁运动异常强烈提示基础的冠心病。二尖瓣和肺静脉流入的多普勒研究常有益于识别和定量 LV 舒张功能不全。

治疗

即使最为紧急的情况,也应确定 HF 的原因。但状态的纠正需要立即治疗,常在病因评价完成之前开始。对需住院的病人,最初非特异性治疗包括头高位的卧位休息或足下垂坐在椅子上休息,经鼻吸氧(通常 3L/min 共 24~36 小时)。必要时镇静。

收缩功能不全的药物治疗 收缩功能不全的药物治疗主要包括利尿剂、ACE 抑制剂、洋地黄和 β 阻滞剂。大多数至少需要二类药物。

利尿剂(表 203-1)可改善心室功能,即使是无症状的病人。袢利尿剂更佳,最常用的是静注或口服呋塞米,开始通常选用静注(20~40mg,如需要可增加到 320mg),因可快速发挥作用并在 30 分钟内达到峰作用。耐药者氯噻嗪 250mg 静注;布美他尼 0.5~2mg 口服,0.5~1.0mg 静注;或美托拉宗口服(剂量随公式而定)可能有相加效应。袢利尿剂应用过量可引起低血容量、低钠血症、低镁血症及明显的低钾血症,因而需密切监测电解质,利尿剂也可诱发肾衰,增强 HF 的特征性的强烈的交感刺激。保钾药物可抵消袢利尿剂的钾丢失效应,但可并发高钾血症。有 CHF 晚期症状的病人,噻嗪类利尿药通常无效。

利尿剂的临床效果取决于有步骤的饮食钠的限制:餐桌上不加盐并避免含盐多的食物;烹调时不用盐,每日约消耗钠 1.2~1.8g;最严重病例,通常只食用低钠食物使每日钠摄入量<1.0g。应坚持每日测体重,以增强对 HF 病人的动态监护,通过早期发现水钠的积聚来防止再次入院。

ACE 抑制剂可扩张周围动静脉,通过静脉的扩张持续地降低静息及运动时 HF 的充盈压,降低系统循环血管阻力,对心室重构有有益的作用,也可能改善舒张功能,减少心肌细胞的丧失,对衰退的心脏有负性肌力的作用。各种 ACE 抑制剂增加了 HF 的存活率,减少了冠心病病人复发性心绞痛和心肌梗死的发生率。容量扩大和肾衰影响了他们通常的有益作用。副作用包括血压下降(有时很严重),几乎见于所有病人,尤其是低钠血症者。出球小动脉的扩张可引起中度

表 203-1 利尿剂的药动学

药物	剂量* 和用途	开始	峰	持续时间
袢利尿剂				
呋塞米	20~120mg IV	5min	30min	2h
	20~60mg po qd 或 bid	30min	1~2h	6~8h
布美他尼	0.5~1mg IV	5min	30~45min	2h
	0.5~2mg/dpo	0.5~1h	1~2h	4~6h
托塞米	20~100mg IV	5min	15~30min	12~16h
	20~100mg/dpo	30min	1h	12~16h
噻嗪类				
氯噻嗪	250~500mg IV q12h	15min	30min	2h
	250~500mg po bid	1~2h	4h	6~12h
氯噻酮	50~100mg/dpo	2h	2~6h	24~72h
氢氯噻嗪	25~50mg/dpo	2h	4~6h	6~12h
吲哒帕胺	2.5~5mg/dpo	1~2h	2h	36h
美托拉宗	5~10mg/dpo	1h	2h	12~24h
保 K 药物				
安体舒通	25~200mg/dpo	3d*	1~2h	2~3d
氨苯蝶啶	100mg 口服 bid	2~4d	2~4h	7~9h
阿米洛利	5~10mg/dpo	2h	3~4h	24h

* 心衰时临床用量和间隔并非严格按照药动学。

* 虽然 2 小时时可查出血浆浓度, 但最大利尿效果出现在 ≤ 3 天。

肾功能不全。醛固酮作用的降低可引起钾潴留, 尤其是正在补钾者。咳嗽发生于 5%~20% 的病人, 可能是缓激肽积聚的结果, 而缓激肽的积聚是由于其降解成无活性的代谢物减少。偶尔出现皮疹或味觉障碍。血管神经性水肿少见但可以是致命性的。

ACE 抑制剂应从小剂量开始, 逐渐加量, 然后长期应用; 只要耐受, 应尽可能地上调剂量。通常用量是卡托普利 25~50mg/d, 依那普利和赖诺普利 2.5~5mg/d, 喹那普利 10mg/d。虽然可观察到早期效果, 但充分的药效通常在 2~4 周或更长时间后才可见到。大剂量应用副作用发生率与小剂量相似, 但更有效(研究表明生存率和其他益处通常见于应用大剂量者)。

联合应用的利尿剂的用量通常可以减少, 尤其是出现 ACE 抑制剂诱发的肾功能不全时。阿司匹林可降低 HF 者 ACE 抑制剂的效能, 可能是由于抑制了激肽的作用。

血管紧张素 II 受体阻滞剂氯沙坦 25~50mg/d 的效果与 ACE 抑制剂相似, 但尚无对比试验的报道。理论上讲, 由于氯沙坦不影响激肽, 故不会发生咳嗽。

洋地黄制剂有许多作用, 包括弱的正性肌力作用; 房室结的阻滞作用, 从而

减慢房颤时的心室率或延长窦性心律时的 P-R 间期；弱的血管收缩作用；改善肾血流。该药在美国得到广泛应用，虽然其作用仍有争议，而且对无房颤的 HF 病人的益处尚不肯定。

地高辛是最常用的洋地黄制剂，由肾脏排泄，肾功能正常者半衰期为 36~48 小时，肾功能受损者应减少用量。口服地高辛片剂的生物利用度为 65%~75%。洋地黄毒甙大部分在胆汁中排泄，不受异常肾功能的影响，可作为已知或疑有肾脏病病人的替代用品。

地高辛温和地改善 LV 功能，可减少利尿剂用量，降低住院的需求。与 ACE 抑制剂不同，地高辛不能改善运动耐量。HF 病人撤用地高辛，则住院率增加，症状加重，然而地高辛并不影响死亡率。因此，对于有症状的 HF 病人，地高辛与利尿剂或一种 ACE 抑制剂合用有效，对于 LV 舒张末期容积大及有第三心音者，地高辛最有效。

肾功能正常者，地高辛 (0.25~0.5mg/d，按体重决定) 大约需 1 周 (5 个半衰期) 达到充分洋地黄化。地高辛 1mg 静注，方法是初剂 0.5mg，然后 8 小时和 16 小时再分别给予 0.25mg (或 1.25mg 按初剂 0.5mg，随后 8、16 和 24 小时分别口服 0.25mg) 可在组织和血浆中达足够的浓度而没有中毒症状。以后按体表面积 0.125~0.375mg/d，老年人罕有需要 >0.125mg/d，肾功能降低者应减量。

地高辛 (及所有洋地黄甙) 的治疗-中毒阈窄，血清浓度 1.0~1.5ng/ml 可达到大约 80% 的疗效，通常低于 0.25ng/ml 的中毒阈值很多。处理房颤时，中度低剂量的地高辛可与具有显著的房室传导阻滞作用的 β 阻滞剂或钙拮抗剂 (如维拉帕米、地尔硫草) 合用，以控制静息或运动时的心室率。

地高辛延长房室结传导时间，I 度房室传导阻滞常见，如不是进行性加重，不需调整地高辛的用量。也可出现文氏现象。洋地黄最主要的毒性作用是完全性心脏传导阻滞或室性心律失常等致命性心律失常。洋地黄增加了蒲肯野纤维的自律性，可能也增强折返，引起成对的室早、室颤或室性心动过速。双向性室性心动过速是洋地黄中毒的特征表现。房颤时出现非阵发性交界区性心动过速是洋地黄中毒的严重现象，但常被忽视。

低钾和低镁血症 (常由利尿剂引起) 可促进地高辛引起恶性室性心律失常或心脏传导阻滞。对于服用利尿剂和地高辛者，必须识别和处理电解质失衡，如存在有房室传导阻滞，安装临时起搏器可能比纠正电解质异常更为迫切。

洋地黄中毒的其他表现有恶心、呕吐、厌食、腹泻、意识模糊、弱视和罕见的干眼病。

治疗洋地黄中毒的第一步骤是停药。应严密监测心电图，如果血钾低，应静脉给予 80mEq 氯化钾，用 1000ml 5%D/W 以 6ml/min (0.5mEq/min) 的速度给予。低镁血症可用硫酸镁治疗，轻症以 1g 每 6 小时 1 次共 4 次肌注或静注，或

用 5%D/W 以 5g/h 的速度补 3 小时 (28mg/min)。给予地高辛免疫 Fab (如可能) 比其他抗心律失常药更佳。室性心律失常可用利多卡因或苯妥英治疗。心脏阻滞室率慢者的最佳治疗是经静脉临时起搏, 禁止使用异丙肾上腺素, 因有发生室性心律失常的危险。

对 HF 的治疗, 已经评价了数种正性肌力作用药物, 但除地高辛外其他制剂均增加了死亡率。

有些病人, 尤其是特发性扩张型心肌病, 小心地用 β 阻滞剂可改善临床症状并降低死亡率。开始治疗时应用标准剂量的 1/4~1/10 谨慎地进行, 然后极缓慢地增加至标准剂量, 如能耐受, 则持续用几周。

用 β 阻滞剂治疗 HF 开始后, 心率减慢, 每搏量和充盈压不变, 心肌耗 O_2 量减少。随心率减慢, 舒张功能得以改善, 心室充盈回复为更为正常的模式 (在舒张早期增加), 似乎限制得以减轻。6~12 个月以后可测出心肌功能的改善, 射血分数增加, LV 充盈压下降, 和 CO 增加。从功能上讲, 运动能力似乎有改善。

第三代非选择性 β 阻滞剂卡维洛尔同时也是一种血管扩张剂和抗氧化剂。随机对照试验表明, 明显降低有轻微症状的及射血分数 ≤ 0.35 的 CHF 病人各种原因的死亡率和心脏事件, 心室功能明显改善。对于应用稳定剂量的利尿剂、ACE 抑制剂和地高辛者, 推荐的卡维洛尔的初始剂量为 3.125mg, 每日 2 次共 2 周, 然后每 2 周小心地将剂量增加一倍, 直至最高可耐受量, 体重 $< 85\text{kg}$ 者 25mg, 每日 2 次, $\geq 85\text{kg}$ 者 50mg 每日 2 次。

血管扩张剂通过降低收缩期室壁张力、主动脉阻抗、心室腔大小、和瓣膜反流来改善心室功能, 结果心肌 O_2 供需平衡得以改善。急性病人有严重肺充血及心室功能衰退者对静滴硝酸甘油或硝普盐可能有效。

经典的三联治疗加用肼苯哒嗪和硝酸异山梨酯, 可改善顽固性心衰的血流动力学和运动耐量, 并降低死亡率。肼苯哒嗪初始用量为 25mg, 每日 4 次, 每 3 天加量直至最大剂量 300mg/d。大多数顽固性 HF 不能耐受 $> 200\text{mg/d}$ 的剂量, 虽然不一定发生低血压。硝酸异山梨酯的用法是 20mg, 每日 3~4 次, 加量至最大量 160mg/d。随剂量加大, 应严密监测病人有无低血压, 病人应住院, 最初几周效果可能并不明显。除了急性病人或顽固性 HF 者, 血管扩张剂已为 ACE 抑制剂替代, 后者更易于应用而且通常可更好地耐受。

钙阻滞剂用于引起 HF 的 LV 功能降低的病人, 结果令人失望。几种钙拮抗剂有恶化效应 (硝苯地平、地尔硫草、维拉帕米), 或缺乏临床或血流动力学改善的证据 (尼索地平、尼卡地平、非洛地平)。

CHF 可很好地耐受氨氯地平, 后者明显地降低特发性扩张型心肌病的死亡率。氨氯地平 (或另一个长效的血管选择性钙拮抗剂如非洛地平) 对利尿剂、ACE 抑制剂、洋地黄、和 β 阻滞剂不能满意控制的心肌病病人可能有用, 对于伴有心绞痛或高血压者也可能有用。

舒张功能不全的药物治 舒张功能不全者不能耐受血压和血浆容量的下降,因而利尿剂、ACE抑制剂、和血管扩张剂通常禁用。肥厚型心肌病 HF 的治疗用 β 阻滞剂、维拉帕米、或双异丙吡胺的目的是减弱心肌收缩力,因而地高辛属禁忌。高血压的成功治疗或主动脉瓣狭窄的瓣膜置换术能减轻 LV 肥厚,及心室的僵硬。一般地讲,明显的收缩功能不全的治疗能改善舒张功能不全。对于广泛心室浸润的治疗(如淀粉样物)仍不满意。用 β 阻滞剂减慢心室率来延长舒张期,可能改善心室的松弛,使心室充盈模式更正常。

心律失常的药物治 HF 者窦性心动过速常见,但常随 HF 的有效治疗而消失,如心动过速持续存在,应寻找相关原因(如甲亢、肺栓塞、发热、贫血),并可考虑谨慎地用 β 阻滞剂治疗。未控制的心房颤动对 LV 功能不全的发生可能起重要作用,有些病人在休息时心室率控制很好,但轻微的精神或体力活动即变得很快。单独或合用地高辛、 β 阻滞剂或钙拮抗剂(如维拉帕米、地尔硫草)谨慎地治疗经常有效。偶尔,控制心动过速的剂量导致心脏停搏。维持用大剂量药物来阻断房室传导,或进行完全或部分房室结消融时,可能需要置入起搏器。室性早搏常见,如没有持续性室性心动过速则常被忽视,因大多数病例随 HF 的成功治疗而消失。

胺碘酮作为血管扩张剂,具有抗心律失常作用和直接的负性肌力作用以及抗心肌缺血作用。然而,对 HF 病人胺碘酮 200~300mg/d 口服改善了 LV 功能,可能是由于其血管扩张作用克服了其负性肌力作用。某些研究提示对心肌病尤其是肥厚型梗阻性心肌病或缺血性心肌病的生存率有改善。奇怪的是,除 β 阻滞剂外,用其他抗心律失常药物治疗 HF 的室性心律失常并不能降低死亡率。

对于 HF 心律失常的治疗可能很难,因为除胺碘酮和 β 阻滞剂外,抗心律失常药物在有 LV 功能障碍时有致心律失常作用。如果快速房颤对地高辛、 β 阻滞剂或钙拮抗剂无反应,应考虑进行非药物治疗如永久性起搏器置入结合完全或部分房室结消融。

急性肺水肿的治疗包括面罩吸 O_2 、如能耐受则取直立位、静注吗啡 1~5mg 1~2 次、静注速尿 0.5~1.0mg/kg。如低 O_2 血症严重(脉冲血氧计)或 CO_2 明显潴留(动脉血气分析),则需要气管插管和辅助通气。应根据病史、体检、心电图、必要时超声心动图来快速评价 HF 的原因,根据病因进行特殊治疗:严重高血压用血管扩张剂;室上性或室性心动过速静注抗心律失常药物或电复律;阵发性房颤可静注钙拮抗剂、静注 β 阻滞剂、静注地高辛、或电复律来减慢心室率。

急性心肌梗死是急性 LV 衰竭最常见的原因,如血压不低,治疗同上,另加硝酸甘油 0.4mg 舌下含服,5 分钟后重复,随后静滴硝酸甘油 10~100 μ g/min。如有指征,应给予溶栓药物。心肌梗死病人在 HF 急性发生前液体状态通常是正常的,因而利尿剂疗效差,而且可促发低血压。如血压下降或发生休克,则需要

静滴多巴酚丁胺及主动脉内气囊泵（反搏）。对于症状不改善者，可进行急诊冠状动脉造影并估价进行 PTCA 和搭桥手术。

顽固性心衰的治疗 许多因素可引起对合适的治疗无反应，或在最初良好的结果后逐渐失去有效的反应，包括次最适度的四联治疗、肾功能衰退、隐性甲状腺疾病、贫血、医源性低血压、并发心律失常（如伴快速心室反应的房颤，间歇性室速）、饮酒以及伴用其他药物的不良作用（尤其是非类固醇抗炎药）。如果没有发现可治疗的原因，可考虑另外的药物治疗或手术治疗。

手术 心脏移植是可能改善 HF 长期自然史的唯一治疗方法。目前 1 年和 3 年存活率分别为 82% 和 75%，然而，在等待供体期间死亡率是 12%~15%。已有实验进行动力心肌整形术来增强 LV 功能，其方法是用背阔肌包绕在心脏周围，然后重复刺激该骨骼肌。据报道 80% 的病人有功能改善。另一种实验方法试图用切除心室肌条并减少 LV 容量来减轻室壁张力，但资料有限。几种植入的心室辅助装置正在被评价，已将带外置能源的心室支持成功地用来支持顽固性 HF 心脏移植前的病人。更新的装置将能源全部植入体内，从而减少感染这一主要并发症，该方法也正在评价中。

心 肌 病

除了先天性发育缺陷；瓣膜病；全身或肺血管病；孤立的心包、结性或传导系统疾病；或心外膜冠状动脉疾病以外，任何心室肌的结构或功能的异常都是心肌病。但引起慢性弥漫性心肌功能障碍的情况则除外。

心肌病有许多原因（表 203-2），最初通过病史、体检和有创性或无创性试验进行的病理生理学分类（充血性扩张型，肥厚型或限制型心肌病）是非常有用的（表 203-3）。如没有原因可被发现，考虑心肌病为原发性或特发性的。

表 203-2 心肌病的病因学及病理生理学分类

病因学	病理生理学
充血性扩张型心肌病（急性或慢性） 慢性弥漫性心肌缺血（冠状动脉疾病）	弥漫性（累及所有心腔） 非弥漫性（一个或多个心腔未受损害）
感染（急性或慢性）：细菌、螺旋体、立克次体、病毒（包括 HIV）、真菌、原虫、蠕虫	
肉芽肿病：肉样瘤病、肉芽肿或巨细胞性心肌炎、Wegener 肉芽肿	
代谢性疾病：营养失调（脚气病、硒缺乏、肉碱缺乏、恶性营养不良）、家族性贮积性疾病、尿毒症、低钾血症和低镁血症、低磷血症、内分泌病（糖尿病、甲亢或甲减、嗜铬细胞瘤、肢端肥大症）、病态的肥胖	

续表

病因学	病理生理学
药物和毒素：乙醇、可卡因、蒽环类、钴、精神治疗的药物（三环类、四环类、吩噻嗪）、儿茶酚胺、环磷酰胺、辐射 新生物 结缔组织病 遗传性家族性神经肌肉和神经病变（Friedreich 共济失调） 妊娠（围产期） 肥厚型心肌病 常染色体显性遗传病、嗜铬细胞瘤、肢端肥大症、多发性神经纤维瘤 限制型心脏病 淀粉样变性；全身弥漫性硬化症；血色病；心内膜纤维化；心内膜纤维弹性组织增生症；Löffler 病；新生物；Gaucher 病	不对称性（梗阻型（主动脉瓣下或室中），非梗阻型和心尖部） 对称性 弥漫性（闭塞性或非闭塞性） 非弥漫性

表 203-3 心肌病的诊断和处理

	充血性扩张型	肥厚型	限制型
临床检查	左右心室心衰心脏肥大 功能性 AV 瓣反流 S ₃ 和 S ₄	心绞痛、劳力性呼吸困难、晕厥、猝死 喷射性 ± 二尖瓣反流杂音 S ₄ ，颈动脉双峰型搏动快速上升的颈动脉搏动	劳力性呼吸困难和疲乏 ± 右心衰竭 功能性 AV 瓣反流
心电图	非特异性 ST-T 异常 Q 波	左心室肥厚 深的间隔 Q 波	左心室肥厚或低电压
X 线	心脏肥大 肺静脉充血	无心脏肥大	无或轻度心脏肥大
超声心动图	心室扩张运动减弱 ± 附壁血栓	心室肥厚 ± 二尖瓣收缩期前向运动 ± 非对称肥厚	室壁厚度增加 ± 心腔闭塞
血流动力学	EDP 正常或高，EF 减低，心室弥漫性扩张运动减弱 ± AV 瓣反流 CO 减低	EDP 增高，EF 增高 ± 流出道瓣膜下压力阶差 ± 二尖瓣反流 CO 正常或降低	EDP 增高，向下倾斜和平台型的左室舒张期压力曲线 CO 正常或降低
病理生理学	收缩功能障碍	舒张功能障碍 ± 流出道梗阻	舒张功能障碍
治疗	降低前后负荷，β 阻滞剂，正性肌力药物，抗凝药	用 β 阻滞剂或钙拮抗剂降低收缩力 ± 间隔心肌切开或切除术 AV 起搏	心内膜切除术 血色病的放血术
预后	5 年死亡率 70%	年死亡率 4%	5 年死亡率 70%

AV = 房室；± = 有或没有；EDP = 舒张末期压力；EF = 射血分数；CO = 心排量；S₃ = 第三心音；S₄ = 第四心音

充血性扩张型心肌病

伴有心衰的心肌功能疾患，其心室扩张，以收缩功能不全为主要表现。

病因学和病理生理学

温带地区可识别的最常见的原因是弥漫性冠状动脉疾病伴有弥漫性缺血性心肌病；其他原因见表 203-2。

最常见的是，慢性心肌纤维化伴弥漫性心肌细胞丧失，据认为有些病人的基础病理过程始于急性心肌炎阶段（大多数病例可能为病毒性），后为各种潜伏阶段，然后是慢性纤维化和弥漫性心肌细胞丧失的阶段，后者是由于对被病毒改变的心肌细胞的自身免疫反应。不论什么原因，结果都是扩张、变薄以及有散在纤维化的剩余心肌的代偿性肥厚（图 203-3）。心室几何形态的改变通常引起继发性功能性二尖瓣或三尖瓣反流和心房扩张，主要结果是心室收缩功能受损，表现为

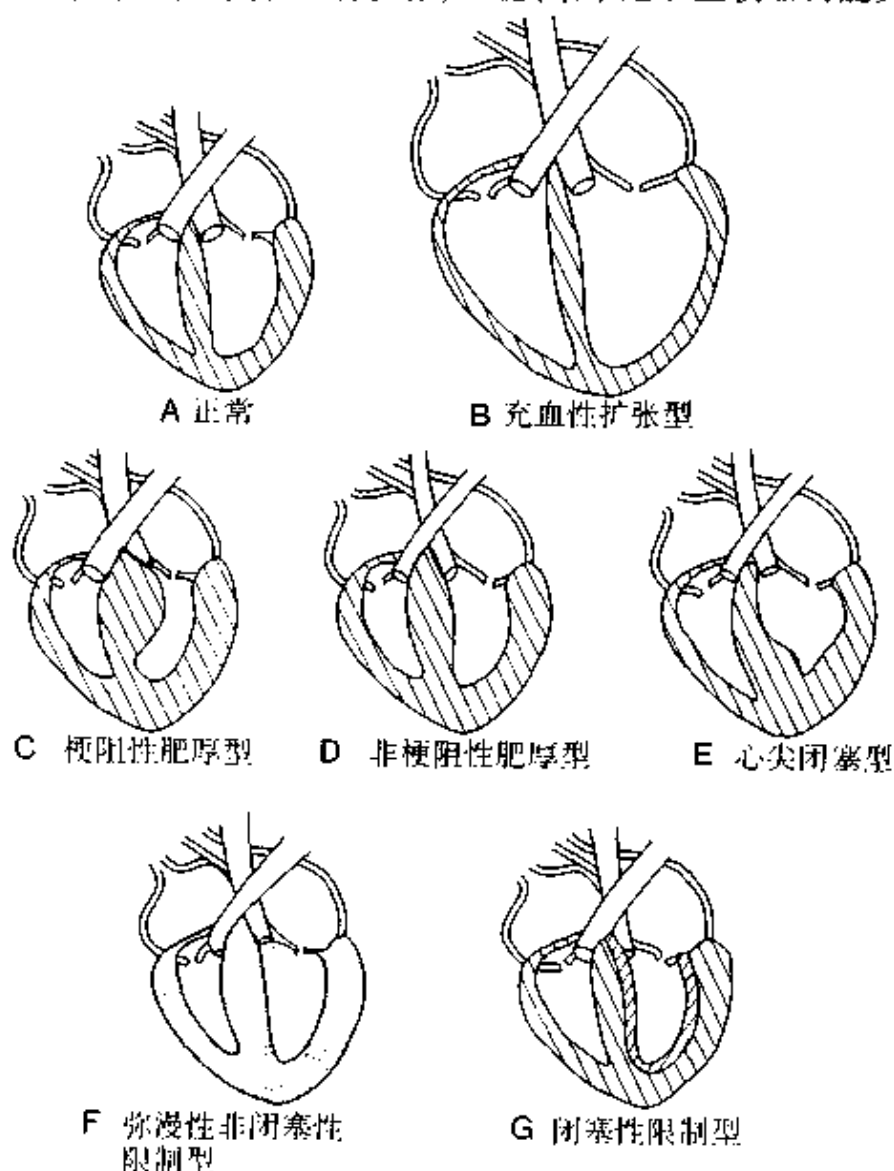


图 203-3 按病理生理学分类的心肌病。(A) 正常；
(B) 收缩功能障碍；(C~G) 舒张功能障碍

低射血分数 (EF)。心排血量通过心动过速和舒张末期容量增加而得以维持, 后者增加了室壁张力和心肌 O_2 需量。舒张期顺应性和压力异常仅见于疾病的晚期。

症状和体征

本病通常呈慢性经过, 由于左心室舒张压升高及低心排血量, 而表现为劳力性呼吸困难和疲乏。因为可累及两侧心室, 右心室衰竭的症状和体征往往也很突出。

少见的是当感染因素为原因时, 该病人以急性心肌炎开始, 伴有发热。温带地区以柯萨奇 B 病毒为最常见 (参见第 265 节病毒感染), 而在中、南美洲由于克氏锥虫引起的 Chagas 病最盛行 (参见第 161 节肠外原虫)。AIDS 病人患扩张型充血性心肌病者正在增加 (参见第 163 节)。

体检发现血压正常或偏低、窦性心动过速、肺底啰音、颈静脉怒张伴明显的 a 波和 v 波 (图 197-1) 和肝颈回流征以及周围性凹陷性水肿。严重病例可发生肝大、腹水和骨骼肌消瘦。心前区通常可见到弥漫性胸骨旁抬举以及与第三心音 (S_3) 奔马律一致的舒张期冲击感, 心尖部有二尖瓣反流的杂音。三尖瓣反流的杂音在胸骨下端左侧可听到, 吸气时增强, 伴有颈静脉反流波和肝脏收缩期搏动。

有些病人其病理过程局限于一侧心室 (常为左心室), 临床特征有所变化。仅累及右心室的一个罕见类型是以房性心律失常及由于恶性室性心动过速引起猝死为特征的。

任何心腔一旦明显扩张, 则经常发生附壁血栓。心律失常往往并发于急性心肌炎阶段和晚期慢性扩张阶段。

诊断

诊断依赖于特征性的病史和体检, 并除外其他原因的心室衰竭 (如全身性高血压、原发性瓣膜病、心肌梗死)。心电图可显示窦性心动过速、QRS 低电压及非特异性 ST 段压低伴低电压或 T 波倒置。有时胸前导联可见病理性 Q 波, 类似陈旧性心肌梗死。左束支传导阻滞常见。25% 的病例因胸痛而使与先前的 MI 的鉴别更为复杂, 其胸痛可类似于心绞痛, 但特征和部位更常不典型, 而且与用力无明确关系。

胸部 X 线显示心脏扩大常累及所有心腔。胸膜渗出, 尤其是右侧通常伴随肺静脉压升高和间质性水肿。M 型和二维超声心动图显示心腔扩大、运动减弱伴有缩短分数的下降, 并排除原发性血管病或散在性的心肌梗死中所见到的节段性室壁运动异常。超声心动图也可揭示扩张型充血性心肌病常并发的附壁血栓。放射性核素研究显示心腔弥漫性扩张, 运动减弱。镓扫描可识别急性心肌炎的急性炎症阶段 (参见第 198 节放射性核素显像), 而 MRI 可揭示异常的心肌组织结构。

经无创性检查后诊断仍不明确, 尤其是表现为胸痛者应进行心导管检查。心

排血量可正常或降低，但射血分数减少而且造影时可见到弥漫性运动减弱。没有瓣膜压力阶差及钙化，冠状动脉正常，疾病晚期左心室舒张末期压力升高。导管检查时，两侧心室均可进行心肌活检。在其他形式的心脏病中如特殊研究显示出不相称的心排血量，应考虑并存心肌病的可能性。

预后

一般来讲，预后是差的，5年死亡率70%，其中一半为猝死，提示为恶性心律失常。除非能找到并消除可治疗的原发病因（如酒精、感染因子），没有特异性疗法可延长生命。如有足够的反应性肥厚来保持心室壁厚度则预后较好，而心室壁明显变薄者预后较差。预后差与心室功能差或24小时心电监测中频发的室性心律失常相关。男性存活时间为女性的一半，黑种人存活时间为白种人的一半。

治疗

治疗特异性地针对任何基础原因（如弓形虫病、甲状腺功能亢进、脚气病），可能包括去除潜在的毒素或心肌抑制药，治疗低心排血量和心衰，以及治疗并发症。然而，找不到原因的病例更常见。如可能应消除酒精、某些精神治疗药物和电解质紊乱。对心衰和低心排血量的治疗依赖于后负荷减轻、正性肌力药物和前负荷减轻的适当的平衡，来达到最佳心排血量，减轻全身静脉和肺静脉充血。

治疗主要依靠用ACE抑制剂（如卡托普利、依那普利、赖诺普利）或肼苯哒嗪结合硝酸盐（如硝酸异山梨酯）来同时降低前、后负荷。这些药物对预后有益的影响。卡维洛尔能延长生命，减少发病率，其他 β 阻滞剂可能也有此作用。洋地黄甙可减少发病率，因有弱的正性肌力作用并可控制房颤病人的心室率而有应用价值。利尿剂可降低左右心室的充盈压，故可防止肺水肿和明显的肝瘀血。磷酸二酯酶抑制剂（如氨力农、米力农）的应用或间歇地短期（48~72小时）输注儿茶酚胺如多巴胺或多巴酚丁胺正在试验中，它们可暂时有助于某些病人，这些治疗尚未发现可延长生命。合用或不合用硫唑嘌呤的皮质类固醇及马抗胸腺细胞球蛋白可缩短活检证实的一些炎性心肌病的急性期（如急性病毒感染后或肉瘤样心肌炎），但不能改善慢性心肌病过程，故已不再应用。因而，在用皮质类固醇或硫唑嘌呤之前，建议先进行活检证实活动性心肌炎的存在。

由于有附壁血栓形成的危险，预防性的口服抗凝剂有助于防止全身性或肺栓塞（参见第72节）。心律失常通常并发于心肌病的急性心肌炎阶段及后期的慢性扩张阶段，如必要可用抗心律失常药物治疗（参见第205节）。注意：绝大多数抗心律失常药物均有抑制心肌收缩力的作用，因而，最好不用有强力负性变力作用的药物（如双异丙吡胺、普鲁卡因酰胺）。I类抗心律失常药物（如英卡胺、氟卡胺）的致心律失常作用比恶化心功能还重要。如心脏阻滞并发于慢性扩张阶段，可能需要安装永久性起搏器，然而急性心肌炎时的房室传导阻滞通常可消退，通常不需要安装永久性起搏器。

对于基础病变为弥漫性冠状动脉病变伴有弥漫性缺血性心肌病者,可能需要用硝酸盐类、 β 阻滞剂、和钙拮抗剂来治疗心绞痛(参见第202节),但钙拮抗剂在控制心绞痛方面的益处需与其负性变力作用作权衡,除氨氯地平和非洛地平外,最好不用钙拮抗剂。有些研究提示,对于有明显的代偿性肾上腺素能反应并引起心肌细胞 β 受体的慢性下调的病人,低剂量的 β 阻滞剂有益,治疗开始必须用极小剂量(如卡维洛尔 6.25mg 或美托洛尔 5mg 每日2次),并必须全面评价其对心衰的恶化。如果能耐受,可分别增加剂量至25mg 每日2次及50mg 每日2次,对近期患扩张型充血性心肌病的年轻病人效果最佳,女性获益多于男性。正常情况下,短效的硝苯地平可用作血管扩张剂和后负荷减低剂,然而在心脏失代偿时,交感神经对小动脉扩张的反射性反应可能已经达到最大,此药的直接负性变力作用可表现为心衰的加重。

适当的休息、睡眠、避免紧张是重要的,但长期卧床休息仅适合于有症状的病人。症状限制内的体力锻炼可改善总的健康状况并稍微延长生命。

由于预后差,在心脏移植中这些病人所占比例最大,所选病人应没有全身性疾病、心理疾患或不可逆的肺血管阻力升高,一般年龄应小于60岁。因器官来源极少,年轻病人是更合适的受体。

在非对比试验中,手术切除数条心肌以使扩张的心室再成形已显示出希望。对比试验正在进行,以将这一手术方法与最佳的内科疗法进行比较。用背阔肌包绕衰竭的心室,并用骨骼肌起搏器进行刺激已证明无价值。

几种心室支持装置正在用来维持等待心脏移植的病人存活,或作为一长期治疗措施取代移植,这些装置带有内部能源,外部能源可有可无。

肥厚型心肌病

在没有后负荷因素(如主动脉瓣狭窄、主动脉缩窄、全身性高血压)存在下,以明显的心室肥厚伴舒张功能障碍为特征的先天性或获得性疾患。

可识别的原因见表203-2。

病理学和病理生理学

心肌异常表现为细胞和肌纤维排列紊乱,但这一发现并非肥厚型心肌病所特有。通常室间隔肥厚比左室后壁明显(不对称性间隔肥厚),不对称性肥厚型心肌病最常见的形式是主动脉瓣下上部室间隔的明显肥厚。收缩期,间隔变厚,同时因心室形状异常而位置变异的二尖瓣前叶被吸向间隔,从而引起流出道梗阻,称为肥厚型梗阻性心肌病或不对称性肥厚性间隔狭窄。这种异常进一步减少了心排血量,而由于肥厚、非顺应性心室引起的舒张功能不全本身已使心排血量下降。

先天性不对称性间隔肥厚者通常是常染色体显性遗传为主,而其他形式的肥厚则不是这样。最常见的异常是14号染色体 β 心肌肌浆球蛋白重链基因DNA位

点外显子 13 的错义点突变，次常见的是存在异常的 α/β 心肌肌浆球蛋白重链杂种基因，其他基因缺陷也可引起此病。

肥厚的主要后果是心肌（常为左心室壁）僵硬，缺乏顺应性，使舒张期充盈受阻，导致舒张末期压力升高，后者引起肺静脉压升高。受非顺应性心肌的损害，肥厚心肌的氧需和冠脉的氧供之间可出现不平衡，引起心绞痛。相对于心肌细胞大小来说毛细血管密度不足，以及心肌内调节管腔直径的冠脉内膜和中层的增生和肥厚也可引起肥厚型心肌病的缺血，即使没有外膜下冠状动脉病变。

用力诱发的头晕和晕厥是由心排血量不足引起的，有时为不对称性间隔肥厚的流出道压力阶差增加所加重。心排血量的下降是由于用力引起窦性心动过速，从而使舒张期充盈时间缩短所致。非顺应性肥厚心室的舒张充盈期缩短降低了前负荷，增加了二尖瓣前叶和肥厚室间隔的对合。同时运动降低了周围血管阻力，由此降低了主动脉根部的舒张压，这样可诱发缺血，继而引起非持续性室性或房性心律失常，引起晕厥。据认为肥厚型心肌病的晕厥是由室性心动过速或室颤引起，是猝死可能性增加的临床标志。

感染性心内膜炎由于二尖瓣异常可并发肥厚型心肌病，其二尖瓣异常是由于心室几何形状的改变、乳头肌及二尖瓣装置前移以及收缩早期血液快速流经流出道的 Venturi 效应引起。心脏传导阻滞有时是晚期的并发症。心室中部肥厚造成乳头肌水平腔内压力阶差，远端左心室最终变薄并呈动脉瘤样扩张。

症状、体征和诊断

临床表现可单一出现或联合出现：胸痛通常是典型的与劳力有关的心绞痛；晕厥常常是劳力性的，是由于缺血、心律失常、流出道梗阻及心室舒张期充盈差的共同作用；劳力性呼吸困难是由于左心室舒张期顺应性差的缘故，后者导致左室舒张末期压力随血流增加而快速上升，流出道梗阻通过减少心排血量，也参与了呼吸困难的产生；收缩功能保持不变，因而几乎很少诉说疲乏感；房性或室性心律失常引起心悸。因而，肥厚型心肌病的症状可与主动脉瓣狭窄或冠状动脉疾病相似。

体检通常可澄清鉴别诊断。静脉压升高的征象（如颈静脉怒张、腹水、踝部水肿、胸膜渗出）终末期才能见到，血压和心率多正常。不对称性间隔肥厚及流出道梗阻者颈动脉搏动出现快速向上冲动、下降冲动速度快，而且因收缩后期的血流梗阻而出现双峰。触诊时心尖搏动位置正常，而且由于左心室肥厚而呈持久的抬举性冲击，严重流出道梗阻者有时可触及双重的心尖搏动。

通常都有收缩期杂音，但心尖及对称性肥厚型心肌病的病人可没有杂音。最常见的是递增-递减型喷射性杂音，不向颈部传导，最佳听诊部位是胸骨左缘第 3、4 肋间隙，该杂音为左心室射血梗阻所致（收缩期肥厚的室间隔和二尖瓣前叶相互靠近）。部分病人可听到二尖瓣变形产生的二尖瓣反流性杂音，其特征为吹风样，在心尖部听得最清楚，并向左腋下传导。少见病例，可听到收缩早、中

期喀喇音。某些右室流出道狭窄者，收缩期喷射性杂音可在胸骨左缘第二肋间听到。几乎所有病人均可听到 S_4 ，是心房强力收缩以对抗舒张晚期的左室顺应性差的标志。

用减少静脉回流，使左心室舒张期容积缩小以及使二尖瓣前叶与肥厚的室间隔的距离增大的方法，可以改变肥厚型心肌病的喷射性杂音，因而，Valsalva 动作增强了杂音的强度。降低主动脉压（如吸入亚硝酸异戊酯）或期外收缩后的收缩也一样，这是因为增加了流出道压力阶差。握紧拳头可升高主动脉压，因而减弱了杂音的强度。

实验室检查

用无创性检查来确定诊断已基本代替了心导管检查。心电图常表现有左室肥大。I、aVL、 V_3 和 V_6 出现很深的间隔 Q 波常提示有不对称性间隔肥厚， V_1 和 V_2 导联有时呈 QS 波群，类似于先前的间隔梗死。大多数病例有 T 波异常，最常见的表现是 I、aVL、 V_3 和 V_6 导联深而对称的 T 波倒置，这些导联常有 ST 段压低。II、III、aVF 导联的 P 波宽而有切迹， V_1 和 V_2 导联 P 波双相，提示左房肥大。WPW 综合征型的预激现象比单独的偶然出现的机会更为常见，这是心律失常诱发心悸的机制之一。

由于肥厚发生在心室腔范围内，故胸部 X 线检查常给人一正常的假象。正常大小的心影内见到球形左心室轮廓可能是唯一的异常表现。心脏透视检查可排除主动脉瓣钙化。

M 型及多普勒二维超声心动图是最好的无创伤性诊断技术，可测量肥厚的心室壁，区别各种类型的肥厚型心肌病（图 203-3）。乳头肌及二尖瓣结构的前移常见，通过观察二尖瓣前叶收缩期前移的程度及其贴近肥厚的室间隔的程度和持续时间可定量研究流出道梗阻。流经心室流出道血流的多普勒速度分析可定量测定狭窄节段的压力阶差和面积，这对监测内科和外科治疗效果尤其有用。多普勒分析舒张期二尖瓣流入速度常提供左心室舒张功能障碍的证据，左室缩短分数和射血分数（EF）正常或增加。严重流出道梗阻病人有时可见到主动脉瓣收缩中期关闭。放射性核素造影表明心室腔变小而 EF 正常或升高。

通常仅在考虑外科手术治疗时才进行心导管检查。在左心室可发现室内压力阶差，右心室少见。早搏后的心跳、Valsalva 动作中、及吸入亚硝酸异戊酯后心室压力阶差均增大。由于心室顺应性差，舒张末期压力常升高。EF 正常或升高。心室造影显示依赖于肥厚型心肌病类型的特征性心腔变形，有时可证实二尖瓣反流的存在。虽然复杂的代谢研究可揭示有心肌缺血，冠状动脉通常畅通，血流急速，其心肌缺血是由于肌内动脉腔变小，毛细血管/心肌细胞失衡和室壁张力异常所致。年老病人可并存冠心病。

有些病例逐渐丧失心肌细胞，可能是由于慢性弥漫性心肌缺血所致，而后者是毛细血管/心肌细胞失衡的结果。随心肌细胞的死亡，代替以弥漫性纤维化和

肥厚心室的舒张功能障碍逐渐变成扩张伴收缩功能障碍，并成为终末期充血型心肌病。

预后

评估预后要谨慎；年死亡率4%（死亡率与出现症状的年龄呈反比，频发非持续性室性心动过速、晕厥或猝死复苏者死亡率最高）。年轻病人有猝死家族史，45岁以上有心绞痛或劳力性呼吸困难者预后更差。猝死最常见，通常很少发生慢性心衰。不对称性间隔肥厚者应进行遗传咨询，其在青春期中似乎有加速趋势。

治疗

治疗主要针对异常的舒张期顺应性， β 肾上腺素能受体阻滞剂和钙拮抗剂单独或联合应用是主要治疗手段，二者均减弱心肌收缩性，从而扩大心脏，减轻流出道梗阻，改善心室舒张功能。 β 阻滞剂和限制心率的钙拮抗剂也减慢心率，延长舒张充盈期，从而减轻流出道梗阻。有内在拟交感活性的 β 阻滞剂（如吲哚洛尔、氧烯洛尔、醋丁洛尔）最好不用。钙拮抗剂的负性变力作用和动脉血管扩张作用各不相同，选择带有明显的收缩抑制作用的弱的血管扩张剂很重要，维拉帕米是可供选择的用于肥厚型心肌病的钙拮抗剂。

降低前负荷的药物（如硝酸酯类、利尿剂、ACE抑制剂、血管紧张素阻滞剂）缩小了心脏，使症状和体征加重。正性肌力药物（如洋地黄甙、儿茶酚胺）使流出道梗阻加重，不能缓解升高的舒张末期压力，甚至可诱发心律失常。血管扩张剂增加流出道压力阶差，引起反射性心动过速，进一步降低了心室的舒张功能。尽管抗心律失常药物可用于心电图或24小时动态心电监测证实的心律失常，尚没有证据表明其能改变猝死的危险性，然而对胺碘酮的非对照性回顾性研究表明，胺碘酮可降低伴有非持续性室性快速性心律失常或晕厥病人的死亡率。 β 阻滞剂的抗颤动作用有助于预防猝死，但尚未得到证实。双异丙吡胺有负性肌力作用，已被用作抗心律失常和负性肌力药物。

已经对猝死复苏成功者安置了除颤器，虽然这一治疗有理论依据，但尚未能证明能降低肥厚型心肌病的总死亡率。推荐用抗生素预防感染性心内膜炎（参见第208节）。竞赛性运动应避免，因许多猝死发生在增加劳力时。

进展到扩张充血阶段者其治疗同以收缩功能障碍为主要表现的扩张型心肌病一样。

对于虽经内科治疗，仍有症状并使失去活动能力者，可行间隔心肌切开术或心肌切除术，术前应进行超声心动图或心导管检查了解流出道的梗阻情况。大多数仔细挑选的病例，手术可减轻症状，但不能改变死亡率。通过引导导管插入前降支的穿间隔支注入无水酒精，造成选择性的间隔梗死已显示出希望，可代替间隔心肌切除术。有些病人因严重的二尖瓣功能障碍而进行了二尖瓣修补或置换，这一手术正巧消除了流出道压力阶差。有些流出道梗阻病人安置了双腔起搏器以

改变心室除极的顺序，大多数病人梗阻严重度减轻，症状缓解。这一治疗的长期效果和对死亡率的影响有待进一步研究。

限制型心肌病

以心室壁僵硬，缺乏顺应性为特征的心肌疾患，限制了一侧或双侧心室的舒张期充盈，以左侧为最常见。

此型心肌病最少见。

病因学和病理学

原因通常不明（可识别的原因见表 203-2）。累及心肌的淀粉样变性通常是全身的，就像血色病的铁浸润一样。肉样瘤病和 Fabry 病累及心肌，结性传导组织也可以受累。Löffler 病（主要累及心脏的嗜曙红细胞增多症的亚型）是限制型心肌病的原因之一，该病发生在热带地区，起始为急性动脉炎伴嗜曙红细胞增多，随后在内膜、腱索和房室瓣上血栓形成，进展成纤维化。心内膜纤维化发生在温带地区，仅累及左心室。

限制型心肌病可分成弥漫性非闭塞和闭塞性二类，前者心肌有异常物质浸润（如淀粉样变性），后者心内膜和内膜下发生纤维化（如心内膜心肌纤维化）。二者均可呈非弥漫性，病变仅累及一个心腔或不均匀地累及一个心腔的一部分。

病理生理学

病理生理结果包括心内膜增厚或心肌浸润，伴心肌细胞丧失，代偿性肥厚和纤维化，任何一种结果都可导致房室瓣功能异常，引起二尖瓣或三尖瓣反流。结或传导组织的受累导致窦房结功能不全，有些病例表现为不同程度的心脏阻滞。淀粉样变性可累及冠状动脉。

这些病理状态的主要血流动力学结果是舒张功能障碍，心腔僵硬，缺乏顺应性，充盈压升高。如果浸润或纤维化的心腔代偿性肥大不足，收缩功能也可恶化，附壁血栓和全身栓塞可并发于限制型或闭塞型心肌病。

症状、体征和诊断

与肥厚型心肌病相似，主要的功能障碍是异常的顺应性和异常的一侧或两侧心室的舒张期充盈，左心室最常见。症状是由于舒张压升高，引起肺静脉高压，表现为劳力性呼吸困难和端坐呼吸，如右心室受累则出现周围水肿。对心室充盈的抵抗造成 CO 固定，结果限制了活动。心绞痛和晕厥少见，但房性和室性心律失常以及心脏传导阻滞却不少见。

体检显示心尖搏动不明显、颈动脉搏动容量低，速度快、肺部有啰音以及明显的颈静脉怒张，伴快速的 Y 倾斜（图 197-1）。实际上所有病例均能听到 S₄，S₃ 也可出现，但需与心包叩击音区别。通常无杂音。有些病例，可听到功能性二尖瓣、三尖瓣反流的杂音，该杂音是腱索或心室形状随心肌心内膜的浸润或纤维化发生改变所致。因而症状和体征酷似缩窄性心包炎，无创性试验包括 CT、

证明心包正常有助于鉴别，但偶尔甚至心导管检查也不能明确诊断，此时需剖胸探查心包。

心电图常无特异性异常，表现为 ST 段和 T 波改变，有时呈低电压。病理性 Q 波有时出现在先前无心肌梗死者。由于代偿性心肌肥厚，有时可表现出左心室肥厚。胸部 X 线上，心脏大小多正常或缩小，但晚期淀粉样变性或血色病可扩大。

超声心动图示收缩功能正常，心房常扩大。淀粉样变显示出心肌异常光亮的回声。超声心动图显示增厚的心包，有助于鉴别缩窄性心包炎，但二者均可见到矛盾性间隔运动。心肌肥厚通常发生于限制型心肌病。磁共振成像 (MRI) 可显示心肌浸润病变的异常心肌结构 (如淀粉样物或铁)。

通常需要进行心导管检查和心肌活检。心房压力增高伴有显著的 Y 倾斜，心室压力曲线显示舒张早期的急降随后呈高的舒张期平台。不像缩窄性心包炎，左心室舒张压常比右心室高几个 mmHg。血管造影显示心室腔大小正常，收缩期缩短正常或降低。心肌和乳头肌的浸润或内膜增厚可引起功能性房室瓣反流。活检可证实心内膜纤维化和增厚，心肌铁或淀粉样物质浸润，或慢性心肌纤维化。冠状动脉造影正常，除了罕见的累及心外膜冠状动脉的淀粉样变性病例外。

应寻找限制型心肌病的原发病因 (如直肠活检诊断淀粉样变性，铁研究或活检诊断血色病)。

预后和治疗

预后差 (表 203-3)，与扩张型充血性心肌病相似 (见上文)。

大多数病人没有合适的治疗方法，利尿剂可降低前负荷应慎用，因缺乏顺应性的左室正是靠前负荷来维持心排血量的。洋地黄几乎不改变血流动力学异常，对淀粉样变心肌病还有危险，因其对洋地黄常极度敏感。减低后负荷的药物可引起明显的低血压，常也没有什么价值。

定期放血术以减少体内铁贮存，可使血色病得以改善。活检证实的活动性肉样瘤病人用皮质类固醇有效。高嗜曙红细胞增多综合征急性期病人对皮质类固醇和细胞毒药物 (如羟基脲) 有反应。慢性期，几乎没有心内膜纤维弹性组织增生或 Löffler 病患者在手术清除心内膜纤维化和血栓性增厚并松解腱索和瓣膜组织后能得以改善。有时房室瓣置换对严重的功能性房室瓣反流有益。对部分有明显代偿性肥厚者，钙拮抗剂可能有一定价值。治疗开始期间进行血流动力学监测以证实其效果是值得考虑的。

肺源性心脏病

右心室增大继发于能引起肺动脉高压的肺部疾患 (如内在的肺血管病、胸廓异常、通气受抑制)。

肺源性心脏病(肺心病)不包括继发于左心室(LV)衰竭、先天性心脏病或获得性心瓣膜病的右心室(RV)增大。常为慢性,但也可能是急性的和可逆性的。

病因学

急性肺心病常常是大面积肺栓塞引起的,但通常以慢性阻塞性肺部疾病(COPD)病人的慢性肺心病的急性可逆性的恶化的形式出现,常发生在急性呼吸道感染期间。慢性肺心病的常见原因是COPD(慢性支气管炎、肺气肿),较少见的原因有手术或创伤引起的肺组织广泛丧失、慢性不消散性肺栓塞、原发性肺动脉高压、肺静脉闭塞性疾病、硬皮病、引起肺弥漫性间质纤维化的疾病、脊柱后侧凸、伴肺泡通气不足的肥胖、累及呼吸肌的神经肌肉疾病以及特发性肺泡通气不足。

发病机制

肺心病直接由导致肺动脉高压的肺循环的改变引起,肺动脉高压使RV排空的机械负荷(后负荷)增加。肺动脉高压(也见于原发性肺动脉高压)可由血管床面积的不可逆减少引起,例如主要影响肺血管的疾病(如栓塞、硬皮病)或大块肺组织的丧失(如肺气肿或手术)。

然而,引起肺动脉高压的最重要的机制是肺泡低氧。后者是由于局部灌注良好而通气不足或肺泡通气广泛的减少所致。不管急性还是慢性,肺泡低氧都是肺血管收缩的强力刺激因子。慢性肺泡低氧也促使肺小动脉平滑肌的肥厚,这些肥厚的血管对后来的急性缺氧反应活跃。高碳酸血症性酸中毒加重了肺血管收缩。慢性缺氧时,血粘度的增加及心排血量增加也可加重肺动脉高压,血粘度增加由继发性红细胞增多引起。然而,肺毛细血管压力升高本身并不参与肺心病的肺动脉高压的发病机制,低氧血症和酸中毒通常可加重独立的左心室病变,如左心衰竭诱发肺水肿,可加重呼吸功能不全。

症状、体征和诊断

任何具有上述基础病因之一的病人均应怀疑肺心病。劳力性呼吸困难是肺动脉高压最常见的症状;有些病人用力时发生晕厥或疲乏,胸骨后绞痛常见。体征包括胸骨左缘收缩期抬举性搏动及肺动脉瓣区第二心音响亮,可出现功能性三尖瓣和肺动脉瓣关闭不全的杂音。这些右心室扩大的征象在急性肺心病病人出现早,而且易见。胸部X线显示RV及近端肺动脉扩张,而远端动脉变细。RV肥厚的心电图证据与肺动脉高压的程度相关性很好。RV奔马律(S_3 及 S_4)、颈静脉怒张(a波明显,除非有三尖瓣反流存在)、肝脏肿大和水肿可见于RV衰竭病人。

超声心动图或放射性核素对LV和RV功能的评价有重要价值。动脉血气分析有助于诊断,因左心室衰竭时除非有明显肺水肿,一般不会出现明显的低氧血症、高碳酸血症和酸中毒。由于肺过度膨胀和肺大泡可引起这些病人的心脏移位,体检、X线和心电图可能都是RV增大相对不敏感指标。

肺高压的诊断可能需要右心导管检查。超声心动图测定右心室收缩压是最好的无创性方法。

对于肺实质性疾病引起的肺心病，原发病的临床表现常遮盖了肺心病的表现。主要的症状和体征（呼吸困难、咳嗽、发绀、喘息）同样也见于左心衰竭，需进行无创性检查加以鉴别。

治疗

原发性肺部疾病的治疗已在第6章讨论，对右心衰竭的治疗上面已讨论。

曾建议低氧性肺心病进行放血术，但他降低血粘度的益处可能比不上对血液携氧能力的下降的影响，而且低氧性肺心病少有真正的红细胞增多症。洋地黄对低氧性肺心病无效，用洋地黄和血管扩张剂而症状得以改善的许多病人可能都有临床上被掩盖着的LV功能障碍。利尿剂可改善低氧性肺心病的肺内气体交换，可能是减少了肺部血管外的液体积聚。然而，强力地使用利尿剂可引起代谢性碱中毒，后者减弱了二氧化碳作为呼吸刺激因子的效力，应用利尿剂时应细心地补充丢失的钾和氯。

持续给氧能降低肺动脉高压，防止低氧病人的红细胞增多症和降低死亡率。肺血管扩张剂（如肼苯哒嗪、钙拮抗剂、一氧化氮、前列环素）尚未证明有效。慢性肺心病病人静脉血栓栓塞的危险性增加，长期抗凝治疗可使之减少。

原发性肺动脉高压

一种原因不明的极少见的累及中等和小的肺动脉的闭塞性疾病，在检查出后2~5年引起右心室衰竭或致命性的晕厥。

男女发病率为1:5，诊断时平均年龄35岁，越年轻的病人预后越差。几乎所有病例都有内膜增生，及其所引起的血管腔狭窄。较晚期的病例有多处的中层肥厚和增生、不可逆的丛状损害及坏死性动脉炎（网状动脉病）。同样的血管损害的临床过程也见于某些肝硬化病人和一些联合服用抑制食欲的药物 dexfenfluramine-phenentermine (fen-phen) 的病人，该药在美国已停止上市。

95%以上病例有进行性劳力性呼吸困难，劳力时心前区疼痛和晕厥少见。许多病人有雷诺现象和关节痛，通常出现在明显的原发性肺动脉高压发作前数年。

诊断和治疗

根据临床表现可考虑该诊断，但必须除外所有已知原因的肺心病，尤其是可治疗的肺心病（如肺栓塞）。体检可发现某种程度的肺心病的表现。

要除外其他原因引起的肺动脉高压，常需要作超声心动图、通气/灌注扫描、肺功能试验和心导管检查。如通气/灌注扫描有不相称的节段性或较大的灌注缺损，应进行肺血管造影。这种扫描表现不会见于原发性肺动脉高压，而提示为肺动脉的慢性血栓性闭塞，是未消退的肺栓塞所致。某些病例可进行血栓动脉内膜切除术。肺毛细血管显微镜可发现慢性附壁血栓，甚至见于动脉造影阴性者。对

于是是否需要开胸活检尚有争议。

有些病人对血管扩张剂（如前列环素、硝苯地平）有效，肺动脉压戏剧性地降低。然而血管扩张剂的效果应首先由心导管检查证明，不慎重地应用这些药物曾经造成明显的恶化或死亡。长期口服硝苯地平越来越多，剂量由心导管检查中的经验决定。用便携的微泵经插入的导管持续静注前列环素（一种血管扩张剂和血小板聚集抑制剂）超过1年，证明是有效的，能改善生活质量，减少了急诊肺移植。为防止静寂的复发性血栓栓塞或原位血栓形成，以及由于右心衰竭引起的静脉郁积，如无禁忌，通常长期口服香豆素抗凝，维持凝血酶原时间为正常的1.5~1.75倍（INR，2~3—参见131节出血的实验室检查）。

对原发性肺动脉高压进行单侧或双侧肺移植的手术程序已见成熟。

（徐济民 译）

第204节 休 克

休克是指由于心排量不足或周围血流分布异常引起周围组织的灌注量不足，不能维持生命需要的一种状态，通常都有低血压和少尿。

休克可由于低血容量、血管扩张、心源性（低心排量），或上述因素综合引起。休克的基础损害是低血压所致的生命器官的组织灌注减少。于是 O_2 的传送或摄取不足，不能维持有氧代谢的需要，而转为无氧代谢，致使乳酸的产生和积聚增加。随着休克的持续，脏器功能出现障碍，随之以不可逆的细胞损害和死亡。引起休克的低血压程度不等，这常与原先存在的血管疾患相关。如年轻的相对健康者对中度低血压耐受良好，而有明显动脉粥样硬化者，相同的血压可致以严重的脑、心或肾功能不全。

低血容量性休克 低血容量性休克为血管内容量（绝对或相对）不足，引起心室充盈不足和心搏量减少，如果增加心率仍不能代偿，可导致心排量降低。

常见的原因有急性出血，见于损伤、消化性溃疡、食道静脉曲张或主动脉瘤破裂。出血可为显性（如呕吐或黑粪）或隐性（如异位妊娠破裂）。

低血容量性休克亦可由于体液（而非血液）的丧失增加（表204-1）。发展到低血容量常需数个小时，且可伴以血红蛋白（Hb）或红细胞压积（Hct）的增加（由于血液浓缩）。

低血容量性休克可由于液体摄入不足，导致脱水，常伴以液体丧失的增加。通常是因为神经源性或体力不支，病人对口渴不能作出增加液体摄入的反应。在住院病人，如果循环不足的早期症状错误地被认为是心力衰竭的表现，而撤去补

表 204-1 低血容量性休克时体液的偿失

偿失的实质	偿失的机制
液体从体表偿失	温度或化学损伤
液体隐匿于腹膜腔	胃肠道穿孔或胰腺炎后弥漫性腹膜炎
液体流注于胃肠道或从胃肠道 偿失	小肠或大肠梗阻，麻痹性肠梗阻或胃肠炎引起的呕 吐或腹泻
过多的肾性液体偿失	糖尿病或尿崩症、肾上腺功能不全、“失钠性”肾炎、急 性肾小管损害的多尿期以及长期应用利尿剂
血管内液体流向血管外间隙	缺氧、心脏停搏后继发的毛细血管通透性增加或急 性过敏反应，后者发生的休克亦由于小动脉扩张

液或给予利尿剂可致低血容量。

血管扩张性休克 血管扩张性休克是由于血管扩张所致的血管内容量相对不足。循环血容量正常，但心脏充盈不足。许多情况可致广泛的静脉或小动脉扩张；如严重的大脑损伤或出血（神经源性休克），肝功能衰竭或摄入某种药物或毒物。休克伴以细菌感染（菌血症或败血症性休克——参见第 156 节）可部分由于内毒素的血管扩张效应或其他化学媒介作用于周围血管，从而减少血管阻力。此外，有些急性心肌梗死和休克病人是由于对心排量减少的代偿性血管收缩不足所致。如果血管阻力减低，心排量不能相应增加则发生动脉血压降低。当血压低于体循环血压的临界点，生命器官的灌注将不足。继发于冠脉灌注不足的心肌功能不全或其他机制（如心肌抑制因子或其他毒性物质的释放）可使血管扩张所致的休克复杂化。

心源性休克 除了血管内容量不足以外，心排量相对或绝对减少可导致休克。其原因见表 204-2。

表 204-2 心源性休克产生的机制

机 制	原 因
心室充盈机械性受阻或前负荷不足	张力性气胸、心脏压塞、心房肿瘤或血凝块
心室排空受阻或后负荷增加	肺栓塞、移植瓣膜失灵
心肌收缩功能不全	心肌缺血或心肌梗死、心肌炎、药物
心律失常	心动过速、心动过缓
过多的容量需求	急性二尖瓣或主动脉瓣反流、室间隔破裂

症状和体征

症状和体征可由于休克本身或所属疾病引起。神志可能尚保持清醒，但淡漠，意识模糊，嗜睡常见。手和足发冷，潮湿，皮肤常发绀和苍白。毛细血管充盈时间延长，在极端严重的病例，可出现大面积的网状青斑。除有心脏阻滞或出现终末心动过缓外，脉搏通常细速。有时，只有股或颈动脉可扪及搏动。可有呼

吸增快和换气过度，当大脑灌注不足呼吸中枢衰竭时可出现呼吸暂停，后者可能为终末表现。休克时用气囊袖带测得的血压常低下（收缩压 $<90\text{mmHg}$ ）或不能测得，但从动脉插管直接测得的数值常较之明显为高。

败血症性休克为一种血管扩张性休克（参见第156节），病人常有发热，发热前伴有寒战。心排量增高伴以总周围阻力减低，可能还伴以通气过度 and 呼吸性碱中毒。因此早期症状可包括寒战、温度快速上升、皮肤暖而潮红、脉搏洪大、血压或落或起（高血流动力学综合征）。虽然心排量增高，但尿量减少。神志模糊、意识混乱可为先兆症状，早于低血压出现前24小时或更早。有些病人即使经血流动力学直接测定证实存在明显的心排量增加和血管阻力降低，但以上表现可不明显。在晚期可出现体温过低。其他原因的血管扩张性休克（如过敏性）可出现类似败血症性休克的表现。

并发症

肺部并发症常与休克并存或在休克时发生，不能忽略。低血容量后肺水肿通常是复苏期间滴注液体过量引起，它可与肺炎混淆，后者由于未被认识的脓毒病或由于暂时性的中枢神经系统抑制时胃内容物的吸入。在败血症性休克，肺水肿通常由于肺毛细血管和肺泡上皮的通透性增加使液体渗入肺部增多所致。该并发症（成人呼吸窘迫综合征）是很严重的。流体静力学的肺水肿常并发于心源性休克，因为肺毛细血管嵌入压（PCWP）明显增加。

诊断

诊断根据由于心排出量减少或周围血管舒缩张力不足引起组织灌注不充分的表现。任何具有一定的易患因素的病人发生血压明显降低，尿量 $<30\text{ml/h}$ ，以及动脉乳酸浓度或阴离子隙（anion gap）进行性增加伴以 HCO_3^- 浓度减少，大多可考虑为休克。特异脏器的低灌注迹象（迟钝、少尿、周围发绀）或相关的代偿机制征象（心动过速、呼吸急速、出冷汗）均支持休克诊断。在休克的最早期，如果不是特别去寻找，这些征象中多数可能不存在或未能监测到。因而，直至休克加重后才能开始治疗。上述表现单独一项对诊断休克无特异性；必须结合总的临床情况给予评价。

任何类型的休克，所属疾患的临床表现可提供重要的诊断线索。通过体格检查可疑及主动脉破裂、脾破裂或输卵管妊娠破裂或腹膜炎引起的急性血液或液体流失。在神经性、胃肠道、肾脏疾病或代谢异常的病人，全身性脱水的体征有助于认识低血容量性休克。在败血症性休克，原先可能存在肺、胃肠道或泌尿道疾患，因为所属恶性的或慢性疾患导致对感染的免疫力降低。在育龄期妇女，可发生由于应用卫生巾的中毒性休克（参见第157节）；流产，特别是非正规操作，亦可致败血症性休克。急性心肌梗死后，听到收缩期杂音，可提示室间隔破裂，或二尖瓣关闭不全，两者中任何一项均可致休克。颈静脉怒张、心音低钝、心包摩擦音和奇脉则提示心包填塞。病人胸骨旁抬举样搏动，左胸骨旁响亮的第四心

音吸气时增强、肺动脉瓣关闭声增强、第二心音宽分裂以及颈静脉扩张提示大块肺栓塞。

低血容量性休克 休克病人心室充盈压正常或减低伴以低心排出量具诊断意义。右室充盈压或中心静脉压 (CVP) $< 7\text{cmH}_2\text{O}$ ($< 5\text{mmHg}$) 提示血容量不足；病人原先存在肺高压者当低血容量性休克发生时 CVP 可能超过这一水平。有些病人有慢性肺部疾患或心功能不全，测定肺舒张末期压或 PCWP，为一较好的试验，因两者通常均与左室舒张压密切相关。肺舒张末期压或 PCWP $< 8\text{mmHg}$ (急性心肌梗死或原先存在左室疾患者 $< 18\text{mmHg}$) 提示血容量不足。

当疑有血容量不足时，治疗性容量负荷试验——以 0.9% NaCl 或胶体快速滴注 (500ml/15min) (见下文预后和治疗) 可帮助证实诊断。如果容量负荷进行中血压上升，尿液增加以及休克的临床表现改善伴以 CVP 或 PCWP 小量增加则大致可认定为血容量不足。但低 CVP 或 PCWP 亦发生于败血症性休克，故容量负荷后的改善不能除外败血症作为原因。

由于出血引起低血容量性休克通常伴以 Hb 和 Hct 的下降。但休克可在急性失血后数分钟内发生 (内境平衡性血液稀释前)，因而 Hb 和 Hct 正常不能除外出血是休克的原因。低血容量性休克时 Hb 和 Hct 增高提示由于其他体液偿失使血液浓缩。

血管扩张性休克 病人大脑损伤、脓毒症、药物中毒或暴露于热环境而血管调节能力偿失和脱水者应疑及血管扩张性休克。此时亦常存在血容量不足。

心源性休克 心源性休克者可有颈静脉怒张、肺瘀血的体征和奔马律；但许多心源性休克的病人可无这些表现。诊断通常需要有排量减少和心室充盈压增加的依据。心包填塞、张力性气胸或大块肺栓塞通常可由超声心动图、胸部 X 线片或核素肺显像等检查方法证实。当急性心肌梗死心肌受损面积足以引起休克时，ECG 改变常有诊断价值 (参见第 202 节心肌梗死)；但梗死前，存在左束支阻滞，或房室传导阻滞伴以心室自主律或起搏心律可干扰 ECG 诊断。在此情况下，循环血浆中肌酸磷酸激酶 (CPK) 和心肌光谱带 (band) 的典型增高有助于诊断。ECG 亦有助于鉴出心律失常，后者可能为引起休克的原因。由于急性心肌梗死时可并存低血容量性休克，故休克不能完全假定为心肌损伤引起，特别是下壁或后壁梗死，所累及的可能为右室或右房。

预后和治疗

休克未予治疗常可致死。即使经过治疗，大块心肌梗死后的心源性休克和败血症性休克的死亡率仍高。预后基于病因、原先存在的或合并存在的疾病、从起病到诊断的时间和治疗的充分与否。

初步治疗措施包括给病人保暖，下肢轻度抬高以增进静脉回流，止血，检查气道和换气功能，以及必要时给人工机械呼吸。禁止从口腔进食，如发生呕吐，病人头部需转向一侧以防吸入。因为组织低灌注使药物吸收不能保证，所有的药

物如有可能均应从静脉给予。应避免全身麻醉，但有剧烈疼痛者可静注吗啡 3~5mg/2min，必要时 15~20 分钟后重复注射。虽然大脑低灌注可致焦虑不安，但不宜用镇静剂或抗焦虑药。

支持治疗 在诊断步骤进行前，应稳定生命器官的功能。可能需用去甲肾上腺素或多巴胺（表 204-3）。立即给予面罩供氧。如休克严重或换气不足，则需置气管内套管以正压高浓度 O₂ 辅助通气。

表 204-3 具有正性肌力作用的儿茶酚胺类药物

药 物	剂 量	血流动力学作用
去甲肾上腺素	4 mg 5% 葡萄糖液 1000ml 持续静脉滴注 起始 8~12 $\mu\text{g}/\text{min}$ ，然后 2~4 $\mu\text{g}/\text{min}$ 维持，个体剂量差异较大	α -肾上腺素能作用：血管收缩力 β -肾上腺素能作用：增加心肌收缩力、加快心率*
多巴胺	400mg 5% 葡萄糖液 500ml 持续静滴 滴速 0.3ml(0.25mg)~1.25ml(1mg)/min 低剂量 2~10 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 高剂量 20~50 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$	α -肾上腺素能：血管收缩+ β -肾上腺素能：增加心肌收缩力、增加心率和扩张血管+ 非肾上腺素能作用：肾和内脏血管扩张
多巴酚丁胺	250mg 5% 葡萄糖溶液 250ml 持续静滴 滴速 2.5~10 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$	β -肾上腺素能：增加心肌收缩力*

* 如动脉压升高太多，心率加快不明显。

+ 扩张血管作用取决于剂量和所属基础疾病的病理生理学。

+ 低剂量时加快心率、致心律失常和直接扩张血管的作用很小。

在医院外或在急诊部，用军用（或医用）抗休克裤（MAST）可使血压暂时增加。但需有使用 MAST 的经验以免并发症。

应插一支大口径（16~18 刻度）导管（特别有可疑出血时）到周围静脉（股、颈内或肘前的）以滴注血液或其他液体和给药（参见第 198 节有伤性步骤）。如静脉萎陷可直接滴注液体到骨髓以作为紧急进入循环的替代措施；在儿童，该途径可能特别有用，虽然当存在严重的低血容量性休克时从股静脉滴注是更可取的。（参见第 263 节心肺复苏）。

静给 8.4%（1mEq/ml）重碳酸钠 50~100ml 可有助于治疗代谢性酸中毒，但治疗所属休克的原因（低血容量、脓毒症或低心排量）是更为重要的。

对休克不能迅速逆转的病人都属危重病人，应在特殊的监护病房（如 ICU、CCU）继续治疗。仔细监护的项目包括 ECG；动脉血压——最好是通过直接动脉内插管；测定呼吸率及深度；尿量（通常膀胱留置导尿管）；动脉血 pH，PaO₂ 及 PaCO₂；体温；以及临床情况，包括意识、脉搏容量、皮肤温度和色泽。测 CVP、PCWP。对休克病因不明或混合性病因或严重休克，特别是伴有严重少尿或肺水肿的病人用肺动脉气囊导管以热稀释法测心排出量可能有帮助。设计良好的记录表对病情检测有价值。系列测定动脉血气、Hct、血清肌酐和血乳酸亦有

益。

低血容量性休克 治疗的原则是重建血管内容量和去除所属疾病。液体过快快速滴注可导致肺水肿；因此，有时需监测 CVP 或 PCWP。也应监测血压和尿量。一般补液时 CVP 或 PCWP 不应超过 $>12\sim15\text{mmHg}$ 。在有明显的心或肺血管病患者，单独监测 CVP 可能错导。在病人使用呼吸器时解释充盈压必须谨慎。特别是呼气末压 $>10\text{cmH}_2\text{O}$ 水平时，或呼吸急促病人伴有大的胸腔负压时。测定应在呼气未作出，探头应置于心房水平（胸腔中部）且仔细标定。补液的方式和品种要根据临床情况来确定，参考多次测定的 Hct、血清电解质、尿量以及动脉 pH 结果（即寻找转为代谢性酸中毒的证据）。0.9% NaCl 的效果不亚于其他溶液。在补液量达到计算缺失血容量的 40%~50% 后，应给予全血或胶体。输血应先予交叉配型，但在紧急情况下可给 1~2u O 型，Rh 阴性的血（参见第 129 节）。胶体溶液——溶于 0.9% NaCl 的 6% 羟乙基淀粉（hetastarch），血浆（新鲜的冷冻血浆带来传播感染的危险），或 5% 人血清白蛋白——无红细胞且可稀释 Hct 使红细胞压积降低。溶于 0.9% NaCl 的 6% 羟乙基淀粉为渗透性扩溶剂通常耐受良好，但可延长出血时间。常用的最大剂量为 $20\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，虽然有用更大剂量者。过敏反应偶有报道。

对补充容量后休克未能好转可能由于存在继续失血的情况下容量补充不足或由于并发因素（即，由于心肌损害而并存心源性休克或败血症性休克）。当低血容量不是可能的原因或补充容量后血压不是立即上升，应考虑静脉滴注升压药物（见下文血管扩张性休克的治疗）。

血管扩张性休克（对肾上腺素功能不足病人的治疗参见第 9 节）。对由于体循环血管通透性增加使血管内容积减少的治疗几乎都需要补充 0.9% NaCl 溶液，特别在败血症时。在重度低血压时升压药物（如多巴胺、去甲肾上腺素）常是需要的，多巴胺为增加心肌收缩力的药物，低剂量时（每分钟 $2\sim5\mu\text{g}/\text{kg}$ ）血管收缩作用较去甲肾上腺素为少，但选择性地增进肠系膜和肾血流；在选择性病人其优点超过其他升压药物。多巴酚丁胺是更为选择性的 β -激动剂，增加心排量而不使血管收缩。因而对此类病人可能作用不大。去甲肾上腺素或多巴胺静滴（表 204-3）可用以使收缩压增至 $90\sim100\text{mmHg}$ 。一旦血压稳定，应努力纠正所伴异常（如低氧血症、酸中毒、低血容量、败血症），这样升压药物可减量或停用；持续应用兴奋 α -受体的血管收缩药物可进一步损害内脏微循环血流，并增加心脏工作量和 O_2 耗量。当存在心力衰竭或败血症时，去甲肾上腺素或多巴胺的增加心肌收缩力和增加心率的作用可增进心排量和体循环灌注。如不存在肾上腺功能不全，皮质醇的治疗无益。如休克伴随大块不可逆的大脑损害治疗见效甚微。

心源性休克（参见第 202 节心肌梗死的并发症） 心源性休克的治疗是改善心脏功能。急性心肌梗死后休克应予吸 O_2 ，稳定心率和心律，如 PCWP 正常则扩容，右室心肌梗死后休克对快速扩容常有良好反应。在下壁心肌梗死右室充盈

压(CVP)明显增高而无明显的左室充盈压增高(肺动脉舒张末期压或PCWP)时应作上述考虑。但单独补充液体很少能纠正血流动力学异常,可能要加升压药物。吗啡3~5mg 2分钟静推可缓解严重胸痛,有助于减低增高的儿茶酚胺水平,以及减低衰竭心脏的前负荷和后负荷;因为吗啡可引起呼吸抑制,且是一种静脉扩张剂,可使血压下降,故用药后需密切观察其反应。如无呼吸抑制或不良血压反应,10分钟后首次剂量可重复注射。阿托品1mg静注治疗严重心动过缓(心率<50次/分)以及在症状起始后很早发生的低血压有时有效,特别在下壁——后壁心肌梗死。去甲肾上腺素或多巴胺用以维持动脉收缩压于90mmHg以上(但不>110mmHg),异丙基肾上腺素明显增加 O_2 需量,因而对急性心肌梗死后休克是禁忌的,除非伴完全性心脏阻滞者有暂时应用的需要。

当休克伴以心动过缓或高度房室阻滞,用去甲肾上腺素或多巴胺重建血压(见上文)以及纠正酸中毒通常使心室率加快。在病人有持续性高度房室阻滞或严重窦房结功能不全可能需要经静脉临时起搏。对有长时间停搏或反复室性心动过速或颤动伴以严重的心动过缓在起搏前常需短时间应用异丙基肾上腺素[2mg5%葡萄糖液500ml滴速1~4 μ g/min(0.25~1ml/min)]。休克时不常规使用地高辛但对室上性心动过速病人可能有价值。低血压不严重,滴注多巴酚丁胺或氨吡酮(amrinone)(0.75mg/kg,2~3分钟静推,继以每分钟5~10 μ g/kg滴注)可能对增进心排量和减低左室充盈压有利。在给多巴酚丁胺时可能发生心动过速和心律失常,特别当剂量较大时。因为氨吡酮为正性肌力药物和血管扩张剂,在给药时可发生心律失常和低血压。氨吡酮还可引起血小板减少,故应监测血小板计数。血管扩张剂(如硝普钠、硝酸甘油)增加静脉容积或降低体循环血管阻力,减少受损心肌的工作负荷,故对无严重低血压者可能有效。联合治疗(即多巴胺或多巴酚丁胺与硝普钠或硝酸甘油)对有些病人可能特别有效,但需严密监测ECG和肺、体循环的血流动力学指标。

早期应用主动脉内球囊反搏或可对急性心肌梗死暂时性可逆性休克有效。对病人需用升压药物(去甲肾上腺素或多巴胺)维持血压>30分钟的病人以及急性心肌梗死合并室间隔穿孔或严重急性二尖瓣反流者亦应考虑采用。经皮穿刺技术发展到现在可在床边插入使气囊反搏在社区医院亦可应用。

急症外科纠治机械缺损(如室间隔破裂、假动脉瘤,严重二尖瓣反流、切除大块无收缩功能的心肌节段)亦是需要的。

在急性心肌梗死起始数小时内如施行急症PTCA使闭塞的冠脉再通可逆转心源性休克。在急症PTCA前是否用静脉内注射溶栓药物尚有争议。但如果不准备做急症PTCA或心脏手术,只要无反指征应尽可能采用溶栓治疗。

其他措施 心包填塞病人需作心包穿刺,在危及生命的情况下,抽取心包积液可在床边进行。病情不很紧急时,外科作心包开窗或心包部分切除可防止复发。大块肺梗死导致休克时用支持疗法,包括给 O_2 、气管内插管以辅助通气,

用升压药物（去甲肾上腺素、多巴胺）以及静给肝素以防血栓形成复发。用以上方法病情仍不能稳定，应考虑急症肺动脉造影。尿激酶或链激酶溶栓是有价值的，且优于栓子切除，如无反指征（如新近大手术，特别是神经手术）均可采用。

当肺水肿合并休克，用利尿剂治疗并存的心力衰竭，给氧，以及正压通气可使之迅速缓解。败血症性休克引起肺水肿同样需给 O_2 和呼气末正压通气（参见第 67 节）

第 205 节 心律失常

本节所用的缩写

AF	心房颤动	RF	射频
ICD	可植入的心脏复律去颤器	$t_{1/2}$	半寿期
ISA	内在的拟交感作用	VEB	室性异位搏动
JVP	颈静脉搏动	VF	心室颤动
LBBB	左束支阻滞	VT	室性心动过速
LGL	Lown-Ganong-Levine (症候群)	WPW	Wolff-Parkinson-White (综合征)
RBBB	右束支阻滞		

解剖学

高度分化的心脏电脉冲系统的细胞只占心脏总重量的很小一部分。在上腔静脉和右心房上部的交界处，有一团细胞是正常心脏的一级电脉冲生成细胞（起搏细胞）称为窦房结（SA 结）。窦房结细胞能有规律地发出电脉冲，受自主神经和血循环中的儿茶酚胺浓度调节。窦房结的电活动在体表 ECG 上不能看到，但相当于 ECG 的 P 波前 80~120 毫秒。P 波代表心房的心肌细胞除极。窦房结发出的脉冲经心房传到房室结（AV 结）看来是通过正常的无特殊分化的心肌细胞传导的。但也检测到心房中有一些肌束是优先传导的途径。

从电生理角度看，除了通过房室结、心房和心室之间是绝缘的。在房室结曲折的传导途径使脉冲传导延迟。房室结的不应期通常较其他心脏组织的更长，传导速度与心率有关，且受自主神经张力和儿茶酚胺调节，两者使心室的电活动与心房相关，在任何心率都能达到最大的心输出量。

房室结位于房室间纤维环的心房侧。与房室结相连的高分化传导组织是希氏束（His 束），沿三尖瓣环运行到瓣膜三角区，穿过纤维环并经过室间隔膜部，在膜部室间隔转为肌部室间隔处希氏束分叉。右束支沿右心室的心内膜面达到右心

室的前面和心尖部。将脉冲一直传到终末分支。左束支跨过室间隔肌部的顶端，出现在左心室，位于主动脉的无冠脉瓣下方，左束支分支有多种形式，从功能上分为左后分支（支配室间隔）和左前分支。病变损害这些分支可产生特征性的ECG改变（见下文分支阻滞）。

窦性心律的生理学

窦房结和房室结以及许多分化程度高的传导组织，具有第四位相舒张期自发放除极的性能，窦房结的固有起搏频率最高，能控制较低级的、频率较慢的具有起搏功能的组织。在长时间或短时间的记录中，窦性节律可有显著的变异。

呼吸性窦性心律不齐是由迷走神经介导的心率波动，常见于年轻人。呼吸性心律不齐随年龄增大而变得不明显，但也不完全消失。运动和情绪激动都能通过交感神经和儿茶酚胺加快窦性心律。静息时窦性心率60~100次/分传统地代表心率的正常范围，但年轻人常有更慢的心率，特别是体力训练有素的运动员（参见第213节）。所以静息时心率低于60次/分（窦性心动过缓）通常非病理性的，窦性心动过速指心率>100次/分。正常人心率有明显的昼夜变异，清晨睡醒前心率最慢，在醒来时窦性心率加快（图205-1）。窦性心律绝对规则是病理性的，可见于植物神经退行性变者（如晚期糖尿病）。

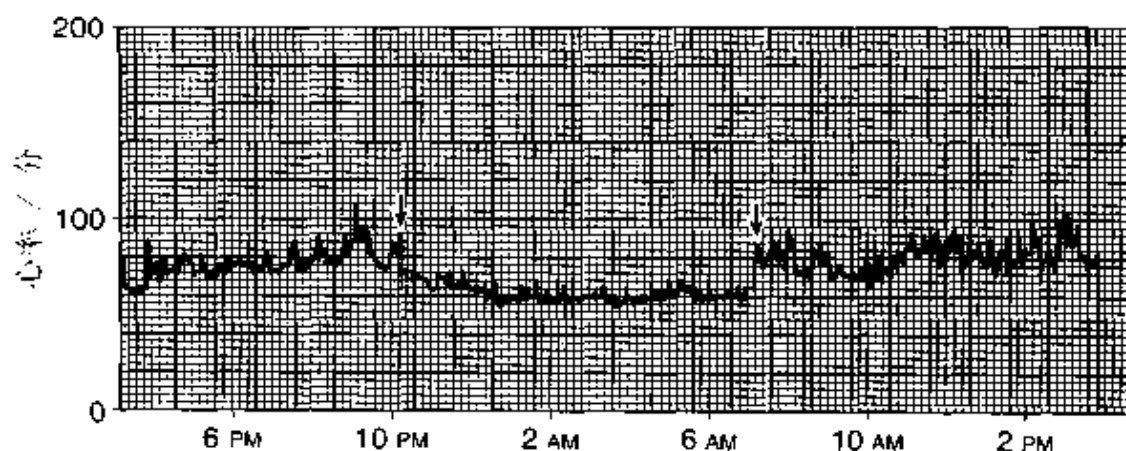


图205-1 心率跟踪来自24小时动态ECG (Holter)，
图示入睡和醒来时典型的心率改变（箭头）

发病机制

心动过缓性心律失常起自内在的自主性或传导异常，后者主要在房室结内以及希氏-浦肯野网。心动过速性心律失常可起于自主性改变、折返或受触发自主性，三者可由电生理鉴别，但临床上难以区分。许多临床上明显的心动过速性心律失常可能由于折返引起。

某些心律失常可能很少甚至无症状但预后恶劣。许多事实提示预后不随心律失常的制止而改善。其他一些心律失常，虽然有症状，却是良性的。基础心脏疾病的性质及其严重性常较心律失常本身更有重要的预后意义。

症状和体征

心律失常的症状可有很大的变异取决于病人是否意识到，病人可感到心悸，或因血流动力学异常而产生更为严重的症状。

心悸（对心跳的感知）常是难受的，可能由于心肌收缩力增强和心律失常引起。对心悸病人应进行检查以确定病因，并解除其焦虑。

干扰血流动力学的心律失常通常为持续的心动过缓或心动过速且可能致命。眩晕和昏厥是常见的，使病人不能驾车或从事某些职业，如飞行员、火车驾驶员等。产生血流动力学异常的心律失常需急诊观察，必要时住院。

诊断

病史常能提供足够的信息以建立初步诊断。病人觉察到阵发性心房颤动（AF）引起的快速、完全不规则的心悸是相对可靠的，病人也能觉察到规则的快速心律失常，每分钟增加 10 次也能感知。根据病史区分短暂的心律失常发作，如过早搏动、Ⅱ度房室传导阻滞，或是持久的心律失常。医生应询问病人症状开始和终止时的特征。普遍认为病人耐受良好的快速心律失常必定是室上性心动过速而不是室性心动过速，反之亦然。但这一看法有时是错误的。

如在心律失常时作体格检查观察周围动脉搏动（反映心室激动）和颈静脉波（JVP——反映心房和心室的激动）对诊断有重要意义，常能鉴别室速（如存在房室分离）和其他持续而规则的心动过速，诊断 AF、心房扑动、房性和室性过早搏动以及Ⅱ度和Ⅲ度房室传导阻滞。

病史是提供初步诊断，心律失常时的脉搏和 JVP 可提供较正确的诊断，但 ECG 仍为主要的诊断手段。体表 ECG 代表心肌除极电势的净效应，虽然每个心肌细胞产生的电位差波动在 90~100mv，体表心电图的信号振幅通常只有 1mv 左右。细小组织如窦房结、房室结、希氏束的电活动在 ECG 上不能看到。标准 12 导联 ECG 对确定各种持久性的心动过速的特征并作出诊断是决定性的。但它提供的心律样本为时短暂，特别是多个导联同时记录时。

ECG 监护是捕捉心律失常最有效的方法，如有病人记录所伴症状的日记，价值更大。ECG 记录有多种形式，如 24 小时连续监察（Holter 24 小时）或由病人启动时记录，或在心律失常发作时自动记录。有固态记录装置的仪器免除了磁带和机械运转系统。如心律失常不常出现，ECG 动态监察亦难以发挥作用。疑有威胁生命的心律失常病人应予以住院监护以免院外致死事件的发生。

创伤性电生理检查的指征为自发的心律失常不常见和疑有严重的持续性心律失常。应用程序刺激技术，可诱发和中止折返型心律失常（图 205-2）。但自律性的和触发的自律性心律失常对程序刺激无反应。临床上有重要意义的心律失常如室性心动过速、房室连接处折返性心动过速、预激综合征引起的反复性心动过速都是折返性的。

信号叠加体表心电图能无创性地检出心室激动后面的晚电位。后者为产生室

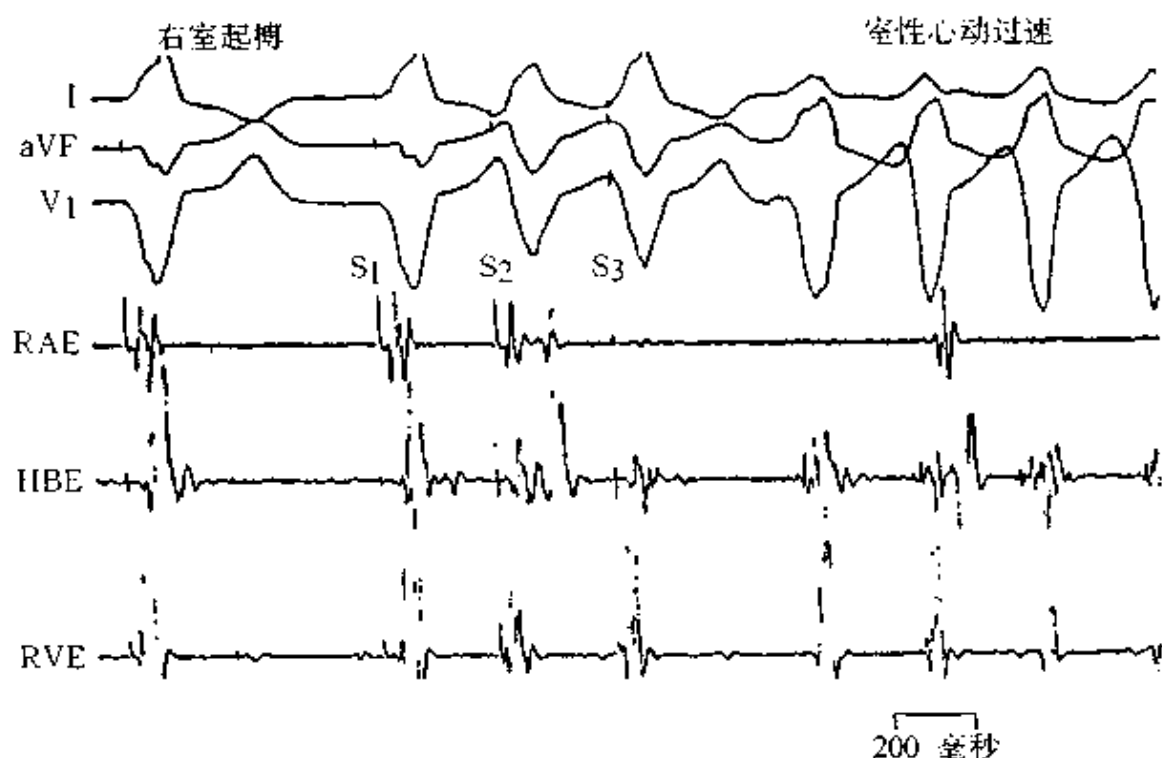


图 205-2 有创性电生理检查的记录曲线。I、aVF 和 V_1 为体表 ECG 导联, RAE 为右房心电图。HBE 为希氏束心电图。RVE 为右室心电图。在规则的右室起搏 (S_1) 时, 2 次过早搏动 (S_2 和 S_3) 诱发了单形性室性心动过速。图示 RAE 电活动分离

性心动过速的部分原因, 晚电位的电压很低, 正常时被噪音的电信号掩盖。经信号叠加放大技术处理后才可能检出。在急性心肌梗死存活的病人中晚电位的发生与 VT 的发作倾向和猝死的危险增加相关 (图 205-3)。信号叠加 ECG 无助于选择适当的治疗, 但能检出需要作进一步检查的病人; 信号叠加 ECG 对狭 QRS 型心动过速的研究不起作用。

治疗

消除疑虑是重要的。大多数心律失常不引起症状, 无重要的血流动力学影响, 亦无预后意义, 但如病人觉察到心律失常可产生忧虑。有些病人患良性心律失常, 虽经安慰解释仍认为自己病废。采取心理治疗常有帮助。少数病例, 可找出诱发因素并加以纠正。如过多饮酒或咖啡。

药物治疗 抗心律失常的药物治疗是处理大部分心律失常病人的主要治疗方法。现在尚无通用的有效药物; 所有抗心律失常药物安全性均有一定程度, 甚至可加重或致心律失常。药物的选择是困难的, 常需试验或经历错误。

Vaughan Williams 根据药物的细胞电生理效应将抗心律失常药物作了分类 (表 205-1)。此分类为国际公认, 并成为药物归类的普遍法则。虽然其在处方时应用的价值有限。

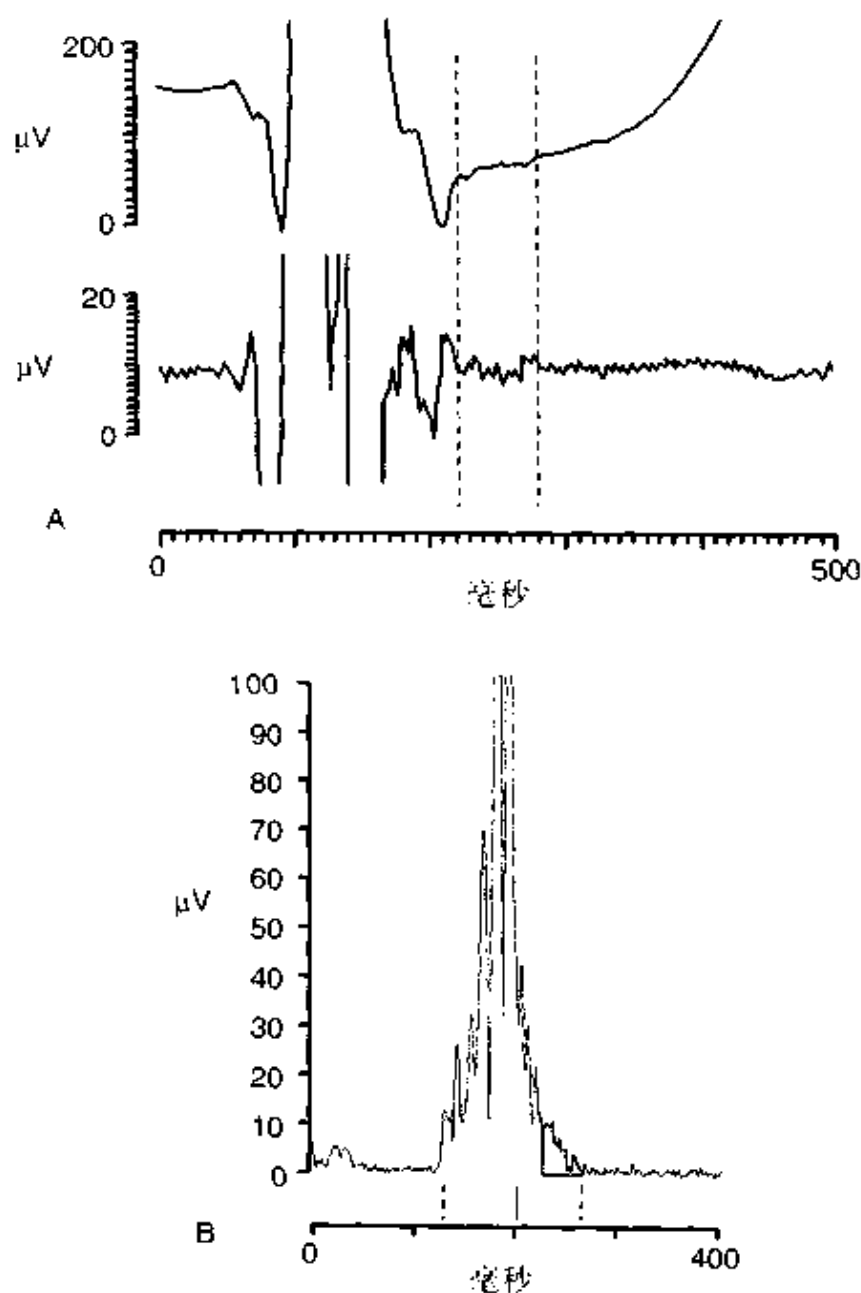


图 205-3 信号叠加 ECG。(A) 为两个心电图导联的模拟时间-电压显示。在两条垂直虚线之间有电压低的电活动，但超过本底电干扰（噪音）。这种电活动组成晚电位，见于一名心肌梗死后反复单形性室性心动过速的病人，在下一曲线显示更为清楚，采用的是下壁导联。(B) 为信号叠加心电图的电向量振幅分析。将三个相互垂直的心电向量数值相加。垂直的虚线示 QRS 的起始和结束。人为确定与时间相关的 QRS 波群的“终末能量”阴影区代表晚电压，属异常电活动

表 205-1 Vaughan Williams 抗心律失常药物分类

分类	I 级			II 级	III 级	IV 级
	a	b	c			
药理作用	钠通道阻滞剂	钠通道阻滞剂	钠通道阻滞剂	β -阻滞剂	钾通道阻滞剂	钙通道阻滞剂
代表药物	奎尼丁 普鲁卡因酰胺 双异丙吡胺	利多卡因 慢心律 妥克律 乙吗噻嗪 苯妥英钠	氟卡因 心律平	氨酰心安 心得安 美多心安	胺碘酮 索他洛尔 溴苄胺	异搏定 硫氮草酮
电生理效应						
AH 间期	$\uparrow \downarrow$	○	\uparrow	(\uparrow)*	\uparrow	\uparrow
HV 间期	\uparrow	○	$\uparrow \uparrow$	○	\uparrow	○
QRS 间期	\uparrow	○	$\uparrow \uparrow$	○	○	○
QT 间期	\uparrow	○	\uparrow	○	$\uparrow \uparrow$	○
旁路传导时间	\uparrow	\uparrow 或 ○	\uparrow	○	\uparrow	○
心房 ERP	\uparrow	○	\uparrow 或 ○	○	\uparrow	○
主要的临床应用指征	室性心律失常, 狭 QRS 心动过速, 心房颤动	室性心律失常	室性心律失常, 狭 QRS 心动过速, 心房颤动	室性心律失常, 心房颤动	室性心律失常, 狭 QRS 心动过速, 心房颤动	狭 QRS 心动过速

* 与心率相关而非单独的作用。

ERP = 有效不应期; \uparrow = 延长; \downarrow = 缩短; ○ = 无作用; $\uparrow \uparrow$ = 明显延长; $\uparrow \downarrow$ = 作用不等

第一类抗心律失常药物是钠通道阻滞剂, 包括老的心律失常药物 (如奎尼丁), 它们都降低动作电位的最大除极速率, 因此减慢脉冲传导。第一类抗心律失常药物对抑制 VEB 很有效, 但都不同程度地抑制左室作功, 也都有致心律失常的作用。根据受体效应动力学, 第一类抗心律失常药物又可分为 Ia、Ib、Ic 三个亚类。作用开始和消失时间都短的属 Ib 亚类, 作用时间长的属 Ic 亚类; 而作用时间中等的属 Ia 亚类。

奎尼丁 (quinidine) (Ia 类) 延长动作电位和不应期 (在 ECG 上表现为 QT 间期延长)。该药为广谱抗心律失常药物, 可抑制 VEB、VT, 并控制狭的 QRS 心动过速, 包括心房扑动和 AF。它是少数能使 AF 转为窦性的药物之一。其清除半寿期 ($t_{1/2}$) 为 6~7 小时。如病人能耐受奎尼丁的最初试验剂量, 其维持量

为每 4~6 小时 200~400mg，目标的血浆浓度为 2~6 μ g/ml。剂量应调整到 QRS 间期 < 140 毫秒（除非原存在束支阻滞）以及 QT < 550 毫秒。约 30% 病人发生不良反应。胃肠道反应最常见（腹泻、腹部绞痛、腹胀），也有发热、血小板减少，以及肝功能异常。奎尼丁昏厥为危险的特异质反应，由尖端扭转型室速引起，不可预料。

普鲁卡因酰胺（procainamide）（Ia 类）对不应期的作用比奎尼丁弱，普鲁卡因酰胺的主要代谢物乙酰普鲁卡因酰胺（NAPA）也具有抗心律失常作用，并参与普鲁卡因酰胺的治疗效果和毒性反应。在血压和 ECG 监护下，静注普鲁卡因酰胺每 1~2 分钟 100mg，每隔 5 分钟可重复注射，常用最大剂量为 600mg（很少用到 1g）。口服普鲁卡因酰胺的清除半衰期很短，不到 4 小时。需多次给药或用持续释放制剂。常用的口服剂量为每隔 3~4 小时服 250~625mg（很少达 1g），目标血浆浓度为 4~8 μ g/ml。QRS 间期增宽 25% 或 QT 间期延长到 550 毫秒提示普鲁卡因酰胺毒性反应。长期服用本药超过 12 个月几乎全部病人都会出现血清抗核抗体阳性，多达 40% 的病人有过敏性症状或体征，如关节痛、发热和胸腔积液。

双异丙吡胺（disopyramide）（Ia 类）对不应期影响很小。半衰期 5~7 小时，目标血浆浓度为 3~6 μ g/ml。常用口服剂量为每 6 小时服 100~150mg。静脉注射剂量为 1.5mg/kg，注射时间不能少于 5 分钟，随后以每小时 0.4mg/kg 滴注。双异丙吡胺具有较强的抗胆碱能作用，该作用在抗心律失常治疗中无重要意义，却能引起尿潴留和青光眼。较轻的副反应如口干、眼调节困难和肠道不适可影响病人坚持服药。双异丙吡胺有负性肌力作用，特别是胃肠道给药，故左室功能减退的病人应慎用或不用。

利多卡因（lidocaine）（Ib 类）利多卡因经肝的首次通过代谢较高。该药对心肌抑制作用很微弱，对窦房结、心房或房室结作用很小，但对蒲肯野纤维和心室肌组织有重要影响。它能抑制心肌梗死时并发的室性心律失常（VEB、VT）。在急性心肌梗死早期预防性应用利多卡因，可减少原发性 VF 的发生率。但心脏停搏事件增多，提示对窦房结和房室结有不良的作用。利多卡因的清除半衰期为 30~60 分钟。其目标血浆浓度为 2~5 μ g/ml，该口服药只能胃肠外给药。常用剂量为静脉推注 100mg，速度宜超过 2 分钟，5 分钟后如心律失常未纠正，再注射 50mg。然后开始以每分钟 4mg 静脉滴注（>65 岁老年病人每分钟 2mg）。持续滴注超过 12 小时可能达到毒性水平。同时用 β 阻滞剂会增加中毒的危险。因此宜将利多卡因剂量减半。不利反应为神经性的，如震颤和惊厥，而不是心脏方面。过快注射可出现瞌睡、谵妄和感觉异常。

慢心律（mexiletine）（Ib 类）为利多卡因的类似物，其电生理作用与利多卡因相似，但无或仅极少经肝首次通过代谢率。慢心律用于抑制有症状的室性心律失常包括室性心动过速，而对狭 QRS（室上性）心律失常无治疗作用，该药的

清除半衰期为 6~12 小时, 目标血浆浓度为 1~2 $\mu\text{g/ml}$ 。口服剂量为每 8 小时 200~250mg。慢心律的缓慢释放剂型可每 12 小时口服 360mg。静脉注射用法比较复杂, 因为慢心律的体内分布容积很大。先静脉注射 2mg/kg, 注射速度每分钟 25mg, 随后 1 小时滴注 250mg, 接着 2 小时滴注 250mg, 然后以每分钟 0.5mg 维持滴注。与利多卡因相似, 慢心律基本上无心血管系统不利反应, 而胃肠道反应(恶心、呕吐)和中枢神经系反应(震颤、惊厥)可限制其应用, 病人对缓释制剂耐受较好。

妥克律(tocainide)(Ib 类)为利多卡因另一同类物, 几乎无肝脏首次通过代谢率, 排出的半衰期为 11~15 小时, 目标血浆浓度为 4~10 $\mu\text{g/ml}$ 。口服剂量为每 8 小时 400mg。静脉注射剂量为 30 分钟注射 750mg, 也可静脉滴注 24 小时 1200mg, 但建议早期改口服治疗。妥克律的药代动力学参数、应用指征和副反应等都与慢心律相似, 但易出现一些重要的不良反应, 包括粒细胞缺乏症。

苯妥英钠(phenytoin)的分类划分不统一, 但可能应属 Ib 类。苯妥英钠广泛应用于心律失常的治疗, 特别是抑制洋地黄中毒引起的室性心律失常。随着新的抗心律失常药物的出现和地高辛中毒反应减少(后者可应用地高辛免疫 Fab 治疗), 本药的抗心律失常用途也减少。苯妥英钠清除的半衰期较长, 约 22 小时, 不利作用有牙龈增生和造血功能减退。

Ic 类药物为最有力的抗心律失常药物。但同时伴有明显的致心律失常作用和对心肌收缩的抑制。这些不利反应在血流动力学正常的病人不常见(如 WPW 综合征), 但对有广泛心肌损害的病人是重要的, 因可诱发危及生命的室性心律失常。对这些病人, Ic 类药物只在心律失常用其他药物无效时才采用。

业已证明 Ic 类药物为转复 AF 和预防 AF 复发的高效药物。这些是 Ic 类药物应用的主要指征, 特别是在此范围内致心律失常的危险性相对地低。

氟卡尼(flecainide)为强有效的 Ic 类抗心律失常药物, 对钠通道有较强的抑制作用, 能减慢脉冲的传导, 但对不应期影响较小。左室作功可被抑制。氟卡尼能有效地控制有症状的室性过早搏动、室性心动过速和预激综合征病人的折返性心动过速。清除半衰期为 12~27 小时, 目标血浆浓度为 0.2~1.0 $\mu\text{g/ml}$ 。剂量为每 8~12 小时口服 100mg。静脉推注的初始剂量为 150mg, 需时 10 分钟。用氟卡尼和恩卡尼治疗急性心肌梗死的无症状或症状轻微的室性过早搏动, 均增加死亡率, 可能是两药的致心律失常所致。该药通常耐受良好, 偶有眼花、麻木等个别报道, 用药过程中 QRS 间期延长超过 25% 提示毒性作用。

普罗帕酮(propafenone)(心律平)(Ic 类)其电生理效应与氟卡尼相似, 有致心律失常作用。清除半衰期 6~7 小时, 目标血浆浓度 8 $\mu\text{g/ml}$ 。虽然生物利用率低和易变, 有饱和的首次通过代谢率和多变的蛋白质结合率, 用法却比较简单, 常用剂量为每日 450~900mg, 分次服用。初始剂量宜小些(150mg 每日 3 次), 每次增加不超过 50%。在药物转复 AF 时曾有单次口服 450 和 600mg 者,

未出现安全问题。但这些研究是小量的，只能作为试验性的。

第Ⅱ类抗心律失常药物为 β 受体阻滞剂，可能是毒性最小而作用最强的药物，然而其抗心律失常作用常被忽视。虽然以交感神经兴奋性增高为主要原因的心律失常是相对少见的，但大多数心律失常都受自主神经张力调节的影响。 β 阻滞剂治疗常见的心律失常，如抑制室性过早搏动，效果较差，但能提高VF的阈值，从而有效地预防VF的发生。 β 阻滞剂可分为 β_1 -受体选择性和非选择性制剂，可有内源性拟交感活性（ISA）以及亲脂性和亲水性制剂。这些差别与抗心律失常作用关系不大，但ISA可能降低抗心律失常的效果。一般认为，病人对 β 阻滞剂耐受良好，但在抗心律失常剂量时， β 阻滞剂抑制左室收缩功能。该类物质禁用于支气管痉挛性呼吸道疾病，并应慎用于其他肺部疾病患者。不利反应有胃肠道不适和失眠、恶梦等。开始治疗时病人常有疲倦乏力，但很少长久持续。

第Ⅲ类抗心律失常药物抑制钾通道。改变动作电位的平段时相，延长不应期。传导速度影响较小，但理论上，自主起搏点的脉冲发放次数减少，该类物质可致心律失常。

乙胺碘呋酮（amiodarone）为作用强的第Ⅲ类抗心律失常药物，对心血管系统的不利作用少，且可能因具有轻度的血管扩张作用，几乎不抑制左室收缩功能。对窦房结功能影响很小，乙胺碘呋酮能延长心肌不应期，为使心肌均匀复极创造条件。该药使ECG QT间期延长，然而目前尚无QT延长的安全上限。清除半衰期很长，超过50天，用药后作用开始亦延迟。为此有人建议开始治疗时用负荷剂量每日口服600~1200mg共7~10天，但未能证明药物作用能更快出现。口服维持量应用能稳定控制心律失常的最小剂量，最好每日<200mg。

对危及生命的心律失常，可在1小时内静给胺碘酮3~7.5mg/kg，胃肠道外给药的胺碘酮剂量尚未作广泛研究，故需谨慎，ECG应持续监护，因为有引起房室阻滞的危险。

心血管的毒性反应很少见。但乙胺碘呋酮长期服用毒性太大，除非为严重心律失常（如狭的QRS心律失常对其他治疗无效，引起明显发病率时）。治疗超过5年者5%可发生肺纤维化，且可致死。系列肺功能测定可早期鉴出肺纤维化，而停止用药。其他并发症包括光敏感性皮炎、肝功能异常、周围神经炎、角膜微沉淀（几乎所有用药者均存在，不严重到影响视力，停药后可逆转）、甲状腺功能减退（通常不严重，如需继续服用乙胺碘呋酮可用甲状腺激素替代疗法）和甲状腺功能亢进（处理更困难，通常需停用乙胺碘呋酮）。乙胺碘呋酮很少引起尖端扭转性室速，但可致命。除非别无他法，乙胺碘呋酮不应用于儿童。

消旋体（D-L）索他洛尔（sotalol）兼有Ⅱ及Ⅲ类抗心律失常作用，虽Ⅲ类药物的作用（QT延长，不应期变化）在临床应用中可测得，但它们大都被药物的 β 阻滞作用所掩盖。多数第Ⅲ类药物的性能主要存在于D-异构体。索他洛尔

的剂量为每12小时80~160mg。该药能抑制左室功能，且能致心律失常。禁忌证与其他 β -阻滞剂相同。在D-sotalol的研究中，死亡率增加，临床应用只限于消旋体索他洛尔。

Ibutilide为新的第Ⅲ类药物（延长复极时间）与胺碘酮和索他洛尔明显不同。其有效作用在激活缓慢Na内流而不是阻滞K外流。Ibutilide可急速终止AF（约40%成功率）和心房扑动（约65%成功率）。≥60kg病人的剂量为静注1mg/10min，对体重较轻的病人0.01mg/kg。如首次用药无效10分钟后可重复同样剂量1次。2%病人发生尖端扭转型室性心动过速。因而ibutilide的应用需有良好的监护环境以及有熟练处理尖端扭转型室性心动过速的医生。

溴卡胺（bretylium）具有第Ⅱ类药物的抗交感神经作用，也有第Ⅲ类抗心律失常药物的作用。因为溴卡胺能引起显著的低血压，故仅用于有致死危险的顽固性快速心律失常，如顽固性室性心动过速（VT），反复心室颤动（VF）。注射溴卡胺后通常在30分钟内见效。目标血浆浓度为1~1.5 μ g/ml。静脉注射初次剂量为5mg/kg，随后每分钟1~2mg滴注，其对心室的效应可延迟10~20分钟出现。肌肉注射初次剂量为5~10mg/kg，可重复注射到总剂量达30mg/kg；维持量为每6~8小时肌注5mg/kg。

第Ⅳ类抗心律失常药物为钙离子拮抗剂（钙通道阻滞剂）。钙离子拮抗剂中硝苯吡啶和其他双氢吡啶类都没有电生理效应，但维拉帕米（异搏定）和硫氮草酮（diltiazem）能影响房室结的电生理，且可改变钙依赖性（Ca-dependent）缺血细胞的电生理。

维拉帕米（verapamil）主要作用于房室结，减慢房室传导。静脉注射维拉帕米在急诊处理狭QRS性心动过速中有特殊地位，因该类心动过速都有房室结参与。据报道转复率达100%，剂量为5~15mg静注/10分钟。但如维拉帕米用于VT病人，可有严重不利反应，包括VF、顽固性低血压，甚至可死亡。因而维拉帕米对宽QRS心动过速是反指征。维拉帕米口服40~120mg，每日3次，广泛应用于预防心律失常，但该药首次通过经肝代谢率高，限止其临床应用。

硫氮草酮（diltiazem）的电生理作用与维拉帕米相似，但清除半衰期长，不很适用于静脉注射以治疗狭QRS性心动过速，但硫氮草酮的经肝首次通过代谢率低，比较适用于慢性心律失常的预防。

未包括在Vaughan Williams分类中的药物亦在应用中。地高辛（digoxin）能缩短心房和心室的不应期，延长房室结的传导时间。目标血浆浓度为0.8~1.6mg/ml。地高辛的洋地黄化剂量为1mg。在ECG监测下可用部分剂量或全量缓慢静脉注射，但需准备好各种抢救设施。根据体重和肾功能情况地高辛的维持量为每天口服0.125~0.25mg。地高辛的毒性表现为食欲减退、恶心和呕吐，也常表现为严重心律失常（室性和房性过早搏动，偶有阵发性房性心动过速伴传导

阻滞)或Ⅱ~Ⅲ度房室阻滞。在严重的地高辛中毒用地高辛抗体免疫片 Fab 较应用其他抗心律失常药物更安全,更合理。在其他情况下,停药 48 小时,然后再用较低剂量即可,地高辛禁用于通过旁道前向传导的预激综合征并发快速 VF 的病人,因为 VF 时,地高辛可促使冲动经旁道下传而发生过快的心室反应。但 10 岁以下婴儿和儿童患预激综合征时,可预防性地应用地高辛(见下文)。

腺苷(adenosine)是一种嘌呤核苷酸,作用于细胞外膜的腺苷受体,能减慢或阻滞房室结的传导,因而能终止房室结参与的心律失常。腺苷的作用时间极短,故用于终止房室结参与的心律失常可能较维拉帕米安全。该药在注射后迅速代谢,剂量为 6mg,随后可最多用到 12mg,快速静注。30%~60%的病人可有短期的不利反应,如呼吸困难、胸部不适和潮热。腺苷能引起支气管痉挛,故不能用于支气管哮喘病人。

起搏器 起搏器技术进展之快惹人注目。高技术的起搏器和程序控制现已常用。低能耗的电路设计和新型的电池已显著延长起搏器的使用寿命。屏蔽设施和抗干扰电路已消除了以前发生过的汽车配电器、雷达天线、微波设备、机场安全检查装置等抑制起搏功能的危险。但磁共振检查和手术高频电刀仍可干扰起搏功能,应予避免。移动电话机(Cellular telephone)为一种电磁波发射体,按起搏器的病人应避免让这种器械接近起搏器的发生器。

起搏器两个重要的发展是应用皮质醇浸洗过的导联以及模式转换装置(mode switch)。前者的应用减少起搏阈值,增加起搏器寿命。后者对有房室结传导障碍(天然或医源性)的病人是重要的,这些病人有时窦律也发生障碍。用可模式转换的 DDDR 起搏器(表 205-2)可检出房性心律失常如 AF 以及自动开启 VVIR 起搏器,直至窦律恢复。

表 205-2 起搏器和植入装置的国际编码

第一个字母 起搏心腔	第二个字母 感知心腔	第三个字母 起搏器反应	第四个字母 程序可控	第五个字母(指植入 装置)抗心动过缓以 外的功能
A=心房	A=心房	I=抑制	O=不能控制	O=无
V=心室	V=心室	T=触发	P=简单控制(心率和输出量)	P=抗心动过速起搏
D=心房和心室	D=心房和心室	D=心室感知后起搏器抑制; 心房感知后起搏器启动对心室刺激 O=无反应	M=多方面复杂的程序调节 C=远距离控制 R=心率反应性调节	S=能行电击除颤 D=抗心动过速起搏和除颤

抗心动过缓起搏器用于治疗有症状的缓慢心律失常,后者可由房室传导阻滞、窦房结功能抑制、窦房结传导阻滞或希氏束以下阻滞等引起。病情的严重程度取决于逸搏的心率和可靠性。有危险的心动过缓最好用起搏器治疗。简单的

VVI起搏器对短暂的和发作不频繁的缓慢心律失常已够用。对持续的或发作频繁的心动过缓，需要长时间依赖于心室起搏者可能值得用心率反应性按需起搏器 VVIR 或 DDDR 型，如无心房或窦房结功能异常可用双腔起搏系统 DDD 型。

抗心动过速起搏器能通过程序刺激使心律失常终止。这些植入型起搏器的体积不比一般的起搏器大，能在病人发生快速心律失常时按一系列预先设置的程序起搏。但现用的抗心动过速起搏器还不能用于治疗 VT。虽然起搏器对 VT 也有反应，但可能诱发 VF，只有带除颤功能的起搏器才能用于治疗 VT。抗心动过速起搏器的应用指征为 WPW 综合征的反复性心动过速，最好前向传导不经旁道，否则可诱发 AF 或快速传导到心室，以及房室结内折返性心动过速（见下文）。其他治疗方法特别是射频消融术（见下文）正在取代抗心动过速起搏器治疗。

可植入心脏去颤器（ICD）用相对低的电能（ <35 瓦秒）直接作用于心脏使 VF 终止，现有的可植入去颤器能进行 200 次以上的电击除颤并监测心律失常 5 年以上。以往植入时作一小的胸腔切口，现 95% 经静脉插入电极。

新式的 ICD 带抗心动过速起搏和遥控装置。ICD 的应用指征为猝死后成功复苏者（除外急性心肌梗死最初数小时出现 VF 的病人）和顽固的危及生命的 VT 而药物治疗无效。除颤并不能防止有症状的心律失常出现，故仍需结合抑制性抗心律失常药物的治疗。ICD 治疗的随机对照研究很少。有两组研究包括严格选择的高危病人（猝死存活者）；两组均示 ICD 的总死亡率较最好的内科治疗为低。但 ICD 并非无问题：它是姑息而不是治愈。有时其他心律失常如 AF 也不适当地去颤。ICD 价格昂贵，必须很负责地使用。

抗心动过速起搏是 ICD 的进一步发展，VT 的许多发作是基于折返机制，因而可用超速起搏的方法使其终止。直至有了 ICD，在诱发了 VF 时，ICD 可代替去颤，该治疗尚未开发，需要专家来随访和程序操作。

射频（RF）消融术 RF 消融是对许多类型的心律失常治疗的革命性进展，RF 损伤是用大头电极导管轻度加热造成的 60°C 。一般 $<1\text{cm}$ 直径的损伤，组织的穿透要超过 1cm ，心律失常能否治愈依赖于其离散的起源或传导途径能否被射频损毁。射频消融使人们对各种类型狭的和宽的 QRS 心动过速的解剖增加了兴趣。对旁道心动过速、房室结旁折返性心动过速、房性心动过速和右心室流出道心动过速预期的成功率达 90% 以上。为控制 AF 的心室率作房室结消融在 99% 以上病人是可能达到的。心房扑动治愈的成功率为 85%，方法是采用线性 RF 消融，以阻止近冠状窦开口处心房扑动折返区心房肌的传导。AF（除外房室结消融）和缺血性 VT 为射频消融研究的课题，现今尚未成为该技术的应用指征。

RF 消融相当安全。发生死亡主要由于心脏穿孔和心包填塞（死亡 1/2000；

心包填塞 1/2400)。

手术治疗 对 WPW 综合征的解剖基础及其并发心律失常的机制已充分认识。使用导管检查或心外膜 ECG 标测精确定位, 经心外膜或心内膜途径手术切断旁道的成功率 >95%; 手术死亡率 <0.1%。但 RF 消融术几乎使 WPW 的手术治疗被废弃不用。

心肌梗死后 VT 通常起自心内膜下, 可用术中标测定位的方法检出, 然后用手术切除部分心内膜以消除之。根据术前病人情况, 手术死亡率为 5%~25%, 但存活者 90% 1 年中无心律失常。

房性异位搏动

过早搏动起自心房内异常电兴奋灶或心房内折返。

房性早搏 (图 205-4) 在正常人亦常见, 且少有症状。它们可伴发于呼吸道疾患, 特别是在有肺高压时。如未能找到诱发因素, 如咖啡、茶、酒和拟交感神经作用的药物, 而病人需要治疗时, 用 β -阻滞剂通常有效、安全, 且耐受良好。十分频繁的房性早搏可能是心房颤动的前奏, 但并非是特异或敏感的预报因子, 故无指征作预防性治疗。

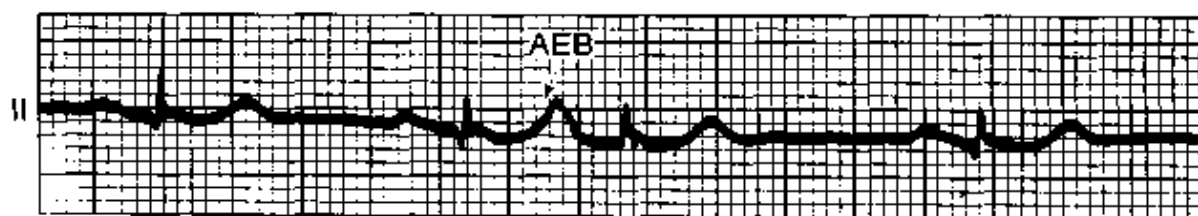


图 205-4 房性过早搏动 (AEB)。图示 ECG II 导联。第二个窦性心动后 T 波形态改变是 AEB 引起的。因 AEB 出现在窦性周期中相对较早的时间, 窦性搏动重新调整, 在下一窦性心动出现前有不完整性代偿间歇

心房扑动

由于心房内固定的大折返环引起的快速规则的心房律。

心房扑动 (以下称房扑) 较 AF 少得多, 但其血流动力学结果和处理与之相类似。它是由右房下侧壁长达数厘米的大折返环引起。

症状、体征和诊断

症状主要取决于心室率的多少。如心室率中等 (<120 次/分) 且规则 (如稳定于 2:1 房室传导), 可能无症状, 心室率快和房室传导不等可致心悸且影响心排出量而产生眩晕和昏厥 (特别是 1:1 传导时)。仔细观察颈静脉搏动可显示搏动波。但诊断通常需根据 ECG 典型的扑动波; 有时像分离的 P 波或出现典型

的锯齿样波。QRS 通常正常。心房率 250~350 次/分 (图 205-5), 心室率根据房室结传导, 但一般为 150~220 次/分。房室传导可一致 (2:1, 4:1 罕见 3:1, 5:1) 或呈不等比传导。颈动脉窦按摩通常增加房室阻滞且使 ECG 异常更为清楚。同样, 腺苷使房性心律失常更显露, 但不能终止它。



图 205-5 心房扑动的起始。图示 ECG V₁ 导联在第二个正常窦性搏动后, 有房性过早搏动 (AEB), 与 QRS 波群的联律间距为 140 毫秒, 引起持续的房性心律, 周期为 200 毫秒, 频率为每分钟 300 次, 伴不同程度的房室传导阻滞

治疗

药物治疗能减慢心室率但难以重建窦性心率。地高辛、维拉帕米和 β -阻滞剂通过阻滞房室结传导起治疗作用。

地高辛为传统的治疗方法, 但即使静脉注射, 起效也慢, 地高辛通常能减慢心室率, 仅偶尔重建窦率。Na 通道阻滞剂 (奎尼丁、普鲁卡因酰胺、氟卡尼) 可去除房扑。但这些药物在尚未去除房扑时不能控制房室结的传导 (以致心室率很快)。所有 I 类药物如单独使用 (特别是丙吡胺, 可能由于其抗胆碱能作用) 可能减慢扑动速率, 使房室阻滞消失而形成 1:1 传导而加重症状。因而如需应用 I 类药物, 最好先治以地高辛。

异搏定作用较地高辛快, 但有致低血压的危险; 很少单独应用于控制心室率, 而且即使在同一病人其药代动力学也多变异, 治疗效果不稳定。 β -阻滞剂用作辅助治疗, 常与地高辛合用以控制心率。ibutilide 静注可终止 60% 左右的房扑, 但有引起尖端扭转型室速的危险。

如出现 1:1 传导而引起危及生命的快速心室率 (>220 次/分, 但临界心率决定于心功能), 有指征立即电击复律。在不很危重的情况下, 低能量 (50 瓦秒) 选择性电复律或顺序刺激较药物治疗更易恢复窦率。

对药物未能奏效的顽固性房扑射频消融是重要的进展。在冠状窦开口附近作一线状 RF 消融灶以干扰其传导。成功率达 85%。部分病人在术后发展为 AF。

持续性心房颤动

由于许多折返小波引起的持续快速而不规则的心房节律 (参见心房颤动和 W-P-W 综合征)。

心房颤动 (AF) 时, 心房由许多相互交叉网络的折返活动造成紊乱的快速节律。在房内记录示心率 >350 次/分 (图 205-6)。AF 可发生于无明显心脏病者 (孤立性 AF), 但更多发生于有心脏疾患 (如风湿性心脏病、冠心病、高血压) 或甲状腺功能亢进者。一次欢饮或慢性大量饮酒可出现 AF。其潜在的作用在每一 AF 病人均应考虑。AF 常自发转为正常窦性, 但又可复发。



图 205-6 心房颤动时的心电记录。自下而上依次为 ECG 导联 I、II 和 VI, 心房心电图 (AE) 和希氏束电图 (HBE)。时间标记为 10 毫秒和 100 毫秒, AE 示心房活动不规则, 有混乱而连续的不规则波, 代表心房颤动。每个 QRS 波群前均有希氏束除极波, 提示每个 QRS 波群均起源于室上性

症状和体征

AF 通常都产生症状, 病人可感到快速而不规则的心律, 即难以忍受的心悸或胸部不适。AF 的血流动力学结果则为乏力、虚弱和气短, 病人可有体循环栓塞的症状和体征 (由于颤动, 心房内血栓形成引起脑卒中) 特别见于二尖瓣狭窄病人。

治疗

治疗包括处理所属疾病 (病因), 如甲状腺功能亢进 (甲亢), (但除甲亢外, 治疗所属疾病很少可使 AF 消失), 控制心室率, 重建窦性心率, 以及预防栓塞。心室率通常可用地高辛控制, 因地高辛可增加房室传导的延迟和阻滞。如地高辛单独使用效果不够, 可加用 β -阻滞剂或钙拮抗剂 [硫氮罩酮、维拉帕米 (异搏

定)] 大多会有效。在准备作直流电击复律前, 为短期控制心室率通常用 β -阻滞剂或维拉帕米以免复律后出现地高辛引起的心律失常。

少数 AF 病人用 Ia 或 Ic 类抗心律失常药物或乙胺碘呋酮可转为窦性心律。直流电击复律是最佳的治疗策略。在进行选择性电击复律前, 如 AF 已持续 48 小时以上, 应先服抗凝药 3 周以上, 以减轻栓塞的危险。通过胸部前后两块电极板, 用直流电 100~400 瓦秒作电击复律。AF 持续时间愈久 (特别是 >6 月), 心房愈大以及所属心脏疾病愈严重, 复律的成功率愈低。复律后如心脏疾患无变化, AF 复发率高。虽然奎尼丁和普鲁卡因酰胺现仍广泛用于维持窦性心律, 但目前尚无资料能表明电击复律后用上述药物能防止 AF 复发。双异丙吡胺、乙胺碘呋酮和 Ic 类药物可能更有效, 但利弊随具体病人而有所不同, 应予考虑。

偶尔, AF 室率很快, 用药物无效, 可用射频作房室结消融以阻断房室结传导, 这可能需要植入永久性起搏器。此法可使左室功能受损的病人得益。室率可通过用选择性射频导管对房室结输入端 (input) 消融损伤的大小来控制。75% 获成功而不需要安装永久性起搏器。如该技术失败, 造成完全性房室阻滞, 则需安装起搏器。

有左房增大和二尖瓣病变者 AF 引起体循环栓塞的危险性最大。然而所有的 AF 病人均应考虑长期用华法林抗凝, 这是基于晚近的对照试验提示可降低发病率和死亡率 [维持凝血酶原时间在相当国际正常化比值 (INR) 2~3 之间]。阿司匹林和小剂量华法林都不能保护病人免于体循环栓塞, 但前者可能对真正的孤立性 AF (无器质性心脏病) 病人有用, 后者用于习用华法林 INR 比值引起出血时。

阵发性心房颤动

由于多重折返小波引起间歇性快速而不规则的心房节律。

阵发性 AF 的症状常严重到使病人失去活动能力, 因为心率和心律不时的急剧变化 (图 205-7), 虽大多有心脏疾患, 但较之慢性 AF 更多阵发性 AF 病人的心脏是正常的, 其心律失常可能为病窦综合征的一部分。

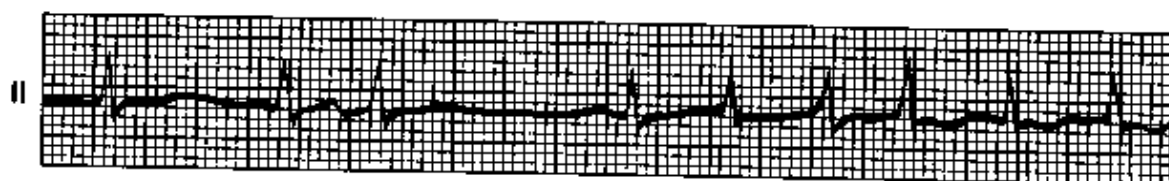


图 205-7 心房颤动的开始。ECG 导联 II, 前两个搏动为窦性, 随之以一个房性过早搏动, 接着恢复窦性心动, 但另一次房性早搏后心房颤动发作

治疗

药物预防阵发 AF 的效果已证明令人失望。乙胺碘呋酮可能是最有效的药物，但药物毒性限制其应用。少数病人，阵发 AF 与迷走神经张力过高有关，即在静息或睡眠时发作。对这些病人，可试用抗迷走神经的药物，如双异丙吡胺，但难得见效。交感神经调节的阵发性 AF 更为常见（出现于运动时或发作前心率加快），用 β -阻滞剂治疗效果稳定。地高辛仅有轻度疗效，即使长期应用也难以消除阵发 AF 的发作，且发作开始时心室率仍很快，只有在发作数小时后，地高辛减慢房室传导的作用才明显，如何解释这一现象不甚清楚。可能是发作初期内源性儿茶酚胺浓度增高掩盖了地高辛对房室结的抑制效应。Ic 类药物对预防阵发性 AF 有一定作用，且耐受良好。

阵发性 AF 发生体循环栓塞的危险与持续性 AF 至少同样大。不论是否心脏有器质性病变，全部阵发性 AF 病人都应考虑作预防性抗凝治疗。然而，临床试验未能证明华法林对阵发性 AF 的预防栓塞有像对持续性 AF 病人同样的效果。

混乱性和多源性房性心动过速

由于多灶异位起搏点激动引起的快速不规则的心房节律。

混乱性或多灶性房性心动过速与 AF 症状相似，但不是起自许多相互交叉的折返小波而是多灶性起搏点异常引起。每个 QRS 波群前有快速异常的 P 波。此类心律失常可并发于许多心脏病，但亦是严重肺部疾患的表现，且茶碱类药物能使之加重。治疗应直接针对可检出的某一原因。不然，除了肺部疾患 β -阻滞剂是反指征外，治疗与 AF（见上文）相同。若原发疾病继续存在直流电击复律成功希望不大。

心律规则的狭 QRS 型心动过速

（室上性心动过速）

持续的心动过速其 QRS 形态正常，且间期 < 120 毫秒。

“狭 QRS 波”这一术语比室上性心动过速更合适（虽然后一种名称应用更广泛）因为此类心律失常可涉及心室组织。最常见的狭 QRS 心动过速为 WPW 综合征（见下文）的反复性心动过速，它涉及室上性组织（心房、房室结、旁道）以及心室。用 ECG 形态诊断（而非解剖诊断）是正确的，无可争议，且有临床价值。狭 QRS 心动过速（QRS 间期 < 120 毫秒）和宽 QRS 心动过速（QRS ≥ 120 毫秒）可以肯定地被识别。

规则而狭 QRS 心动过速有三种类型：房室结（结内和结旁）折返性心动过速，伴旁道的反复性心动过速，以及真性房性心动过速。前两种组成所有规则而

狭的 QRS 心动过速的 90%。

房室结内和房室结旁折返性心动过速

阵发性规则的心动过速，折返通过房室结内或结旁的异常通道。

此类狭 QRS 心动过速涉及异常的通道，或在房室结内（很少）或在结旁（常见）。异常通道（慢）不显示房室结快通道的递减传导特性。在特定情况下（即，在出现过早搏动，在一定的心率或自主张力水平），这些通道组成了心动过速。最常见的情况（>95%）为快-慢心动过速（以房室结为前向传导，异常通道为逆向传导），P'波与 QRS 波群近乎同时发生而隐于 QRS 内（图 205-8）。慢-快房室结折返性心动过速很少见，其产生的 P'波在下一 QRS 之前（ $RP' > PR$ ）。此类心律失常可反复发作持续不止。

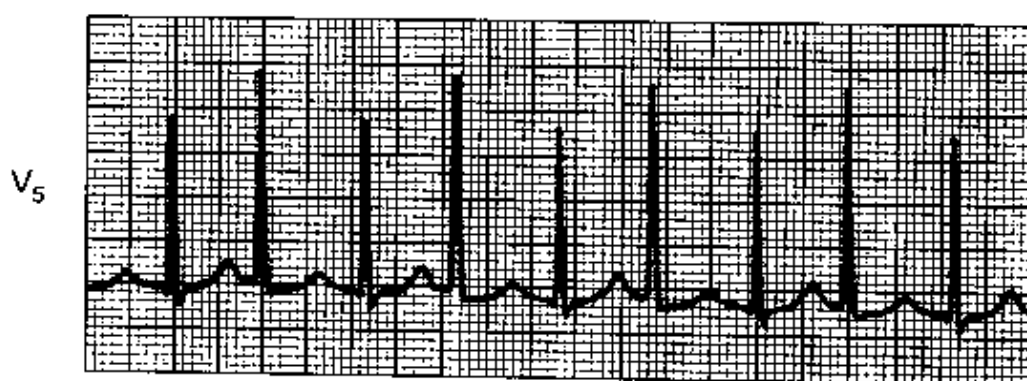


图 205-8 狭 QRS 心动过速，P 波不见因隐于 QRS 波群中。该病人有房室结内折返，注意 QRS 波群有交替电压（QRS 振幅的改变），QRS 形态或时间亦可能有变化，以前曾认为这是经旁道心动过速（反复性心动过速）的特异表现，实际上电压交替可发生于任何狭 QRS 心动过速

症状、体征和诊断

心动过速通常是阵发性的，突然发作，往往由一具特定 P-R 间期的房性异位搏动开始（图 205-9）。心动过速的速率为 160~200 次/分，病人都有心悸，但耐受力可不同。

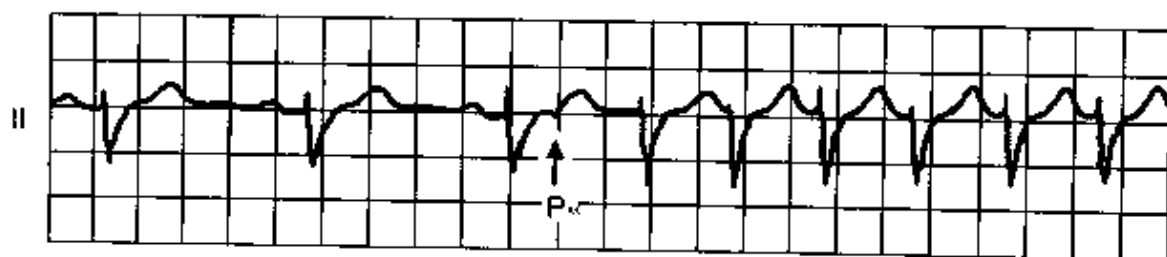


图 205-9 房室结折返心动过速的开始。图示异常 P 波（P'）和房室结内传导延迟（长 P'-R）

治疗

增强迷走神经张力的措施，如 Valsalva 动作，按摩颈动脉窦，面部浸入冷水中产生反射和吞饮冰冷的水等，特别是用于发作早期心律失常尚未稳定时，常可终止发作。如上述方法无效，病人在睡眠时常可终止发作。但大多数病人感到难受而求医。急性发作通常对静脉注射维拉帕米或腺苷有很显著的效果。若无效可考虑用低能量电击复律。预防发作更难，但大剂量地高辛 $0.375 \sim 0.5 \text{ mg/d}$ ，加用 β -阻滞剂或钙拮抗剂，或上述任何一种药物单独应用均可能有效。许多病人心律失常顽固而准备作异常通道射频消融术。据许多医疗中心的报道成功率 $> 95\%$ 。因房室结周围损伤而需装永久起搏器者占 1% 。

反复性心动过速

(心动过速累及旁道)

经旁道折返引起的阵发性规则的心动过速。

最常见的形式为心房到心室的激动通过正常房室结，然后激动由旁道到心房形成狭的 QRS 心动过速（正向性的），P 波在 QRS 波群之后，（ $PR > RP$ —图 205-10）。少见情况下，传导方向相反，形成宽 QRS 波群逆向性反复性心动过速。

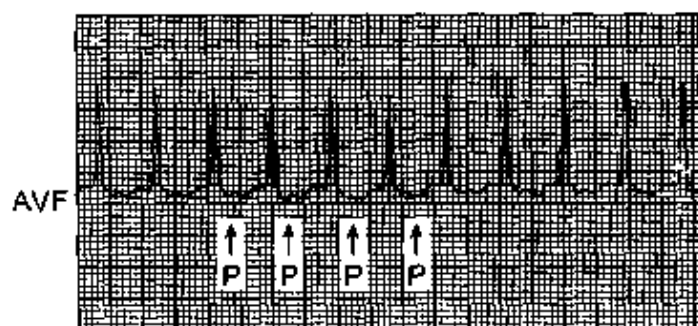


图 205-10 狭 QRS 型心动过速：Wolff-Parkinson-White 病人的正向传导反复性心动过速。激动传导如下：房室结，希氏-蒲肯野系统，心室、旁道、心房。注意 P 波紧随 QRS 波群之后， $PR > RP$

在 Wolff-Parkinson-White (WPW) 综合征，在心房与心室之间有旁道连接而不经房室结，成为心律失常的结构基础。典型的 ECG 示短 PR 间期，抖动的 QRS 波群（Delta 波）（图 205-11），前向传导通过旁道产生短 PR 间期和 Delta 波。通过旁路逆向传导以维持正向性反复性心动过速是重要的。这形成隐性旁道的心律失常（在窦性心律时正常 PR，无 Delta 波）。

在 Lown-Ganong-Levine (LGL)

综合征，旁道联系心房和希氏束组织，不经过房室结，PR 间期与 WPW 综合征一样是短的，但 QRS 波群正常。有 LGL 综合征的病人可有 WPW 综合征病人相同形式的心律失常，治疗亦相似（图 205-12）。

症状和体征

反复性心动过速通常出现于 1 岁前、10~20 多岁，或中年（45~60 岁）。

在 1 岁前儿童如发作持久可出现心力衰竭，或阵发性气短、无力、进食困难，或可见心前区快速搏动。

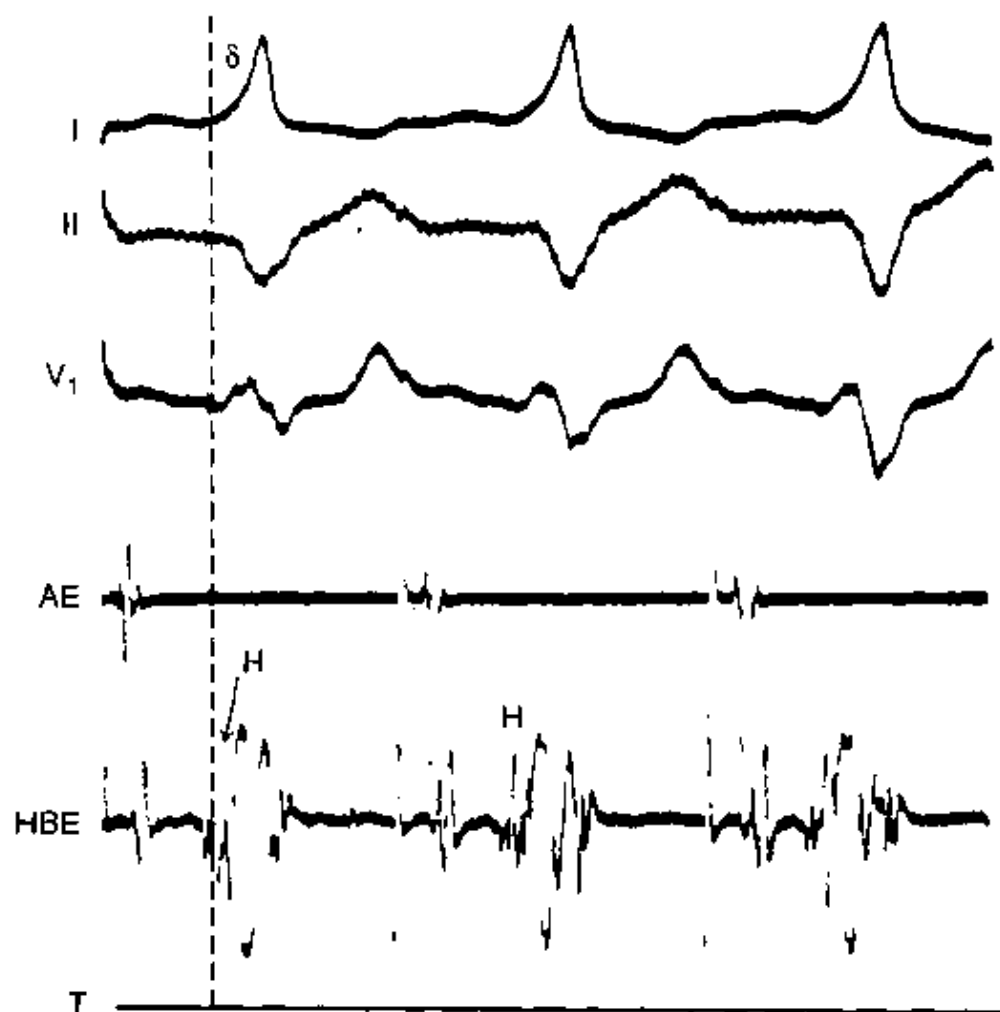


图 205-11 Wolff-Parkinson-White 综合征。自上而下为 ECG I、II、V₁ 导联，心房导联 AE、希氏束电图 (HBE)，时间为 10~100 毫秒间期，在 Delta 波时希氏束除极。QRS 形态代表心室通过二个独立通道激动的结果

10~20 岁病人，典型发作为突然起病，许多发作是在运动时，发作持续时间从仅几秒到数小时（很少>12 小时），在年轻身体强壮的病人，对反复性心动过速耐受良好，可能近乎无症状。反复性心动过速转为 AF 应重视，因为可随以十分快速、危及生命的心室反应（>250 次/分）。

先天性旁道到中年才出现心律失常令人惊异。但许多人确无以往史，对旁道功能长时期内的变化知之甚少，但该年龄组较 10 多岁年龄组更多室房单向传导（旁道）。单向传导比双向传导的旁道更易发生反复性心动过速。此外，可能随年龄增长能启动心动过速的房性和室性早搏的机会增多。

治疗

婴儿和<10 岁的儿童，很少并发 AF，地高辛可用作预防心动过速发作，但不宜持续应用到少年时代，因为随着年龄的增长，地高辛有易向旁道传导的效应而造成危险。此时，地高辛对有旁道的病人在任何情况下都是禁忌的，因为它可

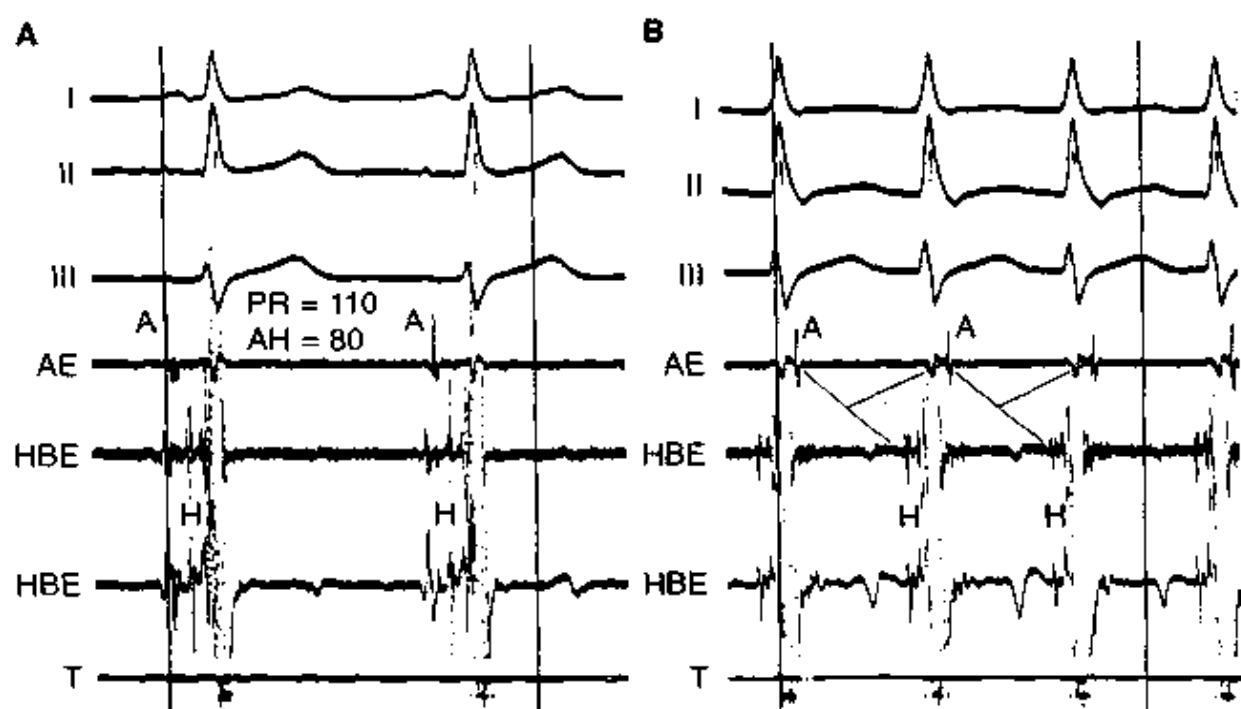


图205-12 Lown-Ganong-Levine 综合征。(A) 自上而下 ECG I、II、III 导联，心房电图 AE，希氏束电图 (HBE)。时间标记 10~100 毫秒间期，P-R 缩短为 110 毫秒，系房室结传导时间缩短 (AH 间期 80 毫秒) 的表现。(B) 尽管在窦性节律时 P-R 缩短。在狭 QRS 心动过速时，房室结传导时间延长 (长 AH 间期) 引起持续性折返性心动过速

缩短心房和旁道的不应期，促使 VF 发生。

出现心动过速时，用增加迷走神经张力的措施也常有效，如 Valsalva 动作，面部浸入水中，可减慢房室结传导。阻断折返环，特别是症状刚出现时；此外，维拉帕米和腺苷能延迟房室结传导，使折返活动终止。另一种治疗策略是用 Ia 和 Ic 类药物减慢旁道的传导，因旁道是折返环中最易受抑制的环节。尽管 Ic 类药物在治疗室性心律失常时有致心律失常的问题，目前尚无资料，这些药物在治疗由旁道引起的心律失常而其他方面健康的人会引起类似反应。口服或静脉注射氟卡尼、普罗帕酮（心律平）、普鲁卡因酰胺，双异丙吡胺，对急性发作时治疗均有效，且安全。在实际工作中，许多狭 QRS 心动过速病人在静脉注射了腺苷或维拉帕米后，心律失常终止，其机制不是由于影响旁道而是暂时性阻滞或减慢房室结的传导。

长期预防需要毒性低而有效的药物。氟卡尼、心律平和双异丙吡胺能满足上述要求。普鲁卡因酰胺在欧洲已很少应用，而在北美洲广泛用于长期预防心动过速发作。乙胺碘呋酮有效，但毒性大，仅用于其他药物治疗无效的特殊病例。

心房颤动和 WPW 综合征

AF 的前向传导通过旁道应是一种紧急情况。因为正常房室结对心室率的阻止作用为快速传导的旁道取代,以致室率快速并可发展为 VF (图 205-13)。

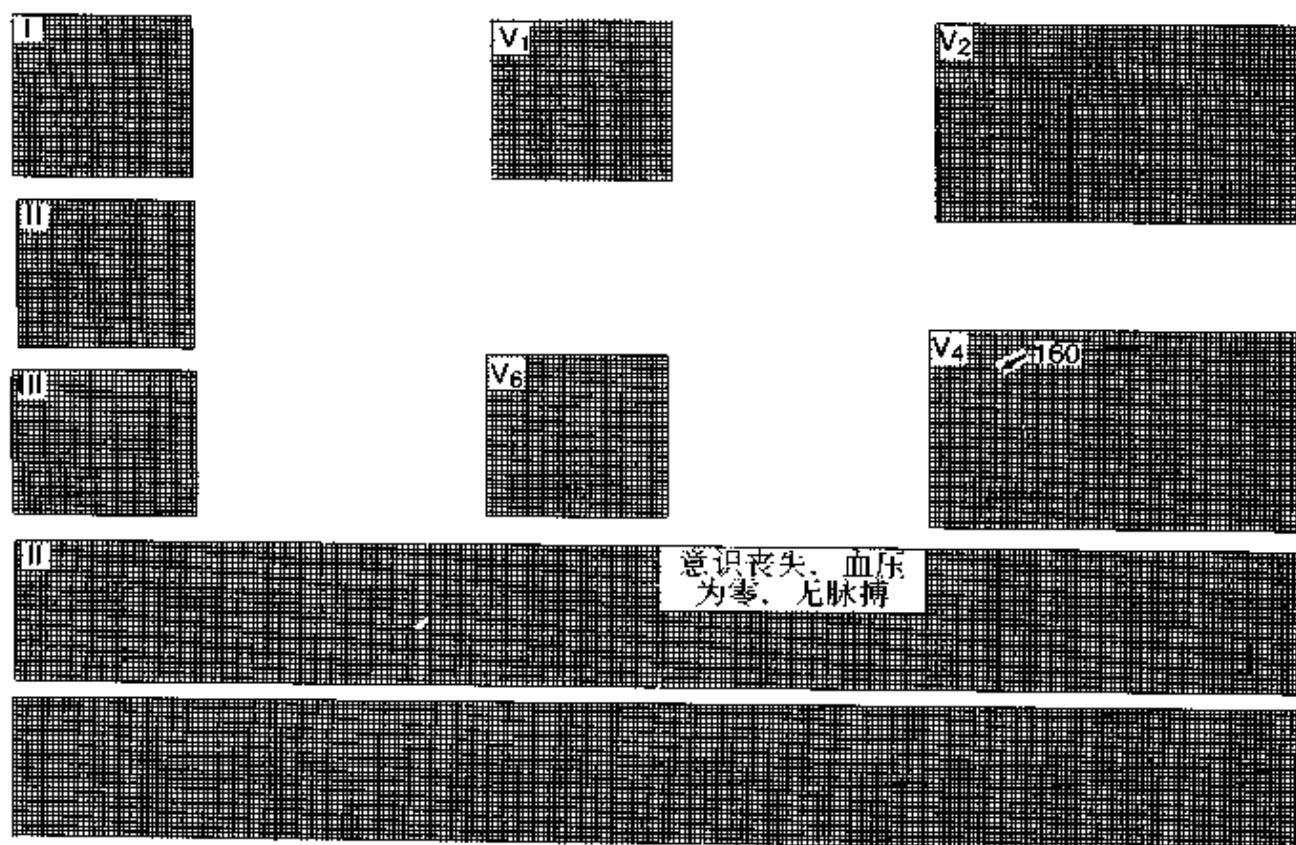


图 205-13 Wolff-Parkinson-White 综合征病人的心电图记录。图中左上和中部为导联 I、II、III、V₁ 和 V₆, 示典型的 Wolff-Parkinson-White 综合征, 具有短 P-R 间期和 δ 波。在 ECG 记录中病人发生心房颤动 (见右上 V₂ 和 V₄) 心室率很快, 最短的 R-R 间期为 160 毫秒, 不久发展为心室颤动 (见连续描记的 ECG II 导联)。病人在心室颤动时意识丧失。血压为 0, 脉搏不能测出

首选的治疗方法为直流电击复律, 药物治疗必须谨慎以免增加心室率。其机制可能是药物抑制正常房室的传导超过抑制旁道, 减少逆向隐匿的对旁道的穿入从而进一步增加旁道的传导能力。因此维拉帕米和其他钙阻滞剂处理 WPW 并发 AF 是禁忌的。Ic 类药物和普鲁卡因酰胺静脉注射最为有效, 但因有负性肌力作用能诱发或加重病人的低血压。

长期口服抗心律失常药物可随经验选择。但对有顽固性症状的病人, 不管是由于反复性心动过速或 AF, 射频消融是最好的选择, 成功率 $\geq 95\%$, 致残率很低。偶有报道射频消融时死亡, 主要是因为心包填塞。死亡的危险约 $\leq 1/2000$, 基于病人相对是正常和健康的, 此危险值得重视。

几乎所有旁道均可由射频技术定位和消融。位于室隔的旁道较左侧游离壁旁

道的技术难度为高。右侧旁道技术因导管不能稳定而面临挑战。然而，用手术分离旁道只限于很少的情况，例如病人有其他原因（如 Ebstein 畸形）需要手术。即使如此，最好在手术前先用导管技术处理旁道，这样心律失常就不作为手术处理的目标。

真性房性心动过速

由于房内折返或心房细胞内自律性异常引起快速规则的心房律。

真性房性心动过速是狭 QRS 心动过速中最少的一种（5%）。其最常见的原因因为心房受刺激（如肿瘤、心包炎）和药物（如地高辛）或化学毒素（如酒精、吸入有毒气体）。由于剂型稳定和用药方法的改进，地高辛毒性反应已相当少见。

诊断

真性房性心动过速的 ECG 特征为每个 QRS 波群前都有 P 波（ $PR < RP$ ，图 205-14）。由于心律失常源可位于心房内任何部位，故 P 波的向量不一致。按摩颈动脉窦可减慢或阻滞房室传导，使房性心动过速显示出来，并提示房室结不是折返环的组成部分。房性心动过速合并房室传导阻滞曾被认为是洋地黄毒性反应有诊断意义的心电图表现，但根据房性心动过速的心率和房室结的传导能力，任何房性心动过速都可能伴有房室传导阻滞。

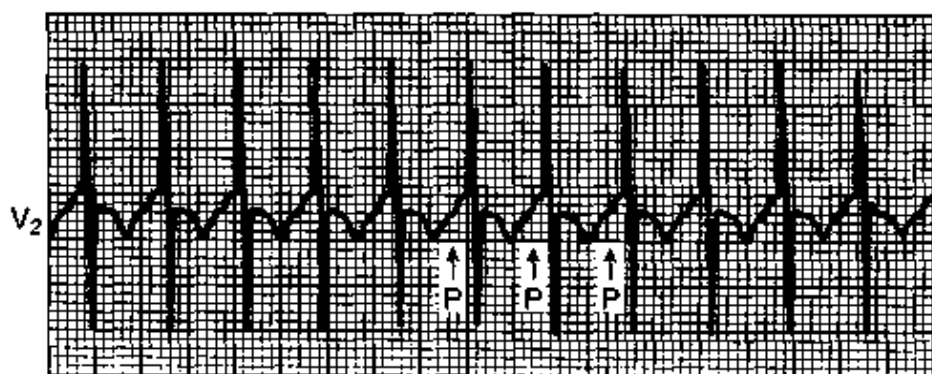


图 205-14 真性房性心动过速。图示少见的狭 QRS 心动过速。
起自自律性异常增强的兴奋灶，或局限性房内折返。
QRS 波群前有 P 波， $PR < RP$

治疗

按摩颈动脉窦治疗房性心动过速通常无效。治疗主要是控制心室率。如房性心动过速不是地高辛引起的可以用地高辛；不然应考虑用 β -阻滞剂或维拉帕米，并寻找其原发病因。如心律失常继发于地高辛中毒，应采取支持措施，纠正电解质紊乱，如有可能应用地高辛免疫片断比用其他抗心律失常药物效果更好。应用专为控制地高辛中毒引起的房性心动过速的抗心律失常药物尚无科研依据。直流

电复律可用于终止个别病人的发作。用导管作心房标测可作兴奋灶发源地的定位或找出心律失常赖以维持的部分心房折返。这些部位应用射频发放能量能治愈多数房性心动过速。

宽 QRS 波群型心律失常

快速规则的心室律 QRS 间期 ≥ 120 毫秒。

宽 QRS 型心律失常包括 VEB、VT 和尖端扭转型 VT。偶尔心律失常并非源自心室而是因为差异传导产生了宽 QRS。其结果使 ECG 诊断发生困难。但有几点可有助于鉴别（如 P 波的出现，存在传导系统疾病的依据）。差异传导不改变心律失常的治疗，即治疗与正常传导相同。

逆向性反复性心动过速为宽 QRS 心动过速，其心房到心室是通过旁道传导，逆向传导经房室结到心房（见上文反复性心动过速）。

室性异位搏动

（室性过早搏动；室性过早收缩）

过早搏动来自心室的异常电兴奋灶。

室性异位搏动（VEB）（图 205-15）可引起或不引起症状，可有或无预后意义。虽然 VEB 曾被认为总是病理性的，24 小时动态 ECG 检查证明其可见于显然健康的正常人。

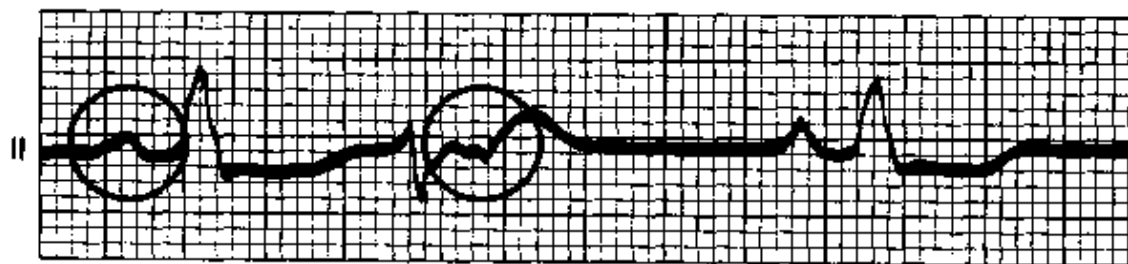


图 205-15 室性过早搏动。图示 ECG 导联 II 为窦性心律，P 波直立（第一个圆圈内），随之以后过早除极。室性早搏后提早的倒 P（第二个圆圈内）为室房传导的结果，在室性早搏后又恢复窦性心律

症状和体征

孤立的 VEB 除非很频发，几乎不产生血流动力学变化，所以通常是无症状的。VEB 的症状常被描述为漏搏，实际上症状不是 VEB 本身而是下一个增强的窦性心动引起的。

预后和治疗

目前尚无资料证明无心脏病者只要出现 VEB 不论频度如何均有预后意义。然而，主动脉狭窄、心力衰竭、心肌梗死后（ >2 天）并发的 VEB 有预后意义。

预后取决于 VEB 出现的频度：心肌梗死后 VEB 每小时超过 10 次则预后较差；对其他心脏病，这个频度作为界限可能也是合适的。尽管如此，现尚无研究结果证明抑制 VEB 确好处。在心肌梗死后的存活者中，服用抗心律失常药物（特别是 Ic 类药物氟卡尼）者的死亡率比服用安慰剂者为高。急性心肌梗死后有频发 VEB 的高危病人，用 β -阻滞剂或采取改善冠脉疾患的措施如血管成形术、冠脉旁路术可改善预后，而 I 类抗心律失常药物则不然。

急性期心肌梗死并发的某些类型的 VEB 曾被看作是 VF 的先兆。但 R-on-T 的 VEB 几乎都发生于心肌梗死的头 6 小时内，它们是暂时性的，与 VF 并无机制上的联系和无预告 VF 的价值。因而心肌梗死早期选择性地治疗 VEB 并无理论依据，且可增加心动过缓的危险。

VEB 病人有焦虑、应激、饮酒，摄入咖啡因（可乐饮料、咖啡、茶和感冒药品）等诱发因素者，只要避免上述因素，进行安慰解释，即可取得效果。只在症状较重，难以忍受时，才考虑用抗心律失常药物治疗，但要强调安全性。除非有禁忌证，凡有需要治疗者均可试用 β -阻滞剂。24 小时动态 ECG 记录证实心动过速与 VEB 是正相关者，预示病人可从 β -阻滞剂获益，但并不足以排除试用其他药物，其次可选用慢心律和双异丙吡胺。妥克律、奎尼丁、普鲁卡因酰胺和乙胺嘧啶等长期应用有明显毒性，通常不适用于治疗 VEB。氟卡尼抑制 VEB 有很好的疗效，但在治疗心肌梗死后的 VEB 病人（通常是无症状的）反使存活率减低，该药对治疗有症状的 VEB 的地位尚在评估中。

室性心动过速

三个或三个以上成串的室性搏动，室率 ≥ 120 次/分。

成串的室性异位搏动，频率较低 < 120 次/分，称为加速性心室自主律（有时以心室率 > 100 次/分为界）（图 205-16 和 205-17）。心室自主律被认为是良性的，除非产生血流动力学异常，通常无需治疗。急性心肌梗死病人溶栓治疗后再灌注可出现自主性 VT，其意义和是否需要治疗，知之甚少。

VT 可为单形态或多形态的，非持续的或持续的（ > 30 秒或需急救措施的）。短暂而非持续的 VT 在急性心肌梗死是常见的，无即刻或远期的预后意义，如无症状不需治疗。持续 VT 并发于各种心脏病，较常见于心肌梗死后期（常伴以左室室壁瘤），左室心肌病（如特发性、肥厚性、酒精性）以及右室发育不全。VT 伴有心脏解剖结构异常以及严重的心脏疾病，说明预后严重。

诊断

任何宽 QRS 心动过速（QRS ≥ 120 毫秒）在证实为其他心律失常之前应看作 VT。诊断依据 ECG 有独立的 P 波（图 205-17），融合波或夺获波，在胸导联 QRS 向量协调一致，额面 QRS 电轴 $> -30^\circ$ 。非心室源的心动过速，如规则的狭 QRS 心动过速，可由于差异传导形成宽 QRS 型心动过速。此种情况虽少见，但

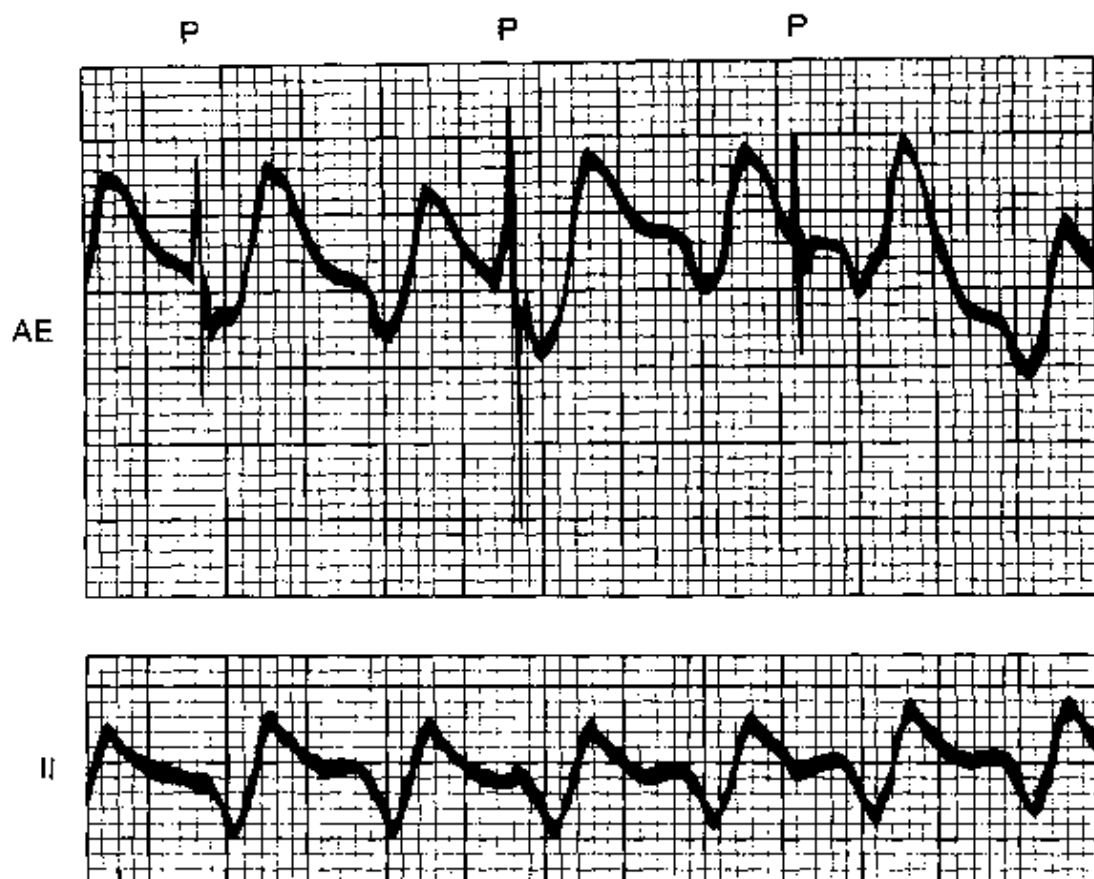


图 205-16 室性心动过速。快速的心室率伴房室分离确立诊断，心房电图 AE 和 ECG II 导联同时记录，虽然 ECG 中 P 波不明显，心房内 ECG 示高尖的 P 波有规律地出现，其节律较 QRS 波群节律为慢，提示室性心动过速

常反复误诊为 VT。用钙拮抗剂（如维拉帕米）作试验性治疗是不适当的，因曾有报道 VT 病人用该药出现严重的血流动力学异常，导致虚脱和死亡。

治疗

VT 伴低血压的即刻治疗措施为同步直流电击复律。一般 50 瓦秒即可重建窦性心律。程序刺激为另一种治疗方法，但通常时间不够；且可诱发 VF，需要除颤器和训练有素的复苏人员。药物治疗 VT 可应用利多卡因 100mg 静注 2 分钟以上，如心律失常未纠正，5 分钟后再静注 50mg，然后开始静脉滴注每分钟 4mg。如持续滴注 12 小时以上，可能达到中毒水平。65 岁以上的病人静脉滴注每分钟 2mg 较合适。如利多卡因无效，只很少要用其他抗心律失常药物，因为血流动力学性虚脱和致心律失常的危险。若无条件作直流电击复律或程序电刺激，而病人血流动力学无异常且对利多卡因无不利反应，可考虑用第二种药物，如氟卡尼、恩卡尼、普鲁帕酮（心律平）、普鲁卡因酰胺、双异丙吡胺、慢心律、妥克律）。剂量选择需谨慎，勤做 ECG，并作血流动力学监护。

VT 的长期预防选用 Ia、Ib、Ic、II 或 III 类抗心律失常药物的任何一种均有

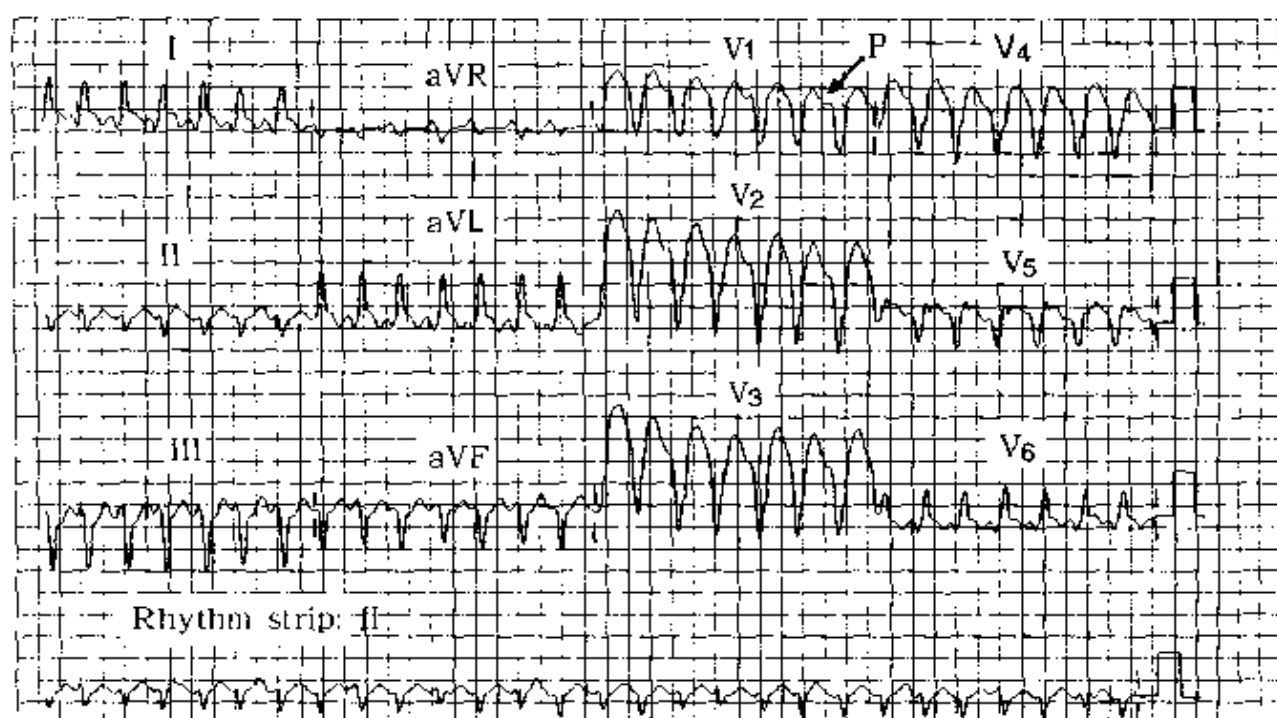


图 205-17 宽 QRS 室性心动过速。QRS 间期为 160 毫秒，V₁ 导联可见独立的 P 波（箭头所示），额面电轴显著左偏

效，虽然 Ic 类药物的利弊已引起关注，但基于 24 小时 ECG 监护或更进一步用电生理研究的结果，该类药物还是安全有效的。IV 类药物（Ca 拮抗剂维拉帕米和硫氮草酮），电生理作用提示是 VT 治疗的反指征，除非在少数情况下，用以减少缺血。对是否所有持续性 VT 病人应作有创性电生理检查然后选择治疗药物的观点尚有争议。

由于持续性 VT 病人通常在心室内有一固定的引起折返的解剖病变，而用电生理方法可以确定，然后作抗心律失常的手术治疗而获疗效，特别在心肌梗死后。射频消融疗效中等，但成功率在提高中，适用于高度选择性的病人。抗心动过速起搏器能终止多数持续 VT 的发作。但有致 VF 的危险，故为禁忌证，除非有去颤能力（见上文起搏器）。ICD 提供 VT 的一系列非药物治疗，具有各种抗心动过速顺序、有复律或去颤功能。

尖端扭转型室性心动过速

以 QRS 向量连续不断地变化为特征的室性心动过速。

尖端扭转型室速（Torsade de pointes）（图 205-18）在少见的先天性 QT 延长综合征病人导致症状和死亡。它的重要性在于它可由日常应用的药物和电解质紊乱所诱发，特别是抗心律失常药物，后者将成为治疗的禁忌证。处理是停用所有对心脏有影响的药物（即抗精神抑郁药、抗心律失常药、吩噻嗪类），纠正电解

质紊乱（特别是钾和镁的紊乱），以及稳定心脏电生理，必要时用心房超速起搏来纠治。

静脉注射700 mg普鲁卡因酰胺后

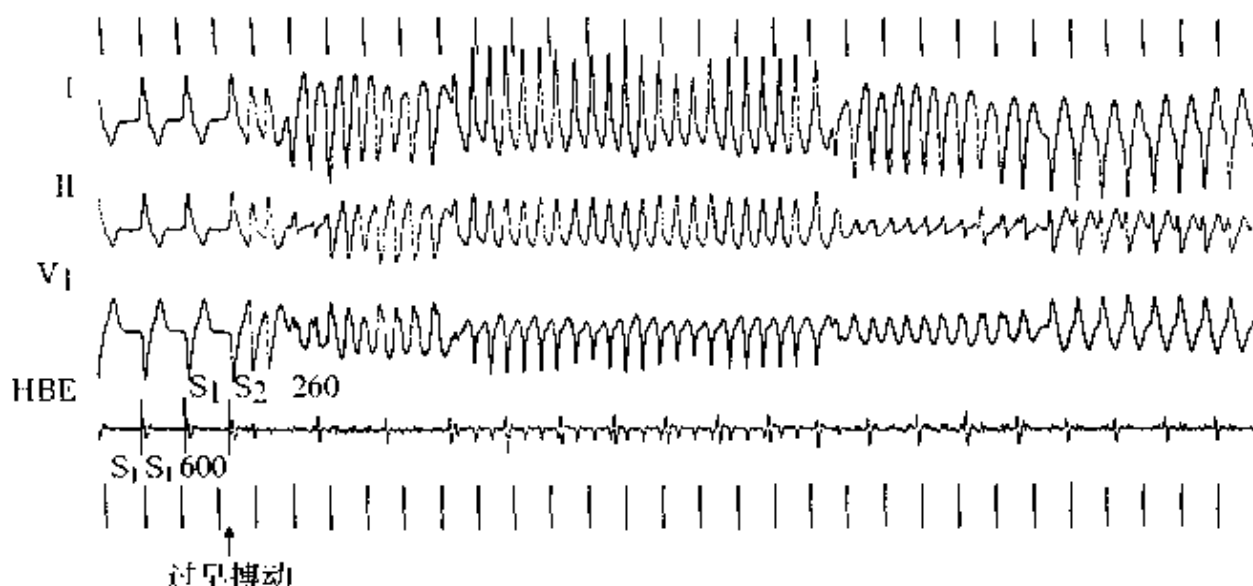


图 205-18 尖端扭转型室速。用普鲁卡因酰胺后，一次单个过早搏动（ S_2 ）诱发了尖端扭转型室速，图示典型的向量变化。HBE = 希氏束电图

已知有许多先天性 QT 延长综合征，其中最重要的是 Jervell 和 Lauge-Nielsen 综合征（常染色体隐性遗传伴耳聋）和 Romano-Ward 综合征（常染色体显性遗传不伴耳聋），这些病人示明显的 QT 异常（间期和形态）。有发生尖端扭转型 VT 的危险，且可能致死。应用 β 阻滞剂，星状神经节切除可改善预后。晚近，至少有三个先天性 QT 延长综合征的遗传基础得到认定。二个影响到 K 通道，第三个遗传密码异常影响 Na 通道。早期报道提示后一种 QT 延长综合征的病人对 Na 通道阻滞剂慢心律可能有效。尚有待进一步资料证明，但这种情况下需由熟练的专科医生进行处理。

心室颤动

由于多重折返活动引起的快速不规则的心室律使心排量为零（参见第 206 节）。

心室颤动（VF）是由于许多相互交叉的折返电活动波引起，其心电图表现为混乱的记录曲线（无稳定的周期长度、激动时间或心电向量——图 205-19）。在细胞水平，电活动可能还是存在的，但从心脏整体效应来看并无机械收缩，因而无有效心排量。VF 可按临床情况分型，但所有病例的心电图表现是相同的。

急性心肌梗死最初几个小时合并 VF，在无休克或心力衰竭的情况下称为原

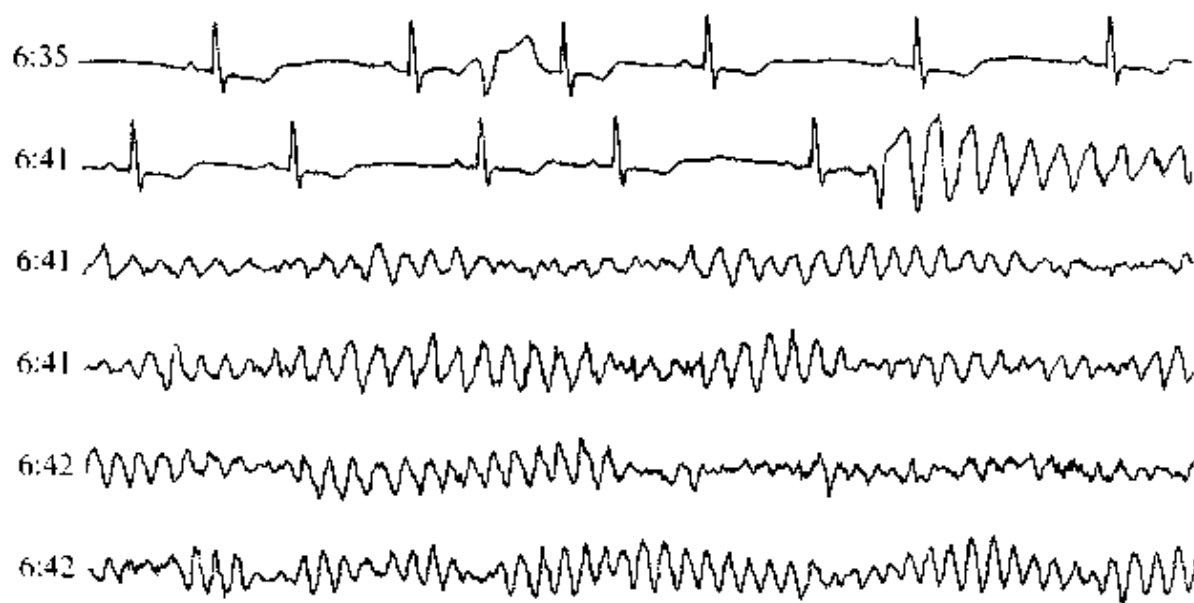


图 205-19 心室颤动。在连续记录中，头几个心室波是连贯的，但不久演变为心室颤动，左侧示记录时间（上午）

发性 VF。原发性 VF 亦可发生于无心肌梗死的病人（医院外猝死）。该类情况常与严重的冠脉疾病有关，存活后易再发。这些病人需作进一步检查，包括运动试验、冠脉造影以及有创性电生理检查。随着护理抢救团体的增加，更多的院外猝死病人获救，对有复发危险者应考虑作植入性去颤器（ICD）。

急性心肌梗死伴休克，不论有或无心力衰竭，出现 VF 为继发性 VF，这些病人均有严重的心室病变。

VF 亦可并发于急性心肌梗死溶栓治疗后心肌再灌注时（多数为心室自主律）。这提示早期再灌注发生。

VF 常可以致死，除非用直流电去颤（用胸部重击或抗心律失常药物去颤难以奏效）。VF 的治疗参见第 206 节原发性 VF。电击复律的成功率为 95%，短期和长期预后甚佳，急性心肌梗死并发原发性 VF 不能预告，利多卡因、镁或 β 阻滞剂提供保护作用，但利多卡因增加停搏的危险。对继发性 VF，复苏的成功率为 30%，复苏成活者住院期死亡率为 70% 提示其严重性。心肌再灌注后 VF，复苏的成功率是高的。

希氏束性心律失常

规则的快速心动起源于希氏束或其分支。

希氏束心律失常可能由自律性增高引起，可发生于多种心脏疾患，或为地高辛中毒的表现。真正的希氏束除极产生形态正常的 QRS 波群，其前无 P 波。起

源于希氏束以下的特殊传导系统的除极产生不同束支阻滞的 QRS 波群形态。真正的希氏束除极与房室结过早搏动的鉴别,以及希氏束以下传导系统除极与室性过早搏动的鉴别是困难的甚至是不可能的。持续性希氏束性心动过速罕有发生。最佳治疗策略知之甚少,但 I 类抗心律失常药物理论上有效。

房室传导阻滞

I 度房室阻滞 ECG 示每个 P 波后有 QRS 波群,但 PR 间期较正常长(通常 >0.22 秒,图 205-20A)。I 度心脏阻滞无症状,且可为生理性的,常见于训练有素的运动员、青年人以及迷走张力增高者。在急性风湿热和结节病累及心脏者,PR 间期延长,对就业和医疗保险有医学法律上的意义。即使 I 度房室阻滞发生于病人,治疗前尚需作进一步检查。I 度房室阻滞为地高辛作用的常见表现(不提示中毒)。

II 度房室阻滞 P 波后不都随以 QRS 波群(图 205-20B)。有三种类型:文氏或莫氏 I 型传导阻滞,PR 逐渐延长,在脱落一个 QRS 波群以后重建房室结的传导,周而复始;莫氏 II 型阻滞,PR 间期固定,但间隔数次脱落 1 个 QRS 波群;高度阻滞,在 P 波与 QRS 波群之间有数学关系,即 2:1、3:1 等,症状少见。其重要性在于有完全性阻滞的危险。传统的看法是高度阻滞与莫氏 II 型阻滞比文氏阻滞更严重。但对慢性心血管疾病的病人凡有 II 度房室阻滞者均应考虑预防性植入心脏起搏器。

III 度房室阻滞(完全性心脏阻滞) III 度房室阻滞时,心房和心室之间无电联系。生命的维持赖于连接处(房室结或希氏束)或心室逸搏。逸搏的起搏点愈高,QRS 波群愈狭。高位起搏,心率相对较快(>40 次/分),QRS 波群亦狭,这是相对可靠的。起搏点位置低,心率慢,QRS 宽,但不很可靠。ECG 上可见 P 波,但与 QRS 波群不相关联。

III 度房室阻滞有重要的血流动力学后果(见下文先天性 III 度阻滞)。昏厥、眩晕和急性心力衰竭常见。逸搏心律 >40 次/分时,症状不急,包括怠倦、体位性低血压和气短等。心脏停搏随时可发生。

治疗

因洋地黄引起的完全性房室传导阻滞,停药后反应良好,以后再用药时宜以更小剂量谨慎地使用,其间可能需要临时起搏。并发于下壁心肌梗死的 III 度房室阻滞用阿托品有效,通常自动缓解。并发于前壁心肌梗死,提示梗死范围广泛,即刻和远期预后严重。心排出量通常由逸搏的心室起搏点维持,但其逸搏心率可能很慢,节律不稳定。应紧急植入经静脉起搏电极。在心内起搏装置植入前可用大的电极发放维持时间较长的电脉冲作体外起搏。一般避免应用异丙基肾上腺素。

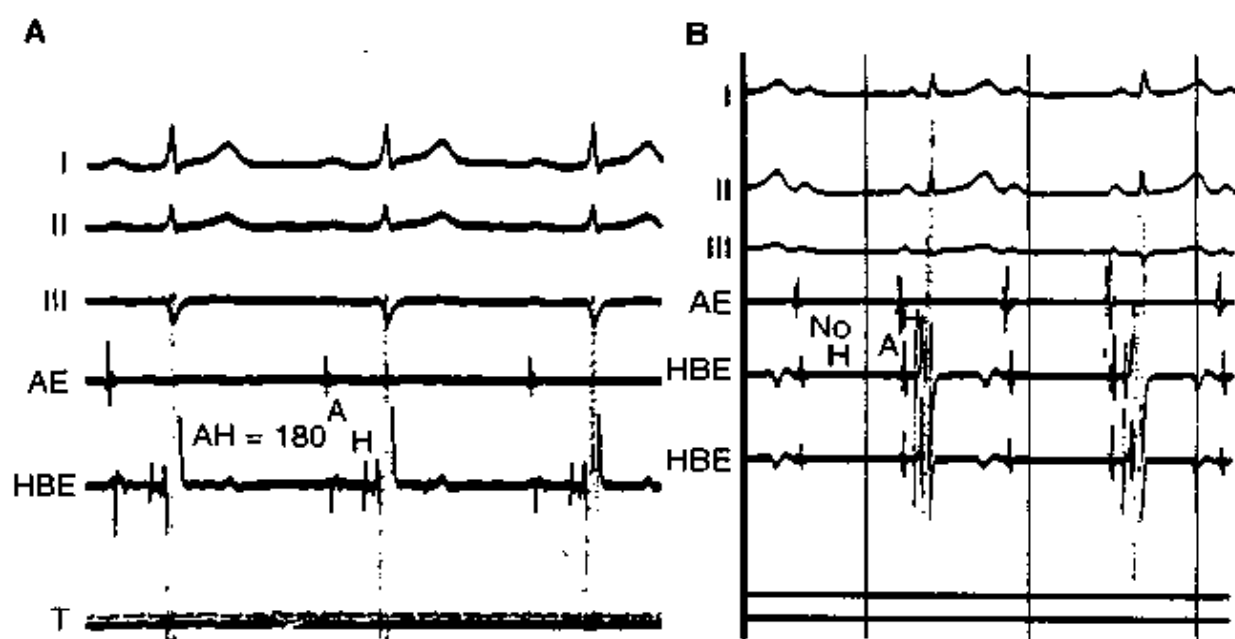


图 205-20 房室传导阻滞。(A) 房室结传导时间延长 (I 度房室阻滞): 记录 ECG I、II 和 III 导联; 心房心电图 (AE); 希氏束电图 (HBE); 时间标记为 10 和 100 毫秒。P-R 间期延长是由于心房到希氏束的传导时间延长 (180 毫秒), P-R 间期延长通常是房室结传导延迟引起的。(B) 2:1 房室传导阻滞, 每隔一次窦性心房除极不能通过房室结激动希氏束, 导致 2:1 房室传导阻滞

长期治疗是安置永久性起搏器。简单的 VV1 型起搏器可维持生命, 但缺乏心率的反应。可能使运动耐量减低。心率反应性起搏器 (如由运动或温度激发) 很有效。植入操作亦简单。但功能正常的窦房结依然激动心房, 为心率最好的感受器, 因而用 DDD 起搏器作房室顺序起搏在理论上和实践上均是有益的。

当完全性房室阻滞随下壁梗死愈合而消失。不需安装永久性起搏器。前壁心肌梗死病人 III 度阻滞完全解除的机会很少, 应作进一步检查 (如电生理、运动试验、24 小时动态 ECG) 以确定房室结传导的可靠性。

先天性房室传导阻滞, 安装起搏器限于婴儿多次心率低于 55 次/分, 持续 30 秒以上并有症状者; 儿童一天平均心率 < 50 次/分; 以及由于心律失常引起症状或有伴随的心脏疾患。

束支传导阻滞

束支传导部分或完全受阻。

房室结以下的传导系统异常可起自各种疾病包括内在的退行性变, 伴或不伴心脏疾病。束支阻滞、分支阻滞及非特异性室内阻滞不引起心律失常。通常无症

状，不需直接治疗，但常有不良的预后意义。

右束支阻滞 (RBBB) (图 205-21) 可见于显然健康者。但在前壁心肌梗死时 RBBB 的出现提示实质性损害。在结节病，新出现的 RBBB 可能提示进行性心脏受损。虽然 RBBB 时 QRS 波群形态畸形，但不影响心肌梗死的诊断。暂时性 RBBB 可发生于肺梗死后。

左束支阻滞 (LBBB) (图 205-22) 曾被认为总是病理性的，且预后恶劣。但人群中普查出现 LBBB 也可能为良性的。LBBB 使 ECG 其他诊断受干扰。无特殊治疗。有可能发展为心脏完全阻滞之虑。但除非 PR 延长，预防性安装起搏器无益。

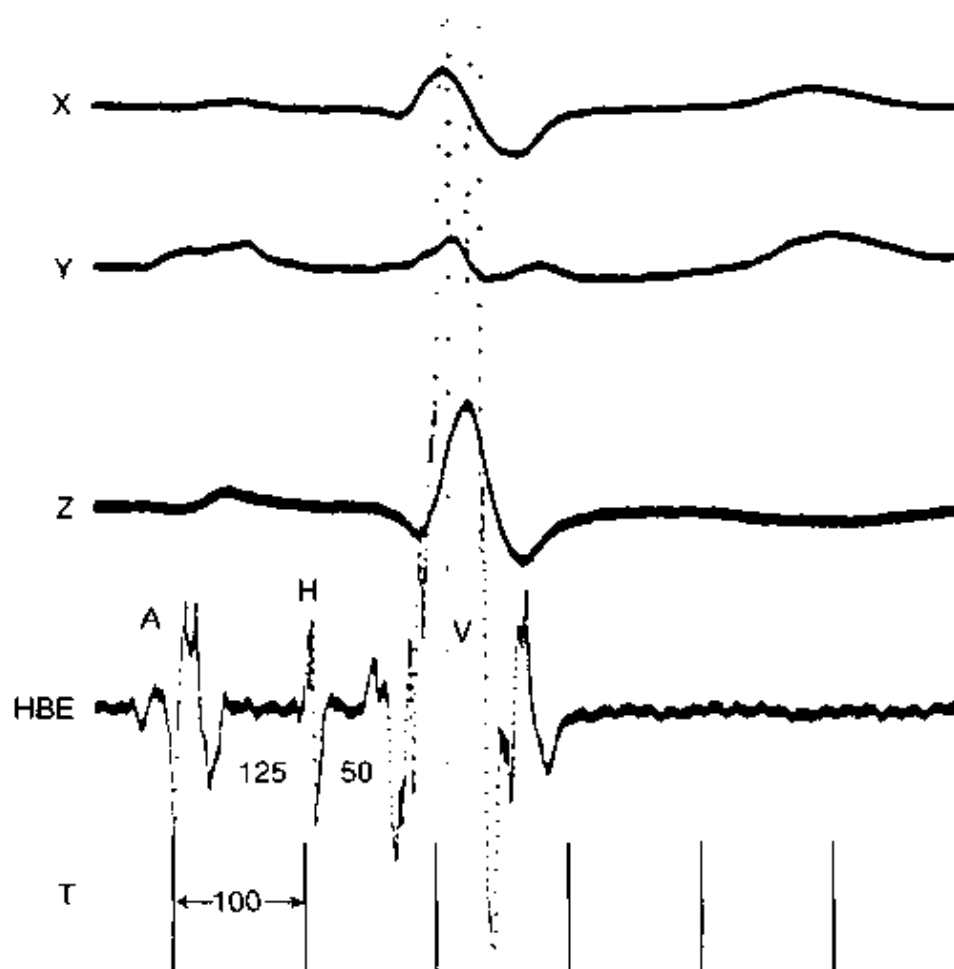


图 205-21 右束支传导阻滞。图示 Frank 心电向量系统的 X、Y 和 Z 三个正交平面的心电图和希氏束电图。时间标记是 100 毫秒。图示 QRS 终末向量向右向前而缓慢，HV 间期正常，提示其他心室内传导正常

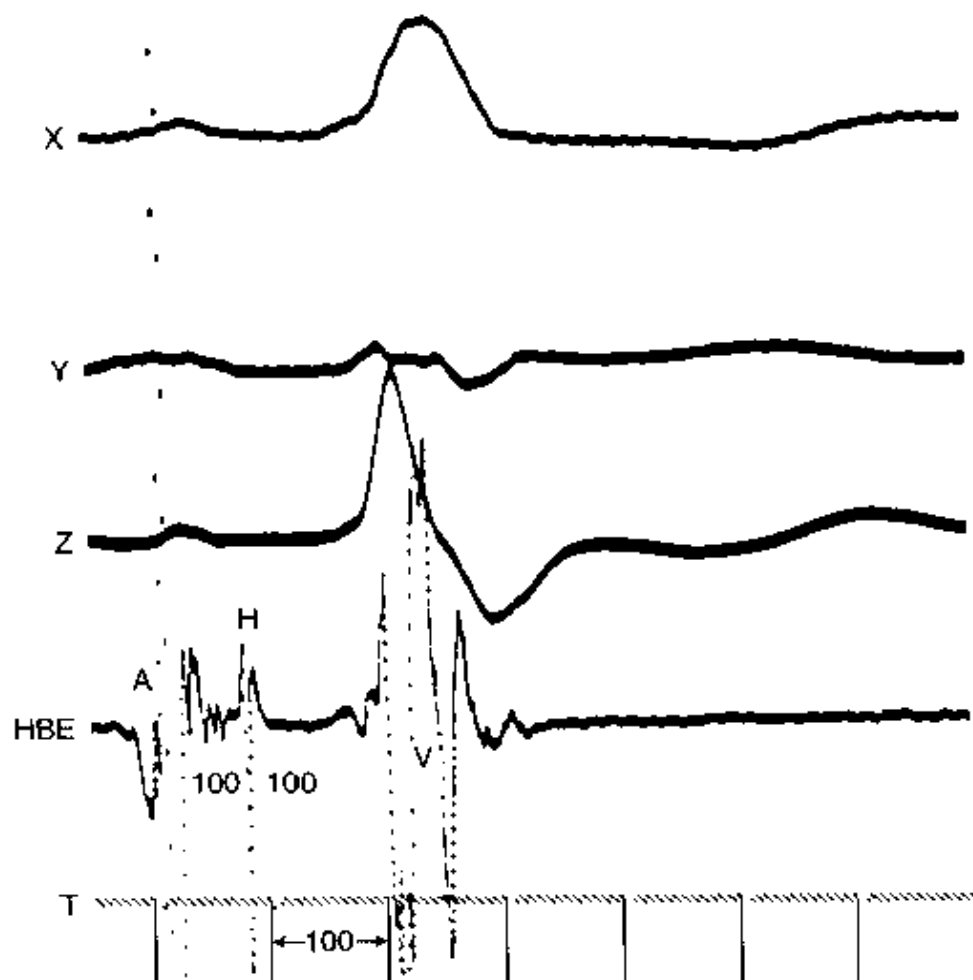


图 205-22 典型的左束支传导阻滞。图示 Frank 心电向量系统
的 X、Y 和 Z；时间标记为 100 毫秒。X 导联示典型的 QRS
中一晚期向左而缓慢。额面（Y 轴）QRS 平均电轴正常以
及 HV 间期延长（100 毫秒）为此型 LBBB 的典型表现，
反映阻滞从希氏束起直到左束支

分支阻滞

在分支有部分或完全电传导阻滞。

左束支分为左前及左后分支，由于疾病可分别受累，左前分支阻断产生左前分支阻滞，其特征为轻度 QRS 延长（ <120 毫秒），额面 QRS 电轴 $> -30^\circ$ 。左后分支阻滞时额面电轴 $> 120^\circ$ 。RBBB 和左束分支阻滞并存，反映广泛的心脏损害，特别是急性心肌梗死的结果。前间壁心肌梗死伴上述阻滞，在梗死后头 6 周内为 VF 的高度危险。但此后危险是低的。RBBB 加上分支阻滞再加上房室阻滞（I 度或 II 度阻滞），提示传导系统广泛损害，有随之以完全性阻滞的危险，通常需预防性心室起搏，但其最终预后决定于所属心脏疾患而不是传导异常。

非特异性室内传导阻滞

非特异性室内传导阻滞的诊断为 QRS 轻度延长 (<120 毫秒), QRS 波群形态和电轴不符合典型的某种分支阻滞。传导延迟是在蒲肯野心肌纤维之外, 使细胞与细胞间的传导减慢, 这在急性心肌梗死时常见。无特殊治疗。

病态窦房结综合征

窦房结功能异常。

病态窦房结综合征(病窦综合征)包括持续窦缓, 窦房阻滞表现为文氏型窦房阻滞、完全性窦房阻滞、窦性静止(窦性冲动不能激动心房)。在后一种情况如次级逸搏起搏点不发出脉冲, 则产生血流动力学性虚脱和昏厥。许多外在原因作用于心率可导致昏厥, 病窦综合征则是窦房结内在的损害。但许多病人的表现提示病变不限于窦房结, 并存房室结异常是很常见的。

心动过缓-心动过速综合征为病窦综合征的重要类型, 心房扑动和 AF 与长时间的窦性停搏交替出现。

症状、体征和诊断

病窦综合征的许多类型并无症状, 但当心率持续和不适当地低下时, 常有怠倦和乏力。停搏时间长则可导致昏厥, 心动过速阶段病人常感心悸。

心动过缓, 特别是伴心律不规则可支持该诊断, ECG 特别是 24 小时记录与

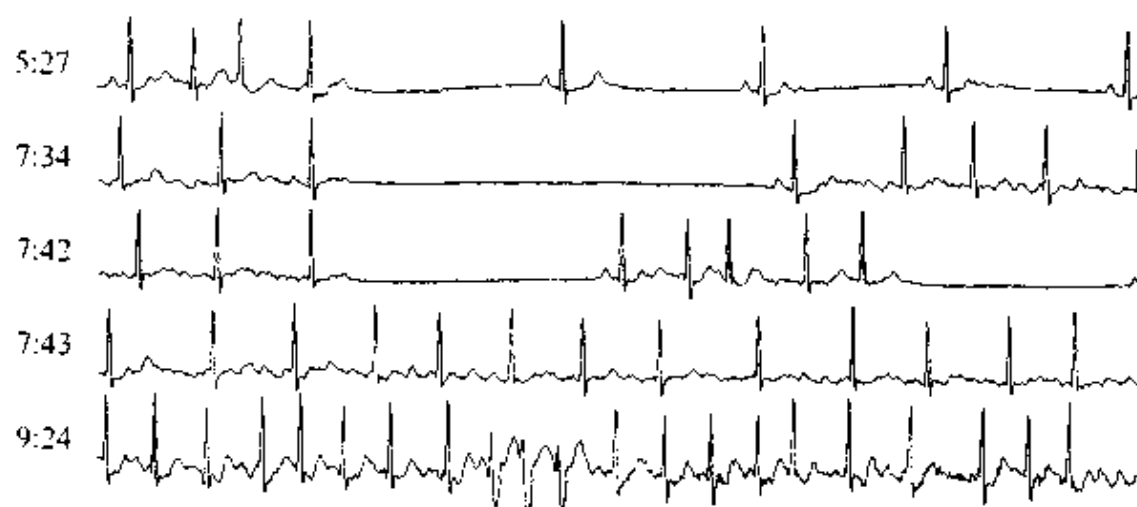


图 205-23 有症状的病窦综合征。图示 24 小时动态记录的一部分(心动过缓-心动过速类型)窦性停搏, 心房扑动-心房颤动和室性早搏。左侧数字是记录的时间

症状相符可作出诊断（图 205-23）。单为了诊断不必再作电生理检查，因为敏感性和特异性均差。

治疗

有症状的病人需永久性起搏。双腔系统的起搏器（DDI、DDDR、DDIR 见表 205-2）可延迟或防止 AF 的发生，所有病人均应作考虑。当 AF 已经出现，适合用 VVI 或 VVIR。为预防阵发性快速心律失常有指征用抗心律失常药物。

第 206 节 心脏呼吸骤停和心肺复苏

心脏骤停

心室不收缩或收缩无力，立即导致体循环衰弱。

心脏骤停为内科急症，像大出血和气道梗阻一样需立即采取抢救措施，如不立即纠治，将迅速致死。治疗见下文心肺复苏。

病因学和病理生理学

心脏骤停为心脏疾病引起，80% 病人由于心电功能异常，20% 病人为机械收缩功能丧失。也可因循环衰竭或通气障碍引起明显的呼吸性酸中毒（心肺骤停）。不论心或肺何者先行衰竭，两者通常密切相关。

心电功能异常为心脏猝死的最常见机制，VF 为来院前心脏猝死主要的心律（占 70%）。

VF 时，心室肌整体的协同收缩能力丧失，使有效心排量立即终止，导致循环停止。虽然急性心肌梗死可引起 VF 而心脏骤停，但 54% 幸存者在随访中无提示心肌梗死的心电图和酶的变化。VF 亦能由下列原因引起：慢性室性心律失常加重（原发性 VF），低电压触电（110~220 伏 2~3 秒），电解质紊乱（特别是 K 和 Ca），淡水中近乎溺死引起的溶血，深低温（ $<28^{\circ}\text{C}$ ），以及心室肌由于缺氧和血管活性药物（如多巴胺、茶碱、肾上腺素）致敏引起交感过度刺激。

持续性 VT 为心脏骤停相对少见的病因，但从复苏的效果和存活率的角度是最好的，所属疾患包括冠状动脉病、心肌病、低钾血症和洋地黄中毒。尖端扭转型 VT（参见第 205 节）为有 QT 延长的一种独特的 VT，发生于使用 I 类和 III 类抗心律失常药物、抗抑郁药或吩噻嗪类药物的病人以及低血钾或低血镁的病人。

心搏停止为心电图上无电活动，无脏器灌注，血压和脉搏不能测出。其原因包括严重广泛的心肌缺血、心室破裂、严重高血钾（血清 $\text{K}^{+} > 7\text{mEq/L}$ ）或高血镁使心肌细胞膜过度极化。

电机械分离指有心电除极而无机械收缩。其原发机制为心脏破裂、急性心包

填塞、心脏整体缺血、急性心肌梗死、心腔内肿瘤或血栓阻塞以及慢性心力衰竭。

循环休克有许多原因，包括有效循环血容量降低（如由于大量失血，在严重烧伤，胰腺炎使第三空间液体大量丧失），周围血管张力丧失使静脉回流减少（如败血症、过敏性休克、深低温、中枢神经系统损伤、药物或麻醉过量）；或心室充盈或心室排出受阻（如心包填塞、肺动脉巨大栓塞、张力性气胸）。但舒张期动脉压过低为导致冠脉血流不足、心肌电不稳定和心搏停止的常见原因。

症状和体征

心脏骤停的主要临床表现为意识丧失；呼吸快而表浅迅即转为呼吸停止；重度低血压，大血管不能测到脉搏，心音消失。数分钟内，组织缺氧，导致生命器官损害。

呼 吸 停 止

原发性呼吸停止是由气道梗阻、呼吸中枢功能减退或呼吸肌无力引起的。气道梗阻可为完全或不完全的；对昏迷或虚脱的病人气道梗阻的最常见原因为肌张力丧失使舌根后移到口咽部引起上呼吸道阻塞。上呼吸道梗阻的其他原因包括血块、粘液、呕出物或异物；声带痉挛和水肿；以及咽喉部的炎症、新生物或创伤。下呼吸道梗阻发生于吸入颗粒性胃内容物，广泛严重的支气管痉挛，或气体交换面积大幅度减少（如肺炎、肺水肿、肺部出血）。

继发性呼吸停止为循环功能不全引起。

完全性呼吸停止的临床表现为在失去知觉的病人，失去自发的呼吸运动，常伴以发绀，但也发生于意识清楚而由于异物阻塞而急性起病（*cafe coronary*）。如呼吸停止延续，很快随之以心脏停搏，因为进行性低氧血症可使心功能不全。即将呼吸停止（*impending respiratory arrest*）的特点为意志受抑和虚弱，喘气或不规则呼吸，常伴心动过速、出汗和二氧化碳积聚。

呼吸抑制是指通气不足。疑有呼吸抑制时需作动脉血气分析以证实是否有低氧血症和高碳酸血症，因为单独临床估计是不可靠的。如果通气不足未能纠正，进行性的二氧化碳潴留和低氧血症可导致全身性酸中毒。呼吸抑制可由于呼吸系统不同环节的功能不全引起，包括中枢神经系统（如药物过量、脑血管损害、肿瘤或颅脑损伤引起的颅内压填塞）；上和下呼吸道（如溺水、肿瘤、出血、勒死、窒息和异物吸入）；肺泡和胸壁损害正常通气的生理机制（如肺水肿、广泛肺部感染、气胸、连枷胸）；或血液及循环系统（如一氧化碳或氰化物中毒、严重贫血、心脏循环系统紊乱）。

心肺复苏

(儿童复苏参见第 263 节)

对意识丧失或虚脱的病人，必须立即判断其呼吸和循环状态。快速、有效、适当的心肺复苏 (CPR) 直接关系到神经系统的成功恢复。紧急系统的检查以保证从认识心脏停搏到治疗只几秒钟时间，组织缺氧 $>4\sim6$ 分可致不可逆的脑损害或死亡，然而基于年龄、停搏的原因和临床情况，预后有很大差别。成功的 CPR 依赖于及早给予基础生命支持 (BLS)，即刻认识和处理 VF，以及进一步使气道通畅和节律控制。

CPR 必须持续到心肺功能稳定，或病人已宣布死亡，或复苏不能继续 (抢救者精力耗竭)。在深低温或长时间浸在冷水中的病人，CPR 应继续到整个身体 (中心) 复暖。因为有些病人需 CPR 3 小时之久才能恢复。

美国心脏病协会将 CPR 的治疗准则分为一期措施和二期措施。

一期措施

在拍、摇动和呼喊确定病人无反应后，抢救者需请人帮助，记录心跳停止的确切时间，将病人平放于硬质的平面上。然后快速进行 BLS 随之以容易记忆的 ABC 操作法 (表 206-1)。其次，如有去颤器立即去颤 (D) 以纠治 VF 或无脉搏的 VT。

表 206-1 心肺复苏的 ABCD

一期措施 (基本生命支持)	二期措施 先进的心脏生命支持
A 气道通畅 气道开放用仰头提颌法、仰头举颈法或下颌骨挺伸法，神志不清者，用人工气道	气道通畅 维持气道开放 如有经验作气管内插管
B 重建呼吸 注意胸部活动 如无胸部活动，开始口对口呼吸，再估价胸部活动	重建呼吸 注意胸部活动 如已安置气管内插管，评定病人气管内插管的通用位置
C 重建循环 确立脉搏有无 如无脉搏，有适当可用的仪器，快速估计是 VF 或是无脉搏的 VT 如存在 VF 或无脉搏的 VT，则去颤 如无脉搏，无适当可用的仪器，开始胸部按压	重建循环 建立静脉输液通道 正确估价生命体征 基于心律和生命体征给予适当药物 如无脉搏而有适当可用的仪器，快速估计 VF 或无脉搏的 VT，如存在 VF 或无脉搏的 VT，去颤
D 去颤	鉴别诊断 考虑心脏骤停的原因以及给予有关的药物治疗

如心脏停搏的确切时间不清楚,除非病人是处于不可治疾病的终末期,应作善意的怀疑。一旦开始BLS,医生应决定何时结束。如果病人出现深度意识丧失,或缺乏自主呼吸,循环和脑干反射提示复苏已不可能则医生终止治疗,宣告病人死亡。这意味着病人对标准BLS和加强心脏生命支持(ACLS)措施无效。虽然在复苏时有神经功能恢复的证据有利于日后脑的恢复,然而无此证据不是脑不能恢复的可靠指标。

气道通畅 (airway opened)

对呼吸功能不全(费力、出噪声的呼吸)以及心脏呼吸骤停的病人,气道通畅(A)为BLS的首要措施,有时气道畅通后即重建自主呼吸(B)和有效循环(C)。在此情况下,不需再作心脏挤压。

意识丧失的病人舌和颈部肌肉松弛导致气道阻塞,颈部前屈使之加重。头部后仰使颈前部肌肉伸展,将舌从咽后壁脱离而抬起。由于单独仰头不能充分开放气道,需采取进一步的措施。

仰头提颏法 (head tilt-chin lift) 用一手将病人的头向后仰,置另一只手的手指于下颌骨缘下面,将颏部提向前(垂直向上)直至上下牙齿几乎合拢,但小心避免完全闭合口腔(图206-1A)。

仰头抬颈法 (head tilt-neck tilt) 用一只手放在病人的前额,使头后仰,同时抬起颈部使颈部变直。以上两种方法均能快速使气道畅通。前法失败可用后法。

下颌挺伸法 (mandibular jaw thrust) 如上述两种方法均失败或病人有自主呼吸,但呼吸时有噪音提示气道有不全梗阻时可用此法,以使舌和颈部组织进一步向前移,抢救人员站在或跪在病人的头侧,将肘支撑于病人平躺的平面上,双手放在病人面部两侧,用手指将下颌骨提向前。在病人有可疑颈椎损伤而累及呼吸时单用下颌挺伸法而不用仰头。这可维持颈椎在中间位置,也可与提颏法联合使用。

假牙应留在原处,因为去了假牙口对口呼吸时难以作到密闭,但如果上述使气道通畅的方法失败,假牙需要取出。

气道畅通后,观察病人胸部是否有起伏,倾听病人口腔的气流,感觉有无呼出的气体吹在面颊上,如气道已畅,无自主呼吸,应立即进行人工呼吸。

重建呼吸 (breathing restored)

营救者呼吸 营救人员将一只手掌的根部放在病人前额处以保持其头部后仰,用拇指和食指轻捏鼻孔以防漏气(图206-1B)。抢救者自己张开口,深吸一口气,将自己的口放在病人口上凑紧(tight seal),然后吹两次气(每次1~1.5秒)以帮助病人通气,但要避免胃内积气,通气是否有效可通过观察病人胸部的起伏



图 206-1 成人呼气法人工呼吸。(A) 开通气道时病人的位置。(B) 开通气道和施行口对口人工呼吸时营救人员的手和病人的恰当位置。(C) 口对鼻呼吸的正确位置

以及倾听和感觉被动呼气情况来判断。呼气应有足够的时间（每次通气 1~2 秒）。

口对鼻复苏。如果病人的口不能完全凑紧，或因病人肌肉痉挛、畸形或严重炎症使口腔不能张开，则需作口对鼻复苏。病人头部后仰与口对口呼吸相同，但营救者另一手应将病人下颌推向前，以使口腔闭合，再围绕病人的鼻孔凑紧，予以深呼吸。在被动呼气时，应让病人的口张开。

口和鼻联合复苏。用于婴儿和儿童口腔不能凑紧，营救者将口凑在病人的口和鼻上，按病人的大小吹进不同量的空气进入病人的肺部（图 206-1C）。一般说体型相当于≥8 岁儿童，可用成人 CPR 方法。

环状软骨加压。如营救人员有经验，应连续进行直至气道由气管内插管控制。此技术是利用刚硬的气管软骨环以关闭食道。软骨环加压可减少人工呼吸时胃充气，并减少胃内容物反流吸入的危险。

1 名和 2 名营救者 CPR 的应用技术见表 206-2。

如人工呼吸的快慢和幅度正确吸入的气体约含 21% O_2 和少量 CO_2 ，呼出的

气体含16%~18% O₂, 和4%~5% CO₂, 足以维持病人O₂和CO₂接近正常水

表 206-2 CPR 技术

	一名营救者	二名营救者	呼吸量
成人	每15次心脏按压(80~100次/分)后, 二次呼吸(每次1~1.5秒)总计12~15次呼吸/分	每5次心脏按压(80~100次/分)后, 一次呼吸(每次1~1.5秒)总计15~20次呼吸/分	每次呼吸约1L(正常气量的两倍)。可提供足够的氧以维持正常氧饱和度(>90%)并排出CO ₂ (PaCO ₂ = 20~40mmHg)
儿童	每5次心脏按压(80~100次/分)后, 二次呼吸(每次1~1.5秒)总计7~10次呼吸/分	每5次心脏按压(80~100次/分)后, 二次呼吸(每次1~1.5秒)总计7~10次呼吸/分	呼吸量较成人少一些
婴儿	每5次心脏按压(100次/分)后, 二次呼吸(每次1~1.5秒)总计15次呼吸/分	每5次心脏按压(100次/分)后, 二次呼吸(每次1~1.5秒)总计15次呼吸/分	仅从抢救者颊部少量吹气

平。如营救者发生通气过度性碱中毒(表现为眩晕、麻木、耳鸣和麻痹), 呼吸速率应减慢, 每次呼吸的幅度减低。如人工通气量超过需要量, 可使胃极度扩张随之以并发胃内容物吸入的危险。

Heimlich 手法 在成人, 如经通畅气道, 人工呼吸后, 营救者仍不见其肺扩张或胸部起伏, 则气道可能仍然阻塞。营救者需将病人的位置重新放好, 换一种仰头法, 再口对口凑紧, 重复人工呼吸, 如气道阻塞持续, 将病人翻动后再置于仰卧位, 采用 Heimlich 手法(该手法猛推上腹部, 在怀孕或极度肥胖病人, 推胸部)。

Heimlich 手法是营救者骑跨坐于意识丧失病人两腿膝以上部位, 置一手掌在上腹部剑突下(避免损伤胸腔组织和肝脏), 手绝不能放在剑突或胸廓肋弓的部位。另一手放在第一只手上, 有力地向上推压(注意: 垂直向下推压可能损伤主动脉)。需作胸部推压时, 意识丧失的病人取仰卧位, 营救者手置于胸骨上与心脏按压相似(见下文循环重建)。用上述两种方法可能需6~10次推压以改变异物的部位。

儿童气道梗阻也应用 Heimlich 手法; 对小儿, 手法宜轻柔些, 应跪在病人腿旁而不是骑跨。

婴儿<1岁时, 可将婴儿提起来, 头向下, 在背部轻拍4下, (图206-2A), 也可将婴儿的背部放在营救者的腿上, 头低位, 胸部推压4次。营救者亦可一手托婴儿颈部, 另一手放在婴儿背后以支持婴儿。

手指盲法清除异物(blind finger sweeps) 在成人, 在舌和下颌向前移后, 营救者用食指沿其颊部经口腔、咽部将异物取出。注意不要将异物推入呼吸道。可能需要再次手指清扫和腹部推压以完全将异物取出或解除气道的阻塞。

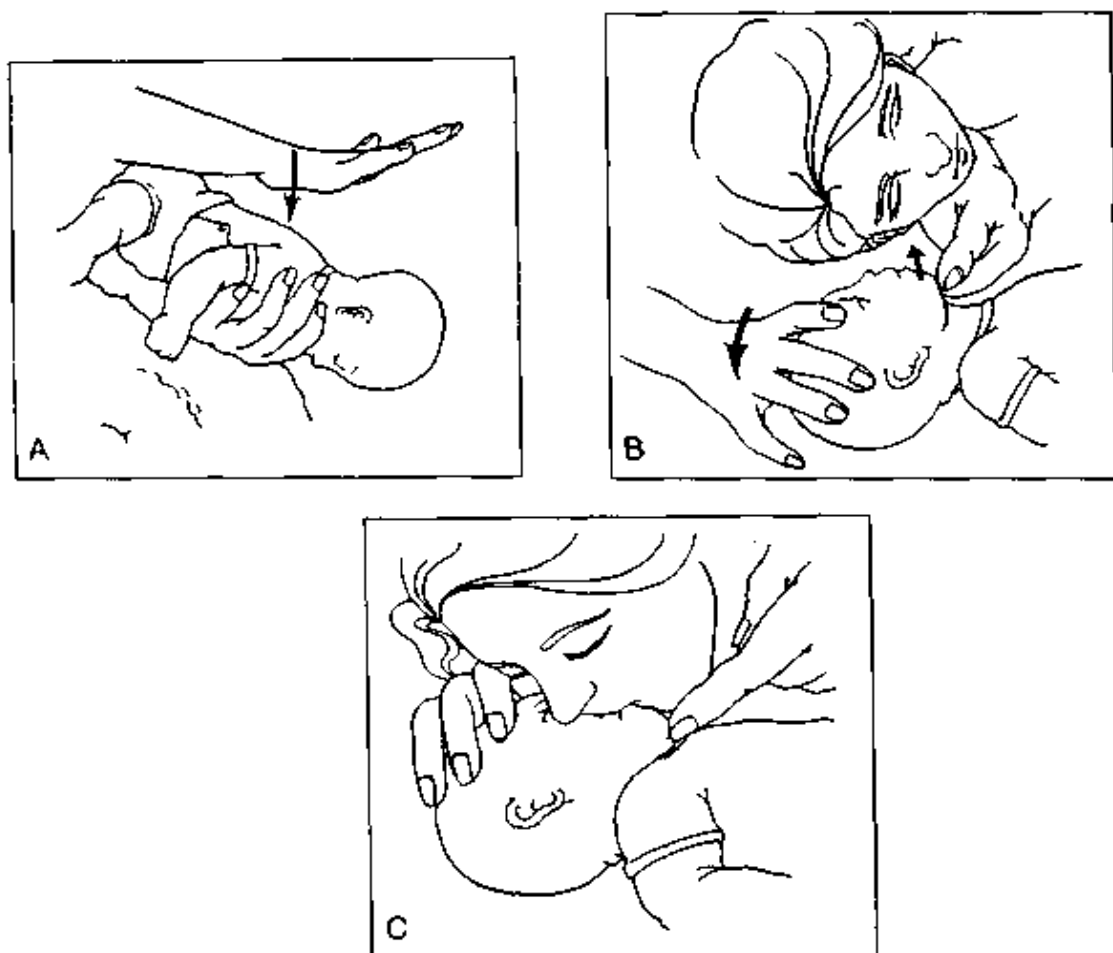


图 206-2 儿童呼气法人工呼吸。(A) 头低位，使异物从气管支气管移动。(B) 口对口人工呼吸的位置。(C) 口鼻联合人工呼吸

手指盲法清除异物在儿童和婴儿不推荐使用，但如果阻塞物已能见到，应小心地取出。进行性低血氧症可松弛喉部肌肉；在第一次失败后，多次用手指清扫常能将喉以上的异物取出。

一旦气道阻塞解除 必须迅速实施 CPR。如气道持续阻塞，必须作环甲软骨切开术。如病人有严重面部口腔创伤或颈部、咽部广泛炎症则需作气管切开以建立通气道。

最常见的错误是在作气道复苏时，对呼吸心跳停止的延迟诊断；建立完整气道的失败；立即建立 BLS 的延迟；以及通气不足（口和鼻周围封闭不紧，最初的两次呼吸未传出或呼出的气体压力不足以使胸廓移动）。

重建循环

营救者用手将病人头部向后抬以开放气道时，用另一手轻轻按颈动脉搏动 5~10 秒（脉搏可能不规则，弱或快）。如未能测到脉搏，营救者应立即开始同时进行胸外挤压和人工呼吸。为使心脏挤压有效，病人必须平置于硬质平面（如地板、手术台、床板）。营救者用左手中指放在病人的胸骨和剑突的联接处，食

指放在胸骨的下端,另一手掌放在胸骨上即食指的上方,然后开始挤压。营救者应在病人的上方,手臂伸直,以直接向下施以足够的压力于胸骨上(避免肋骨骨折)。给成人作心脏挤压时,胸骨应压下4~5cm,手指可以伸开或合拢,但必须离开胸壁。加压时间与放松时间要相等。在放松时营救者的手仍应停留在胸骨上。挤压与放松应平稳,跳跃式或不规则的挤压会增加损伤的机会。

儿童>1岁,<8岁,作胸外心脏挤压时,用一只手掌放在胸骨下端,(不像成人那样低),深度2.5~3.8cm,频率80~100/分。

婴儿的心脏在胸腔的位置更高,且胸壁更柔顺(易弯),用食指和中指尖在胸骨中部挤压深度约1.3~2.5cm,频率100/分。

在进行复苏时,应定期监测CPR的效果。在开始作BLS后1分钟在第二位营救者到达后,以及每4~5分钟应按颈动脉搏动,以确定是否有自主循环恢复。理想的结果是,每一次胸外心脏按压可搏到一次脉搏;虽然心排出量仅正常的30%~40%,收缩期血压应>80mmHg。瞳孔反应的恢复为脑部有足够循环和供氧的征象,瞳孔散大但有光反应可提示脑损害未发生但大脑供氧不够。但瞳孔持续散大并不证明有脑损害或死亡,因为大剂量的心脏活性药物,其他药物或老年人白内障可改变瞳孔的大小和反应。

在胸腔贯穿性损伤、心包填塞和开胸手术时心脏停跳,以及胸腔挤压伤后开胸作心脏挤压可能有效,但胸腔切开手术需要训练和经验,且仅在有可能使病情减轻的情况下进行。

并发症

肝撕裂为最严重(有时致死)的并发症。通常由于压迫胸骨的位置太低,故不能压迫剑突。曾有报道心肺复苏后脾延迟破裂,在用力推压腹部后亦有可能发生胃破裂(特别是胃胀气时)。胃内容物反流后吸入是严重的并发症,可导致吸入性肺炎,后者可致死。

人工呼吸时胃过度胀气可采取措施避免,包括通气量要适当,在人工呼吸前,气道要完全通畅,以及早期气管内插管或经鼻作气管插管。如有明显胀气,应重新检查气道通畅情况,并避免人工呼吸时呼吸道压力过大。解除胃胀气需等待到有吸引器可用,因为可能发生胃内食物反流吸入。如明显的胃扩张已妨碍人工呼吸进行,用上述方法又不能减轻胃扩张,可让病人侧卧,然后挤压腹部,同时清理呼吸道。

如胸外挤压足以产生脉搏,有时不可避免发生肋软骨分离和肋骨骨折。胸外挤压造成骨折后,骨髓栓子可进入肺血管内,但没有导致死亡的明确资料。肺部损伤是罕见的,但肋骨骨折后可继发气胸。总之,在进行心肺复苏CPR时,要操作适当,防止损伤。

去颤

强烈的心前区重击可使VF或VT转为有功能的心律,相反它也可使正常的

心律转为 VF、VT 或心脏停搏。故只能在无去颤器的情况下才作强烈的心前区重击。

最初的求助应立即取得去颤器。去颤的成功与否与时间有关，在心脏停搏后成功率每分钟下降 2%~10%。立即电复律较其他治疗（即抗心律失常药物）对复苏更有效，自动体外去颤可以治疗 VT 或 VF，不必由医生参与。

去颤的电极板涂上导电糊，或用生理盐水浸湿的纱布包住，电极板分别置于胸骨右缘第二肋间，和心尖部第五或第六肋间。首次用 200J，如失败，第二次用 200~300J。如 VF 持续，第三次用 360J。三次电击应连续进行，其间不作 CPR 或药物治疗。每次电击后去颤电极板不必从胸壁移开，应立即充电。如第一次电击后监护的 ECG 中感到 VF，病人应立即得到第二次电击。如看到不是 VF，将电极板从胸壁移开，去颤器解除，脉搏可以摸到。如快速去颤失败，恢复 BLS 并用药物治疗（见下文）。

特殊情况

触电。营救者必须肯定病人已脱离电源，以免触电，训练有素的营救员用非金属的抓钩或棍棒，能平安地移动病人，然后开始 CPR。

溺水。抢救溺水时，人工呼吸可在浅水中开始。但病人不在水平位置，胸腔按压不能有效进行，将病人置于冲浪板或木筏上可能有助于抢救。

损伤。CPR 可面临一些问题。颈椎损伤时气道通畅技术需要有所变动。面部受伤伴以口腔咽部出血或有碎屑在开始人工呼吸前需要清除气道。严重的面部受伤可能使口对口复苏不能进行，需要特殊的辅助设施或作气管插管。胸部创伤包括连枷胸或心肺穿透伤，可能存在类似的障碍。在这种情况下，由训练有素的医务人员来现场稳定并有指征立即转到专门的医疗机构。

二期措施

二期措施包括 ACLS 与 BLS。ACLS 包括药物治疗，心脏监护（ECG 诊断），用辅助器和专门技术维持有效供氧和血液循环。

二期措施的顺序类似一期措施（ABCD——表 206-1）。需要二期措施者提示最初的努力失败，营救者必须考虑心脏停搏的鉴别诊断，需要对心律失常的基础治疗和特殊处理。有些原因诸如电解质紊乱（低钾或高钾）、酸碱异常（代谢性酸中毒）、低血容量、大块肺栓塞或气胸应作相应处理。

根据观察心律失常和临床情况决定特殊的治疗。VF、心动过缓和电机械分离（EMD）需立即辨认和治疗。因而对意识不清或虚脱病人应尽快建立 ECG 监护。

应开始建立静脉输液通道，最好有两条通道以免紧要时刻无静脉通道可用。大量的液体可从距心脏近而口径大的周围静脉输入。肘前静脉为首选的进入道。

路。取距心脏远的股静脉不需要中断 CPR，不易发生致死的并发症。如最初的处理不能重建循环，可由经验丰富者作锁骨下静脉或颈内静脉穿刺以插入中心静脉导管（central line）（参见第198节有创性步骤）。ACLS工作时中断BLS（人工呼吸和心脏挤压）的时间不应超过15~30秒。如病人无静脉通道，利多卡因、阿托品和肾上腺素可经气道内插管滴入，剂量为2~2.5倍。抢救时所用液体或药物的种类和容量根据临床情况而定；在并发心肌缺血心跳停止的病人，静脉输液（即生理盐水）通常只是为了保留一条开放的静脉通道，在容量丧失引起循环虚脱时，需要积极补充血浆容量包括用晶体、胶体和血液。

药物治疗

对VF当最初电击去颤失败时，第一线的药物为肾上腺素（1mg/10ml即每3~5分钟0.1mg/ml），给药后30~60秒重新观察心律。如VF或VT持续，在再次给药前连续3次电击复律。以上顺序在持续VF或VT时可重复。在间歇给肾上腺素，连续电击复律时外加药物的价值是不足取的。

利多卡因1~1.5mg/kg快速静给，3~5分钟重复一次，总剂量3mg/kg。在快速静脉给药后作用立即开始，但需持续滴注以维持治疗量的血浓度。高龄和肝功能减退者可使利多卡因的代谢功能不全，应给低负荷量。

VF或VT用了肾上腺素、电击去颤和利多卡因均无效，或在点滴利多卡因时复发，可用溴苄胺静注（负荷量每15分钟5mg/kg随之以电击去颤）。第二次剂量为10mg/kg5分钟内快速静推（总最大负荷剂量为30mg/kg）。

在顽固性VF或VT，可用普鲁卡因酰胺30mg/min，总剂量可达17mg/kg，可能需要较快滴注但无成文规定。

因洋地黄中毒引起VF或VT用其他药物无效者，可用苯妥英钠治疗，剂量为100mg，直至总剂量1g，加入0.9%NaCl溶液以 $\leq 50\text{mg/min}$ 速度缓慢静注。

硫酸镁在随机临床试验中无效，在已知或疑有镁缺少者（如酒精中毒）快速静给镁1~2g可能有助于病人。

心跳骤停的病人重碳酸钠不再推荐为最初的治疗药物，因为它可导致矛盾性脑和心脏酸中毒，高渗透性、高钠血症或碱血症，且可抑制血液中 O_2 的释放。应先试其他措施（如电击去颤、人工呼吸、心脏挤压、药物），除非心脏停搏是因先前存在酸中毒，高钾血症或三环类抗抑郁药物过量伴复杂的室性心动过速时。在重硫酸钠应用后，需每5分钟监护动脉pH。

在无高钾血症、低钙血症或钙拮抗剂毒性反应时不再推荐应用氯化钙，因为循环中高浓度钙可有不利作用。如有需要，10%氯化钙2ml（100mg/ml = 1.36mEq/ml）以 $\leq 1\text{ml/min}$ 静推。也可用其他Ca制剂如葡庚糖酸钙3ml（0.9mEq/ml），葡萄糖酸钙6ml（0.45mEq/ml）。需注意洋地黄中毒是心脏骤停的潜在原因。

无收缩 (asystole) 用肾上腺素每 5 分钟 0.5~1mg 快速静推治疗。肾上腺素兼有 α -和 β -肾上腺素能受体作用。 α 效应可增加周围和冠脉舒张压, 因而可增加心脏挤压时对心内膜下的灌注。这可产生心电活动和增加心肌收缩力, 因而增加心排出量。因为肾上腺素在肺吸收良好, 如静脉道路一时尚难建立应毫不迟疑从气管内给药。心内注射肾上腺素因为可能并发气胸、刺破冠脉、心包填塞以及延长心肺复苏的暂停时间, 故除非静给和气道都不能进入, 不推荐使用。

ECG 上一条平线多数是操作错误 (伪无收缩), 即导联线松脱或未接上病人或监护器械停电或信号低, 适当的方法是换另一导联, 或重新定去颤电极板的方向。

如持续无收缩可用硫酸阿托品每 5 分钟 0.5~1mg (总量 0.03~0.04mg/kg)。阿托品为副交感阻滞剂, 能增快心率和增进房室结传导, 对心肌缺血 (特别是下壁) 伴心动过缓或高度房室传导阻滞有效。

如肾上腺素和阿托品都不能重建规则的 ECG, 应立即经皮作临时起搏。暂时性经静脉电起搏 (可到达右心室) 或经胸壁皮肤起搏, 电极置于肋骨下。但心脏停搏时间愈长, 起搏成功率愈低。起搏器植入后立即测定阈值和灵敏度; 成功的临时起搏阈值通常为 1~2 毫安 (mA)。维持电输出应为此阈值的 2~3 倍, 起搏心率应置于维持心率 $\geq 70\sim 80$ 次/分。如起搏失败, 用肾上腺素、阿托品, 重放导线的位置。

无收缩时不鼓励作常规去颤, 因为可加深副交感释放。

无脉搏的电活动即仅管 ECG 上有满意的电活动仍有循环虚脱。它可因广泛心肌功能不全致泵衰竭、周围血管运动张力丧失、大血容量丧失、心包填塞、心内肿瘤或血栓嵌塞、张力性气胸或巨大肺栓塞引起。无脉搏的电活动与电机械分离 (EMD) 不是同义词, 因为心肌仍有收缩但不足以用通常的方法测到血压。在无脉电活动时, BLS 应合并容积滴注 (扩容)、肾上腺素 (0.5~1mg 静注) 及其他 ACLS 措施。心动过缓者可用阿托品。

无脉电活动的常见原因是容量相对或绝对不足。因而应静滴晶体或胶体溶液 500~1000ml; 在过敏性休克或大量容量丧失时, 可能需要补充更多容量。静滴多巴胺或肾上腺素可能增加体循环静脉回流。心包填塞为无脉电活动的重要原因, 应立即作床边心包穿刺 (参见第 209 节)。张力性气胸为另一重要原因, 用针插入或置一胸腔管可获缓解。三环类抗抑郁药、洋地黄, β 阻滞剂或钙拮抗剂过量为另一些原因。

在无脉电活动时, 常规动脉触诊不能测得血流, 可用超声多普勒或动脉内测压细心监测血流。可测到心肌收缩的病人应予加强治疗。

循环休克时如无左室衰竭的依据, 最初的治疗是小心静脉内滴入容积。对容积补充无反应的严重低血压, 可滴注以下药物以重建血压: 正性收缩药物多巴胺 400mg/5% 葡萄糖液 250ml (1.6mg/ml), 以 3~5mg (kg·min) 开始; 正性肌力

和血管收缩剂肾上腺素 8mg/5% 葡萄糖液 250ml ($32\mu\text{g}/\text{ml}$) 以 $2\sim 10\mu\text{g}/\text{min}$ 滴入; 或周围血管收缩剂去甲肾上腺素 80mg/5% 葡萄糖液或 0.9% 氯化钠溶液 250ml ($32\mu\text{g}/\text{ml}$) 以 $2\sim 16\mu\text{g}/\text{min}$, 或苯肾上腺素 50mg/5% 葡萄糖液 250ml ($200\mu\text{g}/\text{ml}$) 以 $0.1\sim 1.5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 滴注。血管活性药物应以小剂量达到满意血压为度, 因为它们可增加血管阻力并减少器官灌注, 特别是肠系膜血管床。有时在复苏后必须重新进行 CPR, 并继续到有足够的呼吸、可触及的脉搏和适当的血压提示心肺功能稳定。

机械性复苏装置

机械性方法是辅助性的, 不应常规替代 BLS 时即刻的口对口人工呼吸和胸外心脏挤压。如这些装置几秒钟内就能应用, 在长时间复苏期间, 或当病人必须移动时才应用机械性方法代替手法, 专用器械只能由有经验的人来操作。在诊所和医院常有需要作 CPR, 而 HIV、肝炎或其他感染的危险是高的 (如 ICU、急诊室、手术室)。机械性设备应时刻准备着, 以减少营救者作人工呼吸的需要。

气道支持 气道支持的首要目的是在复苏时提供 O_2 和进行通气。

有活塞的气囊面具装置包括一只自动充气的气囊和无重复呼吸的活塞装置 (复苏气袋, 救护车用气袋), 这些装置应用来供氧, 供氧的浓度从 60% ~ 100%, 假定其可接受的氧流率最高, 袋的再充盈最长, 有 O_2 的储存器, 以尽可能避免室内空气进入。

活塞气囊面具最好用于有人工气道时, 它只用于昏迷病人, 如强行塞入有意识或神志恍惚的病人口内可引起气道阻塞及缺氧、呕吐和异物吸入。

带套管的气管内套管用以获得一个完善的气道, 防止异物吸入, 开始机械通气, 和吸引下呼吸道分泌物。其应用指征为昏迷病人和需要人工呼吸者。在 BLS 时手法控制气道、通气和供氧以及 ACLS 时供氧的病人在准备做气道插管前都是有指征的。在紧急时经口腔气管内插管较经鼻腔气管内插管更快些; 吸引器及其他急救设备应常备。活塞气囊面具装置用接头与气管内套管相配, 病人应有序呼吸直至心血管稳定性得以恢复。当病人面部畸形或肌肉痉挛不能经口腔作气管插管, 只能用盲法经鼻腔插管。如均失败, 需特殊的技术以建立气道控制, 如气管切开、环甲软骨 (cricothyrotomy) 切开等。

在 BLS 时有人曾用双口咽气道取代口对口人工呼吸, 但此法应用困难更多, 因为营救者的手指必须沿导管周围将病人的口唇封闭, 并用大拇指捏住鼻孔。开口并维持完整的气道可能是困难的。当病人重获意识时, 可能产生对咽喉部的刺激而引起呕吐。

食道闭塞性通气管是用来治疗心跳骤停的辅助装置, 但应由有经验者来安置。并发症包括食道穿孔、过度胃扩张引起反流。在食道闭塞性通气管移去前, 病人应置入气管内插管, 并在病人侧卧位时拔管, 吸引器应随时准备应用。

对于有自动呼吸的病人，有几种儿童和成人型面具可供使用。面具必须紧密复合，理想的面具为用透明材料制成，可吸入 50% O₂ 浓度的气体，流量为 10L/min，营救者应站立于病人头侧，头后仰和下颌骨推向前使气道通畅。然后将面具凑紧。用此简单的面具，O₂ 输入锥型面具内，病人经此部位吸气，并经呼气口呼气（经呼气口可带入不同量的室内空气）。通常氧流量 6~10L/min 可产生 O₂ 浓度 35%~55%。因为用了这些面具病人呼吸的形式影响 O₂ 的传送。在有 CO₂ 潴留和慢性肺部疾患者可以用 Venturi 面具，它们可以提供 O₂ 浓度为 24%、28%、31%、35%、40% 和 50% 的气体。一种不再重复呼吸的面具与简单面具相似，但有一 O₂ 储存袋和单向呼出活塞，输入气管的 O₂ 浓度可达 90%。流量应为 6~12L/min 以防每次呼吸储存袋完全萎陷。供氧也可用鼻导管，流量可高至 5L/min。

人工循环支持 因为心脏停搏的许多病人都伴有容量不足，军用（或医用）抗休克裤（MAST）可增加中心血容量，特别适用于病人因损伤或出血引起低血容量性休克时。MAST 亦增加周围血管阻力，因而增加冠脉血流。抗休克裤有下肢和腹分离的两个充气舱。可分别进行充气或压缩以达所需的效果。最好顺序充气（先腹部）。如病人血管内有足够的容量和心功能不全，MAST 可导致肺充血和心力衰竭。

主动脉内气囊反搏，可辅助由于明显的顽固性左心室泵衰竭所致的低排出量循环状态。导管通常经皮穿刺或动脉切开从股动脉插入逆行到胸主动脉置于左锁骨下动脉开口处远端。在舒张期气囊反搏，增加冠脉灌注，在收缩期气囊放气减低后负荷。它的主要价值为当即将作心脏外科手术而心脏的血流动力学迅速恶化其他方法无效时。心源性休克病人复苏后其原有的病灶能用外科治疗者有主动脉内气囊反搏的适应证（如急性心肌梗死伴急性二尖瓣反流，由于急性血管病灶引起的严重主动脉瓣关闭不全）。气囊反搏的导管安置和监护需要有经验者施行，以保证安全。

复苏后监护

早期复苏后的监护集中于纠正有可能恶化心血管功能的诸因素以及标准测算以保证最佳的脑供氧和循环。重建血容量，使平均动脉压正常或略高于正常。血球压积、血清葡萄糖和电解质必须监护，应使发热消退以减少代谢需要。动脉氧分压 PaO₂ 应保持在正常值（80~100mmHg）。在心脏停搏后体循环的血流动力学或血管内容量可能不清楚，可能需要监护中心静脉压。在心肌梗死后，需置肺动脉导管以测定心输出量、肺毛细血管嵌顿压和混合静脉 O₂ 饱和度以获得治疗的最适当的滴定速度。

在复苏后可能再出现无脉的 VF 和 VT，在 VF 或 VT 成功复律后常规快速静滴利多卡因 1~1.5mg/kg。即使在最初复苏时未用利多卡因，如曾用普鲁卡因酰

胺或溴苄胺，则可继续点滴。

复苏后期出现快速室上性心动过速应作监护，但在血压正常的稳定病人不作治疗。这种心律失常是由于伴随心脏停止的儿茶酚胺高水平（兼内源性与外源性）以及复苏的效果。

在心肌缺血后低排量状态，有指征用血管活性药物；正性肌力药物直接增加心肌收缩力。多巴酚丁胺 500mg 于 5% 葡萄糖液 250ml (2mg/ml) 以 $2 \sim 5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 开始，亦可选择氨力农（氨吡酮）或米利农。氨力农的初始剂量为每 2~3 分钟 0.75mg/kg，500mg/0.9% 生理盐水 250ml (2mg/ml)，随之以连续滴注 $5 \sim 10 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 。

硝普钠 50mg/5% 葡萄糖液 100ml ($500 \mu\text{g}/\text{ml}$)，外包以铝箔以防止暴露于光。开始以 $0.25 \sim 0.3 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ，最高滴速 $10 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ，根据临床和血流动力学情况，该药扩张前后负荷，减低肺充血和增加心排量。硝酸甘油 100mg/5% 葡萄糖液 250ml ($400 \mu\text{g}/\text{ml}$) 可能是有用的降低前负荷的药物，特别在心绞痛伴有心衰时。这两种药物因为有快速明显的血流动力学效应最好有全面的血流动力学监护。

第207节 心瓣膜病

（肺动脉瓣病和其他先天性心脏异常参见第261节先天性心脏病）

二尖瓣疾病

二尖瓣脱垂

二尖瓣的一叶或二叶在收缩期凸向左房，通常产生收缩中期喀喇音和收缩中晚期二尖瓣反流性杂音。

原发性二尖瓣脱垂（MVP）为伴有二尖瓣环扩张、异常腱索附着和二尖瓣粘液样变性，导致二尖瓣组织冗余和腱索过长。瓣膜完全粘液样变性可导致严重的二尖瓣反流（MR）或称松软瓣膜综合征。三尖瓣或主动脉瓣可能亦有粘样变性并造成三尖瓣或主动脉瓣脱垂。MVP 有时为家族性，呈常染色体显性遗传。

患病率在其他方面正常的青年人中检出率约 1%~6%。在 Grave 病、乳腺过小、Duchenne 肌萎缩、肌张力萎缩、镰状细胞贫血、房间隔缺损，马方综合征以及风湿性心脏病病人中检出率高一些。约 25% 病人有关节松弛、腭弓高或其他骨骼异常（即脊柱侧突、漏斗胸、直背）。曾有人提出肉毒碱（carnitine）和镁缺乏为致病因素，有报道 MVP 患者平均淋巴细胞和红细胞中镁离子浓度低于正

常。

一叶的脱垂可由于腱索和乳头肌长度比例不当（如冠脉病乳头肌功能不全）或二尖瓣叶面积和瓣孔面积不相称 [如在主动脉瓣下狭窄（梗阻性肥厚型心肌病）一见下文]。瓣叶脱垂（3个扇面中 ≥ 1 个扇面）可分为后叶，前叶或前后叶均脱垂。二尖瓣反流的原因部分由于脱垂，部分由于瓣环扩张。

症状和体征

多数病人并无症状，如有症状常为交感张力增高，且常有神经循环无力的表现（如乏力、眩晕、体位性低血压、潜在的手足搐搦、气短、心悸、非心绞痛性胸痛）。胸痛在有些病人可由快速起搏诱发，多数病人可被静滴苯肾上腺素使血压上升 40mmHg 所诱发。1/3 病人心理压力下可诱发心律失常。年轻病人有症状的急性心动过速通常由于伴有隐性急性心肌炎（活检证实）。因胸痛而影响生活或受心律失常困扰的病人左室功能不全的发生率高，尽管冠脉造影正常，局部²⁰¹铊摄取可不正常，且可有异常 ECG（如不同程度的房室传导阻滞、房性和室性心律失常、静息或运动时 ST-T 异常等）。

听诊，有时可听到收缩期鼾鸣音（与此同时超声心动图可见到二尖瓣叶震颤），这几乎是脱垂的特定体征。偶尔还可以听到脱垂的二尖瓣回复到正常位置时的开瓣音。

二尖瓣脱垂病人伴血小板凝固性增高可发生脑栓塞，但较罕见。猝死发生率 $< 1\%$ ，通常发生于有完整的喀喇音-杂音综合征，包括 ECG II、III、aVF 及左胸导联 T 波低平或倒置，特别是静息或运动时 QT 间期延长者（QT 间期越长的病人其儿茶酚胺浓度也越高）。

诊断

MVP 最初是由听诊来诊断。当听到喀喇音和杂音，通常有轻至中度二尖瓣反流，心血管造影提示心室收缩异常，超声心动图常见左室流入道周围心肌纤维缩短的速率延缓和减慢。喀喇音可能是瓣膜的声音，由于收缩期一个瓣叶失去支持。任何使左室容积缩小的方法（如坐位或站位，Valsalva 动作）能加重瓣叶和瓣环的比例失调使脱垂提前和增大，因而喀喇音提前，杂音延长。听诊时可有喀喇音、杂音或两者兼有。单有喀喇音，无杂音通常只有前叶脱垂。然而喀喇音或杂音不总是能出现。

75% 的病人诊断可由 M 型超声心动图证实，用二维超声心动图则 95% 能得到证实。单在四腔观时有位置偏移不是诊断 MVP 的可靠标志。病人取站立位作超声心动图检出率可略高。

预防和治疗

只在有二尖瓣反流时才需预防心内膜炎。为了预防腱索断裂引起严重二尖瓣反流，凡有肯定喀喇音和杂音的病人应劝说避免需付出极大劳力的竞技性运动，但这是有争议的。交感张力过高的症状，如心悸、偏头痛（不少见）和由于体位

性低血压所引起的眩晕可用 β -阻滞剂使之缓解。有室性心动过速的病人用 β -阻滞剂可提高VF的阈值。

二尖瓣反流

(二尖瓣关闭不全)

血液从左室经关闭不全的二尖瓣逆流到左房。

在北美成年人二尖瓣反流(MR)最常见的原因因为粘液样变性伴或不伴MVP、乳头肌功能不全、风湿性瓣膜损害以及腱索断裂。少见的原因因为左房粘液瘤、心内膜垫缺损伴二尖瓣前叶裂缝、系统性红斑狼疮、明显的二尖瓣环钙化(主要在老年妇女),以及使用芬氟拉明(fenfluramine)。在婴儿,最常见的原因因为由于左冠状动脉异常地起自肺动脉而继发的乳头肌功能不全、心内膜弹力纤维增生、二尖瓣裂缝伴或不伴心内膜垫缺损以及二尖瓣的粘液样变性。

不伴二尖瓣狭窄或脱垂的单纯风湿性MR是由于瓣尖、乳头肌和腱索缩短缠结和粘附于瓣膜。乳头肌功能不全的MR是继发于新近或陈旧的心肌梗死伴或不伴室壁瘤和乳头肌纤维化。乳头肌基底部心室的梗死或该区在心绞痛时缺血可致明显的MR,即使乳头肌正常。不能收缩的乳头肌或基底部为梗死心肌的乳头肌较对侧能收缩的乳头肌加腱索更长。在收缩期,正常乳头肌将二尖瓣拉到它一侧,而异常的乳头肌失去拉力,使瓣叶脱向左房。

症状、体征和诊断

严重MR由于左室增大频发早搏和早搏后高血流动力学作用早在心力衰竭前很久就有心悸,如MR严重,左房压力高,即使心衰的低心输出量发生前,就可因为高反流波而致气急;因Ortner综合征引起的声音嘶哑罕见(见下文二尖瓣狭窄的症状);以及胸部平片可见右上肺静脉扩张(由于选择性反流入这些静脉)。左房增大时心房颤动常见,如左房极度增大,则肯定有心房颤动。

中至重度MR的物理检查显示脉搏迅速上升,左房扩大引起持久的胸骨旁搏动,心尖搏动范围增大且向左下移动。听诊,除非发展到严重肺高压,第二心音通常宽分裂;第二心音在吸气时增宽除非有心衰。在心尖区全收缩期杂音最响(表207-1)。

表 207-1 二尖瓣反流时全收缩杂音

原 因	特 征
乳头肌功能不全	逐渐增强直到S ₂
二尖瓣脱垂	延迟出现和由喀喇音先导
后瓣腱索断裂	可放射到右第二肋间和颈动脉,类似主动脉瓣狭窄
前瓣腱索断裂	可放射到脊柱,甚或到头顶

严重的哑型 MR 杂音可无或很柔软，可发生于急性心肌梗死、心内膜炎、严重的扩张型心肌病伴充血性心衰，或二尖瓣狭窄伴 MR。严重 MR 时有 S_4 为腱索断裂的特征。心尖部 S_3 的响度与 MR 的程度呈正比，在严重 MR 时， S_3 可随之短促的舒张期滚筒样杂音。如 MR 轻，收缩期杂音音调高呈吹风样。当血流增加，杂音的音调减低，频率中度。杂音 ≥ 4 级（伴震颤）或在 S_3 的同时摸到向外的心尖搏动提示严重 MR。

中至重度 MR 的胸部 X 片示左房和左室增大。肺血管充血限于右上叶，发生于约 10% 的有严重 MR 的病人，可能与肺炎混淆。这种充血可能为右上和中央肺静脉扩张所致。

在 MR，ECG 示不同程度的左房和左室肥厚伴或不伴缺血。典型病例，ECG 示左房、左室电势增加。在有症状的 MR，ECG 呈窦性心律强烈提示急性腱索破裂时间尚不足以使心房伸展。

超声心动图中二尖瓣与室间隔距离增大强烈提示左室扩张和左室收缩力减退。多普勒超声心动图，特别是彩色多普勒，可定量测定 MR 程度。多普勒超声心动图对反流严重度的半定量目测级别与定量测算相关良好。心室造影或经食道超声心动图为 MR 定量的金标准。有彩色血流的多普勒显示二尖瓣反流束喷向紧邻的心房壁可低估反流的严重性。许多 MR 的病因可由超声心动图诊断（如扩张的心室、脱垂、粘液瘤、腱束断裂、节段性室壁活动异常、钙化的二尖瓣环）。左室造影能确定反流程度。

左房压力的增加不同程度地伴随肺高压，通过超声心动图或心导管测得右室压力可提示肺高压的程度。腱束断裂时左房压很高，因为由于突然发生严重 MR，但受心包相对不能扩张的限止作用，使左房和左室不能随反流的容量而迅速扩张。

预防和治疗

在有菌血症时需预防心内膜炎。如拔牙或清洁牙齿时（参见第 208 节）。如病因为风湿，而 MR 至少为中度，每天用青霉素预防风湿热直到 30 岁左右。在西方国家 30 岁以上风湿热较少，不再需预防。

有心力衰竭或 AF 的病人应用抗凝剂以预防肺和体循环栓塞（参见第 72 节）。虽然严重 MR 有趋向将心房的血栓冲去从而对血栓形成有保护作用，多数心脏病学者仍主张抗凝。

如 MR 为心衰的原因，早期换瓣增加良好结局的机会。但如超声心动图中舒张末期内径 $> 7\text{cm}$ ，收缩末期内径 $> 5\text{cm}$ ，左室喷血分数为正常低限，左室功能依赖于 MR 所致的后负荷减低，这时手术将使喷血分数明显下降。如病人有严重心绞痛和中度 MR，单做旁路手术，围手术期死亡率为 1.5%。如同时做瓣膜置换术死亡率 25%。换做瓣膜重建术围手术期死亡率低且远期预后佳。

如病人严重 MR 而病情危重（如乳头肌破裂，或移植瓣膜周边漏缝），用硝

普钠或硝酸甘油减少前向血流的阻力（减少心包容积）将减少反流量，对准备纠治手术可有很大裨益。

二尖瓣狭窄

因二尖瓣口狭窄使从左房到左室的血流受阻。

成人二尖瓣狭窄（MS）几乎都是因为以往风湿热引起（参见第270节）。风湿热可使瓣膜慢性纤维化，并融合、钙化和缩短，腱束增厚。左房粘液瘤亦能致二尖瓣口梗阻。婴儿孤立性先天性MS很少活到2岁以上除非MS是瓣上的。

劳力性心动过速、发热或AF缩短舒张期充盈时间；舒张期经二尖瓣口的血流不足使左房压增高和血排出量减少。左房压力增高导致劳力性呼吸困难和反射性肺小动脉收缩，后者在肺毛细血管近端阻塞循环。虽然肺小动脉收缩防止了肺毛细血管和左房的压力危险地增高，但肺小动脉阻力的增高可导致血排出量减低，引起低排量综合征，病人严重乏力，最终将导致右心衰竭。有劳力性呼吸困难的病人舒张期容量可能正常，但射血分数低于正常，可能由于左室后底部扭曲和无活动能力或由于不相关的冠状动脉主支和微血管系统疾病。

症状、体征和诊断

在温带地区，病人从风湿热恢复后可有10~20年无症状期，到30~40岁MS的症状开始。在热带或亚热带国家，病情进展较快，常在儿童期发生。MS的首发症状为劳力性呼吸困难或疲乏。在左房压力突然增高时会发生明显的肺水肿，如未能控制的AF造成快速心室率增加了AF时心房失去收缩的危害。因小的肺血管破裂而咯血，妊娠血容量增加而肺水肿。15%左右的病人可发生栓塞，通常发生于AF的病人，但也可发生于窦性心律者。左侧声带麻痹可致声音嘶哑（称Ortner综合征），这是由于使左喉返神经在扩大的左房和扩张的肺动脉之间受压所致。

有时病人MS很严重，但症状轻微甚至无症状，症状的缺乏可由于生活方式下意识的改变。颧部潮红（二尖瓣面容）见于心排出量低和严重肺高压者。左胸骨旁明显的抬举运动可能由于右室肥厚和扩张，或增大的左房将右室推向胸骨。心尖部可触及 S_1 ，肺高压的病人在胸骨左缘可触及 S_2 。

听诊闻及 P_2 略亢进伴有正分裂。如二尖瓣尚未极度纤维化和扩张可闻及开瓣音，在心尖区与胸骨下端左缘之间最清楚（先天性MS通常无开瓣音）。心尖区有响亮的二尖瓣关闭拍击音（第一心音亢进）。病人左侧卧位时，心尖区可闻及舒张期滚筒样杂音，通常在收缩期前增强（如仍为窦性心律）。在AF时，收缩期前增强亦可存在，但只在短的舒张期末，当左房压仍高时。这与主动脉关闭不全时的Austin-Flint杂音很相似（见下文主动脉反流）。哑型MS（即心尖部无舒张期滚动样杂音）可发生于AF时。在胸骨左缘的柔软渐减型舒张期杂音可能由于肺动脉瓣关闭不全。但这种杂音最常见的原因合并主动脉瓣反流，后者由

于风湿病变同时累及主动脉瓣所致。

ECG 示 V_1 导联 P 波终末负向量增大 (占一个小方格), 这是左房负荷过重的表现。任何导联 P 波有宽的切迹, 以往称二尖瓣 P 波, 并认为是由于左房负荷过重, 现在则明白由于房内传导阻滞。I 导联低电压, 由于右室增大电轴可能右偏。但如 V_1 示右室肥厚的高 R 波, 则肺高压严重。如 AF 存在, V_1 的小 f 波通常是大的, 这是心房负荷过重的表现。但如心房损害广泛, f 波可能是小的。

X 线示由于左心耳扩大使左心缘变直, 肺动脉主干突出, 如肺高压明显右肺动脉下降支直径 $\geq 1.6\text{cm}$ 。上叶肺静脉可能扩张——由于肺下叶静脉受压, 血流从肺下叶重新分布到肺上叶。沿右心缘可见纤维化和增大的左房的特征性双重阴影。Kerley B 线为在后下肺野的水平短线, 为左房压增高引起间质水肿的诊断性标志。

超声心动图提示瓣膜钙化的程度, 病人是否适于做瓣膜切开术, 左房的大小, 复律是否有益。它亦可检测是否伴有二尖瓣关闭不全。二维超声心动图可示二尖瓣口的确切面积。

心导管 (参见第 198 节有创性方法) 可测定反映左房压力的肺毛嵌压以及提示肺高压、MS 和反流的程度。

所测得的心房-心室跨瓣压力阶差低可能是假象因为由于心肌的原因左室舒张末期压可增高。

预防和治疗

在无症状的病人, 可用青霉素预防链球菌感染和外科手术感染。有症状的病人, 内科治疗包括应用 β -阻滞剂或钙拮抗剂以减慢心率; 如病人仍有症状, 用洋地黄和利尿剂。对心房颤动病人, 用小剂量洋地黄加钙拮抗剂或 β -阻滞剂。除了轻度 MS 外, 建议应用抗凝。如华法林有反指征, 抗血小板药物 (如阿司匹林) 可替代之。不宜用双密达莫, 因为它只对移植瓣膜有用。

对用了内科治疗后病人心功能仍处于 III 级 (轻于一般的活动量仍有症状) 者应考虑手术治疗。严重的病人, 瓣口面积 $\leq 1.75 \times 0.85\text{cm}$ 需要瓣膜切除或换瓣。如听诊有良好的开瓣音超声心动图显示瓣膜未严重钙化, 球囊瓣膜扩张成形术是最好的治疗方法, 但也可做直视交界分离术与瓣膜成形术, 否则需要换瓣。对术后再狭窄重复做直视瓣膜交界处分离术 (valvotomy) 通常有良好的远期存活率, 应建议在换瓣前进行。病人小于 65 岁猪瓣长期应用不可靠。应选择用机械塑瓣或球瓣。如病人仍有 AF 或用人工机械瓣需要抗凝。双气囊二尖瓣扩张成形术是一种有效的闭式交界分离术。气囊扩张成形术引起的房间隔缺损通常不减少心功能。除非肺-体血流比 $> 4:1$ 。所有机械瓣均需应用华法林和低剂量阿司匹林或双密达莫。

主动脉瓣疾病

主动脉反流

(主动脉瓣关闭不全)

主动脉血液经关闭不全的主动脉瓣逆流入左心室。

成人严重慢性主动脉瓣反流(AR)的最常见原因为特发性主动脉瓣或根部退行性变、风湿性心脏病、感染性心内膜炎、粘液样变和损伤;在儿童则为室间隔缺损伴主动脉瓣脱垂。成人轻度 AR 的最常见原因为两叶式主动脉瓣(男性约 2%, 女性约 1%)以及严重高血压其舒张压 $\geq 110\text{mmHg}$ (可能由于存在二叶或穿孔的主动脉瓣)。少见的原因有强直性脊柱炎、Reiter 综合征、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、系统性红斑狼疮、伴有溃疡性结肠炎的关节炎、成骨不全、主动脉瓣上狭窄、主动脉弓综合征(Takayasu 病)、Valsalva 窦瘤破裂、巨细胞动脉炎、Ehlers-Danlos 综合征、马方综合征病人的粘液样变性,或用芬氟拉明(fenfluramine)。

AR 的病人左室容量和左室搏出量增加,因为左室在舒张期除接受正常从肺静脉来的血流外还必须接受从主动脉反流的血液。AS 时左室心肌产生与扩张成比例的肥厚以维持压力(按 Laplace 定律:压力=张力/半径。当半径增加时肥厚产生的张力亦增加)。严重 AR 的心脏是最重的,称为牛心。

症状、体征和诊断

即使是严重 AR,通常许多年都能保持良好的活动能力,直至最后出现劳力性呼吸困难、端坐呼吸和阵发性夜间呼吸困难。由于左心室增大病人可有心悸。在无冠心病时,只有 5% 的病人有心绞痛,且只在严重 AR 时。心绞痛常在夜间发生,可能因为夜间心率减慢,反流量增加。

望诊和触诊,可见脉搏上升快而大,呈洪脉,舒张压低多数是由于周围血管扩张(颈动脉窦反射)以及血反流到左室。脉压差大,脉搏骤起引来许多描绘和术语。动脉搏动快速上升和陷落被称为水冲脉或陷落脉。在股动脉搏动处听到的刺耳音称为枪击声或 Traube 征。用手指压迫于股动脉上在手指压迫的远端可听到收缩期杂音,近端可听到舒张期杂音,称 Durozier 双重杂音。颈部大的颈动脉搏动称 Corrigan 征。心脏每次大的搏出量产生的冲击力导致点头动作称 Musset 征。轻压指甲可见甲床随脉搏发白和变红称毛细血管搏动或 Quincke 征。

收缩压高于正常是因为每搏量大。当下肢收缩压 $>$ 上肢收缩压 20mmHg 为 Hill 征阳性。心尖搏动向下外移位,范围增大,时间持久,伴较大范围的回缩(常见于整个左胸骨旁区域)。

听诊可闻及全舒张期递减型杂音,最响在胸骨上以及左胸骨缘; S_2 通常单一,略清脆、迫击和响亮,这是由于主动脉弹性回缩力增强所致。如 AR 严重,杂音频率中至低, S_2 可能消失。如 AR 很轻,杂音可能只在舒张早期,频率高,因而呈吹风

样。如 AR 不是风湿性的而是由于瓣叶破裂或由于主动脉根部右侧移位(如升主动脉瘤、动脉粥样硬化), 杂音沿胸骨右缘最响。有时杂音在靠近腋窝或左中胸部最清楚(Cole-Cecil 杂音)。在心尖区可能听到像 MS 的舒张期滚筒样杂音因为主动脉反流的血流阻碍二尖瓣前叶的充分开放(Austin Flint 杂音)。用亚硝酸异戊酯减低主动脉压和减少主动脉反流将使 Austin Flint 杂音减轻或消除, 但使 MS 杂音增强。如存在二叶主动脉瓣, 在紧随 S_1 后有主动脉喷射音。当 AR 伴重搏脉时可闻及收缩中晚期低调到中调音。由于向前血流量增加, 产生主动脉喷射性杂音很像主动脉瓣狭窄。向前喷射性和向后反流性杂音构成来回杂音。

预防和治疗

AR 的彻底治疗是瓣膜置换术。在换瓣前和后需预防心内膜炎(参见第 208 节)。病人有心力衰竭的内科治疗包括洋地黄和减低后负荷(如具有血管扩张作用的钙拮抗剂、肼苯哒嗪、ACE 抑制剂或硝酸酯类)。因为, 仅管这些病人反射性周围血管扩张和舒张压低于 50mmHg, 仍可从周围血管进一步扩张中得益(参见第 203 节心力衰竭)。但是无症状的 AR, 用肼苯哒嗪无益, 且可增加左室质块(mass)。在严重 AR 减低前负荷亦有益。对严重 AR 特别是突然起病者用心房起搏增加心率亦有益。在手术前即使无心绞痛亦应做冠脉造影, 因为约 20% 的严重 AR 病人有明显的冠状动脉疾患。

AR 病人有心衰症状或超声心动图示射血分数下降和收缩末内径 $\geq 55\text{mm}$ 以及胸片心胸比例 > 0.6 者瓣膜置换术是最好的选择。

肺动脉瓣关闭不全

肺动脉瓣关闭不全是由于原发性或继发于 MS 或二尖瓣关闭不全的肺动脉高压使肺动脉内压力增高引起。通常肺动脉压接近体循环水平或收缩压 $> 80\text{mmHg}$, 除非肺动脉主干明显扩张。肺动脉瓣关闭不全的舒张期反流性杂音(Graham Steell 杂音)与主动脉反流的杂音相似, 但当杂音响时, 通常在吸气时增强。柔软的 Graham Steell 杂音在吸气时甚至减低, 仅管肺动脉内血流增加, 因为柔软的肺动脉反流杂音一般在左侧第二肋间隙最清楚, 而吸气刚好将听诊器从胸壁推开。在 Valsalva 法张力解除后, 肺动脉反流性杂音立即恢复其响度, 而主动脉反流性杂音需要 4~5 次心跳后才恢复。

主动脉瓣狭窄

主动脉流出道狭窄, 使左室到升主动脉的血流受阻, 狭窄的部位可在瓣膜、瓣上或瓣下, 受阻前后的压力阶差 $\geq 10\text{mmHg}$ 。

主动脉瓣狭窄(AS)可为先天性、非特异性主动脉瓣尖退行性钙化或继发于主动脉瓣风湿性炎症。在成年人, 瓣膜性主动脉狭窄多为先天性, 除非同时存

在风湿性二尖瓣膜病或病人>70岁,这时正常的主动脉瓣可演变为硬化和钙化产生明显的AS。风湿性AS由瓣叶纤维化和交界处融合所致。不论AS是先天性或获得性,严重的钙化可使瓣叶几乎不能辨认。心室肥厚是向心性的,心室腔缩小。AS病人溶血、消化道出血(常为左侧结肠)和主动脉夹层撕裂的发生率略高,60岁以上明显AS的病人60%有二尖瓣环钙化。

主动脉瓣上狭窄的主动脉根部Valsalva窦上方出现一分离的膜或发育不全性狭窄。偶发的主动脉瓣上狭窄的病人有特殊的面容(前额高而阔、眶距增宽、眼斜视、鼻孔上翻、人中长、嘴阔、牙齿排列异常、颊浮肿、下颌短小、耳低位等)。如2岁以内的婴儿同时伴特发性高钙血症称之为Williams综合征。少见的主动脉瓣下狭窄则紧靠主动脉瓣下有一膜或纤维环。

肥厚性主动脉瓣下狭窄为肥厚型心肌病的一种类型(参见第203节心肌病)。常称之为特发性肥厚型主动脉瓣下狭窄,亦称肥厚型梗阻性心肌病(HOCM)。它是由于室隔不对称性肥厚,使收缩期靠紧二尖瓣前叶(极少为后叶)引起流出道狭窄。室隔肥厚超过左室游离壁。

主动脉瓣上、瓣或少见的瓣下狭窄通常伴有一定程度的主动脉反流。

流出道狭窄的首要反应是左室肥厚,使左室容积缩小而不是向外增大,导致舒张功能减退。只有当引起心肌受损,心室才增大,收缩功能才减退。

症状、体征和诊断

AS典型的三联症状为昏厥、心绞痛和劳力时呼吸困难。如劳力时发生昏厥,考虑是由于劳力时无能力使心输出量增加,这表明AS严重。但昏厥可能与劳力无关而是由于心室颤动。心绞痛可能由于明显的冠状动脉粥样硬化,但50%的病人冠状动脉直径较大,并无动脉粥样硬化而是由于心内膜下血供不足。

流出道固定性梗阻后,颈动脉搏动上升缓慢。因为心脏杂音经颈部血管传导,颈动脉可能触及震颤。如主动脉反流明显,可出现双重脉,即在收缩中期有切迹或下陷。在严重病例,血压低,脉压小,脉搏细小而迟缓。在轻至中度病例,特别当存在主动脉反流,收缩期血压甚至可增高。心尖搏动持久,直到S₂才下落,心尖搏动的位置正常,除非由于收缩功能不全/心力衰竭或同时存在主动脉或二尖瓣反流使心脏增大。

AS的喷射性杂音,音调频率为混合性的,杂音超过≥4级时很粗糙。狭窄愈严重,杂音菱形的高峰愈晚,持续时间愈长。瓣膜型AS杂音放射到锁骨和颈部,左侧颈部常较右侧颈部响。杂音的高频部分趋于放射到心尖,可误认为二尖瓣反流的杂音(Gallavardin现象)。在老年人钙化性AS常呈乐性或咕咕音,主要或只在心尖出现,可能因为无交界处融合,允许瓣尖振动产生单纯的频率。若喷射性喀喇音或喷射音在心尖区最清楚,提示狭窄多数为瓣膜水平且为先天性。

X线和超声心动图可显示主动脉瓣尖钙化,室间隔和游离壁肥厚,只在收缩功能不全即心肌损害引起左心衰竭或同时存在主动脉反流时才出现左室扩张。

ECG 示不同程度的左室肥厚；如有 ST 段压低、T 波倒置（左室肥厚劳损）通常标志着严重 AS 伴心内膜下缺血和纤维化。

多普勒超声心动图可相当精确地测出压力阶差，除非同时存在明显的主动脉反流（后者可高估压力阶差）。心导管检查可精确地测定瓣膜压力阶差，并检查有无冠状动脉病变（参见第 198 节有创性检查方法）。

AS 病人在心功能正常时主动脉瓣压力阶差可达 70mmHg，如心功能不全或因合并 MS 血流量减少压力阶差可减为 50mmHg。

肥厚性主动脉瓣下狭窄的杂音可用任何使心腔缩小的手法从而使室间隔靠近二尖瓣前叶而增强，如蹲位、紧握拳、用血管加压药物。Valsalva 手法趋于使杂音变响，因为它减少静脉回流使心脏变小，并增加交感兴奋和增加心肌收缩力。任何手法减少流出道压力如坐位或站位，吸入亚硝酸类，同样原因使杂音增强。颈动脉窦加压，减低流出道阻力使杂音更响。该杂音通常在心尖或心尖与胸骨左缘之间最响。

肥厚性主动脉瓣下狭窄病人颈动脉和周围动脉搏动上升速率很快。因为直到收缩的头 1/4 后才出现阻塞。在室性早搏后，脉压不增加（Brockenbrough 效应），不同于固定性主动脉狭窄病人。在瓣上 AS，右侧颈动脉和肱动脉脉搏容积和压力较左侧高，这是层流效应所致。只有瓣膜型 AS 病人有喷射音。

预后、预防和治疗

AS 病人，在发生心绞痛后平均寿命约 5 年；昏厥后 4 年；心力衰竭后 3 年。但通过积极治疗，这些症状发生后长期存活者均见报道。有 50% 病人突然死亡。有明显跨瓣压力阶差的病人应限制体力活动以免猝死。

如 AS 无主动脉瓣下梗阻，用药物降低后负荷是安全的。如左室功能正常 β -阻滞剂一般亦是安全的，因为减慢心率可使 AS 病人冠状动脉血流增加。

如病人有晕厥、心绞痛、劳力性呼吸困难三联症的任何一种症状，应换置球瓣、蝶瓣或生物瓣。生物瓣不需长期抗凝。置换瓣膜的病人需要用抗生素以防心内膜炎（参见第 208 节）。要注意任何操作有可能致菌血症，特别是同时有主动脉反流者。单纯 AS 罕有心内膜炎发生。硝酸酯类药物可致昏厥，因为严重梗阻的心室无能力代偿血压的突然下降。

在儿童，球囊瓣膜扩张成形术是安全有效的。在心排量低的成人，用球囊瓣膜扩张成形术仅管只轻度增加瓣口面积可戏剧性地减低压力阶差。但再狭窄率和死亡率是高的。因而只用于拒绝外科手术的高危年老病人或作为瓣膜换置前的急诊抢救措施。双球囊技术较单球囊更能有效地减低跨瓣压力阶差。

肺动脉狭窄

（参见第 261 节肺动脉瓣狭窄和周围肺动脉狭窄）

虽然明显的肺动脉狭窄因为杂音很响通常在儿童期已作出诊断，但病人可能无症状，或直至成年才去寻医。

三尖瓣疾病

三尖瓣反流

(三尖瓣关闭不全)

血液从右心室经关闭不全的三尖瓣反流入右房。

三尖瓣反流 (TR) 通常继发于右心室扩张和由于严重肺高压或右室流出道梗阻引起右心室高压。单扩张 (如大的房间隔缺损) 或单高压 (如严重肺动脉狭窄) 不产生 TR。更罕见的, 它可继发于感染性心内膜炎, 特别是静注成瘾毒品, 右室梗塞的乳头肌功能不全, 或使用芬氟拉明 (fenfluramine)。TR 偶尔为原发性, 即由于三尖瓣裂缺 (即心内膜垫缺损)、钝器挫伤、Ebstein 畸形 (即变形的三尖瓣下移到右室)、或类癌病人其瓣膜可能固定于半开放位置。更为罕见的, TR 是由于粘液样变性, 引起脱垂, 往往同时有二尖瓣脱垂。成功的二尖瓣换瓣术后原先无或轻度三尖瓣反流者, 可出现中至重度三尖瓣反流, 二尖瓣血流增加使潜在的三尖瓣反流暴露出来 (此种可能性很少——译者注)。

症状、体征和诊断

除了低排量症状如疲乏、皮肤冷、呼吸困难、水肿外, 严重 TR 唯一特异的症状为颈部搏动感, 这是由于从右室压力传递的高颈静脉反流波引起的。由于肝脏充血可引起右上腹不适。当右房增大, 心房颤动和心房扑动常见, 这将进一步减少心排量, 且可突然诱发严重心力衰竭。

颈静脉波可有各种程度的 V 波或 Y 倾斜, 取决于 TR 的程度。与 V 波同步, 肝脏有不同程度的收缩期搏动。

TR 显著时, 在右颈静脉常有收缩期杂音和震颤。如 TR 轻度, 继发于肺高压, 可听到全收缩期高调的 TR 杂音。如 TR 明显, 且是原发性的, 则杂音频率中等。杂音在吸气时增强 (Carvallo 征)。通常在靠近胸骨的第 4 第 5 肋间或上腹部最清楚。但如果右室侵占了原心尖部, 杂音最响在心尖部, 如 TR 继发于肺气肿引起的肺心, 杂音可在肝游离缘上闻及。

ECG 可示不同程度的右室负荷过重表现, 依赖于 TR 的严重性, 以及是否继发于肺高压。可有高尖的 P 波和 V_1 导联呈 QR 型。这是右房增大负荷过重和右室肥厚的典型表现。

X 线示上腔静脉增宽、右房增大 (使心影向右增大) 和右室增大 (心影向左增大)。侧位胸片亦可示右室增大。

超声心动图示右房右室内径增大。多普勒和二维超声心动图可证实此诊断。心导管和血管造影可直接证实 TR 并测定右室压力, 可确定 TR 为原发或继发 (参见第 198 节有创性方法)。

治疗

即使病人有严重 TR 仍可耐受多年。在海洛因成瘾者由于感染性心内膜炎，三尖瓣常需切除。如 TR 是由于心力衰竭，用内外科治疗心衰的病因可减少反流量。如 TR 继发于左心瓣膜病变（如 MS）的肺高压和右心室高压，经手术治疗左心瓣膜病变可获好转。在二尖瓣手术时，可同时用瓣环成形术纠治 TR，以防止术后死于低心排血量。

三尖瓣狭窄

三尖瓣狭窄阻碍血液从右房流向右室。

三尖瓣狭窄（TS）几乎都是风湿性的且几乎总是伴有明显的 MS，偶尔 TS 为主要的。罕见的原因有系统性红斑狼疮、类癌和右房粘液瘤。更为罕见是先天性的或因肿瘤、原发性肉瘤浸润、转移瘤或局限性缩窄性心包炎从外部压迫三尖瓣环而引起。右房肥厚扩张，而右室充盈不足，且腔小。

症状和体征

三尖瓣狭窄病人除了有颈静脉巨大 A 波引起颈部震动样不适外，主要的症状是由于低心排出量引起的疲乏、皮肤冷、肝脏肿大引起右上腹不适。

如心律正常，有不同程度的巨大颈静脉波。如有心房颤动，颈静脉搏动中 V 波显著。在窦性心律时，胸骨左缘第 4 肋间或上腹部可闻及收缩期前杂音，吸气时增强。但不像 MS，杂音在第一心音前无渐增现象，且在舒张中期滚筒样杂音很轻或听不到，除非病人有心房颤动。

诊断和治疗

ECG 下壁导联和 V_1 示高尖 P 波，为右房负荷过重的表现，X 线胸片示扩大的右房和上腔静脉。超声心动图示右房增大和三尖瓣的 EF 斜率减慢，反映右室充盈减慢。心导管可显示跨三尖瓣舒张期压力阶差（参见第 198 节有创性方法）

TS 很少严重到需要做瓣膜交界处分离术。

第 208 节 心 内 膜 炎

感染性心内膜炎

心内膜的微生物感染，其特性为发热、心脏杂音、瘀斑、贫血、栓塞现象，以及心内膜赘生物导致瓣膜关闭不全或阻塞，心肌脓肿或真菌性动脉瘤。（参见第 207 节风湿热）

以往 30 年来总发病率无明显变化。男性二倍于女性。但起病的中位数年龄

从抗生素前的35岁左右增至目前的50岁以上。且随着静脉注射毒品以及诊断和治疗操作需要静脉途径,右侧心内膜炎的发生率较前增加。心脏手术和其他有创性技术的应用导致院内发生感染性心内膜炎增多。占10%~15%。

分类和病因学

亚急性细菌性心内膜炎(SBE)通常由链球菌属感染引起(主要是草绿色链球菌、微需氧和厌氧链球菌、D组非肠球菌和肠球菌),较少见的为金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌以及嗜血葡萄球菌。SBE常发生于有病变的瓣膜,在牙龈、胃肠道、泌尿生殖道的感染引起无症状的菌血症后发病。

急性细菌性心内膜炎(ABE)通常由金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌、肺炎球菌或淋球菌引起,也可由毒性较小的微生物引起。ABE可发生于正常瓣膜。

移植人工瓣膜的心内膜炎(PVE)人工瓣膜置换后1年内发生率为2%~3%,此后每年0.5%。主动脉瓣置换后发生PVE较二尖瓣更常见,猪瓣(异种移植)最少(即生物瓣较机械瓣少见)。早期感染(术后不到2月)主要由手术时带入耐抗生素的微生物引起,如表皮葡萄球菌、类白喉杆菌、大肠杆菌、白色念珠菌和曲霉属。后期感染主要是手术时为毒力低的微生物污染或短暂的无症状的菌血症引起,最常见的是链球菌属、表皮葡萄球菌、类白喉杆菌和合成培养基不易生长的革兰氏阴性细菌——如嗜血杆菌属、放线菌属和人心杆菌属(*Cardiobacterium hominis*)。表皮葡萄球菌可为早期或晚期致病原。

右侧心内膜炎累及三尖瓣,较少累及肺动脉瓣和肺动脉,可由静脉注射违禁药物或中心静脉插管引起,使微生物容易进入,并可损伤心内膜。微生物可来自皮肤,如金黄色葡萄球菌、念珠菌属或大肠杆菌。

病理学

在心脏和血管内可供微生物停留而形成病灶的部位为无菌性纤维-血小板赘生物。这些赘生物是由受损的内皮细胞释放组织因子形成的。赘生物上形成菌落的微生物为一层纤维和血小板所覆盖,使中性白细胞、免疫球蛋白和补体不能接近,从而使病原体能对抗宿主的防御能力。

感染性心内膜炎多数发生于左侧,累及瓣膜的发生率依次为二尖瓣、主动脉瓣、三尖瓣和肺动脉瓣。先天性缺陷和风湿性瓣膜疾患为主要的易患因素,随后是二叶式或钙化的主动脉瓣,左房室瓣脱垂、肥厚性主动脉瓣下狭窄及人工移植瓣膜。附壁血栓、动静脉瘘、室间隔缺损以及动脉导管未闭亦可被感染,用抗菌药物治疗后,赘生物上有血管内皮形成使感染愈合。

死亡通常是由于所属心脏疾患的恶化或急性瓣膜功能障碍引起心力衰竭;赘生物脱落到生命器官引起梗塞;真菌性动脉瘤破裂;ABE时感染性休克;肾功能衰竭;或心脏手术的并发症。

症状和体征

SBE起病隐匿或类似其他全身性疾病。病人有低热($<39^{\circ}\text{C}$)、盗汗、疲乏、

欠安、体重减轻和瓣膜关闭不全。也可发生寒战和关节疼痛。发生栓塞可致脑卒中、心肌梗死、胸痛和血尿、腹痛或急性肢体动脉供血不足。体检可正常或示慢性病容如面色苍白，发热，原先存在的杂音发生变化或出现新的反流性心脏瓣膜杂音，心动过速，躯体上部皮肤、结合膜、粘膜、肢体远端出现瘀点，指尖可有疼痛的红色皮下结节（Osler 结节），指甲下可有条纹状出血，视网膜出血病灶表现为圆形或卵圆形的出血灶中心具白色小点称 Roth 点。感染时间长久者，可出现脾脏肿大，杵状指（趾）。

血尿和蛋白尿可由栓塞性肾梗塞或因免疫复合物沉积引起弥漫性肾小球肾炎引起。35%病人累及中枢神经系统，有短暂性脑缺血（TIA），脑脓肿引起中毒性脑病以及真菌性动脉瘤破裂引起蛛网膜下出血。

在 ABE，症状与体征与 SBE 相似，但病程更快。ABE 有不同程度的高热、中毒表现、快速的瓣膜损坏、瓣环脓肿，感染性栓塞、明显的感染原和败血症性休克。可发生化脓性脑膜炎。

PVE 常导致瓣环脓肿、阻塞性赘生物、心肌脓肿。真菌性动脉瘤表现为瓣膜阻塞、裂开和心脏传导障碍，以及 SBE 或 ABE 的常见症状。

右侧心内膜炎的特征为化脓性静脉炎、发热、胸膜炎、咯血、脓毒性肺梗塞以及三尖瓣反流。

诊断

因为症状和体征为非特异性，故变化多端，且可为隐匿性，诊断需要有高度警惕性；凡有心脏瓣膜病史，新近有介入性医疗措施或齿科操作和毒品成瘾者为高危病人。发热和心脏杂音为最肯定的发现；虽然≤15%病人起病时可能无发热或心脏杂音，但最终几乎两者均会出现。凡有菌血症的病人，已知病原体为感染性心内膜炎的常见原因者，应反复检查有无新的瓣膜杂音和栓塞的体征。任何病人有可疑败血症，特别是有发热和杂音，必须尽快作血培养。

由于血管内感染有持续菌血症，24 小时内需作 3~5 次血培养（每次 20~30ml 血）以分离出病原体。鉴定病原体以及其对抗菌药物的敏感度对治疗是至关重要的。血培养对某些病原菌可能需要 3~4 周。另一些病原体（如曲霉菌属）可能不生长，而另一些需要血清学诊断，如伯纳特立克次体（*Coxiella burnetii*）、鹦鹉热衣原体（*Chlamydia psittaci*）、*Brucella* sp、*Rochalimaea*。有些需要特殊的培养基如肺炎军团菌（*Legionella pneumophila*）。

除了血培养阳性，无特殊的实验室检查。血培养阴性可能因为以前使用抗菌治疗而被抑制；感染的病原体对常规的实验室培养基不生长，或由于其他诊断，如非感染性心内膜炎、心房粘液瘤伴栓塞现象或一种血管炎。

经胸二维超声心动图可检出 50% 的心内膜炎病人。经食道超声心动图 90% 的病人可检出赘生物，包括血培养阴性者，且可检查心肌脓肿。在确定有感染的病人，可有正细胞性正血色素性贫血，血沉增快，中性细胞增多，免疫球蛋白增

加, 循环的血液中有免疫复合物, 类风湿因子常阳性。

预后

感染性心内膜炎不治疗总是致死的。如经治疗, 死亡率取决于病人年龄和状态、治疗前感染时间长短、所属疾病的严重性、感染部位和微生物对抗菌治疗的敏感性和并发症。右侧心内膜炎对抗菌治疗常有效, 预后较左侧心内膜炎为佳。绿色链球菌引起的心内膜炎如无大并发症死亡率预期不超过 10%, 而瓣膜移植术后曲霉菌心内膜炎死亡率为 100%。心脏手术纠正急性瓣膜关闭不全, 去除感染的异物(人工瓣膜)和清除顽固的感染灶可显著地增加存活率。

心力衰竭、高龄、主动脉瓣或多瓣膜受累、巨大赘生物、多种微生物的菌血症、对抗菌药有抗药性、最初的治疗延误、人工移植瓣膜感染、真菌性动脉瘤、瓣环脓肿以及重要器官的栓塞事件等预后均恶劣。心脏手术后发生感染性心内膜炎, 早期出现者较后期出现者死亡率高。并发霉菌性心内膜炎者死亡率亦高。

预防

(见表 270-1 和 270-2 儿童的预防)

虽然用抗菌药预防心内膜炎其有效性尚未证实, 大部分医生建议感染性心内膜炎易感患者在进行有菌血症的操作前应用抗菌素以防感染性心内膜炎(表 208-1)。

表 208-1 需要抗微生物药物以预防心内膜炎的操作

口腔-牙科操作	其他操作
拔牙	扁桃体切除术
牙周操作, 包括手术、刮牙术及根面平整和探查	手术影响呼吸道粘膜
牙齿植入和转位的牙齿再植入	用硬的支气管镜作支气管管镜检查
根管器械操作或近尖部手术	食道静脉曲张作硬化治疗
齿龈下放正牙环但非托架	食道狭窄扩张术
韧带内局麻注射	胆道梗阻作 ERCP
预防性清洁牙齿或植入牙齿处先期有出血	胆道手术
	手术影响小肠粘膜
	前列腺手术
	膀胱镜检查
	尿道扩张

心内膜炎的高危病人为曾做过移植瓣膜(生物瓣、同种移植物)、以往有心内膜炎史者、复杂的发绀型先心病或体肺短路或动脉导管未闭。中度危险的病人为其他先天性心脏异常、后天性瓣膜关闭不全、肥厚型心肌病、二尖瓣脱垂有杂音和增厚的瓣叶。当前美国心脏病杂志对心内膜炎的预防摘要见表 208-2 和 208-3。

在心脏瓣膜手术期间对金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的预防包括麻醉开始时头孢唑啉 2g 静脉输注以后 2g 静脉输注每 8 小时 1 次共 3~6 次。如术后有抗头孢唑啉微生物感染则需用其他抗微生物药物。

表 208-2 在口腔-牙科、呼吸道或食道操作时心内膜炎的预防

病人参数	药 物	成人剂量
无禁忌证	阿莫西林 (amoxicillin)	术前 1 小时 2g po
不能口服药物对青霉素过敏	氨苄青霉素 (ampicillin)	术前 30 分钟内 2g IM 或 IV
	氯林可霉素 (clindamycin)	术前 1 小时 600mg po
	头孢立新 cephalixin 或 头孢羟氨苄 (cefadroxil)*	术前 1 小时 2g po
	阿奇霉素 (azithromycin) 或克拉霉素 (clarithromycin)	术前 1 小时 500mg po
不能口服药物且对青霉素过敏	氯林可霉素 头孢唑啉 (先锋 5 号) (cefazolin)	术前 30 分钟内 600mg IV 术前 30 分钟内 1g IM 或 IV

* 对青霉素有即刻过敏反应者 (荨麻疹、血管性水肿) 不能用头孢类药物。

表 208-3 在胃肠道或泌尿道操作时心内膜炎的预防

病人参数	成人的药物和剂量
高危	术前半小时氨苄青霉素 2g IM 或 IV 和庆大霉素 1.5mg/kg (不超过 120mg) IV 或 IM, 术后 6 小时氨苄青霉素 1g IM 或 IV 或阿莫西林 1g po
高危, 对青霉素过敏	万古霉素 1g IV/1~2 小时, 以及操作的半小时内庆大霉素 1.5mg/kg (不超过 120mg) IV 或 IM
中度危险	术前 1 小时阿莫西林 1g po, 或手术开始半小时内氨苄青霉素 2g IM 或 IV
中度危险, 对青霉素过敏	在手术的半小时内给予万古霉素 1g 1~2 小时

治疗

成功的治疗需要有效抗生素达到高血清浓度以及机械性并发症和耐药致病菌病灶的手术处理。

抗生素治疗 青霉素易感的链球菌 (青霉素 G MIC $\leq 0.1\mu\text{g/ml}$) 包括草绿色链球菌、微需氧和厌氧链球菌以及非肠球菌性 D 组链球菌。青霉素 G 每天 1200 万~1800 万 μ 静脉输注或 4 小时 1 次, 分次注射以及普鲁卡因青霉素 G 120 万肌肉注射, 每 6 小时 1 次或每 12 小时 1 次疗程 4 周有同等效果。同时应用庆大霉素 1mg/kg 肌肉注射 (可高达 80mg) 每 8 小时 1 次疗程可缩短到 2 周。对青霉素有变应性反应 (allergic) 的病人, 只要以往无青霉素过敏 (anaphylaxis) 可小心应用头孢三嗪 (ceftriazone) 或万古霉素。头孢三嗪经插管每天 2g 静脉输注共 4 周, 对门诊病人方便有效。口服治疗不可靠, 若无血清浓度的密切监察以保证有足够的胃肠道吸收, 则不能应用。

耐青霉素链球菌 (青霉素 G MIC $> 0.1\mu\text{g/ml}$) 包括肠球菌及其他一些链球菌株。如对培养条件要求高而需要加吡多醛的草绿色链球菌, 对青霉素 G 也相对

耐药。治疗这些细菌引起的心内膜炎,需要用青霉素或万古霉素联合氨基糖苷类药物。约40%肠球菌株对链霉素有耐药性,因此应用青霉素加庆大霉素。在院内感染肠球菌性心内膜炎庆大霉素耐药增加治疗难度。青霉素G每天1800万~3000万u静脉输注或氨苄青每天12g静脉持续输注或每4小时1次,联合庆大霉素1mg/kg静脉输注(肥胖病人可基于估计而不需精确测体重)每8小时1次,疗程4~6周。肠球菌感染的病人超过3个月伴有大的赘生物或移植瓣膜上有大的赘生物应治疗6周。病人对青霉素有过敏反应者需脱敏或治以万古霉素15mg/kg静脉输注(最高剂量1g)每12小时1次或庆大霉素。

肺炎球菌或A组链球菌心内膜炎应每天用青霉素G1000万~2000万u静脉输注4周。金黄色葡萄球菌性心内膜炎病人如该致病菌株不产生 β -内酰胺酶(β -lactamase)应每天用青霉素G1500万~2400万u静脉输注,但95%菌株为耐青霉素的而需要用耐青霉素胺青霉素(苯唑青霉素或乙氧萘胺青霉素)2g静脉输注每4小时1次疗程4~6周。葡萄球菌株对耐青霉素酶的青霉素有耐药者对头孢菌素类药物亦有耐药性,虽然用常规药敏试验难以鉴出。耐苯唑青霉素或乙氧萘胺青霉素的葡萄球菌应治以万古霉素15mg/kg静脉输注每12小时1次,对青霉素有变态反应而致病菌对苯唑青霉素或乙氧萘胺青霉素敏感的只要无青霉素过敏史可小心地治以头孢唑啉(cefazolin)2g静脉输注每8小时1次,或用万古霉素。

因为表皮葡萄球菌性心内膜炎几乎都发生在移植瓣膜的病人,病人需要抗微生物药物和手术。青霉素易感或苯唑青霉素易感菌株应如上述金黄色葡萄球菌治疗,但需6~8周。苯唑青霉素或乙氧萘胺青霉素应联合利福平300mg口服每8小时1次和庆大霉素1mg/kg静脉输注每8小时1次。耐苯唑青霉素菌株应治以万古霉素15mg/kg静脉输注每12小时1次加庆大霉素1mg/kg静脉输注每8小时1次和利福平300mg口服每8小时1次,疗程6~8周。

嗜血杆菌属HACEK微生物(副流感嗜血杆菌、嗜泡沫嗜血杆菌、放线共生放线杆菌、人心杆菌、埃肯菌属、金氏菌属)引起的心内膜炎应治以头孢三嗪(ceftriaxone)每天2g静脉输注共4周或氨苄青霉素加庆大霉素4周,剂量与肠球菌感染同。大肠杆菌感染常对抗微生物药物耐药,应用已证明敏感的内酰胺抗微生物药物加一种氨基糖苷,治疗4周以上。

心脏瓣膜手术 心脏瓣膜手术对去除内科不能控制的感染灶常是需要的,包括清创术和瓣膜置换术,特别是瓣膜置换术后早期开始的心内膜炎。外科手术的时机需要有经验者临床判断。如可手术纠正的病变引起的心衰在加重(特别是致病菌为金黄色葡萄球菌、革兰氏阴性杆菌或真菌),需急诊手术,但术后24~72小时应给予最佳的抗生素治疗。

治疗的反应 青霉素易感的链球菌感染性心内膜炎病人通常反应良好,体温在开始治疗后3~7天内下降。但体温可因感染外的其他原因而持续,如药物过敏、静脉炎、栓子梗塞。葡萄球菌感染性心内膜炎反应较慢。在抗微生物治疗成

功后 1 年内，还可发生无菌性栓塞和瓣膜破裂。复发通常在治疗停止后 4 周内；再次用抗生素治疗可能有效，但亦可能需要手术。如病人无人工瓣膜，停止药物治疗 6 周以后再次出现感染性心内膜炎通常是新发生的感染而非复发。

非感染性心内膜炎

（非细菌性栓塞性心内膜炎）

是指对创伤，局部血液涡流、循环中免疫复合物、血管炎和高凝状态的反应而使心瓣膜和邻近的心内膜上无菌性血小板和纤维蛋白的血栓形成。

病因学和病理生理学

非感染性心内膜炎的赘生物临床上难以检出，但可成为循环中微生物停留的核心，产生栓子或损害瓣膜功能。导管通过右心可损害三尖瓣和肺动脉瓣，使血小板和纤维蛋白接触损伤的部位。在人类导管导致心内膜炎的发生率较动物试验为低。

在系统性红斑狼疮（SLE）病人沿着瓣叶闭合缘可产生易碎的血小板和纤维蛋白组成的赘生物。尸解时，死于活动性 SLE 者 40% 有一个或多个瓣膜病灶。这种称为 Libman-Sack 病灶通常不伴有明显的瓣膜狭窄或反流，虽然听诊可闻及轻度反流性杂音。抗磷脂综合征病人（狼疮抗凝、反复性静脉血栓形成、脑卒中、自发性流产、网状青斑）亦可发生无菌性心内膜赘生物和体循环栓塞。

较大的瓣膜血栓性病灶脱落后可致脑、肾、脾、肠系膜、肢体和冠状动脉明显的栓塞，可见于慢性消耗性疾病；弥漫性血管内凝血（DIC）；肺、胃、胰能分泌粘液 mucin 的转移性癌肿；以及慢性感染（如结核、肺炎、骨髓炎）。这些赘生物有附着于受风湿热损害的异常心脏瓣膜或先心病的倾向，以二尖瓣最常见，其次为主动脉瓣以及两者之混合。

症状、体征和诊断

患慢性疾病者出现动脉栓塞的症状时应疑及非感染性心内膜炎。如超声心动图提示瓣膜赘生物而无心房粘液瘤，血培养阴性，应作怀疑。诊断要取出栓子，对栓子碎片进行检查。非感染性心内膜炎与培养阴性的感染性心内膜炎的鉴别可能是困难的，然而这是重要的，因为感染性心内膜炎用抗凝治疗的出血发生率高。

预后和治疗

由于原先存在疾病的严重性，非感染性心内膜炎预后恶劣。本病的治疗包括用肝素或华法林抗凝，虽然抗凝治疗的效果尚未能评估。若有可能应治疗原先存在的疾病。

第209节 心包疾病

心包的先天性异常包括心包囊肿和心包壁层缺如。心包囊肿多发生于心包与横膈胸膜的连接处，右侧多见。壁层心包缺如通常耐受良好但胸片心影左移类似肺动脉段增大。少见情况下，心包的左侧壁层部分缺如，由于心脏经缺损处形成疝致使循环绞窄。

心包的获得性异常大多导致心包炎（如感染、炎症、损伤、新生物）。

心 包 炎

心包的炎症，可为急性或慢性，并可导致心包渗出。

病因学

急性心包炎 急性心包炎可因感染，结缔组织异常，代谢异常，损伤，心肌梗塞或某些药物引起，或可为非特异性。

急性心包炎时感染可由细菌、寄生虫、原虫、病毒或真菌引起。细菌感染以链球菌、葡萄球菌和革兰氏阴性杆菌为多见。在小儿流感嗜血杆菌为常见原因。化脓性心包炎不多见，可发生于感染性心内膜炎、肺炎、败血症以及贯穿性损伤；心脏手术后和免疫功能受损的病人。病毒感染以埃可病毒、流感病毒和柯萨奇B病毒为常见。在某些城市通过超声心动图辨认艾滋病为心包积液的最常见原因。艾滋病可因鸟型结核分枝杆菌属放线菌属、真菌或病毒感染、淋巴瘤或卡波西肉瘤等引起心包炎。但心包积液常无明显原因。结核性心包炎起病隐匿，可存在而无明显肺部受累。在美国，结核性心包炎只占急性和亚急性心包炎的5%，但在印度和非洲的某些地区则占大多数。

急性或慢性心包炎亦可由结缔组织（自身免疫）异常如类风湿、系统性红斑狼疮、硬皮病和代谢异常如尿毒症引起。它亦可由于损伤；即可发生于心包切开后（心包切开后综合征），约占心脏手术的5%~30%。胸腔穿透或非穿透损伤可致心包积血而导致心包炎（有时导致心包填塞，心导管偶可穿透心肌进入心包腔）。囊状主动脉瘤或夹层主动脉瘤可破裂入心包。

急性心肌梗死10%~15%早期可有急性心包炎。后期的梗死后综合征（Dressler综合征）通常发生于梗死后10天~2个月，发生率为1%~3%，其特征为发热、心包炎伴心包摩擦音、心包渗出、胸膜炎、胸膜渗出和关节痛。偶尔心肌梗死后心脏破裂，造成心包积血。这通常发生于梗死后1~10天，女性多于男性。

急性心包炎可并发于某些药物治疗时如普鲁卡因酰胺、胍苯哒嗪、异烟肼、二甲麦角新碱（methysergide）、苯妥英钠或抗凝剂。有时急性心包炎的原因不能

肯定，称非特异性心包炎，但有些病例日后证实为病毒引起。

慢性心包炎 其主要亚型为慢性缩窄性心包炎和慢性渗出性心包炎。

慢性缩窄性心包炎通常为非特异性的，但几乎任何急性心包炎均可成为其原因。常见的原因有结核或其他感染、新生物、日光或声音的辐射、类风湿关节炎、创伤和心脏手术。风湿热之后极少有缩窄性心包炎。

慢性渗出性心包炎通常为非特异性的，但可因结核杆菌、真菌或新生物引起。在住院病人中大量心包渗出的最常见原因为转移性肿瘤如癌肿（特别是肺癌或乳腺癌）、肉瘤（特别是黑色素瘤）、白血病、淋巴瘤。胸腔肿瘤直接扩散亦可发生；心包的原发性间皮瘤是少见的。肿瘤侵犯心包时可有浆液性或血性渗出，可为局限性或广泛性；如为广泛性可发生心包填塞而妨碍心脏功能。

病理学和病理生理学

急性心包炎 急性心包炎可为浆液性、纤维素性、出血性或化脓性。心外膜下心肌的表层可能受累。细胞反应的量和性质取决于病因。

慢性心包炎 慢性心包炎可为浆液性、乳糜性或血性（渗出）、或纤维性、粘连或钙化。可为缩窄性或不产生临床症状。心包纤维化可随感染、损伤或心包积血而产生，或伴结缔组织疾病，包括风湿热，但有时原因不明。纤维化可呈斑点状或广泛，带有钙质沉着。心包纤维化可无血流动力学效应。亦可逐渐产生慢性缩窄性心包炎，使体循环静脉压和肝静脉压慢性增高，导致心源性肝硬化。

在慢性渗出性心包炎，心包渗出液约 50ml~1L（正常<25ml）。心包渗液量少，但产生快，或产生慢而量多，或由于纤维化、钙化或新生物使心包顺应性减低，均可限制心室在扩张期的充盈。在此情况下，左室舒张末期压决定于心包的渗出量和心包增厚的程度。心室、心房和静脉床的舒张压数值接近，通常为13~32mmHg。发生体循环静脉郁血，过多体液从毛细血管漏出，有体位性水肿，后期出现腹水。周围组织郁血的体征较肺郁血明显，而症状明显的肺水肿不常见。但心包积液呈逐渐发展，即使>1L可不产生填塞症状，因为心包可伸展以适应之。

症状和体征

急性心包炎 急性心包炎可有胸痛、呼吸困难、发热、心包摩擦音、心包填塞、ECG变化或X线改变，或在全身性疾病的病程中偶然发现。胸前或胸骨后疼痛可为钝痛或尖锐痛，向颈部、斜方肌区（特别是左侧）或肩部放射。疼痛程度轻重不等，通常在胸部活动，咳嗽和呼吸时加重；坐起和前倾位缓解。冠脉缺血疼痛则不随胸部活动或卧位而加重，两者可鉴别。急性心包炎时可有呼吸急促和干咳；发热、寒战和乏力常见。

最重要的体征为三相或二相（收缩期和舒张期）心包摩擦音。但心包摩擦音常间歇出现并时间短暂，有时仅出现于收缩期，较少见的仅在舒张期闻及。心包积液量大时可使心音低沉，心浊音界增大，X线检查心影增大形态亦有改变。

心包填塞 随着心包积液迅速积聚, 心室舒张压以及心房和静脉压增加, 心搏量、心排出量和体循环动脉压下降。其临床检查结果与心源性休克相似(心排出量减少, 动脉压降低), 病人出现心动过速, 呼吸困难, 端坐呼吸, 体肺循环的静脉压增高。严重的心包填塞病人几乎总有奇脉, 即吸气时收缩压明显降低。收缩压降低超过 10mmHg 通常有显著意义。在严重病例, 吸气时脉搏消失。奇脉亦可发生于慢性阻塞性肺部疾患、支气管哮喘、肺栓塞、右室梗死及临床休克。如起病急, 少量渗出或出血, 即可出现心包填塞, 而心音正常, 叩诊心浊音界无明显增大。

在心脏手术后, 或因感染或新生物, 渗出呈小腔性(包囊性)造成区域性填塞。临床上很难辨认; 如左房或左室仅部分受压, 体循环静脉压不升高。诊断需要二维超声心动图。

慢性心包炎 慢性心包炎(常为肿瘤、结核或尿毒症性病人)可能无胸痛。

心包纤维化或钙化时病人无症状; 发生慢性缩窄性心包炎后可出现周围静脉充血的症状和体征, 听诊在舒张早期可闻及心包叩击音, 吸气时最清楚, 这是由于心包僵硬, 舒张期心室充盈突然减慢所致, 有时可出现奇脉。慢性缩窄性心包炎的体征与心包填塞不同: 早期唯一的异常可能是心室舒张期、心房、肺动脉和体循环静脉压增高。心室的收缩功能(射血分数)通常保持不变。肺静脉压持久增高可导致呼吸困难和端坐呼吸; 体循环静脉压增高导致高血容量、颈静脉怒张、胸腔积液(右侧常多于左侧)、肝大、腹水和周围水肿。少数病人有奇脉, 但较心包填塞为轻。有时吸气时颈静脉膨胀称 Kussmaul 征, 此征不见于心包填塞。缩窄性心包炎病人 $\leq 50\%$ 发生心包钙化, 在左侧位胸片最易见到。心影可能变小、正常或增大。心电图变化为非特异性。常见 QRS 低电压。T 波变化。缩窄性心包炎病人 25% 左右存在心房颤动(心房扑动少见)。

慢性缩窄性心包炎可导致渗出-缩窄性心包炎, 此时心腔内压力记录类似心包填塞, 但抽去心包积液, 则与慢性缩窄性心包炎相同。

诊断

急性心包炎 急性心包炎根据病史中有胸痛, 有特征性 ECG 变化以及心包摩擦音可作诊断。心包炎的疼痛应与胸膜炎、心肌梗死或肺梗死鉴别。在系列 X 线检查中心影快速变化而肺野保持清晰应疑及心包积液。如果心影快速增大是由于心力衰竭, 则应有肺瘀血。急性心包炎时心影是对称性增大, 大血管的轮廓消失。由于心包积液亦可由粘液性水肿或继发于心室衰竭引起肺瘀血时, 故其存在不一定提示心包炎。超声心动图为辨认急性心包炎心包积液的最好方法; 但如果只是纤维素性心包炎, 超声心动图可能是正常的。在急性心包炎时, 白细胞增多和红细胞沉降率升高常见。

结核性心包炎时 PPD(结核菌素的纯蛋白衍化物)皮肤试验通常阳性除非病人为无反应性。少数病例心包液的抗酸染色阳性。有时需要心包液或组织培养来

作诊断，或根据抗结核治疗的效果来证实诊断。由于化脓性、病毒性或真菌性感染；急性风湿热；胶原疾病；尿毒症；或急性心肌梗死引起的心包炎，常因注意原发疾病的其他表现而被忽视；这类心包炎一旦确诊，其病因通常就能确定。

心包损伤通常在病史中提示，听诊有心包摩擦音，ECG 变化，心包腔内快速积血，导致心包填塞。肿瘤病人出现房性心律失常或有心包填塞心包缩窄表现提示肿瘤转移累及心包。

心包切开后综合征和心肌梗死后综合征可能难以鉴别，但需与手术后心包感染和近期心肌梗死或肺栓塞鉴别。在已知的病损后 2 周到数月出现疼痛、摩擦音和发热、对皮质激素有快速反应有助于诊断。复发常见。

非特异性心包炎的诊断需仔细排除特异的原因。往往先有上呼吸道感染。在原因不清楚时应考虑作以下检查：血培养，TB 皮肤试验，HIV 感染试验，血清肌酐，心包液检查或心包活检有无真菌；抗核抗体试验，在流行地区作组织浆细胞补体结合试验，链球菌酶（streptozyme）试验，柯萨奇病毒、流感病毒和埃可病毒中和抗体测定，抗 DNA 和抗 RNA 抗体试验等。如能抽到心包液体，应作培养并找肿瘤细胞。在反复出现或持续心包积液病人需直接心包活检以作培养和显微镜下检查。15%~25% 的非特异性心包炎病例在数月至数年内多次复发。

慢性心包炎 心包纤维化可根据心包钙化来辨认，有时无心包缩窄而有循环瘀血的表现。慢性缩窄性心包炎需与心肌或瓣膜疾患伴充血鉴别，亦需与非心源性肝硬化鉴别。作为规律，颈静脉压力升高为心包缩窄或限制型心肌病而非肝硬化。限制型心肌病必须与缩窄性心包炎鉴别。

心脏扩大与渗出性或渗出性缩窄性心包炎的鉴别需要特殊的诊断技术。单纯的缩窄性心包炎，X 线胸片心影不增大。

特异的诊断技术

急性心包炎早期系列 ECG 检查可示 ST-T 波的异常。一般影响多数导联。2 或 3 个标准导联中 ST 段抬高但随后即回到基线。不像心肌梗死，无对应导联的 ST 段压低（除 aVR 和 V₁ 外）且不存在病理 Q 波。P-R 段可能压低。数天或 ≥1 周后，T 波变低平然后除了 aVR 导联外，其他导联 T 波均倒置；在 ST 段回到基线后 T 波才出现倒置，这与急性心肌缺血和心肌梗死不同。在心包积液时，QRS 电压常减低，90% 病例保留窦性心律。渗出液 > 250ml，或并存心脏疾患时，X 线胸片心影可增大。胸膜渗出是常见的，特别在左侧。当急性心包炎并发心包填塞时，少数病人 P、QRS 或 T 波可出现电交替。其中以 QRS 波最常见，即 QRS 振幅每搏交替增高或减低。某些心包填塞的病例电交替是随心脏位置的变动而产生（心脏摆动）。

超声心动图为安全、迅速、无创性的检查方法，对识别心包积液有高度的敏感性和特异性。在心包填塞时有特征性变化，但对缩窄性心包炎无特异性变化。当出现心包积液时左室壁后有两个回声：一个从心外膜反射，一个从心包反射。

两个回声之间代表液体，在大量积液时，在右室前面亦有液体。超声心动图见心包积液量中等到大量，伴右房菱陷，右室舒张期菱陷提示心包填塞。多普勒超声心动图在右室和左室充盈压同等增高时能有效区别缩窄性心包炎与限制型心肌病。在缩窄性心包炎，吸气时二尖瓣舒张期血流速度下降 $>25\%$ 。但在限制型心肌病，下降 $<15\%$ 。在缩窄性心包炎吸气时三尖瓣流速较正常增加而限制型心肌病不增加。

血流动力学检查缩窄性心包炎示特征性的压力记录。平均肺毛嵌压、肺动脉舒张压、右室舒张末期压和右房压通常为 $10\sim 30\text{mmHg}$ ，在心包填塞时压力记录与心包缩窄时基本上相似。肺动脉压和右室收缩压正常，或轻度增高，从而脉压减小。在缩窄性心包炎时，心房压力曲线示x和y下降段明显，心室压力曲线示在快速充盈时有一舒张期下陷(dip)(图209-1)。这些变化几乎总是发生于明显的缩窄性心包炎。

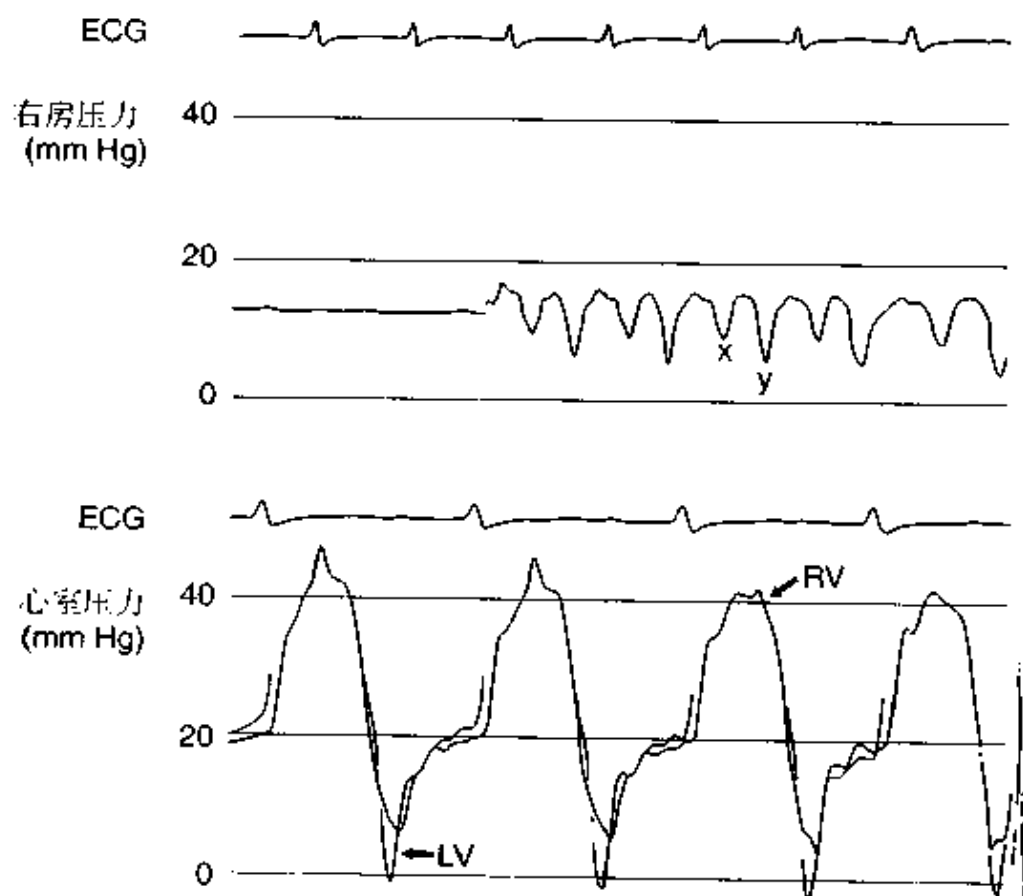


图 209-1 缩窄性心包炎时的压力曲线。LV=左室；RV=右室

在心包填塞，心室压力记录中无舒张早期下陷。心房压力曲线保留x下降段而y下降段消失。在由于扩张型心肌病引起严重瘀血状态，肺毛嵌压或左室舒张压通常超过右房平均压和右室舒张压 $\geq 4\text{mmHg}$ 。当肺毛嵌压相当于右房平均压，且在心室压力曲线有舒张早期下陷，而右房压力曲线有大的x与y下降波，则可能存在缩窄性心包炎或限制型心肌病。右室收缩压 $>50\text{mmHg}$ ，常见于限制型心

肌病，但在缩窄性心包炎不常见。

CT 或 MRI 示心包厚度 $>5\text{mm}$ 同时有上述血流动力学曲线缩窄性心包炎诊断可肯定。当心包增厚或积液不能显示，有利于限制型心肌病的诊断但尚不能证实。

心内膜心肌活检在缩窄性心包炎通常心肌正常。而限制型心肌病则呈纤维化、淀粉样变性等。但有时检查结果还不能提供结论性诊断，如果缩窄性心包炎仍有可能，则有必要作开胸探查手术。

治疗

治疗疼痛可口服阿司匹林 650mg ，可待因 $15\sim60\text{mg}$ ，肌注哌替啶 $50\sim100\text{mg}$ 或肌注吗啡 $10\sim15\text{mg}$ ，每 4 小时用药 1 次。焦虑或失眠对小剂量苯二氮草反应良好。在急性心包炎抗凝通常是禁忌证，因为它可引起心包内出血，甚至发生致死的心包填塞；但可用于急性心肌梗死早期并发的心包炎。通常建议急性心包炎病人住院以观察并发症。可能引起心包炎的药物如抗凝剂、普鲁卡因酰胺、苯妥英钠应停止使用。

急性心包炎 由于细菌或真菌感染引起的心包炎应用特异的抗微生物药物治疗（参见第 157 节结核病）。为解除心包填塞或可疑患有化脓性心包炎时有指征作心包穿刺，如积液和症状在 1~3 周观察中有所发展，为诊断目的亦可考虑心包穿刺。如心包炎为化脓性感染应予手术以作心包腔引流。

在心包切开后综合征、心肌梗死后心包炎或特发性心包炎，无指征应用抗生素。口服消炎痛 $25\sim50\text{mg}$ 每日 3 次可控制疼痛和渗出。有时需用强的松，每天 $20\sim60\text{mg}$ 分次口服，共 3~4 天以控制疼痛、发热和渗出。如反应良好，剂量逐步减少，有些病例 7~14 天内停药，但有些病人可能需要治疗数月之久。

在风湿热和其他结缔组织疾患以及肿瘤侵犯心包，心包炎的治疗应直接针对原发疾病。对有些创伤所致的需外科手术修补损伤，清除心包腔内的积血。

对尿毒症性心包炎，可增加血液透析的次数，抽取心包积液，全身或局部用肾上腺皮质激素治疗。心包内给氟羟强的松龙亦可能有效。

当心包填塞发展迅速伴血压下降，类似休克状态时，需要立即心包穿刺，即使抽出少量积液亦可能挽救生命。心包穿刺是有可能致死的诊治措施，应在心脏科医生或胸外科医生指导下在心导管检查室内进行，如有可能，在超声心动图指引下进行。开胸手术放液通常较安全些。应备妥复苏抢救设施以便急用。

在非紧急情况下，术前用吗啡 $5\sim15\text{mg}$ 或哌替啶 $50\sim100\text{mg}$ 肌注。病人取半卧位，头部抬高 30° 。以无菌操作技术，用利多卡因皮肤和皮下浸润麻醉。将 75mm 长、斜面短的 16 号针头接上三通开关和 $30\sim50\text{ml}$ 的注射器。进心包腔的途径是从剑突与左或右肋弓形成的夹角处或从剑突尖端，针头贴近胸壁直接向内、向上。穿刺针刺入过程中用注射器持续抽吸。超声心动图可引导穿刺，即通过针头注入摇动过的有气泡的生理盐水。一旦针尖到位，即将针尖与皮肤固定以

防进入过深，刺入心脏或损伤冠状血管。ECG 监护是必需的，以检测针尖接触或刺入心肌时产生的心律失常。作为常规，还需监测右房压力、肺毛嵌压和心包腔内压力。抽出液体直到心包腔内压力下降到低于右房压力，通常到低于大气压力水平。如需要持续引流，可经针腔插入塑料导管直至心包腔，然后拔出针尖。导管留置可 2~4 天。恶性肿瘤浸润引起反复渗出可用硬化剂如四环素治疗。

慢性心包炎 慢性缩窄性心包炎经卧床休息、限制摄入钠盐和使用利尿剂后瘀血症状可以减轻。对房性心律失常和伴有心室的收缩功能不全时有应用地高辛的指征。有症状的缩窄性心包炎通常需要心包切开。但如病人症状轻微、钙化严重或心肌广泛受损可能不适合外科手术。在心功能Ⅳ级的病人心包切除的死亡率高达 40%。放射治疗或结缔组织疾病引起的缩窄性心包炎多伴有严重心肌损害，心包切除或许不能使病人获得好转。

慢性渗出性心包炎如病因明确，治疗直接针对病因，否则建议观察。反复或持续的有症状的渗出性心包炎可用气囊心包切开术。心包开窗术，或注射四环素硬化剂。病因不明无症状的心包积液可能只需观察。

复发性心包炎 非特异性心包炎或由于创伤、心脏手术或心肌梗死引起的心包炎可以复发。用非类固醇抗炎药（NSAID）或强的松，加上秋水仙碱（colchicine）每天 1mg 常有效。少见情况下需要心包切除。

第210节 心脏肿瘤

原发性心脏肿瘤罕见，尸解时 < 1/2000 人，继发性肿瘤多于原发性的 30~40 倍。肿瘤可位于心包、心肌或心内膜，其症状和体征与局部位置有关。但肿瘤的临床表现与其他心脏疾患相似，因而易被误诊。如心外有恶性肿瘤的病人出现心脏的症状与体征提示有心脏转移。

心脏良性肿瘤

未加治疗的良性心脏肿瘤（如粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、畸胎瘤、心包囊肿、脂肪瘤）也可危及生命。

粘液瘤为最常见的腔内肿瘤，占原发性心脏肿瘤的 50%。有心脏粘液瘤的病人可有该种肿瘤的家族史。75% 的粘液瘤发生于左房；其余大多发生于右房，在两心室少见。粘液瘤呈半透明和胶状，表面呈分叶状或绒毛状，或呈球形硬块。粘液瘤细胞像内皮细胞；呈长形或纺锤状；有圆型或椭圆形核，核仁明显。粘液瘤的细胞和血管埋于富含粘多糖的无定形基质中。肿瘤富含薄壁毛细血管，其表面覆以内皮细胞，也可能有血栓覆盖。左房粘液瘤通常起自卵圆窝边缘的心

内膜，可为实心的固体并有蒂，在舒张期有蒂的肿瘤可脱垂到二尖瓣。少数肿瘤基底宽而无蒂。心房肿瘤，特别是右房粘液瘤，在 X 线胸片上可见钙质沉积。

Carney 综合征为新近描写的综合征类似家族性粘液瘤综合征；包括：心脏或皮肤粘液瘤，皮肤病损有色素沉着，分泌过多的内分泌肿瘤和黑色素神经鞘瘤。两种综合征的粘液瘤不同于散发性心脏粘液瘤：有家族史发病早；有多个粘液瘤，特别是累及心室；手术去除后复发的危险较高。

心脏肿瘤中，粘液瘤在临床上最变化多端；有三种主要症状：全身症状，栓塞症状，血流阻塞现象。全身症状是多变的，（表 201-1），且可类似细菌性心内膜炎、胶原血管疾病和隐匿的恶性肿瘤。从右侧或左侧肿瘤分离出来的肿瘤碎片（特别是从胶质粘液瘤）或血栓性物质可相应栓塞到肺或周围组织。在手术取出栓子找到肿瘤细胞后粘液瘤诊断可确立。血流在任何瓣膜口均可被阻塞，以二尖瓣口最常见。

表 210-1 心脏粘液瘤的症状和体征

发热
体重减轻
雷诺现象
杵状指
贫血（常为溶血性）
红细胞沉降率（ESR）增快
白细胞计数增加
血小板计数减低
C-反应性蛋白阳性
血清蛋白异常（通常 γ 球蛋白增加）

肿瘤对心功能的影响可产生类似风湿性心脏病瓣膜受损时的症状和体征。左房粘液瘤可产生肺瘀血和二尖瓣狭窄的体征，如典型的杂音，开放迫击音，第一心音增强。由于瓣叶的慢性损害或肿瘤影响正常关闭可引起二尖瓣关闭不全的杂音。左房粘液瘤和原发的二尖瓣疾患的临床鉴别是体位对心力衰竭、昏厥等症状和杂音强度及开放迫击音的影响。在粘液瘤病人，同样严重的临床表

现，其心脏比瓣膜病人的心脏小。约 25% 的粘液瘤病人有心包摩擦音；其机制不明。左房粘液瘤当有蒂的肿块在舒张期落到瓣膜口能产生一种肿瘤扑落音，它不同于风湿性心脏病二尖瓣狭窄的开放迫击音，在于其易变性，时间、强度和性质，有时不止一个声音组成。

通过症状和体征作出心脏粘液瘤的可疑诊断，通过超声心动图可证实诊断。偶尔需要心导管和心肌内膜活检、放射性核素血池闪烁显像、CT、MRI 或心血管造影（心导管和活检有造成瘤体破碎而致栓塞的危险——译者注）。手术切除通常能治愈。

横纹肌瘤和纤维瘤起自心肌或心内膜；横纹肌瘤较纤维瘤常见，占原发性肿瘤的 20%。多数病例发生于儿童或婴儿，且伴以结节性硬化、皮肤皮脂腺瘤、肾肿瘤和心律失常。横纹肌瘤通常为多发性，主要为壁内，在室间隔或左室游离壁。纤维瘤发生于瓣膜组织，可能与炎症有关。

心脏的症状和体征包括房室和室内阻滞，阵发性室上性和室性心动过速，心脏增大和心室的流出道阻塞。即右侧或左侧心力衰竭，肺动脉或主动脉狭窄的杂

音。这些表现以及结节性硬化提示诊断，可由超声心动图和心血管造影证实。多发性结节的外科治疗通常无效，预后差。1年以上的存活率低。有一组病例，只有15%病人存活到5年。

心包畸胎瘤常附于大血管的基底，较囊肿或脂肪瘤更少见，此种肿瘤通常发生于婴儿，常无症状，而在常规腹部X线片中发现，只在需要排除更严重的肿瘤时才需要手术。

心脏恶性肿瘤

心脏的恶性肿瘤可起自任何心脏组织且主要发生于儿童。心脏肉瘤为心脏最常见的恶性肿瘤，30%为血管肉瘤，主要起源于右侧心脏。其他心脏肉瘤包括纤维肉瘤、横纹肌肉瘤和脂肪肉瘤。

症状包括突然出现心力衰竭；快速积聚出血性心包积液，常伴心包填塞；以及各种心律失常或心脏阻滞。与良性心脏肿瘤相比，恶性心脏肿瘤更急、更快恶化，且可转移到脊柱、邻近的软组织以及主要的器官。预后恶劣，治疗通常是姑息性的（如放射、化疗和治疗并发症）。

心脏转移性肿瘤 恶性肿瘤包括癌肿、肉瘤、白血病和网状内皮细胞肿瘤，可转移到任何心脏组织。肺和乳腺癌最常侵犯心脏。恶性黑色素瘤为转移到心脏发生率最高的肿瘤之一。提示继发性心脏肿瘤的表现突然心脏增大，胸部X片心影轮廓异常，有心包填塞、心律失常或不能解释的心力衰竭。治疗为姑息性的，与原发恶性肿瘤相同。

第211节 主动脉及其分支疾患

动脉瘤

血管局部扩张，特别是主动脉或周围动脉。

动脉瘤一般认为是血管壁局部薄弱引起。特异的原因包括动脉粥样硬化、中层囊状坏死、梅毒或真菌感染、主动脉炎和创伤。可能有家族倾向，特别是某些主动脉动脉瘤。

主动脉动脉瘤

主动脉动脉瘤可在主动脉全长中任何部位发生，但3/4位于腹主动脉，包括从胸降主动脉延伸到上腹部（胸腹动脉瘤），占主动脉动脉瘤的1/4。

主动脉动脉瘤可为梭状，少数为囊状。梭状动脉瘤为主动脉整个周径增宽，而囊状动脉瘤代表主动脉壁局部向外呈袋状扩张。主动脉动脉瘤壁的内面常覆有层状血栓。

病因学

动脉粥样硬化为主动脉动脉瘤最常见的病因，它可使主动脉壁变弱，使其扩张。高血压和吸烟与主动脉壁退行性变有关。创伤、动脉炎和真菌性动脉瘤为少见的原因。真菌性动脉瘤发生于主动脉或动脉壁局部细菌或真菌感染的部位，这通常为败血症转移性感染所引起，最常见的病因为感染性心内膜炎。感染亦可传播到局部的血管壁，原先存在的主动脉或动脉的动脉瘤可被感染，通常由血行播散。虽然任何细菌或真菌病原体均可感染动脉瘤，但沙门菌属对血管组织似有特殊的易感性。

腹主动脉瘤

腹主动脉瘤（AAA）中 90% 起于肾动脉以下，常向远端延伸到一侧或双侧髂动脉。

症状、体征和诊断

AAA 可引起疼痛，典型的表现为深部内脏的钻痛感，主要位于腰骶部。疼痛通常稳定。病人因感到腹部异常搏动而就诊。但动脉瘤可变得很大，甚至破裂，而无先兆症状。

仔细触诊在腹部中线两侧腹主动脉搏动异常增宽。但即使大的动脉瘤物理检查时也可能难以检出，特别是肥胖病人。迅速增大即将破裂的动脉瘤时常有压痛。在动脉瘤上可听到杂音。

切面超声显像为费用-效益最好的无创性诊断技术。它可显示动脉瘤的范围和大小。腹部 CT，特别从静脉注射造影剂后或 MRI 亦能确定动脉瘤的大小和解剖，但费用较贵。通常很少需要做 MRI。腹部 X 线平片，特别是侧位片，可显示动脉瘤壁的钙化灶。腹主动脉造影提示动脉瘤的范围并可看到从腹主动脉分出的主要血管轮廓。如疑及动脉瘤延伸到肾动脉以上（约 10% 病例），有指征做主动脉造影。但主动脉造影只能看清主动脉腔，如动脉瘤壁有血栓附着，则其真实大小有可能被低估。

因为许多 AAA 病人有全身性动脉粥样硬化，在手术前心血管状态应予估计。用²⁰¹钼心肌闪烁显影，运动后或静注双嘧达莫（dipyridamole）特别有助于对高危心脏病人的筛选，这些病人在作 AAA 手术前可能需要重视其冠状动脉的问题。

预后和治疗

AAA 破裂通常先有下腹部和背部剧痛，以及动脉瘤压痛。基于出血的严重程度迅速出现低血容量性休克和死亡，AAA 破裂和即将破裂为外科急诊。手术死亡率 50%；术后出现肾功能衰竭提示预后恶劣。

AAA的自然史与动脉瘤的大小密切相关。如动脉瘤宽度 $<5\text{cm}$ 破裂少见,但 $>6\text{cm}$ 破裂常见。故除非有禁忌证,所有 $>6\text{cm}$ 的动脉瘤通常应做选择性手术。如病人手术风险小,在动脉瘤 $5\sim6\text{cm}$ 时一般也建议选择性修复。死亡率约 $2\%\sim5\%$ 。手术修复包括切除动脉瘤,以合成的管道置换;如动脉瘤累及髂动脉则移植物应接到一侧或双侧髂动脉。动脉瘤延伸到肾动脉以上,需将肾动脉植入合成的主动脉上或两者之间作旁路手术。

治疗真菌性动脉瘤包括强有力的抗生素治疗直接针对特异的病原体,随后切除动脉瘤。早期诊断和治疗对预后有良好的作用。

胸主动脉动脉瘤

先天性结缔组织异常(即Ehlers-Danlos综合征、马方综合征——参见第270节结缔组织的遗传性疾病)典型地发生中层囊状坏死,后者影响主动脉近端,且可导致典型的梭状动脉瘤。

胸主动脉瘤常见的形式是使近端主动脉和主动脉根部增宽,导致主动脉关闭不全(主动脉环扩张)。主动脉环扩张的病人约 50% 有马方综合征或该病的变异;其余为特发性。

Ⅲ期梅毒为动脉瘤的不常见原因(参见第164节梅毒)。梅毒造成的动脉瘤典型地表现在主动脉根部和升主动脉。

创伤性动脉瘤多数随钝器胸部创伤之后,其典型位置在升主动脉,该处主动脉固定于胸廓后方。但这些是假的动脉瘤,即它们是因撕裂的主动脉壁所漏出的血引起的血肿。常在严重的钝器胸部损伤后X线胸片上出现。

症状和体征

症状与增大的主动脉对邻近组织的压力或侵蚀有关。如疼痛,特别是背部,动脉瘤接触脊柱或胸廓;咳嗽、哮喘或因气管或支气管压迫或受侵蚀而咯血;因食道受压迫而吞咽困难,左喉返神经受压迫而声音嘶哑。Horner综合征、气管牵拉、异位以及异常的胸壁搏动亦可为胸主动脉瘤的体征。但胸主动脉可能很大而保持无症状,与AAA相同。

主动脉根部的梅毒性动脉瘤的常见结果为主动脉关闭不全和冠状动脉口的炎症性狭窄,动脉瘤壁钙化常很严重。

诊断

胸主动脉瘤通常可在X线胸片上见到。CT和MRI特别有助于证实其范围和大小。经胸超声检查对升主动脉瘤能精确测量其大小,但对降主动脉不能,经食道超声检查对两者均能精确测量。在胸主动脉瘤准备切除前大多有指征做主动脉对比造影或磁共振主动脉造影。

对梅毒性动脉瘤,血清试验,特别是荧光密螺旋体抗体吸附试验和苍白密螺旋体(梅毒螺旋体)(*treponema pallidum*)免疫试验,多呈阳性。

预后和治疗

胸主动脉选择性修复的死亡率为 10%~15%，在复杂的动脉瘤如累及主动脉弓或胸腹主动脉者其危险性明显增加。胸主动脉瘤如 $\geq 6\text{cm}$ ，一般应切除。但马方综合征病人的动脉瘤易于破裂，故动脉瘤 5~6cm 时就建议选择性手术。手术修复包括切除动脉瘤和以合成的管道置换。Bentall 修复术包括切除扩张的升主动脉直至主动脉环，沿主动脉壁切除冠状动脉，然后将带有主动脉瓣的合成材料，远端与切断的主动脉缝合，近端与主动脉瓣环缝合。再将冠状动脉缝在移植物上。有些外科医生用同种近端主动脉和主动脉瓣代替合成材料。

梅毒性动脉瘤病人应手术修复动脉瘤和主动脉瓣关闭不全，并给予苯青霉素每周 240 万 u，共 3 周，如病人对青霉素过敏，最有效的药物为四环素或红霉素 500mg，每日 4 次共用 30 天。

创伤性动脉瘤易于破裂，应予手术修复。

脰、髂和股动脉瘤

最常见的周围动脉动脉瘤在脰动脉。脰动脉动脉瘤 50% 为双侧性的，且常伴以 AAA。虽然脰动脉瘤罕见破裂，但受累的脰动脉可突发血栓性栓塞，影响患侧的足部血流。动脉瘤内的血栓还可造成远端栓塞。

脰动脉瘤通常在体检时可检出，超声检查和 CT 可证实之。动脉造影亦可肯定诊断并估计动脉瘤远端的循环。

脰动脉瘤的治疗为手术切除并用移植替代。髂动脉和股动脉的动脉瘤在二倍于正常大小或有症状时亦应手术。

上肢动脉瘤

上肢动脉瘤罕见。锁骨下动脉动脉瘤病人有时伴有颈肋。在去除颈肋后，切除动脉瘤并用移植物置换。

内脏动脉动脉瘤

内脏动脉动脉瘤不常见。它最常影响脾动脉，其次是肝动脉和肠系膜上动脉。内脏动脉动脉瘤通常到破裂才能作出诊断。但是如果钙化，则偶可在 X 线发现，亦可由 CT 或在作肠系膜动脉造影时发现。有症状的动脉瘤应予修复，而无症状的动脉瘤是否需修复决定于病人的年龄、手术危险性、动脉瘤的大小和位置。

颅内动脉瘤

颅内动脉的先天性囊状动脉瘤，特别在 Willis 环，可单独发生，或伴其他先

天性异常（如主动脉缩窄或多囊肾）。它们是颅内蛛网膜下腔出血的重要原因。

颅内动脉真菌性动脉瘤为感染性心内膜炎特别险恶的并发症，常导致颅内出血。通过强有力的抗生素治疗后，感染可以清除，但通常仍需切除。

主动脉夹层撕裂

（夹层动脉瘤：夹层撕裂性血肿）

主动脉内膜撕裂，血液经裂口流入主动脉壁，使中层从外膜剥离。

主动脉夹层撕裂死亡率很高。血柱在主动脉壁内形成假腔。通常从撕裂口向远端伸展，较少向近端延伸。夹层撕裂发生于中层的肌层，可经外膜破裂或返向内膜。假腔可在主动脉的任何部位再进入主动脉真腔。夹层撕裂使主动脉的供血发生障碍，且引起主动脉瓣关闭不全。主动脉破裂通常入心包腔或左侧胸膜腔，可迅速导致死亡。

夹层撕裂可起于主动脉的任何部位，但最常见的部位是在升主动脉近端，离主动脉瓣5cm内，和降主动脉胸段左锁骨下动脉开口处下方。夹层撕裂局限于个别动脉如冠状动脉和颈动脉者罕见。

病因学

多数病人主动脉中层平滑肌和弹力组织有退行性变，有时有囊状变（中层囊状坏死）。最常伴中层退行性变的是高血压，有 $>2/3$ 的病例，且特别以远端夹层撕裂为主。其他包括遗传性结缔组织异常，特别是马方和Ehlers Danlos综合征；先天性心血管异常如主动脉缩窄、动脉导管未闭、两叶主动脉瓣；动脉粥样硬化；创伤；和肉芽肿性动脉炎。动脉插管和心血管手术可引起医源性夹层撕裂。

分类

最广泛采用的是DeBakey的解剖分型：Ⅰ型起自主动脉近端，延伸到头臂血管以下，Ⅱ型起自同一点但限于升主动脉，Ⅲ型起自降主动脉在左锁骨下动脉开口以下。另一种解剖分型将升主动脉受累列为A型，降主动脉受累列为B型。许多医生简单地将升主动脉夹层撕裂列为近端的，降主动脉夹层撕裂列为远端的。以病程来区分，病程 <2 周为急性， ≥ 2 周为慢性。

症状和体征

主要的症状为疼痛，几乎所有意识清楚的病人都会有疼痛，疼痛发生突然且剧烈。常被描述为撕裂或剥开样。最常位于胸前区，但疼痛在肩胛间区亦多见，特别是降主动脉撕裂，当夹层撕裂沿主动脉伸展，疼痛常从原先撕裂的部位移行。

有时夹层撕裂的症状与急性闭塞的动脉相关如脑卒中、心肌梗死或小肠梗死，到脊髓的血供受影响引起下肢轻瘫或截瘫，肢体缺血。这些表现类似动脉栓

塞。

2/3 病人主要的动脉搏动减弱或完全消失，搏动也可能时强时弱。近端夹层撕裂的病人 2/3 有主动脉关闭不全的杂音，也可能存在主动脉瓣关闭不全的周围血管体征。少数病人急性严重的主动脉瓣关闭不全导致心力衰竭。左侧胸腔积液常见，反映主动脉周围炎症引起浆液积聚或血液漏入左侧胸膜腔。神经系统的并发症包括脑卒中和脊髓缺血引起的下肢轻瘫或截瘫，以及肢体动脉突然闭塞引起周围神经病变。夹层撕裂部位血液漏入心包腔可致心包填塞。

诊断

如血液从主动脉漏出，常有轻度白细胞计数增多和贫血，从左胸膜腔吸出血液为重要线索。血清门冬氨酸氨基转移酶（AST）和肌酸激酶（CK）浓度通常正常。由于假腔内的血液溶血，血清乳酸脱氢酶（LDH）浓度可升高。心电图无变化除非夹层撕裂发生心肌梗死。ECG 和血清酶有助于鉴别心肌梗死和主动脉夹层撕裂，正确地鉴别在考虑对急性心肌梗死是否需进行溶栓治疗上具有关键性意义。

90% 的病人胸片示主动脉增宽。主动脉轮廓的局限性膨出，通常标志撕裂的起始部位。虽然主动脉增宽，但不是动脉瘤样。病人常有左侧胸腔积液。

用导管从周围动脉插入主动脉作主动脉对比造影是对主动脉夹层撕裂最可靠的检查方法，如考虑作手术，这是必需的，它可以鉴别出夹层撕裂的起源和范围，主动脉关闭不全的严重程度，以及主动脉各主要分支的受累情况。

经胸二维超声检查对升主动脉夹层撕裂的鉴别十分可靠，但不能看到降主动脉段。经食道超声检查对诊断升主动脉和降主动脉的夹层撕裂敏感性和特异性均很好。

使用造影剂作 CT 是筛选主动脉夹层撕裂的极好方法，且可以迅速完成。MRI 可能是最好的无创性方法来显影主动脉以鉴别慢性主动脉夹层撕裂；但 MRI 对急性病人不合适，因为显影所需的时间长。此外病人危重，在 MRI 显像室内不易监护。

预后和治疗

急性期经治疗而存活的病人远期存活率 5 年为 60%，10 年为 40%。相反未治疗的病人 75% 2 周内死亡。后期死亡者 1/3 是由于夹层撕裂的并发症；其余 2/3 是由于其他疾患。

主动脉夹层撕裂病人应在 ICU 监护，应插动脉导管以监测血压，插导尿管以观察每小时尿量。

因夹层撕裂后最初数小时死亡率最高，应尽早开始药物治疗，以降低动脉压和减慢左室收缩的速率（ dp/dt ）。通常联合应用硝普钠和 β -阻滞剂。硝普钠用连续静脉点滴，开始每分钟 $0.2 \sim 0.3 \mu\text{g/kg}$ ，逐步增加剂量以控制血压，通常每分钟 $200 \sim 300 \mu\text{g}$ 。目标是将血压降到能维持足够的脑、心和肾的血流灌注的最低

血压水平。

因硝普钠单纯使用有使心率增快的作用，并可能增加 dp/dt ，故建议同时使用 β -阻滞剂。先静注心得安 0.5mg，随之以每 3~5 分钟 1~2mg 直至脉搏减慢到 60~70 次/分或 30~60 分钟内总剂量 0.15mg/kg。以后每 2~4 小时重复静注相同剂量以维持 β -受体阻滞作用。在不能耐受心得安的病人如慢性阻塞性肺部疾患、支气管哮喘或心脏病，可选用心脏选择性的 β -阻滞剂（如美多心安），用类似剂量静注。也可用短作用的 β -阻滞剂 esmolol 静滴每分钟 50~200 μ g/kg。如选择性的 β -阻滞剂仍不能耐受，可改用樟脑磺酸咪唑吩（trimethaphan camsylate）1~5mg/min 静注。虽然该药开始有效，但很快作用减弱，并产生尿潴留、肠麻痹、视力模糊等交感麻痹的不利反应而限制其应用。

急性期治疗的其他药物包括钙拮抗剂，如维拉帕米（verapamil）0.05~0.1mg/kg 静注。柳氨苄心定（labetolol），兼有 α -和 β -肾上腺素能阻滞作用，开始剂量为 5~20mg 静注，以后每 10~20 分钟给 20~40mg 直至血压控制，总剂量应 \leq 300mg。然后每隔 4~8 小时加注 1 次，柳氨苄心定也可 1~2mg/min 静滴。

药物治疗后诊断需尽快确认，以决定继续内科治疗或手术。手术的目标是尽可能切除已有夹层撕裂的主动脉段，封闭假腔的入口。并用合成的移植血管重建主动脉。如有明显的主动脉反流需作瓣叶悬吊术或主动脉瓣置换以解除反流。

实际上所有主动脉近端的急性夹层撕裂均有手术指征。内科治疗一度是为主动脉远端夹层撕裂的病人，除非这些病人夹层撕裂漏血，肢体和内脏缺血，以及有进行性增大和有症状的动脉瘤。

在大的医疗中心，主动脉近端夹层撕裂的死亡率约为 15%，主动脉远端夹层撕裂的手术死亡率高一些。所有病人，包括手术的病人应长期进行内科治疗，包括联合应用 β -阻滞剂或钙拮抗剂以及其他降血压药物，特别是血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）。降压药物的联合应用亦是合适的，但不宜都用单纯的血管扩张剂，如肼苯哒嗪、长压定或有内在拟交感作用的 β -阻滞剂，如心得静（pindolol）和醋酰心安（acebutolol）。

最重要的后期并发症为再撕裂，在变薄的主动脉形成局限性动脉瘤，以及进行性主动脉瓣关闭不全。这些并发症都可能需手术治疗。

主 动 脉 炎

许多炎症可侵犯主动脉。通常炎症累及主动脉的三层管壁，即内膜、中层和外膜。炎症浸润的细胞在 Takayasu 动脉炎主要是圆细胞，在巨细胞性动脉炎则是巨细胞，炎症可使动脉关闭或管壁变薄随后形成动脉瘤。虽然典型的巨细胞动脉炎损害中等大小的肌性动脉，有 15% 病例影响主动脉及其分支（参见第 50 节风

湿性多发性肌痛病和巨细胞动脉炎)。

Takayasu 动脉炎

(无脉病；闭塞性血栓性动脉炎；主动脉弓综合征)

不明原因的炎症性疾病，影响主动脉及其分支。

虽然 Takayasu 动脉炎在全世界都有报道，但主要见于年轻的东方女性。女性与男性之比为 8:1，典型的起病年龄为 15~30 岁。在西方国家，引起主动脉弓等血管闭塞的原因中动脉粥样硬化较 Takayasu 动脉炎更常见。

症状、体征和诊断

约一半病人起病时表现为全身性疾病，有疲劳、发热、盗汗、体重减轻、关节痛和乏力。常有贫血和血沉明显升高。这一阶段的表现逐渐消失，随之以更为慢性的阶段，表现为主动脉及其分支炎症的闭塞性变化。另一半病人只表现后期血管变化，无先前的全身性疾病。在疾病晚期，动脉壁变弱导致局限性动脉瘤。

主动脉弓的血管特别易受侵犯。任何一支甚至所有分支全部闭塞。在颈动脉和椎基底动脉受侵犯时可发生昏厥和一过性脑缺血 (TIA)，亦可有下颌（咀嚼或语言）以及上肢的间歇性活动障碍。面部和上肢肌肉萎缩，视力障碍也是常见的。降主动脉胸段闭塞有时造成后天性主动脉缩窄。虽然主动脉弓是最常受侵犯的，腹主动脉（特别是肾动脉）亦可受损，造成严重的肾血管性高血压。心力衰竭并非少见，可由于严重的高血压、冠脉受损或该病引起的主动脉瓣关闭不全所致。肺动脉闭塞引起肺高压罕见。

体检典型的发现为主动脉弓受损的分支一侧脉搏明显减弱或无脉症，血压减低或不能测出。除非存在获得性主动脉缩窄，这些脉搏与下肢血管搏动呈明显对照，病人的真正血压亦能从下肢测得。在部分狭窄的动脉上可听到杂音。25% 病人眼底可看到花环状动静脉吻合，这导致 Takayasu 对此病的最初描述。

预后和治疗

许多 Takayasu 动脉炎病人最终未造成重要的并发症，这些病人可多年生活得良好，无重要并发症的病人 5 年生存率达 95%。有重要并发症的如脑卒中、心肌梗死、严重高血压、心力衰竭、动脉瘤者，5 年生存率为 50%~70%。

大动脉炎急性期症状用皮质激素常明显缓解：通常用强的松每天 60~100mg 直至症状消除，然后尽快逐渐减药，虽然总疗程可能需数月。对皮质激素有耐药者可加环磷酰胺 (cyclophosphamide)。通常剂量为每天口服 2mg/kg，治疗中白细胞应保持在 3000/ μ l 以上。有资料提出急性期及早用皮质激素和环磷酰胺者远期血管并发症可少些。有缺血者建议用华法林等抗凝药或血小板抑制剂，即每天阿司匹林 325mg。高血压应积极治疗。因为高血压常是肾血管性的，血管紧张素转化酶抑制剂可特别有效。

疾病的晚期手术起重要作用，为闭塞的动脉重建血流。在选择性的病人气囊

血管成形术可使病人暂时好转。动脉和主动脉的动脉瘤可能需要手术切除。

腹主动脉及其分支闭塞

腹主动脉及其主要分支闭塞，最主要的是肠系膜上动脉、腹腔动脉和肾动脉闭塞，可为急性或慢性。急性闭塞通常为栓塞，变狭血管的急性血栓形成或主动脉夹层撕裂所致。慢性闭塞最常见的原因因为动脉粥样硬化，较少是因纤维肌性增生或肿块从血管外部压迫。

肠系膜上动脉突然闭塞典型地由于栓塞，引起腹部卒中，病人极端痛苦，腹痛呈弥漫性，且常辗转不安，起病时常有呕吐和腹泻。虽腹部有压痛，但与剧烈的疼痛不成比例。压痛是广泛而无具体定位的。病人可有轻度腹胀。肠鸣音减弱、稀少并迅速转变为肠麻痹。早期大便有隐血，以后成为明显血便。白细胞通常增高 ($>15000/\mu\text{l}$)。当缺血的肠段坏死病人迅速出现酸中毒、血压降低和休克。腹部X线平片示散在的肠袢扩张和水肿，缺血的小肠壁甚至有气体。

肠段和病人能否存活取决于闭塞的肠系膜上动脉是否立即重建血流灌注。虽然诊断常通过肠系膜动脉造影，但造影过程会耗费宝贵的时间。对临床上有高度可疑的危重病人不作造影而作剖腹探查以重建肠系膜血流是合理的。

动脉内以链激酶或尿激酶作溶栓疗法来治疗内脏栓塞已获一些成效，但除非手术风险太大，溶栓疗法不能取代手术再灌注。

腹腔动脉的急性闭塞

闭塞通常由于腹腔动脉的分支栓塞。肝动脉栓塞造成肝的一部分梗死，脾动脉栓塞造成脾梗死，但很少需急症手术。预后恶劣。

肾动脉急性闭塞

闭塞是由于肾动脉栓塞，病人突然腰痛，随之以血尿。虽然肾梗死常见，早期手术取出栓子(2~4小时内)可保留肾功能。

主动脉分叉处急性闭塞

主动脉分叉处突然闭塞通常由于栓塞。病人突然疼痛、苍白、下肢瘫痪发冷。需紧急手术取出栓子。通常可经股动脉取出。

肠系膜上动脉和腹腔动脉的慢性闭塞

因为主要的内脏动脉之间侧支循环广泛丰富，只在肠系膜上动脉和腹腔动脉两者均高度狭窄或闭塞时才会有慢性肠系膜血管供血不足。

通常的原因为动脉硬化，但纤维肌性增生（或发育异常）不少见，特别在有肾血管性高血压的年轻妇女。

典型的肠系膜血管供血不足的症状发生于餐后（肠心绞痛），因消化需要肠系膜血流增加；疼痛起于进食后 30 分钟至 1 小时，稳定、严重，常在脐周。舌下含服硝酸甘油疼痛迅速缓解，有助于诊断。病人不敢进食，体重明显减轻，体重减轻是由于肠道吸收不良引起。

多普勒超声检查可检出肠系膜上动脉和腹腔动脉血流减少，肠系膜动脉造影对显示闭塞的存在和严重性以及是否适合手术有决定性作用。

硝酸甘油有时使疼痛缓解。症状严重的病人，可用手术在主动脉与内脏血管闭塞的远端作旁路手术以使肠系膜上动脉和腹腔动脉恢复血流。

慢性肾动脉闭塞

1 支或 2 支肾动脉慢性闭塞可导致肾血管性高血压。如发现血浆肾素水平增高，特别在应用卡托普利以后提示该诊断的可能性。静脉肾盂造影病侧肾脏较小，造影剂排空延迟；放射性肾图亦示两侧肾灌注和功能不同。肾动脉造影对确定闭塞的解剖位置是重要的。分侧测定肾静脉肾素水平可提示来自缺血肾的静脉血中肾素活性增高。

经仔细筛选的病例，对缺血肾作血管再通术后能非常成功地解除高血压。对解剖上合适的病例。可用经皮气囊血管成形术使血管再通，但大多数病人仍需手术。肾血管性高血压的进一步讨论见第 199 节。

主动脉分叉的慢性闭塞

主动脉分叉的慢性闭塞通常由于动脉硬化，表现为间歇性的下肢和臀部肌肉跛行和阳痿（Lerich 综合征），股动脉搏动消失。作主髂动脉或主股动脉旁路术可解除跛行症状。

第 212 节 周围血管异常

影响肢体动脉、静脉和淋巴管的异常。

周围血管异常可为动脉的（闭塞或功能性），静脉的，动静脉联合的（如动静脉瘘）或淋巴管的。闭塞性动脉疾患包括周围血管闭塞和血栓闭塞性动脉炎。功能性血管异常可为血管痉挛（雷诺现象和病，手足发绀）或血管扩张（红斑性肢痛症）；可能继发于血管内的局部病变，或交感神经活力失调；或可能伴以器质性血管病变。静脉疾患包括静脉血栓形成和静脉曲张，混合性动静脉异常包括

动静脉瘘，淋巴异常包括淋巴性水肿和脂肪水肿。

周围动脉闭塞

由于动脉粥样硬化斑块(动脉粥样化)使肢体的血供闭塞,血栓形成或栓塞。

(参见第50节颞动脉炎和结节性多动脉炎,第211节Takayasu动脉炎)

周围动脉闭塞可导致急性或慢性缺血。急性缺血是由于近端动脉硬化斑块破裂;原先存在动脉粥样硬化疾患处急性血栓形成;心、主动脉或其他大血管栓塞;或为夹层动脉瘤。慢性缺血是由于动脉粥样斑块逐渐增大引起。

许多病人有所属动脉粥样硬化(参见第201节)。动脉粥样硬化的危险因素包括高血压、低密度脂蛋白水平增高、高密度脂蛋白水平降低、吸烟、糖尿病、肥胖、男性、同型半胱氨酸水平增高以及有提前动脉粥样硬化的家族史。

血同型半胱氨酸水平持续增高,通过损伤内皮细胞,导致主动脉及其分支、周围动脉,脑动脉以及可能冠状动脉提前出现动脉粥样硬化。虽然同型半胱氨酸水平增高通常伴以其他危险因素,它们可被食物和补充维生素B而减轻。

症状、体征和诊断

动脉闭塞的临床症状决定于累及的血管、损坏的范围、闭塞过程的速度以及是否有足够的侧支循环。

急性闭塞 病史包括突然出现一侧肢体的严重疼痛、发冷、麻木和苍白。肢体冷而苍白,闭塞远端肢体脉搏消失。急性闭塞可引起严重缺血,表现为感觉和运动丧失,最终(6~8小时后)触诊时肌肉有压痛。在主动脉急性闭塞(鞍状栓塞或血栓形成),下肢所有脉搏消失。典型的急性闭塞发生于最后一个可触及搏动的远端分叉处,如闭塞是在股动脉分叉,股动脉搏动可扣及,如腘动脉分叉处闭塞腘动脉可触及。

慢性闭塞 症状与缓慢发展的组织缺血有关。最初的症状为间歇性跛行。跛行的症状——行走时发生疼痛、胀、痉挛或感觉疲劳——最常见于腓肠肌,但亦可发生于足部、大腿、髌部或臀部。快速行走或上坡时跛行加重,但休息1~5分钟(不需坐下)缓解;病人又能行走直至再次疼痛。如上肢受累亦可出现与劳力相关的症状。

病人行走而无症状的路程缩短提示病情在发展。最终休息时亦发生缺血性疼痛,开始于肢体的最远部分,严重而不停顿的疼痛在肢体抬高时加剧,常使病人不能入睡;病人将足悬于床边或在椅上休息,下肢下垂,可获缓解。

如间歇性跛行是唯一的症状,肢体外观可正常,但脉搏减弱或缺如。动脉闭塞的水平和间歇跛行的位置紧密相关;如主髂动脉闭塞性疾病常导致双侧臀部、髌部和腓肠肌跛行,股动脉搏动减弱或消失。在男性,阳痿常见,决定于闭塞的部位和范围。在股腘动脉疾患,跛行典型地在腓肠肌,所有股动脉以下的脉搏消

失。病人有小的血管疾患者（即血栓闭塞性脉管炎和糖尿病），股、腘动脉脉搏可能存在，但足部脉搏消失。受累足部抬高 1~2 分钟后苍白，下垂后变红润，有助于证实动脉供血不足。抬高后再放下静脉充盈缓慢，时间超过正常限度 15 秒。如有跛行的症状而远端脉搏良好，在鉴别诊断中应考虑椎管狭窄（参见第 59 节下背痛）。

严重缺血的足会出现疼痛、发冷和麻木感。在慢性病例，皮肤可干燥和有鳞屑，指甲和毛发生长不良。随缺血加重，可出现溃疡（典型的在趾或跟部，有时在小腿），特别在局部创伤后。通常不存在水肿，除非病人为了解除疼痛使下肢保持在下垂位置。但严重的缺血小腿可能萎缩。更广泛的闭塞可危及组织的存活，导致坏死或坏疽。缺血伴发红、疼痛、下垂后足部水肿可类似蜂窝织炎或静脉功能不全。动脉无创性试验可澄清诊断。

实验室检查

虽然肢体的动脉闭塞通常可由临床作出诊断，在病人随访中可用无创性试验方法证实诊断。通过无创性试验可以证实疾病的部位和范围，是否适宜作动脉成形术、局部溶纤治疗或外科旁路手术。

无创性诊断方法 多普勒超声造影应用最广泛。用流速探测器（多普勒探头）可容易地听到动脉狭窄和闭塞。彩色信号提示血流的方向（彩色多普勒）。

估计下肢血流量的最简单的方法是比较踝部水平的收缩压与肱动脉收缩压。将血压器袖带绑于踝上，充气加压超过肱动脉收缩压，然后缓慢放气减压。用多普勒探头置于足背动脉或胫后动脉上可精确地测到踝部收缩压。静息时该血压 $\geq 90\%$ 肱动脉收缩压；在轻度动脉供血不足时为 $70\% \sim 90\%$ ；中度供血不足为 $50\% \sim 70\%$ ；严重供血不足 $< 50\%$ 。

当诊断不能肯定，在标准平板运动试验前后测压有助于鉴出跛行。非糖尿病人踝部收缩压 $< 55\text{mmHg}$ 或糖尿病人 $< 70\text{mmHg}$ ，缺血病灶不可能自发痊愈；在膝以下部位截肢后下肢血压 $\geq 70\text{mmHg}$ ，伤口才能愈合。踝部血压在糖尿病人由于动脉壁僵硬钙化可人为地增高。分段测定股、胫和踝部的动脉压，或运动前后脉搏容积波形的体积描记图记录，可获得有关动脉病变部位、范围和功能障碍更为精确的资料。分段记录压力阶差和异常脉搏波形常能区分孤立性主髂动脉病、股腘动脉病、膝以下疾病或多个部位病变。

磁共振血管造影可获得类似对比血管造影相似的影像而不需要导管或射线。该技术是进展性的，可最终取代对比血管造影。

肢体的 X 线平片对闭塞性疾病的诊断意义最小。内膜钙化仅能证实存在动脉粥样硬化，而中层钙化与闭塞性动脉硬化的严重性不相关。

有创性诊断方法 血管造影提供闭塞的部位和范围的详细资料为手术纠治或经皮腔内血管成形术的先决条件。血管造影要求观察主动脉及其分支尽可能远至足部，其方法包括经腰部穿刺作主动脉造影或用较安全的方法即经皮穿刺导管经

股动脉或上肢动脉造影。

有些选择性病例可用数字减影血管造影法。此法使显影增加和数字化解释使能清晰地看到血管系统，其优点为所需造影剂少，更为安全和舒适。

预防和治疗

任何形式的吸烟必须戒掉。

有间歇性跛行的病人如有可能每天步行 30~60 分钟；如出现不适，病人应停步，待疼痛消失，再继续步行。这能延长病人不出现疼痛的步行路程；其机制不明，但可能由于体力锻炼以及肌肉需氧增加促使侧支循环增加。

夜间为避免疼痛，应将床头抬高 4~6 寸。这使睡眠时下肢血流灌注增加。

常用血管扩张剂，虽然其效果未被证实。钙拮抗剂和阿司匹林（血栓素抑制剂）治疗动脉闭塞和血管痉挛性疾病有临床疗效。己酮可可碱（pentoxifylline）400mg 每日 3 次，就餐时服用，在选择性病例可增加血流，使缺血组织的供氧增加，从而改善间歇性跛行。由于该药不利作用轻微而不常见，疗程可 ≥ 2 月。

有时， β -阻滞剂可加重间歇性跛行，应予注意。螯合剂治疗的效果尚未证实，不推荐使用。

预防性足部护理是非常重要的，特别是糖尿病人。病人应每天观察自己的足部有无皲裂、胼胝、鸡眼和溃疡。胼胝和鸡眼应请足科医生治疗。每日应以微温水洗足，用温和的肥皂，并轻轻擦干。对干燥和有鳞屑的皮肤需用羊毛脂等润肤剂。潮湿的足需用温和的不含药物的扑粉。趾甲需剪齐，但不宜太接近皮肤。如病人视力不佳，应由足科医生给予处理。皮肤上不要贴胶布或粘带，不能用剧烈的化学剂、鸡眼药，皮肤不宜接触热水袋或电热垫。病人应每天更换袜子，并避免穿过紧的吊袜带。天寒时应穿宽松的羊毛袜以保持足部温暖。鞋要常换。如足部畸形如截趾、锤状趾、跖囊炎等应穿专门定制的鞋以减轻损伤。应避免赤脚行走。

糖尿病性神经病变的下肢溃疡病人应避免负重，如不能做到，应用合适的矫形器保护。因为许多有这些溃疡的病人基本上无大血管闭塞性疾病，经清创、处理胼胝和应用抗生素后常能使溃疡得到良好的愈合。感染引流可防止大的手术。在溃疡愈合后，应定制专门的合适的鞋。

溃疡顽固不愈者，特别是有骨髓炎者，可能需要外科切除跖骨头或作经跖骨的截肢。神经性关节病变常能用骨科器具得到满意的效果，如短腿的支架、专用鞋、海绵橡皮足弓垫、拐杖和假肢等。

经皮血管内治疗 对血管性疾病如闭塞或动脉瘤，已有许多新的治疗方法可避免开放性手术。这些治疗可由介入性放射科医生、血管外科或心血管科医生操作。最初的进展为经皮穿刺腔内血管成形术（PTA），用一小的充气气囊打通闭塞的血管。但复发率高，可能需改变方法。

用硬的有筛孔样的管状支架插入血管的闭塞部位。支架很强硬能使血管保持

通畅，比单用气囊效果好。此外，复发率较小。支架在血流快的大血管如髂和肾动脉作用最好。在较小的血管，闭塞段长的作用较差。颈动脉置支架尚在研究中。

PTA 治疗由于动脉粥样硬化引起的局限性闭塞性动脉病灶有效。根据动脉造影，选择适当的病例，最初的成功率在髂动脉为 85%~95%，在股动脉和小腿动脉为 50%~70%。成功的 PTA 只需住院 1~2 天，避免了外科手术。

周围动脉作 PTA 的指征与外科手术类似：进行性加重的间歇性跛行限制了病人行走，休息时疼痛和坏疽。据报道指征适当的病灶最初成功率 $\geq 90\%$ ，所谓适当的病灶是指血流量减少，髂动脉短范围狭窄或股腘动脉浅表段短范围、单段或多段狭窄。浅表股动脉完全闭塞（闭塞长度 $\leq 10\sim 12\text{cm}$ ）曾被成功地扩张，但病灶 $\leq 5\text{cm}$ 效果会更好。远端股髂动脉旁路手术后，近端有局限性狭窄为 PTA 另一指征。血管成型术后复发率 25%~35%/ ≤ 3 年，重复 PTA 亦可成功。PTA 的施行应由血管外科、放射科和心脏科医生共同决定。

周围动脉作 PTA 的禁忌证为病变广泛、闭塞段长和动脉钙化严重。扩张部位出现血栓，远端栓塞，内膜夹层撕裂的碎片使管腔闭塞，以及由于肝素治疗的并发症可能需要手术处理。

对动脉瘤，已研究出一种内腔移植物取代直接的开放性手术。合成的移植物通过小的导管置于动脉瘤的部位，然后扩张覆于血管的膨出部位。该操作在放射实验室或手术室进行。多数病人手术时用轻的镇静剂。这些新技术是有前途的，且可使住院时间缩短（通常简单的血管成形术所需时间 < 24 小时）。一旦回家，病人需用阿司匹林或抗血小板药物噻氯匹定（ticlopidine）。

溶栓治疗，特别是区域性导管滴注，对 < 2 周的急性动脉闭塞最有效。自然的动脉或曾用移植物而发生的闭塞在溶栓治疗时应注明，如局灶型动脉粥样硬化性狭窄、慢性移植物吻合性狭窄等。这种病因的定位是为了计划更有针对性的血管成形术或手术修复。

血管重建手术 在选择性病人，该手术使症状得以缓解，溃疡愈合，避免截肢。手术操作为血栓内膜切除术，旁路移植术（用编织的人工血管或自身静脉在梗阻部位上下作端侧吻合）、切除已闭塞的血管，用移植血管置换，该手术最常用于腹主动脉瘤以及近端粥样硬化的动脉使外周栓塞，有效的手术有赖于充分的动脉造影（主动脉造影和双侧股动脉造影），以明确阻塞的部位以及病变部位上下动脉的条件。

血栓内膜切除术应用于主动脉髂动脉、股动脉主干或股动脉深部分支短而局限的病灶。在主髂动脉部位吻合动脉的移植物可用合成的聚酯或 poly tetra fluoroethylene 材料，如大隐静脉不能利用，上述两种材料亦可用于股动脉和腘动脉。主、髂动脉部位的手术指征是间歇跛行和严重缺血致丧失活动能力。股、腘动脉或小腿疾病的手术指征为严重缺血有休息时疼痛、溃疡或轻度坏疽的病人。仅有

间歇性跛行的病人首先总是保守治疗；如疾病进展，缺血严重，才需手术。如缺血是因血管痉挛（这可通过交感阻滞试验来确定），作交感神经切除术可能有效。血管再通术能有效地挽救患者，缓解间歇跛行，但内科发病率影响手术死亡率，每一病例必须慎重考虑。

手术的成功直接关系到有足够的血液出入移植植物。自体静脉（通常是大隐静脉）最常应用于吻合表浅的股、腘动脉或胫动脉的阻塞病灶。

对缺血性足部病灶，如血管再通、动脉内治疗或溶栓治疗做得不恰当，其他治疗措施可避免截肢。糖尿病必须尽可能控制好。卧床休息时床头抬高可减轻症状。病灶每天用中性肥皂或生理盐水清洗，并覆以消毒的干敷料。可用一些抗生素软膏。避免用有刺激性的和可致敏的溶液。明显的感染应作培养，以便全身用适当的抗生素。含酶的清创剂可有刺激性而加重疼痛。严重缺血时手术清创有害无益且十分疼痛。应告知病人，伤口愈合可能需很长时间。己酮可可碱可增进小血管的血流，导致症状加重和伤口愈合。

对不能控制的感染，休息时出现疼痛以及进行性坏疽需要截肢时尽可能取远端：即膝以下，保留膝部对装假肢很重要。

基因和激素治疗 闭塞性血管疾病的基因治疗正在研究中。用纤维母细胞生长因子刺激新血管生长的临床试验可能有指望。

血栓性闭塞性脉管炎

(Buerger Disease)

血栓性闭塞性脉管炎是以中小动脉和静脉炎性改变为特征的血管闭塞性疾病。

本病发生于吸烟者，男性占多数，女性只占5%，年龄20~40岁。近年来对本病的临床和血管造影特征的认识多于对闭塞性动脉硬化症的认识。本病诊断的例数显著减少。虽然少数学者认为本病在病理解剖上与某些类型的闭塞性疾病如动脉粥样硬化、特发性周围的血栓形成或体循环栓塞不能区分，但多数临床医生同意其临床特征足以将血栓性闭塞性脉管炎列为一个单独的病种。

虽然病因不明，但至今尚未有不吸烟者患此病的记录，说明吸烟是主要发病因素，或许是一种延迟性过敏反应或中毒性血管炎。血栓性闭塞性脉管炎可能是特定表型病人对烟草的反应，因为此病患者HLA-A9和HLA-B5的发生率较高。或为一种细胞介导的自身免疫性疾病，对血管壁成分中Ⅰ型和Ⅲ型胶原纤维产生过敏。

与动脉粥样硬化不同，血栓性闭塞性脉管炎不侵犯冠状动脉。

病理学和病理生理学

本病主要损害四肢的中小动脉和表浅静脉，病变表现为节段性狭窄，在严重

病例，体内其他血管也受损害。病理改变为非化脓性全动脉炎或全静脉炎伴血栓形成。急性期内皮细胞增生，血管内膜有淋巴细胞浸润，而内弹力层完整无损。随后血栓机化和不完全性再通。血管中层保持完好，但可有纤维母细胞浸润。血管外膜通常有更广泛的纤维母细胞浸润，较陈旧的病变有动脉周围纤维化，且可累及邻近的静脉和神经。

症状、体征和诊断

症状和体征属动脉缺血和浅表性静脉炎的表现。约 40% 病人有游走性静脉炎史，通常在足或小腿的浅表静脉。起病缓慢，从上下肢的最远端血管开始，逐渐向近端发展，导致远端坏疽。在出现客观体征前病人诉肢冷、麻木有刺痛或烧灼痛。雷诺现象常见。受累肢体发生间歇性跛行（通常在足背或小腿，极少在手、臂或大腿）。缺血严重如已处于坏疽前期和有溃疡或坏疽时疼痛呈持续性。病人还时有交感神经张力过高的表现，如肢体发冷，过度出汗，患肢发绀，这些症状也可能是严重持续的疼痛引起。

1 支或多支足部动脉，有时腕部动脉的搏动减弱或消失。受损的手足或指（趾）有位置性色泽改变（举高时苍白，下垂时转红）。在疾病的早期，1 个或多个指（趾）出现缺血性溃疡和坏疽，但非急性。无创性检查提示患趾、足和指的血流和压力严重减低，病变逐渐向近端发展。

诊断通常可由临床检查作出。动脉图示节段性远端动脉闭塞，特别是手和足部，未受累的动脉仍是正常平滑的。在闭塞的血管周围有侧支循环形成，但可能较其他闭塞性疾病更扭曲，呈螺旋状开塞外观。

预防和治疗

支持性措施应最大限度地增加血供包括停止吸烟和避免暴露于寒冷或使用血管收缩剂。此外还要避免温度、化学和机械损伤，鞋袜大小要合适，避免趾部小手术以及防止真菌感染。

无下肢坏疽、溃疡或休息时疼痛的病人，应每日行走至少 2 次，每次至少 15~30 分钟。反之应完全卧床休息。足部应用绷带保护，使用跟垫或用泡沫橡皮护套。不要用加热温床除非有恒温装置可使温度不超过体温。床头应抬高 15~20cm 以利于下肢供血。

抗生素、皮质类固醇和抗凝剂均无效。老的血管扩张剂作用有限。己酮可可碱、钙拮抗剂和血栓素抑制剂可能有帮助，特别对血管痉挛性表现。

如病人继续吸烟，急性期将持续地进展，组织损害加重足以需要截肢。如病人能戒烟，加上对背部或腰部交感神经切断术取得良好的反应，残留的动脉供血不足表现可获减轻。由于大血管（如髂、股、锁骨下和臂动脉）很少受累，需作旁路血管移植的病例极少。

雷诺病和雷诺现象

小动脉痉挛引起间歇性苍白或发绀，通常发生于指（趾）偶尔在鼻、舌等部位。

雷诺病最常见于青年女性（占报告病例数的60%~90%），为特发性的。雷诺现象则继发于其他情况，如结缔组织病（硬皮症、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等）、闭塞性动脉疾病（闭塞性动脉硬化症、血栓性闭塞性动脉炎、胸廓出口狭窄综合征）、神经源性病灶、药物中毒（麦角、二甲麦角新碱、血浆蛋白异常症、粘液性水肿、原发性肺高压和创伤等）。

病理学和病理生理学

虽然雷诺病的病因仍不清楚，但对前列腺素代谢、微循环和内皮细胞作用的研究正取得成功在望的结果。雷诺现象临床上常伴偏头痛、变异型心绞痛和肺高压，提示这些异常具有共同的血管痉挛机制。

在雷诺病，局部受寒或任何激活交感或释放儿茶酚胺的情况引起血管痉挛反应的阈值降低。早期血管的组织学正常，严重病例动脉的内膜增厚，小动脉内有血栓形成。

症状和体征

指（趾）端间歇性苍白和发绀为暴露于寒冷或情绪激动所诱发。色泽的变化可有三相（苍白、发绀、发红——反应性充血）或为二相（发绀、发红）。该变化不发生于掌指关节以上，且很少累及大拇指。疼痛不常见，但发作时常有感觉异常。指（趾）动脉和小动脉的血管痉挛可持续数分钟至数小时，但很少严重到大块组织损伤。手部复温后即重建正常的色泽和感觉。

诊断

雷诺病与雷诺现象的区别在于前者为双侧性，无基础疾病。在雷诺病，一般不存在皮肤的营养障碍和坏疽，即使出现，只累及很小面积，且尽管发病多年，症状无进行性加重。

在雷诺现象，有基础疾病，例如硬皮病，可有皮肤绷紧或增厚，手、臂或面部毛细血管扩张；吞咽困难；指尖痛性营养性溃疡；以及有关其他系统的症状。腕部脉搏通常存在，但Allen试验常示腕部远端桡或尺动脉分支闭塞。该试验的检查方法如下：检查者面对病人，置大拇指于病人一手的桡尺搏动之上。在病人紧握拳以排出手中的血液后，检查者压迫动脉。当病人放开拳，手是苍白的。检查者然后放开对桡动脉的压力而保留对尺动脉的压力。如腕以下桡动脉的压力是完整的，血流畅通，手迅速转红。如动脉有闭塞，手依然苍白。该手法重复时放开尺动脉，保留压迫桡动脉。Allen试验在雷诺病则常为阴性。无创性试验用体积描记器测受累手指暴露于寒冷前后的变化可区分血管闭塞或血管痉挛。

治疗

雷诺病，轻者只需保护躯体和肢体避免寒冷即可控制。病人必须停止吸烟，因为尼古丁为血管收缩剂。少数病人，用松弛法（如生物反馈）可减少血管痉挛发作。哌唑嗪 1~2mg 睡前口服（需要时晨起重复一次）以及钙拮抗剂硝苯地平口服 10~30mg 每日 3 次，可能有益。有报道己酮可可碱 400mg 每日 2 或 3 次餐时服用有效。酚苄明（phenoxylbenzamine）口服 10mg 每日 3 次，亦偶有成效。

雷诺现象的治疗，取决于对基础疾病的认知和治疗。口服酚苄明 10mg 每日 1~3 次可能有效。对有肢痛、手指尖溃疡、感染，特别是硬皮病病人用抗生素、止痛剂以及有时外科清创是必要的。

前列腺素类的应用研究令人鼓舞。局部交感神经切断术仅用于进行性加重的病人，可消除症状，但缓解期仅 1~2 年。局部交感神经切断术对雷诺病的效果优于雷诺现象。不论雷诺病或雷诺现象， β -阻滞剂、可乐定和麦角制剂均为禁忌证，因为这些药物可使血管收缩，并可诱发或加重症状。

手足发绀症

手足发绀症是指双手皮肤小血管痉挛引起持久的无痛性对称性发绀，该症少见于双足。

该症病因不明，可能与小动脉张力增高伴以毛细血管和小静脉扩张有关。通常发生于女性，并不伴以闭塞性动脉疾患。

病人的指（趾）和手或足持续偏冷呈蓝紫色，多汗，且可能肿胀。发绀通常在受寒时加重，暖和时减轻。不发生营养变化和溃疡，且无疼痛。脉搏正常。

除了防寒外，通常不需要特殊治疗。可试用血管扩张剂，但一般无效。交感神经切断术有助于改善症状，但不值得推荐。

红斑性肢痛症

红斑性肢痛是由血管扩张引起的少见综合征，表现为足部烧灼样痛，皮肤温度增高和发红，手部较少见。

原发性红斑性肢痛病因不明，继发性红斑性肢痛可发生于骨髓增殖异常、高血压病、静脉功能不全、糖尿病、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、硬化萎缩性苔癣、痛风、脊髓病变和多发性硬化等病人。

本症的特征为足和手红、热，有烧灼样疼痛。多数病人只要所在环境温度轻度升高如从 29~32℃ 时即可诱发疼痛，皮肤不发生营养变化。症状可保持轻度多年，或变得严重以致完全丧失活动能力。

红斑性肢痛的诊断基于增加皮肤温度和引起疼痛的关系。继发性类型应与少

见的原发性类型相鉴别, 因为纠正基础疾病可缓解症状。鉴别诊断包括创伤后反射性营养障碍, 肩手综合征, 烧灼性神经痛, 弥漫性血管角质癌 (Fabry 病), 以及细菌性蜂窝织炎。由于红斑性肢痛可先于骨髓增殖异常 (甚至数年之久), 应经常检查血象以对后者早期诊断和治疗。

休息、抬高患肢和冷敷可避免疼痛发作。治疗并非总是成功的。在原发性红斑性肢痛, 给予阿司匹林 650mg 每日 1~4 次可能迅速和持久缓解疼痛。避免血管扩张的因素亦有助于减少发作。使用血管收缩剂, 如麻黄素口服 25mg, 普萘洛尔口服 10~40mg 每日 4 次。二甲麦角新碱 (methysergide) 口服 1mg 每 4 小时 1 次, 亦可解除疼痛。对继发性红斑性肢痛, 应治疗基础疾病。

静脉血栓形成

静脉内存在血栓。

分类和病因学

血栓形成可影响浅静脉 (浅表性血栓性静脉炎) 或深静脉 (深静脉血栓形成)。长期静脉血栓形成可导致慢性静脉功能不全。患处出现水肿、疼痛、色素沉着、皮炎和溃疡。血栓形成本质上常伴静脉炎, 因此血栓形成和血栓性静脉炎两词交替使用。血栓形成可发生于凝血异常的基础上, 可为家族性 (参见第 132 节) 或与某恶性疾病有关。

髂股血栓性静脉炎使患肢广泛血栓形成而成为奶白色, 蓝色炎症提示大块静脉血栓形成使腿呈蓝色。常使静脉坏疽, 并因基础疾病 (癌肿广泛转移) 而死亡。在特异的解剖部位描写血栓形成的其他名称 (表 212-1) (骨盆静脉、肠系膜静脉、门静脉、肾静脉以及颈静脉-肠系膜静脉血栓形成, 不在本节讨论)。

表 212-1 按解剖部位分类的血栓形成

异 常	描 述
Mondor 病	乳腺或邻近的胸部浅表静脉血栓形成
Budd-Chiari 综合征	肝静脉血栓形成导致肝肿大、腹水和门脉高压 (参见第 46 节)
周期性静脉炎	反复静脉血栓形成, 主要是肢体的浅表静脉, 有时是肢体及其他部位的深静脉, 通常由于恶性肿瘤引起
劳力性血栓形成	锁骨下静脉血栓形成, 臂部完全外展非同寻常地用力过猛使胸廓出口处的静脉损伤所致
化学性静脉炎	导管插入诱发内膜损伤, 有害物直接进入静脉。

内皮损害可使胶原暴露, 导致血小板聚集, 组织促凝血酶原激酶 (thromboplastin) 释放, 造成高凝状态, 触发凝血机制。许多因素可影响静脉血栓形成: 静脉内皮受损, 如插入导管, 注射有刺激性的物质, 血栓闭塞性脉管炎和败血症

性静脉炎；恶性肿瘤所伴高凝状态，血液危象，口服避孕药，以及特发性血栓性静脉炎；术后和产后静脉淤滞，静脉曲张引起的血栓性静脉炎，以及任何慢性疾病如心力衰竭、脑卒中和损伤病人长期卧床并发的血栓性静脉炎。在旅途中特别是长时间飞行，长期不活动，下肢下垂，即使是正常人，亦为危险因素。受累肢体（如臂）肌肉的剧烈运动亦为危险因素。

在肢体静脉阻塞的水平或其远端有化脓性病灶时有可能发生脓毒性静脉炎。脓性血栓可与感染灶分离或发生于炎症区邻近，成为蜂窝织炎的一部分。

病理生理学

许多静脉血栓起自小腿深静脉的静脉瓣。组织释放促凝血酶原激酶，形成凝血酶和纤维蛋白，后者网络红细胞，向近端延伸成为红血栓和纤维蛋白血栓。这是静脉血栓的主要形态学。（动脉血栓的主要组成为血小板，成为白血栓）。抗凝药物如肝素及双香豆素类药物可防止静脉血栓的形成和延伸。而抗血小板药物对其无效。

症状和体征

急性血栓性静脉炎的症状历时数小时至1~2天，通常能自限，一般1~2周后急性过程消退，疼痛消失。

浅表的血栓性静脉炎，有血栓形成的浅表静脉可被触及，呈硬的条索伴不同程度的炎症，表现为疼痛、压痛，红斑和发热，可能需要与急性继发性淋巴水肿伴感染鉴别。小腿触到浅表的条索代表浅表静脉闭塞；极少由于深静脉血栓形成。

深静脉血栓形成（DVT）可无症状或在受累部位的上方有压痛、疼痛、水肿、温度增加、皮肤色泽改变以及浅表静脉隆起。DVT影响腓、股和髂静脉，在腹股沟的股三角、大腿中部或腘窝在受累静脉上方可触及硬的条索。髂股静脉血栓形成，在小腿、大腿、髌部及下腹部可见扩张的浅表侧支静脉。

由于至少有三支主要的静脉汇集小腿的血流，一支静脉血栓形成不影响静脉回流，故不会产生水肿、皮肤发绀和浅表静脉扩张。病人主诉站立或行走时有酸痛或疼痛，休息、将下肢抬高通常可获得缓解。检查时，小腿深部有压痛，但DVT的疼痛难以与肌肉痛鉴别。肌肉痛在踝背屈并屈膝时最轻或甚至无痛。在踝背屈而伸膝或直腿上举（Homan征）时最重；因此，该试验对DVT不可靠。大范围DVT有时可使周围动脉脉搏消失，但静脉血栓形成亦能继发急性动脉闭塞。

慢性静脉功能不全，深静脉血栓形成后小腿慢性静脉功能不全表现为水肿和浅表静脉扩张。病人可主诉胀、痛、小腿乏力或无不适。症状于站立或行走时发生，休息和下肢抬高后消失。深静脉上无提示急性血栓性静脉炎时的压痛，但以往病史中有深静脉血栓形成。如用弹力绷带水肿不能控制，可发生静脉血流瘀滞综合征。随病程延长，踝部和下腿的内侧或外侧有色素沉着。进一步的并发症包括

该部位瘀滞性皮炎和瘀滞性溃疡。慢性静脉功能不全的病人可发生静脉曲张（见下文），后者继发于慢性深静脉血栓形成，常为轻度，其功能犹如侧支循环。这些曲张的静脉除非严重不需手术切除。

诊断

浅表性血栓性静脉炎可根据病人的症状和检查到肿胀、有压痛的浅表静脉条索而作出诊断。

体检通常可区分急性动脉闭塞或是深静脉闭塞。在 50% 的病例，急性深静脉血栓形成不能单独由临床诊断。Homan 征不能作诊断的依据，水肿亦可能由于其他原因。特定的肢体表现如浮肿、扩张的浅表静脉、肺栓塞的证据，结合所有的临床情况，包括易患因素（见上文分类和病因学），使医生估计到有 DVT 的可能性。用无创性试验或必要时用静脉造影可肯定诊断。双重超声检查对髂、股和腘静脉的血栓形成有诊断意义。如诊断可疑，应作静脉造影。肺扫描或肺动脉造影可发现肺栓塞。深静脉血栓形成如漏诊，可导致肺栓塞而死亡。但如果未经超声检查、静脉造影或肺扫描就应用抗凝治疗会有严重出血的危险。

体积描记法和超声检查一样，对肢体主要的近端静脉血栓性闭塞和慢性静脉功能不全的诊断有一定精确性，但不能鉴出小腿的 DVT。体积描记法是无创性检查方法，且费用相对较低，仅需病人稍加配合，由受过培训的技术员就可操作。本法常与双重超声检查联合应用，以增加诊断的准确性，任何一项试验结果阳性的病人即可治疗。如结果为阴性，而仍有 DVT 可疑，应作静脉造影。

预后

DVT 通常是良性的但可造成致死性肺栓塞或慢性静脉功能不全。单纯浅表性血栓性静脉炎，即使反复发作，不产生这些严重的并发症，虽然罕见情况下非致死性栓塞可起自浅表静脉。

虽然浅表性血栓性静脉炎和 DVT 在肿瘤病人更多见，但其机制尚不清楚。许多临床上认为 DVT 发作不伴有肿瘤。但如果患浅表性血栓性静脉炎或 DVT 的病人，恶性肿瘤是其唯一的易患因素，则该病人恶性肿瘤的病程几乎已属晚期。

治疗

（DVT 的预防见第 72 节）

浅表性血栓性静脉炎不需特殊治疗，只需对症处理，病变的静脉部位热敷和用非类固醇抗炎药（NSAID）有助于缓解症状。不需住院，不需抗生素治疗。

对 DVT，治疗的目的是防止肺栓塞和慢性静脉功能不全。诊断为急性 DVT 的病人，开始需住院，但由于肝素治疗的进展，选择性的 DVT 病人可在家中治疗。床脚抬高 15cm，病人给肝素化后，可允许去卫生间或使用便桶。保泰松和肾上腺皮质激素不宜常规应用，抗生素只用于特殊感染。湿热敷可使病人舒适，但无动脉供血不足的病人不一定采用。

用低分子肝素后不久，随之以口服华法林，其剂量调节到 INR 2~3 倍。抗

凝时间的长短决定于病人的情况。年轻人血栓性静脉炎单次发作 3~6 天临床症状即消除。无易患因素的可活动的病人需治疗 2 个月，有肺梗死并有易患因素的病人可能需要治疗 6 个月。DVT 发作 2 次以上的预防性口服抗凝剂应不定期继续使用，其他抗血栓药物如蛇毒制剂、抗血小板聚集剂、溶栓药物在治疗血栓性静脉炎中的地位尚未肯定。

溶栓治疗 腠静脉以及更近端的静脉急性 DVT 用组织纤溶酶原激活剂或尿激酶作溶栓治疗并联合应用抗凝剂是有效的。DVT 病程 < 48~72 小时可获最佳疗效。血栓在 24~48 小时内完全或部分溶解。成功的治疗可重建静脉的解剖，从而防止瓣膜损害和慢性静脉功能不全。在溶栓治疗前，需静脉造影以确定诊断。还必须详细了解溶栓治疗的禁忌证和不良作用（特别是出血），以及治疗和监护的细节（溶栓药物应用的细节和下腔静脉手术阻断参见第 72 节）。

水肿消退后，病人应穿膝以下较紧的弹力袜（压力在 30~40mmHg），以防止行走后出现水肿。在病人行走时应穿袜以防静脉炎后慢性静脉功能不全的后果：水肿、疼痛、色素滞留、瘀滞性皮炎和瘀滞性溃疡。如这些并发症发生，穿 Unna 靴（参见第 111 节瘀滞性皮炎）或卧床休息，抬高下肢并用敷料加压包扎可使大多数溃疡愈合。只在溃疡为严重的急性蜂窝织炎包围时才需用抗生素。氯化钠湿敷有助于减少表面渗出和腐痂脱落。大面积顽固性溃疡可能需切除，结扎功能不全的穿支静脉，并用薄层皮片覆盖创面。

静 脉 曲 张

浅表静脉伸长、扩张、扭曲、伴瓣膜功能不全，使血液可以逆流，通常见于下肢。

有瓣膜的下肢静脉有深静脉，引流肌肉特别是腓肠肌内静脉窦的血液到腠和股静脉；穿支静脉，瓣膜只允许血液从腔内流向深部（足部例外）；浅表静脉，形成皮下血管网络将血液经过穿支引向深静脉或到大隐或小隐静脉，再分别流入腠静脉和股静脉。当肌肉收缩压迫静脉窦和深静脉将血液泵入心脏；血流的方向由静脉瓣控制。

病因学

静脉曲张病人多伴有瓣膜功能不全。静脉曲张病人常有家族史。

某些专家认为瓣膜功能不全是静脉曲张的病因。他们的理论是大隐静脉和股静脉连接处瓣膜功能不全允许血液反流入大隐静脉，导致从大腿到小腿的瓣膜相继关闭不全。根据该理论，静脉曲张的治疗方法是在腹股沟结扎大隐静脉并将大隐静脉剥脱，加或不加小隐静脉剥脱。如果瓣膜回流功能不全是主要因素，则术后不再有静脉曲张。

另一相反的理论认为小腿的 1 支或数支静脉有病变，使肌肉收缩时血液从压

力高和容积增加的深静脉流向浅静脉。久之。浅表静脉扩张，瓣膜的瓣叶分开不能闭合（并列），病变血管中血液逆流。当其他的穿支静脉瓣功能不全，则更多部位发生逆流。这些病变逐渐发展到大隐静脉近端，引起大隐静脉股静脉连接处继发性功能不全。该理论可解释静脉曲张最初的发生部位，和各种方法治疗后出现新的静脉曲张的原因，但不能解释将大隐静脉用作动脉旁路移植后处于动脉压力下并不发生曲张。

新近的研究提示静脉壁遗传性薄弱（缺陷）是静脉曲张的主要原因，随后导致静脉曲张（原发性特发性静脉曲张），这可解释静脉曲张难以治愈的本质。

其他病因包括先天性动静脉瘘。在 Klippel-Trenaunay 综合征，小腿发生先天性动静脉瘘，广泛的浅表毛细血管血管瘤和静脉曲张。静脉血流增多加重静脉曲张但不能致使静脉曲张。其他动静脉瘘如创伤性的，可使静脉扩张，但修复瘘后，静脉恢复正常，进一步证明静脉曲张不是由于血流压力增高，除非静脉为遗传性薄弱。

继发性因素包括妊娠早期激素变化，妊娠后期盆腔静脉受压以及腹部肿瘤。从事需要长期站立的职业加重已存在的静脉曲张，但不是致病的直接因素。以前有深静脉血栓性静脉炎，在静脉再通后导致深静脉瓣功能不全，可引起穿支静脉继发性功能不全并发展为静脉曲张。

症状和体征

曲张的静脉可伴以胀痛、乏力或灼热感，抬高患肢或穿弹力袜可缓解。症状与静脉曲张的大小或程度不一定相关；严重的小腿受累可无症状，而小的静脉曲张可有疼痛。在妇女月经期症状可加重。

最初，曲张的浅表静脉张力增高而可触及，但不一定能看到。以后变粗扭曲，成为显而易见。

诊断

静脉曲张通常由病人诊断，但其曲张程度往往较望诊所见要大，精确的判断只能在病人站立位时经触诊来判断。在有症状的病人，需排除其他可能的原因：腰部神经根刺激可引起腓肠肌疼痛的感觉。髋或膝部骨关节炎或膝关节内部病变必须排除。动脉功能不全表现为间歇跛行或休息时疼痛（特别是卧床休息时由于严重动脉供血不足而典型的足部烧灼痛）伴腿部营养性变化以及一支或更多脉搏减弱或缺如，特别是踝部。如有动脉搏动存在，或足部温暖，则休息时疼痛的诊断需改变。烧灼痛可由于周围神经炎。静脉曲张疼痛最明显的特征可能是肢体抬高后疼痛缓解。

用 Trendelenburg 试验可检出直立位血液经功能不全的大隐静脉瓣逆流。该试验可检测大隐静脉股静脉连接处瓣膜是否完整以及作大隐股静脉交界处切断术（Trendelenburg 手术）是否合适。Trendelenburg 试验时，病人仰卧，小腿抬高，检查者将止血带置于大腿上部，以防止病人站立时因血液反流而充盈大隐静脉和

下肢的浅表静脉。止血带的正确绑扎很难掌握，特别是腿很粗时。最好检查者在病人站立位时触诊检查大隐静脉，在腹股沟约于股动脉搏动内侧一指宽的距离。正常的静脉难以触及，检查者用一手触诊大隐静脉，另一手的指尖轻拍低位的静脉曲张，较易触及大隐静脉，如腹股沟处触及血流震颤则肯定是静脉。病人然后取仰卧位，检查者保持1或2手指按在大隐静脉上，轻轻按压，不使静脉完全闭塞，用另一手将病人的腿上举45°，让静脉血排空，然后强压腹股沟以闭塞大隐静脉；当压力维持时，病人站立。如血液从腹股沟反流到下肢静脉不显著，则下面的静脉曲张至少在10~20秒内不能看到，在此以后从下面来的正常血流使静脉自然充盈。但在去除静脉压力后曲张的静脉快速充盈提示大隐静脉股静脉连接处有逆流。

小隐静脉功能不全通常在病人站立时腘窝或腘窝下方可触及张力高的小隐静脉，但小隐静脉穿过深筋膜与深静脉连接的部位常有变异。

用多条止血带以确定静脉穿支关闭不全的部位并无必要且不准确。如踝部存在继发变化如水肿，严重皮肤变化，双重多普勒超声检查可证实深静脉功能不全的存在与否。

并发症

可发生皮下硬结和溃疡。可有色素沉着（由于红细胞渗出血管外）和湿疹。如无深静脉功能不全不会有水肿。静脉曲张引起的溃疡通常是小的、浅表的，很痛，因为神经末梢暴露。在邻近溃疡处可见到或触到曲张的静脉。溃疡可起于硬结，色素沉着或湿疹处的轻度创伤后。由于深静脉功能不全引起的溃疡常为慢性，在看到时范围已较大。

浅表的血栓性静脉炎存在局限性疼痛、条索样硬结，静脉周围炎引起皮肤红棕色，时而发热。浅表性血栓性静脉炎极少并发肺栓塞，除非有深静脉血栓形成，后者多发生于长期卧床病人。用压力绷带或弹力袜以及服用非类固醇抗炎药通常可缓解症状。如上述治疗未能缓解症状，在局麻下作局部浅表静脉血栓切除可立即解除症状并恢复完全正常的活动。小面积受累在数天内可自愈，但硬结可持续数周。老年人多见的壁很薄的动脉瘤样扩张，如覆盖的皮肤很薄，轻度创伤可使之破裂和出血。静脉曲张可伴以感觉过敏，在长期静脉曲张的病人由于静脉周围炎可发生皮下组织钙化或骨化。

预后和治疗

静脉曲张不管用何种方法治疗都不能治愈，在初次治疗时看来是正常的静脉可在以后成为曲张的，但这不是真正的复发。治疗主要是为了解除症状和处理并发症。无症状的静脉曲张常为了整容而治疗。

轻巧的压力袜对小而症状轻微的静脉曲张已有足够的疗效。对晚期静脉曲张但不愿积极治疗或对积极治疗有禁忌证者可穿厚的到膝上或到髁部的弹力袜，有弹性的皱布绷带不被提倡因为病人可能包得太紧，特别是腓肠肌部位，可产生止

血带效应；即使包得适当，绷带会很快松开而无效。

硬化剂注射疗法可治愈各种静脉曲张。有经验的医生采用硬化剂注射再加上弹力袜压迫等术后护理，可取得良好的治疗效果，病人无需住院。成功的注射疗法要使静脉完全闭塞并纤维化；为此在注射时及注射后要采用静脉排空技术使静脉血尽可能排空。硬化剂选用1%硫酸十四烷基钠溶液(sodium tetradecyl sulfate)，该溶液能破坏静脉内膜。注射后，在病人腿部依旧抬高时，在静脉注射部位放置泡沫塑料垫压迫，以保持静脉壁相合闭塞。弹力绷带维持3周，在此期间病人可正常地保持日常活动。尽可能多走动以活跃肌肉泵的作用，促进下肢静脉血引流。大腿上部静脉难以充分压迫，这是因为腿部的形状及皮下脂肪较多。故对大腿上部有静脉曲张的病人，如果大隐静脉、股静脉交界处有瓣膜功能不全，远端用注射硬化剂加压迫，结合在局麻下用Trendelenburg法切断交界部位。病人不需住院，可保持活动。与手术相同，部分静脉曲张可复发。如早期检出新的静脉曲张，单纯用注射疗法即可，可能不再需压迫。

硬化剂注射疗法并发症很少，罕有过敏反应。如双侧下肢均需治疗，最好在治疗第二条腿前，有数个小时间隔以使硬化剂从第一条腿排出。硬化剂注射到血管外可造成皮肤腐烂和瘢痕形成。硬化剂诱发深静脉血栓形成并发栓塞罕见。如有可能，妇女应在治疗前后 ≥ 12 周免用口服避孕药，因为该药有潜在的致血栓作用。注射硬化剂前需告诉病人皮肤可能有棕色色素沉着，通常会逐渐消退，但也可永久性的。

手术治疗的指征为疼痛、反复血栓性静脉炎、皮肤改变和美容原因。由于大隐静脉可用于冠状动脉和周围动脉旁路移植，所以要尽力保留大隐静脉。只有当病人从踝部到腹股沟均有病变，医生才考虑剥除大隐静脉。在作广泛手术剥除大小隐静脉的同时，尽可能除去扭曲的呈囊状的曲张静脉。病人需预先被告知可能会有孤立的曲张静脉持续存在，但可采用注射硬化剂治疗。

特发性毛细血管扩张症

(蜘蛛样静脉)

纤细的皮内血管扩张，无严重后果，但可广泛分布而影响美观。

特发性毛细血管扩张症通常是无症状的，有些病人描写有烧灼感或疼痛，许多妇女即使很小的毛细血管扩张也认为影响美观而不能接受。通过细针在毛细血管内注射0.3%硫酸十四烷基钠可消除毛细血管扩张。亦可用高渗盐水(23.4%)，但可引起暂时性局部严重疼痛，因此，如面积较大需多次治疗。然而用盐水无过敏反应的危险。皮内注射时需小心避免细小的毛细血管破裂和产生皮肤溃疡。

注射后可有色素沉着，但日后通常能完全消退。初诊时治疗整个腿部然后用弹力绷带 ≥ 3 周并保持活动可获最佳疗效。

在初次治疗后，小的毛细血管扩张可持续或复发。对残留病变可继续治疗以取得最佳效果。由于残留毛细血管扩张通常范围小，无需再用弹力绷带。

动 静 脉 瘘

动脉与静脉间有异常的血流通道。

动静脉瘘可为先天性，累及较少的血管，或后天性，由于急性局部创伤（如枪弹伤或刺伤）或动脉瘤糜烂侵蚀伴行的静脉。动静脉瘘可产生动脉功能不全的症状与体征，包括栓塞、缺血引起的溃疡，或由于压力高的动脉血流向受累静脉引起慢性静脉功能不全的症状和体征，如周围水肿、静脉曲张和色素沉着。如动静脉瘘接近体表，可触及块物，受影响的部位局部增大而温暖，浅静脉扩张且带有搏动。在瘘部可触及震颤，听诊可闻及连续的机器样杂音，在收缩期增强。如心排出量的相当部分经瘘道分流可改变血流动力学而导致心力衰竭。

先天性动静脉瘘一般保守处理，除非有重要并发症，如生长中的小儿一侧下肢短。如有需要，最初的治疗为用放射学技术，如通过动脉导管在瘘管入口处放置一塞子或螺圈将瘘道闭塞。治疗很少完全成功，但并发症常能控制。后天性动静脉瘘通常是单一的大瘘道，可有效地用手术治疗。

淋巴性水肿

由于淋巴管阻塞、破坏或发育不良引起淋巴液过度积聚和皮下组织肿胀。

淋巴水肿可为原发性或继发性。原发性淋巴水肿可存在于出生时（先天性淋巴水肿），或发生于青春期（早发性淋巴水肿）以及少见的在生命后期发生（迟发性淋巴水肿）。女性较常见。病人足部、小腿以至整个下肢肿胀。淋巴水肿常为单侧性，在温暖季节、月经前、长时间肢体下垂后加重。病人通常无不适。检查时，水肿广泛，手或足背有典型的肿胀，只部分凹陷。一般无皮肤变化或静脉功能不全的表现。

继发性淋巴水肿为感染所致，特别是足部皮肤真菌病。在老年人，可由于盆腔或腹股沟恶性疾患以及放射治疗后发生。淋巴水肿可因感染而发生并发症（淋巴管炎），表现为寒战、高热、中毒症状以及下肢红、热、肿胀。皮肤上可见淋巴管炎的红色条纹和腹股沟增大和有压痛的淋巴结。上述表现与急性血栓性静脉炎不同。手术切断或放射治疗使淋巴组织闭塞亦为淋巴水肿的病因。

由于感染引起的淋巴水肿，用抗链球菌的抗生素可迅速起效。水肿可用抬高肢体或气囊充气加压治疗，病人行走时需穿弹力袜。有时用利尿剂亦有益。

脂肪水肿

(痛性脂肪综合征)

腿部有脂肪压痛的综合征。

本征以女性较为常见。病人诉下肢肿胀和有压痛。检查发现大部分脂肪分布于髋、腹和小腿部。虽然足部是瘦的,但脂肪组织常覆盖于踝部。压痛是广泛的,不在静脉经过的部位。唯一的治疗是避免进一步增加体重。肥胖的病人可从减轻体重而得益;但体重减轻是使躯干、手臂和脸部脂肪减少而下肢的异常脂肪往往未能变动。

第213节 运动员心脏综合征

进行正规耐力训练者的正常解剖和生理的适应性变化。

休息时窦性心动过缓,出现第三或第四心音,收缩期杂音,一系列 ECG 异常,胸部 X 片心影增大为特征性的。上述改变在未经训练者应看作异常,而对运动员来说是对耐力训练的成功适应而不能误诊为心脏疾患。

生理学

心脏容量和质块(mass)的增加为耐力训练的特征,而骨骼肌和心肌肥厚则见于等张运动训练。在耐力训练的运动员,所有心脏四腔均扩大和左室壁厚度增加使心脏泵功能增加。心腔内径很少超过正常上限。心输出量的增加为最大心搏量实质性增加的结果。

未受训练者,对运动时心输出量增加的反应主要通过增加心率。而耐力训练的运动员主要通过增加心搏量。耐力训练的运动员休息时心腔内压力正常,运动时心腔内、肺动脉和周围血管压力的反应是正常的。每分钟心室做功亦为正常。

无论在休息或各种水平的运动时,心输出量对组织供 O_2 的增加均主要由于增加心搏量。心动过缓增加舒张期充盈时间进一步增加心搏量和冠脉血流,因冠脉供血主要在舒张期。在耐力训练运动员总血色素和血容量亦增加,进一步增加 O_2 的传递。无论是在休息或各种水平的亚极量运动时其心率随耐力训练而逐步减慢,主要反映迷走张力增高。但交感活力减低以及其他非自主因素减慢窦房结的内在心率可能亦起作用。尽管由于心室容积增加使左室每搏做功增多,心动过缓减少 O_2 耗量的效果起主导作用,由是同等水平的运动做功,心肌总的 O_2 需量减少。耐力训练停止后心脏增大和心动过缓两项特征性表现都会消退。

症状和体征

窦性心动过缓，常伴窦性心律不齐，偶尔游走性室上性心律为运动员的特征性心律。多至 1/3 的运动员可有 I 度房室阻滞。II 度 1 型房室阻滞偶见于休息时，运动后即消失。亦可发现房性和连接处异位心律。运动员的心律失常都是无症状的，运动后心率增加，心律失常随之减少或消失。ECG 示 QRS 和 T 波电势增加，常伴以明显 U 波，后者可能与心动过缓有关。复极（ST-T）异常常见，通常在运动诱发窦性心动过速时转为正常。

耐力训练的运动员与正常未受训练者收缩期血压无明显差别。颈动脉搏动为高动力型。左室搏动移位，增大和高动力型。常有第三心音，这是由于舒张早期心室快速充盈；第四心音则较少，在舒张期充盈时间增加和胸壁薄者易听到。胸骨左缘可闻及收缩期喷射性杂音，在仰卧位转为直立位时减轻，可能反映心搏量增加使非层流流经主动脉和肺动脉瓣。胸片心影呈球形并增大，胸透，心搏急促和幅度增大。超声心动图检查，心房和心室腔内径和左室壁厚度增加。

心动过缓、心脏增大或 ECG 异常的程度与训练的水平或心血管的功能状态不直接相关。尚无资料显示最强的体力活动对心脏正常者心血管功能起有害作用，或在晚年时易患心血管疾患。但在看来健康的年轻运动员，无论在休息或运动时确偶有猝死发生，可能由于心律失常引起；未检出到的心脏疾患是基础。虽然心动过缓时心室不应期延长，理论上有利于室性异位心律的发生，但运动员与心律失常相关的猝死几乎都是由已存在而未被检出的冠状动脉粥样硬化性心脏病、肥厚型心肌病、心肌炎或先天性冠状动脉或主动脉瓣异常。

(丁怀翌 译)

第 17 章

泌尿生殖系统疾病

第 214 节	泌尿生殖系统疾病的临床评价	2122
第 215 节	尿失禁	2134
	暂时性尿失禁	2135
	长期尿失禁	2136
第 216 节	肌肉神经源性疾病	2145
	神经源性膀胱	2145
	巨膀胱综合征	2147
	输尿管功能障碍	2147
第 217 节	梗阻性尿路疾病	2148
第 218 节	前列腺疾病	2151
	良性前列腺增生	2151
	前列腺炎	2153
第 219 节	阴茎和阴囊疾病	2154
	阴茎疾病	2154
	阴茎异常勃起	2155
	Peyronie 病	2155
	阴囊疾病	2156
	附睾炎	2157
	生殖器外伤	2158
第 220 节	勃起功能障碍	2158
第 221 节	尿路结石	2161
第 222 节	肾衰	2163
	急性肾衰	2163
	慢性肾衰	2168

第 223 节 透析	2173
血液透析	2174
连续性血液滤过方法	2174
腹膜透析	2175
非透析处理考虑	2177
长期透析的社会心理问题	2179
第 224 节 肾小球疾病	2180
肾炎综合征	2182
急性肾炎综合征	2182
急性肾炎综合征的非细菌性继发原因	2185
急进性肾小球肾炎	2186
原发性肾脏血尿-蛋白尿综合征	2189
慢性肾炎性-蛋白尿综合征	2190
肾病综合征	2192
微小病变	2195
局灶节段性肾小球硬化	2196
膜性肾小球肾炎	2198
膜增生型肾小球肾炎	2199
系膜增生性肾小球肾炎	2200
先天性肾病综合征	2201
表现为肾病综合征的多系统疾病	2201
第 225 节 小管间质性疾病	2203
急性小管间质性肾炎	2204
慢性小管间质性肾炎	2206
药物诱导的小管间质性肾炎	2206
代谢性和中毒性小管间质性肾炎	2207
第 226 节 中毒性肾病	2208
第 227 节 尿路感染	2213
细菌感染	2213
真菌感染	2220
寄生虫感染	2222
第 228 节 肾血管疾病	2223
肾动脉闭塞	2224
肾小动脉和微脉管系统闭塞	2225

肾动脉粥样样栓塞	2225
肾皮质坏死	2226
良性高血压性小动脉性肾硬化	2227
恶性高血压性小动脉性肾硬化	2228
硬皮病肾病	2229
镰状细胞肾病	2230
肾静脉血栓形成	2231
第 229 节 肾脏转运异常综合征	2232
肾小管性酸中毒	2232
肾性糖尿	2234
肾源性尿崩症	2234
Batter 综合征	2235
Liddle 综合征	2236
第 230 节 遗传性和先天性肾脏疾病	2236
囊肿性肾脏病	2236
多囊肾	2236
肾消耗病和髓质囊肿病	2238
髓质海绵肾	2239
非囊肿性肾脏病变	2239
遗传性肾炎	2239
薄基底膜肾病	2240
指甲-髌骨综合征	2241
第 231 节 免疫介导性肾脏病	2241
第 232 节 尿路损伤	2247
肾脏损伤	2248
膀胱损伤	2248
输尿管损伤	2249
尿道损伤	2249
第 233 节 泌尿生殖系统肿瘤	2250
肾细胞癌	2250
继发性肾癌	2251
肾盂和输尿管癌	2251
膀胱癌	2252
前列腺癌	2253

尿道癌	2255
阴茎癌	2255
睾丸癌	2255

第 214 节 泌尿生殖系统疾病的临床评价

泌尿生殖系统疾病可表现为非特异性，但这种非特异的临床表现及实验室检查的异常常提示有原发性肾脏疾病或系统性疾病伴有肾脏病变。

正常情况下，成年人每天排尿 4~6 次，多在白天，总量每天 700~2000ml。

症状和体征

无症状的肾脏病病人可有高血压或血及尿液异常。他们可能有肾脏疾病家族史(例如多囊性疾病、遗传性肾病)。常规的产前超声检查能发现胎儿的肾脏异常。

在有症状的病人，发热、体重减轻和不适是肾癌、肾功能衰竭晚期和泌尿道感染的常见表现。肾脏疾病的典型症状包括排尿、尿量或尿外观的变化；男性出现血性精液；或疼痛、水肿以及肾功能不全时的非特异的症状和体征。

尿频但尿量不增加是膀胱充盈能力下降的症状。感染、异物、结石或肿瘤可能损伤膀胱粘膜或原来的结构，导致炎症浸润和水肿。膀胱轻度伸展、弹性下降、盆腔肿块或妊娠子宫均会功能性降低膀胱容量产生疼痛和尿急（急需排尿）。如不及时排尿会出现尿失禁。通常尿量少及尿频，直至刺激因素被解除。

多尿（>2500ml/d）可由于水摄入增加（例如强制性饮水）、渗透性利尿（例如糖尿病未控制的糖尿）、下丘脑或垂体后叶疾病致血管加压素释放减少以及高钙血症、缺钾、或先天性和获得性肾性尿崩症（NDI）时肾小管对抗利尿激素的反应降低引起。

少尿（成年人<500ml/d 或小儿每日<24ml/kg）多为急性，起因于肾灌注减少（肾前性因素），输尿管或膀胱流出道梗阻（肾后性因素）或原发性肾脏疾病。可发生尿毒症。

无尿（成年人<100ml/d）虽然较少见，但可能提示急性肾衰、慢性进行性肾功能不全的晚期，以及罕见肾梗死或肾皮质坏死。也可能起因于可逆性的尿路梗阻。长时间的无尿不可避免地会导致尿毒症。

夜尿（夜间排尿）是一种异常但非特异性的症状。可发生在无病时，如晚上饮水过多。可由于膀胱颈梗阻（如前列腺疾病）尿潴留引起。较少见的，夜尿可反映早期肾脏疾病。多尿是浓缩功能降低或者是由于心衰或肝衰所致，而不存在泌尿系统本身的疾病。

遗尿（尿床）在 2~3 岁属生理性，但超过此年龄则为病态（参见第 262 节行为问题）。可能的原因有下尿路神经肌肉发育延迟，或是器质性疾病，如感染、

女孩远端尿道狭窄、男孩后尿道瓣膜以及男女孩神经源性膀胱等。

排尿困难(排尿疼痛)提示膀胱颈部或尿道刺激或有炎症,通常系细菌感染引起。如无细菌感染而症状持续存在,应仔细检查膀胱和尿道(参见第215节)。

梗阻症状(排尿不畅、排尿费力、尿流力减弱和尿流变细,尿末淋漓)常由于膀胱远端部位梗阻引起。男性常因前列腺梗阻,其次为尿道狭窄、后尿道瓣膜(在男孩可以是先天性)所致。类似的症状在男女两性中均可能提示尿道口狭窄。

尿失禁(排尿失控)的可能原因有膀胱外翻、尿道上裂、尿道阴道瘘、输尿管口异位、先天性或获得性神经源性(周围神经病、脑卒中、痴呆)膀胱功能障碍、前列腺切除术或分娩造成的损伤(参见第215节)。女性因雌激素减少致尿道萎缩或因老年及分娩后骨盆底部肌肉牵张致膀胱突出,在轻微用力(如咳嗽、大笑、跑或提物)后常发生尿失禁。因膀胱流出道梗阻或膀胱弛缓时,当膀胱内压力超过流出道阻力,便会发生充溢性尿失禁。充溢性尿失禁总伴有残余尿。

气尿(气体随尿排出)罕见。常提示有尿路肠道瘘,可能是憩室炎的并发症,或系脓肿、小肠结肠炎、结肠癌或膀胱阴道瘘引起。很少可由于单纯的菌尿产气所发生。

尿色异常或外观异常有很多原因。在利尿时尿色清,在有色物质(如尿胆素)高度浓集时尿是深黄色。如排除食物色素(通常尿红色)或药物(棕、黑、蓝、绿或红色),尿不呈黄色提示存在血尿、血红蛋白尿、肌红蛋白尿、脓尿、卟啉症或黑色素瘤。尿混常因无定形磷酸盐在碱性尿中沉淀所致;较少见的原因是尿路感染所致的脓尿。乳状尿可能因碱性尿中磷酸盐沉淀所致。而砖粉尿通常由酸性尿中尿酸盐沉淀产生。尿显微镜检查和化学分析常可识别原因。

血尿(尿中有血)根据含血量和尿的酸度而呈红至棕色。轻度血尿尿色可能不变,仅能依靠镜检或化学分析发现。无痛性血尿通常由肾、膀胱或前列腺疾病引起。如无红细胞管型(常提示肾小球肾炎,见表214-1),隐性血尿可能由膀胱或肾肿瘤所致。这类肿瘤通常间断出血,即使出血自行停止亦不可忽视。反复的间断性血尿也可见于IgA肾病。其他引起无症状血尿的原因有结石、多囊肾、肾囊肿、镰状细胞病、肾盂积水和良性前列腺增生。血尿伴极痛(肾绞痛)提示输尿管结石或肾脏出血的血凝块的移动。血尿伴有排尿困难,也与膀胱感染或结石有关。

乳糜尿(尿中有淋巴液)系淋巴管破裂所致,主要由阻塞的后腹膜淋巴管与肾脏集合系统的异常连接或丝虫病、淋巴瘤及隐匿的肿瘤引起。

血精(精液呈血性)在泌尿系就诊病人中不足2%。大多数病人反复发生血精,虽然有的仅出现一次。通常是特发性的。不明感染或血管充血引起的精囊病变可能是其发生原因。也可能与长期禁欲或性交过多或性交中断有关。该症通常是良性的,很少发生恶性变或严重感染。但应检查这类病人是否有前列腺感染或尿道狭窄。血精偶尔会由于出血性疾病引起。除非能找到病因,治疗凭经验进行。一些泌尿科医师采用四环素,每日4次,每次250mg,连用5~7天,并随

后进行前列腺轻度按摩。

肾区疼痛通常位于第 12 肋和髂嵴之间的腰部或背部,有时向上腹部放射。疼痛的原因可能是对疼痛敏感的肾包膜受到牵张,凡使肾实质肿胀的任何情况(如急性肾小球肾炎、肾盂肾炎、急性输尿管梗阻)均可引起疼痛。在第 12 肋和腰椎之间形成的肋脊角部位的肾区有明显的触痛。肾盂或输尿管炎症或急性扩张引致腰部和季肋部疼痛,并放射至同侧髂窝,常常还放射到大腿上部、睾丸或阴唇。疼痛间歇性发生,在两次绞痛发作之间疼痛并不完全缓解。慢性梗阻常无症状。

表 214-1 尿管型

类 型	特 征	意 义
单纯管型		
透明	肾小管分泌的粘蛋白基质	非特异性;见于正常尿,尿流减慢时增多
蜡样	基质含有血清蛋白;形成于远端肾单位	见于晚期肾衰
管型含		
红细胞	蛋白基质充有不同数目的红细胞;常呈红-橙色	实际上是肾小球肾炎的特征;偶见于肾皮质坏死或急性肾小管损伤
上皮细胞	蛋白基质充有不同数目的小管细胞	见于急性肾小管损伤、肾小球肾炎和肾病综合征
白细胞	蛋白基质充有不同数目的白细胞	提示肾盂肾炎,但也可见于引起小管间质炎症的其他病因;可见于增生性肾小球肾炎的渗出期
颗粒	透明管型中有肾小管蛋白滴	见于各种引致肾小管损伤的肾炎
脂肪	蛋白基质中有游离脂肪滴或含脂肪滴肾小管细胞	可见于多种小管间质性疾病,但数量多时高度提示肾病综合征和 Fabry 病
混合	含有多种细胞(如红细胞、白细胞和小管细胞)的透明管型	通常见于增生性肾小球肾炎
其他	结晶或细菌	结晶可见于代谢性疾病或导致尿路结石,细菌管型为细菌性肾盂肾炎的特征
假性管型	聚集的尿酸盐、白细胞、细菌和加工品	注意不要与真的管型混淆

膀胱痛最常见的原因是细菌性膀胱炎,疼痛通常位于耻骨上部。排尿时向尿道远端放射。急性尿潴留引起剧烈疼痛,而膀胱颈部梗阻或神经源性膀胱所致的尿潴留通常几无不适。

前列腺疼痛由前列腺炎引起的可感不适或会阴部或直肠部位发胀,但前列腺疾病通常是无痛的。

睾丸疼痛源自外伤或感染,通常比较严重。

水肿常常是肾脏排泄功能异常引起的细胞外水钠过多，但也可由心脏或肝脏疾病引起。水肿起初只表现为体重增加，以后才显现出来。有时肾脏疾病所致的水肿首先表现为颜面部浮肿，而不是下半身肿。如体液继续潴留，便会出现全身水肿，胸腔和腹腔渗液。多见于持续的重度蛋白尿（肾病综合征）。

尿毒症（血液中蛋白质代谢产物过量积聚引起的中毒症）发生于肾小球滤过率下降至不足正常值的10%时，可导致多器官系统的功能障碍。常见的症状和体征有体重减轻、衰弱、疲劳、呼吸困难、食欲不振、恶心、呕吐、瘙痒、生长发育障碍、手足抽搐、周围神经病、心包炎和惊厥。经过透析或肾移植以及适当的饮食治疗，大多数可改善或逆转。

高血压可继发于肾脏疾病（如血管异常或闭塞、肾小球肾炎、进行性肾衰）。但是，成人高血压中有 $\leq 5\%$ 系肾血管原因（肾动脉主干或肾动脉分支阻塞，阻塞侧的肾素分泌增加）。

皮肤改变包括苍白，提示有贫血，常与肾脏疾病有关；脱皮提示有瘙痒；感染（疖或蜂窝织炎）源自肾小球肾炎。血管炎或心内膜炎时出现皮肤损害，提示可能是肾脏疾病的原因。

眼底镜检查发现的视网膜异常包括出血、渗出和乳头水肿，提示存在恶性高血压或代谢性疾病引起的脑水肿。

提示泌尿系统疾病的其他异常表现有口炎、呼吸有氨味，触诊发现肾脏、膀胱或前列腺肿大。

实验室检查

血液检查 血液学检查可提示有肾脏疾病。贫血（尤其是促红细胞生成素缺乏引起的正常细胞正常色素性贫血）可能是肾衰的线索，但必须排除许多其他原因（如肿瘤、全身炎症性疾病）。红细胞增多症可见于肾细胞癌或多囊肾，但首先应该考虑更常见的原因。

血清生化在肾功能障碍时往往不正常，但其变化是非特异性。例如，高钠血症（参见第12节）的最常见原因是感觉迟钝的病人摄水量不足引起，但也可由于小管间质性疾病肾脏浓缩功能缺陷水大量丢失（如肾性尿崩症、高钙性或失钾性肾病）引起。血清重碳酸盐在肾脏疾病代谢性酸中毒、乳酸酸中毒或酮症酸中毒时均可下降。在无急性肌肉损伤时，血清肌酐持续升高是肾功能障碍的非常特异的指标（见下文肾功能测定）。

尿液分析 尿液分析对查明泌尿生殖系统本身的疾病最为有用。包括尿沉渣镜检和蛋白、糖、酮体、血、亚硝酸盐及白细胞酯酶的定性检测。在标准条件下，尿中溶质浓度（渗透浓度或比重）或尿pH值可能具有诊断意义。无症状病人的常规尿液分析很少有阳性结果，故很少作额外的试验或改变治疗。仅在妊娠妇女，应过筛菌尿（以防止胎儿和母亲出现严重后果）和蛋白尿（以发现先兆子痫）。常规尿液分析约有2%的菌尿病人漏诊，推荐代之定量尿培养。反复测定

首次晨尿的亚硝酸盐，对尿培养阴性的妊娠后期妇女是经济而有效的检测方法。

使尿液经过一个膜滤器后可分离并浓集尿中的颗粒成分，需采用专门的显微镜染色技术，但可提供永久记录。通常收集 10~15ml 新鲜尿，慢速 (1500r/min) 离心 5 分钟后弃去上清液。离心管底部的残留物置于体积固定的特制玻璃池内即可清晰看到，但普通的载玻片和盖玻片已可满足使用。先用低倍镜在弱光下扫视几个视野，然后增强光线，在高倍镜下识别特异的细胞和管型 (表 214-2)。对这些有形成分进行半定量测定的方法是采用每个高倍镜视野或低倍镜视野计数 (例如，10~15 个白细胞/高倍镜视野)。

正常尿中含有少量从整个尿路中脱落下来的细胞和其他有形成分。有病时这些细胞增多，并可能有助于定位和损伤的类型。女性尿液中含有生殖道细胞。男性每高倍镜视野 ($400\times$) >1 个白细胞、红细胞或上皮细胞，即 >1000 个细胞/ml；或者女性每高倍镜视野 >4 个白细胞，即 >4000 个细胞/ml 离心尿提示有泌尿系统疾病。白细胞数过多表示有感染或其他炎症性疾病。有症状的病人尿中白细胞 >10 个/ μl 时强烈提示菌尿。离心尿沉渣中偶然发现细菌并非必是尿路感染。但是如果在未离心的新鲜尿标本中发现细菌，并且尿培养菌落计数 (CFU) $>10^5/\text{ml}$ ，则支持尿路感染，而不是标本污染。

红细胞数过多表示肾脏或尿路某个部位有感染、肿瘤、结石或炎症。但当异形红细胞 $\geq 80\%$ (形态学变化多种多样) 时，血尿很可能源自肾小球 (参见第 224 节)。在某些临床情况红细胞形态分析是不可靠的，例如强制性利尿、肾小球肾炎伴大量血尿或肾功能不全时均可见均一形红细胞尿。IgA 肾炎是肾小球性血尿的常见原因，其尿红细胞形态可呈混合性。最近识别的棘红细胞 (有一个或多个突起的不同形态和大小的环状红细胞) 是反映肾小球性出血更特异的标志。研究表明如果尿红细胞有 5% 是棘红细胞，就可诊断肾小球疾病，其敏感性 (71%) 和特异性 (98%) 均较高。

当各种盐类 (如草酸盐、磷酸盐、尿酸盐) 或药物 (如磺胺) 的浓度或尿 pH 值超过其溶解度时便可出现结晶。

尿沉渣中发现管型 (即粘蛋白圆柱形物质，内含有细胞成分、蛋白和脂肪小滴) 对区分原发性肾脏疾病和下尿路疾病十分重要 (表 214-1)。

蛋白尿用市售测试片可简单而快速地检测。这种方法对白蛋白，大多数肾脏疾病出现的主要蛋白质的灵敏度高达 5~20mg/dl，但对球蛋白和粘蛋白灵敏度稍差，而对本-周蛋白可能呈阴性反应。电泳、免疫电泳和放射免疫方法也可分离或定量测定各种尿蛋白。

产生蛋白尿的主要机制是正常或异常蛋白质的血浆浓度升高 (溢出性蛋白尿，如骨髓单核细胞性白血病时的溶菌酶尿、本-周蛋白尿)；肾小管细胞分泌增多 (Tamm-Horsfall 蛋白尿)；肾小管对正常滤过蛋白的重吸收减少；肾小球毛细血管通透性改变导致蛋白滤过量增加。

成人的蛋白尿通常是在常规体格检查时偶然发现。蛋白尿可以是间歇性的、直立性的(仅在直立时出现)或经常性的(持续性的)。大多数间歇性或直立性蛋白尿的病人,肾功能并无任何减退,50%左右的蛋白尿可在数年后转阴。而持续性蛋白尿严重得多。大多数病人尽管病情平缓,没有肾脏疾病的其他证据(如镜下血尿),但蛋白尿却存在多年,有不少人出现尿沉渣异常和高血压,少数进展至肾衰。

测定尿蛋白排出量对诊断和随访特别是持续性蛋白尿有用。可测定24小时总的蛋白排出量(正常 $<150\text{mg/d}$),或随机采集尿液测定其蛋白与肌酐之比(正常 <0.2)。大量蛋白尿(每日 $>2\text{g/m}^2$ 或蛋白与肌酐之比 >2)见于引起肾病综合征的肾小球疾病(参见第224节)。

表 214-2 尿的有形成分

血细胞	外来细胞	血细胞	外来细胞
红细胞	细菌	肾小管上皮细胞	草酸盐
白细胞	真菌	移行上皮细胞	磷酸盐
浆细胞	寄生虫	鳞状上皮细胞	尿酸盐
泌尿生殖系统细胞	肿瘤	精子	药物
上皮细胞	结晶		

在主要累及肾小管间质部位的疾病(例如肾盂肾炎、镇痛剂肾病、良性肾硬化、高钙血症性和缺钾性肾病)蛋白尿常常少量,间歇性或无蛋白尿。

运动性蛋白尿有时见于慢跑者、马拉松跑和拳击运动员,并伴有儿茶酚胺升高和血红蛋白尿、血尿甚至肌红蛋白尿。

对葡萄糖尿用试纸法测尿糖既特异又十分敏感,可测出低至 100mg/dl (5.5mmol/L)的葡萄糖。葡萄糖尿最常见的原因是糖尿病高血糖症,但肾脏的葡萄糖转运正常。如果葡萄糖尿持续存在,血糖浓度正常,应考虑肾小管功能障碍。

对酮尿用试纸法检测乙酰乙酸的灵敏度高于丙酮,但对 β -羟丁酸无反应。酮尿常是非特异性的,乙酰乙酸、丙酮和 β -羟丁酸均可随尿排出。在尿中能检测出这三种化合物的任何一种,一般可诊断酮尿。酮尿提供代谢性酸中毒原因的线索。它见于饥饿、未控制的糖尿病,偶见于酒精中毒,并非泌尿系统疾病本身所特有。

对血尿用试纸法测游离血红蛋白和肌红蛋白是敏感的。试纸法阳性而镜检红细胞阴性时提示血红蛋白尿或肌红蛋白尿——是诊断急性肾衰病因的重要线索。

亚硝酸盐尿可根据尿中某些细菌作用下硝酸盐(来自饮食的代谢产物)转变成亚硝酸盐,用试纸法测定。正常尿测不出亚硝酸盐。菌尿明显时,当尿在膀胱内 ≥ 4 小时80%的病例结果阳性。因此阳性结果是反映菌尿的可靠指标,但阴性结果并不能排除菌尿。菌尿但该试验阴性的原因包括尿在膀胱内停留时间不足以使硝酸盐转变为亚硝酸盐;尿中硝酸盐排泄量少;尿中缺少使硝酸盐转变为亚硝

酸盐的酶的某些病原体以及细菌酶直接将硝酸盐还原成氮。

白细胞酯酶见于白细胞的嗜苯胺蓝性或基本的嗜中性颗粒中。它的发现表示存在白细胞, 代表有菌尿, 但实际上它提示任何原因所致的炎症, 其中细菌感染最为常见。在尿液过度浓缩、糖尿、尿胆素原、盐酸苯偶氮吡胺、呋喃妥因、利福平和大量维生素 C 存在时可出现假阴性。

渗透浓度系尿中溶质的总浓度。用 mOsm/kg (mmol/kg) 表示。可用渗透压计测定。正常尿的渗透浓度根据循环中抗利尿激素的滴度和尿溶质排出率而介于 $50 \sim 1200 \text{mOsm/kg}$ 之间。尿浓缩能力丧失虽是检测肾功能障碍的敏感指标, 但在随意排出的尿中测定渗透浓度 (或比重) 时, 仅当其测定值 $> 700 \text{mOsm/kg}$ (比重 > 1.020) 时才有价值, 能排除明显的肾小管间质疾病。较低的渗透浓度正常与否, 要视机体原先的水化状态而定。

尿比重可用尿比重计测定或用折射指数 (折射计) 估计或用比重试剂条方法。尽管与渗透浓度不是线性相关, 但临床应用堪称满意, 除非有大量葡萄糖或高分子量溶质如蛋白质或有机碘化物 (放射造影剂) 存在。比重试剂条法无需对上述物质进行校正, 这与尿比重计和折射计测得的值过高, 而渗透浓度值过低不同。

尿 pH 可用浸泡过不同染料的试纸测定。当 pH 值为 $5 \sim 9$ 时会呈现不同的色泽。尽管这是常规检查, 但不能识别或排除泌尿系统疾病。它常有助于识别尿镜检下发现的各种结晶。使用尿 pH 计测定 pH 值, 对诊断远端肾小管酸中毒很有用。在酸负荷后尿 pH 值超过 5.5 时提示该病。其他类型肾脏病病人的尿 pH 值通常在相对正常的范围内变化, 尽管他们排出可滴定酸和氨的能力可能下降。

表 214-3 诊断尿路感染的临床和实验室标准

诊 断	临床标准	实验室标准
无症状性菌尿	无尿路症状	相隔 > 24 小时的两次中段尿培养尿路致病菌菌落数 $> 10^5/\text{ml}$; 伴或不伴白细胞 > 10 个/ μl
急性无并发症的女性尿路感染	尿频、尿急、尿痛、耻骨上痛; 近 2 周内无感染; 无发热或腰痛	中段尿培养尿路致病菌菌落数 $> 10^2/\text{ml}$; 白细胞 > 10 个/ μl
急性无并发症的肾盂肾炎	发热、畏寒; 检查时有腰痛; 其他诊断排除; 无泌尿系异常的证据和病史	中段尿培养尿路致病菌菌落数 $> 10^4/\text{ml}$; 白细胞 > 10 个/ μl
有并发症的尿路感染	上述症状的任何组合; 存在与并发尿路感染有关的 1 个或多个因素	中段尿培养尿路致病菌菌落数 $> 10^5/\text{ml}$; 白细胞 > 10 个/ μl
反复发作的女性尿路感染	近 12 个月内有 2 次以上经培养证实的急性无并发症的尿路感染发作; 无结构或功能异常	中段尿培养尿路致病菌菌落数 $> 10^5/\text{ml}$; 白细胞 > 10 个/ μl

定量尿培养 必须采集未受其他污染的膀胱尿作为培养标本。可直接采用尿道导尿管或耻骨上膀胱穿刺抽取法。用无创性技术收集清洁中段尿和定量培养法常常可获足够的信息而无用受器械之危。在解释尿菌落数时, 必须考虑病人的临床表现(表 214-3)。

定位判断(表 214-4) 基于来自输尿管的细菌而推断肾脏感染(参见第 227 节)。大多数膀胱菌尿症的病人没有组织受侵袭的证据, 对采用适当的抗菌治疗易见效(除非有尿路梗阻); 不必查明感染发生的部位。但对经常反复感染复发的病人, 查明感染的部位有助于揭示病因, 并可导致不同的治疗。膀胱冲洗法可能是最好的定位方法, 因为不必进行膀胱镜检查 and 输尿管插管。

表 214-4 尿路感染的定位

方 法	说 明
临床评估	肾盂肾炎、肾周脓肿、膀胱炎、前列腺炎和尿道炎的明显特征
尿液分析	细菌管型为肾盂肾炎特有; 白细胞管型提示非特异性肾小管间质性炎症; 组织可能提示有肾乳头坏死
鉴别培养	控制排尿加上前列腺分泌物和精液检查; 膀胱冲洗法或输尿管插管以鉴别上、下尿路感染
抗体包裹细菌	提示组织(肾、前列腺)有细菌侵袭

表 214-5 肾功能试验

肾单位功能	特殊试验	实验室试验
肾小球滤过	菊粉清除率 ^{125}I -碘酞酸盐 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA ^{51}Cr -EDTA 非离子型的放射造影剂	肌酐清除率 血清肌酐 血清尿素
肾血浆流量	对氨基马尿酸清除率 ^{125}I -碘马尿酸钠	
近端肾小管转运	T_m 葡萄糖(重吸收) T_m 对氨基马尿酸(分泌)	血清磷酸盐、尿酸盐 尿氨基酸
远端肾小管转运	最大尿或血浆渗透浓度 酸化能力(尿 pH、可滴定酸、氨)	最大尿渗透浓度 酸及重碳酸盐负荷

DTPA=二乙酸三胺五乙酸; EDTA=乙二胺四乙酸; PAH=对氨基马尿酸 T_m =最大转输量

肾功能测定 肾功能检查(表 214-5)有助于判断肾脏疾病的严重程度和随访疾病进展。

血清肌酐可用作反映肾功能的指标, 因为在没有肌肉疾病时, 肌酐的生成和

排泄均比较稳定。血清肌酐浓度与肾小球滤过率的变化反相，因此在考虑到肌酐生成（与肌肉量和年龄有关）和代谢（在尿毒症时增加）的情况下，它可用作反映肾小球滤过率的指标。肾小球滤过率正常时，男性肌酐浓度的上限为 1.2mg/dl (110 μ mol/L)，女性为 1mg/dl (90 μ mol/L)。

肌酐清除率在男性的正常值为 140~220L/d (70 \pm 14ml/min \cdot m²)，女性为 120~180L/d (60 \pm 10ml/min \cdot m²)。肌酐清除率可通过血清肌酐浓度计算得到。男性：

$$\text{肌酐清除率 ml/min} = \frac{[140 - \text{年龄 (岁)}] [\text{体重 (kg)}]}{(72) [\text{血清肌酐浓度 (mg/dl)}]}$$

此值乘以 0.85 即为女性的肌酐清除率。

肌酐清除率不能用于检测早期肾损害，因为此时残存肾小球肥大。仅当正常肾小球滤过面积丢失 50%~70% 时，才能检测到肌酐清除率的下降。因此，肌酐清除率正常并不能排除轻度肾脏疾病的存在。

血尿素氮与血清肌酐不同，不适合单独用于检测肾功能，因其受到尿流率的变化及尿素生成和代谢的影响。血尿素氮与肌酐之比常用来鉴别肾前性、肾性或肾后性（梗阻性）氮质血症。比值 > 15 属不正常，提示有肾前性或肾后性氮质血症。两者之比也可增高：因饮食、全静脉营养、糖皮质激素治疗引起的尿素生成增多；某些肿瘤及抗生素、感染或未控制的糖尿病时蛋白质分解代谢过度等。肾前性氮质血症的常见原因包括休克、细胞外液明显减少、胃肠道大出血、严重的心和肝衰竭以及双侧肾动脉重度狭窄。肾性氮质血症时尿素氮与肌酐之比正常。两者之比下降见于妊娠、体内水分过多、严重肝病和营养不良。

肾脏浓缩功能试验简单并有助于诊断。在存在足够的抗利尿激素刺激时肾脏浓缩功能丧失一般见于小管间质性疾病（水肿、浸润、纤维化），否则可能是肾性尿崩症。在肾小球滤过率下降之前常早已有浓缩功能的丧失。肾脏浓缩功能试验最好采用禁水 12~14 小时或使用外源性抗利尿激素。病人在夜间禁食 12~14 小时后，测定晨尿和以后每隔 1 小时尿标本的渗透浓度。当每隔 1 小时的测定值相差 < 30mOsm/kg 或比重相差 < 0.001，表明禁水后已达到最大浓缩能力。皮下注射 5 μ 水溶性抗利尿激素或鼻腔注入 10 μ g 去氨加压素后隔 1 小时测定尿的渗透浓度。这种试验方法的结果见图 214-1。（注意：肾衰病人禁水可能有害，此法常无诊断价值；因此当肾小球滤过率显著下降时浓缩功能总不正常。）如对禁水或外源性抗利尿激素无反应，提示肾脏本身的浓缩功能缺陷，可能有下列一种或几种肾小管功能损害：先天性（如肾性尿崩症、Fanconi 综合征）或获得性（如渗透性利尿，某些利尿剂如速尿、丁苯氧酸、利尿酸，缺钾或高钙血症）。另外肾小管间质病应考虑，如镰状细胞病、中毒性肾炎、肾盂肾炎或严重至足以引起氮质血症的任何肾脏疾病。对这两种试验的其他反应及其结果解释见第 7 节尿崩症

的治疗。

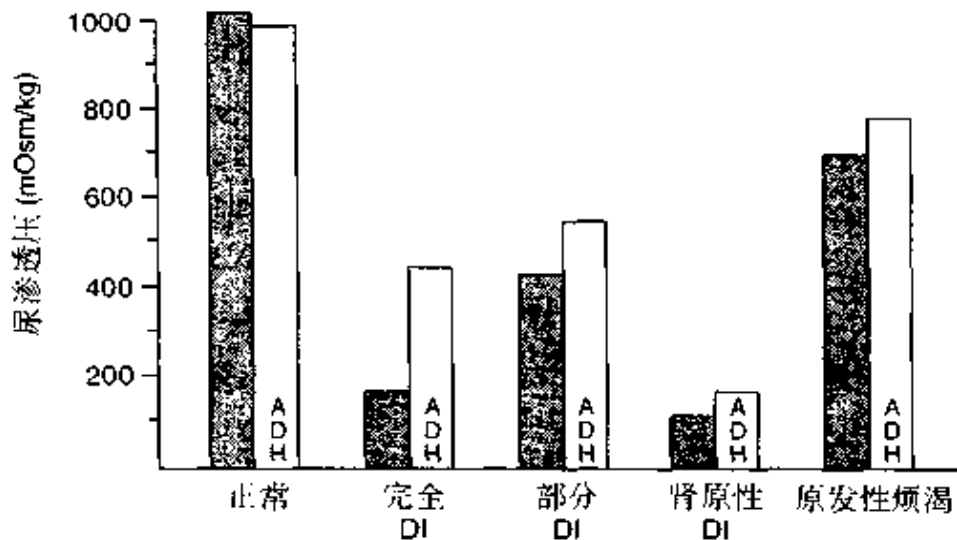


图 214-1 禁水后最大尿渗透压 (黑柱) 与使用外源性抗利尿激素后尿渗透压 (白柱) 的比较。DI = 尿崩症

测定肾血浆流量在临床上不如肾小球滤过率有用, 操作较复杂且费用较贵。

肾小管功能的其他特殊试验通常需在研究室进行, 仅在有特殊问题患者才使用。但测定血浆磷酸盐和尿酸盐、尿氨基酸和尿 pH 值是比较容易的, 且对筛查特殊临床问题有用。

影像学方法 腹部 X 线平片 (肾、输尿管、膀胱的 KUB 平片) 可显示肾脏的大小和位置, 但已被超声替代。鉴于胃肠道疾病和泌尿生殖系统疾病有相似处, KUB 平片有助于鉴别诊断。但肾脏的轮廓可因肠内容物、肾周脂肪缺乏或肾周血肿或脓肿而不清楚, 此难题可由 CT 解决。可发现先天性独肾。如双肾很大可能有多囊肾、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、淀粉样变性或肾盂积水。若双肾变小应考虑是双肾发育不良或硬化性疾病 (如肾小球肾炎、小管间质性肾炎、肾血管硬化) 的终末期。单侧肾变大提示肾肿瘤、囊肿或肾盂积水。而单侧肾变小应怀疑先天性发育不良、萎缩性肾盂肾炎或肾缺血。正常时左肾比右肾长 0.5cm。

90% 的人, 右肾比左肾低, 原因是肝脏使其移位。两肾长轴与脊柱成角度, 而与腰大肌缘趋于平行。如两肾与脊柱平行, 应考虑有马蹄肾的可能。如只有一侧肾移位, 则可能有肿瘤或囊肿存在。

由于 X 线照片是二维的, 除鹿角状结石外, 实际上难以对泌尿道结石作出诊断, 但可以在肾上腺、肾脏、输尿管、膀胱或前列腺部位发现可疑的不透光影。为了明确这些器官内特有钙化点的位置, 有必要摄斜位和侧位片以及用放射造影剂进行尿路造影、超声或 CT 检查。

静脉尿路造影 (尿路排泄造影, 通常不正确称之为静脉肾盂造影) 常用来显示肾脏和下尿路。通过静脉注射碘化苯甲酸衍化物进行检查。碘分子不透射线,

而苯甲酸分子迅速被肾脏滤过。造影剂静脉注射后,在5分钟内浓集在肾小管,提供肾X线造影照片。肾脏CT检查通常此时进行以显示肾脏轮廓,否则可被肠内气体或内容物遮蔽。此外,还常可把囊肿和实质性肿瘤区分开来。随后造影剂出现至集合系统显示肾盂、输尿管,最终是膀胱的轮廓。显影取决于造影剂在肾脏和泌尿集合系统的浓度。所以,肾小球滤过率正常的病人只要在用造影剂时不主动排尿,便可获得最佳的X线片。血尿素氮 $>50\text{mg/dl}$ ($>17.8\text{mmol/L}$)或血肌酐 $>3\text{mg/dl}$ ($>270\mu\text{mol/L}$)的病人往往难有适当的X线显影。氮质血症时采用其他肾脏影像学技术(如超声、有指征时作CT检查)是比较安全和理想的。

静脉尿路造影适用于查明复发性尿路感染的原因、梗阻部位造成肾盂积水、膀胱输尿管返流、高血压和尿路结石。如怀疑肾脏损伤,静脉尿路造影可证实未受损肾脏是正常的,并可提供损伤侧肾脏的功能信息。但在泌尿系统创伤时最好采用CT(或有时血管造影)。

(注意:在低危险性的病人注射造影剂后偶尔会发生急性肾衰,发生率 $<0.5\%$ 。机制不清,可引起造影剂相关肾病的危险因素包括原先就有的肾功能不全、糖尿病、老年人、细胞外容量不足和多发性骨髓瘤。高危病人如行造影检查,充分扩充细胞外容量、使用非离子型造影剂以及减少造影剂用量可降低危险性。)

逆行肾盂造影所用的造影剂与静脉尿路造影相似,方法是在膀胱镜检和输尿管插管后将造影剂直接注入泌尿道。当因病人肾功能差、静脉尿路造影肾脏不显影、上尿路出血但静脉尿路造影正常或上尿路有充盈缺损时,逆行肾盂造影可使集合系统和排泄系统显影更清晰。此外,逆行肾盂造影还适用于评估输尿管梗阻的程度、类型、原因和长度,或用于对静脉注射造影剂过敏的病人。也可用来详细检查肾盂肾盏的集合系统、输尿管(包括疑有输尿管阴道瘘)和膀胱。缺点是可能引起感染、肾盏因过分扩张而变形、返流现象掩盖了细节情况、急性输尿管水肿和继发性狭窄形成和需要麻醉。

顺行肾盂造影是在X线的指引下将放射造影剂注入肾盂。当由于输尿管插管失败、严重的膀胱疾病、异位或再植的输尿管、无法将造影剂注入输尿管梗阻部位以上不能行逆行肾盂造影时可选用本法。

膀胱造影是静脉尿路造影的一部分,但可能因显影不佳或充盈不完全而不满意。此时为了观察须作逆行膀胱造影(采用导管注入控制膀胱充盈)。逆行膀胱造影适用于检查神经源性膀胱、膀胱破裂,或复发性尿路感染。采用本法或膀胱放射性核素扫描可诊断膀胱输尿管返流或膀胱瘘等病症。在排尿时和排尿后摄片以明确膀胱排空是否充分。

膀胱造影后在排出造影剂时可检查男性尿道(排泄性尿道膀胱造影)。如不能插入导尿管,可逆行注入造影剂(逆行性尿道膀胱造影)以查明尿道病变。

CT比超声检查和静脉尿路造影费用高。但是,在评估肾脏肿块的性质和范围或是明确引起正常尿路变形的后腹膜肿块(如肿大的腹腔淋巴结)的病因时,

CT最为有用。肾囊肿在CT呈低密度灶，静脉注入造影剂后不增强，在充盈造影剂的肾实质背景下显得特别透亮。而肾癌则不然，在未增强扫描时一般密度一样，静脉注射造影剂后由于病变处血管增生而密度增强。造影剂增强扫描常有助于查明肿块内的坏死区域和含有脂肪的区域，后者提示血管肌脂瘤，并常可明确肿瘤肾外受累程度。对疑似或已知的膀胱癌，向膀胱内依次注入空气和造影剂作CT也很有用。

血管造影是最具创伤性的肾脏影像学检查，在有特殊指征时应用。造影剂可通过逆行方法注入，将导管从外周动脉（股动脉、腋动脉）插入并到主动脉腔所需的部位；也可经腰部注入，采用经皮穿刺主动脉，目前已罕用。逆行注入法最简单安全，可获得良好的血管造影图像。许多单位的常规动脉造影已被更安全的数字减影技术取代，因所用造影剂少，导管细。

血管造影最宜用于检查可能存在的血管病变（如动脉瘤）、CT未能诊断的肿块、肾脏肿瘤栓塞形成及CT观察不清的肾静脉和下腔静脉。了解巨大肿瘤的血管分布有时也宜用动脉造影。血管造影也可用于疑有肾性高血压；先天性肾结构、位置或血供异常；一侧肾持续性出血，而静脉尿路造影正常；新近发生的肾功能减退，而逆行肾盂造影正常或逆行输尿管插管失败；术前必须了解血供情况者（如部分肾切除术或肾移植供者）。并发症包括插管损伤血管和邻近器官、造影剂反应和出血。

静脉造影系经皮穿刺股静脉行静脉造影，常用于下腔静脉疾病的诊断。并发症少见，仅限于注射部位有血液和造影剂外渗。肾静脉插管可采取肾静脉肾素测定标本、诊断肾静脉血栓形成、评价超声或CT检查不能确定的肾脏恶性肿瘤的范围。

超声检查是一种无创性相对无害的检查方法，其优点是不受功能影响。而且它还能揭示某些功能状况，特别在胎儿，约在妊娠20周后即可识别出肾脏，通过膀胱容积系列评估可测知其尿生成率。超声也是检查新生儿腹部肿块、尿路感染和泌尿系统可疑异常的首选方法，因其无创伤性，结果也很正确。

通过不同位置扫描可有效地显现肾脏轮廓以及正确检查肾盂肾盏的超声图形。超声检查对诊断多囊肾、鉴别肾囊肿与肿瘤、发现肾盂积水和肾周积液或肾内出血、评估肾脏大小和实质厚度，以及给经皮肾活检或肾造口术定位等特别有效。尿毒症病人因摄取造影剂或同位素受损，超声检测是较好的诊断方法。超声对检查肾移植时肾脏大小的突然变化，发现梗阻、淋巴漏或肾周出血，以及后腹膜病变如肿瘤、淋巴结病变或出血均有效。多普勒超声检查可显示动脉或静脉开放程度以及血流量和流速，对肾移植病人评估或高血压病人筛查有用。

超声检查极易查明充满尿液的膀胱轮廓。正常情况下，膀胱壁轮廓随存留尿量而变化。正常轮廓变化消失、膀胱位置变形或壁异常增厚提示有盆腔或膀胱壁病变。超声检查虽可发现膀胱肿瘤，但CT是一种更为优越的技术。

磁共振成像检查可提供其他检查无法确诊的肾脏肿块的信息。磁共振可在横状面、额状面和矢状面直接成像。形态学资料从组织的三维重构中获知。CT 容易区分肾脏实质性和囊性病变，但磁共振还可提供有关囊液的信息，以助鉴别出血和感染。此外，磁共振可界定血管和肾周结构，有助于诊断血栓形成、动脉瘤、动静脉瘘及肿瘤的扩展。可显示盆腔组织剖面，展现精囊及膀胱癌侵犯膀胱壁的程度。其缺点是受呼吸运动和肠蠕动的影晌。对肾内钙化灶识别能力差，因钙化灶的游动质子少。

磁共振成像用 gadolinium pentetic acid 作造影剂，弹丸式注射，并进行快速系列成像的应用越来越多。可提供关于肾小球滤过率和肾小管功能的信息。

形态学方法 肾活检用于组织学诊断、帮助估计预后及判断肾脏病变发生逆转或进展的可能性、评价治疗方法疗效以及了解肾脏疾病的自然进程。肾活检唯一的绝对禁忌证是不能控制的出血。独肾肾活检是相对禁忌证，需权衡利弊。一个有功能的移植肾常进行活检以检测各种类型肾脏病变（如移植肾排异、药物毒性、原发肾脏疾病复发）。活检后会使得致病率增加的一些情况也属相对禁忌证：如肾肿瘤、巨大肾囊肿、肾盂积水、肾周脓肿、血液或血浆容量严重减少、严重高血压以及伴有尿毒症症状的晚期肾衰。

开放式活检很少必要——仅当经皮活检失败或非要直视活检时才使用。经皮活检时病人服用镇静剂，用 X 线或超声显现肾脏。病人取俯卧位，对背部的局部皮肤和肌肉进行麻醉后，插入活检针取出组织，光镜、电镜和免疫荧光显微镜检查。

尿细胞学检查用于筛查尿路肿瘤高危人群（如石油化学工人、非肾性无痛性血尿病人）及膀胱肿瘤切除后随访的病人。收集初次尿和以后的几次尿标本，检查异常脱落细胞。确诊的尿路上皮肿瘤中有 70%~85% 的尿细胞学检查异常，但尿路的炎症或反应性增生性病变、因非泌尿生殖系癌肿而应用细胞毒药物可引起假阳性结果。在无症状病人的尿液中，仅 0.1% 找到癌细胞。假阴性通常是由于肿瘤低度的组织学变化。用少量 0.9% 氯化钠溶液用力灌洗膀胱（用注射器经导管注入 50ml，然后再吸出）可提高膀胱肿瘤诊断的正确性，收集盐水中的细胞并浓集供检查。

第 215 节 尿 失 禁

尿失禁出现于任何年龄、活动情况、精神状态或虚弱程度均属不正常。尿失禁者往往感到窘迫、孤独、耻辱、抑郁和意识倒退；尿失禁的老人常常被送进收容机构，因该病症对照料者是一沉重负担。尽管事实上尿失禁多是可治的且常被治愈，但是仍常被忽视。

排尿节制要求完整的下尿路功能和适当的精神活动、活动性、动力及灵敏

度。随着年龄的增长,膀胱容量、推迟排尿的能力和尿流速率下降,但膀胱的不受抑制收缩性更为频繁。残余尿量增加,约到 $\leq 50\text{ml} \sim 100\text{ml}$ 。女性的输尿管最大压力和尿道长度减小,而大多数男性的前列腺变大。每日摄入的液体延迟排出直到晚上。这些变化使老年人容易发生尿失禁,但是仅此不会导致尿失禁。

根据出现症状持续的时间、临床表现或生理异常可对尿失禁进行分类。确定尿失禁是新近发生(暂时性)的还是慢性(长期的)的可提示鉴别诊断。将此症分为冲动性、压力性或充盈性尿失禁也很有用。

暂时性尿失禁

暂时性尿失禁在年轻人中少见,但在老人中却常见,故对老年人应经常考虑。只需诊断和治疗引起暂时性尿失禁的疾病便可。如不治疗,暂时性尿失禁有可能变成持续性的,但是不能仅凭尿失禁时间长就认为是慢性的。

有症状的尿路感染是暂时性尿失禁的一个原因,特别在年轻女性,当排尿困难和尿急很严重以至于病人来不及上厕所时就排尿。活跃的女性出现持续的排尿困难时,即使尿检阴性及已予足够的雌激素治疗,可能患有沙眼衣原体引致的尿路感染。应进行检查或给强力霉素治疗。在老年人,无症状的尿路感染常见得多,常不会引起尿失禁。

萎缩性尿道炎和阴道炎在绝经后女性常可引起下尿路症状。萎缩性阴道炎造成尿道的上皮和粘膜下层变薄,从而导致局部刺激和粘膜防护丢失。萎缩性尿道炎引起的尿失禁通常以尿急为特点,偶有烧灼痛。用雌激素伴或不伴孕激素治疗(参见第238节)。

饮酒和用药(表215-1)是老年人暂时性尿失禁的主要原因。

精神性疾病引起尿失禁尚未很好研究,但老年人可能比年轻人少见。首先是针对精神疾患,常常是抑郁症或终身的神经官能症进行干预。在谵妄病人,一旦引起谵妄的病因被识别和治疗,尿失禁减轻。

排尿量过多的原因有大量液体摄入、使用利尿剂(包括咖啡因和酒精)及代谢性异常(如高血糖症、高钙血症)。夜间排尿过多的疾病如心衰、外周静脉功能不全、低白蛋白血症及药物引起的外周水肿等可导致或加重夜间尿失禁。

活动受限限制了病人上厕所,可能由于躯体缺陷、身体被限制(如卧床或坐轮椅)或较细微可纠正的因素(如直立性或餐后低血压、足病、鞋子不合、视力损害、害怕跌倒)。如果活动情况不能改善,使用尿壶或床边的便桶可减轻或解决尿失禁。

粪便嵌塞尤在老年病人可引起尿失禁。其机制可能有刺激了阿片类受体或膀胱和尿道机械性障碍。粪便嵌顿常表现为冲动性或充盈性尿失禁症状,典型者伴大便失禁。去除嵌塞粪便可恢复排尿节制。

表 215-1 可引起尿失禁的药物

药物种类	举 例	可能作用
酒精	—	多尿、尿频、尿急、镇静、谵妄、不能活动
利尿剂	速尿、布美他尼（不是噻嗪类）、茶碱、咖啡因	多尿、尿频、尿急
抗胆碱能药	抗组胺药、苯扎托品、双环胺、丙吡胺、苯海索	尿潴留伴溢出、谵妄、粪便嵌塞
对精神起显著作用的药物		
抗抑郁药（tricyclic）	阿米替林、甲丙咪唑	抗胆碱能样作用、镇静
抗精神病药	氟哌啶醇、硫利达嗪	抗胆碱能样作用、镇静、强直、不能活动
镇静及催眠药（长效）	地西洋、氟西洋	镇静、谵妄、不能活动
麻醉镇痛剂	阿片类	尿潴留、粪便嵌塞、镇静、谵妄
α -肾上腺素能阻断药	哌唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪	尿道松弛和压力性尿失禁（女性）
α -肾上腺素能兴奋剂	减轻鼻腔充血剂（麻黄碱）	前列腺张力增加、尿潴留（男性）
钙通道阻滞剂	硝苯地平、地尔硫草	逼尿肌收缩力下降、尿潴留、外周水肿引起夜尿、粪便嵌塞
长春新碱	—	尿潴留
前列腺素兴奋药	米索前列醇	尿道松弛和压力性尿失禁
血管紧张素转换酶抑制剂	卡托普利、苯那普利、赖诺普利、依那普利	咳嗽（可能促使或加重压力性尿失禁）

长期尿失禁

如果处理了暂时性尿失禁的原因之后仍有尿液漏出，必须考虑下尿路原因导致的长期尿失禁（表 215-2）。下尿路的功能不良通常在老年人和年轻人是类似的，虽然老年人很少发生痿或逼尿肌顺应性损害。

逼尿肌过度活跃（膀胱不自主收缩）是老年人尿失禁主要的尿路原因，在年轻人也常见。特点是尿频且突然。急于排尿来得很突然。漏出的量多为中等到大量，夜尿和夜间尿失禁常见，骶骨的感觉和反射存在，肛门括约肌的自主控制功能完好。排尿后的残余尿量通常较少，若残余尿量 $> 50 \sim 100\text{ml}$ 则提示流出道梗阻（但在梗阻早期残余尿可为零）、巨大膀胱憩室、尿液贮在一膀胱突出中（女性）或逼尿肌过度活跃但收缩力受损（DHIC）。

表 215-2 引起长期尿失禁的下尿路原因

尿流动力学诊断	某些神经源性原因	非神经源性原因
耻骨膀胱肌过度活跃	多发性硬化 脑卒中 帕金森病 阿尔茨海默病	尿道梗阻或功能不全 膀胱炎 膀胱癌 膀胱结石
流出道功能障碍	前列腺全切除术* 下运动神经元损害 (罕见)	尿道活动过度 (1 型和 2 型压力性尿失禁) 括约肌功能不全 (3 型压力性尿失禁) 前列腺手术
流出道梗阻	脊柱损害伴逼尿肌-括约肌协同失调 (罕见)	前列腺肿大 前列腺癌 膀胱巨大突出 前尿道狭窄 膀胱颈悬吊术后
耻骨膀胱肌活动地下	椎间盘受压迫 神经丛疾病 手术损伤 (如前后的切除术) 自主神经病 (如来自糖尿病、酒精中毒、维生素 B ₁₂ 缺乏)	特发性 (常见于女性) 慢性流出道梗阻

* 其他前列腺手术很少引起神经源性尿失禁。

老年人逼尿肌过度活跃可同时伴有膀胱收缩力下降引起 DHIC。DHIC 伴尿急、尿频、尿流率慢、明显残余尿和膀胱小梁形成，男性可有类似前列腺疾病表现而女性可表现为压力性尿失禁。由于 DHIC 时膀胱收缩弱，尿潴留常见并可干扰膀胱松弛治疗。

流出道功能不全是年轻女性尿失禁的最常见原因，老年女性尿失禁的第二大原因。流出道功能不全表现为压力性尿失禁：在咳嗽、笑、弯腰或提重物等增加压力的动作时尿液即流出（膀胱无收缩）。通常由于骨盆肌肉或韧带松弛。另一较少见的原因是括约肌本身缺陷，多因手术损伤造成，但也可由于尿道萎缩，甚至站立或静坐尿也会漏出。尿潴留没有流出道功能不全也可出现压力性的尿液漏出。男性的压力性尿失禁通常是由于前列腺全切除术后括约肌损伤引起。

流出道梗阻是男性尿失禁的第二个最常见原因，但大多数有梗阻的男性无尿失禁。常见的原因包括良性前列腺增生、前列腺癌和尿道狭窄。女性很少发生流出道梗阻，但可见于早先因尿失禁动过手术或膀胱巨大突出致使脱垂和排尿时尿道扭曲和扭伤。无论男女如发生继发性的逼尿肌过度活跃会引起冲动性尿失禁，而如果意外发生逼尿肌功能代偿失调则出现充溢性尿失禁。

神经系统疾病导致梗阻必定与脊柱损伤有关。脑桥排尿中枢（图 215-1）可

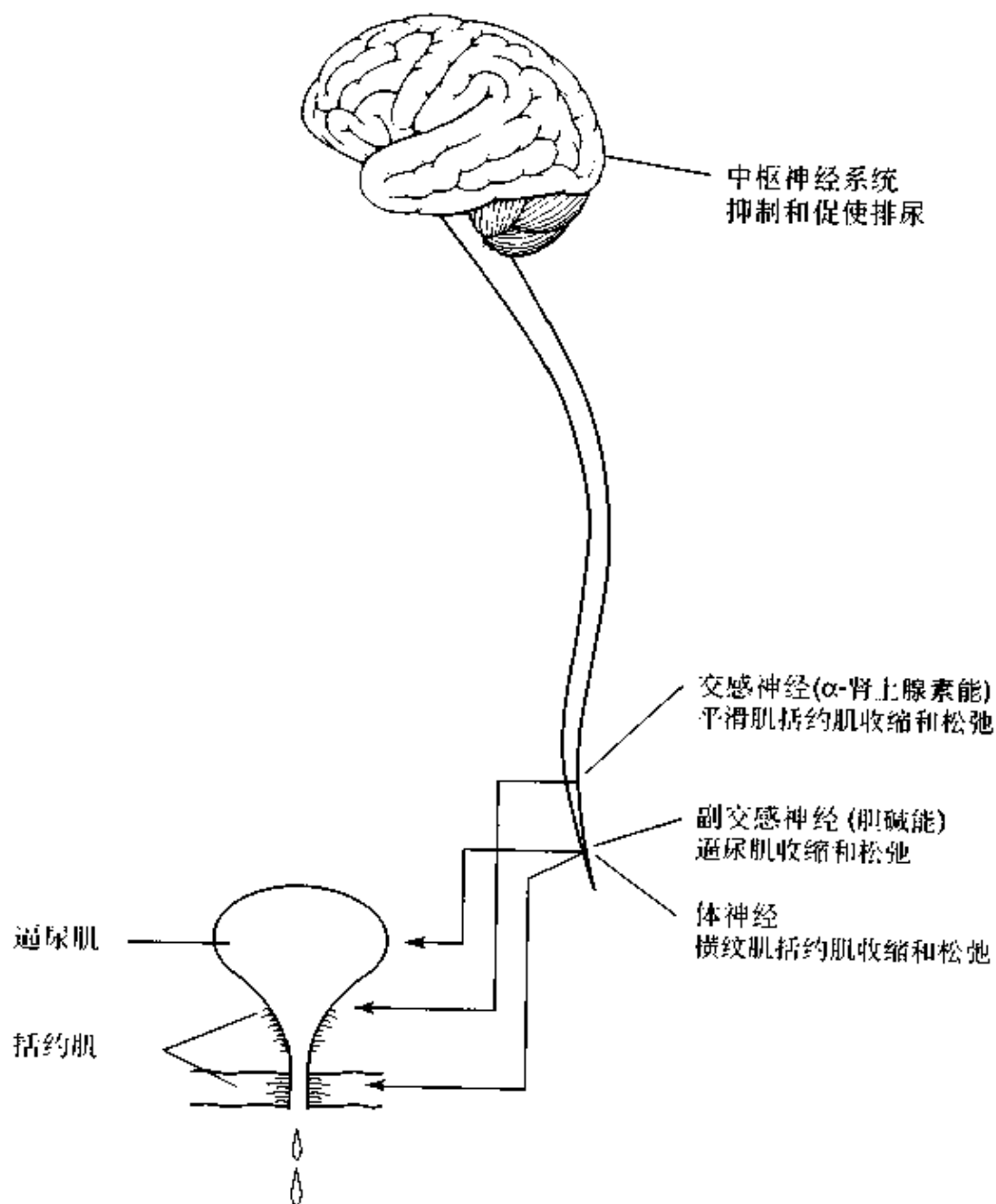


图 215-1 膀胱收缩与尿道括约肌松弛协同时发生正常排尿。中枢神经系统在合适的时间前抑制排尿，并协调和促使尿从膀胱排出以开始和结束排尿。交感系统通过胃下神经传出的 α -肾上腺素能神经使平滑肌括约肌收缩。副交感系统通过盆底神经传出的胆碱能神经使膀胱逼尿肌收缩。体神经系统通过阴部神经传出的胆碱能神经使横纹肌括约肌收缩。

令流出道松弛协同膀胱收缩，若其传递途径被打断，将引起逼尿肌-括约肌协同失调。当膀胱收缩时，流出道不松弛反而收缩，导致严重的流出道梗阻，伴明显的小梁和憩室形成，膀胱变形呈“圣诞树”样；肾盂积水；以及肾衰。

逼尿肌活动低下也可引起尿潴留和充溢性尿失禁，发生于约 5% 的尿失禁

者。发生原因有支配膀胱的神经受损（如椎间盘受压迫和肿瘤累及）或是糖尿病、恶性贫血、帕金森病、酒精中毒及脊髓痨引致的自主神经病。在慢性流出道梗阻的男性病人，逼尿肌可被纤维结缔组织代替，此时即使梗阻解除膀胱也不能排空。女性的逼尿肌活动低下往往是特发性的。

重度逼尿肌活动低下的症状（如尿急、尿频、夜尿）可与逼尿肌过度活跃相似，开始治疗前必须排除尿潴留。老年女性常见程度较轻的膀胱活动低下。虽然轻度活动低下不会导致尿失禁，但若同时存在引起尿失禁的其他原因时会使治疗复杂。

老年人的功能问题（如环境、精神状况、活动情况、灵敏度、医疗因素、动力）常与下尿路功能障碍并存。这些因素可对长期尿失禁起作用但很少导致尿失禁。

诊断

排尿日记由病人或其照料者记录 48~72 小时，包括每次排尿和发生尿失禁时的尿量和时间（表 215-3）。排尿日记是评价的最重要手段之一。它可提供引起尿失禁原因的线索，并有助于制定治疗计划。

表 215-3 一个尿失禁病人的排尿日记记录

日期	时间	尿量 (ml)	病人干或湿	估计漏出的尿量	备注
1/14	3:30pm	245	湿	很少	
	5:45pm	215	干		
	7:55pm	155	干		
	10:00pm	155	湿	15ml	听到自来水声后发生大便
	10:10pm	35	干		
1/15	2:55am	275	干		
	5:45am	305	干		
	7:20am	205	干		
	9:30am	?	干		
	11:00am	205	干		
	12:30pm	185	干		
	1:20pm	245	干		
	3:15pm	165	湿		
	5:40pm	175	湿	很少	
	8:00pm	220	湿	很少	听到自来水声后发生
	10:05pm	135	干	很少	

尿急并不是一个提示逼尿肌过度活跃的敏感或特异的症状，而急迫的排尿欲望（突然有急于排尿的感觉，不管随之漏出尿液的量和间隔时间）则是。病人有急迫的排尿欲望后是否出现尿液漏出以及漏出量多少根据膀胱容量、警觉的结

果、到厕所的距离、病人的活动度以及是否能克服伴随括约肌松弛。对无警觉而急迫排尿的病人（常称之为反射性或无意识尿失禁），在未做增压动作时尿突然流出，几乎都是由逼尿肌过度活跃所致。

尿频（>7次/日）的原因可能有：抢先解尿的习惯、充盈性尿失禁、感觉的尿急、膀胱稳定但顺应性差、抑郁、焦虑、或尿生成过多（如糖尿病、高钙血症、或液体摄入过多）。相反的，尿失禁者会严格限制液体摄入，因此即使存在逼尿肌过度活跃也不常排尿。

夜尿应该量化，有时会有误解（如睡眠10小时的人排2次尿可能正常，但对睡眠4小时的人来说不正常）。一般说来，年轻人在睡前排出每天摄入的大部分液体，而很多健康的老年人则在夜间排出。夜尿的原因有尿量过多、睡眠障碍或膀胱功能不全（表215-4）。把膀胱最大功能定义为排尿日记上的单次最大尿量，它可提供重要的线索：若病人大部分夜间排尿量比膀胱最大功能小得多，则说明存在睡眠问题（病人因为醒着所以排尿）或膀胱问题。不管是何原因，夜尿常常是可治的。

梗阻和刺激症状不是良性前列腺增生或膀胱流出道梗阻的特异症状，尤其在老年男性。大约有1/3因梗阻症状而需行前列腺切除术的男性实际上并没有梗阻，其实他们有逼尿肌过度活跃，手术治疗非但不能改善反而有可能加重。前列腺疾病症状评分可用来评估症状的严重程度，但是不能用来筛选或诊断良性前列腺增生（参见第218节）。

体格检查很重要，可用于排除引起暂时性尿失禁的原因、发现严重的原来的疾病和引起长期尿失禁的原因、评价合并症及功能情况。神经系统检查有助于识别谵妄、痴呆、脑卒中、帕金森病、脊髓压迫症神经疾病（自主神经病或末梢神经病）。另外，还应检查是否有脊柱变形或凹陷，提示 dysraphism、膀胱扩张（说明膀胱无力或流出道梗阻）和压力性尿失禁。

直肠指检检测粪便嵌塞、肿块、前列腺结节、骶骨反射及臀部皱褶对称性。触诊可了解前列腺的大小，大小与流出道梗阻的相关性差。直肠检查的其他内容其实是一详细的神经泌尿系检查，因为尿道外括约肌和肛门括约肌的都是受同样骶神经根（S2~S4）支配。将一手指伸入病人的直肠，当病人有意识地收缩和放松肛门括约肌时检查其运动神经支配。另一只手放在病人腹部检查腹部的紧张度，它与括约肌收缩类似。很多神经系统完好的老年病人不能有意识地收缩括约肌。但是括约肌收缩良好表明脊髓没有病变。通过检查肛门收缩（S4~S5）和球海绵体肌反射（S2~S4）可进一步检测运动神经功能。但是，如果未引出这些反射（特别是肛门收缩）并非一定是病理性，而如果这些反射存在也不能排除逼尿肌活动低下（如由于糖尿病神经病变）。最后，传入神经功能通过会阴部的感觉来检查。

所有尿失禁的女性均应进行盆腔检查。盆腔肌肉松弛可造成膀胱突出、阴道

后疝、直肠突出或子宫脱垂。前壁膨出但后壁正常提示膀胱突出，而后壁膨出则提示直肠突出或阴道后疝。除非严重（脱垂引起尿道扭结造成梗阻），盆底肌肉松弛很少引起尿失禁。除膀胱突出可有逼尿肌过度活跃，而没有膀胱突出时也可出现压力性尿失禁。

应检查阴道了解是否有萎缩性阴道炎的征象，其特点是粘膜变脆、瘀点、毛细血管扩张或阴道糜烂。阴道萎缩（不伴尿失禁）的特征性是皱褶消失和粘膜薄而亮。细胞学的成熟指数显示 100% 的基线旁细胞提示萎缩，但不一定是萎缩性阴道炎。

压力试验如能正确操作，敏感性和特异性均 > 90%。试验进行时病人的膀胱充盈，尽可能取直立位，两腿展开，会阴部放松，然后使劲咳嗽一次。咳嗽开始尿即漏出，并随咳嗽终止而停为阳性结果。可发生假阴性结果。若病人未放松、膀胱未充盈、咳嗽不够强，或有巨大膀胱突出的女性取直立位进行试验。延迟或持续尿漏出表明有逼尿肌过度活跃（由咳嗽触发）而不是流出道功能不全。当病人突然有排尿欲望时进行该试验可造成假阳性结果。

排尿观察可提供关于膀胱和尿道功能的很多信息。如果不可能观察，可用一尿流机器（尿流计）或便携式声音监测器（如家庭中用来监测婴儿房间的）测定尿流率。排尿过程中病人应将手放在腹部检查紧张度，特别是在怀疑有压力性尿失禁及打算手术治疗时，因为腹部紧张表明有逼尿肌无力，手术后有可能出现尿潴留。

排尿后残余尿量可通过插管或超声测定。排尿后的残余尿量加上排出的尿量可用来估计整个膀胱的容量，并粗略膀胱本体感受。排尿后残余尿 > 50 ~ 100ml 提示膀胱无力或流出道梗阻，但低于此值不能排除这两个诊断，尤其是病人急于排尿或排尿两次。

实验室检查

应检查尿液分析以及尿素氮和肌酐水平。分不清的病人应测定电解质，有排尿困难时应作尿培养，如排尿记录表明多尿应测定血清葡萄糖和钙的浓度（在患病、营养不良的病人要测定白蛋白以便于计算游离钙水平）。

无菌的血尿、耻骨上或会阴部不适、或膀胱癌的高危病人（如新近发生的无法解释的尿急或冲动性尿失禁、与工业染料接触）均应进行尿细胞学或膀胱镜检查。

如果引起尿失禁的原因不能确定，应考虑尿流动力学检查。尽管其真正作用尚有争议，但当诊断不确定可影响治疗、当经验性治疗失败想尝试其他方法、或是当打算进行手术时，仍有理由进行多道的尿流动力学试验。

治疗

逼尿肌过度活跃的治疗从简单开始，如治疗外周水肿、调整液体摄入的时间和量、或在床边准备一便桶。但是，关键的治疗是行为治疗。膀胱的再训练方

案, 包括抑制急迫排尿的技术, 能够延长排尿的间隔时间。例如, 一位病人每 3 小时失禁一次, 其训练方案为白天每 2 小时排尿一次, 而在这 2 小时之间要抑制急于排尿的欲望。一旦病人能够白天控制排尿保持连续 3 天, 则排尿间隔可延长 1/2 小时, 依此进行, 直到达到满意的结果或可节制排尿。还可加上生物反馈治疗, 但其效果未明确。

在无法进行再训练方案的病人, 可采用一种迅速排尿的技术。它可使收容机构中的老年人尿失禁的频率降低高达 50%。每隔 2 小时询问病人是否需要排尿, 陪同回答是的病人去厕所, 并在排尿后正性加强 (避免负性加强)。在无反应的病人不应进行迅速排尿。

如排尿日记表明是夜尿和夜尿性尿失禁, 应明确其原因 (表 215-4)。心衰引起的多尿应当减少利尿剂的用量。压力梯度袜及白天抬高下肢可能对不伴心衰或低白蛋白血症 (如静脉功能不全) 的外周水肿有效。不是由于外周水肿引起的多尿可能对调整液体摄入、在傍晚时或晚间早一些服用快速作用的利尿剂有效。逼尿肌活动过度同时收缩能力下降及仅在高容量时引发杂乱收缩的病人, 在睡觉前插管去除残余尿, 增加膀胱的功能容积, 可能会恢复节制排尿和睡眠。

表 215-4 夜尿的原因

尿量过多	呼吸困难
与年龄有关的夜尿	抑郁症
摄入液体或酒精过多或太晚	药物 (如咖啡因、短效催眠药如三唑仑)
服用利尿剂、咖啡因、茶碱	酒精
外周水肿	膀胱和下尿路功能障碍
心力衰竭	膀胱容量小
低白蛋白血症	逼尿肌过度活跃
外周血管疾病	前列腺疾病
药物 (如吲哚美辛、硝苯地平)	充盈性尿失禁
睡眠障碍	膀胱顺应性下降
失眠症	感觉的尿急
疼痛 (如关节炎)	

药物治疗可增进行为治疗的效果, 但不能取代行为治疗, 因为药物通常不能消除杂乱收缩 (表 215-5)。如果尿失禁发生在可预测的时间, 可预防性应用起效快的药物 (如羟丁宁)。有时小剂量联合使用两种具互补作用的药物 (如羟丁宁和丙咪嗪) 可增加疗效, 减少不良反应。有些药物可经膀胱内使用, 但仅限于能自行插管的病人。所有的膀胱松弛药均可引起尿潴留。在其他疗法无效的尿失禁病人 (如 DHIC) 及间歇性插管可行的病人, 有意识地引发尿潴留和间歇性地插导尿管可能有用。

表 215-5 治疗逼尿肌过度活跃的药物

药 物	机 制	剂 量 [*]
羟丁宁(oxybutynin)	平滑肌松弛和抗胆碱能结合	7.5~20mg/d(2.5~5mg 口服, 3~4 次/d)
丙胺太林	抗胆碱能	22.5~150mg/d(7.5~30mg 口服, 3~5 次/d) [†]
双环胺	平滑肌松弛和抗胆碱能结合	30~60mg/d(10~20mg 口服, 3 次/d)
Tolterodine	M ₃ 毒蕈碱拮抗剂	2~4mg/d(1~2mg 口服, 2 次/d)
丙咪嗪	抗抑郁药	10~100mg/d(10~25mg 口服, 1~4 次/d)
多虑平	抗抑郁药	10~75mg/d(10~225mg 口服, 1~3 次/d)
硝苯地平	钙通道阻滞剂	10~90mg/d(10~30mg 口服, 1~3 次/d)
地尔硫草	钙通道阻滞剂	30~270mg/d(30~90mg 口服, 1~3 次/d)
黄酮哌酯(泌尿灵)	平滑肌松弛	300~800mg/d(100~200mg 口服, 3~4 次/d) [‡]

^{*} 每种药物通常分次服用, 仅抗抑郁药可每天服用一次。

[†] 更大的剂量偶能耐受和有效; 应在空腹时服用。

[‡] 某些非对照研究报道高达 1200mg/d 的剂量有效且副反应能耐受; 但还没有随机对照研究证实任何剂量的疗效。

增加膀胱成形术将一部分的肠管或胃与膀胱结合可提高其弹性从而增加膀胱容量。此疗法可用于难治性逼尿肌反射亢进的严重病例, 尤其是膀胱收缩顺应性差的病人。体质虚弱的病人为反指征。

难治性尿失禁病人可能需要尿垫和特制的内衣。有很多产品, 并可根据病人的选择定制。阴茎套管可能对有些男性有帮助, 但常引起皮肤破损、降低恢复节制排尿的动力, 对阴茎小或卷缩的男性可能不可行。新型的体外收集器具可能对女性有效。逼尿肌过度活跃的病人不推荐使用尿道内插管, 因为插管常可加剧收缩。如果必须要插管(如为了让顽固性逼尿肌过度活跃病人的褥疮愈合), 应使用小的气囊以减少刺激和防止尿液从管周漏出。如果膀胱痉挛持续存在, 可使用羟丁宁。老年人应当避免使用抗胆碱能不良反应较明显的药物(如颠茄栓剂)。

流出道功能不全可因肥胖病人减轻体重、治疗相关疾病(如萎缩性阴道炎, 咳嗽)和有时植入子宫托而减轻。盆腔肌肉锻炼(如 Kegel 锻炼法)常有效, 特别是在有压力时锻炼。病人必须收缩盆腔的肌肉而不是大腿、腹部或臀部的肌肉, 常需要再次教导, 生物反馈法可能有用。在年龄<75 岁的女性, 治愈率达 10%~25%, 有效率在此基础上再加 40%~50%, 尤其是有动力、按照指导进行锻炼、接受书面指导和/或随访的病人。>75 岁的女性能否达到相似的疗效不知道。

子宫托有不同的尺寸和形状, 对希望延迟手术或手术有高风险性的病人可能有用。避孕隔膜可加重年轻女性的压力性尿失禁。塞子有时对老年女性有用。更新型的器具也可得到。

非药物的其他治疗包括调整上厕所和液体摄入的方案以保持膀胱内尿量少于

漏出的阈值。此法常适用于老年女性,因其括约肌功能不全常较轻微,是萎缩引起。

使用 α -肾上腺素能兴奋剂(如苯溴丙胺太林 25~75mg,每日2次)可能有效,尤其在雌激素同时应用。这些药物对括约肌本身功能不全的女性有效(见下文)。丙咪嗪 10~25mg,每日1~4次适用于压力性和冲动性尿失禁且没有体位性低血压的病人。

其他治疗方法失败或无法接受时,可能需要手术以矫正尿道活动过度。与其他膀胱颈悬吊术相比,前阴道缝合术治愈压力性尿失禁的效果较差。很多老年女性不能耐受 Marshall-Marchetti-Kranze 术,它需长时间的腹部手术及术后恢复时间延长。另一种从耻骨上进行的方法,即 Burch 阴道悬吊术,手术范围较小,可矫治阴道前壁松弛,且成功率很高。但是,在有些阴道活动度不够和容量不足的女性,此方法可加重阴道后壁薄弱,导致痛性尿淋漓和尿潴留。阴道膀胱颈悬吊术(如 Pereyra、Stamey 和 Raz 法)是相对比较小的手术,但其效果常不如 Burch 法持久。另一种方法(耻骨阴道悬吊术)常用于括约肌本身功能不全,其致病率较高,除了矫正尿道活动过度,更多可能发生慢性尿潴留。

针对括约肌功能不全的其他治疗方法,特别是在前列腺切除术后男性,包括植入一个人工的括约肌。根据病人的选择,大约 70% 的病人恢复了有节制的排尿,剩下的病人中,大多数每天只需 1~2 块尿垫,但有 20%~40% 的病人需要再次手术或修正。另一种方法是在尿道周围注入膨胀剂。使用戊二醛交联的小牛胶原,短期的好转或治愈率在女性可达 50%~95%,但在男性疗效要差得多。虽然使用膨胀剂很有吸引力(注入只需局部麻醉,短时间就能完成),但是通常需要多次注射才能成功。在年龄>75 岁病人中的使用经验有限,有发生尿潴留(常需要插导尿管)的危险。

在男性如所有其他干预措施均失败时,阴茎套管、阴茎钳、阴茎鞘(如 McGuire 假体,类似于运动支持物)或自行粘附的鞘(特别如衬有多聚凝胶或纤维素)可能有用。有为女性应用尿液收集的器具。薄型的超强吸收的多聚凝胶尿垫更容易吸收压力性尿失禁时漏出的少量的尿液。正在研究的电刺激是用于女性的一种有希望的疗法。

男性流出道梗阻用 α -肾上腺素能阻滞剂(如哌唑嗪 1~2mg,每日2~4次;特拉唑嗪 1~10mg/d;多沙唑嗪 1~8mg/d)治疗可缓解症状,改善排尿后残余尿、流出道阻力和尿流率。

5 α -还原酶抑制剂非那雄胺(保列治)5mg/d 可缩小前列腺的体积,但症状的改善要延迟数月后。有些研究者建议联合应用 α -肾上腺素能阻断剂,但这方面的证据尚缺。

如果症状持续存在,可采用经尿道切除前列腺(TURP)或耻骨上或耻骨后前列腺切除术。其他方法(如膀胱颈切口双侧前列腺切除)使得手术减压可行,甚至最虚弱的病人。

尿道支架是一种有希望的非药物干预措施,但缺乏长期随访资料。不良反应包括支架移动和尿急(常于数周或数月后消失)。有希望的经尿道的新技术包括微波高温治疗、激光治疗及针刺摘除,但缺乏长期的资料。

女性有巨大膀胱突出的病人往往需要手术,如果同时存在尿道活动过度还应施行流出道悬吊术。如果有膀胱颈部功能不全或尿道关闭压力 $<10\text{cm}$ 水柱,可能需采用不同的手术方法以免引起括约肌功能不全。原发性的膀胱颈部梗阻容易矫正,甚至是体质最虚弱的病人。尿道远端狭窄可予扩张或雌激素治疗。如果存在尿道口狭窄,有必要进行更广泛的干预,另外扩张可反复进行。然而,大多数扩张的女性并没有尿道狭窄但其逼尿肌活动低下,对这类病人,扩张常常无助,反而有害。

逼尿肌活动低下的处理是减少残余尿、消除肾盂积水(如果存在)和预防尿路毒症。首先,插管给膀胱进行 $\geq 7\sim 14$ 天的减压,同时去除损害逼尿肌功能的可能因素(如粪便嵌塞、药物的不良反应)。

如果减压不能完全恢复膀胱功能,加强排尿技术可能有帮助:两次排尿或作 Crede 动作(排尿时在耻骨上施压)或 Valsalva 动作。在抗胆碱能药物(如三环类抗抑郁药)引起膀胱收缩不良有不能停药的病人,乌拉胆碱 $40\sim 200\text{mg/d}$ 分次服用有时有用。应监测残余尿以便若乌拉胆碱无效即可停用。

如果减压后逼尿肌无收缩,那么任何干预措施似都无效,病人应予间歇性插管或是放置尿道内导管。经常有症状性尿路感染或有心脏瓣膜异常或有矫形假体的病人,行间歇性插管治疗时可能应当给予抗生素或扁桃酸乌洛托品预防尿路感染;但这种预防方法对尿道内置管的病人无效。如果间歇插管在机构中进行,应采取无菌措施而不只是清洁,因为在这种环境下细菌的流行和致病力均很强。

第216节 肌肉神经源性疾病

正常的尿液控制和排出是平滑肌、骨骼肌、大脑控制和自主神经系统复杂相互作用的结果。先天性和后天性的肌肉和神经疾病(参见第215节和第262节)可造成尿贮存或控制失调、尿停潴、感染、结石(参见第221节)和肾脏损害。

神经源性膀胱

由于先天性异常、损伤或大脑、脊髓或膀胱病变及流出道的局部神经支配发生病变,所引起的膀胱功能障碍。

神经源性膀胱的活动度可以是低张性(弛缓性)或痉挛性(收缩性)的。

病因学

低张性(弛缓性)神经源性膀胱多由局部神经损伤(骶髓)引起。常见的先天性病因有脊髓脊膜突出、丝端综合征或脊髓(包括马尾)的其他损伤。

痉挛性(收缩性)神经源性膀胱通常由脑或骶以上脊髓的损伤引起。最常见的后天性原因有横位脊髓炎或外伤性脊髓横断造成的脊髓损伤,可导致截瘫或四肢瘫痪。

低张性和痉挛性神经源性膀胱源于以下疾病:梅毒、糖尿病、脑或脊髓肿瘤、脑卒中、椎间盘破裂以及脱髓鞘性疾病或变性疾病(如多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症)。

低张性和痉挛性膀胱常见膀胱和膀胱流出道部(膀胱颈或外侧尿路括约肌)的收缩不协调,特别在痉挛性膀胱。任一类型的神经源性膀胱均可发生伴有肾脏损害的膀胱输尿管反流。

症状和体征

低张性膀胱通常无痛、膀胱弛缓、膨胀及持续有少量尿液漏出(充盈性滴尿)。急性脊髓损伤造成的低张性功能障碍可持续数日、数周或数月(休克期),然后发生持久性张力减低、痉挛或膀胱功能改善。与此相反,其他疾病(如肿瘤)引起的低张或痉挛症状则发展缓慢。

慢性低张性神经源性膀胱常发生尿路感染。尿路感染可继发于尿路结石。在脊髓损伤的病人,由于活动减少,伴尿钙排出增多和尿淤积而形成尿路结石。尿路结石和尿淤积易发生尿路感染。

高位脊髓(胸和颈部)损害引起的痉挛性膀胱可自发排空造成尿失禁(冲动性尿失禁)膀胱自主排空的效果取决于膀胱的力量、尿道阻力及膀胱收缩与流出道松弛的协调性。

诊断

一系列的影像学检查,如静脉尿路造影(排泄性尿路造影)、超声、膀胱造影和尿道造影检查有助于评价神经源性膀胱继发的损害和疾病进展,并可显示尿路结石。膀胱尿道镜检查可确定膀胱流出道梗阻的程度。在低张性膀胱恢复期进行系列的膀胱内压描记检查,可提供逼尿肌功能能力指数,进而表明康复前景。排尿流率的尿流动力学测定、括约肌的肌电图以对尿道压力图检查,均有助于诊断。

治疗

虽然完全恢复不多见,但给予积极而适当的治疗可得到很好的结果。区分低张性和痉挛性神经源性膀胱很重要,因其治疗方法不同。

低张性膀胱,特别是由急性脊髓损伤引起时,应立即建立持续插管引流或间歇性插管,以防止膀胱过度膨胀和随之发生的感染和逼尿肌损害。

痉挛性膀胱的处理包括阴茎套管引流。持久性的尿残留和膀胱颈或尿道挛缩可能需要至少一次经尿道切除术,男性病人或可行外括约肌切开术以减少膀胱流出道阻力和尽量使之排空。电刺激膀胱、骶神经或脊髓的方法尚在试验中。

低张性和痉挛性膀胱药物治疗的目的是改善膀胱的贮存、排空和控制。解痉药或抗胆碱能药(如氯化羟丁宁 5mg、盐酸丙咪嗪 50mg, 或溴化丙胺太林 15mg, 每日 2~4 次, 成人剂量)常可减轻或消除逼尿肌的痉挛状态和不自主收缩。副作用包括口干和便秘。括约肌协同失调(逼尿肌和膀胱出口肌群的协同活动失调)可对 α 交感神经阻滞剂(如磺甲酸多沙唑嗪、盐酸酚苄明、盐酸哌唑嗪、盐酸特拉唑嗪)有效, 可能会产生体位性低血压。口服药氯化乌拉胆碱 50mg, 每日 2~4 次很少用于成人低张性膀胱, 它可刺激副交感神经和相应的副作用。苯丙醇胺和丙咪嗪可改善括约肌功能。

持久性尿改道很少适用, 但在肾功能恶化或因社会因素、痉挛及四肢瘫痪无法进行满意的连续性或间歇性膀胱引流时, 应考虑使用。持久性上尿路改道最好用回肠或结肠通道。持久性耻骨上膀胱造口有时可提供足够的引流, 但不理想, 因它改变了膀胱的组织学, 病人易发生感染、结石形成, 偶尔会引起移行细胞或鳞状细胞癌。皮肤的膀胱造口术(膀胱开口在前腹壁)使用体外器具而无需体内插管, 对无上尿路损害的儿童是一种方便的控制排尿的方法。

其他必要的措施包括持续监测肾功能, 控制尿路感染, 大量摄入液体, 早期活动, 经常变换体位, 限制饮食中的钙含量以防形成结石。有些病人可通过手术植入人工括约肌以控制尿失禁。

巨膀胱综合征

(膀胱扩张综合征)

对常见于女孩的此综合征的了解很少, 表现为大膀胱、壁薄、光滑, 没有明显膀胱流出道梗阻。

所见症状与尿路感染有关, 常见膀胱输尿管返流。膀胱排空时作静脉尿路造影检查可见上尿路正常, 而膀胱尿道造影可能显示返流和上尿路明显扩张。输尿管再植和膀胱成形术可能有效, 然有的病人用药物治疗, 间歇性插管减少容作尿改道, 一般采用回肠或结肠通道方法。

输尿管功能障碍

输尿管平滑肌或神经分布异常可引起输尿管节段性或全扩张及梗阻。而巨型输尿管(严重的单侧或双侧输尿管扩张)不会引起梗阻或返流。由于某段输尿管的平滑肌连续性中断或神经冲动传导障碍(动力缺失节段)而致节段性蠕动传递缺陷, 其上方输尿管可能发生扩张和相对性张力缺乏。预后取决于近段输尿管神经肌肉是否完整。手术治疗。

第 217 节 梗阻性尿路疾病

(尿路梗阻)

尿路的结构或功能改变妨碍了正常尿流,
有时可导致肾功能不全(梗阻性肾病)。

梗阻性尿路疾病在任何年龄都很常见。有 4% 的病人在尸检中发现存在肾盂积水(一种肾脏病变的结果), 男女性别分布一样。梗阻性尿路疾病更常见于年龄 >60 岁的男性, 因为良性前列腺增生和前列腺癌的发生率增加。在美国, 每 1000 人中有 2 人因梗阻性尿路疾病住院。

病因学和病理生理学

梗阻性尿路疾病可分为急性或慢性, 部分或完全性, 以及单侧或双侧性的。可发生于从肾小管(管型、结晶)到尿道外口的任何水平(表 217-1), 结果导致腔内压增高, 尿瘀积, 尿路感染和结石形成。

表 217-1 梗阻性尿路疾病的原因

尿路腔内的机械性梗阻

- 尿酸结晶(肾小管)
- 尿石形成(肾盂或输尿管)
- 血凝块(肾盂或输尿管)
- 肾乳头(肾盂或输尿管)
- 真菌球(肾盂或输尿管)

功能性或解剖上异常

- 输尿管肾盂或输尿管膀胱连接功能障碍, 膀胱颈功能障碍
- 狭窄: 包茎, 尿道口狭窄, 鞘膜包茎
- 息肉(输尿管)
- 憩室(尿道)
- 前瓣膜或后瓣膜异常(尿道)
- 神经源性疾病或药物(膀胱)
- 骑跨伤(尿道)
- 骨盆骨折(尿道)

固有的肿块或突起的压迫

- 血管: 动脉瘤, 血管畸形, 腔静脉后输尿管, 产妇卵巢静脉血栓性静脉炎
- 胃肠道: 克罗恩病, 憩室炎, 阑尾脓肿, 肿瘤(包括胰腺), 脓肿, 囊肿
- 后腹膜: 纤维化(特发性的, 手术, 药物引起的), 结核, 类肉瘤病, 淋巴瘤, 转移性肿瘤, 淋巴肿大, 血肿, 盆腔脂肪过多症
- 女性生殖系统: 妊娠, 子宫脱垂, 肿瘤, 脓肿, 卵巢冠纵管囊肿, 输卵管卵巢脓肿
- 其他: 尿道周围脓肿, 良性前列腺增生

男性尿道梗阻可由良性前列腺增生、前列腺癌、慢性前列腺炎伴纤维化、异物、膀胱颈收缩或先天性尿道瓣膜引起。尿道和尿道口狭窄可以是后天性的也可以是先天性的。女性罕见尿道梗阻,但可继发于肿瘤、放疗、手术或使用泌尿道器械(通常是反复扩张)发生。

梗阻性肾病(肾功能不全、肾衰或小管间质损害)可由于腔内压增高、局部缺血或常常伴发尿路感染。炎症性 T 细胞和巨噬细胞浸润、对反流尿 Tamm-Horsfall 粘蛋白的自身免疫反应以及血管活性激素可能也参与对肾脏的损害。

病理学表现为集合管和远端肾小管扩张以及慢性小管萎缩,而肾小球的损害轻微。梗阻性尿路疾病不出现尿路扩张可发生于后腹膜肿瘤或纤维包裹集合系统;病变较轻,肾功能无损害,发生尿路梗阻 3 天之内;集合系统顺应性相对较差不易扩张。有 2% 的儿童可发生梗阻性尿路疾病,常有先天性尿路异常。

症状和体征

症状和体征随梗阻性尿路疾病梗阻的部位、程度和发病缓急而不同。

由于膀胱、集合系统或肾包膜扩张而引起的疼痛常见。上输尿管和肾盂病变可引起腰部疼痛或触痛,而下输尿管梗阻导致的疼痛可放射至同侧的睾丸或阴唇。急性完全性输尿管梗阻(如输尿管结石)可引起剧痛。肾下垂或液体负荷(如喝啤酒、静脉尿路造影中使用的放射造影剂产生渗透性利尿)后造成的急性扩张产生间歇性疼痛,因尿生成量增加至超过通过梗阻部位的尿流速率水平出现。部分或缓慢发生的梗阻性尿路疾病(如输尿管肾盂连结部位梗阻、肾盂肿瘤),典型的无疼痛或疼痛轻微。成人输尿管肾盂梗阻若未疑及可导致肾盂积水。腰部可扪及肿块,尤其在婴幼儿发生大量肾盂积水。

在无休克、溶血性尿毒症综合征或急进性肾小球肾炎时出现无尿高度提示梗阻性尿路疾病。虽然任何肾脏疾病都可引起尿量减少,无尿最常发生于完全性双侧梗阻性尿路疾病。尿量正常或甚至多尿并不能排除部分性尿路梗阻。

除了肾小球滤过率下降,肾脏浓缩功能和钠的重吸收损害可引起夜尿或多尿。单侧尿路梗阻且对侧肾脏正常时,血浆肌酐浓度常接近正常,无尿和急性肾功能衰竭罕见。肾功能的丧失可能是由于自主神经兴奋介导的血管或输尿管痉挛。

其他临床表现包括高血压、继发于 IV 型肾小管酸中毒高钾血症以及盐的丢失造成细胞外液容量减少。

在无症状的长期梗阻性尿路疾病病人,尿液分析可正常或发现白细胞或红细胞。但完全性或严重的部分性双侧梗阻性尿路疾病可导致急性或慢性肾功能衰竭。

诊断

在所有的不明原因肾功能不全的病人都应考虑到梗阻性尿路疾病。病史可能会提示有良性前列腺增生或癌前病变或尿石形成的症状。

如提示有膀胱颈梗阻时(如耻骨上疼痛、膀胱可被扪及或老年男性不明原因的

肾衰),应先行膀胱插管。如果怀疑有尿道梗阻(如狭窄、瓣膜),为进一步查明可能的原因及前列腺和膀胱病变的严重性,应行膀胱尿道镜和膀胱尿道造影检查。

腹部超声是大多数病人首选的检查(参见第 214 节),因避免放射造影剂可能引起过敏和中毒的并发症。但是,如果在诊断中仅考虑到轻微标准(集合系统显影),假阳性率可达 25%。联合应用超声检查、腹部 X 线平片,必要时 CT 可诊断出 >90% 的梗阻性尿路疾病病人。

通过检测到患侧肾脏阻力指数增大(反映肾脏血管阻力增大),多普勒超声检查通常可诊断单侧尿路梗阻。

在静脉尿路造影、放射性核素肾脏扫描或逆行造影检查技术前,应给予病人适当的利尿剂(如速尿 0.5mg/kg 静脉注射)进行利尿,以检查肾盂积水的程度和排空时间的相对延长。

静脉尿路造影能明确尿路梗阻的部位,可检测伴随的病变情况(如以前感染引起的肾盏变钝,乳头坏死),假阳性率非常低。但静脉尿路造影操作麻烦且需放射造影剂。静脉尿路造影主要用于存在鹿角型结石或多发性肾囊肿或肾盂旁囊肿(超声和 CT 通常不能从肾盂积水中鉴别囊肿或结石时);当 CT 不能明确梗阻的水平时;怀疑急性尿路梗阻是由结石、脱落的乳头或血凝块引起时筛查尿路梗阻。急性梗阻性尿路疾病时可不扩张集合系统,但若存在机械性梗阻因素(如结石),可定位。

顺行或逆行肾盂造影通常用于解除尿路梗阻,而不是用来诊断。但是,当病史强烈提示功能性或解剖学异常时,即使没有肾盂积水,排空时间延迟也可证实之。单脱水可延长排空时间。当肾盂造影检查显示一个肾脏无功能时,放射性核素扫描能查明肾脏灌注情况及明确功能性肾实质。

因背部或腰部疼痛检查发现有肾盂积水但没有尿路梗阻的证据时,可进行无创性利尿后的肾造影检查。如果肾图结果阴性或不明确但病人有症状,应进行灌注压流量检查,经皮插管进入扩张的肾盂,随后以 10ml/min 的速度向肾盂内注入液体。如果存在梗阻性尿路疾病,那么由于尿流的显著增加,在肾脏扫描时可使放射性同位素的清洗速率减慢,在静脉尿路造影中显示集合系统进一步扩张,或在灌注中肾盂的压力升高 >22mmHg。

肾图或灌注检查引起的疼痛与病人起初的主诉相似,可解释为阳性结果。而果灌注检查阴性,那么疼痛可能不是肾脏引起的。两种检查的假阳性和假阴性结果均常见。

预后和治疗

大多数病例可被纠正,但治疗不及时可导致不可逆的肾脏损伤。

预后视引起尿路梗阻的病变情况及是否存在尿路感染而不同。一般来说,输尿管结石引起的急性肾衰是可逆的,肾功能可充分地恢复。而在慢性进行性的梗阻性尿路疾病,肾功能不全可以是部分或不可逆的。当及时给予充分的治疗时,肾

功能的预后较好。

治疗包括采用药物(如前列腺癌的激素治疗)、器械(如内镜、碎石)或手术排除梗阻。如肾功能受损、尿路感染持续或疼痛明显,应对肾盂积水进行迅速引流。对严重的梗阻性尿路疾病、尿路感染和结石(参见第 221 节)可能需行暂时性引流。经皮技术可用于大多数病例。下尿路梗阻可能需行导尿管引流或作尿流改道。对某些病人可内置猪尾巴输尿管导管作急性或长期引流。必须对尿路感染和肾衰进行积极治疗。

有疼痛和利尿后肾图阳性的病人,应考虑手术治疗。而对无症状病人在利尿后肾图阳性但肾功能正常或利尿后肾图阴性的无需治疗。

第 218 节 前列腺疾病

良性前列腺增生

(良性前列腺肥大)

尿道周围前列腺的良性腺瘤样增生,导致不同程度的膀胱流出道梗阻。

确定良性前列腺增生患病率的主要困难在于缺少共同的定义。根据尸检,经组织学诊断为良性前列腺增生的患病率在 31~40 岁的男性中为 8%,51~60 岁的男性增加到 40%~50%,年龄>80 岁的男性发病率超过 80%。根据临床标准,即前列腺容积>30ml 和国际前列腺症状评分高,在 55~74 岁没有前列腺癌男性中良性前列腺增生的患病率为 19%。而如果用前列腺容积>30ml、评分高、最大尿流率<10ml/s 和排尿后残余尿容量>50ml 作为标准,其发病率仅 4%。

病因学和病理生理学

病因不明,可能与随年龄引起的激素改变有关。前列腺尿道周围区域内出现的多发性纤维腺瘤样结节可能源自尿道周围腺体,而不是发生在真正的纤维肌性前列腺(外科包膜),后者被不断生长的结节挤到一旁。增生可累及前列腺侧壁(侧叶增生)或膀胱颈下缘组织(中叶增生)。组织学上该组织是腺体,间有不同比例的纤维基质。

当前列腺部的尿道管腔受损时,尿液流出逐渐受阻,同时有膀胱逼尿肌肥大、小梁形成、小房形成和憩室。膀胱排空不完全引起尿淤积,易发生感染,膀胱(见下文慢性前列腺炎)和上尿路有继发性炎症变化。尿淤积易形成结石(参见第 221 节)。长期梗阻,即使是不完全性梗阻,亦能引起肾盂积水并损害肾功能。

症状、体征和诊断

因膀胱排空不完全和快速再充盈引起进行性尿频、尿急和夜尿。尿流和力量变小,出现排尿踌躇和间断。继而可能出现排空不完全的感觉,尿末淋漓,几乎持续发生充盈性尿失禁或完全尿潴留。尽力排尿可引起前列腺尿道和膀胱三角的表浅静脉充血,血管破裂出现血尿。长期逼尿、不活动、受寒、使用麻醉药、抗胆碱能药和拟交感神经药或饮酒,均可加速发生急性完全性尿潴留。症状可用美国泌尿科协会七个问题的症状评分进行定量的检查(表 218-1)。

表 218-1 美国泌尿科协会对良性前列腺增生的症状计分

在过去的 1 个月左右	从不	5 次中 < 1 次	< 50%	大约 50%	> 50%	几乎全部
排尿后有膀胱未完全排空感觉的频率	0	1	2	3	4	5
排尿后 2 小时内再次排尿的频率	0	1	2	3	4	5
排尿时停顿又重新开始数次的情况的频率	0	1	2	3	4	5
觉得难以推迟排尿的频率	0	1	2	3	4	5
尿流细弱的频率	0	1	2	3	4	5
必须很费劲才能排尿的频率	0	1	2	3	4	5
从晚上上床到早上醒来,通常需起床排尿几次?	0	1	2	3	4	≥ 5
美国泌尿科协会症状计分 = 总计_____						

直肠指检前列腺常肥大,橡皮样质地,中沟往往消失。但直肠指检查出的前列腺大小有可能被误导。直肠检查小的前列腺,可能已足够大引起梗阻。体检时可扪及或叩到膨胀的膀胱。

根据前列腺的大小和梗阻程度,30%~50%的良性前列腺增生的病人可有前列腺特异抗原中度升高(参见第 233 节前列腺癌)。男性有轻度或中度良性前列腺增生症状常无需进一步检查。

症状较严重或有血尿或有尿路感染时,应由泌尿科医生进行进一步检查。静脉尿路造影可见输尿管末端部分向上移位(鱼钩状),和增大前列腺一致的膀胱底部缺损。长期梗阻可引起输尿管扩张和肾盂积水。排尿后经尿道插管行膀胱镜或超声测定残余尿量,置管可进行初步引流,从而稳定肾功能和适当控制尿路感染。血清前列腺特异抗原升高时,有指征作经直肠超声检查,可评价前列腺大小并有助于选择合适的手术进路,及鉴别膀胱颈挛缩、慢性前列腺炎和其他梗阻现象。在确定采用治疗前,应避免使用器械检查,因会加重梗阻、造成外伤和感染。

前列腺变硬及触痛提示前列腺炎而硬如石头的结节状前列腺通常提示癌,或有时是前列腺结石。

治疗

当良性前列腺增生伴有由于膀胱流出道梗阻造成的尿路感染或氮质血症时,最初应采用内科治疗,直接针对稳定肾功能,停用抗胆碱能药和拟交感神经药以及消除感染。晚期的膀胱流出道梗阻宜采用尿道或耻骨上导尿管引流。慢性梗阻扩张的膀胱应慢慢减压,以避免发生梗阻后利尿。一些有轻度或中度梗阻症状的病人,使用 α -肾上腺素能阻滞剂如特拉唑嗪可改善排尿。5 α -还原酶抑制剂非那雄胺可缩小前列腺的体积,一段时间内(数月)改善排尿,特别适用于前列腺很大(>40ml)的病人。所有这些病人均应避免使用抗胆碱能药和麻醉药,以免引起梗阻。

最后的治疗是手术。虽然术后通常能保留性能力和节制排尿,但大约有5%~10%的病人会出现一些术后的问题。经尿道电切(TURP)前列腺是最多采用的手术方法。较大的前列腺(常>75g)可能需要采用耻骨上或耻骨后进路开放的手术,从外科包膜中摘出腺瘤样组织。阳痿和尿失禁的发生率比经尿道电切前列腺手术要高得多。所有手术方法都要求术后导尿管引流1~5天。其他外科方法包括尿道内支架、微波热疗法、高强度超声热疗法、激光切除、电汽化疗法以及射频蒸汽疗法,它们的效果尚未确定。

前 列 腺 炎

急性细菌性前列腺炎的特征为寒战、高热、尿频和尿急、会阴部和下背部疼痛、不同程度的排尿梗阻症状、尿痛或烧灼感、夜尿,有时有肉眼血尿,常有关节痛和肌痛。前列腺有触痛,局部或弥漫性肿胀和变硬,当从直肠轻轻扪诊时有温热感。有诊断意义的实验室检查包括尿液分析发现脓尿,尿培养阳性,偶尔血培养可阳性。前列腺分泌物培养通常可发现大量的细菌性病原体(最常见是肠道的革兰氏阴性菌)。因可能会导致菌血症,故在给予适当的抗生素,达到足够的血浓度之前不应按摩急性炎症性的前列腺。由于急性前列腺炎后很快会伴发膀胱炎,故通过膀胱尿培养常可查到细菌性病原体。

治疗包括一般的支持治疗如卧床休息、止痛、大便软化及水化。开始给予氟喹诺酮一天两次通常有效,可持续用到培养和药敏结果出来。如果临床效果满意可继续使用,共用约30天以预防慢性细菌性前列腺炎。如怀疑有脓毒症,在知道细菌敏感试验结果之前,应静脉使用包括革兰氏阳性和阴性菌的广谱抗生素(如氨苄青霉素和庆大霉素联合使用)。如果临床疗效满意,可继续静脉给药直到病人24~48小时无发热,随后改口服治疗。如出现完全性尿潴留,宜作耻骨上膀胱造口进行膀胱引流,而不是尿道插导尿管(可引起菌血症)。罕见发生前列腺脓肿,常需手术治疗。

慢性细菌性前列腺炎的症状多种多样,但其特征是在前列腺分泌物中同一病原体引起的反复尿路感染。有的病人可以没有症状,仅在抗生素治疗间期反复出

现杆菌尿。但大多数病人有下背部和会阴部疼痛、尿急和尿频以及排尿疼痛。累及阴囊内容物会出现局部明显不适、肿胀、红斑及剧烈触痛(参见第 219 节附睾炎)。直肠指检时,前列腺可有中度触痛及不规则的变硬或变软,但没有特征性的表现。可有大量分泌物。可发现大量常聚集成簇的白细胞和充满脂肪的巨噬细胞(卵圆形脂肪小体),但细菌性前列腺炎与非细菌性前列腺炎白细胞的数无区别。

最常见的病原体是革兰氏阴性杆菌,但肠球菌和衣原体也可见于慢性感染。口服氟喹诺酮治疗比甲氧苄啶-磺胺甲噁唑更有效,通常一天两次,使用 4~12 周。慢性细菌性前列腺炎经常复发,常用第二疗程的抗生素治疗。氟喹诺酮是首选的治疗。

慢性非细菌性前列腺炎较细菌性前列腺炎常见。其病因未明。症状与慢性细菌性前列腺炎相似,前列腺分泌物中白细胞和卵圆形脂肪小体常增多。但罕见尿路感染的病史。诊断需作下尿路定位包括尿道、膀胱和前列腺分泌物的培养排除细菌性病原体。

热坐浴、抗胆碱能药物和定期前列腺按摩(特别是充血性前列腺炎)可缓解部分症状。抗生素不能缓解症状,但非甾体类抗炎药可能有帮助。

前列腺痛是见于年轻男性的一种非感染非炎症性情况。症状与前列腺炎类似。尿或前列腺分泌物检查通常没有感染或炎症的征象。给予经验性和支持治疗。

精囊炎(精囊的炎症)可引起无痛性血性精液。这种少见的感染不可能通过培养技术诊断。偶尔在经直肠超声下抽吸,可证实精液中的血源自精囊。治疗是支持疗法。

第 219 节 阴茎和阴囊疾病

男性外生殖器异常可造成心理紊乱,有时很严重(参见第 261 节肾脏和泌尿生殖系统缺陷中的阴茎与尿道及睾丸与阴囊)。

阴 茎 疾 病

(参见第 164 节及第 233 节的阴茎癌)

龟头包皮炎(龟头和包皮的弥漫性炎症)常见病因系未作包皮切除男性的包皮下产生细菌性和酵母菌感染所致。这类炎症易引起尿道口狭窄、包茎、嵌顿包茎和癌。龟头包皮炎通常被有经验的检查者疑及而诊断。此病的治疗是改善卫生,有时用抗真菌药。有并发症或反复发作及顽固的病例可能有指征作包皮环切术。

干燥闭塞性龟头炎是在龟头顶端附近和尿道口周围出现的一片发硬的泛白

区,常引致尿道口狭窄。是慢性炎症的后果。可在表面使用抗菌药和抗炎药。严重病例可能需作尿道口切开术或外科成形修复术(尿道口成形术)。

Queyrat 增殖性红斑是一片边界清楚的红色区域和天鹅绒样色素沉着,通常出现于龟头或冠状沟,常发生于未作包皮切除的男性。这种癌前病变在组织学上可能与 Bowen 病一致,但仅局部侵袭。应考虑活检。治疗包括 5% 氟尿嘧啶霜、局部切除或激光治疗。并需严密随访。

罕见的感染性阴茎病变包括结核、真菌性阴茎疾病、带状疱疹。

阴茎异常勃起

疼痛,持久的阴茎异常勃起,不伴性要求和性兴奋。

阴茎异常勃起的机制不明,可能与血管和神经支配异常有关。盆腔血管血栓形成最为常见。阴茎异常勃起可继发于性活动过长、白血病、镰状细胞病或镰状细胞特质及其他血液病、盆腔血肿或肿瘤、脑脊髓病(如梅毒、肿瘤)、或生殖系统感染和炎症(如前列腺炎、尿道炎或膀胱炎),特别是并发膀胱结石时。有些药物可引起阴茎异常勃起(如氯哌三唑酮、氯丙嗪、安眠酮、哌唑嗪、甲磺丁脲、某些降压药、抗凝药和皮质类固醇类)。勃起功能障碍的注射疗法也可引起阴茎异常勃起(参见第 220 节)。

海绵体完全性血栓罕见,常仅含有类似机油状的浓稠暗色静脉血,海绵体和龟头一般不累及。

预后和治疗

除非治疗及时且有效,性功能恢复差。一般说来,治疗比较困难,有时无效。雌激素类药物无效。直接在阴茎体内应用血管活性药物对有的病例(特别是由于治疗阴茎勃起功能障碍引起的)有效。神经源性阴茎异常勃起可通过连续性马尾麻醉或脊髓麻醉得以缓解。阴茎体可用大号针头(12 号或 16 号)插入,抽空或灌注进行减压,但通常又会重现肿胀。在龟头和海绵体之间,用活检针头造瘘已有成功。在一侧或双侧海绵体隐静脉之间建立半永久性分流,或海绵体与海绵体之间的分流,可在一段时间内消肿,足以重建盆腔循环。应当治疗有关的病因如镰状细胞病的内科治疗,可能会缓解阴茎异常勃起。

Peyronie 病

海绵体鞘的纤维化引起包绕海绵体的筋膜挛缩,与 Dupuytren 挛缩不同,造成勃起阴茎弯曲和勃起疼痛。

病因不明。见于成年男性。挛缩往往造成勃起阴茎弯向患侧,有时引起勃起疼痛,可能妨碍性交插入。纤维化可扩展到海绵体,使远处发生肿胀。

经过数月病情可能会自行缓解。轻度 Peyronie 病并不引起性功能障碍,无需

治疗。

治疗效果难测。手术切除纤维组织和代之以补片可能有效,也有可能形成瘢痕和加重病情。局部注射维拉帕米或强效皮质类固醇可能有效,但口服皮质类固醇无效。为帮助力量,可能需植入假体。

阴囊疾病

(参见第 265 节病毒感染中的流行性腮腺炎的并发症)

阴囊疾病可能是由于阴囊壁或其内容物的炎症、外伤(见下文)、睾丸或附睾肿瘤、或累及阴囊内容物或邻近结构的机械性异常(参见第 261 节肾脏和泌尿生殖系统缺陷中的睾丸扭转)。

阴囊脓肿可并发睾丸附睾炎(见下文附睾炎),尤其当治疗被延误后。有的脓肿会自行破溃,但大多数需手术治疗,通常作睾丸切除术并引流。

尿道狭窄和憩室可能伴有脓肿形成,表现为阴囊肿胀、疼痛和红斑,以及尿液外渗到阴囊和会阴部。常需切开、引流以及抗生素治疗,但仅在严重的伴有脓肿的病例需要经耻骨上膀胱造口作尿流改道。持久性狭窄用扩张或内镜(内尿道切开术)通常有效。在困难或复发性病例,可通过内镜植入一永久性支架。有时需作开放手术。

水囊肿是一种常见的阴囊内肿块,是由于鞘膜内无菌液体生成过多(睾丸及其附件炎症)或吸收减少(精索或腹膜后淋巴管或静脉堵塞)而大量积聚造成。通常表现为无痛性阴囊肿胀,能透光。有的男性因有肿块而感到疼痛或不适。大多数病例没有炎症的征象,但附睾炎炎症性水囊肿可出现疼痛。水囊肿可以是先天性的。持续性有症状的水囊肿治疗是手术(水囊肿切除术)。抽吸仅是临时措施,但抽吸同时注入硬化剂可能有效。抽吸有引起继发感染的危险。

脓囊肿不是无菌的,通常是严重附睾炎的并发症(见下文)。

血囊肿(鞘膜内的血液积聚)常继发于外伤。与水囊肿不同,血囊肿为疼痛性肿胀,并且不透光。如果血囊肿大且经保守治疗未能吸收或伴有白膜被膜撕裂时应行手术治疗。

精囊肿(精子囊肿)常发生于睾丸的上极,邻近附睾,表现为阴囊的囊性肿块。大的精囊肿难与水囊肿鉴别,因它也呈囊性,无痛且能透光。超声检查有助于诊断。精囊肿变大和出现症状时宜作手术切除。

腹股沟疝可扩展到阴囊腔隙内。应与水囊肿或血囊肿进行鉴别。腹股沟疝时,在肿块的上方扪不到精索,而在水囊肿和血囊肿时,在肿块上方常可扪及正常的索状物。当病人躺下时肿块经常可回缩。根据定义,水囊肿属先天性的腹股沟疝(睾丸鞘膜内的持久性突起)。建议手术治疗,因病变可能继续发展并可能发生嵌顿和绞窄。

精索静脉曲张(是大静脉的集丛,常见于左侧阴囊,扣之像“蠕虫囊”)在直立位时出现,而在仰卧位时消失。治疗相关的不育症(参见第 245 节)或有症状的精索静脉曲张(如疼痛或阴囊发胀)有手术指征。

阴囊淋巴水肿可能由腹部淋巴管或静脉受压迫、腹腔内肿瘤、肝硬化腹水、丝虫病或 Milroy 病(特发性淋巴水肿)引起。表现为阴囊的无痛性肿大。治疗可采用阴囊悬吊,严重病例也可能需作切除和阴囊成形术。

附睾炎

睾丸附睾炎(附睾和睾丸的炎症)可能是伴有前列腺炎或尿道炎的尿路感染的并发症,淋病后遗症,前列腺手术并发症,或继发于留置导尿管感染的结果。表现为疼痛有触痛的肿胀伴阴囊水肿和红斑。常为革兰氏阴性菌和沙眼衣原体。在美国结核性附睾炎、梅毒瘤和真菌病(放线菌病、芽生菌病)现已罕见,除非是免疫功能受损(如 HIV 感染)的病人。

急性细菌性附睾炎常常是菌尿、细菌性尿道炎或前列腺炎的并发症,可单侧性或双侧性。其特征性表现是阴囊的发热、疼痛和肿胀。体检发现患侧附睾整个或部分肿胀、变硬、红斑及明显触痛,有时可累及邻近的睾丸。当炎症累及输精管,就发生输精管炎;当整个精索都被累及,就诊断为输精管炎。尿培养通常可识别感染的微生物。在<35 岁的男性,大多数由性传播病原体引起,特别是淋球菌和沙眼衣原体。这些男性中的大多数表现为尿道炎。<30 岁的病人还必须与睾丸扭转(参见第 261 节肾脏和泌尿生殖系统缺陷)鉴别。大多数>35 岁的病例由革兰氏阴性大肠杆菌引起。这些男性出现脓尿,感染尿,有泌尿系统异常或近期接受过泌尿科操作。应进行泌尿生殖道检查。

非细菌性附睾炎和睾丸附睾炎原因不明,但并不少见。可能继发于逆行外渗。尿检一般正常,尿和前列腺液培养阴性。症状与细菌性附睾炎相似。

治疗

治疗包括卧床休息、阴囊提升、使用冰袋、止痛和口服抗生素 7~10 天。如果怀疑有脓毒症,可静脉用氨基糖苷类或第三代头孢菌素直到知道感染微生物及其药敏。培养对决定充分的治疗重要。通常无需手术引流,除非出现脓肿、脓囊肿或睾丸梗死。一般说来,应当进行仔细的泌尿科检查,但是患性传播性附睾炎的病人很少需泌尿系解剖学检查。

继发于难治性慢性尿道炎或前列腺炎的复发性细菌性附睾炎,有时作输精管结扎术(输精管切除术)有效。有时慢性附睾炎需切除附睾以缓解症状,但有的病人术后仍有不适症状。必须一直携带导尿管的病人容易发生复发性附睾炎和睾丸附睾炎。伴有结构异常的复发性病例应考虑行预防性的双侧输精管切除术。耻骨上膀胱造口或制定自行插导尿管方案可能有用。

非细菌性附睾炎的治疗与此类似,但抗生素治疗无效。局麻下作精索神经阻

滞可缓解症状。

生殖器外伤

虽然阴茎或阴囊可发生贯通伤和刺穿,但严重的损伤更常见于皮肤或生殖器的挤压和撕裂伤。例如,睾丸损伤常继发于斗殴(如踢打)。工人或农业工人中撕裂伤发生在当衣服夹入机器内时。阴茎的撕裂伤还可由各种器件(如阴茎环、吸尘器的夹等)或性交时过度损伤引起。

撕裂的皮肤应予以保存,冷藏和尽快重新用上。清创术要慎重。必要时行植皮术。即使阴茎完全断裂也有可能成功地重新接上。

当整个阴囊均被撕脱时,治疗是将睾丸尽可能埋在大腿或下腹部皮肤内,以求能保持生成精子和激素的功能。该手术通常是可行的,因为睾丸的血供与生殖器皮肤的血供不同,但精索必须完好无损。

枪弹伤和其他贯通伤需进行清创和引流。小的血肿和血囊肿可由于阴囊外伤引起,可保守治疗。而睾丸的白膜包膜破裂时通常要紧急外科探查和修复。

第 220 节 勃起功能障碍

(阳痿)

指性交时不能达到或维持满意的勃起。

阳痿这个名词已被较少侮辱性的勃起功能障碍所代替。在美国估计有 1000 万~2000 万年龄>18 岁的男性患有此症。在年龄 40~70 岁的男性其发病率为 52%,并随年龄而增多。但是,男性可在其一生中都具有性生活,虽然射精量和射精力度以及肌肉张力会下降,年龄的增长并非都会引起勃起功能障碍,即使到 70 或 80 高龄。

病因学

勃起功能障碍可为原发性(此男性从未能达到或维持勃起)罕见,几乎总是由心理因素引起(对性的罪恶感、对性关系的恐惧、抑郁、重度焦虑),少数由生物性因素所致(通常伴睾酮水平低和下丘脑-垂体-性腺轴的障碍)。继发性勃起功能障碍见于曾经能达到和维持勃起但不再有此功能的男性。这些病例中 90% 以上有器质性疾病。

勃起功能障碍的主要原因是血管病变,其他重要的致病原因包括激素病变、药物应用和神经性疾病。任何原因引起的勃起功能障碍可导致继发性的心理问题从而使之复杂化。勃起功能障碍可与境遇、地点、时间、特定伴侣、感到竞争性威胁或

自尊心受损有关。心理因素可能伴器质性疾病,不能忽视,每个病例必须考虑到这一点。它们可能是勃起功能障碍的原因或结果。

血管病变 引起勃起功能障碍的主要血管病变类型有阴茎动脉的动脉粥样硬化疾病,静脉流出阻抗不足(静脉渗漏)或两者皆有。随着年龄增长及相关疾病(如动脉粥样硬化、高血压),动脉血管扩张和平滑肌弛张降低,进入阴茎的血流减少。静脉渗漏使血液在勃起时难以在阴茎内保留。促进动脉粥样硬化的疾病(如糖尿病、吸烟、高血压)增加了勃起功能障碍的发病率。关于血管张力一些调节因素的新知识(如一氧化氮)可能会导致未来的治疗。

激素病变 激素问题(如催乳素升高、甲状腺功能减退和亢进、库欣综合征)可引起勃起功能障碍。虽然性腺功能减退(低睾酮和低生物活性睾酮)与性欲减退有关,但睾酮与勃起能力的关系尚不清楚。

药物使用 药物原因约占25%(表220-1)。

表 220-1 能引起勃起功能障碍的药物

类 别	药 物
降压药	
中枢作用的药物	可乐定, 萝芙木生物碱
利尿剂	所有的噻嗪类, 可能袂利尿剂, 安体舒通
神经节阻滞剂	六甲铵, 樟磺咪芬
肾上腺素能阻滞剂	胍乙啶, 心得安
假神经传递物质	美多巴
精神性药物	单胺氧化酶抑制剂, 三环类, 吩噻嗪, 苯二氮草类
中枢神经系统抑制药	镇静药, 麻醉药, 抗焦虑药, 酒精, 阿片制剂, 可卡因
其他	大剂量胆碱能阻滞药, 雌激素, 西米替丁, 抗癌药物

神经性疾病 神经性疾病(如脑卒中、颞叶癫痫、多发性硬化、感觉及自主神经功能障碍、脊柱损伤)常可引起勃起功能障碍。

经尿道切除前列腺的男性有40%会出现勃起问题。更广泛的切除前列腺手术可引起更多的勃起功能障碍。经尿道前列腺切除术后常可出现逆行射精(前列腺液逆向流至膀胱)。

诊断

全面的医学评估包括用药、饮酒、吸烟、糖尿病、高血压及动脉粥样硬化的病史,生殖器检查纤维带或斑块(Peyronie病),以及评估血管、激素或神经性疾病的体征。

实验室检查包括检测血糖、甲状腺功能和血清睾酮[总睾酮和生物活性睾酮(未与性激素结合球蛋白结合的睾酮)]。黄体生成素、卵泡刺激素和催乳素水平有助于诊断,仅靠总的睾酮浓度不足以诊断性腺功能减退。

病因不明时,夜间阴茎膨胀度(NPT)试验有一定的帮助,但在老年病人无用,因老年人 NPT 异常时可有勃起功能,而 NPT 正常时却不能勃起。NPT 常伴睡眠快速动眼相。夜间勃起测定可在以特殊的睡眠实验室进行。缺乏夜间勃起强烈提示有器质性原因。但是存在夜间勃起并不一定意味着醒时能勃起。

检查血管指数可能有帮助。例如阴茎压力-手臂压力指数(阴茎的收缩血压除以手臂上的收缩血压)可提示发生其他主要的血管事件(如脑卒中、心肌梗死)的危险性,甚至在无症状的病人。

对抑郁的筛查非常重要,因抑郁的表现并不总是很明显。Beck 抑郁评分或 Yesavage 老年人抑郁评分用于老年人很简单易用。还应了解人际关系。如果存在矛盾或与性伴侣交流有困难时,咨询指导会有好处。

治疗

病因明确的病例(如催乳素瘤、甲状腺功能减退),治疗应针对相关的疾病。

仔细的体格检查和必要的实验室检查之后,关键的第一步是消除患者的疑虑。对患者进行宣教以消除传统观念和误解。所有措施均应包括患者的性伴侣。将适当的治疗方式提供给患者,以便于患者及其伴侣进行选择。收缩环,可以是一金属或塑料环或带有撒扣的皮带(性工具商店有售称之 cock ring)对静脉渗漏的患者有帮助。但如果病人没有勃起,这些环无用。器质性勃起功能障碍的治疗包括使用一真空膨胀器,利用负压使血液流进阴茎,同时把皮带或环置于阴茎根部以保持勃起;此法适用于每周性交 1~2 次的稳定性关系病人。缺点是阴茎瘀斑、阴茎头冷及缺少自发性。

使用前列腺素 E_1 (alprostadil) 的阴茎注射疗法可使阴茎勃起平均持续约 60 分钟。副作用包括阴茎瘀斑、阴茎内出血及阴茎异常勃起(参见第 219 节)。医生应当将注射的量定在适当的水平以减少异常勃起的发生。病人可在家中自行注射。尿道内使用前列腺素 E_1 比阴茎注射较少发生阴茎异常勃起。

Sildenafil 是一种新型的口服药物。它通过增强一氧化氮对血管平滑肌的作用,增加阴茎的血流,从而促使勃起。它仅在性激起时才起作用,故可产生较正常的勃起反应。该药物必须在性生活前 30~60 分钟服用,服用硝酸盐的病人是反指征,大约 16% 的服用者出现头痛。

手术植入阴茎假体可重获勃起功能,但有麻醉、感染及前列腺功能不全的风险。一些研究未证实 α -阻滞药育亨宾宁碱较安慰剂更有效。此药对心理性勃起功能障碍有效,但高血压和肝功能不全使其效果不理想。

睾酮治疗性腺功能减退可明显地增强性欲。注射或经皮使用睾酮比口服好,因后者有引起肝功能不全明显的危险。不良反应包括红细胞增多症(增加脑卒中的危险性)、男性乳房发育、前列腺增大及水钠潴留。红细胞压积至少应每 3 月检查 1 次,并定期检查前列腺、前列腺特异抗原和肝功能。如果红细胞压积 $\geq 54\%$, 就应停用睾酮,而若病人要求继续用睾酮,那么应行静脉切开放血术。

治疗还应包括行为疗法和其他针对焦虑和抑郁的疗法以及心理咨询。必须考虑到性伴侣方面的问题(如萎缩性阴道炎、性安全)。勃起功能障碍并非不可避免或不能改变。

第221节 尿路结石

(结石;肾石病;尿石病)

在美国每年每1000个成年人中有1人因尿路结石住院,全部尸检中约1%发现有尿路结石。结石小到显微镜下的晶体颗粒,大到直径数厘米。一种大结石,称为鹿角状结石,形状像鹿角,实际上充填整个肾盂系统。

病因学和发病机制

在美国大约有80%的结石含钙,主要是草酸钙,5%是尿酸,2%是胱氨酸,其余的为磷酸镁铵(或感染性结石)。含钙结石的病人中有5%左右患有原发性甲状旁腺亢进症。其他罕见的原因有结节病、维生素D中毒、甲亢、肾小管酸中毒、多发性骨髓瘤、转移性癌肿以及原发性高草酸盐尿。尿液酸度增加使未解离的尿酸发生结晶形成尿酸结石。存在胱氨酸结石可诊断胱氨酸尿(参见第261节肾脏转运功能异常)。磷酸镁铵结石(鸟粪石)提示存在可分解尿素的细菌引起的尿路感染。必须将结石视作感染异物处理。与其他类型的结石不同,磷酸镁铵结石多见于女性。

发病机制与尿中存在促使形成结石的盐类过饱和的因素(如盐类排泄过多、尿液酸度、尿量减少)、预先形成的核心(如尿酸结晶和其他结石)以及结晶生成抑制物异常有关。特发性高钙尿症[男性尿钙 $>300\text{mg/d}$ ($>7.5\text{mmol/d}$),女性 $>250\text{mg/d}$ ($>6.2\text{mmol/d}$)]是一种遗传性疾病,见于50%有钙结石的男性和75%有钙结石的女性,在美国是钙结石的主要危险因素。低枸橼酸尿症[尿枸橼酸 $<350\text{mg/d}$ ($<1820\mu\text{mol/d}$)]单独存在或伴有其他疾病时,可促使结石形成,因为正常情况下枸橼酸能结合尿钙形成可溶性枸橼酸钙盐。

高草酸尿症[尿草酸盐 $>40\text{mg/d}$ ($>440\mu\text{mol/d}$)]可以是原发性的,或过量食用含草酸盐食物(如大黄、菠菜、可可、核桃、胡椒和茶),及各种肠道疾病(如细菌繁殖过度综合征、慢性胰腺或胆道疾病)或空回肠手术所致草酸盐吸收过多引起。病史和尿中草酸盐含量有助于病因的确定。

高尿酸尿症[女性尿尿酸 $>750\text{mg/d}$ ($>4\text{mmol/d}$)或男性 $>800\text{mg/d}$ ($>5\text{mmol/d}$)]时,尿酸结晶为草酸钙结晶物的生长提供核心。因为一般的实验室不能测定尿酸核心,这些病人往往被诊断为纯钙结石或钙和尿酸混合结石。高尿酸尿症大多由于过量摄入含嘌呤食物(如肉、鱼和禽类)。

症状和体征

虽然很多结石是无症状的,但结石常可引起疼痛、出血、梗阻及继发感染。当结石堵塞一个或数个肾盏、肾盂或输尿管时可出现背痛或肾绞痛。典型的肾绞痛通常为源自腰部或肾区的间歇性剧痛,沿输尿管行径向腹部放射,往往放射至生殖器区域和大腿内侧。膀胱结石可引起耻骨上疼痛。胃肠道症状(恶心、呕吐、腹胀及肠梗阻的临床表现)可能会掩盖尿路的原因。寒战、发热、血尿和尿频常见,特别是当结石通过输尿管时。输尿管结石引起急性肾绞痛时,受累的肾脏会暂时丧失功能,即使结石自发排出后。

诊断

单个钙结石的病人仅需有限的检查(如测定两次血浆钙浓度以了解是否有甲状旁腺亢进症,增加液体摄入量到 $>2\text{L/d}$,静脉尿路造影以查明是否有解剖学异常如髓质海绵肾)。仔细的饮食回顾以寻找可逆易患因素(如高蛋白饮食、补充维生素C或D)可能有帮助。不主张进行广泛的高钙尿症、高尿酸尿症或低草酸尿症的代谢的检查,因为在没有活动性结石病时,不应针对这些代谢异常的特异性治疗。

腰部或肋脊角压痛,腰或腹股沟部痛觉过敏,或生殖器区域疼痛但无明显的局部损伤提示结石引起肾绞痛。鉴别诊断包括阑尾炎、胆囊炎、消化性溃疡、胰腺炎、异位妊娠和壁间的动脉瘤。

尿液分析 即使有多个结石,尿仍可正常。肉眼血尿或镜下血尿常见。可有脓尿,伴或不伴细菌尿。结石可能有特征性的色泽和外观,尿沉渣中可检出各种结晶物,但结石的成分均应通过晶体学检查确定。唯一的例外是在浓缩酸性尿标本中查见胱氨酸的典型苯环晶体,强烈提示胱氨酸尿症。

影像学检查 绝大多数的尿路结石可在X线下显影。但纯尿酸结石、罕见的黄嘌呤结石、某些胱氨酸结石和某些基质结石(主要由蛋白质基质构成)能透过射线。肾实质内存在锥形的钙质沉着物可诊断为肾钙质沉着症,并提示有Ⅰ型肾小管酸中毒、结节病、维生素D过多症、库欣病、多发性骨髓瘤、甲状旁腺亢进症、转移性肿瘤或乳-碱综合征。肾脏超声检查可能有帮助。逆行尿路造影或静脉尿路造影可显示透光或不透光结石和梗阻的范围和程度。在急诊室检查急性的腰部或腹部疼痛时,不用造影剂的螺旋CT有助于查明结石、梗阻的程度或引起疼痛的其他原因(如主动脉动脉瘤、阑尾炎)。

预防

对结石病自然病史的研究显示第一次有钙结石排出的病人,1年时形成第二次结石的可能性是15%,5年时大约是40%,而10年时大约是50%。制定预防计划前需要测定尿中结石形成物质和临床病史,从获取和分析结石开始。在不足3%的病人,未发现有代谢异常。这些病人似乎不能耐受尿中能形成结石的盐类的正常含量。噻嗪类利尿剂、碱性钾及增加摄入液体量可降低结石生成率。

在高钙尿症的病人,噻嗪类利尿剂(如三氯噻嗪 2mg ,一日2次)可减少尿钙的

排泄和减轻草酸钙的过饱和,从而明显减少结石的生成。鼓励结石病人增加液体摄入量至 $\geq 3\text{L/d}$ 。若钾 $< 3.5\text{mEq/L}$,可用碱性钾来补充。给予低钙饮食和磷酸纤维素钠时应谨慎,因可能产生慢性负钙平衡。口服正磷酸盐的效果尚未仔细研究。在低枸橼酸尿症的病人,口服碱剂(枸橼酸钾 $25\sim 50\text{mEq/L}$,一日2次)可增加尿枸橼酸盐。

高草酸尿症病人的预防视病因而不同。小肠疾病的病人可给予低草酸盐、低脂饮食;钙负荷及消胆胺联合治疗。原发性高草酸尿症的病人,口服维生素 B_6 $5\sim 500\text{mg/d}$ 有效,可能是通过增加转换成乙醛酸(甘氨酸的速发草酸盐前体)的转氨酶的活性。

高尿酸尿症的病人应减少肉、鱼和禽类食物的摄入。如果饮食不能改变,别嘌醇 300mg 每日早晨口服可减少尿酸的生成。口服碱性药物(如枸橼酸钾 $40\sim 80\text{mg/d}$,分2~3次口服)使尿 pH 值提高到 $6\sim 6.5$ 以及增加饮水通常有效。

治疗

虽然有效的治疗能预防新结石的生成,但仅当病人伴有活动性代谢疾病(新结石形成,旧结石增大,尿砂排出)时才有指征给予内科治疗。单独的小结石,如不伴有感染或梗阻,无需特殊治疗。治疗分解尿素的细菌感染和任何代谢病因可能可避免外科手术。如果感染不可能根除,可能需长期的抑菌治疗。出现绞痛时可给予麻醉药(吗啡 $10\sim 15\text{mg}$ 或哌替定 100mg 肌注,每3~4小时1次)缓解症状,但解痉药的效果不满意。

震波碎石术(SWL)可使大多数有症状的肾盂或输尿管结石的病人免于手术。通常可作为直径 $< 2\text{cm}$ 的有症状结石的单一疗法。经皮肾石切除术和输尿管镜可分别用于摘除较大的肾或输尿管结石。嵌塞在肾盂或输尿管的结石可能需要震波碎石术或内镜去除,特别是当伴发感染时。整个输尿管径路的结石可通过内镜从低位(输尿管镜下)或高位(经皮)途径方法。如果结石小能完整地去除,可在输尿管镜直视下采用篮套。较大的输尿管结石,可用体内碎石术(电水压碎石术、激光碎石术,空气碎石术)将结石裂成碎片后取出。上尿路或下尿路的尿酸结石有时可通过长期的尿液碱化溶解,但其他结石不可能采用化学方法溶解。

第222节 肾 衰

(参见第251节肾脏疾病和糖尿病及第38节肾脏和电解质异常)

急性肾衰

肾功能迅速(数天至数周)持续减退(氮质血症)时出现的临床情况,少尿可有

可无。

分类和病因学

急性肾衰(ARF)可分为肾前性、肾后性和肾性。肾前性和肾后性病因(表 222-1)如果诊治得早,是有可能逆转的;某些引致急性肾小球血管性和小管间质性肾病的肾性病因,如恶性高血压、肾小球肾炎、血管炎、细菌感染、药物反应及代谢疾患(如高钙血症、高尿酸血症),也是可以治疗的。

表 222-1 急性肾衰的主要病因

类型和病因	举 例
肾前性	
细胞外液丢失	过度利尿, 出血, 胃肠道丢失, 跨细胞液体滞留(腹水, 腹膜炎, 胰腺炎, 烧伤)
心排量低	心肌病, 心肌梗死, 心包填塞, 肺栓塞
全身血管阻力降低	脓毒症, 肝衰
肾血管阻力增加	肝衰, 非类固醇抗炎药, 环孢霉素, 蒽霉素, 麻醉, 肾动脉堵塞, 肾静脉血栓形成
肾后性	
输尿管梗阻	内: 结石, 血凝块, 脱落的肾组织, 水肿, 癌肿 外: 癌肿, 后腹膜纤维化, 手术损伤输尿管
膀胱梗阻	机械性: 前列腺肥大或癌, 膀胱癌, 尿道狭窄或瓣膜神经源性; 抗胆碱能药物, 上或下运动神经元损伤
肾性	
急性肾小管损伤	缺血; 手术, 出血, 动脉或静脉堵塞, 非类固醇抗炎药, 血管紧张素转换酶抑制剂, 环孢霉素, 蒽霉素, 血红蛋白尿, 放射造影剂, 两性霉素 B 毒素: 氨基糖苷类, β -内酰胺抗生素, 两性霉素 B, 膦甲酸, 放射造影剂, 环孢霉素, 蒽霉素, 血红蛋白尿, 肌红蛋白尿, 重金属, 甲氨蝶呤, 顺铂 肾内沉淀: 高钙血症, 尿酸盐, 磺胺药, 无环鸟苷(阿昔洛韦), 骨髓瘤蛋白
急性肾小球肾炎	ANCA 相关: 新月体性肾小球肾炎, 结节性多动脉炎性, Wegener 肉芽肿 抗 GBM 肾小球肾炎: Goodpasture 综合征 免疫复合物型: 狼疮性肾小球肾炎, 感染后肾小球肾炎, 冷球蛋白血症性肾小球肾炎
急性小管间质性肾炎	药物反应(β -内酰胺, 非类固醇抗炎药, 环丙沙星, 噻嗪类利尿剂, 速尿, 西米替丁, 苯妥英, 别嘌呤醇), 肾盂肾炎, 肾乳头坏死
急性血管性肾病	血管炎, 恶性高血压, 血栓性微血管病, 硬皮病, 粥样斑块栓塞

ANCA = 抗中性粒细胞胞浆抗体; GBM = 肾小球基底膜

肾前性氮质血症约占 ARF 病因的 50% ~ 80%; 肾灌注不足的原因是由于细胞外液丢失或心血管疾病。肾后性氮质血症约占 5% ~ 10%; 泌尿系统排尿和集合部分的各种梗阻是其原因。ARF 的肾内在病因常与肾脏长时间缺血(出血、手术)或肾毒素有关。急性小管间质性肾炎和急性肾小球肾炎也可出现 ARF。

很多 ARF 病人可发现有不只一个病因。引发 ARF 与维持 ARF 的因素可能不同。

病理生理学

肾前性 少尿(尿量 < 500ml/d)的原因是 GFR 下降和钠、水重吸收增加, 是一种对循环血容量不足的正常反应。

肾后性 膀胱流出道梗阻可能是成年人尿排出突然中断(常是完全性的)的最常见原因。其病因包括良性前列腺增生、前列腺或子宫颈癌和后腹膜疾病。若发生氮质血症, 则必有双侧尿路流出道或仅一个有功能肾脏病人的单侧尿路流出道梗阻。较少见的尿路腔内病因有双侧肾结石、乳头坏死、凝血和膀胱癌, 腔外病因包括后腹膜纤维化、结直肠癌和其他恶性变。在小儿, 病因可能是尿路集合和排尿系统的先天性梗阻。

肾性 滤过减少的发生机制包括肾血流明显减少、肾小球通透性下降、细胞及间质肿胀导致肾小管梗阻或细胞碎片导致肾小管堵塞, 以及肾小球滤液扩散穿过受损的肾小管上皮。这些因素相互依赖, 但并非每个病人全都有这些因素; 而且它们在不同的病人中是不同的, 有时甚至在同一病人中也有不同。这些因素的重要性强烈提示原先统称的急性肾小管坏死作为基本异常表现是不适当的。

内皮素是一个减少肾血流量和 GFR 的强力的血管收缩因子, 肾血管对它非常敏感。抗内皮素抗体或内皮素受体拮抗剂可保护肾脏对抗缺血性 ARF。

肾小管结构的改变根据损害及其严重程度而不同, 但间质水肿和炎症总是存在。缺血时, 近端小管细胞的腔侧膜常形成空泡, 刷状缘消失, 细胞极性消失及细胞之间紧密连合的断裂。用扫描电镜检查发现, 尽管血管整体结构仍保持完整, 但肾小球上皮细胞通常肿胀。

任何原因引起的 ARF 通常都伴有低钙血症、高磷血症和继发性甲状旁腺亢进症。这些现象的病理生理使受损的肾脏暂时性的骨化三醇产生减少和磷潴留。在肌红蛋白尿引起 ARF 的病人, 可出现明显的低钙血症, 显然是由于钙于坏死的肌肉中沉积, 骨化三醇产生减少和骨对甲状旁腺激素(PTH)存在抵抗的联合效应。在 ARF 恢复的过程中, 随着肾脏骨化三醇产生增多, 骨对 PTH 反应增加和沉积的钙从损伤的组织移出可并发高钙血症。

症状和体征

症状和体征与排泄功能的丧失有关并根据肾功能不全的程度, 肾衰的速率和病因而不同。在社区发生的 ARF 病人, 仅表现为可乐色尿随后出现少尿或无尿。住院病人 ARF 通常与某些新近的外伤、手术或医疗事件有关, 其症状和体征与此

事件一致。

尿量保持在 1~2.4L/d 常见。可出现少尿；无尿提示双侧肾动脉闭塞、梗阻性尿路疾病、急性肾皮质坏死或急进性肾小球肾炎。

肾前性氮质血症发生于任何引起肾脏灌注减少的疾病(表 222-1)。肾动脉疾病可无症状,虽然部分闭塞偶尔可闻及杂音。

如未发现肾前性原因,就应寻找肾后性氮质血症的原因。排尿困难或尿流变细的病史、肾脏肿大或可扪及膀胱提示尿道或膀胱颈梗阻。

肾内在性疾病导致的急性肾小管损伤可分为三期。前驱期的长短取决于致病因子(如摄入毒素的量、低血压持续时间和程度)。少尿期平均是 10~14 天,但也有从 1~2 天至 6~8 周。尿量通常在 50~400ml/d。但很多病人从未出现少尿。非少尿型病人的死亡率、致病率及对透析的需要均较低。血清肌酐常升高 1~2mg/(dl·d)(90~180 μ mol/L),尿素氮升高 10~20mg/dl(3.6~7.1mmol/L)。但是当血尿素氮作为反映肾功能的早期指标时可能会产生误导,因在手术、外伤、烧伤、输血反应、或胃肠道或体内出血引起蛋白质分解代谢增强时,血尿素氮常可升高。在少尿后期,尿量逐渐恢复至正常;但血清肌酐和尿素氮可能要几天后才下降。肾小管功能不全可能持续存在,表现为钠丢失,多尿(尿量可能很大)且对抗利尿激素无反应或有高氯性代谢性酸中毒。

水肿、肾病综合征、或皮肤和视网膜动脉炎征象可提示肾小球肾炎,但常没有肾内在性疾病的病史(参见第 224 节)。咯血提示 Wegener 肉芽肿或 Goodpasture 综合征;皮疹提示多动脉炎或系统性红斑狼疮。

服药史和皮肤斑丘疹或紫癜提示小管间质性肾炎和药物变态反应。

诊断

血清肌酐每天进行性上升可诊断 ARF。首先必须排除可迅速逆转的肾前性或肾后性病因。纠正血流动力学异常能使 ARF 缓解,证实一个肾前性病因。在肾后性病因,肾功能的恢复常与梗阻的时间成反比。如疑及梗阻性尿路疾病,应进行直肠和阴道检查及尝试膀胱插导尿管(参见第 217 节)。ARF 早期进行尿和血清化学分析可能有助于鉴别病因。最具鉴别力的指标是肾衰指数(表 222-2)。

表 222-2 急性肾衰的诊断指标

指标	肾前性	肾后性	肾性	急性肾小球肾炎
尿/血浆 渗透压浓度比	>1.5	1~1.5	1~1.5	1~1.5
尿钠(mmol/L)	<20	>40	>40	<30
钠排泄分数(FE _{Na})*	<0.01	>0.04	>0.02	<0.01
肾衰指数†	<1	>2	>2	<1

* 尿钠/血钠÷尿肌酐/血肌酐。

† 尿钠÷尿肌酐/血肌酐比。

推荐的血液试验包括肌酐、 CO_2 、钾、血清钠、钙、磷、尿素氮、尿酸和肌酸激酶；ASO 和补体滴度；抗核抗体和抗核胞浆抗体；尿钠和尿肌酐；血培养和尿培养。特征性的实验室检查为进行性的氮质血症、酸中毒、高钾血症和低钠血症。常见每天血肌酐 $[1\sim 2\text{mg/dl}(90\sim 180\mu\text{mol/L})]$ 和尿素氮 $[10\sim 20\text{mg/dl}(3.6\sim 7.2\text{mmol/L})]$ 轻度升高。血清肌酐升高 $>2\text{mg}/(\text{dl}\cdot\text{d})$ 提示横纹肌溶解致肌酐生成过多。酸中毒一般中等程度，血浆 CO_2 含量在 $15\sim 20\text{mmol/L}$ 。血清钾浓度升高缓慢。但当分解代谢明显加快（如外伤、脓毒症、手术或皮质类固醇）或尿素生成明显加快（如输注氨基酸）时，血清尿素氮可升高 $30\sim 100\text{mg}/(\text{dl}\cdot\text{d})$ （ $10.7\sim 35.7\text{mmol/L}$ ），血清钾升高 $1\sim 2\text{mmol}/(\text{L}\cdot\text{d})$ 。低钠血症通常中等度（血清钠 $125\sim 135\text{mmol/L}$ ），与体内水过多有关。血象呈正色素正细胞性贫血（参见第 127 节），红细胞压积 $25\%\sim 30\%$ 。

尿沉渣检查可提供有用的病因线索。例如，肾前性氮质血症时尿沉渣通常无特殊，梗阻性尿路疾病可能也如此，但常可发现白细胞、红细胞和管型（颗粒管型和肾小管细胞管型）。在原发性肾脏损害，尿沉渣的特点是含有肾小管细胞、小管细胞管型和许多棕色色素颗粒管型。尿中出现嗜酸性细胞提示过敏性小管间质性肾炎；红细胞管型提示肾小球肾炎或血管炎。

腹部 X 线检查可查出 90% 不透光的尿路结石。也可进行超声检查，但其敏感性仅为 $80\%\sim 85\%$ 。这些检查并非一定能查出梗阻，因为集合系统不总是扩张的。特别是在病情急，输尿管被包裹（如后腹膜纤维化或肿瘤）或病人血容量低时。如高度怀疑有梗阻，采用顺行或逆行造影检查可确定梗阻的部位并可指导治疗。排尿后尿道插管可查明膀胱流出道梗阻。

超声和 CT 检查是有帮助的；肾脏大小正常或增大提示恢复的可能性，而肾脏缩小提示慢性肾功能不全。如临床上怀疑血管原因，则可作肾动脉或肾静脉造影。MRI 的作用尚不确定，但当用放射造影剂对病人有危险时可能有用。放射性核素检查通常仅在排除肾动脉闭塞时有帮助，因为当肾功能明显受损时，很难对影像检查作出解释。

若诊断仍不能作出，可行肾活检。

预后

ARF 及其短期并发症（如低血容量、代谢性酸中毒、高钾血症、尿毒症、出血素质）均可治疗。虽然采用了更积极的营养治疗和透析治疗，但存活率仍仅在 60% 左右。进一步提高存活率似乎不太可能，因为常伴有脓毒症、肺功能衰竭、严重外伤、烧伤、手术并发症和消耗性凝血病等。

预防和治疗

在大手术时和术后适当维持正常液体平衡、血容量和血压；严重烧伤时输注足够等渗氯化钠；及出血性低血压时迅速输血常可预防 ARF。如需用升压药，静注多巴胺 $1\sim 3\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 可能增加肾血流量和尿量，但临床上没有能防止 ARF 的

证据。在 ARF 早期,速尿和甘露醇或多巴胺联合应用可恢复正常尿量或使少尿型 ARF 转变为非少尿型,但鲜有死亡率下降的证据。

需行胆囊造影的病人或肾功能不全病人行尿路造影,特别是多发性骨髓瘤病人,应防止脱水和细胞外液缺失。肾功能不全病人应避免进行尿路造影和血管造影,因为引起肾功能恶化的发生率很高。老年病人肾功能恶化的发生率高,因随年龄增长 GFR 自然下降。某些肿瘤病人(如淋巴瘤、白血病)在溶细胞治疗前应考虑给予别嘌呤醇和碱化尿液(口服碳酸氢钠或乙酰唑胺)治疗,并增加饮水或静脉补液增加尿量,以减少尿酸盐结晶。

透析(参见第 223 节)可改善液体和电解质不平衡及允许充分的营养。但至于什么时候开始透析、透析的频率或透析能否促进恢复和提高生存率尚无定论。然而用生物相容性膜(如聚砜膜、聚丙烯腈膜、聚甲酯丙烯酸甲酯膜)进行血液透析比铜仿膜可促进肾功能恢复和降低死亡率。

仅在无条件透析或病程 < 5 天的无并发症的 ARF 时才应给予非透析治疗。所有经肾脏排泄的物质(如地高辛、某些抗生素)的应用必须进行调整。应限制水的摄入,其量相等于尿量加上肾外失水量再加上 500ml/d 的非显性失水量。摄水量可进一步根据保持血清钠浓度在正常范围进行调整。体重是反映液体摄入量的一个指标;体重减轻达 0.5kg/d 是患者未摄入足够的基础热卡需要的缘故,而任何体重增加都必须认为是液体过多。除原有钠和钾缺乏或胃肠道丢失外,一般应减少钠和钾的摄入。为减少氮丢失,采用口服或静脉应用必需氨基酸和葡萄糖或高度浓缩的碳水化合物,但有液体负荷过多、高渗和感染的风险。餐前使用钙盐(碳酸盐、醋酸盐)有助于维持血清磷 $< 5.5\text{mg/dl}$ ($< 1.78\text{mmol/L}$)。阳离子交换树脂聚苯乙烯磺酸钠 15g 口服或制成水悬液或糖浆(如 70% 的山梨醇)直肠给药每日 1~4 次有助于在不透析治疗时维持血清钾 $< 6\text{mmol/L}$ 。膀胱内插管仅在必需时使用,因可增加尿路感染和尿脓毒症的危险。

一旦梗阻解除,可出现多尿,排泄大量钠、钾、镁和其他溶质。故可发生自限性的低钾血症、低钠血症、高钠血症、低镁血症,或细胞外液容量显著减少及外周血管虚脱。在很多病人,梗阻解除后出现大量利尿是对梗阻期间细胞外液扩张的一种生理反应而并不损害容量状况。梗阻解除后过多应用盐和水会延长利尿期。

少尿后期必须密切监测液体和电解质平衡,以防止可能发生严重的或致死性的细胞外容量、渗透压、酸碱平衡和钾的平衡失调。

慢性肾衰

慢性的肾脏排泄和调节功能紊乱和不全引起的一种临床情况。

慢性肾衰(CRF)可发生于任何能引起肾功能不全的病因(表 222-3)。终末期肾衰最常见的病因是糖尿病肾病,其次是高血压肾血管硬化和各种原发性及继发

性肾小球疾病。

表 222-3 慢性肾衰的主要病因

肾小球疾病	慢性小管间质性肾病(表 225-1)
原发性肾小球疾病	遗传性肾病
IgA 肾病	多囊肾
局灶性肾小球硬化	Alport 综合征
膜性肾病	髓质囊肿病
膜增生性肾小球肾炎	甲-腺骨综合征
特发性新月体性肾小球肾炎	高血压
伴有系统性疾病的肾小球病变	肾血管硬化
糖尿病	恶性肾小球硬化
感染后肾小球肾炎	肾脏大血管疾病(肾动脉或静脉的血管病)
SLE	梗阻性尿路疾病
Wegener 肉芽肿	输尿管梗阻(先天性、结石、肿瘤)
溶血性尿毒症综合征	膀胱输尿管返流
淀粉样变性	良性前列腺增生

慢性肾衰的功能结果可分类为肾脏贮备减少、肾功能不全(肾衰)和尿毒症。肾功能代偿的概念解释了为什么 75% 的肾组织丧失仅使 GFR 比正常下降 50%。随着肾脏贮备减少,可测得肾功能丧失,但由于某些激素(如继发性甲状旁腺亢进症、肾内球管平衡的变化)的代偿反应,体内平衡仍能保持。

随着 GFR 的下降,血浆肌酐和尿素(高度依赖于肾小球滤过)浓度开始呈非线性上升。肌酐和尿素浓度早期变化轻;但当 GFR 下降至低于 $6\text{ml}/(\text{min}\cdot\text{m}^2)$ 水平时迅速上升,通常伴有全身表现(尿毒症)。由于适应,主要通过远端肾单位分泌排泄的物质(如钾)的血浆浓度通常正常直至肾衰晚期。

尽管 GFR 下降,但由于钠的排泄分数增加和对口渴的正常反应,钠和水仍保持平衡。故尽管饮食中的摄取不变,血浆钠浓度常正常,高血容量少见。然而,如果钠和水限制过紧或摄入过多都可引起不平衡。

症状和体征

肾脏贮备轻度减少的病人没有症状,只有通过实验室检查才能发现肾功能不全。轻到中度肾功能不全的病人尽管血尿素氮和肌酐升高症状可仍不明显,可出现夜尿,主要由于夜间尿不能浓缩所致。倦怠、疲劳、精神敏感(mental acuity)常是尿毒症的早期表现。

神经肌肉特有症状包括肌纤维抽搐、周围神经病变伴感觉和运动障碍、肌肉痉挛和抽搐(常是高血压性或代谢性脑病的结果)。几乎都有厌食、恶心、呕吐、口炎和口中讨厌的味道。营养不良导致全身组织消耗是慢性尿毒症的显著特征。晚期 CRF 常见胃肠道溃疡和出血。80% 以上的晚期肾功能不全病人有高血压,常与容

量过多有关,有时与肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活有关。心肌病(高血压、缺血)及肾脏钠和水的潴留可引起充血性心力衰竭和下垂性水肿。心包炎常见于慢性尿毒症,也可见于急性可逆性尿毒症。

皮肤可呈棕黄色;偶尔尿素从汗液排出,在皮肤上结晶形成尿毒症霜。有的病人出现特别难受的瘙痒。肾性骨营养不良(由于甲状旁腺功能亢进、骨化三醇缺乏、血清磷升高、血钙低或正常引起的骨矿化异常)常表现为甲状旁腺功能亢进骨病(纤维性骨炎)。由于长期服用作为磷结合剂的铝盐和透析液污染导致的骨软化一度很多见,但已下降到约占所有病例的5%。动力缺失型骨病是一种越来越多的肾性骨营养不良的类型,是腹膜透析主要的骨骼损害(60%);在血液透析病人几乎和纤维性骨炎一样多(36%对38%)。

脂代谢紊乱也可发生于CRF、透析和肾移植后病人。CRF和透析病人主要表现为高甘油三酯血症;总胆固醇水平常正常。

诊断

首先应确定肾衰是急性的、慢性的、还是在慢性基础上发生急性的(表222-4)。进展至CRF时血清肌酐常 $>1.5\sim 2\text{mg/dl}$ 。即使原发病没有活动也可发生。当病人进展至终末期肾衰时,要作出正确的诊断越来越难。确诊依靠肾活检,但当超声提示双肾缩小或纤维化时不推荐。

表 222-4 急性和慢性肾衰的分类

表 现	评 注
原先已知有血清肌酐升高	CRF 最可靠的证据
肾脏超声检查	
双肾缩小	高度提示 CRF
肾脏正常或增大	可能伴 ARF 和某种形式 CRF(糖尿病肾病,多囊肾,骨髓瘤,恶性肾血管硬化,急性肾小球肾炎)
少尿、血清肌酐和尿素氮每天升高	可能是 ARF 或在 CRF 基础上发生 ARF
眼-带状角膜病	可能是 CRF
无贫血	可能是 ARF 或来自多囊肾的 CRF
严重的贫血、高磷血症、低钙血症	可能是 CRF,但也可见于 ARF
X 线示骨膜下侵蚀灶	可能是 CRF
慢性症状或体征(如疲劳、恶心、瘙痒、夜尿、高血压)	高度伴 CRF

尿素和肌酐升高。血浆钠浓度可正常或降低。除非服用保钾利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、 β -阻滞剂或血管紧张素受体阻断剂,血清钾正常或仅中度升高($<6\text{mmol/L}$)。可出现钙、磷、甲状旁腺素(PTH)、维生素D代谢异常和肾性骨营养不良;低钙血症和高磷血症通常可发现。

酸中毒(血浆 CO_2 含量 $15\sim 20\text{mmol/L}$)和贫血通常是中等程度的。CRF的贫

血是正色素正细胞性贫血(参见第 127 节),红细胞压积 20%~30%(或在多囊肾病人 35%~50%)。贫血主要是由于有功能的肾组织量减少致使促红细胞生成素产生不足。其他原因包括铁、叶酸和维生素 B₁₂ 缺乏。尿量不能随水摄入量而变化。尿渗透压固定于接近血浆渗透压(300~320mOsm/kg)。尿液检查结果根据原发病的性质而不同,但任何原因引起的晚期肾功能不全常见大量的(特别是蜡样)管型。

预后和治疗

预后取决于原发病及叠加的并发症。后者可使肾功能急性减退,但经治疗可逆转。在糖尿病肾病病人控制高血糖高血压可明显减慢 GFR 的下降。限制蛋白质摄入可能有些益处。血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻断剂在糖尿病肾病也可能减慢 GFR 的下降速率。

引起或加重 CRF 的因素(如钠和水缺失、肾毒素、心衰、感染、高钙血症、梗阻)必须予以针对性治疗。但原有的慢性肾脏疾病对进展特殊治疗一般无效。如果由于疾病进展和难以治疗引起尿毒症,在需行透析或移植前可采用姑息性保守治疗。

当 CRF 从中度进展至终末期时,要非常注意饮食。厌食时需估计病人的热卡摄入量。增加热卡的同时应减少饮食中的蛋白质[糖尿病人 0.6g/(kg·d); GFR 25~55ml/min 的非糖尿病人 >0.8g/(kg·d); GFR 13~24ml/min 的非糖尿病人 0.6g/(kg·d)]。提供足够的碳水化合物和脂肪以满足能量需要和防止发生酮症,减少内源性蛋白质的分解代谢。混合蛋白饮食包括多种低质量蛋白质,使病人易于接受。应加上每日尿蛋白丢失量。当蛋白质分解代谢和尿素生成减少可明显减轻很多尿毒症症状(疲劳、恶心、呕吐、抽搐、意识模糊),但对减慢 GFR 下降的作用甚微。短期可推迟透析或肾移植。

因饮食控制使必需的维生素摄入减少,故病人应服用包括水溶性维生素在内的多种维生素制剂。不必补充维生素 A 或维生素 E。

饮食调整可能有助于控制高甘油三酯,但推荐使用 fibric acid 类衍生物(安妥明、吉非罗齐),因可增加横纹肌溶解的危险,特别是与他汀类同服时。对少数有高胆固醇血症的病人他汀类药物(氟伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀)有效。纠正高胆固醇血症可延缓原有肾脏疾病的进展速率及减少冠心病的危险。

液体和电解质水平是治疗的一个重要方面。仅在血清钠浓度不能维持于 135~145mmol/L 时才需限制摄水量。如无水腫或高血压,钠的摄入不应受限制。钾的摄入量与肉类、蔬菜和水果摄取紧密相关,通常不必进行调整。偶尔有肾小管功能障碍或使用强力利尿剂时可能需补钾。在终末期肾衰前高钾血症不常见(除了低肾素低醛固酮血症或保钾利尿剂治疗),终末期肾衰时钾的摄入可能需要限制在 ≤50mmol/d。轻度高钾血症(<6mmol/L)可通过减少蛋白质摄入量和纠正代谢性酸中毒进行治疗。更严重的高钾血症(>6mmol/L)若心电图显示有高钾改变应紧急治疗。聚苯乙酰磺酸钠对透析前的 CRF 治疗可能有用。阳离子交换树脂起

效相对较慢——灌肠需 0.5~1 小时,口服需 1~2 小时才见效。

肾衰早期[GFR>50ml/min,血清磷<5mg/dl(<1.6mmol/L)],饮食中磷的摄入量<1g/d已足以延缓继发性甲状旁腺功能亢进发生。当 GFR<30ml/min[血清肌酐浓度约为 5mg/dl(440μmol/L)]血磷>5mg/dl时,应开始服用磷结合钙盐(醋酸钙或碳酸钙)以使血磷<6mg/dl。每周两次口服骨化三醇 1~4μg 可使全段 PTH 从>400pg/ml 下降到约 150~300pg/ml 以预防动力缺失性骨病。一些无继发性甲状旁腺功能亢进的病人,即使口服摄入大量的钙,可能也需口服骨化三醇以防止低钙血症。

轻度酸中毒(pH 7.30~7.35)无需治疗。但慢性代谢性酸中毒(pH<7.3)常伴血浆 CO₂ 含量<15mmol/L、厌食、疲乏、呼吸困难症状、蛋白质分解代谢加快及肾性骨营养不良。口服重碳酸钠 2g/d,剂量逐渐增加直至症状缓解(CO₂ 含量约为 20mmol/L)或钠负荷过多停止进一步治疗。

治疗贫血以使红细胞压积维持在 30%~36%。用重组人促红细胞生成素(如 α-epoetin 50~150u/kg 皮下注射每周 1~3 次)可缓慢见效。由于刺激了红细胞生成使铁的利用增加,补充铁贮备,通常静脉补铁。应密切监测铁、铁饱和度和铁蛋白。除非有严重贫血(红细胞压积<18%)或有症状,一般不应输血,这样可减少输血相关的病毒感染和移植前病人可能被致敏。

慢性肾衰的出血倾向可通过输注红细胞、血小板或冷沉淀物或用去氨加压素[0.3~0.4μg/kg(最大不超过 20μg)加入 20ml 等渗盐水在 20~30 分钟内静脉注射];或用结合型雌激素(2.5~5mg/d 口服)而改善。这些治疗效果可维持 12~24 小时,除了结合型雌激素,它可使出血时间缩短达数天。

充血性心力衰竭最常见于肾性钠水潴留,可通过限钠和利尿剂治疗。如有左心室功能抑制,可使用血管紧张素转换酶抑制剂。可加用地高辛,但剂量必须减少。即使肾脏功能已明显减退,利尿剂如速尿往往有效。中度或重度高血压应进行治疗,以防止其损害心功能和肾功能。如果中等度减少钠摄入量(100mmol/d)未见效,应进一步限制饮食中的钠和使用利尿剂(速尿 80~240mg,一天 2 次)。如用大剂量速尿仍不能控制高血压或水肿,可加用双氢氯噻嗪 50mg,一天 2 次或甲苯噻唑酮 5~10mg/d。如小心地减少细胞外容量未能控制血压,可加用常规降压药。这种治疗可加重氮质血症,但短期应用仍可接受,即使可能需要临时透析。

瘙痒用紫外线光疗可能有效。

活动无需限制,因疲劳和无力往往限制了病人的活动。

当常规治疗无效时,应考虑长期透析(参见第 223 节)或肾移植(参见第 149 节)。

(钱家麒 方 炜 译)

第223节 透 析

直接从血液(血液透析)或间接经腹腔液体(腹膜透析)

应用跨半透膜扩散或超滤去除毒素的过程。

血液滤过利用通过跨膜超滤的对流转运。血液透滤兼有扩散和对流转运。血液灌流通过血液灌注充满吸附(常常是一种树脂化合物或活性炭)材料去除毒素。

透析及血液滤过过程能有助于肾衰竭某些紊乱但无助其内分泌缺陷(如促红素和骨化三醇产生的缺少)的处理。积聚的水和溶解的氯化钠可经超滤(血液透析及血液滤过时的静水性超滤,腹膜透析时的渗透性超滤)去除矿物质(钾、磷、镁、硫酸盐)的自身稳定和氮代谢的毒性终末产物(如尿素、肌酐、尿酸)的去除可通过扩散或对流转运完成。代谢性酸中毒通过透析时 HCO_3^- 或 HCO_3^- 前体(醋酸盐、乳酸盐)的扩散和血液滤过时同样这些物质的注入来纠正。

在由于急性肾小管坏死引起少尿性急性肾衰(ARF),透析常常在一规律性基础上预防性应用,直至恢复期血尿素氮和肌酐自发地下降。在慢性肾衰(CRF),当GFR下降低于 $10\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ BSA[糖尿病时 $15\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$]或当患者不能维持每天正常活动时。大多数医生同意尿毒症症状(恶心、呕吐、厌食、疲乏、感觉的减退)和体征(心包摩擦音、难治性肺水肿、代谢性酸中毒、足或腕下垂、扑翼样震颤)需催促透析。透析其他指征包括尿毒症脑病、心包炎、难治性代谢性酸中毒、液体过多和危及生命的高钾血症。糖尿病患者似乎在—较低血肌酐水平发生尿毒症症状和体征。

GFR 正确测定需菊粉或碘酞酸盐清除率,但这些测定困难、价贵,不能广泛利用。然而在终末期肾衰患者 GFR 能大致通过尿素清除率(由于尿素吸收,单用此可低估 GFR)和肌酐清除率(由于小管分泌,单用它可高估 GFR)的平均值来估计。透析可用于 CRF 作为单一治疗或在肾移植时作为支持性治疗。

稳定的 CRF 可能不需要透析。但若一见发病(如胃肠炎、心衰、脓毒症、乳酸酸中毒)产生急性代谢性或循环失代偿,可突然变坏而需要透析。透析也可负面影响生活质量和某些患者不接受这种治疗。心理干预可能有助患者对付这两个方面。

急性中毒可能需要透析(参见第307节)。透析的决定根据毒物临床和生化特性、毒性严重性、可能对排泄的损害、毒物代谢为更毒形式的可能性(如乙烯乙二醇氧化为草酸)以及毒性及血浓度之间关系。血液灌流比血液透析对巴比妥、乙氯戊烯炔醇、安宁、对乙酰氨基酚、百草枯和导眠能中毒更有效。

血液透析

在近期腹部伤口或瘘管和近期(≤ 1 年)腹腔内血管修复术患者宁可血液透析而非腹膜透析。并发症列于表 223-1。相对禁忌证包括低血压和活动性出血。

CRF 透析治疗应改善患者进行日常生活活动能力,增进舒适,允许合理饮食,有助维持正常血压和防止进行性尿毒症神经病。大多数 CRF 患者需一周血液透析 3 次以维持健康状态。典型治疗成人接受 3~5 小时,儿童 3~4 小时。

通过一适当的血管通路血液从患者引出,并系到一个膜装置,这个膜装置的透析液区相当于血液是处在负压,它允许跨膜静水超滤过多的液体。透析后血液经有一气泡保护装置的管路回入患者。

血管通路 暂时性血管通路可通过插入一根单或双腔导管进入锁骨下、颈内或股静脉实现。大多数锁骨下导管如果采用严格皮肤照料和仅仅用于血液透析或血液滤过时可保持使用 2~6 周。有些由硅胶制导管皮下有一织物套(Cuff)有较长寿命和可在某些无法建立常规通路患者长期使用。

长期血管通路由皮下静脉瘘提供,它避免较旧的动静脉外瘘伴有经常感染和凝血。桡动脉与头静脉以端-端、端-侧或侧-侧吻合。前臂静脉扩张最终动脉化,6~8 周后适合反复穿刺。对那些血管系统不适合成功的动静脉内瘘患者可应用一种自体大隐静脉移植,外源性由膨化聚四氟乙烯制的移植物或一条小牛颈动脉异体移植。

透析液 透析液输送系统混合净水与一相当于细胞外液化学组成的电解质浓缩液,加热至体温,电导度检测以保证与患者血液等张。

膜 大多数膜由铜仿膜(再生纤维素)制,虽然它提供了较好的超滤及扩散,但铜仿膜生物学上有活性,可能与透析相关淀粉样沉积和腕管综合征有关,这在生物相容性膜(如聚砜膜和聚丙烯腈膜)较少发生。

抗凝 预防体外循环凝血,给予肝素产生全身性抗凝(全血凝血时间 > 30 分钟)。抗凝监视,肝素剂量个体化。近期手术或伴出血的患者可能需较少量肝素,这增加了凝血危险。某些患者不全身性应用肝素,体外循环采用区域性肝素化或区域性应用枸橼酸钠抗凝。

连续性血液滤过方法

各种血液滤过及血液透析-血液滤过方法在处理不稳定、有多器官衰竭的 ARF,需要过多液体(如高营养、升压药滴注),或休克样状态患者有帮助。

在缓慢连续性超滤,血液在正常动脉压下灌注一个聚砜或聚丙烯腈血液滤过膜。这种技术主要优点是能去除高达 14L/d 液体。但小溶质(如尿素、肌酐)的清除可能不够,需血液透析帮助。连续性动静脉血液滤过通过应用一个膜真空装置

或通过部分关闭血液流出管路,是一个以对流为基础清除尿毒症毒素。过多超滤液(大量)由平衡电解质溶液注入替代。连续性静脉-静脉血液滤过(图 223-1)将血液从锁骨下、颈内或股静脉引出,并用一血泵灌注入膜,其主要优点是血压控制较好。

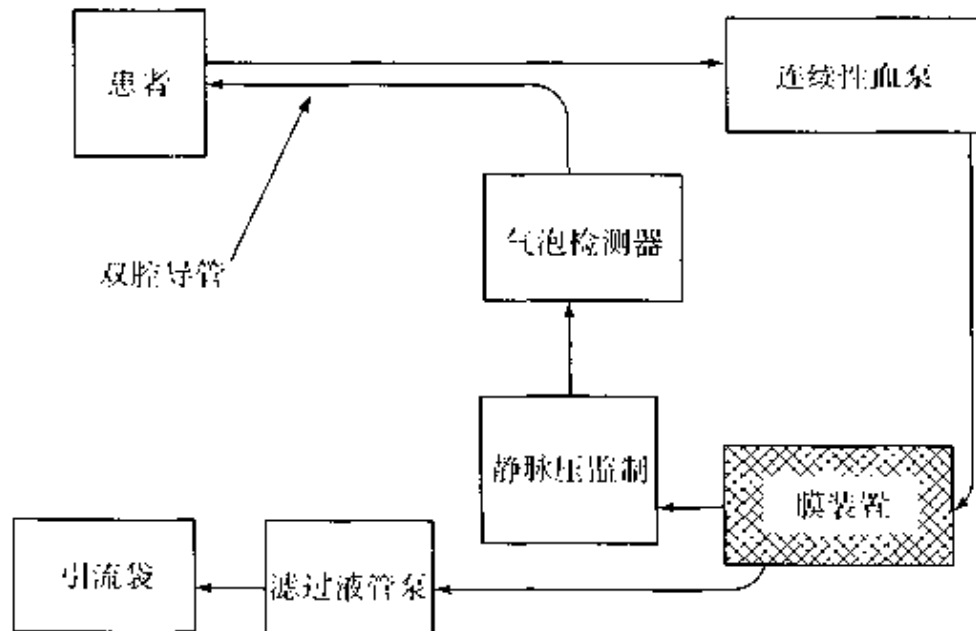


图 223-1 连续性静脉-静脉血液滤过

所有这些技术(缓慢连续超滤、连续性动静脉血液滤过、连续性静脉-静脉血液滤过)对小溶质清除率差,为达到较好小溶质清除率,已发展了连续性静脉-静脉血液透析(CVVHD)和连续性静脉-静脉血液透滤(CVVHDF)。这些操作方法需要一个血泵(类似连续性静脉-静脉血液滤过)以灌注膜,允许扩散(如 CVVHD)和扩散加对流转运(如 CVVHDF),CVVHDF 在高分解代谢的 ARF 患者,它在氮质溶质的对流转运不够时特别有用。

腹 膜 透 析

在 CRF 血液动力学不稳定患者腹膜透析较血液透析少压力,且易适合在家中应用。连续性非卧床腹膜透析和连续性循环腹膜透析在家中允许患者在日程安排和旅游和某些病例允许全日工作。

腹膜包括脏层和壁层,表面积成人约 $1\text{m}^2 \sim 2\text{m}^2$ BSA,可通透的溶质分子量 ≤ 30000 道尔顿。总脏层血流量休息时是 $1200\text{ml}/\text{min}$,但与腹膜接触的仅 $70\text{ml}/\text{min}$ 。因此在腹膜透析液中溶质浓度平衡慢。小分子溶质清除是透析液流量及接触时间的函数。由于大分子溶质不可能平衡,它们的清除率主要是腹膜接触时间的函数。

透析液被注入腹腔和从一潮式方式定时性引流和再注满。软硅胶或多孔聚氨基甲酸乙酯导管提供通路。它们可以在手术室在直视下插入或在床旁通过一个特殊套管针或通过腹腔镜在直视下插入。大多数导管有一个聚酯织物套让组织从皮肤或腹膜筋膜长入,理想地形成一防水,细菌不可通透密封垫防止沿管微生物层生长。导管插入及使用之间有10—14天以促进愈合及减少早期发生导管周透析液漏。双套导管较单套好。同样,出口朝向下降低了出口感染发病率。

腹膜透析并发症列于表223-1。无绝对禁忌证,但相对禁忌证是腹壁蜂窝织炎、异常胸腹交通、新近腹内血管重建术和新腹部伤口。

表 223-1 透析并发症

并发症	血液透析	腹膜透析
机械性	动静脉瘘血栓形成、感染和出血 锁骨下静脉或颈内静脉导管反复应用引起 锁骨下静脉或上腔静脉狭窄或血栓形成	导管周围血肿 腹腔内出血 内脏穿孔(早期和后期) 导管周透析液漏 液体分割进入腹壁 血凝块、纤维蛋白、大网膜 或纤维性堵塞导管
感染	在血管通路处蜂窝织炎或脓肿 临时性中心静脉导管菌落 菌血症	导管与皮肤接触面腹腔感染 导管周水肿
心血管	由于过度超滤低血压 心律失常 空气栓塞 心包填塞 锁骨下静脉血栓形成	肺膨胀不全 胸腔积液 肺炎
代谢性	低钠血症和高钠血症 低钾血症和高钾血症 高钙血症 高镁血症	高血糖 低白蛋白血症
其他	由于菌血症、致热源或过热透析液引起 发热 出血(胃肠道、颅内、后腹膜、眼内) 瘙痒 癫痫 肌肉痉挛 不安 失眠 痴呆 腕管综合征 淀粉样沉积	腹膜硬化 低温 癫痫 腹及腹股沟疝

手工间歇性腹膜透析(IPD)应用--Y型注入和引流装置。成人1.5~3L(儿童30~45ml/kg),透析液袋温至37℃,注入10分多钟,腹腔内停留10分多钟,引流约10分多钟。根据患者需要在12~48小时可能需多次交换,这个步骤是腹膜透析最简单形式和达到最高的溶质清除率,它主要用于ARF治疗。

连续性非卧床腹膜透析(CAPD)应用极长的停留时间,典型成人患者一次注入1.5~3L(儿童30~45ml/kg)透析液于腹腔。在白天溶液保留 ≥ 4 小时,晚上8~12小时。溶液以手工引流及再注入,每天4次,冲洗这一Y型注入装置,理论上在连接后充满前冲洗任何可能进入引流袋的污染物;这种方法减少腹膜炎发生率和使患者在两次交换之间从注入系统及袋拆卸。

自动循环IPD应用一个自动系统,循环注入和排除透析液,它可应用于住院CRF患者,减少许多照料,它也可在CRF患者家中应用。这种机器一般安置在床旁,当患者入睡时进行治疗。

连续性循环腹膜透析(CCPD)在白天应用长交换,不用自动机器,晚上用自动交换机短交换,麻烦的装备妨碍了晚间可动性。某些患者需要CAPD和CCPD结合以达到足够的清除率。

非透析处理考虑

长期透析需要一个肾科医生、精神病学家或社会工作者,特别是受训的护士、一位营养师和常常还与肾移植外科组间的合作。理想的是在患者存在进行性、不可逆性肾脏疾病时开始评价,但在透析或移植前是必需的。患者可能有他们的精神社会压力及虚弱,应在一个不是危急期气氛中评价,特别在治疗的选择上及早期建立血管通路以允许血管有时间成熟。

饮食 一般血液透析患者应进高蛋白饮食(每日1~1.2g/kg或1.5~2.0g/kg对大龄儿童)伴热卡摄取30~35kcal/kg估计的干体重/日(在儿童每日40~70kcal/kg根据年龄及活动性),钠和钾各限于2g,磷的摄取可能需要限制,液体摄取限于500~1000ml/d加上测得的尿量并常常通过透析间体重增加来监视。

腹膜透析患者需要更自由地摄取蛋白质(1.25~1.5g/kg)以替代腹膜丢失(10~20g/d),在患者血清白蛋白维持在 >3.5 g/dl的存活率长。钠(3~4g)、钾(4g)和液体摄取(在70kg典型成人1~1.4L/d)也受限制。

药物 长期透析患者通常接受多种维生素补充(以替代估计从透析液中丢失的水溶性复合维生素B、叶酸和维生素C)。

Epoetin α (重组人红细胞生成素)是肾衰贫血的主要治疗(参见第222节),大多数铁缺乏患者补充铁,由于口服铁吸收有限,许多患者需要血液透析时静脉注射右旋糖酐铁。若一试验(常25mg)耐受,100mg余下量在治疗过程中慢慢注入(儿童请查阅盒内包装),在下次血液透析治疗时重复。然后以血清铁、总铁结合力或

血清铁蛋白重新估计铁贮存。在某些患者多次输血引起铁过荷(参见第 128 节)不应给这些患者补充铁。

如果在透析患者发生草酸钙结石,饮食中维生素 C 补充应停止,因为草酸是一代谢副产物。

CRF 高磷血症的处理有争议,钙磷乘积($\text{Ca} \times \text{P}$) >70 患者有发生骨外钙沉积危险。大多数肾科医生应用碳酸钙或醋酸钙作为磷结合剂,开始在每餐给 500mg 口服(儿童剂量每日 20~50mg/kg),这些药物替代氢氧化铝及磷酸铝凝胶,因会引起铝相关骨软化、小细胞性贫血(铁无效)和可能透析痴呆。患者服用钙基磷结合剂需监视高钙血症,特别那些有铝相关骨软化。便秘可发生。

铝相关骨软化通过针穿刺骨活检以特殊铝染色诊断,通过给予一个试验剂量甲磺酸盐去铁敏测得血清或血浆铝的增加来估计机体铝负荷。铝相关骨软化和透析痴呆对间歇性静脉注射或腹腔内注射甲磺酸盐去铁敏有效。

对尽管血清磷正常,口服钙盐的低钙血症患者及那些有难治性囊性纤维性骨炎者可能需使用骨化三醇,每次血液透析静脉注入骨化三醇 0.5 μg 或口服大量每周 3 次有效。静脉注射骨化三醇 0.01~0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$,每周 3 次已在儿童透析者中应用。有些支持者常规应用骨化三醇,因为它直接抑制甲状旁腺因此预防了囊性纤维性骨炎。

在任何有肾衰患者的照料必须考虑肾脏对药物排泄的损害,通常需要修改剂量的药物包括氨基糖苷类、万古霉素和地高辛。血液透析减少了某些药理学浓度。因此在血液透析后氨基糖苷类剂量也应修改。

便秘 便秘常常干扰腹膜透析导管的引流。许多患者需要渗透性(如山梨醇)或大量(车前子)轻泻。轻泻包括镁或磷的应避免。

高血压 用 CAPD 比 IPD 或血液透析控制高血压较好;CAPD 患者很少需要降压药,约 80% 的血液透析患者高血压能通过超滤减少机体液体而控制,其余 20% 需要降压药(参见第 199 节)。用 ACE 抑制剂(如开搏通、依那普利、赖诺普利)或血管紧张素受体拮抗剂的患者可能需密切监测血清钾以防止危及生命的高钾血症。常引起体位性低血压的降压药(哌唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪、胍乙啶、胍那决尔)有时必需但最好是避免。

合并症的处理

由于心血管并发症占透析患者死亡率 50%,注意危险因素是重要的。透析后血压正常及不吸烟患者预后较好,预防血管通路并发症明显影响血液透析能得到的剂量;临时性导管常不能达到最优清除率的血流量,系列测定再循环和周围静脉循环压可早期发现通路失败从而在血栓形成前可以血管成形术或支架干预。

急性尿毒症脑病症状和体征(参见第 222 节)一般经几天(罕有多达 2 周)透析逆转。血液透析产生渗透性改变伴有失衡综合征可引起癫痫。

血液透析患者定期地抗凝,可发生硬膜下血肿及大脑出血的问题,肾衰因为增

加动脉粥样硬化可发生血栓性脑卒中。

透析痴呆特征是进行性记忆丧失、运用障碍、面部怪相、肌阵挛发作和特征性脑电图。脑内高铝浓度,这可由于多种原因(如透析液水中高浓度及含铝抗酸剂)。

透析患者功能性精神病范围从精神分裂症和狂躁抑郁到行为适应不全(见下文及第15节)。在假定病变是功能性或试图减轻症状治疗之前,彻底神经病及精神病评估是必要的。

长期透析的社会心理问题

长期透析患者与他们的家属常易发生医学、社会及情感危机。他们及治疗小组如何对付将影响其生活质量及生存率。透析方案鼓励患者的独立性和最大地恢复以前的生活兴趣,对降低一个患者的社会心理问题甚为成功。

透析时间表常常方便了其他人而影响了患者的工作或学校日程表及业余活动,无法固定的就业,年老患者可能变得更为依赖他们长大了的孩子或可能不再独自生活,家属作用及责任性常常改变,产生紧张、感觉内疚及不足。对高的治疗花费,药物,特殊饮食和运输常常需要帮助。

由于排尿停止及体能减退;性功能丧失或变化;血管通路手术、腹膜透析管、针眼、骨病或身体其他变坏引起的外观变化;最终死亡威胁可引起压力。儿童生长发育延迟可感到孤独或与同龄人不同。

长期透析(特别在家中)可增加患者依赖性,降低工作能力和体能,并导致家属作用颠倒。许多主张家庭透析者仅仅假定患者若能对自己的照料负主要责任。

许多不同个性患者能适应透析。病前性格特性使预后改善通过成功的长期适应包括顺应性、独立性、自控、挫折耐受和乐观主义。情感稳定、家庭鼓励、治疗小组的持续支持和患者与家属共同参与决策也同样重要。性、教育状态和其他社会经济因素则较次要。对长期适应,年龄并不是一个重要指示;然而年轻人、青少年发现透析会进一步对年龄本身、独立性及身体形象复杂化。

适应阶段可能包括:在透析开始后有身体改善者乐观和安乐感;当疾病及治疗开始后长期的治疗现实产生抑郁,幻想消除和沮丧;和最后长期适应。

拒绝帮助的患者回避要依赖治疗及危及生命情况的现实;患者可能未被压倒和可能重新开始生命活动,若不否认可引起严重焦虑或抑郁、精神病或自杀,但是一个过度否认的患者可能拒绝治疗和可能死亡。

依赖的患者可能更容易接受他们的境遇,但过度的依赖能产生极度需要他人而妨碍康复。某些患者从疾病发现有所获取,可能会喜爱疾病作用,而不能放弃依赖。独立的患者可能不适应治疗和疾病作用,并可能拒绝医疗劝告和治疗。但是独立能有助社会的康复和患者责任性。

抑郁是一种对丧失的正常反应,透析者可特别明显。内疚、敌意和矛盾意向发

生在一些患者,他们对治疗既视为一个奇迹又视为一个怪物。他们对他们依赖的人可感觉感激又愤慨并可对他们渴望的生活呈矛盾意向。

某些透析患者行动超出了他们情感(如对饮食和药物不顺从,透析迟到或缺席)或可能对治疗小组或家庭透析伙伴迁怒。然后许多患者表达他们的情感和将他们的能量以多种方式表达。他们可能回去工作,重返以前兴趣或成为以后的透析病人的顾问。自己照料和家庭中透析的患者通过允许他们对自己治疗的大部分负责和使治疗成为他们生活的一体而更灵活,有助患者重新得到一种克制及独立感。

家属应付反应与患者的相似。由于透析治疗小组与患者(特别是那些逐渐变坏的)十分投入,小组成员有时采取拒绝给予来对待。这可能导致不切实际的员工期待和妨碍切合实际的康复目标的实施。

对抑郁、行为问题以及对问题的困惑或适当的社会心理咨询对许多透析患者及家属有帮助。这些服务可从肾科社会工作者、心理学家和精神病学家获得。

(钱家麒 译)

第 224 节 肾小球疾病

(肾小球病)

各种各样的主要影响肾小球疾病过程,包括但不限于肾小球肾炎。

肾小球疾病可以是原发性或继发于全身性疾病。病原的主要分类是炎症性(肾炎综合征)和血液动力学的(肾病综合征)。急性肾炎综合征与急性肾小球肾炎同义应用。其表型是链球菌感染后肾小球肾炎。也存在慢性肾炎性疾病(如慢性肾炎-蛋白尿综合征)。肾病综合征是由于肾小球毛细血管壁通透性增加而表现的一组症状、体征和实验室检查。许多肾脏疾患引起肾病综合征;肾炎和肾病综合征能同时发生。

由于肾脏组织对损伤反应方式以及肾脏疾病能引起的症状和体征有限,在每个组别中存在的结构、功能和临床相似。虽然病理学上的区别可提供了解肾小球疾病,但形态学改变和临床特征之间关系不能可靠预示预后和对治疗的反应。

某些肾小球疾病患者的肾外表现提示一种成因疾病(如系统性血管炎、感染),血清学标记例如抗链球菌抗体、抗肾小球基底膜(GBM)抗体、抗嗜中性白细胞胞浆抗体(ANCA)、抗核抗体、冷球蛋白、C3 肾炎因子、低补体血症或 IgA-纤维蛋白聚集,提示一种特殊肾小球疾病或至少有助于缩小鉴别诊断(图 224-1)范围。

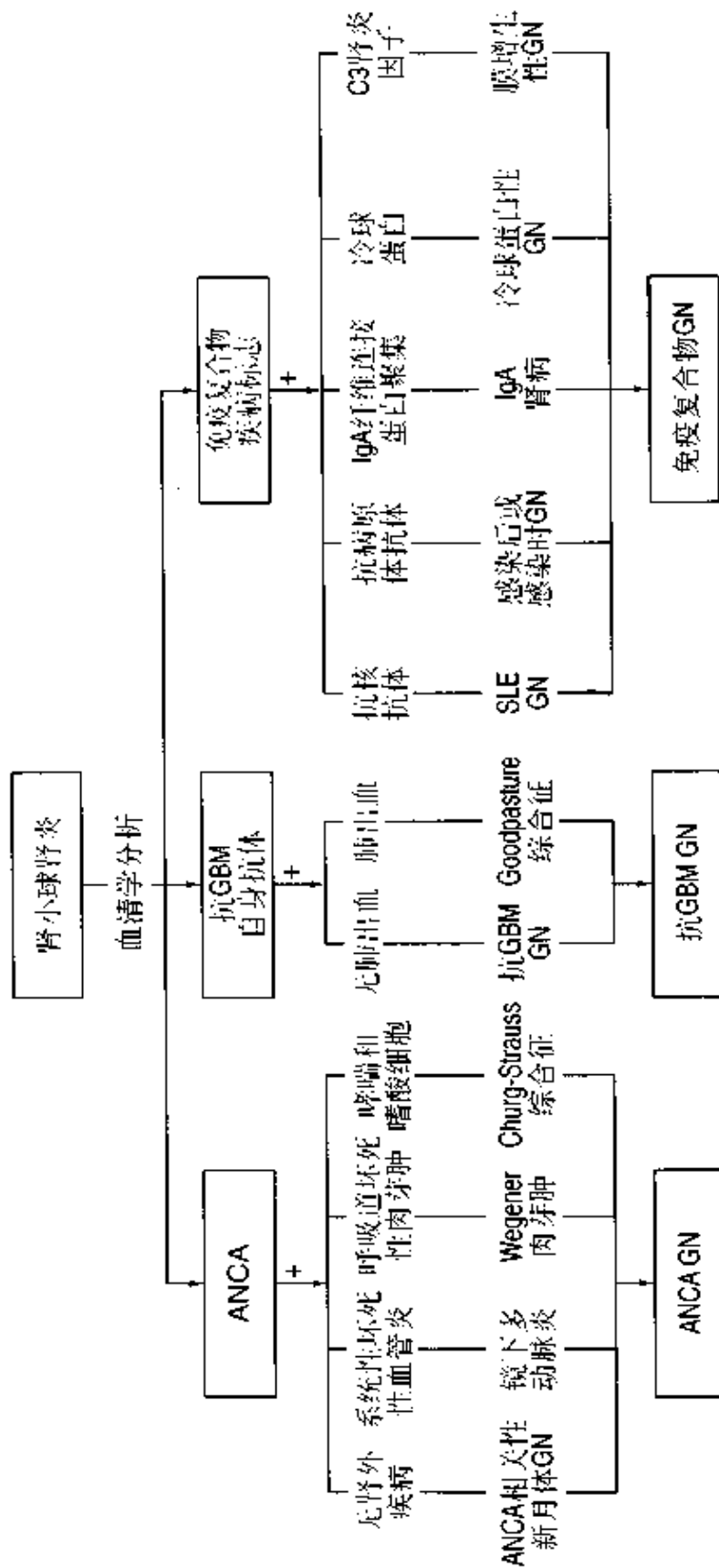


图 224-1 急进(新月体)性肾小球肾炎血清学和病理学分类
GN = 肾小球肾炎; ANCA = 抗中性粒细胞胞浆自身抗体; GBM = 肾小球基底膜

肾炎综合征

经典肾炎综合征包括血尿、高血压、肾功能不全和水肿。常常综合征的个别表现缺乏。肾炎综合征可能是急性和暂时性的(如感染后肾小球肾炎),以迅速肾衰形式暴发(如急进性肾小球肾炎, RPGN)或无症状的(如 IgA 肾病)。病理改变和因此而导致的临床表现经常随时间而改变。

急性肾炎综合征

(急性肾小球肾炎;感染后肾小球肾炎)

一种病理学表现为肾小球内弥漫性炎性改变,临床表现为突然起病的血尿,红细胞管型,轻度蛋白尿,时常伴有高血压,水肿和氮质血症为特征的综合征。

病因学

急性肾炎综合征的原型是链球菌后肾小球肾炎(PSGN),因为感染了 A 组 β 溶血性链球菌的某些致肾炎菌株,如 12 型(伴咽炎)和 49 型(伴脓疱病)。PSGN 在美国和欧洲的发病率正在下降。在世界上其他许多地区流行发生,大约 5%~10% 伴有咽炎,约 25% 伴有皮肤感染的患者发生 PSGN。此疾病在大于 3 岁的儿童和年轻人中最常见,但也有 5% 的病人年龄超过 50 岁。从感染至肾小球肾炎起病有 1~6 周的潜伏期(平均 2 周)。

病理学和发病机制

损害主要局限于肾小球,表现为体积增大,细胞增多。开始浸润的为中性粒细胞或嗜酸性细胞,其后为单核细胞。上皮细胞增生是常见的早期、暂时性表现。如果损害严重,可能出现微血栓形成。血液动力学改变导致少尿,常伴有上皮细胞新月体(包氏囊腔内由增生上皮细胞形成,可能由活化的巨噬细胞产生的生长因子介导)。内皮和系膜细胞数量增加,系膜区经常因水肿而大大增宽,含有中性粒细胞、死亡细胞、细胞碎片和上皮下电子致密物质沉积。

免疫荧光显微镜通常可显示免疫复合物 IgG 和补体呈颗粒状沉积。电子显微镜下,这些沉积物为半月形或驼峰状,位于上皮下区域。这些沉积物的存在开始补体介导的炎症反应(参见第 231 节),并导致肾小球损害。尽管有人推测免疫复合物中含有与链球菌有关的抗原,但此类抗原还未被找到。

症状和体征

临床表现可从无症状性血尿(大约 50%)和轻度蛋白尿至典型的肾炎伴肉眼或镜下血尿(可乐色、褐色、烟熏色或明显的血色)、蛋白尿、少尿、水肿、高血压和肾功能不全。

在 10% 的成人和 1% 的儿童中,急性肾炎综合征可发展成急进性肾小球肾炎。疾病缓解的病人,肾的细胞增生在几周内消失,但炎症反应的严重性变化很大,剩

余小球硬化常见。大多数儿童(85%~95%)保持或重新获得正常的肾功能,特别是在链球菌感染时得病者。偶尔,某些散在病例和成年人仅部分恢复肾功能。尿液分析中血尿或蛋白尿可能持续多年。

实验室检查和诊断

尿蛋白排泄可每日 $>0.5\sim 2\text{g}/\text{m}^2$;任意尿蛋白/肌酐比值可能 <2 (正常 $0.1\sim 0.3$)。尿沉渣中含异形红细胞、白细胞和肾小管细胞,管型包括红细胞管型和血红蛋白管型是特征性的,白细胞管型和颗粒管型(蛋白滴)较常见。

抗致病感染因子的抗体滴度通常在 $1\sim 2$ 周内上升。针对链球菌抗原产物的抗体增多能被测到;抗链球菌溶血素-O(ASO)是上呼吸道感染最好的指示,及脓皮病的抗透明质酸酶和抗脱氧核糖核酸酶 B。在疾病活动期 C3 和 C4 通常降低(表 224-1)。在 80% 的 PSGN 病例补体水平 $6\sim 8$ 周内可恢复正常,而实际上无一例膜增生性肾小球肾炎(MPGN)会如此。冷球蛋白血症常常持续数月,而循环免疫复合物只能在几周内检测到。

表 224-1 肾小球疾病的血清补体水平

肾小球疾病	C3 水平	C4 水平
急性感染后 GN	↓↓	N
寡免疫性 RPGN	N	N
MPGN I 型	↓↓	Nor ↓
MPGN II 型	↓↓	N
系膜增生型 GN	N	N
冷球蛋白血症	Nor ↓	↓↓
SLE GN	↓ or ↓ ↓	↓ or ↓ ↓
HIV 相关性肾病	↓	↓↓
FSGS/MGN/MCD/IgA	N	N
淀粉样变性/糖尿病	N	N
anti-GBM 病	N	N

GN=肾小球肾炎;RPGN=急进性肾小球肾炎;MPGN=膜增生性肾小球肾炎;FSGS=局灶节段性肾小球硬化;MGN=膜性肾小球肾炎;MCD=微小病变;IgA=IgA 肾病;anti-GBM=抗肾小球基底膜抗体;N=正常;↓=下降;↓↓=明显下降

小管功能时常因间质中的炎症改变而紊乱,导致尿浓缩能力和泌酸能力下降,肾单位溶质交换障碍。因为具有某些内在的肾小球肥大的能力,故小管功能缺陷通常发生在 GFR 明显降低前。随着肾小球功能紊乱逐渐进展,总滤过面积明显减少,GFR 下降,氮质血症出现。GFR 可从血清肌酐浓度或尿肌酐清除率估计,尽管 GFR 通常在 $1\sim 3$ 个月内恢复正常,蛋白尿可能持续 $6\sim 12$ 个月,镜下血尿可长达数年。轻度上呼吸道感染时尿沉渣的短暂变化可能再次发生。

在本综合征起病 $1\sim 6$ 周前,有喉咙痛、脓疱病或培养证实的链球菌感染的病史,及抗链球菌抗体血清滴度的升高可有助于诊断。红细胞管型在任何肾小球肾

炎中都可见,但当与临床表现相联系时,强烈提示急性肾炎综合征。超声检查可帮助鉴别急性疾病(通常肾脏体积正常或稍大)与慢性疾病加重(肾脏缩小)。

预后

预后取决于病人的年龄、感染是散发的还是流行性的及当炎症刺激缓解后肾脏损害所处的阶段。如果最初的肾脏损害不严重,抗原血症的来源能减少或被消除,则预后通常较好。在大多数病人,症状和体征逐渐减轻。严重的病例,可发生高血压伴或不伴心衰及高血压脑病。GFR 显著降低或肾病综合征发生(约 30% 病人,特别是那些有许多上皮下沉积物者)伴广泛新月体形成和坏死预示会快速进展至终末期肾衰。少数病人,起病时伴无尿、严重高血容量和高钾血症,除非病人行透析,否则可能死亡。

治疗

PSGN 发生前对感染行抗微生物治疗似乎不能预防 PSGN。如果在诊断时细菌感染存在,则应行抗微生物治疗,其他任何继发原因(表224-2)应该治疗(表224-3)。免疫抑制药物是无效的,皮质类固醇激素可能使情况变坏。如果氮质血症和

表 224-2 与急性肾炎综合征相关的疾病

原发性肾小球疾病	寄生虫感染
膜增生性肾小球肾炎	血吸虫(埃及血吸虫、曼氏血吸虫)
系膜毛细血管性肾小球肾炎	弓形虫
膜内致密沉积物病	疟原虫(恶性疟原虫、三日疟原虫)
系膜增生性肾小球肾炎	其他感染因子
IgA 肾病	立克次体
继发性(多系统疾病相关的)肾小球疾病	真菌(白色念珠菌、灰酪孢子菌)
感染后肾小球肾炎	胶原-血管疾病
细菌感染	结节性多动脉炎
A 组 β 溶血性链球菌感染	SLE
葡萄球菌感染	Wegener 肉芽肿
肺炎链球菌	过敏性紫癜
支原体	血液学恶液质
脑膜炎双球菌	血栓性血小板减少性紫癜
内脏脓肿(大肠杆菌、假单胞菌属、	溶血性尿毒症综合征
克雷白杆菌属、梭状芽胞杆菌属)	混合性 IgG-IgM 冷球蛋白血症
病毒感染	血清病
HBV, EBV, HZV, 巨细胞病毒	肾小球基底膜疾病
麻疹病毒	Alport 综合征
腮腺炎病毒	Goodpasture 综合征
水痘病毒	薄基底膜病
柯萨奇病毒	

HBV = 乙肝病毒; EBV = Epstein-Barr 病毒; HZV = 带状疱疹病毒

代谢性酸中毒存在, 饮食蛋白质需限制。当循环过负荷、水肿或严重高血压存在时, 钠摄入应减少。利尿剂(如噻嗪类、袢利尿剂)可能对于控制扩充的细胞外液容量有帮助。高血压需有力的治疗(参见第 199 节)。严重肾衰可能有透析必要(参见第 223 节)。

表 224-3 肾小球疾病的治疗

疾 病	治 疗
急性感染后肾小球肾炎	针对感染的特异性抗微生物药
ANCA 相关性肾小球肾炎	大剂量静脉甲基强的松龙; 口服环磷酰胺和强的松维持治疗; 如疾病急性发作, 同抗 GBM 病治疗
免疫复合物介导的肾小球肾炎	同 ANCA 相关性肾小球肾炎治疗
抗 GBM 介导的肾小球肾炎	血浆置换加维持量强的松加环磷酰胺
IgA 肾病	对于已知治疗药物无效
微小病变	最初用强的松, 随后强的松隔日维持; 存在皮质类固醇激素无效或经常复发的情况
局灶性节段性肾小球硬化	通常皮质类固醇激素无效, 试用强的松, 伴或不伴环磷酰胺或环孢素
膜性肾小球肾炎	大剂量静脉甲基强的松龙, 隔月用苯丁酸氮芥
膜增生性肾小球肾炎	无特殊治疗。试大剂量隔日用细胞毒性药物加强的松或环孢素
系膜增生性肾小球肾炎	多为皮质类固醇激素无效, 试用大剂量隔日强的松
SLE 肾小球肾炎	口服皮质类固醇激素加每月环磷酰胺
过敏性紫癜	无特殊治疗, 试用血浆置换
血栓性血小板减少性紫癜—溶血性尿毒症综合征	血浆置换加抗血小板抑制剂(双嘧达莫和阿司匹林)

ANCA = 抗中性粒细胞胞浆抗体; GBM = 肾小球基底膜

急性肾炎综合征的非细菌性继发原因

急性肾炎综合征也可能发生在病毒、寄生虫, 偶尔在真菌感染之后。这些另外形式的临床和肾脏病理表现与 PSGN 相似(上皮下驼峰)或 I 型 MPGN(有系膜和内皮下沉积物)。肾脏受累的一系列表现存在; 系统表现经常与其他疾病混淆(如结节性多动脉炎、肾脏栓子、抗微生物药诱导的急性间质性肾炎), 狼疮性肾小球肾炎可能发生但更常见为肾病综合征(见下文)。

这些急性肾炎综合征的其他形式较 PSGN 容易诊断, 因为它们的潜伏期较短或者在感染明显时发生肾小球肾炎。然而, 细菌性心内膜炎导致的肾炎诊断困难, 特别当血培养是阴性时。

临床表现的严重性与感染持续时间有关, 如继发于人工血管感染后的急性肾炎综合征如果感染(通常是表皮葡萄球菌)能被根除则预后较好, 这通常需要除去

移植物和抗生素治疗。然而,当病人原有肾脏疾病或治疗被延误时,肾功能衰竭可能不可逆,损害为广泛性的(新月体、坏死)。

急进性肾小球肾炎

(新月体性肾小球肾炎)

一种以病理学表现为多数肾小球局灶节段坏死和上皮细胞增生(新月体),临床表现为暴发性肾功能衰竭伴有蛋白尿、血尿 and 红细胞管型为特征的综合征。

病因学、发病率和分类

急进性肾小球肾炎(RPGN)不常见,致病机制常常不明,直接原因可不同(表 224-4 和图 224-1)。尽管某些病例实验室发现提示不止一个综合征,免疫荧光显微镜检查和活检能将 RPGN 分类。

表 224-4 急进性肾小球肾炎的血清学分类

寡免疫性急进性肾小球肾炎(40%)
系统性坏死性动脉炎(如结节性多动脉炎)
肺坏死性肉芽肿(如 Wegener 肉芽肿)
单累及肾的疾病(如特发性新月体性肾小球肾炎)
免疫复合物型急进性肾小球肾炎(40%)
感染后造成
抗链球菌抗体(如链球菌后肾小球肾炎)
内脏脓肿或败血症
感染性心内膜炎
人工血管肾炎
乙肝病毒感染
胶原-血管病
抗-DNA 自身抗体(如 SLE 肾小球肾炎)
IgA 免疫复合物(如过敏性紫癜性肾小球性肾炎)
混合性 IgG-IgM 冷球蛋白(如冷球蛋白血症性肾小球肾炎)
其他免疫复合物疾病
IgA 肾病
膜增生性肾小球肾炎
特发性肾小球肾炎
抗 GBM 抗体介导的肾小球肾炎(20%)
无肺出血(如抗 GBM 肾小球肾炎)
伴肺出血(如 Goodpasture 综合征)

GBM = 肾小球基底膜

寡免疫性 RPGN 在所有 RPGN 病例中占 50%。其特征表现为在肾小球组织中缺乏免疫复合物或补体沉积。ANCA 是寡免疫性 RPGN 伴系统性血管炎或缺

乏肾外疾病证据的血清学标志。病人有直接对抗白细胞蛋白酶 3 抗体(胞浆型或 C-ANCA)、抗髓过氧化物酶抗体(周边型或 P-ANCA)、或两者皆有。

免疫复合物型 RPGN 占 RPGN 病例的 40%, 似为特发型的, 但青霉胺、梅毒和恶性疾病与有些病人相关。通常有系统性疾病的证据, 如 SLE, 过敏性紫癜和混合性冷球蛋白血症。一些病人中, RPGN 可能重叠于其他原发性肾脏疾病(如 MPGN、IgA 肾病、膜性肾病)。

抗 GBM 抗体疾病自身免疫性占 RPGN 病例的 10%, 并且是特发性的。主要抗原是 IV 型胶原的成分。自身反应性 T 细胞亦可能促进抗 GBM 抗体作用于肾小球和肺泡。抗 GBM 抗体存在于血液, 在免疫荧光显微镜下可于基底膜上见到。在 60%~90% 的病人中, 与肺泡基底膜抗体交叉反应可引起肺泡炎导致肺出血(参见第 77 节)。肾损害伴肺累及(如流感、接触碳氢化合物、长期抽烟)提示并存肺损伤, 可使循环抗体进入肺泡。

病理学

局灶增生肾小球上皮细胞, 有时有许多中性粒细胞散在分布, 形成新月体性细胞块, 充满了 50%~100% 的包氏囊腔。肾小球毛细血管丛通常表现为细胞减少和塌陷。毛细血管丛内坏死或累及新月体常见, 可能是最明显的异常。在这类病人, 应寻找血管炎的组织学证据。

间质水肿常常是最显著的早期表现, 为弥散性伴有各类炎性细胞浸润。当水肿广泛时, 单核细胞浸润突出, 小管最初改变包括空泡形成和透明滴, 在远端小管内, 偶见红细胞和透明管型。随着疾病的进展, 发生萎缩和 GBM 增厚。间质弥漫性纤维化, 炎性细胞数目减少。

IgG(通常伴有 C3 节段状排列)沿 GBM 线状沉积是荧光显微镜下最突出的异常, 但这种类型并不一定出现且非特异。在糖尿病肾病和纤维样肾小球肾炎中亦可出现。然而, 在这些情况下, IgG 沉积是非特异的, 无新月体和循环抗 GBM 抗体, 其他组织学发现较明显(糖尿病肾小球硬化、纤维样肾小球肾炎时电镜下见纤维细丝)。

在严重免疫复合物型 RPGN, 可观察到 IgG 和 C3 的弥漫不规则沉积, 常伴肾小球内细胞增生和新月体形成。在其他病例中, IgG 或补体沉积不能测到。然而, 不管荧光下类型如何, 在新月体中可出现纤维蛋白。

症状和体征

临床表现可能与急性非进行性疾病相似, 但其起病常更隐匿。虚弱、疲乏和发热最突出, 恶心、呕吐、厌食、关节痛和腹痛也常见。约 50% 病人有水肿及在肾衰起病前 4 周内有急性流感样疾病的病史, 常随之出现严重少尿。一些病人有蛋白尿病史。高血压不多见, 常不严重。偶尔, RPGN 伴肺部表现(肺肾综合征—见表 224-5)。

实验室检查和诊断

表 224-5 与肺肾综合征相关的疾病

充血性心衰伴尿毒症	混合性结缔组织疾病
药物反应(如青霉胺)	混合性冷球蛋白血症
Goodpasture 综合征	寡免疫性急进性肾小球肾炎
过敏性紫癜	结节性多动脉炎
超敏反应性血管炎	肾静脉血栓形成伴肺栓子
特发性免疫复合物性 肾小球肾炎	右侧细菌性心内膜炎
军团菌病和其他肺部感染	结节病
	硅肾病
	SLE
	Wegener 肉芽肿

不同程度的氮质血症为典型表现。血尿总是存在,常常是肉眼血尿。总有红细胞管型,沉渣中的白细胞、颗粒、蜡样及宽管型常见。经常发现有贫血,有时很严重。白细胞增多常见。

高 ANCA 滴度提示为寡免疫性 RPGN 病人。在 90% Wegener 肉芽肿病例中有 C-ANCA,而特发性坏死性肾小球肾炎中约 80% 病例有 P-ANCA。镜下多动脉炎 C-ANCA 和 P-ANCA 分布相对均等。

链球菌抗体滴度上升,循环免疫复合物或冷球蛋白血症提示免疫复合物型 RPGN。低补体血症在免疫复合物型 RPGN 中常见但在抗 GBM 抗体疾病中少见。血清循环抗 GBM 抗体测定阳性有助,此抗体在 3~6 个月内逐渐消失。超声检查或放射线检查(无造影剂增强)时,肾脏开始可增大但进行性变小。

怀疑 RPGN 时早作肾活检对于诊断确立、估计预后、制订治疗方案是必需的。也应实行血清学检查和寻找感染疾病。

预后和治疗

如果综合征是特发性的,自发性消退少见;80% 未治疗病人在 6 个月内进展至终末期肾衰。不可逆的无尿常见,不透析,可在几周内死亡。然而,如病因为感染后肾小球肾炎、SLE、Wegener 肉芽肿或结节性多动脉炎,治疗可改善肾功能。恢复正常肾功能的病人有组织学改变,大多在肾小球,主要为肾小球毛细血管丛或上皮细胞内细胞增生,几乎无硬化及间质少量纤维化。60 岁以上伴少尿性肾衰的病人或 75% 肾小球有环状新月体者预后差。

当肾活检发现严重新月体疾病但无广泛肾小球荒废、小管间质损害,或在多系统、感染性疾病时,药物治疗宜早期进行(血清肌酐 $< 5\text{mg/dl}$, $< 440\mu\text{mol/L}$),这时疗效最好。无抗 GBM 抗体疾病,最初需透析的病人亦能从这种治疗中受益。甲基强的松龙冲击治疗(1g/d 30 分钟内静脉用,3~5 天后口服强的松每日 1mg/kg)可降低血清肌酐水平,在寡免疫性或免疫复合物型病人中 50% 可推迟透析超过 3 年。ANCA 阳性病人可从加服环磷酰胺每日 $1.5\sim 2\text{mg/kg}$ 中获益。每月环磷酰

胺冲击可减少不良反应,但它的作用还未肯定。

当药物治疗无效或是不完全时,应用血浆置换以去除游离抗体、完整的免疫复合物和炎症介体(如纤维蛋白原,补体)。抗 GBM 抗体疾病治疗选择是血浆置换每日 4L 交换共 14 天。一般,对于寡免疫性或免疫复合物型 RPGN,每日 3~4L 交换共 4~6 天。强的松的环磷酰胺减少新抗体生成。血浆置换时严密监测非常必需,因为可能发生潜在危及生命的感染和不良药物作用。

此后行维持透析替代原发性肾脏病治疗。肾移植后原有疾病有在移植肾中发生的危险性。

原发性肾脏血尿-蛋白尿综合征

一组通常以反复发作的肉眼血尿、轻度蛋白尿和肾小球改变为特征性疾病。

IgA 肾病,最重要的原发性肾脏疾病。发生在各个年龄,但以儿童和年轻人最常见。其中男性发病率为女性的 6 倍,黑人中少见。与所有原发性肾小球疾病相比,它的流行率在美国为 5%,南欧和澳大利亚为 10%~20%,亚洲为 30%~40%。其他疾病亦可表现为无症状性血尿-蛋白尿综合征(表 224-6)。

表 224-6 与无症状性血尿-蛋白尿综合征有关的疾病

原发性肾小球疾病	薄基底膜肾病
系膜增生性肾小球肾炎	镰状细胞病
IgA 系膜区沉积(IgA 肾病)	免疫性
IgM 系膜区沉积(IgM 肾病)	过敏性紫癜
IgG 系膜区沉积(IgG 肾病)	SLE
C3 系膜区沉积	系统性血管炎
膜增生性肾小球肾炎	Wegener 肉芽肿
继发性(多系统疾病相关的)肾小球病变	补体缺陷综合征
家族遗传性	感染性
Alport 综合征	细菌性心内膜炎
Fabry 病	急性感染后肾小球肾炎消退

发病机制

约 50% 反复发作肾性血尿的病人,表现为明显的系膜区 IgA 沉积。约一半的病人血清中 IgA 升高。T 细胞亚型改变已有报道。

有证据显示 IgA 肾病发病是由于系膜区多聚 IgA-抗原复合物的产生增多或清除减少,并激活经典补体途径。多聚 IgA 可能起源于富含 IgA 的粘膜表面。

症状、体征和实验室检查

最常见的表现是持续性或反复发作肉眼血尿(儿童中 90%)或无症状性镜下血尿伴轻度蛋白尿(非肾病范围)。血尿可以是轻度或严重但通常是异形的,蛋白尿发生有时不伴血尿。尽管当尿异常首次被检测到时许多病人并非真正的无症

状,但与肾脏有关的症状很少。

肾功能最初正常,但症状性肾脏疾病可能发生。一些病人表现为急性或慢性肾衰、严重高血压或肾病综合征。原发性肾脏血尿-蛋白尿综合征通常发生在发热粘膜(上消化道、鼻窦、肠道)疾病后 1~2 天,因此与急性肾炎综合征易混淆,除非血尿起病与发热性疾病同步并伴有腰痛。典型的是轻度蛋白尿($<1\text{g/d}$),但在 $\leq 20\%$ 的 IgA 肾病病人中可发生肾病综合征。镜下血尿总有,通常为异形红细胞,但红细胞管型不常见,至少在开始时是这样。尿中排泄 replegen 和 IL-6 增多,血清肌酐和补体浓度通常是正常的,但 IgA 浓度常增高。血清 IgA-纤维连接蛋白复合物可能增多,但这项发现价值还未确定。高血压在诊断时不常见。

诊断

肉眼血尿是 IgA 肾病和 Alport 综合征的常见特征,而持续性镜下血尿在薄基底膜肾病中更多见。系膜增生性肾小球肾炎的肾小球损伤以不同程度的系膜细胞增生或系膜基质增宽为特征。通常免疫复合物在系膜区沉积可测到。许多其他特征性的家族遗传性、免疫性和感染性疾病(表 224-6)与此形态学描述相符。

IgA 肾病可借助肾活检组织免疫荧光检查与其他导致原发性肾性血尿的疾病鉴别,发现 IgA 和 C3 在增宽的系膜区颗粒状沉积伴局灶节段增生或坏死性损害。然而,系膜区 IgA 沉积亦可发生在其他疾病(如过敏性紫癜、慢性酒精性肝硬化)。

预后和治疗

IgA 肾病通常进展缓慢,15%~20%的病例 10 年内出现肾功能不全和高血压,20 年后 25%的病人进展至终末期肾衰。当 IgA 肾病在儿童时诊断,预后通常较好。然而,持续性血尿总会導致高血压、蛋白尿和肾功能不全。起病时年龄较大、高血压、持续大量蛋白尿、无反复发作肉眼血尿、血清肌酐水平上升、晚期肾小球硬化或新月体形成和小管间质疾病是预后不良的表现。

治疗不是很有效,对于预后差的病人仍需进行。大剂量鱼油、小剂量华法林和双嘧达莫联合使用,最大耐受剂量的 ACE 抑制剂可能延缓终末期肾衰的发展。其他对于儿童和年轻人,其初始肾功能正常者可能有效的治疗为小剂量、长期、隔日用强的松。对于 RPGN 者静脉应用免疫球蛋白或血浆置换。环孢素、细胞毒性药物-强的松联合和抗生素是无用的。

尿毒症治疗将在第 222 节慢性肾功能衰竭中讨论。尽管常有 IgA 肾病复发的免疫学证据,肾移植成功。长期肾脏科随访是必要的。

慢性肾炎性-蛋白尿综合征

(慢性肾小球肾炎;缓慢进展性肾小球疾病)

由不同病因的几种疾病造成,以病理学表现为肾小球弥漫性硬化,临床表现为蛋白尿、管型尿、血尿,通常伴高血压,数年后肾功能隐匿性减退为特征的综合征。

一般人群中发病率不明,但在尸检中占0.5%~1%。

病因学

病因各异。在约50%的终末期肾衰病人(行双侧肾切除)中证实为原发性肾小球疾病。组织学改变提示局灶及节段性硬化为28%,非特异性肾小球肾炎为28%,MPGN为25%,广泛新月体疾病为15%,严重膜性肾小球肾炎(MGN)为4%。

组织学证实免疫球蛋白和补体在肾小球内不定分布,间接提示其免疫病因。未发现感染、中毒性或代谢性病因。与肾内凝血有关因在尿、血、偶尔肾实质中发现有纤维肽类,它来自凝血系统的激活。然而,究竟这是原因或继发于损伤还不清楚。

病理学

在许多肾小球中,有细胞外物质包括系膜基质、GBM和塌陷毛细血管袢的增加,无明显的细胞增生。机化肾小球粘连(上皮细胞在包氏囊腔内粘附)经常出现,可能累及至50%的肾小球。荧光显微镜不一定总能检测到免疫球蛋白沉积,有时可能缺乏。

间质受影响取决于疾病所处阶段,但常常较早累及有广泛浸润和纤维化。小管萎缩亦存在。血管损害是非特异性的,与肾硬化改变相似,可能因高血压造成。严重弥漫性肾小球硬化、数个肾小球粘连、间质病变与肾小球病变程度不成比例和细胞外物质显著增多预示不可逆和进展性肾脏疾病。

症状和体征

此综合征可保持多年无症状,因此许多病人不知患病。病人可表现为终末期肾衰的尿毒症症状(恶心、呕吐、呼吸困难、瘙痒、疲劳)。综合征的整个病程中,肉眼血尿(少见)和蛋白尿可复发,可能代表为进行性IgA肾病或其他形式的特发性肾性血尿、缓慢进行性疾病的急性发作或急性肾炎综合征不相关发病。因肾病综合征可出现下部水肿,常伴中度肾衰。不同程度的高血压常见,常伴肾功能不全,偶尔发生于明显的氮质血症前。

实验室检查

蛋白尿是一贯的表现,常在非肾病范围内。异形红细胞和红细胞管型经常出现,但甚至在已确诊疾病中可能不存在。根据损伤的严重性,尿沉渣中常存在中等量细和粗颗粒状小管细胞管型和透明管型。蜡样和宽大管型仅在严重间质瘢痕和小管萎缩伴扩张时出现。当有功能肾实质损害 $\geq 50\%$ 时,BUN和血清肌酐升高。随着疾病的进展,贫血、代谢性酸中毒、高磷血症和其他生化结果伴慢性肾功能衰竭的发生出现。

诊断和治疗

此病在常规内科检查时发现,当病人除蛋白尿和(可能)血尿外无症状,肾功能正常时。在肾功能明显损害之前,活检可有助鉴别特发性复发性血尿、非肾小球疾

病(小管间质疾病)和慢性肾炎-蛋白尿综合征。局灶节段性肾小球硬化、MGN、MPGN 和 IgA 肾病是最常与此综合征混淆的疾病。当肾脏缩小和瘢痕化时,因为组织学检查很少能提供病因信息,故很少有肾活检指征。

无治疗被证实能防止疾病进展,足够降压药物治疗和谨慎按需摄入钠可能有效。饮食控制(减少磷酸盐和蛋白)和 ACE 抑制剂可能延缓一些肾脏疾病恶化,可能对多数慢性肾小球疾病有帮助。尿毒症症状的控制见第 222 节慢性肾功能衰竭中讨论。

肾病综合征

一个可预见的因肾小球对蛋白的严重、长期通透性增高导致的综合征。

主要特征是重度蛋白尿(每日 $>2\text{g/m}^2$ 或任意尿蛋白/肌酐比值 >2)。低白蛋白血症($<3\text{g/dl}$)、全身水肿、脂质尿和高脂血症也常见。

病因学和分类

肾病综合征发生于任何年龄,但在儿童中较成年人更流行。在儿童中 1 岁半至 4 岁最常见。年轻男性好发,但在年龄较大病人中性别分布较平均。蛋白尿发生被认为是通过两种机制的功能紊乱:大小选择屏障漏出大蛋白分子,而电荷选择屏障不能保留低分子量蛋白。引起肾病综合征的疾病列于表 224-7。

表 224-7 与肾病综合征相关的疾病

原发性肾小球疾病	腺,结肠,胃,肾)黑色素瘤
微小病变	肾毒性或药物相关性
局灶性节段性肾小球硬化	金,青霉胺,非类固醇抗炎药,锂,海洛因
膜性肾小球肾炎	过敏性
膜增生性肾小球肾炎	昆虫叮咬,蛇毒,抗毒素
系膜增生性肾小球肾炎	常青藤毒素,橡树毒素
不常见原因	感染性
IgA 肾病,急进性肾小球肾炎,	细菌——感染后肾小球肾炎,人工血管肾
纤维性肾小球肾炎	炎,感染性心内膜炎,麻风,梅毒
继发性肾脏疾病	病毒——乙肝病毒, Epstein-Barr 病毒,
代谢性	带状疱疹
糖尿病,淀粉样变性	病毒, HIV
免疫原性	原虫——疟疾
SLE, 过敏性紫癜, 结节性多动脉	蠕虫——血吸虫, 丝虫
炎, 干燥综合征, 结节病, 血清病,	家族遗传性
多形性红斑	先天性肾病综合征(芬兰型), Alport 综合
肿瘤性	征, Fabry 综合征
白血病, 淋巴瘤, 霍奇金淋巴瘤,	其他
多发性骨髓瘤, 癌(支气管, 乳	妊娠毒血症, 恶性高血压, 移植排斥

原发性原因包括微小病变、局灶节段性肾小球硬化(FSGS)、膜性肾小球肾炎(MGN)、膜增生性肾小球肾炎(MPGN)和系膜增生性肾小球肾炎。肾病综合征亦可由继发性原因造成。

症状和体征

肾病综合征早期征象是因蛋白而导致的泡沫尿。其他特征包括厌食、不适、眼睑浮肿、视网膜病变、腹痛和肌肉消耗,可发生全身性水肿伴腹水和胸腔积液。

局部水肿可表现为呼吸困难(胸腔积液或喉头水肿),胸骨下胸痛(心包积液),阴囊水肿,膝水肿(关节积水),腹部水肿(腹水)。在儿童中,腹痛可能因为肠系膜水肿。常常水肿为移动性的(如早晨在眼睑,活动后移至踝部)。水肿可掩盖肌肉消耗。指甲床出现平行白线或许因为指甲下水肿。

成人可为低血压、血压正常或高血压,取决于血管紧张素Ⅱ产生的程度。少尿或急性肾衰可能发生因为低血容量和肾脏灌注减少。儿童病人可能发生直立性低血压甚至休克。

并发症

严重蛋白尿产生的生化异常是主要的临床问题。持续肾病综合征可导致营养缺乏,包括蛋白质营养不良类似 Kwashiorkor 病、头发和指甲质脆、脱发、生长发育迟缓、骨去矿质、糖尿、不同类型的高氨基酸尿症、钾缺失、肌病、总钙下降、手足搐搦和低代谢。自发性腹膜炎可能发生,机会菌感染多。感染的高发生率被认为是因为尿中免疫球蛋白的丢失。凝血紊乱有纤溶活性下降和发作的低血容量,有严重血栓形成的危险(特别注意,肾静脉血栓形成)。高血压伴心脑血管并发症最可能发生于糖尿病或胶原血管疾病病人。

实验室检查

尿 最初的尿液分析显示显著的蛋白尿 $>2\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 或任意尿蛋白/肌酐比值 >2 。尿沉渣中通常包括透明、颗粒、脂肪、蜡样和上皮细胞管型。苏丹染色示管型中含脂质颗粒,识别巨噬细胞和肾小管细胞含有脂肪滴(卵圆形脂肪体),并在偏振光显微镜下发现折射性晶状体(双折射脂肪体)可诊断脂尿。根据肾小球疾病的病因,可有镜下血尿 and 红细胞管型。白细胞主要在渗出性疾病和 SLE 中。淀粉样肾病时电镜下可见淀粉样纤维。

尿钾通常在肾病水肿的发展期高;尿钠浓度经常 $<1\text{mmol/L}$ (K^+/Na^+ 比值 >1)。醛固酮分泌此期增高,但在其他时间可能正常尽管持续水肿存在。血清尿素氮或肌酐浓度随肾损害的程度而变化。

血液 低蛋白血症在化学测定或定量电泳时测到。白蛋白通常 $<2.5\text{g/dl}$, 在儿童中有时 $<1\text{g/dl}$ 。肾病时某些载体蛋白会在尿中丢失。 α 和 γ 球蛋白、其他免疫球蛋白、肾上腺皮质激素和甲状腺激素、血浆铜蓝蛋白、转铁蛋白、ASO 蛋白和补体水平常低。

脂血症表现为总胆固醇和甘油三酯水平升高。因为脂质产生增多和清除减少,严重低蛋白血症时血脂水平较正常时高 10 倍。

凝血病变常见,可能因为Ⅸ因子、Ⅺ因子和溶解血栓因子(尿激酶和抗凝血酶Ⅲ)尿中丢失及血清Ⅶ因子、纤维蛋白原和血小板水平升高。

诊断

诊断可由临床表现和实验室发现提示,肾活检证实。严重蛋白尿对于诊断必需。肾病范围和非肾病范围蛋白尿的区分是人为的。然而,疾病主要影响球外血管系统或小管间质时常常不产生很严重蛋白尿。

肾衰在肾病综合征中是少见的表现,但在长期疾病后可发生。然而,因继发原因导致肾病综合征的病人在起病时或不久以后经常出现肾功能不全。肾炎病人表现重度蛋白尿常常提示疾病进展,因此为预后不良征象。

病人应排除常见潜在的系统性疾病(如糖尿病、淀粉样变性、多发性骨髓瘤、SLE)。在体重下降和老人中,应考虑恶性疾病和药物相关性的原因。其他非肾病范围蛋白尿原因在第 214 节中讨论。

预后

预后取决于病因。如肾病综合征是由于可以治疗的疾病,那么完全缓解可发生,其发生在约 50% 儿童期病例但在成人中少见。对皮质类固醇激素有效的疾病中预后一般较好(见下文治疗)。一些导致肾病综合征的疾病甚至能在 5 年后自发缓解。

所有病例,预后可因感染、高血压、明显氮质血症、血尿或脑、肺、外周或肾静脉血栓形成而变坏。在 FSGS、SLE、IgA 肾病行肾移植的病人中复发率较高,特别在Ⅱ型 MPGN,但很少在Ⅰ型 NPGN。复发亦发生在 MGN 和系膜增生性肾小球肾炎的一些移植病人中。

治疗

治疗针对原有的致病过程,并取决于肾活检(表 224-3)。

支持治疗包括每日约 1g/kg 的高质量生物蛋白质、饱和脂肪和胆固醇低但纤维含量高的饮食。蛋白补充仅在病人营养不良时才必需,而蛋白仅在血清肌酐升高和过量蛋白摄入加重蛋白尿时才需限制。他汀类降脂药物(如普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀)可能需要以控制高胆固醇血症。这些病人横纹肌溶解发生率较高,应监测肌酐磷酸激酶。ACE 抑制剂通常可降低蛋白尿和脂血症,但在中度至重度肾功能不全的病人中可能加重高钾血症。应行分阶段运动。

钾摄入应每日约 1mmol/kg。如果低钠血症存在,液体摄入需限制。如大量利尿出现和水肿消退,钠摄入限制可放松。如果腹水存在,反复少量进餐可能有帮助。为了控制症状性水肿,推荐限钠($<100\text{mmol/L}$)。噻嗪类或袢利尿剂可以使用但可能损及肾功能,并易导致血栓形成。如果低血容量很严重且危及生命,输入血浆和白蛋白是恰当的。高血压应治疗,常用 ACE 抑制剂和利尿剂或

偶尔用其他药物。常出现血栓形成,应仔细查找(特别是深静脉血栓形成和肺栓子)。如血清白蛋白 $<2.5\text{g/dl}$ 或血栓-栓塞存在,预防性使用抗凝剂可能有用。

感染(特别是菌尿、心内膜炎和腹膜炎)危及生命,应仔细查找并迅速治疗。去除感染性抗原(如葡萄球菌和链球菌性心内膜炎、人工血管肾炎、疟疾、梅毒、血吸虫)可能治愈肾病综合征。使用脱敏疗法可逆转过敏性肾病导致的肾病综合征(如橡树或常春藤毒素、昆虫抗原)。去除肾毒性物质(如金、青霉胺、非类固醇抗炎药)可引发缓解。

微小病变

(类脂性肾病;Nil病)

主要发生在儿童,以突然起病的水肿、高度选择性大量蛋白尿、尿沉渣无异常、肾功能和血压正常为特征的一种疾病。

病因学和病理生理学

特发性微小病变(MCD)在4~8岁(90%)儿童中为最常见的肾病综合征病因,但亦可发生于成人(20%)。素因性疾病(如血吸虫在埃及,疟疾在尼日利亚)的地域流行是本病的一个流行因素。

MCD与T细胞淋巴瘤、霍奇金病、非类固醇抗炎药诱导的小管间质性肾炎有关。一般认为是因为T-细胞亚型间的不平衡和细胞介导免疫失调而产生一种通透活性的细胞因子造成。这种细胞因子活性在病毒感染(麻疹)和应用类皮质激素和细胞毒性药物时因T细胞抑制而减轻。

明显形态学改变仅在电镜下可见,上皮足细胞(图224-2)的足突弥漫性水肿(消失)。虽然无蛋白尿存在时无足突消失,但足突表现正常时也可能发生大量蛋白尿。系膜细胞增生发生于5%病人中。

症状、体征和诊断

MCD特征为肾病综合征不伴高血压或氮质血症,镜下血尿发生于约20%患者中。氮质血症可发生于非特发性病例和 >60 岁的病人中。MCD的蛋白尿是对于白蛋白高选择性的。在儿童中,除非出现不典型表现,以皮质类固醇激素试验性治疗可证实诊断。如果出现皮质类固醇激素无效伴小管功能缺陷引起肾性糖尿、氨基酸尿、肾小管酸中毒和磷酸盐消耗,则较MCD来说,诊断更倾向于FSGS。在皮质类固醇激素无效的儿童和成人中,MCD诊断靠肾活检电镜检查。

预后和治疗

预后好。自发性缓解发生在40%的病例中,进展至肾衰少见(5%)。

80%~90%的病人对于最初皮质类固醇激素治疗有效(儿童强的松每日 60mg/m^2 口服4~6周,成人每日 $1\sim1.5\text{mg/kg}$ 口服6~8周),但其中40%~60%复发。有效的病人(即蛋白尿消失或水肿出现利尿)应继续服用强的松2周,后改为维持剂量以最少毒性(儿童 $2\sim3\text{mg/kg}$ 隔日服用4~6周,成人8~12周,随后4

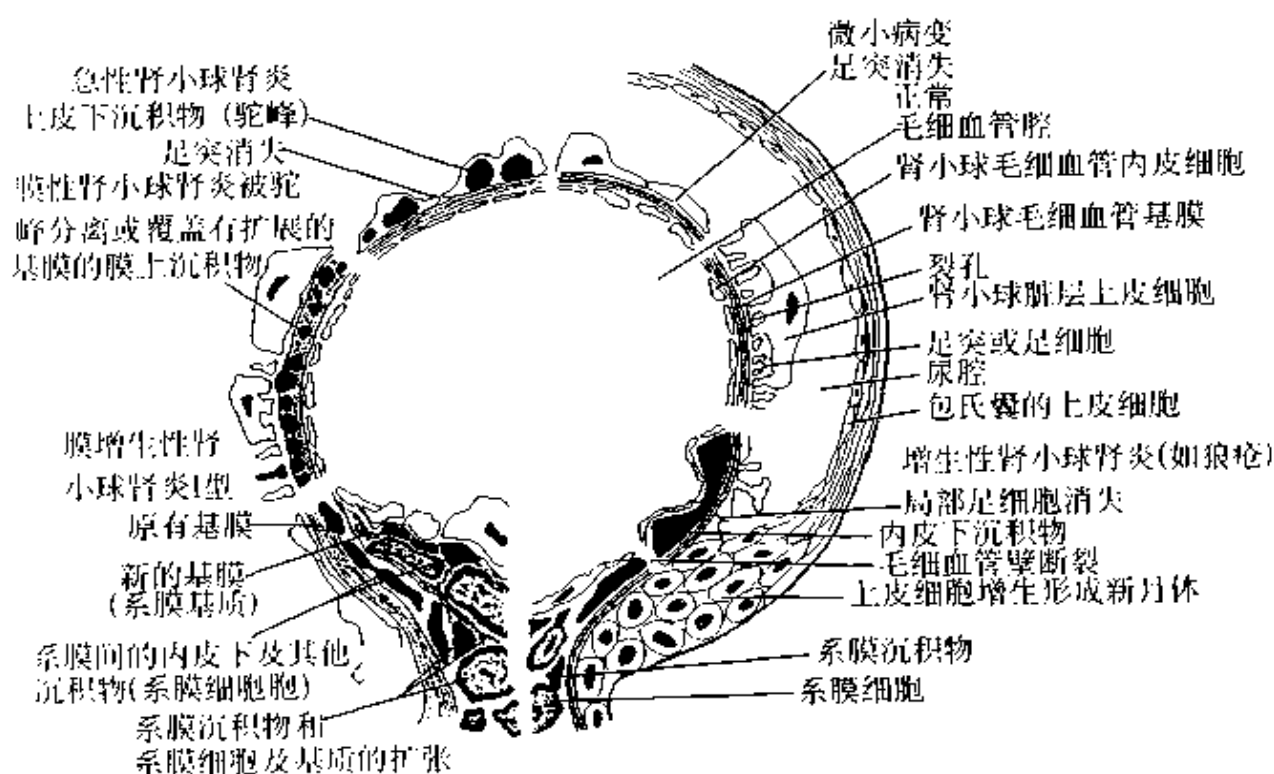


图 224-2 免疫性肾小球疾病的电镜特征

个月内逐渐撤停)。较长时间的初始治疗及强的松缓慢撤药可减少复发率。皮质类固醇激素无效者可能因为有局灶硬化。

皮质类固醇激素无效者(儿童 $<5\%$, 成人中 $>10\%$)、经常复发和皮质类固醇激素依赖的病人, 口服细胞毒性药物(通常是环磷酰胺每日 $2\sim 3\text{mg/kg}$ 12周或苯丁酸氮芥每日 0.15mg/kg 8周)可获长时间缓解。然而, 这些药物可能诱发性腺抑制(最严重是在青春期前), 环磷酰胺可引起出血性膀胱炎、骨髓抑制及淋巴细胞功能抑制。应经常行全血细胞计数监测剂量, 出血性膀胱炎可通过尿液分析检查。成人特别是年龄较大或高血压者易有细胞毒性药物的医源性并发症。另一种方法是口服环孢素每日 5mg/kg , 分2次服用, 应用全血单克隆抗体放免测定法调整谷浓度为 $150\sim 300\mu\text{g/L}$ ($125\sim 250\text{nmol/L}$)。在超过 80% 病人中获完全缓解, 治疗常持续 $1\sim 2$ 年以防复发。

对于无效病人, 其他治疗包括ACE抑制剂、硫鸟嘌呤、长期左旋咪唑或硫唑嘌呤。治疗除了降低蛋白尿及可能不影响结果的肾病综合征其他表现外, 其危险性也需考虑。

局灶节段性肾小球硬化

以隐匿性起病的蛋白尿、轻度血尿、高血压和氮质血症为特征的一种疾病, 主要发生于青春期, 但也见于青年和中年人。

病因学和组织学

局灶节段性肾小球硬化(FSGS)是成年人肾病综合征中第三个最常见病因(20%~30%),特别在黑人。FSGS是特发性的,但也与静脉用药有关,可发现于20%的非同性恋 HIV 阳性者中。

有证据提示一种非免疫球蛋白循环因子介导肾小球蛋白通透性增加。肾小球对蛋白通透性的改变可引起硬化。FSGS 开始于近髓质肾小球(在活检样本中易得不到)。表现为节段性玻璃样变、结节状或粗颗粒状 IgM 和 C3 沉积及弥漫性足细胞足突消失。可发生球性硬化,导致肾小球萎缩。

症状、体征和诊断

尽管有时唯一的征象为无症状性非肾病范围蛋白尿,FSGS 病人通常表现为肾病综合征伴血尿、高血压和肾功能不全。蛋白尿典型的为非选择性的。IgG 水平常常降低。诊断通过肾活检证实。

预后和治疗

因为治疗不是很有效及自发缓解少见,故预后差。50%以上病人10年内发生肾衰,20%2年内发生终末期肾衰。较儿童来说,成人患病进展更快。毛细血管腔消失(塌陷型变异)提示预后差。怀孕可加重 FSGS。

在20%~30%肾移植病人中 FSGS 复发,移植后数小时内有时蛋白尿即出现。复发 FSGS 病人中,30%~50%移植肾丧失;年幼儿童、起病后3年内发展至肾衰及伴系膜增生病人危险性最高。

FSGS 因海洛因成瘾致肾病综合征,如在疾病早期停止用海洛因可使肾病综合征完全缓解。

FSGS 有时自发消退或对皮质类固醇激素有效(如强的松 40~80mg/d 8~12周,随之隔日强的松 30~40mg 8~12周)。若仅轻度改善或出现复发时,加环磷酰胺(每日 2~3mg/kg 12周)或环孢霉素(成人每日 5mg/kg 或儿童每日 6mg/kg 16周)可引起缓解。对于晚期的疾病,倾向于长期使用 ACE 抑制剂以减少蛋白尿,并可能减慢疾病进展。另一种选择是血浆置换合并藤霉素免疫抑制。积极治疗可减少进展至肾功能不全但增加了产生严重并发症的危险。抗凝剂和抗血栓形成的用处还未确定。

HIV 相关肾病

这种 FSGS 变型通常发生于 HIV 阳性用海洛因的黑人,白人中少见。光镜显示毛细血管塌陷和小管扩张,但无间质纤维化和小管萎缩。在内皮细胞内小管网状包涵体可见,与 SLE 相似。

HIV 相关肾病可伴艾滋病症状或艾滋病相关综合征,常表现为轻度氮质血症和严重蛋白尿,超声见肾脏体积增大,回声增强,3~4月内快速进展至终末期肾衰。血压正常和持续增大的肾脏可鉴别这种变型。

预后差,并取决于基础疾病。治疗为治表和支持性治疗。

膜性肾小球肾炎

以隐匿性水肿、重度蛋白尿起病、尿沉渣正常、肾功能正常、血压正常或升高为特征的一种疾病(主要在成人)。

病因学和组织学

膜性肾小球肾炎(MGN)大多影响成人,是超过 40 岁病人肾病综合征的最常见原因。其经常为特发性,但亦可能继发于药物(金、青霉胺)、感染(乙肝病毒)、自身免疫疾病(SLE)或恶性疾病(霍奇金或非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、肺、结肠、胃、乳腺或肾实体癌、黑色素瘤)。尽管少见,儿童 MGN 通常是因乙肝病毒或 SLE 引起。

电镜下可见免疫复合物呈致密沉积物(图 224-2),在疾病早期有上皮下致密沉积物,在沉积物之间致密层上呈驼峰。其后,沉积物在肾小球基底膜(GBM)内出现及基底膜明显增厚。沿 GBM 有弥漫性颗粒状 IgG 沉积,无细胞增生、渗出或坏死。

症状、体征和诊断

肾病综合征起病隐匿,病人典型表现为水肿和肾病范围蛋白尿,偶尔有镜下血尿和高血压。仅 20% 病人具有非肾病范围蛋白尿。C3 和 C4 水平正常, GFR 正常或降低,尿蛋白为不同的选择性。相关疾病(如慢性免疫复合物或胶原血管疾病、慢性感染、肿瘤)可在最初表现中看到。寻找潜伏恶性疾病(2% 病例),特别是在体重下降、有不能解释的贫血或大便血红蛋白阳性或老人中。药物诱发 MGN 也应考虑到。并发症包括肾静脉血栓形成、栓塞、间质性肾炎和急进性肾小球肾炎。肾活检可证实诊断。

预后和治疗

大多数病人病程相对良性,约 25% 可自发缓解,25% 发展为持续性非肾病范围蛋白尿,25% 成为持续性肾病综合征,25% 进展至终末期肾衰。非肾病范围蛋白尿的妇女、儿童和年轻人及诊断 3 年后肾功能一直正常者很少会出现疾病进展。

无症状伴非肾病范围蛋白尿病人不治疗,因为其长期预后好。然而,肾功能应定期监测以评估可能疾病进展。肾病范围蛋白尿病人无症状或伴可由利尿剂控制的水肿应随访,因为约 $\geq 50\%$ 的病人会在 3~4 年内部分或全部缓解。

免疫抑制药物仅用于有症状的肾病综合征病人和那些疾病进展危险性最大者; > 50 岁的男性伴蛋白尿 $\geq 10\text{g/d}$;尿 β -微球蛋白升高;及开始时血清肌酐升高者。

每日口服细胞毒性药物比静脉冲击似更有效(80% 部分或完全缓解)。通常,环磷酰胺(每日 $1.5/\text{mg/kg}$)或苯丁酸氮芥(每日 0.2mg/kg)共用 6~12 个月,合并

强的松(60mg/d或隔日120mg)。对于不能耐受细胞毒性药物的病人,使用环孢素每日4~6mg/kg,共4个月可能有效。其他未证明有否长期疗效的治疗包括ACE抑制剂、静脉注射免疫球蛋白和应用非类固醇抗炎药。

膜增生型肾小球肾炎

一类不常见的疾病(主要是儿童),表现为肾病综合征伴镜下血尿或在较少见的情况下表现为急性肾炎综合征。

病因学和组织学

膜增生型肾小球肾炎(MPGN)似乎是一组异质性的免疫介导疾病,一些证据支持其为遗传造成的。家系或同胞中患镰状细胞病、部分脂肪代谢障碍、先天性补体成分缺乏和唐氏综合征的有高风险性。

尽管为典型原发性特发性肾脏疾病,MPGN可能发生于系统性疾病(如SLE、混合性冷球蛋白血症、慢性活动性肝炎)、肿瘤疾病(如慢性淋巴细胞性白血病、淋巴瘤、肾胚细胞瘤)或感染性疾病(细菌性心内膜炎、内脏脓肿、HIV、疟疾、血吸虫)的病人。根据肾小球超微结构的不同,有两种形式的特发性MPGN:I型(系膜毛细血管性肾小球肾炎)占80%~85%,II型(致密沉积物病)占15%~20%。

男性和女性同等受累。MPGN在白种人中较其他种族多见。在过去的20年中,I型发病率显著减少,可能因为生活条件的改善,环境卫生转好,感染性疾病发病率和严重程度降低。II型主要发生在年轻病人,发病率未变,其致病机制不明。

I型MPGN中,内皮下电子致密物(主要是C3和IgG或IgM)和系膜基质散在分布于内皮细胞和GBM间。GBM重叠产生典型的“双轨征”或双层轮廓(图224-2)。II型MPGN中,含C3电子致密物以特殊的带状,部分地替代了致密层使GBM增厚。两型皆可因肾小球硬化导致肾衰,似乎是因为慢性免疫复合物于肾小球毛细血管壁和系膜区中沉积。I型MPGN通过经典途径激活补体,而II型MPGN以替代途径激活补体。

症状、体征和诊断

MPGN伴肾病综合征发生于60%~80%的病例中,通常有镜下血尿。非肾病范围蛋白尿仅发生于不足30%的病人中。急性肾炎表现占10%~20%。有时出现肉眼血尿、氮质血症和高血压。MPGN病人可以是无症状的,仅存在血尿和蛋白尿。临床上严重程度的自发波动很典型。

低补体血症起因是多因素的,仅被当作为一个标志。正色素-正细胞性贫血常见,与肾功能不全有关。血小板减少和血小板源性生长因子激活出现在多数MPGN病人中。需行血清学试验以排除SLE、乙型和丙型肝炎病毒、混合型冷球蛋白血症等经常引起MPGN的系统性疾病。

诊断依赖于肾活检。I型MPGN,肾功能不全常与血清肌酐浓度升高和活检时存在小管间质损害有关,继而出现持续性高血压和严重蛋白尿。II型和I型临

床表现经常不能区分, 尽管急性肾炎综合征在Ⅱ型中更常见。

预后和治疗

Ⅰ型 MPGN 通常进展缓慢, Ⅱ型较快。一般长期预后差。50% 患者于 3~5 年内发生始末期肾衰, 10 年时为 75%; 5 年时, 仅有 25% 的病人肾功能正常。自发缓解率不到 5%。MPGN Ⅰ型在 30% 肾移植病人中复发, Ⅱ型为 90%。

在非肾病范围蛋白尿的病人特殊治疗可能不需要, 因为其长期治疗结果相对较好。在肾病儿童中, 隔日用强的松 2.5mg/kg (最大剂量 80mg) 治疗 1 年, 继而减药至维持剂量 20mg 3~10 年, 可能使肾功能保持稳定。然而, 皮质类固醇激素治疗可引起严重的生长迟缓和高血压。在成人中未显示出明显的益处。在成人中双嘧达莫 (225mg/d) 合并阿司匹林 (975mg/d) 治疗 1 年可使肾功能在 3~5 年内保持稳定, 但长期疗效还不肯定。可能需要延长治疗。

其他治疗方法包括干扰素合并皮质类固醇激素治疗丙肝病毒相关性疾病和血浆置换治疗伴发的严重冷球蛋白血症或 RPGN。ACE 抑制剂可减少蛋白尿, 并有助控制高血压。

系膜增生性肾小球肾炎

一种表现为不同程度的蛋白尿, 常伴血尿, 由系膜区免疫复合物沉积或形成导致的疾病。

病因学和组织学

尽管发病率不明, 在因蛋白尿、血尿或氮质血症而行肾活检的病例中此病占 5%~10%。系膜增生性肾小球肾炎以光镜下正常, 电镜和免疫荧光示系膜细胞及基质增多, 基质中含 IgM 或 IgA 和 C3 沉积为特征。

症状、体征和诊断

不同程度蛋白尿, 经常伴血尿。超过 75% 的病例中发生肾病综合征。20% 有镜下血尿, 35% 伴轻度高血压。在 25%~50% 病人诊断时有中度氮质血症。50%~70% 病例存在循环免疫复合物。能鉴别本病与表现为蛋白尿伴或不伴血尿的其他原因的临床或实验室特征很少。需排除系膜性狼疮性肾炎、IgA 肾病、过敏性紫癜和感染后肾小球肾炎消退期。诊断靠肾活检组织检查。

预后和治疗

病人如表现为大量蛋白尿预后较差, 因为他们常进展至肾功能不全, 某些病例至终末期肾衰。其他在诊断时不利于预后的指示为氮质血症、镜下血尿、节段性肾小球硬化和系膜基质和系膜细胞明显增多。

成人伴重度蛋白尿可能对大剂量口服强的松 (60mg/d 或隔日 120mg) 有效。尽管有 20%~60% 可缓解, 但经常复发、部分缓解和糖皮质激素依赖常见。糖皮质激素无效最可能在血尿存在时。在儿童中对糖皮质激素无效者肾病综合征迟发缓解常见。

先天性肾病综合征

弥漫性系膜硬化少见,但在美国较芬兰型常见。它的遗传模式不明。病人有严重蛋白尿需行双侧肾切除,疾病早期应开始透析以改善营养缺乏和促进生长。此病在肾移植后常会复发。

芬兰型肾病综合征为常染色体隐性遗传。急骤进展性,常在 1 年内需行透析。大多数病人在 1 岁内死亡,但少部分病人可由营养支持直至肾衰发生,然后行透析或移植。

表现为肾病综合征的多系统疾病

几种疾病表现为明显的蛋白尿(表 224-7)。因为它们的临床相关性,下面讨论糖尿病肾病和 SLE 肾炎。

糖尿病肾病

(症状和体征参见第 13 节糖尿病)

流行病学和发病机制

糖尿病肾病(DN)在美国是终末期肾衰的最常见原因。在Ⅱ型糖尿病病人中,肾衰流行率保守估计可能在 20%~30%。肾衰特别在患Ⅱ型糖尿病的黑人、亚洲人和西班牙人中常见。在终末期肾衰病人中,约 20%~30%为Ⅰ型糖尿病,70%~80%为Ⅱ型糖尿病。

发病机制很复杂,可能机制是激素和代谢异常及肾血流动力学改变伴功能亢进和肾肥大。早期的功能异常高滤过是唯一相对预示肾衰发展的指示。

高血糖症造成肾小球蛋白糖基化,可能与系膜细胞增生和基质变宽及血管内皮损伤有关。GBM 一般变厚。

弥漫或结节性毛细血管间肾小球硬化损害很突出。入球与出球小动脉呈明显玻璃样变性如动脉硬化,可存在间质纤维化和小管萎缩。与终末期肾衰进展有关的唯一表现似为系膜基质增宽。

诊断

DN 进程为 10~25 年。开始表现为高滤过而无微量白蛋白尿,继而进展至 GFR 高于正常 20%~50%,且微量白蛋白尿 $>300\text{mg}/24\text{h}$ 。随着早期肾脏损害和轻度高血压的出现,GFR 正常化,并进展为明显高血压伴尿蛋白 $>0.5\text{g}/\text{d}$ 。重度蛋白尿和肾功能进行性下降后出现终末期肾衰。其他尿路异常包括肾乳头坏死、神经源性膀胱和功能性梗阻性肾盂积水、肾周脓肿、急性肾盂肾炎、菌尿和膀胱炎。Ⅳ型肾小管酸中毒常见。

蛋白尿、糖尿病视网膜病变、高血压和超过 10 年的糖尿病病史提示此诊断。如有重度蛋白尿而糖尿病病史较短、肉眼血尿、红细胞管型或 GRF 下降迅速,应考

虑其他肾脏疾病。肾活检可证实诊断。

预后和治疗

早期治疗可延缓疾病的进程。尽管肾脏肥大、高滤过、组织学改变都是典型的表现,但它们不能提示哪些病人会发生 DN,需早期治疗。DN 发生及需要治疗的预兆包括微量白蛋白尿和高血压。血压即使正常偏高($<140/90\text{mmHg}$)或轻度升高($<150/95\text{mmHg}$)都可能加速肾脏损害。

严重血管疾病病史(脑卒中)、心肌梗死或外周坏疽预示生存期将缩短。肾病综合征通常早于终末期肾衰 3~5 年。

加强治疗是必需的。蛋白质限制可以通过改变肾内血流动力学和降低 GFR 延缓终末期肾衰的进展,钠和磷限制可以减慢肾功能不全的进展。典型饮食控制包括每公斤体重蛋白质摄入 0.6g,钠 2g,磷 0.5~1g 和钙 1g。糖控制(糖基化血红蛋白 $<7.5\%$)可减少微量白蛋白尿,但是一旦 DN 发生后不能延缓疾病进程。

ACE 抑制剂(如卡托普利)可减缓肾脏病进展,有降蛋白尿和肾保护作用。它们亦能用于血压正常的早期肾脏病病人。如有持续的咳嗽或高钾血症不能用 ACE 抑制剂,某些钙通道阻滞剂(地尔硫草和维拉帕米)可以替代,因为它们有相当的降蛋白尿和肾脏保护作用。双氢吡啶类钙通道阻滞剂(硝苯地平、非洛地平、氨氯地平)应避免用于糖尿病,因为它们能使蛋白尿和肾功能恶化。ACE 抑制剂和非双氢吡啶类钙通道阻滞剂联合应用时降蛋白尿和肾保护作用更强,同时控制盐分其降蛋白尿作用亦增强。

C 肽和生长激素类似物可能对于控制糖尿病并发症有价值。

糖尿病终末期肾衰病人适合行肾移植。II 型糖尿病病人接受肾移植后 5 年生存率为 60%,而行透析者仅为 2%。肾同种异体移植后 2 年生存率 $>85\%$ 。然而,这些研究并没有考虑那些有重度糖尿病并发症者,他们死亡的危险性大。胰腺-肾脏联合移植在没有严重进行性糖尿病并发症的病人中已获得成功。

系统性红斑狼疮性肾小球肾炎

(参见第 50 节)

发病率和病理学

狼疮性肾小球肾炎可表现为肾炎综合征(表 224-2),但更常见为肾病综合征。尿液异常和氮质血症发生在约 50% 的 SLE 病人中。总发病率可能 $>90\%$,因为可疑 SLE 而无肾脏疾病的临床证据的病人肾活检常示局灶或弥漫增生型肾小球肾炎。

大多数病人证明为免疫复合物介导肾小球肾炎。疾病病理学分类为系膜型(10%~20% 的病例),局灶增生型(10%~20%),弥漫增生型(40%~70%)和膜型(10%~20%)。每一类组织学、临床及预后表现不同,然而会发生相当的重叠。

SLE 肾小球肾炎免疫复合物包括核抗原(特别是 DNA)、高亲和力结合补体的

IgG 抗核抗体和 DNA 抗体。内皮下、膜内或上皮下沉积物为特征性的。在免疫复合物沉积处,免疫荧光补体、IgG、IgA 和 IgM 以不同比例染色阳性。

因为肾脏对于损害的反应有限,各种类型 SLE 肾小球肾炎与其他肾小球病变相似。例如,膜型和弥漫增生型 SLE 肾小球肾炎组织学上分别与特发性膜性肾小球肾炎和 I 型膜增生型肾小球肾炎相似。免疫荧光和电镜中提示 SLE 肾小球肾炎的表现包括内皮细胞内管网状结构和沿小管基底膜及小血管的免疫沉积。

症状、体征和诊断

多数肾脏异常表现出现在 SLE 诊断后 1 年内,诊断或怀疑 SLE 时应查找是否存在肾脏病。最常见的征象为蛋白尿;镜下血尿和红细胞管型亦出现。通常,血清肌酐在诊断后最初几年内进行性升高。血清补体水平下降或抗 DNA 抗体滴度升高提示免疫活性升高和可能有肾病进展。肾活检对于明确 SLE 肾小球肾炎分型、预后和治疗重要。

预后和治疗

血清补体水平下降或抗 DNA 抗体滴度升高是肾病恶化的直接证据应严密监测,但单一实验室检查不能对不良病程可靠预示。肾炎性尿沉渣、严重蛋白尿或血清肌酐浓度进行性升高是不良的预兆,为需要治疗的指征。在肾活检中,高度增生、纤维蛋白样坏死、细胞性新月体或广泛内皮下免疫复合物沉积是预后差的征象,提示需加强治疗。膜型 SLE 肾小球肾炎的预后和治疗指征尚未明确且有争议。

治疗通常联合细胞毒性药物和皮质类固醇激素。环磷酰胺常以 $0.75\text{g}/\text{m}^2$ 冲击(每月一次共 6 个月,后每三个月一次用 6 个月)开始,如果白细胞计数 $>3000/\mu\text{l}$,可增加至最大量 $1\text{g}/\text{m}^2$ 溶于盐水中 30~60 分钟内静脉给药。强的松在 6~12 月内从 $60\sim80\text{mg}/\text{d}$ 逐渐减至隔日 $20\sim25\text{mg}$ 。环磷酰胺和强的松联合给药直至肾炎缓解维持 ≥ 1 年。复发时通常增加强的松剂量治疗。

维持治疗较环磷酰胺可能更安全的选择是口服硫唑嘌呤(每日 $2\text{mg}/\text{kg}$),其以后发生肿瘤危险较小,无性腺功能不全的威胁。对于不愿或不能耐受环磷酰胺的病人亦能在初始治疗时应用硫唑嘌呤。

第 225 节 小管间质性疾病

在大多数肾病变中有小管间质异常,而且在一个患者可能存在一种以上小管间质炎症情况(例如糖尿病、尿路感染)。在特定情况下,不同病因引起一种主要以小管间质性肾炎为主的综合征。

急性小管间质性肾炎

一种急性肾衰竭综合征主要影响肾小管及间质组织。

病因学

最常见的病因是对药物治疗的过敏毒性。与大多数病例有关的(表 225-2 和表 226-1)仅是少数药物(在 80 多种相关药物中)。药物相关性病因的识别很重要,因为严重的肾脏损害经常可预防或逆转。结节病、军团菌病、钩端螺旋体病、链球菌、病毒感染和某些中草药亦可能有关。

症状、体征和诊断

药物治疗后起病可能发生于单一用药后长达数周,或短至再次用药后的 3~5 天。潜伏期范围从 1 天(利福平)到 18 个月(非类固醇抗炎药)。

急性小管间质性肾炎表现各异,但典型表现是暂时性与用药或感染有关的急性肾衰伴或不伴少尿。在多数病例中发生发热,可伴有荨麻疹皮疹。尿沉渣中常出现白细胞、红细胞和白细胞管型,但有时可无异常。>75%的病例可同时在血和尿中出现嗜酸性细胞(应用 Hansel 染色)。蛋白尿通常是少量的。非类固醇抗炎药诱导的疾病,典型的常缺乏发热、皮疹和嗜酸性细胞增多表现。但经常可见肾病范围蛋白尿伴肾小球微小病变(亦见于氨苄青霉素、利福平、干扰素或雷尼替丁)。

许多病人出现小管功能障碍体征,如多尿(浓缩缺陷)、容量减少(Na 保存缺陷)、高钾血症(K 排泄缺陷)和代谢性酸中毒(酸排泄缺陷)。因为间质水肿肾脏通常较大和过度吸收放射活性铯或放射性核素标记的白细胞。然而, ^{67}Ga 放射性核素扫描阴性不能排除诊断。

诊断包括停用可疑致病药物并观察其反应。如在几天内肾脏功能开始好转则无需进一步评价。

肾活检是明确诊断的唯一方法。指征包括诊断不能肯定或肾衰进展。肾小球通常是正常的。最早期表现是间质水肿,典型的随后出现间质淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性细胞和少量嗜中性白细胞浸润。严重病例中,可见炎性细胞侵入衬在小管基底膜的细胞间空隙(小管炎)。在其他标本中,可能见到继发于甲氧苄青霉素、磺胺类药、分枝杆菌和真菌的肉芽肿反应。非干酪样坏死性肉芽肿的存在提示结节病。免疫荧光或电镜很少能显示病理学特征变化。

预后和治疗

当致病药物撤去时,肾功能通常可以恢复(特别是在最初的 6~8 周),尽管常常有些残余瘢痕。

有严重的长时间的少尿建议治疗。当急性小管间质性肾炎是由过敏或免疫反应引起时,皮质类固醇激素治疗(如强的松每日 1mg/kg 应用 3 天,随后的 7~10 天

内逐渐减量)可促进肾功能恢复。

表 225-1 小管间质性肾炎病因

急性小管间质性肾炎	慢性小管间质性肾炎
药物诱导的过敏性肾炎(图 226-1)	药物诱导的肾炎
系统性感染	镇痛剂
链球菌病	锂
钩端螺旋体病	抗肿瘤药物
落基山斑点热	免疫抑制药物(环孢素、藤霉素)
军团菌病	物理因素导致的小管间质性肾炎
肾盂肾炎(急性细菌性、真菌性、病毒性感染 ——参见第 227 节)	梗阻性尿路疾病(包括反流性尿路 病)
药物诱发的肾毒性(表 226-1)	放射性肾炎
免疫反应	感染性肾炎
急性移植排斥(参见第 149 节)	急性细菌性肾盂肾炎
代谢性疾病	慢性肾盂肾炎
高钙血症	黄色肉芽肿性肾盂肾炎
高尿酸血症	系统感染导致的间质性肾炎
急性梗阻性尿路疾病	代谢性和中毒性肾炎(参见第 226 节)
特发性	高草酸盐尿症
	高尿酸血症和高尿酸尿症
	高钙血症和高钙尿症
	慢性低钾血症
	接触铅或镉
	血管损害导致的小管间质性肾炎
	高血压
	镰状细胞病
	胆固醇栓子
	肾静脉血栓形成
	血中异常蛋白和肿瘤导致的小管间质性
	多发性骨髓瘤
	淀粉样变性
	囊性疾病
	多囊肾
	获得性囊性疾病
	肾消耗病-髓质囊性疾病
	髓质海绵肾
	其他相关疾病
	SLE 和其他免疫复合物疾病
	干燥综合征
	结节病
	巴尔干肾病
	肾移植排斥

然而,恢复可能为不完全的伴持续高于基线的氮质血症。在这种病人中,弥漫性而不是片状的间质浸润,对于强的松反应延迟,和持续 ARF(>3 周)提示不可逆损害。如果病因能被识别和去除,组织学改变通常是可逆的。但一些严重病例可进展至纤维化和肾衰。

慢性小管间质性肾炎

一种慢性肾脏疾病,其整体或局灶的小管间质区病变较小球或血管损害明显。

肉眼观,肾脏小和萎缩。因为毒素,代谢性疾病和遗传性疾病导致的慢性小管间质性肾炎为对称性双侧疾病;其他病因时肾脏瘢痕可不均等和仅累及一侧肾脏。除了肾盂肾炎或梗阻性尿路病变外,肾盂结构可不受影响。然而,许多疾病(如镇痛剂肾病、镰状细胞病、梗阻性尿路病变、糖尿病)可伴有肾乳头损害、肾盂扩张和皮质表面瘢痕。

组织学上,肾小球表现多样,可从正常至完全损坏。小管可能消失或萎缩,小管腔直径各异,可显示明显的扩张伴均一性管型,产生如甲状腺样外观。间质中含不同程度的炎性细胞和纤维化,无瘢痕区表现近似正常。

各种类型的慢性小管间质性肾炎存在一些共同的临床表现。肾脏疾病的症状一般缺乏,水肿通常不存在,蛋白尿是微量的,血尿不常见,血压正常或在早期仅轻度升高。当存在重度蛋白尿或明显血尿时提示合并有肾小球疾病。小管功能障碍征象与急性小管间质性肾炎相似。5%~10%慢性肾衰(CRF)病例是由小管间质性肾炎引起的。

表 225-2 与过敏性小管间质性肾炎有关的药物

半合成青霉素(特别是二甲氧苯青霉素、氨苄青霉素、新青霉素Ⅲ、苯甲异噁唑青霉素、羧苄青霉素)	别嘌呤醇 硫唑嘌呤 安替比林 抗惊厥剂(特别是苯妥英)
磺胺类	金
利福平	保泰松
利尿剂(特别是噻嗪类、速尿)	

药物诱导的小管间质性肾炎

镇痛药性肾病在女性中多见(发病率高峰在 50~55 岁)。在美国,约 3%~5%由慢性小管间质性肾炎导致的终末期肾脏疾病病例与此有关。可能的病因是习惯性服用复方镇痛剂(如对乙酰氨基酚和阿司匹林),或许对乙酰氨基酚通过在髓质内氧化生成自由基损害抗氧化反应。症状通常仅在镇痛剂累积服用量至

2kg~3kg时发生。腰痛和血尿出现,但经常被非特异性的主诉如头痛、不适、体重下降和消化不良掩盖。高血压,轻度蛋白尿和尿浓缩功能损害常见。肾病范围蛋白尿提示有局灶肾小球硬化,镇痛剂肾病可伴发。

早期诊断困难,CT 优于排泄性尿路造影和超声显影。主要的表现是肾脏容量降低和外形不规则。乳头钙化存在对于早期诊断的敏感性为 92%,特异性为 100%。NSAID 能诱发乳头坏死。患者尿路上皮细胞性肿瘤发病率增高。

环孢素和普乐可复(tacrolimus)(应用于肾移植和治疗某些自身免疫疾病的免疫抑制剂)与一种特殊的慢性小管间质性肾炎有关,包括累及髓放线的条状纤维化及入球小动脉消失和硬化。抗肿瘤药物(如,顺铂,亚硝基脲,少见的卡铂)亦能导致剂量依赖性疾病。

锂治疗常诱发轻型的肾性尿崩症,但如血清浓度不达中毒性时,进展性慢性小管间质性肾炎少见。

代谢性和中毒性小管间质性肾炎

急性尿酸盐肾病以小管内尿酸盐沉积导致的少尿或无尿性肾衰为特征。常继发于淋巴瘤、白血病或骨髓增生性疾病(如真性红细胞增多症)尿酸盐过度产生和排泄时,特别是在化疗或放疗后诱导的迅速细胞溶解。当上述任何情况发生急性肾衰伴明显高尿酸血症($>15\text{mg/dl}$)时应怀疑此诊断。尿路症状常缺乏,尿液分析可正常或出现许多尿酸盐结晶。如迅速治疗,其预后好,肾功能完全恢复。在欲行化疗或放疗治疗的恶性疾病伴迅速细胞转换的病人中采取预防,应用别嘌呤醇 $600\sim 900\text{mg/d}$ 加盐水以保持尿量 $>2.5\text{L/d}$ 。尽管用这些治疗仍发生 ARF 时,有指征血液透析以去除过多的循环中尿酸盐。

慢性尿酸盐肾病见于砂砾性痛风,但现在已很少见,可能因为在有症状病人中以排尿酸药物或别嘌呤醇治疗。慢性高尿酸血症可导致尿酸钠结晶在髓质间质中沉积伴继发性慢性炎症、纤维化和肾衰。尿沉渣无异常和高尿酸血症与肾功能不全的程度不成比例较常见(如血清肌酐 $<1.5\text{mg/dl}$ 时尿酸盐 9mg/dl ,血清肌酐 $1.5\sim 2\text{mg/dl}$ 时尿酸盐 10mg/dl ,更严重的肾衰时 12mg/dl)。然而,大多数病人的主要问题是可能导致中毒(见下文)。许多小管间质病伴尿酸盐排泄减少,和因此高尿酸血症和痛风的发病率较高。治疗应该着眼与本病有关的许多因素,而不仅仅是降低血清尿酸浓度。

肾脏草酸盐排泄增多可诱发进展性慢性肾功能衰竭,在患有遗传性过量草酸盐产生的疾病(I型和II型原发性高草酸盐尿症),获得性胃肠道疾病(如对于肠道吸收增多的肥胖者行回肠旁路手术)或外源性物质代谢为草酸盐(如摄入乙烯乙二醇、甲氧氟烷麻醉、大剂量维生素C)的病人中。草酸盐与Ca结合后是高度不溶性的,尿液中排泄了较正常量为多的草酸盐很快超过了草酸钙的溶解度。草酸钙促使并能产生肾脏结石、急性肾功能衰竭或慢性小管间质损害。可发生血尿、草酸盐

结石引发的肾绞痛、尿路感染和脓尿、高血压和肾小管酸中毒。在肾小管酸中毒时,小管腔和间质中有草酸钙结晶,并被炎症(可能包括巨细胞)和间质纤维化包绕。原发性高草酸盐尿症进展至终末期肾衰的病人,需行肝-肾联合移植以纠正基本代谢缺陷。可能的话应纠正基础病因。含草酸盐丰富的食物(如茶、巧克力、菠菜、大黄)应该避免,并增加液体摄入以增加尿量,增加口服Ca以结合胃肠道草酸盐,和补充维生素B₆(每日3~3.5mg/kg)促进乙醛酸转化为甘氨酸而不是草酸盐。

高钙血症不论任何病因皆可导致继发于小管细胞坏死和小管内梗阻的慢性小管间质性肾炎。肾脏钙质沉着和肾结石常常是相关表现。纠正高钙血症可使肾脏损害大大减轻,提示存在功能性因素。

慢性铅中毒的典型表现是高血压,因为尿酸盐分泌减少如高尿酸血症(铅痛风)损害小管功能,有时出现氨基酸尿或肾性糖尿。进行性小管萎缩和间质纤维化常见。电焊工、电池工人和饮用非法酿造的酒精者最危险。诊断通常依据标准输入依地酸后,尿中铅排泄异常升高。X线荧光亦能发现骨铅浓度升高,反映出接触铅的累积。如肾脏瘢痕不能逆转,恢复可能是不完全的。治疗包括去除接触铅源和长期应用螯合药物(如依地酸)增加铅排泄。

镉中毒通常是因工业接触而引起的,伴有小管功能不全如低分子量小管性蛋白尿(如 β_2 -微球蛋白)、氨基酸尿和肾性糖尿;肾小球滤过率降低是典型表现,与小管功能不全严重性和镉剂量有关。职业接触史、尿 β_2 -微球蛋白增高、尿镉水平增高($>7\mu\text{g/g}$ 肌酐)提示诊断。减少接触镉是最重要的治疗方法,然而在大多数病例中,小管性蛋白尿是不可逆的。对于慢性肾脏疾病没有特殊的治疗。在人类,螯合物并不有效,实际上可能增加镉的肾毒性。

钾丢失疾病可能伴有肾脏病变包括尿浓缩功能损害、近端肾小管细胞空泡形成、远端肾小管细胞少量改变。在慢性低钾血症病人肾活检中见慢性间质炎症性变化和纤维化;肾囊肿亦可能形成。治疗包括纠正基础病因和口服钾补充。

第226节 中毒性肾病

由于摄食、注射、吸入或吸收药物,化学性或生物性物质而引起的任何肾脏功能性或形态学改变。

病因学

大多数引起肾毒性的临床重要药物和化学物质(表226-1)对于细胞有直接毒性。其他物质可通过间接机制产生肾脏损害(表226-2),对这些物质的生化知识了解得还不很清楚。一些抗生素对于肾单位不同部分的作用见图226-1。肾毒性亦可发生于正常离子循环浓度异常(如低钾血症、高钾血症、低镁血症或高尿酸血症)。

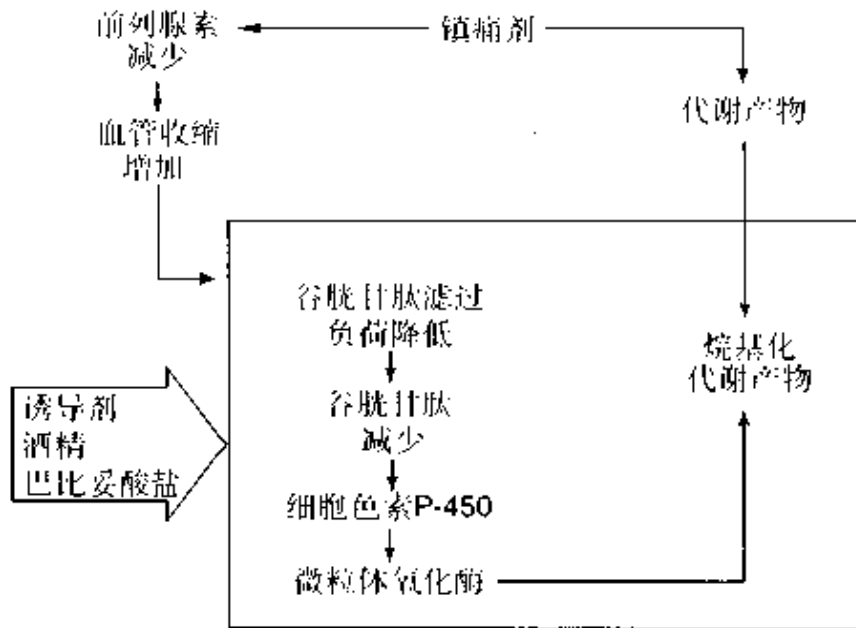


图 226-1 镇痛剂的肾细胞毒性

表 226-1 常见肾毒性物质

抗生素	氨基糖苷类,磺胺类,两性霉素 B,多粘菌素,杆菌肽,利福平,头孢菌素,二甲氧苄青霉素,氨基水杨酸,磷甲酸(foscarnet),喷他脲
诊断剂	有机碘造影剂
镇痛剂	水杨酸盐,对乙酰氨基酚,非那西丁,非类固醇抗炎药,保泰松,前列腺素合成酶抑制剂
重金属	无机汞(氯化汞),有机汞盐(甲基、乙基、苯基、水杨酸疏汞乙基钠、汞利尿剂),无机铅,有机铅(四乙基),镉,铀,金(特别是苹果酸钠),铜,砷,砷(三羟砷),铁,铬(特别是三氧化铬),铈,硒,钒,铋
溶剂	甲醇,戊醇,乙烯乙二醇,二乙烯乙二醇,甲基纤维素,四氯化碳,三氯化乙烯,各种各样的碳氢化合物
免疫复合物诱导剂	青霉素,卡托普利,金盐
除莠剂和杀虫剂	百草枯,氰化物,二恶英,二苯基,放线菌酮,有机氯杀虫剂(异狄氏剂、艾氏剂、硫丹、氧桥氯甲桥萘、林丹、六氯苯、二氯二苯三氯化乙烷(DDT),七氯醛、十氯酮、多氯萘、氯丹、dicofol、氯苯盐、灭蚊灵、甲氧氯)
植物和生物物质	蘑菇(如条毒蝇蕈——严重的蕈毒碱中毒),蛇和蜘蛛毒,昆虫咬,黄曲霉素
免疫抑制或抗肿瘤药物	环孢素,藤霉素,顺铂,环磷酰胺,异磷酰胺,链脲菌素,甲氨蝶呤,亚硝基脲(罗氮芥,卡氮芥,甲基罗氮芥),阿霉素,柔红霉素
促正铁血红蛋白形成剂	局部麻醉(苯佐卡因、利多卡因),抗微生物药物(氯喹、氯苯枫、伯氨喹、磺胺),镇痛剂(氯苯吡啶、非那西丁),亚硝酸盐和硝酸盐(戊基亚硝酸盐、尼泊金亚硝酸盐、异丁基亚硝酸盐、亚硝酸钠),其他(氨基酚、苯胺染料、溴盐、氯盐、胃复安、硝基苯、氧化氮、硝酸甘油)
抗癫痫药	三甲双酮,对甲双酮(仅在欧洲有)

表 226-2 间接导致肾毒性的物质

物 质	机 制
乙烯乙二醇	乙二酸
甲氧氟烷	
苯环利定(PCP)和苯丙胺	横纹肌溶解
二甲麦角新碱	腹膜后纤维化
麦角生物碱	严重小动脉狭窄
海洛因	铅、葡萄球菌和真菌毒素或其他违法应用有关的污染
促尿酸排泄药物和造血系统肿瘤的化疗	尿酸结晶肾内或肾外梗阻
维生素 D、牛奶、碱和维生素 D 类似物	肾钙质沉着和结石
二苯基和一些杀虫剂	囊肿和发育异常
蘑菇和秋水仙碱中毒	腹泻和液体丢失
苯胺、对乙氧基苯胺和许多药物、食物和工业制剂	正铁血红蛋白形成
非那西丁和氧化剂药物	G6PD 缺乏

主要依赖肾脏排除的药物(表 226-3)在已知有肾脏疾病的病人中必须小心应用。在许多器官中的蛋白结合会明显影响药代动力学和细胞毒性。在肾衰时,因为血浆蛋白丢失酸性药物与蛋白结合减少。肾衰亦影响药物的氧化和还原;葡萄糖苷酸、硫酸化和甘氨酸结合力;乙酰化和水解。

表 226-3 一些主要由肾脏排泄的药物

醋磺己脲	异烟肼	多粘菌素 ⁺	普鲁卡因胺 ⁺
阿昔洛韦 ⁺	卡那霉素 ⁺	环丝氨酸	雷尼替丁
金刚烷胺	锂 ⁺	地高辛	链霉素 ⁺
阿米卡星 ⁺	甲氧蝶呤 ⁺	乙胺丁醇	磺吡唑酮 ⁺
氨基青霉素 ⁺	胃复安	法莫替丁	四环素 ⁺
氨酰心安	纳多洛尔	氟胞嘧啶	羧噻吩青霉素 ⁺
先锋霉素 [†]	新霉素 ⁺	丙氧鸟苷	妥布霉素 ⁺
氯磺丙脲	乙基西梭霉素	庆大霉素 ⁺	万古霉素
西米替丁	尼扎替丁	亚胺培南-西司他丁	
安妥明	青霉素 [§]		

⁺ 不常有肾毒性。

[†] 有产生肾病的危险。

[‡] 不包括头孢哌酮、头孢匹胺和头孢三嗪。

[§] 不包括邻氯青霉素、双氯青霉素、苯甲异噁唑青霉素和乙氧奈青霉素。

医院中,肾毒性肾衰的主要原因(约占急性肾衰的25%)是应用抗生素,特别是氨基糖苷类(链霉素、卡那霉素、新霉素、庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星和西索米星),这些药物结合于近端小管细胞的带负电荷的细胞磷脂,并转运给阴离子蛋白(megalin),它们然后被摄入细胞内,积聚于溶酶体,可能抑制了它们的功能。氨基糖苷类亦能增加尿酶和蛋白水平,降低肌酐清除率。除非毒性严重,通常发生的是非少尿性肾衰。氨基糖苷类似乎与其他直接和可预知肾毒性药物(如多粘菌素B、两性霉素B)有协同毒性的作用。因为这些药物积聚,在重复治疗过程中,毒性可以延迟或早期发生。过期的四环素可能产生Fanconi样综合征(参见第225节药物诱导的小管间质性肾炎)。

所有的放射造影剂在一定程度上都有肾毒性,特别是动脉内给药时。高危因素为低灌注、心源性休克、细胞外液容量缺失、存在肾功能不全、年龄超过60岁、孤立肾、糖尿病肾病、骨髓瘤、高尿酸血症、心衰和短期内多次使用。

镇痛剂引起的终末期肾衰病例,在美国约占2%~5%,澳大利亚和南非占13%~20%。一般,所有作用于外周的抗炎镇痛剂实际上都有潜在的肾毒性,而大多数作用于中枢的镇痛剂无此作用。水杨酸盐过量时有直接肾毒性,在镇痛合剂肾病中起协同作用。它们是一些药物的共同成分。实际上,所有非类固醇抗炎镇痛剂(它们是具不同效力的前列腺素合成酶抑制剂)都能产生肾小管上皮损害,低灌注、乳头坏死和慢性小管间质性肾炎。许多这类药物在非处方药房均有售。

大多种重金属积聚于近端肾单位节段,因为转运或结合部位如巯基位于哪里。铅中毒因异食癖、工业接触、水污染、酒或酒精、采矿、吸烟或含铅汽油导致。四乙基铅可穿透完整的皮肤和肺。慢性铅中毒综合征包括肾脏缩小、尿毒症、高血压、贫血伴嗜碱性点彩细胞、脑病、外周神经病变和Fanconi综合征。急性铅绞痛可能发生。汞、铊和铊肾毒性发病率正在降低,但镉、铜、金、铀、砷和铁肾毒性流行。在血色病和其他形式的铁过负荷的病人中(参见第128节),例如透析病人多次输血和存在溶血性贫血(如珠蛋白生成障碍性贫血)。

引起肾毒性的溶剂和诱发免疫复合物疾病的药物列于表226-1。

某些独特的植物和动物分子可导致急性小管坏死(如草鲤鱼的生鱼胆)、抗原-肾病综合征(如常春藤、橡树毒)或间质纤维化(如抗原-肾病综合征,真菌和化学战时用的赫曲霉素,草药如马兜铃属)。

病理生理学

肾脏的许多独特特征使其易受毒性损害。它在所有组织中每克血液供应(除肺外多数器官约每分钟0.07ml/g)最高(每分钟约3.5ml/g)。循环物质因此以高于其他组织50倍的速度传送。播散性疾病能加重毒性,例如通过主要血管床的收缩。每克肾脏有最大的内皮表面积,有两个完整的毛细血管床。第一个血管床(肾小球)静水压最高,滤过分数最大。未结合溶质以 $\geq 100\text{ml/min}$ 的滤过速度离开循环,远远高于大多数器官的平均水平。因此,通过动脉循环不成比例量的物质吸收

进入肾脏。

肾小球滤过率生理性下降而产生浓缩尿可使滤过分子细胞的腔面接触高达血浆浓度的 300 倍分子或分泌分子 ≥ 1000 倍。接触表面积很大因为近端肾小管细胞上精细的刷状缘。逆流机制增加髓质内间质液的离子浓度(因此增加了尿液浓缩)达血浆浓度的 4 倍,没有其他组织液体能达到如此浓度。

小管转运将药物与结合蛋白分开,通常以此来保护其他细胞。跨细胞转运可使细胞的内面和它的细胞器与新遭遇的化学物质接触。结合部位(如巯基)可能促进进入,但是阻碍退出(如重金属)。因近端或远端(或两者一起)重吸收一个毒素(如赫曲霉素 A1/3 远端,2/3 近端吸收),退出可能减少。一般性抑制(如碱化、酸化)可改变向任一方向的转运。阻滞转运受体可改变组织接触(如来自腺苷 A 受体阻滞的利尿)。每克肾脏有最大氧和葡萄糖消耗量,因此细胞能量易受毒素影响。

作为免疫复合物沉积的主要部位,肾脏对于免疫损伤特别敏感。2% 肾小球和 5% 系膜细胞表达 Ia 分子,与抗原和致敏淋巴细胞结合形成复合物,产生细胞免疫反应。从血液中的单核细胞、吞噬细胞和其他生物活性细胞可移行侵入系膜。系膜中发生免疫反应亦能控制血管供应中的生理性事件,如通过刺激血管紧张素受体,可能介导淋巴因子或经肾小球旁器释放的肾素。

诊断和治疗

诊断需要广博的药物和毒理学知识,在工作、娱乐和业余生活时可能接触毒物,由于自杀还是谋杀企图,来自食物和饮料中(表 226-4)。

表 226-4 诊断中毒性肾病时需提出的问题

-
- 病人曾接触过 $> 20\text{Gy}$ (2000rad) 的放射线或用过多次的造影剂吗?
 - 病人具有用单剂量造影剂的危险因素(如脱水)吗?
 - 病人接触过独特的碳氢化合物(如杀虫剂、油漆或剥离剂、溶剂、清洁剂或肥料)吗?
 - 病人是否摄入过不被控制的食物、草药、植物药、天然药物、酒精(如非法酿造含铅)或街上兜售的污染的药品(如吸胶)?*
 - 病人是否无节制地自己服药(镇痛剂、轻泻剂、利尿剂、软膏)?
 - 病人是否向别人购买处方药物?
 - 病人是否居住在污染源下游或饮用污染地下蓄水层的井水?
 - 病人有过敏史和免疫性疾病的家族史吗?
 - 病人是否对于混合性或未知抗原(屋尘、树、草、橡树和常春藤毒)过敏?
-

* 病人因减肥而服草药导致的中草药性肾病有小分子量蛋白尿。

有关的治疗指导可参见特殊毒物产生的综合症的讨论(如急性和慢性肾衰竭、肾病综合征、肾小管酸中毒、小管间质性肾炎)和第 23 章。某些高流量透析器已被用于去除甲氨蝶呤,一特殊的膜被用于白蛋白透析液再循环为去除白蛋白结合的

毒素。已提议使用抗氧化剂治疗肾脏的氧化剂损害。

一般性措施包括通过催吐去除有关物质,当肾功能保持时可通过增强排泄(如用螯合剂或利尿剂),应用最有效方法直接从血流中清除(通常以大面积透析器行血液透析,用碳和树脂行血液灌流、血浆置换或吸附置换)。

综合治疗有指征,如对于甲醇中毒,透析应合并输注乙醇以竞争乙醇脱氢酶,因此减少了甲醇代谢为更危险的神经毒素和眼毒素。因为甲酸生成产生酸中毒输注 HCO_3^- 也有适应证。当大量甲醇和其他产生高浓度的乳酸酸中毒的溶剂中毒时,联合治疗能挽救生命和视力。

第227节 尿路感染

细菌感染

(参见第157节)

正常的泌尿道是无菌的,抵制细菌聚集生长。然而,尿路感染是各个年龄组中最常见的细菌感染。

新生儿中,尿路感染在男性较女性更多见,常伴有菌血症。这一观察结果可能与男婴泌尿道先天性异常较高发生率有关。在1~5岁的儿童中,菌尿症发生率男孩约0.03%,女孩为1%~2%,而>10岁的女孩则可升至约5%。因为青春期前发病少见,男孩患尿路感染时常伴有先天性或获得性尿路异常。<10岁的儿童中,约30%~50%尿路感染与膀胱输尿管反流和肾脏瘢痕有关,如果不治疗,可导致肾功能不全,(见下文慢性肾盂肾炎)。菌尿在青春期男孩中少见,无症状性菌尿发生在约5%的无尿路异常的青春期中女孩中。

20~50岁的病人中,尿路感染在女性中高50倍。>50岁后男性和女性发病率增加。因为前列腺疾病发生率增加,故女性与男性之比下降。

病因学和发病机制

革兰氏阴性需氧细菌(表227-1)引发绝大多数的细菌性尿路感染。少数尿路感染是血源性获得的,而约95%出现在当细菌从带菌阴道入口和尿道上行至膀胱,如果发生急性非复杂性肾盂肾炎,上沿输尿管直至肾脏。大肠杆菌是最常分离到的细菌,约占社区获得性感染的80%,腐生葡萄球菌约占10%。住院病人中,大肠杆菌约占50%,革兰氏阴性菌如克雷白杆菌、变形杆菌、肠杆菌属和沙雷菌属约占40%,其余为革兰氏阳性球菌如粪肠球菌和葡萄球菌(金黄色腐生菌)。因尿路感染所致的菌血症医院内发病率约为73/10万。

表 227-1 尿路病原体

细菌	不常见的病原体
革兰氏阴性	寄生虫
大肠杆菌	棘球绦虫
变形杆菌	埃及或曼氏血吸虫
克雷白杆菌	原虫
肠杆菌	毛滴虫属
假单胞菌	酵母菌
沙雷菌	念珠菌
厌氧菌	芽生菌
革兰氏阳性	球孢子菌
肠球菌	抗酸病原体
腐生葡萄球菌	结核分枝杆菌
金黄色葡萄球菌	

复杂性尿路感染发生在泌尿系损害时,常常因为器械操作或梗阻(解剖异常、神经源性功能不全、结石、置管)。尽管单纯梗阻不会导致尿路感染,但其存在使病人易患尿路感染,并使尿路感染难以内科治疗消除。

<50 岁的男性中,尿路感染经常是因为泌尿系异常。然而,非复杂性尿路感染可发生于年轻而无异常的男性行无防护的肛交、阴茎包皮未割除、无保护性措施而与阴道中尿路致病菌聚集的妇女性交或患有艾滋病($CD4^+$ T 细胞数 $<200/\mu l$)。

在无性生活的女性中,菌尿症发生较性生活频繁的妇女明显减少(从 15~54 岁 0.4%~1.6%),提示性交在女性急性非复杂性尿路感染发生中的作用。应用杀精隔膜可使妇女发生尿路感染危险性升高,可能是因为杀精诱导阴道菌群改变,使大肠杆菌过度生长。

菌尿在老年男性更常见,因为其排尿异常和明显的膀胱内残余尿;女性中因尿道脱垂、膀胱壁突出形成和大便失禁会阴污染使膀胱排空差;男女性别的神经肌肉疾病,器械和膀胱内导尿管应用增加。糖尿病伴神经源性膀胱或留置导尿管者感染发病率和严重性增加。怀孕可能因为功能性和解剖性输尿管和膀胱梗阻而诱发尿流停滞,故在怀孕时发生尿路感染应视作为复杂性的。

尿道炎 尿道细菌感染发生在病原体急性或慢性进入尿道后,在男性尿道球状体和悬垂体部分及女性整个尿道中聚居于许多尿道旁腺内。

性传播病原体如沙眼衣原体、淋病奈氏球菌和单纯疱疹病毒是男性和女性尿痛的常见原因。非淋球菌尿道炎可能与阴囊内感染有关(参见第 219 节附睾炎)。

膀胱炎 男性中膀胱细菌性感染通常是复杂的,一般因尿道、前列腺或继发于尿道器械操作发生的上行感染引起。女性中,性交后常发生非复杂性膀胱炎。

前列腺炎 慢性细菌性前列腺感染是男性中复发性尿路感染的最常见原因,因为感染再度进入膀胱。

急性肾盂肾炎 肾盂肾炎这个名词是指肾实质的细菌性感染,除非证实有尿路感染,不应用于描述任何小管间质性肾病。约20%女性获得性菌血症是由于肾盂肾炎。肾盂肾炎在正常尿路男性中不常见。反复发生感染但无结构异常的病人,可能正常的宿主防御机制下降。

30%~50%正常尿路的妇女中,尽管有尿流动力学和膀胱输尿管结合处阻碍,仍可通过上行感染发生肾盂肾炎。单纯膀胱炎或解剖缺陷可产生反流,这种倾向在蠕动被抑制时(如怀孕时、梗阻、革兰氏阴性细菌内毒素)而大大增强。尽管梗阻(狭窄、结石、肿瘤、前列腺肥大、神经源性膀胱、膀胱输尿管反流)易于发生感染,但大多数妇女患肾盂肾炎而无明显尿路功能性或解剖缺陷。肾盂肾炎或局部脓肿可能因为血源性尿路感染,其不常见,通常由致病力强的细菌(如沙门菌、金黄色葡萄球菌)导致。肾盂肾炎在女孩或怀孕妇女器械检查或膀胱置管后很常见。

肾脏因为炎症性嗜中性白细胞和水肿而常增大。感染从肾盂和髓质开始呈局灶和片状,发展至皮质呈大片楔形。慢性炎症细胞在数天内出现,髓质和皮质下脓肿可发生。在感染灶间的实质组织是正常的。动脉、小动脉和肾小球对感染有相当抵抗力。乳头坏死在糖尿病、梗阻、镰状细胞病或镇痛剂肾病伴急性肾盂肾炎者中可能较明显。尽管急性肾盂肾炎在儿童中常与肾脏瘢痕有关,而成人中如无反流或梗阻,则不能见到类似瘢痕。

慢性肾盂肾炎(慢性感染性小管间质性肾炎) 这种慢性片状,常为双侧性的肾脏脓性感染产生萎缩,肾盏变形伴表面实质瘢痕。它在以透析或移植治疗终末期肾衰的患者中占2%~3%。慢性肾盂肾炎仅发生在有重要解剖异常的病人中,如梗阻性尿路疾病、鸟粪石结石,最常见的是膀胱输尿管反流(在30%~45%伴症状性尿路感染的幼儿中)。膀胱输尿管反流通常为先天性缺陷可导致输尿管膀胱瓣的功能不全,常常是因为壁内段较短。膀胱输尿管反流亦可为获得性的,发生在脊索损伤后膀胱弛缓的病人。

组织学表现是非特异的,与其他疾病导致的慢性小管间质性肾病表现相似。最特异的变化是肾实质瘢痕伴邻近乳头收缩。肾脏瘢痕(也称反流性肾病)主要是由感染性尿液反流上至输尿管并通过乳头尖肾直小管进入肾实质而诱发的,沿集合小管向外散播(称为肾内反流)。对于子宫内形成的瘢痕,同时存在的肾脏发育异常伴灌注不足较尿路感染为更主要的原因。感染而无肾内反流不太可能产生肾损伤。上、下极乳头集合管开口在幼儿中为正常宽度,而6岁后正常的生长常导致自发性的停止肾内反流。结果是几乎所有儿童伴膀胱输尿管反流者新瘢痕发生在8岁以前,实际上仅与新发生尿路感染有关。相比较,因梗阻所致的高压力性反流能在任何年龄导致瘢痕。

黄色肉芽肿性肾盂肾炎 慢性肾盂肾炎不多见的变型,典型发生在中年女性伴有复发性尿路感染的病史者。它是因肾结石而导致梗阻的并发症,常伴变形杆菌感染。常常肾脏增大,肾周纤维化,粘附于邻近的腹膜后结构。此疾病几乎总

是单侧性的，似乎代表对感染的免疫反应异常伴巨细胞，充满脂质的巨噬细胞和胆固醇裂隙，使感染组织呈黄色。在儿童中可有两种表现，最常见的为同等影响男孩和女孩并累及整个肾脏。另一种形式常见于女孩，局灶分布而可似肿瘤。

症状和体征

尿道炎 逐渐起病，症状轻。男性尿道炎常表现为尿道分泌物，当淋病奈氏球菌感染时为脓性，非特异性时为白色粘液样（参见第164节）。妇女通常表现为尿痛、尿频和脓尿。

膀胱炎 起病常很急。膀胱炎通常表现为尿频、尿急和当排出少量尿液时灼热疼痛感，夜尿伴耻骨上和经常的下背部疼痛常见。尿液常常是混浊的，肉眼血尿发生在约30%病人中。

当有创性尿路感染发生时，在神经源性膀胱或留置导尿管患者常无膀胱相关症状，但可表现为肾盂肾炎的症状和体征或不能解释的发热（可能为败血症第一个体征）。在老人中，尿路感染常无症状。

前列腺炎 急性细菌性前列腺炎以寒战、发热、尿频和尿急、会阴和下背部疼痛、各种阻止尿液排空症状、尿痛、夜尿和有时出现肉眼血尿为特征。前列腺触痛、局灶或弥漫水肿，逐渐变硬。

慢性前列腺炎较急性前列腺炎更隐匿。病人常表现为复发性菌尿或不定的低热伴背部或骨盆不适。

急性肾盂肾炎 典型为症状发生较快，以寒战、发热、腰痛、恶心和呕吐为特征。下尿路感染症状（如尿频、尿痛）伴发于约1/3病人中。如无腹部强直或稍有，不时可触及一个柔软，大的肾脏，在感染侧常有肋脊点压痛。在儿童，症状常较少且无特征性。

慢性肾盂肾炎 症状和体征（如发热、腰痛或腹痛）常不明显且不持续。在黄色肉芽肿性肾盂肾炎中，表现的症状可能包括腰痛、发热、不适、厌食和体重下降。体检时常可触及单侧肾组织。

诊断

在许多病人中临床上不可能鉴别上和下尿路感染。应用输尿管导管和膀胱冲洗技术研究已经证实约30%~50%伴下尿路感染症状的病人亦有无症状的肾脏感染。对于鉴别膀胱和肾脏感染最好的无创性技术为短期的抗生素治疗反应（见下文治疗）。在有症状男性，在儿时有感染病史及可能有肾结石或无痛性血尿的女性，以及在儿童中，静脉尿路造影可帮助评价反复感染。泌尿系检查对于妇女伴反复症状性或非症状性尿路感染非常规所需，因为其不影响治疗。

尿道炎 在女性中，当尿标本培养细菌阴性时，尿道炎和阴道炎是大多数尿路症状的原因。白色念珠菌、毛滴虫性阴道炎或细菌性阴道炎可在尿液流至发炎的阴唇时导致尿痛。尽管主要是尿痛，但阴道分泌物、臭味和性交困难在多数妇女中也发生。性传播疾病如沙眼衣原体、淋病奈氏球菌或单纯疱疹病毒导致的尿

道炎引起轻度症状，起病缓慢，除尿痛外无其他尿路症状。血尿在中段尿分析中常不存在。

膀胱炎 肉眼血尿存在强烈提示细菌性膀胱炎。尿液显微镜检查（细菌和白细胞）和尿培养可证实诊断。几乎所有女性病人均有脓尿，高达 50% 有镜下血尿，中段尿培养标本一般显示致病细菌，但约 30% 病人伴类似膀胱炎症状而无明显菌尿（菌落形成单位 $< 10^5/\text{ml}$ ）。在菌落计数低的病例中，尿液分析或尿液革兰氏染色结果阴性不能排除急性细菌性膀胱炎。

女性膀胱炎鉴别诊断包括其他常产生尿痛的生殖器感染，如外阴阴道炎（酵母菌、滴虫、细菌性阴道炎）或性传播疾病累及尿道和宫颈（沙眼衣原体、淋病奈氏球菌、单纯疱疹病毒感染）。

前列腺炎 因为急性膀胱炎常伴急性前列腺炎，故通过膀胱排出尿液培养常可证实细菌致病原。因有导致菌血症的危险，医生不应该按摩急性发炎的前列腺直至合适的抗菌药物达足够的血浓度后。

慢性前列腺炎可能更加隐匿。通常仅表现为复发性菌尿或伴低热和背部或盆腔不适。慢性前列腺炎是男性反复症状性尿路感染的最常见原因，因为感染不断进入膀胱。前列腺按摩液培养阳性可证实诊断。清洁尿道周围区域后病人排尿，最初 5~10ml (VB1) 和中段的标本 (VB2) 用以定量培养。病人在膀胱排空前停止排尿，行前列腺按摩。任何挤压出的前列腺分泌液和随后排出的最初 5~10ml 尿液 (VB3) 作培养。测试结果的解释为膀胱尿液 (VB2) 需 $< 10^3/\text{ml}$ 可证实从前列腺经常有少量的微生物进入，当 $\text{VB3} > 12\text{WBC}/\text{高倍视野}$ 时怀疑慢性前列腺炎。尿液或挤压出的前列腺分泌液培养在慢性前列腺炎中几乎总是阳性，但阴性培养不能排除诊断。

急性肾盂肾炎 典型的败血症和肾盂肾炎（腰痛、发热、寒战、尿痛）症状和体征伴未离心尿液革兰氏染色中发现白细胞增多、脓尿和菌尿强烈支持诊断（表 214-3）。肾盂和肾实质感染临床上不能鉴别，通常两个部分同时受累。病理学上在小管中发现中性白细胞相等于尿中发现白细胞管型。体格检查有时出现腹部略强直，应与腹腔内疾病鉴别。需行特殊染色以鉴别白细胞和肾小管的管型，见到白细胞管型时是肾盂肾炎的病理学特征性表现，但它们亦可见于肾小球肾炎和非感染性小管间质性肾炎。尿 pH 可能碱性，因为微生物分解尿素。蛋白尿轻微（每日 $< 0.6\text{g}/\text{m}^2$ ），尿蛋白与肌酐比值 < 0.6 。

急性肾盂肾炎须与其他腹内疾病（如阑尾炎、尿路结石）鉴别，它们可能表现为腰痛、发热、寒战，有时出现膀胱炎症状。女性中，盆腔炎性疾病、异位妊娠和卵巢囊肿破裂亦须考虑。

慢性肾盂肾炎 尿路感染和反复发作急性肾盂肾炎病史很有帮助，但不是经常能得到的，除非在患膀胱输尿管反流儿童中。复发性尿路感染和典型的肾功能不全有时发生，强烈提示诊断，而确诊主要通过静脉尿路造影。实质瘢痕可导致

肾脏外形不规则伴肾盏和肾囊间实质部分或几乎全部不可见。局部瘢痕在静脉尿路造影时常见。输尿管扩张可能存在，反映了慢性严重反流引起的改变。这些异常对于慢性细菌性肾盂肾炎相对特异，虽然在普通细菌感染时不一定出现。相似改变可能在尿路结核（参见第157节泌尿生殖系结核病）中发生，伴发下尿路异常（如输尿管狭窄、膀胱挛缩）可强烈提示。

排泄性膀胱尿路造影可无反流显示，因为输尿管终段粘膜下部分增长，青春期后常自发性停止反流。然而，膀胱镜可显示大多数输尿管开口处先前反流的证据。甚至在肾脏出现大量瘢痕时，蛋白尿可不存在、轻微或为间歇性的。尿沉渣通常无异常，但肾上皮细胞、颗粒管型、偶尔白细胞管型可见。在氮质血症前可能出现浓缩功能缺陷和高氯性酸中毒。在病人伴不能解释的蛋白尿（有时在肾病范围）和肾功能不全时，仅排泄性膀胱尿路造影异常提示诊断。这类病例，肾活检显示晚期反流性肾病典型的局灶肾小球硬化。

病程极多变，但疾病的典型表现为进展极慢。多数病人起病后能保持足够肾功能 ≥ 20 年。尽管治疗，急性肾盂肾炎常加重，肾结构和功能常进一步恶化。持续梗阻容易导致或使肾盂肾炎持续，肾盂压力增加，可直接损害肾脏。

在产前超声检查中可发现子宫内肾脏瘢痕。在上了年纪的病人中，肾脏瘢痕常发生在因肾硬化而致缺血性损害时。然而，瘢痕随机分布，肾盏是正常的，无变钝和扩张。

黄色肉芽肿性肾盂肾炎的血液检查显示非特异表现，包括贫血和轻度肝功能不全。尽管尿液分析和尿培养提示尿路感染的存在，诊断有赖于放射学检查。静脉尿路造影表现异常，但一般为非诊断性的。CT可用于评价可疑性黄色肉芽肿性肾盂肾炎及排除肾脏肿瘤。

预防

在每年尿路感染发病 ≥ 3 次的女性中，性交后立即排尿或避免使用阴道隔膜可能有帮助。饮用越橘汁可减少脓尿和菌尿。如这些方法不成功，小剂量预防性口服抗菌药可消除复发性尿路感染的发病。如甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑 40/200mg 口服每日或每周3次，甲氧苄氨嘧啶 100mg 每日或每周3次或每日1片一种氟喹酮（如环丙沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、洛美沙星、依诺沙星）或呋喃坦啶（巨晶体）50或100mg/d。性交后甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑或一种氟喹酮可能有效。如在此治疗后6个月尿路感染复发，预防性治疗可能需再进行2或3年。

在怀孕妇女中有效预防尿路感染与非怀孕妇女相似。适应者包括过去怀孕时患急性肾盂肾炎的病人，治疗后曾复发的怀孕期有菌尿的病人，以及在怀孕前需预防尿路感染复发的病人。

对于绝经后妇女抗菌药物预防与前述相似。另外，全身或局部雌激素治疗可明显降低复发性尿路感染发病率。

治疗

抗生素应用于尿路感染的目的是根除感染的病原体,预防或控制菌血症和随后的系统性并发症,和避免复发性症状性尿路感染。治疗费用及避免严重不良事件也很重要。

梗阻性尿路病变、解剖性异常和神经病性泌尿生殖系损害可能需要手术纠正。梗阻的尿路导尿管引流可帮助迅速控制尿路感染。有时,肾皮质脓肿或肾周脓肿需手术引流。在尿路感染存在时,如有可能,下尿路器械操作应推迟。在器械操作前尿液灭菌和操作后抗生素治疗3~7天能预防威胁生命的尿脓毒症。

尿道炎和膀胱炎 尿道炎或膀胱炎症状如无抗菌药物治疗亦可能消退(有些病人仅通过多饮水自己治疗和/或不去看医生)。在男性中,给予甲氧苄啶-磺胺甲噁唑或一种氟喹酮10~14天,因为较短病程伴经常复发。在有症状的妇女中,3天疗程甲氧苄啶-磺胺甲噁唑或一种氟喹酮可有效治疗急性膀胱炎,根除在阴道和胃肠道中潜在的细菌病原体。 β -内酰胺类对于根除这两处的细菌病原体很少有效。经常出现抗菌药物无效及复发率较高。

对于3天疗程的治疗反应有助于决定哪些病人需要再行评价和治疗。单剂治疗导致较高复发率,不推荐。较长疗程治疗(7~14天)用于最近有尿路感染发作史,或糖尿病或症状持续超过1周的病人。

先前健康的无阴道炎症状的妇女可如上治疗,不需作尿液分析和培养,除非症状在治疗后持续。如果尿液分析和培养阴性,不需行进一步抗菌药物治疗。如果在性生活频繁的妇女中,出现脓尿而非菌尿时,应假定诊断为沙眼衣原体尿道炎,给予病人及其性伴侣更长疗程的四环素或磺胺药。有症状病人伴尿液分析阳性和病原体培养对于抗生素治疗敏感者以14天疗程的甲氧苄啶-磺胺甲噁唑或一种氟喹酮治疗肾脏感染。因为尿道外伤或炎症,偶尔为淋球菌、结核或真菌疾病导致一些菌落计数较低的病人可发生急性尿道综合征。

复发性膀胱炎伴有气尿(尿中有气通过)提示存在膀胱-肠痿。常常病原体变化或多种常见。男性复发性膀胱炎最常见的原因是慢性细菌性前列腺炎。尽管急性前列腺炎可对10~14天的治疗有反应,但复发亦常见,可能因为许多抗菌药物组织穿透性差和前列腺结石阻碍引流,并作为一种异物使组织不能灭菌。

许多异常生物体长期集落于阴道前庭(明显地是由于局部防御机制不够)。复发性膀胱炎有时继发于一个小而无症状的膀胱阴道痿。膀胱炎的少见形式——气肿性膀胱炎,以感染症状加气尿为特征,是因为产气细菌感染累及膀胱壁的粘膜下层。

在糖尿病,老人或那些长期膀胱内留置导尿管的无症状性菌尿病人一般不应用抗菌药物治疗。然而,在无症状的怀孕妇女中应积极寻找细菌并按症状性尿路感染来治疗。但是,只有少数抗生素能安全使用。在早期妊娠时口服 β -内酰胺类、磺胺药和呋喃唑啉被认为是安全的,但磺胺药在接近临产时应避免使用,因为其有可能产生核黄疸症的作用。甲氧苄氨嘧啶在动物实验中可引起胎儿毒性,

在人类中还缺乏类似证据。氟喹酮应避免，因为其可能对胎儿软骨有损害。当在怀孕时诊断为肾盂肾炎，住院和以 β -内酰胺类加或不加氨基糖苷类胃肠道外治疗是合适的。

在白细胞减少、新近肾移植、计划行尿路器械检查（在拔去留置不足 1 周的膀胱内导尿管后），小儿患有明显的膀胱输尿管反流、有不能除去的鸟粪石结石及经常出现尿路感染症状的无症状尿路感染病人中亦可能要进行治疗。典型治疗包括应用基于培养结果的适当的抗菌药物 3~14 天或对于不易处理的梗阻问题（如结石、反流）行长期抑制治疗。

前列腺炎 急性感染可对于甲氧苄啶-磺胺甲噁唑或一种氟喹酮 10~14 天治疗有效。但常复发，因为许多抗菌药物穿透性差和解剖异常（如前列腺结石）。对于复发或慢性前列腺炎，可能需要 4~12 周抗菌药物治疗。然而，失败率可能高达 40%。常出现治疗无效的病原体（如粪肠球菌、绿脓杆菌）。这个时期的治疗包括长时间的抗生素抑制，每次复发时重复治疗，在抗生素治疗下切除感染的前列腺。

急性肾盂肾炎 如果病人无恶心或呕吐、无容量缺失的体征、细菌感染和无败血症证据，门诊治疗可采取抗菌药物（口服甲氧苄啶-磺胺甲噁唑或一种氟喹酮 14 日）。否则，病人应住院，根据致病菌株的局部敏感性给予胃肠道外用药治疗。通常治疗方案包括氨苄青霉素加庆大霉素、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑和一种氟喹酮及抗菌谱更广的头孢菌素（如头孢曲松）。氨曲南、 β -内酰胺/ β -内酰胺抑制剂结合（氨苄青霉素-舒巴坦、替卡西林-克拉维酸、哌拉西林-他佐巴坦），及亚胺培南-西司他丁一般保留用于更复杂的肾盂肾炎（如梗阻、结石、顽固性菌尿）病人或近期行尿路器械操作的病人。胃肠道外治疗持续至退热和其他临床改善征象出现。在 >80% 病人中，这种改善发生在 72 小时内，口服治疗开始，病人可以出院再行 14 天的治疗。对于复杂病例，可能需要纠正泌尿系解剖缺陷合并长时间的抗生素抑制。

慢性肾盂肾炎 还未确立不伴梗阻或反复发作急性肾盂肾炎的无症状性肾性菌尿是否有害。因此，无指征重复疗程的抗菌药物或抑制治疗。尿毒症或高血压并发症必须适当治疗。如果梗阻不能去除，经常复发尿路感染，长期抗菌药物（如甲氧苄啶-磺胺甲噁唑、甲氧苄啶、一种氟喹酮、呋喃坦啶）治疗是有用的。

黄色肉芽肿性肾盂肾炎 最初给予一个疗程的抗菌药物以控制局部感染，随后行整块肾切除以去除所有受累组织并关闭全部瘻道。

真 菌 感 染

（参见第 158 节）

泌尿道真菌感染主要影响膀胱和肾。最常见的病因为念珠菌种,其为人类的正常共生菌,经常从口腔、胃肠道、阴道和损伤的皮肤中找到。然而,所有的致病真菌(如新型隐球菌、曲霉菌种、毛霉菌种、组织胞浆菌、芽生菌、球孢子菌)可作为全身性或播散性真菌感染的一部分感染肾脏。

念珠菌下尿路感染主要是因为局部尿路导尿管。一般,虽然念珠菌和细菌感染经常同时发生,但大多数Foley导尿管有关真菌感染随着菌尿及抗生素治疗后。

肾念珠菌病通常是血源性播散,常从胃肠道起源。从肾造口术的导管上行感染,其他长期留置物,支架亦会发生。高危病人是那些患肿瘤、艾滋病、化疗或用免疫抑制药物后免疫功能受损者。这类病人中念珠菌血症的主要院内感染来源是血管内留置导管。肾移植增加了真菌感染的危险性,因为其有留置导尿管、支架、抗生素、吻合漏、梗阻和免疫抑制治疗。

症状和体征

大多数念珠菌尿的病人为无症状性的,但有较易识别的易感因素。

究竟念珠菌能否导致症状性尿道炎(轻度尿道瘙痒、尿痛、水样分泌物)还有争议。男性中仅在所有其他非淋球菌尿道炎病因都被排除后,才考虑真菌引发这些症状。念珠菌性尿道炎在女性中少见,尿痛症状通常是因为尿液通过接触发炎的尿道周围组织时。白色念珠菌性前列腺炎在糖尿病人中不常见,通常继发于器械检查后。

因念珠菌导致的膀胱炎可能引起尿频、尿急、尿痛和耻骨上疼痛。血尿常见,在糖尿病控制较差的病人中,曾有气尿和气肿性膀胱炎的报道。在膀胱腔内可发现一个或多个真菌球或粪石,其在膀胱局部或上尿路形成,有时导致尿道梗阻。

多数血源性肾念珠菌病的病人缺乏与肾脏相关的症状,但除外抗生素不能控制的发热、念珠菌尿和不能解释的肾功能变坏。上行感染常引起输尿管和肾盂内产生真菌球成分。这些团块常与血尿发生有关,导致尿路梗阻。有时,会发生乳头坏死,形成肾内和肾周脓肿。可有播散至其他部位(中枢神经系统、皮肤、眼、肝、脾)的临床表现。

诊断

出现不能解释的念珠菌尿时应及时评价有无尿路结构异常。已证实有念珠菌尿的病人临床可表现为无症状性念珠菌尿、尿道炎和前列腺炎、膀胱炎(伴或不伴粪石形成或气体形成)、原发性肾念珠菌病和血源播散性念珠菌病。

与细菌性尿路感染不同,念珠菌尿水平反映了真正的念珠菌性尿路感染,及不仅是导尿管内集落或尿液标本的污染并不知道。通常在出现膀胱炎或刺激和念珠菌尿的高危病人中诊断膀胱炎。来自真菌的物质排出有时可被观察到。膀胱镜和肾脏、膀胱超声有助于发现粪石形成和梗阻。

存在发热和念珠菌尿,有时存在乳头坏死和真菌球排出提示上行性肾念珠菌

病的诊断。尽管肾功能常常减退，如无肾后梗阻时严重肾衰很少发生。尿路影像能帮助评价受累程度。念珠菌血培养常为阴性。

治疗

念珠菌尿对于氟胞嘧啶每日 50~150mg/kg 每 6 小时 1 次口服治疗 1~2 周有效，但常常出现抵抗。在新的抗真菌衍生物中氟康唑似乎对于真菌性尿路感染最有效，因为其口服生物利用度高，每日一次剂量，进入尿和脑脊液穿透力良好。氟胞嘧啶或氟康唑 200mg/d 口服应给予无症状性念珠菌尿病人。

未留置导尿管的症状性膀胱炎患者可以氟胞嘧啶或氟康唑治疗 1~4 周。单剂量的两性霉素 B 0.3mg/kg 静注也有很好的疗效。当长期留置导尿管时，氟胞嘧啶和氟康唑可减少真菌尿，但很少能根除。膀胱冲洗可能有效。

在患肾念珠菌病的病人中，以两性霉素 B 和大剂量氟康唑 ($\geq 400\text{mg/d}$) 治疗与白色念珠菌和热带假丝酵母菌的侵袭性感染初期治疗同样有效。甚至在开始时应用两性霉素 B，口服氟康唑亦应在治疗早期取代之。然而，一些少见念珠菌种对于氟康唑不敏感。

寄生虫感染

(参见第 161 节)

在美国以外的其他地区，许多人经常因寄生虫病如丝虫病、滴虫病、利什曼病、疟疾和血吸虫病引起肾和下尿路疾病。滴虫病在美国也很常见。

丝虫病侵犯淋巴系统；阻塞可导致乳糜尿和累及阴囊和腿部的慢性象皮病。现已认识到罗阿丝虫病（罗阿丝虫感染）和盘尾丝虫病（旋盘尾丝虫感染）与膜性和膜增生性肾小球肾炎的联系。因果关系还未确定，因为感染例如疟疾常同时存在。关于诊断和治疗，参见第 161 节丝虫线虫感染。

滴虫病是女性阴道炎的常见原因，在男性中可导致尿道炎和前列腺炎。诊断和治疗在第 164 节和第 238 节中讨论。

内脏利什曼病（黑热病）可引起临床肾病，表现为镜下血尿和轻度蛋白尿。肾活检显示肾小球疾病有系膜细胞和基质增多及电子致密沉积物。肾病，血尿和蛋白尿与利什曼病之间的因果关系还不肯定，因为大多数病人亦有相当程度的营养不良和间发的感染。利什曼病的诊断和治疗参见第 161 节。

疟疾可引起多种肾脏疾病。恶性疟原虫感染时，因为血管内溶血或重度寄生虫血症，最常见的肾脏表现（在约 1% 的病人中）是与急性小管坏死有关的急性肾衰。可出现暂时的肾小球损害，轻度蛋白尿和镜下血尿，但常无高血压和水肿。组织学损害与其他免疫复合物疾病相似。多数病人在抗疟治疗后 4~6 周恢复。肾病综合征和进行性肾衰少见。

三日疟肾病（三日疟原虫引起）在儿童和年轻人中多见，典型表现为肾病综合征。在青春期和成人中，肾衰伴肾病综合征常见。组织学表现为典型的免疫复合物性肾小球肾炎。确诊三日疟肾病综合征自发缓解罕见。肾衰为进行性的，可在3~5年内导致终末期肾衰。仅在伴轻度肾小球病的病人中，抗疟或皮质类固醇激素治疗可诱导缓解或减慢肾衰进展。

血吸虫病引起的尿路损害包括膀胱、下输尿管和精囊，经常累及输精管、前列腺、阴道和附件。这些表现发生在约2%~5%最初感染后的3个月内的病人中。症状为排尿次数增多和偶尔有尿痛。在尿中发现虫卵可诊断。在这个阶段，治疗可使尿路异常完全恢复。慢性后遗症表现为肾和尿路综合征。输尿管梗阻是最常见的泌尿系问题，当严重时，可伴有梗阻性肾病。然而多数尿路症状是由溃疡和纤维化性膀胱损害和癌引起。暂时性的膀胱输尿管反流是一种常见的并发症，可在疾病活动和伴中至重度继发性细菌感染时发生。有其他慢性尿路感染时，肾结石发生，特别是变形杆菌感染。

曼氏血吸虫感染的临床表现包括中度至肾病范围的蛋白尿、血尿和红细胞管型。与血吸虫病相关的肾小球疾病通常被描述为系膜增生很少扩张，偶有肾小球基膜层的局灶增厚。免疫荧光显示含有免疫复合物的系膜区沉积。最常见的组织病理学损害是膜增生性和局灶节段性硬化。疾病的严重性和进展与肝纤维化的存在有关，可能因为血吸虫抗原进入系统性循环的负荷增加。在血吸虫病的一些流行地区，肾脏淀粉样变性病例的发病率报道约是对照地区的3倍。其常见临床表现是肾病，肾活检显示淀粉样变性和血吸虫性肾小球病的组织病理学损害重叠。埃及血吸虫可发生一种隐匿的肾小球病变。

首选治疗是吡喹酮（治愈率80%）。已确立的损害可能被逆转，其取决于感染种类、累及的器官、感染时间和存在损害的程度。对于确立的肾脏淀粉样变性和肾小球疾病治疗可能无效。

第228节 肾血管疾病

（参见第199节肾血管性高血压）

肾血管疾病引起肾功能不全，因为大、中或小肾血管（见下文）部分或完全闭塞后血流减少。主要影响肾小球的血管疾病（肾血管累及的最常见类型）在224节中讨论。系统性血管炎累及肾小球[Wegener肉芽肿、结节性多动脉炎、超敏反应性血管炎（如过敏性紫癜、原发性混合性冷球蛋白血症、血清病）]和因纤维蛋白丝引起血管阻塞的疾病（如血栓性血小板减少性紫癜——溶血性-尿毒症综合征）在手册的其他地方讨论。

肾动脉闭塞

尽管少见，闭塞是影响肾动脉的最常见疾病。经常是因为腔壁血栓（房性心律失常、先前有心肌梗死、细菌性心内膜炎的赘生物）引起的栓塞或动脉粥样硬化（见下文）。较少见的原因是脂肪或肿瘤栓塞。肾动脉血栓形成可继发于原有动脉粥样硬化的血管创伤后（外科手术、血管造影、血管成形术）或内膜撕裂或肾动脉瘤破裂。肾动脉的急性分割性损害（闭塞的另一原因）较主动脉少见，但较任何其他外周动脉多。原有动脉硬化疾病或纤维发育不良常易形成自发性或外伤性分割，但血管成形术已成为一个常见原因。

肾动脉主干或它的一个节段快速和完全闭塞超过 2 小时常引起梗塞。这是膨胀性血栓栓子或完全性肾动脉血栓形成的特征性情况。梗塞典型的为楔形，从受累血管向外放射。动脉闭塞小于 2 小时常导致急性肾衰（参见第 222 节）。动脉粥样硬化损害后部分闭塞缓慢形成，常位于肾动脉开口处，典型的产生肾萎缩（参见第 222 节慢性肾衰）。

症状、体征和实验室检查

肾动脉部分闭塞经常无症状而被忽视。因为节段性梗塞或肾缺血不伴梗塞，这种闭塞可导致持续性高血压。当怀疑肾梗塞时，肾外栓塞体征（如皮肤损害、局灶神经病的缺陷）应该仔细查找。

当完全闭塞时，可发生持续性疼痛性胁痛和局部触痛。可有发热、恶心和呕吐。在一个孤立肾一侧肾动脉或两侧肾动脉完全闭塞会引起完全无尿和急性肾衰。在这种病例，高血压不常见或为暂时性的。

尽管大栓子或双侧疾病时可能出现白细胞增多和血浆肌酐升高，常规实验室检查常无帮助。肉眼或镜下血尿仅出现于 30% 的病例，可能是因为梗塞区域血流减少。血浆乳酸脱氢酶升高（常常是正常值上限的 5 倍多，伴血浆转氨酶轻度或无升高）和尿中乳酸脱氢酶排泄增多时应高度怀疑肾梗塞。

诊断

肾动脉闭塞的明确诊断通常靠肾动脉造影，但静脉注射造影剂螺旋形 CT 同样敏感和特异。放射性核素肾脏造影中肾血流减少，或在有严重血栓栓塞性疾病一侧可血流缺如。尽管肾脏造影是非侵袭性的，但对手术目的影像质量不满意。双多普勒超声检查法也很敏感和特异，但较耗费时间且高度依赖操作者的专业技能。磁共振的价值不肯定。心房颤动、近期心肌梗死或创伤或过去有栓塞发作的病史；症状和体征，患侧完全缺乏排泄功能和正常的集合系统是肾梗阻的有力证据。因输尿管阻塞而致的排泄受损需要其他检查，如超声检查或排泄性尿路造影。

肾动脉部分闭塞无肾功能明显变化时，很少诊断为血栓栓塞性肾脏疾病，因

为其他病因更常见。严重创伤后的急性肾衰的鉴别诊断包括横纹肌溶解、脓毒症和长时间低血压。主动脉瘤或严重动脉粥样硬化的病人中，较急性肾动脉血栓形成更多的是动脉粥样栓塞性肾脏损害。因为这些情况治疗不同，迅速诊断（最有效的是通过肾脏影像）是必要的，以保护尽可能多的肾实质。

治疗

只有当闭塞是不完全的，和如果有效的溶栓于90~180分钟内（正常肾脏的缺血耐受力）开始时，单用抗凝剂或溶栓治疗可改善肾功能。然而，这种快速诊断和治疗很少能达到。应用链激酶或尿激酶局部动脉内注入比静脉注射溶栓在肾组织仍活的低危病人中常有效。尽管治疗可改善肾功能，但很少能回复到发病前的状态。因为肾外栓塞和原有动脉粥样硬化性心脏疾病，早期和晚期死亡率仍很高。

外科手术恢复使血管开放伴有较高的死亡率，而肾功能无明显的恢复。然而，手术，特别是在最初的几小时内实施时，是创伤性肾动脉血栓形成病人的治疗选择。严重肾衰病人，4~6周内功能未恢复时可考虑外科换血管手术。这种晚期栓子切除术仅在少数病人中有帮助。抗凝剂预防通常用肝素静注，继而用华法林口服。

肾小动脉和微脉管系统闭塞

肾动脉粥样栓塞

一种临床综合征包括根据阻塞肾小动脉粥样物质的量肾功能快速或缓慢减退。

病因学和发病机制

肾栓塞发病率随年龄而增长。最重要的非心源性肾栓子是破裂的主动脉粥样斑块（动脉粥样栓子）。肾动脉粥样栓塞可于弥漫性侵蚀性动脉粥样硬化时自发出现或继发于血管外科手术、血管成形术或动脉造影术。

动脉粥样栓子典型的为非膨胀性，形状不规则，更易于产生不完全闭塞伴继发性缺血性萎缩而不是肾梗塞。常紧接发生异物反应，引起内膜增生、巨细胞形成和增生和进一步血管腔狭窄。病理反应可能促成肾功能常常于动脉粥样栓塞后3~8周进行性减退。

症状、体征和实验室检查

多数表现为自发性肾动脉粥样栓塞的病人有氮质血症和表现为缓慢进行性肾衰。而那些在血管操作后动脉粥样血栓形成者可发生急性少尿性肾衰。肾衰病人通常无肾脏相关的症状，尽管血管紧张素Ⅱ介导的高血压可在一些病例中发生。尿液分析常为良性的微量蛋白尿，然而偶尔出现肾病范围蛋白尿。在急性期可出

现嗜酸细胞增多、嗜酸细胞尿和暂时性的低补体血症。

栓塞常常影响其他腹部器官（如胰腺、胃肠道）。分布广泛的外周栓塞的体征（如网状青斑、痛性肌肉小结、明显的坏疽）强烈提示诊断，但不常常出现。视网膜栓塞形成可导致突然失明。在眼底镜检查时可见视网膜小动脉中的橙黄斑。

诊断和治疗

肾动脉粥样栓塞在年龄超过 60 岁的特发性肾衰病人中应怀疑，特别是当存在进展性动脉硬化的体征时。这种疾病常常是隐匿的，缺乏肾梗塞的临床特征。自发出现动脉粥样栓塞者栓塞形成的确切时间较血管外科手术、血管成形术、血管造影术或抗凝治疗（如华法林、纤溶药物）后的病人难以确定。

诊断在自发性疾病或临床表现不典型的病人中可能是困难的。在一些病人中，尿沉渣中含血尿，少数有红细胞管型。有这些表现，应怀疑急性肾小球肾炎或血管炎，特别是如果肾外表现存在时。因为多器官的累及，肾动脉粥样栓塞与多动脉炎可能混淆。经皮肾活检似能检测出约 75% 的病例。栓子内胆固醇结晶在组织固定时可溶解，表现为闭塞血管内具有病理学特征的双凹形，针形裂隙。

没有治疗可逆转进行性肾衰。对于动脉粥样硬化的主动脉行外科手术时，肾动脉粥样栓塞的可能性可通过仔细操作减少。

肾皮质坏死

一种少见的动脉梗塞形式。以皮质组织坏死，继而钙化为特征。恰位于包膜下的区域，近髓区和髓质内无累及。

肾皮质坏死可在任何年龄发生。女性中，妊娠的并发症（如胎盘早剥、前置胎盘、子宫出血、产褥期脓毒症、羊水栓塞、宫内死亡、先兆子痫）占病例的 50% 以上，而细菌性脓毒症占 30%。其他原因包括溶血性-尿毒症综合征、移植肾超急排斥、烧伤、胰腺炎、蛇咬和中毒（如磷、砷）。约 10% 病例发生于婴儿和儿童期。在新生儿中，50% 以上的病例是由胎盘早剥引起，其次常见的原因是细菌性脓毒症。儿童中，感染、细胞外容量丢失、休克和溶血性-尿毒症综合征是常见的原因。可疑的机制包括血管痉挛、凝血机制的激活、内毒素、免疫性损伤和直接的内皮细胞损害。损害极其类似于动物试验中一般的 Schwartzman 现象。

症状

区别皮质坏死和急性肾衰的其他形式可能比较困难。但当上述任何一种临床情况出现突然的无尿伴肉眼血尿和胁痛时，应考虑该诊断。发热和白细胞增多常见，甚至在无败血症时。尿中含有许多蛋白、红细胞和白细胞、红细胞管型、肾细胞管型和宽管型常见。如果早期测定，血清乳酸脱氢酶和谷丙转氨酶水平升高。早期阶段，轻度高血压或甚至低血压常见。然而，在重新获得部分残余肾功能的病人中，加速性或恶性的高血压很典型。

明确诊断通过活检显示片状或弥漫性皮质坏死，但肾脏放射学造影是有用处的。系列放射学造影中最初显示肾脏增大，其渐渐缩小，有时在6~8周内可达正常的约50%。在这个阶段，钙化出现，常常为线状的，在皮髓质交界处特别明显。

治疗

尽管加速的病因和延长的无尿期可能使临床表现复杂化，但治疗与急性肾衰的其他形式相似。应用一切合适的方法，包括维持性透析以使残余功能恢复。一些病人几个月后可能重新获得足够的功能而不需继续行维持性透析。然而，长期透析或肾移植通常是必需的。

良性高血压性小动脉性肾硬化

一种通常伴有慢性高血压的疾病，以累及血管、肾小球和小管间质为特征。

病因学和病理学

肾硬化随年龄增长而发生，但可因慢性高血压而加重。慢性高血压的病人进行性肾脏疾病的总发病率较低。大多数病人为轻度高血压。然而，三个因素增加了发生肾硬化的危险：黑人种族，中至重度高血压和其他原有肾脏疾病（如糖尿病肾病）。

两个过程促成了慢性高血压血管损害的发生：中层的肥厚和成纤维细胞性内膜增厚引起血管腔狭窄；其次，玻璃样物质（血浆蛋白成分）沉积于损害的、易于通透的小动脉壁。最常见和特异性的改变是入球小动脉的严重受累伴有玻璃样变，内弹力膜和基膜的变性，和整个血管的纤维蛋白样坏死。内弹力层常常受损而可能分层。

肾小球可能表现为局灶球性和局灶节段性硬化。局灶球性硬化是因为缺血性损伤和肾单位功能丧失。而局灶节段性硬化是因为肾小球增大，可能是对肾单位丢失的代偿性反应。血管和肾小球受累和与缺血有关的经常的严重间质性肾炎及因小管上皮细胞表面抗原表达改变所致的主动免疫过程有关。

实验室检查

病人可能表现尿素氮和血浆肌酐浓度的缓慢进行性升高。高尿酸血症（不依赖利尿治疗），一个相对早期的发现，可能反映了血管疾病引起的肾血流的降低。尿液分析典型表现为少量细胞或管型。蛋白排泄通常 $<1\text{g/d}$ ，但有时在肾病范围内。伴有明显蛋白尿的病人常常有重叠的肾血管疾病。

诊断

慢性高血压的特征性临床表现常伴有视网膜病变，左室肥大，一个相对正常的尿液分析，肾脏缩小和慢性进行性肾功能不全伴蛋白尿增加（典型为非肾病性）可提示诊断。一些情况可排除其他可能的诊断：高血压先于蛋白尿或肾衰，和没有其他明显的肾脏疾病病因。肾活检可帮助确立一个正确的诊断，但很少有

必要。

预后和治疗

尽管良性肾硬化是终末期肾衰（ESRD）病人的最常见诊断之一，如缺乏任何危险因素，进展的速度一般较慢；只有一些明显的特发性原发性高血压的病人可发生进行性肾脏疾病。然而，如此多的慢性高血压病人，少数有发生肾衰的危险，则组成了发生 ESRD 的大量人群。进行性肾功能不全直接与高血压的严重性和控制的充分性相关。

原发性肾小球疾病的病人较那些 ESRD 病人生存率高。ESRD 病人（糖尿病中亦有）预后差很大程度上反映了肾外血管疾病。

高血压治疗至舒张期血压 $< 90\text{mmHg}$ 通常可预防肾损伤加重。ACE 抑制剂可能较其他抗高血压药物更有保护性。

恶性高血压性小动脉性肾硬化

肾小动脉坏死、增生性动脉内膜炎和肾小球纤维蛋白样坏死，伴有严重高血压和急进性肾衰。

恶性肾硬化发生在 $< 1\%$ 的高血压病人中，黑人较白种患者常见。男性发病率高，出现在 40~50 岁左右。在女性中，约早 10 年。多数病例在慢性未控制的高血压（恶性高血压）病程中表现为过早发生心血管疾病。尽管原发性高血压是最常见的素因性病因，肾硬化可以是因为急性肾小球肾炎、慢性肾衰、肾动脉狭窄、肾血管炎和少见的内分泌疾病（嗜铬细胞瘤、原发性醛固酮增多症、库欣综合征）所致的继发性高血压的结果。

病理学和发病机制

病理学改变，包括肾脏大小的变化很大，可能取决于临床病程的长短和原有疾病的存在。入球小动脉纤维素蛋白坏死且蔓延至肾小球是恶性小动脉性肾硬化的特点。小叶间动脉和较小的小动脉特征性地出现增生性动脉内膜炎和因胶原的细同心分层而致的内膜增厚，实际上常使血管腔消失。这种分层引起典型的洋葱皮样外观。此种损害可能与血栓性血小板减少性紫癜-溶血性-尿毒症综合征和硬皮病的损害不能区别。

对于轻至中度高血压，最初的反应是动脉和小动脉血管收缩以维持相对恒定的组织灌注的正常水平。随着高血压严重程度增加，自身调节最终失败，血压的升高将损伤小动脉和毛细血管壁。脑部缺乏自身调节会导致脑水肿和高血压脑病的临床表现。

症状、体征和诊断

症状来自不同程度的脑、心和肾的受累结果。多数症状与因脑水肿所致的高血压脑病有关，包括隐匿性起病的头痛、不安、意识模糊、嗜睡、视物模糊和恶心、呕吐。如果存在神经病的症状如癫痫和昏迷，可能是由于大脑内或蛛网膜下

腔出血和腔隙梗塞。这种表现与缺血性或出血性脑卒中时通常突然起病的局灶神经病的症状不同。应行CT以排除这些疾病。在体格检查时,神经视网膜病变(出血、渗出和常常有乳头水肿)存在。心脏增大,伴有心室肥大的证据。左心室衰竭和肺水肿常见,但心绞痛和心肌梗死不多。

存在不同程度的肾功能不全。尿液检查包括蛋白尿(有时在肾病范围内)和镜下血尿。除了伴有增生性肾小球肾炎的肾脏综合征外,很少发现有红细胞管型。血液学异常(微血管病性溶血性贫血、播散性血管内凝血)常见。极高水平的肾素和醛固酮很典型。

诊断基于存在持续性舒张血压 $>120\text{mmHg}$ 、神经视网膜病变和其他心脏与肾脏受累的临床表现。

预后和治疗

约50%未治疗的病人6个月内死亡,其余多数1年内死亡。死亡通常是因为尿毒症(60%),心衰(20%),脑血管意外(20%),或心肌梗死(1%)。治疗后生存率1年时约75%~85%,5年时60%~70%,10年时45%~50%。肾功能不全倾向于生存率低。

尽管一些病人会自发缓解,积极降低血压(参见第199节)和处理肾衰可显著降低死亡率和发病率。甚至用了有效的抗高血压治疗,多数病人仍有中至重度血管损害和有冠状动脉、脑血管和肾脏疾病的持续危险。进行性肾功能不全病人可以透析维持,偶有改善肾功能,透析停止。损害内的或蛛网膜下腔出血和腔隙梗塞时不常以积极降低血压治疗。

硬皮病肾病

尽管尸检证据提示60%~80%患有硬皮病的病人有肾累及,但临床上较少病人有明显的疾病表现。然而,约50%有肾功能不全的一些体征(如轻度蛋白尿、血浆肌酐轻度升高、高血压)。肾脏疾病发生的危险性在黑人,伴弥漫性、急速进展性皮肤受累的病人,和那些应用大剂量皮质类固醇激素者较大。

硬皮病肾危象是硬皮病肾病的一种不良并发症,发生于10%~15%的病人,通常在硬皮病诊断5年内发现。肾衰占硬皮病死亡的40%。

病理学

闭塞性动脉损害主要影响小叶间动脉和肾小球。急性期可见纤维蛋白血栓和纤维蛋白样坏死。随着疾病的治愈,血管壁出现粘液样内膜增厚和同心圆洋葱皮样增厚,与恶性高血压性小动脉性肾硬化和溶血性-尿毒症综合征中观察到的改变相似。

症状、体征和并发症

硬皮病肾累及可包括轻度蛋白尿伴少量细胞或管型,中至重度高血压和氮质血症。在约50%的硬皮病病人中,至少可出现其中一个体征,但它可能是同时

存在的发现。镜下血尿会发生。

硬皮病肾危象是一个内科急症，常先出现皮肤病的急速进展。所有伴弥漫性皮肤病的病人应在诊断硬皮病后的最初5年中每4个月评估一次血清肌酐浓度和蛋白尿定量。肾衰的迅速发生是诊断的主要指示。

诊断和治疗

硬皮病的肾外发现（如胃肠道或肺疾病、特异性自身抗体）和近期开始的严重高血压和进行性肾衰高度提示硬皮病肾病。肾活检不能明确诊断，因为血管损害不能与血栓性微血管病的其他形式区别（如恶性高血压性小动脉性肾硬化、血栓性血小板减少性紫癜——溶血性-尿毒症综合征、放射性肾炎、慢性移植排斥、狼疮抗凝物质）。

因为硬皮病肾病是双侧肾内动脉狭窄的一种形式，在一些病人应用ACE抑制剂血浆肌酐会升高。因此，建议在治疗初期严密监测血浆肌酐。单用ACE抑制剂如血压控制不够，可加用双氢吡啶类钙拮抗剂（如非洛地平、氨氯地平）。

发生ESRD的病人可以腹膜透析或血液透析成功地治疗，尽管外周血管疾病可能限制后者的血管通路。肾移植常受限制，因为肾外表现的严重性和有20%的复发率。

在硬皮病肾危象中，控制血压高达70%的病人血压控制可稳定或改善肾功能，如果在血管损害不可逆前开始。ACE抑制剂是选择的药物，在约90%病人中有很好的效果，进行性肾功能不全的机会少，1年的生存率改善。如果硬皮病肾危象不治疗，在1~2个月内可出现晚期肾衰。

镰状细胞肾病

患镰状细胞贫血者发生的肾脏疾病，由髓质直毛细血管内的红细胞镰状化引起。

镰状细胞肾病在伴有镰状细胞疾病的老年者中常见。可产生充血和血流淤滞，局部出血或坏死区，间质炎症和纤维化，小管萎缩和乳头梗塞。

肾小球滤过率和肾血流量在年轻病人中增高，明显地主要由血管舒张剂前列腺素介导，因为非类固醇抗炎药可逆转这些改变。肾小球一氧化氮合成也可能有关。到发病20年时，肾小球滤过率已降至正常，在超过30年的病人中可降至正常以下。

髓质直血管功能的丧失有不同的临床表现（如浓缩能力损害）。在那些有镰状细胞病或镰状细胞特征的病人中，因乳头梗塞而致的无痛性镜下或肉眼血尿常见。肾出血典型的为轻度、单侧的和自限性。

髓质血管灌注损伤可导致尿浓缩能力损害和轻度多尿和夜尿。但在有镰状细胞特征和血红蛋白S-C病的患者中损害是相似的但不严重。

镰状细胞肾病的进行性恶化可导致ESRD。肾病常伴有蛋白尿（约4%在肾

病范围内)和活检中的局灶节段性肾小球硬化。2/3 伴肾病范围蛋白尿的病人进展至 ESRD。相似的肾小球病变可出现于镰状细胞特征中,但发病率较低,进行性肾衰随后出现。

治疗

有症状的病人治疗可通过水化(降低髓质渗透压),给以碳酸氢钠(碱化阻碍镰状化)和输血(降低血红蛋白 S 的浓度)以减少髓质镰状化。在难治的病例中,尿素 400mg 口服每日 4 次已成功。尿素可能通过抑制脱氧镰状血红蛋白的胶凝化而发挥作用。在 <10 岁的病人中,尿浓缩功能的损害可通过输血暂时纠正,但在较大病人中是不可逆。

没有特殊治疗可预防镰状细胞病的肾小球损害。肾脏透析和移植能治疗 ESRD。用 ACE 抑制剂蛋白尿的减少超过 50%。ACE 抑制剂是否降低肾小球内压或通透性和减慢肾衰的进展还未试验过。

肾静脉血栓形成

肾静脉血凝固导致急性或慢性肾衰,伴有不同的临床表现,但通常与肾病综合征有关。

原发性肾静脉血栓形成(RVT)的发病率很难确定,因为病人常常为无症状的,肾功能不全不存在或为轻度。

成人中,原发性 RVT 一般发现于肾病病人中,常常是由于膜性肾小球病变。倾向在这部位形成血栓的可能部分是由于肾病综合征时通过肾小球的液体丢失;肾小球后循环的血液浓缩在抗凝血酶 III 血浆浓度较低(因尿中丢失增多)、纤维蛋白原浓度增高、抗心磷脂综合征、蛋白 C 或 S 缺乏和血小板激活所致的高凝状态病人中,可促进血栓形成。这种凝血缺陷的重要性还不明,但血小板异常可能是主要致病因素。

较少见的继发性 RVT(通常与肾血流减慢有关)是由恶性肾肿瘤至肾静脉(典型的为肾细胞癌),肾静脉或下腔静脉的外来压迫(如血管异常、肿瘤、腹膜后疾病、下腔静脉结扎、妊娠),口服避孕药,创伤,或少见的游走性血栓性静脉炎引起。

原发和继发性 RVT 都可能为单侧或双侧并可蔓延至下腔静脉。

症状、体征和诊断

常为隐匿起病,出现与肾脏无关的症状。肺栓子可能是存在肾或其他深静脉血栓形成的唯一临床线索。在 10%~30% RVT 病人中,肺通气-灌注扫描检查异常提示有肺栓子;多数病人无肺部症状。

急性起病时出现肾梗塞的症状和体征:腰痛,镜下或肉眼血尿,血浆乳酸脱氢酶的明显升高(无转氨酶变化)和放射照片中肾体积增大。

RVT 的诊断靠下腔静脉造影和选择性肾静脉造影、CT 或 MRI。多普勒超声检查如能很好显示肾静脉可提供一个正确且无创性的筛选方法。

儿童中，原发性 RVT 通常与腹泻、细胞外容量丢失和高凝状态有关。肾出血性梗塞可发生，伴急性少尿性肾衰。

预后和治疗

RVT 对于肾功能的影响可有不同，取决于究竟是一侧或双侧肾脏受累，血栓是否形成侧支循环或再通，肾功能的先前状态。死亡少见，通常与原发性 RVT 伴血栓形成或并发症如肺栓塞有关。

确诊的 RVT 的治疗包括用肝素抗凝，继而用华法林。这种治疗方案可最大限度地减少新栓子的形成，可促进已存在凝块的再通和改善肾功能。华法林可能应持续至肾病综合征缓解。应用纤溶药物溶解血栓报道得不多，故不建议。外科血栓切除术很少考虑，但在双侧 RVT，对于抗凝剂无效的肾衰，某些完全梗塞的某些病例，或与原发病有关的原因时可能有用。肾切除仅在完全梗塞或因为与原发病有关的原因的某些病例中施行。

(钱家麒 张敏芳 译)

第 229 节 肾脏转运异常综合征

肾小管性酸中毒

远端肾单位分泌氢离子或近端肾单位碳酸氢盐 (HCO_3^-) 离子重吸收的损害而导致慢性代谢性酸中毒，伴或不伴低钾、肾钙质沉积以及佝偻病或骨软化。

分类及病理生理学

I 型（远端）肾小管酸中毒 (RTA) 在成人往往是一种散发性疾病，在儿童为家族性疾病。散发性疾病可能是原发的（几乎都发生在女性）也可能是继发性，如继发于伴有高丙球蛋白血症的自身免疫性疾病，尤其是干燥综合征；两性霉素 B 或锂的治疗；肾移植；肾钙质沉着；肾髓质海绵肾或慢性肾梗阻。家族性病例可能是常染色体显性遗传病，常伴有高钙尿。在本 I 型 RTA 中，跨远端肾单位的氢离子梯度产生的能力受损致使尿液 pH 绝不低于 5.5。

II 型（近端）肾小管酸中毒伴发于数种严重的遗传性疾病如 Fanconi 综合征、遗传性果糖耐受不良症、Wilson 病和 Lowe 综合征。多发性骨髓瘤、维生素 D 缺乏症、慢性低钙血症合并继发性甲状旁腺功能亢进。它也可发生于肾移植后、重金属中毒后以及某些药物包括乙酰唑胺、磺胺药、过期的四环素以及链脲霉素治疗后。在 II 型 RTA 中，近端肾小管重吸收 HCO_3^- 的能力下降，故血浆

HCO_3^- 浓度正常时, 尿液 $\text{pH} > 7$; 而血浆 HCO_3^- 水平低时, 尿液 pH 可 < 5.5 。

Ⅲ型 RTA 是 I 型与 II 型 RTA 合并存在的类型, 很少见。

IV 型 RTA 是一种散发于成年人中的伴轻度肾功能不全疾病, 与糖尿病、HIV 肾病或间质性肾损伤 (系统性红斑狼疮、梗阻性尿路病变、镰状细胞病) 有关。亦可由干扰肾素-醛固酮-肾小管轴的药物 (如非类固醇抗炎药、ACEI 类药物、潴钾利尿药、甲氧苄氨嘧啶) 引起。IV 型 RTA 系醛固酮缺乏或远端肾小管对醛固酮无反应所致。这使钾排泄减少, 引起高钾血症, 由此减少氨的产生和肾脏对酸的排泄。尿 pH 值一般正常。

症状和体征

I 型、II 型 RTA 都伴有慢性代谢性酸中毒、轻度容量缩减和低钾血症。低钾血症可引起肌肉无力、反射减弱和瘫痪。I 型 RTA 尿中枸橼酸盐排出减少, 骨钙动员增加和高钙尿。这些可引发骨质疏松、骨痛和尿中钙石形成或肾钙质沉着。肾实质损害和慢性肾衰均可发生。IV 型 RTA 常仅有轻度酸中毒而无临床症状, 但如果高钾血症很严重可致心律失常或心肌麻痹。

诊断

存在低血浆 HCO_3^- 和低血 pH 伴非滴定阴离子 (即阴离子间隙) 正常。I 型 RTA 可通过酸负荷试验确诊: 口服氯化铵 100mg/kg , 通常在 $3 \sim 6$ 小时内使尿 pH 值降到 < 5.2 , 而在 I 型 RTA 时, 尿 pH 值始终保持在 5.5 以上。II 型 RTA 可用重碳酸盐滴定试验来诊断, 缓慢静脉注射或口服碳酸氢钠以使血浆 HCO_3^- 升高, 在 II 型 RTA 时, 在血浆 HCO_3^- 未达到正常范围时, 尿中就有 HCO_3^- 出现 (尿 $\text{pH} > 6.5$)。IV 型 RTA 时, 血浆醛固酮浓度降低 (或对醛固酮反应低下) 和尿中排钾及泌氨的减少。

治疗

使用碳酸氢钠可缓解症状, 预防或制止肾衰和骨病的发展。I 型 RTA 成人每日口服 $80 \sim 200\text{mg/kg}$ (每日 $1 \sim 3\text{mEq/kg}$), 分次服用, 可消除酸中毒和减少结石的发生, 而在儿童, 其总剂量需高达比成人剂量大 $2 \sim 3$ 倍以纠正血清 HCO_3^- 浓度。II 型 RTA 血浆 HCO_3^- 不能恢复到正常范围。 HCO_3^- 替代应超过饮食中酸负荷 (每日 $1 \sim 3\text{mEq/kg}$)。过量的 HCO_3^- 替代将增加碳酸氢钾在尿中的丢失。Bicitra 及多枸橼酸钾 Polycitra-K 可替代碳酸氢钠, 并可能更耐受。当患者用碳酸氢钠治疗后发生低钾血症, 可能需补充钾或枸橼酸钾, 但对血钾正常或高, 则不推荐。IV 型 RTA 的高钾血症可用扩张容量和偶用排钾利尿剂治疗。少数患者需用盐皮质类固醇替代治疗。

肾性糖尿

肾性糖尿是在血糖水平正常或低时，尿中有葡萄糖排出，无其他肾功能的异常。

肾性糖尿可与许多肾小管缺陷，包括氨基酸尿和肾小管酸中毒有关联。如系单独出现，而其他肾功能正常时，其多是常染色体显性遗传性特征，偶也有以隐性方式遗传，孤立的肾性糖尿与继发于糖尿病的糖尿发生比约为 2:1000。最大葡萄糖重吸收率最大转运率降低，葡萄糖随尿排出。除了罕见的葡萄糖-半乳糖吸收不良症之外（参见第 30 节碳水化合物耐受不良），肠道对葡萄糖的转运是正常的。

肾性糖尿无症状，也无严重后果。少数患者发生糖尿病，在确定糖尿病因时应将其除外。糖耐量正常的患者在一夜禁食后，尿中查见葡萄糖即可作出诊断。肾性糖尿可通过特殊的葡萄糖试验，如葡萄糖氧化酶试验，与其他尿中有还原性物质排出的疾病相鉴别。本病不需治疗。

肾源性尿崩症

由于肾小管对抗利尿激素（ADH）缺乏反应但肾功能正常使尿液不能被浓缩。

（参见第 7 节尿崩症）

肾源性尿崩症（NDI）是一种 X 连锁性可能为隐性遗传疾病。纯合子全部男性对 ADH（血管加压素）完全无反应，杂合女性表现为对 ADH 反应正常或稍受影响。

获得性 NDI 也可见于一些累及肾髓质或远端肾单位的疾病，其尿液浓缩的能力受损，导致肾脏表现出对 ADH 的不敏感。包括髓质及多囊性疾病、镰状细胞肾病、输尿管周围纤维化梗阻解除后、髓质海绵肾、肾盂肾炎、失钾性和高钙性肾病、淀粉样变性、Sjögren 综合征以及骨髓瘤。某些肾毒素，尤其是锂和去甲金霉素，亦可引起。

病理生理学

正常情况下，肾脏可改变尿液的浓度以维持血浆渗透压及细胞外液容量。在 ADH 以及髓质渗透梯度（建立于逆流机制上）存在，集合管对水的重吸收增加，排出浓缩的尿液，无 ADH 时，则排出大量稀释的尿液。而在 NDI 时，垂体后叶 ADH 产生与分泌正常，但肾单位对该激素无反应。

症状、体征及诊断

常在出生后不久即有症状出现，多尿、烦渴以及低渗尿发生，但由于婴儿不

能表达口渴,可导致严重的脱水,伴高钠血症、发热、呕吐及惊厥,如不及早治疗,可发生脑部损害,出现永久性精神发育迟缓。

NDI尿渗透压常为 $50 \sim 100\text{mOsm/kg}$,而溶质性利尿可使其上升到 280mOsm/kg 。无其他肾小管功能异常证据,肾小球滤过率正常。因经常脱水而常出现身体发育迟缓。

本病须与垂体性尿崩症相鉴别。禁水试验可诊断肾源性尿崩症。该试验可检查最大尿液浓缩能力和对外源性ADH的反应。一夜禁水后,NDI患者尿液的最大渗透压异常低下($<800\text{mOsm/kg}$),而给予外源性ADH(血管加压素)后,也仅略有增加(增加 $<50\text{mOsm/kg}$)。该试验有一定潜在危险性,故需密切的医疗监督。

治疗

确保患者摄入足够量的水。若患者有渴时能相应增加摄水量则很少发生严重后果。可发生多尿、烦渴,限钠、噻嗪类利尿药、消炎痛或甲苯酰吡咯乙酸可使其缓解,一些患者加用去氨加压素可使尿量减少。

Batter 综合征

液体、电解质和激素同时异常,其特点是肾钾、钠及氯的消耗、低钾血症、醛固酮过多症、高肾素血症和血压正常。

本综合征常见于儿童期,散发或家族性多为常染色体隐性遗传疾病。其病因是Henle袢的上升支粗段及远端肾小管 NaCl 的转运紊乱。钾、钠、氯的消耗刺激肾素释放并伴球旁细胞的增生。醛固酮水平增高,纠正醛固酮过多症并不能改善钾的丢失。钠的损耗引起长期血浆容量低,表现为虽有肾素和血管紧张素的增多,但血压正常,对注入血管紧张素的加压反应受损。常发生代谢性碱中毒。血小板聚集受到抑制。可有高尿酸血症及低镁血症。激肽-前列腺素轴受到刺激,尿中前列腺素及血管舒缓素排出增多。

患儿生长缓慢及营养不良。可出现肌无力、烦渴、多尿、精神发育迟缓。

Batter综合征与其他伴醛固酮增多症的疾病所不同处在于没有高血压(原发性醛固酮增多症有高血压)和水肿(继发性醛固酮增多症有水肿)。成人需排除:神经性贪食症,呕吐或私用利尿剂或轻泻药。这些情况下,尿氯常是低的($<20\text{mmol/L}$)。

钾补充再加用安体舒通、氨苯蝶啶、阿米洛利、一种ACEI类药物或消炎痛可纠正大多数症状,但没一个药物能完全消除钾的丢失。服消炎痛每日 $1 \sim 2\text{mg/kg}$ 常使血浆钾浓度保持在接近正常低限。

Liddle 综合征

一种罕见的常染色体显性遗传的，肾脏上皮转运性疾病。临床上似原发性醛固酮增多症，有高血压及低钾性代谢性碱中毒。

(参见第 9 节 醛固酮增多症)

尽管肾素及醛固酮含量低，皮质醇浓度正常，但集合管对钠的重吸收和钾的分泌加速。其原因为腔侧膜钠通道活性的增加。氨苯蝶啶、阿米洛利治疗有效(由于钠通道的关闭)，而安体舒通无效。

第 230 节 遗传性和先天性肾脏疾病

囊肿性肾脏病

发育异常的肾畸形，有直径<1cm 到>10cm 的单个或多个囊肿。

其主要类型见表 230-1。最常见也是临床影响最大的有多囊肾、肾消耗病(nephronophthisis)、髓质囊肿病及髓质性海绵肾。

表 230-1 囊肿性肾病的主要类别

分 类	分 型
多囊肾	常染色体显性和隐性遗传
肾发育不良	多囊性、局灶节段性、家族性，或继发于下尿路梗阻
皮质囊肿	单纯性(单个或多发)，散在肾小球微囊肿
髓质囊肿	肾消耗病和髓质囊肿病，髓质海绵肾
具有肾囊肿的遗传性疾病	Meckel 综合征，Zellweger 脑肝肾综合征，Jeune 胸廓萎缩，小管硬化症，von Hippel-Lindau 病
其他疾病	炎症肿瘤及实质外的疾病

多囊肾

遗传性疾病，其特点是双侧肾脏有多个囊肿致使肾脏体积增大而其功能性肾组织减少。

多囊肾可为常染色体隐性遗传(参见第 261 节)或常染色体显性遗传(ADPKD)。肾脏受累的特点是肾单位各部包括 Bowman 囊呈囊性扩张。囊肿沿上皮排列，所含囊液来自肾小球滤过液，受肾小管上皮细胞的作用变更。多囊肾

的发生及囊肿进行性增大的机制尚不清楚。两种类型的肾脏囊肿在子宫亦有发现。

常染色体显性多囊肾

发病率约为 1/1000，其外显率近乎完全，这使得所有活到 80 岁以上的携带者均显示出本病的某些征象。约 5%~10% 终末期肾衰是由常染色体显性多囊肾 (ADPKD) 导致。

症状和体征

ADPKD 起初常无症状，但可在童年时经超声检查而被发现。在多年内进展缓慢，在青年或中年时临床发病，虽然也有的直到尸检时才被发现。症状常与囊肿的影响有关（如腰痛或不适、血尿、尿路感染、肾结石引起的绞痛）或肾功能丢失有尿毒症症状。慢性感染往往并存并加重肾功能不全进展。约 33% 的患者肝脏也有囊肿，但不影响肝功能。在诊断时约有 50% 的病例发现有高血压。

选择性血管系统畸形包括颅内动脉瘤及主动脉根部扩张。可能代表了动脉平滑肌细胞及肌成纤维细胞中 PKD 基因的表达与功能发生改变。约 4% 的青年人及 10% 的老年患者有颅内动脉瘤。65%~75% 的患者常在 50 岁前有脑动脉瘤的破裂，尤其是那些高血压控制差的患者。25%~30% 的 ADPKD 患者由心脏超声检查可发现瓣膜异常，最常见的是二尖瓣脱垂及主动脉反流。虽然多数心脏受累的患者无症状，但心脏损害可进展，并严重到时需换瓣。预防性用抗微生物药治疗需慎重，特别是那些有心脏杂音的患者。

诊断

晚期病例肾脏明显肿大可扪及容易诊断。尿液分析见轻度蛋白尿和不同程度的血尿，但红细胞管型不常见。即使并没有细菌感染，脓尿症多见。由于囊肿破裂或结石移动也可有发作性的明显肉眼血尿。静脉尿路造影检查具有特征性，表现为有多个囊肿，及由此引起的肾脏肿大、外形不规则，并且因为囊肿压迫肾盏，漏斗和肾盂而使其拉长呈蜘蛛状。由于囊肿取代功能性组织，故在肝、肾的超声检查和 CT 扫描中可显示典型的“虫蚀”状。因此在静脉尿路造影未显示典型改变之前，这些检查可作为该病早期诊断的手段。需与该病相鉴别的是尚未造成足够肾实质损害导致尿毒症的单个或多发性囊肿。

正确的遗传学诊断很快可采用。运用重组 DNA 技术已发现约 85% 的 ADPKD 家族中，被称为 PKD1 的基因突变定位于 16 号染色体短臂 (P) 上，它具有两个特异性标志： α 球蛋白复合体及磷酸甘油酸激酶的基因。大多数其余的家族发现在 4 号染色体 (PKD2) 上有基因缺陷，但也有少数家族不与任何基因座相关。

预后和治疗

约 50% 的具有 ADPKD1 突变的患者在 55~60 岁之间发展到尿毒症。而非

ADPKD1 突变的要到 70 岁才发生。少数 ADPKD 患者在少儿时就出现临床表现, 即使其父母成年后发病。与许多其他肾脏疾病一样, ADPKD 在黑人中有进展加速, 约提早 10 年发病。其他预示该病更快进展的因素包括年幼时即诊断、男性、肾脏体积较大、高血压、肝囊肿 (在女性患者中), 肉眼血尿及尿路感染 (男性)。如未进行透析或肾移植, 患者常死于尿毒症或高血压并发症, 约 10% 的患者死于动脉瘤破裂引起的颅内出血。

对尿路感染和继发性高血压进行有效的治疗可明显延长生命。若尿毒症存在其处理与其他肾脏病相同 (参见第 222 节)。ADPKD 透析治疗患者的血红蛋白水平高于其他类型的患者。肾移植是可行的, 但由于该病的家族特性, 使用双亲 and 同胞供肾脏。推荐遗传咨询。

肾消耗病和髓质囊肿病

一种基因决定囊肿性疾病, 以髓质囊肿及尿毒症隐匿的发病为特征。

肾消耗病以常染色体隐性方式遗传, 典型病例是在 20 岁以前发病。一些患者还伴有色素性视网膜退化 (视网膜-肾脏发育不良综合征)。

髓质囊肿病为常染色体显性遗传, 其症状类似于肾癆但发病较晚。典型的于 20~50 岁之间发生终末期肾衰。约 15% 的患者并无该病的家族史, 提示存在着散发的新突变或仅发生于儿童的常染色体隐性遗传病。所有该类肾病 (表 230-2) 肾脏固缩, 皮质变薄以及髓质中常有明显的囊肿性改变, 周围被瘢痕及间质纤维化包围。

本病最早的症状是多尿, 它是由于肾脏对血管加压素抵抗、尿液浓缩功能障碍所致。不明原因的尿毒症对某些患者是早期诊断的线索。常见尿钠的丢失, 并多很严重, 以至于每日需补钠数百毫当量, 以防止细胞外液的缺失。儿童常有发育迟缓及骨病的表现。许多患者病情发展缓慢, 在多年内都能很好的代偿, 直到发生明显的尿毒症症状时才被发现。

表 230-2 髓质囊肿病的不同类型

类 型	发病率	遗传特性
青少年肾单位肾消耗病	50%	常染色体隐性; 2 号染色体 q13
成年起病的髓质囊肿病	35%	常染色体显性
肾脏-视网膜发育不全	15%	常染色体隐性

血清化验检查显示慢性肾衰。蛋白尿少或无, 尿沉渣无明显异常。超声或静脉尿路造影可显示肾脏轮廓光滑、大小正常或减小, 在皮髓交界处有多发性小囊肿, 偶见大的囊肿。薄层 CT 可更敏感, 能探及直径小至 5mm 的囊肿。囊肿可由于少而小, 故用上述某种或各种影像学检查可能查不出。

本病进展多变，取决于肾功能的程度。通常该病发展缓慢但不能被扼止。在并发尿毒症时，处理与其他原因慢性肾衰竭一样（参见第 222 节），肾移植可获得很好的效果。

髓质海绵肾

由肾锥体的肾盏周围区肾小管扩张及发育不良所致的肾集合管先天性扩张。

海绵肾导致尿液滞留和肾钙质沉积。该病更多见于 Ehlers-Danols 综合征、先天性偏身肥大和 Beckwith-Wiedemann 综合征。

症状、体征和诊断

除发生尿路结石肾绞痛（这是最常见的主诉）、血尿或感染等并发症外，本病通常无症状。50% 以上受累肾脏可发生肾钙质沉着。常有不完全性的远端肾小管酸中毒（鲜见明显的代谢性酸中毒）及肾脏浓缩功能下降，但无症状性多尿。

本病须与肾囊肿性疾病、乳头坏死、肾盂肾炎性囊肿、结核及其他引起肾钙质沉着的疾病相鉴别。根据尿路造影检查可作出诊断，显示椎体腔内充盈着造影剂，尤如“一束石竹花”。在管腔内可见磷酸钙结石。因为囊肿小且位于髓质深层，故超声检查往往无帮助。

预后和治疗

长期预后好。尽管结石引起的梗阻可使 GFR 下降，但其影响往往是一过性的。肾钙质沉着可能会发展，但对此无有效的特异性治疗。本病的治疗仅针对尿路感染（应用适当抗微生物药治疗）及复发性结石形成。而对于特发性钙结石，应根据其基础的代谢异常进行治疗。噻嗪类药物（如双氢氯噻嗪 25mg，每日 2 次）及水的大量摄入往往可抑制结石形成和减少梗阻性并发症。

非囊肿性肾脏病变

许多遗传性肾脏疾病均可产生功能或/和结构的异常。那些主要涉及肾小管转运功能缺陷（参见第 229 节）或因肾脏受累发生代谢缺陷，如 Fabry 病（参见第 16 节脂沉积症），将在别的章节中讨论。

遗传性肾炎

（Alport 综合征）

一种异质性遗传疾病，其特点为血尿、肾功能受损、感觉神经耳聋及眼部异常。

尽管也存在着常染色体隐性遗传方式，但最常见的方式是 X 连锁的显性遗传，致病的变异发生在编码 IV 型胶原 α -5 链的 COL4A5 基因上。产生突变的 IV

型胶原索以及肾小球基底膜上共同抗原丢失。大多数家族可有肾小球和肾小管基底膜增厚与变薄共存，并伴灶性或局部分布的致密层多层化。

女性往往无症状，几无功能损害。而大多数男性患者在 20~30 岁间出现肾功能不全。发病类似于急性肾小球肾炎。可由于镜下血尿或反复发作的肉眼血尿而察觉本病。尿液中可含少量蛋白、白细胞及不同类型的管型。鲜见肾病综合征。光镜及免疫荧光显微镜检查无特异的组织学改变。对正常皮肤中 α -5 链的免疫组织化学检查尤其是遗传学分析，虽尚未被广泛应用，但可能会成为诊断的一种方法。

常有感觉神经性耳聋，通常影响高频听力。某些有本病家族史的患者尽管只出现神经性耳聋而无肾脏病变，但他们可将肾脏疾病传给后代。眼部异常不如听觉病变多见，白内障最多见，也可出现前圆锥形晶状体、球形晶状体、眼球震颤、色素沉着性视网膜炎及失明。其他非肾性表现有多神经病和血小板减少。

治疗

治疗仅当出现尿毒症时才需治疗，处理方法与其他原因致肾慢性衰竭相似（参见第 222 节）。肾移植亦已成功。需进行遗传咨询。

薄基底膜肾病

（良性家族性血尿）

常为家族性，可能是常染色体显性遗传病变。其唯一的组织病理学发现是肾小球基底膜弥漫性变薄。正常基底膜宽度为 300~400nm，而在本病仅为 150~225nm。

本病发生率估计高达 5%~9%。

症状、体征和诊断

多数患者无症状，只在因其他目的进行检查时，发现镜下血尿，无或轻度蛋白尿及肾功能正常。偶见蛋白尿或肉眼血尿为初发症状。罕见有类似于 IgA 肾病的反复腰痛。

薄基底膜肾病往往能通过病史及临床表现与其他引起血尿的疾病（如 IgA 肾病、遗传性肾炎）相鉴别。IgA 肾病患者常常并无血尿的家族史。而遗传性肾炎患者往往在男性有肾外表现（如耳聋、眼部病变）、肾功能衰竭及血尿的家族史。

由于早期组织学相近，薄基底膜肾病可能难以与遗传性肾炎相鉴别。在 X 连锁遗传的肾炎患者中，不存在父子之间的遗传，薄基底膜肾病患者没有典型的肾外表现或明显的肾功能衰竭家族史。肾组织与抗肾小球基底膜抗体一同温育，在遗传性肾炎组织常不能被染色，而薄基底膜肾病则被染色。

预后和治疗

本病长期预后好。少数出现进行性肾衰竭的患者往往在肾活检中发现局灶节段性肾小球硬化，可能是同时发生的。对反复肉眼血尿或腰痛的患者，用 ACEI

类药物可能有益，也许是降低了肾小球内压力。

指甲-髌骨综合征

(骨-甲发育不良；关节-甲发育不良；甲-骨发育不良)

一种罕见的遗传性间质组织病，特点是骨、关节、指甲和肾脏异常。

这种常染色体显性遗传疾病，与 ABO 血型位点相联接。最多见的骨骼发育异常是髌骨单侧或双侧发育不全，或髌骨缺如，肘部桡骨头不全脱位和双侧髌骨附生角状物。指、趾甲缺如或发育不良，有凹陷或脊。虹膜可出现异色性，但无耳聋。光学显微镜检查肾组织学改变是非特异的，有毛细血管壁的局部增厚。在硬化区域可见到 IgM 与 C3 非特异性局灶节段性肾小球沉积。超微结构特征性变化是肾小球基底膜局限性疏松区，膜内沉积，它伴有胶原显现并呈间发性。

大约 50% 的患者会出现肾功能不全，表现为蛋白尿和罕见血尿。蛋白尿轻微但偶可达到肾病综合征的范围。通过典型的临床和放射影像学检查可作出诊断，肾活检可确诊。约 30% 肾脏受累的患者会缓慢发展到肾功能衰竭，处理与其他原因慢性肾衰竭相同（参见第 222 节）。肾移植已获成功，未见移植肾有本病复发。需进行遗传咨询。

第 231 节 免疫介导性肾脏病

(免疫性肾脏病)

由宿主免疫机制介导产生的，肾小球、血管和小管间质的肾脏疾病。

免疫介导的肾脏疾病系由抗原激发的免疫反应（参见第 146 节及 148 节）。其相关抗原名单甚多并继续扩展（表 231-1），这些抗原按它们的来源于肾内或是肾外，分为肾性和非肾性；也可分为自身或外来抗原（对人是内源性或外源性的），但成因抗原常不知道。

表 231-1 与免疫介导的肾脏疾病相关的抗原

肾性	嗜中性白细胞胞浆抗原
自身抗原（内源性）	肿瘤抗原
肾小球基底膜（尤其是Ⅳ型胶原）	冷球蛋白
肾小管基底膜	外来抗原（外源性）
外来抗原（外源性）	细菌（如β溶血型链球菌）
移植抗原（HLA）	病毒（如 HIV）
非肾性	变应原（如蜂刺、花粉、疫苗）
自身抗原（内源性）	药物（如甲氧苯青霉素）
核酸	

发病机制

抗原必须位于肾脏并激发局部的免疫炎症反应才能引起免疫介导性肾脏疾病。肾性抗原本来就位于肾脏，是肾脏的蛋白组成成分。非肾性抗原则需一定机制沉积（植入）于肾脏。

肾性抗原以及一些循环的并沉积于肾脏的非肾性抗原都是抗体结合的固定靶。通常引起肾脏病的非肾性抗原是在血液中。与其特异性抗体结合形成免疫复合物循环进入肾脏。根据其生物、化学特性，免疫复合物在肾脏内有特定的定位：肾小球系膜、肾小球基底膜（GBM），GBM内侧的内皮细胞，GBM外侧的上皮细胞（图 224-2）。譬如，IgA 肾病（Berger 病）时，免疫复合物包含 IgA，由于 IgA 分子较大，其易定位在系膜区。细菌抗原与 IgG 结合形成的复合物，则因其分子较小，倾向于定位在 GBM 内或 GBM 上皮细胞侧。

一旦定位，抗原和免疫复合物引起并造成持续的免疫炎症性肾损伤，常通过一种或多种的经典免疫反应（表 231-2）。较少见的类型包括有 IgE 介导的，直接补体激活以及免疫缺陷病（如 AIDS、先天性补体成分缺乏症）、损伤类型的组织病理学损伤取决于免疫反应的定位及类型。

IgE 介导（I 型、速发型或超敏反应）肾脏病（表 231-2）IgE 介导的免疫反应的激发是由于变应原敏感的 T 细胞与特异的变应原接触释放出促变应性白介素 IL-4、IL-5，它们促进 IgE 的产生并活化肥大细胞和嗜碱性细胞。被覆 IgE 的肥大细胞、嗜碱性细胞在变应原出现时释放血管活性蛋白（如组胺）及趋化因子（如 IL-4），引起血管的痉挛，前列腺素的合成，血小板介导的凝血，血栓形成以及纤维蛋白沉着。在几种肾脏炎症性疾病中，可有 IgE 的沉积及嗜酸性细胞的浸润。特别由使用青霉素（尤其是甲氧苯青霉素）引起的变应性小管间质性肾脏病的发生部分归因于 IgE 介导的超敏反应。它伴有嗜酸性细胞增多、肾内嗜酸性细胞浸润及 IgE 沉积，对皮质类固醇治疗有效，常常在停用成因性药物后很快改善。

细胞毒性抗体介导（II 型超敏反应）性肾脏病 抗肾小球基底膜病（Goodpasture 病）是该类肾脏病的原型。其肾脏损害是由于针对 GBM 中 IV 型胶原特异性抗体的线性沉积所致。抗体与相应抗原结合形成免疫复合物活化补体系统，这是一组具有酶活性、化学引诱物、结合及调节特性的血浆和膜蛋白。补体可通过 C1（经典途径）或 C3（替代途径）激活，形成一种蛋白质，称为膜攻复合物（MAC），它是由补体成分 C5-9 组成。MAC 对组织的损伤，直接通过膜通道，也可间接吸引其他炎症细胞参与免疫反应。如补体片段 C5-7 将中性粒细胞吸引到炎症部位。中性粒细胞可释放溶酶体，进一步引起组织损伤，并可直接损害及穿透 GBM。而且还可生成反应性氧类物质（即自由基、超氧化物）、类二十烷酸，并能与血小板作用激活凝血系统，刺激纤维蛋白沉积。因此，在抗肾小球基底膜病中，细胞毒抗体沿 GBM 呈线状沉积，补体虽然分布较不规则、有间断，但也

近似线性分布。组织病理学特点是肾小球结构的坏死性破坏,有纤维蛋白沉积纤维上皮细胞性新月体形成。

表 231-2 免疫介导性肾脏疾病特征

免疫反应类型	相关的肾脏疾病	抗原或病因	免疫成分沉积的类型		
			Ig	补体	纤维蛋白
细胞毒抗体介导 (II型超敏)	抗 GBM 病 抗 TBM 病 移植超急性排斥	GBM TBM HLA I类抗原	沿 GBM 线性沉积 沿 TBM 线性沉积 弥漫性血管沉积	沿 GBM 线性沉积 沿 TBM 线性沉积	毛细血管外 — 血管性
	Wegener 肾小球肾炎	中性粒细胞胞浆 MPO	寡免疫性	寡免疫性	纤维上皮新月体
免疫复合物介导 (III型超敏)	免疫复合物性肾小球肾炎如链球菌感染后、血清病、乙肝及 SLE	各种外源性和内源性抗原	团块状在毛细血管壁或间质中沉积	团块状在毛细血管壁或间质中沉积	微量
细胞介导 (IV型超敏或迟发型)	慢性同种移植肾排斥 慢性肾小球肾炎	HLA II类抗原肾脏抗原 肾脏抗原	弥漫颗粒性不同的	弥漫颗粒性不同的	血管血管
IgE 介导 (I型超敏,速发型,过敏型)	免疫性小管间质性	多种 (如青霉素)	间质沉积	—	—
补体直接介导 (替代途径)	膜增生性肾小球肾炎	免疫复合物 C3 肾炎因子	常无沉积,偶在膜区的 IgG 沉积	C3 内皮下或膜内	罕见
AIDS	局灶节段性肾小球肾炎	HIV	IgM 的局灶、节段性沉积	局灶、节段沉积	—
先天性补体成分缺陷症	狼疮样综合征 溶血性尿毒症综合征	补体缺陷 H 因子缺陷	局灶系膜区沉积 缺血或凝固性坏死	局灶系膜区 —	— —

GBM=肾小球基底膜;TBM=肾小管基底膜;MPO=髓过氧化物酶

抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 也可引起细胞毒抗体介导的免疫性肾脏病。在 Wegener 肾小球肾炎和其他血管炎性肾脏病中起着作用。虽然免疫光检查中无免疫成分的沉积而表现为寡免疫性,最好是将 ANCA 相关的肾脏病归入免疫介导性肾脏病的范畴内,因为 ANCA 起了成因作用。尽管存在着不同类型的 ANCA,每一类均辨认一个特殊的中性粒细胞胞浆成分 (如髓过氧化物酶、溶酶酶、弹性蛋白酶、蛋白酶 3、乳铁蛋白、组织蛋白酶 B、D、G),但大多数含 ANCA 的血浆只特异性针对一种抗原。实际上,所有 C-ANCA 只特异地针对蛋白酶 3,而 P-ANCA 针对髓过氧化物酶。Wegener 肉芽肿是 ANCA 介导的肾脏疾病的原型,几乎所有该病病例与 ANCA 相关。

ANCA 生成的始动因素尚不知晓,但已认为 ANCA 与中性粒细胞胞浆抗原的相互作用激活了中性粒细胞。细胞表面整合素上调,吸引中性粒细胞并使之沿

肾脏或在血管炎过程中其他受累器官的血管内皮细胞滚动。中性粒细胞对内皮细胞的粘附使内皮细胞表面相互作用的配体上调，有细胞内粘附分子-1，内皮-白细胞粘附分子-1。这些配体加强了活化的中性粒细胞与内皮细胞之间的结合，导致了多种免疫炎症反应，如反应性氧类物质的生成、溶酶体的脱粒、T 细胞活化并释放淋巴因子，造成了内皮细胞的损伤。

肾小球的血管内皮细胞尤易受损。虽然罕见有免疫球蛋白的沉积，但已提出蛋白酶 3 的阳电荷或髓过氧化物酶的自身抗原，使 ANCA 与蛋白酶 3 或髓过氧化物酶的复合物能够沿 GBM 与内皮结合。ANCA-抗原免疫复合物沿 GBM 的种植启动 ANCA 介导的肾损伤，并将其扩大化。临床 Wegener 肉芽肿的组织病理学特点是坏死性急进性新月体性肾小球肾炎以及肾与呼吸道 T 细胞介导的肉芽肿形成。

特发性的坏死性肾小球肾炎及急进性肾小球肾炎（不累及呼吸道）、镜下多动脉炎，一种常见肾脏血管炎，累及肾脏或其他器官的小血管，无肉芽肿或免疫球蛋白沉积中，ANCA 激活中性粒细胞也可能是其致病原因。

免疫复合物介导（Ⅲ型超敏反应）性肾脏病 免疫复合物定位于系膜、肾小球毛细血管壁或肾间质中，并常能在循环中被发现。肾活检可见抗体与补体在这些部位以“团块状”沉积。

基本机制可能与动物模型实验相同。在动物实验中，肠外给予异种蛋白刺激特体产生，它与抗原结合形成免疫复合物，抗原已在肾内种植后，或抗原在循环中，随后沉积。种植的抗原吸引循环中的抗体，形成局部免疫复合物。另外抗体产生增加，循环免疫复合物形成，其循环免疫复合物的大小增加，易于被网状内皮细胞从循环中清除或定位在系膜或毛细血管壁。由于小的免疫复合物很难沉积下来，而体积大的复合物又易被网状内皮器官（如肝、脾和淋巴系统）所清除，减少了肾内的沉积。在免疫复合物形成中，各种内源性和外源性物质均可起到抗原的作用。例如狼疮性肾炎中，内源性核蛋白就可导致 DNA——抗 DNA 免疫复合物的形成，在链球菌感染后的肾小球肾炎中链球菌胞壁抗原可形成免疫复合物。

越来越多的证据显示免疫复合物的种植是通过许多机制，有些抗原对 GBM 有特异亲和性。还有些种植的抗原可能是通过循环到达肾组织的已改变了的天然抗原或病毒。除了抗原的种类和来源，似有多种因素可影响定位，诸如血管活性物质的释放，增加血管的通透性，免疫复合物的大小、形状及抗原与抗体的比例，还有肾小球上皮细胞上是否存在可激活 C3b 的受体以及系膜细胞与间质细胞上有 IgGFc 段的受体存在与否。

免疫复合物沉积于肾小球毛细血管壁，主要是在上皮下的部位。免疫复合物的定位及补体的活化是免疫复合物型急进性肾小球肾炎的基础发病机理。补体的活化刺激各种免疫现象，包括吸引中性粒细胞并释放溶酶体，其他淋巴细胞与细

胞因子的释放。实际上所有肾脏病理类型均可被观察到,包括微小病变、系膜增生性、膜性、膜增生性、系膜毛细血管性、坏死性以及急进性肾小球肾炎(参见第224节)。

细胞介导(Ⅳ型或迟发型超敏反应)的肾脏病 该类的原型是肾移植。在单卵双胞胎间的肾移植因移植物抗原与宿主抗原相同,无免疫反应诱导。但几乎所有非单卵双生移植,移植肾的异己抗原会触发免疫,主要是细胞介导的免疫反应。移植肾细胞内的HLA被单核细胞及巨噬细胞处理,释放IL-1,并活化辅助T细胞。被激活的辅助T细胞在IL-2的参与下刺激其他T细胞,将其转化成细胞毒性T细胞,它能攻击移植肾上的外来抗原,引起细胞介导性免疫炎症。如果宿主被移植肾上的抗原预先致敏,则移植可激发超急排异,一种抗体介导对肾毛细血管内皮的攻击,导致急性肾缺血、梗死和移植肾丧失。

细胞介导的肾脏病似对慢性链球菌感染后肾小球肾炎(PSGN)的发病也起了一定作用。因接触链球菌胞壁抗原而被致敏的淋巴细胞可与肾小球抗原交叉反应,而导致进行性细胞死亡及肾实质的硬化。

补体直接介导肾脏病 本病是发生于显然不存在抗原或抗体的情况下,在系膜及肾小球毛细血管壁内有C3和备解素的沉积。免疫荧光检查常不能发现有补体早期成分及免疫球蛋白。当备解素劈开C3,以C3促激活剂、C3促激活剂转化酶及天然的C3作为辅因子,替代途径即可被激活。上述分子均是正常血清成分时,替代途径激活常常是受控制的,故不会有活化C3的过多沉积。至于替代激活途径如何发生紊乱而招致肾内C3沉积的确切机制尚不清楚。在主要与C3沉着相关的免疫介导性肾脏病患者中,约半数血清具有一种能直接裂解C3生成活化C3b的蛋白。这种分子C3肾炎因子,是一种分子量为150000的耐热IgG自身抗体。C3b可沉积在肾小球内有吞噬功能的系膜区,内皮下,或沿毛细血管壁C3b结合部位,激发局部免疫炎症损伤。

补体直接激活引起的脊背特点是肾小体内细胞成分的增生及毛细血壁的增厚。这些改变在肾活检中称为膜增生性肾小球肾炎(MPGN),它可分为Ⅰ、Ⅱ或Ⅲ型。其中Ⅰ型主要是C3沿毛细血管壁在内皮下沉积,Ⅱ型主要是膜内有致密沉积物。Ⅲ型是Ⅰ型和Ⅱ型的混合。

HIV HIV感染可伴发进行性肾脏病。静脉吸毒是一个重要的危险因素,但并非每个患者都有静脉吸毒史。伴有蛋白尿的急进性HIV相关的局灶节段性肾小球硬化多见于男性、城市以及静脉应用毒品的黑人,而无蛋白尿切HIV肾病进展较慢的情况多发生在白人,血清阳性的同性恋患者。

组织病理学特征是早期出现局灶节段性肾小球硬化及IgM与C3的局灶性沉积,后期肾活检组织呈现更为广泛的整个肾小球塌陷。肾间质常被许多CD8⁺CD2⁺的T细胞浸润。肾小球内皮细胞中出现有管网状结构提示病毒的直接进攻或病毒颗粒作为种植的抗原在HIV肾病中导致免疫介导性肾脏病变。此外,

HIV 患者中免疫复合物型的肾脏累及可能是由于循环中的细菌、病毒或相关肿瘤免疫复合体所致，它们启动了免疫复合物介导的肾脏病变。过度的抗体介导性免疫反应也可引起该型肾脏累及的发生，因为多克隆高丙球蛋白血症在 HIV 肾病感染中已有报道。

先天性补体成分缺乏症 可能是由于循环中自身蛋白处理受损所致，这些缺乏症与一些罕见的免疫介导性肾脏疾病相关。已有报道在 H 因子缺乏患者一种 SLE 样的综合征以及一种溶血性尿毒症综合征有肾皮质坏死。其机制未明。但免疫系统的紊乱，过度或缺乏，都可能是易感因素。

诊断

肾活检及对染色组织光镜检查为诊断免疫介导性肾脏病、估计其预后及选择治疗提供了最好的方法。鉴于不同的免疫机制可引起相似的形态学变化，故使用荧光素标记的特异抗体的免疫荧光显微镜检查常也有助于甄别肾脏中免疫成分的类型及定位。

补体沉积的类型和形式有助于诊断。补体的沉积通常随免疫复合物或免疫球蛋白，或两者皆有的沉积形式。但无免疫球蛋白、C1q 或 C4 沉积的情况下，C3 的沉积可发生在经替代途径激活的 II 型膜增生型肾小球肾炎。

电子显微镜检查可见肾小球和肾小管结构增厚及其成分的亚显微变化，并能阐明免疫沉积的存在与定位。

尿液分析常常有助于检查尿中蛋白及有形成分。实际上肾病综合征（参见第 224 节）见于各种类型的免疫介导性肾脏疾病中。尿中常可见大量的蛋白和富含脂肪的小管上皮细胞（偏振光显微镜椭圆脂肪体呈“马耳他十字”）。虽然肾病综合征可发生于非免疫性肾脏病（如糖尿病）中，但肾病范围的蛋白尿常提示了有潜在的免疫机制。

引起坏死的损伤，如抗肾小球基底膜病中急性细胞毒型损伤，可引起明显的血尿。免疫复合物型的损害（如链球菌感染后肾小球肾炎）与血尿及红细胞管型有关。血尿、白细胞尿、红细胞管型及上皮细胞管型与活动性 SLE 及其他一些胶原-血管性疾病有关。膜增生型肾小球肾炎与膜型肾小球肾炎伴有明显的蛋白尿。膜增生型肾小球肾炎常发生血尿，但膜型肾小球肾炎罕见血尿。微小病变型及局灶硬化型肾小球肾炎可仅有蛋白尿。

血清学检查在细胞毒抗体介导肾脏疾病（如抗基底膜抗体，抗 HLA 抗体）循环中可查到细胞毒抗体。如用 C1q 结合及 Raji 细胞测定，可在各种免疫复合物介导肾脏疾病中发现循环免疫复合物。在 ANCA 介导肾脏病（如 Wegener 肉芽肿）循环中可查到 ANCA。

补体蛋白水平的不同常用于鉴别免疫介导性肾脏病的类型。当以激活替代途径为主时（如膜增生型肾小球肾炎及多数链球菌感染后肾小球肾炎），补体消耗时由活化 C3 启动的，故补体早期成分（C1q、C4 和 C2）未减少。如通过经典

途径激活(如SLE),消耗从早期成分开始,故早期成分减少。只要C3肾炎因子存在,C3减少,而C1q、C4和C2正常,则可诊断为经替代途径激活的膜增生型肾小球肾炎。

其他有用的血清学检查包括在链球菌感染后肾小球肾炎中针对链球菌抗原的抗体滴度上升。其他感染后肾小球肾炎也可根据血清学检查诊断,如一种梅毒阳性试验,肝炎相关性抗原,或对另一些感染微生物抗体滴度升高。AIDS可运用聚合酶技术发现HIV抗体或HIV抗原来诊断。

组织相容性试验可帮助诊断某些类型的免疫介导性肾病。例如链球菌感染后肾小球肾炎与HLA-B12相关,IgA肾病与HLA-B35、HLA-DR4相关以及抗基底膜或Goodpasture综合征与HLA-DR2相关。

治疗

根据发病机制的不同,治疗不同。随着对免疫机制更好的了解,有更多的治疗方法可供选择,但仍有许多肾脏疾病对治疗无效。

治疗的原则包括通过去除抗原、抗体及免疫复合物来调节宿主免疫机制;借助免疫抑制药物来诱导免疫抑制;和给予抗炎药物及在某些情况下用血小板抑制及抗凝药物(表224-3)。如果不能清除抗原,则应减少抗原负荷和增加抗体,促使自身的网状内皮系统去除免疫复合物。血浆置换用于抗基底膜病、急性移植物排异以及SLE可有效。血浆置换必须给予皮质类固醇和免疫抑制药物维持使用。

少数疾病(如SLE、急性移植物排异和可能膜型肾小球肾炎)对皮质类固醇每天给药或大剂量用药(即甲基强的松龙琥珀酸钠10~15mg/kg每周或每月静脉注射)有效。硫唑嘌呤或霉酚酸酯与皮质类固醇合并应用对移植物排异及SLE可能提供额外效果。环磷酰胺是Wegener肉芽肿治疗的选择,亦可能治疗膜型肾小球肾炎及SLE。环孢霉素、藤霉素和霉酚酸酯对肾移植排异很有效,还可应用于治疗其他免疫介导性肾脏疾病。

急性肾移植排异可用抗T细胞单克隆抗体(OKT3抗体)或在动物中培养的抗人T细胞抗体(ATG)治疗。

血小板抑制剂(双嘧达莫、阿司匹林和噻氯匹定)是唯一推荐用于治疗I型膜增生型肾小球肾炎的药物。对II型膜增生型肾小球肾炎,由于刺激抗原仍存在,很难降低细胞毒抗体的水平。

(钱家麒 黄 鹂 译)

第232节 尿路损伤

在所有的腹部损伤中泌尿生殖道约占10%~15%。发生原因有钝性损伤或贯通伤(最常见的是机动车车祸、坠落、枪伤或刺刀伤)或医源性的损伤。泌尿

生殖道损伤经常比较隐蔽，故需要提高警惕以便于早期发现。应用诊断和治疗规则系统以减少并发症，并保护器官功能。

肾脏损伤

肾脏损伤约占所有泌尿生殖道损伤的 65% 左右。原因有钝性损伤（80%），贯通伤（战争期间及高犯罪地区增加），以及医源性损伤（由于手术、体外震波碎石或肾活检）。并发症包括出血不止、尿外渗、脓肿形成和高血压。

诊断

诊断需要详细的病史、体格检查、特殊的实验室检查和 X 线检查。查明损伤的机制很重要，任何提示肾脏损伤的临床表现（例如安全带的印痕、腰部挫伤、低位肋骨骨折）、开始的血压和红细胞压积以及出现血尿。诊断从 X 线检查、密切观察或手术探查着手。所有血流动力学稳定的病人都应该进行放射照相检查以准确地评估肾脏损伤的程度。除非是钝性损伤后，血压平稳、镜下血尿并且没有腰部损伤的临床表现的成年病人。

影像学检查的选择必须与创伤小组医生合作，并根据临床情况决定。静脉尿路造影和 CT 检查均能提供有关双肾的足够信息，但在多发性损伤的病人，CT 更为适合。血管造影的诊断作用随着 CT 的出现而减弱，但可能有助于在栓塞前发现血管出血。

根据检查结果，肾脏损伤可分为轻微肾损伤，包括挫伤和浅表撕裂伤以及重度肾损伤，包括深及髓质部的撕裂伤（累及或未累及集合系统）和肾血管损伤。

治疗

积极的有步骤的治疗对于成功的结果是必要的。对所有的病人的临床和实验室检查，结合选择性地应用 X 线检查和外科进行综合评价。当需要进行肾脏手术时，必须重视各种不同的重建技术以防止肾脏丧失。

钝性损伤所致肾脏孤立的轻微损伤，仅表现为镜下血尿的病人，处理可仅予以观察。挫伤或轻微撕裂伤表现为肉眼血尿的病人必须给予严格卧床休息直到尿液转清。贯通伤通常需要手术探查，除非是肾脏损伤已得到适当处理而腹腔内没有需要手术的损伤。医源性肾脏损伤很少需要手术治疗。

膀胱损伤

膀胱损伤约占所有泌尿生殖道损伤的 20% 左右。膀胱损伤由下腹部或盆腔受到钝性损伤或贯通伤引起，常见于机动车车祸或坠落。医源性的膀胱损伤是由于内镜、腹腔镜或盆腔开放性手术引起。膀胱损伤特异性的并发症包括感染、尿失禁和膀胱激惹。

诊断

任何腹部或盆腔损伤后出现不同程度血尿的病人应怀疑是否存在膀胱钝性损伤。提示的临床表现包括腹部压痛或腹胀、骨盆骨折以及不能解尿。膀胱造影可明确诊断。并可将其分为：腹膜外破裂是膀胱损伤中最常见的，常伴骨盆骨折。腹膜内破裂累及穹隆，常发生于损伤时有膀胱扩张。挫伤表示膀胱壁受损而没有尿外渗，可导致膀胱移位。

治疗

死亡率约为20%，与相关损伤的范围有关。治疗取决于膀胱损伤的类型及器官受损的范围程度。腹膜外破裂应外科修复，除非很小，没有累及膀胱颈部的尿括约肌。在这种情况下，用一根大号的导尿管充分的引流以助愈合。腹膜内破裂需要紧急手术探查和修复。膀胱挫伤可以导尿管引流处理。

输尿管损伤

输尿管损伤约占所有泌尿生殖道损伤的1%，枪伤引起的贯通伤是最常见的原因。儿童在急骤减速时脊柱过伸可导致输尿管钝性损伤，通常见于机动车车祸。总的来说，医源性损伤是输尿管损伤最常见的原因，由输尿管镜、腹部子宫切除术或低位结肠切除时引起。输尿管损伤的并发症包括感染、瘘及狭窄。早期诊断和小心的输尿管重建非常重要，以减少并发症和保护肾功能。

诊断

由于早期的症状和体征非特异性，所以对输尿管损伤的诊断要高度警惕。≥30%的病人没有血尿。先予静脉尿路造影，如果造影结果无法作出结论，应进行逆行输尿管肾盂造影。偶尔是在手术室腹部探查过程中作出诊断。若诊断不及时，临床可表现为肠梗阻、尿液外渗、尿路梗阻、无尿和脓毒症。

治疗

根据作出诊断的时间、损伤的机制以及病人的一般情况给予处理。若能立即作出诊断，紧急手术修复较理想。在情况不稳定的病人或者是手术后的输尿管损伤，第一步是插入一经皮的肾造瘘管使尿分流。然后行影像学检查进一步确定损伤的性质并计划适当的手术修复。重建术包括输尿管再植术，一期输尿管吻合术，前膀胱皮瓣，回肠补植术和自身移植。

尿道损伤

尿道损伤约占泌尿生殖道损伤的5%。大多数严重的尿道损伤由钝性损伤引起。后尿道的破裂可累及泌尿生殖膈，往往伴有骨盆骨折，而前尿道损伤常是由会阴部骑跨伤引起。尿道贯通伤较少见。尿道内镜或插管操作可引起医源性损

伤。急性尿道损伤的可能并发症有狭窄形成、感染、勃起障碍和尿失禁。

诊断

会阴部损伤或骨盆骨折时应考虑尿道损伤的可能性。在插入导尿管之前应仔细地进行尿道检查。尿道有血是尿道损伤的最好征象。逆行尿道造影用于诊断和分类：挫伤表现为尿道伸展，无造影剂外渗。部分破裂者表现为尿道周围造影剂外渗，有部分造影剂进入膀胱。完全破裂者的特征性表现为尿道中断导致膀胱或近端尿道不充盈。

治疗

尽管尿道损伤常常表现为复杂的问题，但仔细地检查以及在识别和正确地分类之后选择适当的治疗，可达到理想的结果。挫伤插入 Foley 导尿管留置 10 天即可。对尿道破裂的治疗有些争议。耻骨上膀胱引流是最简单的选择，可放心地应用。某些后尿道破裂的病人可选择一期的尿道重建术。然而一般说来，成形手术推迟约 3 个月直到尿道瘢痕组织稳定、病人的其他相关损伤恢复之后进行。

(钱家麒 方 炜 译)

第 233 节 泌尿生殖系统肿瘤

(参见第 142 节)

泌尿生殖系统肿瘤可见于各种年龄的男女。包括前列腺癌在内，约占男性癌症的 42%，女性的 4%。

肾 细 胞 癌

(肾上腺样癌；肾脏腺癌)

肾细胞癌约占成人癌症的 2%。男女之比为 3:2。大多数的肾脏实体肿瘤属恶性。

症状、体征和诊断

肉眼或镜下血尿是最常见的征象，其次是腰痛、扪及肿块和不明原因的发热。高血压可因节段性缺血或肾蒂压迫而发生，和有时因促红细胞生成素活性增高而出现继发性的红细胞增多症发生。

通过腹部超声和 CT 偶然检测出的肾细胞癌逐渐增多。偶经放射性同位素骨或肾脏灌注扫描时发现。超声检查和静脉尿路造影可证实肿块的存在，而 CT 提供肿块的密度、局部扩大以及淋巴结和静脉受累的信息。

磁共振检查可以进一步地提供有关扩大至邻近结构特别是肾静脉和下腔静脉

的信息,大多已取代了下腔静脉造影。主动脉造影和选择性肾动脉血管造影可用于明确肾细胞癌的性质,并且可在手术前特别是在肾单位保留术前提供更正确的描述肾脏动脉的数目和血管类型。由于常发生肺转移,胸部X线检查是必要的。

预后和治疗

转移性肾细胞癌预后差,因为它耐放射性。传统的化疗药物不论单用或联合应用以及促孕药物均无效。在有的病人,免疫治疗可以缩小肿瘤,延长生存。白介素-2已被批准用于转移性肾细胞癌;该药物与其他生物制剂的不同联合应用尚在研究。肾切除术后转移灶自发缓解的情况极少见,不能成为肾切除术的理由。经腹腔作根治性肾切除术并清扫局部淋巴结是标准的治疗方式,有利于治愈局部病变。肾单位保留术(肾部分切除术)在有的病人甚至对侧肾脏正常的病人是可行并合适的。肾静脉和下腔静脉的肿瘤,无淋巴结和远处转移,仍可手术治疗。

继发性肾癌

肾实质可成为其他实体肿瘤(尤其是肺、乳腺、胃、妇科器官、肠道和胰腺)的转移部位而形成继发性肿瘤(常常是多发性的)。白血病和淋巴瘤的增生性恶性细胞可侵袭双肾,肾脏变大,往往不对称。尽管间质广泛受累,但功能上的变化轻。蛋白尿阴性或不明显。除非发生并发症(如高尿酸血症肾病、高钙血症、细菌感染等),血尿素或肌酐水平很少升高。静脉尿路造影可显示肾盂因弥漫性浸润而伸长变窄,CT可提示浸润性肿瘤。应针对原发肿瘤全身治疗,不手术。

肾盂和输尿管癌

肾盂、肾盏以及输尿管的肿瘤在组织学上是类似的(例如,常为移行细胞,有时是鳞状细胞)。血尿是主要征象,堵塞时可发生绞痛。静脉尿路造影或逆行肾盂造影发现充盈缺损时即可提示该诊断。CT可能有助于把透光性结石与肿瘤或血块区别开来以及有助于病变分期。细胞学检查可以确诊。输尿管镜和肾镜对检测较小的或低分化的肿瘤有帮助。

肿瘤局限且可手术者预后良好。应定期进行膀胱镜随访检查,因为肿瘤倾向出现于膀胱,如早期发现可电灼、经尿道切除或滴注治疗。

治疗通常是施行根治性肾输尿管切除术,包括膀胱的袖套状结构。有时可行输尿管部分切除术(如远端输尿管肿瘤、肾功能减退、独肾时)。

膀 胱 癌

男女的膀胱癌发生率约为 5:2，美国每年（1997 年估算）约有 54 500 新病例。

已知的泌尿道致癌物有非那西汀、环磷酰胺、 β -萘胺，对氨基联苯（苯胺染料）、橡胶生产过程中的某些化学中间产物和色氨酸代谢物。吸烟是最常见的危险因素，超过 50% 新病例的发病原因。慢性刺激（例如血吸虫病以及膀胱结石）易引起膀胱癌。

病理学

最常见的类型是移行细胞癌。可表现为分化良好的浅表乳头状瘤到分化差高度侵袭的肿瘤。鳞状细胞癌较少见，常伴寄生虫感染或慢性粘膜刺激。腺癌可以是原发性的肿瘤，也应排除来自肠癌的转移。

症状、体征和诊断

最早出现的征象是镜下血尿。脓尿、排尿困难、烧灼感和尿频也常见。疾病晚期时会出现骨盆疼痛。双合诊可扪及肿块。

膀胱造影或静脉尿路造影的膀胱显影相显示膀胱充盈缺损提示有膀胱肿瘤。尿细胞学肿瘤细胞常呈阳性。诊断通过膀胱镜检查 and 经尿道活检或切除作出。在麻醉下双合诊和盆腔 CT、超声及磁共振检查有助于病变分期。

预后和治疗

肿瘤表浅部位的病人，死于膀胱癌的非常少见。在病变侵袭膀胱肌群深的病人生存率差（5 年生存率约 50%），但辅以化疗可能改善这些结果。膀胱鳞状细胞癌常有高度浸润，进度较快，预后差。

早期的浅表肿瘤（包括侵袭膀胱肌浅表）可作经尿道切除和电灼完全去除。但在膀胱同一部位或不同部位复发比较常见，反复地膀胱内滴注化疗药物如噻替哌（现很少应用）、丝裂霉素 C 或阿霉素可减少其复发。滴注卡介苗可控制浅表性膀胱肿瘤，特别是原位癌或其他高分级的移行细胞癌。膀胱滴注疗法可用于治疗肿瘤无法全部切除的病人。

少数机构用光辐射（研究方案）治疗经严格选择的浅表性膀胱肿瘤。静脉注射一种光敏染料血卟啉衍生物，它主要被恶性细胞摄取。红色激光可激活这种染料，释放出杀死癌细胞的高反应性化学物质。适当的病例选择、剂量和长期疗效尚未确定。

肿瘤侵犯膀胱壁深层或已穿透常需部分（约 5% 的病人）或根治性膀胱切除术。不能或不愿行膀胱根治术的病人，必须同时进行尿道改道，单用放疗或与化疗联合可能有效。尿道改道通常是通过回肠导管将尿液导入，体外集尿袋。其他一些方法（正位新膀胱，连续皮肤改道）的应用越来越普遍，适合部分病人。这

两种方法都是用肠道在体内建立一贮尿池，正位新膀胱的贮尿池与尿道相连，病人通过放松盆底肌肉和增加腹压排空贮尿池，尿液经尿道以几乎完全自然的方式排尿。大多数病人在白天能控制排尿，但晚上有时会尿失禁。连续性皮肤改道的贮尿池与一腹部开口相连，病人通过每天有规律地自行插管排空。

有转移的恶性肿瘤需化疗，有数种针对这类肿瘤的药物联合治疗方案，但只有极少数病人得到治疗。偶尔施行姑息性膀胱切除术和尿改道术。

前列腺癌

前列腺癌是美国50岁以上男性最常见的恶性肿瘤，年龄每增10岁发生率增加。美国每年新病例约209 900人（1997年估算）。前列腺肉瘤少见，主要见于儿童。未分化前列腺癌、鳞状细胞癌和移行细胞癌也可见，但对常用的控制方法效果差。激素的影响与腺癌的发生肯定有关，但与肉瘤、未分化癌、鳞状细胞癌及移行细胞癌几乎肯定无关。

前列腺癌通常是腺样的，与正常前列腺的组织学结构相似。特征是小细胞增生和大核仁。根据结构进行分级，常用Gleason评分，主要（最流行的）分级（1~5）加上次要（次流行的）分级（1~5）；于是可分为从2级（分化很好）到10级（分化很差）。分期见表233-1。

表 233-1 前列腺癌的分期

分期方法		肿瘤的特征
Whitmore	ATCC/TNM	
A	T1	触诊或影像学检查不明显
	T1a	在≤5%的切除组织中偶然发现
	T1b	在>5%的切除组织中偶然发现
	T1c	由于前列腺特异抗原水平升高而行穿刺活检发现肿瘤
B	T2	可扪及或影像学检查确实能看到，局限在前列腺内
	T2a	累及一叶
	T2b	累及两叶
C	T3	侵袭至前列腺包膜
	T3a	有包膜外侵袭（单侧或双侧）
	T3b	肿瘤侵及精囊
D	T4	已固定或侵及邻近组织

ATCC=美国癌症联合委员会；TNM=肿瘤淋巴结转移

症状、体征和诊断

前列腺癌一般发展较慢，可无症状。疾病晚期可出现膀胱出口梗阻或输尿管梗阻的症状或血尿。转移至骨盆、肋骨和椎体可引起骨痛。前列腺癌晚期在局部

可表现为蔓延至精囊的硬结，腺体向旁边的固定。

直肠指检发现异常、经直肠超声（TRUS）显示低回声灶或血清前列腺特异性抗原（PSA）水平升高时应怀疑前列腺癌。然而，确诊需组织学证实，最常用的是经直肠超声指导下经直肠穿刺活检，活检可在门诊进行，无需麻醉。存在神经周淋巴浸润具诊断价值。偶尔从手术摘除的怀疑为良性的前列腺增大的组织中发现恶性变可诊断前列腺癌。

前列腺癌常引起成骨细胞性骨转移。在存在石样硬的前列腺时作骨扫描或X线检查发现往往具有诊断意义。

TRUS可用于肿瘤分期。特别是提供肿瘤穿透包膜及精囊侵害的信息。Roy试验（一种酶的方法）发现血清酸性磷酸酶升高与癌症转移尤其是淋巴结转移密切相关。此酶在良性前列腺增生（前列腺用力按摩后出现轻度增高）、多发性骨髓瘤、Gaucher病和溶血性贫血时也可升高。正在研究应用RT-PCR方法检测循环中前列腺癌细胞在分期和估计预后中的价值。

虽然酸性磷酸酶和前列腺特异性抗原（PSA）水平经治疗后下降，复发时升高，PSA是监测肿瘤进展和对治疗反应的最敏感的指标。然而，由于PSA在30%~50%的良性前列腺增生病人（根据前列腺大小和梗阻程度）及25%~92%的前列腺癌病人（根据肿瘤大小）均中度升高，故在早期发现和疾病分期中的作用尚待评估。PSA水平明显升高提示肿瘤包膜外蔓延或发生转移。更新的测定游离抗原与结合抗原比值的方法可以减少无癌肿病人的活检次数。

直肠指检时扪及石样硬块或结节前列腺提示恶性，必须与肉芽肿性前列腺炎、前列腺结石或其他较不常见的前列腺疾病相鉴别。但是直肠指检正常的前列腺并不能排除癌肿。

预后和治疗

很多病人可能获得长期的局部控制，甚至治愈。但其可治性受到很多因素比如肿瘤分级、分期及治疗前的PSA水平，甚至在临床为局部前列腺癌的病人。肿瘤级别低，局限在器官内的病人的生存率实质上与无前列腺癌的相当年龄组一致。一些有局部前列腺癌的老年病人，特别是分化好的，可能无需治疗（例如予以观察），因为其他原因死亡危险性超过前列腺癌。但大多数病人选择根治性前列腺切除术或放疗。对于年龄较轻的病人，根治性前列腺切除术可能最理想，可获长预期寿命，他们发生尿失禁的危险性最小（约2%）。约50%的病人能保持勃起功能（如至少能保留一处神经血管丛）。放疗可有相似结果，特别在治疗前PSA水平低的病人。标准的外放射疗法一般在7周内给予70Gy（7000rad）的照射量。三维技术可安全地增加照射量达80Gy（8000rad），初步资料表明局部控制率较高。间质照射（植入放射性籽）是否具有同样的疗效尚待评估。

无症状的晚期的局部前列腺癌或发生转移的病人采用激素疗法，联合或不联合放疗辅助有益。激素疗法很少使用外源性雌激素，它具有心血管和血栓栓塞性并

发症的危险。双侧睾丸切除或用促黄体激素释放激素的兴奋剂可使血清睾丸酮同样的下降。有的病人加用抗雄激素以阻断总的雄激素有益。有症状性骨转移的病人,局部放疗常是姑息性的。激素无效的前列腺癌尚无标准治疗方法;正在研究的细胞毒药物和生物制剂可能有姑息作用,延长生存。但是他们较之单用皮质激素的优越性未得到证实。

尿 道 癌

尿道癌罕见,男女均可发生,可能是鳞状细胞癌或移行细胞癌,或偶尔是腺癌。出现的症状是血尿和局部肿块。也可有梗阻症状。男性常有尿道狭窄史。女性外尿道口出现脆性出血肿块提示该诊断。鉴别尿道癌、脱垂和尿道肉阜可能需作活检。癌肿在尿道的定位以及范围决定预后。放疗、根治术或两者联合有不同结果。

阴 茎 癌

阴茎癌常发生于未割除包皮局部卫生差的男子。人类乳头瘤病毒,特别是第16型和第18型在有些病人中可能起作用。癌前病变有不同的临床表现,即Queyrat增殖性红斑、Bowen病和退行发育的丘疹病。Queyrat增殖性红斑和Bowen病的病人有5%~10%进展至侵袭性的鳞状细胞癌,但在退行发育的丘疹病无此报道。所有这三种病变在组织学上都是相同的,称之为上皮内新生物或原位癌可能更为合适。

大多数鳞状细胞癌发生于龟头、冠状沟或包皮下。表现为突出的真菌状和外生的浸润性的溃疡。后者较前者更易转移,常转移至腹股沟浅表和深部以及盆腔的淋巴结。

包皮环切或激光切除对早期病变可能有效,但病变较大的病人需行阴茎完全切除术,同时行髂腹股沟淋巴结切除术。如果能完全切除肿瘤和足够的边缘,行阴茎部分切除术是恰当的,留下的阴茎残余部分可满意进行排尿,这些病人可有性功能。放疗的效果尚有争议,化疗对晚期肿瘤的效果有限。

睾 丸 癌

阴囊肿块的起因和性质必须正确查清,因为大多数的睾丸肿块是恶性的,而睾丸外的肿块是良性的。

睾丸肿瘤在<30岁的男性的实体肿瘤中占大多数。隐睾的病人发生率高2.5~20倍,即使已采用手术方法使睾丸下降后。正常下降的睾丸也有肿瘤的危

险。睾丸肿瘤的病因不明。

病理学

恶性睾丸肿瘤源自原始生殖细胞，分化形成精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎瘤、内胚窦瘤（卵黄囊瘤）和绒毛膜癌。组织学常见几种的结合，例如畸胎瘤中含有畸胎瘤加胚胎瘤。睾丸的功能性间质细胞瘤罕见。发生在附睾、睾丸附件和精索上的肿瘤往往是良性纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤和脂肪瘤。偶尔发生肉瘤，最常见是横纹肌肉瘤，大多见于儿童。

症状、体征和诊断

常见体征是阴囊肿块，有时伴有疼痛。许多病人在轻微损伤时才发现肿块。肿瘤内出血会产生局部疼痛和触痛。任何睾丸上的硬块在临床上应立即怀疑到睾丸肿瘤。

体检和超声检查可查明睾丸病变的部位。通过腹股沟探查先暴露和夹住精索再检查和暴露异常睾丸予以确诊。诊断应包括 α -胎蛋白和 β -人绒毛膜促性腺激素的放免分析。这些升高时提示存在肿瘤。对已确诊的睾丸肿瘤，特别是非精原细胞性肿瘤病人的随访也很有价值。胸部 X 线检查及腹部和盆腔 CT 对病变分期和随访重要。足部淋巴管造影检查很少应用。

预后和治疗

预后取决于组织学结果和肿瘤范围。精原细胞瘤和局限于睾丸的或后腹膜有少量转移的非精原细胞瘤的 5 年生存率 $>95\%$ 。而后腹膜已广泛转移、肺或其他脏器有转移者的 5 年生存率较差，取决于转移灶的部位、范围及组织学类型。

根治性（腹股沟）睾丸切除术是治疗的基础，可提供重要的组织病理学信息（特别是不同组织学类型的比例和肿瘤内血管或淋巴侵袭情况）以决定进一步的治疗。这些参数能准确地预测隐性淋巴结转移的危险性，所以 X 线检查及生物标志物均正常的低危险性病人可行监测治疗，特别是非精原生殖细胞肿瘤。另外，精原细胞瘤的标准疗法是在单侧睾丸切除术后行放疗，通常在同侧的髂腹股沟和到横膈为止的主动脉旁区域（根据临床分期，有时可在纵膈和左锁骨上区域）照射 $25\sim40\text{Gy}$ ($2500\sim4000\text{rad}$)。非精原细胞肿瘤的标准治疗是后腹膜淋巴结切除。后腹膜有中等大小的结节状肿块可能需行后腹膜淋巴结切除和化疗，但最佳的治疗次序仍有争议。结节状肿块 $>10\text{cm}$ ，横膈以上淋巴结有转移或有器官转移的病人需先行以顺铂为基础的联合化疗，随后手术切除残余肿块。这种治疗常可长期地控制肿瘤。

(方 炜 译)

第 18 章

妇科与产科

第 234 节	生殖内分泌学	2260
第 235 节	月经异常与子宫异常出血	2268
	经前期综合征	2268
	原发性痛经	2269
	继发性痛经	2269
	闭经	2270
	卵巢早衰	2276
	子宫异常出血	2277
	功能失调性子宫出血	2279
第 236 节	绝经期	2280
第 237 节	盆腔疼痛	2283
第 238 节	妇科炎症与感染	2287
	下生殖道疾病	2287
	外阴阴道感染	2290
	上生殖道感染	2293
	盆腔炎性疾病	2293
第 239 节	子宫内膜异位症	2296
第 240 节	子宫纤维瘤	2299
第 241 节	妇科肿瘤	2301
	内膜癌	2301
	卵巢癌	2303
	子宫颈癌	2306
	外阴癌	2310
	阴道癌	2311
	输卵管癌	2312

妊娠滋养细胞疾病	2314
第 242 节 乳房疾病	2316
良性乳房病症	2316
乳房痛、囊肿、肿块	2316
纤维腺瘤	2317
乳头排泄物	2317
感染	2317
男子女性型乳房	2317
乳腺癌	2318
Paget 病	2327
叶状囊性肉瘤	2327
第 243 节 女子性功能障碍	2327
性唤起障碍	2327
女性性欲高潮障碍	2328
性交痛	2329
阴道痉挛	2330
第 244 节 强奸受害者的医学检查	2331
第 245 节 不育症	2336
精子病症	2336
排卵功能障碍	2338
输卵管功能障碍	2340
子宫颈粘液异常	2340
不明原因的不育	2340
辅助生殖技术	2341
第 246 节 计划生育	2341
避孕	2342
绝育	2350
人工流产	2351
第 247 节 产前遗传学评价和咨询	2353
产前诊断的适应证	2354
染色体异常	2354
孟德尔遗传病	2356
多基因疾病	2357
产前筛查	2358

母亲血清甲胎蛋白	2358
产前诊断技术	2360
羊膜穿刺术	2360
绒毛取样	2360
经皮脐血取样	2361
胎儿皮肤取样	2362
超声图像	2362
胚胎植入前诊断	2362
咨询原则	2363
第 248 节 受精和产前发育	2363
第 249 节 正常妊娠和分娩	2366
生理学	2367
产前处理	2369
妊娠期用药	2372
正常分娩的处理	2377
胎儿监测	2379
正常接产的处理	2379
第 250 节 高危妊娠	2381
高危因素	2385
第 251 节 妊娠合并疾病	2389
心脏疾病	2389
血栓栓塞疾病	2391
高血压	2392
肾脏疾病	2393
泌尿道感染	2394
糖尿病	2394
甲状腺疾病	2399
肝脏疾病	2401
感染性疾病	2402
贫血	2403
血红蛋白病	2404
哮喘	2405
自身免疫性疾病	2405
恶性肿瘤	2407

需要外科手术的病症	2408
第 252 节 异常妊娠	2409
自然流产	2409
异位妊娠	2411
妊娠剧吐	2412
先兆子痫和子痫	2413
胎盘早剥	2415
前置胎盘	2415
胎儿溶血症	2416
妊娠疱疹	2417
妊娠期瘙痒性荨麻疹样丘疹和斑疹	2418
第 253 节 产程和分娩异常及并发症	2418
引产或刺激分娩	2418
早产	2419
胎膜早破	2420
脐带脱垂	2420
羊水栓塞	2420
过期妊娠和过度成熟	2421
第一与第二产程中的问题	2421
第三产程中的问题	2423
第 254 节 产后护理	2424
产褥感染	2425
肾盂肾炎	2426
其他产褥感染	2426
产后出血	2427
子宫内翻	2427

第 234 节 生殖内分泌学

正常生殖功能依赖于内分泌与靶器官之间复杂的激素的相互作用。正常的功能对青春期、性的发育及排卵与月经的周期性程序是很重要的。

下丘脑分泌一小肽，促性腺素释放激素（GnRH），也称为促黄体素释放激素，它调控垂体前叶分泌的促性腺激素——促黄体素（LH）与促卵泡素（FSH）的释放（见图 234-1 及第 6 与第 7 节）。LH 与 FSH 促进卵子的成熟与刺激卵巢分

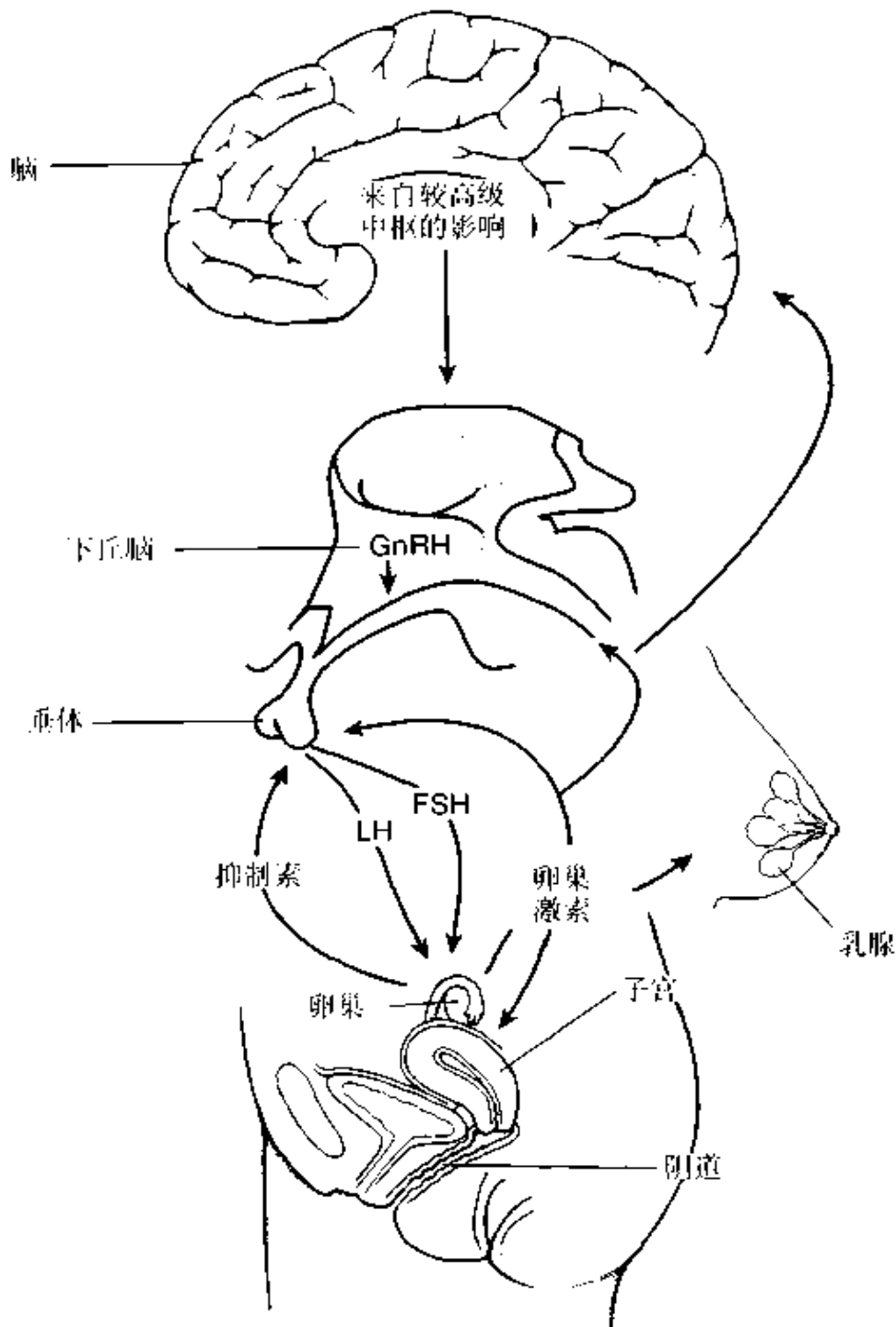


图 234-1 中枢神经系统-下丘脑-垂体-生殖腺-靶器官轴。卵巢激素对其他组织（如骨、皮肤、肌肉）有直接与间接作用。FSH= 卵泡刺激素；GnRH= 促生殖腺素释放激素；LH= 促黄体素

泌雌激素与孕激素。

雌激素与孕激素是从胆固醇派生出来的多环复合物（碳原子排列在四个环内）。它们在血液内循环，并几乎完全与血浆蛋白结合。只有未结合的雌激素与孕激素有生物活性。它们刺激生殖系统的靶器官（即乳房、子宫及阴道）并对中

枢神经系统-下丘脑-垂体单位发挥负及正反馈的作用，以抑制与刺激促性腺激素的分泌。

实际上，所有激素都是以 1~3 小时的间歇以短促爆发或脉冲式释放，故激素图像的描述只是概念化的表现。在解释单个激素值时必须考虑此因素。

激素的分泌：从婴儿期到青春期

婴儿娩出时 LH 与 FSH 是升高的，但在数月内跌落至低水平，并在整个青春岁月里保持低水平，一般是 FSH 稍稍高于 LH (图 234-2)。

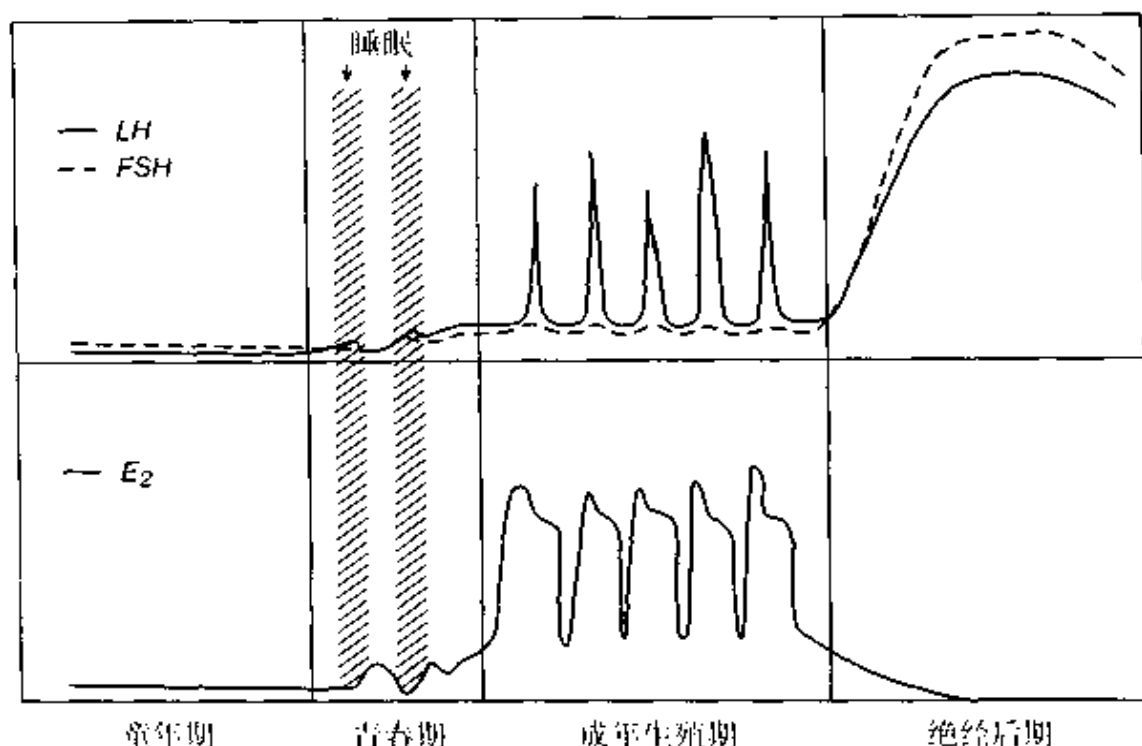


图 234-2 外周血中促黄体素 (LH)、卵泡刺激素 (FSH) 和雌二醇 (E₂) 水平的型样改变。LH 与 FSH 水平在娩出时增高 (未指出)。青春期是扩大了些

青春期前数年，肾上腺的雄激素-脱氢表雄酮 (DHEA) 与硫酸脱氢表雄酮开始增高。这些增高对阴毛与腋毛生长的起始 (即肾上腺功能初现) 及其他青春期的大事可能是重要的。因为此时 ACTH 与皮质素并不增加，一种尚未辨认的垂体肽可能促发肾上腺男性素的分泌。促发青春期的机制尚不清楚。在儿童期，中枢的影响可能抑制 GnRH 的脉冲式释放，然后在青春期早期，抑制开始解除而导致发身。

在青春期初，下丘脑对性激素敏感性的减低，导致 LH 与 FSH 分泌的增加，于是刺激性激素的产生 (主要是雌激素) 与第二性征的发展。起初只有在睡眠中 LH 与 FSH 的分泌增多，然后则在整个 24 小时中。LH 与 FSH 基础水平增加的

图像在男孩与女孩中有不同,但二者皆为 LH 的增加高于 FSH 的增加。

青春期

通过许多事件的结束,达到了性成熟与长大。

在青春期中,体格的改变是顺序性的。在女孩中,乳房的萌芽往往是首先引人注意的改变,紧接着是耻毛与腋毛的出现(图 234-3)。初潮(女性第一次的经期)大约发生于乳房萌芽后的 2 年。典型的青春期的生长冲刺始于乳房萌芽前,但很少认出。女孩在青春期的初潮前,身高的增长速度达到顶峰;初潮后,生长的潜力受到限制。同时有习性的改变与身体脂肪的百分比增加。

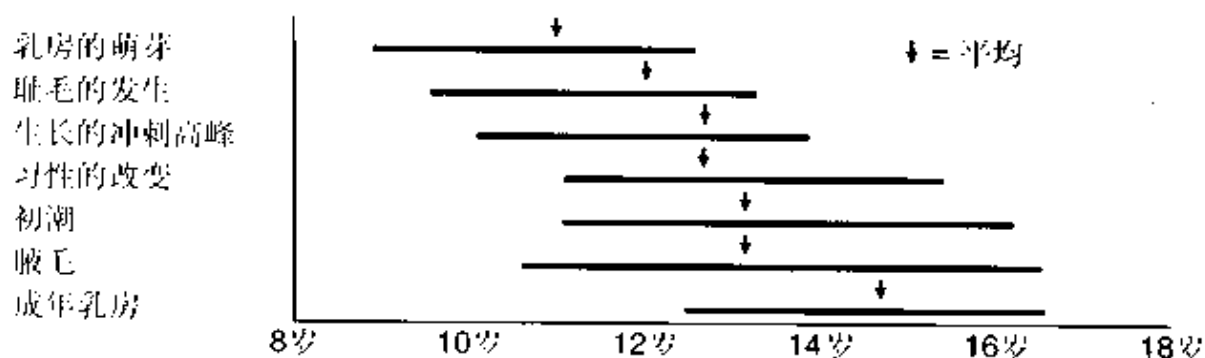


图 234-3 青春期——当女性性征发育时期。
横杠表示正常年岁范围

青春期开始的年龄有不同,显然是受到一般健康状况、营养、社会经济条件及遗传的影响。在工业化的国家,其开始的年龄有一致性的降低,如在西欧,初潮的年龄在 1850—1950 年间,每 10 年减低 4 个月,但在最近 40 年中未再减低。

一般是中等度肥胖者伴有较早的初潮,而在严重低体重及营养不良的女孩,其初潮往往是延迟的。这种观察暗示着初潮的到达必须有一个临界的体重。青春期的较早出现也存在于生活在市区的女子、盲女及有早熟母亲的女孩。

卵巢卵泡的发育

胎儿发育至 6 周时,始基生殖细胞(卵母细胞)已从卵黄囊中之其起源部位以阿米巴样运动移至生殖嵴(假定的卵巢)。卵母细胞通过有丝分裂迅速增殖,直到第 4 个月。此后绝大多数衰萎消亡。在第 3 个月间,有些细胞停止有丝分裂而开始成熟分裂(减数分裂)。达第 7 个月时,所有成活的细胞皆停止于减数分裂前期的双线期。在 7~9 月间,胎儿卵巢已组成,每一个卵母细胞则成为一个始基卵泡的一部分。而每个始基卵泡包含了一层基膜,单层鳞状上皮颗粒细胞和一个卵母细胞。始基卵泡组成了休止卵泡池,以后创建成一个生长池(所有的成熟卵泡都从此池发育)或萎缩。发动卵泡与卵母细胞的生长机制尚不清楚,但并不需要促性腺激素。

女子出生时只保存了有限的卵子数，它们中的 99.9% 将萎缩而消亡。由于每一个卵母细胞保持抑制状态于分裂初期直到排卵，故它是体内的一个最长命的细胞（从胚胎到 50 岁左右）。这长命的跨度可能是高龄母亲中遗传性异常妊娠发生率增高的原因。

在妇女的生殖年岁间，每个周期在生长池内的数个卵泡参与生长，但往往只有一个被选作排卵（图 234-4）。它发展成一个囊状卵泡，并对月经中期的 LH 高峰有反应。其被选择的机制尚不知晓。囊状卵泡包含一个卵泡腔（充满液体之腔），其由增殖的颗粒细胞分泌的液体与粘多糖所建成。卵泡的增大主要是由于在 FSH 控制下卵泡液的积聚。FSH 也诱导颗粒细胞上特有的 LH 受体的发育。LH 受体对刺激排卵前孕酮的分泌与黄体期继续产生孕酮负责。卵泡内的颗粒细胞也促使对催乳素特有膜受体的生长，后者的数目随着卵泡的成熟而减少；它们的生理作用不明。

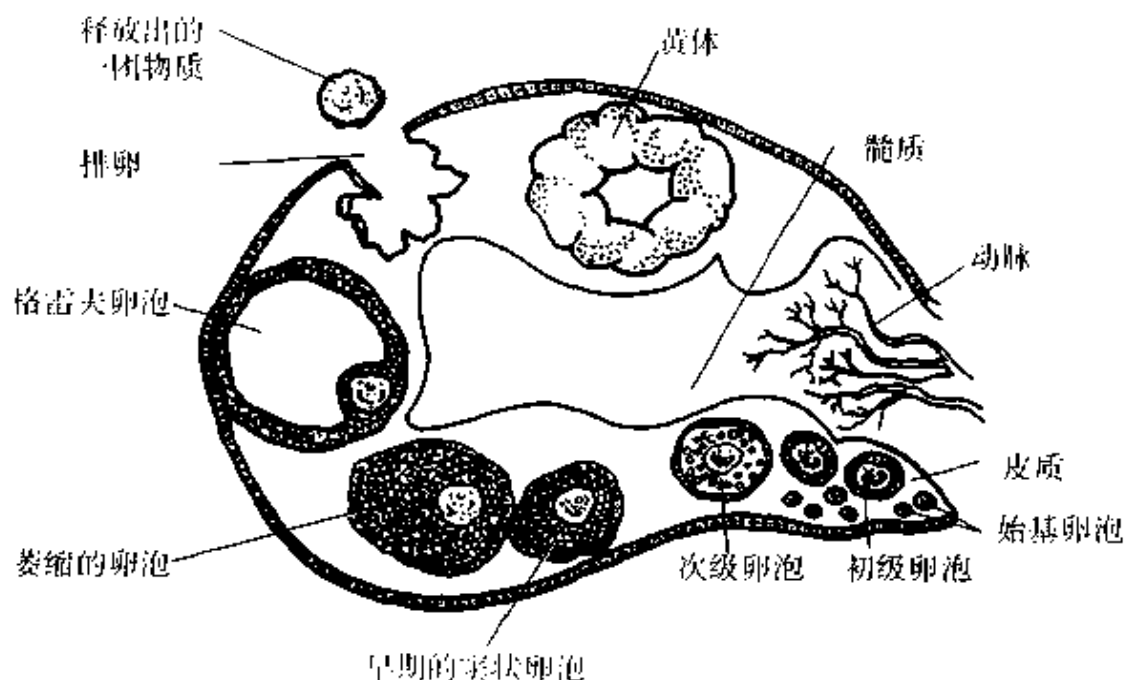


图 234-4 卵巢周期。卵泡包埋于皮质中。被选择（初级）卵泡的成熟与破裂，释放出一团物质（卵子与其周围的一些颗粒细胞）

月经周期

月经是一个妇女在整个生殖生命中，周期性的，大约每月一次由阴道排出脱落的子宫内膜；这血性的分泌物称为月经或经血。

月经的第一天是一个月经周期的第 1 天。月经的平均持续期是 $5 (\pm 2)$ 天。月经周期长短的中值是 28 天，但只有 10% ~ 15% 的周期恰好为 28 天；排卵周期的正常范围约 25 ~ 36 天。一般讲来，初潮后的几年与绝经前的数年较常见到

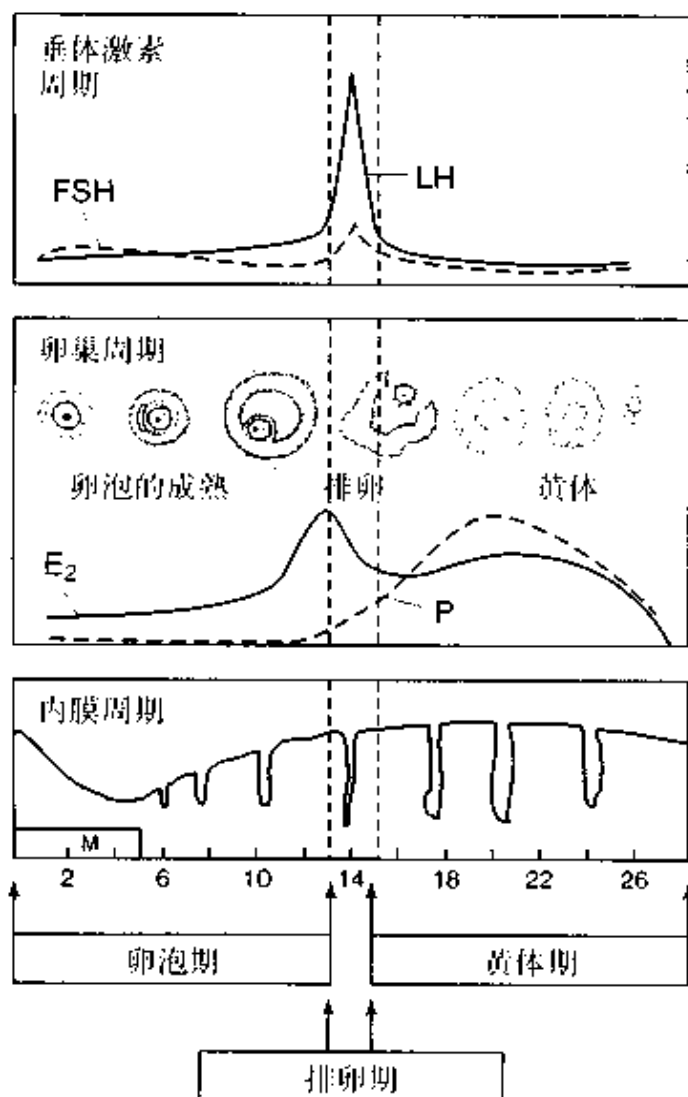


图 234-5 正常月经周期中垂体促性腺激素、雌二醇 (E_2)、孕酮 (P)、卵巢卵泡与子宫内膜的概念化的周期性改变。月经出血的天数用 M 表示 FSH=卵泡刺激素; LH=促黄体素

无排卵的周期, 于是在此期间其间隔期最长, 且变动最大。每个周期的出血量平均为 130ml (范围, 13~300ml), 往往第二天最多。一条浸透的月经垫或棉塞吸收 20~30ml。月经血一般不凝结 (除非出血很多), 可能是由于溶纤维蛋白和其他因子抑制凝结。基于内分泌的变化, 月经周期可分为三期 (图 234-5)。卵泡 (排卵前) 期是从月经的第一天延伸至排卵前 LH 高峰前一天; 其长度是各期中变化最多的。在此期的前半期间, FSH 的分泌稍微增多, 它刺激一组 3~30 个卵泡的生长。这些卵泡是在前一周期最后几天为了加速生长而补充的。当 FSH 水平降低时, 补充卵泡中的一个被选作排卵; 它成熟, 而其余的进入衰萎。血液中的 LH 水平慢慢上升, 始于 FSH 增加后的 1~2 天。在此期的早期, 卵巢分泌的雌激素与孕激素是较为恒定的, 并维持于低水平。

约在 LH 高峰前的 7~8 天, 卵巢上所被选择的卵泡分泌雌激素, 尤其是雌二醇, 起初是慢慢地增加, 然后加速, 并一般在 LH 高峰前 1 天达到顶峰。雌激素的增加则伴以 LH 缓慢而稳定的增加及 FSH 水平的下降。LH 与 FSH 水平可背驰, 因为 FSH 的分泌受到雌激素优先的抑制 (与 LH 分泌比较), 并特别的被抑制素所抑制。正好在 LH 高峰前, 孕酮水平也开始明显地增加。

在排卵期间, LH 高峰使一系列复杂的内分泌变化达到高峰——垂体在排卵前释放大量 LH。LH 高峰的形成部分是由于雌激素的正反馈。同时 FSH 的分泌也有少量增加, 但其意义则不明了。当 LH 水平升高时, 雌二醇水平下降, 但孕酮水平却继续上升。LH 高峰, 典型地持续 26~48 小时, 包含多次以脉冲式大

量暴发性的释放 LH。LH 高峰造成的卵泡完全成熟对排卵——从成熟的囊状卵泡释放卵子——是必要的，它往往发生于高峰开始后的 16~32 小时。排卵的机制尚不清。

在 LH 高峰期间，卵泡膨大并从卵巢上皮表面鼓出。一个小斑或无血管点在卵泡表面出现。在此斑上有一小泡形成，然后破裂并有一团物质（卵子与一些周围的颗粒细胞）排出。卵泡产生的前列腺素，可能是由于 LH 及/或 FSH 的调控，看来对排卵是重要的。囊状卵泡与排卵前卵泡上面的上皮细胞内的溶蛋白酶、局部生长因子及细胞激动素可能重要。卵子保持抑制状态于分裂初期，直到 LH 高峰后。LH 高峰后的 36 小时内，此卵子完成了第一次减数分裂，即每个细胞接受了原来 46 个染色体中的 23 个及排出第一极体。除非此卵被一个精子穿入，第二次减数分裂（即每个染色体纵形分裂成相等的一对）不会完成，及第二极体不会排出。

在黄体（排卵后）期，形成卵泡的颗粒细胞与鞘膜细胞重组而形成黄体（黄体期即以此为名）。此期之长短最恒定，在非孕妇女中平均为 14 天。并在月经的第 1 天而结束。除非接着发生妊娠，这长短相当于黄体功能生命的跨度，即分泌孕酮与雌激素约 14 天，然后退化。黄体逐渐增加分泌孕酮量以支持受孕卵的种植。孕酮于 LH 高峰后 6~8 天达到其高峰，约为 25mg/d。由于孕酮是致热性的，故在黄体期间基础体温增加 0.5℃ 并维持此高度直到下次月经来潮。黄体生命跨度的调节知道得很少，但前列腺素与胰岛素样生长因子 II 可能卷入。

如种植成功，则从植入卵来的人绒毛膜促性腺激素（hCG）支持黄体，直到胎盘-胎儿单位能够在内分泌方面支持其自己。hCG 在结构上和功能上与 LH 相似，然而妊娠试验所用的独特的抗体对 hCG 的 β -亚单位有特殊性，而对 LH 没有或极少有交叉反应。

在大多数的黄体期间，血中 LH 与 FSH 水平减少并低下，但是月经（下个周期）来潮时，它们又开始增加。

其他生殖器官的周期性改变

内膜 内膜的周期性改变以月经出血而告终。内膜包含腺体与基质，有三层：基层，中间海绵层和致密上皮表层。后者衬着宫腔。月经期间，基底层不脱落，并再生脱落的其他二层。月经周期间的组织变化有特殊性，作内膜活检可准确地断定该内膜处于月经周期的哪一期，并评估内膜对性腺类固醇的组织反应。

卵泡期早期，内膜菲薄（约 2mm），腺体窄直，衬以低柱状上皮，基质稠密。卵泡期中，当雌二醇水平升高时，内膜快速与进行性地生长达 11mm，并有广泛的有丝分裂（即从基底层再生），粘膜层增厚，及管状腺体更伸长且变成螺旋状。此时期可用阴道超声看到内膜有三层型的特征，而排卵后则呈均匀性的一层。

黄体期间，管状腺体在孕酮的影响下扩张，充满糖原而变为分泌型，基质的

血管增生。当雌二醇与孕酮在黄体期下降时，基质变得水肿，内膜与其血管发生坏死，接着是内膜出血。

子宫颈 卵泡期间，有进行性的血管增生、充血、水肿及粘液分泌。排卵时，外口张开达3mm，以后缩小到1mm。雌激素水平的增加导致宫颈粘液量增加10~30倍。宫颈粘液的特征在临床上评估病人处于月经的哪一期及其激素状况是很有用的。粘液伸缩性（弹性）的增加与羊齿状结晶（当粘液涂在玻片上，干燥后在显微镜下可观察到羊齿树叶状结晶）的增多，正好是在排卵前最为明显。羊齿状结晶的形成指示宫颈粘液内钠的增加，这是雌激素的作用。在黄体期间孕酮使宫颈粘液变厚，水分减少，丧失伸缩性与形成羊齿状结晶的能力。

阴道 阴道上皮的增殖与成熟是受雌激素与孕酮的影响，在卵泡早期，卵巢分泌雌激素少，故阴道上皮菲薄与苍白。在卵泡期间，当雌激素水平逐渐增高时，鳞状细胞成熟而角化，故上皮变厚。在黄体期间，成熟的鳞状细胞脱落，于是角化前中间细胞增加，同时白细胞数与碎屑量增加。阴道上皮的改变可用组织学定量，并可用作雌激素的定性指数。

月经周期的神经内分泌调控

LH与FSH的脉冲式分泌是由GnRH的脉冲式所决定。LH与FSH分泌的频率与高度是由卵巢激素调控，并在整个月经周期中有变动。至今尚未证实有分离出的FSH释放激素。有迹象提示同一种细胞有时含有LH及FSH，故各种因子（如GnRH，雌二醇，抑制素）的相互作用，必定会造成LH与FSH有差别的释放。同时不同的LH（20~30分钟）与FSH（2~3小时）的半衰期也影响血液中的水平。

在卵巢激素中，雌二醇-17 β 对下丘脑与垂体分泌促性腺激素是最强的抑制剂。抑制素，卵巢颗粒细胞产生的一种肽激素，专门抑制FSH的释放。卵巢的切除造成血液中LH与FSH水平的急剧增加；给低雌激素水平的妇女注射雌二醇则造成这些水平的即时减低。然而为了排卵的成功，雌二醇对促性腺激素的分泌就必须发挥一个正反馈的作用。雌二醇的反馈作用看来是依赖于时间与剂量。在卵泡期初，垂体前叶中的促性腺激素有少量量的LH与FSH可供释放。雌二醇（由被选择的卵泡产生）水平的增高，刺激了LH与FSH的合成，但抑制它们的分泌。在月经中期，高雌二醇水平发挥了正反馈作用；它们与GnRH及血液内低水平的，但量却是逐渐增加的孕酮，共同诱发LH高峰。月经中期GnRH的脉冲式释放量是否增加则不知；月经中期的LH高峰可能因垂体促性腺细胞中GnRH受体（由雌激素刺激）的数目快速增加而造成。

绝经，月经所表现的周期性的卵巢功能结束，则在第236节中讨论。

第 235 节 月经异常与子宫异常出血

经前期综合征

(经前期紧张症)

指妇女在月经前的一种状态，其表现为神经质、易受刺激、情绪不稳定、焦虑、抑郁及可能头疼、水肿及乳房痛，发生于月经前 7~10 天，且往往在月经开始后数小时消失。

病因学

经前期紧张症 (PMS) 看来与雌激素和孕激素的波动有关。雌激素与孕激素可引起暂时性的液体潴留，故似乎可以解释一些 PMS 症状。最近数据提示，PMS 妇女们的孕酮代谢有差别，她们产生较少量的别孕烯醇酮 (allopregnanolone) (一种神经类固醇，其在脑内增加 GABA_A 受体的功能而有解除焦虑的作用)。孕烯醇酮 (pregnenolone) 的产生可能增加，而它在脑内有相反的作用。

症状和体征

症状的类型与强度各个妇女有不同，且每个周期也有改变。许多妇女症状严重，但短暂，也不影响工作；而其他患者则正常生活被扰乱。症状持续数小时至 ≥10 天，往往月经来潮时停止，然而在围绝经期妇女，其症状可持续，并延长到月经后。当月经开始，一些妇女发生痛经。严重的痛经在十几岁的妇女中更为常见，并随着年龄的增长而减轻。

最常见的主诉为情绪改变与心理影响——易受刺激，神经质，控制力差，焦虑，易怒，失眠，注意力不易集中，嗜睡，抑郁与严重疲乏。水分积滞造成水肿，暂时体重增加，尿少，乳房胀及痛。神经血管症状包括头痛，眩晕，四肢感觉异常，碰伤后易青肿及心悸。癫痫可能加重。消化道症状，包括便秘，恶心，呕吐及食欲改变。盆腔沉重及压迫感及背痛可能发生。痤疮、神经性皮炎及其他皮肤病的加重也可发生。呼吸道的疾病（如过敏，感染）及眼疾（如视力障碍，结膜炎）可加重。

治疗

治疗包括缓解症状。液体潴留可在预计症状开始前减少钠的摄入及用利尿剂（如双氢克尿塞 25~50mg/d 口服）来缓解。利尿剂促使水与钠的排出，但不解除所有的症状，且有时无效。与妇女及其丈夫共同商讨以对付 PMS 可能有帮助，并且改变妇女的日常活动可减少紧张。对有些妇女来讲，激素的给予有效。方案包括口服避孕药；月经前 10~12 天给孕酮阴道栓剂（200~400mg/d）或肌内注射油剂孕酮（5~10mg）。长效孕酮（如醋酸甲羟孕酮 200mg 肌内注射每 2~3 个

月 1 次); 或促性腺激素释放激素促效药, 如亮丙瑞林 (leuprolide) 3.75mg 肌注或戈舍瑞林 (goserelin) 3.6mg 每月肌注 1 次及低剂量的雌激素-孕激素“加-反”(add-back) 疗法, 以消除周期性改变。镇静剂 (如地西洋) 可用于易受刺激、神经质及缺乏控制力者, 尤其是无法改变她们紧张环境的病人。改变饮食 (如增加蛋白质, 减少糖类) 及补充复合维生素 B (尤其是维生素 B₆, 有时加给镁) 可能有帮助。安替舒通、溴隐亭及单胺氧化酶 (monoamine oxidase) 抑制剂无帮助。选择性的 5-羟色胺再摄入抑制剂 (如 floxetine 20mg 口服每日 1 次, 盐酸舍曲林 50mg 口服每日 1 次), 在处理心理性与体质性的 PMS 症状中是最有效的。

原发性痛经

(功能性痛经)

周期性疼痛, 伴有排卵的周期, 但无可以证明的生殖器官的病损。

疼痛是由于子宫的收缩与缺血所致, 这可能是通过分泌型子宫内膜产生的前列腺素所致; 所以原发性痛经几乎总是伴有排卵性周期。参与的因素包括组织通过子宫颈、狭窄的宫颈、子宫位置异常、缺少锻炼及对月经有忧虑。这常见的紊乱往往始于青春期, 并随着年龄的增长及妊娠而减少。

症状和体征

下腹疼痛往往为痉挛性或绞痛性, 但亦可能为持续的钝性疼痛及放射至腰背部或腿部。疼痛可于月经前或月经来潮时开始, 24 小时后达高峰, 并往往 2 天后平息。有时有内膜管型 (膜性痛经) 或血凝块排出。常见有头痛、恶心、便秘或腹泻及尿频。PMS 症状可持续存在于部分或整个月经期。

治疗

必须确认该妇女生殖器官为正常。许多妇女不需药物, 但对真正有烦恼症状的妇女, 其最有效的药物为前列腺素合成酶抑制剂如布洛芬 (ibuprofen)、萘普生 (naproxan)、甲芬那酸 (mefenamic acid), 如药物在经前 24~48 小时开始应用, 并持续至经后 2 天, 可能更有效。如果疼痛影响生活, 可用低剂量雌激素-孕激素的口服避孕药来抑制排卵。可以应用止吐药。充足的休息与睡眠及经常的运动可能有帮助。

继发性痛经

(获得性痛经)

有可证明的病理变化引起月经期疼痛。

内膜异位症为痛经的常见原因, 子宫肌腺病也可引起。少数妇女有一特别紧的子宫颈口 (继发于锥形切除、冷冻或电灼); 疼痛发生于子宫试图将组织从宫

颈口排出时。一个有蒂的粘膜下肌瘤或一个内膜息肉从子宫排出时有时引起痉挛性疼痛。盆腔炎症可引起下腹部广泛的、持续的疼痛，并在经期趋于加重。有时不能找到原因。

治疗

第一线的治疗是药物（如前列腺素合成酶、口服避孕药、炔雌醇、孕素）。内膜异位症的处理参见第 239 节。可能的话，纠正根本的疾病或解剖异常，由此而解除症状。扩张一个狭窄的宫颈可给予 3~6 个月的缓解（如果需要则可作诊断性刮宫）。可能需要作肌瘤剜除、息肉摘除或子宫扩刮术。骶前神经切除术及切割子宫骶骨韧带以阻断子宫的神经供应，对有些病人可能有帮助。催眠可能有用。

闭 经

月经不来潮——不论是从未来过，或是以后终止。

闭经的传统分类为原发性（16 岁时仍未来初潮）或继发性（曾有月经的妇女，而现今已有 >3 个月未来潮）。但往往这种区分在临床上无用。按照功能性的分类更有帮助。

病因学

闭经——除了在青春期前、妊娠期或哺乳期及更年期后——为病理性，闭经表明下丘脑-垂体-生殖腺-子宫相互作用所产生之周期性的内膜变化即月经失败。闭经亦可由于解剖异常；下丘脑、垂体或其他内分泌功能障碍；卵巢衰亡，或遗传性缺陷（表 235-1）。按照其原因而定，闭经可伴有其他异常，如多毛、肥胖与半乳糖血症。

慢性无排卵为生殖年龄中未孕妇女最常见的闭经方式。靶器官无解剖异常以阻止月经来潮。慢性无排卵可视为月经所显示之月-节律的稳定状态已不复运转。慢性无排卵名称的含义是卵巢卵泡的功能仍然存在，并能用适当的方法使周期性的排卵被诱发或再开始。下丘脑-垂体单位看来未受损伤，但有功能性的紊乱而造成促性腺激素分泌的异常。由于下丘脑、垂体或其他内分泌功能紊乱或不适当的激素反馈，可造成慢性无排卵（表 235-1）。有迹象表明下丘脑形式的慢性无排卵是一组不同的疾病所产生之相似的症状。它们是由不同程度的精神上及肉体上的紧张、饮食、体质、运动、环境与其他未知因素而引起。不适当的反馈可由于性激素结合球蛋白的异常缓冲（如在肝脏疾病中）、过度腺体外生成雌激素（如在肥胖中）、功能性雄性素过多（卵巢或肾上腺）、或如多囊卵巢综合征等紊乱所造成。慢性无排卵的特征为低至正常水平的促性腺激素，相对低水平的雌激素及闭经。然而亦可发生不规则、大量的子宫出血，因为其是无对抗性的雌激素刺激（见下文功能失调性子宫出血）。

表 235-1 闭经的原因

原 因	举 例	原 因	举 例
解剖异常	Asherman 综合征 宫颈狭窄 (很少) 处女膜闭锁 男性假两性畸形 阴道横膈 阴道与子宫发育不全	单独促性腺激素缺乏*	
下丘脑功能障碍	神经性厌食* 运动过度 下丘脑慢性不排卵* Kallmann 综合征 Prader-Willi 综合征 心理因素、严重压力 肿瘤 (如错构瘤、颅咽管瘤、神经胶质瘤) 体重减轻 (急性)、营养不良 (慢性)	全垂体功能低下* 垂体肿瘤 (如 Forbes-Albright 综合征)	
垂体功能障碍	闭经-溢乳 (高催乳素血症)* 良性垂体腺瘤 垂体功能低下* (如由于 Sheehan 综合征、头部创伤或肿瘤)	卵巢衰竭 自身免疫性紊乱 化疗及盆腔放射治疗 先天性胸腺未发育 半乳糖血症 生殖腺发育障碍	
		其他内分泌功能障碍	先天性肾上腺过度增生* 库欣综合征* 药物 (精神抑制药, 抗抑郁药) 甲状腺亢进* 甲状腺功能低下* 产生男性素、雌激素或人绒毛膜促性腺激素的瘤* 肥胖*
		遗传性	多囊卵巢综合征* 男性素不敏感综合征 Turner 综合征 (参见第 261 节)

* 这些紊乱引起慢性无排卵。

多囊卵巢综合征 (有时称为高雄性素的慢性无排卵) 为一良性疾病。它可能引起闭经, 但其特征往往为月经不规则、轻度肥胖及多毛。典型的起始于青春年月, 并随时间推移而恶化。多数病人在检查时有大量的宫颈粘液及高水平的游离雌激素。大多数血液中的雄性素水平趋向轻度升高。卵巢可能增大, 其包膜光滑而增厚, 或可能是正常大小。典型的卵巢含有许多 2~6mm 的卵泡囊肿, 并在颗粒细胞周围有鞘膜细胞增生。可能有含有萎缩细胞的大囊肿。对多毛应作检查。诊断性检查的目的在于确认原因 (如一个肿瘤), 然后能给予一定的治疗。

诊断

如果一个女孩到 13 岁时仍无发身征象, 16 岁时仍无初潮, 或发身开始后 ≥ 5 年仍无初潮则应检查月经延迟的原因。生殖年龄的妇女, 如果以前有过月经而现在闭经 ≥ 3 个月, 一年 < 9 次月经, 或涉及月经型样的改变应作检查。

病史及体格检查常能决定闭经的原因。必须首先排除妊娠。应询问病人关于异常的生长与发育、遗传性异常的家族史、饮食与运动的习惯、生活方式与周围

环境的压力。应该找寻心理障碍的迹象。

注意发育过程的激素变化及第二性征是诊断的中心。由于雄性素分泌的增加（高雄激素）而致的男性气概（男性化），特别是多毛（雄激素增多而致的毛发增多）可能发生。其他高雄激素的症状包括颞部光秃，发声低沉，肌肉团增大，阴蒂肥大，性欲增强，女性第二性征减少（去女性化），如乳房缩小，阴道萎缩。溢乳（非产褥期分泌乳汁）可能发生。

应视察乳房，并用 Tanner 法注意其发展（图 235-1）。当病人坐着时，用手从乳房的各段加压，自基底部移向乳头，挤出乳房分泌物。分泌物应作显微镜检查，是否有厚壁，不同大小的浑圆脂肪球，以明确分泌物为乳汁。

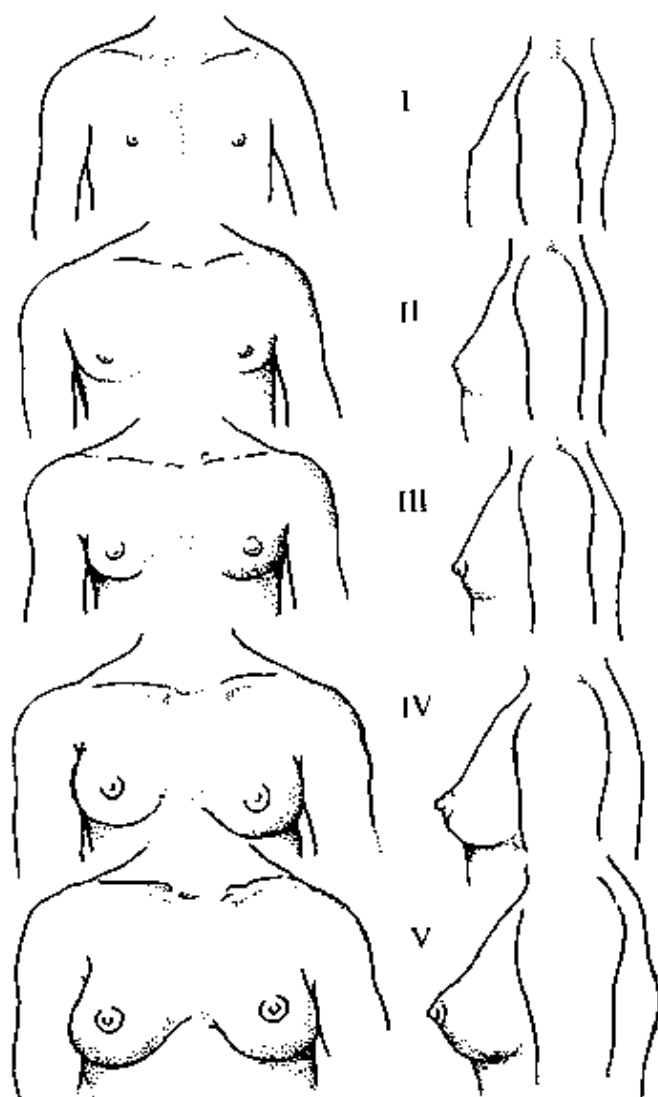


图 235-1 Tanner I ~ V 期，
人乳房成熟的图解

应按照家族史考虑其毛发的分布与量。多毛（四肢、头与背部长毛过多）决不可误认为真正的多毛症与男性化。应该注意阴毛的发展处在什么期（图 235-2）。

异常的生殖器提示性衍化紊乱，如女性或男性假两性畸形及苗勒管的异常。

内生殖器的畸形可阻塞月经血的流出，造成阴道积血（月经血积聚于阴道内）及宫腔积血（子宫膨胀）。在作腹部与直肠检查时，可典型性地感到阴道膨出与一个盆腔肿块（其他盆腔病理亦可查到，如肿瘤），但断定其原因为阴道闭锁、阴道隔或是处女膜闭锁可能是困难的。在这些疾病中，外生殖器及其他第二性征发育为正常（因为卵巢功能正常）；然而，约有 15% ~ 40% 阴道闭锁或有阴道隔的病人，也有泌尿道及骨骼畸形。

在雄激素不敏感综合征（睾丸女性化）中，外生殖器表现可正常，但阴毛与腋毛减少，乳房发育不完全，阴道长度有不同，且没有可辨认的宫颈或子宫。

如怀疑为雌雄间性疾病，则应作核型检查（参见第 261 节雌雄间性状态）。

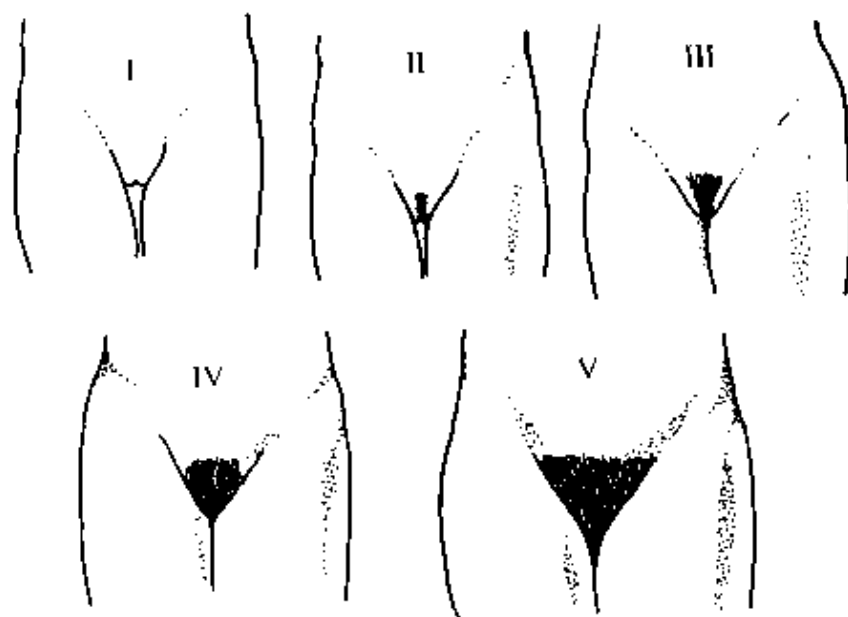


图 235-2 Tanner I ~ V 期, 女孩阴毛生长的图解

阴唇融合与阴蒂肥大(不论是否形成阴茎尿道)发生于该妇女在胎儿最初的3个月间,其母曾用过雄性素,或患者为先天性肾上腺过度增生,真两性畸形,或药物引起之男性化(参见第9节肾上腺皮质功能亢进及第269节先天性肾上腺过度增生)。后天发育成明显的阴蒂肥大则需大量的激素刺激;如没有应用过外源性类固醇的病史则强烈提示有一个分泌雄性素的肿瘤。

视诊阴道粘膜及宫颈粘液很重要,因为它们对雌激素十分敏感。受雌激素的影响,在性成熟期间,阴道粘膜从光亮、鲜红的组织,伴以稀少、薄的分泌物,发展至阴暗、灰-粉红色、有皱褶的表面,伴以大量、稠厚的分泌物。

一个孕激素的刺激试验能够帮助评估经血流出的通道是否通畅及内源性雌激素水平。给予醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone)5~10mg/d,口服,共5天,或油剂孕酮100~200mg肌内注射。如出血则确认正常内膜的存在及有足够的雌激素刺激内膜生长,并帮助诊断的确立(如慢性无排卵的妇女有出血,而卵巢早衰者无出血)。如果没有出血,则给口服活性雌激素(如结合型雌激素2.5mg/d,共21天,并在最后5天加用醋酸甲羟孕酮5~10mg,口服)。如无子宫的异常,则将发生出血。Asherman综合征或结核侵袭子宫内膜的妇女可能无出血。

实验室检查

所有闭经妇女应该测定促卵泡素(FSH)、泌乳素(PRL)及促甲状腺激素(TSH)的基础血清水平,以确认临床诊断。>30%的闭经病人有泌乳素增高。如果泌乳素增多[一般是>20ng/ml(>888pmol/L)]则应复测,因为非特异性刺激亦能增高,如紧张、睡眠及食物的摄入。如果甲状腺功能正常,而泌乳素增多,进一步的诊断是需要的,以排除一个催乳素分泌的垂体及其他疾病。

TSH增高 ($>5\text{mU/L}$) 而泌乳素不增高则为原发性甲状腺功能低下。然而在原发性甲状腺功能低下的有些妇女, 其甲状腺素释放激素分泌增加, 并在刺激TSH产生的同时, 也刺激泌乳素的产生。FSH的增加 ($>30\text{IU/L}$) 提示卵巢衰竭。

如果泌乳素、TSH与FSH水平正常或低, 进一步的诊断则基于临床表现。如果疑及甲状腺功能紊乱, 则应测定甲状腺素水平。在多毛妇女中, 应测定血清总睾酮及硫酸脱氢表雄酮 (DHEAS)。睾酮水平 $>200\text{ng/dl}$ 提示有一个产生雄激素的肿瘤, 最常见为来自卵巢的。如果DHEAS水平达正常实验室的高限二倍, 则病人应诊断为有肾上腺肿瘤。如果睾酮与DHEAS皆无明显升高, 广泛的测试是不必要的, 因为已排除了严重的原因。睾酮及/或DHEAS水平轻度升高则提示多囊卵巢综合征, 但是有此综合征的多毛妇女其水平有时正常, 因为雄激素的代谢廓清率及与雄激素结合的蛋白水平有改变。

如果妇女在青春期开始有严重的多毛, 并有强烈的多毛家族史, 并且身长与家人相比比所预测的要矮, 或血清DHEAS水平 $\geq 500\mu\text{g/dl}$, 则应考虑成人-开始型先天性肾上腺过度增生。先天性肾上腺过度增生的妇女, 其17-羟孕酮水平增高。如疑及库欣综合征, 病人应排除皮质素过多 (参见第9节)。

测定血清黄体生成素(LH)基础水平可帮助将多囊卵巢综合征从下丘脑或垂体功能紊乱中区分出来。在有多囊卵巢综合征中, 血液中LH水平往往增高, 且LH对FSH的比值增加。在下丘脑或垂体功能紊乱中, LH或FSH水平正常或减低。

甲状腺功能正常的高催乳素血症妇女及低促性腺激素水平的妇女 (典型的为LH及FSH $<7\text{IU/L}$), 不论其催产素水平如何, 都有X线作蝶鞍检查的指征, 以排除垂体肿瘤 (参见第7节)。轻度催乳素过多血症的甲状腺功能低下及闭经-溢乳的妇女不应作X线蝶鞍检查, 因为给以甲状腺素补充后, 蝶鞍将回复正常。计算机X线体层摄影(CT)与磁共振成像(MRI)进行蝶鞍检查可断定患者是否有一个向蝶鞍上扩大的垂体肿瘤或为空蝶鞍综合征 (其中蝶鞍是增大的, 但主要包含着CSF)。当垂体肿瘤在X线上直径 $\geq 10\text{mm}$, 或有向蝶鞍上扩大的征象, 则应作正规的视野检查。当怀疑有大的垂体肿瘤存在或全垂体功能低下则应检查垂体, 特别是肾上腺与甲状腺功能。

超声波与CT往往能够在作外科切除手术前对产生雄性素的肿瘤定位。很少需要的选择性的肾上腺与卵巢静脉血管造影, 只应在特别的中心施行。在手术中, 肿瘤应作活检以评估其恶性的潜在性。

治疗

治疗根据原因, 对多囊卵巢综合征尚无理想的治疗方法。如果为要求妊娠而诱发排卵 (参见第245节排卵功能紊乱), 或为防止雌激素诱发的内膜过度增生, 或为减少多毛及雄性素过多的长期效应 (如心血管疾病、高血压), 则可能需要治疗。

对有多囊卵巢综合征的妇女并要求妊娠者, 首选诱发排卵的药物为枸橼酸克罗米芬 (clomiphene citrate) 50~100mg/d, 共5天。因为其很简单和有高成功率 (75% 排卵率, 35%~40% 妊娠率)。其他诱发排卵的方法有外源性促性腺激素, 人纯化FSH, 促性腺激素释放激素 (GnRH) 的脉冲式给予, 卵巢楔形切除及卵巢钻孔。楔形切除与钻孔只用于其他方法失败后, 特别对受孕是一个问题, 因为手术后可形成盆腔粘连。

对有多囊卵巢综合征的无排卵妇女且无多毛也不要求妊娠者, 则应间断性地给予孕激素 (如醋酸甲羟孕酮 5~10mg/d 口服共 10~14 天, 每 1~2 月) 或口服避孕药, 以减少内膜过度增生与肿瘤发生率的增高, 并减少血液中雄性素水平。口服避孕药应只给予绝经前期的妇女且不吸烟及无其他明显的危险因素者 (参见第246节口服避孕药)。用间断性孕激素的妇女应避孕, 因为如在妊娠早期, 这些激素可能 (虽未证实) 并发新生儿畸形。

对有多囊卵巢综合征的无排卵妇女, 且有多毛, 亦不要求妊娠者, 应鼓励作物理治疗 (如漂白、电解、拔除、蜡疗、脱毛)。没有一个药物治疗是理想的或有效的。口服避孕药是轻度多毛者的第一线治疗。它们抑制促性腺激素与性激素的分泌, 并增加性激素结合球蛋白的产生, 致使生物活性的游离睾酮水平减低。其效果往往很少, 且须数月后才看得到。所有的配方都同样有效。但宁愿用含有最少雄激素副作用的口服避孕药。如口服避孕药不合适或有禁忌, 可用口服孕激素 (醋酸甲羟孕酮 5~10mg/d)。孕素的不利作用有乳房痛、浮肿与抑郁。

其他用以处理多毛的药物包括环丙孕酮醋酸酯 (cyproterone acetate), 一种强力的孕素与抗雄性素, 可控制 50%~75% 患病妇女的多毛。全球往往用其处理多毛的妇女, 但在美国未予批准, 因为它在小猎犬中引起乳腺癌及对孕妇引起胎儿畸形。安体舒通 (spironolactone) 为一温和利尿剂, 它抑制雄性素的生物合成, 并在靶组织中与雄性素争夺它们的受体。100~200mg/d 口服的剂量为有效。不利的作用包括利尿, 体位改变的症状 (如昏厥、低血压), 乳房痛及不规则的子宫出血。其长期作用尚不知, 如对一个发育中胎儿的作用, 故应该避孕。

对大多数多毛妇女不应该用糖皮质激素, 因为用肾上腺抑制没有显示较卵巢抑制更有益, 而且因为大多数多毛妇女中过多雄激素的来源主要是来自卵巢。糖皮质激素只限于有证实资料的肾上腺功能亢进或在类固醇生成通道中有酶的缺陷。GnRH 促效药及拮抗药在处理多毛中可能有效。这些药物抑制促性腺激素, 于是也即抑制性激素的分泌, 因而产生药物性卵巢切除术的效果。现正在寻找局部有效的抗雄激素药物。

对下丘脑功能紊乱的妇女, 作心理咨询或改变生活方式, 常常能诱发排卵。枸橼酸克罗米芬很少诱发排卵。如果这些方法无效, 可能需要外源性促性腺激素或 GnRH 脉冲疗法。

对有慢性下丘脑性或垂体性无排卵及血液低雌激素水平, 且不欲妊娠的妇

女, 为了防止骨质疏松症, 可给予口服结合雌激素 0.625~1.25mg/d, 酯化雌激素 (esterified estrogens) 0.625~1.25mg/d, 微米化雌二醇 (micronized estradiol) -17 β 0.5~1.25mg/d, 或每周 2 次经皮肤给予雌二醇-17 β 0.05~0.1mg, 另加醋酸甲羟孕酮 5~15mg/d, 于每个月的最初 12~14 天, 或整个周期都给予醋酸甲羟孕酮 2.5mg/d。有性生活的妇女, 可用口服避孕药作为替代治疗。

卵巢早衰

(早期绝经)

妇女 < 40 岁, 由于缺乏雌激素及有高水平的促性腺激素 (尤其是 FSH), 及低水平的雌二醇所引起的症状与体征的紊乱。

有多种紊乱可引起卵巢早衰 (表 235-2)。

表 235-2 卵巢早衰的原因

原 因	举 例
促性腺激素的分泌或作用缺陷	α -或 β -亚单位缺陷 促性腺激素受体或后受体缺陷 (如卵巢抵抗综合征) 原因不明的卵巢早衰 分泌无生物活性的促性腺激素
酶的缺陷	17 α -羟化酶缺乏 半乳糖血症
遗传的改变	卵巢卵泡加速衰退 (原因不明) 生殖腺发育不全 (如 Turner 综合征 [45, X], 纯 [46, XX 或 46, XY], 或混合生殖腺发育不全) 肌紧张的营养障碍 胚细胞数减少 三体性 X, 伴有或不伴有染色体镶嵌性
免疫紊乱	自身免疫紊乱——最常见为甲状腺炎, 艾迪生病, 甲状腺功能低下, 糖尿病, 重症肌无力, 白斑病, 恶性贫血及粘膜-皮肤念珠菌病 先天性胸腺发育不全 单纯性卵巢功能衰竭
物理与环境影响	化疗 (尤其是烷基化) 药物 吸烟 性腺的放射治疗 手术切除性腺或附件 病毒感染

诊断

所有病人中的促性腺激素水平是高的。基于高促性腺激素水平而诊断的卵巢衰竭, 如病人 < 30 岁则应作核型检查。如有 Y-染色体存在, 则须剖腹探查或腹

腔镜检查及切除所有的性腺组织以防形成恶性肿瘤，这些妇女中有25%发生恶性肿瘤。如病人>35岁，伴有高促性腺激素水平则不必作遗传学检查，因为性腺肿瘤在她们中间未有报告；这些妇女推测为早期绝经。

血液试验测试自身免疫紊乱包括血沉降率、风湿样因子与抗核抗体。其他试验包括血清钙、磷，以排除甲状旁腺功能低下；甲状腺功能与抗体的测定以排除甲状腺炎；及一个上午皮质素测定以排除肾上腺功能低下，及全血计数、总蛋白及白蛋白/球蛋白值。每周测定血清促性腺激素与雌二醇水平，共2~4周；如果LH水平总是高于FSH水平或如果雌二醇水平总是>50pg/ml，卵巢卵泡应该是存在的。

治疗

有卵巢早衰而无妊娠要求者应给予雌激素替代治疗（如同慢性无排卵且无妊娠要求的妇女——见上文）。应该告诫她们如果给予孕素而无出血的反应则可能为妊娠（约5%~10%）。为了那些希望妊娠者，可以选择卵子授予，即用外源性雌激素与孕激素刺激而作人工周期，然后用体外受精的卵子移植于经过恰当准备的内膜上。

子宫异常出血

月经持续期过长或量过多或二者皆有；月经过频；非月经或月经间期出血；或绝经后出血（绝经期时末次正常月经后≥6个月的任何出血）。

由于器质性原因的子宫异常出血约占25%的病人，其余则由于下丘脑-垂体-卵巢轴的功能异常（功能失调性子宫出血）。年龄是最重要的因素；器质性疾病，包括妇科肿瘤，则随着年龄的增长而逐渐增多。功能失调性子宫出血（见下文）是子宫异常出血最常见的原因。

婴儿期和儿童期 新生女婴可有几天少量见红，这是因为胎儿在子宫内时，其子宫内膜被胎盘雌激素刺激所致。在儿童期任何其他生殖道的出血是很少的，并应寻找原因。最常见的原因是外阴与阴道的意外创伤。阴道炎（往往由于异物）、尿道口脱垂及妇科肿瘤也可引起出血。卵巢肿瘤一般不会引起出血，除非有内分泌活性。儿童期出血必须考虑到早熟，并往往能由于第二性征的发育而识别。许多病例的出血原因不明，但可能由于服药、中枢神经系统的病损、甲状腺功能低下或肾上腺、或卵巢肿瘤。

80%的阴道与子宫颈的阴道腺病和透明细胞腺癌表现的症状是出血与阴道排出物增多。这些病损与胎儿在子宫内时与母亲用过己烯雌酚有关，并可藉细胞涂片及用阴道镜直接在可疑区域作活检而诊断。除非有恶变存在，大多数病损不需治疗，但应定期检查。

生殖年龄 在生殖年岁里，伴有凝血异常的原发性或继发性血液疾病，可引

起异常出血。青少年与妇女疑有凝血疾病者应作血液学检查。例如，功能失调性子宫出血在妇女的 von Willebrand 病中是最常见的症状。

生殖年龄妇女中异常出血最常见的器质性原因是妊娠合并症。几乎半数出血的妇女合并有妊娠症状或已确认为早孕者，她们将自发地流产出胎儿。重要的鉴别诊断包括宫外孕（参见第 252 节）与妊娠性滋养叶细胞疾病（参见第 241 节）。妊娠产物滞留的感染与子宫内膜炎常常在分娩后或流产后短期内出血，但有时 ≥ 2 周后。

生殖年岁中外阴出血几乎都是由创伤。

阴道病损引起出血包括阴道腺病及恶变。阴道炎引起出血较常见于儿童与绝经后妇女，因为她们的阴道粘膜较薄。但如炎症严重，则在生殖年岁里也可引起少量见红。外科手术后形成的肉芽组织（尤其是子宫切除术）可引起出血。可能需要作活检以排除恶变。虽然用硝酸银烧灼或冷冻治疗在大多数病例中能够止血，但是大的病损可能需要外科切除。

宫颈病损引起出血包括宫颈癌，良性宫颈病损，宫颈炎（很少引起出血，除非合并宫颈外翻，但可能引起血染的排出物），宫颈或内膜息肉（引起性交后出血），粘膜下肌瘤（引起月经期间出血，月经过多，或月经过频）及宫颈的尖锐湿疣。

子宫肌腺病（内膜良性入侵肌层）为一常见的疾病，只在少数病人中引起症状，且往往在生殖年岁的晚年。月经过多与月经间期出血是最常见的主诉，接着是盆腔内疼痛及尿频与里急后重感。妇科检查时，可感到子宫增大，圆形，较正常稍软，且可伴有肌瘤。手术前作 MRI 以帮助作诊断。如诊断正确，子宫切除术可解除所有病人的症状。避孕类固醇药与 GnRH 类似物并不十分有效。

40 岁的妇女，40% 有肌瘤存在，只有少数有症状者需要治疗。它们能引起任何类型的出血（参见第 240 节）。

功能性卵巢囊肿较为常见， $>50\%$ 病人有月经异常，范围从闭经到月经过多。在年轻妇女中，囊性附件肿块可自然消失。附件肿块 $>5\text{cm}$ 并持续存在 >1 月，需要外科探查以排除肿瘤。任何卵巢肿瘤可引起子宫出血，但是出血往往只存在于有内分泌活性的肿瘤（参见第 241 节）。

甲状腺功能紊乱可合并月经不正常。可造成月经过多，但更常见的是月经过少与闭经。

绝经后 任何绝经后妇女的子宫出血，必须排除妇科恶性疾病（参见第 241 节）。引起绝经后出血的最常见的良性疾病是萎缩性阴道炎、萎缩性子宫内膜、内膜息肉及内膜过度增生。萎缩性子宫内膜引起出血的原因不清楚。内膜息肉经诊断性刮宫后不必再进行治疗，但必须观察是否有复发。内膜过度增生应用孕激素治疗或作子宫切除术治疗（见下文）。

功能失调性子宫出血

(子宫功能性出血)

异常的子宫出血，不伴有肿瘤、炎症或妊娠。

功能失调性子宫出血，这个最常见的子宫异常出血是一个排除性的诊断。它最常发生于生育生命的两端， $>50\%$ 的病例存在于 >45 岁的妇女， 20% 存在于青少年。它可伴有无排卵周期($>70\%$ 的病例)或排卵周期。无排卵妇女的出血一般是由于无对抗性的雌激素刺激子宫内膜(如采用外源性雌激素，或为有正常促性腺激素水平的妇女而无排卵)，它可引起内膜过度增生。内膜是由于雌激素的刺激使其增厚，其不完全的与不规则的脱落，造成了不规则的与延长时间的出血，有时出血量很多。在排卵周期中，异常的出血一般是由于黄体期的异常。功能失调性子宫出血常见于多囊卵巢综合征的妇女。约有 20% 的内膜异位症妇女有不明机制的功能失调性子宫出血。

病史与体检不能断定是否有内膜过度增生存在。在用阴道超声检查时，测量内膜厚度能帮助确定是否有过度增生。无排卵妇女中，厚度 $\leq 4\text{mm}$ ，很少有过度增生，厚度 $>4\text{mm}$ 则可为正常或指示过度增生或癌症。 ≥ 35 岁的妇女，有多囊卵巢综合征者，及/或有长期无排卵出血病史者及肥胖妇女，应在药物治疗开始前作内膜活检，因为其发生内膜癌的危险性有所增加。应测定血色素与血红细胞计数以估计出血的长期性与严重性。

治疗

治疗随着病人的年龄、出血量的多少、内膜的病理情况与病人的意愿而有所不同。在无排卵妇女中即使发生急性大量出血事件，一般亦能用一种组合的口服避孕药每6小时1次共5~7天治疗。出血应在12~24小时内停止，但停药后2~4天，往往又出血，并常伴有痉挛性疼痛。预防复发是周期性应用组合避孕药，至少3个月。如果自然周期性月经不恢复，且不欲妊娠者，或病人对口服避孕药有禁忌，可用一种孕激素(每月用醋酸甲羟孕酮 $5\sim 10\text{mg/d}$ 口服共10~14天)。

无排卵出血的急性事件，亦可用结合型雌激素 25mg 静脉注射每4小时1次，直到出血减少。一种孕激素(醋酸甲羟孕酮 $5\sim 10\text{mg/d}$ 共10天)，应与雌激素开始应用的同时或开始应用后2~3天内应用。治疗停止后，导致撤退性出血。然后病人应用口服避孕药，至少3个周期。

如果病人对激素治疗(当随后的活检指出)无效或持续不规则出血，则有指征作刮宫术。

对无排卵出血的妇女，出血不多，且亦不欲妊娠者，可给予周期性的口服避孕药或一种孕激素。

如欲妊娠，可给予枸橼酸克罗米芬以诱发排卵。枸橼酸克罗米芬可用以治疗黄体功能不良；也可用人绒毛膜促性腺激素 $1500\sim 2500\text{IU}$ 肌注每2或3天1次，

始于排卵后第2天,及油剂孕酮 50mg/d 肌注或阴道栓剂孕酮 50mg 每日2次。

由于非典型性腺型增生过长(活检所见)的妇女,以后有发展成内膜腺癌的高危存在,则应作分段子宫扩括术及宫腔镜以排除在任何治疗开始前已同时存有癌症。可用醋酸甲羟孕酮 20~40mg/d 口服共3~6个月。如果重复内膜切片指出增生过长已消散,可用周期性醋酸甲羟孕酮(5~10mg/d 口服,每月10~14天),或如欲妊娠,则用枸橼酸克罗米芬诱发排卵。只有药物治疗无效,才作子宫切除术。对更多的良性囊腺性增生过长或腺性增生过长的妇女,一般可周期性地应用醋酸甲羟孕酮治疗,但约在3个月后应再作活体检查。

第236节 绝 经 期

由于卵巢功能减低而生理性地月经停止。

往往先是月经频率减少(月经过稀),随后是完全闭经;然而,许多妇女在月经过稀以前,出血频率更高,量更多或延长。月经周期的长短有不同。当月经已有1年未来潮,则绝经期确立(一个妇女,如果阴道没有流血 ≥ 6 个月,必须作检查)。绝经可自然,人工,或过早。

在美国,绝经自然发生于平均50~51岁。当卵巢变老时,对垂体促性腺激素的反应(卵泡刺激素与促黄体素)减少,开始时为造成卵泡期缩短(于是,月经周期缩短),较少排卵,减少孕酮分泌及周期更不规则。最后,卵泡丧失反应能力而不产生雌激素。没有了雌激素的反馈,血液中LH与FSH水平大量上升,血液中雌激素与孕酮水平显著降低。雄性素——雄烯二酮(androstenedione)减半,但睾酮只是轻度减少,因为绝经后卵巢的基质继续大量分泌(如同肾上腺那样)。雄性素在外周组织中转换成雌激素,尤其是在脂肪细胞及皮肤中,它们占绝经后妇女血中雌激素的绝大部分。在这个过渡期间,一个妇女走出生殖时期,并进入绝经前期。这称为更年期或围绝经期,许多人将其归为绝经期。

过早绝经涉及40岁以前不明原因的卵巢衰竭。其可能与吸烟、生活在高原或营养不良状况有关。人工绝经可由于卵巢切除、化疗、盆腔放射或任何损害卵巢血供的过程。

症状和体征

更年期症状的范围可从不存在到严重。继发于血管舒缩不稳定的潮红(一刹那)及出汗,影响75%的妇女。大多数有潮红 >1 年,25%~50% >5 年。妇女感到温暖或热,及可能出汗,有时很多。皮肤,特别是头与颈部,变红及温暖感。这潮红可持续30秒至5分钟,并可随之以寒冷感。潮红的血管舒缩症状与LH脉冲的开始相吻合,但不是每次LH的增高合并有潮红,这提示了下丘脑控

制的 LH 脉冲有其独立性，而与潮红无关。这独立性又由于有垂体衰竭而没有 LH 与 FSH 分泌的妇女们，仍有潮红而得以证实。

心理与情感的症状——包括乏力、易激动、失眠、思想不能集中、抑郁、记忆丧失、头痛、焦虑及神经质——可能与雌激素的丧失、年龄增长和任务改变的压力有关。反复的潮红使睡眠紊乱导致疲乏与易激动。间歇性头晕、感觉异常、心悸与心动过速可能发生。恶心、便秘、腹泻、关节痛、肌肉痛、手足冷及体重增加也属常见。

雌激素的大量减低导致下生殖道极度的改变；如阴道粘膜与外阴皮肤变薄，正常细菌菌落的改变，小阴唇，阴蒂，子宫及卵巢缩小，阴道粘膜的感染（萎缩性阴道炎）可引起粘膜外观呈草莓样，并可导致尿频、尿急、阴道干燥与尿痛。妇女们趋向于丧失盆腔肌肉的张力，与发展成尿失禁、膀胱炎与阴道炎。抱怨性欲减低者常见。

心血管疾病，包括脑卒中，在绝经期后变得更多。应考虑给雌激素替代治疗，因为服药者患心脏病的危险性减少 50%。

骨质疏松症为另一与绝经有关的危险（参见第 57 节）。危险最高的是瘦长（小骨头的）白种妇女；大量饮酒者；吸烟者；服皮质类固醇者；服左旋甲状腺素者；与惯于久坐的人。绝经后骨质丢失平均 1%~2%/年；最快的丢失发生在雌激素缺乏的头 2 年间。约 25% 的绝经后妇女有严重的骨质疏松症，不服用雌激素的妇女在她们的生命期间将有 50% 发生骨折。

诊断和治疗

绝经往往是显而易见的，在年轻的患者中，诊断是用血清 FSH 水平升高而证实。内分泌疾病，如甲状腺疾病及糖尿病，应予以排除。

与患者讨论绝经的生理原因及其有关的问题，恐惧，和与此段生命有关的紧张是重要的。当心理症状为主时，给以心理治疗和抗抑郁与温和的镇静剂是合适的。

雌激素替代治疗缓解了潮红及其他症状，并减少了骨质疏松与心脏病的危险。然而对一个有子宫的妇女，无对抗性的雌激素治疗，将增加发展到内膜癌的危险（她总是先有阴道出血，故几乎所有的病例都有手术治疗的机会——参见第 241 节）。用雌激素与孕激素联合治疗，将减少此危险，对有子宫的妇女是合适的。曾作过子宫切除术的妇女，可单独给雌激素，因为她们没有发展至内膜癌的危险。雌激素剂量的增加或减少，应按照其症状的轻重而定。有迹象表明雌激素的应用与乳腺癌有关，但不确定。大多数迹象提示，如果雌激素增加乳腺癌的危险，也只是在少数，未明确组别的妇女中。低剂量是最安全的了。医生应与病人共同讨论治疗的利弊。如果选择雌激素治疗，那么在治疗开始前应先作全身体格检查，乳房扫描及巴氏试验。不论是否应用激素治疗，定期体检与每年一次乳房扫描的监护是必要的。

口服或阴道用雌激素能逆转有症状的阴道萎缩、阴道炎、下尿道萎缩（特别是尿道及膀胱三角区）、尿频、尿痛及有时的尿失禁。

雌激素往往是连续给予。雌激素（结合型雌激素 0.3~1.25mg/d，微粒化雌二醇 0.05~2.0mg/d，硫酸雌酮哌嗪 0.625~2.5mg/d，或酯化雌激素 0.3~2.5mg/d），口服，每天1次，1个月内每天都服用，或经皮给予雌二醇 0.0375~0.1mg。剂量根据症状而加减。如病人有子宫，则在给雌激素的同时每天给予一种孕激素（如醋酸甲羟孕酮 2.5mg 或醋酸炔诺酮 2.5~5.0mg 口服）。一种结合型雌激素与甲羟孕酮组合的药片用作周期性或连续治疗可购得。

在连续治疗的第一年间，可能有不规则阴道出血，但最后出血会停止。如果在第一年的治疗期间有不规则的阴道大量出血则应作内膜活检；一年以后有继续出血也应作活检，但是在另外无症状的妇女中，活检的阳性率很低。宫颈管狭窄或坚硬，可能阻碍作内膜活检；在这种病例中，超声检查可能有帮助。如内膜厚度 $\leq 5\text{mm}$ ，则过度增生或癌的可能是低的。

另外一个方法是雌激素每天给予，而孕激素则只在周期的特殊天内给予（醋酸甲羟孕酮 5mg，每月14天，10mg/d，10~12天/月，或2.5mg于周期第1~第25天）。出血应只限于撤退性出血期间。周期性治疗的缺点是有规则的每月撤退性出血，但是如果病人在连续治疗的调整期间，不能忍受不规则的出血，那么周期性治疗可能适于她。

选择性的雌激素受体调节物可能会用作治疗潮红，保护骨骼及心脏，并且减少乳腺癌的危险。这些药物虽然说成是“雌激素之石”（estrogen-lite），如雷洛昔芬（raloxifene），在有些妇女中的作用为雌激素，而在另一些妇女中的作用却为抗雌激素（与三苯氧胺相似）。用于骨质疏松症，它们可以减少总胆固醇及抑制乳房组织的生长。由于其对其他组织（脑）的作用不明，这些药物最适宜于有乳腺癌病史的妇女或那些不能或不愿使用雌激素者。雷洛昔芬可能加重炎热。

局部用雌激素（如结合型雌激素或雌二醇霜）可用于萎缩性阴道改变与性交痛，不论患者是否口服雌激素。1罐涂药器/晚，共14天，然后半罐涂药器/晚，共1个月，随后每周2~3次，用半罐涂药器。这样将使萎缩性变化逆转，并保持一个健康的、角化的阴道上皮。雌激素很快从阴道吸收至全身，并在有子宫的妇女中可引起出血。如果这样的妇女长期使用局部用雌激素，那么应加用孕激素。很少需要注射用雌激素；手术后，在口服药能耐受前，可先敷一块经皮肤用的雌激素膏药。

雌激素治疗的禁忌证包括雌激素依赖性内膜赘瘤（只限后期）、或有乳腺增生的病史，反复发作的血栓性静脉炎或血栓栓塞，不明原因的子宫出血，与有严重肝脏疾病，或有其病史者。相对性的禁忌症包括有血栓性静脉炎病史者及不能耐受雌激素治疗者。当禁忌用雌激素时，减少潮红不适的治疗可用可乐定（clonidine）0.1mg 经皮给予或孕激素（如醋酸甲羟孕酮 10mg/d 口服，或储存型

每月150mg肌注，醋酸甲地孕酮10~20mg/d口服)。可用镇静剂-催眠药，但必须告诫病人潜在的成瘾性。

第237节 盆腔疼痛

盆腔疼痛为一常见的主诉。它起源于盆腔内或盆腔外的器官，或可继发于一种全身性疾病，有时没有原因可找到。

盆腔疼痛可由于外科急症（如卵巢囊肿扭转，宫外孕，输卵管卵巢囊肿破裂，阑尾炎，肠穿孔）。慢性盆腔疼痛（持续 ≥ 6 个月）可能需要外科手术，并使人衰弱。

诊断

将疼痛分类为周期性或非周期性可帮助断定其原因。然而，一些引起周期性疼痛的疾病偶尔也可引起非周期性的疼痛。反之，亦然。

病史 一个完整的病史——包括疼痛的类型、部位、放射区域、状态（严重程度处于稳定、增强或减弱）及其起始情况（包括渐进的或突然的）——能帮助识别其原因（表237-1）。应该询问病人是否有什么因素加重或减轻此疼痛，及疼痛是否与月经、活动、排尿、排便、性交、睡眠或进食有关。

表 237-1 盆腔疼痛的类型

症 状	引起的原因
绞窄性疼痛，常无压痛	一个阻塞的中空脏器的收缩（如肠、输尿管、胆囊、阑尾）
突然起始的，严重的，广泛的盆腔疼痛	急性丧失血供（如卵巢扭转），或一个脏器突然穿孔，接着其内容物流出而进入腹腔
经过数小时，不知不觉的疼痛开始	脏器炎症（如输卵管炎、阑尾炎）
局限性疼痛	一个卵巢或一侧输卵管或部分子宫有问题
整个腹部疼痛	腹腔的广泛炎症（如继发于血液、脓液、或肠内容物的溢出）
疼痛伴有一个触痛的肿块	卵巢囊肿，宫外孕或脓肿
疼痛伴有呕吐	急性阑尾炎，胆囊炎，或常见的输卵管炎，或肾盂肾炎（呕吐发生在早期），肠阻塞（呕吐发生在晚期）

病史应包括过去外科病史及盆腔炎症疾病的事件。应询问关于以前对此疼痛的处理及其效果，应得到详细的月经史（包括初潮年龄，周期的规律性与天数，

月经的持续日期及出血量)。应该确定此疼痛始于初潮或刚刚开始。

体检 一般的观察可能对诊断有帮助,如不良的体位及步行困难提示为肌骨骼的原因。

腹部检查是否有压痛或肿块。如找到疼痛的区域,应询问病人此疼痛是否与原来的主诉相同。

盆腔检查 检查阴道口包括用棉签取得标本作培养,以辨认引起外阴疼痛综合征的媒介(如念珠菌属),包括引起性交痛的原因——外阴阴道炎。用一指作阴道检查,顺序地检查膀胱、尿道、宫颈、各穹窿、直肠及提肛肌,以帮助区分盆腔疾病或是下腹部肌肉疼痛。当触摸阴道前壁时,如引起膀胱或尿道疼痛,则可联想到膀胱间质炎;如触摸到阴道后壁后面的提肛肌时感到疼痛,则为提肛肌痉挛。对宫颈移动时的触痛、阴道穹窿部的疼痛及附件的触痛作评估,则可帮助区分盆腔炎、内膜异位症或是粘连。

在双合诊时须评估子宫的大小、触痛及活动度。一个明显增大的,笨重的子宫提示为肌瘤;一个略为增大的,沼泽状态的,对称的子宫提示为子宫肌腺病。子宫的固定可提示粘连或内膜异位症。一般应作直肠检查及粪便隐血试验。

特殊检查 在评估盆腔疼痛病人中,实验室检查的价值有限。应作血清或尿的妊娠试验。出血病人应测定血色素与红细胞计数,以证实有无贫血。测定血沉降率或C-反应蛋白,可帮助证实炎症或感染的过程。

如果体检有困难(如病人有疼痛)或是怀疑有肿块,超声波检查可有帮助。然而不确定的超声结果,可能进一步使诊断混乱,造成附加的测试及/或不必要的外科手术。

如果病人有剧烈疼痛而诊断不明,或是在病史及体检的基础上疑及有病理情况,或如病人对药物治疗(如口服避孕药、非类固醇抗炎药)无效或效果很差,则适宜作诊断性腹腔镜检查。剖腹探查能够确认诊断及提供组织学的资料,也可能确认没有盆腔或腹腔器官的解剖异常。

治疗

可能的话,治疗应针对引起疼痛的特殊原因。然而,用非类固醇抗炎药(NSAID)作症状性治疗往往是唯一的选择。病人对一种NSAID的效果不佳或只是部分有效,可能对另一种NSAID效果良好。催眠术可帮助解除那些不应作外科手术的功能性原因引起的盆腔疼痛。

子宫骶骨神经切除术则用于那些中枢性盆腔疼痛或对药物治疗无效果的痛经病人。其长期的并发症不知。骶前神经切除术则用于那些对保守治疗无效果的中枢性盆腔疼痛、痛经、深插入性交痛或骶骨性背痛的病人。

子宫切除术则用于那些对药物或外科治疗无效果的慢性盆腔疼痛的病人。对没有已知器质性盆腔疾病的病人,必须被告知子宫切除术后可能仍有疼痛或甚至更糟。

对已不能手术的恶性疾病作神经阻滞或切断术可能有帮助,但如已转移则效果甚微。对有严重慢性疼痛综合征的妇女,经检查后原因不明者,也可施行神经阻滞术。

周期性盆腔疼痛

周期性盆腔疼痛存在于30%~50%生殖年龄的妇女;其严重程度足以影响正常活动者占10%~15%。周期性疼痛可提示有盆腔的原因,但并不是在月经周期时存在的所有疼痛都有盆腔的原因。它可能由于月经病而影响其他腹部器官,精神躯体的肌肉骨骼的疾病。

经前期综合征(PMS)可产生盆腔沉重或压力感及腰背痛,始于经前7~10天,月经来潮时消失(参见第235节)。

经间痛(由于排卵而月经中期严重疼痛)常常发生。卵泡的破裂与随后的刺激腹膜(被从破裂的卵泡中溢出的水及/或血)可引起疼痛。这种疼痛虽然有时很剧烈,但会自然消失。病人应给予监护及用NSAID。

痛经(疼痛与月经周期有关)可原发或继发(参见第235节)。大多数妇女在她们一生中的某个时期能体验到这种原发性痛经。原发性疼痛为痉挛性或尖锐性,并持续于月经期的最初几天。它可放射至背部、大腿或盆腔深部。偶尔有恶心、呕吐。继发性痛经可由于内膜异位,或宫颈狭窄,或如伴有月经量多则为肌瘤、肌腺瘤或大的内膜息肉。用促性腺激素-释放激素促效药去抑制与经前期综合征合并的继发性痛经,可帮助诊断,但是如长期应用(>6个月)需要谨慎并同时给予外源性雌激素。附加应用抗抑郁药则是通过周围神经阻滞及中枢性刺激而解除疼痛。

内膜异位能够引起轻度至重度的疼痛,大概是由于刺激腹膜表面上的疼痛纤维(参见第239节)。在其早期,内膜异位引起的周期性疼痛始于月经前数天,并持续于最初几天。然而此病成为慢性时,疼痛常常存在于不同时期,且与月经无关。

非周期性盆腔疼痛

来源于盆腔 突然发作的剧烈的盆腔疼痛,伴有一盆腔肿块则提示有一严峻的,潜在的病变。一个嵌顿性子宫可在妊娠早期引起急性盆腔疼痛,且往往伴有子宫后倾与盆腔粘连。子宫肌瘤的急性长大或变性,也可引起急性疼痛。

宫外孕表现为急性盆腔痛、月经不规则和一个附件肿块(参见第252节)。

卵巢囊肿与肿块往往无症状,但可引起压迫感、疼痛或沉重感。突然尖锐的疼痛可能提示囊肿破裂、附件扭转或出血。囊肿出血或内容物渗漏入盆腔是很常见的,并产生剧烈的疼痛。皮样囊肿的破裂,可引起严重的化学性腹膜炎。对卵巢囊肿扭转来说,如果看上去能够成活的话,则可将其反扭转而松解。如果长期

扭转而有一栓塞的卵巢静脉则需要切除此卵巢，以防止随后的血栓栓塞。

急性盆腔炎性疾病（输卵管炎、内膜炎）往往为双侧性，伴有剧烈的下腹痛及移动宫颈时有触痛。发热、白细胞增多及一种粘液脓性宫颈排出物，往往伴随腹痛。恶心与呕吐不常见。输卵管-卵巢脓肿为一晚期并发症，破裂时可暂时减轻疼痛，但随之而来的是突然的、强烈的、不松懈的疼痛及恶化，并需要手术干预。

盆腔充血综合征的疼痛发生于月经前 7~10 天。当妇女坐位或站着时，疼痛加剧，而躺下时则缓解。这认为是由于血管充血或盆腔静脉曲张所致。它常常伴有腰背痛、腿痛、性交痛及不常见的疲乏、情绪不稳定、头痛及与 PMS 症状相似的腹部肿胀。在检查时，子宫往往有触痛，且检查时的疼痛与性交时的疼痛相同。疼痛往往对 NSAID 有效。

子宫后倾为盆腔疼痛不常见的原因。症状包括盆腔压迫感及腰背痛，试用子宫托有效，则预测对外科手术的效果良好。可以施行阴道子宫切除术或子宫悬吊术，但要看病人是否有要孩子的欲望。

以前外科手术或盆腔感染所造成的粘连可引起疼痛。必须告诫病人，去除粘连（粘连分解术）后可能使疼痛加重及即使手术有益，粘连可再发生及引起进一步的疼痛。

深插入性交痛（参见第 243 节）而无体内的异常是常见的。指导配偶在性交时减少插入的深度可提供缓解。

盆腔恶性疾病为盆腔疼痛不常见原因（参见第 241 节）。

外阴痛常为无明显原因的疼痛。会阴切开术的瘢痕可引起。必须排除前庭炎及考虑精神性原因。

来源于盆腔外 疼痛可以从盆腔外器官向盆腔内涉及。

盆腔疼痛能归咎于消化道问题的达 60% 的病例。因为肠与盆腔器官共享内脏神经支配。消化道起源的下腹疼痛常与盆腔起源的疼痛混淆。盆腔感染的腹膜炎很难与阑尾炎区分。

疼痛与进食或排便有关提示为消化道疾病。便秘与腹泻交替，排便后疼痛减轻，进食后急于排便，或紧张时疼痛加剧提示应激性肠综合征或痉挛性结肠。性交痛可能与应激性肠综合征有关。大便硬，次数少，排便时或排便后有疼痛，直肠充满感或有不完全排空的感觉提示慢性便秘。反复的左下腹区疼痛，伴有发烧，特别是妇女 >40 岁，提示憩室炎。由于直肠的触痛和肠癌而认为是肠炎是不常见的，但应排除之。外科急诊，如阑尾炎，往往表现为更急性一些，但应考虑到。

如果疼痛并不进展，那么在开始治疗前，进一步的找寻原因是需要的。在疼痛发生时，超声检查可能发现胆囊结石或输尿管结石。在有选择的病人中，适宜作乙状结肠镜、大肠镜或钡剂灌肠检查。

尿路问题的典型症状包括尿频，尿痛，烧灼感，发热，寒战，血尿及绞窄性输尿管疼痛。有时唯一可找到的症状是在耻骨上或膀胱三角区有触痛。尿液分析、膀胱尿道镜与尿动力检查可帮助诊断。性交后排尿困难提示尿道综合征（尿痛，尿频而无菌尿），伴有或不伴有慢性尿道炎。此综合征可能需要作尿道扩张术。只要有一次症状减轻，此妇女应在每次性交后常规地排尿，以减少复发的危险。

疼痛向下放射至腿部或移动时加重，提示为肌骨骼问题。不良体位、异常步态、脊柱侧凸、单侧站立、明显的腰椎前凸、二腿不等长度以及以前手术诊断为一个正常盆腔或有腰背部外伤史，则提示为肌骨骼的原因。

症状性的盆腔松弛（膀胱膨出、直肠膨出或子宫脱垂）或盆腔肿瘤可引起压迫症状，盆腔沉重感，或有器官脱出阴道的感觉。

背痛，一个常见的主诉，更常见于不良的体位、缺乏锻炼、创伤或骨骼疾病（如骨质疏松症、椎间盘破裂、骨关节炎、骨肿瘤），甚于妇科疾病。

耻骨联合分离引起盆腔疼痛是一个稀少的原因，最常见于妊娠后。移动时耻骨处疼痛的病史与作腹部或盆腔检查时，耻骨联合处有压痛则诊断成立。病人的处理为盆腔休息，如果不哺乳则用 NSAID。此病可能需要 6 个月才能消失。

腹壁触发点可引起盆腔疼痛，并可用腹部检查腹直肌的侧缘来辨认。可用局部麻醉药（ $\leq 10\text{ml}$ bupivacaine 0.25%）注射于触发点，使疼痛完全消失。如果没有直接注射到触发点，则效果可能较差，但仍能减轻疼痛，松弛肌肉痉挛，及触摸腹直肌时疼痛减轻。物理治疗、NSAID、肌肉松弛剂和热敷是有用的辅助方法。

需要实验室检查以排除疼痛的器质性原因。有慢性疼痛的病人，其病症常常表现为心理上的障碍（参见第 186 节）。情绪上的问题可表现为体格上的主诉。病人常常有许多主诉，但这些都没有器质上的原因可验证。推荐患者进行心理咨询。

童年与成年时期，物理的或性的滥用受害者，可有慢性盆腔疼痛。这些病人在其他心理或精神障碍中也是高危的。安排咨询和进行心理治疗可能有帮助。

第 238 节 妇科炎症与感染

下生殖道疾病

感染及其他炎症疾病影响到阴道粘膜和有时涉及外阴，并常常产生阴道排泄

物。

当试图断定阴道或外阴症状的病因时，必须考虑到年龄。

在新生儿中，一种无菌的粘液性的外阴阴道排泄物可继发于出生前其母传递给她雌激素的结果，娩出后 2 周，排泄物减退。由于雌激素的撤退，可造成少量出血。

在儿童中，外阴炎最常见的是大肠杆菌的感染；链球菌、葡萄球菌和念珠菌属则为较少的原因。偶尔，有蛲虫引起感染。如在培养中找到淋病奈瑟球菌，则性滥用确认。泡沫水浴或肥皂中的化学物品可引起刺激症状。如有排泄物，尤其是带血的，必须排除是否有异物。不良的卫生习惯与手指触摸，常见于 2~3 岁的女孩，导致感染。当一个儿童到达初潮时，正常的生理性排泄物可出现或增加，这是因为增加了雌激素的生成。

生殖年龄的妇女中，一种正常的生理性排泄物可误为感染。这种排泄物一般为乳白色或粘液样，来自宫颈或阴道，是一种上皮的漏出物。乳酸杆菌与棒状杆菌往往存在。阴道内乳酸杆菌的移居则保持阴道内酸碱度正常（3.8~4.2），防止细菌与酵母样菌过度生长。月经血、某些感染物或精液常使阴道 pH 呈碱性。

卫生喷射剂或香水、月经垫、洗衣皂、漂白剂、织物柔软剂、织物染料、合成纤维、浴水添加剂及卫生用纸可引起外阴过敏。紧身的、无气孔的内衣或不良的卫生习惯可助长真菌和细菌的生长。偶尔对杀精子剂、阴道滑润剂或霜、或乳胶阴茎套或隔膜敏感而可引起刺激，以致与感染混淆。同时，频繁的用刺激药（如聚维酮碘）冲洗，可造成阴道病原菌的过度生长，导致感染。

在生殖年龄中，外阴炎往往是继发于阴道感染，而在初潮前与绝经后，外阴炎常常是单独存在。阴道炎的鉴别诊断包括上皮的病症、肿瘤及过敏性外阴炎或皮炎。

绝经后（自然发生或由于卵巢切除，盆腔放射治疗或化疗），雌激素的缺乏导致阴道粘膜变薄。结果是阴道粘膜对创伤或感染更易受到伤害。偶尔，变薄导致疼痛而无感染（萎缩性阴道炎——见表 238-1）。排泄物少并为碱性。无糖尿病的绝经后妇女很少有念珠菌病感染，除非她们是用激素替代治疗。然而念珠菌属 *-glabrata* 的感染在服用激素替代治疗或三苯氧胺的妇女中为常见。细菌性阴道病较少见，除非是不能起床的妇女。异物，如遗忘了的子宫托也能引起排泄物。

诊断

应取得一个完整的病史（包括症状及排泄物的颜色、粘稠度、气味及持续的时间）及作一个完整的体格检查。应询问病人，排泄物是否与月经有关；是否为复发；对以前治疗的效果如何；是否有瘙痒、烧灼感、疼痛，或有一个病损；及什么是她最感烦恼的。应包括性生活史（用什么避孕方法，性传播疾病的病史），以及关于尿道排泄物、外阴痒、性交后刺激与阴道感染及关于其性伴侣阴茎的病

损与炎症的治疗。她用什么卫生用品,最近有否改换洗涤剂,以及家中是否还有人患与此有关的生殖器瘙痒。

表 238-1 阴道炎的类型

病症	症状与体征	pH	气味试验	显微镜所见	培养	鉴别诊断
萎缩性阴道炎	少量排出物,阴道干燥与变薄,性交痛	>6	-	多形核细胞稍增加;杆菌消失;球菌与大肠杆菌增加;基底旁细胞	-	-
细菌性阴道病	恶臭排出物,常有痒与刺激症状,无性交痛	>4.5	+	线索细胞;杆菌消失;球菌增加	不必常规作	滴虫性阴道炎
念珠菌性阴道炎	厚,白色排泄物,痒,伴有或不伴有外阴瘙痒,烧灼感,刺激症状,或性交痛	4~4.5	-	酵母菌芽孢,假菌丝,或菌丝体	如显微镜检查阴性,而症状持续,则须培养	接触性刺激或过敏性外阴炎,化学性刺激,外阴痛
滴虫性阴道炎	大量恶臭排出物;尿痛;性交痛;红斑	5.0~6.0	+	活动的,有鞭毛的原虫,多形核细胞增加	如显微镜检查阴性,则作培养	细菌性阴道病,脓性或脱屑的炎性阴道炎,阴道炎伴有继发感染,腐蚀性的扁平苔藓

一般体检后,应作盆腔检查,始自外阴。红,肿,皮肤擦伤及异常病损,则需要作进一步的评估。可疑的外阴病损应作活检。由于甲苯胺蓝(toluidine blue)试验(帮助选择活检的部位)有高假阴性与假阳性率,故大多已被阴道镜在侵袭处作活检所代替。医生应触摸增大的淋巴结,溃疡处作病毒培养,并注意尿道或巴氏腺口有无任何排泄物。

儿童应核查有无异物及蛲虫,如有排泄物存在,可从阴唇系带处取得标本作培养。

治疗

青春期前女孩应指导关于会阴部的卫生(如大、小便后,自前向后擦拭)。儿童的蛲虫感染治疗参见第 265 节。儿童如有阴唇粘连(稀少)可用阴道雌激素

霜剂，每天涂抹一次，共 7~14 天，往往阴唇解开。异物应取出，需要时可用麻醉。

生理性排泄物是烦人的，因为污染了衣着并有潮湿的感觉。除非是有瘙痒，刺激症状或恶臭只要给以解释，使其放心，不必治疗。偶尔用温水冲洗，可减少分泌物与排泄物，得以宽慰。经常冲洗不应鼓励，因为这可引起盆腔炎症疾病。丙烯酸（propionic acid）凝胶也可解除症状。

急性外阴炎的原因必须去除；应采取减少刺激的措施（如穿宽松、有吸收性的棉织衣以利于空气流动，保持外阴清洁）。肥皂应避免。间歇性地用冰袋或温水坐浴，用或不用小苏打（baking soda），可减少疼痛与瘙痒。如无感染，有指征局部用皮质类固醇以减轻痒感。口服抗组胺药，可减少痒感及引起昏睡感，帮助病人睡眠。2%利多卡因（xylocaine）胶冻提供麻醉与解除痒感。

有萎缩性阴道炎的绝经后病人，可用雌激素治疗。结合型雌激素 0.625mg，微粒化雌二醇 1mg，或酯化雌激素 0.625mg，每天 1 次，使萎缩反转。有子宫的妇女，应给醋酸甲孕酮、醋酸甲地孕酮或微粒化孕酮加雌激素以预防内膜过度增生。不愿口服雌激素的病人或需要加用其他治疗者，可用阴道霜 1g/d，或隔天 1 次，共 1 个月，然后减至每周 2 次。

不良卫生状况可引起慢性外阴炎症。尿失禁或不能起床者将随着清洁护理改善而得到改善。慢性皮肤病症，如牛皮癣与花斑癣可影响外阴，并应给以适当的治疗。

外阴阴道感染

外阴阴道感染主要侵袭阴道粘膜，其次为外阴。通常的阴道感染在下文及表 238-1 中讨论。引起阴道感染较少的细菌包括，如淋球菌，沙眼衣原体，人类支原体，链球菌，大肠杆菌和葡萄球菌；异物；一些病毒（如单纯疱疹）；瘻管；放射治疗；与生殖道肿瘤。一种水样排泄物，特别是如带血性的，提示为恶性疾病。其他非感染性出血的原因包括宫颈息肉（性交后）及阴道萎缩（绝经后是典型的）。

细菌性阴道病

细菌性阴道病代表了所有外阴阴道感染的 60%。厌氧菌病原体（类杆菌种，消化链球菌属，阴道加得诺菌，*G. mobiluncus*）增加了 10~100 倍。产生这种感染的危险因素包括性传播疾病的存在，多个性伴侣及使用宫内节育器（IUD）。

症状、体征和诊断

最常见的主诉为恶臭的排出物，往往有痒及刺激症状。当排泄物呈更碱性时——性交及月经后，其胺（鱼腥）气常常更强。红与肿则不常见。

在作盆腔检查时可作出诊断。临床医生用水-滑润的窥阴器视察阴道，测酸碱度，并用棉棒取得标本。灰白色的，均匀的排泄物及 $\text{pH} > 4.5$ 则是初步线索。准备二瓶稀释液：将标本分涂在二块玻片上，一块用 0.9% 氯化钠稀释，另一块用 10% 氢氧化钾稀释；后者检测鱼腥气（气味试验）；前者作显微镜检。线索细胞（细菌粘附于上皮细胞，致使细胞周围模糊）的存在提示为细菌性阴道病。4 个标准（灰白色排泄物， $\text{pH} > 4.5$ ，鱼腥气及线索细胞）中有 3 个存在，则诊断成立。在用盐水稀释的玻片中有白细胞则提示伴有感染，如淋菌或衣原体感染，并应作培养。不必常规作培养，因为 50% ~ 60% 的妇女正常携带阴道加德诺菌，且无症状。

治疗

口服甲硝唑 250mg 每日 3 次或 500mg 每日 2 次共 7 天有效，此作为标准疗法已有数年了。然而，0.75% 甲硝唑阴道胶冻，每天用 1 次，共 5 天，或 2% 氯洁霉素阴道霜，每天 1 次，共 7 天，对全身副作用较少，同样有效。用氯洁霉素霜的妇女，不能用乳胶产品（阴茎套或隔膜）避孕，因为此药使乳胶变弱，可能增加妊娠的可能性。疾病控制与预防中心不推荐治疗其性伴侣。

虽然细菌性阴道病常常认为是一个无关紧要的感染，但是它逐渐增多地伴随着盆腔炎性疾病、流产后子宫内膜炎、子宫切除后阴道翻边的感染、绒毛膜羊膜炎、产后子宫内膜炎、胎膜早破、早期发动分娩及早产。手术前预防则减少流产后子宫内膜炎的发病率。妊娠期治疗未能证明可改善妊娠的结果。

念珠菌性阴道炎

真菌或酵母菌感染占阴道感染的 30% ~ 35%；绝大多数是由于白色念珠菌。酵母菌移居于未怀孕妇女占 15% ~ 20%，怀孕妇女为 20% ~ 40%，念珠菌感染在糖尿病、用宫内节育器的妇女、最近用抗生素者（如用四环素治疗痤疮）、常规用类固醇者及免疫缺陷者中更常见。

症状、体征和诊断

典型的症状包括阴道痒感，有或无外阴搔痒，烧灼感或刺激症状（性交后可更糟）及稠厚、白色（干酪样）阴道排泄物粘附于阴道壁。月经前一周，症状加重。红斑、水肿及脱屑则常见。 $\text{pH} < 4.5$ 及酵母芽孢、假菌丝或菌丝体在湿涂片上见到，特别是用氢氧化钾稀释的。不必常规作培养。当局部治疗时，症状持续或加重则应考虑到局部抗真菌药的过敏性。

治疗

局部或口服药为高度有效（表 238-2）。新的，单独剂量的方案增加了认同。双氯苯咪唑、克霉唑在药房有售。多次感染需要用口服药物长时期进行抑制（氟康唑或酮哌恶咪唑）。

表 238-2 治疗念珠菌性阴道炎的药物

类 型	药 物	剂 量
局部或 阴道	布康唑 (butoconazole)	2%霜 5g/d 共 3 天
	克霉唑 (clotrimazole)	1%霜 5g/d 共 7~14 天 阴道片 100mg1 次/d 共 7 天, 或 bid 共 3 天, 或 500mg1 次
	双氯苯咪唑 (miconazole)	2%霜 5g/d 共 7 天 阴道栓 100mg1 次/d 共 7 天, 200mg1 次/d 共 3 天, 或 1200mg1 次
	制霉菌素 (nystatin)	阴道片 100 000u/d 共 14 天
	特罗康唑 (terconazole)	0.4%霜 5g/d 共 7 天, 或 0.8%霜 5g/d 共 3 天 阴道栓 80mg1 次/d 共 3 天
	Tioconazole	2%霜 5g1 次/d 共 3 天, 或 6.5%霜 5g1 次
口服	氟康唑 (fluconazole)	150mg 单剂量 1 次
	伊曲康唑 (itraconazole)	200mg bid 共一天, 或 1 次/d 共 3 天
	酮派恶咪唑 (ketoconazole)	400mg bid 共 5 天

滴虫性阴道炎

由阴道滴虫引起的阴道炎, 是一种性传播疾病, 约占阴道感染的 5%~10%。窝藏此机体的妇女, 约有 50% 是无症状的。最常见的症状是大量的阴道排泄物 (可为泡沫状, 黄绿色与碱性), 尿痛, 性交痛。阴道壁有红斑, 往往在月经后症状出现。排泄物可能有鱼腥气, 因为同时存在着厌氧机体。急性感染时可使宫颈与阴道外观呈草莓样斑点。在湿的玻璃片上见到活动的、有鞭毛的原虫。

治疗

可用甲硝唑 500mg 每日 2 次共 7 天, 或单次剂量 2mg 口服, 不良反应包括恶心与口中有金属味; 严重的恶心伴呕吐则更常见于单次剂量者。病人的性伴侣也应治疗。

单纯疱疹生殖器溃疡

单纯疱疹病毒 (HSV) 引起生殖器溃疡, 并须与梅毒及软下疳相鉴别 (参见第 164 节)。大多数 HSV 生殖器感染是由于 2 型。最常导致感染的原因是与散发此病毒的人有亲密的接触。潜伏期是 5~7 天, 以后有小泡出现。在初次感染时, HSV 沿着周围神经上升至骶丛, 并在那里永久居留。初次感染往往伴有不舒服,

局部淋巴结肿大及发热，并于1周后退去。病损极度疼痛，并在21天左右愈合。反复的感染则趋向于较缓和及局限性，并在发病前该局部处有麻木或刺痛的前驱症状。从反复发作的病损处有病毒散发，历时4天，并约10天后病损愈合。

治疗

抗病毒治疗缩短病毒散发1天。对初次感染的传统治疗是阿昔洛韦 (acyclovir) 200mg 口服每天5次。复发治疗则用200mg 每天5次，400mg 每天3次，或800mg 每天2次。新的口服抗病毒药治疗复发感染者包括泛昔洛韦 (famciclovir) 125mg 每天2次共5天，及万乃洛韦 (valaciclovir) 500mg 每天2次共5天。1年内约有70%的妇女有复发。对多次复发的妇女应考虑用阿昔洛韦长期抑制400mg 每天2次共1年（以后停药及估计复发率）。

人乳头状病毒生殖器疣

（参见第164节生殖器疣）

生殖器疣是最常见的病毒性性传播疾病。据报道，20~34岁的妇女中，人乳头状病毒 (HPV) 占6%。HPV亚型主要感染外阴上皮包括6及11型。16, 18, 31, 33, 35, 39, 41, 42, 43, 44, 51, 52与56型则较少见于外阴疾病，但与宫颈发育异常及侵入性宫颈癌有关，它们扮演着一个致病原的角色。患有HPV的许多病人也有其他性传播感染。

治疗

疣的治疗依赖于其部位及其生长的范围。自己局部用药包括5% imiquimod 每周3次，共16周（复发者可重复治疗，即再加16周）及0.5% podofilox 每天2次共3天，随后停止治疗4天（此顺序疗法可重复3次以上）。75%~90% 三氯醋酸可由保健医生涂搽，每周1次。如果涂搽6次后，无明显的消散，则作冷冻、电灼或激光治疗。这些选择需要麻醉。如果消散延迟应作活检。应该取得一张巴氏涂片以排除宫颈发育异常。65%的病人有疣的复发。

上生殖道感染

宫颈被认为是下与上生殖道间的分界。上生殖道感染主要侵袭宫颈、子宫或输卵管；严重感染可侵袭一侧或双侧卵巢。

盆腔炎性疾病

女性的上生殖道感染包括子宫内膜炎（宫腔感染）、输卵管炎（输卵管感染）、粘液肿性宫颈炎（宫颈感染）与卵巢炎（卵巢感染）。

盆腔炎性疾病是引起妇科发病的主要原因之一，如不孕、宫外孕及慢性盆腔疼痛。诊断与处理必须迅速以免造成上述的结果。

盆腔炎常发生于<35岁的妇女。在初潮前、绝经后或妊娠期间很少发生。急性盆腔炎的危险因素包括多个性伴侣，以前有过盆腔炎，使用宫内节育器，患有细菌性阴道病或性传播疾病，未产妇及最近作过子宫的手术（如流产）。口服避孕药则减少发生急性盆腔炎的危险。

急性盆腔炎的结果来自性交、器械操作、流产或分娩时微生物的传播。感染往往是多因素的，包括需氧与厌氧菌机体。

淋球菌是最常见的急性盆腔炎的原因。淋球菌也能引起败血症、游走性多关节炎、心内膜炎、肛门感染与尿道炎，后者在妇女中可能无症状。男性传给女性比女性传给男性更多见。年轻、非白种民族、低社会经济地位者及多个或新的性伴侣为危险因素。

沙眼衣原体有15个血清型，它们引起一系列的感染，从前庭大腺感染到结膜炎与口咽感染。沙眼衣原体感染了5%的非孕妇女。衣原体感染的妇女中有半数无症状，且其宫颈显示正常。危险因素与淋球菌相似。由沙眼衣原体引起的最常见的临床感染是宫颈炎。淋球菌与沙眼衣原体产生相似的体征。

症状和体征

病人有下腹痛、发热、阴道排泄物、及/或异常子宫出血。症状往往发生于月经期或月经后。腹膜刺激产生明显的腹痛，有或无反跳痛（腹部应轻轻按摩以防脓肿破裂）。

宫颈炎 宫颈显示红色及易出血（当用刮板或棉棒触之）。粘液脓性排泄物为黄绿色及每个油镜视野下>10个多型核白细胞（用革兰氏染色）

急性输卵管炎 起始往往在月经后不久。下腹疼痛，并逐渐加重，有肌卫，反跳痛及移动宫颈痛。往往是双侧性的。严重感染时有恶心与呕吐。在早期，急性腹部症状往往缺如。除非发展至腹膜炎合并麻痹性肠梗阻，肠蠕动声仍存在。发热、白细胞增加及有粘液脓性宫颈排泄物常见；不规则出血与细菌性阴道病常常伴随盆腔感染。

由淋球菌引起的盆腔感染比沙眼衣原体引起的更为急性与典型。起病快，并在月经开始后短时间内发展至盆腔疼痛。虽然疼痛往往局限于一侧，但可能两侧输卵管都感染。感染产生散发的渗出液，导致凝结、粘连与输卵管阻塞。腹膜炎可能发生，引起上腹部疼痛与粘连。

沙眼衣原体产生的症状常常看上去轻微，但从长远来讲，它比淋球菌能造成更多的损伤。在急性疾病的临床症状出现前，衣原体机体存留于输卵管粘膜内已有数月。

慢性输卵管炎 未处理或处理不彻底的急性感染导致慢性输卵管炎，伴以输卵管瘢痕及可能有粘连形成。长远的结果是慢性盆腔疼痛、月经不规则和不孕。

并发症

患输卵管的妇女中,约15%发展成输卵管-卵巢脓肿。可伴有急性或慢性感染,并可能需要住院。脓肿破裂为一外科急症,它从剧烈的下腹痛快速地进展至恶心、呕吐、全腹膜炎及败血性休克。输卵管脓肿也可存在,其中一侧或双侧输卵管内充满了脓液。这液体可能无菌,但其中有大量的白细胞。如果治疗晚或不彻底则将发展成输卵管积水(伞端阻塞,输卵管被非脓性液体膨胀)。接着发生的是粘膜毁坏,导致不孕。输卵管积水一般无症状,但可引起盆腔压迫感、慢性盆腔疼痛或性交痛。

Fitz-Hugh-Curtis 综合征可能是淋球菌或沙眼衣原体输卵管炎的一个并发症。其特征是腹部右上区域疼痛,合并急性输卵管炎,提示肝周围炎。可能会疑及急性胆囊炎,但盆腔炎的症状与体征已存在或很快出现。

诊断

主要的临床标准为下腹触痛、单侧或双侧附件触痛及移动宫颈时疼痛。次要标准包括口腔体温 $>38.3^{\circ}\text{C}$ 、异常的宫颈或阴道排泄物,血沉降率升高,C-反应蛋白升高,及由淋球菌或沙眼衣原体引起的宫颈感染的实验室报告;血沉降率与C-反应蛋白在许多病症中都有升高,故不是盆腔炎所特有的。必须所有的3个主要标准及至少一个次要标准存在,才能诊断盆腔炎。白细胞增多是典型的。当一个病人由于触痛或疼痛不能满意地得到检查,或可能有一个盆腔肿块存在,或给予抗生素后48~72小时仍然无效,则可作盆腔超声检查。如果诊断不明确,或如果给予药物治疗后病人并不很快改善,则应作腹腔镜检查。

所有病人应作宫颈培养,或用脱氧核糖核酸探针探测淋球菌或沙眼衣原体抗原,全血检查包括白细胞分类及妊娠试验。由淋球菌引起的宫颈炎也能用革兰氏染色来诊断,即显示细胞内有革兰氏阴性双球菌。内膜活检及同时作需氧及厌氧培养可帮助诊断。鉴别诊断包括宫外孕、急性阑尾炎、内膜异位症、症状性卵巢破裂、卵巢肿瘤及子宫肌瘤。

治疗

治疗的目的包括感染完全消散与防止不孕与宫外孕。要达到这个结果,立即给予强有力的抗生素治疗必须在培养结果得到后尽快开始(表238-3)。病人须住院治疗的传统性指征为未产妇或低产者,病情严重者(如值得注意的高热、白细胞增多及疼痛),怀疑妊娠者,盆腔检查时触及肿块;在这些病例中,应继续静脉给抗生素直到病人无发热后24小时。在超声引导下,可经皮肤或经阴道作输卵管-卵巢脓肿引流术。

对淋球菌引起的无并发症的感染,可选择的方案包括头孢曲松125mg肌注,头孢克肟400mg口服,或环丙氟哌酸500mg口服。因为沙眼衣原体常伴有淋球菌,故红霉素100mg口服每天2次共7天,也可应用。阿齐红霉素1g口服单次剂量或氧氟沙星300mg每天2次共7天,则同样有效。治疗结束后,不必重复测试沙眼衣原体。感染病人的伴侣也须治疗。

表 238-3 盆腔炎症性疾病的治疗方案

住院病人		门诊病人	
头孢噻吩	2g IVq6h +	头孢西丁	2g IM +
强力霉素	100mg po 或 IV q12h*	羟苯磺胺	1g po (单剂量) +
头孢替坦	2g IVq12h +	强力霉素	100mg po 共 14 天
强力霉素	100mg po 或 IV q12h*	头孢曲松	250mg IM +
氯洁霉素	900mg IV q8h +	强力霉素	100mg po q12h 共 14 天
庆大霉素	2mg/kg (首次剂量) IV 或 IM 继之以 1.5mg/kg q8h ⁺	氧氟沙星	400mg po q12h 共 14 天 +
		甲硝唑	500mg po q12h 共 14 天
		氧氟沙星	400mg po q12h 共 14 天 +
		氯洁霉素	450mg po qid

* 此方案在病人显示实质性的临床改善后至少再给予 48 小时；然后给予强力霉素 100mg 口服每 12 小时 1 次，治疗 14 天。

⁺ 此方案在病人显示实质性的临床改善后至少再给予 48 小时；然后给予强力霉素 100mg 口服每 12 小时 1 次或氯洁霉素 450mg 口服每天 4 次治疗 14 天。

第 239 节 子宫内膜异位症

一种非恶性病症，其功能性的子宫内膜组织存在于子宫腔以外。

内膜异位症往往局限于腹腔器官的腹膜或浆膜面，常见于卵巢、阔韧带后叶、子宫直肠窝后方及子宫骶骨韧带处。少见的部位包括小肠、大肠、输卵管、膀胱、阴道、外科手术瘢痕、胸膜及心包膜的浆膜面。

病因学和流行病学

最广泛被接受的假设是内膜细胞从子宫腔内输送出，而后移植于异常部位。月经组织经过输卵管倒流，可造成腹腔内的内膜异位。淋巴与循环系统可将内膜细胞运送至远处（如胸膜腔）。另一假设是体腔上皮转化成内膜样腺体（即体腔上皮的化生）。

子宫内膜异位症的发病率在内膜异位症妇女的一级亲属中（6%）较一般人群中为高，提示了遗传可能是一个因素。其发病率在延迟生育的妇女中，亚洲血

系人中,或苗勒管有异常的妇女中亦较高。

报道的发病率有所不同,但在25~44岁行经活跃的妇女,常为10%~15%。它也存在与十多岁的女孩中。估计25%~50%的不孕妇女有内膜异位症。在有严重的内膜异位症与盆腔解剖变形的病人中,不孕的发病率是高的,因为输卵管排卵与运输的机制被削弱了。然而,有些只有极少内膜异位及正常盆腔解剖的妇女也不孕。在这些病人中,黄体期功能失调,未破裂的卵泡黄素化综合征(被捕卵子),腹膜巨噬细胞活力增加或不接纳卵子内膜发病率的增高,可能是她们受孕减少的原因。

症状和体征

临床表现为盆腔疼痛,盆腔肿块,月经改变与不孕。有些有广泛内膜异位的妇女无症状,而有些仅有极少病损者却有不能忍受的疼痛。可能有性交痛及月经前或月经时盆腔中线处疼痛,特别是经过数年无痛月经后才开始。这种痛经是一个重要的诊断线索。在大肠或膀胱上的病损可引起排便时疼痛,腹部肿胀,月经时直肠出血或排尿时有耻骨上疼痛。卵巢或附件结构上的内膜移植物可形成内膜瘤(囊性肿块>2~3cm)或附件粘连,造成盆腔肿块。偶尔,内膜瘤的破裂或泄漏产生急性腹痛。盆腔检查可正常,或很少情况时,可在外阴、宫颈、阴道内、脐孔或外科手术瘢痕处看到病损。可能查到一个后倾并固定的子宫,增大的卵巢或子宫骶骨韧带结节感。

诊断

诊断是在症状与体征的基础上作出怀疑,但是只有看到病损才能成立;一般是用盆腔镜作活检时作出诊断。诊断亦可在作剖腹探查、乙状结肠镜或膀胱镜时作活检而作出。显微镜下,内膜移植物包含与子宫内膜相同的腺体与基质(大多数移植物在月经时能出血)。根据定义,诊断内膜异位必须腺体与基质都存在。这些组织含有雌激素与孕酮的受体,以使它们在月经周期中,对激素水平的变化作出反应而生长与分化。于是移植物肉眼所见(如透明,红,棕,黑),并大小有变化。从腹膜移植物处的出血被认为是感染的起始,随着是造成纤维素沉积、粘连形成及最后结疤。后者使腹膜表面与正常盆腔解剖变形。其他诊断方法(如超声,钡剂灌肠,静脉尿路造影,CT, MRI)对表明疾病的范围与跟踪其病程可能有用,但并不能作出适当的诊断。内膜异位症的研究性血清标记物(如血清癌抗原125及抗内膜抗体水平)可能帮助医生监测此病,但这些方法需要进一步的精益求精。不孕的研究可能需要(参见第245节)。

此病症的分期可帮助医生系统地提出一个治疗计划与评估疗法的效果。美国生殖医学学会的修正分期标准是根据移植物的部位、内膜异位存在于表面或深部及粘连为薄层或稠密而定。内膜异位可分为Ⅰ期(极少),Ⅱ期(轻度),Ⅲ期(中度)或Ⅳ期(重度——表239-1)。另一分类系统主要是基于盆腔疼痛。然而在对内膜异位症的评估中,观察者与其他观察者之间亦有分歧。现今正在找寻一个更为有用的分期方法。

表 239-1 内膜异位的分期

期	疾病的程度	描 述
I	极轻	少许表面种植物
II	轻度	较多, 稍深些的种植物
III	中度	许多深的种植物, 一侧或双侧卵巢有小的内膜瘤及少许薄层粘连
IV	重度	许多深的种植物, 一侧或双侧卵巢有大的内膜瘤及许多稠密的粘连, 有时直肠粘连于子宫背部

治疗

治疗必须根据病人的年龄、症状、妊娠的意愿及疾病的范围而给以个体化。选择包括药物抑制卵巢功能以阻止内膜移植物的生长与活性, 或保守性的外科切除尽可能多的内膜组织, 或上述二种疗法的组合, 或腹部全子宫切除, 往往同时作双侧输卵管卵巢切除术。

抑制卵巢功能与内膜组织生长的药物列于表239-2。常用的是连续口服避孕

表 239-2 内膜异位症的药物治疗

种 类	药 物	剂 量	不良反应
组合雌/孕素 口服避孕 药	乙炔雌二醇 35~50 μ g 加--孕素	1片/共4~6月	腹部肿胀, 乳房触痛, 食欲增加, 水肿, 恶心, 撤退性出血, 深静脉栓塞
孕激素	醋酸 甲羟孕酮	20~30mg/d po 共6个月, 随后100mg IM q2wk 共2个月, 然后200mg IM 每月1次 共4个月	撤退性出血, 情绪不稳定, 抑郁, 萎缩性阴道炎
男性激素	炔睾醇	400~800mg/d po 共4~6个月	体重增加, 痤疮, 语音减低, 多毛, 发热, 萎缩性阴道炎, 水肿, 肌肉痉挛, 突破性出血, 乳房缩小, 情绪不稳定, 肝功能失调, 腕管综合征, 对脂类有不良作用
GnRH 促效药	那法瑞林 (nafarelin) 亮丙瑞林 亮丙瑞林 贮存型 (leuprolide depot)	400~800 μ g/d 鼻腔内喷射 1mg/d 皮下 3.75mg IM q28d	潮红, 阴道干燥, 骨中去矿物质, 情绪不稳定

GnRH = 促性腺激素释放激素

药。其他药物(如促性腺激素释放激素促效药)产生一种相对的与可逆的低雌激素血症的状态,已成为有效。然而,用 GnRH 促效药治疗只限于 ≤ 6 个月,因为长期应用则将合并骨质丧失。炔雌醇,一种抗促性腺激素,抑制排卵,但有显著的雄性化不良作用,故限制了它的应用。使用炔雌醇或 GnRH 促效药后,给予周期性的或连续性的口服避孕药可减慢疾病的进展,并可用于希望延缓生育的妇女。药物疗法的妊娠率范围为 40%~60%。对极少或轻度子宫内膜异位症的治疗是否改善受孕率则不清楚。药物治疗或保守性外科手术治疗并不治愈内膜异位症。一旦停止治疗,大多数病人复发。只有全部消除卵巢功能才能防止内膜异位症的复发。

中度至重度病例的最有效的治疗是摘除或切除尽量多的移植物而同时保留生育潜力。外科手术的指征包括内膜瘤的存在,显著的盆腔粘连,输卵管阻塞,与对药物疗法无反应的、难以处理的及无效的疼痛。在外科手术中,必须用显微外科技术以防止粘连的形成。在作腹腔镜时,有时可能电灼腹膜或卵巢上的病损,或用二氧化碳、氩气或 Nd: 镱-铝-石榴石(Nd: YAG)气化或切除。此治疗后,妊娠率为 40%~70%,并与内膜异位症的严重程度呈反比。如果此病的切除不完全,用口服避孕药或 GnRH 促效药作辅助性抑制可增加受孕率。对骨盆中线疼痛的病人,用腹腔镜电灼或激光切除子宫骶骨韧带可减轻疼痛。

子宫切除术应留给那些已完成生育任务而又难以处理的盆腔疼痛的病人。切除子宫及双侧卵巢后,雌激素替代治疗可在手术后开始,或如果有大量内膜异位的组织残留在原位,则激素治疗可延缓 4~6 个月;在此期间,辅助性抑制疗法可能是需要的。连续孕激素疗法(如醋酸甲羟孕酮 2.5mg 口服每日 1 次)应与雌激素疗法同时给予,因为如果只用雌激素,则残留的组织可生长与过度增生或可发展至恶变。在年轻病人,虽然内膜异位症的复发已有报道,但仍应考虑保留卵巢的功能。

第 240 节 子宫纤维瘤

(平滑肌瘤; 肌瘤; 纤维肌瘤)

平滑肌起源的良性子宫肿瘤。

子宫纤维瘤是最常见的盆腔肿瘤,存在于 1/4 的白种与 1/2 的黑人妇女。

在子宫内,粘膜下、肌层内与浆膜下的部位是最常见的。有时纤维瘤存在于阔韧带(韧带内)或输卵管内; 5% 存在于宫颈。肌瘤往往为多发性的。有时为有蒂的。纤维瘤是单克隆的,可能起源于单个肌细胞,因为它们有雌激素受体,故在生殖年龄,它们趋向于增大,在绝经期后则退缩。

变性的起始是由于血供的丧失,被描述为玻璃样,粘液样,钙化,脂肪样,红色

(往往在妊娠期),或坏死。虽然病人往往联系到癌肿,但肉瘤的变化是极少的。

症状和体征

纤维瘤常常是无症状的,但能引起月经过多,持续期延长,严重的压迫与疼痛(来自长大、变性、出血或有蒂纤维瘤的扭转),排尿或排便的主诉(尿频或尿急、便秘),重复流产及不孕。一个纤维瘤的变性或长大可引起急性疼痛,以后可变为慢性,伴有继续的变性。纤维瘤一般不影响怀孕;然而可使妊娠发生并发症,引起早期子宫收缩或早产,或胎位异常,甚至可能需要剖腹产。

诊断和治疗

诊断则由盆腔检查作出,并可用超声、CT或MRI给以确认。诊断确定后,4~6个月后应重复作盆腔检查以断定该纤维瘤是否快速长大。对稳定的纤维瘤,每年进行一次随访。

对无症状的病人,不需治疗。对有症状的病人,药物的选择包括抑制雌激素以阻止出血是不太乐观及有限制的。手术前用GnRH促效剂治疗,在手术前可帮助调控贫血。手术前调控月经过多与月经持续期过长应给予考虑。

外源性孕激素能部分抑制雌激素刺激子宫纤维瘤的生长。醋酸甲羟孕酮5~10mg/d口服或醋酸甲地孕酮10~20mg/d口服。每个月经周期用10~14天,1~2个周期后,能够限制子宫大量出血。另一方法为连续给予口服(每个月的每一天);可减少总的出血量,但常常引起不规则的出血或见红。如果在治疗前预先告知病人,病人可能乐于接受。醋酸甲羟孕酮贮存剂150mg肌注每3个月1次,其控制出血与连续口服疗法相似,并可避孕。在给予肌注前,应先试用口服孕激素,以防病人不能忍受这些不良反应(如体重增加,抑郁,不规则出血)。

炔睾醇,一种雄性激素促效剂,能够抑制纤维瘤的生长,但有高比例的不良反应(如体重增加,痤疮,多毛,水肿,脱发,声音沉重,轰热,出汗,阴道干燥),故较少为病人接受。

GnRH促效剂肌肉注射,皮下片埋藏或鼻喷,在手术前给予以减少纤维瘤与子宫的体积为最有帮助。一般讲来,这些药都不应用作连续治疗,因为停药后6个月内常常发生回复长大至治疗前的大小,并往往增加出血与疼痛。长期GnRH治疗也会合并快速的骨质丧失,故不提倡使用。一般来讲,<35岁的妇女停止GnRH治疗后,可重新获得骨质,但≥35岁者则不能。目前正在研究同时给予雌激素,以断定其长期应用是否能预防骨质丧失。

外科的选择为肌瘤剜除术与子宫切除术;二者都为大手术。外科手术往往留给那些盆腔肿块快速增大的且子宫反复出血,而对药物治疗无效的,或不能忍受疼痛或压迫感的,或有排尿或排便主诉的妇女。肌瘤剜除术可帮助重复流产或不孕的妇女;她们希望怀孕,但又无其他不孕的原因可找到。子宫切除术的指征与肌瘤剜除术相同,但子宫切除术只施行于那些不欲受孕的妇女。多个肌瘤剜除术可能比子宫切除术更困难,因为当多个纤维瘤切除后,可能只剩下少量或已无正常的子

宫肌肉组织,以致不能修复成一个正常的子宫。由病人选择是重要的,但必须基于先详细地告知她们关于肌瘤剜除术与子宫切除术的各个可预见的困难和结果。

第241节 妇 科 肿 瘤

内 膜 癌

在美国,内膜癌是最常见的妇科恶性病,是处于乳房、直肠癌后的第四位最常见的妇女恶性病。1996年诊断为内膜癌的新病例约有3000例。内膜癌主要影响绝经后妇女,其发病高峰在50~60岁之间;<5%的病例发生于<40岁的妇女中。

病因学和病理学

内膜癌在工业化国家更为常见,在这些国家饮食中脂肪摄入较高。最显著的危险因素是肥胖,其危险性增加3倍。内膜癌更常见于造成无对抗性雌激素状态的妇女(血液中有高水平的雌激素,而无或仅有低水平的孕酮),例如无对抗性的雌激素替代治疗、肥胖,多囊卵巢综合征,未产妇,绝经期过晚,产生雌激素的肿瘤,无排卵,或少排卵者。有盆腔放射治疗史的妇女,或本人或家族有乳房或卵巢癌病史者,危险性增加。一个低百分比的病例可能为遗传。

内膜过度增生往往先于内膜癌,并按照细胞异型性的程度而分类。治疗包括孕激素或外科手术,这依赖于病损的复杂性与病人的意愿是否要避免子宫切除术而定。

内膜癌可从子宫腔表面扩展到子宫颈管,通过肌层至浆膜层,再进入腹腔;通过输卵管腔而至卵巢、阔韧带及腹膜面;通过血流而至远处转移;或通过淋巴管。肿瘤的级别越高(越未分化)则越易浸润深肌层、盆腔或主动脉旁淋巴结的转移,或子宫外扩散。

腺癌占内膜癌病例>80%。肉瘤约占所有子宫恶性病包括混合型中胚层肿瘤、平滑肌肉瘤及内膜基质肉瘤的5%。肉瘤倾向于更有侵袭性及更易产生局部的区域性及远处的转移,并且预后极差。

症状、体征和诊断

90%以上内膜癌的病人有异常子宫出血(如绝经后出血,绝经前反复的子宫出血)。绝经后出血的妇女约1/3有内膜癌。绝经后妇女中,在出血前数周或数月可能有阴道排泄物。

如果绝经后妇女中巴氏涂片显示有内膜细胞,或任何年龄妇女中,巴氏涂片中有非典型的内膜细胞,则有指征作进一步的检查。然而一张巴氏涂片并不能准确地发觉内膜恶性病。

从内膜取得组织样本，往往在医生的门诊室内施行，是肯定的诊断方法。此方法与在手术室内施行宫腔镜而作分段性子宫刮术比较，其准确率 $>90\%$ ，后者是当门诊病人的样本不能作出诊断时采用。经阴道超声检查也可能有用。

一旦内膜癌的组织学诊断成立，治疗前的检查包括血清化学检查，肝功能试验，全血计数，胸部X片及心电图。另外的宫腔镜检查与放射学检查并不需要。如怀疑有子宫外或有转移性疾病，则盆腔及腹部CT可能有帮助。

分期、预后和治疗

分期基于肿瘤的组织分化（级）与外科手术时所见，包括浸润的深度、宫颈的卷入（腺体卷入对基质浸润），及子宫外转移，如转移到附件、淋巴结与腹膜腔（表241-1）。作一较大的切口，以允许取得腹腔液作细胞学检查及探查腹腔与盆腔，作活检或切除子宫外的可疑病损。在高危情况下，盆腔与主动脉旁淋巴结应取样本，如有可疑则切除。如怀疑宫颈卷入则有指征作根治性子宫切除术，包括盆腔及主动脉旁淋巴结的切除。

表 241-1 内膜癌的分期*

期 [†]	定 义
I A	肿瘤限于内膜
I B	浸润 $<1/2$ 的肌层
I C	浸润 $>1/2$ 的肌层
II A	肿瘤只浸润宫颈管腺体
II B	浸润宫颈基质
III A	浸润浆膜层及/或附件及/或腹膜细胞学的结果为阳性
III B	转移至阴道
III C	转移至盆腔及/或主动脉旁淋巴结
IV A	浸润膀胱及/或肠粘膜
IV B	远处转移，包括腹腔内及/或腹股沟淋巴结

*如国际妇产科联合会（FIGO）描述，1988。内膜癌现今是按外科分期，故以前用以分期的方法已不再使用。然而，1971年FIGO采用的临床分期仍然用于最初可能用放射疗法的少数病人。但是用那种分期系统应给以注释。在现今的分期中，肌层的厚度应按肿瘤浸润的深度来测量。

[†]除了IVB期外，所有非鳞状或非桑椹状固体生长型肿瘤的百分比用G1（ $\leq 5\%$ ），G2（ $6\% \sim 50\%$ ），G3（ $\geq 50\%$ ）来表明。不适合结构分级的，明显的核异型则将G1或G2肿瘤的级别加1。浆液性腺癌、透明细胞腺癌及鳞状细胞癌中，优先考虑用核分级。有鳞状上皮分化的腺癌，根据腺体成分核的级别而分级。

预后则受肿瘤的组织外貌、级别、病人年龄（年老者预后较差）及转移扩散所影响。治疗后病人 ≥ 5 年的无癌状态，总的占63%。据报道，I期病人，5年生存率为70%~95%，III期或IV期病人，5年生存率为10%~60%。

I期I级内膜癌而无深部肌肉的浸润往往是局限性的；淋巴结转移的可能率 $<2\%$ 。外科手术往往可限于全子宫切除术，双侧输卵管-卵巢切除术及腹膜的细

胞学检查。对2级与3级,及1级而有深部肌层浸润者,可加作盆腔及主动脉旁淋巴结切除术。

肿瘤限于子宫内膜的病人很少有复发。准确的外科分期使50%~75%的Ⅰ期病人放弃了术后的放射治疗。盆腔外的癌肿,按照其部位与范围,则治以扩大范围的放射、全身性化疗或激素疗法。大多数Ⅳ期病人,最好用全身性化疗。

孕激素疗法,用于晚期或复发的疾病,导致30%~40%的病人有退行性变。孕激素能诱导肺部、阴道与纵隔转移处的退变。如果反应良好,则治疗无止地继续下去。缓解期有不同,但可持续2~3年。

几种细胞毒性药物(特别是阿霉素与顺铂可积极地对抗转移性与复发性内膜癌。月治疗方案联合阿霉素60mg/m²与顺铂75mg/m²静注其总有效率≥50%。泰素(paclitaxel)显示有对抗此病的活性。

卵 巢 癌

卵巢癌是第2位最常见的妇科恶性肿瘤。它是最致命的妇科恶性肿瘤,是导致美国妇女死于与癌肿有关的第4位原因。70名妇女中,约有1名最后出现卵巢癌,100名妇女中有1名死于此症。卵巢癌主要影响围绝经期与绝经后妇女。

病因学和病理学

发病率在工业化国家较高,因为饮食中脂肪摄入过高。病史中有未产妇,不孕、晚生育与延迟生育者、危险性增加。用口服避孕药者,危险性显著减少。

个人史或家族史中有内膜、乳房或大肠癌者危险性增加。大约<5%的卵巢癌病例与遗传性常染色体显性基因,BRCA基因有关。有XY性腺发育不全的妇女易发生卵巢恶性胚细胞肿瘤(见下文)。卵巢肿瘤是肿瘤中组织学上变化最多的一种。恶性卵巢肿瘤中,至少80%来自体腔上皮。最常见的类型是浆液性囊腺癌,占有上皮性卵巢癌的75%。其他包括粘液性、内膜性、转变性、Brenner、透明细胞与未分类的癌肿。其余20%的恶性卵巢肿瘤为非上皮源性的胚细胞及性索-基质细胞肿瘤及转移性卵巢癌(最常见的为乳房与消化道癌)。起自卵巢原发胚细胞的胚细胞肿瘤,存在于年轻妇女,而不常见于>30岁的妇女。恶性胚细胞肿瘤包括无性细胞瘤,未成熟畸胎瘤,内胚窦瘤,胚胎性癌,绒毛膜癌与多胚瘤。基质的恶性肿瘤包括颗粒鞘膜细胞瘤与Sertoli-Leydig细胞瘤。

卵巢癌由直接延伸而扩展,通过细胞的脱落进入腹腔,而后在腹膜腔内种植,由淋巴散播于盆腔及主动脉旁地区,极少见是由血液传播至肝或肺。

症状、体征和诊断

大多数妇女(75%)呈现于疾病的晚期,并且大多数是有不明确的、无特征性的症状,如消化不良,浮肿,早期饱满感厌食,气胀痛与背痛。最常见的早期体征为一个附件肿块,常常是实质性的,不规则与固定的。病人可以无症状,直

到在常规盆腔检查时才发现一个腹腔肿块，或直到癌症已至晚期。偶尔，病人呈现继发于卵巢肿块扭转的剧烈腹痛。病程的晚期，往往存在盆腔疼痛，贫血，恶病质及由于卵巢增大或腹水的积滞而腹部膨胀。直肠阴道检查时发现结节状种植物则提示为广泛的盆腔恶性疾病。

胚细胞或基质瘤的功能性作用包括甲状腺功能亢进，女性化与男性化。然而，在年轻妇女中常见的为良性功能性囊肿；阴道超声或6周后重复检查可帮助从肿瘤中区分出良性囊肿。如一个肿块持续存在或怀疑有恶性则有指征作外科手术；胚细胞恶性肿瘤的肿瘤标记物，包括人类绒毛膜促性腺激素的 β 亚单位(β -hCG)，乳酸脱氢酶(LDH)，甲胎蛋白与癌抗原125(CA125)应给以测定。

一个增大的卵巢代表卵巢癌的可能率与病人的年龄成正比，绝经后妇女的卵巢是小的及往往是摸不到的，但是用阴道超声检测则可能含有良性囊肿。绝经后妇女中，一个复杂的盆腔肿块，特别是伴有CA125升高提示为卵巢癌。CA125为细胞表面的一种糖蛋白，它在80%的上皮性卵巢癌的病例中可测得升高。然而，它对卵巢癌的病人并无特征性，及在绝经后病人中，有些良性病症也能升高，包括内膜异位症，盆腔炎症，妊娠及子宫平滑肌瘤。其他恶性病与腹膜炎情况时也可提高CA125。一个盆腔肿块与腹水往往提示一个卵巢恶性肿瘤。然而，一个良性纤维瘤，伴有腹水与右侧胸水则存在于Meigs综合征中。

CA125与盆腔超声检查在一般人群中筛选无症状的妇女是效力低的。

治疗

外科分期 一个良性附件肿块可施行囊肿切除术、卵巢切除术或子宫切除术合并双侧输卵管-卵巢切除术，这依赖于病人的年龄，及其对妊娠的欲望。如果怀疑或已确认了一个恶性肿瘤，那么有指征作综合的外科分期。大多数的表面上看来为早期的病人，实际上已有了卵巢外扩散。准确的外科分期增进了预后的准确性及决定适当的手术疗法。分期是根据外科所见(表241-2)。

当怀疑恶性肿瘤时，作一腹部切口，往往为中线，切口应足以进入上腹部。当肿瘤限制于盆腔中时，肿瘤应完整地取出或不破裂。应查看及触诊所有腹膜面、半个横膈及腹腔与盆腔的脏器。应从盆腔、腹腔边沟与横膈隐窝获取冲洗液，并在盆腹膜与腹膜作多个活检。应施行网膜切除术，并在盆腔与主动脉旁淋巴结取标本。

往往有指征作子宫切除术及双侧输卵管-卵巢切除术。一个例外是一个低级别的单侧的上皮性病损或一个非上皮性恶性肿瘤的年轻病人，则只切除有病的卵巢以保留其生育能力。应该完成外科分期程序的余下部分。

对晚期上皮性卵巢癌的病人，建议作细胞减灭(大量切除肿瘤)外科手术以改善辅助疗法的功效。目的是减少肿瘤的体积，致使遗留下的种植物的最大直径 $<1\text{cm}$ 。细胞减灭外科手术往往包括全子宫切除术、双侧输卵管-卵巢切除术、网膜切除术及从任何其他部位切除肿瘤。可能需要作直肠乙状结肠切除术(往往同时作初步的再吻合术)、根治性腹膜剥除术、切除横膈腹膜或脾脏切除术。晚期

病人的预后直接与细胞减灭外科手术的成功有关。

表 241-2 卵巢癌的外科分期

期	描 述
I	限于卵巢
I A	限于一侧卵巢；外表面无肿瘤，包膜完整
I B	限于二侧卵巢；外表面无肿瘤，包膜完整
I C	I A 或 I B 期，但在侧或二侧卵巢表面有肿瘤，伴包膜破裂，或伴有腹水，或腹腔冲洗液中有恶性细胞*
II	侧或二侧卵巢卷入，伴有向盆腔延伸
II A	延伸及/或转移至子宫及/或输卵管
II B	延伸至其他盆腔组织
II C	II A 或 II B 期，但在侧或二侧卵巢表面有肿瘤，伴包膜破裂，或伴有腹水，或腹腔冲洗液中有恶性细胞
III	侧或二侧卵巢卷入，盆腔外有组织学确认的腹膜种植物，及/或后腹膜或腹股沟淋巴结阳性
III A	大体上限于真骨盆内，淋巴结阴性，但在盆腔外有组织学确认的，极微小的肿瘤
III B	侧或二侧卵巢卷入，腹腔腹膜表面有直径 $<2\text{cm}$ 的组织学确认的种植物及淋巴结阴性
III C	腹腔种植物直径 $>2\text{cm}$ ，及/或后腹膜或腹股沟淋巴结阳性
IV	侧或二侧卵巢卷入，并有远处转移。如有胸膜渗出液，细胞学测试的结果必须阳性以表示IV期 肝组织的转移相当于IV期
特殊类目	未探查的病例，而认为是卵巢癌

*对 I C 期及 II C 期，能知道肿瘤的破裂是自然的，或是由外科医生引起的，以及恶性细胞的来源是腹水或是腹腔冲洗液，则可帮助确定预后。

手术后疗法 IA 或 B 期 1 级上皮性腺癌的病人不需再作其他治疗。她们的 5 年存活率并不因辅助疗法而改善。IA 或 B 期 2 及 3 级肿瘤的病人，与 II 期的病人需要 3~6 个疗程的辅助化疗。泰素合并顺铂或卡铂。I 期病人的 5 年存活率为 70%~100%，这依赖于肿瘤的级别，II 期的病人为 50%~70%。

III 或 IV 期的病人需要 6 个疗程的泰素与铂为基础的治疗。在化疗开始时，有极微小肿瘤残留的，与作过亚-适度细胞减灭外科手术的病人，其平均生存期分别为 30~40 个月对 12~20 个月。腹腔内化疗或大剂量化疗加骨髓移植正在作临床试验的评价。放射治疗不常应用。

晚期卵巢癌往往复发。对化疗是否有效可藉测量 CA125 来估计。化疗结束后，可能需要第二次剖腹探查，因为约有 2/3 III 或 IV 期的病人，即使对化疗有圆满的临床效果，仍可有病理学证明的残留疾病存在。5 年成活率为 5%~40%。

复发或有进行性卵巢癌的病人，如果以前对顺铂有效的話，仍可再给此药。其他有用的药包括拓扑特肯 (topotecan)、六甲密胺 (hexamethylmelamine)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、阿霉素与依托泊甙 (etoposide)。

大多数晚期胚细胞恶性肿瘤或高危早期的病人，能够用联合化疗治愈。最常用的是博来霉素 (bleomycin)、依托泊甙及顺铂。

子 宫 颈 癌

宫颈癌是第3位最常见的妇科恶性肿瘤，在美国妇女中是第8位最常见的恶性肿瘤。发生宫颈癌的平均年龄为50岁。然而，它也侵袭20岁的年轻妇女。全部宫颈癌中约有1%发生于妊娠或最近妊娠的妇女。

宫颈癌是一个性传播疾病。其危险性与首次性交的年龄成反比及与一生中性伴侣的数目成正比。危险性也因男性伴侣的前伴侣们患有宫颈癌而增加。

人类乳头状瘤病毒 (HPV) 感染与宫颈赘瘤的生长有强烈的联系。HPV感染与各级宫颈上皮内赘瘤 (CIN) 与浸润性宫颈癌有关联。HPV型16, 18, 31, 33, 35及39的感染增加赘瘤的危险性。然而，其他因素看来是有助于恶性的转变。如吸烟者合并CIN及宫颈癌的危险性增加。

病理学

前驱细胞(宫颈发育异常, CIN)发展到浸润性宫颈癌要数年时间, CIN I、II与III级相对应于轻度、中度与重度宫颈发育异常。CIN III, 包括重度发育不良及原位癌。它不会自然退化, 如果不治疗, 最后可能穿过基底膜, 变成浸润性癌。

鳞状细胞癌占有宫颈癌的80%~85%; 腺癌占其余的大多数。肉瘤与小细胞神经内分泌肿瘤则极少。浸润性宫颈癌往往由直接延伸而散播至周围组织及阴道, 或经淋巴管至宫颈引流的盆腔及主动脉旁淋巴结。血行扩散是可能的。

症状和体征

CIN往往无症状, 可由巴氏涂片发现。早期宫颈癌的病人往往出现不规则的阴道流血, 且常常发生于性交后, 但是月经间期出血或月经过多可存在。大的宫颈癌或晚期病人可有恶臭味的阴道排出物, 异常阴道流血, 或盆腔疼痛。阻塞性尿路病、背痛及腿肿则是疾病晚期的表现。

诊断

90%以上早期无症状的CIN病例, 可直接从宫颈处取得的巴氏涂片作细胞学检查而在临床症状出现前被发觉。然而, 假阴性率为15%~40%, 这依赖于病人的群体与实验室。约有50%的宫颈癌病人从未作过涂片, 或在 ≥ 10 年中未作过一次。较高危的宫颈赘瘤病人是最少定期检查的。

异常的巴氏涂片(即提示赘瘤, 包括CIN、原位癌、微浸润癌或浸润癌)须根据其诊断的描述与病人的危险因素(表241-3)作进一步的检查。细胞分类的

系统（I至V）已不再使用。

表 241-3 宫颈细胞学的 BETHESDA 分类

种 类	细 节
标本的足够	为诊断，满意 为诊断，满意。但由于……受限（详细说明原因） 为诊断，不满意……（详细说明原因）
一般分类 (选择性)	正常范围以内 良性细胞的改变：见诊断描述 上皮细胞异常：见诊断描述
诊断描述 良性细胞的改变感染	阴道滴虫 酵母样机体，形态上与念珠菌属一致 主要为球杆菌，与阴道菌丛的转变一致 细菌，形态上与放线菌属一致 细胞的改变，与单纯疱疹病毒有关联 其他*
反应性细胞的改变	炎症（包括典型的修复） 萎缩伴炎症（萎缩性阴道炎） 放射 宫内节育器 其他
上皮细胞的异常 鳞状细胞	未确定意义的非典型鳞状细胞：限定* 低级鳞状上皮内病损（LSIL）包含 HPV* 感染及轻度发育不良/CIN I 高级鳞状上皮内病损，包括中度与重度发育不良（CIN II 及 CIN III/CIS） 鳞状细胞癌
腺体细胞	内膜细胞，在绝经后妇女中，细胞学为良性 未确定意义的非典型腺体细胞：限定* 宫颈管腺癌 内膜腺癌 子宫外腺癌 腺癌，NOS
其他恶性肿瘤	详细说明
激素估价（只用于对 阴道涂片）	激素型样与年龄及病史一致 激素型样与年龄及病史不一致（详细说明） 不可能作激素估价，由于……（详细说明）

* HPV 的细胞改变——以前称为凹细胞病（koilocytosis），非典型凹细胞，及非典型湿疣——包括在 LSIL 的类目内。

* 未确定意义的非典型鳞状或腺体细胞应进一步的限定，如可能，是否像一个反应性或恶变前/恶变的过程。

HPV = 人类乳头状瘤病毒；CIN = 宫颈上皮内赘瘤；CIS = 原位癌；NOS = 无其他说明。

可疑的宫颈病损应直接作切片。如没有明显的浸润性病损，则可用阴道镜识别需要作活检的区域及确定病损的位置。阴道镜的结果可与巴氏涂片的结果在临床上关联起来（评价有特征性的颜色改变，血管型样及边缘情况）。阴道镜指导下作活检往往为一个准确的诊断给以足够的临床迹象。如果阴道镜检查不满意或不能得出结论，则需要作宫颈锥形切除活检，可通过环圈电切法（LEEP），激光或冷刀进行。

如果宫颈病为浸润性，分期的实施则根据体格检查，加上转移病灶的搜寻，包括膀胱镜、乙状结肠镜、静脉肾盂造影、胸部 X 片及骨骼 X 片（表 241-4）。对早期病症（IB 或以下），胸部 X 片往往为唯一需要的辅助测试。腹部及盆腔 CT 或 MRI 则为选择性的；这些结果不能用以断定临床的分期。

表 241-4 宫颈癌的临床分期

期	描 述
0	原位癌，上皮内癌
I	癌肿严格地局限于宫颈（伸展至宫体者除外）
I A	临床前癌（只用显微镜诊断）*
I A1	测量的基质的浸润 $\leq 3\text{mm}$ 深度及 $\leq 7\text{mm}$ 宽度
I A2	测量的基质的浸润 $> 3\text{mm}$ 及 $\leq 5\text{mm}$ 深度及 $\leq 7\text{mm}$ 宽度
I B	临床病损局限于宫颈或临床前病损大于 I A2 期者
I B1	临床病损 $\leq 4\text{cm}$
I B2	临床病损 $> 4\text{cm}$
II	癌肿伸展超过宫颈，但未到盆壁；癌肿侵及阴道，但未达下 1/3
II A	无明显的子宫旁组织卷入
II B	有明显的子宫旁组织卷入
III	癌肿伸展至盆壁，直肠检查时肿瘤与盆壁间，没有无癌空隙发现；肿瘤侵及阴道下 1/3，包括所有肾盂积水或无功能肾的病例
III A	伸展达盆壁
III B	伸展达盆壁及肾盂积水，无功能肾，或二者都有
IV	癌肿伸展超过真骨盆，或临床上侵及膀胱或直肠粘膜（大泡水肿并不表示 IV 期）
IV A	散播至邻近器官
IV B	散播至远处器官

* 浸润的深度应从上皮（表面或腺体）的基底部（肿瘤从这里起源）开始测量。脉管腔（静脉或淋巴）的卷入，不应改变分期。

预后和治疗

浸润性鳞状细胞癌往往逗留于局部或区域一个较长的时间；远处转移发生于晚期。5 年存活率在 I 期为 80%~90%，II 期为 50%~65%，III 期为 25%~30% 及 IV 期为 0%~15%。几乎 80% 的复发出现在 2 年内。不良的预后因素包括

淋巴结的卷入，大尺度及体积的肿瘤，深部宫颈基质的浸润，子宫旁组织的浸润，脉管间隙的浸润与神经内分泌的组织学。

浸润前宫颈病或宫颈微浸润性鳞状细胞癌的妇女，用环圈电切法、激光或冷刀作锥形活检，往往为足够的治疗。需要作子宫切除术来治疗浸润前宫颈病是不常见的。

因为肿瘤直接扩散或通过淋巴扩散，故治疗必须包括区域性淋巴结。放射疗法或外科手术可为适宜。保留周围的正常组织也是一个目的。

主要的外科治疗适用于那些有限肿瘤扩散的病人。微浸润病（规定为肿瘤浸润从基底膜算起深度不超过3mm，也无脉管空隙浸润及在宫颈锥形切除的标本上，其边缘处为阴性）的病人，可作筋膜外子宫切除术治疗。这些病人的复发与淋巴转移的危险性低于1%。盆腔淋巴结的清扫是无指征的。

I A2、I B或II A期病人可用根治性子宫切除术治疗，包括双侧淋巴结的清扫与切除所有的邻近韧带（主韧带，子宫骶骨韧带）及子宫旁组织或用放射疗法。任何一种疗法，对I B或II A期妇女其5年治愈率为85%~90%。外科手术的缺点包括治疗时间短，可提供外科分期的数据，年轻妇女可保留卵巢，并防止阴道狭窄及放射疗法的晚期并发症。主要的并发症（如输尿管阴道或膀胱阴道瘘管的形成）存在于<1%的病人。如果在外科手术时发现子宫颈以外的播散，则手术后放射可预防复发。

放射疗法的优点有避免大手术的发病率，门诊病人有居所，以及适合不宜接受外科手术者。外放射线照射疗法使中央肿瘤缩小及治疗区域性的淋巴结；此疗法后，随即在宫颈处作近距离疗法（局部放置放射活性物，往往用铯），以毁坏中央的主瘤。主要的急性并发症为放射性直肠炎与膀胱炎。偶尔发生晚期并发症，如肠梗阻及形成直肠阴道瘘。

对II B、III或IV期病人，可选择放射疗法。许多晚期病损需要大剂量。对盆腔内大的晚期肿瘤的失败率为40%，并且对盆腔与主动脉旁淋巴结的转移及远处的转移是有价值的。用化疗作为一种放射敏感物以控制盆腔疾病可能是有用的。在放射治疗前，如有指征，可施行外科分期以估计主动脉旁淋巴结的情况及延伸放射野疗法能否达到此区域。

如果肿瘤局限于盆腔内及侵入直肠或膀胱，可考虑脏器去除术（切除所有盆腔器官）。然而，放射疗法往往是首先试用的。脏器去除术适用于治疗那些经过常规放射治疗后复发的，或持续存在于盆腔中心的癌肿。有50%的病人得到治愈。此手术最近的改进包括自制性的尿道造口术，低前直肠吻合术而不作结肠造口术，网膜地毯式关闭盆底，用股薄肌或腹直肌肌皮瓣，重建阴道及改良的围手术期护理。

病人有超越了区域性淋巴结的转移性病症或复发的不能切除的疾病，治疗则用全身性化疗。全身性化疗不是治愈性的。放射野以外的远处转移，显示对化疗

的效果比以前照射中央性盆腔肿瘤的效果为好。细胞毒性药物产生客观的, 短时间的退化仅发生于 25% ~ 30% 的病人。顺铂与环磷酰胺为最有活性的药物。

外 阴 癌

在美国, 外阴癌占妇科恶性肿瘤的 3% ~ 4%。据估计, 1996 年诊断的新病例有 3300 个。诊断时的平均年龄约 70 岁, 其发病率随年龄而增加。

危险因素包括慢性外阴瘙痒、人类乳头状瘤病毒感染、外阴营养不良及外阴上皮内赘瘤 (VIN), 有宫颈或阴道鳞状细胞癌病史的病人有外阴癌较高的发病率。

病理学

约 90% 的外阴癌为鳞状细胞癌, 随后则为黑色素瘤 (约 5%)。其余的包括腺癌及过渡细胞、腺样囊性及腺鳞癌, 它们都是来自巴氏腺。以腺癌为基础的肉瘤及基底细胞癌也存在。

VIN 为外阴的一种恶性病前期状态。虽然原来认为它是外阴浸润性鳞状细胞癌的前驱者, 其恶性潜力是较低的。VIN 在局部可为多病灶。外阴的 Paget 病是一种湿疹样病损, 其特征为大的、浅色的上皮细胞。约有 20% 的病例, VIN 与 Paget 病同时或异时合并有外阴腺癌、乳房腺癌或巴氏腺腺癌。

外阴癌可直接延伸并播散至邻近结构 (如尿道、膀胱、会阴、肛门、直肠), 通过淋巴管至腹股沟淋巴结 (栓子播散), 或血行播散。如果腹股沟淋巴结卷入, 则癌肿可播散至盆腔及主动脉淋巴结。

症状、体征和诊断

最常见的主诉是一个可摸到的外阴病损。病人常有长期瘙痒的病史, 有或无治疗。诊断常常延迟, 因为病人因苦恼或恐惧而未去就医。约有 20% 的病人无症状, 而病损只是在常规盆腔检查时才被识别。如果病损为坏死或溃疡则可有出血或水样阴道排泄物。

用局部麻醉, 一个简单的皮肤冲孔活检可得到外阴癌的肯定诊断。偶尔, 需要宽广的局部切除, 才能将浸润前病损从浸润性癌区别出来。难以捉摸的病损可用甲苯胺蓝染外阴, 或用阴道镜画出轮廓。鉴别诊断包括性病 (腹股沟肉芽肿、性病淋巴肉芽肿、梅毒)、基底细胞癌 (侵蚀性的溃疡)、外阴上皮内赘瘤、Paget 病及尖锐湿疣。黑色素瘤往往表现为蓝黑, 有色素或乳头状病损。

预后

预后与疾病的分期有关, 根据肿瘤的大小、地位及区域性淋巴结的状况 (表 241-5)。I 期 5 年存活率 > 90%, II 期为 80%, III 期为 50% ~ 60%, IV 期为 15%。淋巴结播散的危险性与肿瘤的大小及浸润的深度成正比。

表 241-5 外阴癌的分期

期	TNM 分类	描 述
0	Tis	原位癌, 上皮内癌
I	T1N0M0	病损 $\leq 2\text{cm}$, 局限于外阴; 无淋巴结转移
I a		病损 $\leq 2\text{cm}$, 局限于外阴或会阴, 有基质的侵袭 $\leq 1\text{mm}^*$; 无淋巴结转移
I b		病损 $\leq 2\text{cm}$, 局限于外阴或会阴, 有基质的侵袭 $> 1\text{mm}$; 无淋巴结转移
II	T2N0M0	肿瘤最大尺度 $> 2\text{cm}$, 局限于外阴或会阴; 无淋巴结转移
III	T3N0M0 T3N1M0 T1N1M0 T2N1M0	任何尺度的肿瘤, 伴有邻近播散至下尿道、阴道或肛门, 或有单侧区域性淋巴结转移
IVa	T1N2M0 T2N2M0 T3N2M0 T4 任何 NM0	肿瘤浸润至下列之任何一项: 上尿道, 膀胱粘膜, 直肠粘膜, 骨盆骨骼, 或双侧区域性淋巴结
IVb	任何 T 任何 TM1	任何远处转移, 包括盆腔淋巴结

* 浸润深度的测量是从最邻近的表层皮肤的乳头的表皮-基质接合处到浸润的最深点。

Tis = 原位肿瘤; T = 肿瘤 (指示尺度或卷入); N = 淋巴结 (指卷入之区域性淋巴结); M = 转移 (指范围)

有恶性外阴黑色素瘤, 其转移的危险性是高的, 危险性大多依赖于浸润的深度及肿瘤的大小。

治疗

选择的治疗为根治性切除局部肿瘤 (常为外阴根治术) 与单侧或双侧腹股沟及股淋巴结清扫。对小的病损 ($< 2\text{cm}$), 浸润深度 $< 1\text{mm}$, 可作宽广的局部切除。对一侧病损 $< 2\text{cm}$, 可用单侧半外阴根治术及单侧腹股沟淋巴结清扫术。病损近中线者, 需要作双侧腹股沟股淋巴结清扫术。病损 $> 2\text{cm}$, 往往需要作外阴根治术及双侧腹股沟及股淋巴结清扫术。

对局部晚期 (III 期) 的外阴癌, 手术前用外光线放射疗法, 并常常结合化疗 (如 5-氟尿嘧啶, 顺铂)。往往先作双侧腹股沟股淋巴结清扫, 随之以放射疗法, 然后再局部根治切除肿瘤或肿瘤床。这种联合的方法可防止超根治术或脏器去除外科手术。

阴 道 癌

阴道癌在美国占妇科恶性肿瘤的 1%。诊断时平均年龄为 60~65 岁。人类乳头状瘤病毒感染, 或宫颈或外阴癌病史的病人则危险性增加。胎儿在子宫内接

触己烯雌酚与年轻妇女发展成阴道透明细胞腺癌有联系；诊断此稀有恶性病时的平均年龄为 19 岁。

大多数(95%)的阴道恶性肿瘤为鳞状细胞癌,其余则包括原发性与继发性腺癌,继发性鳞状细胞癌(在老年妇女中),透明细胞腺癌(在年轻妇女中)及黑色素瘤。最常见的阴道肉瘤,葡萄状肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)的发病率高峰在 3 岁。

阴道癌可直接延伸扩散至局部阴道旁组织、膀胱或直肠；从阴道下部的病损经过腹股沟淋巴结；从阴道上部的病损经过盆腔淋巴结；或血行转移。

症状和体征

最常见的主诉为异常阴道出血,它可能发生于性交后,使用器械,或绝经后,病人也可有水样排泄物或性交痛。膀胱阴道或直肠阴道瘘则是阴道癌的晚期表现。少许病人无症状；病损可在常规盆腔检查时发现,或巴氏涂片可能异常。

冲孔活检往往得出诊断,但有时需用麻醉作宽阔的局部切除。大多数病损存在于阴道后壁的上 1/3。分期系统在临床上,主要根据体格检查、内镜及骨骼 X 片(表 241-6)。

表 241-6 阴道癌的临床分期系统

期	描 述
0	原位癌,上皮内癌
I	限于阴道壁
II	侵及阴道下组织,但未延伸至盆壁
III	延伸至盆壁
IV	延伸超过真骨盆或临床上侵及膀胱或直肠粘膜;大泡水肿并不表示 IV 期
IVa	播散至邻近器官或直接延伸超过真骨盆
IVb	播散至远处器官

预后和治疗

5 年存活率与分期有关(I 期,65%~70%,II 期,47%,III 期,30%,IV 期,15%~20%)。不良的预后因素包括大的原发性肿瘤的尺度与分化差的肿瘤。治疗依赖于病症的位置与分期。对大多数原发性阴道肿瘤,用放射治疗,往往用外放射与近距离治疗联合为最好。对位于阴道上 1/3 处的小阴道肿瘤,则可用根治性子宫切除术及上部阴道切除术及盆腔淋巴清扫术。如果由于膀胱阴道或直肠阴道瘘而放射疗法有禁忌时,则施行初级的盆腔脏器去除术。

输 卵 管 癌

原发性输卵管癌是稀少的。这种癌症病人的平均年龄为 50~60 岁。危险因

素尚未很好地确定,然而,慢性输卵管炎或其他炎症疾病(如结核)可能是病因。病人可有一段长远的不孕史。

95%以上的输卵管癌为乳头状浆液性腺癌;少数是肉瘤。其扩散方式与卵巢癌相似,输卵管癌可直接延伸播散,或通过淋巴管。分期与卵巢癌相似(表 241-7)。

表 241-7 输卵管癌的外科病理分期

期	描 述
0	原位癌(局限于输卵管粘膜)
I	局限于输卵管
I a	局限于一侧输卵管,并延伸至粘膜下或肌层,但未穿透浆膜层;无腹水
I b	局限于二侧输卵管,并延伸至粘膜下或肌层,但未穿透浆膜层;无腹水
I c	I a 或 b 期,肿瘤延伸经过或到输卵管浆膜上,或有腹水含有恶性细胞或腹膜腔冲洗液中含有恶性细胞
II	卷入一侧或二侧输卵管,并有盆腔伸展
II a	延伸及/或转移至子宫或卵巢
II b	延伸至其他盆腔组织
II c	II a 或 b 期,有腹水含有恶性细胞或腹腔冲洗液中含有恶性细胞
III	卷入一侧或二侧输卵管,盆腔外有腹膜上种植物,或后腹膜或腹股沟淋巴结阳性;肝表面转移相当于 III 期。从外观上看局限于真骨盆内,但组织学确认恶性延伸至小肠或网膜
III a	局限于真骨盆内,淋巴结阴性,但组织学确认显微播种于腹膜面
III b	浸润一侧或二侧输卵管,组织学确认腹膜面有种植物,直径不超过 2cm,淋巴结阴性
III c	腹腔种植物直径 > 2cm,或后腹膜或腹股沟淋巴结阳性
IV	卷入一侧或二侧输卵管,有远处转移。如有胸腔渗液,细胞学必须阳性以表明 IV 期。肝实质转移相当于 IV 期

症状、体征和诊断

大多数病人表现为一侧附件肿块或含糊的腹部或盆腔的主诉,如腹部不适、膨胀或疼痛。少于 1/3 的病人表现为输卵管积水溢出——盆腔疼痛,大量水样排泄物与附件肿块三联征。

诊断与治疗为外科手术。选择的治疗方法有剖腹探索,腹部全子宫切除,双侧输卵管-卵巢切除及外科分期,包括从盆腔、腹腔边沟和横膈隐窝处冲洗,也应施行多处盆腔与腹腔腹膜活检,网膜切除术及盆腔与主动脉旁淋巴结清扫术。对晚期疾病有指征作细胞减灭外科手术。

手术后治疗,与卵巢癌完全相同。盆腔与腹部外放射线治疗在有选择的病人中是有用的。

妊娠滋养细胞疾病

滋养细胞肿瘤的产生可跟随在自然流产、宫外孕或足月产后。葡萄胎是一个妊娠，其绒毛变成水泡状及滋养层的成分有增生。破坏性绒毛膜腺瘤（侵蚀性葡萄胎）是葡萄胎对子宫肌层的局部浸润。绒毛膜癌为一浸润性，往往是广泛转移的肿瘤，其由恶性滋养层细胞组成，而没有水泡状绒毛。胎盘部位滋养细胞肿瘤很少见，如中间性滋养层细胞，它们是足月妊娠后存留下来的。

葡萄胎较常见于年龄极轻（<17岁）或年龄较大（近40岁与40年岁）的病人。在美国约为2000次妊娠中有一次。不知什么原因，亚洲国家的发病率为200个里有1个。80%以上的葡萄胎为良性，并自然退化。然而，15%~20%趋向于存留下去，2%~3%随后成为绒毛膜癌（约25000~50000个妊娠中有1个）。

症状、体征和诊断

葡萄胎常见的表现为妊娠后10~16周内子宫快速增大，且往往大于预计的妊娠月份。阴道出血、缺乏胎动、无胎心音及严重的恶心与呕吐为常见。排出葡萄样的水泡状组织提示此诊断，并由组织检查确认之。盆腔超声检查，虽然不是没有错误的，但对诊断有帮助。

人类绒毛膜促性腺激素（hCG）由增生的滋养层组织产生，血清hCG β 亚单位（ β -hCG）水平高，则有助于诊断妊娠滋养细胞疾病。

一个部分性或完全性葡萄胎的并发症包括宫腔内感染，败血症，出血，妊高症及发展成持续性妊娠滋养细胞疾病。胎盘部位的滋养细胞肿瘤，由于其在肌层内的位置，趋向于引起出血；它可浸润邻近的组织及偶尔转移至远处。绒毛膜癌为高度恶性，通过静脉及淋巴系统，早期广泛转移。

治疗

如果葡萄胎自然退化，病人应口服避孕药（除非另外有禁忌证）6个月。如果葡萄胎不退化，则必须去除（清宫）。选择的治疗是吸引术，随后用宫缩剂刺激与轻刮子宫。子宫切开术已不再采用，除非无法取得吸引器及子宫很大。根据年龄、产次及将来妊娠的计划可以选择子宫切除术。去除葡萄胎后应作胸部X片与血清 β -hCG滴定度检查。滴定度必须在<10~12周内进行性地下降至正常水平。如果诊断为持续性妊娠滋养细胞疾病则需要化疗，那么病人在成功地治疗后，应该口服避孕药12个月。

病人持续有高的或升高的 β -hCG水平，可能有浸润性葡萄胎或绒毛膜癌。正规的转移性探查及以后的治疗（往往为化疗）是需要的。检查后，疾病分类为转移性的，或非转移性的。转移性的疾病则进一步的分类为产生一个好的或坏的预后。

所有非转移性妊娠滋养细胞疾病可用单个化疗药物（甲氨蝶呤或放线菌素-D）。然而，对于>40岁的病人，以及那些希望绝育及有严重感染，或无法控制

的出血者可考虑子宫切除术。少许无转移性疾病的病人对单一药物无效果,则可能是最终需要多种药物方案的候选者。实际上,100%的无转移性疾病的病人是能够治愈的。

转移性疾病的病人的预后,已随着有效的多种药物化疗方案的进展而大大改善。低度危险的转移性疾病的病人,依照WHO计分系统(表241-8),有时用单一药物治疗。高度危险的转移性疾病的病人需要积极的多种药物化疗。总之,高危病人的治愈率为60%~80%。

表 241-8 对妊娠滋养细胞疾病 WHO 计分系统

因素	描述	计分*
年龄(年岁)	≤39	0
	>39	1
前次妊娠	葡萄胎	0
	流产	1
	足月产	2
前次妊娠与开始 化疗的间隔时 期(月)	<4	0
	4~6	1
	7~12	2
	>12	4
β-hCG(IU/L)	<1000	0
	1 000~<10 000	1
	10 000~100 000	2
	>100 000	4
ABO 血型	OxA 或 A _x O ⁺	1
	B 或 AB [‡]	2
最大肿瘤尺寸(cm)	3~5	1
	>5	2
转移部位	脾、肾	1
	消化道、肝	2
	脑	4
转移的数目	1~3	1
	4~8	2
	>8	4
前次化疗	单种药	2
	多种药	4

* 总计分: 0~4=低度危险; 5~7=中度危险; ≥8=高度危险。

⁺ 母亲与父亲血型的组合。

[‡] 母亲血型。

WHO=世界卫生组织; β-hCG=人类绒毛膜促性腺激素的β亚单位

有葡萄胎病史的病人，其下次妊娠复发的危险为1%。这些病人在妊娠早期应作超声检查以确认为正常宫内妊娠。妊娠滋养细胞疾病并不使受孕受到损害，并且不增加先天性畸形，流产，或产前或围产期并发症。

第242节 乳房疾病

乳腺癌是妇女中最常见的癌肿，甚至有更多的症状提示此病。在美国，每年约有1 500万妇女由于担心乳腺癌而寻求医疗咨询，每年有19万新的病例确诊。每确诊一个此病症的妇女，就另外有5~10个经过活检证明是良性的。其他乳房疾病，如乳房痛（合并乳房内有一个潜在的囊肿，或与此无关的任何发现）及乳头排出物，也使妇女去寻求医疗咨询。

良性乳房病症

乳房痛、囊肿、肿块

乳房痛、乳房囊肿及形容不出的肿块是常见的，并且往往同时存在；这些情况没有一种是异常的。这些混合的症状与体征往往总的称为纤维囊性病；原来认为其重要是因为有少许可能与发展成乳腺癌的危险有关（见下文）。没有迹象表明对乳房痛、囊肿或肿块的治疗能减少发展成乳腺癌的危险。

乳房痛是最常见的良性乳腺病症。在绝经前妇女，疼痛可随月经周期出现，作为经前不适的一个更强烈的变化。在有些病例中，疼痛伴有可容易摸到的囊肿，用细针抽吸囊肿可得到缓解。30岁以下的妇女抽出液不必作细胞学检查，但抽吸后应记录颜色、容量及消失或复发的情况。如果液体为血性或抽出后又很快地积聚（12周以内）起来，则可怀疑为囊壁上的癌肿，虽然这是极稀有的。

其他乳房痛的原因认为主要是内分泌的。限止摄入含有甲基黄嘌呤（methylxanthine）的物质（如咖啡）无效。大多数病人，经过数月或数年后，自然缓解。炔睾醇（一种使雄激素减弱的但本身却有弱雄激素不良作用）100~400mg/d口服3~6个月，或三苯氧胺（一种抗雌激素，伴有很少不良反应）10mg每日2次口服，共3~6个月，能缓解乳房痛。由于这些药有长期的不良反应，它们的应用限于有非常严重症状的病人，及一个短疗程；三苯氧胺或许可安全地给予，特别是绝经后妇女，可用至5年。任何不能解释的出血必须找寻原因，以控制内膜癌。

纤维腺瘤

这些良性肿瘤，往往发生在年轻妇女，常常在十多岁的女孩中，可误以为癌肿。然而它们趋向于更有界限性和活动性，及当按摩时可感到如圆而滑的石弹子。纤维瘤往往能经局部麻醉割除，但常常复发。病人经过数次纤维腺瘤诊断为良性后，可能决定不再进行手术切除。其他良性实质性乳房肿块，包括脂肪坏死及硬化脂瘤，它们只能靠活检作诊断。

乳头排泄物

乳头排泄物不一定是异常，即使在绝经期妇女。癌肿为其原因只占<10%的病人（见下文 Paget 病）。排泄物的肉眼观察，对潜在癌肿的诊断很少有帮助；在一篇论文中写到，只有对愈创木酚（guaiac）阳性的分泌物才会合并有乳腺癌。血性排泄物最常见的原因是潜在的导管内乳头状瘤。

在有些病例中，造成排泄物的癌肿或良性肿瘤可摸到。在其他病例中常规的或对比乳房导管 X 线照相术能帮助肿瘤定位。如果这些检查测出不是乳腺癌，那么这些排泄物的原因大多是良性的，一般经局部麻醉在门诊施行乳头瓣状导管切除术，此手术既能消除此症状，又能解除病人的顾虑。一位最近无分娩的妇女如有乳汁样的排泄物（溢乳症），应及时作内分泌检查（参见第 7 节垂体前叶病症中的溢乳症）。

感染

除了产后期或创伤后，乳房感染是极少的。如果在其他情况下发生感染，则有一个潜在的病症，如癌症，应即时寻找原因。

男子女性型乳房

在青春期，男子乳房的增大是正常的，且往往是短暂的。相似的改变可在衰老期发生。男子女性型乳房可由多种疾病（尤其是肝脏），药物治疗（如雌激素，利血平，洋地黄，异烟肼，安体舒通，钙通道拮抗剂，酮康唑，茶碱，西咪替丁，甲硝唑，抗肿瘤药物），服用大麻，以及较少见的由于内分泌紊乱引起。超声检查睾丸可检测雌激素-分泌的睾丸肿瘤，腹部 CT 或 MRI 可检测雌激素-分泌的肾上腺肿瘤。

男子女性型乳房可一侧或二侧。增大的大部分往往是由于基质的增生，而不是乳腺管。病人可感到有些触痛，且往往与良性原因有联系。大多数病例不须特别治疗，因为男子女性型乳房可在停药或治疗根本的病症后得到缓解或消失。激素疗法未证实有效。外科去除过量的乳房组织（如单独脂肪抽吸术或同时作美容外科手术）有时是唯一的有效治疗。

乳 腺 癌

(参见第 142、143 和 144 节)

原位癌是完全包含在乳腺管内的，无邻近正常组织的浸润。以前较不常见，但现在占美国所有乳腺癌的 >15%，其比例在年轻组中要高许多。这个增加是由于较好进行筛选的结果。

导管原位癌 (DCIS) 占 40~49 岁妇女中诊断为乳腺癌病例的 43%，30~39 岁妇女诊断的 92%。DCIS 发生于绝经前与绝经后的妇女中，形成一个可摸到的肿块，并且更常见于局限在乳房的一个象限。DCIS 常常可在乳房 X 线照片上见到一个微小的钙化点。如果不予治疗，病人有可能发展成浸润性癌。DCIS 被认为是浸润性癌的前驱，但是由于它是局限性的，可用外科手术切除。

原位分叶癌 (LCIS)，或分叶状赘瘤，主要存在于绝经前妇女，并且往往是偶然被发现，因为它不形成一个可摸到的肿块。显微镜下，LCIS 的表现与 DCIS 有明显的不同。25%~30% 患 LCIS 的病人，经过长达 40 年的潜伏期后发展为浸润性癌。这些浸润性癌两侧的发生频率相等。许多专家将 LCIS 与非典型性增生联系起来，认为它有发展成乳腺癌的倾向，而不是真正乳腺癌的前驱。

浸润性导管和分叶状肿瘤为浸润性癌的最常见的组织学类型 (约 90%)。较少见的组织学类型 (如髓样或管状病损) 的病人有稍好的预后。

危险因素

在美国，到 95 岁发展为乳腺癌的累加危险率为 12.64% (8 个里有 1 个)，因此病而死的危险率约为 3.6%。危险的多数是在 75 岁以后发生 (表 242-1)。这些统计可能产生误导，因为此病的累加危险率在任何 20 年期间皆大大降低。

表 242-1 乳腺癌的危险性

年 龄 (岁)	发展成 (或死亡的*) 乳腺癌的危险性 (%)		
	10 年内	20 年内	30 年内
30	0.4 (0.1)	2.0 (0.6)	4.3 (1.2)
40	1.6 (0.5)	3.9 (1.1)	7.1 (2.0)
50	2.4 (0.7)	5.7 (1.6)	9.0 (2.6)
60	3.6 (1.0)	7.1 (2.0)	9.1 (2.6)
70	4.1 (1.2)	6.5 (1.9)	7.1 (2.0)

* 死亡的百分比等于发展的百分比除以 3.5。

在一级亲属中 (父母、兄妹、儿女) 有乳腺癌家族史者，其发展至此病症的危险率为一般妇女的 2~3 倍，但在较远亲属中有此病症者其危险率的增加只是一点点。在有些论文中，亲戚中有双侧乳腺癌或她们是在绝经前诊断为癌肿的，

其危险性较高。如果一级亲属中有2或3个患乳腺癌,则危险性可高出5~6倍。约有5%的乳腺癌妇女携带2个乳腺癌基因(BRCA1或BRCA2)中的一个。如果这些妇女的亲属也携带此基因,那么她发展成乳腺癌的危险就会增加。男子携带BRCA2则发展至乳腺癌的危险也会增加。危险的程度仍未确定,但在80岁时可能高至50%~85%。然而,有BRCA1或BRCA2的基因妇女,并不显示比无此基因的妇女,在诊断后因乳腺癌而死亡有更大的危险。有BRCA1的妇女,有相似的发展至卵巢癌的高危险性。至少要有2个一级亲属中无乳腺癌家族史的妇女,则大概是不带此基因。由于这个原因,大多数职业性机构不同意广泛地筛选BRCA1与BRCA2。

有原位癌或浸润性乳腺癌病史的妇女为另一高危组。乳房切除术后,对侧乳房发展为乳腺癌的危险率约为0.5%~1.0%/年。

初潮早的,绝经晚的或第一次妊娠晚者,其危险性增加。第一次妊娠在30岁以后则较那些未产妇的危险性更高。

有纤维囊性综合征病史者增加危险性,但这一情况是一个不准确的组织学诊断,它常常是经乳腺活检显示有少许囊肿与正常乳腺组织或有极少许的增生而确定;所以,这个诊断少有意义。在曾经有良性乳腺病症活检的妇女中,危险性的增加表现在限于那些有导管增生者,即使如此,危险性是有限的,除非是非典型性过度增生的妇女。对那些有非典型性过度增生及一级亲属中有阳性家族史者,其危险性增加近9倍。有多个乳房肿块的妇女,但无高危型的组织学确认,不应认为是高危险性。

服用口服避孕药的妇女,其发展至乳腺癌的危险性少有增加;每10万个服用口服避孕药的妇女中约增加5例乳腺癌。这种危险性的增加主要存在于妇女服用避孕药期间,并在停药后的10年期间逐渐减少。这种危险性亦与开始服用避孕药的年龄有关,妇女在20岁以前开始服用口服避孕药,其发展至乳腺癌危险有最大比例的增加,虽然这一危险率仍旧很低。

同样,绝经后使用雌激素替代治疗者显示危险性稍有增加,特别在用了10~20年后。然而即使再延长使用,其危险性的增加亦小于2倍。至于用周期性或连续性雌-孕激素方案比单用雌激素对危险性是大或小则不知晓。选择性雌激素受体调整物可防止心脏病及骨质疏松症并且治疗潮红而对乳房无影响。

环境因素,如饮食,可能会引起或促进乳腺癌的生长,但有关某一种特别饮食(如食物中含高脂肪)的作用仍无结论性证据。绝经后肥胖妇女的危险性增加,但调整饮食并无迹象显示可减少此危险。仍旧有月经来潮的肥胖妇女,危险性可能减少。

30岁前放射线接触也可增加危险性。

症状、体征和诊断

80%以上的乳腺癌是因病人觉察到肿块而发现。少数是病人提供疼痛的病

史，无肿块，有乳房增大，或乳房内有一个形容不出的增厚感。在体格检查时典型的发现是一个明显的肿块——一团东西，明显地与其周围的乳房组织不同。在乳房的一个象限内有弥散的纤维样变，往往在外上象限内，则更为恶性病症的特点，而对侧乳房内未有发现一个稍微结实的增厚，则可为癌肿的体征。更晚期的乳腺癌则以肿块固定于胸壁或其上之皮肤，皮肤上有卫星状结节或溃疡，或由于淋巴水肿造成往常皮肤常态的夸张（橘皮）为特征。如果腋下淋巴结表面粗糙或固定及/或锁骨上或锁骨下有淋巴结肿大，则外科手术不像是能治愈。感染性乳腺癌则特别恶性，以弥散性炎症及乳房增大为特征，常常没有一个肿块。

如在体检时疑及癌肿，则应作活检。活检前的乳房 X 线照片有助于画出乳房应作活检的其他区域并可作为将来参考的基准。然而，乳房 X 线照片的结果不应改变施行活检的决定。

细针抽吸与细胞学检查足以确诊癌肿，但必须由那些对此技术有经验者施行。如果从一个怀疑的病损处抽吸为阴性，那么应该施行更明确的诊断方法：针活检刺或切开活检，或如果肿瘤小，则切除活检。立体定向性活检（在乳房 X 线照相术时施行针刺活检）的应用逐渐增多，这可改进诊断的准确性。有证据指出，此方法至少与传统的活检方法同样准确与安全。大多数活检可在局麻下施行。将切下的标本在作切片前可放入黑墨水中，可使肿瘤四周正常组织的边缘能更准确地限定。

部分活检标本应常规地作雌激素和孕酮受体分析。这些胞浆蛋白可用类固醇结合分析测定，约需 1g 新鲜肿瘤，经研碎后而形成天然的肿瘤细胞匀浆。若作雌激素受体免疫化学分析（ER-ICA），则需较少的新鲜组织。用固定组织切片做的 ER-ICA 可靠性较差。约有 2/3 的病人为雌激素-受体阳性（ER+）的肿瘤；ER+ 肿瘤的发生率在绝经后较绝经前的妇女高。雌激素受体阳性的病人有一较好的预后并且对内分泌疗法的效果也较佳。肿瘤上的孕酮受体认为是反映有功能性雌激素受体。有雌激素与孕酮受体比单有雌激素受体预测治疗效果的可靠性更大些。在诊断时知道受体的状况有助于选择辅助疗法（切除或放射疗法后），及姑息疗法（若已发生转移者）。

肿瘤组织标本可检查其倍性与静止期细胞。有非整倍体肿瘤或静止期细胞的百分比高的肿瘤病人，其预后较差。这些试验在许多商业实验室内施行，但是确定一个不良预后的标准值及质控方案以保证不同实验室结果的可比较性尚未建立。最后，这些试验也有助于确定腋下淋巴结无组织学累及病人的预后。

治疗可在活检后延迟一至数周，故可对转移性疾病作一详尽的检查。至少应包括淋巴结病、皮肤转移和肝肿大的体检；胸部 X 片；肝功能检查及全血计数。癌胚抗原（CEA）及癌抗原 15-3 的升高可见于 50% 以上的转移性病人。对有较大肿瘤或有淋巴结病的病人应常规地作骨扫描。在肿瘤直径 < 2cm 及无淋巴结病的病人中，骨扫描极少有阳性。然而，如果有发生转移性症状（如肌肉骨骼疼

痛), 它们可供给一个有价值的基准。在肝功能试验正常、CEA 正常及体检时无肝肿大迹象的病人, 肝扫描极少阳性。

筛查

病人自己或医生作乳房检查始于视诊, 乳房大小是否对称, 乳头是否内翻、肿胀或微凹。图 242-1A 和 B 指示这种视诊的通常位置。当病人两手压住髋部或两手掌相对合于额前时 (图 242-1C 和 D), 有时可察觉隐蔽的癌肿。在这些位置时, 胸部的肌肉是收缩的, 并且如果有一个生长中的肿瘤被陷入 Cooper 韧带, 则皮肤有一微微的凹陷可出现。当病人坐位或站位时 (图 242-1E), 腋下与锁骨上淋巴结最易查到。在检查腋下时, 支撑住病人的手臂, 以使手臂完全放松, 这样在腋内深部的淋巴结可摸到。虽然病人坐位时检查乳房可发现一个用其他方法不能摸到的病变, 但更系统的检查应在病人仰卧时施行。被检查乳房同侧的手臂高举过头, 及一个枕头放置于同侧的肩下 (图 242-1F)。此位置也用于病人自己检查乳房; 病人用她对侧的手检查乳房。

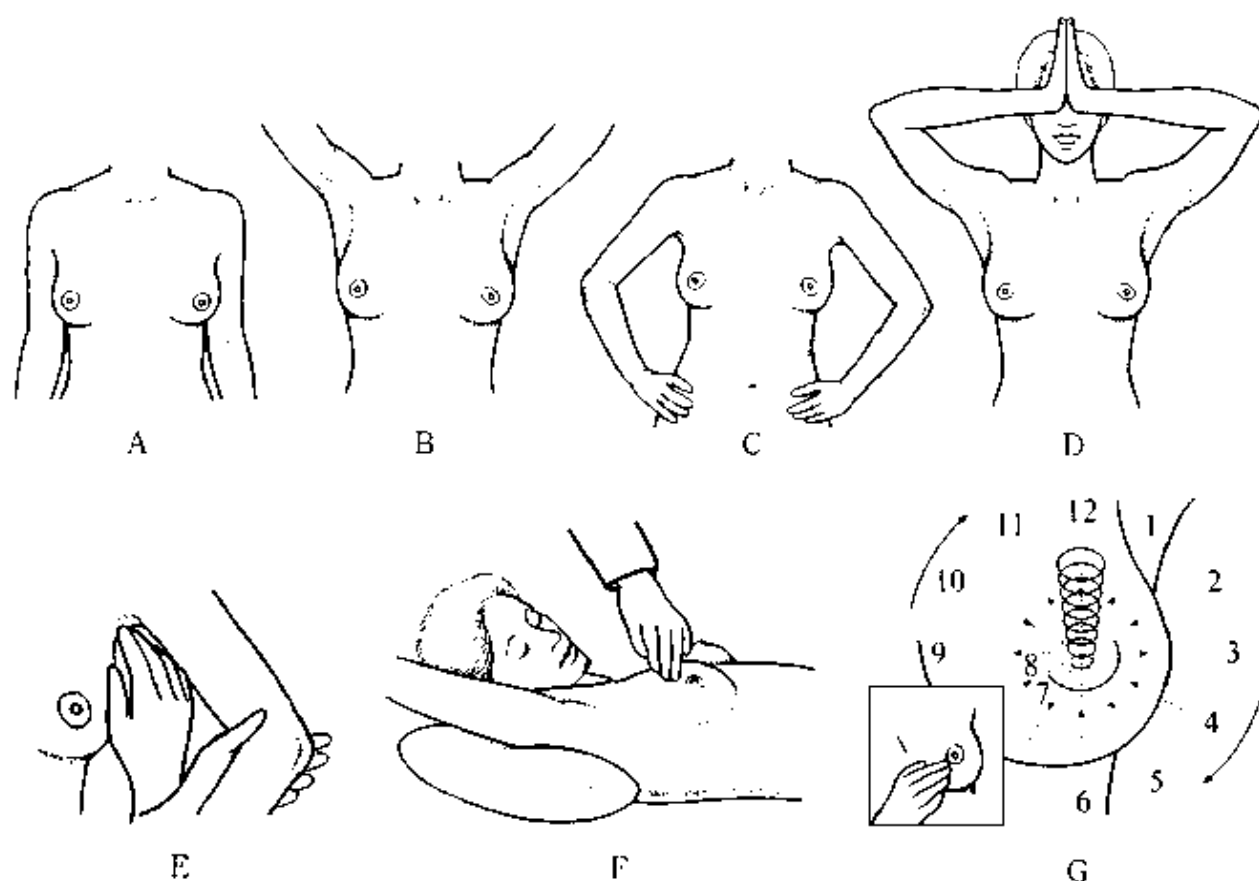


图 242-1 乳房检查的位置。病人坐位或站位。(A) 手臂放在体侧; (B) 手臂高举过头, 提升胸筋膜与乳房; (C) 两手稳稳地压住髋部; 或 (D) 两手掌在额前相压, 胸肌收缩。(E) 触摸腋窝; 托住手臂, 如图所示, 放松胸部肌肉。(F) 病人仰卧位, 检查侧肩下垫枕头, 及手臂高举过头。(G) 从乳头向外作圆圈型样触摸乳房

用第2、第3与第4指的掌面触摸乳房，从乳头向外侧缘作环形系统地移动（图242-1G）。任何异常的准确位置与尺寸（用二脚规测量）应记录于一张乳房图上，它将成为病人记录的一部分。描述异常物的质地，并记录其能从周围乳房组织辨别的程度。记录应该指出这一异物是良性或可能是恶性的，因为在体检时发现的异物应为决断是否作活检的主要依据，即使随后的乳房X线片没有显示此可疑的区域也应作活检。

在每年的乳房检查时，医生或护士应指导病人自己检查乳房。病人应每月作这些检查。常规的自我检查并未证明乳腺癌的死亡率有所减少，亦没有较常规作乳房X线照相筛选那样有益。然而，用此方法发现的肿瘤往往较小，并且可有一个较好的预后，也更易用乳房保守性外科手术来治疗（见下文）。

常规乳房X线照相术在无症状的 ≥ 50 岁的妇女中，可减少乳腺癌的死亡率25%~35%，而在无症状的 < 50 岁的妇女中，死亡率的降低可能更小。在筛查研究中，约40%的癌肿是由乳房X线检查发现，而不是靠体检。 > 50 岁的妇女应每年作一次乳房X线检查。然而40~50岁妇女的筛查结果有许多是不一致的。该年龄组推荐的筛查方案，包括每年作一次乳房X线照相术（美国癌肿学会）、每1~2年作一次乳房X线照相术（国立癌肿研究所）、及不定期作乳房X线照相术（美国医师学院，他们认为对此年龄组作乳房X线照相术的益处不肯定）。

乳房X线照相术检测出的早期乳腺癌体征包括微小钙化点、乳房组织结构微妙的变形及不能触摸到的蟹爪样病损。然而，这些异常并不总是能在有肿块的或有其他提示性体征的病人中发现，且假阴性的发生率超过15%，这部分取决于所用技术及操作者的经验。如在乳房X线片上有可疑区域而不能在体检时查出，则可在放射线指导下，插入两根针或金属线作定位，由此可施行病损的活检。此标本须拍X线片，并且须与活检前的乳房X线片比较，以保证此可疑区域已除去。当乳房不再触痛时，重复乳房X线片，往往是在活检后6~12周，以确认可疑区域已清除。

超声波检查可帮助区别乳房囊肿或实质性肿块。如果病人无症状，一个囊肿往往不须治疗（虽然有些医生认为所有的囊肿应予抽吸并将其中的液体送细胞学检查），而一个肿块则往往必须活检。超声波检查不用于常规的癌肿筛查。由于温度记录法与透光摄影术（透照检查）有极高的假阳性与假阴性率，故它们对筛查无用。

初步治疗

浸润性癌肿 用改良乳房根治切除术（简单乳房切除术加淋巴结清扫术）治疗的病人生存率与用乳房保守性外科手术（肿块切除术，广阔切除，部分乳房切除，或象限切除）治疗加放射疗法的病人的生存率，至少在最初20年是相等的，但病人的意向在治疗的选择中起着重要作用。乳房保守性外科手术加放射治疗的

主要优点为整容性及躯体完整性的感觉。然而,如果肿瘤对乳房来讲是相对较大,那么这优点就可能不存在。因为,为长期控制乳腺癌,必须切除全部肿瘤及其边缘的无肿瘤的正常组织。有些医生在手术前用化疗,以在切除此肿块及应用放射疗法前使肿瘤缩小。早期资料提示此法并不损害生存期,故有些妇女选择乳房保守性外科手术,以代替乳房切除术。

采用乳房保守性外科手术加放射疗法的妇女,约15%很难看出这种治疗过的乳房。然而,更常见的是治疗后的乳房有些缩小、增厚,或在广泛切除的区域可存在轮廓的破坏。这些改变,如果在开始作活检及作再切除术时注意到整容的细节则可减至最少。其他放射疗法的不良反应往往是短暂而温和的,它们包括在治疗过程中有红斑或皮肤上出现无痛性水泡,10%~20%的病人在完成治疗3~6个月后有轻微的肺炎,<5%的病人可有无症状性肋骨骨折。

大多数的浸润性肿瘤有一个或多个导管内(原位)癌的小区域;有些研究认为浸润性肿瘤区域及其邻近组织内有广泛的(>25%)导管内成分(EIC+)故在乳房保守性外科手术加放射疗法后,乳房内有高的复发率。然而,不论EIC+或EIC-,乳房保守性外科手术后的远处复发率与生存率皆相同。局部控制EIC+肿瘤最好的方法是作乳房切除术,或将原来的肿瘤区域作再切除以排除多灶性残留肿瘤。

改良乳房根治切除术是切除所有的乳房组织,但保留胸大肌并排除移植皮肤的需要,这替代了Halsted乳房根治术。改良型乳房根治术与乳房根治术后的生存时间相等,但改良乳房根治术后作乳房重建术容易得多。乳房切除术后,放射疗法作为辅助治疗可显著减少胸壁与区域性淋巴结局部复发的发生率,但并不能改善总的生存时间。因此,乳房切除术后的放射治疗已不常应用。

重建的程序包括在肌肉下或皮下较少用,放置含硅或盐水的种植物;用一种延迟种植的组织膨胀剂;从背阔肌或腹直肌下方转移肌肉和血供;及将臀大肌血管与内乳血管吻合而建立一个游离的皮瓣。方法的选择取决于以前外科手术或放射疗法的范围,整形外科医生的经验及病人欲进行更广泛的外科手术的意愿以及切除肌肉区域的肌力减弱的情况。乳房切除术后立即重建需要延长麻醉及普通外科与整形外科医生的合作。

淋巴结的清扫或淋巴结的取样可作为改良型乳房根治术的一部分或在乳房保守性外科手术时另外作一腋下切口来施行。如果淋巴结的清扫限于锁骨下血管的内及下侧,则发病率大大减低。更大的步骤可能是不合适的,因为淋巴结去除的主要价值是诊断性而不是治疗性。

淋巴结的状况与总的存活期的关联,它比任何其他预后因素更重要。对淋巴结阴性的病人,10年无病存活率>70%,总的存活率>80%。对淋巴结阳性的病人,其百分率相应为25%及40%。每增加一个阳性淋巴结的发现,预后变得更坏,但是习惯上用3种分类法:淋巴结阴性,1~3个阳性淋巴结,及≥4个阳

性淋巴结。最后一组的病人，10年无病存活率约为15%，总存活率约为25%。大些的病损则更趋向于淋巴结阳性。淋巴结大小也有独自的预后价值，在大小上每增加1cm，则预后变得更坏。有些专家认为肿瘤<1cm，指示预后极佳，并无须辅助治疗，有些人认为肿瘤>5cm，则在乳房切除术或乳房保守性外科手术前需作辅助性全身治疗。分化不良肿瘤的病人预后较坏；然而，不同的病理学家检查同一玻片可有不同的判断。

原位癌 LCIS的治疗是严密观察或双侧乳房切除。大多数DCIS病人作单纯乳房切除而治愈，这已作为这种类型肿瘤的标准疗法。然而，更多的病人采用单独广泛切除治疗（特别是如病损<2.5cm及组织特征为有利的），而当组织特征不利时则须作广泛切除加放射治疗。随机研究指出，加用放射治疗后，至少5~10年内发展成浸润性乳腺癌的机会减少。无迹象表明放射治疗可改善存活时间。不论用什么治疗方法，其存活率皆超过98%~99%。

炎症性癌肿 开始的疗法是全身性治疗，往往是化疗，随后是放射治疗。虽然约有2/3的炎症性乳腺癌是ER+，但激素治疗的作用（单独或合并化疗）均尚未明确。

辅助性全身疗法

化疗或激素治疗在完成初步治疗后不久开始，并继续几个月或几年，使几乎所有的病人都可延迟复发，有些人还能延长生命。无迹象表明这些疗法能治愈那些未被乳房切除或放射疗法治愈的病人。

辅助化疗，至少在开始随访的15年内减少了绝经前淋巴结阳性妇女每年死亡事件的25%~35%。在10年时，成活的病人增加了10%，绝经前淋巴结阳性用辅助化疗者的平均存活时间比那些单作乳房切除治疗者的平均存活时间长1.5~3年。化疗也减少了复发率较低的绝经前妇女（如那些无淋巴结者）的每年死亡事件的25%~30%。然而，在10年时，生存期的绝对差别较淋巴结阳性的病人少（1%~9%）。在绝经后妇女中，辅助化疗的效果约为绝经前妇女的一半：每年死亡事件减少9%~19%，对10年生存期只有很少的绝对益处。ER-肿瘤的绝经后妇女，从辅助化疗中受益最多。

联合化疗方案——如环磷酰胺、甲氨蝶呤与氟尿嘧啶（CMF）或环磷酰胺与阿霉素（CA）较单个药有效。此方案用4~6个月最为有效，且与用6~24个月同样有效。急性不良反应取决于所用的方案，但往往包括恶心、不常发生的呕吐、粘膜炎、易疲倦、轻度到重度的脱发、骨髓抑制及血小板减少。大多数方案不常发生长期不良反应。感染或出血而死亡者则罕见（<0.2%）。

在肿瘤ER+的病人中，辅助性三苯氧胺疗法几乎与绝经前妇女用化疗有同样的益处。三苯氧胺治疗5年，在绝经前与绝经后妇女，不论有无腋下淋巴结受累及的妇女，每年死亡事件减少25%。在10年时，生存的绝对增加略低于10%。治疗5年较治疗2年为好，但治疗>5年则无益。三苯氧胺几乎无急性不

良反应，特别在绝经后妇女，但它在乳房组织上有抗雌激素作用而在身体的其他部分有雌激素作用。于是，三苯氧胺可减少对侧乳腺癌的发生率（抗雌激素作用）及减低血清胆固醇（雌激素作用）。三苯氧胺可减少心血管死亡率与骨质疏松症，但它显著增加发展成内膜癌的危险，然而，由于对乳腺癌生存期的改善，其益处远远超过由于子宫癌死亡危险的增加。三苯氧胺可引起 $\geq 10\%$ 的病人抑郁。

有些辅助化疗方式（如，CMF 共 6 个月，CA 共 4 个月）应在乳房切除术后，或肿块切除术加放射治疗后，常规给予所有绝经前淋巴结阳性的病人。ER+ 肿瘤的绝经前妇女，特别是那些低危肿瘤者，可用三苯氧胺代替化疗，但是，对绝经前妇女同时应用三苯氧胺与化疗则无明显的优点。局部治疗后，辅助性的三苯氧胺应常规地给予 ER+ 肿瘤的绝经后妇女，共 5 年。辅助性化疗可给予 ER- 肿瘤的绝经后妇女，对此组妇女同时给予化疗与三苯氧胺则有少许益处。然而，辅助性三苯氧胺治疗是否应给予那些获益较小（如无淋巴结受累的病人，或给化疗的绝经后妇女）的病人则有争论。正在研究中的用高剂量的化疗加骨髓移植，也存在不同看法。

转移性疾病的治疗

乳腺癌几乎可转移至身体的任何器官；最常见的可转移至肺、肝、骨骼、淋巴结和皮肤。乳腺癌也常转移至中枢神经系统。约有 10% 转移至骨骼的病人最后发展至高钙血症。大多数转移到皮肤的多发生于乳房外科手术的地区；转移至头皮也常见。由于转移常常出现在初次诊断及处理乳腺癌后数年或数十年，故如有症状应果断地立即检查。

治疗转移可增加平均生存期 3~6 个月。即使较为毒性的治疗（如化疗）也能减轻症状与改善生活质量。治疗的选择取决于原发肿瘤或转移病损的激素-受体状况，无病间隔期的长短（从诊断至转移的出现），转移处的数目与影响的器官及病人的绝经期状态。病人如有一个转移性病灶，很可能还有其他几处病灶，即使在复发开始后不是立即很明显。于是，大多数有转移性病灶的病人用全身性内分泌治疗或化疗。然而，有一长的无病间隔期（如 ≥ 2 年）的病人及单个转移处，可能数月或数年没有另外转移的体征；在这种病人中，单独放射疗法可用以治疗单个、有症状的骨骼病损或经不起外科手术切除的局部皮肤复发。放射疗法对脑转移是最有效的治疗，偶尔可成功地长期控制。在中枢神经系统以外的多个转移病灶的病人，应该开始给以全身治疗；放射疗法通常用于等到全身治疗有不足够的迹象出现时。没有证据说明给无症状转移的病人治疗能实质性地增加生存期。

对 ER+ 肿瘤的病人，无病间隔期 > 2 年，或疾病不威胁生命，可采用内分泌治疗而不用化疗。内分泌治疗在 40 多岁的绝经前妇女及末次月经已 > 5 年的绝经后妇女特别有效。然而，这些因素中没有一个应是选择内分泌治疗优于化疗

的唯一标准。如，ER-肿瘤的70岁妇女，无病间隔期>5年，及转移性疾病限于几根骨头，可用内分泌治疗。相反，一个ER+肿瘤的35岁绝经前妇女，无病间隔期为6个月，并有广泛的肝转移，可作为化疗的候选者。

三苯氧胺往往为内分泌治疗的首选，因为它较少毒性。在绝经期妇女中，外科手术切除卵巢，放射治疗，或用一种促黄体素释放激素拮抗药皆为一合理的选择。开始对内分泌治疗有效的病人，但她的疾病数月或数年后进展了，那么应顺序用其他形式的内分泌疗法，直到看到无进一步的效果。孕激素（醋酸甲羟孕酮或醋酸甲地孕酮）几乎与三苯氧胺同样无毒性，往往用作第二线内分泌治疗。芳香酶抑制剂可减少维持肿瘤生长所需雌激素的效能，可在绝经后的妇女中用作第二或第三线的内分泌治疗。直到最近，安鲁米特（aminoglutethimide）（与氢化考的松同时给予）是唯一可得到的芳香酶抑制剂；它将很快被类似物（如letrozole）所替代，后者更强有力，且不必用氢化考的松。虽然雌激素及雄激素也有效，但它们不常用。因为它们比其他内分泌疗法产生更多的不良反应。同样的原因，肾上腺切除术与垂体切除术极少用之。

对转移性乳腺癌治疗最有效的细胞毒药物是环磷酰胺、阿霉素、紫杉醇（paclitaxel）、泰素帝（docetaxel）、诺维本（navelbine）、卡钵（capecitabine）与丝裂霉素C。组合药物的有效率大于单一药物。许多病人要用组合化疗作姑息治疗，开始给环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶（CMF）或环磷酰胺、阿霉素与氟尿嘧啶（CAF）。方案中包括阿霉素的有效率高于CMF，阿霉素方案有稍稍增加生存期的优点。然而，阿霉素方案合并有更严重的脱发与心脏毒性。用CMF同时给予强的松，则增加有效率及减少骨髓抑制与消化道毒性，但强的松增加继发性感染的发生率及血栓栓塞现象。没有其他的组合（如泰素组合）显示比CAF更好。对环磷酰胺及阿霉素有耐药性的病人，则用taxane、诺维本、丝裂霉素C或长春新碱作姑息治疗可能成功，但很少能使缓解期延长。

新药的应用与治疗策略，如生物反应调节剂，如果有益，必须在病程早期考虑，并在大量的化疗前给予。干扰素、白介素-2，淋巴细胞活化的杀伤细胞、肿瘤坏死因子及单克隆抗体尚未在乳腺癌疗法中起作用。然而，对生长因子HER-2/neu（trastuzumab）受体的单克隆抗体能使转移性乳腺癌病人缓解并在有些病人中可增加细胞毒疗法的价值。

大剂量化疗及骨髓移植正在转移性乳腺癌的病人中进行研究。有些结果是有希望的，但是此方法是否能实质性地改善那些对标准剂量化疗无效妇女的生存期则不清楚。

男子乳腺癌

男子乳腺癌的发病率为妇女的1%。在男子中此癌常常进展至晚期，因为该诊断很少疑及，但男子预后与同期女子完全相同。虽然乳房保守性外科手术很少应用，但治疗也几乎完全相同，辅助疗法的价值尚无坚实的资料。转移性肿瘤对

所有用于妇女乳腺癌的内分泌疗法与睾丸切除术都有效。转移性疾病的男子对内分泌疗法耐药时，则用姑息性组合化疗可能成功。

Paget 病

乳头的 Paget 病表现为结痂、介壳样糜烂或为一种排泄物，往往看上去良性，以致病人忽视及诊断延迟一年或更多。肯定的诊断由乳头活检作出，但是乳头排泄物细胞涂片一般已足够。半数以上的病人在诊断时有一可摸到的肿块。这一潜在的癌肿可为浸润性或原位癌。标准的处理与乳腺癌的其他形式完全相同，预后取决于是否受浸润、肿瘤的大小和有无组织学的淋巴结受累。很少的病人经乳头的有限切除及一些周围正常组织的切除而治疗成功。

叶状囊性肉瘤

叶状囊性肉瘤有许多纤维腺瘤的临床特征，但是一般应作为肉瘤治疗。通常的处理是广泛的切除，但是如肿块对乳房来讲较大，则作乳房切除术可能更适宜。这种肿瘤的局部复发率为 20%~35%，远处转移率为 10%~20%。若无远处转移预后较好。

第 243 节 女子性功能障碍

性欲活动减退障碍，这在妇女性功能障碍中为最常见类型，已在第 192 节中讨论。性快感缺失（性活动减少或无乐趣）不是一个正式的诊断。它常归类于性欲活动减退障碍之下，因为丧失乐趣几乎终是造成丧失欲望的结果（虽然丧失欲望可能先存在）。如果快感缺失是后天的及普遍的（在任何处境与所有的伴侣），那么这原因很可能是由于抑郁或药物；如果快感缺乏限于一个伴侣或一种处境则为人与人之间的；如快感缺失是终生的，则是由于家庭问题引起的抑制因素（如内疚、羞愧感），或是由于儿童期的创伤。在终生性的病例中，性厌恶是很可能的诊断。

性唤起障碍

持续的或反复的不能达到或维持性激动的滑润-肿胀反应，直到性活动的终止。

任凭有性刺激的中心点、强度与持续时间，此障碍仍然存在。这种障碍可为

终生的，或更常见是后天的及限于伴侣的。病人的主诉往往牵涉到缺乏性欲高潮，虽然有些妇女说，“我没有得到刺激”。

病因学

终生对性唤起能力的减低，可能与对生殖器解剖与功能，特别是阴蒂功能及有效的唤起方式与技能无知有关。无知与忧虑是互相加强的。忧虑产生于无知，无知增强忧虑。性与罪恶联想起来及性乐趣与有罪联想起来是常见的。害怕亲昵行为可能是重要的因素。

如果这种障碍是经过一阶段可以胜任的性功能以后才发生的，则应当考虑当前性关系的性质。往往性欲的减少是在性唤起减低之前；在这种病例中，初步的诊断是性欲活动减退障碍。这种原因往往是婚姻的冲突与不和谐。抑郁可能是一个原因，紧迫的生活处境也可能起到一定的作用。

体格上的原因包括局部病症（如内膜异位、膀胱炎、阴道炎），全身性病症（如甲状腺功能低下、糖尿病——在男子中有更大的影响），周围或中枢神经系统病症（如多发性硬化症），肌肉的病症（如肌营养不良），药物（如口服避孕药、抗高血压药、抗抑郁药、镇静药等有不同的影响），外科切除手术（如子宫切除术、乳房切除术），它们对妇女的性的自我形象可起到消极作用。

虽然妇女终生都能得到性欲高潮，但 60 岁后性活动常常减少，这与相对的缺少伴侣及未处理的生理变化（如阴道粘膜萎缩，结果造成性交干燥与疼痛）有关。约 15% 绝经后妇女，性欲显著减低；有时睾丸酮与雌激素的组合疗法是有效的治疗。

诊断和治疗

病史与体格检查可帮助确定此病症的原因，如主要是心理的、体格的或两者都有，以及功能障碍的程度。医生应与病人讨论关于性的问题及得到准确的资料，往往提些问题，从一般关心的问题逐渐移向那些较多敏感的问题。器质性的因素则用体格检查及适当的实验室检查作进一步的探索。

因为性唤起障碍几乎总是导致性欲高潮的障碍，故两者的治疗是相似的（见下文）。

女性性欲高潮障碍

经过性活动的一个正常激动期（估计有足够刺激的中心点、强度与持续时间）后，性欲高潮持续或反复地延迟或缺失。

大多数病人不但有性激动障碍，而且亦有性欲高潮障碍。只有没有或仅有微小的性唤起（激动）的困难，才可诊断性欲高潮障碍。

性欲高潮障碍可以为终生的或是获得性的，普通的或是在一定处境下的。约有 10% 的妇女，不论有任何刺激或处境，从未达到性欲高潮。大多数妇女用阴

蒂刺激可达到性欲高潮，但只有 50% 的妇女在性交时能经常达到性欲高潮。当一个妇女对非性交的阴蒂刺激有反应，但不能达到性交的性欲高潮，则需要作详尽的性检查，有时用精神疗法试验，以判断这种不能达到性交的性欲高潮是一种正常反应的变异或是由于个人的或是人与人之间的精神病理学问题。

一个妇女只要有一次达到性欲高潮，她一般不会丧失那种能力，除非是一种不良的性交往，一种关系中的冲突，一种创伤性的经验，一种心情失调，或是一种身体上病症的介入。

病因学

病因与性唤起障碍相似（见上文）。此外，做爱始终在性唤起的妇女到达高潮前终止（如由于不充分的前期爱抚，对阴蒂/阴道的解剖与功能无知或早泄），而产生挫败可造成的怨恨及功能障碍或甚至是厌恶。有些妇女发展至充分的血管充血后，害怕可能“放开”，特别是在性交时。这种恐惧可能由于一次有有趣的经验后而感到有罪，害怕沉迷于依靠伴侣而得到乐趣，或害怕失去控制。

药物，特别是有选择性的 5-羟色胺再摄取抑制剂，可抑制性欲高潮。抑郁是减弱性唤起与性欲的最主要原因，故必须估计病人的心情。

治疗

身体病症必须治疗。若心理因素是主要的，应劝说去除或减少这一原因；往往配偶都应参加。

妇女应了解她的性器官的功能及其反应，包括最佳的方法刺激阴蒂及增强阴道的感觉。Kegal 训练可加强耻尾骨肌的随意控制。此肌肉收缩每次 10~15 分钟，每日 3 次。2~3 个月内，阴道周围的肌肉张力得以改善，妇女的控制感觉与性欲高潮的质量也有改善。有终生性欲高潮障碍的妇女，则应请精神科医生处理。非专科医生对病人的咨询次数应限在 6 次左右。复杂的病例应由性治疗专家或精神科医生来处理。

性 交 痛

性交或试图性交时疼痛。

病因学

性交痛往往是在阴道口，可在性交前、性交时或性交后发生，其原因可能是精神因素或局部创伤（如处女膜撕裂、会阴后联合裂伤、损伤尿道口）。损伤后，可发展成疼痛的表面溃疡。其他原因包括无充分的滑润，往往是继发于不适当或不充分的前期爱抚；在性交时用力压迫敏感的尿道；不适当的插入；由于炎症状态（如前庭炎）而有阴道口病损；感染（如前庭大腺或管的脓肿）；阴唇汗腺炎症；由于用不适当配置的或不充分滑润的阴茎套而造成的刺激；对避孕泡沫材料及膏或阴茎套有过敏反应；妇女生殖道畸形（如先天性隔，处女膜坚硬）；及皮

肤病症（如硬化性苔藓）。最常见的精神因素是阴道痉挛（见下文）。

获得性性交痛与初次性交无关，常常是数年后发展而成，原因包括绝经后的退化而粘膜干燥与变薄，继发于会阴切开术后的会阴修补术及阴道整形修补术后的阴道口过紧。子宫过度后屈而卵巢脱垂于子宫直肠窝，内膜异位症，阴道炎，尿道下憩室及盆腔炎性疾病。恶性疾病作放射治疗可造成性交痛。精神性的及其有关的因素则与那些在女性性欲高潮病症中述及的相似。不适当的刺激或唤起的心理抑制可造成不充分的阴道滑润及引起性交痛。

诊断

性交时或性交后的疼痛为主要的的主诉。疼痛的部位与性质可帮助诊断，如深插入时疼痛可能提示子宫及/或阔韧带的病损。全面的医学病史与性史及体格与盆腔检查往往可显示其原因。局部阴道口病损及子宫移位或其他盆腔病理可通过检查而查知，有的检查有时需要麻醉（见下文的阴道痉挛）。

预防和治疗

婚前或性活动前检查配偶双方；坦诚地解说生殖与性器官，它们的功能，性交时涉及的生理与心理因素以及对性技术性指导，可避免许多问题。最重要的是听取配偶双方所关心的问题并给予回答。如果可能，应纠正存在的病损与缺陷，例如，过紧的处女膜可在医生的门诊室给以扩展。在进行这种扩展治疗前，应先用麻醉油膏（如1%利多卡因）。

处理无并发症的损伤是简单的。暂时避免性交是重要的。一种镇定的油膏（如1%待布卡因，1%或2%利多卡因）可在外面涂抹。坐浴可减轻外阴的痛苦。性交前随意应用水溶性滑润剂往往能防止疼痛与痉挛。在有些病例，后面插入可避免对敏感的尿道的压力，减低疼痛。对阴道痉挛的治疗见下文。一种局部用的雌激素制剂或口服雌激素替代疗法（参见第236节）对绝经后阴道炎的妇女有帮助。

囊肿或脓肿应当切除；感染的阴唇必须保持清洁与干燥。对外阴阴道炎的处理参见第238节。如果外阴肿痛，可用稀释的醋酸铝溶液局部湿敷，如果疼痛严重，可用止痛药，如可待因30~60mg口服及对乙酰氨基酚500mg口服每4小时1次。一个配置不当的阴道隔膜，如损伤子宫骶骨韧带则可换一个或去除之。

阴 道 痉 挛

这是由于妇女的不自觉的愿望去防止插入所致的阴道下端肌肉有条件的不随意收缩（痉挛）。

阴道痉挛性疼痛可阻止插入，常常系不圆满的婚姻造成，有些有阴道痉挛的妇女享有阴蒂性欲高潮。

病因学

阴道痉挛是一种意识上的反应，常常由于性交痛及有性交企图的疼痛引起。即使性交痛的原因已去除，疼痛的记忆能使阴道痉挛永久存在。其他原因还有害怕妊娠、害怕被男子控制、害怕失去控制或害怕性交时被刺痛（性交必须暴力的错误观念）。如果妇女有这种害怕，阴道痉挛往往是原发性的（终生的）。

诊断和治疗

当检查者接近时，常常注意到病人有一回避的反应。在盆腔检查时，看到有不随意的阴道痉挛可确认此诊断。病史与体格检查能确定体格上或心理上的原因。可能需作全身或局部麻醉，以克服即使是最轻柔的盆腔检查引起的痉挛。

身体上的疼痛应给予纠正（见上文性交痛）。如果阴道痉挛持续存在，则应设法使肌肉痉挛放松，如分等级的扩展是有效的。病人取截石位，用充分滑润的有刻度的橡皮或塑料扩张器，自最小号开始插入阴道，并维持10分钟。Young氏直肠扩张器可以代用，因为其较短并且较少引起不适。最好由病人自己将此扩张器置入阴道。当扩张器在阴道内时，嘱病人作Kegel训练，以帮助病人控制阴道肌肉。嘱病人收缩阴道旁肌肉，尽量时间长些，然后放松，并在放松时注意感觉如何。嘱病人将一手置于其大腿内侧，并同时收缩与放松那些肌肉，是有帮助的，因为一般放松了两侧大腿，并在此过程中也放松了阴道旁肌肉。分等级的扩张应在家中实施或由医生监督，至少每周3次。病人应用其手指作相似的扩张操作，每日2次。

当病人容忍了插入较大的扩张器而无不适后，可试行性交。在开始分等级的扩张前作性检查常是有帮助的；当病人的配偶在场，嘱病人用一手镜检查她自己，医生则帮助其辨认各解剖部位。此程序常常可减轻配偶双方的忧虑并可鼓励有关性事的交流。

第244节 强奸受害者的医学检查

强奸是非法的性插入任何体孔，此定义不包括接触而未插入，但在有些司法中，也包括无生命物插入体孔。除了儿童被给予慈爱或贿赂而诱奸外，强奸往往是用恐吓或暴力，违反个人的意志而作的犯罪性的性行为。约会强奸是一种变相的性袭击，即受害者接受一个日期，但插入者（往往为男性）随后对受害者强行性交，而未得到她的同意。法定的强奸是与未成年人性交，其“未成年”的定义各州不同。

在美国，每年有75 000个妇女报强奸案，估计未报案的强奸数为此数的2~10倍。约有90%的强奸者攻击同种族的人；50%是熟悉他们的受害者，并且他们常常是家族的成员。这一发现对十几岁及十几岁前的受害者是重要的，并意味着应对儿童虐待的随访与预防。大多数的强奸是有计划的（不是一时冲动），

半数以上的攻击牵涉到武器，往往为匕首。约有 50% 受害的妇女有身体上创伤的症状；>10% 需作急症处理。

有些强奸受害者是男性。男性的强奸并不限于在监狱里的那些人。男性受害者较女性更可能有身体上的创伤，常被几个攻击者伤害，并且不愿报告此罪恶。已有少数妇女强奸男子的案例报道。

对男性与女性犯罪者来讲，强奸是一种侵袭、愤怒或暴力需要的表现，强暴甚于性行为。

检查

虽然对强奸受害者给予医疗与心理上的关照是首要的，但强奸是一种犯罪，法医学有某些关于医学检查及记录保存的要求。表 244-1 是一个检查程序与医疗记录的指导；它应适应当地的需要。这种记录有时在法庭上可被接受，且如果以后需要证明，则可帮助回忆。除非发出传票，此记录如无病人书面同意，决不可透露。

表 244-1 对遭强奸者的检查

病人姓名：	检查日期：
住址：	时间：
电话：	场所：
年龄：	
性别：	
监护人姓名，如病人未成年：	
住址：	
电话：	
陪伴病人至医院者姓名：	
住址：	
电话：	
警署官员姓名，警号，及部门：	

病史

强奸时情况：

日期与时间：

场所（病人是否熟悉？）：

强奸者：

人数：

姓名，如果知道：

描述：

凶器：

性接触类型（阴道，口腔，直肠）：

是否用避孕套？

强奸后病人的活动：

淋浴：

药物：

续表

盆浴：

换衣着：

其他：

末次月经日期：

前一次性文的日期与时间，如果是近期的：

避孕史（口服避孕药，宫内节育器等）：

体格检查

一般创伤（生殖道外）

头：

脸面：

喉：

胸：

腹部：

背部：

臂：

腿：

其他：

生殖道创伤：

会阴：

处女膜：

外阴：

阴道：

宫颈：

肛门：

身体上异物（污斑，毛发，泥土，细枝等）

酒精或其他药物的证据：

妊娠存在的证据：

心理状态评估

病人的情绪或精神状态：

实验室检查

衣着：注意情况（损伤，污染，异物粘附）

提供少量样品，包括未污染的样品，或将衣物交予警察或实验室

毛发样品：粘附在病人或衣着上松散的毛发

外包精液的阴毛

从受害者剪下的阴毛——至少 10 根（为了比较）

病史或体检所指出的其他标本：

要检查的物品

试验

来源

检查目的

精液

巴氏染色

从阴道中采取的

盐水悬液*

酸性磷酸酶*

其他（如细菌培养）

宫颈

阴道

直肠

口

大腿

其他

精子活动力，无活动力

精子形态

A、B 或 H 血型物质的存在†

淋球菌及衣原体

血

性病研究所的基本

梅毒

（包括病人身体上

化验与快速血浆反

血型

及衣物上干燥的

应素测定

药物、酒精的存在

样品）

妊娠

尿

药物、酒精的存在

妊娠

处理

转诊安排

医生的临床意见

签名:

检查证人

签名:

证据处理

提供者:

日期:

时间:

接受者:

日期:

时间:

* 如欲及时探测活动的精子, 则应由检查医生施行。

* 一个有用的试验, 因为如果强奸者作过输精管切除术, 精液缺乏者, 或用一避孕套者, 则将找不到精子。如果此试验不能即刻施行, 那么样本应放入冰箱中。

† 80% 的病例, 在精液中可找到血型物质。

IUD = 宫内节育器; VDRL = 性病研究实验室; RPR = 快速血浆反应素

病史和体格检查 简单地描述袭击过程有助于医学检查及治疗; 描述此事件往往对病人是恐惧的, 完整的描述可延缓到遇到迫切需要时。病人不都明了所提问题及检查程序的原因; 如女性病人可能需要告知其末次月经的日期, 或如她用的避孕法, 以帮助断定其怀孕的危险性, 或关于前次性交时间的资料, 以帮助证实精子试验的有效性。

由于这些病人已经受了强迫, 故为了检查, 取得她们的合作与请求她们的允许是重要的。在进行盆腔检查时, 其细节应给病人描述及解释, 结果应告诉病人。

检查时所收集到的证据及所有的实验室标本应分别放在袋内并谨慎地写好标签、日期并封存。收集样本作 DNA 遗传学试验以证明强奸者, 不作为常规。这取决于司法部门。准确的试验是困难的, 有些专家认为只有联邦调查局 (FBI) 能正确地施行。虽然 FBI 不能调查所有的强奸案, 但可以请求 FBI 的帮助。同时, 合法使用这些试验的结果是有争论的, 且这也取决于司法部门。

心理评估 强奸会给受害者带来心理和社会上的问题, 她们必须处理自己的感情, 以及面对朋友、家庭及官员们的常见的负反应 (如指责和嘲笑)。病人应被看作是正处于创伤后紧张性功能障碍, 典型的是有一个为期几天到几周急性期, 随后是一个长时间的重新调整与恢复的过程。

常见的中间期反应为恐惧与愤怒, 病人对外的反应可从健谈、紧张、哭叫及颤抖, 直至休克和怀疑, 可伴有感情淡漠、宁静与微笑。后者的反应很少指示为缺乏关心此事; 而更多的可能是她们逃避反应或可能反映体力衰竭或需要控制情感的掩盖。病人往往极度恐惧与苦恼, 并感到低人一等。许多受害者感到愤怒,

可能移向医务人员，后者应知道此过程，不要为此而烦恼。

强奸的长期影响包括再体验此强奸（电影中的闪回）、性厌恶、焦虑、恐惧、疑虑、抑郁、恶梦、睡眠紊乱及社会退隐。有些妇女变得性混杂及作出出格的动作。当病人感觉有缺点时，就有犯罪与羞耻感，而这缺点不知是什么缘故引起的或认为应该避免此袭击，或此袭击是因为自己做错了什么而作为一种惩罚。

治疗

身体创伤 大多数创伤是轻微的并且能保守治疗，但也可有严重的创伤并可能需作外科修补。阴道上部的撕裂可能需要作腹腔镜以断定损伤的深度，特别是在儿童。

心理创伤 总的来讲，心理方面是最潜在的损伤并需作精细的处理。尊重病人，使她们不感到孤独并确信安全，要表示理解和同情，详细解释如何进行检查这是很重要的。

检查者的不匆忙和非审判性并愿意听取的态度就是治疗，因为病人已受到损伤，透露细节可能使之窘迫，故她们常常省略重要的资料。所以，强奸者的侵犯、暴力行为及性犯罪活动的特殊细节，必须仔细询问和诱导。如果认识到所提问题可能使人感到苦恼或加重病人的恐惧则应显示出理解和同情。若做得合适，则这种潜在的苦恼谈话，可能就是治疗过程的开始。初次检查不能查明全部心理状态，故必须安排好随访。在初次检查时，对可能产生的心理与社会的后果应对病人解释，并介绍给这方面的专家。如病人的急性紧张反应无减退（在随访中注意到）及如果似乎存在长期心理问题时，则有指征求助于精神病医生。有些病人无意识地否认被强奸，而表现为快速的自我调整及很快的回复正常生活，但以后则显示出创伤后紧张性功能障碍的症状与体征。

维护网络 医生常常必须处理家族与亲友的强烈反应，他们可能是维护的来源或是增加紧张的原因。在即时的情况下，医生必须面对这些有关的人，并试图去减低他们的焦虑、气愤或有罪的强烈气氛。因为这些气氛往往增加病人情绪反应的强度。必须向家属与朋友表明如何以维护的态度听取病人的诉说——当他们与病人在一起时要控制他们的情绪，他们也只能这样做。

性传播疾病的预防 由于性传播疾病（如淋病，衣原体病，梅毒，肝炎）感染的危险性尤为令人担心，故必须采取预防措施。乙型肝炎与快速血浆反应素试验是需要的。在大多数强奸中心，一般都询问病人是否对青霉素过敏。预防措施包括头孢曲松（ceftriaxone）250mg 单剂肌注，甲硝唑 2g 单剂口服及强力霉素 100mg 口服每日 2 次共 7 天。在 6 周内应再次测试淋病、衣原体、梅毒与肝炎。在 6 个月时，应再检验一次梅毒与肝炎。

尽管单次遭遇即获得人免疫缺陷病毒（HIV）感染的机会很少，但它的传播终是令人担心的。咨询及获得病人同意后，医生应建议在初次检查及以后的第 90 与第 120 天再采取血标本。如果任何一次试验阳性，则抗病毒治疗应立即实行。

预防妊娠 强奸后妊娠是非常罕见的，断定妊娠可能性的因素包括病人的末次月经期在什么时候及是否用避孕器具。用人绒毛膜促性腺激素试验，能很容易及很早地测定妊娠（参见第249节）；应在6周内作此试验。然而，应给予次晨避孕药。立即给予2片口服避孕药，每片含乙炔雌二醇 $50\mu\text{g}$ ，接着12小时后再给2片；如果在强奸后72小时以内给予，则此法99%有效。如果 $50\mu\text{g}$ 的药片不能得到，可服用每片含 $30\mu\text{g}$ 的乙炔雌二醇，共4片。止吐药，如口服安他乐（hydroxyzine），可治疗由于避孕药引起的恶心与呕吐。如果在强奸时病人可能已经怀孕，那么在排除妊娠前不应给予雌激素。如果由强奸而造成妊娠，则应该根据病人的意愿来决定是否进行流产处理。如果恰当的话，应给予人工中止妊娠的选择。

其他考虑 要注意检查和咨询的隐私性，并向受害者提供一切必要的帮助。

第245节 不育症

一对夫妇，经过一年不避孕的性交后，未能妊娠。

在美国，每5对夫妇中约有一对不育；其发生率的增加，部分反映了延迟结婚与延缓生育第一个孩子。病因因素包括精子障碍（35%）、排卵功能障碍（20%）、输卵管功能障碍（30%）、宫颈粘液异常（5%）、及原因不明因素（10%）。

诊断与治疗需要充分地对配偶双方作出评估；治疗过程应个体化。受孕的失败往往产生失望、情绪紧张、功能不全的感觉、愤怒、有罪感及怨恨。诊断与治疗不育症过程的经济负担与时间的投入，可引起婚姻的冲突。所以，劝说与心理支持是治疗的重要的辅助手段。

精子病症

精子生发是一个连续的过程，从胚细胞（精原细胞）到精子的成熟约需要72~74天。它的最适宜温度是 34°C ，故暴露于过热或最近2~3个月有发热，则对精子计数、活动力及形态的评估有不利的影响。在输精管内，Sertoli细胞供养和调控精子的成熟，Leydig细胞产生维持精子生发需要的睾酮。睾丸的内分泌调控则在男子性腺功能减退中讨论。

无精症（精液中无精子）可由输精管阻塞或先天性缺损或原发性睾丸病症所致。精液内有果糖（正常由精囊分泌）存在则提示射精管通畅。

精索静脉曲张（流入睾丸的蔓状静脉丛的异常扩张）是不育男子中最常见的

解剖异常, 约占 25%, 而一般人群为 10%~15%)。静脉曲张多见于左侧, 而该区的精索静脉是汇入左肾静脉的。静脉曲张可造成局部血液积储并增高阴囊内温度。

逆行将精液射入膀胱偶可发生, 尤其是有神经功能障碍或曾作过后腹膜手术(如因霍奇金病)或前列腺切除的男子。

内分泌紊乱合并有生精缺陷者少见, 它们包括高泌乳素血症、甲状腺功能低下、肾上腺病症、下丘脑-垂体-生殖腺轴异常及性功能减退。遗传性疾病合并精子生发缺陷包括 Klinefelter 综合征及性腺发育不全。

诊断

取得病史并作体检以寻找不育的原因。腮腺睾丸炎、隐睾症、睾丸损伤、暴露于工业或环境毒素、过度的热接触、急性疾病或前 3 个月中长期发热、使用毒品、酗酒及使用己烯雌酚或合成代谢的类固醇应予以排除。体格检查应集中于解剖异常如睾丸体积缩小(正常为 20~25ml)、前列腺炎、尿道下裂或精索静脉曲张。

精液分析是估价男性不育的主要试验。它应在禁欲 2~3 天后施行。至少要做 2~3 次, 其间隔时间不少于 1 周, 因为精子计数是有变化的, 每次的射出物最好是在实验室处用手法按摩取得, 并射入洁净的玻璃罐中。对用此方法有困难的男子, 则可用对精子无化学毒性和无滑润剂的特殊的阴茎套。

射出物在室温下 20~30 分钟后液化, 应测定下列参数: 射出物的量(正常 2~6ml), 粘稠度(正常在 1 小时内液化), 大体及显微镜下所见(正常为不透明的乳白色, 1~3 白细胞/高倍视野), pH(正常 7~8), 精子计数(正常 20 000 000/ml), 在 1~3 小时的精子活动度(正常 >50%), 及精子形态(正常 >60%)。附加的计算机辅助测量精子活动度(如精子直线速度)也可使用, 然而, 速度与不育的关系尚不明确。

精子功能与质量的特殊试验可在主要的不育中心进行, 并最好在作体外受精或配子输卵管内移植之前完成(见下文辅助生殖技术)。免疫珠试验是检测抗精子抗体最常用的试验, 该法用涂以抗体的小的珠子, 可与精子头部、体部或尾部上的 IgG 与 IgA 结合。低渗肿胀试验用于测量精子浆膜结构的完整性, 是把精子放入一个低渗培养基中进行的。正常时, 细胞外过多的水分移入精子的头部, 使其肿胀, 而尾部蜷曲。这些改变在异常精子中不存在。

有两项试验可以断定精子在体外使卵子受精的能力。半带试验可评估精子结合分离获得的人卵细胞壳(透明带)表面蛋白受体的能力。精子穿透试验可评估精子穿透入已去除透明带的仓鼠卵的能力。

为估价输精管功能可能需作睾丸活检。

治疗

精索静脉曲张通常应予以治疗。在无对照研究中, 结扎精索内静脉后有

30%~50%的妊娠率，但需有对照的随机研究以证实这些百分率。

有中度少精者（1000万~2000万/ml）而无内分泌缺陷的男子，给予枸橼酸克罗米芬（20~50mg/d，每月服25天，共3~4个月）可改善精子计数。然而，精子活动力与形态似乎没有显著改善，也无可指示受孕率增加的对照研究。

人工授精 此技术集中于精子的选择。用一宫颈帽取得全部精子射出物作人工授精并不显示增加妊娠率。若射出物的量很多，用分离出的一部分射出物（有最大精子密度与活动度的第一部分）可稍稍增加妊娠率。若不育与宫颈粘液异常相关，则可用洗涤后的精液标本作宫腔内授精。射出物用组织培养液洗涤数次，活动的精子可从精子小球向上游，选择这种精子用于授精。当男子的精子计数低，而精子活力正常，但宫颈粘液异常时，此方法最有效。大多数的妊娠在第6个治疗周期时成功。对少精症、精子活力减低及有抗精子抗体者，可用控制的卵巢过度刺激法合并宫腔内授精和/或体外授精及其他辅助生殖技术。在有些病例中，可用胞浆内精子注入法（见下文）。

对无精症者，可用供者精子授精。根据排卵监测所确定的授精时间是关键。由于涉及到性传播疾病包括艾滋病，应该选用从有名望的精子库获得的冷冻精子标本，而不宜用新鲜的供者的精子标本。

排卵功能障碍

月经周期规则（26~35天）的妇女如伴有经前期紧张症状（乳房触痛、下腹胀、心情易变）则往往是有排卵的。对月经不规则或闭经者应在排卵治疗开始前确定其原因。月经周期描述于第234节。

监测排卵

每天测量基础体温可用作监测排卵。基础体温的最低点提示即将发生排卵；增加 $\geq 0.5^{\circ}\text{C}$ 是排卵后期的特征。然而，这方法不准确；最好是在2天前能预测排卵。更可靠的是盆腔超声监测卵巢卵泡直径及用排卵预测药盒，后者在排卵前24~36小时探测到尿促黄体生成素（LH）增加。其他几个生化参数亦能用以断定排卵是否存在如血清孕酮的升高 [$\geq 4\text{ng/ml}$ (3nmol/L)]，或其尿液代谢物的一种，孕醇葡萄糖苷酸升高。

排卵的质量可在黄体期后期（排卵后10~12天）作内膜活检而评估。内膜进展延迟2天（与下次月经开始相比较）提示黄体不足（黄体期缺陷），即在黄体期其孕酮的产生或作用不足。作为此诊断的成立，应有2个月经周期内膜进展的延迟。

治疗

诱发排卵药物的选择，依赖于特定的问题。继发于高催乳素血症的无排卵或少排卵的病人，溴隐停为首选药物。

多囊卵巢综合征或慢性无排卵 枸橼酸克罗米芬（一种口服抗雌激素，从己烯雌酚衍生而来）是最合适的药物。首先，子宫出血可用醋酸甲羟孕酮诱导，5~10mg，每天1次，共5~10天。于自然或撤退性出血的第5天，开始给予克罗米芬50mg/d，共5天。排卵往往发生于给予克罗米芬最后一天后的5~10天（平均7天）；在排卵周期中，月经来潮于35天以内。

如果给此处理后，仍然存在闭经，则作一妊娠试验及盆腔超声检查或盆腔检查。如果卵巢不是显著增大，则如前所述的那样再诱发撤退性出血并再给克罗米芬50mg。如果2个周期仍然无排卵，则剂量可增加至100mg/d，共5天，并进一步的以每2个月增加50mg的增量，直到达到最大剂量为200mg/d，共5天（虽然克罗米芬批准用量为 $\leq 100\text{mg/d}$ ，许多研究已记录了大一点剂量的有效性与安全性）。只要有一次排卵的阈值确定后，则治疗应继续至少3~4个周期。

枸橼酸克罗米芬的不良反应包括血管舒缩潮红（10%），腹胀（6%），乳房触痛（2%），恶心（3%），视力模糊（1%~2%），头痛（1%~2%），多胎妊娠（主要为双胞胎）的发生率与卵巢过度刺激症状各约为5%。

服用枸橼酸克罗米芬>12个周期，可使发展成卵巢肿瘤的危险增加，此潜在的机制尚不知。合并用克罗米芬及其他受孕药与卵巢癌的关系须进一步研究。

如果在克罗米芬治疗期间仍无排卵或受孕，那么可以应用从绝经后妇女尿中提炼出来的人绝经期促性腺激素（HMG）。有两种类型可以用：促卵泡素（menotropins），含有75IU的LH与75IU的促卵泡素活性或各为150IU的安甬；尿促卵泡素（urofollitropin），每安甬含有75IU的促卵泡素（FSH）活性与小量的LH。皮下注射的促性腺激素与重新组合的人促性腺激素可以购得。这些药的应用相似。注射用促性腺激素价格昂贵并且有显著的不良反应；所以，在开始使用前必须对精子病症及输卵管功能障碍有充分的检查并确认无上述病症。在治疗周期中，必须在对这些药物有经验的医生的严密指导下进行。

HMG为每天肌肉注射，始于撤退性或自然出血后的第3到第5天，使其在7~14天内刺激2~4个卵泡的成熟，这可由血清雌二醇水平及经阴道超声检查确定。卵泡成熟后，用人绒毛膜促性腺激素（hCG）肌注以促发排卵。

HMG治疗的主要危险是多胎妊娠（10%~30%）及卵巢过度刺激综合征（10%~20%）。在此潜在的生命威胁综合征中，卵巢增大，血管内液体移向腹腔内，造成血容量减低，尿少，血液浓缩及大量的腹水。严密地监护病人，如果卵巢过度反应，就不再注射hCG，往往可避免此综合征。

促性腺激素释放激素（GnRH）促效药，现今在排卵病症（如多囊卵巢综合征）中应用逐渐增多，以消除内源性促性腺激素的分泌及增强随后用的HMG与脉冲型GnRH治疗的效力。此方法尚未批准。

下丘脑性闭经 醋酸促性腺瑞林（gonadorelin acetate），是一种合成的GnRH，用作脉冲型静脉输注，可以诱发排卵。此药生理性地刺激垂体释放LH

与FSH；所以在一个14天的治疗期间往往是只有一个优势卵泡被刺激排卵。由于其对卵巢过度刺激发生的危险小，故不必进行广泛的监护。排卵后，GnRH可在黄体期继续给予，或给单剂量的hCG 1500IU肌内注射每3天1次，共4次。

黄体期缺陷 可用枸橼酸克罗米芬50~100mg/d，共5天，始于月经周期的第3或5天；或孕酮阴道栓剂50mg，每天2次共14天，始于排卵后2天。如果在治疗期间受孕成功，则孕酮应继续不间断地给予，直到妊娠第10周。

输卵管功能障碍

输卵管功能障碍可合并盆腔炎性疾病、宫内节育器的应用、阑尾穿孔、下腹部手术或宫外孕的病史。输卵管通畅是在月经干净后2~5天用X线检查作子宫输卵管造影而决定。子宫输卵管造影也能显示宫腔内粘连（Asherman综合征）、畸形、充盈缺损及盆腔粘连。由于一个正常的子宫输卵管造影后往往稍稍增加受孕率，故另外的输卵管功能试验可延迟几个周期再作。

如果宫腔内发现异常，可行宫腔镜检查。宫腔镜松解粘连，可改善受孕率。腹腔镜可进一步检查输卵管功能及同时作电灼或激光，以消除部分内膜异位或松解盆腔粘连。

子宫颈粘液异常

子宫颈粘液的作用有如一生物过滤器，防止阴道内细菌进入宫腔及增强精子的生存力。在月经期的卵泡期，雌二醇的水平增高，刺激与增加产生清澈的可牵拉的粘液。

在性交后试验中，测定粘液对精子的接受能力、生存能力与进入上生殖道的能力。虽然此试验常常施行，但其价值有问题，因为有些研究发现粘液中存在或不存在活的精子与以后的生育力无关。在月经中期，当雌二醇水平最高时，在性交后2~8小时用息肉钳或结核菌素注射器取得宫颈管内粘液的标本。正常粘液为清澈的，且能够牵拉长达10cm（拉丝度），显微镜下显示羊齿状结晶，并含有>5活动的精子/高倍视野。精子凝集可指示有精子抗体存在。宫颈粘液的粘稠度增加可指示作此试验的时候不恰当。没有发现精子可提示精液射出于阴道外或在阴茎套内。治疗必须个体化，包括宫腔内授精或用溶解粘液的药物。

不明原因的不育

对不明原因不育的夫妇，推荐用枸橼酸克罗米芬3~4个月经周期以增进排卵，伴以hCG去促发排卵及在此后的2天作宫腔内授精。如无妊娠发生，则给

此妇女促性腺激素肌肉注射或皮下注射，每天一次，始于月经周期的第3天或第5天。当用超声测定有1~4个卵泡 $\geq 17\text{mm}$ ，则给hCG以诱发排卵，排卵发生于注射hCG36~48小时后。此妇女在注射hCG后2天应连续作宫腔内授精。补充孕酮以支持黄体，可能是需要的。促性腺激素在月经周期中的起始用日及剂量可有变化，这取决于病人的年龄及卵巢的储备。对不明原因不孕的夫妇用克罗米芬与促性腺激素的每月可能妊娠率为每个周期10%~15%。如果3~4个周期的促性腺激素治疗后仍无妊娠发生，则建议作辅助生殖技术。

辅助生殖技术

现今使用体外授精日益增加，主要用于有输卵管疾病、内膜异位症、少精症、精子抗体及原因不明不育的病人。这一过程包含了对卵巢的过度刺激、卵子回收、授精、胚胎培养及胚胎移植。用枸橼酸克罗米芬及HMG，单独HMG或一种GnRH促效剂加HMG作卵巢过度刺激，使1~20个卵母细胞成熟，这依赖于病人的年龄与卵巢的储备。当卵泡有充分生长后，给hCG诱发卵泡最后的成熟。给予hCG后约34小时，直接用针刺卵泡回收卵子，往往是用超声引导，经过阴道或少数用腹腔镜取得。卵子在体外与洗涤过的精子结合，将此胚胎培养约40小时，以后将3~4个胚胎移植入子宫腔。多余的胚胎则冻存于液氮中，为下一个自然周期作移植。尽管移植了多个胚胎，其平均足月妊娠率约为每次试验的20%~25%。

输卵管内配子移植（GIFT）可用于有正常输卵管功能与不明原因的不育与内膜异位症的妇女。如同体外受精的那样得到多个卵子与精子，但是将它们移植（用腹腔镜或经阴道用超声导）到输卵管远端，并在那里受精。在大多数的不育中心，其成功率约为25%~30%。

其他方法包括体外受精与GIFT组合，用供者卵子及将冷冻胚胎移植于一个代孕母亲。这些技术中的一些引起了道德与伦理上的争论，如贮存胚胎的处理（特别在死亡或离婚的病例中），代孕母亲中的法定父母的身份及在多胎妊娠中选择性的减灭种植的胚胎。

当其他技术未能造成受孕的结果，或当精子分析有严重的畸形时，细胞浆内精子注入是妊娠成功的主要方法。精子直接注入卵子，绕过了那些由于精子畸形而不能附着或穿透卵子的缺陷。

第246节 计划生育

一对夫妇中的一个或两个采用避孕方法以暂时防止妊娠，或绝育而永久防止

妊娠。当避孕失败可用人工流产（选择性地中止妊娠）。夫妇可根据产前诊断或遗传咨询来决定开始、防止或中止妊娠。不育症在第 245 节中讨论。

避 孕

在美国，最常用的避孕法依次为口服避孕药（激素）、阴茎套、撤退法（性交中断）、定期禁欲、孕酮注射剂、杀精子药、阴道隔膜、孕酮皮下埋植及宫内节育器（IUD）。每种方法各有其优点与缺点，且每种方法，除了完全禁欲，皆能失败。子宫帽、阴茎套、杀精子药及撤退法更易失败，尤其是缺乏经验的使用者，然后是与性交无关的方法（如口服避孕药、宫内节育器）。经过数年，口服避孕药、宫内节育器、孕酮注射剂及皮下孕酮埋植的妊娠率为年 $<1\%$ ，而与性交有关的方法约为年 5% 。然而，阴茎套有附加的优点，即保护防止性传播疾病。急诊避孕，受精发生后服药，不应作为避孕的常规方法。

屏障避孕法

阴茎套的应用是除了撤退法外，唯一的可逆性的男用方法。如果应用恰当，阴茎套可有效防止性传播疾病（只有乳胶阴茎套能防止人免疫缺陷病毒）并可能防止宫颈的癌前期病变。阴茎套应在插入前戴上及不应太紧（前端应超出阴茎约 1cm ，以收集射出物）；它必须小心地脱下，以使没有内容物流出。小心应用的妊娠率为每年 $3\% \sim 4\%$ 。加用杀精子药，可包含在阴茎套的滑润剂中，或置入阴道，可减低此百分率。

阴道隔膜，一个圆顶形的橡皮杯，有一柔韧的边缘，能合适地套在子宫颈上，作为对精子的一个屏障。阴道隔膜应制成不同尺寸并由保健医生选配，同时指导妇女正确置入阴道以盖住宫颈。杀精子药应与阴道隔膜同用，以改善避孕效果（在性交时，阴道隔膜被移动的病例中）。阴道隔膜对双方无任何不适。它应在性交前置入，并留在那里，至少到末次性交后 8 个小时。外加的杀精子药应在每次性交前应用，以改进效果。只要阴道隔膜使用正确，其妊娠率为年 3% ，但是，象征性地应用，其妊娠率为年 14% 。

子宫帽与阴道隔膜相似，有许多尺寸，并应由保健医生选配。它能保留在那里 48 小时。妊娠率与用阴道隔膜相似。

阴道发泡剂、霜剂和栓剂必须在每次性交前置入阴道。这些制剂含有一种杀精子药，往往为壬苯聚醇-9（nonoxynol-9），它们在接触精子时，使精子不动或杀死；它们对精子也提供一个物理性屏障。没有一种发泡剂或栓剂的单一型比另一种更有效。所有这些制剂的效果随着妇女的年老而有效率逐渐增高，因为她们会熟练使用并且受孕机会减少。避孕海绵已不在市上出售。

周期性禁欲

此方法（也称自然避孕法）是在有可能的受孕期间禁止性交。排卵往往约在

下次月经开始前的14天。虽然人类卵子在排卵后可能只有几个小时的时间能够受精，但精子进入宫颈管后有数天的时间能够使卵子受精；于是，在排卵前5天性交，还是可造成受精。

即使对有规则月经周期的妇女，日历节律法是自然避孕法中效力最差的一种。避开性交时间的计算是从前面12个周期中最短的一个减去18天及从最长的周期中减去11天。于是，如果此妇女的周期变化为26天及29天，那么夫妇必须每个周期从第8天到第18天避开性交。月经周期的变化越大，则禁欲的时间越长。

其他更有效的方法需要训练及高度的指导。妇女在每天早晨起身前测量基础体温。排卵后，基础体温大约升高 0.5°C ，往往 $>37^{\circ}\text{C}$ 。夫妇在体温升高后至少48~72小时避免性交。宫颈粘液量的增加（往往接近排卵期）更准确地提示受孕时间。月经干净后，允许隔天性交（防止粘液与精液混淆），直到发现宫颈粘液分泌增加。然后需要禁欲，直到看到粘液量出现高峰后4天。症状体温法是定期禁欲最有效的方法，它包括观察宫颈粘液及体温的改变，以及其他与排卵合并的症状。然而，即使经过充分的训练，妊娠率约为年10%。

口服避孕药

口服避孕药（Oc）对下丘脑是负反馈作用，它抑制促性腺激素释放激素，因而垂体在月经中期无促性腺激素分泌刺激排卵。子宫内膜变薄，宫颈粘液变厚及不接受精子。

口服避孕药的主要类别有一种是组合片（一种合成雌激素加一种合成孕激素）和另一种是只有孕激素。组合片剂是每天服用，共3个星期，然后在第4个星期不服药而发生撤退性出血。单独孕激素是每天服用小剂量；此方案合并较高的不规则出血发生率及妊娠率为年2%~8%，故只是当妇女对雌激素有禁忌时如在哺乳时，才推荐使用。

各种组合配方间的效果无明显的差别；如果没有漏服，妊娠率为年 $<0.2\%$ 。新使用者应给予低剂量配方，即乙炔雌二醇 $20\sim35\mu\text{g}$ ；服用 $50\mu\text{g}$ 雌激素配方的妇女应尽量转换至低剂量配方。低剂量配方与高剂量配方同样有效，但是突破性出血的发生率在开始使用的一个月中，可能较高些。 $\geq 50\mu\text{g}$ 雌激素的配方有较高不良反应的发生率。一般来讲，不应给予。

不吸烟的健康妇女可持续服用低剂量口服避孕药，直到绝经期，此时FSH水平升高。文献已有记录，间断性的停止服用，没有益处。有报告说，妇女 >35 岁，并吸烟或有其他心血管危险因素（如未控制的高血压），及用 $\geq 50\mu\text{g}$ 雌激素的口服避孕药者，则增加循环系统疾病死亡的危险，包括脑卒中与心肌梗死。吸烟妇女 >35 岁，不提倡服用口服避孕药，其他禁忌证列于表246-1。

不良作用和并发症 如果持续突破性出血，则应服用高雌激素剂量的组合药（即较多雌激素的配方），如有闭经发生，则孕素含量应减少。许多不良作用（如

恶心、乳房触痛、液体滞留、血压升高)与雌激素剂量有关。孕激素可产生雄激素的作用,如体重增加、痤疮及在有些妇女发现神经质的感觉。炔诺酮(norgestimate)与去氧孕烯(desogestrel)较其他口服避孕药中所用的孕激素——左旋18甲基炔诺酮(levonorgestrel)、炔诺酮(norethindrone)、醋酸炔诺酮(norethindrone acetate)及双醋炔诺酮(ethynodiol diacetate)有较小的雄激素活性。

表 246-1 口服避孕药应用的禁忌证

绝对禁忌证	相对禁忌证
35岁以后吸烟	抑郁
妊娠	偏头疼
活动性肝脏疾病	未诊断出原因的闭经
未控制的高血压	大量吸烟妇女并<35岁
糖尿病伴血管病变	
一侧下肢长期不能活动	
有血栓栓塞事件、血栓性静脉炎、冠状动脉疾病、脑卒中、雌激素依赖的癌肿、肝腺癌、或妊娠期胆管滞留黄疸的病史	

在少数妇女中,停药口服避孕药后仍有数个月的抑制排卵,但口服避孕药不会造成永久性不育,或影响停药后受孕的结果。在早期妊娠时,意外的服用口服避孕药并不引起致畸作用。

口服避孕药中合成激素成分的代谢活性几乎影响所有的器官系统。然而,用低剂量的配方,严重的合并症是极少的。

应用口服避孕药时,大多数的血清蛋白改变并无危害,但有些临床检测的结果有改变。有些甲状腺功能试验的改变,达到与在妊娠时相同的范围;如甲状腺素-结合球蛋白能力增加,而游离甲状腺素仍维持正常。口服避孕药不影响甲状腺刺激素的水平,也不改变甲状腺功能。

健康妇女中,用30~35 μ g雌激素配方的避孕后,其深静脉血栓性静脉炎与血栓栓塞的发生率,估计比不服药者高3~4倍。血栓栓塞病症的发生率,随着口服避孕药中雌激素量的减低而逐渐的减少。血栓的形成显示其与由雌激素成分产生的血凝因子增加(及可能与血小板粘附的增加)有关。血液凝过程中球蛋白水平的增加,尤其是第Ⅶ与第Ⅹ因子,造成超凝状态。没有迹象表明有小腿静脉曲张的妇女其血栓栓塞的发生有进一步的增加。如果一个妇女在服用口服避孕药时,发生深静脉血栓性静脉炎或肺栓塞,她应停用口服避孕药及进行诊断性检查。由于有血栓栓塞病症危险性的增加,口服避孕药应在选择大手术前一个月停用,直到手术后一个月再开始用。

口服避孕药对中枢神经系统的影响包括恶心、呕吐、头痛及抑郁。脑卒中危

险,以前认为是用口服避孕药者更大,但流行病学研究显示,用低雌激素配方剂量时,健康者服用口服避孕药与相似年龄的健康者不服用口服避孕药的发生率相同。有较常发生头疼的妇女或发生周围神经症状者应停用,因为这些症状可能是脑卒中的前驱症状。抑郁与睡眠失调各占服用口服避孕药者的1%~2%。

有些服用口服避孕药者发生血压增高,因为雌激素增加血管紧张素的产生;其发生率在低雌激素剂量配方中较低。所有的妇女在应用前及应用期间应监测血压,如果血压增高,口服避孕药应停用;往往血压可回至正常。

葡萄糖代谢的改变——由于外周胰岛素的减低,降低了葡萄糖耐量并增加了血浆胰岛素水平——与孕激素成分有关。这些改变往往是可逆的并很少发生于现今的配方中,即低孕激素剂量。对曾有一过性血糖试验升高而现今无糖尿病的妇女可用口服避孕药。对有发生糖尿病趋向如那些有家族史、其婴儿在出生时过大或有不明原因的死胎史、服用口服避孕药的妇女,每年都应作一次2小时餐后血糖试验。如果试验结果异常,则应给以恰当的治疗。对已有血管改变的胰岛素依赖型糖尿病患者,不推荐使用口服避孕药,因为口服避孕药可能增加栓塞事件的发生。

雌激素可引起钠潴留;有些用药者发生水肿并可增加体重约1.5~2.5kg。孕激素是合成代谢的,故有些妇女由于食欲增进而体重增加。于是,如果一个妇女年体重增至>4.5kg,应采用较小剂量的孕激素,或如妇女试图减低体重失败,那么她可能需要停用口服避孕药。

口服避孕药可能改变一些维生素、微量元素与血脂的水平。维生素B₆、叶酸及大多数其他的维生素B、维生素C、钙、锰及锌减少;维生素A水平升高。这些改变无临床意义,故服用口服避孕药的妇女,不须补充维生素。高剂量孕激素配方则降低血清高密度脂蛋白(HDL),与胆固醇水平;但用低剂量孕激素配方则往往增高。这个作用可能是促使减低孕酮剂量的原因。

口服避孕药使用者中胆石病的发生率在最初数年使用期间有所增加,以后则减少。所以,口服避孕药可加速胆石的形成,但是并不引起形成新的胆石。妊娠期发生原因不明的复发性黄疸(妊娠期胆汁淤积)的妇女,如她们服用口服避孕药也可能发生黄疸,因此应禁止服用。虽然,活动性肝脏疾病为口服避孕药的禁忌证,但肝炎完全恢复后不是一个绝对的禁忌证。如果一个妇女有肝脏疾病的病史,那么在使用口服避孕药前必须使肝功能达到正常。极少的情况下可能发生良性肝脏腺瘤并自然破裂。其发生率与使用的时间和剂量有关,估计30 000~50 000个使用者中有1个。腺瘤在停药后往往自然退缩。与慢性肝肿大(Budd-Chiari)综合征同时存在的肝静脉栓塞可能在使用口服避孕药者中发生,但因果关系尚未确定。

黑斑病,与在妊娠期发生的黑斑病相似,存在于服用口服避孕药的妇女中。当她们暴露于阳光下加重,而停用口服避孕药后则慢慢消退。处理是困难的(参

见第 123 节色素过多), 故一旦黑斑病出现, 应停用口服避孕药。

在使用口服避孕药期间, 乳腺癌的发生稍稍增加, 但停用后减少; 在以前服用过口服避孕药而今已停用 ≥ 10 年者中, 并不增加。此外, 在现今及以前使用过口服避孕药者, 发展为非局限性乳腺癌的危险较那些相似年龄而不用者为低。

几篇流行病学研究显示宫颈赘瘤的发生率, 尤其是宫颈腺癌, 在使用口服避孕药者中有增加, 特别是使用口服避孕药 > 5 年者。因果关系尚未建立, 但是口服避孕药使用者, 每年至少应作一次巴氏试验。

优点 许多研究指出, 口服避孕药的应用减少了致死性内膜癌与卵巢癌的危险约 50%; 此减低的危险率持续至停药后至少 10~15 年。其他使用口服避孕药的优点包括减少异常子宫出血 (包括月经过多)、痛经、经前期紧张症、缺铁性贫血、良性乳房疾病及功能性卵巢囊肿的发生率; 使用口服避孕药合并的宫外孕与输卵管炎发生率的减低将减少不育症。这些优点的结果, 估计在美国每年将减少 50 000 例住院治疗。

药物之间的作用 由于酶底物的竞争而使合成激素延缓某些药物的生物转化 (如哌替啶), 但这种干预无临床重要性。有些药物 (如巴比妥类、环磷酰胺、利福平) 能够诱导肝脏酶而加速激素的生物转化, 从而变为更极性化及较少生物活性的代谢物, 由此干预口服避孕药的作用。据报道, 在服用利福平的妇女中有比较高的口服避孕药失败发生率, 故这两个药不能同时服用。关于使用其他抗生素 (如青霉素、氨苄青霉素、磺胺类) 和其他药物 (如苯妥英、苯巴比妥) 的妇女, 口服避孕药的失败尚不清楚。然而, 当使用治疗剂量的抗生素时, 可建议除了口服避孕药外, 另加一种屏障法。癫痫妇女服用抗痉挛药者, 应用 50 μ g 雌激素的配方, 因为当雌激素剂量低时, 其异常出血发生率增高。

开始口服避孕药 所有妇女在开始服用口服避孕药前应作检查, 3 个月后 (以决定是否有血压改变) 及以后至少每年检查一次。当病人或其家族史提示有糖尿病或动脉粥样硬化性心血管病时, 应作餐后 2 小时血糖水平及完整的血清脂类测定。如果葡萄糖或脂类不正常, 可用低剂量口服避孕药, 这些水平应在每次随访时再测定, 以确定她们没有不良的改变。在每次随访时, 应施行乳房与盆腔检查, 并触摸肝脏。应测量血压与体重及每年作一次巴氏试验。

产后应用口服避孕药 排卵一般发生在流产后 2~4 周期间, 并往往在第一次月经前。足月分娩后, 不哺乳的母亲, 其首次月经往往无排卵, 直到分娩后 10~12 周, 但她们也可在首次月经前排卵。孕 < 12 周的胎儿自然流产或人工流产后, 应立即开始服用口服避孕药。中止 12~28 周的妊娠后, 口服避孕药服用的开始应延缓 1 周。由于产后发生血栓栓塞的危险增加及口服避孕药也可能增加血栓栓塞, 故孕 28 周分娩后的母亲且不哺乳, 则应等待 2 周后才开始服用口服避孕药。在哺乳期间口服避孕药含有的雌激素将减少乳汁的产量及乳汁中蛋白与脂肪的浓度。所以, 对哺乳的母亲不建议采用组合口服避孕药; 应该只用孕激素

的配方。

孕激素注射剂

贮存型醋酸甲羟孕酮 (DMPA), 是醋酸甲羟孕酮 (MPA) 的长效配方, 此种激素是一个结晶悬浮液。其有效的避孕剂量为 150mg, 每 3 个月注射 1 次, 深注入臀大肌或三角肌, 以后孕激素将慢慢释放入体循环中。此区域不可按摩, 药物将慢慢释放及维持其避孕效果至少 4 个月。

DMPA 是极有效的; 其妊娠率在 1 年内仅为 0.1%, 2 年内累积妊娠率为 0.4%。血清 MPA 水平在个体间有变化, 但注射后会在 24 小时内稳定上升至避孕的有效血液水平 ($>0.5\text{ng/ml}$), 以后维持一平台达 3 个月之久, 再渐渐下降。首次注射一定要在月经周期的头 5 天, 以预防排卵。如果 2 次注射的间隔期 >13 周, 医生应在给药前先确定此病人未有妊娠。

由于在循环中清除 DMPA 需要一段时间, 故再开始排卵有一个不同时期的拖延——在末次注射后可达 1 年。在这次初次延迟后, 继续受孕的速度与屏障避孕法后相似。考虑用此方法避孕的妇女, 需要被告知可能有一个很长的不孕期。

DMPA 的主要不良反应是完全破坏了月经周期。初次注射后的 3 个月, 约有 30% 的妇女闭经, 另外 30% 有不规则的出血与见红每月 >11 天。出血量往往较少, 不会引起贫血。随着继续治疗, 出血的发生率不断下降, 闭经的发生率不断上升, 于是在 2 年后, 接受 DMPA 的妇女约有 70% 闭经。

妇女第 1 年用 DMPA 体重会增加 1.5~4.0kg, 以后体重会继续增加; 然而体重的增加可能与应用 DMPA 无关。应用 DMPA 而体重增加者应告诫减少热卡摄入并增加能量消耗。

虽然据报道 DMPA 应用者头痛的发生是最常见的医疗问题及停止使用的一个常见的原因, 但是没有比较性的研究指出应用 DMPA 会增加紧张状态或剧烈的偏头痛。

由于 DMPA 不含雌激素, 故其应用没有合并血液凝集因子或血管紧张素水平的改变。不像口服避孕药那样, DMPA 没有合并高血压或增加血栓栓塞的发生率。DMPA 应用者中葡萄糖耐量的轻度恶化可能无临床重要性, 停止应用 DMPA 后葡萄糖耐量回复至正常。虽然应用 DMPA 者的脂类变化没有改善, 但亦无加速动脉硬化的迹象。

已报道的 DMPA 对减少骨密度的作用正在作长期的纵向研究。

DMPA 如同其他避孕激素那样, 未显示有增加发生乳腺癌的总危险性。在 DMPA 使用者中, 发生内膜癌的危险性显著减少, 但发生卵巢癌及浸润性宫颈癌的危险性没有改变。

应用 DMPA 会减少发生缺铁性贫血及盆腔炎的危险性。在有镰状细胞病的妇女中, DMPA 可改善血液参数及减少临床问题的发生。

皮下埋植

将含有左旋 18-甲基炔诺酮(levonorgestrel)的多硅仓库(polysiloxane)胶囊通过左上臂的一个小切口插入皮下;门诊手术只须局部麻醉。用一 10 号套针将 6 个胶囊按扇形样插入,以使血液中有足够高的左旋 18-甲基炔诺酮水平而达到有效的避孕。切口关闭,不必用缝线。此药抑制排卵并使宫颈粘液稠厚,于是防止了精子的穿透。胶囊留在那里,有效期 5 年,到 5 年时的累积妊娠率约为 1%。

主要的不良反应为不规则子宫出血与闭经;头痛与体重增加可能是果断取出胶囊的原因。作适当的解释后,许多妇女在 5 年后继续选用此避孕方法,但由于这一胶囊不能生物降解,故它们需要取出与重新放置。取出与放入相似,但前者更困难些,因为在胶囊周围有纤维化。取出后,立即恢复正常的卵巢活动与受孕。

急诊避孕

急诊避孕涉及在 72 小时内,单次未采取措施的月经中期性交的激素应用。原先是给予大剂量的雌激素,共 5 天。此方案是有效的,但常有不良反应。一种含有乙炔雌二醇 50 μ g 及 18-甲基炔诺酮(norgestrel) 0.5mg 的口服避孕药服用 2 片,服后 2 小时再服 2 片,与大剂量雌激素同样有效,但较少不良反应。此方案是急诊避孕方法最常用的,妊娠率约为 1.5%。但有 5%的妇女有恶心及 20%有呕吐。有报道说两个剂量的 18-甲基炔诺酮 0.75mg,相隔 12 小时服用(无雌激素)或一个剂量的米非司酮(mifepristone) 600mg (RU486)与口服避孕药方案同样有效,并有较少不良反应的发生率。

月经中期单次性交 5~10 天内,置入一宫内节育器也有效,其妊娠率为 0.1%,但这种宫内节育器价高,限制了其用于急诊避孕。

宫内节育器

即使很有效,但在美国只有 100 万妇女使用宫内节育器避孕。宫内节育器比口服避孕药有许多优点:它们的作用局限于生殖道,且放置只须病人的一个避孕决定。

美国市场上只有两种宫内节育器。孕酮释放宫内节育器,须每年放置,及带有铜的 T380A,有效期 10 年。这种带铜的宫内节育器,到 10 年时,其累积妊娠率<2%,相似于妇女绝育。带铜的宫内节育器的停用率在第一年(但病人中只有约 10%~15%是接受恰当的咨询的)较高于以后的年份。

病人应在月经期间放置宫内节育器,但假如妇女没有妊娠,那么宫内节育器可在周期中的任何时间放置。它们必须置于宫底高处才能有效。

宫内节育器的置入引起内膜腔的感染,启动了一个炎性内膜反应并吸引中性白细胞。内膜腔往往在 24 小时内变得无菌,但炎症持续。中性白细胞的崩溃物

对精子是有毒的,故防止了受孕。当宫内节育器取出后,此炎性反应停止。取出后的第一年,每个月的受孕发生率与停用阴茎套或膈膜的受孕发生率相同;1年以后,90%希望受孕的妇女能够怀孕。

不良反应与并发症 出血与疼痛是取出宫内节育器的主要医疗原因,占有所有停用的>50%;这些问题在第一年中约有15%的妇女发生,在使用的第二年为7%。

大多数节育器的脱落率在第一年最多(约10%)并在置入后的最初几个月最多发生。脱落率在年轻妇女与未产妇中较高。如果置入另一宫内节育器,它很可能保留住。约有20%的脱落不被注意到,并随后有一个不需要的妊娠;所以,一根塑料线应缚在节育器上,以便使用者可定期检查。

放置时发生子宫穿孔是一个潜在性的、严重的、但不常见的问题(约0.1%)。有时在放置时,宫内节育器的远端穿入子宫肌层,然后在下几个月中,子宫收缩而迫使宫内节育器穿入腹腔。如果一个妇女不能摸到塑料线,且亦未见到节育器的脱出,那么应怀疑穿孔。在盆腔检查时,如未见到节育器或塑料线,应探查宫腔(除非怀疑妊娠)。如果用子宫探针或活检器械未感到有节育器,则应作超声检查以确定宫内节育器是否在腹腔内。所有腹腔内的宫内节育器都应取出,因为它们(尤其是带铜的宫内节育器)可引起肠粘连。取出的方法建议用腹腔镜。

置入时发生子宫腔感染的细菌往往24小时后清除。宫内节育器的线并不提供细菌连续不断的进入子宫腔。然而,宫内节育器不应置入有临床宫颈炎迹象的妇女,因为置入时将引起另外的病理性细菌的进入。宫内节育器置入后 ≥ 30 天发生盆腔感染则为性传播的,而不是宫内节育器引起的。她们可以治疗而不取出,除非感染严重或是怀孕。虽然使用宫内节育器者比非使用者的临床输卵管炎的发生率大3倍,但用带铜的宫内节育器所增加的危险只发生在置入后的第一个月间及与在置入时引入的细菌有关。由于宫内节育器置入后的感染率很低,故在放置时应用全身性抗生素作预防是不必要的。

使用带铜的或孕酮释放宫内节育器的母亲妊娠后,其分娩的小孩中,先天性畸形的发生率并不比一般人群高;胎儿死亡的发生率亦不增加,但自然流产的发生率显著增高(约55%)。如果妇女在使用宫内节育器时怀孕,并希望继续妊娠,而且能看到这条塑料线,则宫内节育器应取出,因为取出宫内节育器后的流产率减至约20%。因为种植并不发生于节育器的近邻,故宫内节育器不是在羊膜腔内。如果不能看到塑料线,那么宫内节育器的位置可用超声检查而断定。使用任何市售宫内节育器并怀孕的妇女,其妊娠败血症的发生率并不增高。如果宫内节育器留在宫腔内,并继续妊娠至胎儿可成活的时期,那么早产的危险增加3~4倍。

带铜的宫内节育器可有效地防止子宫内与子宫外妊娠,因为受孕的机会较低。在使用带铜的宫内节育器的第一年,宫外孕的妊娠率约为0.1%,并在随后的年份

里减少。然而在使用带铜的宫内节育器的怀孕妇女,宫外孕的发生率约为5%。孕酮释放宫内节育器可防止宫内孕,但不能防止宫外孕。对任何类型宫内节育器失败后作人工流产者,应该行子宫内容物组织学检查,以判定妊娠是否在宫内。

流行病学研究显示,使用宫内节育器者并没有增加内膜腺癌或宫颈癌的危险。

绝育

在美国,约有1/3的夫妇是由一人采取绝育来进行计划生育。在妻子>30岁的夫妇中,绝育是最常用的方法。绝育应考虑到永久性。夫妇双方均应被告知关于此过程的危险性与不可逆转性。输精管切除术后的重建手术(再吻合)较输卵管结扎术后再吻合要困难得多。输精管再吻合术后的妊娠率为45%~60%,而输卵管的再吻合术后的妊娠率为50%~80%。

男子绝育是采用输精管切除术。门诊手术,约20分钟,只须局部麻醉。先将输精管分离出来并割断,它们的两端用结扎或电灼关闭,然后放回阴囊中并关闭切口。手术后往往约须15~20次射精才能达到不育的目的。手术后应作精子分析检查:这男子不能认为是不育,除非有2次射精的精液中无精子。输精管切除术的并发症包括血肿($\leq 5\%$),精子肉芽肿(精子漏出的炎症反应),及自然再吻合,它往往在手术后短时期内发生。

女子绝育是用输卵管结扎术,一个较为复杂的手术,需要一个脐下进腹腔作的切口并全身或局部麻醉。输卵管被割断及缝扎或电灼;或用不同的机械器具(塑料带或弹簧夹)闭合输卵管。由于机械器具引起较少组织损伤,故这种绝育更有潜在的回复性;但是,即使用显微技术,回复的妊娠率只有约75%。

产后输卵管结扎往往在分娩后立即在手术室进行,或次日进行而不延长住院日期。在其他时间绝育称为间歇期输卵管结扎,能在流动的外科设备条件下施行微型剖腹术,往往用全身麻醉,但也可用局部麻醉。

输卵管结扎后的妊娠率约为0.4%,但10年后增至1.85%。妊娠率在用电灼或机械器具中高些,而切除部分输卵管后则低些。输卵管中断后有约30%的妊娠为宫外孕。腹腔镜电灼后并发症的发生率为1%~6%。由于用双极电灼手术较单极电灼手术的肠损伤率低,故应用前者。输卵管结扎术的发病率为5%;死亡率为<4/10万。

单是为了绝育而作选择性阴道子宫切除术在有些人群中是被接受的。如果妇女有其他慢性子宫疾病(如月经过多、宫颈营养不良、严重痛经),选择腹式或阴道子宫切除术可能是较好的绝育方法。子宫切除术后较输卵管结扎术后的发病率与出血率高且住院期长,但子宫切除术有长期的益处,如100%有效并消除了月经病症及发生纤维肌瘤(平滑肌瘤)或子宫癌的可能。

人工流产

贯穿历史，妇女用流产去中止不需要的妊娠。世界上约有2/3的妇女可以得到合法的流产；所有妇女中约有1/12生活在严格强迫执行禁止流产的国家。在美国，妊娠第1个3月期申请流产是准许的；以后流产则由各州自行规定。

美国在过去10年间所报道的流产数相对平稳；每年约施行150万~160万。在1994年，美国约有600万妊娠数，约25%用流产中止。流产中的妇女，约25%为<20岁，35%为20~24岁，40%为≥25岁。约90%的流产在妊娠第1个3月期内（≤12周）施行，这些中的>50%于8周内施行。

流产方法现今是经过阴道，用器械吸出；药物引产，刺激子宫收缩；子宫手术（子宫切开术或子宫切除术）。其方法的选择按妊娠期的长短而变动。在妊娠第1个3月期往往采用局部麻醉；对晚期流产，可能要全身麻醉。

器械吸出用于97%的流产。事实上<12周的妊娠，只用刮宫术。4~6周时，作吸刮术，需要少许或不须扩张宫颈。吸管连接一个产生真空状态的源头，将其插经子宫颈，进入宫腔后轻柔地与全面地作括除术。中止妊娠的失败较多发生于早早孕。

妊娠7周后，往往施行扩刮术（D&C），宫颈需要扩张以适应所需之较大直径的吸管，以抽吸较大量的妊娠产物。宫颈可先用直径逐渐增粗的、圆锥形的宫颈扩张器轻柔地扩张宫颈，直到达所需吸管直径的尺寸。吸管的尺寸一般与妊娠期相关。常常应用昆布条或其他渗透性扩张器，因为它们可减少机械扩张子宫颈所致的潜在损伤。将它们插入宫颈管，经过内口并留在那里至少4小时，往往过夜；通过昆布条的扩张及/或刺激前列腺素的释放来扩张宫颈。

妊娠>12周，扩张与吸出为最常用的方法。在此手术中，先是扩张子宫颈（往往用多条昆布条或其他渗透性的扩张器），然后用卵圆钳肢解与取出胎儿，再用一根14~16mm（约1.5cm）直径的吸管吸出羊水、胎盘及胎儿碎屑。在更晚期的妊娠，可用多根昆布条轻柔地扩张宫颈至3~4cm，使吸出更容易及安全。扩刮术较吸刮术需要更多的技术。

虽然扩刮术（直到20周）较药物引产所致的发病率低，但多数仍然应用药物引产——尤其是18周以后——因为那时以后，扩刮术有较多的严重发病率（包括肠损伤与子宫损伤而须作子宫切除术）的危险。

流产可以用子宫收缩药物作为引产的开始，尤其是在妊娠第2个3月期。在美国，滴注一种高渗盐水溶液已不再应用，因为可引起母亲并发症，如高钠血症、血凝结病、出血、感染及宫颈损伤。

前列腺素刺激子宫收缩。可用前列腺素E₂（dinoprostone）栓剂，阴道用前列腺素E₁类似物〔米索前列醇（misoprostol）〕片，或肌注前列腺素F_{2α}〔缓血

酸胺盐 (dinoprost tromethamine)]。阴道内放置 2 片 $100\mu\text{g}$ 的米索前列醇每 12 小时 1 次, 则与前列腺素 E_2 同样有效, 但较少不良反应及价格低些。治疗后 48 小时的成功率接近 90%。这些技术很可能造成一个活胎的流产。用静脉滴注催产素可加速此过程, 但增加子宫下端撕裂的危险。在妊娠第 2 个 3 月期, 药物引产前用一根或多根昆布条, 或其他渗透性扩张器往往缩短产程及减少子宫颈及阴道撕裂的发生率。

前列腺素的不良反应包括恶心、呕吐、腹泻、高热、脸面潮红、血管迷走神经症状及支气管痉挛。在敏感的妇女中, 前列腺素可加重支气管哮喘; 在有严重呕吐或肝脏疾病的妇女中, 药物的活性可减低。癫痫的妇女可能发生癫痫发作。

米非司酮 (RU486), 一种孕酮受体阻滞剂, 当其与一种前列腺素合并用时, 在中止 <7 周的妊娠非常有效。目前, 此药只在少数欧洲国家及中国能得到。

子宫切开术——本质上是一个剖腹产——是很少有指征的。子宫上的瘢痕可增加以后妊娠子宫破裂的危险。子宫切除术应留给那些已有指征作此手术及认识到随后是永久绝育的妇女。这些手术的死亡率是妊娠第 1 个 3 月期刮宫术的 44 倍。

并发症

一般讲来, 避孕较流产并发症的发生率大大降低, 尤其是年轻妇女。流产的严重并发症发生率为 <1%, 死亡率为 <1/10 万。

合并症的发生率直接与孕期及所用的方法有关, 它们随着孕期的增加而增加。如果对孕期有任何怀疑, 如受孕后出血, 可能误为末次月经周期, 一个后屈子宫, 或估计肥胖病人的子宫有困难时则应作超声检查。严重的早期并发症包括用作流产的器械造成的子宫穿孔 (0.1%); 有时肠段或其他器官也被损伤。大出血 (0.06%) 可继发于损伤或无张力的子宫。子宫颈撕裂 (0.1%~1%) 的范围, 从表面的宫颈钳撕伤到子宫颈阴道瘘 (并发于在妊娠第 2 个 3 月期, 用滴注法)。全身或局部麻醉可造成不幸的结果。

最常见的延迟合并症, 包括由于胎盘碎片残留而造成的流产后出血; 血栓性静脉炎; 感染 (0.1%~2%), 其范围从轻度内膜炎到严重的盆腔感染、腹膜炎及败血症。不孕可能发生, 继发于盆腔感染或内膜腔内粘连。Rh 敏感作用可能发生于未用过 Rh 免疫球蛋白的 Rh 阴性血的妇女 (参见第 129 及第 252 节)。对随后的妊娠作选择性流产的影响, 继续在争论中。最近大量的研究显示没有显著的危险性增加。在更晚期的妊娠中, 用力的扩张子宫颈可成为造成宫颈关闭不全的倾向。并发症发病率包括死亡率, 也逐渐减少, 特别是从 1972 年起。在妊娠第 1 个 3 月期中施行刮宫术较用扩吸术、前列腺素, 或是在妊娠第 2 个 3 月期中用子宫切开术更为安全。

心理方面

对大多数妇女来讲, 流产对精神正常者并不害怕, 也没有不良的心理后遗症。在流产能够容易得到合法前, 绝望的妇女所遇到的问题及压力, 可能与心理

障碍的产生更有关联。有心理后遗症的妇女是那些在妊娠前已有精神症状者,她们为了医疗原因(母亲的或胎儿的)而中止一个想望的妊娠,她们有大量的模棱两可的病态的心理冲突,她们是年幼的青少年,或她们曾有过晚期流产。

(何其久 译)

第247节 产前遗传学评价和咨询

(参见第286节)

遗传筛选旨在识别、检出那些会发展成为遗传病或预见有可能出现遗传性疾病子代的高危人群。它是产前监护的常规部分。

首先,应搜集准确的家族史并画出家系谱(常用符号见图286-1)。一般的家族史应包括三代人,即所有的直系亲属(父母、本代、子代)及旁系亲属(姨、叔、祖代)的健康状况。复杂的家族史应扩大家谱的调查,还应常规地了解种族背景和有血缘关系的婚配。对于疑似有遗传性疾病史者,必须仔细地回顾病史资料。

多数遗传性疾病的诊断主要依据病人的体征(表型)而非他们的症状。因此,仔细地描述存活儿的体检情况,及对死产儿或出生后不久即死亡的新生儿作详细的检查和描述是极端重要的。应该永久保存照片及全部X线片,这样将对今后的遗传咨询有一定的帮助。对于原因不明的死亡,应冷冻保存胎儿组织(肝脏、成纤维细胞)以供今后进行DNA或酶学的研究。

携带者筛查通常是指对常染色体病杂合子携带者或X连锁隐性疾病的鉴别。产科对携带者的筛查旨在对希望生育的父母提供如何使他们的孩子得以避免罹患遗传性疾病的信息,使他们能考虑他们的生殖选择(例如:经过产前检查,对于受累胎儿予以治疗或终止妊娠;如果携带者是男性,则可予以人工授精;而携带者是女性时,则可由旁人供卵;当然也可以避免妊娠)。

要从所有的个体中筛查出遗传性疾病,即使是常见的遗传疾病也是不实际的。所以筛查通常有以下几个准则:容易取样,检测准确,费用低廉;对具有某一特殊的遗传性疾病的高危种族、人群或地区进行筛查;筛查后对于阳性携带者能够进行有效的治疗或生殖选择。在美国,符合上述准则的有三种疾病:泰-萨病(家族性黑矇性痴呆症)、镰状细胞性贫血和地中海贫血。至于其他疾病,如血友病、囊性纤维变性及其Duchenne肌营养不良症,根据他们的家族史进行筛查也是可行的。一个国家健康研究所近来已被推荐可以对所有妊娠妇女和育龄人群进行囊性纤维变性的筛查。如何执行这项工作的计划已制定。分子检测技术(参见第286节)常常能够从根本上减少风险,并且有时可以避免应用有创性产前诊断技术。例如,一名孕妇的兄弟患血友病,从理论上讲,该孕妇携带血友病基因

的风险率为 50%。如果筛查结果明确她不是一个携带者,那么她的孩子患血友病的风险几乎是零。为了准确评价风险率,通常应该对多个家族成员(包括受累个体)进行分析。

镰状细胞性贫血(参见第 127 节)是美国黑人中最常见的孟德尔遗传病(约 1/400),是一种常染色体隐性遗传病。表现出镰状细胞性贫血的个体为突变基因的纯合子,而那些具有镰状细胞性状的个体为杂合子(即他们同时表达正常基因和镰状细胞基因)。患者 β 珠蛋白基因上的第六个密码子中的一个核苷酸发生了改变(GAG 变为 GTG),从而转录为缬氨酸,而非原来的谷氨酸,并由此造成血红蛋白分子异常。一些检测方法可以对携带者进行筛查,而血红蛋白电泳则可以证实筛查结果。对绒毛或羊水细胞进行 DNA 直接分析可以进行产前诊断,对新生儿进行镰状细胞贫血筛查是必要的,因为镰状细胞性贫血患儿易被感染,而感染往往激发镰状细胞贫血的危象,故预防性地使用抗生素以降低感染的发生。

家族性黑矇性痴呆症(GM₂ 神经节苷脂沉积性疾病——参见第 16 节其他脂病)是一种常染色体隐性遗传病,在欧裔犹太儿童及法裔加拿大儿童中发生率约 1/3600。患者体内缺乏氨基己糖苷酶 A,后者参与神经节脂质的代谢(一种神经系统脂类)。携带者可以通过血清中氨基己糖苷酶 A 活性的降低被检出,然而,由于妊娠期妇女及应用口服避孕药妇女血清中氨基己糖苷酶 A 活性较之总氨基己糖苷酶活性是降低的,故可能会造成假阳性。但是,白细胞氨基己糖苷酶检测并不受以上因素的影响,因此可被用于筛查。培养的绒毛或羊水细胞均可以作为产前诊断测定氨基己糖苷酶 A 活性的标本,绒毛组织亦可直接用来检测该酶的活性。

地中海贫血(参见第 127 节地中海贫血)属异质性遗传性血红蛋白合成减少性贫血。 α -地中海贫血的发生是位于 2 个不同基因座并编码 Hb 分子,2 条 α -链的基因中有 1~4 个发生了缺失,在东南亚人中最为多见。 β -地中海贫血可分为两大组,这两组均有 β -链合成缺陷。 β^0 组中 β -链的 mRNA 缺失或功能丧失;而在 β^+ 组中,由于 β 基因被不完全性抑制, mRNA 量减少。 β -地中海贫血可见于各种人群,但以地中海国家、中东、印度和巴基斯坦部分地区人群更多见。对于无症状的 α -地中海贫血和 β -地中海贫血携带者,可通过测定红细胞指数进行筛查。对于无缺铁性贫血者,若其平均细胞血红蛋白为 20~22pg,平均红细胞容积为 50~70fl,则被提示为携带者。 β -地中海贫血携带者的判断可以通过电泳技术检出 HbA₂ 水平增高得以确诊,相反, α -地中海贫血其 HbA₂ 水平正常。分子技术可作为 α -及 β -地中海贫血的产前诊断,但必须有确凿的分子异常特征。

产前诊断的适应证

染色体异常

活婴中染色体异常的发生率约为 0.5%。这些染色体异常者均能在产前得以

诊断。然而有创性产前诊断方法其弊大于利。因此, 产前诊断仅用于高危人群。

孕妇高龄是产前细胞遗传学诊断的最常见指征。虽然染色体异常可见于各年龄组的孕妇, 但随着年龄的增大, 子代三体核型发生率随之增加, 35 岁以后呈指数级递增 (表 247-1), 至今原因不明。由于自然流产因素, 孕 16~18 周检出的胎儿染色体异常的发生率较存活新生儿高 30%, 分娩年龄在 35 岁以上者均应作产前诊断。然而, 年龄界限是相对的, 年龄较小的妇女也可考虑行产前诊断。

表 247-1 孕妇年龄与染色体异常活婴的危险率

母亲年龄	21 三体综合征的危险率	染色体异常的总危险率*
20	1/1667	1/526
22	1/1429	1/500
24	1/1250	1/476
26	1/1176	1/476
28	1/1053	1/435
30	1/952	1/384
32	1/769	1/323
34	1/500	1/238
35	1/385	1/192
36	1/294	1/156
37	1/227	1/127
38	1/175	1/102
39	1/137	1/83
40	1/106	1/66
41	1/82	1/53
42	1/64	1/42
43	1/50	1/33
44	1/38	1/26
45	1/30	1/21
46	1/23	1/16
47	1/18	1/13
48	1/14	1/10
49	1/11	1/8

* 未包括 20~32 岁 47, XXX 组 (缺乏资料)。

母亲血清异常标志物提示胎儿有 21 三体综合征及 18 三体综合征风险增高, 可考虑作羊膜穿刺术 (见下文)。

已有异常染色体的儿童是作产前诊断的指征。如果一对夫妇已有一个存活孩

子是 21 三体，其本次分娩年龄在 30 岁以下，那么再次怀 21 三体胎儿的风险约为 1%。对于 30 岁以上者，其再次怀 21 三体胎儿的风险与孕妇实际年龄相关（表 247-1）。该表假设患者没有携带罗伯逊易位的夫妇，资料仅限于其他三体核型，但子代再次染色体异常的风险大约增加 1%。某些染色体异常（例如 45, X; 三倍体；新重排）并不增加下一次妊娠的风险。对于即使无风险增加的夫妇，如果他们有顾虑心理，也可作产前诊断。

一对夫妇可能会出现有一个表型异常但染色体状况未知的孩子，表型异常通常与染色体异常有关，这种情况会出现在 30% 的活婴中，而表型正常的死婴中会有 5% 的染色体异常。如果前一个孩子的不正常是由于异常染色体所致则有指征作产前诊断。

父母染色体异常增加了子代染色体异常的风险。父代平衡重组包括易位（罗伯逊或互换易位）和倒位（臂内和臂间倒位），他们往往表型正常但应作遗传咨询并考虑作产前诊断。常染色体非整倍性夫妇较少见。从理论上讲，非整倍体父母的子代约 50% 也为非整倍体。但是母亲为 21 三体者，其子代为三体型的发生率为 1/3。父亲为 21 三体型者均不育。性染色体三体型（如 47, XXY）是很常见的，他们往往伴有生育力下降。性染色体三体型的父母，其子代为非整倍体者罕见。任何具有非整倍性染色体或完全嵌合型染色体的夫妇均应作产前诊断。染色体异常的夫妇通常是在对多次自然流产或子代异常或不孕症的病因筛查中得到诊断。

反复自然流产常提示染色体异常。至少有 50% 早期自然流产的胎儿染色体异常；其中约 1/2 是三倍体。如果首次流产的胎儿为非整倍体，再次流产的胎儿也可能为非整倍体，但这种异常可以不在同一染色体上发生。三体症（如 16 三体）妊娠可能是致死的并常导致流产，但再次妊娠可能会出现表型异常和其他三体型（如 18 三体）的活婴。曾有非整倍体活婴分娩史者，再次妊娠非整倍体活婴的风险增加。然而，非整倍体反复自然流产者，究竟是否增加以后非整倍体活婴的风险仍不清楚。一些遗传学家认为，反复自然流产应作为产前诊断的指征；必要时作夫妇双方染色体重组检测

孟德尔遗传病

如果夫妇双方被识别出具有相同的常染色体隐性异常（通常指他们已经有一个被累及的孩子或已经被认为是杂合子），他们可以通过绒毛取样（CVS）或羊膜穿刺进行产前诊断。多于 100 种以上的疾病，包括糖原贮积病、粘多糖贮积症、氨基酸尿、脂代谢疾病及肾上腺生殖综合征等都能进行产前诊断。

并非所有的孟德尔遗传病都能通过产前诊断被检出。然而，可被检出的疾病正迅速地增多（表 247-2）。高危病人常常可作绒毛取样、羊膜腔穿刺、胎儿血或皮肤取样检查，或作超声检查。

表 247-2 能进行产前诊断的孟德尔遗传病*

疾 病	发病率	遗传模式	产前诊断
囊性纤维变性	白人 1/3 300	常染色体隐性	羊水细胞 ⁺ 或绒毛 ⁺ ; 微绒毛肠酶(羊水)
先天性肾上腺增生	1/10 000	常染色体隐性	羊水细胞或绒毛 ⁺ ; 可产前治疗
Duchenne 肌营养不良症	男婴 1/3500	X 连锁隐性	羊水细胞或绒毛 ⁺
血友病 A	男婴 1/8500	X 连锁隐性	羊水细胞或绒毛 ⁺ ; 胎儿血标本(少用)
纯合子 α -和 β -地中海贫血	发病率变化不一但大部分人群均可发生	常染色体隐性	羊水细胞或绒毛 ⁺
亨廷顿舞蹈病	4~7/100 000	常染色体隐性	羊水细胞或绒毛 ⁺
多囊肾病(成人型)	临床诊断 1/3000	常染色体隐性	羊水细胞或绒毛 ⁺
镰状细胞性贫血	美国黑人 1/400	常染色体隐性	羊水细胞或绒毛直接 DNA 分析
家族性黑矇性痴呆症(GM ₂ -神经节苷脂沉积症)	欧裔犹太人及法裔加拿大人 1/3600; 其他人群 1/40 万	常染色体隐性	羊水细胞绒毛培养物氨基己糖苷酶 A 水平

* 表格未包括的疾病并非不能作产前诊断。

⁺ 分子技术应用干绒毛标本及羊水细胞。

有选择地对人种、种族或地区人群进行产前筛查,有时可以检出特殊类型的孟德尔遗传病的携带者,诸如镰状细胞性贫血、家族性黑矇性痴呆症及地中海贫血。对新生儿进行筛查还有可能发现他们的父代是其他一些代谢性疾病的携带者,然而这些病例的家族史通常为阴性,而其他病人的家族史可能为阳性,特别是常染色体显性或 X 连锁隐性遗传病的病人。夫妇双方的体征检查常显示出孟德尔遗传病。

亲代年龄 > 50 岁增加了子代一些新的自发的显性突变。被累及的特异基因是不可预测的,然而,超声检查会检出某些异常。

遗传性疾病的风险估计取决于以下几个主要因素,其中最主要的是遗传模式(如常染色体隐性或显性遗传, X 连锁隐性或显性遗传参见第 286 节)。总人群疾病的发病率也很重要。

多基因疾病

多基因病中属神经管缺陷最易通过产前诊断得以检出。在美国,新生儿神经

管缺陷的发病率为 1:1000~2:1000。大部分神经管缺陷（脊柱裂或无脑儿）是以多基因/多因素方式遗传的，少数源于单基因缺陷、染色体异常或致畸药物（如丙戊酸）。如果先证者（指某一疾病最早罹患的人）患有神经管缺陷，其一级亲属（同胞、父母、子代）的子代发生神经管缺陷的危险是 1%~2%；其二级亲属（姨姑、舅舅、侄女、侄子）的子代危险<1%；而其三级亲属子代的危险仅略高于一般人群。育有 2 个神经管缺陷孩子的父母，其子代再患神经管缺陷的危险（即复发危险）为 5%。复发危险还与特定人群神经管缺陷的发生率相关。英国人神经管缺陷的发病率与复发危险均高于美国人。

再次妊娠时，如在妊娠开始头一个月到三个月每日补充 4mg 叶酸盐则会降低其复发危险。建议对风险 $\geq 1\%$ 的夫妇作羊膜穿刺检查。

至于其他异常如先天性心脏畸形、兔唇、腭裂、幽门狭窄和先天性髋关节脱位等，它们的复发危险取决于多基因/多遗传因素，在一些病例中产前诊断是可行的，特别是应用高分辨力超声，进行最好的产前管理和可能的即刻产前监护。诊断只有在排除了多发性畸形的基础上才能确定。

产 前 筛 查

母亲血清甲胎蛋白

母亲血清甲胎蛋白（MSAFP）可用于筛查神经管缺陷（NTD）及其他胎儿异常（如 21 三体综合征），每个低危妊娠妇女均应在适当的孕周进行血清甲胎蛋白的测定。其目的在于初筛出哪些妇女需要进行羊膜穿刺（约 1%~2% 的被筛查者）。这项筛查技术可以检出 80% 的开放性脊柱裂及 90% 的无脑儿。

取样时孕周评估的准确性很重要，取样前作超声孕龄评估可以降低假阳性。虽然筛查可以在孕 15~20 周进行，但在孕 16~18 周作首次取样筛查，其准确率最高。还应作孕妇体重、糖尿病因素校正和种族因素调整。双胎妊娠孕妇血清筛查经过适当的调整仍能检出神经管缺陷和 21 三体综合征。筛查前，应告知夫妇双方实验的自愿性、局限性及筛查的意义，同样他们也应该知道有作进一步检查的可能。

初筛是以 MSAFP 升高达 95~98 个百分位或达正常妊娠中间值（MOM）的 2~2.5 倍的标准进行筛查。标准越低，敏感性越高，但特异性则越低。这样，需作羊膜穿刺的孕妇也越多。

复筛即第二次筛查，可用于初筛 MSAFP 升高的孕妇。第二次取样时间应在初筛 7 天后。如果首次检测值 $>3.0\text{MOM}$ 或妊娠已大于 20 周，那么就不必作复筛了。初筛人群中约 4% 的人在再筛查时 MSAFP 增高，她们需要进一步检查。

超声检查是 MSAFP 增高的孕妇应该作的第二步检查。超声可以显示胎龄估计过低、多胎妊娠、胚胎死亡或罕见的先天性异常。高分辨超声可提供更多有关

胎儿解剖方面的资料。在2%初筛人群中，B超无法鉴别她们MSAFP增高的原因。一些人认为详细的B超检查结果为正常者无须再作羊膜穿刺。筛查结果的正确与否取决于B超操作者的经验和检验的质量。对于大部分检验中心，产前筛查率并非完全适用，甚至在非常有经验的中心，B超检查仍会漏检出一些胎儿的神经管缺陷。

B超无法确诊时，测定羊水中甲胎蛋白量可作为诊断NTD的标准方法。羊水被胎血污染可能导致假性AFP增高。羊水乙酰胆碱酯酶（AChE）阳性支持NTD或其他胎儿异常的诊断。事实上，所有的无脑儿病例和90%~95%的开放性脊柱裂患儿，其羊水中AFP增高和AChE阳性。约有5%~10%患儿的脊柱裂被皮肤所覆盖，这时母亲血液或羊水中均无法检出AFP增高。如果羊水AFP增高，而AChE阴性，可能是由于羊水被胎血污染而非NTD所致。

除NTD外，尚有许多其他异常会引起羊水AFP增高，诸如脐膨出、先天性肾病、水囊状淋巴管瘤、腹裂及上消化道闭锁。在这些疾病中，检测AChE无意义，它可能呈阳性，也可以为阴性。高分辨B超可用于鉴别其他异常。但是B超未发现异常者并不等于没有畸形。不管B超结果如何，一旦AFP增高，AChE阳性时，胎儿畸形的可能性很大。

孕妇如有无法解释的血清AFP增高，胎儿也无神经管缺陷，可能会存在其他产科并发症的危险，诸如胎儿宫内发育迟缓、胎盘早期剥离，甚至胎死宫内。

妊娠中期应常规进行血筛查21三体综合征。全美妇产科学会（ACOG）认为低于35岁的孕妇应在15~18周通过测定母亲血清AFP进行21三体综合征筛查。而那些35岁以上孕妇则应通过绒毛取样或羊膜穿刺检查进行产前诊断。

年龄低于35岁的孕妇，其血清AFP的平均值约为0.8MOM时，约25%会被检出21三体综合征妊娠。21三体综合征妊娠者，其平均人绒毛膜促性腺激素（HCG）水平约为2.5MOM，而其游离雌三醇值约为0.75MOM。对于低于35岁者，我们可以应用AFP、HCG和游离 E_3 这三个标志物检出约60%的21三体综合征胎儿。

孕妇年龄会同上述三个标志物水平的检测可以预测21三体综合征增高的风险。如果计算风险高于年龄因素——即一个年龄35岁妊娠16周的妇女所具有的生产畸形儿的危险率，那么可以认为她是筛查阳性者（一般筛选阳性率为1/270，尽管某些实验室为1/190）。

在筛查21三体综合征时，如母亲血清异常，接下来第一步应进行超声生物统计测量以确定胎龄。如果胎龄被确定是过高估计了，则应重新计算风险。如果原始标本被取得太早了，那么应在以后恰当的孕周再取一次。

与神经管筛选结果阳性相反，如果21三体综合征筛查结果阳性则不必重复再作检查，病人应接受遗传咨询并作羊膜穿刺以明确诊断。

至于18三体筛查则包括3个标志物：母亲血清AFP<0.6MOM、HCG<

0.55MOM及游离雌三醇 <0.5 MOM, 它可检出约60%~80%的18三体胎儿, 其假阳性为0.4%。已有报道根据三个标志物和母亲年龄, 18三体检出率为60%, 伴有计算风险为 $\geq 1\%$, 其假阳性为0.2%。已有一个18三体儿童的妇女应进行遗传咨询和作羊膜穿刺术。

产前诊断技术

羊膜穿刺术

羊膜穿刺术最好在妊娠15~17周时进行, 然而稍早进行羊膜穿刺并不增加其危险。

在作羊膜穿刺的前一刻, 应作实时超声检查以了解胎儿心脏活动情况、估计孕龄、明确胎盘位置、羊水深度及胎儿数(见下文)。操作后应立即记录胎儿心跳情况。对于Rh阴性未致敏的孕妇, 术后应给予300 μ g Rh₀(D)免疫球蛋白以减少致敏。

羊膜穿刺术中血性羊水的发生率为2%。通常这些血液来自母体, 且一般不影响羊水细胞的生长。然而, 如果血液来源于胎儿, 则会引起羊水AFP的假性增高(见上文)。术中如见到暗红色或棕色羊水则提示已经存在羊膜腔内出血且常与妊娠不良结局相关。羊水显绿色则与妊娠不良结局无关。

羊膜穿刺术对母亲很少有危险, 诸如有症状的羊膜炎等。有1%~2%的病人可出现短暂性见红或羊水渗漏, 但通常会自行停止。

羊膜穿刺术所致的胎儿丢失率约为0.5%, 而通常自然流产率为3%。穿刺针伤及胎儿的报道则更少见, 取羊水失败, 培养失败及母体细胞污染也不常见。

95%以上的双胎妊娠可以作羊膜穿刺术。先从一个胎囊抽取羊水, 拔针前在羊膜囊内注入1:10稀释的靛胭脂2~3ml, 待隔膜显示后, 选择穿刺点作第2个胎囊穿刺。抽吸到清的液体即证实了羊水来自第2个羊膜囊。同样的技术可用于两胎以上的多胎妊娠。

新生儿出生前可以通过检查所培养的胎儿细胞的染色体核型明确胎儿性别。如果母亲已被证实是X连锁突变携带者, 必须检测胎儿性别并流产掉其中的男性胎儿——尽管这些男胎中50%是正常的。对许多有X连锁疾病母亲的男胎可以进行DNA分析鉴别是否被累及。

绒毛取样

绒毛取样(CVS)是用于早期妊娠的产前诊断方法。用针筒吸取绒毛后在实验室中进行短期或长期的培养, 两者均可用于染色体核型分析, 但长期培养的标本的分析相对则更精确一些。羊膜穿刺术培养细胞可以作大部分的酶学检查, 同

样也可用直接获得的绒毛及经培养的绒毛进行检测。DNA 则可直接作分子遗传学检测。然而,绒毛取样则无法用于羊水所能作的各种检测,如测羊水 AFP 以用于胎儿神经管缺陷筛查。

绒毛取样的首要优点在于在妊娠极早期就可进行产前诊断。异常者可以采用简单、安全的方法终止妊娠或进行宫内治疗,如孕妇使用地塞米松可以防止 21-羟化酶缺陷的女性胎儿男性化。结果正常者,可早期解除夫妇的焦虑心理。

绒毛取样的方法有两种:经宫颈取样和经腹取样。前者用于妊娠 10~13 周时,后者用于妊娠 10 周至足月。经腹取样的禁忌证包括:肠道或膀胱妨碍了穿刺针的通过或进针部位皮肤感染。妊娠早期绒毛取样后总胎儿丢失率与羊膜穿刺术相比并无显著的统计学上的差异(胎儿丢失包括自然流产、人工流产和 20 孕周后的胎儿丢失)。12 孕周后进行经腹绒毛取样后胎儿丢失情况尚未进行仔细广泛的估价。

采用 CVS 的方法主要由胎盘位置决定。位置较低或后壁胎盘一般采用经宫颈绒毛取样更为方便。宫底部胎盘,轻度前屈的子宫且胎盘又位于前壁及那些有着宫颈肌瘤或宫颈管长且弯曲成角度的妇女可采用经腹作绒毛取样。子宫严重后屈且胎盘又位于后壁的妇女,可采用经阴道后穹窿穿刺进行绒毛取样。如有绒毛取样禁忌证可选择作羊膜穿刺术。

绒毛取样后,应用 B 超监测胎心率。Rh 阴性而未致敏的孕妇,可应用 Rh₀(D) 免疫球蛋白 300 μ g。使用分析显微镜直接分析检测全部的绒毛标本。所需绒毛量至少为 5mg,以 10~25mg 最佳。取得的绒毛在原位培养基中培养 5~8 天后收集间质细胞。16~18 孕周妇女可以进行血清 AFP 检测以筛查胎儿神经管缺陷(见上文)。在实验操作技术良好的实验室中 CVS 中出现母体细胞污染而致误诊是很罕见的。CVS 所检出的某些染色体异常(如四倍体,致命性的三倍体及 X 单体),有可能是局部胎盘异常而非真正的胎儿异常。镶嵌性胎盘有时可导致单亲的二倍体细胞双倍化,胎儿则可能有产生隐性遗传性疾病的风险,这是由于印迹的异常或宫内生长的限制。对于这些异常者应劝告他们的家族进行遗传咨询。

对于诊断不明确者,应作羊膜穿刺以明确诊断。一般认为,CVS 和羊膜穿刺二者的准确性是相当的。羊膜穿刺术和绒毛取样的流产率也基本相似。那些经宫颈多次置入导管或穿刺针多次穿刺者其胎儿丢失率较高。有人对妊娠后期的并发症也进行了比较,绒毛取样常常与先天性的缺陷特别是横向肢体短缺和口-半颌-肢体发育不全症相关。其绝对发生率大约为几千分之一。而妊娠 10 周以后由有经验的操作者进行绒毛取样则几乎没有这些并发症。

经皮脐血取样

胎儿血标本可以直接经皮进行脐带穿刺获得(脐带穿刺术)。在 B 超监视下,应用 23 号或 25 号穿刺针直接刺入脐静脉,一般脐带上的穿刺点应该在脐带的胎

盘附着处附近。术时及术后的胎儿丢失率约为 1%。

脐带穿刺取胎儿血样可以很快进行胎儿染色体分析，尤其是妊娠晚期发现胎儿有异常而需作进一步检测时，短期淋巴细胞培养，在 48~72 小时内即能进行胎儿染色体结构分析。致命的染色体异常会左右产科处理。

胎儿皮肤取样

胎儿皮肤取样是几种严重的遗传性皮肤病产前诊断的唯一方法。如花斑干皮病、表皮松懈性大泡病（结合型）、表皮松懈性角化症。上述疾病进行胎儿 DNA 分析无效，也往往无明确的家族史资料。胎儿皮肤可以通过应用胎儿镜获得（直视下或通过胎儿镜操作孔进行活检），也可以在 B 超监视下，通过 14 号套管导入活检钳进行取样。取材部位以胎背部较为理想。胎儿皮肤取样所致胎儿丢失率为 2%~3%。

超声图像

超声显像（B 超）已被广泛地用于妊娠妇女。B 超对母儿有无危害尚不清楚，在妊娠期间是否应该常规进行超声检查仍有争议。

妊娠早期的 B 超检查应包括观察孕囊的存在与否、胎儿数目、胎儿活动、胎盘位置、孕周的估计及子宫和附件有无异常。妊娠中、晚期的检查应包括胎先露、羊水量、胎儿有无畸形。妊娠中期可以检出胎儿性别。

许多产前诊断需要对胎儿有目的地进行 B 超检查，如母亲血清 AFP 增高及有先天性异常家族史者。应该检查胎儿的颅内结构（特别是脑室及小脑）；脊椎的冠状面及矢状面；心脏的四个腔室；胎儿膀胱、肾脏、胃、胸腔、腹壁、长骨及脐带附着处。

高分辨 B 超能检出肾脏异常（如肾发育不全——波特综合征、多囊肾），致命的短肢发育不良（如致死性肢体发育不良、生殖发育不全），肠异常（如横膈疝、肠梗阻），小头畸形和脑积水。

有经验的 B 超医生很容易诊断出严重的胎儿畸形，如无脑儿。然而，对于诊断特殊畸形，一般检测中心就难以肯定他们检测的敏感性及特异性。应告知病人，难以 100% 准确地检出畸形儿，同样，B 超正常者也不能完全保证新生儿表型正常。

胚胎植入前诊断

对于某些病人，胚胎植入前遗传学诊断是可能的，这样就可以在妊娠前就作出决定是否要作流产。其诊断方法是应用来自于卵母细胞的极体，来自于受精卵已分裂成 4~8 个细胞的胚芽，或来自于胚细胞的滋养外胚层标本。

这种诊断技术对于一些非常特殊的病例是有用的，主要被用于其有高度遗传风险的某些孟德尔病（例如囊性纤维变性）。然而，这种诊断所需要的体外受精技术费用昂贵，阻止了它的广泛地常规地被应用。然而，作宫腔冲洗以得到胚细胞并由此获得滋养外胚层标本将有助于降低其费用。

咨 询 原 则

在遗传咨询中，医生应避免居高临下的姿态，而应该使用浅而易懂的语言接待病人。简单明了地描述遗传性疾病的几个主要病因：细胞遗传、单基因（孟德尔）、多基因/多因素（或称为“复合的因素”）及环境因素等，这些做法都是有益的。需要时，可采用不常用的词汇或图线来强调重点，必要时可重复。不仅应有足够的时间供病人提出问题，而且也要让病人谈他们的焦虑、看法及他们的决定。

对于复杂的病例，可借助于文字做永久记录，消除误解，帮助病人与他们的亲属沟通。对于比较常见的问题（如孕妇高龄、反复的自然流产、既往曾有过神经管缺陷的子代、三体型子代等），可将其印成小册子，强调说明该疾病对于某些夫妇并不是独特的。

产前诊断的指征还在于消除那些父母对他们的胎儿会患有某些特殊疾病的恐惧心理。在产前诊断咨询中，应该纠正一种错误观点：即一些夫妇认为一旦诊断出异常胎儿就需要终止妊娠。对于那些异常妊娠者，可在分娩前讨论切实的妊娠结果，即估计异常性及对新生儿的处理，以帮助他们在分娩前即可制定处理计划。对于一些病人，如果无法得到保证，可以实行避孕，还可以领养他人的孩子。

咨询者应尽量提供客观信息，而不是直接谈及特殊处理。但是，完全无目的的咨询可能会令人迷惑不解。例如病人会因为咨询者面部表情或讲话音调的改变而想入非非，产前诊断机构则很少注意到这一点。事实上，咨询者应该明白产前诊断并非完全是必要的。

(侍 庆 樊绮诗 译)

第 248 节 受精和产前发育

受精发生在月经来潮前 14 天左右，恰在排卵后。但如果月经不规则，受精的时间以及预产期、妊娠天数都很难确定。

排卵时，宫颈粘液变得不那么粘稠，有利于精子快速地由阴道游入子宫腔。精子可在阴道内存活 3 天。在实验条件下精子可在 5 分钟内到达输卵管伞端。

卵子通常在接近输卵管伞端部位受精。此时，输卵管上皮必须适合精子和卵子结合以形成受精卵。而受精卵在自输卵管游入子宫腔的过程中不断分裂发育，这段时间一般需3~5天，1~2天后到达着床的部位。在此期间，受精卵仍继续分裂，在植入子宫内膜时，已形成一个胚泡（一薄层细胞包绕一个囊腔）。在胚泡一端有3~4层细胞，将来发育成为胚胎，即为胚极。

着床

大多数受精卵是在子宫前后壁接近宫底部着床，首先是胚极先穿透子宫内膜，滋养细胞从胚泡表面增殖，侵入穿透子宫内膜，深入子宫内膜的中间层。这一过程在受精后第5~第8天开始，在第9~第10天完成。第10天，已分化成合体滋养细胞层和细胞滋养细胞层；从这时起合体滋养细胞开始分泌绒毛膜促性腺激素。据推测，所有胎盘产生的其他营养激素不久后都会由合体滋养细胞产生。胚泡壁逐渐发育成绒毛膜，即包裹在胎儿和羊水的外层膜；内层膜即羊膜，第10~第12天左右由外胚层分裂发育而成，并形成了羊膜囊。羊膜囊内充满着羊水并包裹胚胎，附着在绒毛膜的内侧，而胚泡囊腔消失。

胚胎此后继续在子宫腔的一侧壁生长直至第12周。覆盖在胚胎上的包蜕膜随着胚胎不断发育逐渐与对侧的真蜕膜融合，占据整个子宫腔，子宫腔消失，取而代之的是羊膜腔。

胎盘形成

胎盘的形成本先是在受精后第10天，滋养细胞发育并侵入母体血管，使血流进入细胞间隙，形成绒毛叶腔隙。最初，胎儿通过绒毛细胞膜直接获得营养，交换废物。早在第11~第12天，绒毛开始在绒毛膜表面形成，并且不断发育分枝形成树枝状结构。当第19天胎盘内出现胎儿血管时，通过绒毛可使母儿进行物质交换。

从第12周起，由于受到母体血供主要来源部位的影响，真正的盘状胎盘与以前的胚极区分开，胎盘通过绒毛附着于直接覆盖在螺旋小动脉上的蜕膜（图248-1）。而其他部位的绒毛逐渐萎缩，到第16~第18周时完全消失。螺旋小动脉的血液进入绒毛间隙，这样，母体血液在绒毛网状结构周围循环，并通过它灌注与每根螺旋小动脉相连的2~3个静脉窦。胎盘绒毛分成簇称胎盘小叶，每一簇由1~2根螺旋小动脉供血。足月时，一个胎盘可分成10~20个胎盘小叶。来自母体的营养物质经绒毛间隙，穿过滋养细胞和绒毛的纤维中心，再通过胎儿毛细血管瘤的内皮细胞，最后到达胎儿血循环。而废物的运输方式正好相反。这样完成了母儿之间的物质交换。由于母体血与胎儿绒毛的或滋养细胞的组织是并列的，所以被称为血液-绒毛膜的胎盘。胎盘在妊娠18~20周完全形成，并且在整个妊娠期不断生长，到分娩时其重量可达到500g。

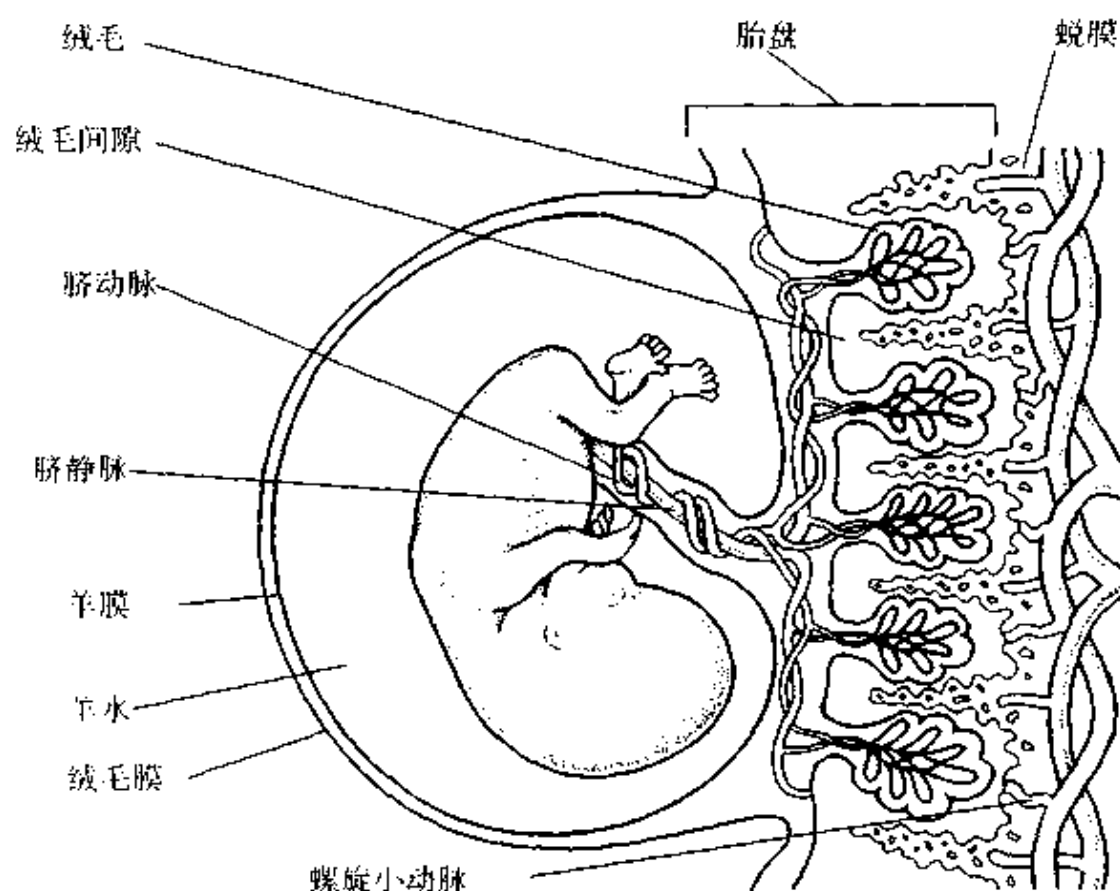


图 248-1 胎盘和胚胎

胚胎学

在受精后 10 天左右, 随着外胚层分裂形成羊膜囊, 此时受精卵可被看作胚胎。三个生殖胚层出现, 即外胚层、中胚层和内胚层, 并且区分开来。随后原条开始发育形成神经管。第 16~17 天左右, 中胚层在头端增厚, 形成中心管, 以后发育成重要的心脏和大血管。在第 20 天, 心脏开始将血液泵入血管。第 21 天, 出现有核红细胞, 很快不成熟的有核红细胞被成熟的红细胞所代替。此后只有在胎儿有核红细胞增多症 (参见第 252 节) 和胎儿缺氧时才再次出现有核红细胞。很快胎儿全身血管形成, 一些血管到达体蒂, 体蒂与尿囊连接至胎儿脐部, 其间包含有血管和脐尿管的伸展支, 从而尿液可从膀胱流入尿囊。此后, 尿囊很快萎缩, 而体蒂则形成脐带, 与胎盘相连。胎盘血液通过脐血管进行母儿交换。一般来说, 除了中枢神经系统, 胎儿器官在妊娠 12 周时完全形成。在此期间, 如受到外界致畸因素的影响如风疹病毒感染, 易发生畸形。因此, 在妊娠 12 周前应避免服用药物和免疫抑制剂, 尤其是致畸药物, 除非因母亲的疾病必须使用。

(沈育红 侍 庆 译)

第 249 节 正常妊娠和分娩

妊娠的第一个临床症状是停经，同时也是怀孕妇女就医的首要原因。育龄妇女如既往月经周期规则，停经超过一周者就应怀疑妊娠。同时还可伴有乳房胀满感及恶心、呕吐等早孕反应，其中乳房的改变是由于妊娠期体内高水平的雌、孕激素刺激乳房腺体的进一步发育。受精卵形成后 10 天，合体滋养细胞开始合成并释放人绒毛膜促性腺激素（hCG），后者引起恶心、呕吐。而卵巢黄体在 hCG 的刺激下持续分泌水平很高的雌、孕激素以维持妊娠。许多妇女在此期间易感疲劳，少数在妊娠初期有腹胀的感觉。

妊娠通常从末次月经的第一天起按周数来计算。如一个妇女的月经周期是规则的且排卵发生在月经周期的第 14 天，那么其孕周要比胎龄多 2 个星期左右；如果月经周期不规则，则两者的差别大于 2 周或不满 2 周。通常停经 2 周即孕周达 6 周时，子宫已开始相应增大。

盆腔触诊可触及因妊娠而增大的子宫。子宫增大变软，宫颈更柔软，同时由于妊娠期间血供增加而呈蓝紫色。

受孕后用酶联免疫法测定血或尿中的 hCG 通常为阳性，该方法快捷易行，且敏感度高。只要尿中 hCG 含量达 50mIU/ml，用酶联免疫的方法行孕检即可呈阳性，而在有停经史前往往尿中 hCG 就已达此水平。用放免法可检测出 β -hCG 的特异性抗体，故可测出更低水平的 hCG 含量（最敏感的孕检方法可测出血的 hCG 水平为 0.05mIU/ml），因此妊娠可在受精后数日即可确诊。

在正常单胎妊娠的前 60 天中，体内的 hCG 水平以每 2~3 天上升一倍的速度递增。因体内的 hCG 水平随孕周不同而异，所以要避免用一种方法来检测胎儿生长情况。因此，可以通过不断测体内 hCG 水平来判断是否是正常妊娠。最好的方法是测即时的血 hCG 含量及 48~72 小时后的血 hCG 含量，如为成倍的增长则提示为宫内正常妊娠。在异常情况下（如自发性流产、孕囊枯萎、宫外孕），其体内 hCG 水平及增长速度都较正常为低。

孕 6 周时，由于子宫峡部变软，子宫有时在此处发生屈曲。孕 12 周时，子宫增大超过盆腔的大小，因而越过真骨盆水平而进入腹腔。故能在耻骨联合上方触及增大的子宫。孕 20 周时，宫底达脐平（宫底高度为 20cm）；孕 36 周时，宫底已接近胸骨剑突。

妊娠试验阳性表示体内胚胎开始孕育。通常，胎心、胎动及 X 线检查也可诊断妊娠。一般来说，在孕 18~20 周，可用产科听诊器在腹部听到胎心搏动，而如果用多普勒超声胎心探测仪且子宫较贴近腹壁，那么在孕 8~10 周即可听到胎心；体检中可以听到或感觉到胎动；孕 16 周后，可在 X 线上显示胎儿骨骼。B 超观察到宫内孕囊和胎心搏动也可证实妊娠，最早在孕 5~6 周时即可观察到，

而在孕7~8周时,有95%以上的病例可观察到宫内孕囊及胎心搏动。孕16~20周时可自感胎动。

对于月经规则的妇女(月经周期为28天),孕期可持续266天(从受精日算起)或280天(从末次月经算起)。Nägele规则将末次月经的月份-3,日期+7得到预产期。但这仅是计算分娩日期的一种粗略的方法,仅≤10%的产妇在预产期分娩,50%的产妇在孕39~41周时分娩,而90%的产妇则于孕38~42周时结束妊娠。产妇必须明了妊娠在孕38~42周终止都是正常的。

我们通常用胎次和产次来表示妊娠分娩史。每次妊娠为一个胎次(多胎妊娠为一个胎次),产次表示分娩的次数。胎次又分为早产胎次和流产胎次。前者是指妊娠周数>20周,后者是指孕周<20周时终止。我们一般用4个数字来表示产次:第一个数字是表示足月产数(37周以后),第二个数字表示早产数(>20周及<37周),第三个数字表示流产数,第四个数字表示目前存活的子女数。如一个妇女足月产一次,双胎妊娠早产一次,流产两次,即产次为5次,胎次为1-1-2-3。

生 理 学

妊娠期间,母体的各系统器官都发生了生理性变化,而这样的变化大多在分娩后恢复正常。

心血管系统的变化 心输出量在孕6周时开始增加,至孕16~28周(一般为24周)达到了高峰,整个孕期的心输出量可增加30%~50%。在孕30周以后心输出量略有下降,因为增大的子宫压迫下腔静脉,使回心血量减少。产后由于子宫收缩,心输出量明显下降至比正常范围高15%~25%的水平,然后再缓慢下降。于产后6周恢复至妊娠前水平。这种心输出量的变化与孕期子宫胎盘血循环的改变相关。在孕期,随着胎盘和胎儿的不断增长,对氧的需求量不断增加。子宫的血流量不断加大,至足月妊娠时,子宫血流量可达每分钟1L或达心输出量的20%。另外,胎盘绒毛膜间的动静脉短路开放也可使回心血量及心输出量增加。

随着心输出量的增加,心率从正常的70次/分钟升至80次/分钟,每分钟搏出量也有所上升。在孕中期,由于子宫胎盘血循环增加,血压通常有所下降,并在孕晚期恢复正常水平。

妊娠期间心输出量、心率、血氧分压及潮气量都有所上升。这种高血流动力学的变化使某些孕妇在孕期可听到生理性的心脏杂音。X线或EKG检查可发现心脏左转成为横位,横径增大。妊娠期间,房性和室性早搏是较常见的。这些都是妊娠期正常的变化,不管怎样,怀孕期间较易出现缺氧症状如心率加快,可预防性使用洋地黄类药物防止心衰。

血液学方面的变化 随着心输出量的增加,血容量也是增加的。但是血浆量的增加(约50%)大于红细胞的增加(约25%),正因为这种稀释作用,血红蛋白的含量可由产前的平均13.3g/ml下降为孕期的平均12.1g/ml。孕期,血液中的白细胞含量及绝对值都上升,达到 $9000/\mu\text{l} \sim 12000/\mu\text{l}$,其原因尚不明了。产后的几天中白细胞可上升至 $20000/\mu\text{l}$ 以上。

妊娠期间对铁的需求量很大。大约为1g,其中300mg供胎儿及胎盘的生长,500mg用以制造红细胞,200mg被排泄出来。孕后期,每日的需铁量约为6~7mg/d。而我们每天从饮食中摄取及体内原有的储存铁总共约300~500mg,所以远不能满足妊娠期间机体对铁的需求量,故对铁的补充是非常重要的。

泌尿系统方面的变化 肾功能的改变与心功能的改变类似。肾小球滤过率可上升30%~50%,并于孕16~24周达到峰值,持续至足月时。有时增大的妊娠子宫压迫下腔静脉,使肾小球滤过率有所下降。孕期肾血流量也相应增加。因此,孕期血中的尿素氮含量是下降的,通常 $<10\text{mg/dl}$ (或 $<3.6\text{mmol/L}$),肌酐的含量可下降至 $<0.7\text{mg/dl}$ ($<62\mu\text{mol/L}$),输尿管在孕激素的作用下明显扩张,而孕晚期,由于增大的子宫压迫输尿管,可使之狭窄。

在孕期,肾功能及心功能的改变都与体位有关。一般来说,两者在仰卧位时是改善的,在直立位时则相反,这种关系在孕晚期尤为明显。当孕妇采取侧卧位姿势时,因为此时增大的子宫对腹腔中大血管的压迫被解除,心肾功能亦明显改善(当孕妇仰卧位时因大血管受压会引起肢端血供不足),这就是产妇产后入睡后会排尿次数增多的原因。

呼吸系统方面的改变 孕期肺功能的改变与孕激素和子宫的不断增大有关。潮气量、呼吸频率、血pH及氧耗量是上升的;呼气吸气储备量、残气量、呼吸容量及血二氧化碳分压是下降的,肺活量和氧分压是不变的。胸围可增长10cm。呼吸道出现充血和水肿;偶尔还会发生鼻咽堵塞综合征、鼻塞、咽鼓管一过性的堵塞、音响与音调的改变。对于孕妇,常常能看到劳力性呼吸困难及深长呼吸。

消化系统方面的改变 在孕期,随着子宫的不断增大,压迫下段结肠和直肠,可引起便秘;另外此时体内高水平的孕激素会使胃肠道平滑肌舒张,抑制胃肠道运动。食道下端括约肌松弛和膈裂孔可引起胃排空延迟和胃食管反流,导致胃部烧灼感及暖气。妊娠期间,hCG产生减少,溃疡病并不多见,而原有的一些小溃疡常好转。但是,胆囊疾病的发生率增加。由于胎盘可分泌碱性磷酸酶,所以在孕后期,该酶可逐渐升高,至足月分娩时,达到正常值的2~3倍。但肝功能的其他指标均正常。

内分泌系统方面的变化 由于大多数激素循环是以蛋白结合形式进行的,而妊娠期结合蛋白增加,再者胎盘亦分泌激素,故妊娠会影响体内几乎所有的内分泌腺体。胎盘会合成分泌类似甲状腺刺激激素的激素,出现心率加快、心悸、怕

热多汗、情绪激动及甲状腺肿大等甲亢症状和体征。然而，孕期真正发生的甲亢仅为0.08%。胎盘还能分泌类似ACTH的激素，能引起肾上腺功能亢进的一系列症状，如皮肤条纹、水肿等。同时由于高糖皮质激素，高水平的雌孕激素，妊娠的应激效应及体内高水平的人胎盘催乳素可导致糖代谢异常及胰岛素的需要量增加。胎盘产生的胰岛素酶也会促使胰岛素的需求量增加。因而妊娠合并糖尿病的患者需要更多的胰岛素来控制血糖。胎盘产生的黑色素刺激激素引起孕妇的色素沉着。而hCG有促卵泡激素和促黄体激素样的作用，能支持黄体及抑制排卵。

皮肤方面的改变 孕妇的额部及双颊会出现点状褐色色素沉着，称为妊娠面斑。怀孕后乳晕也会有色素沉着，腹中线出现一条黑线。蜘蛛痣和壁薄扩张的毛细血管的发生率均增加。

产 前 处 理

事实上，第一次产前检查应该在怀孕前即进行，以排除一些器质性疾病，劝其戒烟、戒毒、戒酒及戒除其他一切可能影响妊娠的食物、药物，同时作体格检查。既往身体状况如饮食、体育锻炼及妊娠史都应考虑，如果孕妇有与猫科动物密切接触史、风疹病毒感染史、经常接触香烟、油漆等有毒烟雾均应视为高危病人，同时还应处理孕妇的社会问题及医疗问题。一般来说，所有孕妇在孕6~8周（即月经延迟2~4周）时行检查以尽早确诊怀孕并准确估计预产期。

第一次产前检查应包括完整的体格检查，如身高、体重、血压、颈部触诊及甲状腺检查、心肺部听诊、乳房、腹部及四肢检查、眼底镜检查。双合诊及三合诊可以确定子宫及双附件是否正常。阴道触诊时，可用中指触摸骶岬，如果骶岬与耻骨联合下缘的距离 $>11.5\text{cm}$ ，则说明骨盆入口无明显狭窄。坐骨结节间径的值应 $\geq 9\text{cm}$ ；骶棘韧带的长度表示骨盆的深度，正常值为 4cm 至 $\geq 5\text{cm}$ ，耻骨弓的角度应 $\geq 90^\circ$ 。

实验室检查应该包括全血细胞计数、梅毒血清学试验、HBV血清试验、淋球菌及衣原体培养、ABO血型及Rh血型鉴定、风疹病毒抗体测定、尿常规、尿液中细菌的筛查实验、宫颈巴氏试验。对于黑人妇女应作镰状红细胞特性试验或疾病检查。对有高度遗传病风险的孕妇应建议作遗传学检查（参见第247节）。亚洲、拉美妇女、无家可归的妇女及其他可疑妇女应作TB试验。除非有心肺方面的疾患，在整个孕期，特别是前3个月，X线检查是禁止的。如果要进行X线检查，胎儿表面要有物体遮盖。

B超是产科的影像学检查方法。许多产科医生都认为每个孕期至少应行一次B超检查以观察胎儿发育是否正常。B超技术简单易行，宫内的羊水使胎儿胎盘易于显影，而孕妇圆形的腹部使B超效果更佳。B超检查前尤为早孕阶段，必须喝水使膀胱充盈，其目的是使充盈的膀胱将子宫推出盆腔，并使子宫显影清楚。

在B超下最早在孕4~孕5周时即能确诊。阴道超声检查则不需要膀胱充盈,且发现早孕先与腹部超声。在孕期,可根据测量双顶径及胸围的值来估计胎儿发育情况和纠正预产期。

对于月经周期不规则或末次月经不明确者,可通过B超估计孕周,在孕12周时准确率最高,而在孕8周时其误差约为4天,13周时误差约为10天。32周前,双顶径的长度也可以帮助确定预产期。32周以后,B超估计孕周的误差约为3周。从18周起就可以根据B超评估胎儿生长发育情况,但在28~32周时最为有效。

B超在多胎妊娠、葡萄胎、羊水过多、前置胎盘、胎盘位置、宫外孕的诊断中很有效,同时还可确定胎位及胎儿大小。多数医院常规在B超引导下行羊膜穿刺或胎儿输血。

生物物理学检查可以了解胎儿是否有缺氧情况。包括测量羊水量、胎儿肌张力、胎动变化及呼吸模式。多普勒胎心监护仪及胎儿呼吸运动监测仪适用于有高危因素的胎儿。

目前,在B超的帮助下,我们还可以看到许多胎儿畸形,如:无脑儿、脑积水、脊柱裂、脊髓脊膜突出、先天性心脏病、肠道或泌尿道梗阻、多囊肾等。

X线骨盆测量目前已不采用了。骨盆外测量可确定骨盆大小,B超可发现胎位异常。

产前检查应在32周前每4周进行一次,以后每2周进行一次至36周,再后每周一次直至分娩。每次产前检查,都要测量产妇的体重和血压及子宫的大小以估计胎儿发育情况。用多普勒超声仪可在孕10~孕12周时即可听到胎心。在18周以后,每次产前检查时用一种特殊的听诊器(Delee-Hillis产科听诊器)听取胎心。同时观察产妇是否有踝部水肿,每次产前检查要有尿常规看是否有糖尿或蛋白尿。在孕期的每一阶段还要测红细胞压积及早发现贫血。对于淋球菌或衣原体感染高危人群,建议在36周时行病原体培养。

如无异常情况,产前检查可由医生助理或护士进行。每次产前检查,还必须回答产妇提出的问题,并鼓励产妇及其家人参加有关新生儿护理的学习班。

预产期应尽早确定。在正常妊娠时,预产期可根据孕早期的盆腔检查,B超,听到胎心的时间(通常在18周时)来确定,并可根据这些数据确诊过期妊娠,胎膜早破或早产。

在孕15~孕16周时,可测定血中 α -FP的水平,以排除神经管病变、多胎妊娠及孕周估计错误。 α -FP水平过低应考虑染色体异常。

有巨大儿分娩史或不明原因的流产史的产妇,或家族中有多人有糖尿病史的孕妇,应在孕早期结束时或孕中期开始时测血糖以排除碳水化合物代谢异常。到孕28周时,则所有的孕妇都要进行糖尿病的筛查。孕妇口服50g葡萄糖(无需空腹)后1小时测血糖。如 $\geq 135\text{mg/dl}$,需给予口服葡萄糖100g,并作糖耐量试

验。

如果孕妇的 Rh 血型测定结果呈阴性,需在孕 26~孕 27 周时再测 Rh 抗体。而且如果胎儿父亲的 Rh 血型是阳性,孕妇需在孕 28 周时注射 Rh₀ (D) 免疫球蛋白 300 μ g。如果羊膜腔穿刺或绒毛取样提示有出血,也给予相同剂量的 Rho (D) 免疫球蛋白,以后不再作抗体滴度测定。胎儿脐血的直接 Coomb 试验为弱阳性,但不明显。如新生儿 Rh 阳性,母亲需再给予 Rh₀ (D) 免疫球蛋白。

在整个孕期中,孕妇的体重平均增加 11.2~13.5kg 或平均每月增加 0.9~1.4kg。如果体重增加>13.5~15.8kg,胎儿及母亲就会表现出脂肪沉积。在整个孕期中,妊娠晚期控制体重更为困难,所以不应在妊娠初期就使体重超重。当然,体重增加不足(<4.5kg),亦是有害的,故孕妇不应忌食,适当的体重增加有利于胎儿的发育。在整个孕期中,饮食结构应根据胎儿的营养需求加以调整,即使是肥胖的孕妇也应如此。有时孕妇下肢水肿,而使体重增加,侧卧位(最好左侧卧位)每日 3~4 次,每次 30~45 分钟,可改善循环达到消肿的目的。

孕妇每日应较正常妇女增加 250kcal 热量摄入以供胎儿需要,其中大部分应由蛋白质提供,每日的膳食中包括新鲜的水果和蔬菜,使之达到良好的营养平衡。这一点在整个孕期中都是很重要的。胎儿的营养需求是最重要的,但其他方面也要考虑。高纤维素,无糖谷物是很好的选择,盐则以加碘盐为宜,但盐的摄入应适当控制,避免进食过咸的食物。

在妊娠期间,除了特殊需要,所有药物,包括维生素及阿司匹林都不应使用。

许多孕妇需要补充铁剂;一般可每日口服含 30mg 铁剂的铁盐,如果有贫血,可加至 60mg/d。通常口服硫酸亚铁 300mg 每日 2 次,或葡萄糖酸亚铁 450mg 每日 2 次。大剂量的铁剂可促进胃肠道蠕动及吸收。由于正常饮食中无足够的叶酸,所以孕期还要补充叶酸,一般是 1mg/d 口服(对于有感染症状的胎儿,需给予 4mg/d)。叶酸摄入不足可能引起肾小管功能障碍。如果孕妇饮食正常,就无需再补充其他营养成分了。

妊娠期间出现严重的恶心及呕吐反应,应少食多餐,并以清淡食物为佳,如粥类、米饭、面糊等。苏打饼干和一些软饮料有时可缓解恶心。起床前先进食少许也有助于缓解以上这些症状。一般来说,目前还没有药物被证明对妊娠期间的恶心、呕吐有效。如果出现妊娠剧吐,并有脱水、酮症或体重下降者需住院补液治疗。

其他症状如水肿(特别是下肢水肿)、下肢及阴唇处静脉曲张、痔疮、不同平面的背痛、疲劳(特别是孕早期及孕晚期)及烧心感是孕期常见的症状。对于下肢水肿的患者,可以通过穿弹力袜、多休息、抬高患肢及侧卧位来缓解。静脉曲张能带来一些不适症状,应避免穿压迫踝部及腿部的衣物,有症状的痔疮可以通过软化粪便,局部使用麻醉药及温水坐浴使之缓解。避免剧烈运动及使用腰带

能缓解背痛的症状。对于烧心感，可以通过少量进食，进食后避免平卧位及口服抗酸制剂（例如碳酸氢盐）来治疗。

妊娠期间，阴道分泌物增多是生理性的。但是妊娠期的滴虫性及真菌性阴道炎必须接受治疗。细菌性阴道炎因可以引起早产也必须治疗。异食癖的产妇由于进食过多的淀粉、陶土之类的物质，影响铁的吸收，引起缺铁；多涎症比较少见，但能引起诸多不适，偶见孕期耻骨联合处压痛。

在整个孕期，孕妇一般可以继续常规体育锻炼、游泳及其他温和的体育项目。对骑马及其他类似运动，孕妇如有造诣及小心则可以。在孕期，性欲可能有增加或减少。而在整个妊娠期间，都可以进行性生活，除非有阴道出血、疼痛、羊水漏出，特别是有宫缩。曾有报道孕妇因性生活空气进入阴道而死亡。

孕妇出现下列症状必须向医生汇报：持续头痛、恶心、呕吐、头晕、视力障碍、下腹疼痛及痉挛感、宫缩、阴道出血、破膜、四肢肿胀、尿量减少和一切感染性疾病。在孕期，孕妇有任何不适都应就诊。

临产的征兆主要是腰酸及有规律的下腹痛。有急产史的经验产妇在一有临产征兆即应通知医生。孕 36 周以后，产科医生可以通过阴道检查来预测产程发动的时刻，但是在孕晚期行阴道检查可能引起宫内感染及胎膜早破。

(张 慧 侍 庆 译)

妊娠期用药

研究中认为 90% 怀孕妇女用过口服避孕药及其他处方药物，包括止吐药、抗酸药、抗组胺药、麻醉药、抗微生物药、镇静药、催眠药、利尿药及其他违禁药（参见第 250 节）尽管如此，仅有 2%~3% 的婴儿出现先天性畸形；大多数畸形是由于基因、环境及其他未知因素引起的。

孕期用药因存在母儿之间生物动力学变化而变得复杂。药物经母儿之间的循环通路，同时又与胎儿生长发育所需物质及胎儿代谢产物一起被排出。这些变化主要发生在胎盘，绒毛含有突向血窦（绒毛间间隙）的胎儿毛细血管。母体动脉血喷入这些间隙，然后流入母体子宫静脉，再回到母体血循环（参见第 248 节）。母血与胎儿血不融合。母血中溶质必须经过上皮细胞、绒毛结缔组织至胎儿毛细血管内皮细胞，然后经胎盘静脉汇入脐静脉携带给胎儿。

孕期用药首先可产生对胚胎或胎儿致死的、有毒性的或致畸的效应，从而影响胎儿；还有通过收缩胎儿血管而减少母儿之间气体和营养的交换；再有产生严重的子宫低张力致使胎儿缺氧损伤；或间接地改变母体的生化动力学。

药物对胎儿影响程度主要与胎儿的胎龄、药效、剂量有关。于着床后的 20 天之内用药，对胚胎可没有影响或直接杀死胚胎。器官发育阶段（孕 3~孕 8 周之间）是主要致畸阶段。药物在此期进入胚胎，可能造成不可估量的影响或可致

流产、产生致死的解剖缺损（真畸形）或永久性的、微妙的代谢性的或功能性的缺损，而在长大以后的生活中可发现（隐藏的胚胎学）。器官形成期之后给药（孕中、后期）不太会致畸，但是却可改变正常形成的胎儿器官和组织的生长和功能。

药物弥散通过胎盘的方式与进入其他上皮组织的方式相同（参见第 298 节中的吸收部分），孕妇服药后脐静脉中药物浓度高于脐动脉血中的药物浓度。母体血液与胎儿组织之间的平衡至少需 40 分钟。分娩前数小时，可通过胎盘的药物（分娩时通常应用局麻药）应小心使用避免胎儿中毒，因为断脐以后新生儿因代谢和分泌功能未成熟，其肝或肾清除药物的速度相当慢。

FDA 将孕期用药安全性分为 5 级（表 249-1）。这种分级被世界上广泛接受，而且可指导和决定孕期用药。

各类药物和特殊药物可能对胎儿有不良作用。

表 249-1 FDA 关于孕期用药安全性的分级

分 级	说 明
A	监控下的人类药物实验证明其对胎儿无任何风险；此类药物是最安全的
B	此类药物的动物实验显示对胎儿没有危险，其人类实验研究并未开展；或是动物实验显示对胎儿有危险，但在严格监控下的人类实验却证明其没有危险
C	此类药物没有开展足够的动物或人类实验研究；或者其对胎儿不利的影响已在动物实验中得到验证，而人类实验研究没有足够的资料可供开展
D	有证据表明此类药物对胎儿有影响，但在某些情况下（如生命受到威胁、一些危重的疾病不能使用对胎儿更安全的药物或对胎儿更安全的药物无效时）使用此类药物的益处超过其对胎儿的风险
X	此类药物对胎儿的危险性远超过其对机体的益处

抗肿瘤药物 因为胚胎组织生长很快，DNA 改变也很快，它们类似肿瘤组织而对抗肿瘤药很敏感。氨基蝶呤是人类第一个发现有致畸作用的药物。许多抗代谢药和烷化剂（包括甲氨蝶呤、氨基嘌呤、CTX、瘤可宁和白消安）可致胎儿异常，例如：胎儿宫内发育迟缓、下颌增生、腭裂、颅骨发育不全、耳缺损、足畸形等。已证明秋水仙素、长春花碱、长春新碱和放线菌素 D 在动物中有致畸的作用。但没有证据表明其在人类中有致畸作用。秋水仙素在淋巴细胞培养中可增加异常染色体数量，使子代发生先天愚型的危险性大大增高。

合成维甲酸 孕早期服用异维甲酸可至新生儿缺陷和自发性流产。主要的畸形包括心脏缺陷、小耳、脑积水。致畸的危险性估计为 25%。另外约 25% 可能有智力障碍。它对动物和人有致畸作用，口服后可储藏在皮下脂肪，并缓慢释放。其代谢产物在停药 2 年后仍有潜在致畸作用。

性激素 孕期前 12 周服用雄激素和合成孕激素可使女婴的外阴男性化。当

母亲孕期服用己烯雌酚可致青春期女孩阴道发生透明细胞癌，但较少见。己烯雌酚的影响是目前发现的人类经胎盘致癌的效应中最强的。女婴在宫内接触己烯雌酚可有以下异常：异常的排卵前粘液、T型宫腔、月经不调、自发性流产、宫颈功能不全、宫外孕和早产的可能性增加。围产儿死亡率增高。男胎接触己烯雌酚可有尿道狭窄和尿道下裂。

抗惊厥药 患有癫痫的怀孕妇女服用抗癫痫药后所生婴儿患有腭裂、心脏及头面部或视觉异常、指甲和手指增生、智力障碍的比例在不断增高。这些妇女中产生畸形的危险因素可包括癫痫发作的频率和严重程度、每天使用一种大剂量抗癫痫药和同时应用三种以上的抗癫痫药。三甲双酮的致畸作用最强，通常被禁忌。胎儿乙内酰脲综合征（头面部异常、生长缺陷、智力障碍和肢体缺陷）与苯妥英钠的关联尚在争论中，因为研究表明未经治疗的癫痫妇女也分娩出有同样畸形的胎儿。尽管如此，大多数专家同意早孕时应用苯妥英钠有致畸的危险性。苯巴比妥和卡马西平也有致畸的报道，可导致与苯妥英钠类似的畸形变化。出生的第一天，在宫内接触过苯妥英钠、卡马西平或苯巴比妥的新生儿出血的危险性增大，因为这些药物可致维生素K缺乏。孕妇产前一个月口服或新生儿出生后给予肌注维生素K可避免此症。然而，由于孕期频繁的癫痫发作可引起以上并发症，则癫痫孕妇应给予最小有效剂量的苯妥英钠、卡马西平或苯巴比妥，并应严密监护。在孕期服用苯巴比妥钠能减少新生儿常有的生理性黄疸，这可能是由于引入了新生儿肝脏的结合酶。

疫苗 孕妇或是怀疑是怀孕的妇女应避免使用活的病毒疫苗。风疹病毒疫苗可通过胎盘引起胎盘及胎儿的感染。如果孕期有传染病风险者可以使用霍乱、甲肝、乙肝、风疹、流感、鼠疫、脊髓灰质炎、狂犬病、破伤风、伤寒、水痘和黄热病的疫苗。

甲状腺药 用于治疗甲状腺疾病的放射性碘（ ^{131}I ）可以通过胎盘破坏胎儿的甲状腺或造成严重甲减。三碘甲状腺苷酸、丙基硫氧嘧啶和他巴唑也可通过胎盘造成胎儿甲亢。碘化钾饱和溶液——通常用于临床上严重的甲亢时，可阻止甲状腺释放甲状腺素，它可通过胎盘造成胎儿甲亢，导致新生儿呼吸道梗阻。他巴唑可导致新生儿头皮缺损。所以，妊娠期的抗甲状腺药物可选择丙基硫氧嘧啶。

麻醉药和止痛药（参见第195章麻醉药的依赖性）水杨酸盐和麻醉药可通过胎盘，在胎儿体内达到很高水平。新生儿麻醉药成瘾可在出生后6小时到8天好转。水杨酸盐与胆红素相似都有蛋白结合键，可引起新生儿核黄疸。大剂量阿司匹林可延迟分娩的发动，并可导致胎儿动脉导管关闭不全，在分娩期或产后母体出现出血素质，或新生儿出血。

抗精神病药（精神抑制药）和抗焦虑药 硫代二苯胺在孕期用于止吐和调节精神状态。它们可通过胎盘，但对胎儿造成的威胁不明显。

地西洋是抗焦虑最常用的药物。尽管一些流行病学调查已发现地西洋可增加

异常现象,但大多数调查持否定态度。孕末期服用地西洋可致新生儿抑郁、激惹、震颤和反射亢进。服用眠尔通和利眠尔并不增加胎儿畸形或死亡的机率。对上述儿童在8个月时进行精神和活动测试并在4岁时进行智力测评都未发现任何脑损伤的证据。

其他调节精神药物 尚未有结论认为三环类抗抑郁药与先天畸形有关。有个案报道孕妇在即将分娩前服用三环类药物致新生儿心动过速、呼吸窘迫和尿潴留。孕期前三个月服用碳酸锂有不到19%的胎儿出现相关畸形。最常见的是心血管异常,包括Ebstein异常。碳酸锂在围产期的作用也有异常现象的报道,包括新生儿昏睡、肌张力低、喂养困难、甲减、甲亢和肾性糖尿病。

抗菌药 四环素可透过胎盘与钙结合并聚集沉积在胎儿骨骼和牙齿;孕中、后期是主要危险性阶段。胎儿在子宫内接触四环素,可致牙齿永久黄染和易患龋齿及牙釉质发育不良,而且骨生长迟缓。孕期应尽量避免使用四环素,因为可以选择多种替代用药。

链霉素、庆大霉素、卡那霉素和其他耳毒性药物应避免在孕期使用,因为它们可通过胎盘进入胎儿耳迷路。尽管如此,在治疗危重病时,如对青霉素和头孢菌素耐药,则以抢救生命为主,次要再考虑其耳毒性。尽管新生儿不能完全清除氨基糖苷类,但它对胎儿没有毒性,甚至当孕妇大剂量应用时也是如此。然而胎儿血氨基糖苷类水平高,则可能导致灰婴综合征。青霉素则安全得多。

长效磺胺具有高蛋白结合键,它们可从结合键处替代胆红素而通过胎盘。如果在孕34周前服用磺胺,胎盘能排泄胆红素,从而减少胎儿的危险性。临近分娩时服用,新生儿可有黄疸,如不及时治疗可发展为核黄疸,柳氮磺吡啶除外,它的胎儿的活性代谢产物——磺胺吡啶的胆红素替代活性较弱,因此对胎儿影响较少。

关于先锋霉素尽管研究很多,但对于人类没有明确的有害证据,然而孕期服用应有明确的指征。

孕期服用喹诺酮类抗生素最近受到质疑,因为有报道诺氟沙星和环丙沙星对骨和软骨有很强的亲和力,在潜在可能致新生儿关节痛。尽管如此,一项最新的研究认为喹诺酮类抗生素与畸形和骨骼肌肉缺损无关。

抗凝药 香豆素可通过胎盘进入胎儿体内,而胎儿对香豆素很敏感。孕期前三个月服用华法林,则出现胎儿华法林综合征的可能为近25%,包括鼻发育不良、骨点彩(X线上的表现)、双侧视觉萎缩和不同程度的智力发育异常。孕中后期服用华法林可致视觉萎缩、白内障、智力发育异常、小头、小眼畸形。胎儿和母亲都有出血可能。肝素分子量很大,不会通过胎盘,孕期首选肝素作为抗凝药。尽管如此,孕期服用时间长(大于6个月)可造成母体骨质疏松或血小板减少症。未怀孕者服用低分子量肝素更安全,有报道它对胎儿无害,因为它不会通过胎盘,但孕期是否有效尚未证实。

心血管药物 强心苷可通过胎盘，但是新生儿（儿童）对此药的毒性有抵抗力。孕妇注射洋地黄后，在胎儿体内出现1%的原形和3%的代谢物，但孕早期使用可能造成胎儿血洋地黄浓度很高。孕妇服用地高辛，新生儿地高辛浓度与母体相同，但没有不良反应。

孕妇服用治疗高血压的药物，可通过胎盘影响新生儿。神经节阻滞剂可产生低血压、肠麻痹。普萘洛尔（propranolol）可通过胎盘导致心动过缓、低血糖及不同程度的胎儿宫内发育迟缓。孕期应避免应用噻嗪类利尿药，因为它们可降低母体血浆容量和减少胎儿的氧合作用和营养。还可造成新生儿低钠、低钾血症、血小板减少症。

转化酶抑制剂，如开博通和依那林，在孕期前6个月可致胎儿肾功能衰竭、羊水过少、头面部畸形、肢体缩短、胎肺发育不良。孕后期3个月服用没有致畸的报道。

分娩时常用药 可通过胎盘的局部麻醉剂（卡波卡因、利多卡因、丙胺卡因）可经过许多部位吸收（外阴、宫颈周围），而致胎儿中枢抑制和心动过缓。静脉给予催产素以增强宫缩或引产是安全的；但有时可造成子宫过度收缩，影响胎儿。麻醉剂、氯胺酮、巴比妥、东莨菪碱可通过胎盘。硫喷妥钠是在剖宫产时常用的催眠剂，积聚在胎儿肝脏，保护了中枢神经系统。分娩前给予孕妇大剂量地西洋可致新生儿张力减退、低热、Apgar评分低、减弱对冷应激的反应、神经系统受抑制。

静注硫酸镁常用于抑制早产或避免子痫惊厥，但可导致新生儿昏睡、张力低、短暂呼吸抑制。尽管如此，严重的新生儿并发症并不常见，且谨慎的应用硫酸镁超过其危害。

其他处方药物 沙立度胺（thalidomide）是1956年发明的用于感冒和镇静的药物，现在用于治疗麻风。1962年，沙立度胺（thalidomide）被发现在胎儿器官发生期服用可出现胚胎病，包括双侧肢体缺损（缺肢、短肢、发育不良）和消化道及心血管异常。

孕期服用维生素A（5000IU/d）没有致畸报道；但>10 000IU/d，可增强致畸危险。

盐酸氯丙嗪，通常用于精神障碍、恶心、呕吐，对啮齿动物有致畸作用，但对人类则没有这方面的记载。

口服降糖药可能难以控制孕期糖尿病，并造成新生儿重度低血糖。因为胰岛素不能通过胎盘，并可更好地控制糖尿病，故是孕期首选药。

在孕期口服和局部应用阿昔洛韦可能是安全的。

氧化剂，如磷酸伯氨喹、呋喃妥英、萘、维生素K、磺胺、氯霉素可引起母亲溶血、胎儿G6PD缺乏（参看第127节）。

社会因素及禁用药 孕期吸烟、饮酒、服用可卡因、大麻在第250节有详细

的介绍(也可参见第195节和第260节)。服用安非他命的孕妇,分娩的胎儿可有先天性心脏病。

咖啡因 许多研究表明每天喝>7~8杯咖啡可致死产、早产、新生儿低体重及自发性流产。对照研究表明口服小剂量咖啡因(约1杯左右)没有致畸作用。大量食入咖啡因是否合并围新生儿并发症尚不清楚。不含咖啡因的饮料理论上对胎儿少有危害。

天冬氨酸 孕期用食糖代替天冬氨酸常有疑问。天冬氨酸的主要代谢产物苯丙氨酸经胎盘快速输入,聚集在胎儿体内,其中毒水平可致智力发育迟缓。然而,在正常范围内摄入,胎儿苯丙氨酸水平远远低于中毒水平。孕期中度食入天冬氨酸显示造成胎儿中毒的危害很少。尽管如此,如果孕妇患有苯丙酮尿症(参见第269节),天冬氨酸和苯丙氨酸仍被禁止。

(蔡蕾侍庆译)

正常分娩的处理

分娩包括一系列节律性、逐渐增强的子宫收缩,宫缩使宫颈管消失,宫颈扩张。分娩的启动因素尚未完全明确。有人认为垂体后叶分泌的催产素可能促发分娩。一般多在预产期前后二周临产。初产妇产程通常在12~14小时,经产妇的产程则短些,平均为6~8小时。

见红(少量血性宫颈分泌物)多提示最多在72小时内临产。在分娩过程中,宫缩持续时间、强度及频率逐渐增强。分娩过程中,常有一段潜伏期。在此期中,宫缩不明显但逐渐增强,促使宫颈软化、成熟,并使产程进入活跃期。

有时,胎膜在临产前破裂,羊水从宫颈、阴道流出。一旦胎膜破裂,应立即就医。约有80%~90%的产妇在胎膜破裂24小时内临产。如果产程未发动但已足月,应给予引产以预防感染。

有些妇女喜欢在家中分娩,但由于在临产和分娩过程中可能发生预想不道的并发症,包括胎盘早剥、分娩时胎儿宫内窘迫及未预料到的产后并发症(如新生儿窒息或异常,产后出血),因此产科医生不主张在家中分娩。一些医院为满足父母愿望提供一些包括急救设备在内的常规用品和有关人员的家庭式分娩。

大多数妇女认为分娩时有丈夫或其他陪伴者是很有帮助和受鼓舞的。精神上的支持、鼓励及感情的安抚能减少产妇的焦虑、恐惧及不适。产前教育向准父母告之正常分娩过程和可能发生的各种意外,为以后的临产分娩作好准备。丈夫的参与可分担分娩过程中产妇的紧张,并可亲眼见到新生儿的诞生,听到孩子的哭声。这能加强母子之间、夫妻之间的感情。夫妇双方应充分了解分娩的并发症。

入院时,应记录孕妇的血压、心率、呼吸、体温和体重,并记录有无水肿。同时进行尿液检查了解有无尿蛋白和尿糖,抽血进行全血细胞计数和血型检查。

并进行体检，尤其是腹部检查，可了解胎儿的大小、胎位、胎先露以及胎心的有无，更主要的是记录宫缩的情况如强度、持续时间及频率。

足月临产后，助产士或医生需要带手套进行阴道检查以估计产程进展。如出现大量出血，则应在明确胎盘位置后再行阴道检查。如胎膜已破，则首先行窥器检查，了解宫颈扩张、宫颈管消失的程度及胎先露位置。不过，指检最好在进入活跃期后或出现胎心减慢等问题后才进行。如胎膜破裂并伴有胎粪，这可能是胎儿窘迫的一个信号，应加以注意。如出现早产或胎膜早破，应在消毒后行窥器检查，并进行淋球菌、衣原体、B族链球菌培养。同时记录宫颈扩张、宫颈管消失程度及胎先露下降程度和胎位。宫颈扩张度以宫颈扩大的直径的厘米数记录。宫颈管消失度以百分数记录，未消失为0，完全容受为100%。先露部高低以胎先露位于坐骨棘上下的厘米数表示。胎先露是描述在宫颈开口处的胎儿部分，如臀、肩、顶等，胎方位即胎先露指示点与母体骨盆的关系，如左枕前（LOA）、右骶后（RSP）等。通过检查医生可明确是否确已破膜，并可简要记录：产力（包括宫缩强度、频率及持续时间）、产道（骨盆的测量）、胎儿（包括大小、胎位及胎心情况）等。

产妇入院后直至生产需经过多次检查，并应尽量少进食避免呕吐和窒息。没有证据表明灌肠能刺激宫缩，经过灌肠在临产分娩时反易污染会阴，故其并不是必需的。此外，剃去阴毛较具刺激不适感且易导致感染，故不主张常规准备。正常产程约6~8小时，其间产妇必须开通静脉以大号输液管输入500~1000ml液体，防止脱水和产后血液浓缩，维持足够循环容量，并在必要时及时给予宫缩剂、输血或其他应急药物。如果用硬膜外麻醉、椎管内麻醉则在麻醉前就应开放静脉。

必要时产程中可运用镇痛剂，但剂量宜尽量小，否则会抑制新生儿呼吸。产前教育可减少产时焦虑，有助于减少镇痛剂的运用。常用镇痛药为盐酸哌替啶（最多25mg）或硫酸吗啡（最多5mg），每60~90分钟静脉给予，能够得到好的镇痛作用而总剂量却小。虽然麻醉剂可经胎盘影响胎儿，但必要时可用盐酸纳洛酮作为特殊的对抗药（0.01mg/kg 肌肉注射、静脉注射或皮下给新生儿注射）。协同应用盐酸异丙嗪可减少麻醉剂引起的恶心等副反应。由于无拮抗剂，盐酸异丙嗪的用量必须小；如需要更多的镇痛药则宁可多使用些哌替啶或硫酸吗啡或用硬膜外麻醉（见正常分娩的处理）。

第一产程——从临产至宫口开全（10cm）。可分为两个阶段。潜伏期：宫缩逐渐加强，宫颈管消失至宫口开大到4cm。该期持续时间不定，初产妇平均8小时半，经产妇5小时。如初产妇>20小时，经产妇>12小时，则认为异常。活跃期：宫口4cm至开全，先露部进入中骨盆。此期初产妇约持续5小时，宫颈扩张1.2cm/h。经产妇约2小时，宫颈扩张1.5cm/h。当先露部进入骨盆后，产妇开始感到有向下屏气的迫切要求，然而，当宫颈未开全时应避免向下屏气，以防

宫颈撕裂和浪费体力。

第二产程——从宫口开全到胎儿娩出。初产妇平均约持续2小时，经产妇约1小时。如进行硬膜外麻醉，时间可能延长。自然分娩时，在宫缩的同时，产妇应配合用力向下屏气。

第一产程中需持续监测母亲的心率、血压及胎心，或至少每15分钟记录一次。第二产程时监测母亲的同时应持续监测胎心，或在每次宫缩后或每3分钟监测胎心，同时还应监测宫缩情况。

胎儿监测

由于有30%~50%的胎儿在分娩过程中有可能出现窒息或死亡，而事先无任何征兆，故需于临产后常规运用外在性胎心电子监护仪，密切监测胎儿情况。但据一项统计表明：持续进行胎心电子监护的产妇，其剖宫产率要高于运用听诊监测者。测胎儿头皮血pH值，可以确诊是否需要剖宫产，从而降低剖宫产率，但其设备要求较高。通常对于低危产妇，在第一产程每15分钟，第二产程每3分钟或每次宫缩后进行一次胎心听诊，其结果可靠。间断听诊较持续电子监测假阳性率低，能降低剖宫产率，并能使临产中的产妇感觉到更多的关怀。而电子监测适用于高危产妇、听诊困难或怀疑有异常胎心率者。

外在性电子胎心监测仪缚于母亲腹部，监测和记录胎心及宫缩情况；而内置型监测仪，探头通过宫颈，附于胎儿头皮上测定产生宫缩后的胎心；另一导管插入宫腔测定羊水压力，提供有关胎儿及宫缩强度等外在性胎心监测仪无法提供的信息。通常，外在性电子监护仪用于正常妊娠情况下，当外在性电子监护仪不能对胎儿和宫缩情况提供足够的信息时，可采用内置型监测仪。

用外在性电子胎心监测仪可进行无激惹试验（NST），或激惹试验〔有时又称为催产素激惹试验（OCT）〕。胎儿的心率被连续地记录下来，胎儿心率随着胎动而变化（NST），或因催产素或刺激乳头诱导的宫缩或自发性的宫缩而发生变化（OCT）。这些是监测妊娠中发生问题的常用方法。

如果发现问题（或经听诊，或经外置性胎儿监测发现异常）可以使用内置监护仪以进一步提供有关胎心及宫缩的可靠信息。一旦明确有问题，可破膜测定胎儿头皮的pH值，以决定是否手术。如 $\text{pH} \geq 7.25$ ，无危险； pH 于7.0~7.243之间，可在吸氧、输液、改变母亲体位后复测；如 $\text{pH} < 7.0$ 则有危险，需立刻终止妊娠。

正常接产的处理

现在许多产科医院都备有集待产、分娩、产后观察和产后恢复于一身的多功能病房，又称LDRPS，以使母亲及陪伴者、婴儿在住院期间一直相处在一起。

另一些单位仍运用传统的待产室和产房，分娩时产妇再被推入产房。在产房内消毒会阴、铺巾、接生。但在紧急情况下，产妇在输液同时进入产房会很匆忙，且丈夫或其他安慰者都不能陪伴在旁。

麻醉 可采用阴部阻滞、局麻或全麻。但必须配备有经验的人员，以保证麻醉安全及有效。阴部阻滞麻醉，即通过阴道壁注入局麻药，阻滞穿过坐骨棘的阴部神经，以麻醉阴道下端、会阴和外阴后部。外阴前部由腰部的脊神经所支配，故而在麻醉范围之内。阴部阻滞麻醉适用于无禁忌证、并发症、能积极配合的产妇。宫颈旁阻滞麻醉易致胎儿心动过缓（ $>15\%$ ），故而很少运用。虽然会阴浸润麻醉效果较阴部阻滞麻醉略差，但也经常使用。

硬膜外麻醉是分娩待产中最常采用的区域麻醉，即在硬膜外腔内持续注入麻醉剂（如芬太尼、舒芬太尼）。骶管内麻醉很少运用。脊麻即将麻醉剂注入脊柱旁蛛网膜下腔，可用于剖宫产，但由于持续时间短，且事后可致头痛，故不常应用。麻醉期间需每5分钟监测重要生命体征以及时发现及处理可能出现的低血压。

运用强力的吸入药物（如异氟醚）的全身麻醉，由于对母儿有明显的抑制作用，故不主张在接产时常规运用，然而，适用于紧急剖宫产时，因为从麻醉开始到胎儿娩出时间很短。在保持与病人交谈状态下可运用40%笑气作为麻醉。随着产前准备的充分，除了产钳、臀位、双胎或剖宫产之外，已越来越少运用此类麻醉剂。

分娩过程 首先阴道检查以明确胎位、先露部位置。指导产妇在每次宫缩时配合用力屏气，使胎头逐渐下降，经过盆腔，进行性的扩张阴道口，致使逐渐露出。对于初产妇，在宫缩时见到3~4cm胎头时（经产妇略小些），就应准备接生，以减少会阴撕裂的可能。宫缩时，接生者（如擅用右手）用左手掌覆于胎头上控制胎头进展速度。右手手指弯曲顶住会阴部，新生儿的眉、下巴经此娩出。接生者对胎头娩出速度的控制是分娩安全的关键。

产钳术常用于母亲已无力配合时。而硬膜外麻醉可能影响产力，此时运用产钳是安全的。局部麻醉不可能影响产力，故除非有并发症存在，多不需要用产钳助产。而当第二产程延长，产妇已无力屏气时，可采用产钳或胎头吸引术。

会阴切开术只用于会阴未充分扩展，阻碍分娩或足月初产者。该术可防止会阴过度扩展撕裂，且切开后缝合较撕裂易修补，并能避免前壁撕裂。最常采用的有：会阴正中切开：沿会阴后联合中央向直肠方向剪开。此法缝合容易，恢复快。但有损伤直肠、直肠括约肌的危险。会阴直肠切开术（沿会阴后联合中央切至直肠）。由于易致直肠阴道瘘，而不推荐使用。接生时保持胎头良好俯屈，直到枕骨隆凸顺利通过耻骨弓，可免切口撕裂或延伸至直肠。另一型的会阴切开为会阴左侧切开术，切口从会阴后联合中点向左侧45°切开。切口不易延长累及直肠或直肠括约肌，但术后疼痛，愈合时间较正中切口长。因此，多主张行正中切

开术。

当胎头娩出后，胎体旋转，双肩处于出口前后径位置，轻压胎头，前肩自耻骨弓下娩出。如脐带绕颈过紧，可夹住后切断。胎头略抬高，后肩从会阴上娩出，最后胎体相继娩出。然后吸尽新生儿口、鼻、咽的粘液和羊水，帮助建立呼吸。脐带双重钳夹，在其间切断，可用塑料夹夹住，最后将新生儿放置于温暖的婴儿床或母亲腹部上（新生儿的护理——参见第256节）。

第三产程始自胎儿娩出至胎盘娩出。胎儿娩出后，将手轻放于宫底，以观察宫缩；通常在1~2次宫缩后胎盘开始剥离，出现短阵出血，母亲向下用力屏气，协助胎盘娩出。如母亲不能配合或大量出血，且宫缩良好时，可按压子宫；这只能用于宫缩情况良好时，如果子宫过软，按压宫底易致子宫内翻。如按压无效，可在上推子宫的同时拉紧脐带，促使胎盘剥离。如胎儿娩出后45~60分钟胎盘仍未娩出，则需徒手剥离；整个手进入宫腔，分离胎盘附着面，并将其拉出。

剥离后检查胎盘是否完整，以免胎盘组织残留宫腔引起产后出血、感染。如胎盘不完整，需探查宫腔。某些产科医生在产后常规探查宫腔。但一般认为探查可引起不适，而无需常规进行。胎盘娩出后，立即给予催产素10IU肌注或（10~20mu/L）静滴加强宫缩。由于催产素可引起心率失常，故不能静脉推注。

检查后，再排除或修复宫颈及阴道撕裂，缝合会阴切开伤口后，并确信宫缩良好，母亲可和新生儿一起进入产后观察室。可鼓励母亲立即哺乳，同时让母亲、孩子及父亲单独相处一个小时或更多时间，以促进父母与孩子的感情。然后新生儿可入婴儿室，母亲仍需观察出血、血压及一般情况约1小时。第四产程是胎盘娩出至产后4小时。多数并发症，特别是出血，多在此期发生，需严密观察。

（高玲侍庆译）

第250节 高危妊娠

任何在分娩前或分娩后可能增加母亲、胎儿或新生儿患病或死亡的危险性妊娠，称为高危妊娠。

在妊娠期所有的孕妇都应进行高危因素的评定。高危因素有许多种，在评定高危因素时需进行系统的回顾，并采用评分表（表250-1）。高危评分的目的在于使高危妊娠的孕产妇在本次妊娠中得到特别的重视。

高危评估使得高危产妇能在分娩前就被送到围产中心，与那些在产后才被送到围产中心的相同孕周和出生体重的新生儿相比，其新生儿患病率和病死率要低得多。当某些突发因素发生时，病人可能在产前或分娩时被确定为高危。最为常见的原因是早产，常常伴发胎膜早破（参见第253节）。

表 250-1 妊娠危险性评价

危险因素	评分*
原先存在的心血管和肾脏疾病	
中重度先兆子痫（毒血症）	10
慢性高血压	10
中重度肾病	10
重度心脏病（心功能Ⅱ～Ⅳ级，纽约心脏协会分级）	10
子痫史	5
肾盂肾炎史	5
轻度心脏病（心功能Ⅰ级，纽约心脏协会分级）	5
轻度先兆子痫	5
急性肾小球肾炎	5
膀胱炎史	1
急性膀胱炎	1
先兆子痫史	1
代谢性疾病	
胰岛素依赖型糖尿病	10
内分泌腺切除史	10
甲状腺疾病	5
前驱糖尿病（饮食控制的妊娠期糖尿病）	5
糖尿病家族史	1
产科史	
Rh 不相容所致胎儿溶血史	10
死产	10
过期妊娠（>42 周）	10
早产	10
新生儿小于胎龄史	10
异常胎位	10
羊水过多	10
多胎妊娠	10
新生儿死亡史	10
剖宫产史	5
习惯性流产	5
新生儿>4.5kg	5
多胎妊娠>5 次	5
癫痫或脑性瘫痪	5
胎儿畸形	1

续表

危 险 因 素	评分 *
其他疾病	
宫颈细胞学检查异常	10
镰状细胞病	10
性病血清学检查阳性	5
严重贫血 (Hb < 9g/dl)	5
结核史或结核菌素试验注射部位皮丘直径 $\geq 10\text{mm}$	5
肺部疾病	5
轻度贫血 (Hb 9.0 ~ 10.9g/dl)	1
解剖异常	
子宫畸形	10
宫颈功能不全	10
小骨盆	5
孕妇特征	
年龄 ≥ 35 岁或 ≤ 15 岁	5
体重 < 45.5kg 或 > 91kg	5
精神异常	1
产前	
致畸物的接触	
病毒接触	5
流感综合征 (重度)	5
药物使用过多	5
吸烟 ≥ 1 包/天	1
饮酒 (中度)	1
妊娠合并症	
单独 Rh 过敏	5
阴道见红	5
分娩期	
孕妇	
中重度先兆子痫	10
羊水过多或羊水过少	10
羊膜炎	10
子宫破裂	10
过期产 (>42 周)	10
轻度先兆子痫	5
胎膜早破 > 12 小时	5
早产	5
原发性产程进展困难	5

续表

危险因素		评分*
	继发性宫口开张停滞	5
	应用哌替啶>300mg	5
	应用硫酸镁>25g	5
	产程>20 小时	5
	第二产程>2.5 小时	5
	临床小骨盆	5
	药物引产	5
	急产(产程<3 小时)	5
	初次剖宫产	5
	再次剖宫产	5
	选择性引产	1
	潜伏期延长	1
	子宫强直	1
	催产素加强宫缩	1
胎盘	前置胎盘	10
	胎盘早剥	10
	边缘性分离	1
胎儿	先露异常	10
	多胎妊娠	10
	胎心过缓>30 分钟	10
	臀位分娩, 全牵引	10
	脐带脱垂	10
	胎儿体重<2.5kg	10
	胎儿酸中毒 pH≤7.25 (第一产程)	10
	胎心过快>30 分钟	10
	羊水胎粪污染(重)	10
	羊水胎粪污染(轻)	5
	产钳或胎吸助产	5
	臀位分娩(自然分娩或部分牵引)	5
	全身麻醉	5
	出口产钳	1
	肩难产	10

* 评分 10 分或 10 分以上表明高度危险性

STD=性传播性疾病

美国产妇的死亡率为6/10万。主要原因是车祸,其次为血栓性疾病、麻醉并发症、大出血、感染和高血压并发症。

在美国,围产儿死亡率为17/1000产次。其中死产略>50%,其余在出生后28天内死亡。大多围产儿的直接死亡原因是与未成熟相关的先天畸形,通常还伴有胎盘早剥、多胎妊娠、先兆子痫和子痫、前置胎盘、羊水过多或胎位异常。

高危因素

产妇年龄 母亲年龄 ≤ 15 岁时,发生先兆子痫或子痫、分娩低体重儿或营养不良新生儿的危险性就增加。而当 ≥ 35 岁时发生慢性高血压或严重妊高征、妊娠糖尿病、子宫肌瘤和难产的危险性增加。胎儿染色体异常的发生率由35岁的0.9%增加到43岁时的7.8%(表247-1);35岁以上的产妇应考虑行绒毛或羊水的染色体检查(参见第247节)。

产妇体重 非妊娠期体重 $< 45\text{kg}$ 的妇女会增加分娩足月小样儿(SGA)的危险(参见第260节)。低体重妇女如在妊娠期间体重增加不足($< 7\text{kg}$)也增加这一危险性,因而,SGA的发生率达到30%。相反的,肥胖产妇则增加分娩巨大儿或发生妊娠糖尿病及高血压的危险。

产妇身高 身高矮于1.52m的产妇,头盆不称、早产和胎儿宫内发育迟缓的危险性增加。

习惯性流产 在早孕时连续3次流产后,再发生流产的危险性大约为35%。既往有习惯性流产病史的产妇在中孕和晚期妊娠时易发生死胎和早产。对于此类病人,在考虑重新怀孕之前,应排除双方的染色体易位、子宫和宫颈畸形、感染、结缔组织疾病和激素异常。

既往死产和新生儿死亡 既往的不良妊娠结局史可能表明存在胎儿或父母双方细胞遗传学异常、产妇糖尿病、慢性肾血管疾病、高血压、结缔组织疾病或吸毒。对反复妊娠不良结局的妇女可测定抗心磷脂抗体和狼疮抗凝试验。应用阿司匹林对抗狼疮样疾病及围产儿死亡可有各种不同结局。

既往早产或分娩足月小样儿 既往早产次数越多,本次妊娠发生早产的可能越大。第一次妊娠分娩新生儿体重 $\leq 1.5\text{kg}$ 的产妇,第二次妊娠发生早产的机会为50%。曾分娩过足月小样儿的产妇应注意有否高血压、肾脏疾病、体重增加不足、感染、吸烟和酗酒或吸毒。

既往分娩巨大儿 如既往分娩新生儿体重 $> 4.5\text{kg}$ 往往提示有糖尿病。如怀疑为糖尿病,应分别在孕10周、20周、28周时进行50g葡萄糖餐后1小时筛选试验;对血糖值异常者,应作糖耐量试验以明确诊断。

多产 有5次或5次以上妊娠者发生产时宫缩乏力或因宫缩乏力而发生产后出血的危险性增加。多次分娩发生急产或羊水栓塞的可能性也增加。多产妇中前

置胎盘也较常见。

既往先兆子痫或子痫 发生过此类并发症者产后继发高血压的危险性增加，特别当病人有明显的潜在的慢性血管性疾病存在时。

既往分娩遗传性疾病或先天畸形儿 应进行必要检测（如超声，绒毛取样，抽取羊水，DNA 分析等）以明确这些先天性缺陷是否存在。

遗传病家族史 家族性的智力障碍和家族性疾病会增加新生儿患此类疾病的危险。孪生也有家族性。

既往产伤 如既往有难产史或新生儿需特别监护史，而可能的原因为肩难产或产程延长，在本次妊娠的产程中手术产的危险性增加。

生殖道畸形 纵隔子宫或双角子宫会导致流产或早产。对可疑者应行宫腔镜检查或子宫输卵管碘油造影，此检查对判断宫颈松弛也有价值，宫颈松弛还可通过早孕时的连续超声检查来诊断。

子宫纤维瘤（平滑肌瘤） 多见于高龄产妇，合并肌瘤可能增加早产、难产、胎位不正、前置胎盘和习惯性流产的危险。肌瘤红色变性（肌瘤梗死所致）可在妊娠中发生，而致急腹痛。对可疑者可行宫腔镜或子宫输卵管碘油造影以明确是否合并肌瘤。肌瘤红色变性的鉴别诊断包括附件扭转或破裂和阑尾炎。红色变性的治疗主要是补液、休息和镇痛。

同种免疫性疾病 最常见的就是 Rh₀ (D) 抗原形成（参见第 252 节胎儿红细胞增多症和第 260 节新生儿溶血性贫血）。如既往曾生育过有严重贫血的婴儿，那么应同时对夫妇二人进行血型鉴定，该产妇应尽早行血型分型。目前，对于非致敏的 Rh 阴性的产妇和带有不典型抗体的产妇已有切实有效的治疗方法。

高血压 高血压无疑会增加母儿的危险性，而致母儿死亡率增高。对孕妇来说，高血压常可引起心、脑、肾的并发症，死产，胎盘早剥；对胎儿来说，则可能发生胎儿宫内发育迟缓和由妊高征而致的宫内缺氧（参见第 251 节）。

宫颈或阴道感染 在妊娠期，宫颈或阴道的感染可导致早产或胎膜早破。病原体包括 B 族链球菌、衣原体、支原体、尿道杆菌及合并细菌性阴道炎（参见第 283 节）。适当应用敏感的抗生素可预防胎膜早破，也可阻止早产。

肾盂肾炎 所有孕妇在早孕时都应行中段尿培养。如有症状，应重复中段尿培养。因肾盂肾炎可能导致早产和胎膜早破，所以如培养显示有细菌感染，应给予抗生素预防或减轻肾盂肾炎。在治疗后应随访中段尿培养。

发热 早孕时体温 $> 39.5^{\circ}\text{C}$ 常并发流产，而中枢神经系统异常发生率也增高。晚期妊娠时，肾盂肾炎或羊膜炎引起的高热可致早产或胎膜早破。

急诊外科手术 妊娠期的急诊外科手术可引起早产。因妊娠期的生理变化常会掩盖病情（如阑尾炎、胆囊炎、肠梗阻等），诊断明确需手术时往往病情已较严重，故而孕妇的患病率和病死率都较高。

暴露于致畸因素 致畸的感染因素包括单纯疱疹病毒、肝炎病毒、麻疹病

毒、风疹病毒、水痘病毒、梅毒、弓形虫以及柯萨奇病毒、巨细胞病毒等（参见第251节感染性疾病）。许多药物，包括酒精、苯妥英钠、叶酸拮抗剂、锂、链霉素、四环素和华法林等是致畸药物（参见第249节妊娠期用药）。而尤其值得注意的是，吸烟、酗酒和吸毒也是致畸因素。因而应当尽早对妊娠期用药史和感染史作详尽的记录。

吸烟 在美国是妊娠妇女中最多见的不良嗜好。尽管大家都知道吸烟有害健康，但近20年来，吸烟者的比例及嗜烟者的比例都在上升。其中20岁以下少女吸烟的比例大大增加，甚至超过了同龄的男性。虽然吸烟无论对孕妇还是胎儿都有不良影响，但妊娠后戒烟的仅有20%。吸烟最常见的不良影响是新生儿出生体重降低。与妊娠时未吸烟产妇所产的新生儿相比较，吸烟者的新生儿体重平均减少170g。体重减轻与吸烟程度直接相关，而且这一影响在高龄产妇中尤为明显，新生儿往往为低体重，且伴较短身高。吸烟孕妇胎盘早剥、前置胎盘、自然流产、死产、早产、胎膜早破和羊膜炎的危险性都会增加，新生儿先天性心脏病和唇腭裂的发病也明显比不吸烟者高。有些研究表明，母亲吸烟与婴儿猝死综合征（SIDS）有关。并有证据表明母亲为吸烟者，其子女可出现体格生长、智力发育及行为的缺陷。这些影响可能与烟草中的一氧化碳和尼古丁有关，前者会引起组织缺氧，后者则引起儿茶酚胺的释放，从而致子宫胎盘血管收缩。而被动吸烟会致子女对吸烟上瘾。

酒精 是主要的致畸物质。妊娠期酒精摄入可致许多不良后果，包括从自发性流产到无体格异常的严重的行为障碍。酗酒的孕妇尤其是严重酗酒者（每日超过3杯），自发性流产的危险性增高两倍。新生儿出生体重下降是说明妊娠期酒精暴露程度的最佳指标，其新生儿的平均体重约为2.0kg，而正常足月儿的平均体重为3.3kg。

胎儿酒精综合征是妊娠期饮酒最严重的后果之一，其发病率约为2.2/1000活产。此综合征包括出生前或出生后生长缓慢；特殊面容（如眼裂缩短）；关节挛缩；心血管畸形；中枢神经系统功能紊乱；小头畸形；程度不等的智力障碍，这些病的发病率超过21三体综合征和脑瘫。智力障碍的严重程度通常与脑形态发育异常有关，小头畸形是其常见的特征，可能是所有脑生长迟缓的结果。因此可致胎死宫内或新生儿死亡。究竟摄入多少酒精才会导致此综合征至今未明。曾有研究表明，每天摄入>45ml（每天3杯）的酒精才会使畸形发病率增加（参见第260节胎儿酒精综合征所致的新生儿代谢异常。）

吸毒及药物滥用 包括长期依赖海洛因，和尝试性地应用各种兴奋剂、镇静剂和情绪调节药物，这些药物会造成复杂的多药物滥用综合征。在青少年中后者更为常见。近年来，服用可卡因和可卡因的衍生物成为时尚，服用者来自社会的几乎每个阶层。大约有25%的成人至少用过一次大麻或可卡因，而在美国，据报道有500万人以上经常服用可卡因，其中许多是育龄妇女。

月经不规则在可卡因依赖的妇女中占 60%~90%，从而导致孕周推算困难。但月经不规则并非是吸毒者所特有的，相反，更多见于营养不良、肝炎、盆腔感染者，与她们所处的社会、经济环境状况不良也有关。服用安非他明、地西洋和可卡因并不改变月经周期，也不影响受孕。数以万计的妇女在吸毒的同时怀孕。

薄层色谱法是测试尿中海洛因、吗啡、安非他明、巴比妥类、可待因、可卡因、美沙酮、吩噻嗪的简便、经济而且敏感的方法。有关妊娠期那些药物是允许应用的，各州法律各不相同。如药检阳性，那么就要考虑到对孕妇和胎儿双方的各种不良影响。静脉注射毒品使用者，是贫血、菌血症、心内膜炎、蜂窝织炎、急慢性肝炎、破伤风、性病和艾滋病的高危人群。约 75% 的婴儿或儿童艾滋病患者的母亲是吸毒或由异性传播而患该病，继而再传染给孩子的。这些孩子同时也易患肝炎、性病和脓毒血症，也更易发生胎儿宫内发育迟缓和早产。

约有 14% 的妊娠妇女使用大麻。因 Δ^9 四氢大麻酚（大麻的主要组成成分）可通过胎盘，故对胎儿存在潜在的危害。但关于人类使用大麻后会引起先天性畸形、生长迟缓或出生后神经行为异常的报道极罕见（参见第 195 节大麻酚 [大麻] 依赖）。

妊娠期滥用可卡因与许多母儿疾病有关。可卡因是一种中枢神经兴奋剂，有局部的麻醉和缩血管作用（参见第 195 节可卡因依赖）。可卡因可致离体胎盘强烈收缩，加强一种缓激肽诱导的缩血管物的作用。有研究表明，可卡因明显降低胎儿血供，而致缺氧。此外，一些原本无害的物质，因血管的反跳性舒张，也变得对胎儿有害了。许多人还同时用多种毒品，致使胎儿暴露于多种毒品中，更使危险性增加。对妊娠期使用可卡因的孕妇，据报道其发生早产的比率为 31%，宫内发育迟缓为 19%，胎膜早破为 15%。自发性流产和死胎的发生率也增加。在早孕时即停止使用可卡因的孕妇，虽然早产和胎膜早破的发生率也增加，但胎儿生长是正常的。对合并有急性的非蛋白尿型的高血压、胎膜早破征象和不明原因胎死宫内的孕妇，应常规测试尿样检查可卡因。

如孕妇在妊娠期长期使用可卡因，那么胎儿会发生一系列的畸形，比如中枢神经和生殖泌尿道的发育不良等，其中许多畸形与循环损害有关，故而，新生儿骨骼缺陷和单独的闭锁尤为常见。同时，如新生儿的母亲与他人交往少或有神经行为障碍的，她们的孩子到 4~5 岁则可能有多动症、胆小和明显的学习障碍。

妊娠晚期出血 妊娠晚期出血最常见的原因是前置胎盘、胎盘早剥和下生殖道疾病。对所有有晚期出血的病人都应列为高危，并行全面检查，包括超声、窥视宫颈和宫颈细胞学检查。

羊水过多和羊水过少 羊水过多会导致孕妇严重的呼吸困难和早产。其发生与孕妇糖尿病未控制、胎儿畸形（食管闭锁、无脑儿、脊柱裂等）、多胎妊娠和同种免疫有关。约 1/2 的病人病因不明。羊水过少与先天性胎儿泌尿道畸形、严重的宫内发育迟缓和死胎有关。Potter 综合征是最常见的后遗症，此病以肺发育

不全和肺表面压缩畸形为特征。

早产 子宫畸形、宫颈闭锁不全、既往子宫手术史、母亲应激、多胎妊娠、产前出血都与早产有关。母亲感染性疾病（肺炎、无症状性的菌尿、阑尾炎等）也会致早产。约 30% 早产病人患有胎膜未破的羊膜炎，对此类病人用抗生素是否有效尚不明确。

多胎妊娠 在多胎妊娠中，早产、胎儿发育不良及其他妊娠和分娩的并发症的发病率均增加。

过期妊娠 过期妊娠（>42 周）的新生儿死亡率和死胎发生率是非过期妊娠的 3 倍。非激惹胎心监护和超声监测生物物理指标可用以判断胎儿是否处于危险中。

（季晓琼 侍 庆 译）

第 251 节 妊娠合并疾病

妊娠状态下正常的生理变化在第 249 节生理学中讨论，妊娠时的药物应用则在第 249 节妊娠药物中讨论。

心 脏 疾 病

在美国，妊娠心脏病的发病率在 25 年中没有变化是不寻常的，主要是由于风湿性心脏病的发病有了显著的下降。妊娠合并心脏病主要为先天性心脏病，它们常常在妊娠以前被发现，经手术纠正。

妊娠加重了心血管系统可预测的负担（参见第 249 节）。众所周知，患者如果有心脏病病史是很有帮助的，因为妊娠时对心脏病的诊断缺乏依据，妊娠时伴随着时常发生的功能性的心脏杂音、静脉扩张、心动过速和胸片中的心脏血管的扭曲，这些是和妊娠有关的，并非疾病所致。虽然，发现不可预测的舒张期和收缩期前杂音还需要调查其原因。大约 25% 的左房室瓣膜狭窄的妇女的初次症状发生在妊娠期间。

在原先有心脏病的妇女中，母亲死亡率是 1%，占母亲总死亡率的 10%。成功的妊娠不会缩短心脏病母亲的寿命或永久地造成心功能的损害。

在妊娠期间，心脏病人的情况可能恶化，尽管是采用了经常去看内科医生，充分休息，排除了紧张和贫血，预防性地使用青霉素和控制体重等措施。心率失常和肺部充血需要住院和卧床休息。对在妊娠 28~34 周期间，分娩过程中和产后初期的孕产妇需要特别的照顾，因为此阶段她们的心脏负荷最大。

母亲有心脏病的胎儿同样增加了风险。胎儿可能在母亲突然发生心衰时或因

早产而死亡。

临产和分娩对有心脏病的母亲很危险，因为在临产后第二产程中，宫缩、紧张和由于宫缩引起的回心血量的增加，显著改变了心脏的血流动力学。每次宫缩心排出量增加约 20%，熟悉心脏生理学和妊娠期疾病的麻醉师应在临产时在场。有二尖瓣疾病的患者应该使用传导阻滞麻醉。有主动脉疾病的患者由于其不能忍受传导阻滞麻醉过程中短暂时间的循环停滞和偶然发生的血压下降，所以必须给予局麻，如果需要，给予全麻。第二产程中不应该让患者紧张，因为这会阻止所有的氧合作用，如果有指征，可以行剖宫产（参见第 253 节）；因为产钳对病人损伤少，所以值得推荐。

产后期仍应密切观察病人，因为体液的动员可使心脏功能发生广泛的变化，故产后数周内心脏病病人尚未脱离危险，仍应受到心脏病专家的监护。

对于 I 级或 II 级心脏病的妇女（纽约心脏协会分级），妊娠中死亡的危险性没有增加，甚至当她们的主要缺陷是二尖瓣狭窄时，因为她们迅速地先被归入高危人群。对于那些 III 级、IV 级的患者（具有呼吸困难、疲劳和少量活动后或休息时出现心动过速症状），母亲和胎儿死亡的危险性增加；这些患者应该在经过全面的评估，经过药物和手术治疗显示心功能最大改善后才可怀孕，几乎所有妊娠合并心脏病病人的死亡都出现在 III 级、IV 级患者中。III 级患者在妊娠 20 周以后需要洋地黄治疗和卧床休息。IV 级的患者应该早期行治疗性人工流产。

风湿性心脏病的孕妇，妊娠时二尖瓣和主动脉瓣狭窄的杂音可加重；而二尖瓣和主动脉瓣关闭不全的患者，其杂音则减轻。没有症状或有轻度症状的二尖瓣或主动脉瓣关闭不全的患者通常可以顺利地耐受妊娠过程，那些有严重症状的患者通常在妊娠前就被告之需行瓣膜置换手术。报道指出，有主动脉瓣狭窄的患者，其母儿的死亡率增高，如果有严重的狭窄，应告之于手术纠正后方可妊娠。二尖瓣狭窄尤其危险，因为妊娠期心动过速、血容量增加和心排出量增加，造成了肺部毛细血管压力增高；房颤也很常见。总之，这些因素增加了肺水肿的危险，是二尖瓣狭窄最易致死的并发症。二尖瓣狭窄的患者常在绝经前就已发生肺毛细血管高压，但二尖瓣反流和主动脉病变引起的左心室衰竭常在育龄阶段出现。二尖瓣切开术可以在妊娠期间进行，但打开心脏的手术会增加临产和胎儿的危险。

对于有风湿性心脏病的患者，必须经过药物治疗或手术方法成功地取得心脏功能最大改善后方可受孕。预防性抗生素使用应在妊娠过程中继续。药物的应用在患者减少活动、疲劳和紧张的基础上；预防或迅速地纠正贫血。迅速控制感染才有效。二尖瓣狭窄的患者如果伴有房颤应立即给予地高辛 0.25mg/d 口服。患者在足月时分娩耐受性最好，必须注意使用麻醉，减轻焦虑。有时，在产后突然发生肺充血，但一般最危险的阶段是在孕 20～34 周心搏量高峰期。抗生素应在产后立即使用，如同胎膜早破那样，因为感染的可能性增加了。

二尖瓣脱垂好发于年轻妇女，且有家族遗传趋势。这通常是一个单一的疾病，但有时可能与马方综合征或与房间隔缺损有关。二尖瓣脱垂的妇女通常可以耐受妊娠。在妊娠时心室的相对增加大减少了与增大的二尖瓣和心室之间的差异。无症状的患者不需要治疗，但在分娩时需要预防性地使用抗生素，因为细菌性心内膜炎是一个可能发生的并发症。在最近有心率失常发作的患者，则有指征使用 β -阻滞剂。很少有孕妇发生全身和肺部栓塞，但应该使用抗凝剂。因为二尖瓣脱垂一般预后良好，病人应放心，这种微小的异常不需要引起过度的关注。

在很多无症状的先天性心脏病患者中，妊娠不会增加其危险性。但是，伴有艾森门格尔综合征和原发性肺血管高压（可能是单一的肺动脉狭窄）易于突发心力衰竭，和在分娩和产后阶段死亡；这种危险亦存在大于20周妊娠而行流产的患者。引起这种死亡的原因尚不清楚，但这种危险性已足以让医生不能同意其妊娠。如果已经妊娠，应在最好的条件下施行分娩，使用严密的麻醉监护。心脏复苏准备，通过维持周围血管阻力和减少肺血管的阻力来防止右向左的分流。必须维持静脉回流。有马方综合征的患者在妊娠时其分割性动脉瘤和动脉瘤破裂的危险性增加；生育是不允许的。先天性心脏病孩子的母亲往往也有同类疾病。

偶尔，心肌病发生于近预产期或产后阶段。这一综合征叫做围产期心肌病，好发于多产妇，大于30岁，双胎，伴有先兆子痫的孕妇。围产期心肌病在过去的5年中死亡率为50%，并有再次妊娠时复发率上升的危险。所以它是妊娠的禁忌证。

血栓栓塞疾病

在美国，血栓是由于并发症引起母亲死亡的重要原因，在近10年，它已超过了出血、感染、高血压引起的死亡率。这种发病率的上升一部分是由于较高的剖宫产率，另一部分是由于对血栓诊断方法的改进。在妊娠期间血栓形成的危险性很大，因为静脉血容量增加，下肢末端静脉压升高，造成血流缓慢（停滞）。虽然孕妇的血液是高凝的，但大多数血栓却形成于产后阶段，这是因为分娩时血管损伤所致。在妊娠过程中，血栓性静脉炎的症状于血栓形成的严重性和风险关系不大；下肢末端常常水肿，腓肠肌痉挛性疼痛（一种妊娠的病理过程）可能会被误解为Homans征。

诊断和治疗

血栓的诊断基于对下肢末端多普勒超声和体积扫描图像。产后用增强CT进行扫描是诊断髂部、卵巢和其他盆腔静脉栓塞的有效方法。

妊娠期间用华法林治疗血栓与胎儿死亡和畸形有关，低分子右旋糖酐和非类固醇抗炎药未被证实是安全的，所以应选择低分子肝素作为抗凝剂。因为肝素的

分子量大的关系，肝素不能通过胎盘。对那些被证实为深静脉栓塞或肺部栓塞的病人，用肝素治疗起效迅速。

如果病人上次妊娠过程中有深静脉栓塞或肺部栓塞史，预防性使用抗凝剂应在上次出现栓塞的孕周前的4~6周开始应用。患者应在妊娠20~28周开始对静脉系统进行多普勒超声图像的评估。如果静脉血流受阻，应立即预防性地使用低分子肝素5000u皮下注射每12小时1次，如果没有静脉血流受阻的迹象，预防性治疗可以延迟至34周开始，除非病人有早产的风险。肝素治疗应在产后继续使用，直至病人可以下床自如地活动为止。

如果病人被怀疑有肺部栓塞，应该采用通气/灌注扫描，因为对于胎儿放射剂量 $<0.2\text{Gy}$ 是安全的，大约有20%的产后患者有灌注缺陷，栓塞可能来自于产时滋养层的血栓。如果肺部栓塞的诊断不肯定，应该采用肺部血管造影。紧急处理除了静脉使用肝素外，还可以使用酶溶解剂如尿激酶或纤维蛋白酶原激活剂。复发的血栓不管它是否对抗凝剂有效，应采用手术治疗，最好是经皮插入一个Greenfield伞，刚好置于肾血管下方。

高 血 压

(参见第199节和第252节)

妊娠期高血压的处理是产科治疗中最有争议的领域之一，尽管其发生频率仅为1.5%~2%。争论的焦点主要在于轻度、中度病人经治疗后是否可以降低其发病和发展成严重的并发症，如果是这样，那么药物治疗是否会引起胎儿的危险。

在妊娠第一阶段，血压 $>180/110\text{mmHg}$ 的病人或肌酐清除率 $<60\text{ml/min}$ ，血浆肌酐浓度 $>2\text{mg/dl}$ ($>180\mu\text{mol/L}$)，或二者都有的患者，孕妇的死亡率可能上升。死亡多由高血压脑病或脑血管意外造成，这些可以继发地加重妊娠引发的高血压（有或没有子痫）、肾功能衰竭、左心室衰竭或微血管病变溶血-尿毒症综合征。大约45%的死亡是由于原有高血压的高龄多产妇子痫发作造成的，虽然80%的子痫发生于年轻的初产妇。

高血压妇女胎儿的预后与胎盘子宫有效循环血量减少有关。胎儿的死亡常常是由于缺氧、急性和继发性胎盘早剥、或是由于血管痉挛和胎儿宫内发育迟缓造成的。

妊娠时正常血压水平的维持取决于心排出量和血管系统阻力，但二者在妊娠时都有明显变化。通过增加心率和每分钟搏出量，心排出量渐渐增加了30%~50%。虽然循环中的血管紧张素和肾素在妊娠第二阶段增加显著，但患者的血压却下降了，这提示患者有一个降低系统阻力的因素存在。它是由于血液粘滞度下降和通过促使血管扩张的前列腺素使血管对肾素、血管紧张素的敏感性下降所

致。绒毛间隙的发育降低了阻力，从而也使血压下降。

诊断和治疗

如果患者在妊娠第一阶段被诊断为高血压，那么，如果需要，应予以鉴别特殊原因引起高血压的疾病，因为在妊娠 28 周前发现新的高血压患者，如果没有多胎或滋养细胞疾病，则需排除肾动脉狭窄、主动脉狭窄、库欣综合征、系统性红斑狼疮、嗜铬细胞瘤等疾病。

对于非妊娠病人适用的和有效的抗高血压药物可能直接或间接地对胎儿造成损害。因为母亲的胎盘循环已是最大限度的扩张，没有自动调节的功能，如果疏忽地将母体血压降至低血压水平可以立即危及胎儿。利尿药物会降低母体的有效循环血量。因为胎儿的生长发育与血容量有关，所以长期的低血容量会增加胎儿的危险。

治疗妊娠期高血压第一线的药物是甲基多巴。第二线的药物包括 α -和 β -受体阻滞剂，它们可以辅助第一线的药物联合使用，从而降低第一线药物剂量过大所致的副作用。

原先有轻度高血压的病人（140/90～150/100mmHg）应在受孕前停服抗高血压药物或当妊娠已被证实后停服抗高血压药物。对于血压不稳定的患者，骤然减少其身体活动常常会使血压下降并对胎儿有利。对于这些病人，围产期的结果通常与没有高血压的孕妇一样，虽然血压在妊娠第二阶段不下降不是一个好现象。

对于原来有中度高血压的病人（150/100～180/110mmHg），应采用甲基多巴治疗。开始可以用甲基多巴 250mg 口服每日 2 次，并且可以增加至 2g/d 或更多，但应该避免出现过度嗜睡、抑郁和直立性低血压综合征的副作用。必须告之病人应自我监测血压和每月定期行肾功能检查。应该对患者行 B 超检查来监测胎儿的生长发育。进行早期胎儿成熟度的检查。胎儿必须选择在 38 周或更早时给予分娩。

对于原先有重度高血压的病人（血压 $\geq 180/110$ mmHg）必须立即进行评估。测定其尿素氮、肌酐清除率、尿总蛋白量。眼底镜检查应用为诊治病人的基础。母亲和胎儿的预后将是差的。如果病人有强烈的继续妊娠的愿望并且认为值得，第二线的抗高血压药物 α -或 β -受体阻滞剂（例如普萘洛尔 40mg 每日 2 次）是需要使用的。这些病情易变化的虚弱病人通常需要住院至妊娠后期。如果病情恶化，妊娠必须终止，转化酶抑制剂在妊娠第一、第二阶段禁忌使用。

肾脏疾病

作为一种常规，在妊娠前就患有明显的肾功能衰竭的病人 [血清肌酐 $> 3\text{mg/dl}$ ($> 270\mu\text{mol/L}$) 或尿素氮 $> 30\text{mg/dl}$ ($> 10.5\text{mmol/L}$)]，其妊娠不能延

续至足月。虽然，有些肾脏疾病很严重的人生育出活的婴儿，那是因为她们有些人坚持做透析治疗，有些则做了肾移植手术。当高血压消失或得到控制后，妊娠对于没有感染的肾脏疾病的预后没有明显的影响。

患者的治疗应该与肾病专家进行讨论。应该至少每月检测一次尿素氮、肌酐和肌酐清除率的水平。每2周应检测一次血压和体重。只有在控制高血压和严重水肿时才使用利尿剂；对于有些病人则需要使用控制血压的其他药物。先兆子痫的发病是上升的。在孕28周后应该住院，因为为了挽救新生儿的生命必须在足月前将其分娩出来。应采用催产素激惹试验或无激惹试验和其生物物理学图像（参见第249节胎儿监护）；如果结果正常，妊娠可以继续。应该测定卵磷脂/鞘磷脂比和磷脂酰甘油的含量，如果其比例 $>2:1$ 和3%，尤其是肌酐清除率下降或结果异常，则必须给予分娩。如果是阴道分娩容易和宫颈成熟的患者可以给予阴道分娩，但通常是采用剖宫产的方法结束妊娠。

泌尿道感染

（参见第227节）

泌尿道感染在妊娠过程中很常见，这显然是由于激素作用使尿道扩张、输尿管蠕动缓慢和妊娠子宫压迫输尿管造成泌尿困难所致。妊娠期间无症状的菌尿症的发生率为15%，有时可以发展成膀胱炎或肾盂肾炎。急性尿路感染不总是继发于无症状的菌尿症。妊娠时诊断和治疗尿路感染与非妊娠患者相同，除非这些药物对胎儿有危害（参见第249节妊娠的药物应用）。

尿路感染、无症状的菌尿症和肾盂肾炎与早产和胎膜早破发生的增加有关，对于有早产或胎膜早破史的患者，其尿液必须每月培养，治疗必须在敏感性研究的基础上施行。必须采用药物敏感试验；再次感染的患者必须给予长时间的加强治疗。任何在妊娠期间发生肾盂肾炎的患者在此次妊娠的剩余阶段需要采用加强疗法。通常使用甲氧苄氨嘧啶和磺胺甲噁唑。

糖尿病

（参见第13节糖尿病）

那些在产前和新生儿中心进行孕前咨询和早期产前检查的糖尿病母亲和新生儿，其所承受的风险不会超过没有糖尿病的妇女。在糖尿病妇女，一次成功的妊娠需要孕前咨询和在妊娠前、妊娠期间和产后最理想的糖尿病控制；通过一个小组实施其细致的处理方案，包括内科医生、护士、营养专家、社会工作者和儿科医生，迅速地诊断和治疗有轻微或严重并发症的孕妇；仔细制定分娩时间和分娩方式；在熟悉糖尿病知识的儿科医生监护下分娩，以便照管好糖尿病母亲和新生

儿。

糖尿病的分类采用国家糖尿病调查组织和世界卫生组织（WHO）的标准。以前是根据此病发生的年龄、经过和并发症来分类的。

妊娠糖尿病是在本次妊娠中发病或初次被发现的糖耐量不同程度异常的疾病。妊娠是一次对糖尿病加强代谢的试验；在这次试验中失败了并发展成妊娠糖尿病的妇女可能是肥胖的、血中胰岛素增高的、胰岛素耐受或消瘦的和胰岛素相对缺乏。所以，这种疾病是一种异源的综合征。因此，孕妇需要进行筛查，因为没有发现或没有治疗的妊娠糖尿病与胎儿和新生儿的死亡有关，亦和新生儿和母亲的发病有关（参见第249节产前检查）。妊娠糖尿病的发病率为1%~3%，但在有些选择的人群中发病率可能高出很多（例如在美国的墨西哥人、印第安人、亚洲人、印度人、太平洋岛国人）。

处理

在受孕时和整个妊娠过程中，很好地控制糖尿病对于母亲和胎儿理想的预后很重要。大多数糖尿病治疗中心拥有有经验的内科医生、护士、营养专家和社会工作者。当地的产前检查中亦配备有眼科、肾脏科、神经科、心脏科、麻醉科、产前检查和新生儿科的专家，可以随时调用。

孕前咨询和糖尿病控制很重要，因为糖尿病可能通过母体代谢干扰胚胎形成造成先天畸形；器官形成在孕10~12周完成。

表251-1为简单的治疗妊娠期Ⅰ型糖尿病（胰岛素依赖型），Ⅱ型（非胰岛素依赖型）和妊娠糖尿病的方法。在妊娠过程中，Ⅱ型糖尿病患者也必须使用胰岛素。各个中心详细的治疗方法不尽相同，病人的治疗必须因人而异。

对于Ⅰ型糖尿病病人，不管其是否住院，过量的胰岛素有增强代谢的风险。在有些患者中，低血糖不会激发出正常的反馈调节激素的分泌（儿茶酚胺、高胰岛素、可的松和生长激素），低血糖昏迷的发生可能没有可预先观察到的症状。对于严重的低血糖病人〔意识障碍、精神错乱或血糖水平 $<40\text{mg/dl}$ （ $<2.2\text{mmol/L}$ ）〕应给予高胰岛素装置，并指导其本人和家属学会皮下注射高胰岛素。在妊娠过程中，良好的糖尿病控制包括血糖没有大范围的波动，糖化血红蛋白（HbA_{1c}）浓度 $<8\%$ ，每天尿糖丢失 1g/d （ 5.5mmol/d ）。妊娠期间正常的空腹血糖水平大约为 76mg/dl （ 4.2mmol/L ），餐后2小时血糖水平 $\leq 120\text{mg/dl}$ （ $\leq 6.6\text{mmol/L}$ ）。在妊娠期间，人胰岛素亦被用于减少抗体的形成。胰岛素抗体可以通过胎盘，但它们对胎儿的影响尚不清楚。

并发症

内科和产科并发症如感染、早产、妊高征参见第253节和本书其他章节。在有糖尿病的妊娠妇女中，视网膜疾病、肾脏疾病或神经疾病的发生率与非妊娠状态的糖尿病妇女相比在流行病学中或在损害的严重程度上没有区别。糖尿病患者患有视网膜病变和肾脏病变不是受孕的禁忌证或终止妊娠的理由。但她们需要孕

表 251-1 妊娠时糖尿病的处理

类别	孕前监护	产前检查	临产和分娩
I 型*	<p>糖尿病必须被控制</p> <p>糖化血红蛋白浓度必须在受孕时 $\leq 8\%$⁺</p> <p>必须检查病人肾脏、视网膜和心脏并发症</p>	<p>必须在停经后开始检查</p> <p>每周去产前门诊随访</p> <p>饮食应根据 ADA 的指导标准个体化控制并与胰岛素的使用相协调</p> <p>三餐配以三次茶点是可行的, 但应该强调固定时间</p> <p>胰岛素的剂量和类型应个体化。在上午, 给予总量的 2/3 (60% NPH, 40% RI); 下午给予总剂量的 1/3 (50% NPH, 50% RI)[†]</p> <p>必须教会患者在家中行血糖监测</p> <p>每 4~6 周应复测糖化血红蛋白水平</p> <p>应警惕患者在锻炼时和晚间易出现低血糖</p> <p>患者和家属应学会进行胰岛素注射</p> <p>胎儿的胎心监护和其生物物理指标和胎动计数的监护</p> <p>应从 35 周起至临产时(有指征则早开始)检测</p>	<p>如果患者每天血糖监测结果正常, 糖尿病已得到控制, 足月后可行阴道分娩。无需常规行羊水穿刺。如果每天的监测结果异常或出现糖尿病控制不利的产前并发症或没有行充分的产前检查, 那么应行剖宫产。羊膜穿刺在需要确定胎儿是否成熟时采用, 当卵磷脂/鞘磷脂 ≥ 2 和磷脂酰甘油 $\geq 3\%$ 时胎儿成熟。分娩必须在 40 周或以前完成</p> <p>分娩时应该采用持续的低剂量的胰岛素输注, 或在下午应用常规剂量的 NPH 胰岛素。对于引产者上午应该停用胰岛素。如果需要, 在分娩时应使用正规胰岛素</p> <p>产时与产后需安排糖尿病监护</p>
II 型*	<p>如果是肥胖者, 应鼓励其减肥(体重指数 > 27)</p> <p>应控制高血糖[§]</p> <p>糖化血红蛋白浓度在受孕时应 $\leq 8\%$⁺</p> <p>应采用低脂饮食、相对高的多种碳水化合物和高的食用纤维饮食</p> <p>应鼓励其参加体育锻炼</p>	<p>胰岛素的剂量和类型应该因人而异地应用。对于肥胖的病人每餐前给予常规胰岛素。对于正常体重的病人, 上午给予胰岛素总剂量的 2/3 (60% NPH, 40% RI)。在下午给予总剂量的 1/3 (50% NPH, 50% RI)。应使用高纯度的猪或人的胰岛素</p> <p>应个体化地给予热卡的摄入, 以避免肥胖患者体重过度增加 ($> 9\text{kg}$)</p> <p>对于肥胖的病人不主张每天给予茶点</p> <p>建议餐后进行适当的步行运动</p> <p>病人每天在家用血糖仪监测血糖</p>	<p>治疗同 I 型糖尿病</p>

续表

类别	孕前监护	产前检查	临产和分娩
妊娠糖尿病 (GM)		每周测一次餐后 2 小时血糖浓度	
		每 4~6 周测一次糖化血红蛋白	
	除非患者原来有妊娠糖尿病史, 否则孕前不必做特殊的监护。这些病人应将体重减至正常水平, 鼓励其进行柔和的体育锻炼	应该改变饮食习惯; 禁止高浓度的甜食, 应监测卡路里的摄入以防体重过度增加 (>9kg)	应足月分娩并避免妊娠期延长至 >42 周
		对于肥胖的患者, 每天的茶点应取消	
		餐后应进行中度的体育锻炼	
	应该检测空腹血糖和糖化血红蛋白水平	如果餐后血糖水平 > 120mg/dl (6.6mmol/L), 可在餐前给予小剂量纯的猪或人胰岛素	
		每周应该在门诊监测患者餐后 2 小时的血糖水平	

* 仅供参考; 需根据个体差异进行适当的调整。

¹ 糖化血红蛋白的正常值根据不同的实验室和不同的实验方法而定。

² 有些医院的诊疗常规为每日进行 4 次胰岛素注射, 而只有在某些医学研究中心、特殊的环境或糖尿病中心, 并在严密的监测下才可用输液泵进行持续的胰岛素注射。

³ 患者不能持续低糖饮食, 而应该用胰岛素来控制血糖水平; 口服降糖药物可能影响胎儿发育。

ADA = 美国糖尿病协会; NPH = 中性鱼精蛋白胰岛素; RI = 常规胰岛素

前咨询和在妊娠过程中周密的治疗方案, 初诊和每月的眼科检查是必需的。如果在初次产前检查就发现其视网膜病变增加, 那么病人需要马上行光照凝固照射以防止视网膜病变进一步恶化。

没有证据显示妊娠会引起糖尿病人肾脏病变加重, 并且在妊娠时, 肾脏并发症的发生很少见。有慢性肾功能衰竭和正在进行血液透析的病人很少会有一次成功的妊娠, 但有一些婴儿被救活了。在已行功能性的肾移植的妇女中 50 人有 1 人怀孕。在这些人群中妊高征的发生率为 25%, 并且其它并发症亦常见。早产的发生与母体肾功能有关, 亦和移植肾脏和分娩之间的时间间距长短有关。母亲肾移植 ≥ 2 个月时, 足月分娩的正常体重的新生儿的预后最好。

当受孕时, 如果血中糖化血红蛋白浓度上升, 肯定与胎儿主要脏器的先天性畸形的发生有关, 并且在胚胎形成期 (妊娠头 8 周) 最易造成损害。Ⅱ型糖尿病人在早孕时口服降糖药物与胚胎的心脏缺陷、耳朵畸形和 VATER 异常有关 (脊柱、肛门、气管、食道、肾脏异常)。在妊娠合并 I 型或 II 型糖尿病的病人中,

造成新生儿死亡的主要原因是先天性畸形。所以应测定母体血清 α -FP 水平，并且在孕 18~22 周进行一次全面的 B 超检查。如果母亲血清中的 α -FP 异常，那么应该测定羊水中的 α -FP 水平。异常的母亲血清和羊水中 α -FP 值或 B 超结果提示神经管和其他器官发生缺陷。如果在初次产前检查或在早孕时糖化血红蛋白水平异常增高，那么必须对胎儿施行心脏超声检查。

分娩与接产

在妊娠末期，糖尿病孕妇的监护主要包括控制母亲血糖水平、评估胎儿是否发育良好和监测胎肺是否成熟。

大多数妊娠糖尿病的妇女，在足月后，分娩会自发地发生并且可以通过阴道分娩。如果妊娠超过 42 周，胎儿在宫内死亡的危险性增加，因此需要进行引产。很多产科医生建议应在 40 周给予引产。虽然在整个妊娠过程中母亲的血糖水平被控制为正常或接近正常，但仍有分娩巨大儿的风险。所以，对于无效产程或头盆不称或为了避免胎儿肩难产和母亲产道及新生儿损伤，必须施行剖宫产。

产科医生应该在 32 周通过胎心监护（无应激试验 NST）来评估胎儿是否健康。另外，应指导患者每天作一次 30 分钟的胎动计数；如果胎动数骤然下降患者应立即报告产科医生。对于有高血压、羊水过多、胎膜早破、早产、胎儿宫内发育迟缓、感染或有发育缺陷并发症的妊娠妇女应提早行胎心监护检查。大多数糖尿病专家和产科专家不主张作母体血清或尿液雌三醇（ E_3 ）测定，因为这些昂贵的检测不是最实用的或最有效的试验。对于糖尿病控制良好的及有良好检测记录的孕妇无需常规进行羊膜穿刺来测定胎肺是否成熟。但对那些有产科并发症的没有充分产前检查或糖尿病没有控制的孕妇却是必需的。

对于 I 型、II 型糖尿病的孕妇，在分娩期控制血糖是较简单的，因为只需将已在使用的胰岛素继续低剂量地注射。在引产以前，病人需住院一天，给予通常的饮食和胰岛素。第二天早晨禁食和停用胰岛素，检测基础空腹血糖水平，以 5% 葡萄糖加入 0.5% NaCl 静脉注射液，开始 125ml/h，使用输液泵滴注。如果空腹血糖水平 $< 80\text{mg/dl}$ ($< 4.4\text{mmol/L}$)，开始给予胰岛素的剂量是 0；如果血糖水平在 $80 \sim 100\text{mg/dl}$ ($4.4 \sim 5.5\text{mmol/L}$)，胰岛素剂量为 0.5u/h 。因此，血糖水平每增加 40mg/dl 加用胰岛素 0.5u/h ，直至血糖 $> 220\text{mg/dl}$ ($> 12.2\text{mmol/L}$) 加用胰岛素 2.5u/h 。对于个别病人，如果需要则胰岛素的剂量必须调整。在分娩过程中，患者的血糖水平每小时在床边机上复测一次，并且胰岛素剂量每小时调整一次，如果需要可以加倍或减半胰岛素的浓度使得患者血糖维持在正常水平 [$70 \sim 120\text{mg/dl}$ ($3.8 \sim 6.6\text{mmol/L}$)]。如果血糖水平 $> 110\text{mg/dl}$ ($> 6.1\text{mmol/L}$)，则以 10u 的正规胰岛素加入 1000ml 的静脉注射液中；输液速度应控制恒定。对于自发的分娩，亦进行同样的处理程序。如果患者在过去的 12 小时内使用过中效胰岛素，那么胰岛素的用量需要减少。伴有发热、感染或其他并发症的患者，胰岛素的用量应增加。同样，肥胖的 II 型糖尿病患者

在产前需要 100u/d 以上的胰岛素用量。

产后监护

产后胰岛素需要量立即减少,这是由于在妊娠过程中引起肽类和类固醇激素大量合成的胎盘剥离了。在产后初期妊娠糖尿病患者和很多Ⅱ型糖尿病患者不需要使用胰岛素。对于Ⅰ型糖尿病人,胰岛素的需要量亦降低了,但在产后 72 小时则渐渐增加。

在产后 6 周内,对于Ⅰ型和Ⅱ型糖尿病妇女使用胰岛素的制度应仔细调整,直至糖尿病得到良好的控制。这些妇女需要在餐前和临睡时检测血糖水平。哺乳对于Ⅰ型糖尿病的患者不是禁忌证,但可能引起低血糖。对于Ⅱ型糖尿病的妇女哺乳阶段应继续使用胰岛素而不用口服降糖药物。

对于妊娠糖尿病的妇女应在产后 6 周和 12 周于口服 75g 葡萄糖后 2 小时行糖耐量试验以筛查她们是正常、有明显的糖尿病或有糖耐量降低(以 WHO 为标准)。

对糖尿病母亲所生的新生儿必须进行全面的评价。他们存在着呼吸窘迫综合征、低血糖、高胆红素血症和血粘滞度过高的危险性。

甲状腺疾病

(参见第 8 节)

在妊娠时,通常当血中游离的甲状腺素(T_4)和促甲状腺素(TSH)水平正常时,血清 T_4 上升 $2\sim 4\mu\text{g/dl}$ ($26\sim 51\text{nmol/L}$),血清三碘甲状腺原氨酸(T_3)增加 $20\sim 50\text{ng/dl}$ ($0.3\sim 0.8\text{nmol/L}$)。口服避孕药的妇女可能出现同样的变化,但临床上没有明显的表现,有甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进的孕妇其症状与非妊娠妇女是没有区别的。

妊娠期间治疗恶性突眼性甲状腺肿(即 Graves 病)的方法在各个医疗中心各不相同。一般来说,多采用口服最低治疗剂量的丙基硫氧嘧啶($50\sim 100\text{mg}$,每 8 小时 1 次)。尽管这种药物可以通过胎盘造成胎儿甲状腺肿大和甲状腺功能下降。使用药物后 3~4 周出现治疗反应,但通常不需要在短期内调整药物剂量。在使用丙基硫氧嘧啶的同时使用 L-甲状腺素或 L-三碘甲状腺原氨酸是禁忌证,因为这些激素可以掩盖母亲使用丙基硫氧嘧啶过量和可能对胎儿造成甲状腺能够减退。母亲甲状腺功能状态可以通过身体检查和游离 T_4 以及高敏感性的 TSH 测定来监测。在妊娠后期(孕 7~9 个月),恶性突眼性甲状腺肿症状好转是很常见的,因此丙基硫氧嘧啶可以减量至 $25\sim 50\text{mg/d}$ 或停用。在拥有有经验的甲状腺外科专家的医疗中心中,对于那些用药后甲状腺功能正常的妊娠中期(孕 4~6 个月)孕妇可以考虑手术治疗。如果选择这种治疗方法,母亲就需要接受术后 24 小时的全剂量的 L- T_4 的替代治疗($0.15\sim 0.2\text{mg/d}$)。在妊娠时,使用放射性

碘（诊断或治疗）和碘溶液是禁忌的，因为它们会对胎儿甲状腺产生不利影响。也不主张使用 β 阻滞剂（如普萘洛尔）（除非对丙基硫氧嘧啶和他巴唑有过敏反应），因为它们也存在着潜在的对胎儿/新生儿的副作用，如胎儿宫内发育迟缓、心动过缓、严重的低血糖。

甲状腺功能亢进可能在胎儿发生。在恶性突眼性甲状腺肿的孕妇，母体甲状腺功能状态与胎儿的甲状腺功能无关。有恶性突眼性甲状腺肿疾病或有此疾病史的孕妇，在临床上可能甲状腺功能正常、甲状腺功能亢进或减退；不管她们的功能状态如何，她们的促甲状腺免疫球蛋白（TSI）可以通过胎盘。抗甲状腺免疫球蛋白如果存在亦可以通过胎盘；胎儿甲状腺功能状态可反映出促甲状腺免疫球蛋白和抗甲状腺免疫球蛋白之间的平衡。对于有恶性突眼性甲状腺肿或有此病史的妊娠妇女，必须测定 TSI 量，它可以在商业性的实验室里测定。胎儿心动过速（ >160 次/分）和从 B 超中发现的胎儿宫内发育迟缓可能提示胎儿基础代谢过高。胎儿发生甲状腺肿可以引起羊水过多和早产。口服丙基硫氧嘧啶的孕妇，其分娩的新生儿先天性恶性突眼性甲状腺肿可能在出生后 7~10 天才趋于明显，而且药物的副作用也开始出现。产后必须严密监测母亲和新生儿的代谢状态。

有轻至中度甲状腺功能减退的妇女可以妊娠，因为她们有正常的月经周期。如果诊断在妊娠前确定，那么常规使用的 $L-T_4$ 剂量应该继续。妊娠时应对其剂量作轻微的调整（增加或减少）。如果患者在妊娠时初次诊断为甲减，应立即开始使用 $L-T_4 0.1\text{mg/d}$ 口服的替代治疗。资料反映的监护应通过几周后重复地进行测定，从而根据此结果来调整剂量。

桥本甲状腺炎和以前治疗过的恶性突眼性甲状腺肿是最常见的甲状腺功能减退的原因。妊娠期母体免疫抑制常常改善了慢性甲状腺炎。但是有些妇女甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退却发展了，她们需要给予持续治疗以使其甲状腺功能维持在正常状态。

在妊娠期间，急性（亚急性）甲状腺炎常被误诊为突眼性甲状腺肿瘤。轻微的甲状腺肿常常在发生肺部感染或之后才被注意。暂时的甲状腺功能亢进与血清中 T_4 水平高于正常妊娠妇女水平有关。通常不需要给予任何治疗。

据报道，有 4%~7% 的妇女在产后 6 个月内发生产后母亲甲状腺功能失调。患有甲状腺肿、桥本甲状腺炎（一种与家族性有关的自身免疫性疾病）或 I 型糖尿病（胰岛素依赖型）的产妇，其发病率上升。在此类妇女中应考虑在妊娠第一阶段测定其甲状腺微粒体自身抗体（MSA）。当 MSA 血凝反应效价 $\leq 1:100$ 时很少发生产后甲状腺功能失调。但在那些效价 $\geq 1:6400$ 的妇女中，发病却很常见。那些效价在其中的妇女，其结果尚不肯定。产后甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进常常是暂时的，但她们可能需要得到治疗。那些原有突眼性甲状腺疾病的妇女，其产后甲状腺功能亢进的复发可能是暂时的或永久的。

一种最近发现的产后疾病：无痛的暂时有甲状腺功能亢进症状的甲状腺炎可能是一种自身免疫性疾病。它在产后几周内骤然发病，与机体低放射活性的碘摄入有关，通过组织学上淋巴细胞的渗入来确定其性质。与亚急性甲状腺炎相比，这种疾病可能长期存在或者恶化，并且有暂时的甲状腺功能亢进复发。

肝 脏 疾 病

黄疸可能由通常的肝脏疾病或单一的妊娠状态引起。它可能是由于妊娠过程中发生疾病给予治疗的药物所引起，或可能由于急性胆囊炎和胆道结石梗阻引起，后者可能在妊娠中更常见，这与胆道结石形成增加和胆囊收缩作用减弱有关。

病毒性肝炎是妊娠时引起黄疸最常见的原因（参见第42节）。其过程一般没有被注意到，但发展中国家患者中，非甲非乙型（丙型或戊型）肝炎的流行很严重，可能是营养不良造成的。患者早产的发生率上升了。在妊娠早期（孕1~3个月）没有明显的证据显示发生肝炎会产生畸胎。母亲的乙肝病毒可能在新生儿出生时传给新生儿或通过胎盘传给胎儿，后者较少发生。如果母亲是一个慢性乙型肝炎表面抗原（HBsAg）携带者或E抗原阳性，或者在妊娠后期感染肝炎，那么传染特别可能发生。感染的新生儿通常是HBV的携带者并且有亚临床的肝功能失调，但仅仅偶然情况下才会发展成急性的新生儿肝炎。所以孕妇都需要常规检查HBsAg以帮助减少垂直传播。对于暴露于HBV中的新生儿预防性地使用免疫球蛋白和疫苗在新生儿乙肝感染章节中讨论（参见第260节）。

妊娠剧吐的患者中可能发生轻微的非特异性的肝功能异常。感染性流产时发生的黄疸是多因素造成的，由感染的肝细胞损伤、溶血和缺氧引起。

严重的先兆子痫可能会引起肝内纤维蛋白沉积、坏死和出血，并且可能出现腹痛、恶心、呕吐和轻度黄疸症状。因腹腔内出血形成的肝被膜下血肿造成自发性肝脏破裂的情况很少见，但与患者生存与否有关。它的发病机制还不清楚，但常与先兆子痫有关，并且这是严重的血管并发症的表现。偶尔，严重的先兆子痫的妇女会发生原因不明的HELLP综合征（溶血、肝酶上升、低血小板计数），出现不同程度的腹部与全身症状，先兆子痫也可能与妊娠脂肪肝有关（见下文）。

妊娠胆汁淤积（瘙痒）综合征是一种相对常见的疾病，主要由于妊娠期正常的激素水平对胆道运输的特异性过度反应。严重的瘙痒是胆汁淤积的最早表现，它在妊娠中、晚期发生；继发出现深色尿和黄疸。患者肝炎不存在，并且没有系统的症状出现。这种疾病是良性的，产后好转，但是有每次妊娠复发的趋势，并且这些妇女常常在口服避孕药时发生相同的症状（参见第43节）。当瘙痒严重时给予患者消胆胺8~12g/d口服，分2~3次服用，常常可以减轻瘙痒，偶然可能发生低凝血酶原血症引起出血，但可以用维生素K治疗并马上得到控制（维生

素 K₁ 5~10mg/d 肌肉注射 2~3 天)。

妊娠脂肪肝(产科黄色肝萎缩)是一种少见的和对之了解很少的疾病,好发于接近足月时,有时伴有妊娠先兆子痫。患者表现为急性恶心、呕吐、腹部不适、黄疸,常常迅速继发肝细胞功能衰竭。临床和实验室的表现类似于那些暴发性肝炎患者,但是出现转氨酶水平 $<500\text{u/L}$ 而伴有高尿酸血症是此病线索。肝穿刺表现为肝细胞内弥漫着脂肪小滴,常常伴有不明显的坏死灶。但在有些病例存在着与病毒性肝炎重叠的特征。它的原因还不明确。脂肪病变累及整个肝脏的孕妇,母亲和胎儿的死亡率都很高。不严重的病例也在渐渐被认识。通常采取立即终止妊娠的治疗方法,但能否可以改变结局尚有争议。患者被救活就可以得到完全恢复,并且与今后妊娠中的复发无关,如果大剂量地静脉使用四环素,可以在妊娠任何阶段发生类似的异常。

有慢性活动性肝炎,特别是肝硬化的妇女(参见第 41 节),及有严重肝病的妇女不易受孕。当妊娠的确发生时,胎儿的结局不可预见,胎儿的死亡率很高,因为易发生自发性流产和早产。但是母亲的预后一般是满意的,母亲的死亡率没有实质上的增加。

慢性活动性肝炎的病人,可以继续使用类固醇激素,不需要在妊娠时停用,因为胎儿尚未被证明有危险。使用硫唑嘌呤和其他免疫抑制药物应权衡对胎儿潜在的危险。

虽然妊娠可以暂时地加重原发性胆汁性肝硬化病人胆汁淤积和其他胆汁淤积性疾病,妊娠本身不会对潜在的慢性肝病造成损害。在妊娠后期血容量增加,对原有肝硬化的孕妇加重了其静脉曲张出血的危险,但出血相对来说还是少见的。很多病人可以承受剖宫产手术。

感染性疾病

尿路感染和普通的病毒感染通常并不被认为是严重的问题。但是某些感染可以对胎儿造成影响。在这里,简单地讨论这些疾病与妊娠的关系。如果需要了解更多的细节,详见手册中的特殊感染章节。

风疹是引起先天性畸形的主要原因,主要造成心血管系统和内耳畸形。巨细胞病毒可以通过胎盘损害胎儿肝脏。弓形虫感染可以影响胎儿的大脑,所以孕妇应避免接触猫,除非这些猫是被关在房子里没有出过门的。

妊娠期衣原体感染可能与胎膜早破和早产有关,但细菌性阴道炎可能更易引起。有脓性、粘液性分泌物的宫颈炎或反复培养阴性的尿道炎应行衣原体检查,包括应用 DNA 探针。在高危人群中,虽然行衣原体培养和药物敏感试验既麻烦又费钱,但它是建立诊断的最重要的方法。患者的治疗是第 1 天使用阿齐霉素 500mg,从第 2~第 5 天 250mg。

人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染是妊娠期产科的一个主要问题 (参见第 265 节儿童人类免疫缺陷病毒感染)。对于妇女来说, 异性性交和静脉毒品滥用是使此病发病率增高的原因。妊娠似乎不会加速母亲 HIV 的进程。对于母亲 HIV 阳性的新生儿, 其感染 HIV 的比例为 13% ~ 39%。大多数感染的孩子存活期可以超过 5 年。因为胎儿有很高的被传染的危险, 妊娠的终止必须经过讨论。但是在整个妊娠期应用叠氮胸苷可以降低 68% 的胎儿感染率。临床上正在试用蛋白酶抑制剂来治疗 HIV。

疱疹病毒的感染主要是在分娩时由母亲传染给胎儿, 从而对围产期造成影响。应特别询问孕妇和她们的性伙伴最近有无发病。对于无症状的孕妇在产前进行连续的病毒培养对于确认病毒是否传染给新生儿是没有帮助的。对于最近复发又没有可见的皮损的患者, 其传染给胎儿的可能性特别低。没有疱疹皮损或前驱症状但仍然被认为有最近感染的病人不一定需要行剖宫产, 除非有产科指征。对于在妊娠后期的晚期初次发病的疱疹病毒患者在足月时知道宫颈有疱疹病毒分泌的患者则是个例外。对于在妊娠时复发的疱疹病毒感染的患者, 分娩应安排在足月后无危险期间进行; 可能需要采用引产的方法。如果阴道分娩, 必须从母亲和新生儿采取标本进行培养, 因为这些信息与是否将病毒传染给新生儿有关。有活动性皮损或清晰的前驱症状的足月患者, 不管其阴道粘膜破损时间的长短, 应选择剖宫产终止妊娠。

贫 血

没有妊娠的妇女中正常的血细胞比积 (Hct) 是 38% ~ 45%。但在妊娠妇女中, 尽管其铁、叶酸、维生素 B₁₂ 的储备充足, 然而 Hct 正常值仍然下降 (例如在单胎妊娠中为 34%, 在多胎妊娠中为 30%) Hct 值的降低代表妊娠时生理性的血液稀释, 并不表示携氧能力的下降或真正意义上的贫血。通常, 妊娠妇女骨髓中的红细胞系增生, 并可测出增加的红细胞量, 但在血液中它的增加不成比例是由于血液稀释引起的。除非在分娩时过度的血液丢失, 一般来说, 在产后初期 Hct 应该上升的。如果在妊娠后期缺少血液稀释作用提示血容量增加不足, 这可能与胎儿宫内发育迟缓、妊高征和胎儿死亡有关。

妊娠时贫血定义为 Hb < 10g/dl。但是在妊娠初期 Hb < 11 ~ 11.5g/dl 的患者必须按贫血治疗, 因为在妊娠中发生的血液稀释作用会将血红蛋白降低至贫血水平, 在某些妊娠妇女中有 80% 发生贫血。

缺铁性贫血占贫血原因的 95%。其缺乏的原因通常是铁摄入不足 (尤其好发于十几岁的女孩), 上次妊娠丢失, 而后随着月经来潮每月有正常的铁丢失, 所以尽管每月摄入了正常的铁量, 然而铁的储备永远不能建立。

是否常规地对妊娠妇女补充铁剂的问题存在着争议。不过, 通常很多孕妇补

充铁剂（硫酸亚铁 325~650mg/d），虽然她们在妊娠开始时 Hb 的水平在正常范围内。这种预防措施可以有效地防止铁储备的耗竭。贫血可能造成异常血或造成以后妊娠过程中的异常。除非妊娠时孕妇摄入的普通饮食中有充足的铁，否则足月的妊娠妇女多缺乏铁的储备。

对于孕妇缺铁性贫血诊断的指标为 $Hct \leq 33\%$ ，平均红细胞容积（MCV） $< 79\mu m^3$ ，或血清铁水平 $< 60\mu g/dl$ （ $11\mu mol/L$ ）。在周围血涂片上发现代表血红蛋白减少的小红细胞的特征。通过发现红细胞的特征性变化，血清铁和铁容量的测定可以对比疾病作出诊断。

妊娠缺铁性贫血可以成功地通过每天中午服用 1 粒 325mg 的硫酸亚铁和临睡前服用 1 粒多种维生素（孕妇配方，含有叶酸）和橙汁来治疗。过高的铁的剂量，多次用药会增加胃肠道的副作用，尤其是便秘，并且第二次服用的药物阻碍了前一次药物的吸收。这种治疗会降低总的铁吸收量。大约有 20% 的孕妇未摄取或吸收到足够的铁剂；需要使用肠道外的补铁方法。对这些病人用右旋糖酐铁肌内注射，将总剂量 1000mg 铁用 3 周时间分成等剂量隔天使用。经治疗后网织细胞记数上升的加速反应通常很显著。如果这种贫血对缺铁治疗没反应，那么应怀疑患者有叶酸缺乏性贫血。

因为铁剂优先通过胎盘，尽管母亲患有贫血，新生儿 Hct 一般在正常范围内。但这些新生儿的总的铁储备减少了，需要早期在饮食中补充铁。

叶酸缺乏伴严重贫血、骨髓巨幼细胞化、舌炎相对来说不常见。但在孕妇中有实验室证据的叶酸缺乏仅占 0.5%~1.5%。此病最早的证据是外周血中出现巨幼红细胞。通过血清和红细胞的叶酸水平下降来确定其诊断。叶酸缺乏时使用苯妥英类的抗惊厥药物与胎儿发生酒精综合征和胎儿的乙内酰脲综合征有关。叶酸缺乏增加了脊柱裂的危险性。每天预防性服用叶酸 0.8mg 适于所有的孕妇。有过先天性脊柱裂胎儿的孕妇每天需要服用 4.0mg 叶酸，且在受孕前就开始服用。

巨幼细胞性贫血是由于叶酸缺乏引起，可用叶酸 1mg，每日 2 次口服来治疗。严重的巨幼细胞性贫血需要住院进行骨髓检查和进一步治疗。此类贫血可严重到 $Hb \leq 6g/dl$ 而需要输血。

难治性的缺铁性贫血或巨幼细胞性贫血应与血液病专家会诊来确定治疗方案。多种维生素“冲击”治疗或铁剂的注射疗法偶然需要采用。

血红蛋白病

（参见第 127 节）

妊娠合并血红蛋白病，特别是镰状细胞病、镰状细胞性贫血（Hb S-C 病）、镰状细胞-珠蛋白生成障碍性贫血、 α -珠蛋白生成障碍性贫血严重地影响着母体和围产期发病率和死亡率。对于所以有此疾病危险的种族、地域和家族史的妇女

应作常规产前 Hb 状态的检查。血红蛋白疾病可以通过绒毛样本或羊膜穿刺对没有培养过的胎盘细胞,使用限制性核酸内切酶分析其 DNA 而进行诊断。

合并镰状细胞疾病的孕妇尤其易于发生感染;以肺炎、尿路感染和子宫内膜炎最常见。贫血总是随着妊娠的进展愈加严重。大约有 1/3 的患者发生妊高征。患者还常常发生镰状细胞危象、心功能衰竭和肺部感染等并发症。上次妊娠时有并发症发生的孕妇,本次妊娠中的发病率和死亡率增加的危险性增大。胎儿的死亡显著增加,围产儿死亡率达 25%。由于这些原因不但造成了胎儿宫内发育迟缓和胎死宫内,而且还引起严重的母体虚弱和先兆子痫发病率上升。

治疗妊娠时的镰状细胞性疾病是很复杂的。预防性的输血疗法不是常规的措施。使用治疗性输血疗法会加重贫血、心功能衰竭、主要细菌的感染和分娩并发症(如出血、败血症)。预防性的交替使用输血方法使 HbA \geq 60%,可以减少溶血危象和肺部并发症的发生率。但是这些有利的方面必须与输血副反应、肺炎、HIV 感染和血型同种免疫反应等弊病进行权衡。

HbS-C 疾病常常发生在没有症状的在妊娠时初次发病的妇女。虽然此病比镰状细胞疾病少见,但 HbS-C 疾病与肺部梗死继而发生骨的针状栓塞的高发生率有关。产科处理包括静脉输液、吸氧、止痛药物等加强治疗疼痛危象。镰状细胞-珠蛋白生成障碍相对来说少见,且预后良好。 α -珠蛋白生成障碍与母体的发病率无关,但在纯合子的状态下,则会危及胎儿生命;胎儿宫内死亡常继发于妊娠中期和晚期时的胎儿水肿。

哮 喘

妊娠合并哮喘的发病率为 1% 且可能上升。发生严重的哮喘发作和哮喘持续状态的患者占妊娠合并哮喘的 1/10 以下。虽然患者病情恶化比好转来得常见,但妊娠并不诱发哮喘持续状态。并且哮喘对妊娠也没有持续的影响,尽管它与早产和胎儿宫内发育迟缓有关。

妊娠合并哮喘患者的治疗基于其哮喘发作的严重程度和频率(参见第 68 节哮喘)。当感染存在时应使用抗生素。喷雾的支气管扩张药物和可吸入的皮质激素(如倍氯美松双丙酸酯)广泛地应用于哮喘的维持治疗,并且是安全及有效的。在一次急性发作后维持治疗应使用无水的延时释放的茶碱 300mg 每日 2 次,并且监测茶碱的水平。随着妊娠的进展可能需要增加剂量以成功地达到治疗浓度水平 $\geq 10\mu\text{g/ml}$ ($\geq 55\mu\text{mol/L}$)。

自身免疫性疾病

妇女自身免疫性疾病的发病率是男性的 5 倍,并且在生育年龄趋向于达到发

病的高峰。所以在妊娠妇女中发病很常见。

系统性红斑狼疮 (SLE) 可能在妊娠时初次发病, 或如果原来有此疾病, 可以在妊娠时进入活动状态 (参见第 50 节)。如果患者在受孕时系统性红斑狼疮正在活动状态, 那么在妊娠过程中缓解是不可能的。再次妊娠中系统性红斑狼疮的发病过程不能根据上次妊娠中的情况或现在正处于缓解期来作出预测。最可能发生病情恶化的阶段是产后初期。原来已存在明显的肾脏和心脏疾患的母亲此疾病的发作和死亡风险增加。常常有习惯性流产史、妊娠中期胎儿宫内死亡、胎儿宫内发育迟缓、早产的患者继而被确认为系统性红斑狼疮。弥漫性肾炎、高血压或循环中抗磷脂抗体的存在与进一步的围产儿死亡率增加有关。

第一线的治疗药物是泼尼松, 免疫抑制剂只使用于难治性病例。产前皮质激素预防性使用可以减少产后病情恶化的发生。

新生儿可以测得抗核抗体阳性, 可能发生血小板减少、溶血性贫血或白血病。这些血清学的 SLE 的特征是暂时的, 原因在于 IgG 通过胎盘产生阳性的免疫反应。可能由于通过抗体对组织核糖核蛋白的作用造成新生儿心间隔的断裂而发生先天性心脏病。

抗心脂抗体 (狼疮抗凝血剂), 存在于大约 5% ~ 15% 的病人中, 它与流产、死产和母体栓塞性疾病风险显著增高有关 (参见第 131 节)。大剂量的皮质激素 (例如泼尼松 50mg/d) 和小剂量的阿司匹林 (80mg/d), 可影响血小板血栓素的形成, 从而降低了狼疮抗凝血剂的应用。

类风湿性关节炎可以在妊娠时发病 (参见第 50 节); 且似乎特别易于在产后发展。它的临床过程一般在妊娠期好转, 可能是由于机体对血液循环中游离的可的松水平上升的反应。胎儿不会特别地感染此病, 但如果母亲的髋关节和腰椎受累时分娩可能会有困难。

重症肌无力在妊娠中有多种过程 (参见第 183 节)。频繁发作的肌无力可能需要增高抗胆碱酯酶药物的剂量 (如新斯的明)。但要预防出现胆碱能药物过量的症状 (例如腹痛、腹泻、呕吐), 这时可能需要使用阿托品。对于某些患者, 其重症肌无力很难用标准方法治疗, 而需要使用可的松和免疫抑制剂控制症状。在分娩时, 这些病人可能需要帮助其通气。她们对于镇静药物、止痛药物、麻醉药物和硫酸镁都非常敏感。因其 IgG 可以通过胎盘, 所以有 20% 的新生儿可以发生肌无力症, 并且, 如果母亲没有行胸腺切除术, 发生率更高。

特发性血小板减少性紫癜 (ITP) 通常在 30 岁以前发病, 在妇女中发病是男性的 3 倍 (参见第 133 节)。妊娠合并 ITP 可使此疾病恶化, 并且妊娠与母体 ITP 发病率增高有关。应特别注意的是抗血小板抗体可以传给胎儿, 引起胎儿和新生儿血小板减少。在分娩过程中有胎儿颅内出血的危险, 可以造成新生儿死亡或长期发病。新生儿发生血小板减少的危险性不能根据母亲血液中抗血小板抗体水平来预测 (直接或间接测量), 并且胎儿血小板减少的发生与母亲使用皮质激

素治疗或以前作脾切除使疾病好转无关。经皮的脐血标本可能用于判断胎儿是否受影响；为了防止新生儿颅内出血可行剖宫产终止妊娠。通常，没有受影响的胎儿可通过阴道分娩。

在大多数妊娠合并ITP的患者中，皮质激素可以降低IgG，产生疾病短时间的良好转，但发生持续好转的仅有50%。免疫抑制剂和血浆提取法进一步降低IgG效价，使得血小板数量增加。用外源性的大剂量的IgG输入可以产生短期的但是显著的血小板数的上升，所以可以在此期间安排引产。血小板输入只在由于产科原因需行剖宫产和当母亲血小板计数 $<50000/\mu\text{l}$ 时采用。偶尔，对于恶性状态的病例需要行脾切除。手术最好在妊娠中期进行，它可以使80%的病人得到持续性的改善。

恶性肿瘤

(参见第241节)

治疗恶性肿瘤孕妇的方法与非妊娠者相同。任何人工流产的决定必须得到母亲的同意。上腹部的恶性肿瘤、肺癌或肢体恶性肿瘤在妊娠期间不常见，但如果发生则应按常规治疗。乳腺癌在妊娠阶段可能被掩盖，因为此时乳房增大使得乳房新生肿块的发现变得困难。任何实质性或囊性的乳房肿块必须立即进行检查、治疗。下腹部的恶性肿瘤包括生殖道恶性肿瘤的患者必须如同对非怀孕的妇女同样治疗。但是对于直肠癌患者，子宫切除术可能是必需的，这样可以确保转移灶全部切除。治疗应及时。妊娠28周后，应行剖宫产以挽救胎儿生命。

一旦发现孕妇患有卵巢癌时，应立即行双侧卵巢切除术。在妊娠12周以前，卵巢通常是可以触及的。但12周以后，双侧卵巢随着增大的子宫一起超出盆腔，癌肿也随之不可触及。卵巢癌的病人的存活率很低。子宫内膜癌和输卵管癌在妊娠时很少发生。

子宫颈癌已愈来愈少见，因为其癌前病变可以用巴氏涂片法早期诊断。虽然宫颈癌可以在妊娠期间恶化，但妊娠时宫颈刮片异常不能归属于妊娠，如有指征应继之行阴道镜检查 and 诊断性宫颈活检。通常，应避免采用宫颈锥形切除。如果活检显示轻度增生异常，患者就可以正常分娩；并且继之在6周后行细胞学涂片和活检复查。在妊娠时严重的不典型增生和原位癌需要进一步的检查来确定。虽然阴道镜通常是很准确的，但很表浅的宫颈锥形切除术可能对于排除侵入病灶很重要。在分娩时可以采用子宫切除术。但是，一些专家坚信子宫切除术不是所有宫颈上皮内瘤样病变(CIN)Ⅲ级的手术指征，在分娩时的子宫切除术的风险比产后手术的风险大得多，并且患者术后恢复也干扰了对胎儿的护理。所以，当恰当的治疗方案制定后，进一步的检查可以延至产后6周进行。

如果已被诊断为浸润性宫颈癌，病人的愿望、治疗时间与胎儿存活的关系和

疾病的阶段都必须加以考虑。没有证据显示本次妊娠会对宫颈癌的预后产生负面的影响。如果在妊娠头 20 周发现宫颈癌，可行子宫切除术或子宫切除术加淋巴结清扫术或整个盆腔清扫术，术后行阴道镭疗。有证据显示，在妊娠中全子宫切除术比放射治疗更有效。如果患者愿意承担不可估量的危险，治疗可以延迟到胎儿存活后开始。微小的浸润性宫颈癌的治疗可以延至产后进行，因为可以在那时施行更保守的手术。如果在 >20 周以后诊断出宫颈癌，有些病人选择至 32 周后进行治疗，那时胎儿有存活的机会，但如果患者愿意接受流产的话，治疗应马上开始。接近预产期时，可以采用剖宫产结合全子宫切除术和淋巴结清扫术。对于这些患者阴道分娩是禁忌，但阴道分娩可能不会影响预后。在有些病人中，可以采用化疗，使肿瘤消退，待胎儿成熟成活后再行手术或最后的放疗。

白血病和霍奇金病在妊娠中不常见（参见第 138 节和第 139 节）。如果在妊娠早期得到诊断，该患者必须在血液病专家和肿瘤学专家的指导下进行适当的治疗。虽然母亲使用抗肿瘤药物的胎儿很多仍然可以正常发育，但这些药物的使用和胎儿的死亡、畸形有关。因为白血病的恶化很迅速，所有必须立即得到治疗，不需要去维持妊娠。如果患者的霍奇金病局限于胸膈以上，可以对腹部适当遮盖后进行适当的放射治疗。如果疾病在胸膈以下，应行流产后再接受治疗。

需要外科手术的病症

当手术必须施行时，如果在术前、术中支持疗法使用恰当，并且术中麻醉进行得谨慎，那么患者低血压和缺氧就不会发生。在妊娠时某些疾病的诊断特别困难。

妊娠合并阑尾炎通常会产生痉挛性疼痛，性状如同非妊娠时发生的疼痛。妊娠患者白细胞计数在正常时也有增高。另外，因为随着妊娠的进展，阑尾的位置也随着子宫增大而上升，右下腹疼痛对于这个疾病诊断的确立也不很可靠。如果怀疑患者患有阑尾炎，应毫不迟疑地进行剖腹探查术（阑尾穿孔在妊娠过程中死亡率很高）。在产后初期（当阑尾炎较常见时），阑尾炎被延误至穿孔，其死亡率更高。

良性的卵巢囊肿在妊娠期可以发展，除非肿瘤明显地为恶性，否则手术干预应延迟。如果需要，手术应在妊娠 14~16 周后施行，因为早孕时囊肿可能为一个妊娠黄体。但是，如果囊肿持续增大或有疼痛，剖腹手术则是必需的。妊娠大于 12 周，任何卵巢肿瘤都难以诊断，因为随着增大的子宫，卵巢超出盆腔，难以发现。卵巢扭转和梗死可能与阑尾炎混淆，只能在剖腹探查时才被发现。

胆囊疾病偶然在妊娠时发病，如果需要应进行治疗；如果效果不佳，手术治疗必须马上施行。

肠梗阻可以在妊娠期造成破坏性损害。在肠坏死伴有腹膜炎时胎儿可以死

亡。对一个有小肠或大肠梗阻症状与体征及有外科手术史或预先有肠梗阻倾向的腹腔感染的病人应及时作探查。

(孙 宣 侍 庆 译)

第252节 异常妊娠

自然流产

流产是指妊娠20周以前受孕产物排出或丢失(胎儿体重不超过500g)。而在妊娠28~37周之间分娩则称为早产(参见第253节早产)。

发病率及病因学

大约20%~30%的妇女在妊娠20周以前出现阴道流血和腹痛,其中有一半可出现自然流产。自然流产中60%以上是由于胚胎畸形或胚胎退化消失造成,其中25%~60%有染色体异常,因此,自然流产中90%可能是发育不良的胚胎的自然淘汰。

大约85%的自然流产发生于头三个月,且多由于胚胎原因,而发生于妊娠中期的自然流产多数是由母体因素引起的。母体因素包括宫颈功能不全,子宫腔先天性或继发性异常,甲状腺功能减退,糖尿病,慢性肾炎,急性感染,服用可卡因,免疫因素以及严重的精神因素。大多数病毒感染,尤其是巨细胞病毒、乳头状病毒和风疹病毒感染也是原因之一。而子宫后倾、子宫肌瘤、黄体功能不全的重要性也已受到重视。流产是否与身体损伤有关尚未证实(除了多脏器损伤和多发性主要部位的骨折)。

分类

早期流产(妊娠12周以前)和晚期流产(妊娠12~20周)有很大区别。因为在妊娠12周以后,胎盘及其他附属物形成,并开始建立良好的供血系统,所以此期间流产很容易出血。同时胎儿骨骼也开始形成,四肢的长骨可能在排出的过程中导致子宫穿孔,而且宫颈需扩张到一定程度才能将大于12周的胎儿排出。流产还可分为自然流产、人工流产或治疗性流产;先兆流产、难免流产、不全流产或完全流产;习惯性流产、过期流产和感染性流产(表252-1)。

习惯性流产需要进一步诊断检查,包括基因和染色体分析。必须先排除内分泌代谢疾病如甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、糖尿病、慢性肾脏疾病、免疫性疾病如抗凝性狼疮、黄体功能不良等。可以通过子宫造影、诊断性刮宫或宫腔镜检查了解有无子宫解剖异常,如息肉、肌瘤、先天性畸形等。另外,可进行一些特殊治疗,如给予药物延长黄体期、双角子宫连接术、子宫纵隔切除术或子宫

肌瘤剝除术。

表 252-1 流产的命名

类 型	定 义
早期流产	发生于妊娠 12 周以前的流产
晚期流产	发生于妊娠 12~20 周的流产
自然流产	未经过器械或其他引产方式而发生的胚胎丢失
人工流产	因某些医学原因或其他选择性原因而终止妊娠
治疗性流产	为保护母亲的身体健康和生命安全或胎儿畸形而终止妊娠
先兆流产	妊娠 20 周以前出现阴道流血或子宫收缩
难免流产	阴道流血或胎膜破裂伴有腹痛和宫颈扩张
不全流产	部分妊娠物排出或胎膜破裂
完全流产	所有妊娠物排出
习惯性流产	连续三次以上自然流产
过期流产	死胎延迟排出
感染性流产	流产前、流产时或流产后子宫感染

当子宫不再增大, 适时多普勒超声未见胎心搏动, 或者在出现胎心搏动后又消失时应考虑到过期流产。血或尿人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位 (β -hCG) 测定显示为阴性或者 72 小时内上升未达两倍; B 超检查显示没有心脏搏动可作出早期诊断。过期流产可以引起死胎综合征, 出现弥漫性血管内凝血 (DIC), 进行性低纤维蛋白原血症以及在排出时引起大出血。这种综合征多发生于妊娠中期以及以后的流产。

感染性流产病人表现出急性面容, 伴感染症状和体征如寒战、发热、败血症和腹膜炎, 也见于先兆流产和不全流产。白细胞升高可达 $16.0 \times 10^9/L$ – $22.0 \times 10^9/L$ 。严重者可能出现败血症性或内毒素性休克、血管萎瘪、体温下降、血压下降、少尿或无尿, 并出现呼吸窘迫。致病菌包括大肠杆菌、产气杆菌、普通变形杆菌、溶血性链球菌、葡萄球菌和一些厌氧菌如产气荚膜梭状芽胞杆菌。如果是产气荚膜杆菌引起的败血症可导致血管内溶血致无尿、贫血、黄疸、血红蛋白尿、血红蛋白血症、含铁血黄素尿, 并可致血小板减少引起瘀斑。在美国, 流产尚未合法时, 感染性流产往往与未经培训的人员使用未经消毒的器械进行人工流产有关 (这常被称为非法流产)。如今美国感染性流产的发病率明显下降。

治疗

先兆流产的治疗方法就是保守期待治疗, 卧床休息被认为可减少出血和疼痛, 但实际上很少会起效。可通过超声诊断, 如果孕囊为空泡或胎心消失, 应行清宫术。期间应避免性生活, 虽然并无依据说明其有害, 但流产的内疚感将在性生活后很快产生而成为戒除性生活的理由。对病人应建议停止工作在家卧床休息。激素治疗并不能起到保胎作用, 而且可能导致先天性畸形尤其是心脏大血管

错位,而且,女性后代的阴道癌和其他生殖道畸形与治疗先兆流产的雌激素有关。

难免流产和不全流产必须彻底清宫,通常采用吸刮术或扩张刮宫术。大多数医生认为刮宫可以确定自然流产是完全的。一部分医生则喜欢观察一段时间后,如果没有过多出血,可避免刮宫。

部分自然流产是由于宫颈内口松弛,功能不全引起,随着妊娠物的增大宫颈无法承受进行性上升的宫腔压力而扩张。宫颈结缔组织薄弱可能由于先天性原因(己烯雌酚的作用),也可由于宫颈深部撕裂或宫颈过度的手术扩张引起。宫颈内口环扎术可使妊娠继续至足月。

一旦确诊过期流产应行清宫术。由于超声检查的应用,可在1~2周以内更早地发现胚胎死亡。接近28周的过期流产常需要每3~4小时阴道塞入20mg前列腺素E₂(dinoprostone)以诱发宫缩,但如超过28周则不宜应用。

对于感染性流产,大剂量有效抗生素应用并且尽早清宫可预防致命的败血症。晚期过期流产需要静滴稀释催产素诱发宫缩排出妊娠物。在排出胎儿后子宫收缩,这时可行刮宫清除胎盘组织。吸宫术适用于妊娠18周以前的过期流产。否则的话,可应用扩张清宫术或催产药物。

有些妇女第一次妊娠即发生自然流产或连续2~3次自然流产后可能会出现一些精神问题。可能每个流产妇女,不管是自然流产、治疗性流产还是选择性流产都会有一些心理问题,可予夫妇俩一些安慰和鼓励以减轻他们的负担。

异位妊娠

异位妊娠即发生于子宫内膜外及宫腔外的种植——发生部位可为宫颈,输卵管,卵巢或腹腔盆腔。

在有色人种中,异位妊娠的发病率有增高的趋势(1/100~1/200妊娠)。既往有输卵管疾患、异位妊娠(10%~25%)、己烯雌酚(DES)暴露史和有引产史者,发生异位妊娠的危险性增加。放置宫内节育器后妊娠(包括异位妊娠)可能性虽然减小,但如带环妊娠,其异位妊娠的危险性较正常者高得多。

异位妊娠最常见的部位是输卵管。50%的输卵管妊娠者曾有输卵管感染史。发生于宫颈、卵巢和腹腔的妊娠很少见。

异位妊娠的死亡率虽有下降,但下降幅度仍低于总的孕产妇死亡率的下降幅度。在美国,异位妊娠的死亡率据估计是1/826。未经治疗的异位妊娠通常是致命的。

症状、体征和诊断

输卵管妊娠在停经后数天即可有阴道点滴出血和痉挛性腹痛。症状与先兆流产类似。孕卵着床部位的持续性出血是引起疼痛和盆腔压迫感的原因;如输卵管

破裂引起快速失血会导致低血压休克。通常阴道出血的症状较下腹疼痛和输卵管出血早。

体检可见失血、休克体征，下腹压痛并有腹膜刺激征，向盆腔两侧扩散。妇科检查可发现子宫增大（但小于正常孕周），宫颈有举痛，一侧的附件可触及有压痛的肿块，后穹隆饱满。如异位妊娠在6~8周尚未诊断出，可发生突发性下腹痛，并伴晕厥。上述症状表明输卵管破裂伴腹腔内出血。

因为间质部（角部）肌壁较厚延缓了破裂，所以间质部妊娠（宫角妊娠）破裂时间较晚。妇科检查时发现子宫不对称增大且有不同程度的压痛。常见的症状包括下腹疼痛和阴道点滴出血。宫角妊娠常于孕12~16周破裂，一旦破裂，出血量大并并发致命性的休克，此时可能需行子宫切除术。

如血或尿 β -hCG是阳性，而怀疑为异位妊娠者，必须行超声检查。连续的 β -hCG定量测定有助于对可疑病人的诊断。正常妊娠时，每48~72小时定量倍增；而在异位妊娠中，定量较正常妊娠孕周的值低，且常不会倍增；正常妊娠时当 β -hCG定量为6500mIU/ml时，经阴道或腹部超声可见宫内孕囊，如宫内未见孕囊，强烈提示为异位妊娠。如附件探及肿块，更应高度怀疑。后穹隆穿刺可抽及不凝血液，即穿刺阳性可有助诊断。腹腔镜可以明确诊断。

治疗

即使是未破裂型的输卵管异位妊娠，通常也应行手术治疗。对未破裂型的输卵管妊娠，直径<3.5cm并且没有胎心搏动，可以行甲氨蝶呤50mg/m²单次肌肉注射保守治疗。但必须行 β -hCG和超声监测。保守治疗中有10%~30%的病人再需手术治疗。

手术治疗时，应尽可能保留输卵管而行切开取妊娠产物术，取出后输卵管可修补也可不修补。腹腔镜手术可用电凝或激光切除输卵管而使大多数病人避免开腹。如输卵管的破裂处必须切除时，应保留尽可能长的输卵管。如有生育要求，可在以后作输卵管重建术。宫角妊娠后，受累输卵管和卵巢通常可以保留，子宫可行修补，输卵管也可修补。少数情况下，修补困难而必须行子宫切除术。

妊娠剧吐

妊娠剧吐即妊娠期不可控制的恶心、呕吐，继而导致脱水和酸中毒。

妊娠剧吐和通常的早孕反应是不同的。虽然许多孕妇在早孕时都感觉好像要吐出所有的食物，但在呕吐的同时仍然体重增加，也没有脱水，那么就不属于妊娠剧吐。妊娠剧吐表现为严重呕吐、体重下降、脱水和酮体蓄积。精神因素在妊娠剧吐中有显著的作用，但并不降低危险性。

持续性的妊娠剧吐很少见，如发生，常与严重的肝损有关。此类病人的活检可发现肝小叶中央坏死和广泛的脂肪变性，其改变与长期饥饿的改变相似。

病人同时应行各项检查以排除引起剧吐的其他疾病，如肝脏疾病、肾脏感染、胰腺炎、肠梗阻、胃肠道疾病和颅内疾病等。

治疗

静脉输液补充水、葡萄糖和电解质以纠正脱水和酸中毒。病人应收住入院，卧床治疗，并且24小时禁食。如必要时，可用止吐药和镇静剂。有时还需静脉用维生素。纠正脱水及急性呕吐后，可予少量清淡的食物，并需少量多次，逐渐加量。通常，呕吐会在数天后停止，但有时禁食、静脉补液和少量进食的治疗需重复1~2次。

治疗的同时还应反复行眼底检查，如出现出血性视网膜炎，应立即终止妊娠。即使是非进展性的视网膜炎，在少数对治疗无反应的病例（出现持续性体重下降、黄疸、脉率增快）中，也应考虑终止妊娠。

先兆子痫和子痫

先兆子痫：由妊娠20周后至产后一周内发生的高血压伴有蛋白尿或水肿发展所致。

子痫：在先兆子痫相同的发病时间内发生的非其他病因的痉挛性抽搐和昏迷。

先兆子痫和子痫的病因尚未明了。有5%的孕妇会发生先兆子痫，初产妇、有潜伏性高血压和血管性疾病的产妇更易发生（参见第251节）。如未行治疗，先兆子痫经过长短不一的潜伏期后，突然发展成为子痫。200例先兆子痫病人中有1例发生子痫，如不治疗，会致死亡。先兆子痫的最主要并发症是胎盘早剥，其发生明显与血管病变有关（见下文）。

症状、体征和诊断

任何孕妇血压超过140/90mmHg，伴有脸部或手浮肿，或血压超过基础血压的30/15mmHg（可不超过140/90mmHg）同时有 $\geq +$ 的蛋白尿，均应考虑为先兆子痫。轻度的先兆子痫血压临界性升高，伴不明显的水肿或蛋白尿。当血压达到或超过150/110mmHg，伴明显的水肿，蛋白尿 $\geq + + +$ ，有显而易见的不安骚动或腹痛时，则为重度先兆子痫。实验室检查包括全血记数（CBC）、尿样分析、电解质、凝血酶原时间、肝功能和部分凝血活酶时间等，根据化验结果纠正异常。测定尿素氮（BUN）和肌酐值以排除肾脏疾病。

预防和治疗

治疗的目的是保全产妇，胎儿通常是存活的。有轻度先兆子痫表现的病人可于门诊就医，但需严格卧床休息，而且每隔两天要就诊一次。如症状无改善，应立即收治入院。如果病人在卧床及其他治疗后症状仍不缓解，那么就要考虑终止妊娠了。没有资料表明延长妊娠新生儿的存活率会提高，除非是极轻微的且对治

疗反应良好而胎儿尚未成熟的病人。因此，无论多少孕周的病人，如先兆子痫对治疗无反应，都应稳定病情并终止妊娠。

轻度的先兆子痫应摄入正常需要量的盐，并需增加水的摄入。病人应卧床为主并左侧卧位，以增加肾排出量，减少血管内脱水和血液浓缩。由于病因未明，故分娩前的治疗主要是减轻症状，主要的药物是硫酸镁（见下文）。

对重度的先兆子痫，要给予冲击治疗。入院时，应立即给予大号针头的输液管静滴平衡液（如林格液），然后缓慢静滴 4g 硫酸镁，持续 15 分钟以上，直至与本病相关的反射亢进减弱，从而抑制了抽搐。血压此时通常也可下降。持续 24 小时静滴 3~4L 的平衡液后，肾排出量增加，水肿减退。硫酸镁用静脉输液泵连续输入，速度应为 1~3g/h，必要时给予补充剂量。是否达到治疗剂量可监测血中镁离子浓度（治疗剂量为 4~7mEq/L）。通常经 4~6 小时治疗后，血压可以稳定在较低水平，而反射亢进也得以控制。当病情稳定后，应立即终止妊娠。如血压对硫酸镁无反应，可使用胍苯哒嗪（40mg/L）静滴，根据血压，调节滴速。重度先兆子痫和子痫病人的血压不应低于 130/80mmHg，否则子宫的血供会急剧下降，对胎儿造成危险。如硫酸镁过量，可使用其特异性的对抗剂——葡萄糖酸钙 1g 静脉推注。如肾排出量未增加，可用速尿 10~20mg 利尿，但不主张用利尿剂。镇静剂因其对胎儿有抑制作用，也不主张使用。当轻度先兆子痫稳定 6~8 小时后，可终止妊娠。

对子痫患者的治疗同上，早期静滴硫酸镁有利于控制抽搐。如未控制，可给予 5mg 地西洋静脉推注。对患者需行持续的监测和观察，每 15 分钟应记录一次血压、脉搏、呼吸和反射，同时记录每小时出入水量。

无论子痫的程度如何，都应随时观察患者有否头痛、视物模糊、意识模糊、腹痛、阴道出血和胎心消失等症状。观察记录每 15 分钟一次。许多人主张把患者送入重症监护病房（ICU）观察，以便于心电监护，但产科医生仍需继续对病人进行治疗。先兆子痫会在产后 4~6 小时得以缓解。

HELLP 综合征（表现为溶血、肝酶升高和低血小板计数）是先兆子痫的主要并发症。其治疗与先兆子痫相同。

分娩应选择最有效的方法。如宫颈成熟，估计可经阴道分娩的，可静滴稀释的催产素引产，当产程进入活跃期时，可行人工破膜。如宫颈条件不佳，估计阴道分娩困难，则应行剖宫产。

产后，应对患者如同产时一样密切观察，因为 25% 的子痫发生于产后，通常是在产后 2~4 天。当患者情况好转后，可允许走动。尽管此类病人的住院时间较长，且出院后仍需降压药物治疗，但患者产后恢复相当快。产后患者应至少 1~2 周随访一次。病人的血压可能持续升高 6~8 周，如超过 8 周，应考虑为高血压。

在随访期间，应常规检查全血记数、尿常规以及尿素氮和肌酐值。

胎 盘 早 剥

胎盘早剥即分娩前，正常位置的胎盘从子宫附着处分离。

各种程度的胎盘早剥，从仅剥离几毫米到完全剥离，都有可能发生。胎盘早剥发生的原因不明。在所有分娩中，其发生率为0.4%~3.5%，常与各种因素引起的高血压、心血管疾病、风湿性疾病特别是使用可卡因有关。

症状、体征和诊断

胎盘后出血可经胎盘与胎膜间隙通过宫颈流出（外出血），也可以积聚在胎盘后（内出血）。症状和体征取决于剥离程度和出血量。重症病人表现为阴道出血、子宫压痛和强直宫缩、胎儿宫内窘迫或胎死宫内及母亲休克。严重的并发症特别易于发生于原先有先兆子痫的病人，包括低纤维蛋白原血症合并DIC、急性肾衰和子宫胎盘卒中。

胎盘早剥易与前置胎盘混淆（见下文）。腹部超声可明确诊断。

治疗

如出血不多，不影响母儿生命，胎心正常，而胎儿尚未足月的情况下可卧床休息减少出血量，行保守疗法。如病情好转，可允许走动，阴道出血停止后，在病人到院就诊很方便的条件下，方可允许出院。出血量增多为终止妊娠指征。应行阴道检查，直视宫颈，如宫颈已扩张，应行人工破膜，因此方法可以减少DIC的发生。通常情况下，应行剖宫产终止妊娠。快速有效的治疗可以显著降低母儿患病率和死亡率。

前 置 胎 盘

前置胎盘，即胎盘附着部位超过或邻近宫颈内口。

发生前置胎盘时，胎盘可完全覆盖宫颈内口（完全性前置胎盘），或部分覆盖（部分性前置胎盘）或仅达到宫颈内口（低置胎盘或边缘性前置胎盘）。前置胎盘的发病率为1/200产次，多发生于多次妊娠的经产妇，有剖宫产史者及子宫有原发性病变（如肌瘤）而阻碍孕卵在正常位置着床的病人。在怀孕早期，超声可发现低置胎盘或前置胎盘，但大多随子宫增大胎盘位置会上升。

症状、体征和诊断

当子宫下段变薄拉长时，会出现突发的无痛性的阴道出血，随后则是无痛性的、大量的、鲜红色的出血。单从临床表现看，很难区分前置胎盘和胎盘早剥（见上文）。在此情况下，应当对这两种疾病明确诊断，因为在胎盘早剥有阴道检查的指征，而前置胎盘却是阴道检查的反指征，否则会加重阴道出血。超声检查是鉴别两种疾病的最好方法。

治疗

如出血少，而胎儿尚未足月，可以卧床休息。性行为、性交或性高潮可刺激宫缩，也会对宫颈造成损伤，所以必须禁止。如果出血停止，可允许走动。如不再出血并且孕妇来医院方便的话，可允许出院。如果出血量多、不能控制，而胎儿已满 34 周，近足月，应终止妊娠。

终止妊娠以剖宫产为首选。如边缘性前置胎盘或低置胎盘，胎头下降可压迫胎盘，有效止血，也可经阴道分娩。分娩时必须备血。

胎儿溶血症

胎儿或新生儿溶血通常是由于母儿血型不和，母体产生的抗体通过胎盘进入胎儿体内引起的。

病因学和病理生理学

当母亲血型为 Rh 阴性，父亲为 Rh 阳性，而胎儿的血型是 Rh 阳性时，会发生 Rh 血型不和（参见第 260 节）。妊娠期间，胎儿红细胞通过胎盘漏出，进入母亲血循环（在分娩时进入最多），诱发母体对 Rh 因子产生抗体（同种免疫）。在以后的妊娠中，这些抗体再通过胎盘进入胎儿体内，溶解胎儿红细胞，所造成的贫血可致胎死宫内。对贫血的反应，胎儿骨髓可释放出成熟的红细胞或有核红细胞，进入胎儿周围循环，造成胎儿溶血症。产后，新生儿可发展成为核黄疸（参见第 260 节）。

由于 ABO 血型不和引起的新生儿溶血比 Rh 溶血轻得多，也较少见（参见第 260 节）。

预防和治疗

因为未曾分娩的妇女体内不会致敏产生抗体，所以可以在产后 72 小时内注射大剂量的 Rh₀ (D) 免疫球蛋白以防止再次妊娠时发生溶血。无论是足月分娩、宫外孕还是流产，每次妊娠后都应给予预防性注射。抗 Rh 抗体可在胎儿的红细胞致敏母体产生抗体前就破坏了胎儿红细胞。如果有大量胎母出血，应当增加注射剂量。此种治疗的失败率为 1%~2%，多是因为母亲在妊娠时已致敏，而非分娩时致敏。因此，凡 Rh 阴性的孕妇，即使并未致敏（用抗体定量法测定），也应在孕 28 周时注射 300 μ g 的 Rh₀ (D) 的免疫球蛋白。3~6 个月后，母体内的外源性抗体会被逐渐破坏，从而保持母亲未致敏状态。任何孕周时，凡发生阴道出血、破膜或绒毛检查后，都应给予 Rh₀ (D) 的免疫球蛋白。

第一次产前检查时，对所有的孕妇都要作 Rh 血型分型，如果发现是 Rh 阴性血型，还要作其丈夫和胎儿的血型分析。如果丈夫是 Rh 阳性，而孕妇 Rh 抗体定量测定为阴性，应当在 18~20 周和 26~27 周再重复 Rh 抗体定量测定。尽管抗体定量对已致敏的孕妇不能测得最高值，但对尚未发病的高危孕妇的诊断是

很有帮助的。

如果定量值是 1:32, 应当在孕 28 周以后每隔 2 周抽取羊水用分光光度测定仪测定胆红素值。如孕妇已对 Rh 因子致敏, 应当在孕 26~30 周时作羊膜腔穿刺, 具体时间根据病情的严重程度而定。高分辨率的分光光度测定法对判断胎儿溶血症是有价值的 (表 252-2)。

如羊水胆红素值在正常水平, 可以继续妊娠直至足月分娩。如胆红素值升高, 提示胎儿可能有胎死宫内的危险, 应每隔 10 天到 2 周行一次宫腔内输血, 直至孕 32~34 周终止妊娠。宫腔内输血时, 用一根细针穿过母亲的腹壁和子宫壁及胎儿的腹壁, 到胎儿的腹腔内。血中的红细胞会经胎儿腹腔吸收进入循环。脐周采血和输血也是可行的。但上述操作必须在有高危妊娠监护设备的医院进行。

分娩方式应尽量采取无创性方法。避免徒手剥离胎盘以防把胎儿红细胞挤入母体循环。有溶血的新生儿应即刻交给儿科医生处理, 以便需要时及时换血治疗 (参见第 260 节新生儿溶血性贫血)。

表 252-2 羊水胆红素值

总胆红素 (mg/dL [μ mol/L])	净分光光度测定法 吸收值	临床意义
<0.28 (<5)	<0.20	正常或可能患病
0.28~0.46 (5~8)	0.20~0.34	患病但不危险
0.47~0.95 (8~16)	0.35~0.70	抑制状态, 可能失败
>0.95 (>16)	>0.70	濒临死亡

妊娠疱疹

(天疱疮样妊娠)

妊娠疱疹即在妊娠期或产后出现水泡、大疱疹。

“疱疹”这一名词其实用得不太确切, 因为这种疹子与疱疹病毒或其他病毒无关。妊娠疱疹并不常见 (1/50 000 次妊娠)。通常始于中或晚孕或即于产后。发病原因可能为自身免疫, 因为在最早的组织病理改变处——形成水泡处的上皮基底膜区可见有补体和免疫球蛋白附着。

症状、体征和诊断

出疹部位瘙痒, 为多态性, 可见水泡和囊泡。常从腹壁开始蔓延。水泡可以是环状的, 周围的边缘有小泡, 而且可以像带状疱疹或单纯疱疹一样聚集。症状在产后迅速加重, 通常在产后数周到数月后缓解。在继后的妊娠时往往也会发病, 口服避孕药也会诱发。新生儿出生时会有红斑或小水泡, 不治疗在数周后可消退。

妊娠疱疹可能与其他妊娠期的瘙痒皮疹，特别是伴瘙痒的丘疹和斑疹相混淆（见下文）。直接在受损皮肤周围进行免疫荧光染色可有助于诊断：在皮肤基底膜区可见补体第三因子（C3）及偶尔有 IgG 线形沉积。

治疗

治疗以抑制新病损的疱疹和止痒为目的。轻度的患者仅需每日 6 次在患处涂 0.1% 的丙酮氟羟强的松龙软膏。病变广泛的需每天早晨口服泼尼松 40mg，如还不能止痒，用 10mg 每日 4 次口服数日，逐渐减量直至能控制皮疹。产时病情会加重，所以要适当加量。在孕晚期常规剂量的可的松对胎儿是无害的。

妊娠期瘙痒性荨麻疹样丘疹和斑疹

妊娠期瘙痒性荨麻疹样丘疹和斑疹是一种常见的妊娠期病因未明的皮疹。

症状、体征和诊断

起病于腹壁（常见于腹股沟），向大腿、臀部，少数情况下，还可见于手臂，瘙痒剧烈，皮疹为红斑状荨麻疹样的丘疹和斑疹，有时在中心部位有小水泡。在妊娠 2~3 周时即可起病，但可以在晚期妊娠的任何时间发病。大多病人的皮损有数百处，病人瘙痒难忍，影响睡眠，但表皮脱落罕见。产后立即消失，在继后的妊娠中也不会发生。

妊娠期瘙痒性荨麻疹样斑丘疹（PUPPP）必须与其他妊娠期瘙痒性皮疹相鉴别（包括妊娠疱疹，见上文）。此病不像妊娠疱疹一样有特异性的诊断试验，所以临床鉴别诊断有时很困难。

治疗

每日 6 次在患处涂 0.1% 的丙酮氟羟强的松龙软膏，症状和皮疹在 2~4 天就可消失。症状严重者及对可的松类无反应的，可以分次口服泼尼松，每日剂量为 30~40mg。然后每 3~4 天减量 5mg。妊娠后期给予常规剂量的可的松对胎儿是无害的。

（季晓琼 侍 庆 译）

第 253 节 产程和分娩异常及并发症

引产或刺激分娩

选择性引产，即非医学原因所需的引产，常常被那些远离医院而不能及时到达医院生产的产妇所接受。一部分孕妇需在预产期左右的时间里住院。因此，必

须准确推算预产期,有时还需行羊膜腔穿刺来确定卵磷脂/鞘磷脂的比值(L/S)。

当因产科或其他疾病需引产时,应在明确引产原因而且疾病被控制时才可进行,并且应有所记录。最安全有效的引产方式就是静脉滴注稀释的催产素,可用输液泵以求精确控制剂量。通常从 $0.5\sim 2\text{mU}/\text{min}$ 开始,如果宫缩不理想,可每 $15\sim 30$ 分钟增加 $0.5\sim 2\text{mU}$ 。最大剂量不超过 $40\text{mU}/\text{min}$,或者不持续30分钟以上。否则由于水的蓄积作用,是十分危险的。一般情况下,只需 $10\sim 12\text{mU}/\text{min}$ 以下剂量就可达到引产目的。胎儿外监护是十分重要的,一旦能够安全地破膜,即可进行胎内监护。

正常分娩时,当宫缩强度不理想,亦可用催产素刺激加强宫缩,但在此之前,必须明确诊断。因为在潜伏期(宫颈稍有展平、宫颈口未开、宫缩不规则),休息、散步或安慰鼓励比催产素更为有利。而当宫颈管展平,宫颈口开 4cm ,且宫口扩张每小时 $>1\text{cm}$ 时,产程真正开始。但如果迟迟不能进入真正产程,则认为是低张力性子宫收缩不良。最好的治疗方法是应用稀释的催产素刺激宫缩。

有时也会出现宫缩过强、过频,即出现高张力性子宫收缩。这种情况下,任何刺激宫缩的药都不能再应用。改变产妇姿势,应用一些止痛药会有一定帮助。另外,羟苄羟麻黄碱也有一定的疗效。

早 产

早产是指在妊娠37周前临产伴有宫颈管展平和宫口扩张。

早产多由于感染如绒毛膜羊膜炎引起,其他原因如子宫过度膨胀也可引起早产。伴有见红和胎膜早破的早产一般较难控制,而一旦出现宫口扩张,颈管展平,则往往发展至早产分娩。不伴有见红和胎膜早破的早产孕妇中50%可以通过卧床休息和补液阻止早产。由于乙醇和巴比妥类药物对母儿有副作用,故不能使用。可选择硫酸镁静脉滴注(用法与产前子痫的治疗相似)。羟苄羟麻黄碱是一种 β 肾上腺素能受体兴奋剂,有效率达70%~80%,但可能引起母亲心动过速、低血压、胎儿心动过速等,所以在使用时应注意相对禁忌证。特普他林,与羟苄羟麻黄碱有相似的有效率,但其副作用较小,可每 $30\sim 60$ 分钟给予 0.25mg 骶管注射直到宫缩消失,最大剂量 $1\text{mg}/4\text{h}$,使用过程中应对产妇进行监测以及早发现心动过速。但口服特普他林却没有效果。如果早产被控制,可给予倍他米松磷酸钠和醋酸倍他米松悬液每24小时 12mg 肌注,每周2次,直到34周。或给予地塞米松每12小时 5mg 肌注,每周4次,直到34周。这样以促进胎肺成熟,降低新生儿呼吸窘迫综合征的发生率(参见第260节呼吸系统疾病)。其他有关早产儿疾病也将在第260节中讨论。

胎膜早破

胎膜早破是指在临产前 1 小时以上出现胎膜破裂。

过去，因为害怕新生儿感染，往往在出现胎膜早破后立即终止妊娠。近来则不再主张，除非已足月。为避免致病菌经阴道上行而致宫腔感染，不可进行宫颈指检。但可用无菌窥阴器检查，确诊是否破膜，估计宫口扩张情况，并可收集羊水进行胎儿成熟度分析和羊水培养。当看见宫颈口有液体流出或发现有胎脂、胎粪时可确诊胎膜早破。羊水 pH 值偏碱性，也可用硝嗉纸测试，若试纸变蓝，多为羊水。或者将阴道液滴于玻片上烘干，显微镜检查有羊齿状结晶出现为羊水。如果羊水 L/S 比值或其他检测方法显示胎肺尚未成熟，且母儿健康，就应尽量延长孕龄直到胎肺成熟。除了卧床休息外，大多数病人需要给予硫酸镁来抑制宫缩。期间避免指检，不重复进行阴道检查，感染机会很小。同时每天两次记录孕妇的脉搏和体温。一旦出现感染征象或羊水检查提示胎儿已成熟即应终止妊娠。

脐带脱垂

脐带脱垂是一种较少见的并发症，可分为隐性和显形脐带脱垂。隐性脐带脱垂是指脐带位于胎先露前或者盘圈在胎肩前，而且胎膜完整。通常可通过胎心监测中的特殊表现来诊断。可改变患者的体位或抬高胎儿来减缓对脐带的压力。有时则需要剖宫产来终止妊娠。

显形脐带脱垂发生于胎膜已破裂，脐带位于胎先露前。多见于臀先露，也可见于顶先露者，尤其是胎膜破裂，而先露部尚未入盆者。某些医源性原因也可导致脐带脱垂。因此在胎先露尚未完全入盆时，最好不要行人工破膜。治疗应立即终止妊娠，通常采用剖宫产，以避免胎儿受损。助产士或产科医生必须将胎先露上推，以减轻脐带受压。若脐带已脱至阴道口外，应将其回纳入阴道，以防止干燥。

羊水栓塞

羊水栓塞，是一种非常严重而少见的并发症，可发生于妊娠任何阶段。常由于胎膜早破和粗暴分娩，也可发生于剖宫产时。羊水栓塞于肺循环，病人出现虚脱、休克、心动过速、心率失常和停搏，往往导致死亡。尸检中可发现在肺循环血液中有胎儿鳞状上皮和毛发。如果病人存活，弥漫性血管内凝血（DIC）是常见的并发症。

过期妊娠和过度成熟

过期妊娠是指妊娠超过42周。过度成熟是一种表现为胎盘功能衰退危及胎儿的综合征，它不常见，发生于妊娠42周后。

由于预产期的推算易发生错误，因此过期妊娠的诊断可能不肯定。如果妇女的月经周期在35天以上，则可能晚于预产期生产，而实际上胎儿才真正足月。

过度成熟的体征表现为妊娠42周以后子宫体缩小，胎动减少。羊膜穿刺发现黄色羊水可确诊，这是胎粪污染造成的。而过期妊娠通常可出现羊水明显减少，导致羊膜穿刺困难。

过期妊娠可给予期待治疗，只要不出现胎儿过度成熟。妊娠超过42周后，应行无激惹试验（NST）、羊水指数评价或宫缩激惹试验（CST）来了解胎儿的情况。部分医生建议从41周起就应进行这些检查，还包括生物物理评分即羊水量、胎动、胎儿呼吸样运动、胎心音。如果检查结果异常，必须终止妊娠。若此时宫颈仍未成熟，可行剖宫产。有关过度成熟的问题将在第260节中讨论。

第一与第二产程中的问题

分娩过程中发生的大多数问题可以，也应该事先估计到，不然的话将伤害到母儿的健康。第一产程中的危险体征包括阴道流血、胎心异常、胎先露异常、胎位异常。所有这些问题都应在第一产程早期准确诊断，以及时地给予适当处理。

第二产程首先是胎先露下降入骨盆。一般来说，宫口扩张和胎头下降应至少1cm/h，否则多为头盆不称，需要产钳、胎头负压吸引或剖宫产。当产钳术困难时，应行剖宫产。

如果不存在头盆不称，产程仍无正常进展，可给予催产素静滴。无效的话，则需剖宫产。期间必须进行胎心监测。一旦出现胎心异常，应立即产钳助产或剖宫产。

有时，虽然产前无任何异常，由于某些原因仍可能出现新生儿窒息，就必须立即进行新生儿复苏。所以，如果可能的话，分娩时除了产科医生，还应有经过复苏训练的医生在场（他无需参与麻醉和处理产妇问题）。

胎先露异常

最常见的胎先露异常是胎头枕部持续位于骨盆后方，胎头俯屈不够，需以胎头较大直径通过骨盆，这将延长产程甚至导致难产。产科医生必须对此及时作出诊断，并决定是产钳还是剖宫产。面先露时，胎头过度伸展，出现额先露，如果为额后位，无法通过阴道分娩。额先露很少见，一旦发现，亦无法阴道分娩。

臀先露为第二个最常见的异常，先露为臀而不是头。有多种臀先露方式。单臀时先露中胎儿髋关节屈曲，膝关节伸直；完全臀先露中胎儿髋关节和膝关节都屈曲，就似盘坐；单足或双足先露即一腿或两腿完全伸直在臀前。臀先露的主要问题是其先露部分无法充分扩张宫颈，导致胎头娩出困难，出现胎体娩出而胎头娩出困难的头盆不称。继而新生儿可能严重受损，甚至死亡。臀先露的围产儿死亡率是头先露的四倍，早产胎儿未成熟和先天异常是主要原因。过度牵拉手臂和脊柱造成的神经损伤以及缺氧造成的脑损伤在臀先露中都有所增加。当胎儿脐部在阴道口露出时，脐带被胎头于骨盆入口所压迫而缺少氧气交换导致低氧血症。以上这些问题易发生于初产妇，她们的骨盆组织没有经过生育的扩张，而不很松弛。但是在及时诊断和纠正臀先露后，这些并发症是可避免的。例如可在产前，多在37周或38周，进行外倒转而转至头先露，也可行选择性剖宫产。大多产科医生认为大多数臀位初产妇和所有臀位早产宜行剖宫产。

其他异常先露可存在。偶尔，在横位合并肩先露时，其长轴与母亲的长轴垂直或斜向，而不是平行的。这些婴儿，除非是二胎的第二个，否则应作剖宫产。

双胎妊娠的发生率一般在1/70~1/80，可通过超声、X线或胎儿心电图上两个不同的心率来诊断。双胎先露方式有多种，异常先露可导致难产。由于第一个胎儿娩出后子宫收缩而致第二个胎儿的胎盘剥离，造成第二个胎儿的发病率和死亡率都较高。另外，双胎妊娠由于子宫过度膨大易发生早产而致胎儿偏小未成熟，产后往往可因子宫收缩乏力引起产后出血。双胎妊娠通常是剖宫产的适应证。

肩难产

肩难产，不常见，它在顶先露中，前肩紧密接触耻骨联合。

胎头娩出后，胎头看来靠着外阴被紧紧往回拉。这时新生儿胸部被阴道压迫而不能呼吸，口部靠着外阴被压迫而关闭。以致产科医生无法进行任何种类的插管。缺氧可达4~5分钟。最常见于正常出生体重的新生儿至巨大儿，当考虑需要作中位产钳术时应想到有肩难产的可能。

当发生肩难产时，所有医护人员都应到场，将产妇的大腿过度屈曲使骨盆出口增大，耻骨上加压使前肩旋转，但不能在宫底加压，因为这将使情况更糟或发生子宫破裂。如果无效，可将一只手伸入阴道后部，并在后肩的前方或后方加压以旋转胎儿（不论哪个方向都可以，只要他觉得容易即可），在旋转的过程中，前肩应解脱。

如果还不行的话，可将后肩推入骶窝，医生将手伸入到胎儿的肘部，使其肘关节屈曲，抓住胎手后拉出使整个胎臂娩出，然后抓住手，以手为转动轴，转动整个胎儿使前肩解脱。如果这些努力都失败的话，可将胎头俯屈推入阴道，行剖宫产后娩出胎儿。

产钳术

当需要加快产程或更好地控制胎头，可以选择产钳助产。其适应证为胎儿宫内窘迫、胎位有问题或需缩短第二产程，且没有其他并发症。有时在硬膜外麻醉下第二产程无进展，也需行产钳术。产钳术必须由医生来决定，因为若失败的话需行剖宫产。

产钳术的禁忌证包括头盆不称、宫口未开全、胎头未衔接、胎先露或胎位不明，以及缺乏有经验的医生。产钳的主要并发症是对母儿的损伤。只有经过特殊训练，有技术经验的医生才能避免这些并发症的发生。

剖宫产术

剖宫产术就是切开子宫取出胎儿的手术方式。

只有在剖宫产对母儿较阴道分娩更安全时才可进行。一般剖宫产率大约在15%~25%，且根据不同地区和人口有所不同，许多医院的剖宫产率更低。剖宫产需由产科医生决定和进行，而且还需要麻醉科医生的麻醉，新生儿科医生或有新生儿复苏经验的医生进行新生儿复苏准备。由于现今的麻醉，静脉治疗，抗生素，输血和早期起床活动，所以剖宫产是安全的。但即使如此，仍没有阴道分娩安全，其发病率和死亡率较阴道分娩高好几倍。

剖宫产有两种方式：古典式和子宫下段剖宫产。古典式剖宫产是在子宫前壁作纵切口至宫底，常用于前置胎盘和胎儿横位。由于子宫切口处血管丰富，出血量较子宫下段剖宫产多，但瘢痕在以后妊娠中却不明显。子宫下段剖宫产是在膀胱腹膜反折后的薄而拉长的子宫下段行横切口或纵切口。纵切口适用于先露异常和巨大儿，以避免横切口向外侧延长影响子宫动脉而导致的大出血。子宫下段横切口可被膀胱盖住，但是纵切口即使向上延长1~2cm，也可被膀胱盖住，因此其危险性并不比横切口大。剖宫产后再次妊娠阴道分娩的成功率接近75%，而且对于子宫下段剖宫产后再次妊娠的妇女都可进行试产。但是真正避免再次剖宫产的最好方法是正确处理前次分娩。

第三产程中的问题

第三产程当胎盘娩出后，必须预防产后出血。通常，在分娩过程中失血400~500ml。如果出血量过多，必须了解其出血原因。产后出血的原因包括子宫收缩乏力、阴道宫颈撕裂或部分胎盘残留。由于子宫肌层收缩而使子宫止血，所以如果子宫收缩欠佳会导致产后出血。探查子宫腔和产道以了解有无产道撕裂或胎盘残留。第三产程过程中，需有一个经过训练的助手来观察产妇的情况，最好是麻醉医生，需对血压、心率、呼吸等生命体征进行监测。

当胎盘剥离下降至子宫下段，位于宫颈时，可按压宫底帮助胎盘娩出。但如果方法不正确的话，可能引起子宫内翻，尤其是在胎盘尚未完全剥离时牵拉脐带，更易造成子宫内翻。

第254节 产后护理

产褥期，即分娩后的6周。其临床表现就是妊娠期出现的生理变化逐渐恢复的过程。在产后头24小时内，产妇的脉率下降，体温轻度上升。由于分娩时白细胞增加，产后第一天可出现白细胞数明显上升，最多可达 $20.0 \times 10^9/L$ 。最初三、四天的阴道分泌物大多为血性，称为血性恶露。以后10~12天转为淡褐色，称为浆液性恶露，最后则为黄白色，称为白色恶露。一般恶露总量在250ml左右，可使用阴道内用棉条或外用卫生巾来吸收，但必须经常更换。有时尿量会增多，并出现尿蛋白和尿糖。体液的丢失可引起一段时间内红细胞压积（HCT）和血沉（ESR）的升高。子宫逐渐复旧，产后5~7天，子宫体变硬，宫底位于脐耻之间。产后2周，在腹部已无法摸到子宫。子宫复旧引起的子宫收缩常引起疼痛，可适当给予止痛药。

在医院处理

应该尽量将发生产后感染、产后出血和疼痛的危险减到最小。第三产程后，产妇应被观察1小时，定时按摩子宫，促使子宫收缩，避免过多出血。如果子宫按摩不能使子宫收缩，则需给予催产素10u肌注或催产素静脉滴注（1000ml补液中加10u或20u催产素），在胎盘娩出后1~2小时内给予125~200u/h。如果剖宫产是采取全麻，最好在苏醒室或产后观察室监护产妇情况。在产后2~3小时内必须准备好氧气，O型血或配血及静脉输液准备。

第一个24小时后，产后恢复很快。当产妇想进食时就应给予规律饮食。可能的话，还应该进行一些全身运动。产后一天就可进行一些活动加强腹肌。坐在床上屈曲髋关节和膝关节，这样只加强腹肌，通常不会引起背痛。同时应鼓励洗澡，但在产褥期早期应避免阴道冲洗。会阴切开伤口的不适可通过每天数次的热水坐浴来缓解，也可给予可待因30mg和阿司匹林650mg/4h，对于哺乳产妇可给予对乙酰氨基酚。

膀胱护理也十分重要，应尽量避免尿潴留、膀胱过度充盈和导尿。产后很快会出现多尿，尤其在停用催产素时。产妇应尽量排空膀胱，防止出现无症状性膀胱过度充盈。同时应鼓励产妇在出院前解便，可适当给予缓泻药以利排便。如果3天内仍无肠道活动，可给予轻缓的通便药。应尽量保持良好的肠道功能以减轻痔疮，也可通过温水坐浴来治疗。一般来说，脊麻或硬膜外麻醉使起床活动延迟，而使自行解尿的时间延迟。

出院前还应进行全血细胞计数检查以了解产妇有无贫血，血清抗体阴性的产妇应在出院当天给予风疹疫苗。如果母亲为 Rh 阴性血型且未致敏，其新生儿为阳性血型，应在分娩后 72 小时内，给予 Rh₀ (D) 免疫球蛋白 300mg 以预防过敏，这种药物可使母体产生高滴度的 Rh 抗体。

在刚开始哺乳时乳房充血胀痛，乳汁开始增多。哺乳期乳房充血胀痛的处理将在第 256 节新生儿营养中讨论。如果不打算哺乳，可束紧乳房抑制泌乳，少吃液体食物，必要时服用阿司匹林是有效的，症状大多只持续 3~5 天。

产后 24 小时内可出现产后抑郁，且较常见，大多只持续 36~48 小时。如果抑郁持续超过 72 小时或对新生儿漠不关心，有自杀或杀人倾向、幻觉、精神病表现时，就需要治疗。妊娠分娩在生理心理上的压力使产妇以前存在的精神疾病加重恶化可以导致真正的精神病，这就需要精神治疗了。

在家中的处理

母亲和孩子可在产后 24 小时出院，许多家庭化产科医院甚至可在产后 6 小时出院，只要没有麻醉反应和并发症存在。必要时可给予止痛药，但哺乳母亲禁用，因大多数药物可通过乳汁（参见第 256 节哺乳期用药）。如果愿意的话，可恢复正常活动。

产后几个月最好避孕以获得充分恢复，而且风疹疫苗接种后的三个月是不能怀孕的。因此，虽然只要需要和舒适便可恢复性生活，但是避孕是必需的。在出院时就可开始服用避孕药。6~8 周后子宫完全复旧后才能使用阴道隔膜、避孕泡沫、凝胶和避孕套。对于不哺乳的母亲，通常最早在产后 4 周排卵，即第一次月经前 2 周。但有报道说，可能在产后 2 周怀孕，因此排卵时间可能更早。哺乳妇女排卵、月经来潮常在产后 10~12 周，但有时排卵和月经来潮出现得更早，而导致意外的妊娠。

产褥感染

产褥感染就是在产后 24 小时后连续 2 天出现体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ，而没有其他明显的原因。在头 12 小时内出现明显发热，就应进行肺部检查、子宫检查、泌尿道培养。而产褥早期发热的最常见原因是脱水，但在 2~3 天低热后突然出现高热则应考虑感染可能。

感染直接与分娩有关，通常影响生殖道，多发生在子宫或宫旁组织。膀胱、肾脏感染也常在分娩后很快发生。而其他原因引起的发热，如盆腔血栓性静脉炎、乳腺感染多发生在产后第三天。

分娩时出现的发热性绒毛膜羊膜炎会引起继发性子宫内膜炎、子宫肌炎、宫旁组织炎或产褥发热。正常的阴道菌群如厌氧链球菌和葡萄球菌在某些原因下上行入宫腔导致产褥期疾病，这些原因包括贫血、胎膜破裂时间长、产程延长、手

术或创伤性分娩、多次重复检查、部分胎盘残留和产后出血。这些原因还可使感染物在子宫、阴道内繁殖。最常见的微生物有大肠埃希杆菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肠球菌、厌氧球菌和致病链球菌。

症状和体征

典型的产褥感染开始表现为子宫体压痛，即子宫感染的体征。同时可出现寒战、头痛不适、厌食、面色苍白、心动过速、白细胞增多、子宫体软而增大伴压痛。恶露可能减少或大量增加并伴有异味。当宫旁组织感染时，可出现明显腹痛和高热，增大而有触痛的子宫在阔韧带基底部变硬，并延伸至盆壁。

少数情况下，可出现腹膜炎和/或盆腔血栓性静脉炎，后者则可能引起肺栓塞。由需氧链球菌、其他厌氧菌或大肠埃希杆菌引起的内毒素血症、内毒素性休克和肾小管皮质坏死将导致致命的产褥期败血症。

治疗

首先应预防和减少导致感染的因素。虽然阴道分娩无法作到彻底无菌，但因无菌技术的改善，目前，产褥感染并不常见。静脉给予广谱抗生素（如氨苄西林/舒巴克坦 1.5~3.0g 每 6 小时 1 次或羧噻吩青霉素/克拉维酸钾 3.1g 每 6 小时 1 次）直至体温恢复正常 48 小时，但继续口服抗生素却不必要。

肾盂肾炎

肾盂肾炎可发生于产后，多与产时产后导尿以解除膀胱过度膨胀有关，是细菌自膀胱上行的结果。感染开始时如同妊娠期无症状性菌尿。致病菌多为大肠杆菌。症状表现为高热、腰痛、全身不适，有时伴有尿痛。治疗方法可给予头孢唑啉（cefazolin）每 8 小时 1g 静滴直至 48 小时内无发热。并可根据药敏检测选用有效敏感抗生素。出院后 2 周可继续给予适当治疗。鼓励产妇多饮水，保持良好的肾功能。产后 6~8 周后应重复尿培养以确定疗效。对于一些病人可行静脉肾盂造影以了解有无结石或先天性畸形。

其他产褥感染

若产后 4~10 天出现发热，且抗炎治疗无效，则提示进行性盆腔血栓性静脉炎的可能，应给予正确的治疗（参见第 212 节静脉栓塞）。

产褥后期出现的发热，除了膀胱炎外，多由于乳腺炎引起。乳房脓肿十分少见，但一旦出现，需切开引流，并给予针对金黄色葡萄球菌的抗生素。但即使出现乳腺感染也无需停止哺乳。

产 后 出 血

产后出血是指在第三产程中或第三产程后失血量 $>500\text{ml}$ 。

除了产褥感染，产后出血是产妇死亡的主要原因。导致产后出血的原因有很多，但大多都可避免。胎盘附着处的出血与子宫收缩乏力有关，而造成子宫收缩乏力的原因有子宫过度膨大、产程延长或宫缩不协调、多产妇或麻醉引起的子宫肌肉松弛。产后出血也可由于产道撕裂、胎盘胎膜残留或低纤维蛋白原血症。一般来说，胎盘附着部位复旧不良引起的产后出血发生较早，但也有可能发生于产后1个月。

治疗

同产褥感染一样，产后出血的治疗首先在于预防。产前应纠正贫血，对子宫肌瘤、羊水过多或多产妇有充分认识，并了解过去产后出血的病史以及不常见的血型等都十分有帮助。接生时应仔细，不匆忙，给予最少的干预。在胎盘剥离后，可给予催产素 10u 肌注或 $10\sim 20\text{u}/1000\text{ml}$ 静滴（在第1~2小时滴速为 $100\sim 125\text{ml/h}$ ）以促进子宫收缩，减少不可避免的出血。胎盘娩出后，必须彻底全面地检查。如不完整，必须用手探查宫腔找到缺损的部分。如在产后45~60分钟内胎盘仍没有自行剥离，就应徒手剥离胎盘。少数情况下，需要刮宫清除感染的胎盘组织和蜕膜。在第三产程结束后1小时，必须观察子宫收缩情况和阴道出血量。

如果出现出血，应给予人工按摩和催产素静脉滴注。如仍持续出血，应清除血液，探查子宫、阴道和宫颈，了解有无撕裂或组织残留。如果在应用催产素的同时仍有大量出血，可给予碳前列缓血酸胺（carboprost tromethamine） $250\mu\text{g}$ 直接注入子宫肌层。仍无效的话，就需行髂内动脉结扎或子宫切除。

子 宫 内 翻

子宫内翻即子宫体内翻，可经过宫颈进入阴道甚至达到阴道口的一种危象。

子宫内翻常因无经验的助产者过度用力按压宫底或胎盘粘连时过度牵拉脐带而造成。

最简便的复位方法就是将子宫体推入阴道，然后将导管插入阴道内，用手堵住阴道口。将盐水瓶挂在高出产妇腹部1m左右的地方，利用液压将盐水经导管注入阴道使阴道膨胀，子宫体得以回复。

人工回复子宫时不宜用手指，以防子宫穿孔。在少数情况下需要进行手术来治疗子宫内翻，即切开子宫骶骨韧带之间的缩窄环，使子宫回复。

（沈育红 侍 庆 译）

第 19 章

儿 科 学

第 255 节	引言	2437
第 256 节	正常新生儿、婴儿和儿童的健康管理	2438
	围产期生理	2438
	新生儿护理	2444
	全面的体格检查	2446
	生后的最初几天	2448
	健康儿童的预防保健	2449
	筛查	2452
	儿童听力测试	2458
	生长和体格发育	2459
	精神运动和智力发育	2462
	儿童免疫	2463
	主动免疫	2463
	被动免疫	2469
	婴儿营养	2470
	母乳喂养	2471
	人工喂养	2474
	开始喂固体食物和断奶	2475
	常见的喂养和胃肠道问题	2475
	回流	2476
	呕吐	2476
	喂养不足	2476
	喂养过度	2476
	腹泻	2477
	便秘	2477
	绞痛	2478
	哺乳期母亲的药物	2478

第 257 节 患病儿童及其家庭的照料	2481
父母-婴儿联结：患病新生儿	2481
慢性残疾儿童	2482
第 258 节 新生儿、婴儿和儿童的药物治疗	2483
药物剂量	2486
药物的副作用和毒性	2487
依从性	2487
第 259 节 婴儿和儿童水、电解质紊乱	2489
缺失	2490
继续丢失量	2491
过多	2492
维持液体的需要量	2492
实例	2496
第 260 节 新生儿和婴儿异常	2498
早产儿	2499
过期产儿	2501
小于胎龄儿	2502
大于胎龄儿	2503
产时损伤	2504
头部损伤	2504
颅神经损伤	2504
臂丛损伤	2505
其他外周神经损伤	2505
脊髓损伤	2506
颅内出血	2506
骨折	2507
软组织损伤	2508
呼吸系统疾病	2508
呼吸窘迫综合征	2510
支气管肺发育不良	2513
新生儿暂时性呼吸增快	2514
早产儿呼吸暂停	2515
新生儿持续性肺动脉高压	2516
胎粪吸入综合征	2518
肺气漏综合征	2519

血液疾病	2521
新生儿失血性贫血	2522
新生儿溶血性贫血	2523
血红蛋白病	2525
红细胞增多症导致的高粘滞血症	2525
新生儿代谢性疾病	2526
体温过低	2526
低血糖症	2528
高血糖症	2529
低钙血症	2529
高钠血症	2531
高胆红素血症	2532
核黄疸	2535
胎儿酒精综合征	2535
可卡因撤药综合征	2536
其他的撤药综合征	2536
新生儿惊厥	2537
儿童听力障碍	2539
早产儿视网膜病	2542
新生儿感染	2543
抗菌疗法	2543
新生儿医院内感染	2547
新生儿结膜炎	2550
新生儿急性感染性腹泻	2552
新生儿败血症	2555
新生儿肺炎	2562
新生儿脑膜炎	2563
新生儿利斯特菌病	2566
先天性风疹	2567
新生儿单纯疱疹病毒感染	2569
新生儿乙型肝炎病毒感染	2570
先天性和围产期巨细胞病毒感染	2571
先天性弓形虫病	2573
先天性梅毒	2575
围产期结核病	2577
坏死性小肠结肠炎	2579

婴儿猝死综合征	2581
出血性休克和脑病综合征	2582
第 261 节 先天性畸形	2582
先天性心脏病	2584
房间隔缺损	2585
完全性房室通道缺损	2586
部分房室通道缺损	2587
室间隔缺损	2587
左心室发育不良综合征	2588
法洛四联症	2589
大血管错位	2590
复杂性青紫型先天性心脏病	2590
主动脉瓣狭窄	2591
肺动脉瓣狭窄	2592
外周肺动脉狭窄	2592
动脉导管未闭	2593
主动脉缩窄	2594
永存动脉干	2595
少见的畸形	2595
肺血管疾病	2595
心力衰竭	2596
消化道畸形	2599
消化道高位梗阻	2599
远端小肠和大肠梗阻	2602
腹壁关闭缺损	2604
各种手术急症	2605
新生儿胆道闭锁和肝炎	2605
骨骼肌肉畸形	2606
头面部畸形	2606
脊柱畸形	2607
髌、腿、足畸形	2608
各种骨、软骨畸形	2609
先天性肢体短缺	2609
先天性多关节弯曲	2610
肌肉畸形	2611

神经系统畸形	2611
脑畸形	2611
脊柱裂	2613
先天性眼缺陷	2614
先天性青光眼	2614
先天性白内障	2614
肾脏和泌尿生殖系统的缺陷	2615
肾脏	2615
输尿管	2617
膀胱	2618
阴茎和尿道	2618
睾丸和阴囊	2619
肾脏转运功能异常	2620
胱氨酸尿症	2620
范科尼综合征	2621
低血磷酸盐性佝偻病	2622
Hartnup 病	2623
家族性亚氨基甘氨酸尿	2623
染色体异常	2623
常染色体异常	2624
性染色体异常	2629
两性畸形	2632
第 262 节 生长发育问题	2633
生长障碍	2633
行为问题	2636
饮食问题	2639
睡眠问题	2639
排泄问题	2640
分离性焦虑	2643
害怕和恐怖症	2643
多动症	2644
学习障碍	2644
发育性阅读障碍	2646
注意缺陷障碍	2649
精神发育迟滞	2653

第 263 节 损伤、中毒和心肺复苏	2659
损伤	2659
车祸所致损伤	2660
头部损伤	2660
脊髓损伤	2665
其他严重损伤	2665
中毒	2666
对乙酰氨基酚中毒	2666
阿司匹林和其他水杨酸盐中毒	2667
吞食腐蚀剂	2670
铅中毒	2671
铁中毒	2675
烃类中毒	2677
心肺复苏	2678
基础生命支持	2679
进一步生命支持	2685
第 264 节 对儿童的虐待和漠视	2700
第 265 节 儿童传染病	2703
细菌性传染病	2703
白喉	2703
百日咳	2707
隐性菌血症	2709
泌尿道感染	2711
急性感染性胃肠炎	2715
眶周和眼眶蜂窝织炎	2718
急性会厌炎	2720
细菌性气管炎	2721
增殖腺肥大	2722
咽后脓肿	2722
脓疱病和深部脓疱病	2723
病毒性传染病	2724
麻疹	2724
亚急性硬化性全脑炎	2729
腮腺炎	2730
风疹	2732

进行性风疹性全脑炎	2734
幼儿急疹	2734
传染性红斑	2735
水痘	2736
呼吸道合胞病毒感染	2738
哮喘	2740
毛细支气管炎	2742
传染性单核细胞增多症	2743
肠道病毒疾病	2747
儿童期人类免疫缺陷病毒感染	2754
其他感染	2767
Reye 综合征	2767
小儿不明热	2769
川崎综合征	2771
蛲虫感染	2773
第 266 节 肿瘤	2775
Wilms 瘤	2775
神经母细胞瘤	2776
成视网膜细胞瘤	2776
第 267 节 囊性纤维化	2777
第 268 节 胃肠道疾病	2783
复发性腹痛	2783
消化性溃疡病	2787
胃食管反流性疾病	2789
梅克尔憩室	2789
第 269 节 内分泌和代谢性疾病	2790
先天性甲状腺肿	2790
甲状腺功能低下	2790
甲状腺功能亢进	2791
由垂体功能减退引起的身材矮小	2792
各种原因引起的身材矮小	2794
先天性肾上腺皮质增生症	2795
男性性腺功能减退	2797
先天性糖代谢异常	2801

半乳糖血症	2801
糖原贮积症	2803
果糖代谢缺陷	2804
戊糖尿症	2805
丙酮酸代谢缺陷	2805
氨基酸代谢异常	2806
典型的苯丙酮尿症	2806
其他形式的高苯丙氨酸血症	2813
第 270 节 肌肉骨骼和结缔组织疾病	2814
风湿热	2814
幼年型类风湿性关节炎	2819
儿童和青少年常见的髌、膝部疾病	2821
髌关节异常	2821
膝关节异常	2821
足异常	2822
遗传性结缔组织疾病	2823
Ehlers-Danlos 综合征	2823
马方综合征	2824
皮肤松弛症	2825
粘多糖病	2826
骨软骨发育不全	2827
骨硬化病	2829
骨硬化	2829
颅管发育不良	2830
颅管过度骨化	2831
骨软骨病	2832
Legg-Calvé-Perthes 病	2832
Osgood-Schlatter 病	2833
Scheuermann 病	2833
Köhler 病	2833
第 271 节 神经疾病	2834
Sydenham 舞蹈病	2834
脑性瘫痪综合征	2835
第 272 节 鼻和咽部疾病	2837
异物	2837

幼年型血管纤维瘤	2838
幼年型乳头状瘤	2838
第 273 节 斜视	2838
第 274 节 儿童期和青春期精神障碍	2840
儿童期精神病	2840
婴儿孤独症	2840
儿童期发生的全面精神发育障碍	2841
儿童分裂性精神障碍	2841
儿童期精神分裂症	2841
儿童抑郁症	2842
青春期精神病	2843
调节障碍	2843
创伤后压力障碍	2843
药物滥用	2844
行为障碍	2844
躯体型障碍	2845
青春期忧郁	2846
两极性情感障碍	2846
儿童和青少年自杀	2847
第 275 节 青春期体格状况	2848
生长与发育	2848
性成熟延迟	2849
性早熟	2849
特发性脊柱侧凸	2851
股骨头滑脱	2852
青春期妊娠	2852
事故和暴力	2853
肥胖	2853

第 255 节 引 言

从 20 世纪中期开始, 儿科学的范围扩大到了围产期和青春期, 越来越强调健康促进以及通过适当的定期筛查技术对疾病进行预防和早期诊断, 并且对儿童保健的组织、功能、行为、社会、经济和政治各方面的重要性和相互依赖性有了

充分的认识。这些变化主要是由于社会变革使我们的家庭、学校和社区发生分裂而产生的。这些分裂也在许多方面导致了对儿童不加抚养，个人对成功和幸福丧失信心，精神压力增加，自卑、自虐、暴力、压抑、自毁等行为。

本章的年龄组定义如下：新生儿期——出生至1个月；婴儿期——1个月至1周岁；儿童早期——1岁至4岁；儿童晚期——5岁至10岁；青春期——11岁到17岁。儿童一词一般用来指出生以后的孩子，如在讨论家庭中孩子数目等。

围产期诊断和遗传咨询在第247节讨论。发生在儿科年龄组也在成人中常见的疾病和异常在本手册的其他章节全面叙述。

第256节 正常新生儿、婴儿和儿童的健康管理

围产期生理

从浸泡在羊水里、完全依赖胎盘进行气体交换、获得营养和进行排泄的足月胎儿，成功地转变成一个能大声啼哭、呼吸空气的新生儿是一个奇妙的过程。新生儿期的异常表明了这一转变过程的失败。以下将回顾围产期生理的某些方面。

通气和肺功能

胎盘为胎儿提供 O_2 和 CO_2 的气体交换。胎儿肺发育贯穿于整个妊娠期，到妊娠25周时已出现发育相当完善的肺泡。胎儿肺不断地产生液体，这是一种来自肺毛细血管的分泌物，加上由Ⅱ型肺泡上皮细胞分泌的一些肺表面活性物质。

胎儿的呼吸运动是间歇性的，通常约占快速眼动睡眠时间的1/3。肺液通过支气管树进入羊水。胎儿的呼吸运动对于肺发育和呼吸运动的神经肌肉控制是不可少的，这也是新生儿存活所必需的。

为了出生后正常的气体交换，肺泡和肺间质中的液体必须迅速清除。有两种机制参与完成这一过程：(1)经产道分娩时，胎儿胸部受压，挤出部分肺液。当胸廓娩出时，肋骨的弹性回缩力将部分空气抽吸入肺支气管树。第一次强有力的吸气使空气进一步充满肺泡。(2)分娩时，胎儿肾上腺素和去甲肾上腺素水平增高，通过上皮细胞的钠离子通道，促使肺上皮细胞吸收水钠增加。新生儿湿肺综合征（新生儿暂时性呼吸急促——参见第260节呼吸道疾病）就可能由通过上皮细胞钠离子通道主动吸收钠离子和液体延迟所引起的。

胎儿肺泡充满液体，所以胎儿的呼吸运动并不涉及表面张力。随着出生后第一次呼吸，肺泡腔内有了气体，同时由于肺泡表面还有一层液体，就存在了气液

交界面。正常情况下,第一次呼吸时肺表面活性物质分泌进入这一液体层,否则过高的表面张力将导致肺泡萎陷(肺膨胀不全)并且使呼吸功大大地增加。肺表面活性物质(一种磷脂蛋白的复合物,包括磷脂酰胆碱、磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇、中性脂肪和三种表面活性蛋白等)大量贮存于Ⅱ型肺泡上皮细胞的板层包涵体内。随着第一次呼吸,表面活性物质大量释放。

妊娠至34~35周,通常已有足够的表面活性物质产生,可以预防弥漫性的肺膨胀不全,一种最早出现的呼吸窘迫综合征(参见第260节)。

循环

胎儿循环中,肺动脉的阻力非常高,结果仅有少量血液流入胎儿肺部(仅为心输出量的5%~10%)。相反的,体循环的血流阻力很低,这主要是由于通过胎盘的血流阻力低。胎儿体循环的低动脉血氧分压(约为25mmHg)与局部产生的前列腺素一起使胎儿动脉导管处于扩张状态。由于肺动脉阻力高,右心室射出的血液从右向左由肺动脉通过动脉导管流入主动脉。另一处右向左分流发生在卵圆孔。由于从肺回到左心房的血液很少,左心房压力在胎儿期很低;同时由于大量血液从胎盘回到右心房,因此右心房压力较高,两心房间的压力差使卵圆孔膜帘保持开放,血液从右心房向左心房分流。

在最初几次呼吸后,循环系统发生了深刻的改变,其结果是使肺血流量增加和卵圆孔关闭。肺动脉阻力下降,实际上是由于氧分压升高和二氧化碳分压下降,使肺膨胀引起的肺血管扩张。空气的吸入还产生了肺泡的气液交界面,这样产生了促使肺泡萎陷的张力(见上文),而这种表面张力可被肋骨和胸壁的弹性所抵消。其结果是肺间质压力下降,进一步增加了通过肺毛细管的血流量。

当肺血流建立以后,肺的静脉回流量增加,左心房压力升高;空气吸入,使氧分压增加,这样导致脐动脉收缩。胎盘血流量减少或停止,回到右心房的血流量减少。这样,右心房的压力降低而左心房的压力增加,其结果是使卵圆孔关闭。

出生后不久,体循环阻力就高于肺循环,与胎儿期的情况正相反。因此通过动脉导管的血流方向相反,产生了左向右的分流(称为过渡性循环)。这种状态从出生的瞬间(此时肺血流增加,同时卵圆孔发生功能性关闭)一直持续到生后大约24小时为止,这时动脉导管关闭。从主动脉进入动脉导管和它的血管滋养管的血液有很高的氧分压,这与前列腺素代谢的改变一起导致动脉导管的收缩和关闭。一旦当动脉导管关闭,一种成人型的血液循环就开始了。两个心室连续搏出,肺循环和体循环之间不再有大分流。

在生后的头几天,若有新生儿窘迫发生,可再回复到胎儿型循环。窒息时的低氧血症和高二氧化碳血症引起肺动脉收缩和动脉导管扩张,使以上描述的过程

逆转，通过开放的动脉导管和重新开放的卵圆孔，再次出现右向左的分流。结果使新生儿产生严重的低氧血症，这种情况称为持续性肺高压和持续性胎儿循环（当然，没有脐循环）。治疗的目标是逆转产生肺血管收缩的因素。

胆红素排泄

这个过程开始于胎儿期。网状内皮细胞清除循环中衰老或破坏的红细胞，然后转变成血红素和胆红素（1g 血红蛋白产生 34mg 胆红素）。这些未结合胆红素与血清白蛋白结合，然后通过循环转运到肝脏。胎儿肝细胞内含有结合蛋白，从肝窦的血液中摄取游离胆红素。葡萄糖醛酰转移酶使胆红素与尿核苷二磷酸葡萄糖醛酸酯（UDPGA）结合形成胆红素双葡萄糖醛酸酯（结合胆红素），主动分泌进入胆道。胆红素双葡萄糖醛酸酯进入胃肠道的胎粪中，但不能排出体外，这是因为胎儿不能排出大便。存在于胎儿小肠上皮细胞刷状缘的 β -葡萄糖醛酸酶释放进入肠腔，使胆红素葡萄糖醛酸酯重新分解；游离（非结合）胆红素从小肠肠腔内被重吸收，并重新进入胎儿循环。胎儿胆红素从血循环中清除是通过胎盘顺浓度梯度差转运至母亲血循环，然后经母亲的肝脏结合和清除胎儿胆红素。

出生时，胎盘消失了，新生儿的肝脏必须有效地摄取、结合并将胆红素分泌入胆道，使之能随新生儿的大便而排出体外。然而，新生儿缺乏适合的使胆红素在肠道中氧化成尿胆素原的肠道菌群，结果使未经改变的胆红素分泌进入大便，并使之显示出一种典型的亮黄颜色。新生儿的胃肠道（类似于胎儿）含有 β -葡萄糖醛酸酶，使部分胆红素重新分解，而未结合胆红素可被重吸收并从肠道重新进入血循环（胆红素的肠肝循环），这与生理性高胆红素血症和生理性黄疸有关（参见第 260 节）。喂养产生的胃结肠反射，能使胆红素在被重新分解和重吸收前通过大便排出。

胎儿血红蛋白

由于胎儿血红蛋白对氧的高亲和力，通过胎盘维持了一种较高的氧浓度梯度，其结果是大量的氧从母亲转移到胎儿循环中。出生后，由于胎儿血红蛋白不容易向组织释放氧，对氧的高亲和力用处不大，如果同时有严重的肺或心脏疾病伴低氧血症时，还可能有害的。从胎儿血红蛋白向成人血红蛋白的过渡，在出生前就已经开始。

正常新生儿，出生时氧分压从胎儿时的 25 ~ 30mmHg 急骤升高至 90 ~ 95mmHg，引起血清红细胞生成素降低，导致出生时红细胞生成停止，这一过程持续 6 ~ 8 周。骨髓造血的停止导致生理性贫血。尤其是在早产儿，他们的体重和血容量迅速增加，因而贫血更加明显。然而，血红蛋白的降低最终导致组织氧分压下降及红细胞生成素释放的相应增加，刺激骨髓产生新的红细胞。已经证明

红细胞生成素能有效地治疗早产儿贫血（不要与缺铁性贫血相混淆，后者通常发生于出生4~6月龄以后）。

胎儿和新生儿的免疫状态

出生时，大多数免疫机制的功能与胎龄相关，但是即使是足月儿其免疫功能也比成人低得多。这样，新生儿和小婴儿（尤其在3~12月龄间）有一个明显的、短暂的免疫功能低下期，它涉及到所有的免疫系统分支。此时新生儿受到感染的危险性极大。早产、创伤性分娩、母亲患病、新生儿窘迫及药物（例如，免疫抑制剂和抗癫痫药物）等，更增加了感染的危险性。新生儿对感染的反应降低使感染易感性增加，这也可用于解释新生儿感染不同于大年龄的儿童，常常缺失局部的典型临床症状（例如，发热、假性脑膜炎）（免疫接种将在下文的儿童免疫中讨论）。

吞噬细胞系统

胎儿期，吞噬细胞最早可见于卵黄囊发育期，是产生抵抗细菌和真菌感染的炎症反应所必需的。粒细胞和单核细胞分别在妊娠第2和第4个月即能分辨，它们的功能随胎龄而增强，但直到足月时仍然很低。

循环中的单核细胞是固定的组织巨噬细胞的前体，巨噬细胞在宫内就有吞噬能力。至足月时，其吞噬微生物的能力还是低于正常。在出生或接近出生时，肺泡吞噬细胞移行到位，帮助清除肺泡中的羊水碎屑及微生物。这些吞噬细胞和其他组织的吞噬细胞，包括脾脏中的吞噬细胞，吞噬能力都较低。

出生时，嗜中性粒细胞的超微结构正常，但膜的变形和粘附能力低下，可能影响细胞的功能，如趋化和吞噬功能。健康婴儿在生后12小时以后，其嗜中性粒细胞和单核细胞的吞噬功能及其对微生物的杀伤能力可达正常，但在低出生体重儿或有窘迫的足月新生儿中较低。

在大多数新生儿中，嗜中性粒细胞和单核细胞的趋化性低，这是因为细胞本身的移动能力和粘附于表面的能力异常，粘附能力的异常则是由于粘附糖蛋白表面因子表达上调缺陷和纤维结合蛋白减低。新生儿血清产生趋化因子（吸引吞噬细胞到微生物侵入部位的物质）的能力也很低。新生儿单核细胞趋化性低可造成皮肤变应性反应降低，出生几年后，细胞的趋化性仍达不到成人水平。

调理作用对有效地吞噬多种微生物是必不可少的，血清调理因子包括IgG、IgM抗体（耐热）和补体（不耐热）。与IgG不同，IgM和补体成分不能通过胎盘。IgM对革兰氏阴性细菌的调理作用比IgG更有效，但要达到最佳的血清调理活性，还需补体参与。补体成分的合成早在妊娠第5周即开始，但足月时，大多数经典和旁路途径的补体成分浓度仅达到成人的50%~75%。新生儿白细胞对两组调理素有正常的Fc和C3受体，但C3受体受刺激后在细胞表面的表达

增加缓慢。血清调理素活性随胎龄而不同，低出生体重儿对所有的微生物调理作用都低，足月儿则对某些微生物，尤其是革兰氏阴性细菌的调理作用常常较低。出生时网状内皮系统功能低下是，或至少部分是，由于血清调理活性低所致。

细胞（T 细胞）免疫

约在妊娠第 6 周，在第 3 和第 4 咽囊上皮开始衍生出胸腺，在妊娠 8 周时，胸腺发育迅速；至妊娠第 12 周，已经形成髓质和皮质层。14 周时胸腺中出现主要的胸腺细胞亚群（三阴性胸腺细胞： CD_3^- ， CD_4^- ， CD_8^- ；双阳性胸腺细胞： CD_4^+ ， CD_8^+ ；和单阳性胸腺细胞： CD_4^+ 或 CD_8^+ ）。14 周时， CD_4^+ 和 CD_8^+ 的 T 细胞也出现于胎儿肝脏和脾脏中，提示在这一年龄阶段，外周淋巴器官中成熟的 T 细胞已经形成。

在胎儿期和生后早期胸腺发育最活跃，在宫内胸腺生长迅速，所以在正常新生儿的胸部 X 线片上很容易发现胸腺，10 岁时胸腺的大小达到顶峰，然后在数年中逐渐退化。在胎儿期和围产期间，胸腺被认为是耐受“自身”抗原的介质，并且对于外周淋巴组织的发育和成熟也是必不可少的。胸腺的上皮成分所产生的体液物质，例如，细胞因子对 T 细胞的分化和成熟是很重要的。

在妊娠中期三个月中，胎儿循环中的 T 细胞数逐渐增加并且在妊娠 30~32 周时接近正常水平。出生时，新生儿相对与成人有淋巴细胞增多，伴有 CD_4^+ / CD_8^+ 比例增高，这反映出 CD_8^+ 细胞所占百分比相对较低。出生后外周 T 淋巴细胞组成的改变使淋巴细胞亚群发生改变。然而与成年人相比，新生儿的 T 淋巴细胞主要由幼稚的 CD_4^+ T 细胞组成，表达 $CD_{45}RA$ 和少量的 CD_{29} 。相反，成年人外周血中的淋巴细胞主要为 CD_4^+ 记忆 T 细胞，表达 $CD_{45}RO$ 和相对高水平的 CD_{29} 。这种 T 细胞细胞膜表面标记的显著差异与 T 细胞亚群对抗体反应以及细胞因子产生能力的不同可能相关。例如，新生儿的 T 细胞对 B 细胞免疫球蛋白的合成不能提供有效的帮助。虽然新生儿 T 淋巴细胞产生的细胞因子 2 (IL-2) 似乎正常，但在受到各种刺激时，其他一些细胞因子，例如 γ -干扰素，IL-4，IL-5，和 IL-3 与成年人相比明显低下。

出生时，细胞毒活性包括自然杀伤细胞、抗体依赖和细胞毒性 T 细胞的杀伤作用明显低于成人淋巴细胞。同时新生儿的抑制 T 细胞活性也明显增高，这依赖于所受的刺激，可能与 CD_4^+ T 细胞的新核型有关。其最终结果是使部分 T 细胞免疫功能缺陷，导致对感染的易感性增加，在极少数情况下引起输血的和母体的淋巴细胞移入。多种因素如病毒感染、高胆红素血症、妊娠后期母亲用药可能抑制新生儿的 T 细胞功能。

迟发型皮肤超敏试验反应直到 1 岁后才消失。足月新生儿很少有母亲淋巴细胞存在和移行-宿主疾病，提示足月新生儿的 T 细胞功能是足够的。

抗体(B细胞)免疫

妊娠第12周,胎儿的骨髓、血液、肝脏和脾脏中已发现有B细胞存在,妊娠第20周时,合成微量的IgM和IgG;妊娠第30周时,合成微量IgA。然而,在正常条件下胎儿处于无抗原的环境中,在宫内仅有少量免疫球蛋白(主要是IgM)产生,因此脐血IgM值升高($>20\text{mg/dl}$)提示宫内存在抗原,通常来自于先天性感染。几乎所有的IgG都是通过胎盘从母体处获得的。妊娠22周后,胎盘转运IgG增加,足月婴儿IgG水平相当于或高于母体水平。其中IgG2通过胎盘转运较其他IgG亚类差($\text{IgG1} > \text{IgG3} > \text{IgG4} > \text{IgG2}$)。早产儿出生时其IgG水平随胎龄而相应减低。

出生后,从胎盘转输来的IgG以半衰期约25天的速度分解,结果到生后2~6月龄时出现“生理性低丙种球蛋白血症”。这种情况在6个月后随着婴儿IgG合成率逐渐超过来自母体抗体的分解率而缓解。但早产儿在生后6个月,可能有较明显的低丙种球蛋白血症。1岁时IgG水平达到成人平均水平的70%左右。IgA、IgM、IgD和IgE都不能通过胎盘,至1岁时,其水平缓慢地从最低值上升到成人的30%。达到成人免疫球蛋白水平的年龄大约是: IgM为1岁, IgG为8岁, IgA为11岁。足月新生儿唾液和胃肠道中分泌型IgA很低或缺失,出生一个月后才开始有分泌型IgA。

新生儿对很多抗原包括疫苗缺乏抗体反应。对多糖抗原如嗜血杆菌属和肺炎球菌的抗体反应在生后2年内很差,但结合的白喉类毒素例外。感染期间,对这些细菌产生的抗体反应,常伴随IgM反应延长,和IgG反应减低。足月新生儿通过被动获得的母体的抗体抵御大多数的病原微生物而获得保护。极低出生体重婴儿由于母体抗体少,并在2~4月龄时消失,没有获得这种保护作用。不过,早产儿对疫苗,如白喉-百日咳-破伤风疫苗和脊髓灰质炎疫苗,能产生反应,虽然他们的反应较足月儿差。

母体免疫的被动转移,如经胎盘转输的IgG抗体和母乳中的免疫因子有助于补偿新生儿免疫系统的不成熟,并使新生儿获得对许多严重的细菌(如肺炎球菌、嗜血杆菌、脑膜炎球菌等)和病毒(如麻疹病毒、水痘病毒等)感染的免疫力。然而,被动获得的IgG偶尔也会抑制新生儿对一些病原体如麻疹或风疹病毒的免疫反应,母乳中含有许多抗微生物因子(如IgG、分泌型IgA、白细胞、补体蛋白、溶菌酶和乳铁蛋白等),这些物质分布于胃肠道和上呼吸道表面,有助于预防呼吸道和肠道病原体侵入粘膜。当水源可能受到污染时,母乳喂养特别重要。

尽管采用了抗生素以及试图增强新生儿未成熟的免疫功能等方法,由新生儿感染引起的发病率和死亡率仍然很高。最近的研究提示了免疫球蛋白或超免疫球蛋白在某些新生儿感染(如B组溶血性链球菌感染和呼吸道合胞病毒感染)可能具有的作用。虽然有关他们效应的数据尚存在争议,适量地输注白细胞对治疗

新生儿脓毒病可能是有效的。当然还需要进一步研究确定这种输注方法的适用条件。

新生儿护理

出生时，正常新生儿在用带球的吸管轻柔地吸引清除其气道中的粘液和碎屑后，立即建立自主吸呼。第一次呼吸后随即夹住脐带并剪断，在脐带的新鲜断面可看见一根静脉和两根动脉。轻柔地擦干新生儿，放在消毒的干燥浴巾上或母亲腹部，最重要的是维持其体温。由于新生儿抗感染的防御机制还未充分发育（见上文胎儿和新生儿的免疫状态），所有人员都必须使用有效的洗手设备。普遍采取预防措施，直至新生儿第一次洗澡前所有操作都应戴隔离手套进行。

威胁生命的疾病或严重的异常，例如大的畸形（如脐膨出、脑脊髓膜膨出、唇腭裂）和可矫正的畸形（如畸形足、手指或足趾数目异常）应加以鉴别。其他可能的异常包括横膈膜疝引起的舟状腹、由横膈膜疝和自发性气胸引起的胸廓不对称或前后径增加。

新生儿的全身情况可用 Apgar 评分标明（表 263-13）。许多正常新生儿有暂时性青紫，至 5 分钟 Apgar 评分时消失。全身性发绀提示有严重的心、肺疾病或中枢神经系统抑制，特异性发绀表明有特殊的心脏损害。要进行心肺听诊和腹部触诊。

应作胎龄评估（方法见图 256-1）。<37 孕周或>42 孕周以及那些体重与估计的胎龄不相符合的新生儿需要特殊的护理（参见第 260 节）。

除复苏抢救外，在新生儿稳定（生后至少 5~10 分钟）以前，不能进行食道和胃的插管检查，因为该操作对不很正常的婴儿可引起血管迷走神经的反射性呼吸暂停。出生 10 分钟后，对羊水过多或糖尿病母亲所生的新生儿、一些臀位产或剖宫产，以及任何有分泌物增多的新生儿，均应进行插管检查以了解鼻孔和食道是否通畅，以排除气管食道漏及其他食道和胃的畸形。如果导管已插入胃，应进行吸引并测定胃内容物的量。头位分娩的新生儿胃液量可能很少，但这不能排除梗阻。早产儿的正常胃容量从体重 1kg 婴儿的 5ml 到体重 2.5kg 婴儿的 12~15ml。

每一眼睛滴入 2 滴 1% 硝酸银溶液或者更好的是在每一眼中涂抗生素眼膏，如红霉素眼膏。尽可能早或至少在生后半小时内，母亲应抱起新生儿并放在胸部，注意保持母亲和新生儿的体温正常（见下文母乳喂养）。当准备将新生儿置于婴儿床时，应加以包裹以维持体温，注意一定要包上头部，因头部的表面积大可能丧失相当多的热量。

如果新生儿体温 <35.5℃ 就需要置于婴儿暖箱。正常情况下，婴儿床左侧平

神经肌肉成熟度

评分	-1	0	1	2	3	4	5
体位							
方肩(腕)	 >90°	 90°	 60°	 45°	 30°	 0°	
手臂反弹		 180°	 140°-180°	 110°-140°	 90°-110°	 <90°	
窝角	 180°	 160°	 140°	 120°	 100°	 90°	 <90°
围巾征							
足跟触耳							

体格成熟度

皮肤	粘胶样、薄、透亮	明胶状、红、透亮	光滑、粉红色、可见血管	表皮剥脱和/或皮疹、见少许静脉	表皮皱裂、苍白区、偶见静脉	羊皮纸样、表皮皱裂深、不见血管	皮革样、表皮皱裂、有皱纹
胎毛	无	稀少	浓密	变稀	部分无	极大部分无	成熟度判断
纹	足跟-足跟 40~50mm- <40mm-2	>50mm、 无皱纹	不清楚 红纹	仅前半部分 有横纹	前 2/3 有 皱纹	整个足底有 皱纹	评分 周 -10 20 -5 22 0 24 5 26 10 28 15 30 20 32 25 34 30 36 35 38 40 40 45 42 50 44
乳房	难以察觉	勉强觉察	乳房平坦、 无乳头	乳房点状、 乳头1~2mm	乳房隆起、 乳头3~4mm	乳房丰满、 乳头5~10mm	
眼/耳	眼睑闭合、 松、-1 紧、-2	眼睑睁开、 耳廓半 易折叠	耳廓稍弯、 软、 弹回慢	耳廓弯曲、 软但弹回 快	耳廓成型、 硬、 立刻弹回	软骨硬、 耳廓挺立	
生殖器(男性)	阴囊平、 滑	阴囊空、 无皱褶	睾丸在腹股 沟上端、 少量皱褶	睾丸下降、 有些皱褶	睾丸已降、 皱褶多	睾丸下垂、 皱褶深	
生殖器(女性)	阴蒂突出、 阴唇平	阴蒂突出、 小阴唇小	阴蒂突出、 小阴唇增大	大小阴唇 同样突出	大阴唇大、 小阴唇小	大阴唇遮盖 阴蒂和小阴 唇	

图 256-1 胎龄估计——新 Ballard 评分

放，置新生儿于左侧卧位以便引流粘液。肌内注射 1mg 植物甲萘醌（维生素 K₁）预防低凝血酶原血症，低凝血酶原血症会引起新生儿出血性疾病参见第 3 章维生素 K 缺乏）。脐带用夹子夹紧，残端和脐周用拭子涂以三联涂料以防感染，涂一次即可。

在分娩中心，新生儿留在母亲房间中。如果不是在分娩中心或母亲清醒，新

生儿可以留在母亲身边或者也可以置于传统的产后正规的婴儿室。

出生后 6 小时内或体温稳定在 37°C 2 小时内不要洗澡，洗澡时不要把胎脂（出生时覆盖于大部分体表的浅灰白色物质）全部洗掉，因其具有某些抗菌保护作用。洗澡时可用中性的肥皂如 Dove 香皂，并彻底冲洗干净，不要例行公事地使用油、粉和油膏。

由于正常情况下母亲和新生儿在 48 小时内出院回家，回家后的最初几天需要儿科诊所给予适当的电话访问或家访。美国儿科学会推荐所有的新生儿在 7 天内都应得到访视。

最初的父母-婴儿关系 虽然怀孕已使妇女做好了将要做妈妈的心理准备，并与将要做爸爸的丈夫共同分享这种期待，但在产时和产后仍有很多重大的事情会进一步增强他们做父母的意识。一个有准备，掌握相应知识的妇女和她丈夫通过参与孩子的出生能使他们比较顺利地适应新的父母亲的角色。一个理想的环境有助于夫妻安心和增强信心，也有助于产妇在分娩时很好地放松和用力。

在刚见到新生儿的瞬间，父母的感觉很不一致，从欣喜若狂到失望沮丧都有。有时因为同时出现的特殊情况需要立即优先处理，以致全然忘却了这一时刻，例如婴儿需要复苏或母亲有产科并发症（患病新生儿与父母感情联结在第 257 节讨论），有人提出与婴儿早期的肉体接触，包括眼与眼的对视，是持久的父母之爱和亲密关系建立所必不可少的早期的感情联结。然而，人类也许不存在这个关键时期。毫无疑问，母亲能与其婴儿建立充分的感情联结，即使在最初的几个小时未感觉有欣喜若狂的人也是如此。

在正常分娩之后应立即帮助母亲抱起婴儿，并将婴儿紧贴身子搂抱。父亲也应有机会分享这一时刻。如果父亲感到局促不安，应向他提供适当的服装或某些医护人员的帮助。

生后最初几天是向父母介绍有关母乳喂养、洗澡、穿衣常识的理想时期。当新生儿在他母亲床边上度过一整天后，父母可以逐渐熟悉他的活动和声音，出院回家就比较顺利。

全面的体格检查

新生儿生后 12 小时内应进行全面体格检查，包括通过体格和神经肌肉检查更准确地判断胎龄（图 256-1）。

测量 身长的测量是从头顶到足跟，头围（耳上最大的测得值）大约应是身长的一半加 10cm。图 260-1 显示了出生体重和胎龄分类之间的关系。足月儿的平均体重是 3.2kg。测得的新生儿的大小与相应的胎龄对比，可能对一些情况提供重要的线索。例如，如果婴儿小于胎龄，可能是由于宫内感染或染色体畸形所引起。而若婴儿大于胎龄，可能是因为母亲患糖尿病或高胰岛素血症，如 Beck-

with 综合征、由于大血管错位引起的发绀型先天性心脏病、母亲肥胖症或家庭的素质如在 Crow 和 Cheyenne 地区的印第安人。

心肺系统 正常情况下,呼吸为腹式呼吸,呼吸频率 40~50 次/分,呼吸音粗但整个胸部的听诊音相同。用听诊器可听到心音,胸骨下端最清楚。心率 100~150 次/分(平均 120 次),可有明显的窦性心律不齐。常可听到心脏杂音,但其中大约只有 10% 与先天性心脏病有关(参见第 261 节)。有严重的先天性心脏疾病的新生儿,例如大动脉闭锁,右或左心室发育不全,可表现出苍白或心力衰竭。

可扪及股动脉搏动,检查时两侧同时进行,比较他们的搏动强度。若股动脉搏动微弱,可能存在主动脉闭锁或左心室畸形。股动脉搏动微弱时应用多普勒血压计(如 DOPTONE 装置)测定所有肢体来加以确定。多普勒血压计是用一个装在充气膨胀的袖带上的超声传感器,探测放气时血管中的涌流,从而精确地测定收缩压和舒张压。此外,转红试验也可用于测定血压。抬高肢体直到皮肤变苍白,使血流排尽,然后对事先绑好的血压袖带像常规测量血压一样充气,将肢体置于病儿一侧,逐渐降低袖带的压力,当肢体颜色转红时记下读数(这代表收缩压)。

肌肉骨骼系统 肢体应该对称且能自主活动。新生儿仰卧,髋关节和膝关节屈曲时,股部能完全外展到检查桌平面。外展受限、且当股骨头滑入髋臼时可摸及“弹响声”,是先天性髋关节脱位的主要体征(参见第 261 节肌肉骨骼异常)。女婴和臀位产婴儿特别容易发生髋关节脱位。若髋关节活动受限,应作超声检查并请矫形外科专家会诊。极轻微的先天性髋关节发育不良,可用两块或三块尿布兜起来,这种方法很适用。比较严重的病例,可以由矫形外科医生在超声观察检查下应用外展夹板治疗。若不能马上请矫形专家治疗,可每天 24 小时应用三块尿布兜起,一直到能使用夹板时为止。假如用任意形状的尿布,第一块尿布应紧贴皮肤包紧,另两块作为外层,一起形成较大的体积。如果有畸形足或任何其他明显的需矫形的畸形存在,应立即开始治疗(参见第 261 节肌肉骨骼异常)。

神经系统 应引出 Moro 反射、吸吮反射和觅食反射。正常情况下,深部腱反射应存在并两侧对称(先天性神经系统异常在第 261 节讨论)。

皮肤 皮肤通常是红润的,但在生后最初几小时常出现手足发绀。几天后发生干燥、蜕皮,尤其是足踝和手腕皱褶处。因为分娩时受产道挤压,头位娩出的婴儿在头面部可见到瘀斑,但若见于脐以下部位皮肤时,则表示有异常。在妊娠 24 周以后,新生儿体表大多覆盖一层胎脂,妊娠 40 周后逐渐消失。

头部 头位产时头部可变形,有颅缝重叠和头皮水肿和/或瘀斑(产瘤)。臀位产时,头部通常不变形,水肿、瘀斑出现在先露部位(如臀、生殖器或足)。囟门直径变化从指尖至几个厘米。头颅血肿是血液聚集在骨和骨膜之间而产生

的一个不超过骨缝的肿胀。可发生于一侧或两侧顶骨，偶见于枕骨。头颅血肿通常在生后最初几小时，水肿消失前不明显，几个月后才逐渐消失，不必抽吸。

由于宫内胎位影响可能会出现面部不对称。但当婴儿啼哭时有鼻唇沟和眼周皱纹不对称，应疑及面神经瘫痪。

眼睛睁开时两眼应对称，瞳孔等大，有对光反应，眼底清晰可见。如果以直接检眼镜检查有红光反射，可排除玻璃体混浊。巩膜出血是常见的。

耳朵的检查可确定胎龄，尚须检查耳朵的位置（图 256-1）；耳位低常标志有肾脏或遗传性疾病。耳道应该是张开的并可看得见鼓膜。廉价手提式听力测定器虽可测试新生儿听力，但在总体筛查中，其可靠性和有效性尚待证实。脑干听觉诱发反应的测试（参见第 82 节）可应用于高危病人，应该仔细询问有无家族性耳聋病史、胎儿期风疹、新生儿黄疸或母亲或新生儿曾否接受氨基糖苷类抗生素治疗。

口腔应检查上腭和悬雍垂完整与否，有无牙龈囊肿和先天性舌系带过短（舌系带短缩）。在硬腭上出现小珠样隆起（Epstein 小结）和小溃疡（Bednar 口疮）是正常的。另外还需检查婴儿的吸吮能力。

腹部 由于 10% 的新生儿可有腹部畸形，需要在生后头几天内仔细观察，包括肾脏和其他器官形状、大小或位置的异常（参见第 261 节肾脏和泌尿生殖系统缺陷）。正常情况下，肝脏在肋缘下 1~2cm 处可触及，脾尖很容易被触及。一般两侧肾脏均可触及，左侧比右侧更容易触及，若不能触及肾脏，可能存在肾缺失或发育不全。巨大肾可能由梗阻、肿瘤或囊性病变引起。男婴不能排尿提示有后尿道瓣。由于脐周围肌肉系统薄弱，脐疝很常见，但很少引起症状，或需要治疗。

生殖器 足月男婴的睾丸应在阴囊内，新生儿常发生鞘膜积液和腹股沟疝。一个硬的变色的阴囊肿块可能是睾丸扭转，尤其是臀位产时。虽然睾丸扭转很少见且在新生儿期疼痛不明显，但属外科急诊。如扭转存在，通过斑痕的分布和睾丸的硬度可鉴别睾丸扭转还是单纯性挫伤。若是鞘膜积液，肿块是透光的。女婴阴唇突出，可出现暂时性和非刺激性的粘液，偶尔呈血性的分泌物（假月经），然而如有血块时应加以检查。阴唇系带后可见一小肿物，认为是母亲激素刺激所致，几周后即消失。

生后的最初几天

对代谢性疾病和血液性疾病应进行筛查（见下文筛查）。

体重 对大多数新生儿来说，生后头几日体重丧失 5%~7% 是正常且常见的。胎粪（一种粘性的墨绿色的东西，含有来自于吞咽的羊水水中的胎毛和鳞状上皮，以及肠分泌物）的排出、胎脂的脱落和脐带的干燥均可引起一些体重丧失，

但大多是由于排尿和不显性失水引起。

脐带 塑料脐带夹应在24小时去掉以免对干燥的脐带残端造成过大的张力。每天用70%酒精涂擦脐带残端,以促进干燥,减少感染。脐部是感染侵入的最佳途径,是细菌“殖民”的第一个部位,因此应每日观察脐部是否红肿或有否渗出。脐部也常常是为控制感染所选择的细菌培养部位。

包皮 包皮环切一般都是应父母要求,很少有医疗上的指征。在未经包皮环切的男婴中尿路感染的发病率增加,常被某些人用来作为包皮环切的指征。包皮环切一般在生后头几天在局麻下实施。但若有尿道口移位、尿道下裂或任何其他的阴茎或龟头畸形,应延迟手术。因为包皮可在以后供作整形修补之用。如果有血友病或其他出血性疾病家族史存在,或母亲使用影响凝血机制的长效药物,如抗凝剂或阿司匹林,应禁止手术。

皮肤 中毒性红斑,最常见的新生儿皮肤损害,是一种良性的自限性的皮肤红斑,可发生在生后一周内的任何时间,但最多见于第二日。常见于与衣服摩擦的手臂、腿、背部,面部少见。皮疹呈红斑状,中间有丘疹,丘疹可能会相当突出,丘疹内容物涂片赖特染色可发现有嗜酸性细胞。对严重病例,应寻找家族过敏史。如有家族过敏史,应避免使用洗剂、粉剂、香皂和塑料。

皮下脂肪坏死可发生在任何容易受到创伤或压迫的骨性凸起部位,尤其是头、颊和颈等分娩时使用产钳的部位。损害处坚硬、孤立、分界清楚。损害可能穿破皮肤表面,流出清亮黄色无菌液体,坏死处可自行消散或用“压力面圈”(pressure-doughnut)包扎后消散。

正常新生儿可出现轻度黄疸,但若在生后24小时内出现或足月儿的血清胆红素浓度 $>12\text{mg/dl}$ ($>205\mu\text{mol/L}$)应引起注意(对早产儿和其他一些情况下,胆红素浓度在较低水平时就应予以重视——参见第260节新生儿代谢问题中的高胆红素血症)。

排尿 新生儿排出的第一次尿是浓缩的,常含有尿酸盐,能把尿布染成粉红色。生后24小时内不排尿,应作全面彻底的检查。延迟排尿在男婴多见,可能与包茎以及刚做完包皮环切术后龟头水肿和肿胀有关。

排粪 每一个婴儿应在24小时内排出胎粪。但在出生时有胎粪污染的婴儿可能会延迟排粪。延迟排粪最常见的原因是粘稠胎粪的栓塞(参见第261节胃肠道异常)。

健康儿童的预防保健

健康儿童随访的目的是通过定期的预防接种(见下文儿童免疫)和教育(例如营养、预防意外、卫生的指导)来预防疾病;通过随访、体格检查、筛查等手段早期发现和治疗疾病;指导父母养育孩子,达到最理想的情感和智能发育。在

1. 鼓励母乳喂养并提供指导和帮助。
2. 在出生后48小时内出院的新生儿。
3. 对有发育、社会心理以及慢性疾病的儿童和青少年应要求更多的随访、治疗就诊和预防性的保健就诊分开。
4. 不管孩子首次参加保健是在本程序的任一点, 或在建议的年龄不能完成任何一个项目, 应尽可能地赶上本程序的进程。
5. 如果病人不合作, 在6个月内再筛查。
6. 一些专业人员反对对新生儿早期鉴定听力。婴儿听力联合委员会已认定听力缺失的高危因素。所有符合这一标准的婴儿都应得到客观的筛查。
7. 应用病史和适当的体格检查: 如果有怀疑, 进一步作客观的发育测试。
8. 每一次随访, 都必须进行全面的体格检查, 婴儿应脱去衣服, 年长儿脱去衣服并适当遮盖。
9. 这些可以修改, 可以根据进入本程序的时间和个人的需要。
10. 代谢筛查(如甲状腺、血红蛋白病、PKU、半乳糖血症)应根据各州的法律进行。
11. 每一份感染疾病委员会的程序表定期地公布在Pediatrics上。每一次随访都是一个机会来完成儿童免疫的免疫。
12. 血铅的筛查根据AAP规定的: "Lead Poisoning: From Screening to Primary Prevention" (1993)。
13. 所有月经来潮的青少年应该检查。
14. 对男性和女性青少年留取中段尿分析白细胞。
15. TB试验根据AAP规定: "Screening for Tuberculosis in Infants and Children" (1994)进行。当认识到有高危因素时应作试验。如果结果阴性, 但高危因素继续存在, 应每年重复试验。
16. 对高危病人的胆固醇筛查根据AAP的规定: "Statement on Cholesterol" (1992)。如果家族史不明并且存在其他的危险因素, 由医生判断是否筛查。
17. 所有有性活动的病人都应该筛查性传播疾病(STD)。
18. 所有有性活动的女性都应检查骨盆。在18~21岁之间应该提供骨盆检查和常规Pap涂片染色检查, 作为预防健康保健的一个部分。
19. 恰当的讨论和咨询应作为每次随访的一个有机的组成部分。
20. 从出生到12岁, 查阅AAP在 "A Guide to Safety Counseling in Office Practice" 中的伤害预防条例(TIPP)。(1994)。
21. 尽早进行牙科检查对一些孩子是恰当的。随后的检查由牙科医生决定。

· = 实施检查; ★ = 对有危险因素的病人进行检查; S = 主观, 通过病史了解; O = 客观, 通过标准的测试方法; — · — · — = 提供服务的时间范围, 黑点处提示最佳年龄

注意: 特殊的化学、免疫、内分泌测试应根据特殊指征执行。对新生儿的其他测试(如先天性代谢异常、镰状细胞病)由医生决定。

这些推荐不表示可以作为一个包括所有的治疗和和服务项的, 标准在适当的个体情况。

图 256-2 推荐用于儿科的预防保健表

儿童期，孩子和他的父母应得到定期的随访。随访的次数和内容取决于孩子的年龄、所服务的人群以及医生和父母对随访价值的评价。

医生应对儿童的智力和精神发育进行评价。病史和观察结果有助于完成丹佛发育筛查试验 (DDST)，从而评估儿童的适应性行为 (社会、语言、大运动、精细动作)。

父母对孩子的感受以及父母与孩子之间的相互影响很难用方便、标准的方法，简单的加以评价，而是需要从在医院中第一次接触开始起，进行有技巧的、细致的会谈。一些父母亲和医生喜欢在孩子出生前会谈，通常在孕后期的早期，讨论父母对婴幼儿的期待和照料。随后，医生可以明智地判断父母对照顾新生儿的感受，他们如何处理困难情况，如何让父亲更好地参与照顾婴儿，当他们感觉疲劳或心情不佳时如何容易地获得帮助。这样的讨论在以后的访视中可以继续进行。医生显示出的不仅对孩子而是对整个家庭诚恳、真挚的态度可以极大地增强父母的信心。整个家庭会更开放地询问有关行为的问题，并对抚养孩子的建议更有责任心。

美国儿科学会推荐的预防保健程序 (图 256-2) 适用于无明显健康问题和生长发育良好的儿童。那些不能达到标准的儿童需要更经常和细致的访视。如果一个孩子在接受检查时第一次落后于程序，或有一些项目未在建议的年龄通过，应尽早执行该程序。

筛查

筛查程序是婴幼儿预防保健的一个重要组成部分。

新生儿期的筛查

新生儿筛查对于确定某些畸形，如髋关节脱位、肾脏包块、白内障非常重要。应进行全面的体格检查 (见上文全面的体格检查)，还应回顾父亲、母亲的家族史以及母亲的妊娠史。

代谢性疾病 出院时应留取新生儿的毛细血管血标本筛查苯丙酮尿症、甲状腺功能低下、酪氨酸代谢病、生物素酶缺乏、高胱氨酸尿，枫树糖尿症和半乳糖血症。许多代谢异常 (如苯丙酮尿症) 经饮食管理有效。对半乳糖血症进行诊断和治疗可以避免血半乳糖浓度过高所造成的后果 (参见第 269 节先天性碳水化合物代谢异常)。在出生 3 个月以内对甲状腺功能低下进行诊断和治疗可使预后大为改观 (儿童甲状腺功能低下在第 269 节讨论；某些疾病的识别标志在第 247 节讨论)。

血红蛋白病 在高危新生儿中筛查镰状细胞病有重要意义。应用血红蛋白电泳仪探查出镰状细胞病，可以早日用青霉素预防，这样可以减少肺炎球菌感染。由于血红蛋白电泳的费用和技术的限制，新生儿筛查在美国各州还未常规开展。

然而医生可以根据每个人的具体情况决定是否检查（出生前镰状细胞病的检验在第247节讨论）。

贫血 出生时或在新生儿观察期间的失血（当开展研究需采取多种血标本时）可引起贫血。出院时测定血液粘滞度或血红蛋白值可以为以后的检验提供基础值。

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏 约有10%的美国黑人男性患轻型G6PD缺乏症，但仅有极少数在婴儿早期出现症状。亚洲人和地中海某些种族有重型G6PD缺乏症，表现为溶血和高胆红素血症。以后发生红细胞对多种药物过敏。这些种群应该在新生儿期就进行筛查。

HIV 由于HIV感染率的增加，在一些州推荐或要求新生儿进行检验。阳性结果提示母亲有病，但未查出，必须对婴儿进行随访。

母亲血型 当母亲血型为O型和/或Rh阴性时，应鉴定婴儿血型，并作Coomb试验。Coomb试验间接阳性者应注意黄疸。许多人主张出院时常规测定总胆红素。

母亲滥用药物 由于产前母亲滥用违禁药物对婴儿的毒性作用，和母亲在孩子出生后继续滥用药物造成孩子的滥用和对孩子的忽视，因此当母亲有药物成瘾史、乙型肝炎、梅毒、淋病、HIV感染、难以解释的胎盘早剥或早产、母亲的产前检查少于五次，或者婴儿表现出难以解释的神经系统疾病、撤药综合征、或难以解释的宫内发育迟缓时建议对婴儿进行尿液检查。

新生儿期以后的筛查

生长和发育 在孩子出生后的第一年中，每次随访和体格检查时均应测定身高（头顶到足跟）、体重、头围。运用百分位数的生长曲线对婴儿的生长速度进行监测。对孩子的发育水平和表现，每次随访都应予以评价（见表256-2和在生长发育中的讨论）

髋、腿和足 如果在新生儿期未检出髋关节的不稳定或脱位，以后就会出现症状，如腿长度不等或内收肌紧张。胫骨内旋是常见的，可能需要矫形治疗。前足内收通常在出生时不表现，需要在每次访视时予以检查；前足内收在1周岁内很容易矫正（参见第270节常见的髋、膝和足异常）

心脏 每次检查时都应进行心脏听诊以确定有无杂音，并触摸股动脉搏动。当股动脉搏动减弱或消失时，应怀疑有大动脉收缩。

腹部 许多包块，尤其是Wilms瘤、神经母细胞瘤是随着婴儿的生长而逐渐明显的，因此每次访视都应进行腹部触诊。

听力（见下文儿童听力的测定）约1/600的新生儿有先天性听力缺失，更多的是在新生儿期由于各种因素而致使听力缺失。在婴儿期发现这一问题有赖于对高危因素和听力缺失时行为及反应的了解。高危因素见表256-1。虽然一些专

家提议所有的新生儿都应筛查听力缺失，但一般仅限于具有 1 项或 1 项以上高危因素的新生儿。

表 256-1 新生儿听力缺失的高危因素

出生体重 < 1500g
Apgar 评分 5 分钟 ≤ 5
出生体重 > 2000g 的新生儿，血清胆红素 > 22mg/dl (> 376μmol/L) 或出生体重 < 2000g 的新生儿，血清胆红素 > 17mg/dl (> 290μmol/L)
缺氧
新生儿败血症或脑膜炎
新生儿高胆红素血症
癫痫发作或呼吸暂停
先天性宫内感染，如风疹、巨细胞病毒或弓形虫病
使用氨基糖苷类药物
父母或近亲有早年听力缺失的病史

约 1/3 出生时耳聋的婴儿可能是一种其父母不表达的隐性遗传缺陷。这些孩子可通过指导其父母观察而加以确认（表 256-2）。

表 256-2 幼小儿童的正常听力*

年龄 (月)	预期反应
3	对附近大的声响会出现惊跳，有人讲话或弄出声响时会从睡眠中惊动或惊醒，母亲的声音能使他安静
6	向感兴趣的声音注视，叫他名字会转过脸，对玩具发出“姆、妈、哒、嘴”的声音，听音乐时会发出“咕咕”声
10	能自己发声，模仿某些声音，理解“不”和“再见”
18	理解许多简单的词或命令，用类似于句子的形式咿咿呀呀

* 对不能达到上述最低标准的儿童，或其父母怀疑有听力缺失，在任何年龄都应进行听力测试。

耳感染，严重的中耳积液，或经常的呼吸道感染可引起婴幼儿听力的缺失，并严重影响语言功能的发育（参见第 260 节儿童听力缺损）。提示应迅速转给听力学家诊治。

视力 虽然在 3 岁以前无法简便有效地检测视力，但应尽早注意婴幼儿的眼睛。< 32 周的早产儿在每次健康访视时都应检查是否有早产儿视网膜病，并最好由眼科专家来进行（参见第 260 节早产儿视网膜病）。这些婴儿随着生长常出现屈光不正。随着孩子的生长，在每次健康访视时都应检查眼睛的位置。内斜视（向内偏离或集聚的斜视）造成很多儿童期的弱视。一种遮盖测试很有

价值。

在生后 2~4 周, 初级保健医生应注意到眼球的异常 (尤其是眼球的大小, 因为先天性青光眼引起眼球增大), 虹膜的颜色, 瞳孔大小和是否对称, 对红光的反应特征, 以及通过直接眼镜检查能否看见脉络膜血管。当对红光反应消失或散射时, 可以见到或怀疑白内障, 未经治疗的白内障可以引起弱视 (视力缺失)。6 周龄时, 婴儿能用眼注视或追随其父母。

任何年龄的斜视 (参见第 273 节) 可引起视觉敏感度的下降, 应请眼科医生会诊。上睑下垂和眼睑血管瘤也影响视力。

3~4 岁, 可通过 Snellen 视力表或更新的测试技术测定视力。E 视力表优于图形视力表。视敏度低于 20/30 应由眼科医生检查。

血液 8~9 月龄的足月婴儿和 5~6 月龄的早产婴儿应测定血细胞比容或血红蛋白。血红蛋白 S 的测定应在 6~9 月龄时进行 (镰状细胞病的诊断在第 127 节讨论)。

所有儿童在 1 周岁时开始定期的血液铅的测定, 以后每年定期复查。那些生活在不合规格或旧房子中的儿童应增加次数。疾病控制和预防中心已确定血铅水平 $>10\mu\text{g}/\text{dl}$ 可引起神经生物损害 (参见第 263 节铅中毒)。

血压 3 岁以后, 每次健康检查都应常规检查血压; 测量血压的袖带应和手臂的长度相适应, 血压计袖带可充气的橡皮袋部分的宽度大约是从鹰嘴到肩峰的中点处的臂围的 40%, 它的长度可以覆盖 80%~100% 的上臂。

表 256-3 和 256-4 分别表示 1~17 岁男孩和女孩第 90 和第 95 百分位的血压

表 256-3 1~17 岁男孩血压高度百分位的第 90 和第 95 百分位的水平

年龄 (岁)	血压 百分位*	收缩压的高度百分位*							舒张压的高度百分位*						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	90	94	95	97	98	100	102	102	50	51	52	53	54	54	55
	95	98	99	101	102	104	106	106	55	55	56	57	58	59	59
2	90	98	99	100	102	104	105	106	55	55	56	57	58	59	59
	95	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
3	90	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95	104	105	107	109	111	112	113	63	63	64	65	66	67	67
4	90	102	103	105	107	109	110	111	62	62	63	64	65	66	66
	95	106	107	109	111	113	114	115	66	67	67	68	69	70	71

续表

年龄 (岁)	血压 百分位*	收缩压的高度百分位*							舒张压的高度百分位*						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
5	90	104	105	106	108	110	112	112	65	65	66	67	68	69	69
	95	108	109	110	112	114	115	116	69	70	70	71	72	73	74
6	90	105	106	108	110	111	113	114	67	68	69	70	70	71	72
	95	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
7	90	106	107	109	111	113	114	115	69	70	71	72	72	73	74
	95	110	111	113	115	116	118	119	74	74	75	76	77	78	78
8	90	107	108	110	112	114	115	116	71	71	72	73	74	75	75
	95	111	112	114	116	118	119	120	75	76	76	77	78	79	80
9	90	109	110	112	113	115	117	117	72	73	73	74	75	76	77
	95	113	114	116	117	119	121	121	76	77	78	79	80	80	81
10	90	110	112	113	115	117	118	119	73	74	74	75	76	77	78
	95	114	115	117	119	121	122	123	77	78	79	80	80	81	82
11	90	112	113	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95	116	117	119	121	123	124	125	78	79	79	80	81	82	83
12	90	115	116	117	119	121	123	123	75	75	76	77	78	78	79
	95	119	120	121	123	125	126	127	79	79	80	81	82	83	83
13	90	117	118	120	122	124	125	126	75	76	76	77	78	79	80
	95	121	122	124	126	128	129	130	79	80	81	82	83	83	84
14	90	120	121	123	125	126	128	128	76	76	77	78	79	80	80
	95	124	125	127	128	130	132	132	80	81	81	82	83	84	85
15	90	123	124	125	127	129	131	131	77	77	78	79	80	81	81
	95	127	128	129	131	133	134	135	81	82	83	83	84	85	86
16	90	125	126	128	130	132	133	134	79	79	80	81	82	82	83
	95	129	130	132	134	136	137	138	83	83	84	85	86	87	87
17	90	128	129	131	133	134	136	136	81	81	82	83	84	85	85
	95	132	133	135	136	138	140	140	85	85	86	87	88	89	89

* 血压百分位由单次测量决定。

* 高度百分位由标准增长曲线决定。

表 256-4 1~17 岁女孩血压高度百分位的第 90 和第 95 百分位的水平

年龄 (岁)	血压 百分位*	收缩压的高度百分位 [†]							舒张压的高度百分位 [†]						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	90	97	98	99	100	102	103	104	53	53	53	54	55	56	56
	95	101	102	103	104	105	107	107	57	57	57	58	59	60	60
2	90	99	99	100	102	103	104	105	57	57	58	58	59	60	61
	95	102	103	104	105	107	108	109	61	61	62	62	63	64	65
3	90	100	100	102	103	104	105	106	61	61	61	62	62	63	64
	95	104	104	105	107	108	109	110	65	65	65	66	66	67	68
4	90	101	102	103	104	106	107	108	63	63	64	65	65	66	67
	95	105	106	107	108	109	111	111	67	67	68	69	69	70	71
5	90	103	103	104	106	107	108	109	65	66	66	67	68	68	69
	95	107	107	108	110	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
6	90	104	105	106	107	109	111	111	67	67	68	69	69	70	71
	95	108	109	110	111	112	114	114	71	71	72	73	73	74	75
7	90	106	107	108	109	110	112	112	69	69	69	70	71	72	72
	95	110	110	112	113	114	115	116	73	73	73	74	75	76	76
8	90	108	109	110	111	112	113	114	70	70	71	71	72	73	74
	95	112	112	113	115	116	117	118	74	74	75	75	76	77	78
9	90	110	110	112	113	114	115	116	71	72	72	73	74	74	75
	95	114	114	115	117	118	119	120	75	76	76	77	78	78	79
10	90	112	112	114	115	116	117	118	73	73	73	74	75	76	76
	95	116	116	117	119	120	121	121	77	77	77	78	79	80	80
11	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	75	75	76	77	77
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	79	79	80	81	81
12	90	116	116	118	119	120	121	122	75	75	76	76	77	78	78
	95	120	120	121	123	124	125	126	79	79	80	80	81	82	82
13	90	118	118	119	121	122	123	124	76	76	77	78	78	79	80
	95	121	122	123	125	126	127	128	80	80	81	82	82	83	84
14	90	119	120	121	122	124	125	126	77	77	78	79	79	80	81
	95	123	124	125	126	128	129	130	81	81	82	83	83	84	85
15	90	121	121	122	124	125	126	127	78	78	79	79	80	81	82
	95	124	125	126	128	129	130	131	82	82	83	83	84	85	86
16	90	122	122	123	125	126	127	128	79	79	79	80	81	82	82
	95	125	126	127	128	130	131	132	83	83	83	84	85	86	86
17	90	122	123	124	125	126	128	128	79	79	79	80	81	82	82
	95	126	126	127	129	130	131	132	83	83	83	84	85	86	86

* 血压百分位由单次测量决定。

† 高度百分位由标准增长曲线决定。

水平。如果儿童的收缩压和舒张压低于 90 百分位可认为是正常。如收缩压和舒张压在 90 百分位和 95 百分位之间提示应继续观察并评估高血压危险因素。如收缩压和舒张压持续在第 95 百分位或以上，应考虑有高血压并应寻找原因。

其他筛查试验 结核菌素试验，当怀疑有结核病接触时应进行结核菌素试验。所有南部和中部的美国人、墨西哥人、亚洲人或太平洋岛屿的移民均应试验。脊柱侧凸，在观察姿势时就能查出。肩峰和肩胛对称，躯干和脊柱的位置以及向前弯曲时的转动都是有用的检查。尿液分析，在婴儿期、儿童早期、儿童晚期和青春期都应进行。

儿童听力测试

(参见第 82 节听力的临床检查和第 260 节儿童听力缺损)

听力缺失的早期诊断和矫治对社交技能的正常发展是必不可少的。如果婴儿对讲话声和一般家中的声音无反应，家长应怀疑孩子有听力缺失。父母的这些观察非常重要，并值得研究。在上文筛查中已讨论了听力缺失的危险因素和简单的听力检查方法。如病史中有确定的危险因素，在婴儿 3 个月时应进行听力测试。特殊的听力测试技术通常由听力学家完成，可以从出生起就对听力进行评估。这些测试是检测婴儿对控制强度的声音刺激的反射、行为和生理反应。

出生至 6 个月的婴儿，听力测试的评估包括电生理和行为测试。电生理测试（包括脑干听力测试和耳听觉发射试验）能可靠地对出生 1~2 天的新生儿进行听力筛查。当怀疑有感觉神经性听力缺失时，行为测试可为安置合适的助听装置提供信息。行为听力测试技术的应用取决于儿童的年龄。

6 个月到 2 岁的儿童，应评估对语音、语调的定位反应。条件定位反应听力测试，有时也称视觉反应听力测试，固定在扬声器上的闪光玩具随着呈现的测试音调而闪烁。经过简短的条件反应期后，如果孩子能听见，孩子会专注于音调，期待着闪光的玩具。用这种方法记录的阈值称为最小反应值，因为真正的阈值可能略低于引出这些行为反应所需的水平。

1 岁以上的儿童，语言感受阈值（SRT）的测试是让孩子根据控制强度的声音，指出身体各部分或识别常用的物品。虽然这种技术能对孩子的语言听力水平进行量化，但它不能鉴别低频率的传导缺失还是不影响语言频率的高频率的感觉缺失。但发现气体传导的 SRT 降低时，与骨传导的 SRT 比较可以确定听力缺失是传导性的还是感觉性的。

3 岁以上的儿童，可应用游戏测听法，当孩子听到声音时马上完成一项任务（例如将积木放入盒中）。游戏测听法通常可用至 4~5 岁，直到孩子能举手回答。

鼓室测听法和声反射测听法可用于任何年龄的儿童并且可用于确定中耳功能的异常。异常的鼓室测听图常提示咽鼓管功能不全和/或耳镜检查不能发现的中耳积液。

生长和体格发育

生长是身体大小增长的正常过程；体格发育是生长和分化的正常过程（功能和/或形态的逐渐改变）。

生长和体格发育是多方面的变化过程，受遗传、营养和环境（物质和精神）等因素的影响。其中任何因素的紊乱都可能改变生长和发育。最理想的生长和发育需要最理想的健康。

从出生到青春期有两种不同的生长模式。第一种（从出生到2岁左右）是快速但逐渐减慢的生长模式；第二种（从2岁左右到青春期前）表现为每年持续稳定地增长模式。

儿童的身高在同龄儿之间比较一致。但在生后一年内有例外，当某些孩子在建立自身最终的生长模式前，生长快于或慢于同龄儿，这主要是由于遗传因素的作用。1岁以内生长变异部分是由于母体的因素（如子宫大小）。在婴幼儿期男孩和女孩身高的生长速度略有差异。

身高/身长 长度的增长在2岁以前测量身长（孩子躺着），2岁以后测量身高（孩子站着）。一般，婴儿5个月时身长增加30%，1岁时增加超过50%，5岁时达到出生身长的二倍。至青春期前，身长的增长呈缓慢持续的下降。若青春期延迟，身高的增长实际上可能停止（图256-3和图256-4）。

四肢的生长比躯干的生长速度快，因而四肢与躯干的相对比例也逐渐改变。头顶到耻骨/耻骨到足跟的比例，出生时为1.7，1岁时为1.5，5岁时为1.2，10岁时为1。

体重 体重的增长曲线与身高相似。婴儿5个月时的体重达到出生体重的2倍，1岁时达到3倍，2岁时将近达到4倍。在2~5岁间，每年体重的增长量几乎相同。随后，到青春期前每年的增长量又缓慢增加。

器官系统 淋巴、生殖、中枢神经系统的生长与一般的身高、体重的增长模式不同。淋巴系统在整个儿童期持续快速地生长，并在青春期前达到顶峰，随后淋巴组织消退。因此成人的淋巴组织约为青春期前的50%。生殖系统除出生后的一个短暂时期外，在儿童后期和青春期前很少生长。中枢神经系统在生后头几年几乎生长完成。出生时，婴儿大脑约为成人大小的25%，1岁时，已完成出生后生长的一半，约为成人大小的75%，3岁时达到成人的80%，7岁时为90%。

器官的功能发育不依赖于器官的大小。除了生殖系统，器官的功能发育主要发生在生长早期，最突出的是肾脏、免疫（见上文胎儿与新生儿的免疫功能）和中枢神经系统的变化。出生时，肾脏的功能普遍偏低。生后不久，肾脏的酸化和浓缩能力与成人的功能相同。1岁时，肾小球滤过率、尿素廓清率和最大肾小球廓清率达到成人水平。中枢神经系统主要在生后4~5年内迅速发育并基本完成，

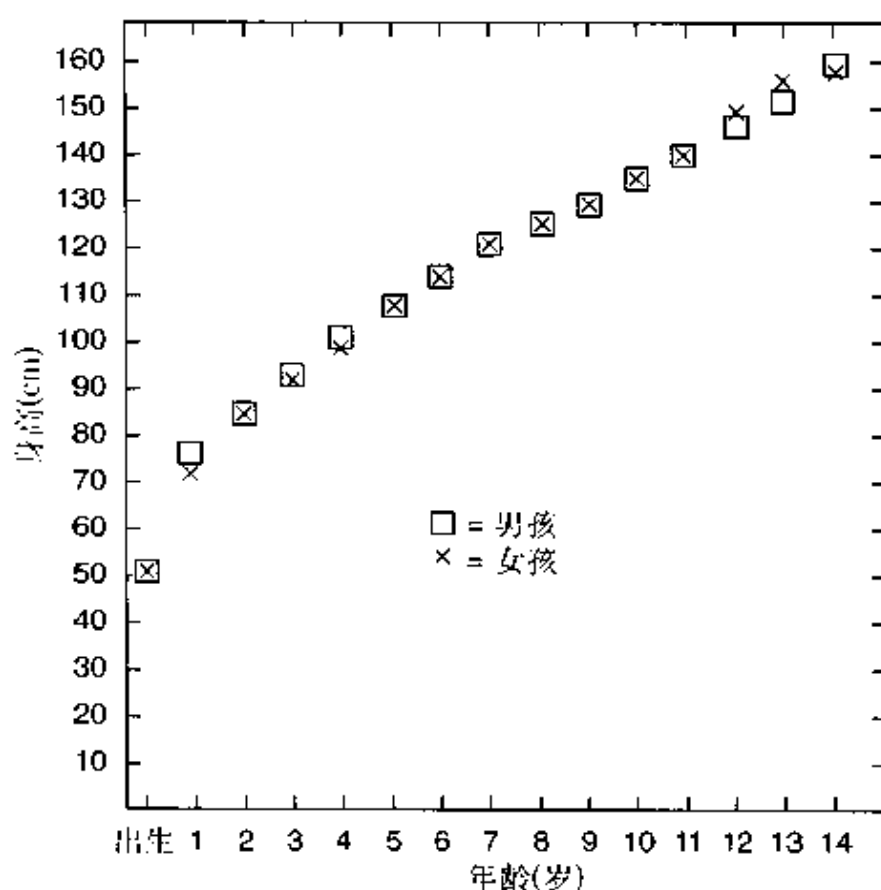


图 256-3 相应年龄男孩和女孩的身高

儿童的神经运动 and 智能发育给予了最好的证明。

机体成分 青春期前最显著的改变是体内脂肪和水分的量。

出生时，体内脂肪约为体重的 12%，至 6 个月时脂肪含量迅速增加到 25%，以后缓慢增加至 1 岁时约为 30%，因而 1 岁左右的婴儿显得脸圆圆的。随后体内脂肪含量逐渐缓慢下降，至 5~6 岁时体内脂肪比例又接近新生儿。然后在青春期开始前又有缓慢增长。青春期后，女孩的体内脂肪通常继续增长，而男孩则趋于轻微下降。

体内水分在出生时约为体重的 75%，1 岁时降至 60%（相当于成人水平）。这种改变主要是由于细胞外液由占体重的 45% 降至 28%，而细胞内液相对恒定。1 岁以后，细胞外液缓慢下降而细胞内液则上升至成人水平，分别占体重的 16% 和 47%。

由于婴儿体内的水分相对较多，周转率快，同时又有相对较高的体表散失（由于体表面积大），因而婴儿比大龄儿童和成人更易发生脱水。

乳牙 由于遗传因素的影响，牙齿萌出的时间（表 256-5）比其他发育指标有更大的差异性。偶尔，由于甲状腺功能低下使牙齿萌出明显延迟。乳牙的萌出无性别差异。恒牙萌出女孩稍早。乳牙比相应的恒牙小。多生牙和先天性缺牙常有发生。

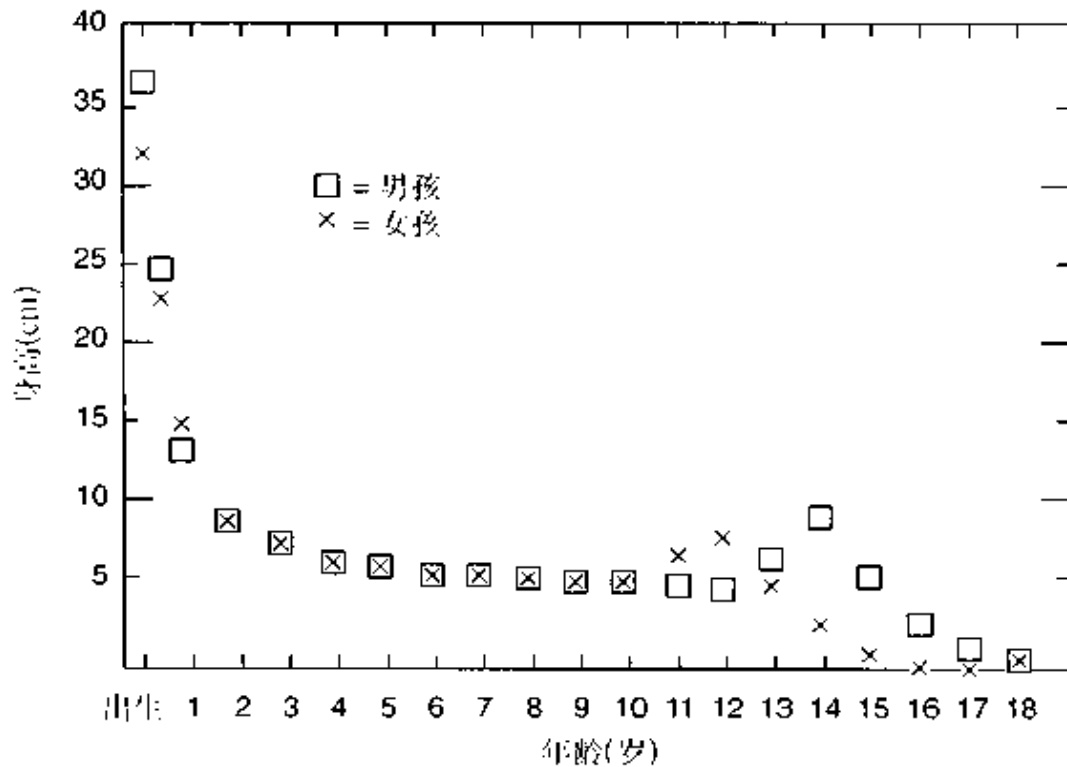


图 256-4 男孩和女孩长度生长 (身高) 速度 (厘米/岁)

表 256-5 牙齿萌出时间

牙 齿	数 目	萌出时间*
乳牙 [†] (总共 20 枚)		
下中切牙	2	5~9 月
上中切牙	2	8~12 月
上侧切牙	2	10~12 月
下侧切牙	2	12~15 月
第一尖磨牙 [‡]	4	10~16 月
尖牙	4	16~20 月
第二磨牙 [‡]	4	20~30 月
恒牙 (总共 20 枚)		
第一磨牙 [‡]	4	5~7 岁
切牙	8	6~8 岁
双尖牙	8	9~12 岁
尖牙	4	10~13 岁
第二磨牙	4	11~13 岁
第三磨牙	4	17~25 岁

* 差异很大。

† 儿童平均在 1 岁时应该有 6 枚牙齿, 1 岁半时 12 枚, 2 岁时 16 枚, 2 岁半时 20 枚。

‡ 磨牙序号从前向后数。

精神运动和智力发育

精神运动发育是指组成行为的心理、肌肉成分的成熟；智力的发育是指记忆、推理、思维过程的成熟。

精神运动和智力的发育是连续的过程，主要依赖于中枢神经系统功能的成熟，所有儿童的发育过程相似。当然，发育的速度是不同的；即使是某一个特定的儿童，一项或几项发育可发生暂时的停止（如语言）。发育的过程从头开始（头和手的功能发育先于腿和足），从普遍、普通的反应到特异的功能（如大运动的发育先于精细运动功能）。由于缺乏足够的实践，发育可略有减慢（如长期患病的儿童运动受限），但相反的通过增加刺激不能明显的加速发育。

精神运动和智力发育受各种内在因素的影响（一般来说，智力越高，发育越快）；家庭因素（如走路、讲话和膀胱控制延迟常发生在一个特定的家庭中）；环境因素（如缺乏适宜的刺激会妨碍正常发育）；体质因素（如肌张力减低或耳聋可改变正常发育）。从出生到 5 岁主要的发育过程总结于表 256-6。

表 256-6 发育过程

年 龄	行 为
出生时	大部分时间睡觉、能吃，能清理呼吸道，不舒服或受干扰时以哭声作反应
6 周	注视视线中的物体，对他说话开始微笑，能俯卧，拉至坐位时头后仰
3 月	自发微笑，发声，眼睛能追随移动的物体，坐位时头挺直，抓住放在他手中的物品
6 月	能扶坐和翻身，能扶站，能将物品从一个手转到另一个手，对玩具咿呀发声
9 月	坐稳，会爬，自己拉着站起，说“妈妈”、“爸爸”，会玩躲猫猫，挥手再见，握住奶瓶
1 岁	拉着手能走，说几个词，会协助穿衣
18 月	走的稳，拉着手能爬楼梯，一次翻几页书，大约能说 10 个单词，用绳拖玩具，在帮助下能自己进食
2 岁	跑的稳，自己上下楼梯，一页一页翻书，能穿简单的衣服，讲 2~3 个词的句子，能说出要大小便
3 岁	骑三轮车，能穿衣但不会扣纽扣和系带，数到 10 并会使用复数，不断提问，自己能很好地进食
4 岁	双脚交替迈步上下楼梯，手过肩扔球，单脚跳，模仿划十字，至少知道一种颜色，自己洗手洗脸，能自理大小便
5 岁	会蹦跳，抓住弹起的球，模仿画三角，穿衣脱衣不需要帮助

儿童免疫

主动免疫

在美国，推荐用于健康婴儿和儿童的常规主动免疫程序见图 256-5。在世界其他地方可能有不同的要求。父母应签字同意他们的孩子接受免疫，并应获知有关疫苗的知识，为什么用这些疫苗，和可能发生的副反应。应该鼓励父母报告有关疫苗接种的严重或异常反应，并至少依次向疾病控制中心、防止疫苗副反应报告中心（VAERS）和制造商报告。父母应记下每个孩子的接种情况。

成人的免疫接种在第 152 节讨论。推荐用于肺炎双球菌肺炎、脑膜炎双球菌肺炎、结核、流感、狂犬病、甲肝和其他感染的疫苗在本手册其他部分的特定疾病中讨论。

在美国，国家儿童疫苗伤害条例要求保健中心人员向美国卫生部和人口中心报告常规免疫后发生的特殊事件（如疫苗包装说明中曾提及的禁止接受的附加剂量事件，和可补偿的与疫苗有关的事件）VAERS 已制成表格并提供培训指导。

正常婴儿通常在生后至 2 周时开始接受常规免疫，开始是乙肝疫苗，6~8 周时，接种下一种疫苗，通常包括白喉、破伤风类毒素和全细胞结合百日咳疫苗（DTwP）或无细胞百日咳疫苗（DTaP），去活的脊髓灰质炎疫苗（IPV），三联口服脊髓灰质炎疫苗（OPV），以及 B 型流感嗜血杆菌的联合疫苗。

库存的疫苗应该深部肌肉注射，最好注射在大腿的中外侧（婴儿或初学走路的孩子）三角肌（学龄儿童或成人）。包装说明应注明推荐的剂量。不管时间间隔多久，各次接种之间时间的延迟不影响最后的免疫完成，也不需要重新开始。急性发热性疾病（体温 $>39^{\circ}\text{C}$ ）应推迟免疫接种，直到下一次随访或感染控制以后。轻症感染如感冒（即使有低热）不是免疫接种的禁忌证。某些疫苗是由细胞培养系统生产的，可能含有微量的细胞或用于细胞培养的营养物，例如蛋白相关抗体。然而在能吃含有外来抗原食物的接种者，应用这些疫苗还没有明显的副反应的报告（例如，对鸡蛋过敏的人能吃面包和饼干提示也能安全地接受疫苗）。

同时接种亚单位或去活的疫苗抗原和活的病毒疫苗有明显的优点，特别是对那些无法接受进一步免疫的儿童。已批准的联合疫苗包括 DTwP、DTaP、DTwP-Hib 联合疫苗，DTaP-Hib 联合疫苗，乙肝病毒-Hib 联合疫苗，三联 IPV，三联 OPV，和麻疹-腮腺炎-风疹疫苗。联合疫苗可同时接种，如 DTwP-Hib 联合疫苗或 DTaP-Hib 联合疫苗与 IPV 或 OPV，以及乙肝疫苗，可以在不同的部位，用各自的注射器接种不同的疫苗。

虽然由不同制造商生产的疫苗成分和配方不同，可能产生不同的副作用和免疫反应，但如果按照其许可证说明使用的话，一般效果相同。DTwP 和 DTaP 疫

病毒	年龄										
	出生	1月	2月	4月	6月	12月	15月	18月	4~6岁	11~12岁	14~16岁
乙肝 [§]	Hep B-1										
		Hep B-2				Hep B-3				Hep B [§]	
白喉、破伤风类毒素与百日咳 [¶]			DTaP or DTP	DTaP or DTP	DTaP or DTP		DTaP or DTP [¶]		DTaP or DTP		Td
B型流感嗜血杆菌 ^{**}			Hib	Hib	Hib		Hib				
脊髓灰质炎 ^{††}			Polio	Polio		Polio ^{††}			Polio		
麻疹-腮腺炎-风疹 ^{§§}						MMR			MMR	MMR ^{§§}	
水痘病毒 ^{¶¶}							Var			Var ^{¶¶}	

■ 接种疫苗的年龄范围

○ 如果需要对疫苗进行估计和接种

*本程序表表示目前获批准的儿童免疫常规接种的推荐年龄。各种疫苗列于常规接种的年龄之下。补充性的免疫可以在任何方便的时候进行。

†HbsAg阴性母亲所生的婴儿，应接种2.5 µg Merck 疫苗 (R, ECOMBIVAX HB[®]) 或 10 µg SmithKline Beecham (SB) 疫苗 (Engerix-B[®])。第二次接种应在第一次接种以后至少1个月。第三次接种应距第二次接种2个月以后，而且是在6月龄以后。HbsAg阳性母亲所生的婴儿应在生后12小时内给予0.5ml乙肝免疫球蛋白(HBIG)，同时在另一部位接种5µg Merck疫苗(Recombivax HB[®])或10µg SB疫苗(Engerix-B[®])。第二次接种建议在1~2月龄时，第三次接种在6月龄时。母亲HbsAg状况不明，其所生的婴儿应在生后12小时内接种5 µg Merck疫苗(Recombivax HB[®]) 或 10 µg SB疫苗(Engerix-B[®])，第二次接种建议在1月龄时，第三次接种在6月龄。同时在分娩时留取母亲的血样检测HbsAg状况。如果是阳性，应尽可能早地给予婴儿HBIG(不要迟于生后1周)，以后的疫苗剂量和接种时间应根据母亲HbsAg的状况来决定。

§在婴儿期没有接种乙肝疫苗的儿童或青少年可在任何一次就诊时开始连续接种。在11~12岁常规健康检查期间，对那些在婴儿期末接种三次乙肝疫苗的儿童应开始或完成这一系列的接种，对未接种的青少年在任何可能的时间就应开始接种，第二次至少距第一次接种1个月，第三次接种应至少距第一次4个月并距第二次2个月。

¶白喉、破伤风类毒素和无细胞百日咳疫苗(DTaP)是这一类疫苗中比较好的，可以用于包括已接种过一次或几次全细胞白喉、破伤风类毒素和百日咳疫苗(DTP)的孩子完成系列免疫。全细胞DTP可用于替代DTaP。如果距第三次接种已有6个月，而在15~18月龄间孩子可能不来随访，第四次接种(DTP或DTaP)可以在12月龄前完成。如果最后一次接种DTP、DTaP或儿童吸附型破伤风、白喉类毒素(DT)已有5年，建议在11~12岁时接种成人吸附型破伤风、白喉类毒素(Td)，随后建议每10年常规强化Td。

**三种B型流感嗜血杆菌(Hib)的联合疫苗已被批准用于婴儿，如果B型嗜血联合疫苗(与脑膜炎双球菌蛋白结合)(PRP-OMP) [PedvaxHIB[®] (Merck)] 在2月龄和4月龄时已接种，那么6月龄时不再要求接种。

††目前有两种脊髓灰质炎疫苗已被批准并在美国广泛应用：灭活的脊髓灰质炎疫苗(IPV)和口服脊髓灰质炎疫苗(OPV)。ACIP, AAP, AAFP都接受以下的程序表。父母和接种者可任选以下选项之一：(1)两次IPV随后两次OPV；(2)4次IPV；或(3)4次OPV。ACIP推荐在2月龄和4月龄时2次IPV，随后在12~18月龄时1次OPV，4~6岁再次OPV；对于免疫缺陷者以及他们的家庭接触者只推荐使用IPV。

§§第二次接种麻疹-腮腺炎-风疹疫苗(MMR)常规建议在4~6岁。但如果距第一次接种至少已有1个月，而且二次接种都是在12月龄后开始的，可以在任何一次就诊时接种。那些以前已接种过两次应在11~12岁常规健康检查前完成免疫程序。

¶¶易感儿童可在1周岁后任何一次就诊时接种水痘疫苗，那些缺乏可靠的水痘病史的儿童应在11~12岁健康检查时接种。13岁以上的易感儿童接种两次，两次至少间隔1个月。

图 256-5 儿童免疫推荐程序——美国，1998年1~12月*

苗,不同的Hib联合疫苗,不同的乙肝疫苗的相互替代已得到有限的研究。然而,在完成一个完整的免疫程序后,来源于不同制造商的系列剂量的疫苗可产生保护性的抗体反应。

特殊免疫

白喉-破伤风-百日咳 白喉(D)和破伤风(T)疫苗是分别从白喉棒状杆菌和破伤风芽孢菌类毒素制备的。全细胞百日咳疫苗是由用甲醛处理的百日咳杆菌细胞壁碎片组成,并与D、T结合(DTwP)。无细胞百日咳疫苗由半纯化或纯化的百日咳杆菌成分组成(如百日咳毒素、丝状血细胞凝集素、凝集素、pertactin,一种69kd的蛋白质)与D、T结合(DTaP)。在美国已批准DTaP用于2、4、6月龄的初次基础免疫,和15~20月龄、4~6岁(第4、第5次)的强化免疫。

所有儿童从6~8周起应接受DTwP或DTaP的主动免疫,除非有禁忌证(如严重疾病或对疫苗成分的高度过敏)。DTaP疫苗由于较少引起发热和局部反应,因而更受欢迎。

接种后出现副反应通常禁止再次接种百日咳疫苗。这些副反应包括,7天内发生脑病;3天内出现惊厥,伴有发热或无发热;连续、严重、无法安慰的尖叫、哭泣持续3小时以上;在48小时内出现的虚脱或休克状态;48小时内出现无法解释的高温 $\geq 40.5^{\circ}\text{C}$;以及即刻出现的对疫苗的严重的或过敏反应。除了脑炎,已知所有这些反应都是DTaP发生的频率少于DTwP。

DTaP或DTwP在最初三次基础免疫后,随后在15~20月龄、4~6岁要加强免疫。以后每十年常规强化破伤风疫苗(指所有儿童和成人)以维持预防作用。目前正在对青少年和成人应用DTaP进行评估,强化时,用成人吸附型的破伤风、白喉类毒素吸收更好。由于可能发生类毒素的不良反应。不提倡更频繁地强化免疫。在基础免疫后的间隔期,单次的强化就可使免疫重建。然而如破伤风类毒素注射后间隔大于10年以上,强化后抗体上升的速度可能稍慢。

B型流感嗜血杆菌疫苗 疫苗由纯化的B型流感嗜血杆菌(Hib)荚膜-磷酸多核糖(PRP)与一种蛋白载体结合,对预防儿童Hib有效。所有使用的PRP都是多聚糖,但有四种不同的蛋白载体产生四种不同的Hib结合蛋白:白喉类毒素(PRP-D),奈瑟氏脑膜炎双球菌外膜蛋白(PRP-OMP),破伤风类毒素(PRP-T),和白喉变异载体蛋白CRM₁₉₇(HbOC)。婴儿初次免疫的时间随产品的不同而不同:PRP-OMP是在2月龄和4月龄时2次基础免疫,12月时强化;HbOC和PRP-T是在2、4、6月龄时3次基础免疫,15月龄时强化。PRP-D不推荐用于15月龄以下的儿童。

脊髓灰质炎(参见第265节病毒感染中的脊髓灰质炎) 1、2、3型三种减毒脊髓灰质炎混合组成的三联口服脊髓灰质炎疫苗(OPV)经最短间隔4周并连续3次的基础免疫后,95%的接受者产生免疫力。OPV感染胃肠道是建立免疫

的先决条件。由于亚临床或外源性肠道病毒的感染会干扰这一过程，推荐在间隔期用几种不同剂量的脊髓灰质炎疫苗。已知的三联 OPV 的副作用只有脊髓灰质炎疫苗引起的麻痹，发生率是 0.06/100 万。由于存在这种危险性，在美国现在推荐用 OPV 后，联合应用去活的脊髓灰质炎疫苗（IPV）的免疫程序，但 4 次 OPV 仍是选项之一。对免疫缺陷的病人，包括 HIV 感染婴儿，推荐单独使用 IPV，免疫功能正常的儿童也可只选用 IPV。

麻疹（参见第 265 节病毒感染中的麻疹）麻疹疫苗是一种活的减毒的麻疹病毒。在 12~15 月龄时接种，有 95% 的儿童可产生抗体。抗体滴度与保护作用有关，并且可能终身有效。由于疫苗病毒的复制可能被先前存在的母体抗体所抑制，婴儿的预防接种最好推迟至被动获得的母体的抗体消失以后。对母体抗体衰退，可以产生有效免疫的时间还有争议。目前推荐的接种次数是 2 次，一次在 12~15 月龄；另一次在 4~6 岁，进行强化免疫或对无初次反应的接种者诱导免疫。然而在疾病流行区，≥6 月龄的儿童就应接种并在 15 个月后再接种。约有 15% 的接种者有轻微的、非传染性的感染。症状出现在接种后 7~11 天，可导致发热、颊粘膜斑和麻疹样皮疹。

亚急性硬化性全脑炎（SSPE）是与外源变异的麻疹病毒有关的中枢神经系统慢病毒感染（参见第 265 节病毒感染中亚急性硬化性全脑炎）每 100 万例自然麻疹感染病人中有 6~22 例 SSPE。已有报告 SSPE 病人没有自然麻疹感染史，但有接种活的减毒的麻疹病毒的病史。麻疹病毒的接种是否与 SSPE 的发展有关还不知道，但事实上，SSPE 在接种疫苗的时期后几乎消失。

风疹（参见第 260 节新生儿感染中先天性风疹和第 265 节病毒感染中的风疹）接种这种活的、减毒的疫苗后，95% 产生抗体，而且这种免疫力是终身的。推荐风疹疫苗和麻疹、腮腺炎疫苗联合应用。关节疼痛，特别是四肢小关节的疼痛是最常见的副作用，通常发生在免疫接种后 2~8 周，约有 <1% 的婴儿发生。偶尔出现红疹、淋巴结病，或二者同时出现。由于理论上对胎儿发育有危险，活的风疹病毒疫苗不能用于孕妇。然而，有报道指出风疹疫苗对胎儿毫无危险，因此在孕期不注意使用疫苗后不需要治疗性流产。

腮腺炎（参见第 265 节病毒感染中腮腺炎）活的腮腺炎疫苗在接种者中有 95% 产生抗体。免疫力可能是终生的。偶尔有腮腺炎疫苗副作用的报道，包括脑炎（在美国还没有报道，是和日本腮腺炎病毒株有关），惊厥、神经性耳聋、腮腺炎、紫癜、红疹和瘙痒症。

乙型肝炎 在美国现在可用的乙肝疫苗是由重组 DNA 技术制成的。每毫升含 10~40 μg 乙肝表面抗原蛋白（HBsAg）吸附于氢氧化铝。虽然在两种被批准的重组疫苗中 HBsAg 的含量不同，但当用于婴儿、儿童、青少年、成人时，二者的血清转化速度是相等的。为诱导最佳的抗体反应要求进行连续三次基础免疫。疫苗应注射在婴儿大腿的前外侧，儿童、青少年、成人的三角肌，注射在臀

部或经过真皮可导致在免疫原性的降低,表现为血清转化率和血清滴度的降低。

该疫苗被推荐在婴儿中广泛应用。要求在新生儿期或出生后2月龄内接受连续三次基础免疫中的初次免疫,1~2个月后接受第二次免疫,6~18月龄时接受第三次免疫。乙肝疫苗用变化交替的免疫间隔时间能产生很高的免疫效应。如果后二次免疫间隔的时间更长,可获得更高的抗体滴度。是否需要强化还需要更多的数据。接种前的易感性试验不需要常规进行,常规接种后的免疫试验也不是必需的。成人的乙肝疫苗接种在第152节讨论。

水痘 这是一种活的减毒的病毒疫苗。1周岁以上的易感儿童可在任何一次健康检查时接种水痘疫苗。对那些11~12岁,无水痘病史的儿童也应接种。13岁以上的易感儿童应接受至少间隔1个月的二次接种。小年龄的儿童只要单次剂量就可产生免疫原性和预期的功效。副作用很轻微,在接种后1个月以内,7%的儿童或8%的易感的青少年会出现轻微的,与接种有关的斑丘疹和水痘样红疹。20%~25%的儿童有暂时的注射局部的疼痛、硬结、发红。从水痘疫苗的接种者将其传染给易感者的危险性已被证实,但仅有<1%的接种者,并且只在出现红疹时才有传染性。水痘疫苗可以和麻疹-腮腺炎-风疹疫苗同时接种,但需要使用不同的注射器和选择不同的注射部位。如果不是同时接种,水痘疫苗和麻疹-腮腺炎-风疹疫苗的接种时间应间隔至少1个月。疫苗接种者免疫力的衰退还没有证实,但评价疫苗保护作用仍与此相关。

特殊情况

对没有根据图256-5所列的时间表进行预防接种的儿童,美国儿科学会已推荐取代的程序见表256-7。<7岁的儿童,使用DTwP或DTaP在4~8周的间隔期间,连续三次接种作为基础免疫。≥7岁的儿童用Td更好。在这年龄不推荐使用DTaP,但可用于特殊情况(如在幼托中心、医院、贫民区等人口密集处有暴发时)。如果没有禁忌证存在,活的、减毒的麻疹-腮腺炎-风疹疫苗可用于任何年龄的儿童。同样,IPV和OPV可用于大年龄儿童或青少年。

由于出生时抗体可通过胎盘转移,同时新生儿对抗原刺激可产生免疫球蛋白,不管出生时胎龄的大小,早产儿的免疫接种可从6~8周时开始。如婴儿还在医院不应该接种IPV,因为有传播活的脊髓灰质炎病毒给其他婴儿的危险。

对病情不稳定或患进行性神经疾病的儿童应在病情稳定至少1年后才能接种,因为免疫接种有刺激大脑的危险性。对于患静止性神经疾病的儿童不需要推迟或停止常规的免疫接种。

已知或怀疑儿童有免疫缺陷时不应接种活的病毒疫苗,因为这可继发严重的致命的感染。接受免疫抑制剂(皮质类固醇、抗代谢药、烷基化合物、放疗)治疗的儿童对主动免疫可产生异常的反应。因此对于短期接受免疫抑制剂治疗的病人,可延迟至治疗终止后进行预防接种;对接受长期治疗的儿童不能接种活的疫

表 265-7 推荐用于生后第一年未按时接种儿童的免疫程序表*

推荐的时间/年龄	疫苗 ⁺⁺	说 明
7 岁以下		
首次就诊	DTaP (或 DTP), Hib, HBV, MMR, OPV [§]	如果有指征, 首次就诊时应作结核菌素试验, 如果是 5 岁以上的儿童, 大多不需要接种 Hib
间隔首次就诊		
1 个月	DTaP (或 DTP), HBV, Var	如果有必要增强脊髓灰质炎免疫力, 应接种第 2 次 OPV, 例如对进入脊髓灰质炎流行区的旅行者
2 个月	DTaP (或 DTP), Hib OPV [§]	只有在 15 月龄前接种第一次 Hib 疫苗的儿童才需要接种第二次
≥8 个月	DTaP (或 DTP), Hib OPV [§]	如果 OPV 和 HBV 以前已接种 3 次, 不需要再接种
4~6 岁 (入学前)	DTaP (或 DTP), OPV [§] , MMR	如 4 岁时 DTP 已接种 4 次, OPV 已接种 3 次, 不必再接种
7~12 岁		
首次就诊	HBV, MMR, Td, OPV [§]	
间隔首次就诊 2 个月	HBV, MMR , Var , Td, OPV [§]	如果需要增强脊髓灰质炎免疫力, 首次就诊 1 个月后又应接种 OPV
8~14 个月	HBV [‡] , Td, OPV [§]	如果 OPV 已接种 3 次, 不再接种
11~12 岁	见图 256-5	

* 本表不包括全部所有的包装说明。因此在使用时应参考制造商的包装说明, 包括储存、管理、剂量用法等说明。不同制造商的制备方法是不同的, 同一制造商的包装说明每次也会有所改变, 医生应该注意正在使用包装上的说明。

⁺ 如果所需的疫苗不能同时接种, 最先接种的应该是能对儿童最易感疾病产生保护作用的疫苗。在美国, 2 岁以下的儿童对麻疹和 B 型流感嗜血杆菌最为易感; 7 岁以上的儿童对麻疹、腮腺炎和风疹最易感。13 岁以前应该保证乙肝和水痘的免疫。

[‡] 如果病人不能返回接受进一步的免疫, DTaP、HBV、Hib、MMR 和 Var 可以同时在不同的部位接种。

[§] 灭活的脊髓灰质炎 IPV 也可以接受, 然而如果婴儿或儿童开始接种的时间较迟 (如 6 月龄后), OPV 的接种次数少并能更好的增强免疫。

^{||} 水痘疫苗可以在易感儿童 12 月龄后的任何年龄接种, 未接种并缺乏可靠的水痘感染病史的儿童应在 13 岁前接种。

^{||} MMR 二次接种的最短间隔期是 3 个月。

[‡] HBV 可以在 0、2、4 月龄时更早地接种。

DTaP = 白喉、破伤风类毒素与无细胞百日咳疫苗结合; DTP = 白喉、破伤风和百日咳疫苗; Hib = B 型流感嗜血杆菌; HBV = 乙肝疫苗; MMR = 麻疹-腮腺炎-风疹疫苗; OPV = 口服脊髓灰质炎疫苗; Var = 水痘疫苗; Td = 成人吸附型破伤风、白喉类毒素

苗, 但可接种去活的疫苗如 DTaP、DTwP。停止治疗 ≥ 3 个月, 应给予附加剂量的去活疫苗, 然后开始活疫苗的接种。无脾的儿童对所有的细菌感染的危险性增加, 常见的有肺炎链球菌、奈瑟脑膜炎、B 型流感嗜血杆菌。这些儿童在出生早期接种肺炎球菌和 B 型流感嗜血杆菌联合疫苗能取得预期效果。经过骨髓移植

的儿童被认为是未经免疫接种的,应根据表 256-7 的时间表再次接种。

对有艾滋病症状的儿童通常不应该用活的病毒或细菌的疫苗(如麻疹-腮腺炎-风疹, OPV、BGC)。通常推荐用去活的疫苗(如 DTP、IPV 和 Hib 联合疫苗)。然而,如果没有严重的免疫抑制,可接种麻疹-腮腺炎-风疹疫苗。有艾滋病症状的儿童在受到外源病毒的感染后会发生严重的、致命的麻疹,却很少报道有麻疹-腮腺炎-风疹疫苗的并发症,所以推荐用这种疫苗进行接种。对血清检测 HIV 感染阳性,但没有临床症状的儿童,除了用 IPV 替代 OPV 外,应按推荐的常规免疫程序接种。

对最近接受全血、血浆或免疫球蛋白的儿童,应延迟 3 个月接种活的、减毒的病毒疫苗,因为这些制品会抑制预期的抗体反应。

被动免疫

如不能进行主动免疫,或在接触感染前还未接种,被动免疫可以提供暂时的保护。

人类免疫球蛋白(IG)是从正常健康志愿者血浆中取得的富含抗体的成分。主要成分是 IgG,还有微量的 IgA、IgM 以及其他一些血清蛋白。免疫球蛋白是浓缩的抗体溶液,极少含有可传播的病毒(如乙型、丙型肝炎, HIV),如果储存于 4℃ 可稳定数月。由于达到最大的血清抗体水平要在注射免疫球蛋白 48 小时后,因此在接触感染源后应尽可能早地注射免疫球蛋白。循环中的免疫球蛋白的半衰期约为 3 周。

免疫球蛋白可用于预防甲肝、麻疹、免疫球蛋白缺乏、水痘(不能用水痘-带状疱疹免疫球蛋白的免疫缺陷病人),以及在妊娠前 3 个月接触风疹。

免疫球蛋白的缺点不仅仅是只产生暂时的保护作用,同时不同制剂之间对特异因子抗体的数量相差可达到 10 倍,注射时很痛,如注射不当使免疫球蛋白积聚激活补体,还可造成过敏性反应。

高效免疫球蛋白,是从对某一病原菌或抗原具有高滴度抗体的人血浆中制备而来的。来源于人工超免疫的志愿者或自然感染后处于康复期的病人。超免疫球蛋白可用于乙肝、狂犬病、破伤风和水痘-带状疱疹。注射很痛,并可能发生过敏反应。

静脉注射免疫球蛋白(IVIG),用于大剂量、重复提供免疫球蛋白。IVIG 可选择性应用于治疗和预防严重的细菌和病毒感染,如早产儿和极低出生体重儿的败血症、细菌性脑膜炎、川崎病和儿童艾滋病。其他适应证还在研究中。呼吸道合胞病毒的 IVIG 可用于预防 <24 月龄有气管肺发育不良或早产(<35 孕周)儿童的呼吸道合胞病毒感染。palivizumab,一种单克隆抗体,有同样的应用指针。所有 IVIG 注射都不疼痛(一旦静脉通道建立)。副作用也不常见,但有发热、寒战、头痛、虚弱、恶心、呕吐、过敏、超敏反应、心血管症状等的报道。

婴 儿 营 养

在美国，营养缺乏很少见，除非有影响摄入、吸收、代谢的疾病存在。因此，有关营养的建议常没有数据资料。由于胃的识别力不强，几乎所有的饮食都能满足婴儿，但为了获得最佳的生长发育固定一种食物配方也是无必要的。

对婴儿，喝和吃是一种强烈的体验，是他们社会活动的主要组成部分，也是他们发育过程的组成部分。因此，喂养活动不仅提供了良好的情绪和心理，同时也提供了满足吸吮和营养二者需要的机会。由于不能满足这种需要而引起的问题在下文常见的喂养和胃肠道问题中讨论。

正常新生儿出生时就有主动的觅食和吸吮反射，并在出生后就能即刻进食。一般来说，喂养不应延迟到出生 4 小时后。吐唾沫和粘液回流在生后第一天是常见的，但会自然消失。如果持续有过量的粘液，可用 5 号或 8 号的喂饲管抽空胃，并用 5% 的 D/W 灌洗直到粘液清除。这种处理方法可解决大部分的粘液问题，不需要改变喂养。如果粘液持续存在，需要彻底检查胃肠道的上端和呼吸道。

营养需要

儿童对每日营养的需求与成人相比有明显的不同（见表 1-3、1-4 和 256-8）。

表 256-8 正常情况下不同年龄儿童平均液体需求范围

年 龄	平均体重 (kg)	24 小时总液量 (ml)	24 小时液体量/kg 体重 (ml)
3 天	3.0	250~300	80~100
10 天	3.2	400~500	125~150
3 月	5.4	750~850	140~160
6 月	7.3	950~1100	130~155
9 月	8.6	1100~1250	125~145
1 岁	9.5	1150~1300	120~135
2 岁	11.8	1350~1500	115~125
4 岁	16.2	1600~1800	100~110
6 岁	20.0	1800~2000	90~100
10 岁	28.7	2000~2500	70~85
14 岁	45.0	2200~2700	50~60
18 岁	54.0	2200~2700	40~5

生后第一年生长速度迅速下降，然后仍逐渐降低直到青春期生长迸发前。女孩身高增长的高峰期在 12.1 ± 0.9 岁时达到，男孩则在 14.1 ± 0.9 岁。蛋白质和

能量的相对需要量(克或千卡/每公斤体重)从婴儿后期逐渐降低一直持续到青春期(表 256-9)。相反,由于体重的增加,绝对需要量是随年龄而增加的。食物和营养委员会规定:蛋白质供给量,1岁时为每天 1.2g/kg,18 岁时下降到每天 0.9g/kg。平均能量的需求,1岁时为 100kcal/kg,青春后期下降到 40kcal/kg。维生素的需要量取决于热卡、蛋白质、脂肪、碳水化合物和氨基酸的摄入量。

表 256-9 不同年龄儿童热能的需要量*

年 龄	需 要 量	
	kcal/lb·d	kcal/kg·d
<6 月	50~55	110~120
1 岁	45	95~100
15 岁	20	44

* 蛋白质和热能如果由母乳供给,由于消化、吸收完全,3~9 月龄间的需要量可能低一些。

母乳喂养

(见下文哺乳母亲的药物)

人乳是所有哺乳类奶中乳糖含量最高的,提供了一种与新生儿酶相协调的易被利用的能量来源。母乳中含有大量的维生素 E,有助于延长红细胞的寿命从而预防贫血,它也是一种重要的抗氧化剂。人乳中钙:磷的比例是 2:1(牛乳中这一比例几乎相反),可预防钙缺乏性手足抽搐。母乳能很好地改变粪便的 pH 值和小肠的菌群,这样可预防细菌性腹泻。母乳(尤其是初乳)还将母体的抗体转移给婴儿。事实上,母乳喂养的婴儿,所有感染性疾病的发病率均低于人工喂养的婴儿。一些健康倡导者的目标是:出院时,75%的妇女母乳喂养;婴儿 6 个月时,至少有 50%的妇女仍然母乳喂养。

如果母亲的饮食适当,对母乳喂养的婴儿不再需要饮食补充,只有在光照缺少的地区,那里的婴儿,尤其是深肤色的,每天需要 400u 的维生素 D,特别是在冬天。美国儿科学会不再推荐补充氟,除非是供水中缺氟的地区。

即便母亲的饮食并不完善,几乎所有的母亲都能提供优质的奶。不管母亲的饮食如何,人乳中都含有 ω -3 脂肪酸、胆固醇、牛磺酸,对脑的发育非常重要。母亲的饮食应保持平衡,应避免可能引起肠绞痛的食物,如大蒜、洋葱、豆类、卷心菜、巧克力和大量的外来的或季节性的水果(瓜、大黄、桃子),除非跟踪显示婴儿对此能耐受。母亲疲劳和情绪紧张比其他任何因素都更容易引起奶量减少,以至不能满足婴儿需要。

在哺乳期,母亲为母乳喂养所特别需要的饮食包括额外需要的 600kcal 热能,其中含 20g 蛋白质,还必须增加 400mg 额外的钙(饮食提供是最好的来源)。如

果对奶制品不能耐受，应增加坚果和绿色蔬菜，或补充葡萄糖酸钙胶囊。在一个平衡的膳食中（含有维生素 C 和含 B₆、B₁₂ 的动物蛋白质），不再需要补充维生素。在美国，饮食中 B₆ 普遍较低，而素食中可能 B₁₂ 不足。可以每天补充维生素，如在产前补充维生素，但通常是不需要的。

医生会在产前与母亲讨论母乳喂养，介绍母乳喂养对婴儿的许多优点（营养和心理上的好处，以及预防感染、过敏和其他慢性疾病）。而对母亲的好处包括减少怀孕，更快地恢复到分娩前的状况，减少肥胖、骨质疏松症、乳腺癌的危险性。

在分娩前就应让母亲熟悉哺乳的技术。医生应该与母亲讨论哺乳的生理。让母亲与已成功哺乳的妇女交谈并观察哺乳过程是很有帮助的。在分娩前准备奶嘴是没有必要的，不提倡在分娩前人工挤奶，这样可能导致乳腺炎或早产。由乳晕腺分泌的润滑剂能保护乳晕和乳头，不应用毛巾擦净这种润滑剂。

分娩时，如果母亲只用了少量药物，正常分娩，而且新生儿灵敏、活跃，可以在几分钟后马上进行母乳喂养直到新生儿满足为止。新生儿会得到少量的初乳，这是一种在出生前及出生后几天内由乳房分泌的高能量、高蛋白质、淡黄色的液体。初乳中含有抗体、淋巴细胞、巨噬细胞以及其他营养物，有抗感染的保护作用。初乳也刺激胎粪的排出。

新生儿不管是否放在产房内护理，在生后 4 小时内就可以由母亲护理。母亲可以采取一种舒适放松的体位，如平躺或转向一侧以便于哺乳。新生儿应面对母亲，腹部对腹部。母亲可以将大拇指和食指放在乳房上部，另三个手指放在乳头下部，确保乳头进入婴儿嘴中，并使痛苦最小。用乳头刺激婴儿下唇中部，这样婴儿就产生觅食反射并张开嘴咬住乳头和乳晕。新生儿的舌头压紧奶头并抵住上腭。在将新生儿从乳房上移开时应先使吸吮停止。喂养应两侧交替进行。开始时，至少要 2 分钟才会产生射乳反射（图 256-6）。最初应避免过多地吸吮。乳头疼痛通常是由于位置不佳引起，而且预防比治疗更容易。当然，乳汁的分泌有赖于适宜的吸吮时间。哺乳时间应逐渐延长直到出奶顺畅。从乳汁开始分泌到富含脂肪的乳汁流出的时间至少需 10 分钟。应持续喂哺直到婴儿打饱嗝为止。如果婴儿还没吃饱，可以再次喂哺。初产的孕妇，在 72~96 小时内可以完成哺乳，经产妇的时间短一些。如果母亲疲倦，在医院内的第一或第二个晚上，清晨 2 点可以喂水代替直到乳汁分泌完全。但在最初的几天，哺乳的间隔时间不能大于 6 小时。应按需哺乳而不是按时哺乳，每次哺乳的持续时间也应按婴儿的需要。对大多数妇女，每天至少需要 90 分钟的吸吮时间才能生产足够的乳汁。

新生儿在 48 小时内出院，必须在 7 天内得到医生的检查和评估，尤其是母乳喂养的新生儿，其中特别是初产妇的新生儿。虽然婴儿在两次哺乳期间能长时间睡眠是喂养充足的表现，但这也可能与喂哺不当或饥饿有关。一个正常的婴儿每天会尿湿 6~8 块尿布或更多，每天至少需要排便三次，哭声有力，皮肤充盈

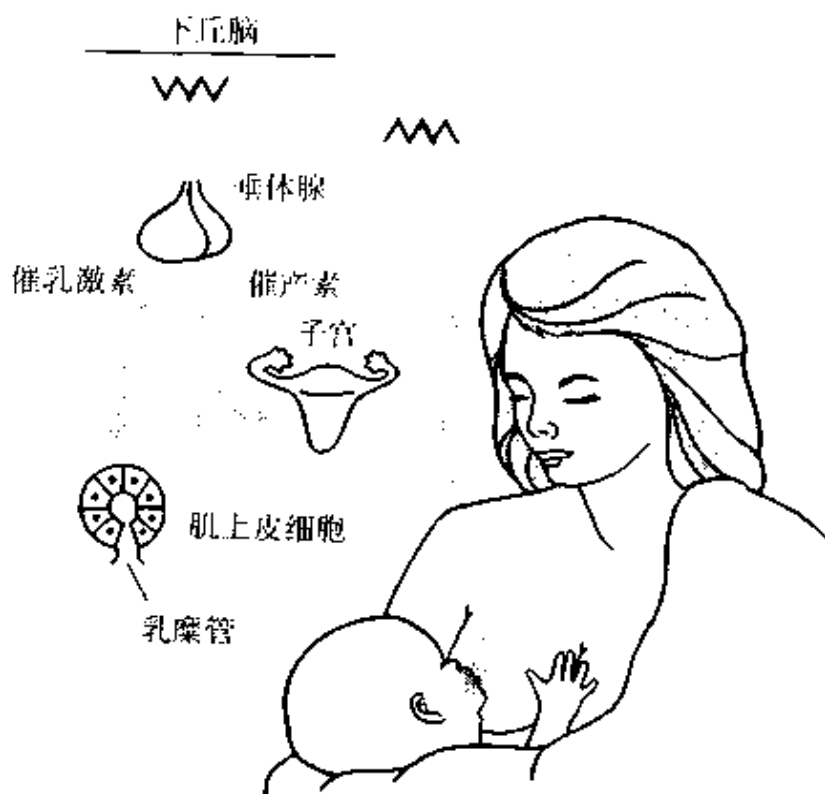


图 256-6 射乳反射图解。当婴儿吸吮乳房、乳头和乳晕的机械感受器受到刺激，沿着神经通路将刺激传送到下丘脑，刺激垂体后叶分泌催产素。催产素由血流携带到达乳房和子宫。催产素刺激乳房肌上皮细胞收缩并从腺泡中射出乳汁。催乳激素是受吸吮刺激后由垂体前叶分泌的，它负责腺泡中乳汁的生成。疼痛、焦虑等紧张因素抑制射乳反射。婴儿的注视和哭声能刺激催产素的分泌但不刺激催乳激素的分泌

度好，吸吮反射强烈。体重的增长可证实喂养是适宜的。大约7天时，新生儿的体重应稳定不再下降，到10~14天应恢复至出生体重，最初几个月内体重的增长应该达到每天30g。4月龄时，体重应达到出生体重的二倍。

发生在哺乳早期并可延续24~48小时的乳房肿胀，可以通过早期频繁的喂哺而获得缓解。每天24小时佩带舒适的乳罩可减轻肿胀，应避免塑料衬垫。在热水淋浴时人工挤出乳汁会感觉舒适。为了让新生儿把肿胀的乳头含入嘴中，母亲可能在喂哺前不得不进行热敷或挤出乳汁。在喂哺时过度挤奶会使肿胀加剧，因此挤奶只能是为了减轻疼痛。奶头疼痛，应该如上文所述检查新生儿的体位。有时新生儿会呕进自己下唇并吸吮，这样会刺激乳头。母亲可以用拇指移出他的下唇。在两次喂哺间，母亲可以用电吹风低温吹奶头5分钟，让奶头中的奶干燥。喂哺后进行冷敷可减轻肿胀并且更舒服。

在家中，一种随意的时间程序可以让孩子在晚上睡的尽可能的长，这样比较好。婴儿一般不需要每2小时或在更短的时间内喂哺。然而，有些婴儿在一

天的某段时间内比较吵闹，需要更频繁地喂哺。母乳喂养的孩子不需要另外喂水。

AAP 推荐 6 个月内应完全母乳喂养，然后继续母乳喂养并添加固体食物直到 1 岁，或更大。

人工喂养

当一名婴儿需要人工喂养时，最先提供的应是儿科医生处方的强化婴儿配方奶。试验性的喂水或 5% 的 D/W 通常是不需要的，除非婴儿的吸吮和吞咽能力有问题，例如，有大量粘液回流的表现。如果这样喂哺没有回流，在以后的喂养中可以继续使用这种配方。人工喂养的婴儿应根据需要喂养，每 3~4 小时醒来喂哺一次。第一次喂哺的量约 15ml。在接下去的 48 小时内喂哺量逐渐增加到每次喂哺 60~75ml。

医院里用的是放在无菌的 120ml 瓶子中预先包装好的配方奶，每盎司 (30ml) 提供 20kcal，以及适宜于正常新生儿的维生素。足月新生儿在出生时可耐受每盎司 20kcal。应该指导母亲不要因为瓶子中有 120ml 的配方奶而让婴儿吃得过饱。而应该在生后的第一个星期内逐渐增加喂哺量，从 30~60ml 上升到 90~120ml，每天大约 6 次，这样在 1 周龄内大约提供 120kcal/kg。在喂哺间期应提供水分，特别在夏天或在热或干燥的环境中。如果婴儿的食欲超过计算的配方奶量，提供水分可以避免过度进食。新生儿在第一个 24 小时内应保持每 65ml/kg 的液体量，第二个 24 小时为 75ml/kg，在第三个 24 小时，上升到 100ml/kg。对那些估计低于这一数量的婴儿，应给予含 5% 葡萄糖的 0.25% 的氯化钠静脉点滴以补充不足。应该检查引起喂养不良的原因。

当婴儿出院时，已经适应奶瓶喂养，并且通常大约每 3~4 小时需要喂哺一次，每次 60~90ml。每天摄入的总量为每磅 (0.5kg) 婴儿体重 60~75ml。一种灵活的时间程序能满足大多数婴儿。如果需要更多，可以用水分补充，特别在温暖的季节。不能将奶瓶支撑在物体上喂哺，应该每次都半抱起婴儿喂哺。这样做能保护耳咽管，并且在喂哺时有眼与眼的接触和交流。

商业化的婴儿配方奶有粉状、浓缩液和已稀释好的液体。这些都比全牛奶好。AAP 要求在生后的第一年内不能用全牛奶。预先准备的标准的每盎司 20kcal 的配方奶的配制是：1 匙奶粉加 60ml 水，30ml 浓缩液加 30ml 水，预先稀释的不再需要调整。特殊配方应由医生处方。每一种配方奶都应含有每天最低需要量的维生素和适宜的铁，780~960ml 配方奶中含 10~12mg 铁是一种平衡剂量。AAP 建议所有的人工喂养的婴儿都应该用含铁的配方奶。如果人工喂养的婴儿没有得到含铁的专门的配方奶，则需要补充铁剂，例如硫酸亚铁滴剂 15mg/d，以达到平衡。这是因为非母乳喂养的婴儿在 4 个半月时开始消耗新生儿期储存的铁。特殊的低致敏和无碳水化合物化合物的配方奶是经预先消化的配方奶，含有甘油三酯、氨

基酸、单糖。这些配方奶有不同的维生素含量和配制计算。如果需要一种非专利的配方，最可靠，最容易准备和最灵活的配方是：390ml 蒸发奶，1~3 大汤匙糖（为增加热量），加 570ml 水。根据加入糖的量的不同，每盎司提供 20~21kcal。每个婴儿每天应摄入 110~120kcal/kg 和每天 130~160ml/kg。虽然 AAP 没有推荐，婴儿在生后第一年以及寒冷地区的第二个冬季，不管用蒸发奶、脱脂奶或全脂牛奶，都应每天补充维生素 A、C、D。配制配方奶应该用氟化水，如果没有氟化水或预先稀释的配方奶不含氟，可给予氟化物滴剂（每天口服 0.25mg）。

开始喂固体食物和断奶

开始喂固体食物的时间取决于婴儿的需要和意愿，但 6 个月以前的婴儿不需要固体食物。足月新生儿约 4 个月大时，其神经系统的发育已足以控制进食固体食物时舌和嘴的运动。如果将食物放在婴儿的舌上，那么更小的婴儿就能吞下，但拒绝吞咽也是常见的。有些父母努力哄骗婴儿吃下过多的固体食物，以便让婴儿能睡一整夜，但没有证据支持这种做法。有些孩子开始时反抗这种强迫喂食，随后发展成喂养问题。6 个月以下的婴儿不需要固体食物提供营养，尤其是母乳喂养的婴儿。

母乳喂养婴儿的断奶取决于母婴双方的需要。哺乳最少要 6 个月，直到添加固体食物，这已被大家公认。当需要断奶时，在几周或几个月内逐渐断奶是最容易的。当婴儿 7 个月时，每天母乳喂养中的 1 次可用一瓶或一杯果汁或配方奶代替。大约 10 个月时可完全断奶并用杯子喂食。有些婴儿继续每天吃奶 1~2 次直至 18~24 个月。有些婴儿喂奶的时间更长，但也应该有一餐固体食物并用杯子喝饮料。

许多婴儿在奶瓶喂养后再进食固体食物，这样可满足吸吮的需求并更快地满足饥饿感。固体食物应该用勺喂，并且单个地添加，以确定婴儿的耐受性。许多商业化的婴儿食品，尤其是甜品和汤混合物，含有高淀粉。淀粉不含维生素和矿物质却含有高热量、高纤维素，婴儿对此的消化能力很差。有些商业化的婴儿食品含有过高的钠量（>200mg/瓶）应避免（婴儿每天钠的需要量是 17.6mg/kg）。洁净的家庭食品是很适宜的。肉的添加应在高碳水化合物之前，但由于许多婴儿常拒绝肉食，添加时应小心谨慎。为避免食物过敏，1 岁以内的婴儿应避免喂食小麦、鸡蛋和巧克力。

常见的喂养和胃肠道问题

大多数常见的喂养和胃肠道问题并不严重，可以通过用少量的药物和改变配方奶的配制来加以解决。然而这些问题可能是父母最关心的，这提示需要在诊所

中仔细地检查婴儿以及评估父母与婴儿之间的相互关系。如果婴儿生长速度（身高和体重）在正常生长曲线上的位置是正常的，而父母的述说明显地与实际情况不符，那么他们的过分关心表明有过度焦虑或父母与孩子之间的关系有问题，需要进一步探究。

年长龄儿童的饮食问题在第 262 节的行为问题和第 275 节的肥胖中讨论。

回流

婴儿常常在喂奶时或喂奶后不久呕出少量奶（很少超过 5~10ml），常常是随着打嗝呕出。喂奶过快或咽下空气可能与此有关。改用较硬、孔较小的奶头，多拍婴儿的背促使婴儿打嗝可能有帮助。这一问题不需要进一步研究，改变奶的配方通常也无价值。过度的回流可能是由于喂养过度。

呕吐

呕吐可能是有严重疾病的信号。反复、喷射状并且量逐渐增加的呕吐提示有幽门狭窄或胃食管反流。十二指肠索带、十二指肠狭窄或肠扭转所引起的高位小肠梗阻，呕吐物中常混有胆汁。代谢性疾病（如肾上腺性腺综合征和半乳糖血症）也可表现为呕吐。伴有发热和/或嗜睡的呕吐可能提示有感染（如败血症或脑膜炎）。

喂养不足

喂养适当的婴儿通常在喂奶后变得安静，不久即入睡。喂养不足的婴儿常常无法安静，似乎在四处寻找觅食，喂后 1~2 小时仍不入睡，显出饥饿状。这种明显的喂养不足的表现不一定存在或不能被父母充分认识。4 个月以内的婴儿体重的增长每周少于 200~250g 是不足的，必须详细了解喂养史，回顾配方奶的成分和比例，确定是否是喂养不足或是有更严重的代谢性或全身性疾病。喂养不足也可能是由于父母照顾不周（如缺乏关心或忽视）引起。母乳喂养的婴儿如果体重增长不足，可以测量几次喂奶前后的体重以更准确地确定母乳摄入量。对母乳喂养的婴儿可以添加适当的配方奶和米粉。而配方奶喂养的婴儿可以改变配方的成分或增加配方奶的总量。应该指导父母怎样喂和多长时间喂他们的孩子。安排随访检查体重。

喂养过度

通过在正常生长曲线上连续记录婴儿体重的监测很容易发现体重增长过快。其他喂养过度的表现还有进食后哭吵和大量回流。由于肥胖问题可能开始于婴儿期的过度进食，所以尝试控制体重的增长是有价值的，尤其是父母双方都肥胖的

婴儿（这样的婴儿有80%的机率肥胖）。应回顾超重婴儿每天的摄食情况，鼓励父母减少喂养量。固体食物的添加一定要在适当的时间并且量要适度。

腹泻

正常婴儿可发生大便次数过多（4~6次/天）。除非有厌食、呕吐、体重减轻、体重不增或便血发生，一般没关系。母乳喂养的婴儿常排出带泡沫的大便，尤其是在添加固体食物之前。

突然发生的腹泻并伴随呕吐、血便、发热、厌食或倦怠可能是由感染引起的。一个持续几周或几个月的轻度的腹泻可能是由于几种情况引起的，包括麸质引起的肠病，囊性纤维化，糖吸收不良和胃肠道过敏。

麸质引起的肠病（乳糜泻），小麦的麸质碎片引起饮食中脂肪的吸收不良，导致营养不良、厌食和饱胀、大便带有恶臭（参见第30节乳糜泻）。通过去除饮食中所有的小麦和黑麦制品，从而消除麸质可纠正这些症状。大麦和燕麦偶尔也需要去除。

囊性纤维化腹泻，胰腺的功能不足导致胰蛋白酶和脂酶的缺乏，引起大便中蛋白质和脂肪的大量丢失，结果造成营养不良和生长迟缓。大便量多伴有恶臭。口服胰提取物可减轻这一问题（参见第267节）。

糖吸收不良的腹泻，小肠粘膜酶，如乳糖酶能将乳糖分解成半乳糖和葡萄糖，可能先天缺失或胃肠道感染后的暂时不足（参见第30节碳水化合物耐受不良）。从饮食中去除乳糖（或其他碳水化合物）或用无乳糖的配方奶替代后症状改善，则有力地支持本病的诊断。

胃肠道过敏腹泻，牛奶蛋白可引起腹泻，常伴有呕吐和便血。但也应该怀疑对摄入食物中的碳水化合物不耐受。用大豆配方的代用品后症状常迅速减轻。但牛奶可使症状再现。对牛奶不耐受的婴儿常对大豆也不耐受。所以需要一种不以碳水化合物为基础的要素配方奶（如Nutramigen, Pregestemil, Portagen）。在1周岁时症状常会自行改善。

便秘

婴儿大便频率的变化很大，因此很难确定便秘。同一个婴儿通常每天大便4次，而在某些时候却两天一次。大多数的婴儿排出硬、粗的大便时只略有不适，而有些排软便时就哭闹。2~3个月以下的婴儿通常有轻度的肛门狭窄，这引起排便困难和大便变细。轻柔的肛门指检很容易发现肛门有条带状的紧缩环。1~2次的肛门扩张可减轻症状。

持续的便秘，尤其是在1月龄前开始的便秘可能是先天性巨结肠的症状（参见第261节胃肠道缺陷中远端小肠和大肠梗阻）。

肛裂可能由排粗大的粪便引起。排便时肛门裂口处疼痛，偶尔排出少量鲜红色血液。用肛门镜、耳道镜或用大号的扩张器检查肛管可确定裂口。大多数婴儿的肛裂不需要治疗就能很快愈合，但还是可以用一些温和的粪便软化剂，例如硫代丁二酸二辛钠 10~40mg/d，分 1~4 次，连续用 7~10 天。局部应用皮质类固醇霜还没有明确的价值。

绞痛

绞痛是婴儿早期的一种综合征。以阵发性哭闹、明显的腹痛和烦躁不安为特征。

绞痛一词是描述性的，提示这是有肠道引起的，但婴儿绞痛的特异机制还不清楚（参见第 32 节气体）。

绞痛可以发生在出院回家后不久，但一般在几周后才开始，并且持续至 3~4 月龄。典型绞痛发作的婴儿似乎过度饥饿，几乎任何可得到的物品都用力吸吮，但进食和体重的增加都很正常。然而，由于发作性的哭吵可使温馨的家庭变得混乱和紧张。绞痛常发生在白天或夜间某一预定的时间，但有少数婴儿几乎不停地哭闹。过度的哭吵引起吞气症，结果导致胃肠胀气和腹胀。这种哭闹也可能是倔强和缺乏耐性个性的早期表现。

在诊断绞痛之前，应通过体格检查、血细胞记数、尿液检查和其他必需的检查排除可确定的病理因素。婴儿饥饿也可能不停哭吵，但有体重增长不足的表现。被过度照顾的婴儿可能因睡眠不足而哭吵。疾病如发热、感冒或耳部感染也可能引起烦躁不安。通过询问可以发现，有时哭吵并不是父母所主要关心的问题，而只是以此就诊，从而向医生提出其他的问题，如为以前孩子的夭折而忧虑，或担心不能照顾好一个新的婴儿等。

孩子哭吵并不是父母的过错，应该让父母消除这种疑虑。短时间哭闹的婴儿可以抱起，轻摇或轻拍来安抚。有强烈吸吮要求的婴儿，在喂食后不久就哭闹，可能是需要更多的吸吮，如果一瓶奶的喂哺时间小于 20 分钟，应该试用更小孔的奶嘴，吸吮橡皮奶嘴也可以使婴儿安静。对特别好动，不肯安静的婴儿，用一条小被单紧紧裹住，可以使之安静。试用牛奶替代品的配方奶，确定是否有牛奶不耐受存在。应该让父母确信，哭吵的孩子基本上是健康的，这种行为在几星期后会停止。在个别情况下，谨慎地使用镇静剂如苯巴比妥（溶剂）1~2mg/kg，在预计出现哭闹前的 1 小时口服可能有所帮助。

哺乳期母亲的药物

哺乳期母亲药物进入乳汁的程度主要取决于血浆和乳汁之间药物浓度的梯度，但也和药物的脂溶性、pKa（酸离解常数的负对数）、与蛋白的结合能力以及乳汁的 pH 值有关。由于乳汁的 pH 值较血浆略低，弱碱性药物的乳汁/血浆比

值较弱酸性药物高,这样,林可霉素、红霉素、抗组胺药、生物碱、异烟肼、抗精神病药、抗抑郁药、锂、奎宁、硫脲嘧啶和甲硝唑等弱碱性药物,在乳汁中的浓度等于或高于血浆浓度;巴比妥类、苯妥英、磺胺类、利尿剂和青霉素等弱酸性药物,乳汁中的浓度等于或低于血浆中的浓度。

母乳中药物的临床意义取决于药物在乳汁中的浓度,给药期间婴儿乳汁的摄入量、药物是否被婴儿吸收,以及婴儿是否受药物的影响。

哺乳母亲应该禁忌用哪些药物通常只是根据很有限的人体实验数据,包括个案或病例报告以及很小规模的研究。动物实验的数据常不足于推断人类的情况。

乳汁/血浆比是母亲乳汁中的药物浓度与同一时刻的血浆中药物浓度的比值。然而,乳汁/血浆比的临床意义常常难以理解。例如,乳汁/血浆比 ≥ 1 可以被误解为对哺乳婴儿有产生副作用的高危险性。但如果血浆水平低,则乳汁中的浓度也低。例如,母亲接受治疗剂量的异烟肼,其血浆中的药物浓度标准为 $6\mu\text{g/ml}$,如果乳汁/血浆比是1,每次哺乳婴儿摄入240ml乳汁将仅仅摄入1.4mg,远远小于儿童异烟肼治疗剂量 $10\sim 20\text{mg/kg}$ 。这样,除非乳汁中药物的浓度很高,或药物在低浓度时就有很高的毒副作用,或由于婴儿药物代谢和排出功能不完善造成蓄积,一般很少会出现问题。

一般对婴儿无危险的药物包括胰岛素和肾上腺素,不能进入母乳。咖啡因和茶碱不能被婴儿排出,可能蓄积引起过度激惹。酒精的摄入量应该限制在每天每公斤母亲体重0.5g以下。不管是否正在哺乳,母亲不应在婴儿面前吸烟,在吸烟后2小时内不能哺乳。

禁用的药物包括抗癌药物、治疗剂量的放射性药物、麦角碱及其衍生物(如二甲麦角新碱)、锂、氯霉素、阿托品、硫脲嘧啶、碘、汞制剂。这些药物不能用于哺乳母亲,如果必须用这些药物则应该停止哺乳。由于有关那些半衰期长的药物,对骨髓有潜在毒性的药物,以及那些长期大剂量应用的药物,在乳汁中排出的研究还很缺乏,这些药物也应该避免。然而,那些口服吸收很差的药物,肠外用药对婴儿没有危险,因为婴儿口服药物后不吸收。

抑制乳汁分泌的药物包括溴麦角隐亭、雌二醇、大剂量口服避孕药、左旋多巴、抗抑郁药三唑酮。

应该谨慎应用的药物有如下几种。OTC药物通常对哺乳母亲是安全的,但应该检查标签,是否警告不能用于哺乳母亲和对哺乳母亲的特殊使用规定,丙硫氧嘧啶和保泰松可以用于哺乳期母亲,对婴儿没有毒副作用,但禁用他巴唑。精神抑制药和抗抑郁药、镇静药、安定药应谨慎应用并控制剂量。低剂量、单激素的避孕药物可以应用。大剂量的避孕药会抑制乳汁的分泌。甲硝唑的应用取决于婴儿的年龄和母亲应用的剂量。对长期应用药物母亲的婴儿,不管母亲用何种药物,都应该密切观察婴儿的进食和睡眠情况。哺乳不是疫苗接种的禁忌证。

止痛药物 中等剂量的水杨酸会进入乳汁。当母亲大剂量、长期应用时,1

个月以下的母乳喂养婴儿可达到较高的血浆药物浓度，增加高胆红素血症的危险性（水杨酸竞争蛋白质结合位点），对 G6PD 缺乏的婴儿还有溶血的危险。母亲应用治疗剂量的对乙酰氨基酚和布洛芬对婴儿是安全的。治疗剂量的麻醉止痛药（例如，可待因、吗啡、哌替啶、美沙酮）进入乳汁的浓度很低，单个药物应用对婴儿的影响很小。然而，若母亲反复应用，尤其当应用大剂量麻醉药物成瘾时，乳汁中的量明显增加，影响母乳喂养的婴儿，若停止喂养可引起“撤药综合征”（参见第 260 节新生儿中的代谢问题）。慢性麻醉品应用者不能哺乳。

抗生素 哺乳母亲一般可以用抗生素，对婴儿没有明显的副作用。然而，由于几乎所有的抗生素都进入乳汁，婴儿偶尔会发生过敏、腹泻或念珠菌病。母亲静脉注射青霉素后 1 小时就可在母乳中测得并一直延续到 9 小时。四环素明显分泌进入乳汁，但由于它被乳汁中的钙所沉淀，哺乳婴儿吸收的量很低不会引起副作用。但是，二甲四环素口服 100% 吸收，不受食物的影响，因此哺乳母亲应避免，如连续服用超过 10 天，可引起婴儿牙齿色斑。甲硝唑也明显进入乳汁中，它能引起细胞突变，大剂量应用对啮齿动物是致癌的。在生后 3 个月内必须使用甲硝唑时，母亲的单次剂量应为 2g，并停止哺乳 24 小时，在此期间应吸出乳汁丢弃。婴儿 6 个月后，则母亲可以使用甲硝唑。不管是否是母乳喂养，萘啶酸、磺胺类和其他氧化药物可引起 G6PD 缺乏婴儿溶血。口服不能吸收的抗生物素，如链霉素、卡那霉素、庆大霉素对婴儿没有系统性的问题。

心血管药物 哺乳母亲可持续地服用抗高血压药物、利尿剂、地高辛、 β 阻滞剂，对婴儿没有明显的毒副作用。不过，应根据乳汁中药物的最低浓度谨慎地选择这些药物。心得安、洋地黄、利尿剂是微酸性的（例如氯噻嗪和双氢克尿塞）在乳汁中的浓度较低。

类固醇激素药物 当哺乳母亲接受大剂量的激素时，乳汁中的激素也达到高浓度，婴儿表现出口服吸收这些激素的危害。产后常口服避孕药以避孕，乙炔基雌二醇和炔雌醇甲醚能分泌进入乳汁，减少乳汁的分泌也减少乳汁中的吡多醇（维生素 B₆）。最新的低剂量、单激素的避孕药可用于哺乳母亲，对婴儿没有问题。在大剂量并连续几周、几个月接受皮质类固醇治疗时，乳汁中可达到较高的浓度，产生抑制生长的危险性并干扰婴儿内源性皮质类固醇的产生。但若仅治疗几天还是安全的，当母亲减少剂量时，婴儿也自动地减少。

抗癫痫药物 巴比妥类和苯妥英用于哺乳母亲可诱导婴儿的微粒体氧化酶，增加内源性类固醇激素的降解，但母亲小剂量应用通常还是安全的。

神经兴奋药物 地西洋分泌进入母乳，多次应用可以引起母乳喂养婴儿的嗜睡、昏睡、体重下降。婴儿地西洋的排泄很慢。由于地西洋初步代谢后与葡萄糖醛酸结合，与胆红素竞争，可能使 1 个月以下的婴儿易于出现高胆红素血症。抗精神病药和三环类抗抑郁药可以进入乳汁中，但不引起婴儿任何副反应。这是因为它们通过口服吸收差，在婴儿血浆中的浓度很低。

抗凝血药物 华法林和双香豆素可以谨慎地用于哺乳母亲，但剂量过大时可引起出血。在小婴儿中，双香豆素可引起高胆红素血症，这可能导致核黄疸。肝素不能进入乳汁。

违禁药物 四氢大麻酚，是大麻中最具神经兴奋的成分，与脂蛋白有高亲和力，动物中分泌进入乳汁的量很少。但在人类，由于其在血浆中的半衰期长达 2 天，因此哺乳母亲应避免使用大麻。可卡因在乳汁中持续存在的时间长达 24 小时。这样母亲使用后，24 小时内应吸出并丢弃乳汁。麻醉剂的应用在上文止痛药物中讨论。

环境污染 母亲暴露于杀虫剂或其他化学污染物中，除非这种暴露是持续的，一般很少是哺乳的禁忌证。

第 257 节 患病儿童及其家庭的照料

父母-婴儿联结：患病新生儿

联结是指父母和他们的新生儿之间强烈的心理依恋，这在出生前就已开始并在生后几小时和几天中更加牢固。联结受到父母自己儿童时代的体验、他们对养育孩子的文化和社会态度、他们的个性、他们对要一个孩子的期望和他们对新生儿来临的心理准备。联结有助于确保在儿童个性发展的过程中，父母早期的支持（参见第 256 节新生儿护理）。

当新生儿患病或早产时，应该向父母解释和给予现实的鼓励。应该鼓励父母尽早和经常地看望他们的新生儿，并且尽可能多地参与新生儿护理。给予父母支持和关心有助于减少他们的忧虑并促进联结。

当重症的新生儿必须转送至另一个较远医院的重症护理中心时，就会出现困难。父母可能要与他们的婴儿分离几天或几周，而且由于距离和忧虑，不能进行正常的接触。因此应该鼓励父母和近亲在出生后尽可能早和经常地探望新生儿。当新生儿情况许可时，在正确洗净双手后，帮助他们触摸或抱起新生儿。没有一个新生儿，即使是用呼吸机的，可以被认为因病情太严重而不能让父母探望和触摸。如果父母能给新生儿喂食、洗澡、换尿布，如果母亲能进行母乳喂养，即使最初只能用滴管喂食都能增强这种联结（见下文慢性残疾儿童）。

如果新生儿有出生缺陷，不管其情况怎样，父母应在出生后尽可能早的看望他。否则他们会将他的外貌和病情想象的较现实更糟。必须加强对父母的支持，父母需要详细的咨询服务，以了解他们新生儿的状况，所需的治疗，并且从心理上接受他。医生应该强调儿童什么是正常的、什么是有问题的，但不必详细讲述他的畸形。

当一个新生儿死亡而他的父母从未见过或触摸过他，他们以后可能感觉好像从来没有真正有过孩子。据报道，这些父母往往会夸大他们的空虚感觉。由于父母不能对失去一个“真正的婴儿”表示悲伤，其结果是长期陷于病理性的消沉中，悲伤的过程将永无止境。如果可能，对在孩子活着时不能看望和抱过孩子的父母，在婴儿死亡后不久就应提供长期的帮助。在所有病例中，医生和社会工作者的随访有助于回顾婴儿患病和死亡的详情，回答父母所提出的问题，评判并减轻不适当的悲伤感觉。医生还可以评估父母的悲伤进程，如果是病理性的应提供适当的指导或予以转诊，以提供更大的帮助。如果存在下次妊娠的高危因素，建议父母与遗传学家和/或围产学家一起商讨。

慢性残疾儿童

慢性残疾的确定是：每年有3个月以上时间，身体条件受影响或可能影响日常功能；以及每年累计的住院时间1个月以上。这些残疾包括哮喘、脑瘫、囊性纤维化、先天性心脏病、糖尿病、脊髓脊膜突出、肠道炎症性疾病、肾功能衰竭、癫痫、癌、青少年关节炎、血友病、镰状细胞疾病。身体残疾，例如残肢、畸形、广泛的皮肤损伤也影响儿童的自我认识和发育。虽然每种残疾都不同，但它们总共影响约10%的儿童，成为儿科实践中一个重要的组成部分。

慢性残疾对儿童的影响 尽管慢性残疾儿童各不相同，但都有疼痛和不适，生长和发育受限制，需经常住院和门诊治疗，治疗疼痛而烦琐，不能参加同龄儿的活动，日常护理明显困难，以及一个不能预料的病程转归。

少数伤残的成人角色模型（如电影明星）使这些孩子更难以确定身份。身体上的差异可导致社会上同龄儿的排斥并减少活动。残疾也影响儿童达到目标的能力（例如不能离开父母行走的孩子没有独立的感觉），也影响儿童的性情，导致适应能力差（如，注意力分散是自然的，但耳聋的孩子也易于分心）。

慢性残疾对家庭的影响 对家庭来说，慢性残疾导致他们对有一个“理想的孩子”希望的丧失，忽视其他兄弟姐妹，消耗大量的金钱和时间，打乱了日常生活秩序，失去机会（如母亲不能再工作），以及孤立于社会。这些压力会导致家庭破裂，尤其是当存在其他的婚姻和家庭问题时。

影响婴儿外貌的情况，如唇裂或脑积水，会影响这些孩子与家人和保姆间的联结。一旦畸形的诊断确定，父母可能为失去“理想的孩子”而悲伤。表现为震惊、否认、愤怒、忧虑、或忧郁、内疚、担心。这种悲伤可出现在孩子发育的任何阶段，父母之间可能对此接受的程度不同，造成他们之间沟通的困难。他们可能会在卫生保健人员面前表示他们的愤怒，或是由于他们的否认而去寻求关于他们孩子情况的更多的意见。

对家庭的要求和对孩子的同情可能造成训练的不协调，从而导致行为问题。

父母之一（常常是母亲）对孩子过度关心，这样就忽略正常的家庭责任。而另一位可能因此而变得孤立，大多数开业者的办公时间也排除了父母同时参加保健中心的访视的可能，使父母之一对情况相对了解较少。

慢性残疾对社会的影响 社会问题之一是缺乏理解。许多人只在播放连续电视广播节目募捐时，才对慢性残疾儿童表示同情和提供捐款。这一问题也归因于政策和基金的不统一，不适当的设备设置（包括通道上的障碍物），以及保健、教育和社会支持系统之间缺乏交流和合作。

协调保健 没有协调服务，保健将面临困境。某些服务将重复，而某些将被忽视。保健协调需要知道有关儿童状况，家庭以及社会的功能。协调服务在表 257-1 中详细叙述。

表 257-1 慢性残疾儿童保健协调的内容

需要对儿童及其家庭进行评价（医疗、教育、社会、心理）
制定综合的医疗和非医疗服务的保健计划*
协调服务，包括对社会服务人员的培训
对服务，病人及其家庭的进步情况进行监测
讨论、教育、培训以及对病人及其家庭的支持（如志愿监护人团体、缓解中心以及学校和福利基金会职员直接介入）

* 初级保健医生和顾问之间的交流应该尽早地确定角色和责任。

所有照料慢性残疾儿童的专业人员必须保证人人得到协调保健。理想状况下，协调者应该是孩子的父母。然而，这一必须相互协商的系统是如此的复杂，即使是最能干的父母也需要帮助。其他可能的协调者是初级保健医生、附属的专职人员、社区保健护士以及福利基金会职员，无论谁帮助协调服务，家庭和孩子必须参与这一过程。

第 258 节 新生儿、婴儿和儿童的药物治

（参见第 22 章和第 256 节哺乳母亲的药物）

为了对新生儿、婴儿和儿童进行有效和安全的药物治疗，必须了解影响药物作用、代谢以及分布的成熟变化过程。事实上，所有的药代动力学参数都随年龄而变化。儿科药物剂量的调整必须根据各种药物的代谢特性、年龄（主要的决定因素）、疾病状况、性别（青春期后的儿童），以及个体的需要。否则将造成治疗无效或中毒的后果。

药物吸收 通过胃肠道吸收药物比成人慢，尤其是胃排空时间较长的新生儿和有腹腔疾病的儿童。一些肌肉注射给药的药物（如地高辛、苯妥英）可能吸收

不规则。新生儿和小婴儿表皮、皮下药物吸收明显增强，如局部应用肾上腺素可引起全身性的高血压；染料和杀菌药（如六氯酚）的表皮吸收可引起中毒。呼吸暂停的早产儿皮下注射茶碱吸收良好并能保持血浆中治疗量的药物浓度。

药物分布 生长过程中药物分布的变化和体内成分相一致(图 258-1)。新生儿总的体液量(从早产儿至少占体重的 80% 到足月儿的 70%) 大大高于成人(55%~60%)。因此, 为保持相等的药物血浆浓度, 水溶性药物的剂量(按每公斤体重) 应随生后年龄的增长而减少。有趣的是, 这种总体液量的减少将持续到老年。

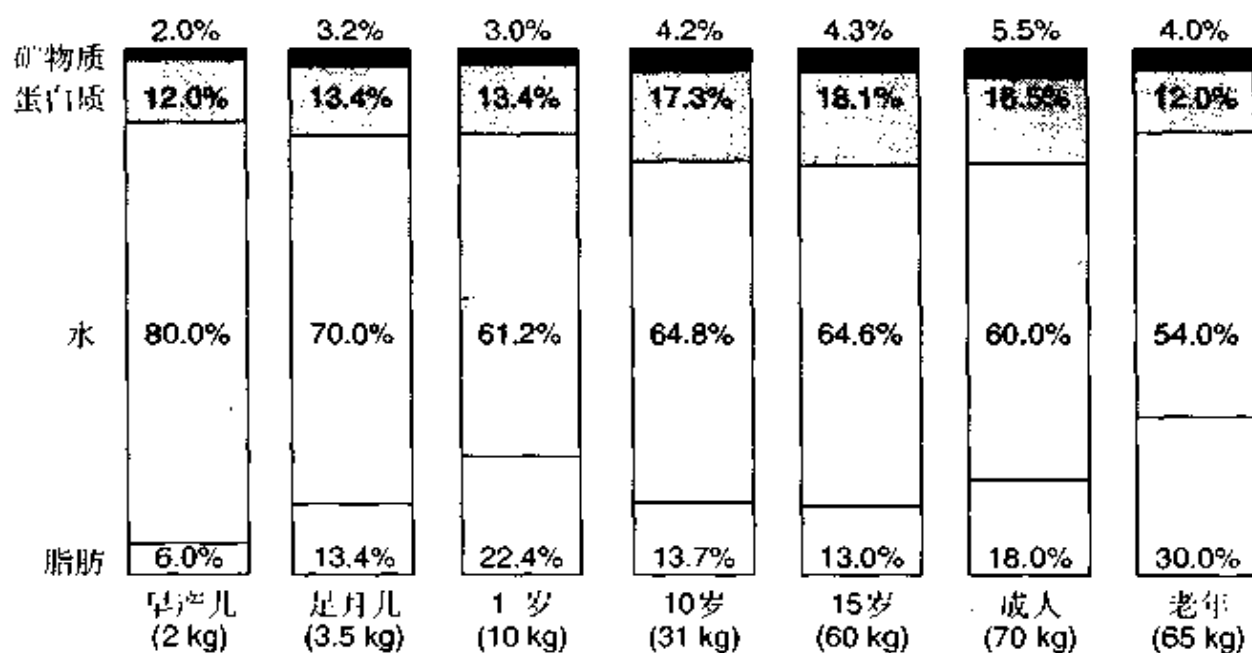


图 258-1 随着生长和年龄人体组成成分比例的改变

血浆蛋白结合 新生儿药物血浆蛋白的结合力低于成年人, 但出生几个月后就接近成年人。蛋白结合力低可能是由于新生儿血浆蛋白的量和质的差异, 同时也可能是血浆中有外源性和内源性的物质。蛋白结合力低可能改变药理反应和药物的清除率, 但在大年龄儿童中很少需要考虑。新生儿对某些药物的敏感性增加, 如茶碱, 其部分原因是由于蛋白结合力低下, 结果使更多的药物与受体位点结合, 从而引起一个更强烈的药理反应。这样, 在成人被认为是安全的, 很低的血浆药物浓度, 就可能引起副反应。

药物代谢和清除 药物的维持剂量主要根据体内的廓清功能, 依赖于药物代谢和清除率。这些过程在新生儿中非常缓慢, 在生后的几个月内会逐步增强, 并在生后最初几年超过成人。青春期时药物的清除又减慢, 至青春后期达到成人水平。

对药物的代谢和清除功能随年龄而有极大的变化, 同时这也取决于底物和药物本身。大多数药物, 包括苯妥英、巴比妥类、镇痛药、强心苷, 新生儿的血浆半衰期比成年人长 2~3 倍。新生儿和小婴儿对其他药物的清除也很慢, 如新生儿茶碱的平均血浆半衰期是 30 小时而成年人为 6 小时。因此, 有些药物 (如巴

比妥类、苯妥英)的清除率在生后2~4周就已达到成人水平,其他(例如茶碱)则要几个月。

代谢和药物清除在病人之间有显著的差异,并且容易受病理生理状况的影响。此外,新生儿旁路生物转化途径活跃(如茶碱转化成咖啡因)。这些观察导致了对婴儿和儿童药物剂量的修正。图258-2用茶碱说明这一原理,茶碱是儿科常用的气管扩张剂和中枢神经系统兴奋剂。新生儿茶碱的清除率非常缓慢,在出生几个月后接近成人水平,1~2岁时超过成人。这样为维持药物的血浆浓度在治疗范围内,按体重的药物剂量在新生儿期极低,但在6月龄~4岁之间却要超过成人的剂量。

最常用于新生儿和小婴儿的抗微生物药物主要通过肾脏清除。肾脏清除取决于肾小球滤过功能和肾小管的分泌。新生儿二者的功能均不足,生后2年内这些功能逐渐成熟。新生儿肾小球滤过率约为成人的30%,并在很大程度上受到出生胎龄的影响。有效肾血流量(RBF)影响肾脏对药物的清除率。生后2天内有效RBF很低[$34 \sim 99 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$];大约14~21天时,增加到 $54 \sim 166 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$;1~2岁时,进一步增加到成人水平,大约 $600 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。在1岁以后的儿童早期,血浆药物的清除率明显增加,这部分是由于小年龄儿童相对于成人,其肾脏、肝脏对药物的清除率增加,尤其是其中较大的儿童。氨基糖苷类和其他抗微生物药物的剂量需要根据这一情况进行调整。

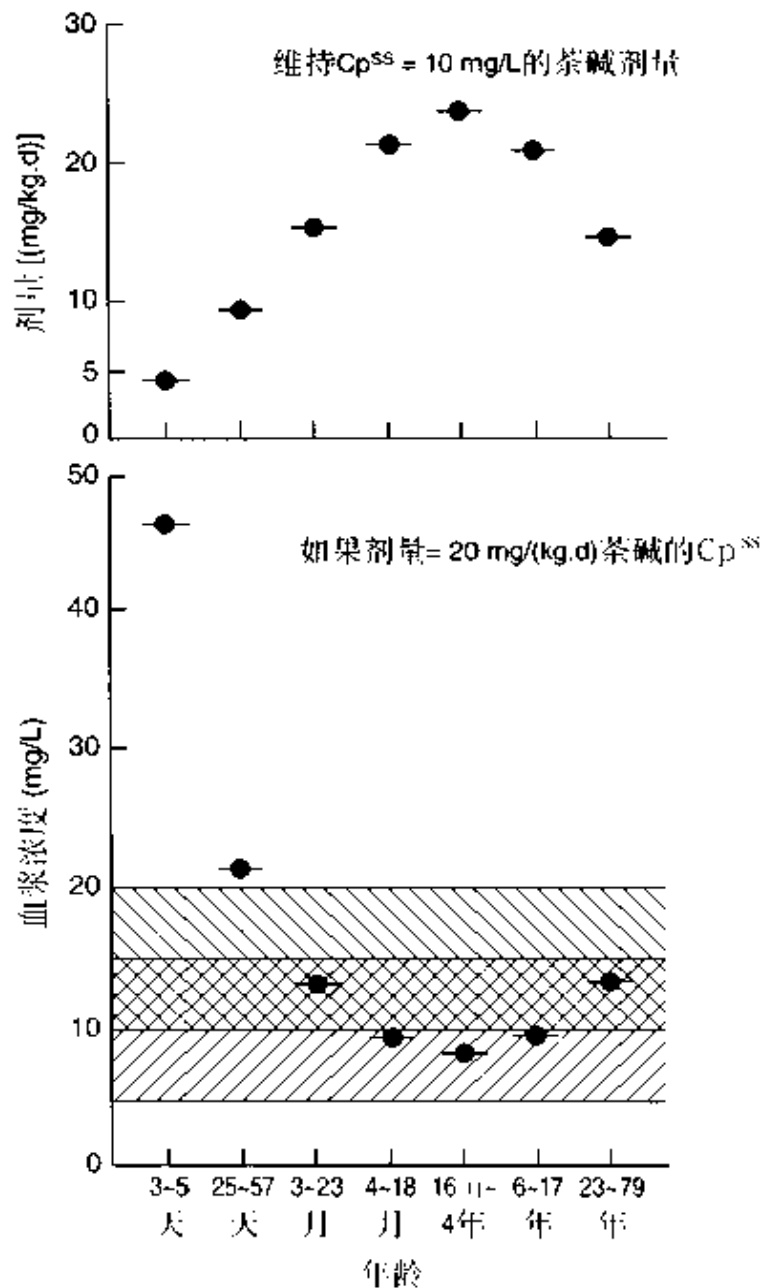


图258-2 茶碱的需要量与血浆浓度。
(上图)估计维持血浆浓度为 10 mg/L 时,所需的茶碱剂量 $[\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 。
(下图)如果茶碱剂量为 $20 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,估计稳定状态下血浆中的浓度。 C_{pss}
= 稳定状态下血浆中的浓度

药 物 剂 量

对儿童尤其是新生儿没有保证药物有效性和安全性的标准。药物剂量是根据给药年龄群的药代动力学数据，并根据预期的反应和个体药物处理的能力进行调整，提供相对最合理的处理。

儿科实践中应用的许多药物没有在儿童中进行适当的研究，或根本没有研究。许多建议从成人剂量计算儿科剂量的公式（如，Clark, Cowling 和 Young 法则）错误的假设成人的剂量总是对的，而儿童只是成人的缩影。

如图 258-2 所示，药物剂量随着年龄指数不断地变化。根据体重的剂量是可行的但并不理想。当前推荐的剂量通常是根据儿童的体重或年龄计算的。然而，即使在同一年龄组，如新生儿，由于药物清除成熟程度的不同，药物的剂量也不同。例如，新生儿期常用的抗生素（庆大霉素和万古霉素）的剂量和给药间隔通常根据胎龄和生后年龄的指数进行调整（表 258-1）。

表 258-1 胎儿成熟度和年龄对新生儿药物剂量的影响

药物	受孕后年龄* (周)	剂量 (mg/kg ⁺)	给药间隔期 (小时)
庆大霉素	<24	2.5	q36
	25~27	2.5	q24
	28~29	3.0	q24
	30~37	2.5	q18
	>37	2.5	q12
万古霉素	<29	18	q24
	30~36	15	q12
	37~44	10	q8

* 受孕后年龄指胎龄和出生后年龄总和。

⁺ 剂量来源于发表的药代动力学数据和药物治疗监测资料。

药代动力学和治疗监测 许多药物在新生儿和大龄儿童中呈现双指数血浆消失曲线，那就是，血浆药物浓度的对数随时间指数直线下降，伴随一个短暂但快速的分布（ α ）相和一个缓慢的清除（ β ）相。这是一个二室模型和一级动力学的例证，残留在体内的药物的某一部分（不定量）在单位时间内清除，在分布相以后，血浆中的药物浓度与药物在身体其他部位的浓度成比例。这个模型适合于大多数用于新生儿和大龄儿童的药物，但另一些药物（如庆大霉素、地西洋、地高辛）可能适用于多室模型。其他呈现饱和动力学（那就是，一个确定的量——不是部分——药物在每单位时间内清除）。在小儿童和青春前期的儿童中， α 相相对于 β 相是相当短暂的，它对药物的全部清除和剂量计算没有明显的作用。同样，药物用于新生儿通常有一个相对于 α 相相当长的 β 相。这样，为了计算新生

儿的药物剂量,可以把整个身体看作一个单室来考虑。

因大多数药物随一级动力学改变,剂量的调整可根据血浆的药物浓度计算,药物的血浆浓度处于稳定状态时与剂量成比例。例如,苯巴比妥在每日 10mg/kg 时,血浆浓度 5mg/L,加倍剂量到每日 20mg/kg,血浆浓度也加倍到 10mg/L。

当需要药效尽快发挥,给予负荷剂量 (mg/kg) 可有效、快速地达到预定的血浆浓度。对许多药物,新生儿和婴儿的负荷剂量 (mg/kg) 常大大地高于大龄儿童和成人。然而,在生后最初几周内药物排出常延迟,为确保防止中毒,应给予较低的维持量,给药的间隔也要延长。

如果没有获得预期的效果或发生副反应,可以通过血清或其他生物液体(如唾液、尿液、脑脊液)进行有效的监测。监测对评估依从性也有作用。

给药途径 这取决于临床需要和具体情况。对于患病的未成熟的新生儿几乎所有的药物都静脉给药,这是因为他们的胃肠道功能不成熟,药物吸收差;同时这些新生儿的肌肉组织非常少,不能采用肌肉注射。对较大的早产儿、足月新生儿以及大龄儿童,口服是主要的给药途径。新生儿通过皮肤吸收的药物增加(见上文),正在对此进行评估。对急性患病儿童和那些伴随呕吐、腹泻和胃肠道功能减弱的儿童,推荐用肠道外给药的途径。

药物的副作用和毒性

除了通常选择的途径外,还存在非预期的途径,如通过胎盘或经过母乳吸收;由于疏忽直接注射到胎儿;通过肺、皮肤或结膜进入。低估这些途径的重要性和未意识到这种药物代谢和处理的改变,可导致严重的后果。例如,未认识到新生儿葡萄糖醛酸转移酶的不足,导致灰婴综合征,特征性表现为氯霉素中毒引起的急性心血管功能衰竭(对氯霉素的讨论,参见第 153 节各种抗微生物药物和第 260 节新生儿感染中的抗微生物治疗)。磺胺类药物可把胆红素从白蛋白的连接部位置换下来,导致新生儿核黄疸或胆红素脑病。婴儿表皮吸收六氯酚,产生囊性脑损害和神经病理异常。硼酸和苯胺颜料可出乎意料地通过尿布吸收而中毒。

药物中毒(超剂量时)通常是药物已知的药理作用的夸大(如强心甘过量引起心律失常)。然而,宿主因素,如高过敏性或基因异常(如 G6PD 缺乏)也可能使药物的不良反应更易于出现。停用药物一般能使不良反应逆转。处理持久的毒性反应依赖于特异的药物。

依 从 性

(参见第 301 节)

不依从对儿科用药方案的干扰很高(50%~70%),如在 10 天的青霉素治疗

链球菌感染的疗程中,第三天约有 56% 不再用药,第 6 天 71%,第 9 天 82%。慢性疾病(如青少年糖尿病,哮喘)的治疗,需要长期、复杂的治疗方案并且还要改变现有的行为模式,不依从的比例更高。不依从一直被认为是造成治疗失败的原因之一。

常用的提高依从性的方法包括,医生或工作人员打电话提醒治疗方案或进行随访;每次就诊时检查药瓶中所剩药物的量;尿液检查,尤其适用于抗生素的依从性检查;让病人或父母保持每天的治疗记录(多少和什么时候)。

不依从的药物因素 当药物治疗方案复杂、烦琐、昂贵、费时、给药途径不舒服、有副作用、或需要改变生活方式时,依从性就会降低。

可能的话,应该尽量简化治疗方案(如多种药物同步应用),并且使治疗方案与病人及其父母的日程相配合。对治疗计划中的关键之处应加以强调(如抗生素需用足疗程)。早期的随访和电话访问(在 3~4 天内),对进程进行评判并且促进存在问题的改进。如果必须改变生活方式(如,改变饮食和进行锻炼),应该在几次随访中,逐步单个地引进。制定目标应该现实(如在 2 周一次的随访中减掉 15kg 中的 1kg)。达到目标时应该赞扬和巩固。并且只有在这时,才提出下一个目标。用普通的药物、避免不必要的和非处方药物可以降低费用。

不依从的父母因素 一些父母没有清楚地理解他们在治疗中的角色,其中部分原因是由于记性不好,在讨论后 15 分钟,大约 1/2 的信息已被忘记。一般父母对讨论的前 1/3 的记忆最好,对诊断的记忆比治疗好。医生应该详细描述治疗方案,并写下来,再次向父母复述,强调它的重要性,并且避免用复杂的、专业技术资料说明有关的疾病和药物作用。

信仰和信念可能和依从性相冲突(如“我的孩子不可能得流感因为他以前已得过,不可能得两次——这次像是麻疹”)。这种信仰有多种起源,包括文化标准,世代相传的家庭观念,以前的患病经验,对真实情况的错误判断,以及从非医学途径得到的错误信息。医生应该纠正这种错误状况,并且确定父母是否同意诊断,是否感觉到它的严重性,是否相信治疗将有作用或会有副作用或将难以坚持等。

其他的不依从因素包括,对从医生那里得到的信息量或情感支持感到不满意;难以表达担忧;对反应出来的问题难以理解;没有完成预约的就诊。医生应该鼓励父母讨论他们所关心的问题或有关对诊断和治疗的误解,他们的期望,以及任何抱怨。

不依从的病人因素 这些包括否认疾病或否认不依从的消极结果。儿童和青少年可能需要意识到他们的疾病和治疗是受控制的,尤其是那些慢性病患者。应该鼓励他们自由地交往和担负起依从的责任(和家庭监护人一起)。

第 259 节 婴儿和儿童水、电解质紊乱

脱水，通常由腹泻引起，仍然是世界范围内引起婴儿和儿童发病和死亡的主要原因。然而，对有脑水肿、肾脏或循环功能不足以及器官系统不成熟（如早产儿）的儿科重症病人，水负荷过重与脱水一样，可能也是致命的。

婴儿不能表达口渴和寻找水喝，同时又有相对较大的液体蒸发丧失量，这部分原因是由于体表面积(BSA)相对于体积的比例较大。当用每单位体重表达时，婴儿的代谢速度是成人的 2~3 倍。代谢产生的热量必须消散（大部分通过蒸发），溶质必须排出（大部分在尿中）。其最终结果是婴儿体内的液体转换比成人更快。

处理婴儿和儿童水、电解质紊乱时，计算水、电解质需要量所允许的误差的界限比成人小。一般来说，孩子越小，越要仔细计算。对那些器官（尤其是皮肤、心脏、脑或肾脏）功能衰竭的病例要求更注重细节，必须达到各方面的平衡。绝对的准确是不可能的。然而，通常还是能达到恢复和维持正常的液体平衡，同时避免严重并发症这一准确程度。

以下讨论的指导原则是大致的，必须严密监护。监护的次数应该个体化，应根据疾病的严重程度和发生变化的可能性来决定。每天一次肯定是不够的。不幸的是，还没有单一的、简便的可以绝对无误的反应水、电解质平衡的症状或检验。考虑到难易程度、实用性、损伤性、超作时间、费用，表 259-1 列出了 10 个大致上有实用价值的症状和检验。

表 259-1 用于监测水负荷的症状和检验

征象和检验	问 题
脱水的体征	如果 $[Na]$ 不正常，可能有失误；可能受发热（尤其是脉搏）的影响，等等
体重	由于“第三腔”而受影响
尿量	婴儿肾浓缩功能受限制；尿比重高，提示脱水，SIADH，或肾衰；尿比重低，提示水负荷正常，肾盂肾炎，或急性肾小管坏死
直接测量出入水量	必须估计维持量，不能计算“第三腔”的丢失量
尿氮（SUN、BUN）	尿氮升高以前 GFR 已严重减少；胃肠道出血也引起升高；正常情况下婴儿的水平较成人低；需要测定肌酐来鉴别脱水和肾脏疾病
红细胞压积	连续测定有用，但单个数据无价值；如果病人有出血则没有作用
总血清固体物和总血清蛋白	在同一病人中最好连续测定而不是单个数据
同时测定血清和尿的渗透压	对发现 SIADH 问题有用
血清电解质浓度	单独难以说明水负荷状况

$[Na]$ = 血清 Na 浓度；SIADH = 抗利尿激素分泌不足综合征；SUN = 血清尿素氮

解决水电解质紊乱最简单的方法是分别考虑累积丢失量、继续丢失量和维持量（表 259-2），并且首先计算所需液体的总量，然后是组成（例如电解液），最后是补充速度。用这种方法，即使再复杂的问题也能顺利解决。以下举例的重点在水、电解质的静脉补液法，但这些原则也同样适用于口服补液治疗（参见第 265 节中的急性胃肠道感染）。

表 259-2 水、电解质紊乱的处理

问 题	量（液体）	成分（电解质）
累积丢失量	短时间内体重变化的临床估计（表 259-3）	见表 259-4
继续丢失量	测定	见表 259-5 或测定
维持量	根据 BSA 方法或热卡方法计算	见表 259-8

缺 失

在治疗前丢失的水和电解质。

液体总量

如果可能，最好直接通过体重的改变计算液体总量。短期内体重减轻每天超过 1% 可认为表明有液体的丢失。如果不知道孩子以前的体重，必须通过临床估计液体的丢失量，但这种方法有缺陷（表 259-3）。例如，血清钠浓度异常影响临床估计脱水的严重程度。

表 259-3 脱水严重度的临床估计

婴 儿		青春 期		脱水 严重度	临床表现	影 响 因 素
EWL	ml/kg	EWL	ml/kg			
5%	50	3%	30	轻度	粘膜干燥 尿少	持续经口呼吸者的口腔粘膜也干燥 婴儿腹泻时排尿的次数不清楚，尤其是女婴
10%	100	5%	50	中度	尿极少 皮肤弹性差 前囟凹陷 心动过速	相对于上述尿少 受 $[\text{Na}]^+$ 影响 仅在婴儿有 受发热、 $[\text{Na}]^+$ 以及原有疾病的影响
15%	150	7%	70	重度	肌张力低下 周围循环差	受 $[\text{Na}]^+$ 、原有疾病的影响 受 $[\text{Na}]^+$ 、原有疾病的影响

* 对从婴儿到青春期的儿童，标准的估算方法还没有确定。他们的年龄跨度相当大，临床医生必须根据临床情况，在所列的婴儿和青春期的数据之间进行估算。

* $[\text{Na}] > 150 \text{ mEq/L}$ 错误低估严重性； $[\text{Na}] < \text{mEq/L}$ 夸大估计临床严重性。 $[\text{Na}]$ = 血清钠浓度

补充液体的成分

补充液体的成分取决于丢失的时间、丢失液体的性质以及当前血清电解质的浓度。如果液体丢失是超急性的,也就是,在几分钟到几个小时内,丢失液体的成分与血清大体相同。然而,通常情况下,发生脱水要2~3天以上,细胞外液(ECF)和细胞内液(ICF)之间有更多的时间进行相互平衡,这样就需要较少的钠和较多的钾,表259-4列出了常见的由脱水引起的电解质丢失。经最初的扩容后,病人当时的血清电解质浓度对液体的选择有指导意义(参见第12节低钠血症和高钠血症)。

表 259-4 常见的脱水引起的电解质丢失

原 因	钠 (mEq/L)	钾 (mEq/L)	原 因	钠 (mEq/L)	钾 (mEq/L)
饥饿和饮水不足	50	10	高渗性脱水	20	10
腹泻			幽门狭窄	80	100
等渗性脱水	80	80	糖尿病酮症酸中毒	80	50
低渗性脱水	100	80			

补充液体的输入

累及丢失量的补充速度取决于脱水的严重程度和液体的丢失速度。一般来说,当存在循环受损的体征时,在30~60分钟内静脉灌注细胞外液(ECF)样液体20ml/kg(例如,林格乳酸液或0.9%氯化钠溶液),以恢复适宜的灌注量——扩容期。如果循环改善不满意,需要迅速灌注更多细胞外液样液体。这种需要大量液体扩容的情况提醒医生,注意预防急性休克的许多潜在的并发症。剩下的累积丢失量可以根据临床需要在8~48小时内补充。

继续丢失量

液体总量

测定或估计异常的继续丢失量(例如,胃引流量、回肠造口术引流)可能是简单易测的,也可能难以测定。例如,剖腹术或胸廓切开术时,蒸发丢失的水分相当多[4~6ml/(kg·h)或更多]但却难以确定。“第三腔”是指除细胞内液和细胞外液以外积聚的液体,这些液体不能支持循环但仍存在于人体内(如肠梗阻时肠腔内积聚的液体)。由于没有外部丢失的证据,也没有体重的减轻,因此当细胞内液耗竭时,在不知不觉中发生了严重的脱水。当病人有类似“第三腔”的情况时应密切观察(参下文)。

丢失液体的成分

继续丢失液体的成分可以估计(表259-5)但如果丢失量大或预计会持续几天则应通过液体的化学分析来决定液体的成分。

表 259-5 外部异常丢失液的大致成分

液 体	钠 (mEq/L)	钾 (mEq/L)	氯 (mEq/L)
胃液	20~80	5~20	100~150
胰液	120~140	5~15	40~80
小肠液	100~140	5~15	90~130
胆汁	120~140	5~15	80~120
回肠造口术	45~135	10~80	10~110
出汗			
正常	10~30	3~10	10~35
囊性纤维化	50~130	5~25	50~110
烧伤渗出液 (参见第 276 节)	140	5	110

补充液体的输入

补充继续丢失液体最简单方法是将增加的液体和电解质混入维持液和/或累积丢失液中 (背负式), 这种方法避免了需混合特殊溶液并允许补液方案有一定的灵活性。

过 多

有一些水、电解质的问题是水负荷过多 (尤其是当有肾或心功能紊乱时), 电解质输入过多, 或二者兼而有之。医生必须警惕水、电解质的额外来源, 例如药物的稀释剂, 如氯化钠注射时加入的蒸馏水。估计过量液体的量和成分, 适当限制液体的摄入。

维持液体的需要量

一旦达到液体平衡后, 还需要液体维持体内平衡, 驱散代谢活动产生的热量, 排除细胞代谢所产生的溶解物。从皮肤和呼吸道 (比例为 2:1) 蒸发丢失的液体约占所需维持量的 50%。如果假设尿中排除的溶质即不浓缩也不稀释 (即, 300mOsm/L, 比重约 1.010), 则另外 50% 的维持量用于形成尿液。

液体总量

这取决于代谢率, 并且与体重之间有一复杂的关系——年龄越小, 按每公斤体重的代谢活性越高 (新生儿为 50~60kcal/kg, 成人为 26~28kcal/kg)。有三种估计维持液体量的方法已被广泛应用: 一种是根据体表面积, 其余是根据热卡消耗, 这样可以合理地转化为液体的毫升数 (表 259-6)。

表 259-6 标准基础代谢率

丢失的水的来源	一般丢失量 (ml H ₂ O/100kcal 代谢)
肺	15~20
皮肤	30~40
粪便	5
尿	55~65
合计	115
代谢产生的水 (CH ₂ O + O ₂ → H ₂ O + CO ₂)	-15
净量	100

用体表面积的方法确定液体量 与代谢率相似, 体表面积与体重不呈线性函数关系, 体表面积的估计需要用表或列线图 (图 259-1)。对所有年龄的人, 每天需要的维持液体量约为 1500~2000ml/m²。

用基础热卡的方法确定液体量 热量的消耗可以用基础代谢率表估计, 并且应用适当的特殊情况, 对活动量和体温改变进行修改 (表 259-7)。

表 259-7 热量消耗和维持液体量之间的关系

体重 (kg)	kcal/24h*		
	男	男和女	女
3		140	
5		270	
7		400	
9		500	
11		600	
13		650	
15		710	
17		780	
19		830	
21		880	
25	1020		960
29	1120		1040
33	1210		1120
37	1300		1190
41	1350		1260
45	1410		1320
49	1470		1380
53	1530		1440
57	1590		1500
61	1640		1560

* 1. 直肠温度 37.8℃, 每升高或降低 1℃, 基础代谢率 (总的代谢率 kcal/24h) 增加或减少 12%。

2. 一般活动, 基础代谢率增加 0~30%; 代谢过低或代谢过高的状况需要更大的调整。

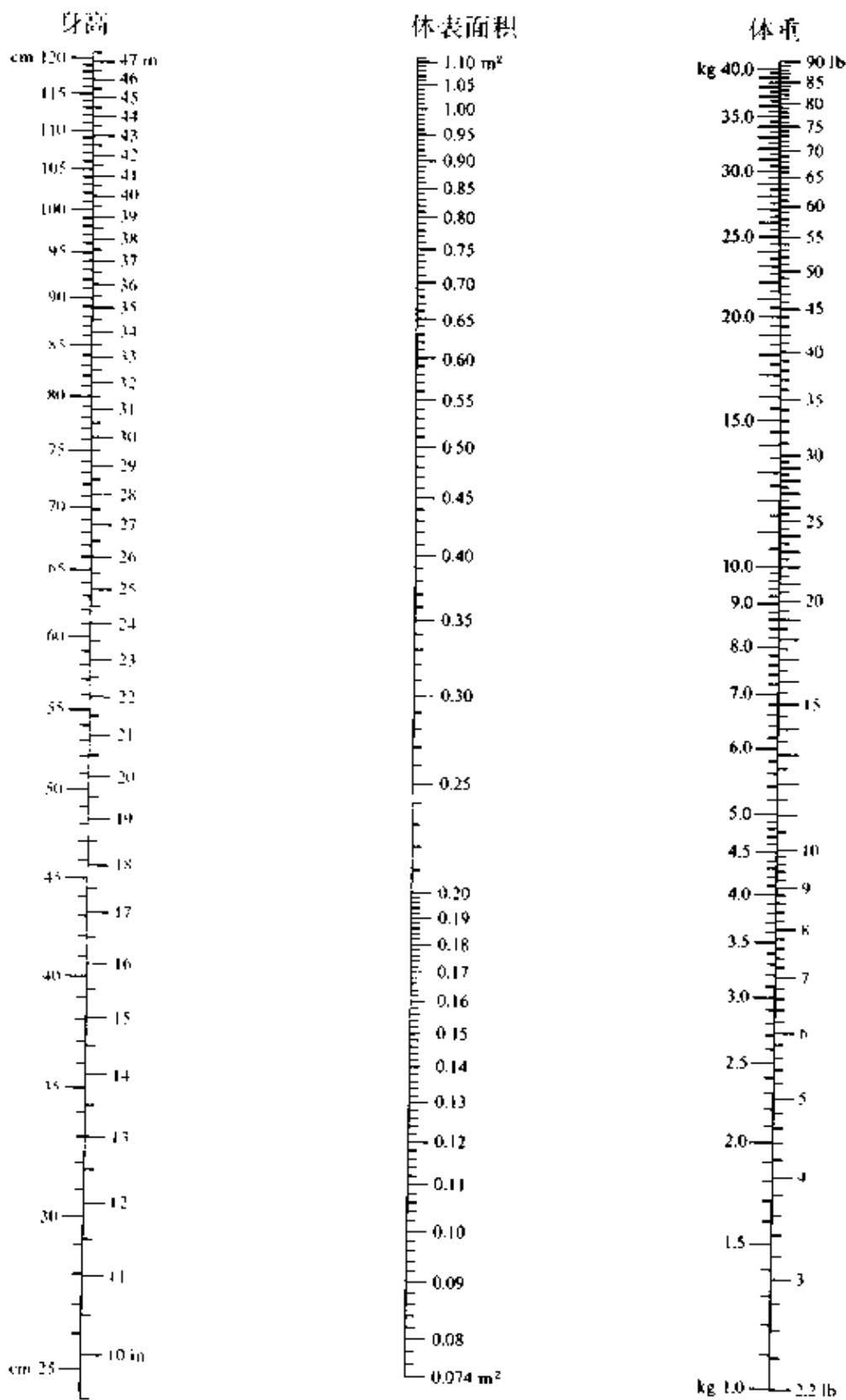


图 259-1 儿童体表面积计算图表

用 Holliday-Segar 公式确定液体量 这种公式容易记忆, 用于反映一个“普通的住院病人”卧床休息时的液体需要量 (图 259-2), 可在没有表或列线图时估计热卡的消耗。它包括一定允许量的活动 (和根据体表面积的方法一致)。它假设住院婴儿的活动正常或接近正常, 但对大龄儿童的活动有更多的限制。

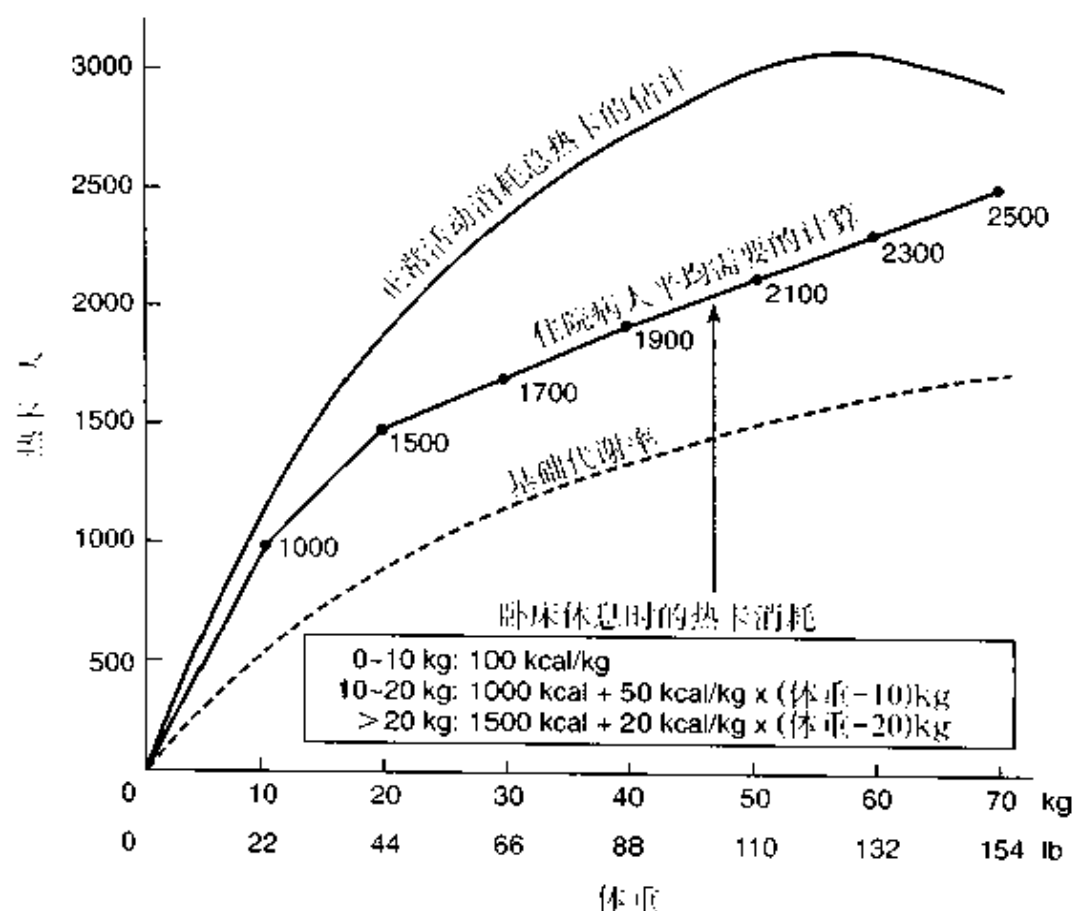


图 259-2 Holliday-Segar 公式。估计热卡的消耗, 基础状况下 (最下面一条线); 卧床休息状态下 (中间一条线); 充分活动状态下 (最上面一条线)。中间一条线根据斜率可分为三段: 0~10kg = 100kcal/kg; 10~20kg = 50kcal/kg; >20kg = 20kcal/kg。这些斜线可以用公式合理地估计维持液体治疗所消耗的热量, 而不用图表。例如, 估计一个 23kg 儿童的热量消耗 = (100kcal/kg × 第一个 10kg) + (50kcal/kg × 下一个 10kg) + (20kcal/kg × 最后 3kg) = 1560kcal

虽然每一种方法都是可用的, 但这些方法并不产生相同的估计量。根据基础热卡所算出的推荐液体量最低, 因此当活动减少或担心液体过量时这是最安全的。而 Holliday-Segar 公式由于不需要表格, 因而应用最方便。医生应该熟悉掌握其中的一种方法。

液体成分

由于几乎所有的电解质都从尿中丢失 (表 259-8), 无尿的病人不需要补充电解质, 肾功能正常的病人给予含 32mEq/L 钠和 24mEq/L 钾的液体能很好地维持

平衡，含 5% 葡萄糖和 0.2% 氯化钠并加入钾的标准液体与此接近。

表 259-8 水、电解质丢失的大致比例

丢失的来源	水 (ml)	钠 (mEq/L)	钾 (mEq/L)
肺	150	0	0
皮肤	300	1	2
粪便	50	1	2
尿	500	30	20
合计	1000	32	24

输入速度

按惯例，经肠道外给予维持量液体时，液体应按 24 小时平均分配。然而，就像健康人不需要持续饮水来维持液体平衡，住院病人也不需要每小时不多不少地满足液体需要。

实 例

一名婴儿腹泻 3 天，体重从 10kg 下降到 9kg。临床症状也支持估计有 10% 的液体丢失——粘膜干燥，皮肤弹性差，尿量明显减少，心动过速——但血压正常、同时外周血液灌注充足，这可由压-放甲床显示。血清钠，136mEq/L；血清钾，4mEq/L；氯，104mEq/L； HCO_3^- ，20mEq/L。

计 算

累积丢失量

液体量（根据表 259-3）：1L

液体成分 [根据表 259-4：腹泻（等渗性脱水）]：钠，80mEq；钾，80mEq

继续丢失量

液体量和液体成分：根据病程决定

维持量

液体量：

按体表面积方法计算（图 259-1）： $0.47\text{m}^2 \times 1500 \sim 2000\text{ml}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) = 705 \sim 940\text{ml}/\text{d}$

按基础热量方法计算（表 259-7）：550 基础热卡 + 20% (110kcal) 活动量 = 660kcal ($\cong 660\text{ml}/\text{day}$)

按 Holliday-Segar 公式计算（图 259-2）： $100\text{kcal}/\text{kg} \times 10\text{kg} = 1000\text{kcal}$ ($\cong 1000\text{ml}/\text{day}$)

液体成分：5% 葡萄糖和 0.2% 氯化钠 + 20mEq/L 醋酸钾或氯化钾

补充程序

累积丢失量中的扩容部分

液体量： $20\text{ml/kg} \times 10\text{kg} = 200\text{ml}$

液体成分：含 130mEq/L 钠和 4mEq/L 钾的乳酸林格液

输入速度： $20\text{ml/kg} \times 1\text{h}$

累积丢失量的剩余部分

液体量： 1000ml (总的累积丢失量) $- 200\text{ml}$ (已给予量) $= 800\text{ml}$

液体中钠的成分： 80mEq (累积丢失) $- 26\text{mEq}$ (在林格液中已给予) $= 54\text{mEq}$ 。 54mEq 在 800ml 中的浓度为 68mEq/L ，接近于市售的 5% 葡萄糖和 0.45% 氯化钠 (77mEq/L) 中钠的含量。

输入速度：任意，例如 $100\text{ml/h} \times 8\text{h}$

继续丢失量

有丢失时补充。

维持量

液体量： $660 \sim 1000\text{ml}$

液体成分： 5% 葡萄糖和 0.2% 氯化钠

输入速度：如果在累积丢失量补完后开始，第一天的需要量必须在 15 小时内完成而不是 24 小时

$$(\text{速度} = \frac{660 \sim 1000}{15} = 50 \sim 60\text{ml/h})$$

第一天后，维持量可按 24 小时平均分配

$$(\text{速度} = \frac{660 \sim 1000}{24} = 30 \sim 40\text{ml/h})$$

总 结

累积丢失量中的扩容部分

乳酸林格液， $200\text{ml/h} \times 1\text{h}$ ，然后

累积丢失量的剩余部分

5% 葡萄糖和 0.45% 的氯化钠， $100\text{ml/h} \times 8\text{h}$ ，然后

继续丢失量

有丢失发生时补充。

维持量

5% 葡萄糖和 0.2% 氯化钠， $50 \sim 60\text{ml/h} \times 15\text{h}$ ，然后

5% 葡萄糖和 0.2% 氯化钠， $30 \sim 40\text{ml/h}$ ，其后

注 意

在此例中只计算了钠的需要量，钾的补充量和速度应根据安全的需要来把握，不要急于达到安全补足。只有在确认有尿排出时，补充液中才可加 $20 \sim$

40mEq/L 的钾。

在此例中示范了连续补充累积丢失量和维持量。而许多临床医生喜欢将累积丢失量和维持量合在一起，并且输入速度较慢，在高渗性脱水时应优先选择这种方案（参见第 12 节高钠血症）。

除非受呕吐的限制，如果孩子能口服液体应该考虑口服补液治疗。口服补液相对于静脉输入治疗更有效、安全、方便、便宜。口服补液溶液应该含复方碳酸氢盐或 2% 葡萄糖和 50~90mEq/L 的钠（参见第 265 节急性胃肠道感染）。当累积丢失量已补充完成，应该用含钠量较少的口服维持液。

（盛晓阳 译）

第 260 节 新生儿和婴儿异常

新生儿分为早产儿、足月儿和过期产儿。使用 Ballard 评分法可以在生后第

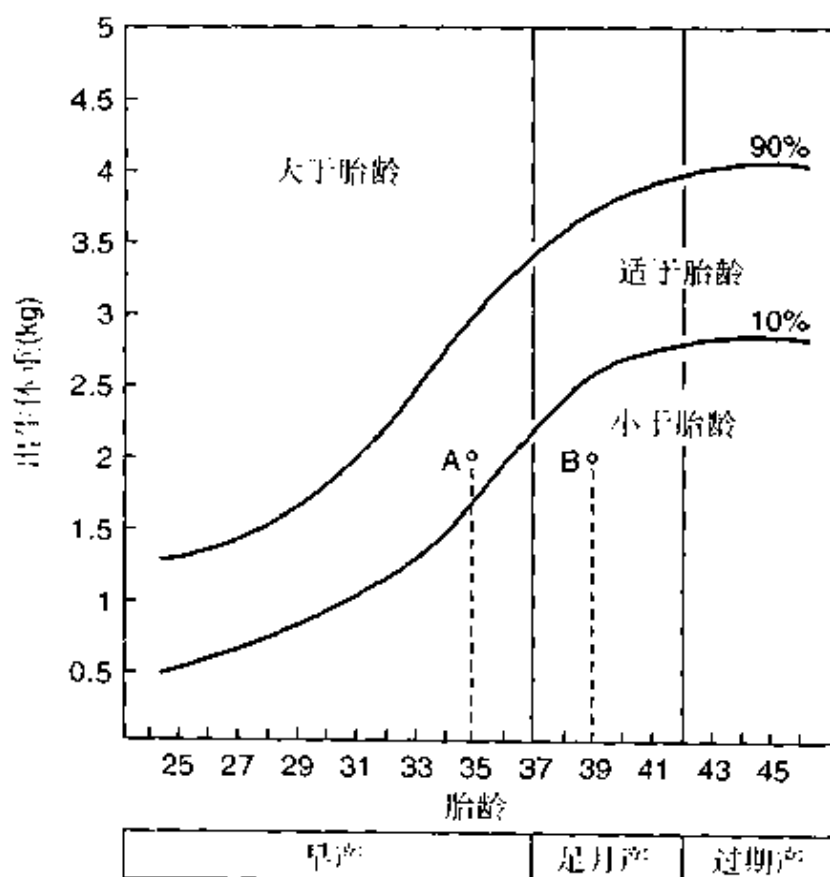


图 260-1 基于出生体重和胎龄的宫内生长水平，单胎白种新生儿。点 A 表示一个早产儿，点 B 表示一个出生体重较小、足月但小于胎龄的新生儿。这二根曲线表示样本中所有在第 10 百分位数和第 90 百分位数的新生儿

一天迅速而准确地确定胎龄，而胎龄是器官成熟度的最基本决定因素（图 256-1）。

通过体重和胎龄曲线图（图 260-1），新生儿可以分为小于胎龄儿、适于胎龄儿和大于胎龄儿，头围和身长同样可与胎龄绘成曲线图（图 260-2）。这些参数受到遗传因子和宫内异常状况的影响，并易使新生儿产生围产期问题，也有助于预见随后的生长和发育情况。

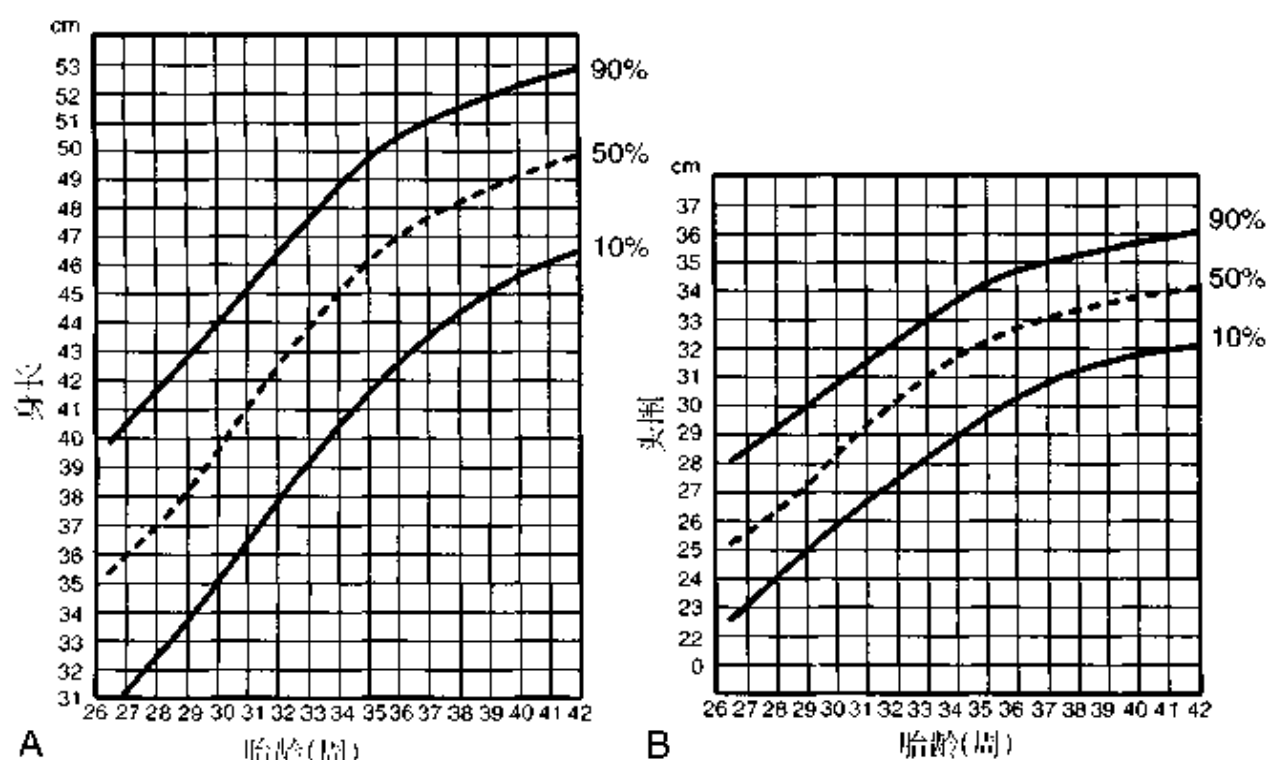


图 260-2 基于胎龄、身长 (A) 和头围 (B) 的宫内生长水平

早产儿

任何胎龄小于 37 周的新生儿。

以前任何出生体重 $< 2.5\text{kg}$ 的新生儿被称为早产儿；这个定义是不合适的；因为许多出生体重 $< 2.5\text{kg}$ 的新生儿尽管是足月儿或过期产儿，却是小于胎龄儿；和早产儿比他们具有不同的外貌和问题。

病因学和体征

通常不知道引起早产的原因是否为胎膜早破。但母亲的个人史通常显示其低社会经济状况、不恰当的围产期保健、营养不良、受教育程度低、未婚状态及突然发生且尚未治疗的疾病或感染。其他危险因素包括母亲未治疗的细菌性阴道炎和既往早产史。

早产儿是较小的，通常出生体重 $< 2.5\text{kg}$ ，而且倾向于有薄、发亮、粉红色

的皮肤，透过皮肤易见到皮下静脉。有少量的皮下脂肪、毛发，或外耳廓软骨的存在。自发性活动和声音减少，同时肢体未保持一种屈曲状态（图 256-1）。在男婴，阴囊只有少数皱褶，同时睾丸可能尚未下降。在女婴，大阴唇未能遮盖小阴唇。

并发症

大多数并发症和器官及系统的功能不成熟有关。

肺 肺表面活性物质产生的量通常不能满足防止肺泡塌陷和肺膨胀不全，这将导致呼吸窘迫综合征（见下文呼吸系统疾病）。

中枢神经系统 由于吸吮和吞咽反射协调不足，在 34 周前出生的新生儿也许需要静脉内营养或管饲法。脑干呼吸中枢的不成熟导致呼吸暂停发作（中枢性呼吸暂停——见下文呼吸系统疾病中早产儿呼吸暂停）。呼吸暂停可因为下咽部单独梗阻（梗阻性呼吸暂停）或联合性中枢性呼吸暂停（混合性呼吸暂停）。在早产儿脑室周围胚胎发生层易发生出血，可进入脑室（脑室内出血）。脑室周围白质梗死（脑室周围白质软化）也许由几种尚不完全明确的原因引起。低血压、脑血流灌注不足或血压不稳定、血压突然上升（如静脉内快速注射液体或胶体）可造成脑梗死或出血。

感染 败血症或脑膜炎在早产儿中的发生率几乎是足月儿的 4 倍。静脉内留置插管、气管内插管和皮肤破损以及早产儿血清免疫球蛋白水平明显低下，导致感染的可能性增加（见下文新生儿感染，胎儿和新生儿免疫状态）。早产儿是唯一易患坏死性小肠结肠炎者（见下文坏死性小肠结肠炎）。

体温调节 早产儿体表面积与身体容积之比较大，因此当暴露在低于中性温度的环境时（见下文体温过低），将迅速丧失热量并难以维持正常体温。

胃肠道 早产儿胃容量很小、吸吮和吞咽反射不成熟，妨碍了经口或鼻饲管的充足喂养，并造成呼吸道吸入的危险。大多数早产儿能耐受母乳，也可用专用婴儿配方奶，或特别准备的含 24kcal/30ml 的早产儿配方奶。小的早产儿已成功地用自己母亲的乳汁经鼻饲管喂养。母乳中含有免疫因子和营养因子，在改良的牛奶配方中缺乏。然而对极低出生体重儿（ $<1.5\text{kg}$ ），母乳不能提供足够的钙、磷和蛋白质，因此他们需喂养不同的混合强化母乳配方。

在生后第 1 日或第 2 日，如果由于早产儿本身状况经口或鼻胃管或鼻十二指肠管不能给予足够的液体和热卡，可静脉输注含有电解质的 10% 葡萄糖溶液，以防止脱水和营养不良。在小的、患病的特别是那些有呼吸窘迫或经常发生呼吸暂停的早产儿，通过鼻十二指肠管或胃管持续喂给母乳或配方奶，能令人满意地维持热卡的摄入。开始喂养时用少量的半张力配方奶；如果能耐受，在 7~10 天内缓慢地增加量和浓度。在非常小的或危重的早产儿，通过外周静脉输注，经皮或外科手术放置导管给予全肠道外高营养以提供足够的营养。

有关新生儿易患低血糖或高血糖的讨论参见下文的新生儿代谢性问题。

肾脏 早产儿的肾脏功能不成熟,对尿的浓缩和稀释功能比足月儿差。高蛋白质配方奶的喂养、骨骼生长引起固定酸的积聚、未成熟肾脏排泄固定酸能力的不足,均可导致迟发性代谢性酸中毒和生长迟缓,并伴钠和碳酸氢盐在尿中丢失。因此,也许需要经口补充碳酸氢盐几日(每日 $1\sim 2\text{mEq/kg}$,分4~6次给予)。

高胆红素血症(见下文新生儿代谢性问题) 早产儿比足月儿更经常地发生高胆红素血症。小的、患病的早产儿即使血清胆红素低于 10mg/dl ($170\mu\text{mol/L}$)也会发生核黄疸。早产儿的高胆红素水平,部分应归结于肝脏排泄机制未发育成熟,包括从血浆中摄取胆红素缺陷、肝细胞内生成结合胆红素的葡萄糖醛酸酯能力不足,以及将胆红素排泄到胆管内的能力不足。肠蠕动减少使胆红素葡萄糖醛酸酯在肠腔内被肠腔内酶 β -葡萄糖醛酸苷酶转化成未结合胆红素,由此增加游离胆红素的重吸收(胆红素的肠肝循环)。相反,早期喂养增加肠蠕动,从而减少了胆红素的重吸收,因此能明显地降低生理性黄疸的发生率和严重程度。在罕见情况下,脐带夹住过迟导致大量红细胞输入,红细胞破坏和胆红素产生的增加,能明显增加产生高胆红素血症的危险。

预防

早产是新生儿发病和死亡的主要原因,通过保证所有的妇女,尤其对那些“高危人群”进行早期和适宜的围产期保健,能减少早产的发生。有关使用分娩松解法阻断早产,并提供足够的时间,以便在产前使用糖皮质激素促进肺成熟的讨论参见第253节早产。

过期产儿

任何胎龄大于42周的新生儿。

病因学和体征

引起过期产的原因通常不明,极少数情况下,胎儿垂体-肾上腺异常(例如:无脑畸形或肾上腺发育不全)可能引起过期产。

过期产儿是警觉而成熟的,但缺少大量软组织特别是皮下脂肪;四肢皮肤很松弛,经常易干皱并脱皮,指/趾甲较长,如宫内胎粪已排,指/趾甲和脐带可被胎粪污染。

并发症

过期产儿的主要临床问题是过期、胎盘退化、多发性梗死和绒毛退化而造成胎盘功能不全综合征。胎儿可能从母亲处得不到足够的营养,而消耗大量的软组织。由于胎盘功能不全,过期产儿易在分娩时发生窒息(见下文窒息和复苏);胎粪吸入综合征(见下文呼吸系统疾病),此症可在过期产儿中异常严重。因为羊水量已经减少,导致吸入的胎粪未被稀释;由于出生时糖原储备的不足而发生新生儿低血糖症;因为厌氧代谢迅速消耗剩余的糖原储备,产时窒息的发生将加

重低血糖（见下文新生儿代谢问题）。

小于胎龄儿

（成熟障碍；宫内发育迟缓）

任何出生体重在同胎龄体重的第 10 百分位以下者。

病因学和体征

遗传因素可导致新生儿在出生时较小；非遗传因素所导致的宫内发育迟缓一般不在怀孕的 32~34 周前出现；包括母亲小血管受累的疾病而导致胎盘功能不全（如在先兆子痫，原发性高血压，肾脏疾病或长期糖尿病）；伴随过期而发生的胎盘退化；感染因素，如巨细胞病毒、风疹病毒或弓形虫。小于胎龄儿可能因为母亲是麻醉剂或可卡因成瘾者、或酗酒者，如果是孕期吸烟者，其影响程度可能较轻。

除了身材以外，小于胎龄儿的体格特征和行为与那些体格正常的适于胎龄儿有着相似之处。因此，一个胎龄在 37~42 周的 1.4kg 的新生儿皮肤、外耳软骨、足底纹、生殖系统发育、神经系统发育、警觉性、自发性活动和摄食要求与足月儿相同。

如果宫内发育迟缓是由于胎盘功能不全所致，虽然有营养不良，但是脑和长骨发育相对过剩；新生儿出生体重常常会受到影响而头围和身长正常（不对称性发育迟缓）。相反，许多遗传性疾病和先天性感染导致的是对称性发育迟缓，这些新生儿身长、体重和头围受到同样的影响。

如果宫内发育迟缓是由慢性胎盘营养不良所引起，已证实这样的小于胎龄儿在生后如果获得足够的营养，就能赶上同龄正常儿。

并发症

除了身材以外，足月的小于胎龄儿没有早产儿所具有的器官系统的不成熟功能。但是他们易发生窒息、胎粪吸入和低血糖。

产时窒息 如果宫内发育迟缓是由于胎盘功能不全所引起（同时胎盘有临界性的合适灌注），分娩时易有窒息的危险。因为每次宫缩通过挤压螺旋动脉而减缓或停止母体面的胎盘灌注。因此，如果怀疑胎盘功能不全，在产前应先评价胎儿的状态，在产时监测胎儿的心率。如果测到胎儿受到损害，应加快分娩，这并且通常是剖腹产的适应证。有窒息的小于胎龄儿在出生时 Apgar 评分低，并有混合性酸中毒。

胎粪吸入 在产时窒息时，小于胎龄儿尤其是那些过期产儿可能将胎粪排入羊膜腔并开始深喘息运动。胎粪吸入的后果是在产后发生胎粪吸入综合征（在过期产儿中此综合征大多数较严重，因为胎粪在较少容量的羊水中——见下文呼吸

系统疾病)。

低血糖 小于胎龄儿在生后的最初几小时和几日内易发生低血糖, 是因为缺乏足够的糖原储备(见下文新生儿代谢问题)。

红细胞增多症 小于胎龄儿由于胎盘功能不全而可能有慢性缺氧, 使红细胞生成素释放增加, 导致红细胞产生的速率增加。红细胞增多症的患儿出生时外表显示红润, 可伴呼吸急促或昏睡状态。

预后

由于胎盘功能不全, 产时窒息是小于胎龄儿的一个最严重潜在性并发症。如果能避免, 则这些新生儿神经系统的预后是非常好的。对于遗传因素、先天性感染或母亲使用药物而造成的小于胎龄儿, 其预后将会很差而需要特殊的诊断。

大于胎龄儿

任何出生体重在同龄体重第90百分位以上者。

病因学和体征

除了遗传决定体格的大小, 大多数大于胎龄儿的发生原因是母亲患糖尿病。巨大的体格是因为在孕期胎儿接触了过高水平的血糖和胰岛素。在孕期母亲的糖尿病控制不好, 新生儿体格将更巨大。糖尿病母亲的新生儿通常是巨大、过度肥胖、多血、倦怠、柔软和进食差。

罕见的体格巨大的原因是 Beckwith-Wiedemann 综合征(特征性的巨大体格、脐突出、巨舌和低血糖)。

并发症

分娩过程中 由于胎儿的体格巨大, 阴道分娩通常很困难并偶尔会造成产伤。可发生肩娩出困难、锁骨或肢体骨折及产时窒息。因此一旦考虑到胎儿为大于胎龄儿, 应考虑进行剖腹产, 特别是在母亲骨盆测量值不适合阴道分娩时。

低血糖 糖尿病母亲的新生儿在生后的第1~2小时易出现低血糖, 因为新生儿的高胰岛素状态和由于脐带被切断而突然中止了从母亲来的葡萄糖供应。通过产前严格控制母亲的糖尿病、给新生儿预防性注射10%葡萄糖液, 直至建立早期频繁的喂养可防止新生儿低血糖。在输液阶段血糖水平需严密监测。常用葡萄糖氧化酶试纸来筛查新生儿低血糖。任何一次可疑的低血糖值都必须通过实验室的血清血糖测定来证实(见下文新生儿代谢问题)。

高胆红素血症 由于在生后最初几天不能耐受经口喂养, 因此, 胆红素的肠肝循环增加, 导致糖尿病母亲的新生儿经常发生高胆红素血症。新生儿的高血细胞压积(为另一个糖尿病母亲的新生儿所伴随的问题)也可导致高胆红素血症(见下文新生儿代谢问题)。

呼吸窘迫 糖尿病母亲的新生儿, 其肺成熟度和肺表面活性物质的产生可延

迟至孕后期；仅早产几周，这些新生儿就将发生呼吸窘迫综合征。通过羊膜腔穿刺监测羊水水中的卵磷脂/鞘磷脂比例，尤其是羊水中磷脂甘油的是否存在，可判定胎儿肺成熟与否及最佳的安全分娩时间。如果磷脂甘油存在，可判定肺的成熟。

产 时 损 伤

尽管生产和分娩的力量可造成婴儿体形损伤（从表面看头位产时对头部产生影响），但是即使严重的影响也不会造成问题或需治疗。困难产或创伤性分娩而造成新生儿损伤的发生率正在下降。改进产前诊断和分娩时的监测，有助于防止神经性或其他损伤。另外，剖腹产能替代困难的胎位倒转术、负压吸引或中高位产钳分娩。

创伤性分娩是可以预见的：当母亲骨盆测量显示狭窄、胎儿为大于胎龄儿（常发生在糖尿病母亲的新生儿）、臀先露或其他异常先露，特别是初产妇。在这样的情况下，分娩和胎儿状况需严密监测，一旦发现胎儿窘迫，母亲必须侧卧并吸氧。如果胎儿窘迫持续，应立即施行剖腹产术。

头部损伤

（参见第 271 节脑瘫综合征）

轻度损伤可引起产瘤——头皮先露部分的水肿——因为这一区域受到宫颈的压迫；严重损伤可引起帽状腱膜下出血，其特征是整个头皮的波动感，包括两侧颞部。

头颅血肿，或骨膜下出血易于和浅表的出血相鉴别。因为头颅血肿仅仅局限于单块颅骨，骨膜紧贴在颅骨边缘的骨缝处。头颅血肿通常是单侧性，头顶部多见。少数有血肿下线形骨折。头颅血肿不需要治疗，很少发生由于骨膜下出血而引起贫血或高胆红素血症。

凹陷性颅骨骨折很少见，其中大多数是由于产钳压迫导致，少数是因为头部在宫内抵在某一块骨性突起上。凹陷性颅骨骨折或其他头部损伤可与硬膜下出血、蛛网膜下腔出血、大脑本身的挫伤或撕裂有关（见下文颅内出血）。凹陷性颅骨骨折在凹陷部位可以见到和感觉到，必须与头颅血肿时因骨膜边缘升高而导致的凹陷相鉴别。X 线可以明确诊断；必要时可作神经外科手术复位。

颅神经损伤

面神经经常受到损伤。尽管产钳压迫常常导致损伤，但大多数损伤是因为在宫内受压，这与胎儿位置有关（例如头部枕在肩部），或神经被骶岬或子宫肌瘤

压迫所导致。

面神经的损伤常发生在其茎突乳突孔或末梢，并导致面部不对称，特别是在哭泣时。虽然在鉴别哪一侧面部受累时可能会混淆，但受累侧的面部肌肉不能活动。损伤同样可以发生在同一神经的不同分支上，经常受损的是颌下支。另外宫内下颌骨受压迫也会导致面部不对称，但是肌肉的神经支配是完整的，两侧面部可以活动。在比较上颌骨和下颌骨的咬合面时应该是平行的，如果不平行则是面神经真的受损。不需要对周围性面神经损伤或颌下支的不对称进行检查和治疗，在生后2~3个月会恢复。

臂丛损伤

臂丛损伤是由肩部难产或臀部助产时的牵拉、头先露时颈部的过度外展所引起。损伤是因为单纯牵拉、神经内出血、撕裂神经或神经根、与颈部脊髓损伤有关的神经根撕裂，可能与创伤性损伤（锁骨骨折或肱骨骨折，肩关节或颈椎半脱位）相关。上臂丛（颈₅~颈₆）损伤影响肩部和肘部的肌肉，下臂丛（颈₆~颈₇）损伤影响前臂和手部肌肉。神经根损伤的部位和类型则决定预后。

Erb 麻痹是上臂丛损伤引起的肩内收和内旋、伴前臂不能旋前，常伴有同侧膈肌瘫痪。治疗包括从第1周开始，通过牵引手臂过上腹部并固定，以防止过度活动。每天进行轻柔的被动活动以维持涉及的关节功能和防止肌肉萎缩。

Klumpke 麻痹是下臂丛损伤引起的手部和腕部的瘫痪，常伴有同侧 Horner 综合征（瞳孔缩小、上睑下垂和面部无汗）。被动运动是唯一的治疗。

证实 Erb 麻痹和 Klumpke 麻痹不发生感觉的丧失，通常恢复很快。但是缺陷可以存在。如果一个显著的缺陷存在超过3个月，MRI 对确定臂丛、神经根和颈部脊髓损伤程度判定是有益的，有时需要外科探查和修复。

当完全性臂丛损伤时，受累是整个上肢不能活动，常伴感觉丧失。若有同侧的三角症存在，提示脊髓损伤，必须作 MRI 检查。受累肢体随后的发育将受到影响，预后将会较差。治疗手段包括神经外科手术探查，被动运动可防止肌肉萎缩。

其他外周神经损伤

其他外周神经损伤（例如：桡骨、坐骨和闭孔神经）在新生儿较少见，并且常与生产和分娩无关。常继发于局部损伤（例如：药物注入坐骨神经或其周围，或覆盖于桡骨上的脂肪坏死）。治疗包括将这些瘫痪肌肉的拮抗肌处于静止位直至恢复。通常不需要神经外科的手术治疗，绝大多数外周神经损伤是可以恢复的。

脊髓损伤

脊髓损伤是罕见的，但可以引起节段破坏，常伴有出血，完全性脊髓横贯性损伤极为少见。损伤常发生在臀位产和脊柱过度纵向牵引以后，也可发生于宫内胎儿颈部的过度伸展（所谓“飞行胎儿”）。损伤常发生在低位颈段（颈₅～颈₇）。但损伤发生在高位时，因为呼吸中枢受损常常是致命的。有时在分娩时可听到卡嗒声和喀嚓声。

症状、体征和诊断

通常情况下在损伤部位以下有感觉和运动的片状缺失。在开始有脊髓休克时，伴有损伤部位以下肌肉的弛缓；在数日和数周内出现强直；因为膈神经起源较高（颈₃～颈₅），呼吸为膈式呼吸。当损伤完全性时，出现肋间肌和腹肌瘫痪。直肠和膀胱括约肌不能自主控制，损伤以下部位的感觉和出汗功能丧失，并导致体温随环境温度变化而波动。

脊髓的 MRI 检查可确定损伤并确定外科手术治疗的可能性，例如先天性肿瘤或血肿压迫脊髓，脑脊液通常是血性的。

预后和治疗

在精心护理下，大多数患儿可存活多年。死亡原因常为反复发生的肺炎和进行性肾功能丧失。治疗包括精心护理和护止褥疮，积极治疗泌尿道和呼吸道的感染，并定期检查以确诊梗阻性尿路疾病（参见第 217 节）。

颅内出血

大脑内或大脑周围出血对新生儿是一种致命的威胁，特别是对早产儿。缺血缺氧、血压不稳和生产时对头部施加的压力是引起颅内出血的主要原因。胚胎基质层（大量胚胎细胞覆盖在尾状核，并且仅在胎儿期出现）的存在导致了出血的可能性。出血可在中枢神经的几个部位出现，尸解经常发现在蛛网膜下腔、大脑镰和小脑幕有少量出血。而在蛛网膜下腔、硬膜下腔、大脑或脑室内的大量出血较少见，却较严重。约有 20% 体重 < 1500g 的早产儿有颅内出血。

蛛网膜下腔出血 蛛网膜下腔出血是颅内出血中最常见的类型，在足月新生儿的脑脊液中常有红细胞出现。蛛网膜下腔出血常伴有呼吸暂停、惊厥、嗜睡或神经系统体检的异常。在大量出血时，有关的脑膜炎症可随婴儿成长而引起交通性脑积水。

硬膜下腔出血 由于产科技术的改进，硬膜下腔出血现在已经很少发生。主要由大脑镰、小脑幕或桥静脉的撕裂而引起。这样的撕裂主要发生在初产妇的婴儿、巨大儿或难产婴儿。所有的这些会造成对颅内血管的异常压力。临床表现为惊厥、头围迅速增大伴肌张力低下、Moro 反应差、大范围视网膜出血等神经系统的异常体征。

脑室和/或脑实质出血 脑室或脑实质出血常发生在生后3日内,是颅内出血中最严重的一种类型。在早产儿中发生最多,常为双侧性,并且常在胚胎基质层(即侧脑室的后壁)开始发生。大多数为室管膜下或脑室内出血,且出血量较少。严重出血为脑实质出血或脑室系统的囊肿,并在小脑延髓池和基底池中有大量出血。缺血缺氧常引起脑室内和蛛网膜下腔出血。缺血缺氧损害毛细血管内皮细胞、损害脑血管的自主调节,并增加脑血流量和静脉压,这些均易造成出血。许多脑室内出血是无症状的;大量出血可引起呼吸暂停、发绀或突然虚脱。

诊断

怀疑有颅内出血时,应仔细检查有无皮肤紫癜或其他部位的出血;若有则提示全身性出血性疾病或血管性疾病(例如维生素K缺乏、血友病或弥漫性血管内凝血)。

头颅超声和CT是有价值的能检测到出血的方法。对怀疑有颅内出血的患儿,实验室检查应从头颅超声开始。因为头颅超声是无危险的,并能快速确定是脑室内出血或脑实质内出血。当然,CT是诊断大脑半球表面的蛛网膜下腔出血和硬膜下腔出血的最好方法。如果诊断有疑点,可检测脑脊液中有无红细胞,通常脑脊液中含有稠厚的血液。凝血机制检查、全血细胞计数和代谢方面的检测可确定其他神经性功能障碍的原因(低血糖、低血钙、电解质紊乱)。如果患儿在急性出血后存活,脑电图检查可帮助估计预后。

硬膜下腔出血可由头颅CT和MRI确诊,血液溶解后颅骨透照实验可帮助诊断。

预后

蛛网膜下腔出血婴儿的总的预后较好。硬膜下腔出血婴儿的预后堪忧,但部分患儿恢复很好。大多数少量脑室内出血的婴儿能度过急性出血期而存活下来,并且预后较好。大量脑室内出血婴儿的预后不良,特别是出血蔓延至脑实质者,许多存活者伴有不同程度的神经系统后遗症。

治疗

除非是血液系统异常造成的出血,对绝大多数患儿的治疗是支持疗法。如果事先未给予维生素K者,需予以补充。如果缺乏,需输入血小板或凝血因子。硬膜下腔出血的婴儿若有症状或头围迅速增大,应每天予以双侧硬膜下穿刺放液,每次一侧只能放液10~15ml,因为大量放液可促使休克发生。如果每天引流而2周后症状仍持续存在,应考虑行硬膜下分流手术。

骨折

在出生时,锁骨中段骨折是最常见的,通常在肩娩出困难的新生儿。婴儿最初的表现易激惹和受累侧手臂运动不自如,或引出Moro反射时手臂不能动。大多数锁骨骨折为青枝骨折,能很快愈合而无后遗症。大多数骨折于一周内在骨

折部位形成，一个月内完全恢复骨型原状。锁骨骨折的重要临床意义为，它可能会造成臂丛损伤，也会由于断端刺破顶端胸膜而造成气胸。

难产时可造成肱骨和股骨骨折，这些骨折绝大多数为青枝骨折和中段骨折，通常能极好地愈合，即使最初有中等程度的成角骨折亦能恢复很好。长骨可发生横贯骨髓的骨折，即使在这种部位，新生儿预后亦是极好的。

软组织损伤

任何软组织，只要是先露部位或子宫收缩力的支点，都易受损伤。损伤后常有水肿和瘀斑，特别是面先露新生儿的眼眶周围和面部组织、臀先露者的阴囊或阴唇部位。在损伤部位血肿形成以后，组织内的血液会分解，血红素会转化为胆红素。在某些难以确诊的病例，额外产生的胆红素可引起严重的新生儿黄疸，并需要换血疗法（见下文新生儿代谢疾病中的高胆红素血症）。

呼吸系统疾病

以下叙述的呼吸障碍常常导致威胁生命的疾病，需要加强监护和特殊治疗。因此首先是讲述机械通气、体外膜肺和肌肉麻痹，接着讨论特殊的呼吸性疾病。

机械通气的使用

对因呼吸衰竭而导致动脉 CO_2 分压 (PaCO_2) 升高的病人、呼吸暂停的病人、或使用持续气道内正压 (CPAP) 仍不能改善缺氧的病人，需给予呼吸机的支持。非常小的早产儿（例如：胎龄 < 28 周或出生体重 $< 1000\text{g}$ ）经常会在生后立即得到呼吸机支持，因为一旦出现呼吸暂停、心动过缓和缺氧，则会增加脑室内出血的危险。

对于 $< 1250\text{g}$ 的新生儿，典型选用的气管插管内导管直径为 2.5mm （最小的导管）； 3mm 导管适用于 $1250 \sim 2500\text{g}$ 的新生儿； $> 3\text{mm}$ 导管适用于 $> 2500\text{g}$ 的新生儿。如果在插管过程中持续输入 O_2 ，插管将是安全的。

呼吸功能在定压或定容状态下输入气体，每一个类型均有其优点和指征。许多新生儿监护室发现压力控制、时间切换、连续气流的呼吸机容易使用，特别对于早产儿。吸入氧浓度 (FiO_2)，吸气时间 (IT)，呼气时间 (ET)，峰吸气压 (PIP) 和呼气末正压 (PEEP) 可分别设置。定容呼吸机也许特别适用于肺顺应性有变化或抵抗呼吸机的大婴儿，如支气管肺发育不良的病儿；随每次呼吸输入设定容量的气体以保证适当的通气。

通过对呼吸损伤严重程度的判定来最初设定呼吸机的参数。典型的对中度呼吸窘迫综合征的设定为： $\text{FiO}_2 = 40\%$ ； $\text{IT} = 0.4$ 秒； $\text{ET} = 1.1$ 秒；间歇指令通气

(IMV) 频率 = 40 次/分; PIP = 25cmH₂O; PEEP = 5cmH₂O。应根据婴儿的氧和状况、胸廓运动、呼吸音、呼吸用力情况及动脉或毛细血管血气分析结果迅速调整这些参数。在以下情况下, 增加分钟通气量能降低 PaCO₂; 增加潮气量 (增加 PIP 或降低 PEEP) 或呼吸频率。通过增加 FiO₂ 或增加平均气道压力 (增加 PIP, 增加 PEEP, 增加呼吸频率或延长 IT) 可提高 PaO₂。病人触发的呼吸机常应用于由病人自发呼吸所触发的同步正压呼吸, 可缩短呼吸机的工作时间, 并可减少气压伤。用一个附有压力敏感充气球的压力换能器粘贴在病人剑突下的腹部, 能探测膈肌开始收缩、或一个放置于气管插管内的流量或温度感受器可探测自发吸气的开始。

对不很严重的肺部疾病或正在撤机的患儿, 可设置辅助控制模式, 在每一次自发呼吸时少量增加气道压力或气体容量。

为使呼吸机的压力或容量处于最小状态 (压力或容量可引起气压伤而造成气漏或支气管肺发育不良), 推荐允许性高碳酸血症 (耐受 PaCO₂ 升高的时间可长至 pH 一直保持 ≥ 7.25)。同样, 如果血压正常而且未出现代谢性酸中毒时, 推荐 PaO₂ 低至 40mmHg。

如果患儿的情况急剧恶化 (氧和状况、动脉血气、血压或血流灌注的突然改变), 应立即检查气管内导管的位置及通畅情况。在胸骨上凹通过气管前壁触及导管末端, 说明放置的位置正确; 通过胸部 X 线可见到其大致位于锁骨和气管隆突之间。如果对位置或通畅情况有疑问, 应拔管后应用呼吸囊或面罩供氧以维持婴儿呼吸, 直到重新插入气管插管。

当呼吸状况改善, 可从 IMV 开始通过降低 FiO₂、吸气压力和呼吸频率来撤离呼吸机。当呼吸机频率逐步降低时, 持续气流的正压呼吸机允许婴儿克服 PEEP 下有自主呼吸, 在 IMV 频率降至 10 次/分, 婴儿将耐受拔管。撤离呼吸机的最后一步包括拔管、通过鼻腔 (或鼻咽部) 的持续正压呼吸 (CPAP) 给予可能的支持, 最后用氧罩或鼻导管提供湿化的氧气或空气。

婴儿患有不很严重的限制性肺疾病 (例如: 弥漫性肺不张、呼吸窘迫综合征、肺水肿) 时, 使用 CPAP 可改善氧和状况并可避免对正压通气的需求。用 CPAP 时可用鼻塞子或鼻咽插管, 婴儿自主呼吸可克服正压气体, 压力设置在 5~7cmH₂O。不同类型的装置可用于提供正压, 或用一个频率设置为零的常规呼吸机来提供正压。CPAP 在呼气时保持肺泡的扩张状态, 因此可改善氧和状况。

极低出生体重儿在使用甲基黄嘌呤后可顺利脱离呼吸机, 例如氨茶碱 (负荷量为静脉注射 8mg/kg, 维持量为每 8 小时静脉注射 2mg/kg, 根据维持需要调整茶碱血浓度在 7~14μg/ml (39~67μmol/l))。同样的茶碱剂量可通过口服或胃管给药。甲基黄嘌呤是中枢神经系统介导的呼吸兴奋剂, 能增加通气力度, 减少呼吸暂停和心动过缓, 能使婴儿顺利地从机械通气撤离。

体外膜肺 (ECMO) 在特殊的医疗中心有使用, 以维持那些通过常规呼吸机

不能够维持氧和状况和通气的婴儿生命。ECMO 必须使用至婴儿肺部疾患改善至能使他生存下去为止。根据应用了常规呼吸机后婴儿有无法存活的可能，每个中心对于胎龄 >34 周伴呼吸衰竭的新生儿有使用 ECMO 的标准。ECMO 不应用于胎龄 <34 周的新生儿，因为肝素化血后有导致脑室内出血的高度危险。

静脉-静脉 ECMO 使用双腔插管放置在颈内静脉；动静脉 ECMO 使用一根插管放置在普通的颈动脉，另一根放置在颈内静脉。血液从颈内静脉流向膜氧和器，膜氧和器作为一个模拟肺排除 CO_2 并增加 O_2 ，氧和后的血回到颈内静脉或颈动脉。ECMO 可维持任何设定的 PaO_2 和 PaCO_2 水平。动静脉 ECMO 同样也能支持全身的血压和循环，如发生重症败血症时，可以是循环衰竭婴儿的生命保证。

ECMO 能挽救许多胎龄 >34 周新生儿的生命（例如：那些患持续性肺动脉高压的新生儿、先天性膈疝和重症肺炎），但是部分这类婴儿会有神经系统的损害。

高频振荡呼吸功能改善部分患有严重肺气漏、广泛性肺不张或肺水肿婴儿的氧和状况（见下文肺间质气肿）。其目的是维持血气在正常范围的附近； PaO_2 低于 40mmHg 和 PaCO_2 高于 50mmHg 也许可以接受。各种不同类型的高频振荡呼吸机已经出现，包括喷射式、振荡式和气流间断式呼吸机。它们能提供 $400 \sim 900$ 次呼吸/分。

肌肉麻痹（如：去甲潘库溴铵或潘库溴铵 0.1mg/kg ，根据防止运动的需要，在必要时可重复应用）可帮助稳定极严重患儿，但必须选择性使用。使婴儿麻痹需要更有力的呼吸机支持，而后者可能增大气压伤的危险性。其他婴儿能从用芬太尼或咪达唑仑镇静中获益。最佳的使用镇静剂和麻痹药物的方法尚不明确。

最新的研究表明一种特殊的肺血管扩张剂——一氧化氮吸入能改善因肺血管收缩而导致婴儿缺氧的状态。这些婴儿可能患特发性肺动脉高压、肺炎或先天性膈疝。他们吸入一氧化氮后可能不需要 ECMO，但 FDA 尚未允许使用一氧化氮。

呼吸窘迫综合征

（肺透明膜病）

由于早产儿缺乏肺表面活性物质而在临床上出现呼吸困难的综合征。

流行病学和病理生理学

呼吸窘迫综合征（RDS）几乎都发生在 37 孕周前出生的新生儿，胎龄越小，发生呼吸窘迫综合征的机会越大。糖尿病母亲的新生儿可发生，但在任何胎龄的宫内发育迟缓儿或妊毒血症或高血压母亲所分娩的新生儿中少见，延迟破膜似乎对防止呼吸窘迫综合征起某些作用。

肺表面活性物质是一个混合磷脂和三个表面活性物质蛋白的物质，由 II 型肺泡上皮细胞所分泌（参见第 256 节早产儿生理学）。如果缺乏肺表面活性物质，

肺泡气液交界面水分子层的渗出造成巨大的表面张力,将导致肺泡塌陷,使肺顺应性下降,僵硬的肺扩张所作的功增加,这对早产儿将更为困难,因为他们的肋骨很容易变形(顺应性),呼吸的用力将造成深度胸骨内陷,但进入的空气很少,除非肋骨能很好适应肺的需求,这就造成弥漫性肺不张。

症状、体征和并发症

呼吸增快、困难、呼吸呻吟常在生后立即或数小时内发生,胸骨上、下窝吸气性凹陷,鼻翼扇动。肺不张范围和呼吸衰竭的严重程度逐渐加重,在严重的呼吸窘迫综合征,膈肌和肋间肌的疲劳导致 CO_2 潴留和呼吸性酸中毒。因为血通过肺不张部位时不能进行氧交换(如肺内右向左分流),婴儿出现低氧血症,导致代谢性酸中毒。

并非所有患呼吸窘迫的婴儿都有呼吸窘迫的体征,极低出生体重儿($<1000\text{g}$)在出生时不能建立呼吸,因为他们的肺顺应性太差,在产房时他们不能建立呼吸。

患呼吸窘迫综合征的早产儿脑室内出血和新生儿期死亡的危险性很大。颅内病变(由于缺血和脑室内出血引起)与低氧血症、高碳酸血症、低血压、动脉血压波动和低脑血流灌注(见上文产伤中的颅内出血和下文的出血性休克和脑病综合征)有关。张力性气胸(见下文)是呼吸窘迫综合征的另一个并发症。

诊断

诊断 ≥ 37 周新生儿为呼吸窘迫综合征是不常有的,此时要怀疑母亲可能患有糖尿病而未被发现,或这个诊断是不正确的。诊断是基于病史(如早产、母亲糖尿病及对胎儿肺成熟度的估计)、体检(如呼吸窘迫、发绀)和实验室检查。动脉血气显示不同程度的低氧血症和高碳酸血症;胸部X线显示的弥漫性肺不张(根据支气管充气症的分级进行描述)和临床上呼吸窘迫综合征的严重程度相一致(表260-1)。

表 260-1 呼吸窘迫综合征的临床分型及X线变化

呼吸窘迫综合征Ⅰ级	肺野呈网状颗粒状阴影,肺充气区(黑点)超过肺不张区(白点)
呼吸窘迫综合征Ⅱ级	肺野呈网状颗粒状阴影,肺不张区(白点)超过肺充气区(黑点)
呼吸窘迫综合征Ⅲ级	与Ⅱ型相同,加以显著的支气管充气症
呼吸窘迫综合征Ⅳ级	严重的弥散性肺不张,几乎不能区分心界

呼吸窘迫综合征必须与早期的B组链球菌肺炎和败血症相鉴别,后者显示相似的放射学和临床表现。B组链球菌肺炎是难以控制的,因而抗生素通常应在获得细菌培养结果之前开始使用。

预防

通过评估胎儿肺成熟度来决定最佳出生时间,能大大降低呼吸窘迫综合征的发生率。对从羊膜腔穿刺或从阴道收集的(如已发生羊膜早破)羊水测定肺表面

活性物质，胎儿肺成熟的指征为卵磷脂/鞘磷脂的比率 >2 ，以及有磷酸甘油的存在。

对于必须分娩的早产儿，在产前 24 小时给予地塞米松，诱导胎儿肺表面活性物质产生，可减少呼吸窘迫综合征的危险程度或降低其严重程度（参见第 253 节早产）。

预后和治疗

如果不治疗，严重的低氧血症将导致多器官功能衰竭和死亡。但是如果给予新生儿适当的治疗，肺表面活性物质会开始产生，呼吸窘迫综合征在 4~5 日内被治愈，使用肺表面活性物质能加快患儿的恢复。

气管内滴入肺表面活性物质可减轻呼吸窘迫综合征的严重程度，通过测定动脉血气、胸部 X 线可了解严重程度，并且能快速减少呼吸机支持。

判断早产儿在生后有发生呼吸窘迫综合征的高度危险后，可立即使用肺表面活性物质作为预防；当诊断患儿为呼吸窘迫综合征并且病情稳定时，作为治疗用药给予。重复 Surfactant（天然小牛肺中存在，包含蛋白 B、C、Colfosceril 棕榈酸，棕榈酸和三棕榈酸甘油酯）剂量，每 6 小时 1 次（可给予 4 次）；或 Exosurf（一种不含有蛋白质的肺表面活性物质，包括 Colfosceril 棕榈酸，十六烷基油酯和 Tyloxapol），可根据需要每 12 小时 1 次（可用 3 次）。给予肺表面活性物质的当时及以后，应严密监测患儿的情况，以确保对治疗的耐受、氧和的变化、通气量的变化以及全身血压的迅速反应；给予肺表面活性物质后，肺顺应性可迅速改善，因此可能需要迅速降低呼吸机的最高气道压力，以避免肺气漏的危险，其他呼吸机参数（ FiO_2 ，呼吸频率）也同样需要降低。

肺表面活性物质不能消除由呼吸窘迫综合征引起并发症的危险性，或其他未成熟的问题，或确保良好的预后。在 NICU 中进行这一治疗时仍需很小心，肺表面活性物质改善存活是由于降低了肺气漏（张力性气胸、肺间质气肿）发生的危险和支气管肺发育不良的发生率及严重程度（见下文）。

呼吸和循环状况需要严密监测，以保证随着肺功能的改善而使治疗保持适当。光电血氧仪发出一束光，透过指（趾）可连续监测血红蛋白的氧饱和度。能连续且无创伤地监测 CO_2 分压和 O_2 分压的经皮装置能减少抽取血标本的次数。脐动脉插管（UAC）常放置于中重度患儿，因为他们需要吸入氧的 $FiO_2 \geq 40\%$ 。如果不放置 UAC，应放置经皮的桡动脉插管，以连续监测血压并获得动脉血气标本。

早产儿 PaO_2 是 50~70mmHg，这样的氧分压可提供几乎完全饱和的血红蛋白，是因为新生儿的血红蛋白是胎儿型血红蛋白，它们和氧的亲合力高。维持过高的氧分压会增加早产儿发生视网膜病的危险性。在成人，正常的氧分压为 40~50mmHg。

轻度呼吸窘迫综合征患儿通过氧罩供氧就能恢复很好，中度呼吸窘迫综合征

患儿通过其自主呼吸和 CPAP 的支持亦可恢复很好, 重度呼吸窘迫综合征患儿需要呼吸机支持。

当使用氧罩或鼻导管供氧时, 氧气和空气混合, 氧气的百分比供给应通过氧气分析仪测定并经常记录。氧供通过直接的分钟流量比例既不能精确计算, 又不能评估。氧气必须加温 ($36\sim 37^{\circ}\text{C}$) 加湿, 以防止分泌物变干和气道痉挛。

CPAP 适用于有自主呼吸的呼吸窘迫综合征患儿, 他们需要 $\text{FiO}_2 \geq 40\%$ 以维持氧分压在 $50\sim 70\text{mmHg}$ 。如果患儿情况恶化, 应早期使用 CPAP, 正压使肺泡在呼吸周期始终张开, 从而改善氧合, 并减少大量血液经过肺不张区域。

支气管肺发育不良

为引起持续性呼吸窘迫的慢性肺部疾病, 以实质性条纹和过度膨胀为其 X 线变化特征。对一个胎龄纠正为 36 周的婴儿, 在治疗任何原因引起的呼吸窘迫综合征时, 使用过间歇指令通气的治疗后, 持续需要机械通气。

病因学和病理生理学

由机械通气反复过度地扩张肺泡和肺泡导管 (容量损伤), 吸入高浓度氧气和气管插管所引起肺损伤。在低胎龄的新生儿中常见, 常是呼吸窘迫综合征及其治疗的后果, 并且最可能在肺间质发生气肿时出现。

从呼吸窘迫综合征到支气管肺发育不良是逐渐发生的。在支气管肺发育不良早期, 存在肺部炎症和渗出, 后期则发生肺泡壁破裂和瘢痕。过度充气的病变部位加上气肿, 肺部瘢痕和肺不张导致鞋钉样的病理表现, 和胸部 X 线上囊样过度膨胀的表现。支气管周围肌肉和肺动脉平滑肌的肥大、支气管内皮细胞鳞样化也可发生。

症状、体征和并发症

使用呼吸支持的婴儿不能脱离间歇指令通气或氧气。

有肺泡内皮细胞的脱落, 支气管内可发现巨噬细胞、中性粒细胞和炎症介质, 胸部 X 线可显示弥漫性损害, 后期在肺野中由于渗出性液体的积聚而出现一种多发性囊样表现、伴肺纹理增粗及过度通气。

婴儿下呼吸道感染的危险性增加, 特别是病毒感染。如果并发肺部感染, 在生后第 1 年内可迅速发生肺功能失代偿。如果呼吸系统感染加剧或呼吸窘迫加重, 婴儿需要重新入院治疗。支气管肺发育不良的患儿需要使用被动免疫, 以抵抗引起下呼吸道感染的呼吸道合胞病毒, 单克隆抗体 palivizumab 和呼吸道合胞病毒免疫球蛋白 IV 的应用, 显示能减少呼吸道合胞病毒肺炎和支气管炎的住院率, 减少由于这种感染导致婴儿住 ICU 的天数和使用呼吸机的天数。在呼吸道合胞病毒的好发季节, 给予支气管肺发育不良婴儿每月进行免疫接种。

预防和治疗

至少部分支气管肺发育不良的发生是由于使用呼吸机所致, 因此婴儿应置于

可耐受的呼吸机最低参数设置，尽早脱离间歇指令通气 (IMV)。如果呼吸窘迫综合征患儿不能预期撤离呼吸机，必须考虑可能发生了包括动脉导管未闭和婴儿室获得性肺炎的情况，并予以治疗。早期使用氨茶碱作为呼吸兴奋剂可帮助早产儿尽早脱离间歇指令通气。

最新研究表明，使用地塞米松可帮助患呼吸窘迫综合征的极低出生体重儿早日脱离间歇指令通气、耐受早期拔管，从而减少支气管肺发育不良的发生。每个研究使用不同的用药方案，但临床应使用最小作用剂量并尽可能缩短疗程。因为地塞米松既可暂时阻碍婴儿的发育，又可造成其他并发症，包括细菌性或真菌性败血症、可逆性心肌肥大，但胃十二指肠出血或穿孔少见。地塞米松治疗已患支气管肺发育不良的婴儿，能帮助他们早日脱离呼吸机和拔管，其机制尚不明确，但可能重要的是防止感染。

严重的支气管肺发育不良婴儿可能需要数周或数月额外的呼吸机支持和/或供氧，其中呼吸机的压力和 FiO_2 降至婴儿能耐受的程度，但不应造成婴儿有低氧血症。使用脉搏光电血氧仪连续监测动脉氧合情况，并保持血氧饱和度在 88% ~ 90%。

最佳的营养对肺的痊愈和这些慢性病患儿的生长是最主要的，这些患儿由于呼吸做功的增加而对热卡需求也增加。如果给予过多的水分可造成肺充血和肺水肿，每日所供的液体应限制在 $120\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，并应增加喂养中所含的营养成分。

由于易发生肺充血和肺水肿，有时可给予氯噻酮 $10\sim 20\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 和安体舒通 $1\sim 2\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，分 2 次口服，呋塞米 ($1\text{ml}/\text{kg}$ 静注或肌注，或 $2\text{mg}/\text{kg}$ 口服)，每天 1~3 次，作为短期使用。长期使用可引起高钙尿症，导致骨质疏松、骨折和肾损伤。利尿治疗过程中应密切监测水和电解质的状况。

由慢性肺部疾病出现代偿性呼吸性酸中毒时，应在撤离呼吸机时保持 $\text{pH} > 7.25$ 并允许 PaCO_2 超过正常，这样婴儿就不会发生严重的呼吸窘迫。

婴儿撤离呼吸机后可能需要供氧数周或数月，通过鼻导管给氧并逐渐降低氧的百分比或氧流比例。尽管肺顺应性降低和气道阻力增加可持续数年，但是存活婴儿的呼吸窘迫可消失。

新生儿暂时性呼吸增快

(新生儿湿肺综合征)

由于胎儿肺液吸收延迟而导致呼吸增快和低氧血症，需供氧治疗的呼吸窘迫。

受累新生儿往往是足月或接近足月的，多见于剖腹产出生并有产时窒息者，也可在有呼吸窘迫综合征的早产儿中发生。在生后即刻发生呼吸增快、呻吟和三凹症，并可有发绀；胸部 X 线显示肺过度膨胀伴肺门纹理增粗，心脏边缘模糊

不清，而外周肺野清晰，肺裂隙处可见液体存在，胎儿肺液吸收机制已在第256节围产期生理中描述。

通常在2~3日内恢复，治疗是支持和通过氧罩供氧，通过动脉血标本监测血气或通过经皮的脉搏光电血氧仪监测血氧饱和度。部分病人需要使用CPAP和偶尔使用间歇指令通气（见上文机械通气）。

早产儿呼吸暂停

许多 ≤ 34 周的早产儿有呼吸暂停，在生后2~3日内发生，胎龄越小，发生率越高。病理情况包括低血糖、低血钙、败血症、颅内出血，同时偶尔胃食管反流亦可引起。因此对发生呼吸暂停的早产儿应予以认真检查，以排除这些可治疗的原发疾病。

周期性呼吸（快速呼吸伴暂停）是由延髓呼吸中枢发育不成熟所致，每次呼吸间隔时间超过20秒即为呼吸暂停。可发生低氧血症和心动过缓，需要采取措施刺激呼吸。新生儿低氧血症有暂时性刺激呼吸的作用，但几秒钟后会抑制呼吸。

中枢性和阻塞性呼吸暂停之间的区别为，中枢性呼吸暂停是由于缺乏足够的从延髓呼吸中枢传至呼吸肌的神经冲动，婴儿便停止呼吸。

上呼吸道梗阻（阻塞性呼吸暂停）是由下咽部软骨组织阻塞而引起呼吸气流阻断所导致。梗阻使婴儿费力呼吸但不能将空气吸入肺中，并很快出现低氧血症和心动过缓。因为胸壁运动的存在，梗阻性呼吸暂停不能被阻抗型呼吸暂停监测仪测出，但鼻部气流的监测就可发现无气流存在。

低出生体重儿有发生呼吸暂停的危险，需用呼吸和心率监护仪，用脉搏光电血氧仪监测婴儿的血氧饱和度，如有呼吸暂停、心动过缓或血氧饱和度的下降，护士应立即采取措施。

治疗

婴儿应平卧，头置中线位，颈部取自然姿势或稍伸直以防止上呼吸道梗阻。如果呼吸暂停持续发作，特别是伴有发绀和心动过缓，可用氨茶碱治疗（剂量参见上文的呼吸窘迫综合征的预后和治疗）。如果婴儿开始进食，可以给予相同剂量的茶碱，通过口服或胃管喂药。或婴儿改用咖啡因溶液（负荷量10mg/kg，维持量每天5ml/kg），咖啡因有较强的治疗适应证且副作用较氨茶碱少。另一个呼吸兴奋剂是多沙普仑（doxapram），剂量为0.5~2mg/kg，连续静脉滴注，但此药在早产儿中的使用经验很少。

如果使用呼吸兴奋剂后仍持续存在呼吸暂停，婴儿可通过鼻插管或气管插管用CPAP治疗，开始压力为5~8mmH₂O，难治性呼吸暂停则需要呼吸机支持。

使用甲基黄嘌呤（氨茶碱、茶碱或咖啡因）治疗应在婴儿呼吸暂停发作停止后7日停止使用，婴儿在停止使用甲基黄嘌呤后7日，如果没有出现呼吸暂停或

心动过缓可回家。许多早产儿的胎龄达到 37 周后，呼吸暂停就可停止发作。尽管如此，呼吸暂停或心动过缓可在胎龄非常小的新生儿中持续发作数周（如胎龄为 23~27 周），24 小时呼吸描记可能对评估呼吸暂停、心动过缓和缺氧发作有帮助。

家长经过完整的培训（包括 CRP 仪器、进行评估的计划和家庭支持），能减少婴儿受致命的呼吸暂停打击的危险性、不再有呼吸暂停或心动过缓的发作，从而不再使用甲基黄嘌呤治疗和家庭监护。家庭监护仪在呼吸暂停持续时间超过设置的界限（通常为 15 秒）时会报警，或心率降至设置的低限（通常在 80~100 次/分）也会报警。电池可维持其功能，防止电力耗尽。许多监护仪可储存信息便于以后的记载和分析，使内科医生判定发作的类型和频率，并向家长说明病情；同时有助于判定是否需要其他治疗和停止监护。

有婴儿猝死综合征高危因素的婴儿一般采取家庭监护，并了解到有些婴儿的急性致命性疾病，从而成功地使他们复苏。但有些婴儿在家庭监护下死去。因此美国儿科学会的结论是：家庭监护不能预防婴儿猝死综合征（见下文婴儿猝死综合征）。

新生儿持续性肺动脉高压

（持续胎儿循环）

由于肺动脉痉挛导致肺血流的严重减少而回复到胎儿循环。

如同在胎儿期，当婴儿发生新生儿持续性肺动脉高压时，血流通过开放的卵圆孔，或通过持续开放的动脉导管，或二者兼有，从右向左分流（参见第 256 节）。右向左分流导致严重的缺氧，即使给婴儿吸入 100% 的氧气也不能缓解。

病理生理学、症状和体征

大多数新生儿持续性肺动脉高压发生在足月儿或过期产儿中，他们经历围产期或产后的窒息或缺氧，触发回复性（或持续的）肺动脉强烈收缩，在胎儿这是正常的。肺动脉内受相当于体循环或超过体循环压力作用的后果，是血流通过开放的动脉导管（从肺主动脉至主动脉弓）或卵圆孔（从右房至左房），从右向左分流，导致难治性的全身性低氧血症。

对患持续性肺动脉高压的新生儿死后检查发现，肺小动脉和肺动脉肌肉异常发达，肌层异常肥厚，可能是宫内慢性缺氧所导致；如果在孕期母亲摄入大量的前列腺素合成抑制剂（阿司匹林、消炎痛）也会有同样的结果，设想这些药物使胎儿动脉导管收缩，导致肺血流异常增多，最后产生肺动脉肌肉系统的肥厚。

肺动脉平滑肌肥厚常发生在先天性膈疝的病人中，这可能是宫内肺血流异常增多的结果（因为常有左肺发育不良，从而肺血流大部分通过右肺）。

诊断

诊断依据病史、体检、X 线检查和实验室数据。即使用正压供给 100% 的氧气，患儿可能仍有低氧血症。如果患儿有原发性肺动脉高压，胸部 X 线显示肺

完全正常，但可表现肺实质性病变（如胎粪吸入综合征或新生儿肺炎）或先天性膈疝。用超声心动图评价心脏情况排除先天性心脏病，并确定肺动脉内存在超过体循环的压力。

肺血管阻力的增加可导致肺动脉高压和右向左分流，加重缺氧和酸中毒。通过提高氧分压和 pH 可改善这些症状。因此，对任何接近足月并存在动脉低氧血症的新生儿，应怀疑有新生儿持续性肺动脉高压的存在，并尽可能早期治疗以防止进一步发展。

因为这样的病人通过开放的动脉导管而有大量的右向左分流，所以其右臂动脉氧分压比降主动脉的氧分压高。如果用脉搏光电血氧仪同时放在右手和下肢，显示足部氧饱和度低，证明右向左分流的水平在动脉导管。

治疗

治疗包括用 100% 氧和机械通气，因为氧气是一种潜在性肺血管扩张剂，同时碱化作用也能帮助扩张肺动脉。通过缓慢静滴碳酸氢钠可起到碱化作用，剂量为每小时 0.5 ~ 2mEq/kg，剂量的调整是保证 pH 在 7.45 ~ 7.5 之间。因为肺泡的机械扩张也能引起血管扩张，因而用呼吸囊和面罩吸入 100% 氧气也有帮助。

在许多病人吸入一氧化氮后，可以迅速改善氧合，这包括了肺动脉得到扩张的效应。一氧化氮是由内皮细胞产生的内皮细胞舒张因子，能使动脉的平滑肌扩张。而在新生儿持续性肺动脉高压的患儿中，其合成异常低下。当病人通过呼吸机循环吸入低浓度的一氧化氮后可弥散至肺动脉壁，引起平滑肌的舒张，增加肺血流量。一氧化氮和血红蛋白的结合是紧密的（并因此失活），体循环不会受到影响，全身性低血压不会发生。

给予妥拉唑林（一种 α -受体阻断剂），负荷量为 1 ~ 2mg/kg，至少静滴 5 ~ 10 分钟，然后按每小时 0.5 ~ 2mg/kg 给予维持，可帮助肺血管扩张，改善氧交换。由于妥拉唑林可引起全身性血管扩张和低血压，因此要通过能在肺循环达到最大浓度的途径给药。持续性肺动脉高压的新生儿在肺动脉水平有右向左分流，可通过上肢或头皮静脉或直接注入肺动脉给药。如果发生体循环血压降低和低氧血症恶化，可通过早期给予扩充血容量（如：0.9% 生理盐水或 5% 人体白蛋白 10 ~ 15ml/kg，静滴 10 分钟以上）来解决。如果血压或血流灌注继续下降，可用多巴胺 5 ~ 20 μ g/(kg·min) 和/或多巴酚丁胺 5 ~ 20 μ g/(kg·min) 静滴治疗（不可通过动脉给药）。通常妥拉唑林引起低血压是治疗的难点，因此限制了此药效用。妥拉唑林能引起组胺的释放和上消化道出血，可给予 H_2 受体阻断剂作为预防。

体外膜肺能用于胎龄 > 34 周、经用药物治疗不能改善氧交换、不能存活的婴儿。

严密监测并维持液体、电解质、葡萄糖和钙的内环境稳定，将婴儿置于中性环境温度中，对可能存在的败血症给予抗生素治疗直至得到血培养结果。

一旦氧分压 $\geq 100\text{mmHg}$ ，从调低 FiO_2 开始撤离呼吸机，其调节从极小的幅度开始，每次降低 2%~3%，以后 FiO_2 和呼吸机压力交替降低，目的是避免任何大的变化。因为突然降低 PaO_2 可导致肺动脉再次发生收缩和新生儿持续性肺动脉高压。

胎粪吸入综合征

胎儿吸入胎粪导致生后发生化学性肺炎和支气管的机械性阻塞。

胎粪吸入综合征常是胎盘功能不全的并发症（如母亲发生先兆子痫、高血压和过期产）。在胎窘时，胎儿排出胎粪并用力喘气，这样将混在羊水水中的胎粪吸入肺内。胎粪吸入综合征在过期产儿中很严重，因为过期产儿的羊水量较少，胎粪不能被稀释，胎粪颗粒稠厚，很容易引起呼吸道梗阻。

症状、体征和诊断

可发生轻到重度的呼吸窘迫，如果支气管完全梗阻，导致肺不张；部分梗阻产生吸气时空气滞留，导致过度膨胀和肺气漏（如纵隔积气、气胸）；由胎粪部分阻塞支气管或张力性气胸引起气体陷闭，可能增加胸廓前后径而呈桶状胸。新生儿可表现为过度成熟，脐带和指（趾）甲可能被胎粪污染。

胸部 X 线显示不同区域的肺不张伴局灶性肺膨胀过度，进行性气体陷闭可导致肺间质气肿、纵隔气肿、气胸。偶尔有肺大叶间或胸膜腔积液。

并发症

对患胎粪吸入综合征的新生儿特别是过期产儿，应怀疑存在新生儿持续性肺动脉高压。如果婴儿用头罩吸氧，但血气仅达到临界的满意程度，或随时间而进行性恶化，最安全的方法是应用正压通气，以避免低氧血症或高碳酸血症，而这二者均可促使新生儿持续性肺动脉高压的产生。

预防和治疗

预防胎粪吸入综合征最重要步骤是在胎儿头娩出后，立即用 Delee 吸引器从婴儿口腔和鼻咽部吸引胎粪和羊水。直到最近才做到对所有胎粪污染羊水的新生儿在出生后立即插管，以便从气管中吸引胎粪。但对那些强壮的婴儿，尤其是胎粪稀薄，气管插管和吸引可能并不需要，关于这一点尚有争论。

技术熟练的医生应对所有分娩时有胎粪污染并出现窘迫的新生儿，立即进行气管插管和吸引，这已经得到公认。如果在新生儿开始呼吸和啼哭之前开始吸引将是最有效的。因为呼吸和啼哭会进一步将胎粪吸入支气管树。用 3.5~4.0mm 的气管内导管插入气管，连接于吸引装置的胎粪吸引器直接连接于气管内导管，则该导管作为吸引管使用。当气管内插管移动时应保持吸引。当完成吸引后，如果婴儿的自主呼吸表现抑制应开始给予正压通气。如果没有胎粪吸出，且婴儿显示健壮有力，拔管和进一步观察是正确的，如果怀疑有严重的胎粪吸入综合征，婴儿应送入 NICU 作治疗。

间断拍击胸部并作气管内吸引和吸入空气或氧气，能稀释和去除吸人气道内的胎粪，严密监护这些婴儿是否产生呼吸窘迫和低氧血症是必要的。

呼吸支持是根据肺炎的严重程度来决定的；其不同形式可以是支持性护理和胸部理疗，或通过机械通气供氧。

胎粪吸入综合症的患儿由于吸入胎粪而部分阻塞支气管造成空气潴留，在最初的几日内可发展为气漏综合征（纵隔气肿和气胸）。通过呼吸音听诊的规范评估、胸透和胸部X线等对发现这些并发症很重要。如果婴儿血压、血流灌注或动脉血气值突然恶化，应立即诊断是否存在张力性气胸或气管导管被胎粪阻塞，并及时予以治疗（见下文肺气漏综合征）。

因为胎粪可促使细菌生长，而且也不能排除细菌性肺炎，应作血培养和气管内吸出物培养，同时开始使用抗生素（氨苄青霉素和氨基糖苷类）治疗。

相关的综合征 分娩时婴儿可吸入胎脂、羊水或母亲及胎儿本身的血液，引起呼吸窘迫，并在胸部X线上有吸入性肺炎的表现，如同胎粪吸入综合征一样。治疗是支持性的，如果怀疑有细菌性感染，应立即作细菌培养，并开始抗生素治疗。

肺气漏综合征

该症是指气体从正常的肺部气腔中漏出。

正常新生儿生后有1%~2%发生气体漏出，可能是新生儿开始呼吸后造成胸腔负压过大。许多婴儿可以无症状或仅有呼吸增快。空气漏出的类型取决于气体从正常肺部漏出的部位，包括肺间质气肿、纵隔气肿、气胸和皮下气肿。临床上显著的肺气漏常易在有肺部实质性病变的婴儿中发生。因为他们的肺顺应性差，需要较高的压力扩张肺泡（如用呼吸机的呼吸窘迫综合征患儿），或因为气道阻力增强（如胎粪吸入综合征中胎粪部分阻塞支气管的患儿）。

肺间质气肿

空气从肺泡中漏出，进入肺间质、淋巴组织或胸膜下间隙。

肺间质气肿常发生于肺顺应性差的婴儿，如用机械通气的呼吸窘迫综合征患儿，但也有自发性。可累及一侧或二侧肺部，在每侧肺中可局灶性也可弥漫性发生。如果气体广泛性漏出，可使肺顺应性突然下降，患儿出现呼吸状态的急剧恶化。

胸部X线显示肺野有数个或多个囊性或线形透亮区，一些透亮区可拉长，其他可表现为增大的胸膜下囊肿，其直径可达数毫米至数厘米。

肺间质气肿可在1~2日内消失，或在X线上持续存在数周。部分患严重呼吸疾病和肺间质气肿者可发展为支气管肺发育不良，长期肺间质气肿的囊性改变可以和支气管肺发育不良的X线表现合二为一。

治疗目的是尽可能降低呼吸机的吸气压力以利于肺的痊愈。尽可能降低吸气压力同时增加 FiO_2 常可达到适宜的氧合，但对弥漫性肺间质气肿伴肺顺应性很差的患儿是很难的或是不可能的。

不同类型的高频呼吸机已用于威胁生命的或难治性肺气漏患儿。

如果肺间质气肿在一侧很严重，患儿应向患侧卧位以帮助压迫患侧肺，这个位置可改善另一侧（抬高的）肺的通气。如果一侧肺非常严重，而另一侧肺则轻度受累或未受累，可试做鉴别性支气管插管。支气管插管可顺利进入健侧或轻度受累一侧的主支气管。把患儿头部与颈部转向进行插管的对侧，支气管插管可顺利通过气管隆凸。当一侧支气管插管完成后，患间质气肿一侧肺的呼吸音可消失。支气管插管的位置可根据 X 线确定，并可证实未插管肺的完全不张。因为仅一侧肺在通气，呼吸机的设置和 FiO_2 需作调整。经过 24~48 小时，可将支气管内导管抽回气管，此时肺气漏可能已经停止。

纵隔气肿

气体漏入纵隔的疏松结缔组织中。

患纵隔气肿的婴儿通常不发生呼吸窘迫的其他体征，但胸透可发现阳性体征。X 线摄片（最好侧位）显示纵隔气肿将胸腺小叶抬高而远离心影。空气可窜入颈部或头部的皮下组织。皮下气肿无症状并自行消失。不需要治疗，但降低通气压力可能对肺愈合有益，并可防止气胸。

心包积气

机械通气可引起空气窜入心包腔而引起心包积气。如果是张力性的，可引起心脏填塞和急性循环衰竭，出现脉搏下降，脉压下降和外周灌注下降的结果。应先用头皮针迅速排出气体，然后行外科心包导管插入，可能挽救生命。

气腹

偶尔有肺漏气引起游离气体窜入腹膜后腔，再进入腹膜腔造成气腹。这个并发症通常并不严重且能自行吸收，但必须与由腹部内脏破裂所导致的气腹相鉴别，后者属于外科急腹症。气腹常在接受正压通气的患儿中发生，他们还有肺气漏的其他证据表明气体是从肺部漏出的。

气胸

是气体从纵隔气肿或胸膜下大泡破裂而逸入胸膜腔所造成的。

尽管气胸有时是无症状的，但对有严重的肺实质性疾病（如呼吸窘迫综合征、胎粪吸入综合征）而接受机械通气的婴儿，张力性气胸（参见第 80 节）可

危及生命。

暗室内光导纤维光源透照单侧胸腔阳性，强有力地提示胸腔内有游离气体。如果婴儿情况稳定，治疗前胸部X线摄片能明确诊断。

在患肺部原发疾病或使用机械通气的婴儿，须立即排除胸腔内的游离气体。急诊情况下，头皮针或血管导管与注射器可用于暂时排除胸腔内游离气体。确定的治疗是插入8号或10号French胸腔导管，并连接到持续吸引装置。复查胸部听诊、胸透和X线检查，可确定导管是否作用恰当。

对无原发肺部疾患的婴儿，气胸仅造成轻微的呼吸增快或可能无症状，如果婴儿未发生窘迫，仅需要严密观察，等待其自行恢复。

血液疾病

在生后一周内，诊断新生儿血液学疾病是通过从静脉穿刺，或中心静脉插管中采血进行。足跟针刺采血所测得的红细胞压积可能由于血液沉积于皮肤毛细血管而比正常高15%。

生后动脉血氧分压明显高于胎儿期，结果红细胞生成素产生减少，红细胞产生几乎停止。生后2~3个月内，婴儿的血红蛋白浓度逐渐下降，这一下降由于新生儿红细胞寿命短而又有些加重（90天相对于成人的120天）。这种血红蛋白的正常下降称为婴儿生理性贫血，不需要治疗。当组织氧张力下降到一定程度，红细胞生成素和红细胞的产生开始恢复。

血红蛋白下降的速率和其最低值在早产儿是明显的——早产儿贫血。造成这种情况根本原因是因为早产儿生长速度非常快，他们的血容量增加超过了红细胞容积的减缩；并且对患病早产儿作抽血检查加重了这种下降，这在极度早产儿中最明显。早产儿血红蛋白浓度下降至最低值为生后6周，只是足月儿的一半时间。

贫血与早产儿发生的一些常见疾病有关，包括呼吸增快，心率增快，代谢性酸中毒，周期性呼吸，呼吸暂停和体重不增。尽管如此，大量缺乏的是显示对有关何时输血是有益的研究；除了对患心肺疾病的最严重患儿通常以输血来维持他们的血红蛋白浓度外，输血的特别标准尚不能给定。近年来已经显示，情况稳定的早产儿在血红蛋白浓度低至8~10mg/dl时仍然完好，输血的减少使与输血有关的病毒感染的危险减至最小。最近给患贫血的早产儿以红细胞生成素显示可产生正常的骨髓反应，但这一用法仍不属常规治疗。

婴儿生理性贫血或早产儿贫血并不是由缺铁引起的，对铁剂治疗也无反应。但对配方奶喂养的新生儿应补充铁剂。他们应接受在配方奶中补充2mg/(kg·d)的元素铁；否则早产儿在10~14周时，足月儿在5个月时耗尽其的铁储备。除非他们接受食谱铁补充，否则将发生典型的小细胞低色素缺铁性贫血（参见第

127 节)。

新生儿失血性贫血

病因学和病理生理学

围产期大量失血可由于胎盘的异常分离(胎盘早剥)、前置胎盘、产伤造成的脐带撕裂、胎盘内脐带呈帆状附着撕裂血管、剖腹产时切入前置胎盘所引起。如果分娩时脐带紧紧缠绕在胎儿颈部或身体,动脉血可从胎儿泵入胎盘,同时由于脐带受阻,妨碍了血液通过脐静脉回流到婴儿;分娩时立即夹住脐带可能造成严重的急性隐性失血(进入胎盘)。

在宫内的胎-母出血可造成严重程度不等的隐性失血。这种出血可能是急性或迁延性,也可能是慢性和反复性的。如果胎儿有对出血的代偿,其红细胞压积的下降会有一段时间(因为血容量再扩张)。急性围产期出血会导致胎儿或新生儿休克,红细胞压积的下降需要经过数小时。对母血的 Kleihauer 试验阳性可证实胎母出血;当有胎儿红细胞进入母亲血循环后,其抗酸洗脱的特性可为血涂片确定。

慢性胎-胎间的输血可发生在单卵双胞胎,他们共同的胎盘之间有血管相通。这是宫内(在供血双胞胎)隐性失血的另一个原因。

症状和体征

如果有围产期大量出血,可发生低容量性休克和严重的产前或产时窒息。婴儿有低血压、极度苍白、脉搏弱或缺如、呼吸无力、对心肺复苏反应差。因为可能还无时间形成红细胞压积下降,出生时红细胞压积的正常并不能排除急性大量失血。相反,有慢性胎-母出血的婴儿,表现苍白并有低红细胞压积,但有良好的脉搏和灌注。

在胎-胎间输血,供者往往小于胎龄和贫血,尿量少导致羊水少;受者显著大且多血,尿量多导致羊水多。

治疗

急性失血伴低容量性休克者,应通过脐静脉导管的立即输全血或袋装红细胞,15ml/kg 输注 5 分~10 分钟以上来纠正,可重复输注直到恢复正常循环。如果不能立即输血,可开始输入同样容量的胶体液(5% 人体白蛋白或新鲜冷冻血浆)或 0.9% 生理盐水支持循环。如果休克持续,应重复给予输血、胶体液或生理盐水。通过脐静脉插管(用 X 线确定导管头部在膈肌的上方)监测中心静脉,以帮助确定血循环缺失恢复的时间。

在胎-胎之间输血,供血者需交换输血或单纯输血来提高红细胞压积至安全水平,受血者可有红细胞增多症,可能需要用胶体液进行部分交换输血(交换放血)治疗,使红细胞压积降至安全水平(通常<65%)。

新生儿溶血性贫血

红细胞破坏引起的贫血。

Rh 血型不合

Rh 血型不合发生在 Rh 阴性母亲怀有 Rh 阳性胎儿时。有一些 Rh 阳性胎儿的红细胞通过胎盘进入母体，诱导母亲发生同种免疫反应并产生特异性抗 Rh 抗体，部分抗体通过胎盘进入胎儿体内引起溶血。

初次同种免疫反应发生于流产或怀有 Rh 阳性胎儿的妊娠。同种免疫反应的严重程度随妊娠次数而增加，而且下一个胎儿可能受累更重。尽管也可发生 Rh 系统中 C 和 E 因子的血型不合，Rh 血型不合常指存在着抗 D 组红细胞表面抗原的抗体（参见第 252 节）。

症状和体征

受累最严重的胎儿可在宫内发生极重度贫血（参见第 252 节胎儿型有核红细胞增多症）伴宫内死亡，或出生时有胎儿水肿，胎儿在分娩前可通过超声检查诊断，显示头皮水肿，心脏扩大，肝肿大，胸水和腹水，也可存在羊水过多。这些新生儿极度苍白，严重的全身水肿，包括胸水和腹水；由于髓外造血而出现肝脾肿大；发生心功能衰竭；由于贫血和早产，在生产和分娩过程中常有缺氧，因而有剖腹产的指征。早产和缺氧，伴随低蛋白血症，可使婴儿发生呼吸窘迫综合征的可能增加，其体征与心功能衰竭难以鉴别。中度受累的新生儿可有贫血，但没有水肿和水肿型胎儿的其他体征。轻度受累的婴儿在出生时可有轻度贫血或没有贫血，受累的婴儿在生后很快发生高胆红素血症，这是因为通过胎盘的 Rh (D) 抗体的持续溶血作用。

诊断和预防

通过连续羊膜腔穿刺测定羊水（测定 450nm 处的光密度，并用胎龄纠正）中胆红素值，可评估宫内溶血的严重度（表 252-2），对 Rh 未致敏母亲的预防参见第 252 节。

治疗

出生前 宫内脐带穿刺采集胎儿血样（用于测定红细胞压积、血型和直接 Coomb 试验），给严重受累的胎儿输注袋装红细胞。袋装 Rh 阴性 O 型血红细胞同样可通过腹膜内输注，输注前应先用放射线杀死会引起移植物抗宿主反应的淋巴细胞。这一过程应在围产监护室内由超声引导下进行。

分娩时 监测胎儿的心率，如果发生胎儿窘迫或严重受累，就有剖腹产的指征。有胎儿水肿，或不伴水肿的严重胎儿有核红细胞增多症的新生儿是危重病例，应在围产监护室内分娩。

出生后 对胎儿水肿，应使用部分交换输血给以袋装 Rh 阴性红细胞治疗贫血。在患儿病情稳定后，用 2 倍于婴儿血容量的 Rh 阴性血进行换血（即用 2 倍

于婴儿计算血容量的血，可排除 85% 的婴儿血液，包括循环中的抗体，致敏红细胞和积聚的胆红素），用地高辛和利尿剂治疗心功能衰竭，碱性液体治疗代谢性酸中毒，有呼吸窘迫者需用呼吸机支持。

所有 Rh 阴性母亲分娩的新生儿，在生后应立即检查脐血以确定血型，并作直接 Coomb 试验。如果新生儿为 Rh 阳性并且直接 Coomb 试验阳性，必须作红细胞压积和网织红细胞计数，血涂片计数网织红细胞和有核红细胞，脐血中胆红素值。如果脐血红细胞压积 $< 40\%$ ，同时胆红素 $> 5\text{mg/dl}$ ($86\mu\text{mol/L}$)，提示明显溶血。

如果婴儿的病情稳定，行早期换血可在溶血产生大量胆红素之前，去除致敏红细胞和特异性抗体，避免以后的多次换血。如果溶血特别严重，换血治疗高胆红素血症几乎是肯定需要的。早期但非紧急的提示换血的标准，包括出生时红细胞压积 $< 40\%$ ，网织红细胞 $> 15\%$ ，脐血胆红素浓度 $> 5\text{mg/dl}$ ($86\mu\text{mol/L}$)；最有用的信息为连续观察数小时内胆红素升高的速度，如果胆红素上升速度 $> 1\text{mg}/(\text{dl}\cdot\text{h})$ ($17\mu\text{mol/L/h}$)，婴儿可能需要换血；尽管光疗可减慢胆红素上升的速度而使某些婴儿避免换血。如果没有立即换血的指征，应连续测定血清胆红素浓度和红细胞压积，当胆红素明显上升（见下文新生儿代谢问题和上文早产儿中的高胆红素血症）；或出现明显的贫血时，就有换血的指征。

许多受累 Rh 阳性新生儿并不需要换血，但应连续数月观察红细胞压积变化，因为缓慢的进行性溶血可产生严重的贫血。这些婴儿仅需用袋装 Rh 阴性红细胞单纯输血，而不是换血。

ABO 血型不合

在几乎所有 ABO 血型不合的病例中，母亲血型为 O 型，新生儿血型为 A 型或 B 型，其中抗 A 致敏更为常见，但抗 B 致敏常导致更严重的溶血病。尽管胎儿在宫内可发生贫血，但几乎没有严重到会引起胎儿水肿或胎儿宫内死亡。主要的临床问题为生后由进行性溶血而发生严重的高胆红素血症。

实验室检查项目和 Rh 溶血病的相似，直接 Coomb 试验常是弱阳性，偶尔是阴性，这并不排除 ABO 血型不合，如果有符合诊断的其他标准。在婴儿血清中常常发现抗 A 或抗 B 抗体（间接 Coomb 试验阳性），或在婴儿红细胞洗脱液中发现抗体。并且婴儿血中有大量的小球形红细胞和网织红细胞，提示 ABO 血型不合。ABO 血型不合婴儿的监护和治疗原则与 Rh 血型不合相同。

罕见的血型不合

文献记录有许多罕见的血型不合（如 Kell 和 Duffy）。尽管罕见但可以很严重。与 Rh 或 ABO 血型不合一样，由于溶血可导致贫血和高胆红素血症。因为诊断这些血型不合要花费很多的时间，许多人建议在妊娠中常规筛查母亲血中罕见

的或不典型的抗体。治疗与 Rh 溶血病相似,用于部分交换输血的血液不含致敏的抗原。

先天性球形红细胞增多症引起的贫血

(参见第127节过量溶血引起的贫血)

患先天性球形红细胞增多症的新生儿常发生严重的高胆红素血症,也可能有贫血。新生儿常无明显的脾肿大。血涂片中可看到球形红细胞,红细胞渗透脆性增加。该病为常染色体显形遗传,但是在许多病例无球形红细胞增多症的家族史。如果早期的高胆红素血症严重,应换血治疗;后期则需行脾切除来控制慢性溶血性贫血。

非球形红细胞溶血性贫血

新生儿偶尔发生继发于红细胞酶缺陷的溶血性贫血,例如丙酮酸激酶缺陷或葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺陷(参见第127节红细胞膜变化引起的贫血)。溶血性贫血婴儿的红细胞有 Heinz 小体发现,提示这类疾病可以作特殊的酶活性沉淀试验。在新生儿期明确诊断可能是困难的,必须长期观察溶血性贫血的过程。随着婴儿的成长,可以较容易地获得足够的血液量,对特异性红细胞酶的缺陷作出诊断。

感染引起的溶血性贫血

溶血病可发生在许多先天性感染(如弓形虫病、风疹、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒和梅毒感染)和溶血性的细菌感染(如大肠杆菌或 β 溶血性链球菌)中。败血症或尿路感染可引起早期或严重的高胆红素血症。

血红蛋白病

显示为化学特性、电泳运动性或其他生理特性改变的血红蛋白分子的遗传学异常。

(参见第127节血红蛋白合成缺陷引起的贫血)

临床上许多血红蛋白病涉及血红蛋白 β 链的异常(如镰状细胞贫血、 β -地中海贫血),因为新生儿有大量胎儿型血红蛋白(α -2, γ -2),这类疾病在出生时无明显临床表现,但大多数患儿在生后6个月内逐渐出现异常。然而罕见的 α -地中海贫血能导致胎儿水肿,以及使胎儿或新生儿早期死于难治性贫血。现在许多国家已开展常规的新生儿血红蛋白病的筛查。

红细胞增多症导致的高粘滞血症

红细胞压积增高(通常 $>70\%$)导致血粘滞度增高,并引起血液在血管内淤

积、肺充血、心脏扩大，并可能形成血管内血栓。

受累的新生儿可表现为多血症，或出现神经系统症状（如惊厥、嗜睡、进食差），或伴有心肺窘迫（如呼吸增快、心率增快、发绀）。中心静脉红细胞压积 $>65\%$ ，并有症状的新生儿应接受部分换血，用等量血浆或生理盐水替换等量全血，使红细胞压积降至正常水平。注意：单纯的静脉切开放血术不能单独使用，因为可导致血容量过低和症状恶化。新生儿红细胞增多症与以后的发育迟缓可能有关，但尚未确定。

新生儿代谢性疾病

（出生时的代谢异常，包括先天性甲状腺功能减退、半乳糖血症、先天性肾上腺皮质增生症、血红蛋白病和苯丙酮尿症，在本手册的许多章节均有讨论）

体温过低

体温异常降低。

病因学和病理生理学

新生儿的环境温度受到相对湿度、空气气流、寒冷表面的远近距离（辐射性热丧失）和周围环境温度的影响。新生儿在寒冷的环境中易产生体温过低，并可导致低血糖、代谢性酸中毒和死亡。由于体表面积和体重的高比率，辐射性热丧失发生得很快，尤其对低出生体重儿特别容易发病。蒸发性热丧失（如在产房内新生儿被羊水浸湿），传导性和对流性热丧失可导致大量的热丧失，并导致体温过低，即使在相对温暖的房间内。

由于对寒冷应激而氧需求增加（代谢率），体温过低也可导致有呼吸功能不全（如早产儿伴呼吸窘迫综合征）的新生儿发生组织缺氧和神经系统损害。长期未被认识的寒冷刺激可将热卡用于产热，影响生长。

新生儿对寒冷的反应是通过交感神经释放去甲肾上腺素作用于“棕色脂肪”。新生儿的这种特殊组织存在于颈后部、两侧肩胛之间及肾脏和肾上腺周围。通过脂肪分解然后氧化或再酯化释放的脂肪酸而起反应。这些反应在局部产热，棕色脂肪的丰富血液供应帮助将热量传递到身体的其他部位。这种反应使代谢率和氧耗率的增加为基础的2~3倍。

预防和治疗

体温过低的预防可通过在产房内迅速擦干新生儿身体（防止蒸发散热），然后用温暖的毛毯包裹婴儿（包括头部）来实现。如果为了复苏或密切观察，或让婴儿和母亲作体肤接触而不得不裸露时，应使用辐射取暖器。

对患病的新生儿，必须维持中性环境温度——使新生儿的代谢率最低且保持正

常的核心温度(37℃)的环境状态和温度。可根据表 260-2 按新生儿的出生体重和生后年龄来调节婴儿培育箱的温度,使之接近中性环境温度。同样也可用伺服机制控制的婴儿培育箱或辐射取暖器保暖,以维持新生儿的皮肤温度在 36.5℃。

表 260-2 维持中性环境温度的培育箱温度*

年龄和体重	开始温度 (℃)	温度范围 (℃)	年龄和体重	开始温度 (℃)	温度范围 (℃)
0~6h			72~96h		
<1200g	35.0	34.0~35.4	<1200g	34.0	34.0~35.0
1200~1500g	34.1	33.9~34.4	1200~1500g	33.5	33.0~34.0
1501~2500g	33.4	32.8~33.8	1501~2500g	32.2	31.1~33.2
>2500g(及>36周)	32.9	32.0~33.8	>2500g(及>36周)	31.3	29.8~32.8
6~12h			4~12天		
<1200g	35.0	34.0~35.4	<1500g	33.5	33.0~34.0
1200~1500g	34.0	33.5~34.4	1501~2500g	32.1	31.0~33.2
1501~2500g	33.1	32.2~33.8	>2500g(及>36周)		
>2500g(及>36周)	32.8	31.4~33.8	4~5天	31.0	29.5~32.6
12~24h			5~6天	30.9	29.4~32.3
<1200g	34.0	34.0~35.4	6~8天	30.6	29.0~32.2
1200~1500g	33.8	33.3~34.3	8~10天	30.3	29.0~31.8
1501~2500g	32.8	31.8~33.8	10~12天	30.1	29.0~31.4
>2500g(及>36周)	32.4	31.0~33.7	12~14天		
24~36h			<1500g	33.5	32.6~34.0
<1200g	34.0	34.0~35.0	1501~2500g	32.1	31.0~33.2
1200~1500g	33.6	33.1~34.2	>2500g(及>36周)	29.8	29.0~30.8
1501~2500g	32.6	31.6~33.6	2~3周		
>2500g(及>36周)	32.1	30.7~33.5	<1500g	33.1	32.2~34.0
36~48h			1501~2500g	31.7	30.0~33.0
<1200g	34.0	34.0~35.0	3~4周		
1200~1500g	33.5	33.1~34.1	<1500g	32.6	31.6~33.6
1501~2500g	32.5	31.4~33.5	1501~2500g	31.4	30.0~32.7
>2500g(及>36周)	31.9	30.5~33.3	4~5周		
48~72h			<1500g	32.0	31.2~33.0
<1200g	34.0	34.0~35.0	1501~2500g	30.9	29.5~32.3
1200~1500g	33.5	33.0~34.0	5~6周		
1501~2500g	32.3	31.2~33.4	<1500g	31.4	30.6~32.3
>2500g(及>36周)	31.7	30.1~33.2	1501~2500g	30.4	29.0~31.8

* 如果房间是温暖的,培育箱壁温度与箱内温度相差在 1℃ 以内,这些培育箱温度是合适的。在寒冷的房间内,房间温度每低于培育箱内温度 7℃ 时,应增加表中所给出的培育箱温度 1℃。

治疗体温过低可通过用婴儿培育箱或辐射取暖器再加温新生儿，需监测新生儿有无低血糖和呼吸暂停。如果体温过低不是由寒冷的环境温度引起，可能由于败血症或颅内出血等病理情况引起，则需要特殊治疗。

低血糖症

足月新生儿血糖 $<40\text{mg/dl}$ ($<2.2\text{mmol/L}$)，早产儿血糖 $<30\text{mg/dl}$ ($<1.7\text{mmol/L}$)。

(参见第 13 节)

病因学

低血糖症常发生于出生时糖原储备不足或继发于高胰岛素血症，由于极低出生体重早产儿的糖原储备不足，除非他们接受维持性的外源性葡萄糖输注，否则易发生低血糖症。由于胎盘功能不足而导致宫内营养不良（表现为小于胎龄儿）的新生儿，也缺乏糖原储备，如果持续存在围产期窒息缺氧，他们所有的糖原储备将在无氧酵解中被迅速消耗，糖原储备不足的新生儿在生后最初几日的任何时间可发生低血糖症，尤其是喂养时间间隔延长或摄入营养素不足的新生儿。

高胰岛素血症发生于患糖尿病母亲的新生儿（与糖尿病控制程度呈相反关系）、严重的有核红细胞增多症、或 Beckwith-Wiedemann 综合征（以巨大儿、脐疝和低血糖为特征）的新生儿中。升高的新生儿胰岛素水平特征性导致生后第 1～第 2 小时内，由于从胎盘来源的葡萄糖持续供应中断，而出现血糖的迅速下降，低血糖症也可在静脉输注葡萄糖溶液突然中断的婴儿中。

症状、体征和诊断

虽然许多患低血糖症新生儿无症状，但可发生倦怠、进食差、肌张力低下、烦躁不安、呼吸暂停、呼吸增快或惊厥等表现，这些体征是非特异性的，并可见于有窒息史、败血症、低钙血症或撤药综合征（如撤除麻醉剂）的婴儿。

体征、低血糖和以后神经系统损害之间的关系尚不明确。

预防和治疗

由于新生儿低血糖症会导致神经系统的损害，因此要预防和迅速治疗低血糖。

胰岛素依赖型糖尿病母亲的新生儿在生后常发生低血糖，并伴有进奶差，因此在生后应立即静脉输注 10% 葡萄糖溶液，如同患有其他疾病，极度早产或呼吸窘迫的新生儿。对其他有发生低血糖症危险但无疾病的婴儿，应早期开始频繁喂食配方奶，以提供碳水化合物和其他营养素。另外，所有这样的新生儿需要定时测血糖。可使用诊断性血糖试纸条（如 Chemstrip bG）进行床边检测。然而，用葡萄糖氧化酶试纸条测定毛细血管血糖不够精确。凡任何血糖值在低限或症状提示有低血糖症的新生儿，应通过实验室测定其真实的血糖值。

发生低血糖症状的新生儿或经肠道喂养不能迅速提高血糖的新生儿，应立即静脉输注 10% 葡萄糖溶液 5ml/kg ，10 分钟以上。以后按 $4\sim8\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的

速度提供葡萄糖 [即 10% 葡萄糖溶液 60~120ml/ (kg·d)]。通过监测葡萄糖水平来指导调节输注速度。一旦新生儿的情况改善,在继续监测血糖的情况下,逐渐用经肠道喂养替代静脉输液。静脉输注葡萄糖的减少需逐渐进行,因为突然中断静脉输注葡萄糖会导致低血糖。如果对低血糖新生儿立即输注葡萄糖有困难,肌注 100~300 μ g/kg 高血糖素 (最大量 1mg),常能迅速提高血糖水平;除非该新生儿糖原已经耗尽,作用可持续 2~3 小时。快速输注葡萄糖后仍难以控制的低血糖症,可给予氢化可的松 5mg/ (kg·d),分 2 次肌注。对顽固性低血糖症,应考虑其他原因 (如败血症) 和进行内分泌检查。

高血糖症

新生儿血糖 >120mg/dl (6.7mmol/L)。

高血糖症的发生率低于低血糖症的发生率,然而极低出生体重儿 (<1.5kg) 在生后最初几日内,快速输注葡萄糖溶液后可发生严重的高血糖症。严重的应激或败血症患儿也可发生高血糖症,特别是与真菌性败血症有关。

暂时性新生儿糖尿病是一种罕见的自限性高血糖症,常发生在小于胎龄儿中。高血糖症可引起糖尿伴渗透性利尿和脱水,严重的高血糖症伴有血渗透压明显升高可引起神经系统的损害。

治疗

如果是医源性情况,治疗措施包括降低葡萄糖溶液输注的速率 (同时将浓度从 10% 改为 5%,或减慢静脉输注速度),通过静脉输注改善由于渗透性利尿导致的液体和电解质的丧失。在低速 (如每分钟 4mg/kg) 输注葡萄糖时而持续有高血糖症,提示胰岛素相对缺乏或胰岛素耐受。可在 10% 葡萄糖溶液中加入人胰岛素,按正规速度 0.01~0.1u/ (kg·h) 输注,直至血糖水平正常。胰岛素可加入另外的 10% 葡萄糖溶液中,然后与维持输注的 10% 葡萄糖溶液一起使用,这样就可调节输注速率而不改变总体静脉输液的速率。对胰岛素治疗的反应无法预计,故监测血糖水平和仔细调节胰岛素的速率是非常重要的。

对新生儿暂时性糖尿病,需要细心维持葡萄糖内环境和液体的稳定,直至高血糖症自行消失,通常需要数周。

低钙血症

血清总钙浓度:足月儿 <8mg/dl (<2mmol/L),早产儿 <7mg/dl (<1.75mmol/L);也可根据所使用的实验方法 (电极类型) 用离子钙浓度来确定; Ca^{++} <3.0~4.4mg/dl (<0.75~1.10mmol/L)。

(参见第 12 节)

新生儿重症监护室内新生儿低钙血症相当常见,高危组包括早产儿、小于胎

龄儿、糖尿病母亲的新生儿、有围产期窒息史的新生儿。

病因学

早发型低钙血症的病因尚不清楚（发生在生后数小时内），一些早产儿或患病的新生儿，在生后出现暂时性相对甲状旁腺功能低下，当通过胎盘持续供给的离子钙突然中断，他们的血清钙下降。这种作用在糖尿病母亲或甲状旁腺功能亢进母亲的新生儿中加重，因为在妊娠期，这些妇女的离子钙水平高于正常；这样出生时新生儿甲状旁腺不能正常的维持正常血清钙水平。在其他新生儿，肾脏明显缺乏对甲状旁腺的反应和磷酸化尿液。围产期窒息也可导致降钙素水平增加，它能抑制钙从骨骼释放并导致低钙血症。

迟发型低钙血症（发生于生后3日）罕见，通常由于婴儿被喂以含过高的磷酸盐负荷的牛乳或配方奶引起，血清磷酸盐升高导致低钙血症。

最后，极少数有甲状旁腺功能不全婴儿，可有长期的低钙血症，特别见于DiGeorge综合征（参见第147节DiGeorge异常），这些婴儿可有主动脉异常、特殊面容、细胞免疫缺陷和甲状旁腺功能不全。

症状、体征和诊断

新生儿低钙血症通常是无症状的，但他们可表现为肌张力低下、呼吸暂停、进奶差、烦躁不安、手足搐搦或惊厥，与低血糖症和撤药综合征有相似的症状；心电图上QT时间的延长提示低钙血症。低钙血症的体征很少发生，除非血清总钙 $<7\text{mg/dl}$ (1.75mmol/L) 或离子钙 $<3.0\text{mg/dl}$ 。在迟发型低钙血症，大于3日的新生儿表现为手足搐搦或惊厥。

治疗

早发型低钙血症常在数日内痊愈，无症状的新生儿低钙血症通常不需要治疗。新生儿血清钙水平 $>7\text{mg/dl}$ (1.75mmol/L) 或离子钙 $>3.5\text{mg/dl}$ 很少需要治疗。那些血清钙水平 $<7\text{mg/dl}$ (1.75mmol/L) 的新生儿需要10%葡萄糖酸钙溶液治疗， 200mg/kg (10%葡萄糖酸钙溶液 2ml/kg)，缓慢静脉输注30分钟以上，每毫升10%葡萄糖酸钙溶液含有100mg葡萄糖酸钙和9mg元素钙。过快输注可引起心动过缓，故在输注时要监测心率。必须严密观察静脉输液部位，因为钙溶液渗透进组织有刺激性，并可造成局部组织损伤。在快速纠正低钙血症后，葡萄糖酸钙可混合于其他静脉补液中继续输注。开始时给予葡萄糖酸钙 $400\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，如果需要可逐渐增加到 $800\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，以防止低钙血症的复发。当开始经口喂养时，可在配方奶中加入同样剂量的葡萄糖酸钙；如果需要，可将10%葡萄糖酸钙加入配方奶中，这通常仅需要使用数日。

对迟发型低钙血症，治疗的目的是配方奶中加入足量的钙剂，使钙和磷酸盐克分子浓度之比为4:1，这样可在胃肠道内促使磷酸钙的形成，以防止肠道吸收 PO_4 ，促进肠道对钙的吸收。

高钠血症

血清钠浓度 $>150\text{mEq/L}$ 。

(参见第12节和第259节)

高钠血症是由于水分的丧失超过溶质的丧失(高渗性脱水)或溶质负荷过度(盐中毒)所引起,或二者兼有。

病因学

水分的丧失超过溶质的丧失常发生在如腹泻、呕吐或高热等疾病,但高渗性脱水仅发生在摄入的水分不足以纠正丧失的量,甚至水分的丧失被低估或过度负荷。

过多丧失游离水(高张性脱水)常发生在极低出生体重儿中,由于水分经皮肤迅速蒸发(非显性脱水),同时与肾功能不成熟而导致尿浓缩功能低下有关。胎龄24~28周出生的极低出生体重儿,由于其皮肤缺乏角质层致水分容易丧失;在辐射取暖器下或接受光疗的新生儿皮肤血流和非显性脱水明显增加。这样的婴儿在最初的几日可能需要静脉输注水分 $200\sim250\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,直至角质层发育和非显性脱水减少。在出生后的早期,必须经常检测体重、血电解质、尿量和尿比重,以适当地调整液体的补充量。

最常导致溶质负荷增加的是在婴儿配方奶中加入过多的钠盐或输入高渗性溶液,给非常小的早产儿重复输注新鲜冷冻血浆或人体白蛋白(均为等渗),如果最终钠摄入量超过尿排钠量,其中所含钠量也会导致高钠血症。

病理生理学

随着高钠血症的发展,多余的钠并不弥散至细胞内,却作为一种强制性的细胞外离子存在。由于细胞外液的高渗性,水分从细胞内进入细胞外间隙。水的这一移动扩张了血管内容量,但降低了细胞的体积和功能。

症状、体征和并发症

由于血管内血容量相对稳定,体检发现可低估脱水的程度。皮肤皮下组织的粘湿感提示高钠性脱水。为一种严重脱水与相对性循环轻度受损的分离现象(以体重的丢失和粘膜的干燥判断)。高钠性脱水的主要后遗症为颅内出血和急性肾小管坏死。

诊断和预防

通过测定血清钠浓度来确诊,其余的实验室结果可能包括BUN升高,中度血糖升高,如果血清钾低,血清钙也会低。

预防要求注意血容量和非常规丧失液体的成分,以及维持微环境稳定时使用的溶液成分。由于新生儿和小婴儿不能有效地表示口渴和自发补充水分,因此脱水的危险性最大,增加非显性脱水的诸多原因增加了高钠血症的危险性(包括辐射取暖器和光疗)。在喂养物有混合时必须特别注意(如:一些婴儿配方奶和经胃管喂养的食物),尤其在有发生潜在性脱水的时候,如腹泻发作期间、摄入水

分差、呕吐或高热。

治疗

纠正高钠血症应进行 2~3 日，以防止血清渗透压的迅速降低，这会造成水分快速移动进入细胞，并可引起脑水肿。液体量与计算的损失量相同，在 2~3 日内给予，维持液体同时给予。补充液体的成分为 5% 葡萄糖液含大约 70mEq/L 的钠，最初补充的离子是钠，一旦证实有足够的尿量则加钾。由钠中毒性引起的极重度高钠血症 ($\text{Na} > 200\text{mEq/L}$) 应使用腹腔透析治疗。

高胆红素血症

早产儿血清胆红素 $> 10\text{mg/dl}$ ，或足月儿血清胆红素 $> 15\text{mg/dl}$ 。

(参见第 38 节)

高胆红素血症可以是生理性的，或由特殊的原发疾病引起的。必须寻找到引起新生儿高胆红素血症的特殊原因，如败血症、肝外胆管闭锁，因为这些疾病需要特殊的治疗。

流行病学、病因学和病理生理学

约 50% 的足月新生儿和更高比例的早产儿，在生后 24 小时后，其生理性高胆红素血症足以引起轻度的黄疸表现。

引起生理性高胆红素血症的原因尚不明确。肝细胞内胆红素的结合率，胆红素与葡萄糖醛酸的结合率和胆汁分泌率的有限均参与其中 (参见第 256 节围产期生理中的胆红素排泄)。开始喂养的延迟和一些经肠道营养障碍的情况 (如肠闭锁) 常导致未结合型高胆红素血症，因为新生儿肠道内存在 β -葡萄糖醛酸苷酶，能使结合胆红素转变为未结合胆红素，当胃肠道转换时间延迟时，产生胆红素的肠肝循环。

新生儿高胆红素血症是由于胆红素产生增加 (如过量输血使血红蛋白增高、溶血病、血肿)，胆红素排泄减少 (如早产儿葡萄糖醛酸转移酶活性低、肝炎、胆道闭锁) 所导致，或兼而有之，因此黄疸的出现是多种疾病的征象。

新生儿高胆红素血症以未结合型最为多见，过量积累大量未结合胆红素可导致核黄疸。结合型高胆红素血症 (直接高胆红素血症) 偶尔可能发生在肠道外营养并发的胆汁淤积。引起新生儿高胆红素血症的全部原因见表 260-3。阻塞性疾病表现有结合型高胆红素血症，但新生儿败血症和胎儿型有核红细胞增多症也可表现有结合型高胆红素血症。

母乳型黄疸是新生儿未结合型高胆红素血症的一种形式，其发病机制尚不明确，偶尔有母乳喂养的足月儿，在第 1 周内发生进行性的未结合型高胆红素血症。在以后的怀孕中有再发生的趋势。

诊断和并发症

凡新生儿生后第 1 日内出现黄疸，早产儿血清胆红素 $> 10\text{mg/dl}$ ($> 171\mu\text{mol/L}$)，

表 260-3 新生儿高胆红素血症的原因

胆红素产生过多	胆红素排泄障碍
母子血型不和—Rh、ABO、其他	代谢性·内分泌
遗传性球形红细胞增多症（椭圆形红细胞增多症）	家族性非溶血性黄疸 1 型和 2 型（Crigler-Najjar 综合征）
非球形红细胞溶血性贫血	Gilbert 病
G6PD 缺乏和药物	甲状腺功能低下
丙酮酸激酶缺乏症	酪氨酸病
α -地中海贫血	高甲硫氨基酸血症
δ - β -地中海贫血	药物和激素
获得性贫血，原因包括维生素 K ₃ 、呋喃妥因、磺胺、抗疟药、青霉素、催产素 [*] 、丁哌卡因或感染	新霉素
血管外出血—出血点、血肿、肺出血、脑出血或隐性出血	孕二醇
红细胞增多症	Lucey-Driscoll 综合征
母·胎或双胞胎间输血	母亲糖尿病
脐带结扎延迟	早产
肠肝循环增加	垂体功能减退和无脑畸形
幽门狭窄 [*]	梗阻性疾病[*]
小肠闭锁或狭窄，包括环状胰腺	胆道闭锁 [*]
Hirschsprung 病	Dubin-Johnson 和 Rotor 综合征
胎粪性肠梗阻或胎粪栓塞综合征	总胆管囊肿 [*]
饥饿或其他原因引起的肠蠕动过慢	囊性纤维化 [*] （胆汁浓缩）
药物引起的麻痹性肠梗阻（六羟季胺）	肿瘤或栓 [*] （外因性梗阻）
吞咽的血液	α_1 -抗胰蛋白酶缺乏 [*]
	肠道外营养
	混合性障碍
	败血症
	宫内感染
	弓形虫病
	风疹
	巨细胞病毒感染
	单纯疱疹病毒感染
	梅毒
	肝炎
	呼吸窘迫综合征
	窒息
	糖尿病母亲的婴儿
	严重的胎儿型有核红细胞增多症

^{*} 新生儿期可能无黄疸。

足月儿血清胆红素 $>15\text{mg/dl}$ ($>256\mu\text{mol/L}$) 都应进行检查。当血清胆红素为 $4\sim5\text{mg/dl}$ ($68\sim86\mu\text{mol/L}$) 黄疸开始明显。随胆红素浓度的增加，肉眼可见的黄疸从头向足的方向发展。

除了完整的病史和体格检查以外，评估应包括直接 Coomb 试验、红细胞压积、血涂片、网织红细胞计数、血清总胆红素和直接胆红素的测定、血型和 Rh 分型。其他检查包括血、尿和脑脊液培养，红细胞酶测定。可根据病史、体格检

查或最初的实验室检查结果来确定。

母乳型黄疸的诊断是排除性的。因此对内科医生十分重要的是，对新生儿其他需要特殊治疗的高胆红素血症的可能原因进行评估。

过量的胆红素积聚，不管其原因如何均能造成核黄疸；特别在早产儿或患病的新生儿中。

预防

新生儿早期多次喂养、增加胃肠道蠕动和排便从而减少肠肝循环可降低高胆红素血症的发生率。喂养方式对增加胆红素的排泄并不重要。

治疗

生理性黄疸临床上通常不明显，并可在1周内消失。母乳型黄疸，如果胆红素水平持续增加至17~18mg/dl时，暂时将母乳喂养改为配方奶喂养是适宜的选择，有时也需要光疗（见下文）。中断母乳仅需1~2日，一旦新生儿胆红素水平开始下降，应鼓励母亲继续通过规则的母乳喂养来重新照护婴儿，应使她确信高胆红素血症并未造成任何伤害，她可以重新安全地进行母乳喂养。

光疗 光疗被证实在治疗新生儿高胆红素血症中是安全和有效的，它可大大降低换血的需求（见下文）。将婴儿暴露在蓝光光谱范围的可见光下可获得最大的效果。然而使用蓝光可能妨碍对发绀的发现；因此更多采用光谱广的白光进行光疗。亮光可有许多生物效应，所以光疗应只用于有特殊指征的患儿。

光疗可使皮肤和皮下组织中的胆红素转化为胆红素的光构型异构体，其水溶性较大，并能通过肝脏迅速排泄，而无需葡萄糖醛酸化。光疗不适用有胆道闭锁或小肠闭锁的患儿，因为光构型异构体不能被排泄。血清和皮肤的褐色变（婴儿青铜症）可出现在这种情况下，但是对婴儿有无损伤尚不清楚。

当血清胆红素达到3~4mg/dl（55~65 μ mol/L）时开始光疗，而在此水平也可能是部分换血的标准（见下文）。在光疗灯和婴儿之间用透明有机玻璃罩隔开，以滤去紫外线，新生儿应使用黑眼罩以防止眼睛的损伤（注意不要阻塞鼻孔）。喂养时应关闭光疗灯并移去眼罩。由于可见的黄疸可在光疗时消失，故光疗时不能以皮肤颜色评估黄疸的严重程度。抽取测定胆红素的标本时也应关闭光疗灯，因为收集在试管中的胆红素可能很快被光所氧化。

换血 传统上，达危险水平的高胆红素血症通过经脐静脉插管进行换血治疗，如果是有操作经验的医生进行，其死亡率<1%；如对其他方面均健康的足月儿进行换血，其死亡率将更低。

由于没有确切的检测以确定发生核黄疸的危险，以及必须进行换血的血清胆红素水平，下面是被证实为有益的指导：建议早产儿换血的血清胆红素浓度（mg/dl）是其体重（g）除以100，即1000g婴儿换血的血清胆红素浓度为10mg/dl，而2000g婴儿则为20mg/dl时。对血清总胆红素水平<10mg/dl的罕有换血的必要。传统上对血清总胆红素水平达20mg/dl的足月儿进行换血。现在确信，

在无症状或缺乏溶血病证据时，在有必要换血前，允许血清胆红素浓度上升到大约 25mg/dl 是安全的。习惯上，如果新生儿有增加发生核黄疸危险的情况时（如饥饿、败血症、酸中毒），应降低标准 1~2mg/dl。因为只有未结合型高胆红素血症能引起核黄疸；如果结合型胆红素显著升高，应使用未结合型胆红素浓度来判定是否需要换血，而不是用总胆红素浓度。

核黄疸

由于胆红素沉积在基底神经节和脑干神经核而引起的脑损害。

胆红素能紧紧地结合在血清白蛋白上，不能自由通过血脑屏障，只要白蛋白上有胆红素结合位点就不会引起核黄疸。血清胆红素显著升高，血清白蛋白浓度低或血清中有与胆红素竞争白蛋白结合位点的物质，如游离脂肪酸、氢离子、某些药物包括磺胺药、头孢菌素和阿司匹林，均可增加核黄疸的危险性。早产儿由于血清白蛋白浓度低而处于核黄疸的危险之中。在饥饿、败血症、呼吸窘迫或代谢性酸中毒的新生儿血清中，竞争性分子（如游离脂肪酸和氢离子）可能升高，这些情况使处于任何血清胆红素水平的新生儿有增加发生核黄疸的危险性。

症状、体征和诊断

足月儿早期症状为嗜睡、进奶差伴呕吐，接着可发生角弓反张、眼球凝视、惊厥和死亡。在早产儿中，核黄疸可能并不表现可认识的临床体征。核黄疸可导致以后儿童期的智能发育迟缓、手足徐动样大脑瘫痪、感觉神经性听力丧失和眼球向上凝视的麻痹，尚不明确减轻胆红素脑病的程度是否能减轻神经系统的损害（如感知-运动障碍和学习困难）。

没有一种可靠的实验能确定某一新生儿发生核黄疸的危险，确诊是通过尸体解剖。

预防和治疗

预防及包括避免危险的高胆红素水平，如上文中治疗高胆红素血症所描述的。在临床确立的换血胆红素水平以及出现了任何提示早期核黄疸的临床体征时，应进行换血。无治愈核黄疸的治疗方法，治疗仅是对症。

胎儿酒精综合征

（参见第 250 节）

妊娠期母亲滥用酒精是最常见的药物致畸的原因，最严重的后遗症是损害大脑发育而导致严重的智能落后，这被认为是酒精致畸的一部分，造成酒精中毒母亲所生的大部分婴儿有智力落后。严重受累的新生儿有生长迟缓和 **小头畸形**。畸形包括小眼睛、小眼裂、中面部发育不全、掌纹异常、心脏畸形和关节挛缩，没有一种体征具有特异的诊断意义。由于只有部分的临床症状出现，诊断轻型患儿

是很困难的。

诊断往往在有慢性酒精中毒，并在妊娠期大量饮酒的母亲的新生儿中作出。减轻滥用酒精程度可减轻畸形的严重性。

由于不知道酒精在妊娠期何时对胎儿的损害多大，以及是否有饮用酒精的最低安全限度，因此建议妊娠期母亲避免饮酒，也应仔细检查被诊断胎儿酒精综合征的婴儿的同胞，有无轻微的胎儿酒精综合征的表现。

可卡因撤药综合征

(参见第 195 节和第 250 节)

可卡因抑制神经递质去甲肾上腺素和肾上腺素的再摄取。对母亲可产生欣快感并引起强烈的拟交感神经作用，包括血管收缩和高血压。相信通过胎盘对胎儿引起同样的拟交感神经作用。妊娠期滥用可卡因与高发生率的自发性流产、胎儿死亡和胎盘剥离有关。在晚期可导致胎儿宫内死亡或对存活的婴儿造成神经损害。通过降低母亲通往胎盘血管床的血流引起胎盘剥离。成瘾母亲所生新生儿的出生体重低、身长和头围均降低、Apgar 评分低。

几种异常（罕见）与妊娠早期使用可卡因有关，并且都是与血管中断有关。推测为继发于可卡因产生的胎儿动脉强烈收缩所造成局部缺血。异常包括短肢畸形；泌尿生殖道畸形，包括 Prune-Belly 综合征和肠闭锁或坏死。新生儿出生时的脑梗塞，可能与宫内可卡因的作用，产生大脑血供不足有关。

如果母亲在分娩前短期使用可卡因，一些婴儿也可产生撤药症状，但症状与麻醉剂撤药综合征相比要轻，不严重。撤药综合征的体征及治疗与阿片类撤药综合征一样（见下文）。

可卡因成瘾母亲的新生儿将来的生长发育预后尚不明确，但大多数在生后最初几年一般表现良好。

其他的撤药综合征

阿片 应观察阿片类成瘾母亲的新生儿（如海洛因、吗啡、美沙酮）撤药综合征的症状，通常在生后 72 小时内出现。撤药综合征的特征性体征包括易激惹、烦躁不安、肌张力增高、呕吐、腹泻、出汗、惊厥及过度通气所造成的呼吸性碱中毒。轻度撤药综合征的婴儿通过襁褓包裹以及多次喂奶可减轻其不安。症状严重者给予稀释的阿片酊，其每毫升含吗啡 10mg，用 25 倍的水稀释，每 4~6 小时根据需要给予每公斤体重 2 滴口服；苯巴比妥 5~7mg/(kg·d)，分 3 次口服或肌注，可控制撤药症状。随着症状的消失，给药在数日或数周内逐渐减药直至停药。

应评价其家庭情况以确定婴儿在出院后是否能得到安全的照料。在亲戚、朋

友和随访护士的支持帮助下，母亲也许能照料她的婴儿。如果不能实现，家庭寄养或代替抚养计划可能是最好的方法。

在麻醉药成瘾母亲的新生儿中，婴儿猝死综合征的发生率较高，但低于10/1000。因此不提倡这类婴儿都常规使用心肺监护。

巴比妥类 长期滥用此药的母亲可造成新生儿撤药综合征，有烦躁不安、易激惹和焦虑，经常在生后7~10日，即在新生儿已从婴儿室出院后发病。可能需要苯巴比妥5~7mg/(kg·d)，分3次口服或肌注，然后根据临床表现在数日或数周内逐渐减药直至停药。

新生儿惊厥

新生儿中枢神经系统的异常放电，通常表现为刻板样肌肉活动或自律性改变。

(参见第172节)。

惊厥是新生儿常见的有时为很严重的疾病。常伴有直接或间接影响中枢神经系统的疾病，需要立即评估以确定其特别病因和治疗。

新生儿惊厥的类型并不有助于区别是局灶性中枢神经系统病变，还是代谢性疾病。大多数新生儿惊厥的典型局灶病变可能与此年龄期髓鞘发育不完善、新生儿大脑皮质的原发性抑制及大脑树突和突触形成不完全有关。

病因学

惊厥可仅由于中枢神经系统的异常放电引起，但这种异常放电可由许多原发性颅内病变（脑膜炎、脑血管意外、脑炎、颅内出血、肿瘤）引起，或继发于全身性或代谢性（如缺血缺氧、低血糖、低血钙、低血钠）疾病。

感染可引起惊厥，脑膜炎常有惊厥，败血症也可发生，但一般不出现此征。革兰氏阴性菌常引起新生儿颅内和全身性感染，巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、风疹病毒、梅毒螺旋体和弓形虫造成的中枢神经系统感染常引起惊厥。

缺血缺氧引起的惊厥常发生在分娩前、分娩时和分娩后，并常在伴有呼吸窘迫综合征的早产儿中发生（见上文呼吸系统疾病）。

低血糖在糖尿病母亲的新生儿、小于胎龄儿和有缺血缺氧及其他应激的新生儿中常见。足月儿血糖 $<40\text{mg/dl}$ (2.2mmol/L)，低出生体重儿 $<30\text{mg/dl}$ (1.7mmol/L) 为低血糖；并不是这种血糖水平的新生儿都有症状，长期或反复发作低血糖可造成中枢神经系统的永久性损害。

低血钙，定义为血清钙水平 $<7.5\text{mg/dl}$ ($<1.87\text{mmol/L}$) 常伴血清磷 $>3\text{mg/dl}$ ($>0.95\text{mmol/L}$)，和低血糖一样，可以无症状，低血钙常和早产及难产有关。

低血镁不常见，但当血清镁 $<1.4\text{mEq/L}$ 时能引起惊厥。低血镁常与低血钙

有关，低血钙婴儿用足量钙剂治疗后惊厥仍持续存在时，应考虑低血镁。

高钠血症或低钠血症可引起惊厥，口服和静脉输注氯化钠负荷过量可造成高钠血症，过多的经口或静脉输注水分，或粪便或尿液中失钠后可引起低钠血症。

先天性代谢性疾病，如氨基酸或有机酸尿症可出现新生儿惊厥，维生素 B₆ 缺乏或维生素 B₆ 依赖是引起惊厥的罕见病因，但易于治疗。

其他原因引起的更难诊断和治疗的惊厥，包括脑室内出血后遗症、产伤、撤药综合征和中枢神经系统畸形。母亲滥用药物（如可卡因、海洛因和地西洋）是越来越多的常见原因，婴儿生后因发生急性撤药综合征而惊厥。

症状和体征

新生儿惊厥常见的是局灶性的，可能难以辨认。游走性阵挛性肢体抽动、交替性半侧肢体惊厥、或原发性大脑皮质下惊厥（呼吸骤停、咀嚼运动、持续性眼偏斜、肌张力发作性改变）都是常见的。很少有癫痫大发作。

阵挛性肌肉活动伴肌张力增高和烦躁不安必须与真性惊厥相区别。烦躁不安只有在刺激后才会产生阵挛，握住肢体不动可制止阵挛。而惊厥是自发产生的，握住肢体时仍感觉到肢体的抖动。

诊断

应从测定血糖、血钠、血钾、血氯、血 CO₂、血钙和血磷开始评价。商业化的血糖试条纸可快速测定血糖，同时应测定静脉血糖的确切值。应作外周血和脑脊液培养；脑脊液必须通过显微镜检查白细胞、红细胞和微生物，并测定糖和蛋白质的水平。根据临床情况作进一步的代谢性检查（如动脉血 pH 值、血气、血清胆红素水平或尿氨基酸或有机酸测定）。头颅 X 线可发现颅内钙化，长骨摄片可揭示先天性感染（如风疹、梅毒），脑电图对难以确定是否有惊厥有帮助，对惊厥的治疗和随访有益。正常脑电图或惊厥过程的局灶性异常是预后好的征兆，脑电图显示弥漫性异常则预后不佳，头颅超声或 CT 可确定颅内出血。应该考虑母亲滥用毒品。

预后

新生儿惊厥的长期预后与病因直接有关。蛛网膜下腔出血导致的新生儿惊厥预后较好，而Ⅲ或Ⅳ级脑室内出血者发病率高。约 50% 因缺血缺氧而导致惊厥的新生儿可发育正常，早期惊厥往往与最高的发病率和死亡率有关。惊厥时间愈长，新生儿愈可能有以后的神经损害（如脑瘫、脑发育迟缓）。

治疗

治疗首先是针对原发病变，其次是惊厥。除非是表现为呼吸暂停的惊厥，通常惊厥过程中不用止痉，因为一般它们是自限性的，很少危及新生儿的生命功能。

如果血糖低，应给予 10% 葡萄糖 2ml/kg 静注；如果有低血钙，给予 10% 葡萄糖酸钙 2ml/kg（含 18mg/kg）（注意：给予葡萄糖酸钙的速度不能超过 50mg/

min, 同时作连续的心脏监护), 应避免渗出血管外, 因为会引起皮肤腐蚀, 如果有低血镁, 给予 50% 硫酸镁 0.2ml/kg 肌注。应用抗生素治疗感染。

在确定惊厥原因检查开始后, 应立即针对惊厥本身治疗。选用苯巴比妥, 给予负荷量 20mg/kg 静注, 如果惊厥未停止, 可每 15 分钟给予 5mg/kg 直至惊厥停止, 或最大用量 40mg/kg 已给予。维持治疗在 12 小时后开始。剂量从 3~4mg/(kg·d) 起, 根据临床反应和血清药物浓度, 可增加至 5mg/(kg·d)。苯巴比妥必须静脉给药, 特别在惊厥反复发作或长时间发作时。当惊厥控制后, 苯巴比妥可给予口服, 苯巴比妥的有效治疗浓度为 15~40 μ g/ml(65~170 μ mol/L)。

如果需要第 2 种药物, 可用苯妥英, 负荷量为 20mg/kg, 在新生儿唯有用静脉注射才有效, 应分成 2 次 (10mg/kg), 缓慢静脉注射, 以防止低血压和心律失常。新生儿苯妥英中毒的体征很难发现, 持续的高浓度将是有害的。如果能测血浓度, 危险性就会减少。维持量从 5mg/(kg·d) 开始, 分 2 次使用, 根据临床症状和血浓度进行调整, 苯妥英的有效治疗血浓度为 10~20 μ g/ml (40~80 μ mol/L)。

对使用抗惊厥药的婴儿应予以密切观察, 药物过量可导致呼吸抑制, 而呼吸骤停将比惊厥本身更危险。抗惊厥治疗必须持续至惊厥控制和以后发生惊厥的危险减少为止。

儿童听力障碍

听力丧失可发生在任何年龄。约 1/800~1/1000 的新生儿在出生时有严重和极度的听力丧失, 另有 2~3 倍于此的新生儿有程度略低的听力丧失, 包括轻至中度的、双侧性或单侧性听力丧失。在儿童期, 另有 2/1000~3/1000 的儿童, 有后天性的中度到重度的进行性或永久性听力丧失, 许多青少年因为过度暴露于噪音或头部损伤, 而有发生感觉神经性听力丧失的危险。

听力障碍可导致儿童在接受语言和语言表达技能的终身损害。障碍的严重程度有几个因素决定: 发生听力丧失的年龄; 听力丧失的性质——它的持续时间, 受损的频率, 丧失的程度和每个儿童的易感度 (包括共同存在的病毒损害, 智力发育落后, 基本语言缺陷), 听力的精确评价——受损的频率, 空气和骨传导的丧失——均可获得, 并不受年龄和障碍程度的影响 (参见第 256 节儿童听力测定)。

对有感觉神经性听力丧失的儿童, 传导性听力丧失的额外负担可严重降低其对说话的鉴别能力。听力丧失对另有感觉、语言和认知缺陷儿童的影响, 比其他健全儿童更严重。

病因学和发病机制

传导性听力丧失 大多数听力缺陷是后天传导性的听力丧失, 与中耳炎和它

的后遗症有关。几乎所有的儿童都经历过由中耳炎引起的轻至中度的，间歇性或持续性的听力丧失。反复发作或严重感染可导致永久性缺陷。最易感染中耳炎的为那些有颅面部异常（如腭裂）、免疫缺陷（如婴儿暂时性低 γ 球蛋白血症）和暴露于环境危险因素（如吸烟，日托场所）的儿童。男孩比女孩更易患中耳炎。

听力系统的任何部位疾病都可导致儿童听力丧失。单独发生或为一综合征的部分的外耳道和中耳的畸形（如 Treacher Collins 综合征），可导致传导功能的丧失。单独中耳畸形的儿童，可发生先天性感觉神经性听力丧失。

胆脂瘤是一种良性肿瘤，常发生于未经治疗的中耳炎患者，也可能是先天性的。后天性胆脂瘤典型地发生在头侧背部有中耳裂的部位。而先天性胆脂瘤则发生在头侧腹部。胆脂瘤可导致听骨链的坏死和传导性听力丧失。感染和中耳裂的闭合，也可导致听骨的结构破坏；砧骨的长期病变过程是最常见影响因素，可导致显著的传导性听力丧失。

感觉神经性听力丧失 当感觉性（听毛细胞）和神经性（脊髓神经节细胞）的丧失发生在产前，则名为先天性感觉神经性听力丧失；如果听力丧失发生在生后第1或第2年，则名为儿童早发性进展性感觉神经性听力丧失。先天性感觉神经性听力丧失可由于外因和内因所导致（表 260-4 和表 260-5）。

表 260-4 先天性感觉神经性听力丧失的外因

出生过程中缺氧 先天性风疹 先天性巨细胞包涵体病 先天性毒型弓形虫病	先天性梅毒 新生儿单纯疱疹病毒感染 Rh 血型不合 母亲使用耳毒性药物
---	--

表 260-5 先天性感觉神经性听力丧失的内因

类 型	偏侧性	程 度	病 因	发生时间
内耳骨骼畸形	单侧性和/或双侧性	轻至极度	遗传性，畸胎瘤，与中枢神经系统有关的畸形	基本为先天性，但也可有进行性和突然发生
内耳感觉性和神经性细胞的早期死亡	单侧性或双侧性	轻至极度	遗传性，显形、隐性、X 连锁，线粒体	先天性和/或进行性

后天性感觉神经性听力丧失可由以下原因引起：自身免疫性疾病；耳毒性药物如氨基糖苷类、顺铂和阿司匹林（整个作用是可逆性的）；细菌性脑膜炎；先天性和后天性病毒感染，如先天性风疹、巨细胞病毒、腮腺炎；细菌性内毒素和外毒素；听力损伤，这是由于暴露与过响的音乐、火器、发动机噪音或声音过响的玩具；暂时性骨振荡或骨折所导致的听力损害（骨折对由中耳创伤性破坏所致的听力丧失含有传导性成分）。

不同的病理情况可影响内耳,最常见的是耳蜗听毛细胞的丧失,常包括前庭系统。耳蜗神经细胞——脊髓神经节细胞——常被保护一段时间,但最终因为缺乏营养因子而退化,如大脑产生的来源于听毛细胞的神经营养因子。另外,可发生脊髓神经节细胞丧失,不伴或伴少量听毛细胞丧失。

骨迷路畸形也可导致感觉神经性听力丧失,这些情况通过CT诊断。与迷路畸形有关的听力丧失的程度不同是从无直至全部,并且可以是稳定的、不同的和进行性的。这种听力丧失可含有传导性成分。一组X连锁遗传的迷路畸形包括卵圆窗的损害,患儿表现为先天性传导性听力丧失。外科切开卵圆窗可导致大量的脑脊液丧失,常伴该耳听力的持久性损害。

淋巴管周围瘻可导致进行性感神经性听力丧失,并常与迷路畸形有关。创伤性淋巴管周围瘻发现在头部创伤的儿童中。偶尔轻度头部损伤的新生儿或婴儿可发生双侧性瘻,引起快速进行性感神经性听力丧失。这一情况必须立即诊断,因为外科干预可防止进一步的听力丧失和可能发生的脑膜炎。

听神经(VIII)原发性疾病在儿科少见。最常见的是多发性神经纤维瘤Ⅱ型病人中的神经鞘瘤,其他罕见的原因有脑膜瘤和转移性瘤。偶尔严重的核黄疸患儿发生感觉神经性听力丧失和其他脑干损伤的体征,如运动功能的损害。

单侧性听力丧失可发生于以上任何一种情况,流行性腮腺炎的是一常被确定的原因。单侧性听力丧失的结果常被低估;这种儿童由于在中度吵闹的环境中有听清讲话的困难,因而可发展为显著的语言障碍。

诊断

诊断常常因为没有认识或忽视而严重滞后。严重的听力丧失常在2岁时获诊断,而轻至中度的单侧性听力丧失直到学龄时才被发现。对严重的双侧性先天性感觉神经性听力丧失,家长可能在生后1周左右,发现新生儿对他们的声音或其他声音没有反应而注意到。

所有婴儿和儿童应作听力丧失的筛查(参见第256节儿童听力测试)。听力损害的诊断必须尽早,才能使适宜的语言输入,并导致最佳的语言发育。早期诊断的最大障碍是延误转诊至专家,尽管已经意识到或怀疑说话和语言的发育迟缓是由于听力丧失所引起。如果一个儿童说话发育不正常,应考虑耳聋、智力发育落后、失语症和孤独症的鉴别诊断。

许多感觉神经性听力丧失的儿童有前庭功能障碍,表现为运动发育的延迟或退化。另外,儿童和幼儿患中耳炎可有表现为运动障碍的前庭损害。运动发育异常有时与更多的总体发育落后不一致,如智能发育落后,这导致不适宜的照顾。

治疗

目的是支持最佳的语言发育。所有听力丧失儿童应作语言功能的评价,并通过适宜的治疗纠正语言障碍。生后第1年是语言发育的关键时期,因为小儿必须从聆听语言直至自发地学说。耳聋小儿只有通过特殊训练才有语言的发育,最理

想地是一旦诊断为听力丧失时就开始。必须为耳聋婴儿提供一种语言输入方式。例如, 可视性符号语言, 能为以后的口头语言发育提供基础。

由中耳炎导致传导性听力丧失者, 可通过助听器或外科手术来改善 (根据儿童年龄行经鼓膜切开术伴或不伴增殖体切开术), 减轻充血剂和抗生素不能改善这些儿童的听力丧失。

感觉神经性听力丧失可通过各种助听器得到帮助, 在诊断后尽可能早地安装放大助听器 (即使只有 6 个月的婴儿)。对双侧性感神经性耳聋, 可将双耳放大器放在耳廓后或用耳内助听器以获得最大听力, 并使听力定位发育。双侧性听力极度丧失的 2 岁以上儿童, 不能完全从安置这样的放大助听器中获益, 而适宜作耳蜗植入。无论耳聋是先天性或后天性, 耳蜗植入在许多极度耳聋的小儿中导致听音交流, 但似乎对那些已有语言发育小儿的效果更好。脑膜炎后耳聋的小儿可发生内耳骨化, 他们必须尽早植入耳蜗, 以获得最佳效果。通过植入脑干刺激电极可帮助由于肿瘤破坏听神经而导致耳聋的小儿。

关闭无论是先天性或是后天性的外周淋巴管瘘, 可保存部分听力并防止进一步的听力丧失。糖皮质激素和其他免疫抑制药物对由于自身免疫性疾病而引起内耳疾病的小儿有益。

在学校应提供给单侧性耳聋的小儿一套系统, 包括允许教师用话筒将信号送入装在那只好耳内的助听器中, 以改善在噪音环境中听人讲话的能力。

早产儿视网膜病

(晶状体后纤维组织形成)

为一种早产儿异常的视网膜血管形成而导致的双眼疾病, 特别是那些极低出生体重儿, 其预后从视力正常至失明。

由于视网膜内血管从大约妊娠中期开始生长, 至足月时血管形成, 因此在早产儿视网膜血管的生长未完成。如果这些血管按一种异常模式继续生长, 可导致早产儿视网膜病。早产儿对视网膜病的易感性有差异, 但与出生时视网膜无血管的比率有关。

80% 以上出生体重 $< 1\text{kg}$ 的早产儿发生早产儿视网膜病, 当许多医源性并发症存在时比例更高。过量使用氧气 (特别是长期使用) 能增加发生早产儿视网膜病的危险性, 但安全水平或提高氧分压持续时间的界限尚不明确。

症状、体征和预后

在视网膜中央血管区和视网膜周围无血管区之间有一异常的组织界限。在严重的早产儿视网膜病, 这些新血管侵入玻璃体, 有时整只眼的脉管系统充血 (“plus” 病)。这种异常的血管生长可自发减退, 但在 4% 出生体重 $< 1\text{kg}$ 的存活

婴儿中，可在生后2~12个月逐渐发生视网膜剥离和视力丧失。早产儿视网膜病愈合后的儿童，近视、斜视和弱视的发病率高。少数中度，早产儿视网膜病愈合后的儿童留有瘢痕（如视网膜变形或视网膜折叠），没有早期的视网膜剥离，但今后有发生视网膜剥离的危险。

诊断、预防和治疗

通过眼科检查进行诊断。因为出生体重 $>1500\text{g}$ 且经适当治疗的婴儿，发生明显的早产儿视网膜病是罕见的，应考虑其他诊断（如家族性渗出性视网膜病，Norrie病）。

预防早产的发生是预防早产儿视网膜病的最佳方法。在早产儿出生后，应只提供足以避免缺氧的氧气量。预防剂是维生素E（一种抗氧化剂）和限制光暴露（一种前氧化物）的使用正在研究中，改善早产儿视网膜病的预防是全球研究的焦点。

在严重的早产儿视网膜病中，冷冻疗法或激光凝固法摘除外周无血管的视网膜能减轻视网膜的折叠和剥离。因此所有高危婴儿在生后4~6周应作眼科检查，视网膜血管化的患儿应每隔1~2周就作严密的检查，直至血管化完全成熟，而且没有发生前述的需要冷冻疗法或激光凝固法治疗的情况。婴儿发生视网膜剥离，应考虑作巩膜扣紧术或玻璃体摘除术伴晶状体切除术，但这些手术是晚期治疗方法，其效果较差。

由于早产儿视网膜病而留有残余瘢痕者，在一生中至少每年检查一次。对导致晚期视网膜剥离的瘢痕和视网膜小孔，在进一步发展前被发现常常能被有效地治疗。这些患儿发生青光眼和白内障者罕见。需要积极治疗以保护视力，生后第1年治疗弱视和屈光不正可获得最佳效果。有视网膜全剥离者应监测其继发性青光眼的发生、眼生长不良，并转诊至视力损害的干预项目。

新生儿感染

抗菌疗法

（参见第258节）

新生儿期生理状况的迅速改变明显影响抗生素的药代动力学和毒理学特性，因此有必要计算药物的剂量（表260-6和260-7）。经验性治疗常在细菌培养和抗生素药敏试验得到结果前开始，通常是氨苄青霉素和一个氨基糖苷类药物的联合使用，或者在适当时氨苄青霉素和一个广谱的能很好地渗透进入脑脊液的头孢菌素联合（见下文新生儿败血症）。婴儿室内微生物的流行和对抗生素的耐药资料有助于对治疗的选择。如果出现皮肤病损或怀疑有医院内感染，建议加用覆盖葡萄球菌的药物。尽管如此，药效强的广谱抗生素如新的头孢菌素能引起剧烈的肠内菌丛变化、出血性疾病、细菌耐药显现以及酵母菌或肠球菌的超级感染。

表 260-6 新生儿肠道外抗生素选择的推荐剂量

抗生素	用药途径	单次剂量	给药间隔时间						备 注
			体重 <1200g	体重 1200~2000g		体重 ≥2000g			
			年 龄	年 龄	年 龄				
			0~28 日	0~7 日	≥8 日	0~7 日	≥8 日		
水溶性青霉素 G									针对 GBS 脑膜炎, 最大量为 每日 250 000u/kg
脑膜炎	IV	50 000u/kg	q12h	q12h	q8h	q8h	q6h		
其他疾病	IV, IM	25 000u/kg	q12h	q12h	q8h	q8h	q6h		
普鲁卡因青霉素 G	IM	50 000u/kg	无推荐	q24h	q24h	q24h	q24h		注意: 无菌化脓腔和普鲁卡因 毒性 15~30 分钟内静脉注射
氨苄青霉素									
脑膜炎	IV	50mg/kg	q12h	q12h	q8h	q8h	q6h		
其他疾病	IV, IM	25mg/kg	q12h	q12h	q8h	q8h	q6h		
胺噻吩青霉素	IV, IM	75mg/kg	q12h	—	q8h	q8h	q6h		无首选使用指征。与氨基糖苷 类联合使用可治疗绿脓杆 菌。可能引起出血伴肾衰
磺唑氨苄青霉素		75mg/kg	q12h	q12h	q8h	q12h	q8h		资料有限
甲氧苄青霉素									使用甲氧苄青霉素时监测肾 功能; 使用乙氧萘青霉素时 监测肝功能
乙氧萘青霉素									
苯唑青霉素									
脑膜炎	IV	50mg/kg	q12h	q12h	q8h	q8h	q6h		
其他疾病	IV, IM	25mg/kg	q12h	q12h	q8h	q8h	q6h		
头孢唑林*	IV, IM	20mg/kg	q12h	q12h	q12h	q12h	q8h		无首选使用指征。资料有限。 不用于败血症和脑膜炎的 开始治疗

续表

给药间隔时间							备 注
抗生素	用药 途径	单次 剂量	体重 <1200g	体重 1200~2000g	体重 ≥2000g	年 龄	
			年 龄	年 龄	年 龄		
			0~28日	0~7日 ≥8日	0~7日 ≥8日		
			0~28日	0~7日 ≥8日	0~7日 ≥8日		
头孢氨苄 头孢唑林 头孢三嗪 脑膜炎 其他疾病 氨基南 氯林克霉素 卡那霉素 ⁺ 、丁胺卡那 霉素 ⁺ 庆大霉素 ⁺ 、妥布霉 素 ⁺ 、奈替米星 ⁺ 氯霉素	IV, IM IV, IM IV, IM IV, IM IV, IM IV, IM IV, IM IV, IM IV, IM IV	50mg/kg 50mg/kg 50~75mg/kg 50mg/kg 30mg/kg 5mg/kg 7.5~10mg/kg 2.5mg/kg 25mg/kg	q12h q12h q24h q24h q12h q12h q18~24h q18~24h q24h	q12h q12h q12h q24h q12h q12h q12~18h q12~18h q24h	q8h q8h q12h q24h q8h q8h q8~12h q8~12h q24h	q8h q8h q12~24h q24h q6h q6h q8h q8h q12h	— — 资料有限。可引起胆汁假结 石病。可能增加新生儿核 黄疸的危险性 资料有限。仅用于革兰氏阴 性菌 对厌氧菌和革兰氏阳性菌(不 是球菌) 监测血清药物峰值(卡那霉素 或丁胺卡那霉素=20~ 30μg/ml; 庆大霉素=5~ 10μg/ml。丁胺卡那霉素和 卡那霉素谷浓度<10μg/ml。 庆大霉素和妥布霉素谷浓度 <2μg/ml。对有肾功能损害 者应减少剂量。在非常早产 的新生儿应减少使用的频率 (q18~24h) 通过监测药物血清浓度和血 液学参数调整剂量(峰值= 15~25μg/ml)

续表

	给药间隔时间	备 注						
			体重 <1200g	体重 1200~2000g	体重 ≥2000g			
			年 龄	年 龄	年 龄			
			0~28 日	0~7 日	≥8 日			
万古霉素	IV	负 荷 量 15 mg/kg, 然后 10 ~ 15mg/ kg	q24h	q12~18h	q8~12h	q12h	q8h	资料有限。应缓慢静脉注射 60 分钟以上。监测药物血 清浓度是有争议的(峰值 = 25 ~ 40μg/ml, 谷 值 = < 15μg/ml), 在肾衰是调整剂 量。对 <1000g 的早产儿 给予 15mg/kg, q24~36h
甲硝唑	IV	7.5mg/kg	q48h	q24h	q12h	q12h	q12h	资料有限。负荷量 15mg/kg, 早产儿 48h、足月儿 24h 后 q12h 给药 1 次
亚胺培南	IV	20mg/kg	q18~24h	q12h	q12h	q12h	q8h	资料有限
二性霉素 B	IV	0.25~1mg/kg						用 5% 或 10% 葡萄糖液(不用生理盐水)稀释, 给 1 次试验剂量 0.1mg/kg(最大剂量 1mg), 输注 1 小时 以上, 以评价发热和血流动力学反应*。如果没有观察到严重的副作用, 在同一日与试验剂量一样 给予 0.4mg/kg, 输注 2~4 小时以上, 剂量逐渐增加到每日 1mg/kg, 病人情况改善后, 可隔日给药直 至完成治疗, 监测血钾、血液学参数和肾功能 μg/ml

* 不能透过血脑屏障。

* 30 分钟静脉输注后 30 分钟取标本。

对需给予二性霉素的试验剂量有争议。

表 260-7 新生儿口服抗生素选择的推荐剂量

抗生素	单次剂量 (mg/kg)	间隔时间	备 注
羟氨苄青霉素	15	q8h	资料有限
无味红霉素	10	q8h	针对衣原体感染或百日咳
琥乙酯红霉素	10	q6h	
新霉素	30~35	q8h	用于致病性大肠杆菌引起的胃肠炎和对高危新生儿坏死性小肠结肠炎的预防, 疗程 5 日。有明显腹泻时, 可被全身吸收。有效性和安全性未被证实
多粘菌素 E	3~5	q8h	
利福平*	10	q24h	用于结核病
	5	q12h	用于预防脑膜炎双球菌, 连用 2 日
	10	q24h	用于预防嗜血杆菌, 连用 4 日
氟胞嘧啶	12.5~37.5	q6h	资料有限。仅于二性霉素联合使用, 延缓耐药菌株产生
氯林克霉素†	5	q6~8h	资料有限

* 早产儿必须监测血浓度。

† 对于 <7 日, 体重 <2000g 的新生儿给予 5mg/kg, 每 12 小时 1 次。

本章节中全部剂量是对足月儿和婴幼儿的。

抗生素的吸收 由于新生儿血管运动不稳定, 在严重细菌感染时, 导致无法预计皮下或肌肉内给药的吸收状况。因此如果可能, 对严重感染者应经静脉给药。口服抗生素可用于感染不严重的患儿 (表 260-7)。

抗生素的分布 新生儿细胞外液占体重的 45%, 就体重而言, 需要某种药物的剂量相对比成人小 (如氨基糖苷类)。早产儿血清白蛋白浓度低, 由于减少了抗生素与蛋白的结合而影响到药物的分布。药物替代胆红素与白蛋白结合 (如磺胺、头孢三嗪) 可能增加核黄疸的危险性。

抗生素的代谢和排泄 新生儿某些酶的缺乏或缺陷可延长某种药物的半衰期, 并有增加其毒性的危险性, 例如: 肝葡萄糖醛酸转移酶活性的不成熟减少了与氯霉素的结合, 导致血浓度的延长和升高, 可引起心血管衰竭和死亡 (灰婴综合征)。如果可能, 应避免使用氯霉素, 否则必须监测药物血浓度, 特别在同时使用利福平、苯巴比妥或者对乙酰氨基酚时, 因为可造成对肝脏代谢的干扰。肾小球滤过率和肾小管分泌功能的下降, 增加了青霉素和氨基糖苷类的半衰期, 在生后 6 个月内应根据肾功能变化调整这些抗生素的剂量。

新生儿医院内感染

在母亲分娩时获得的感染 (母亲处获得性感染) 或进入婴儿室后获得的感染 (医院内获得性感染)。

医院内感染率随婴儿室类型和婴儿出生体重的不同而不同。足月儿婴儿室内

感染率 $<1\%$ ，而报告的特殊监护婴儿室内感染率的范围为 $1.4\% \sim 56\%$ 。败血症和肺炎最常见，总的发病率为 33% ；出生体重 $<1000\text{g}$ 的新生儿为 $18\% \sim 45\%$ ，而出生体重 $>2000\text{g}$ 的新生儿则为 $2\% \sim 12\%$ 。

足月儿婴儿室内感染

虽然有许多细菌可定植于新生儿并引起婴儿室内感染，但金黄色葡萄球菌已是特别常见的严重感染。

金黄色葡萄球菌在婴儿室内定植范围为 $<10\% \sim \geq 70\%$ 。由于不同菌株其毒力明显不同，致病的可能性也有极大的不同。院内感染菌株的定植可干扰致病性菌株的定植。因为大多数这样的感染出现在婴儿离开婴儿室后，儿科医师应警惕生后1个月在社区婴儿室发生的任何感染。

在婴儿室内获得的对甲氧苯青霉素敏感的金黄色葡萄球菌导致的皮肤感染，是足月儿最常发生的医院内感染。然而已有对甲氧苯青霉素耐药的金黄色葡萄球菌感染的报告。

虽然婴儿室内金黄色葡萄球菌的鼻腔带菌的工作人员是潜在的新生儿感染源，但有定植过的新生儿是通常的菌库，在生后几日脐带残端和腹股沟最常被细菌定植，而鼻腔则是以后常见的定植处。

尽管有合并感染和感染扩散的发生（包括骨髓炎、肺炎、脑膜炎），金黄色葡萄球菌感染的最常见表现为脐周和尿布区的皮肤破损性脓疱。葡萄球菌烫伤样皮肤综合征，其严重范围从猩红热样红斑到大泡损害，甚至全身性表皮剥脱症（Ritter病），由产生表皮剥脱性毒素的金黄色葡萄球菌所引起（参见第112节）。金黄色葡萄球菌感染的临床发生时间从生后数日至数月，但常发生在生后2~3周。对耐青霉素酶的青霉素（如甲氧苯青霉素、苯唑青霉素、乙氧青霉素）、庆大霉素和其他抗生素抗药的金黄色葡萄球菌在婴儿室内越来越常见。

用3%的双氯三酚给婴儿洗澡会减少金黄色葡萄球菌定植的机会，但能产生神经毒性作用，尤其对低出生体重儿。美国儿科学会推荐对婴儿进行干燥护理，但这样做在一些医院引起金黄色葡萄球菌高定植率和发病的流行。在感染暴发时，用三合染料涂脐带区，杆菌肽或莫匹罗星软膏涂脐带区、鼻孔和包皮环切处，可有助于减少定植。医院可暂时每日用3%的双氯三酚乳剂对婴儿的尿布区涂抹，然后应轻轻洗掉。不推荐对工作人员和环境进行常规培养。

其他感染包括B组溶血性链球菌、柠檬酸菌或单核细胞增多性利斯特菌引起的脑膜炎或败血症；肠毒性或致病性大肠杆菌、沙门菌或轮状病毒引起的腹泻；HIV、单纯疱疹病毒、肠道病毒或呼吸道合胞病毒引起的疾病；由淋病双球菌引起的眼炎或并发的感染；或沙眼衣原体引起的结膜炎或肺炎。在足月健康儿中大肠杆菌或其他革兰氏阴性菌引起的败血症少见，但可发生由有毒株引起的各种感染，这些感染大多数是围产期母亲传给婴儿的，但如缺乏适当的控制措施，

婴儿室内的新生儿之间可相互感染。除了A组链球菌感染以外,大多数母亲生殖器的感染在产后传给婴儿的可能性很小。因此一些产后发热的母亲,如感觉良好、无危及新生儿的感染、彻底洗手、穿上医院干净的隔离衣后,可护理婴儿。新生儿应避免接触任何污染的物品。

婴儿特别监护室内感染

医院内感染率与出生体重有密切关系,长期留在婴儿特别监护室常是感染的良好预知者(如:感染人数/1000个在婴儿室的婴儿-天)。因为许多感染来自有创性操作,计算操作-特异性发生率(如,血行感染率/1000血管内-导管-天,或肺炎发生率/1000机械通气-天)可用于确定变化着的感染率和区域,而对这些区域需要加强检查和进一步预防。

定植细菌或感染的传播是通过工作人员的手,和多种婴儿经受的有创性操作的材料:如长期动脉和静脉内留置导管以监测血管内压力,肠道外营养或输注液体、药物,或抽取血标本,辅助呼吸或持续气道内正压呼吸的气管内插管,提供营养的鼻胃或鼻空肠喂养管。所有这些操作都可能已成为流行或散发的医院内感染的原因。

在婴儿特别监护室中的婴儿常是患病儿、早产儿和低出生体重儿。他们需要许多支持性的有创性操作并经常接受抗微生物治疗。定植的细菌倾向于流行性革兰氏阴性菌(如克雷白杆菌属、肠杆菌属、假单胞菌属和变形杆菌属),和凝固酶阴性的葡萄球菌,这些细菌对多种抗生素耐药。酵母菌的定植也常见。

对定植和感染的预防需要提供足够的空间(在监护中心:9~11m²/每个婴儿,在一般护理室:6m²/每个婴儿,婴儿培育箱或暖箱间距为1.8m,并排成行安放),工作人员(在监护中心:护士与婴儿之比为1:1~1:2,在过渡监护室为1:3~1:4)。应该用合适的技术,包括有创性设施的放置和保管,对新生儿连续使用的设备进行仔细的清洗、消毒和灭菌。必须积极监视感染(非定植)和监督操作。

其他的预防措施包括用长袖隔离衣和手套,排气型婴儿培育箱的保护作用有限,婴儿培育箱的内外很快被严重污染;工作人员的手和前臂也可被污染。在感染暴发时,可能有必要建立严格的感染婴儿群或定植婴儿群,但在大多数特别护理室作为一个常规措施是不实际的。通用的血液和体液标本的防护(如用于防止HIV传播)可加强保护。

在疾病流行时,建立疾病婴儿群或定植婴儿群并有指定的护理人员是有用的。未接触的婴儿应尽早出院或母-婴同室,而不是入住婴儿室。有必要在出院后对新生儿继续监视1个月,以评价所实施的控制感染措施是否适当。

预防性使用抗生素制剂治疗,尽管经常使用但是无效;并促使婴儿室内产生耐药菌株的,改变婴儿正常菌群的平衡,使新生儿更容易受到耐药菌株的定植。

推荐常规的预防疗法仅用于有接触史的新生儿淋病性眼炎或合并淋球菌感染的预防（见下文新生儿结膜炎）。在特殊情况下可考虑使用对特异性病原的抗生素，例如在确定的婴儿室发生流行期间，青霉素 G 用于预防 A 组链球菌感染，口服多粘菌素或新霉素预防肠毒性或致病性大肠杆菌感染。

对任何住院超过 2 个月的婴儿，应常规按顺序进行白喉、破伤风和百日咳的免疫接种（参见第 256 节儿童免疫）。为避免婴儿室内的交叉感染，不可在院内口服脊髓灰质炎疫苗（活病毒），灭活的脊髓灰质炎疫苗可在婴儿室内经肌注给予，是小儿常规免疫接种的选择方法之一。新生儿乙肝病毒预防的讨论参见下文的新生儿乙肝病毒感染。

新生儿结膜炎

（新生儿结膜炎；新生儿眼炎）

新生儿眼睛有脓性分泌物排出。

病因学和流行病学

主要原因是操作不规范、化学性损伤、细菌性（包括衣原体）感染、病毒性感染。化学性结膜炎一般继发于为预防眼病滴入硝酸银的刺激；衣原体性眼炎是由分娩过程中获得的沙眼衣原体引起。2%~4% 的活产婴儿发病，占 <4 周新生儿结膜炎的 30%~50%。母亲流行性衣原体感染率为 2%~20%，这些母亲的新生儿约有 30%~40% 发生结膜炎，10%~20% 发生肺炎；其他细菌感染，包括肺炎链球菌和非典型性流感嗜血杆菌引起的占新生儿结膜炎的 15%。在美国，淋球菌性新生儿结膜炎（由于淋球菌引起的新生儿结膜炎）的发病率为活产婴儿的 2/10000~3/10000，分离得到的细菌除了流感嗜血杆菌和淋球菌外，还包括金黄色葡萄球菌，常常代表定植而不是感染；引起新生儿结膜炎的病毒主要有单纯疱疹病毒 I 型和 II 型（疱疹性角膜炎）。

症状和体征

由不同原因引起的结膜炎在发病和临床表现上有重叠，单靠临床难以鉴别。

继发于硝酸银滴眼剂的化学性结膜炎，常在使用后 6~8 小时出现，24~48 小时内自行消失。

衣原体性眼炎常在生后 5~14 日内发生，轻度结膜炎仅有少量的粘性分泌物，重度结膜炎则有眼睑水肿，大量脓性分泌物及假膜形成，无滤泡存在；这一点与年长儿和成人患者不同。

淋病性眼炎发生在生后 2~5 日内的急性化脓性结膜炎，如有羊膜早破，可能发病更早。患儿有严重的眼睑水肿伴球结膜水肿，分开眼睑时有大量脓液自行溢出，如果不治疗，可发生角膜溃疡。

其他细菌引起的结膜炎的发病时间在生后 4 日~3 周之间不等。

疱疹性角膜结膜炎可以是独立的感染，也可与全身性或中枢神经系统感染同

时发生, 可被误诊为细菌性或化学性结膜炎, 但是树状角膜炎的存在具有病理学特征。

诊断

衣原体眼病的最佳诊断方法是组织培养中分离到沙眼衣原体。用棉拭子或Dacron拭子擦磨翻开的下眼睑粘膜取得分泌物作培养。直接单克隆抗体试验从脓性分泌物涂片中检测衣原体, 和酶联免疫吸附试验(ELISA)对结膜培养中的衣原体检测很敏感且有特异性。

淋病性眼炎必须除外淋球菌感染, 诊断的第1步骤是结膜分泌物培养和革兰氏染色, 培养需要放入合适的培养基(如Thayer-Martin)来分离淋球菌。显微镜下细胞内革兰氏阴性、咖啡豆形双球菌提示淋球菌性感染。革兰氏染色检查还可帮助鉴别其他细菌。在衣原体感染时, 结膜分泌物涂片应该显示为显著的单核细胞反应, 而无细菌。

疱疹性角膜结膜炎通过病毒分离可确诊, 对结膜分泌物作免疫荧光HSV-I型或HSV-II型抗原测定, 或通过电子显微镜确定HSV颗粒。特异性诊断事关重大, 因为疾病可蔓延至中枢神经系统和其他器官。

预防

疾病控制和预防中心(CDC)推荐: 新生儿生后常规用1%硝酸银、红霉素或四环素眼膏或滴剂滴入每只眼睛, 以预防新生儿淋球菌性结膜炎。然而这些制剂无一可预防衣原体眼炎。患淋病而未治疗母亲的新生儿除了眼睛以外, 还有身体其他部位的感染; 足月儿应接受肌注或静注头孢三嗪50mg/kg, 最大剂量为125mg。由于许多地方发现有高比例的产青霉素酶淋球菌, 青霉素不再是治疗淋球菌感染的第一线药物。

治疗

至少有1/2受衣原体眼炎感染的新生儿同时有鼻咽部感染, 部分新生儿发生衣原体肺炎, 因此全身性治疗是最佳选择。推荐使用琥乙酯红霉素50mg/(kg·d), 分成每6小时或每8小时用1次, 共治疗2周。

淋球菌眼病患儿应住院治疗, 给予肌注头孢三嗪25~50mg/kg; 单次最大剂量为125mg(也可使用100mg/kg)。用生理盐水反复冲洗眼睛可防止分泌物粘附。单独使用表层抗微生物软膏是不够的。如果全身已用抗生素, 局部可不再用药。

其他细菌引起的结膜炎通常对含有多粘菌素加杆菌肽、红霉素、四环素的表层眼膏是有作用的。

疱疹性角膜结膜炎的治疗方案是全身性用阿昔洛韦(每日30mg/kg, 分3次, 共用14~21日; 早产儿每日用20mg/kg, 分2次)和局部用三氟胸苷眼药水或软膏或3%阿糖腺苷软膏, 在婴儿醒时每2~3小时用1次, 并在睡眠时联合使用碘苷软膏。对新生儿全身性治疗是必要的, 因为感染可播及中枢神经系统

和其他器官。

由于软膏中含有皮质类固醇，可使沙眼衣原体和单纯疱疹病毒引起的眼睛严重感染恶化，应避免使用这种软膏。

新生儿急性感染性腹泻

是由于细菌或病毒引起的综合征，特征为大便不成形，伴大便次数增多，常伴呕吐。

(参见第 28 节和第 265 节急性胃肠道感染)。

病因学和流行病学

新生儿腹泻和呕吐有许多非感染因素(如解剖性、代谢性、酶性和炎性)，但是感染仍是新生儿腹泻的最主要原因。

新生儿与婴幼儿及儿童相比，通常有较卫生的护理，母乳喂养也可保护新生儿。然而，在卫生条件较差的地区或贫穷和拥挤的家庭中，更经常地发生腹泻。医院内也可有暴发流行，特别在拥挤的婴儿室，粪口传播几乎为最常见的途径。大多数新生儿感染是通过被污染的产道时或由父母、同胞及医护人员的双手而传播，其他少见的原因有污染物或污染的奶制品。

最常报告的病因包括一些细菌(如大肠杆菌、沙门菌、空肠弯曲菌)和病毒，特别是轮状病毒(尽管轮状病毒常在无症状的新生儿中被发现)。较少见的病因有一些细菌(如志贺菌、肠炎耶尔森菌、亲水性产气单胞菌)和病毒(如小肠炎病毒、腺病毒、肠道病毒和冠状病毒)，其他病原体如诺瓦克样病毒、星状病毒、杯状病毒在新生儿中的作用尚不明确。尽管生后 1 周新生儿体内常可分离出梭状芽胞杆菌及其毒素，这种细菌与抗生素应用后的腹泻(假膜性肠炎)仅有极少的关系(参见第 157 节梭状芽胞杆菌诱导的腹泻)。寄生虫是罕见的病因(如兰氏贾第鞭毛虫、溶组织阿米巴)。

症状和体征

胃肠道感染，临床上表现为腹泻，常伴有呕吐，在新生儿很快引起严重的疾病。大便外观(可与母乳喂养新生儿的正常大便相同)可提示致病菌。血性和粘液性便提示结肠炎，通常由致病性大肠杆菌(EIEC)、沙门菌、志贺菌或空肠弯曲菌引起。相反，大量的水样便，甚至婴儿禁食时仍然持续则提示由肠毒素性细菌[如产毒性大肠杆菌(ETEC)]或病毒(如轮状病毒)引起的分泌性腹泻。

并发症

脱水可以是轻度(\leq 病例的 5%)，仅表现为口腔粘膜干燥；中度脱水(病例的 7%~10%)，可表现为皮肤弹性下降、眼眶和囟门凹陷；重度脱水(\geq 病例的 10%)，常伴有低血容量性休克。由于新生儿肾脏浓缩机制尚不成熟，通常直至脱水的晚期才表现出少尿(参见第 259 节)。

电解质紊乱和代谢性酸中毒可导致行为异常(如嗜睡或激惹)或其他少见的

并发症（如心律失常、颅内出血和肾静脉栓塞）。

可发生继发于由肠道病原体或正常肠道菌丛引起的胃肠炎（如沙门菌、志贺菌或空肠弯曲菌）的菌血症，而且可引起败血症或局部感染。败血症的症状通常很轻微和无特异性（见下文新生儿败血症）。

坏死性小肠结肠炎（见下文）也是细菌性或病毒性胃肠炎的并发症之一。

诊断

用显微镜检查新鲜大便标本时，大便中新鲜粘液必须和盐水及美蓝混合。大便中白细胞是对侵入结肠粘膜细菌（如志贺菌、沙门菌、致病性大肠杆菌、空肠弯曲菌、肠炎耶尔森菌）的反应而产生的，也可见兰氏贾第鞭毛虫的卵囊或滋养体。

应对病人、医护人员和其他接触者，包括父母作大便培养。特殊的培养有助于分离出肠炎耶尔森菌、霍乱弧菌、梭状芽胞杆菌、产气单胞菌属及其他细菌。

病情严重的新生儿应作脑脊液、血和尿培养，以评价其全身感染的情况。

对新鲜水样便应立即进行还原物质和大便 pH 检查。pH<6 和有还原物质存在，有助于诊断肠道粘膜损伤引起的糖吸收不良，或较少见的原发性乳糖酶缺乏症。然而，母乳喂养和抗生素的应用，也会导致大便 pH 降低和还原物质的阳性。

白细胞计数和分类可提示一种有创性过程，但不能鉴别肠道病原菌。血清电解质、血尿素氮和肌酐可指导液体和电解质疗法。

与恢复喂养平行的是，必须调查非感染性迁延性腹泻的原发或继发原因（如囊性纤维化、过敏性肠炎、蛋白质不耐受）。

其他检查包括免疫分析（如酶联免疫吸附试验、乳胶凝集试验），可发现轮状病毒、其他病毒抗原和肠毒素。大肠杆菌的血清分型有助于鉴定产毒性大肠杆菌、侵袭性大肠杆菌、致病性大肠杆菌、肠出血性大肠杆菌；细胞培养中的细胞毒性可鉴别梭状芽胞杆菌。哺乳小鼠分析、基因探针杂交分析、电镜及其他技术有助于鉴定各种肠道病原体和肠道毒素，但未广泛使用。直肠乙状结肠镜有助于诊断假膜性肠炎。

预防和治疗

为帮助预防轮状病毒感染引起的腹泻和呕吐，现有一种 Rotashield 口服疫苗。这种疫苗降低病毒感染的严重程度和小儿住院率。液体和电解质疗法是最基本和最紧要的步骤。有中毒面容或大量腹泻和持续呕吐、拒绝饮水、父母或看护人不可靠、或有潜在疾病的，必须住院治疗，并常需要肠道外输液。不能经外周静脉和中央静脉输液者，可经骨髓紧急输液。对无上述问题的婴儿，最初 1~2 日可在医院或家中用葡萄糖电解质液或口服补液盐（ORS）快速口服补充继续损失量。市售的口服补液盐比家中准备的好。世界卫生组织的口服补液（WHO-ORS）含有钠 90mEq/L，钾 20mEq/L 和 2% 葡萄糖（参见第 256 节胃肠道感染的

治疗), 其余市售溶液 (如 Pedialyte、RiceLyte、Infalyte) 与 WHO-ORS 相比含钠量较少, 但钾和碳水化合物量相当, 因此降低了渗透压。由于新生儿肾脏对钠的调节能力不足, 因而这些溶液较合适, 特别对生后 2 周的新生儿。口服补液时可继续给予母乳喂养。有中至重度脱水的新生儿或伴有早期血清电解质紊乱者 (特别是高钠性脱水), 在补液期间, 应每 12~24 小时监测血清 pH、电解质和尿素氮。

早期恢复喂养对预防急性营养不良很重要。如果非母乳喂养的婴儿再发生腹泻, 应试用无乳糖配方奶。如果发生长期腹泻 (持续超过 2 周), 常需使用要素饮食或酪蛋白水解物配方奶, 有时外加静脉补液。

通常不使用抗生素, 因为急性细菌性胃肠炎常常是自限性的。然而防止肠道病原菌的全身播散和肠道正常寄生菌的继发侵入是重要的。不同地区的肠道病原菌对药物的敏感性不一样, 并可随时间而变化。

对新生儿胃肠炎使用抗肠蠕动或止泻药是禁忌的, 破坏肠活动不仅增加肠道病原菌在宿主形成持久的定植, 而且明显地使水分在肠道内滞留, 虽然减少了大便次数但脱水增加, 并且阻碍了对体重的监测。

必须认真地遵循肠道感染的, 特别是洗手和接触人群的建立。即使大便培养阴性的病例也应遵循这些预防方法, 因为通过常规实验室检查仅少数病原菌可以被确定。如果婴儿室内有暴发流行, 必须进行流行病学调查。

新生儿志贺菌感染, 应给予肠道外氨苄青霉素治疗, $50\sim 100\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 共用 5~6 日。如果分离到氨苄青霉素耐药菌株, 或在药物敏感试验结果前有怀疑, 则用第三代头孢菌素 (如头孢噻肟)。对病情严重、怀疑有败血症的婴儿, 有指征肠道外应用第三代头孢菌素。在生后的最初几天, 禁用磺胺药, 因为它们会加重黄疸。抗生素通常对沙门菌胃肠炎无用。尽管如此, 由于沙门菌的侵袭性可能引起菌血症, 故所有患沙门菌胃肠炎的新生儿都应接受抗生素治疗。在了解菌株敏感的抗生素以前使用头孢噻肟静注 (剂量见表 260-6)。在新生儿中避免使用氯霉素, 第三代头孢菌素对控制全身性沙门菌感染较好; 治疗胃肠炎用 3~5 日, 治疗全身性感染用 10~14 日。许多新生儿在治疗后成为无症状带菌者。虽然在这些病例不需要进一步治疗, 但是在住院期间应采取预防肠道感染的措施。

对空肠弯曲菌, 通常使用无味红霉素效果较好, 剂量为 $30\sim 40\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 分 3 次, 共治疗 5 日。如给予则只能在疾病的早期使用。怀疑有菌血症时, 加用肠道外庆大霉素 $5\sim 7.5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。在新生儿中抗生素对于其他侵袭性细菌 (如肠炎耶尔森菌、侵袭性大肠杆菌) 的药效没有资料。尽管如此, 这些病原菌通常对氨基糖苷类和第三代头孢菌素敏感, 因此, 受感染的新生儿应接受肠道外抗生素。

在非侵袭性细菌性腹泻, 例如产毒性大肠杆菌、致病性大肠杆菌引起的腹

泻,分2次口服多粘菌素 $10 \sim 15\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$;或分3次口服庆大霉素 $5 \sim 7.5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, (<7 日的婴儿每日用 $5\text{mg}/\text{kg}$,分2次口服)。在暴发流行时,治疗应持续到大便培养产毒性大肠杆菌或致病性大肠杆菌阴性为止(通常3~5日)。然而,对炎症性或出血性腹泻的婴儿使用这些药物时,因此必须权衡其益处和由于药物被吸收入血液而导致的潜在性毒性作用。

新生儿败血症

(新生儿期败血症)

生后4周内发生的侵袭全身的细菌性感染。

新生儿败血症的发病率为活产婴儿的 $0.5/1000 \sim 8/1000$ 。低出生体重儿、出生时有呼吸功能抑制和母亲围产期有高危因素者发病率最高。男性(2:1)和有先天性畸形,特别是泌尿道畸形的新生儿危险性最大。

由于产科并发症造成新生儿易患败血症;如产前12~24小时的羊膜早破(PROM)、母亲出血(前置胎盘、胎盘早剥)、毒血症、急产或母亲感染(特别是泌尿道感染或宫内感染,多数表现为母亲分娩前或分娩中发热)。

病因学

B组链球菌(GBS)和革兰氏阴性肠道病原菌是生后最初几日内引起新生儿感染的最常见原因,占早期感染的70%。足月时母亲阴道和直肠细菌培养可显示GBS的定植高达30%。这些母亲的新生儿至少有50%很快有GBS的定植。婴儿定植的密度是发生侵袭性疾病的一个危险因素(严重定植者的危险性高40倍)。虽然仅1/100个有定植的新生儿会发生由GBS引起的侵袭性疾病,但 $>50\%$ 的这些婴儿会在生后最初6小时发病。在早产儿中,非典型性流感嗜血杆菌败血症的发病也在增加。

其他革兰氏阴性肠道细菌(如克雷白菌)和革兰氏阳性病原菌——单核细胞增多性利斯特菌、D族链球菌(肠球菌,如粪球菌、*E. faecium*以及非肠球菌,如牛链球菌和轻链球菌)和 α -溶血性链球菌——为其他最常引起侵袭性感染并导致败血症的细菌。肺炎链球菌、流感嗜血杆菌b型,和较少见的奈瑟脑膜炎双球菌引起的败血症亦被分离到。由于5%~10%的妊娠妇女有无症状型淋病发生,淋球菌已是新生儿的重要致病原。

大肠杆菌是最常见的引起早发型新生儿败血症的革兰氏阴性肠道菌。40%引起败血症和80%引起脑膜炎的大肠杆菌有毒力因子K1荚膜抗原。

表皮葡萄球菌引起30%~50%的晚发型败血症病例,主要与插入血管内的塑料装置有关(如脐动静脉插管、Broviac导管)。医源性感染通常是散发的,但也可成流行发病,并由耐多种药物的细菌引起(如肺炎杆菌、阴沟肠杆菌和金黄色葡萄球菌)。从血或脑脊液中分离得到*E. cloacae*或*E. sakazakii*应为喂养品污染的提示。呼吸机遭污染时应怀疑医源性绿脓杆菌肺炎或败血症的暴发流行。

虽然有新生儿死于拟杆菌属菌血症，但厌氧菌的作用尚不明确（特别是脆弱拟杆菌）。厌氧菌可能是某些培养阴性但尸解发现败血症迹象病例的病原。

念珠球菌在晚发型败血症中日渐成为重要的致病因子，在低出生体重儿中发病率为 3%~4%（在某些高危婴儿室中上升为 10%，甚至更多）。

在世界其他地区，不同的病原菌（在西班牙的单核细胞增多性利斯特菌和在拉丁美洲的沙门菌）可能更突出。

发病机制

发生医院内获得性败血症的最危险因素，是长期使用血管内塑料导管。其他因素包括有关的疾病（可能仅为进行有创性操作的标志），接触抗生素（选择耐药菌株）、长期住院、污染的实验室支持仪器和静脉补液或肠道外补液。革兰氏阳性病原菌（如表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌）可来源于环境或婴儿的皮肤。革兰氏阴性菌几乎全部来源于患儿的内源性菌丛，其特性已被先前的抗生素治疗所改变；或来源于通过工作人员的手（主要传播途径）或污染的仪器所传播来的耐药菌群的集结。因此，导致新生儿对这些细菌接触增多的情形（如拥挤、护理人员与婴儿之比 >1:1、洗手不彻底），使婴儿室的医院内感染率增高。念珠菌败血症的危险因素包括延长（>10 日）放置中央静脉输液导管、营养素过高、先期应用抗生素、坏死性小肠结肠炎或以前的外科手术。

围产期新生儿细菌性感染的群体资料显示病原体通常在生产和分娩时获得。母体感染发生血源性和经胎盘播散是通过某些病毒（如风疹、巨细胞病毒）、原虫（如鼠弓形虫）和螺旋体（如梅毒螺旋体）的传播。少数细菌性病原体（如单核细胞增多性利斯特菌、结核杆菌）可能通过胎盘传给胎儿，但大多数细菌感染是由产道上行到宫内、或胎儿通过有细菌定植的产道。

母亲细菌定植的密度与新生儿受侵袭性感染的危险性直接相关。尽管如此，也有一些细菌定植密度低的母亲分娩出细菌定植密度高而因此有感染危险的新生儿。羊水被胎粪或产道粘液污染可促进 GBS 和大肠杆菌的生长：因此在胎膜早破后，穹隆部的少量病原体能迅速繁殖，可能归于这种奇怪的现象。病原菌通过污染浅表绒毛膜血管而侵入胎儿循环；但细菌进入血液最常见的是通过胎儿吸入或吞咽污染的羊水，导致产生菌血症。感染的上行途径有助于解释一些现象，如胎膜早破导致新生儿感染发病率增高，附件炎的重要性（羊膜炎与新生儿败血症比中心性胎盘炎有更多的关系），双胎中接近产道的胎儿受感染的危险性更大，由母亲阴道穹隆菌丛所反应的新生儿败血症的细菌特点。

在鼻旁窦、中耳、肺或胃肠道逐渐形成局灶性感染，可以播散到脑膜、肾脏、骨骼、关节、腹膜及皮肤，肺炎是新生儿最常见的侵入性细菌感染。

新生儿（特别是低出生体重儿）的免疫功能不成熟，对产时和产后接触到的各种细菌菌丛缺乏抵抗力和保护自己。GBS 感染证明了被动获得的 IgG 抗体对保护胎儿的作用。由于母亲缺乏特异性 GBS 抗体，因此在 GBS 感染时，胎儿通

过胎盘获得的各型特异性抗体的水平很低。某些细菌毒力因子(如血清型ⅢB组链球菌多糖和致病性大肠杆菌 K1 抗原)似乎有一定作用,特别在产生脑膜炎方面。最重要的是某些和出生体重有关的新生儿宿主防御机制的缺乏,产生与热稳定性(型特异性抗体)及热不稳定性(补体)两种调理素均有关系的调理作用缺乏。而且,新生儿多核白细胞的趋化作用、调理作用、吞噬作用、变形作用和细胞内杀菌作用均低下,氧化反应也一样受到抑制。新生儿单核细胞趋化作用和细胞毒功能均较低(参见第256节胎儿和新生儿免疫)。

症状和体征

50%以上的早发型新生儿败血症病例在生后6小时内出现临床症状,大多数在生后72小时内出现症状,晚发型新生儿败血症常在生后4日内出现症状,包括医院内获得性感染。

早期体征通常是非典型的和轻微的。自发性活动减少、吸吮无力、呼吸暂停、心动过缓和体温不稳(过高或过低)最常见。其他症状和体征包括呼吸窘迫、神经系统症状(如惊厥和烦躁不安)、黄疸(特别是发生在生后24小时内,而无Rh或ABO血型不合,直接胆红素比预期的高)、呕吐、腹泻和腹胀。厌氧菌感染常与出生时羊水有恶臭有关。

受感染器官的特异性体征表明该器官是原发性或转移性部位,大多数表现为呼吸窘迫的早发型GBS感染与肺透明膜病难以鉴别。新生儿脐周红肿、渗出、出血但不伴有出血性素质时提示脐炎(感染延迟了脐血管的关闭);昏迷、惊厥、角弓反张或囟门凸起提示脑膜炎或脑脓肿;某一肢体自主活动减少和一个关节的红、肿、热、痛提示骨髓炎或化脓性关节炎;无法解释的腹胀可能提示腹膜炎或坏死性小肠结肠炎(特别是血性腹泻和粪便中有白细胞);皮肤水泡、口腔溃疡和肝脾肿大(特别是伴弥漫性血管内凝血)可提示播散型单纯疱疹感染。

早发型GBS感染可表现为暴发型原发性菌血症和肺炎,由血清型Ⅰa、Ⅰb、Ⅰc、Ⅱ或Ⅲ型所引起,常与产科并发症有关(特别是早产、胎膜早破和绒毛膜羊膜炎)。婴儿中>50%的GBS感染出现在生后6小时内,45%的新生儿Apgar评分<5分。常无脑膜炎。晚发型GBS感染发生在生后1~12周(有时会更晚),通常由血清型Ⅲ引起,并常与脑膜炎有关。此型感染与围产期危险因素和母亲宫颈菌丛的定植的关系很少;即使母亲有细菌定植,也可能与引起新生儿感染的血清型不同。因此,许多病例为生后获得感染。

早发型单核细胞增多性利斯特菌感染可表现为呼吸窘迫和休克,在生后数日有一暴发过程。此型常最初累及肺部,但也可播散,至肝脏形成肉芽肿(婴儿败血症性肉芽肿),与GBS感染一样,晚发型单核细胞增多性利斯特菌感染常引起脑膜炎。

某些病毒感染(如播散型单纯疱疹病毒、肠病毒、腺病毒和呼吸道合胞病毒)可表现为早发型或晚发型新生儿败血症,其症状和体征与细菌性败血症难以

区别。

诊断

早期诊断很重要并需要认识高危因素（特别在低出生体重的新生儿）。任何新生儿在生后数周内的表现偏离正常时应高度怀疑败血症。若护士或父母讲到婴儿“不太好”或出现明显的或轻微的败血症体征时，应立即进行检查。以下的实验室检查可提供诊断性材料。

白细胞计数、分类和涂片 新生儿的正常白细胞计数是有变化的，但 $<4000/\mu\text{l}$ 或 $>25000/\mu\text{l}$ 是异常的。带状核白细胞绝对计数并不敏感到可预见新生儿败血症。未成熟多叶核白细胞/总多叶核白细胞的比率 <0.2 ，可准确地排除细菌性败血症。嗜酸性细胞绝对计数的突然下降和中性粒细胞的变形（中毒颗粒、Dohle小体、在不含枸橼酸的血中或乙二乙胺的血中有胞浆内空泡形成）可提示败血症。

血小板计数 血小板计数在临床败血症发生前数小时至数日出现下降，但常在婴儿表现患病后1日左右停留在增高的水平，有时伴弥漫性血管内凝血的其他异常（如纤维蛋白降解产物的升高、纤维蛋白原降低和凝血酶原时间延长）。

血棕黄层检查 由于败血症新生儿血中有大量循环的细菌，对血的棕黄层用革兰氏、美蓝或丫啶橙染色，常可在多核中性粒细胞中或其有关部位发现病原菌。

腰椎穿刺 对已有缺氧的婴儿作腰穿有加重缺氧的危险，因此并不鼓励对稍有怀疑为败血症的新生儿常规作腰穿。但怀疑婴儿有败血症，在病情稳定并能承受操作时应立即作腰穿（见下文新生儿脑膜炎）。由于生后第1天GBS肺炎的临床表现容易和肺透明膜病混淆，因此常在怀疑此病的新生儿中常规作腰穿。

血培养 脐血管，特别在经过数小时后，常被脐带残端上的细菌污染；因此用脐血作培养可能不可靠而应通过静脉穿刺抽血，最好选择两处外周静脉抽血，每处必须先涂含碘液体，而后是95%的酒精，让其自然干燥。血必须同时作需氧菌和厌氧菌培养（脆弱杆菌需要特殊的培养条件来鉴别），如果考虑败血症与插管有关，应通过插管取血并经周围取血作培养。在 $>90\%$ 的阳性血培养中，细菌生长出现在培养的48小时内，50%的阳性血培养标本含有 >50 个菌落-形成单位（CFU）/ml，但只有 $>1000\text{CFU/ml}$ 才会有发生脑膜炎的危险。因为高密度的菌血症，少量血（如1ml）就足以检出病原体。毛细血管血培养的资料不足故不推荐它的应用。

念珠菌能在血培养和血琼脂平板上生长；然而如果怀疑有其他真菌存在，必须用特殊的培养基。真菌培养需4~5日才会有阳性结果，而且有时即使有明显的全身性播散感染结果仍是阴性。在得到培养结果之前，确定菌丛的定植是有帮助的（在口腔、大便或皮肤），如果怀疑有播散型念珠菌感染，可在扩瞳后用间接检眼镜寻找与播散型念珠菌感染一致的视网膜损害。用肾脏超声检测肾脏的足

分支菌病。

尿分析和培养 尿液应从耻骨上穿刺抽取而不是从集尿袋中获得。离心尿镜检每个高倍视野发现5个以上白细胞、或在未离心尿经革兰氏染色发现细菌，都证明是泌尿道感染，在新生儿提示在这以前有菌血症（新生儿败血症），缺乏脓尿并不能排除泌尿道感染。

对流免疫电泳和乳胶凝集试验 这些检查检测体液中的抗原（如脑脊液、浓缩尿），也可检测GBS、大肠杆菌K1（B型淋球菌脑膜炎）、肺炎球菌和B型流感嗜血杆菌的荚膜多糖抗原。

急性反应物 这些蛋白质是在任何原因引起的炎症情况下，由肝脏在白介素-1刺激下产生。其中最有价值的是定量C-反应蛋白。在C-反应蛋白的浓度为1mg/dl（用比浊法测定）时，假阳性率和假阴性率约为10%。发病的第1日内开始升高，第2~3日达到高峰。在婴儿临床痊愈的第5~10日降至正常。

其他炎性试验 微量血沉与标准的Wintrobe法相关良好，但假阴性率高（特别在弥漫性血管内凝血的早期），较慢恢复至正常，超过临床痊愈的时间。白介素-6和其他炎性细胞因子作为败血症的标志正在研究中。

筛查方案 一些研究者建议联合使用上述某些检查。通常不成熟PMN/总PMN比率（ >0.2 为异常）加上血、脑脊液、尿培养与其他的多项结合检查具有相同的用处，阴性结果可准确地诊断97%未感染婴儿。

用预防剂母亲分娩的新生儿的检测 评价需要全部诊断性工作，包括全血细胞计数及分类、血培养、胸片（如果出现呼吸道体征），如果怀疑或有败血症证据出现，应作腰穿（内科医生斟酌决定）和开始给予经验性治疗。美国儿科学会建议如果婴儿无任何败血症体征但胎龄 <35 周，或如果母亲在分娩前接受了两剂分娩期抗生素应用，作限制性评价（全血细胞计数和血培养至少需要24小时观察）。

预后

低出生体重儿败血症死亡率比足月儿高2~4倍；早发型败血症的总死亡率是15%~50%（早发型GBS感染为50%~80%），晚发型败血症则为10%~20%（晚发型GBS感染大约为20%）。

新生儿同时患败血症和粒细胞减少症者很少存活，特别是如果他们骨髓中性粒细胞贮存池（NSP）缺失达全部中性粒细胞的7%以下（死亡率为90%）。由于骨髓中性粒细胞贮存池水平不易测得，通常用外周末成熟：总体中性粒细胞的比率（I:T）来近似反应骨髓中性粒细胞贮存池水平。I:T比率 >0.8 与中性粒细胞贮存池耗尽及死亡相关。因此这个比例可帮助确定患儿是否会从输注粒细胞中得益（见下文治疗）。

预防

因为GBS导致的侵袭性疾病经常在生后6小时内表现出来，任何对抗GBS

的步骤必须考虑其很早发生的特点。分娩前使用抗生素既不能清除母体内的菌丛,也不能减少新生儿的菌丛的定植或侵袭性疾病的发生率。新生儿生后的培养结果和快速诊断对治疗的效果可能为时已晚。给有 GBS 定植的母亲,或正在分娩新生儿有发生 GBS 的危险因素的母亲在分娩时使用青霉素已经表明,可降低早发型 GBS 感染的发病率。

因此有二种预防步骤:一种仅 GBS 感染的危险因素;另一种依据在 35 孕周~37 孕周时作产前筛查性培养,同时根据 GBS 感染的危险因素。在任何一种情况下,以前分娩过患 GBS 感染的新生儿的母亲应接受分娩时使用抗生素,母亲在孕期有过症状型和无症状型 GBS 菌尿,在诊断时及分娩时都应使用抗生素(图 260-3 和图 260-4)。

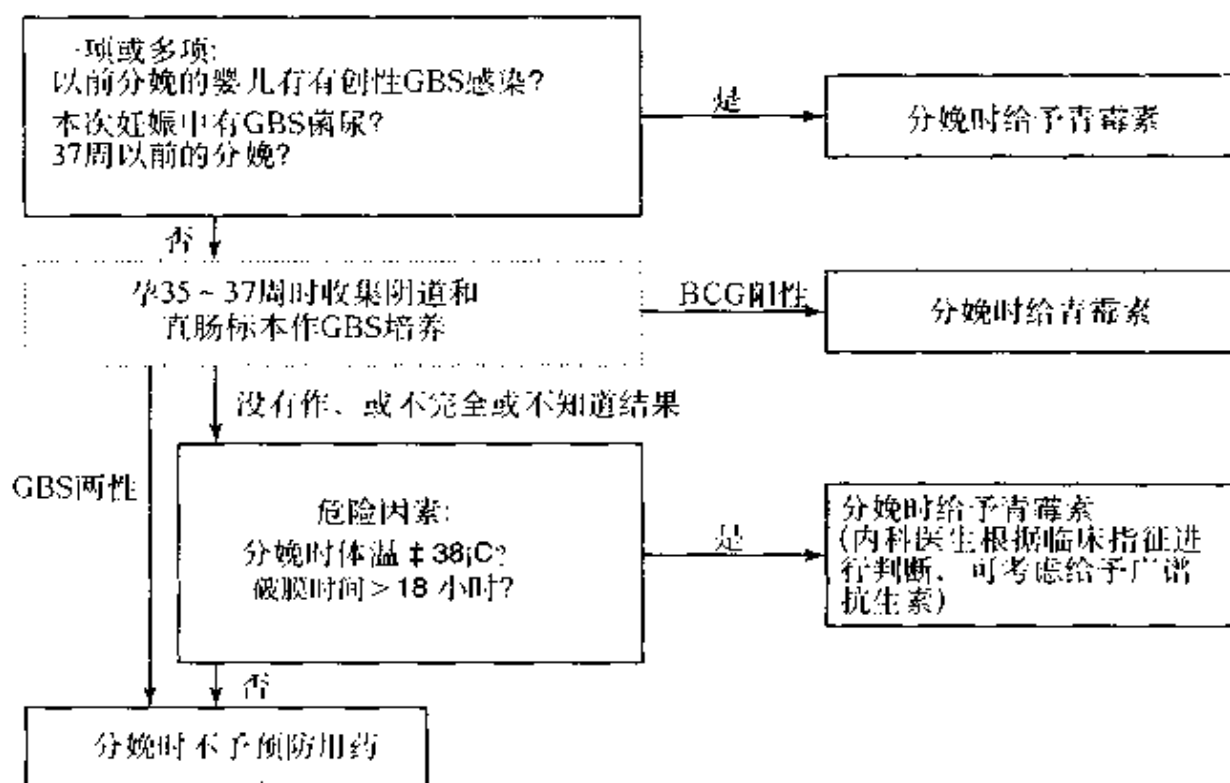


图 260-3 在 35~37 孕周用产前培养作为预防早发型 GBS 感染的方法

治疗

新生儿败血症的表现可为无特异性临床体征,其结果极具破坏性。建议进行早期积极的诊断性评估和迅速给予治疗。这种实践的价值可反应在治疗:改善的比率上,在社区为 15:1,在城市内医院为 8:1。

抗生素的使用需在极好的判断下,根据婴儿的菌群和婴儿室情况来确定。根据实验室条件、培养方法和报告的快速程度,几乎所有的细菌培养阳性在 72 小时内出现。如果体液培养的阴性和临床病程一致,则可在 72 小时后停用抗生素。

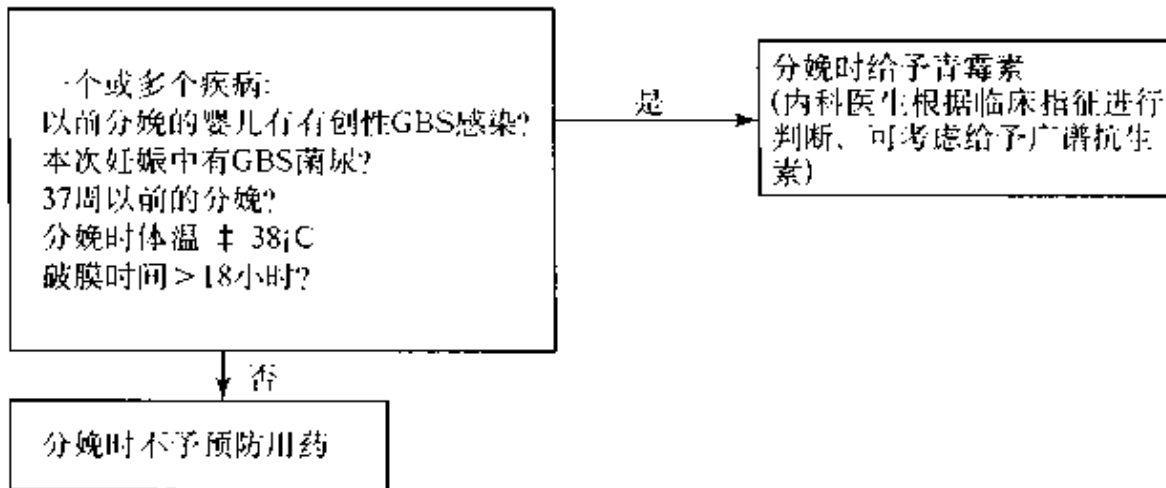


图 260-4 不用产前培养筛查只用高危因素作为
预防早发型 GBS 感染的方法

早发型败血症的治疗应包括氨苄青霉素或青霉素 G 加一个氨基糖苷类药物。对耐药性病例，头孢氨噻肟可替代氨基糖苷类。以后根据药敏结果和感染部位调整抗生素疗法。如果出生时羊水有恶臭味，在治疗开始时应包括针对厌氧菌的抗生素。

晚发型败血症的治疗开始时应包括甲氧苄青霉素加一个氨基糖苷类药物。如果婴儿室内有绿脓杆菌流行，用头孢噻甲羧肟代替氨基糖苷类，前期已接受了 7~14 日氨基糖苷类完整疗程的新生儿，如再需使用氨基糖苷类药物时，应换一种氨基糖苷类药物或使用第三代头孢菌素。

如果怀疑有凝固酶阴性的葡萄球菌（如血管内留置导管置放超过 72 小时），或从血液和其他无菌体液中分离到并考虑为病原菌，开始治疗晚发型败血症时应应用万古霉素来替代甲氧苄青霉素，因为住院病人中 80% 以上的凝固酶阴性葡萄球菌对半合成青霉素有抗药性。然而，如果发现病原菌对甲氧苄青霉素敏感时，应用此药替代万古霉素。可能有必要去除设想中的病原菌来源（通常为血管内留置导管），因为凝固酶阴性的葡萄球菌可为一种粘物质覆盖（多糖蛋白质复合物）而得到保护，这种粘物质容易将病原菌粘附于塑料导管。

由于念珠菌血培养需 2~5 日，为挽救婴儿生命，在没有血和脑脊液培养阳性报告前，用二性霉素 B 治疗，并去除感染的导管是必要的。

换血治疗应用于危重的新生儿（特别是低血压和代谢性酸中毒），它的主要意义是提高循环中的免疫球蛋白，降低循环中的内毒素，增加血红蛋白水平（伴 2, 3-二磷酸甘油酸浓度的上升），并改善血流灌注。然而，缺乏关于输血使用的前瞻性对照研究。

新鲜冷冻血浆输注有助于逆转早产儿中耐热型和不耐热型调理素的缺乏，但是同样缺乏它的使用的对照试验，必须考虑与输血有关的危险性。

在出生时给予静脉输注免疫球蛋白，可能有助于预防某些高危低出生体重儿发生新生儿败血症，但是不能降低晚发型感染的发病率和已经发生感染的严重程度。

输注粒细胞可适用于新生儿败血症伴粒细胞减少症（见上文预后）。粒细胞的收集通常用羟乙基淀粉通过间歇离心白细胞去除法从成人中抽取。要求供体是乙肝表面抗原、巨细胞病毒、HIV 的抗体为阴性，同时红细胞抗原与新生儿受体相同，为防止宿主排斥移植物反应，输注前每袋粒细胞用 15Gy 照射处理。输注粒细胞悬浮液（15ml/kg）含粒细胞 $0.2 \sim 1.0 \times 10^9/15\text{ml}$ ，淋巴细胞 $< 10\%$ ，每日输注 1~2 次，共用 5 日。

重组粒细胞集落刺激因子，已用于考虑为败血症的新生儿中，以增加中性粒细胞数量及其功能，其价值需进一步研究。

新生儿肺炎

早发型肺炎

肺炎是全身性败血症的一部分，出现在出生时或生后数小时内。

病因学和发病机制

B 组链球菌（GBS）是引起早发型肺炎的最常见原因，但偶尔由单核细胞增多性利斯特菌、流感嗜血杆菌、大肠杆菌、克雷白菌和其他革兰氏阳性或革兰氏阴性病原菌引起。

早发型肺炎常发生于有羊膜炎、羊膜延迟破裂后。胎儿被感染的羊水包围，呼吸运动导致将引起肺炎和败血症的病原菌吸入肺内。生后 1 周内的肺炎与 Apgar 评分低和围产期并发症（如早产、胎盘早剥、困难的产钳分娩）有关。

症状和体征

新生儿的情况根据败血症和肺炎的严重程度，出现从呼吸增快至呼吸衰竭以及出生时败血症性休克。

诊断和治疗

出生史可提示诊断（如羊膜炎），临床和放射学上不能鉴别肺炎和其他原因造成的窘迫，例如呼吸窘迫综合征、新生儿暂时性呼吸急促、胎粪吸入或持续肺动脉高压。X 线可显示斑片样浸润，间质水肿或少见的肺叶实变，或出现类似呼吸窘迫综合征、新生儿暂时性呼吸急促或胎粪吸入的表现。

检查与败血症相同（见上文新生儿败血症）。血培养、气管内抽取物和脑脊液培养是最重要的；全血细胞计数和血小板计数也是重要的。测 GBS 的尿乳胶凝集试验也是有帮助的。治疗与上述新生儿败血症相同。

晚发型肺炎

在出生后7日发生的新生儿肺炎。最常见于新生儿监护室内,由于慢性肺部疾病需要长期气管插管的新生儿中。

引起晚发型肺炎的最常见病原菌是对苯唑青霉素耐药的凝固酶阴性的葡萄球菌。在可能接受过各种广谱抗生素的婴儿中,可发现许多其他病原菌,包括凝固酶阳性的葡萄球菌、大肠杆菌、克雷白菌、假单胞菌属、变形杆菌属、沙雷菌属和白色念珠菌属和其他真菌。

症状和体征

晚发型肺炎可以逐渐起病,从气管插管中吸出的分泌物增多。另一些新生儿可骤然起病,有体温不稳和白细胞减少,胸部X线上可见新的渗出,但是很难认识患儿是否有严重的支气管肺发育不良。

诊断和治疗

实验室检查包括血和气管内抽取物的培养。开始治疗首选万古霉素,以后根据药敏结果选用肾毒性小的抗生素,治疗与上述的新生儿败血症相同。

衣原体肺炎

在分娩时有衣原体病原菌的污染,可在生后2~6周发生衣原体肺炎。婴儿有呼吸增快,但通常并不严重;可同时伴有衣原体引起的结膜炎,可出现嗜酸性细胞增高,X线显示间质浸润,用红霉素可迅速治愈。

新生儿脑膜炎

在生后4周内发生的由细菌侵入引起的脑膜炎症。

新生儿脑膜炎在足月儿中的发病率为2/10000,在低出生体重儿中的发生率为2/1000,男性居多,发生在大约25%败血症的新生儿中。

病因学

新生儿脑膜炎的75%由GBS(主要Ⅲ型)、大肠杆菌(主要是那些含K1多糖的菌株)和单核细胞增多性利斯特菌引起。

肠球菌、非肠球菌属D组链球菌、α溶血性链球菌和其他革兰氏阴性肠道病原菌(如克雷白菌、大肠杆菌和差异柠檬酸杆菌)也是重要的病原菌。b型流感嗜血杆菌、奈瑟脑膜炎菌和肺炎链球菌引起新生儿脑膜炎的报道也有增加。

发病机制

新生儿脑膜炎常继发于与新生儿败血症有关的先前菌血症。70%病例血培养阳性,血培养中菌落计数(细菌密度)越高,发生脑膜炎的危险性越大。脑膜炎也可由头皮破损(如脐带血栓性静脉炎),随着缺损的发展,导致表面皮肤与蛛网膜下腔的交通。邻近耳部的脓性病灶(如中耳炎)直接蔓延至中枢神经系统的

感染较罕见。分娩时对 GBS 感染的预防措施不能防止晚发型 GBS 感染的发生。

症状和体征

新生儿脑膜炎常常仅表现为与新生儿败血症有关的症状（如体温不稳、呼吸窘迫、黄疸、呼吸暂停），中枢神经系统体征〔如嗜睡、惊厥（特别是局灶性）、呕吐、激惹〕更特异性地提示脑膜炎。25% 的病例有囟门的隆起或饱满，仅 15% 的病例有颈项强直，也可发现颅神经异常（特别是涉及第 3、6、7 对颅神经）。脑脓肿的早期症状是颅压增高，通常表现为呕吐、囟门饱满和头围增大。新生儿脑膜炎病情趋于稳定后突然恶化提示进行性脑积水或脑脓肿破裂脓液流入脑室系统。

GBS 引起的新生儿脑膜炎可在生后 1 周发生，并伴有早发型新生儿败血症并常表现为肺部疾病。然而，通常在这一时期后（最常在生后 3 个月内发生）发生的脑膜炎，表现为一个独立的疾病，以缺乏先前的产科或围产期并发症为特征，并表现为更特异性体征的脑膜炎（如发热、嗜睡和惊厥）。

新生儿脑膜炎常伴有脑室炎，特别是由革兰氏阴性肠道细菌所引起的。引起脑膜炎常伴严重脑室炎的致病菌，如差异性柠檬酸杆菌和 *Enterobacter sakazakii* 易引起囊肿和脓肿；绿脓杆菌、大肠杆菌 K1 和沙雷菌属也可在新生儿中引起脑脓肿。

诊断

确诊脑膜炎是通过腰穿作脑脊液检查，对任何怀疑有败血症的新生儿应作此项检查。然而新生儿腰穿比较困难，有造成缺氧的危险。患儿临床情况差导致腰穿更危险（如呼吸窘迫、休克、血小板减少），如果腰穿延迟，婴儿应作为脑膜炎治疗。即使临床情况改善，在发病数日后脑脊液中出现的炎性细胞和异常化学物质，依然可提供有价值的脑膜炎存在的材料。作新生儿腰穿的穿刺针要有一个套针，避免上皮细胞残留而可能发展为上皮瘤。脑脊液即使是血性或无细胞的，也应该作培养。约 15% 血培养阴性病例有脑脊液培养阳性，对革兰氏阴性病原菌病例应在 72 小时重复腰穿，以确信无菌。一些专家认为对 GBS 脑膜炎病例在 24 小时重复腰穿有预后价值。对任何临床反应有可疑的病例均应重复腰穿。在治疗末期对情况良好的病例不应常规重复腰穿。

新生儿脑脊液的正常值是有争议的，并与年龄有关。总的来说，低出生体重儿在生后 4 周内 20 个细胞/ μl （多形核白细胞可达 1/2），蛋白质定量为 160mg/dl，糖水平为 50mg/dl（2.8mmol/L）是正常值的高限。对足月儿这些高限为 10 个细胞/ μl （多形核白细胞可达 1/2），蛋白质定量为 80mg/dl，糖为 50mg/dl（2.8mmol/L）。由于脑脊液糖含量很大程度上依赖于血糖浓度，正常情况可低至 20~30mg/dl（1.1~1.7mmol/L）。血糖浓度应在腰穿前测定，这样可以确定脑脊液糖/血糖的比值（<50% 为异常）。

应怀疑对适宜的抗生素治疗无反应的任何新生儿存在脑室炎。有脑室穿刺液

白细胞计数 $>100/\mu\text{l}$ ，革兰氏染色阳性或培养阳性，脑室压力增高和脑室扩大时可作出诊断。当新生儿对治疗无反应，应怀疑脑室炎或脓肿，MRI 或 CT 造影扫描对诊断有帮助。

预后

预后是根据出生体重、病因和临床表现决定的。未经治疗的新生儿脑膜炎死亡率高达 100%。即使经过治疗，革兰氏阴性菌的新生儿脑膜炎死亡率为 20%~30%；革兰氏阳性菌（如 GBS）的新生儿脑膜炎死亡率也为 10%~20%。某些坏死性脑膜炎或脑脓肿病例，死亡率高达 75%。存活的新生儿脑膜炎病例 20%~50% 留有神经系统后遗症（如脑积水、听力丧失、智力发育落后）。由革兰氏肠道阴性菌引起的新生儿脑膜炎的预后更差。

预后部分取决于在诊断时通过菌落计数而得到的在脑脊液中出现的细菌数量。脑脊液培养阳性持续时间与并发症直接有关。总体来说，GBS 脑膜炎经抗生素治疗 24 小时脑脊液无菌，革兰氏阴性杆菌脑膜炎，脑脊液细菌阳性可持续 3 天半。

GBS 脑膜炎的死亡率比早发型 GBS 败血症显著为低。

治疗

主要目标是快速达到脑脊液无菌。细菌消失的速度与对病原菌的抗生素在脑脊液中的杀菌浓度有关。达到最小杀菌滴度 10 倍时脑脊液可以无菌，常用于治疗新生儿脑膜炎的抗生素的脑脊液水平/血清水平不同比率见表 260-8。

表 260-8 抗生素脑脊液水平和血清水平的比值^{*}

抗生素	药物的脑脊液和血清比率	抗生素	药物的脑脊液和血清比率
青霉素 G	2%~5%	甲氧苄青霉素	10%~15%
氨苄青霉素	15%~20%	万古霉素	10%~15%
头孢氨噻肟	27%~63%		

^{*} 妥布霉素和丁胺卡那霉素的数据尚不足。

GBS 脑膜炎的治疗依然有争议。许多早发型和晚发型 GBS 感染的病例都有复发和再发的报道。大多数与青霉素或氨苄青霉素使用剂量过低有关。另外，约有 4% 的 GBS 证明对青霉素耐药（最小杀菌浓度 >32 倍最小抑菌浓度），但尚未清楚地显示其临床意义。体内外动物研究表明，氨苄青霉素和庆大霉素联合使用有协同作用。但将此资料应用于人类婴儿上尚停留于等待证实。对怀疑为 GBS 脑膜炎者，建议开始治疗时使用青霉素 G 20 万 u/（kg·d）静注；或氨苄青霉素 300~400mg/（kg·d）静注加庆大霉素 7.5mg/（kg·d）静注。如果临床症状改善或证实脑脊液无菌，就可停用庆大霉素。

肠球菌或单核细胞增多性利斯特菌引起的早发型和晚发型新生儿脑膜炎均用

氨苄青霉素加庆大霉素治疗。

革兰氏阴性菌引起的脑膜炎，其治疗相当困难。典型病例用氨苄青霉素加一个氨基糖苷类药物治疗可导致有 20% ~ 30% 的死亡率，而且存活者预后差。治疗脑膜炎和随后并发的脑室炎，在腰椎蛛网膜下腔内鞘注一种氨基糖苷类药物，或静注氨基糖苷类药物并未显示有超过单独全身用药的优越性。抗菌活性好的第三代头孢菌素对大多数革兰氏阴性杆菌有效（有低的最小杀菌浓度），并能渗透入脑脊液（在脑脊液中产生杀菌的高峰），且毒性作用小。尽管未显示造成脑脊液快速无菌或改善预后的优越性，但证明了拉氧头孢（由于出血性问题，不在新生儿中使用）至少有和氨苄青霉素加一种氨基糖苷类药物一样的效果。因此应该考虑应用第三代头孢菌素（如头孢氨噻肟）治疗确定的革兰氏阴性菌脑膜炎（或败血症），或可能性极大的败血症。如果担心抗生素耐药，可同时使用一种氨基糖苷类药物和一种第三代头孢菌素，直至知道病原菌的药敏结果。然而这不应该作为常规应用，因为在第三代头孢菌素应用时，某些革兰氏阴性病原菌可诱导产生 β -内酰胺酶，以致发生快速耐药。

治疗方案可能需要调整，例如生后 1 周内怀疑有败血症的新生儿，接受了全程氨苄青霉素和庆大霉素治疗。数周后发生败血症和脑膜炎，应考虑病原菌对各种抗生素耐药，或为金黄色葡萄球菌或凝固酶阴性的葡萄球菌引起的感染；也应考虑真菌感染。对这样的新生儿，应联合使用万古霉素加另一种氨基糖苷类药物或一种第三代头孢菌素（如头孢氨噻肟）。根据体外药敏结果调整抗生素。对革兰氏阳性菌脑膜炎的全程治疗至少为 14 天，对严重的革兰氏阳性菌脑膜炎或革兰氏阴性菌脑膜炎至少治疗 21 日。

由于脑膜炎是新生儿败血症持续的一部分，所以对败血症的辅助治疗也适用于脑膜炎。在 2 岁以内应密切随访病人是否有神经系统并发症。

新生儿利斯特菌病

通过胎盘在分娩时或分娩后获得的由单核细胞增多性利斯特菌引起的细菌感染。

（参见第 157 节革兰氏阳性菌引起的细菌性疾病中的利斯特菌病）。

通过胎盘感染的单核细胞增多性利斯特菌，可引起胎儿发生弥漫性损害伴肉芽肿（如在肝脏、肾上腺、淋巴组织、肺和大脑），被称为婴儿脓性肉芽肿病。吸入或吞下羊水或阴道分泌物可引起围产期感染；也有医院内感染的报道。

症状和体征

妊娠妇女的感染可以无症状，或以非特异性流感样症状为表现的原发性败血症特点。在胎儿和新生儿中，临床表现取决于感染的时间和途径，常发生流产、早产伴羊膜炎（特征为棕黄色浓稠的羊水）、死产或新生儿败血症。感染可在生后数小时或数日发生，也可延长至数周。早发型新生儿利斯特菌感染常伴低出生

体重；和产科并发症有关，并显示有败血症的证据伴循环或呼吸功能不全，或两者均有。延迟型感染为原来健康的足月新生儿表现为脑膜炎或败血症。

诊断和预后

可作脐血或外周血培养，新生儿脑脊液培养，胃液培养和胎粪培养；母亲恶露、宫颈及阴道分泌物培养，胎盘病变部分作培养。

对任何有发热性疾病的母亲应作血和宫颈分泌物培养，以寻找单核细胞增多性利斯特菌，对患利斯特菌病母亲分娩的患病新生儿应检查其有无败血症。脑脊液检查可能显示多为单核细胞。涂片革兰氏染色常为阴性，但显示多形性，革兰氏染色性易变的球杆菌型细菌；对此不要误认为是白喉杆菌污染，血清学检查对此无帮助。

新生儿利斯特菌病的死亡率为10%~50%，早发型则更高。

预防

应避免食品被单核细胞增多性利斯特菌污染（如未消毒的牛奶，被牛羊污染的蔬菜），因为它们会引起母亲和胎儿的感染。以前生育过利斯特菌感染的新生儿母亲应在妊娠的第三期作宫颈分泌物和大便培养，以确定是否为单核细胞增多性利斯特菌的带菌者。然后可在产前和分娩时进行预防性治疗，以防止对新生儿的垂直方式传染。但这一方法的价值尚未被证明。

治疗

治疗开始优先选用氨苄青霉素加一种氨基糖苷类药物。氨苄青霉素或青霉素与氨基糖苷类或利福平的协同作用已得到证明。甲氧苄啶-磺胺甲噁唑和亚胺培南对单核细胞增多性利斯特菌具有较好的活性，但此方案在新生儿中尚未有很好的评价。在观察到临床的疗效反应后可仅给予氨苄青霉素，14天一般即可，但最佳疗程尚不明确。应给予有败血症的新生儿其他辅助治疗（见上文新生儿败血症），对重症患儿应考虑作引流/排脓治疗。

先天性风疹

是一种在妊娠期从母亲处获得的病毒感染，可导致胎儿死亡或先天性缺损。

（参见第265节病毒感染中的风疹）。

病因学、流行病学和发病机制

风疹由风疹病毒属中外衣病毒簇的一种RNA病毒引起。先天性风疹典型地由最初母亲的原发感染引起。尽管疫苗的普及，但仍有风疹感染，尤其在>15岁的人群中。最近的研究表明，有10%~20%青春后期人群缺乏抗风疹抗体。必须做到保护这一人群，才能使先天性风疹消失。

风疹病毒被认为先侵入上呼吸道，然后有病毒血症和病毒的传播至全身各部位，包括胎盘。在孕期的最初16周期间，尤其是第8~第10周的风疹感染，胎儿发生先天性畸形的危险性最高。在怀孕早期，一般认为病毒可造成慢性宫内感

染，其结果包括血管内皮细胞的损害、细胞的直接溶解和细胞有丝分裂的破坏。

症状和体征

妊娠妇女的风疹感染可以是无症状的，或仅有上呼吸道感染的症状：发热，淋巴结肿大（特别是枕部淋巴结和耳后淋巴结肿大）和斑丘疹，此病可引起一系列症状。

对胎儿造成的影响从宫内死亡、到多发畸形或仅有听力丧失。新生儿在出生时可以无症状，最常见的异常包括宫内发育迟缓、脑膜脑炎、白内障、视网膜病变、听力丧失、心脏缺陷（动脉导管未闭和肺动脉发育不良）、肝脾肿大、骨骼发育不良；其他包括血小板减少性紫癜、皮肤瘀斑形成、淋巴结肿大和间质性肺炎。需要严密观察，以发现听力丧失、智能落后、运动异常、内分泌疾病或少见的进行性脑病的发生。

诊断

血清学检查和病毒培养有助于母亲和先天性感染的诊断。在成人，可通过鼻咽拭子分离得到。在新生儿，病毒可存在于从鼻咽部、尿、脑脊液、血棕黄层和结膜等处取样可获病毒生长。应通知实验室对风疹病毒的怀疑以便认定。

用血清学分析测定 IgG 和 IgM，包括血凝抑制试验，免疫荧光试验，放射免疫学检查和酶联免疫吸附试验。母亲感染风疹后，风疹特异性抗体 IgG 急性期水平是恢复期水平的 4 倍或更高，生后 6~12 个月风疹特异性抗体 IgG 持续阳性，提示先天性感染。风疹特异性抗体 IgM 升高也提示孕母或婴儿的风疹感染。在少数医疗中心，已通过从羊水中分离风疹病毒，测定胎儿血中风疹病毒特异性抗体 IgM，或应用分子生物学技术对绒毛膜活检标本的检查进行围产期诊断。

其他检查包括全血细胞计数与分类，脑脊液检查，骨骼的放射学检查，眼科和心脏的彻底检查也是有用的。

预防和治疗

与许多其他先天性获得性感染不同，风疹感染是容易预防的，因为有有效的疫苗存在。在美国婴儿在 15 个月时接受风疹、麻疹和流行性腮腺炎联合疫苗的免疫接种，并在进入小学或中学时再接受一次免疫接种（参见第 256 节儿童免疫）。对不能肯定是否已经接受过疫苗的青春后期少女应给以免疫接种（注意：免疫缺陷或妊娠妇女禁用风疹疫苗）。免疫接种后 3 个月内妇女不应该怀孕。应努力对高危人群进行筛查和免疫接种，例如医院和儿童护理人员、新兵和大学生。

对母亲或先天性风疹感染无特殊治疗，怀孕早期的妇女在接触风疹后，应告诉她们对胎儿的潜在性危险，并考虑终止妊娠。有些权威人士建议妇女在怀孕早期接触风疹后，应给予免疫球蛋白（0.55ml/kg，肌注）但这不保证预防。

新生儿单纯疱疹病毒感染

单纯疱疹病毒感染是在分娩过程中传染的，有典型的水疱疹发生，然后播散形成疾病。

(参见第162节疱疹病毒感染中的单纯疱疹)。

新生儿单纯疱疹病毒感染的发病率和死亡率都很高，发病率估计为活产婴儿的 $1/3000 \sim 1/20000$ ，80%的病例为单纯疱疹病毒Ⅱ型，20%的病例为单纯疱疹病毒Ⅰ型。单纯疱疹病毒Ⅱ型通常是新生儿在出生过程中通过已感染的母亲产道时受到传播。15%的病例通过胎盘传播，以及通过医院工作人员或家庭引起的在新生儿之间的医院内传播。

单纯疱疹病毒感染的新生儿母亲一般在分娩时无生殖器感染的病史或症状。

症状和体征

临床表现常发生在生后1~2周，但也可直到在生后4周才出现症状。感染的标志是皮肤水泡，如果不治疗，在7~10日出现进行性或更严重的疾病。但是高达45%的感染新生儿在初期无皮肤水泡，这些新生儿常有局限化的中枢神经系统疾病。可单独或同时出现的其他感染体征包括体温不稳、嗜睡、肌张力低下、呼吸困难（呼吸暂停或肺炎）、抽搐、肝炎和弥漫性血管内凝血。

播散性疾病和内脏器官受累的新生儿有肝炎、肺炎和/或弥漫性血管内凝血，伴或不伴脑炎或皮肤病变。

局限性病变的新生儿可再分成二组，第一组为脑病，表现为神经系统体征，脑脊液淋巴细胞增多和蛋白质含量增高，伴或不伴皮肤、眼睛和口腔病变；第二组仅有皮肤、眼睛和口腔的病变，无中枢神经系统和其他器官病变的证据。

诊断

对新生儿单纯疱疹病毒感染作出快速和特异性的诊断是基础。感染可以通过人不同系列和非人类来源细胞的组织培养中分离到病毒而证实。病毒标本通常从皮肤水泡取得，口腔、眼睛和脑脊液也是产病毒的部位。在一些表现为脑病的新生儿，病毒仅能从大脑中发现。但是精确的测试（如单纯疱疹病毒PCR检测）只能在一些研究单位和特殊实验室中进行。一般在24~48小时内可在组织培养中见到细胞病理反应。确诊也可通过合适的高滴度抗血清作中和反应；用病损皮肤涂片作免疫荧光检查，特别是使用单克隆抗体和电镜检查。如果无病毒学诊断设备，用病损基底部细胞作帕氏涂片可显示特征性组织病理学依据（多核巨细胞和核内包涵体），但这一检查的敏感性比培养差，并有假阳性出现。

预后

未经治疗的播散性单纯疱疹病毒感染的新生儿死亡率为85%，而那些未经治疗的局限性病变和脑炎患儿的死亡率为50%。至少95%的存活者有严重的神经系统后遗症。除了由同时存在的医疗问题所造成的结果外，仅有局部病变（皮肤、眼睛、口腔）而无中枢神经系统或其他器官病变的患儿死亡是极少的，但是

约有 30% 发生神经系统损害，而且这些损害可能要到 2~3 岁才表现出来。

各组的发病率与死亡率平行，而且直接与病变程度有比例关系。约 90% 有内脏播散性病变的患儿有后遗症，有中枢神经系统感染者仅 5% 恢复正常。

治疗

用阿昔洛韦可降低 50% 的死亡率，增加 10%~50% 的正常发育婴儿。阿昔洛韦的剂量为 30mg (kg·d)，加入一般静脉输液中，分剂每 8 小时给药 1 次，共用 10~14 日。需要积极的支持治疗，包括适宜的静脉输液、营养、呼吸支持、纠正异常的凝血反应和控制惊厥。疱疹性角膜结膜炎需要全身性使用阿昔洛韦和同时使用局部治疗如氟尿苷（见上文新生儿结膜炎）。

新生儿乙型肝炎病毒感染

为一种弥漫性肝细胞炎症性疾病，通常由分娩过程中获得的乙型肝炎病毒引起。

（参见第 42 节）

在已了解的病毒性肝炎中（甲型、乙型、 δ 型和 C 型），只有乙型肝炎病毒被认识到是引起新生儿肝炎的一个重要病毒。其表现形式多样，大多数新生儿发生慢性亚临床型肝炎。

病因学和流行病学

乙型肝炎病毒是一个双外壳 DNA 病毒。发现表面抗原（HBsAg）在病毒表面，同时也在过剩的病毒外壳物质小球形和管形颗粒上面。

在美国，乙肝表面抗原携带者占总人口比例很低（约 0.1%）。新生儿乙型肝炎病毒感染的主要传染源是分娩中已感染的母亲（通过筛查献血者的 HBsAg 已实际上消除了对污染血制品的接触）。母亲在妊娠期第三期或分娩后 2 个月内患急性乙型肝炎，与 70% 的传播危险有关；相反，母亲在妊娠期第一或第二期患急性乙型肝炎，传播的危险性仅为 5%。无症状并有 e 抗原的乙肝表面抗原携带者引起的母-婴间传播的危险性也很高，无 e 抗原或有抗-HBe 的携带者传播疾病的可能性很少。

母-胎间传播主要通过分娩时的母-胎微循环输血或新生儿在产道中接触感染的分泌物。通过胎盘传播少见。产后通过接触感染母亲的血液、唾液、大便、尿或母乳造成传播极少。新生儿乙型肝炎病毒感染可能是某一社区一个重要的病毒库。

症状、体征和诊断

大多数被乙型肝炎病毒感染的新生儿发生慢性亚临床型肝炎，表现为持续性乙肝表面抗原（HBsAg）血症和不同程度的转氨酶升高。组织学上与成人慢性肝炎相似（参见第 42 节）。许多患妊娠期急性乙型肝炎母亲所生的新生儿为低出生体重儿，不管他们是否受到乙型肝炎病毒的感染。有关诊断的讨论参见第 42 节。

尽管在生后早期成为乙肝表面抗原的携带者,以后患肝脏疾病(如慢性肝炎、肝硬化、原发性肝细胞癌)的危险性明显增加,但长期预后尚不清楚。偶尔感染的新生儿有发生急性乙型肝炎,通常是轻微的和自限性的,伴黄疸、嗜睡、体重不增、腹胀和陶土色大便。发生肝肿大、腹水和高胆红素血症(主要是结合胆红素)等严重病变者少见,暴发型肝炎和危及生命者罕见。与患急性肝炎母亲的新生儿相比,暴发型肝炎更多见于慢性带病毒母亲的新生儿。

预防

所有孕妇在每次怀孕的产前保健时应常规检测乙肝表面抗原,否则在她们住院分娩时应作检测。

乙肝表面抗原阳性母亲所生的新生儿,在生后12小时内应予以0.5ml的乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)肌注;并给予重组乙型肝炎病毒疫苗($5\mu\text{g}/0.5\text{ml}$ 的Recombivax或 $10\mu\text{g}/0.5\text{ml}$ Engerix-B),连续肌注3次。第1次必须与乙型肝炎免疫球蛋白同时肌注,但应在不同部位,也可在7日内给予。第2次和第3次应分别在第1次后1个月和6个月时给予。建议在第12个月或第15个月时检测HBsAg和抗HBs。

特别在乙型肝炎感染的高发地区或不可能对母亲作HBsAg筛查的地区,最有效控制乙型肝炎的方法是给所有新生儿注射疫苗(用 $5\mu\text{g}/0.5\text{ml}$ 的Recombivax或 $10\mu\text{g}/0.5\text{ml}$ Engerix-B)。

并不提倡将新生儿与其HBsAg阳性的母亲隔离,母乳喂养并不明显增加生后乙型肝炎病毒传播的危险性,特别在给予乙型肝炎免疫球蛋白和乙型肝炎病毒疫苗后。然而如果母乳有乳头破裂、脓肿或其他乳腺病,母乳喂养有可能传播乙型肝炎病毒。

治疗

对急性乙型肝炎新生儿应给予对症治疗和适当的营养,皮质类固醇和乙型肝炎免疫球蛋白均无治疗价值。对慢性亚临床型肝炎无特异性治疗方法,但由于有发生严重肝脏疾病的危险,故应定期随访肝功能。

先天性和围产期巨细胞病毒感染

在产前或围产期获得巨细胞病毒感染。

(参见第162节疱疹病毒感染中的巨细胞病毒感染)。

巨细胞病毒常可在刚出生的新生儿中分离到。虽然大多数婴儿是无症状病毒携带者,但有些可发生危及生命的疾病,并留有严重的永久性后遗症。

对巨细胞病毒传播途径和对胎儿的危险性的认识尚有许多问题,例如,不清楚为何妇女感染巨细胞病毒时能安全受孕。由于对胎儿的危险性很难评估,因此母亲在怀孕时发生原发的巨细胞病毒感染时应去就诊。许多权威人士不提倡对健康妇女在怀孕前或怀孕时常规作巨细胞病毒的血清学检查。

病因学、流行病学和发病机制

巨细胞病毒 (CMV) 是属于疱疹病毒属的一种 DNA 病毒, 因组织切片上可见特征性的细胞核内和胞浆内含有包涵体的大细胞而得名。尽管通过限制性内切酶技术分析病毒 DNA 可以分离出不同株的 CMV, 但在很大程度上是相似的, 因此仅一种血清型 CMV 被认定。和其他疱疹病毒一样, CMV 可以潜伏和再激活。CMV 可以在不同的部位分离到, 包括唾液、尿、乳汁、精液、宫颈分泌物、羊水和血棕黄层。早期获得 CMV 感染显然与多种因素有关, 如低下的社会经济状况、高母乳喂养率、与其他儿童接触多 (如日托中心)。巨细胞病毒也可以通过性传播。

先天性巨细胞病毒感染, 在全球范围内的发病为所有活产婴儿的 0.2% ~ 2.2%, 一般认为由原发或复发的母亲 CMV 感染通过胎盘传播。原发性感染的母亲特别是妊娠前半段感染可引起新生儿发病。在美国一些中上社会经济状况阶层, 50% 的年轻妇女缺乏 CMV 抗体, 而使她们成为原发性感染的易感者。

围产期巨细胞病毒感染是通过接触感染的宫颈分泌物、乳汁或血制品而获得。一般认为母亲的抗体有保护性, 这些足月新生儿中的大多数是无症状的或接触病毒后未被感染。相反, 缺乏抗 CMV 抗体的早产儿在接触 CMV 血清学阳性血后, 会发生严重病变。CMV 血清学阴性母亲所生的早产儿在输注了 CMV 阳性的血液后, 会发生严重感染或死亡。应努力作到仅给这些婴儿输注 CMV 阴性的血液或成分血 (见下文预防和治疗)。

症状和体征

许多怀孕妇女感染时是无症状的, 但一些人可发生单核细胞增多样疾病。大约 10% 的先天性巨细胞病毒感染的新生儿在出生时有症状, 表现包括宫内发育迟缓、未成熟、小头畸形、黄疸、皮肤瘀点、肝脾肿大、脑室周围钙化、脉络膜视网膜炎和肺炎。生后感染巨细胞病毒的婴儿可发生肺炎、肝脾肿大、肝炎、血小板减少症、异型淋巴细胞增多症。

诊断

实验室诊断巨细胞病毒是通过病毒分离或血清学检查。

母亲原发性感染的诊断大多数通过血清学检查而不是病毒培养。病毒培养阳性可能由于病毒的重新激活产生。血清学特异性 CMV 滴度由阴性转为阳性强烈提示感染。CMV 特异性 IgG 水平在急性期较恢复期高出 4 倍或更多, 以及由可靠的实验室在检测时发现 CMV 特异性 IgM 水平升高均提示新的获得性感染。但是需谨慎地看待结果, 因为 IgM 可在 CMV 再激活时产生, 或持续存在了一段时间, 或在原发性感染时没能测到。IgG 水平的测定通过补体结合、免疫荧光、间接血凝法、放射免疫分析或酶联免疫吸附试验进行。IgM 水平最可靠的测定方法是放射免疫分析和酶联免疫吸附试验。

在新生儿中病毒培养是最基本的诊断方法。培养标本在接种至纤维母细胞前

应冷冻保存。生后2周内从尿或其他体液中分离到病毒，可诊断为先天性巨细胞病毒感染。2周后培养阳性可提示围产期或先天性感染。这两种类型感染后的新生儿可携带CMV数年。

全血细胞计数和分类，肝功能检查可能也有帮助，同时应对新生儿头部作放射学检查和眼科检查。

有症状的先天性CMV感染必须与其他的先天性感染相鉴别，包括弓形虫、风疹、单纯疱疹和梅毒。

有症状新生儿的死亡率达30%，70%~90%的存活者中有一定程度的中枢神经系统的损害，包括听力丧失、智能落后和视力障碍。另外，10%的无症状婴儿最终也可发生中枢神经系统后遗症。因为听力缺损令人担忧，因此须在新生儿期后进行密切监测。

预防和治疗

虽然CMV普遍存在且常常重新激活，无免疫力的妊娠妇女能够限制自己对病毒的接触。例如，日托中心CMV感染很普遍，孕妇在接触这些儿童的尿和呼吸道分泌物后，应彻底洗净双手。

给早产儿输注来自CMV血清学阴性献血者的血制品，或经过处理的非感染性血制品，可避免输血相关的围产期巨细胞病毒感染。抗巨细胞病毒的疫苗的开发正在研究中。

对先天性或围产期CMV病毒感染无特殊治疗。更昔洛韦显示可减少先天性CMV感染婴儿的病毒携带。但治疗停止时，病毒携带又开始。因此更昔洛韦的作用在治疗先天性巨细胞病毒感染中尚不肯定。

先天性弓形虫病

一种经胎盘传播而获得的原虫即鼠弓形虫所引起的感染。

(参见第161节弓形虫病)

这种寄生虫遍及全世界，估计引起活产婴儿先天性感染的发病率为1/10000~8/1000。

病因学和发病机制

一般认为鼠弓形虫感染原发于摄食未熟透的含包囊的肉类或摄入猫粪便中排出的卵囊。

除了有少数例外，先天性弓形虫病继发于孕期母亲的原发性感染，怀孕晚期感染的母亲传播给新生儿的比例较高。但是在怀孕早期感染的婴儿，其疾病通常更严重。总之，在孕期感染的母亲中约30%~40%会有先天性感染的新生儿。

症状和体征

怀孕妇女感染弓形虫后通常无临床症状。同样，受感染的新生儿也可无临床症状。但是若有临床症状则表现为未成熟、宫内发育迟缓、黄疸、肝脾肿大、心

肌炎、肺炎和各种皮疹，神经系统损害常是明显的，包括脉络膜视网膜炎、脑积水、颅内钙化、小头畸形和惊厥，相关的实验室发现为血小板减少、淋巴细胞增多、转氨酶升高和脑脊液检查异常（黄变、细胞增多或蛋白质含量增高）。

诊断和病程

在诊断母亲和先天性感染时血清学检查是重要的，但是临床医生应熟悉血清学检查的特征和实验室的标准方法，一些实验仅在参比实验室开展。

最可靠的测定弓形虫 IgG 抗体的方法是可用 Sabin-Feldman 染色法，间接荧光抗体和直接凝集法。血清学转变或急性期 IgG 水平较恢复期升高 4 倍，甚至更高，则提示母亲的急性感染。因为生后 1 年内在婴儿体内可检测到母亲的 IgG 抗体，所以有关 IgG 抗体常很难说明。弓形虫 IgM 抗体可通过双抗体夹心酶联免疫吸附试验（是目前受欢迎的检查）、IgM 间接荧光抗体法（IgM-IFA）和其他免疫吸附法进行测定。在弓形虫流行率高的国家对产前先天性弓形虫感染诊断已作出了很大努力。用胎儿的血和羊水作弓形虫 DNA-PCR 分析，接种小鼠或组织培养以分离病原。

怀疑有先天性弓形虫病时，应作血清学检查、脑的放射影像学检查（MRI 或 CT）、脑脊液检查、以及请眼科医生作眼底检查，胎盘的弓形虫检查有助于诊断。

感染婴儿的预后是不同的。一些因呈暴发性过程而早期死亡，而另一些则留有永久性神经系统后遗症。研究表明一些出生时表现正常的婴儿往往在数年后发生神经系统的异常（如脉络膜视网膜炎、智能落后、失明、惊厥）。因此对先天性弓形虫病的婴儿应在新生儿期过后继续密切观察。

预防和治疗

对所有育龄妇女和近期确诊感染弓形虫的妇女进行宣教，是预防先天性弓形虫病的最佳方法。妇女应避免接触猫或其他有猫粪污染的区域。肉类需要彻底煮熟后食用，接触生肉或未洗净的食品后要洗手。对有发生原发性感染危险的妇女应作孕期筛查，对在怀孕的第一或第二期的感染者应就可行的治疗和可能终止妊娠方面作出咨询。

有限的资料显示，治疗孕期感染的母亲对胎儿可能有益。螺旋霉素（美国 FDA 批准）用于预防母亲的感染传播给婴儿是有效的。乙胺嘧啶和磺胺类药物已用于怀孕晚期的胎儿感染。

以历史资料作为对照的研究显示，治疗有症状和无症状的婴儿均可使预后得到改善。因此，建议在专家的指导下，使用乙胺嘧啶（1mg/kg，最大剂量 25mg）、磺胺嘧啶（口服 80~100mg/kg，分 2 次，最大剂量 4g），加上甲酰四氢叶酸钙（10mg 口服，每周 3 次）。在有炎症时使用皮质激素是有争议的，而且使用时应根据每一个病例来决定。

先天性梅毒

由梅毒螺旋体通过胎盘传播给胎儿而引起的多系统感染。

(参见第164节梅毒)

通过胎盘受感染的危险性(总体约60%~80%)与母亲梅毒病期和孕期有关,即未经治疗的原发或继发感染胎儿,但第三期梅毒通常不会传播。在未经治疗的处于梅毒潜伏期的母亲可在患有先天性梅毒的其他两胎之间有一个健康的婴儿。无论如何,通过对感染孕妇的适当治疗可以预防先天性梅毒。

症状和体征

早期先天性梅毒特征性的皮损,是手掌和足底的大疱疹或青铜色斑疹和口鼻周围和尿布区丘疹样皮损,常有全身性淋巴结肿大和肝脾肿大。婴儿可有生长停顿和特征性的“老人貌”,口周皲裂,脓性或血性鼻腔分泌物,少数婴儿可发生脑膜炎、脉络膜炎、脑积水或抽搐。其他可有智能落后,在生后3个月内的骨关节炎,特别在长骨和肋骨可引起假性肢体瘫痪、伴骨骼X线检查的特征性改变。

许多先天性梅毒患儿没有早期症状,且一生都处于疾病的潜伏期,从不表现任何活动性临床症状。

在晚期先天性梅毒,树胶样溃疡易侵袭鼻、鼻中隔和硬腭,而骨膜的损害表现为“军刀状胫”和额骨及顶骨的隆起。神经性梅毒常可无症状,但可发生少年型全身麻痹和脊髓痨,视神经萎缩有时可导致失明。间质性角膜炎是最常见的眼部损害,并经常复发而导致角膜瘢痕。进行性感神经性耳聋可发生于任何年龄。哈钦森门齿、桑树样磨牙和上颌骨的异常发育导致“斗犬”面容,如果发生,将留有后遗症。

诊断

早期先天性梅毒的诊断可以通过从皮肤或粘膜损害处的刮片,在显微镜暗视野下见到梅毒螺旋体确定。如果这不能作出明确的诊断,应作STS检查,以及脑脊液细胞计数、蛋白定量、性病研究实验室试验(VDRL)和长骨X线摄片。

由于大多数新生儿在婴儿室期间没有疾病和体征,因而那些在怀孕前或怀孕时有性传播性疾病史的母亲应作血清学检查。非特异性(反应素抗体)阳性和特异性(密螺旋体)血清学阳性结果,可由于母亲IgG通过胎盘的被动转运造成。美国疾病控制中心(CDC)有诊断早期先天性梅毒的指南,并对诊断或疑似病例作出分类(表260-9)。荧光密螺旋体抗体吸附免疫球蛋白(FTA-ABS)试验的价值尚有争议,但已用于新生儿的诊断。

晚期先天性梅毒的诊断通过临床病史、特征性体征和血清学试验阳性(参见第164节梅毒筛查试验)。哈钦森三联症:间质性角膜炎,哈钦森门牙及第8对颅神经性耳聋具有诊断价值。有时标准的梅毒血清试验阴性,梅毒密螺旋体免疫试验也是阴性,但通常FTA-ABS试验阳性。对不明原因的耳聋、进行性智力退化或角膜炎者,应怀疑是先天性梅毒。

表 260-9 先天性梅毒的诊断分类

实验室诊断标准

通过显微镜暗视野、荧光抗体或对从皮损、胎盘、脐带或尸解物上取下的标本作其他特殊染色发现梅毒密螺旋体

病例分类

疑似病例：对婴儿的影响条件包括在分娩时母亲患未经治疗的或不适当治疗*的梅毒、对婴儿体征的忽视、婴儿或儿童对检测梅毒密螺旋体呈阳性反应，及有下述中的任何一条：

体检时有先天性梅毒的任何证据

长骨放射学检查发现有先天性梅毒的任何证据

脑脊液的性病研究实验室试验阳性

脑脊液细胞计数或蛋白定量升高（没有任何其他原因）

荧光密螺旋体吸附-19S-IgM 抗体试验或 IgM 酶联免疫吸附试验阳性

确诊病例：通过实验室检查证实的病例

* 同样包括在治疗后母亲表明为复发或再感染的血清学证据，或者有治疗史的证明，或在适宜治疗后血清学追踪观察。

预防

99% 的病例在孕期经过适当的治疗，母亲和胎儿均能痊愈。但是，一些病例在孕期治疗太晚，虽然能消除感染，但是在生后仍留有梅毒的症状出现。

产前进行常规 STS 检测，并对在孕期患其他性传播疾病的母亲作重新检查以及对感染的孕妇作适当的治疗等可大大降低先天性梅毒的发病率（参见第 164 节）。当作出先天性梅毒的诊断时，家族其他成员也应作梅毒感染的常规体检和血清学检查。只有在血清学试验仍然阳性时，才有必要对再次怀孕的母亲进行重新治疗。经适当治疗后的妇女仍保持血清学试验阳性，可能发生了再次感染，需重新治疗。母亲虽无损害的体征且血清学试验阴性，但与梅毒患者有过接触也应予以治疗，因为她们有 25%~50% 的机会在血清学试验阳性前受到梅毒感染。

治疗

对患早期梅毒的怀孕妇女建议给予 2 剂 240 万 u 的苄星青霉素 G 肌注（每周每侧臀部各注射 120 万 u）。对患晚期梅毒或神经性梅毒的非妊娠病人应作随访性治疗（参见第 164 节）。有时这种治疗后可发生严重的 Jarisch-Herxheimer 反应，导致自发性流产。对青霉素过敏者，可在脱敏后给予青霉素治疗。在适当治疗后 3 个月，大多数病人的血清学试验为阴性，6 个月后几乎所有病人均为阴性。由于红霉素治疗对母亲和胎儿均不适宜，故不建议使用。禁用四环素。

对早期先天性梅毒（确诊或怀疑病例），1998 年的 CDC 指南建议给予水溶性青霉素 G，每次 50 000u/kg，每 12 小时静注 1 次，生后 7 日内连续使用，然后增加至每次 50 000u/kg，每 8 小时静注 1 次，再用 3 日，总疗程为 10 日。如果不能作静注，可给予普鲁卡因青霉素 G 每次 50 000u/kg，每日 1 次，总疗程为 10 日。但是肌注不能达到足够的治疗中枢神经系统感染的药物浓度，产生疼痛和肌注困难（因为肌肉量少），并可引起无菌性脓肿和/或普鲁卡因毒性。对于脑

脊液检查正常, 没有其他疾病的活动性体征 (如长骨 X 线检查阴性、全血细胞计数正常), 在宫内接受或未接受标准青霉素治疗的婴儿, 可给予单剂苄星青霉素 G50 000u/kg 肌注, 或在随访期间内分次肌注。对没有接受过任何治疗的母亲, 许多专家更愿意采用 10 日全程治疗。如果还没有发生严重的损害, 预后通常良好。对母亲和其他感染家属也应进行治疗。

对新发现的婴幼儿和儿童先天性梅毒, 在治疗开始前先作脑脊液检查。因为尚未建立适宜的缓和剂量治疗方案, CDC 建议对任何患晚期先天性梅毒的儿童, 给予水溶性结晶青霉素 G20 万~30 万 u/ (kg.d), 分 4 次静注 (达到成人剂量), 共治疗 10 日。许多病人未恢复血清学检查阴性, 但是有抗体效价 (如 VDRL) 下降 4 倍。对间质性角膜炎用皮质类固醇和阿托品滴剂治疗; 并应请眼科专家会诊。对神经性耳聋的患儿, 用青霉素加一种皮质类固醇治疗可能有益; 如强的松 0.5mg/ (kg.d), 分次口服, 治疗 1 周, 接着 0.3mg/ (kg.d) 治疗 4 周, 然后在 2~3 个月内逐渐减量。对患儿进行长期监督, 对其接触者也应随访观察。

围产期结核病

围产期获得的结核菌感染。

(参见第 157 节结核病)

通过胎盘经脐静脉到达胎儿肝脏, 或通过吸入或摄食被感染的羊水, 或通过密切接触经空气传播 (与家庭成员或婴儿室工作人员的接触), 婴儿可获得结核菌感染。如果不给予患活动性肺结核母亲的新生儿以药物预防或卡介苗接种, 约有 50% 的婴儿会在生后 1 年内发病。

症状、体征和诊断

新生儿结核病的临床表现无特异性, 但常以多器官受累为标志。婴儿出现急性病或慢性病表现。有结核接触史的婴儿出现发热、嗜睡、呼吸窘迫、肝脾肿大和生长停顿, 可能提示结核病。

患活动性结核病的新生儿皮肤试验可以是阴性。气管抽取物、尿、胃冲洗液和脑脊液作抗酸杆菌培养可能有助。胸部 X 线显示粟粒样渗出。可能需要对肝脏、淋巴结或肺、胸膜作活检。

预防和治疗

在发达国家不进行常规的新生儿卡介苗接种, 但可能控制儿童结核的发病率或降低感染危险性增高的人群发病的严重性。

结核菌素试验阳性的妊娠妇女 新生儿在产时感染结核病的危险高于在宫内的胎儿。因为在孕期异烟肼 (INH) 对肝脏毒性的增加, 所以对非急性结核病母亲可在怀孕第三期使用。推荐使用异烟肼的疗程为 6 个月。但是, 怀孕妇女有 HIV 感染时, 应使用异烟肼预防性治疗 12 个月, 并评价结核病的活动性。结核菌素试验阳性而无临床或放射学上感染证据的母亲所生的新生儿不需要预防, 但

应当在1年内每3个月作1次皮肤试验，婴儿的家庭成员亦应接受检查。如果皮肤试验反应阳性或家庭成员不能马上作皮肤试验或不遵从医嘱随访，婴儿必须接受异烟肼10mg (kg·d)，每日1次口服，至少治疗6个月，并要严密随访。

怀孕妇女有活动性结核病 在孕期应用异烟肼、乙胺丁醇和利福平的推荐剂量，不显示对人类胎儿有致畸作用。如果病变不广泛，怀孕妇女可联合使用异烟肼(300mg口服)、维生素B₆(50mg口服)和利福平(600mg口服)。如果对异烟肼耐药，可加用乙胺丁醇(每日15~25mg/kg)，所有这些药物均可每日口服1次。推荐的疗程为至少6个月，除非发生细菌耐药。若有耐药，建议进行会诊，疗程可能需要延长至18个月。链霉素对发育中的胎儿有耳毒性，应避免在怀孕早期使用，除非有应用利福平的禁忌证。如果可能，应避免使用其他抗结核药物，因为有致畸作用(如乙硫异烟胺)或缺乏孕期中使用的经验。母亲在接受治疗时并无对未感染婴儿进行母乳喂养的禁忌。

婴儿无症状而母亲有活动性结核病 婴儿通常应与母亲隔离，直至进行有效的治疗和母亲痰液涂片抗酸染色为阴性(通常需要2~12周)。在婴儿回家以前，家庭成员必须接受检查并排除无结核病。如果能保证遵从医嘱与合作，并且家庭成员无结核病，婴儿可以开始应用异烟肼治疗并如期回家；在生后3个月和6个月应作皮肤试验，如果婴儿结核菌素试验阴性，可中断异烟肼治疗，随访至12个月时作皮肤试验并每月至每2个月作临床评估。

但是如果在无结核传染源环境中，不能保证遵从医嘱，应考虑给婴儿接种卡介苗，而且尽快开始异烟肼治疗(尽管异烟肼会抑制卡介苗细菌的增殖，但临床试验和病例报告均支持这种联合用药方法)。婴儿与母亲隔离，直至母亲接受抗结核治疗和痰液涂片抗酸杆菌染色转阴为止。然后婴儿可被送回家，接受异烟肼治疗，在8周和12周时接受结核菌素皮肤试验。如果皮肤试验仍为阴性，应重新接种卡介苗。卡介苗接种不能保证不发生结核病，但可以提供重要的保护作用，防止严重的和广泛的结核病发生(如结核性脑膜炎)。对这些婴儿应密切随访结核病的发生，尤其在生后第1年内(注意卡介苗接种对免疫抑制的患儿和那些怀疑有HIV感染的患儿是禁忌的。但在高危人群中，WHO建议无症状的HIV感染的新生儿在生后或短期治疗后接受卡介苗接种)。

有活动性结核病且皮肤试验阳性的母亲所生的新生儿，应通过全面检查才能排除结核病。如果婴儿不发病，应至少使用6个月异烟肼治疗。HIV感染的儿童至少应治疗12个月。

患活动性肺结核的新生儿 美国儿科学会推荐对先天性结核病治疗时使用异烟肼(每日10~15mg/kg口服)、利福平(每日10~20mg/kg口服)、吡嗪酰胺(每日20~40mg/kg口服)和链霉素(每日20~40mg/kg肌注)，每日1次，共使用2个月；然后异烟肼和利福平再使用10个月。或者在完成最初2个月治疗后，10个月的异烟肼和利福平治疗，可每周给药2次。根据耐药试验结果，可

用卷曲霉素或卡那霉素代替链霉素。

当累及中枢神经系统时,开始的治疗中应包括皮质类固醇(强的松每日1mg/kg,共用6~8周,然后逐渐减量)。在所有脑膜炎症状消失后和2次间隔的腰穿(至少间隔1周)作脑脊液培养为阴性时才能停止治疗。然后每日1次或每周2次用异烟肼和利福平另外治疗10个月。

最近的资料表明,婴儿和儿童非先天性获得的结核病,且没有扩散至全身和没有累及中枢神经系统、骨骼或关节,可以用6~9个月疗程进行有效治疗。如果从婴儿或母亲身上重新发现细菌,则必须作药敏试验。应通过对血液学、肝脏和耳部症状的监测来确定对治疗的反应和药物的毒性。通常不需要反复作实验室检查。

坏死性小肠结肠炎

为一种获得性疾病,主要在早产儿或患病的新生儿中发生,其特征为粘膜甚至为肠深层的坏死,最常发生在回肠末端,结肠和近端小肠很少受累。

某些新生儿特别危险,75%的病例发生在早产儿,特别是破胎膜延长有胎膜炎或出生时有窒息的新生儿。张力过高的配方奶喂养或经过换血治疗的新生儿中发病率也较高。

对极小的或患病早产儿通过使用全肠道外营养而延迟数日或数周喂养,然后在数周的时间内缓慢增加肠道喂养,可降低坏死性小肠结肠炎(NEC)的发生,这是令人可信的。然而另有一些研究未发现这一过程的益处。

坏死性小肠结肠炎可在新生儿监护中集中散发或暴发流行;流行病学的研究已证实一些集中散发病例与特殊的病原菌有关(如克雷白菌、大肠杆菌、凝固酶阴性的葡萄球菌),但通常未有特殊的病原菌被发现。

病因学和发病机制

在发生坏死性小肠结肠炎的新生儿中,在小肠中通常有三个因素出现:持续的肠缺血损害,细菌定植,肠腔内底物(如经肠喂养)。

引起坏死性小肠结肠炎的原因尚不明确。已确信肠缺血损害可破坏肠道产生粘液,导致肠道易受细菌侵袭。一旦开始喂养,为肠道细菌繁殖提供了充足的底物,而细菌可渗透过肠壁,产生氢气并积聚,产生X线上特征性的肠壁积气,气体并可进入门静脉,通过腹部X线平片或肝脏B超可见到肝脏上面的门静脉积气。随着病变的进展,可导致整层肠壁的坏死、穿孔、腹膜炎、败血症和死亡。

缺血性损害可由于缺氧性损害所触发的原始潜水反射引起的肠系膜动脉痉挛,导致肠道的血流明显减少;在换血过程中、败血症时期或用高张力配方奶喂养时,肠道血流减少导致肠缺血性损害。同样,先天性心脏病可减少体循环血

流，或动脉血氧饱和度的降低，导致肠道发生缺氧/缺血，从而发生坏死性小肠结肠炎。

关于母乳喂养提供保护性作用的说法尚未得到证实。

肠坏死从粘膜层开始，逐渐累及肠壁全层，导致穿孔，1/3 的新生儿发生败血症。

症状、体征和诊断

婴儿可表现为腹胀的肠梗阻，胃胆汁性残留（在喂养后）可逐渐发生呕吐胆汁，或肉眼或镜下血便，败血症可表现为嗜睡、体温不稳、呼吸暂停发作的增多和代谢性酸中毒。

对早产儿（已开始喂养）的大便作隐血筛查或还原物检查可帮助早期诊断坏死性小肠结肠炎。早期 X 线检查无特异性，仅显示肠梗阻，但是重复 X 线检查，位置固定的扩张肠段提示坏死性小肠结肠炎的存在，坏死性小肠结肠炎的 X 线诊断为肠壁积气和门静脉积气，气腹提示肠穿孔，需要急诊外科手术治疗。

预后和治疗

约 2/3 发生坏死性小肠结肠炎的新生儿存活，通过积极的支持治疗和慎重及时的外科干预可改善预后。约 70% 病例需要非外科手术性治疗，如果怀疑坏死性小肠结肠炎应立即禁食，用连接吸引器的双腔鼻胃管来减轻肠道积气，适当的肠外胶体和晶体液体输注以维持循环，因为广泛的肠道炎症和腹膜炎可导致第三间隙相当多的液体丧失。在肠道修复的同时，需要全肠道外营养 14~21 日。应立即全身应用抗生素，包括 β -内酰胺酶抗生素（氨苄青霉素、羧噻吩青霉素）和氨基糖苷类药物。另外也应考虑抗厌氧菌药物（如氯林克霉素、甲硝唑）的应用。治疗须持续 10 日（剂量见表 260-6）。最重要的是需要不断重新评估婴儿（如至少 6 小时 1 次）和连续的腹部 X 线检查，全血细胞计数，血小板计数和血气分析。

约有 1/3 病例需要手术治疗。手术指征为：肠穿孔（气腹），腹膜炎体征（肠鸣音消失、全腹肌卫、触痛、腹壁红肿和水肿），或通过腹腔穿刺抽出脓性物质。对坏死性小肠结肠炎的婴儿，在经过非手术治疗后临床和实验室情况恶化时也应考虑手术治疗。手术时，切除坏死肠段进行再吻合（如果残留肠段显示无缺血，可作肠段重新吻合术）。随着败血症和腹膜炎的改善，肠道营养可经数周或数月后重新建立。少数婴儿经非手术治疗后数周或数月发生肠道狭窄，通常在脾曲处的结肠，需要切除狭窄肠段来重新恢复肠道的正常结构。

由于某种暴发流行有传染性，因此建议如果短期内发生数例坏死性小肠结肠炎，应将患病儿隔离，并对其余接触婴儿进行评估。

婴儿猝死综合征

任何婴儿或幼儿的突然和预见外死亡，死后全面检查不能揭示确切的病因。

婴儿猝死综合征是2周~1岁之间最常见的死亡原因，占该年龄组死亡率的30%。其分布是全世界性的。在美国活产婴儿中的发病率为1/1500。发病高峰为生后2~4个月。在寒冷的月份、低社会经济阶层、早产儿、曾有严重呼吸暂停而需接受复苏的婴儿、婴儿猝死综合征受害者的同胞以及孕期吸烟母亲的新生儿中发病率最高。许多婴儿猝死综合征的危险因素与非婴儿猝死综合征婴儿死亡的危险因素相同。几乎所有婴儿猝死综合征的死亡发生在婴儿睡眠中。

病因学、诊断和预防

原因尚不清楚，虽然大多数是由于心肺神经控制机制障碍，但是引起死亡的功能障碍可能仅是间断的或暂时的，并可能包含多种机制。已注意到<5%的婴儿猝死综合征的病例在死亡前有较长时间呼吸暂停的发作，因而发生婴儿猝死综合征和有反复发作的长时间呼吸暂停的婴儿之间的互相作用很小。许多研究将俯卧睡眠与发生婴儿猝死综合征的高危因素相联系。其他危险因素包括软床（羊毛）、小床床垫、房内吸烟和过热的环境。

诊断主要是排除性的，在没有进行适当的尸解以排除其他原因（如颅内出血、脑膜炎和心肌炎）引起的突然和意外死亡之前，不能诊断本病。

美国儿科学会建议婴儿应仰卧睡眠，除非其他医疗情况（如胃食管反流）不允许这样做。另外，应尽一切努力避免环境温度过高；避免过度包裹婴儿；撤去软床如羊毛、枕头和护栏上的盖被以及避免在怀孕时和怀孕后吸烟。

处理

由于婴儿猝死综合征而失去孩子的父母受到很大的精神创伤并对悲剧没有思想准备；由于对孩子死亡不能找到明确的原因，而常常怀有过多的内疚感，并由于警察、社会工作者或其他人员的调查而加重。家庭成员不仅在婴儿死后几日内需要帮助，而且在以后至少几个月内也需要帮助，以减轻他们的悲痛和内疚感。任何时候有可能，这种帮助包括立即进行家访，与家长讨论并减轻他们的恐慌，防止他们和其他儿童轻率地冲入医院，危及他们自己和他人的安全；观察婴儿猝死综合征发生的环境，告之并解释有关婴儿死亡的原因。

应尽早做尸解，一旦知道尸解结果（一般在8~12小时以内），应通知死者的亲人。

出血性休克和脑病综合征

(Newcastle 综合征)

为一种的罕见的疾病，其特征为既往健康的孩子发生急性发作的严重休克、脑病和其他症状，并导致死亡或极其严重的神经系统损害结果。

出血性休克和脑病综合征 (HSES) 主要发生在 3~8 个月之间的婴儿（平均年龄为 5 个月），但也有报道发生于 15 岁。

病因学和病理学

病因尚不清楚，现认为 HSES 是由于将发热的患儿过紧包裹而导致的一种过热伤害。尽管 HSES 在新生儿期罕见，而且并没有一致的过紧包裹的报告。其他理论包括对肠毒素、环境毒物、胰腺释放的胰蛋白酶或未确定的细菌或病毒的反应。有关于血浆蛋白酶增多和血浆蛋白酶抑制物减少的报道。并不了解这种减少是原发性的（合成或释放的缺陷）或是继发性的（由于消耗增加或失活）。

尸解始终可发现弥漫性脑水肿伴脑疝，大脑皮质和其他器官的局灶性出血或梗死。其他有描述的非特异性发现，包括斑点状肝细胞浊肿和变性，但没有像 Reye 综合征一样的脂肪变性。

症状和体征

大多数患儿有前驱发热，上呼吸道症状，呕吐和腹泻。主要的临床特征为急性发作的脑病（表现为惊厥、昏迷和肌张力下降）和严重休克。其他常见的临床特征包括高热（高达 43.9℃，直肠温度），弥漫性血管内凝血，脑水肿，便血，代谢性酸中毒，肝转氨酶升高，急性肾功能衰竭，血小板减少和红细胞压积下降。原发性的肺和心肌累及少见。实验室检查常显示白细胞增多，低血糖，高钾血症，但血氨正常。细菌学和病毒培养均为阴性。

诊断和预后

诊断是依据上述表现。鉴别诊断包括败血症性休克、Reye 综合征、中毒性休克综合征、溶血性尿毒综合征、中暑和病毒性出血热，根据它们的临床病程或实验室表现排除。

所有病例中大多数 (>60%) 死亡，存活者中的 70% 或更多的有严重的神经系统后遗症。

治疗

治疗完全是支持性的，静脉输注等渗液体和血制品（可达 300ml/kg）加血管收缩药（如多巴胺、肾上腺素）为维持循环所必需。由于脑水肿导致的颅内压增高者需要气管插管和过度通气，虽然应用了新鲜冷冻血浆但弥漫性血管内凝血

常常进一步恶化。

(朱建幸 朱晓东 译)

第261节 先天性畸形

出生时即已存在的结构缺损。

先天性畸形的产生可能是遗传的亦可以是散发的；表现为孤立存在或多发性的畸形；它可以是显露于体表而易于发现也可以隐藏于体内而难以识别；有些肉眼即可辨别而有些则需借助显微镜才能予以区分。先天性畸形所致的死亡几乎占新生儿期死亡病例数的一半。3%~4%的新生儿中存在有明显的先天畸形，而随着年龄增长，这一比例在5岁时将上升至7.5%。

先天畸形的发病率因缺损类型的不同而有差异；它受地域差别的影响，可能与基因和/或环境因素有关（脊柱裂的新生儿发病率在爱尔兰为3~4/1000），而在美国仅为1/1000）；文化程度的高低也与发病率相关（近亲婚配增加了遗传性畸形的危险性）。随着孕妇年龄的增长（少部分是由于父亲的年龄），罹患染色体缺损的危险性亦会增加，尤其是见于唐氏综合征（表247-1）。

先天性畸形的发生病因包括遗传因素和/或致畸因子。不同的致畸因素若作用于同一器官发生时期，将可能导致不同缺损的发生。遗传因素可能会引起许多单一的畸形或综合征，并遵循简单的孟德尔遗传定律或多基因遗传规律。一些综合征，如唐氏综合征即是由于染色体畸形所致（见下文染色体畸形）。致畸因子包括环境中的有毒物质、放射线、饮食、药物、感染和代谢异常等。

诊断

先天性畸形的产前诊断可以通过超声影像学、羊膜穿刺或绒毛膜活检技术（参见第247节）。产科的异常表现可能提示畸形的存在，如臀位产；羊水过多，可能由于吞咽困难（如严重的中枢神经系统疾患像无脑畸形）或胃肠道梗阻（如食管闭锁）；而羊水过少，则可能与泌尿生殖系统异常所致排尿量减少有关。

治疗

若某一先天缺损在产前即得以确诊，而且病情严重，则父母可以决定是否需要终止妊娠。产前治疗对阻塞性疾患（如泌尿系病变或脑积水）在理论上是可行的，但还处在实验阶段。

无论是在出生时或生后作出的明确的畸形诊断，都应当迅速告之父母，即使当时还可能存在广泛的意见分歧，需要等待询问专科医生才能得到结论。患儿的家属应当得到对病情严重程度客观的评价，需要了解其预后情况和可行性的医疗措施，并据此积极地参与作出决定（参见第207节）。

如果怀疑存在遗传学因素，则父母双方应当接受遗传学指导（参见第 247 节）。

先天性心脏病

形成于胎儿发育的不同阶段并且出生时即已存在的**心脏大血管的解剖结构缺损**。

流行病学和病因学

先天性心脏病发生率为 1/120 活产儿。若一级亲属中患有先心病，则发病的危险度为 2%~3%（父母之一为患者将会更高）。

有时可确认先心病由某一特别病因引起。某些染色体缺陷（如 18 三体或 13 三体）会导致严重的先天性心脏畸形，其他染色体缺陷 [21 三体，Turner 综合征 (XO)] 和遗传性疾病（如 Holt-Oram 综合征）则引起相对较轻的畸形。孕母疾病（如糖尿病、系统性红斑狼疮、风疹），环境因素 [如反应停，异维甲酸或酒精（胎儿酒精综合征）]，或这些因素综合可能与先天心脏畸形的形成有关。

生理学和病理生理学

正常新生儿的心脏，在出生后发生心血管结构的变化（卵圆孔关闭，动脉导管渐流，肺血管阻力降低）将体肺循环分开（见图 261-1，第 256 节围产生理学）。此时右心压力已低于左心压，而先心病的转归即有赖于此压力差异。

许多先天性心脏病缺损并不产生明显的血流动力学改变。有一部分畸形则可能导致异常的心室容量、心室压力负荷及心房排空；未氧合血和氧合血的混合；或不适当的体循环输出量。

血液流出道的梗阻畸形（如主动脉或肺血管狭窄）产生的杂音与肺血管阻力下降无关，往往在出生时即可听诊到，这些喷射性杂音可随着心室压在收缩期逐渐升高克服梗阻而具有音响渐强/渐弱的特征。心室肥厚常在心电图中发现，而并非胸片，这反映了心脏工作负荷增加。

左向右分流取决于肺循环阻力的低下，通常对于高压性分流（室性**或大血管水平**）多在生后几天至数周才被发现，而对于低压性分流（如房性高压）的发现则相当晚。心室扩大是左向右分流的结局，对此胸片的诊断价值要高于心电图。

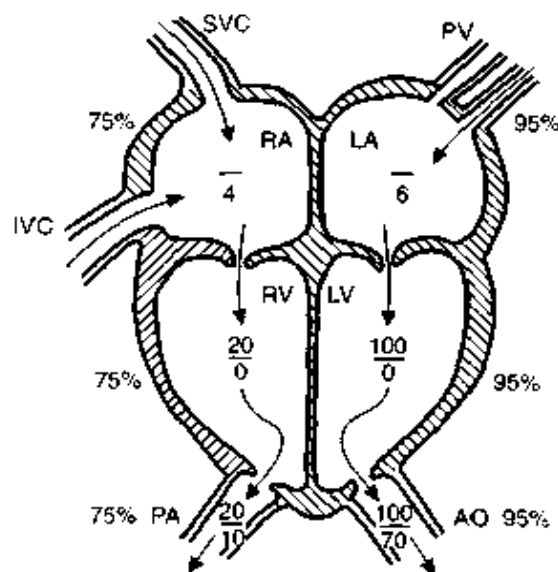


图 261-1 正常循环中左、右心的压力。百分比代表心腔和动脉血氧饱和度。AO=主动脉；IVC=下腔静脉；LA=左心房；LV=左心室；PA=肺动脉；PV=肺静脉；RA=右心房；RV=右心室；SVC=上腔静脉

心力衰竭（见下文）可能是肺血流增加（易在X线片中查到）的结果，肺血流增加导致肺静脉压力的增加。

症状和体征

由于血液在心脏和大血管中形成湍流而产生的心脏杂音和震颤，在距其最近的体表面表现最突出，这有助于定位诊断。流经肺静脉瓣血流量增加产生柔和的杂音，其性质与主动脉或肺动脉喷射性杂音类似但不如后二者粗糙。房室瓣反流或室间隔缺损部位反流引起的全收缩期杂音，其响度的增强可能掩盖心音。由于大血管内的血液是持续流动的，因此因体肺循环分流而产生的杂音是连续不断的，并且不为心音而中断。心音的性质反映了心室功能和动脉瓣关闭时的压力。当瓣膜开启受阻时，可能在第一心音（ S_1 ）后听到一喷射性喀喇音。

心力衰竭的体征包括表现为气促和呼吸困难的呼吸窘迫、心动过速和肝脾肿大。发绀可以是在新生儿期即已存在的症状。杵状指和多血症则是长期对动脉血氧饱和度低下的结果。

体循环血液灌流的不足导致脉搏消失或细弱，四肢厥冷，毛细血管充盈不良，或充盈时间延长，还将引起器官功能不良（如尿量减少、肾衰）。随着心脏负荷的增加，可导致心腔扩大及心肌肥厚。

诊断

先心病的诊断有赖于已能认识到的异常心功能（见上文）。常规病史、体检、心电图和胸片对特异的解剖异常诊断已足够。而为确诊和评定严重程度，则心脏超声影像技术、心导管术、心脏造影及其他实验室检查更有特异性。

对于发绀，需要作彻底的检查以排除非心源性因素。许多新生儿期的呼吸系统疾病会引起发绀，如气流在支气管树内受阻时，肿物占据胸腔而不是肺时，又如肺泡疾患导致气体交换不充分时。低体温、低血糖、低血钙、败血症和中枢神经系统功能障碍也常常是引起新生儿期青紫的常见原因。识别发绀依靠未饱和血红蛋白的绝对值，发绀可能是贫血因素引起的。杂色婴儿症（表现为短暂的身体一侧皮肤发红而另一侧呈苍白色，在躯干中线部位呈一明显交界线），虽非器质性青紫，在新生儿或婴儿早期并不罕见。

房间隔缺损

房间隔开放性畸形。

房间隔缺损占先天性心脏病的6%~10%，女婴更易罹患（1:2），其发病率约为1:1500活产婴儿。房间隔缺损又分为原发孔型和继发孔型缺损（图261-2）。

症状、体征和诊断

胸骨左缘上方可闻及典型的2~3/6级吹风样杂音并伴有在整个呼吸周期中的第二心音（ S_2 ）分裂。该杂音通常在1岁以后随着肺血流量的增加明显而出

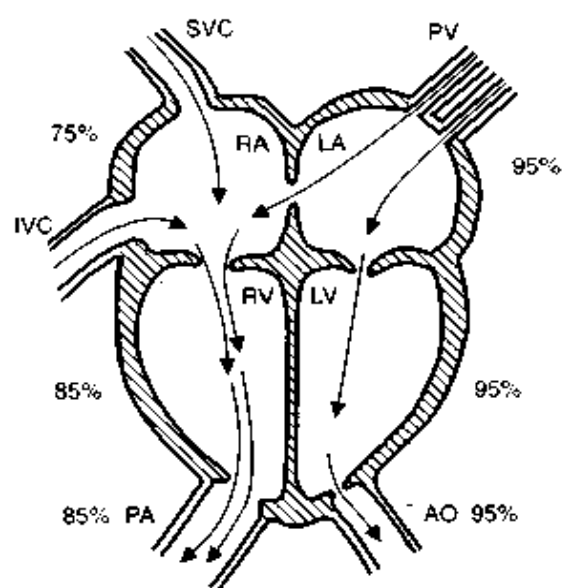


图 261-2 房间隔缺损以肺血流增加和右心房、右心室容量增大为特征。百分比代表心腔和动脉血氧饱和度。AO=主动脉；IVC=下腔静脉；LA=左心房；LV=左心室；PA=肺动脉；PV=肺静脉；RA=右心房；RV=右心室；SVC=上腔静脉

现，大的左向右分流（肺体循环血流量比值 $\geq 2:1$ ）可产生三尖瓣听诊区低音调的舒张期杂音，X线片中可见右房、右室（RV）、肺动脉扩张以及肺血流量增加。心电图示中度电轴右偏，右室容量负荷中度增加，左室压力正常，有时还存在轻度 PR 间期延长或 P 波异常。房间隔缺损可引起心房律紊乱。继发孔型缺损通常伴有部分肺静脉联结异常，左上腔静脉持续存在。可能的并发症包括成人肺高压以及存在体循环栓塞危险或由于潜在的右向左分流而可能造成体循环栓塞的动脉血栓的形成。

诊断通常是有临床表现，并借助二维超声和多普勒超声血流图侦测到缺损部位。偶尔也可以在术前通过心导管检查估计分流量大小，检查有无体肺静脉的畸形，评价左室功能。

治疗

选择性外科修补推荐在患儿 4~6 岁，肺-体循环血流比 $>1.5:1$ 时施行，但是大多数患儿行房间隔关闭术已达到 2.5:1 至 3:1。对大分流或存在心房律紊乱的患儿，手术可以提前。如果能保证连续不间断的医疗护理，那么对于分流量较小而无心脏增大或症状表现的患儿可以作临床观察。然而，支持对小型房间隔缺损作手术修补的理由之一在于考虑小缺损可能引起成人期的肺高压，另一原因在于防止右向左分流而引起体循环栓塞的可能。

完全性房室通道缺损

房间隔和/或室间隔在房室瓣水平的开放畸形，通常伴有二尖瓣或三尖瓣的结构异常。

房间隔缺损约占先心病的 5%，包括原发孔型房间隔缺损和完全性房室通道（心内膜垫缺损、房室隔缺损）两种类型，后者多见于唐氏综合征患儿。

完全性房室通道缺损（图 261-3）因存在心房水平或心室水平的右向左分流，故在出生时患儿即表现出发绀，可能伴有因二尖瓣或三尖瓣功能不全所致的反流性收缩期杂音。由于大分流量、房室瓣功能不全或二者兼有的原因，患儿可在早期就发生心力衰竭。若将手术延迟至生后 6~12 个月，则会导致肺血管永久性病变。

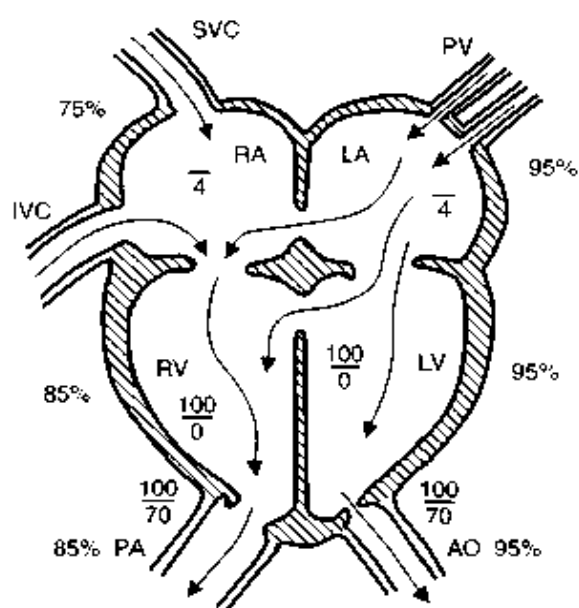


图 261-3 房室通道缺损以血流量增加、全心容量增加为特征，并常伴有肺血管阻力增加。百分比代表心腔和动脉血氧饱和度。AO=主动脉；IVC=下腔静脉；LA=左心房；LV=左心室；PA=肺动脉；PV=肺静脉；RA=右心房；RV=右心室；SVC=上腔静脉

完全性房室通道缺损可根据心电图作出诊断，表现为因先天性左前束支缺如而产生的心电图向量环呈逆时针转动使电轴极度左偏，通常伴有 PR 间期延长和左室或右室肥大，X 线显示心脏扩大，有典型的右心房上部影凸出，左、右心室扩张，主肺动脉段突出和肺动脉血流增加。二维心脏超声影像技术即可明确诊断，罕有需要作前心导管检查及左室造影。

手术时间的选择有赖于患儿的整体状况，完全性房室通道缺损应在 2 岁前行修补手术（在许多医疗中心，手术时间已提前至出生 3~4 个月）以防止永久性肺血管病变的产生。

部分房室通道缺损

（部分房室隔缺损；原发孔未闭）

在室间隔嵴上的房间隔缺损性畸形。

部分房室通道缺损包括与完全性房室隔缺损中相似的二尖瓣和三尖瓣的畸形。临床上有肺血流增加的证据，如肺血流杂音，持续性第二心音分裂，与二尖瓣或三尖瓣反流相关的杂音。心电图示极度电轴，向量环呈反时针转动，与肺血流量增加及瓣膜区反流相称的左室或右室容量负荷。胸片示心影增大，右房、主肺动脉段突出及肺血流量增加。心脏超声影像检查通常能为外科修补手术提供足够的数据，而无需再作心导管检查。外科修补房间隔缺损通常用心包膜作补片，需要的话还可作房室瓣修补，手术一般在学龄期进行。

室间隔缺损

室间隔上单一的或多处缺损，它可能在婴儿期自然闭合，亦可能导致心力衰竭。有些可能需要手术治疗，和/或可能有伴发肺血管疾病。

全部的发病率为 2/1000~4/1000 活产婴儿。

症状、体征和诊断

小型的室间隔缺损（VSD——图 261-4）通常在生后最初几个月即可于胸骨左缘下方闻及响亮、粗糙的全收缩期杂音，而不伴有血流动力学异常。较大的室

间隔缺损则经常在生后2~3周，待肺血管阻力下降，左向右分流增加时才能闻及杂音。在胸骨左缘下方听到一响亮、粗糙的全收缩期3~4/6级杂音；若存在大分流（肺体循环血流比 $\geq 2:1$ ），则可因二尖瓣处异常血流而闻及心尖部舒张中期杂音；当肺动脉压升高时，肺动脉瓣关闭音就显得十分突出。若是存在心力衰竭，其体征可能在生后6~8周，因肺血流量急剧增加而变得十分明显。

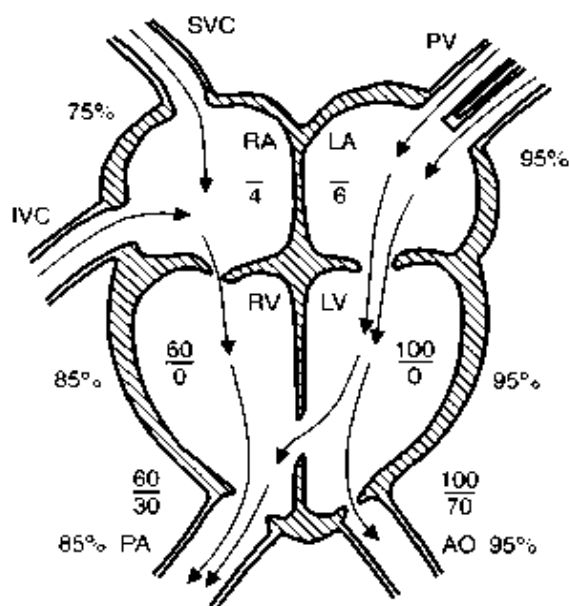


图 261-4 室间隔缺损以肺血流增加和左心房、左心室容量增大为特征。百分比代表心腔和动脉血氧饱和度。AO=主动脉；IVC=下腔静脉；LA=左心房；LV=左心室；PA=肺动脉；PV=肺静脉；RA=右心房；RV=右心室；SVC=上腔静脉

婴儿期存在大分流或严重的顽固性心力衰竭者，考虑到其并发病毒性或细菌性肺炎的危险性相当高，经常需要呼吸机维持。可能发生心脏扩大、心力衰竭、发育迟缓或感染性心内膜炎。

X线显示心影增大，左房、左室扩大，并有肺动脉血流增加。心电图最初以左室容量负荷改变为特征，但随着右心室及肺动脉血流增加，还可出现右室肥厚的表现。通常无需作心导管和心脏造影检查来确诊室缺的位置、肺血管阻力及有时被掩盖的相关的畸形，彩超及多普勒检查即能提供足够的术前资料。

治疗

通过给予洋地黄、利尿剂、限制盐分摄入，和/或降低后负荷，以及积极处理呼吸道感染能够使患儿心衰得到控制，并保证其正常生长发育。心衰症状通常会在1~2岁时消失，由于室间隔缺

损明显变小而无需再手术修补。

对于用这些治疗方法控制心力衰竭反应较差或根本无反应，或有大的分流的患儿，需在生后最初数周内进行手术修补。室间隔缺损经上述保守治疗后不闭合，并伴有心脏扩大，发育迟缓或其他症状但无心衰发作者，手术修补可推迟至儿童期进行。所有室缺患儿均需作预防性治疗以防止发生感染性心内膜炎（表 270-1 和表 270-2）。

左心室发育不良综合征

严重的左心室发育不良。

出生后2~3天内表现健康的新生儿突然出现严重的心力衰竭伴有肢体脉搏细弱不能触及和体循环血流灌注极度减少，常提示患有主动脉瓣或二尖瓣闭锁，

此时体循环血流通过动脉导管灌流全身，当导管闭合时，心血管系统将发生萎缩。心影增大、肺静脉瘀血、心电图示膈面 Q 波消失或左前壁 R 波直立提示左心室功能丧失。上述表现均有力地支持诊断。而超声心动图则能对左心室结构发育不良的严重程度给予确诊。最新的手术方法，如 Norwood 术（一种通过多阶段的分期手术以改变右心结构，使之具有左心功能），明显地增加疗效。

法洛四联症

心脏解剖结构异常表现为严重的或完全右室流出道梗阻和室间隔缺损，使右心室未氧合血不经过肺动脉直接进入左心室及主动脉。

法洛四联症（图 261-5）患儿生后或不久即可在其胸骨左缘上方闻及右室流

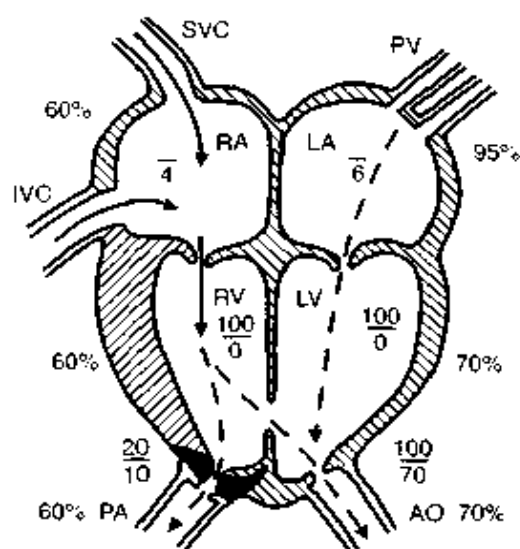


图 261-5 法洛四联症，肺血流量减少，右心室肥厚，以及未氧和血进入主动脉。百分比代表心腔和动脉血氧饱和度。AO=主动脉；IVC=下腔静脉；LA=左心房；LV=左心室；PA=肺动脉；PV=肺静脉；RA=右心房；RV=右心室；SVC=上腔静脉

出道梗阻而产生的喷射性杂音，并伴有逐渐加重的发绀。而患有肺动脉瓣闭锁的新生儿经由未闭的动脉导管维持肺循环而表现出严重的发绀和由动脉导管内血流产生的连续性杂音。较大的婴儿可闻及喷射性杂音，心电图示电轴右偏、右心室肥厚，胸片表现为心影缩小、主肺动脉段凹陷和肺血流减少。25%的患儿可表现右主动脉弓。一部分新生儿和较大的婴儿可出现缺氧发作、深吸气、呼吸困难、发绀加重，可发生意识改变，在活动多见。

在婴儿期因动脉导管关闭而发绀者，静脉灌注前列腺素 E_1 （每分钟 $0.05 \sim 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ）能维持动脉导管开放，以待姑息性手术治疗造成体-肺循环交通（锁骨下动脉吻合术或其改良术式）。但是，前列腺素输入会导致呼吸骤停，故需在输注时准备好心肺复苏装置（参见第 263 节心肺复苏），如果可

能的话，其灌注剂量应调至最低有效量使用。

缺氧发作的处理方法包括：吸氧、置胸膝体位，肌注吗啡（ $0.1 \sim 0.2 \text{mg}/\text{kg}$ ）。普萘洛尔 $0.25 \sim 1.0 \text{mg}/\text{kg}$ 每 6 小时口服，可预防再次缺氧发作，需马上安排行心导管术、心血管造影及外科修复或姑息性手术治疗。早期的外科修补术多利于保护右室功能且效果很好，有些患儿则需做姑息性体肺循环吻合以增加肺循环血流。

大血管错位

解剖位置畸形表现为右室发出主动脉而肺动脉则发源于左心室，从而导致严重的体循环缺氧。

大血管错位占先天性心脏畸形的5%~7%。

大血管错位（图 261-6），患儿常常表现为从出生后相对健康状态迅速进入发绀状态，且进行性发展成继发于组织灌注差及代偿性呼吸性碱中毒的代谢性酸中毒。由于大血管在解剖位置上已呈前后排列而非正常的左右排列，故胸片可见心影基底部变窄，主动脉肺段离开其通常位置，心影表现为蛋形。迅速发生肺静脉瘀血。新生儿期心电图正常。

大血管错位的诊断应立即通过超声心动图确认，行姑息性房间隔造口术以促进心房水平的血液混合、降低左房压可能是必要的处理方法。对患有致命的缺氧血症的婴儿，前列腺素 E_1 能维持动脉导管的开放，从而增加肺血管流量，可暂时改善体循环血液氧合水平，但多需立即作心房水平的造口术治疗。利用冠状动脉改道修复术在生后 7~10 天内施行。

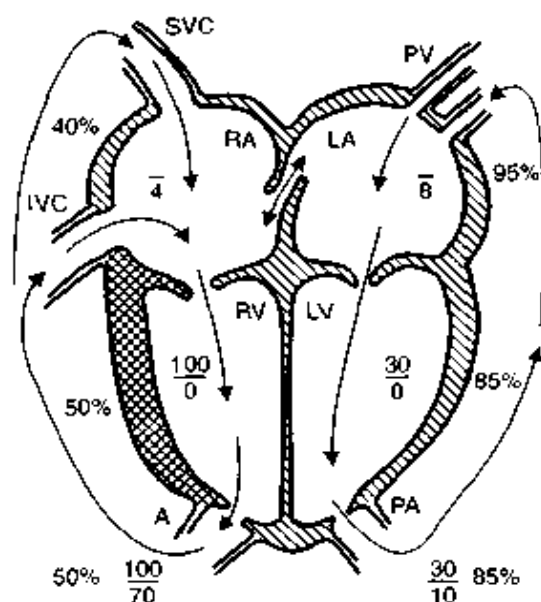


图 261-6 大血管错位，未氧和血进入主动脉，右心室肥厚，以及卵圆孔有少量混合。百分比代表心腔和动脉血氧饱和度。AO=主动脉；IVC=下腔静脉；LA=左心房；LV=左心室；PA=肺动脉；PV=肺静脉；RA=右心房；RV=右心室；SVC=上腔静脉

复杂性青紫型先天性心脏病

产生发绀的复杂性心脏畸形。

更为复杂的心脏畸形（如伴或不伴肺动脉狭窄的单心室、伴或不伴大血管错位的三尖瓣闭锁、三尖瓣和肺动脉闭锁、二尖瓣闭锁、永存动脉干）并不多见。通过常用的影像学方法即可以对其解剖诊断，但通常需要作血管心脏造影检查确诊。

早期的治疗包括行体-肺循环交通吻合术或保护肺血管床以保证足够的肺血流量，以及通过结扎肺动脉以限制肺血流量的增加。对某些婴儿期患儿，通过改良的 Fontan 术直接将体循环回流的静脉血由右房导入肺动脉，将右室排除在右心循环之外，从而恢复正常的血流模式，使氧和血和未氧和血分开。利用导管法修补治疗永存动脉干是有可能的，其方法是将肺动脉从永存动脉干上移去，代之

以植入一带瓣导管以控制血流从右室流入肺动脉。

主动脉瓣狭窄

先天性主动脉瓣异常，常常是二尖瓣畸形，导致主动脉瓣开口狭窄。

主动脉瓣狭窄占临床表现显著的心脏缺损的5%，但未被诊断的二尖瓣畸形远远高于此比例，它是最常见的一种心脏异常。

阻塞可位于瓣膜、瓣下（主动脉瓣下）、或瓣上；主动脉瓣上狭窄不常见，但常常和高钙血症（Williams综合征）有关并伴有外周肺动脉的狭窄。虽然，严重的阻塞可伴有胸痛、昏厥或活动后昏迷，但是主动脉瓣狭窄的主要症状取决于其基本病变。

儿童期先天性主动脉二尖瓣畸形偶尔产生严重的梗阻，但在成人可成为严重的阻塞。

症状、体征和诊断

少见的，婴幼儿期发生有症状的瓣膜狭窄引起严重的左室流出道梗阻伴严重的左室功能不全、心力衰竭、缺血性表现（由心电图证实）和体循环搏出量减少。更多见，儿童后期主动脉二尖瓣畸形狭窄有时伴有主动脉瓣功能不全。通常无症状，胸骨右上缘可听到最响的收缩期喷射性杂音，常有显著的收缩期喷射性喀喇音，也可听到主动脉瓣关闭重音。可存在舒张期柔和的主动脉瓣反流杂音。可并发感染性心内膜炎或大动脉内膜炎。

主动脉瓣下狭窄梗阻是由于纤维嵴形成或肌性肥厚形成的，除非无主动脉瓣的喷射性喀喇音，杂音在胸骨中部以上最响，并不发生狭窄后的心脏扩大，主动脉瓣下狭窄通常可无症状。

心电图示左室逐渐肥厚、左室功能低下的缺血性改变，但这些变化并不完全与梗阻程度相一致。X线可反映出主动脉瓣狭窄后升主动脉扩张，有长期阻塞者，可示左室肥厚。如有严重阻塞证据存在或有症状出现（如运动试验诱发胸痛、昏迷），通过超声、心导管造影作全面评估是需要的。

治疗

婴儿期出现危及生命的心力衰竭症状时需要急诊行主动脉瓣切开术。目前有球囊扩张或外科手术两种方法以防死亡。结果并不是都满意，可继发残留主动脉瓣功能不全。当儿童长大以后，常需更换主动脉瓣，有些是在儿童中、后期施行。然而有时也可延迟一直到成年手术。

外科姑息性手术行主动脉瓣切开的指征是明显的左室-主动脉压力阶差（ $\geq 50\text{mmHg}$ ）和左室功能不全的征象伴有症状二者都出现时，主动脉瓣切开是姑息性的，而非根治性手术，常常有瓣膜再狭窄而需要行主动脉瓣换瓣术。术后明显的主动脉瓣功能不全也需要瓣膜替换。先天性主动脉瓣二尖瓣型患儿到成年期有梗阻时也需要换瓣。外科修补瓣上狭窄虽然是可能的，但很困难。修补瓣下狭窄

时,如果是由纤维嵴造成的,就需要完全切除该异常组织。然而,常常由于嵴再生和梗阻复发而需要再次切除。由心脏扩大引起的主动脉瓣下梗阻则可能需要应用 β 阻滞剂、心肌切开术或部分心肌切开术。

任何水平的左室流出道梗阻患者都有指征使用适量的抗生素预防感染性心内膜炎或大动脉内膜炎(表 270-1 和表 270-2)。

肺动脉瓣狭窄

由于先天性肺动脉瓣膜异常,大多为一个幕顶状的瓣,偶尔呈二尖瓣畸形,限制开放造成的肺动脉瓣口狭小。

各种程度的肺动脉瓣狭窄约占先天性心脏病的 10%。

症状、体征和诊断

新生儿期,肺动脉瓣狭窄伴有严重的右室流出道梗阻时可致急性的右向左心房水平分流。需要即刻诊断:通过心电图示右室收缩力减低(当右室发育不良时常很严重)或右室肥厚,X线示肺血减少;超声示瓣膜活动受限,严重狭窄;及可能通过导管和造影评估右室的潜在功能。

大儿童,虽然因外周循环迟缓和动静脉氧差增大而致患儿外周肤色欠佳,但不出现青紫。胸骨左缘上方可闻及喷射性杂音,常有显著的喷射性喀喇音,随着阻塞加重,杂音延迟的音调高峰增强。第二心音中肺动脉部分逐渐延滞和消失。心电图示进行性的严重的右室肥厚。X线示心脏大小正常,主肺动脉突出随阻塞严重度而增加。肺纹理显著减少。

治疗

新生儿期,即刻手术建立体-肺吻合(如 Blalock-Taussig 分流)能提供必需的肺血流,术前行前列腺素 E_1 $0.05 \sim 0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,静脉滴入以维持动脉导管开放可维持生命。也可作肺动脉瓣切开。这些方法都是姑息性的,进入儿童期后需要再次手术以改善右室流出道条件,对具有正常或近于正常右室的婴儿可作球囊瓣膜成形术。

大儿童,应选择球囊扩张并用导管来评估心房隔及获得正确的肺动脉压测量值。某些严重的瓣膜发育不全可能需要作瓣膜切开术。如果狭窄不是很严重,治疗可延迟至学龄前期施行。

外周肺动脉狭窄

多区域肺动脉分支的狭窄。

许多新生儿在肺动脉分支处存在柔和的收缩期血流杂音,而无明显的右心压力增高的征象。这些杂音通常在 1 岁时随生长而消失。然而在某些情况下,如先天性风疹、高钙血症综合征(Williams 综合征)和另一些似乎正常的儿童,肺动

脉分支存在解剖结构上的阻塞并产生连续性的杂音。这些阻塞很少能通过外科手术来解决，因为多发的阻塞可发生在肺实质内，同时肺动脉枝阻塞的远端常常发育不全，在这些狭窄部分予以管壁支撑可改善患儿症状。

动脉导管未闭

肺动脉和主动脉间的导管关闭失败

动脉导管未闭常见于早产儿，在妊娠满28周前出生的婴儿中发生率可占80%。妊娠期越长，动脉导管未闭的发生率越低。足月儿动脉导管未闭的发生率约2000名活产婴儿中有一个。

症状、体征和诊断

早产儿，动脉导管未闭（PAD——见图261-7）常伴发肺血流增多并进一步使气体交换障碍，特别是有呼吸窘迫综合征的婴儿。婴儿有水冲脉、枪击音和肺动脉第二心音亢进。典型的，在肺动脉听诊区有杂音，可以是连续的，收缩期伴一个短的舒张期，或单纯收缩期。某些婴儿，无杂音但有另一些发现；心电图相对于成熟度是正常的（如左室占优势），但左室容量负荷可能增加。X线示心影增大，如呼吸窘迫综合征肺部表现不严重，则肺动脉血流增加。超声心动图可显示左房直径大于主动脉根部直径。彩色多普勒常示肺血流舒张期血液倒流或显示导管的全部长度。

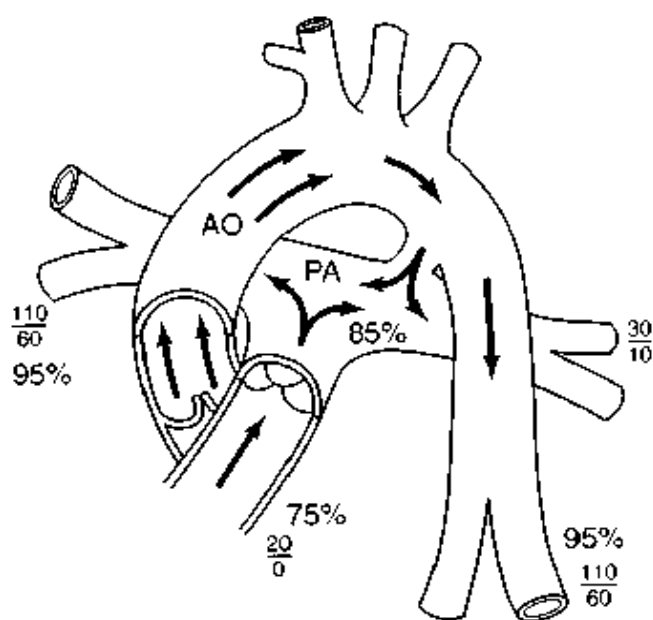


图261-7 动脉导管未闭以肺血流量增加、左心房和左心室容量增大、升主动脉容量增加为特征。百分比代表心腔和动脉血氧饱和度。AO=主动脉；PA=肺动脉

足月儿，动脉导管未闭常常在生后6~8周作出诊断，诊断依据在于胸骨左缘上部的连续性杂音。外周脉搏明显，伴脉压增宽，心电图可反映出左室容量负荷。X线示左房、左室大和升主动脉大，如动脉导管大则肺血增加。必须注意动脉导管未闭不是补偿肺动脉闭锁，杂音不表示体循环动静脉瘘，肺动脉分支狭窄，或大动脉-肺漏。评估股动脉搏动和下肢的血压必须排除隐藏的缩窄。

治疗

早产儿存在呼吸状况不佳时应该控制液体进量（每日90~100ml/kg），使用利尿剂、维持氧气供给、用药（如消炎痛）、或外科结扎使导

管闭合。中等量的液体控制 2~3 天以后,液体量应该逐步增加。在无过度黄疸[间接胆红素 $>10\text{mg/dl}$ ($>170\mu\text{mol/L}$)],肾功能衰竭[(肌肝 $>1.4\text{mg/dl}$ ($>120\mu\text{mol/L}$)),尿素氮 $>35\text{mg/dl}$ (12.5mmol urea/L)、或血小板减少症(血小板数 $<100\,000/\mu\text{l}$)]时,消炎痛 0.2mg/kg 每 12 小时静脉注射 1~2 次后能使动脉导管迅速关闭。虽然在早产儿中一些不严重的动脉导管常常自然关闭或在仅用液体控制后就关闭,但是有些仍持续开放,并且在 11/2~21/2 岁时需要外科结扎。

足月儿,如发生心力衰竭即有手术结扎或切断的指征。选择性手术可在 6 月龄~3 岁时进行,以排除大动脉内膜炎的危险。

主动脉缩窄

主动脉管腔局部狭窄。

主动脉缩窄占先天性缺损的 7%~8%。

症状、体征和诊断

主动脉缩窄的婴儿可因动脉导管关闭和远端的灌注减少突然发生心衰、循环衰竭和严重的代谢性酸中毒。大龄儿童上肢的血压相对高于下肢,并且有绝对的高血压。肺动脉听诊区有柔和放射性的杂音,但在背部听诊更响,常常提示主动脉缩窄的部位。与上肢动脉相比,股动脉搏动虽可触及但常常减弱或延迟,X线胸片可看到由于血流增加和乳腺内动脉扩张引起的肋骨切迹,但常在 10~12 岁才可见到。

所有的儿童,在肩胛骨处能触及扩张的侧支血管。心电图常是正常的,但有时可有左室肥厚,而 X 线示心脏正常大小,左前斜位主动脉缩窄。导管和造影不必要,除非表现出有明显相关的缺损(如主动脉缩窄、主动脉瓣功能不全、二尖瓣疾病、室间隔缺损),或有征象显示狭窄部位不在通常的左锁骨下动脉远端的部位或要比通常的大。

治疗

婴儿即刻需要用支持药物(如多巴胺每分钟 $5\sim15\text{mg/kg}$,速尿 $1\sim2\text{mg/kg}$ 静脉注射,少用肾上腺素)治疗,如必要插管和呼吸机维持,或静脉灌注前列腺素 E_1 $0.05\sim0.1\mu\text{g}(\text{kg}\cdot\text{min})$ 使动脉导管重新开放。对前列腺素 E_1 灌注的反应是逐步出现的,常常几个小时,但大多数婴儿随血流灌注的增加、肾脏血流改善以及代谢性酸中毒纠正而病情稳定,这样允许进行手术纠治主动脉缩窄和关闭动脉导管。

大龄儿童,如果需要,推荐在 4~6 岁时,通过直接切除和直接吻合、左锁骨下动脉翻转术、或移植来手术修补,如有上肢高血压、心力衰竭或其他并发症可更早进行。需要预防性应用抗生素以防止心内膜炎(表 270-1 和表 270-2)。

永存动脉干

原始动脉干未能分隔为两大动脉,以至于肺动脉不与右室连接,而直接起源

于主动脉的畸形。

生后几天到数周内即出现心力衰竭和轻度发绀。临床特征有心前区心脏搏动弥散、脉压增宽、第一心音常伴喷射性卡嗒声、有一个显著响亮的单一的第三心音。心脏杂音变化并可包括心底部的血流杂音，胸骨左缘底部可闻及响亮的反流杂音和舒张中期二尖瓣部反流杂音。有共同动脉干瓣膜反流，胸骨中部可听见高音调的舒张期杂音。心电图常示双室肥大。X线胸片示心影大和肺血增加，右主动脉弓（大约1/3病例）和相对高位肺动脉。超声可确定诊断，手术修补前需要心导管和造影。心力衰竭时需要治疗，早期手术可用一带瓣的管道连接右室和肺动脉，从动脉共干切除肺动脉。手术应尽早实施以避免肺血管疾病。

少见的畸形

少见的畸形（如Ebstein畸形、三尖瓣畸形），包括胎儿疾病伴发心脏病变（如宫内贫血延长，胎儿心律失常），与无脾综合征有关的严重的心脏畸形，以及非心脏疾病（如甲状腺功能不足）引起的心功能不全需要分别处理。

许多罕见畸形（如先天性完全性传导阻滞，先天性代谢紊乱常引起的严重的酸中毒和继发的心肌功能不全，有严重危险的QT延长综合征，胎儿心律失常可能），以及罕见的缺损（如三房心）需要高技术的诊断和介入治疗。

肺血管疾病

（艾森门格综合征）

由于长期的先天性心脏病使肺血管异常产生的肺动脉高压。

肺血管疾病可能是照料有先天性缺损婴儿和儿童的限制因素（如室间隔缺损、房室通道缺损、永存动脉干），肺血管疾病产生高压分流（心室、大动脉-肺）和由于原发性肺动脉高压单独存在，使肺血管阻力维持在一个较高水平，伴有肺动脉中层肌肉肥厚和很多分支管腔的闭塞。

当肺血管阻力达到和相等于体循环的阻力，左向右分流减少，同时右向左分流导致体循环血氧饱和度减低和出现肉眼可看到的发绀。持续并逐渐增加的右向左分流导致外周缺氧和血细胞生成过多，氧容量增加表现为血细胞压积超过65%，但是血细胞压积高水平时，血细胞粘滞度升高反而导致氧释放入组织减少。

当计算的肺血管阻力大于体循环阻力的1/2时，常常是外科手术的禁忌证，如果肺血管阻力高于正常，外科手术前的评估就需十分仔细。对有艾森门格症状的患者（如有血细胞过多、视觉问题、疲乏增加）细心地进行静脉放血并维持总血容量，将血细胞压积水平从>65%减少到大约60%，是有益的。

虽然正在进行使用环前列腺素等药物的研究,但对已存在的肺血管疾病无特异的治疗方法。

心力衰竭

发生于心脏不能提供足够的心排量以维持全身的代谢需要,包括支持生长时,一种临床综合征。

心力衰竭(HF)的原因见表 261-1。非心源性的原因包括慢性贫血、上呼吸道梗阻、缺乏营养、窒息、药物中毒(如柔毛霉素)和一些系统性疾病(如贮积病、共济失调、医源性的血液稀释)。左心发育不良综合征常在生后 48~72 小时突然发生心力衰竭和继发于外周灌注差的代谢性酸中毒。

表 261-1 儿童心衰的常见原因和发病年龄

在宫内(不常见)	任何上述的一项
损害心脏泵功能和维持正常血流的能力 (不是心内分流或梗阻)	大血管错位
持续宫内的心动过速	主动脉缩窄,伴或不伴相关畸形
慢性贫血继发血容量负荷增加	肺静脉异常回流,特别是肺静脉梗阻
心肌炎后心脏功能紊乱	体循环动静脉瘘
出生后最初几小时	早产儿的左向右分流(如动脉导管未闭)
上述的任何一项	婴儿(特别是生后 6~8 周)
严重慢性(宫内)贫血	室间隔缺损,单心室
宫内或新生儿突然发作室上性心动过速	永存动脉干
围产期窒息伴心脏损伤	动脉导管未闭
严重的三尖瓣或肺动脉瓣功能不全导致缺氧	房室通道缺损
左心发育不良综合征	单心室
代谢异常(如低血糖、低体温、严重的代谢性酸中毒)	肺静脉回流异常
严重的主动脉或肺动脉狭窄	罕见的代谢性疾病(如糖原贮积症)
体循环或胎盘动静脉畸形	儿童
结构性瓣膜缺损	急性风湿热伴心脏炎
生后第一个月内	风湿性心脏病
	病毒性心肌炎
	细菌性心内膜炎
	非心源性疾病引起的容量负荷增加

症状、体征和实验室检查

婴儿心衰的发作可能是逐步的但常常发展迅速,偶尔会骤然发生。心动过速,心率经常从 $>120 \sim 140$ 次/分直到 200 次/分。婴儿左心和右心衰的症状常同时发生。

左室衰竭最明显的症状是呼吸困难。在无原发性肺疾病的情况下,呼吸困难和呼吸增快,呼吸频率可 $>60 \sim 100$ 次/分,常由于肺静脉瘀血、肺毛细血管压

力增高以及液体漏向肺泡、肺间质和支气管周围。上呼吸道感染可加重这些病变。常有咳嗽和哮喘。水泡音和干啰音随病情而常出现变化，弥漫性肺水肿伴泡沫痰，血痰较少见。呼吸增加引起疲劳并增加代谢需求，导致喂养困难、摄入不足和生长发育迟缓，但是测量头围、身长尚属正常，生长发育迟缓可部分表现为水潴留和尿量减少，导致不适当的体重增加。另一些症状包括坐立不安、激惹和出汗多。

心脏扩大，除缩窄性心包炎和肺静脉回流梗阻以外。心功能下降可反映为心音不良，奔马律，外周灌注差而出现四肢冷以及脉搏细弱、毛细血管充盈不足、面色发灰。发绀表明有右向左的心脏内分流，可以显示出继发于肺静脉瘀血或低心输出量的肺泡气体交换不足和动静脉氧差增加。

右室衰竭常见的体征是肝脏增大，尤其在婴儿更是明显，而且给治疗效果提供了敏感的指标。继发于肝肿大的疼痛和触痛，异常的颈静脉搏动，在儿童较明显但在婴儿不明显，偶尔有外周水肿，特别在手背、足、唇周等。

心衰的实验室指标很少是特异的。可出现稀释性贫血和低钠血症。存在尿量减少和蛋白尿。低血糖常继发于糖原消耗、糖原储存不足和高代谢率，尤其见于新生儿中。白细胞计数反应相关的感染，体循环动脉氧合延长使红细胞生成过多，随后又有缺铁性贫血。

诊断

心力衰竭是由症状和体征来诊断，反映急性或慢性肺循环或体循环的充血，以及潜在的心脏异常；如肺动脉狭窄能产生心衰而无肺充血。病史、体检、基本的实验室和X线诊断可帮助特异的解剖学诊断。

心前区可扪及震颤、抬举和最大搏动的区域。听心音的质量、强度、二个半月瓣的关闭和它们间的时差以及额外心音可评估心音。心脏杂音可通过部位、时间、间期、强度和质量而鉴别。必须检查肺有无充血或感染，所有肢体的血压和脉搏必须评估。通过检查结膜、粘膜、唇和甲床可以判断外周氧饱和度和贫血的程度。应该注意肝脏的大小和饱满感以及外周的水肿。通过仔细测量体重增加，能最有效地记录水的潴留。经常反复评价这些物理检查能提高治疗的效果和帮助建立特异的诊断。

心电图对诊断心衰意义不大，但对特异的解剖学诊断是有价值的。彩超流量图和多普勒、心导管和血管造影对诊断心衰无必要，但在完善解剖学诊断时需要。在心衰和另一些急性情况下很少作这些检查（如电解质紊乱、感染）。

预后和治疗

预后主要依靠疾病本身病变和治疗。

某些病例的宫内心衰可以通过处理潜在的畸形而得以治疗，如通过母体给洋地黄和利尿剂可以治疗胎儿心动过速。

心衰的最初治疗包括通过鼻导管、氧罩或鼻叉给湿化氧，适量吸入氧（<

40%以防止肺血管内皮细胞损伤) 预防发绀和减缓呼吸窘迫症, 吗啡 0.2mg/kg 镇静, 每 4~6 小时 1 次, 头抬高位。虽然年长儿可适宜于“心脏椅”位置(半座位-脚抬高), 但婴儿可能由于腹部器官推入胸部而损伤呼吸道。限制钠, 使之在一个低范围内, 但应避免血浆钠水平 $< 130\text{mEq/L}$, 每天根据需要制定水的摄入量有助于维持对治疗的反应。袖带血压计、静脉开放和机械辅助通气不常需要。另一些普通的支持措施(如增加卡路里的配方奶、控制体温、贫血治疗)都是有价值的。

地高辛仍然在治疗心衰中广泛应用(表 261-2)。最初的洋地黄化剂量可由静脉或口服饱和量分 3 次给, 依据危急情况, 每 4 小时、每 6 小时或每 8 小时给药。地高辛很少肌注。每天 2 次比每天 1 次的维持产生的反应更平稳。注意地高辛的应用是重要的。地高辛浓度口服一定是 $50\mu\text{g/ml}$ (0.05mg/ml), 静脉用是 $250\mu\text{g/ml}$ 。新生儿和婴儿的地高辛血浓度水平检测作用不大, 也不是很可靠。

表 261-2 根据病人年龄的地高辛剂量

年 龄	洋地黄化剂量 ($\mu\text{g/kg}$)		维持剂量 [$\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]	
	口服	静脉注射	口服	静脉注射
早产	20~30	15~25	5~7.5	4~6
足月儿	25~35	20~30	6~10	5~8
1月~2岁	35~60	30~50	10~15	7.5~12
2~5岁	30~40	25~35	7.5~10	6~9
5~10岁	20~35	15~30	5~10	4~8
>10岁	10~15	8~12	2.5~5	2~3

利尿用呋塞米或依他尼酸 1mg/kg 静脉或 2mg/kg 口服产生即刻的反应。如果无效, 药物可间隔 4~6 小时重复使用而且剂量可翻倍。氯噻嗪 $20\sim 40\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 分 2 次口服, 可用于长期需要呋塞米的婴儿或儿童。间隔治疗(如每星期 3 或 4 天)有助于预防电解质不平衡, 但必须补充钾。如果有急性或慢性肾脏疾病, 必须小心使用利尿剂。

非常严重的心力衰竭, 心输出量不能通过其他措施而改善, 多巴胺或多巴酚丁胺 $5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ (如果需要可增加到每分钟 $15\mu\text{g/kg}$) 可能有用。要避免剂量太高, 因为有影响肾脏血流的副作用。硝普钠 $0.5\sim 3.0\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉输注, 肼屈嗪 $0.5\sim 5.0\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 口服(分成 2~4 次, 儿童最大剂量每日 7.5mg/kg , 每日婴儿 5mg/kg 以降低心脏后负荷, 卡托普利 $0.5\sim 6.0\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 口服(分 2~4 次给药)也有效。但用这些药物必须小心, 严重的心衰可用氨吡酮, 这些药物只能在重症监护时使用。

(傅惟定 施诚仁 译)

消化道畸形

新生儿先天性肠梗阻表现为生后1~2天内出现腹胀和呕吐。急诊处理应首先给予持续性鼻胃管吸引预防呕吐，呕吐可导致吸入性肺炎或因呼吸窘迫导致腹胀进一步加剧，随后再送至医疗中心进行外科手术。其他重要措施包括保持体温，静脉补充10%的葡萄糖、电解质以防止低血糖，预防和控制酸中毒、感染，这样才能使新生儿达到手术的最佳状态。一个存在某一系统畸形的新生儿应该认真检查有无其他系统的畸形，尤其是中枢神经系统、心脏及肾脏。

消化道高位梗阻

当临床诊断有羊水过多时，需考虑高位消化道梗阻（食道、胃、十二指肠及空肠）。因为胎儿吞咽羊水障碍可产生羊水过多。患儿出生后需立即插鼻胃管，如胃内容物超过30ml，尤其呈胆汁性时，即支持上消化道梗阻的诊断。若鼻胃管不能插入胃内，则提示食道闭锁可能。

食道闭锁

食道闭锁患儿80%伴有食道气管瘘，大多数为ⅢB型（瘘管由气管隆凸发生延续至近端食道盲端——图261-8）。典型的症状包括口腔分泌物增多、咳嗽、进食后青紫、吸入性肺炎。ⅢB型患儿因哭吵气体由气管瘘管进入食道下端和胃内而导致腹胀。



图261-8 各型气管食管瘘

诊断

鼻胃管不能插入胃内应考虑诊断为食道闭锁，不透射线的导管能在平片上确定闭锁部位。如不典型的病例，可在透视下往食道盲端注入少量水溶性造影剂来明确闭锁位置，检查完毕后需即刻抽出造影剂，以免吸入造成化学性肺炎。以上检查需有经验的放射科医生参与，且在能进行手术治疗的医疗中心进行。

治疗

术前准备的目的是使患儿在最佳状态下进行手术，并防止影响手术疗效的吸入性肺炎发生。禁食。持续性双腔管吸引近端食道闭锁盲端防止唾液吸入。婴儿体位应保持头高位 $30^{\circ} \sim 40^{\circ}$ ，右侧卧位以有利于胃的排空及降低经瘘管吸入胃酸的危险。如因为早产、吸入性肺炎或其他畸形而必须延迟手术时，则需经胃造瘘口减压，经胃造瘘管吸引能减少胃内容物经瘘管反流至气管支气管。如果患儿情况稳定，即可进行胸膜外修补食管并关闭食管气管瘘，偶因食管盲端之间距离过大而不能行一期吻合术时，作食道延伸术有利于下次手术作端端吻合术，或用结肠间置替代食道。最常见的并发症是吻合口瘘、狭窄。术后喂养困难较为常见，这是因为术后近端食管动力差以及胃食管反流所致。此时如果药物治疗失败，需作 Nissen 胃底折叠术处理。

膈疝

腹腔内容物经膈肌缺损突入胸腔。

先天性膈疝通常发生在膈肌的后外侧部分 (Bochdalek 疝)，90% 位于左侧。肠段甚至大部分的腹腔内容物可突入患侧胸腔。如左侧膈疝很大，则患侧的肺发育不良。出生后，新生儿因哭吵吸入气体使肠管充气扩张，迫使心脏及纵隔右移压迫右侧正常的肺而导致更为严重的急性呼吸窘迫症。严重的病例生后即出现呼吸窘迫、舟状腹，患侧胸腔可及肠鸣音。较轻的病例，当腹腔内容物通过膈肌小的缺损逐渐突入胸腔后，在数小时或数天后出现轻度呼吸困难。

一部分肺发育不良合并肺不张，肺血流减少，肺血管阻力增加产生持续性肺高压，在卵圆孔或动脉导管水平出现右向左分流和严重的缺氧。

近来发现先天性膈疝的患儿存在肺发育不良及双侧肺动脉壁异常增厚，严重肺血流高阻力导致正常的氧合作用受阻碍。肺血流降低结果导致患儿在呼吸机支持中仍处于缺氧状态。持续性肺动脉高压是先天性膈疝的重要死亡原因。

诊断

如果膈肌的缺损很小，X 线平片显示一小部分肠管突入胸腔。如缺损很大，典型的 X 线显示病侧胸腔存在充气的肠袢和心脏及纵隔移位。如果在患儿出生后尚未存入多量气体前即作 X 线摄片，则病侧胸腔内表现为不透明的无气体阴影的肿块。

治疗

婴儿应该在出生后立即气管插管维持通气，因为面罩通气可导致突入胸腔内肠腔充气而影响呼吸。持续性双腔鼻胃管吸引能防止吞入空气进入消化道而引起肺的进一步受压。如必要，用维库溴铵和巴夫龙麻醉可以辅助通气和防止吞入空气。手术要求将肠管回纳入腹腔，并且修复膈肌缺损。

经静脉注射碳酸氢钠碱化可减轻肺血管的收缩。吸入一氧化氮可扩张肺动脉

改善组织氧合作用,这种方法目前还在实验阶段。有些膈疝患儿存在难治性持续性肺动脉高压,对碱化疗法及呼吸支持无效可采用 ECMO 治疗(ECMO——参见第260节新生儿持续性肺动脉高压),但是严重的肺发育不良患儿仍难以存活。就急诊手术而言,所有的治疗,包括一氧化氮吸入、高频通气、必要时 ECMO 都应充分运用,使患儿在手术前保持情况稳定。要成功转送一个先天性膈疝并且有持续性肺动脉高压的患儿是一件非常困难的事。因此,如产前 B 超诊断为先天性膈疝者,应该在具备 ECMO 的医疗中心分娩,手术治疗方案要十分慎重。

幽门肥厚性狭窄

由于幽门肌层过分肥厚而导致幽门管梗阻。

幽门肥厚性狭窄可引起几乎完全性胃出口梗阻。幽门肥厚在出生时极少,但在生后 4~6 周进展迅速,这时上消化道梗阻症状开始出现。生后 1 月出现无胆汁的喷射性呕吐。上腹部见到左向右的胃蠕动波。延迟诊断可导致反复呕吐、脱水、体重不增、代谢性低氯性碱中毒。

诊断依据为右上腹可扪及一分离的、2~3cm、质地硬、活动性橄榄样肿块,或腹部 B 超证实为肥厚的幽门肌层。如诊断不明确,吞钡检查显示胃排空延迟,典型的线样狭窄拉长的幽门管。

手术治疗时将幽门环肌纵形切开,保留完整的粘膜,分开切开的肌纤维。术后患儿通常几天后就能正常喂养。

十二指肠梗阻

可能引起的原因有闭锁、狭窄或外在肿块压迫,十二指肠是仅次于回肠最易发生闭锁的部位(见下文)。唐氏综合症的患儿较易发生十二指肠闭锁。新生儿生后因肠管位置异常(见下文)可形成腹膜束带(Ladd 带)压迫十二指肠引起部分或完全性梗阻,这些患儿易引起中肠扭转而需外科急诊手术。胆总管囊肿或环状胰腺都可压迫十二指肠引起梗阻。胆总管囊肿的婴儿同时也可伴发不同程度的梗阻性黄疸。

症状、体征、诊断和治疗

因为梗阻位置高,通常有羊水过多症状以及生后进食出现严重的胆汁样呕吐。X 线典型表现为双泡症:第一个充满气体的大泡为胃,另一个为充气扩张的十二指肠梗阻的近端,在闭锁的远端很少或见不到气体。上消化道系列检查能显示梗阻部位和来源于胆总管囊肿的肠外压迫,亦能显示肠旋转不良而引起的梗阻。

如一旦怀疑为十二指肠梗阻,需立即停止喂养。持续鼻胃管吸引减压防止吸入呕吐物。经过适当的诊断检查后,需手术解除梗阻。

远端小肠和大肠梗阻

大多数病例存在羊水过多症状，因为吞咽的羊水由梗阻近端的肠管吸收，通常最初几次喂养可以是正常的，但以后 1~2 天出现腹胀加剧，伴有胆汁或粪汁样呕吐。婴儿生后可能排出少量胎粪，以后停止排便。

胎粪显微镜检查可见鳞状上皮细胞和胎毛（Farber 试验），这在正常情况下由于羊水的吞入也可存在。发现这些结构提示不像完全性肠梗阻但不能排除肠闭锁，因为有些通畅的肠段可以在妊娠过程晚期梗阻（如肠扭转）。一般的诊断和术前检查准备包括禁食，放置双腔鼻胃管减轻肠管扩张及呕吐物吸入，纠正水电解质平衡，腹部平片，钡剂灌肠检查明确解剖异常部位。

胎粪栓综合征

因为胎粪稠厚形成粪块引起的肠梗阻。

胎粪栓综合征可发生在正常的婴儿，但更多见于糖尿病孕妇及应用硫酸镁母亲的婴儿。稠厚的胎粪堵塞结肠引起完全性肠梗阻，出现停止排便、呕吐、腹胀。用泛影葡胺灌肠可显示胎粪栓，并可将其与肠壁分离，排除体外。尽管大多数患儿均为正常儿童，但如有其他症状或有明显家族史的患儿则需进一步作其他检查排除先天性巨结肠（见下文）或纤维囊性病变（参见第 267 节）。

胎粪性肠梗阻

胎粪极其稠厚并粘附于回肠粘膜引起的末端回肠的梗阻。

胎粪性肠梗阻通常是囊性纤维病变的早期表现（参见第 267 节）。胎粪性肠梗阻的粘稠胎粪应与胎粪栓综合征的胎粪相区别，它粘附于肠粘膜，引起回肠末端的梗阻，梗阻远端的结肠管腔变小含有干燥的胎粪丸。管腔狭小的结肠称为“微小结肠”，腹部触诊有时可扪及扩张的小肠。

症状、体征和诊断

扩张充满粘稠胎粪的小肠肠袢可在宫内引起梗阻。肠管如失去血供坏死，形成胎粪性腹膜炎，X 线平片在腹膜表面甚至阴囊内出现钙化点。坏死的肠管可再吸收，导致肠闭锁或形成充满液体的大的含囊壁的团块。

胎粪内存在未消化的蛋白有助于诊断（胎粪：水 = 1:1，摇匀离心，上清液加入 10% 三氯乙酸。如出现白色沉淀物，提示有未消化的蛋白）。商业化的试纸也可检出胎粪中的蛋白。X 线显示肠腔内容物出现小颗粒，因为小气泡内含有胎粪。出汗试验阳性则可明确诊断。FISH（荧光原位杂交探针）可用来检测与纤维囊性变相关的基因突变，可是并不是所有的突变都能明确。因此只有出汗试验阴性才能完全排除纤维囊性变。

预后和治疗

继发囊性纤维病的胎粪性肠梗阻患者与其他囊性纤维患者相比,没有更严重的肺部病变。诊断或高度怀疑胎粪性肠梗阻,可在X线下运用稀释的造影剂(泛影葡胺)灌肠缓解肠梗阻,高渗造影剂会造成消化道大量液体丧失,需静脉补充液体以防止脱水和休克。如灌肠失败则应行剖腹探查。双筒造瘘、近远端造瘘口反复用二酰半胱氨酸冲洗可排除胎粪缓解梗阻。

肠闭锁

肠闭锁通常好发于回肠,其次十二指肠、空肠和结肠(十二指肠和空肠闭锁已在上文讨论)。回肠闭锁生后1~2天后出现症状。腹部膨胀逐步加重,肛门停止排便,最后进食后呕吐。诊断步骤和手术前处理与其他类型肠闭锁一样,预后良好。

手术中,探查整个肠管排除多发性肠闭锁;闭锁部分切除作一期端端吻合术。如回肠近端轻度扩张与远端难以端端吻合,作回肠双腔造瘘,一直到近端扩张肠段管腔缩小再作吻合,这样比较安全。临床有多种不同的手术方法用来作不对称管腔的肠吻合。

肠旋转不良

在正常胚胎发育过程中,肠突出在腹腔外。当它回纳入腹腔时,结肠逆时针方向旋转,回盲部固定在右下腹。旋转不完全时,回盲部可停留在任何部位(多见于右上腹或中上腹),因后腹膜索带压迫十二指肠引起肠梗阻,或因小肠缺少正常的腹膜附着固定,引起扭转。开始临床症状与其他肠梗阻相似。婴儿出现胆汁样呕吐和急性病外貌。如果腹部平片显示十二指肠末端肠腔气体影中断,提示可能存在中肠扭转,必须及早诊断和治疗。钡剂灌肠表现为回盲部不在右下腹。上消化道钡剂检查有肠扭转病变存在的典型表现,为Treitz韧带水平扭转。有肠扭转是急诊手术指征,如梗阻不及早解除可引起肠坏死。

Hirschsprung 病

(先天性巨结肠)

通常是因神经分布异常引起的结肠低位肠段部分或完全性功能肠梗阻。

巨结肠是由于肠壁缺少肌间神经丛和粘膜下神经丛而引起的病变。由于肠段平滑肌痉挛导致病变肠段蠕动异常或缺失,肠腔内容物积聚引起部分或完全性肠梗阻。近端有正常神经分布的肠腔严重扩张。病变可发生在部分结肠或整个结肠,很少回肠末端和整个消化道。跳跃式病变几乎很少见。患儿临床表现为类似其他远端肠梗阻表现的顽固性便秘、腹胀、呕吐。某些情况下,无神经节病变仅限于肛管,临床仅有轻微或阶段性便秘,一直到婴幼儿时才明确诊断。但巨结肠患儿尽早作诊断相当重要。治疗越晚,越易发生小肠结肠炎(胎粪中毒),这是

凶险致命的。绝大多数病例在婴儿早期就能得到诊断。年龄较大的患儿，临床症状包括厌食、缺乏正常的排便欲望、肛查直肠空虚感，腹部触诊可及结肠，见到肠蠕动波，小儿生长发育迟缓。

诊断和治疗

钡剂灌肠在扩张段与狭窄段之间存在移行段，狭窄段缺少正常的神经分布。在新生儿期间可能缺乏典型的表现。直肠活检无神经节细胞，组织胆碱酯酶染色活力增加则明确诊断。

新生儿治疗通常在有神经节细胞存在的肠段作造瘘。以后再作根治术。修补手术后，预后良好。大多数患儿有良好的排便功能。

中毒性小肠结肠炎

(中毒性巨结肠)

中毒性小肠结肠炎是因为巨结肠患儿顽固性便秘、扩张段内细菌过度生长释放细菌毒素所致。结果使大量液体由肠腔流失，或由于腹泻使得大量电解质液体丧失引起脱水甚至死亡。运用抗生素，补充液体在治疗中起着重要作用，但仍不能完全控制死亡，除非及早结肠造瘘解除梗阻。在结肠造瘘前放置肛管灌肠有利于早期阶段稳定病情。

肛门闭锁

肛门闭锁易作出诊断，常规体格检查就能明确。如果遗漏诊断则进食后可导致肠梗阻。瘻管可由直肠盲端通向会阴、男性尿道、阴道、阴唇系带、甚至少见在女性中通膀胱。肛门盲端离会阴皮肤可以几个厘米或仅仅是一层皮肤。排尿观察有无胎粪可提示有无直肠尿道瘻。侧位腹部平片瘻管造瘘能显示病变水平。皮肤瘻通常提示低位肛门闭锁，这些病例，可作会阴肛门成形术。如存在会阴瘻，可能是高位病变，先作结肠造瘘解除梗阻，直到婴儿长大后再作肛门成形术。

腹壁关闭缺损

脐膨出

部分腹腔内脏从脐基地部中线缺损处突出。

脐膨出患儿的疝出内脏表面覆盖一层薄膜，它可以很少，仅一些肠段突入，也可以很大，几乎大部分腹腔内脏可以嵌入（小肠、胃、肝脏）。即刻的危险是脏器表面的干燥，体温丢失导致低体温，脏器表面挥发导致脱水，腹膜表面的感染。脐膨出患儿伴有较高的其他畸形的发生率，包括肠闭锁、心脏、肾脏的畸形，因此术前需仔细检查。

出生后,暴露的脏器表面应马上用消毒的盐水或浸润的海绵覆盖,然后再用无菌敷料覆盖。保持无菌、防止蒸发,低温也可以用消毒的充盈温盐水的“肠袋”覆盖疝出的内脏,减少水分和热量丧失。

手术以前排除其他致命的畸形。可以行一期关闭术。如果脐膨出很大,腹腔容积太小而不能容纳回复的脏器时,首先表面用合成材料布片覆盖,随着腹腔容积逐渐增大逐步回纳,一直到脏器完全回纳进入腹腔。

腹裂

肠段通过缺损的腹壁突出,通常是脐右侧。

腹裂的患儿肠管表面没有薄膜覆盖,肠管表面水肿、红斑,仅有一层纤维蛋白,这些表面肠管长期直接暴露在羊水中可能感染(如化学性腹膜炎)。腹裂病人除肠旋转不良、肠闭锁外,其他畸形发生率低,不必作进一步其他检查。一旦情况稳定即作手术治疗,方式同脐膨出。术后肠功能恢复、进食通常需要几周时间,偶尔患儿因肠动力异常而长期存在问题。

各种手术急症

腹股沟斜疝多见于新生的男婴,尤其是早产儿。因为腹股沟斜疝能引起嵌顿,因此需要及早手术,通常体重 $>2.2\text{kg}$ 。相反,脐疝极少嵌顿,几年后能自行关闭,因此一般情况下不需手术。

肠套叠(某一部分肠段脱垂进入另一肠段内)尽管新生儿很少见,但因可能发生肠坏死所以情况比较急,脐动脉插管引起栓塞或母体血栓引起肠系膜动脉栓塞而坏死的情况非常罕见。

新生儿胃穿孔是自发性的,常见于胃壁肌层缺损,尤其是胃大弯处。腹部突发腹胀,腹部平片见大量气腹。早产儿运用激素治疗支气管狭窄容易引起胃溃疡上消化道出血以及胃十二指肠穿孔。 H_2 拮抗剂能增高早产儿胃酸pH值,抑制胃酸的生成能降低上述风险。手术修补穿孔,预后良好。

应用消炎痛治疗早产儿动脉导管未闭产生回肠穿孔已有报道,这种药物可能引起血管收缩而导致局部缺血坏死。

新生儿胆道闭锁和肝炎

胆道闭锁发生的原因是肝总管逐步纤维化导致胆管系统梗阻。大多数胆道闭锁于生后几周后临床有所表现,亦是发生在肝外胆道感染、纤维化后。很少在生后或胎内即发现。尽管报道过特异的病毒感染,但真正的感染源尚未找到。

新生儿肝炎综合征(巨细胞肝炎)通常是特发性的,感染是由巨细胞病毒、乙型肝炎病毒以及缺乏 α -抗胰蛋白酶所引起。

症状、体征和诊断

胆道闭锁和新生儿肝炎综合征代表了一个持续性病变过程多于一个特殊的病变。两种疾病通常在生后2周出现高胆红素黄疸、白陶土粪便、肝脏肿大。3周至2岁出现生长缓慢、皮肤瘙痒、门脉高压症状。

胆道闭锁和新生儿肝炎综合征鉴别困难。生后肝功能反映胆汁淤积和肝细胞感染。适当的检查能排除其他原因引起的新生儿梗阻性黄疸（如特殊感染、 α -抗胰蛋白酶缺乏症、半乳糖血症、囊性纤维化）。直接以及总胆红素、AST、ALT、碱性磷酸酶和血清胆汁酸水平常不能明确区分胆道闭锁和伴有严重胆汁淤积的新生儿肝炎。超声检查时若未发现明显的胆囊和肝外胆道多提示存在胆道闭锁；相反，超声检查能明确胆总管囊肿是否挤压阻塞了胆总管。通过胃十二指肠导管收集十二指肠液能确认有无胆汁排泄（也可作胆汁测定），若无胆汁分泌则极大地支持胆道闭锁的诊断。同位素 ^{99m}Tc PIPIDA作肝区扫描可检测肝外胆道内有无胆汁流动。对疑难病例，经皮肝活检是最准确的诊断检测方法，用以鉴别新生儿肝炎及胆道闭锁，其结果应由儿科病理学家给予解释。

治疗

若怀疑患儿存在胆道闭锁，应当在生后2个月内施行剖腹手术，因为延迟手术会导致患儿发生不可逆的胆汁性肝硬化。术中应作胆道造影以了解胆道情况，肝组织应作活检，冷冻切片了解其形态学改变。仅有5%~10%的患儿能成功地行胆道再吻合术，而其余的患儿通过Kasai术（肝门肠吻合术）常能重建胆汁通道。然而许多患儿术后仍存在明显的慢性病患，包括胆汁淤积、反复胆道炎症和发育迟缓，从而导致晚期死亡率增加。对于肝功能衰竭的患儿，肝移植挽救了肝脏的功能。在此，胆道闭锁是儿科领域最多见的肝移植指征，新生儿肝炎所引起的胆汁淤积通常治疗缓慢，造成永久性的肝脏损伤，一些患儿也因此而死亡。在第38章中，我们已就其支持疗法作了讨论。

（潘伟华 施诚仁 译）

骨骼肌肉畸形

下面讨论一些新生儿期重要而常见的骨骼肌肉系统畸形。

头面部畸形

各种各样的头面部畸形是由于妊娠2个月时形成面骨和耳朵的第一、第二节腮发育异常所致。这些畸形包括唇裂和腭裂：Treacher Collin（下颌骨发育不全），Goldenhar（眼、耳、椎体发育不全），Pierre Robin 和 Waardenburg 综合征；器官间距离增大，外耳和中耳畸形；大多数常见的综合征见表261-3，多数头面部畸形的婴儿有正常的智力和发育。

表 261-3 常见头面部综合征

综合征	特 征
Waardenbury 综合征	耳聋, 部分白化征 (前额头发常发白), 虹膜色素异常, 眼内眦向外移位
Pierre Robin 综合征	小下颌, 舌下垂, 软腭裂
Treacher Collins 综合征	外耳畸形, 颧骨发育不全, 先天性愚型, 斜颈, 眼睑分裂, 下眼睑缺损, 传导性耳聋
Goldenhar 综合征	睑面不对称, 单侧外耳畸形伴耳前窦管和赘生物, 传导性耳聋, 小眼畸形, 眼球上类脂瘤, 巨口伴下颌骨发育不全, 椎体畸形

唇裂和腭裂是非常常见的第一腮弓缺陷。新生儿发病率是 1/700 ~ 1/800。妊娠早期苯二氮草类的应用被认为是主要因素之一。腭裂的范围可以累及软腭到硬腭, 上颌骨齿槽, 嘴唇的完全裂开。轻型是悬雍垂分叉, 而局限性的唇裂仅是一个美容问题。

腭裂会影响进食和语言的发育。早期的治疗包括使用特殊的腭裂奶瓶或齿科材料来封闭裂隙, 这样患儿就可以生存。应用喂养器 (如塑料瓶), 使病损部位承受轻度压力下, 实施对婴儿的喂养。最终的治疗是外科整形。然而, 外科手术可以明显地改善这些畸形, 但如果治疗不恰当就可以引起鼻音, 出现脸中部缺陷所致的外貌受累以及反流的倾向。牙科、颌面外科、精神病学以及语言的训练等综合治疗可能是必需的。

伴有小下颌的缺陷 (Pierre Robin 和 Treacher Collin 综合征) 有引起喂养困难和青紫发作的可能, 因为舌后坠阻塞了咽部。喂养问题可通过鼻饲来解决。如果青紫或呼吸困难持续存在, 就需要气管切开或外科手术将舌放到前位。由于这些综合征可能累及耳朵, 故耳功能的评价是必需的。

脊柱畸形

先天性斜颈是指出生时即存在的头部倾斜。最常见的原因是分娩过程中 (有时是分娩前) 颈部损伤, 伴有胸锁乳突肌 (SCM) 的血肿、纤维化和挛缩。其他因素包括脊椎骨的异常, 例如 Klippel-Feid 综合征 (颈椎融合) 或是寰椎到枕骨的融合 (环-枕融合), 中枢神经系统肿瘤, 脊髓麻痹和眼功能障碍也是重要的神经病学因素, 但极少在出生时就存在 (参见第 59 节痉挛性斜颈)。颈椎骨折、脱位或半脱位 (特别是颈-1 和颈-2) 或是牙样的异常是少见但是归于严重的病因, 因为它们常可导致永久性的神经系统破坏。由于损伤而导致的斜颈并不是出生时就存在的, 它在出生后的最初几天或几周才出现的胸锁乳突肌一无痛性肿块, 常位于其中段。颈椎 X 线片对排除骨性原因是十分重要的, 因为这样可能就需要固定了。出生损伤所致的斜颈, 被动的胸锁乳突肌牵拉是需要的 (通过旋转头部

屈曲颈部向反方向侧偏)。

椎体缺陷包括常见的先天性脊柱侧弯, 以及较多见的孤立的椎体缺陷, 例如半椎体、楔形椎体以及蝴蝶椎。当有背中部皮肤异常或先天性下肢畸形存在应当怀疑有椎体缺陷。因生长可以导致严重的畸形, 应该尽早给予支架或身体背心的治疗。如果弯曲进展, 就可能需要外科手术。也因常伴随肾脏畸形, 所以需要 B 超和 IVU 予以排除。

髋、腿、足畸形

(跖骨内收及跖骨内翻, 参见第 270 节足部畸形)

在臀位产的婴儿中先天性髋脱位非常常见, 女婴多于男婴。它可能继发于宫内的位置以及关节周围韧带的松弛。脱位可以是单侧或双侧。如果是单侧, 患肢较短, 并存在两大腿皮肤的不对称。半脱位、全脱位主要的体征是屈髋、屈膝时, 不能完全外展大腿, 这是因为内收肌挛缩, 在检查时经常存在, 但即使实际上无髋脱位时也可能存在。如果髋关节是脱位的, 外展、外旋大腿, 当股骨头复位到髋臼内可以听到或感觉到“咔哒声”(Ortolani 征)。正常时, 轻微的“咔哒声”也很常见, 在 1~2 个月内自行消失, 否则就需要严密随访。部分或完全的脱位在出生时往往很难察觉, 所以建议在生后第一年内定期检查髋关节外展的受限程度。髋关节超声有助于早期诊断, 而髋关节 X 线难以早期发现, 且仅辅助诊断时有用。早期治疗是决定性的, 因为髋关节在出生后能立刻复位, 随着发育, 髋臼会塑型为正常。然而如果延迟治疗, 非手术复位的可能性会下降。治疗包括用设备(如吊带、夹板、支具、大号尿垫)以保持患髋外展、外旋位, 这样随着生长, 可以促使髋臼正确地塑型。

股骨的旋转或扭曲, 包括向内(向前型——膝关节对指)或向外(向后型——膝关节指向相反方向), 在新生儿任何一种状态都是显著的。当婴儿开始站立和行走后, 经常会发生股骨旋转自愈性矫正, 俯卧位睡可延长“向后型”病程。对考虑髋关节脱位可能的, 应行 X 线或 B 超检查。固定以及被动的操练是很有帮助的。

膝关节脱位, 出生时向前脱位伴过伸是少见的, 但需要急诊处理。脱位可能和肌肉不平衡(如果存在脊髓发育不全或关节挛缩)或宫内位置有关, 常伴随同侧的髋脱位。如果这个婴儿其他都正常, 立即给予被动屈曲活动及屈曲位支架治疗, 通常会形成一个有功能的膝关节。

“O”形腿、胫骨扭曲(旋转), 在出生时是常见的, 但很少有病理变化。而“O”形腿是例外的, 在 X 线平片上有髓腔内狭窄硬化区, 它是骨折和假关节的高危因素, 需要进行保护性矫正。

马蹄内翻足中, 最常见的是棒形足(马蹄)畸形, 足跖曲翻转及明显内收。宫内位置所致的畸形可类似马蹄足, 但它们能被动矫正, 而有病程变化的则不

能。骨科治疗是最理想的。在婴儿室就可以开始进行反复的石膏固定来纠正足的位置。在严重的病例，如果石膏不能成功矫形则需进行手术治疗。

马蹄外翻足中，足是扁平成凸起，背屈，很容易靠近胫骨下端，早期用石膏治疗，将足固定在内翻内收位置或用矫形鞋治疗常可获得成功。

各种骨、软骨畸形

(骨、软骨发育异常，骨硬化症及骨软骨病在第270节讨论)

软骨营养不良(参见第270节骨软骨发育不良)是一类影响软骨转变为骨途径的疾病。当然软骨发育不全是最易了解的，它们都以侏儒征为特征(通常有正常高度的躯干但肢体短小)并经常伴随其他的畸形。智力发育通常是正常的。大多数软骨营养不良者，需要摄长骨的X线片以确诊。甲状腺功能减退应被排除。治疗是支持性的。

粘多糖病(参见第270节结缔组织疾病)与软骨营养不良相似，但有些类型累及内脏及中枢神经系统，伴随智力缺陷。常存在躯干缩短和肢体挛缩。骨的变化，在新生儿并不出现，但随着生长则逐渐发展。

成骨不全，骨异常脆弱，是一种广泛影响骨骼的严重疾病。已有几种类型被描述，但新生儿型(先天性)最为严重。婴儿出生时有多发性骨折导致肢体缩短。颅骨是软的，有许多碎骨，摸上去感觉像“骨袋”样。并伴有其他骨畸形。巩膜薄而透明，由于缺乏胶原组织使下层的静脉显示而可能呈蓝色。蓝巩膜也可能在正常变异中出现。有些婴儿还可有听力丧失，推测可能是由于中耳听小骨周围异常的结缔组织导致的骨硬化。由于颅骨软，分娩时的损伤可导致颅内出血和死产。活产婴儿可在出生后的数日或数周内突然死亡。某些幸存者成为丑陋的侏儒。若无中枢神经系统损伤，智力发育一般是正常的。有整形治疗的指征，内科治疗无效。

先天性的低磷酸酯酶血症是由于血浆碱性磷酸酶的缺乏而导致骨中钙沉积物的广泛缺乏。常发生呕吐、体重减轻、骨髓不能增大，就像佝偻病的表现。婴儿期存活下来的病人常存在骨畸形和侏儒征，但智力发育正常。尚无有效的治疗方法。

先天性肢体短缺

由于原发性宫内发育抑制或继发性的正常胚胎组织的宫内破坏所致的横向或纵向的肢体缺陷。

病因尚不清楚，但畸形因素(如沙立度胺)和羊膜的束扎是两大已知的病因。横向缺损，此水平以下所有部分都丧失，患肢就像一条被截肢的残肢。纵向缺损，发生典型的发育不全，比如，完全或部分桡骨缺损(腓骨、胫骨)。患有

横向、纵向肢体缺损的婴儿，可能伴有骨发育不全，成骨分叉、骨桥、骨重叠、脱位或其他骨畸形。一个或多肢体受累，每个肢体缺陷类型都不一样。X线检查是必要的，可查出哪根骨受损。中枢神经系统异常很少见。

治疗需要高度个体化，主要在于假肢设备，在下肢缺损或上肢完全或接近完全缺损时，假肢非常有用。如果前臂和手有一点活动能力，不进行管畸形怎样，在手术前或安装假肢前必须正确评价其功能状况。在对残肢功能评价、对截肢有心理准备并且一定安置假肢时，才可施行残肢或肢体部分的治疗性截肢。

上肢假肢应该被设计成能适合更多的要求，这样添加的设备必须保持小巧。一个儿童成功地使用一只早已适应的假肢，在生长发育过程中，将成为其肢体的一部分。许多有先天性肢体短缺的儿童，在有效的矫治、辅助治疗下，可过正常的生活。

先天性多关节弯曲

(先天性多关节挛缩)

此综合征以多关节挛缩为特征（尤其上肢颈部），伴有其他严重先天性畸形，智力正常。

关节挛缩是指关节在宫内位置就处于屈曲挛缩状态。出生时，全身屈曲或关节僵硬，即先天性多关节挛缩。同样，它也可能被忽视。

病理学和病因学

关节的发育是在妊娠2个月时开始的，子宫运动减少的病变（子宫发育不全、多胎、羊水过少）会导致关节挛缩。

先天性多关节挛缩是由于神经源性、肌病性以及相关组织疾病引起。先天性肌病、前角细胞疾病、母亲肌无力都被认为是引起肌发育不全的原因。先天性多关节挛缩不是遗传性疾病，但是遗传性疾病（如18三体、脊柱隐裂）会提高关节挛缩的发生率。

症状和体征

有肩关节内收、向内旋转，肘关节过伸，腕关节、指间关节屈曲。髋关节可能脱位，通常轻度屈髋。膝关节过伸，足常内翻、内收位。小腿肌肉发育不良，肢体缺乏肌肉外观，呈管状。关节过度向前屈曲。有时可呈现软组织翼。脊柱可能侧弯。除了长骨较细长外，其他骨骼的X线亦正常。运动障碍非常严重。智力不受影响或轻度异常。

先天性多关节挛缩常伴随其他畸形包括小头畸形、腭裂、隐睾、泌尿道畸形。

诊断、预后和治疗

诊断前需要对该病所伴发的所有畸形作一全面的评估。肌电图和肌肉活检对诊断是神经性还是肌肉性失调有帮助。肌肉活检多表现为肌纤维发育不良，伴随

有纤维和脂肪组织的增生，替代了正常的肌纤维。

该疾患的畸形表现以出生时最甚，而以后即不再继续发展，许多患儿表现良好，2/3者无需卧床而能自由行走。

有早期作矫形外科及物理治疗的指征。关节挛缩可在生后几月内得到相当大的缓解。矫形治疗有帮助。虽然后期需要手术以恢复关节角度，但很少能改进行动能力。

肌肉畸形

先天性单束肌肉或肌肉成群缺失也有发生，而部分或完全性的胸大肌未发育是其中最为常见的一种，它可以是单独存在或伴有同侧手的畸形（Poland畸形）。

腹壁肌肉单层或多层缺失也可能出现在出生时（如 prune-belly 综合征，常伴有严重的泌尿生殖系统畸形，尤其是肾积水）。发病以男孩居多，并多患有隐睾症。此症预后较差，即使是已早期手术解除尿路梗阻。其中畸形还包括了伴发的足和直肠肌肉的缺乏。

（王志刚 施诚仁 译）

神经系统畸形

一些最严重的神经系统畸形（如脑膨出、无脑畸形、脊髓外翻）在怀孕的最初2个月内发生，表现为神经管缺陷（神经管闭合不全）。其他的（如积水性无脑畸形、脑穿通畸形）在晚些时候出现，表现在脑形成后产生再次破坏过程。有些神经管缺陷呈相对良性（如脑膜膨出）。

通过羊膜穿刺术和超声检查可以准确地查出许多宫内发育畸形（参见第247节）。对有严重神经系统畸形孩子的父母提供遗传咨询是重要的，因为下一胎患有相同疾病的风险性极大。这些父母也需要心理学指导。应该建议曾怀孕生育过有神经管缺陷婴儿或胎儿的妇女，孕前或妊娠早期服用叶酸，这确实能减少第二胎患有神经管缺陷的风险。

脑畸形

无脑畸形，无大脑半球，均不能生存。缺损的大脑常由变性的囊样神经组织替代，暴露于外或仅以皮肤覆盖。脑干和脊髓的不同部位均可缺失或畸形。无诊治效果。这些新生儿或者为死胎，或者几天到数周内死亡。

大脑半球畸形可能发生，大脑半球可能大、小或不对称；脑回可能无、异常宽大或复杂和细小。外观正常脑组织的显微切片显示正常神经排列层次的结构破

坏。头形缩小（小头畸形）常与这些病变有关，常伴有中等或严重的运动和智力障碍。治疗是支持性的，包括需要控制癫痫发作时的抗惊厥药。

脑膨出，神经组织和脑脊膜通过颅骨缺损处向外突出。与脑穹隆不完全关闭（颅裂）有关。脑膨出通常发生在中线部位，从枕骨突出或突进鼻腔，在额骨或顶骨处也可以为不对称。小的脑膨出可以像头皮血肿，但 X 线片显示在它的底部有颅骨缺损。绝大多数脑膨出可以修补。甚至有时去除含有较多异位神经组织的大的脑膨出而不遗留下明显的功能丧失。当同时合并其他严重畸形时，则手术应慎重决定。常由脑膨出而并发的脑积水通过 CT 或超声确诊，当积水加重时可行外科分流手术。大约 50% 的受累婴儿同时患有其他先天畸形。大多数患儿预后良好。

脑穿通畸形，为大脑半球内的囊腔与脑室相通，可以发生在出生前或后。此畸形可由发育异常、炎症、血管异常如脑实质扩展的脑室内出血等引起。神经检查常是不正常的。CT 和超声可以确诊。进行性脑积水需作分流手术。预后不一，少数患儿仅遗留轻微的神经体征，而且智力正常。

积水性无脑畸形，是脑穿通畸形的一个最严重的类型，大脑半球几乎完全缺失。通常，小脑和脑干形态正常，基本的神经节是完整的，脑脊膜、颅骨及覆盖颅腔的皮肤均正常。新生儿期，神经系统检查结果通常就有异常，但仅是细微的异常。婴儿不能正常生长。外表看，头形正常，但当用光透照时，光线能完全透过。CT 和超声能确诊。治疗以对症为主，当头围进行性增大时，可作分流术。

脑积水，脑脊液过多而导致脑室增大是造成新生儿异常头大的最常见原因。当脑脊液分泌超过再吸收时发生；通常是由于大脑导水管阻塞，但也可以是由于第四脑室出口梗阻（Luschka 和 Magendie 孔）或围绕脑干和大脑表面的蛛网膜下腔阻塞。脑积水可以是交通性或非交通性。当脑脊液能自由地进入蛛网膜下腔时可发生交通性脑积水。此积水可由蛛网膜下腔阻塞引起，亦常由继发于蛛网膜下腔感染或出血所致脑膜炎而使脑积液过多产生（没有流动障碍）引起。非交通性脑积水表现在脑室系统或脑室与蛛网膜下腔之间的某一部位有阻塞。实验室检查包括 X 线片、颅脑超声、CT 或 MRI。颅脑影像显示骨缝分离、局部骨质变薄或颅内钙化（常与先天性感染有关）。头颅平片可以显示颅骨“金属薄片样”现象（常见于脊髓脊膜膨出和脑积水婴儿），表明长期的颅内压增高。CT 能显示脑室大小和可能的阻塞部位。超声能确定脑室扩大的程度。连续的随访工作能记录下脑积水的进展状况。超声对脑室内出血是有价值的，因为脑室扩大是暂时的，仅需药物治疗。当怀疑有先天感染时，血清学检查包括弓形虫、风疹病毒、梅毒螺旋体、疱疹病毒和巨细胞病毒。如癫痫发作，需作脑电图检查。进一步研究包括脑脊液检查。

鉴别诊断包括颅内空腔占位性损害（如硬膜下血肿、脑穿通囊肿、肿瘤等），均可由 CT 区别。异常头大，伴脑功能障碍（巨脑症）也可发生。

治疗取决于病因，用醋氮酰胺和甘油或腰穿（如果为交通性脑积水）能减少脑脊液压力，有时能暂时缓解症状。然而，进展性脑积水，尤其当头围增加得太快时，需要作分流术来缓解压力。术前确定脑积水是否为进行性的是十分重要的，因为有时脑积水已稳定。转流方法取决于神经外科医生的经验和选择。脑室-腹腔转流术比脑室-心房转流更多选用，因为它的并发症较少。转流术后，应随访关注额枕头围、生长发育以及有关感染增加的风险等情况。定期局部CT和超声（如果前囟未闭）检查能监测脑室大小。尽管某些儿童长大后不再需要分流，但作出这样的决定是困难的，因此转流管很少被取走。出生前行胎儿先天性脑积水手术尚未有成功的报道。

脑积水常伴有 Dandy-Walker 囊肿或 Arnold-Chiari 畸形，这些均是后颅窝的巨大畸形。

Dandy-Walker 囊肿是第四脑室呈囊状的发育畸形，通常发生脑积水。CT 或超声可确诊。X 线平片上可观察到侧窦沟向上移位，后颅窝透光试验阳性。脑积水通常需作转流术。

Arnold-Chiari 畸形是脑干结构异常。最严重的类型包括小脑扁桃体拉长、突出枕大孔；小脑阜成鸟嘴状；上颈脊髓增厚。由 CT 或 MRI 确诊。脑积水与四腔室出口阻塞有关或与导水管狭窄有关。同样需要转流术缓解阻塞。Arnold-Chiari 畸形常并发脊柱裂和脊髓空洞症（参见第 182 节瘻管），但也可单发。

脊柱裂

椎管的不完全关闭。

在相对较年长的儿童，脊柱裂是神经管畸形中最为常见的一类缺陷。其严重程度从无临床表现的隐性脊柱裂到有严重神经功能障碍直至死亡的脊髓完全性开放（rachischisis）。囊性脊柱裂的突出囊袋中包含有脊膜（脊膜膨出），脊髓（脊髓膨出），或二者都有（脊髓脊膜膨出）。脊柱裂多发于胸椎下段、腰椎或骶部，通常跨越 3~6 椎体。含有脊髓脊膜的囊袋中通常可在脊膜中央存在一中心神经板，若无皮肤良好地覆盖，则囊壁很容易发生破裂，使发生脊膜炎的危险性增加。

通常，脊髓或腰骶神经根进入脊柱裂，从而产生不同节段水平以下的瘫痪。由于这类瘫痪自胎儿期即已形成，故在出生时即可表现出矫形外科疾患（如马蹄足、关节挛缩、髋关节脱位）。瘫痪通常会累及膀胱和直肠功能，而泌尿生殖系统的异常又会导致严重的肾脏损害。脊柱后凸有时会与脊柱裂伴发，影响手术操作，并阻止患儿仰卧位平躺。脑积水也是常见的并发症，可能与导水管狭窄或 Arnold-Chiari 畸形有关。其他先天畸形也可能发生。

实验室检查通常先作 X 线摄片了解脊柱、头颅、髋部，若它们发生畸形，再行下部肢体检查。泌尿道检查也十分重要，包括尿常规、尿培养、尿素和肌酐

测定、IVU 及超声检查。进一步的检查则取决于合并畸形的情况，有时尚需作颅内检查（CT 或超声）和 CSF 检查。

产前检查母体血清及羊水中 α -FP 水平升高可诊断开放性脊柱裂。超声检查可见椎骨缺损及柔软的组织团块影。

该畸形的预后取决于畸形累及脊椎的数目及严重程度，若患儿于缺损水平以下完全瘫痪，伴有脊柱后凸、脑积水，早期肾积水及其他先天性畸形时，预后最差。然而，经过适当的治疗，许多儿童预后良好。较年长的脊柱裂患儿死亡的原因通常是肾功能衰竭及脑脊液分流合并症。

预防性措施包括补充叶酸（见上文神经畸形）。治疗则需要不同专科专家的共同努力。最重要的是神经外科、泌尿科、矫形科、儿科和社会服务机构。首先即要对患儿作全面的评估，对其家庭作充分询问。应着重于缺损的类型、水平和范围、患儿总的身体状况和伴随畸形，家庭的力量、期望和支付能力、交流能力，包括门诊随访治疗。一旦完成评估，就应当订出彻底的治疗方案。

若缺损处已有脑脊液漏出，应用抗生素，急诊行神经外科探查并修复漏口能降低发生脊膜炎或髓内感染的危险。脑积水需行分流手术。严密监控肾功能，积极治疗 UTI。无论是膀胱出口或尿道水平的梗阻均需立即治疗，尤其是当发生感染时。矫形手术亦宜早期施行。若有马蹄足即当松解。仔细检查髋关节是否有髋脱位。其他进展中的如脊柱侧凸、病理性骨折、褥疮的恶化和肌无力及痉挛都会造成进一步的畸形。

先天性眼缺陷

先天性青光眼

（婴儿青光眼；牛眼；水眼）

因先天性前房虹膜角膜畸形引起静脉回流受阻致眼内压慢性升高的罕见疾病。

该病发病于婴儿和儿童，通常呈双侧性。临床表现为眼球明显增大，角膜长径变短，呈云雾状，并可能膨出（婴儿的角膜径线和透明度应仔细观察），瞳孔扩大、混浊，前房加深。若病情继续发展，视神经受损而失明。早期手术干预（前房角切开术、前房角穿刺、小梁切开术）是主要的治疗方法。

先天性白内障

出生时即已存在的晶状体混浊。

（少年型及成年型白内障，参见第 97 节）。

先天性白内障可以由染色体畸形、代谢性疾病（如半乳糖血症）、宫内感染

(如风疹)、或其他孕期母体疾病所引发。它可以是核性的或皮质性的。但除非出生时用眼底镜检查,一般不易被注意。假若白内障的密度足够遮蔽视盘和血管,眼科医生就需要对患儿可能的视力作一估计。

出生后几个月内即作白内障摘除术,这样能为视网膜的恢复及皮质反应提供适宜的条件。白内障摘除术在技术上有了显著的进步,一些病人可以施行晶状体移植。虽然要获得良好的视力还很困难,术后可借助眼镜、接触式镜片或角膜上皮移植纠正视力。单侧的白内障摘除后双眼活动视力仍不能与正常双眼相比。因为正常的双眼通常是在做有效运动。而由于手术后眼的视觉系统尚未发育,故大脑所成影像十分模糊。因此,需作复视治疗来促进视力恢复。相反,双侧白内障摘除的患儿,双眼视力相同,从而使双眼的视觉系统得以同步发育。

(孙莲萍 施诚仁 译)

肾脏和泌尿生殖系统的缺陷

先天性泌尿生殖系统解剖异常较其他任何器官系统的解剖异常都为常见,其合并症(如尿路梗阻、积水)可导致肾功能损害、尿路感染和尿路积石形成以及性功能障碍和不育。通常需手术治疗。

肾脏

融合畸形 融合畸形(指肾脏相连但输尿管仍从膀胱两侧进入膀胱)的肾脏其肾盂输尿管连接部梗阻、膀胱输尿管反流、多囊性肾发育不良的发生率增加,前腹壁外伤时易被累及。

马蹄肾是最常见的肾脏融合畸形,脊柱两侧的肾实质在相对应的上极或下极融合(通常是下极),横越中线的融合部分即为肾实质或纤维组织构成的峡部。两侧输尿管从峡部前内侧跨越,通常尿液引流良好。如果梗阻存在,则常继发于肾盂内输尿管高位开口,而非因峡部压迫。施行肾盂成形手术时不需切除峡部。

交叉异位融合肾是第二种常见的肾融合畸形,两个肾实质位于脊柱一侧,其中一根输尿管越过中线,在对侧进入膀胱。当出现肾盂输尿管连接部梗阻时,需行肾盂成形。

盆腔融合肾(盘肾)是极为少见的融合畸形。位于盆腔的肾组织由两套集合系统及输尿管引流。如出现梗阻,则行重建手术。

异位肾 肾脏异位是指肾脏定位异常。肾脏源自盆腔,如未能上升则滞留于盆腔,也可过度上升进入胸腔。上升不全的肾脏其肾盂输尿管连接部狭窄、膀胱输尿管反流和多囊性肾发育不良的发生率增加,上述情况需手术纠治。

肾旋转异常 这种常见的肾轴的轻微异常往往在集合管系统放射检查中表现

出来,需排除系由尿路梗阻或肾脏肿块所致。

肾不发育 双侧肾不发育(双侧肾缺如——Potter 综合征)是致命的。其常合併孕母羊水量减少,肺发育不良和耳朵位置偏低。单侧肾不发育不常见,通常合併输尿管不发育,以及同侧膀胱三角区和输尿管开口缺如。代偿增生的独肾维持正常肾功能。

重复畸形 集合系统数目增加发生在单侧或双侧,可涉及肾盂和输尿管(副肾盂、双或三肾盂及输尿管)、肾盏、输尿管开口。双肾重复畸形包括一单一的肾实质以及一个以上的集合系统。输尿管易出现开口异位,可伴或不伴输尿管囊肿。其治疗方式取决于畸形的解剖、每一集合系统引流部分的肾功能。手术主要用于纠正输尿管梗阻和膀胱输尿管反流。

肾发育不良 肾血管、肾小管、集合管及尿路引流系统的发育异常可导致肾实质畸变、肾功能异常。肾发育不良的诊断可能需作肾脏活检。

多囊性肾发育不良 这种无功能的肾脏是由不相通的小囊以及相间于其中的纤维组织、初级小管、软骨灶组成,通常合併输尿管闭锁。其发生肿瘤、感染、高血压的可能性较低,有人建议手术切除患肾为好,也有人提出可观察随访。

肾发育不全 未发育的肾脏往往并发输尿管芽分支不全。肾脏小,但有组织学上正常的肾单位。节段性肾发育不良可出现高血压,患肾切除是必要的。

常染色体隐性遗传性多囊肾 常染色体隐性遗传性多囊肾尽管较少见(10000个新生儿中有1例),却是最为常见的遗传性的儿童肾囊性病变(累及双肾和肝脏),常导致儿童肾功能衰竭。常染色体显性遗传性多囊肾在第230节讨论。

通常,年龄较小发病的患儿主要表现出与肾脏相关的症状,而青春期发病的患儿主要表现与肝脏有关的症状。这种差异可能是其表型变异所致。

病情严重的新生儿通常肺发育不良,是因宫内肾功能不全、羊水过少而致。病情较轻的新生儿因双侧巨大坚硬而表面光滑的肾脏引起腹部膨隆。增大的肝脏异常方面在于门脉周围纤维化、胆管增生、偶见囊肿;而残留的肝实质是正常的。这些病理特征可以解释其窦状隙周围的门脉高压而肝功能只有轻微甚至无异常。妊娠后期超声波是最好的诊断工具,宫内诊断可据于此。

年龄5~10岁患儿,门脉高压的症状出现,如食管、胃底静脉曲张和脾亢进(白细胞减少、血小板降低)。如果患儿青春期出现症状,则患肾增大并不明显。肾功能不全呈轻度或中度。症状以进行性肝纤维化的为主(门脉高压、胃底、食管静脉曲张、肝功能不全、脾亢),诊断有一定难度,特别对无阳性家族史的患者。超声检查可显示肾或肝的囊肿,明确诊断须通过病理活检。

大部分该病新生儿在生后数天到数周因肺功能不全而死亡。大多数存活数年的患儿逐渐发生肾功能衰竭。肾脏累及较少的患儿门脉高压进行性发展。门腔或脾肾分流只能减少病症发生而不能降低死亡率。这类患儿的器官移植经验较局

限。假如进行移植手术，脾亢一定要控制以防止免疫抑制的发生。另一方面脾亢导致白细胞减少，增加人体系统性感染的危险。透析（参见第223节）可用于治疗一些慢性肾功能不全的患儿。

输尿管

输尿管异常经常并发于肾脏畸形，也可独立发生。输尿管异常的合并症包括梗阻、感染、有时因狭窄而致尿路结石形成，以及因输尿管异位开口于尿道、会阴和阴道而出现尿失禁。

重复畸形 单侧或双侧输尿管的部分或完全型重复畸形与同侧肾盂重复畸形相伴发生。上肾段输尿管开口较下肾段更靠近尾侧，一根或二根输尿管都可能发生开口异位或狭窄、膀胱输尿管反流及输尿管囊肿。手术是治疗膀胱输尿管反流、输尿管梗阻及尿失禁的主要手段。

下腔静脉后输尿管 腔静脉异常发育（输尿管前腔静脉）使肾脏平面以下的腔静脉位于输尿管前方。左侧腔静脉后输尿管仅见于左侧大静脉系统持续存在或完全内脏反位的情况，腔静脉后输尿管可导致输尿管梗阻。对于这些患者需进行输尿管离断，于腔静脉或髂血管前再行吻合。

异位输尿管开口 重复的单根或双根输尿管可异位开口于膀胱侧壁、膀胱三角远端、膀胱颈部、女性尿道扩约肌远端的尿道（导致持续尿失禁）、生殖系统（男性为前列腺、精囊，女性为子宫、阴道）或外阴。侧位输尿管异位开口常出现膀胱输尿管反流，输尿管异位开口于尾侧端常合并梗阻或尿失禁。出现梗阻、尿失禁是外科手术的指征，有时膀胱输尿管反流也需手术。

输尿管梗阻 输尿管狭窄可发生在任何部位，最常见在肾盂输尿管连接处，其次为输尿管膀胱连接处（原发性巨输尿管）。梗阻会随患儿年龄增长、生长发育而改善，但当梗阻近端肾盂和输尿管扩张加重，感染频发时需行输尿管整形及再植手术。当然输尿管梗阻就是手术指征。

输尿管囊肿 膀胱内输尿管末端的囊性扩张可导致输尿管梗阻、扩张、肾盂积水、感染、偶尔积石形成以及肾功能丧失。治疗包括内镜经尿道囊肿切开及开窗术。当输尿管囊肿来源于肾上极时，治疗要根据上肾段的功能情况来定，因其常常发育不良。如上肾段无功能或怀疑肾发育不良则作上半肾及其相应输尿管切除。

膀胱输尿管反流 膀胱输尿管反流可引起上尿路细菌感染，偶尔肾内压力增加，损伤肾脏功能。引起反流原因主要是由于膀胱输尿管连接处的先天性发育缺陷，膀胱内粘膜下输尿管发育不全导致膀胱输尿管连接处的活瓣作用丧失，使膀胱内尿流回流至输尿管、肾盂。反流也可发生在连接处解剖、功能正常但有膀胱出口梗阻、膀胱内压增加及神经源性膀胱的患儿。

下尿路的细菌极易通过反流到上尿路，引起肾实质感染、肾瘢痕形成和肾功

能损伤。慢性的膀胱贮尿及排尿压力增加 ($>40\text{cmH}_2\text{O}$) 可导致肾内压增加, 即使没有感染和反流, 也会对肾脏产生进行性损害。

膀胱输尿管反流可产生腰腹部疼痛, 持续或反复尿路感染, 排尿困难或排尿时腰痛, 尿频、尿急, 以及肾功能不全的症状。也可出现脓尿、血尿、蛋白尿以及菌尿。

灌注性和排尿性膀胱尿道造影可明确反流, 以及确定是否存在膀胱出口梗阻, 其可通过手术解决。IVU 可显示肾盂肾盏扩张, 输尿管扭曲扩张。用同位素直接膀胱造影, 也能确定有无反流。急性感染时的肾皮质累及情况以及肾瘢痕形成情况可以在同位素 (DMSA) 扫描中得到准确反映。

膀胱输尿管反流一般以轻中度为主 (没有或只有轻微的肾盏扩张)。长期应用预防性抗菌治疗, 反流会在数月至数年后自然消失。预防性抗菌治疗无效, 肾瘢痕进行性发展的最好行输尿管膀胱再植术。反流合并有膀胱贮尿、排尿高压的, 则需用药物和/或行为治疗以降低膀胱内压。有时反流会随之解决, 否则必须再植手术。再植手术几乎总能治愈反流并减少肾盂肾炎的发生, 降低继发于反流及感染的肾脏疾病的发生率及死亡率。

膀胱

先天性膀胱畸形包括膀胱外翻、发育不全、重复膀胱、脐尿管未闭、巨膀胱综合征 (它可能是一种原发性的神经肌肉缺陷) (参见第 216 节巨膀胱综合征) 及膀胱憩室。

膀胱外翻 明显易见, 极其严重的一种畸形。膀胱腔显露在耻骨联合上方 (前壁缺如), 并见尿液从输尿管开口滴出。膀胱粘膜和腹部皮肤相连, 耻骨联合分离。一般肾功能能维持良好。膀胱几乎都可重建并回纳至盆腔, 但膀胱输尿管反流难以避免。

输尿管乙状结肠吻合术或其他可控性尿流改道可用于膀胱容量小、尿道括约肌功能异常者。外生殖器必须重建。

先天性膀胱憩室 膀胱憩室易致尿路感染并可合并膀胱输尿管反流。通过膀胱造影和膀胱镜检可作出诊断。需行憩室切除、膀胱壁修补。

阴茎和尿道

男性阴茎和男女性尿道会先天性缺如。另一些包括尿道下裂、尿道上裂、双阴茎、先天性阴茎弯曲或旋转异常、小阴茎、尿道瓣膜、尿道狭窄、梗阻、重复尿道、尿道口狭窄、包茎和嵌顿包茎等畸形。

尿道下裂 因尿道沟融合及管状化不全而致尿道开口达不到正常位置。在女性尿道下裂, 尿道开口于阴道口。在男性, 患儿包皮未能环绕冠状沟, 仅在背侧

堆积。尿道开口可位于阴茎干之腹侧，阴茎阴囊交界处，阴囊中缝处，甚至会阴。尿道下裂常合并阴茎下弯（腹侧弯曲，阴茎勃起时非常明显），其原因是纤维组织替代了未发育的尿道海绵体所致。手术可良好解决阴茎的功能及外观问题。手术可在周岁内进行，纠正阴茎下弯，用包皮或阴茎皮肤成形新尿道。

尿道上裂 由部分（15%）或完全性尿道背侧融合缺陷所致，最严重的尿道上裂合并膀胱外翻。尿道上裂常见于男性。仅阴茎重建难以达到尿不失禁，常需作膀胱颈成形术来达到完全控制排尿的目的。但部分患者可无尿失禁。

尿道瓣膜 尿道前列腺部的先天性皱褶行同瓣膜（后尿道瓣膜）。症状源自尿道梗阻，可极其严重，可导致肌源性膀胱功能异常，上尿路损伤、肾功能不全。症状和体征包括排尿无力、尿线滴沥、充盈性尿失禁及尿路感染。排尿性膀胱尿路造影可明确诊断。治疗首选通过尿道镜电灼瓣膜，早期治疗可预防肾功能进一步损伤。前尿道憩室，其作用机制同瓣膜（前尿道瓣膜），同样可通过内镜治疗。

尿道狭窄 尽管大多数男性尿道狭窄为获得性，典型的如尿道骑跨伤（参见第232节尿道损伤），但也可见于先天性。获得性尿道狭窄表现为排尿后尿道口滴血，可自愈或进展为真性尿道狭窄。首选治疗为内镜尿道狭窄切开术。

尿道开口狭窄 尿道下裂并发尿道开口狭窄是最常见的先天性尿道开口狭窄。但获得性的更为常见，常为尚在使用尿布的男孩在作包皮环切术后，伤口渗出刺激引起。如明显影响尿流方向，或尿流极细是尿道口切开的指征。

包茎和嵌顿包茎 包茎可以是先天性也可以是获得性（如炎症）的，包皮口缩窄，使包皮不能退缩显露阴茎头。包皮嵌顿是指退缩的包皮，因包皮口狭窄不能回复而覆盖龟头。两者均应作包皮环切，预后良好。

睾丸和阴囊

阴囊可单侧或双侧不发育，常与隐睾一起发生。阴囊先天性血管瘤继发出血或进行性增大，须手术切除。先天性鞘膜积液通过未闭的鞘状突（斜疝也可由此形成）与腹腔相连，随鞘状突的闭合其在婴儿期有自然愈合的可能，但在9~12个月后仍然不愈须手术治疗。阴茎、阴囊反位指阴茎较正常靠下，而阴囊较正常靠上所致的外观异常，可通过手术加以纠正。

睾丸未降（隐睾） 胎儿期一侧或双侧睾丸未完全下降或下降异常的发生率约为1%左右。未降睾丸其激素分泌功能一般是正常的。然而如不加以治疗，青春期及成人后可发生进行性精子生成能力衰退和癌变率升高。

由于激素或机械性因素所造成的真正未降的睾丸一般停留在腹腔或后腹膜。睾丸不完全下降（下降不全或下降停顿），则位于机械性梗阻的腹股沟管内。异位睾丸是指睾丸位于正常睾丸下降的路径以外，如耻骨上方、会阴部和大腿内侧。活动度大的回缩性睾丸可降至阴囊（如热水浴时），但常缩在腹股沟管内。

仅在儿童快速生长发育阶段，一些下降不全或异位的睾丸才会显得容易察觉，表现为睾丸固定于腹股沟外环口附近而不是在阴囊。

活动度大的回缩性睾丸只要精索足够长，睾丸无需牵引也可垂于阴囊（当提睾反射不活跃时），则不需处理。这些睾丸到青春期通常都会好转。人绒毛膜促性腺激素（HCG）250~1000IU，每周2~3次肌注，连续6周可促进双侧睾丸下降。一般3~12个月的婴儿用250IU，1~6岁儿童用500IU，大于6岁用1000IU，最大总量可分别至2500IU，5000IU及10000IU。对单侧或双侧未降睾丸可在1岁左右作睾丸下降固定术。手术治疗延至2岁以后进行会影响精子生成，对双侧睾丸未降来说这是一个非常重要的因素。对于青春期后发现的单侧隐睾，通常选择隐睾切除。

睾丸扭转 睾丸精索扭转，自发的或外伤后的，可由鞘状突和精索血管发育异常引起。初始症状为局部剧烈疼痛、恶心、呕吐，随之阴囊水肿、质地变硬。睾丸扭转须同阴囊内炎症病变、外伤和睾丸肿瘤相鉴别。阴囊同位素扫描及彩色多普勒超声检查可辅助诊断。当临床诊断不能排除睾丸扭转时，未作影像学检查也可急诊手术，因发病初数小时内探查是挽救睾丸的唯一希望。同时作对侧睾丸固定以防止其发生扭转（参见第256节全身体格检查）。

肾脏转运功能异常

胱氨酸尿症

一种肾小管的遗传性缺陷。由于肾小管重吸收胱氨酸减少，尿中含量增加而引起，尿路中常有胱氨酸结石形成。

胱氨酸尿症系常染色体隐性遗传，杂合子者尿中胱氨酸分泌也可增加，但很少形成结石。

病理生理学

胱氨酸尿症的主要问题是肾小管对胱氨酸重吸收减少，从而引起尿中胱氨酸浓度增加。胱氨酸于酸性尿中很少溶解，当它的浓度超过其溶解度时就发生沉淀，形成结晶或结石。

二碱基氨基酸（赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸）的重吸收也受影响，但不引起症状，因为它们除与胱氨酸共用一转运通道外另有一转运系统。它们亦较胱氨酸易溶于尿，从而不引起结晶和结石形成。它们（包括胱氨酸）在小肠的吸收也是减少的。

症状、体征和诊断

胱氨酸尿症最常见的症状是肾绞痛，通常发生在10~30岁间。由于尿路梗阻可引起尿感和肾功能衰竭。

不透光的胱氨酸结石发生于肾盂或膀胱。常见鹿角状结石。胱氨酸在尿中形成黄褐色、六角形的晶体。尿中过量胱氨酸可通过硝普盐氰化物试验检出。色谱法和电泳可进一步明确诊断。

预后和治疗

长期存活患者其终末期肾病的发生是必然的。尿中胱氨酸浓度可通过增加尿量而降低。摄入液量必须充足, 保证尿量达到 4L/d。夜间尿 pH 值降低, 水量充足更为重要。口服碳酸氢钠碱化尿液使其 pH>7.5 及睡前口服乙酰唑胺 5mg/kg (总量可达 250mg) 能明显增加胱氨酸在尿液中的溶解度。当增加液量摄入和碱化尿液仍不能减少结石形成时, 可考虑使用其他药物, 如青霉胺 (尽管毒性限制了其应用)。约半数使用青霉胺的患者出现毒性反应, 包括发热、皮疹和关节痛、肾病综合征、各类血细胞减少, SLE 样反应也可出现但相对少见。

范科尼综合征

范科尼 (Fanconi) 综合征是一种遗传性或获得性疾病。常与胱氨酸病相伴发, 其特征是近端肾小管功能异常, 引起葡萄糖尿、磷酸盐尿、氨基酸尿及碳酸氢盐尿。

病因学和流行病学

遗传性范科尼综合征常伴发其他遗传性疾病, 尤其是胱氨酸病, 是常染色体隐性遗传病 (表 269-5)。杂合子可出现细胞内胱氨酸沉积, 但无其他临床和实验室表现。范科尼综合征也可伴发肝豆状核变、遗传性果糖不耐受症、半乳糖血症、糖原贮积症、酪氨酸血症和 Lowe 综合征 (眼脑肾综合征)。

获得性范科尼综合征可由于使用 6-巯基嘌呤或过期的四环素、肾移植、多发性骨髓瘤、淀粉样变性、重金属或其他化学物质中毒、维生素 D 缺乏等引起。

病理生理学、症状和体征

近端肾小管多种功能障碍引起葡萄糖、磷酸盐、氨基酸、碳酸氢盐、尿酸、水、钾和钠重吸收减少。氨基酸尿很普遍, 但胱氨酸分泌增加并不严重。根本的病理生理学变化尚不清楚。

遗传性范科尼综合征其主要的临床症状如近端肾小管性酸中毒、低血磷酸盐性佝偻病、低钾血症、多尿和口渴——婴儿期即可出现。

在伴胱氨酸病的肾病型里, 常见生长发育迟缓。视网膜出现斑状色素减少。间质性肾炎的发展可导致进行性肾功能衰竭, 这在青春期前是致命的。

获得性范科尼综合征成年患者出现近端肾小管性酸中毒、低磷酸盐血症、低钾血症等实验室检查异常。患者可有骨骼疾病 (骨质疏松) 的症状和肌无力。

治疗和诊断

诊断依据于肾功能异常, 尤其是葡萄糖尿、磷酸盐尿和氨基酸尿的出现。胱氨酸病患者, 裂隙灯检查可发现角膜中存在胱氨酸结晶体。

除了针对性的去除肾毒性物质外，无特殊治疗。给予碳酸氢钠口服可减轻酸中毒。也可给予 $2 \sim 3 \text{ mEq}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的 Shohl 液，或者餐后或睡前服用 $5 \sim 15 \text{ ml}$ 的二枸橼酸或多枸橼酸来替代 NaHCO_3 溶液，更易接受一些。钾的补充是必需的。低血磷酸盐性佝偻病的治疗见下文。肾功能衰竭患者可行肾移植。但若胱氨酸病是主要疾患，其他脏器的进行性损害仍将继续并将最终导致死亡。

低血磷酸盐性佝偻病

(抗维生素 D 性佝偻病)

低血磷酸盐性佝偻病是家族性的或罕见为获得性的疾病。其特征包括低磷酸盐血症、肠道钙吸收功能障碍、对维生素 D 无反应的佝偻病或骨质疏松。

家族性低血磷酸盐性佝偻病为 X 连锁显性遗传。女性患者骨骼疾病较男性为轻，可仅表现为低磷酸盐血症。散发的获得性病例常与良性间质性肿瘤有关(癌基因性佝偻病)。

病理生理学

主要的病理生理变化是近端肾小管对磷酸盐重吸收减少，小肠对钙、磷酸盐吸收亦减少。甲状旁腺激素和维生素 D 水平正常。

该病可分为两型。I 型，肾脏合成 $1, 25\text{-二羟维生素 D}_3$ 减少，导致其血浆浓度降低。II 型， $1, 25\text{-二羟维生素 D}_3$ 血浆浓度正常或升高，而细胞对 $1, 25\text{-二羟维生素 D}_3$ 反应降低。

症状、体征和诊断

该病表现多样，可单纯表现为低磷酸盐血症，亦可表现为小腿弯曲或其他骨骼畸形、假性骨折、骨骼疼痛、身材矮小等严重的佝偻病或骨软化症状。肌肉附着处骨质增生可能影响运动。营养性维生素 D 缺乏时出现的脊柱和骨盆佝偻病改变在低血磷酸盐性佝偻病中极少出现。可能发生头颅狭小，抽搐，发病年龄一般在 1 岁以下。

血磷酸盐浓度降低，钙浓度正常，碱性磷酸酶常升高，血清 $1, 25\text{-二羟维生素 D}_3$ 的测定有助于区分 I 型和 II 型。在评定血 $1, 25\text{-二羟维生素 D}_3$ 浓度时，必须考虑同样本中血清磷酸盐的浓度，血磷酸盐浓度低可使 $1, 25\text{-二羟维生素 D}_3$ 的水平升高。低血磷酸盐性佝偻病必须与维生素 D 依赖性佝偻病相鉴别，两者临床表现相似，但后者系常染色体隐性遗传，低血钙，无低血磷或程度很轻，手足搐搦、抽搐常见，经常有脊柱及骨盆的佝偻病改变。

治疗

I 型低血磷酸盐性佝偻病的治疗包括分数次口服磷酸盐 $1 \sim 3 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，同时使用 $1, 25\text{-二羟维生素 D}_3$ ，始量为 $0.015 \sim 0.02 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，渐增加至 $0.03 \sim 0.06 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，达最大量为 $2 \mu\text{g}/\text{d}$ 进行维持。治疗后可见血磷酸盐浓度升高，碱性磷酸酶降低，佝偻病痊愈，生长加快。但高血钙、高尿钙和肾功能下降可妨

碍治疗。Ⅱ型低血磷酸盐性佝偻病对治疗反应很差，仅予磷酸盐替代来降低低血磷酸盐的程度。患有癌基因性佝偻病的成人，随着产生体液因子抑制近曲小管重吸收磷酸盐的小细胞性间质肿瘤被切除，疾病即可显著改善。

Hartnup 病

本病较罕见，由色氨酸和其他氨基酸吸收、分泌异常所致。皮疹和中枢神经系统异常为其临床特征。

Hartnup 病为常染色体隐性遗传病。直系血亲是常见的发病因素。杂合子表现型正常。

患者小肠对色氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸和其他单氨基单羧基氨基酸吸收障碍。未被吸收的氨基酸在胃肠道内积聚，肠道菌群对其分解代谢增加。色氨酸降解产物包括吲哚、喹啉和 5-羟色胺可被小肠吸收，并由尿排出。肾脏氨基酸重吸收亦减少，形成包括除脯氨酸和羟脯氨酸外的所有中性氨基酸的氨基酸尿。色氨酸转变为烟酰胺也受影响。

症状出现前有营养摄入不足。临床表现类似于糙皮病，由烟酰胺缺乏引起，皮疹尤其出现在身体外露的部位。神经系统症状包括小脑共济失调和精神异常。智能发育迟缓、矮小、头痛、虚脱和晕厥亦较常见。尽管是先天性的，症状可出现在婴儿、儿童和成年早期。日照、发热、服药和一些应激情况可促使症状出现。

诊断依据于尿中特征性的被分泌的氨基酸谱。尿中吲哚及其他色氨酸降解产物也提供了该病诊断的辅助依据。本病预后较好，随年龄增加发病次数减少。维持良好的营养状况，饮食中添加尼克酰胺（烟酰胺）或烟酸（20mg/d）可防止疾病发作。发作时可给予口服尼克酰胺（50~400mg/d）。

家族性亚氨基甘氨酸尿

为良性常染色体隐性遗传病，该病肾小管对亚氨基酸和甘氨酸的重吸收存在缺陷。

纯合子尿中有异常量的亚氨基酸（脯氨酸和羟脯氨酸）和甘氨酸；杂合子仅有甘氨酸尿。血浆氨基酸水平正常。小肠对脯氨酸的吸收可能减少。新生儿期亚氨基酸尿是正常的。

(陈 方 徐卯升 译)

染色体异常

在人类大多数细胞核中都有染色体，在细胞分裂时呈现 46 条杆状结构。染

染色体由 DNA 和蛋白质组成，大多数基因均位于染色体的 DNA 之中。

诊断

制备染色体并进行分析相对较简单，细胞通常采用循环血中的淋巴细胞，胎儿采用羊膜液中的羊膜细胞或胎盘绒毛膜细胞。细胞经过培养，再用植物凝集素 (PHA) 刺激细胞分化。当每个染色体都复制成两个染色体单体时，随后加入秋水仙素，在分裂中期阻止细胞有丝分裂。位于载玻片上的细胞随后被染色，在显微镜下拍照。或用计算机进行图像分析。根据染色体形态大小，剪下照片上的染色体，按序分类排贴在纸上，进行核型分析。

染色体显带通常通过 G (吉姆萨) 或 Q (荧光) 染色技术进行，增加其他染色方法可提高细胞遗传学诊断的准确性。

新的分子生物学技术使用 DNA 探针 (含有荧光标记) 来定位染色体上特定基因和 DNA 序列，荧光素标记的原位杂交技术可用于鉴别基因结构和寻找染色体缺失、重排及复制。

染色体核型命名如下：正常男性为 46, XY，正常女性为 46, XX。21 三体综合征 (唐氏综合征) 由于有一条额外的 21 号染色体 (21 三体)，核型命名为男性 47, XY, 21+；女性命名为 47, XX, 21+。染色体易位也可导致 21 三体综合征，典型的 14/21 平衡易位携带者母亲写为 45, XX, t (14q; 21q)。易位染色体分别来自 14q 和 21q (在该染色体上，q 为长臂)，短臂 (p) 已丢失。短臂缺失的 5 号染色体 (又称为 5p 缺失综合征)，女性的核型为 46, XX, 5p-。

染色体的每个臂被分成 1~4 个主要区，依染色体长度而定。每条条带无论染色阳性或阴性，都有一个序号。序号随距离着丝点的距离增加而增加。如，1q23 指 1 号染色体 (1)，长臂 (q)，第二区 (2) 位于该区的第三条带 (3) (图 261-9)。

常染色体异常

染色体三体、部分染色体三体 (由于部分长臂或短臂的易位)，以及不同染色体的缺失可形成许多临床综合征。这里仅介绍临床较常见的几种类型。

唐氏综合征

(21 三体综合征；先天愚型)

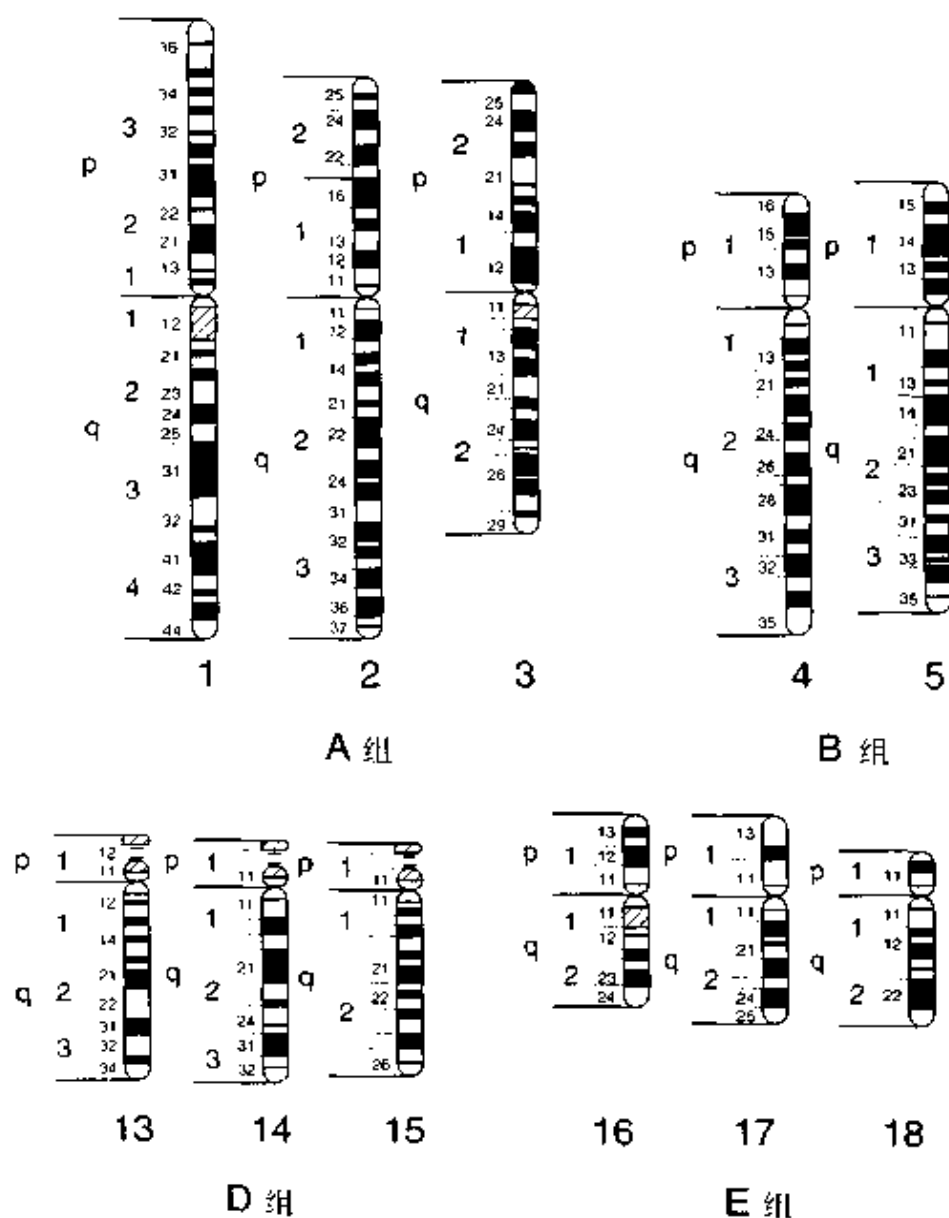
21 三体综合征常导致儿童智能落后、特征性面容、小头畸形和矮小身材等很多其他典型的特征。

本病在活产儿中发病率约为 1/800，但在不同年龄的孕母中发病率有显著变异：孕母小于 20 岁，发病率为 1/2000；孕母年龄大于 40 岁，发病率上升为 1/40 左右 (表 247-1)。约 20% 的 21 三体综合征婴儿为大于 35 岁的母亲所生。21 三体综合征可因核型 21 三体型、易位型和嵌合体型所引起。

21 三体型 约 95% 的病例有一条完整的额外染色体, 其中 95% 额外染色体来自母亲。

易位型 一些 21 三体综合征表现为 46 条染色体, 但实际有 47 条染色体的遗传物质, 额外的 21 号染色体被易位或附着于另一条染色体上。

t(14; 21) 为最常见的易位类型, 其中多余的 21 号染色体附着于 14 号染色体上。约半数病例的父母为正常核型, 表明患儿有一个新生的易位。在另外半数病例中, 双亲中的一方(几乎总是母亲)尽管表现型正常, 有 46 条染色体,



- 阳性染色Q 和G条带、阳性R条带
- 阳性Q和G条带、阴性、R条带
- ▨ 易变条带
- 着丝点

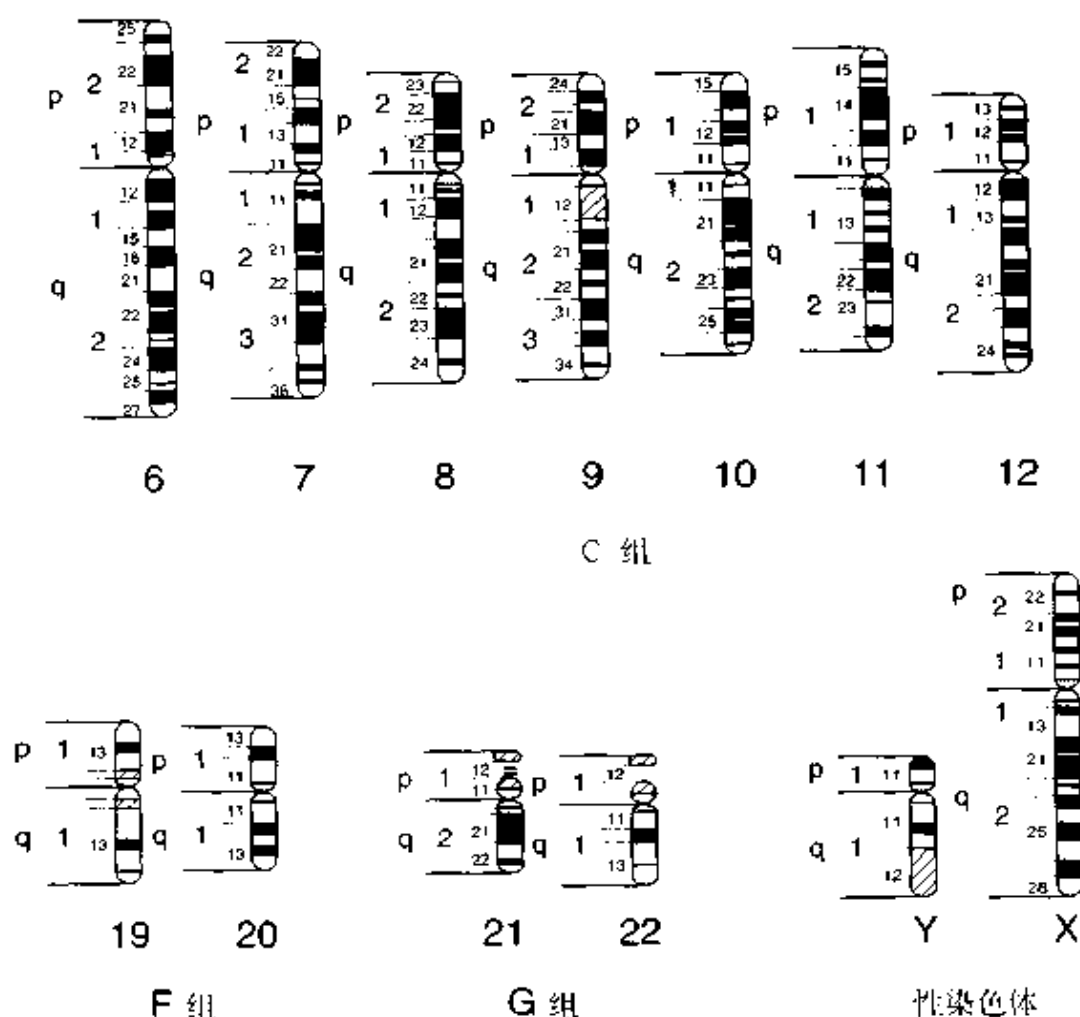


图 261-9 由 Q、G 和 R 染色所观察到的染色体条带示意图，着丝点用 Q 染色代表。每条染色体呈单线状连于着丝点结构上，23 对染色体按体积大小、着丝点的位置和特定的条带进行分类，常染色体序号为 1~22，性染色体分为 X 和 Y 二种。在分带技术引进前，较老的依字母顺序的分组也被标出

但其中一条为 t (14; 21)。理论上，一个携带者母亲生产一个 21 三体综合征患儿的机率为 1:3，但由于未知的因素，其实际风险率较低（约 1:10）；若父亲是携带者，实际生产 21 三体综合征患儿的风险率为 1:20。

t (21; 22) 为第二种最常见的易位，母亲携带者生产 21 三体综合征患儿的机率为 1:10，父亲为携带者的发病风险率更低。在极少数病例中，双亲均为 t (21; 22) 携带者，100% 的存活后代均为 21 三体综合征患者。

嵌合体 当两种不同的细胞类型存在于同一个体时称为嵌合体。21 三体综合征嵌合体推测是在胚胎期染色体未分离所致。大多数病例有两种细胞株，一株为正常染色体，一株有 47 条染色体。在不同个体之间，或在同一个体的不同组织和器官中，每种细胞株的相对比例都可不同。患者智力情况与三体细胞在脑中所占的比例有关。少数嵌合型的 21 三体综合征个体具有正常的智力，临床几乎

无症状。在21三体综合征中，嵌合型的发病率尚不明确，如果父母生殖细胞有21三体嵌合型，生产第二个患儿的机率就会大大增加。

症状和体征

新生儿期较安静，少哭闹，肌肉张力低下，颈部皮肤通常增厚，超声波检查可诊为颈部水肿。体格和智能发育落后，平均智商（IQ）约为50。

特殊体征有小头畸形，头枕部扁平 and 矮小身材。眼外眦部上斜，内眦赘皮，鼻梁低平，舌大，常伸出口外，耳小而圆，手短宽，常有单一掌屈褶线（猿褶），手指短，第五指弯曲，常只有二段指骨。脚第一趾与第二趾之间常有宽沟，手及足均有特征性皮纹表现。

在21三体综合征患者中，先天性心脏病在新生儿患者中的发病率约为40%，常累及室间隔或形成房室间异常通道。另外，患者几乎所有的先天性异常发病率均上升，特别是十二指肠闭锁。

许多患者可出现甲状腺疾病，如不进行内分泌检查较难发现。患者易发生视听障碍，所以应进行常规筛查。

在解剖学上，所有的成年21三体综合征患者脑组织均呈典型的阿尔茨海默病的显微镜下表现，多数人伴有相应临床症状，部分成年女性患者有生育能力，她们的胎儿患唐氏综合征的可能性为50%，患病胎儿多数自发流产。男性21三体综合征患者均不能生育。

预后

由于患者合并心脏疾病和急性白血病的发生率较高，预期寿命常下降。许多患者可存活到成年，但衰老较快，常在40或50岁左右死亡。

18三染色体

（Edwards综合征）

染色体异常源于额外的18号染色体，引起多种发育异常，其中包括严重的智能落后。

18三体综合征在活产儿中的发病率为1/6000。95%的患儿是完全性18三体。95%额外的18号染色体来自母亲。年长孕妇患病风险增大。有报道三位患18三体综合征的孕妇，所产的男孩均为患者。

新生儿患者明显小于胎龄，并伴有肌张力低下、骨骼肌萎缩和明显的皮下脂肪减少。患儿哭声低弱，对声音反应低下。怀孕史可发现胎动较少，羊水过多，小胎盘。患者面眶发育不良，脸沟短，嘴及下颌小，小头畸形，后枕部突出，耳位低，形状异常，胸骨较短等较为常见。患者握拳姿势特殊，食指位于第三、四指上。第五指远侧褶线缺乏。指尖呈低弓皮纹。指甲低平。脚趾短，常背屈。畸形足和平板足较常见。严重的先天性心脏病及肺、横膈、肾、子宫畸形较常见。疝、游离直肠、隐睾、多余皮纹（特别在颈后区）亦多见。

存活超过几个月的患儿很少，能存活至一年的患儿 $<10\%$ 。存活者有显著的智能落后及残疾。

13 三染色体

(Patau 综合征)

一条额外的 13 号染色体可导致多发异常，包括严重的智能落后和前脑异常。

13 三体在活产儿中的发病率约为 $1/10000$ ，约 80% 病例为完全性 13 三体。孕母年龄越大，此病的风险率越大。额外的 13 号染色体常来源于母亲。

脑的中线异常较为特征，大体解剖发现前脑无裂畸形（前脑未分成半球或叶）；唇裂；腭裂；小眼；虹膜缺损；视网膜发育不良较常见，眶上缘浅；耳形状异常，耳位较低，通常有耳聋。新生儿出生时体重小于相应胎龄。猿线、多指（趾）畸形较常见、指甲窄、外凸，约 80% 的病例有严重的先天性心血管异常。右位心较常见。其他中线缺陷包括头皮缺如、皮肤窦道。生殖器常有异常，男性可有隐睾和阴囊异常。女性可能有双角子宫。智能发育严重落后。

大多数病人（ 70% ）病情严重，多在 6 个月之前死亡。存活时间大于 1 年者不到 10% 。

缺失综合征

因染色体部分缺失导致的临床综合征。

5p-缺失（Cri du chat 综合征，猫叫综合征）指 5 号染色体短臂末端丢失，患者在新生儿期发出高调哀号哭声（特别像猫叫），可持续几个星期，以后逐渐消失。患者常为低出生体重儿，有小头畸形、面圆、眼大、睑线下斜（伴或不伴皮褶）。斜视、宽鼻、耳位低、形状异常，常伴有外耳道狭窄。可发生程度不等的并指（趾）。常有心脏缺损、肌张力低下。智力和体格发育明显滞后。许多患者可存活到成人时期，但残疾程度严重。

4p-缺失（Wolf-Hirschhorn 综合征）常导致严重的智能落后。可有宽鼻或钩状鼻，上睑下垂和缺损。腭裂、骨龄发育落后。男性常有尿道下裂和隐睾症。患者在新生儿期死亡率较高。存活者易患感染性疾病和癫痫。少数存活到二十余岁者常有严重的残疾。

染色体微缺失综合征指在染色体的特殊部位出现微小缺失和次微小缺失。用荧光探针和其他染色体技术可作出诊断。较常见的疾病列于表 261-4。几乎所有的病例均为散发，细胞遗传学常不能显示微小缺损。但是针对特定缺失区 DNA 探针可证实这些缺失的存在。

端粒缺失（缺失发生在染色体的任一端），常发生于一些原因不明的智能落后伴多发畸形病例。

表 261-4 染色体微缺失综合征举例

综 合 征	染色体缺失	临 床 表 现
Alagille 综合征	20p.12	胆汁淤积, 胆管闭锁, 心脏异常, 肺动脉狭窄, 脊柱异常, 先天性角膜混浊
Angelman 综合征	母系 15q11 染色体	惊厥, 共济失调, 暴发大笑, 手扑动, 严重智能落后
DiGeorge 综合征 (腭心面综合征, 胸腺发育不全——参见第 147 节)	22q11.21	胸腺和甲状旁腺发育不良或缺如; 常有心脏圆锥干缺损, 腭裂, 智能落后, 精神疾病, 易发生感染
Langer-Giedion 综合征 (Trichophinophalangeal 综合征 II 型)	8q24.1	外生骨疣, 锥形骨骺, 头发稀疏, 球形鼻, 智能落后
Miller-Dieker 综合征	17p13.3	无脑回畸形, 鼻上翘, 生长障碍, 惊厥, 严重智能发育落后
Prader-Willi 综合征 (参见第 269 节)	父系 15q11 染色体	新生儿肌张力低下, 肥胖, 性腺功能低下, 手足小, 智能落后
Rubinstein-Taybi 综合征	16p13.	大拇指(趾)粗大, 鼻大, 脊柱突出, 智能落后
Smith Magenis 综合征	17p11.2	头部上下距离短, 面中部发育不良, 下颌前突, 声音嘶哑, 矮小身材, 智能落后
Williams 综合征	7q11.23	主动脉狭窄, 智能落后, 精灵样面容, 新生儿暂时性高钙血症

性染色体异常

人类性别决定由 X 和 Y 染色体控制。女性有两条 X 染色体, 男性有一条 X 和一条 Y 染色体。Y 染色体在 46 条染色体中最小, 其主要功能与决定男性性别有关。X 染色体在染色体中较大, 包含几百个基因, 许多基因与性别决定无关。

Lyon 假说 (X 失活) 正常女性在 X 染色体上有两个基因位点, 而男性仅有单位点, 这看起来有一个遗传剂量问题。然而, 根据 Lyon 假说: 女性体细胞中两个 X 染色体之一, 在胚胎早期已失活。Barr 小体, 即女性体细胞核内的性染色质, 代表着失活的一个染色体。使 X 染色体失活的基因已被鉴定 (XIST 基因)。分子遗传学研究证实, 在失活的染色体上, 并非所有基因都失活, 但大多数基因都已失活。实际上, 不管基因组中有多少条 X 染色体, 除一条外, 其余 X 染色体上基因大部分均失活。

X 染色体失活有非常重要的临床意义。例如, 相对于常染色体异常而言, X 染色体异常相对来说较为良性。有三条 X 染色体的女性, 其智力和体格通常正常, 且有生育能力。相反, 所有已知常染色体三体综合征的后果都非常严重。一条 X 染色体缺少, 尽管会引起一种特定的临床综合征 (如特纳综合征), 但预后

相对良性，然而一条常染色体缺乏常是致命的。

X 连锁隐性异常的无临床症状携带者可以用 X 染色体失活来解释。肌营养不良或血友病的女性杂合子通常无临床症状，但常有肌无力或出血倾向。Lyon 假说提示 X 失活是随机的，因此，对一个个体而言，50% 的母源染色体和 50% 的父源染色体会发生 X 失活。但是随机过程符合正态分布曲线。大多数母系 X 染色体能在女性某一特定组织失活，而父系 X 染色体在女性另一特定组织失活。如果碰巧，在一个杂合子的特定组织中，几乎所有失活的等位基因都是正常基因，则女性杂合子和男性杂合子患者的表现可相似。

特纳综合征

(Turner 综合征; Bonnevie-Ulrich 综合征)

两个性染色体中的一个全部或部分丢失所致的性染色体异常，常呈现女性表型。

特纳综合征在活产女性婴儿中的发病率约为 1/4000。99% 的 45, X 在妊娠早期流产。80% 活产新生儿的 X 单体来自母亲，父系 X 染色体丢失最常见。

女性患者中的染色体异常有不同表现。约 50% 为 45, X 核型。许多病人为嵌合型 (45, X/46, XX 或 45, X/47, XXX)。表现型可为典型综合征，也可无任何症状与体征。在较少见的情况下，患者可有一条正常 X 染色体和一条形成环状的染色体。在这种状况下，X 染色体的长臂和短臂都有部分丢失。有些病人有一条正常的 X 染色体，另一 X 染色体为等长臂，这是因为 X 染色体的短臂丢失，形成两条长臂所致。这些患者先天性卵巢发育不全综合征的特征较为明显，说明 X 染色体短臂丢失在表型上起了重要作用。

婴儿患者可在手、脚背部出现明显的淋巴水肿，颈后部淋巴水肿使皮肤皱褶消失。然而有较多女性症状轻微。典型先天性卵巢发育不全综合征特征为：矮小身材、颈蹼、颈后发际低、上睑下垂、胸部二乳头距离宽、多发性色素沉着痣、第四（掌）跖骨短、指端有螺旋状皮纹、指甲发育不良、主动脉缩窄、肘部斜角增加、肾脏异常及血管瘤比较常见。偶尔会有消化道毛细血管扩张，伴肠道出血。智力低下较少见，但一些患者感知能力不足，表现在考试成绩略降，数学方面尤为明显。90% 的患者由于性腺发育不全、青春期不能发育、乳房发育不全、无月经初潮、雌激素替代疗法可使青春发育。卵巢被纤维性条索取代，不能产生卵子。约 5%~10% 的年轻女性有自发性月经来潮。极少数有生育能力。

所有性腺发育不全者，都需进行细胞遗传学分析和 Y 染色体特定探针检查，以排除携带 Y 染色体的嵌合型。这些患者通常为女性表现型，伴程度不等的特纳综合征表现。性腺恶变的风险很高，特别是发生性腺母细胞瘤。所以，当诊断明确时，宜行预防性性腺切除术。

X 三体综合征 (47, XXX)

由三条 X 染色体所致异常, 临床为女性表型。

正常女性约 1/1000 为 47, XXX, 临床体格异常较少见, 偶有不育或月经不规则。智力稍降低, 平均 IQ 得分低于 90, 与其同胞姐妹相比, 学习成绩略差。高龄孕妇患此病风险增大。额外的一条 X 染色体通常来源于母亲。

少见的 X 染色体异常

女性核型为 48, XXXX 或 49, XXXXX 很少见, 但仍能发现。患者没有相应的临床表现。随着 X 染色体数目增多, 患智能落后及先天性异常的风险加大, 特别是有三个以上 X 染色体。在 X 失活前的胚胎期, 这种遗传不平衡可导致发育异常。

先天性睾丸发育不全综合征

(Klinefelter 综合征; 47, XXY)

染色体异常表现为有两条或两条以上的 X 染色体和一条 Y 染色体, 表型为男性。

先天性睾丸发育不全综合征在男性活产儿中发生率为 1/800。在 60% 病例中, 额外的 X 染色体来源于母亲。

患者临床表现身材一般较高, 四肢较长, 与身体不成比例。常有小而硬的睾丸, 约 1/3 患者会出现乳房肿大。青春发育正常, 但面部毛发稀少, 有学习困难倾向。许多人语言能力不足, 听写及阅读亦有困难。患者临床表现变异很大, 许多 47, XXY 男性外表正常, 智力正常, 常在不育体检或在正常人群的细胞遗传学调查中被发现。几乎所有 47, XXY 男性都不能生育。同性恋的发生率无增加。睾丸组织可以为透明的无功能的小管, 也可有少量精子产生。尿液的促卵泡刺激素 (FSH) 排量增多。

变异体 嵌合体的发生率为 15%。患者可有三个, 四个甚至五个 X 染色体, X 染色体越多, 智能落后和畸形的严重程度也随之增加。

47, XYY 综合征

患者有两个 Y 染色体和一个 X 染色体, 为男性表型。

47, XYY 在男性中发病率约为 1/1000, 患者比正常人高, 与其家庭成员相比, 其智商降低 10~15 个百分点。体格发育基本正常, 可有微小行为异常, 活动过度, 注意力缺乏, 学习困难等。

两性畸形

根据染色体和性腺的不同，两性畸形患者的外生殖器有不同表现。

(参见第 269 节先天性肾上腺皮质增生症)

病因学和分类

在怀孕最初三个月，通过细胞核型引发的一系列变化以及在性激素的作用下，形成了外生殖器。上述过程发生异常可导致生殖器两性畸形。分类一般根据性腺组织学而定。

女性假两性畸形具有卵巢和正常的女性内生殖器，但外生殖器为两性。核型为 46, XX 正常女性。外生殖器两性畸形原因为宫内过量的雄激素作用所致。过量雄激素可能是外源性的，如为预防流产给予母亲注射黄体酮，但更常见的为内源性的雄激素，如 6 号染色体基因突变引起类固醇激素产生过程中酶的阻断（参见第 9 节肾上腺男性化和肾上腺生殖器综合征）。

男性假两性畸形患者有睾丸组织，核型为 46, XY。外生殖器呈两性畸形，但严重程度不等，睾丸女性化综合征（雄激素不敏感综合征）为完全女性表型。男性假两性畸形病因学复杂，一般说来，雄激素产生不足，雄激素受体功能障碍以及苗勒素的持续存在，可导致男性假两性畸形（表 261-5）。

表 261-5 男性假两性畸形的病因及特征

雄激素分泌不足	包括一些罕见形式变化的类固醇激素合成障碍及性腺发育不全
对雄激素反应不良	包括 (1) 睾丸女性化综合征（雄激素不敏感综合征）；(2) 类固醇 5 α -还原酶 II 缺乏，由于 2 号染色体遗传缺陷，导致睾酮向双氢睾酮转化不足；(3) 雄激素受体缺陷，导致雄激素与受体结合后而无信号反应
苗勒素持续存在	引起内生殖器两性畸形，子宫发育，睾丸存在，伴腹股沟疝

真两性畸形患者同时具有卵巢及睾丸组织，男女混合性生殖器结构取决于卵巢组织和睾丸组织何者占优势。美国绝大多数真两性畸形核型为 46, XX，但临床表现变异很大。在罕见情况下，真两性畸形患者的外生殖器完全呈男性表现。

混合性性腺发育不良的病人具有睾丸组织或条索的原始性腺组织，其核型通常是 46, XY/46, XO 嵌合型，外生殖器畸形。成人患者身材矮小。当双侧性腺都呈条索状时，临床称为完全性性腺发育不良。患者呈女性表型。

诊断

对性别模糊的病人，女性表型触摸到性腺，男性表型未触及到性腺，应考虑为两性畸形。有较轻程度尿道下裂的男性，如双侧睾丸已下降，可排除本病。

新生儿患者的性别评估非常紧急，这不仅因为社会压力需确定性别，而且在治疗前需与先天性肾上腺皮质增生症的失盐型鉴别。应立即取血进行核型分析，同时进行盆腔超声影像学检查，生殖器造影。若由于无可触及的性腺和存在苗勒管而怀疑肾上腺性腺男性化，应严密监测电解质以防低钠血症，测定血清 17-羟

孕酮浓度以确定有无酶阻断。对不能确定的两性畸形病例，有必要进行腹腔镜检查或外科手术探查，并进行性腺组织活检来明确诊断。如有条件，性别应在生后几天内就明确下来。

治疗

首先要确定患儿的性别。一般说来，女性假两性畸形应确定为女性，男性假两性畸形应据其外生殖器发育状况和激素活动水平而定。真性两性畸形也应根据外生殖器发育情况决定性别。若该患儿有一个正常下降的睾丸，能在青春期提供性激素，可确定为男性。男性假两性畸形，如是睾丸女性化综合征，必须定为女性。对有些病例，可注射两个疗程的睾丸酮（25mg 肌肉注射），帮助确定生殖器对雄激素的反应能力，这对确定男性性别非常重要。

对混合性腺发育不良的患者最好确定为女性，不仅因为他们身材矮小，而且其性腺易发生恶变（性腺母细胞瘤）。通常推荐早期进行外生殖器重建和性腺切除。单纯性腺发育不良呈女性表型病人，应视为女性。

生殖器重建的选择时间根据病因而有所不同。患肾上腺皮质增生症伴男性化的女性患者，经过类固醇激素治疗病情稳定后，应尽早切除肥大的阴蒂，以便家属接受她们为女性。阴道重建最好延迟到青春期，因早期手术阴道狭窄的发生率高。男性尿道下裂的纠正手术最好在1~2岁时实施。

第262节 生长发育问题

生长障碍

体重持续低于相应年龄体重的第三个百分位数以下；进行性体重下降以至低于第三个百分位点；体重低于相应身高年龄体重的80%；或不管是否低于第三个百分位数，但根据患儿原来确定的生长曲线其预期生长值下降，都属生长障碍。

采用上述定义时必须考虑到以下两点：（1）据正态分布规律，有3%正常儿童的体重应低于第三个百分位点（但是大多数体重低于第三百分位数者确有生长障碍）。（2）如果发生生长障碍，根据身高计算的理想体重必须以预期身高来纠正（预期身高根据身高生长曲线确定），而非根据实际身高。

在有生长障碍的病人中，约3%~5%被送到保健中心，1%送往医院治疗。

病因学和病理生理学

任何病因引起的生长障碍（FTT），其生理基础均与营养不良有关。

器质性FTT指由于急慢性疾病所引起的生长障碍，这些疾病干扰了正常营养物质的摄入、吸收、代谢或排出，或能量需求增加（表262-1）。

表 262-1 器质性生长障碍的一些原因

机 制	疾 病
营养摄入下降	腭裂，唇裂，胃食管反流
吸收减少	Celiac 病，囊性纤维变性，二糖酶缺乏（如乳糖酶）
代谢障碍	果糖不耐受症，半乳糖血症（转移酶缺乏）
排泄增加	糖尿病，蛋白尿
能量需求增加	支气管肺发育不良，囊性纤维变性，甲状腺功能亢进症

非器质性 FTT 常指因环境忽视（如缺少食物）或环境剥夺而引起的生长障碍，约 80% 的 FTT 患儿不能发现抑制生长的病因。食物的缺少可能因为贫穷、缺少喂养技巧、不合适的奶方等有关，例如由于经济困难而过度稀释奶粉，或由于母亲疲劳紧张，营养不良等导致母乳供应不足。

在大多数病例中，非器质性 FTT 的心理因素与医院以及卫生教育有关。婴儿缺乏环境刺激会变得沮丧、悲观以及厌食。非器质性 FTT 患儿缺乏刺激可能因为看护人员（通常是母亲）自身的沮丧、悲观、缺乏做父母的技巧、担忧不能完成照顾责任所致。环境中其他因素，如婚姻危机、经济困难等也很重要。

然而，母亲的护理失误并不足以解释非器质 FTT。患儿的性格、反应能力也影响母亲的情绪，非器质性 FTT 可认为是母亲与患儿交流障碍的结果。因此，非器质性 FTT 有不同形式，严重类型的儿童出现疾病，即使对最有能力的父母，其婴儿喂养也是一个挑战。另一种情况是一个基本正常的小儿被有精神疾病的父母照顾，该父母缺少足够的社会经济基础。这两种极端都为母子不合，在这种情况下，孩子的需求不能从母亲处得到充分满足。

在混合型 FTT 中，器质性和非器质性 FTT 病因均有，医生必须辨别每一种病因对 FTT 所起的相对作用。混合型 FTT 常常发生于早产儿，在儿童晚期出现生长障碍。患者或者有一定生理缺陷，但不能解释当前的生长障碍，如腭裂已修补，神经原因引起的吸吮困难，对照顾者反感也应调查。

诊断

由于疾病性质不同，器质性 FTT 可出现于任何年龄的儿童。大多数患儿生长障碍出现于 1 岁以内，甚至可在 6 个月之前出现。

体重是生长障碍最敏感的指标。生长曲线的降低表明患者有较严重的长期营养不良。在蛋白质/能量不足时，脑发育受营养不良影响最晚。因此，头围增长下降发生较迟，且常提示极严重和长期的营养不良。

通常，当发现一例生长障碍患者时，应了解病史（包括饮食史——表 262-2），仔细询问饮食情况，提供饮食咨询，经常监测患儿体重。如患儿体重增长仍不令人满意，应住院进行必要的观察和检查。无论是病史、体检，单纯的临床特征较难在非器质性 FTT 中鉴别出器质性 FTT。在建立非器质性 FTT 诊断之前，

医生应为 FTT 病人找寻潜在的临床表现, 注意个性、家庭特征等与社会心理有关的 FTT。评估最好由多科专家共同进行, 包括内科医生、护士、营养学家、儿童发育方面的专家、社会工作者、精神分析学家和心理学家。不管是门诊病人还是住院病人, 对小儿的喂养者, 护理者及父母进行调查是必不可少的。

表 262-2 生长障碍的主要病史

项 目	评 估
生长表	收集所有的生长记录, 包括出生时的数据, 以确定生长速率趋势。正常人变异较大, 若非营养不良很明显, FTT 的诊断不能根据单一测定结果判断
饮食史	饮食史应详细, 包括喂养时间和食物准备方法。如有可能, 应观察父母喂养婴儿以估计他们的喂养技巧和婴儿的吸吮能力。易疲劳的患儿可能体力较差。在喂养时过分拍背及摇晃会导致食物反流, 甚至呕吐。父母对喂养小孩缺乏兴趣或者悲观, 提示父母与患儿缺少沟通, 患儿缺乏环境刺激
对排泄物的检查	通过了解尿、粪和呕吐物, 以发现潜在的肾脏疾病, 吸收不良综合征, 幽门狭窄, 胃、食道反流等
疾病史	宫内发育迟缓, 早产史, 慢性感染, 神经、心脏、肺或肾疾病以及可能的食物不耐受也需询问
家族史	了解家族成员的生长情况, 特别应了解父母或同胞中是否有影响生长的疾病以及他们近期的生理与心理状况
社会史	了解家庭成员的组成, 社会经济地位, 孕妇对小孩的期望和接受程度, 工作变化, 家庭迁移, 分离, 离婚, 死亡和其他损失等造成的压力

与父母合作共同调查引起生长障碍的原因是必要的, 这样做可得到他们的尊重和配合。在调查中避免责怪他们, 因为这些父母可能因为没有能力喂养好他们的孩子, 在心理上已感到沮丧或有负罪感。工作人员应得到他们的欢迎, 支持父母对孩子喂养方法进行尝试, 提供玩具并出主意, 以促进父母孩子一起玩耍交流。工作人员不应因父母的不负责任或其他失误而对 FTT 进行任何评论。

工作人员对父母的正确作法和表现出责任感应予以表扬, 对照顾疏忽或虐待应报告社会服务处, 在许多情况下, 多采取一些预防性措施以满足家庭对儿童教育的需要较为重要, 如介绍儿童的照顾方法, 让父母参加父母教育课程等。

在住院期间, 要仔细观察患儿与其他人的关系, 记录自我刺激行为, 如摇晃、撞头。非器质性 FTT 患儿常被描述为高度警惕, 与人接触很小心, 若能交流, 宁愿与无生命的物体交流。尽管非器质性 FTT 患儿较常见于被忽视的家庭而非被责骂的家庭中, 但仍要密切观察其被虐待的证据。对患儿还应进行发育水平的筛查试验, 如有必要, 进行更复杂的检查。

大多数专家推荐的 FTT 检查有: CBC、ESR、尿液分析 (包括浓缩和酸化能力)、BUN 或血清肌酐水平、尿培养、大便检查 (包括 pH, 还原物质, 颜色, 性状和气味)。过多的实验室检查常无结果。据疾病在当地的流行情况, 选择进

行血铅水平测定、HIV 抗体的检测、皮内结核菌素试验。如患儿有明显的恶心、呕吐，可测定电解质浓度。当身高增长比体重增长受影响大时应测定甲状腺激素水平，当反复有呼吸道疾病发作，伴消化不良、肝肿大，需作囊性纤维变性的有关检查。有发热、恶心、呕吐者，应进行与感染有关的检查。放射科应针对有解剖或功能异常的疾病，如有幽门狭窄、胃肠反流等进行检查。

预后

对非器质性 FTT，50%~70% 患儿的体重在大于 1 岁时高于第三个百分数。认知功能，特别是语言功能，低于正常约 50%。在 1 岁之前患 FTT 的患儿较危险，尤其是小于 6 个月患儿，在此阶段脑发育最快，对智力影响较大。一般的行为问题主要与饮食有关，如挑食、进食慢以及其他行为或性格异常，这些情况半数可以被教师确认。

治疗

治疗目的是提供足够的食物和良好的环境以促进生长发育，营养饮食包括有足够热卡满足生长需要（每日提供超过正常同龄儿 150% 的热卡），患者还需要医疗帮助以及社会的支持。住院儿童不能根据体重增长情况区分是器质性 FTT 和非器质性 FTT，因为如有足够营养，所有儿童均可生长。有些非器质性 FTT 患儿在医院内体重常减轻，提示即便父母照顾不足也比与父母分离好。

对有器质性 FTT 或混合性 FTT 患儿可能存在的疾病应尽快治疗。对有明显非器质性 FTT 或混合性 FTT 患儿，治疗包括提供教育和感情交流，纠正影响父母与小孩关系的问题，长期的社会支持和精神治疗也是必需的。

患儿出院前应制定出院治疗计划，医院的有关人员以及出院后的随访人员，家庭医生等应共同参加，最后建议以书面形式发给每个参与者。

对有些病例，患儿必须放在抚养中心。若孩子希望回到父母身边，须为父母提供喂养技能训练和心理咨询，了解父母的抚养能力和生活条件，而不是仅根据住院时间的长短出院。

(顾学范 译)

行为问题

鉴别有些难弄但属于正常的行为与明显的行为问题经常是分不清楚的。明显的行为问题是经常出现的、慢性的、有问题的行为不止一种，尤其是会影响认知和社会功能。有问题的行为被家长或老师认为是严重的，并引起特别的关注。许多有问题的行为是某些发育阶段典型的现象（如 2 岁时的违抗行为）或是某气质类型的特点（如“难养型”儿童的气质特点是生物功能无规律、反应强烈、以消极情绪为主、适应慢）。

行为问题的发生率取决于如何定义和测查行为问题：几项根据人群研究的报

告,其发生率 $\geq 10\%$,而来自诊室中儿科临床的全国性调查报告,发生率 $< 2\%$ 。
评价

对儿童应评价健康状况(包括既往和现在)、发育阶段和气质(如“难养型”、“易养型”)。对家长的评价包括以下几个方面:将正常发育阶段中的典型行为误认为是异常的;对孩子的期望与其性格特征不符;抑郁、无兴趣、拒绝和过度保护;明显的感到自我丧失,尤其是缺乏社会支持的时候。内疚和无能感在行为问题儿童的家长中十分普遍,而且难以表白。医生对家长这种挫折感的认同并指出这些问题的发生率经常可以缓解他们的内疚,而且有利于找到一个建设性的解决方法。

儿童在典型一天中的活动记录可以提供关于有问题行为的详细情况,同时还必须了解儿童在什么情况下会发生该行为、儿童所处的社会环境以及家长对该行为的反应。

就诊时直接观察到的亲子关系可以提供有价值的线索,这些观察以及家长的过去史都要充分,并尽可能了解其他人包括亲戚、老师和护士在任何时候所观察到的情况。

婴儿早期的亲子关系质量影响着婴儿的认知和社会化的发展。母亲在这个阶段处理问题的能力可能会因妊娠困难、难产、产后抑郁或未得到配偶、亲朋的足够支持而有所减低;而且,生后最初几个月婴儿的饮食和睡眠时间往往难以预测,大多数小于2或3个月的婴儿不会整夜地睡觉并经常长时间地大哭(参见第256节中喂养和胃肠道问题中的绞痛);婴儿觉醒时间较短,没什么机会给家长一个积极的反馈。此外,各种其他来自儿童、家长或环境的因素都可能对亲子间的相互关系产生影响。

恶性循环模式 恶性循环模式指家长对儿童行为的消极反应导致孩子的不良反应,后者反过来又导致家长持续的消极反应。在最普遍的恶性循环模式中,家长对孩子的攻击、拒绝作出指责、打骂的反应,家长的这种反应也可能是由于一个2岁小儿的违拗或一个4岁小儿的顶嘴这些与发育阶段相关的消极行为引起的,或是因为感到无法对付一个自生后就是难养气质的儿童而引起的。在恶性循环模式中,孩子对应激和情绪不适的反应常表现为固执、顶嘴、攻击行为、大发脾气而不是哭泣。

相反,家长往往对待胆小、粘人、听话的孩子表现出过度保护或过分顺从。一些孩子首诊时的临床表现经常是躯体性问题,但病史却反映出饮食问题、分离焦虑(见下文)、家长无法制约孩子干扰他人的行为以及替代孩子做自己能做的事情(如穿衣、吃饭)。经常,病史还包括妊娠期间的并发症或有增加孩子患病可能的家族性疾病。

治疗

任何潜在的问题都可能表现出外在的症状,不了解发病原因而企图矫正行为

问题只能是对症治疗。一旦发现病因最好早期干预，因为适应不良的行为存在时间越长越难改变。

行为矫正是一个学习的过程，需要抚养者们建立起一致的规范和制约。家长应当在强化规范和加强与孩子积极的联系时克制自己的怒气。对于简单的行为问题，家长的教育、保证和一些特殊建议就足够了。追踪是很重要的，它保证行为问题不会更加复杂，在追踪过程中需要更多的综合评价和尽可能多次就诊。如果家长对有问题的行为做了记录，记录并包括先发生的行为和家长的反应，首诊时搞不清的问题就可以得到澄清。

在一些极端的病例中，亲子关系不好（生活无规律，婴儿3、4个月了家长还不与他们一起做游戏）可能导致婴儿生长发育障碍或持续的过度哭吵，对这类患儿的治疗包括对家长进行有关婴儿发育和气质的教育、适当的保证、尽量提供支持（如情绪支持、帮助做家务、照看孩子）。建议对婴儿和亲子关系进行仔细评价，评价要依据问题的本身表现和医生的专业知识，最好由心理学家、精神科医生、神经科专家或其他专家进行评价。

惩罚 无效的惩罚可能导致不恰当的行为。偶尔用责骂和躯体惩罚也许可以控制孩子的行为，但会降低孩子的安全感和自尊心。威胁离开儿童或将儿童送出去也是有害的。积极地强化恰当的行为对控制孩子的行为才是很有效的，并且没有副作用。

暂时隔离的步骤（表262-3）。在该方法的执行过程中让孩子必须单独坐在一个枯燥乏味的地方（一间并不黑暗或吓人的房间中，但不是卧室，没有电视和玩具）呆一会，这是改变不当行为的好方法。暂时的隔离对孩子是一个学习的过程，最好用于当孩子出现一种或几种不恰当的行为时。

表 263-3 暂时隔离的步骤

一致同意孩子的错误应受到暂时隔离；

将错误解释给孩子，并告诉他坐到禁闭椅中，必要时将孩子领到那里；

孩子应坐在椅子中，时间为每岁1分钟（最长5分钟）；

孩子若在到达约定时间之前就起来了，应再坐回椅子中，重新开始记时。如果孩子反复从椅子上起来，就要将其按住约束在椅子中（不要将孩子抱在膝盖上）。如果孩子在整个过程被约束在椅子上，应重新记时。避免谈话和眼对眼注视；

如果在到达规定时间之前，孩子在椅子中不安静，应重新记时；

当到了规定时间该起来时，要问孩子为什么被禁闭。问时不要发怒或指责。如果孩子不能回忆出正确的原因，可简单予以提示；

禁闭后，应及时表扬孩子好的行为，如果孩子脱离了发生不恰当行为的场合开始新的活动时，容易获得好的行为

恶性循环模式的治疗 家长需要保证孩子身体健康，并限制孩子寻求依赖和操纵家长的行为，重建相互尊重。如果家长不再去管孩子那些不干扰他人的行为

(发脾气、拒绝吃饭),采取分散注意和暂时隔离的方法限制那些不能视而不见的行为,这个模式就有可能被打破。家长明智地给予表扬,可减少与孩子的摩擦并强化恰当的行为,并应与孩子一起每天进行至少15~20分钟的娱乐活动。可鼓励一直在家不工作的母亲经常离开孩子一段时间。

当亲子关系发生冲突时,医生必须很投入地矫正他们的反应模式,若矫正了3~4个月仍无变化,则需要重新评价,也许需要请精神科医生会诊。

饮食问题

2~8岁儿童的家长经常抱怨自己的孩子吃的少或吃不能吃的东西,孩子可能嘴里有食物而不下咽或将强迫性喂进的食物吐出来。食欲的减退往往会减慢正常的发育速度。

对此应当告诉家长有关幼儿生长方式的知识,并向他们说明孩子目前身高和体重所处的状态。在就餐的时间将食物放在孩子面前,此时家长不要流露出明显的情绪,15~20分钟后拿走食物,也不要对吃了什么、没有吃什么作出评论。这个方法与限制孩子吃零食配合起来,通常可以恢复食欲、食量和营养需要之间的关系。如果饮食问题成为过分强制或对孩子健康过分关注的模式的一部分,那么就要更详细地了解病史以制订恰当的措施。

睡眠问题

(参见第173节)

2~3岁以上人的睡眠周期先是非快速眼动(NREM)睡眠,然后进入快速眼动睡眠(REM),每90分钟一个周期,NREM占整个睡眠的80%。新生儿的睡眠周期较不明确,入睡后先是活跃的REM,然后NREM占整个睡眠的约50%。

梦魇,发生在REM阶段,可由惊吓引起(如恐怖的故事、电视暴力),尤其3~4岁的儿童难以区分幻想与现实。儿童可以从梦魇中醒来并生动地回忆梦中情节。偶尔的梦魇是正常的,但持续或经常的梦魇则应引起重视。从梦魇中醒来的孩子被家长哄哄就可安静下来。

睡行症(睡眠时持续行走)和睡惊症(突然醒来伴极度惊恐或尖叫)通常发生在NREM睡眠的第3或4期,即入睡后的1~3小时,整个过程持续从几秒钟到数十分钟,其特征是茫然或无目的的凝视、不完全的觉醒、对周围的人或事的反应能力差、无记忆。睡行症发生时步态笨拙,常能躲避物体。儿童显得糊里糊涂,但并不害怕,至少15%的5~12岁儿童有过至少一次的睡行。睡行症的个人群发病率为1%~6%,大多为学龄儿童,可因应激事件而引发。睡惊症大多发生在3~8岁的儿童中。

睡行症和睡惊症，虽然可间断发作数年，但基本是自限性的。如果这些问题持续到青春期或成人期，应考虑是否有潜在的心理问题。鉴别诊断包括发生在夜间的颞叶癫痫，以幻觉、不完全觉醒、恐惧和自动性行为为特征。癫痫在清醒时也可发作，以自动症状为主，发作时遗尿、脑电图异常。睡行症和睡惊症的治疗包括教育和保证。对于很频繁的发作，可睡前口服地西洋 2~5mg。

拒绝睡觉是很普遍的问题，在 1~2 岁时达到高峰。当小儿被单独放在小床上时则大哭或爬出来找大人。原因包括：分离性焦虑（见下文），孩子控制周围的愿望增强，午睡时间晚，睡前玩得太兴奋，亲子关系出现问题，家庭内部关系紧张。采取孩子不睡就随他去、家长一直在屋中安抚孩子、打骂孩子，这些方法都无济于事。而给他讲个小故事、给一个喜欢的玩具或毯子均有助于让孩子睡觉，但家长要在屋外悄悄地观察孩子以保证他是躺在床上。当孩子明白下床或设法让家长进屋多讲几个故事是不能得逞时就会安定下来入睡了。

夜醒在 6~12 个月的婴儿中发生率大约 50%，与分离性焦虑有关。在大龄儿童中，常因应激事件而发生（如搬家、患病）。采取让孩子与家长同睡、玩一会儿、喂食或打骂往往延长问题的解决时间。简单地保证后将孩子放回床上，或打开卧室门坐在外面直至孩子安定下来，此方法经常更为有效。一些 3 岁以上的儿童可能在卧室外走来走去并不弄醒家长，对此只要在孩子卧室门外安装一个带钩和眼的锁就解决问题了，但该方法要谨慎采用，不能随意用来隔离或控制孩子。

排泄问题

大多数儿童 2~3 岁时被训练控制大便，3~4 岁时被训练控制小便。到 5 岁时一般儿童可以自己上厕所了。然而有大约 30% 的 4 岁儿童和 10% 的 6 岁儿童夜间睡眠时不能控制大小便。

预防该问题发生的关键在于家长要认识到儿童是否对排便训练已有准备（通常 18~24 个月），准备行为例如：控制几小时排一次尿；对坐在排便椅上感兴趣；裤子尿湿了要换；可用简单的词表达要排便。

排泄训练 逐步分阶段的方法是最常用的排便训练方法。孩子表现出排便训练的准备后，逐渐引导孩子走到排便椅并穿着衣服在上面坐一会儿；然后练习脱裤子，坐在排便椅上大约 5 分钟或 10 分钟之内，穿好衣服。应反复解释训练的目的并强调将湿的或脏的便纸扔进便盆中。家长应参与儿童的排便并对成功的排便进行积极的强化。家长因孩子不成功的排便发怒或惩罚都不利于排便。对于排便无规律的儿童，偶尔的强化较难成功，训练要延续到孩子能自己参与排便。

用娃娃做示范是第二种排便训练方法。孩子表现出排便训练的准备后，用娃娃教给孩子上厕所的过程，如果娃娃裤子是干的以及每一个步骤完成得好都给予娃娃积极的强化。然后让孩子反复用娃娃模仿该过程，用假扮父母的角色做强化

物。最后，让儿童自己进行这些步骤，父母给予表扬和奖励。

建议若孩子拒绝坐在便盆上，则饭后再试一次。如果持续几天拒绝，最好推迟几个星期进行排便训练。对成功的排便进行奖励，这种行为矫正方法已经用于正常和发育迟缓儿童。一旦排便模式建立，对每一次的成功均给予奖励，然后再逐渐撤消。避免强迫训练，因为这是有害的并可能导致亲子关系的紧张。强制-反抗的模式应得到控制，方法参见上文的恶性循环模式中的治疗。

夜间功能性遗尿

(尿床)

(参见第215节)

在应该有自行控制大小便能力的年龄，4岁的儿童夜间遗尿的发生率约30%，6岁约10%，12岁约3%，18岁约1%。男孩较女孩更多见，有家族倾向性，有时与睡眠障碍有关。遗尿通常发生在成熟晚的孩子中，并随时间而缓解。仅有1%~2%的病例与器质性的病理问题有关，多是UTI，罕见的原因如先天性畸形、骶神经障碍、糖尿病、盆腔炎，通过全面的病史、体检、尿常规检查和尿生化分析可以排除这些问题。有阳性发现则需进一步作肾脏超声、静脉尿路摄片、膀胱输尿管造影、泌尿科专家会诊等其他有价值的检查。有时，遗尿也是由于中度或严重的患儿本人或家庭的心理障碍造成的，需要进行心理咨询。继发性遗尿指原来已获得的排尿自控能力丧失，通常因心理刺激或应激状态引起。器质性的病理问题（如UTI、糖尿病）多见于原发性遗尿。

治疗

6岁以下者，大多数可自行痊愈而无需治疗。6岁以上者，自愈率降到15%，由于其他一些因素（如感到难堪）所以最好进行治疗。

主动参与的治疗是最常用的治疗。方法是：睡觉前让孩子自己排一次尿；记录尿床和未尿床的次数；换被尿湿的床单；对医生谈自己的病情；睡前2~3小时不要饮水。晚上未尿床则给予正面强化（如奖励与年龄相适应的东西）。为了消除孩子的自责和自卑，要向孩子解释尿床的原因并告诉他们会好的。

遗尿报警器是最有效的治疗。研究表明5~15岁儿童使用这种报警器的治愈率为70%，复发率15%。该报警器使用简便、价格合理，几滴尿就可引发报警器铃响。不足之处是需要治疗一段时间才能达到显效：最初的几周，铃响后孩子能醒来；再过几周，能部分控制排尿；最后，孩子由于尿前膀胱收缩而引起的条件反射就可以醒来。从最后一次尿床算起，遗尿报警器要连续使用3个星期才能停用。

丙咪嗪由于有副作用而很少采用，静脉给药有生命危险，长期疗效不如用遗尿报警器。当其他治疗失败或家长强烈要求药物治疗时才使用，10~25mg睡前口服，每周增加25mg，6~12岁儿童最多50mg，12岁以上儿童最大剂量75mg。

若丙咪嗪治疗有效，则治疗1周内就能见效，其见效快的优点对希望快速取得效果的家长来说十分重要。1个月不再尿床的儿童，应在2~4周内撤药不再继续使用。停药后复发很常见，这使长期治愈率下降到25%。如果复发，应再连续治疗3个月，治疗期间作血细胞记数检查有无粒细胞缺乏，个别情况下，在服药期间内2~4周作一次检查。

乙酰去氨基精加压素鼻喷雾剂（含有合成的抗利尿激素）短期用于某些6岁以上频繁尿床的患儿显示有效。建议初始剂量为每个鼻喷雾器的一喷（约20 μ g，若有效可以减少每喷剂量至10 μ g；若无效可增加剂量至两喷，约40 μ g。副作用很少，尤其按建议剂量使用时，可见头痛、呕吐、咳嗽、鼻塞、鼻出血、喉咙痛、面红和轻度腹部痉挛。

功能性遗粪症和便秘

功能性遗粪症指并非由于明显的器质性缺陷或疾病造成的不能自控大便，在3岁儿童中的发生率为17%，4岁儿童为1%。常见的原因是孩子拒绝排便训练，但有时又由于慢性便秘而造成粪便不能控制地排出。

便秘是排便困难或不能经常排便、大便硬结或感到没有完全排出。发生的原因有，害怕使用厕所而未拉完就缩回大便；拒绝使用厕所；肛门裂伤；先天性畸形，如脊索的病变、肛门无孔（修补术后）以及其他相关的异常；Hirschsprung病（参见第261节胃肠道缺陷）；甲状腺素功能低下；营养不良；脑瘫；儿童或家庭成员有精神疾病。

治疗

首先要告诉家长和孩子有关遗粪症或慢性便秘的病因，消除儿童因不能控制排大便而产生的自责，并缓解由此产生的不良情绪反应。腹部的X线片可以显示腹中的大量粪便。

如果最初的病史和体检能排除特异性的疾病，就要进行通便治疗，随后要采取措施保持有规律的大便。最初的通便治疗按以下方案进行1~4个疗程：第一天——用成人型低磷酸盐灌肠剂（ ≥ 7 岁的儿童一次用2份）；第二天——双醋苯啶直肠栓塞（10mg）；第三天——双醋苯啶片口服（5mg）。可拍腹部的X线片查看是否灌肠充分。维持治疗可用多种维生素（每日2次），其间每日2次口服轻矿物油15~30ml，持续4~6个月（若维持每日有大便可时间更长）。矿物油可影响维生素的吸收，所以维生素的用量要多些。新生儿和体弱儿禁用矿物油，以免发生窒息。建议粗纤维或粗渣饮食，但不要强迫儿童吃。让孩子坐在便盆上最多每日2次，每次不超过10分钟，最好饭后进行。重症者，灌肠后若有必要，口服缓泻剂（如番泻叶5~10ml/d）2~3周，以后隔日一次持续1个月。复发很常见，若早发现可口服缓泻剂1~2周。大便正常4~6个月则逐渐撤除矿物油。如果该治疗方案失败，建议进一步评价饮食和大便情况。

分离性焦虑

儿童在8个月至18~24个月时,当父母离去或有陌生人接近时哭泣是正常的现象,哭泣程度因人而异。

有些父母,特别是第一次做父母,往往会怀疑孩子有情绪问题而对孩子过度保护、避免分离或接触新环境。有时一方父母(常见为父亲)也会认为这孩子被宠坏了,并试图用责骂和惩罚来纠正孩子的这种行为。为预防以上反应的发生,医生在婴儿6个月的正常就诊检查时就应告诉家长将要面临的情况。在以后的就诊检查中,医生应询问家长对这种现象的反应,并设计一个处理方案以阻止不恰当的反应(如果家长对孩子焦虑不安的反应是强制性的,则导致恶性循环模式)。也可能还需要进一步的检查评价。

对6个月以下或3岁以上儿童,如果一定要分离一段时间,最好事先计划好(如进行选择手术)。

害怕和恐怖症

害怕黑暗、鬼怪、虫子和蜘蛛在3~4岁的儿童是很常见的,大龄儿童常见的害怕是受伤和死亡。恐怖的故事、电影或电视片常加剧孩子的恐惧感。有时家长在发怒或开玩笑时说出的话会使学龄前的孩子信以为真。一个害羞的孩子对新环境的最初反应可能是害怕或退缩,反复的接触和不施加压力的保证则有助于孩子适应新的环境。

恐怖症是对外在环境和刺激产生的一种持续的、不现实的、强烈的焦虑反应。对此应鉴别与正常发育年龄相关的害怕和由家庭紧张或外在冲突引起的害怕或恐怖。如果恐怖强烈,与客观的危险程度不相符合,并妨碍了孩子的正常活动,简单保证无效,应去看精神科医生。

学校恐怖症 6、7岁的儿童拒绝上学,常以肚子痛、恶心或其他可以留在家中的症状为理由,原因可能是因为害怕老师的严厉、责备或同伴的骚扰。通常这类儿童由于家长的过度保护而依赖性较强,并且容易产生分离焦虑。

10~14岁儿童的学校恐怖症可能提示有严重的精神问题需要精神科医生的检查和治疗。如果原因清楚是分离焦虑或其他情感性问题,则无必要花更多的时间和金钱作痛苦的检查寻找是否有器质性的疾病。

对于年幼的儿童,有必要尽快回到学校以免落课太多。根据家庭状况,医生可给予一些相应的简单干预治疗。在因生病或放假而停学后,可能会复发。对于青春期前或青春早期的儿童,不必急着上学,根据详细的精神检查结果决定孩子何时上学和治疗方法。

多动症

要给多动下个定义并不容易，因为抱怨孩子多动往往也反映出对孩子的忍耐性。不过，多动的儿童如果注意时间低于平均值则会造成管理上的问题。

多动可以由各种原因造成（如情绪障碍，中枢神经系统的功能失调，遗传倾向），或是正常气质的活动偏多。2岁的儿童通常表现出活动量大且难以安静，4岁儿童不仅活动量大而且喜欢发出大声，这样的行为与发育阶段有关，但经常会造成亲子冲突并引起家长的关注。极度的活动过多行为与感知、运动或心理方面的障碍有关（见下文注意缺陷障碍）。成人经常试图用责骂和惩罚来压制孩子的多动，但这种做法却经常增加孩子的活动。有助的方法是不必要求孩子安静地坐着，或找一个对付多动孩子有经验的老师。

学习障碍

指由于注意、记忆、感知或推理能力的缺陷而不能获得、保持或产生特异性的学习技能或处理信息的能力。

学习障碍包含了在获得日常生活、社会、语言（交流）和学业技能中的认知问题。

学习困难是一类特异的学习障碍，患儿认知能力正常，但在以下方面存在异常：阅读（阅读障碍）、计算（计算障碍）、拼写、写作表达、书写（书写障碍）、理解和使用口头语言（语言障碍、部分性失语表达性语言）和非口头语言。

注意缺陷虽然与学习障碍有关但不是一回事。

流行病学和病因学

虽然学生中学习障碍的比率难以精确统计，但据报道美国约有3%~15%的学生需要特殊的教育，男女比例为5:1。

学习障碍没有明确的单一原因，但有证据表明存在神经性的缺陷，可能有遗传的影响但不一定。其他可能的原因有母亲孕期患病或使用耳毒性药物、妊娠或分娩时并发症（如出斑疹、毒血症、产程延长、急产等）以及新生儿问题（如早产、低体重、黄疸、围产期窒息、晚熟、呼吸窘迫）。

症状和体征

躯体和行为的体征在儿童早期即可表现出，例如有学习问题的孩子常有几处轻微的躯体异常和交流问题。然而轻到中度的学习障碍通常直到入学年龄和遇到学业的问题时才被发现。

大多数学习障碍的儿童有神经性缺陷或神经发育迟缓，这些儿童常有大运动或粗动作的协调性问题。学习问题在早期可因一些与学习相关的能力发展迟缓反映出来（如辨认颜色，说出物体的名称，计数，认字）。在学前期，表达性语言和听力理解能力的障碍和发育迟缓更能预示着入学后会产生学习问题。学习障碍

的早期症状还有注意短暂、不停地动、注意易分散、言语不流利、言语的感知和产生存在问题、记忆范围狭窄、精细运动问题（如绘画和临摹不良）以及各种操作和行为方面的问题。

行为问题包括冲动控制障碍、无目的的行动和活动过多、纪律问题、退缩和回避行为、羞怯、过分恐惧和攻击性行为。

认知问题例如在思考、推理和问题解决方面的问题是学习问题的特征性表现。尽管基本的认知过程和学习能力是年龄决定的并因认知能力（IQ）而不同，但大多数的学习障碍与大脑功能缺陷以及不同的认知功能间的关系有着内在的联系。推理障碍的发生可能与问题解决过程中对信息的概念、抽象、概括、组织和计划出现问题有关。

视感知和听感知过程障碍可能出现的问题包括空间认知和定向困难（如客体定位、空间记忆、位置和地点知觉）、视觉注意和记忆以及声音的分辨和分析。

记忆功能包括短期和长期记忆、记忆的使用（如再现）和言语回忆或重现均可能受损。

学习障碍亚型范围从在语言的理解、口头和书面表达方面的全面受损到特定的受损，如举名障碍（不能根据需要在记忆中找到相应的词汇和信息）和非言语性的视觉空间障碍。其他亚型包括阅读障碍（如存在对声音分析和记忆的语音性障碍以及对词的形状和结构再认的表音性阅读障碍）、计算障碍（数学的基本概念和计算技能获得的障碍）以及由数学推理障碍造成的几何数学的学习困难。也可能还存在其他亚型，然而大多数的学习障碍是混合的，存在不止一方面的缺陷。

诊断

需要进行医学、智能、教育、语言和心理方面的评价，以确定并鉴别存在于技能的获得和认知加工过程，如注意、感知、记忆和推理过程方面的缺陷。在制订治疗方案和监测治疗进展过程中要做社会和情感-行为的评价。

医学评价包括详细的家族史、儿童的疾病史、发育史、学习史、全面的体检、传统的神经系统和神经发育检查（参见第165节）。年幼的儿童应进行标准化的发育检查。

智能评价包括言语和非言语的智力测试。对神经心理的深入评价经常还需要作儿童信息加工习惯方式的测验（如是直觉型还是分析型的、视觉型的还是听觉型的），并检查大脑左右半球的优势功能。有语言、阅读和全面性学习障碍的儿童可能存在左半球功能的控制性问题。

教育评价是要明确在阅读、写作、拼写和数学技能方面的强弱。阅读评价应测查在词的解码和再认、段落理解和阅读流畅性方面的能力。写作评价可以通过评价拼写、句法和意思表达的流畅性来获得。数学能力可以根据计算能力、运算和数学概念来进行评价。

语言评价建立在对语言理解和使用的整合性、语音加工和言语记忆的评价。

心理评价确定儿童有无行为障碍、自我评价不良、焦虑障碍和早期的儿童抑郁，后者常表现伴有学习障碍。儿童对学校的态度、学习动机、人际关系不良和自信程度都要进行评定。

治疗

治疗的宗旨是对儿童问题的教育管理，并包括医学、行为和心理方面的治疗。诊断性的评价可以帮助对儿童问题的分类和确定最有效的教育计划，该计划应采用矫正、补偿或策略性的方法（教孩子如何学习），制订这样的计划很重要，因为如果儿童的学习问题、学习方法与指导方法不相适应，则会加重学习障碍。

多数儿童在坚持接受常规课程的同时，还需要特殊的指导。有一些则需要接受单独的强化教育方案。最终，儿童应尽可能地接受常规的课程。

许多对学习障碍的治疗方法未得到证实（如减少食物添加剂、使用抗氧化剂和大剂量服用维生素）。同样地，虽然有些药物（如精神兴奋剂）可以通过增强注意力来提高反应效率（见下文的注意缺陷障碍），但对于提高学习成绩、智能和全面的学习能力的作用是有限的。用感觉刺激和被动运动“塑型”的方法、通过躯体运动训练的“神经感觉统合治疗”、“听觉神经训练”和“视觉训练”矫正视感知和感觉运动的协调过程，这些治疗在很大程度上并不是独立进行就能见效的、或尚存争议。

发育性阅读障碍

一种特定性的阅读障碍，表现在对单词的解码异常，常由于先天性的语音加工过程或音素识别缺陷而引起。

其他不同形式的书面语言问题，如拼写、阅读的流利性（如速度和准确性）、阅读理解同时受损。阅读障碍没有对口头语言的理解困难。

由于对阅读障碍尚无一个明确的定义，所以不能确定其发生率。据估计，约有15%的公立学校儿童因学习问题接受特殊训练，其中3%~5%可能有阅读障碍。阅读障碍与性别无关，虽然男孩的发生较女孩多。

有阅读问题但非阅读障碍的儿童可能表现出词汇学习方面的问题，他们的问题常是由于书面和口头语言的理解困难或认识能力低下所导致的。

病理生理学和病因学

语音加工问题或因素识别的缺陷造成对声音的辨别、合成、记忆和分析的缺陷。听觉记忆、言语感知和词汇命名或词汇查寻方面的问题也常是病因之一。

学习书面语言的衍生规则的能力不足常被认为是阅读障碍的一部分。例如，受损的儿童可能有确定词根或词干的困难，或确定单词中的哪个字母应跟在其他字母之后有困难，以及形成特定性的发音——音标联系有困难，例如元音形式、词缀、音节和词尾。

阅读障碍被认为与大脑内在的功能有关,但实际原因不明。并有家族遗传倾向。脑血管意外、早产、宫内并发症都与阅读障碍有关。失读症,该病完全丧失了阅读能力,也可能因大脑的直接受损或创伤所致。

阅读障碍主要是因为特异性的脑皮质功能障碍引起,这种障碍则是由于先天性神经发育异常所致。有推测是病变影响了特异性脑功能的整合以及它们之间的相互作用,也有迹象表明存在左右半球的不对称、神经元减少和左颞平面较小。大多数研究者赞同这样的观点,即阅读障碍与左脑半球有关,并与大脑负责语言联系(Wernick区)、声音和言语产生(Broca区)的区域以及通过大脑上纵束连接这些区域的过程中发生功能性的障碍有关。角回、大脑枕中央区和右脑半球的功能性障碍或缺陷似乎可以造成对词汇的再认识问题。也有研究提示可能存在小脑和前庭的功能障碍,但尚未得到证实。

非言语加工过程的缺陷如视感知的问题不再被认为是阅读障碍的原发因素,不过,视觉加工的异常的确能影响词的学习。慢视觉加工过程受到影响使得对细节的视觉记忆能力可能出现困难。有人提出大细胞系统的缺陷造成了与视觉相关的问题。眼动问题的影响尚未得到确证。不管怎样,没有强有力的证据支持阅读障碍的视觉亚型。

症状和体征

大多数阅读障碍在上幼儿园或小学一年级当学习出现问题时才被发现。不过,学龄前期的一些现象就可以表明阅读障碍的存在,如语言发育迟缓、构音障碍、字母记忆困难、数数、认颜色、尤其是有阅读和学习障碍的家族史。有语音加工问题的儿童经常会有出现以下困难:音的合成、词的节律、对词的发音位置的确认、将词分割为可发音的成分、按音的顺序重新组成词。在选择词(词的发现障碍)、替代词、命名字母和图片时有延缓和迟疑的现象常是阅读障碍的早期症状。普遍存在的短期(工作)的听觉记忆和听觉排序的问题。

许多阅读障碍者混淆相似的字母和词或视觉选择、字体识别、词汇中辅音/元音的识别(发音-音标联系)。在小学低年级儿童中常发生颠倒或视觉混淆,然而,大多数阅读和书写颠倒的发生是由于记忆的保持和回忆问题造成的阅读障碍者遗忘或混淆了相似结构字母和词的名称,结果d变成b、m变成w、h变成n、was变成saw、on变成no。

诊断

有言语获得或使用迟缓史的学生,在一年级期中或期末其词汇的学习没有提高,或阅读能力达不到与他们言语或智能相应的预期水平,就应进行测评。通常,最佳的诊断指标是学生在一年级对传统或典型的阅读方法的反应失败。注意保持、视觉选择性注意、相关配对学习(如发音与音标的匹配)以及听觉分析这几方面的不成熟和使用不当经常会与语音加工过程的障碍相混淆。如果有早期的症状和体征出现(见上文)并有家族史,不要采取“等等看”的态度,应予以及时

处理。

由于阅读障碍并非简单的“阅读困难”，因此早期表现出词汇学习问题的学生需要阅读、语言和听觉以及认知的评价，目的是明确原因（语音加工问题的临床表现是诊断所必需的）并给学生指定最有效的指导方法。

阅读评价应查找错误分型。一个全面的评价需测验词汇的再认和分析、流利程度（词汇再认和段落阅读的准确性和速度）以及读或听的理解。解码技能的评价采用对学生字母发音命名和发音-音标合成以及将音合成词的能力进行抽样测评。阅读评价也必须着重于学生对词汇的理解、词的知识、思考和推理技能和学生对阅读过程的理解。

语言和听力评价是检查口语和语音加工过程的缺陷，这种缺陷与智能和口语的音素构成缺陷无关。注意、记忆和推理等认知能力的检查对特异性的诊断也是必要的。

心理评价常用来明确是否有情绪问题或精神障碍，这两方面均可加重阅读障碍。需详细了解是否有家族精神病史。

还应进行眼（折射）和耳的（听力）评价。虽然大多儿科和神经科的检查结果不足以诊断，但经常会查出一些如神经发育不成熟的体征或软神经体征，而且神经科检查可以排除其他的疾病（如惊厥发作）。

阅读障碍的亚型最近是根据与神经心理测验结果的相关错误分型而描述的。亚型的划分认为学生的阅读障碍可以分为明确的几组，这反映了中枢神经系统功能的差异（表 262-4）。可以通过采用特异性的个体化方法提高治疗效果。

表 262-4 阅读障碍的选择性亚型

亚 型	原 发 缺 陷
语音学	词的解码和语音加工
深层	词的解码，语音加工和重现
表浅	整词学习

预后和治疗

学习阅读是一项复杂的活动，该活动将词的再认与对词和段落理解结合在一起。

对词的再认的指导可以是直接的或是间接的。直接的指导是直截、明确的（如教特殊的语音技能时与其他的阅读

指导分开）。间接的指导是含蓄的、不明讲的（如将基础语音教学技能融于阅读方案中作为补充的资料）。阅读指导也分为由上自下（通过整词或整体语言的方法来教孩子阅读）或由下自上（遵从由发音单位到词再到句的等级，逐级地教孩子阅读）两部分。阅读障碍的最初指导是直接的和由下自上的并强调按字母-语音系统进行解码和分析词的技术。提倡多种感觉方法，该方法包括整词的学习与视、听和触觉过程的整合教孩子发音、词和句。不主张典型的基础语音教学法、基础阅读方案和整体语言的过程。

组合性技能指导包括教会学生将音组成词、将词分解成词的构成部分、辨认音在词中的位置。对于阅读理解的组合性技能，例如教学生如何辨认主要意思、

回答问题、区分事实和细节以及推理性的阅读。

间接治疗可作为对阅读指导的替代或补充但通常不包括对词再认的指导、解码或阅读理解。方法如验光配镜（视觉治疗、配有色的镜片或低度数的镜片等）、塑型、知觉训练、听觉整合训练、生物反馈、神经感觉整合训练和应用运动医学的方法。大多数治疗方案的科学依据不足，故不在此推荐。

药物治疗曾被提出，但未经证实。例如，有人建议用抗组胺和晕动症的药来改善某些因视听前庭功能受损造成的脑功能损害。吡拉西坦也因能提高某些高级认知功能而被研究。

虽然阅读障碍是终生的问题并且很多患者永远不能达到完全的阅读能力，许多阅读障碍患者经过直接的指导，他们的功能性阅读技能还是得到了发展。补偿性的方法，如使用录音课文、阅读器和划线器，都是用来帮助患者进行更高层次的学习。如果阅读问题是与成熟性有关的，那么患者可能随着不断的成熟而克服早期的不足，然而如果存在语言受损或认知缺陷则阅读问题是永久存在的。

注意缺陷障碍

一种持续的、经常性的与发育相关的不恰当的不注意和冲动，伴或不伴有多动。

这个关于注意缺陷障碍（ADD）的定义，来自美国精神疾病诊断和分类标准第四版（DSM-IV），改变了一向强调躯体的过度活动。虽然将 ADD 作为一个特异性诊断的有效性还有困难，但也没有什么研究能将其推翻。ADD 存在于学习障碍中，并能在各认知水平影响儿童的行为，应排除中到重度精神发育迟缓。据估计约有 5%~10% 的学龄儿童有 ADD，其中一半得到临床诊断。ADD 有家族倾向，并且一级直系亲属最常见。ADD 伴多动和冲动在男孩中的发生率是女孩的 10 倍。现在很多人相信 ADD 是同源性的而非某一种有脑生化改变的缺陷或障碍，这导致了治疗方法的多样性。

病因学

病因不明。一些理论主张生化、感觉运动、生理和行为的联系，并提出了临床的表现。不到 5% 的 ADD 儿童有神经损伤的症状和体征；其他儿童则 CT 扫描、MRI 和 EEG 没有表现出异常。占主导地位的病因假设认为是多巴胺和去甲肾上腺素的神经递质系统的异常导致大脑干上层和中脑额叶的活动性或刺激性不足。毒素、神经系统的不成熟、感染、母孕期服药、头部损伤和环境因素也可能是发病的因素。

症状、体征和诊断

ADD 的早期症状是频繁和严重的不注意和冲动，伴有或不伴有多动。当症状表现为明显的多动和行为冲动并且近期有反应抑制方面的不足，则诊断为

ADD 伴多动。不恰当的不注意，如注意力保持时间短，造成活动频率增加、坚持性低、不愿参与或反应。尽管不伴有多动的 ADD 儿童可能无明显的高活动水平，但大多数存在坐立不安或极度紧张以及冲动，同时又在一些方面表现出被动或嗜睡。这些特征与品行和焦虑障碍的表现有质的差别。

DSM-IV 关于 ADD 的诊断标准包括不注意的九项症状、多动的六项症状和三项冲动的症状。诊断不需要满足所有的症状。DSM-IV 的标准也要求这些症状要出现在至少两种场合（如家中和学校中），并且症状损害了社会或学业功能。

不注意的症状是：(1) 经常不能仔细地注意细节；(2) 在完成任务和游戏时不能保持注意力；(3) 与其直接讲话时显得没有在听；(4) 常常不能始终遵守指令，无法完成功课；(5) 组织任务和活动的的能力常常受损；(6) 常常回避或不愿参与需要保持精神努力的任务；(7) 经常丢三落四；(8) 常常易被外界刺激所吸引；(9) 常常忘事。

多动的症状是：(1) 双手或双足常常不安稳，或坐时蠕动；(2) 在课堂上或其他地方常常离开座位；(3) 常常过度奔跑或爬高；(4) 难以安静地参与娱乐活动；(5) 常常在走或活动，好像“被马达所驱动”；(6) 常常说话过多。

冲动的症状是：(1) 常在问题还未提完就脱口而出其答案；(2) 常常不能按顺序等候；(3) 经常打扰或干涉他人。

DSM-IV 将 ADD 分为三个亚型：其一是注意缺陷和多动并存，其二是以不注意为主，其三是以多动和冲动为主。在诊断中不恰当的不注意必须是一直存在的，因此第三型一定要小心诊断。

早期的不注意一般多出现在 ADD 儿童进行需要持续性操作、警觉、快速反应、视觉和感知探究、系统性的和持久的听，以及连续的注意的活动中。不注意和冲动限制了学业技能的发展、思考和推理、上学的动力和对社会需要的适应。

相关的体征经常有：动作不协调或笨拙，非定位性的神经系统“软体征”，感知-运动功能失调，EEG 异常，情绪不佳，对抗行为，焦虑，攻击性强，对挫折的耐受性低，社会技能不良和人际关系不良，睡眠障碍，阅读困难和情感易波动。

临床过程

典型的 ADD 可发生在 4 岁以前，但一定要出现在 7 岁之前。就诊的高峰年龄为 8~10 岁，早期 ADD 的儿童经常直到青少年期才作出诊断。

早期的表现多变，但大多数被诊断为 ADD 的学龄儿童虽然有或无多动、或在动作发展中冲动的表现可以不同，一般都与注意力短暂（如不玩玩具或只玩很短的时间），通常在学龄前期活动异常地过多。有多动症的儿童常被描述为过多兴奋、在幼儿时和学前即管理困难。

入学后，这些症状持续存在。完成任务有困难，如在抄写或临摹时更为明显。经常犯粗心的错误。所有类型的 ADD 儿童在 7 岁以后均表现为社会功能和

情感的不成熟。一些 ADD 的儿童还表现出对正性的或负性的强化（表扬或批评）无所谓。许多这类儿童有时间概念的问题，一些有笨拙的现象。他们常常缺乏内在的动力以及不考虑他们行为的长期后果。

总之，患 ADD 的学龄儿童比 6 岁前就诊的 ADD 儿童更具有同源性。许多学前 ADD 儿童的症状提示有交流性障碍、焦虑和品行障碍。在儿童晚期，ADD 的症状更有特异性和质的区别，例如：这类儿童常常有下肢的持续活动，活动无目的性并且不安地玩弄手，讲话冲动，似乎对周围的环境缺乏意识。通常情况是，他们并无攻击或反抗行为，但经常是不顺从或对立的。一些研究显示：约 30% 有学习困难（如阅读障碍）；40% 到青春期有抑郁行为；60% 有攻击、脾气暴发、焦虑和对非挑衅性挫折的耐受性低；90% 有学业问题或成绩低。他们大多数是不愿动手的学习者，在需要连续操作和完成任务的被动环境中困难。

学业困难常在中年级时才表现出来，有早期不注意的聪明儿童经常能够作出补偿。ADD 是与任务和环境相联系的，而传统的教学方式和多数的学习活动会使问题恶化。如果 ADD 没有得到及时发现和处理，常继发药物滥用。社会功能和情绪的不成熟是慢性的。不被同伴所接受和孤僻有随年龄和症状的显著而增强的倾向。有早期不注意的儿童一般仅有学习问题。

虽然多动有随年龄增加而减轻的倾向，青少年和成年可能仍表现有残留的不注意和冲动的症状，如不安、难以安静、难以完成指令（家庭作业）和注意短暂。

诊断

诊断经常比较困难。没有特殊的器质性症状或神经系统指征，也无有效的实验室检查。虽然器质性因素可能对病因有一定的作用，但早期的症状是表现在行为方面，并随环境和时间发生改变。评定量表和检查问卷是确认的主要形式，经常难以将 ADD 与其他的疾病鉴别开。这些资料常是根据未受过训练者的主观观察得来的。在临床中，多数行为是不显著的，除非孩子极度地活动或冲动，诊断不可能不采用特殊的检查，如：连续性操作测验，警觉和反应时测验，抽样匹配联系的学习测验。需要提高诊断技术以使对 ADD 的多动、不注意和冲动的分型更为客观和质量化。社会和医学上的病史以及学习报告对诊断都是必要的。

预后

跟踪研究显示 ADD 儿童不会自行克服自身的问题。青少年和成人所表现出的主要问题是学业落后、自我评价低以及学习恰当的社会行为有困难。有冲动症状的 ADD 青少年和成人，人格障碍和反社会行为的发生率较高；多数一直表现出冲动、不安定和社会技能差。有或无多动的 ADD 患者对工作的适应似乎要比对学习和家庭环境的适应要好；人际和社会问题经常持续至成年期；抑郁（与哌啶甲酯无关）和自杀倾向要比普通的人群高。有低智商、攻击、社会和人关系

的问题以及父母有精神病史者，到青春期和成年期的预后不良。

治疗

中枢神经兴奋剂与心理咨询结合的方法对控制症状最好。单独使用中枢兴奋剂的主要对于很少有冲动的 ADD 儿童和早期的不注意且家庭环境稳定的儿童效果较好。冲动控制能力差的 ADD 儿童的治疗效果较早期的不注意问题差。

限制饮食、大量服维生素治疗、使用抗氧化剂或其他药物、营养和生化方面的干涉（如用神经生化的药物）均无明显效果。生物反馈治疗的疗效未得到证实，多数研究发现对行为的改变很小并且不确定。

精神兴奋剂 已经得到证实，精神兴奋剂的疗效要比三环类抗抑郁剂（丙咪嗪）、咖啡因以及其他精神活性药物（如丹醇）好。哌醋甲酯（利他林），是一种多巴胺受体阻滞剂，选择用来治疗 ADD，副反应较左旋安非他明小。常见副反应是影响睡眠（失眠）、抑郁或悲伤、头痛、腹痛、食欲减退、血压升高，大剂量连续的使用则有慢性的食欲减退和发育减慢。行为的改变与剂量有关（如哌醋甲酯为每次 0.3mg/kg，在早餐前和午餐后服药），较高的治疗剂量使行为的顺从性有所提高，然而使用高剂量时认知能力往往受损。治疗之初以低剂量开始，以后逐渐增高至理想水平（反应为症状减轻、操作能力提高、无副作用）。对药物的反应经常是个体化的，剂量依赖于儿童的行为严重性和儿童的耐药能力。哌醋甲酯的每片剂量一般为 5mg、10mg 和 20mg，以及 20mg 的维持释放片剂。许多儿童对维持释放剂量的吸收或耐受有困难。安非他明的混合制剂对食欲的影响较小，在脑中的维持时间也较标准剂量的左旋安非他明或哌醋甲酯长，因此用量小。

服药过多，一旦撤药或产生反跳反应。仅给在校儿童用药，建议休息日停药，如周末、节日或假期不用药。并建议有一个安慰剂期间（5~10 个学习日，以保证观察的可信性）观察是否需要用药。

单独用药的长期疗效尚未体现出来。然而，在药物的作用下，儿童能够参加一些原来由于注意力差和冲动而不能参加的活动。药物还常可打断不恰当行为的不良循环，增进行为、提高学业成绩、动机和自我评价。

心理咨询 咨询应包括行为和认知治疗（如设定目标、自我监测、树立榜样、角色游戏），并应帮助儿童了解 ADD。治疗需要结构化和常规化。

孩子在课堂的表现可以经过以下方法得到改善：认知-行为矫正、自我监测技术、对声音和视觉刺激的环境控制、适当的作业长度、新颖性、辅导以及老师亲近孩子。

如果问题在家里持续存在，鼓励家长去寻求专业人员的帮助、参加家长培训、学习行为管理技术。行为管理技术，诸如强化性的代币疗法和自我监测经常会起到效果。如果家长掌握了结构化的、稳定的训练技术，并且有制订好的制约，那些伴有多动和冲动控制能力差的 ADD 儿童则经常在家中接受治疗。

精神发育迟滞

智商明显低于正常 ($IQ < 70 \sim 75$), 并伴有以下至少两个相关方面的缺陷: 交往, 自理, 家庭生活, 社会技能, 社区团体作用, 自我定向, 健康和安全, 学校学习能力, 休闲和工作。

1992年, 美国精神发育迟滞协会将精神发育迟滞的定义修改为智能受限并存在环境适应能力和与他人交往能力受影响。原来仅仅是根据 IQ 的分类 (52~68, 轻度; 36~51, 中度; 20~35 重度; < 20 , 极重度), 现则被根据支持需要的分类所替代 (表 262-5)。新的分类方法强调个体的能力的强弱以及他们对家庭和社会的需要和态度。

表 262-5 对精神发育迟滞的支持水平

支持水平	描 述	支持水平	描 述
间断支持	不需要一直进行支持	强力支持	需要每天进行同一程度的支持
有限支持	需要不同程度的支持, 如介绍到庇护小组	全面支持	需要对各种日常生活进行高水平的支持

总体人口中约有 3% 的人的智商低于平均值以下两个标准差, 即 $< 70 \sim 75$ 。不太严重的精神发育迟滞 (需要间断的或有限的支持) 经常来自低社会经济阶层, 而更为严重的则存在于各种社会经济阶层以及各种教育水平的家庭中。

学习慢的孩子在入学前很少被发现, 只有当教育和行为问题明显时才被认识到。学校中只有 14% 的儿童需要间断的教育辅导。离开学校后, 他们中许多人融入了普通人群中, 如果他们所找到的工作只需要基本的智力或体力劳动, 他们是能够自立的。

病因学

智力是由多基因和环境决定的, 这些因素对精神发育迟滞的影响也是难以区分的。若父母双方都是精神发育迟滞, 他们的后代有 40% 的可能是迟滞的; 父母一方是精神发育迟滞, 其后代有 20% 的可能是迟滞的, 后代迟滞的发生率可因早期干预而改变 (见下文干预)。有 60%~80% 精神发育迟滞的病例, 他们的发病原因不清。严重的病例可能更容易确定病因。

产前因素 染色体和遗传的因素、先天性感染、畸胎 (药物和其他化学物质引起)、营养不良、放射线或不明因素影响了胚胎的植入和发育都可以造成精神发育迟滞。

染色体畸变引起的精神发育迟滞较遗传代谢和表 262-6 中的神经系统异常更为常见 (参见第 261 节染色体异常)。高分辨的染色体分析常常能够确认这些异

常。三体的异常,即多出一条染色体(有47条染色体,而正常为46条),唐氏综合征(又称21三体综合征)就是起因于第21染色体为三体型,或少数为第13~15染色体异位到21染色体。精神发育迟滞也可能是因为染色体的缺失(如猫叫综合征为第5染色体的畸变)、性染色体畸变(如Klinefelter综合征,即先天性睾丸发育不全,为XXY核型)、Turner综合征(为XO核型)或各种的嵌合体异常。有轻度的精神发育迟滞家族史的患者可能有脆性X染色体综合征,据估计在新生儿中其发生率为1/1000,男性较女性多见。躯体特征为头围正常或偏大、大睾丸、下颌前突、耳朵前伸。

遗传代谢和神经系统异常也可导致精神发育迟滞(表262-6)。有原发性肌张力低下的发育迟滞儿童应筛查是否存在过氧化物酶缺乏的代谢异常以及其他神经肌肉病变。积极的检查对遗传咨询、预后和治疗十分重要。

表 262-6 精神发育迟滞的染色体和遗传因素*

染色体畸变	遗传代谢性疾病	遗传性神经系统疾病
猫叫综合征	常染色体隐性疾病:	常染色体显性疾病:
唐氏综合征	氨基酸尿和酸血症	肌营养不良
脆性X染色体综合征	过氧化物酶体病:	神经纤维病变
Klinefelter综合征	半乳糖血症	结节性硬化症
嵌合体病	枫糖尿症	常染色体隐性疾病:
13三体(Patau综合征)	苯丙酮尿症	原发性小头畸形
18三体(Edwards综合征)	溶酶体病:	
Turner综合征	Gaucher病(高血病)	
	Hurler综合征(粘多糖病I型)	
	Niemann-Pick病(尼曼-皮克病)	
	Tay-Sachs病(家族性黑矇性痴呆病)	
	X连锁隐性疾病:	
	Lesch-Nyhan综合征(高尿酸血症)	
	Hunter综合征(粘多糖病II型)	
	Lowe眼脑肾综合征	

*表中未列出全部异常。

先天性感染是精神发育迟滞的一个主要原因,可能由风疹病毒、巨细胞病毒(一种常见的原因,为出生存活新生儿的1/600~1/1000)、弓形虫、单纯疱疹病毒。偶见其他病毒感染妊娠妇女导致孩子精神发育迟滞,但未得到证实。

产前服药(参见第249节妊娠用药)可能引起精神发育迟滞,例如胎儿酒精综合征(参见第250节和第260节新生儿代谢性疾病),乙内酰脲(苯妥英)综合征,母亲怀孕期间使用乙内酰脲者,孩子发生该问题多达11%,并可能还有产前和产后的发育障碍、小脑畸形、颅面部畸形、指甲或远端指(趾)骨发育不

全以及心脏受损。

孕妇营养不良会影响胎儿的脑发育,导致精神发育迟滞。在发展中国家应重视这个因素,因为发展中国家存在着饥饿问题。营养不良伴环境剥夺(缺乏生长、发育、社会适应所需要的躯体、情感和认知上的支持),可能是世界范围内精神发育迟滞的最常见原因。

围产期因素 与以下因素有关的围产期因素可以增加精神发育迟滞的发生危险:早产、中枢神经系统出血、外周血管白细胞溶解、臀位分娩或高位产钳、多胎、胎盘前置、先兆子痫、缺氧。在小样儿中精神发育迟滞的发生率增加,智力缺陷经常与低体重有关。早产儿(<32孕周)而且体重<1.5kg发生精神发育迟滞的可能性为10%~20%,发生率因孕龄、围产因素和监护质量而异。小于28孕周、体重低于1kg婴儿的危险性最高。高危婴儿必须定期监护发育进程。那些轻度受损婴儿的发育预后与围产因素关系不大,而经常是直接与他们学习环境有关。

产后因素 病毒性或细菌性所致脑病变(包括与AIDS相关的神经性脑病)和脑炎、中毒(如铅中毒和水银中毒)、严重营养不良以及造成严重脑损伤的事故或缺氧都可以造成精神发育迟滞。

症状和体征

特征性症状是低IQ与社会能力、语言能力和自助性适应能力受限。可能伴发癫痫、精神障碍和行为障碍。一个精神发育迟滞的青少年可能会产生抑郁,原因是在学校与其他同学的交往中被拒绝或当他意识到其他人视自己为有缺陷的另类时。

行为障碍是大多数患儿到精神科就诊的原因,并且是管理迟滞人群专门机构的最常见问题。精神发育迟滞伴行为障碍的患者可能会出现对正常刺激的情感暴发、大发脾气以及躯体性攻击行为的反应,这些反应经常是情景性的,并经常可以发现诱因。引起不可接受行为的因素有:缺乏社会责任行为的训练、不一致的要求、对错误行为的强化、大脑损伤和社交能力缺陷;在专门的机构中,则可由由于过分拥挤、管理人员少以及活动少。一旦生活条件得到改善,经过适当的训练并给他们介绍职业,行为问题的发生率就会大幅度下降。

诊断

诊断包括明确精神发育迟滞的症状和可能的原因。明确的发病原因可以帮助医生提供一个发展性的预后,并对教育和训练计划提出建议、进行遗传咨询、减轻家长的内疚。

病史(包括围产期、发育史、神经疾病史和家族史)能够帮助了解婴儿发生精神发育迟滞的危险性。在高危婴儿中应尽早进行视觉和听力测查、全血计数、尿液分析。如果检查结果不明确,应进行定期的再测查,内容包括发育性筛查测试和神经系统检查以及常规的躯体检查。

对高危或疑有发育迟滞的婴儿进行发育和智力测查（表 262-7）。标准化的智力测试可以明确和测量智能是否在评价值以下，但是要排除错误，并且当测试结果不支持临床发现时应对检查提出疑问。疾病、语言障碍或文化差异可以影响儿童进行测试。这些测试的标准来自中等阶层，虽有偏倚，但总体上对评价儿童的智能也是合理的，尤其对大龄儿童。修订后的丹佛发育筛查测试对≤5 岁的儿童提供了一个总体评价，可由普通的内科医生及其助手完成，它只是筛查性的测试，不能替代必须由心理学者进行的标准化智能检查。此外，还要进行神经发育检查和躯体检查。

表 262-7 对精神发育迟滞儿童进行的选择性发育和精神检查

检查项目	适用年龄
丹佛发育筛查测试—修订版	≤5 岁
早期干预的发育能力测验	2 个月~3 岁
贝莉 (Bayley) 婴儿发育测试 (第二版)	<42 个月
斯坦福-比奈 (Stanford-Binet) 智能测验	2 岁到成年
韦斯勒 (Wechsler) 学前和初小儿童智能测试*	3 岁 10 个月~6 岁 7 个月
韦斯勒儿童智能测试—修订版*	6 岁~16 岁 11 月

* 必须由合格的心理学者进行。

遗传代谢性疾病可由相应的临床表现所提示（生长发育障碍、嗜睡、呕吐、惊厥、低张力、肝脾巨大、面部特征粗糙、尿味异常、巨舌）。坐或走（大运动）和钳形抓握、画或写（精细运动）的分离性迟缓提示可能有神经肌肉的疾病。根据可疑的原因（表 262-8）进行特异性的实验室检查。

语言和个人-社会能力的缺陷可能是因为情绪性问题、环境剥夺、学习障碍或耳聋，而非精神发育迟滞。

患者的交流障碍使得医生确认其是否有思维障碍和妄想更加困难些，不过，若情感平淡和幻觉的发生较为突然则提示精神分裂症的可能。

预防

遗传咨询（参见第 247 节）可以帮助家长理解精神发育迟滞的原因和再发的危险性，并应告诉他们的同胞兄妹生一个这种患儿的危险率。羊水穿刺或绒毛膜的绒毛样本可帮助检查遗传代谢和染色体病、携带者和 CNS 缺陷（如脊髓发育不全、无脑儿）。超声可检查 CNS 缺陷。测定母体血浆中的甲胎蛋白有助于筛查脊髓发育不全和唐氏综合征。产前诊断能够帮助夫妇考虑是否应流产和接下来的计划生育问题。对所有年龄大于 35 岁的孕妇（婴儿唐氏综合征发生的危险性增加），以及有脊髓发育不全、半乳糖血症、Tay-Sachs 病或枫糖尿症家族史的孕妇都应进行羊水穿刺检查。

在发展中国家需要注射风疹疫苗。抗巨细胞病毒感染的疫苗正在研制中。以

下措施可降低精神发育迟滞的发生率：继续保持并提高对孕妇和新生儿的监护（如设立新生儿监护病房），使用交换输血和 Rh。免疫球蛋白预防新生儿溶血性疾病（参见第 252 节胎儿红细胞增多病）。不管怎样，在降低下精神发育迟滞的发生率的同时，极低体重儿的出生成活率还是保持着稳定的提高。

表 262-8 精神发育迟滞原因的检查

可疑的原因	建议检查的项目
单项的主要异常或多项轻度异常，精神发育迟滞的家族史	染色体检查 头颅 CT 和/或 MRI*
生长发育障碍，原发性低张力，遗传代谢性疾病	在高危婴儿中进行 HIV 筛查 营养和社会心理史 尿和/或血氨基酸和酶贮存性疾病或 过氧化物酶体病的研究 肌酶 SMA12/60 骨龄，骨骼 X 片
惊厥	EEG 头颅 CT 和/或 MRI 血钙、磷、镁、氨基酸、血糖和铅水平
颅脑畸形（如前囟早闭、小头畸形、头大畸形、头颅狭小、脑积水）、脑萎缩、脑畸形、CNS 出血，肿瘤、由于弓形虫、巨细胞病毒感染或结核钙化造成的颅内钙化	头颅 X 线 头颅 CT 和/或 MRI TORCH 筛查 化验尿检查病毒 染色体检查

* 神经科咨询以后。

SMA = 序列多项分析仪；TORCH = 弓形虫、风疹、巨细胞病毒、疱疹

预后和治疗

根据病因和严重性，生存年限可能缩短。总体而言，迟滞的程度越严重并且越不活动，死亡率越高。

良好的学习环境可以减低由于围产期不利因素造成的发育迟缓的易患性。在婴儿期就参加早期干预计划可以预防或减轻精神发育迟滞的严重程度。必须建立对儿童进行监护的现实的方法。

家庭的支持和咨询很关键。一旦确定或高度怀疑孩子是精神发育迟滞，要尽快告诉家人，最好是父母双方。应给家长充分的时间以讨论发病原因、影响、预后和对孩子的教育、训练。很有必要进行深入的有关咨询，使家庭能够适应这一现状。每个咨询者必须是可以合作的、并能阐明孩子的情况，如果一个内科医生不能合作、并且不能进行必要的咨询，他应当介绍孩子的家庭到一个具备多学科队伍、能对发育障碍儿童提供诊断和服务的中心，但这名内科医生也应对孩子继续提供医疗保健和咨询。

需在专家的帮助下给孩子制订一个全面的、个体化的计划。当怀疑孩子有精神发育迟滞时就要尽快给孩子进行正规的神经发育检查。神经科医生应对所有的

中、重度发育迟滞儿童、进展性的障碍、神经肌肉性退化或可疑的惊厥进行检查。矫形外科医生、躯体康复治疗师、职业治疗师应协助诊断并治疗脑瘫或其他有运动缺陷的儿童。语言病理学家和听力专家可对语言发育迟滞或可疑听力丧失的孩子提供帮助。营养专家、社会工作者、教育工作者、眼科医生、精神科医生和牙科医生也都可提供帮助。

在决定一个人需要什么样的帮助时,评价社会能力与评价认知能力同样的重要,而且评价躯体残疾、人格障碍和精神障碍也很重要。

早期应做努力使孩子能够生活在家里或社会性的收留机构中。家中有个精神发育迟滞的孩子,可能会被搞得支离破碎,此时,这个家庭必须要得到心理上的支持并且需要日常的照顾,如托幼机构、家政服务人员(经过训练的非专业人员帮助做家务或看孩子)和临时的抚养家庭。如果可能,迟滞儿童应进入正常儿童的托幼机构或公立学校。给迟滞的成人应提供长期住宿的公寓、护理站。是否要将精神发育迟滞者统一管理,必须由患者的家庭决定,决定通常是在与医生或其他专家的深入讨论后才作出。

精神发育迟滞伴精神障碍的患者必须给予相应的抗精神病药或抗抑郁剂,剂量与其他患者一样。针对缓解无价值感或不现实目标而进行的心理治疗,加上行动护理和咨询,对这类病人也是有帮助的。单用精神药物而无心理治疗并且不改善环境,是没有多少效果的。

支持水平 轻度精神发育迟滞儿童根据环境对他们的要求的变化,需要间断的或有限的支持。那些没有什么拼写障碍的轻度精神发育迟滞儿童可以发展到4~6年级的阅读水平。即使他们有阅读困难,大多数也能够学会应付日常生活的基本知识以满足基本需要。教育成绩、社会和职业技能水平的获得取决于孩子的功能水平。轻度的迟滞儿童需要一些监护和支持、特殊教育和训练设施,并且经常要有一个生活和工作的庇护场所。在社会性方面,他们经常是不成熟的、简单的,社交能力较差。因为他们思维死板和无概括性,所以适应新环境有困难;由于判断能力差、缺乏预见性、易轻信,使得他们容易违法犯罪。严重的犯罪并不常见,但轻度迟滞者可能发生冲动性的犯罪,经常是作为犯罪小组的一员或有时是为了在同伴中获取一定的地位。他们很少会有躯体的损伤,但癫痫的发病率较正常人群高。

有拼写障碍的轻度迟滞儿童和中度的精神发育迟滞儿童存在明显的语言和动作迟滞。他们需要有限的支持。应给予充分的训练和持续的有限的支持,这类成人还是能够在社会中不同程度地独立生活的。有些人在生活的某些方面需要日常的支持,有些人能够在重返社会训练所的帮助下生活,而有严重躯体或行为障碍的患者则需要更多的监护。大多数需要在庇护环境中获得长期的支持。有严重精神发育迟滞的儿童在生活的各个方面都需要广泛的支持(表262-5),很多人学不会走路而且语言能力很差。

(张劲松 译)

第263节 损伤、中毒和心肺复苏

损 伤

流行病学

损伤是儿童致死的最常见原因，高于癌症、先天性异常、肺炎、脑炎以及心脏病所致死亡的总和。损伤的原因因年龄和地点而异（例如：家中、城市、农村、冷天和热天）。1岁以下婴儿，几乎每年有1000人死于跌落、烧烫伤、溺水、窒息。在美国的18个州中，溺水是导致1~4岁儿童伤亡的首要原因，对于全美国，烫伤和烧伤是该年龄阶段最常见的原因。青少年中，交通事故是导致死亡的首要原因，其次是他杀——这反映了我们社会中暴力的增加（参见第275节）。外伤也是儿童致残的首要原因。致命伤与非致命伤之比为1:1000。

诱因

损伤是由于一系列的事件造成的，这些事件大多数是可预防的，尤其对年幼的儿童，经常是因为儿童的好奇而引起的。有些因素使儿童容易受伤害，在儿童饥饿或疲劳时（如吃饭或睡觉前）、由别人代替父母照看时、在新环境中（如刚刚搬家或外出度假）以及高度活跃时损伤更为常见。损伤容易出现在父母急匆匆之时、忙碌之时、或没有预见到与儿童新的发展阶段相关的危险之时。最后，儿童经常是不安全环境和/或成人行为的无辜受害者，有些损伤的原因是枪击、酒后驾车造成的车祸、家中着火（可以用烟/热探测器预防）、游泳（游泳池边缺乏保护措施）。

预防

对父母和儿童的安全教育是关键性的预防措施。单纯被动的保护是不够的。必须让小儿懂得注意避开某些危险，并教会他们对付那些不可避免的危险。因为小儿爱模仿父母，所以父母必须以身作则（例如乘车时系好安全带）并且也应该学习如何避免可能导致危险的情况。表263-1列出了一些预防受伤的措施。

表 263-1 预防损伤的措施

将有毒物品放在儿童够不到的地方 使用安全盖和安全瓶装药品 在车上使用安全带和安全座椅 使用自行车头盔 使用烟雾探测器 不使用婴儿学步车	在游泳池边安装有锁的围栏 对电源插座要使用安全罩 保证枪支是安全的——保持枪是未装子弹的状态并锁在柜子里 保持家用热水的温度 $<49^{\circ}\text{C}$
--	---

内科医生通过教育家长、分发安全资料、亲身示范、告之某些可能发生高度危险的情况（例如提醒忙于照料生病孩子的母亲可以从其他孩子那里得到帮助）。

车祸所致损伤

流行病学

在美国，车祸中受伤是各年龄阶段死亡的主要原因之一，据报道，<1岁婴儿为4/10万，1~14岁为7/10万，15~24岁增至40/10万。未系安全带的孩子可能是突然停车的唯一受害者，而财物和其他人员则没有受到任何伤害。

损伤的预防

为了降低车货事故的发生率和严重程度，所有乘车者都应系安全带。在美国，尽管各州的法律不同，但多数州都有关于保障儿童乘车安全的法律：小孩由系着安全带的大人抱着并不安全，因为撞车时发生的巨大反冲力会把小孩从大人的怀中甩出，即使汽车开得很慢也不例外（例如，车速按48km/h计算，抱住一个重4.5kg的小儿，相当于需要把重136kg的物体从地面抬高30cm的力量）。未系安全带的大人也会被向前抛出并以成人体重 \times （速度）²/L的力将小孩挤到车的内壁上。使用安全装置对降低损伤的效果是无可置疑的，创伤发生率可降低40%~50%，重伤可降低45%~55%。

在小汽车中，对于12岁以下的儿童，后座是最安全的地方，尤其是当汽车安装了前座气囊时（气囊的释放/充气会导致婴儿和儿童的死亡）。

儿童乘车时，必须恰当、有效地使用安全装置。将儿童放入安全座并用束带束好，安全座应适应孩子的身材和发育水平，并按照厂家的说明书安放在车内，否则撞车时孩子更容易滑脱而被抛出。婴儿汽车座椅应被安放在汽车的后座位上，面向后的安全座适用于体重9kg以下婴儿，9.5~18.2kg的儿童用的安全座须朝前，备有肩带和护腰，并保持头部稳定。体重>18.6kg的儿童应当时刻使用安全带，肩带应和腰带一同使用，除非肩带横跨面或颈，当发生这种情况，儿童应坐在可以升降的座椅中直至肩带正好合适。

头部损伤

流行病学

在儿童期因损伤致死者中多数是由于颅脑损伤及其并发症。对发育中的神经系统的严重损伤经常留有躯体、认知和情感功能方面的后遗症。

因创伤住院的儿童中，第二位最常见的是头部外伤。头部外伤最多发生在1岁以下和15岁以上儿童，且男孩多于女孩。受伤主要是在家中及在家周围摔伤。由高处跌落是城市儿童的故事性死亡的主要原因。在纽约市广泛开展的一项旨在防止从窗口跌落的运动，已使这方面的意外事故在一年内降低了96%。

分类

大多数头部损伤为轻度创伤，不伴意识丧失、脑震荡、脑挫伤和骨折。非常严重但很少见的是伴有重度脑损伤，造成弥散性轴索损伤和各种类型的血肿（硬

膜外、硬膜下、脑实质内、脑室内的血肿)。颅骨骨折也经常发生,可以伴有或无脑损伤。

脑震荡是头部损伤后立即发生的神经功能障碍,可伴意识丧失,是暂时的、可迅速恢复的状态。

脑挫伤是脑组织的局灶性挫伤或撕裂伤,伴有脑实质出血和局部水肿。损伤部位以额叶前面和颞叶的下侧面最为常见。

弥散性轴索损伤系由加速/减速的力量造成脑白质被割断或撕裂以及髓鞘的破坏所致,所引起的弥散性脑血肿常无明显的出血征象。这是在儿童中一种最常见的严重脑损伤,远较颅内损伤常见。

硬膜外血肿是血液在硬脑膜和颅骨之间的积聚,由于动脉或静脉的损伤而造成。

硬膜下血肿是血液在硬脑膜下的积聚,通常是严重的脑挫伤所致。

脑室内、脑实质内、蛛网膜下出血分别为血液在脑室、脑组织或蛛网膜下腔的积聚。

颅骨骨折即颅骨的完整性遭到破坏。可以是颅骨任何地方(包括额、颞、顶、枕区域)的线性、凹陷性、粉碎性骨折。对面部的影响可以造成面部的鼻骨、鼻窦、眼眶的骨折。

在婴儿,脑脊膜可能会嵌入线性骨折处造成不断增大的骨折,这实际上是一个柔脑脊膜囊肿,在3~6周左右形成,它可能是受伤后先被发现的颅骨骨折的体征。

病史、症状和体征

事故的过程以及随后症状发展的进程对诊断极为重要,应仔细地向家属和目击者中了解事故的细节。损伤的机制、部位、伤后的特殊症状和体征以及意识状态对处理至关重要。

轻度脑损伤没有意识丧失和异常的神经系统体征,但可能有呕吐、面色苍白、易激惹、嗜睡。如果这些症状持续时间大于6小时或症状加重可能提示有更严重的损伤,应尽快作进一步的检查。

脑震荡的病人通常没有神经系统体征,但往往对事故和事故之前瞬间发生的事没有记忆(逆行性记忆丧失)。

脑挫伤的病人的神经系统症状和体征取决于挫伤的确切部位,可能会有肌力和感觉的障碍,甚至颅内压增高,尤其是当挫伤面积较大时。

弥散性轴索损伤可导致弥散性脑血肿,儿童表现出整体意识水平的下降,并造成长期的后遗症。由于血肿而产生的颅内压增高将导致瞳孔异常、心率过缓、高血压以及呼吸和血流动力学的异常。

硬膜外血肿时相关神经系统症状通常是与大脑受挤压有关,而非直接的损伤。成人所表现的典型症状(意识丧失,间断性清醒,而后神经症状更加恶化)经常在儿童并非如此。

硬膜下血肿时经常伴有脑充血和脑水肿，造成意识状态的改变和颅内压增高的体征。局灶性的异常也很常见并可能持久存在。脑挫伤后继发性惊厥的发生率很高。虽然大多数硬膜下血肿的发生是急性的，但偶尔血液在硬膜下腔的聚集则是血液慢慢地从前额的小孔和顶部的皮静脉流入矢状窦而产生的，如此慢性的硬膜下血肿也会产生颅内压增高的症状。

脑室内、脑实质内、蛛网膜下出血时，由于神经系统的损伤和颅内压增高而经常有明显的精神抑制性表现。惊厥和运动的异常也很常见。

颅骨骨折可以有或无相关的神经系统或其他症状。颅骨触诊可能会发现凹陷或一般性的肿大，这也许已被家长发现。骨折处下方的脑挫伤可引起惊厥，尤其是当骨折为凹陷性的。

评估

弄清损伤发生的机制和事故的经过后，进行一系列的检查评估损伤的严重性，这是很重要的。精神状态的判断用 Glasgow 昏迷评分表（表 175-1），或小于 1 岁的婴儿用修订后的婴儿、儿童 Glasgow 昏迷评分表（表 263-2），该表的以瞳孔反射、生命体征和其他与损伤有关的指征作为评估依据。Glasgow 昏迷评分 ≤ 2 提示有严重脑损伤；评分 < 8 提示需要插管和机械性通气，因为此时气道的保护性反射通常已丧失，很可能存在颅内压增高；评分 ≤ 6 提示需要监测颅内压，很多时候评分 ≤ 7 就放置监测仪。眼底检查对儿童是否受虐待可提供强有力的证据（例如：猛烈摇动撞击婴儿综合征），应仔细检查有无视网膜出血。

表 263-2 修订后婴儿、儿童 Glasgow 昏迷评分表

指 征	婴 儿	儿 童	评分*
睁眼	自发性	自发性	4
	对言语刺激	对言语刺激	3
	仅对疼痛刺激	仅对疼痛刺激	2
	无反应	无反应	1
言语反应	咕咕声或咿咿呀呀	定向准确，言词恰当	5
	易哭吵	定向混乱	4
	对疼痛哭吵	言词不恰当	3
	对疼痛的呻吟	言词不可理解或无意义发声	2
运动反应 ⁺	无反应	无反应	1
	自发性运动，有目的性	遵守要求	6
	对触摸退缩	能定位疼痛刺激	5
	对疼痛有退缩反应	对疼痛有退缩反应	4
	对疼痛有去皮质样弯曲	对疼痛有弯曲反应	3
	对疼痛有去皮质样强直	对疼痛有强直反应	2
	无反应	无反应	1

* 评分 ≤ 12 提示有严重脑损伤；评分 < 8 提示需要插管和机械性通气；评分 ≤ 6 提示需要监测颅内压。

⁺ 当病人被插管、无意识或无言，对运动反应的评分就是最重要的部分，应仔细评价。

通常, 颅骨骨折对判断中枢神经系统损伤的严重性不是一个可靠的指标, 全面的神经系统检查更有助于诊断。而且, 骨折的发生也经常与轻度头部外伤的病史不一致, 某些类型的颅骨骨折有高度发生颅内问题的危险。跨越脑膜中动脉的骨折(颞骨)常伴有硬膜外血肿。由于枕骨和颅骨底部(颅底骨)较厚, 所以需要很大的力量才能导致它们的骨折, 这些地方的骨折提示着有高强度的撞击力。X线和CT通常不能发现有颅底骨骨折, 然而相关的症状会给予提示, 如从鼻和耳流出脑脊液、鼓膜后出血(若鼓膜破裂则耳道出血)、耳后有瘀斑(Battle征)、眼眶周围瘀斑(浣熊眼)、额/上颌窦积液(CT显示)。凹陷性骨折需立即处理, 因为常伴有潜在的脑损伤。需要咨询神经外科医生以明确骨折是否需要手术。

单纯性颅骨骨折可通过头颅X线平片看出, 一般不必特别担心除非有神经系统的异常或发生在婴儿身上, 此时应注意是否有柔脑脊膜囊肿的形成和儿童受虐待。

治疗

大多数轻度头颅创伤的儿童可在家中由父母观察。有以下情况的儿童应住院观察: 在检查中有意识改变, 有意识丧失史(即使是短时间的), 选择性颅骨骨折(枕骨、凹陷性、跨越脑膜中动脉), 局灶性或弥散性神经系统体征, 有线索提示小儿可能受虐待(参见第264节)。有头部外伤的儿童必须密切监测神经系统状态的任何变化, 包括意识状态、生命体征、瞳孔反射、局灶性或单侧性的神经体征、抽搐。儿童有下述表现应进行头颅CT检查: 意识改变(Glasgow昏迷评分 ≤ 14), 持续呕吐, 局灶性神经体征, 颅骨底骨骨折的临床征兆, 抽搐

虽然对原发性损伤无法改变, 但可以采取主动、细致的措施预防缺氧、高碳酸血症、低血压、颅内压升高以避免继发性脑功能障碍。由颅内压增高造成的脑水肿需要立即适当地处理以防止进一步干扰氧的传递和细胞代谢。

头颅严重受伤的儿童应按以下的处理步骤进行: 首先最重要的是呼吸道通畅, 因为低氧和高碳酸都会通过增加脑血流而使颅内压升高; 如果Glasgow昏迷评分 < 8 , 应给儿童插管并予以有效的药物控制, 防止颅内压升高。药物可使用镇静剂(如果血流动力学稳定可用硫喷妥)、利多卡因静脉注射($1 \sim 2 \text{mg/kg}$)和一种麻醉剂。不要盲目进行鼻气管插管。应进行机械性通气, 并监测动脉血气、血氧定量、潮气末 PCO_2 以评估氧气和通气量是否足够。

静脉输液包括5%的葡萄糖和0.9%氯化钠, 以 $3/4 \sim 4/5$ 张维持, 以防低张力或低血容量性休克。应保持儿童的血管内容量正常。由于脑损伤后ADH分泌增加, 因此很容易造成水容量过多而加重脑水肿, 故应对补液量略加限制。因低张液(尤其5%葡萄糖)含水量过多, 应禁用。须监测血浆钠盐浓度保持 $\geq 140 \text{mEq/L}$ 。

儿童Glasgow昏迷评分 < 8 , 不论头颅CT扫描有无脑水肿或出血的征象, 都

应首先给予轻度的过度通气,使 PCO_2 维持在 $34 \sim 36 \text{ mmHg}$ 。低 PCO_2 将导致大脑灌流降低而局部缺血的危险增加。因此,很有必要放置一个颅内压监测仪以测定是否须采取措施降低颅内压并维持脑灌流在 $>50 \text{ mmHg}$,最好 $>70 \text{ mmHg}$ (动脉压减颅内压)。采取以下措施使颅内压应保持 $\leq 15 \text{ mmHg}$:防止动脉 PCO_2 升高(动脉 PCO_2 升高导致脑血管扩张),控制疼痛,维持正常体温(或略低于 36°C),必要时用肌松剂。同样地,应维持动脉压以保持脑灌流压 $>50 \sim 70 \text{ mmHg}$ 。床头抬高 30° 并使头部保持中线位置以提高脑静脉回流。可谨慎地使用小剂量甘露醇 $0.25 \sim 0.5 \text{ g/kg}$ 降低颅内压或提高血浆渗透压至 $295 \sim 305 \text{ mOsm/kg}$ 。呋塞米 1 mg/kg 静脉注射也有助于降低体液量,避免与甘露醇同时使用,特别是在暂时性高血容量时。头部受伤的第一个 24 小时内,呋塞米可被用做提高血浆渗透压的一个方法。地塞米松对头部创伤无效,不推荐使用。苯巴比妥诱导昏迷和诱导低温的方法也无一致的疗效,且有很大的危险性,对特殊的患者使用时应进行个体化的治疗。

对头颅受伤的儿童有必要经常进行检查。如果孩子情况恶化,需要再做一次 CT 扫描以确定手术部位和恶化的原因。

瞳孔固定和放大、前庭反射消失和去大脑强直经过合理的治疗是可逆转的。直接对维持足够的肺部气体交换和脑灌流进行主动性的早期处理,可降低颅内压增高的危险性和继发的并发症。

抽搐可增高颅内压,应妥善处理,最初可用劳拉西泮,而后苯妥英治疗。如果有脑挫伤或脑出血,应十分重视预防性地给予苯妥英。为防止出现心血管的作用(如低血压、心搏徐缓),静脉注射剂量 20 mg/kg 分 2 次即 10 mg/kg ,最大速度为 $2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ (最大到 50 mg/min)。维持剂量为 $3 \sim 6 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分 2 次静脉注射。然而,大脑受到损伤的儿童需要更高剂量的苯妥英,因此准确衡量受伤的程度十分重要,可用滴注的方式给药,有些儿童需要 $7 \sim 8 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。治疗时间取决于损伤类型和心电图的结果。伤后一周内惊厥的发生率,5 岁以上儿童为 5%,5 岁以下儿童为 10%。

手术 对硬膜外出血,应尽快进行紧急抽液,以防神经系统症状的恶化。如果能得到迅速抽液,儿童预后良好。对硬膜下出血,有必要及早请神经外科医生会诊以决定是否对血肿抽液,并帮助采取措施控制颅内压的升高。慢性的硬膜下出血可能需要反复的硬膜下抽液、外科引流或分流。

预后和康复

大脑恢复的程度取决于患者的年龄、昏迷时间、是否有颅内出血以及最大创伤部位。每年有 500 万儿童遭到头部外伤,其中 4000 人死亡,15 000 人需长期住院治疗。昏迷长达 24 小时以上的严重受伤者中,50% 留有严重的神经系统后遗症。2%~5% 成为残疾人。头颅外伤若 Glasgow 昏迷评分为 5、6、7 分,死亡率 $\leq 10\%$,5 岁以下儿童(尤其婴儿)的死亡率高于年长儿。存活儿童的功能

恢复通常很好,但需要长期的康复训练,特别是对认知和情感功能,康复训练应尽早计划,即使仍在住院。恢复期中的常见问题是逆行性遗忘、行为改变、情绪不稳定、睡眠障碍、智力减退和惊厥(参见第175节)。

脑损伤支持小组能够极大地帮助有脑损伤儿童的家庭并协助进行必要的药物治疗、手术、教育和康复训练。

脊髓损伤

在各年龄中,虽然10岁以下儿童脊髓损伤的发生率最低,但也并不罕见。

小于8岁的儿童,颈脊髓损伤常发生在第4颈椎;大于8岁的儿童,损伤常在第5到第8颈椎。无放射学异常的脊髓损伤(SCIWORA)正日益受到重视。这种类型的损伤几乎只发生在儿童,并与直接脊髓牵引、脊髓挫伤和脊髓的血管损伤有关。解剖和功能横断面的完全性神经损伤(多发生在8岁以下)的预后不良。

症状、体征和诊断

脊髓损伤的症状和体征已在第182节中描述。低血压很常见并经常伴有心动过缓。

对于任何曾遭到交通事故、从约3米以上高度摔下以及潜水受伤的患者都要考虑是否有脊髓损伤。通过放射学检查,包括CT扫描、MRI或脊髓造影会有所发现。

治疗

颈椎损伤需要尽早固定。戴尺寸十分合适的儿科颈领可以防止颈部的伸屈,应一直戴至颈部损伤得到明确证实已经痊愈。如果患者不能表达疼痛或遵从指令,应继续戴颈领直到明确诊断没有任何骨骼、韧带和脊髓的损伤。为防止颈的过度弯曲并使颈保持在自然位置,3岁以下儿童的枕部颈椎夹板的缺口应标准化。颈椎牵引是固定方法的一部分,但在插管时是禁忌的。

如果怀疑有脊髓损伤,保证供氧/通气和血液循环是很关键的。由于脊髓缺血可以导致低血压,因此对低血压病人应快速输入大剂量(20ml/kg)的晶体液(普通生理盐水或林格液)。

可另外给予液体以维持正常的血压,并考虑使用 α -肾上腺素。若连续输注脱羟肾上腺素和去甲肾上腺素,起始剂量可为 $0.1\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。此外,在受伤后第一个8小时内静脉注射Solu-Medrol 30mg/kg,随后再注射 $5.4\text{mg}(\text{kg}\cdot\text{h})$,连23小时,从成人脊髓损伤的资料看这种方法也许会有效果。

其他严重损伤

钝创伤是儿科中最常见的创伤形式。除了头部和脊髓损伤外,隐性腹部和胸

部创伤也很常见。应警惕脾撕裂/破裂、肝撕裂、肾挫伤、肺挫伤、气胸/血胸以及年幼儿童十二指肠血肿，这些损伤往往在首次检查时不明显，但随后可能会加剧。因此，建议只要有迹象提示儿童受到过明显的外力伤害就应进行胸部和腹部的 CT 扫描。任何循环系统不稳定的迹象（心率加快、脉搏减慢、毛细血管再充盈时间 > 2 分钟）都提示有外在的或内在的血管内失血，此时应迅速输入晶体液（普通生理盐水或林格液 20ml/kg），如果循环情况缓解再输入成分血 10ml/kg。

应请外科会诊以决定是否需要手术探索（腹部或胸部）。

中毒

（参见第 307 节）

尽管对预防中毒进行了广泛的教育，但中毒仍然是家庭中儿童非致命事故中最常见的原因。中毒可以由多种途径引起，包括经消化道、呼吸、皮肤吸收以及从眼睛滴入。如需了解某种产品的成分或对误食的恰当治疗措施，应与距离最近的中毒控制中心联系。

对乙酰氨基酚中毒

目前有 100 多种市售药品中含有对乙酰氨基酚（扑热息痛），其中有很多是儿童用的制剂（水剂、片剂和胶囊）以及止咳/抗感冒药物。很多处方药也含有扑热息痛。

在肝细胞色素 P-450 依赖系统的作用下，扑热息痛产生一种有潜在毒性的代谢产物，而在治疗剂量的情况下，该物质可以被肝脏贮藏的谷胱甘肽降解为无毒物质。急性过量时，过多的代谢产物会耗尽肝内的谷胱甘肽，导致肝细胞坏死（参见第 43 节）。

儿童口服扑热息痛 $\geq 150\text{mg/kg}$ 被认为是中毒。成人扑热息痛用量 $\geq 150\text{mg/kg}$ 或总量 $\geq 7.5\text{g}$ （不管 mg/kg 的用量多少），均被认为是中毒。正常剂量的血浆半衰期为 2.5 小时，而肝细胞损伤时则高达 4 小时以上。

症状、体征和预后

扑热息痛中毒的临床过程和治疗与阿司匹林有很大的不同。服后 48 小时之内症状轻微，中毒症状的发展过程可分为四个阶段（表 263-3）。

青春期前儿童扑热息痛中毒很少危及生命，即使 AST 升高到 2000 IU/L。12 岁以上儿童的肝损害与成人相同。这种与年龄有关的差异的原因有待进一步研究。也有人观察到青春期肝功能的异常加重、持续时间更长。

原来身体健康的儿童，扑热息痛中毒康复后，是否会留下永久的肝功能结构和功能异常尚不得而知。慢性过量服用或反复中毒的影响有待研究。

治疗

表 263-3 扑热息痛中毒症状

阶段 I (0~24 小时): 即使患者大量口服, 在 12~24 小时内也无症状或胃肠道刺激症状。看不出患者生病了
阶段 II (24~72 小时): 出现胃肠道症状, 常见恶心、呕吐, 肝功能试验开始异常。AST 和 ALT、胆红素和凝血酶原时间依次升高。肾功能也可能受损, 即使 BUN 尚保持正常
阶段 III (72~96 小时): 继续呕吐, AST 和 ALT、胆红素的升高和凝血酶原时间的延长达到高峰。出现肝功能衰竭的症状。肾功能衰竭也可能在此期出现。曾有报道, 在没有肝功能衰竭的情况下仅发生肾功能衰竭。
阶段 IV (>5 天): 肝脏的毒性反应消退或因肝功能衰竭而死亡。

立即使胃排空, 可采用以下方法: 吐根糖浆催吐, 洗胃, 注射活性炭。如果患者口服扑热息痛 $>150\text{mg/kg}$, 可能需要乙酰半胱氨酸。早期注射活性炭不会影响乙酰半胱氨酸的使用, 但两者共同使用则会增加呕吐带来的危险。

扑热息痛服后 4 小时, 应测定其血浆浓度, 并对照 Rumack-Matthew 列线图表 (图 263-1)。如果血浆浓度在可能的危险带以下, 又无中毒症状发生, 不需要进一步的治疗。如果血浆浓度在可能的危险带以上 [4 小时, $\geq 150\mu\text{g/ml}$ ($\geq 990\mu\text{mol/L}$)], 应给予乙酰半胱氨酸, 首次负荷量 140mg/kg , 口服或鼻胃管注入, 以后每隔 4 小时给 70mg/kg , 连续应用 17 次。若用药 1 小时内将药吐出, 则必须补服一剂 (有些治疗中心用药剂量小于该总量)。列线图表对于慢性扑热息痛中毒没有帮助, 这种情况下经常凭经验使用乙酰半胱氨酸。

乙酰半胱氨酸液的浓度为 20% (即 200mg/ml), 每瓶为 4、10、30 和 100ml , 用前以含碳酸的饮料或果汁按 1:4 稀释。例如, 重 20kg 的小儿需要负荷剂量为 140mg/kg (2800mg), 即 20% 的溶液 14ml , 按 1:4 稀释后为 56ml 。由于该液体气味难闻, 故应冷却、放在有盖的杯子里通过吸管给予。虽然 8 小时以后给药, 疗效有所降低, 但仍然推荐。近期的研究表明: 静脉给予乙酰半胱氨酸, 即使在出现了肝中毒症状后给药也会有一些效果。如果凝血酶原时间延长了 3 倍, 应静脉输注或肌肉注射维生素 K_1 (植物甲萘醌) $2.5\sim 10\text{mg}$, 并可给予新鲜血浆和凝血因子。静脉输注葡萄糖液以维持水平衡。大量利尿是有害的。腹膜透析、血液透析和活性炭血液灌流是无效的。发生暴发性肝衰竭的病人通常需要进行肝移植。

由于抗组胺药、皮质类固醇、苯巴比妥和利尿酸等能激发肝细胞 P-450 系统, 因此在急性扑热息痛中毒处理过程中应避免使用。

阿司匹林和其他水杨酸盐中毒

(水杨酸中毒)

尽管安全包装法将婴儿阿司匹林限制在每片 80mg , 每瓶 36 片, 并且下令在所有装阿司匹林的容器上加安全盖, 阿司匹林中毒还是在各年龄组儿童中都有发

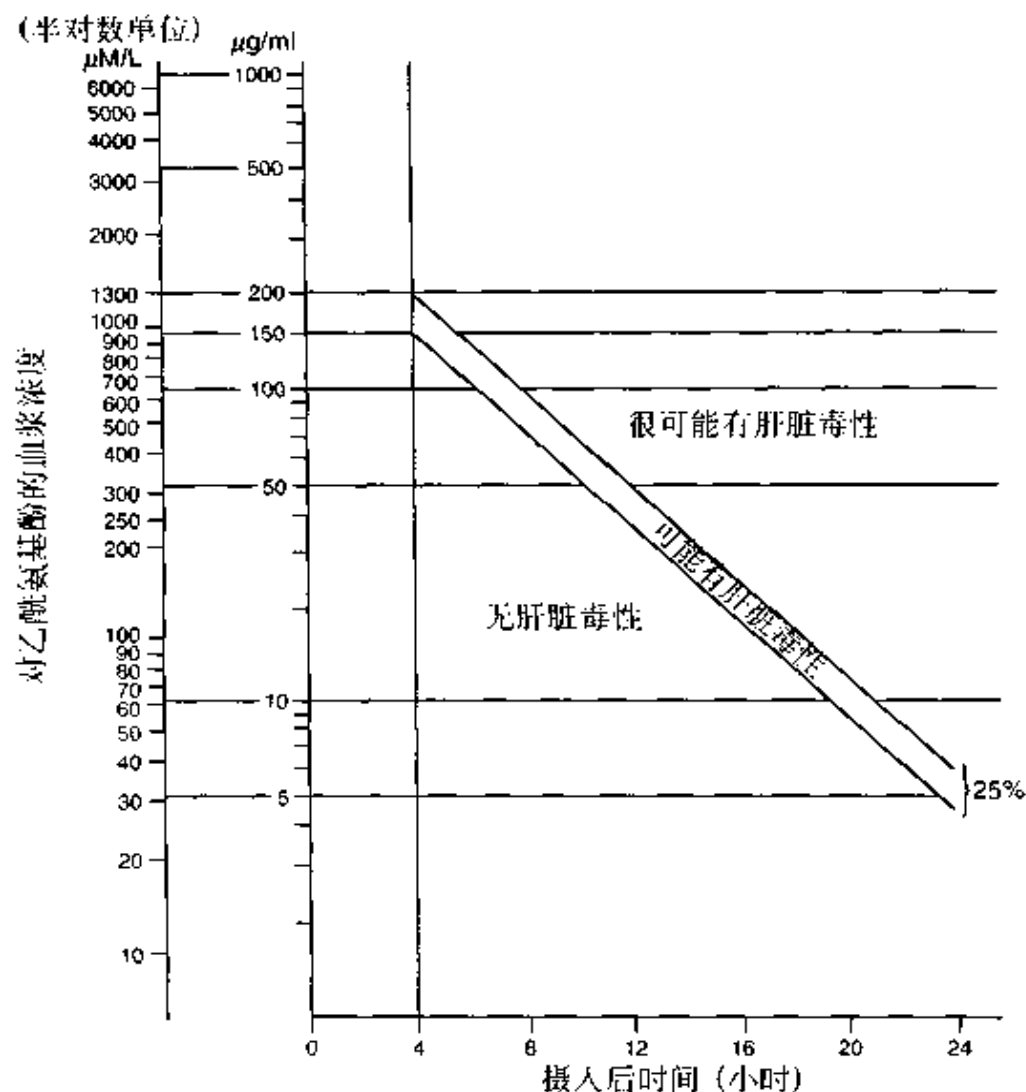


图 263-1 对乙酰氨基酚中毒的 Rumack-Matthew 图表。对乙酰氨基酚血浆浓度对时间的半对数图。使用该表时需注意：(1) 时间坐标是指对乙酰氨基酚摄入时间；(2) 4 小时以前血浆浓度不一定代表高峰浓度；(3) 该图仅适用于 1 次急性摄入；(4) 比标准线低 25% 的下边粗线包括对乙酰氨基酚血浆浓度测定的允许误差和过量摄入的估计时间误差

生。然而，随着非处方药非类固醇抗炎药 (NSAID) 和对乙酰氨基酚使用的增加，急性阿司匹林中毒的发生率已经有所降低。

口服阿司匹林 $< 200 \sim 300 \text{ mg/kg}$ ，一般不会引起严重中毒。连续几天阿司匹林治疗容易发生慢性中毒较急性中毒常见，而且更难治疗。

毒性最大的水杨酸盐是冬青油 (甲基水杨酸盐)：有报道一幼儿因口服不足一茶匙而死亡。以任何方式接触甲基水杨酸盐 (冬青油搽剂和热喷雾用溶液) 都有致命的危险。

症状和体征

水杨酸中毒的早期症状是恶心、呕吐，伴有呼吸增快、躁动、高热甚至抽

搐，并很快转为抑制、出现嗜睡、呼吸衰竭和虚脱。

水杨酸中毒经常伴有复杂的代谢性障碍。呼吸过快，呼出过多的 CO_2 ，造成呼吸性碱中毒。随着离子间隙的明显增大，也会产生代谢性酸中毒。典型中毒病人的动脉血气分析表现为混合性呼吸性碱中毒和代谢性酸中毒。虽然 pH 值显得相对正常或轻度降低，但 PCO_2 和碳酸氢盐的浓度将会明显降低。

由于呼吸性碱中毒和代谢性酸中毒同时出现，小儿可有混合型酸碱平衡紊乱，pH 值相对正常或有明显的酸中毒（图 263-2）。 PCO_2 将低于预计值。年幼儿童的呼吸动力学与年长儿童和成年人的不同，会迅速发生代谢性酸中毒。水杨酸的毒性影响和缓冲碱的丧失会干扰代谢过程，发生酮症酸中毒。4 岁以下小儿发生代谢性酸中毒的速度更快，并且不合并呼吸性碱中毒。由于不显性失水和通过肾排出的水增加（由于尿溶液负荷增加）可有严重的脱水，钠、钾的严重丢失则不多见。

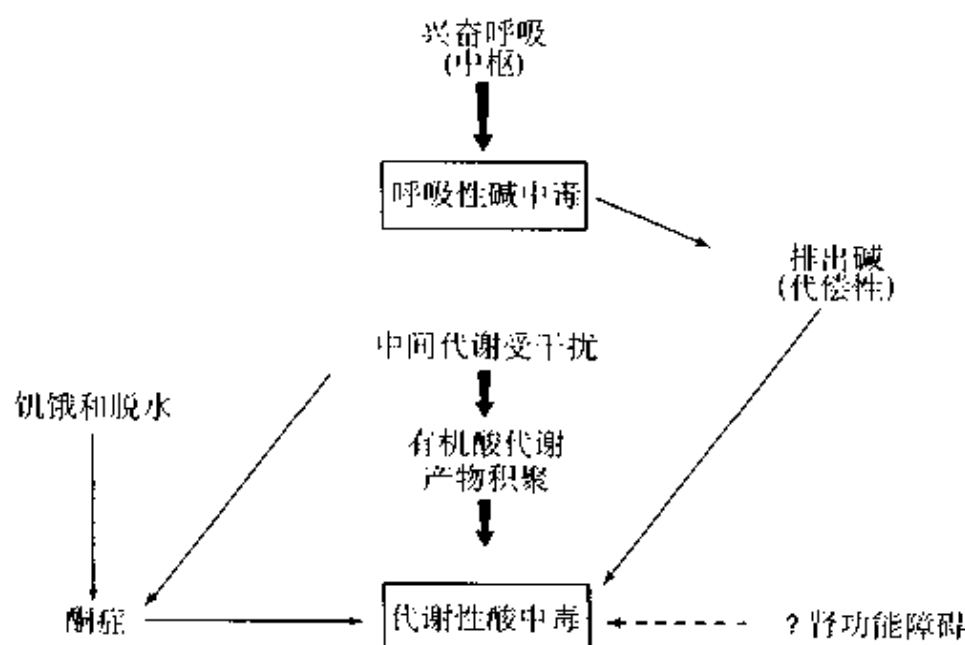


图 263-2 水杨酸盐中毒时酸碱平衡紊乱的发病机制

实验室检查和诊断

大多数医院的实验室能测定水杨酸血浆浓度。系列的水杨酸浓度测定有助于确定是否存在持续性的摄入（浓度水平增加）、慢性接触（浓度稳定）、或治疗有效（浓度下降）。

其他实验室检查项目有动脉血气、血钠、血钾、碳酸氢盐、血尿素氮、血糖、尿 pH 值和尿比重。这些检查和血清水杨酸浓度测定应该连续进行。患者可有低血糖、高血糖或血糖正常而中枢神经系统的糖浓度降低。离子间隙可以按下面的公式计算： $(\text{Na}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ 。

水杨酸盐中毒的临床表现与水杨酸盐的血浆峰值和组织分布程度有关，而

不是与某一时刻的浓度相关。慢性中毒与组织分布的关系更大，而且毒性更严重。

临床上已不再使用 Done 的列线图，因为它可能过高或过低地估计急性水杨酸中毒的程度，而对慢性中毒没有帮助。

治疗

尽早将胃排空是最重要的，最好在摄入后 30 分钟内采用吐根碱糖浆催吐（参见第 307 节），出现精神状态异常的病人除外。如果病人被发现得太晚，不能进行吐根碱催吐或有吐根碱禁忌，还可口服或鼻胃管给予活性炭（每 4 英两水中加 15g）。活性炭可以起到在水杨酸摄入几小时后阻止其吸收的作用。水杨酸盐可在胃中形成结石，并降低幽门的排空，因此晚些给予活性炭十分必要。

保证足够的供水和维持肾功能是很重要的。最初，可以给予 5% 葡萄糖加生理盐水，若给予碳酸氢盐则应停止。碳酸氢盐应加入 5% D/W 中，它起到两个作用：扭转代谢性酸中毒，并碱化尿液，因而增加尿排泄水杨酸（pH 值 ≥ 8 ）。碳酸氢盐的初始剂量为 1~2mEq/kg，随后加入 5% D/W 溶液中配成 132mEq/L 浓度的溶液，以 1.5~2 倍的量维持输液。应监测动脉血气和尿 pH 值，因为给予碳酸氢盐后，有发生低 K 的危险，所以也要监测血 K 的浓度。

避免使用提高尿碳酸氢盐浓度的物质，如利尿剂乙酰唑胺，因为它们能加重代谢性酸中毒，提高水杨酸的滞留和组织的吸收。

若病人需要机械性通气，则应采取过度换气以提高 CO_2 的排除，直至酸碱平衡失调得到纠正。

病人出现发热、活动过度、惊厥时有横纹肌溶解的危险，这可以体现在血浆肌酸激酶水平和尿肌红蛋白水平的提高。发热的治疗可采用对乙酰氨基酚或布洛芬并配合外部冷却降温。惊厥的治疗，最初可用苯二氮草类，如劳拉西泮和地西泮，若无效可考虑用巴比妥类。使用这些药物的同时应采用机械性通气，因为它们能降低呼吸动力。否则应避免使用任何降低呼吸动力的药物，因为呼吸动力降低将增加 CO_2 滞留并加重代谢性酸中毒，增加组织对水杨酸的吸收。若发生横纹肌的溶解，给予碳酸氢盐将有助治疗。

当病人发生抗碳酸氢盐的酸中毒、严重的神经系统损害和/或肾功能衰竭时，可以进行血液透析以增加水杨酸盐的排泄。这些病人的血浆水杨酸盐浓度经常会有急剧的升高 [$> 100\text{mg/dl}$ ($> 7.25\text{mmol/L}$)] 和缓慢的升高 [$> 60\text{mg/dl}$ ($> 4.35\text{mmol/L}$)]。

吞食腐蚀剂

吞食强酸和强碱造成灼伤和直接的组织损伤并不少见。常见的腐蚀剂是下水道和厕所马桶除垢剂，这些产品常是固体和液体的形式。中毒的症状因吞食的方式而异。吞食固体产品时，颗粒粘附在湿润的粘膜表面而产生灼烧感，这样，小

儿就不会吃得太多。由于液体制剂并不粘附，所以很容易喝得很多，使整个食道和胃都受到损伤。但吞食液体腐蚀剂可能仅有局限的或是没有唇、舌及咽下部的损伤。

症状、体征和预后

吞食腐蚀剂后会立即出现疼痛，早期有流涎、不能吞咽液体和固体的食物、大哭。以后出现灼伤区域的水肿、肿胀，吞咽困难和分泌物积聚，可能因水肿造成呼吸道梗阻、脉搏细数、呼吸表浅，并常有休克。

从腐蚀剂灼伤早期获救的患儿可能会死于继发感染，或在一周后发生食道、胃穿孔。穿向纵隔的穿孔，发病急骤，出现严重的胸痛，即使早期病程进展良好，几周后也会发生食道狭窄。有些并发症可引起死亡，如循环衰竭、咽部水肿而引起的呼吸困难、食道穿孔和肺部刺激。

治疗

所有患者均应就诊，多数需要住院治疗。

应立即饮少量的水或奶以稀释所吞食的化学制剂。对儿童最好给有缓冲作用的奶，奶有覆盖粘膜、缓解侵蚀的优点，还可替代组织蛋白来承受腐蚀剂的作用。立即脱去被污染的衣服，并清洗受污染的皮肤。严禁催吐和洗胃。严禁使用活性炭，因为会造成炭浸润受损的组织，并影响对内镜检查的评价。

有无口腔灼伤并不能成为食道和胃有无灼伤的依据，建议进行内镜检查以确定食道和胃是否完好。内镜对预告食道狭窄的形成和是否需行食道替代很重要。

如有食道损伤，皮质类固醇激素治疗不再被认为是恰当的，甚至会对3度烧伤是有危险的。如有发热或纵隔穿孔的指征，应给予广谱抗生素。轻度患者，尽早予以口服补液，重症给予静脉补液，直至能口服。若因阻塞引起呼吸困难，建议气管切开。若发生食道狭窄，以后需行数月或数年的食管扩张治疗。

铅中毒

表263-4列出了高剂量和低剂量铅的来源。含低剂量铅的物质导致儿童无症状性的铅吸收增加（见表263-5铅中毒的分类及表263-6和表263-7筛查方法）。铅中毒也会导致异食癖。

症状、体征和诊断

铅中毒是慢性疾病，但有时会经常反复出现急性发作的铅中毒症状，这会导致慢性不可逆转的损害（如在儿童可引起认知缺陷和脑病，在成人可引起进行性肾脏病变）。

当血铅浓度（PbB） $>50\sim100\mu\text{g}/\text{dl}$ （ $>2.40\sim4.85\mu\text{mol}/\text{L}$ ）时出现血铅中毒症状的危险性增加。当PbB $>100\mu\text{g}/\text{dl}$ ，脑病变的危险性增加，但是不可预测的。疾病控制和预防中心对铅中毒的定义是：PbB $\geq 10\mu\text{g}/\text{dl}$ （ $\geq 0.48\mu\text{mol}/\text{L}$ ）。在此水平，会出现认知缺陷。

表 263-4 常见的铅来源

高剂量铅的来源
反复吞食含铅的色素食品
遗留在胃内或其他体腔内的金属铅物质（如子弹头、窗帘锥、钓鱼锥、小玩具）
用经过铅上釉的陶瓷器皿（如家庭手工业制造的）贮存酸性食物和饮料（水果、果汁、可乐饮料、西红柿、西红柿汁、葡萄酒、苹果酒）
在家中壁炉或火炉中燃烧涂过铅的木版或干电池
使用含有铅成分的民间药方
使用含铅的玻璃杯
饮用铅污染过的威士忌或葡萄酒
吸入含铅汽油燃烧后的气体
职业性接触铅而无防护设备（如呼吸机、通风机、除尘器）
低剂量铅的来源
接触落在家庭用具（如百叶窗）上被铅污染的灰尘和泥土

表 263-5 铅中毒的分类

分类	PbB 水平	处 理
I	$<10\mu\text{g/dl}$ ($<0.5\mu\text{mol/L}$)	1 年内复查。无需处理，除非暴露方式有变化
II A	$10\sim14\mu\text{g/dl}$ ($0.5\sim0.7\mu\text{mol/L}$)	进行关于铅中毒的家庭教育，必要时需随诊，建议与社会服务机构联系
II B	$15\sim19\mu\text{g/dl}$ ($0.7\sim0.9\mu\text{mol/L}$)	进行关于铅中毒的家庭教育，必要时需随诊，建议与社会服务机构联系 至少 3 个月后经复查，若 PbB 水平仍无降低或变得更糟，采取分类 III 的处理措施 当铅水平升高，一定要查明并消除铅的来源。PbB 水平异常升高者（包括螯合剂治疗者），应脱离持续接触铅的环境
III	$20\sim44\mu\text{g/dl}$ ($0.95\sim2.1\mu\text{mol/L}$)	必须提供病例管理和治疗（见正文）
IV	$45\sim69\mu\text{g/dl}$ ($2.15\sim3.35\mu\text{mol/L}$)	于 48 小时内开始进行病例管理、治疗（见正文）、环境调查和控制铅的危害。查明并消除铅的来源 PbB 水平异常升高者（包括螯合剂治疗者），应脱离持续接触铅的环境
V	$\geq 70\mu\text{g/dl}$ ($\geq 3.4\mu\text{mol/L}$)	住院并立即接受治疗（见正文）。立即进行病例管理、治疗、环境调查和控制铅的危害

PbB = 全血铅浓度

表 263-6 铅暴露筛查问卷

你的孩子是否

1. 居住在或经常去 1960 前建造的、油漆正在剥落的房屋中，包括托幼机构、保姆的家
2. 居住在或经常去 1960 前建造的、近期刚、正在、计划重新改造的房屋中
3. 兄弟姐妹、室友、小伙伴中有人正在接受铅中毒的治疗 [即： $\text{PbB} \geq 15\mu\text{g/dl}$ ($\geq 0.72\mu\text{mol/L}$)]
4. 与其共同生活的成人其工作或习惯与铅暴露有关
5. 居住在铅冶炼厂、电池再循环加工厂或其他容易释放铅的工厂附近

PbB = 全血铅浓度

表 263-7 筛查出高血铅的儿童进行诊断性检查的时间安排

筛查结果	进行静脉血诊断性检查的时间
10~19 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (0.5~0.9 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	3个月内
20~44 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (0.95~2.1 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	1周至1个月*
45~59 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (2.15~2.85 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	48小时
60~69 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (2.9~3.35 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	24小时
$\geq 70\mu\text{g}/\text{dl}$ ($\geq 3.4\mu\text{mol}/\text{L}$)	立即进行急诊检查

*筛查出的 PbB 值越高, 越要尽早进行诊断性检查。

PbB=全血铅浓度

在幼儿, 临床症状经常是突然发作的, 持续 1~5 天的剧烈呕吐、共济失调、惊厥、意识改变, 最后有顽固的惊厥和昏迷。这些急性脑病症状主要的原因是脑水肿, 有的小儿在发作前几个星期有易激惹和游戏活动减少的现象。鉴别诊断应包括脑脓肿、脑肿瘤、急性脑炎和脑膜炎。

在儿童, 慢性铅中毒会导致精神发育迟缓、惊厥性、攻击性行为、发育退化。如果停止继续接触铅, 症状可自行消退, 只有重新接触铅时才复发。不论是儿童还是成人, 由于铅中毒的同时伴有缺铁, 都可能发生低色素性或小细胞性贫血。吸入四乙基铅或四甲基铅有另一种临床特点, 主要表现为中毒性精神病。

在成人, 特征性症状可能持续几周或更久, 如人格改变、头痛、口腔有金属味、食欲缺乏、模糊不清的腹部不适, 严重时有呕吐、便秘、肠绞痛等。脑病变罕见。

诊断性检查包括: 骨髓穿刺检查嗜碱性点彩红细胞占幼红细胞的 60% 以上, 尿粪卟啉和 δ -氨基乙酰丙酸试验阳性。在儿童, 腹部和长骨 X 线片有阳性征象, 中度糖尿也提示铅中毒的诊断, 确诊则需要测定 PbB。由于铅可以干扰血红素的合成, 所以红细胞原卟啉也会升高。在慢性铅中毒, 测查红细胞原卟啉比查血铅能更有效地反映机体总的铅水平。红细胞原卟啉在 $\text{PbB} < 35\mu\text{g}/\text{dl}$ ($< 1.70\mu\text{mol}/\text{L}$) 或急性中毒时不敏感。在螯合疗法的第一天测定尿中总铅排出量 (75~100mg/kg) 对诊断非常有用。如果排除铅 (μg) 与给予的依地酸二钠钙 (CaNa_2EDTA) (mg) 之比 > 1 即可证实诊断。血和尿标本的收集必须用无铅器具。为使结果可靠, 分析铅的实验应由有经验的实验人员进行。

治疗

螯合剂治疗需在铅污染源被清除后进行。在急症病人, 不必等待血、尿化验结果即可开始治疗。无症状的病人、伴发肝和肾脏疾病的病人禁止使用任何螯合剂。在症状严重者, 必须慎重估价螯合剂治疗的危险。

在 IV 级有急性铅中毒症状和所有 V 级, 可根据表 263-8 推荐的剂量联合使用二巯基丙醇 (BAL) 和 CaNa_2EDTA 治疗, 一有尿即开始。最大剂量的使用不可

连续超过 5 天, 以避免耗尽体内贮存的必需金属, 尤其是锌。IV 级无症状者, 单纯使用 CaNa_2EDTA 即可 (表 263-8)。

表 263-8 螯合剂剂量疗程表

PbB 水平/临床表现	处 理	用 药
$<45\mu\text{g/dl}$ ($<2.15\mu\text{mol/L}$)	不一定给螯合剂治疗	
$45\sim70\mu\text{g/dl}$ ($2.15\sim3.4\mu\text{mol/L}$); 无中毒性脑病的症状	二巯琥珀酸 10mg/kg , 每 8 小时口服一次, 连续服用 5 天; 然后 10mg/kg , 每 12 小时口服一次, 连续 14 天或 CaNa_2EDTA 治疗, 每日 25mg/kg , 连续 5 天	单用二巯琥珀酸, 推荐疗程 19 天; 治疗 5 天后延长给药时间, 可以消除治疗中血铅浓度反跳并减少治疗结束后的血铅反跳。治疗后至少每周 1 次监测血铅浓度, 以决定是否重复治疗。每 2 个疗程之间至少间隔 2 周 单用 CaNa_2EDTA , 儿童可简单地肌内注射, 如果静脉给药, 最好像成人那样每次输注 6 小时, 每 35 日的疗程之间间隔 2~3 周
$\geq 70\mu\text{g/dl}$ ($\geq 3.4\mu\text{mol/L}$) 或有中毒性脑病的症状	BAL 肌内注射, 每日 25mg/kg , 分每 4 小时 1 次。首剂单用, 4 小时后与 CaNa_2EDTA 共同使用, 后者每日 50mg/kg , 在几小时内输注或连续输注。联合用药至少 72 小时, 然后可两者共用 5 日或单用 CaNa_2EDTA 5 日*	首剂 BAL 之后, 联合用药, BAL 和 CaNa_2EDTA 同时进行深部肌内注射, 交替注射不同部位

* 有铅中毒性脑病的患者应接受两药物的共同治疗, 直到临床症状稳定才可改变治疗方案。
PbB = 总血铅浓度; CaNa_2EDTA = 依地酸钠钙; BAL = 二巯基丙醇

使用 BAL 的病人应予维持量的静脉输液或给予清水口服以避免 BAL 经常引起的呕吐。短疗程的螯合剂治疗常常会出现 PbB 反跳, 可能是由于机体内铅的重新分布引起的。在 CaNa_2EDTA 治疗的第一个疗程后 5~7 天, 应开始第二疗程以治疗反跳。在治疗过程中应给予预防剂量的铁、锌、铜, 以使这些金属的消耗减少到最小。

CaNa_2EDTA 引起的严重副反应有: BUN 升高, 蛋白尿, 镜下血尿, 尿中出现脱落的肾小管上皮细胞, 高钙血症, 发热和腹泻。对肾脏的毒性与剂量有关, 一般是可逆的。 CaNa_2EDTA 的副作用可能是因体内的锌被消耗。

有严重肝细胞损害时不能使用 BAL, 不过, 在少尿早期和脑病病人可慎重使用。BAL 还可使 G-6PD 酶缺乏的病人发生中度至重度的急性血管内溶血。与 CaNa_2EDTA 不同, BAL 不能与铁剂同时使用。

对于制铅工人和任何不断接触过量铅的病人, 这些药中没有任何一种可以用做预防目的, 因为可能会增加胃肠道内对铅的吸收。长期的治疗需要减少对铅的

接触。

二巯琥珀酸(消旋 2,3 二巯基琥珀酸),是一种口服的铅螯合剂,可以形成水溶性螯合物,使尿中排铅增多。Ⅳ级铅中毒儿童应宜用二巯琥珀酸。它也对降低Ⅲ级铅中毒患者的 PbB 有效。剂量和用法见表 263-8。推荐疗程是 19 日。连续治疗超过 3 周以上的方法是否安全尚未肯定,因而该方法未被推荐。常见的副作用有:皮疹,胃肠道症状(恶心、呕吐、腹泻、食欲减退、口腔有金属味),血浆转移酶增多。出现皮疹需要中断治疗并报告。

对急性铅中毒性脑病的治疗是联合应用 BAL-CaNa₂EDTA。要立即进行神经系统检查,并将患者安置在 ICU 中。EDTA 在体内不能被代谢,以原形完全被肾小球滤过而排除体外,因此无尿病人不能使用。联合应用 BAL-CaNa₂EDTA 时,CaNa₂EDTA 按表 263-8 所示的剂量连续使用不能超过 5 日;不过,对非常严重的、显效缓慢的脑病病例,可谨慎地再用 2 日。对于症状轻或无症状病例,给予小剂量 CaNa₂EDTA(每日 25mg/kg),但连续使用不能超过 5 日,两个疗程间隔 1 周或更久。对无症状病人,虽然诊断性 CaNa₂EDTA 试验(75mg/kg,只给 1 日)是安全的,但当发生急性肾病时,若不危及生命,也不予以 CaNa₂EDTA 治疗。

铁中毒

由于铁(Fe)制剂的广泛存在,摄入含铁剂很普遍,但很少会引起致命。大概由于大多数铁制剂中的含元素铁的量较少,每年由中毒控制中心报告的铁中毒病例很少。铁元素对胃肠道、心血管系统和中枢神经系统均有毒性作用。元素铁的口服致死量范围为 200~250mg/kg,但也有仅服 130mg/kg 致死的报道。按体重计算,每公斤体重服用<20mg 的元素铁是无害的,每公斤体重 20~60mg 的元素铁会造成轻度至中度的中毒,每公斤体重>60mg 会造成严重的中毒并可能死亡。

市场上大约有 100 多种含铁制剂,不过,只有硫酸亚铁(含 20% 的元素铁)和葡萄糖酸铁(含 12% 的元素铁)使用得最广泛。延胡索酸亚铁(含 20% 的元素铁)复合以多种维生素,对成人和儿童皆适用。

症状和体征

腹泻、呕吐、白细胞增多、高血糖提示血铁浓度>300μg/dl(>54μmol/L)。如果 6 小时内无症状,病人可能没什么危险。表 263-9 显示铁中毒的四个阶段。

诊断和预后

应尽快测定血清铁,如有可能,最好在摄入后的 3~4 小时。如果一旦发现铁水平升高,就应连续测定血清铁,这对评价临床分期是必需的。如果血清铁>110μg/dl(>20μmol/L),但<350μg/dl(>63μmol/L),不大可能有游离铁存在,若无症状病人则不需住院。如果血清铁>350μg/dl 或有症状则需住院治疗。

血清铁测定的广泛应用有助于评价潜在的毒性(表 263-10)。肌内注射去铁胺 50mg/kg,如果尿液变成玫瑰红色也提示游离铁的存在。腹部 X 线也可发现未被

消化的铁片剂和铁的凝固物,但不能发现含铁的维生素、液体铁制剂或咀嚼过的铁片剂。铁中毒的预后良好。如果发生惊厥和昏迷,死亡率约 10%,总体的死亡率为 1%。

表 263-9 铁中毒的分期

第一期(摄入后 6 小时内):可有呕吐、吐血、暴发性腹泻、易激惹、腹痛、嗜睡和昏迷。铁刺激胃粘膜可引起出血性胃炎。若血清铁升高,也可能出现呼吸急促、心动过速、肌张力减低和代谢性酸中毒
第二期(摄入后 6~24 小时):可出现一个长达 24 小时的似乎好转的潜伏期。
第三期(摄入后 12~84 小时):可出现休克、低血流灌注、惊厥和低血糖。血清铁水平可能正常。由于肝脏损害,可能出现血清谷丙转氨酶升高,并可能有发热、白细胞增多、出血性疾病、心电图 T 波倒置、定向障碍、烦躁不安、嗜睡、痉挛、昏迷、休克、酸中毒、甚至可能死亡
第四期(若发生晚期并发症,在摄入后 2~5 周):可能出现幽门、幽门窦或小肠梗阻、肝硬化或中枢神经系统损害的症状和体征

表 263-10 血清铁水平*

血清水平	毒 性
0~100 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (0~18 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	正常
100~350 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (18~63 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	肯定中毒;轻度中毒
350~500 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (63~90 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	严重中毒
500~1000 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (90~179 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	极严重中毒
>1000 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (>179 $\mu\text{mol}/\text{L}$)	潜在致死

*指摄入后 2~4 小时。

治疗

首先应尽力将铁从胃排出。如果病人是清醒的,可用吐根糖浆催吐。然而,有时吐根催吐难以分清究竟单纯是由吐根引发的还是部分由于铁中毒的原因。对儿童采用插粗胃管的方式洗胃是不现实的,其作用也是有限的。禁止注射含有去铁胺磷酸盐或碳酸氢钠的灌洗液。活性炭不吸附铁,所以也不使用。在摄入铁几小时后,可开始并持续采用含聚乙烯二醇电解质的灌洗液,以 0.5L/h 的速度进行全肠灌洗。

去铁胺可以螯合铁,任何病人,有下列情况之一即应使用:血清铁浓度 $\geq 350\mu\text{g}/\text{dl}$ ($\geq 63\mu\text{mol}/\text{L}$),并且有胃肠道症状者;血清铁 $\geq 500\mu\text{g}/\text{dl}$ ($\geq 90\mu\text{mol}/\text{L}$)者;不能检查血清铁但有中毒症状者。

血压正常的病人,去铁胺的剂量为 90mg/kg,肌注,以后根据病人的临床体征和实验室检查结果,按该量每 4~12 小时注射 1 次。很多临床医生愿意采用静脉注射,剂量为 15mg/(kg·h)。若口服铁剂的量过大,上述的去铁胺剂量可能不足,因为 1g 的去铁胺仅螯合 85mg 的铁。对于严重铁中毒的病人,理论上应考虑换血

疗法,为提高成功率,该方法在细胞内铁增加之前就应尽早开始。

烃类中毒

每年约有2 5000以上不满5岁的小儿因吞下石油蒸馏物(如汽油、煤油、颜料的稀释液)和卤化烃类(如四氯化碳、二氯乙烯)而中毒。死亡原因经常是由于误吞后发生的严重吸入性肺炎。吸入过量的卤化烃类,通常发生在青少年中,可以造成心脏骤停。

粘滞度和表面张力是这些烃类衍生物最重要的物理特性,正是这些特性决定了吸入后的有害程度——少量即能迅速散布于大部分肺的内表面。粘滞度越低,肺吸入的危险性越大,某些添加物还可造成其他毒性作用。重质煤油(家具上光剂类产品)是最危险的粘滞液体,可引起吸入性肺炎。

动物实验表明,烃类物质在呼吸道中的毒性至少是在胃肠道中的140倍。假如这一发现适用于人类,在小儿胃中350ml可以致死,而在肺中仅2.5ml即可致命。

症状和体征

主要是呼吸系统、胃肠道和中枢神经系统的症状和体征。最初,受害者有咳嗽、气哽,甚至仅闻一点气味即可能引发呕吐;继之出现发绀、屏气和持续的咳嗽。年长儿童可能主诉胃内灼烧感以及出现自发性呕吐。中枢神经系统症状有嗜睡、昏迷和抽搐。这些表现一般与剂量有关,而且摄入轻质油和重质煤油的症状是最严重的。

严重病例会出现心脏扩大、心房颤动和致命的心室颤动。对肾脏和骨髓的损害已有阐述。因肺炎致死通常发生在24小时之内。无症状肺炎的消散大约需1周,而重质煤油引起的肺炎需要5~6周。

实验室检查

胸部X线是最重要的诊断性检查,最好在摄入后1.5~2小时得到检查结果,除非有主要症状存在。严重病例在2小时内即呈现烃类化合物吸入性肺炎的X线证据;6~18小时内,90%的有吸入性肺炎病例的X线检查有阳性征象;然而,24小时后一般不会再发生新的病例。白细胞计数和分类的异常、尿样的检查有助于判断是否存在继发感染和肾功能损害。血液烃类化合物浓度测定无实际的意义。若有肺部受累,血气分析对诊断和治疗都有帮助。

治疗

如果患儿没有呼吸窘迫的症状和体征(如呼吸急促、心动过速、咳嗽、肺部啰音),则可以在家中治疗;如果青少年和成人没有心房颤动或心室颤动,也可以同样处理。在家中,应立即脱去被污染的衣服,并清洗皮肤。口服牛奶可以稀释烃类化合物并减少对胃的刺激。

严重病例应住院治疗。给予静脉输液和吸氧作为支持性治疗。早期肺炎的性

质是化学性的,对抗生素无反应。一般说来,皮质类固醇的治疗也是无效的,并且有人认为皮质类固醇对免疫系统有副作用。

如果摄入的烃类化合物含有其他有毒物质,必须针对两种物质进行治疗,通过催吐和洗胃以排空胃肠道。

心肺复苏

(参见第 206 节)

心肺复苏(CPR)——基本的和进一步的生命支持方法,在儿童中面临着重重困难。虽然使用心肺复苏,因心脏骤停的死亡率在早产儿和足月产新生儿中为 70%~90%,在婴儿和儿童中为 90%~97%。单纯因呼吸骤停的死亡率为 50%。即使存活,也经常遗留严重的神经系统的后遗症。

在 1 岁以下的婴儿中,约 50%~65% 需要 CPR,而多数则不满 6 个月。大约 6% 的新生儿在刚分娩时就需要复苏(表 263-11);若体重低于 1500g,则发生率明显增加。

表 263-11 新生儿需要复苏的疾病

呼吸衰竭	肺扩张不能
产前机制	气道阻塞
孕妇中毒	胎粪
肾血管性高血压	粘液
糖尿病	血液
胎儿宫内发育迟缓	早熟(呼吸窘迫综合征)
产时窒息	呼吸道畸形
脐带压迫	先天性发育不全
胎儿缺血	狭窄或闭锁
脐带脱垂	膈疝
胎盘早剥	
胎盘前置	
强直性子宫	
孕妇低血压	
中枢神经系统抑制	
大脑内出血	
先天性脑干异常	
脊索损伤	
药物	
毒品,孕妇药物滥用	
镁剂	
麻醉剂	
止痛药或催眠药	

成人和儿童 CPR 的主要差别

在新生儿和儿童中,心脏骤停的原因是多样化的;最常见的是交通事故、溺水、烧伤、枪击、中毒、吸入烟、SIDS、异物造成的气道阻塞和窒息、呼吸道或呼吸系统的感染以及先天性心脏病。在成人中,则主要是继发于严重的冠状动脉疾病,绝大部分合并恶性的室性心动过速性心律不齐。在儿童中,常见的是低氧血症和气道阻塞,造成慢性心律不齐和心脏停搏,而其中仅有10%的心律不齐是室性心动过速性心律不齐。由于与成人不同,对于儿童,恶性的室性心动过速性心律不齐不是常见的原因,因此,常规的去纤颤不是通常所需要的。

体重必须得到准确的测量、评估,以便计算用药的剂量。药物剂量以毫克计,并根据药物浓度换算为毫升,这个过程经常延误时间,以至可能造成严重的错误。

上呼吸道解剖与成人不同的是:头大、脸小、下颌骨、鼻和颈相对短小;舌头相对于口腔是大的;喉的位置较高,角度更前倾;会厌长,最狭窄的部分在环状软骨下声带处,因而可在儿童应用无套管的气管内插管(与成人不同),使气道内敏感的粘膜的损害降低到最小程度。

容易丧失热量相对于体积而言,儿童的体表面积较成人大,皮下组织少,因而较成人容易丧失热量。在CPR中,“中性温度”是十分关键的,新生儿是 36.5°C 、儿童是 35°C 。核心温度低于 35°C ,会增加耗氧量和心脏搏出,使发病率增加。随着温度继续降低,作为保护性机制,通过寒战提高产热,直至停止寒战。若体温过低($<28^{\circ}\text{C}$),在10~15分钟之内,氧耗降低和严重的慢性心律不齐将会导致心搏停止。

心脏按压速率为80~100次/分,根据儿童的大小,用双手、单手或两个手指按压于胸骨(图263-3)。

通气率虽然由两人进行的成人CPR中,通气率与按压速率之比为1:5,但对于儿童心脏的按压速率要因年龄而异(表263-12)。

气道的选择虽然困难但却是重要的。可供儿童用的选择有:5种规格的气道,6种规格的面罩(袖口式和非袖口式),3种规格的气囊,4种规格的喉镜,9种规格的气管内插管,6种规格的吸引管。

发病因素应得到及时的处理,若有可能,初步诊断后即迅速采取措施。例如:对母亲在产时使用镇静剂的,应给予新生儿纳洛酮治疗;对脓毒性休克应加强对脑膜炎球菌性败血症的控制;对失血性休克应迅速处理多发性的创伤;对哽咽的病人必须想到去除异物。应建立经过特殊培训的CPR反应小组,不论在医院内还是在医院外,随时准备为正在分娩的新生儿以及其他发生心肺骤停的儿童提供服务,并能够判断出是否需要其他专业人员的帮助或转送三级医疗单位。

基础生命支持

新生儿的评价和生命维护

Apgar评分(表263-13)用于婴儿一出生的第1分钟和第5分钟立即对其状

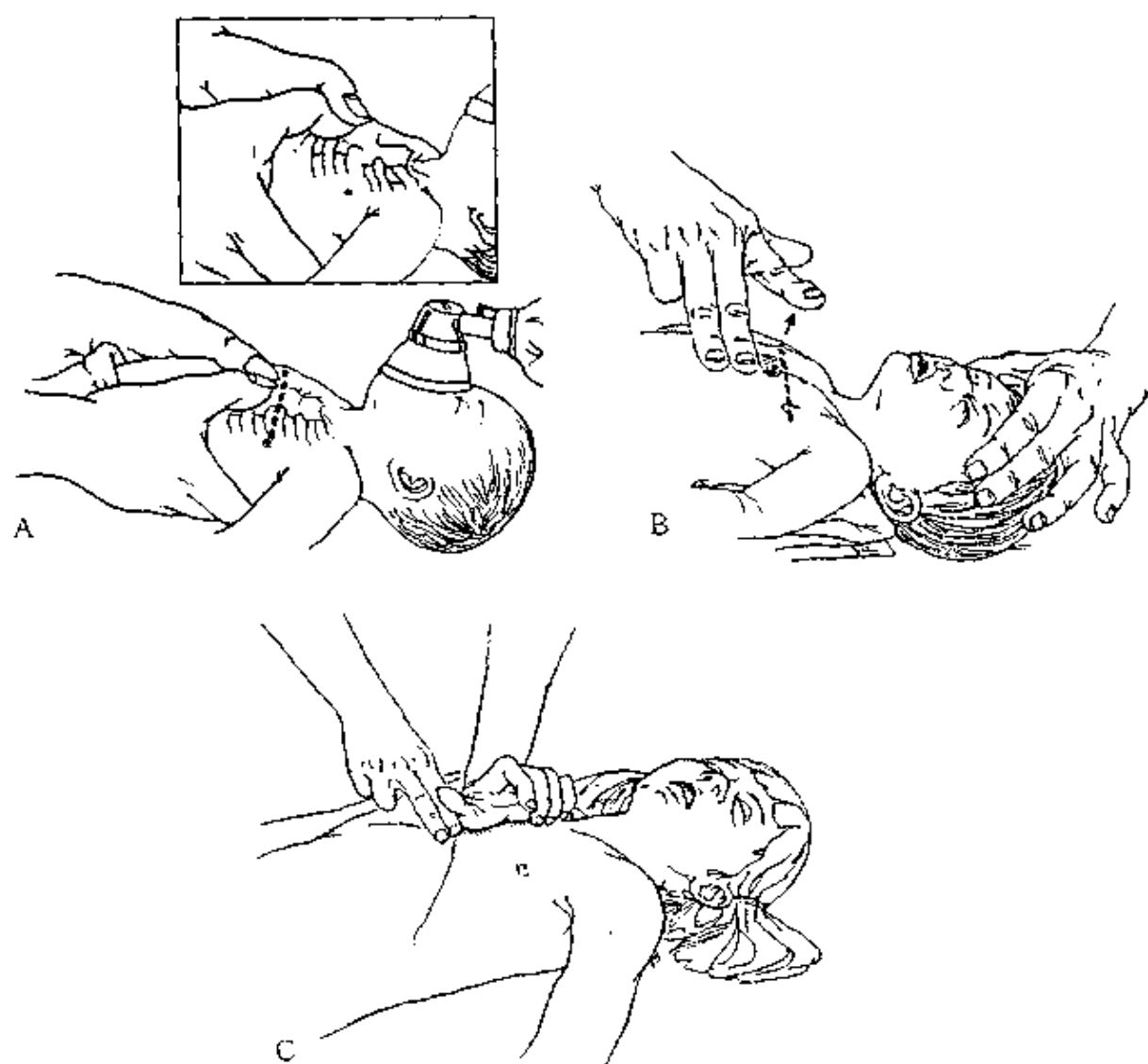


图 263-3 胸外按压术。(A) 两拇指相并胸外按压。新生儿、小婴儿的胸部可被双手的其他手指合围。对非常小的新生儿可两拇指相叠放。(B) 两指按压。在按压过程中手指应保持直立位。对新生儿，位置应低，在剑突或剑突下方部位；正确的位置是紧靠乳头连线下方。(C) 儿童胸部按压手的位置

态和进展进行评分。评分的项目部分是依据生理的成熟度，如皮肤颜色、肌肉张力、对鼻导管插鼻的反射性反应；评分明显地受母亲治疗情况和胎儿的心肺、神经系统状况的影响。生后 5 分钟评分 7~10 分为正常，4~6 分为中，0~3 分为低。低 Apgar 评分不仅是产后窒息的指征，也与是否发生长期的神经功能障碍有关，虽然其可能性很小。新生儿长时间（10 分钟以上）的低 Apgar 评分，在 1 年内死亡率不断升高，即使活下来也有脑瘫的可能。

续表

吸引管	直接 口咽	10F	10F	儿科扁桃腺 吸引	成人扁桃腺吸引											
					8F						10F					
除颤 (WS) 儿科电极 (根据 HP 43100A 除 颤器)	经 ETT	6F														
	剂量 (2wskg)	3	7	10	20	20	30	30	30	30	50	50	50	50	70	200
	频率										如无反应, 给予最大剂量 $\times 2$					
心 复 律 (WS) 儿科 电极 (根据 HP 43100A 除颤器)	最大剂量 (4wskg)	10	20	30	50 ⁺	50 ⁺	70 ⁺	70 ⁺	100 ⁺	100 ⁺	100 ⁺	100 ⁺	100 ⁺	150 ⁺	200 ⁺	300 ⁺
	同步休克 (0.5wskg)	2	2	3	5 ⁺	5 ⁺	7 ⁺	10 ⁺	10 ⁺	10 ⁺	10 ⁺	10 ⁺	10 ⁺	20 ⁺	30 ⁺	30 ⁺
	频率										根据以后需要缓慢增加剂量, 直至最大剂量					
	最大剂量 (1wskg)	2	5	5	10 ⁺	10 ⁺	20 ⁺	20 ⁺	20 ⁺	20 ⁺	20 ⁺	20 ⁺	30 ⁺	30 ⁺	50 ⁺	70 ⁺

* 头部损伤和窒息率提高 25% (50% 为早产儿和足月儿)。

+ 通气停止。

* 使用成人电极。

ETT = 气管内插管; F = French; ws = 瓦秒

表 263-13 Apgar 评分表

体 征	评分标准*		
	0	1	2
皮肤颜色	青紫或苍白	身体粉红,四肢青紫	全身粉红
心率	无	<100 次/分	>100 次/分
呼吸	缺乏	不规律,慢	正常,哭声响
对导管插鼻/触觉刺激的反射性反应	无	面部动作,如皱眉	打喷嚏、咳嗽
肌肉张力	松弛	四肢略屈曲	四肢能活动

* 生后 5 分钟评分 7~10 为正常;4~6 为中度窒息;0~3 为重度窒息。

窒息出现时,新生儿的皮肤颜色、呼吸、肌肉张力、反射性反应、心率按顺序先后消失(有效的急救措施可以先提高心率,既而提高反射性反应、皮肤颜色、呼吸、肌肉张力)。胎儿宫内窘迫、产后 5 分钟后的 Apgar 评分持续为 0~3 分、脐带动脉血气 $\text{pH} < 7$ 、持续的神经系统综合征(低张力、昏迷、惊厥)以及多器官功能异常均反映存在产时窒息。缺氧-缺血后脑病的严重程度和预后最好用 Sarnat 分级(表 263-14)来评价,并结合脑电图、神经放射影像学、脑干听觉和皮层诱发电位的检查结果。

表 263-14 缺氧后脑病的临床分期

	I 期(轻度)	II 期(中度)	III 期(重度)
时间	<24 小时	2~14 天	数小时至数星期
意识水平	高度警觉、易激惹	嗜睡	深度木僵或昏迷
肌张力	正常	低张力或轻度四肢无力	肌肉弛缓
腱反射	亢进	亢进	减弱或消失
复杂反射			
吸吮反射	活跃	减弱	消失
Moro 反射	亢进	不完全	消失
握持反射	正常或亢进	亢进	消失
脑病性眼征(玩偶眼)	正常	反应过度	减弱或消失
自主功能			
瞳孔	扩大	收缩	不定或固定
呼吸	正常	频率、速率间期各异	不规则
心率	正常或心动过速	减低, <120 次/分	心动过缓
惊厥	无	常见(70%)	不常见
EEG	正常	低电压、周期性或阵发性癫痫样活动	周期性或无电压
死亡危险	<1%	5%	>60%
严重残疾危险	<1%	20%	>70%

新生儿最初的维护包括体位、吸引、触觉刺激和给氧(图 263-4)。



在产房中,给新生儿迅速擦干并拿开湿毛巾后,最好将其放在预热好的、有顶罩的暖箱中,但应置于恰当的体位。婴儿应仰卧位,颈部居中正位,并卷一毛巾夹在婴儿腋下。

在胎儿的胸部娩出之前就应对口腔、鼻、咽进行吸引,尤其当羊水被胎粪污染时。吸引最好采用合适尺寸的大口径吸引管(表 263-12),用机械吸引设备,压力不超过 100mmHg (136cmH₂O)。吸引应当间歇性进行,避免口咽吸引过深。

对新生儿的触觉刺激(如弹脚心、摩擦后背)是促进规律性、自主性呼吸所必需的。

必要时,应给氧,面罩给氧速度为 10L/min,直接用氧气管给氧的速度为 5L/min。

新生儿期之后的 CPR

生命支持包括连续的评估和干预。气道状态应能得到迅速的评估和维护,排除梗阻,并给予吸引、通气和给氧(图 263-5)。

当观察到异物阻塞或高度怀疑有异物阻塞时,对于呼吸尚好的儿童,应首先想到让他们自发地咳嗽。只有当气喘合并呼吸困难、或意识丧失时,才进行必要的干预;对于婴儿,在双肩胛骨之间用拳叩击 5 次,随后在胸部按压同样部位向下猛推胸部 5 次(图 263-3)。Heimlich 手法适用于儿童,但具体操作技术因儿童的体格大小而异。对意识存在的儿童,在肚脐上方中线处用扣紧的双手向上方猛推腹部(图 263-6 和图 263-7),儿童可为站、坐或仰卧位。对意识丧失的儿童采用仰卧位。

如果无自主呼吸即应开始正压呼吸,每次呼吸 1~1.5 秒提供有效的通气,尽可能减小通气压力以防造成的胃胀气。

一旦发现脐带底部(新生儿)、臂动脉(<1 岁)、颈动脉(≥ 1 岁)处的搏动消失,立即开始心外按压。取胸骨处行恰当的 CPR 技术和速率(表 263-12),持续进行,除外暂停为未插管的儿童进行通气,直至患儿有了反应或所有努力失败。胸外按压的部位见图 263-3。对早产和足月新生儿、婴儿和 8 岁以下儿童,应采取胸骨下 1/3 处进行按压,以免肝脏损伤。胸外按压必须配合人工呼吸,密切观察恰当的胸部运动、脉搏、瞳孔对光反应,避免胃胀气。如果出现胃胀气,可插胃管来解除。

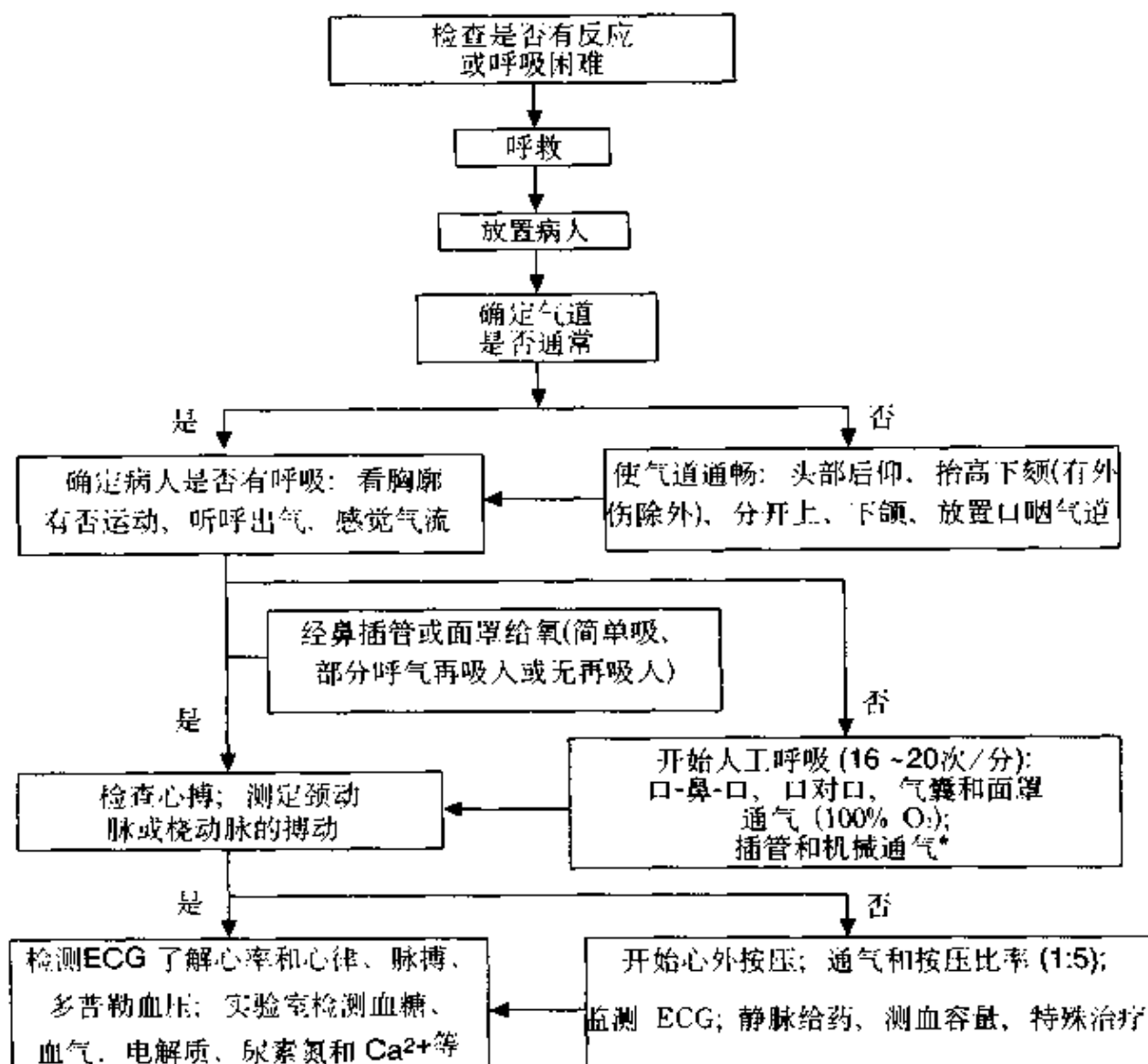
如果患儿对基本的生命支持无反应,就应迅速实施进一步的生命支持。

进一步生命支持

气道

气管插管和面罩须选择合适的尺寸(表 263-12)。

气囊和面罩通气时面罩应紧贴面部。新生儿气囊和面罩通气的指征是:呼吸



*建议急救时用面罩通气而不用口对口人工呼吸, 因为有感染艾滋病的可能。

图 263-5 儿科生命支持步骤

困难或窒息, 心率 < 100 次/分, 给 100% 的氧气仍有中心发绀。

口咽部插管 (用于意识清醒的病人) 时, 须借助压舌板将舌头压在口腔底部。如果无压舌板, 可将气管插管的管道前后倒置, 将其弓状体的后部作为压舌板压住舌体, 在气管插管到达口咽部, 再将其转至正常位置。经口腔的气道很少用于新生儿, 除非有气道结构畸形, 如双侧鼻孔闭锁或 Pierre Robin 征 (有小腭畸形的各种面部畸形)。5 岁以上儿童推荐袖口式面罩。早期气管内插管可提高氧供给量, 控制气道并预防异物吸入。

气管内吸引对在分娩时羊水受到胎粪污染的新生儿, 应选用与气管插管相连



图 263-6 伤者仰卧位时（意识清醒或丧失）
猛推腹部的方法

的特制吸引器进行气管内吸引。尺寸合适的喉镜可降低小儿的咽部血肿。采用直型喉镜较弯型更适用于年幼的儿童，尽管有些医疗中心两者都用。气管内插管（在青春期少年要采用袖口式管道以达到较好的密闭性）和吸引管的尺寸应相匹配，以便能进行直接的口咽吸引，吸引管应能穿过气管内插管的管道内径（尺寸须备齐，随时可取用）。

建立血管通路

内科医生应掌握在各种部位建立血管通路的技术，因为有些不常用的部位在特殊情况下却很重要（如烧伤或创伤后）。虽然理论上，对于各种年龄，中心静脉插管都是最常采用的，但对于新手却很难成功，准备两只大口径的插管以供选择。推荐选择经股静脉、颈静脉、锁骨下静脉穿刺以及隐静脉切开。对于输注血液、胶质液、晶体液、所有的 CPR 药物以及持续的药物输液，在 6 岁以下小儿采取胫骨骨髓腔留针是安全而有效的。在新生儿，需建立紧急血管通路时，采用脐静脉套管插入的方法相对较简单。

急救药物的应用

病人插管、通气、给氧后，须明确是否心律齐。药物治疗心律不齐已在 205 节中阐述。儿科急救中的推荐药量见表 263-15。肾上腺素、阿托品、纳洛酮仍然是 CPR 中的主要药物（当血管通路尚未建好，这些药物可以通过气管插管给

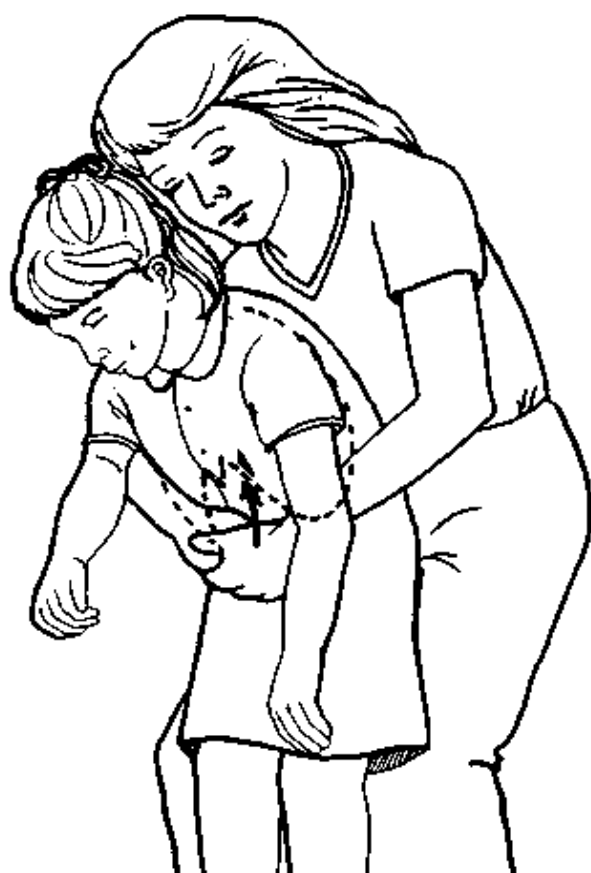


图 263-7 伤者站或坐位时（意识清醒）
猛推腹部的方法

药)。当利多卡因对高度危险的室性心律不齐无效时，可将溴苄胺作为第2线药物给予，尽管此药在儿科应用中还缺乏足够的有关疗效的数据。碳酸氢钠、氯化钙仅在某些情况下应用，如高血钾、低血钙、高血镁、钙通道拮抗剂过量以及严重、持续的代谢性酸中毒。

寻找和治疗引起心肺骤停的原发疾病十分重要。治疗可能包括用普通盐、胶状液、晶体液或血液水进行容量置换（如创伤或烧伤后）。然而，液体治疗在儿科 CPR 中有一定困难，因为儿童的血容量较少，必须注意给予适当的容量以免造成液体过量。

心脏除颤和心律复位

心脏除颤很少用，因为室颤很少见，在除颤之前应先抗休克。除颤时，必须选择合适的电极尺寸：新生儿和婴儿（0~12个月）需用儿

科的电极板；学前儿童、学龄儿童和青少年需用成人的电极板。并给予合适的除颤“剂量”。但是，很多通常用于儿科 CPR 的除颤机的能量设置为标准的大增值，不可能在休克时根据体重进行准确的校正。因此，应对除颤功能量设置的数值和范围进行评估，尽量设置合适的级别增值。

心律复位用于治疗有症状的快速室上性和室性心律不齐，但对于新生儿和幼小儿童十分困难，因为他们的需要剂量仅是成人的 1/2~1/10（表 263-12）。所以最好从最低的推荐剂量开始，逐渐增大，直至预期疗效出现。

心肺骤停后期的评价和治疗

成功的 CPR 之后，紧接着的护理工作是复杂的，而且经常必须考虑多器官功能衰竭的病理生理学。测体温、维持中性温度环境、导尿管集尿监测尿量、插鼻胃管（特别是行气管插管的病人）是很重要的。用修订后的 Glasgow 昏迷量表（表 263-2）评价神经系统功能、维持代谢性内环境稳定、维持心血管稳定、继续治疗相关的疾病，这些事宜应受到重视并最好在三级医疗机构中进行。

心率的评估是必需的。在一个呼吸窘迫的病儿身上，心动过缓是心脏骤停的先兆。新生儿、婴儿、幼儿容易发生缺血性心动过缓，大龄儿童则容易先出现心

表 263-15 儿科复苏的指导——用药方法

年龄	早产	足月	6~12月	1岁	2岁	3岁	4岁	5岁	6岁	7岁	8岁	9岁	10岁	11岁	12岁	13岁	14岁	15岁	16岁
体重(kg)	≤2	3.5	7	10	12	14	16	18	20	22	25	28	30	35	40	45	50	55	60
心动过缓药																			
剂量 IV/ETT/ IO* ml(0.2mg/ kg)	0.5*	1.0*	1.5*	2.0*	2.5*	3.0*	3.0*	3.5*	4.0*	4.5	5	5	6	7	8	9	10	10	10
阿托品 (0.1mg/ ml)																			
频率																			
最大累积剂量 IV/IO* ml																			
负荷																			
负荷剂量 IV/ IO* ml(0.01~ 0.03mg/kg)	0.5*	1.0*	1.0*	1.0*	1.0*	1.4*	1.6*	1.8*	2.0*	2.2*	2.5*	3.0*	3.0*	3.5*	4.0*	4.5*	5.0*	5.5*	6.0*
负荷剂量 ETTnd (0.1mg/kg)	0.5*	1.0*	0.7*	1.0*	1.0*	1.4*	1.6*	1.8*	2.0*	2.0*	2.5*	3.0*	3.0*	3.0*	3.0*	3.0*	3.0*	3.0*	3.0*
频率																			
肾上腺素 1:10 000 (0.1mg/ ml)*																			
输注 最后浓度 (1:100 (1.0mg/ ml)*																			
剂量 IV/IO* ml/ kg(0.4μg/kg/min)	1*	2*	4*	6*	7*	8*	9*	11*	12*	13	3	3	4	4	5	5	6	7	7
频率																			
最大剂量 IV/ IO* ml/kg(1.0μg/ kg/min)	10*	20*	40*	60*	70*	80*	90*	110*	120*	130	30	30	40	40	50	50	60	70	7

每5分钟用相同剂量,直至最大剂量

每隔3~5分钟重复给予ETT剂量 IV/IO/ETT

←加1ml(1:1000)=1mg加入99ml 5%D/W=10μg/ml→ ←加2.5ml(1:1000)=2.5mg加入48ml 5%D/W=50μg/ml→

←滴注至最大剂量,一旦有效,即增加液体浓度减少输液量→

续表

年龄	早产	足月	6~12月	1岁	2岁	3岁	4岁	5岁	6岁	7岁	8岁	9岁	10岁	11岁	12岁	13岁	14岁	15岁	16岁
体重(kg)	≤2	3.5	7	10	12	14	16	18	20	22	25	28	30	35	40	45	50	55	60
负荷剂量 IV/ ETT/IO* ml (1mg/kg)	0.1*	0.1*	0.4*	0.5*	0.6*	0.7*	0.8*	0.9*	1.0*	1.0	1.2	1.4	1.5	1.7	2.0	2.2	2.5	2.7	3.0
最后浓度 利多卡因 (20mg/ml)	←——加 5ml(100mg)入 45ml 5% D/W = 2mg/ml ——→ ←——加 20ml(400mg)入 30ml 5% D/W = 8mg/ml ——→																		
剂量 IV/IO* ml/ h(2kg/(kg·min))	1*	2*	4*	6*	7*	8*	10*	11*	12*	13	4	4	4	5	6	7	7	8	9
频率	滴注至最大剂量																		
最大剂量 IV/ IO* ml/h(3kg/ kg·min)	3*	5*	10*	15*	18*	21*	24*	27*	30*	33	9	10	11	13	15	17	19	20	22
异博定最后浓度 (2.5mg/ml)不用 于伴有 WPW J 波以下的 婴儿或 用β-阻 滞剂者	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
剂量 IV/ml (0.05mg/kg)	—	—	—	0.2	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	1.0	1.1	1.2	1.4	1.6	1.8	2.0	2.2	2.4
频率	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
最大累积剂量 IV/ml (0.3mg/kg)	—	—	—	1.2	1.4	1.7	1.9	2.1	2.4	2.6	3.0	3.3	3.6	4.2	4.8	5.4	6.0	6.6	7.2

续表

年龄	早产	足月	6~12月	1岁	2岁	3岁	4岁	5岁	6岁	7岁	8岁	9岁	10岁	11岁	12岁	13岁	14岁	15岁	16岁
体重(kg)	≤2	3.5	7	10	12	14	16	18	20	22	25	28	30	35	40	45	50	55	60
最后浓度	←———加入 0.9% NaCl 3ml, 作喷雾用———→																		
舒喘灵 (5mg/ml)	负 荷 量 ml (0.02~0.03ml/kg)	0.1	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.4	0.5	0.6	0.65	0.75	0.85	0.9	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	维 持 量 (0.01ml/kg)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.15	0.15	0.2	0.2	0.2	0.25	0.25	0.3	0.34	0.34	0.34	0.34	0.34
频率	←———每 30 分钟重复维持剂量, 直至最大剂量———→																		
最大剂量 ml	0.1	0.2	0.4	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0	1.2	1.3	1.5	1.5	1.8	2	2	2	2	2	2

* 肾上腺素 1:10000 0.1mg/ml。

† 肾上腺素 1:1000 1.0mg/ml。

‡ 呼吸抑制或惊厥者插管维持 >30 分钟。

ETT = 气管内插管; IO = 骨内; IV = 静脉内; WPW = Wolff - Parkinson - White 综合征

注意

1. 剂量已给出大约用量, 以便给药, 但避免过量。

2. 如需要, 负荷量之后可连续输注相同的剂量。

3. 输注速度一般以 ml/h 表示。若条件许可, 药物应放入容量输注量管中充分混合, 经输液泵输注。由于一些输液泵的速度不超过 99ml/h, 一旦达到预期效果, 可以增加药物输注速度而减少输液量。

4. 必须小心使用有些药物; 如有 WPW, 正在用 β-阻滞剂治疗者, 1 岁以下婴儿不主张使用异博定。然而, 在三级医疗机构的建议和支持以及严密监护下, 也可使用这类药物。

5. 肾上腺素有两种浓度, 必须注意避免浓度及剂量选择错误。肾上腺素用于伴低心输出量的心动过缓。

6. 应测定血药浓度, 以调整合适的治疗量避免过量。

7. 应经常检查所用的药物, 保证药物注射前在注射器中的容量和浓度确切, 刻度为 ml (有些为 mmol)。若无经验, 给 CPR 的新生儿和婴儿注射小剂量的药物时可能较困难, 容易发生错误。

8. 仅对 6 岁以下儿童通过 IO 途径给药。

动过速。新生儿如果心率低于 80 次/分而且不升, 建议施行心外按压 (图 263-5), 这与成人的复苏有很大的不同。快速心律不齐也同样需要治疗, 特别是有低灌注、心衰或神经系统改变时。同时进行的心脏复律或药物治疗对于稳定病人是必要的。

病重儿童的血压评估变化很大。测量血压是需用合适的袖带 (参见第 256 节筛查步骤), 但是禁止对情况严重的病儿进行直接侵入性动脉血压检测。 >2 岁的儿童, 正常收缩压的低限 = $70 + \text{年龄} \times 2$, 如 6 岁儿童收缩压的低限应 $>82\text{mmHg}$ 。在第 50 百分位的收缩压是 $90 + \text{年龄} \times 2$, 如 6 岁儿童应为 102mmHg 。任何儿童如收缩压下降 $\geq 10\text{mmHg}$, 或 12 岁以下儿童的收缩压 $<50\text{mmHg}$ 、12~16 岁儿童 $<80\text{mmHg}$, 提示有严重的低血压需要治疗。即使血压高于正常, 如果发生休克也会低血压。由于很难对每个年龄给出绝对的最低限, 在测量血压时, 观察低灌注的体征 (如脉搏舒张的情况、排尿量、意识水平、皮肤温度等) 十分重要。在患病或受伤的儿童中, 毛细血管充盈缺失 >3 秒钟提示有循环功能障碍。

建议对是否存在低灌注进行评价。低灌注可导致血压和心率不稳定 (心动过缓或心动过速)。低排尿量 [$<1\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$] 提示低灌注; 没有肾脏疾病时, 肾排出量应为 $1\sim2\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。纠正低灌注, 需要扩容或持续输入升压剂 (如肾上腺素、多巴胺、多巴酚酞胺)。

心肺复苏的标准规程详见表 263-12 和 263-15。规程从早产新生儿到 16 岁, 覆盖了所有年龄的儿童。16 岁以上的患者应使用进一步的心脏生命支持规程。规程是为标准化设备和流水化的急救操作而制订的, 包括 CPR 车上的标准化设备。例如, 对 5 岁儿童, 标准规程如下: 气道护理, 推荐的通气速率为 20 次/分 (头部外伤为 25 次/分); 心外按压速率为 100 次/分 (单手操作); 通气比例 5:1; 7 号气管插管; 进行气袋和面罩通气时, 选用 3 号袖口式 (Laerdal) 面罩带有一个 500ml 的 Laerdal 通气袋; 2 号直形或弯形的喉镜; 5mm 的气管插管; 一个成人的扁桃腺器用做直接的口咽吸引; 一个 10 号 French 导管通过气管内套管吸引下呼吸道。必须要有一些常识, 如: 即使气管内套管的尺寸合适, 但若听到会厌部有漏气的声音, 也须在患者病情稳定后换上大一号的气管内套管。

气道稳定后, 快速注射心脏急救药十分重要。表 263-15 列出了按年龄和体重的每一种药物剂量, 便于快速注射而无需任何计算。剂量可稍有浮动, 例如一个 2 岁半儿童, 可用 2 岁儿童的剂量, 但不可超过 3 岁的用量。患儿稳定后, 药物的剂量必须个体化。对于脑水肿患儿, 保守的液体治疗十分关键, 输液的浓度必须更高些, 这需要在急救后重新计算药物剂量。

儿童 CPR 后应评价一般的预后情况, 如修订的 Pittsburgh 预后分类评估表反映了大脑和机体总的功能情况 (表 263-16 和 263-17)。

表 263-16 儿科脑功能分类评估表*

评分	分类	描 述
1	正常	能力与年龄相符；学前儿童的发育正常；学龄儿童进入普通学校学习
2	轻度异常	能力可达到适龄水平；轻度神经系统疾病得到控制后不会影响日常功能（如惊厥）；学前儿童可能有轻度的发育落后，但 75% 以上的日常生活能力的发育指标在第 10 个百分位以上；学龄儿童可进入普通学校，但因认知缺陷而学习成绩落后或留级
3	中度异常	能力低于适龄水平；神经系统疾病得不到控制，严重影响日常活动；学前儿童的大多数日常生活能力低于第 10 个百分位；学龄儿童日常生活可自理，但因认知困难和学习障碍需要进入特殊教育学校
4	严重异常	学前儿童的日常生活能力低于第 10 个百分位，过分依赖他人的帮助；学龄儿童因能力极低而无法上学，日常生活依赖他人的帮助；学前儿童运动功能异常，学龄儿童可有对疼痛无目的、去皮质性的或去脑样病反应
5	昏迷或植物人状态	无意识
6	死亡	

*分类依据任何一个指标达到最差水平。仅对神经系统造成的缺陷评估。评估根据病史记录和与照料者的会谈。

表 263-17 儿科总体功能分类评估表*

评分	分类	描 述
1	正常	PCPC 正常：正常的适龄活动能力；健康和躯体问题不影响正常的活动
2	轻度异常	PCPC 轻度低下；轻度的慢性躯体和健康问题表现出轻度活动受限，但可适应正常的生活（如哮喘）；有躯体障碍的学前儿童，以后仍具有一定的独立能力（如单侧截肢），75% 以上的日常生活能力与年龄相适；学龄儿童具有适龄的日常生活能力
3	中度异常	PCPC 中度低下；健康和躯体状态受限；学前儿童不具有多数的适龄的日常生活能力；学龄儿童具有多数的适龄的日常生活能力但躯体有障碍（如不能参加竞技性体育活动）
4	严重异常	PCPC 重度低下；学前儿童不具有多数的适龄的日常生活能力；学龄儿童的多数日常生活依赖他人
5	昏迷或植物人状态	
6	死亡	

PCPC = 儿科大脑功能分类

*分类依据任何一个指标达到最差水平。仅对神经系统造成的缺陷评估。评估根据病史记录和与照料者的会谈。

第 264 节 对儿童的虐待和漠视

虐待和漠视儿童是指对 18 岁以下儿童的躯体和精神伤害、性虐待、冷漠对待或粗暴对待。

躯体虐待指殴打儿童的躯体。情感虐待指在情感或精神上伤害了儿童的心理和自尊心。性虐待性骚扰包括暴露和触摸外阴、鸡奸、口淫和性交，被无关的人强奸（插入阴道）。通常犯罪的成人是亲密的家庭成员。如果犯罪的成人是与儿童有血缘关系的，这种犯罪被定义为乱伦。当受伤害的是年幼儿童，犯罪经常是非暴力的、反复发生的并被家庭所隐瞒。漠视包括不能满足儿童的基本躯体和健康需要、情感剥夺、抛弃。

所有的社会阶层和种族都有虐待和忽视的情况，但贫穷儿童的受害是其他儿童的 12 倍。大约 25% 的受虐待和被漠视的儿童小于 2 岁。男女比例相当。据报道，美国 1994 年有 200 万件案例，其中 100 万是定案的。在定案中，53% 涉及漠视；26% 躯体虐待；14% 性虐待；5% 情感虐待。大约 20% 躯体受虐待儿童是永久的伤害，美国每年有 1000~1200 儿童因此死亡。

医生们都应根据法律，上报有关疑有被虐待的每个孩子的检查和处理情况，享受许可诉讼或对该报告负有责任。这些报告通常是由指定的特殊的儿童保护机构完成。

病因学

虐待和漠视儿童是亲-子间相互关系的复杂问题，这些问题往往纠缠在一起，难以区分。

虐待 一般是由父母或监护人冲动、失去控制所导致的，已知有四种促成因素：

- 1. 父母的人格特征** 父母的童年经历缺乏情感和温暖，常受虐待，因而没有形成适当的自尊心或成熟的情感。由于缺乏早期的爱心环境，有虐待行为的父母可能希望从孩子身上获得他们从未得到过的情感和支持。结果，他们对孩子能够向他们提供的安慰抱有不切实际的期待；他们容易受挫并失去控制，也不能给予他们从未体验过的爱。父母药物滥用和酗酒可以促发他们对孩子产生冲动和失控行为。少数父母可能是明显的精神病患者。

- 2. “困难”儿童** 易激惹、要求过多或活动过度的儿童以及更依赖照顾的残疾儿童容易使父母发脾气。在婴儿早期即与父母分离的早产儿或患病儿以及无血缘关系的儿童（如继子女），可能与他们的父母或监护人没有形成强有力的情感联系纽带，他们的父母可能对他们抱有不现实的期望，即使孩子没有上述情况，也常会没有什么正当理由地严厉惩罚孩子。

3. 缺乏支持 没有亲戚、朋友、邻居或同伴的物质和心理上的支持，父母可能感到孤立、无助而变得脆弱易怒。

4. 危机 在应激情况下常会促成虐待行为，尤其在得不到及时的支持的时候。

漠视 漠视常见于有躯体、心理虐待或有物质滥用问题的家庭中。这些家庭常有急性或慢性的抑郁，尤其是母亲。父母患有慢性疾病也可能是原因之一。父母单方或双方有药物滥用和酗酒经常会导致长期贫穷和家庭生活秩序不正常。父亲遗弃家庭，对孩子没有足够的关心、不能也不愿承担家庭责任，也常可能是漠视的原因。儿童被吸毒母亲遗弃的可能性很大。

虐待的临床表现

病史 提示虐待的表现有：(1) 父母不愿提供儿童受伤的病史；(2) 病史与外伤的愈合阶段明显不符，不同来源的病史有差异；(3) 外伤病史与儿童的发育能力不符；(4) 父母的反应与外伤的严重程度不符；(5) 孩子受伤后延迟就诊。

体征 常见的体征是皮肤损伤，如不同发展阶段的瘀斑、血肿、灼伤、鞭痕和擦伤（例如：香烟头烧伤，长条形或弓形鞭笞伤，上、下肢对称性烫伤）；口腔、眼睛、腹腔内脏和中枢神经系统的严重创伤可致永久性伤害；单发或多发性骨折。骨骼检查可见处于不同愈合阶段的骨损伤，婴儿可发生长骨的干骺端骨折和骨膜下隆起。在体检中具有重要诊断性参考价值的是：(1) 不同愈合或发展阶段的多发性损伤；(2) 一些特殊原因造成的皮肤特异性损害；(3) 反复发生的伤害，提示可能存在虐待或缺乏监护。

性虐待的躯体体征可以有行走或坐下困难、生殖器损伤、阴道有流出物或瘙痒、反复发作的泌尿生殖器感染或性病感染，然而躯体可能没有受伤害的表现。凡12或13岁以下儿童患有任何一种性传染性疾病，都必须看作是性骚扰的结果，如能排除，则另当别论。

情感 虐待的情感表现不如躯体的体征容易确定。在婴儿，生长发育障碍（参见第262节生长发育障碍）是情感虐待的一个常见现象。父母对婴儿没有足够的刺激和交流是社交和言语技能的发育落后的常见原因。年幼儿童在人际关系方面可能是不信任的、多疑的、被动的，并过多地在意取悦于成人。情感对儿童的影响通常在学龄期变得比较明显，在与老师和同伴的相处中产生一些困难。经常是，将儿童换一个环境后，他们的精神状态有所好转，这才能证实他们受到过情感的伤害。

儿童受到性虐待，若无躯体伤害，他的行为（如易激惹、惊恐、失眠）可能是唯一可诊断的线索，而专业人员与受害儿童细致地交谈可能是进一步获取所需详情的唯一方法。年龄大的受害儿童，如果受到犯罪分子若“告发”就要遭到人身伤害的威胁，多次被奸污的罪行就可能被隐瞒了下来。

漠视的临床表现

尽管有足够的社会财力支持，但仍然经常因为缺乏食物、衣物或避难所而发生营养不良、疲劳、不卫生或衣着不当。极端严重的情况是被遗弃或因饥饿而死亡。在婴儿生长发育障碍的病例中，有多达 1/2 是因漠视引起的。

在婴儿早期，情感发育迟缓可能伴有感情迟钝和对周围环境缺乏兴趣。这种情况常伴随生长发育不良，并经常被误诊为精神发育迟缓（智力落后）或躯体疾病。大龄儿童情感剥夺的表现包括注意不集中、学习成绩差、与同伴和成人的关系不好。

不关心医疗预防措施和口腔卫生，如预防免疫、常规的保健性检查以及有病不及时就医，都可能是缺乏家庭关心的线索。

预防

了解哪些环境导致虐待和漠视，有助于确定有这种危险的家庭。父母曾是虐待和漠视受害者的，特别容易对他们的孩子发生这种情况。这类父母常在言语中流露出对受虐待经历的焦虑，故有义务对他们给予帮助。第一次做父母或少年母亲反抗他们的父母，也是危险人群。妊娠期、分娩时或婴儿早期的疾病会影响孩子的健康，并削弱亲子情结（参见第 257 节父母-婴儿联结：患病新生儿）。在这种情况下，重要的是指出父母感情中的缺陷和婴儿的好处。他们如何忍受家中有一个小样儿或是多病的婴儿？父亲是否能给予母亲以道义和躯体上的支持？在需要的时候是否有亲戚或朋友来帮助？在这种情况下，社会工作者应注意线索并提供帮助，为预防悲剧的发生需要作长期的努力。

治疗

治疗必须树立长期的观点，因为被扭曲的人际关系是长期形成的。在有虐待和漠视的家庭，应提供帮助而不是惩罚。

仔细了解家庭背景与父母的不足之处和需要是诊断的必要手段，也是治疗的第一步。这类儿童一般不需要住院（紧急情况下暂时将儿童从家中搬出），是否住院取决于孩子与父母和好关系的建立。如果需要住院，就应告诉家长他们将要接受面谈、他们的孩子将要进行各种诊断性检查。

社会工作咨询 充分了解父母的背景资料通常需要查阅大量的医疗记录以及先前与各种社会服务机构接触的情况。如果工作顺利，社会工作咨询者可能提供很有价值的情况，并可帮助做好与父母会谈和家庭咨询的工作。

向社会服务或福利部门举报 对已经报告的虐待和漠视的案例，应与儿童保护机构的代表举行一次面对面的会谈，以便对制订处理方案取得充分的理解和帮助。医生必须事先告诉父母这种举报是依法的。

治疗方案的制订 许多社会团体都有一支受过多方面训练的队伍，该队伍由社会工作者、精神病专家、儿科医生和初级保健人员组成，能对制订治疗计划提供诊断性帮助和指导。制订初级医疗方案的原则很重要，应该是家庭和举报医生都能接受的。需要与社会工作者有定期的或深入的接触。精神科医生可以协助了

解人格障碍并处理一些特殊的情况，如经常提到的抑郁。

性虐待的处理 奸污可能会对儿童的发育和未来的性生活产生长久的心理影响，尤其对年长儿童和十几岁的少年。对有关儿童和成人进行心理咨询和心理治疗可以减轻这种影响。

社区关怀方案 年幼儿童的日间护理中心能解除母亲的紧张状态，让她们每天有几小时的自由时间。家长帮助计划，是由受过训练的非专业人员与受虐待和漠视儿童的父母保持密切的联系，这在一些团体已经得到发展。不少家长匿名小组也已经取得了成功。

暂时离开家庭 如果家庭背景给儿童的健康带来了很大危险，如果孩子的年龄不到1岁，或家庭工作没有进展，应让儿童暂时从家中搬走，尤其是当孩子已经确认了受谁的虐待并将回家由此人照养，而其他照养者并不支持孩子的辩解时。儿童搬离家需由法院提出申请，与相关福利部门的合法协商后决定。州与州之间的程序有所不同，但通常要有一个内科医生做证。当法庭决定让孩子离开家庭时，需要制订一个安排计划。家庭医生应参与计划的制订，若不能，则应征询他对安排的同意和意见。当孩子在暂时的居所时，家庭医生如果可能应与孩子的父母保持联系，确保所有的努力对他们有帮助。在作出孩子是否回到父母处的决定时，这位医生也应参与。当家庭气氛有所改善时，孩子可以重新回到父母的照料之下。然而，虐待的再发生很普遍，如若这样，可以考虑永远地离开家庭。

随访 有虐待和漠视儿童的家庭经常会搬家，这对连续监护带来困难。破坏约定的事很频繁，需由社会工作者或公共健康护士对所有能促进父母进步的有关人员进行联系和家访。

(张劲松 译)

第265节 儿童传染病

细菌性传染病

(参见第84节传染性鼓膜炎、急性中耳炎和急性乳突炎)

白喉

白喉是由白喉杆菌引起的急性传染病，其临床特征是通常在呼吸道粘膜形成纤维蛋白性假膜，以及由外毒素引起的心肌和神经组织损伤。

病因学和流行病学

白喉杆菌有3种生物类型(轻型、中间型和重型)，只有受到噬菌体感染的

白喉杆菌才成为能产生外毒素的产毒菌株。非产毒菌株可引起症状性白喉，但其临床过程比较轻微。主要通过感染者的分泌物，直接或者经受污染的物品发生传播。迄今为止人类是已知的白喉杆菌的唯一宿主。散发性病例是由于接触了无明显病变的带菌者而引起的。曾受过免疫接种的人群也有可能得病，部分免疫的人群更常得病而且病情也更严重。未经治疗的病人其传染期不超过2周，经合理抗菌治疗的病人其传染性一般持续4天。在偶然情况下，即使经过抗菌治疗也会成为慢性带菌者。

栖居于皮肤破损处的白喉杆菌会引起皮肤白喉。撕裂、擦伤、溃疡、灼伤及其他伤口均可使白喉杆菌寄居于此，皮肤上带有白喉杆菌的带菌者可引起传播。不良的个人卫生和公共卫生状况均有利于皮肤白喉的传播。气候温暖有助于本病传播，但它不仅仅限于热带地区，在温暖的气候时也有过大规模的暴发流行。在美国，生活在地方性流行区的贫困人群，如美国土著人特别易感。

病理学

白喉杆菌通常寄居在扁桃体或鼻咽部，产毒性白喉杆菌在繁殖时可产生对邻近细胞有致死性的外毒素。偶尔原发病灶是在皮肤或其他部位的粘膜。由血流运输的外毒素也会对远处器官的细胞产生损害，在呼吸道、口咽部、心肌、神经系统和肾脏产生病变。

心肌可显示脂肪变性或纤维变性。颅神经或周围神经的退行性变化主要见于运动神经纤维。在严重病例，前角细胞和前、后神经根也发生损害，在给予抗毒素之前，其损害程度与感染的时间长短成正比。肾脏表现为可逆性间质性肾炎伴有广泛的细胞浸润。

白喉杆菌首先破坏表层上皮细胞，一般呈斑点损害，渗出物凝固而形成浅灰色的假膜斑点，其中含有细菌、纤维蛋白、白细胞和坏死的上皮细胞。随着感染的蔓延而形成片状假膜；细菌繁殖和毒素吸收的范围比假膜的范围大而深。

症状和体征

潜伏期1~4日，前驱期12~24小时。有扁桃体白喉或咽白喉的病人开始仅有轻度咽喉痛、吞咽困难、低热、心率增快、多形核白细胞增多，在小儿常见有恶心、呕吐、寒战、头痛和发热。

特征性假膜通常位于扁桃体，但也可见于其他部位（如鼻咽部）；假膜呈污秽灰色、粘稠、含纤维蛋白，并紧贴在粘膜上，因而剥脱时引起出血。根据感染的时间长短不同，假膜可以是点状或片状，呈黄灰色或奶油色。幼小儿童，在诊断完全肯定之前，可能无任何体征或不适，经常在第一次检查时就发现假膜。在年长儿和成人，假膜形成之前可能诉说咽喉痛和疲乏。某些患者始终不出现假膜。

本病可能一直保持症状轻微。恶化时，吞咽困难、毒血症体征和虚脱开始明显。咽喉水肿会妨碍呼吸。如果假膜侵犯到喉、气管和支气管，可能使呼吸道部

分阻塞，或者突然脱落而引起完全性梗阻。颈部淋巴腺肿大。在严重病例，外毒素弥散到颈部组织引起严重的水肿（牛颈）。如果鼻咽部受侵犯，鼻腔流出浆液血性鼻涕，常为单侧。

皮肤白喉损害无特异形态。损伤多发生于四肢。如果未经治疗，可能由于局部毒素浸润而逐渐出现感觉麻木，也可有典型的局部疼痛、压痛、红斑和渗出。皮肤白喉损害处通常也藏匿着 A 组 β -溶血性链球菌或/和金黄色葡萄球菌，假膜少见。有 20%~40% 的病例合并同一生物型白喉杆菌鼻咽部感染。

眼部白喉杆菌感染罕见，并可能发生或不发生其他皮肤损害，可能会在耳朵（外耳炎）、生殖道（化脓性和溃疡性会阴阴道炎）等皮肤粘膜处产生感染。

并发症和诊断

如果未能在临床诊断的基础上，即有意义的培养结果以前，立即给予抗毒素，极易发生严重并发症。心肌炎可出现于起病后 1~6 周，但以 10~14 日为最多见。心肌炎会引起心力衰竭，可能导致突然死亡。20%~30% 的病例出现不甚显著的心电图改变，但有房室分离、完全性传导阻滞和室性心律失常者病死率高。延髓性麻痹引起的吞咽困难和鼻孔反流可见于发病的第 1 周内；周围神经麻痹出现于病后 3~6 周。自行恢复缓慢，常需数星期。对心肌炎和神经麻痹，皮质类固醇疗效不佳，抗毒素注射过迟者亦无效。

在细菌培养证实之前，主要根据临床上出现的假膜作出诊断。假膜染色可能发现革兰氏阳性有异染性（串珠状）的棒状杆菌，呈典型的汉字构型排列。细菌的初次培养应优先使用 Loeffler 或亚碲酸盐琼脂培养基，培养物应取自假膜下或部分假膜。应通知实验室这是疑为白喉杆菌的标本。在呼吸道白喉暴发期间，若病人发生皮肤损害，应考虑皮肤白喉。在边远的地区，拭子涂擦的标本或者活检的标本应置于二氧化硅凝胶皿中，并送往指定的实验室进行培养。

预防和治疗

对所有儿童和所有易感的接触者均应按常规进行白-百-破三联疫苗的自动免疫接种（参见第 256 节儿童计划免疫）。对先前做过免疫接种的接触者，只需注射加强剂量的成人型吸附（Td），破伤风和白喉类毒素即可。

有症状的病儿应在重症监护室治疗，应及早注射白喉抗毒素，因为抗毒素仅能中和尚未与细胞结合的毒素。对可疑病例，应根据临床诊断立即给予抗毒素，而不必等待培养结果证实。需注意，白喉抗毒素来源于马，因此，在使用之前需要进行皮肤（结膜）试验以除外过敏（参见第 148 节药物过敏所致的血清病）。如果皮试注射后 30 分钟，在注射部位周围没有出现红斑，或扁平红斑直径 < 0.5cm，可以注射抗毒素，剂量为 2 万~10 万 u，具体量凭经验决定。有中度症状的白喉性咽炎需要 2 万~4 万 u，而有较严重的症状或有并发症的病儿需要更大的剂量。

抗毒素可以肌注或静注，剂量超过 2 万 u 时可加到 200ml 等渗盐水中，在

30~45 分钟内缓慢静脉输注。轻症可予 4 万 u，中度患者给 8 万 u，重度病人应给 12 万 u。

皮试时出现荨麻疹表示过敏，给予抗毒素时务必谨慎从事。对病人应首先以稀释的抗毒素进行脱敏，按第 148 节药物过敏中所述方法逐渐增量给予。如果出现过敏的症状，应立即皮下、肌肉或静脉缓慢注射 1:1000 的肾上腺素 0.3~1.0ml。对高度过敏病人，禁忌静脉使用抗毒素。

支持性疗法非常重要，尤其是对有并发症的白喉病人。卧床休息和细心护理是必要的；护理应侧重营养、液体摄入、给氧、持续观察是否出现需做气管内插管或气管切开术的体征，连续监护心脏问题并经常检查中枢神经系统并发症。由于假膜很容易脱落造成呼吸道梗阻，因此，在紧急情况下应优先考虑气管切开。

以抗生素消灭细菌并防止播散也很重要，但不能代替抗毒素治疗。成人可给予普鲁卡因青霉素 G 60 万 u，每 12 小时 1 次，肌注，连用 10 日；或者肠溶红霉素片 250~500mg 或琥乙红霉素 400mg，每 6 小时 1 次，口服，连用 14 日。体重不足 10kg 的小儿应该用普鲁卡因青霉素 G 每日 2.5 万~5 万 u/kg，分 2 次，肌注，或红霉素每日 40~50mg/kg（最大剂量 2g/d），分 4 次口服或静注。不推荐使用口服头孢菌素。在结束抗菌治疗以后连续两次喉拭培养阴性，才能认为病菌已被消除。

严重白喉恢复很慢，因此病人必须防止过早恢复活动，即使一般的体力活动对病人的心肌炎的恢复也有害。

对于皮肤白喉患者，应使用肥皂和流动水彻底清洁皮损，并建议使用 10 天的正规抗菌治疗。

暴发流行的处理

对所有有症状的患者均应隔离，在常规的处理以外，对咽白喉患者的飞沫也要适当处理（即嘱患者独处一室，在离患者 3 尺以内设立隔离帐），接触者也要适当处理（如不与病人同居一室，全时间使用手套、穿隔离衣并用含抗菌剂的消毒液洗手），直到两次咽部（如果合适，用皮肤）培养白喉杆菌阴性为止。培养应该在抗生素停用后 24~48 小时进行。如果在临床症状恢复后细菌培养仍然阳性，应以红霉素再治疗 10 日（成人 2g/d，小儿每日 50mg/kg，分 4 次口服）。为了避免食物影响红霉素的吸收，可用肠溶片红霉素或琥乙红霉素。按当今的抗生素给药方案施治，现已不再用扁桃体切除术来清除持久病灶。

将所有分离到的白喉杆菌送到地方卫生部门进行生物学定型和产毒性测定，非产毒型和产毒型可能同时存在于某一社区。对菌株作 DNA 限制性内切酶型和杂交型的分析，有助于确定暴发流行病学的特点。

对所有与白喉病人密切接触者不管其是否接受过预防接种，均需进行鼻咽或咽部白喉杆菌培养。检查咽部和皮肤，对有症状的病人应予住院，并在收到培养报告之前即按上述方法进行治疗。无症状者而咽部白喉杆菌培养阳性者（带菌

者)在家中治疗,在此期间,谢绝访问,并给予红霉素,成人250~500mg,每6小时1次,口服(小儿每日50mg/kg,分4次口服)。对带菌者不需要给予抗毒素。治疗3日后,需要工作的人可以恢复工作而同时继续用抗生素。治疗后2周应再次作细菌培养。红霉素治疗失败一般是由于未能按时按量服药而不是细菌耐药引起的。在美国偶见有耐红霉素的白喉杆菌。对治疗失败者应对菌株作抗生素敏感试验。对未能接受监督的接触者,应予青霉素G而不是红霉素抗菌,并有理由根据其年龄和免疫状况给予一剂百白破,或无细胞的百日咳-白喉-破伤风或白喉-破伤风-菌苗注射。

对所有接触者,包括医院工作人员,用成人型破伤风白喉吸附(Td)类毒素进行白喉免疫接种。接种一次后,体内主动免疫有效作用不超过5年。若免疫情况不明,应按年龄给予百白破(DTP)或白破(DT)作主动免疫接种。

从个人和公共卫生的观点来看,细菌培养阴性和作过全程免疫接种的人应被认为是安全的。

百日咳

百日咳是一种急性的、有高度传染性的由百日咳杆菌引起的细菌性疾病,其临床特征为阵发性或痉挛性咳嗽,这种咳嗽结束时通常出现拖长的、高音调的啼声吸气(哮咳)。

流行病学

百日咳杆菌病原体是一种微小的不能运动的革兰氏阴性球杆菌。传染是通过吸入病人喷入空气中的百日咳杆菌而引起的,特别是卡他期和痉咳早期传染性最大。很少通过接触污染的物品传染。病人一般到痉咳第3周后即无传染性。

百日咳是遍及全世界的地方性流行病。在美国,80年代末出现增加趋势。就某一地区来说,每2~4年流行1次。任何年龄均可发病,但6个月以下的乳儿占38%,5岁以下占71%,最近发现青春期的青少年和成人是本病的主要来源。一次发病不能提供终生自然免疫,但第二次发病,往往比较轻,常不被发现。

副百日咳是由副百日咳杆菌引起的,其临床表现难以与百日咳区别,但一般比较轻,很少会引起致命。

症状和体征

潜伏期平均7~14日(最长3周)。百日咳杆菌侵犯鼻咽部、气管、支气管和毛细支气管的粘膜,引起粘液性分泌物增加,开始时稀薄,以后逐渐变粘稠。整个病程若无并发症约6~10周,可分为3期:卡他期、痉咳期和恢复期。

卡他期在不知不觉中开始,通常有喷嚏、流泪或鼻炎的症状,食欲减低,烦躁不安及令人烦恼的夜间不停的干咳,并逐渐转为百日咳。此期发热较少。

10~14日后咳嗽转为痉咳期,咳嗽加剧而且更频繁,在5~15次以上的一

连串咳嗽后跟着出现高音调吸气，即一种急促的深吸气。在几次正常呼吸后紧接着又出现一次阵发性咳嗽，如此周而复始。在阵咳期间或之后，可能吐出大量粘稠分泌物（通常被婴儿和小儿吞咽或经鼻孔排出大量泡沫）。阵发性咳嗽后，由于浓稠的粘液堵塞常出现呕吐，具有特征性。对婴儿来说，窒息发作（有或无发绀）可能较高音调吸气更为常见。

一般在4周内进入恢复期；痉咳次数逐渐减少或严重程度减轻，呕吐减少，病儿看上去感觉逐渐好转。本病病程平均为7周（3周~3个月）。几个月内可能由于上呼吸道感染的刺激而重新出现阵挛性咳嗽。

白细胞计数一般为 $15 \sim 20 \times 10^9/L$ ($15000 \sim 20000/\mu l$) 但也可正常或高至 $60 \times 10^9/L$ ($60000/\mu l$)；淋巴细胞占 60%~80%。

并发症和诊断

最常见的是呼吸系统并发症，包括婴儿窒息。婴幼儿百日咳死亡病例大部分是由于支气管肺炎引起的。支气管肺炎也是老年患者的常见并发症，对任何年龄组都有致命危险。阵挛性咳嗽期间，由于胸内压升高会引起肺间质性气肿、皮下气肿和气胸。体质虚弱病儿会发生支气管扩张和肺气肿。粘液栓子堵塞细支气管会引起肺不张。原发性肺结核也可能因为同时发生百日咳而扩散。婴儿常发生惊厥，但在年长儿少见。脑实质、眼、皮肤、粘膜出血可能是由于严重的阵挛性咳嗽以及由此引起的缺氧所造成的。脑出血、脑水肿或中毒性脑病会导致痉挛性麻痹、智力迟缓或其他神经疾患。舌系带溃疡可能是由于阵挛性咳嗽时舌外伸与下门齿摩擦所致。偶尔会发生脐疝和脱肛。并发中耳炎者常见。

在卡他期和痉咳早期鼻咽标本百日咳杆菌培养阳性率为 80%~90%。用灭菌的小棉拭子缠在 28 号镀锌金属丝的一端，通过鼻孔插入鼻咽深处取分泌物培养，阳性率最高。应该用新制的 Bordet-Gengou 或生物炭-琼脂培养基，内加青霉素或头孢氨苄以抑制其他菌丛的生长。鼻咽分泌物涂片的特异性荧光抗体试验是准确的早期诊断方法，但不如培养敏感。

卡他期与支气管炎或流感常难以区别。鉴别诊断时也要考虑到腺病毒感染和结核病，因为这两种病酷似百日咳综合征。在 3 岁以上有可疑咳嗽，不发热或有低热的小儿，淋巴细胞 $\geq 70\%$ 常提示百日咳，但无法与腺病毒性百日咳样综合征相区别。

副百日咳杆菌只有通过培养和荧光抗体检查才能鉴别。

预后和预防

2 岁以下小儿的百日咳是严重的，1 岁以下病死率约为 1%~2%，新生儿期死亡率最高。主要的死亡原因是支气管肺炎和脑部的并发症（见上文）。发生于年长儿和成人的百日咳令人烦恼，但除了老年人以外一般并不严重。

自动免疫参见第 256 节儿童期免疫。被动免疫效果不可靠。因此不主张使用。

从发病开始或直到症状消退至少4周,病人应与易感婴儿隔离。如果隔离靠不住或者有困难,应于潜伏期开始,口服红霉素,无味红霉素更好,12.5mg/kg 每隔6小时1次(最大剂量为2g/d) 10~14日,一般能消除鼻咽部携带的百日咳杆菌,这样可以减少对其他人的传染性;不过,对已经进入痉咳期的病人红霉素治疗无效。

治疗

病情严重的婴儿应该住院,以利病情发展情况的监测及并发症的防治。应该少吃多餐。如果呕吐严重,需要胃肠道外输液以补偿钠和水的损失。对婴儿,仔细地、从咽部吸除过多粘液可能有起死回生的作用。偶尔需要气管切开或鼻气管插管。如果在清除粘液后出现发绀,应给氧。对于病情严重的婴儿应使房间内光线阴暗,并保持安静,尽可能少干扰,因为任何打扰都会促使严重的痉咳发作和缺氧。应密切注意婴儿的营养需要,因为原先存在的或病后发生的营养不良肯定会对结果带来不良的影响。

祛痰止咳合剂、咳嗽抑制剂及缓和的镇静剂的效果都是不可靠的,应该谨慎地应用或者干脆不用。对病情严重的病人,有人提议用茶碱或叔丁胺醇以及皮质类固醇激素进行治疗,不过需要进一步地对照研究以评价其作用和潜在的危险。在卡他期使用抗生素可能有助于减轻病情。在痉咳期以后用抗生素,可减少传染性,但对病情本身并无肯定疗效。首选为红霉素,每日40~50mg/kg,每6小时口服1次,14天为一个疗程。对任何细菌性并发症如支气管肺炎和中耳炎均需用抗生素治疗。对于轻型的大孩子来说,不必卧床休息。

隐性菌血症

隐性菌血症是发热的幼小儿童血流中存在活的病原菌,而小儿无明显感染灶,看上去一般情况良好,可以在门诊处理的一种疾病。

病因学和流行病学

隐性菌血症由肺炎球菌引起者占65%~75%,其余部分由各种细菌,包括脑膜炎球菌和沙门菌属、金黄色葡萄球菌等所引起。在婴儿常规计划免疫中包括6型流感嗜血杆菌在内的一些国家中,由此而引起的菌血症发生率已显著减少。

在1~24个月的婴幼儿发热者中隐性菌血症的检出率约为4%~17%。大多数病例发生在6~24个月,起初看来情况良好,可以在门诊处理,但以后发现患菌血症者通常是发生在24个月龄以下的婴儿。发病率与性别或种族无关。

症状、体征和诊断

隐性菌血症常伴有上呼吸道感染、咽炎或有发热;但只有上述一种主诉者的病儿为数甚少。

诊断依靠血液的细菌培养,故当初次诊察病儿时,无确切的方法作出明确诊断。培养通常需要24~48小时才会出现阳性,标本常被皮肤细菌所污染。目前

所用的方法，如红细胞沉降率、C 反应蛋白，对于临床诊断尚未达到足够敏感。

非特异性试验可以帮助确定某一特定小儿患菌血症的危险性。大多数菌血症小儿白细胞升高，因此白细胞计数是比较敏感的指标，但是，只有 10% 左右的病儿白细胞计数 $>15 \times 10^9/L$ ($15000/\mu l$)，因此特异性较差。急性反应因子，如血沉、C 反应蛋白只有微弱的意义，尿液检查每个高倍镜视野的白细胞不足 5 个，而且缺少亚硝酸盐和白细胞酯酶，则有助于排除尿路感染。危险因素，例如年龄为 1~24 个月，体温在 $38.5^\circ C$ 以上，白细胞计数升高超过 $15000/\mu l$ ，杆状核超过 $5000/\mu l$ 及尿检异常，综合考虑可能对诊断有帮助，但最多只能对 10%~25% 的菌血症婴儿作出诊断，已有各种临床评分法，比如罗切斯特 (Rochester) 标准，适用于对婴儿严重细菌感染低度危险的评估 (表 265-1)。

表 265-1 对婴幼儿严重细菌性感染低度危险性的标准

婴儿看上去一般良好
婴儿以前健康
足月分娩 (孕周 >38 周)
孕母产前未接受过抗菌药物
未发生不明原因的高胆红素血症 (直接胆红素浓度超过 $12mg/dl$)
生后未接受过抗微生物药物
从未住院治疗
无慢性或潜在性疾病
在医院的时间不超过其母亲的住院时间
无皮肤、软组织、骨骼、关节或耳部感染的证据
实验室检查
外周血中白细胞计数 $5000 \sim 15000/\mu l$
杆状核细胞绝对数 $\leq 1500/\mu l$
离心后的尿沉渣中，显微镜每个高倍视野下，白细胞数不足 10 个
对于腹泻的婴儿，粪拭子在显微镜每个高倍视野下，白细胞数不足 5 个

隐性菌血症应与脓毒血症、新生儿脓毒血症和败血症休克相鉴别 (对于这些疾病的讨论，可参见第 156 节及第 260 节新生儿感染中新生儿脓毒血症和新生儿脑膜炎)。

预后和治疗

不管患儿在确立为菌血症以前是否接受过抗生素，约有 10%~15% 将发生脑膜炎。在确定是菌血症之前接受抗生素治疗的小儿中，大多数临床上有好转，而持续有菌血症的很少。与此相反，未接受抗生素治疗而临床上有好转者很少见到。有不少患儿发生局灶性细菌感染，持续发热和持久性菌血症。

某些权威人士主张对体温 $40^\circ C$ 以上和白细胞计数在 $15 \times 10^9/L$ ($15000/\mu l$) 以上的 3~24 个月婴幼儿，在等待门诊血培养结果期间就开始用肌注头孢三嗪或口服羟氨苄青霉素治疗。但也有人认为若能保证密切观察，可不必急于治

疗。不管哪种情况,都必须进行仔细的观察和随访,尤其是在最初的72小时内更宜如此。

确诊患有菌血症的门诊患儿,大约有50%被疑及有可治疗的感染病灶,通常是中耳炎和肺炎,因此在确诊菌血症时,常已接受过口服抗生素治疗。

泌尿道感染

小儿只要有明显的细菌尿即每毫升导尿的标本中细菌量超过1000个,不论是有或无症状的膀胱炎、肾盂肾炎或败血症,均称为小儿泌尿道感染。

尽管结肠细菌常可能经由尿道发生污染,但在正常情况下,肾脏到膀胱之间的泌尿道是无菌的,保持泌尿道无菌的机制包括尿的酸性、尿流通畅性、尿液的正常排空机制、输尿管及尿道括约肌的完整性、免疫和粘膜的屏障作用等。这些因素中有任何一个发生异常,同时伴有尿液淤积,均成为泌尿道感染的主要诱发因素。

病因学和流行病学

对畸形的泌尿道许多不同的细菌都能引起感染,但对基本正常的泌尿道,致病的细菌通常是对膀胱和输尿管的移行上皮有特异附着因子的大肠杆菌。所有儿科年龄组的泌尿道感染有75%以上是由大肠杆菌引起的,其余由革兰氏阴性肠道细菌引起,尤其是克雷白杆菌、奇异变形杆菌和绿脓杆菌。肠球菌(D组链球菌)和凝固酶阴性的葡萄球菌(例如腐生性葡萄球菌),是可能引起本病的最常见的革兰氏阳性细菌。霉菌和分支杆菌引起泌尿道感染者少见。腺病毒是一种出血性膀胱炎综合征的病原。

新生儿泌尿道感染发病率为1%~2%,男女之比为5:1,男性的感染常是菌血症造成的。泌尿道感染的新生儿中存在着易感诱因,包括尿路畸形和梗阻、未发育成熟、留置导尿管、未进行包皮环切;尿路感染的新生儿中20%~40%存在严重的肾脏畸形。

新生儿期以后的年幼儿童的泌尿道感染的发病率为2%~5%,学龄儿童为5%。女与男之比随年龄升高;4岁以上>10:1。女性的感染通常是上行性,与菌血症无关。女性发病率高被认为是由于女性尿道较短所致。这一年龄组的其他易感染因素有留置导尿管、便秘、先天性巨结肠和泌尿道解剖异常(如梗阻、神经性膀胱功能障碍、双输尿管畸形)。其他有关的危险因素为IgA缺乏、糖尿病、外伤以及发生在少年的性交。患泌尿道感染的学龄儿童,5%~15%伴有需要手术矫治的肾脏畸形;30%~40%有膀胱输尿管反流,需用抗生素预防感染。在尿路感染的初发患儿中,反流的发病率与年龄成反比。

症状和体征

新生儿的症状和体征无特异性,酷似新生儿败血症。食欲减低、腹泻、生长发育不良、呕吐、轻度黄疸、嗜睡、发热或体温过低都提示泌尿道感染。

婴幼儿局部体征少，某些小儿无症状，只在常规化验时发现；其他小儿有消化道症状（例如呕吐、腹泻或腹痛）。

2岁以上小儿虽然有较多的膀胱炎或肾盂肾炎的典型表现，但是多达40%的泌尿道感染可能无症状。膀胱炎的症状包括排尿困难、尿频、血尿、尿潴留、耻骨弓上区疼痛、尿急、瘙痒、尿失禁、尿味恶臭和遗尿。肾盂肾炎的症状为膀胱炎症状加上高热、寒战、肾区疼痛和叩击痛。

诊断

泌尿道感染的诊断需用无菌法收集的尿进行培养来证实。

如果尿是从耻骨弓上穿刺获得的，尿中有任何革兰氏阴性细菌，或含凝固酶阴性的葡萄球菌 $>1000/\text{ml}$ 皆有诊断价值。通过导管获得的标本中，菌落计数 $>10^3/\text{ml}$ 一般也是有意义的。男性排出的清洁中段尿菌落计数 $>10^4/\text{ml}$ ，女性 $>10^5/\text{ml}$ 均有意义。尿袋收集的标本并不可靠，故不宜用来诊断尿路感染，对所有怀疑尿路感染的小儿，均应检查有无腹块、肿大的肾脏、尿道畸形、肋脊角压痛以及下部分脊柱畸形的体征。尿流无力可能是梗阻成神经性膀胱的唯一线索。血压、身高和体重均应予记录，红细胞压积、血浆尿素氮和肌酐浓度亦应予测定。

尿的显微镜检查 有用，但不够精确。脓尿（在离心尿沉渣中每高倍视野见5个以上白细胞）表明有泌尿道感染，但在尿培养证实的泌尿道感染中有60%无镜下脓尿。尿革兰氏染色可能是确认泌尿道感染的敏感方法。在未离心的尿中每个油镜视野（ $1000\times$ ）中有一个细菌或离心尿沉渣中每微升有10个以上的白细胞，表明尿培养的细菌数 $>10^5$ 个/ ml 。

化学检查方法 用化学试验来找细菌（如亚硝酸试验和白细胞酯酶试验）仅适用于筛查的目的，但排出的新鲜尿如果亚硝酸试验阳性，高度提示尿路感染。

尿液培养 尿液应尽快培养；如果预计要耽搁10~20分钟以上，则应置于 4°C 冰箱保存。尿最好接种在血琼脂平板上，在 37°C 孵育24~48小时。应用定量取菌环在血琼脂平板上划线。如果尿取自于耻骨上穿刺或膀胱插管，应该分别用0.001ml和0.1ml进行培养。尿袋收集的或清洁排出的尿标本用0.001ml进行培养。细菌学工作人员，应选择血琼脂平板，尽管试剂盒方法（例如玻片法或滤纸法）是敏感的。有时确实存在着尿路感染，但菌落计数很低，这可能与已用抗生素治疗，尿液极度稀释（比重 <1.003 ），或者重度感染导致尿流梗阻的缘故。重复培养能提高其准确度。

上泌尿道与下泌尿道感染的鉴别试验 上泌尿道与下泌尿道感染的鉴别有时很困难。如果小儿有高热、肾区叩痛、大量脓尿伴有管型，那么肾盂肾炎的诊断可以确定。然而更敏感的诊断技术（如膀胱冲洗、浓缩能力检查测定有抗体包被的细菌）已经用于临床研究。许多无症状或仅有膀胱炎症状的小儿被证实是上泌尿道感染。在临床上一般没有条件进行这些专门检查。

尿路影像 所有被诊断患有泌尿道感染的小儿都应接受超声、放射性核素扫描或静脉肾盂造影,以确定严重的畸形;排泄性膀胱尿道造影可发现有意义的反流,20%~50%的泌尿道感染患儿存在尿液反流。感染的尿向上反流到肾盂或在梗阻部位以上滞留,都能导致慢性肾盂肾炎、肾脏瘢痕形成、肾脏发育不良以及肾功能衰竭。静脉尿路造影或超声波可在任何时间进行,但对幼婴则主张在确诊一周内进行。排泄性膀胱尿道造影最好推迟3~6周进行,以便使膀胱炎引起的暂时性反流恢复和准确评价输尿管膀胱瓣的反应能力。某些医生主张对3岁以上女孩,最好在第二次泌尿道感染之后进行放射学检查。

排泄性膀胱尿道造影(VCUG)是诊断输尿管膀胱反流最好的解剖显影技术,应用^{99m}Tc作放射核素膀胱尿道造影时,其对性腺只有VCUG 1%的放射性作用;由于此项技术诊断尿道反流非常敏感,故在初次检查时就可采用。当膀胱尿道放射造影或放射核素造影术显示无反流时,可作肾脏超声波检查以排除解剖畸形;当存在反流时,静脉尿路造影(IVU)是诊断上尿道的最好方法,或应用皮质显示剂(如^{99m}Tc葡萄糖庚糖酸)作肾放射核素扫描,用以诊断肾脏瘢痕形成时的放射性损伤较IVU少,并且非常敏感。超声波技术在诊断小儿尿道反流中可作为观察肾脏发育的随访性检查。

膀胱输尿管反流(VUR)应根据国际尿路反流研究委员会确定的分期进行处理:

- 一期:反流仅影响到输尿管
- 二期:反流到达肾盏
- 三期:有输尿管和肾盂扩张
- 四期:输尿管和肾盂扩张加重,穹窿锐角消失
- 五期:输尿管、肾盂和肾盏严重扩张,乳头压迹消失

治疗和预后

尿路感染的预后一般良好。除非伴有尿路畸形,否则一般很少会发展到肾功能衰竭,有症状和无症状的泌尿道感染复发率为50%,有泌尿道畸形者复发的危险较大。

治疗的主要目标是维持肾功能,减少急性期死亡率。对新生儿,在采集血和尿培养标本后,应立即经胃肠道外途径用氨苄青霉素和氨基糖苷类治疗,按适合于新生儿败血症的剂量给予(表260-6)。如果血培养结果阴性、治疗效果好,并且治疗48~72小时后再次尿培养结果阴性,可改为口服抗生素(例如氨苄青霉素、羟氨苄青霉素、头孢菌素等根据敏感度选用),疗程为10日。在治疗结束后7~10日再作一次尿培养。治疗效果差表明细菌耐药或有梗阻性损害,需要及时检查。

新生儿期以后的小儿患泌尿道感染,可口服抗生素治疗,但若有高热、中毒症状显著或有呕吐,可采用胃肠道外给药法。一开始可供选择的抗生素有氨苄青

霉素、羟氨苄青霉素、磺胺二甲基异噁唑、甲氧苄啶/磺胺甲噁唑 (TMP-SMX) 或某种头孢菌素 (表 265-2)。这些制剂对大肠杆菌有足够的杀灭作用。治疗方案的变化应根据培养和药敏试验结果。患急性肾盂肾炎和有败血症的住院小儿应该通过胃肠道外途径合并应用氨苄青霉素和一种氨基糖苷类药物, 或第 3 代头孢类抗生素, 如头孢噻肟钠、头孢三嗪, 虽然很多不伴有并发症的较大小儿采用较短疗程也能治愈, 但一般认为泌尿道感染的疗程为 7~10 日。

表 265-2 小儿泌尿感染的抗微生物药物剂量

药物	口服每日剂量 [mg/(kg·d)]	胃肠道外 每日剂量 [mg/(kg·d)]	用药间隔 时间(小时)
丁胺卡那霉素	—	15	8~12
羟氨苄青霉素	20~40	—	8
羟氨苄青霉素/克拉维酸	20	—	8
氨苄青霉素	50~100	50~100	6
头孢羟氨苄	30	—	12
头孢唑啉	—	50~100	8
头孢克肟	8	—	12~24
头孢氨噻	—	100~120	6~8
头孢西丁	—	80~160	6
头孢泊肟内酯	10	—	12
头孢他定	100~150	—	8
头孢曲松	—	50~70	12~24
头孢氨苄肟	—	50~100	8
头孢呋肟酯	30	—	12
头孢氨苄	25~50	—	6
头孢噻酚	—	80~160	6
头孢吡硫	—	40~80	6
庆大霉素	—	6~7.5	8
卡那霉素	—	15	8
美罗匹宁	60	—	8
呋喃妥因	5~7	—	6
磺胺甲噁唑	50~60	—	12
磺胺异噁唑	120~150	—	6
羟噻吩青霉素	—	100~200	6
妥布霉素	—	6~7.5	8~12
甲氧苄啶-	8(TMP)	8(TMP)	12
磺胺甲噁唑(TMP-SMX)	40(SMX)	40(SMX)	

如果开始治疗后 2~3 日未显出疗效应重复尿培养, 对所有患泌尿道感染的小儿于停用抗生素后 7~10 日再次培养, 以观察疗效。在开始抗生素治疗 48 小

时后尿中仍有细菌提示有耐药细菌、梗阻或严重并发症存在。

由于本病易于复发，故在诊断后一年内应重复进行 3~4 次尿培养，第 2 年至第 3 年内（或者小儿出现泌尿道感染症状的任何时间）每年至少作 2 次尿培养。

对于二期或二期以上反流的小儿，为减少复发和预防肾损害，可给予呋喃妥因每日 2mg/kg 或 TMP/SMX (TMP 每日 2mg/kg)，每日 1 次，通常晚间服用。输尿管膀胱反流的患儿应根据反流程度（见上文诊断）给予处理。对放射学检查正常或轻度改变以及一期膀胱输尿管反流者只需定期作尿培养；二期或三期反流的婴儿可考虑使用抗生素预防感染；对于四期或五期反流或发现有严重的肾脏畸形者，应转给正规的泌尿科治疗并可能需要手术（参见第 216 节）。

急性感染性胃肠炎

是由致病性微生物引起的一种可导致脱水和电解质紊乱的吐和泻综合征。

（参见第 28 节和第 260 节新生儿感染中急性感染性新生儿腹泻）

全世界每年约有 10 亿人患急性胃肠炎，大多数发生于发展中国家 5 岁以下的儿童。在这些病人中，估计有 500 万死于脱水。多数死亡者如及时给予补液均能得到挽救。在许多发展中国家内，2 岁以下小儿每年均有 6~10 次的腹泻发生，如果未得到治疗，就会出现严重的营养不良。

许多细菌、病毒和寄生虫均能引起急性感染性胃肠炎（表 265-3）。对 60%~80% 的腹泻病例已可用恰当的实验室方法来明确病原。

表 265-3 引起胃肠炎的已知因素*

细菌	病毒
肠毒性 产气荚膜梭状芽胞杆菌 艰难梭状芽胞杆菌 蜡样芽胞杆菌 大肠杆菌 金黄色葡萄球菌 非霍乱弧菌 01 霍乱弧菌 01	星形病毒 尊状病毒 冠状病毒 肠道腺病毒 诺沃克病毒 轮状病毒
侵袭性 空肠弯曲菌 大肠杆菌 沙门菌 志贺菌 结肠炎耶尔森菌	寄生虫 人酵母菌 隐孢子虫 环孢子虫 溶组织阿米巴虫 兰氏贾第鞭毛虫 贝氏等孢子球虫
未明机制 嗜水气单胞菌 副溶血性病毒	

* 不是以发病率列出的。

症状、体征和诊断

流行病学调查结果以及与小儿年龄有关的呕吐和腹泻的持续时间、特点及次数可能表明本病的病原和严重程度。病儿家庭中多半有一个以上的家庭成员或密切接触者近日患有胃肠炎或呼吸道感染。6个月以下婴儿可早在发病后24小时出现脱水和电解质紊乱。但是若呕吐频繁、腹泻严重、液体摄入量极少,则不论年龄大小均可于发病24小时内出现严重的脱水和代谢性酸中毒。体格检查应除外任何肠道外的原因,并确定有无脱水。嗜睡、厌食、发热、少尿和体重下降都是脱水的表现(表265-4)。

表 265-4 腹泻体征和治疗

脱水程度	体征*	补液疗法 (4小时内)	维持疗法*	大便丢失的 补充疗法
轻度 (5%~6%)	口腔粘膜轻度干燥,口渴	ORS 50ml/kg	母乳喂养,含有半浓度乳糖的配方奶,不含未稀释的糖成分的配方奶、果汁	每次腹泻后补充ORS 10ml/kg,或喝半杯至1杯ORS (120~240ml)
中度 (7%~9%)	眼睛,前囟凹陷,皮肤弹性丧失,口腔粘膜干燥	ORS 100ml/kg	同上	同上
重度 (>9%)	除具有中度脱水体征外,还有下述一种:脉搏细速,发绀,呼吸急促,嗜睡;昏迷	静脉补液(乳酸林格液),每小时20ml/kg,直至脉搏和神态恢复正常,然后ORS 50~100ml/kg	同上	同上

ORS=口服补液

*如果未出现脱水体征,就无需采用补液疗法;直接采用维持疗法和腹泻损失补充疗法。

*维持疗法在脱水阶段纠正后即应尽快开始。其他儿童和成人可给予正常饮食。

在年长婴儿和超重年幼儿童以及有高钠血症时,某些体征在脱水发展到非常严重时才会出现。高钠血症的脱水病儿,可出现发热、烦躁其皮肤呈现面团似的感觉,颇具特征性,等张性脱水可无皮肤干燥及组织丰满度减低。脱水的常见体征是前囟凹陷、眼窝凹陷缺乏眼泪、口腔粘膜干燥、吸吮力差或无吸吮、嗜睡(表265-4)。

红细胞压积和血清电解质可以反映脱水和电解质平衡紊乱的程度。尿比重有助于估计脱水程度,显微镜检查尿中是否有细菌可确定有无泌尿道感染(有些泌尿道感染的症状类似胃肠炎)。

大便细菌培养可以鉴别细菌性和病毒性胃肠炎,而药物敏感试验结果可指导严重病例的抗生素治疗。若为细菌性感染,取水样大便标本涂片作赖特、革兰氏或亚甲蓝染色通常示有大量的多形核白细胞。

治疗

无论腹泻为何原因，其治疗主要宗旨为补充恰当的液体和电解质。在治疗前应作出脱水程度的临床判断。脱水程度表明补充量、维持量和补充继续由大便丧失的水分量（表 265-4）。

补液 无脱水体征的婴儿不需补充丧失量，但仍需给予维持量及补充继续由大便丧失的水分。应鼓励多饮水（如汤类、米汤及含谷物的液体类）。

由世界卫生组织推荐的口服补液法，已在全世界范围内用了 20 余年。此溶液含有（mmol/L）钠 90，钾 20，氯化物 80，碳酸氢盐 30 和葡萄糖 111；此溶液是由 1L 水加下述物质所组成：3.5g 氯化钠，2.5g 碳酸氢钠，1.5g 氯化钾和 20g 葡萄糖。无论年龄、发病原因或电解质失衡类型（低渗性、高渗性或等渗性）如何，此溶液均能有效地纠正急性腹泻病人的水和电解质紊乱。在补液疗法期后，口服补液（ORS）的摄入同时必须提供清水或低钠液体。

如果没有 ORS，可在 1L 水中加 15ml 糖，2ml 盐以制成糖盐水溶液。虽然糖盐水溶液的作用不及 WHO 推荐的 ORS 溶液，但对大多数腹泻病人仍有治疗作用。

对不能耐受口服补液的小儿可能需要静脉补液（乳酸林格液或相同成分的溶液）。

在补液疗法后期（约 4 小时），再次对病人的脱水程度作出评定。如脱水体征仍未改善，应继续进行补液疗法直至脱水得到纠正。

维持阶段 持续大便丧失成分补充应根据 1:1 的原则给予 ORS，如大便丧失量不能估计，应在每次大便后给予 10ml/kg ORS，或 1/2～1 杯（120～240ml）的 ORS。

无脱水体征的婴儿应继续吃与其年龄相适应的食物，脱水的婴儿在纠正脱水后应尽快恢复其相应饮食。原采用母乳喂养的婴儿应继续喂以母乳，非母乳喂养的婴儿，如果腹泻较轻或能自行停止则可采用兽乳或兽乳制成的配方奶。对有吸收不良症状或体征的小儿应予无乳糖的配方代乳品。如果无法获得或提供无乳糖的配方代乳品，则可将常用的牛奶按 1:1 稀释后服用。年长儿或成人则可饮用上述的液体。

抗生素 抗生素仅限于表 265-5 中所示的特殊情况下应用。抗生素治疗的指征见表 265-5。沙门菌性胃肠炎不必应用抗生素治疗，因抗生素不能缩短本病的病程，反而使大便排菌时间延长，并促使耐药菌株的出现，然而，当沙门菌侵入血流或在肠外部位形成局部病灶时，可根据体外敏感性试验结果给予氨苄青霉素、头孢三嗪、头孢噻肟钠或氯霉素，分剂量每 6 小时 1 次静脉给予。对 6 个月以下的婴儿或有免疫缺陷的小儿，包括镰状细胞性贫血的小儿，即使无败血症或胃肠道外形成局部病灶的证据，也应按此法治疗。耶尔森菌性胃肠炎一般不用抗生素也会痊愈。霍乱弧菌性胃肠炎应以四环素或 TMP-SMX 治疗。对需经住院治

疗的严重空肠弯曲杆菌的性小肠炎，应用红霉素治疗。对氨苄青霉素耐药者，可予TMP-SMX治疗。

表 265-5 急性感染性胃肠炎口服抗生素疗法*

细菌	抗生素	剂 量
霍乱弧菌	四环素 ⁺	每日 25~50mg/kg(最大剂量 2g/d)每 6 小时 1 次分次给予
	TMP/SMX	每日 8mg [†] /kg, 持续 5 日
艰难梭状芽胞杆菌	甲硝唑	每日 30mg/kg, 持续 5 日, 每 6 小时 1 次分次给予
志贺菌	万古霉素	每日 10~35mg/kg, 持续 7 日(最大剂量 2g/d)
	TMP/SMX	每日 8~12mg [†] /kg, 持续 5 日
	氨苄青霉素	每日 100mg/kg, 持续 5 日
肠贾第虫	呋喃唑酮	每日 6mg/kg, 持续 10 日
	甲硝唑	每日 15mg/kg, 持续 10 日(最大剂量 750mg/d)
溶组织阿米巴虫	甲硝唑 [‡]	每日 35~50mg/kg, 持续 10 日(最大剂量 750mg/d)
空肠弯曲菌	红霉素	每日 40mg/kg, 持续 7 日

* 大多数腹泻病例并无抗生素治疗指征。抗生素可作为对上表所列细菌的支持性使用(在液体治疗以外)以治疗感染。

[†] 8 岁以下儿童禁用。

[‡] 根据甲氧苄啶的成分。

[§] 随后应用双碘喹啉每日 30~40mg/kg 分 3 剂治疗 20 天。

TMP/SMX = 甲氧苄啶/磺胺甲噁唑

眶周和眼眶蜂窝织炎

本病是一种感染性疾病，主要侵袭儿童，引起眼睑和眼周围皮肤的急性红肿(眶周蜂窝织炎)或眼睑周围皮肤和眼眶内容的急性红肿(眼眶蜂窝织炎)。

眶周蜂窝织炎发病(占两者总数的 85%~90%)明显多于眼眶蜂窝织炎(10%~15%)。眶周蜂窝织炎一般发生于 5 岁以下小儿，而眼眶蜂窝织炎在 5 岁以上多见。

病因学和发病机制

眶周和眼眶蜂窝织炎可由外部感染病灶(例如外伤或昆虫叮咬)、内部感染(例如副鼻窦炎)或菌血症的传播引起。在普遍推广计划免疫以前，在未接受免疫的人群中，b 型流感嗜血杆菌是继发于菌血症的最常见原因(约占 80%)，肺炎链球菌是占另 20% 的主要原因，注射了 b 型流感嗜血杆菌疫苗以后，肺炎链球菌成了主要的病原体。外部感染最常见的病原是金黄色葡萄球菌和化脓性链球菌，但这些细菌很少能从血中分离到。一般说来，眶周蜂窝织炎病人的病原菌分离阳性率≤33%。

眶周和眼眶感染大多由筛窦或邻近皮肤直接蔓延而来。眼周围广泛分布的静脉网有利于感染的扩散。这些静脉无静脉瓣，使感染能向各个方向蔓延。局部炎

症引起的静脉或淋巴管梗阻造成感染部位的远端肿胀。

症状和体征

眼睑红肿是眶周或眼眶蜂窝织炎的首要体征。单侧感染占 90% 以上，无论细菌培养结果如何，或为何种致病菌，其中发现有外伤或邻近局部感染者约为 33%。75% 病儿有发热，细菌性感染者最显著，约 20% 有鼻涕，20% 有结膜炎。只有眶隔前受累时才有球结膜水肿，而眼肌麻痹、眼球突出、眼痛、视力下降则表明是眼眶病变。

眼眶蜂窝织炎最常见的并发症是中心视网膜动脉或视网膜静脉血栓形成，和由于眼内压增高引起局部缺血造成的视网膜损害。如果感染向颅内扩散，就会发生颅内并发症，包括硬膜外、硬膜下或脑脓肿、海绵窦或皮质静脉血栓形成及细菌性脑膜炎。

诊断

必须检查眼球的位置、眼球运动和视力。由于眼睑肿胀，检查眼球时常需要用开睑器，如有可能，最好请眼科专家会诊。表 265-6 概括了眶周蜂窝织炎和不同程度的眼眶病变的表现。眼球突出的方向可能提示感染部位，例如额窦扩张使眼球向下往外突出，筛窦扩张使眼球朝侧面向外突出。如果检查不能证实眼球突出、眼肌麻痹（通常有疼痛）或视力下降，则应考虑是否有局部皮肤感染灶。如果无局部损伤或感染的证据，应检查副鼻窦有无感染。

表 265-6 眶周和眼眶感染的体征

感染	眼睑红肿	眼肌麻痹	眼球突出	视力
眶周蜂窝织炎	+	—	—	正常
眼眶蜂窝织炎	+	+	+	可能正常或下降
骨膜下脓肿	+	+	+	下降
眼眶脓肿	+	+	+	下降
海绵窦血栓形成	+	+	+	下降

+ = 有；— = 无

在 33% 的病人中血细菌培养阳性，其他实验室检查用处不大。副鼻窦 X 线片对诊断 1 岁以上小儿的鼻窦炎有用，但不能鉴别隔前还是隔后受累。如果怀疑眼眶受累，最好作 CT 扫描以确定副鼻窦是否受到侵犯以及骨膜下是否突起和眶内是否有脓肿形成，并且 CT 扫描应在取标本培养和开始抗生素治疗后立即进行。

眼睑红肿的鉴别诊断包括外伤、昆虫叮咬、过敏和肿瘤。其他炎性疾病（例如麦粒肿、泪囊炎、泪腺炎和结膜炎）一般根据部位和外观不难鉴别。

治疗

患眶周和眼眶蜂窝织炎的小儿应该住院并立即治疗。如果眼眶或副鼻窦需要

外科引流，应尽早请眼科专家和耳鼻喉科专家会诊。有明显外部感染灶时，应取渗出物进行培养和革兰氏染色，并按金黄色葡萄球菌和化脓性链球菌感染进行抗生素治疗。若无明显外部感染灶，应进行血培养并开始按 b 型流感嗜血杆菌和肺炎链球菌感染进行抗生素治疗。对 1 岁以下无外部感染灶的小儿应施行腰椎穿刺。由于难以保证无外部感染灶，所以最好在获取脑脊液或血液培养标本后开始有效地针对 b 型流感嗜血杆菌以及革兰氏阳性需氧菌进行抗生素治疗（用头孢氨苄或头孢三嗪加萘夫西林或氯洁霉素及氯霉素加萘夫西林）。如果怀疑中枢神经系统受侵犯，在尚未取得培养结果之前，可选用广谱抗生素，如单独使用（头孢三嗪）或联合使用氯霉素和萘夫西林。

急性会厌炎

（声门上喉炎）

急性会厌炎是一严重的进展迅速的会厌及其周围组织的急性炎症，患儿可因炎症组织突然梗阻呼吸道而迅速死亡。

在以往的 10 年中，本病发病率已有明显下降，通常是由有荚膜的细菌感染所致，在推广计划免疫以前，b 型流感嗜血杆菌是最常见的病原菌，近年来，其病原体包括肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、非典型流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌和 β 溶血性链球菌。

病理生理学

通过呼吸道侵入的感染开始产生鼻咽炎，接着感染向下蔓延产生声门上蜂窝织炎，伴有显著的会厌炎症及会厌谷、杓状会厌壁、杓状软骨和喉室带的炎症。由流感嗜血杆菌引起的病例常伴有菌血症。

发炎的会厌机械地阻塞呼吸道，使呼吸困难增加，导致二氧化碳潴留和缺氧。炎性分泌物的清除也发生障碍：这些因素结合在一起在几小时内可发生致命性的窒息。

症状和体征

发病常为急性和暴发性。原先健康的小儿突然出现咽痛、声嘶和气急、高热。迅速发生吞咽困难和以流涎、呼吸困难、呼吸过快和吸气性哮鸣为特征的呼吸窘迫，常使小儿身体前倾、颈后仰以增加通气量。体格检查可见小儿烦躁不安、严重呼吸窘迫和濒死状态。有胸骨上、锁骨上、肋间隙和肋弓下的吸气性深凹陷。双侧肺部呼吸音降低，可闻及干啰音。咽部通常发炎。

b 型流感嗜血杆菌性肺炎偶尔伴有肺气肿可与会厌炎同时存在。在偶然的情况下，感染会播散到关节、脑膜、心包，或皮下组织而导致脓肿或蜂窝织炎。

诊断

只要临床上怀疑有会厌炎，患儿就应立即住院。直接检查会厌具有诊断意义，但是检查操作有可能引起突然的、致命的呼吸道梗阻，因此检查会厌只允许

受过训练的人员进行，并作好保持气道通畅的器械准备。如果通过直接喉镜观察到“牛肉样”红色、僵硬和水肿的会厌，即可确认诊断并立即建立人工气道（见下文治疗），然后可以从上呼吸道采取标本。通常也采血标本作病原菌培养。

最主要的鉴别诊断就是急性病毒性格鲁布（croup）（见表 265-7 及下文病毒性感染）和细菌性气管炎（见下文）。未进行白喉免疫的病人也应考虑白喉的可能（见上文）。

表 265-7 会厌炎和格鲁布（喉-气管-支气管炎）的鉴别

会厌炎	格鲁布
起病急骤	起病较急
犬吠样咳嗽很少见	有典型的犬吠样咳嗽
会厌显著水肿，呈现樱桃红色	会厌可有红斑样表现
颈部 X 线可显示出会厌肿胀，会厌下扩张	颈部 X 线显示，会厌下狭窄而会厌的外形正常

预防和治疗

目前应用高效嗜血杆菌结合疫苗免疫 ≥ 2 个月的婴儿，能预防 b 型流感嗜血杆菌会厌炎。

完全性气道梗阻发生突然，难以预料，因此必须保证立即提供气道，最好是鼻气管插管并通过胃肠外途径给予抗生素。鼻气管插管直到病情稳定后 24~48 小时才可撤除（总的插管时间一般不超过 60 小时）。另外，也可以施行气管切开，每种做法都应有一个事先决定的紧急处理方案，制订方案时儿科、耳鼻喉科和麻醉科医生都要参加。需要细致娴熟的护理，因为分泌物能引起梗阻，即使在插管或气管切开之后也有可能发生。

通过胃肠道外途径应用抗生素可以有效地控制炎症。因为耐氨苄青霉素的 b 型流感嗜血杆菌很常见，所以开始应该使用抗 β -内酰胺酶（ β -lactamase）抗生素治疗。第 3 代头孢菌素或氯霉素，每日 75~100mg/kg 静脉输注。现已能分离到对氯霉素耐药的 b 型流感嗜血杆菌，对于发生这种情况的病人应使用第三代头孢菌素。如果分离到的细菌对氨苄青霉素敏感，应使用氨苄青霉素每日 200mg/kg，分 4 次静脉输注。应避免使用镇静剂，尽管为了保护鼻气管插管的管道开始时可能需要应用神经肌肉阻滞剂，但这一切需在具有气管插管方面熟练技术的医生的情况下才可施行。

细菌性气管炎

（假性膜性格鲁布）

是由各种细菌引起的气管炎症。

本病不太多见，常可累及任何年龄的小儿。常常由金黄色葡萄球菌，A 组 β

溶血性链球菌和 b 型流感嗜血杆菌所引起。起病急，以呼吸喘鸣、高热及经常伴有大量脓性分泌为特征。病儿可表现出会厌炎，同时有明显的毒性症状和呼吸窘迫，病程进展迅速可能会需要插管。直接喉镜发现脓性分泌和会厌下区炎症，或颈部侧位 X 线检查显示会厌下狭窄伴有粗糙的脓性粘膜便可确诊。

可采用对金黄色葡萄球菌、链球菌和 b 型流感嗜血杆菌有效的抗生素进行治疗。按照经验头孢呋肟静脉注射是有效的，一旦病原微生物被明确，即应采用相应的抗微生物药物，疗程 10~14 天。

严重的细菌性气管炎应按照会厌炎的方案进行治疗。并发症包括支气管肺炎、脓毒血症、咽后部蜂窝织炎或脓肿。由于较长时间插管而引起的会厌下狭窄十分少见，经合理治疗大多数患儿可康复而不会有后遗症。

增殖腺肥大

本病是淋巴组织增生而引起的增殖腺肥大。

增殖腺淋巴组织增生发生于小儿，可属生理性的，也可继发于感染或是过敏性的。肥大的增殖腺堵塞咽鼓管和/或后鼻孔，咽鼓管阻塞常引起复发性急性、慢性或分泌性（浆液性）中耳炎（中耳积液）；阻塞后鼻孔可引起张口呼吸、阻塞性睡眠呼吸暂停、闭塞性鼻音及鼻孔流出脓性分泌物。慢性副鼻窦炎，临床上常见慢性增殖腺炎。

对长期的浆液性和慢性中耳炎，通常需要施行增殖腺切除，以避免慢性中耳炎的加重和改善鼓室成形的效果。对经常发生的急性中耳炎，增殖腺切除术取决于在抗生素治疗以后耳痛的持续时间、有无自发性鼓膜穿孔、需要鼓膜切开的次数和全身症状的严重程度。对后鼻道梗阻，增殖腺切除术取决于梗阻严重程度和病儿的年龄，因为淋巴组织增生至青春期达最大限度，给予足够的抗生素治疗，仍有反复发作的或持续的脓性鼻溢或鼻窦炎者，应施行增殖腺切除术，除非孩子非常健康。

咽后脓肿

咽后壁或侧壁化脓性淋巴结炎引起的脓肿。

咽后脓肿常发生于婴儿和幼儿，由于咽部、鼻窦、增殖腺、鼻腔或中耳的感染（通常由 β -溶血性链球菌引起）扩散到咽后上淋巴结而形成的化脓性病变。咽后脓肿在成人少见，因为咽后淋巴结在儿童期之后萎缩或消失。在成人或小儿也有因结核或咽后壁被异物或器械穿通引起咽后脓肿者，但非常少见。

主要的临床表现是吞咽疼痛、发热、颈部淋巴结肿大。如果发生呼吸道梗阻，表现为喘鸣、呼吸困难、头后仰。在咽后壁摸不到颈椎，咽后壁常有明显的单侧的隆起，用手触诊可有波动感。颈部 X 线侧位片可见椎骨前的间隙增宽，

CT可见脓肿形成。

并发症包括出血、脓肿向呼吸道破溃引起窒息或吸入肺内、喉痉挛、纵隔炎和颈内静脉化脓性血栓性静脉炎。

治疗包括切开咽后壁进行脓肿引流并给予静脉注射抗生素。如果培养结果是产生 β -内酰胺酶的金黄色葡萄球菌和类杆菌组细菌，则需用耐 β -内酰胺酶的抗生素，如氨苄青霉素、苯唑青霉素、萘夫西林、头孢唑肟、替卡西林等。对于脆弱杆菌氯林可霉素特别有效。

脓疱病和深部脓疱病

脓疱病是皮肤的浅表性囊性脓疱性传染病，深部脓疱病是脓疱病具有溃疡的一种形式。

病因学

金黄色葡萄球菌是引起皮肤表层感染的最常见的病原菌。它比A组 β -溶血性链球菌更常见。金黄色葡萄球菌是体表任何部位发生囊泡状脓疱和面部皮肤脓疱病的主要原因。至于是不是深部脓疱病的主要原因，则世界各地不一。近年来某些更为严重的葡萄球菌感染有所增加。耳朵或鼻孔的化脓性感染可能是葡萄球菌所致，但鼻部和喉头的感染很少由葡萄球菌引起。由未经治疗的感染灶传到其他地方产生继发感染的可能性一直被怀疑过，但未能用实验方法给予证实。

手臂、下肢和面部比非暴露部位更容易患脓疱和深部脓疱病。这两种疾病都很可能紧随着表皮外伤性破裂或继发于虱病、疥疮、单纯疱疹或带状疱疹、真菌感染、其他原因造成的皮炎或虫咬之后。

症状、体征和诊断

脓疱病可发生于正常皮肤，尤其是孩子的小腿上，皮损变化很大，可以从豌豆状囊状脓疱直到巨大的、形态各异、环状癣样损害，由金黄色葡萄球菌引起的皮损会很快地从丘疹发展到脓疱或从大疱到渗出，然后形成蜂蜜色，表面结痂的环状皮损。

深部脓疱病的特点是表浅的凿孔状边缘的小溃疡其表面覆盖着厚厚的棕黑色痂皮，周围环以红晕，经常有痒感，通过搔抓可使感染播散。

诊断通常是依靠临床表现。

预后

成人的脓疱病未予治疗可引起蜂窝织炎、淋巴结炎或疖肿。在小孩未治疗的红斑皮损可持续数月。表面的色素改变可伴有或不伴有瘢痕。

经治疗可迅速痊愈，由A组 β -溶血性链球菌造成的皮肤感染可诱发急性肾小球肾炎而不是急性风湿热。但由于引起肾脏损害的链球菌菌株分布并不十分广泛，因此肾炎也并不多见。

治疗

用莫匹罗星 (mupirocin) 油膏每日涂敷三次可有效地治愈由金黄色葡萄球菌和 A 组 β -溶血性链球菌引起的脓疱症, 但近年来也产生了一些耐药菌株。如果应用莫匹罗星 3~5 天后还没有反应, 则应全身用药。由于大多数病例都是由会产生青霉素酶的葡萄球菌所致, 因此应选用邻氯青霉素或第一代头孢类抗生素。对青霉素过敏的病人应改用头孢羟氨苄, 每日 30mg/kg 分 2 次口服, 或头孢氨苄, 儿童每天 50mg/kg, 分成 4 次, 每 6 小时口服 1 次。成人每天 4 次每次 250mg, 而不应采用红霉素, 因为耐红霉素的菌株越来越多 (10%~40%), 因此红霉素的疗效在不断下降。大多数链球菌对红霉素敏感, 但很少对四环素敏感, 对单纯由葡萄球菌引起的脓疱病患者, 耐青霉素酶的青霉素类 (如邻氯青霉素钠每日 50mg/kg, 每隔 6 小时口服 1 次, 或成人每日 4 次, 每次 250mg) 连续服用 10 天也很有效。

对继发性脓疱病或深部脓疱病的病人, 应同时针对其原发疾病进行治疗。

病毒性传染病

(比较常见的出疹性疾病的鉴别诊断要点见表 265-8)

麻疹

麻疹是一种传染性很强的急性病毒传染病, 临床特征为发热、咳嗽、鼻炎、结膜炎、颊或唇粘膜出现粘膜疹 (Koplik 斑) 和皮肤散在的斑丘疹。

病因学和发病机制

麻疹由副粘液属的麻疹病毒引起, 麻疹 (与水痘相仿) 是具有强烈传染性的疾病, 主要通过前驱期和出疹早期病人鼻、咽、口的飞沫传染, 也可通过空气中的飞沫核传播。通过未感染的人或物品间接传染少见。传染期从出疹前 2~4 日持续到出疹后 2~5 日。皮疹消退时病毒已从鼻咽分泌物中消失。在疹后出现轻度脱屑时, 已不再具有传染性。

非典型麻疹综合征通常与以前曾接受过麻疹灭活疫苗 (现已不再使用) 免疫有关。据推测, 灭活的麻疹病毒疫苗不能阻止野毒株病毒感染并能使病人致敏, 以致临床表现明显改变。不过已经知道, 使用麻疹减毒活疫苗也会发生非典型麻疹综合征, 这很可能是由于贮藏不当致使灭活不全的结果。

流行病学

在广泛进行计划免疫接种之前, 麻疹每 2~3 年流行一次, 其间伴有地区性小流行。近年来在美国发病的流行病特点变化很大: 现在, 暴发常见于以前接受过疫苗的十几岁的少年和青年及未接受过疫苗的学龄前儿童。母亲患过麻疹的婴儿, 从母体获得的被动免疫差不多能维持一年, 一年后易感性增高。患一次麻疹后能产生终生免疫。

表 265-8 常见出疹性疾病的鉴别诊断

疾病	潜伏期 (日)	传染期	症状和体征	皮疹		实验室检查
				部位	特征	
麻疹	7~14	自出疹前 2~4 日至发病后 2~5 日	Koplik 斑、发热、 鼻炎、咳嗽、结 膜炎、畏光、轻 度瘙痒	开始为耳周、面 部、颈部、然 后躯干、四肢、 手足、四肢无 疹	棕色、红色斑丘 疹,在严重不规 则的融合,甚至 至呈荨麻疹样 轻疏	嗜中性白细胞减 少,从血及鼻 咽分泌物中可 分离到病毒
风疹	14~21	症状出现之前 1 周直至皮疹消 失	不适、发热、头 痛、鼻炎、耳下 淋巴结肿大、 伴痛性结节	面部、颈部并蔓 延至躯干、四 肢	细小粉红色斑 点,逐渐融合,呈 细点状,至第 2 天热白变小	白细胞计数一般 正常或轻微降 低,血中及鼻 咽分泌物可分 离到病毒
婴儿玫瑰疹 (幼儿急 疹,人类 疱疹病毒 6 型)	可能 5~15	不清楚	侵袭婴儿和学龄 前儿童,特征 为热退疹出, 重症者惊厥	胸、腹部、面部及 四肢中度受累	弥漫性斑疹或斑 丘疹	嗜中性白细胞减 少
传染性红斑 (第 5 病)	4~14	自出疹前到出疹 后数天	低热,偶有关节 痛	自面部开始,延 及手臂、腿、 躯干	斑丘疹,常呈斑 点状或网状	轻度淋巴细胞增 多和嗜酸性粒 细胞增多
水痘	14~21	从症状出现之前 几天直至所有 的水疱结痂	中度发热、头痛、 不适,偶有咽 喉痛	首先见于躯干、 而后见于面部、 颈部、四肢、 但手掌、足底 少见	皮损稀疏;自疹 至疱疹结痂,因 疹水疱分批出现, 可同时存在不同 发展阶段	水疱液体中可分 离到病毒,在多 核巨细胞试 (Tzanck 验)

续表

疾病	潜伏期 (日)	传染期	症状和体征	皮疹		实验室检查
				部位	特征	
传染性单核 细胞增多 症	10~50	不肯定	不适、头痛、发 热、咽喉痛、全 身淋巴结肿大、 脾脏肿大	多集中于躯干	约15%患者出现 皮疹,呈猩红热 样或水泡样皮 疹	嗜异抗体试验阳 性;白细胞非典 型增大(单核细 胞增多症),出现 抗Epstein-Barr 病毒抗体
猩红热	3~5(偶尔稍 短或稍长)	通常从症状出现 前24小时直至 发病后2~3周; 如果发生(如鼻 窦炎、中耳炎)更 长	咽喉痛、寒战、发 热、头痛、舌、肿 大、杨梅巴结、白 圈、脉搏增快	由面、颈、胸、腹 蔓延到四肢均 可累及全身	弥漫性粉红-红 色皮疹,压之退 色	嗜中性白细胞增 多,咽拭培养毒 素,有链球菌生长
药疹	多变——根 据近期用药史	无	多,包括发热、 不适、关节痛、 恶寒、畏光、瘙 痒	全身性;有时限 于接触表面	可为麻疹样、猩 红样、大疱性、 红性、水泡性、 小疱性、剥脱 性	可有粒细胞缺乏 症或嗜酸性细 胞增多,尿中 可查到有关药 物

症状和体征

典型麻疹在7~14日的潜伏期之后,开始有典型的麻疹前驱症状,发热、鼻炎、犬吠样咳嗽和结膜炎。2~4日后出现具有诊断意义的Koplik斑,一般位于对着第一和第二磨牙部位的颊粘膜。Koplik斑呈白沙子样,周围绕以红晕。如果密集,整个颊粘膜成为有白色小点的红斑。常发生咽炎、喉和气管支气管粘膜炎。鼻腔分泌物、咽和颊粘膜以及尿沉渣中可见典型的多核巨细胞。

在症状发作后3~5日(通常Koplik斑出现之后1~2日)出现特征性皮疹,先出现于耳前、耳下和颈两侧,呈不规则的斑点状,不久即转变成斑丘疹,并且很快(24~48小时内)遍及躯干和四肢,此时面部皮疹开始消退。特别严重的皮疹可以是瘀点或瘀斑。

在麻疹的极期,体温可超过40℃,并有眶周水肿、结膜炎、畏光、犬吠样咳嗽,广泛皮疹,轻度瘙痒。一般病人呈现极度病容。常见白细胞减少伴淋巴细胞相对增多。全身症状和体征与出疹的严重程度平行并依流行性而各异。发病后3~5日发热渐退,病儿自觉好转,皮疹开始迅速消退,留有铜棕色色素沉着,随后脱屑。

非典型麻疹综合征可能突然发病,伴有高热、中毒症状、头痛、腹痛和咳嗽。1~2日后可能出现皮疹。皮疹常常开始于四肢并呈斑丘疹、水泡样、荨麻疹样或紫癜样。可能发生手、足水肿;常见肺炎和肺门淋巴结肿大,肺部小结状密度增生变化可能持续12周或更长。肺部中度到严重的通气/灌注比例异常可能会导致严重的低氧血症。

并发症

细菌的双重感染十分常见,除了麻疹所致的典型的呼吸道症状以外还会导致肺炎、中耳炎和其他化脓性感染。麻疹可使迟发型变态反应暂时抑制。导致结核菌素和荚膜组织胞浆菌素皮肤试验反应由阳性暂时转阴,有时导致活动性结核恶化或隐伏的结核杆菌感染复燃。发热加重,白细胞计数由少变多,以及出现不适、疼痛或虚弱都表明并发细菌感染。免疫功能低下的病人发生严重的进行性巨细胞肺炎,而无皮疹。

急性血小板减少性紫癜,偶尔伴有严重的出血性表现,可使麻疹的急性期病情加重。

脑炎的发生率约为1/1000~1/2000,一般发生于出疹后2日~3周,表现为高热、惊厥和昏迷。在大多数情况下,脑脊液淋巴细胞为50~500/ μ l和蛋白质浓度轻度升高,刚出现临床症状时,脑脊液正常并不能除外脑炎,病程可能很短,在1周左右恢复,但也可能延长,最终造成严重的中枢神经系统损害或死亡。

麻疹病毒还可引起亚急性硬化性全脑炎,有关讨论参见本节下文。

诊断

对有麻疹接触史,出现鼻炎、畏光、支气管炎症状的孩子,应怀疑麻疹的可能,但在皮疹出现以前,只有依靠 Koplik 斑才能确诊。在大多数病人中,根据发热、全身不适、特征性的自上而下的皮疹发展顺序可以确诊。在偶尔的情况下,需对咽喉部或尿液中的上皮细胞采用快速的免疫荧光染色或采用组织培养来寻找麻疹病毒,此外也可采用恢复期抗体水平比急性期明显增高来更方便地确立诊断。

典型麻疹的鉴别诊断包括风疹、猩红热、药疹,血清病、幼儿急疹、传染性单核细胞增多症及腺病毒、埃可病毒和柯萨奇病毒感染(表 265-8)。风疹的特征为病程轻、很少或没有全身症状、耳后和枕骨下淋巴结肿大(通常有触痛)、低热、血白细胞计数正常,一般无明显前驱期,病程短。猩红热开始亦有咽炎和发热,但有白细胞增多,皮疹形态与麻疹迥异。药疹(例如由苯巴比妥或磺胺类引起者)与麻疹相似,但是缺乏典型的前驱症状、咳嗽和自上而下的皮疹发展顺序,且手掌和足底常受累。在这点上,病史至关重要。幼儿急疹的皮疹类似于麻疹,但 3 岁以上小儿很少见。根据开始有高热、无 Koplik 斑和不适以及退热的同时出现皮疹可以鉴别幼儿急疹。

非典型麻疹的鉴别诊断类似于典型的麻疹,不过有时多形性皮疹和严重的全身症状可提示洛基山斑疹热、钩端螺旋体病、出血性水痘或脑膜炎球菌感染。其他鉴别诊断包括一些细菌或病毒性肺炎、胶原-血管性疾病,例如少年型类风湿关节炎和川崎病(皮肤粘膜淋巴结综合征)。有接触麻疹的病史和接受过病毒死疫苗免疫史提示非典型性麻疹,但要确诊,需要作病毒分离和/或血清学检查。

预后和预防

对于原本健康的营养好的小儿,麻疹若无并发症,死亡率很低。

麻疹病毒活疫苗能提供持久的免疫。这种疫苗产生轻的或不明显的非传染性感染,其抗体反应与自然感染者相似。接种疫苗后 5~12 日内发热达 38℃ 以上,并接着出现皮疹的被接种者,不到 5%。中枢神经系统反应极为少见。有关常规免疫参见第 256 节儿童期免疫程序。

如果在接触麻疹患儿后 2 日内给予减毒活疫苗,可使易感者得到保护。而对另一些接触者(例如对孕妇、1 岁以下小儿)应立即肌注麻疹免疫球蛋白或血清免疫球蛋白 0.25ml/kg, 5~6 个月以后如果不再妊娠或孩子超过 1 岁可再接种活疫苗。疫苗与麻疹免疫球蛋白或免疫血清同时接种应列为禁忌。对使用麻疹减毒活疫苗有禁忌证(见下文)的任何易感者,应肌注麻疹免疫球蛋白或免疫血清球蛋白 0.5ml/kg(最大量为 15ml)。如果有免疫力低下的病人同时有出血性疾病(例如血小板减少性紫癜),应考虑静注丙种球蛋白。

使用麻疹病毒活疫苗的禁忌证包括全身性恶性肿瘤(例如白血病、淋巴瘤),免疫缺陷病和接受皮质类固醇、放射线、烷化剂或抗代谢类药物治疗者。推迟免疫的指征有妊娠、任何急性发热性疾病、未治愈的活动性结核病或在过去 8 周内

用过抗体（如全血、血浆或任何免疫球蛋白）者。

对于感染了人免疫缺陷病毒（HIV）的小儿，不管有无症状，只要不是免疫力极差，均可注射麻疹疫苗，对这些孩子，一般不会引起致死性的麻疹感染。曾有一例进展中的病人注射了疫苗引起麻疹，故对于CD4计数相对或绝对减少的HIV感染的病儿，不宜注射麻疹疫苗。

治疗是对症性的。继发性细菌性并发症需要使用适当抗菌药物。维生素A能降低营养不良的麻疹病人的发病率及病死率。对有眼部症状的1岁以上小儿口服维生素A20万u共2天，4周后再重复一次。无缺乏维生素A眼部症状的小儿应一次口服20万u，6个月~1岁小儿应服10万u维生素A。血清免疫球蛋白对脑炎无效；只能依靠对症处理。

亚急性硬化性全脑炎

患麻疹后数月至数年（通常数年）发生进行性，常为致命性神经系统（大脑）紊乱，伴典型的智力损害、阵发性肌痉挛和癫痫。

病因学和流行病学

亚急性硬化性全脑炎（SSPE）是一种持续性的麻疹病毒感染。在脑组织中已由电子显微镜证实有麻疹病毒，并已在脑活检中分离出此病毒，用荧光抗体技术已在脑组织中发现麻疹抗原。已有报道SSPE发生于无自然麻疹病史但曾接受麻疹疫苗的儿童。其中有些病例可能因出生后第1年内曾患隐性麻疹所致。

麻疹病人发生SSPE为6/100万~22/100万。随着麻疹疫苗接种，在接种者发生SSPE病例约为1/100万，其中有些病例还可能在接种前已有隐性麻疹感染。男性多于女性。发病年龄均小于20岁的SSPE在美国和西欧发病率已相当少见。

症状和体征

SSPE会导致智力损害、抽搐和运动异常。初次体征常为学习效率下降，健忘，情绪激动，注意力分散，睡眠差和幻觉。癫痫发生于智力改变后，最初为肌痉挛，为突然性四肢、头及躯体屈曲性活动，也可出现重症癫痫。病人表现智力减退加重，语言障碍；出现异常的不自觉动作，包括手足徐动症、舞蹈病及冲击性或击发性动作。也可见张力障碍性运动和暂时性角弓反张。以后会出现躯体肌肉强直，吞咽困难，皮质性失明，视神经萎缩。许多病人可出现局灶性脉络膜视网膜炎和其他眼底镜检查的异常。在疾病的后期，病人肌强直更趋严重，伴丘脑下部受累的一些断续性体征（如高热、出汗和脉搏、血压不稳）。

病人于发病1~3年内死亡（通常死于终末期肺炎），有时可存活更长时期，伴严重的神经系统障碍，少数病人症状减轻或加剧。

诊断

SSPE病人具有典型的脑电图，记录中有发作性的每秒2~3次高波双相波同

时出现。CT显示皮质萎缩或白质低密度损伤。通常脑脊液（CSF）压力低于正常，细胞计数和蛋白质成分正常。脑脊液中球蛋白几乎都显著升高，占整个脑脊液蛋白质成分的20%~60%，病人血清和脑脊液中麻疹病毒抗体水平增高。当疾病发展时，抗麻疹IgG水平也呈增高。尽管机体对麻疹病毒有强烈的血清学反应，但SSPE病人对麻疹病毒体中M蛋白却不产生抗体。

治疗和预后

抗病毒药物已证明无助于治疗；曾报道异丙肌苷（inosiplex）和鞘内注射 α -干扰素能缓解本病，但其效果仍有争议。一般讲，只能作对症治疗，如抗痉挛和支持疗法。患者常常于确诊后2~4年死亡。

腮腺炎

（流行性腮腺炎）

腮腺炎是一种急性全身性病毒传染病，通常引起唾液腺，最常见的是腮腺肿大和疼痛。

病因学、发病机制和流行病学

病原体为副粘液病毒属的腮腺炎病毒。通过飞沫传播或直接接触被感染的唾液污染的物品传染。病毒可能通过口腔侵入。在唾液腺肿胀之前1~6日以至整个唾液腺肿胀期（一般5~9日），在唾液中均可有病毒。现已成功地从患者的血和尿中以及从中枢神经系统受累的病人的脑脊液中分离到病毒。一次发作，即使仅有单侧唾液腺受累，也可获得持久性免疫力。

腮腺炎在人口稠密地区可发生局部流行，但当大量易感者集中的时候，也可发生大流行。腮腺炎的传染性低于麻疹和水痘。冬末初春是发病高峰季节。虽然腮腺炎可以发生于任何年龄，但发病最多的是5~10岁儿童，2岁以下少见，1岁以内一般有免疫力。约25%~30%的病例临床表现不明显。

症状和体征

潜伏期14~24日，前驱期症状有畏寒、头痛、厌食、不适，在尚未见有唾液腺肿胀之前，可有轻度至中度发热，并持续约12~24小时。轻症患者可无前驱症状。

腮腺炎最早的症状是咀嚼和吞咽时疼痛，尤其是吞咽酸性液体如醋或柠檬汁时。在腮腺或其他受累唾液腺表面处有明显的压痛。随着腮腺炎进展，体温升至39.5~40℃。到第2天腮腺肿胀达最大程度并引起超过腮腺范围（耳前和耳下）的组织水肿。大多数病例双侧腮腺受侵犯。

偶尔颌下和舌下腺也肿胀，单单有颌下或舌下腺肿胀非常罕见。这些病例常有颌下颈部肿胀。颌下腺受累时，可能发生胸骨上水肿。受累唾液腺的口腔内导管口“凸起”，并有轻度充血。唾液腺区域的皮肤紧张发亮。在24~72小时发热期间受累的唾液腺触痛剧烈。血白细胞计数可正常，但多数有轻度白细胞减少伴

有中性粒细胞减少。

并发症

睾丸炎或卵巢炎 青春期后男性病人，约有20%发生睾丸炎，通常是单侧性。有些病人术后发生睾丸萎缩，但因此而导致不育者极为罕见；激素功能不受影响。女性生殖腺受累（卵巢炎）很少发现，极少有疼痛，未发现与后来的不孕有关。

脑膜脑炎 腮腺炎并发脑膜脑炎常表现为头痛、颈强直、脑脊液细胞增多，发生于1%~10%患者中；脑脊液糖往往正常，但偶尔减低至1.1~2.2mmol/L，酷似细菌性脑膜炎。1/1000~1/5000的病人发生比较严重的脑炎体征，起病时突然出现昏睡、甚至昏迷或惊厥。中枢神经系统腮腺炎病毒感染中约有30%并无腮腺炎表现。中枢神经系统受累的多数病例预后良好，虽然可能留有永久性后遗症，例如单侧（很少双侧）神经性耳聋或面瘫，但总的来说预后比麻疹脑炎好得多，像其他病毒性疾病一样，可能发生类感染型或感染后型脑炎，但非常少见。其他少见的表现有感染后急性小脑性共济失调、横贯性脊髓炎和多发性神经炎。

胰腺炎 到第1周末，少数病人有严重恶心、呕吐、腹痛，以上腹部最严重，提示有胰腺炎。症状1周左右消失，病人完全恢复。

其他并发症 偶尔发生前列腺炎、肾炎、心肌炎、乳腺炎、多发性关节炎或泪腺炎。甲状腺和胸腺炎症可引起胸骨部位皮下组织水肿和肿胀，但此处水肿更多见是继发于颌下腺受累所致。

诊断

在流行时，典型病例很容易诊断，但散发病例发现较为困难。急性期和恢复期双份血清采用补体结合试验、血凝抑制试验、酶链免疫吸附试验（ELISA）均可确诊，感染后常可产生针对可溶性（S）和病毒性（V）的抗体，可溶性抗体在感染后1周内升高并迅速降低，常在6~8个月后消失；病毒抗体一般比可溶性抗体晚出现，但下降缓慢，有一个平稳时期。偶尔一份血清标本也可以作出诊断，尤其是采用补体结合试验，证实有特异性的可溶性抗体时也可确立诊断。血清淀粉酶增高也有助于诊断，如有条件进行病毒学检查，从咽部、脑脊液有时从尿中均可分离出病毒。

腮腺炎引起的腮腺及其他唾液腺的肿胀需与其他情况相鉴别（表265-9）。沿着下颌骨排列的肿大的淋巴结可能会被误认为唾液腺肿胀。若脑炎为腮腺炎的唯一临床表现时，应与其他病毒性脑炎相区别。

预防和预后

尽管有人在2周时腮腺炎复发，但若无并发症，则本病预后很好。青春期的病人，腮腺炎可能会累及唾液腺以外的器官，其症状可在唾液腺受累之前、之后，或者与其同时出现，也可在无唾液腺受累的情况下发生。

表 265-9 腮腺和其他唾液腺肿胀的鉴别诊断

化脓性腮腺炎
HIV 腮腺炎
其他病毒引起的腮腺炎症
斑疹伤寒热
Mikulicz 综合征（一种慢性、无痛性腮腺和泪腺肿胀，不明原因，伴发与结核病、肉样瘤病、系统性红斑狼疮、白血病和淋巴瘤）
恶性和良性唾液腺肿瘤
药物引起的腮腺肿胀（例如碘化物或胍乙啶）

病人隔离到腮腺肿胀消失。腮腺炎免疫球蛋白和免疫血清球蛋白不起预防作用。

主动免疫可选用腮腺炎病毒活疫苗（参见第 256 节儿童期免疫程序）。疫苗不会产生局部或全身反应，并仅需注射 1 次。美国儿科学会推荐，对生后 12~15 个月的小儿注射一次，入学时或在初中时再加强一次。接触病原后接种疫苗不能防止发生腮腺炎。

治疗

治疗是对症性的。软食可以减轻咀嚼引起的疼痛。酸性物质（如柠檬汁、果汁）也可引起不适，应避免应用。对头痛和全身不适可适当使用镇痛药。

如果胰腺炎的恶心和呕吐严重，应停止经口喂养并通过静脉输葡萄糖和生理盐水以保持水、电解质平衡。

并发症也是对症治疗。有睾丸炎的病人需要卧床休息，使用阴囊托以减轻张力，应用冰袋冷敷常有助于解除疼痛。皮质类固醇药物可减轻急性睾丸炎的疼痛和肿胀，但通常不必使用此类药物。

风疹

（德国麻疹；三日麻疹）

风疹为传染性出疹性病毒感染性疾病，通常有轻度全身性症状，母亲在妊娠头几个月被感染时，本病可导致流产、死产或婴儿先天性缺陷。

先天性风疹在第 260 节新生儿感染中讨论。

病因学和发病机制

本病由 RNA 病毒引起，通过空气中的飞沫核或通过密切接触而传播。在皮疹出现前一周到皮疹消退后一周病人均有传染性。先天性感染的婴儿生后传染性可持续几个月。风疹的传染性明显低于麻疹。

流行病学

许多人在儿童期并未被感染，结果造成 10%~15% 的青年妇女对风疹易感。风疹在春天流行，但流行间隔期无规律；大流行的间隔为 6~9 年。在美国，风

疹的发病率已达历史上最低点,但仍时有暴发,易感人群仍需接受计划免疫。自然感染的免疫能维持终生。

症状、体征和并发症

许多病例被误诊或者病情轻微而未被注意。在14~21日的潜伏期之后,小儿有一个1~5日的前驱期,其表现通常是不适和淋巴结肿大,但在青少年和成人,前驱期可能很短或没有。枕骨下、耳后和颈后淋巴结肿大伴触痛。根据这一特征和典型的皮疹即可作出诊断。发病时可充血但喉部并不痛。

风疹的皮疹与麻疹类似,但不够广泛并容易消失。皮疹开始于面部、颈部并很快遍及躯干和四肢。出疹时可出现像猩红热一样的皮肤充血,尤其是面部。在上腭可见轻的稀疏的玫瑰色粘膜疹,以后转为红色并蔓延及咽部。皮疹一般持续约3d,到第2d,常变得像猩红热样(极微小的皮疹)并伴有皮肤充血。皮疹消退时遗留下来的轻微的皮肤变色可能在1日后消失。

小儿的全身症状很轻,可有轻微的不适,偶有关节疼痛,成人很少有或无主诉症状,尽管有发热、不适、头痛、关节僵硬(偶有明显的短暂的关节炎)可能注意到有轻微倦怠感觉和轻度鼻炎。他们发现胸部、手臂或前额有皮疹或在洗脸或洗头时发现特有的耳后淋巴结肿大才知道患风疹。

脑炎少见,但偶尔是致命的并发症,以前在军队中风疹暴发流行时,在年轻军人中发生过脑炎并发症,偶尔发生过中耳炎。一过性睾丸疼痛也为男性病人的常见主诉。

诊断

风疹如无实验室检查证实很容易误诊,因为肠道病毒和细小病毒B19(传染性红斑)引起的皮疹酷似风疹。因此仅有风疹的病史不能认定受过感染和具有免疫力。如果可能,应取急性期和恢复期血清进行血清试验;特异性抗体效价增加4倍或更高具有诊断意义。

鉴别诊断时应该考虑到麻疹、猩红热、二期梅毒、药疹、传染性红斑、传染性单核细胞增多症以及埃可病毒、柯萨奇病毒和腺病毒感染(表265-8)。根据风疹病情较轻、皮疹很快消失以及缺乏Koplik斑、鼻炎、畏光和咳嗽,在临床上可与麻疹相区别。典型麻疹病情较重、病程较长。猩红热即使轻度,全身症状也比风疹多,包括咽充血、咽疼痛。白细胞计数在猩红热升高而在风疹正常。观察1日一般能确诊猩红热。

风疹的玫瑰疹和淋巴结肿大同二期梅毒相似,但梅毒的淋巴结无触痛,而且皮疹通常在手掌和足底更密集。如果有怀疑,可进行梅毒定性血清试验并且可能有必要接着作定量试验。

传染性单核细胞增多症也可引起类似风疹的淋巴结肿大和皮疹,但可以根据开始白细胞减少接着白细胞增多、血涂片中有许多非典型的单核细胞、血中出现Epstein-Barr病毒抗体以及在较大病儿异嗜性抗体效价升高来鉴别。此外,传染

性单核细胞增多症的咽峡炎疼痛突出，全身不适比风疹更重、持续时间更长。

预防

现已证明在人二倍体成纤维细胞培养中制备的减毒活疫苗是有效的，接受免疫者抗体产生率在95%以上。疫苗病毒从接种者传播给易感接触者是非常少见的。除了有一例乳母接种疫苗后传给其婴儿，但无严重的症状。用减毒活疫苗对小儿进行接种后，可靠的免疫力至少维持15年。

12~15个月龄的小儿应予接种，入学时或在初中阶段可再强化一次。有人提议，对所有易感的母亲产后立即常规注射减毒活疫苗，被提出的另一种方法是筛查育龄期妇女的风疹抗体（根据病史查询抗体是否阴或阳性并不可靠）并对血清阴性者进行免疫；但必须保证免疫后至少3个月内不得怀孕。

任何免疫机制有缺陷或有改变的人不能接受疫苗接种（例如白血病、淋巴瘤、其他恶性病、严重的发热性疾病或者长期接受皮质类固醇、放疗或化疗者）。研究资料证实在妊娠早期疫苗病毒能感染胎儿，但不引起先天性风疹综合征。尽管胎儿受害的比例极低（据估计 $\leq 3\%$ ），仍然禁忌在妊娠期接种疫苗。

在接受疫苗接种的小儿，发生发热、皮疹、淋巴结肿大、多神经病、关节痛、明显的关节炎者极少；以前未接受免疫的成人妇女接种后偶有关节疼痛和肿胀。关于预防的详情可参见第256节儿童免疫。

治疗

风疹不需要治疗。中耳炎是风疹的罕见并发症，需要适当处理。对脑炎无特异疗法。

进行性风疹性全脑炎

进行性风疹全脑炎是发生于先天性风疹病儿的进行性神经病变，可能是由于风疹病毒感染的再活化而引起。

有风疹病毒引起的先天性缺陷（例如耳聋、白内障、小头畸形和智力迟滞）的小儿在青少年早期发生本病，表现为进行性痉挛状态、共济失调、智能损害和惊厥。

如果一个先天性风疹的病儿出现进行性神经症状，伴有脑脊液细胞计数、总蛋白含量和丙种球蛋白含量增高，脑脊液和血清中风疹病毒抗体效价升高及从脑组织中发现风疹病毒，即可确诊。CT扫描可见脑室扩大，尤其是由于小脑萎缩引起的第四脑室扩大。本病无特异疗法。

幼儿急疹

（假性风疹）

幼儿急疹是婴幼儿的急性病毒性感染性疾病，临床特征为高热，但缺乏局部

症状和体征，在退热期同时或退热后出现风疹样皮疹。

病因学、症状和体征

此病通常由人疱疹病毒6型(HHV-6)引起，少数是HHV-7型所引起，常发生于春天和秋天。据报道有小的地区性流行。

潜伏期可能为5~15日。骤起39.5~40.5℃的高热持续3~5日而无明显原因。在早期，特别是随着体温升高，常有惊厥。尽管有高热，病儿仍较活跃。一般到第3日有白细胞减少，淋巴细胞相对增高，常有颈部和耳后淋巴结肿大。脾脏轻度增大。

发热到第4日骤退，出现斑疹或斑丘疹；皮疹在胸腹部密集，面部和四肢稀疏，皮疹持续几小时至2天。在此期间体温正常，小儿感觉和行动正常。皮疹消失迅速，因此，病情较轻时可被忽略。有70%的HHV-6感染者无典型的皮疹出现。

诊断和治疗

如果在该地区有本病流行，当一个6个月~3岁的小儿有不明原因的持续高热而仍保持活泼时，应怀疑到幼儿急疹。如果肾盂肾炎、中耳炎、脑膜炎、败血症和细菌性肺炎都能除外，通常可以怀疑是本病，一旦出现皮疹便能确诊。虽然培养、多聚酶链反应和血清学试验能确诊，但并不实用。

治疗是对症的，包括采取谨慎的退热措施以使小儿舒适。有关惊厥的治疗参见第172节。

传染性红斑

(第5疾病；细小病毒B19感染)

传染性红斑是一种急性病毒性传染病，临床特征为初见于两颊，但主要散布在四肢的裸露部位的斑疹或斑丘疹。全身症状轻微。

本病是由人微小病毒B19引起，多发生于春季，常可在小儿和青少年中形成局部流行，现在又发现微小病毒B19是慢性溶血病(如镰状细胞病)病儿的再生障碍危象的主要原因。一般认为本病经由呼吸道传播，并且感染的症状和体征可能不甚明显。

症状和体征

潜伏期4~14日，在典型病例表现为轻度发热、轻微不适，在两颊部出现较硬的、融合的红斑(“被打耳光”的模样)。1~2日内出现对称的皮疹，多见于手臂、腿和躯干。掌心和足底少见。皮疹为斑丘疹，倾向于融合，形成网状或花边状稍隆起的斑块，一般在手臂裸露部位较密集。病程常为5~10日，但皮疹可在此后几周内复发。阳光照射、运动、高温、发热或精神紧张会使皮疹加重。有时，成年病人会有轻度关节疼痛和肿胀。并持续或反复发作数周至数月。免疫缺陷者可导致慢性感染伴严重贫血。同风疹一样，传染性红斑在妊娠期能通过胎盘

传播。有时引起死胎或胎儿严重贫血，伴全身水肿（胎儿水肿），妊娠前半段受感染，则死胎发生率 $<10\%$ ，后半段感染则发生率更低。

诊断和治疗

皮疹的分布和形态是唯一具诊断意义的体征，但是风疹和某些肠道病毒引起的皮疹也酷似本病。如果有怀疑，应通过血清学试验除外风疹感染，接触史也有帮助。细小病毒 B19 血症通常持续 7~12 天，能通过免疫沉淀法或分子生物学技术确诊。急性发作晚期或恢复早期阶段出现 IgM 特异抗体，也有力支持诊断。但这些诊断性检查并非常规需要。只需对症治疗。

水痘

水痘是一种急性病毒性传染病，临床表现为轻度全身症状之后很快分批出现皮疹。皮疹特征为斑疹、丘疹、水泡、结痂。

病因学和流行病学

水痘和带状疱疹是由水痘-带状疱疹病毒引起，水痘是该病毒的急性侵入期的表现，而带状疱疹则是潜伏期的再活化的表现。

水痘传染性极高。一般认为，水痘是通过来自鼻咽部的飞沫传染的，在短暂的前驱期和出疹早期传染性最大。潜伏期通常为 14~16 日。可能自接触病原后 10~21 日开始即对他人有传染性。当最终皮损结痂之后，不再具有传染性。在第一批水痘出现之后隔离 6 日一般能控制交叉感染。不可能（通过有免疫力的第三者）发生间接传染。

流行发生于冬季和早春，以 3~4 年的周期流行（又出现一批新的易感者是造成再一次流行的条件），自出生后到发病为止易感性就很高，不过有些婴儿在 6 个月之前可通过胎盘获得部分免疫。

症状和体征

在接触病原后 11~15 日，大约在第一批皮肤损害出现之前约 24~36 小时，出现轻度头痛、中度发热和不适。幼儿一般不容易发现前驱期，10 岁以上儿童可出现前驱期，而在成人则前驱期症状常很严重。

皮疹开始出现时为斑疹，常伴有短暂的充血。这种皮疹在几小时内即发展成为特别发痒的单腔泪珠状水泡，内含清亮的液体，绕以红晕；此时可以作出诊断。典型的水痘在 6~8 小时内由斑疹进展到丘疹、水泡，并开始结痂。皮损连续成批地出现，在前一批皮疹开始结痂又出现后一批斑疹。在严重病例，皮疹可能是全身性的；否则，面部和四肢部分皮疹较少，主要见于躯干上部，损害也可见于粘膜，包括咽部、上呼吸道、睑结膜、直肠、阴道粘膜。在口腔内，水泡立即破溃，常引起吞咽疼痛，这种水泡与疱疹性口腔炎的水泡很难鉴别。喉或气管水泡可引起严重呼吸困难。皮损也可见于头皮导致枕骨下和颈后淋巴结肿大、触痛。水痘急性期通常持续 4~7 日，一般到第 5 日不再出现新的皮疹，到第 6 日

大多结痂。在起病后 20 日以内大部分痂皮脱落。

并发症

水痘继发链球菌感染会引起丹毒、败血症、急性出血性肾炎，偶尔会引起皮肤坏疽。葡萄球菌也会感染水泡并引起大泡性脓疱疮。肺炎作为严重水痘的并发症常可见于成人和新生儿和免疫缺陷病例，但在幼儿少见。据报道尚有并发心肌炎、暂时性关节炎或肝炎和出血性疾病者。对出血性水痘应怀疑到与水痘相关的血小板减少性紫癜或继发细菌性败血症、恶性疾病及免疫缺陷病。

水痘后脑炎少见，发生率 $<1/1000$ 。像麻疹后脑炎一样，水痘后脑炎多在水痘痊愈时或痊愈后 1~2 周发生，最常见的神经并发症是急性感染后小脑共济失调，也可发生横断性脊髓炎、颅神经麻痹和多发性硬化样临床表现。脑炎可能是致命的，但中枢神经并发症完全恢复后预后一般良好，远比麻疹后脑炎的预后好。Reye 综合征是少见的严重并发症，在出疹后 3~8 日发生（见下文其他感染中 Reye 综合征）。

诊断和预后

在破损处作病毒抗原免疫荧光测定、培养或血清学检查，便能确诊。需要与下列疾病鉴别：脓疱疮、感染性湿疹、昆虫叮咬和刺螫。药疹、接触性皮炎、血紫质病（夏季水泡）、少见的柯萨奇病毒和弥漫性单纯疱疹病毒感染。

儿童水痘预后一般良好，但偶有严重和致死的病例。成人和 T 细胞免疫功能缺陷患者（如淋巴细胞性恶性疾患）或接受皮质类固醇治疗或化疗者预后严重，甚至致命。

预防

水痘能通过肌注带状疱疹免疫球蛋白（来源于带状疱疹康复患者的血清）或水痘-带状疱疹免疫球蛋白（来源于含高效价特异抗体的库存血浆）来预防或减轻症状。推荐剂量是 125u/10kg（125u 的针剂约 1.25ml），最大剂量不宜超过 625u。此制剂应在接触病人 96 小时内注射。此主要用于有接触史的患白血病、免疫缺陷综合征或其他严重虚弱病人中的易感者，以及怀疑已受孕的妇女。母亲在分娩前 5 日至分娩后 2 日以内发生水痘时，其新生儿也是预防对象。如果在接触病原后立即给予大剂量库存人血丙种球蛋白也能减轻水痘症状，但是需要的量太大（0.6~1.2ml/kg），因此一般不推荐使用。在发病之后这些制剂均无治疗价值。曾对少数小儿于接触水痘后 7 天持续用 1 周的阿昔洛韦作为预防性措施，但其疗效尚需进一步研究。美国儿科学会主张对无明确水痘感染史的小儿均使用水痘疫苗，生后 12~18 个月使用一剂，对 18 个月以上而未接受免疫的小儿，可在 19 个月~13 岁之间任何时间注射一剂，13 岁以上而没有接受免疫，也没有感染史者需注射二剂，相隔 4~8 周。

免疫接种咨询委员会建议对易感的成人均予以接种（参见第 152 节）。在接种前对成人进行血清学检查以判断其免疫状态并非完全必需，在大多数情况下也

不值得如此去做。下列患者不易接种水痘疫苗：伴有中、重度疾病，免疫机能低下的病人，孕妇、接受大剂量全身性皮质激素治疗以及服用水杨酸盐的患者。偶尔免疫缺陷的患者可通过家庭中的接触而传染到水痘疫苗菌株，因此如果免疫缺陷病患者接触了家庭中受接种人员以后发生皮疹，应停止与其再接触。对免疫力健全的人，接种了水痘疫苗后可能会产生与接种有关的水痘，但通常很轻微（丘疹和水泡不足 10 个），即使有全身症状也历时短暂。

治疗

轻症病人仅需对症处理。湿敷仅用于控制极度瘙痒以及预防抓伤，抓伤会引起感染扩散和愈后留有瘢痕。

对严重病例可全身使用抗组胺类药。由于水泡很容易被葡萄球菌和链球菌感染，病人应经常用肥皂和清水洗澡，衣着要干净，勤洗手，剪指甲。除非有继发性细菌感染，一般不给予抗菌治疗。对继发葡萄球菌和 β -链球菌感染者全身应用适当抗生素治疗。

曾经发现对一般免疫力正常的人，在皮疹出现的 24 小时内口服阿昔洛韦能略微缩短水痘的病程并缓解其严重度，但是对没有并发症的原本健康孩子，针对水痘这一种良性疾患，一般并不主张常规应用这类药物。只有对中、重度患者，包括有严重的皮肤损害，伴有慢性肺部疾病，在口服水杨酸盐治疗或间断用激素（雾治疗，才主张口服阿昔洛韦。剂量为每日 80mg/kg，分 4 次口服，每日最大剂量 3200mg。对于免疫缺陷的患者，阿昔洛韦每天 1500mg/m² 体表面积，分成 3 次，间隔 8 小时静脉注射，也有些药物学家建议对免疫缺陷或 1 岁以下的小儿按每次 30mg/kg 体重计算。带状疱疹免疫球蛋白也可用于本病，从而使病程得以缓解。

呼吸道合胞病毒感染

是婴幼儿下呼吸道感染性疾病（包括毛细支气管炎和肺炎）。

呼吸道合胞病毒（RSV）是婴幼儿下呼吸道感染（包括毛细支气管炎和肺炎）最重要的病因之一，可能是致命性的。有人认为有些患呼吸道感染的婴儿突然死亡是呼吸道合胞病毒所致。在健康成人和年长儿，呼吸道合胞病毒仅引起轻症呼吸道感染，但也可引起支气管肺炎和慢性支气管炎，致使病情加剧。老年人和那些原有肺部疾病患者对呼吸道合胞病毒特别易感。

病因学和流行病学

呼吸道合胞病毒是 RNA 病毒，属于副粘液病毒属，按血清学确认有两种亚型（A 和 B）。在生物学表现方面呼吸道合胞病毒比其他病毒更接近于流感和副流感病毒，但在血清学和其他方面（例如不能在鸡蛋中生长及产生血凝素）可与之进行鉴别。

呼吸道合胞病毒流行于每年的冬季或早春，成为流行很广的急性呼吸道疾

病。如同流感一样，能使支气管炎和肺炎的发病率和病死率上升。呼吸道合胞病毒亚型每年反复流行表明，病人可反复感染得病。虽然在5岁儿童中有70%存在血清抗呼吸道合胞病毒的抗体，但感染仍可不断发生于任何年龄。血清抗体抗感染作用不很明显的典型例子可见于6个月以下的婴儿（这类小儿的支气管、肺均未发育成熟，参见第260节）；虽然这些婴儿具有母亲的抗体，但仍能发生严重的下呼吸道疾病，导致病死数明显上升。

症状和体征

呼吸道合胞病毒感染的临床表现差异很大。一般说来，与年龄、以前接触呼吸道合胞病毒和潜在疾病（尤其是呼吸道疾病）有关。临床体征没有什么特殊，呼吸困难、咳嗽、喘鸣是最突出的症状，通常出现在上呼吸道体征后的数日之内。婴幼儿常伴发热，气急可见于婴儿中，并可在其他症状和体征以前最早出现。X线胸片常显示明显的支气管肺炎和/或毛细支气管炎表现。白细胞计数正常也可能增高，但中性粒细胞可能中度升高。在成人和年长儿，感染可能不明显或仅表现为无热性上呼吸道感染（普通感冒），呼吸道合胞病毒感染还非常像流感。因慢性支气管炎急性恶化而住院者中有15%是合胞病毒感染。

诊断

虽然不一定需要培养，但若将呼吸道分泌物置于敏感的组织培养基中，可以分离到呼吸道合胞病毒。由于呼吸道合胞病毒不耐冰冻和冻融，除非通过特殊的培养基保护，标本很难贮存或远距离运送。单靠血清学检查结果难以判断，例如很小的婴儿常有从母体获得的抗体，儿童可能从早期RSV感染时获得抗体，年幼儿可能抗体水平不升高，成人轻型病人中又常常不会引起抗体滴度升高。酶联免疫吸附试验（ELISA）作为实验室诊断，其敏感性、特异性达80%~90%。这对于鉴定分泌物中呼吸道合胞病毒抗原是更为方便和及时的技术。当样本中有一定量的感染细胞时，应用免疫荧光法可测得呼吸道感染细胞中的呼吸道合胞病毒抗原，敏感性可达88%，特异性达100%。

治疗

轻症和不明显的感染可能相当多，往往未加注意而自行痊愈。婴幼儿中重症者需要住院和密切观察以保证呼吸道通畅。低氧血症在婴儿患呼吸道合胞病毒感染时十分常见。动脉血氧测定和/或血氧量测定能提供感染严重程度的客观资料，并能提供是否需作重症监护的依据。在呼吸道合胞病毒引起的毛细支气管炎和肺炎的研究中，三氮唑核苷（一种新型抗病毒药物）开始使用，能使严重的病人减少排毒以及促进恢复，但另一些研究未能证实这些效果。三氮唑核苷6g溶于300ml灭菌水中（20mg/ml），12~20小时内雾化吸入，连用3~5日。某些病人可能需要更长一些。有时雾化吸入会产生一些实际问题，如正常的护理人员会发生皮肤反应和其他接触性症状。孕妇应避免接触此药。一般说来，本药仅适用于高危的病人。患有支气管肺炎和急性毛细支气管炎的成人亦应给予呼吸道支持疗

法。

哮喘

(急性喉气管支气管炎)

急性喉气管支气管炎是上呼吸道和下呼吸道的急性病毒性炎症，临床特征为吸入性哮喘、声门下肿胀和呼吸窘迫，呼吸窘迫在吸气时最突出。

病因学、流行病学和病理生理学

喉气管支气管炎主要见于6个月至3岁，偶尔也可见早于或晚于该年龄范围的小儿。副流感病毒尤其是其中的I型是主要的病原，其次为呼吸道合胞病毒和流感病毒A型与B型，接下来是腺病毒、肠道病毒、鼻病毒、麻疹病毒和肺炎支原体。流感引起的喉气管支气管炎特别严重，可发生于各年龄组的儿童。喉气管支气管炎常呈季节性暴发，副流感病毒引起者主要发生于秋季，而呼吸道合胞病毒和流感病毒可能引起冬春季的流行。大多通过空气传播或接触具有感染性的分泌物而传染。

感染引起喉、气管、支气管、毛细支气管和肺实质的炎症。肿胀和炎性渗出物引起的梗阻在声门下区最突出。梗阻使呼吸功增大，随后小儿感到疲劳，导致高碳酸血症。肺实质的感染者常发生低氧血症而无高碳酸血症。如果毛细支气管被阻塞可能会发生肺不张。

症状和体征

喉气管支气管炎常发生于上呼吸道感染之后。痉挛性犬吠样咳嗽和声音嘶哑标志着吸气性喘鸣的急性发作，一般多在夜间发生。在夜间睡眠中小儿常因呼吸困难而醒来，呼吸增快以及锁骨上窝、胸骨上下窝和肋间隙吸气性凹陷。在严重病例，随着小儿疲劳，可能出现发绀和呼吸浅表。最具有特征性的体征是呼吸窘迫和刺耳的吸气性喘鸣。听诊可发现吸气延长和喘鸣，常伴有呼气性干啰音和哮鸣音，可能有湿啰音。呼吸音可因肺不张而减低。半数病儿有发热，病儿状况常于早晨好转，但到晚上又加剧。开始可能白细胞升高伴有多形核细胞增加，以后变为白细胞减少和淋巴细胞增多。由于肺实质受侵犯，动脉血气分析显示低氧血症，伴或不伴高碳酸血症。住院病儿中80%有低氧血症。颈部前后位X线片显示声门下狭窄。本病一般持续3~4日。

反复发作的喉气管支气管炎常被称为“痉挛性喉气管支气管炎”，变态反应和呼吸道反应性在此病中起一定作用，但痉挛性发作的临床表现与一般的病毒性喉气管支气管炎病例不容易鉴别，而且痉挛性喉气管支气管炎也往往是以病毒感染开始起病的。

鉴别诊断

喉气管支气管炎需与急性会厌炎鉴别。急性会厌炎的鉴别的要点已在前文细菌性感染中讨论。

细菌性气管炎是一个独立的少见疾病，由于其发病急骤而严重，病程呈进行性，故易与会厌炎相混淆。在幼儿和年长儿，其临床特征为急性发热，呼吸困难，喘鸣。本病虽然很少在病毒性喉气管支气管炎后发生，但其中毒与呼吸困难程度严重，中性白细胞左移，分泌物粘稠和喉部出现的粗糙的渗出性膜，通过X线检查和肉眼可以直接发现。渗出性膜或经气管抽吸的深部分泌物的最可能得到细菌的纯培养，多见为金黄色葡萄球菌或A组 β 溶血性链球菌生长；肺炎链球菌和b型流感嗜血杆菌比较少见。

异物也可以引起呼吸窘迫和典型的像喉气管支气管炎样咳嗽，但不发热，无上呼吸道感染前驱征象。颈部X线检查可以发现异物，但需要以间接或直接喉镜检查以证实诊断。

根据常规免疫病史可除外白喉，或通过刮下咽或喉部典型的灰白色白喉假膜作特殊培养进行细菌鉴定而确定白喉诊断。

偶尔，咽后脓肿也会引起喘鸣，通过直接观察或颈部X线侧位片或CT可以作出诊断。

治疗

轻型病例可在家中进行照料，给予适当的支持性措施。应使小儿舒适并保持充分饮水。休息非常重要，因为疲劳和哭闹会使病情加重。家中湿化设备（例如“冷蒸气”喷雾器或湿化器）可改善上呼吸道的干燥。

呼吸窘迫加重或持续不改善、心动过速、疲劳、发绀或脱水说明需要住院。由于中度低氧血症可无发绀，对呼吸窘迫的病儿开始就应该进行动脉血气分析。如果开始动脉血氧分压（ PaO_2 ）低于8KPa（60mmHg）应该给湿化的氧。吸入氧浓度保持在30%~40%一般已足够。动脉血二氧化碳分压（ PaCO_2 ）>6KPa（45mmHg）说明有二氧化碳潴留，此时病人一般表现疲劳，需密切监视。气管插管应提前进行，器械和工作人员应事先做好准备。下列情况需要立即进行插管：（1）尽管给予足够的氧、雾化治疗和补液， CO_2 潴留仍加重；（2）吸氧后低氧血症无改善；（3）分泌物难以咳出。

雾化治疗可降低气管支气管分泌物的粘稠度从而易于被清除。标准的喷射型雾化器能改善喉部的湿度，但毛细支气管的湿化需要使用固定在面罩或氧帐上的超声雾化器。

消旋肾上腺素（沙丁胺醇）雾化吸入能成功地改善症状、解除疲劳。但是必须了解，其作用短暂并且不能改变病程、治疗病毒感染、提高动脉血氧分压，而且可能发生心动过速及其他副作用。

经肠道外应用大剂量地塞米松（>0.3mg/kg），口服地塞米松（0.5~0.6mg/kg）及皮质类固醇雾化吸入对住院的中、重度病人有利。皮质类固醇对门诊病人的价值尚不明。

最常引起喉气管支气管炎的病毒一般并不促发继发性的细菌感染，因而很少

需要用抗生素。

毛细支气管炎

毛细支气管炎是婴幼儿下呼吸道的急性病毒性感染，临床特征为呼吸窘迫、呼气性梗阻、哮吼和捻发音。

毛细支气管炎常发生流行，主要发生于 18 个月以下小儿，高峰发病年龄 < 6 个月。该年龄组小儿对呼吸道合胞病毒和副流感 3 型病毒特别易感，估计婴儿出生后第 1 年内发病率为 11%。

病因学和病理生理学

毛细支气管炎病原主要是呼吸道合胞病毒和副流感 3 型病毒，其次为流感 A 型和 B 型病毒、副流感 1 型和 2 型病毒和腺病毒，而鼻病毒、肠道病毒、麻疹病毒和肺炎支原体少见。

感染的病毒从上呼吸道蔓延到中小支气管和毛细支气管，引起上皮细胞坏死。水肿和渗出的发生可导致毛细支气管部分梗阻，这种梗阻在呼气期最为突出，因而使空气阻滞在肺泡内。若发生完全梗阻和肺泡内的空气被吸收，则出现多发性肺不张。

症状和体征

在典型病例中，受累婴儿先有上呼吸道感染，接着迅速发生呼吸窘迫伴呼吸增快、心动过速和频咳。口周发绀；肋下、肋间和胸骨上吸气性凹陷加深；不用听诊器即可闻及哮鸣，证明呼吸窘迫加重。病人常嗜睡，但不一定发热。由于呕吐和摄入量减少会出现脱水。随着疲劳加重，呼吸变得表浅、更无力，导致呼吸性酸中毒。叩诊时胸部呈高清音，听诊可闻及哮鸣音，呼气延长，常有很细的湿性捻发音。X 线检查常显示肺过度充气、横膈下降、肺门阴影突出。由于肺不张和呼吸道合胞病毒肺炎，常有浸润，这种浸润在呼吸道合胞病毒性毛细支气管相当常见。

诊断

开始的实验室检查无诊断意义。约 2/3 病儿的细胞计数为 $10 \times 10^9/L$ ($10000/\mu l$) $\sim 15 \times 10^9/L$ ($15000/\mu l$)，大部分病儿的淋巴细胞占 50% \sim 75%。在严重病例，血尿素氮和血清电解质检查能发现脱水的程度和类型，而血气常提示低氧血症。通过病毒分离或快速诊断技术，例如免疫荧光法和呼吸道合胞病毒抗原的酶联免疫吸附法 (ELISA)，能作出特异性病原诊断（见上文呼吸道合胞病毒感染）。

在诊断中主要与哮喘相鉴别，18 个月以上小儿，如果既往有过哮喘发作并有过敏的家族史，多为哮喘。胃反流吸入胃内容物也可能产生毛细支气管炎的临床表现；婴儿多次发作可能是这一诊断的线索。异物吸入偶尔也可引起喘鸣，病史或环境条件可供参考，如果发病突然而且事先无上呼吸道感染征象（例如鼻充

血), 就应该考虑异物吸入的可能。

预后和治疗

大多数患儿能够在家治疗, 在3~5日内恢复而无后遗症。如果给予适当照顾, 病死率<1%。逐渐加剧的呼吸窘迫、发绀、疲劳和脱水者需要住院治疗。患儿如伴有心脏病, 免疫缺陷或支气管肺发育不良, 应视作严重的或有并发症的高危病人。严密随访。在疾病早期应考虑住院治疗。

低氧血症的发现和治理是最重要的。对住院患儿要测定动脉血气, 因为根据临床表现难以准确地判断低氧血症的程度。一般通过氧帐或面罩吸入含氧30%~40%的混合气体足以维持足够的氧合水平 ($\text{PaO}_2 > 60\text{mmHg}$)。如果 CO_2 潴留进行性加重、婴儿不能清除支气管分泌物、吸氧后低氧血症不见改善, 都应立即进行气管内插管。插管后应该继续给 O_2 和清除分泌物 (通过体位引流和气管吸引) 并以超声雾化湿化下气管支气管树。

在家中, 多次少量喂水以维持水平衡, 住院患儿应开始就静脉补液并根据尿量、尿比重和血清电解质测定监控水平衡情况。

皮质类固醇无效。禁用镇静剂。如无继发性细菌感染 (一种罕见的继发性疾病), 不必使用抗生素。支气管扩张药物一般无效, 虽然对少数幼婴可能有一些作用。三氮唑核苷 6g 溶于 300ml 灭菌水中, 可用压缩空气驱动的小型喷雾器, 喷出微滴气雾吸入治疗, 每日 12~18 小时, 连用 3~5 日。应考虑用于住院的早产婴儿, 伴有潜在性疾病而使病情严重, 成为高危的病人, 或中至重度的病人, 由于三氮唑核苷气雾剂能沉淀在通气管内, 故使用时应小心 (如用过滤器和单向阀门)。婴儿如必须用三氮唑核苷气雾吸入时, 只能在有经验使用机械通气装置的中心进行。

传染性单核细胞增多症

这是一种由于 Epstein-Barr (EB) 病毒引起的, 以发热、咽炎和淋巴结肿大为特征的急性疾病。

病因学和病理生理学

EB 病毒是一种分布非常广泛的疱疹病毒, 其宿主局限于人类和某些灵长类的 B 淋巴细胞以及鼻咽细胞, 在鼻咽部复制以后, 病毒便传染到 B 淋巴细胞, 并使之诱导分泌免疫球蛋白, 这些免疫球蛋白中包括了一种称之为异嗜抗体的物质, 这种物质对诊断很有帮助 (见下文实验室检查和诊断)。

被 EB 病毒转变的 B 淋巴细胞, 是一种多面反应的靶细胞。体液免疫反应 (异嗜性抗体的产生) 是 EB 病毒感染后的原发反应。细胞免疫反应部分是由于 CD8 标记的 T 淋巴细胞被诱导激活, 是由于原发性 EB 病毒感染而引起的非典型性淋巴细胞增多。因此, 细胞介导的免疫反应在防止原发感染时被 EB 病毒转变的 B 淋巴细胞继续增殖, 以及扭转 EB 病毒的多株 B 细胞激活反应中发挥了重要

的作用。

在原发性感染以后，EB病毒仍然长期存留在宿主体内，而且间歇地从口咽部排放出来，在15%~20%健康的EB病毒血清阳性反应的成人口咽分泌物中能找到EB病毒。免疫力低下的病人（如同种器官移植的受体，受到HIV感染的人）其口咽部排毒频繁而且滴度增高。与单纯疱疹和带状疱疹病毒不同，EB病毒的反应一般呈亚临床型。

EB病毒是相对不稳定，传染性也相对较小，只有大约5%的病人有近期接触过传染性单核细胞增多症患者的接触史，对多数病人而言，潜伏期为30~50天。

本病可通过血源传染，但易感者和EB病毒健康携带者口咽接触（接吻）更为常见。后者虽然没有症状，但其口咽部不断排放病毒，在低社会经济群体和拥挤的生活环境中，年幼者受传染的机会更为多见。

EB病毒也被认为与非洲伯基特（Berkitt）淋巴瘤、某些免疫力低下患者（尤其是同种器官移植的受体、HIV感染者、共济失调-毛细血管扩张症患者）的B细胞肿瘤以及鼻咽癌有关（参见第139节和第87节）。这些关联是由于这些患者血清中EB病毒的活力增高，而且在肿瘤活检标本中发现有EB病毒的核心抗原（EBNA）和DNA。曾经推测EB病毒是通过改变B淋巴细胞克隆，使之易于产生染色体错位，并激活单克隆或多克隆淋巴细胞增生，从而与某些B淋巴细胞性肿瘤有关。

在过去的若干年里，许多研究者发现有一种称之为“慢性疲乏综合征”的疾病，其特征为疲乏，轻度可被感觉到的功能不全，有些病例还伴有低热和淋巴结肿大（参见第287节），虽然有人猜测EB病毒与慢性疲乏综合征的发病可能有些关系，但支持这种推测的客观依据不足，因此EB病毒的特异性血清学实验对该病的诊断无意义。

偶有病例报道支持慢性EB病毒感染和一种发热、间质性肺炎、全血细胞减少和葡萄膜炎的综合征有关。这些病人应与慢性疲乏综合征相区别，因为后者没有客观的症状和体征。

流行病学

大约有50%的患儿在5岁时已有原发性EB病毒感染，大多数呈亚临床型感染。在青春期或成年人中，可能是一种亚临床型或者表现为传染性单核细胞增多症。对大学生所作的前瞻性研究发现，原发性EB病毒感染者有30%~70%产生传染性单核细胞增多症，但在和平志愿队以及招募新兵中的类似研究显示，高达90%的病例并无临床表现。EB病毒感染即使延迟到老年人，也会产生典型的传染性单核细胞增多症的症状。

症状和体征

患者通常可出现疲乏、发热、咽炎和淋巴结肿大四联症，或仅出现其中几项

症状。病人常表现出持续多日至一周的不适，接下去便发热、咽炎和淋巴结肿大，在最初的2~3周感到最为疲乏，体温在午后或黄昏时最高，一般为39.5℃左右，少数可达40.5℃，疲乏和发热很突出（所谓伤寒样类型）时，发作和消退都比较迟缓。咽炎可以很严重，有剧痛和渗出，可与链球菌性咽炎相仿，肿大的淋巴结可累及任何一组，但通常呈对称性，以颈前和颈后淋巴结肿大最为突出，有时以单个或一组淋巴结肿大，此时异嗜抗体检查可以代替淋巴结活检或协助解决使人感到捉摸不定的病理学所见。

大约50%的病人出现脾脏肿大，在病程的第2和第3周达到最大，此时脾尖刚刚在左肋缘下面可被触及，也可出现轻度的肝肿大和肝区叩击痛，少见的症状包括斑丘疹、黄疸、眶周水肿和腭部粘膜疹。

并发症

虽然绝大多数病例最后都会痊愈，但是并发症仍然十分引人注目。

中枢神经系统并发症包括脑炎癫痫样发作、Guillain-Barré综合征、周围神经病变、无菌性脑膜炎、脊髓炎、颅神经瘫痪和精神症状。EB病毒相关性脑炎，可能伴有小脑损害的症状，也有可能是全脑性的损害，而且类似于单纯疱疹脑炎，进展迅速，但不同的是EB病毒相关性脑炎通常是自限性的。

血液学并发症包括粒细胞减少症、血小板减少症和溶血性贫血，常常呈自限性，并不需要特殊的处理。约有50%的病人伴有短暂的粒细胞减少或血小板减少，较少见的严重病例中可有继发感染或出血。由于特异性抗体的存在，可发生溶血性贫血。因脾脏肿大和包膜水肿可发生脾破裂，此时需要脾切除手术。尽管大多数病人会感到腹痛，但偶尔会有无痛性的脾破裂，此时仅表现出低血压。约半数病人曾有外伤史。

肺部并发症包括气道阻塞或间质性肺部浸润，由于咽部或气管周围淋巴结肿大可导致气管阻塞，若肾上腺皮质激素不能控制时需立即住院并可能会需要手术治疗。间质性肺炎较常见于儿科病人，通常只是X线片上有异常而缺乏临床症状。

肝脏并发症以肝功能异常为主要表现，大约95%的病人肝细胞酶增高（可达正常值的2~3倍，于病程第3~4周回到基线上来）。如果出现黄疸或酶的滴度更高，则要考虑是不是其他原因引起的肝炎。

偶尔发生的散在性的势不可挡的EB病毒感染可能有相关的家族史。在某些家庭中可能会出现X连锁的淋巴细胞增殖综合征（Duncan综合征）（参见第147节），在这些家庭中，原发性EB病毒感染可伴有不能控制的淋巴细胞增殖、再生障碍性贫血或低丙种球蛋白血症。

实验室检查和诊断

虽然传染性单核细胞增多症的临床表现和流行病学可能是如此刻板，以至于诊断似乎十分肯定，但是本病与其他疾病仍颇多重叠，故有理由要借助于实验室

方面的辅助检查。

在大多数病人中可见轻度的白细胞增多，通常伴有形态学上处于不同时期的反应性淋巴细胞相对或绝对数的显著增多。在白细胞分类计数中，异型淋巴细胞可能高达 80%，个别淋巴细胞的形态可能十分稀奇古怪，以至于会被怀疑是不是得了血液方面的恶性疾病，然而，由 EB 病毒感染引起的这些异型淋巴细胞的多相性，可与白血病时异形淋巴细胞在形态学上的均一性有明显的区别。

用存在于羊、马、牛的红细胞抗原可查出异嗜性抗体。在 5 岁以下的孩子中，这些抗体的检出率仅 50%，但是 90% 青春期或成人的原发性的 EB 病毒感染者可呈阳性反应。用豚鼠肾脏细胞预先吸附的血清标准异嗜滴定法与各种商品化的凝集法相比，其敏感性较差，又费时费力故诊断价值也较小。在疾病的第 2 到第 3 周时，异嗜抗体的阳性率和滴度都较高。因此，如果根据临床资料诊断十分可能，但异嗜抗体试验阴性，则在症状出现后 7~10 天可再次复查，异嗜抗体可持续到疾病恢复后 6~12 个月。

异嗜抗体常常在原发性 EB 病毒感染的病人出现症状时才呈阳性，故有诊断价值。如果临床症状典型而且异嗜抗体阳性，那么 EB 病毒的特异性血清学检查就不必再做了。由于 4 岁以下的孩子异嗜抗体可能始终不出现，这时检测针对 EB 病毒衣壳抗原的抗体（VCA）就很有帮助。选择 EB 病毒特异性抗体需要具备知道这些抗体将在原发性 EB 病毒感染的哪一阶段出现的知识。EB 病毒衣壳抗体通常在潜伏期出现，对 EB 病毒衣壳抗原的 IgG 抗体可持续终生，而且滴度很高。故无法区别患者究竟是原发性 EB 病毒感染还是以前曾有过感染，但是病人体内的 IgM 型衣壳抗体常在疾病痊愈后 2~3 个月便消失，因此这种抗体阳性可证明是原发性 EB 病毒感染。由于某些商业性实验室不能检测针对 EB 病毒衣壳抗原的 IgM 抗体，因此对可疑的病人可将送往有关的实验室去化验。针对早期出现的两种专一性抗原（分别称为弥散部分和限制部分）其抗体可分别称抗 EAD 和抗 EAR 两种，抗 EAD 抗体在 70% 青春期或成年人的传染性单核细胞增多症患者中出现，其症状严重，并与鼻咽癌有关。抗 EAR 抗体较为少见，而是与非洲伯基特淋巴瘤有关。抗 EB 病毒核心抗原的抗体比抗衣壳抗原的抗体出现得迟，因此有时可能比 IgM 型抗衣壳抗体容易被检测出来。

鉴别诊断

咽炎、淋巴结肿大和发热与 A 组 β -溶血性链球菌感染难以区别，而且即使在咽部发现这些细菌也不能排除传染性单核细胞增多症。如果异嗜抗体阴性，可能是巨细胞病毒感染引起的单核细胞增多。巨细胞病毒虽然很少引起严重的咽峡炎，但可能会导致不典型的淋巴细胞增生以及肝脾肿大和肝炎，原发性巨细胞病毒感染需靠有 IgM 型抗巨细胞病毒的抗体，或者从外周血中分离出病毒才能确诊（参见第 162 节）。兔弓形虫感染，乙型肝炎或者风疹感染以及药物反应引起的异形淋巴细胞都可能会产生异嗜抗体阴性的单核细胞增多。在原发性人免疫缺

陷病毒感染时也可能出现类似的情况,但在绝大多数情况下,上述疾病各自的临床特征均有助于确立诊断。

预后和治疗

传染性单粒细胞增多症通常是自限性的。病程长短不一,急性期大约持续2周,一般而言,约20%的病人可在1周内,一半的病人可在2周内上学或工作,此后病人一般都能恢复日常活动,但疲乏感的消失可能要再过好几个星期。另有1%~2%病人疲劳感可持续几个月。死亡率不足1%,绝大多数是由于原发性EB病毒引起的并发症(如脑炎、脾破裂、气道阻塞)。

治疗主要是支持性的。除非随后有并发症,否则确诊后不必再重复实验室检查,因为病情的恢复与异嗜抗体的持续时间、滴度高低、外周血液中异形淋巴细胞的数量以及肝细胞酶的增高程度并无相关。患者在急性期宜卧床休息,但在发热、咽炎以及全身不适等症状消退后即应起床活动。即使没有明显的脾肿大也有脾破裂的危险,因此发病后2个月内应避免举重物以及参加对抗性的运动。

由于EB病毒感染与Reye综合征很少有关联,因此对乙酰氨基酚比阿司匹林更合适作为退热止痛剂。皮质类固醇曾显示出加快退热和缓解咽炎的作用,但应仅限于治疗特殊并发症(如即将发生气道阻塞)的患者,激素对血小板减少和溶血性贫血的疗效尚未完全肯定。口服或静脉注射阿昔洛韦可减少口咽部EB病毒的排放,但对无并发症的患者是否一定要使用此药尚缺乏足够的依据。对EB病毒全身感染或与移植有关的B细胞性淋巴细胞增殖综合征的疗效也未肯定。

肠道病毒疾病

这是一组肠道病毒(脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒和埃可病毒)引起的疾病。

由于生物学、化学和物理学特性类似,肠道病毒与鼻病毒在分类学上同属于微小病毒的一个亚型(表265-10),RNA是其特征性的核酸成分。肠道病毒包括

表 265-10 人类肠道病毒与鼻病毒的分类

分类	亚型(血清型)
肠道病毒	脊髓灰质炎病毒 1~3 型
	柯萨奇病毒 A1~22、24 型
	柯萨奇病毒 B1~6 型
	埃可病毒 2~9、11~27、29~34 型
	肠道病毒 68~71 型
鼻病毒	1~100 型

脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒、埃可病毒以及 68~71 型肠道病毒（其生长情况和宿主特征与柯萨奇病毒和埃可病毒相似）。

柯萨奇病毒和埃可病毒抗原上具有不同的质，它们已从口腔分泌物、粪便、血液和脑脊液中分离出来，而且分布的地域广阔，它们在大小、对理化因子的抵抗力等方面与脊髓灰质炎病毒相似，在夏秋季流行，主要通过人与人之间传播，肠道病毒可产生各种不同的综合征（表 265-11）。

表 265-11 肠道病毒引起的疾病

疾 病	常见病毒血清型	说 明
疱疹性咽峡炎	柯萨奇病毒 A 组 2、4~6、8、10 型；可能还有 3 型及其他	婴儿和小儿最常见；特征性咽部损害
手-足-口病	柯萨奇病毒 A 组 16 型；肠道病毒 71 型	幼儿最常见；水泡样皮疹，病程短，预后好
流行性胸痛	柯萨奇病毒 B 组 1~6 型	任何年龄均可罹患，但小儿最常见
无菌性脑膜炎	柯萨奇病毒 A 组 2、4、7、9、23 型和其他，B 组 1~6 型；脊髓灰质炎病毒 1~3 型；埃可病毒 4~6 型；其他少见	婴儿和小儿最常见；病情通常良好
瘫痪性疾病	脊髓灰质炎病毒 1~3 型；柯萨奇病毒 A 组 7 型和其他；埃可病毒 4、6 型及其他；肠道病毒 71 型	见脊髓灰质炎
心肌炎	柯萨奇病毒 B 组 1~5 型；A 组 4、14、16 型；埃可病毒 1、6、9、19 型	可发生于任何年龄组；新生儿心肌炎病死率很高
心包炎	柯萨奇病毒 A 组 23 型、B 组 1~5 型；埃可病毒 1、6、8、16 型	可发生于任何年龄
出疹性疾病		
仅伴发热	柯萨奇病毒 A 组 23 型，B 组 2、3、5 型；A 组 4~6、9、16 型也可涉及埃可病毒 4 型；2、6、9、11、14、16、18、30 型也可涉及	病情一般良好
伴无菌性脑膜炎	柯萨奇病毒 A 组 16、23 型，B 组 4 型；埃可病毒 4、16 型；肠道病毒 71 型	病情一般良好
呼吸道疾病	埃可病毒 4、8、11、20 型及其他柯萨奇病毒 A 组 21 型、23 型及 B 组 1、3、4、5 型；脊髓灰质炎病毒 1~3 型	婴儿和小儿最常见；病情一般较轻
胃肠炎	埃可病毒 6、14、18 型引起新生儿胃肠炎；许多其他肠道病毒可引起免疫缺陷病人的胃肠炎	在新生儿或未成熟儿婴儿室内最重要
结膜炎	肠道病毒 70 型；柯萨奇病毒 A 组 24 型；埃可病毒 7 型	暴发性流行的出血性结膜炎病原为肠道病毒 70 型，小儿可发生轻型或不易察觉的极轻型

脊髓灰质炎

(婴儿瘫痪; 急性脊髓灰质前角炎)

脊髓灰质炎是一种急性病毒性传染病, 其临床表现多种多样, 包括程度很轻的非特异性病变、无菌性脑膜炎(非瘫痪性脊髓灰质炎)和各种肌群的弛缓性无力(瘫痪性脊髓灰质炎)。

病因学和流行病学

脊髓灰质炎病毒是一种体积小(22~30nm)、单链RNA基因组, 缺少外膜的肠道病毒。按免疫性可分为三种血清型, 其中I型最容易导致瘫痪, 也最容易引起流行。

人是脊髓灰质炎病毒唯一的自然宿主, 本病通过直接接触传染, 是一种传染性很强的接触性传染病。隐性感染(最主要的传染源)在无免疫力的人群中常见, 而明显发病者少见; 即使在流行时, 隐性感染与临床病例的比例仍然超过100:1。一般认为, 瘫痪性病变在发展中国家(主要是热带)少见, 但近来对跛行残疾的调查发现这些地区的发病率达到美国接种疫苗以前的高峰发病年份。这些地区环境卫生和个人卫生都很差, 病毒传播广泛, 终年发病, 因而小儿在生后几年内就获得感染和免疫, 而不发生大流行。瘫痪病例中, 90%以上发生于5岁以前。相比之下, 环境卫生和个人卫生好的经济发达国家, 感染的年龄往往推迟, 许多年长儿和青年人仍然是易感者, 夏季流行在年长小儿中越来越多。在工业化国家, 由于疫苗的广泛使用, 脊髓灰质炎目前已基本消灭。在全世界范围内, 消灭脊髓灰质炎已经为时不远。

病理学和发病机制

病毒经口进入后起初在口咽、消化道, 主要在回肠淋巴组织增殖。少量病毒进入血流被带到其他部位的网状内皮系统, 并在那里广泛繁殖。继病毒血症发生后, 病毒侵入中枢神经系统。有时病毒也可通过周围神经纤维末梢到达中枢神经系统。在潜伏期病毒存在于咽部和粪便中。发病后咽部持续带病毒达1~2周, 大便中持续排毒达3~6周, 甚至更久。病毒血症持续数日, 到发病时消失, 此时特异性抗体开始出现。

病毒能引起显著病理改变的唯一部位是脊髓和大脑, 主要累及脊髓的前角运动神经元和脊髓。大脑的其他部位, 包括小脑和皮质运动区都受到较小程度的侵犯。病毒对神经元的损害引起强烈的炎症反应, 最终引起噬神经细胞作用。瘫痪的部位和严重程度决定于被侵犯神经元的分布。造成严重神经损害的促发因素包括年龄的增加、近期扁桃腺摘除术、接种(白-百-破疫苗最常见)、妊娠和正值中枢神经系统侵袭期的身体过度虚弱。

症状和体征

临床表型差异很大, 有两种基本类型: 轻型(顿挫型)和重型(瘫痪型或非瘫痪型)。

轻型脊髓灰质炎占临床感染的 80%~90%，主要发生于小儿。临床表现轻，中枢神经系统不受侵犯。在接触病原后 3~5 天出现轻度发热、不适、头痛、咽喉痛及呕吐等症状，一般在 24~72 小时之内恢复。

重型常在轻型的过程后平稳几天，然后突然发病，更常见的是发病无前驱症状，特别在年长儿和成人。潜伏期一般为 7~14 日，偶尔可较长。发病后发热、严重的头痛、颈背僵硬、深部肌肉疼痛，有时有感觉过敏和感觉异常，在急性期出现尿潴留和肌肉痉挛深腱反射消失，可不再进一步进展，但也可能出现深腱反射消失、不对称性肌群无力或瘫痪，这主要取决于脊髓或延髓损害的部位。呼吸衰弱可能由于脊髓受累使呼吸肌麻痹，也可能是由于呼吸中枢本身受病毒损伤所致。吞咽困难、鼻反流、发声时带鼻音是延髓受侵犯的早期体征。脑病体征偶尔比较突出。脑脊液糖正常，蛋白轻度升高，细胞计数 10~300 个/ μ l（淋巴细胞占优势）。外周血白细胞计数正常或轻度升高。

诊断

小儿或青年发热，出现不对称的弛缓性肢体瘫痪或延髓麻痹而无感觉障碍者，经常几乎都是脊髓灰质炎，虽然偶尔柯萨奇病毒尤其是 A 组 7 型和某些埃可病毒和肠病毒 71 型也会产生同样的临床表现，确切的致病毒可通过实验室方法确定，但治疗与瘫痪型脊髓灰质炎相同。Guillain-Barré 综合征（参见第 183 节）常常与脊髓灰质炎混淆，但 Guillain-Barré 综合征一般不发热，肌无力为对称性，70% 有感觉障碍，并且脑脊液细胞数正常而蛋白质显著升高。还要考虑到腮腺炎或疱疹病毒侵犯中枢神经系统、结核性脑膜炎或脑脓肿，以及在某些地区虫媒病毒引起的脑膜脑炎。无瘫痪型脊髓灰质炎临床上与其他因素引起的无菌性脑膜炎难以区别；从咽部和/或粪便标本分离出病毒或证实有特异性抗体效价升高可以确立诊断。

预后

轻型和非瘫痪型恢复彻底。瘫痪型脊髓灰质炎中，50% 以上能完全恢复，约 25% 留有轻度残疾，而留有严重残疾者不到 25%。肌肉功能主要在头 6 个月恢复，但在 2 年内仍会有不断的改善。脊髓灰质炎的病死率为 1%~4%，但在成人或有延髓麻痹者，病死率高达 10%。

近来报道一种新的综合征，其特征为肌肉疲倦，持久力下降，常伴有虚弱和选择性肌萎缩。在患急性瘫痪型脊髓灰质炎后几年内发生，常累及年长和初发且严重的病例。一般认为，该综合征的发生是由于年龄增大，以及因先期的脊髓灰质炎病毒感染而损耗殆尽的神经元的前角细胞进一步丧失的结果。

预防

推荐对所有小儿进行主动免疫（参见第 256 节儿童免疫）。有两种疫苗可供使用：脊髓灰质炎灭活疫苗（IPV）（分次注射和定期强化）和口服脊髓灰质炎减毒活疫苗（OPV）。最近已证明一种增效 IPV，能刺激更多的抗体产生，虽然

其较标准 IPV 有效,但供应有所限制。两种疫苗都能诱导出循环抗体,但 OPV 还能提高消化道的抵抗力,这种抵抗力与局分泌型抗体 (IgA) 的生成有关,并且能阻断病毒的植入。由于三价 OPV 效果可靠和服用方便,在美国已推荐用于儿童常规免疫。OPV 引起瘫痪型脊髓灰质炎者极为罕见。有免疫缺陷者禁用 OPV,应使用 IPV。家庭成员中有免疫缺陷者也不能使用 OPV,因为接受疫苗者会排出病毒,从而有可能发生接触传染。从 1980—1994 年间,已报道了 124 例与接种瘫痪脊髓灰质炎疫苗有关的瘫痪病例。其中 39% 发生于健康人使用第一剂疫苗,32% 发生于与接种疫苗有接触的健康人 (大多是成人),24% 发生于接种疫苗者以及免疫系统异常而又接受接种的患者有接触的人中,其余的人病毒来源不明。在美国由于与接种有关的脊髓灰质炎发生极少,而且有预防的可能,因此美国儿科学会建议下列三种选择:传统的程序:于生后 2、4、6 至 18 月各口服一次脊髓灰质炎减毒活疫苗,于 4~6 岁期间加强一次;单独采用脊髓灰质炎灭活疫苗程序:于 2、3、4 及 9 到 16 月各注射一次,4~6 岁再强化一次;系列性程序:于生后 2 月和 4 月各注射一次灭活疫苗,然后在 12~18 个月及 4~6 岁时各口服一次活疫苗。在美国,不主张对成人常规使用疫苗作基础免疫,但是未经免疫的成人如果到流行区域去旅行,至少要给予一个程序的注射灭活疫苗或口服一剂三联活疫苗。

治疗

治疗是对症性的。顿挫型或轻型非瘫痪型脊髓灰质炎仅需卧床几日,用解热镇痛药对症处理。

当急性脊髓灰质炎时,可睡在硬板床上 (用足填板,有助于防止足下垂)。如果发生感染应给予适当抗生素治疗,并大量饮水以防在泌尿道内形成磷酸钙结石。在瘫痪型脊髓灰质炎恢复期,理疗是最重要的治疗手段。

脊髓病变引起呼吸肌麻痹,或者病毒直接损害延髓的呼吸中枢引起颅神经所支配的肌肉麻痹时,都可能导致呼吸衰竭。此时需要进行人工呼吸。对咽部肌肉无力、吞咽困难、不能咳嗽、气管支气管分泌物积聚的病人,应进行体位引流和吸引。常需要气管切开或插管,以保证气道通畅。在呼吸衰竭时常发生肺不张,故常需作支气管镜检查及吸引。有关呼吸重症监护的进一步细节可参见第 66 节。若无感染不主张用抗菌药。

疱疹性咽峡炎

这是一种急性传染性、发热性疾病,是由许多 A 组柯萨奇病毒,偶尔也有其他肠道病毒,所引起,其特点为疱疹性溃疡性粘膜损害。

该病有流行趋势,常见于婴幼儿,临床特征为骤起高热伴有咽喉痛、头痛、厌食,并常有颈、腹和四肢疼痛。在婴儿常发生呕吐和惊厥,起病 2 日内口腔粘膜出现少数 (很少多于 12 个) 小的 (直径 1~2mm) 灰白色疱疹,周围绕以红

晕，多见于扁桃体前部，但也可位于软腭、扁桃体、悬雍垂、舌部等，在以后的24小时内水泡破溃变为浅溃疡，直径一般在5mm以下，1~5日内愈合。并发症少见；症状一般7日内消失。在感染后能产生持久的免疫，但A组中其他型病毒或其他肠道病毒也可能引起再次发病。

可根据症状和特征性口腔损害作出诊断。最好通过从损害处分离到病毒或通过特征性抗体滴度升高加以证实，但这些检查并不推荐常规采用。鉴别诊断包括疱疹性口腔炎（特点为任何季节均可发病，呈现更大的、持续更久的溃疡）、复发性口疮和Bednar口疮（很少发生于咽部，而已一般无全身症状）。柯萨奇A组10型病毒也会引起类似病变（淋巴结性咽炎），但口咽部损害突出，呈现白色到黄色小结。治疗为对症处理。

手-足-口病

是常由柯萨奇病毒A组16型引起皮肤和粘膜上，以小水泡皮疹为特征的急性发热性传染病。

在幼儿中特别多见，发病经过类似于疱疹性咽峡炎，但小水泡样的皮疹分布于颊粘膜和上腭，并且在手和足也可见同样损害，偶尔也可见于尿布区。治疗为对症处理。

流行性胸膜痛

(Bornholm 病)

是由B组柯萨奇病毒所引起的急性发热性传染病，其特征是有剧烈的上腹痛或胸痛。

本病可发生于任何年龄，但小儿最常见，可由B组柯萨奇病毒6个型中任何一型引起。临床特征为突然发作的严重、频繁、间歇性（通常是胸膜）上腹部和下胸部疼痛，伴有发热、常常头痛、咽喉痛和全身不适。可出现局部压痛、感觉过敏、肌肉肿痛、躯干和四肢肌痛。通常2~4日痊愈，但也可能在几日内复发，某些病例症状可持续几周。高达5%的病例并发症有睾丸炎、无菌性脑膜炎，偶尔并发纤维素性胸膜炎和心包炎。

该病流行时很容易诊断，但散发病例或流行早期有时会误诊为自发性气胸、急性阑尾炎、胰腺炎、肋软骨炎、内脏穿孔、流感样呼吸道感染或心肌梗死。实验室诊断包括从咽部或粪便中分离到病毒及血清特异性中和抗体效价升高。

虽然有少数死亡病例的报道，但若无并发症，本症预后良好。有可能发生B组其他型柯萨奇病毒的重复感染。治疗为对症处理。

无菌性脑膜炎

本病是一种伴有发热的脑膜炎症，其特征为无论在显微镜下或培养都不能发

现细菌，在婴幼儿常由于A组或B组柯萨奇病毒、埃可病毒引起，在年长儿和成人则主要是其他肠道病毒引起。

(参见第162节虫媒病毒性脑炎及第176节急性病毒性脑膜炎和非化脓性脑膜炎)

在发病时或在前驱期有发热、不适、厌食和呕吐，随后有头痛、颈背部疼痛、强直、肌肉疼痛。Kernig征和Brudzinski征常为阳性。一般到一周末症状消失，但疲劳和易激惹可能会持续数月之久。脑脊液正常或蛋白稍增高，糖正常，细胞计数一般 $<500/\mu\text{l}$ ，在早期中性粒细胞占优势，但1~2天后淋巴细胞占多数。偶尔出现脑炎表现，并可能很严重。

在急性期，柯萨奇病毒或埃可病毒引起的脑膜炎在临床上与其他病毒性脑膜炎无法区别。偶尔病人呈现脑脊液糖过少，加上中性粒细胞占优势，提示为细菌性脑膜炎。如果并发出血点样皮疹，则更容易混淆。诊断主要靠从咽部、粪便标本或脑脊液中分离出病毒。

预后一般良好，但在新生儿也可能引起死亡。无丙种球蛋白血症的病人可发生慢性肠道病毒性脑膜炎。治疗为支持疗法，新的抗病毒药物尚在研究中。

心肌炎和心包炎

新生儿心肌炎由B组柯萨奇病毒和某些埃可病毒引起，多为生后感染，少有宫内感染。年长儿或成人的心肌炎或心包炎也可能由B组柯萨奇病毒，在少数情况下由A组柯萨奇病毒或埃可病毒引起。

在新生儿通常是在出生几日后突然发病，有发热、喂养困难、咽炎、心动过速、发绀和呼吸增快。常有心脏杂音和肝肿大。心电图出现心肌炎改变。可同时存在中枢神经系统、肝脏、胰腺或肾上腺损害。可在几周内恢复，但因循环虚脱而死亡者亦不少见。在年长儿和成人临床症状和体征通常仅局限于心肌或心包，一般能完全恢复。

像其他柯萨奇病毒感染一样，根据病毒分离或抗体效价升高作出诊断。曾有采用聚合酶链反应(PCR法)对活检组织作病毒DNA分析。治疗为对症处理，包括严格规定卧床休息、控制心衰和心律失常。皮质类固醇的效果尚不肯定，治疗主要针对免疫调节(如静注免疫球蛋白、白细胞介素-12、单克隆抗体)减少氧化损伤和新的抗病毒药物正在进行评价中。

疹病

某些埃可病毒和柯萨奇病毒可引起流行性(偶为散发性)皮疹，尤以婴幼儿多见。皮疹一般较稀疏，无瘙痒，无脱屑，并多见于面部、颈部和胸部。皮疹有时呈斑丘疹或麻疹样，偶为出血性或水泡样。常有发热，可能发生无菌性脑膜炎(见上文)。该病病情经过一般良好。

呼吸道疾病

肠道病毒也会引起某些小儿的呼吸道疾病，临床特征为发热、鼻炎、咽炎，有时伴腹泻或呕吐。在婴儿偶尔会发生支气管炎和间质性肺炎。对症治疗（参见第 162 节普通感冒）。

胃肠炎

在急性腹泻新生儿以及慢性腹泻的免疫缺陷病人的大便中偶尔能分离到肠道病毒，但这些病毒在胃肠炎中的病因学意义值得怀疑。其治疗是对症性的（见上文细菌性感染中急性感染性胃肠炎）。

急性出血性结膜炎

是一种急性病毒性结膜感染，起病突然，经常伴有结膜下出血，通常由肠道病毒 70 型引起。

在美国未发生过急性出血性结膜炎流行，而非洲、亚洲和墨西哥则往往有暴发性流行，将来有可能传入美国。该病临床表现为急性发作的眼睑肿胀，伴充血、疼痛和多泪，有时还伴有结膜下出血和上皮性角膜炎，全身症状很少见，偶有一过性腰骶部脊髓神经根病或者脊髓灰质炎样的疾病表现。起病后 1~2 周常可完全恢复。治疗为对症性的。

急性非出血性结膜炎

是由柯萨奇病毒 A 组 24 型和 7 型埃可病毒而引起的不伴有出血的结合膜炎。本病曾在东南亚和世界范围内暴发过。结膜下出血少见，1~2 周内完全恢复，神经系统后遗症比出血性结膜炎少见。

儿童期人类免疫缺陷病毒感染

这是由于受到两种逆转录病毒（HIV-1 和 HIV-2）之一的感染，导致进行性免疫损害，从而经常伴有机会性感染和恶性疾病的发生。本病的终末期是获得性免疫缺陷病（艾滋病）。

（参见第 163 节）

美国疾病预防控制中心把出生于人类免疫缺陷病毒（HIV）阳性母亲的 13 岁以下小儿的 HIV 感染和已知受 HIV 感染的人，按表 265-12 进行分类。青春期艾滋病指标与成人完全相同（表 163-2）。这些监视性的分类方法对确定疾病的临床进程十分有用。该方法强调 CD4⁺ T 淋巴细胞作为免疫替代者以及血浆病毒浓度之外另一项判断疾病预后指标的重要性（见实验室检查和诊断）。

表 26S-12 对 13 岁以下小儿 HIV 感染的分类

免疫分类	年龄			临床分型*
	<12 月	1~5 岁	6~12 岁	
	CD4 ⁺ T 淋 巴细胞计数 (细胞/ μ l)	CD4 ⁺ T 淋 巴细胞计数 (细胞/ μ l)	CD4 ⁺ T 淋 巴细胞计数 (细胞/ μ l)	
	总淋巴细胞 (%)	总淋巴细胞 (%)	总淋巴细胞 (%)	
1. 未受抑制	≥ 1500	≥ 1000	≥ 500	N1 A1 B1 C1
2. 中度抑制	750~1499	500~999	200~499	N2 A2 B2 C2
3. 重度抑制	<750	<500	<200	N3 A3 B3 C3

* 儿童的 HIV 感染状况用这一分类归类不确定时在相应的分类符前加 E(因围产期暴露)(如 EN2, 见表 26S-13 注脚)。

* B 类中淋巴细胞性肺炎或 C 类中的任一状况都要作为 AIDS 报告州或地方卫生部门。

流行病学

在美国，艾滋病也许在儿童和成人同样很早就被发现。现已有 7400 名以上的儿童和青少年艾滋病病人，占全美患者的 2%。在美国 90% 的患儿是在产前或分娩前后从其母亲处感染（垂直传播）。其余的病例绝大多数（包括血友病及其他凝血障碍患儿）是由于接受了污染的血或血制品而被感染，极少数病例是由性行为紊乱所致，不足 5% 的患者无明确的危险因素。青春期前的儿童新患者几乎都是由垂直传播所致。

一位未接受抗反转录病毒治疗的 HIV 阳性孕妇，其子代受传染的危险性为 13% ~ 39%。危险因素包括：孕妇在孕期血清由阴性转为阳性，孕母处于疾病进展期，其外周血细胞计数中 CD4 T-淋巴细胞数低下，长时间的羊膜早破，存在 HIVp24 抗原血症，血中病毒培养和 RNA 浓度较高。通过产道分娩的双胎阿大其受感染的危险性比同孕阿小为大。剖宫产似可降低危险性，然而对孕母和新生儿采用叠氮胸苷（zidovudine, ZDV 或 AZT）治疗可显著减少母婴传播的机会（见下文 HIV 传播的预防）。

曾在人乳细胞及舌细胞部分中发现含有 HIV 病毒。因此如果母亲血浆中的病毒含量高，则吸吮其乳汁受感染的危险性会增加。

青年人中大量患者使青春期 HIV 阳性病人增多，青春期青少年传染 HIV 的途径与成人相同（参见第 163 节）。

症状和体征

儿童中 HIV 感染可产生一系列临床表现。艾滋病则是其中最严重的一种。表 265-12 和表 265-13 以 A、B、C 三等级的方法叙述了 13 岁以下儿童 HIV 感染后的常见临床问题。

表 265-13 13 岁以下儿童 HIV 感染的临床分类*

N 级：无症状者
本级是指患儿没有 HIV 感染所引起的症状或体征，或只有 A 级中一项表现
A 级：症状较轻者
本级是指具有以下二项或二项以上表现，而无 B 级或 C 级症状者
皮炎
肝肿大
淋巴结肿（有二处以上部位的淋巴结直径>0.5cm，双侧算一个部位）
腮腺炎
复发性或持续性上呼吸道感染、副鼻窦炎或中耳炎
脾肿大
B 级：中度症状者
由于 HIV 感染使小儿出现除了 A 级以外而算不上 C 级的一些症状。如 B 级的小儿可包括下列一些症状，当然还不仅仅限于这些症状
贫血（血红蛋白浓度低于 8g/dl），中性细胞减少到 1000/ μ l 以下，或血小板计数低于 10 万/ μ l，并持续 30 天以上
发作过细菌性脑膜炎、肺炎或败血症
6 个月以上小儿患有念珠菌病、口咽部鹅口疮，并持续 2 个月以上

心肌病

生后满月以前患巨细胞包涵体病

腹泻, 呈复发性或慢性

肝炎

一年中发作过 2 次以上的复发性单纯疱疹病毒性口腔炎

在满月以前发生单纯疱疹病毒性肺炎、支气管炎或食道炎

发作二次以上或累及一个以上皮区的带状疱疹

平滑肌肉瘤

淋巴样间质性肺炎或肺部淋巴结增生综合征

肾病

防线菌病

持续一个月以上的发热

生后满月以前发生的弓形虫病

播散性水痘 (复杂性水痘)

C 级: 症状严重

严重的多发性或复发性细菌感染 (即 2 年中发生过至少 2 种经培养证实的合并感染: 如败血症、肺炎、脑膜炎、骨关节感染、内脏器官或体腔 (除了中耳炎、表皮或粘膜脓肿、放置导管引起的感染))

食道或肺部的念珠菌病 (包括气管、支气管和肺部) 播散性球孢子菌病 (除了肺、颈或肺门淋巴结以外其他脏器受感染)

肺外的隐球菌疾病

由隐孢子球虫病或等孢子球虫病而引起的腹泻且持续一个月以上

症状发生在生后满月以后的巨细胞包涵体病 (除肝、脾、淋巴结以外有其他部位的受感染)

脑病 (有下列一项以上进行性表现并持续 2 个月而不能用 HIV 感染以外其他合并症来解释的下列情况: (1) 未能达到应有的发育水平, 或采用标准的发育量表或神经心理测试法证实患儿确有智能迟缓。(2) 2 岁以前系统、连续的观察, 采用头围测量、CT 或磁共振检查证实有脑发育障碍或获得性小头。(3) 获得性、对称性运动缺损, 表现为轻瘫、病理反射阳性、共济失调、步态紊乱中的二项或二项以上。

单纯疱疹病毒感染引起的皮肤粘膜溃疡历时一个月以上或者满月后的婴儿患有单纯疱疹病毒性支气管炎、肺炎或食道炎

播散性组织胞浆菌病 (在肺、颈部或肺门淋巴结以外的部位发生)

卡波西肉瘤 (皮肤多发性出血性肉瘤)

原发性脑部淋巴瘤

淋巴瘤、小的无分裂细胞 (伯基特淋巴瘤) 或免疫细胞源性的淋巴瘤

播散性或肺外的结核分枝杆菌感染

未分类的其他分枝杆菌感染 (有肺、皮肤、颈部和肺门淋巴结以外器官的感染)

卡氏肺囊虫性肺炎

多源性进行性脑部白血病

多发性原发性弓形虫病

具有只能用 HIV 感染来解释的消耗性综合征: (1) 体重比基础值降低 10% 以上; (2) 1 岁以上小儿不是由慢性腹泻 (每天排便二次以上, 持续 30 天以上) 或间断以及持续发热 30 天以上而引起的年龄别体重明显下降 (下降的曲线与以下各条曲线中至少有二条相交: 第 95、75、50、25、5 百分位数), 或二项测定的间隔在 30 天以上均显示身高别体重低于第 5 百分位数

* 本分类法是一种单向性的等级分类, 它将使患者的疾病由 N 逐步向 A、B、C 各级发展。如有个患儿具有肝肿大和淋巴结肿大 (处于 A 级) 一旦发生持续性贫血, 那么他就进入 B 级。如果贫血被解决了 (如经过治疗), 他仍然归在 B 级。如果再发生肺囊虫性肺炎, 那你就进入 C 级。与此相类似, 免疫状态也是单向性分等级的, 如有个孩子按 CD4 计数划归 2 级, 如果经过治疗, 他的 CD4 已增加到符合 1 级的水平, 但他的分类仍然处于 2 级 (表 265-12)。

围产期受感染的婴儿在生后最初几个月中常常没有症状。虽然出现症状的年龄中位数是3岁，但是越来越多的孩子在5岁以前没有症状出现。根据潜伏期和症状的发展，HIV感染有两种类型。大约10%~15%的孩子疾病迅速发展，症状在生后第一年出现，并于18~36月时死亡，这些病儿被认为是宫内感染到HIV病毒。但大多数患儿可能是近出生时受到感染，因此疾病进展缓慢，生存期超过5岁。

小儿HIV感染最常见的临床表现包括全身淋巴结肿大、肝肿大、脾肿大、生长缓慢、口腔念珠菌病、反复腹泻、腮腺炎、心肌炎、肝炎、肾病、中枢神经系统疾病（包括智能发育迟缓，它可能是进行性的）、淋巴样间质性肺炎、复发性菌血症、机会性感染以及一些恶性疾病。

卡氏囊肿性肺炎（PCP）是儿童HIV感染最常见也是最为严重的机会性感染，并伴有很高的死亡率。在生前或出生时感染的小儿大多在生后3~6个月发生PCP，但可早到4~6周发病。

婴幼儿PCP的临床特点是发生亚急性、弥漫性肺炎、休息时伴有气急、呼吸加快、氧饱和度下降、干咳和发热（在非HIV感染引起的免疫功能不全患者，其发病经常更急遽和具暴发性）。

小儿其他的机会性感染包括念珠菌性食道炎、播散性巨细胞病毒感染和慢性或播散性单纯疱疹，以及水痘-带状疱疹病毒感染，比较少见的是结核分枝杆菌和鸟型分枝杆菌混合感染，除孢子菌或其他病原引起的慢性肠炎以及中枢神经系统弥散性隐球菌或弓形虫感染。

恶性疾患相对较为少见，但平滑肌肉瘤以及某些淋巴瘤，包括中枢神经系统淋巴瘤和非霍奇金B细胞淋巴瘤（伯基特型）比免疫力正常的小儿更多见一些，卡波西肉瘤（皮肤多发行出血性肉瘤）在小儿中非常少见。

实验室检查和诊断

CD4 T辅助细胞计数在一开始可能正常，但最后仍然很低（不同年龄其正常下限各不相同，见表265-12）。CD8 T抑制细胞一开始经常增高，直到感染末期仍不下降。这样便使CD4比CD8的比例降低，这种现象在HIV感染中十分常见（其他感染中也可见到）。

血清免疫球蛋白尤其是IgG和IgA的浓度经常增高，但有些病人发生低丙种球蛋白血症，患者可能对抗原的皮肤试验缺乏反应。小于12岁的典型患儿其血浆病毒浓度非常高（均值达到30万RNA/ml）到了24个月时病毒浓度常降低（均值约为4万RNA/ml）。测定血浆病毒浓度同时结合CD4细胞计数比单独测定其中一项能取得更准确的诊断信息。

除了18个月以下的小儿采用血清抗体测定（酶免疫试验，然后采用Western blot证实）可以确诊，但18个月以下的婴儿由于血中可能存在着从母体中被获得的抗体故不太可靠（见下文）。18个月以上的患者如果HIV抗体阳性提示存在

着感染。几乎所有的感染患者，血中长期存在着针对 HIV 的血清抗体。但少数艾滋病患者在疾病晚期血清可呈阴性反应。偶尔 HIV 感染的小儿由于得了低丙种球蛋白血症，故缺乏 HIV 抗体。有极个别的 HIV 感染的小儿用酶免疫试验抗体呈阴性反应，但采用 Western blot 或者病毒培养或聚合酶链反应（PCR）却呈阳性结果。

在测定之前，应对其母亲（如果孩子较大，也应一起）告知 HIV 感染的社会心理危险、测定的好处以及感染会带来的后果。家长的口头同意应记录于患者的病历中。有些州或地方性法规还要求有书面的承诺。患者或其监护人不愿意承诺并不会减少医生们职业和道义上的责任，有时候还需要通过其他途径（如法院干预）来强制性进行检查。检查的结果应告诉其家庭、监护人，如果孩子较大也应告知其本人。如果孩子 HIV 感染阳性，那么还应提供适当的咨询并予以随诊。必须为所有的患者保密。

遭到受 HIV 感染人性侵犯的孩子应立即进行血清学检查，此后 6 周、3 个月、6 个月都要查一次。如果有可能的话，性侵犯的人也应该进行血清学检查。应对孩子及其家庭提供咨询服务。

对于 HIV 血清阳性妇女生出的孩子（表 265-14），比较合适的实验室检查是 HIV 培养和 PCR 方法，这将使 30%～50% 的病例在出生时确诊，生后 4～6 个月则可 100% 确诊。生后一个月左右应先测定一次，如果阴性，应于生后 4～6 个月再复查。阴性结果应该采用同样方法或选其他方法再证实一下。改良的 p24 抗原测定法比病毒培养或 PCR 法较不敏感，因此只有当无法采用后两种方法时才可使用。小于 18 个月的孩子血清 HIV 试验阳性并出现了表 265-14 中 C 类艾滋病有关的疾病，即使病毒试验阴性也可诊断为 HIV 感染。

预后

大多数围产期受到干扰的小儿可活到 5 岁以上。约 10%～15% 小儿在 4 岁以前死亡，其中大多死于生后 18 个月以前。然而新疗法出现以后会使生存期大大延长。

机会性感染，尤其是卡氏囊肿性肺炎、进行性神经疾患、严重消耗的预后差。卡氏囊肿性肺炎患者经治疗后死亡率为 5%～40%，未予治疗者几乎 100% 死亡。在生后早期（如 7 天内）能查到病毒或 1 岁以内出现症状者，预后亦多数不良。

HIV 传播的预防

针对围产期传播 对所有的 HIV 感染的孕妇建议多采用叠氮胸苷治疗。一项划时代的研究成果表明采用叠氮胸苷治疗能降低围产期传播的 1/3。其用法是在妊娠 14～34 周开始治疗，并在整个妊娠期坚持服药，在分娩时采用静脉注射。婴儿生后最初 6 周也要服药（表 265-15）。很多学者建议抗逆转病毒治疗可与叠

表 265-14 <13 岁儿童 HIV 感染的诊断

诊断为 HIV 感染	
<p><18 个月的婴儿，HIV 血清阳性，或出生于 HIV 感染的母亲并在下列一种或多种检查方法中有两次* 外脐血标本检查出现阳性结果：</p> <p>HIV 培养</p> <p>HIV 聚合酶链反应 (PCR)</p> <p>HIV 抗原 (p²⁴)</p>	
或者	
<p>符合 1987 年艾滋病监控定义中规定的艾滋病标准*</p> <p>>18 个月的小儿出生于 HIV 感染的母亲，或者小儿具有通过血液、血制品或者其他已知途径获得传染（如性接触），且采用反复酶免疫试验和一些确诊试验（如，Western blot 或免疫荧光法）证实 HIV 抗体阳性</p>	
或者	
符合上述任何一项标准者	
诊断为围产期暴露†	
<p>不符合上述标准的儿童：</p> <p>18 个月以下的小儿用酶免疫反应试验和确诊试验（如，Western blot 或免疫荧光法）均证实 HIV 血清阳性</p>	
或者	
<p>对其抗体情况不明，但出生于母亲是 HIV 感染的情况下</p>	
诊断为血清逆转者	
<p>出生于母亲是 HIV 感染的儿童；</p> <p>在 6~18 个月期间采用酶免疫试验两次以上阴性，或者 18 个月以后酶免疫试验阴性，证明其血清 HIV 抗体确实阴性</p>	
而且	
<p>没有其他的实验室证据表明他受到感染</p>	
而且	
<p>也没有艾滋病的各种情况</p>	

* 如果孩子出生后 1 个月和 4 个月或其后两次病毒学试验阴性，并且没有临床症状，则可认为并未遭受感染，因此对机会性干扰的预防性措施可以停止。血清学检查的随访可以排除 HIV 感染，这些试验是指下列两种之一，在 6~18 个月中两次酶免疫试验皆阴性或者 18 个月以后一次酶免疫试验阴性。有些学者主张酶免疫反应最好在出生后 24 个月时做。

† 对符合艾滋病标准（见表 265-12 和表 265-13）的患者均应上报到相应的公共卫生部门，在很多州，HIV 感染也要报告。

‡ 见表 265-12。

氮胸苷合并使用，以促进孕妇的健康并进一步降低其传播 HIV 感染的危险性。医生和孕妇都要考虑这些疗法的利和弊。一般而言，抗逆转病毒治疗（两种核苷酸同类物的逆转录酶抑制剂和蛋白酶抑制物）是目前所推荐的针对非妊娠的成人 HIV 感染的标准治疗方案。因此对已经接受抗逆转病毒治疗方案的妇女一旦怀孕，应继续治疗，但以往未治疗过的孕妇，则应采用非妊娠成人 2 或 3 种药物治疗。不管采用哪种治疗方案叠氮胸苷都应予以使用。

表 265-15 叠氮胸苷对减少围产期 HIV 传播的治疗方案*

治疗阶段	途径	剂 量
妊娠期从 14~34 孕周	口服	每日 5 次, 每次 100mg [†]
分娩阶段	静注	发动分娩第一小时用 2mg/kg, 此后每小时 1mg/kg 直到分娩
婴儿从生后 8~12 小时开始直至产后 6 周	口服	每日 4 次, 每次 2mg/kg

* 对孕妇, 为保持健康还需其他的治疗措施。

[†] 为了便于服用, 很多学者建议采用 200mg 每日 3 次, 或 300mg 每日 2 次。

对主张安全地使用其他奶源的国家, 如美国, HIV 感染的母亲不宜哺乳。同样 HIV 感染的乳母也不应再献乳。但是在传染病和营养不良是导致婴儿早期死亡重要原因之一的一些国家中, 世界卫生组织建议不管 HIV 血清状况如何, 还是主张母乳喂养。

青春期传播 由于青春期是 HIV 感染的特殊危险阶段, 因此对这一人群应进行健康教育, 进行 HIV 血清试验以了解其血清状况。健康教育应包括疾病的传播、病状、预防的关键、对那些性活跃者进行高危行为的节欲以及安全的性行为方法 (正确、坚持使用避孕套) 的指导。

本病的预防应着重于青春期高危 HIV 感染方面。对检查应有非正规的协议, 不管血清状况如何, 均应发给宣传资料。在未取得患者同意的情况下, 是否对其性伴侣泄露他 HIV 状态的秘密, 应根据以下几种情况: 其伴侣遭受危险的可能性、对方是否有理由怀疑到这种可能并引起警觉, 道义上是主张保密还是泄密, 泄密后对他俩今后关系的影响等等, 然后作出决定。

对健康监护人 健康监护人受到针刺而造成 HIV 感染的平均危险性是 0.3%, 但如果患者血中病毒很多而且血量很大, 那么危险性相应增加。皮肤、粘膜接触的危险性很小 (低于 0.3%)。但应尽一切努力避免血液或其他体液的接触。应由医院工作人员尽可能小心地采用标准的预防措施。被暴露后的暂时性的预防措施可参见第 163 节职业性暴露。日常常规处理挤出人乳的卫生安全行署的人员不需使用手套。但乳库工人需长时间接触人乳者则应戴手套。人乳库应严格遵守美国卫生署颁布的条例, 包括对所有供乳者进行 HIV 感染的筛查, 会加重感染的各种危险因素的评定以及对所有奶样均进行巴氏消毒。对溢出的血迹或其他组织液, 应先将有机成分洗净, 然后用新鲜配制的漂白粉 (1:10-1:100) 进行消毒。

对机会性感染的预防

对绝大多数伴有显著的免疫缺陷的患者来说, 都需要注意防止卡氏肺孢子虫病 (PCP) (表 265-16)。曾经有过 PCP 的患者不管其 CD4 T 淋巴细胞计数如何, 均需终生进行化学药物预防。

表 265-16 对受 HIV 暴露的婴幼儿防止卡氏肺孢子虫病的预防

年龄及 HIV 感染状况	预 防*
出生到 4~6 周, HIV 暴露	不要
4~6 周到 4 个月, HIV 暴露	要
4~12 月	
证实 HIV 感染或不完全确定者	要
可排除 HIV 感染†	不要
1~5 岁, HIV 感染	如果 CD4 ⁺ T 细胞计数 < 500/ μ l 或者比例 < 15%‡§, 应予预防
≥6 岁 HIV 感染	如果 CD4 ⁺ T 细胞计数 < 200/ μ l 或者比例 < 15%‡§, 应予预防

* 凡是患过卡氏肺孢子虫病的小儿均需终生接受本病的预防措施。

† 对 1 个月以上小儿 HIV 培养或 HIV 聚合酶链反应均阴性, 4 个月以上小儿上述两种检查中, 做一项阴性, 或者 6 个月以上小儿没有 HIV 感染的临床依据, 而且两种或两种以上 HIV 免疫球蛋白抗体阴性者, 均可以有理由排除 HIV 感染的可能。

‡ 对于 12 个月以内接受过卡氏肺孢子虫病预防措施而 CD4 计数低于 750 个/ μ l 或其百分率低于 15% 者, 在 1~2 岁时均应继续给予预防。

§ 对于 CD4 计数或百分比迅速降低的小儿或者分类为 C 型 HIV 感染的小儿, 预防措施应考虑在逐例基础上进行, 否则他们会一直处在卡氏肺孢子虫病感染的危险之中。

对于 HIV 感染的母亲, 其生出的婴儿均应从生后 4~6 周起接受预防措施。一系列的病毒培养和聚合酶链反应 (PCR) 阴性的小儿, 完全排除了 HIV 感染, 然后才可终止预防措施。

对于血中 CD4 T 淋巴细胞计数曾表明有免疫抑制的患儿 (即 CD4 细胞计数低于 750/ μ l, 或 CD4 在循环的全部淋巴细胞中的比例低于 15%) 预防措施应继续到 1 岁以后。对于 CD4 T 淋巴细胞计数持续保持在这些阈值以上者, 1 岁时可停止再进行预防。

对于 1~5 岁 HIV 感染的小儿, 只要 CD4 T 淋巴细胞计数低于 500/ μ l 或 CD4 百分比低于 15%, CD4 T 淋巴细胞计数迅速降低或者有严重的 HIV 疾病症状出现, 表 265-13 所示的 C 级, 均应针对 PCP 进行预防。除了不同年龄 CD4 绝对计数有不同以外, 大龄儿童和青春期少年的标准是一样的。对于 6 岁以上小儿, CD4 计数低于 200/ μ l 或百分比低于 15% 均表明需要进行预防。对于青春期青少年或成人而言, 如果 CD4 的细胞计数低于 200/ μ l 或比例不足 15%, 或者患者有不明原因发热达 2 周以上或有口咽部念珠菌病史, 皆应进行预防。

1 岁以上 HIV 感染的小儿, 如果以前从未接受过卡氏肺囊肿病的预防 (即这些孩子以前未被确诊或者他们的预防未继续进行) 只要其 CD4 细胞计数表明有严重的免疫抑制 (表 265-12) 即应接受预防措施。

对于小儿预防 PCP 的措施是每星期连续 3 日服用 TMP-SMX (其中每日 TMP 150mg/m², SMX 750mg/m², 分成 2 次服用) (如每星期一、二、三服药),

其他方案如每周3次,全天量1次服用,或每天服2次连续服用,以及隔日服药等。对于5岁以上小儿,不能耐受TMP-SMX者可采用戊烷咪气雾吸入(每月通过吸入器吸300mg),曾经使用过静脉注射戊烷咪,但效果比较差,且毒性可能比其他途径的预防方法要大。其他方案,特别是对5岁以下的小儿,如每日口服2mg/kg的氨苯砒(总剂量不超过100mg)也可采用。

对预防PCP有效的药包括乙胺嘧啶和氨苯砒,乙胺嘧啶和磺胺多辛以及口服阿托夸酮(atovaquone)。但是这些药物在成人和儿童中应用的经验很有限,故只有当推荐的方案无法实施或患者不能耐受时,才可考虑采用。

对其他机会性感染的预防也需注意。对6岁以上 $CD4 < 50/\mu l$ (或2~6岁 $CD4 < 750/\mu l$)者,预防鸟型结核分枝杆菌的合并感染每周应予阿奇霉素或者服用克拉霉素,或每日改服利福布丁。对于其他机会性感染,如巨细胞包涵体感染、真菌病、弓形虫脑炎的预防措施资料有限。

治疗

抗逆转录病毒药物的使用剂量以及最重要的副作用列于表265-17中。新的抗逆转录病毒药物、免疫调节剂和疫苗均在评价中。由于专家们对诊断和治疗的总体看法和知识变化很快,因此及时请教HIV感染的护理专家很重要。

表 265-17 抗逆转录病毒药物的小儿剂量及用法

药名	口服剂量	副作用
叠氮胸苷 (ZDV、AZT)	0~6周:每次2mg/kg, q6h 6~13岁:每次90~180mg/m ² q6~8h ≥13岁:每日5次,每次100mg或200mg q8h或300mg q12h	贫血、粒细胞减少、丙氨酸转氨酶活力增高十分常见,几乎100%患者出现巨细胞增多,也可有恶心、呕吐、口腔干燥、头痛、不适、肌炎及乳酸血症
地达诺新 (ddI)	<13岁:每次90~135mg/m ² q12h ≥13岁:<60kg:药片125mg q12h;缓冲粉167mg q12h。≥60kg:药片200mg q12h;缓冲粉250mg q12h	胰腺炎及末梢神经炎最为常见,视网膜炎、腹泻及恶心也可发生
扎西他宾 (ddC)	<13岁:每剂0.01mg/kg q8h ≥13岁:0.75mg q8h	末梢神经病变最为常见,也可发生口腔炎、吞咽困难、腹痛、皮疹、头痛,以往有胰腺炎者3%发生胰腺炎
Stavudine (d4T)	<13岁:每剂1mg/kg q12h ≥13岁:30~40mg/kg q12h	末梢神经病变最为常见,恶心、呕吐、腹痛、腹泻及胰腺炎也可发生睡眠障碍增加能量/烦躁
Lamivudine (3TC)	3月~12岁:每次4mg/kg q12h ≥13岁:150mg q12h	一般易于耐受,但原有异常或与其他药同用,则副作用可增加(如血液、胰腺、神经等方面)
Nevirapine (NVP)	<13岁:剂量不明;可试用120~200mg/m ² q12h ≥13岁:200mg q12h开始,以后隔一定时间逐步增加以最小副作用为限	15%~20%患者有皮疹,可极严重并可致死(Stevens-Johnson综合征)与某些药有相互作用

续表

药名	口服剂量	副作用
Delavirdine (DLV)	<13 岁: 剂量不明 ≥13 岁: 400mg q8h	15%~30% 出现皮疹, 可极严重并可致死 (Stevens-Johnson 综合征) 与某些药有相互作用
Saquinavir (SAQ)	<13 岁: 剂量不明 ≥13 岁: 600mg q8h	与叠氮胸苷或扎西他宾合用时 7%~10% 患者出现血清肌酸磷酸激酶活力增高。恶心、呕吐、腹泻均可发生, 也可有疲乏、皮疹及溶血性贫血
Indinavir (IND)	<13 岁: 剂量不明; 可试用每剂 350mg/m ² q8h ≥13 岁: 800mg q8h	4% 患者发生肾结石, 10% 血胆红素增高, 10% 腹痛, 10% 恶心, 10% 与某些药物有交互作用, 应鼓励多饮水以防肾结石
Ritonavir (RIT)	<13 岁: 350mg/m ² q12h ≥13 岁: 600mg q12h (剂量逐步增大, 以最小副作用为限)	7% 患者出现肌酸磷酸激酶活力增高。25%~50% 恶心, 15%~20% 呕吐, 15% 腹泻, 7% 厌食, 与多种药物有交互作用
Nelfinavir (NEL)	<13 岁: 每剂 20~30mg/kg q8h ≥13 岁: 750mg q8h	10% 腹泻, 与某些药物有交互作用

抗逆转病毒治疗的开始是取决于病毒学、免疫学和临床标准, 其详情列于表 265-12 和表 265-13 中。对无症状成人的观察结果表明, 治疗能降低血浆中病毒的浓度、延缓 CD4 细胞的计数下降, 因此对无症状的小儿 (即表 265-12 中所示的 N 一类) 应竭力主张治疗。对所有具有临床症状的小儿 (分类属 A、B、C 类) 以及对小于 12 个月的受感染小儿无论其免疫分型或临床表现均应给予治疗, 治疗时应对其临床及实验室指标进行监测, 以明了药物毒性和治疗是否失败。

联合疗法, 核苷酸逆转录酶抑制剂 ZDV 加上 ddI 或者 ZDV 合并 3TC 比单用 ddI 为优, 特别是对 3 岁以下的小儿更是如此。单用 ZDV 似乎不如单用 ddI 或 ZDV 加 ddI。其他核苷酸逆转录酶抑制剂的联合应用 (如, ddI 和 d4T, 或 3TC 和 d4T) 也很有用, 但可比性资料很少。在成年人中, 三联疗法 (即 ZDV, 3TC 和一种蛋白酶抑制剂, 如 NEL、RIT、IND、SAQ), 或 ZDV、3TC 和非核苷酸酶类逆转录酶抑制剂如 NVP 或 DLV) 能持久和显著地使血浆病毒减少。

虽然儿科方面的资料较少, 但是含有蛋白酶抑制剂的二联或三联疗法似乎比两种核苷酸逆转录酶抑制剂同时使用, 在病毒学、免疫学等方面效果要更好一些。因此对儿童主张如同成人那样采用包括蛋白酶抑制剂和两种核苷酸逆转录酶抑制剂类药物治疗 (参见第 163 节)。由于两种核苷酸逆转录酶抑制剂合用在临床上仍然有不少益处, 因此对 3 岁以上轻症的患儿以及不能耐受或拒用蛋白酶抑制剂的患者可采用两种核苷酸逆转录酶抑制剂和另一种非核苷酸逆转录酶抑制剂同时使用。单一种药物 (除了 ZDV 对受 HIV 暴露的小儿作为一种化学预防药物以外) 一般并不推荐。儿科中使用抗逆转录病毒药物还要考虑药物的有效性、可

口性、药物的相互作用，婴儿、幼儿和青春期少年药代动力学的差异，小儿的依从性问题（他可能会按照其他人的指令服药），青少年的依从性（他可能会否认或惧怕其已受感染、怀疑医学诊断和缺乏家庭的支持）。当药物不能耐受或治疗效果不显著而要改变治疗方案时，应及时向医学专家请教。

对于伴有体液免疫缺陷的小儿（血清 IgG 浓度低下，伴有反复严重的细菌感染，或者对疫苗接种后血清学反应很差）在抗病毒药物的同时应合并静脉注射免疫球蛋白，每 4 周静脉注射 400mg/kg。对于支气管扩张的患儿除了采用大环类抗生素和积极的呼吸治疗以外同时每 4 周合并静脉注射免疫球蛋白 600mg/kg 可能是有益的。对与 HIV 有关的血小板减少症应每日静脉注射 500~1000mg/kg 免疫球蛋白 3~5 天。

对儿童 PCP 的治疗应选用口服或胃肠道外给予 TMP-SMX（给药途径应根据疾病严重程度而定）；胃肠道外给予戊烷咪也可考虑。其他药物如阿托夸酮、曲美沙特（trimetrexate）和亚叶酸（leucovorin）、叠氮胸苷和甲氧苄氨嘧啶以及氯林霉素和伯氨喹啉的合用在儿童中尚缺少经验。如同在成人中的应用，肾上腺皮质激素对儿童中至重度 PCP 可能也是一种有效的辅助治疗。

免疫疗法 对 HIV 感染患儿的免疫治疗可总结如下。

对于有症状的 HIV 感染患儿 一般来说对于艾滋病患儿或者具有免疫能力受限制的 HIV 感染的小儿，活的病毒疫苗（如口服脊髓灰质炎或水痘病毒）和活的细菌苗皆属禁忌。唯一的例外是麻疹-风疹-腮腺炎三联疫苗，如果不是严重的免疫抑制（见表 265-12 中的第 3 类）仍可应用。如有可能的话，应于 12 个月龄时给予疫苗接种。这样可在免疫功能受损以前使免疫应答力增强。第二剂疫苗应在前一剂注射后 4 周进行，以尽早诱导相应的免疫力。如果接触麻疹的危险性很大，如正处于麻疹暴发期，疫苗还可提前接种，如 6~9 个月便可接种。其他的预防接种，如白喉、破伤风类毒素和无细胞的百日咳疫苗（DtaP）或白喉、破伤风类毒素和百日咳疫苗（DTP）、乙肝疫苗、b 型流感嗜血杆菌和灭活的脊髓灰质炎疫苗（IPV），均可按通常预定的时间进行（图 256-5）。2 岁时的肺炎球菌苗和在 6 个月时就开始的每年一次的流感疫苗也应使用。

伴有症状的 HIV 感染小儿，一般对疫苗的应答能力很差，因此尽管曾经接种过相关的疫苗，他们对麻疹、破伤风等疾病仍然敏感。因此，如果有必要，应该接受免疫球蛋白以获得被动免疫力。对于同住而从未接受过麻疹免疫的人也应该给予免疫球蛋白注射。

对于无症状的 HIV 感染的小儿 他们应该遵照通常的免疫程序按时接种 DtaP 或 DTP、IPV、b 型流感嗜血杆菌苗、乙肝疫苗和麻疹-风疹-腮腺炎三联疫苗。虽然给这些患者口服脊髓灰质炎疫苗并未造成不良反应，但是应用灭活的脊髓灰质炎疫苗更好一些，因为患儿及其家属可能由于 HIV 感染而处于免疫抑制状态，故使用活的疫苗有引起麻痹性脊髓灰质炎的危险性。

不管 HIV 症状出现与否, 对于 HIV 感染来说水痘疫苗是属于禁忌的 (除非处在严密的临床研究中)。由于 2 岁以上 HIV 感染的小儿对侵袭性肺炎球菌感染的危险性很大, 因此他们应接受肺炎球菌疫苗接种。每隔 3~5 年还要接种。6 个月以上的 HIV 感染的小儿每年均需接受流感的预防接种。

在美国和结核病流行率很低的地区, 不主张对这些孩子接种卡介苗。但是在结核病仍然十分流行的发展中国家, 世界卫生组织建议对出生的所有的孩子只要没有症状, 就应接种卡介苗而不必考虑其母亲被 HIV 感染。在严重免疫缺陷的艾滋病患者中曾报道过一些播散性卡介苗感染的病例。

对于有症状或无症状的 HIV 感染的小儿一旦遭受麻疹、破伤风、水痘, 即应给予被动免疫。

对于和有症状的 HIV 感染患者同住的血清反应阴性的小儿 对于这些孩子以及血清反应阳性的人只能使用灭活的脊髓灰质炎疫苗而不是口服活的脊髓灰质炎疫苗, 因为后者可以不断排出并传染给免疫力抑制的接触者。可给予麻疹-风疹-腮腺炎疫苗, 因为这些疫苗中的病毒是不会传染的。为了减少把流感传给有症状的 HIV 感染患者, 对其家属应每年进行流感疫苗的接种。

对于血清阴性的同胞兄弟 (姐妹) 以及易感的 HIV 感染者的看护人, 应给予水痘疫苗注射, 以防止患者感染水痘-带状疱疹野株病毒, 后者会使免疫抑制患者产生严重的疾病, 但水痘疫苗在人和人之间传染很少见。

HIV 感染患儿的社会整合 小儿在生前或产时遭到感染将影响到整个家庭, 应对同胞及双亲进行血清学检查。医生应向他们提供关于 HIV 传播的教育和咨询。

被感染的小儿应得到教育以养成良好的卫生习惯, 从而减少给其他人造成的危险。关于疾病的情况应告之多少, 则应根据起年龄和成熟程度而定。较大的儿童和青春期患者应使之了解性传播及给予合适的咨询。大多数家庭不愿意把诊断告诉旁人以免受到孤立。负罪感是很普遍的, 家庭成员包括其中的孩子都会感受到压抑, 常常需要心理方面的咨询。

由于通过孩子之间正常的接触, 即通过唾液、眼泪是不会发生 HIV 感染的 (只要不是通过血液的接触), 因此大多数 HIV 感染的小儿仍然可以不受限制地上学。但是在有些情况下, 如咬伤, 或者有渗出物, 有不能被覆盖的皮肤撕裂伤, 可对其他人形成更大的危险性时就需要特别小心。

对 HIV 感染的孩子限制其入托和入学是毫无道理的。孩子对这些地方传播 HIV 感染的可能性几乎不存在。在幼托机构中, 保守秘密和对可能污染物的处理与学校对 HIV 感染儿童是相同的。所有学校和托幼机构对血和血污染的液体及器具都应按常规进行处理, 而不必在乎是否有 HIV 感染患儿参与其中。

无症状的 HIV 感染的成人只要他们没有渗出性皮肤撕裂伤或其他会接触其体液的情况便可在学校中或幼托机构中工作。迄今尚无资料证明 HIV 感染的成

人会在幼托机构或学校中传播 HIV 病毒。有症状的 HIV 成人其免疫力低下，因此很容易从小儿那里传染到疾病。关于他们继续工作的安全性则应向其医生们请教。

其他感染

Reye 综合征

是一种急性脑病和肝脏脂肪浸润综合征，常常发生于某些急性病毒性传染病以后。

病因尚不明确，但普遍认为下列因素与 Reye 综合征的发病有关：病毒（如流感病毒 A、B 和水痘病毒）、外源性病毒（如黄曲霉素）、水杨酸盐、内在代谢缺陷等。各因素可相伴存在或各因素间相互影响而造成。

流行病学

从 1974—1984 年间，在美国每年有 200～550 名小儿患 Reye 综合征，但近年来已很少见，每年不足 20 例，发病年龄一般多在 18 岁以下。在美国，大多数病例发生于秋末和冬季。据报道有地区性和短时间的小流行及散发病例。暴发与当地流感和水痘流行有关，但即使在暴发期间，Reye 综合征仍然很少见。在泰国和牙买加，该综合征与食用含黄曲霉毒素的食物或其他毒素有关。人们已经注意到同胞中发病率高，但是否环境因素（如同样接触外源性毒素或病毒）或是遗传因素（如遗传性酶缺乏）影响，或因提高了对本病的意识以致造成本病的家庭群集现象，还不清楚。

流感病人服用水杨酸盐导致 Reye 综合征发生的危险性增至 35 倍。事实上，除少见特殊疾病，如少年类风湿关节炎、川崎病等，＜18 岁的病人使用水杨酸盐后发生 Reye 综合征具有潜在的危险。近年来，本病显著减少，不知是否与水杨酸类药品明显少用有关。

病理学

肝组织标本冷冻切片经油-红-O（一种苏丹染剂）染色，在光学显微镜下可见整个肝小叶胞浆呈均一的泡沫状脂肪浸润。肝标本的电镜观察可见线粒体受损，其程度依临床病情而异，但一般均有糖原消耗、光面内质网增生、过氧化物酶体损伤和线粒体基质肿胀。肝脏组织学异常一般需要 8～12 周才能恢复。

中枢神经系统变化无特异性，常有脑水肿、脑回变平、脑白质肿胀、脑室受压。镜下可见神经和血管周围有清楚的间隙伴有星形细胞肿胀。

症状、体征和并发症

本病的严重程度有明显的个体差异，但一般表现为两个阶段：开始常为病毒感染，一般为上呼吸道感染（偶尔有皮疹出现），随后，约在第 6 日出现顽固性

恶心、呕吐和突发性意识障碍。由水痘病毒引起者，常于皮疹萌出后 4~5 日出现脑病症状。神志改变可从轻度健忘、嗜睡、到间歇性定向障碍、焦虑，并迅速进入深昏迷状态，表现为进行性反应低下，去皮层和去大脑强直状态，惊厥，肌肉松弛，瞳孔散大固定和呼吸停止。常无局灶神经体征。40% Reye 综合征患儿肝脏肿大，但无黄疸。

Reye 综合征的并发症有水电解质平衡紊乱、尿崩症、抗利尿激素分泌异常综合征、低血压、心律失常、出血倾向（尤其是胃肠道出血）、胰腺炎、呼吸功能不全及吸入性肺炎等。

诊断

任何表现为急性脑病和顽固性呕吐伴肝功能异常的患儿（在排除重金属和毒素中毒外）都应怀疑到 Reye 综合征。肝组织活检能明确诊断，因而对散发病例和幼儿病人特别有用。根据典型病史、临床表现和相应的实验室检查所见可以作出临床诊断。实验室检查有肝转氨酶增高（血清谷草转氨酶和谷丙转氨酶高出正常 3 倍以上），血胆红素正常，血氨浓度升高，凝血酶原时间延长。脑脊液检查可见颅内压力升高、白细胞 $< 8 \sim 10 \times 10^6/L$ ($8 \sim 10/\mu l$)、蛋白质正常、谷氨酰胺浓度升高。约 15% 病人尤其是 4 岁以下小儿出现低血糖和脑脊液糖含量减少。

病人可有各种代谢紊乱的体征，包括血清氨基酸浓度升高；酸碱失衡（常过度通气而伴有呼吸性碱中毒和代谢性酸中毒），其他的电解质紊乱如血浆渗透压升高或降低、高钠血症、低钾血症和低磷血症。

鉴别诊断包括其他原因引起昏迷和肝功能异常，例如脓毒血症、超高热（尤其是婴儿）；可治疗的先天性尿素合成异常（鸟氨酸转氨基甲酰酶缺乏）和脂肪酸氧化障碍 [全身性肉毒碱缺乏或中链脂肪酰辅酶 A 脱氢酶缺乏 (MCAD)]；磷或四氯化碳中毒、水杨酸或其他药物或毒物引起的急性脑病、病毒性脑炎或脑膜脑炎和急性肝炎等。肝脏活检在光镜下发现有与 Reye 综合征相似病理改变的有妊娠期特发性脂肪变性和四环素肝脏中毒。

预后

Reye 综合征的预后取决于昏迷的严重程度和进展速度、颅内压增高和血氨增高的程度。评价 Reye 综合征的分期法见表 265-18。在血氨浓度 $> 100 \mu g/dl$ ($60 \mu mol/L$) 和凝血酶原时间大于对照 3 秒的情况下，病情将从 I 期向更高阶段进展。死亡的病人，自入院至死亡的平均时间为 4 日。Reye 综合征死亡率在 I 期 $< 2\%$ ，IV 和 V 期 $> 80\%$ ，平均病死率为 21%。幸运的是，大多数患儿能在 I 期得到诊断，通过早期治疗可使病情改善或阻止病情进一步恶化。若有惊厥、弛缓性瘫痪、呼吸暂停等，病死率极高。存活者预后良好，复发者罕见。神经系统后遗症（如智能迟缓、癫痫、颅神经瘫痪、运动障碍）在那些住院期间发生惊厥或者大脑强直的病人中发生率高达 30%。

表 265-18 Reye 综合征的分期

体征	病 期				
	I	II	III	IV	V
意识状态	嗜睡, 可作简单回答	好斗或木僵	昏迷	昏迷	昏迷
姿势	正常	正常	去皮层状态	去大脑状态	肌张力松弛
对疼痛刺激的反应	有目的	有/无目的	去皮层状态	去大脑状态	无反应
瞳孔对光反射	灵敏	迟钝	迟钝	迟钝	无反应
“玩偶”眼(眼球反射)	正常	同向偏转	同向偏转	不协调或无反应	无反应

治疗

由于 Reye 综合征的病因尚未明了, 加之伴有多种代谢性紊乱, 因而尚无普遍的可接受的治疗方法。早期诊断和及时给予加强的支持性护理是治疗的关键, 对进展快的或晚期病人积极支持更为重要。仔细观察患儿神经、电解质、代谢、心血管、呼吸和液体平衡变化对于及时处理至关重要。经动脉插管监测血气、血 pH 和血压。气管插管及控制呼吸均为常用措施。治疗措施包括静脉输注含葡萄糖的电解质溶液, 以防止脱水和糖原缺乏。给予适当的导泻药及肠道不吸收的抗生素(例如新霉素口服以防止肝昏迷), 维生素 K 如有需要可用新鲜血浆, 以防止凝血障碍。颅内压增高时, 必须用甘露醇进行控制。还可用地塞米松或甘油, 经胃管注入。密切监测颅内压有助于指导治疗。其他治疗, 如换血疗法、血液透析、以苯巴比妥诱导深昏迷(以降低颅内压)等, 疗效尚未确认, 但有时已被采用。

小儿不明热

发热时间超过 2 周、直肠温度(或其他部位等值温度)至少 4 次 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, 加上详细的病史和彻底的体检均不能找出原因者, 称为不明热。

有些作者认为直肠温度超过 38.3°C 、持续 8 天以上便可称为不明原因发热。该定义排除了大多数短时间的、自限性热性疾病, 此类疾病在美国占儿科门诊量的 30% 左右。由于资料较少, 小儿不明热不能像成人组那样描述得非常清楚, 但两者之间存在着明显的差异。

病因学

与成人病人一样, 病因部分地取决于发病地区; 本文资料来自美国温带地区的小儿。小儿不明原因热大多数以普通疾病的不平常表现为主, 而少见病的通常表现仅占少数。

小儿不明热中 50% 是由感染引起, 感染因素中几乎 50% 为病毒, 在 ≥ 6 岁

的小儿中是 65%。各年龄组感染类型不同，<2 岁小儿以上呼吸道感染和病毒感染为最常见；心内膜炎和传染性单核细胞增多症主要发生于 >6 岁儿童。小儿不明热中病毒和普通细菌感染所占比例比成人高，成人则多见于结核病、隐性脓肿和不常见的细菌感染。成人和小儿艾滋病均可引起不明原因发热。

胶原组织病占儿童不明热的 20% 左右，年龄有助于鉴别诊断。不明热病儿，包括几乎所有患炎症性肠道疾病如小肠和大肠克罗恩（Crohn）病、溃疡性结肠炎的病儿，80% >6 岁。幼儿类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮也可以引起不明热。

在小儿不明热中，肿瘤引起者占 10%，其中以白血病和淋巴病最为常见，而成人不明热的病因中肿瘤占 20%，并以实体肿瘤（如淋巴瘤、肾母细胞瘤、肝肿瘤、转移性癌）为主。

其他原因（如周期性发热、药物热、家庭性自主神经机能异常、人工发热、Behcet 综合征、甲状腺炎等）不足小儿不明热的 10%。此外，尽管进行彻底的诊断性检查，仍有 10%~20% 的病儿发热原因不明（成人只占 5%~10%）。

症状、体征、诊断和预后

常见非特异性症状（如厌食、乏力、寒战、多汗等）对鉴别诊断和判断预后价值不大，但常可使人注意到与之相伴随的一些客观变化，如体重降低、生长减慢等。而相比之下，皮肤症状和体征（如皮肤瘙痒、皮疹、皮肤色素改变）则表明有预后不良的严重疾病（如恶性肿瘤或胶原组织疾病）。胸痛、呼吸困难、明显的心脏杂音、关节病变和发绀常表明有严重疾病（如心内膜炎、系统性红斑狼疮）。

详尽的病史十分重要，包括与传染病患者的接触史，与宠物或野生动物的接触史，外出旅游、虫咬、特殊食物摄入史以及少数民族的风格习惯都可能会提示有用的线索。由于家长们往往会忽视或遗忘这些重要的线索，因此反复询问十分重要。约 25% 的患者在第一次检查以后才出现重要的症状和体征，因此反复体检也很重要。住院治疗可使反复体检易于进行。

大约 80%~90% 的病例能找到原因，通常是一些常见的儿科疾病。小儿不明原因发热很少像成人那样需要复杂的诊断手续。

常规全血细胞检查、尿液分析化验和胸部 X 线检查可排除慢性贫血、尿路感染和肺炎。约 75% 的胶原组织疾病、艾滋病或恶性肿瘤病人的血沉加快，白蛋白/球蛋白比例倒置，而病毒感染或良性疾病所引起的不明发热患者中仅 10% 出现上述现象。似应对所有病人都作血培养、结核菌纯蛋白衍化物皮肤试验以及尿培养，对有些病人还要作鼻窦的 X 线检查。

EB 病毒、巨细胞病毒、弓形虫或艾滋病的血清学检查对某些病人可能很有用，但是广泛的抗体测定并不需要。骨髓检查对感染的诊断可能会有所帮助（如骨髓培养对沙门菌感染，骨髓组织学检查可发现粒/红比例增高），某些恶性疾病

(用组织学检查), 胶原组织疾病(用组织学方法可显示浆细胞明显增多), 组织活检(如淋巴结、皮损、肝脏)对某些小儿可能很有用。剖腹探查、选择性血管造影和放射性核素检查锝和镓比成人患者用得少, 超声波和CT检查有时颇有帮助, 系统性疾病或消瘦的孩子可能需要更多的实验室检查。

在患病期间, 有时80%不明热小儿已接受过抗生素治疗, 几乎100%已用过退热剂, 这些治疗措施可能会掩盖基础疾病而妨碍诊断。

预后取决于病因, 小儿不明原因发热大约80%以上可望完全痊愈, 但是根据有些学者的研究报告, 死亡率为5%~10%。

川崎综合征

川崎综合征是一种多发于婴儿及<5岁小儿的综合征, 临床表现为长期发热、皮疹、结膜炎、粘膜炎症、颈部淋巴结肿大以及不同程度的多发性动脉炎。

病因学、流行病学和病理学

川崎综合征病因尚不清楚, 但是流行病学和临床表现提示本病是一种感染或者是一种对感染发生的异常的免疫反应。

该病于60年代由日本首先报道, 以后在全世界不同人种和民族中发现并报道数以千计, 其中日本人血统的小儿发病率较高。在美国, 每年有数千人患此疾病, 男女之比约为1.5:1, 80%患者年龄<5岁(平均2岁), 10岁以上和成人不多见, 全年可发病但以春、冬季为主, 曾报道在社区中成群发病, 但没有人与人之间直接传染的明显证据, 约1%病人可复发。

病理改变差不多与婴儿型结节性动脉周围炎相同, 脉管炎主要累及冠状动脉但有时也累及中动脉和大血管。

症状、体征和并发症

病情进展分为几个阶段, 开始表现为发热, 通常为弛张热, 体温常>39℃, 并有极度烦躁, 偶尔有嗜睡或阵发性腹部绞痛。在未经治疗的患者中, 发热持续1~2周或更长, 常于发热当天皮肤出现双侧结膜充血, 但无渗出, 5日内出现多形性红斑, 主要见于躯干, 尤其是会阴区。皮疹的形态各异, 可能为荨麻疹样或麻疹样或猩红热样皮疹。几日后出现粘膜病变, 包括咽部充血; 口唇红、干、皸裂; 红色草莓舌。在起病1周内手指(趾)甲的近端部位出现明显的苍白(部分性白甲病)。起病后3~5日, 手掌、足底出现不同程度的水肿并有红斑或呈紫红色。尽管水肿可能很轻, 但紧张、发硬、压之无凹陷。发病后第10日, 甲周、手掌、足底出现脱皮, 有时出现片状脱皮, 显露出新的正常皮肤。50%的病人在整个病程中均可见颈淋巴结肿大(1个以上淋巴结 $\geq 1.5\text{cm}$)。其他表现见于90%的患者, 病程约为2~12周, 甚至更长。

其他非特异表现表明许多器官系统都受到侵犯, 1/3的病人有关节炎和关节疼痛(主要累及大关节); 另外可有尿道炎、无菌性脑膜炎、腹泻、胆囊积水、

前葡萄膜炎。

最重要的并发症是心脏炎，冠状动脉炎最为突出。心脏并发症通常于病程第10日前后出现，此时皮疹、发热和其他早期临床表现开始消退，进入亚急性阶段。本病病人中约有5%~20%发生冠状动脉炎，伴有冠状动脉扩张和动脉瘤形成，有时导致急性心肌炎，伴充血性心力衰竭、心律失常、心包炎，偶尔有心包填塞、血栓形成，或发生心肌梗死。

实验室检查和诊断

急性期白细胞增多，常有未成熟（杆状）细胞显著增多。其他血液学所见包括在病程2~3周时出现轻度贫血、血小板增多（ $\geq 500000/\mu\text{l}$ ）和血沉增快（经常十分惊人）。

其他实验室检查异常取决于受侵犯的器官系统，包括脓尿、蛋白尿、脑脊液淋巴细胞增多及心电图改变（心律失常、低电压、左室肥大）。应对所有患儿进行超声心动检查，以确定基线水平并探测有无冠状动脉瘤、心包炎、心肌炎，且于病程第3~4周、6~8周以及6~12个月对所有患儿进入常规检查。对疑有冠状动脉瘤以及心脏负荷试验异常者均应行冠状动脉造影检查，心电图应与心动超声一起复查。

根据典型临床表现并排除其他疾病后作出诊断，诊断标准列于表265-19。细菌培养、病毒分离和验证感染的血清学检查一般无阳性发现，但可有助于对其他同时存在的疾病的诊断。

表 265-19 诊断川崎综合征的标准

若发热超过5天伴有下列5条诊断标准中的4项，便可确诊：

1. 双侧无渗出性结合膜充血
2. 唇、舌或口腔粘膜病变（充血、干燥、皸裂、红色草莓状舌）
3. 肢体末端变化（水肿、红斑、脱皮）
4. 躯干多形性红斑
5. 颈部淋巴结肿大（至少有一个淋巴结直径 $\geq 1.5\text{cm}$ ）

鉴别诊断包括细菌感染（特别是猩红热、葡萄球菌性表皮剥脱综合征、钩端螺旋体病）、病毒性出疹病（如麻疹）、立克次体感染（如落基山斑疹热）、弓形虫病、肢痛症（汞中毒所致）、Stevens-Johnson综合征、幼年类风湿性关节炎。

预后

据统计，适当治疗死亡率为0.1%，未治疗可达1%，主要死于心脏并发症。死亡可在任何时间突然发生，并出人意料。在死亡病例中，50%以上在起病1个月内、75%在2个月内、95%在6个月内死亡。有作者报道曾有病人在起病10年后死亡。有效的治疗可减轻急性期症状，特别重要的是使冠状动脉瘤的发生率从20%减少到5%以下，无冠状动脉病变的患者预后极好，2/3冠状动脉瘤病人

在1年内消退,但残留的冠状动脉狭窄是否还存在就不得而知了,超声显示内径在8mm以上的巨型动脉瘤是不大会消退的,患者应严密随访和治疗。

治疗

患儿应由富有经验的小儿心脏科或小儿传染科医生负责治疗或密切会诊。治疗应尽早开始。合理的治疗是在最初的10天内,大剂量免疫球蛋白静脉注射(一次剂量为2g/kg,维持10~12小时)同时配合大剂量阿司匹林(每日80~100mg/kg,分4次口服)。患儿热退以后阿司匹林可减少到每次3~5mg/kg(也有些专家主张连续14天采用大剂量阿司匹林治疗)。由于阿司匹林的代谢令人捉摸不定,这可以部分说明为什么在本病的急性阶段常需使用大剂量的阿司匹林,有些专家主张在服用大剂量阿司匹林特别是采用连续使用14天的方案时,应监测其血液浓度。

大多数病人在开始治疗的24小时内便能取得明显的效果,只有少部分患者仍然会有连续数天的发热,从而需要重复静脉注射免疫球蛋白。对不能耐受2g/kg免疫球蛋白输注的心功能不全患者,可采用另外一种方案,即连续4天,每日静注400mg/kg的免疫球蛋白(同时合并大剂量阿司匹林),此时虽然症状的消退会稍迟一些,但对病人可能好处会更多一些。虽然在起病10天以后再采用静脉注射免疫球蛋白加口服阿司匹林的方案,其疗效究竟如何尚不明了,但仍考虑应用。

病情好转以后,至少在8周内每日仍需服用阿司匹林3~5mg/kg,直到完成超声心动图复查为止。如果没有发生冠状动脉瘤而且炎症反应消退(表现为血沉和血小板计数正常),就可以停用阿司匹林。由于阿司匹林具有抗血栓形成的作用,因此对伴有冠状动脉异常的患儿,应连续服用。伴有巨大的冠状动脉瘤患儿,可能还需要额外的抗凝治疗(如华法林钠或双嘧达莫)。

接受免疫球蛋白静脉注射的患儿对活疫苗的反应可能会低一些,因此麻疹-腮腺炎-风疹三联疫苗应推迟到静注免疫球蛋白以后11个月才进行,水痘疫苗至少推迟5个月。如果受麻疹感染的机会很大,则仍可接种疫苗,但复种仍应延迟11个月以后再进行。

如同上述Reye综合征发生在接受长程阿司匹林治疗的流感或水痘患者中,因此当这些孩子接触传染源或已经出现流感或水痘症状时,其父母就应立即与孩子的保健医生联系,应考虑暂时停服阿司匹林(对已证实伴有动脉瘤的病儿,可用双嘧达莫代替)。对于长期服用阿司匹林的小儿,可考虑每年接种流感疫苗。

蛲虫感染

(蛲虫病)

蛲虫病是指肠道被蛲虫感染,临床特征为肛周瘙痒。

蛲虫病是热带地区小儿最常见的寄生虫侵染,一般儿童的感染率至少为

20%，被教养所收容儿童的感染率高达 100%。

发病机制

传染通常是由于手指将虫卵从肛门周围污染到衣服、床单、家具、地毯、玩具等物品上，而后其他人接触这些污染物，将虫卵带入口腔被吞咽。空气尘埃中的虫卵可被吸入然后被吞咽。也可通过手指将虫卵从肛周直接带入口腔而发生重复感染（自身感染）。

蛲虫在小肠下段经过 2~6 周发育成熟。雌虫常于夜间移行至肛门周围，将虫卵产至皮肤皱褶处，雌虫移行和虫卵附着的粘性胶状物质能引起瘙痒。污染物中的虫卵在室温下存活可长达 3 周，虫卵被迅速孵化成幼虫，移行至直肠和小肠下段，即为逆行感染。

症状和体征

大多数蛲虫感染者无任何临床表现：有些病人有肛门周围瘙痒以及由于长期瘙痒引起的抓伤。女孩因蛲虫刺激而患阴道炎。蛲虫感染尚可引起腹痛、失眠、惊厥及许多其他症状，但其相关机制尚不明。蛲虫阻塞阑尾管腔会引起阑尾炎，但也有可能是正好与其他寄生虫凑在一起。

诊断

根据小儿夜间入睡 1~2 小时后，在肛门周围发现雌虫长约 10mm（雄虫长约 3mm）或通过低倍显微镜发现虫卵即可作出诊断。虫卵 $50 \times 30 \mu\text{m}$ ，类圆形外有薄壳含有向上卷曲的幼虫。检查虫卵的方法是：在清晨小儿未起床之前，用压舌板将透明胶纸粘压在肛门周围皮肤皱褶处，然后将胶纸揭下，将粘面贴在载玻片上，在纸面与玻片之间滴一滴甲苯，这样即可溶解胶质及除去阻碍虫卵鉴定的气泡。若要排除蛲虫感染，需将这样的手续在 5 个连续的早晨反复进行。

治疗

由于蛲虫病的临床表现相对较轻，感染率高，而且可能重复感染，故常常无明确的治疗指征。多数父母在得知孩子患蛲虫感染时甚为震惊。即使他们的孩子已多次受到蛲虫感染，仍积极寻求治疗。甲苯哒唑 100mg，一次口服，对 90% 病例有效。双羟萘酸噻嘧啶 11mg/kg（最大量为 1g），一次口服，2 周后重复一次，在 90% 的病儿能彻底消灭蛲虫。由于治疗后一周虫卵仍可粘附在肛门周围，在治疗前污染的物品上虫卵可存活达 3 周，因此有可能会再感染。另外，家庭中往往多名成员同时受传染，因而仅治疗一个成员是无效的。勤洗手和保持室内卫生对控制和治疗蛲虫感染作用不大。

肛门周围局部使用石炭酸软膏和其他止痒霜或油膏，每日 2~3 次，可有止痒作用。

当家庭中再次发生感染时，按下列方案处理，可能彻底消灭蛲虫：（1）每个家庭成员给予双羟萘酸噻嘧啶治疗；（2）全家外出 3 周，在此期间最好每晚换个地方住宿，但要注意不要传给他人；（3）在 2 周末所有家庭成员再服一次双羟萘

酸噻嘧啶片，尽管这种方法很有效，但明显的是很难付诸实践。

(洪昭毅 译)

第 266 节 肿 瘤

儿童期肿瘤还可参见本书其他章节（如第 138 节讨论的白血病，177 节的脑肿瘤）的讨论。

Wilms 瘤

(肾胚胎瘤)

一种由不同的实质、基质和上皮成分组成的肾脏恶性胚胎性肿瘤。

Wilms 瘤常发生于 5 岁以下的儿童，偶发于大龄儿童，极少发生在成人。两侧肾脏同患 Wilms 瘤者占 4%。在一些病例中已证实有基因缺陷（WT1，Wilms 瘤的抑制基因）。一些先天性畸形（例如无虹膜和半侧肢体肥大症）与 Wilms 瘤的发病率高有关。

症状、体征和诊断

最常见的症状是腹部扪及肿块。其他症状有腹痛、血尿、发热、厌食、恶心和呕吐。血尿（15%~20% 患者有血尿）表明集合管系统受侵犯。由于肾蒂或肾实质受压引起局部缺血，可继发高血压。

腹部超声波检查能区分肿块是囊性还是实质性的，以及肾静脉和腔静脉是否受累。静脉尿路造影通常具有诊断价值。需要作腹部 CT 以探测肿瘤的范围，对邻近淋巴结、双侧肾脏、肝脏的影响。一般不需要作肾脏动脉造影、腹腔静脉造影、逆行性肾盂造影、排泄性尿路造影。初次诊断时应进行胸部 X 线检查（可能时作 CT 扫描）以探测肺的转移性损害。

预后和治疗

预后取决于肿瘤的组织学形态、诊断时肿瘤的分期以及病人的年龄（越年轻越好）。

对有可能切除的肿瘤，应尽快作手术探查，并且检查双侧肾脏。根据肿瘤的病期决定是否用放线菌素 D 和长春新碱进行化疗和是否用放射治疗。疾病晚期的儿童可以用阿霉素治疗。国际 Wilms 瘤研究组织已制定出分期标准和治疗原则。

神经母细胞瘤

一种儿童常见的实质性肿瘤，主要起源于肾上腺，但也可起源于肾上腺外的交感神经的其他部分，包括腹膜后或胸部。

约 75% 的神经母细胞瘤患者在 5 岁以下。某些患者有家族倾向性。大约 65% 的肿瘤起源于腹部，15% ~ 20% 起源于胸部，其余 15% 起源于不同的部位例如颈部、骨盆等。原发于中枢神经系统的神经母细胞瘤极少见。许多神经母细胞瘤产生儿茶酚胺，可测得患儿尿中儿茶酚胺分解产物浓度升高。神经节瘤一般发生于成人，是一种充分分化的、良性的，不同于神经母细胞瘤的肿瘤。

症状、体征和诊断

症状和体征取决于肿瘤的部位和病期，如腹部肿块、或由于胸腔肿瘤造成的呼吸困难。偶尔症状和体征是有肿瘤转移而引起，如由于肝转移致肝脏肿大；由于骨转移而骨骼疼痛；或由于骨髓转移致面色苍白（贫血）、皮肤出血点（血小板减少症）和白细胞减少症。可发生肿瘤内出血或坏死，腹部肿瘤可能超过中线。其他少见的转移部位有皮肤和脑。患儿偶尔会表现出类新生物综合征如斜视-眼震颤-肌阵挛、水样泻，或高血压。由于肿瘤直接浸润脊髓也可表现出局部的神经系统缺陷症状。

诊断性检查包括超声波和 CT 探查原发肿瘤的性质和范围。以下检查用于可评估转移病灶：从多个部位抽取骨髓检查、骨骼探查、骨扫描、CT、有时还可用于¹³¹I 金属碘苯胍扫描。>65% 的病人，尿香草扁桃酸（VMA）升高；同时伴有高香草酸升高者占 90% 以上。虽然单次的尿液检查通常已足够，但收集 24 小时尿液也有价值。当肿瘤切除后，应取部分肿瘤作 DNA 指数（定量地测定染色体含量）和 MYCN 原癌基因扩增分析。

鉴别诊断包括 Wilms 瘤、肾脏肿块、横纹肌肉瘤、肝细胞瘤、白血病以及起源于生殖系统的肿瘤。

预后和治疗

局限性原发性肿瘤的手术切除能提供最好的治愈机会。患儿 1 岁以下、疾病早期和 MYCN 原癌基因扩增缺失则预后较好。对大龄患儿（如 >1 岁）和疾病晚期的患儿常需要进行化学治疗。疾病晚期需要使用化疗药物（如长春新碱、环磷酰胺、阿霉素和顺氯氨铂）以及放射治疗。

成视网膜细胞瘤

一种起源于未成熟视网膜的恶性肿瘤。

成视网膜细胞瘤发病率为活产婴儿的 1/15 000 ~ 1/30 000，占儿童恶性肿瘤

的2%。该病可能是遗传性的或是由于基因突变的结果。约有10%的病人有成视网膜细胞瘤的家族史,另有20%~30%的病人有双侧病变;所有这些病人(也就是30%~40%)能将遗传性状以常染色体显性遗传方式传给下一代。这些病人显示有基因结构异常,至少有25%的病例有染色体13p14缺失(这些病例可能都有较小不能检出的异常)。其他第13对染色体(第二位点)的突变也可引起肿瘤。余下60%病人,大多为单侧病变而且无家族病史者,疾病无遗传性。然而这些病人中大约5%的病人仍携带有成视网膜肿瘤基因并有传递给其后代的危险。

诊断

通常在3~4岁时,瞳孔出现白反射(猫眼)或斜视可作出诊断。小儿须在全身麻醉状态下,以间接检眼镜通过放大的瞳孔仔细地检查双侧眼底。肿瘤在视网膜上是单一或多发的灰白色突起;在玻璃体中可见肿瘤“种子”。几乎所有肿瘤病人通过CT扫描都能发现钙化。

筛查 应告知成视网膜细胞瘤患者的家庭成员关于遗传的相关性和危害性。成视网膜细胞瘤的外显不需要完全(80%~100%,某些携带者未被诊断为成视网膜细胞瘤)。凡患成视网膜细胞瘤儿童的家庭成员,应立即接受至少一次的眼科检查,以排除成视网膜细胞瘤(年幼儿)或视网膜神经胶质瘤(年长者)。重组DNA探针可用于检出无症状携带者。

治疗

如果诊断时肿瘤存在于眼内,90%以上能治愈。单侧成视网膜细胞瘤一般进行眶内摘除并尽可能多的切除视神经。双侧发病者则通过双侧凝固或一侧摘除和另一侧激光凝固、冷冻疗法、或放射治疗来保存视力。全身化学药物治疗可能有帮助,尤其是肿瘤已侵及眼球时,如顺氯氨铂、依托泊甙、环磷酰胺以及长春新碱。如有必要,每2~4个月进行一次眼科复查或重复治疗,同时进行脑脊液和骨髓的恶性细胞学检查。遗传性成视网膜细胞瘤病人发生其他恶性肿瘤的机率明显增高,其中50%发生在放疗部位。在确诊后30年内,有70%再次发现肿瘤。

第267节 囊性纤维化

(粘液粘滞,胰纤维性囊肿病,胰性囊性纤维化)

一种遗传性外分泌腺疾病,主要影响胃肠道和呼吸系统,通常具有慢性梗阻性肺部病变、胰腺外分泌功能不足和汗液电解质异常升高的特征。

发病率和病因学

囊性纤维化(CF)是白人中最常见的致寿命缩短的遗传性疾病,美国的发

病率约为 1/3 300 白人婴儿、1/15 300 黑人婴儿，1/32 000 亚裔美国人；30% 的患者是成人。

CF 是常染色体隐性遗传，白人中基因携带者占 3%。相关基因位于染色体 7q（长臂）基因组 DNA 的 250 000 对碱基对上。它编码膜相关蛋白，该蛋白称为囊性纤维化跨膜调节因子（CFTR）。最常见的基因突变， ΔF_{508} ，导致 CFTR 蛋白 508 位置上的苯丙氨酸残基缺失，并且发生在约 70% 的等位基因中；另有 30% 有 600 种以上较少见的基因突变。CFTR 的功能尚未明确，但显然是 cAMP 调节的氯离子通道的一部分，并且调节着氯、钠跨细胞膜的转运。杂合子无异常的临床症状，但存在上皮细胞膜转运的轻度异常。

有先天性双侧输精管缺失的患者，或其他原因造成的阻塞性无精症，一个或二个 CFTR 基因的突变机率增加，或者在 CFTR 非编码部位有一个不完全的点状突变（5T）。这些患者一般没有呼吸道或胰腺疾病的证据，并且汗液氯离子的浓度处于正常、边缘或升高。

病理学和病理生理学

病人的外分泌腺几乎都受影响，但在分布和严重程度差异很大。受侵犯的腺体可分为三类：腺体被管腔内粘稠的和固体状的嗜酸性物质堵塞（如胰腺、小肠腺、肝内胆管、胆囊、颌下腺）；组织学正常，但产生过量分泌物的腺体，如气管支气管腺和十二指肠腺；组织学正常，但分泌过量的钠和氯离子的腺体（汗腺、腮腺、小的唾液腺）。十二指肠分泌物粘稠，含有异常的粘多糖。98% 的成年男性患者由于输精管发育不良或其他形式的阻塞性无精，造成不育；成年女性患者由于子宫颈分泌物粘稠，生育力降低，但许多患囊性纤维化的妇女仍能妊娠到分娩期，然而母亲并发症的发生率很高。

有证据表明患儿出生时肺部组织结构正常。以后由于稠厚的粘性分泌物广泛阻塞小气道而导致肺部损害。梗阻和感染继发于毛细支气管炎和粘液脓性栓子阻塞气道。支气管的变化比肺实质更常见。肺气肿表现不突出。随着肺部病变进展，支气管壁增厚，气道内充满着脓性、粘稠的分泌物，肺不张区域扩大，以及肺门淋巴结肿大。慢性低氧血症导致肺动脉肌层肥厚、肺动脉高压和右心室肥大。许多肺部损害可能是由继发于呼吸道嗜中性粒细胞释放蛋白酶导致的免疫介导的炎症反应。即使在出生早期，气管肺泡冲洗液内含有大量的嗜中性粒细胞；游离中性弹性蛋白酶、DNA 和细胞因子 8 的浓度增加。

在病程早期，从气道中分离的病原菌最常见的是金黄色葡萄球菌，但随着疾病进展，最多分离到的是假单胞菌。假单胞菌的粘液样变种是唯一与囊性纤维化有关的病菌。洋葱假单胞菌的移殖发生于 7% 以上的成年患者并且常与肺功能的迅速恶化有关。

症状、体征和并发症

由粘稠的胎粪引起的胎粪性肠梗阻可能是最早的征象（参见第 261 节胃肠道

缺陷)并且出现于15%~20%受累的新生儿中。常伴肠扭转、肠穿孔或闭锁,很少有例外,随后总是出现囊性纤维化的其他特征。囊性纤维化也可与新生儿胎粪排出延迟和胎粪梗阻综合征相关(一种暂时的末端肠梗阻,由一个或几个浓缩的胎粪栓子塞在肛门或结肠引起)。

在无胎粪性肠梗阻的婴儿中,疾病的开始症状常由出生后体重恢复缓慢和在生后4~6周内体重增加不足所预示。

患囊性纤维化的婴儿由于蛋白质吸收不良,即使喂大豆蛋白配方乳或母乳,患儿仍会继发性的出现低蛋白血症,导致水肿和贫血。

50%的患者有肺部受累表现,常常是慢性咳嗽和喘鸣,与反复的或慢性的肺部感染有关。咳嗽是最令人烦恼的症状,常伴有痰、恶心、呕吐,并干扰睡眠。随着病情的发展,辅助呼吸肌参与呼吸运动产生吸气性肋间凹陷、桶状胸、杵状指(趾)和发绀。上呼吸道受侵害包括有鼻息肉和慢性复发性鼻窦炎。青春期病人可有生长迟缓、青春期发育延迟和活动耐力下降。青春期和成年病人的肺部并发症包括有气胸、咯血、肺动脉高压引起的右心衰竭。

临床上85%~90%的病儿有胰腺功能不足,通常在出生早期出现,以后逐渐加重。临床表现包括大便次数频繁、恶臭、油状便,腹部膨隆,尽管食欲正常或旺盛,但生长发育欠佳,皮下组织和肌肉组织减少。20%的未治疗婴儿和学步儿童发生直肠脱落。临床上还可见有脂溶性维生素缺乏的相关症状。

热天和发热时过量出汗可引起低渗性脱水和循环衰竭。气候干燥的情况下,婴儿可表现为慢性代谢性碱中毒,皮肤有盐结晶及有咸味都明显表示患有囊性纤维化。

10%的成年病人发展成胰岛素依赖型糖尿病,4%~5%的青春期和成年病人发生结节性胆汁性肝硬化伴静脉曲张和门脉高压。慢性和/或反复的腹痛与肠套叠、消化性溃疡、阑尾周围脓肿、胰腺炎、胃食管反流、食管炎、胆囊病变或粪便异常粘稠导致的部分肠梗阻等相关。

炎性并发症包括脉管炎和关节炎。

诊断和实验室检查

囊性纤维化的诊断建议通过临床症状、实验室结果以及由汗液检查来确诊(见下文)。一个有一种或多种囊性纤维化表现或家族中有囊性纤维化病史的病人,可以通过鉴定二种已知的囊性纤维化的突变基因而加以确诊。基因突变分析(检查囊性纤维化突变)可用于产前诊断和有明显受累患儿家族中携带者的检测。基因突变分析也可用于一般人群中携带者的测查,但还不宜用于大范围筛查。通常在婴儿期或儿童早期就能确定诊断,但10%的患者直到青春期和成人早期才被测出。

胰腺功能不足表现为十二指肠液异常粘稠、胰酶活性缺乏或减低、 HCO_3^- 浓度减低,粪便胰蛋白酶和胰腺乳蛋白减少和缺乏。脂肪吸收试验,包括72小时

粪便脂肪排泄量，可以间接评价胰腺外分泌功能。有正常胰腺外分泌功能的患者在静注肠促胰液素刺激后不能产生 HCO_3^- 。约有 40% 的病人因对胰岛素反应降低或迟缓，而出现与糖尿病人口服葡萄糖时一样的糖耐量曲线，但仅有 10% 发展成囊性纤维化相关的糖尿病。患脂肪泻者，胡萝卜素类、维生素 A 和 E、必需脂肪酸和血胆固醇的空腹血浓度降低。血清总蛋白开始时正常，但随着疾病的进展， α_1 、 α_2 和 γ -球蛋白升高而白蛋白减低。

患囊性纤维化的新生儿免疫活性胰蛋白酶血清浓度升高。测定这种酶结合汗液检查和基因突变分析是全世界许多地方筛查新生儿囊性纤维化的基本程序。

胸部 X 线检查对囊性纤维化诊断有帮助。肺部过度膨胀和支气管壁增厚是最早的发现。以后有肺部浸润、肺不张和肺门淋巴结肿大。随着病情进展，可见肺节段性或不叶性肺不张、囊肿形成、支气管扩张、肺动脉增宽和右心室肥大。分支的指状阴影表示扩张的支气管已被粘液嵌塞，具有特征性。几乎所有的患者鼻窦 X 线和 CT 检查显示持续的鼻窦透明度降低。

肺功能试验发现有低氧血症，用力肺活量 (FVC)、1 秒钟用力呼气量 (FEV_1)、以及 FEV_1/FVC 的比值减低，而肺残气量以及残气量/肺总容量比值增加。50% 的患者有气道反应过度的证据。

汗液检查 通过汗液检查有氯离子浓度升高可以确定诊断。唯一可靠的汗液检查是定量的匹鲁卡品离子渗透试验：药物刺激局部汗液分泌，测定汗液总量同时测定氯离子浓度。有临床表现或有阳性家族史的患者，氯离子浓度 $>60\text{mEq/L}$ 可确定诊断，大约有 1:1000 以下的囊性纤维化患者的氯离子浓度小于 50mEq/L 。假阴性结果少见，但可因有水肿和低蛋白血症或者收集汗液的量不适当而发生。假阳性结果常和技术性错误或仪器使用不当有关。暂时性的汗液氯离子浓度升高和环境性丧失有关（虐待、忽视儿童）以及在有神经性厌食的患者中。虽然在生后 24 小时内这一结果就有效，但在 3~4 周龄以前很难获得适当的汗液标本（在滤纸上 $>75\text{mg}$ ，或在毛细管中 $>15\mu\text{l}$ ）。随着年龄的增长，汗液氯离子浓度也正常地略有升高，但成人的试验仍然有效。

有一部分患者被诊断为非典型囊性纤维化，具有慢性假单胞菌支气管炎、正常的胰腺功能、正常的或介于中间的汗液氯离子浓度。

囊性纤维化患者通过上皮重吸收钠离子增加，导致鼻腔上皮转运电位的变化，对氯离子相对通透性降低。这一现象在汗液氯离子浓度处于边缘或正常，以及未确定二种囊性纤维化的突变基因时有诊断价值。

预后

病程变化很大，主要取决于肺部受累的程度。然而恶化是无法避免的，导致衰竭和最终的死亡，通常是由于呼吸衰竭和肺心病二者引起。在过去的 50 年中，预后逐步提高，这主要是由于在出现肺部不可逆病变前积极的治疗。平均存活年龄是 31 岁。长期存活率在没有胰腺功能不足的患者中明显延长。预后不良与早

期假单胞菌感染、女性、有肺部症状以及气道高反应性有关。FEV₁用年龄和性别调整后是对死亡最好的预测指标。

治疗

综合性的和强化的治疗应该在一名有经验的内科医生指导下,联合其他内科医生、护士、营养学家、体格和呼吸治疗师、顾问以及社会工作者共同进行。治疗的目的是维持适当的营养状况,预防或积极治疗肺部和其他的并发症,鼓励进行体格锻炼,提供适当的精神支持。在适当的帮助下,大多数患者在家庭和学校中能与相应的年龄相适应。尽管有许许多多的问题,患者在职业和婚姻上取得的成就是令人感动的。

胰腺功能不足 在每餐饭和点心后给予粉剂(用于婴儿)或胶囊型的胰腺酶类替代品。最有效的酶制剂含有pH敏感的胰脂肪酶、肠溶性微球体或微片。婴儿的剂量一般从每120ml配方奶或每次母乳喂养后加2000~4000u脂肪酶开始。婴儿期后,以体重计算剂量,从4岁以下的儿童每餐每公斤体重1000u脂肪酶,以及4岁以上儿童每餐每公斤体重500u脂肪酶开始。通常,吃点心后给予标准剂量的一半。应该避免每餐每公斤体重>2500u脂肪酶或每天每公斤体重>1000u脂肪酶的剂量,因为酶剂量过高和纤维化有关。对于酶需要量高的患者,用一种H₂阻滞剂或质子泵抑制剂可以提高酶的效率。

饮食疗法包括为促进正常生长需要的足够的热卡和蛋白质,应超过全国食品和营养研究委员会推荐的通常饮食需要量的50%(表1-3);正常及高水平的脂肪摄入,以增加饮食中热卡量;双倍于推荐的日需要量的多种维生素;补充易与水混合型的维生素E;在炎热和大量出汗的情况下注意补充盐。使用广谱抗生素的婴儿和有肝脏疾病和咯血的病人应补充维生素K。对患有严重胰腺功能不足的婴儿,可用含有蛋白水解产物和中链甘油三酯的配方奶代替改进的全奶配方。葡萄糖聚合物和中链甘油三酯的补充可增加热卡摄入量。不能维持正常营养状况的病人,经鼻饲管、胃造瘘、空肠造瘘补充营养,能保持正常生长和稳定肺功能(参见第1节营养中的肠道营养)。

无并发症的胎粪梗阻性小肠阻塞 有时用高渗性或等渗性的液体灌注能去除梗阻,否则,则需要进行外科手术以清除小肠内粘稠的胎粪。新生儿期后,节段性的部分性小肠梗阻可用含有高渗性、等渗性X线非穿透性对比物或乙酰胆碱或口服的平衡液灌洗。大便软化剂如硫代琥珀酸二辛钠、乳果糖和胃动力药如胃复安可能有助于预防节段性梗阻。

肺部表现 治疗包括预防呼吸道梗阻、预防和控制肺部感染。预防和控制肺部感染包括维持百日咳、流血性嗜血杆菌、水痘和麻疹的免疫力,并且每年进行流感疫苗的接种。对未接种者,可用金刚烷胺以预防A型流感。目前尚未证实患者肺炎球菌的易感性或发病率增加,因而不提倡常规使用肺炎球菌疫苗。

在最初出现肺部受侵犯征象时建议进行胸部的物理治疗，包括体位引流，拍击、振动按摩和帮助咳嗽（参见第 65 节）。大龄患者有多种气道清除方法如用力呼吸、自助引流、震颤阀门装置、正通气加压面罩以及机械背心治疗都能取得效果。对可逆性的呼吸道梗阻，可口服和/或通过雾化吸入给予支气管扩张药，以及雾化吸入糖皮质激素。若有严重肺功能不足和低氧血症给予氧疗。一般来说，慢性呼吸衰竭的患者没有应用机械通气的指征。机械通气应严格限制用于基本情况较好，出现急性呼吸衰竭、或接受肺部手术的患者、或高碳酸性呼吸衰竭等待肺移植的患者。通过鼻和面罩的非侵入性的正压通气也有益处。IPPB 装置不能使用，因为可能引起气胸。

口服祛痰剂使用广泛，但很少有资料证实其有效性。应鼓励用止咳药物。长期的每天雾化吸入重组人类脱氧核糖核酸表明可减缓肺功能的下降，减少严重呼吸困难的发生率。

气胸病人可安放封闭式胸导管进行胸廓造口引流。开放性胸廓造口术、开胸手术切除胸膜大泡和胸膜表面的海绵状擦伤对复发性气胸有效。

大量的反复咳血通过栓塞支气管动脉治疗。

药物治疗 口服糖皮质激素的指征包括有长期支气管炎的婴儿和顽固性支气管痉挛的患者、过敏性支气管肺曲霉菌病以及炎性并发症（如关节炎和脉管炎）。长期隔日使用糖皮质激素治疗可以减缓肺功能的下降，但由于糖皮质激素的副作用不主张作常规使用。接受糖皮质激素治疗的病人需严密观察有无碳水化合物代谢异常及生长迟缓的情况。

布洛芬（Ibuprofen），的剂量应使血浆药物浓度高峰达到 $50 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ ，连续几年，显示有延缓肺功能下降的作用，尤其对 5~13 岁的儿童。适宜的剂量必须根据药代动力学研究进行个体化。

抗生素用于有症状的患儿，应该根据细菌培养和药物敏感试验结果处理呼吸道病原菌。对葡萄球菌选择使用耐青霉素酶的青霉素类，（例如邻氯青霉素，双氯青霉素）或头孢菌素。由各种细菌引起的慢性、迁延性肺部感染可单独或联合使用红霉素、氨苄青霉素、四环素、TMP/SMZ，偶尔也用氯霉素。环丙沙星对抗假单胞菌有效。对严重的肺部病变，尤其是有假单胞菌移植的病人，应接受胃肠道外抗生素治疗，通常都需住院但一些仔细筛选的病人也可在家安全治疗。经静脉联合使用氨基糖苷类（妥布霉素，庆大霉素）与抗假单胞杆菌青霉素。也可经静脉给予头孢菌素和抗假单胞杆菌效果较好的单菌株血清氨基糖苷类，应监测药物浓度并调整剂量，使药物浓度高峰达到 $8 \sim 10 \mu\text{g/ml}$ ($11 \sim 17 \mu\text{mol/L}$)，低谷小于 $2 \mu\text{g/ml}$ ($< 4 \mu\text{mol/L}$)。妥布霉素或庆大霉素的初始剂量是 $7.5 \sim 10 \text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，分 3 次给药，但为了达到适当的血浆浓度，剂量可更大（每天 $10 \sim 12 \text{mg/kg}$ ）。由于肾脏清除率增加，因而也需要加大某些青霉素的剂量以达到适宜的血浆浓度。治疗肺部感染的目的是改善临床症状，因此不需要连续地使用抗

生素。然而有些肺部病变反复恶化的迁延性患者,可能需要长期使用抗生素。对有适应证的病例长期雾化吸入妥布霉素治疗可能有效。

三唑核苷雾化吸入疗法,可用于呼吸道合胞病毒感染的婴儿。

有右心衰竭症状的患者应使用利尿剂、限制盐以及氧疗。

外科治疗 内科治疗无效的局部支气管扩张或肺不张、鼻息肉、慢性副鼻窦炎、门脉高压引起的食道静脉曲张出血、胆囊病变、内科不能复位的肠扭转或肠套叠造成的肠梗阻等有外科治疗的指征。终末期肝病作肝移植已取得成功。晚期心肺疾病患者作心肺移植和双肺移植也已取得成功。

第268节 胃肠道疾病

复发性腹痛

至少3个月内有3次以上腹痛发作。

(参见第25节腹痛)

根据病因的不同,复发性腹痛(RAP)可分为3种类型,即精神性、器质性和功能性。

发病率

一般儿科人群的发病率稍>10%,男女孩童之比为3:4。RAP在4~5岁以前少见,最多发生在8~10岁儿童。女孩到青春期可出现第2个发病高峰。

RAP中80%~90%是精神性的,虽然准确的发病率不清楚,但器质性和功能性RAP的发病率大致相等(各为5%~10%)。

病因学和病理生理学

精神性RAP似乎与紧张、忧虑或抑郁有关。它的病理生理还不清楚。造成精神紧张的因素是相对的,对RAP敏感的患者似乎很容易紧张,可能是由于家里的事情(如最近生病、经济问题、分离和丢失)或学校的事情(如担心自己的表现、与教师和同学间的相互关系)。RAP本身又因新的问题(如经常的缺席、被同学孤立)或与以前存在的问题相混合(如同胞间的对立)更加引起紧张。

器质性RAP是由于器官功能失调,最常见的是肠道炎症、慢性阑尾炎、消化性溃疡、幽门螺杆菌感染、寄生虫(尤其是在流行区)、泌尿道疾病和镰状细胞病。对青春期女孩应考虑盆腔炎和卵巢囊肿。其他常见的原因列于表268-1。

表 268-1 复发性腹痛的器质性病因

病 因	诊断方法
泌尿生殖系统疾病	
先天性畸形	静脉尿路造影和/或超声波
泌尿道感染	尿培养
盆腔炎性疾病	盆腔检查
卵巢囊肿、子宫内膜异位	妇科会诊
胃肠道疾病	
裂孔疝	吞钡 X 线透视检查
肝炎	肝功能实验
胆囊炎	胆囊造影、超声波
胰腺炎	血清淀粉酶浓度测定
消化性溃疡病	上消化道系列、内镜、幽门螺杆菌银染、大便隐血试验
寄生虫（如贾第虫）感染	大便检查找虫卵、寄生虫
Meckel 憩室	锝扫描
肉芽肿性小肠结肠炎	血沉、钡剂灌肠
肠结核	结核菌素实验
溃疡性结肠炎	乙状结肠镜检查、结肠活检
手术后粘连索带	上消化道系列
胰腺假囊肿	超声波
慢性阑尾炎	腹部 X 线检查、超声波
全身性疾病	
铅中毒	血铅、游离红细胞原卟啉值
Henoch-Schönlein 紫癜	病史、尿化验分析
镰状细胞病	镰状细胞标本、血红蛋白电泳
食物过敏	排除饮食
腹型癫痫	脑电图
卟啉症	尿卟啉值
家族性地中海贫血、家族性血管	家族史
神经性水肿、偏头痛	

功能性 RAP 是体质和环境诸因素相互作用的结果而导致的无疾病器官发生异常或功能改变。有些人发生腹痛而另一些人不发生的原因还不知道。也许是忧虑改变了植物神经和胃肠道功能，引起易感患者的疼痛。

症状和体征

精神性 RAP 腹痛可能每日发作，也可 1 周或 1 月内发作几次，偶尔在几周或几个月内不发作。腹痛大多不剧烈，一般是模糊而难以确定的，但有时为痉挛性疼痛、绞痛或者剧痛、锐痛。虽然有些病人因不适而早醒，但夜间痛醒者少

见。疼痛部位多为脐周，疼痛部位离脐部越远，器质性病变可能性越大。不过，这种现象不具有诊断意义，而且精神性腹痛又非常像某些综合征。一个明显的区别是，症状没有或很少有变化。对腹痛部位和类型的任何变化都需要立即作出评价，因为可能有急腹症参与其中。

器质性 RAP 表现为持续不断的或周期性的（与一定的活动或饮食有关的）疼痛，部位局限，多见于脐部以外部位，并向背部放射。夜间发作能把小儿从睡眠中痛醒。相关表现根据疾病的不同有差异，包括反复的或持续的发热、黄疸、大便粘稠度、颜色和形状的变化、便血、呕吐、呕血、腹胀、关节症状、食欲的变化和体重减轻。

功能性 RAP 根据潜在疾病而不同：乳糖酶缺乏，常见绞痛和腹胀；经期疼痛，常见下腹部绞痛；良性卵巢囊肿破裂时，隐痛可持续 1~2 小时。

诊断

RAP 有持续性、复发性、长期性可与急腹症区别。然而鉴别 RAP 是精神性、器质性、还是功能性的是很困难的。

病史了解应从初次疼痛发作开始，疼痛的频率、性质、部位；与饮食、排便、排泄的关系；各种治疗的结果（如改变体位、家庭治疗、OTC 或处方药物的治疗）。从父母（或其他照料孩子的人员）处取得的资料也有帮助。他们对腹痛发生及如何发生的不同意见，有助于观察家庭状况对患儿的影响，并且可以有助于提供一种使家长也满意的腹痛处理的方法。强调父母一起参与在疼痛突发、持续、克服中的潜在作用。

精神性 RAP 缺乏持续的肠道症状、发热、体重减轻或生长迟缓。然而这些表现不是特定的。常见的相关症状有头痛、头晕（非眩晕）、面色苍白和出汗。疲劳、厌食、恶心、呕吐、腹泻、便秘和肢体疼痛也比器质性或功能性 RAP 少见。

精神性 RAP 的社会心理特征包括不成熟、过分依赖父母、忧虑或抑郁、恐惧、紧张和过分挑剔。常常由于孩子在家里的特殊地位（如为独生子女、同胞中最小、在众多同胞中是唯一的男孩或女孩）或由于疾病问题（腹绞痛、喂养困难），父母常把这些孩子当作特殊人物看待。父母对孩子常是过分关切、溺爱、言听计从和全力满足他们的要求。应注意任何可能的诱因（如疾病、家庭不和、父母分居或死亡、上学引起的紧张）；第一次发作获得的好处（由于疼痛儿童避免了什么）或再次发作获得的好处（由于生病获得的社会心理收益）的证据；以及儿童的人格特征。学校的记录可以揭示疼痛对班级中每天活动的影响。

家族史中常有慢性躯体性不适或疼痛、消化性溃疡、头痛、“神经质”或抑郁病患者。家族史还应包括家庭成员，尤其是父母在相近年龄时患过的相关的疾病或类似的问题。

大多数患儿开始时并无体征。在作出诊断之前，在疼痛发作时应充分观察和

检查有无腹胀，以免疏漏任何器质性病变的体征。除了触诊时脐部不适外，常无其他体征。对小年龄儿童，全身体格检查应在父母都在场的情况下进行，并给他们检查做得仔细而彻底的印象。如果是青春期或大龄儿童的不适，应有同性别的父母参加检查。

在初次就诊和随后的随访中，儿童和家长应记录下任何一次的疼痛，包括它的性质、强度、持续时间、促发因素；饮食；排泄；以及进行的任何治疗及其结果。这些记录常可揭示不适当的行为方式和对疼痛的夸大表现，有助于诊断。一旦诊断确定，应避免反复检查，免得患儿特别注意或夸大那些体征，或暗示医生对诊断缺乏信心。

器质性 RAP，如果有怀疑，应进行适当的检查（表 268-1）。消化性溃疡常被遗漏，这是因为成年患者所表现的进食与上腹部疼痛的特殊关系在儿童中少见（见下文消化性溃疡）。UTI，如不进行特殊化验，也会被遗漏，因为主诉的疼痛来自腹部或盆腔而没有指来自胁腹部或尿道。

功能性 RAP 最好通过详细的病史，确定相关症状或促发因素（例如，回顾 24 小时饮食以确定食物过敏或饮食不当是否是疼痛的原因，月经史等）来进行诊断。功能性 RAP 鉴别包括：饮食不当，上厕所训练不够，使用一般的坐便器（可能因太大，孩子害怕掉下去）导致便秘或大便潴留和大便失禁，痛经，经间痛，以及患者在 10~20 岁之间出现的乳糖酶活性生理性下降继发的乳糖耐受不良，由于疼痛发生在喂奶或奶制品 2 小时以后，所以开始往往不会疑及乳糖耐受不良。

实验室检查

应尽快进行，以减轻患儿和父母的忧虑，不过，检查应仅限于寻找最常见的器质性或功能障碍性腹痛的原因。开始的检查应以临床现象为指导，包括血红蛋白、红细胞压积、血涂片、白细胞计数和血沉；尿分析和尿细菌培养；大便检查包括虫卵、寄生虫、幽门螺杆菌、血液、pH 及还原物质；结核菌素实验；肝功能检查；血清淀粉酶；以及腹部 X 线平片。如果没有临床证据的支持则不应进行进一步的检查，包括胃肠道或泌尿道造影、脑电图或内镜等检查。（表 268-1）

预后和治疗

精神性 RAP 长期预后不容乐观，没有哪种治疗方法是绝对成功的。有些小儿以后发生各种各样的身体疾患或情绪障碍。器质性和功能性 RAP 的预后取决于原发疾病。

精神性 RAP 需要医生和家庭间的相互信任。化验检查项目以及选择这些项目的理由均应向患者和家长交代清楚，检查结果也应该告诉患者和父母。

即使在第一次初诊时医生已相当肯定腹痛是神经性的，但提出特异性治疗还为时过早。大多数父母非常关心器质性病因，除非通过充分的检查解除父母的顾虑，否则他们不大可能顺利地配合执行行为疗法的方案。一旦得知实验室检查结

果, 就应安排复诊。应该让他们充分认识到小儿没有危险, 父母及患儿所关心的问题应给予解释。医生应该解释检查结果和问题的本质, 描述疼痛是怎样产生的以及孩子对它的感觉, 如孩子有在紧张时对疼痛敏感的体质 (就像背疼、紧张性头疼)。几乎无一例外的是, 其他家庭成员也可能被确认有类似问题。

治疗精神性 RAP 的最初步骤是避免引起慢性疼痛的长期存在的不良社会心理因素 (例如长期缺课, 不参加同伴的活动) 鼓励参加适合小儿年龄的各种活动, 减少依赖性和增强自信心。如此有计划地帮助儿童在充分参加日常活动的同时控制或耐受症状。然而由于父母不再把小儿作为特殊的、病态的小儿对待, 各种症状在一段时间内可能变得更严重、而后终于消失。

第二个步骤是与家庭合作, 尽可能去除或减少不必要的紧张, 帮助儿童用更有效的方法对待不可避免的精神紧张。对涉及学校出勤率和活动的精神性 RAP 患儿有校方人员参与极为关键。在校期间患儿可以在护士办公室休息, 15~20 分钟后当他愿意时可以回到教室。必要时护士在获得医生同意后可给予患儿口服轻缓止痛药 (如对乙酰氨基酚)。护士可以允许患儿打电话让父母亲中的一个来校, 以鼓励他留在学校学习。在典型情况下, 患儿在治疗阶段的第一或第二周内会要求在护士办公室内逗留 1 次或多次, 然后逐渐减少。

除了偶尔使用非阿司匹林止痛药以外, 药物是无效的, 也不推荐用于精神性 RAP, 而且用药可能会促使发生疑病观点或产生依赖性。

应安排定期随访时间 (根据家庭需要可每周、每月或每两个月 1 次), 直至症状消退后再延续几个月。如果症状持续存在需要对小儿进行精神病科的治疗 (有的报道中提到 50% 的家庭需要进行这方面的治疗), 尤其是患儿有抑郁或父母有长期的婚姻冲突或严重精神障碍时。家庭难以接受非器质性疾病诊断或需要进一步检查 (包括心理学检查和对家庭影响的观察) 时, 患者需要住院。住院应有明确目的, 时间应尽量缩短, 避免强化症状或造成主观症状的过度夸大。

器质性 RAP 通过治疗潜在的疾病来处理。

功能性 RAP 治疗, 一旦已确认潜在的功能障碍, 应指导改变习惯 (如每天定时排便) 或改变饮食, 给予适当的镇痛剂, 以及对患者和家庭成员进行疾病教育。

消化性溃疡病

一种胃肠道粘膜的节段性损伤, 典型的位于胃 (胃溃疡) 或十二指肠起始端的几个厘米内 (十二指肠溃疡), 穿透肌层和粘膜层。

(参见第 23 节消化性溃疡病)

婴儿和儿童消化性溃疡的诊断不常见, 可能是因为不能获得满意的病史。在这一年龄阶段, 十二指肠溃疡比胃溃疡更常见。

病因学和病理生理学

和成人消化性溃疡一样,可能存在着幽门螺杆菌,也就是如果去除幽门螺杆菌可以治愈溃疡,提示是由幽门螺杆菌引起的。儿童幽门螺杆菌感染比成人溃疡病患者少,并且更多见于父母也患消化性溃疡的儿童。幽门螺杆菌和非类固醇抗炎药(NSAID)可以破坏正常的粘膜屏障和修复功能,使粘膜对酸的侵蚀更敏感。

症状、体征和诊断

在新生儿期,穿孔和出血可能是首发症状。至婴儿后期和儿童早期,虽然反复呕吐和腹痛可能提供诊断线索,但出血仍然可能是第一个被确认的症状。50%~60%儿童十二指肠溃疡有家族史。学龄儿童可以更好地确定腹痛范围,描述每天疼痛的时间以及与进食的关系。虽然典型症状在儿童中可以不出现,但腹痛与进食有关以及夜间疼痛可提示有溃疡病。

为明确诊断,首先作X线钡餐检查。如果钡餐检查结果阴性,但仍怀疑有溃疡,另有两种方法:第一种是进行光纤内镜检查,这也是确诊的最好的方法,但10岁以下小儿需要全身麻醉。如果不能使用内镜并且已排除溃疡样疼痛的其他原因(见上文复发性腹痛)之后,可选用第二种方法,即按下文描述,用组胺(H_2)阻断剂对儿童进行诊断性治疗。如果发生出血和穿孔,应测定空腹血清胃泌素,以排除促胃泌素瘤。

为确定幽门螺杆菌的存在,首选血液幽门螺杆菌抗体测试,它的敏感性和特异性在90%以上。其他检查包括尿素呼吸检查或快速尿素酶检测,以及胃镜检查获得的活组织的组织学检查。

治疗

如果有幽门螺杆菌存在,每天两次的治疗应使用酸抑制剂(质子泵抑制剂)加上两种抗生素(如甲硝唑加羟氨苄青霉素或8岁以上的儿童用四环素,或者羟氨苄青霉素加克拉霉素)根据体重调节剂量,疗程两周。未感染的患儿也要治疗。酸抑制剂在停用抗生素后再用2周。幽门螺杆菌感染的根除应通过 ^{13}C -尿素呼出试验证实。

对幽门螺杆菌感染阴性的患者,治疗原则同成人一样(参见第23节消化性溃疡病)。应避免(NSAID),特别是因为它们可以引起溃疡发生和出血。由于儿童每公斤体重和每单位时间的基础胃酸分泌和受刺激后胃酸分泌同成人无差异,雷尼替丁和西咪替丁的药代动力学和药效学也与成人也无差异,因此应根据成人的推荐量,进行口服(或需要时静脉)剂量的常规治疗。儿童 $\geq 40kg$ 时,一般可以用成人的 H_2 受体阻断剂剂量。体重低于40kg者,雷尼替丁口服剂量为每日4mg/kg,西咪替丁20mg/kg,分2次口服,每12小时口服1次。用每天一次全部剂量替代每12小时半剂量方法的有效性还没有确定。十二指肠溃疡的治疗疗程是6~8周,胃溃疡的疗程是8周(如果溃疡 $>1cm$ 为12周)。

胃食管反流性疾病

胃内容物反流进入十二指肠。

(参见第20节胃食管反流性疾病)

对胃食管反流性疾病,尤其是伴有食管炎和肺吸入,雷尼替丁(每日口服4mg/kg)或法莫替丁(每日口服0.5~1mg/kg)的剂量应至少每12小时口服1次,或每8小时口服1次。质子泵抑制剂(奥美拉唑或兰索拉唑)更受欢迎,因为每天一次的剂量容易掌握而且更有效。由于不进行进一步治疗复发的几率很高,需要长期的治疗。对严重的反流,儿科胃肠道疾病专家应考虑是否外科手术。和成人一样,也会发生复发和并发症。

梅克尔憩室

一种回肠远端的先天性囊袋。

约有2%的成人外科手术病例中可发现有梅克尔(Meckel)憩室,常位于回盲瓣90~180cm之间,病变长度3~15cm。

病理生理学

在胎儿早期,卵黄管从回肠末端延伸至脐和卵黄囊,这根导管在第7周时退化。如果未退化可导致某些异常:一条从憩室到脐的纤维索;脐囊肿;回肠脐瘘管;以及梅克尔憩室(最常见),当卵黄管只留与回肠连接的部分而其他部分都退化时形成。真正的先天性憩室应包括正常肠被膜的全部,由小肠边缘的肠系膜游离缘产生。至少有25%手术切除的憩室含有胃(含有分泌盐酸的壁细胞)、胰腺或小肠的异位组织。

症状、体征和诊断

在儿童,由于在回肠附近形成消化性溃疡而发生反复发作性的、严重的出血。出血常呈急性且量大,但尚不足以产生休克。在青少年和成人,最常见是小肠梗阻,表现为痉挛性疼痛与呕吐,由异物存留、肠扭转、肿瘤或是疝(Litter疝)嵌顿而引起的粘连、套叠、扭转引起。梅克尔憩室的急性憩室炎可发生于任何年龄(参见第33节)。它的特征性表现是腹痛定位于脐的下部或左下方,常伴有呕吐,除疼痛定位不同外,很像阑尾炎的临床表现。

诊断是困难的,通常都是根据症状和体征,最常见于婴儿和儿童。偶然,可通过小肠的钡剂造影发现憩室。由于分泌细胞的存在可应用锇扫描进行检测,该方法在患有直肠出血的病例中约50%是有诊断价值的。

并发症和治疗

小肠梗阻是一种危险的并发症,如果不早期进行手术,小肠扭转和坏死是致

命的。小肠梗阻的治疗参见第 25 节。

在回肠附近有硬结区的出血的憩室需进行肠段和憩室的切除术。没有回肠硬结形成的出血性憩室只需单独切除憩室。小的、无症状的、剖腹手术时偶然发现的憩室不需要切除。当因阑尾炎剖腹探查时，发现阑尾正常，就应怀疑梅克尔憩室。

第 269 节 内分泌和代谢性疾病

先天性甲状腺肿

一种出生时就有的甲状腺肿大，伴或不伴有甲状腺功能低下。

第一型碘转运障碍，可能继发于碘运转必需的细胞表面蛋白的合成的改变。

第二型由甲状腺内碘化机制的某些缺陷引起。其中一种为碘有机合成过程所必需的过氧化物酶的缺陷，导致甲状腺肿大性呆小病。另一种缺陷是常染色体隐性遗传疾病，影响过氧化氢生成并且和聋哑症有关（Pendred 综合征），患者一般甲状腺功能正常，所以耳聋并非继发于甲状腺功能低下。第 3 种缺陷和过氧化异常有关，但由于能产生足够的代偿作用，故尚能维持正常的甲状腺功能。

第三型先天性甲状腺肿见于有脱卤素酶缺陷的患者。虽然其确切的生化异常还不清楚，但患儿的甲状腺球蛋白中单碘酪氨酸和二碘酪氨酸的脱碘过程有全部或部分障碍。

第四型先天性甲状腺肿为甲状腺球蛋白合成缺陷。

先天性甲状腺肿可引起气管异常或压迫，从而危及呼吸。虽然各型和各亚型的治疗方法不同，但与甲状腺肿有关的甲状腺功能低下常常用甲状腺素治疗。气管压迫和甲状腺功能亢进可手术治疗。

甲状腺功能低下

由于甲状腺激素产生不足所造成的状况。

婴儿和儿童甲状腺功能低下所产生的症状和体征与成人不同。未治疗或未被确诊的婴儿甲状腺肿，可对中枢神经系统的发育造成严重的后果，产生中度到重度的发育延迟，在儿童期可危及体格的生长。

新生儿或先天性甲状腺功能低下发生率大约 1/4 000 活产婴儿。最常见的原因是先天性甲状腺缺失（无甲状腺），需要终身治疗。症状和体征包括有发绀、持续高胆红素血症、喂养困难、哭声嘶哑、脐疝、呼吸困难、巨舌、囟门大以及

骨骼发育迟缓。比较少见的，新生儿暂时的甲状腺功能低下。通过常规的新生儿滤纸筛查程序的检查，可以在通过临床症状确诊以前发现疾病。实验室检查包括测定血清甲状腺素 (T_4) 及甲状腺刺激激素 (TSH)。确诊后应立即用 L-甲状腺素治疗并严密观察。适当的开始剂量是每天口服 $10 \sim 15 \mu\text{g}/\text{kg}$ (这样能快速达到正常的血清 T_4 浓度)，随后在婴儿期调整药物剂量以维持血清 T_4 浓度在 $10 \sim 15 \mu\text{g}/\text{dl}$ ($129 \sim 193 \text{nmol}/\text{L}$) 之间。1 岁以后，常用剂量是每天 $4 \sim 6 \mu\text{g}/\text{kg}$ ，维持血清 T_4 和 TSH 滴定浓度在正常范围内。必须注意防止药物过量，以免产生医源性甲状腺功能亢进。经过治疗，大多数婴儿的运动和智能发育正常。

青少年甲状腺功能低下，或获得性甲状腺功能低下，常由自身免疫性甲状腺炎（桥本甲状腺炎）引起。某些症状和体征与成人相同，包括体重增加，便秘，头发干枯、粗糙，皮肤黄、冷或有斑点粗糙。与儿童期甲状腺功能低下不同的症状有生长迟缓、骨骼发育延迟，并且常有青春期发育延迟。

甲状腺功能亢进

由于甲状腺激素产生过多所造成的状况。

新生儿甲状腺功能亢进很少发生但有潜在的生命危险。发生于患有或患过 Graves 病（参见第 8 节）的母亲所生的婴儿，这些母亲总是有高滴度的甲状腺受体刺激免疫球蛋白 (TRAb)。这种免疫球蛋白可通过胎盘引起胎儿的甲状腺功能亢进（宫内 Graves 病），它能导致胎儿宫内死亡和早产。出生后，婴儿可以清除体内的免疫球蛋白，因此疾病常常是暂时性的。然而由于清除速度的不同，这种新生儿 Graves 病可以即刻或延迟发作，并可以持续几周几个月。甲状腺刺激免疫球蛋白，包括抗体的各种变异型，对甲状腺代谢有占主导地位的刺激作用。

症状和体征包括喂养问题、高血压、易激惹、心动过速、眼球突出、甲状腺肿、前额突出、小头畸形。其他的早期表现有喂养困难、呕吐、腹泻，长期的结果是颅骨骨缝过早闭合。一般 3~4 个月内受累新生儿逐渐恢复，但有时病程可持续 6 个月以上。持续的甲状腺功能亢进可引起颅骨骨缝早闭、智力下降、生长迟缓（身材矮小）以及以后在儿童期的多动。死亡率可能达到 $10\% \sim 15\%$ 。治疗用抗甲状腺药物和/或 β -阻滞剂，治疗中必须严密观察，当病程结束时必须停止治疗（妊娠期 Graves 病的治疗参见第 251 节甲状腺疾病）。

青少年甲状腺功能亢进，常常是 Graves 病引起，特征性表现是广泛的甲状腺肿、甲状腺毒症，以及少见的浸润性眼病。这是由刺激性抗体引起的慢性自身免疫性甲状腺炎，这些抗体是对抗甲状腺细胞成分的免疫球蛋白。治疗用丙基硫氧嘧啶和他巴唑。在甲状腺功能恢复正常前还需要 β -阻滞剂。丙基硫氧嘧啶和他巴唑的浓度应维持甲状腺功能正常并在 18~24 个月后停药。停药后大多数患者仍可处于缓解状态，然而有些患者会复发，这时的治疗可以选择重新用上述药物。

治疗，或用放射性碘 (^{131}I) 化钠或外科甲状腺切除术切除。

由垂体功能减退引起的身材矮小

(垂体性侏儒)

由于垂体前叶腺功能减退引起的异常的生长缓慢和比例正常的身材矮小。

身高低于第三百分位以下，生长速度在 4 岁以前小于每年 6cm，4~8 岁小于每年 5cm，青春发育期前小于每年 4cm。根据骨龄评价骨骼成熟度，落后实际年龄 2 岁以上。

大多数身高在第三百分位以下和骨龄延迟的儿童，循环中的生长激素 (GH) 和胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 的水平正常，而且也没有 GH 缺乏的表现。例如，有明显的身材矮小家族史的儿童和青少年可能有遗传性或家族性身材矮小；有明显的青春发育延迟家族史的可以有体质性青春发育延迟，典型表现者在儿童早期生长曲线偏离正常，然后按正常速度生长，并且青春期生长爆发延迟。某些特别矮小的儿童可能两种原因都有。这两种类型的儿童对药物刺激后的 GH 反应正常，并有相应于骨龄的正常的 IGF-1 水平。他们有时被描述为在正常差异范围内的身材矮小或非 GH 身材矮小。身材矮小的原因列于表 269-1 和表 269-2。然而通常难以确认其特异的因素。

表 269-1 引起身材矮小的原因

先天性身材矮小	全身性异常
遗传性	社会心理剥夺
家族性	营养
染色体异常	胃肠道
骨骼发育不良	心脏
与原发性生长不良有关的综合征	肺
宫内生长迟缓	肾脏
胎盘异常	其他慢性疾病或药物
母亲患病	内分泌 (表 269-2)
体质性生长发育延迟	

儿童垂体功能低下常常是由于垂体肿瘤 (最常见的是颅咽管瘤) 或是自发性的。骨或颅骨的溶解性损伤联合胰岛素依赖型糖尿病提示有朗格汉斯组织细胞症 (参见第 137 节)。丘脑下部或垂体激素缺乏，以及单纯的 GH 缺乏，可能和中线缺陷有关，例如腭裂或眼中隔发育不良，这些缺陷与中隔变异、视神经萎缩、垂体功能低下有关。GH 缺乏，单纯的或伴随其他异常同时出现很少是遗传性的。

由于患各种恶性肿瘤而进行中枢神经系统的放射治疗所引起的身高增长减慢，常常和 GH 缺乏相关。脊髓的放疗，不管是预防性的还是治疗性的都可以进一步损害脊椎的生长潜力并进一步危及身高的增长。

表 269-2 引起身材矮小的内分泌原因

甲状腺功能低下	垂体功能障碍
库欣综合征	GH 不敏感
假性甲状旁腺功能低下	原发性 GH 不敏感
佝偻病	Laron 综合征
IGF 缺乏	GH 受体缺陷或受体后缺陷
丘脑下部功能障碍	IGF 合成或 IGF 受体缺陷
特发性	继发性 GH 不敏感
感染后缺乏	GH 抗体或 GH 受体抗体
放疗后缺乏	营养不良
组织细胞坏死、肿瘤	其他：慢性肾衰竭、肝脏疾病、糖皮
社会心理	质激素过多、慢性炎症疾病

IGF = 胰岛素样生长因子；GH = 生长激素

症状、体征和诊断

垂体功能减退的儿童，虽然身材小，身体的上部和下部之间仍保持着正常的比例，但没有青春期发育。当然，单纯的 GH 缺乏的儿童青春期发育可以延迟出现。

GH 缺乏的诊断依赖于体格检查和实验室检查。如果证实有 GH 释放减少，其他垂体激素的分泌也应该检查。所有儿童身高体重的增长数据应记录在生长图上（发育评价）。应拍摄左手 X 线片（按常规）确定骨龄。GH 缺乏时骨龄成熟延迟通常与身高相一致。10% ~ 20% 患者的蝶鞍小于正常。用 CT 或 MRI 检查垂体腺或蝶鞍以排除钙化或肿瘤。

应测定 IGF-I，以前称为生长调节素 C，与 GH 缺乏甄别。然而，IGF-I 水平从婴儿到青春前期明显增长，这样婴儿和小年龄儿童的 IGF-I 的水平在正常情况下偏低，正常和异常之间难以区别。在中到大年龄儿童，正常的 IGF-I 水平有助于排除 GH 缺乏。IGF-I 水平低下不同于 GH 缺乏，见于以下情况，如社会心理剥夺、营养不良、甲状腺功能低下。循环中与 3 型蛋白结合的 IGF（IGFBP-3）水平也应测定，IGFBP-3 是 IGF 肽的主要载体。IGFBP-3 与 GH 和年龄相关而不像 IGF-I 与营养有关，有助于 GH 缺乏的诊断。

对这些有低水平 IGF-I 和 IGFBP-3GH 缺乏的儿童，通常通过测定 GH 对药物的反应而确诊 GH 缺乏，如精氨酸、L-多巴、可乐定。药物激发试验是必需的，因为 GH 除了在睡眠后释放外，通常基础 GH 水平低或难以测出，对证明

GH 缺乏没有作用。然而, 激发试验是非生理性的, 可能有实验错误、同时再现性差, 而且数据的解释依赖于根据年龄和性别规定的“正常值”。

治疗

所有证实有 GH 缺乏的身材矮小的儿童都可用由重组 DNA 技术生物合成的 GH 治疗。剂量常从每天 0.03~0.05mg/kg 开始。在治疗期间, 第一年的身高增长速度常增加到每年 10~12cm, 随后虽然增长有所减慢, 但仍然超过治疗前的增长速度。治疗持续到一个可接受的身高或生长速度低于每年 2.5cm。

GH 治疗的副作用较少, 但也有假性脑瘤(自发性颅内高压)、滑动性股骨髁以及暂时轻度外周水肿。

对有 GH 缺乏特征但 GH 分泌正常而且 IGF-1 正常的身材矮小的儿童是否也应该用 GH 治疗还有争论。许多专家推荐对这些儿童进行 6~12 个月的实验性生长激素治疗, 只有当身高增长速度比治疗前增加一倍或增加超过每年 3cm, 则继续 GH 治疗。其他人持反对意见, 因为这种治疗花费昂贵, 仍是试验性的、用医学方法处理正常的儿童, 并且涉及到“身高歧视”引起道德和社会心理问题。

由于垂体性侏儒患者循环中皮质激素和甲状腺激素的水平低, 因此在儿童期和青春期都应给予替代(参见第 7 节和第 8 节)。治疗中严密观察和调整激素的补充剂量是很重要的。当青春期发育不能正常开始时, 可以用睾丸性类固醇治疗。

由于垂体肿瘤进行放射治疗而造成的身材矮小的儿童用 GH 治疗, 理论上可引起癌症复发的危险。然而研究显示, 新发肿瘤或肿瘤复发率并不比预期的更多。目前认为在成功的抗癌治疗后, 至少在一年内用 GH 替代治疗是安全的。

各种原因引起的身材矮小

慢性肾功能不足可以引起身材矮小。这些儿童除了增加营养、控制代谢, 用 GH 治疗(见上文)能保持符合标准的身高。还没有发现 GH 对肾功能产生有害作用, 而且显示 GH 对肾移植前和进行透析的患儿有益。GH 是否能对抗肾移植后, 外源性糖皮质激素抑制生长的作用还不明确。

Turner 综合征也可引起身材矮小, 这是一种发生在女性表型的遗传性疾病, 以所有或部分身体组织全部或部分 X 染色体缺失为特征。身材矮小是最普遍的表现(其他的特征, 参见第 261 节染色体异常中的 Turner 综合征)。少数情况下, Turner 综合征女孩只有身材矮小和性腺发育不良。因此对身材矮小但没有明显的引起身材矮小原因的女孩应检查细胞核型。

Turner 综合征女孩的身材矮小不是由于如上描述的 GH 缺乏, 相反, 生长落后似乎是由于先天性骨骼发育不良。对这些患者进行 GH 治疗不是基于 GH 激发试验, 而是 Turner 综合征的诊断。GH 能有效地增加成年后的身高, 治疗剂量每天 0.05~0.06mg/kg。身高的增长是有差异的, 取决于患者开始使用 GH 的年

龄,但大多数患者能达到正常女性低百分位的身高。GH治疗持续到开始用雌激素替代引导青春期,通常是骨龄达到12~13岁时。

其他因素可以引起身材矮小的有,非GH缺乏性身材矮小(正常变异性身材矮小)、体质性青春期发育延迟、宫内生长迟缓、其他染色体和遗传性异常(如唐氏综合征、Prader-Willi综合征、Noonan综合征)、其他骨骼发育不良、低磷酸盐性佝偻病以及糖皮质激素引起的生长落后。在这些疾病中,GH的治疗还处于实验阶段。

由于对GH不敏感引起生长迟缓的患者(如Laron综合征患者)有成比例的GH水平升高、IGF-I和IGFBP-3水平低和生长迟缓,并且有独特的核型。原发异常是GH受体或量的缺陷,或者IGF-I合成缺陷。虽然没有宫内生长迟缓,但有严重的生长落后,可能还有头面部异常如前额突出、鼻梁发育不良、眼眶浅。这些患者对GH治疗没有反应但对IGF-I治疗有反应,并能正常生长。

极端的情感剥夺可阻碍生长(参见第262节生长落后)并以可逆的垂体-下丘脑抑制为特征。典型的表现是家庭环境混乱和儿童被虐待或忽视,儿童表现出退缩行为。当儿童脱离压抑环境后能很快恢复正常的生长。

先天性肾上腺皮质增生症

(肾上腺性腺综合征;肾上腺男性化现象)

由于慢性ACTH升高引起的组织学变化和由于缺乏皮质醇产物引起的全身性改变。

(参见第235节闭经)

ACTH升高由低水平的皮质醇引起,而皮质醇的减少是由于缺乏或缺少从胆固醇合成皮质醇的五种必需的酶中的一种。每一种酶的阻滞引起特征性的某种肾上腺激素前体的缺乏和积聚(表269-3)。在常见的先天性肾上腺增生(CAH)类型中,阻滞酶的附近有代谢前体积聚并且经旁路代谢成肾上腺雄激素。当有酶阻滞(例如21-羟化酶缺乏)引起雄激素的积聚时形成先天性肾上腺增生性男性化,导致受累女性胎儿不同程度的男性化。如果受阻滞的酶减少雄性激素的合成,则引起男性化不足,导致受累男性胎儿的男性化不足。

几种常染色体隐性遗传型疾病可引起CAH。由于受累婴儿的外生殖器难以区分性别,因此男性化不足的男婴和超男性化的女婴通过体格检查难以区别,只是为初步的诊断提供一些线索。典型的表现是一种阴茎样的结构,比阴蒂长而大但比阴茎小,在这个阴茎的底部有单个的泌尿生殖窦开口,阴唇和阴囊褶有不同程度的不完全的融合。基础的17-羟基孕酮水平 $>8\text{ng/ml}$ 可以确诊是由21-羟化酶引起的CAH。为区分引起CAH的不同原因需要ACTH刺激试验。在静脉注射

250 μ g 人工合成的 ACTH 前，以及注射后 30 分钟，分别测定肾上腺激素前体的水平，不同前体的升高和它们之间的比例有助于诊断每一种酶的缺陷。

表 269-3 先天性肾上腺皮质增生症的酶阻滞的类型

缺失的酶	缺 乏	过 量	表 型
碳链酶	所有的类固醇激素	肾上腺的脂类	肾上腺功能不全
3 β -羟类固醇脱氢酶	盐皮质激素 糖皮质激素	孕烯醇酮；17-OH-孕烯醇酮；DHEA	男子男性化不足；女子轻度男性化
17 α -羟化酶	性类固醇 糖皮质激素	DOC；皮质酮	男子男性化不足；低血钾；高血压
21-羟化酶	盐皮质激素 糖皮质激素	孕酮；17-OH-孕酮；雄激素	女性男性化；肾上腺功能不足；失盐
11 β -羟化酶	糖皮质激素	DOC；雄激素	女性男性化；高血压
皮质酮 18-甲基氧化酶 II 型	醛固酮	18-OH-皮质酮	失盐

OH=羟基；DHEA=脱氢表雄酮；DOC=脱氧皮质酮

少数几种酶缺陷（如晚发性 21-或 11- β -羟化酶缺乏），直到儿童后期、青春期、成年期才表现出明显的男性化。症状包括阴蒂或阴茎增大、多毛症、脂溢性皮炎、声音低沉、身高增长加速但骨骼早闭（长骨上的生长板）最终导致身材矮小、肌肉强壮、暂时的秃发、闭经和成人月经过少。

21-羟化酶缺乏 90% 的 CAH 由这种酶缺乏引起。发病率从 1/10 000～1/15 000 活产婴儿。有孕酮；17-羟孕酮；脱氢表雄酮（DHEA），一种较弱的使受累女婴男性化的雄性激素；以及雄烯二酮等产物增加，同时伴随血浆皮质醇和醛固酮的水平低下或缺乏。这些前体的尿中代谢产物（17-酮类固醇和孕三醇）高于正常。醛固酮分泌减少导致盐的丢失出现低钠高钾，血浆肾素活性因此而升高。在酶部分缺乏时，不表现出醛固酮缺乏，患者的钠、钾仍然正常。这有更大的可能性与单一类型的 HLA 有关。孕期诊断和治疗是无效的。携带状态（杂合子）也可在儿童期和成人期诊断。

治疗 21-羟化酶缺乏是用糖皮质激素替代（羟化可的松、醋酸可的松或强的松），必要时用盐皮质激素替代以达到钠、钾的动态平衡。羟化可的松（每天 15～25mg/m²，分 3 次剂量）或强的松（每天 3～4mg/m²，分 2 次剂量）的口服剂量调整到保持肾上腺雄性激素的前体在相应年龄的范围内。静脉注射醋酸可的松每 3 天 18～36mg/m³ 也可用于口服治疗无效的婴儿。治疗的目的是使血浆雄烯二酮、17-羟孕酮和血浆肾素活性保持正常，并且使尿中的代谢产物（17-酮类固醇和孕三醇）也保持正常。如果有盐丢失可口服氟氢可的松（0.1mg/d）。婴

儿常常需要口服盐补充。治疗期间需要严密的观察。糖皮质激素治疗过度可导致医源性库欣征,表现为儿童期肥胖、生长异常、骨龄延迟。糖皮质激素治疗不足则导致抑制 ACTH 失败,结果雄性激素过高,表现为儿童期雄性化和超速生长,最后由于早熟而停止生长,最终身材矮小。必须保持治疗的依从性、严密监测生长并且每年读骨龄。受累女婴需要手术重建,缩小阴蒂并建立阴道开口。通常进一步的手术在成人后进行,在适当的照料下、注重性心理的问题,可以期待有正常的性生活和生育。

11 β -羟化酶缺乏 3%~5%的 CAH 由这种酶缺乏引起。特征性的类固醇表现是 11-脱氧皮质酮(和尿中 17-羟基皮质类固醇)升高。由于羟基皮质类固醇的盐皮质激素的活性,患者表现出盐潴留和高钾性高血压。血浆肾素活性低。可发生男性化。治疗用皮质醇替代,还必须有盐皮质激素的替代。

3 β -羟基类固醇脱氢酶缺乏 这种很少见的异常导致 DHEA 的积聚,并在腺体外组织中,外周转变为睾丸雄性激素。必要时,治疗也是用糖皮质激素和盐皮质激素。

胆固醇-碳链酶缺乏和 17- α 羟化酶缺乏 这些异常导致受累女婴男性化和受累男婴男性化不足。

皮质类固醇 18-甲基氧化酶 II 型缺乏 表现为典型的醛固酮缺乏:慢性高血钾和低血浆醛固酮。没有性分化异常存在。

男性性腺功能减退

睾丸的功能性活动低下(分为内分泌性、精子生成障碍性或两者兼有),结果导致青春发动延迟和/或生育功能低下。

(抗雄性激素综合征参见第 261 节间性体状态;睾丸和阴囊的先天性异常参见第 261 节肾和泌尿生殖腺异常)

分类

性腺功能减退可分为三种类型:(1)原发性(高促性腺激素)性腺功能减退,损害 Leydig 细胞减少雄激素(睾丸酮)产生和/或输精管受损,导致少精或精子缺乏以及促性腺激素升高。(2)继发性(低促性腺激素)性腺功能减退,丘脑下部或垂体失调减少了促性腺激素的分泌,导致性无能和/或不育。(3)雄性激素的活性受抑制,对雄性激素的反应异常(参见第 261 节间性体状态)。

原发性性腺功能减退 Klinefelter 综合征,这是最常见的引起原发性性腺功能减退的原因,是与 47, XXY 核型有关的输精管发育不良,这种核型通过母体(少数是父体)非分离性减数分裂获得一条额外的 X 染色体。临床特征在第 261 节性染色体异常中讨论。青春发育以前,大多数患者的诊断仍不明确,直到性发育异常或因不育而检查时才注意到。当达到正常的青春发育期,促性腺激素提

高, 然而睾酮仍低于正常或处于正常低水平。

双侧无睾(睾丸消失综合征), 推测睾丸是存在的, 但在出生或孕后期被吸收。这些患者有正常的外生殖器和正常的 wolffian 结构但缺乏苗勒管。因此可以肯定在胚胎形成的最初 12 周睾丸组织分化时, 睾丸是存在的, 而且睾丸酮和苗勒抑制因子二者也产生。这些患者除了注射人类绒毛膜促性腺激素(hCG)后, 循环中睾酮不升高外, 临床表现类似于双侧隐睾症。

为了防止恶变或睾丸扭转必须早期纠正隐睾症(参见第 261 节肾脏和泌尿生殖系统缺陷中睾丸未降)。

Leydig 细胞发育不良, 先天性 Leydig 细胞缺失引起的与外生殖器异常有关的男性假两性畸形。虽然有部分 wolffian 管发育, 但没有足够的睾酮产生来引导正常的男性外生殖器的分化。由于正常的滋养细胞产生苗勒抑制激素使苗勒管结构缺失。发现有促性腺激素的升高和睾酮浓度低下, 而且注射 hCG 后循环中睾酮不升高。

Noonan 综合征(男性 Turner 综合征)可以突发或是常染色体显性遗传。表型异常包括皮肤超弹性、眼距过宽、上睑下垂、低位耳、身材矮小、第 4 掌骨短、高腭弓以及原发性右侧心血管异常, 例如肺动脉瓣狭窄、房中隔缺失。睾丸常常小或隐睾。睾酮水平低伴有高促性腺激素。

大约 80% 有肌营养不良的男性患者有原发性睾丸异常, 睾丸活检显示精子生成混乱、透明样变、纤维化。除了肌无力和萎缩以外, 还可以发现前额秃发、智能迟缓、白内障、糖尿病、原发性甲状旁腺功能低下以及高血压。与其他原因引起的原发性睾丸功能低下相同, 促性腺激素升高而睾酮水平低或在正常低水平。

成人输精管异常 与不育有关的少精症或无精症可见于特发性输精管异常的男性或由于睾丸受感染(如腮腺炎、淋病)、隐睾症、尿毒症、抗癌药物、酒精、放射、血管损伤或外伤引起。除了精液分析异常, 血清滤泡刺激素(FSH)可能升高, 但是轻度的少精症, FSH 的水平可能正常。血清孕酮和黄体激素(LH)浓度常在正常范围, 但是在促性腺激素释放激素(GnRH)刺激下 LH 有极度升高, 提示有轻度皮质醇缺乏。在青春期或成人期, 禁欲 2 天后手淫收集精液标本分析可提供一个准确的输精管功能指数, 正常精液量 1~6ml, 精子数目 $>20 \times 10^6$ 个/ml, 60% 精子具有正常形态和活动能力(参见第 245 节精液异常)。

酶的缺陷 所有酶通路的缺陷都被认为会产生二氢睾酮。这些先天性异常可能与先天性肾上腺增生症有关, 并且能引起不同程度的外生殖器两性畸形, 例如男性假两性畸形。

继发性性腺功能减退 广泛性垂体功能减退可以先天性发生或发生在解剖学基础上, 例如眼中隔发育不良或 Dandy-Walker 畸形, 并引起丘脑下部释放因子和垂体激素的缺乏。获得性垂体功能低下可能是由于肿瘤和新生物以及由于它们

的治疗、血管异常、渗透异常如肉样瘤病或朗格汉斯组织细胞瘤、感染如脑炎或脑膜炎以及创伤引起。儿童期垂体功能低下可引起生长迟缓、甲状腺功能低下、糖尿病、肾上腺功能低下以及在青春期预期的时间缺乏性发育。成人期获得性垂体功能低下可引起甲状腺功能低下、糖尿病、肾上腺功能低下、阳痿、性欲减退、睾丸萎缩。这些异常可以通过中枢神经系统成像技术确定。由于起源于垂体前叶或垂体后叶的不同,激素缺乏可能是多种的而且是多样化的。

Kallmann 综合征以嗅觉缺失为特征。这是由于嗅球发育不良以及继发于丘脑下部 GnRH 缺失的性腺功能减退。其原因是由于胎儿 GnRH 神经分泌神经元从嗅球基板移行到丘脑下部异常。遗传通常是 X 连锁的。其他的表现包括:大阴茎和隐睾症,相关的中线缺陷以及单侧的肾脏发育不良。

体质性青春期延迟是男孩在 14 岁以后仍缺乏青春期发育(见上文垂体功能低下引起的身材矮小)。一般有父母或同胞性发育延迟的家族史。大多数男孩在 18 岁时或骨龄达到 12 岁时,也就是最初注意到睾丸增大的平均年龄,才有一些性成熟的表现。这些男孩常常在儿童期和/或青春期表现为身材矮小,但最终身高达到遗传目标。体质性延迟由排除法诊断,那就是,需要排除 GH 缺乏、甲状腺功能低下、原发性或由于促性腺激素缺乏的性腺功能减退。典型的体质性青春期延迟的儿童有一个接近正常生长方式的身高增长速度,与生长图的低百分位曲线相平行。当将骨龄点在生长曲线上,它基本与遗传目标的百分位曲线相等。

单纯的 LH 缺乏(生育无能综合征),患者有单一性的 LH 分泌缺失而 FSH 仍然正常。在青春期,由于绝大多数的睾丸组织由对 FSH 敏感的输精管组成,因此这些男孩有睾丸的生长。由于输精管发育领先因而也有精子形成,然而由于缺乏 LH 导致 Leydig 细胞发育不良和睾酮缺失。因此这些患者不能产生正常的第二性征并继续生长,临床表现从骨骼闭合延迟到性无能。

Prader-Willi 综合征以胎儿活动减少、肥胖、肌张力低下、智能迟缓、促性腺功能低下性腺机能减退为特征。该综合征是由于某一基因或母亲第 15 对染色体长臂末端或第 15 对染色体单一性的缺失或断裂引起。婴儿期的生长异常包括由于肌无力引起的生长不良和喂养困难,这些一般在 6~12 月龄后得到改善。从 12~18 月龄开始,无法控制的食欲旺盛引起严重的体重增加以及社会心理问题,因此无法满足的饥饿和过度的肥胖成为最显著的特征。体重迅速持续增加但到成人期最终身材矮小。行为特征包括情绪不稳、大运动技能差、认知缺损以及难以满足的饥饿。面貌特征包括颞部狭窄、杏样眼、上唇薄且嘴角下弯。男性表现出促性腺功能低下性腺功能减退、隐睾症、阴茎和阴囊发育不良;或女性表现出阴唇发育不良。骨骼异常包括脊柱侧弯、驼背和骨质疏松。肢体异常包括小手或脚。

急性疾病以及慢性全身性疾病,例如慢性肾功能不足或神经性厌食,可能与促性腺功能低下性腺功能减退有关,当原发疾病恢复时,这些异常也减少。

症状和体征

性类固醇缺乏的发病年龄决定了临床表现。

在妊娠前期（宫内 < 12 周）雄激素缺乏或雄激素活性不足，可导致体内 wolffian 管以及外生殖器分化不良，临床表现从外生殖器两性畸形或男性假两性畸形到完全发育的女性外生殖器。

妊娠中期和后期雄激素缺少可引起小阴茎和睾丸下降不完全或缺失。

儿童期，雄激素缺失后果不明显，但如果发生在到达青春期前时，第二性征发育受影响。性腺功能减退的患者有肌肉发育差，音调高，阴茎、睾丸生长不良，小阴囊，阴毛、腋毛稀疏，无体毛。他们发育成男性女性化乳房和类似无睾者的身体比例（指距比身高长 5cm，耻骨联合至足跟的距离比头顶到耻骨联合长 5cm），这是由于骨骼融合延迟，长骨持续生长所致。

成人期，雄激素缺乏依据缺乏程度与时间长短，临床有不同的表现，如性欲下降、阳痿等通常多见；还有睾丸萎缩、眼唇周皮肤细皱褶、体毛稀疏等见于长期性腺功能减退者；此外亦可发展成骨质疏松、男性女性化乳房。

实验室检查

血清睾酮浓度测定 睾酮的水平在整个青春期从 < 20ng/dl (< 0.7nmol/L) 增加到成人期的 300~1200ng/dl (10.5~41.5nmol/L)。血清睾酮的分泌波动并有 24 小时节律。在青春后期，晚上的水平比白天高。单次的样本测定不足以说明睾酮水平正常。由于约 98% 睾酮与血清载体蛋白（睾酮结合蛋白）结合，总睾酮水平随结合蛋白水平而改变。

血清黄体激素 (LH) 和滤泡刺激激素 (FSH) 的测定 LH 和 FSH 的测定必须每隔 20 分钟连续取 3 个血液样本测定，这是因为它们呈每隔 90~120 分钟的波动性分泌，必须证实它们的存在或缺失。血清 LH 和 FSH 的水平通常在青春期前 < 5mIU/ml，在青春后期夜间增加，成人期波动在 2~15mIU/ml。成年男性血清睾酮低并有促性腺激素水平增高应怀疑有原发性睾丸病变，促性腺激素正常或降低并有睾酮水平低则表明垂体、下丘脑病变。身材矮小青春发育延迟的儿童睾酮和促性腺激素低水平与体质性青春期延迟相一致。

人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 激发试验 hCG 和 LH 有同样的亚单位结构，因此同样刺激 Leydig 细胞，刺激睾丸产生睾酮。hCG 激发试验用于检查睾丸功能的完整性，成人剂量为 500IU/1.7m²，儿童 100IU/kg。3~4 天后睾丸酮水平至少提高一倍。

柠檬酸克罗米酚试验 柠檬酸克罗米酚是一种弱的雌激素，抑制雌二醇与雌激素受体结合但不刺激受体活性。由于雌激素是血清促性腺激素分泌的强抑制剂，克罗米酚与受体结合引起循环中雌激素对促性腺激素分泌的负反馈的降低。正常成人口服柠檬酸克罗米酚 100mg，每天 2 次，LH 增加 50%~250%、FSH 增加 30%~200%、睾丸酮增加 30%~200%。在下丘脑或垂体功能失调时，这些增加减少或缺失。

促性腺激素释放激素 (GnRH) 激发试验 静脉快速注射 $100\mu\text{g}$ (儿童 $2.5\mu\text{g}/\text{kg}$) GnRH 直接刺激垂体分泌 LH 和 FSH, 这些可在 2 小时内每隔 20~30 分钟测得。儿童对 GnRH 的反应主要是 FSH 增加, 很少或没有 LH 的增加。青春期, LH 和 FSH 增加相当于 2~3 倍。成人期 LH 增加 2~5 倍, FSH 增加 2 倍。垂体功能低下的患者, 这种试验引起促性腺激素增加不足或缺失, 然而丘脑下部疾病患者可能有正常或不充分的升高, 后者是由于 GnRH 的内在刺激不足, 致性腺萎缩。丘脑下部疾病患者, 例如 Kallmann 综合征 (见上文), 重复、波动性地给予 GnRH 可以使促性腺分泌恢复正常。

睾丸活检 确诊性腺功能低下时很少需要这种方法。一般限制性地用于睾丸大小正常的少精症男性, 以区分是输精管堵塞还是精子生成低下。

治疗

促性腺功能低下性性腺功能减退的患者, 如果发现任何垂体下丘脑的潜在性疾病应直接治疗。

体质性青春期发育延迟的男孩, 15 岁时没有任何青春发育的迹象, 可以给予庚酸酯睾酮 50mg , 肌注, 每月 1 次, 疗程 4~8 个月, 这种低剂量可使其部分程度男性化, 引导青春发育而不损害可能的成人身高。

青春期雄性激素缺乏可予以长效的庚酸酯睾酮注射剂治疗, 剂量是在 18~24 个月以上, 从 50mg 增加到 200mg 每 2~4 周 1 次。

成人雄激素减少应治疗至正常男性更年期, 注射睾酮 200mg 每 2~4 周 1 次, 或皮肤敷贴经皮吸收的睾酮, 每天 2 贴, 除非有明显异常。潜在的副作用包括液体潴留、粉刺, 偶尔男性女性化乳房等。治疗可预防或减少骨质疏松和血管收缩不稳定的危险性, 增强性欲、预防阳痿。由于口服雄激素有引起肝细胞功能异常或肿瘤形成的危险, 已不采用。促性腺功能低下性性腺功能减退患者如希望产生精子, 可予以更年期促性腺激素治疗, 每 1~2 小瓶剂量中含 FSH 和 LH 各 75mg , 肌注, 每周 3 次, 同时予 HCG 2000IU , 肌注, 每周 3 次, 治疗至少 3 个月, 以促精子形成。若促性腺激素储备足够, 如 Kallmann 综合征, 也可选择尝试通过轻便输液泵有节律性地给予 GnRH 治疗。

用绒毛膜促性腺激素 (hCG) 治疗 Kallmann 综合征, 即使是成人也可以纠正隐睾症和恢复生育力。通过轻便输液泵皮下节律性释放 GnRH 治疗可引起内生性性类固醇分泌, 促进男性化, 以至生育力。

单纯的 FSH 缺乏, 通过经芳香族酶将睾丸酮转变为雌激素引导骨骼正常闭合。

先天性糖代谢异常

半乳糖血症

先天性的以血液半乳糖浓度升高为特征的糖代谢异常, 这是由半乳糖逐步

转化成葡萄糖过程中基因缺陷所致。

半乳糖转化成葡萄糖的过程见图 269-1。临床表现根据酶缺陷的部位而不同。

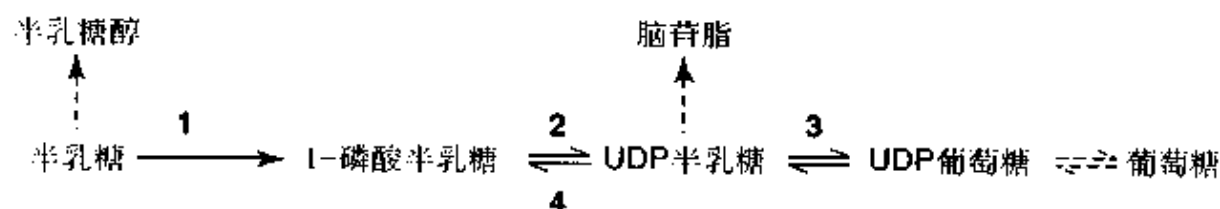


图 269-1 半乳糖代谢：(1) 半乳糖激酶，(2) 半乳糖 1-磷酸尿苷转移酶，(3) UDP 半乳糖 4-表异构酶，(4) 焦磷酸酶

半乳糖激酶缺乏

常染色体显性遗传。发病率 1/40000。半乳糖激酶的基因在第 17 对染色体的长臂(17q21-q25)。在这种疾病中,半乳糖累积并通过旁路途径还原成半乳糖醇,导致晶状体纤维渗透性损害。随着摄入半乳糖或含半乳糖的碳水化合物,最常见的是摄入乳糖,早期就发展成白内障。肝脏和肾脏的损害以及神经系统的异常不会出现。

任何有白内障的儿童都应考虑这一诊断。患者摄入含乳糖饮食后尿中出现葡萄糖还原产物,应迅速进一步诊断性地检查血液或尿中是否存在半乳糖,以及半乳糖激酶的缺失和红细胞中是否出现半乳糖 1-磷酸尿苷转移酶。治疗用去除半乳糖的饮食。

经典半乳糖血症

常染色体隐性遗传。其发病率为活产婴儿的 1/62000,基因携带者为 1/125。尿苷转移酶基因位于染色体 9p13,它有很多异构体。白人患者中约 70% 的尿苷转移酶缺乏是由于一种常见的错义突变, Q188R。严重的代谢异常是由于 1-磷酸半乳糖(来源于饮食中的半乳糖)堆积所致,它影响许多正常的代谢过程,引起肝细胞和肾小管损伤。

典型半乳糖血症的婴儿出生时正常,但经母乳或含乳糖的配方奶喂养几日或几周后出现厌食和黄疸。常常有呕吐、生长停滞、肝脏肿大、败血症,并能迅速致死。蛋白尿、氨基酸尿以及肾脏范科尼(Fanconi)综合征可引起水肿和腹水。没有理想的治疗方法。患儿持续存在体格发育迟缓和智能落后,许多还有白内障和佝偻病。大多数女性患者卵巢发育不良。

广泛地进行新生儿筛查,红细胞中半乳糖 1-磷酸尿苷转移酶降低和 1-磷酸半乳糖升高可作出早期诊断。根据尿中存在非葡萄糖还原物质(半乳糖和 1-磷酸半乳糖)可考虑半乳糖血症的诊断,并通过组织和细胞(如红细胞和肝脏)中尿

皆转移酶的缺乏加以确诊。

治疗包括从饮食中去除所有的半乳糖来源，最重要的是乳糖，它存在于所有的奶制品中和许多食物甜味剂中。虽然去除半乳糖的饮食常可预防急性中毒，但是长期的并发症（如生长不良、语言和神经异常、智能落后）仍常见。许多患者需要补充钙和维生素。

尿苷二磷酸半乳糖 4-表异构酶缺乏

这种缺乏（由于位于染色体 1p36-p35 表异构酶基因异常）有两种表现型：一种良性型和一种类似转移酶缺乏型。两型都是常染色体隐性遗传。在日本，良性型的发病率是 1/23000。更严重的类型还没有可靠的数据。

良性型的表现似乎只局限于红细胞和白细胞，没有明显的临床表现。另一型是由于经焦磷酸酶作用由尿苷二磷酸半乳糖转化到 1-磷酸半乳糖的堆积（图 269-1）。这一型在临床上与经典半乳糖血症鉴别困难。虽然患者对限制乳糖的饮食反应良好，但摄入一些半乳糖对保证许多代谢过程中尿苷二磷酸的供给也是至关重要的。

糖原贮积症

（糖原酶）

一组遗传性疾病，其起因是参与糖原合成或分解的多种酶中有一种或几种缺乏，以异常量或异常类型的糖原在组织中沉积为特征。

糖原贮积症（GSD）主要影响肝脏（GSD I、III、IV、VI）或肌肉（GSD V、VII——表 269-4）。除了 GSD VI 为性连锁遗传外，其余类型的均为染色体隐性遗传。GSD 的发病率约为 1/25000，但这可能估计过低，因为某些类型的糖原贮积症仅引起极轻的代谢紊乱而未被诊断。

症状和体征是由于糖原或其他中间代谢产物堆积，或者由于缺乏糖原分解的终产物，特别是葡萄糖而引起的。临床表现、严重度以及发病年龄随受累酶系统在特异器官中的表达而不同（表 269-4）。GSD II 影响所有的器官并伴有广泛的神经肌肉受累，包括心肌（参见第 184 节肌病）。

糖原和某些中间产物沉积在组织中可以通过无创性的 MRI 检出。对受累组织的活检可显示特异酶的缺乏从而明确诊断。

治疗以肝脏受损为主的 GSD，可少量多次地喂以碳水化合物以直接预防低血糖和乳酸酸中毒。生的玉米淀粉能使血糖稳定并减少乳酸血症、高尿酸血症、高脂血症，并可以达到追赶性生长。还可以选择持续在前一天的晚上鼻饲提供葡萄糖。GSD IV 可以经肝脏移植治疗。别嘌呤醇可用于预防痛风和肾尿酸性结石。

治疗以肌肉受损为主的 GSD，限制无氧（局部缺血）锻炼。高蛋白饮食对某些患者有帮助。

表 269-4 糖原贮积症的特征

类型	典型的发病年龄	别名	受影响的酶系统	受累的器官或组织	临床症状
I A	新生儿期或3~4月	von Gierke病	葡萄糖-6-磷酸酶	肝脏、肾脏	肝脏肿大和肾脏肿大, 生长迟缓, 严重的低血糖, 酸中毒, 高脂血症, 高尿酸血症
I B	新生儿期或3~4月		葡萄糖-6-磷酸转移酶	肝脏、白细胞	与 I A 型相似但程度较轻, 中性粒细胞减少, 反复发性细菌感染, 胃肠道溃疡
I C	新生儿期或3~4月		磷酸微粒体或焦磷酸的转运	肝脏、肾脏	与 I A 型相似
I D	新生儿期或3~4月		葡萄糖微粒体的转运	肝脏、肾脏	与 I A 型相似
II	<2岁或儿童后期	Pompe病	溶酶体酸- α -糖酸酐酶	所有器官	肝脏肿大, 心肌肥大, 严重的肌张力减低, 心肌病
III	婴儿期	Forbes病 Cori's病	脱分支酶	肝脏、肌肉、心脏、白细胞	与 I A 型相似, 伴随成人期进行性的肌无力
IV	≤ 18 月	Andersen病	分支酶	肝脏、肌肉、大多数组织	幼年型进行性肝硬化, 晚发型肌病和心力衰竭
V	成人期	McArdle病	肌磷酸化酶	骨骼肌肉	锻炼时痛性痉挛不伴有血乳酸升高
VI	儿童早期	Hers病	肝磷酸化酶系统	肝脏	肝脏肿大, 饥饿性低血糖, 常常无症状
VII	成人期	Tauris病	磷酸果糖激酶	骨骼肌肉、红细胞	锻炼时痛性痉挛不伴有血乳酸升高, 溶血
	成人期		糖原合成酶	肝脏	饥饿性低血糖, 饥饿性酮症, 脂肪肝

果糖代谢缺陷

遗传性果糖不耐受

常染色体隐性遗传。在最早报道这种疾病的瑞士, 发病率是 1/20000。摄入

极少量的果糖或蔗糖（水解产生葡萄糖和果糖）引起低血糖症、出汗、震颤、头晕、恶心、呕吐、腹部疼痛，并且可能惊厥、昏迷。长期摄入果糖可以引起近侧肾小管酸中毒并伴随尿中磷酸和葡萄糖丢失、肝硬化以及神经退化。

婴儿期，果糖摄入后不久有症状发生可提示诊断。通过肝脏活检，显示有酶的缺乏，以及经静脉注射果糖 250mg/kg，5~40 分钟后血糖下降可以确诊。当证实有血糖下降时应立刻静脉注射葡萄糖。通过直接的 DNA 分析可以诊断和确认基因突变的杂合子携带者。

治疗是去除饮食中的果糖（主要在甜水果中）、蔗糖、山梨醇。避免含糖的糖果和水果可以不发生龋齿。果糖引起的低血糖症用葡萄糖治疗。

必需果糖尿症

一种果糖激酶基因缺陷引起的良性、无症状性果糖随尿排出。

常染色体隐性遗传。发病率大约 1/130000。由于对摄入果糖利用异常，产生血和尿中果糖水平异常，这可能导致误诊为糖尿病（果糖使硫酸铜减少，但不与葡萄糖氧化酶起反应）。不需要治疗。

果糖-1, 6-二磷酸酶缺乏

常染色体隐性遗传。发病率不清楚。这种异常导致饥饿性低血糖、饥饿性酮症和酸中毒，对新生儿可能是致命的。发热性疾病可触发这一系列的变化。酶的阻断导致糖原异生前体的堆积——某些氨基酸、乳酸和酮酸。如果低血糖严重，口服葡萄糖或静脉注射葡萄糖可缓解症状。随着年龄的增长对饥饿的耐受性提高。

戊糖尿症

一种良性的 L-木酮糖还原酶缺乏，以尿中排泄 L-木酮糖为特征。

常染色体隐性遗传。这种疾病几乎只发生于德系犹太人（发病率 1/2500）。尿中的 L-木酮糖导致误诊为糖尿病。不需要治疗。

丙酮酸代谢缺陷

丙酮酸参与碳水化合物、脂肪、氨基酸的代谢。丙酮酸和乳酸水平提高可能由以下情况引起，糖原贮积症、果糖代谢异常（见上文）、线粒体病（参见第 286 节线粒体 DNA 异常）以及其他严重的基因异常（见下文氨基酸代谢异常）和以下要讨论的异常情况。

丙酮酸脱氢酶复合体缺乏

报道有常染色体隐性和 X 连锁遗传型。酶复合体有不同的亚单位，多种基因的缺陷可引起缺乏。临床表现包括乳酸血症，共济失调，神经运动发育迟缓，脑皮质、脑干以及基底神经节的囊性损害。证实皮肤成纤维细胞中酶活性缺乏可明确诊断。没有有效的治疗方法，但可以试用低碳水化合物或生酮饮食，以及饮食中补充硫胺素。

丙酮酸碳酸酐酶缺乏

丙酮酸碳酸酐酶缺乏是常染色体隐性遗传。发病率在 1/250000 以下，但在美国某些人群中可能高一些。运动神经发育迟缓通常是主要的临床发现。其他的生化异常包括高氨血症，酮症酸中毒，血浆溶细胞裂解素、瓜氨酸、丙氨酸、脯氨酸水平升高， α -酮戊二酸排泄增加。证实皮肤成纤维细胞中酶活性缺乏可明确诊断。没有有效的治疗方法。

氨基酸代谢异常

典型的氨基酸代谢异常是那些分解异常。肾小管（参见第 261 节肾脏转运异常）或胃肠道粘膜（如 Hartnup 病）氨基酸转运异常也由酶的缺陷引起，也是代谢性的。血浆中各种升高的代谢产物多是分解产物，没有转移产物。

这些异常是遗传决定的。许多氨基酸分解异常的显著表现见表 269-5，本节只讨论苯丙酮尿症。

典型的苯丙酮尿症

（苯丙氨酸血症；苯丙酮性精神发育不良）

一种先天性氨基酸代谢障碍，以苯丙氨酸羟化酶活性缺乏，致血浆苯丙氨酸浓度升高为特征，常造成严重智能迟缓。

流行病学和病理生理学

大多数人群中发现有典型的苯丙酮尿症（PKU），但在德系犹太人和黑人中少见。在美国发病率为 1/16000 活产婴儿。典型的苯丙酮尿症为常染色体隐性遗传。

苯丙氨酸是机体必需氨基酸之一。正常条件下，若体内过量则羟化成酪氨酸而排除，该反应需要苯丙氨酸羟化酶参与。若该酶无活性，则苯丙氨酸堆积在血中，并主要经尿以原型排出；部分苯丙氨酸经转氨基作用转变为苯丙酮酸，后者进一步代谢为苯乙酸、苯乳酸和正羟苯乙酸，这些都从尿中排出。

症状和体征

表 269-5 氨基酸代谢异常

疾病	受影响的氨基酸	酶缺陷	产前诊断*	临床表现	治疗
苯丙酮尿症	苯丙氨酸	苯丙氨酸羟化酶	DNA 分析	神经症状, 智能发育迟缓	控制苯丙氨酸摄入
酪氨酸血症 I 型(肝肾型)	酪氨酸和蛋氨酸	延胡索酰乙酐乙酸水解酶	酶检验、琥珀酰丙酮水平升高、DNA 分析	Fanconi 综合征、肝硬化、暴发性肝衰	控制苯丙氨酸、酪氨酸、蛋氨酸的摄入、肝移植
酪氨酸血症 II 型(眼皮型)	酪氨酸	酪氨酸氨基转移酶	DNA 分析	智能迟缓、角膜炎、皮炎	控制苯丙氨酸、酪氨酸、蛋氨酸的摄入
白化病	酪氨酸	酪氨酸酶	DNA 分析	皮肤、头发、眼睛色素缺乏	保护皮肤、眼睛免受光辐射
尿黑酸尿	酪氨酸	尿黑酸氧化酶	DNA 分析	关节炎、黑色尿	无
组氨酸血症	组氨酸	L-组氨酸氨基裂解酶(肝脏和皮肤)	酶检验	神经系统表现, 常常是良性的	低蛋白饮食、控制组氨酸摄入
变异型	组氨酸	L-组氨酸氨基裂解酶(只在肝脏)		同上	同上
枫糖尿疾病(支链酮酸尿症)	亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、别异亮氨酸	分支酮酸脱羧酶	酶检验、DNA 分析	肌张力升高、尿和汗恶臭、惊厥、昏迷、死亡	控制支链氨基酸的摄入、急性发作时腹膜透析和/或血透析
间歇性	同典型	同上, 但有少量活性		仅在应激时(发热、感染)有症状	同急性发作, 在发作期间不需要治疗
中间型	同典型	活性程度介于典型与间歇型之间		发育迟缓、神经症状、应激时突然出现	蛋白质摄入控制在需要量之内或控制支链氨基酸的摄入

续表

疾病	受影响的氨基酸	酶缺陷	产前诊断	临床表现	治疗
硫胺素反应型	同典型	酶稳定辅助因子		同轻度中间型	大剂量硫胺素, 也需要控制饮食
缬氨酸血症	缬氨酸	缬氨酸转氨酶		生长迟缓	控制缬氨酸摄入
同型胱氨酸尿症	蛋氨酸	胱硫醚合成酶 1. 吡哆醇反应型 2. 非吡哆醇反应型	酶检验	骨骼异常、晶状体异位、智力迟滞、血栓栓塞性病变	1. 大剂量吡哆醇 2. 补充蛋氨酸、胱氨酸 (控制摄入), 补充叶酸
胱氨酸病	胱氨酸	溶酶体膜蛋白缺陷	^{35}S 标记示胱氨酸蓄积	整个网状内皮系统、白细胞、角膜有胱氨酸结晶沉着、出现 Fanconi 综合征、肾功能衰竭	对 Fanconi 综合征进行对症处理、肾衰竭作肾移植
胱硫醚血症	蛋氨酸	胱硫醚酶		智力迟滞(?), 多数患者无临床症状	大剂量吡哆醇
甘氨酸血症(非酮病型)	甘氨酸	甘氨酸裂解酶系统	绒毛膜酶的检验	惊厥、智力迟滞	低蛋白饮食、上的宁(?), 安息香酸钠
β -丙氨酸血症	β -丙氨酸	β -丙氨酸 α -酮戊二酸转氨酶		惊厥、嗜睡、死亡	吡哆醇(?)
脯氨酸血症 I 型	脯氨酸	脯氨酸氧化酶		遗传性肾炎、精神性耳聋(?)	可能为良性遗传性状
脯氨酸血症 II 型	脯氨酸	Δ^1 -吡咯啉-5-羧酸脱氢酶		惊厥、智能迟缓	低蛋白饮食, 低脯氨酸和谷氨酸
羟脯氨酸血症	羟脯氨酸	羟脯氨酸氧化酶		智力迟滞、中枢神经系统症状	低蛋白饮食(?) 良性
赖氨酸血症	赖氨酸	赖氨酸-酮戊二酸还原酶		肌无力、智力迟滞、某些病例为良性	控制赖氨酸摄入(?)

续表

疾病	受影响的氨基酸	酶缺陷	产前诊断	临床表现	治疗
赖氨酸不耐受	赖氨酸 精氨酸	二碱基转氨酶		呕吐、昏迷	瓜氨酸
酵母氨基酸尿症	赖氨酸	氨基己二酸半醛谷氨酰还原酶		智能迟缓	控制赖氨酸摄入
六氢吡啶羧酸血症	赖氨酸	六氢吡啶羧酸氧化酶	长链脂肪酸水平, 缩醛磷脂合成	通常表现为脑肝肾(Zellweger)综合征	减少长链脂肪酸摄入
N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症	氨	N-乙酰谷氨酸合成酶		嗜睡、呕吐、昏迷	低蛋白饮食, 精氨酸、安息香酸钠、苯乙酸钠
氨基甲酰磷酸合成酶缺乏症	氨	氨基甲酰磷酸合成酶	DNA 分析	呕吐、嗜睡、酸中毒、昏迷、死亡	低蛋白饮食, 必需氨基酸类似物、氨基酸的酮酸类似物, 精氨酸、安息香酸钠、苯乙酸钠
鸟氨酸转氨酶缺乏症	所有氨基酸, 尤其是谷氨酸	鸟氨酸转氨酶	DNA 分析	复发性呕吐、易激惹、嗜睡、昏迷、惊厥、X连锁遗传, 在男性是致命的	低蛋白饮食, 必需氨基酸类似物、氨基酸的酮酸类似物, 精氨酸、安息香酸钠、苯乙酸钠
瓜氨酸血症	瓜氨酸	精氨酸代琥珀酸合成酶	酶测定、DNA 分析	呕吐、惊厥、昏迷	低蛋白饮食, 必需氨基酸类似物、氨基酸的酮酸类似物, 精氨酸、安息香酸钠、苯乙酸钠
精氨酸代琥珀酸血症	精氨酸代琥珀酸和其他二碱基氨基酸	精氨酸代琥珀酸裂解酶	酶检验	惊厥, 智能迟缓、昏迷、呕吐、肝肿大、结节性脆性症	同上的瓜氨酸血症
精氨酸血症	精氨酸	精氨酸酶	酶检验、DNA 分析	智能迟缓、惊厥、强直	必需氨基酸合剂

续表

疾病	受影响的氨基酸	酶缺陷	产前诊断	临床表现	治疗
鸟氨酸血症	鸟氨酸	鸟氨酸酮酸转氨酶	酶检验	脉络膜和视网膜环状损害	低蛋白饮食、低精氨酸、补充脯氨酸
高鸟氨酸血症、高氮血症和同型瓜氨酸血症综合征	鸟氨酸 氮 同型瓜氨酸	向线粒体内传递缺陷		惊厥、智能迟缓	低蛋白饮食
肌氨酸血症	肌氨酸	肌氨酸脱氢酶		智能迟缓(?)、无症状	可能为良性遗传性状, 不需治疗
谷氨酸血症	谷氨酸	?		智力和体格发育落后, 惊厥、结节性脆性症	?
焦谷氨酸血症	焦谷氨酸	5-氧脯氨酸谷胱甘肽合成酶	酶检验	酸中毒、溶血加剧、发作性呕吐、智能迟缓	?
异戊酸血症	亮氨酸	异戊酰辅酶A脱氢酶	酶检验	呕吐、嗜睡、酸中毒、智能迟缓、“汗脚”味、新生儿期死亡	控制亮氨酸摄入、补充甘氨酸
β -羟异戊酸尿症	亮氨酸	β -甲基巴豆辅酶A羧化酶	酶检验, 异戊酸	智能迟缓、肌肉萎缩、令人不愉快的尿味	控制亮氨酸摄入
HMG-辅酶A裂解酶缺乏	亮氨酸	3-羟-3-甲基戊二酰辅酶A裂合酶	酶检验, 母尿中3-羟-3-甲基戊二酸升高	酸中毒、低血糖、肌张力减退、嗜睡	低蛋白饮食、控制亮氨酸摄入、控制低血糖
α -甲基乙酰乙酸堆积	异亮氨酸	乙酰辅酶A硫解酶	酶检验	酸中毒发作、昏迷、智能迟缓	低蛋白饮食、控制异亮氨酸摄入

续表

疾病	受影响的氨基酸	酶缺陷	产前诊断*	临床表现	治疗
丙酸血症(酮病性甘氨酸血症)	苏氨酸 异亮氨酸 缬氨酸 缬氨酸	丙酰辅酶 A 羧化酶 1. 酶蛋白缺乏 2. 辅酶缺乏	DNA 分析	酸中毒、嗜睡、昏迷、智能和体格发育迟缓	低蛋白饮食、控制苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、缬氨酸和肉毒碱的摄入量
多羧化酶缺乏	亮氨酸 异亮氨酸 缬氨酸 缬氨酸 苏氨酸	1. 羧化全酶合成酶 2. 生物素酶	DNA 分析	酸中毒、皮疹、脱发、肌张力低下、T 和 B 细胞免疫缺陷、听力缺失	生物素 5~10mg/d
甲基丙二酸血症(酮病性甘氨酸血症)	异亮氨酸 缬氨酸 缬氨酸 苏氨酸 蛋氨酸	甲丙二酰辅酶 A 变位酶 1. 酶蛋白缺乏 2. 维生素 B ₁₂ 辅助因子缺乏	DNA 分析	酸中毒、嗜睡、昏迷、智能和体格发育迟缓	1. 低蛋白饮食、控制异亮氨酸、缬氨酸、苏氨酸摄入量 2. 大剂量维生素 B ₁₂
		甲基丙二酰辅酶 A 变位酶(?)		同上(1)	
甲基丙二酸血症-同型胱氨酸尿症	异亮氨酸 缬氨酸 缬氨酸 苏氨酸 蛋氨酸	甲基丙二酰辅酶 A 变位酶和同型半胱氨酸转甲基转移酶	酶检验	智能迟缓、生长发育不良、惊厥、巨幼红细胞性贫血	维生素 B ₁₂

* 分子生物技术进展极快,不久更多的异常可以被诊断。

新生儿期常无症状，偶尔，婴儿有嗜睡或喂养困难。智能迟缓是最重要的表现，一般程度较重，主要发生在未经治疗的患者中。患儿的头发、皮肤和眼睛的颜色比他的家庭成员浅。某些患儿可出现婴儿湿疹样皮疹。

患儿可出现许多神经症状和体征，特别是影响反射。年长儿可有癫痫小发作和大发作，异常脑电图发生率约为 75%~90%。患儿表现出过度的活动和精神病状态，由于尿和汗液有苯乙酸存在，出现令人极不愉快的鼠尿味。

诊断

大多数的苯丙酮尿症都有可能在产前得到诊断。诊断包括家族史；以及从培养的羊水细胞或绒毛膜标本中分离出 DNA，而后通过限制性片段长度多态性进行分析，并将其与双亲或先证者的片段特性进行比较。对某些家庭，也可以进行直接的基因突变的分析。

由于通常在新生儿中缺乏症状，实验室筛查是强制性的。早期诊断是根据检测血浆苯丙氨酸浓度升高而酪氨酸浓度正常或降低。虽然有人提出以血浆苯丙氨酸浓度 20mg/dl (1.2mM/L) 作为标准，用以区分典型的苯丙酮尿症和其他的高苯丙氨酸血症（见下文），但确切的血浆浓度标准还没有确定。不能单用血浆苯丙氨酸浓度作为区分典型的苯丙酮尿症与其他严重的高苯丙氨酸血症（见下文）的指标。准确地区分需要分析肝脏苯丙氨酸羟化酶的活性，在典型的苯丙酮尿症中这种酶活性完全缺失，而在高苯丙氨酸血症中还有正常的 5%~15% 的活性。正常情况下，肝脏是唯一可以测得苯丙氨酸的脏器。需要寻找更好的区分方法。

在摄入中等量奶（苯丙氨酸的来源）以后至少 48 小时，所有新生儿都应进行苯丙酮尿症筛查。一般用 Guthrie 抑制试验。在苯丙氨酸依赖的草杆菌培养基中，放入滴有新生儿血的滤纸片，用另几张含有不同量苯丙氨酸的滤纸作为对照，围绕滤纸片的草杆菌生长范围的大小与苯丙氨酸含量成比例。另一种筛选方法是在尿标本中或湿尿布上滴几滴 10% 的氯化铁（有市售的测试纸），呈现深蓝绿色表示有苯丙酮酸存在。

如果婴儿有 PKU 家族史，尿的检查在新生儿期后即可进行。应在 1 岁内定期检查，一般每周一次。4~6 周龄后，异常高水平的苯丙氨酸的代谢产物可能在尿中出现，包括苯丙酮酸、苯乳酸、苯乙酸以及正羟苯乙酸。

筛查结果必须通过更精确的试验加以证实，例如荧光法或离子交换柱色谱法。

治疗

治疗的目的是通过限制患儿苯丙酮酸的摄入，使必需氨基酸的摄入既能满足需求而又不过量，这样就可以使患儿既能正常生长发育，同时又防止了苯丙氨酸及其代谢产物在体内积蓄。由于所有天然的蛋白质都含有 4% 左右的苯丙氨酸，所以既要满足蛋白质的需要而又不超过苯丙氨酸的需要量是不可能的。因而应该

以酪蛋白水解产物（已处理去除苯丙氨酸）或氨基酸的混和产物组成食谱中主要的蛋白部分。Lofenalac 已在美国广泛使用，它是不含有苯丙氨酸的完全食物，可用以代替牛奶。低蛋白的天然食物，如水果、蔬菜、某些谷类等是可以进食的。通过测定自然蛋白质中的苯丙氨酸含量和 Lofenalac 中残余的苯丙氨酸含量（75mg/100g 干粉）来确定达到苯丙氨酸需要量的补充量。苯丙氨酸需要量随体重、年龄而变化，从出生第一个月的每天 40~70mg/kg，降到第一年末的 20~40mg/kg。不含苯丙氨酸的饮食是有效的，它们既可以有效地控制血苯丙氨酸的水平又允许在选择天然食品时有更大的余地。XP 类似物、Phenex I、Phenex II、Pheny-Free 是其他一些不含苯丙氨酸的完全食物；PKU-1、PKU-2、PKU-3 以及 Maxamum 不含脂肪，提供的能量比其他配方少。必须检测患儿的血浆苯丙氨酸水平。

治疗必须在出生后第一天就开始，以免发生智能发育迟缓。早期的和达到良好平衡状态的治疗可以使发育正常，并防止中枢神经系统受影响。在 2~3 岁后开始的治疗，可能仅对控制极端的好动和顽固的癫痫有效。治疗时间的长短还没有完全解决。虽然以前认为当脑髓鞘完全形成以后停止治疗是安全的，然而有关智商（IQ）下降以及学习和行为问题发生的报道导致对这一建议的重新考虑。目前的资料提议，饮食控制应该是终生的。

母亲苯丙酮尿症，如果未经治疗，对胎儿有严重的影响。这种妊娠的结果是绝大部分的婴儿有智能和体格发育延迟，小头畸形和先天性心脏病的发病率也高。在妊娠前控制母亲的苯丙酮酸水平可以预防这些后遗症，经验也表明这种治疗是有效的。

其他形式的高苯丙氨酸血症

新生儿（发育中的）酪氨酸血症可引起苯丙氨酸水平升高。根据异常的血浆酪氨酸水平可以区分。

轻度和重度型的高苯丙氨酸血症是常染色体隐性遗传。各型的苯丙氨酸羟化酶的活性虽然降低但仍比典型的 PKU 高。轻型在正常饮食情况下，血浆产物浓度 < 8~10mg/dl；重型则有极大的增高。与典型的苯丙酮尿症的区分参见上文。目前的资料提议通过饮食治疗将苯丙氨酸的浓度控制在 < 6mg/dl。治疗与典型的 PKU 相同。

四氢生物蝶呤缺乏也可以引起血浆苯丙氨酸水平的升高。四氢生物蝶呤缺乏是由于生物蝶呤合成障碍或由于缺乏二氢蝶呤还原酶，使二氢蝶呤转变为活性形式的四氢生物蝶呤减少。四氢生物蝶呤是合成多巴胺、5-羟色胺的辅助因子，这些神经递质的缺乏可导致神经症状。饮食治疗可以纠正异常的血浆苯丙氨酸水平，但是由于神经递质缺乏仍然存在，严重的神经退化也继续存在。除了饮食治疗，在出生早期开始用左旋多巴、碳化多巴、5-OH 色氨酸以及四氢生物蝶呤替代治疗可能是有益的。

第 270 节 肌肉骨骼和结缔组织疾病

风 湿 热

一种由 A 组链球菌感染引起的急性非化脓性炎性并发症，以单独或合并出现的关节炎、舞蹈病、心脏炎（有时留有心脏后遗症）为主要特征。也可以侵犯皮肤（皮下结节和环行红斑）。

（参见第 271 节 Sydenham 舞蹈病）

病因学和流行病学

A 组链球菌是前驱病原体，但发病的体质和环境因素还不明确。有明显的家族易感性。营养不良、过分拥挤、社会经济地位低下者似乎更易受链球菌感染，并且随之受到风湿热的侵袭。

风湿热（RF）主要发生在学龄期，首次发作发生在 4 岁以前很少见，而 18 岁以后也不常见。急性 RF 的确切发病率难以确定，因为大多数发展中国家的患者不就诊，尤其是那些只有轻度的无症状的心脏炎患者。在美国，发病率约为 1/100000。然而，那些受链球菌感染而未经治疗的患者中 RF 的发病率为 0.1%~3%。链球菌咽炎未经治疗的患者有 50% 发展成 RF 史。由于临床诊断未标准化，以及尸体解剖还没有常规进行，风湿热心脏病的流行率也难以确定。

虽然风湿热在发展中国家流行，但是近来在大多数发达国家中发病率已下降。然而，发病率的下降是由于抗生素的使用而真正的下降，还是由于使用更严格的诊断标准而使发病率表面的下降还难以区分。

在美国，不知何种原因，RF 相对少见，即使是链球菌咽炎不治疗也少有风湿热。然而据报道发病率有所回升。1980 年代在犹他州和俄亥俄州暴发，1990 年代在宾夕法尼亚州暴发。令人惊奇的是，疾病倾向于发生在那些居住在周边或郊区的白人中产阶级的儿童中。这些病例都受到粘液 M18 型 A 组链球菌的感染，这一型与早先的 RF 有关，但最近几十年已不常见到。1989 年还报道了军营中的暴发，3~10 名成年男性发展成心脏炎。更多的毒性更强的链球菌株似乎又回到了美国，在今后几年中发病率可能增加。

病理学

由于很少有患者死于急性期，因此急性 RF 的组织病理学难以评定。

关节受累 红肿的滑膜活检显示有非特异性的水肿和充血。

脑部受累 死于舞蹈病急性发作或几年后死亡者，脑部仅发现有充血。

心脏受累 瓣膜受累是最具特征的，也是潜在的危险的病理因素。一种急性间质性瓣膜炎可引起瓣膜水肿。不治疗会遗留瓣尖和瓣叶的瓣膜增厚、融合、回缩或其他的结构破坏，导致狭窄或回流功能受损。类似的影响可以使腱索缩短、

增厚或融合，增加受损瓣膜的回流或使未受影响的瓣膜产生回流。瓣环扩张可能是引起回流的第三种机制。二尖瓣和三尖瓣瓣叶受累常常是回流和狭窄；主动脉瓣常是先有回流然后才有狭窄。最常受侵犯的是二尖瓣，其次是主动脉瓣，三尖瓣少见，肺动脉瓣更少见。

心脏炎患者的心肌和心脏的其他部分常可找到 Aschoff 小体。

纤维蛋白性非特异性心包炎，有时伴有渗出，只发生在有心内膜感染的患者中，而且基本都能愈合而不留后遗症。

皮肤受累 皮下结节活检显示有某些类似 Aschoff 小体的特征，但与 RA 的结节没有特征性的区别。环行红斑没有特异的组织病理学损伤。

症状和体征

RF 的五个主要表现是游走性多发性关节炎、舞蹈病、心脏炎、皮下结节、环行红斑。这些可以单独出现或合并出现，并产生许多临床类型。皮肤和皮下组织的表现不常见而且几乎从不单独发生，通常只发生在已有关节炎、舞蹈病或心脏炎的患者中。发热是前驱症状但不是特异性的。

游走性多发性关节炎是最常见的临床表现，但单关节炎也会发生。关节极度的疼痛、触痛，也可以发红、发热、肿胀，有时有渗出。最常受侵犯的是踝关节、膝关节、肘关节或腕关节。肩关节、髋关节以及手和脚的小关节也会受到侵犯，但决不会单独受侵犯。如果脊椎关节受累，应怀疑由其他疾病引起。

关节疼痛和发热通常在 2 周内消退，一般都更快，很少持续一个月以上。在没有心脏炎时，血沉（ESR）（见下文实验室检查）通常在 3 个月内恢复正常。

骨节疼痛样症状是由于关节侧面部非特异性的肌肉疼痛或腱鞘炎引起，腱鞘炎可以发生在肌肉附着处。受累关节在被动运动时没有触痛，可以与 RA 的骨节疼痛相区分。邻近肌肉和肌腱的等长收缩常使疼痛再次发生。

舞蹈病可以单独发生或与其他风湿表现同时出现（参见第 271 节 Sydenham 舞蹈病）。

心脏炎可以单独或同时出现，心包摩擦音、杂音、心脏扩大或心力衰竭。在首次发作 RF 时，有关节炎的患者大约 50% 有心脏炎。没有关节炎（舞蹈病）时，心脏炎患者只有在发热严重，有心包炎而疼痛，或心脏功能衰竭产生呼吸困难、外周或腹部表现时才就诊。另外，大约 50% 的受累成年患者，心脏损害在更晚时才被发现。

杂音是心脏炎最常见的临床表现，也是第一次就诊时常见的症状。主动脉瓣回流时的柔和的舒张期爆破音（听诊最好沿胸骨左缘下部）二尖瓣狭窄时的收缩期前杂音（听诊区局限于心尖上或中部）可能不容易被发现。

如果在以后的 2~3 周内病情没有恶化，很少有新的心脏炎表现。由于杂音不消失而且新的心脏症状不常见，因此相比心脏症状，炎性表现是更好的反映治疗效果的指标。急性炎性证据包括 ESR，在没有合并症的心脏炎中，ESR 一般

在5个月内消失。RF似乎不产生慢性炎性心脏炎。在急性非持续性的心肌炎症中，急性瓣膜损害遗留的瘢痕可以引起收缩和瓣膜变形，并继发血流动力学异常。

心力衰竭在急性发病的患儿可能难以诊断，因为其表现与成人有所不同。患儿可能表现为没有啰音的呼吸困难、恶心和呕吐（由于胃充血），右上腹部疼痛（由于肝包膜扩张）和猛烈的干咳（由肺充血引起）。

皮下结节，最多见于关节伸侧面，常与心脏炎合并存在。结节一般无痛，出现时间短暂，并且对相关的关节炎、或心脏炎症的治疗、对皮下结节都有效果。

环形红斑是一种匍形、扁平、无瘢痕、无痛性皮疹，持续时间很短，有时不超过1天。环形红斑常在链球菌感染之后较晚才出现，如果在其他风湿性炎症消失时出现（或更晚），不应该误认为是另一次新的发作。

其他表现包括腹痛和厌食，其原因可能是上述的心功能失代偿情况下肝功能障碍，也可能是由于伴随的肠系膜腺炎引起的。由于白细胞计数增高和腹部拒按，尤其是当其他风湿表现不出现时，表现酷似急性阑尾炎。

RF常表现的嗜睡、不适、疲乏可能是由于心力衰竭引起。风湿热肺炎或胸膜炎已不再被认为是RF所特有的。

迁延性的RF（ ≥ 8 个月）发生于约5%的患者中，伴有与链球菌感染或停止抗炎治疗不相关的、自发的、复发性炎症发作（有临床和实验室表现）。在迁延性发作中，这样的反复发作似乎与心脏炎关系较大。

实验室检查

全身性炎性表现包括ESR和C反应蛋白。用Westergren法测定，血沉升高， $>120\text{mm/小时}$ 。白细胞计数达到 $12\,000\sim 20\,000/\mu\text{l}$ ，接受皮质类固醇治疗者会更高。血清C反应蛋白异常升高，由于其升高与降低均比血沉快，所以在那些临床上急性发作已经消退而血沉仍然升高的患者，血清C反应蛋白阴性可证实已无炎症存在。

局部炎性表现见于滑膜液，但是临床上很少需要抽取滑膜液来进行诊断和指导治疗。滑膜液一般是清而黄色的，相比初始的PMN，有白细胞计数升高，培养阴性。

心电图（ECG）异常包括P-R间期延长，这是最常见的异常但与预后或其他风湿性心脏炎症状无密切关系。大约30%的RF患者P-R间期延长反映有房室传导阻滞。其他ECG异常则可能是由于心包炎、心房或心室扩大、心律失常。

诊断

尚无单一的试验或其他的证据是特异性的。诊断一般根据修改的Jones诊断标准进行。该诊断标准需要有最近A组链球菌感染的证据（如猩红热、咽拭细菌培养阳性、抗“O”或其他链球菌抗体效价升高），同时有以上症状和体征中

提到的五项主要表现中的至少二项，或一项主要表现和二项次要表现（包括发热、骨节疼痛、以前的 RF 病史、ERS 或 C 反应蛋白升高、白细胞计数，以及 P-R 间期延长）。

鉴别诊断包括痛风、镰状细胞性贫血、白血病、系统性红斑狼疮、栓塞性细菌性心内膜炎、血清病、川崎病、药物反应、创伤性关节炎、淋球菌性关节炎等，所有这些通常通过病史和特殊实验室检查就能与风湿热相区别。容易与 RF 相混淆的是全身性幼年型 RA（见下文），后者有时发病相当急，偶尔发生类风湿性心脏病。全身性幼年型 RA 不产生类风湿因子或抗核抗体，这样血清学检查对鉴别就没有帮助。根据先期的链球菌感染缺失，并且关节病发作较长的临床过程通常可以鉴别 RA 和风湿性关节炎。

风湿性心脏病必须与先天性心脏病鉴别，后者有特征性的杂音并经常发绀。超声心动图、介入性心导管或心血管造影可用于疑难病例的诊断。心内膜弹力纤维增生症逐渐被认识到是一种少见的与风湿性心脏病相像的心脏疾病，在没有风湿性或先天性损害的确凿证据的情况下可疑及本病。

预后

预后取决于初发心脏炎的严重程度。在急性发作期有严重心脏炎的患者可能留有心脏病后遗症，他们特别容易复发，而当风湿热复发时常进一步引起心脏病恶化。大约 1/2 急性发作时表现为不伴有心脏扩大或代偿失调的轻度心脏炎的患者杂音最终消失。他们复发的危险性处于中间，即那些没有心脏炎患者的低危险性和有严重心脏炎患者的高危险性之间，但复发可以引起或加重永久的心脏损害。没有心脏炎的患者似乎很少有风湿热复发，而且如果有 RF 复发也不发展成心脏炎。其他所有的 RF 表现消退后不留后遗症。

治疗

如果有关节炎、舞蹈病或心力衰竭症状，患者一般应限制活动。无心脏炎者在急性发作消退后即不需要限制体力活动。对无症状的心脏炎患者严格的卧床是无价值的，还可能产生厌烦的心理反应。限制体力活动以减轻或消除症状似乎只适用于有症状的心力衰竭患者。

对仅有关节炎的病人，治疗应针对解除疼痛，轻症者可用可待因或其他解热镇痛药，如相对小剂量的 NSAID。对严重病例，需要应用足量的抗炎药物。

阿司匹林应该渐渐加量，直至产生临床效果，或出现中毒表现。测定血或尿中水杨酸盐水平只有在协助处理中毒时才需要。儿童和青少年的开始剂量为每日 60mg/kg，分 4 次口服。如头天晚上不产生效果，第二日剂量增至 90mg/kg，第三日增至 120mg/kg。大剂量时可以将每日量分 5~6 次服用。肠阿司匹林、缓冲的或复合的水杨酸制剂与普通阿司匹林相比没有什么优点。进餐时同时口服阿司匹林和/或服药半小时之后饮牛奶或抗酸剂可以避免（或处理）胃局部反应。水杨酸中毒的表现有耳鸣、头痛或呼吸增快。给固定剂量的药物，中毒症状在 1 周

或1周以上才会出现。中毒处理包括,如果药物有效可减少药物剂量,或者停用药物。

其他的NSAID也可用于儿童。给药的间隔时间越长,毒性越少,包括耳鸣、肝脏刺激。奈普生和消炎痛的液剂和片剂都有效。奈普生剂量可高于每天20mg/kg。消炎痛的剂量高于每天3mg/kg。这些药物的作用还没有与阿司匹林进行严格的比较,似乎能产生相同的结果。如果经4天治疗后还没有产生作用,应该放弃阿司匹林或其他的NSAID,改用皮质类固醇。

有心脏炎的患者,治疗的目的是控制炎症,并避免治疗后的反跳现象。阿司匹林或其他的NSAID是首选的治疗药物,经一个8周的疗程治疗后,很少出现反跳,而且副作用也比大剂量皮质类固醇少。不过对严重的心脏炎,尤其是有心衰时,阿司匹林可能无效,此时应该立即开始皮质类固醇治疗。强的松的剂量为每日口服0.5~2mg/kg,最大每天60mg分每6小时或12小时给药。如果两天后不能控制炎症,可以用甲基强的松龙琥珀酸盐连续3天,每天30mg/kg静脉注射替代。达到完全控制的皮质类固醇的口服剂量应维持到血沉恢复正常之后至少1周。然后以每2日减5mg的速度逐渐减量。为防止反跳,NSAID在开始治疗时与皮质类固醇同时使用并持续至皮质类固醇完全停药后2周。反跳仅仅表现为发热或关节疼痛者常自行消失,但若出现心衰,地高辛等强心药物又不能控制,则需要重新开始抗炎治疗。对长期的自行复发的的心脏炎病人,使用免疫抑制剂治疗可能有效。

虽然当检出风湿热时,已经发展为链球菌感染后的炎症,但给予抗生素仍然有助于根除残存的病原菌。适当的给药方案参见第157节链球菌感染。

在急性RF(或舞蹈病)发作后,应继续维持抗链球菌感染的预防性治疗,以防风湿热发作。最有效的方法是每月肌注一次苄星青霉素G120万u,但是肌肉注射疼痛,必须每月给药。单用磺胺嘧啶口服1g/d(27kg以下,500mg/d)与其他的口服药物产生同样的效果,包括每日分2次口服青霉素G40万u或每日分2次口服青霉素V250mg。

预防链球菌感染的最佳的用药期限还不清楚。有些作者认为对所有RF或舞蹈病患者,预防用药应维持终生,或者只要他们接触儿童就应该用药,这是因为儿童的A组链球菌携带率很高。其他人则推荐,预防用药的对象仅仅为急性发病后最初几年的病人和所有18岁以下的病人,终生预防用药仅限于严重心脏损害的患者。

对有轻度心脏损害的患者(即仅有杂音而无心脏扩大或心脏功能失代偿),预防用药可以持续,如果停止预防用药,则需要及早治疗链球菌感染。对已知或怀疑风湿性瓣膜病变的病人,针对细菌性心内膜炎进行预防用药应开始于可能引起牙龈出血的齿科或口腔外科手术、上呼吸道手术、泌尿生殖道和低位胃肠道手术或器械操作时。美国心脏协会的推荐列于表270-1和表270-2。

表 270-1 儿童口腔-牙科、呼吸道、食道操作时推荐的细菌性
心内膜炎的药物预防

患者情况	药 物	剂 量
无禁忌证	羟氨苄青霉素	操作前 1 小时口服 50mg/kg
不能口服药物	氨苄青霉素	操作前 30 分钟内肌注或静脉注射 50mg/kg
对青霉素过敏	氯林可霉素 或 头孢氨苄或头孢羟 氨苄*	操作前 1 小时口服 20mg/kg 操作前 1 小时口服 50mg/kg
	阿齐霉素或克拉霉 素	操作前 1 小时口服 15mg/kg
不能口服药物或 对青霉素过敏	氯林可霉素或 头孢唑啉*	操作前 30 分钟内静脉注射 20mg/kg 操作前 30 分钟内肌注或静脉注射 25mg/kg

* 头孢菌素类不能用于对青霉素有即刻型高过敏反应者（风疹、脉管水肿、过敏反应）。

表 270-2 儿童胃肠道或泌尿生殖道操作时推荐的细菌性
心内膜炎的药物预防

患者情况	药物和剂量
高危险性	操作开始前 30 分钟内，氨苄青霉素 50mg/kg 肌注或静脉注射（不超过 2g）加上庆大霉素 1.5mg/kg（最大剂量 120mg）；6 小时后，氨苄青霉素 25mg/kg 肌注或静脉注射或者羟氨苄青霉素口服 25mg/kg
高危险性，对青霉 素过敏	操作开始前 30 分钟完成，万古霉素 20mg/kg 持续 1~2 小时以上的静脉滴注（最大总剂量 1g）加上庆大霉素 1.5mg/kg 静脉注射或肌肉注射（最大剂量 120mg）
中度危险	操作前 1 小时口服羟氨苄青霉素 50mg/kg，或操作开始前 30 分钟内氨苄青霉素 50mg/kg 肌注或静脉注射
中度危险，对青霉 素过敏	操作开始前 30 分钟完成，万古霉素 20mg/kg 持续 1~2 小时以上的静脉滴注（最大总剂量 1g）

幼年型类风湿性关节炎

开始于 16 岁或以前的关节炎。

幼年型类风湿性关节炎（JPA）与成人 RA 相似（参见第 50 节），本病倾向于影响大和小关节并且可能干扰生长和发育。小下颌（后削颌）就是由于下颌骨生长受影响的结果。

症状和体征

全身型（Still 病）发生在约 20% 的患者中，常发生高热、皮疹、脾肿大、全

身淋巴结肿大、浆膜炎和中性粒细胞显著增多以及血小板增多。这些症状有时出现在关节炎之前。类风湿因子和抗核抗体缺乏。

少发性关节炎型发生在约 40% 的患者中，常见于女孩。受累儿童 75% 以上出现抗核抗体。这些患者中将近 20% 发生慢性虹膜睫状体炎，虹膜睫状体炎常常无症状，只有通过定期的裂隙灯检查才能发现。还有一小组受累的大龄男孩，许多具有 HLA-B27 抗原。这些男孩中的大多数以后发展成一种血清反应阴性的典型的强直性脊椎炎的表现：僵硬的脊椎炎、炎性肠病、牛皮癣样关节病，或 Reiter 综合征。

多发性关节炎型发生在其余的 40% 的患者中，并且常类似于成人 RA。类风湿因子常为阴性，但一些患者，大部分是青春期女孩，类风湿因子可以是阳性。

预后和治疗

总的预后一般比成人 RA 好，50%~70% 的患者可获得完全缓解。多发性关节炎型患者和类风湿因子阳性患者的预后较差。

治疗与成人类似，在美国因为考虑到 Reye 综合征（参见第 265 节），以及其他 NSAID 药物很有效，很少使用阿司匹林。

NSAID 中的萘普生、布洛芬以及消炎痛治疗效果最好。萘普生和消炎痛的剂量和以上的风湿热给药剂量相同。布洛芬剂量每天 20~40mg/kg，分 4 次给药。

如果用阿司匹林，只有用抗炎效果的大剂量的阿司匹林才有效（每日 80~130mg/kg）。当水杨酸盐大剂量应用时，应检测血清水杨酸浓度，以维持非毒性的治疗浓度 [20~30mg/dl (1.45~2.15mmol/L)]。AST 水平可能升高，但停用阿司匹林即可恢复正常。除了治疗严重的全身性疾病，一般可以避免全身性的使用皮质类固醇。生长迟缓、骨质疏松、骨坏死是儿童长期使用皮质类固醇的主要危害。可以在关节内使用皮质类固醇，并根据受累关节的大小调节剂量。在治疗多关节病时，甲氨蝶呤和羟基氯化喹啉是有用的二线药物。实验室监测甲氨蝶呤致骨髓抑制的副作用和肝脏毒性，包括 CBC、AST、ALT 以及白蛋白。用羟基氯化喹啉必须检查视野。偶尔，可以使用磺胺舒喘灵，尤其是怀疑有脊椎强直的病例。肌内注射金和青霉素已很少用（用金复合物治疗 RA，在第 50 节风湿性关节炎中讨论）。

锻炼，使用夹板及其他支持措施有助于防止关节挛缩变形，各种适宜的器具都有帮助。

应进行眼科检查以便发现无症状的虹膜睫状体炎，检查的频率取决于发病的危险性（参见第 98 节）。一个最近诊断为少发性关节炎型的患者应每 3~4 个月检查一次，而一个多发性关节炎型患者应每 6 个月检查一次，这样可以尽早开始治疗，包括应用皮质类固醇滴眼液和散瞳药。

儿童和青少年常见的髋、膝部疾病

随着儿童的生长发育、肌肉和骨骼系统在角度、旋度和纵向生长诸方面发生着巨大的变化。许多下肢疾病与这些变化有关，并随着生长好转或恶化。

需要对肢体的每一部分依次定期进行检查。有不对称或进行性畸形通常是异常的表现，并且应该找到神经因素（例如脊椎发育不良、脑瘫）。应该检查每个关节的活动范围，并且让患者取站位、坐位和卧位检查髋关节、膝关节和足的角度和旋转度。

髋关节异常

股骨内旋在儿童中常见，股骨前倾的角度从出生时的 40° 下降到青春期的 15° 。明显的股骨前倾导致“吻膝征”，足尖向内，以及步态笨拙。应该避免呈“W”形的坐位，大腿外展或屈曲（胸膝位）的睡卧位，以及极度的旋转，这些可使股骨内收加重。如果明显的股骨内旋持续到8岁，则需要矫形治疗。

股骨外旋常常在儿童走路以前发生，显然是由于宫内姿势造成的外展/外旋软组织牵缩所引起的。大腿外旋的睡卧位会使这种状态延续。换尿布时内旋下肢可能有帮助，但大多数病例在走路时开始自行纠正。必须要作彻底的检查是否有髋关节脱位（参见第261节肌肉骨骼异常）。

髋关节疼痛和跛行是青少年股骨头骨骺滑脱或幼儿股骨头缺血性坏死（Legg-Calvé-Perthes病，在下文骨软骨病中讨论）的特征性表现。疼痛有时涉及膝或大腿前部。早期诊断可明显地改善预后。滑脱一般是缓慢发生的，并且最多见于肥胖的青春期男孩。20%的患者是双侧性的。原因不明，但怀疑可能受激素的影响。X线可以确定诊断并且可以排除髋臼发育不良和退行性变。需要外科治疗，经股骨头和骨骺打入钉子以阻止进一步的滑脱。

膝关节异常

膝或股骨-胫骨角度畸形有两种主要的类型：膝内翻和膝外翻。如果不治疗，两种类型都可以造成成人的膝部骨关节炎。

膝内翻在刚学走路的孩子中多见，常常在18月龄时自行纠正。如果膝内翻持续存在或严重度增加，应怀疑是Blount病（胫骨骨软骨病）。因X线表现正常（参见第261节肌肉骨骼异常），Blount病的早期诊断困难。还应该排除佝偻病。如果早期开始用Danish夹板夜间治疗可能有效，常需要外科手术治疗。

膝外翻较少见，而且即使程度严重一般在9岁时可以自行纠正。应该排除骨骼发育不良或低磷酸酯酶症。如果10岁后有明显的畸形存在，需要施行股骨远

端骨骺阻滞术。

膝关节疼痛伴有胫骨粗隆肿胀在青少年中常常是由于 Osgood-Schlatter 病（见下文骨软骨病）但也可能是由于膝盖骨软骨软化症（膝盖骨关节软骨软化）。由于运动时股四头肌和膝盖骨活动不协调产生的膝盖骨软骨软化造成明显的大腿角度或旋转度的改变。尤其是在上下楼梯时出现膝部疼痛。治疗包括等长的加固股四头肌、解热镇痛药物以及避免产生疼痛的活动。

胫骨旋转随着生长发生，外侧旋转从出生时的 0° 增加到成人时的 20° 。胫骨外旋很少有问题的。内侧或中部的胫骨旋转在出生时常见，但随着生长会改善。佝偻病或神经肌肉问题也是引起原因之一。这种情况造成足尖内收和膝内翻。

为评定胫骨旋转，患者取膝关节弯曲 90° 的坐位，并让小腿悬空。然后排列纵向的胫骨和第二掌骨的胫骨结节。现在在两踝间想象一条直线。沿着胫骨的两条直线相交的角度大约是胫骨内旋或外旋的程度。如果受影响的足旋转超过 20° 则存在着胫骨中部的旋转。如果足的侧面旋转超过 30° 则存在着胫骨侧面的旋转。还应该对步态进行评估。

被动运动（足的极度外旋）或矫形鞋（在足跟内侧或足底外侧加楔垫，Thomas 或扭力跟）对治疗胫骨内旋偶尔有帮助。7 岁后扭转持续存在需要矫形治疗。

足异常

前足异常在每 100 个活产婴儿中有 1 个发生。幸运的是，大多数是功能性的，例如跖骨内收，而不是结构性的，例如部分畸形足（内翻畸形）或跖骨内翻。

跖骨内收中，足前部内收而且静止时可以旋后。一般足可以被动外展而且当足底受刺激时外翻超过中位。偶尔有受累的足僵硬，不能矫正到中位。通常在生后的第一年内不治疗也可解决。固定的畸形需要矫正。

跖骨内翻是一种宫内的半脱位，典型病例在出生后不会好转，需要正确的矫正。

旋前、平足症和扁平内翻足根据足弓中部扁平及足向外旋转可以认出。有后足的外翻和前足的外翻、外展。婴儿常常由于足弓中部的脂肪垫显示出假性的平足症。如果畸形是功能性的，在用足尖站立时足弓一般恢复正常。大多数孩子在开始行走时由于韧带松弛和步履蹒跚，足有些旋前，但在 2 岁半左右不经治疗就可以自行纠正。如果足有疼痛或痛性痉挛，需要用矫形鞋（弓形支撑物或有长的内侧垫和一个 Thomas 后跟的鞋）治疗。

遗传性结缔组织疾病

Ehlers-Danlos 综合征

是一种胶原疾病, 以关节活动过度、皮肤过于松弛以及普遍的组织脆性增加为特征。

遗传多样化, 但一般是以常染色体显性遗传, 其中有 9 型的基本病理是不同的基因突变影响结构或不同胶原的组合(表 270-3)。在常见的常染色体显性遗传类型中, 还没有证实有特异的生化学或组织学变化, 但认为有胶原纤维的联结缺陷。

表 270-3 Ehlers-Danlos 综合征的类型

类型	名称和亚类	遗传	临床表现
I	Gravis 型	AD	严重的关节活动过度; 皮肤脆弱并且容易青肿
II	Mitis 型	AD	与 I 型相同, 但表现轻而且临床过程轻
III	活动过度型	AD	显著的关节活动过度; 中度的皮肤过度伸展; 极少的瘢痕
IV	血管型 IV-A: 早老型 IV-B: 早老型 IV-C: 瘀斑型 IV-D: 其他 (除了 IV-D AR 外各型都有 III 型胶原的缺陷)	多相的 AD AR AD AD/AR	特征多变; 严重的青肿和/或瘀痕; 皮肤薄伴有明显的静脉丛; 血管断裂; 特征性的早老面容(皮下脂肪丢失、大眼睛、尖削的鼻子)
V	X 连锁型	XL	轻度的关节活动过度, 中度的皮肤脆弱和青肿
VI	眼-脊柱侧突型 VI-A: 缺乏裂解水解酶活性 VI-B: 裂解水解酶活性正常	AR	中度的关节和皮肤受累; 严重的脊柱侧突和眼部受累
VII	先天性多发性关节强直 VII-A: 前 $\alpha 1$ (I) 胶原结构缺陷 VII-B: 前 $\alpha 2$ (I) 胶原结构缺陷 VII-C: 前胶原 N-蛋白酶缺乏	多相的 AD AD AR	显著的关节活动过度; 身材矮小和小下颌, 中度的皮肤脆弱和青肿
VIII	局部的幼年牙周炎	AD	中度的关节活动过度; 轻度的皮肤脆弱和青肿; 侵入性的牙周病, 牙龈退缩, 牙齿脱落早
IX	空缺(以前是枕部角综合征或 X 连锁皮肤松弛症, 现在重新分类)	—	
X	纤维联结异常	AR	各种临床表现但皮肤结构正常; 瘀点; 与纤维联结异常有关的血小板聚集缺陷
XI	空缺(以前是家族性关节不稳定, 现在重新分类)	—	

AD= 常染色体显性遗传; AR= 常染色体隐性遗传; XL= X 连锁遗传

症状、体征和诊断

症状和体征的变化很大，取决于突变基因的特异性和核型的表现。

皮肤可以被捏起数厘米，但放开后恢复正常。宽大的纸样瘢痕常覆盖在骨的突起部分，尤其是肘、膝和胫骨处。关节活动过度的程度不同，但都相当明显。只有在少部分患者中有麻烦的出血倾向。在瘢痕顶部和受压部位常形成肉赘疣（软疣状假瘤）。皮下的钙化结节可以拍出或经放射诊断。

轻微的创口可引起较大的开裂性伤口，但出血少；由于缝合时易于撕裂脆弱的组织，伤口愈合困难。因深部组织变脆引起外科并发症。常常发生滑液渗出、扭伤、脱臼。25%的患者出现脊柱后侧凸，20%有胸部畸形，5%有马蹄内翻足，1%有先天性髌脱位。90%的成人患者有平足症。常见有胃肠道疝和憩室。很少发生胃肠道的自发性出血和部分穿孔，同样主动脉动脉瘤的破裂和大动脉的自发性破裂也少见。少数有髓状海绵肾。受累母亲的组织伸展性大可引起早产。如果胎儿受到侵犯，可能发生胎膜变脆和随后的羊膜早破。母亲组织脆弱可使外阴切开术和剖腹产术复杂化，可能发生产前、产时、产后的出血。成人常有近视。在眼-脊柱侧突型中描述有虹膜脆化和眼球破裂。

预后和治疗

虽然可以发生许多并发症但寿命通常正常。致死性并发症的发生在少数家族中很高。

没有特异的治疗方法。应尽量避免创伤。保护性的衣服和垫子可能有帮助。如果进行手术，必须谨慎地止血。仔细地缝合伤口避免拉紧组织。妊娠和分娩期间必须强制执行产科监护。应该提供遗传咨询。

马方综合征

一种结缔组织疾病，导致眼、骨骼、心血管异常。

常染色体显性遗传。基本的分子生物学缺陷是由于编码一种称为 fibrillin-1 的细胞间基质蛋白的基因突变。主动脉中层异常是主要的结构缺陷，组织学变化类似于 Erdheim 囊性中层坏死。类马方（Marfan）活动过度综合征和先天性挛缩性蜘蛛脚样指（趾）是不常见的变异型。

症状和体征

严重度变化很大。患者高于同龄人的平均身高和家庭成员，伴有手臂指距超过身高。指（趾）不成比例地长而细 [蜘蛛脚样指/（趾）]；胸骨畸形——外凸（鸡胸）或内移（漏斗胸）——是常见的；常发生关节过度伸展、小腿在膝部弯曲（膝后弯）、平足症、脊柱后侧突；常有疝；皮下脂肪少；高腭弓。

眼的表现包括晶状体的半脱位或全脱位（晶状体异位）和虹膜震颤（虹膜的抖动）。脱位晶状体的边缘常可通过未扩大的瞳孔见到。可以出现高度的近视，有时会发生自发的视网膜剥离。

心血管改变是由于受血液动力学压力最大处的主动脉中层无力的结果；早到生后第一年，迟到60岁，从冠状窦开始的升主动脉逐渐扩张或急性断裂；主动脉回流可出现在X线发现主动脉扩张之前；可产生细菌性心内膜炎；可发生二尖瓣下垂或由于瓣叶和腱索拉长引起回流，产生收缩期卡嗒音和一个收缩晚期的杂音；还可发生肺部囊性疾病和复发性自发性气胸。

诊断

诊断困难，因为许多患者只有极少的表现而且没有特异的组织学或生物化学改变，同时也没有客观的诊断试验。一般根据心血管、眼、骨骼的表现，尤其是具有阳性家族史时可以作出诊断。有很大一部分存在的马方综合征病例的诊断不明确。同型胱氨酸尿症部分症状与马方综合征相似，但可以通过确定尿中有同型胱氨酸而鉴别。应该进行适当的遗传咨询。产前诊断是可行的。

治疗

对身材特别高的女孩，到10岁时用雌激素和孕激素诱导性早熟可以减低终身高。 β -阻滞剂可减少心室射血的突然性，减缓主动脉根部扩张的过程以及主动脉破裂的危险性。主动脉直径增加至5cm以上时可以进行预防性手术。这些预防措施可以延长预期寿命。

皮肤松弛症

一种少见的疾病，以皮肤松懈折叠、下垂为特征。

有两种相对良性的类型分别是常染色体显性和常染色体隐性遗传，后者伴有生长发育迟缓和关节松弛。另一种有潜在致命性的伴有心肺并发症的类型是常染色体隐性遗传。极少数获得性皮肤松弛症发生在纤维疾病或暴露于特殊的药物后，包括对青霉素的高过敏反应、或母亲接受青霉胺治疗的婴儿。基本的缺陷还不知。在所有各型中，组织学检查显示有弹性蛋白片段。

症状、体征和并发症

遗传型，出生时可能已经存在皮肤松弛或以后有进一步发展，所有的皮肤通常松弛并折叠悬挂，最明显的是面部，受累患儿有一种悲哀的、或丘吉尔似的面容。一个钩型鼻是特征性的。胃肠道疝气和憩室常见。严重受累患者进行性的肺气肿可以引起肺源性心脏病。

获得性皮肤松弛症的临床表现与遗传型明显不同（晚发性、异常皮肤的分布和表现不同、没有钩状鼻）。通常在儿童或青少年中，可以发生在严重的疾病如发热、多发性浆膜炎、或多型红斑之后。在成人，可以隐匿发病，有时因主动脉破裂和肺部并发症导致死亡。

鉴别诊断和治疗

典型的皮肤松弛症没有Ehlers-Danlos综合征的皮肤脆弱和关节活动过度表现。局部的皮肤松弛有时也可在其他异常中见到如，Turner综合征（参见第261

节), 该综合征中受累女性松弛的皮肤折叠在颈根部, 当孩子长大后拉紧像带子; 还有神经纤维瘤 (参见第 183 节), 它偶尔发展成摆动的丛状神经瘤, 但单侧生长并有不同的质地和构造可与皮肤松弛症相区别。

没有特殊的治疗。在获得性皮肤松弛症中整形手术很少成功, 但对遗传型可以改善外观; 康复不复杂, 但皮肤松弛可以复发。心肺并发症应给予适当的治疗。

粘多糖病

以尿中排泄粘多糖增加和多种的全身性的表现为特征的状况, 包括特征性的面容、骨骼发育不良、智能迟缓、角膜云翳以及肝脾肿大。

每一型都有独特的临床特征、一种特殊的遗传性的生物化学缺陷、以及一种可预见的预后, 并且每一型都可以通过尿粘多糖过高而确认 (表 270-4)。原发性

表 270-4 遗传性粘多糖病

类型	异常	临床表现和预后	过多的尿粘多糖	酶缺乏
MPS I H	Hurler 综合征*	早期角膜云翳; 临床表现严重; 通常在 10 岁以前死亡	硫酸软骨素 硫酸乙酰肝素	α -L-艾杜糖醛酸酶 (以前称为修正因子)
MPS I S	Scheie 综合征	关节僵硬; 角膜云翳; 主动脉回流; 智能正常; ? 寿命正常	硫酸软骨素 硫酸乙酰肝素	α -L-艾杜糖醛酸酶
MPS I H/S	Hurler-Scheie 复合型	表型介于 Hurler 和 Scheie 之间	硫酸软骨素 硫酸乙酰肝素	α -L-艾杜糖醛酸酶
MPS II	Hunter 综合征 (严重型和轻型)	没有角膜云翳; 病情比 MPS I H 轻, 但通常在 15 岁前死亡	硫酸软骨素 硫酸乙酰肝素	艾杜糖-2-硫酸酯酶
MPS III	Sanfilippo 综合征 (严重型)	同等表型; 躯体症状轻和中枢神经系统症状重	硫酸乙酰肝素	硫酸肝素硫酸酯酶
MPS IV	Morquio 综合征	独特的严重的骨骼变化; 角膜云翳; 主动脉回流	硫酸角质素	N-乙酰半乳糖胺-6-硫酸酯酶
	Morquio 综合征, A 型 (严重型、中间型和轻型)	独特的严重的骨骼变化; 角膜云翳; 主动脉回流	硫酸角质素	N-乙酰半乳糖胺-6-硫酸酯酶
MPS IV B	Morquio 综合征, B 型	中度的骨骼变化引起矮小体型和脊柱排列异常; 少数内脏分支		β -半乳糖激酶
MPS V	空缺			
MPS VI	Maroteaux-Lamy 综合征	严重的骨骼和角膜变化; 智力正常	硫酸软骨素	芳香族硫酸酯酶 B
MPS VII	β -葡萄糖醛酸酶缺乏 (1 种以上等位基因?)	肝脾肿大; 多发性骨骼发育不良; 白细胞包涵体; 智能迟缓	硫酸软骨素	β -葡萄糖醛酸酶

* 其他少见的代谢异常例如粘脂质贮积病的临床表现与 Hurler 综合征相似, 但通过生化检查可以鉴别。
MPS=粘多糖病

缺乏的酶已被确认。除了Ⅱ型是X连锁外，所有各型均为常染色体隐性遗传。

症状、体征和诊断

出生时临床表现还不明显。在婴儿期和儿童期，身材矮小、骨骼发育不良、多毛症、发育异常逐步显现。特征性的面容：粗糙的皮肤、厚嘴唇、张开的嘴、扁平的鼻子，可进一步提示诊断。智能迟缓在生后几年内逐步变得明显。家族史对诊断也有帮助。

通过对培养的羊水细胞和绒毛膜活检标本的酶活性的测定可以进行产前诊断。出生后尿的筛查试验常有假阳性和假阴性的结果，因此应仔细判断。即使是受到严重影响的患者，婴儿早期的测试也可能是阴性。测定白细胞、培养的纤维原细胞、或者某些类型的血清中特异酶的活性可以确定诊断。骨的放射学改变是典型的多发性的骨发育不良，各型的严重程度有明显的差异，而且这些表现的特异性足以进行准确的诊断。然而，这些放射学特征在整个儿童期变化相当大，必须仔细的加以判断。

治疗

没有有效的治疗。尝试通过输血浆替代缺失的酶或皮肤移植仅仅取得有限的暂时的成功。骨髓移植在某些病例中产生了一种生物化学的缓解，但智能仍然受影响而且发病率和死亡率仍相当高。

骨软骨发育不全

(遗传性骨骼发育不良)

由骨和软骨生长异常导致骨骼发育不良的一组疾病，许多有身材矮小的表现。

少数几种类型可能与Ⅱ型胶原有关，但大多数类型的基本缺陷仍不知。有些类型的特异的组织学异常已了解清楚。

最重要的几种类型的症状和体征列于表 270-5。软骨发育不全是常见并且是了解最清楚的一型，许多其他的短肢侏儒症的各种类型在遗传背景、病程、预后有相当大的差异，必须准确地诊断。

致命性短肢侏儒症被描述为骨软骨发育异常，是出现在新生儿中的致命性的（或潜在致命性的）短肢侏儒症（表 270-6）

诊断和治疗

特征性的X线表现具有诊断价值，对每一个受累的新生儿都应作全身的X线检查。即使是死产这样做也很重要，因为只有准确诊断才能进行遗传预测。在一些病例中通过胎儿镜或超声波检查（包括胎儿肢体严重短小）可以产前诊断。新的放射照相术和分子技术显示了广阔的前景。

表 270-5 骨软骨发育异常侏儒症的各种类型

疾病	症状和体征	常见的遗传类型
软骨发育不全	前额圆突, 鞍形鼻, 腰椎前突, 膝内翻	AD
软骨发育低下	与轻度的软骨发育不全相似, 有多种类型?	AD
假性软骨发育不全	正常面容; 侏儒症和各种程度的脊柱后侧突; 有多种类型	AD/AR
畸形骨发育不良	严重的侏儒伴有僵硬的拇指外翻和马蹄内翻足	AR
多发性骨骺发育不良	轻度的侏儒; 脊柱和面容正常; 有时有短而粗硬的指(趾); 常伴有髋关节发育不良的表现; 有许多种类型	AD
椎干骺端发育不良	脊柱后侧突是主要的表现; 有时存在近视和扁平脸; 有多种类型	AD/AR/XL
干骺端软骨发育不良	许多不同的人名命名类型(例如, Jansen, Schmid, McKusick); 有些有相关的表现包括吸收不良、中性粒细胞减少症和胸腺淋巴细胞减少症	AD/AR
肢中部发育不良	前臂和小腿变短最显著; 面部和脊柱正常; 几种人名命名的类型(如 Nievergelt, Langer)	AD/AR
点状软骨发育不良	所有各型都有扁鼻、鳞屑性皮肤损害, 和放射线见骨骺呈点彩状	
1. 髌肩型	显著的近端肢体变短; 婴儿期是致命的	AR
2. Conradi-Hünermann 型	轻度的不对称性肢体变短; 良性	AD/XL 显性
软骨外胚层发育不良 (Ellis-van Creveld 综合征)	远端肢体变短; 轴后多指趾畸形; 结构性心脏缺陷	AR

*除了软骨发育不全和多发性骨骺发育不良相当常见外, 每种疾病报告的病例不超过 200 例。

AD = 常染色体显性遗传; AR = 常染色体隐性遗传; XL = X 连锁遗传

表 270-6 致死性短肢侏儒症的各种类型*

疾病*	症状和体征	遗传型
无软骨形成	明显的肢体缩短; 头部和躯干水肿; 有多种类型	AR
致死性骨发育异常	前后位 X 线摄片, 椎骨呈“H”形而股骨呈电话听筒外型	多基因
窒息性胸部发育不良 (Jeune 综合征)	上胸部狭窄; 有时出现多指趾畸形; 预后变化	AR
短肋多指(趾)综合征	胸廓狭窄; 多指趾畸形; 总是致命性的; 有多种类型	AR
前曲性骨发育不良	明显的下肢弯曲; 有各种类型	AR
先天性成骨不全	由于多发性骨折造成肢体变形(参见第 261 节肌肉骨骼异常)	AR/AD

续表

疾病 [*]	症状和体征	遗传型
致死性低磷酸酯酶症	多发性骨折	AR
纤维软骨形成	短肢体；“哑铃”状的管状骨；扁平脊椎伴有脊柱裂	AR
软骨形成低下	脊椎和骨盆骨化延迟	AR
成骨不全	短肢体；畸形足；腭裂	?
节端性发育不良	短肢体；关节僵硬；显著的脊柱裂	AR
Boomerang 发育不良	短肢体；长骨弯曲	?
De la Chapelle 发育不良	严重的小肩；肢体弯曲；脊柱裂	AR
Schneckenbecken 发育不良	“蜗牛样”骨盆，“哑铃状”长骨	AR

* 点状软骨发育不良（严重的髋肩型），见表 270-5。

[†] 除了致命性骨发育不良相对比较常见，各种疾病的报告病例不超过 50 例。

AR = 常染色体隐性遗传；AD = 常染色体显性遗传

对一些非致命性的类型，外科介入（例如，人工髋关节）证明是有效的。齿状突发育不良是许多类型中的一种不协调的表现，它使得第 1、第 2 颈椎易于半脱位，压迫脊椎，因此在手术前应该对齿状突进行 X 线检查，如果有异常，在麻醉时为气管插管而使头部过度后仰时应该小心地支持患者头部。

大多数类型的遗传形式已清楚，因此遗传咨询是有效的。

骨硬化病

（大理石样骨）

一组以骨密度增加和骨骼成型异常为特征的疾病。

这些疾病可以通过骨骼硬化的程度和骨骼成型的缺陷特点进行分类：骨硬化、颅管发育不良和颅管过度骨化。有些是相对良性的，其他一些是进行性的和致命性的。由于骨的过度生长造成的面部比例失调有时是严重的。牙齿的咬合不正需要特殊的畸齿矫正。为减轻颅内高压、对面神经或听神经的压迫需要外科减压术。

骨硬化

骨骼密度增加伴有轻微的形状改变。

延迟型骨硬化发生在儿童期、青春期或成人早期。Albers-Schonberg 病严格的是指常染色体显性遗传性，延迟型、迟发型、良性型的骨硬化类型，该病的地理和人种分布相对比较广泛。受累患者可能是无症状的，或可能是由于其他原因

进行X线检查时偶然发现而诊断。面容、体格、智能以及寿命正常，健康一般不受影响。偶尔，由于颅神经被过度生长的骨骼压迫而产生面瘫或耳聋。轻度贫血是少见的并发症。

出生时，骨骼X线检查通常正常，随着儿童期的进程，骨骼硬化逐渐变得明显。骨骼受累广泛但呈斑点状，肢体末端有骨质疏松。颅顶骨致密，副鼻窦闭塞。脊柱椎骨终板硬化隆起出现“橄榄球运动衫”样形状。某些患者需要输血或脾切除术治疗贫血。

早熟型骨硬化（出现在婴儿中的常染色体隐性遗传性，早熟型、恶性型、先天型骨硬化）是一种不常见的，潜在致命性的疾病。骨骼的过度生长产生骨髓功能异常，并表现出各种症状，包括生长不良、自发性瘀斑、异常的出血、贫血。在疾病的后期出现进行性的肝脾肿大，眼神经、动眼神经和面神经的瘫痪。在生后第一年里常发生贫血、难以控制的感染、或出血而死亡。

全身骨密度增加是显著的放射学特征。长骨的穿透性摄片揭示在骨髓区有生长障碍线，骨干有纵向条纹。随着疾病的进展，长骨的两端，尤其是肱骨近端和股骨远端形成“烧瓶”状。在椎骨、骨盆以及管状骨有骨内成骨，颅骨增厚，脊柱表现为“橄榄球衫”样。

骨髓移植对少数婴儿已产生极好的初步结果，但是长期的结果还不知道。

伴有肾小管酸中毒的骨硬化是一种常染色体隐性遗传性疾病，产生虚弱、矮身材以及生长不良。骨骼放射学密度致密，表现肾小管性酸中毒，以及红细胞碳酸酐酶活性缺失。

致密性骨发育不良是一种常染色体隐性遗传性疾病，在儿童早期就有明显的身材矮小；成人身高不超过150cm。其他的表现有大头颅、短而宽的手和脚、营养不良的指甲、蓝巩膜，通常在婴儿期就能认出。受累患者之间非常相像，都有小脸、后缩的下颌以及龅齿和错颌。颅骨膨出、前囟未闭。指（趾）骨末节短，手指甲发育不良。病理性的骨折是致密性骨发育不良的并发症。

X线检查，在儿童期显示骨硬化，但见不到骨条纹也没有骨内成骨。颅顶骨不是特别致密，但表现有前囟未闭和多发性缝间骨。面部骨和副鼻窦发育不全，下颌骨角度变钝，锁骨变细、两侧发育不良，指（趾）骨末节发育不全。

颅管发育不良

骨骼形状异常伴有轻度骨硬化。

干骺端发育不良（Pyle病）是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病，常常在名称上与颅骨干骺端发育不良相混淆（见下文）。受累患者除了外翻膝畸形外，临床表现正常，但是偶尔会发生脊柱侧凸和骨骼变脆。常常是由于其他的原因作X线检查时偶然发现。

与轻度的临床症状相反，X线变化显著。长骨成型不良而且骨皮质一般较

薄。腿的管状骨呈“Erlenmeyer 烧瓶”喇叭形，尤其是在股骨远端。除了眶上突起外，头骨实际上有骨质疏松。下颌角变钝。骨盆和胸廓的骨扩大。

颅骨干骺端发育不良在这些疾病中相对少见，是常染色体显性遗传。婴儿期出现鼻旁隆起，并且颅骨和下颌骨进行性地增大和变厚使下颌和脸扭曲。骨的侵蚀导致颅神经，尤其是第7、第8对颅神经，受损和功能障碍。下颌的咬合不正可能是麻烦的，鼻旁窦部分阻塞使鼻呼吸道易于发生反复的感染。身高和全身健康是正常的，但有罕见的进行性的严重并发症，颅内压升高。

X线的变化与年龄有关而且通常在5岁时已很明显。颅骨的主要特征是硬化，虽然头骨在一定程度上都受累，但以基底部最严重。长骨骨骺增宽呈杵状，尤其是股骨下端。然而，这些变化比Pley疾病（见上文）轻。脊柱和骨盆不受影响。

额骨干骺端发育不良，该病在儿童早期就很明显。分为明显不同的常染色体显性遗传型和X连锁遗传型，眶上脊突出，类似骑士面具。下颌发育不全，伴有前部狭窄。牙齿不规则常见，而且由于内听孔和中耳的硬化狭窄，在成人期出现耳聋。腿部长骨有中度弯曲。指（趾）的进行性挛缩与RA相似。身高和全身健康状况正常。

在X线上，前额部的骨明显过度生长；在颅顶部有斑点状的硬化。椎骨体发育不良但没有硬化表现。髂棘陡然外倾，骨盆入口变形。股骨头骨骺变扁平，伴有股骨头增大和髓外翻畸形。指骨成型不良，伴有关节腔侵蚀和缺失。

颅管过度骨化

骨的过度生长，引起形状的改变和骨密度的增加。

骨内过度骨化（van Buchem病）通常是常染色体隐性遗传，但也有轻型的常染色体显性遗传的变异型。到儿童中期，下颌和额的过度生长及变形变得明显。随后，颅神经受累导致面瘫和耳聋。不影响正常的寿命，体态正常，没有骨骼脆弱。主要的X线表现是颅顶部、颅侧底部以及下颌的增宽和硬化。管状骨干存在骨内膜增厚。受累神经的外科减压术可能有帮助。

硬化性狭窄是一种常染色体隐性遗传性疾病，在南非的白人中最流行。骨骼的过度生长和硬化，尤其是头颅，出现在儿童早期。身高和体重常常超过标准，并且存在由于颅神经受累引起的耳聋和面瘫。面部变形在10岁时表现出来，最终变得很严重。成人有颅内压升高引起头疼，以及由于脑干嵌入枕骨大孔引起严重的突然死亡。第2、第3指骨的皮性或骨性并指使硬化性狭窄与其他各型颅管过度骨化有明显的区别。

主要的X线表现是颅顶骨和下颌骨明显的增宽和硬化。椎骨体骨质疏松，但椎弓密度增加。骨盆硬化但有正常的外形。长骨皮质硬化并且过度骨化，同时成型不良。手术降低颅内压可能有帮助。

骨干发育不全 (Camurati-Engelmann 病) 是一种相对了解得比较充分的常染色体显性遗传性疾病, 见于儿童中期, 伴有肌肉疼痛、虚弱、消瘦, 尤以腿部的表现典型。这些症状通常在 30 岁消失。颅神经受压和颅内压升高是偶尔发生的并发症。有些患者有严重的障碍, 而另一些则完全没有症状。

主要的 X 线表现是显著的骨膜和长骨骨干皮质骨髓表面增厚。骨髓腔和骨的外形不规则。四肢和中轴骨通常有骨质疏松。少数情况下, 颅骨亦受累, 伴有颅顶部增宽和基底部硬化。X 线的表现是多变的。皮质类固醇有助于缓解疼痛和改善肌力。

骨 软 骨 病

影响骨骼的疾病, 特征性表现为, 发育最快的各种骨化中心发生的扰乱骨的正常生长过程的非炎性、非感染性疾病。

病因还不清楚, 无单一的遗传基础。各种骨软骨病的解剖分布、病程、预后各不相同; 这些不同的重要性在于矫形的需要。罕见的骨软骨病包括 Freiberg 病 (第 2 跖骨), Panner 病 (肱骨小头), Sever 病 (跟骨), Sindling-Larsen-Johansson 综合征 (髌骨)。

Legg-Calvé-Perthes 病

股骨头骨骺的特发性无菌性坏死。

Legg-Calvé-Perthes 是最常见的骨软骨病, 在 5~10 岁间发病率最高, 好发于男性, 而且通常是单侧的。

主要的症状是髋关节疼痛和步态不稳, 通常是逐渐出现并缓慢发展。关节的活动受到限制, 大腿肌肉萎缩。X 线最先表现为股骨头变扁平, 以后是断裂, 股骨头同时含有透亮区和硬化区。

鉴别诊断包括遗传性骨骼疾病, 显著的多发性骨骺发育不良。由于预后和最佳的处理方法的不同, 任何双侧性或家族性的病例, 必须排除这些疾病。还有甲状腺功能减低、镰状细胞性贫血以及创伤也必须排除。

在未治疗的病例中, 通常有一个 2~3 年的延续而自限的病程。但当疾病最终静止时, 留有股骨头和髋臼的变形, 易于继发退行性关节炎。经过治疗的病例, 后遗症不严重。

矫形治疗包括长期卧床休息、牵引、吊带、用外展的石膏模型和夹板固定股骨头。一些学者提倡进行转子下骨切开术, 给予内固定并尽早走动。

Osgood-Schlatter 病

胫骨结节骨软骨病。

这种疾病通常是单侧性的，发生在 10~15 岁之间，以男孩更常见。病因被认为是由于附着在未成熟骨骺上的髌韧带过度牵拉所造成的创伤引起。主要的表现就是在髌韧带附着的胫骨结节上有疼痛、肿胀以及触痛。没有全身症状。膝部侧面的 X 线表现为胫骨结节的断裂。通常在几周到几个月内自行缓解。处理只需要减轻疼痛和避免运动以及锻炼过度，尤其是避免使膝关节深度弯曲。少数情况下，需要石膏固定、损伤部位注射氢化可的松、手术去除骨碎块、钻孔和移植。

Scheuermann 病

一种相对常见的疾病，有与椎骨体局部变化有关的背疼和驼背。

这种疾病见于青少年，男孩多见。可能是一组表现相似的疾病，但病因和发病机制还不确定。可能是由椎骨终板上下端软骨的骨软骨病，但有时创伤也可引起。某些受累患者显示家族倾向。

圆背形的姿势和持续的轻度背疼是通常存在的症状。一些受累患者有马方征的体型，躯干和肢体的长度不成比例。轻型病例常常在学校常规检查脊柱形状时被发现。主要的临床表现是正常的胸椎后凸程度增加，这可能是弥漫性或局部性的。病程长（变化很大——常常是几年）但症状轻；疾病静止后常常存在轻微的脊柱排列不齐。

脊柱的 X 线侧位片显示低位胸椎和高位腰椎的前部呈楔形。到后期终板变得不规则并有硬化。驼背由脊柱排列不齐造成，但有时硬化也是因素之一。在非典型病例，必须排除全身性骨骼发育不全和脊柱结核。轻型的非进行性的病例的治疗，可以减轻负重和避免过劳。偶尔，当驼背比较严重时，需要脊柱支架或休息和躺卧在硬床上。对进行性病例也很少需要外科手术固定和纠正脊椎骨排列不齐。

Köhler 病

一种罕见的影响踝部舟状骨的骨软骨病。

这种疾病累及 3~5 岁的儿童，以男孩多见。脚部肿胀、疼痛，足弓中部上方触痛最明显。负重和步行加重症状，步态不稳。疾病病程延续但很少持续 2 年以上。X 线上，舟状骨起先是变平和硬化，以后变成碎片，最后重新骨化。疾病是单侧性的，与未受累一侧的 X 线比较对评价疾病进程有价值。需要休息、减轻疼痛、避免负重过大。急性病例，用膝盖以下的可以行走的，按足长弓形状塑造的石膏模型，固定几周可能有帮助。

第271节 神经疾病

Sydenham 舞蹈病

(小舞蹈病；风湿性舞蹈病；St.Vitus Dance)

一种中枢神经系统疾病，常常隐匿起病，但有明确的病期，以无意识、无目的、非重复的动作为特征并且消退后不留神经性后遗症。

病因学、流行病学和发病率

Sydenham 舞蹈病通常被认为是可以引起风湿热的 A 组 β -溶血性链球菌（参见第 270 节风湿热）感染后的一种炎性并发症。有 10% 以上的风湿热病例出现舞蹈病。疾病可能是免疫介导的：链球菌抗原与神经组织抗原相似，可交叉反应的抗体粘附于神经组织，这激起继发的炎性反应和组织损伤。

儿童期女孩发病比男孩更多见。青春期发病这一男女比例更显著，受累群体几乎全部由女性组成。舞蹈病通常发生（在温暖的季节）在夏季和初秋，在春季和初夏风湿热发病高峰以后。

症状和体征

链球菌感染后，出现舞蹈病症状的间隔期比风湿热的其他表现长（有时超过 12 个月），而且可能在其他的临床和实验室表现恢复正常时（或以后）才出现。典型的不与关节炎同时出现，但常和心脏炎同时出现。

患者出现快速的、无目的的、非重复的、无意识的动作，这些动作可以在睡眠时消失，除了眼肌外可累及所有的肌肉。随意动作突然，协调性差。常有鬼脸怪相。轻型病例，患者可以表现为动作笨拙，并有轻度的穿衣和进食困难。神经病学检查显示，除了偶尔有钟摆样膝反射外，肌力正常也无感觉障碍。

病程变化大而且由于发病隐匿和逐渐停止难以准确地描述。当动作频繁迫使患者或其父母就诊时，往往已有 1 个多月。疾病可能再延续 3 个月后结束，但偶尔延续 6~12 个月。

实验室检查和诊断

除了偶尔有延续的先前链球菌感染的表现外，舞蹈病没有特征性的实验室表现。脑脊液通常没有明显变化，脑电图仅仅显示非特异性的节律异常。

诊断常常是全部根据临床表现。不规则、无意识的动作是本病所特有的。通过最近发病的病史可以与情况相似的脑瘫相鉴别。其他必须鉴别的疾病还有习惯性痉挛，这种疾病表现为动作重复、多动儿童的动作、动作有目的性；Huntington 舞蹈症，通常有相关的家族史并且出现在成人期。控制儿童多动而给予的镇静剂产生的 Parkinson 样副作用，可能与舞蹈病诊断相混淆，这种情况直到停药

后仍然有舞蹈样动作才被注意。舞蹈病也可在 SLE 中出现。

延迟发作的舞蹈病是唯一的可以不需要达到诊断风湿热 Jones 标准（参见第 270 节）而诊断为风湿热的。这可能是因为舞蹈病可能发生在链球菌感染后几个月，而这时关节炎、心脏炎以及先前链球菌感染的证据都已缺失。

治疗

在极严重病例，患者可能需要强力的镇静和保护措施以避免甩动的臂、腿造成自我伤害。没有长期有效的药物。当动作严重时，应该给予最低有效剂量的苯二氮草类或抗精神病药物，如氟哌啶醇或利培酮，达到动作的中度缓解。苯二氮草类的剂量如下：地西泮，儿童每 6 小时口服 1 次，每次 0.04~0.1mg/kg，成人每 6 小时口服 1 次，每次 2~10mg；劳拉西泮，儿童每 8 小时口服 1 次，每次 0.05mg/kg，成人每 8 小时口服 1 次，每次 1~2mg。氟哌啶醇每天 0.01~0.03mg/kg，分 2~4 次口服，对严重的舞蹈样动作可能有帮助，但可能引起迟缓性运动障碍。利培酮引起迟缓性运动障碍的危险性低，但 FDA 只允许用于成人。剂量是 0.5mg，每天 2 次，然后每 0.5mg 增加直到控制症状。如果这些都无效，可以给予皮质类固醇，剂量与风湿热相同（参见第 270 节）。虽然支持性研究很少，但个案报告和理论提示皮质类固醇有助于促进症状改善。

舞蹈病最好被作为暂时现象来对待和治疗。应该使患者、父母以及其他（如朋友、保姆、教师、同学）确信症状最终会消失而不留下后遗症，而且这种暂时的运动功能受损不影响智力。只有在动作严重难以控制时，患者才可以不去学校，一旦能基本控制行动和协调就应该回到学校。许多以前被归因于舞蹈病的所谓的心理作用不是由疾病本身引起的，而是和不准上学以及患者对奇异动作及其在不了解的人群中引起的反应的忧虑和沮丧有关。

严重的心脏受累很少出现在急性舞蹈病患者中，但如果出现可以按风湿热处理（参见第 270 节）。在一次发作缓解后，应该同风湿热相同维持抗链球菌感染的预防治疗，以防舞蹈病复发。

脑性瘫痪综合征

一个用于描述一系列以随意动作受损为特征的运动失调的术语，是由于产前发育异常或围产期或发生在 5 岁以前的产后中枢神经系统损伤。

脑性瘫痪（CP）不是一个诊断术语，而是用于鉴定有非进行性痉挛、共济失调、或无意识动作的儿童。大约 0.1%~0.2% 的儿童有 CP 综合征；1% 以上的早产新生儿或那些小于胎龄儿受影响。

病因学

原因常常难以确定，但早产、宫内异常、新生儿黄疸、产伤、围产期窒息有重要作用。将近 15% 的病例可能由产伤和围产期窒息引起。早产儿中特别多见

强直性截瘫，围产期窒息后四肢强直性痉挛，围产期窒息或核黄疸后手足徐动或肌张力低下。儿童早期的中枢神经系统创伤或严重的全身性疾病（例如脑膜炎、败血症、脱水）也可能引起 CP 综合征。

分类、症状和体征

CP 综合征分为四大类：痉挛型、手足徐动型、共济失调型，以及混合型。

痉挛型综合征发生于大约 70% 的病例中。痉挛是由于上运动神经元受累引起的，可以较轻或严重影响运动功能。综合征可以产生偏瘫、截瘫、四肢瘫痪、两侧瘫。

受累肢体通常发育不良并且表现深反射增强和肌张力高，无力，挛缩倾向。有特征性的剪刀状步态和足尖走。在轻度受累的儿童中，可能仅仅有某些活动受损（如跑步）。伴随四肢瘫痪，常见有与皮质延髓相关的口、舌、腭运动的损伤，结果构音不良。

手足徐动或运动障碍综合征发生于大约 20% 的病例中，是基底节受累的结果。缓慢、扭动、无意识的动作可能影响四肢（手足徐动）或肢体近端部分和躯干（张力障碍型）；可以发生突然、急促、大幅度的动作（舞蹈病型）。动作随情绪紧张而增加，睡眠时消失。存在严重的构音困难。

共济失调型综合征发生在大约 10% 的病例中，是由于小脑或其传导通路受累所致。虚弱、协调不良、意向性震颤产生的不稳定、蹒跚步态、快速精细运动困难。

混合型是常见的——最多见的，痉挛型和手足徐动型；较少见的，共济失调型和手足徐动型。

相关的疾病：惊厥发作发生在大约 25% 的患者中，最常见于痉挛型患者。斜视和其他视觉缺损也可出现。由于核黄疸引起的手足徐动的患儿常常表现为神经性耳聋和向上凝视性麻痹。有痉挛性偏瘫或截瘫的患儿常常有正常的智力；痉挛性四肢瘫痪和混合型常常和伤残性精神发育迟缓有关。注意时间短和多动是常见的。

诊断

CP 在婴儿早期很少能确诊，到 2 岁时还没有表现出各个综合征的特征。对已知有高危性的儿童应密切随访，包括各种证据、产伤、窒息、黄疸、脑膜炎，或新生儿期有惊厥、肌张力低下、肌张力高、反射抑制病史。

在特异的运动综合征表现出来以前，患儿表现运动发育停滞和婴儿期反射持续，反射性高以及肌张力的改变。当诊断或原因不确定时，脑部的 CT 或 MRI 可能有帮助。

应该将 CP 和进行性遗传性神经性疾病或那些需要外科手术或另一些特殊的神经病学治疗的疾病区分开。相对少见的共济失调型尤其难以区分，许多有共济失调的儿童最终发现有进行性的小脑退行性疾病。男性有手足徐动、自我致残、

高尿酸血症提示是 Lesch-Nyhan 综合征。皮肤和眼的异常提示有结节性硬化、神经纤维瘤、共济失调性毛细血管扩张, von Hippel-Lindau 病、或 sturge-Weber 综合征。婴儿期的脊柱肌肉萎缩、脊髓小脑退行性变和肌营养不良通常缺乏脑病征象。肾上腺脑白质营养不良发生在儿童后期。

实验室检查有助于排除某些进行性的累及运动系统的生化失调(如 Tay-Sach 病、异染性脑白质营养不良和粘多糖病)。其他进行性的异常(如婴儿神经轴突营养失调)不能通过实验室检查排除,则必须通过临床和病理检查排除。对有明显的智能迟缓和对称的运动异常的儿童应该进行氨基酸和其他代谢异常的检查。

预后和治疗

目标是让患者在他们的运动和相关障碍的限制中,获得最大的生活自理能力;经过适当的处理,许多患者,尤其是那些痉挛性四肢瘫痪或偏瘫,可以得到接近正常的生活。那些有痉挛性偏瘫或四肢瘫痪,而智力正常的患者有较好的预后,不完全依赖于社会。他们可能需要理疗、工疗、支架、矫形外科、语言训练。

当智力和体格障碍不严重时,儿童应该到常规的学校学习。对另一些患儿来说,完全不依赖于社会是不现实的,需要不同程度的终身的监护和帮助。如果可能,这些儿童应该到特殊学校。即使是严重受累的患儿,日常生活能力(例如洗脸、穿衣、吃饭)的培训也是有益的,这可以减少依赖、增加自尊,并且极大地减轻家庭的负担或慢性病医疗部门的工作。

和所有慢性残疾儿童一样,患儿的父母也需要帮助和指导,让他们理解儿童的状况和潜能,并减轻他们自己的不良感受(参见第 257 节儿童慢性残疾)。只要有父母持之以恒、切合实际的照料,公共和私人机构(例如各种社会保健机构、职业的康复组织、非专业性的健康组织如脑性瘫痪联合会)的帮助,患儿就有可能达到他们最大的潜能。

抗惊厥药物可用于控制癫痫发作(参见第 172 节)。

第 272 节 鼻和咽部疾病

(参见第 7 章;鼻中隔问题在第 86 节、扁桃体炎在第 87 节、口腔炎和其他口腔问题在第 105 节中讨论)

异物

鼻内异物常见于年幼儿童,引起恶臭、血性、单侧的流涕。矿物盐类可以沉积在长期存留的异物体上,产生鼻窦石。

鼻内异物有时可以在诊所用鼻镜和 Hartmann 鼻镊取出,但常常需要全身麻

醉。由于鼻窦石的外形与鼻通道形状相一致，因此难以取出。

幼年型血管纤维瘤

一种良性肿瘤，起源于鼻咽穹隆的结缔组织，而且几乎无一例外地发生于青春期男性。

一个血管纤维瘤可能阻塞鼻腔，侵占鼻旁窦，侵入眼眶和颅腔。血管纤维瘤呈红色且坚硬，由纤维组织和大量的无收缩力的薄壁血管组成。鼻出血是主要的症状。

在 X 线上，由于肿瘤蔓延进入颞下窝，翼状上颌裂常增宽。肿瘤的范围可以由 CT 或 MRI 确定。血液供应的来源、颅内浸润是否存在可以通过双侧选择性颈内、颈外动脉血管造影确定。

虽然血管纤维瘤通常随着成熟而退化，但治疗也是必需的。血管造影栓塞随后切除是最确定的治疗，但对有广泛的颅内侵入的患者也可以选择放射治疗。切除前，进行为期 6 周的、每天 3 次口服 5mg 己烯雌酚的雌激素治疗，可以使肿瘤缩小，血管萎缩，但可能产生意想不到的副作用，一般不用。

幼年型乳头状瘤

喉部的良性肿瘤。

幼年型乳头状瘤由人类乳头状病毒引起。可在 1 岁前出现。引起声音嘶哑（进一步发展为失音）和上呼吸道阻塞。上呼吸道梗阻以呼吸喘鸣以及肋间隙、锁骨上、胸骨上、剑突下的凹陷为特征。肿瘤可以在多个部位快速增生，需要气管切开以维持呼吸道通畅。

诊断可通过直接喉镜进行，并由组织病理学检查确认。治疗是定期的切除或激光汽化。使用干扰素可以获得缓解，但药物撤除后易于复发。幼年型乳头状瘤常见有复发，但到青春期时常自行消退。

第 273 节 斜 视

一只眼与另一只眼的平行偏离。

（眼部疾病也在第 8 章、第 178 节以及第 261 节的
先天性眼部缺陷中讨论）

病因学和症状

麻痹型（非共转性）斜视是由于一条或多条眼肌麻痹引起。它也可能由特异

的眼运动神经元损伤引起。眼球运动受限,以及在麻痹肌肉活动范围内的复视增加(参见第178节)。如果麻痹是先天性的不出现复视,因为偏离眼睛的视觉受抑制。

非麻痹型(共转性)斜视是由于中枢神经系统核上异常引起的眼肌张力不等所造成的。内斜视(会聚性斜视)、外斜视(散开性斜视)、垂直斜视(上斜视或下斜视)。斜视的角度不随眼肌的运动而改变而且各条肌肉的功能是完整的,除非出现继发的萎缩。

隐斜(潜在的斜视)是非麻痹性的;由于中枢神经系统有融合来自双眼的图像的倾向,从而克服了眼肌的不平衡。也可以出现内斜视、外斜视、上斜视和下斜视。除非斜视角度大,隐斜极少表现出症状,只有当中枢神经系统无法继续维持图像融合时才表现出来。

一只眼的废用,以及严重折射不正或由于疾病引起的视力减退,也可以导致斜视。

弱视(由于早年异常的视觉经历造成的视力减退)可以发生在斜视中,通常是由于皮层为避免图像混乱和复视,抑制了斜视眼的图像。

诊断

由于斜视可能是严重的眼部或神经性疾病所致,对任何年龄的患者都应检查眼(包括角膜、晶状体、视网膜、眼神经)和神经系统的检查。若为持续的斜视,在出生后不久就应检查;若为间歇性的,可在6个月时检查。由于可能遗漏严重的疾病,不能因认为斜视会随着生长消失而忽视了检查。

检查时让患者凝视检查者举在面前的笔或灯。通过交替地遮盖一只眼睛,检查者会发现去掉遮盖时,为继续凝视物体,眼睛有移位。外斜视,被遮盖眼睛转向内侧转动;内斜视则转向外侧。偏斜的程度可以用定位的棱镜来确定,棱镜可以使斜视的眼睛在凝视时不需要移动。使偏斜眼不移动的棱镜的度数(屈光度)可以定量为斜视的程度。

预后和治疗

如果斜视和伴随的弱视在4~6岁前不治疗可能发生永久的视觉缺失。如果可能,应该治疗引起斜视的潜在的疾病。如果斜视仅仅由肌肉不平衡引起,治疗应该是早期戴矫正眼睛或隐形眼镜、缩瞳剂(如0.03%碘乙磷硫胆碱,每天2次)、视轴矫正训练(如眼练习)、肉毒杆菌毒素、手术恢复肌肉平衡。

通过遮盖正常眼睛早期治疗弱视,是治疗所有原因引起的弱视的主要方法,它可以提高视觉,取得较好的双眼视觉发育的预后,而且如果施行手术则可以取得更稳定的效果。除了遮盖以外,再加上另外一些方法(如眼镜、隐形眼镜)可用于治疗其他一些眼部疾病,如白内障等(参见第261节)。

第 274 节 儿童期和青春期精神障碍

(参见第 192 节性别身份障碍和第 262 节注意力缺失障碍)

儿童期精神病

精神异常是所有精神功能领域：行为、认知和情感中的病理的表现。精神异常相对罕见（4~10 例/10000 儿童）但引起严重的医疗问题。精神异常可分为四个大类：婴儿孤独症、儿童期发生的全面精神发育障碍、儿童分裂性精神障碍、儿童期精神分裂症，每一类的发病年龄、病程、预后各不相同。

婴儿孤独症

(Kanner 综合征)

一种儿童早期的综合征，特征性表现为社会关系异常、语言障碍伴有理解能力低下、代词颠倒（尤其是在指代自身时用“你”代替“我”）、仪式和强迫现象（坚决的保持一致性）、以及智力发育的不平衡，其中大多数病例精神发育迟缓。

婴儿孤独症多见于男孩，比女孩多 2~4 倍。单卵双胞胎发病的同一率明显高于双卵双胞胎，提示了遗传因素的重要性。该综合征通过其行为表现被确认。智能水平和是否存在神经损伤用多轴诊断系统分别记录。

CT 扫描可以分离出一组伴有脑室扩大的婴儿孤独症患者，而 MRI 最近鉴别出一组小脑蚓部发育不良的成人孤独症患者。少数婴儿孤独症病例与先天性风疹综合征、巨细胞包涵体病、苯丙酮尿症以及脆性 X 染色体有关。

症状、体征、诊断和预后

婴儿孤独症通常在生后第一年表现出来，不会晚于 3 岁发病。该综合征的特征表现为极端的孤独（缺乏依恋、不会拥抱、躲避凝视、不能形成交互的相关关系）、坚持同一（抵抗改变、仪式性、对家中物品的病态依恋、重复动作）、言语和语言障碍（范围从全哑到言语出现延迟到明显独特的语言使用）、以及显著的智力发育不平衡。婴儿孤独症患者智能测试困难，在标准的智商测试中通常操作项目优于语言项目，而且尽管大多数的项目发育迟缓但少数项目与年龄相符。虽然如此，由经验丰富的测试者所做的智商测试可以对判断预后提供有用的指标。IQ<50 的儿童，几乎无一例外地预后不良；智商较高者大约有一半可以达到中等水平。患儿 7 岁时所使用语言的总量可以明显地决定预后。症状可以在整个发育期都持续存在，有些患者到青春期或成人早期伴发精神分裂综合征（妄想、幻觉）。

神经学检查常常出现非局灶性表现（例如，步态不协调、肌阵挛性反射、动

作刻板), 但有大约 20%~40% 的患儿在青春期前出现癫痫。脑电图检查通常是无意义的。

治疗

对大多数有严重损伤的儿童, 系统地应用行为治疗有助于在家中和学校里管理患儿, 这一技术也可传授给父母。在慈爱的父母和许多富有献身精神的教师的耐心尝试下, 这种治疗方法对孤独症患儿是大有益处的。丁酰苯类药物的效果有限, 主要用于控制最严重的攻击和自伤性行为, 不能解决精神异常。芬氟拉明, 一种血清素激活的拮抗剂, 已不允许使用。其他几种有精神作用的药物也已经使用, 但有关它们的疗效的证据很少。言语治疗应该早期开始。对不说话的儿童, 学习手语的价值还不确定。心理疗法和特殊教育对智商接近正常或较高的患儿有益处。

儿童期发生的全面精神发育障碍

一种与婴儿孤独症相似的综合征, 但发病时间晚 (36 个月~12 岁)

这种疾病的特征是社会关系异常 (例如, 孤独、不适当的情感、缺乏交际技巧) 以及奇形怪异的行为, 这种行为常常包括奇特的动作、奇怪的手势以及不寻常的言语方式。虽然这种疾病在 36 月龄后才充分表现, 但一些表现可能较早出现。像婴儿孤独症一样, 缺乏妄想和幻觉是它的特征。

除了发病年龄晚以外, 这种疾病的表现似乎是婴儿孤独症的变异型。它常常与 Tourette 综合征、强迫障碍、注意力缺失障碍同时存在, 并且症状易于混淆。治疗和预后与以上的婴儿孤独症相同。

儿童分裂性精神障碍

是几种不同种类的, 3 岁以后发生, 但早期发育正常的综合征的总称。

一些儿童分裂性精神障碍的病例以后被确诊为特异的神经退行性综合征 (例如, 慢病毒感染、幼年性大脑点状变性); 另一些则没有可以确定的病因。典型地, 儿童在 3~4 岁以前发育正常 (包括言语、认知、大小便训练以及相适应的社会行为)。然后, 一段时间的不明的疾病和继发的情绪改变, 此时儿童易激惹和抱怨, 随之发育明显倒退, 以前获得的发育水平消失。儿童各个方面的发育倒退到很低的程度。病程是相当严酷的, 患儿需要终身的照料。病因不明病例的寿命不受影响。没有特殊的治疗方法。

儿童期精神分裂症

精神病状态通常在 7 岁后出现, 同时行为表现类似于成人精神分裂症患者。(参见第 193 节)

证据提示环境压力会促使有遗传素质的儿童发病。假设可能存在多巴胺代谢

异常，但还没有被证实。

该病的发病率随年龄而增长。婴儿孤独症和全面精神发育异常与成人的精神分裂症有明显的不同，儿童期精神分裂症是青春期和成人期精神分裂症的延续。特征性表现有退缩、淡漠、情绪平淡、思维障碍（封闭和顽固）、牵涉观念、幻觉和妄想、主诉思维受控制。诊断根据临床症状的描述。

治疗

需要联合采用精神病药物治疗和心理治疗。吩噻嗪（如氯丙嗪每天0.10~0.40mg/kg）和丁酰苯类（如氟哌啶醇每天0.05~0.15 mg/kg）对控制急性精神病症状有效，但常有复发（注意：由于儿童对这些药物的锥体外作用敏感，必须谨慎使用）。急性病情恶化的患儿需要住院治疗；某些患儿需要长期的住院精神病治疗。

特殊的教育系统，如每天训练，对症状时好时坏明显的儿童是必要的，否则很可能严重地影响儿童的发育。由于社区医疗相对减少，家庭成员、朋友以及社会机构提供的缓解期的护理对正在进行精神分裂症治疗的患儿尤其重要。

儿童抑郁症

（参见第189节及下文青春期忧郁症）

儿童期存在抑郁症已经被大多数学者接受。相比成人中的表现，儿童中相对罕见有严重的情绪障碍，包括两极性情感障碍。

学龄期甚至学龄前期儿童抑郁近年来引起极大的关注。一些严重病例更多见有抑郁家族史，提示有遗传因素，有抑郁家族史的发病率比普通人群高。

症状、体征和诊断

儿童期抑郁症的基本表现与成人相同，但相对比较典型地与儿童的关系更大，如作业和游戏。症状包括悲伤的表情、淡漠和退缩、欢乐能力降低、有被人拒绝和讨厌的感觉、躯体不适（头疼、腹痛、失眠）、阶段性滑稽和粗鲁的行为、持续自我谴责。长期抑郁反映出相关的厌食、体重下降、失望、自杀动机。抑郁可以被过度好动、攻击性、反社会性行为所掩盖。

极端的激惹和攻击性，相对抑郁的情绪本身，是相当常见。当这些表现与典型的成人抑郁情感的症状和体征共存时，诊断为情绪障碍比调节障碍和行为障碍更合适。情绪障碍可以发生在精神发育迟缓的儿童中，但可以被躯体症状和行为混乱所掩盖。周期性的行为紊乱病史以及两极性疾病的家族史有助于鉴别诊断。

治疗

需要对家庭和社会环境进行评估，确定促使抑郁发生的压力因素。在对患儿直接治疗的同时，必须对家庭和社会环境采取适当的措施，治疗的重点在增强自

尊以其延续作用。在急性发作时可能必须短期住院治疗。

对青春期前的抑郁，用抗抑郁药物的指征和剂量范围还没有确定；最好先用保守剂量然后再用加量剂量。虽然仍然在进行相应的研究，但大多数临床医生认为，三环类抗抑郁药（如丙咪嗪每日 1~2.5mg/kg 有辅助治疗效果。新的药物如氟非那嗪和丁氨苯丙酮（bupropion），已经被越来越多地使用，但其在儿童中的安全性和有效性还没有确定。针对个人的三环类抗抑郁药物的药代动力学给药，监测血浆药物浓度有助于确定最佳的药物剂量。血浆浓度在 150~250ng/ml 时，被认为是有效的治疗浓度，但是儿童药物浓度的高限还没有确定。在开始用三环类抗抑郁药物治疗以前，应进行心电图检查。在整个治疗期间，应监测 PR 间期和 QRS 波的特征。临床医生必须警惕“开关征”，因为儿童期发作的抑郁常常是两极性情感障碍的前驱。

青春期精神病

青少年精神病发病率并不比其他年龄组更高。青春期有典型的神经病理学特征的错误假设导致误诊和漏诊（如果所有的十几岁的少年都有“失调”，那么失调本身就是正常的）。随访研究提示，因行为问题在门诊和急诊就诊的青少年与绝大多数他们的同龄人不同，而且如果没有适宜的干预将持续下去。

调节障碍

通过青少年具备的基本健全的适应能力对环境压力作出的一种急性反应，症状随着压力的减小而缓解。

这个诊断常常被误用于长期调节困难和更严重的精神病，因为医生不愿意对儿童和青少年作出令人不快的诊断和预后。只有当潜在疾病可能性很小而环境压力很强烈时，这个诊断才是适合的。父母离婚、搬家是可能引起调节障碍的典型事例之一。

创伤后压力障碍

创伤后压力障碍（PTSD）可以随着较大的创伤性事件（例如，一个自然或人为灾害、看到死亡事件），即刻或延迟几周后出现，即使在平时表现平稳的年幼者中也会出现。PTSD 在由创伤引起和症状反应这两点上，与严重的调节障碍有明显的不同。可以出现对事件中创伤的回忆、对这种回忆的努力抑制、持续的担忧状态和伴有偶尔怪异症状的惊醒，有时可持续至事件发生几周以后。成人常常低估这些事件对年幼者的影响，父母可能不明智地鼓励儿童叙述他的所见所闻。

治疗

治疗包括个体、群体或家庭治疗。应该使儿童和父母相信这是对严重事件压力的正常反应，同时也要了解和仔细探究儿童对这一事件和引起的悲伤的叙述。在适当的宣泄感情后，应该用与儿童背景和成熟程度相当的语言鼓励儿童，怎样用不同的处理事件方法以获得一个较好的结果，这样可以消除影响并对将来充满希望。如果悲伤持续存在，抗抑郁药物有时是有帮助的。

早期的群体支持可以使 PTSD 的后果降到最小，这应该包括群体对事件的详细的重述、适宜的感情宣泄、对灾难典型反应的认同、强调对可怕事件的适当的现实的理解。救助者和治疗者的悲伤可能也是强烈的，但通过系统的报告可以得到缓解，在此通过参与者的回顾，事件和他们的情感后果得到了支持。

药物滥用

(参见第 195 节)

药物滥用已经渗透到年幼人群中，包括青春期前。一些标为完全违禁的药物在未成年青少年中同样被滥用；滥用的药物由于其副作用而被反复使用。每天使用大麻及其各种成分者每年有变化，但酒精的滥用仍然是主要的。海洛因、可卡因、甲基苯乙丙胺晶体以及其他的兴奋剂的滥用少见但很重要。报告的滥用药物的比例可能被低估了。虽然对滥用药物的喜好不断有变化，但易感儿童和青少年的表现是一致的：学习不努力、热衷于娱乐、更愿意干活和赚钱。有一个共同的过程，先从酒精和烟草开始，这可反映出他们相对更易于滥用药物，然后到大麻再到其他复合物。在青春期的中到后期，酒精的使用有增加，随后有一个相对稳定的药物滥用的模式。尽管在学校和社区中施行预防措施，但大多数人在 20 岁前开始严重的滥用。持续的吸食烟草预示着其他药物的滥用。

有关酒精和药物滥用的详细情况应该在常规检查中仔细寻找证实，尤其当以前表现良好的年轻人有学业和行为问题时，或者有药物滥用家族史。在社区方面，运用典型实例进行反吸烟活动可以引导行为改变，但需要持续进行以维持效果。在个体方面，群体或个体的治疗和/或抗抑郁药物可能对伴有抑郁的患者，或滥用药物治疗而焦虑的患者有帮助。

行为障碍

一种反复的或持续的行为方式，包括对人或动物的攻击行为、对财产的破坏行为、欺骗或偷窃以及严重的违反法规。

行为障碍的发病率有明显的增加。通常发生在儿童晚期或青春期早期，这种障碍男孩比女孩更多见。在有行为障碍的青少年中，常发现其父母亲有反社会行为、反社会人格障碍以及药物滥用。

行为障碍的儿童缺乏对感情的敏感性和与他人的友好相处，倾向于把别人的行为误解为是对他的威胁，并且倾向于对攻击引起的后果缺少懊悔。他们难以忍受挫折而且常常不计后果。常见有自杀倾向，而且尝试自杀的手段残酷，同样的也有适应不良的行为。在不同性别间异常的行为不同：男孩倾向于打架、偷窃和破坏；女孩更容易说谎、逃学和加入卖淫。二者都易于使用和滥用药物而且有学习困难。反抗挑衅障碍有某些相似之处，它也包括消极的、愤怒的以及对权威形象的挑衅行为，但没有持续的攻击模式或对他人权利的妨碍。反抗挑衅障碍可以发展为行为障碍。

可能有一半以上的行为障碍的青少年到成年早期后停止这些行为，但大约有1/3的病例持续存在，达到反社会人格障碍的诊断标准。另一些青少年产生继发的情绪或焦虑障碍、躯体型和药物相关障碍以及成人早期的精神异常。在随访中发现，有行为障碍的儿童内科疾病和精神性疾病出乎意料地高。内科治疗、神经学治疗、精神病学治疗可以提高自尊和自我控制。道德说教和恐吓责备是无效的，并且应该避免。常常只要脱离有害的环境、外部的纪律以及一致的行为管理系统就可出现成功的希望。

躯体型障碍

(参见第185节躯体化精神障碍)

这些障碍常开始于青春期早期，经常一起发生，难以诊断，而且可能由于积极的治疗而在无意中加重。

转变障碍发生在当一个心理冲突不能被接受时以躯体症状表现，常常像是一个神经性疾病。儿童期，两性间的发病率相等，但到青春期中期，女孩的发病率更高。随后常见发展为疼痛障碍。

躯体化障碍在患者中包含有多种症状——患者几乎都为女性——她们把疾病作为生活方式。

如果父母或其他家庭成员也有症状，转变和躯体化障碍发生更频繁，这为患儿的症状提供了模式。每种障碍都可以得到两种好处，原发获得（通过障碍保持基本的无意识的心理冲突）和继发获得（通过障碍避免一种令人不快的处境或给予额外的注意）。虽然从前曾与歇斯底里同义，这两种情况实际上发生在一个相当大范围内的精神病学障碍中，尤其在忧郁中，也可以在精神分裂症、智能迟缓以及许多人格障碍中。

诊断不是通过排除法作出的。提示有体格和神经疾病的症状，明显地由情感冲突或压力促发，不是有意识产生的，无法用体格疾病或药物滥用解释。如果怀疑躯体化障碍，情绪的评估应该与全面的快速的体格检查、相关的实验室检查同时进行，避免过度深奥的评估，这表明诊断不确定并且会被患者看到后认为这是体格问题。神经心理或精神病学检查可能有助于确定这些儿童和青少年强健或虚

弱，但这常常不包括在保健计划内。由于威胁到患者（和家庭）症状的解决，一个正式的精神病学的医生常常不被接受。

治疗包括发展一种积极的医患关系，经常的且相对短时间地就诊，相互的信任，全面的再检查以及对非医疗范围问题的探究。这些措施可以消除潜在的担忧并使患者放弃多种抱怨。家庭成员的保证和支持有助于将患者作为继续获得医疗照顾的躯体症状这一“砝码”减到最小。没有绝对的指征应该避免决定性的医疗或手术，这可能为症状提供依据。同时，这些患者常常经历过器质性病理结果的体会，因此不要错误地认为躯体化是“仅仅功能性的”或“只在你头脑中”。

青春期忧郁

轻度的忧郁发生于10%以上的高年级学生中，中度忧郁有5%~6%，而较重的忧郁有1%~2%。当用一个标准的忧郁调查表时，诊断率上升，而且青少年很少反对这样的问卷。青少年忧郁有明显的遗传因素，而且父母开始出现忧郁的年龄越小，在青少年中同样也就出现越早。半数以上的青少年自杀行为起源于忧郁。一系列症状与成人非常相似，但忧郁的体征根据青少年的生活环境有些改变。例如，药物滥用常常是由于自己治疗忧郁引起的。年幼青少年可能是难以解释对发育问题的内心感受或情绪，然而大龄青少年则认为这样做是软弱的表现。青少年忧郁和其他年龄组一样常常被忽视。当一个以前表现良好的青少年在学校中表现差、在社会中退缩、或有错误的过失行为应该考虑忧郁症。青少年忧郁症的诊断分类和治疗与成人忧郁症相似。

两极性情感障碍

(躁狂-忧郁精神病)

两极性情感障碍在青春期前罕见。有些儿童表现为明显的情绪摇摆（循环性精神病气质），但这些还没有达到精神病的比例，只有当暴露于毒素和药物时才引起。

症状、体征和诊断

青少年有忧郁的表现，尤其当伴有木僵或精神病发作时，常常预示两极性情感障碍的发生。青少年躁狂常常与精神分裂症混淆，因为它常常有兴奋性精神病发作的参与。一种循环方式减速的忧郁和加速发展的精神异常，伴有病前及病间期功能良好，有力地支持两极性情感障碍的诊断。

治疗

由于预防分裂性精神异常的发作很重要，对有两极性情感障碍家庭史的青少年或年轻成人，在第一次躁狂发作或有精神异常混合状态后就应该开始使用锂、2-丙基戊酸钠、氨甲酰氮草。锂是否能阻止复发还没有确定，但也没有有关可能

对发育有毒性作用的资料，尤其是对儿童的肾脏、甲状腺、脑。许多医生宁可用2-丙基戊酸钠而不是锂，因为它们在癫痫治疗中已熟悉它，但它可能引起肝脏损害，尤其是年幼儿童。血浓度最好达到治疗范围的高限（50~100 $\mu\text{g/ml}$ ）。卡马西平在4~12 $\mu\text{g/ml}$ 浓度时有效，但神经系统和造血系统的副作用有时是有问题的。加巴喷丁和拉莫三嗪偶尔使用，因为它们与其他抗惊厥药物不相互起作用。在学校和其他公共场所预防分裂性精神异常的发作是很重要的，因为这可能引起困窘和社会反响。让青少年患者保持治疗的依从性是最大的挑战，这些患者在接受继续药物治疗时，常常已经历了多次复发。至少需要在成功治疗一年后，才对正在继续的治疗进行必要性的评估。

抗忧郁药物也可使用，但通常应该和抗狂躁药物同时使用，以防止可能升级为狂躁。

儿童和青少年自杀

（参见第190节）

儿童中的自杀在增加，至少在男孩中，尤其是青少年（作为引起死亡原因的第三位，只排在事故后）。从1970年以来，15~24岁年龄组中，男性自杀增加50%；女性只有轻微增加。在美国15~24岁人群中，1990年代的自杀率平均为12/100 000，男性:女性为4:1。5~14岁儿童自杀率一直很低，但这只代表了小部分自杀数，因为官方认定某一宗死亡是自杀，通常需要证实有动机。这样，很多是自杀的死亡数就归类为事故（例如，车祸和火灾）。

预示因素包括家庭成员或近亲的自杀史、最近家中有人死亡、药物滥用以及行为障碍（见上文）。促发因素常常包括失去自尊（例如，家庭不和的结果、一次羞辱的纪律处分、怀孕或学业失败）；失去男友或女友；由于搬家失去熟悉的家庭环境（学校、邻居、朋友）。其他因素可以是对事物缺乏整体的认识，导致一种失去方向，不着边际的感觉；或由于父母的期望压力过大，伴随着前途渺茫的感觉。尝试自杀的一种常见的动机是妄想用“我死后你们会感到后悔。”来操纵或惩罚他人。在一次大肆宣扬的自杀之后（如摇滚乐歌星）自杀率升高和在等同性强的人群中自杀率高（例如，高中、大学宿舍之中），显示暗示的重要性。对处于这种环境中的年轻人给予早期的群体干涉是有帮助的。

预防

确认自杀患者 自杀事件前常常有行为改变（如情绪沮丧、缺少自尊心、睡眠和食欲紊乱、不能集中注意力、逃学、躯体不适、对自杀的关注），这些常使儿童或青少年就诊。像“我不该出生”、“我真想大睡一觉不再醒来”的话，应该作为自杀意图的征兆，严肃对待。

对自杀行为的反应 一个自杀的威胁或尝试代表了对强烈的失望体验的一种

重要的表示。早期识别以上提到的危险因素可能有助于阻止自杀尝试。对这些早期的暗示、或当面临自杀或危险行为的威胁或尝试时，必须进行有力的干预，父母应该直接询问他们不高兴或自我伤害的原因，这样的直接询问可以减小自杀的风险。在没有充分了解情况时，医生不应该提供安慰，因为这样可能破坏医生的可信性和/或进一步降低年轻人的自尊。

治疗

每一次自杀尝试都是急诊。一旦去除了对生命的即刻威胁就应该决定是否需要住院治疗。这种需要性取决于风险的程度和家庭能提供的帮助二者之间的对比。自杀意图的致死性可以通过预谋证据的程度（如写自杀留言）、使用的方法（自焚通常比服药更致命）、持续自伤的程度、围绕自杀尝试的环境因素或突然的促发因素。父母对此的冷漠、不关心的反应是极其不利的。如果家庭对此表示爱和关心，则更可获得较好的结局。住院治疗（即使是在有特别护理的开放的医疗或儿科病房）是最可靠的保护措施，通常适用于怀疑有严重抑郁和/或精神病者。药物治疗可用于有潜在疾病时（如抑郁、两极性或冲动性情绪障碍、精神病）但药物本身不能预防自杀。潜在性的致死药物应该避免（如三环类抗抑郁药）。如果保证有持续的初级的照顾，精神病康复大多能成功。必要的随访有助于重建信心和在家内恢复情感平衡。

第 275 节 青春期体格状况

青少年最常见的健康问题与生长发育、儿童期疾病持续到青春期、经历有关（这些问题引起青春期妊娠、事故、暴力，包括自杀——参见第 274 节儿童和青少年自杀）。

生长与发育

（参见第 270 节骨软骨病中的 Osgood-Schlatter 病）

定期的体格检查是很重要的，可以评价生长发育、提供咨询以及探讨有关危及健康的行为问题。青少年的免疫接种程序参见第 256 节儿童免疫接种。

青少年体格生长包括躯体和性的成熟。发育开始的年龄和速度每个人是不同的，而且受到遗传和环境因素的影响。可能是由于营养、健康状况、居住条件的改善，现在成熟的开始比一个世纪以前已提前。例如，在美国从 1850—1950 年，初潮的年龄每十年降低 2 个月，但现在已达到平衡。

躯体的生长在男性和女性中包括达到成人的身高和体重、肌肉骨骼的生长、除了淋巴腺缩小外所有器官的增大以及脑的重量在青春期达到最大值。男孩的生

长爆发出现在13~15岁左右,高峰期的生长速度预期达到每年10.16cm。女孩的生长爆发大约开始于11岁,高峰期的生长可以达到每年9cm,绝大多数在13岁半时完成。由于男孩的生长期长,因此当生长结束时男孩一般比女孩更重、更高。18岁时,99%的生长已经完成,此后男孩还可以长高2cm,女孩则更少。青少年的发育可以有早有晚,但都能达到同样的高度。

性成熟在两性中普遍的以确定的顺序进行。男性,性变化开始于阴囊、睾丸的生长,随之阴茎变长以及精囊和前列腺的生长。接着,阴毛开始出现。腋毛和胡须阴毛生长2年后出现。体重的快速增加通常在睾丸开始生长后1年出现。第一次射精的平均年龄(美国在12岁半到14岁之间)受心理、文化、生物因素的影响。第一次射精一年后阴茎快速生长。在青春早期的男孩中,单侧或双侧男子女性化乳房是常见的,通常在一年内消失。

在大多数女性中,乳房萌芽是性成熟最早见到的信号,紧接着开始生长的爆发。不久阴毛和腋毛出现。初潮出现在乳房开始发育2~2年半后,而且此时生长已达到高峰高度的增长变缓。用Tanner方法可以详细描述乳房发育和阴毛生长的各个阶段(图235-1和图235-2)。如果正常的性变化顺序被打乱,可能有生长异常,应考虑病理原因。

性成熟延迟

(参见第269节垂体功能减退引起的身材矮小)

男孩,13岁半时没有睾丸的增大、或15岁时没有阴毛、或生殖器生长从开始至5年后还没有完成是性发育延迟的表现。女孩,13岁时没有乳房发育、或14岁时没有阴毛、或从乳房发育开始至5年后没有初潮是性发育延迟的表现。在两性中,有身材矮小也提示有性发育延迟。引起性发育延迟的主要原因详见表275-1。

表 275-1 性发育延迟的主要原因

体质性延迟,发生在有生长迟缓家族史的青少年中(青春期前生长正常,骨骼生长和青春期生长爆发延迟;性成熟晚但正常)
遗传异常
女性的 Turner 综合征(XO;性腺发育不全)
男性的 Klinefelter 综合征(XXY;原发性睾丸发育不全)
中枢神经系统异常,例如垂体的破坏性肿瘤,造成促性腺激素分泌降低
慢性疾病,例如糖尿病、慢性肾脏疾病、纤维囊性变

性早熟

女孩8岁或男孩9岁以前开始的性成熟。

真性性早熟是下丘脑-垂体轴激活后随之发生的性腺的增大和成熟、第二性征的发育以及精子发生和卵子发生。

假性性早熟，正好相反，第二性征的发育是由于循环中高水平的雄激素或雌激素，这些激素可以由性腺或肾上腺分泌，但没有下丘脑-垂体轴的激活。男孩，引起假性性早熟的有促性腺激素分泌性肿瘤，如肝胚胎瘤和罕见的松果体瘤；睾丸肿瘤；酶缺陷；睾丸中毒症。女孩，引起的原因有卵巢囊肿、肾上腺酶缺陷以及罕见的女性肾上腺肿瘤。

睾丸中毒症是一种少见的引起男孩促性腺激素非依赖性、家族性男性性早熟的疾病。在这种综合征中，配子形成和类固醇生成二者不受促性腺激素分泌增加的刺激。

McCune-Albright 综合征有典型的一组三种症状，假性性早熟、相关的多发性骨纤维发育不良以及咖啡奶油斑。一般下丘脑-垂体仍处于青春期前，伴有与性成熟一致的卵巢囊肿。

阴毛早现是指女孩在 8 岁以前和男孩在 9 岁以前出现阴毛；肾上腺功能早现是指女孩在 8 岁以前和男孩在 9 岁以前出现阴毛和腋毛；乳房早发育是指女孩在 8 岁以前乳房开始发育。这些情况可能是性早熟的预兆，但单纯性阴毛早现、肾上腺功能早现、乳房早发育也可能单独出现而没有进一步的发展。当这些情况出现而青春期末发动则可能是良性的。必须对所有这些情况进行随访，尤其是需要评价青春期发育的进程。

病因学和发病率

对大多数 4 岁以上女孩的真性性早熟，还不能确定特异的原因，但在 4 岁以下的真性性早熟女孩中常发现有中枢神经系统的损害。相反，60% 的男性病例有确定的潜在的疾病。两性的器质性因素包括颅内肿瘤，特别是下丘脑的损伤（错构瘤、罕见的颅咽管瘤）、神经纤维瘤以及几种罕见的疾病。真性性早熟的发病率女性比男性高 2~5 倍。

症状、体征和诊断

在真性性早熟和假性性早熟二者中，男孩出现胡须、腋毛和阴毛，阴茎生长，男子气增加。女孩乳房发育，出现腋毛和阴毛。女孩中真性性早熟者出现初潮更常见，但假性性早熟者也会出现初潮（例如 McCune-Albright 综合征）。在两性中可能还会出现体味痤疮以及行为的改变。两性身高最初快速增长，但由于骨骺早闭致成人期身材矮小。真性性早熟中睾丸和卵巢增大，但假性性早熟中不出现。然而卵巢囊肿可能在 McCune-Albright 综合征的某些病例中出现或与散发的月经有关。

实验室检查根据详细的病史和体格检查后的临床评定进行。可以测定以下产物的水平： β -人绒毛膜促性腺激素、血清雌二醇、睾酮、硫酸脱氢表雄酮、17-羟孕酮、黄体激素（LH）、卵泡刺激素（FSH）、泌乳激素。影像学检查包括左

手和手腕 X 线摄片检查骨龄、超声检查骨盆和肾上腺, 脑部的 MRI 或 CT 检查。对没有肿瘤或其他明显的引起早期发育原因的男孩和女孩, 通过确定对外源性促性腺激素释放激素 (GnRH, 也被称为黄体激素释放激素) 对青春期前的促性腺激素反应, 可以证实有促性腺激素非依赖的性早熟。在诊断原发性性早熟以前, 为排除中枢神经系统的损伤有必要进行 GnRH 刺激青春期反应的实验。

治疗

真性性早熟, 可以给以下药物以抑制垂体-促性腺激素 (LH 或 FSH) 的分泌直到正常的青春期发育开始时: 一种 GnRH 竞争剂 (一种 GnRH 的类似物) ——例如醋酸 histrelin, 剂量 $10\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 皮下注射; 或醋酸 nafarelin $1600\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 每 12 小时鼻内给药; 或每 4 周 1 次, 醋酸 leuprolide 每次 $0.2\sim 0.3\text{mg}/\text{kg}$ (最小 7.5mg) 肌内注射。必须检测患者对药物的反应并以此修改药物剂量。

促性腺激素非依赖性性早熟 (男孩的睾丸中毒症和 McCune-Albright 综合征), 雄激素拮抗剂 (例如安体舒通或去乙酰环丙氯地孕酮) 可改善过量雄激素的效应。抗真菌药物康那唑酮可降低睾丸中毒症男孩的睾酮。睾丸内酯, 一种芳香酶抑制剂, 可降低血清雌二醇并有效治疗 McCune-Albright 综合征。

在大多数病例中, 应排除产生激素的肿瘤, 尤其是女孩的粒层细胞肿瘤。然而, 有双侧卵巢复发的病例必须长期随访。对各种引起男性假性性早熟的肿瘤也可以选择手术切除。然而, 这些肿瘤中有些是浸润恶性的而且相应死亡率高。

特发性脊柱侧凸

一种脊柱结构性的侧弯。

60%~80% 的病例发生在女孩中。10~16 岁儿童中有 2%~3% 可察觉到脊柱侧凸。当一侧肩胛似乎比另一侧高时, 或衣服不能拉直时可能会首次怀疑到有脊柱侧凸, 但更多的是在体格检查中查出的。最早的主述可能是长时间坐或站后腰部无力。随后是紧张区域的背部肌肉性疼痛, 例如腰骶角。疼痛在青春期的特发性脊柱侧凸中不常见, 因此需要进一步的检查。

当青少年向前弯时, 脊柱的弯曲更显著。大多数弯曲是在胸部向右凸而腰部向左凸, 这样右肩就比左肩高。一侧髋部比另一侧明显。X 线检查应包括患者直立时脊柱的前后位和侧位的摄片。

并发症与弯曲类型有关: 弯曲越大, 骨骼成熟后疾病继续进展的可能性越大。预后取决于弯曲的部位、严重度、症状出现的年龄。只有 10% 以下的病例需要积极的治疗。

应及时由整形外科医生治疗, 治疗包括预防进一步的变形 (例如, 脊柱石膏模型或 Milwaukee 支撑带) 或外科手术矫正变形。脊柱侧凸及其治疗可能涉及青

春期的自我形象；穿支撑带可引起难为情。对脊柱侧凸青少年，初级保健医生的主要作用是，与矫形外科医生合作，包括诊断以及商讨治疗的选择和调整。

股骨髁滑脱

股骨髁处股骨颈向上向前活动。

这种疾病常常发生在超重的青少年中，尤其是男孩。原因不明但可能与生长激素的作用和雌激素刺激骨骺板增厚有关。发病通常是隐匿性的，症状与滑移的阶段有关。最初，可能有髋关节僵硬，休息后好转，随之出现跛行，然后是髋关节疼痛，沿大腿前内侧放射到膝盖。许多患者单独出现膝盖疼痛，而真正的髋关节病理直到滑脱更严重时才被发现。髋关节检查早期可能无痛或活动受限。在后阶段，受累髋关节可能有运动时疼痛，伴有弯曲、外展、内旋受限；没有特殊表现的膝盖疼痛；以及跛行。患侧大腿极度外旋。如果危及局部的供血，可能会发生骨骺的无血性坏死和萎缩。

由于晚期的治疗更困难，早期诊断是至关重要的。应该拍摄前后位和“蛙腿”状侧面的髋关节 X 线片。受累髋关节的 X 线片显示有增宽的骨骺线或股骨头位置向后、向下的移动。

整形外科医生诊治对确定诊断和评估是否需要整形手术是十分重要的。股骨头骨骺的滑动通常是进行性的并需要在确诊后外科治疗。

青春期妊娠

在美国，每年有 100 万以上的青少年妊娠；这些妊娠中有 85% 是没有预见的。在未预见的妊娠中，53% 最终流产。1996 年，估计在美国有 505 514 名婴儿由青少年生下。69% 的青少年妈妈未婚。青春期妊娠母亲的后果包括受教育少、失业率高并且再次怀孕的比例高。

产前照料

产前的照料包括严格的医疗和社会心理监督，同时和青少年一起计划她的将来。怀孕的青少年，尤其是不参加产前照料的小年龄者，可能比二十几岁的怀孕妇女贫血和毒血症的发病率更高；但是，如果她们接受产前照料，青少年孕妇的产科发病率不会比情况相近的成年妇女更高。年轻母亲的婴儿（尤其是母亲 < 15 岁）早产和出生低体重的发病率增加。

社会心理特征

青少年处于发育转变过程中，妊娠或婚姻会增加情感压力。怀孕女孩和她的男伴趋向于离开学校或放弃职业培训，这样又增加了经济问题，降低自信心，使人际关系紧张。对女孩和她的男伴，流产并不能驱除不必要妊娠带来的社会心理问题。感情危机可发生在确诊妊娠时、决定做流产时、流产后、流产孩子应该出

生的日期以及这一日期一周年时。随访是绝对必要的，并且应该包括家庭咨询、社会心理计划的编制以及对女孩和她的男伴的避孕教育。

预防

尽管许多青少年已有性活动，但是还没有充分的有关避孕、妊娠、性传播疾病的知识。应该与有性活动的青少年讨论避孕方法的选择（参见第264节）。讨论涉及的范围包括不规则的服用避孕药；未计划的和冲动的性交，这使避孕用具的使用复杂化；“意外事故”发生的倾向性；对避孕药丸的担心；避孕方法选择有限，特别是子宫帽需要有计划并且必须在性交前放置。皮下植入（含左旋甲基炔诺酮的多硅氧烷的胶囊）作用可以维持5年以上。虽然这种方法可能比口服避孕药引起更多的初期副作用，但可以确保效果，青少年对此的满意率较高并且愿意继续使用。尽管有许多困难，在适当的专业指导下青少年可以更有效地掌握避孕技术。

事故和暴力

事故（可能是车祸）是导致青春期死亡的首位原因（参见第263节伤害）。非致死性事故，例如，烧伤和多处骨折，是许多住院治疗的原因。暴力正在成为导致疾病和死亡的主要原因。青少年暴力危险率增加有许多因素，包括发育问题、团伙、易于接触到枪支、药物滥用、贫穷。经历严重伤害的青少年常有病前的行为问题，应该获得详细、全面的病史。有明显行为问题病史者，例如出走、忧郁或逃学，需要用社会心理生物方法评估和治疗。

肥 胖

体脂的过分堆积。

（参见第5节）

肥胖是青少年就诊的最常见原因。大多数的肥胖是由于吃的比需要的多。遗传影响是常见的，而且相关的基因现在已经被确认（参见第5节）。原发性内分泌（例如肾上腺皮质增生症、甲状腺功能低下）或代谢性原因是比较少见的。如果是由甲状腺功能低下引起的，应予以排除。如果儿童身材矮小并有高血压，应该考虑库欣综合征。

经常性的，一个轻度肥胖的儿童在青春期体重迅速增加并且变为明显肥胖。肥胖的青少年常常产生不良的自我形象而且变得对锻炼不感兴趣，更习惯于久坐，并且可能脱离社会。常见的继发的医疗问题包括高血压、膝盖和背部的问题。如果不治疗，肥胖可持续至整个成人期；父母常常感到对此束手无策。

尽管有许多治疗方法，肥胖是最难治疗、最令人气馁的问题之一，长期的成

功率仍然很低。学校是实施特殊营养和锻炼计划的适宜场所，但这样的计划极少。对严重的肥胖可以用外科手术减少胃的大小。在一个平衡膳食中减少热量的摄入以及增加体育锻炼（如步行、骑车、游泳、跳舞）可能有帮助。应该通过心理支持鼓励持久地改变进食习惯。

(盛晓阳 译)

第 20 章

物理因素引起的疾病

第 276 节	灼伤	2856
第 277 节	电击伤	2864
第 278 节	辐射反应和辐射损伤	2866
第 279 节	高温损害	2871
	中暑	2872
	中暑衰竭	2873
	中暑痉挛	2873
第 280 节	寒冷损伤	2874
	亚冻伤	2874
	冻伤	2874
	体温过低	2875
	浸泡足	2876
	冻疮	2877
第 281 节	高山病	2877
第 282 节	运动病	2880
第 283 节	航空和出国旅行中的医学问题	2881
	航空旅行	2881
	出国旅行	2884
第 284 节	溺水	2885
第 285 节	潜水或在空气压缩环境工作的损伤	2887
	减压病	2891
	动脉气体栓塞	2891
	减压病	2892
	加压治疗	2894

第276节 灼 伤

由热、辐射、化学或电接触引起的组织损伤导致蛋白质变性、灼伤区水肿和因血管渗透性的增加所致的血管内液体容量的丢失。

灼伤是一种由外部热源引起的皮肤和深部组织温度的升高，以致细胞死亡、蛋白质凝固或焦化。最常见的原因是皮肤接触了火焰、高温液体和高热物体或气体。灼伤的广度和深度取决于来自热源热能的量。

辐射灼伤通常是因皮肤过度暴露于太阳的紫外线照射所致（晒伤），但也可因长期或强劣暴露于其他紫外辐射源（如晒黑床）或X射线源及其他辐射源所致。

化学灼伤可由强酸、强碱、酚、甲苯、芥子气或磷酸引起。所有这些化学品均可造成组织坏死，并可在数小时缓慢扩展。

电灼伤起因于它的产热，其温度可达5000℃。这是因为电流的绝大部分阻力就在带电导体与皮肤接触处。电灼伤常累及其下面组织；损伤的面积和深度，任何可能都有（参见第277节）。进行性坏死和痂皮脱落通常比原先呈现的病损更加严重并且波及深层组织。电灼伤，特别是交流电引起者，可即刻造成呼吸麻痹、心室纤维性颤动或两者均发生（参见第206节）。

症状和体征

灼伤的深度分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ度。Ⅰ度灼伤表现红肿，触痛非常敏感，表面常潮湿，轻压后表面明显而广泛地变白，无水泡形成。

Ⅱ度灼伤可有或无水泡，水泡底部呈红斑状或发白伴有纤维蛋白渗出，创面底部触觉敏感，轻压变白。

Ⅲ度灼伤一般无水泡产生，创面白而质柔软或呈黑色炭化皮革样；也可能因皮下有凝固的血红蛋白而呈鲜红色。苍白的Ⅲ度灼伤常被误认为正常皮肤，但压之皮下血管不会褪色。Ⅲ度灼伤一般无感觉或感觉减退，毛发很易从毛囊扯落。常需经3~5天的观察后才能区别深Ⅱ度和Ⅲ度灼伤。

并发症

系统并发症（如低血容量休克、感染）和呼吸道换气功能损伤比局部损伤对生命的威胁更大。即使是小面积灼伤，感染仍是灼伤死亡率的主要根源及功能丧失和影响外貌，特别是手和脸部的重要原因。血管收缩导致外周的低灌流，特别是灼伤区，造成该区域宿主防御的重大缺陷，助长了细菌的入侵。坏死的组织、温暖、周围灌流的不足和潮湿是细菌生长繁殖的理想条件。伤后不久通常以链球菌和葡萄球菌为主，5~7天后则以革兰氏阴性菌为主，混合菌丛也常可出现。灼伤发生的确切过程，包括灭火用的材料，可为细菌污染创面的程度及可能发生

的感染提供重要线索。

有警觉性的人常因仅吸入蒸气而造成下呼吸道的灼伤，但警觉性受损害者则可因吸入了高温气体而立即造成上呼吸道阻塞。气道水肿可以引起缓慢发展的上气道阻塞；小气道肺泡毛细血管的化学灼伤可引起迟发的进行性呼吸衰竭。木头、塑料燃烧产生的毒性物质（氰化物、毒性乙醛、一氧化碳），吸入后，可引起咽喉、上气道的热损害以及通气功能损伤。另外，吸入的一氧化碳因与血红蛋白结合可导致氧气输送明显减少。

灼伤者的心律失常多因低血容量、低氧、酸中毒或高血钾所致。在使用心脏病药物之前，首先要纠正上述代谢紊乱。但室性心动过速和心室颤动例外，应立即治疗，同时检测代谢异常。为检测代谢异常，特别是老年病人，应监测脉搏、血压、体温、心电图、动脉血气和红细胞压积。

低钾血症常见于复苏早期。因早期补液中一般没有钾，又因服用的利尿剂可使病人体内储存的钾丢失，也可因一部分钾可能流失到含有低张力的0.5%硝酸银的敷料中去。血清钾浓度应保持在 $>4\text{mmol/L}$ 。硝酸银也可使钠和氯流失到敷料中，有时可导致严重的低钠血症，低氯血症和低血氯性碱中毒。

含钠复苏液的稀释作用再加上蛋白流失到焦痂下的水肿液体中，通常可导致低白蛋白血症。在整个复苏期中应持续补充胶体溶液，其速率的大小应使血中白蛋白浓度维持在约 2.5g/dl 和总蛋白高于 5g/dl 。血清中大部分钙与白蛋白可逆地结合，因此低血钙可能是低白蛋白的结果。血清钙离子通常是正常的，但也应定期检测。每天都应补充钙、磷酸盐和镁。

因低血容量或心力衰竭所致的组织灌注不足可导致代谢性酸中毒。血的 $\text{pH} < 7.2$ 时应静脉滴注碳酸氢钠（参见第12节代谢性酸中毒）。

复苏期间补液不足引起外周血管收缩，可引起局灶性组织灌注不足。而局灶性组织灌注不足也可由焦痂或筋膜的紧缩所致，应作焦痂切开术或筋膜切开术。

肌肉缺血性收缩、挤压伤，深度烧伤或肌肉电灼伤可引起肌红蛋白尿。初期的尿排除量成人应维持在每小时 100ml ，儿童 $>1\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ；渗透性利尿是需要的，成人可给予甘露醇 12.5g 静脉注射，每4~8小时1次，必要时可缩短间隔时间直至肌红蛋白尿消失。有严重肌红蛋白尿的成人应给予碳酸氢钠 50mmol 静脉注射，每4~8小时1次，使尿碱化。同时密切观察血清和尿液的 pH 值，目的是使尿液 $\text{pH} > 8$ 。血红蛋白尿可因灼伤后红细胞破坏所致，其治疗同肌红蛋白尿。如不给予及时正确的治疗，肌红蛋白尿或血红蛋白尿均可引起肾小管坏死。

大面积灼伤病人常出现低体温（参见第280节）。对于直肠温度 $<36^{\circ}\text{C}$ 的病人可用暖液体补液治疗。若体温 $<33^{\circ}\text{C}$ ，暖液补液可引起致命的心律不齐。对这种病人要缓慢温暖并持续监测他们的心电图、核心体温、电解质、生命体征和精

神状况。

评估

病史 烧伤事件的资料可由病人、救护车司机、伴随的家庭人员、同事、警察或消防人员提供。病史应包括处方药的使用、体质性疾病（如过敏性病症、心、肺或肾脏疾患，糖尿病）或精神紊乱（烧伤可能系肉体上的虐待或自杀企图）以及吸烟、饮酒和用药习惯。所有这些因素都会影响病人对烧伤的应答能力。

体格检查 必须在烧伤成熟前作全面的体检，成熟时体检所见较难辨认。每一个病人都要计算体表面积（BSA）。身高可即刻测得，而烧伤前的体重则可由家属估计。

在烧伤图上画出烧伤各部位。成人烧伤面积（%BSA）可通过对照病人的烧伤图和九分法来估计（图 276-1A），儿童烧伤面积（%BSA）可采用 Lund-Browder 图（图 276-1B）作精确的估计。估计的烧伤深度（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ度）也记录在

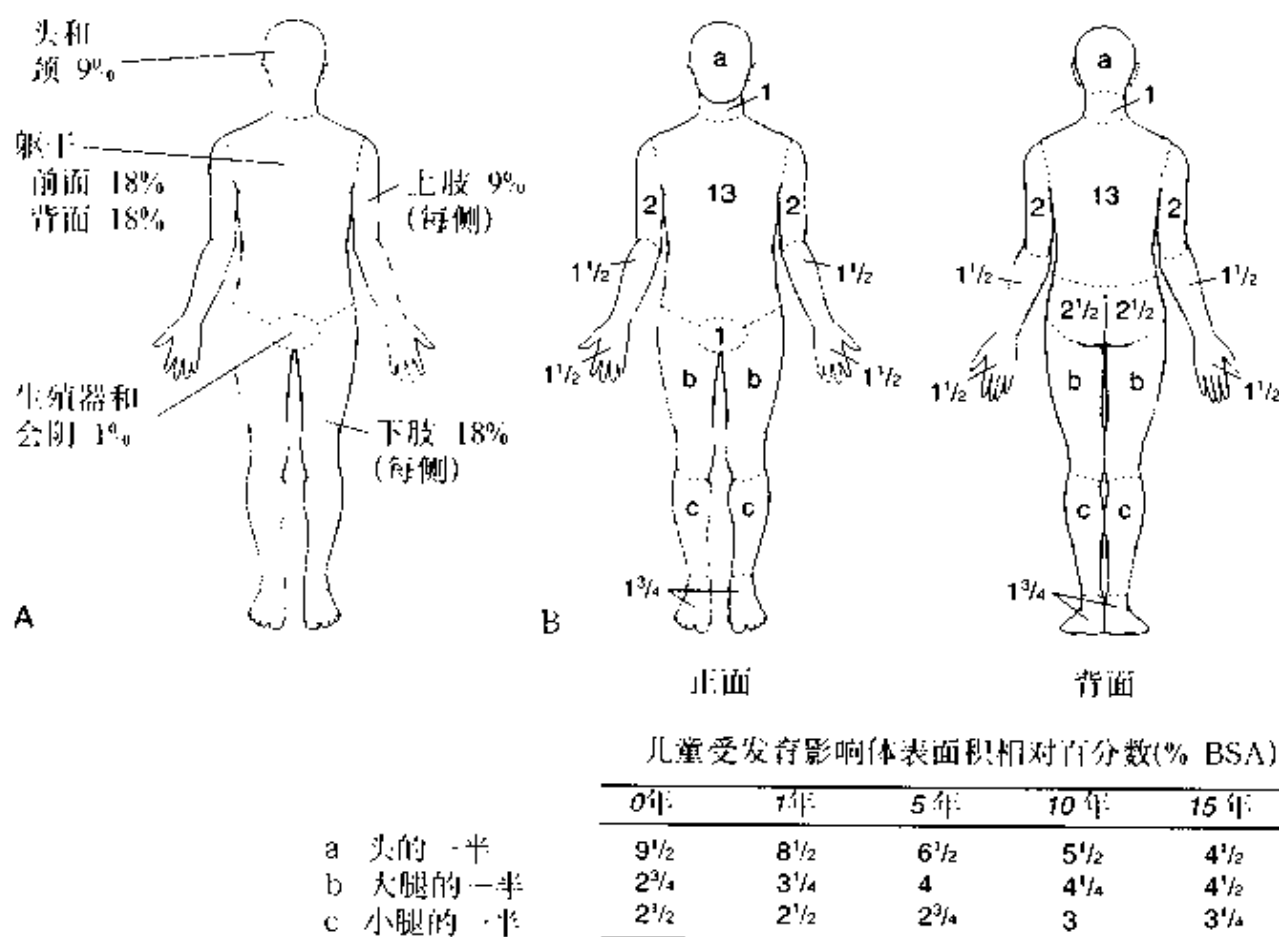


图 276-1 (A) 九分规则 (B) Lund-Browder 灼伤范围估计图

灼伤图上。

预后

无需处理,表浅灼伤的表皮很快可由未受伤的表皮、毛囊和汗腺的再生而获修复;如无感染很少留下瘢痕。深层灼伤时,表皮和大部分真皮被破坏,上皮的再生可来自创面的边缘、残存的皮肤或真皮的附件。但该过程缓慢,在上皮覆盖创面以前有过多的肉芽组织形成。深层灼伤多易挛缩,如不及时移植皮,将导致外形毁损和残废。在某些人,特别是黑人,可形成瘢痕疙瘩。

全部真皮和表皮都已毁坏,面积又过大的深层灼伤,创面无法收缩封闭(因真皮不能再生),自行愈合不可能。如不切除,将会使创面裂开,焦痂自行脱落,留下一个底部暴露的创面。

灼伤面积 $>40\%$ BSA,年龄 >60 岁和有吸入性灼伤者是死亡的危险因素。无危险因素的灼伤死亡率为 0.3% ,有1个危险因素者死亡率为 3% ,有2个危险因素者死亡率为 33% ,有3个危险因素者则死亡率是 87% 。

治疗

通常灼伤应清洗和清创。按灼伤的严重程度,局部和/或全身使用抗生素。夹板固定受伤的肢体并给予其他必需的治疗。给予家庭护理指导并安排门诊随访。

约 85% 的轻度灼伤病人,可在门诊治疗。适宜作门诊治疗的一般标准是,灼伤面积 $<10\%$ 的Ⅰ度和浅Ⅱ度灼伤,灼伤面积 $<5\%$ 的中度至深Ⅱ度灼伤,和灼伤面积 $<1\%$ 并且无吸入性灼伤的Ⅲ度灼伤。更大面积的灼伤和手、面部、足及会阴部的小面积深度灼伤应住院治疗。因这些部位即使仅有很小的感染也可导致外貌或功能的严重损害。原先是门诊的病人,如不能期望在3周内自愈者可住院治疗。预计抬高肢体和更换敷料有困难或需医生指导者以及年龄 <2 岁或 >60 岁者,也可住院治疗。

初期的紧急治疗 在抢救现场,急性热、化学或电灼伤的受害者应被立即清除灼伤过程,包括脱去所有衣服,特别是闷烧着的物质(如融化的化纤衬衫,发烫或烧焦的物品)。应把皮肤上所有的化学制剂冲洗干净。酸、碱或有机化合物(如酚或甲苯)引起的灼伤,均需用大量的清水连续长时间的冲洗。磷灼伤创面必须立即浸沉在清水中以免与空气的接触,在水下轻轻地清除磷颗粒,然后用 1% 硫酸铜溶液清洗灼伤区,使残存的磷微粒表面覆盖一层磷化铜保护薄膜(这种发荧光的磷粒子很容易在暗室中被清除)。要防止皮肤对铜的过多吸收。

到急诊室后即刻急救处理,包括保持呼吸道的通畅,终止灼伤过程,补充丢失的液体(血浆),及时发现并处理伴随发生威胁生命的重大创伤,对代谢异常作出诊断,估价入院前创面污染所致细菌感染的可能性,预防进一步的细菌感染。

灼伤创面护理 若可能,小的灼伤创面应立即浸泡在冷水中。伤口用肥皂和水清洗,仔细地从小创面上清除所有碎屑。深埋在创面下的脏物应在 $1\% \sim 2\%$ 利多卡因局部浸润麻醉下用硬刷和肥皂擦洗掉。

如果水泡已破或将破应轻巧地予以清创。若灼伤深度不明，则应去除水泡，检查创底以明确是否伤及整个厚度。

清洗后，在无菌条件下，创面用合适的局部药物处理，并覆以消毒敷料。常用的局部抗菌药有 0.5% 硝酸银溶液、醋酸甲磺灭脓和 1% 磺胺嘧啶银溶液。创面覆 8 层棉纱绷带后，每隔 2 小时用硝酸银溶液淋湿敷料，以使敷料保持湿润，皮肤的硝酸银浓度保持在约 0.5%，浓度较低可能无灭菌作用，而浓度过高（可能因蒸发所致）可使皮肤进一步灼伤。若在一个大的灼伤面上使用硝酸银可使过多的钠、氯和钾流失到敷料中，从而导致低钾、低氯、碱中毒或正铁血红蛋白尿。醋酸甲磺灭脓和磺胺嘧啶银制成的霜剂可直接涂于创面，然后外覆几层棉纱绷带。换药时必须把原先的霜剂清除掉后再抹上新药。醋酸甲磺灭脓霜剂可抑止碳酸酐酶活性，并可产生代偿性代谢酸中毒，偶尔引发肾近曲小管性酸中毒。对磺胺类敏感的患者，使用磺胺嘧啶银要谨慎，因为可引起血液学异常。

药物 轻度灼伤可口服麻醉药（如可待因），用或不用非类固醇抗炎药或阿司匹林均可起到镇痛效果。严重灼伤的镇痛通常需静脉注射麻醉药（如吗啡，哌替啶）。在 4~5 年内接受过免疫接种的患者，仅需皮下或肌内注射破伤风类毒素 0.5~1ml 作为加强免疫，否则应肌内注射破伤风免疫球蛋白 250u（必要时每 6 周重复 1 次），并同时开始主动免疫。

呼吸护理 严重灼伤者的呼吸护理，包括为提高血液中氧的含量和去除血中的一氧化碳，需补充氧。气道通气不良时应予气管插管（经鼻插管为宜）和呼吸机辅助。插管的绝对适应证包括：呼吸浅快而急迫，30~40 次/分；呼吸过缓 < 8~10 次/分；因创伤、水肿或喉痉挛引起的呼吸道机械性阻塞；经动脉血气分析显示有呼吸衰竭的征象，pH 值 < 7.2、氧分压 < 60mmHg 或二氧化碳分压 > 50mmHg。插管的相对适应证包括：处于封闭环境的爆炸或火灾所致的灼伤；鼻毛或口腔粘膜有烧伤的征象；唇部呈现红斑；口腔和咽喉或痰里有烟灰；面部或颈部灼伤并有水肿；出现呼吸窘迫征象（如鼻翼煽动、呼吸喘鸣、焦虑、烦躁不安和好吵闹）。

早期补液 及时治疗至关重要。足够的液体补充可防止外周血管收缩和血流灌注不足，并确保完好的宿主局部防御。应用胶体溶液如新鲜冻血浆（含有包括抗体的抗菌物质），可防止在治疗开始前污染创面的细菌入侵。

当预计将要发生休克（如所有灼伤面积 > 10% BSA 的Ⅲ度和Ⅱ度灼伤）或当红细胞压积高于正常值时，应立即开始补液。将 14~16 号静脉套管置于一处或两处外周静脉内（参见第 198 节创伤性血管检查）。虽然初期也许不必作中心插管，但到了后期，由于广泛的创面水肿可能使插管困难，因此最好早期插管。如有必要，可经焦痂处行中心或周围静脉穿刺插管术。不赞成作静脉切开术，因为有可能损毁静脉并有发生感染的高度危险性。应采血，以测定血红蛋白、红细胞压积、血型和交叉配血。

含钠静脉注射液是最易获得的急救复苏液，如可能的话，通常应接着用胶体溶液（如新鲜的冻血浆、白蛋白）。胶体溶液的使用取决于灼伤的面积、深度和部位、病人的年龄以及伴随的其他疾病。下述病人需要尽快补充胶体溶液：中度和大面积灼伤病人；幼儿或老年患者；手、脸部或会阴深度灼伤的病人；心脏病患者；和表明将急迫发生灼伤性低血容量的红细胞压积增高的患者。如果补液在灼伤后延迟2小时才开始，则应尽快输入胶体溶液。

需要补充的液体容量与灼伤面积和深度有关。最初的补液速率可经简要体检和用“九分法”或Lund-Browder图初步确定灼伤范围来估算。通常在灼伤后最初24小时的补液速率为静脉滴注 $2\sim 4\text{ml/kg/\%BSA}$ 。如加入胶体溶液则可减少含钠溶液的用量。

继续补液 因精确的输液量及输液速率取决于病人对输液的反应，所以继续补液是建立在对病人密切监护的基础上的。目标是保持足够的血压和红细胞压积接近正常值，尿量排出速率成人不低于每小时 $50\sim 100\text{ml}$ ($0.5\sim 1\text{ml/kg}$)，儿童每小时 1ml/kg ，以免循环超负荷。最初的72小时中，每隔3~4小时测量一次血红蛋白，调整治疗，使血红蛋白保持在 $11\sim 16\text{g/dl}$ 之间，红细胞压积应保持在 $30\%\sim 45\%$ 之间。虽然输入了大量的含钠溶液，尿排出量仍旧不足的病人，加入胶体溶液常可使尿排出量增加。

事先算出的整个复苏期的补液量很少是正确的，计算公式只能用作指导。最初24小时常用的公式是胶体溶液 0.5ml/kg/\%BSA ，林格乳酸盐溶液 1.5ml/kg/\%BSA ，同时以 100ml/h 林格乳酸盐溶液作为维持量。第一个和第二个4小时各输入总量的 $1/4$ ，在以后的8小时再输入总量的 $1/4$ ，剩下的 $1/4$ 在最后的8小时内输完。时间应从灼伤发生时刻算起，而不是从抵达急诊室的时刻算起，因为血管内的液体大量地渗入到组织，导致休克的过程是在灼伤发生后就立即开始的。

例如，一个70kg的男性患者其灼伤面积为40%BSA，应给1400ml的胶体，4200ml的林格乳酸盐溶液和2400ml林格乳酸盐溶液的维持量，最初24小时的总补液量为8000ml的液体。在第一和第二个4小时，以后的8小时和最后的8小时各输入总量的 $1/4$ （350ml的胶体溶液，1050ml的林格乳酸盐溶液和 100ml/h 的林格乳酸盐溶液的维持量）。如果患者是伤后立即入院的，医嘱样本可写为：（计算时4舍5入）静脉注射如下溶液：最初内8小时，新鲜冻血浆 87.5ml/h ，和林格乳酸盐溶液 360ml/h ，以后的16小时内，新鲜冻血浆 45ml/h ，林格乳酸盐溶液 220ml/h 。

为测知补液量是否不足或过多和防止发生相关问题，需密切监测许多参数。为此把这些参数排列成流程图加以讨论是有帮助的。尿排出量不足，红细胞压积增高和休克症状，表明补液量不足。可用Foley留置导尿管监测排尿量。脉搏、呼吸加快，血压升高，颈静脉扩张或中心静脉压升高则表明补液量过多（可引起

肺水肿和心力衰竭)。应经常听诊肺底以发现湿啰音。

原有心血管-肾脏病的患者，在补充液体、电解质和胶体溶液时，要特别注意将补液量限止在最低足够排尿量 (25ml/h)，并注意观察病人循环过负荷的体征。

烧伤感染的预防 有效的预防性护理必须在伤后尽早开始，必须严格坚持，直至伤口愈合。使用局部抗菌药以维持正常的系统生理状况和预防进一步细菌在伤口生长繁殖。

为预防链球菌性蜂窝织炎，这是一种罕见但能威胁生命的感染 (β -溶血性链球菌所致)，Ⅱ度或Ⅲ度的烧伤病人通常应口服青霉素 V，在最初几天，每天 1~2g，分 4 次服用。对青霉素过敏的患者，则可口服红霉素，每天 1~2g，分 4 次服用。对大面积烧伤，每天 500 万 u 青霉素 G，肌肉或静脉注射，连续 3 天，用以预防链球菌性蜂窝织炎。其他常规使用的抗生素一般不予推荐，以免促使细菌发生耐药性。

营养 下列情况需给予积极的营养支持：烧伤面积 >20% BSA，伤前营养不良、并发败血症或伴有其他创伤（如骨折）、体重下降 >10%。后 3 种情况常与死亡率增高相关。

在烧伤治疗补液后 1~2 天开始营养支持疗法（参见第 1 节）。最好经口进食，因其并发症少，且较便宜。但如食欲差、面部烧伤或吞咽困难，则很难或不能经口进食。如经口进食量不足而肠胃蠕动和吸收功能正常，则可肠内（插管）进食作为补充进食或提供全部营养支持。对与烧伤相关的长期胃和结肠梗阻、反复手术或败血症的患者，则可采用肠外营养的办法，肠外营养的并发症比肠内营养多。

手术处理 环绕肢体的Ⅲ度烧伤的焦痂，需要作焦痂切除术，例如某肢体原先可触及的脉搏消失，而其余肢体的脉搏很容易摸到。如单个肢体比其余肢体凉，并毛细血管再充盈时间长，可怀疑周围性缺血，用多普勒超声可证实这种缺血。如高度怀疑有外周缺血存在，即使还有多普勒脉冲也应松解绷紧的焦痂。对未侵及深层组织的皮肤烧伤，作焦痂切开术时的切口深度只需到达真皮层而不宜涉及皮下组织或脂肪。为确保充分放松，切口应超越被焦痂绷紧的部位。某些看上去全厚层的焦痂还保留着部分痛觉，因此在作松解切开时需用 1% 利多卡因局麻止痛。

深Ⅱ度和所有Ⅲ度烧伤均应即时外科切除或清除焦痂，以封闭伤口，并且最好在烧伤后 1~4 天内进行。切除失活组织，避免焦痂下脓毒症，促进创面早期闭合，缩短住院时间，改善功能。预计在 3 周内没有愈合希望而需作切除的区域应确定，并且要决定切除的次序。如烧伤范围广泛，问题涉及病人的生命，应首先清除最大的烧伤部位，以迅速减少开放性烧伤创面的容积。最先可切除并能成功地接受植皮部位是背、胸和腹部。一次切除的面积，包括供皮部位，不超过

30%BSA。若问题不是存活问题,而涉及到美观和理想的功能,则首先应按手、上肢、足和下肢的次序切除焦痂。面部焦痂应作保守性切除,软组织保留越多越好,面部焦痂切除要迅速。

切除后,创面需用皮片覆盖。可供移植的皮肤可用自体皮片(患者自己的皮肤);同种皮片(通常为取自尸体的活皮肤);或异种皮片(猪皮)。自体皮片是永久性的,它可以片状植皮(密实的皮肤小片),也可以网孔状植皮(供体皮肤用网状制皮机按一定间距作许多小切口,使皮片能覆盖较大的创面)。供皮稀少时可用网孔状植皮,但不用于灼伤面积 $<20\%$ BSA的患者。网状植皮愈合后表面不平呈格栅状,有些伤口有过度增生的瘢痕。灼伤面积 $>40\%$ BSA的深度灼伤,往往缺乏足够的自体移植材料,但可每隔2周在同一采皮区重复取皮一次,这样就能长期扩展自体移植皮肤的供应。同种移植和异种移植均为暂时性的,10~14天后都将被排斥,故必须以自体移植皮代之。但在大面积严重的灼伤时可起挽救病人生命的作用。一种由人工真皮再生模板组成的皮肤替代系统可代替皮片,当再生模板诱导病人细胞完全形成新皮肤(又称新真皮)后,该模板就发生生物退化,这种皮肤是永久性的。

物理疗法 早期的理疗很重要。定位、夹板、锻炼和压力包扎均有助于灼伤愈后的功能和外貌。皮肤张力和活动较高的体表部位(如面部、手、关节、大腿和胸部),最易形成瘢痕和挛缩。

最重要的治疗手段是抬高肢体,特别是腿或手灼伤的病人。在所有时间内肢体均应放在高于心脏的位置上,一天中暂时放低位置的时间不能超过20分钟。因门诊病人卧床并抬高肢体有困难,故腿部灼伤者常需住院治疗。

累及关节的Ⅱ度或Ⅲ度灼伤均需夹板固定。应按图8用棉花卷纱布包扎手及腕部,每个手指应分别包扎。掌心应加外垫以保持掌指关节和指间关节处于微屈状态。腕部和肘部可用上肢吊带固定。门诊病人的腿部一般不用夹板固定。

对大面积灼伤病人,应在入院后尽快用夹板把关节固定于功能位置。在早期治疗时这种固定必须非常合适并经常予以检查,防止肢体挛缩,后者可加重水肿。随着水肿的消退,需经常调整夹板以使固定更加合适。在创面移植和创面愈合以前,不能撤除夹板。在整个恢复期内均应该用敷料和绷带包扎,使关节保持在功能位置。

在植皮前为了保留功能,关节应作主动和被动锻炼,每天1~2次。随着早期水肿的消退,活动和定位将会比较自如。植皮后,受累部位通常应保持固定5~10天,以保证术后锻炼开始前植皮的稳定性。

随访护理 告知病人要保持伤口的清洁,干燥和高位;按要求换敷料,每天2次;换新敷料前应用清水彻底清洗掉上次使用的残留药物;按医嘱服用抗生素和回医院复诊。对门诊病人需进行随访,观察伤口;清创;观察蜂窝织炎;进一步估计灼伤深度;评价和安排门诊、职业和物理疗法;和考虑切除疗法。对于不

太严重的灼伤，首次随诊通常在灼伤后 24~48 小时内进行。以后根据灼伤严重性和灼伤深度以及患者对于灼伤护理的能力而定，必要时每隔 24~72 小时随诊一次。

(马永沂 译)

第 277 节 电 击 伤

电流通过人体所致的损伤称为电击伤。

电流可以是大气（闪电）或人造的（如高压或低压线）。

发病机制

电流的类型可影响受伤的严重程度。一般，直流电（DC）的频率为零，但是间歇的或脉冲式的，它比在美国普遍应用的交流电（AC）的危险性小。AC 对人体的作用主要取决于频率，普遍应用的 50~60Hz（周/秒）的低频电流常比高频电流危险，比相同电压和安培的 DC 危险 3~5 倍。DC 易引起痉挛性收缩，并常迫使触电者远离电源。60Hz 的 AC（家用电流）则使肌肉强直，常使手“固定”于电流源，导致接触时间延长。若电压高则引起严重电灼伤。

一般情况下，DC 和 AC 的电压和安培越高，损伤的程度越严重。高电压（>500~1000V）电流易引起深部灼伤，而低电压则易导致“固定”于电路。手对 DC 的感觉域值约为 5~10 毫安（mA），而对 60Hz 的 AC 的域值约为 1~10mA。触电后能引起手臂屈肌收缩，但仍能使触电者松手而脱离电源的最大电流强度称为“放走”（let-go）电流。对 70kg 体重的男性而言，其 DC “放走”电流约为 75mA；而对 AC 的“放走”电流约为 15mA，并可随肌群大小而异。在 60Hz 低压（110~220V），较低电流强度（60~100mA）的 AC 电流穿过胸部 <1 秒钟即可引起心室纤维性颤动。而 DC 则需约 300~500mA。电流经直接通路进入心脏（如经心导管或起搏器电极），则很低强度（<1mA 的 AC 或 DC）的电流就可引起心室颤动。

人体的电阻（以 Ω/cm^2 为单位）主要集中于皮肤，故电阻随皮肤的情况而异。干燥、角化良好的完整皮肤，其平均电阻为 2 万~3 万 Ω/cm^2 。厚而胼胝化的掌面和足底可高达 200 万~300 万 Ω/cm^2 ；湿而薄的皮肤约为 500 Ω/cm^2 。若皮肤被穿破（如割破、擦伤或针刺），或电流触及湿润的粘膜（如口腔、直肠、阴道），电阻可低至 200~300 Ω/cm^2 。若皮肤电阻低，虽然引起广泛灼伤少见，但电流到达心脏，则可发生心跳停止。若皮肤电阻很高，则电流通过时很多能源在表面消散，造成电流入口及出口处的大面积灼伤和出入口之间组织的炭化（热 = 电流强度² × 电阻）。内部组织的灼伤程度取决于它们的电阻；神经、血管和肌肉

的导电性远比致密组织（如脂肪、肌腱和骨）好，故容易受伤。

电流经过体内的途径可决定损伤的性质，电流经过从一臂到另一臂或从臂到足时，很可能通过心脏，因此比从足到地危险得多。头部电击伤可引起癫痫发作、脑室内出血、呼吸停止、心室纤维震颤或心跳停止，晚期效应可出现白内障。

电流进入人体最常见的入口点是手，其次是头。最常见的出口点是足。对交流电而言，出入点的用词欠妥，因为无法定电流入或出的位置。称为“电源点”（source）和“接地点”（ground），较合适。

一般，电流通过人体的时间长短直接与电击伤的程度成比例，因为较长时间的触电，使组织破坏，易引起内部电流。电流产热而破坏内部组织。

症状和体征

电击伤的临床表现取决于上述各因素间复杂的相互作用。生理学功能的改变，可导致严重的非自主的肌肉收缩、癫痫发作、心室纤维震颤或因中枢神经系统损伤或肌肉麻痹所致的呼吸停止。热、电化学和其他损伤（如溶血、蛋白凝固、血管血栓形成、脱水、肌肉和关节撕脱）均有可能发生，而且往往可联合发生上述损伤。皮肤可呈现界限分明的电灼伤并且深及其下深部组织。高压电可引起电流的电源点与接地点之间的肌肉或其他内部组织的凝固坏死。静脉凝固所致的严重水肿和肌肉肿胀可引起腔隙综合征。低血压、液体和电解质紊乱和严重的肌球蛋白尿可引起急性肾功能衰竭。脱臼、脊椎或其他骨折、钝伤或神态丧失可因强烈的肌肉收缩或继发于电休克（如电流使人惊吓而摔倒）所致。

“浴缸意外”时（典型的为潮湿着地的人体接触110V电路——如吹风机或收音机），可无灼伤而发生心跳停止。

闪电伤罕见，若发生，则可产生电流入口和出口处的损伤。肌肉损伤和肌球蛋白尿少见，因为电流经过的时间很短而未能破坏皮肤和组织。闪电闪照人体时几乎不引起内部损伤，但可产生系统之间的电流短路（如心跳停止、大脑错乱、神志丧失、神经精神后遗症）。一般可见某种形式的记忆缺失。神经精神损害、疼痛综合征和交感神经系统受伤是最常见的长期后遗症。心肺停止是致死的最常原因。

吸吮电话分机线的幼儿可引起口腔和唇的灼伤，这种灼伤不仅可引起影响美容的变形，而且还可造成牙、下颌骨和上颌骨方面的问题。另一危险是唇动脉出血，多发生于电击伤后7~10日焦痂脱落时，约10%的病例会发生这种出血。

预防

应普及电学常识教育并遵守安全用电。任何可能接触或被人体接触或威胁生命危险的电器，均应有良好的接地，并在电路内装有保护性的断路装置。接地故障电路断开器在低至5mA的大地漏电时，能跳闸而切断电路，并且很容易买到。

预防闪电雷击包括应用有关的常识和适当的防护装置，要知道天气预报和寻找合适的雷雨躲避处。

治疗

必须切断受害者与电源之间的接触。如可能，最好的办法是切断电源（如打开断路器或关闭电闸，或中断电器与电源插座的联系）；否则必须将受害者从接触电源移开。低压（110~220V）电击时，营救者首先要很好地使自己与大地绝缘，然后用绝缘材料（如布、干木橡胶、皮带）将受害者拉开。若可能为高压电线，最好在切断电源前不要去松开受害者。因为高压和低压线有时难以区别，特别是户外电线。

一旦可安全地接触受害者，应迅速检查其生命功能（如桡动脉、股动脉或颈动脉脉搏；呼吸功能；意识状态）。首先要保持呼吸道畅通，若未发现自动呼吸，或发生心跳停止，则应立即采取复苏措施（参见第 206 节）。休克和严重灼伤的其他临床表现的治疗在第 276 节中讨论。

一旦生命功能恢复，应对受伤的性质和程度全面评估并治疗。脱臼、骨折、颈椎伤和钝伤均应考虑到。若出现肌球蛋白尿，必须给予补液和碱化疗法以减少肌球蛋白在肾小管沉积的危险性（参见第 276 节）。可以给予甘露醇和呋塞米，以增加肾流量。对任何灼伤，均需预防破伤风。

对所有电击伤的基本检查应包括：心电图、心肌酶、全血细胞计数、尿液分析，特别是肌球蛋白测定。若有任何心肌受损的征象、心律不齐或胸痛则应作 12 小时心脏监护。若出现意识状态恶化，则应作 CT 或磁共振扫描，以排除颅内出血。

雷击伤病人可能需心脏复苏、监护和支持疗法。补液要限制，因为可能有潜在性脑水肿。

幼儿的唇部电击伤，应求助于儿童齿科医生或能熟练检查及善于对这种病伤作长期医疗的口腔外科医生。

第 278 节 辐射反应和辐射损伤

由电离辐射所致的急性、迟发性或慢性的机体组织损害。

电离辐射（如 X 线、中子、质子、 α 或 β 粒子、 γ 射线）可直接或通过继发反应损害组织。大剂量辐射可在数天内产生可见的身体效应。小剂量所致的 DNA 变化可使被照射者产生慢性疾病，使他们的后代发生遗传学缺陷。损伤程度与细胞的愈合或死亡之间的关系十分复杂。

有害的电离辐射源包括用于诊断和治疗的高能 X 线、镭和其他天然放射性

物质(如氦)、核反应堆、回旋加速器、直线加速器、可变梯度同步加速器、用于治疗癌肿的密封的钴和铯以及大量用于医学和工业的人工产生的放射性物质。

从反应堆意外地泄漏大量辐射的事故已有数次,例如,最广为人知的1979年发生于宾夕法尼亚州三里岛的事故和1986年发生在乌克兰切尔诺贝利事故。后者导致30多人死亡和很多放射损伤;大部分东欧及部分西欧地区、亚洲和美国都能测到显著的放射性。

常用的测量单位是伦琴、戈瑞(Gy)和希沃特(Sv)。伦琴(R)是空气中 α 或 γ 电离辐射的计量单位,戈瑞是被各组织或物质吸收的能量计量单位,它可应用于各类辐射。R和厘戈瑞(cGy)基本上是相等的。在说明生物学效应时,Sv与经质量因子校正的Gy相等。因为对一定量的能量而言,不同类型的辐射可产生不同的生物学效应;例如,中子有较大的效应。对X和 γ 辐射,Sv与Gy相等。在现代术语中Gy和Sv已替代拉德(rad)和雷姆(rem), $Gy=100rad$, $Sv=100rem$ 。在非专业刊物中常常将辐射分为低水平辐射($0.2\sim0.3Gy$)和高水平辐射($>0.3Gy$)。而医学剂量一般为 $<0.05Gy$,而且常常 $<0.01Gy$ 。地球及其大气的本底放射活性水平很低,而不能测知其效应(表278-1)。

表 278-1 美国年度整体放射等值剂量率

辐射源	均值 (mSv/年)	总百分率
自然本底(宇宙、地球上、地层下)	0.82	44.6
医学X线	0.77	41.8
放射性药物	0.14	7.6
核尘埃(武器试验)	0.04~0.05	2.4
核工业	<0.01	<0.5
科学研究	$<<0.01$	$<<0.5$
消费品	0.03~0.04	1.9
航空旅行	0.005	0.3
放射性药物空运	0.0001	0.005
总计	1.84	100%

身体或遗传的效应取决于几种因素,包括总剂量和剂量率(放射剂量/单位时间)。随着总剂量或剂量率的增加,可测到效应的可能性也增加。单剂快速照射几个Gy后很容易观察到明显的生物效应;但若在数周或数月内给相同剂量的Gy,则可被机体耐受而且可测到的急性效应很小。

放射效应还取决于被照射的身体面积,全身1次吸收2Gy不致死;但当整体剂量达到4.5Gy时,死亡率约为50%(LD₅₀);而在很短时间内所给整体剂量 $>6Gy$ 时,几乎肯定致死。相反,若长时间内给小区域组织(如癌肿治疗)照射

数 10Gy，则仍可耐受。

在机体内的剂量分布也很重要，一般细胞转化越快，对辐射的敏感性越大。淋巴细胞最敏感，其他依次为性腺、增殖的骨髓细胞、肠上皮细胞、表皮、肝细胞、肺泡和胆道上皮细胞、肾上皮细胞、内皮细胞（胸膜和腹膜）、神经细胞、骨细胞和肌肉及结缔组织。放射治疗时，敏感区域（如肠、骨髓）加以防护，而可接受高整体剂量，否则可致死。

病理生理学

给足够高的剂量照射后，可发生细胞坏死。高的亚致死剂量可通过降低有丝分裂率、减缓 DNA 合成或使细胞变成息肉状，而干扰细胞的增殖。连续进行更新的组织（如肠上皮、骨髓、性腺）经辐射后可产生剂量依赖的进行性再生不良、萎缩、最终纤维化。某些受损但仍能进行有丝分裂的细胞，在其死亡前还可经 1 或 2 个生殖周期，产生异常的后代（如巨大晚幼粒细胞、分叶过度的嗜中性白细胞）。

<100mGy 剂量的身体和遗传学效应，通常用高剂量研究结果的线性外推法来估计，因为很低剂量的生物学效应的客观资料很少。某些学者假设了阈值效应，但尚未充分阐明。有报道称，另加极低剂量照射的动物存活时间比仅仅接受本底照射的动物的存活时间长。

症状和体征

急性辐射综合征 根据剂量、剂量率、身体部位和照射后时间，该综合征可分为大脑、胃肠道和造血系统三种类型。

大脑综合征由极高整体剂量（>30Gy）辐射所致，几乎都是致死的。该综合征有 3 个阶段：表现为恶心和呕吐的前驱期；倦怠和嗜睡，程度上从淡漠到虚脱（可能因脑内非细菌性炎症灶或辐射产生的毒性产物所致）；震颤、抽搐、共济失调，最后在数小时至数天内死亡。

胃肠道综合征由整体剂量 $\geq 4\text{Gy}$ 辐射所致，其特征为恶心、呕吐和可导致严重脱水、血容量降低和血管虚脱的腹泻。胃肠道综合征由组织坏死引起，并且可因进行性胃肠道粘膜萎缩而持续不愈。也可因肠道坏死而发生菌血症。最后肠绒毛脱落，大量血浆流失于肠腔。若补充大量血浆，4~6 天后胃肠道上皮细胞可再生；在该期用抗生素可使病人保持存活。但 2 或 3 周内可发生造血衰竭而通常致死。

造血系统综合征由整体剂量为 2~10Gy 的辐射所致，其最初的表现厌食、冷漠、恶心和呕吐。这些症状可在 6~12 小时内达高峰，在照射后 24~36 小时完全消退。但在这相对缓解期内，淋巴结、脾和骨髓开始萎缩，导致全血减少。萎缩可因直接杀死放射敏感细胞和新细胞的产生受抑制所致。外周血中，淋巴细胞减少立即发生，24~36 小时内达高峰。嗜中性的细胞减少的发生较缓慢。3~4 周内血小板减少明显。

造血系统综合征时，容易被感染（腐生菌或致病菌），因为剂量相关的循环中的粒细胞和淋巴细胞减少、剂量相关的抗体产生受损、粒细胞移行和吞噬作用受损、网状内皮系统杀灭被吞噬细菌的能力减弱、皮下组织抵抗细菌扩散的能力降低、皮肤和肠道发生出血区（主要由血小板减少所致）有利于细菌的入侵和生长。

急性放射病 本病发生于放射治疗（特别是腹部）后的少数病人，其原因尚未阐明。典型的症状有恶心、呕吐、腹泻、厌食、头痛、不适和不同程度的心动过速，然后在数小时或数日内消退。

中期迟发效应 长期或反复的内置或外源性低剂量率照射，可使女性闭经和性欲降低，男女两性的生育能力降低、贫血、白细胞减少、血小板减少和白内障。更高剂量或更局限的照射可引起脱发、皮肤萎缩和溃疡、角化病和毛细血管扩张，最终可发生鳞状细胞癌。摄入放射性亲骨核素（如镭盐）数年后可发生骨癌。

对肿瘤的广泛放射治疗，有时可供被照射器官严重损伤。若肾脏被照射则降低肾小球滤过率和肾小管功能。极高剂量照射，经6个月至1年潜伏期后可引起急性临床症状（如蛋白尿、不同程度的肾功能不全、贫血、低血压）。若在5周内肾脏累积照射剂量 $>20\text{Gy}$ ，约37%的病人可发生放射性纤维化和少尿性肾衰竭。其余病人可在一个长时期内出现各种异常变化。肌肉的大量累积剂量可引起伴有肌萎缩和钙化的疼痛性肌病，极少数人随之可发生恶性变（如肉瘤）。肺癌放射治疗后可产生严重的放射性肺炎和其后发生的肺纤维化，若在不长的治疗期间内累积剂量超过 30Gy 则可能致死。纵隔部位的广泛放射治疗可引起放射性心包炎和心肌炎。一段脊柱的累积剂量超过 50Gy 时，可产生灾难性的骨髓病。但若剂量率限止在 2Gy/d 内，可减少这种危险性。若剂量率为 8Gy/d ，则当累积剂量到达 16Gy （2天治疗后）时，就可发生骨髓病。广泛照射腹部淋巴结（如精原细胞瘤、淋巴瘤或卵巢癌）后，可发生肠的慢性溃疡、纤维化和穿孔。中电压X线治疗时可发生皮肤红斑和溃疡，应用 ^{60}Co 装置和直线加速器产生的能透入深部组织的高能光子，可避免发生上述皮肤并发症。

晚期身体和遗传效应 对体细胞的照射可引起癌（如白血病；甲状腺、皮肤或骨癌）和白内障，在动物模型中可见非特异性的寿命缩短。用X线治疗增殖体和扁桃体增生后20~30年可发生甲状腺癌。外照射的生物学效应似乎比放射性碘的生物学效应大。

对生殖细胞的照射累及基因，突变增加。生殖可使突变持续，进而使下一代的遗传缺陷增多。对某些个体的观察表明 $10^{-2}/\text{Gy}$ 可产生能测到的长期遗传或身体的生物学效应。

诊断和预后

若出现大脑或胃肠道综合征，诊断很简单，但预后严重。大脑综合征患者在

数小时至数日内死亡，胃肠道综合征的病人通常在3~10日内死亡。造血系统综合征时，可在8~50日内发生死亡，其中2~4周内因出现感染而死亡，3~6周内因大量出血而死亡。若急性整体剂量 $>6\text{Gy}$ ，胃肠道或造血系统功能紊乱可致死，但若剂量 $<6\text{Gy}$ 则有可能存活，存活率与总剂量成反比。

接受放射治疗或在放射事故中受到照射的人，其诊断显而易见。预后取决于剂量、剂量率和在人体中的分布。系列的血液学或骨髓检查可测知骨髓损伤的严重性，为预后提供补充资料。

对不明或忽略的外照射所致的慢性放射损伤的诊断可能很困难或不可能。必须考虑到可能的职业性照射。在联邦或州政府批准的机构中，保留有暴露于辐射的记录。为测知显著照射后可能发生的染色体异常的类型和频率，应进行系列的染色体检查，但这些异常也可能是预先存在的，或别的原因引起的。

眼部经常受到照射，特别是中子照射时，应定期检查白内障。被照射的病人可用手提式剂量率探测器或精密的整体计数仪监测。若怀疑受到非 γ 射线放射核素的照射，则应检查尿液。若怀疑摄入镭，则应分析呼吸中的氡。

对自称受到照射者的确切诊断是不大可能的，除非有确实接受过外或内照射的剂量证书。若血液学参数正常并缺乏客观的临床疾病，则可使病人及其他有关人员消除疑虑。

预防

若在照射前给某些药物或化合物（如巯基化合物），可增加动物的存活率。但没有可用于人类的预防药物。减少致死的或严重超剂量暴露的唯一办法是严格执行防护措施和坚持最大允许剂量水平制度。这些水平在美国核条例委员会的放射防护标准中有介绍。

治疗

被放射性物质污染的皮肤，应该立即用大量的水和若有的话，用含有依地酸（EDTA）的特异性螯合液清洗。小的穿通伤必须严格清洗和清创，直至创口无放射性。摄入的放射性物质应迅速催吐清除，若是刚摄入则可洗胃清除。摄入或吸入大量放射性碘，可给病人服含大量碘的Lugol溶液或饱和碘化钾溶液数日或数周，以封闭甲状腺对放射性碘的摄取。同时应用利尿剂。对碘过敏的病人不应该用Lugol溶液。

因为急性大脑综合征是致死性的，故治疗是姑息性的，包括处理休克和缺氧、缓解疼痛和焦虑、给镇静剂控制抽搐。

对胃肠道综合征，若照射剂量不大，给止吐药、镇静剂和抗生素已足够。若能口服进食，则给可刺激性的饮食可获良好耐受。经适当途径补足大量液体、电解质和血浆。所给液体的量和种类取决于血化学分析（特别是电解质和蛋白）、血压、脉搏、液体出入量和皮肤的充盈度。

对造血系统综合征并伴有潜在的致死性感染、出血和贫血的病人，处理与不

管什么原因所致的骨髓再生不良及全血减少的处理相同（参见第127节再生不良性贫血）。主要的治疗是给抗生素和输新鲜血及血小板。所有皮肤穿刺都必须无菌操作，病人应该隔离以防止接触致病菌。

除非因原有的疾病或突然发生的并发症必须使用外，应避免应用抗肿瘤化疗或其他骨髓抑制药物，以免进一步抑制骨髓。

若病人的照射剂量 $>2\text{Gy}$ ，则应进行组织定型并考虑寻找相容的骨髓供体。若所输骨髓来自双胞胎亲属，则可增加骨髓移植存活的可能性。若粒细胞和血小板分别降到 $<500/\mu\text{l}$ 和 $<20000/\mu\text{l}$ ，应考虑作同种骨髓移植，然而成功的可能性小并且移植后可出现有致死可能的免疫排斥反应（参见第149节骨髓移植）。

止吐药（如丙氯拉嗪 $5\sim10\text{mg}$ 口服或肌肉注射每日4次）可减轻腹部放射治疗所致的放射病症状，若预先给药还有预防作用。用于治疗化疗所致症状的奥丹西隆（ondansetron）和格兰西隆（granisetron）对放射病也有帮助，但价格很贵。放射治疗专家和有关的内科医生必须紧密合作，注意营养和液体的平衡。仔细计划整体治疗方案（如剂量、治疗之间的间隔、支持疗法），大多数问题可防止发生。

对严重慢性辐射，第一步是患者离开辐射源。若镭、钷或放射性锶沉积体内，则应迅速口服或肠外途径给予螯合剂（如EDTA）以增加排泄。但到了晚期，这些药基本无效。放射性溃疡或癌需外科切除和整形修复。放射性白血病的治疗与自发性白血病的处理相同。输全血可纠正贫血，输血小板可减轻血小板缺乏性出血。但这些措施的疗效仅仅是暂时性的，因为广泛损害的骨髓的再生可能性很小。对不育、卵巢和睾丸功能障碍，除补充内分泌外尚无其他有效治疗。

第279节 高温损害

因体温调节机制紊乱所致的对环境高温的轻度至重度反应。

暴露于环境高温而无有效的热散失可导致中暑痉挛、中暑或中暑衰竭。急性（如强烈用力 $3\sim4$ 小时）或长期（ $10\sim12$ 日）暴露于高温并过多出汗而又得不到液体摄入的代偿，可导致脱水、钠和钾的缺失及低血容量。伴发的呕吐和腹泻又可促进液体的丧失。蒸发是最重要的散热源，但它取决于相对湿度：相对湿度高时散热效果差。因此高的环境湿度（可降低出汗的冷效应）和长期强力活动（增加肌肉的产热）可增加高温损害的危险性。年龄、肥胖、慢性酒精中毒、虚弱和很多药物（如抗胆碱能药物、抗组胺药物、吩噻嗪类、很多治疗精神病的药物、酒精、可卡因）可增加对高温损害，特别是中暑的易感性。中暑和中暑衰竭均发生于热而湿的环境，但两者是明显不同的疾病（表279-1）。

表 279-1 中暑和中暑衰竭的区别

特征	中暑	中暑衰竭
原因	散热机制不足或衰竭	过多液体丧失导致低血容量性休克
先兆征象	头痛、虚弱、意识突然丧失	逐渐发生的虚弱、恶心、焦虑、大汗、晕厥
临床表现	皮肤热、红而干燥，几乎无汗；脉速而有力；体温很高	皮肤苍白、灰暗而滑腻；脉缓而弱；血压低；晕厥
处理	用冷水或冰敷擦或浸浴紧急降温；立即住院	将病人平卧或头低位；补充丧失的盐和水（常口服、很少需静注）

预防

应用普通常识是最好的预防办法，避免在高温环境或通风不足的空间进行强体力活动，不要穿厚的绝缘衣。不能避免在高温环境的强体力劳动，应经常饮用盐水饮料（接近等渗的）以补足丧失的液体和电解质（在高温干燥的环境常不知不觉丧失），穿开孔的衣服或应用风扇有利于蒸发，蒸发有助皮肤保持凉爽。口渴表明有脱水，强体力活动时不管是否口渴应每小时饮水。盐片剂比含盐饮料或含盐食品差，若无大量液体耗失，不该应用。若长时间暴露于高温，则有钾、镁和钙缺失的危险。

中 暑

（日射病；中暑性热）

散热功能不足或障碍引起的危险的高热。

症状和体征

在症状突发前，有时先有头痛、头晕和乏力。通常出汗减少。皮肤灼热、发红、常干燥。脉率迅速加快，可达 160~180 次/分；呼吸通常加快，但血压很少受影响。短暂的定向障碍后，出现神志丧失和抽搐。体温迅速上升至 40~41℃，引起着火样感觉。死亡前可有循环虚脱。经数小时极高体温后，存活者可有永久性脑损害。

诊断和预后

暴露于高温环境，突然发生的皮肤灼热、干燥、发红伴体温 >40℃、脉速及神志错乱或神志不清者，一般很易将中暑与食物、化学或药物中毒区别。必须排除急性感染（如败血症、脑膜炎）和中毒性休克。任何可能促发中暑的药物（见上文）均应考虑到。

中暑是一种威胁生命的急诊病，若不给予迅速有力的治疗，可引起抽搐和死亡、永久性脑损害或肾脏衰竭。核心体温（core temperature）达 41℃ 是预后严重的体征；体温若再略为升高一点则常可致死。老年、衰弱和酒精中毒可加重预后。

治疗

应立即采取强力措施。若远离医院，应将病人脱离高温环境，用湿床单或湿衣服包裹病人并给强力风扇，以增加蒸发散热。在等待转运期间，可将病人浸泡于湖泊或河流，或甚至用雪或冰冷却，也是一种好办法。若病人出现发抖，应减缓冷却过程，因为发抖可增加核心体温（警告：应每10分钟测1次体温，不允许体温降至 38.3°C ，以免继续降温而导致低体温）。在医院里，应连续监测核心体温以保证其稳定性。避免使用兴奋剂和镇静剂，包括吗啡；若抽搐不能控制，可静脉注射地西泮和巴比妥盐。应经常测定电解质以指导静脉补液。严重中暑后，最好卧床休息数日，数周内体温仍可有波动。

中暑衰竭

因出汗所致的过多的液体和电解质丢失而引起的低血容量和电解质失衡。

症状和体征

过多的出汗但未及时补充液体而引起中暑衰竭伴疲乏、虚弱和焦虑。接着发生循环虚脱而可见缓慢而纤细的脉搏；血压低而不易测知；皮肤冷而苍白、粘腻；精神障碍，继之出现休克样神志不清。核心体温在 $38.3\sim40.6^{\circ}\text{C}$ 之间。长时间站立于高温环境促发的轻度中暑衰竭（因血液淤积于热扩张的下肢血管）的症状为亚正常体温和单纯性昏厥。

诊断、预后和治疗

引起循环虚脱的中暑衰竭比中暑更难与胰岛素休克、中毒、出血或外伤性休克相区别。通常有高温环境暴露史，缺乏液体的补充，无其他可见的原因以及对治疗的反应可作为诊断的足够依据。除非长时间循环衰竭，中暑衰竭通常是短暂的，预后也是好的。

必须恢复正常血容量，保证足够的脑灌注。病人应平卧或头低位，每数分钟口服少量含微盐的凉水或运动员饮用的电解质饮料。很少需要用等渗盐水静脉滴注、心脏兴奋剂或血浆扩容剂（白蛋白、右旋糖酐）；如果使用，应小心给予，以免容量过负荷。

中暑痉挛

因过多的液体摄入但不补充钠所致的体力活动诱发的横纹肌痉挛。

在高温（ $>38^{\circ}\text{C}$ ）环境下，当出汗过多液体丢失而仅仅补充水时，体力活动后可发生中暑痉挛。该结果是钠，偶尔钾和镁的相对丢失之故。中暑痉挛常见于体力劳动者（如机房人员、炼钢工人、矿工）、穿防寒衣过度的登山或滑雪者、网球运动员和其他周末运动员，以及不适应热和干燥气候的人，后者蒸发快而使

过多的出汗几乎不被发觉。

症状和体征

起病常突然，首先四肢肌肉受累，剧烈疼痛和腕足痉挛而使手足无法活动。常常是发作性的，痉挛性肌肉感觉呈硬结状。若痉挛仅累及腹肌，疼痛可类似急腹症。生命体征通常正常。皮肤可干热或凉而粘腻，主要取决于湿度。

预防和治疗

要知道中暑痉挛通常是可以预防的。在大多数情况下，只要饮含氯化钠的液体或吃含氯化钠的食物，能预防和很快缓解中暑痉挛。氯化钠片剂常可用于预防，但可能引起对胃的刺激，过量时可导致水肿，所以不鼓励服用这类片剂。若病人不能吃或饮，需用 0.9% 氯化钠溶液静脉滴注。

第 280 节 寒冷损伤

由寒冷引起小血管、细胞、神经和皮肤的结构和功能障碍所致的损伤。

滥用药物、衰竭、饥饿、脱水、低氧、心血管功能受损以及与潮湿物或金属接触均可增加对寒冷损伤的易感性。老年、幼年和酒精中毒者特别危险。

预防措施虽然很清楚，但常被忽略。即使天气不至造成寒冷损伤，穿多层保暖衣服、防潮和防风十分重要。遇到非常冷的气候时手套和袜子应尽可能保持干燥，应穿不影响循环的保暖靴。头部保暖至关重要，因 30% 的体热从头部散失。摄食足够的液体和食物有助于维持代谢性产热。警觉身体某些部位出现受凉麻木并立即给予温暖，可防止受损害。当人体发冷、发抖时，身体活动、穿保暖衣服和喝热饮料可防止体温过低。

亚 冻 伤

因暴露于亚冰冻环境所致的可逆性损伤。

亚冻伤 (frostnip) 表现为在面部、耳或四肢出现冷、硬、发白的区域，在 24~72 小时内可发生脱皮或水泡 (像日晒病那样)。偶尔，可有终生对寒冷轻度过敏。用未受冻的手或温暖的物品温暖受累的区域可治疗亚冻伤。

冻 伤

因组织细胞冷冻所致的损伤。

在极端寒冷,特别在高原地区可发生肢体的冻伤(frostbite),若核心体温低于正常,即使体温过低尚未出现,可加重冻伤。

组织细胞内或细胞间形成冰晶;红细胞和血小板凝集阻塞毛细血管,引起缺血性损害。血管收缩以减少皮肤及周围组织的散热。很多损害发生于复温时(再灌注损伤)。受累区冷而发硬及发白、无感觉。当温暖时,转为斑状发红、肿胀、疼痛。在4~6小时内形成水泡。若水泡充满清亮的血清并且位于远区的手指,则表明表浅损害;若水泡内充满血液并且位于近端,则表明深部损害并且有组织坏死。表浅损害愈合后不残留组织丧失。深部组织冷冻可引起干性坏疽,在健康组织上盖有黑色硬壳;灰色水肿、软性的湿性坏疽发生较少见,组织坏死的深度取决于冷冻的期限和深度。各种程度的冻伤都可产生长期症状——对寒冷过敏、出汗过多、断层指甲生长和麻木。

治疗

冻伤的肢体应迅速在温水中使之温暖,水的温度要护理人员的手能忍受(不超过40.5℃),要小心避免烫伤失去知觉的组织。若下肢受累但需步行一定距离去接受医疗时,不要解冻。外伤(如行走)可进一步加重解冻组织的损害,若再冷冻肯定会严重受损,但被冻的时间越长,对以后组织的损害越大。若受冻部分不立即解冻,则应轻轻地清洁、保持干燥、用无菌绷带保护,直至温暖解冻,这种较为稳定的办法是可行的。病人可服400mg异丁洛芬(ibuprofen),若可能应全身保暖。

在医院内进行总体检查期间,应迅速将肢体置于大容器内温暖,水温保持在38~43℃。回暖后,微波测温、激光多普勒流量测定、血管造影或磁共振检查可用于检查周围循环,以指导治疗,改善预后。预防感染很重要,若坏疽是干的,感染不大可能。但湿性坏疽,像浸泡足一样,可能被感染;应该应用抗生素。若免疫接种不是最近进行的,则应给予破伤风类毒素。

温暖后,肢体应保持干燥,暴露于暖空气中,尽可能做到无菌。大多数病人有脱水和血液浓缩;应口服或静脉滴注补液,并恢复电解质到正常水平。可采用的内科疗法并不一致,但目标是恢复循环,使细胞损害减至最小。最有效的是低分子右旋糖酐、异丁洛芬和丁咯地乐(buflomedil)。较强力的动脉内或静脉内给药以及化学或外科方法的交感切除现已很少应用,但对晚期灼痛还是有用的。营养和精神状态需要特别关心,手术应尽可能推迟,因为黑色硬壳常可脱落而留下活的组织。“正月冻伤,七月手术”是一句正确的格言。最好的长期治疗是漩涡浴及浴后轻轻擦干并休息。对冻伤后长期持续存在的症状(如麻木,对寒冷过敏)尚无治疗办法。

体 温 过 低

全身体温降低。

因长期暴露于任何温度，人体散热大于产热时，可引起体温过低（参见第293节意外性体温过低）。体温过低最常见于寒冷季节或浸泡在水中，但若代谢性或活动性产热（发抖）不能维持核心体温时，也可发生于夏天或温暖季节。严重外伤后也可发生体温过低。固定不动、穿湿衣服、寒风和躺在寒冷的表面物上，可增加发生体温过低的危险性。

体温过低可导致所有生理功能的加速，包括心血管和呼吸系统、神经传导、精神的敏锐性、神经肌肉反应时间和代谢率。幼儿时，将全身浸泡在接近结冰的水中所致的低温过低，可保护低氧时的大脑。

核心体温降低可导致冷漠嗜睡，手脚笨拙，精神错乱，易激动，虚幻，呼吸减慢或停止，心跳减慢、不规则、最后停止。但只要病人尚未温暖，不应认为病人已死。直肠温度 $<34^{\circ}\text{C}$ 有助于与因心脏病、糖尿病昏迷、胰岛素过量、脑血管意外或滥用药物所致的类似症状相区别。普通的临床体温表不能测量体温过低时很低的体温，必须用特殊的低体温测量仪，若只有标准的临床体温表，汞柱不能升至 34°C 以上表明有体温过低。

治疗

当发抖停止而嗜睡和精神错乱加重时，这就成为一个十分紧迫的重要急诊。在评估病情时首先要防止进一步散热，若病人无呼吸、无脉搏并且看上去已死时，必须决定是否立即开始心肺复苏。若病人能快速到达医院，应开始心肺复苏并维持之。若离权威性医疗单位有数小时之远，则对心肺复苏有争论。长时间的循环缺乏可引起永久性脑损害，即使处于深低温情况下也可发生脑损害；但若存在未被发觉的心跳时开始心肺复苏则可引起室性纤维颤动，后者若不能恢复到正常心律则可致死。因此少数专家认为若医院就在附近，可将心肺复苏推迟到在医院内获液体和电解质平衡后再开始。在转运途中必须十分小心地护理好病人，因刺耳的或突然的摆动可促发室性心动过速或纤维震颤，寒冷的心脏特别容易发生。失去知觉的体温过低的病人不能产生足够的热量，必须用特殊的技术从体外和体内给予保暖。

在医院应立即采血分析血气和电解质而没有必要纠正血液温度；pH和 PO_2 应恢复到正常。若心脏复苏是必须的而且是能维持的，应立即将病人浸入含有 $45\sim 48^{\circ}\text{C}$ 水的大浴盆中，使之迅速暖和过来。

在冰水内浸泡1小时或更长的病人，有可能复温成功而不留永久性脑损害（参见第284节）。甚至核心体温到达 26°C 的病人也可获得恢复。因此在恢复温暖前，不要过早地宣布病人已经死亡。儿童的恢复较常见；而成人则较少见。在复温过程中，要特别当心，因为血pH、钾和钠可迅速发生变化。

浸 泡 足

因长期暴露于冰点以上湿而寒冷的温度中所致的损伤。

浸泡(战壕)足引起水浸性水肿、斑点状发绀、感觉异常和自主神经功能障碍所致的疼痛。

肢体苍白、水肿、粘腻和冷而麻木或较少见的过敏;组织浸软和感染常见。出汗增多、疼痛和局部对温度变化的过敏可持续数年。对这种过敏尚无有效治疗办法。因为组织水肿,故在复温时的感染是一种危险;在急性水肿消退前,需注意无菌操作并使用广谱抗生素。经常换袜并保持足和靴的干燥可预防发生浸泡足。

冻 疮

因暴露于湿冷所致的局限性红斑、肿胀和瘙痒。

冻疮最常见于手指,该病是自限性的,不引起永久性损害。这种轻度寒冷损伤产生长期持续症状(如对温度变化的过敏性)的机制不清楚。这些症状被认为系自主神经系统功能障碍之故,尚无有效的疗法。

第281节 高山病

在高海拔地带因缺氧所致的综合征。

随着海拔的升高大气压随之下降,而空气中氧的百分数不变,因此氧分压随海拔上升而递减。在5500m高度的氧分压约为海平面氧分压的1/2,人若在1天内登上2500m高度以上约有25%的人可发生某种类型的高山病。已发作过1次高山病的人,若另一次在同样条件下,则更易发生高山病。但高海拔的作用有很大的个体差异。幼儿最易感,发病率随年龄上升而呈线性下降。突然迅速到达高海拔(如飞机减压,飞行气球上升)可引起急性严重缺氧而神志丧失,而不是高山病。

大多数人在数天内登至3000m高度是能适应的,高度越高,完全适应所需时间越长。5000m以上,高山病的恶化较快,没有人能在此高度长久生活下去。适应是一种综合的系列反应,这种反应能使处于高海拔的人其组织对氧的需要逐渐恢复到正常。适应的特征包括持续过度换气伴持续性部分代偿性碱中毒、早期心排出量增加(低于正常最大心排出量)、红细胞数量增加、对无氧活动的耐受性增加。在高海拔经多代生活后,某些人种的适应办法可略有不同。

病理学和病理生理学

低氧可刺激呼吸,增加组织的氧气量血也可引起呼吸性碱中毒,其症状要通过尿液部分代偿性的排出重碳酸盐才得以缓解。高山病的基本病理生理学变化是

水和电解平衡失调。毛细血管通透性增加使液体累积于不同部位，其原因认为系血管内皮受损。易感的人，抗利尿激素分泌增加引起组织内液体滞留，血浆容量减少，促使红细胞压积增加。低缺氧性换气反应与高山病不相关，心房钠利尿肽、醛固酮、肾素和血管紧张素的作用不明。

缺氧增加肺血管的阻力和肺动脉压，但系统性阻力和动脉压通常无多大变化。低碳酸血症可使脑血流量减少，而低氧可使脑血流量增加，因此脑血流量可随动脉内 CO_2 和 O_2 之间的平衡状况而变化，这种变化在症状学中所起的作用尚不明确。

症状、体征和诊断

周围或面部水肿可因高海拔，或像在海平面那样强力活动后发生。在极高海拔可发生血栓性静脉炎，在脱水和不活动时尤其容易发生。视力模糊、偏盲、盲点甚至短暂的失明也有报道。其中某些症状可用“非脑性”偏头痛（无头痛的偏头痛）来解释，另一些症状可归纳为低氧性黑矇。作过放射状角膜切开术的病人在海拔 $>5000\text{m}$ 或甚至 3000m 时，可有明显的视力障碍。这些警告性的症状在回到低海拔地带后迅速消失。但有颅内病变者例外，然而颅内病变是罕见的。

在 2700m 海拔就有可能发生视网膜出血，在 5000m 以上则更为常见。除非病变在黄斑区，一般通常是无症状的，并且可很快消散而无后遗症。少数的出血可见于甲床下、肾脏和大脑。

高山病的不同临床类型是不可分开的整体，但其中的某个或某些症状可表现出不同的程度，在几种类型中中枢神经系统功能紊乱可被看成是一个因素，没有哪种试验能可靠地预计高山病的发展。

急性高山病 (AMS) 该型是最常见的高山病，海拔 2000m 时就可发生。其特征为头痛、乏力、恶心、呼吸困难和睡眠障碍。力体活动可加重症状。AMS 通常在 $24\sim48$ 小时消退，但偶尔个别病人可发展为高山肺水肿、高山脑水肿或两者均有。实验室检查是非特异性的，对诊断无多大帮助。

高原肺水肿 (HAPE) 该型不常见但较严重，通常发生在快速登至 2500m 以上后 $24\sim96$ 小时。大多数人到达 2500m 以上海拔后，液体累积在肺间质组织，并通常经淋巴管引流离开肺部，当液体累积快于引流时便可发生明显的肺泡水肿。

已经发生过一次 HAPE 的人很容易发生下一次，故应引起注意。呼吸道感染，即使很轻微，也可增加发生 HAPE 的危险性。最近确定反复发作 HAPE 的人为 HAPE-S（易感者）；对他们的易感性理由尚不清楚。男性发生 HAPE 比女性多 5 倍，但 AMS 和高山脑水肿的发生率男女是相同的。儿童发生肺水肿的可能性略高些；长期居住在高海拔的人，在短暂的低海拔区停留后返回时，发生肺水肿的可能性也增加。单侧肺动脉缺如是一种罕见的先天性异常，它可大大增加 HAPE 的危险性，甚至在海拔 1500m 也可发生。反复发生 HAPE 或少见的在低海拔也可发生 HAPE 的人，应检查是否有肺动脉病理学异常或陈旧性肺栓塞。

HAPE 是一种伴有微血管通透性增加的高压性水肿。某些区域过渡的血管收缩可引起其他区域的过渡灌注,进而导致换气/灌注配合不当是促进发生 HAPE 的原因。有新的证据表明,肺泡内一氧化氮减少(可能因一氧化氮合成酶缺乏所致)是对 HAPE 易感的重要因素。

HAPE 的特征为进行性加重的呼吸困难、刺激性咳嗽伴血性泡沫痰、虚弱、共济失调、最后发生昏迷。发绀、心动过速和低热常见,并伴有粗或细的肺部啰音(不需听诊器也可听到),而可导致误诊为肺炎。肺部 X 线检查可显示 Kerley 线和斑点状水肿,这种水肿与心力衰竭时的水肿是不同的。心房压正常,但肺动脉压大于有低氧的健康人。HAPE 可迅速恶化,可在数小时内昏迷、死亡。

高山脑水肿(HACE) 轻度脑水肿可见于各型高山病,CT 扫描时所见的弥漫性或斑点状脑水肿可归因于 HACE 或 AMS。严重脑水肿可出现共济失调、头痛、精神错乱和幻觉。无颈项强直,诊断不一定要有视乳头水肿,脑脊液压力可升高,但脑脊液正常。快步共济失调是可靠的早期警告性体征,首次症状出现后数小时内可发生昏迷和死亡。根据病史、无明显发热或瘫痪和血及脑脊液化验正常,可与其他原因所致的昏迷(如感染、血管意外、酮中毒)鉴别。

亚急性婴儿型高山病 该综合征见于出生于或带至高海拔地区的中国汉族婴儿。类似的综合征也可见于在 6000m 海拔驻扎数月的军人。这两种综合征的共同特征是右心衰竭,为防止发生死亡应离开高海拔地区。

慢性高山病(Monge 病) 这种病不常见,主要累及长期居住在高海拔的居民,其特征为乏力、呼吸困难、疼痛、红细胞过多和血栓形成。该病与肺泡通气不足(以前称 Pickwickian 综合征)相似;两者均系对呼吸中枢敏感性不足所致。病人应移居至海平面地区;恢复缓慢,若回到高原地区可能引起复发。静脉切开放血减轻红细胞过多症可能有帮助,但这不是一种最理想的治疗方法。

预防

预防高山病最好的办法是缓慢上升,但上升的安全率有很大的个体差异。大多数人一天内上升到 1500m 不产生症状,但很多人上升到 2500m 时可受到影响。在此水平以上,最好每天上升不超过 460m。登山队员应该知道怎样的速度上升而不会发生症状;登山队应以其登山最慢队员的速度定为登山队的速度。虽然体力上能适应较大的体力活动,但耗氧较少不能防止发生任何类型的高山病。完成上升后的 24~36 小时内要避免强力的体力活动。但卧床休息并不比轻微活动好。

比平时多饮水很重要,因为在高海拔地区呼吸干燥的空气可大大增加水的丢失,而脱水和一定程度的低血容量可加重高山病的症状。不必多给盐。酒精可加重 AMS 和减少夜间通气,因此可加剧睡眠障碍。少量多餐有利于消化碳水化合物(如水果、果浆、淀粉),改善对高海拔的耐受性,可推荐适用于登高的头几天。

睡时服乙酰唑胺 125mg(对大多数人)或每 8 小时服 125mg 能有效预防 AMS。也可用长效缓释的胶囊(每天 1 次 500mg)。在登高前服用无优点。乙酰

唑胺可抑制碳酸酐酶, 增加通气, 使之有较好的输氧并且减少碱中毒; 它还可消除周期性呼吸 (在高海拔睡眠时几乎都会有这种周期性呼吸), 因此可防止血氧急剧减少。对磺胺类过敏的人, 不宜服乙酰唑胺。在睡眠时给低流量氧有同样的效用, 但不大方便。乙酰唑胺的衍生物并无优点。抗酸药对预防无用。能减轻 AMS 症状的地塞米松不宜用于预防。

治疗

视网膜出血不必治疗, 一般当登山队员还在高海拔时, 出血已消退。

AMS 除补充液体、给止痛剂、轻淡饮食和轻度活动外, 很少需别的治疗, 极个别的需离开高海拔地区。每 6 小时口服地塞米松 4mg 是有效的。每 6 小时口服 250mg 乙酰唑胺可缓解症状。能降低血小板凝集的异丁洛芬对高山头痛的作用比阿司匹林有效, 但也容易引起紫血块。

怀疑 HAPE 时, 可试卧床休息和输氧, 但若病情恶化应立即离开高海拔地区。若不能离开高海拔降低高度, 可将病人置于能增加压力的大的高压氧袋内, 起到类似降低高度的作用。该措施有助于争取急救的时间, 但不能替代离开高海拔区。舌下给硝苯地平 20mg, 然后给 30mg 缓释片可降低肺动脉高压, 因此是有益的。强力利尿剂 (如呋塞米) 禁用。吗啡虽然有效, 但它引起的呼吸抑制可能超过其治疗价值。因为 HAPE 时心脏是正常的, 故洋地黄无用。但在婴儿的亚急性型和成人高山病时发生心力衰竭者, 洋地黄和离开高海拔区都是必要的救命措施。一旦病人住院, 必须排除肺部疾病的其他原因、给予足够的氧 (有时需插管或呼气末端正性加压)、卧床休息、审慎地应用利尿剂、位置性引流。若怀疑有继发感染应给抗生素。若治疗即时, 一般可在 24~48 小时内从 HAPE 中恢复过来。

严重 HACE 应立即离开高海拔区, 补充氧气或在高压氧袋内加压以争取抢救时间, 但不能治愈。每 4 小时静脉注射 4mg 地塞米松有一定的帮助, 但无十分明显的作用, 它在高山病急救中的作用尚不清楚。

第 282 节 运 动 病

因反复的成角度的和直线加速及减速运动所
致的恶心、呕吐及有关症状。

运动病的特殊类型有晕船病、晕飞机病、晕汽车和晕火车病、摇摆或旋转所致的头晕病以及太空适应综合征。

病因学

运动对前庭器官的过度刺激是主要原因。个体易感性的差异很大。从迷路到延髓呕吐中枢的传入途径尚不清楚, 但运动病仅发生于听神经和小脑前束未受损

的人。视觉刺激(如移动的地平线)、通风不良(烟熏、吸烟、一氧化碳)和精神因素(恐惧、忧虑)常可与运动一起作用促发运动病的发作。

太空适应综合征(太空旅行时的运动病)时,失重(重力为零)是病因。在宇宙飞行的头几天,该综合征可降低宇航员的工作效率,但数天后可适应。

症状和体征

周期性恶心和呕吐为其特征。在此之前可有打哈欠、换气过度、多涎、面色苍白、大量冷汗和嗜睡。也可出现吞气症、头晕、头痛、全身不适和疲劳。一旦发生恶心和呕吐,就会导致虚弱和注意力不集中。随着在运动环境中的时间延长,病人可能适应并逐渐回复到良好感觉。但短期缓解后,若运动加大或恢复,则症状又可复发。

伴有呕吐的长期运动病可导致动脉压降低、脱水、营养不良和抑郁。对患有其他疾病的病人,运动病可能是一种严重并发症。

预防和治疗

预防比治疗容易。当运动不可避免时,易感者选择波动最小的位置就座(如船应选择接近水平的中部,飞机应选择机翼上的座位),最好取仰卧位或半坐位并枕好头部。不要看书。视轴线保持在地平线上 45° 角可降低易感性。不凝视波浪或其他移动的物景对某些人也有帮助。船舱保持良好的通风很重要,到甲板上呼吸新鲜空气也是有益的。在旅行前或在旅行中饮酒或过多饮食容易发生运动病。在长途旅行中应经常饮食少量液体和清淡食品。若短程飞机旅行,则应避免进食品和饮料。太空适应综合征时,应避免可加重症状的身体移动。

应在恶心呕吐发生前给服预防药物。出发前1小时,可给易感者服晕海宁、盐酸苯海拉明、氯苯吡啶 50mg 或苯甲噻 50mg;异丙噻 25mg;地西洋 5~10mg;东莨菪碱 0.6mg(若有的话)以减少迷走神经介导的胃肠道症状。但除地西洋外,上述所有药物均为抗胆碱能药物,可引起副作用,特别对老年人。有一种能释放少量东莨菪碱的皮肤贴片可在出发前4小时贴用,在3日内可释出0.5mg东莨菪碱。若精神因素明显,可在出发前1小时口服15~30mg苯巴比妥。长途旅行者应相应调整用药剂量。若有呕吐,药物必须经直肠或肠外给才有效,应补充和维持液体和电解质。

第283节 航空和出国旅行中的医学问题

航 空 旅 行

现代的飞机很少会发生,但可能发生重要的医学和环境危险。生活在近机场

的人，高水平的噪音和空气污染可加重各种医学和心理学方面的病情。农业社区的医生应知道空中喷洒化学物中毒的表现，因为这种喷洒可能会意外地污染农业工人或附近的人群。机场附近的地方救灾机构要准备好对飞机坠毁的存活者提供严重外伤及烧伤的初步处理。

航空旅行可引起或加重某些医学问题。为数很少的医学情况严禁航空旅行；但有的病人必须制订好计划并遵守注意事项。在飞行途中若发病可要求医生帮助；在美国的国内商业性航班上备有一般救助和有限的医学用品。

生理学效应

大气压的改变 某些飞行高度 $<3050\text{m}$ 的小飞机是不增压的。现代的喷气式飞机在 $1525\sim 2440\text{m}$ 高度时，不论海拔如何，其机舱的压力和大气压是相等的。在这种压力情况下，人体体腔内的游离气体可膨胀约25%；这种膨胀可能加重某些医学问题。上呼吸道炎症或变态反应可引起咽鼓管和鼻窦开口的阻塞而导致航空性中耳炎（参见第84节）或航空性鼻窦炎。空气压力发生变化时，可发生牙源性面部疼痛。飞机下降时频频打哈欠或闭鼻吞咽、鼻腔喷减充血剂、或飞行前及飞行中使用抗组胺药物，常能防止或缓解上述病症。儿童特别好发航空性中耳炎，在下降时应给液体和食品，鼓励下咽。偶尔发生的机舱突然意外减压还可引起别的问题。

禁忌进行航空旅行的人有：已有或很可能发生气胸的人（如有肺大泡或空洞的人）、保留有空气或气体的人（如钳闭的肠道、10天之内做过胸或腹部手术或眼内注射过气体），因为即使轻度的气体膨胀亦可引起疼痛或刺激组织。做过结肠造口术的病人应备带大粪袋，并应估计到排便次数增多。

氧压下降 机舱压相当于 2640m 高度的压力时，使动脉氧分压达到约 70mmHg ，健康旅客对该氧分压耐受良好。一般能行走 46m 或登一段楼梯的任何人，以及病情稳定的人，均能耐受正常机舱条件而不必吸氧。但患有中度或重度肺部疾病（如哮喘、肺气肿、囊性纤维化）、心力衰竭、血红蛋白低于 8.5g/dl 的贫血、严重心绞痛、镰状细胞病（但不是遗传性——参见第127节）和某些先天性心脏病的病人可能会发生问题。这些病人若能使用航班提供的特殊的持续供氧设备，则通常能安全飞行；需提前72小时通知。心肌梗死恢复后病情稳定者，常在 $8\sim 10$ 天内，也可乘坐飞机。长期飞行后常因静脉瘀滞而可出现踝部轻度水肿，不要与心力衰竭相混淆。吸烟可加重轻度缺氧，在飞行前不要吸烟。缺氧和疲劳可加重酒精的作用。

湍流 湍流可引起晕机或外伤（参见第282节）。一旦就座后，旅客应始终系紧安全带。

生理节奏紊乱（飞行时差病） 跨越多个时区的高速航空旅行可使正常的生理节奏紊乱。因为明亮的阳光可切除体内的生物钟，傍晚明亮的光照可推迟正常睡眠开始的时间，而清晨的阳光又可提前生物钟（睡眠时间早于通常的睡眠时

间)。褪黑素是一种由松果腺分泌的激素,可提供一种夜间时间的暗示(参见第173节失眠);若旅客向东旅行跨越几个时区后,在到达目的地的当晚服用0.5~5mg褪黑素,则睡眠时间常会提早。褪黑素的效果取决于其服用与目的地时间的配合。

为代偿生理节奏紊乱,某些治疗措施需作些改变;例如,胰岛素的剂量及给药时间应根据跨越时区的数量、在目的地停留的时间、可提供的食品和活动情况,而加以调整;必须经常监测葡萄糖。治疗的调整应该依据消逝的时间,而不是根据当地时间。

心理紧张状态 对飞行的恐惧和幽闭恐怖是心理性的,不受理智影响。催眠和行为改变可减轻某些人的飞行恐惧。飞行前和飞行中服用弱镇静剂对胆怯的旅客有一定帮助。换气过度常可误认为心脏病,可引起破伤风样症状或意识障碍。在飞行过程中,精神病倾向可能会加重而增加麻烦。有暴力和意外倾向的病人必须有护理人员陪同并给以适当镇静。

注意事项

长时间的坐着不动,特别是孕妇和患静脉病的人可发生深静脉栓塞,也可引起肺栓塞。每隔1~2小时在机舱内走动片刻或需要坐着时作些就地简易的体操活动。

因为机舱内湿度很低,有可能发生脱水,足量饮水和避免饮酒可预防发生脱水。戴角膜接触镜的人应经常滴注人造眼泪水,以防机舱低湿度所致的角膜刺激。

在拥挤的机舱内,传染病可危及其他旅客。国际免疫规定经常改变;可从地方或州卫生部门获取有关信息。

旅行者应随身携带足够的医学用品,以便在行李丢失、航班推迟到达、在旅馆遭偷或当地不能买到时可继续治疗。必须携带麻醉品或少见的大量药品时,应该有医生的证明信以免安全检查和海关检查时发生麻烦。若病人离家后得病,则病人的医疗记录(包括心电图)摘要大有帮助。发作时可能致残(如癫痫)的病人或患有慢性病的病人应在颈部或手腕佩戴医学证明牌。近期内的齿科检查、配带备用眼镜和助听器电池是明智的。除非有特殊的快速松解装置,禁忌在飞行期间用钢丝固定颌面部外伤,因为晕机可导致呕吐物的误吸。

新型起搏器具有安全装置,免受各种干扰。起搏器的金属内容和假肢支架可触发安全警报器;应带好医生的证明,以免安全检查时发生的麻烦。

36周内的孕妇不属航空旅行的禁忌之列,高危孕妇必须个别检查评估。妊娠第9个月的孕妇的航空旅行通常需医生在出发前72小时内开出书面许可证,并表明预产期。孕妇的安全带应系在腹下横跨股部。特别容易发生血栓性静脉炎。

7日龄以下的儿童禁忌飞行。患有慢性病(如先天性心脏病、慢性肺部疾

病、贫血)的儿童,其注意事项与成人相同。

若预先得到通知,航班将尽力为残疾病人提供方便,包括轮椅和担架。若商业性飞机不能向病人提供这种方便,则必须有航空救护车服务。有些航空公司可接受需要特殊设备(如静脉补液装置和呼吸机)的病人,提供合适的陪同人员,并预先作好安排。若事先提出要求,可提供特殊食品,包括低钠、低脂和糖尿病饮食。

有关航空旅行的进一步信息可从各主要航空公司的医务部门或联邦航空管理局的区域航空军医那里获取。特殊安排(如氧、轮椅)可通过事先预定解决,但至少应在 72 小时前告知。

出国旅行

约 30 名出国旅行的人中有 1 人需紧急医学处理。在国外得病可造成明显困难,很多保险计划,包括医疗保险(medicare)在外国无效;海外医院,不论是否保险,常要求支付现金押金。旅行保险计划,包括安排紧急撤离的保险计划可通过旅行社和某些主要信用卡公司办理。可从一些组织(如国际旅行者医疗救助学会)获取列有国外讲英语医生的姓名地址录;美国领事馆可协助获得紧急医学服务。由 SR Rose 所写的《国际旅行卫生指南》是一本每年更新的国际旅行综合指导手册。从美国州的居民急救中心可全天 24 小时得到国外旅行危险的信息。

在发展中国家旅行可能有危险。机动车事故,特别在夜间,以及溺水是旅行者受伤和死亡的主要原因。胃肠道症状是旅行者的常见问题,只有确实烧开的水或碳酸盐水才能喝;注意这些可减少获得水源性疾病的危险性。在任何时候(如淋浴或刷牙)都不要摄入冰块或自来水。只能吃 71.1℃ 以上烧制的热的食品;乳制品、生菜和水生贝类食品可传病。在制备和供应分装食品时的清洁以及清洗时的清洁十分重要。

很多国家要求专门的免疫接种,其中某些接种必须在出发前数周或数月内完成。从疾病控制和预防中心的旅行卫生科可得到最新的有关免疫接种、化学预防和一般旅行的信息。

有些疾病要在旅行回家后数月才表现出来;接触过危险因素的旅行史对难以诊断的疾病很有帮助。最常可获得的危险疾病根据旅行过的国家有疟疾(参见第 161 节)、甲型和乙型肝炎(参见第 42 节)、伤寒(参见第 157 节)、性传播疾病(包 HIV 感染——参见第 163 节和第 164 节)、阿米巴病(参见第 161 节)、脊髓灰质炎(参见第 265 节)和脑膜炎(参见第 176 节)。

第284节 溺 水

换气不足是溺水者最严重的问题，严重缺氧可由液体吸入或虽无液体吸入但因反射性喉痉挛引起的窒息所致。液体或颗粒性物质吸入可引起化学性肺炎、肺泡壁衬细胞受损及肺泡表面活性物质分泌受损，进而导致斑块状肺不张。无氧充入的肺不张区域可导致肺内血液分流，加重低血氧；随着吸入的液体增多，表面活性物质丧失加重，肺不张和低氧血症进一步加重。大区域的肺不张可导致肺僵硬而呼吸衰竭。（参见第66节）。可发生呼吸性酸中毒伴高碳酸血症。因组织缺氧又可导致同时存在的代谢性酸中毒。肺泡和组织的低氧可引起肺水肿和脑水肿。溺水所致的肺水肿被认为是肺泡低氧的直接后果，这与高海拔肺水肿类似（参见第281节），而不是心源性的。肺水肿和肺不张可同时存在。

其他问题包括电解质和血容量变化，其程度取决于吸入液体的种类和容量。吸入海水可引起钠和氯的轻度升高，但其程度很少危及生命。相反，吸入大量淡水可引起严重的电解质失衡，使血容量突然增加并发生溶血。可引起窒息、心室颤动和当场死亡。很多溺水死亡的原因是心跳停止，在心跳停止前先有心室颤动。

哺乳类动物在冷水中的潜水反射使其在长期溺水时仍能存活。最先发现于远洋哺乳类动物，这种反射可使心跳减缓和周围动脉收缩、氧合血从肢体和肠道流入心脏和脑部，并且在冷水中组织的需氧减少也有助于延长存活时间。

预防

游泳前不要大量进食，因为可增加呕吐和呛吸和气道阻塞的危险。饮酒是青少年和成人溺水的主要危险因素，应该避免。儿童在海滩和近池及湖边应有人照看。所有的游泳者应由有经验的游泳者陪同或仅在圈定的救生监视区内游泳。所有上小船的人和不会游泳的人及幼儿在近水处玩耍时，均应穿能漂浮的救生衣。应尽早地教会儿童游泳，成人和12岁以上的儿童应熟悉基本复苏技术。所有的游泳池都应将 $\geq 1.2\text{m}$ 的区域用栅栏围起来。婴儿、儿童、体弱者和老人在浴缸洗澡时应有人在旁照料。在游泳或划船时，有癫痫病史或其他医学问题的人应告知别人并教会他们应采取的预防措施和注意事项。

治疗

影响溺水者存活而不留永久性损害的主要因素是浸溺的时间、水的温度、溺水者的年龄（儿童的潜水反射活跃）和复苏的速度。迅速纠正低氧血症和酸中毒（因换气功能不全所致）对能否救活溺水者比纠正电解质失衡更具重要性；目的是防止低氧所致的肺水肿和脑水肿。

若溺水发生于非常冷的水中，溺水者可能体温过低。由于哺乳动物的潜水反射和低体温相关的代谢需要降低，即使溺水时间 ≥ 1 小时，仍应采取积极的复苏

措施，特别是儿童。基础生命的支持和迅速纠正体温过低（参见第 280 节）十分重要，因为体温过低的心脏对复苏措施的反应较差。

若溺水者是窒息，应立即开始口对口呼吸，若必要在水中即可开始。若心跳和颈动脉搏动不能测到，也可进行胸外心脏按摩（参见第 206 节），然后立即给予心脏生命支持，包括气管插管。尽快用机械性人工呼吸以增加吸入氧的浓度。为纠正对足够通气和氧化仍不起反应的心律紊乱，有必要用电去颤和/或心脏逆转（cardioversion）。

若溺水者潜入水中，应怀疑颈部受伤。应将溺水者颈部维持在中性位置，不要曲或伸。可用下颌伸挺的办法来复苏呼吸，而不要抬高头部或下颌。

企图从肺部引流出淡水是浪费时间，因为淡水是低渗性的，可很快进入循环。海水则是高渗性的，可使血浆进入到肺部，故引流不妨一试；病人取垂头仰卧位是有帮助的。

所有溺水者必须住院，在运送过程中不论病人的情况如何都不应间断复苏，因为在溺水数小时后可发生肺损害和低氧症。因此神志清醒并不一定表明病人已恢复。

在医院内，治疗应集中于肺部的强化监护，以达到适当的动脉血气和酸碱水平。所应采取的措施可从单纯的输氧（对有自动呼吸的病人）直至气管插管和持续的机械人工呼吸（对窒息的病人）。溺水者心跳停止时，充分的肺泡通气和组织灌注的恢复对达到理想的酸碱平衡至关重要。对药理缓冲剂的应用及应用的时间是有争议的，若肺泡通气充分可考虑静脉输入重碳酸钠，因为细胞和组织的低氧几乎总伴有代谢性酸中毒。监测血气有助于决定氧化和酸碱状态：是否应该用重碳酸钠、辅助呼吸是否要继续、吸入的氧浓度应该是多少。在动脉血气分析表明较低浓度氧已足够以前，必须继续补充高浓度氧。

为使不张的肺泡重新扩张，可用手工操作使肺高度膨胀。根据临床反应来决定操作的频度。吸入或注射标准剂量的 β_2 -兴奋剂有助于减轻支气管痉挛。因为吸入水的溺水是吸入性肺炎的一种类型，故可考虑应用皮质类固醇和抗生素。

有急性呼吸窘迫综合征的病人，需给机械人工呼吸。呼气末正压呼吸（参见第 66 节）有助于维持肺泡开放，防止肺泡塌陷，扩张塌陷的肺泡。根据动脉血气和 pH 的分析情况，对肺部的监护需数小时或数日。

为纠正明显的电解质失衡，需用液体和电解质溶液。海水浸溺时大量的液体可外渗到肺部，使血容量减少，有时中央静脉压降低，有必要输注容积扩张剂。一般不要限止液体，因为低氧引起的肺水肿和脑水肿，直接与肺上皮细胞损伤或渗透梯度有关，而不同于心力衰竭时的循环过负荷。输入红细胞可增加血液的携氧能力，迫使利尿可促进游离血浆中血红蛋白的排泄，这在明显溶血时是必需的。

有些病人可遗留低血氧和组织低氧所致的永久性脑损害。在高压氧舱内给予

过度换气或过度氧化（参见第292节）可能是有益的，但也有内在危险性。在总体脑缺血后，没有哪种药或哪种疗法是有效的。一般可按针对脑的强化医疗措施办（参见第206节）。

第285节 潜水或在空气压缩环境工作的损伤

深海和配备水下呼吸器的潜水员可因高压而发生医学问题，在隧道或沉箱（加压工作区）内的建筑工人也可发生类似问题。一个人在高压或暴露于高压后所发生的几乎任何障碍，可能系减压病（动脉气体栓塞或减压病）而需紧急加压。遇到这类病人的医生必须警惕这些问题，并可在任何时候从 Duke 大学医学中心协调的潜水员报警网络（DAN）获取咨询。

深水区的高压来自其上面水的重量，正如陆地上的大气压来自其上面空气的重量。潜水时的压力常以深度单位或绝对大气压（atmabs）表示。一名潜水员在10m深海水受到的压力为 10.3g/mm^2 ，高于水面的大气压。在10m深的总压力是2个绝对大气压，这是水的重量加水面的大气压之和。每增加10m深度就增加1个大气压。在沉箱或隧道内的压力（为排除工作区域的水而使用压缩空气所产生）反映外面水的压力。高原地区的绝对大气压是低的，在高原湖泊潜水时要考虑到这一重要因素。

增压的病理生理学

局部压力差（“挤压”） 随着深度的增加，作用于人体的外部压力也随之增加。在肺和气道的压力也如此。若咽鼓管正常开放（如吞咽或打哈欠），则中耳的压力可与增加的外部压力保持平衡。若结构异常、变态反应、血管运动性鼻炎或上呼吸道感染，则可阻止这种平衡，过高的外部压力可直接作用于鼓膜。外部压力也可全部传到人体的血管。若中耳区的压力低于外部压力，粘膜的毛细血管就会扩张、外渗和破裂。若水肿的液体和外漏的血液所占据的空间还不足以与外部压力保持平衡，鼓膜就可能破裂（参见第84节气压损伤性中耳炎）。这种损伤后常发生中耳感染。挤压还可引起副鼻窦损伤，表现为局部疼痛；或蝶窦损伤，表现为枕部、头顶部或前额部疼痛。粘膜充血可阻碍耳或鼻窦内压力的平衡，局部或全身应用去充血剂可缓解充血。但若继续潜水而得不到这种平衡，则常可产生一定的损伤。

当硬的或半硬的空气腔隙紧贴于身体时，也可发生局部挤压。面罩的压力是与来自鼻腔的空气平衡的，但护目镜和某些潜水附件的压力是不等的，有时可引起不适、局部出血和组织损伤。耳塞使外耳道形成一个封闭的腔隙，阻碍了压力的平衡，潜水时禁用。

中耳的气体容量及压力变化可引起眩晕，出现这种眩晕至少有3种不同的机制：(1)若头部裸露的潜水员在冷水中鼓膜穿破，其结果与热卡试验的结果相同（参见第82节前庭器官的临床评估），可出现严重而有潜在灾难性的眩晕、定向障碍、恶心和呕吐。(2)中耳压力失衡可通过圆窗累及内耳，引起气压改变性眩晕，这有时可引起潜水员开始上升时所经受的失平衡。(3)外淋巴瘘，通过圆窗或卵圆窗的外淋巴漏是眩晕的少见而严重的原因，需迅速外科修复。若眩晕发生在潜水后，可能与前庭减压病相混淆。

气体的压缩和膨胀 Boyle定律指出，一定质量气体的容积变化与绝对压力呈反比；例如在水平面的1L空气（1 atm abs）在10m深（2 atm abs）时被压缩到1/2L。在下潜过程中，人体空气腔隙内的压力必须与这种压缩取得代偿性的平衡。由潜水防护帽或水下呼吸调节器控制的呼吸可代偿呼吸系统的气体压缩。

气体密度随绝对大气压成比例地增加，但在深水处配备水下呼吸器的潜水员的呼吸率和潮气量与在水面类似工作时十分接近。因此在深水中潜水员每分钟呼吸的气体分子数量与压力成正比地增加，例如在2 atm abs时呼吸气体分子的数量是水面的2倍。因此潜水员空气供应的时间相应地减少，在深水处的呼吸困难加重，因为潜水员的气道和呼吸器内的气流阻力增加。这种变化使潜水员的呼吸力度加强，呼吸耗竭和全身乏力。即使在理想条件下，也可给潜水带来严重的问题。

上升过程中肺部气体的膨胀可能引起威胁生命的并发症。若潜水员在深水处即使吸入一次呼吸的空气或其他气体，而在上升过程中没有让其大量地逸出，则膨胀的气体可导致肺的过度膨胀。可能的后果包括气胸、纵隔或皮下气肿、动脉气体（空气）栓塞；气体栓塞是十分紧急的，是配备水下呼吸器的潜水员死亡的主要原因（见下文及表285-1）。

分压效应 气体的分压取决于气体的浓度及周围的压力；如氧在空气中的浓度约为21%，在水面（1 atm abs）的氧分压（ PO_2 ）约为0.21 atm。在深水处，空气中氧的浓度仍相同，但氧分压增加，反映出压力增加和气体压缩。在2 atm abs时，单位容积的氧分子数量（密度）和氧分压为水面时的2倍。

惰性气体（如氮、氩）的分压增高时可被血液或组织摄取。潜水员上升时周围压力降低，气泡形成，引起各种问题（见下文减压病）。

气体的生理效应是与它们的分压相关的，随着深度而变化。长期暴露于>0.5 atm 氧分压（相当于水面50%的氧浓度或10m深时25%的氧浓度）可引起肺部氧中毒。中枢神经系统氧中毒主要发生于工作性潜水过程，若氧分压达到或超过2 atm（如10m深时100%的氧浓度或30m深时的50%氧浓度——4 atm abs）或甚至低至1.6 atm（6m深时100%的氧浓度），可引起抽搐。

氮分压增加时可发生与酒精中毒相似的氮麻醉。在用压缩空气呼吸的潜水员中，在30m或不到30m深时可显示其作用，一般到达90m或10 atm abs时，其

表 285-1 气体栓塞和减压病的比较

特征	气 体 栓 塞	减 压 病
症状和体征	常见：神志丧失，常伴抽搐（任何神志丧失的潜水者应假定有气体栓塞，急需加压治疗） 少见：轻度大脑症状，纵隔或皮下气肿和气胸	差异甚大：包括气栓痛（最常见于关节内或关节附近的疼痛）、各种类型或各种程度的神经学症状和窒息（继循环虚脱后的呼吸窘迫综合征——十分紧急。上述情况可单一发生也可联合发生）
起病	在事件发生过程中或发生后不久突然起病	在减压过程中或潜入 >9m 24 小时后 [*] ，或 >2 atm abs 高压暴露后，逐渐或突然起病
近因	常见：上升时屏气或气道阻塞（即使只从数呎深度上升）或加压后的减压 偶见：心外科手术时或其他内外科操作及意外时游离气体进入心血管系统	常见：潜水或高压暴露超过无停顿限止和没有适当的减压停顿 偶见：潜水和高压暴露在无停顿限止内或有适当的减压停顿，低压暴露（高海拔飞行时机舱压减失）
机制	常见：肺过度膨胀引起游离气体进入肺血管，继之发生脑血管血栓形成 偶见：任何来源的游离气体阻塞肺、心或系统循环	外界压力降低时，血液或组织中过多溶解的气体形成气泡
紧急处理	主要急救（如气道畅通、止血、心肺复苏） 迅速送至最近的加压舱病人处于水平位 经密闭口罩吸入 100% 的氧 若病人神志清醒可口服补液，否则静脉补液	

^{*} 常包括反复潜水。

atm abs = 极对大气压

麻醉作用与在水面时 30% 的一氧化氮的麻醉作用相似。因为氮无麻醉作用，故用于替代氮作为深潜水时氧的稀释气体。

在屏气潜水和水下游泳而又不需呼吸器时，肺泡内气体中的氧和二氧化碳分压可有变化。促使回到水面恢复呼吸的刺激很大程度上取决于体内二氧化碳的增加而不是氧的不足。屏气潜水前有过度换气者可延长在水下的时间，因为驱走了二氧化碳，但几乎没有增加氧的贮存。因此可在动脉二氧化碳分压尚未上升到可有效刺激呼吸时，就可出现因缺氧所致的意识丧失。潜至深处的屏气呼吸可提高肺泡内的氧分压，使在深水时氧的摄取增加。因此扩大限止的潜水员当在上升时肺泡氧分压降至低水平时可发生神志丧失。这种现象可能就是鱼叉捕鱼竞争者和其他过长时间屏气潜水者溺水的原因。有时用浅水知觉缺失这一名称，但最好保留其原来的意思：通过水下呼吸器的重复呼吸使二氧化碳增加所致的神志丧失，在呼吸器中二氧化碳的迁移有赖于主动的化学性吸收。

静水压 高压神经综合征归因于静水压，而与气体压缩或分压无关，其特征

为神经肌肉或大脑异常，这种异常在下潜到约 180m 时发生。而在较浅的深度无明显的医学严重性。

其他问题

若在重复呼吸装置中的氧被过量的氮或其他气体替代，可引起低氧症。重复呼吸气体混合体（如氮-氧混合而不是空气）需要特别注意。

二氧化碳中毒 在地面上吸入气体中二氧化碳增多的明显警告是呼吸过度或屏息。这种反应在水下，特别是当动脉氧分压高和体力活动时，不一定发生。某些人因在体力活动时没有相应增加肺换气而发生自发性二氧化碳潴留。不论什么原因，在深水处异常高的动脉二氧化碳分压可引起神志丧失或损伤（浅水意识缺失）、增加发生氧抽搐的可能性和加重氮麻醉。经常有潜水相关头痛或得益于低气体使用率的潜水员应被怀疑有二氧化碳潴留倾向。

一氧化碳中毒 若呼吸器内的空气混有一氧化碳，潜水员可能发生不能动弹或死亡（参见第 292 节）。若潜水员诉有恶心或头痛或显得虚弱无力、手脚笨拙或精神改变，都应被怀疑为一氧化碳中毒。樱红色皮肤不是可靠的体征。潜水员空气中一氧化碳的通常来源是压缩器的入口过于接近发动机的排气口和润滑油“注入”有故障的压缩器。应定期检测潜水员空气中的一氧化碳和其他污染气体。

不利因素 能见度差、需要消耗大量体力的水流和寒冷均可引起或加重潜水时的医学问题。在水中很快可发生体温过低，早期的影响可能为判断力及灵活性丧失。冷水还能促发易感者发生致命的心律紊乱。

患有胰岛素依赖型糖尿病的潜水员发生低血糖者十分危险，过量饮酒而忽视足量进食的潜水员也可能很危险。药品（包括处方药和违禁药）及酒精对深水潜水者可能会产生意外的不良后果。

对潜水适合性的评估

医生常被要求对某人的潜水适合性或相关的后续问题进行评估。如果可能，最好听从于公认的专家。一般情况下，医生不能取消任何人进行潜水活动，其主要职能仅是劝告者。他们应该解释那些不愿见到的发现及有关的问题。把这类发现作为有案可查的依据并经有关人员签字承认，是慎重的。对职业潜水员和有某些病史的潜水者的评估应作特殊检查（如肺功能试验、应激心电图检查、听力测定、骨 X 线检查）。

现代知识表明，除少数可能的例外，适合而健康的妇女能像男人一样安全地潜水。但某些研究提示，妇女对减压病比较易感，因此应比男人小心。有证据表明，潜水可增多分娩缺陷和死胎。因为暴露的安全界限不能确定，因此已怀孕或可能怀孕的妇女最好不要潜水。

在潜水手册或教科书中讨论的对潜水的体能和精神适合性有某些基本的要求：

潜水者必须能在广泛变化的范围内照料自己。潜水涉及重体力活动，甚至有

预想不到的强力活动。空气圆筒很重,水流可能需要作意想不到的强力游泳。因此潜水者应该无明显的心肺疾病并有平均以上的需氧代谢能力。要注意家族史和冠心病危险因素。某些心律失常,包括其他职业允许的心律失常,应禁忌潜水。卵圆孔未闭可使减压产生的气泡漏逸至肺而致某些脑减压病或明显的气体栓塞,在再次潜水前应将其排除。严重肥胖常伴有对体力活动的耐受不良,对减压病的易感性增加。严格的年龄限止是不合理的,但老年潜水员要特别注意安全。对体能残疾的评估要看其帮助潜水同伴及自我照料的能力。

潜水者必须具有易于平衡身体各部空域压力的能力。涉及封存空气的肺部疾病可引起在潜水员上升时的气体栓塞。绝对禁忌潜水的有肺囊肿、肺气肿、急性哮喘和有气胸病史者。哮喘病史要特别注意,因为在水下有发作的危险。慢性鼻充血、鼓膜穿孔和某些耳外科手术也属潜水禁忌证。呼吸道感染和严重的血管运动性或变态反应性鼻炎时应避免潜水。有习惯性吞咽空气和反胃倾向的人,潜水时可能会发生问题。

潜水员不应是知觉、警觉性或判断力容易受损害的人。即使是一时的疏忽也可导致危及潜水员及同伴的水下灾难。癫痫、晕厥、酒精中毒和滥用药物与潜水是不相容的。胰岛素依赖型糖尿病是一个特别担心的问题,因为体力活动可引起低血糖。潜水员不应服可引起瞌睡或降低警觉性的药,这种药物还可加重氮麻醉。精神不稳定对潜水员及他们的同伙是危险的。对潜水者应进行足够的潜水安全训练,国立潜水组织广泛开设有关课程。

减 压 病

减压病包括需要加压的疾病(见下文)。

动脉气体栓塞

(空气栓塞)

这是一种起源于肺的气体栓子阻塞脑血管引起的疾病,通常因在周围压力降低时(如从深水潜水上升时)膨胀的肺部气体导致肺过度膨胀所致,其常见的特征为疼痛和/或神经系统症状(表285-1)。

病因学

肺膨胀过度,这一动脉气体栓塞的常见原因,多数系配备水下呼吸器潜水上岸时屏气呼吸所致。深水时的空气逸出可加速事件的发生。若游泳者进入到空气源,即使在水下只吸一口气,游泳池的深度已足够引起气体栓塞。在上升时,任何深度吸收的空气都可膨胀,若不让其自由逸出,可使肺膨胀和肺泡压力上升,可能导致气体进入肺静脉。若气体到达颈动脉,则脑血管的栓塞几乎不可避免。

症状、体征和诊断

典型的症状是早期的神志丧失，可以伴有或不伴有抽搐或其他中枢神经系统症状。有时可发生从行为改变到轻偏瘫的轻度症状和体征。

单独的或伴有气体栓塞的过度肺膨胀可产生纵隔和皮下气肿。气胸少见但更严重。咯血或血性泡沫痰提示肺部损害。

医源性动脉气体栓塞罕见，若心脏手术后不能恢复知觉，应怀疑发生动脉气体栓塞。

紧急治疗

潜水者在上升中或上升后不久立即丧失知觉，必须考虑到有气体栓塞而需紧急加压（见下文）。将病人转送到加压舱应优先于其他次要的措施。为节约足够的时间最好空运，但必须将在高海拔的低压暴露减到最小程度。过去曾广泛主张在运输气体栓塞病人时应取垂头平卧位，现已很少采用。

减压病

（沉箱病；弯曲症）

这是一种因周围压力降低（如潜水上升、出沉箱或高压舱，或上升到高海拔区），促使溶解于血液或组织中的气体形成气泡所致的疾病，其常见的特征为疼痛和/或神经系统症状（表 285-1）。

“弯曲症”（the bends）系指减压病所致的局部疼痛，但常作为整个减压病的同义词应用。

病理生理学

潜水者或空气压缩工人（compressed-air worker）在周围气压增高的情况下呼吸时，过量溶解的氮和氧被血液和组织摄取。氧可连续地被利用，但氮（或其他任何惰性气体）只能通过血流和肺（其进入途径的逆转）离开人体。分压梯度控制着气体的摄取或排泄，但过饱和（当血液和组织内气体的压力高于其周围气压时可发生）的程度决定着在潜水上升时或上升后是否发生明显的气泡形成。

症状和体征

潜水者的局部疼痛（弯曲症）大多发生于上肢关节或其附近，而空气压缩工人的局部疼痛则多见于下肢关节。有时疼痛的部位难以确定，疼痛的性质难以描述，但表现为“深部痛”和“像有某物钻入骨头那样痛”。有时疼痛很尖锐，界线很清楚。开始时疼痛轻而间歇性，但可逐渐加重直至很严重。局部常无炎症和触痛，疼痛不受活动的影响。

神经系统症状可单独发生也可伴有疼痛。＞50%的减压病患者有神经系统症状，用水下呼吸器潜水后比沉箱工作后或用传统防护头盔潜水后更为常见。神经系统的症状和体征差异很大，轻者仅为感觉异常，重的可有严重的大脑问题。前庭受累时可产生严重的眩晕，难以与外淋巴瘘（见上文）区别。表面轻微的早期症状（如无力或肢体麻木）可有偏瘫等严重后果，若延误治疗或治疗不适当则不

可逆转。有时开始时的病损太严重，即使迅速而良好选择的治疗也无效。但用高压氧反复治疗（参见第 292 节）似乎有帮助。减压病所致的脊髓损伤的预后比其他原因所致的脊髓损伤的预后好。

气哽（呼吸道减压病）罕见但严重，此乃肺血管枝被大量气泡栓塞所致。某些病人的呼吸道减压病可自行消退，但若不及时加压，则可迅速进展到循环虚脱而死亡。深吸气或吸烟时出现胸骨下不适或咳嗽常是早期症状。动物实验时，气哽与潜水后立即暴露于高海拔区密切相关。发生于高海拔区的气哽和其他严重症状在返回地面后不一定能痊愈，必须立即进加压舱加压。

瘙痒、皮疹和少见的疲劳也可发生，对这些症状一般不必加压。但有时这些症状是严重病症的先兆，因此当潜水者主诉这些症状时，至少应保持警惕，密切观察。用口罩吸入 100% 的氧可使症状缓解。皮下水肿罕见，可能系气泡阻塞淋巴管所致。进行性或持续性水肿需加压治疗。皮肤斑纹（大理石样皮纹）不常见，但可能先于或同时伴有需加压治疗的病症。腹痛可能系腹部气泡形成所致，但若疼痛缠绕腰部则可能表明脊髓受累。病情严重而延误治疗时可发生休克。

气压性骨坏死（disbaric osteonecrosis）是一种无菌性骨坏死，在空气压缩工人中比潜水员中多见。长期或频繁而反复地暴露于高压环境可能是最大的危险，邻近关节面（最常见于肩或髋部）的病损可损害关节，引起长期疼痛和严重丧失劳动力。骨坏死是隐匿发生的，因为要在起病后数月或数年才出现症状或被 X 线检查发现，其起因可能就是一次不适当的减压。

预防

严格限止气体的摄取常可防止明显的气泡形成。如将潜水的深度和时间限制在上升时不需要减压停顿的范围内〔无压缩（无停顿）限止〕，或使用美国海军潜水手册或国家海洋和大气管理局潜水手册中的空气压缩表，这类空气压缩表指明正常允许惰性气体无害泄漏的上升方式。若潜水者能适当地保持在无停顿限止内或能按空气减压表规定的执行，则很少会发生减压病。但潜水者对深度、时间和减压过程的理解不一定可靠，很多潜水者不正确地认为潜水表中的安全范围很广，因此不必精确地按表中规定执行。潜水者携带的新的无停顿限止规定表和减压微型计算机虽有较大的安全范围，但它们也可能用错。潜水者应小心遵守无停顿的深度和时间限止，按规定的速率上升，并在约 5m 深处作一次数分钟的安全停顿。几乎没有减压表对女性或老年潜水者的适用性进行过测试，故这类人使用减压表时要特别小心。

反复潜水可引起减压病，因为每次潜水后还有过剩的惰性气体留在人体内，过剩惰性气体的量随着潜水次数而增加。如果先后两次潜水之间的间隔不到 12 小时，必须使用反复潜水表。

潜水后在高海拔潜水或飞行，需要特别小心。潜水后，在去高海拔处以前应在地面渡过 24 小时。

紧急治疗

减压病需要加压治疗（见下文）。加压应优先于其他次要措施，首先将病人转运至适当的加压单位。即使病情看上去较轻也不应耽误转运，因为更严重的症状随后可能发生。

若病人有中枢神经系统症状，特别是如果对加压治疗的反应不佳或迟缓，应采取降低脑或脊髓肿胀的措施。

加 压 治 疗

有气体栓塞或减压病的病人必须接受加压治疗，并且应该越快越好，以免发生严重而持久的损害（参见第 292 节）。加压的目的是把气泡压缩减小到不引起症状、重新溶解，并恢复有足够的氧进入到缺血的组织。不论离高压舱多远或延误的时间多长，加压治疗仍可能有帮助。不必要的加压治疗的危险性远比希望不用加压而解决问题的枯息治疗要小得多。

公共潜水区的潜水者、医务人员、营救人员和公安人员都应知道最近的高压舱地址和最快到达的办法，以及最适宜的电话咨询服务单位。若不知道，可求助于潜水员报警网络。不要作水中加压治疗，除非对这种治疗已有特殊的准备（如在远离加压舱的地区）。

许多地区用单人高压舱成功地治疗了很多病例。但是否需要用手工处理病人或需要具有更大的压力性能不能预料，而这是至关重要的。若医生推荐加压治疗，但不能肯定病人能否在适宜的舱内接受合适的治疗时，他应得到签过字和公证过的推荐证书。

曾经暴露于高压环境和有提示气体栓塞或减压病症状和体征的人，都需要加压治疗。详细的病史、体检和实验室检查结果通常对诊断的帮助不大。有时，未作试验性加压治疗无法作出诊断。在降低最大治疗压以前，医生应彻底检查病人的神经系统，以决定是否有神经系统病损而需调整治疗方案。

潜水手册中载有治疗表，气体栓塞的治疗可包括到 6 个绝对大气压的地区进行一次远足，以迅速压缩脑中的气泡。此外，可用呼吸小于 3 个绝对大气压的氧治疗气体栓塞和减压病。用空气呼吸进行一般潜水后发生的减压病，根据美国海军表治疗者一般都可获得成功。但若用的是不常见的混合气体或潜水的深度或时间超出允许范围，则需要采取特殊的治疗措施。

加压治疗的辅助疗法 除加压治疗外，病人有时需要内科或外科的治疗手段，若两者同时进行不可能，则加压治疗应优先于其他可以推迟而不危及生命的任何措施。有救命作用的急救措施（如气道通畅、控制出血、心肺复苏）必要时可先于病人的运送，但这些措施以及 100% 氧的输入和补液一般可在运输过程同时进行。必要时，在设备良好的加压舱内可提供重症监护。

在监护下足量的补液十分重要；应记录出入量及生命体征。若需静脉输液，一般可用 0.9% 氯化钠溶液。可能需作静脉插管。要定期测定红细胞比容，对严重病人应测中心静脉压（参见第 198 节中的中心静脉导管）和循环血容量。

因镇静剂和麻醉剂可掩盖症状和引起呼吸功能不全，故在治疗前和治疗中均不要应用。若确实必需，只能给予最小有效剂量。

（薛文东 章小篆 译）

第 21 章

特殊医学

第 286 节	医学遗传学的一般原则	2900
	单基因缺陷的遗传	2903
	常染色体显性遗传	2903
	常染色体隐性遗传	2905
	X 连锁显性遗传	2905
	X 连锁隐性遗传	2906
	等显性遗传	2907
	多基因遗传	2907
	非传统性遗传	2908
	染色体病	2909
	线粒体 DNA 异常	2909
	癌遗传学	2910
	免疫遗传学	2910
	法医遗传学	2911
	遗传病的治疗	2911
第 287 节	原因不明的综合征	2911
	海湾战争综合征	2912
	多种化学物质敏感综合征	2912
	慢性疲劳综合征	2913
第 288 节	结节病	2914
第 289 节	家族性地中海热	2918
第 290 节	戒烟	2919
	烟草成瘾	2920
	戒烟关联问题	2923

第 291 节 康复医学	2923
体育疗法	2924
治疗用和辅助性器械	2926
矫形器	2926
假体	2927
疼痛和炎症的治疗	2927
热	2927
冷	2928
电刺激	2929
颈部牵引	2929
按摩	2929
针灸	2929
特殊问题的康复治疗	2930
第 292 节 高压氧疗法	2931
适应证	2931
一氧化碳中毒	2931
动脉气泡栓塞和减压病	2932
气性坏疽	2932
挤压伤和腔隙综合征	2933
有病变的移植皮片和皮瓣	2933
需氧厌氧混合性软组织感染	2934
不愈合的缺血性伤口	2934
烧伤	2934
烟雾吸入	2935
放射性软组织坏死	2935
放射性骨坏死	2935
慢性顽固性骨髓炎	2936
失血性贫血的特殊病例	2937
放线菌病	2937
颅内脓肿	2937
禁忌证	2938
副作用	2938
第 293 节 老年医学	2939
老年人的医疗照顾	2940
常见于老年人的疾病	2941

多重疾病	2942
正常颅内压脑积水	2943
低体温意外	2943
老年人中表现异常的疾病	2945
隐性甲状腺功能亢进	2945
药物应用	2946
预告性医疗指令	2946
第 294 节 临终病人的关怀	2946
症状控制	2947
疼痛	2947
呼吸困难	2949
厌食	2950
恶心和呕吐	2950
便秘	2951
褥疮	2951
精神错乱	2951
心理治疗	2952
抑郁症	2952
应激	2952
悲痛	2953
社会关注	2953
财务问题	2953
法律和伦理问题	2954
死亡处理	2954
最后的考虑	2954
死后	2955
第 295 节 临床决策	2955
临床规则	2956
概率推理	2956
实验室检查	2957
用 Bayes 定理修正概率	2957
差额可能性公式化	2959
作出选择	2962
确定治疗的阈	2963
确定作检查的阈	2964

经济分析	2965
第 296 节 正常检验值	2967
第 297 节 简易换算指南	2995

第 286 节 医学遗传学的一般原则

人体发育取决于遗传和环境因素。一个人的遗传组成（基因组）是在受孕时确立的。遗传信息由染色体和线粒体的 DNA 携带。大部分疾病程度不同地带遗传成分。环境因素可以通过诱发突变或其他的结构改变而使遗传信息发生变化并可影响一些经典的遗传性疾病（如苯丙酮尿症的饮食管制、高胆固醇血症的药物治疗）。

DNA 的复制能力是遗传传递的基础。DNA 也提供遗传密码，通过对 RNA 合成的控制而决定细胞发育和代谢。构成 DNA 和 RNA 的基本单位（核苷酸）的顺序决定蛋白质的组成及其功能。

基因（人类有 6 万~10 万条）由染色体（细胞核中的杆状结构）和线粒体（存在于细胞质中的多个环形结构）携带。人类中，正常的体细胞（非生殖细胞）有 46 条染色体，分为 23 对。每对染色体中，一条来自父亲，一条来自母亲。有一对染色体叫性染色体，决定着人的性别。女性在每个体细胞核中有两条 X 染色体，男性则有一条 X 染色体和一条 Y 染色体（即异源染色体）。X 染色体携带着许多遗传特征的基因，而小的、形状不同的 Y 染色体则携带着决定男性性别的基因。其余的 22 对染色体叫常染色体，通常是同源的（即染色体的大小、形状和基因的位置、数目一样）。生殖细胞（卵和精子）进行成熟分裂时，染色体数目减为 23，是体细胞中（46）的一半。当卵被精子授精而怀孕时，染色体数又恢复正常。在成熟分裂时，在同源染色体之间可通过交换来重组来自于父亲和母亲的遗传信息。

遗传的基本单位基因是沿着染色体在 DNA 分子中呈线状排列的。每一个基因在染色体上有其特定的位置，叫位点。在同源染色体上，位点的数目和排列通常是一样的。然而，某一特定基因可有轻微的结构变化（称为多形性）而不造成疾病。在同一对的两条染色体上占据两个等同位点的核苷酸序列称为等位基因。两个等位基因（一个来自父亲，另一个来自母亲）可有相同的或略有不同的核苷酸序列。一个人如果带有某个基因的两个相同的等位基因，是纯合子；如带有两个不相同的等位基因，则为杂合子。

如果某一特征或疾病，在仅有一个等位基因异常时就出现，称为显性的，如果要在两个染色体的位点上两个等位基因都异常才出现，则称为隐性的。有几个

基因位于线粒体 DNA 中（见下文）。细胞质中有许多线粒体 DNA 的拷贝，它们的 DNA 结构可相同（同质性），或不同（异质性）。

遗传性疾病分三类：孟德尔遗传，或单基因突变，其遗传方式已知晓；多因子遗传，涉及一个以上的基因及环境因素，其相互作用方式并不总是很明了，但可通过观察（经验地）被描述；染色体异常，包括结构缺陷和偏离正常数目（参见第 247 节）。最近对线粒体和非传统的遗传方式已有所了解。

各人之间在表型和基因型上可有不同。这种不均一性源自于不同的等位基因和众多基因的突变，它们参与几乎所有的生化途径。一个基因中不同部位的突变可造成不同的疾病。例如决定某一类型胶原的基因上不同部位的突变可导致身材高大、关节炎和耳聋或致死性侏儒症。现在已知先天性耳聋有 60 多种病因，有的是遗传性（包括细胞核和线粒体基因），有的则由风疹病毒或其他环境因子造成。妊娠期间用药的致畸胎作用越来越受到关注。例如孕妇饮酒会增加子女发生智力迟缓和行为障碍、宫内生长迟缓和先天性畸形的危险（参见第 260 节新生儿代谢问题中的胎儿酒精综合征）。

因此表型相似可因不同基因的突变和/或非遗传因子所造成。要确定病人问题的原因和后代的危险，医生必须详细了解其家族史和调查可能的环境因素，要想到不均一性。要鉴定特异的病因并不总是可能的。

强大的分子遗传学技术已可能研究 DNA 的结构，追踪发育阶段不同组织中的变化。基因的结构是复杂的，还包括控制成分（如启动子、增强子）、表达成分（外显子）、不表达的插入成分（内含子）和一个终止信号。在组织中不表达的基因的 DNA 构型和表达活跃时相比很可能是不同的（如乙酰化、浓缩化）。

人类基因组计划是 1991 年开始的规模巨大的国际合作项目。它的目标是到 2005 年把特异的基因画到染色体的特定位置上并测定其确切的核苷酸序列（人的基因组）。基因画图可以利用 DNA 标记的已知位置通过家系研究进行，并包括分离小的 DNA 延伸和测定基因和该区域中其他 DNA 的序列。

遗传筛查

遗传筛查可用于易患人群检测特定遗传病。遗传筛查只有在该遗传病的自然史已被了解的情况下才有用。这时，筛查试验是有效的、可信的，其敏感性、特异性、假阴性率和假阳性率都是可接受的，并可进行有效治疗。从筛查计划中必须产生足够的效益以证明其费用开支是值得的。

杂合子筛查 由于某些易患人群中较高的杂合子发生率，在他们中筛查某些疾病是合适的（如在以色列的阿斯克那士犹太人中查 Tay-Sachs 病、黑人中查镰状细胞贫血、少数民族中查地中海贫血）。通过杂合子筛查可以确定一个人是否携带某种特殊疾病的基因。如其配偶也是杂合子，他们的孩子就很可能患病。

筛查可使都是杂合子的夫妇作出相应的生殖选择。

症状前遗传筛查 症状前遗传筛查适用于家族史中有显性遗传病的人（如遗传性舞蹈病、乳腺癌）。如确定某人带有遗传病基因，可使该病人作出相应的决定（如带有乳腺癌基因者应定期检查、带有遗传性舞蹈病或成人多囊肾基因者的生殖选择）。

产前诊断 羊膜腔穿刺、绒毛膜绒毛采样、脐带血检查、母血检查、母血清筛查、胎儿超声检查和 X 光摄片等都可用于产前诊断（参见第 247 节）。母亲年龄大于 35 岁，家族史中有某种情况可由产前检查技术诊断者，母血清筛查结果异常者，某些妊娠并发症等都可进行产前筛查。

新生儿筛查 对于苯丙酮尿症、半乳糖血症和甲状腺功能减退等应尽早筛查以预防发生严重的并发症。

家族系谱的建立

家族史常是确定遗传危险的关键。在用约定俗成符号（图 286-1）建立的家

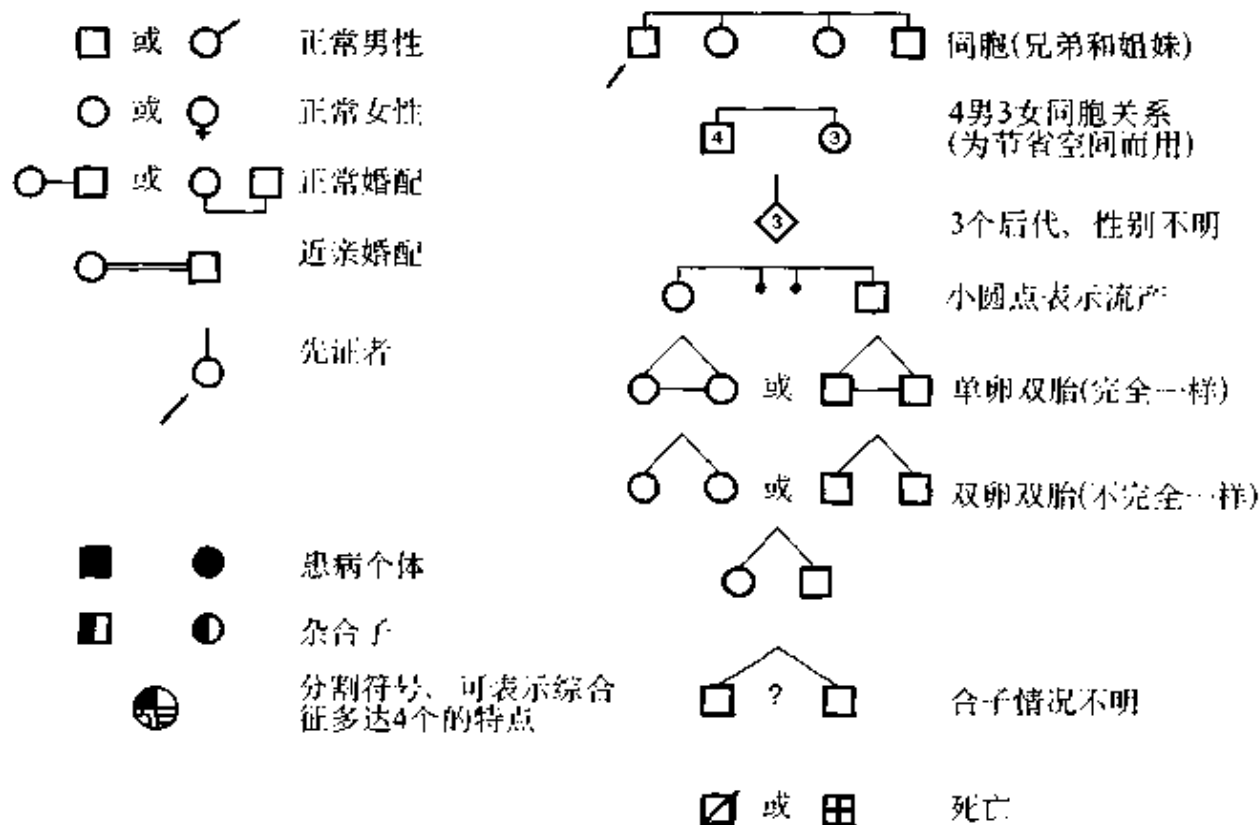


图 286-1 建立家族系谱所用符号

族系谱（家族树）中可以很方便地记录下家族史。在系谱中可以一目了然地看出该家族中的问题和疾患，并便于分析遗传类型，包括在各人和各代间疾患和变异的范围和程度。某些表型一样的家族性疾病可以有几种遗传类型。例如腭裂可以

是常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传或 X 伴性隐性遗传，也可以是多基因遗传（即虽属家族性，但无明确预知的遗传类型）。

在家族系谱中，各代以罗马数字标记（图 286-2 至 286-5），最老的一代在顶部，最年轻的在底部。在同一代中，各人以阿拉伯数字从左往右标记。同胞兄弟姐妹按年龄大小排列，最年长者在左边。因此，系谱中每一成员可用两个数字来确定（如 II，4）。配偶同样有一个标记数字（如图 286-2 中的 II，6）。

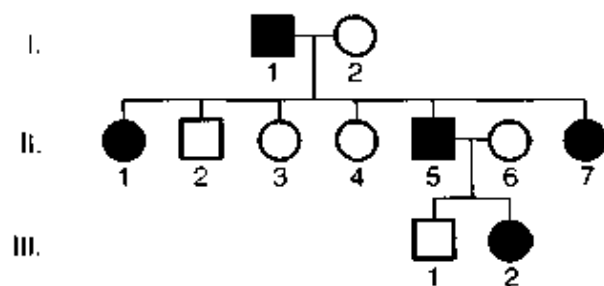


图 286-2 常染色体显性遗传

对某一特征或疾病的研究要从患者开始（叫先证者）。医生采集家族史时，要按其亲属关系画出系谱。调查要从先证者的兄弟姐妹开始，然后涉及父母及父母的亲属，包括兄弟姐妹、堂表兄弟姐妹，还有祖父母、外祖父母等。系谱中亲属的数字决定于遗传类型和信息提供者的记忆能力和熟悉程度。通常，系谱至少包括三代人。患病、住院、死亡原因、小产、堕胎、先天性异常和任何其他异常均应记录在案。

遗传咨询

提供遗传咨询应详细了解其家族史，并根据从文献中和遗传学专家处收集的相关信息回答其关注的问题。对于特殊问题，请教有关专家常常是很重要的。提供的咨询包括诊断和诊断方法、携带者的鉴定；疾病发展及其并发症；病人及其家庭成员的复发危险；可能的治疗办法和生殖选择。传递遗传风险和选择是一复杂的过程，常须随访和书面沟通。

有很多支援小组对有特殊遗传病的家庭提供帮助。他们大多定期举行会议，在很多地方有分支机构并出版刊物。

在美国和加拿大的医学院校中都有遗传咨询中心。病人和家属可就诊断、咨询、管理和信息等问题前往求教。在遗传学中心和病人的家庭医师之间建立工作关系既符合病人家庭的最大利益也对随访有关键作用。

单基因缺陷的遗传

单基因引起的遗传性疾病是最容易分析，也是研究得最充分的。已有多种疾病被了解。单基因缺陷可以是常染色体或 X 连锁遗传，显性或隐性。

常染色体显性遗传

基因中只要有一个等位基因异常就能导致常染色体显性遗传病。常染色体

显性遗传病的典型系谱由图 286-2 显示，其中有垂直传递。通常有以下几条规律：

- 受累者的父母中有一方受累；
- 受累者和未受累者所生的孩子中，受累和未受累的平均数相等；
- 父母中有一方受累而本人未受累时，他的子孙也不会受累；
- 男女受累的机会相等；
- 受累者子女中出现病症的发生率为 50%。

系谱是根据表型（可观察的特征）而建立的。用分子生物学方法也可确定并记录遗传型。

表现度和外显率 基因的作用可受环境和其他基因的影响而改变其表型的表达（表现度）。因此，即使在同一家族中，有相同基因改变（等位基因）者可表现出非常不同的表型。例如 Waardenburg 综合征 I 型中，*PAX3* 基因突变产生的典型表现是额部白发、眼距增宽、虹膜异色，但有 20% 不到的病例有严重的听力丧失。有些带有异常等位基因的家庭成员除了额部白发外无其他表现。然而他们的子女可因同一突变而有严重的先天性耳聋。较罕见者，表现度很低而无临床异常可见，但他可把异常等位基因传给后代，使其产生所有临床症状。这种情况下，系谱上可有一代跳空。此现象称为外显率缺失。然而，某些外显率缺失的情况是由于检查者未能识别或是不熟悉遗传病的轻微表现所致。表现度很小的病例有时可视为疾病的逍遥型。

多效性 单基因缺陷可在不同的器官系统产生多种异常。例如，在成骨不全（结缔组织异常所致，很多病人可查到胶原基因的异常——参见第 261 节肌肉骨骼异常）中可发生眼睛呈蓝白色、牙齿发育不良、关节活动度过大和心瓣膜异常。因为这些临床异常均涉及各个组织中的胶原，再加上特殊类型的胶原有一定的分布规律，许多器官和系统均可受累。

限性遗传 仅见于某一性别的特征称为限性遗传。这和 X 连锁遗传是不同的，后者指遗传特征由 X 染色体携带。男女之间性激素和其他生理的差别可以影响基因的表现度。例如早秃属于常染色体显性特征，但可能与雌激素有关，故在女性中很少表达，且往往只出现在绝经后。因此限性遗传或许可以更准确地叫作性影响遗传，是有限表现度和外显率的一个特殊情况。

突变 突变是遗传信息自发产生的变化。常染色体显性系谱由一新的突变开始，从亲代传下来的遗传信息（DNA）发生变化。在已知的常染色体显性遗传病中突变的发生率有所不同（从 6000 人 1 次到 50000 人 1 次）。

例如大约 80% 的软骨发育不全性侏儒症（属常染色体显性遗传）没有家族史，是新的突变。几乎所有患者都可把新突变的基因传给其后代。软骨发育不全中，突变发生在基因的一个非常特别的位置上。许多其他病症中，新突变可以发生在基因的不同位置。

通常,非受累的父母不会有更大的风险生出患病的子女。但是有一些外表正常的父母可以有两个甚至三个子女都有典型的软骨发育不全性侏儒症。其原因是生殖细胞系发生突变,也就是说发生在外表正常的亲代的胚胎发育的早期,那时只有很少一些生殖细胞的前体。出现新突变的细胞会向发育中的性腺提供很多细胞。在这种情况下又生出一个患儿的机会高达50%。在父母和子女间用分子生物学方法研究基因突变已经证实有这种生殖细胞系的突变。在表型正常而携带生殖细胞系突变的父亲中进行分子生物学研究,证实其精子很多带有突变。

常染色体隐性遗传

典型的系谱见于图286-3。一个人必须有异常等位基因的两个拷贝才会出现常染色体隐性遗传病。某些人群中可有高比率的杂合子或携带者,原因是有建立者效应(该人群起源时成员很少,其中一人为携带者),或是因为祖先给了携带者某种选择优势(例如镰状细胞贫血中,杂合子个体不会生疟疾)。

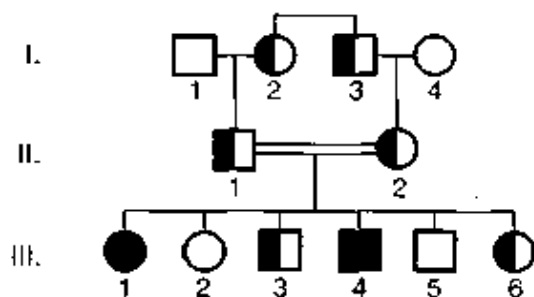


图286-3 常染色体隐性遗传

通常有以下规律:

- 假如父母正常,孩子受累,那么父母都是杂合子,并且他们的孩子中平均有 $1/4$ 的人会受累, $1/2$ 是杂合子, $1/4$ 正常。
- 受累者和基因型正常的人结婚生出的孩子都将是表型正常的杂合子。
- 受累者和杂合子结婚生出的孩子平均 $1/2$ 将受累, $1/2$ 是杂合子。
- 两个受累者结婚生出的孩子都将受累。
- 男女受累的机会均等。
- 杂合子表型正常,但属携带者。假如遗传病是由于某一特定蛋白质缺失所致(例如酶),那么携带者一般来说这种蛋白质的量会减少。假如已经知道突变的部位,分子遗传学分析可以鉴定表型正常的杂合子个体。

近亲婚配在常染色体隐性遗传病中有重要作用。有血缘关系的人更容易携带同一个突变等位基因。据估计,每个人都是6~8个等位基因的杂合子(即携带者),这些等位基因在纯合子状态下会导致疾病。详细了解家族史可以发现未知的或遗忘的血缘关系。亲子之间或兄弟姐妹之间结合(通常被视为乱伦)会有很高风险生出异常的后代,因为他们的基因有50%是相同的。

X连锁显性遗传

典型的系谱见于图286-4。通常有以下规律:

- 男性受累将把病症传给所有的女儿而不会传给儿子（男→男传递不会出现）。
- 受累的杂合子女性将把病症传给 1/2 的子女，与子女的性别无关。
- 受累的纯合子女性将把病症传给所有的子女。
- 女性受累者是男性的两倍，除非病症在男性中是致命的。

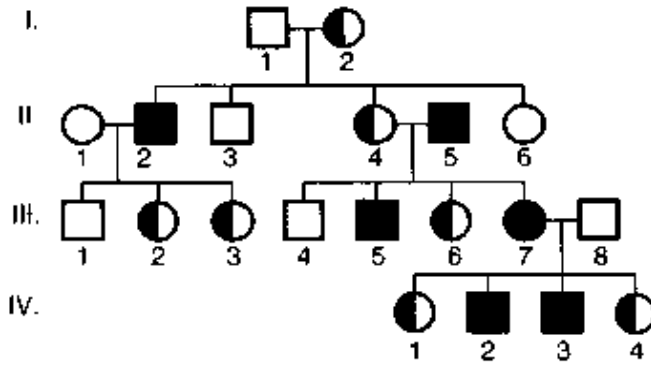


图 286-4 X 连锁显性遗传

X 连锁显性遗传病是很罕见的，通常男性发病比女性严重；然而女性只要有一个异常等位基因即受累。例如在色素失认症中 X 连锁基因在男性中是致命的，而在女性中则出现一种特殊的漩涡状黑色素沉着和牙齿、眼睛及中枢神经系统的异常色素斑。在肾源性尿崩症中女性患者仅有轻度的多饮和多尿。

X 连锁显性遗传如果不应用分子探针很难与常染色体显性遗传相区别。需要有大的系谱并且特别注意受累男性的后代，如有男→男的传递则可排除 X 伴性遗传（男性把 Y 染色体传给儿子）。

X 连锁隐性遗传

典型的系谱见图 286-5。通常有以下规律：

- 几乎所有受累者均为男性。
- 如果病症是从杂合子母亲传来，那母亲通常表型正常。
- 在受累男性中，病症可能是新的突变。
- 受累男性绝不会把病症传给儿子。
- 受累男性的女儿都是携带者。
- 女性携带者会把病症传给一半的儿子。
- 女性携带者的女儿不会出现病症，但其中一半将是携带者（除非她们从父亲传到病症，例如色盲）。

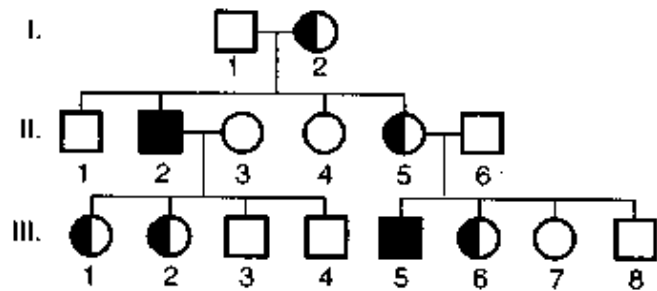


图 286-5 X 连锁隐性遗传。半黑圆图表示女性携带者，可测试证明

女性必须在两条 X 染色体上都有异常基因（即为纯合子）才会表达病症。如果她的父亲受累而母亲又是突变基因的杂合子或纯合子时是可能发生的。而在男性中，X 染色体上的所有基因不管是隐性还是显性都会表达。因为大多数 X 连锁隐性疾病是罕见的，受累的女性非常少（其发病率是男性的平方数）。此外，

平均来说, 先证者的舅舅中一半受累, 阿姨中一半为携带者。先证者母亲的堂表兄弟中有人会受累。

偶尔, X 连锁突变的杂合子女性会表现出不同程度的病症, 但极少会像半合子男性中那样严重。染色体结构上的重排 (例如 X 染色体和常染色体之间的易位, X 染色体缺失一条) 可使女性在杂合子状态也发病。

等显性遗传

在等显性遗传中, 杂合子个体的两个等位基因都表达。由于一般在同一遗传位点上的两个等位基因都会产生某些物质, 等显性, 或是两个等位基因的表达, 只有在表型或等位基因的产物有质的不同时才会被注意到, 就像血型抗原 (如 AB、MN)、白细胞抗原 (如 DR4、DR3) 和电泳时速度不同的血清蛋白 (如白蛋白、结合珠蛋白)。

多基因遗传

近亲之间 (包括三级亲属关系) 在很多可定量或测量的性状上彼此相似 (例如身高、体重、鼻子大小和形状、面部特征、血压、智力)。很多性状均按钟形曲线分布, 这和由几个基因决定的性状分布情况相似。每一基因对该性状或增强、或削弱, 并以外加方式发挥作用而与其他基因无关。在分布曲线两个极端的人是很少的, 很多人处于曲线的中间, 因为一个人不大会遗传到很多同方向作用的因子。环境因素对最后结果会产生增强或削弱作用, 也产生一正态分布。

许多相对常见的先天性异常和家族性疾病并不遵循单基因遗传规律 (孟德尔遗传)。它们更接近于多基因遗传, 受累者和非受累者之间有一阈值分开。受累者易患病症, 代表着遗传和环境影响的总和。因此, 在分享受累者 50% 基因的一级亲属中 (同胞和子女) 出现病症的风险是较高的。这种风险在较远的亲属中, 由于他们只获得几个高易患性基因, 则要小得多。

例如神经管缺陷 (NTD, 包括无脑、脊柱裂、脑膨出、脊髓脊膜膨出) 通常有多基因造成, 虽然也有许多已知的单基因、染色体和环境原因。在北美人群中, NTD 的综合发病率约为每 1000 个活胎中 1.5 例。受累儿童的未受累父母携带着许多高易患性基因, 并有 1/30 (3%) 的机会再生一个受累的子女。同样, 父母一方有多基因 NTD 者会有 3%~4% 的机会生下一个受累的小孩。罕见情况下, 一对夫妇已有两个受累的孩子时, 产生第 3 个受累儿的风险增加到 7%~8%。

环境因素在多基因遗传中有影响。在英国西部地区 NTD 的发病率接近 1/100, 然而当人们从高风险区移居到北美后, 风险减少, 但仍维持于比北美人群为高的水平。同样, 50%~70% 的 NTD 是可以预防的; 只要母亲在怀孕前一个月到怀孕后三个月期间补充摄入叶酸 ($400\mu\text{g}/\text{d}$) 即可。虽然母亲缺乏叶酸起着

主要的作用，但并不是 NTD 的唯一环境原因。

其他的多基因遗传的例子，受累者的同胞和子女有相同风险的，还有先天性心脏病（参见第 261 节）、原发性癫痫（小发作或大发作）和大部分伴有或不伴有腭裂的唇裂。先天性幽门狭窄的男女比例是 5:1，说明女性的阈值较高。因此，女性需要更强的易患性基因才发病，同胞中受累者更多，而生出受累子女的风险也更大。

目前，注意力集中在多基因造成的常见的成人疾病上（例如高血压、动脉硬化性心脏病、糖尿病、癌、关节炎）。许多特殊基因正被发现。遗传学上确定的易感因素，包括家族史和生化及分子生物学参数可以确定有风险者，以便其采取预防措施而得益。

非传统性遗传

除了上述的传统遗传模式外，还有一些其他的机制。它们涉及遗传学上确定的结构并可产生各种病症。

镶嵌性 镶嵌是指体内有从同一个合子衍生出来的两个或更多的不同基因型或核型的细胞系。虽然细胞分裂的遗传系统一般是精确的并且有许多机制可对复制过程中产生的错误进行修复，任何大的多细胞机体在细胞分裂中仍可出现突变。据估计，每次细胞分裂，基因组中会出现 4~5 个变化。因此，任何大的多细胞机体会有一些基因构造略有不同的细胞亚克隆。这些体细胞突变（即有丝分裂时的突变）可以不引起疾病，而只是一些紊乱，出现一些斑块状变化。分子遗传学技术可以把斑块中的异常细胞的突变从周围正常的支持组织中区别出来。例如在 McCune-Albright 综合征中，骨中有发育不良斑块，还有内分泌腺异常、色素斑以及偶有心或肝的异常。如果所有细胞均有此类异常必死无疑，所以该病症不会传给第二代。然而这些病人可以存活，因为正常组织支持着异常组织。偶尔，在单基因遗传病中，父母一方是轻型镶嵌体。其更为严重受累的孩子可能得到一个带有突变等位基因的生殖细胞，因而在每一细胞中均有异常。染色体镶嵌性见于某些胚胎并可在胎盘中的绒毛膜标本上被显示。大部分染色体异常的胚胎和胎儿均自发流产。然而，正常细胞的发育可以支持某些染色体异常者而使后代活着出生。

基因组印迹 基因组印迹是遗传物质根据其来自父亲还是母亲而出现的不同表达。基因组印迹是组织特异的和时间-发育特异的。某些组织中可能出现等位基因的双等位基因或双亲表达，其他组织中是单亲表达。Angelman 综合征和 Prader-Willi 综合征都可因第 15 号染色体缺失而产生。特异基因存在于第 15 号染色体的近端，只具有父源或母源表达。根据缺失染色体来自父亲还是母亲而出现不同的综合征。

好几条染色体的许多区域都有这种亲源效应。涉及的基因似与早期发育的生长和行为有关。其中某些基因还与肿瘤和癌的发生有关。当遗传性病症跳越一代下传时，必须考虑作遗传印迹检查。

单亲二体 当同一对的两条染色体都来自父亲一方时可出现单亲二体。这是很罕见的并被认为还涉及三体挽救，即合子开始时为三体，而三条染色体中的一条丢失后在 $1/3$ 的情况下导致单亲二体。印迹效应可以显示，因为没有来自父母另一方的遗传信息。此外，假如相同的染色体为复制品（同源二体），而染色体又带有常染色体隐性遗传病的一个异常等位基因，那么这位带有单亲二体的人可能会出现常染色体隐性遗传病，尽管父母中只有一方是携带者。在有单亲二体时，必须考虑到某些组织中的残余染色体异常。

三联体重复序列，不稳定突变 三联体重复序列是一种不常见的突变类型，发生时，在基因内的核苷酸三联体的数目增加（正常基因只有相对很少的串联三联体重复序列）。此种突变曾见于某些病症，特别是涉及中枢神经系统者。当基因从一代传到下一代，或有时在体内当细胞分裂时，三联体重复序列可以扩张增大到使基因不能正常发挥功能的地步。例子有肌强直性营养不良、Huntington 病、脆性 X 智力障碍和其他一些神经科疾病。在生殖细胞形成过程中或胚胎和胎儿发育时的某些组织中，重复序列的数目可以明显增加。如果突变系从父母一方传来（例如母亲有肌强直性营养不良，父亲有 Huntington 病），则扩张可以更厉害。因此，可以观察到一种亲源效应和早现现象。此种突变可由分子技术检出。

早现 早现是指病症在逐代传递过程中发病年龄越来越早，病情越来越重。它的出现是因为父母一方是镶嵌体，孩子的所有细胞都有完全突变。当三联体重复序列的数目逐代增加时，它的扩张就可表现出早现之象。

染 色 体 病

基因位于染色体上，因此染色体整个或部分缺失或额外增加都会对该区域的基因如何发挥作用产生重大影响。功能相同的基因族可以聚合在一条染色体上也可分散在许多不同染色体上。第 261 节讨论的是某些特殊的染色体异常。

线粒体 DNA 异常

线粒体是细胞内的细胞器，它通过呼吸链复合物产生能量。它含有单环状染色体，编码 13 个蛋白质、各种 RNA 和几个调节酶。然而，90% 以上的线粒体蛋白质仍由核基因编码。每个细胞在细胞质中有好几百个线粒体。

线粒体病是由线粒体 DNA 异常所致（例如缺失、重复、突变）。肌肉、心脏

和大脑等需要高能量的组织特别容易发生线粒体病，但是听觉、胰腺和肝脏也有风险。组织受累的类型和特殊的染色体 DNA 变化相关，例如慢性进行性外眼肌麻痹，它的变体有多系统 Kearns-Sayre 综合征（慢性进行性外眼肌麻痹、心传导阻滞、色素性视网膜炎、中枢神经系统变性）、Pearson 综合征（含铁幼红细胞性贫血、胰腺功能不足以及出生后几个月内开始、常导致婴儿死亡的进行性肝病）、Leber 遗传性视神经病（程度不同但常是严重的双侧视力丧失，常见于十几岁少年，由线粒体 DNA 的点突变引起）、MERRF（肌阵挛性癫痫、粗糙红纤维、痴呆、共济失调、肌病）和 MELAS（线粒体性脑肌病、乳酸酸中毒、卒中样发作）。线粒体病可见于许多常见病中（例如帕金森病病人基底神经节细胞中大的线粒体缺失、各种肌病、随年龄增长而不断累积的线粒体 DNA 缺失）。

母体遗传是线粒体 DNA 异常的特点，因为所有的线粒体都通过卵遗传的。因此，受累女性的所有子女都可能传到异常，而受累男性的子女均无风险。临床表现常不一致，部分原因可能是因为细胞和组织中有突变和正常染色体基因组（遗传异质性）的不同程度组合。

癌 遗 传 学

癌包括多种病症，其特点为恶性组织中遗传信息的改变导致细胞生长失控。已发现有两大类基因：肿瘤抑制基因可抑制肿瘤生长；癌基因则促使肿瘤生长（参见第 142 节）。癌基因来自于原癌基因或参与细胞生长调节的基因。

大部分癌症有多种控制机制的丧失，常常是由染色体丢失或正常时关闭的基因激活所致。某些家族性癌症中有已突变或遗传改变的基因遗传和癌组织中正常等位基因的丢失。许多特殊基因在癌症中起重要作用，包括视网膜母细胞瘤基因、几个 Wilms 肿瘤基因和至少两个乳腺癌基因。此外，某些病症如神经纤维瘤病和 von Hippel-Lindau 综合征，很容易促成特殊的癌症。

免疫遗传学

免疫系统的遗传基础是非常复杂的。好些遗传性免疫缺陷涉及免疫防护机制的各个部分。主要组织相容性复合物在自我识别中是重要的。主要组织相容性位点的遗传属常染色体隐性遗传，所以同胞中有 25% 的机会带有同样的主要组织相容性位点。组织相容性位点对器官移植是重要的，它对器官和骨髓移植是否耐受起着主要作用。免疫系统的其他成分包括红细胞表面的分子，它们在输血中会引起免疫反应。在输血反应和母亲-胎儿抗原不相容中 ABO 和 Rh 红细胞抗原系是特别重要的。

克隆是从一个体细胞衍生出来的，而不是来自于配子的融合（卵和精子）。

从单个细胞克隆哺乳动物最近已获成功。嵌合体是由不同遗传来源的细胞（如移植、胚胎融合）构成的个体。相反，单卵双胞胎则是在一个精子使一个卵受孕后发育出来的两个个体。

法医遗传学

最新的分子遗传学技术对确定一个人的遗传构成是非常有效的。许多遗传标志可用来确定两个人是否有亲缘关系，每一遗传标志在人群中又有大量正常变异。这些多形性标志用于 DNA 技术就可确定某人是否另一人的后代。一半标志应来自父亲，一半来自母亲。因此分析血液标本和抽提出来的 DNA 可以确定一个孩子的假定父母是否是生物学上的父母。父亲的身份一般可以精确地测定，除非是单卵双胞胎，因其 DNA 标志是一样的。

多形性 DNA 标志同样可用于确定一个标本及其来自哪个人。活检、病理标本、血涂片、精液、手指甲下的组织，甚至于头发毛囊都可用来分析。应用聚合酶链反应，可以扩增一个细胞的 DNA 而提供足够量的 DNA 来分析其来源。

遗传病的治疗

遗传病的治疗常常是和其他类型疾病的治疗非常相似的。特殊的饮食结构可以排除对病人有害的物质，如在苯丙酮尿症和高半胱氨酸尿症中。维生素或其他物质可以改善生化途径而减少某一化合物的含量。例如具有 5, 10-亚甲四氢叶酸还原酶多形性的人摄入叶酸可以降低高半胱氨酸的浓度。治疗可以包括补足缺少或阻断过于活跃的途径。有时，胎儿可以通过治疗母亲而得到治疗（例如先天性男性化肾上腺发育不全时用皮质类固醇）或使用宫内细胞疗法（例如骨髓移植）。有遗传病的新生儿可以考虑做骨髓或器官移植治疗。

基因治疗可以包括把基因的正常拷贝插入到患特殊遗传病人的细胞中去。体细胞基因治疗的试验已用于非常严重的遗传病（例如腺苷脱氨酶缺乏症）。生殖细胞系的基因治疗可以包括纠正精子或卵中的基因异常，但被认为是治疗遗传病的一个不恰当的方法，因为有伦理和费用上的问题，缺少人体上的研究，不知道改变能否在生长的胚胎中维持下来，还因为需要时，体细胞基因治疗相对较为容易进行。基因治疗也包括使用反义 DNA 等来关闭基因。

第 287 节 原因不明的综合征

许多人患有严重的综合征，但却找不到特别的原因。有些医生把这些综合征

归因于心理因素，尽管大部分有症状的人不同意是心理原因。某些资料，常常是不完全的、不一致的、或是互相矛盾的，仍提示有器质性原因。

某些病人的症状是分散而不相关的，不成为一综合征，但是其中可能有未能诊断出来的器质性疾病。更好地定义综合征可使病例识别工作做得更好。需要进行研究来阐明这些综合征的起源和含义，作出精确的诊断并确定合适的治疗。

面对这样的病人，医生的首要责任是获取详尽的病史并排除潜在的可以治疗的特殊病因。如果不能确定病因，则需进行支持性的、怀有同情心的随访。

海湾战争综合征

这是 5000~80000 美国老兵结束海湾战争（1992 年）回到美国后发生的一组疾病。

大部分病例缺少客观的临床发现，但在某些人中，身体方面的病症是可以证明的，常常很严重。主诉的多样化使研究变得困难。流行病学调查未能说明在暴露人群中明确的致病原接触史或过高的死亡率（与战伤相比），并且描述性研究使用的材料是患者的自诉而不是客观的测定。

病因不明。海湾战争老兵可能对一种物质有分散多次接触，也可能对化学武器、杀虫剂、疫苗、燃油烟雾和其他毒性物质有综合性一次或多次接触。然而，这些接触没有一个能令人信服地和病因或病症联系起来。

症状以神经系统为主，尽管许多症状倾向于属于几种重叠的类型，主要的还是认知能力的损害伴以注意力、记忆、推理方面的问题和失眠、抑郁、疲劳、头痛。定向障碍、平衡障碍、眩晕、阳痿、肌痛、肌疲劳、虚弱和感觉异常也是常见的。

诊断和治疗都难以确立，因为病因和机制尚未在临床上被定义。海湾战争老兵的评估应由特殊的主诉作引导，治疗则根据评估结果来选择。

多种化学物质敏感综合征

这是一组归因于普遍存在于环境中的任何数量物质的低浓度接触而产生的主诉。

对此病症尚无普遍接受的定义，但是它与不再使用的神经衰弱的心理学诊断很相像。有人认为其病因是心理学的，可能是和广场恐怖（害怕出门与公众接触）或恐慌发作（参见第 187 节）有关的焦虑症的一种类型。有些病人在一次性大剂量接触毒性物质后出现症状，以后接触同样物质的极小剂量时就复发。有些病人中可检出的变化（例如 B 淋巴细胞较少，而 IgE 较高）提示有慢性变态反应。然而，这些变化并无一致的类型，其意义也不清楚。

症状有极端心动过速、胸痛、出汗、呼吸短促、疲劳、潮红、头晕、恶心、气闷、颤

抖、发麻、咳嗽、嘶哑、注意力不集中等,通常涉及两个器官系统或更多。小剂量接触任何数目可鉴定或不可鉴定物质(吸入、接触或摄入)即可促发症状。

诊断由病史作出。诊断标准包括病人接触小剂量化学物质时发病、反应可以重复出来、接触排除后症状消退或减轻、慢性病程。有些医生主张测定 CBC 和 IgE 来检出需要进一步检查的病人。但是这些测试的价值尚未被证实。治疗通常是避免可疑的促发物质,这可能很难,因为许多物质是无所不在的。心理学检查和咨询对有些病人可能有帮助。

慢性疲劳综合征

长期存在的严重疲劳而无实际的肌肉软弱也无被证实的心理或身体方面的原因。

这一定义有好几个变通说法并且在符合这一定义的病人中也有很大的不一致性。

患病率难以精确估计,约在 10 万人中有 7~38 例。这种波动可能由于心理或遗传构成、社会可接受性、或对感染或毒性因子的接触等方面的不同,或因定义和病例调查的不同所致。女性受累是男性的 1.3~1.7 倍。

病因学和病理生理学

病因学尚有争议。心理因素可能是某些人、许多人、甚至所有人的病因。然而慢性疲劳综合征与典型的抑郁症、焦虑症或其他心理疾病显得不同。曾有人提到慢性病毒感染,因为很多病人把发病和类似于感冒或单核细胞增多症的经历联系起来。Epstein-Barr 病毒是个可能的病因,但是与之有关的免疫标志并不显得敏感或特异。其他可能的但未证实的病毒原因有肠病毒、人疱疹病毒 6 型以及人 T 淋巴细胞亲和病毒。也有把变态反应作为病因。约 65% 的病人以前有变态反应,他们对吸入物或食物产生皮肤反应的比例要比一般人群高 25%~50%。

曾有多种免疫异常的报道,包括免疫球蛋白减少、淋巴细胞增殖降低、促细胞分裂素引起的 γ 干扰素生成不足和天然杀伤细胞的细胞毒降低。某些病人有异常免疫球蛋白来运送自身免疫抗体和免疫复合物。许多其他的免疫变化也被研究过。所有检测项目要用于确定本综合征都不够敏感和特异。其他被提出而未证实的机制还有内分泌异常、神经递质含量异常、脑部血循环不足和血管紧张素转换酶过高。

症状、体征和诊断

主要症状是重度疲乏(往往超过 6 个月)影响日常生活工作,往往因努力、锻炼、头痛、喉痛或其他应激状态而加重。可伴有淋巴结肿大疼痛、喉痛、头痛、关节痛、腹痛、肌肉痛、低热和认知困难,尤其是难以集中注意力和入眠。许多病人把发病症状和病毒感染样综合征联系起来,伴有淋巴结肿大、极度疲

劳、发热和上呼吸道症状。

通常，没有肌肉衰弱、关节炎、神经系疾病或器官肿大的体征出现。然而，某些定义还需要有低热、非渗出性咽炎或淋巴结可触及或有触痛等存在。

由于原因不明，诊断主要在于排除可治疗的疾病（表 287-1）。合理的检查项目可包括 CBC、常规化学检查、ESR 和促甲状腺素。某些病例应加作胸部 X 线摄片、抗核抗体、类风湿因子、Lyme 病抗体、甲或乙肝抗体和艾滋病抗体。其他病毒抗体和其他费用昂贵的检查对阐明病因或作出诊断似乎作用不大。明显的抑郁症或严重的焦虑症可排除慢性疲劳综合征的诊断。

表 287-1 慢性疲劳综合征的诊断标准

无法解释的、持续存在的、或复发的慢性疲劳，新出现或有明确发病，不是由于正在用力而产生，不因休息而显著缓解，并且明显影响工作、教育、社会或个人活动。

下列情况至少有 4 条已有 6 个月或更长时间*：

近期记忆减退或注意力不能集中（均为自述），严重到明显影响工作、教育、社会或个人活动

喉痛

颈或腋下淋巴结触痛

肌痛

多关节痛而无关节肿胀或触痛

头痛，属新类型、模式或严重性

睡眠不能恢复体力

用力后不适持续 24 小时之上

* 决不许把疲劳发生的日期提前。

治疗

治疗应因人而异。抗抑郁药是到目前为止最为成功的治疗，多达 80% 的病人称之有效。选用的药物不能加重疲劳。用阿昔洛韦和金刚烷胺作抗病毒治疗已证明无效。免疫治疗，包括大剂量免疫球蛋白、可透析 WBC 提取物、amphigen、干扰素、异丙肌苷和皮质类固醇等均无结论而令人失望。营养补充和大剂量维生素是常用的，但其益处并未证实。心理咨询，包括个别和集体治疗对某些病人有帮助。

第 288 节 结 节 病

病因不明的多系统肉芽肿病，组织学特征为上皮样肉芽肿，累及各器官和组织，症状取决于受累部位和程度。

结节病主要发生在 20~40 岁，北欧人和美国黑人中极为常见。一生中患结

节病的风险特别高的是瑞典男性（1.15%）、瑞典女性（1.6%）和美国黑人（2.4%）。

单一的激发因子或由多种伤害触发的防御反应紊乱可能是其病因，遗传因素也可能是重要的。病理组织学特征是有多个上皮样肉芽肿伴轻度或无坏死，通常见于纵隔和外周淋巴结、肺、肝、眼睛和皮肤，较少见于脾、骨骼、关节、骨骼肌、心脏和中枢神经系统。肉芽肿可完全消退或发生纤维化。尽管类似的肉芽肿可见于各种感染、超敏反应、肺炎和异物反应，特征性的受累方式仍可区分结节病。

症状和体征

症状取决于受累部位，可以没有、轻微、或严重。开始时可有发热、体重减轻和关节痛。肝受累时常有持续热。外周淋巴结肿大是常见的，往往没有症状。甚至不重要的淋巴结也可有肉芽肿。器官功能可因活动性肉芽肿病或继发性纤维化而受损。咳嗽和呼吸困难可以很轻微或没有。

慢性结节病人常有皮肤病变（斑块、丘疹、皮下小结），鼻粘膜和结合膜上也可发生肉芽肿。结节性红斑，常伴有发热和关节痛，是欧洲人常见的症状，在美国人中则较少。

70%的病人作经皮肝穿刺活检可发现有肝肉芽肿，他们可以没有症状并且肝功能检查正常。10%不到的病人有肝肿大。严重的进行性肝功能障碍伴黄疸是少见的。

15%的病人有肉芽肿性眼色素层炎，通常为双侧性。如不经治疗，可因视网膜受累而引起严重的视力减低，还可有严重的玻璃体炎或继发性青光眼。偶尔可有泪腺肿大、结膜和眼睑浸润、干性角膜炎。

5%~10%病人心肌受累，可引起心绞痛、心力衰竭、或致死性传导异常。

急性多关节炎可以很突出。慢性关节周围肿胀和触痛可能因指趾骨中骨质变化所致。急性踝关节周围炎常见，并无皮肤病损，常常不被认为有结节病。

中枢神经系统受累可表现为几乎任何类型病变，但是最常见的是脑神经麻痹（特别是面神经瘫痪），累及5%的病人。

尿崩症可以发生。高钙血症和高钙尿症（肺泡巨噬细胞和结节病肉芽肿分泌1,25-二羟维生素D增加所致）可引起肾结石和肾钙质沉着症而导致肾功能衰竭，但是强的松可以减少钙代谢紊乱的发生率。甲状旁腺功能亢进显得异常地多见，当高钙血症对皮质类固醇药物没有快速反应时，应考虑到这种可能。

实验室检查和诊断

90%的病人胸部X线检查有异常。常规的胸部X线检查常可发现有纵隔淋巴结病变。X线检查发现实际上普遍（90%病人）都有双侧肺门和右侧支气管旁淋巴结病变，尽管偶尔可见单侧性病变。肺部浸润在X线片上呈弥散细小的磨砂玻璃样变化，它可与淋巴结病变同时或其后出现；或无淋巴结病变可见；或表

现为网状或粟粒状病变；或呈融合状或大结节，类似于转移病灶。咳嗽和呼吸困难可以很轻微或没有。进行性疾病的晚期结果是肺纤维化、囊性变和肺源性心脏病。

常有白细胞减少。血清尿酸常升高，但痛风很少。肝受累的结果使血清碱性磷酸酶和 γ -谷氨酰转肽酶升高。迟发型超敏反应的抑制是特征性的，但是阴性第二强度结核菌素反应则可肯定排除并发肺结核。黑人中常有高丙种球蛋白血症。

肺功能检查显示呼吸受限、顺应性降低、弥散能力减弱。 CO_2 潴留并不常见，尽管在伴有支气管内疾病或是晚期伴有肺纤维化或大泡的病人中常有气道阻塞。定期作肺功能检查对于估计病程进展和指导治疗是重要的。

无症状的病人如有典型的胸部 X 线片表现，可以诊断为结节病；如果胸片正常，但有上述症状和体征仍应考虑结节病。由于鉴别诊断包括淋巴瘤和真菌感染（例如组织胞浆菌病、球孢子菌病），组织活检和微生物学组织学检查是必要的，假如有症状并有皮质类固醇治疗的指征。如有表浅的或可触及的病变（如在皮内、淋巴结或结膜），采样作活检的话，结节病的阳性率 $>85\%$ 。

当外周部位不能作活检时，通过纤维支气管镜采样活检是提供结节病组织学证据最好的第一步骤。50% ~ 80% 病人中可见肉芽肿，不管胸部 X 线片显示肺浸润还是只有肺门淋巴结病变。也可通过胸腔镜采取肺组织标本。

其他可作活检的部位包括外表正常的结膜或纵隔，后者可经纵隔切开或纵隔镜采样。肝活检时 70% 病例可见肉芽肿。必须排除单个器官（如肝脏）中的局部结节病反应、感染所致肺肉芽肿、超敏反应和异物反应。有疑问时，应在几处作活检，仔细寻找感染或异物反应。

Kveim 反应是肉芽肿反应，皮内注射有结节病的脾或淋巴结提出液 4 周后出现。该反应在 50% ~ 60% 病人中呈阳性。但在美国尚无可靠的抗原，因为 FDA 限制使用人的材料来作诊断试验。

60% 的病人有血清 ACE 活性升高 (>2 个标准差)，可能反映了巨噬细胞活性。在组织胞浆菌病、急性粟粒性肺结核、肝炎或淋巴瘤的病人中它也可升高，因此是非特异的。肝病会减缓血清 ACE 的代谢排泄，由此使 ACE 活性升高。脑脊液 ACE 升高有助于诊断中枢神经系统结节病。组织 ACE 活性在结节病淋巴结中最高而不是在肺组织中。支气管肺泡冲洗术在大部分活动性结节病人中可显示有淋巴细胞增多症，但其指征很少，因为有超敏性肺炎的病人也有此症。然而支气管肺泡冲洗术的 CD4/CD8 比率在结节病中是升高的，而在超敏性肺炎中则降低。过去曾倡导用支气管肺泡冲洗术以确定是否需要用皮质类固醇治疗，近来的研究不支持这种用途。

全身镓扫描是结节病炎症敏感但非特异的指示物，可用于胸片正常或症状不典型的病人。病人纵隔和肺门淋巴结（ λ 征）和泪腺、腮腺及唾液腺中有对称性摄取增加，是结节病的特征性表现。镓扫描可提供活检的合适部位并有助于确定

X线片上密度增深阴影是可逆性炎症还是长期持续肺结节病的纤维化。镓摄取对皮质类固醇很敏感,使用强的松的病人出现阴性结果是不可信的。

肺结核、曲菌病、隐球菌病、组织胞浆菌病、球孢子菌病和霍奇金病必须和结节病相鉴别。尚不能肯定在霍奇金病人中为确定病期而作肝活检时5%有典型的结节病肉芽肿这一点是表明两种疾病同时并存,还是对肿瘤的一种结节病反应。

临床病程和预后

要评估治疗效果是难的,因为常有自发性改善或消退。甚至于大片的肺门淋巴结病变和广泛的浸润都可在几个月或几年内消失。纵隔淋巴结病变有时可持续多年而无变化。有一组研究表明只有肺门淋巴结病变的瑞典病人82%在5年后X线检查显示已复原,有肺野阴影而复原的则为57%。另一组研究表明患肺结节病的白人在9年后有85%恢复,黑人病人则为65%。种族和肺外结节病对肺结节病能否恢复的预测是有帮助的:没有肺外病变的白人恢复率是89.4%;有肺外病变的白人为69.7%;无肺外病变的黑人是76%;有肺外病变的黑人则为46.4%。

有淋巴结病而无肺部疾病X线表现的病人预后较好。结节病结局良好的最可信的指标是出现结节性红斑。

大约10%病人可因眼睛、呼吸系或其他器官的损害而丧失活动能力,但结节病的死亡率<3%。最常见的死亡原因是肺纤维化导致心肺衰竭,其次是曲菌病造成的肺出血。

治疗

症状很少或没有的病人不需要治疗,即使有X线检查或化验异常(除非有持续高钙血症)。异常的ACE活性、镓扫描和其他化验对判断症状性质是有用的,但是只有检查结果异常并不说明需要治疗。尚无有效药物可肯定预防肺纤维化。

皮质类固醇可加速消除症状、生理紊乱和X线变化。然而从远期结果来看受治疗者和未经治疗者之间的差别很少,而且治疗停止后常有复发。皮质类固醇可用于消除严重的症状(如呼吸困难、关节痛、发热)或肝功能不足、心律不齐、中枢神经系统受累、高钙血症、局部用药不能控制的眼病或致畸形皮肤病。开始剂量可用强的松每天15~20mg口服,或用甲基强的松龙每天10~12mg口服。如要迅速获得效果可每天口服60mg强的松或48mg甲基强的松龙,但很多病人难以耐受这样的剂量。有急性病(如严重的结节性红斑)的病人可能只需几周治疗,但是大部分需要治疗的病人是慢性结节病,需要治疗一年或更长时间。每天口服5mg强的松的维持量可以控制症状和X线表现,有些病人可能需要一直用药。皮质类固醇吸入可缓解轻度或中度的呼吸道症状。由于50%病例会有复发,停药后应每隔2~3个月作临床或实验室检查。

约 10% 需要治疗的病人对皮质类固醇可耐受剂量没有反应, 此时可试用 6 个月甲氨蝶呤, 开始剂量每周口服 2.5mg, 逐步按每周 2.5mg 口服增加, 直至达到每周口服 15mg 总量, 并需保持白细胞数 $>3000/\text{mm}^3$ 。使用甲氨蝶呤 8 周后可减少皮质类固醇, 然后经常中断使用。治疗期间应每隔 6 周检查血细胞计数和肝脏的酶。

尽管在顽固的病例中免疫抑制药常常更有效, 然而停药后常复发。长期用药的安全性除了甲氨蝶呤以外其他药都未证实。神经系统结节病或其他严重的结节病常需使用免疫抑制药。羟氯喹 200mg 口服每日 2 次对致畸性皮肤病的疗效比皮质类固醇更好。视网膜很少受累, 但是仍应每 6 个月作眼科检查。

第 289 节 家族性地中海热

(家族性阵发性腹膜炎)

遗传性疾病, 以反复发热和腹膜炎为特征, 较少病例表现为胸膜炎、关节炎、皮肤病变和心包炎。

患者虽不都是, 但大多是起源于地中海地区 (例如西班牙和葡萄牙的犹太人、亚美尼亚人、土耳其人) 的人。其他人群中, 尤其是以色列的阿斯克那士犹太人, 已发生足够多的病例而应引起警惕, 需在家系不典型时排除诊断。大约 50% 病人没有该病的家族史。

本病按常染色体隐性病征遗传。在第 16 号染色体短臂上的致病基因已被克隆。基因的产物是 781 个氨基酸组成的蛋白质。一组发现者将其命名为 pyrin, 另一组则称其为 marenostrin。它只在循环的嗜中性白细胞中表达, 其作用可能是减少这些白细胞前炎性启动子的转录。

症状、体征和诊断

通常在 5~15 岁间发病, 但可晚得多, 或者甚至在幼儿时发病。发热并无有规律的复发类型, 在同一个病人中也有变化。一般持续 24~72 小时, 但也有长达 1 周或更长时间的。发生频率从每周 2 次到 1 年 1 次 (大部分每 2~4 周 1 次)。随着年龄增长, 或怀孕, 或有淀粉样变性, 病情减轻, 频率减少。自发缓解可持续几年。

主要表现是发热高达 40°C , 常伴有腹膜炎。偶尔是伴低热的浆膜炎。大约 95% 病人有腹痛 (通常开始于腹部的一个 1/4 区域, 然后扩至全腹部), 每次发病时腹痛程度不一。发作高峰时会有肠鸣音减少、腹胀、肌卫和反跳痛, 体检时难以与内脏穿孔相鉴别。结果是未能作出正确诊断前, 许多病人做了急症剖腹术。横膈受累时可有胸部夹紧感和一侧或双侧肩胛痛。其他症状包括急性胸膜炎

疼痛(75%)、急性大关节炎(25%)和小腿丹毒样疹。复发性心包炎伴胸痛相对少见。

实验室检查均不能作出诊断。未发现特殊的病理变化。发作高峰时作剖腹探查可见少量腹腔液,内含嗜中性白细胞。由于血管周围有血清淀粉样蛋白A的沉积,可出现淀粉样变性。自从使用秋水仙碱以来,这已少多了。急性发作时虽不总是,但常有多形核白细胞增多症。急性期的试剂试验结果大多升高(ESR、血清纤维蛋白原、C反应蛋白)。其他实验室检查则正常。

因此,诊断主要依据临床而不是实验室检查(诊断要点为适合的民族属性、阳性家族史、复发性自限性腹膜炎、两次发作间身体健康)。

预后、预防和治疗

尽管急性发作时症状严重,大部分病人恢复迅速,并可保持健康直至下一次发作。广泛使用秋水仙碱预防后已使淀粉样变性及其所致的肾功能衰竭的发生率明显减少。

秋水仙碱0.6mg口服每日2次(有的需要每日2次,有的只需每日1次)作预防,可使85%的病人完全缓解或明显改善。对于发作次数不多并有明显的前驱期的病人,可在症状开始时服用,开始时的4小时内每小时口服0.6mg,然后的4小时内每2小时服1次,然后48小时内每12小时服1次。在发作高峰时用秋水仙碱,即使是静脉内注射,不大会有效果。儿童往往需要用成人的剂量来达到有效的预防。对女性病人使用秋水仙碱不会进一步增加她们已有的不孕和流产风险,在妊娠期使用,也不会增加畸胎数。

有时需要用麻醉药来解除疼痛,但必须谨慎使用以免形成药瘾。

第290节 戒烟

吸食烟草,主要是香烟而造成的疾病和早亡的巨大影响仍在继续。尽管有人劝阻,许多十几岁的少年仍然开始吸烟。尽管想戒烟者的70%得到帮助,仍然有4700万美国人继续吸烟,而女性中吸烟的百分率还在不断上升。这些吸烟者对烟草已经成瘾,他们说他们不知道如何戒除。

虽然70%或更多烟民一年中至少为某些原因看过一次医生,医生从不询问他们吸烟情况,也不劝告他们戒烟。要使烟民开始戒烟并向他们提供实用而有效的忠告,医生必须首先调查他们的吸烟习惯。戒烟的病人中,90%是靠自己做到的。但是在任何一年中,只有约170万烟民(占3.6%)成功地戒了烟。研究表明只要医生劝告病人戒烟,这样做只要3~5分钟,就可得到3%~5%的戒烟率。而且,如果医生的劝告再继之以随访和用药,戒烟率有望达到20%~25%。

烟草成瘾

烟草成瘾包括一种习惯或社会因素和身体方面成瘾，两者结合起来形成对戒烟的可怕挑战。研究表明烟瘾要比喝酒成瘾厉害得多，至少和麻醉品成瘾一样。

要实施戒烟战略，应先了解烟瘾的程度。虽然有一些复杂的烟瘾程度评分表可用，烟瘾程度深浅和第一支烟是什么时候吸的以及每天吸多少支烟相关联。起身后几分钟内，甚至在起床前就开始吸烟者，他一天中第一支烟是最重要的，常常就是烟瘾最大者。每天吸一包烟以上者，烟瘾打分最高。

戒烟的好处 大部分烟民戒烟是为了健康（表 290-1）或经济原因。大部分烟民不知道每吸一支烟平均要减少 7 分钟寿命。因此根据开始或停止吸烟时的年龄计算，大约 7~13 年的生命是被吸烟有关的疾病夺去了。在北美和欧洲人中，最常见的与吸烟有关的致命性疾病是动脉粥样硬化（造成心肌梗死、脑卒中和周围血管病变）；肺、胰、膀胱、子宫、喉、食管，还可能有乳腺和结肠的癌症；以及慢性阻塞性肺部疾病（肺气肿、慢性支气管炎）。这些情况必须坦白地告诉成瘾的烟民。

表 290-1 戒烟对健康的好处

风 险	戒烟的效果
心肌梗死	大约 1~2 年后可减少到和非烟民一样
脑卒中	1~3 年后减少到和非烟民一样
肺功能减退	使减退速率放慢到仅和年龄增加有关
肺癌	仅在 10~20 年后减少到基线
其他癌症	不明
慢性阻塞性肺疾病	减轻疾病发展趋势和症状

在经济利益方面，戒烟的烟民因为不买香烟每天可节约 2 美元或更多（一生中就达 1.5 万~2 万美元）。此外，由于烧坏衣服、家具、地毯和汽车内装潢材料的情况减少，费用开支会进一步降低。

促使戒烟的其他原因有社交方面的好处，如衣服和呼吸的气味好转，外貌改善（避免面部皱纹提早出现）。某些烟民戒烟是因为他们知道了被动吸烟对他们孩子健康的有害影响（增加耳朵和呼吸道感染、哮喘加重）。

气道检查 最近开展的全国肺部健康教育规划由政府和专业医学组织资助，旨在确定吸烟者的早期气道阻塞（即慢性阻塞性肺疾病和相关疾病）。气流和气量的测定（即用力呼气一秒量、用力呼气肺活量）能提示是否吸烟者已有气道损害，这一情况可能成为戒烟的潜在动机。对继续吸烟或停止吸烟的病人在不同时间作气道检查是判断预后的有力指标。强大的公共卫生宣传工作正在进行，以促

使所有烟民“测肺功能，了解其数值”。其目的是帮助风险最大的烟民（即肺功能开始受损者）。

戒烟开始

尝试戒烟者要经过以下过程：考虑前期、考虑期、行动期和维持期。病人自己不感到有考虑前期。开始计划如何戒烟者能从医生处获得有益的帮助。选择戒烟日期、改变吸烟习惯模式（通过行为改变）和正式戒烟是一系列重要阶段。医生必须教育和鼓励病人维持不吸烟状态和防止复发。

医生的作用 对医生来说，戒烟的第一步是坦白而认真地劝告病人戒烟和提供有关戒烟的书籍。用图表记录病人的吸烟状况可以把对烟民的咨询率提高到70%而使所有得到咨询者的比例增加一倍。戒烟咨询材料是健康管理组织使用的卫生计划使用者数据和信息集大纲的一部分。许多医院图书馆有电脑网，病人可以用此得到信息。此外，几百万人有个人电脑，可以上互联网，网上有许多对想戒烟者有价值的教育网站（用关键词戒烟、停止吸烟等）。假如能接受医生的劝告和在这些实用的教育资料帮助下改变行为而停止吸烟的话，就可避免药物的开支和副作用。也有传闻说在经选择的病人中使用针灸和催眠取得成功。

呼出气中一氧化碳测试可在某些医院呼吸治疗科中进行，它能使病人相信吸入香烟或雪茄烟雾的毒性作用。这项测试应住院进行，因为一氧化碳消减很快。许多呼吸治疗科有戒烟咨询和宣教。

戒烟日期的选择 选择戒烟日期是个关键，并应和戒烟药物的使用相协调。戒烟日期可以随机或定在一个特定的机会（如假期或生日）。紧张时刻（如纳税截止时）一般不宜作为戒烟日期。戒烟策略根据用药类型而异。例如，假如用尼古丁取代物，应在戒烟日开始用，而用丁氨苯丙酮（bupropion）的话，应在戒烟日期前1~2周间开始用。使用其他药物来减少烟草撤退综合征如丁螺环酮（buspirone）情况相同。

行为改变 所有病人都需要作行为改变，不管其是否使用烟草撤退药。行为改变涉及改变习惯模式，因为它们在病人日常生活的正常活动中暗示着抽烟。这些暗示可以是电话交谈、喝咖啡、用餐、性活动、无聊、交通问题或其他挫折。能够辨别抽烟暗示的病人可以改变暗示或代之以口腔活动（例如含吃蜜饯、嚼牙签、用普通的口香糖）。

正式戒烟 绝对停止通常比一点一点减少更好。

药物治疗 有许多OTC和尼古丁代用品可以使用（表290-2）。尼古丁polacrilex做成的口香糖（2~4mg）使用广泛并可使病人测定尼古丁的吸收率。用口香糖形式可以允许最大程度的定量灵活性和模仿抽香烟的某些口腔活动。尼古丁通过口腔粘膜而吸收，但周围环境必须是碱性pH。因此，在用口香糖前30分钟内，嘴里不能吃任何东西（例如苏打水、咖啡、茶、酸的果汁、食物）。根据对撤退症状是否感觉减轻，可把口香糖加以咀嚼或停放在牙齿和口腔粘膜之间。

最严重的成瘾者需要嚼 4mg 口香糖。口香糖一般使用 1~3 个月，根据戒烟成功与否而定。

表 290-2 用于戒烟的药

药物和使用方法	单位剂量	用药间隔
尼古丁 polacrilex (口服)	2~4mg	每隔 1~2 小时*
尼古丁皮肤斑贴	21、14 和 7mg 15、10 和 5mg 22 和 11mg	24 小时以上 16 小时以上 24 小时以上
鼻腔尼古丁喷雾	每只鼻孔每次吸入 0.5mg	每天 8~40mg 每小时 1 次或根据需要
尼古丁吸入器	每个吸入器含 10mg	持续喷 20 分钟，每天 6~16 次
丁氨苯丙酮缓释片	150mg	每天 150mg 用 3 天，然后每天 300mg
丁螺环酯片	15、10 和 5mg	开始剂量 7.5mg 每日 2 次，最大剂量为每天 60mg

* 24 小时可嚼 15~30 块。

最常见的副作用是胃部刺激和呃逆，这在嚼口香糖太用力时会发生。其他副作用有喉部刺激、胃部气胀、口香糖粘住牙齿。过度咀嚼可致颞下颌关节疼痛。无牙的病人和有颞下颌关节病的人不能用尼古丁口香糖。对口香糖成瘾极少。到目前为止，所有关于尼古丁代用品的研究都未报道有血压升高、血脂改变或心律失常。

当口香糖用于有侵袭性行为改变时，一年后的成功率（须经化验证实，测量呼出的 CO_2 或是尼古丁的代谢物 cotinine）可达 20%~25%。偶尔使用口香糖而无行为改变，一般是无效的。

使用皮肤斑贴是提供尼古丁的一个合适途径。有各种不同的斑贴剂量可用（表 290-2）。可以用单一稳定剂量，也可每间隔 2 周用递减剂量。没有比较研究表明哪一种斑贴剂量使用方法更好。斑贴可引起皮肤刺激。

通常斑贴每天用，连续 6 周，但是戒烟如果完成，一般在 2 周内即发生。斑贴的成功，部分也取决于联合使用的行为改变程度。通常在任何水平的行为改变下斑贴将使戒烟率增加一倍。一年后 20%~25% 的戒烟证实率是可能的。

处方鼻喷雾可以单独使用或与口香糖或斑贴联合使用。这三者也可同时使用以提供尼古丁，但是没有研究资料表明联合使用这些形式能取得更大的成功。通常，单独使用时，口香糖、斑贴或喷雾产生的血浓度水平要比吸烟形成的峰低（一支香烟吸 10 分钟左右可产生 1mg 尼古丁）。使用多种尼古丁代用品可以产生更高的尼古丁血浓度，这在大部分重度成瘾的病人中可能是必要的。

尼古丁吸入器像一个烟嘴，浸泡过尼古丁和薄荷醇。尼古丁吸入器更忠实地

复制了吸烟者获得尼古丁的途径。每次吸入可产生小量尼古丁，需要喷 40~80 次才产生 1mg 尼古丁，相当于吸一支香烟。

非尼古丁的药理制剂包括丁氨苯丙酮，这是一个多巴胺能的神经递质。丁氨苯丙酮有引起发作的倾向，可以升高血压，所以对于有发作史或有顽固高血压的病人不宜使用。当丁氨苯丙酮和尼古丁代用品在研究条件下一起用时，一年后高达 50% 的戒烟率可由生化检查证实，这个可在初级保健医生的办公室中被重复或不被重复。最常见的副作用是口干和失眠。

丁螺环酯是一个非苯二氮草类安定药，对于有烟草撤退性焦虑症的病人可能有帮助。在一组对照临床试验中，用丁螺环酯的成功率和用尼古丁口香糖一样。其他安定药也可能有用。

戒烟关联问题

停止吸烟会产生许多不适症状，包括渴望烟草、易怒、焦虑、注意力减退、坐立不安、头痛、困倦和胃部不适。

许多有烟瘾者在初次试图戒烟后复发。一般要经过五六次失败才会成功。失败不应被视为戒烟是徒劳的表示。一个病人越是多次企图戒烟，他越是有机会最后取得成功。各种不同的行为改变策略和各种治疗方式常是必要的。

体重增加特别是妇女们担心的事，她们把吸烟当作控制体重的措施，因为吸烟可以抑制食欲和轻度增加基础代谢率。在妇女中戒烟后最初 6 个月的体重增加约为 5kg。和继续吸烟造成的疾病和夭折风险相比较，这种轻度的体重增加并不构成对健康的威胁。戒烟同时调整饮食、使用尼古丁代用品和增加体育活动有助于防止体重增加。体育活动也可减少对烟草的渴望。

有些吸烟者用烟草来治抑郁症。因此抑郁病人想戒烟必须得到咨询，医生和病人都需要保持警惕，就是抑郁可能加重。丁氨苯丙酮也广泛用作抗抑郁药，对于抑郁病人或有抑郁症风险的人特别有用。

第 291 节 康 复 医 学

体疗、工疗、语言训练、心理咨询和社会工作的
综合，目的在于帮助病人维持和恢复体能。

髋部骨折、截肢、脑卒中、严重心脏病以后，或长期卧床休息造成全身状况不良，或作为关节炎治疗的一种手段，或是各种其他疾病造成不同程度功能丧失等，都需作康复治疗。通常，对年轻病人来说，目的是达到全部、不受限制的功

能,对年老病人来说,则是尽可能多地恢复日常生活中的活动能力。年轻人恢复往往很快,老年人则进展较慢。

康复治疗可以在急性病医院中进行,但是那里很少有组织良好的康复方案。康复医院通常可提供广泛而良好的服务,极其适用于那些有很大潜力、能参与剧烈项目如病人能耐受每天3小时治疗的病人考虑。许多护理院也有康复项目,较为轻微(一般每天1小时,每周不超过5天),因此更适合于那些需要较温和的康复治疗的病人(例如虚弱者或老年人)。在门诊部或病人家中可开展种类较少和使用频率不高的康复项目,这对许多病人是合适的。

开始正式康复治疗时,医生必须给体疗师、治疗师或康复中心写一份治疗方案。方案应明确治疗目的,要详细,包括有关信息和开始的指令。虽然模模糊糊的指令(例如“体疗,为评估和治疗”)常常被接受,但并不是恰当的。不熟悉写治疗方案的医生应该请教高年资的治疗师、体疗师或矫形外科医生。

丧失活动能力的病人易患抑郁并可能失去恢复丢失功能和回归社会的动机。精神卫生专家可帮助这些病人克服这些不利的情感而把注意力集中到功能恢复上。家属也需要针对病人活动能力的丧失作出调整并恰当地帮助病人。能力丧失可对病人和家属造成经济拮据。社会工作者帮助他们应付。

开始的评估包括对目标的讨论,一般集中在日常生活能力的恢复上,包括个人自理能力如修饰、洗澡、穿衣、进食以及上厕所、煮食、洗衣、购物、用药、花钱、打电话和旅游。决定方案的医生和康复治疗组可以确定这些活动中哪些是可以达到的,哪些是对病人维持独立是必要的。

体 育 疗 法

在开体疗处方以前,医生应确定病人病情已经稳定,并告诉治疗师病人在心脏、肺、神经系统或骨骼肌肉等方面的限制。

受累部位的运动范围应在治疗前以及以后定期加以检查。运动范围的正常值见表291-7。检查前,持续拉伸(即通过滑轮加载2.5~25kg重量,每天20分钟)可帮助松软肌肉紧张起来。肌力的分级见表291-2。还应注意运动时有无疼痛。

当病人能够不需帮助而运动,可以用主动性活动范围内练习。当病人肌肉太软弱或是关节活动引起不适时,可用主动性辅助练习。病人不能主动参与时,用被动性练习。当组织温度升高到43℃左右时,拉伸肌肉通常是最有效最不痛的(见下文疼痛和炎症治疗中的热和冷)。

用进行性抵抗性练习可以增加肌力。当肌肉非常弱时,单单重力就是足够的阻力。当肌力变得尚可以时,需要增加手或机械性阻力来加强肌力。机械性阻力包括重量、弹簧张力和其他技术。

表 291-1 关节运动范围的正常值*

关节	运动	范围	关节	运动	范围
髋	屈	0~125°	肘	外旋	0~90°
	伸	115~0°		内旋	0~90°
	超伸 [†]	0~15°		屈	0~160°
	外展	0~45°		伸	145~0°
	内收	45~0°		旋前	0~90°
	外旋	0~45°		旋后	0~90°
	内旋	0~45°	腕	屈	0~90°
膝	屈	0~130°		伸	0~70°
	伸	120~0°		外展	0~25°
踝	跖曲	0~50°	指	内收	0~65°
	背曲	0~20°	掌指关节	屈	0~90°
足	内翻	0~35°		伸	0~30°
	反翻	0~25°	指间关节	屈	0~80°
趾	跖趾关节	屈		伸	80~0°
	伸	0~80°	拇指	外展	0~45°
趾间关节	屈	0~50°		内收	40~0°
	伸	50~0°	掌指关节	屈	0~70°
肩	屈至 90°	0~90°		伸	60~0°
	伸	0~50°	指间关节	屈	0~90°
	外展至 90°	0~90°		伸	90~0°
	内收	90~0°			

* 本表指所有年龄段的人。特殊年龄段的运动范围尚未建立。然而，在功能健全的老年人中通常要比年轻人小一点。

[†] 超过中线。

表 291-2 肌力分级表

级 别	含 意
5 或 N (正常)	对病人身材大小、年龄和性别来说能充分活动，抗重力和强阻力
N-	轻度衰弱
G+	中度衰弱
4 或 G (好)	抗重力和中等阻力的运动，至少 10 次而不疲劳
3 或 F (尚好)	抗重力活动几次或抗轻度阻力一次
F-	抗重力充分活动一次
P+	排除重力后充分活动但略加阻力
2 或 P (差)	排除重力后充分活动
P-	排除重力后活动不充分
1 或 T (痕量)	有收缩（看到或摸到）但无关节活动
0	摸不到、看不到收缩，也无关节活动

本体感受性神经肌肉促进练习对于上运动神经元损伤伴痉挛的病人有助于提高神经肌肉活动。例如对右侧偏瘫病人的左肘曲肌（二头肌）施加强阻力可通过偏瘫侧二头肌的收缩而使右肘屈曲。对此，有多种技术（如 Brunnstrom、Rood、Bobath 等）被广泛使用。

协调练习是针对某一任务的。它们使更多的肌肉和关节工作。一个运动再简单（例如拾起一件东西，触及身体的某个部分）都必须各种肌肉协调地收缩和放松。协调练习是改善运动技能的简单办法。

全身调节练习可消除全身虚弱、长期卧床休息或不动的影响。练习要综合应用各种活动来重建血流动力学平衡、增加心肺功能和维持运动范围和肌力。

步行练习目的在于改善行走。如果个别肌肉软弱无力或痉挛，可使用矫形器（如支架）。平行支架可用于平衡不良的病人、肌肉软弱或痉挛者、一条腿上无重量负荷者和有其他原因而不稳定者。常常是开始用平行支架进行步行练习，然后逐步用步行器、拐杖或手杖，然后不用器材。某些病人中用一条援助带可帮助治疗师防止他们摔倒。任何一位帮助病人的人应知道怎样恰当地支撑他们（图 291-1）。

转移训练在髋部骨折、截肢或脑卒中后是特别重要的。安全地转移对于病人能否留在家起起着决定性作用。病人如果不能独自从床坐到椅子上，从椅子到马桶上，或从椅子上站起来的话，需要 24 小时的护工。有时援助性器材会有帮助，并且对坐着的病人难以起立、升高椅子或使用自升式椅子时也有益处。

倾斜桌可帮助截瘫或四肢瘫痪伴体位性低血压的病人重建血流动力学平衡。仰卧病人捆在有铺垫的桌子上，桌子可以手动或电动倾斜。在病人能够耐受的情况下，非常缓慢地把角度增加到 85°直立位。开始时，治疗时间取决于病人的耐受能力，但不应超过 45 分钟，每天 1~2 次。

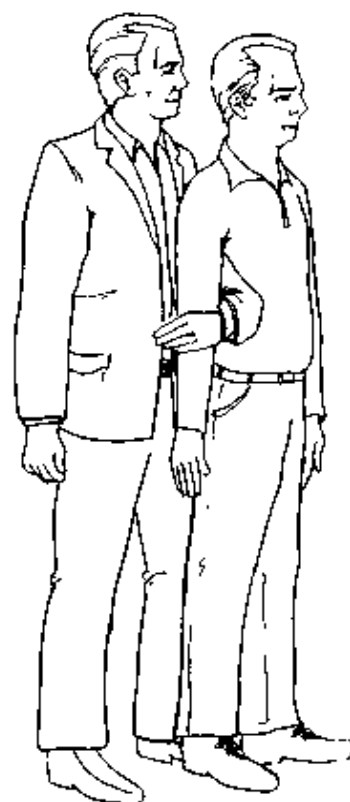


图 291-1 支持病人行走。假如病人有腰带，支持者的左手可抓住背部的腰带

治疗用和辅助性器械

矫形器

矫形器可对受损的关节、韧带、肌腱、肌肉和骨提供支持。虽然有些矫形器是按标准生产的，大部分是根据病人需要和解剖情况定做的。

步行器、拐杖和手杖（图 291-2）可以帮助慢性的活动能力丧失的病人、伤员、关节炎病人或做过外科手术者步行。每一种器械都有其特殊的优点和缺点，都有几种型号。治疗师应选择最好的来达到稳定性和自由度的理想结合。支架是有用的，并可设计成能支持大部分部位。长期使用会削弱肌肉。

为活动能力严重受限病人使用的轮椅有室内型，后轮大，和室外型，前轮大。单臂驱动的轮椅适合于协调良好的偏瘫病人。机动轮椅只需很小力气适合于手臂功能很少或丧失的病人。

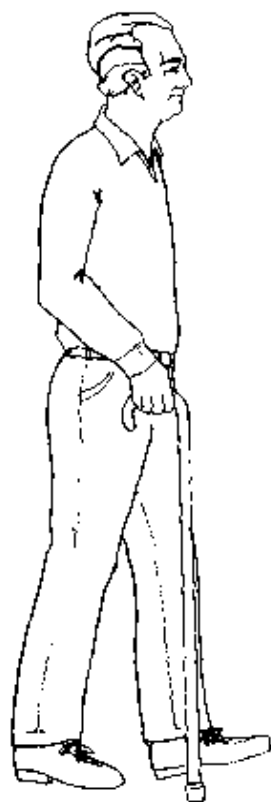


图 291-2 手杖的合适高度。病人全力支撑时，肘部应轻度屈曲，不超过 45°

假体

用临时性假肢进行早期步行可使截肢者活跃起来，加快残肢收缩，防止屈曲挛缩和减少幻肢痛。开始时病人可在平行杆中行走，逐步改用拐杖或手杖走路，直至安装好永久性假肢。

假肢应该是轻的并符合截肢者的需要和安全性。如果假肢是在残肢停止收缩以前做的，可能需要调整以使病人满意并产生良好的步法姿态。比什么都重要的是假肢必须安装得舒服。

疼痛和炎症的治疗

（参见第 167 节）

疼痛和炎症的非药物治疗包括热、冷、电刺激、颈部牵引、按摩和针灸。虽然这些手段用得很多，它们并没有在对照试验中就许多应用被充分研究。

热

热可使急性和慢性的损伤和炎症（如扭伤、劳损、纤维织炎、腱鞘炎、肌痉挛、肌炎、背痛、颈部扭伤、各种关节炎、关节痛、神经痛）得到暂时缓解。热可增加血流和连接组织的延伸性，减轻关节的僵硬、疼痛和肌痉挛，有助于消散炎症、水肿和渗出物。热可用在浅部或深部。它的生理作用的强度和持续时间主要决定于组织的温度、温度提升的速度和治疗部位。

远红外热要用灯进行，一般每天照 20 分钟。禁忌证有晚期心脏病、外周血管病、皮肤感觉减退（尤其是对温度和疼痛）和明显的肝、肾功能不全。必须注

意防止烧伤。

热敷包是棉布包的容器，装满在沸水中煮过的硅凝胶，凉后敷在皮肤上。把热敷包用几层毛巾包起来可保护皮肤免受烫伤。禁忌证与远红外热相同。

石蜡浴使用加热到 49℃ 熔化的石蜡。使用方法有浸、泡和涂。把受累部位用厚巾包起来可使热量保持 20 分钟。手是容易浸泡的，而膝和肘最好用涂法。石蜡一般用于小关节，不能用在开放的伤口上，也不能用于对石蜡有变态反应的病人。

水疗可用于加快伤口愈合或是加热。波动的水可刺激血液流动和清洗伤口。这种治疗常在 35.5~37.7℃ 的 Hubbard 槽（大的工业旋流池）中进行。全部浸泡在 37.7~40℃ 水中也可使肌肉放松、疼痛消除。水疗和关节运动练习一起做特别有效。没有禁忌证。但是治疗时病人会感疲劳，血压会降低。

短波透热疗法使用高频电流。利用射频的电磁场对组织进行治疗性加热。使用时，要用电容器板或感应线圈。短波透热不像以前所想的那么有效，它有时用于尿路结石的疼痛、盆腔感染和急慢性鼻窦炎。禁忌证包括恶性肿瘤、出血、外周血管病、感觉丧失和不可拆卸的假体、起搏器或电生理支架。（注意：体内有金属植入物者不能用短波透热疗法）

微波透热疗法比短波透热疗法使用更简便、更舒适并可更精确地测定输出功率。微波是电磁辐射的一种形式。微波透热是热疗的一种形式。直接接触应用的 915 兆赫兹微波透热可使肌肉均匀加热。它可使深部热而不致皮肤过热，因为微波会被含水高的组织（如肌肉）选择性地吸收。适应证和禁忌证与短波透热疗法相同。

超声使用高频声波深入到组织中（4~10cm），产生热、机械、化学和生物效应。超声治疗的适应证见表 291-3。超声不能用于治疗缺血组织、出血素质、恶性肿瘤、麻醉区域或急性感染部位。同样，它也不能用在眼睛、脑、脊柱、耳朵、心、生殖器官、臂丛或正在愈合的骨头上。

表 291-3 康复医学中超声治疗的适应证

滑囊炎和肌腱炎	手术后神经纤维瘤引起的疼痛
慢性皮肤溃疡	（特别是被包裹在瘢痕组织中）
挫伤	幻肢痛
肌肉缩短和纤维化	反射性营养不良（如 Sudeck 萎缩、皮肤
肌筋膜痛综合征	灼热痛、肩-手综合征）
神经炎	皮肤或皮下组织瘢痕

冷

在热疗和冷疗之间进行选择，常常依凭经验。当热疗不行时，用冷疗。而对急性疼痛，冷疗似乎比热疗好。冷敷有助于解除肌肉痉挛、肌筋膜或损伤性疼

痛、急性腰痛和急性炎症并有助于产生某些局部麻醉作用。

可用冰袋或冰包局部进行冷疗。也可借挥发性液体（如氯乙烷）的蒸发来局部制冷。冷在皮肤上的扩散取决于表皮、表皮下脂肪和肌肉的厚度，组织的含水量以及血流速度。必须防止组织损伤（如冻疮）和全身体温过低。血流少的区域不应用冷敷。

电刺激

对于无神经支配的骨骼肌和有神经支配但不能随意收缩的肌肉施加电刺激有助于治疗和防止废用性萎缩和肌痉挛状态，尤其是在脑血管意外产生的偏瘫、外伤性截瘫和肢瘫及外周神经损伤的病人中。一个大而分散的电极放在身体的远端部位，一个小的刺激电极放在要治疗的肌肉上。这种单极技术使用低电流，是受到欢迎的。通常每次治疗产生10~20次肌肉收缩就够了。过度刺激可致肌肉疲劳并造成损伤。电极与皮肤接触面太小或电流过强可产生灼伤。禁忌证包括晚期心脏病和起搏器。这个技术不能用在眼睛上。

经皮电刺激神经术使用低频振荡的低电流来解痛。病人感觉到轻柔的刺痛而无肌张力的增加。根据疼痛严重性，一天中可多次使用，每次20分钟到几个小时。常常是病人学会使用仪器而自行决定何时使用。因为该技术可导致心律不齐，有晚期心脏病和起搏器的病人不能使用。同样，也不能用于眼部。

颈部牵引

颈部牵引常用于治疗颈椎病、椎间盘脱出、颈部扭伤或斜颈所致慢性颈部疼痛。使用重量2~5kg。有人主张更重一点，但是用9kg以上持续牵引好几分钟是很难耐受的。电动间歇性有节律地牵引一般能很好耐受。一般不应过分牵伸颈部，否则会增加神经孔中神经根的压迫。

按摩

按摩可以解痛、减轻损伤（如骨折、关节损伤、扭伤、劳损、挫伤、外周神经损伤）引起的肿胀和僵硬和松动收缩的组织。腰痛、关节炎、关节周围炎、滑囊炎、神经炎、纤维织炎、偏瘫、截瘫、肢瘫、多发性硬化症和脑瘫都可考虑用按摩治疗。它不能用于治疗感染或血栓性静脉炎。

针灸

针灸是指用针在身体特定部位穿入皮肤。针刺部位常远离疼痛区。针被迅速而间歇地捻转几分钟，也可施加低电流。虽然其作用机制尚未充分了解，也不是人人都相信其有效，仍有许多人相信针灸能刺激内啡肽的产生止痛抗炎作用。

特殊问题的康复治疗

对盲人的治疗应提供更多的依赖其他感觉的训练、特殊技能和盲人器具使用的指导、恢复心理安全和协助对付和影响其他人的态度。病人必须提高行走和旅行的本领和信心，开发空间定向的新手段，提高会话能力，克服缺少视觉接触的缺陷。有些病人会想学盲文来读书写字。

演讲训练，可掌握最有效的交际手段，用于治疗失语症、构音障碍、语言使用不能和做过喉切除的病人。

心血管康复对某些冠心病、心力衰竭或新发心肌梗死病人有帮助。心脏康复的目的是帮助病人维持或恢复独立。高危病人只应在设备良好的心脏康复中心在体疗师或护士监护下进行锻炼。典型的锻炼大纲从轻微活动开始，逐步发展到中度活动，常常要用心电图监护。

脑卒中康复试图保持或改善活动范围、肌力、肠道和膀胱功能、功能性和认知能力。它考虑到病人的社会环境（包括回到家中或工作中的希望）、在护上和治疗师监护下参加康复训练的能力、学习能力、动机和应付问题的技能。当脑卒中病人病情稳定后康复应尽早开始以防止继发性能力丧失（如挛缩、褥疮）和避免发生抑郁。一旦病人完全清醒而且神经系统缺陷不再进一步发展，就可安全地开始坐起来，一般在脑卒中后 48 小时或更早。

对于偏瘫肢体，抵抗性练习会增加痉挛状态，因而是有争议的。如果治疗师观察到有痉挛状态的加剧，抵抗性练习应该中断。偏瘫病人的步态异常是由肌肉无力、痉挛状态、体形变形和许多其他因素引起的。偏瘫病人非常容易跌倒，常造成髌部骨折。偏瘫病人伴髌部骨折预后很差。企图使步态正常往往加剧痉挛状态并可使肌肉疲劳。所以只要偏瘫病人能安全舒适地走路，步态就任其自然。

理想的是，当偏瘫病人登楼梯时，栏杆应在健康的一侧，使病人能抓住它。病人不要望楼梯顶部，以免眩晕。当病人下楼时，栏杆应在患病一侧，病人可以靠着它，防止跌倒。当偏瘫病人跌倒时，几乎总是往偏瘫的一边跌。爬楼的基本原则是上去容易下来难。

截腿病人康复包括改善全身状况、伸髌伸膝、强化四肢和耐受假体等练习。病人病情稳定后尽早开始康复治疗以防止继发性能力丧失。髌和膝的屈曲挛缩会很快发生，造成假体安装和使用的困难（见上文假体）。改善全身状况有助于残端的自然收缩，这是在使用假体前必须做到的。所有残肢必须越来越细，可以使用弹性残肢压缩器或弹力绷带，维持 24 小时。

幻肢，70% 多的新截肢病人仍感觉到截肢的存在，可伴有轻度刺痛。这种感觉可维持几月、几年，通常不经治疗就消退。幻肢痛多见于截肢前就有疼痛的病人，或是手术期间和手术后疼痛未能有效控制者。多种治疗方法报道有效，如截

肢侧和健侧同时运动、残肢按摩、指叩残肢、使用机械器具（如振动器）和超声。药物（如三环类抗抑郁药、卡马西平）可有帮助。

残肢痛的常见原因是骨头截除端的神经瘤和骨刺。截肢神经瘤通常可以摸到。每天超声治疗 5~10 次可非常有效。其他治疗包括在神经瘤内或周围注射皮质类固醇或止痛药、冷疗和残肢持续绷带包扎。外科切除的结果常令人失望。骨刺形成可经触诊和 X 线诊断。骨刺的唯一有效治疗是外科切除。

第 292 节 高压氧疗法

病人完全关在压力舱中，在大于 1.4 个大气压下呼吸 100% 氧气的一种内科治疗。

高压氧 (HBO) 疗法使用纯氧加压单人舱或压缩空气加压的多人舱，病人通过面罩、头部氧帐或气管插管吸入纯氧。HBO 的适应证、禁忌证和副作用已由海底医疗协会高压氧治疗委员会确定并在下面加以讨论。

适 应 证

一氧化碳中毒

汽车废气、家庭取暖设备以及工业接触等是最常见的一氧化碳来源。来自刮油漆器的烟雾含有二氯甲烷，它在体内被代谢产生一氧化碳后可引起严重症状。流感样症状可见于不发热的个人或同一家庭成员中。症状有头痛、恶心、呕吐、衰弱及虚脱，常常继之以昏迷和死亡。除非有可疑一氧化碳接触史，否则不能作出一氧化碳中毒的诊断。死后皮肤呈樱桃红色，但在临床病例中是见不到的。血中碳氧血红蛋白的百分率与预后并不相关，并且常常不与病人的临床表现相称，因为临床表现是由细胞内细胞色素代谢中断和脂质过氧化启动而产生的组织毒性引起的。脂质过氧化可被 3 个绝对大气压的 HBO 阻断。

有迟钝史、不省人事（即使病人在入院时外观正常）、神经系统症状和体征、心电图上 S-T 段降低或碳氧血红蛋白含量 $>40\%$ 时可考虑用 HBO。在作 HBO 治疗以前，要给病人安上严密的面罩（例如飞行员面罩、麻醉面罩）或作气管内插管，让病人吸入 100% 氧气。急症室常用的塑料“呼吸复苏器”面罩很少能输出 $>50\%$ 的氧气，应在治疗一氧化碳中毒时避免使用。酸中毒和动脉血 pH 矫正到 ≥ 7.5 ；需要时，要补充钾。

在单人舱中，病人在 3 个绝对大气压下治疗 30 分钟，接着在 2.4 个绝对大

气压下再治疗 1 小时。如残余症状持续不退，可在 2~8 小时后再作治疗。如果单人舱中配备有供应压缩空气的面罩，病人做得到的话，可以戴上面罩暂时呼吸空气而不是纯氧。在多人舱中，病人被置于 3 个绝对大气压下，通过面罩、头部氧帐或气管内插管用 100% 的氧治疗 2~3 次，每次 23 分钟，两次治疗之间，呼吸空气 5 分钟（即拿掉面罩、头部氧帐或插管）。对感觉功能明显减退的病人，应加以约束，因为他们醒来时会挣扎。出现此种情况可用安定治疗。

HBO 开始得越早，效果越好。在中毒 6 小时内开始治疗，重病例的病死率是 13.5%；而 ≥ 6 小时开始，则达 30.1%。

动脉气泡栓塞和减压病

气泡栓塞可见于多种情况，或继发于血管外科、静脉内注射治疗、肺活检、机械通气时肺过分膨胀（常见于儿童）、肾透析和血管造影时的空气进入。偶可见于妊娠妇女（作为性行为，对阴道用口吹入空气）及逃离沉船的遇难者。减压病是因周围气压下降伴以组织中溶解氮过多所致，例如潜水时从深水上升、离开沉箱或高压舱或上升至高空。这两种情况的治疗都是在高压氧舱中再加压（参见第 285 节）。

气性坏疽

产气荚膜杆菌是最常见的致病原因，虽然通常还有一种或多种其他厌氧菌存在（参见第 157 节梭状芽胞杆菌感染）。该病主要由一种卵磷脂酶， α 毒素介导，它可溶解红细胞（造成溶血和血尿），严重破坏肌肉、细胞膜和肾小管。可引起严重休克，这时只能用全血或浓缩红细胞治疗。除非立即治疗，否则病人会在 6 小时内死亡。腹部或躯干发生气性坏疽的老年病人预后特别差。

良好的动物实验和大批临床报告都证明 HBO 对气性坏疽的有效性。如果使用 HBO 治疗，必须在外科扩创以前，病程早期时就进行。需作筋膜切开时，应在局部区域封闭麻醉下进行。如果经过 HBO 治疗后，病情继续发展，则必须作截肢或大面积扩创。

当组织中氧分压高时，在 3 个绝对大气压下作 HBO 90 分钟，可抑制 α 毒素的产生。循环 α 毒素约在 30 分钟内被组织固定和灭活。通常在开始的 24 小时内做 3 次治疗，随后的两个 24 小时内各治疗 2 次，共治疗 7 次。如病人中毒症状消失，治疗次数可减少。但也有治疗需多达 10 次者。对病情重并有发热的患者，如果在 90 分钟治疗中间给予一次 5 分钟的吸空气间歇，可减少发生惊厥的危险。

病人不再有中毒症状后，所有坏死组织均应作外科清除。需要全身麻醉的外科手术一般应延期到最初的 2~3 次 HBO 治疗完成后，因为外科手术会延误

HBO 治疗, 使感染进一步扩散, 引起全身性中毒。此外, 在经过两次或更多次 HBO 治疗后, 有活力的和坏死的组织之间分界更清楚, 可以在手术时少毁损病人外形, 或可进而挽救整个肢体。此外, 手术后, 大面积开放的清创伤口不断渗出血液及血清, 使体液平衡及以后的加压舱治疗变得复杂。

躯干坏疽的病人如果首次 HBO 是在诊断 24 小时后开始的话, 病死率是 75%; 如果在 24 小时以内开始, 则为 18%。一个肢体受累, 如果 HBO 治疗拖延到 24 小时以后进行, 病死率可 $>9\%$; 但是如果在 24 小时以内开始, 不管手术的类型和时间如何, 病死率接近于零, 败血芽胞杆菌引起的气性坏疽特别厉害, 常常自发产生并伴有肠癌。

挤压伤和腔隙综合征

挤压伤或脱手套式损伤 (皮肤及皮下组织被从骨质剥离, 常见于手或足, 就像绞扭机或工业滚筒所致) 可使大血管及毛细血管床失去连续性。水肿迅速发生, 增加了氧从功能正常的毛细血管弥散过来的距离。这样常形成恶性循环, 引起像腔隙综合征等并发症 (有限空间中的压力造成组织缺血和功能障碍) 和受累组织明显的腐肉脱落。

大血管必须用手术修补, 但因毛细血管血流减少所致的局部缺血性缺氧则可用 HBO, 可保持细胞内 ATP 水平、减少水肿和预防再灌注损伤。HBO 也可减少白细胞对损伤组织内皮的粘附倾向 (这是继发性缺血的一个重要因素)。在全面缺氧的肢体内, 如果 HBO 在 8 小时内开始而大血管并未撕断, 则水肿形成可以减少 50%。HBO 在 2.4~2.5 个绝对大气压下进行, 每天两次, 连续 6 天。HBO 可减少正常肌肉中的血流量约 20% (但不减少缺血后肌肉中的血流量)、减轻水肿并增加血浆中物理溶解的氧含量。组织中即使有功能的毛细血管可以很少, 仍可接受到大量的氧, 使严重受累区内的组织坏死可减少约 50%。这样, HBO 对防止即将发生的腔隙综合征效果最好, 但对已发生的腔隙综合征来说, 只是筋膜切开术的一种辅助疗法。一组在人体进行的前瞻性、随机化、安慰剂对照的研究表明使用 HBO 使得反复外科手术和截肢的必要性出现统计学上明显的减少。

有病变的移植皮片和皮瓣

大多数移植皮片和皮瓣不必用 HBO 作辅助治疗也可存活, 但在缺血组织中, HBO 可使移植存活概率提高。对全层皮瓣移植失败的处理应在皮瓣发绀或不能存活的最初征象出现时立即进行, 每日两次, 2.0~2.4 个绝对大气压, 每次 90 分钟, 持续 3~7 天, 视皮瓣外观而定。以前曾发生过分层皮瓣移植失败的病人, 使用 2.0~2.4 绝对大气压的 HBO 治疗 90 分钟, 每天一次或两次, 促使产生适合于移植物的肉芽组织出现并在移植后 3 天每天用两次, 可使移植皮瓣存

活。

需氧厌氧混合性软组织感染

适当的清创术和抗生素治疗对大多数感染有效。但对外周性缺血患者（组织氧分压 $< 30\text{mmHg}$ ），白细胞失去杀菌功能时，HBO 能起一定作用。在 2.4 绝对大气压下治疗 7~10 次，每次 90 分钟，可减少此类感染的病死率。开始的 HBO 治疗需遵循与气性坏疽一样的治疗常规。一组对照研究表明，HBO 用作坏死性筋膜炎的辅助治疗（参见第 112 节坏死性皮下感染），可以显著地把病死率从 66% 降低到 23% 并把为控制感染所需要做的清创术次数显著地从 3.3 次减少到 1.2 次。

不愈合的缺血性伤口

如果经皮氧分压 (TcPO_2) $> 40\text{mmHg}$ ，无感染的伤口可以愈合而无需作 HBO 治疗。如果 $\text{TcPO}_2 < 40\text{mmHg}$ ，在 2.4 绝对大气压下把它提高到 $\geq 200\text{mmHg}$ ，很可能使伤口在系列治疗下愈合。如果经 14 次治疗， TcPO_2 没有显著升高的话（当病人呼吸空气时测定），HBO 治疗应予中断。当病人呼吸空气时 $\text{TcPO}_2 > 40\text{mmHg}$ 时，HBO 可以停用，即使伤口尚未完全愈合。如果 TcPO_2 从未达到 40mmHg ，而且无法进行手术改善血液循环的话，可能需作截肢术。

烧伤

（参见第 276 节）

深二度烧伤可使皮肤变质甚至全层丧失。可考虑用 HBO 维持 ATP 和有氧糖酵解减轻缺氧及水肿。在最初 24 小时使用 HBO，可以减少所需补液量的 35%。要使 HBO 治疗有效，就必须在烧伤后 24 小时内开始，而且越早越好。HBO 有助于治疗同时存在的一氧化碳烟雾吸入或氰化物中毒。此外，肥大性瘢痕和挛缩也可减少。当病人在高压舱内时必须持续不间断地补液。也必须防止病人发生热量丢失。

用 HBO 治疗烧伤应仅限于正规的烧伤中心按严格常规进行。使用 HBO 时，局部的甲磺灭脓会增加细胞内二氧化碳分压，因为它抑制碳酸酐酶而引起外周血管扩张。这些情况和 HBO 引起的中央性血管收缩结合在一起，其作用比两者单独使用都差。一种解决办法是局部使用磺胺嘧啶银，它不阻断碳酸酐酶。HBO 在 2 个绝对大气压下进行，最初 24 小时内每 8 小时治疗 90 分钟，然后每 24 小时治疗 2 次直至全部伤口铺满上皮或已安全地植皮。儿童烧伤的治疗常规包括 HBO 45 分钟并参考有关材料。有关烧伤的其他疗法已在第 276 节叙述。表浅切痂可与 HBO 同时进行，但可推迟 3~4 天以确定全皮层损伤的范围。当出现均匀

健康的肉芽组织后，植皮要尽早进行。

烟雾吸入

烟雾吸入通常是一氧化碳或氰化物中毒，伴有严重的化学性肺炎。其典型临床表现为支气管痉挛及肺水肿，在最初 24~36 小时中加剧。这就要求对病人必须观察并测其血气浓度至少 24 小时方准出院。

对于烟雾吸入，HBO 治疗是呼吸道治疗的辅助措施，它能迅速清除血中的碳氧血红蛋白并提供更多溶于血浆的氧，同时又能对抗一氧化碳及氰化物对组织的毒性作用。它可减少肺组织中水的含量。开始的治疗应遵照一氧化碳中毒的治疗常规。可能需要辅助呼吸，但及早采取 HBO 治疗可以减少插管的需要。

放射性软组织坏死

软组织受局部放射线照射后 6~18 个月内，照射区的血管开始逐渐硬化，限制了血液供应，不利于损伤、感染或手术后的组织愈合。当白细胞由于组织氧分压降至 $<30\text{mmHg}$ 而丧失杀菌能力时，伤口就会扩大。放射性坏死最常见于头颈部肿瘤放射治疗后。但在其他肿瘤（例如在腹部或盆腔）照光后也可发生。子宫颈和前列腺肿瘤照光后可出现阴道坏死和出血性放射性膀胱炎等并发症。

在出现 HBO 治疗以前，外科手术是过去唯一的治疗方法。清除照射区的组织和用带血液供应的软组织移植片来封闭缺损处常会获得成功，但也可能因为重要结构（如颈动脉）而不能进行。在没有需要立即切除的复发性肿瘤的情况下，外科手术可以等到经 HBO 适当预处理产生必要的肉芽组织来支持移植时再进行。

对软组织和骨的放射性坏死进行 HBO 治疗时，要用 2.4 绝对大气压，每天治疗 90 分钟，一周 5 天。治疗 18~30 次后，随着照射区组织的新生血管组织的出现，组织氧分压将升高到正常的 80%（病人呼吸空气时测）。那时可以进行肌皮瓣移植甚至骨移植。假如没有明显的溃疡，但是要做手术的区域有 $\geq 50\text{Gy}$ ，在做手术前要进行 20 次 HBO 治疗。假如有明显的溃疡，治疗次数要 30 次。另加的 10 次通常在手术后做。

有人报告，用 HBO 作预处理，口腔-皮肤瘘管会自发愈合，当氧分压上升到足够水平时，感染可被控制。恰当地进行 HBO 治疗后，愈合的放射性伤口趋于稳定，不会出现长期恶性现象。HBO 不会刺激任何残余肿瘤的生长。

放射性骨坏死

放射性骨坏死常累及下颌骨，发生于头颈部肿瘤放射治疗后。超高压 X 线可引起无菌性变性，因为骨质丧失了有活力的成骨细胞和破骨细胞。大多数下颌

骨的放射性骨坏死开始于放射性龋出现后的拔牙。拔牙的损伤引起牙龈组织破坏及随之而来的进行性骨坏死。常常可以见到暴露的骨质。假如感染明显伴有脓液，这不是骨髓炎。这种感染始终在骨周围。在骨头里，是无菌性坏死。肉芽组织不能形成跨越死骨的桥。尽管对伤口进行精心处理并应用抗生素，感染并不停止。如不用 HBO 治疗，消散率只有 8% 左右。

当曾经照射过的区域中必须拔牙时，最好先进行 20 次 HBO 治疗，每天 1 次，每周 5~6 天。拔牙后再治疗 10 次。拔牙前后适当使用抗生素。即使在下颌部位接受 $>60\text{Gy}$ 的病人中，大约 92% 的病人可以预防放射性骨坏死。

治疗可见表 292-1。约 94% 病人将无疼痛。手术清除坏死骨，可能时再作骨移植，将允许重建完整的粘膜和下颌骨正常的外形和功能，牙槽骨有足够高度来支持牙齿。在 HBO 治疗的被照射过的下颌骨中可安放骨种植物（成功率约 84%）。

表 292-1 根据放射性骨坏死病程采取 HBO 治疗的方案

病程	定义	开始的治疗	随后的治疗
I 期	小片骨暴露，X 线片上见局限性下颌骨病变	30 天 HBO 治疗，每天 1 次，精心护理伤口；假如 30 次内粘膜在骨头上闭合，再作 10 次 HBO 治疗	不需要
II 期	I 期病变经 30 次 HBO 治疗不愈合	I 期 HBO 治疗失败后，牙槽死骨切除和粘膜紧密封闭	10 天 HBO 治疗，每天 1 次
III 期	X 线片上全部下颌骨受累，有口-皮瘻管，骨大面积裸露，病理性骨折或 II 期病变裂开	30 天 HBO 治疗，每天 1 次，然后切除下颌骨直至骨出血；保全下颌神经和封闭所有口-皮瘻管	内固定或外固定维持颌骨位置；10 周后经皮插入骨移植片， ≥ 10 天 HBO 治疗以保证移植植物存活

慢性顽固性骨髓炎

（参见第 54 节）

当骨髓炎通过手术及抗生素治疗仍不消退时，往往是因为有其他原发性疾病或伤口局部缺血。骨髓炎伤口中心处氧分压常常 $<20\text{mmHg}$ ，这使白细胞丧失了杀菌能力，又抑制了成纤维细胞，使它不能产生胶原及形成瘢痕。用 HBO 治疗的目的是要使感染区的氧分压达到 $\geq 30\text{mmHg}$ 。正常情况下，只有对顽固性骨髓炎才考虑用 HBO 治疗，但是颅骨的骨髓炎例外，因为它与脑部相邻（感染可能扩散）又因等到必须作手术切除颅骨时会毁损头部外形。胸骨骨髓炎（劈开胸骨进行心脏手术的并发症）也应考虑早期 HBO 治疗。如果当地有条件，感染症状

一出现就要用 HBO, 因为呼吸引起的胸骨活动和伤口处血供不丰富可使持续感染的根除复杂化。

HBO 疗法是适当的碟形手术、死骨切除术和静脉注射抗生素疗法的辅助手段。每天用 1 次或 2 次 HBO, 2~2.4 绝对大气压, 每次 90~120 分钟。一切排出物和感染迹象均消失时, 再继续 10 天。经 30 次治疗后, 如果伤口仍有液体流出, 应作 X 线检查以了解是否有死骨形成。个别情况下需要治疗 40~60 次。

假如顽固性骨髓炎的历史 < 2 年, 经治疗后约 85% 的感染有望中止; 病史更长者则感染中止率将降低。

失血性贫血的特殊病例

对某些拒绝血液制品的失血病人以及一些严重溶血或因血型罕见无法获得合适的交叉配型等病例, HBO 治疗可对组织氧合提供暂时的支持。病人必须用 epoetin、铁、叶酸和癸酸南诺龙来最大限度刺激骨髓产生血细胞。

可能需要每隔 1 小时频繁使用 HBO (压力可达 2.5 绝对大气压)。较常见的是在 2 个绝对大气压下治疗 1~2 小时, 再在正常大气压下间隔 2~6 小时, 就足够了。开始的治疗频度最好通过计算氧债后确定。假如病人就诊晚了, 缺血体征 (如胸骨后疼痛、肠道缺血、心电图变化) 是明显的。HBO 治疗要持续 10 天, 两次之间的间隔可逐渐增加, 直至 1 天 2 次或 3 次。治疗要一直进行到病人的血红蛋白有 7g 或血细胞比容达 21%。骨髓出现造血现象时血红蛋白的量可在 3~4 天内增加一倍。

HBO 曾支持过血红蛋白只有 1g 的病人。在 3 个绝对大气压下, 足够的氧会物理溶解在血浆中以支持生命活动。间歇使用 HBO 时, 并无明显的红细胞生成抑制。

放线菌病

(参见第 157 节放线菌病)

在少数以色列放线菌感染病例对外科和抗生素无反应时, 或是外科切除术会累及重要结构 (如中耳) 时, 可用 HBO。氧对以色列放线菌有直接作用, 但是更重要的是它能增强白细胞的功能。治疗时按气性坏疽的治疗方案进行。

颅内脓肿

颅内脓肿几乎都是厌氧感染, 但是 HBO 的作用方式主要是提高白细胞的杀菌功能。

开始时常一天治疗 2 次, 2.5 绝对大气压, 每次 90 分钟, 然后每天一次。无并发症的脓肿平均需 12~15 次治疗; 假如同时有骨髓炎存在, 可能要做 40~

60 次。

用 HBO 治疗的颅内脓肿病例无一例死亡，而在 6 组仅用手术和抗生素治疗的脑脓肿病例中病死率是 23%。

禁 忌 证

绝对禁忌证 和阿霉素、博来霉素和顺铂绝对不能同时使用。未经处理的气胸是在单人舱中使用 HBO 治疗的绝对禁忌证，因为在减压过程中当压力接近正常大气压时胸膜腔内空气的体积可以达到原来的两倍或三倍（根据 Boyle 定律）。在多人舱内，必要时可在舱内治疗气胸。在单人舱内，应准备好 McSwain 针或其他胸腔导管，减压在一分钟内完成，病人出来时就在其第二肋间隙插入胸腔导管。

早产儿也禁用 HBO，因可致晶状体后纤维组织形成。足月婴儿用 HBO 治疗是安全的，但可能需要加以约束。小孩可能需要轻度镇静。

相对禁忌证 相对禁忌证包括自发性气胸，需做好处理并发症的准备。任何肺部病变理论上都有增加空气积聚的可能，但是 HBO 中缓慢减压很少引起肺的气压伤。曾有肺炎、呼吸道狭窄和严重吸入性肺炎的病人顺利地进行了 HBO 治疗。严重肺气肿伴二氧化碳中毒的病人中，除去低氧传动器可能引起呼吸抑制和二氧化碳积聚，降低了对 HBO 的抽搐发作阈值。上呼吸道感染可以使病人难以平衡耳部及鼻窦的压力，可用血管收缩药减轻充血。如果病人曾因耳硬化症而做过中耳手术，耳内金属或塑料支撑可因病人不能平衡耳部压力而移位，此时需作鼓膜造口置入导管。神志不清患者在治疗前一般不需要做鼓膜切开。发热可使氧中毒抽搐易于发生，如果可能，应在 HBO 治疗以前，加以控制。先天性球形红细胞症患者的红细胞是脆弱的，氧分压升高可以引起严重溶血。

在孕妇中，短时间用 HBO 治疗像一氧化碳中毒等急症时，不必担心 HBO 会刺激胎儿的一些开放导管过早关闭。曾有人推测 HBO 会加强丝裂霉素 C 的细胞毒作用。有证据表明在一个绝对大气压下，丝裂霉素 C 会增加肺氧毒性。因此，同时接受化疗的病人或以往曾用过博来霉素或丝裂霉素 C 的病人在用 HBO 时要谨慎。

副 作 用

可以发生氧中毒性抽搐（发生率每 1 万次治疗中 1.3 次），特别是压力 >2.4 个绝对大气压时。有些病人属特异体质，对氧分压升高敏感。撤走氧气，抽搐即停，未发现后遗症。肺部氧中毒（胸骨后疼痛、咳嗽、片状肺不张）可在 2 个绝对大气压下持续治疗 >4 小时后发生。如果按治疗方案进行，不会发生此情况。

经过20~30次治疗后,有些病人主诉第4第5指(尺神经分布区)麻木。这种感觉在治疗结束后4~6周内会消失。原因不明。每天进行HBO治疗可能发生浆液性中耳炎,通常很轻,可用减充血剂治疗。

晶状体屈光改变是最常见的副作用之一。近视,特别是在老年人中,会加重。但有老视者则报告视力有改进,特别是阅读时。通常停止治疗后4~6周内,屈光能力就可恢复到原来状态。然而在治疗前就有白内障的病人中,视力可能不会恢复到治疗前的水平。

第293节 老年医学

在老年人中处理疾病和病残、促进健康和预防的综合性学科,包括老年学(研究正常的衰老变化,与疾病表现不同)。

大部分与年龄相关的生物学功能在30岁前达到顶峰,然后以直线方式逐渐减退(表293-1)。尽管这种随后的衰退在应激状态可成为危象,对日常活动并无影响。因此,造成老年人功能丧失的主要决定因素是疾病而不是正常衰老。

许多被说成是年老造成的衰减现象常常是由生活方式、行为、饮食或环境所致,这些是可以改变的。例如有氧操可以部分逆转健康但习惯于坐着的老人的最大氧消耗量、肌力和糖耐量的减少。年老的作用可以不像想象的那么厉害,许多人都可以有一个更健康、精力更充沛的老年。

对不同年龄的人进行交叉比较研究相对较为容易进行,但却没有对同一批人不同年龄时的情况进行纵向比较研究更有用。这种研究很难进行,因为时间拖得很长,还有很高的流失率。此外,很难找到健康的老年人。

人口统计学 进入20世纪时,美国人口中4%>65岁,现在这一比例超过12%(有3300万人,即每天净增1000人)。估计到2030年,当二次大战后出生的婴儿大军达到80岁时,将有7000万美国人(>20%)超过65岁,而>85岁的百分率的增长将更大。

期望寿命 一个男人在65岁时,期望寿命是13年,但到75岁,仍还有9年期望寿命。一个女人在65岁时,期望寿命是20年,到75岁时还有12年期望寿命。总之女性要比男性大约多活8年,这可能是遗传、生物学和环境因素作用的结果。尽管妇女抽烟的在增加并进入了传统是男性的职业市场,两性之间寿命的差别没有缩小。和本世纪中平均期望寿命的明显增长相比,人类的最大寿命(估计为110~120岁)却只有轻微的增长。65岁以上的人比他们的前辈更健康。然而在整个老年人群,最年长的老人衰弱得最厉害。

表 293-1 在身体功能和组成中与年龄相关的部分生理变化

受累器官与系统	生理变化	受累器官与系统	生理变化
周围神经系统	↓ 压力反射反应 ↓ β -肾上腺素能反应性, ↓ 受体 ↓ 信号转换 ↓ 毒蕈碱副交感神经反应 α 反射保持	眼	↓ 晶状体屈曲性 ↑ 瞳孔反射 (收缩、扩大) ↑ 白内障发病率
中枢神经系统	↓ 多巴胺受体 ↑ α 反应 ↑ 毒蕈碱副交感神经反应	胃肠道	↓ 肝细胞量 ↓ 肝血流量 ↓ 脾血流量 ↑ 食物通过时间
身体组成	↓ 瘦肉量 ↓ 肌肉量, ↓ 肌酐生产 ↓ 骨骼量 ↓ 总的水分 ↑ 脂肪组织百分率 (直至 60 岁, 以后减少直至死亡)	心	↓ 内因性心率和最大心率 ↓ 舒张期松弛度 ↑ 房室传导时间 ↑ 房室异位
细胞	DNA 损伤和 ↓ DNA 修复能力 ↓ 氧化能力 ↑ 纤维化 脂褐素蓄积	免疫系统	↓ T 细胞功能
内分泌系统	绝经, ↓ 雌激素和孕酮分泌 ↓ 睾酮分泌 ↓ 生长激素分泌 ↓ 维生素 D 吸收和活化 ↑ 甲状腺异常的发生率 ↑ 糖尿病发病率 (↓ 胰岛素敏感性或 ↑ 胰岛素抗性) ↑ 骨矿物质量 ↑ 对渗透压刺激的 ADH 分泌反应	关节	软骨组织变性 纤维化, ↓ 弹性
		肝	无变化
		肺	肺总量无变化
		鼻	↓ 嗅觉
		肺系统	↓ 肺活量 ↑ 肺弹性
		肾	↓ 肾血流量 ↓ 肾量 ↓ 肾小球滤过 ↓ 肾小管分泌和再吸收 ↓ 排泄游离水负荷的能力
		血管组织	↓ 内皮素依赖性血管扩张 ↑ 外周阻力 ↑ 收缩期血压

↓ = 减少; ↑ = 增加

老年人的医疗照顾

要照顾日益增多的老年人, 而他们比年轻人有更多的病症和并发的心理和社会的后遗症, 这对传统的卫生保健系统提出了异乎寻常的挑战。老年人虽只占美国人口的 12%, 却占了医院急性病床日的 >40%, 购买了 >30% 的处方药物和 40% 非处方药物。他们用掉了 >1 万亿卫生预算的 30% 和 >65% 的美国联邦卫生预算。

由于很多老年病人相信感觉不舒服是年老的自然而不可避免的现象, 他们常隐瞒正当的主诉, 而这些主诉可能提示严重但能治好的疾病。他们倾向于只向家人诉说症状。在老人中普遍存在的、累积的抑郁症和疾病引起的不适使老人减少了对恢复健康的兴趣。认知力的减退妨碍了病人的主诉能力和医生在诊断方面的

探索。老年人不愿意看医生，因为这会导致住医院，而他们往往把医院和临终联系在一起。

对老年人的医疗照顾设施包括家庭护理、护理院护理、住院和临终院护理。通常，老年人应使用适合于他们需要的最低水平护理。这样做可以节约财政开支并有助于保留病人的独立性和功能。

家庭护理 家庭护理是出院后最常用的措施，但住院并非先决条件。一般当病人需要监护、教育、调整用药、更换衣着和有限体疗时可采用家庭护理。但每周需要3次，每次>0.5~1小时照顾的病人不宜采取此种方式，尽管有时可作出特殊的安排。护理方案由医生决定，护士执行并和医生保持联系以便更改。尽管大部分功能严重减退的人宁愿留在家中，很少人能承受严重慢性病的全部家庭护理费用。

护理院护理 护理院护理的开支1980年为210亿美元，1990年为500亿美元，1997年估计为800亿美元。早在1972年，护理院床位已超出急性病住院床位。在美国的170万/张护理院床位中，90%由>65岁的人占用，而>65岁的人中只有<5%的住在护理院或其他机构中。

在>65岁的人中，40%将会在护理院中住一段时间，>80岁的人中，50%将死在那里。然而，生活在社会上的孤苦无依的老人仍然是住在护理院中老人的两倍，而且其中25%的人没有活着的亲属。如果在减少住院而限制费用增长的同时，对他们的保健需求给予特别注意，是能够使他们活得更好更长久的。

急性病，特别是髋部骨折、心肌梗死和脑卒中以后，可能需要短期住护理院，以便康复。此时，护理院应能提供病人所需的服务。并非所有护理院都能提供出色的体疗和康复。最常见的在护理院中长住的原因是大小便失禁、痴呆和卧床不起。

住院 住院应限于重病的老人。住院本身由于病人关在医院里，接触药物，经受诊断检查和治疗，对老年病人会有风险。住院老年病人常有夜间精神错乱（“日落西山”）、跌倒、无明确外伤的骨折、褥疮、尿失禁、大便嵌塞及尿潴留。恢复可能很慢。

临终院护理 临终院是照顾将死的人的（参见第294节）。美国的老人医疗保险只限于预计寿命<6个月的老人并取代了一般的医疗保险，但住院治疗仍可报销。临终院护理的目的是减轻症状，使病人舒适，而不在于治疗疾病。临终院护理可在各种环境下实施，包括家庭、护理院或分开的住院病房。

常见于老年人的疾病

某些疾病几乎只发生于老年人中（见下文及第215节中的尿失禁），有些则可发生在各个年龄，但在老人中却要常见得多（表293-2）。这些疾病常在老年人中同时出现。

表 293-2 老年人常见病

仅见于老年人的疾病	比其他年龄组常见的老年人疾病
低体温意外 多重疾病 正常颅内压脑积水	血管免疫母细胞性淋巴结肿大伴血内蛋白异常 (淋巴瘤) 基底细胞癌 慢性淋巴细胞性白血病 褥疮溃疡 退变性骨关节炎 痴呆 糖尿病高渗性非酮症休克 摔倒 带状疱疹 髌部骨折 单克隆丙种球蛋白症 骨质疏松 帕金森病 风湿性多肌痛 (巨细胞动脉炎) 前列腺癌 脑卒中

多重疾病

老年人的医疗保健需求有质方面的不同。他们平均有 6 种病同时存在, 其中一半可能不为初级保健医生所认识。一个器官系统中的疾病可削弱另一系统, 把两者病变混合起来, 导致衰弱、对他人依赖, 假如这种情况不制止的话, 可引起死亡。多重疾病的重压又可因社会地位低、感情脆弱和贫穷 (病人的财源耗尽又无可提供资助的人) 而变得更为复杂。

主动寻找病例的监测机制是必需的, 因为老年人的多重疾病使诊断和治疗复杂化。病史、体检和简单的化验有助于检出常见的、可治疗的病症 (例如 B_{12} 缺乏或缺铁性贫血、心力衰竭、胃肠道出血、未能控制的糖尿病、活动性肺结核、足病影响到行走、口腔疾病影响到进食、可以矫正的听力和视力缺陷、痴呆、抑郁症), 这些病症在老年人中常常漏诊。经常回顾病人的处方药和非处方药是重要的。早期发现便于早期干预, 这样可以通过相对轻微和不贵的措施来防止病情恶化和改善生活质量。

对于有多重疾病的老人提供医疗照顾需要有高度的诊断、分析、综合和人际交往的技能。临床医生熟悉病人的行为和历史 (包括精神状态) 的话, 常常能早期发觉其病症而只需要采取诸如调整生活方式的措施即可。肉体上的病, 在可治阶段, 最初体征常常是精神或情感方面的, 假如有时就这么认为的话, 往往会把它看作是衰老的固有表现而妨碍作出真正的诊断。

当有多重疾病同时存在时,卧床休息、外科治疗、药物或其他治疗假如没有很好地综合考虑并仔细监测的话可能成为灾害性的。在老年人中,单是卧床休息就可导致死亡:完全卧床休息可使肌肉的量和力每天减少5%~6%。治疗一种病症而不治疗相连的其他病症可以促使病情恶化。

正常颅内压脑积水

脑室扩张而腰穿穿刺测脑脊液压力正常,可引起痴呆、步态失常和尿失禁。

正常颅内压脑积水是老年人痴呆的一个少见的病因(参见第171节中非阿尔茨海默痴呆)。它可由先前的脑表面炎症引起。这种炎症往往是蛛网膜下腔出血或弥漫性脑膜炎所致,并据推测可引起通常吸收脑脊液的部位,即大脑凸面蛛网膜绒毛形成瘢痕。然而,支持这种假设的资料并不多,而且很多患正常颅内压脑积水的病人没有此类诱发病的历史。

症状和体征

经典表现为痴呆、步态失常和大小便失禁,但是很多有这些症状的病人并无正常颅内压脑积水。在典型病例中,病人表现的不是运动功能减弱和步履蹒跚,而是步态开始时踌躇不定,像是“离合器滑牙”或“脚钉在地板上”,然后可以开步。对新的老年精神病患者进行鉴别诊断时应考虑此病。

诊断和治疗

CT或磁共振和腰椎穿刺是诊断所必需的。在CT或磁共振片上,脑室扩大。脑脊液压力正常。抽去50ml左右脑脊液后有短暂好转者表明有分流,预后较好。单独做X线或压力测定似不能预示对分流的反应。

从扩张的脑室分流脑脊液有时可以使临床情况好转。但此病存在时间越长,分流术的治疗效果就越差。

低体温意外

体温降到 $<35^{\circ}\text{C}$ 。

(参见第280节)

老年人的低体温意外可能常见于冬天。在英国,每年有几千老年人死于低体温意外。但在美国缅因州内进行的一组研究却未发现住在社区中的高危老人在冬天体温降低。这些调查之间的巨大差距可以这样来解释,死后不能肯定地把死亡归因于低体温意外,因为大部分死人的身体是冷的。假如把从英国得到的数据来推论美国居民的话,每年冬天可能要有近5万名美国老人因隐性低体温而住院。

病因学和发病机制

处于低温边缘状态的老年人有一些与年龄有关的自主神经功能缺陷,引起静息时外周血流量减少、对寒冷的非血管收缩性反应和容易激发直立性低血压。这

些缺陷可被吩噻嗪加重并和低体温风险相关。

能激发此病的寒冷刺激并非总是严寒环境中的长期暴露。事实上老年人在温度达 18.3℃ 的家庭环境中也会出现低体温。不过大多数发作都是在温度 < 18.3℃ 的情况下开始的。多种药物（例如神经松弛剂、镇静剂和催眠药、安定药、酒精）、心力衰竭、甲状腺功能减退、垂体功能减退、尿毒症、艾迪生病、饥饿、酮症酸中毒、肺感染或其他脓毒症、脑损伤以及任何导致丧失活动能力的疾病都可诱发低体温。

低体温意外的发生要经历许多小时，甚至几天。体温一旦降到 35℃ 以下，就会慢慢地隐袭地继续下降。如环境不改善，最终将导致死亡。总的死亡率大约是 50%，能否存活主要取决于有无并发症及其严重性。

症状和体征

死亡率很高，临床表现像脑卒中或代谢紊乱。随着体温下降，病人从疲劳、衰弱、共济失调、情感淡漠及嗜睡，进入急性精神错乱状态。当体温下降到 < 32.2℃ 时，就进一步发展为木僵和昏迷。幻觉、攻击行为、拒绝援助等也可见到。低体温病人的手、脚和腹部摸上去是冷的。但令人注意的却是没有寒战，呼吸浅而慢，常见脉搏缓慢、血压降低伴以房性和室性心律失常。面部可能浮肿并呈桃红色。在略少于 50% 的低体温病人中，早期的心电图可出现特征性的 J 波，这是一个在左心导程 QRS 波群后出现的一个小小正向波。较常见的是心电图显示出由于细微迅速肌肉震颤所引起的基线振动，往往被误认为是电干扰或是病人的主动动作所引起。这种细微的肌肉震颤通常不明显，但对低体温的老年人来说，从生理角度上看，很可能就相当于寒战。震颤、共济失调、病理反射及反射抑制、昏迷、癫痫发作以及肌张力明显加强等神经学方面的体征都可能发生。如果不制止体温下降，病人往往在体温 24.9℃ 及 23.9℃ 之间时，由于心搏停止或心室纤维颤动而死亡。

即使病人能继续生存下来，缺氧对全身新陈代谢的影响及组织坏死是免不了的。低体温可使很多并发症延迟发生（最常见的并发症有胰腺炎、肺水肿、肺炎、代谢性酸中毒、肾功能衰竭和肢体坏疽）。

诊断

关注和警惕是作出诊断的必要条件。高度怀疑是基本的。医护人员对老年人必须注意有无低体温，因为判断病情时，通常习惯只记录正常或升高的体温。标准临床用体温表的刻度是从 34.4~42.2℃。但用时，很少把它甩到 35.6℃ 以下。当体温 < 34.4℃ 时，电子体温表的读数可能不可靠。现在已有读数从 28.9~42.2℃ 的低刻度体温表，如怀疑有低体温时，应该用这种体温表。

治疗

应该把体温缓慢地提高到正常水平（每小时提高 $\leq 0.6^\circ\text{C}$ ）。较迅速地复温往往可引起不可逆性低血压。在温暖的房间里，利用毛毯或其他较高级的绝缘物质

可以达到保温之目的。要治疗成功必须对病人进行细心监护以及对常见并发症有预见能力。

老年人中表现异常的疾病

很多疾病的典型症状和体征在老年人身上往往不出现。它们常被一种或多种非特殊性表现所取代(例如跌倒、尿便失禁、头晕、精神错乱、逐渐加重的痴呆、体重减轻、长期消瘦)。很可能成为诊断难题的疾病有药物中毒、心肌梗死、肺栓塞、肺炎、癌(特别是结肠、肺和乳腺的癌)、急腹症和甲状腺毒症。在老年人中,抑郁症是最常见的精神障碍,但并不比年轻人中更多见。住在收容院的老人中,抑郁症更多一些。器质性精神病、其他感情障碍、妄想狂、疑病及自杀(如拒绝饮食或用药)等随着年龄增长而更多见。它们都可能表现得很不典型。

隐性甲状腺功能亢进

隐蔽型或淡漠型甲状腺功能亢进的表现缺乏容易被识别的常见的症状和体征(参见第8节)。隐蔽型甲状腺功能亢进(占60%~75%)要比淡漠型(占10%~15%)常见得多。虽然>50%的甲亢病人年龄在40~60岁之间,仍有15%的病人超过65岁。甲亢不是老年人的常见病。在英国,65岁以上新住院的病人中,1%~2%发现有隐蔽型甲亢,其中40%没有甲状腺肿,>50%没有眼征或心动过速。在较老年的甲亢病人中,弥漫性甲状腺肿、眼征、震颤及甲状腺杂音同时出现者只占20%。对老年人为何缺乏典型体征的一种解释是:代谢亢进把他们体内本来已减少了的生理储备迅速耗尽了。

症状和体征

隐蔽型甲状腺功能亢进 临床表现以单个器官系统为主,最常见的是心脏的症状和体征。对洋地黄治疗反应差的心力衰竭、伴有心室率慢的心房纤维性颤动、其他持续或阵发性心律失常、心肥大及心悸均属常见。胃肠道受累时出现便秘、体重减轻兼有厌食、肝肿大。精神方面表现有精神错乱、精神运动迟缓、慢性抑郁症和明显“老年性”痴呆。骨质钙更新加快可从血清钙升高、骨痛、骨质疏松症以及频发骨折等情况反映出来。

淡漠型甲状腺功能亢进 主要的临床表现是淡漠和无活动力,而不是通常的运动过度。同时可有心脏或其他器官系统的症状与体征。病人的容貌非常衰老枯萎,但通过治疗,皱纹迅速消失而又显得年轻起来。有人把他们描述为具有轻度慢性病的“特征性老年外貌”。但当他们患急性病或处于应激状态时,他们将“平静地陷入昏迷状态,毫无动静、绝对松弛地死去”。

诊断和治疗

实验室检查通常在各个年龄段的成年人中是相同的,但是甲状腺功能正常的老

年人中，甲状腺素水平降低 10% ~ 20%。用放射性碘治疗常可奏效，但是高达 50% 的病人需要在此以前和随后短期使用抑制甲状腺的药物（参见第 8 节甲状腺功能亢进）。

药 物 应 用

（参见第 304 节）

某些药物对老年人特别有危险，因为它们的药物效应动力学和药物代谢动力学发生了与年龄有关的变化（表 304-1 和表 304-2）。具有抗胆碱能特性的药、对中枢神经系统作用的药和半寿期长的药最易产生问题。多药合用时需要仔细考虑以剔除不必要的药物和辨别有无药物相互作用。

预告性医疗指令

预告性医疗指令对各种年龄的人都是重要的，但对老年人尤为重要得多。突然发生的毁灭性疾病或缓慢地不断进展的疾病可能使老年人无法说出他们对医疗方面的意见（参见第 294 节）。预告性医疗指令有助于维持病人的自主性。

第 294 节 临终病人的关怀

在病人临终过程中，帮助他和他的家属得到安宁比之于坚持医疗常规或去纠正无症状表现的生理异常来要重要得多。然而，令人痛苦的症状应尽可能有效地预防或减轻。同样重要的是预防各种因素造成的全身难受的感觉。这些因素（例如疼痛；身体方面的损害；心理障碍；社会、家庭、经济和精神方面的忧虑）汇合在一起会破坏生活的质量。

人们在考虑哪些是重要的事情时态度是不同的，尤其是面临死亡时。有些人设法给生命划上圆满的句号：他们和亲友外出共渡时光以表达对他们的爱；他们要完成生命中的重要计划；他们不再过无所事事的生活。另一些人无法接受即将来临的死亡，想避免这一结局。对某些人来说，生命必须延续，即使是以疼痛、明显的精神错乱和严重的呼吸抑制为代价。而另一些人认为对生活质量的关注应超越一切：他们宁愿活得舒适一点而不愿忍受长期的不能活动和与疾病作斗争的生活。

在制订医疗方案时，应首先考虑病人的意愿。一个害怕痴呆更甚于死亡的病人应该和一个不管生活质量如何都想苟延残喘的病人在治疗上有所不同。同样重要的是了解当地有关生活意愿的法律和规定、委托的持久效力和复苏及住院的步

骤，以保证病人对医护方面的要求在他们不能直接表达时也能得到遵循。

对于临终病人进行支持性医护可能是唯一现实的目标。控制住折磨人的症状可使病人及其家属避免不必要的痛苦和共享宝贵的时光。然而，把一个病人的医护措施说成已从治愈性变为支持性，或是从治疗变为姑息，是对决策过程过分地简单化了。

有时，积极治疗还是适当的。一位临终的病人可以从治愈性、康复性或预防性治疗的尝试中得益，就像一位将死的人可从症状控制和心理咨询中得益一样。

症 状 控 制

肉体和精神上的痛苦在疾病终末期是常见的。病人通常害怕他们的痛苦会延续下去而且没有人能控制它。解除此类不安将使病人能够尽可能地享受生活并把注意力集中在即将来临的唯一结局——死亡上。

症状控制最好能建立在病因学上。例如高钙血症所致的呕吐在治疗上和颅内压升压性呕吐是不同的。然而，要不要查出某个症状的原因还取决于检查是否令人难受和确实有用。有时，最好还是采用非特异性治疗或依次试用各种治疗。

由于一个症状可以有多种原因，而且在病情恶化时，会对治疗出现不同的反应，治疗时必须严密观察并反复进行评价。药物过量或不足都应避免，尤其是药物处置可因疾病而改变。

当病人的预计存活期不长时，严重的症状往往促使采取治疗措施。有时，担心症状加剧的心理比症状本身更使病人痛苦，而病人所需要的就是医生保证有办法治疗。另外一些时候，症状非常严重，可能的诊断并无大的区别，那就应该立即控制症状。

对临终病人而言，使其感到舒适的措施，包括短期的经验性治疗试验，常常比详尽的诊断检查更好。

疼痛

(参见第167节)

约有一半的癌症临终病人有剧烈的疼痛，其中半数人从未得到适当的缓解。患系统衰竭和痴呆症的临终病人也普遍有剧烈的疼痛。通常，疼痛的持续，不是因为无法控制它，而是因为病人、家属和医生对疼痛和药物的观念有误，特别是对能解除疼痛的阿片类药物。

病人对疼痛的感觉程度是不同的，取决于某些因素，如疲劳、失眠、焦虑、抑郁和恶心。用支撑性环境来统盘解决这些因素有助于控制疼痛。

镇痛药的选择主要取决于疼痛的程度，这只能通过谈话和观察来确定。所有疼痛都能被恰当的药物在正确剂量下解除，同时可出现镇静或精神错乱。常用药

物是：轻度疼痛用阿司匹林、对乙酰氨基酚或非类固醇抗炎药；中度疼痛用可待因或羟二氢可待因；重度疼痛用二氢吗啡酮或吗啡。在第 167 节中有详细的镇痛药使用的讨论。下面讨论的是它们在临终病人中使用的特殊性。

阿片类镇痛药 在疾病终末期，口服阿片类药是最适合、价效关系最好的途径。直肠给药时，吸收较慢，但首过效应要小得多。吗啡栓剂或丸剂可按口服时使用的和需要时滴定的同样剂量从直肠给予。阿片类药物经静脉或皮下使用要比肌肉注射好，因为后者会引起疼痛而且吸收不恒定。除了长效制剂以外，阿片类镇痛药的常用有效剂量间隔是 3~4 小时。昼夜不停地用阿片类药可避免疼痛发作。

当阿片类药有其适应证时，医生就应有信心地使用适当的剂量并持续使用以预防疼痛。大众和专业人员所持的保留态度常常可悲地限制了它的恰当使用。药物依赖可部分造成阿片类药的习惯性使用，但是除了需要避免漏药产生的戒断症状外别无其他问题。心理依赖极罕见，故在使用处方剂量阿片类药的疼痛病人中是不相干的。

吗啡是疾病终末期最常用的阿片类药。可能的不良反应包括恶心、镇静、精神错乱。对便秘应作预防性治疗。通常，病人对吗啡的呼吸抑制和镇静作用会产生较大的耐受性，但对其镇痛和致便秘作用的耐受性则较小。

吗啡口服时，最好用控释剂型，每天 2 次用药可产生稳定的吗啡水平（即释型吗啡制剂需每 3~4 小时使用一次）。然而，它的作用产生较慢。通常在短作用阿片类药物控制疼痛的剂量基础上换算出病人的控释型吗啡的等镇痛剂量。即释型吗啡制剂可留作冲击疼痛使用。

双剂量规则是有用的。首先，假如某个剂量会严重抑制呼吸功能，它通常比稳定的耐受剂量的两倍要大得多。其次，当稳定的剂量变得不合适时，重新控制疼痛一般需要原剂量的 1.5 倍或更高。

无法口服时，吗啡可由栓剂或肠道外给予（或者甚至可由片剂或 20mg/ml 的溶液舌下给药或置于口腔中）。在医院里，吗啡一般是通过病人控制的静脉注射泵来给药的。在收容院中用得更多的是皮下 PCA 泵，可以避免为提供稳定的药物镇痛水平而维持静脉通路的困难。附有导管的 25 号皮下针可以留置 3~7 天。最高浓度为 50mg/ml 的吗啡溶液可以间歇地一次 1ml 经导管推入，或者通过一个像随身听那样大小的 PCA 泵持续地输入。持续性皮下输液的速度一般维持在每小时 0.1~1ml。每小时输入几毫升也曾成功过。然而要维持针头部位则难得多。使用输液泵，病人可留在家。护士每周上门两次更换皮下注射部位。

二氢吗啡酮的作用约是吗啡的 5 倍，并可用更高的浓度（直至 100mg/ml），更适宜于接受持续皮下给药的病人。

芬太尼是唯一可以通过贴片局部使用的阿片类药，贴片可以稳定地释放药物 72 小时，然后应予更换。至少需 24 小时才能达到最大镇痛作用，至少在 3 天内

不应增加剂量。在等待芬太尼达到稳定状态期间，应给病人使用短效阿片类药物。芬太尼可致精神错乱和谵妄。贴片除去后，需经18小时，血清中芬太尼水平才会降低50%，因此不良反应可持续一天以上。

哌替啶不宜用作持续性疼痛的治疗，因其作用短暂，不能产生稳定的镇痛作用，而且其代谢物有毒性，在较低剂量时就可引起精神病和中枢神经系统的过度兴奋。同样，喷他佐辛、布托啡诺和其他混合性激动-拮抗药也不能使用，因为强度低、口服和肌注吸收不稳定、不良反应的发生率较高特别是精神病。

佐剂镇痛药 使用佐剂药控制疼痛常可使阿片类药物用量减少。皮质类固醇广泛用于疾病终末期以减轻炎症和肿胀所致疼痛。三环类抗抑郁药如阿米替林、去甲替林和多塞平有助于控制疼痛。抗惊厥药如丙戊酸盐、卡马西平和最近出现的gabapentin都是有用的佐剂，尤其对神经系病变的疼痛。苯二氮草类对于因病人焦虑而加剧的疼痛有效。

麻醉药 对于控制疼痛有经验的麻醉医师能解除局部范围的剧烈疼痛而副作用很少。内置硬膜外或鞘内导管可持续滴注镇痛药，并常混有麻醉药。专门的疼痛治疗小组也可提供各种神经阻断技术。

非药物治疗 疼痛改变术，如引导性精神想象法、催眠、松弛术，可对某些病人有帮助。牧师所作的应激和焦虑咨询或精神支持会很有帮助。

呼吸困难

呼吸困难是临终病人最害怕的症状之一，也可能是最痛苦的症状，它有多种原因，是可以治疗的。例如肺炎所致呼吸困难可用抗生素，胸膜渗出所致可作胸腔穿刺。然而，对于马上就要故世的病人，为了不增加痛苦，这些措施是不必要的。不管呼吸困难的原因是什么，病人都可以通过无创性、无损伤的措施而提高舒适度。

氧在开始时对纠正低氧血症是有帮助的，而从鼻管吸氧通常是很舒服的。即使不再有某些好处，继续吸氧对病人及其家属仍可有心理学上的安慰作用。

舌下含服2~10mg吗啡或需要时每2~4小时皮下注射2~4mg吗啡有助于减轻呼吸急促和气喘。小剂量吗啡可使延髓对CO₂潴留或氧降低的反应性减小，从而在不产生明显的呼吸抑制的情况下减轻呼吸困难和焦虑。

利尿药很少用于治疗临终病人的充血，因为这些病人都有典型的血容量减少。当病人迅速恶化、不久人世时，不应再给予静脉内补液或作鼻饲，因为补液体会加重充血，使病人更不舒服。即使病人在数周内未接受过液体补给，常常在死亡时有肺充血发生。充血最好用干燥药治疗，如局部用东莨菪碱凝胶每8~12小时0.25~0.5mg，每8小时舌下含服莨菪碱0.125mg或在需要时每4~6小时肌注苯海拉明25~100mg。

病人有粘稠分泌物时可用生理盐水喷雾。支气管痉挛和支气管炎症可用舒喘

灵喷雾或口服、肌注肾皮质激素。

苯二氮草类常有助于解除伴随呼吸困难的焦虑。非药物性的有益措施包括开窗或开电扇产生凉爽气流和维持环境安静。

厌食

临终病人中常有厌食和体重减轻。家属常常难以承认病人吃得很少，因为承认一个所爱的人拒绝吃东西意味着承认他将死去。吃得少的原因很可能是容易治疗的情况，如胃炎、便秘、口腔念珠菌病、疼痛和恶心，应予处理。某些病人可从皮质类固醇（地塞米松 2mg 或强的松 10mg 每日 3 次）或甲地孕酮等开胃药中得益。然而，如果病人很快将死时，应劝告家属喂食喂水均无必要，不能维持病人安宁。

静脉输液、TPN 和鼻饲均未显示能延长临终病人的寿命。这些都会增加病人的不适，可使其存活期缩短。人工喂食的临终病人更易发生肺充血和肺炎。人工补液会使炎症的水肿和疼痛加剧。相反，饥饿和脱水会产生镇痛效应，使病人不觉得不舒服。唯一提到的在临终时脱水引起的不适是口干，用湿棉签或冰块擦嘴即可轻易解除。

应婉转地告诉病人家属，病人即将故世，喂食无助于增加其体力或推迟其死期。应向家属提供具体的建议，如给病人喜欢吃的食物，量要小，食物应易于吞咽。也应帮助家属用其他办法来表示他们的关心和爱护，并让他们安心，病人吃得很少或不吃东西并不受苦。

即使非常虚弱和有恶液质的病人在中断进食和进水后，仍可活几个星期。应告诉家属，不给病人水分并不会导致其立即死亡。在这段时间里必须给以支持性护理保证其舒适。这些护理包括良好的口腔卫生（刷牙、口干时用冰块）。进行口腔卫生护理也可让家属在临终病人护理中发挥有益的作用。

恶心和呕吐

许多重病人会有恶心，但常无呕吐。会造成恶心的情况包括胃肠道问题，如便秘和胃炎；代谢异常，如高钙血症和尿毒症；药物副作用；继发于大脑恶性病变的颅内压升高；和精神社会应激。治疗应根据可能的病因而定，例如有胃炎的病人就应停用非类固醇抗炎药而用 H_2 受体阻断药。反之，病人已知或疑及有脑转移，可因颅内压升高而致恶心，此时最好试用肾皮质激素。胃膨胀或反流引起的恶心，可口服或皮下注射胃复安，它能增加胃张力和收缩同时松弛幽门括约肌。

如果轻度恶心的原因查不出，可给予苯噻嗪类作非特异治疗，如口服异丙嗪 25mg 每日 4 次，或丙氯拉嗪 10mg 饭前服用（如不能口服，可肛门给药 25mg 每

日2次)。抗胆碱能药如东莨菪碱和抗组胺药如敏可静可在许多病人中预防复发性恶心。

用于顽固性恶心的二线药物包括氟哌啶醇(开始时每6~8小时口服或皮下注射1mg,然后增至15mg/d)和5-HT₃受体拮抗药枢复宁(口服或皮下注射)及谷尼色创(granisetron),这些药虽然价格昂贵,往往对恶心有极好的效果。

癌症在腹部扩散时,病人常因恶性肠道梗阻而产生恶心和疼痛。临终病院中一般避免作静脉输液和胃管吸引。恶心、疼痛和肠痉挛症状可用东莨菪碱控制,每天1~2mg,分次舌下、局部或皮下用药;也可用吗啡口服或直肠给药;或任何前面列表过的止吐药。皮质类固醇如地塞米松4~6mg,静脉或肌内注射每日3次,可在肿瘤部位减轻炎性阻塞。然而静脉输液会加重梗阻处水肿。肠梗阻引起的疼痛和恶心在大部分病人中均可经保守治疗而消退。

便秘

由于缺少活动、使用阿片类药和抗胆碱能药以及减少了液体和食物纤维摄入,临终病人常有便秘。泻药有助于预防粪便嵌顿,特别是在使用阿片类药的病人中。对所有病人都应了解其大便习惯。一天两次使用大便软化剂(多库酯)和轻度刺激性泻药如Casanthranol或番泻叶,对大部分病人都会奏效。对刺激性泻药曾产生肠痉挛的病人可增加多库酯单用的剂量或用渗透压性泻药如乳果糖或山梨醇(后者便宜得多,又同样有效),开始时15~30ml每日2次,可增加剂量到见效。

病人有软粪便嵌塞时可用比沙可啶栓剂或盐水灌肠。硬粪便嵌塞则先作矿物油灌肠再用指挖,并可同时用短效苯二氮草(如劳拉西泮)或镇痛药。解除嵌塞后,病人应严格遵守有关食谱以防复发。定期的肠道运动对临终病人的舒适是至关重要的。

褥疮

许多临终病人卧床不动、进食很少、呈恶病质,很容易发生褥疮。要预防就应每2小时翻动病人以解除压迫,可使用特别的床垫或持续充气床。导尿管只应作最后手段,通常只是在换床垫有疼痛时,或是病人或家属有强烈要求时才用。

精神错乱

疾病终末期可能出现的精神改变会使病人和家属都很难受,尽管许多病人自己并不认识到这一点。精神错乱是常见的,原因很多,包括药物、缺氧、代谢障碍、内因性中枢神经系统疾病。如果知道原因,可作简单的治疗,假如这能使病人和家属、朋友进行更有意义的交流。否则,如果病人自觉良好,对周围事物并

无觉察，这时最好还是不作治疗。可能的话，医生应知道病人和家属的愿望再决定治疗。

应寻找造成精神错乱和烦躁的简单原因。烦躁和不安静往往因尿潴留而引起，使用导尿管即可迅速解除。衰弱病人的精神错乱会因不能睡眠而加重。烦躁的病人可从苯二氮䓬类药得益，然而苯二氮䓬类药本身也可能引起精神错乱。疼痛控制得不好可能是失眠或烦躁的原因。如果病人正接受适当的镇痛治疗，晚间用镇静药会有帮助。有镇静作用的抗组胺药如苯海拉明可在就寝时使用，25~50mg，尽管在老年人中这可能引起抗胆碱能的副作用。三环类抗抑郁药也有效。通常可在睡时用阿米替林 25mg。多塞平的抗胆碱能活性比阿米替林小，在老年人中更安全，可在睡时用 10~30mg。小剂量氟哌啶醇（0.25~1mg）可对烦躁的或妄想狂样幻想病人有帮助。对于能吞咽的病人，硫利达嗪的镇静作用比氟哌啶醇更强而且更少产生锥体外副作用，剂量为 25~50mg。

对精神错乱的非特异治疗包括要求家属和探视者不厌其烦地告诉和提醒病人他在哪里、在做什么。有严重的疾病终末期烦躁而其他措施无效时，可用巴比妥类药。此时家属也应参与决定使用此类药。戊巴比妥见效快、作用短，可在需要时每 4 小时肌注 100~200mg。长效的苯巴比妥可口服、皮下注射或直肠给药。咪达唑仑是短效的苯二氮䓬类，也常有效。

心理治疗

抑郁症

大部分临终病人有抑郁症状。某个病人可能对自己的一生有很多遗憾，而另一位则关心法律、社会或财务问题。提供心理支持并允许病人说出他们的担心和感觉是最好、最简单的办法。帮助病人及其家属解决未了事项有助于减轻病人的焦虑。训练有素的社会工作者、医生、护士应能帮助解决使病人和其家属成员疏远的冲突。

有持续性临床症状明显的抑郁症病人可试用抗抑郁药。血清素再摄取抑制剂对那些必须等待 4 周以上让抗抑郁药发挥作用的病人会有帮助。伴有焦虑和失眠的抑郁症病人可在就寝时服用有镇静作用的三环类抗抑郁药。对停药或有植物神经系症状的病人可用利他林，开始时 2.5mg，必要时逐步增加至每天 10mg，分两次，早餐和午餐时服用。它的作用很快，但可促发烦躁。

应激

当死亡未曾预料到，或是病人和家属之间因有冲突而不能一起分担最后时刻时，临近死亡是非常令人紧张的。这些冲突可能导致过分内疚或不能在生存者中

引起悲痛,进而使病人产生极大痛苦。病人身体变形、自尊丧失、害怕被抛弃和隔离、焦虑不安、感觉无望。在家中护理临终病人的家庭成员也会感到身体和情感上的压力。通常,在病人和家属中的应激状态的最好治疗方法是表示同情、说明情况、提供咨询、甚至心理治疗。镇静药应谨慎、短暂使用。

当配偶故世时,另一方可能会被有关法律或财务事项或家务操持方面的决策重担压垮。在老年夫妇中,一方故世会暴露活着的另一方认知能力的缺陷。这个缺陷在死者活着时被它填补着。没有朋友或其他家庭成员支持的话,压力会更大。医生应能识别此类高危情况而动用各种办法来预防过度的痛苦和紊乱。

对临终病人的有效护理通常要一组人互相配合,因为一位护理人员不可能24小时地服务,而且需要几个学科才能提供所需的技术和知识。姑息性护理组可预料潜在问题而作出适当安排,如在紧急情况下获得供应或阿片类药。病人将死时,有经验的护理人员能安慰家属并劝阻不必要的呼叫救援大队。临终病人常有精神上的需要,应予承认、接受并转达。

和临终病人相处,没有人会觉得自在。但有人会觉得这是值得的。在临终病院中工作的护士似乎不会像肿瘤病房或重病监护病房中的护士那样有同等程度的灾难感。然而,护理人员可与病人或其家属非常融合,以致也感悲痛。这种造成精神压力的情况可通过工作环境或组内人员的支持而减轻,组内人员可定期聚会分担对病人和家属的响应。工作在较少支持环境中的医生和其他人可能需要形成类似的支持小组并获得指导。

悲痛

悲痛是一正常过程,常在预料死亡前就开始。在病人中,常伴着拒绝而开始,因为他们害怕失去控制、被隔离、会受苦、未来不确定和失去自我。护理人员应能帮助病人接受其预后,可以倾听他们的忧虑,帮助他们知道是能保持控制的,向他们解释疾病将如何恶化,死亡怎样来临,并向他们保证他们身体方面的症状将会控制。

家属在表达悲痛时也会需要支持。护理组中任何一位与病人和家属认识的成员可以帮助他们渡过这个过程并在必要时告诉他们去找专门的科室。医生和其他职业人员需要建立定期制度来对悲痛的家属进行随访。

社 会 关 注

财务问题

临终病人的医疗报销是有问题的。医保条例规定只有在临终病院中的支持性护理可以报销。而并不是所有病人都符合入住临终病院的条件,医生常常不愿意

作出医疗报销所要求的6个月预后。甚至即使证明病人需要高水平的护理也不能使护理院接受一位短期住院、费用昂贵的终末期病人。医生应该知道各种财务问题并从中作出选择。

法律和伦理问题

大部分可能加速死亡的医疗措施其用意是解除疼痛或其他痛苦。这些措施应被视为好的医疗照顾而不是杀人或帮助自杀。以往的生活如此短暂和痛苦,以致很少人会问到这些治疗是否合适。有时,要弄清哪些东西构成了错误死亡是困难的。

刑法条例并不区分故意的和无意的罪行,尽管动机通常会影响到判刑。因而,一个病人的呼吸困难只能用阿片类药物解除,该药却又可能促使其死亡时,这病人从论证上说就可能是错误死亡的受害者。但是,类似病例实际上从不告上法庭,理由是:

- 大部分人,包括检察官、法官、陪审员,在评判时会考虑动机,通常不会觉得有故意伤害,只是某种怜悯,而这不会有其他结果。
- 死亡的手段是通常用于治疗的手段(镇痛药、镇静剂、麻醉药)而不是和犯罪有关的手段(毒药、枪支、刀)。
- 死亡手段并不像明显的犯罪案例中那样肯定地和死亡相联系。
- 因治疗疼痛而加速死亡的情况可能是罕见而又不确定的,因治疗呼吸困难而促使死亡则可能仅见于极端病例。

在大部分州中,协助自杀仍然是一种犯罪行为,但是法律的实质在改变,而且很少被引用。向临终病人直接提供致死药和使用说明在大部分州中会引起司法调查,而在俄勒冈州则是特许的。假如病人的利益未被小心地提及,假如病人在临死前没有表达能力或是功能严重损害,假如书面材料稀少不全,假如检察官的选区希望获得批准,那么很可能的判决是杀人罪而不是帮助自杀。参与有力控制症状和决定放弃支撑疗法的医生需要小心地记录决策过程,在名声好的机构中服务并愿意和病人、其他医护人员和公众坦率而动情地讨论这些结局。医生应避免任何通常被视为杀人手段的治疗(例如注射致命药物),即使他们可以申辩是为了解除病人的痛苦。

死亡处理

当死亡已是预料之事时,家属应作好准备,医护人员也应关注以下问题。

最后的考虑

家属应毫无保留地得知病人身体在死亡前后可能发生的变化。他们不应为病

人的不规则呼吸、肢体发冷、精神错乱、皮肤发紫或最后时刻的嗜睡而惊讶。

有些临近死亡的病人会出现支气管充血的嘈杂声或是软腭松弛，通常叫作“死亡噪音”。假如这使家属感到难受，用东莨菪碱或苯海拉明可使病人分泌物干燥而减少噪音。同样，病人可出现中枢神经系统兴奋症状，烦躁不安，可用镇静药解除。

假如病人将在家中死去，应告诉家属叫哪些人（例如医生或护理院护士），不叫哪些人（如救护大队）。家属也应了解有关法律和殡葬或火葬事宜。

生命的最后时刻会对家属、朋友和护理人员产生持久的影响。病人应该在一个和平、宁静和舒适的环境中。床上的任何污迹或管子均应遮掩，气味也应遮盖。应鼓励家属保持身体的接触，例如握住病人的手。如果病人和家属有要求，应鼓励朋友和神职人员到场。对于病人和家属所要求的精神、文化、民族或个人的仪式应予安排。

死后

医生、护士或其他有权的人员应尽可能快地确定病人的逝世以减少家属的焦虑和疑惑。家属或葬礼负责人应尽可能快地得到正确填写的死亡证明。

医生、护士和其他护理人员应了解家属的心理需求并提供适当劝告，一个安适的环境让家属可在一起相处以及一定时间让他们留在病人尸体旁。朋友、邻居和神职人员可支持家属。护理人员应知道在死亡时行为中的文化差异。

医疗系统应确定死亡并非不正当行为造成。即使死亡是预料之事，医生可能仍有责任向验尸官或警察局报告。

可能在死前或死后会提到尸检问题。不管赞成还是反对，家属会有强烈感觉。尸检讨论不应让先前和家属没有接触的医生或官员参加。器官捐赠问题应在死亡前或死后当时进行。

尸体不对公共卫生造成危险，通常意味着应由有证人员迅速处理。往往死亡处理包括确保有人（例如护士或志愿者）在家属首先向遗体告别时呆在旁边，协助通知神职人员或葬礼负责人，安慰大家病人死时没有痛苦，护理人员已做了一切应做的事并在几周后随访最受冲击的亲属请他们回答问题和表明是否正在作出适当调整。宗教信仰会影响尸体的处理方式，通常应在病人死前和病人或家属讨论。

第295节 临床决策

面对要求减少不确定性、病人的风险和医疗费用的压力，临床医生必须在大量繁杂的临床资料中作出选择和解释。医学实践的本质就是决策（例如收集哪些

情况、要做哪些检查、如何对信息作出解释并将其综合到诊断假设、采取何种治疗)。

临床规则

传统上,临床决策遵循逻辑学的“假如……那么”规则(例如,假如一位病人有发热和嗜中性白细胞减少,那么就用广谱抗生素)。这些规则近来变得更为明确并已成为指导方针或规则系统。这些指导方针日益为人所知。然而,指导方针只适用于那些处于规则系统明确描述的特定临床情况中的病人。

常常,指导方针是简略的,不能恰当地反映病人中不同人口统计学和共发病率的变异。指导方针有助于许多临床问题的处理,但是临床医生必须始终进行适当的临床判断和对处于规则交界处的互相矛盾的数据作出解释。为了把不确定性和结果价值结合到临床决策中并遵守逻辑的基本决策规则,临床医生必须懂得概率基础。要把决策过程程式化,临床医生必须面对作出决定前的假设和不确定性。虽然临床医师能在简单或普通的情况下作出复杂的决定并且简略地衡量各种选择的利弊,但是他们必须加以考虑的信息量有时会超出他们的认知能力。数学计算能帮助临床决策,即使正确的数字尚不具备,仍能更好地定出临床概率和其间的逻辑关系。

概率推理

临床医生常会列出一张可能病因的清单,以更好地理解病人的症状和体征。某些病因或多或少比另一些病因更符合一些。临床医生常使用一些模糊的词汇,例如“非常可能”、“不大可能”和“不能排除”,来描述某一疾病是否存在的可能性。在临床医生的假设中,这些词汇的含义是非常混淆的。病人常常误解这些半量化的词。这些不精确的词汇可用有明确数量概念的概率来加以澄清。

一种疾病(或事件)出现在一个病人身上的概率,在不知道临床信息的时候,等于该病症或事件出现在人群中的频率。概率可从0.0(不可能)到1.0(肯定),并常常用100个病人中的比例来表示(即从0~100%)。当只有两种状况需考虑(例如疾病和非疾病),概率有时可以更好地理解为罹患病人和非罹患病人的比例(即疾病与非疾病之比)。这样,0.2(即20%)的概率相当于0.2与0.8(20%/80%)之比,即0.25(有时表达为1:4)。比(Ω)和概率(p)可以计算为 $\Omega = p / (1 - p)$ 或 $p = \Omega / (1 + \Omega)$ 。在作量化推理时,把很小的概率省略为0的话会导致错误的结论,因为这就排除了疾病的任何可能性(有时在绝对的临床推理中可以这么做)。

实验室检查

临床医生借助实验室检查来作选择。检查结果有助于解除疑惑、解释病人的症状和体征，并对可能有隐藏疾病（如结肠癌、乳腺癌）的病人加以确诊。然而，检查结果也可能加重不确定性，假如这些检查不能很好地区分有病者和无病者，检查结果和临床表现不一致，或是检查结果被不恰当地综合到临床考虑中去。

实验室检查是不完美的，可以错误地把某些健康人鉴定为有病的人（假阳性）或是把某些患病的人鉴定为无病的人（假阴性）。除了产生误导信息的危险以外，实验室检查消耗了有限的资源，可使治疗推迟进行，可导致不必要的治疗或使必要的治疗不能进行，并可使病人处于检查本身造成的不利事件的危险中。

虽然一个检查能提供多种疾病的信息，但是它经常用来确定某一疾病是否存在。同样，许多检查提供一个定量的结果（例如血糖 120mg/dl）或几个结果（例如心电图运动试验 ST 段压低 $< 1\text{mm}$ ， $1 \sim 2\text{mm}$ ， $> 2\text{mm}$ ），这些结果只有在达到或超过某个已定的标准或转折点时才定为阳性。当实验性检查被用来确定是否存在某个疾病，并且检查结果只能是阳性或阴性时，就可确定检查的敏感性和特异性。

敏感性是指阳性检查结果在病人中出现的可能性，它反映了该检查能检测疾病到什么程度。它是假阴性的余角（也就是说，假阴性率 + 敏感性 = 100%）。特异性是指阴性检查结果在病人中出现的可能性，它反映了该检查能排除疾病到什么程度。它是假阳性的余角。条件性概率是指某个疾病（或事件）在有另一事件、检查结果或条件存在的情况下发生的概率。敏感性和特异性是条件性概率的特殊类型，此时是由某些黄金标准来确定有无疾病（常常是以确定有无疾病的组织学、微生物学、或放射学标准为基础）。

临床医生必须能区分在知道特殊检查结果以前（疾病的检查前或预测概率）和知道检查结果以后（疾病的检查后或修正概率）的病人患病概率。检查结果改变我们对疾病概率估计的程度取决于检查的敏感性和特异性。当黄金标准只是以临床诊断为基础时，有时会出现循环推理的情况。假如用于确定正确诊断的黄金标准重新定义时，检查的敏感性和特异性也会改变，因为病人有还是没有病的定义变了。

用 Bayes 定理修正概率

当临床医生解释一个检查的结果时，他在把检查前或预测概率转换为适当的检查后或修正概率。临床医生必须从全部已知临床资料出发，进行最恰当的判

断, 来确定这些概率的合理估计数。为了这一过程放在临床情况下来说明, 设想有位 25 岁女病人出现排尿困难。假定临床医生根据病史和体检把尿路感染 (UTI) 的概率设想得是较低的 (30%)。在把病人小便送去作尿沉淀显微镜检查和培养以前, 临床医生作了白细胞酯酶检查, 结果阳性。要确定 UTI 的修正概率, 临床医生必须知道该检查的敏感性和特异性, 它们分别是 71% 和 85%。图 295-1 考虑了 10 万名和病人类似的妇女, 其中 30% (30 000 人) 有 UTI, 而 70% (70 000 人) 没有。有 UTI 的妇女中 21 300 人的检查结果将呈阳性 (因为检查的敏感性是 71%) 而没有 UTI 的妇女中也有 10 500 人将呈阳性 (因为假阳性率是 15%)。这样, 在 31 800 名检查结果呈阳性 (真的和假的) 的妇女中, 21 300 名 (67%) 是确实有 UTI 的。因而, 白细胞酯酶检查结果阴性的话, UTI 的修正概率为 67%, 诊断是较为可靠的。假如检查结果是阴性, 在 68 200 名阴性 (真的和假的) 结果的妇女中, 8 700 人 (13%) 实际上患有 UTI。因而, 白细胞酯酶检查结果阴性的话, UTI 的修正概率为 13%, 诊断不太可靠, 但仍有可能。此种计算方法可归纳为一简表 (表 295-1)。

表 295-1 一位有高的 (77%) UTI 预测概率妇女的白细胞酯酶检查结果分析

A 诊断	B* 预测概率 (%)	C* 结果的条件 概率 (%)	D 乘积 (B×C)	E 修正概率 [†] (%)
阳性结果				
UTI	77	71	5467	94
无 UTI	22	15	330	6
共计 = 5797				
阴性结果				
UTI	77	29	2233	54
无 UTI	22	85	1870	46
共计 = 4103				

*B 和 C 栏中的项目可以是任何合适的系列 (例如概率、百分率、每千人病例数), 而每一栏的项目也可不同。

[†]横排两数字的乘积除以 D 栏的总数。

为了说明此表如何用于修正概率, 设想另一位妇女有排尿困难和尿频, 但无阴道排液或刺激, 假定 UTI 的预测概率是高的, 约 77%。表 295-1 的上半部分分析了这位妇女白细胞酯酶检查结果是阳性的情况; 下半部分则分析阴性结果。尽管该检查的敏感性和特异性没有改变 (即分别为 71% 和 85%), 阳性结果把 UTI 的概率提高到 94%, 或几乎可以肯定, 而阴性结果则将其降低到 54%, 仍然是较有可能的。运用疾病的预测概率和检查的特点来计算修正概率的过程被称为

Bayes 定理。该定理可表达为一方程式，但是使用流量表（图 295-1）或表格（表 295-1）更为方便并不易出错。

当需要分析几个检查时，Bayes 定理可以依次应用，即把一个检查的修正概率作为下一个检查的预测概率。用于分析随后一个检查结果的条件概率必须建立在诊断黄金标准和前一检查结果上。当缺乏这些资料时，各种检查的结果常被假设为条件上相互独立的（即某一检查结果的可能性只取决于黄金标准诊断而不取决于黄金标准及另一检查的结果），并且第二个检查的性能特征仅决定于黄金诊断标准。

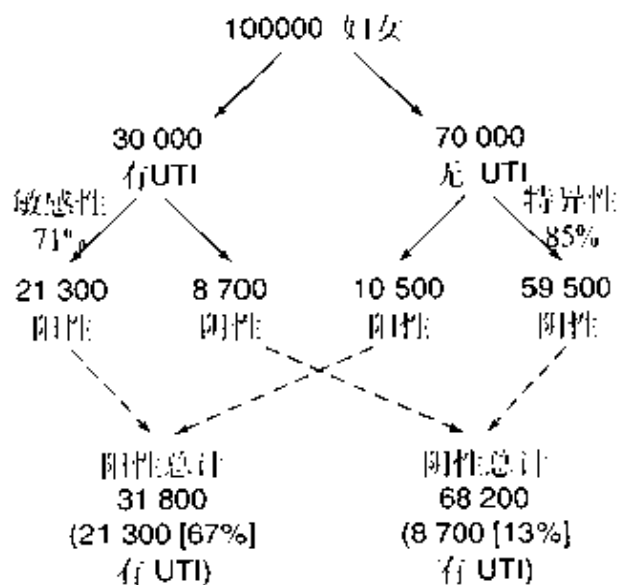


图 295-1 一位有 30% UTI 预测概率妇女的白细胞酯酶检查结果分析，模拟 10 万名有相同情况的妇女

差额可能性公式化

这些例子假定一种简单的情况，疾病有或无，检查结果不是阳性就是阴性。如果疾病的预测概率用它的差数（ Ω ）表达，已知检查结果的可能性比可以定义为有此病的病人和无此病的病人中可能性的比。即，阳性结果的可能性比等于真阳性率除以假阳性率。同样，阴性结果的可能性比等于假阴性率除以真阴性率。Bayes 定理的差额可能性公式化说明了疾病的修正概率是预测概率差数和相应可能性比的乘积。

Bayes 定理的这种公式化提供了一些有趣的直觉原则。可能性比 > 1.0 ，则疾病的修正概率升高；可能性比越大，阳性检查结果的分量越重。可能性比 < 1.0 ，则疾病的修正概率降低；可能性比越小，阴性检查结果的分量越重。可能性比等于 1 的检查结果不说明问题，对疾病的修正概率没有影响。因而，可能性比适合于比较检查。

使用可能性比可简化对连续检查结果的分析。预测概率的差数可以乘以和每一检查结果相应的可能性比（即 $\Omega \times LR_{\text{检查1}} \times LR_{\text{检查2}} \times LR_{\text{检查3}} \dots$ ）；在运算步骤之间并无必要把修正概率差数转换成概率。

定义阳性检查结果

要使用 Bayes 定理（或就是敏感性和特异性），诊断检查的每一可能结果必须是阳性或阴性。如果一个检查本质上不属于二元的，那么实验室（或任何描述

该检查性能的人) 就要确定一个阳性的标准, 所有的在标准之上的结果定为阳性, 反之则为阴性。两个结果分布重叠区用一条标准线分割 (图 295-2)。在有病的病人的结果分布线上, 处于标准线右面的线下区域相当于检查的真阳性率 (即敏感性); 而在标准线左面的区域则为假阴性率。至于没病的病人的结果分布图, 这两区域分别相当于假阳性率和真阴性率 (即特异性)。对于两条重叠的分布曲线 (即有病的和无病的), 移动标准线会影响到敏感性和特异性, 但方向相反。敏感性和特异性不能靠移动分割线而两者均提高, 只能靠改变分布曲线, 使其重叠部分减少 (即改善检查本身的分辨力)。

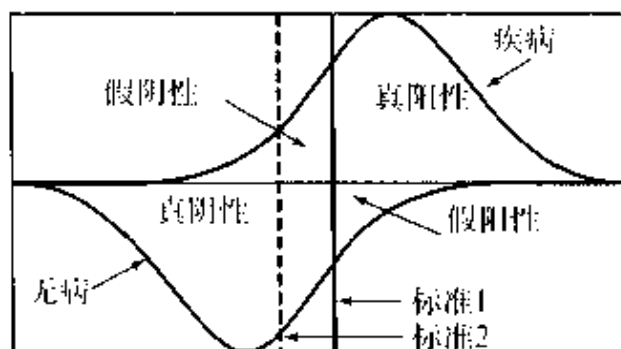


图 295-2 检查结果的分布情况。上半部分为有病者的分布; 下半部分是无病者的分布。在检查的真阳性率和假阳性率 (标准或分割点不同) 之间的关系可显示为接受者-操作者特征曲线 (ROC)。在此曲线以下的区域相当于检查的鉴别能力

选择检查阳性的阈值取决于检查如何进行。把一个定量的或是有等级的结果简单地划分为阳性或阴性结果就会丢失有关其阳性或阴性程度的信息。例如, 肌酸激酶 MB 异构体的正常值定为 8ng/ml 的话, 10ng/ml 和 30ng/ml 均属阳性。然而 30ng/ml 的可能性比要更高一点, 因而分量也更大。

多种诊断可能

在不止两种诊断可能 (有病和无病) 的情况下, Bayes 定理可帮助分析临床资料。当诊断的任务变得更为复杂时, 清晰的推理显得尤为重要。利用 Bayes 定理进行分析的唯一要求是对所有的诊断可能均应予以考虑并提出其预测概率, 而且所有的诊断可能均应是互相排斥的 (即在列表的可能中只有一个会出现)。各种组合也可明确列表。例如一位有排尿困难的妇女可能患的是 UTI 或阴道炎, 或两者都有。互相排斥的诊断可能就是: “UTI”、“阴道炎”、“UTI + 阴道炎”和“两者均无”。

Bayes 定理的流量表或表格式可以很容易地适应于两种以上的诊断可能。在流量表中, 第一层互相排斥的诊断可以扩展到三个或更多分支。第二层可以扩展到包容每一个可能的结果和每一诊断类别中每一可能检查结果的病人。在表格式中, 可为应予考虑的每一个新加的互相排斥诊断添加一行并为每一可能检查结果加一栏。

例如, 心肌钙蛋白 I 的测定有助于评估一位 59 岁有糖尿病和高血压病史的男子, 他因 5 小时前在休息状态下发生新的胸痛而看急诊。心电图上未见 ST 段抬高和 Q 波, 虽然有陈旧性 T 波倒置。诊断可能包括: 无 Q 波心肌梗死、不稳定型心绞痛和非心源性疾病。血清心肌钙蛋白 I 测定有助于鉴别这些疾病。非常

高的心肌钙蛋白 I 更多见于有心肌梗死的病人, 中等水平则见于不稳定型心绞痛, 在没有心脏病的病人中则很低。数学分析可以把概率量化。假定条件概率如表 295-2 所示。对于每一诊断(行), 条件概率的总和是 100%, 因为所有的可能结果均已列出。

表 295-2 急性缺血性心脏病中心肌钙蛋白 I 含量

诊断	概 率			总数 (%)
	cTnI < 0.4ng/ml (%)	cTnI = 0.4~2.5ng/ml (%)	cTnI > 2.5ng/ml (%)	
无 Q 波心肌梗死	25	40	35	100
不稳定型心绞痛	40	55	5	100
非心脏病	96	3.9	0.1	100

cTnI = 心肌钙蛋白含量

在临床评估(病史、体检、心电图)后, 假定无 Q 波心肌梗死的概率为 25%、不稳定型心绞痛为 70%、非心脏病为 5%。现在来考虑三个不同的心肌钙蛋白含量的结果: 一位病人 < 0.4ng/ml, 第二例为 1.0ng/ml, 第三例为 3.0ng/ml。表 295-3 说明了怎样用 Bayes 定理来分析这三种情况。心肌钙蛋白 I 含量低的话, 减少了无 Q 波心肌梗死的可能性, 轻度增加不稳定型心绞痛的可能性, 显著增加非心脏病的可能性。中等含量则轻度减少心肌梗死的可能性, 增加不稳定型心绞痛的可能性, 却使非心脏病的可能性急剧下降。高含量心肌钙蛋白 I 增加了心肌梗死的可能性并可排除非心脏病。

表 295-3 用 Bayes 定理对心肌钙蛋白含量的分析

A 诊断	B 预测概率 (%)	C 结果的条件 概率 (%)	D 乘积 (B×C)	E 修正概率 (%)
cTnI < 0.4ng/ml				
无 Q 波心肌梗死	25	25.0	625.0	16.0
不稳定型心绞痛	70	40.0	2800.0	71.7
非心脏病	5	96.0	480.0	12.3
			共计 = 3905.0	
cTnI = 1.0ng/ml				
无 Q 波心肌梗死	25	40.0	1000.0	20.5
不稳定型心绞痛	70	55.0	3850.0	79.1
非心脏病	5	3.9	19.5	0.4
			共计 = 4869.5	

续表

A 诊断	B 预测概率 (%)	C 结果的条件 概率 (%)	D 乘积 (B×C)	E 修正概率 (%)
cTnl = 3.0ng/ml				
无 Q 波心肌梗死	25	35.0	875.0	71.40
不稳定型心绞痛	70	5.0	350.0	28.56
非心脏病	5	0.1	0.5	0.04
			共计 = 1225.5	

cTnl = 心肌钙蛋白含量

作出选择

分析了已有的关于病人的诊断材料后，临床医生接下来就必须决定（和病人合作）诊断或治疗计划。虽然这些选择往往是非正式地不明显地作出的，应用以下步骤进行决策分析常可加快决策过程，或许还可取得更好结果。

1. 在一系列有限的互相排斥的选择中明确提出一种选择：例如，治疗？不治疗？做检查？

2. 把问题加以分解，常常按决策树形式，有时可按所谓影响图来显示，清楚标明选择（决策结，常用方格表示）、机会（机会结，常用圆圈表示。表明每一选择或事件的可能性作为分支概率——每一机会结的这些概率的总和必须为 1.0，因为分支非常详尽并且互相排斥）、和结局（末端结，常用长方格表示，含有与该结局相关的值或效用）。

3. 每一机会结的分支概率是特定的，以观察那些概率中的任一适当关系（例如，得到检查结果以后对诊断概率的修正）。

4. 每一结局都用一个一贯的尺度或几个尺度来标明其效用（见下文效用）。

5. 决策模型用两个基本规则来评估：在每一机会结上，有一个值，它代表各种可能结局的值的加权平均数，各个分支概率即为权重；在每一决策结上，最佳选择标有一个效用，等于最佳选择的期望效用。由于决策必须由选择的可能后果（结局）所驱动，评估从树的末端结开始，向决策结进行。这种评估过程允许对每个战略考虑计算平均数或期望值。有最大期望值的战略即为首选战略。

6. 决策树中的每个变量（即概率和效用）均应检查，以确定假设中的变化如何影响每一战略的期望值和最佳战略的挑选。决策问题的这种研究方法（称作敏感性分析法）是正式决策分析的最有力技术之一，大大提高我们对决策问题和任何建议方案的理解。

决策问题的潜在变量可以个别探讨（一路敏感性分析法）、成对探讨（二路敏感性分析法）、三个同时探讨（三路敏感性分析法）或分组或按剧本进行。一

路敏感性分析法（此时仅一个变量改变）可提供一个阈值。这样，假如设定的变量的值（在病人或某种情况中）比阈值大，作用就是适当的，另一作用也是适当的假如设定的变量的值在阈值以下。

所得结果应予评估，以确定从分析中所得情况是否表明应该调整问题的结构。因而，决策分析是反复进行的。所有的模型都是不完美的，其中有时间仓促造成的错误、过分简化或忽略了问题的某些重要特征等原因。决策分析的目标就是要完成一个能回答问题或允许把问题看得更透的模型。

在决策分析中，在不同处置战略下的各个相对值表达为效用，每一个被考虑的战略的每一个结局都有一个一贯的尺度。效用可用任意尺度来度量（例如0~100），但是更透彻的是用生命期望（或平均存活）值和生活质量调整期望值表示，这是根据远期和近期发病率在平均存活期上扣除一定时间而计算出来的。例如，假设一位病人的生活质量是他健康状态下的80%，那么带病活一年应计算为0.8质量调整年。其他效用可考虑发病率、疼痛和痛苦、功能状况以及或许还有费用问题。

确定治疗的阈

进行评估后，临床医生必须决定是开始还是不开始治疗，或收集更多诊断材料（如增加诊断检查项目）。然而，在有些情况下是无法获得更多资料的，有关治疗的决定必须作出（图295-3）。

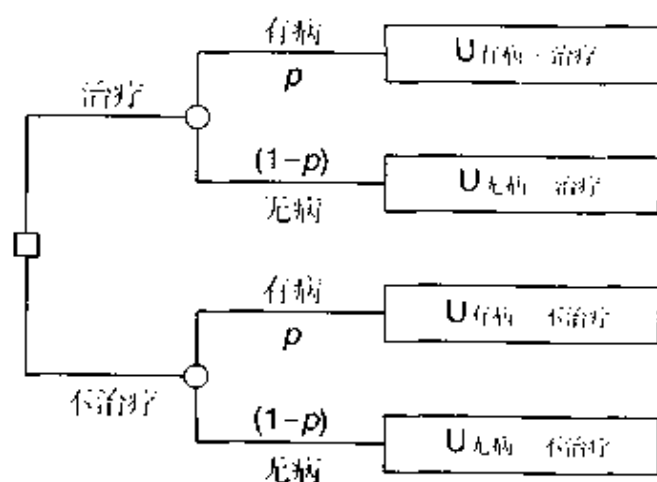


图295-3 无检查可作时，是否治疗的决策树。当问题只限于有病者中单一疾病和单一治疗时，实施治疗的效用标记为 $U_{有病-治疗}$ ，不治疗的效用则为 $U_{有病-不治疗}$ ，两者的差即为治疗的好处。在无病者中，不治疗的效用标记为 $U_{无病-不治疗}$ ，实施治疗者则为 $U_{无病-治疗}$ ，两者的差即为治疗的风险。

每一战略（即治疗或不治疗）的期望值是疾病概率的线性函数。治疗阈（TT）可用治疗的好处与风险比（B/R）来表示： $TT = 1 / (B/R + 1)$ 。假如治疗的好处与风险相比大得很多（例如给可能患有蜂窝织炎的糖尿病人用抗生素），好处/风险比非常大，治疗阈就很低，可能是 ≤ 0.2 （即治疗可以是合适的，即使疾病的预测概率是相对较低的）。然而，假如治疗的好处与风险相比很小的话（例如用化疗治胰腺癌），好处/风险比是低的，而治疗阈则是高的（即只有当疾

病是高度可能时, 治疗才比不治疗好)。最后, 当治疗的好处 (在有病的病人中) 等于风险 (在无病的病人中) 时, 好处/风险比是 1.0, 治疗阈是 0.5。换句话说, 只有当病人更可能有病时 (即概率 > 0.5), 才应治疗。治疗阈把概率范围分为两个战略区。

例如, 一位有冠心病, 心电图显示以前有过心肌梗死的病人出现了符合于新的心肌梗死的症状, 急性心肌梗死的临床可能性要多么大才可进行溶栓治疗呢? 假定是根据近期死亡率作选择。对前壁的心肌梗死, 假定不作溶栓治疗的死亡率是 12%; 假如症状出现后 4 小时内进行溶栓治疗, 死亡率仅为 9% [即 B 为 3% (12% - 9%)]。再进一步假定溶栓治疗引起的颅内出血可能是 1% (R) 并且所有发生颅内出血病人将死亡。这样, 好处/风险比是 3/1 而治疗阈是 $1/(3+1)$, 即急性心肌梗死的概率 > 25% 时, 就应进行溶栓治疗。

确定作检查的阈

实验室检查通常只应在其结果对处理有影响时才作。阳性结果表示应作治疗, 阴性结果表示可不治疗。这两个阈概率可以定义三个战略区 (图 295-4)。假如疾病概率比检查阈低, 那么实验室检查和治疗通常就不应进行。假如疾病概率比治疗阈高, 实验室检查不应作。而治疗可按经验进行。只有当疾病概率处于两个检查阈之间, 实验室检查才应进行。这些阈取决于治疗的好处与风险, 检查的敏感性和特异性, 以及, 假如有的话, 检查的风险。

一个检查没有不良作用, 只能是阳性或阴性时, 检查阈等于:

$$[(1 - \text{特异性}) \times R] / [(1 - \text{特异性}) \times R + [\text{敏感性} \times B]]$$

而检查治疗阈等于:

$$(\text{特异性} \times R) / \{(\text{特异性} \times R) + [(1 - \text{特异性}) \times B]\}$$

例如, 一位病人过去发生心肌梗死时未作超声心动图, 这次在作溶栓治疗前应否作一快速的超声心动图呢? 假设超声心动图在诊断新的心肌梗死的敏感性和特异性分别为 60% 和 70%, 溶栓治疗的好处和风险分别是 3% 和 1%。在此例中, 检查的阈等于

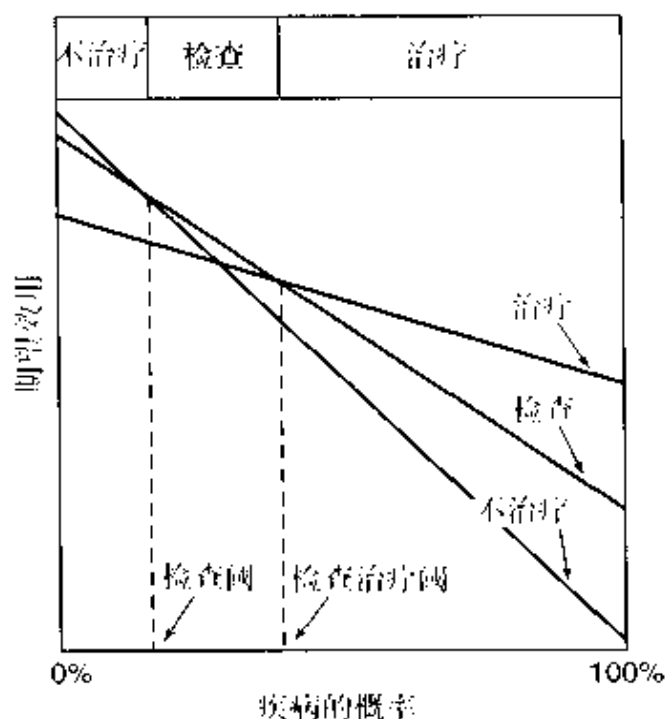


图 295-4 检查阈树的单向敏感性分析

$(30\% \times 1\%) / [(30\% \times 1\%) + (60\% \times 3\%)]$, 即 14%, 而检查治疗阈等于 $(70\% \times 1\%) / [(70\% \times 1\%) + (40\% \times 3\%)]$, 即 37% [相比而言, 假如没有检查要考虑, 计算的治疗阈为 25%, 即 $1/(B/R + 1)$]。急症作超声心动图, 只有在急性心肌梗死的概率介于 14% 和 37% 之间时才是合适的。

在实验室检查本身有风险时, 检查阈方程式的分子要随着检查风险而增大, 而治疗阈方程式的分子则减小, 两者均按相同的效用尺度来衡量, 以表达治疗的好处和风险。因此, 降低检查的敏感性和特异性或增加其风险就会使最适于做检查的疾病概率范围缩小。提高检查的鉴别能力或减少其风险将使最适于作检查的疾病概率范围扩大。

经济分析

在有限的社会和个人资源及健康保险限制的条件下, 费用开支和临床决策有更大的关联。有限的资源不应浪费。例如, 当筛查一种发病率很低(如卵巢癌)的疾病时, 追查那些实际上是假阳性的阳性结果的费用可能超过对真正有病病人的检查和治疗费用。从社会的角度看, 误工损失的时间(病人和家属)和现金支出(例如家庭成员的车费、有时还有食宿费)也必须予以考虑。最后, 病人经治疗康复后会发生其他疾病(医源性或自然发生), 其治疗费用也可能是可观的。例如, 一位年轻人治好了淋巴瘤以后, 过几年可能生白血病或冠心病。

通常有三种经济分析法。费用确定法是一种典型的做法, 目的是了解一种或多种医护措施的费用。此法包含的因素常取决于它的展望。不同的展望会提供不同的结论, 费用也因之而异(例如住院、亚急性治疗院和家庭病床、保险或人头税、对社会影响)。费用确定法的目标有时可以是在一定的展望下把医护费用减至最少。

费用-好处分析法是在经济的尺度下检查处置的费用和卫生好处, 常把卫生好处用美元当量表示。这种分析常能决定某一战略可以节省费用还是需要资源的纯支出。在后来的情况下, 这种分析法不能说明支出是否值得。得益和损失的大小常取决于人数和他们被包含在分析中的时间长短以及健康改善的经济价值评估。

费用-效益分析法分别考虑医疗费用和卫生结果; 此两者均可受到分析法的前景和期限及有关分析法的基本假设的强烈影响。两种处理战略的医疗费用和卫生结果的比较可归结为九种配对之一(表 295-4)。当卫生结果相等时(中间一列), 选择取决于医疗费用; 当医疗费用相等时(中间一行), 选择取决于卫生结果。当一种战略的结果较好、费用较低时(右上和左下), 选择是清楚的。只是当战略的开支更大而产生的结果也更好时, 决定才是困难的(左上和右下)。

大量临床决策处于此种状态; 使用更多资源常可达到更好的结果。假如资源

是有限的, 选择就很简单, 但是资源有限。要求计算边缘费用-效益比 (即一种战略的费用除以其达到的卫生结果, 表 295-5)。当必须在几种处理战略中作出选择时, 边缘比更为有用。

表 295-4 A 和 B 两种处理战略的费用-效益比较

费用	卫生结果		
	A>B	A=B	A<B
A>B	计算边缘费用-效益比*	B 的费用较低: 选 B	B 超过 A: 选 B
A=B	A 的结果较好: 选 A	两者无差别	B 的结果较好: 选 B
A<B	A 超过 B: 选 A	A 的费用较低: 选 A	计算边缘费用-效益比*

* 参见表 295-5。

表 295-5 计算边缘费用-效益比

A	B	C	D	E	F
战略	费用 (\$)	效益 (QALY)	边缘费用 (\$)	边缘效益 (QALY)	边缘费用- 效益比 (\$/QALY)
分析 1 (两种战略)					
常规治疗	23 000	14.0			
tPA 溶栓	28 000	15.4	5000	1.4	3571
分析 2 (三种战略)					
常规治疗	23 000	14.0			
SK 溶栓	25 000	15.3	2000	1.3	1538
tPA 溶栓	28 000	15.4	3000	0.1	30 000

QALY = 质量调整寿命; tPA = 组织溶纤酶原活化因子; SK = 链激酶

评估标准是一个比值 (增加的美元与增加的健康相比); 比值越低, 对一定的资源支出意味着更大的卫生改善。当分母接近 0 时 (即两种战略提供几乎相等的卫生结果时), 比值增加得最快。对于政策分析最常用的效益标准是质量调整寿命, 把“每获得一年质量调整寿命所额外开支的美元”作为相应的边缘费用-效益比的单位。边缘费用-效益比可以这样计算 (表 295-5), 首先按费用递增情况将各战略排序 (B 列), 每一战略配以效益 (C 列), 计算边缘费用 (D 列) 和边缘效益 (E 列), 最后, 计算边缘比 (F 列)。

例如, 对急性前壁心肌梗死的病人, 第一种战略即常规治疗和组织溶纤酶原活化因子 (tPA) 作溶栓治疗的比较。溶栓治疗可以增加期望寿命, 但需增加开支 5000 美元, 其中包括药费、监护费和接受溶栓治疗的病人要作导管和血管重建的可能更多而产生的费用。第二种战略, tPA 治疗, 提高存活的代价是每获得

一年质量调整寿命开支 3571 美元。第三种战略，用链激酶进行溶栓治疗，这比 tPA 的费用低，效果也差一点。增加这第三个中间位的战略，其效果是值得注意的：链激酶的边缘费用一效益比更低（每获得一年质量调整寿命开支 1538 美元），但是这个费用较低仍然部分有效的战略的存在使得 tPA 的边缘费用一效益比从每获得一年质量调整寿命的开支从 3571 美元提高到 30000 美元。

第 296 节 正常检验值

健康人群的平均值 ± 2 个标准差 (SD)，约包括人群的 95%。

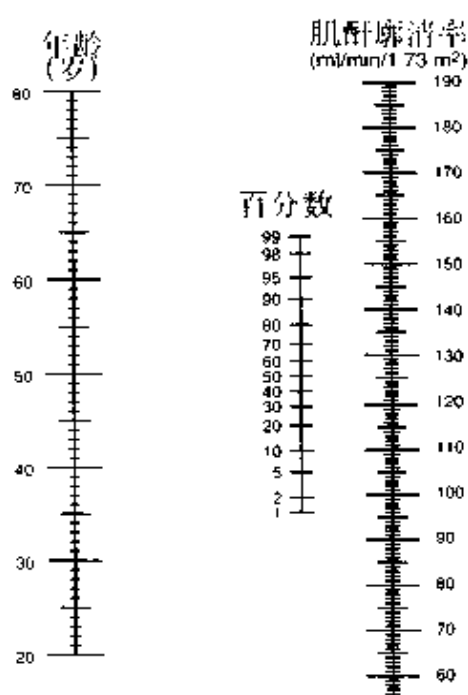


图 296-1 正常人肌酐廓清率随年龄应调整百分数的列线图。连接年龄和测得的肌酐廓清率的直线表示应预调整的百分数

由于每一项检验都是互相独立的，因此当一个正常人作多项检验时，所有结果完全正常的概率相对来说是低的。也就是说使用连续多项自动分析仪 (SMA) 时，如果作 12 项指标，几乎一半人预期会有一项不正常；作 20 项指标，可达 2/3。

正常值的确定受到性别、年龄、饮食、营养不良、药物、标本采集时间和病人体位（例如病人从直立位改为仰卧位时血浆容量增加，以致减少了不可弥散物质的血浆浓度）等影响。使用自动分析仪时，还可因前一标本有残留而增加误差。

人为误差包括止血带绑扎时间过长引起细胞内钾释出，而使血清钾升高；白细胞计数升高的病人血糖降低；高血脂病人血清钠降低或血浆血红蛋白增加；糖尿病酮症酸中毒病人因乙酰乙酸对自动分析法的干扰而使血清肌酐升高。

某些心、肺、肾和代谢功能以略不相同的速度随年龄的增长呈进行性衰退。这些衰退有时和检验参数的变化相关（表 296-1）。

表 296-1 衰老对检验数据的影响

增 加	不 变	减 少
血清碱性磷酸酶	血清胡萝卜素	血清白蛋白
BUN	红细胞沉降率	血清钙
血清胆固醇*	糖基化血红蛋白	肌酐廓清率*
血清铜	血红蛋白	脱氢表雄酮
血清肌酐*	血清免疫球蛋白 M	血清 1, 2 二羟维生素 D
血清铁蛋白	血清泛酸	生长激素
血清纤维蛋白原	红细胞计数	胰岛素样生长因子
血清葡萄糖	血清核黄素	血清铁
血清免疫反应性甲状旁腺素	血清维生素 A	血清磷
低密度脂蛋白胆固醇	白细胞计数	血清硒
单克隆丙种球蛋白病	白细胞锌	血清睾酮
血清去甲肾上腺素		血清硫胺
前列腺特异性抗原		血清维生素 E
C 蛋白抗原		三碘甲状腺原氨酸 (T ³) [§]
血清甘油三酯		血清维生素 B ₆
血清尿酸		血清维生素 B ₁₂
		血浆维生素 C
		血清锌

* 75 岁后轻度减少。

* 即使肾功能不正常，检验结果也可正常。

* 参见图 296-1。

§ 当年龄大于 75 岁时。

表 296-2 和表 296-3 所列的正常值和药物治疗范围均由 SmithKline Clinical Laboratories, Inc. (SBCL) 公司提供。除非另有说明，这些范围仅适用于成人，并仅供参考。任何有关病人诊断，治疗和处置的决定均以打印在实验室检验结果报告上的参考范围为根据。SBCL 公司对此不承担责任并特别声明对使用这些数据不承担责任。正常值和药物治疗范围的国际单位换算则由本手册负责。

表 296-4 和表 296-5 显示常用生化检验及多种疾病对其的影响。

表 296-2 正常检验值

项 目	标 本	方 法	正 常 范 围	
			传 统 单 位	国 际 单 位
乙酰胆碱受体抗体	血清	免疫测定	<0.5nmol/L	<0.5nmol/L
乙酰胆碱酯酶	红细胞	酶比色法	11000~15000IU/L	11~15kIU/L
酸性磷酸酶				
前列腺	血清	免疫测定	≤2.5ng/ml	≤2.5μg/L
总量	血清	酶比色法	<5.8u/L	<97nkat/L
促肾上腺皮质激素 (ACTH)	血浆	免疫测定	<70pg/ml	<15pmol/L
丙氨酸转氨酶 (ALT)	血清	酶比色法	≤48u/L	≤0.80μkat/L
白蛋白	血清	比色法	3.5~5.0g/dL	35-50g/L
醛缩酶	血清	酶比色法	≤8.1u/L	≤135nkat/L
醛固酮	血清	免疫测定	仰卧: <16ng/dl 直立: 4~31ng/dl (正常钠摄入: 100~200mEq/d)	仰卧: <444pmol/L 直立: 111~860pmol/L (正常钠摄入: 100~200mmol/d)
碱性磷酸酶				
同工酶	血清	电泳	肠道: 总活性的 18% 不到 骨骼: 总活性的 23%~62% 肝脏: 总活性的 38%~72%	肠道: 总活性的 0.18% 不到 骨骼: 总活性的 0.23%~0.62% 肝脏: 总活性的 0.38%~0.72%
总量	血清	酶比色法	20~125u/L	0.38~2.08μkat/L
铝	血清	原子光谱法	3~10μg/L	111~371nmol/L
氮	血浆	酶比色法	0.17~0.80μg/ml	10~47μmol/L
淀粉酶	血清	酶比色法	30~170u/L	0.50~2.83μkat/L

续表

项 目	标 本	方 法	正 常 范 围	
			传 统 单 位	国 际 单 位
雄烯二酮	血清	免疫测定	65~270ng/dl 绝经后;<180ng/dl	2.3~9.4nmol/L 绝经后;<6.3nmol/L
血管紧张素 转换酶 (ACE)	血清	酶比色法	8~52u/L	133~867nkat/L
抗心磷脂抗 体	血清	免疫测定	阴性	
抗利尿激素 (ADH)	血浆	萃取/免疫测定	血清渗模<285mOsm/kg时≤2.2pg/ml. 血清渗模>290mOsm/kg时 2.2~8.5pg/ml	血清渗模<285mOsm/kg时≤2.2ng/L. 血清渗模>290mOsm/kg时 2.2~8.5ng/L.
抗DNA抗体 (双链)	血清	免疫测定	<30IU/ml	<30kIU/L
抗微粒体抗 体(甲状腺)	血清	免疫测定	<0.3u/ml	<300u/L
抗线粒体抗 体	血清	免疫荧光法	阴性(<1:20)	
抗嗜中性白 细胞细胞 质抗体 (ANCA)	血清	免疫荧光法	阴性(<1:20)	
抗核抗体 (ANA)	血清	免疫荧光法	阴性(<1:40)	
抗凝血酶Ⅲ 活性	血浆	比浊法	正常活性的 85%~130%	正常活性的 0.85%~1.3%
抗凝血酶Ⅲ 抗原	血浆	酶比色法	25~33mg/dl	250~330mg/L

续表

项 目	标 本	方 法	正 常 范 围	
			传 统 单 位	国 际 单 位
抗甲状腺球蛋白抗体	血清	免疫测定	<1u/ml	<1ku/L
α_1 -抗胰蛋白酶	血清	比浊法	80~200mg/dl	0.8~2.0g/L
载脂蛋白 A-I	血清	比浊法	男性: 94~176mg/dl 女性: 101~198mg/dl	男性: 0.94~1.76g/L 女性: 1.01~1.98g/L
载脂蛋白 B	血清	比浊法	男性: 52~109mg/dl 女性: 49~103mg/dl	男性: 0.52~1.09g/L 女性: 0.49~1.03g/L
砷	血清	ICP-MS	<50 μ g/d	<0.65 μ mol/天
天冬氨酸转氨酶 (AST)	血清	酶比色法	\leq 42u/L	\leq 0.7 μ kat/L
胆红素				
直接	血清	比色法	\leq 0.4mg/dl	\leq 7 μ mol/L
间接	血清	比色法 计算: 总胆红素减直接胆红素	\leq 1.3mg/dl	\leq 22 μ mol/L
总量	血清	比色法	\leq 1.3mg/dl	\leq 22 μ mol/L
出血时间、模板	不适用	模板法	2.5~9.5 分钟	
CA 15-3	血清	ABBOTT AXSYM CA 15-3 MEIA	<32u/ml	<32ku/L
CA 19-9*	血清	CIS ELSA-CA 19-9 IRMA	<33u/ml	<33ku/L

续表

项 目	标本	方 法	传统单位	正 常 范 围	国际单位
CA 27.29	血清	BIOMIRA TRUQUANT BRRIA	<38u/ml	<38ku/L	
CA 125	血清	CENTROCOR CA 125 II RIA	<35u/ml	<35ku/L	
镉	血	原子光谱法	≤2μg/L.(不吸烟者)	≤17.8nmol/L.(不吸烟者)	
降钙素	血清	免疫测定	男性: <13.8pg/ml 女性: <6.4pg/ml	男性: <13.8ng/L 女性: <6.4ng/L	
钙	血清	比色法	8.5~10.3mg/dl	2.12~2.57mmol/L	
	尿	比色法	男性: <300mg/d 女性: <250mg/d	男性: <7.5mmol/d 女性: <6.2mmol/d	
二氧化碳	血清	比色法	20~32mmol/l	20~32mmol/d	
碳氧血红蛋白	血	分光光度法	<血红蛋白总量的2% (不吸烟者)	<0.02	
癌胚抗原 (CEA)	血清	CHIRON ACS; 180 ICMA	<2.5ng/ml (不吸烟者)	<2.5μg/L. (不吸烟者)	
胡萝卜素	血清	比色法	50~300μg/dl	0.9~5.6μmol/L	
儿茶酚胺 分测	血浆	HPLC	多巴胺 仰卧: <90pg/ml 直立: <90pg/ml 肾上腺素 仰卧: <50pg/ml 直立: <90pg/ml 去甲肾上腺素 仰卧: 110~410pg/ml 直立: 125~700pg/ml	多巴胺 仰卧: <588pmol/L. 直立: <588pmol/L 肾上腺素 仰卧: <273pmol/L. 直立: <491pmol/L. 去甲肾上腺素 仰卧: 650~2423pmol/L 直立: 739~4137pmol/L	

续表

项 目	标本	方 法	正 常 范 围	
			传 统 单 位	国 际 单 位
总量	血浆	HPLC	仰卧: 120 ~ 450pg/ml 直立: 150 ~ 750pg/ml	仰卧: 709 ~ 2660pmol/L 直立: 887 ~ 4433pmol/L
铜蓝蛋白	血清	比浊法	25 ~ 63mg/dl	250 ~ 630mg/L
氯化物	血清	ISE	95 ~ 108mmol/L	95 ~ 108mmol/L
胆固醇、总量	血清	比色法	理想: < 200mg/dl 上限: 200 ~ 239mg/dl 过高: ≥ 240 mg/dl	理想: < 5.17mmol/L 上限: 5.17 ~ 6.18mmol/L 过高: ≥ 6.21 mmol/L
补体				
C3	血清	比浊法	75 ~ 161mg/dl	0.75 ~ 1.61g/L
C4	血清	比浊法	16 ~ 47mg/dl	0.16 ~ 0.47g/L
总量 (CH ₅₀)	血清	脂质体裂解法	31 ~ 66u/ml	31 ~ 66ku/L
全血计数 (CBC)	血	血液自动分析仪		
血红蛋白 (Hb)			男性: 13.8 ~ 17.2g/dl 女性: 12.0 ~ 15.6g/dl	男性: 138 ~ 172g/L 女性: 120 ~ 156g/L
血细胞压积 (Hct)			男性: 41% ~ 50% 女性: 35% ~ 46%	男性: 0.41 ~ 0.50 女性: 0.35 ~ 0.46
红细胞计数			男性: 4.4 ~ 5.8 × 10 ⁶ /μl 女性: 3.9 ~ 5.2 × 10 ⁶ /μl	男性: 4.4 ~ 5.8 × 10 ¹² /L 女性: 3.9 ~ 5.2 × 10 ¹² /L
红细胞指数			红细胞平均体积: 78 ~ 102fl 红细胞平均血红蛋白: 27 ~ 33pg 红细胞平均血红蛋白浓度: 32 ~ 36g/dl 红细胞分布宽度: $\leq 15\%$	红细胞平均体积: 78 ~ 102fl 红细胞平均血红蛋白: 27 ~ 33pg 红细胞平均血红蛋白浓度: 320 ~ 360g/L 红细胞分布宽度: $\leq 0.15\%$
白细胞计数			3.8 ~ 10.8 × 10 ³ /μl	3.8 ~ 10.8 × 10 ⁹ /L

续表

项 目	标本	方 法	正 常 范 围	
			传 统 单 位	国 际 单 位
白细胞分类				
			嗜中性白细胞绝对数: $1500 \sim 7800$ 细胞/ μl	嗜中性白细胞绝对数: $1.5 \sim 7.8 \times 10^9/\text{L}$
			嗜酸性白细胞绝对数: $50 \sim 550$ 细胞/ μl	嗜酸性白细胞绝对数: $0.05 \sim 0.55 \times 10^9/\text{L}$
			嗜碱性白细胞绝对数: $0 \sim 220$ 细胞/ μl	嗜碱性白细胞绝对数: $0 \sim 0.2 \times 10^9/\text{L}$
			淋巴细胞绝对数: $850 \sim 4100$ 细胞/ μl	淋巴细胞绝对数: $0.85 \sim 4.10 \times 10^9/\text{L}$
			单核细胞绝对数: $200 \sim 1100$ 细胞/ μl	单核细胞绝对数: $0.2 \sim 1.1 \times 10^9/\text{L}$
血小板计数			$130 \sim 400 \times 10^3/\mu\text{l}$	$130 \sim 400 \times 10^9/\text{L}$
铜	血清	原子光谱法	$70 \sim 155 \mu\text{g}/\text{dl}$	$11.0 \sim 24.4 \mu\text{mol}/\text{L}$
皮质醇, 游离	尿	免疫测定	$20 \sim 90 \mu\text{g}/\text{天}$	$55 \sim 248 \text{nmol}/\text{天}$
皮质醇	血清	免疫测定	$4 \sim 22 \mu\text{g}/\text{dl}$ (晨间标本)	$110 \sim 607 \text{nmol}/\text{L}$ (晨间标本)
			$3 \sim 17 \mu\text{g}/\text{dl}$ (下午标本)	$83 \sim 469 \text{nmol}/\text{L}$ (下午标本)
C-肽	血清	免疫测定	$0.8 \sim 4.0 \text{ng}/\text{ml}$	$0.26 \sim 1.32 \text{nmol}/\text{L}$
C反应蛋白 (CRP)	血清	比浊法	$< 0.8 \text{mg}/\text{dl}$	$< 8 \text{mg}/\text{L}$
肌酸激酶 (CK)				
同工酶	血清	电泳	CK-MM: 总量的 97% ~ 100% CK-MB: < 总量的 3% CK-BB: 总量的 0%	CK-MM: 总量的 0.97% ~ 1.00% CK-MB: < 总量的 0.03% CK-BB: 总量的 0%
总量	血清	酶比色法	男性: $\leq 235 \text{u}/\text{L}$ 女性: $\leq 190 \text{u}/\text{L}$	男性: $\leq 3.92 \mu\text{kat}/\text{L}$ 女性: $\leq 3.17 \mu\text{kat}/\text{L}$
肌酐	血清	酶比色法	$\leq 1.2 \text{mg}/\text{dl}$	$\leq 106 \mu\text{mol}/\text{L}$
	尿	酶比色法	男性: $0.8 \sim 2.4 \text{g}/\text{d}$ 女性: $0.6 \sim 1.8 \text{g}/\text{d}$	男性: $7.1 \sim 21.2 \text{mmol}/\text{d}$ 女性: $5.3 \sim 15.9 \text{mmol}/\text{d}$

续表

项 目	标 本	方 法	正 常 范 围		
			传 统 单 位	国 际 单 位	
肌酐清除率	血清、尿	酶比色法 计算: $U(Cr) \times V/S$ (Cr) $\times (1.73/A)$ 其中 $U(Cr)$ = 尿中肌酐浓度 V = 尿流量 (mL/分) $S(Cr)$ = 血清中肌酐浓度 A = 体表面积 (m^2)	男性: 82~125ml/min 女性: 75~115ml/min	男性: 1.37~2.08ml/s 女性: 1.25~1.92ml/s	
氰化物	血	比色法	<0.1mg/L	<3.8 μ mol/L	
D-二聚体	血浆	玻片乳胶凝集	<250 μ g/L	<250 μ g/L	
脱氢表雄酮 (DHEA), 未结合	血清	免疫测定	130~1200ng/dl	4.5~41.6nmol/L	
硫酸脱氢表 雄酮 (DHEA-S)	血清	免疫测定	年龄 青春期后~ 29岁 30~39岁 40~49岁 50~59岁 60~69岁 70~79岁 1.4~7.9 μ g/ml 1.0~7.0 μ g/ml 0.9~5.7 μ g/ml 0.6~4.1 μ g/ml 0.4~3.2 μ g/ml 0.3~2.6 μ g/ml 男性 年龄 青春期后~ 29岁 30~39岁 40~49岁 50~59岁 60~69岁 70~79岁 0.7~4.5 μ g/ml 0.5~4.1 μ g/ml 0.4~3.5 μ g/ml 0.3~2.7 μ g/ml 0.2~1.8 μ g/ml 0.1~0.9 μ g/ml 女性 年龄 青春期后~ 29岁 30~39岁 40~49岁 50~59岁 60~69岁 70~79岁 3.8~21.4 μ mol/L 2.7~19.0 μ mol/L 2.4~15.5 μ mol/L 1.6~11.1 μ mol/L 1.1~8.7 μ mol/L 0.8~7.1 μ mol/L 男性 1.9~12.2 μ mol/L 1.4~11.1 μ mol/L 1.1~9.5 μ mol/L 0.8~7.3 μ mol/L 0.5~4.9 μ mol/L 0.3~2.4 μ mol/L 女性		
11-脱氧皮 质醇	血清	免疫测定	<0.8 μ g/dl	<23nmol/L	
红细胞沉降 率(ESR)	血	Westergren 改良法	男性: \leq 20mm/h 女性: \leq 30mm/h	男性: \leq 20mm/h 女性: \leq 30mm/h	

续表

项 目	标 本	方 法	正 常 范 围	传 统 单 位	国 际 单 位
红细胞生成素	血清	免疫测定		<25u/L	
雌二醇	血清	免疫测定	男性: ≤50pg/ml 女性: 卵泡期: 10~200pg/ml 月经中期: 100~400pg/ml 黄体期: 15~260pg/ml 绝经后: ≤50pg/ml		男性: ≤184pmol/L 女性: 卵泡期: 37~734pmol/L 月经中期: 367~1468pmol/L 黄体期: 55~954pmol/L 绝经后: ≤184pmol/L
雌酮	血清	免疫测定	男性: 29~81pg/ml 女性: 卵泡期: 37~152pg/ml 月经中期: 72~200pg/ml 黄体期: 49~114pg/ml 绝经后: <65pg/ml (无雌激素取代)		男性: 107~300pmol/L 女性: 卵泡期: 137~562pmol/L 月经中期: 266~740pmol/L 黄体期: 181~422pmol/L 绝经后: <240pmol/L (无雌激素取代)
脂肪酸, 游离	血浆	酶比色法	0.19~0.90mEq/L		0.19~0.90mmol/L
铁蛋白	血清	免疫测定	男性: 18~350ng/ml 女性: 15~49岁: 12~156ng/ml >49岁: 18~204ng/ml		男性: 18~350μg/L 女性: 15~49岁: 12~156μg/L >49岁: 18~204μg/L
纤维蛋白原	血浆	光学血块检测	200~400mg/dl		2~4g/L
叶酸	红细胞	免疫测定	>95ng/ml		>215nmol/L
	血清	免疫测定	>1.9ng/ml		>4.3nmol/L
卵泡刺激素 (FSH)	血清	免疫测定	男性: 20~70岁 >70岁	0.9~15.0IU/L 2.8~55.5IU/L	0.9~15.0IU/L 2.8~55.5IU/L

续表

项 目	标 本	方 法	正 常 范 围	传 统 单 位	国 际 单 位
游离红细胞原卟啉 (FEP)	血	荧光测定	女性: 卵泡期: 1.1~9.6IU/L 月经中期 2.3~20.9IU/L 黄体期 0.8~7.5IU/L 妊娠期 <0.9IU/L 绝经后 34.4~95.8IU/L		女性: 卵泡期: 1.1~9.6IU/L 月经中期 2.3~20.9IU/L 黄体期 0.8~7.5IU/L 妊娠期 <0.9IU/L 绝经后 34.4~95.8IU/L
果胺	血清	比色法	1.6~2.6mmol/L		1.6~2.6mmol/L
胃泌素	血清	免疫测定	<200pg/ml (非空腹) <100pg/ml (空腹)		<200ng/L (非空腹) <100ng/L (空腹)
胰高血糖素	血浆	免疫测定	50~200pg/ml		50~200ng/L
葡萄糖	血浆	酶比色法	<110mg/dl		<6.1mmol/L
空腹	血浆	酶比色法	70~125mg/dl		3.9~6.9mmol/L
随机	血清	酶比色法	5~13u/g 血红蛋白		5~13u/g 血红蛋白
葡萄糖-6-磷酸	血	酶比色法			
脱氢酶 (G6PD)					
糖耐量试验 (GTT)					
一般	血浆	酶比色法	摄入后 2 小时 <140mg/dl (口服葡萄糖 75g)		摄入后 2 小时 <7.8mmol/L

续表

项 目	标本	方 法	正 常 范 围	
			传 统 单 位	国 际 单 位
产 科	血 浆	酶比色法	过筛试验(口服葡萄糖 50g)	过筛试验(口服葡萄糖 50g)
		空腹	诊断试验(口服葡萄糖 100g)	诊断试验(口服葡萄糖 100g)
		1 小时	<105mg/dl	<5.8mmol/L
		2 小时	<140mg/dl	<10.5mmol/L
		3 小时	-	<9.2mmol/L
γ-谷氨酰转 移酶 (GGT)	血 清	酶比色法	男性: ≤65u/L 女性: ≤45u/L	男性: ≤1.08μkat/L 女性: ≤0.75μkat/L
生长激素 (GH)	血 清	免疫测定	<8ng/ml	<8μg/L
触珠蛋白	血 清	比浊法	43~212mg/dl	0.43~2.12g/L
红细胞压积 (Hct)	血	血液自动分析仪	男性: 41%~50% 女性: 35%~46%	男性: 0.41~0.50 女性: 0.35~0.46
血 红 蛋 白 (Hb)	血	血液自动分析仪	男性: 13.8~17.2g/dl 女性: 12.0~15.6g/dl	男性: 138~172g/L 女性: 120~156g/L
A _{1c}	血	HPLC	<Hb 总量的 6.0%	<Hb 总量的 0.06
电泳	血	电泳	Hb A ₁ : <96.0% Hb A ₂ : 1.5%~3.5% Hb C: 0% Hb F: <2.0% Hb S: 0%	Hb A ₁ : <0.96% Hb A ₂ : 0.015%~0.035% Hb C: 0 Hb F: <0.02% Hb S: 0%
高密度脂蛋 白(HDL) 胆固醇	血 清	沉淀法/比色法	≥35mg/dl “阴性”风险因子	≥0.9mmol/L “阴性”风险因子
高半胱氨酸	血 浆	HPLC	6.1~17.0μmol/L	6.1~17.0μmol/L

续表

项 目	标 本	方 法	正 常 范 围	
			传 统 单 位	国 际 单 位
高香草酸	尿	HPLC	$\leq 10\text{mg/d}$	$\leq 55\mu\text{mol/d}$
人绒毛膜促性腺激素(hCG)				
定性	尿	免疫测定	非孕妇:阴性 孕妇:阳性	
定量(未代谢和游离 β)	血清	免疫测定	男性: $<2\text{IU/L}$ 女性: 绝经前: $<5\text{IU/L}$ 绝经后: $<10\text{IU/L}$ 妊娠: 0~2 周 $<500\text{IU/L}$ 2~3 周 $100\sim5000\text{IU/L}$ 3~4 周 $500\sim10000\text{IU/L}$ 1~2 月 $1000\sim20000\text{IU/L}$ 2~3 月 $10000\sim100000\text{IU/L}$	男性: $<2\text{IU/L}$ 女性: 绝经前: $<5\text{IU/L}$ 绝经后: $<10\text{IU/L}$ 妊娠: 0~2 周 $<500\text{IU/L}$ 2~3 周 $100\sim5000\text{IU/L}$ 3~4 周 $500\sim10000\text{IU/L}$ 1~2 月 $1000\sim20000\text{IU/L}$ 2~3 月 $10000\sim100000\text{IU/L}$
17-羟皮质类固醇	尿	酶比色法	男性: $3\sim15\text{mg/d}$ 女性: $2\sim12\text{mg/d}$	男性: $8.3\sim41.4\mu\text{mol/d}$ 女性: $5.5\sim33.1\mu\text{mol/d}$
5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)	尿	HPLC	$0.5\sim9.0\text{mg/d}$	$3\sim47\mu\text{mol/d}$
免疫球蛋白				
IgA	血清	比浊法	$81\sim463\text{mg/dl}$	$0.81\sim4.63\text{g/L}$
IgD	血清	径向免疫扩散	$\leq 14\text{mg/dl}$	$\leq 0.14\text{g/L}$
IgE	血清	免疫测定	$<180\text{u/ml}$	$<432\mu\text{g/L}$

续表

项 目	标本	方 法	正 常 范 围	
			传 统 单 位	国 际 单 位
IgG, 亚组	血清	比浊法	亚组 IgG 1: 450 ~ 900mg/dl 亚组 IgG 2: 180 ~ 530mg/dl 亚组 IgG 3: 13 ~ 80mg/dl 亚组 IgG 4: 8 ~ 100mg/dl	亚组 IgG 1: 4.5 ~ 9.0g/L 亚组 IgG 2: 1.8 ~ 5.3g/L 亚组 IgG 3: 0.13 ~ 0.80g/L 亚组 IgG 4: 0.008 ~ 1.00g/L
IgA, 总量	血清	比浊法	723 ~ 1685mg/dl	7.23 ~ 16.85g/L
IgM	血清	比浊法	48 ~ 271mg/dl	0.48 ~ 2.71g/L
胰岛素	血清	免疫测定	5 ~ 25 μ u/ml	36 ~ 179 μ mol/L
铁	血清	比色法	25 ~ 170 μ g/dl	4 ~ 30 μ mol/L
铁结合能力	血清	比色法 计算: % 转铁蛋白 饱和度 = $\frac{(100 \times \text{总铁})}{\text{铁结合总能力}}$	200 ~ 450 μ g/dl % 饱和度: 12% ~ 57%	36 ~ 81 μ mol/L % 饱和度: 0.12 ~ 0.57
17-生酮类 固醇	尿	比色法	男性: 5 ~ 23mg/d 女性: 3 ~ 15mg/d	男性: 17 ~ 80 μ mol/d 女性: 10 ~ 52 μ mol/d
17-酮类固 醇	尿	比色法	男性: 9 ~ 22mg/d 女性: 5 ~ 15mg/d	男性: 31 ~ 76 μ mol/d 女性: 17 ~ 52 μ mol/d
乳酸脱氢酶 (LD)				
同工酶	血清	电泳	LD1: 总量的 20% ~ 36% LD2: 总量的 32% ~ 50% LD3: 总量的 15% ~ 25% LD4: 总量的 2% ~ 10% LD5: 总量的 3% ~ 13% ≤ 270 u/L	LD1: 总量的 0.20% ~ 0.36% LD2: 总量的 0.32% ~ 0.50% LD3: 总量的 0.15% ~ 0.25% LD4: 总量的 0.02% ~ 0.10% LD5: 总量的 0.03% ~ 0.13% ≤ 4.5 μ kat/L
总量	血清	酶比色法		

续表

项 目	标 本	方 法	正 常 范 围	
			传 统 单 位	国 际 单 位
乳酸	血浆 (静脉)	酶比色法	9~16mg/dl	1.0~1.8mmol/L
铅	血	原子光谱法	<25 μ g/dl	<1.2 μ mol/L
脂酶	血清	酶比色法	7~60u/l	0.12~1.00 μ kat/L
低密度脂蛋白(LDL) 胆固醇, 总量	血清	免疫分离/比色法	理想: <130mg/dl 上限: 130~159mg/dl 过高: \geq 160mg/dl	理想: <3.36mmol/L 上限: 3.36~4.11mmol/L 过高: 4.14mmol/L
促黄体素(LH)	血清	免疫测定	男性: 20~70岁: 1.3~12.9IU/L >70岁: 11.3~56.4IU/L 女性: 卵泡期 0.8~25.8IU/L 月经中期 25.0~57.3IU/L 黄体期 0.8~27.1IU/L 妊娠期 <1.4IU/L 绝经后 5.0~52.3IU/L	男性: 20~70岁: 1.3~12.9IU/L >70岁: 11.3~56.4IU/L 女性: 卵泡期 0.8~25.8IU/L 月经中期 25.0~57.3IU/L 黄体期 0.8~27.1IU/L 妊娠期 <1.4IU/L 绝经后 5.0~52.3IU/L
淋巴细胞表面标记(T细胞)				
CD3	血	流式细胞计	绝对数: 840~3060 细胞/ μ l 百分数: 57%~85%	绝对数: 0.84~3.06 $\times 10^9$ 细胞/L 百分数: 0.57~0.85(57%~85%)
CD4	血	流式细胞计	绝对数: 490~1740 细胞/ μ l 百分数: 30%~61%	绝对数: 0.49~1.74 $\times 10^9$ 细胞/L 百分数: 0.30~0.61(30%~61%)
CD8	血	流式细胞计	绝对数: 180~1170 细胞/ μ l 百分数: 12%~42%	绝对数: 0.18~1.17 $\times 10^9$ 细胞/L 百分数: 0.12~0.42(12%~42%)

续表

项 目	标本	方 法	正 常 范 围	国 际 单 位
辅助细胞/抑制细胞(CD4/CD8)比	血	流式细胞计	0.86~5.00	0.86~5.00
镁	血清	比色法	0.6~1.0mmol/L	0.6~1.0mmol/L
汞	血	原子光谱法	<1μg/dl	<50nmol/L
变肾上腺素				
分测	尿	HPLC	变肾上腺素;<0.4mg/d 变去甲肾上腺素;<0.9mg/d	变肾上腺素;<2.2μmol/d 变去甲肾上腺素;<4.9μmol/d
总量	尿	HPLC	<1.3mg/d	<7.1μmol/d
高铁血红蛋白	血	分光光度计	<Hb总量的2%	<Hb总量的0.02
β ₂ -微球蛋白	血清	免疫测定	<3mg/L	<3mg/L
胞壁酸酶(溶菌酶)	血清	比浊法	2.8~8.0mg/L	0.20~0.56μmol/L
髓鞘碱性蛋白	CSF	免疫测定	<4ng/ml	<4μg/L
肌红蛋白	血清	免疫测定	<55ng/ml	<55μg/L
氮,总量	粪便	酸消化/滴定	<2g/d	<143mmol/d
渗透重摩	血清	冰点下降法	278~305mOsm/kg	278~305mmol/kg
	尿	冰点下降法	50~1200mOsm/kg	50~1200mmol/kg
草酸	尿	比色法	≤40mg/d	≤456μmol/d

续表

项 目	标 本	方 法	正 常 范 围	传 统 单 位	国 际 单 位
甲状旁腺素 (PTH), 未改变	血清	免疫测定	11~54pg/ml		1.2~5.8pmol/L
部分凝血活 酶时间 (PTT), 激活	血浆	光学血凝块检测	20~36秒		20~36秒
磷	血清	比色法	2.5~4.5mg/dl		0.81~1.45mmol/L
血小板计数	血	血液自动分析仪	$130 \sim 400 \times 10^3/\mu\text{l}$		$130 \sim 400 \times 10^9/\text{L}$
胆色素原	尿	柱层析/分光光度法	$\leq 2\text{mg/d}$		$\leq 8.8\mu\text{mol/d}$
卟啉, 分测	粪便	HPLC	二羧基卟啉 (原卟啉)	$< 1830\mu\text{g/d}$	$< 3.26\mu\text{mol/d}$
			七羧基卟啉	$< 20\mu\text{g/d}$	
			八羧基卟啉	$< 80\mu\text{g/d}$	八羧基卟啉 (尿卟啉)
			四羧基卟啉 (粪卟啉)	$< 640\mu\text{g/d}$	四羧基卟啉 (粪卟啉)
钾	血清	ISE	3.5~5.3mmol/L		3.5~5.3mmol/L
前白蛋白	血清	比浊法	18~45mg/dl		180~450nmol/L
孕酮	血清	免疫测定	男性: $< 1.2\text{ng/ml}$ 女性: 卵泡期 $< 1.4\text{ng/ml}$ 黄体期 2.5~28.0ng/ml 妊娠期 前3个月 9.0~47.0ng/ml 中3个月 17.0~146.0ng/ml 后3个月 55.0~255.0ng/ml 绝经后 $< 0.7\text{ng/ml}$	男性: $< 3.8\text{nmol/L}$ 女性: 卵泡期 $< 4.5\text{nmol/L}$ 黄体期 8.0~89.0nmol/L 妊娠期 前3个月 28.6~149.5nmol/L 中3个月 54.1~464.3nmol/L 后3个月 174.9~810.9nmol/L 绝经后 $< 2.2\text{nmol/L}$	

续表

项 目	标本	方 法	正 常 范 围	
			传 统 单 位	国 际 单 位
促乳素	血清	免疫测定	男性: 2~18ng/ml 女性: 非孕妇 3~30ng/ml 孕妇 10~209ng/ml 绝经后 2~20ng/ml	男性: 2~18μg/L 女性: 非孕妇 3~30μg/L 孕妇 10~209μg/L 绝经后 2~20μg/L
前列腺特异性抗原 (PSA)	血清	免疫测定	≤4ng/ml (男性)	≤4μg/L (男性)
蛋白质, 总量	血清	比色法	6.0~8.5g/dl	60~85g/L
C蛋白活性	尿	比色法	<150mg/d	<150mg/d
C蛋白抗原	血浆	光学血凝块检测	正常的 70%~140%	正常的 0.7~1.4
蛋白电泳	血浆	免疫测定	正常的 70%~140%	正常的 0.7~1.4
	血清	电泳	白蛋白: 3.5~5.5g/dl α ₁ -球蛋白: 0.1~0.3g/dl α ₂ -球蛋白: 0.2~1.1g/dl β-球蛋白: 0.5~1.2g/dl γ-球蛋白: 0.5~1.5g/dl	白蛋白: 35~55g/L α ₁ -球蛋白: 1~3g/L α ₂ -球蛋白: 2~11g/L β-球蛋白: 5~12g/L γ-球蛋白: 5~15g/L
S蛋白活性	血浆	光学血凝块检测	男性: 正常的 70%~150% 女性: 正常的 58%~130%	男性: 正常的 0.7~1.5 女性: 正常的 0.58~1.30
S蛋白抗原	血浆	免疫测定	男性: 正常的 70%~140% 女性: 正常的 70%~140%	男性: 正常的 0.7~1.4 女性: 正常的 0.7~1.4
凝血活酶时间 (PT)	血浆	光学血凝块检测 国际标准化比 (INR): 0.9~1.1 (病人未接受抗凝治疗)	10.0~12.5秒	10.0~12.5秒
原叶啉				

续表

项 目		标 本	方 法	传 统 单 位	正 常 范 围	国 际 单 位
游离红细 胞	血	血	荧光测定	<35 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 红细胞	<0.62 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 红细胞	
锌	血	血	荧光测定	<70 $\mu\text{g}/\text{dl}$	<700 $\mu\text{g}/\text{L}$	
丙酮酸	血	血	酶比色法	0.3~0.9 mg/dl	34~102 $\mu\text{mol}/\text{L}$	
丙酮酸激酶	血	血	荧光测定	测到酶活性		
红细胞计数	血	血	血液自动分析仪	男性:4.4~5.8 $\times 10^6/\mu\text{l}$ 女性:3.9~5.2 $\times 10^6/\mu\text{l}$	男性:4.4~5.8 $\times 10^{12}/\text{L}$ 女性:3.9~5.2 $\times 10^{12}/\text{L}$	
红细胞指数	血	血	血液自动分析仪	红细胞平均体积:78~102 fl 红细胞平均血红蛋白:27~33 pg 红细胞平均血红蛋白浓度:32~36 g/dl 红细胞分布宽度: $\leq 15\%$	红细胞平均体积:78~102 fl 红细胞平均血红蛋白:27~33 pg 红细胞平均血红蛋白浓度:320~360 g/L 红细胞分布宽度: ≤ 0.15	
肾素活性	血浆	血浆	免疫测定	1.3~4.0 $\text{ng}/(\text{ml}\cdot\text{h})$ (直立) (正常钠摄入:100~200 mEq/d)	1.00~3.07 $\text{nmol}/(\text{L}\cdot\text{h})$ (直立) (正常钠摄入:100~200 mmol/d)	
网织细胞计 数	血	血	血液自动分析仪	红细胞的0.5%~2.3%	红细胞的0.005~0.023	
类风因子	血清	血清	比浊法	<40 IU/ml	<40 kIU/L	
Schilling 试 验	尿	尿	放射性同位素测定	24 小时内大于摄入量的7%	24 小时内大于摄入量的7%	
硬皮病抗体 (Scl-70)	血清	血清	比浊法	阴性		
5-羟色胺	血	血	HPLC	46~319 ng/ml	0.26~1.81 $\mu\text{mol}/\text{L}$	
钠	血清	血清	ISE	135~146 mmol/L	135~146 mmol/L	
生长调节 素-C	血清	血清	免疫测定	男性:90~318 ng/ml 女性:116~270 ng/ml	男性:90~318 $\mu\text{g}/\text{L}$ 女性:116~270 $\mu\text{g}/\text{L}$	

续表

项 目	标本	方 法	传统单位	正 常 范 围	国际单位
T₃ (三碘甲状腺原氨酸)					
游离	血清	免疫测定	230~420pg/dl	3.5~6.5pmol/L	
逆向	血清	免疫测定	2.6~18.9ng/dl	0.04~0.29nmol/L	
总量	血清	免疫测定	60~181ng/dl	0.9~2.8nmol/L	
T₄ (甲状腺素)					
游离	血清	免疫测定	0.8~1.8ng/dl	10~23pmol/L	
总量	血清	免疫测定	4.5~12.5μg/dl	58~161nmol/L	
睾酮, 总量	血清	免疫测定	男性: 194~833ng/dl 女性: <62ng/dl	男性: 6.7~28.9nmol/L 女性: <2~1nmol/L	
凝血酶原时间	血浆	光学血凝块检测	10.0~13.5秒	10.0~13.5秒	
甲状腺球蛋白	血清	免疫测定	≤60ng/ml	≤60μg/L	
促甲状腺素 (TSH), 超敏性 (第三代)	血清	免疫测定	0.50~4.70μIU/mL	0.50~4.70mIU/L	
甲状腺素结合球蛋白 (TBG)	血清	免疫测定	16~34mg/L	16~34mg/L	
转铁蛋白	血清	比浊法	188~341mg/dl	1.88~3.41g/L	

续表

项 目	标 本	方 法	正 常 范 围	
			传 统 单 位	国 际 单 位
甘油三酯	血清	酶比色法	<200mg/dl	<2.26mmol/L
尿素氮 (BUN), 血	血清	比色法	7~30mg/dl	2.5~10.7mmol 尿素/L
尿酸	血清	比色法	男性:4.0~8.5mg/dl 女性:2.5~7.5mg/dl	男性:238~506 μ mol/L 女性:149~446 μ mol/L
尿	尿	酶比色法	200~750mg/d	1.2~4.5mmol/d
尿分析, 全 套	尿	浸有试剂的纸片及 显微镜	外观: 清, 黄	
			比重: 1.001~1.035	
			pH: 4.6~8.0	
			蛋白质: 阴性	
			葡萄糖: 阴性	
			还原性物质: 阴性	
			酮体: 阴性	
			胆色素: 阴性	
			隐血: 阴性	
			白细胞酯酶: 阴性	
			亚硝酸盐: 阴性	
			白细胞: ≤ 5 /高倍视野	
			红细胞: ≤ 3 /高倍视野	
			肾小管上皮细胞: ≤ 3 /高倍视野	
香草扁桃酸 (VMA)	尿	HPLC	鳞状上皮细胞: 没有或很少/高倍视野	
			管型: 无	
			细菌: 无	
			酵母: 无	
粘度	血清	粘度计	≤ 10 mg/d	$\leq 50\mu$ mol/d
			1.5~1.9 粘度单位(与水相比较)	

续表

项 目	标本	方 法	传 统 单 位	正 常 范 围	国 际 单 位
维生素 A	血清	HPLC	30~95 μ g/dl		1.05~3.32 μ mol/L
维生素 B ₆	血浆	HPLC	5~24 μ g/dl		30~144nmol/L
维生素 B ₁₂	血清	免疫测定	200~800pg/ml		>150~590pmol/L
维生素 C	血浆	比色法	0.2~2.0mg/dl		11~114 μ mol/L
1, 25-二羟 维生素 D	血清	层析法	24~65pg/ml		58~156pmol/L
25-羟维生 素 D	血清	乙腈萃取/免疫测 定	10~55ng/ml		25~137nmol/L
维生素 E	血清	荧光光度法	5~20 μ g/ml		12~46 μ mol/L
白细胞计数	血	血液自动分析仪	3.8~10.8 $\times 10^3/\mu$ l		3.8~10.8 $\times 10^9/L$
白细胞分类	血	血液自动分析仪	嗜中性白细胞绝对数: 1500~7800 细胞/ μ l 嗜酸性白细胞绝对数: 50~550 细胞/ μ l 嗜碱性白细胞绝对数: 0~220 细胞/ μ l 淋巴细胞绝对数: 850~4100 细胞/ μ l 单核细胞绝对数: 200~1100 细胞/ μ l		嗜中性白细胞绝对数: 1.5~7.8 $\times 10^9/L$ 嗜酸性白细胞绝对数: 0.05~0.55 $\times 10^9/L$ 嗜碱性白细胞绝对数: 0~0.2 $\times 10^9/L$ 淋巴细胞绝对数: 0.85~4.10 $\times 10^9/L$ 单核细胞绝对数: 0.2~1.1 $\times 10^9/L$
锌	血	原子光谱法	60~130 μ g/dl		9.2~19.9 μ mol/L

* 仅作参考用。

ICP-MS = 诱导偶联质谱法; MEIA = 微粒酶免疫测定

IRMA = 免疫放射测定; RIA = 放射免疫测定

ICMA = 免疫化学发光测定; HPLC = 高效液相层析

ISE = 离子选择性电极

表 296-3 药物治疗范围

治 疗 范 围				
药 物	标 本	方 法	传统单位	国际单位
对乙酰氨基酚	血清	免疫测定	10~20mg/L	66~132 μ mol/L
丁胺卡那霉素	血清	免疫测定	峰值: 底值: 20~30mg/L 4~8mg/L	34~51 μ mol/L 7~14 μ mol/L
胺碘酮	血清	HPLC	1.0~2.5mg/L	1.6~3.9 μ mol/L
阿米替林和代谢物,总量	血清	HPLC	60~220 μ g/L	216~793nmol/L
异戊巴比妥	血清	GC	3~12mg/L	13~53 μ mol/L
卡马西平	血清	免疫测定	4~12mg/L	17~51 μ mol/L
氯霉素	血清	免疫测定	峰值: 底值: 10~20mg/L 5~10mg/L	31~77 μ mol/L 15~31 μ mol/L
氯氮草和代谢物,总量	血清	HPLC	0.7~1.0mg/L	2~3 μ mol/L
氯丙嗪	血清	GC	30~350 μ g/L	94~1098 μ mol/L
氯硝西洋	血清	HPLC	5~70 μ g/L	16~222nmol/L
氯氮草	血清	HPLC	0.4~1.5mg/L	1.20~4.52 μ mol/L
环孢菌素	血液	HPLC	100~200 μ g/L	83~166nmol/L
地昔帕明	血清	HPLC	75~300 μ g/L	282~1126nmol/L
地西洋和代谢物,总量	血清	HPLC	0.5~2.0mg/L	1.76~7.02 μ mol/L
洋地黄毒甙	血清	免疫测定	10~30 μ g/L	13~39nmol/L
地高辛	血清	免疫测定	0.8~2.0 μ g/L	1.0~2.6nmol/L
丙吡胺	血清	免疫测定	房性心律不齐: 室性心律不齐: 2.8~3.2 μ g/ml 3.3~7.5 μ g/ml	8~9 μ mol/L 10~22 μ mol/L

静脉滴注后 30 分钟或肌注后 60 分钟达峰

包括阿米替林和去甲阿米替林

静脉滴注后 30 分钟或肌注后 60 分钟达峰

包括氯氮草和去甲氯氮草

建议性标准;尚无确定的治疗范围

按去甲安定测定

建议性标准(用药后 12 小时);尚无确定的治疗范围

包括地西洋和去甲安定

续表

治疗范围

药 物	标本	方法	传统单位	国际单位	注
多塞平和代谢物, 总量	血清	HPLC	150~250 μ g/L	537~895nmol/L	包括多塞平和去甲多塞平
乙氯维诺	血清	比色法	2~8mg/L	14~55 μ mol/L	
乙琥胺	血清	免疫测定	40~100mg/L	283~708 μ mol/L	
氟卡尼	血清	免疫测定	0.2~1.0mg/L	0.5~2.4 μ mol/L	
庆大霉素	血清	免疫测定	峰值: 5~10mg/L 底值: 1~2mg/L	10~21 μ mol/L 2~4 μ mol/L	静脉滴注后 30 分钟或肌注后 60 分钟达峰值
导眼能	血清	GC	2~6mg/L	9~28 μ mol/L	
氟哌啶醇	血清	GC	4~20 μ g/L	11~53nmol/L	
米帕明和代谢物, 总量	血清	HPLC	100~300 μ g/L	357~1070nmol/L	包括丙咪嗪和去甲丙咪嗪
利多卡因	血清	免疫测定	1.5~6.0mg/L	6.4~25.6 μ mol/L	
锂	血清	原子光谱法	0.5~1.3mEq/L	0.5~1.3mmol/L	
劳拉西泮	血清	HPLC	50~240ng/mL	156~746nmol/L	
眠尔通	血清	GC	6~12mg/L	27~55 μ mol/L	
甲琥胺	血清	GC	10~40mg/L	53~211 μ mol/L	按去甲甲琥胺测定
去甲替林	血清	HPLC	50~140 μ g/L	90~532nmol/L	
奥沙西泮	血清	HPLC	0.2~1.4mg/L	0.7~4.9 μ mol/L	
戊巴比妥	血清	GC	催眠: 1~5mg/L	4~22 μ mol/L	
苯巴比妥	血清	免疫测定	15~40mg/L	65~172 μ mol/L	
苯妥英	血清	免疫测定	10~20mg/L	40~79 μ mol/L	
扑米酮和代谢物, 总量	血清	免疫测定	扑米酮: 5~12mg/L 苯巴比妥: 15~40mg/L	23~55 μ mol/L 65~172 μ mol/L	监测扑米酮的代谢物苯巴比妥 是监测扑米酮的必要内容

续表

治 疗 范 围

药 物	标 本	方 法	普鲁卡因胺和代谢物, 总量	传统单位	国际单位	注
普鲁卡因胺和代谢物, 总量	血清	免疫测定	普鲁卡因胺和 N-乙酰普鲁卡因胺: 普鲁卡因胺:	5~30mg/L 4~10mg/L 50~100μg/L	21~127μmol/L 17~42μmol/L 193~386nmol/L	总量包括普鲁卡因胺和 N-乙酰普鲁卡因胺 用作 β 阻断; 治疗范围取决于临床情况
普萘洛尔	血清	HPLC				
奎尼丁	血清	免疫测定		2~5mg/L	6.2~15.4μmol/L	
水杨酸盐	血清	免疫测定	镇痛: 抗炎:	50~100mg/L 150~300mg/L	0.36~0.72mmol/L 1.09~2.17mmol/L	
司可巴比妥	血清	GC		1~5mg/L	4.2~21.0μmol/L	
茶碱	血清	免疫测定		10~20mg/L	56~111μmol/L	
妥布霉素	血清	免疫测定	峰值: 底值:	5~10mg/L 1~2mg/L	11~21μmol/L 2~4μmol/L	静脉滴注后 30 分钟或肌注后 60 分钟达峰
妥卡胺	血清	HPLC		4~10mg/L	21~52μmol/L	
丙戊酸	血清	免疫测定	抗惊厥:	50~100mg/L	347~693μmol/L	
万古霉素	血清	免疫测定	峰值: 底值:	18~40mg/L 5~10mg/L	12~28μmol/L 3~7μmol/L	静脉滴注后 30 分钟或肌注后 60 分钟达峰
维拉帕米	血清	HPLC		100~500μg/L	220~1100nmol/L	

HPLC = 高效液相层析; GC = 气相层析

表 296-4 常用检验及其相关疾病

检验项目	增 加	减 少
酸性磷酸酶	前列腺癌, 前列腺后按摩, 前列腺炎, 心肌梗死, 过量血小板破坏, 骨疾病, 肝疾病	
白蛋白	脱水, 尿崩症	水分过多, 营养不良, 吸收障碍, 肾病, 肝功能衰竭, 烧伤, 多发性骨髓瘤, 转移性癌
碱性磷酸酶	骨生长, 骨转移病灶, 变形性骨炎, 佝偻病, 骨折愈合, 甲状旁腺功能亢进, 肝疾病, 阻塞性黄疸, 肝转移性病灶, 肺梗死, 心力衰竭, 妊娠	恶性贫血, 甲状旁腺功能减退, 磷酸酶减少症
丙氨酸转氨酶 (ALT)	肝炎, 肝硬化, 肝转移病灶, 阻塞性黄疸, 传染性单核细胞增多症, 肝充血, 胰腺炎, 肾脏病, 饮酒	维生素 B ₆ 缺乏症
淀粉酶	胰腺炎, 胃肠道梗阻, 肠系膜血栓形成和梗死, 巨淀粉酶血症, 腮腺炎, 流行性腮腺炎, 肾脏病, 输卵管妊娠破裂, 肺癌, 急性酒精摄入, 腹部外科手术后	明显的胰腺破坏
天门冬氨酸转氨酶 (AST)	心肌梗死, 心力衰竭, 心肌炎, 心包炎, 肌炎, 肌营养不良, 创伤, 肝疾病, 胰腺炎, 肾梗死, 子痫, 瘤形成, 脑部损伤, 癫痫发作, 溶血, 酒精	维生素 B ₆ 缺乏症, 肝疾病末期
胆红素	肝疾病, 阻塞性黄疸, 溶血性贫血, 肺梗死, Gilbert 病, Dubin-Johnson 综合征, 新生儿黄疸	
钙	甲状旁腺功能亢进, 骨转移性病灶, 骨髓瘤, 肉样瘤, 甲状腺功能亢进, 维生素 D 过多症, 无骨转移的恶性肿瘤, 碱性乳综合征, 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子, 干扰素, 白介素, 肾上腺功能减退, 锂, 噻嗪类药物, 肉芽肿病, 变形性骨炎, 他莫昔芬	甲状旁腺功能减退, 肾功能衰竭, 吸收障碍, 胰腺炎, 血白蛋白减少, 维生素 D 缺乏症, 水分过多
胆固醇	甲状腺功能减退, 阻塞性黄疸, 肾病, 糖尿病, 胰腺炎, 妊娠, 家族因素	甲状腺功能亢进, 感染, 营养不良, 心力衰竭, 恶性肿瘤, 严重肝损害 (化学品、药物、肝炎)
HDL 胆固醇	剧烈运动, 甘油三酯 (极低密度脂蛋白) 廓清增加, 轻度摄入酒精, 胰岛素, 雌激素	饥饿, 肥胖, 吸烟, 糖尿病, 甲状腺功能减退, 肝疾病, 肾病, 尿毒症
肌酸激酶	心肌梗死, 肌病, 烧伤, 胸部外伤, 胶原-血管病, 脑膜炎, 药物 (如洛伐他丁), 癫痫状态, 脑梗死, 高热, 手术后, 经皮腔内冠脉成形术	
肌酐	肾功能衰竭, 尿路梗阻, 脱水, 甲状腺功能亢进, 节食, 肌病	衰老

续表

检验项目	增 加	减 少
甲胎蛋白	肝细胞癌, 睾丸肿瘤, 肝炎	
纤维蛋白原	动脉粥样硬化, 年老 (正常女性 58 岁时为 299~365mg/dl)	
球蛋白	系统性红斑狼疮, 骨髓瘤, 肝疾病, 结节病	免疫缺损
葡萄糖	糖尿病, 静脉注射葡萄糖, 噻嗪类药物, 皮质类固醇, 嗜铬细胞瘤, 甲状腺功能亢进, 库欣综合征, 肢端肥大症, 脑损伤, 肝疾病, 肾病, 血色病, 应激 (如激动、烧伤、休克、麻醉), 急性或慢性胰腺炎, 维生素 B ₁ 缺乏所致 Wernicke 脑病, 去甲肾上腺素, 雌激素, 酒精, 苯妥英, 心得安, 慢性维生素 A 过多症	胰岛素过量, 胰岛素瘤, 艾迪生病, 粘液性水肿, 肝功能衰竭, 吸收障碍, 胰腺炎, 胰高血糖素缺乏, 胰外肿瘤, 早期糖尿病, 胃切除后, 自主神经系统紊乱, 特发性亮氨酸过敏, 酶病 (von Gierke 病, 果糖不耐受), 口服降血糖药 (人为), 营养不良, 酒精中毒
乳酸脱氢酶 (LDH)	心肌梗死, 肺梗死, 溶血性贫血, 恶性贫血, 白血病, 淋巴瘤, 其他恶性肿瘤, 肝疾病, 肾梗死, 癫痫发作, 脑损伤, 创伤, 炎症性腹泻	
脂酶	与淀粉酶 (除腮腺炎, 流行性腮腺炎)、巨淀粉酶血症同	
镁	肾脏病, 镁过量 (静脉输入或口服)	腹泻, 吸收不良, 肾小管性酸中毒, 急性肾小管坏死, 慢性肾小球性肾炎, 药物 (利尿剂、抗生素), 醛固酮增多症, 甲状腺功能亢进, 高血钙, 未经控制的糖尿病, 营养缺乏
磷	肾功能衰竭, 甲状旁腺功能减退, 糖尿病酸中毒, 肢端肥大症, 甲状腺功能亢进, 大量磷酸盐摄入 (静脉输入或口服), 维生素 D 中毒, 乳酸中毒, 细胞溶解, 白血病, 容积收缩, 假性, 标本长期冷冻, 肝素钠污染, 高胆红素血症, 高脂血症, 血内蛋白异常	甲状旁腺功能亢进, 骨软化, 佝偻病, Fanconi 综合征, 肝硬化, 低血钾, 静脉注射葡萄糖过量, 呼吸性碱中毒, 饮食节制, 与磷结合的抗酸剂, 酒精中毒, 痛风, 血透
钾	高血钾性酸中毒, 糖尿病酸中毒, 肾上腺功能减退, 遗传性高钾血症, 溶血, 肌球蛋白尿, 留钾利尿剂, 血管紧张素转换酶抑制剂, 大量外源性钾负荷, 肾小管缺陷, 血小板增多症	肝硬化, 营养不良, 呕吐, 代谢性碱中毒, 腹泻, 肾病, 利尿剂, 肾上腺功能亢进, 家族性周期性瘫痪, 异位 ACTH 过多, β -羟化酶缺乏
前列腺特异性抗原	良性前列腺增生, 前列腺癌	

续表

检验项目	增 加	减 少
钠	脱水, 尿崩症, 盐摄入过多, 糖尿病大量利尿, 急性肾小管坏死利尿期, 高钙性肾病大量利尿, 下丘脑损伤所致的“原发性”高血钠	抗利尿激素过量, 肾病, 肾上腺功能减退, 粘液性水肿, 心力衰竭, 腹泻, 呕吐, 糖尿病酸中毒, 利尿剂, 肾上腺皮质功能减退, 假性疾病(可用带有离子选择性电极的直接读数电位差测定而避免); 高脂血症(血脂每升高4.6g/L, 血清钠就减少1mmol/L); 高血糖(血清中葡萄糖每增加100mg/dl, 血清钠就减少3mmol/L), 甘露醇, 血蛋白过高症(如多发性骨髓瘤)
低甲状腺素	甲状腺功能亢进, 伴甲状腺功能减退的甲状腺炎, 胺碘酮, 锂, 丙硫氧嘧啶, 甲硫咪唑, 碘, 酒精性肝硬化, 慢性肾功能衰竭, 甲状腺功能正常的疾病综合征	甲状腺剂量过大, 甲状腺功能亢进, 甲状腺炎, 多巴胺, 肾上腺皮质类固醇, 苯妥英, 大剂量阿司匹林, 甲状腺功能正常的疾病综合征, 继发性甲状腺功能减退, 控制饮食药物, Jod-Basedow 综合征
蛋白质总量	多发性骨髓瘤, 粘液性水肿, 狼疮, 肉样瘤, 尿崩症, 脱水, 胶原性疾病	烧伤, 肝硬化, 营养不良, 肾病, 水分过多, 胃肠道蛋白丢失
甘油三酯	肾病, 胆汁淤积, 胰腺炎, 肝硬化, 糖尿病, 肝炎, 饮食过度, 遗传性血清肌钙蛋白 I 和 T (心肌梗死和不稳定心绞痛后早期)	营养不良
尿素氮	肾病, 脱水, 胃肠道出血, 白血病, 心力衰竭, 休克, 肾后性氮血症, 泌尿道阻塞 (BUN: 肌酐 > 10:1), 急性心肌梗死	肝功能衰竭, 水分过多, 妊娠, 肢端肥大症, 饮食节制, 仅用静脉内营养
尿酸	痛风, 肾功能衰竭, 利尿剂治疗, 白血病, 淋巴瘤, 红细胞增多症, 酸中毒, 银屑病, 甲状腺功能减退, 子痫, 多发性骨髓瘤, 恶性贫血, 组织坏死, 炎症, 痛风病人 25% 的家属, 癌症化疗(如氮芥、长春新碱、巯基嘌呤), 溶血性贫血, 镰状细胞性贫血, 高蛋白减肥饮食, 铅中毒, Lesch-Nyhan 综合征, 多囊肾, 全身性和局限性钙沉着, 甲状腺功能减退, 肉样瘤, 血清甘油三酯升高	排尿酸药物, 别嘌呤醇, Wilson 病, 大剂量维生素 C, Fanconi 综合征, 黄嘌呤尿

* 肌酸激酶增加和晚期心脏病死亡率增加相关

表 296-5 各种条件下尿和血液中电解质、pH 和容积的变化

条件	血 液					尿 液			
	钠	钾	碳酸氢盐	氯化物	容积	钠	钾	pH	容积
肺气肿	N	N	↑	↓	N 或 ↑	↓	N	↓	N
充血性心力衰竭	N 或 ↓	N	N	↓	↑	↓	N	N	↓
过度出汗	↓	N	N	↓	N	↓	N	N	N
腹泻	↓	↓	↓	↓	↓	↓	N 或 ↓	↓	↓
幽门梗阻	↓	↓	↑	↓	↓	↓	N	↑	↓
脱水	↑	N	N 或 ↓	↑	↓	↑	↑	↓	↓
饥饿	N	↓	↓	N	N 或 ↓	N 或 ↑	↑ 或 N	↓	↑
吸收障碍	↓	↓	N 或 ↓	N	↓	↓	↓	N 或 ↓	N
水杨酸中毒	N	N 或 ↓	↓	↑	N	↑	N 或 ↑	↑	N
原发性醛固酮增多症	↑	↓	↑	↓	N	↓	↑	N 或 ↓	↑
肾上腺皮质功能不全	↓	↑	N 或 ↓	↓	↓	↑	N 或 ↓	N 或 ↑	N 或 ↓
尿崩症	N 或 ↑	N	N	↑	↓	N	N	N	↑
糖尿病酸中毒	↓	N 或 ↑	↓	↓	↓	↑	↑	↓	↑
噻嗪类药物	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	N 或 ↑	↑
肾小管性酸中毒	↓	↓	↓	↑	↓	↑	↑	↑	↑
慢性肾功能衰竭	↓	N 或 ↓	↓	↓ 或 N	V	↑	↑	↑	V
急性肾功能衰竭	↓	↑	↓	↑	↑	↓	↓	N 或 ↑	↓

N = 正常; ↑ = 增加; ↓ = 减少; V = 不定

第 297 节 简易换算指南

毫克和毫克当量换算

毫克当量 (mEq) 表示某物质和 1mg 氢的化学活性或化合力相当的量。1mg 氢, 23mg 钠, 39mg 钾, 20mg 钙和 35mg 氯都是 1mEq。其换算公式如下:

$$\text{mEq/L} = \frac{(\text{mg/L}) \times \text{原子价}}{\text{化学结构式量}}$$

$$\text{mg/L} = \frac{(\text{mEq/L}) \times \text{化学结构式量}}{\text{原子价}}$$

(注：化学结构式量 = 原子量或分子量)

毫克当量 (mEq) 大致与毫渗模 (mOsm) 相等。正常时，体液各部分所含溶质均为 280mOsm/L。

表 297-1 公制

重量:	
1 公斤 (kg)	= 1 000 克 (10^3 g)
1 克 (g)	= 1 000 毫克 (10^3 mg)
1 毫克 (mg)	= 1 000 微克 (10^{-3} g)
1 微克 (μ g)	= 1 000 纤克 (ng) (10^{-6} g)
1 毫微克 (m μ g)	= 1 000 沙克 (pg) (10^{-9} g)
容积:	
1 升 (L)	= 1000 毫升 (ml)
	= 1000 立方厘米 (cc)

表 297-2 公制与非公制对照表 (近似值)

液体:	
30ml	= 1 流质英两
250ml	= 8 + 流质英两
500ml	= 1 + 品脱
1000ml	= 1 + 夸脱 (1L)
重量:	
65mg	= 1 喱 (gr)
28.35g	= 1 英两 (oz)
1kg	= 2.2 磅 (lb)
长度:	
1 毫米 (mm)	= 0.04 英寸 (in.)
1 厘米 (cm)	= 0.4 英寸
2.5 厘米	= 1 英寸
1 米 (m)	= 39.37 英寸

表 297-3 家用非公制与公制对照表 (近似值)

1 茶匙 (tsp)	= 3~5ml
1 医用茶匙	= 5ml
1 甜食匙	= 8ml
1 汤匙 (tbsp)	= 15ml = 1/2 流质英两
1 杯	= 240ml = 8 流质英两

表 297-4 某些常用元素的原子量 (近似值)

氢 (H) = 1	镁 (Mg) = 24
碳 (C) = 12	磷 (P) = 31
氮 (N) = 14	氯 (Cl) = 35.5
氧 (O) = 16	钾 (K) = 39
钠 (Na) = 23	钙 (Ca) = 40

表 297-5 摄氏-华氏对照表

摄氏	华氏	摄氏	华氏
冰点 (水, 海平面):		巴氏消毒法 (持续式), * 30 分:	
0	32	62.8	145.0
临床范围		巴氏消毒法 (闪电式); * 15 秒:	
36.0	96.8	71.7	161.0
36.5	97.7	沸点 (水, 海平面):	
37.0	98.6	100.0	212.0
37.5	99.5		
38.0	100.4		
38.5	101.3		
39.0	102.2		
39.5	103.1		
40.0	104.0	换算	
40.5	104.9	华氏换成摄氏, 先减去 32, 然后乘以 5/9 或 0.555	
41.0	105.8	摄氏换成华氏, 先乘以 9/5, 或 1.8, 然后再加 32	
41.5	106.7		
42.0	107.6		

* 根据美国食品和药物管理局规定, 1991 年。

(吴振勤 译)

第 22 章

临床药理学

第 298 节	药物的输入和处置	3000
	药物的吸收	3000
	生物利用度	3004
	药物的分布	3006
	药物的消除	3009
	代谢	3009
	肾脏排泄	3012
	胆汁排泄	3012
第 299 节	药物代谢动力学	3013
	药物代谢动力学基本参数	3013
	给药	3015
	参数值的变异性	3018
第 300 节	药物效应动力学	3019
	药物-受体相互作用	3019
	剂量-效应关系	3022
第 301 节	影响药物效应的因素	3023
	遗传药理学	3023
	药物代谢动力学差异	3023
	药物效应动力学差异	3025
	药物相互作用	3026
	药物效应动力学的相互作用	3030
	受体部位的相互作用	3030
	药物代谢动力学相互作用	3031
	处理原则	3034
	安慰剂	3035
	病人的依从性	3037

第 302 节 药物毒性	3038
药物毒性的评价	3038
动物研究	3039
体外研究	3040
人体研究	3040
药物不良反应	3042
致癌作用	3043
受益对危险之比	3044
第 303 节 药物治疗监测	3046
治疗窗	3048
对测得浓度的评价	3048
第 304 节 老年人的药物治疗	3053
药物代谢动力学	3054
药物效应动力学	3056
药物不良反应	3058
药物治疗的有效性概述	3063
需加注意的几类药物	3063
第 305 节 同化甾体的应用	3066
第 306 节 某些常用药物的商品名	3068

第 298 节 药物的输入和处置

药物几乎总是是由外界进入机体的化合物或混合物。因此药物并不像内源性物质那样在体内不间断地形成和消除。药物的吸收、生物利用度、分布和消除过程决定药物效应的开始、持续时间和强度方面是至关重要的。

药物的吸收

吸收是指药物由用药部位进入体循环的转运过程。

药物的吸收是由药物的理化性质、药剂的配方以及给药途径所决定的。药物制品——一种药物的实际剂型（如片剂、胶囊剂、溶液剂），由药物本身和其他成分的配方组成，供不同给药途径如口服、口腔、舌下、直肠、注射、局部和吸入的使用。药物被吸收的先决条件是它能进入溶解状态。固体药物制品（如片

剂)必须先经过崩解和解聚,药物能进入溶液后,才能被吸收。

跨膜转运

大多数给药途径给药(除静脉注射给药外),药物在到达体循环之前必须通过层层半渗透性细胞膜。这些细胞膜起到生物屏障作用,有选择地抑制某些药物分子通过。细胞膜主要由一种双分子的脂质基质构成,其中主要含有胆固醇及磷脂。膜脂质使细胞膜具有稳定性,也决定了细胞膜渗透性特点。大小和组成不同的球形蛋白质埋嵌在基质中;这些膜蛋白可以参与转运过程,也可以在细胞调节机制中起到受体的作用。药物通过生物屏障的过程包括被动扩散,易化被动扩散、主动转运或胞饮作用。

被动扩散 以溶质浓度梯度作为动力以使药物通过细胞膜的一种转运过程。大多数药物分子是通过简单扩散方式透过一层膜被动地从高浓度区(如胃肠液)进入到低浓度区(如血液)。因为药物分子经由体循环迅速转运到大容积的体液和组织中去,所以开始时血液中药浓度低于给药部位的浓度,形成大的浓度梯度。扩散速率直接与该梯度成正比,而且还依赖于药物的脂溶性、解离程度、分子量大小以及吸收表面的面积。由于细胞膜是类脂质,脂溶性高的药物比脂溶性低的药物扩散得更快。小分子透过膜的速度也要比大分子快。

多数药物是弱有机酸或弱有机碱,在水性环境中是以非解离型或解离型而存在的。非解离型部分通常是脂溶性的,很容易透过细胞膜扩散。解离型则由于其脂溶性低,不易透过细胞膜,还由于细胞膜表面带电荷基团也会阻碍解离型通过。因此,药物穿透速率主要取决于非解离型。一个能解离的药物透过生物膜到达分布平衡取决于药物的 pK_a (药物的非解离型和解离型浓度相等时的 pH) 和当时的 pH 梯度。对于一种弱酸性药物来讲, pH 值越高,非解离型对解离型的比率就越低。现设一弱酸性药物 (pK_a 为 4.4), 在血浆中 (pH 7.4) 非解离型对解离型的比率是 1:1000, 而在胃液中 (pH 1.4), 则比率相反, 为 1000:1。当这种弱酸性药口服给药时, 在胃与血浆之间形成很大的非解离型药物浓度梯度, 这种情况有利于透过胃粘膜扩散。由于只有非解离型药物能透过细胞膜, 故在平衡状态下, 非解离型药物在胃中和血浆中的浓度相等, 而血浆中解离型药物浓度要比胃中高约 1000 倍。对于一种 pK_a 4.4 的弱碱性药物来讲, 其情况则相反。因此在理论上, 弱酸性药物(如阿司匹林)在酸性介质中(胃腔)应当比弱碱性药物(如奎宁)更易吸收。然而, 不管是酸性或碱性药物, 大多数药物的吸收是在小肠内进行的(见下文口服给药)。

易化被动扩散 某些分子(如葡萄糖), 虽然其脂溶性低, 但透过细胞膜的速率却比预料的快, 其原因假设为有一种载体成分与底物分子在细胞膜外侧面进行可逆性结合, 这种载体与底物复合物迅速通过细胞膜弥散, 在其内侧面释出底物。这种载体介导的扩散过程其特征是具有选择性和饱和性。这种载体只对那些具有特异性分子构型的底物转运。这种转动过程受到有效载体数目所制约。这种

转运过程不消耗能量,底物不能逆浓度梯度而转运。

主动转运 这种转运过程其特征是具有选择性和饱和性,还要消耗细胞能量。底物可以逆浓度而积聚于细胞内。主动转运过程看来只限于在结构类似于内源性物质的那些药物。这些物质通常是经小肠的特殊部位而被吸收。多种离子、维生素类、糖类和氨基酸类等已被证实通过这一过程而被吸收。

胞饮作用 指细胞对液体或微粒的吞入作用,细胞膜先内陷把液体或微粒封入,然后加以融合形成一个小泡,之后即脱离细胞膜进入细胞内。这种机制也需消耗能量。除了对蛋白质类药物外,胞饮作用在药物转运过程所起作用不甚重要。

口服给药

口服是最常用的给药途径,其吸收涉及药物通过胃肠道上皮细胞膜的转运。口服给药后吸收呈明显的差异,这是由于胃肠道管腔内 pH 及单位腔道容积的表面积不同。也受组织血流灌注情况、胆汁和粘液的存在以及上皮细胞膜的性质等因素的差异影响所致。酸性药物在肠中的吸收较胃中快,似乎与药物的非解离型更易透过细胞膜相矛盾。然而,这种不一致性,可以从小肠具有很大的表面积和小肠细胞膜具较大的通透性而得到解释。

口腔粘膜上皮很薄,具有丰富的血管,这些都有利于药物吸收。但是接触的时间太短暂,即使是溶液剂也未有明显的吸收现象。把一种药物置于齿龈和面颊之间(颊部给药)或放于舌下(舌下给药)则可保留转长时间致使吸收更完全。

胃具有相对较大的上皮表面,但由于它有较厚的粘液层以及药物在胃内停留时间相对较短,吸收受到限制。几乎所有药物在小肠吸收的速度均较胃中快。因而,胃排空速率是一限速性步骤。食物特别是脂类食物延缓胃排空(也延缓药物吸收),这能解释为何某些希望迅速奏效的药物宜空腹应用。某些不易溶解的(如灰黄霉素)或在胃中降解(如青霉素 G)的药物与食物同服,可增加吸收量或无任何影响或对药物吸收影响甚小。

小肠在胃肠道中是具有最大的表面积,可吸收药物。十二指肠腔内 pH 值为 4~5,但顺着肠道由近及远,管腔内 pH 值更趋碱性,如回肠下部 pH 接近 8。胃肠道内的菌丛可使某些药物失活,降低药物的吸收。血流量的减少(如休克时)可以降低跨肠粘膜的浓度梯度,从而减少被动扩散吸收。(外周血流减少也会改变药物的分布和代谢。)

肠道通过时间 能影响药物吸收,特别是那些通过主动转运而吸收的(如维生素 B),溶解缓慢的(如灰黄霉素),极性太高的(即脂溶性差)及难以透过细胞膜的药物(如许多抗生素),对这些药物,通过太迅速可使吸收不完善。

对于控释剂型吸收可能主要在大肠内进行,特别是释放时间超过 6 小时的剂型,这一时间药物已达大肠部位。

溶液剂型的吸收 药物在口服的溶液剂型中要被吸收,药物必须在遭遇到胃肠道内大量的分泌液,低 pH 环境以及强的降解酶后还解保存下来。通常,一种

药物即使在肠环境中稳定,口服后进入大肠是很少的。低亲脂性(即膜通透性低)药物如氨基糖苷类,在胃和小肠中可被缓慢地吸收。这些药物在大肠中,因表面积小,预期吸收更慢,因而这些药物不宜制作控释剂型。

固体剂型的吸收 为了使用广泛、经济、维持药物的稳定性,以及易被病人接受,大多数药物都以片剂或胶囊剂口服给药。这些制剂必须经过崩解及溶解才能被吸收。崩解作用大大增加了药物与胃肠液接触的表面面积,从而促进了药物的溶解和吸收。在制药过程中,为了促进崩解和溶解作用,往往添加一些崩解剂和其他赋形剂(如稀释剂、润滑剂、表面活性剂、粘合剂、分散剂)。表面活性剂通过增加药物的吸湿性、溶解度和分散性而增加其溶解速率。在制片过程中压片压力过大,以及为了使药片免受肠道消化作用的影响而使用特殊的包衣可延缓固体剂型的崩解。疏水性润滑剂(如硬脂酸镁)可与活性药物结合而降低其生物利用度。

溶解速率 决定药物在吸收时的可用度,当溶解速率低于吸收速率时,溶解速率就成为限速步骤。药物的吸收可通过调正配方来纠正,例如,减小颗粒体积的方法来增加药物的表面面积,使用此法可使那些溶解缓慢而使吸收受限的药物增加胃肠道对它们的吸收速率和分量。影响溶解速率的因素有药物的不同形式:盐、晶体或水合物等,不管介质的pH是多少,弱酸的钠盐(如巴比妥酸盐、水杨酸盐)比它们相应的游离酸溶解快。某些药物呈现多种形态,可以无定形或不同晶体形存在。棕榈酸氯霉素有两种形态存在,但只有一种形态能充分溶解,充分被吸收,而被临床使用。当一个或多个水分子和一个晶体形药物相结合就构成一种水合物。这种水合物的溶解度可能与非水合物的溶解度有明显的不同。例如,无水氨苄西林与其三个水分子的水合物相比,前者的溶解速率和吸收速率均比后者快。

胃肠道外给药

把药物直接注入血流(常用静脉注射法)能保证所给药物全部进入体循环。如果通过另一种途径,(肌肉注射或皮下注射),药物必须通过一层或多层生物膜才到达体循环,这就不能保证全部药物被吸收。对于分子量 $>20\,000\text{g/mol}$ 的蛋白质类药物,肌肉注射或皮下注射给药后,通过毛细血管膜吸收缓慢,以至大部分吸收经由淋巴系统进行。在这种情况下,由于经过淋巴管内的蛋白分解酶的首过代谢,向体循环的运送不完全,速率减慢。

由于毛细血管壁具有多孔性倾向,因而血液灌注(血流量/每克组织)明显影响小分子物质的吸收速率。注射的部位能显著影响药物的吸收速率,例如,在血流量低的部位肌肉注射地西洋(安定)其吸收速率会比口服慢得多。

当难溶解的酸类和碱类的盐被用作肌肉注射时,其吸收可能延迟或变得不规则。例如,苯妥英注射剂型是其钠盐的40%丙二醇溶液,pH值大约是12。当肌肉注射这种药物后,丙二醇被吸收,组织液起缓冲作用,而使pH值降低,引起药物的电离型和游离酸型两种形式间平衡状态改变,难溶解的游离酸随之沉淀。

结果，溶解过程和吸收过程要 1~2 周发生。

控释剂型

设计控释剂型的目的是减少用药次数，减少血浆药物浓度的波动，从而产生更恒定的药理效应。用药次数减少方便病人服用，使病人乐于接受治疗方案。对那些消除半衰期和效应持续时间短而需频繁使用的药物最适宜于制成这种剂型。

口服控释剂型常被设计成能维持治疗浓度长达 12 小时或更久的制剂。控制吸收速率的方法有以下几种：使用蜡或其他非水溶性材料做药物微粒的包衣；把药埋嵌于一种基质中，使其通过胃肠道时缓慢地从这种基质中释放出来；或是把药物和离子交换树脂结合成复合体。

设计透皮控释剂型是为了延长药物释放时间。例如，可乐定通过膜弥散可控制药物释放时间达一周；又如粘附于粘胶绷带上的浸有硝酸甘油的聚合物可控制药物释放时间达 24 小时。透皮肤用药必须具备适宜的穿透皮肤的特性和高的药效，因为穿透速率和用药部位的面积都是有限的。

为了维持稳定的血药浓度，很多种非静脉注射的胃肠道外用剂型已制备成功。如有些抗菌药物以其不溶性盐（如苄星青霉素）用于肌肉注射可使治疗浓度维持相当长时期。而另外一些药物则被配制成混悬剂或非水性溶剂溶液（如胰岛素的晶体混悬剂），无定形胰岛素有很大的表面积供溶解，其作用开始快而维持时间短。

生物利用度

生物利用度是指活性成分（药物或代谢物）进入体循环的分量和速度，从而得以使活性成分进入作用部位。

尽管药物的理化性质决定着药物吸收潜能。然而剂型的性质（其性质部分依赖于其设计和制作工艺）也是影响药物生物利用度的重要因素，同一药物的几个配方存在着生物利用度的差异就具有临床意义。因而，药物产品之间等效的概念在临床决策中居重要地位。化学等值是指药物制品中含有等量的同一主药并能符合现行法定标准，而其中非活性成分则可不等；生物等效是指将化学等值的药品以同样的给药方案给予同一个体，在血液和组织出现相等的浓度；治疗等效是指几个药物制品以同样给药方案给予同一个体，产生本质上相同的治疗效应或毒性。生物等效性制品预期是具有治疗学上等效性的。

治疗学上遇到的问题（如药物毒性，缺乏效能）常常发生在一个长期服某一药物的病人换用另一个非等效性的代用品（如地高辛或苯妥英）时。

有时，尽管生物利用度不同，但仍可成功地获得治疗学等效性。例如，青霉素的治疗指数（最大耐受剂量对最小有效量之比）是如此之大，以至于由青霉素制品生物利用度差异引起的中等血浓度差异可能不影响治疗功效和安全性。相

反, 对于一个治疗指数相对狭窄的药物来讲, 生物利用度的差异是很重要的。

病人的生理特征和共患疾病时也会影响药物的生物利用度。

虽然某药物可完全被吸收, 但吸收的速率仍至关重要。吸收速率太慢就不能在一定时间内到达治疗所需的血药浓度, 吸收太快每剂用药后又由于药物浓度高而产生毒性。

低生物利用度的原因

如果一个药物能迅速溶解并容易穿透细胞膜, 则吸收趋向于完全, 但口服给药时吸收常不完全。药物在到达腔静脉之前必先沿着胃肠道向下移动并通过肠壁和肝脏, 而这些脏器恰恰是药物代谢的常见部位 (参见第43节); 这样, 药物在进入体循环可测量部位之前即可能被代谢 (首过代谢)。许多药物呈低的生物利用度是由于存在强的首过代谢。这些组织对这些药物 (如异丙肾上腺素、去甲肾上腺素、睾酮) 的代谢很完全以至它们的生物利用度实际上为零。对于那些生成活性代谢物的药物来讲, 经过首过代谢的治疗上的重要性取决于药物和代谢物所引起的期望的和非期望的效应。

低生物利用度最常见于难溶于水的、吸收缓慢的药物所制成的口服剂型。吸收缓慢和不完全的与吸收迅速而完全的药物相比前者则有更多的因素影响其生物利用度, 因而吸收缓慢或不完全常可导致治疗学效应的差异。

药物在胃肠道内停留时间不充分是低生物利用度的常见原因。摄入的药物在整个消化道停留的时间不多于1~2天, 而在小肠的时间仅2~4小时, 如果药物溶解不迅速或不能穿透上皮细胞膜 (如药物高度解离和极性很强), 则可能在吸收部位停留时间不充分, 在这种情况下, 不仅引起低生物利用度, 而且导致高度变异。年龄、性别、活动情况、遗传表型、应激、疾病 (如胃酸缺乏, 营养不良综合征) 或以前曾进行过胃肠手术等均可影响药物的生物利用度。

妨碍吸收的许多反应能降低生物利用度。这些包括络合物的形成 (例如, 四环素与多价金属离子形成络合物)、被胃酸或消化酶水解 (如青霉素和棕榈酸氯霉素的水解)、在肠壁进行结合反应 (如异丙肾上腺素的硫酸结合反应)、吸附于其他药物 (如地高辛和考来烯胺) 以及被肠道菌丛代谢。

生物利用度的评估

由血浆浓度——时间数据来评定生物利用度通常涉及三个参数: 最大 (峰) 血浆药物浓度, 达到最大血浆药物浓度的时间 (达峰时间) 和血浆浓度——时间曲线下面积 (AUC—图298-1)。血浆药物浓度随着吸收分量的增加而提高; 在药物消除率与吸收率相等时就达到血浓度高峰。单靠最大血浆浓度来确定生物利用度会使人产生误解, 因为药物一进入血流, 立即就产生药物的消除。使用最广泛的吸收速率指标是达峰时间; 吸收越慢, 达峰时间越滞后。然而, 达峰时间通常也不是一个好的统计指标, 因为接近高峰时血药浓度相对平坦, 是一个离散的值, 其值大小依赖于采血样的频率和测定的重现性。

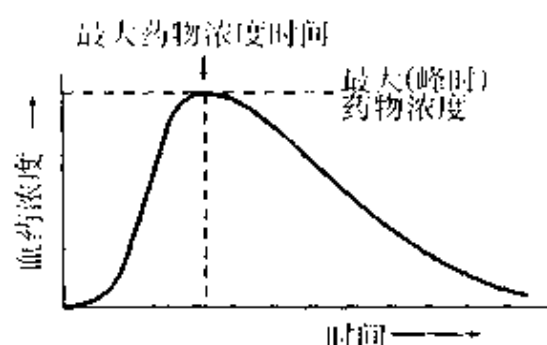


图 298-1 口服单剂量的假设药物后血浆药物-时间关系示意图。色暗处表示血浆浓度-时间曲线下的面积

AUC 是评定生物利用度的最可靠的指标。它直接与进入体循环的原形药量成正比。为了精确测量 AUC，必须多次采取血样一直观察到药物在体内实际上完全消除为止。不同的药物制品，如其血浆浓度曲线基本上重叠就可认为它们在吸收分量和速率方面是生物等效的。如果不同的药物制品具有相同的 AUC 值，而血浆浓度——时间曲线的形状不同，那就可认为它们具有相同的吸收分量和不同的吸收速率。

单次和多次给药 可使用单次也可用多次给药法对生物利用度进行评定。单次给药可比多次给药获得更多的关于吸收速率的信息。而多次给药获得的血浆浓度常高于单次给药，易于作药物分析，能确切地反映出通常的临床状况。以固定剂量固定间隔时间作多次给药，经过 4~5 个消除半衰期血药浓度接近稳态（即在固定的间隔时间内吸收的药量相当于消除的药量）水平。通过测定一个给药间隔时间内的 AUC 即能测得吸收分量。但测定 AUC 的时间跨度达到 24 小时可能更适宜，因为生理功能存在着昼夜节律的差异，也因为给药间隔以及吸收速率不可能在整整一天内都是一样的。

对于那些主要以原形经尿排出的药物，其生物利用度可以通过测量单次用药后尿药总量来评定。收集尿液时间若能长达 7~10 个消除半衰期使所吸收的药物全部出现在尿中则较理想。生物利用度也可在多次给药达到稳态的条件下通过测量 24 小时尿中出现的原型药来评定。

药物的分布

药物进入体循环后分布于全身各组织。由于不同器官的血液灌注差异，药物与组织结合力不同，各部位 pH 值和细胞膜通透性差异等影响，药物分布一般是不均匀的。

药物进入组织的速率取决于进入该组织的血流速率、组织大小以及药物在血液与组织间的分配特性。如果透过细胞膜屏障的作用不是限速步骤，那么血管丰富的部位要比血液灌注差的区域更快与血液到达分布平衡（药物进率与离开率相等）。在分布平衡到达后，血浆浓度可反映药物在组织和细胞外液的浓度（结合的和非结合的，见下文）。代谢和排泄与药物分布同时进行，这就使分布过程成为复杂的动态过程（参见第 299 节）。

表观分布容积

药物被分布到的或在其中得到稀释的液体容积量即称表观分布容积(把体内药物按其在血浆中相同的浓度计算而获得的液体容积)。该参数对以下情况能提供一定的参考信息,给予一次剂量后预期能达到的血浆浓度,或达到某种血药浓度估计所需要的剂量。然而,表观分布容积并不能提供特定的分布类型的信息。各种药物都按其独特的方式在体内进行分布。一些药物分布于脂肪;另一些药物则停留于细胞外液;再一些药物则可牢固地与特殊组织结合,这种情况经常发生在肝脏和肾脏。

许多酸性药物(如华法林和水杨酸)与蛋白质高度结合,因此分布容积小。许多碱性药物(如苯丙胺和哌替啶)极易被组织摄取,因此分布容积大,甚至比整个身体的容积还要大。

结合

药物分布入组织的程度取决于与血浆蛋白的结合以及与组织的结合的程度。

血浆蛋白结合 药物在血流中转运时,一部分是以游离药溶解于血液中(非结合型),另一部分则与血液的多种成分(如血浆蛋白,血细胞)相结合(结合型)。决定血浆中结合药物与非结合药物比率的主要因素是药物分子和蛋白质分子间的可逆性相互作用,这种相互作用受质量作用定律所支配。多种血浆蛋白能与药物相结合。白蛋白、 α_1 -酸性糖蛋白和脂蛋白是最重要的蛋白质。酸性药物一般更易与白蛋白结合,而碱性蛋白则易与 α_1 -酸性糖蛋白和脂蛋白结合(表 298-1)

表 298-1 一些药物在血浆中结合程度

药物	结合 (%)	非结合 (%)	药物	结合 (%)	非结合 (%)
华法林	99.5	0.5	奎尼丁*	71	29
地西洋	99	1	利多卡因*	51	49
吠塞米	96	4	地高辛	25	75
双氯西林	94	6	庆大霉素	3	97
普萘洛尔*	93	7	阿替洛尔	~0	~100
苯妥英	89	11			

*对 α_1 -酸性糖蛋白和/或脂蛋白具有明显结合力。

由于只有非结合药物才能通过被动扩散到达产生药理作用的血管外或组织部位,因此非结合型药物浓度和作用部位药物浓度关系更密切,亦即和药物效应的关系更密切。通常非结合型分数(非结合型药物浓度对总药物浓度之比)这个参数常比结合型分数更有用。血浆蛋白结合作用会影响药物的分布,也会影响药理活性和总的血浆药物浓度间的关系。在很高药物浓度时,由于蛋白可结合部位的数目一定,结合药物量接近上限,导致饱和性。饱和性是药物之间相互置换作用的基础(参见第301节药物的相互作用)。

组织结合 药物可以和许多非蛋白质类物质结合。结合可能是很特异的，例如氯喹与核酸类结合。药物的结合常在水相环境中与大分子结合，也可在进入脂肪组织中后发生结合。由于脂肪组织的血液灌注很差，那些对脂肪亲和力高的药物，要达到平衡状态需很长的时间。

药物储库 药物在各种组织内和机体各腔室内的积聚，则随着血浆药物浓度下降组织中贮存药物可释放到血液循环中，这样能延长药物在血浆逗留时间而延长药物的作用。起效部位的位置和组织分布的相对差异性也可能是重要的。以麻醉药硫贲妥来讲，开始时由于贮存于组织储库，缩短药物的效应，但以后重复用药则能延长其作用时间。硫贲妥是高度脂溶性药物，单次静注后迅速分布到脑组织中去，单次静注后几分钟硫贲妥在脑内浓度增加，然后脑组织浓度下降，速度与血浆浓度下降相平行。当药物再分布于灌注缓慢的组织时麻醉迅速终止。然而，如果用足够长的时间对血浆浓度进行监测，即可发现药物分布的第三相，显示出药物从脂肪组织缓慢释放。连续使用硫贲妥时，药物就大量贮存于脂肪组织内，这样就能延长麻醉药血浆浓度的时间。

某些药物在细胞内积聚的浓度高于细胞外液，此种积聚最常见于药物与蛋白质、磷脂或核酸的结合。抗疟药（如氯喹）在白细胞内和肝细胞内的浓度要比血浆中浓度高出数千倍。这种贮存于细胞内的药物与血浆保持平衡，当药物由机体消除时，贮存药物即进入血浆。

血脑屏障

药物进入中枢神经系统是经过脑毛细血管和脑脊液而实现的。供给脑部的血液占心输出量的 1/6，但分布到脑组织的药物却受到一定的限制。某些脂溶性药物（如硫贲妥）能很快进入脑组织而且迅速发挥其药理作用。但很多其他药物，特别是水溶性较高的药物却非常缓慢地进入脑部。与其他部位毛细血管床相比，脑部毛细血管内皮细胞相互联接更为紧密，这就使水溶性药物扩散缓慢。另一个对水溶性药物的屏障是胶质结缔组织细胞（星形细胞）所形成的星形细胞鞘，其与毛细血管内皮基膜紧密邻接，毛细血管内皮和星形细胞鞘在一起构成血脑屏障。因为这种屏障仅与毛细血管壁相联系而与实质细胞无关，所以它赋予脑组织与其他组织不同的渗透性特征。这样，极性物质可进入大多数其他组织间液但不能进入脑组织。曾观察到极性染料能进入大多数组织，而不能进入中枢神经系统，导致“血脑屏障”概念的出现。

药物可以经由脉络丛直接进入侧脑室脑脊液，再由脑脊液通过被动扩散进入脑组织。脉络丛也是有机酸类（如青霉素）从脑脊液经主动转运到血液中去的一个部位。

决定药物通透到脑脊液或进入其他组织速率的主要因素有：药物与蛋白质结合程度，解离度以及脂-水分配系数。对于高度蛋白结合的药物进入脑的通透率是低的，对于弱酸或弱碱的解离型通透率更低，几乎为零。

中枢神经系统的血液灌注极佳,一般讲,通透性是药物分布速率的主要因素。然而,对大多数组织的间液而言,血液灌注是主要因素。对于血液灌注差的组织(如肌肉、脂肪),特别是如果组织对药物具有高的亲和性,分布过程将非常缓慢。

药物的消除

消除是指促使药物由体内丧失(代谢和排泄)的各种过程的总和。

代谢

肝脏是体内药物代谢(化学变化)的主要部位。某些代谢产物具有药理活性(表298-2),当给予的物质无活性而在体内形成活性代谢物,特别是当被设计为递送更有效的活性物质时,则所给化合物称为前药。

表 298-2 代谢产物具有重要疗效的药物举例

药 物	代谢物	药 物	代谢物
醋磺己脲	羟磺己脲	米帕明	地昔帕明
阿米替林	去甲替林	利多卡因	去乙利多卡因
阿司匹林*	水杨酸	哌替啶	去甲哌替啶
水合氯醛*	三氯乙醇	非那西丁*	对乙酰氨基酚
氯氮草	去甲氯氮草	保泰松	羟基保泰松
可待因	吗啡	泼尼松*	泼尼松龙
地西洋	去甲西洋	朴米酮*	苯巴比妥
氟西洋	去乙氟西洋	普鲁卡因胺	N-乙酰普鲁卡因胺
格鲁米特	4-羟格鲁米特	普萘洛尔	4-羟普萘洛尔

*前药:主要由代谢产物发挥治疗效应。

代谢途径

药物代谢涉及广泛的化学反应,如氧化、还原、水解、水合、结合、缩合和异构化等反应。化学反应涉及的酶存在于许多组织中,但通常在肝脏中含量丰富。许多药物代谢分二个相进行,第一相反应包含形成新基团或改变原有功能基团、或断裂(氧化、还原、水解),这些反应统称非合成反应。第二相反应包括与内源性化合物(如葡萄糖醛酸、硫酸、甘氨酸)相结合的反应,因而称为合成反应。合成反应所形成的代谢物具有更高的极性,比非合成反应的代谢物更容易从肾(尿中)和肝(胆汁中)排出。某些药物代谢仅有第一相,或仅有第二相反应,因而相的数目仅反映了功能性而不是指结果分类。

细胞色素 P-450 第一相代谢最重要的酶系统是细胞色素 P-450,它是传递

电子和催化许多药物氧化作用的微粒体异构酶的大家族。电子由 NADPH-细胞色素 P-450 还原酶供给, 一种黄素蛋白把电子从 NADPH (还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐, 还原型辅酶 II) 传递给细胞色素 P-450。细胞色素 P-450 酶系可分为 14 个享有同源系列的哺乳动物基因族和 17 个亚族。它们的基本符号用 CYP 表示, 接着以阿拉伯数字表示族, 一个字母表示亚族, 另外一个阿拉伯数字表示特殊的基因。在哺乳动物代谢中最重要的酶有 1A、2B、2C、2D 和 3A 亚族, 在人类代谢中重要的酶是 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4。酶的特异性有助于解释许多药物的相互作用。药物和特异性细胞色素 P-450 酶系的相互作用举例见表 298-3 (参见第 301 节药物的相互作用), 不同病人间的遗传差异可能改变药物的效应。

表 298-3 与细胞色素 P-450 酶系相互作用的一些化合物

酶	底 物	抑制剂	诱导剂
CYP1A2	对乙酰氨基酚 雌二醇 茶碱 维拉帕米 华法林	呋拉茶碱	炭烤制的牛肉 香烟烟雾
CYP2C9	双氯芬酸 苯妥英 吡罗昔康 四氢大麻酚 甲苯磺丁脲	磺胺苯吡唑 磺吡酮	利福平
CYP2C19	地西洋 海索比妥 奥美拉唑 喷他脞 普萘洛尔	反苯环丙胺	利福平
CYP2D6	异喹胍 地昔帕明 恩卡尼 美西律 去甲替林	氟西汀 奎尼丁	未知
CYP3A4	胺碘酮 洛伐他汀 硝苯地平 他莫昔芬 特非那定	酮康唑 醋竹桃霉素	卡马西平 苯巴比妥

结合反应 葡萄糖醛酸化是最常见的Ⅱ相反应，是唯一在肝微粒体酶系统中发生的反应。葡糖苷酸经胆汁分泌，也经尿消除。氯霉素、甲丙氨酯和吗啡经此途径代谢。与谷氨酸和甘氨酸结合生成的氨基酸结合物（如由水杨酸和甘氨酸形成的水杨尿酸）容易由尿排泄但不易经由胆汁分泌。乙酰化是磺胺药的主要代谢途径。还有肼屈嗪、异烟肼和普鲁卡因胺等也经乙酰化代谢。硫酸结合反应是指含有酚基或醇基的药物与无机硫酸的反应，这种无机硫酸盐部分来自含硫氨基酸如半胱氨酸。所形成的硫酸酯是极性物，容易由尿中排出。形成硫酸结合物的药物包括对乙酰氨基酚、雌二醇、甲基多巴、米诺地尔和甲状腺素。甲基化是某些儿茶酚胺灭活的主要代谢途径。经甲基化代谢的药物还有烟酰胺和硫脲嘧啶。

年龄相关的变化

新生儿由于肝脏微粒体酶系统发育不全，因此对许多药物（如环己巴比妥，非那西丁，苯丙胺和氯丙嗪）难以代谢。新生儿转化为葡糖苷酸过程缓慢可能产生严重的后果。例如，氯霉素的剂量按 mg/kg 体重计算，年龄较大的病人能很好地耐受，而新生儿能引起灰婴综合征，这是由于氯霉素血液水平持久居高不下所致。

老年病人代谢药物的能力常降低，降低的程度因药物不同而异，而且不如新生儿严重（参见第304节）。

个体差异

个体差异的存在（参见第299节参数值的变异性）使个别病人对一定剂量药物的临床反应难以预料。一些病人代谢如此之快，以致不能获得有效的血液及组织浓度。而另一些病人代谢太缓慢，以致常用剂量就可产生中毒效应。例如，给予苯妥英钠每天300mg的剂量于不同的病人，所产生的稳态血浓度可自2.5mg/L直到>40mg/L（10~>160μmol/L）。原因是肝脏中关键性酶CYP2C9量的差异，有的是由于该酶对药物的亲和力不同所致，这些差异是基因决定的。同时存在的疾病状态（尤其是慢性肝病）和药物相互作用（特别是涉及代谢的诱导和抑制作用）对此种差异亦有影响。

能力限度

对于所有任何药物的，任一酶的任何给定的代谢途径的代谢速率均有一定的上限（能力限度）。在治疗浓度时，通常仅有一小部分酶活性部分被占据，此时代谢速率随药物浓度增高而增加，偶然情况下，大多数酶活性部位被占据，这时，代谢速率增加不和药物浓度增高成比例，导致了能力限度性代谢。苯妥英和乙醇属于这种代谢类型，这有助于阐明苯妥英在每天300mg固定剂量给药后，不同病人间苯妥英浓度的差异。

排泄

排泄是指药物或代谢物不再进一步化学变化而从体内消除的过程。

排泄水溶性物质的肾脏是药物排泄的主要器官。胆道系统有利于排泄在胃肠

道不被吸收的药物。总的来讲，肠道、唾液、汁液、乳汁和肺排泄药物所起的作用很小。但挥发性麻醉药经呼出气体排出是一个例外。虽然，药物经乳汁排泄对母亲来讲可能是不重要的，但对乳儿可能有重要意义（参见第 256 节哺乳期妇女用药）。

肾脏排泄

肾小球滤过和肾小管再吸收 到达肾小球的血浆约有 1/5 通过肾小球内皮细胞小孔被滤出，其余部分流向环绕肾小管的输出小动脉。结合于血浆蛋白的药物不能滤过，只有非结合药物出现在滤液中。控制肾小管药物再吸收和控制跨膜转运原理是相同的。极性化合物和离子不能弥散返回血循环而被排泄，除非有特异性转运机制能使其再吸收（如葡萄糖、抗坏血酸和 B 族维生素）。

尿液 pH 效应 虽然肾小球滤液进入近曲小管时 pH 值与血浆相同，但排出的尿液 pH 却在 4.5~8.0 之间，这种 pH 的差异可能会明显影响药物排泄的速率，因非极性的弱酸类和弱碱类的非解离型容易从肾小管液中再吸收，故酸化尿液可增加弱酸类的再吸收（亦即减少排泄）而减少弱碱类的再吸收（亦即增加排泄）。碱化尿液则情况正好相反。

这些原理也适用于某些药物过量的病例以促进弱碱性或弱酸性药物的排泄。例如，碱化尿液可促进弱酸性药物苯巴比妥和阿司匹林的排泄，而酸化尿液则可加速某些碱性药物如甲基苯丙胺从尿中排泄。尿液 pH 变化影响药物消除速率的程度取决于尿排泄在总消除中所占的比例以及非解离型的极性和分子的解离化程度。

肾小管分泌 存在于近曲小管的肾小管主动分泌机制对许多药物（例如青霉素、美加明、水杨酸）的消除是很重要的。这一过程需要消耗能量，可被代谢抑制剂所阻断。分泌转运的能力可被高浓度药物所饱和，每种物质具有各自的 maximal 分泌速率（最大转运）。

阳离子和阴离子是由不同的转运机制来转运的。在正常情况下，阳离子分泌系统消除那些和甘氨酸、硫酸根或葡萄糖醛酸相结合的代谢物。各种阳离子化合物可相互竞争分泌，这种竞争在治疗上可以加以应用，如丙磺舒阻止青霉素正常地从肾小管迅速分泌，可使较高的血浆青霉素浓度维持更长时间。有机阴离子之间亦彼此竞争分泌，但通常不与阳离子竞争。

年龄的影响 随着年龄的老化，肾脏排泄药物能力逐渐减退（参见第 304 节药代动力学和表 304-1）。

胆汁排泄

药物及其代谢产物大量地被排泌入胆汁中，需要一种主动分泌过程才可逆浓

度梯度,跨胆道上皮转运入胆汁。这种转运机制可因高血浆药物浓度而达到饱和(最大转运),具有类似理化性质的物质可以通过相同机制而互相竞争排泄。

分子量 $>300\text{g/mol}$ (较此为小的分子通常只分泌微量)的药物以及同时存在极性基团和亲脂性基团的物质容易被排泌到胆汁中。还有某些结合物,特别是与葡萄糖醛酸相结合的结合物也经胆汁排泄。

当一种药物经胆汁分泌后又从肠道再吸收时,便完成了一个肠肝循环。当药物的结合物分泌入肠道后被水解后,药物可被再吸收,即完成了一个肠肝循环。只有肠肝循环不完全,即所分泌的药物并不全部地从肠道再吸收时,通过胆汁的排泄才成为药物从体内消除的一条途径。

第299节 药物代谢动力学

药物代谢动力学研究在任何途径给药后药物及其代谢产物在体内随时间而变化的过程。

药物要获得适宜的效应,在作用部位需要有适当的药物浓度。制订给药方案以获得和维持适当药物浓度需依据药物代谢动力学。适当的浓度和给药方案也取决于病人的临床状态、疾病的严重程度、有无并发症和并用药物以及其他因素。

由于个体差异的存在,必须根据每一病人的需要来设计给药方案。传统的方法一直凭经验调整剂量,直到达到治疗目的为止。这种方法常不够妥当,因为合适的药物效应可能被延迟或产生严重毒性。另外一种做法是根据药物在某一病人体内预期的吸收和处置过程(分布和消除)开始用药,通过监测血浆药物浓度以及观察药物效应来调整用药剂量。这一做法要求懂得随病人年龄和体重而变化的药代动力学,还要懂得并发症(如肾病、肝病、心血管疾病和其他并发症)存在时的动力学后果。

药物代谢动力学基本参数

大多数药物的药代动力学特性可以归为以下一些参数,这些参数的公式列举在表299-1中。参数均为常数,虽然其值可随不同病人而异,即使同一病人在不同情况下亦会有所不同。

生物利用度表示药物吸收进入体循环的分量(参见第298节)。吸收速率常数表示吸收的速度。这些参数会影响单剂口服后的最大(峰)浓度,到达最大浓度的时间以及浓度-时间曲线下面积。在长期药物治疗期间,吸收的分量是更重要的测量指标,因为它和平均浓度有关,而浓度波动的程度则与吸收速率常数有关。

表 299-1 药代动力学基本参数及其公式定义

类 别	参 数	公 式
吸收	吸收速率常数	$= \text{药物吸收速率} \div \text{待吸收药量}$
	生物利用度	$= \text{吸收药量} \div \text{药物剂量}$
分布	表观分布容积	$= \text{体内药量} \div \text{血浆药物浓度}$
	非结合型分数	$= \text{血浆非结合药物浓度} \div \text{血浆药物总浓度}$
消除	消除速率	$= \text{肾脏排泄速率} + \text{肾外消除速率}$
	清除率	$= \text{药物消除速率} \div \text{血浆药物浓度}$
	肾清除率	$= \text{药物经肾排泄速率} \div \text{血浆药物浓度}$
	代谢清除率	$= \text{药物代谢速率} \div \text{血浆药物浓度}$
	原型排泄分数	$= \text{肾药物排泄速率} \div \text{药物消除速率}$
	消除速率常数	$= \text{药物消除速率} \div \text{体内药量}$
		$= \text{清除率} \div \text{表观分布容积}$
	生物半衰期	$= 0.693 \div \text{消除速率常数}$

表观分布容积是指以血液或血浆相同的浓度来计算体内的药物需要多少液体容量。该参数可以计算获得一定浓度所需的剂量，也可估算给予一定剂量后可达到的血浓度。非结合型药物浓度和药物效应密切相关，特别当血浆蛋白结合能力有改变时，如低蛋白血症、肾病、肝病或有取代性药物相互作用时，非结合型分数则是一个有用的测量指标。表观分布容积和血浆中非结合分数是在药物分布中使用最广泛的两个参数。

药物从体内消除速率随血浆浓度而改变。把消除速率和血浆浓度联系的参数是总清除率，后者相当于肾清除率加上肾外（经代谢）清除率（参见第 303 节参数值的估计）。

原型排泄分数有助于估计在肾病或肝病时对药物消除的潜在影响。低原型排泄分数表明肝脏代谢很可能是药物消除机制和肝脏疾病时可影响药物的消除。肾脏疾病对高原型排泄分数药物代谢动力学产生较大的影响。

消除器官（如肝脏）从血液中提取出药物的速率不能超过输向该器官的速率，因此清除率是有上限的，受限于药物的运送，也即受限于流入该器官的血流量。如果消除器官是肝脏和肠壁，而药物又是口服的话，所给药物的一部分在进入体循环之前，在它通过的组织中就可丢失，这一过程称为首过代谢。如果一个药物在肝脏和肠壁被高度提取（清除率），则口服生物利用度很低，有时可导致不能口服给药、或口服剂量需大大高于胃肠道外用剂量。首过代谢明显的药物有：阿普洛尔、胍屈嗪、异丙肾上腺素、利多卡因、哌替啶、吗啡、硝苯地平、硝酸甘油、普萘洛尔、睾酮和维拉帕米。

消除速率常数是一个药物如何被消除器官从血中清除以及该药如何分布于整个体内两个过程联系起来的函数。

消除半衰期是指血浆药物浓度或体内药量降低 50% 所需的时间。对多数药物来讲, 不管在体内有多少药物, 半衰期均为常数。例外的有苯妥英、茶碱和肝素。

平均驻留时间 (MRT), 另一表示消除过程的测量值, 是指快速静注后药物分子滞留在体内的平均时间。和清除率一样, MRT 值不依赖于用药剂量。快速静注后计算公式如下:

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC}$$

这里 AUMC 是指一阶矩血浆浓度时间曲线下面积。对于具有一房室分布特征的药物来讲, MRT 相当于消除速率常数的倒数。

给 药

下面以应用茶碱(如给以氨茶碱)为例说明单剂(静脉注射或口服)、恒速静脉输注、多剂量口服给药的动力学结果。茶碱在某些个体内代谢显示浓度依赖性, 特别在小儿表现更明显。今以体重 70kg 的个体(病人甲)为例, 其代谢和浓度无依赖性, 此病人各参数值为: 生物利用度为 1.0, 吸收速率常数为 1.0/小时, 表观分布容积为 0.51L/kg, 清除率为 43ml/(h·kg), 半衰期为 8 小时。

单次剂量

血管内给药 向病人甲单次静注氨茶碱(水合型, 含茶碱 80%) 320mg 后(图 299-1), 预期在病人甲的开始血浆茶碱浓度为 7.3mg/L (41μmol/L), 亦即按茶碱剂量(320×0.8=256mg)除以表观分布容积(0.51L/kg×70kg=35L)而得。以后的下降可以从半衰期估计出来, 每 8 小时浓度下降一半。

观察到的(实线)和预期的(虚线)浓度-时间曲线轮廓在开始 2 小时内不一致, 可以用药物分布到整个身体(分布相)需要时间来解释。正因为药物分布需要时间, 故许多药物, 包括氨茶碱单剂静注时必须以 5~10 分钟或稍长的一段短时间输注以避免副作用。

血管外给药 给甲病人单剂口服 300mg 氨茶碱(无水剂型, 常用于口服, 含茶碱 85%)(图 299-2), 其时间过程不同于单次静注给药(图 299-1), 因为药物吸收需要时间。但曲线下面积两者相等, 因为该药实际上全部吸收了。吸收愈迅速, 曲线形状愈接近静注给药曲线。在峰浓度时, 吸收速率和消除速率相等, 此时吸收仍尚未结束。

恒速静脉输注

坪值浓度 以 45mg/h 恒定速度给病人甲静脉输注氨茶碱(图 299-3 曲线 A), 茶碱血浆浓度和体内药量不断上升直到消除速率与输注速率相等时为止。这时血浆浓度和体内药量处于稳定状态, 即已达坪值水平。根据表 299-1 列出的清除率和消除速率常数的关系式可以得出输注速率相等于清除率乘以血浆浓度坪

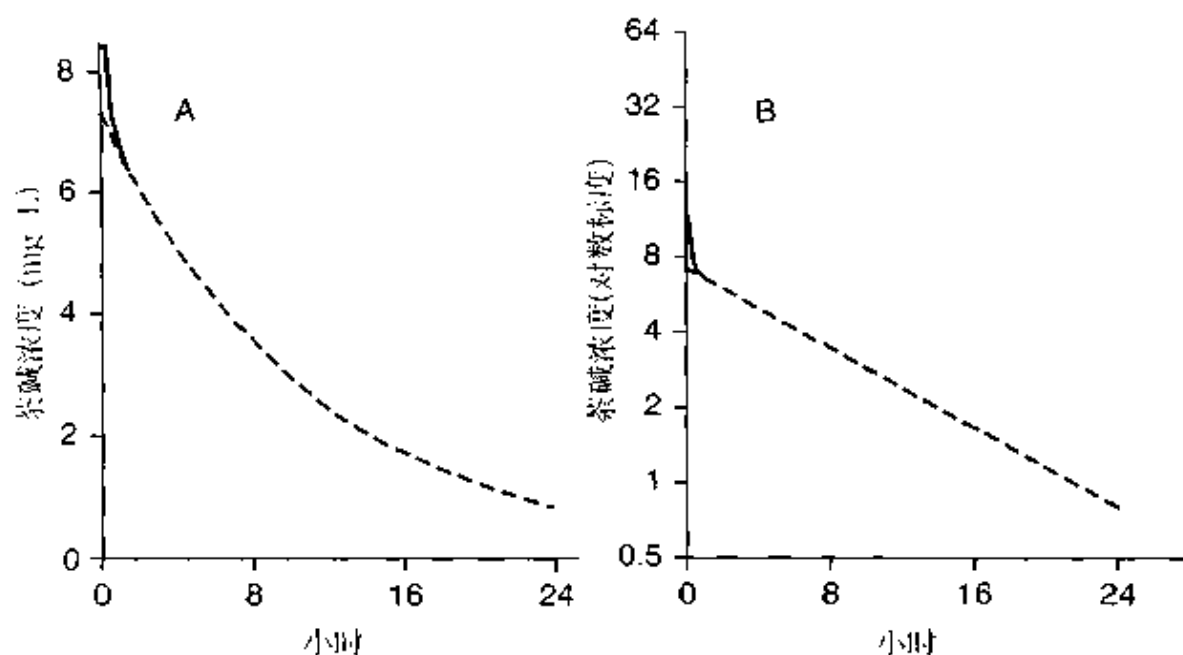


图 299-1 病人甲静脉输注氨茶碱单次剂量 320mg 后茶碱血浆浓度的下降。(甲) 线性图；(乙) 半对数图 (实线表示观察值，虚线表示已知参数的预测值)

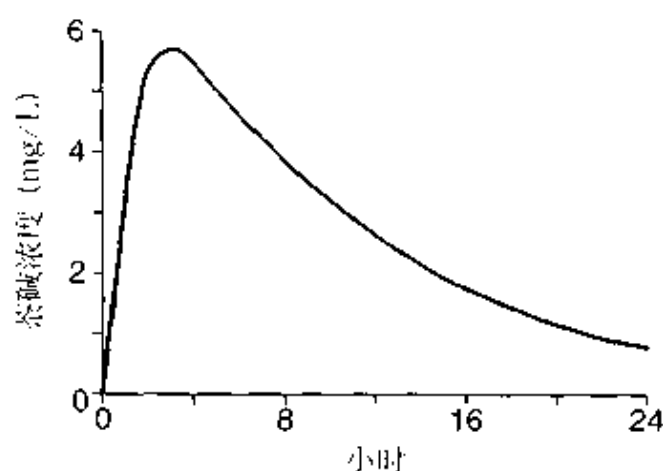


图 299-2 病人甲口服氨茶碱单次剂量 300mg 后血浆茶碱浓度的时间过程

值或输注速率相等于消除速率常数乘以达坪时体内的药量。由此可见，坪时血浆浓度是由清除率和输注速率所决定的，坪时体内药量也是由消除速率常数和输注速率决定的。

到达坪值的时间 茶碱在体内累积（及随后的消失）所需的时间依赖于药物的半衰期，如图 299-3 所示。在单次静脉注射氨茶碱 530mg 到达茶碱血浓度为 12mg/L ($67\mu\text{mol/L}$) 后，立即以

45mg/h 速率静脉输注氨茶碱以维持开始水平（图 299-3 曲线 B）。负荷量药物的消失如曲线 C 所示，经 1 个半衰期残留 1/2，经 2 个半衰期残留 1/4，以此类推。不给予负荷剂量，静脉输注所致体内药量增加如曲线 A 所示，经 1 个半衰期药量为坪值的 1/2，2 个半衰期为坪值的 3/4，以此类推。

如果经 48 小时停止输注，停止输注后的曲线类似曲线 C。病人甲不给予负荷剂量，氨茶碱必须至少静脉输注 32 小时（4 个半衰期）才能使血浆浓度达坪值。在此时以后测定血浆浓度就可计算茶碱的清除率。

上述静脉输注原理也可以应用于任何途径的恒速输入（如用于透皮、眼内、口腔和子宫内的恒速给药装置）。血浆浓度的坪值和到达坪值的时间像静脉输注一样分别取决于药物的清除率和半衰期。应用于血管处途径给药生物利用度是又一个重要的因素。

多剂量口服给药

药物累积 给病人甲每6小时口服氨茶碱 300mg，茶碱浓度不断增高（图 299-4，曲线 A）。和静脉输注一样，坪值平均浓度取决于清除率，药物累积所需时间取决于半衰期。由于是间歇给药，故血药浓度是上下波动的。

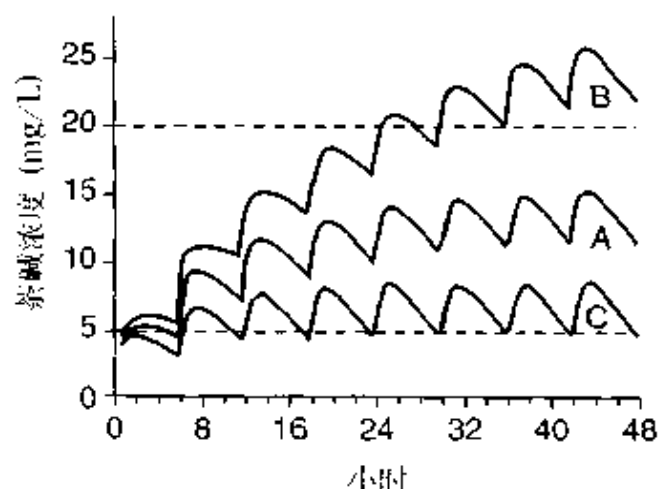


图 299-4 每6小时口服氨茶碱 300mg 时茶碱积累。曲线 A 病人甲；曲线 B 病人乙，其清除率为病人甲的一半；曲线 C 病人丙，其清除率为病人甲的两倍。虚线为通常治疗范围，表示治疗窗

统兴奋，癫痫样发作)。但只要事先了解心力衰竭时代谢降低，从而减少剂量，可防止毒性反应。代谢缓慢也可通过血浆浓度监测探查出来。

治疗方案 对乙病人每8小时给予氨茶碱 200mg (25mg/h) 即可得到满足。然而，该病人由于药物半衰期长和积累缓慢，如不给予负荷剂量就不可能迅速获得治疗浓度（如效应）。所需氨茶碱的负荷剂量可按表观分布容积乘以茶碱的期望浓度，再乘以茶碱转换为氨茶碱的分数，按此计算约为 500mg。

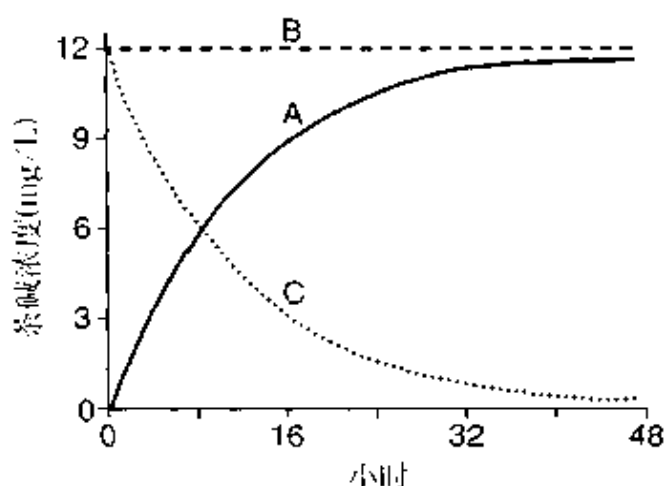


图 299-3 病人甲恒速静脉输注氨茶碱 45mg/h 后不给予和给予静脉负荷剂量氨茶碱 530mg 的血浆茶碱浓度的时间过程。实线曲线 A = 不给予静脉负荷剂量；虚线曲线 B = 给予静脉负荷剂量；曲线 C = 负荷剂量后残留的药物

茶碱清除率可因疾病和药物代谢动力学改变而变化（曲线 B 和曲线 C）。病人乙患心力衰竭其清除率仅为每千克体重 21.5ml/L（其值约为病人甲的一半）。给病人乙每6小时口服氨茶碱 300mg，药物浓度是病人甲的一倍，到达坪值浓度的时间也延长了一倍，因为病人乙的药物半衰期为 16 小时，也是健康人的 2 倍。氨茶碱疗法通常最佳血浆浓度为 10 ~ 20mg/L (55 ~ 110μmol/L)，超过 20mg/L 时，毒性很可能增加。因而，乙病人有发生毒性的危险（如恶心、呕吐、中枢神经系统兴奋，癫痫样发作)。

$$35\text{L} \times \frac{12\text{mg}}{1} \times \frac{100\text{mg 氨茶碱}}{85\text{mg 茶碱}}$$

丙病人是一位其他方面都健康的烟瘾大的年轻成年哮喘病人, 该病人茶碱清除率为每公斤体重 86ml/h, 半衰期为 4 小时。每 6 小时给氨茶碱 300mg (50mg/h) 很可能无效(图 299-4 曲线 C)。可以预期需要更多的药物, 通过在下一剂量给药前测定血浆药物浓度就会证实有这种需要。可是由于半衰期短, 清除率高, 所需剂量大(100mg/h), 故这位病人用氨茶碱也有难处。对该病人适宜应用缓释剂型, 因为吸收可以保持稳定, 故每 6 小时给予 600mg 将可以避免浓度波动过大。

参数值的变异性

对各别病人要给予合适的药量时应考虑能影响药物代谢动力学参数的许多因素。即使在剂量调整之后, 常常还有许多变异因素存在。由此, 在某些情况下, 还需要密切监测药物的效应和血浆药物浓度。

年龄和体重 已确认某些药物的药代动力学随年龄和体重而变化。年龄自 6 个月到 20 岁的人, 其肾功能和体表面积密切相关。因而, 对那些主要通过肾脏原形排泄而消除的药物, 在儿童期, 其清除率随年龄及其体表面积的不同而变化。20 岁以上的人, 肾功能每年下降约 1%, 考虑到这些变化, 药物应按年龄调整剂量。虽然例外不少, 但儿童的体表面积也与代谢清除率相关。对新生儿和婴儿, 肝肾功能均未充分发育, 除非发生迅速变化的情况, 一般不能作出精确估计。

肾功能损害 不管存在何种肾脏疾病, 大多数药物的肾清除率直接随肌酐清除率而变化。总清除率变化依赖于肾脏在药物总消除中所起的作用。因此, 对原形经肾排泄的药物而言, 总清除率应和肾功能(肌酐清除率)成比例, 而对那些通过代谢而消除的药物则不受肾功能的影响。

在肾功能衰竭时表观分布容积可以发生改变。例如, 地高辛由于组织结合降低, 使表观分布容积减小, 苯妥英、水杨酸以及许多其他药物由于与血浆蛋白结合减少而使表观分布容积增大。

生理性应激 在生理性应激时(如心肌梗死、外科手术、溃疡性结肠炎和节段性回肠炎)急性相蛋白, α_1 -酸性糖蛋白浓度增加, 结果使几种药物(如普萘洛尔, 奎尼丁和丙吡胺)与这种蛋白的结合增加, 这些药物的表观分布容积相应地减少。

肝脏疾病 肝功能不全时能使代谢清除率发生变化, 但它们之间准确的相关性或预测值尚未找到。肝硬化时能显著降低药物代谢, 以及由于这种疾病所致的血浆白蛋白降低, 常见到药物与血浆蛋白结合减少。急性肝炎伴有血清酶升高, 但通常不改变药物代谢。

其他疾病 心力衰竭、肺炎、甲状腺功能亢进以及许多其他疾病都能改变药物的代谢动力学。

药物相互作用 药物相互作用能引起药物代谢动力学参数的改变，由此而引起药物效应的改变。大多数药物相互作用具有量反应性质，故相互作用的程度取决于两种相互作用药物的浓度。在这种情况下，判定及调整给药剂量都是困难的（参见301节药物的相互作用）。

剂量 在某些情况下，随着给药剂量、给药速率和疗程的改变都会改变药物动力学，例如，灰黄霉素由于在上消化道液体中的低溶解度，其生物利用度随着所用剂量的增加而降低。增加苯妥英的给药速率，其稳态血浓度不成比例地升高，因为消除该药的代谢酶有一定的容量性限制，苯妥英通常的给药率已接近最大的代谢速率。卡马西平由于能诱导增加自身代谢的酶，故长期用药后，血浆卡马西平浓度降低。剂量依赖的动力学改变的其他原因有：血浆蛋白结合和组织结合的饱和（如保泰松），肾脏分泌的饱和（如大剂量青霉素），以及第一次通过肝脏的饱和性代谢（如普萘洛尔）。

第300节 药物效应动力学

药物效应动力学研究药物的生物化学和生理学效应及其作用机制。

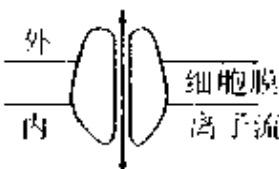
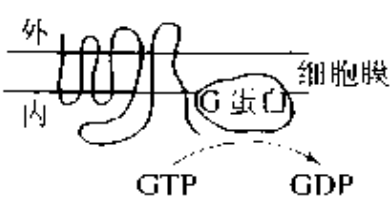
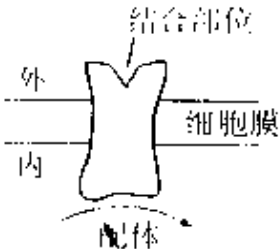
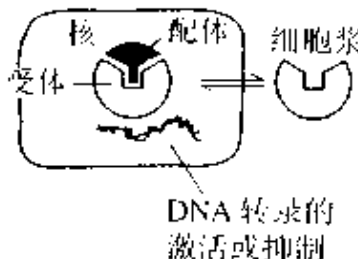
许多药物结合于特异性大分子或与其相互作用而产生药理效应，这些大分子通常是位于细胞表面或细胞内的复合蛋白质。某几类药物可直接与内源性或外源性非蛋白质类起作用，这些药有：与核酸相互作用的某些抗癌药，金属螯合剂（如依地酸钙钠、二巯丙醇、去铁胺）以及化学性中和胃酸的抗酸药。

药物-受体相互作用

只有很少数药物显示出绝对的特异性，大多数药物以相对选择性发挥作用，例如阿托品对抗乙酰胆碱对外分泌腺和平滑肌的作用，但不影响乙酰胆碱对骨骼肌的作用。许多这样的选择性药物的作用是由于它们能与细胞的成分称之为受体的进行物理化学结合。生理性受体是涉及细胞间及细胞内化学信号的大分子。一个与受体结合的分子称之为一个配体，一个配体（激素、神经递质、细胞内信息分子或外源性药物）与一个受体相结合，就会引起细胞功能的变化（表300-1）。每个配体可能与多种受体亚型相互作用，激活的受体直接或间接调节细胞的生物化学过程（例如，离子传导、蛋白质磷酸化、DNA转录）。在许多情况下，受体的细胞膜内部分通过与鸟苷酸结合蛋白（G蛋白）相交连后，再影响涉及细胞内

第二信使分子的各种效应器系统。

表 300-1 生理和药物-受体蛋白的某些类型

类 型	结 构	细胞位置	举 例
多亚单位、 离子通道型		细胞表面、 跨膜	乙酰胆碱 (尼古丁) 甘氨酸 谷氨酸盐 氨基丁酸 _A
受体 G 蛋白 偶联型		细胞表面、 跨膜	乙酰胆碱 (毒蕈碱) α 和 β 肾上腺素 二十碳四烯酸类
蛋白激酶型		细胞表面、 跨膜	多肽激素 生长因子 胰岛素
转录因子型		细胞浆	甾体激素 维生素 D 甲状腺激素

GABA = γ -氨基丁酸; GTP = 三磷酸鸟苷酸; GDP = 二磷酸鸟苷酸

受体经常处于动态平衡状态, 可以受到外部因子和细胞内调节机制的影响。受体的向上调节和向下调节作用产生与药物相关的适应现象, 这种现象在临床上很重要, 如失敏感作用、快速耐受性、耐受性、获得性耐药性以及撤药后超敏状态。

识别部位是受体分子对其配体相结合的精细的分子区域, 药物可以在与内源性激动剂 (激素或神经递质) 相同的识别部位进行相互作用, 也可在不同部位结合。结合于邻近的或不同的识别部位的激动剂有时称之为别构激动剂。还存在着非特异性的结合, 即与药物结合的分子部位不是受体 (如血浆蛋白)。

建立在质量作用定律基础上的药物-受体学说有些类似于酶与底物相互作用

和抑制作用的动力学分析。许多药物的生物化学机制可以在此参考框架内被研究(例如,阿司匹林—前列腺素合成酶抑制剂、新斯的明—胆碱酯酶抑制剂、司立吉林—单胺氧化酶 B 抑制剂)。药物-受体理论中包含着亲和力(指任一给定瞬间药物占领受体的概率)和内在效能(内在活性)的概念,这些概念试图表达药物浓度与受体浓度、受体激活状态和细胞或组织功能效应之间的复杂联系。

生理功能(如收缩、分泌)可以被多种受体介导的机制所调节,因而可被不同的分子刺激物所调节。有几个中间步骤(如受体偶联和多种细胞内第二信使物质)可以插入在药物分子和受体相互作用的开始环节与组织器官反应的最终环节之间。受体密度和刺激反应机制的效率可因不同的组织而不同。

早期的药物占领学说假定药理效应直接与所占领的受体数成正比,全部受体被占领或激活时产生最大效应。当代的学说包括配体-受体占领的动力学过程(起始速率/补偿速率);受体的多种激活状态(激活/失活)以及配体-受体占领与最终的组织器官反应间缺乏明显比例性关系。在这些模型中涉及到信号转导效率(细胞放大机制)的变异性、剩余受体、部分激动剂及反相激动剂的存在。

激动药与受体相互作用改变了被激活的受体的比例,从而改变了细胞的活性。一般的激动药增加激活受体的比例;反相激动药则降低激活的受体比例。许多激素和神经递质(如乙酰胆碱、组胺、去甲肾上腺素)以及许多药物(如吗啡、苯福林、异丙肾上腺素)都是起着激动剂的作用。

拮抗药选择性地与受体相互作用但不出现可观察到的效应,它们可降低在受体部位的另一类物质(激动剂)的作用,因而受体拮抗药只具有亲和力而无内在活性。

那些结构类似激动药分子而频频表现出激动药和拮抗药两重性质,对这些药物可称之为部分(低效能)激动药。例如,异丙肾上腺素对某些组织的 β 肾上腺素受体而言呈完全激动药作用,而普瑞特罗则呈部分激动作用。一个药物在某一组织可以担当部分激动药的作用,而在另一组织可以充任完全激动药的作用。

受体拮抗药可分为可逆性和不可逆性两类。可逆性拮抗药容易从受体部位解离出来,而不可逆拮抗药与受体形成稳定的化学键(如烷化作用)。假性不可逆拮抗药可从其受体部位缓慢地解离出来。如激动药和拮抗药都结合于相同的受体部位,且两者的结合存在着彼此相互排斥现象,称之为竞争性拮抗。如激动药和拮抗药都能同时结合于受体部位,但拮抗药的结合则降低或阻止激动药的作用,此称之为非竞争性拮抗。在可逆性竞争性拮抗现象中,激动药和拮抗药与受体形成短时期结合之后,激动药、拮抗药与受体之间即达稳定状态,这种拮抗现象能通过增加激动药的浓度而加以克服,亦即拮抗作用被克服了。例如纳洛酮,其化学结构类似于吗啡的一种阿片受体拮抗药,很少或没有吗啡样活性,但在用吗啡前或后给药可阻断吗啡的效应。然而,纳洛酮引起的竞争性拮抗可给予更多量的吗啡而被克服。

剂量-效应关系

剂量-效应关系是指给药的药量和引起的效应大小之间的相应关系。

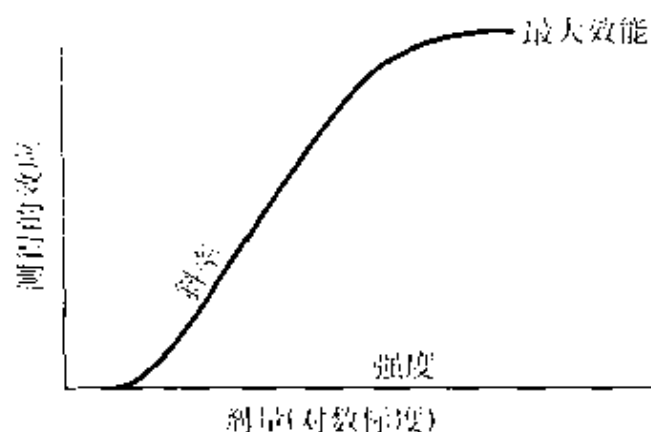


图 300-1 理论上的剂量-效应曲线

以峰效应时的最大值或在稳态条件下的最大值（如在连续静脉输注时）来表示。药物效应可以在几个水平上用数量表示：分子水平、细胞水平、组织水平、器官水平、系统水平或整体水平。

今以图 300-1 从理论上的剂量-效应曲线来说明几个变量的特征：强度（沿着剂量轴的曲线位置），最大效应或最高效应（所获得的最大效应），斜率（单位剂量的效应变化）。生物差异（在同样的人群，给予同样的药物剂量，受试者之间效应大小的差异）也可发生。在相同条件下，对所研究的药物作出剂量-效应曲线有助于定量地比较药物的药理学特征（图 300-2）。

剂量-效应关系无论在作出临床治疗决策中以及在实验药理学中都是很重要的。剂量-效应数据可采取典型的平面作图法表示，把测量到的效应绘在纵坐标上，把剂量或剂量的函数（如对数剂量）绘制在横坐标上。因为药物效应是剂量（或浓度）、也是时间的函数，这种作图法采用了剂量-效应关系而未采用时间。测量的效应常以最大值记录下来，可以

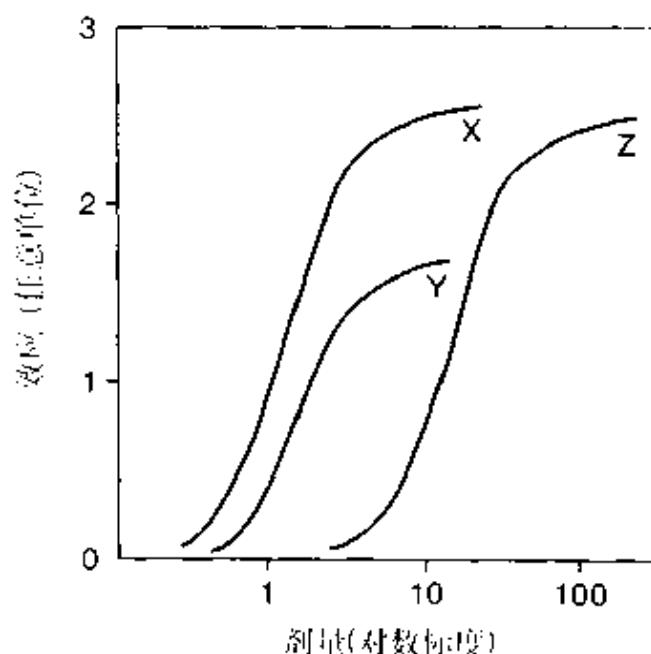


图 300-2 比较药物 X、Y 和 Z 的剂量-效应曲线。X 药，每单位剂量有较大的生物活性，比 Y 药、Z 药强度大。X 药与 Z 药效能相等，表示二者所获最大效应一样。Y 药强度大于 Z 药，但最大效能低

第301节 影响药物效应的因素

遗传药理学

遗传药理学是研究药物效应的遗传变异。在正常个体间, 药物代谢酶的动力学参数(如米氏常数 K_m , 反应最大速率 V_{max}) 存有很大差异。至于在体内试验所测量到的药物消除速率, 可因所研究的药物和人群的不同, 其差异可自4倍至多达40倍以上。大量的孪生子女和家族的研究已经显示遗传因素是造成高度个体间差异的主要因素。

遗传药理学具有生物学的意义及临床的结果。当开写处方时, 医生必须考虑, 不同的病人清除药物的固有能力是不同的。一位具有迅速代谢药物能力的人, 为获得适宜的治疗浓度, 可能需要更高的剂量, 更频繁地给药; 而对一位代谢能力缓慢的病人, 为避免发生毒性反应, 可能需要较低的剂量和较少的给药次数, 这对于那些安全范围较窄的药物尤其重要。

许多环境和发育中的因素彼此相互作用, 再随同遗传因素去影响药物的效应(图301-1), 例如年龄的增长影响其他许多因素, 因而使药物处置过程复杂化。

药物代谢动力学差异

乙酰化作用 大约50%的美国人口中肝脏N-乙酰转移酶活性低。这些人(慢乙酰化者)在代谢需经乙酰化反应的药物时需花较长的时间, 因而对这些药物更易引起不良反应(如异烟肼引起周围神经炎, 肼屈嗪和普鲁卡因胺引起红斑样狼疮, 苯乙肼引起镇静和恶心)。

在其余的人群中, 乙酰化反应是快的, 与慢乙酰化者相比较, 这些人对经乙酰化代谢的药物需要用较大的剂量或较多次数的给药, 以获得所期望的治疗效应。这些人由于乙酰肼屈嗪在体内积聚, 更易发生肝脏毒性。

水解作用 血浆假性胆碱酯酶缺乏的人(约1:1500)对琥珀胆碱灭活能力减弱。当应用常规剂量时, 可以引起呼吸肌麻痹时间延长。持久的呼吸暂停, 就需要进行机械通气, 直到该药物能被其他代谢途径消除为止。

氧化作用 在北美和欧洲白种人中约有5%~10%表现出对异喹啉氧化性生物转化能力减弱。如果这些人服用异喹啉治疗高血压, 就会增加中毒危险(如直立性低血压)。降低药物的羟化作用可引起异常大的治疗效应(如用美托洛尔或噻吗洛尔时出现高度的 β 受体阻断作用), 也可增加毒性(如用去甲替林或苯妥英时出现过度的中枢神经系统抑制)。明显受这种降低羟化代谢影响的其他药物

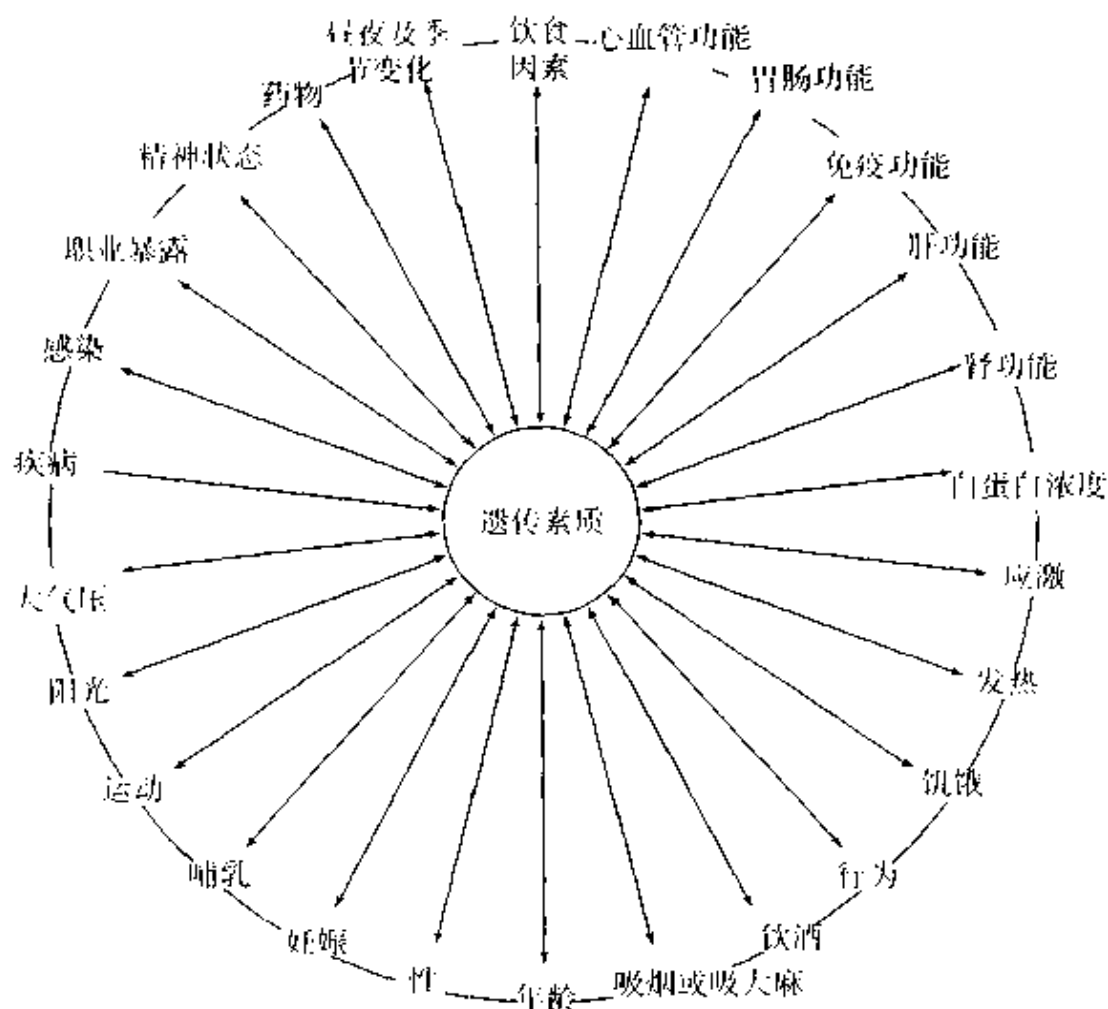


图 301-1 遗传的、环境的和发育的因素相互作用，引起病人间药物效应的差异

有某些抗心律失常药（如恩卡尼、氟卡尼），三环类抗抑郁药（如阿米替林、地昔帕明），和镇咳药（右美沙芬）。

在北美约有 4% 的白种人代谢美芬妥英缓慢，该药的主要不良反应，暂时性镇静的发生将增加。这些人在某种程度上对像代谢美芬妥英一样的酶参与的其他药物的代谢活性可能增加，这些药物有甲苯比妥（抗惊厥药），氯胍（抗疟药），还可能有地西洋（抗焦虑药）。

约占日本人、中国人和其他亚洲人群中的 50% 缺乏一种涉及乙醇代谢的酶，称之为乙醛脱氢酶-2。这些人饮用乙醇后能导致血中乙醛明显升高，并出现不良反应（如面部潮红、心率增快、出汗、肌无力）。乙醛增高能导致儿茶酚胺介导的伴有欣快的血管扩张以及营养障碍症状。

约占日本人、中国人和其他亚洲人群的 85%；英国人的 5%~10%；法国人的 9%~14% 及瑞士人的 20%，这些人群中乙醇脱氢酶（乙醇代谢的另一种酶）所起作用约比通常的快 5 倍，这样的人饮用乙醇后能导致乙醛积累，引起广泛的

血管扩张，面部潮红，以及代偿性心动过速。

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏 G6PD在红细胞还原反应中起着重要作用，该反应对维持红细胞完整性是必不可少的。患有G6PD缺乏的病人（包括约10%的黑种人），当给予氧化性药物如抗疟药（氯喹、帕马喹、伯氨喹），阿司匹林、丙磺舒或维生素K时可增加发生溶血性贫血的危险。

谷胱甘肽合成酶缺乏 患有红细胞谷胱甘肽合成酶缺乏的病人（和G6PD缺乏一样，但更稀少），应用氧化性药物可引起溶血性贫血。在肝细胞中谷胱甘肽合成酶水平低的病人服用某些药物如对乙酰氨基酚和呋喃妥因后有增加肝脏损害的危险。

药物效应动力学差异

华法林活性降低 某些个体在应用治疗量的华法林后表现出非常低的抗凝血活性，要产生期望的药理效应剂量要高达正常量的20倍。这些病例对华法林生物转化作用并无异常；这种降低活性可能是由于由遗传控制的华法林和其受体相结合的亲和力降低所致。

恶性高热 这种紊乱来自于并用去极化肌松药（通常为琥珀胆碱）和强的挥发性全身麻醉药（最常见为氟烷，还有异氟烷和七氟烷）引起的高代谢反应，出现威胁生命的体温升高，这种合并应用产生的效应类似于某些患有肌肉营养不良或肌强直病人的反应。

受恶性高热影响的病人约为1:20000，对这种疾患的易感性是由常染色体显性的病人经遗传而获得的。编码在斯里兰卡肉桂碱受体（钙释放通道）的基因变异可能引起这种疾患。这种机制看来和氟烷引起骨骼肌肌浆网中钙活性增强有关。敏感病人骨骼肌组织对钙呈现高反应性。其结果是，钙引起的生化反应加速了，引起了剧烈的肌肉收缩和代谢率加快。

恶性高热可以发生在麻醉期和手术后的早期。临床表现不一，依所用的药物以及病人的敏感性而异。肌肉强直通常是最早的体征，接着出现心动过速，其他的心律失常、酸中毒、休克和高热。高血钾症、呼吸性和代谢性酸中毒、低钙血症、肌酸激酶升高、肌球蛋白血症和凝血障碍（特别是弥散性血管内凝血）也能发生。

死亡率在发达国家约为7%，要降低发病率和死亡率需要早期诊断和及时治疗。咖啡因-氟烷体外收缩试验是对恶性高热具有特异性诊断价值，但该试验仅在北美几个中心中使用。肌肉活检以及升高的缩胆囊素水平可用于鉴别易患本病的家庭成员。症状发生后必须立即静注丹曲林纳（开始时用2.5mg/kg）治疗。尽快中止手术和麻醉。纠正治疗包括代谢性酸中毒的处理，体内及体表的降温和通风等。

药物相互作用

一种药物由于用药前或用药同时应用另一种药物而产生效应的改变（药物-药物相互作用），或因食物而引起效应改变（药物-食物相互作用）（参见第1节 营养物-药物的相互作用）。

药物相互作用可导致一种或两种药物的效应增强或减弱。药物相互作用可能，正如某些病症合并治疗时获得期望的效果（如高血压，哮喘，某些传染病或恶性肿瘤），但也可能出现非期望的作用，如引起不良反应或治疗失败（表 301-1 和表 301-2）。

对有可能发生的药物相互作用的临床意义难以预测时，而且药物的相互作用很可能发生，则应考虑采用替代性治疗，但不应当仅仅由于这种可能性就不给病人进行必要的治疗。

表 301-1 可能产生严重药物相互作用的药物*

机 制	举 例	机 制	举 例
安全范围窄†	抗心律失常药物（如奎尼丁）	抑制某些肝脏酶	华法林
	抗肿瘤药物（如甲氨蝶呤）		西米替丁
	地高辛		环丙沙星
	锂		克拉霉素
	茶碱		地尔硫草
被某些肝脏酶大 部分代谢	华法林	诱导某些肝药酶	依诺沙星
	阿普唑仑		红霉素
	阿米替林		氟西汀
	阿司咪唑		氟伏沙明
	卡马西平		伊曲康唑
	西沙必利		酮康唑
	氯氮平		奈法唑酮
	皮质激素类		帕罗西汀
	环孢菌素		利托那韦
	地昔帕明		巴比妥类（如苯巴比妥）
	地西洋		卡马西平
	米帕明		苯妥英
	苯妥英		利福布汀
	茶碱		利福平
	三唑仑		

* 任何一种药物要与表中所列药物之一合用时就应当认真评估可能出现的药物相互作用。

† 这些药物即使单独使用也可引起严重的不良反应，同时并用另外药物时会增加这些药物的作用，也进一步增加不良反应的危险性。

表 301-2 药物相互作用摘要

受影响的药物	相互作用物	评 论
阿仑膦酸钠	食物	食物(如橘子水, 咖啡, 矿泉水)可显著降低阿仑膦酸钠的吸收和效能, 该药口服必须在当天第一次进食, 饮料和服药前至少半小时, 用白开水吞服
抗心律失常药(大多数) 阿司咪唑 苯二氮草类(大多数) 西沙必利	利托那韦	利托那韦抑制肝细胞色素 P450 酶, 因而可以增加经这些酶代谢的药物血清浓度。这些药一定不要与利托那韦合用, 利托那韦与任何药物同时用时必须密切监测
阿司咪唑	食物	食物可降低阿司咪唑吸收高达 60%, 阿司咪唑应当空腹服用(即餐后 2 或 2 小时以上), 服药后 ≥ 1 小时才能再进食
阿司咪唑 西沙必利	克红霉素 红霉素 氟伏沙明 伊曲康唑 酮康唑 萘法唑酮 醋竹桃霉素	高血清浓度的阿司咪唑和西沙必利能引起严重的心血管反应(如室性心律失常)。相互作用药物抑制这些药物在肝脏代谢, 增高这些药物的血清浓度, 从而增加中毒危险, 必须避免两者同时应用, 无镇静作用的抗组胺药氯雷他定和 Fexofenadine 和严重心血管反应无联系, 可以代替阿司咪唑应用
硫唑嘌呤 巯嘌呤	别嘌醇	别嘌醇抑制参与代谢硫唑嘌呤和巯嘌呤的黄嘌呤氧化酶, 因而使这些药物的作用显著增加。和别嘌醇合用时, 硫唑嘌呤和巯嘌呤的剂量应降低到常用量的 1/3 ~ 1/4
苯二氮草类 (如阿普唑仑、地西泮、三唑仑)	氟伏沙明 萘法唑酮	氟伏沙明, 萘法唑酮和抑制肝酶系的其他药物, 可以增加大多数苯二氮草类药物的作用。应当考虑用替代药物, 例如某些苯二氮草类药物(劳拉西泮、奥沙西泮、替马西泮)与葡萄糖醛酸结合代谢, 因而不与抑制肝药酶的药物发生相互作用。并用氟伏沙明和地西泮不予考虑。如果并用氟伏沙明和阿普唑仑, 那么阿普唑仑的剂量至少应减少一半, 然后再调整到最低有效量。如果萘法唑酮和阿普唑仑或三唑仑合用时, 阿普唑仑开始剂量应当减少 50%, 三唑仑减少 75%

续表

受影响的药物	相互作用物	评 论
苯二氮草类(如地西洋) 卡马西平 苯妥英 华法林	西咪替丁	西咪替丁抑制氧化代谢途径,能增强通过该途径代谢的药物作用,西咪替丁不影响劳拉西洋、奥沙西洋或替马西洋的作用
某些苯二氮草类(如三唑仑) 环孢菌素 非洛地平 硝苯地平 尼索地平	葡萄果汁	葡萄汁抑制细胞色素 P-450 酶系中的 CYP3A4,因而增加某些药物的生物利用度,也增加它们的药理作用
中枢神经系统抑制药(如苯二氮草类、抗精神病药,三环类抗抑郁药,许多抗组胺药,某些镇痛药)	其他中枢神经系统抑制药,包括含醇饮料	如果二个或二个以上中枢神经系统抑制药合用,就可能出现效应过度,需要将一种或两种药物剂量降低,必须告诉病人,这些药物可能产生嗜睡和镇静,并用这些药物会增加危险
地高辛	排钾利尿药(如氢氯噻嗪、呋塞米)	如果发生缺钾情况而又未加以纠正,心脏可能对地高辛的作用更加敏感,就可能出现不良反应(如心律失常),故应监测血清钾浓度。进行补钾,应根据病人基础而定,并非所有病人都需要补钾,某些病人补钾可引起高钾血症
氟喹诺酮类(如环丙沙星) 四环素类	含有金属的制剂(如铁盐,含铝、镁或钙的抗酸药)	在胃肠道内,金属能与四环素和喹诺酮类结合,降低它们的活性及吸收。服用四环素和含金属制剂的间隔时间尽可能长于或等于 2 小时。含金属制剂也不应与喹诺酮类合用,如果不可避免必须并用,则服用两种药物的间隔时间尽可能长于或等于 2 小时,而且应当先给予氟喹诺酮类
左旋多巴	维生素 B ₆	维生素 B ₆ 加速左旋多巴在外周组织中的脱羧作用,形成活性代谢物多巴胺,多巴胺与左旋多巴不同,不能透过血脑屏障,故不能发挥抗帕金森病效应,同时给予卡比多巴和左旋多巴可防止维生素 B ₆ 的干扰
锂	利尿药(如氢氯噻嗪)	利尿药促进排钠,这样可降低锂的肾清除率,增加锂的活性,最好避免两药并用,如果需要并用,必须密切加以监测

续表

受影响的药物	相互作用物	评 论
单胺氧化酶抑制药(苯乙肼, 反苯环丙胺)	间接作用拟交感胺类(如苯丙胺、麻黄碱、苯内醇胺)	合并应用能引起严重反应(如严重头痛、高血压危象、心律失常), 必须避免
	三环类抗抑郁药(如阿米替林、米帕明)	合并应用能引起严重反应(如震颤、惊厥、高热), 对大多数病人必须避免。通常, 一种药物治疗中断后 14 天或更久, 才可应用另一种药物治疗, 某些病人单用抗抑郁药无疗效时, 并用两种类型的药时, 必须密切加以监察
	某些 5-羟色胺再摄取抑制药(氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林)	合并应用能引起严重反应(如僵直、谵妄、高热), 必须避免。一种药物治疗中断后 14 天或更久方可应用另一种药物治疗。因为氟西汀及其主要代谢物具有长消除半衰期, 故在氟西汀治疗中断后 5 周才可开始应用单胺氧化酶抑制药
	含高酪胺的食物(如某些乳酪类, 特别是浓味乳酪或陈年品种; 某些含醇饮料)	服用单胺氧化酶抑制药的病人服用这些食物能发生严重反应(如高血压危象), 必须避免
口服避孕药	巴比妥类 卡马西平 苯妥英 利福布丁 利福平 抗生素类	相互作用的药物诱导肝药酶, 增快口服避孕药的代谢速率, 很可能降低后者的作用, 可引起计划外怀孕。故应用这些药物治疗期间应当采用另外的避孕措施 一些报告已经指出, 抗生素类降低口服避孕药作用(推测是通过降低血清雌激素浓度所致), 导致计划外怀孕。虽然这种风险很低, 但在应用抗生素治疗期间应当采用另外的避孕措施
茶碱	西咪替丁 环丙沙星 依诺沙星 红霉素 格帕沙星	合并应用能升高茶碱血清浓度, 引起茶碱毒性。那些抑制肝药酶的药物可以抑制茶碱代谢, 升高其血清浓度。应当考虑用可能不含相互影响的替代药, 例如以法莫替丁、尼扎替丁或雷尼替丁代替西咪替丁, 以阿奇霉素代替红霉素。如果必须要并用这种有相互作用的药物, 则必须要加以密切监察

续表

受影响的药物	相互作用物	评 论
华法林	抑制(如西咪替丁)或诱导(如巴比妥类)肝药酶的药物	那些抑制肝药酶的药物可能增加华法林的活性,有出血的危险,那些诱导肝药酶的药物则可降低华法林的作用。应当考虑用不会发生相互作用的替代药。如果必须并用这种有相互作用的药物,必须要加以密切监察,按需要调整剂量
	阿司匹林	阿司匹林可能增加华法林的活性,并有出血的危险,通常应当避免合并应用。然而在某种心血管情况下,合并应用其效应会出现相加的优点

药物效应动力学的相互作用

当一种药物改变组织对另一药物的敏感性或反应性时即可引起药效动力学的药物-药物相互作用,这些药物可能出现相反的(拮抗)或相加的药理效应。

两种药物的拮抗效应可能不容易检测到。例如:噻嗪类利尿药的高血糖作用可能对抗胰岛素或口服降血糖药降低血葡萄糖的作用,合用时需要调整给药剂量。

同时并用两种中枢神经系统抑制药(如含乙醇饮料、抗焦虑药、抗精神病药或某些抗组胺药)可能引起相加作用,出现过度镇静和疲劳。虽然许多人合用这些药物没有出现严重问题,但老年病人却特别敏感,可随之出现跌倒或受伤的危险。

同时合用两种或多种具有抗胆碱能活性的药物如抗精神病药(氯丙嗪),抗帕金森病药(苯海索)和三环类抗抑郁药(阿米替林),常可出现过度的抗胆碱能效应,包括口干及相关的口腔并发症,视力模糊,处于高温高湿条件下的病人还可出现高热。特别在老年病人这种相加效应可引起阿托品样谵妄,这种症状可使精神病症状或痴呆症状加剧,还能加速记忆损害和降低自我照顾能力(参见第304节需注意的几类药物)。要区别药物相加作用还是由于基本疾病症状的恶化可能是困难的,但却是必需的。

通常情况下,病人不知道服用的几种制品都含有同样的非类固醇抗炎药(如处方用药和非处方药中均含有布洛芬),这样会增加不良反应的危险。

受体部位的相互作用

单胺氧化酶(MAO)参与儿茶酚胺(如去甲肾上腺素)的代谢。MAO抑制剂(如苯乙肼,反苯环丙胺)可引起去甲肾上腺素在肾上腺素能神经元内积聚。那些能引起贮存部位去甲肾上腺素释放的药物(即间接作用的拟交感胺)能产生剧烈的

反应,包括严重头痛、高血压(可能发生高血压危象)和心律失常。虽然大多数拟交感胺类(如苯丙胺)药物只有凭医生处方才能取到药物,但另外一些已知与 MAO 起相互作用的药物(如苯丙醇胺)存在于许多非处方药剂,如治伤风和抗过敏成药中,甚至在食物制品中,正在服用 MAO 抑制药的病人应当避免服用这些制品。

在正在应用 MAO 抑制药的病人,摄入含高酪胺的食物和饮料(如某些奶酪、含醇饮料、浓缩酵母提取物、蚕豆荚、腌鲱鱼)后,可发生高血压危象。这种作用已被称谓“奶酪反应”(参见第 189 节 MAO 抑制药),在正常情况下,酪胺被存在于肠壁及肝中 MAO 代谢,当 MAO 被抑制后,未代谢的酪胺累积,并使去甲肾上腺素从肾上腺素能神经元中释放出来。

抗肿瘤药物丙卡巴肼和抗感染药呋喃唑酮(或可能是其代谢物)也能抑制 MAO,引起类似的相互作用。然而呋喃唑酮在治疗的头 5 天内,一般不发生酶抑制作用,而在那段时间内已完成了一个疗程。抗帕金森病药司来吉兰(selegiline)选择性地抑制 B 型单胺氧化酶,在应用常规剂量时(每日不超过 10mg),司来吉兰不像 MAOI 抗抑郁药那样与其他药物或含酪胺食物起相互作用。然而,司来吉兰可以与三环类抗抑郁药、选择性 5-HT 再摄取抑制药(如氟西汀)和哌替啶发生相互作用,应当避免与这些药物合用。如果司来吉兰每日剂量超过 10mg,它的选择性降低,发生相互作用的危险增加。

药物代谢动力学相互作用

药代动力学相互作用可能是复杂的及难以预测的。这种相互作用主要是由于药物吸收、分布、代谢或排泄的变化,由此改变了药物在受体部位的有效量和持续时间,这样改变的仅是效应的大小及持续时间,而药理效应的类型不改变。通常根据各个药物作用的知识或通过对病人的临床体征或血清药物浓度的监测对药代动力学的相互作用加以预测。

胃肠道吸收的改变

药物在胃肠道吸收减少可能会延迟及损害药效,对需要迅速缓解的急性症状如疼痛时,吸收缓慢也是不适宜的。

pH 值改变 酮康唑口服应用后需要酸性环境下适宜溶解它,因而不宜与抗酸药、抗胆碱药、 H_2 受体阻断药或酸(质子)泵抑制药(奥美拉唑)等合用。如果需要并用,这些药物至少在酮康唑应用 2 小时后给予。

络合作用和吸收作用 四环素类药物在胃肠道内能与金属离子(如钙、镁、铝、铁)形成难吸收络合物。因此某些食物(如牛奶)或药物(如抗酸药,含镁、铝和钙盐的制品,铁制剂)能显著减少四环素的吸收。多西环素和米诺环素较少受牛奶和其他食物影响,但是含铝的抗酸药同样会减少这类四环素的吸收。抗酸药能提高胃肠道内容物的 pH 值,也会引起四环素吸收降低。

抗酸药亦能显著减少氟喹诺酮类(如环丙沙星)的吸收,可能是由于金属离子与该药形成复合物的结果。服用抗酸药和氟喹诺酮药物之间的间隔时间应尽可能长,至少间隔2小时,或更长时间更好。

考来烯胺和考来替泊除了能与胆酸结合,阻止胆酸再吸收作用外,还能与胃肠道中其他药物特别是酸性药物(如华法林)结合,因此,服用考来烯胺或考来替泊和另一其他药物之间的时间应尽可能延长(最好是 ≥ 4 小时)。

某些止泻药(如含有阿塔普吉特镁质粘土)可以吸附其他药物,引起吸收减少,虽然这类相互作用尚未很好研究过,服用这些制剂和其他药物之间间隔时间应当尽可能延长。

运动的改变 甲氧氯普胺、西沙必利或一种泻药通过增加胃肠道运动而加速其他药物通过胃肠道,由此引起吸收减少,特别是对那些需要与吸收表面长期接触的药物以及仅在胃肠道特殊部位被吸收的药物影响更大。增加胃肠运动也可减少控释制剂和肠溶制剂的吸收。

抗胆碱能药减弱胃肠道运动,既可使其他药物溶解延迟,也可减慢胃排空而减少吸收;又可使一种药物较长时间停留于适宜的吸收区域而增加吸收。

食物的影响 食物可延迟或减少许多药物的吸收。食物通常减慢胃排空,但也可通过与药物的结合,通过减慢药物进入吸收部位或改变药物的溶解速率,改变胃肠道内容物 pH 而影响药物的吸收。

胃肠中的食物会减少许多抗生素的吸收。除存在着某些例外(如青霉素 V、阿莫西林、多西环素、米诺环素),一般认为青霉素和四环素衍生物以及几种其他抗生素(如某些红霉素制剂)为获得适宜的吸收作用,宜在饭前至少1小时或饭后至少2小时服药。食物减少其他许多药物如阿仑膦酸盐、阿司咪唑、卡托普利、去羟肌苷和青霉胺的吸收,这些药物宜在两餐之间应用。橘子汁、咖啡和矿泉水可以显著地减少阿仑膦酸盐的吸收,并降低其效应。该药必须在服药当天第一次进食、喝饮料或其他药物之前至少半小时用白开水吞服。

食物可显著改变茶碱控释制剂的活性,但不影响快速释放的茶碱制剂活性。在高脂肪餐前不足1小时服茶碱控释制剂,茶碱的吸收和血清峰浓度均比空腹时服用有显著增加。

分布的改变

同时给予两种能与蛋白结合,特别是能与蛋白分子中相同位点结合的药物时,可以发生药物从蛋白结合位点释出的取代作用(竞争性取代)。结合药物(无活性)和非结合药物(有活性)分数间存在着平衡关系。当非结合药物被代谢或排泄时,结合的药物逐渐释放以维持平衡和药理效应。由蛋白取代而发生相互作用危险较大的主要是那些蛋白结合率高($>90\%$)而表观分布容积小的药物;这种相互作用在合并治疗的最初几天容易发生。

据报道丙戊酸可把苯妥英从蛋白结合位点取代出来,而还可抑制苯妥英的代谢。某些病人服用这两种药物,即使总苯妥英血清浓度在通常的治疗范围之内,由于非结合苯妥英浓度显著增高,可以引起更多的不良反应。相反,苯妥英可降低丙戊酸血清浓度。并用这两种药物治疗时应当密切加以监测,根据需要调整剂量。

通常酸性药物结合于血清白蛋白,而碱性药物结合于 α_1 -酸性糖蛋白(参见第298节药物的结合)。

代谢作用的改变

(见表301-1和第298节代谢途径)

代谢的增强 一种药物可以增加肝药酶的活性(酶诱导),该酶又涉及代谢另一个药物。例如,苯巴比妥增加华法林的代谢速率,导致华法林抗凝作用的减弱。华法林的剂量必须增加以补偿这种效应,但如果病人停用巴比妥,那么华法林剂量必须减少,以避免潜在的危险毒性。应用一种非巴比妥类镇静药(如苯二氮草类)就可避免这种问题。苯巴比妥也增加其他药物如甾体激素(steroid hormones)的代谢。酶诱导作用也可由其他巴比妥类和诸如卡马西平、苯妥英、利福布丁和利福平所引起。某些药物如氯丙嗪、地西洋、右丙氧酚和茶碱的效能对那些重度吸烟者身上有所减弱,这是因为烟草的烟雾中含有多环烃,发挥酶诱导作用而增加肝药酶活性的缘故。

维生素 B_6 加速左旋多巴在外周组织经脱羧作用形成活性代谢物多巴胺。多巴胺与左旋多巴不同,它不能透过血脑屏障,不能发挥抗帕金森病效应。并用左旋多巴和卡比多巴(一种脱羧酶抑制药)可防止维生素 B_6 干扰左旋多巴的作用。

代谢的抑制 一种药物可以抑制另一种药物的代谢,使其活性延长或加强。例如,别嘌呤抑制黄嘌呤氧化酶,减少尿酸生成。黄嘌呤氧化酶涉及剧毒药物巯嘌呤和硫唑嘌呤的代谢。当该酶受抑制时,能显著增强这些药物的效应。因此并用别嘌呤时,巯嘌呤和硫唑嘌呤的剂量应当大约减少到常用药量的1/3~1/4。

西咪替丁抑制氧化性代谢途径,能增加经由这种途径而代谢的药物(如卡马西平、苯妥英、茶碱、华法林以及包括地西洋在内的大多数苯二氮草类)的作用。苯二氮草类中的劳拉西洋、奥沙西洋和替马西洋经由葡萄糖醛酸结合作用而代谢,它们的作用不受西咪替丁的影响。雷尼替丁对肝脏氧化性酶的亲和力比西咪替丁小得多,因此,雷尼替丁不大可能发生上述临床上的相互作用。法莫替丁和尼扎替丁不抑制氧化性代谢途径,因而不与经由此途径代谢的药物发生相互作用。

阿司咪唑或西沙必利高的血清浓度,可引起严重的心血管反应(如室颤前室性心动过速和其他室性心律失常)。因为这些药物大部分被肝脏细胞色素P-450酶代谢,该酶如被药物如某些抗抑郁药(如奈法唑酮)、克红霉素、红霉素、伊曲康唑、酮康唑和醋竹桃霉素所抑制,即可使这些药物的血清浓度升高,从而增加中毒危险。因而阿司咪唑或西沙必利与上述提到的药物或某些药物并用是禁忌的。阿司

咪唑或西沙必利与任何抑制肝药酶的药物合用时都必须非常小心。无镇静作用的抗组胺药氯雷他定和 fexofenadine 与严重心血管反应没有关联。

利托那韦为某些肝脏细胞色素 P-450 酶的强抑制药,可以显著增加经这些酶代谢的药物(如抗心律失常药、阿司咪唑、大多数苯二氮草类、西沙必利)的血清浓度。这些药物一定不要与利托那韦同时应用。利托那韦也能与许多其他药物发生相互作用,合并应用时必须密切加以监护,根据需要调整剂量。

据报道红霉素抑制这些药物(如卡马西平和茶碱)的肝脏代谢,从而增加这些药物的效应。氟喹诺酮类环丙沙星、依诺沙星和格帕沙星可显著增加茶碱的活性,可能也是通过相同的机制。

葡萄果汁抑制一种称之为 CYP3A4 的细胞色素 P-450 酶,因而增加某些药物(如非洛地平)的生物利用度,并增强其效应。

尿排泄作用的改变

尿 pH 值的改变 尿 pH 值影响弱酸类和弱碱类药物的解离作用,从而影响它们的再吸收和排泄。非解离型药物更易从肾小管滤液中弥散入血液。酸性药物在酸性尿中比在碱性尿中存在更多的非解离型药物,而在碱性尿中主要以解离型形式存在。因此,在酸性尿时有更多的酸性药物(如水杨酸盐)会从酸性尿液中弥散返回血液,从而延长或许可加强药物的活性。这种效应更可能发生在服用大剂量水杨酸盐(治疗关节炎)的病人身上。服用碱性药物(如右苯丙胺)则可见到相反的效应。在一次研究中,尿液 pH 值维持在 5 左右,在 16 小时内右苯丙胺排出用药剂量的 54.5%,而 pH 值维持在 8 左右时则仅排出用药量的 2.9%。

主动转运的改变 丙磺舒提高青霉素衍生物的血清浓度并延长其活性,其作用主要是阻断这些药物的肾小管分泌。这种有利作用曾经在治疗上被应用过。

当地高辛与奎尼丁同时应用时,地高辛血清浓度显著高于单用地高辛时浓度。看来是奎尼丁降低了地高辛的肾清除率。当然也可能与其他非肾脏机制的参与有关。

已有好几个非类固醇抗炎药增加甲氨蝶呤的活性及毒性的报告。曾有服酮洛芬病人死于甲氨蝶呤毒性的报告。可能酮洛芬抑制甲氨蝶呤主动分泌所致。但是其他机制可能也参与甲氨蝶呤的血浓度上升。大多数病人是死于为治疗恶性肿瘤而接受了大剂量的甲氨蝶呤。然而,病人接受小剂量也应该小心,特别是当用甲氨蝶呤逐渐增量以治疗类风湿关节炎时,而当时病人同时服用非类固醇抗炎药时需格外谨慎。

处理原则

以下几条原则是重要的:

1. 临床上发生相互作用最明显的几乎都是药效强、安全范围小和量效曲线陡

的药物(如细胞毒药物、降压药、降血糖药、地高辛和华法林)。

2. 影响治疗效果的究竟是药物相互作用,还是病理生理因素,可能是难以区别的。

3. 预期的相互作用也可能不会发生;这里个别因素,如剂量和病人的代谢是相互作用出现与否的重要决定因素。

4. 当药物的效应被严密监测时,由于能及时改变剂量或换用其他药物,致使因相互作用导致的显著不良反应得以不出现。

5. 一个药物从其与蛋白结合部位被取代出来,就会改变该药在血中总药量与非结合药量的关系,这样在对血中总药物浓度来作临床情况解释时就复杂化了。一个高度结合且可被取代的药物总血清浓度,在取代药物存在与否的情况下,其含义是不同的。故血清药物浓度常被用于指导病人的各种药物服用,认识到这点是十分重要的。

为了使药物相互作用的发生率及不良后果降到最低限度可通过以下几种方式:医生应当了解病人全部用药情况,包括处方用药和非处方用药。按需要情况下,尽可能少用几种药物,并且剂量要低,用药时间尽可能短。了解所使用的全部药物的效应,包括治疗效应与不良反应,因为药物相互作用引起的反应也都包括在这些效应之中的。有可能的话,应当使用那些剂量范围允许有相当误差的药物。观察并监测病人用药后的效应,特别是治疗方案改变之后,某些相互作用(例如依赖于酶诱导的代谢效应改变)可以在服药1周或更长时间才出现。应当考虑把药物相互作用看作任何意外麻烦的可能原因。当非预期的临床反应发生时,有可能就应当对此药进行血清浓度测定;还可查阅文献或向熟悉药物相互作用的专家请教;还应调整药物剂量直到获得期望的效应为止。如调整剂量未获成功,就应换用另一种不会和正在服用的药物发生相互作用的药物。

安 慰 剂

安慰剂是指与假定有活性的药物作比较试验时用作对照物的无活性物质或开处方用以解除病人症状或满足病人治疗要求的无活性物质。

安慰剂可能是指任何治疗措施(包括外科手术和心理技术),但这里讨论的只限于药物(各种剂型的药物,如口服的、胃肠道外应用的和局部应用的)。

安慰剂的效应

某些人称安慰剂是既无效又无害的“假药”,然而,安慰剂可产生好的或坏的强烈效应。医学文献大量报道了安慰剂的作用,它有助于以下病人如焦虑、紧张、忧郁症、精神分裂症、各种疼痛、头痛、咳嗽、失眠、晕船、慢性支气管炎、普通感冒、关节炎、胃溃疡、高血压、恶心、老年性痴呆等。但安慰剂也可带来不良反应,如恶心、头痛、眩晕、嗜睡、失眠、疲倦、抑郁、麻木、幻觉、瘙痒、呕吐、震颤、心动过速、腹泻、

脸色苍白、皮疹、荨麻疹、运动失调和水肿。

某些人对安慰剂表现出真正的药物成瘾样的多种表现：希望增加剂量，强烈希望服用这种药物，一旦这种药物中断时可出现戒断症状。

安慰剂反应的机制

安慰剂所产生的主观的或客观的、合意的或不良的种种效应看来是和安慰剂效应的两种成分有关。第一种成分是期望结果(通常是乐观的)也就是期望用药所产生的效应；有人称之为“暗示”、“信念”、或“希望”。第二种成分是自发性变化，有时是更重要的。如果一个安慰剂给予是在症状自发改善之前，就会归功于安慰剂；如果给予安慰剂之后，症状自发性恶化或出现完全新的症状(如头痛、皮疹)，也会归罪于安慰剂。

安慰剂反应者是指那些对安慰剂可产生强烈效应的人；实际上任何人在某种情况下都会易于接受暗示的，因而不同程度的安慰剂反应性的概念更为有用。已经证实某些性格特性的人与安慰剂效应之间无相关性。然而，那些有依赖性格的人为了取悦于医生，很可能多地报告好的效应；而那些有点做作的人可能更喜欢报告任何效应，不论是好的还是坏的。也许最重要的相关因子是病人对疾病、对药物和对医生的态度。例如，一个患急性疼痛的病人，认为药物是有效的，而且由一个关心且有威信的医生给予安慰剂其获得的疗效比一个患慢性疼痛的病人，认为药物是危险品，由一个态度生硬及不肯定的医生给安慰剂时获得的反应要好。

对照研究中的应用

在研究中，必须从有效药物的效应中减去安慰剂的效应。有效药物的效应必须比安慰剂效应好得多才能证明其确具疗效。在某些研究中，安慰剂疗效可超过50%的病人，这样要证明受试药物的有效性是有困难的。

治疗中的应用

在每一项治疗措施中都存在着安慰剂因素，因此，药物的效应随着不同的病人和不同的医生而改变，这取决于安慰剂反应性。病人和医生都相信治疗会出现好的结果时，很可能会出现好的安慰剂效应。例如，对正在治疗的某种疾患采用一种没有可靠药理效应的药物(如维生素B₁₂用于关节炎)可能产生良好的效果。同样可以看到一个活性很低的药物(如血管扩张药用于间歇性跛行的病人)可能具有明显的作用。

把安慰剂给予一位对安慰剂一无所知的病人可能有损害于病人与医生之间的关系。如果病人发现自己受骗了，他就会觉得自己被出卖了，而且对医生的信任度下降。如果还有其他医生或护士知道这种欺骗行为时(如在医院中或在医疗小组中)，他们的态度和行为也更为容易损害病人，病人也更容易发现这种欺骗行为。另外一种危害是可能误解病人的反应，当病人对安慰剂反应良好时，医生会认为病人的症状不是因为躯体疾病引起的，而是由于神经过敏之故的不正确判断。另外在临床上，有许多药物对许多诉说病症有缓解作用。因此，开写安慰剂处方，没有

征得病人同意,极少有使用的指征。

由于文化方面或心理方面背景不同,有些病人似乎需要从一种没有必要使用的药物或特殊的剂型中获得好处(如口服剂型有效的情况下要求打针)。医生可能开出相当于安慰剂的维生素类补药或维生素 B₁₂ 注射液的处方,很少开乳糖片和注射用水。

经病人同意,安慰剂可用于检查病人是否需要某一种潜在毒性的药物。例如,一位慢性疼痛的病人,使用一种有潜在成瘾性的镇痛药是否有利尚不能确定的情况下,如果病人同意,可应用双盲法交替使用有效药物和安慰剂就能解决这一问题。

病人的依从性

病人依从治疗计划的程度。

在研究病人的行为时发现,只有一半病人按照医生开写处方所指示的服药方法用药。服药非依从性的最常见理由是“遗忘”,也许这种遗忘更适宜描述为病人否认疾病的存在。而服药则是经常提醒疾病的存在。其他理由列举在表 301-3 中。

表 301-3 非依从性的原因

与病人有关的	与药物有关的
错误理解处方用药方法及指示	不良反应(真实的或想象的)
遗忘	复杂的治疗方案(如频繁用药,多种药物)
否认疾病的存在及其危害性	相似外观的药物
对药物有效性缺乏信心	不愉快的气味
症状的减轻、波动或消失	不方便的或有约束性的服药
担忧服药(如药物不良反应,成瘾性)	注意点(如不服乙醇或奶酪)
经济上原因	
情感淡漠	
实际困难(如吞咽药片或胶囊、打开瓶子,配药方)	

儿童可能比成人更少依从治疗计划,有一研究发现儿童患链球菌感染,医生开写青霉素 10 天疗法的处方,到第 3 天有 50% 的病人停止用药,到第 6 天,第 9 天停药的病例数分别达到 71% 和 82%。需要用多种药物长期治疗的慢性病(青少年糖尿病、哮喘)用药依从性更差。父母亲可能不清楚处方所指示的用药方法。研究表明,15 分钟后医生所给予的医嘱已被遗忘约一半(参见第 258 节依从性)。

老年人可能服用几种药,治疗方案可能更复杂而且难于记忆及遵从,也可能

增加不良的药物相互作用。

非依从性的后果

即使是最好的治疗计划，病人不依从也会失败。非依从性最明显的后果是疾病没有减轻或治愈。据美国监察总局办公室的估计，每年有 125 000 例心血管病人由于用药非依从性导致死亡。如果病人按医嘱服药，则高达 23% 的养老院病人、10% 的住院病人能够避免许多的医生出诊次数、许多的诊断性试验和许多的不必要的治疗。

非依从性除了增加医疗费用外，还能降低生命质量。例如，漏用治疗白内障药物可导致视神经损害或致盲；漏用心脏病药物能导致心律失常和心脏停搏；漏用抗高血压药能导致脑卒中；不服用处方药物的抗生素能引起感染再次复发并能导致耐药菌的出现。

改善依从性的途径

如果病人与医生之间具有良好的关系，其中包括作出的决策以及医生对病人主诉的关心，病人会按医生的医嘱去做。处方中用药方法必须清楚明了，以及为何要进行这种治疗都必须加以解释，还有告知预期的情况（如好转需较长时间，一般的药物不良反应）也有助于保证依从性。对医生的信任也是至关重要的。

鼓励病人提出问题，尤其是对病情有关的问题，这有助于理解疾病严重性，能理智地权衡治疗方案的优点和缺点。讨论否认疾病的潜意识机制和为什么导致“遗忘”及未按规定用药，这样能使病人避免重犯错误。医生应当鼓励病人报告不良的或未预期的药物反应，不要擅自停止用药及改变治疗。病人未按治疗方案用药常会有很好的理由。医生在与病人坦率地讨论该问题后，医生能作出适当的调整用药方案。

药剂师和护士也能查出和帮助解决依从性问题。例如，药剂师可能注意到病人没有再来配方，还可发现医生开的不合理或不正确的处方。在与病人一起检查处方中用药方法时，药剂师或护士可以发现病人的误解和畏惧，就可解释使之减轻。所有保健医生之间有关病人情况的信息交流也是重要的。

某种疾患病人的赞助小组常能增强执行治疗计划并能提出处理这类问题的建议。

第 302 节 药物毒性

药物毒性的评价

在美国，食品和药品管理局（FDA）管理药物的研制。动物研究所得的药理

学和毒理学资料（临床前）作为研制中新药（IND）申请的一部分提交FDA。如果这些资料证明该药充分安全的和有效的，人体（临床）研究将分三期进行；从人体研究所得的资料作为新药申请（NDA）的一部分提交FDA。虽然FDA要在6个月以内对NDA作出答复，但实际上批准新药申请（NDA）常需2~3年时间。药物开发的总时间即从提出IND到最终批准NDA平均为8~9年。

动物研究

在进行人体研究之前，必须按照FDA制定的法规（良好实验室规范GLP）对药物的动物研究所得的药代动力学、药效动力学和毒理学性质进行评定并形成文件。有两项主要设想要作出：化合物在适宜的实验动物试验中得到的作用可用于人类；为发现可能在人体出现的毒性，对实验动物使用大剂量是一个必需的及有效的方法。由于试验中所用的动物数相对较少，而要检出发生率低的毒性反应，高剂量是必需的。

药物的安全性是通过在几种动物身上进行急性、亚急性和慢性毒性试验来确定的。

急性毒性试验

最初的急性毒性试验是测定致死量（LD₅₀或LD₉₀，分别指实验动物死亡50%或90%所需的药物剂量），中毒症状和症状出现的时间。通常，至少使用三种动物（其中一种为非啮齿类），而且急性毒性常需采用一种以上用药途径来确定。近年来，测定致死量所用动物数已减少，但也相应地降低其精确性。现已认识到全面评估药物对人体的毒性时这种高精确性并非必要，因为仅测定LD₅₀或LD₉₀这一项指标对人没有多少预估价值。除非与除死亡之外的毒性测量的长期试验资料结合起来才有意义。

亚慢性毒性试验

亚慢性毒性试验至少要在两种动物身上进行，通常每天给予试验药物持续给药时间可长达90天。在每种动物至少应用三个剂量水平，从预期的治疗剂量直到足以引起毒性的高剂量。所使用的给药途径最好与人体试验的途径一致。体格检查及化验检查应在整个观察期内进行。在试验结束时要将动物处死，并作病理检查以确定受累的器官。

慢性毒性试验

慢性毒性试验至少在两种动物身上进行，其中一种为非啮齿类动物。这种试验通常要长达实验动物一生的时间（即啮齿类2年，非啮齿类2年以上）。试验的长短还取决于该药打算在人体应用的时间。要使用三个剂量水平：非毒性的低剂量水平，高于预期治疗量的剂量，及足以产生中毒反应的剂量。而且在整个用药期间，每隔一段时间要进行体格检查和化验检查。一些动物可以定期处死，作大体观察和组织学检查。根据这些试验结果，研究者可以确定药物影响哪些器

官, 以及该药是否具有潜在的致癌作用。

此外, 要在大鼠和家兔身上进行广泛的生殖试验以测定在生殖周期中的变化以及有否致畸作用。这些试验和慢性毒性试验可以和人体的初期试验同时进行, 特别是该药只打算在人体作短期使用时。

体外研究

近来, 人们对应用体外毒性试验越来越感兴趣, 这种试验比动物试验更快捷, 具有高的价格-效应比。体外研究的重点是在致突变方面, 所采用最广泛的试验方法就是 Ames 生物检定法。某种化合物若是显示为一种细菌的致突变原就有可能是哺乳动物的致癌物。体外毒性试验并不是要取代动物试验, 仅作为在规章制订过程中提供支持的信息。体外毒性试验正被制药公司采用于对那些需要进一步体内试验和药物学开发的特殊化合物。而且, 体外研究在药物发展中的作用已有所扩展, 体外研究用于预测药物在人体内的代谢途径, 这种代谢途径可能不同于实验动物。应用能表达主要人体药物代谢酶的细胞株作体外研究可以有助于预期在人体内产生的新的代谢物, 该代谢物在动物试验中可能检不出来。可以提交体外试验资料作为传统的吸收、分布、代谢和排泄研究的一个补充。

人体研究

在 FDA 批准上市之前新药的人体研究必须分三期进行 (新药批准后所进行的药物一般应用研究和售后调研可看作为第 4 期)。人体研究是必需的, 因为据估计 $\geq 50\%$ 的最常见的不良反应 (如抑郁、灼心感、头痛、耳鸣) 不能在动物研究中辨认出来。由于有毒药物的效应以及由于无效药物引起的日益增加的严重症状在所有人体研究中都是危险的。因此, 研究参加者的权利需要有安全保护措施, 如主管机关审查委员会的同意的报告以保护受试者的权益。

第一期

第一期研究, 一种新药首次应用于人, 通常在少数人 (20~80 名) 年龄为 18~45 岁的男性健康受试者身上进行。研究的目的是要确认在人体刚出现毒性时的剂量水平, 因而是要测定一个安全的可耐受的剂量。因为这些研究的目的指标是毒性, 因此有关的同意的报告是必要条件, 而且参加者必须受到具有急救措施的医务人员的密切监护。第一期试验能够进行前, 先要制订一个有关临床研究的情况及人员的计划书, 该计划书要得到 IRB 的批准再送交 FDA, 经 FDA 批准计划书, 并发布试验性新药免税许可, 这样才能进入第一期试验。

试验开始时, 每位受试者接受一次药物剂量, 并对药物不良反应进行密切监护, 如果没有人发生不良反应, 药物剂量逐渐增加, 直到事先确定的剂量, 或达到一定的血清药物水平, 或出现毒性时则中止试验。药物的吸收, 代谢和排泄也

可以测定。

第二期

第二期研究在安全性已取得满意的初步证据之后即可开始。这一期是在监督之下对 80~100 名病人给药, 该药是用于治疗或预防预期的疾患或症状的。最好是病人除了预期的疾患之外不应有其他的健康问题。第二期研究通常是以新药与用于预期疾患的典型药(如具有的话)相比较, 并以随机化方式的试验。通常这也是对人体长期用药效应的首次观察。第二期研究的目的是要确定新药的最佳剂量-效应范围, 并证实新药对预期疾患的效能。也应当对参加者进行不良反应监测。因为受试者样本较大, 以前未出现的不良反应此期可以出现。第二期是最关键的, 因为从该期所得的资料要作出是否在更大人群中进行更广泛的研究。

第三期

在第一、第二期研究中, 药物的安全性和效能已经取得适当的证据。之后即可进入第三期研究, 该期一直持续到新药投放市场供普遍应用时为止。该期研究有许多临床医生参与, 他们可以对数百名至数千名病人进行监护。第三期研究的目的是要核实受试药物的效能, 以及检测出在第一、二期可能没有发生过的效应。其结果是为主办试验者和 FDA 能够作出该药物使用的安全性和有效性的决定。

关于怎样才是安全和有效, 尚无明确的规定, 必须要根据正在用药治疗的情况和变换治疗的情况才能作出判断。当充分的资料已经收集并证明可以继续使用这药时, 就可提交新药申请书。从最早的以药理学为基础筛选出药物到完成填写新药申请书之间通常需要 4 年或更长的时间。

第四期

第四期研究是在药物批准后进行; 第四期是继续大样本研究, 通常还包括特殊的群体如孕妇、儿童和老人。在药物批准之前在这特殊群体中研究是不道德的(如胎儿接触药物的危险)或不科学的(如引进未知的变数)。

第四期研究能检出低发生率的不良反应。临床前和临床研究中仅能检出药物不良反应发生频率 $>1:1000$ 的反应, 因而在这方面是相对不敏感的。对许多药物来讲, 不良反应发生率 $1:10000 \sim 1:50000$, 这是符合临床情况的。这只能在新药申请书被批准后新药上市后的售后调研时才能检出。新的治疗效应或中毒反应, 其中包括那些在少数病人身上罕见的或不能辨出的长期效应, 可以被发现。

那些由厂商准备的有关药物安全性和效能的小册子或广告必须由 FDA 审查和批准。在本期内研究报告必须定期送交 FDA, 在第一年每 3 个月一次, 第二年每 6 个月一次, 再以后每年一次。这些报告必须包含药物的数量以及邮件单据、标签和广告方面的复印件资料。制造商还必须向 FDA 报告非预期的副作用、伤害、中毒或过敏反应。这样, FDA 可继续履行监察责任, 以保证药物上市后的安全性和有效性。

药物不良反应

药物不良反应(ADR)包括治疗期间发生的各种各样的有害的药物反应。该术语通常不包括非治疗性用药过量(如意外接触或企图自杀所致毒性)和缺乏药物效应。

临床医生在提供药物不良反应材料方面起到重要作用,特别是对那些新上市的药物。即使医生不可能断定药物不良反应的因果关系,他们应当把所有严重的ADR或不能预期的ADR向FDA的药物不良反应监测程序报告,程序名称为Med Watch,一个早期警戒系统。只有通过这样的报告才能使非预期的ADR得到进一步阐明和研究。Med Watch也能监测因群体年龄增长、病情变化或引入新的合并治疗等所致的药物不良反应性质和频率的变化。

药物不良反应通常分为轻度(不需要用解毒药、不需要治疗、或不需要延长住院时间)、中度(虽然不需要停止治疗,但常需改换药物,可能会延长住院时间或需要特殊治疗)、重度(可能有生命危险,需要中断使用该药物,对不良反应需要特殊处理)、致死(直接或间接引起病人死亡)。

在美国,应用上市的药物而引起ADR而住院的占总住院病人的3%~7%,在前瞻性研究中显示在住院病人中药物不良反应占10%~20%,这些病人中10%~20%是严重的。由于ADR而死亡的发生率尚未确定,有人提出大约为治疗病人的0.5%~0.9%,但其中包括许多患有严重疾病或合并症的病人。

药物不良反应的发生率和严重程度受多种病人相关因素的影响(如年龄、性别、疾病、遗传因素和地理因素);和药物相关的因素(如药物的类型、给药途径、疗程长短、剂量和生物利用度)。例如,老年人ADR发生率较高,且较严重。至于开错药方和病人不遵守医嘱服药而引起的药物不良反应的发生率尚不清楚。

由药物引起死亡最常见的报道原因为:胃肠出血和胃溃疡(皮质类固醇、阿司匹林、其他抗炎药、抗凝血药);其他部位出血(抗凝血药、细胞毒药物);再生障碍性贫血(氯霉素、保泰松、金盐、细胞毒药物);肝脏损害(氯丙嗪、异烟肼);肾衰竭(镇痛药);感染(皮质类固醇、细胞毒药物);过敏反应(青霉素、抗血清)。过敏反应在非致死性药物反应中是重要因素,但作为死亡的原因则是次要的因素。

药物不良反应的分类

多数的药物不良反应是和剂量有关的。剂量有关的反应通常是可以预期的,而那些和剂量无关的反应通常是不能预期的。在剂量有关的ADR中,药物分子的性质确定不良反应的性质,不良反应的发生和以前接触过该药不一定有关。

副作用是指在治疗剂量范围内可能发生的而在治疗中不希望其发生的可预期

的、剂量有关的药理效应。例如，腹泻是许多口服抗生素的副作用，该反应的发生不仅是抗生素损害了感染部位的细菌，也损害了正常栖居于胃肠道的细菌。在某种情况下副作用是有用的，例如，治疗过敏反应时使用抗组胺药所产生的瞌睡，在白天可认为是一种副作用，在夜间时对失眠的病人可能是有益的。

过量毒性是指对一个特定病人应用超过治疗范围的剂量所产生的可以预知的毒性反应。它在某种程度上与副作用中毒现象重叠在一起，特别是应用治疗指数狭小的药物时。反应的严重程度通常是和剂量有关的（如口服抗凝血药引起出血，局部麻醉药引起惊厥）。过量毒性也可由于病人肝肾功能受损导致药物清除率降低而发生。

药物过敏反应是与剂量无关的、常见的并可引起严重的毒性。过敏反应的发生是由于病人曾用过一种起抗原或过敏原作用的药物而引起的反应性改变所致。过敏反应的症状和体征由抗原-抗体相互作用所决定，而和药物的药理学性质关系很少。过敏反应并非完全不可预知；仔细询问临床病史，相应的皮肤试验可以显示病者有否发生过敏反应的危险。

特异质反应是一个不确切的术语，它是指所占百分比很小的一部分人用一种药物后所发生的不可预知的特定的不良反应。这些反应和已知的药理效应无关，也不属于过敏反应。磺胺类引起急性溶血，异烟肼引起周围神经炎，氯霉素引起再生障碍性贫血均是例子。有人对特异质反应下定义为由遗传决定的对药物的异常反应，但并非所有特异质反应都具有药理遗传学上的原因。当药物不良反应的特异机制搞清楚时，“特异质反应”这一术语可能被废弃。例如，磺胺类引起溶血是和遗传性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏有关，异烟肼引起周围神经炎是和病者对药物慢乙酰化的遗传素质相关。

预防和治疗

药物不良反应的预防需要熟悉所用的药物，并了解其潜在的反应。轻的药物不良反应常能在严重反应发生之前加以识别。

如果发生药物不良反应，有可能必须对其类型及促成因素加以确定（如洋地黄中毒由同时使用的利尿疗法导致低血钾而引起）。对于剂量有关的药物不良反应，改变剂量，消除或减轻促成因素也许已足以。很少需要增加药物消除速率的措施。对于剂量无关的药物不良反应通常要停药并避免与之再次接触。

致 癌 作 用

一个致癌物是一种能诱发恶性肿瘤的化学或物理因子。把一种化学物看作致癌物有以下几种情况：化学物所产生的肿瘤类型在对照组中未见到；经化学物处理的动物肿瘤的数目或肿瘤的类型都多于对照组；化学物处理组动物肿瘤发生比对照组早。

由环境和营养因素造成的人体肿瘤高达 90%，这些因素包括吸烟、饮食习惯以及接触日光、化学物质和药品。由遗传、病毒和辐射等因素引起肿瘤约占其余的 10%。

鉴定致癌物是困难的，大多数化学物的致癌效应具有长的潜伏期，长达 20~30 年的潜伏期也是常见的。因而这样的延迟效应在新药早期临床试验中罕能检出。能使实验动物产生肿瘤的化学物质具有各种不同的化学结构，提示肿瘤的形成可能涉及多种机制。致癌作用还很可能依赖于各种不同的化学促进剂，肿瘤发生是由多个步骤形成的过程，即细胞初始变化到肿瘤的形成，再到肿瘤细胞的增殖。体内许多致癌物是非反应性化合物（前致癌物或第二级致癌物），在体内转变为致癌物。

致癌物可分为基因毒性型和基因外型两类。基因毒性型致癌物包括所有直接作用的和第一级致癌物，以及许多前致癌物或第二级致癌物。它们以亲电子反应物起作用，直接改变 DNA，这样就产生一个异常的细胞（起始）。基因外型致癌物是指那些没有基因毒性的致癌物。它们包括大多数业经鉴定的药物致癌物、石棉和硅、许多激素和免疫抑制剂以及辅助致癌物和促癌剂（表 142-4），这些化合物本身并不是致癌物，但可增强致癌物的效应。基因外型致癌物在使潜伏的肿瘤细胞增殖中可能起作用。

在新药评估期间，要检测低发生率的新药致癌作用是困难的。在正常情况下，在一项研究中用 100 头动物给以一定的剂量，肿瘤发生率要超过 4% 才有统计意义。而对大多数药物来讲，该发生率是非常高的。短期致突变试验正成为着手大规模人体研究前的检测潜在致癌物的合理的精确方法。甚至可能成为较好的预报人体致癌性的试验。

具有高致癌潜能的药物应当避免使用，但治疗决策依赖于受益与危险的评估。例如，虽然化疗药物烷化剂在多种动物体内都是强致癌物，但对危及生命的病人不用这类药物也是不合逻辑的。这种情况类似 X 线照射也有可能致癌一样。

有可靠致癌作用证据的药物很少在人体使用。口服避孕药偶可引起肝脏腺瘤，按照生长特点该腺瘤是良性的。但有丰富的血管，有时可引起致死性出血。某些研究人员根据病例对照研究认为利血平和乳腺癌之间有联系，但未被队列研究所证实。有令人信服的证据表明某些非药用的化学物是致癌物，两者之间有联系的有：黄曲霉素和肝细胞癌，氯乙烯和肝血管瘤，煤焦油和皮肤癌，吸烟和肺癌，苯胺染料与膀胱肿瘤等。

受益对危险之比

必须对每一位病人及其临床特定情况衡量其受益和危险的关系，可从质和量两方面来考虑所用药的效应以及停药后可能带来的结果来衡量。只有可能的受益

超过危险时才能肯定药物治疗是正确的。这种决定依赖于对病人的临床表现,对疾病及其自然病程,对药物效应及其不良反应的知识。

虽然术语“受益对危险之比”是常用的,但是受益与危险的数值预报是不存在的,数学上从未算出精确的比值,更精确的术语应是“受益对危险的分析”。

对于一个特定病人的“受益对危险的分析”时必须考虑许多因素。每一个病人对药物和化学物的反应是不同的,和病人有关的因素包括年龄、性别、怀孕状况、职业、社会环境和遗传特性。其中每一个因素或合并的因素都影响疾病的过程和严重程度,也能影响药物的效应。例如,幼儿和老年人患有急需加强治疗的肺炎一般预后不良;对未孕妇女相对安全的药物而对胎儿都是敏感的;遗传性胆碱酯酶缺乏者或职业性接触有机磷类者对去极化肌松弛剂敏感性增高。一位60岁的动脉粥样硬化老年病人,脑部血供差,血压为200/120 mmHg,与同样血压而在其他方面健康的年轻病人,即需要不同的抗高血压疗法,因为存在动脉粥样硬化时恢复脑血流量成为另一治疗目标。

和疾病有关的因素如病程、持续时间、发病率和死亡率都必须加以考虑。治疗病情轻的自限性疾病(如唇疱疹),用强烈的全身性用的药物(如阿糖腺苷)是不合逻辑的;而用这种疗法治疗致死性疾病(如疱疹性脑炎)是合理的。化疗药物作用强烈,且常可引起虚弱的副作用;然而,这些药物在治疗恶性肿瘤或其他严重疾病中是需要的。

和药物有关的因素包括不良反应发生的频率、严重程度和预报性,这些反应和剂量的关系,有无预防或治疗这些不良反应的方法和手段,或有无其他可以替代的药物或疗法。例如,青霉素过敏反应是少见的,但它存在着强的致死性,而通过获得适当的病史和进行恰当的皮试可避免发生。即使发生过敏反应,如果预先有备于此,就能成功地加以治疗。因此,在正常情况下,不应当害怕出现过敏反应而不用青霉素治疗链球菌性咽炎。另一方面,虽然氯霉素能有效地治疗链球菌性咽炎,但用氯霉素治疗是不合理的,因有更安全的替代药物可供使用。氯霉素能引起再生障碍性贫血,发生率虽然很低,但其发生是难以预期的,而且常是不可逆的,致死性的。然而,对于像流感嗜血杆菌性脑膜炎之类的严重疾病,几乎没有什么有效的替代药物,这时用氯霉素治疗是合理的。

对药物的效能,其中包括有利效应的预测性、效应的性质(对症或对因)、剂量和效应的关系、有利效应的持续时间等也应予考虑。儿童急性淋巴性白血病对积极的合并化疗反应好,应当采用。然而,对于诸如胃癌等恶性肿瘤,应用合并化疗是有争议的,这些病例对这种疗法疗效差,且可增加死亡率。

审慎地使用药物合并疗法可以提高受益和降低危险。例如,在治疗高血压时并用噻嗪类利尿药和肾上腺素受体阻断药时,可以抵消由后者降压作用引起体液潴留倾向;钾盐和呋塞米合用,可纠正由后者过度排钾而引起低钾血症的倾向。

第 303 节 药物治疗监测

直接测量所期望的治疗效应常不能做到。对许多药物常采用其他替代性指标；例如采用生物化学标记物或偶尔采用中毒体征（如耳鸣用于监测水杨酸盐，眼球震颤用于监测苯妥英）。

血浆药物浓度监测方法与单纯观察药物效应相比可以更容易、更迅速地提供对剂量需要的估计。血浆浓度监测能确定到达靶浓度的范围，并有助于维持此浓度。

有时，可以主要根据血浆药物浓度来指导药物应用方案（表 303-1）。或者可以根据药物的情况作血浆药物浓度的监测（表 303-2）或者可以根据临床状况作血浆药物浓度监测（表 303-3）。

表 303-1 血浆药物浓度的监测指征

与药物有关的	与临床情况有关的
当血浆药物浓度与治疗效应，中毒反应的强度和概率相关时，并且必须维持血药浓度在一定范围时 [*]	当由于有相关情况，如胃肠道、肝脏、甲状腺或心血管疾病，存在着治疗失败的高风险（如给一胃切除或其他胃肠道疾患的病人口服一种生物利用度差的药物；给一肾脏病人口服一种主要以原形排泄的药物）
当药物具有窄的治疗指数时（最大耐受量对最小有效量之比）	
当血浆药物浓度是效能的最好代用标记时（如抗惊厥药，它的治疗目标是癫痫不发作）	当给予常用量或高剂量时不产生治疗效应或给予常用量或低剂量时产生中毒反应，要确定其原因是否是服药非依从性（参见第 301 节病人服药非依从性），吸收差，代谢改变，还是对药物异常药效学耐受性或敏感性
当药物治疗血浓度、药代动力学参数及其改变的条件是已知的	
当存在敏感的、精确的和特异性的药物测定方法时，其结果可很快用于作出审慎的治疗决定时 [*]	当同时给予几种药物，特别当已经知道会发生药代动力学相互作用时（参见第 301 节药物相互作用）
当存在着药代动力学个体间及个体内差异时（如药物吸收差或不规则，药物主要以代谢消除而非原型排泄时）；药物吸收或处置差异越大，就越需要监测	

^{*} 在这些情况下，药效学耐受性可减弱血浆浓度监测的有用性。应排除那些仅需急性及间歇性作用的药物。

[†] 半衰期是一个所需周转时间的指数，反映多次剂量给药后药物积累的时间框架，也反映停药后药物消除的时间框架。

表 303-2 通常受监测的药物举例

药 物	通常最适血浆浓度 mg/L ($\mu\text{mol/L}$)
丁胺卡那霉素*	12~25 (21~43) ⁺ ; <10 (<17) ⁺
洋地黄毒甙	0.01~0.03 (0.013~0.039) [§]
地高辛	0.0006~0.002 (0.0008~0.0026)
庆大霉素*	4~12 (8.4~25) ⁺ ; <2 (<4.2) ⁺
锂	0.7~2.0 nmol/L (mEq/L)
苯巴比妥*	10~30 (43~129)
苯妥英	7~20 (28~79)
普鲁卡因胺**	4~8 (17~34)
奎尼丁	1~4 (3~12)
茶碱	5~20 (28~111)
妥布霉素	4~12 (9~26) ⁺ ; <2 (<4) ⁺

* 为 8 小时用药方案的值。

⁺ 静脉滴注 30 分钟, 停止后 30 分钟时浓度。

⁺ 第二剂给药前浓度。

[§] 也常以 ng/ml 表示, 洋地黄毒甙浓度为 10~30ng/ml (13~39nmol/L)。

^{||} 也常以 ng/ml 表示, 地高辛浓度为 0.6~2.0ng/ml (0.8~2.6nmol/L)。

⁺ 作抗惊厥用时浓度。

** 有效代谢物 N-乙酰普鲁卡因胺浓度也需监测。

表 303-3 有时需监测的药物举例

药 物	通常最适血浆浓度*	监测的可能指征
乙琥胺	25 ~ 75mg/L (177 ~ 531 $\mu\text{mol/L}$)	当有服药依从性问题时; 当与其他抗惊厥药并用, 要确定毒性来源时
利多卡因	1.4 ~ 6.0mg/L (6.0 ~ 25.5 $\mu\text{mol/L}$)	当病人患严重肝硬化; 当长时间静脉输注药物时
甲氧蝶呤		当大剂量用药时(浓度用作测量潜在毒性以及需要用甲酰四氢叶酸救治的指征)
去甲替林	0.05~0.15mg/L (50 ~ 150ng/ml; 190 ~ 570nmol/L)	当病人有不适当的反应(血浆浓度超过 0.15mg/L, 而疗效较差)
朴米酮*	8 ~ 12mg/L (37 ~ 55 $\mu\text{mol/L}$)	当有服药依从性问题; 当与其他抗惊厥药并用, 要确定毒性来源时
普萘洛尔	0.02~0.2mg/L (20 ~ 200ng/ml; 77 ~ 770nmol/L)	当有服药依从性问题; 当生物利用度低; 当病人患慢性肝炎时
水杨酸盐 ⁺	100 ~ 300mg/L [10 ~ 30mg/dl (0.70 ~ 2.15mmol/L)]	当病人听力有损害或服用大剂量抗酸药而尿液 pH 升高

* 每种药物按治疗窗规定为采样时的浓度, 通常测量谷浓度, 浓度单位不用 mg/L 表示时, 则另标出。

⁺ 代谢物为苯巴比妥, 苯巴比妥浓度也应监测。

⁺ 代谢和蛋白结合有剂量依赖性。在解释水杨酸盐浓度时必须考虑血清白蛋白, 治疗窗是指药物的抗炎作用。

血浆药物浓度监测的频率取决于药物、测量的精确度、以及影响药物效应因素的变化。例如，心力衰竭病人如果健康状况稳定，药物治疗没有变更，仅偶尔需要测定地高辛水平。如果病人健康恶化或增加已知与地高辛有相互作用的药物（胺碘酮，奎尼丁）时，就必须更频繁地测量地高辛水平。对于在监护病房的病人，特别是他们伴有心力衰竭、肺水肿或严重阻塞性气道疾病时很可能每天要测定茶碱的血清浓度。在这种情况下，药物代谢降低，同一病人在此期间随时会发生广泛的变异。

治 疗 窗

治疗窗是指治疗成功概率高的血浆浓度范围。

作为典型群体的治疗窗有时对于个别病人是不适用的。

对于一个和血浆蛋白结合的药物而且蛋白结合的改变可预测时，总浓度（结合浓度 + 非结合浓度）必须加以调整，以获得适宜的非结合浓度。例如，能降低与白蛋白结合量（与许多酸性药物）的病症有：终末期肾脏疾病，肝硬化，低白蛋白血症，严重烧伤和妊娠；许多碱性药物与 α_1 -酸性糖蛋白和脂蛋白的结合在应激时增加，而在慢性肝病时减低。对于个别病人，如果与蛋白结合是典型的，期望的治疗窗或治疗的血浆药物浓度可按下式算出：

$$\text{调整后的浓度} = \frac{\text{通常非结合分数}}{\text{预期非结合分数}} \times \text{通常浓度}$$

（通常非结合分数和通常浓度是指一般病人群体，预期非结合分数则指个别病人）例如在严重肾脏病时苯妥英非结合分数可从 0.1 增加到预期值为 0.25 左右。因此治疗窗通常总浓度 7~20mg/L (30~80 μ mol/L) 必须调整到 3~8mg/L (10~30 μ mol/L) 以获得相同的非结合浓度。

对测得浓度的评价

对测得血浆药物浓度的评价需要收集有关资料（表 303-4）。随药物和临床情况的改变还需要其他资料（如有关肾脏、肝脏、心血管功能、血清蛋白、活性代谢物和测定方法）。

数据解释

有两种处理方法可以采取：其一是将观察值和预期值加以比较，这样有助于识别诸如服药非依从性，生物利用度高低，或在消除方面异常快慢等问题；其二是在病人身上测定药物的药代动力学参数，此法有助于确定该病人所需的剂量。

知道了给药史及抽血样时间，在按固定剂量、固定给药间隔时间的情况下，可以帮助判断观察值是稳态时的最低、平均及最高浓度值，或是用药后不久或非

等剂量给药方案后获得的非稳态浓度值。

表 303-4 评估血浆药物浓度的有关资料

给药史（药物、剂量、剂型、给药途径、给药次数、服药依从性——住院或门诊病人）
取样时间：（有关的剂量）
现在及以前（如果有的话）血浆药物浓度
病人的临床情况（体重、年龄、性别、正在治疗的情况）
兼患其他疾病（特别是心血管、肝脏和肾脏疾患）
存在着与药物毒性可能有联系的症状
化验资料：肾功能（血清肌酐、肌酐清除率、血尿素氮）
肝功能（凝血酶原时间、血清白蛋白、血清胆红素、血液中肝酶）
蛋白结合（血浆蛋白和白蛋白）
并用的药物治疗（包括药物相互作用和对测定的干扰）
活性代谢物
测定方法（精确性、灵敏性和特异性）
与该病人有关的药代动力学参数（如生物利用度、吸收速率常数、表观分布容积、血浆中非结合分数、肾清除率、肝清除率）

稳态 系指在固定剂量、固定给药间隔的方案时平均稳态浓度的估计，血浆采样时间必须在病人服药至少达 3 个半衰期之后。而且在给药间隔时间内浓度波动必须很小，特别是当采样时间确定在下次服前之前。如果给药间隔时间小于一个半衰期，那么浓度波动是小的（如苯巴比妥半衰期约为 4 天，每天用药一次），这样观察到浓度就能和预期浓度相比较。

预期平均浓度（ C_{av} ）是生物利用度（ F ），清除率（ CL ）的预期值和给药速率（ D/τ 剂量/给药间隔时间）的函数，即：

$$C_{av}(\text{预期}) = \frac{F}{CL}(\text{预期}) \cdot \frac{D}{\tau} \quad (1)$$

如果观察值浓度与预期值浓度之比 > 1 ，可以是输入量大于期望值或者是消除量小于期望值，或者两者兼有之；相反两者之比 < 1 ，则情况也相反。表 303-5 概括了改变输入或改变消除的原因。

稳态时的波动 许多药物的给药方案可以引起血浆浓度相当大的波动。给药间隔时间可以相当于或大于半衰期，甚至给药间隔可以不等（如 9-1-5-9 方案），即每 4 小时服药 1 剂，共 4 剂，以后相隔 12 小时再服药）。

对于那些药物浓度存在着相当大波动的药物，采样时间宁可选在下一剂给药前。在稳态条件下，服用固定剂量，固定给药间隔时间，则预期的谷浓度（ C_{min} ）恰好在下一剂给药前：

表 303-5 非期望的稳态血药浓度的原因

因 素	改变的情况	浓度比*	注 释
非依从性	比医嘱服的多 比医嘱服的少	>1	较少见（比服的少） 很常见的原因
生物利用度	比一般的高	>1	仅在药物生物利用度通常是低的及变异的时的一种解释
	比一般的低	<1	仅在那些吸收差的药物或有吸收不良时的一种解释
肾清除率	低于平时	>1	如果药物消除的主要途径是肾排泄，那么 pH 变化、分泌的抑制或肾功能下降是一个有力的解释
	高于平时	<1	不是常见的原因，如果药物的主要消除途径变成肾排泄，那么尿 pH 改变及尿量改变可以作为一个解释
肝清除率	低于平时	>1	如果药物消除的主要途径是肝脏代谢或胆汁分泌，那么另一个药物的竞争性抑制、肝血流的减少、肝脏病、遗传原因可以成为一种解释
	高于平时	<1	如果药物消除的主要途径是肝脏消除，那么酶诱导、酶激活、遗传原因可以作为一种原因给予解释
血浆蛋白结合	多于平常值	>1	常见于应激状态（如外科手术、心肌梗死）期间使用的碱性药物
	少于平常值	<1	可能由于取代性相互作用，低白蛋白血症、肝病或肾病

* 观察浓度 ÷ 预期浓度。

$$C_{\min} = \frac{F \cdot D \cdot e^{-\frac{Cl}{V} \cdot \tau}}{V \cdot (1 - e^{-\frac{Cl}{V} \cdot \tau})} \quad (2)$$

式中 V 为表观分布容积。观察值可以与预期值相比较。

由一次静脉注射后立即采样得到的，或一次口服后峰时所得的浓度作为最高浓度值通常是不可靠的，因为在那时吸收和分布可能还未完成，还因为存在着个体间和个体内的差异。然而，当吸收和分布进行迅速时（如肌肉注射氨基糖苷类药物后），在用药不久或在接近高峰时间测定的血浆浓度，该浓度如果与药物效应相关，则是有用的。

非稳态 如果药物在体内尚未充分积累，或在不固定剂量，不固定给药间隔时间的情况下采取血样，就不能应用稳态原理。但可以应用其他方法。

参数值的估计

对个别病人进行剂量调整的最有用的方法是从监测到的浓度估算清除率，有

时还要估算表观分布容积和半衰期。清除率是最有价值的参数,因为清除率能用于预期用药剂量和血浆药物浓度之间的关系。

由稳态浓度计算 在固定剂量、固定给药间隔时间的用药方案中,如果血浆药物浓度能很好地反映平均稳态浓度。如果生物利用度不变,如果服药依从性得到保证,那么清除率/生物利用度之比很容易由公式(1)重新排列而得出:

$$\frac{CL}{F} = \frac{D/\tau}{C_{av}} \quad (3)$$

例如:给一个病人长期用地高辛,每天静脉注射 0.125mg,测得的血浆浓度为 1.2 μ g/L (1.5nmol/L),则清除率/生物利用度为 104L/d (4.33L/h)。

如果是静脉给药或是吸收迅速的,稳态血浓时测得谷浓度时,并预期有大的波动(给药间隔时间比半衰期长得多),则清除率为:

$$CL = \frac{V}{\tau} \cdot \ln\left(\frac{F \cdot D}{V \cdot C} + 1\right) \quad (4)$$

(ln=自然对数)。例如,庆大霉素是一种血浆浓度波动很大的药物,因为常用的给药间隔时间(8小时)比通常的半衰期(2小时)长得多。如果给体重为 70kg 的病人每 8 小时静注庆大霉素 80mg,测得稳态谷浓度为 3mg/L (6.3 μ mol/L),则其清除率为 2.0L/h, ($F=1$, $V=0.25$ L/kg)。对此测定的可信度取决于若干因素,包括表观分布容积和生物利用度的变异性、测定误差以及上述假设的可靠程度。

要成功地获得给定的平均浓度,所需的剂量可以根据清除率/生物利用度的值从(5)式得出:

$$D/\tau = \frac{CL}{F} \cdot C_{av} \quad (5)$$

在上述病例中,要获得 0.6 μ g/L 和 2.0 μ g/L (为地高辛治疗窗范围)的浓度,所需地高辛的口服剂量是每日 0.062mg 和 0.21mg (见方程 3)。对庆大霉素讲,要维持平均血浓度为 3mg/L 所需的剂量是,每 12 小时静注剂量为 72mg (生物利用度=1)。根据方程 2,其谷浓度是 1.4mg/L (2.9 μ mol/L)。

由非稳态浓度计算 清除率也可由非稳态浓度求得。例如,对 3 名体重均为 70kg 的病人以茶碱 36mg/h (氨茶碱为 45mg/h) 静脉输注后 12 小时所测得的茶碱浓度来说。对茶碱来讲,不同病人间的清除率具有高度差异性,而表观分布容积则相对稳定 (0.5L/kg)。A、B、C 三个病人的清除率分别为 20ml/min、40ml/min 和 80ml/min。病人 A 静脉输注超过 24 小时即达到中毒水平,病人 B 在治疗窗范围内并达到稳态水平。病人 C 的血浓度正好超过治疗窗的低限,该浓度对某些病人来讲则处于亚治疗水平 (图 303-1)。

在开始静脉输注后 12 小时,病人 C 的血药浓度已接近稳态,因而清除率可

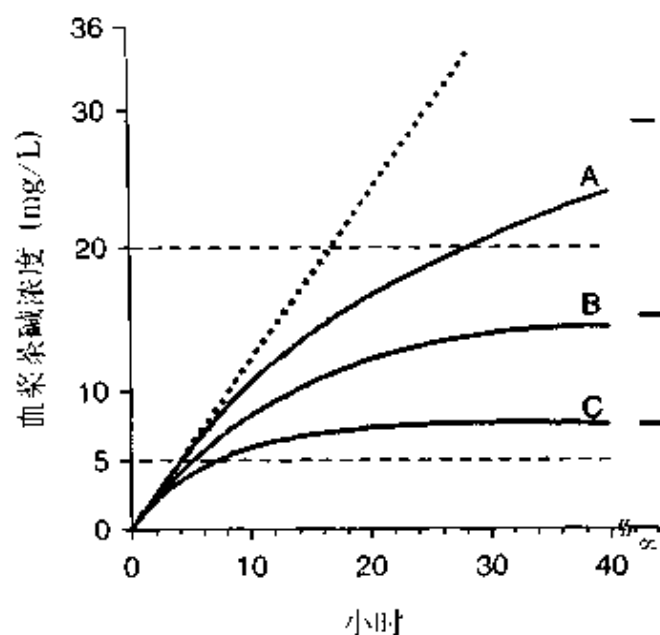


图 303-1 病人 A、B、C 的茶碱清除率分别为 20、40、80ml/min，在茶碱以 36mg/h 的速度静脉输注时的血浆茶碱浓度。虚线表示清除率为 0，阴影部分指治疗范围为 5~20mg/L

利用稳态近似值加以计算而得。而病人 A 和病人 B 的血药浓度虽未接近稳态，但是其所达到的水平确能提供某些信息。预期的浓度可用下式算出：

$$C = \frac{R}{CL} \cdot \left(1 - e^{-\frac{CL}{V} \cdot t_{inf}} \right) \quad (6)$$

式中 R 为输注速率， t_{inf} 为输注持续时间。稳态浓度是 R/CL 。病人 B 的观察浓度与由平均参数值推算的预期值一致，表明它的稳态浓度接近 15mg/L (83 μ mol/L)。对病人 A 来讲，此时的观察浓度是 12mg/L (67 μ mol/L)，高于预期值，而接近于没有消除发生（即清除率为零时）的浓度预期值（15mg/L）（图 301-1 虚线所示）。由于分析方面和其他方面误差的存在，医生必须假定这一稳态浓度已处于中毒范围是可能的，应当考虑降低给药速率，而且还应再次测血样浓度。然而，真正的稳态浓度仍未能确定。

浓度-依赖的动力学

苯妥英这样的药物具有浓度依赖性清除率，上述讨论不能适用，必须用 Michaelis-Menten 酶动力学原理来处理，因而，血药浓度监测特别有用。

复杂化因素

活性代谢物的存在使血浆浓度监测变得复杂化。例如，抗心律失常药普鲁卡因胺在体内经乙酰化形成活性代谢物 N-乙酰普鲁卡因胺。乙酰化速率由于存在着遗传差异而变化。约占药物的 2/3 以原型（普鲁卡因胺）经肾排泄，而其余部分几乎都以乙酰化代谢物经肾排泄。那些迅速乙酰化并具有肾功能受损的病人普鲁卡因胺的治疗疗效和血浆浓度的关系可以预料将会不同于慢乙酰化且肾功能正

常的病人。二者均应对普鲁卡因胺及其代谢产物进行监测，特别是患有肾脏疾病的病人。

药物效应延迟也可能使血浆浓度监测复杂化，地高辛对心脏的效应迟缓是由于药物分布到作用部位需要相当时间所致。因此，测定地高辛浓度不应在用药后6小时之内，即使静脉注射也是如此，因为那时之前，变化迅速，测定的血浆浓度不能反映作用部位的浓度。

第304节 老年人的药物治疗

安全、有效的药物治疗仍然是临床老年病学的最大挑战之一。与其他任何年龄段的人相比，老年人患有多种慢性疾病，同时也应用更多种的药物。老年人已经减弱的生理储备能力可因药物的作用或急、慢性疾病而进一步耗损。衰老可改变药效动力学和药代动力学，从而影响许多药物的选择，使用的剂量和用药的频率。此外，老年人无能力购买或获得药物或不遵守用药方案，可能使药物治疗更加复杂化。

在美国，年龄在65岁及超过65岁的老人中，约有2/3的人服用处方药物和非处方药物（OTC）。妇女服用药物数比男人多，这是因为妇女的平均年龄较男人高；妇女服用精神药物和抗关节炎的药物较多。在任一给定时间，年龄较高的老人平均每人服用4~5种处方药物和2种OTC药物，一年配12~17张处方。衰弱的老人服药物更多。住院老人和养老院的老人要比社区中老人服用更多的药物。典型的情况是一个养老院的老人服用7~8种药物。

所用药物的种类常随老年人所处环境情况而变更。社区居住者最常用的药物为镇痛药、利尿药、心血管药物和镇静药；养老院老人最常用的是抗精神病药和镇静催眠药，其次是利尿药、抗高血压药、镇痛药、心脏药物和抗生素。老年院病人中的65%使用精神药物，家住照料病人中的55%也服用有精神药物。7%的养老院老人同时接受3种及3种以上的精神药物。

许多药物有利于老年人。某些药物也挽救一些患急性疾病老年人的生命，如抗生素和抗血栓治疗。在控制慢性病方面，口服降糖药能改善病人生活的独立性和质量。抗高血压药和流感疫苗能有助于预防或降低发病率。镇痛药和抗抑郁药能控制衰弱症状。因此，适当性（appropriateness）——即潜在的利益是否超过潜在的危險，应当作为治疗的指导。

多药治疗（许多药物同时应用）这不是治疗适当性的一个精确措施，因为老年人常常需要治疗多种疾病，故这可能反映了一个不适当的处方。许多住院的老年病人常规地服用多种药物（如催眠药、镇痛药、H₂受体阻断药、抗生素和泻药），这些药物不一定是必需的，而且可能通过直接的或相互作用而引起危害。

详细的检查所用的药物，常能减少所用药物的数目，根据有限的资料，来改进病人的效果。

某些药物应用不足在老年病人中也是一个突出的问题。例如，抗抑郁药，其在养老院中的使用常常大大地低于抗抑郁的用药量。对于无严格规定的和预防性的用药（如用于青光眼的药物、流行性感胃及肺炎的疫苗）也出现应用不足。

药物代谢动力学

吸收 尽管存在着年龄相关的小肠表面积缩减和胃液 pH 值的升高，药物的吸收改变是轻微的、无临床方面意义。

分布 随着年龄老化，总体水和肌肉部位质量减少，而体内脂肪增加。由于总体水相对减少，钠腔也相应减小，可导致某些水溶性药物较高的血（和组织）浓度。体内脂肪增加可使亲脂性药物的分布容积增大，这可能延长这些药物的半衰期。

虽然血清白蛋白减少和 α_1 -酸性糖蛋白增加，但是这些改变对血清药物结合和临床效应仍不清楚。患急性疾病或营养不良病人突然出现血清白蛋白减少可增强药物效应，因为血清中非结合药物浓度增加。

肝脏代谢 随着年龄日益老化，肝脏重量和肝血流量也日益降低。降低的肝血流量，在少数的情况下，可以显著影响药物的肝脏消除，例如静脉注射一个高清除率的药物（如利多卡因）。

虽然，细胞色素 P-450 系统中药物代谢酶的表达并不随年龄增高而减少，但许多药物经由这些酶的肝脏代谢是降低的。对于那些肝脏代谢降低的药物见表 304-1，药物的清除率典型地可降低 30%~40%。理论上，药物的维持量减少应当与这一百分率一致；然而，药物代谢的速率在不同人之间会有很大的变异，因而需要个人的情况而调整。

老年人口服某些药物，因第一关卡代谢降低（例如拉贝洛尔、普萘洛尔、维拉帕米），出现血清药物浓度增高，生物利用度提高，因此，这些药物开始应用的剂量应当减少约 30%。然而，其他经肝脏代谢的药物（如米帕明、阿米替林、吗啡、哌替啶）首过代谢并不降低。

分步进行代谢的药物（非合成反应和合成反应），如地西泮、阿米替林和氯氮草。它们的肝脏清除率在老年人延长得更多（参见第 298 节代谢）。年龄对于相对简单的结合反应代谢的药物清除率影响很小，例如与葡萄糖醛酸的结合反应（如劳拉西泮、地昔帕米、奥沙西泮）。

在临床恰当的浓度时，许多药物产生活性代谢产物。例如某些苯二氮草类（如地西泮、氯氮草），叔胺抗抑郁药（如阿米替林、米帕明），抗精神病药（如氯丙嗪、硫利达嗪，不包括氟哌啶醇）和阿片类镇痛药（如吗啡、哌替啶、右丙

氧芬)。活性代谢物的积蓄(如N-乙酰普鲁卡因胺, 吗啡-6-葡萄糖酸)能引起老年人毒性, 这是由于年龄相关的肾清除率降低, 在那些患有肾脏病的老年人毒性很可能是严重的。

肾脏排泄 肾脏重量和肾血流量(主要在肾皮质)随着年龄增加而显著降低。年龄在30岁以后, 每10年肌酐清除率平均减少 $8\text{ml}/\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2$ 。虽然约有1/3的老年人此值并不减少, 血清肌酐水平维持在正常范围内是因为老年人肌肉重量较少产生的肌酐也较少所致。肾小管功能降低与肾小球功能降低相平行。

这些生理性变化降低肾脏的药物排泄(表304-1), 其临床意义取决于肾脏排泄在全身总排泄中占有多少比例以及药物的治疗指数(最大耐受剂量对最小有效剂量之比)。常应用肌酐清除率(应用计算机程序或Cockcroft-Gault公式来测量或计算——参见第214节)来指导用药剂量。因为肾功能是动态的, 每当病人患急性疾病或脱水时, 或最近从脱水状态恢复时都应及时调整药物的维持剂量。此外, 由于肾功能连续减退、长期用药时的剂量应定期加以审查。

表 304-1 老年化对药物代谢*和排泄的影响

类 别	肝脏代谢降低	肾脏排泄减少
镇痛药和抗炎药	右丙氧芬 布洛芬 哌替啶 吗啡 萘普生	
抗生素	—	阿米卡星 环丙沙星 庆大霉素 呋喃妥因 链霉素 妥布霉素
心血管药物	氨氯地平 地尔硫草 利多卡因 ⁺ 硝苯地平 普萘洛尔 奎尼丁 茶碱 维拉帕米	N-乙酰普鲁卡因胺 卡托普利 地高辛 依那普利 赖诺普利 普鲁卡因胺 喹那普利

续表

类 别	肝脏代谢降低	肾脏排泄减少
利尿药物	—	阿米洛利 呋塞米 氢氯噻嗪 氯苯噻啉
精神药物	阿普唑仑 [*] 氯氮草 地昔帕明 [*] 地西洋 米帕明 去甲替林 曲唑酮 三唑仑 [*]	利斯哌酮
其他	左旋多巴	金刚烷胺 氯磺丙脲 西咪替丁 锂 雷尼替丁

^{*} 假如老年化对肝脏代谢的效应存在争议的话，则只列出大多数研究报告的效应。

^{*} 仅指男子，不指妇女。

药物效应动力学

在作用部位具有同样的药物浓度，老年人的效应可能较年轻人大或小（表304-2）。这种差异性可能是由于药物-受体相互作用的变化，受体后过程的变化，或者由于适应性体内平衡机制的变化，在虚弱病人中常见的是由于器官病理变化所致。

在应用能产生严重不良反应的药物时必须考虑到伴随老年出现的敏感性增高。这些药物包括吗啡、喷他唑辛、华法林、血管紧张素转化酶抑制药、地西洋（特别是胃肠道外给药）和左旋多巴。某些药物随着老年化出现的效应降低（如甲苯磺丁脲、格列本脲、 β 受体阻断药）应用时也应小心，因为严重的剂量依赖的毒性仍能发生，以及中毒体征可能推迟出现。

表 304-2 老年化对药物效应的影响

类 别	药 物	作 用	老年化影响
镇痛药	阿司匹林	急性胃肠道粘膜损害	↔
	吗啡	急性镇痛效应	↑
	喷他唑辛	镇痛效应	↑
抗凝血药	肝素	激活的部分凝血激酶时间	↔
	华法林	凝血酶原时间	↑
支气管扩张药	沙丁胺醇	支气管扩张	↔
	异丙阿托品	支气管扩张	↔
心血管药物	腺苷	每分通气量和心率	↔
		静脉扩张	↔
	血管紧张素 II	增高血压	↑
	地尔硫草	急性降压作用	↑
	多巴胺	增加肌酐清除率	↓
	依那普利	急性降压作用	↑
	非洛地平	降压作用	↑
	组胺	静脉扩张作用	↔
	异丙肾上腺素	心率加快作用	↓
		射血分数	↓
		静脉扩张作用	↓
	硝酸甘油	静脉扩张作用	↔
	苯福林	急性静脉收缩作用	↔
		急性升压作用	↔
	哌唑嗪	急性降压效应	↔
	噻吗洛尔	心率减慢作用	↔
	维拉帕米	急性降压作用	↑
利尿药	布美他尼	排尿量和排钠	↓
	呋塞米	利尿峰值的大小和潜伏期	↓
降血糖药	格列本脲	急性降血糖作用	↓
	甲苯磺丁脲	急性降血糖作用	↓
精神药物	地西洋	镇静作用	↑ ↑
	苯海拉明	精神运动功能	↔
	氟哌啶醇	急性镇静作用	↓
	咪达唑仑	脑电活动	↑
	替马西洋	姿势摇摆、精神运动作用	↑
		镇静作用	
	硫贲妥	麻醉时的脑电图	↔
	三唑仑	镇静作用	↔
其 他	阿托品	胃排空受损	↔
	左旋多巴	受不良反应制约的剂量限度	↑
	甲氧氯普胺	镇静作用	↔

↑ = 增加; ↓ = 降低; ↔ = 无变化

药物不良反应

大约因药物原因而住院治疗病人的 1/3 和因与药物有关的死亡者的 1/2 都发生在年龄超过 60 岁的老人。老年人应用某些药物特别是长效苯二氮草类、非类固醇抗炎药、华法林、肝素、氨基糖苷类、异烟肼、大剂量噻嗪类、抗肿瘤药和大多数抗心率失常药（表 304-3）会增加发生毒性的危险性。应用其他药物（如 β -受体阻断药、抗高血压药、利多卡因、普鲁帕酮）还未证明会增加危险性。敏感性增高可能来自于年龄相关的药代动力学或药效动力学变化，也可能来自于被药物加重的疾病，如抗胆碱能药物引起的前列腺病态，利尿药引起的体位性低血压。药物不良反应的危险性随用药数目而呈现指数上升。部分原因是由于多药治疗反映的多种疾病的存在，这样就提供了药物与疾病以及药物与药物之间相互作用的机会。

表 304-3 对老年人有高危险性的药物

类 别	药 物	处方注意事项
镇痛药	吲哚美辛	在所有使用的非类固醇抗炎药中，吲哚美辛产生的中枢神经不良反应最多，因而老人中应避免使用
	哌替啶	哌替啶不是一个有效的口服镇痛药，与其他麻醉性镇痛药相比有许多缺点，在老年人中应避免使用
	喷他唑辛	喷他唑辛是一个麻醉性镇痛药，与其他常用的麻醉性镇痛药相比，能引起更多的中枢神经系统不良反应（如昏迷、幻觉），它还是一个混合性的激动-拮抗药，鉴于这两方面理由，一般讲在老年人中避免使用
	保泰松	保泰松可能产生严重的血液方面不良反应，不应当在老年人中使用
	右丙氧芬及其复合制剂	右丙氧芬一般应避免在老年人中应用，它在镇痛方面的优点很少超过对乙酰氨基酚，并且具有其他麻醉性镇痛药的不良反应
抗抑郁药	阿米替林 氯氮草/阿米替林 多塞平 米帕明 奋乃静/阿米替林	由于具有很强的抗胆碱能和镇静作用，阿米替林、多塞平和米帕明很少选择用作老年人的抗抑郁药

续表

类 别	药 物	处方注意事项
抗组胺药	溴马秦 溴苯那敏 氯苯那敏 赛庚啶 右氯苯那敏 苯海拉明 羟嗪 异丙嗪 曲吡那敏 曲普利啶	所有 OTC 抗组胺药和许多处方药中的抗组胺药都具有强抗胆碱能性质。在止咳和用于伤风的制剂中，抗组胺药常与其他药物配伍。然而，许多止咳和用于伤风的制剂中不含有抗组胺药，对老年人较安全，适于选用
心血管药物	地高辛 双嘧达莫 丙吡胺 甲基多巴 甲基多巴/氢氯噻嗪 利血平 利血平/氢氯噻嗪 噻氯匹定	地高辛的肾清除率在老年人中降低，用于心力衰竭时每日剂量应当很少超过 0.125mg 双嘧达莫常可引起老年人直立性低血压，已经证明它仅有的优点是用于人工心瓣膜病人。如有可能，应避免用于老年人 在所有的抗心律失常药中，丙吡胺具有最强的负性肌力作用，因而可在老年人中引起心力衰竭。它亦具有很强的抗胆碱能作用，如适当的话，应当使用其他抗心律失常药物 甲基多巴在老年人可引起心动过缓和加重抑郁。对高血压患者一般宁可改用其他治疗 利血平对老年人可增加不必要的危险，包括抑郁症、阳痿、镇静和直立性低血压。可选用其他更安全的药物 噻氯匹定在防血小板凝集方面不比阿司匹林好，而具有更大的毒性，对老年人该药仅作为二线药物应用
胃肠解痉药	颠茄类生物碱 克利溴铵/氯氮草 双环维林 莨菪碱 丙胺太林	胃肠解痉药都是强抗胆碱能药，对老年人通常能产生很强的毒性。在老年人能耐受的剂量的疗效也是可疑的。所有这些药物在老年人最好避免使用，尤其要避免长期使用
降血糖药	氯磺丙脲	氯磺丙脲在老年人体内有很长的半衰期，能引起较长的严重的低血糖症，它是口服降血糖药中唯一能引起 SIADH 的药，应当避免在老年人中使用

续表

类 别	药 物	处方注意事项
肌肉松弛药	卡立普多 氯唑沙宗 环苯扎林 美他沙酮 美索巴莫 奥昔布宁	多数肌肉松弛药和解痉药老年人不易耐受。可引起抗胆碱能效应，镇静作用和软弱无力。在应用老年人能耐受的剂量时其疗效是可疑的。如有可能，不应当使用这些药物
镇静催眠药	阿普唑仑* 2mg 劳拉西泮 3mg 奥沙西泮 60mg 替马西泮 15mg 三唑仑 0.25mg 唑吡坦 5mg 巴比妥类（苯巴比妥除外） 氯氮草 氯氮草/阿米替林 克利溴铵/氯氮草 地西洋 氟西洋 硝西洋 苯海拉明 甲丙氨酯	由于老年人对苯二氮草类较敏感，应用较少剂量可能是安全有效的。每日总量很少超过表中所显剂量 巴比妥与其他大多数镇静催眠药相比，对老年人引起更多的不良反应，而且是高度成瘾的。在老年人，巴比妥类除了控制癫痫发作外，不应当用于其他新的治疗 氯氮草、地西洋、氟西洋和硝西洋在老年人体内较长的半衰期（几天），能产生长时间镇静，增加跌倒和骨折的危险。如果需要用苯二氮草类时宁可选用短效或中效作用的苯二氮草类 苯海拉明是强抗胆碱能药，通常不应用作老年人催眠药。当用于治疗或预防变态反应时，应当非常小心地使用最小的可能剂量 甲丙氨酯是一个高度成瘾性的镇静的抗焦虑药。老年病人应当避免使用。长期应用该药可能会成瘾。撤药要缓慢地进行
其他	环扁桃酯 麦角甲磺酸盐 铁补充剂 曲美苾胺	麦角甲磺酸盐和脑血管扩张药在应用研究剂量时，对治疗痴呆症或任何其他疾患时未曾显示有效性 铁补充剂所给剂量很少需要超过每日 325mg 的硫酸亚铁。使用更大剂量、总的吸收并不实质性地增加，而便秘更可能发生 曲美苾胺是疗效差的镇吐药之一，能引起锥体外系不良反应。有可能的话，老年人应当避免使用

* 阿普唑仑用于治疗惊恐性疾患时可以使用更大的剂量。

SIADH= 不适当抗利尿激素分泌综合征

药物-疾病相互作用（一种药物使一种疾病加剧）能发生在任何年龄组，但特别重要的是在老年人，这是由于老年人疾病较多。难以精细区分是来自药物不良反应还是来自疾病（表 304-4）。抗胆碱能药是这些相互作用中的常见原因。

表 304-4 老年人中药物-疾病相互作用

疾 病	药 物	不良反应
心脏传导疾患	β -受体阻断药、地高辛、地尔硫草、三环类抗抑郁药、维拉帕米	心脏传导阻滞
慢性阻塞性肺部疾病	β -受体阻断药 阿片类	支气管收缩 呼吸抑制
慢性肾脏损害	氨基糖苷类、非类固醇抗炎药、放射性造影剂染料	急性肾功能衰竭
痴呆症	金刚烷胺、抗胆碱药、抗惊厥药、左旋多巴、精神药物	增加昏迷，谵妄
抑郁症	乙醇、苯二氮草类、 β -受体阻断药、中枢作用降压药、皮质激素	诱发或加重抑郁症
糖尿病	皮质激素、利尿药	血糖过高
青光眼	抗胆碱能药	青光眼加剧
心力衰竭	β -受体阻断药、地尔硫草、丙吡胺、维拉帕米	心力衰竭加剧
高血压	非类固醇抗炎药	血压增高
低钾血症	地高辛	心脏毒性
骨质密度减少	皮质激素	骨折
直立性低血压	抗高血压药、抗精神病药、利尿药、左旋多巴、三环类抗抑郁药	头晕、跌倒、晕厥
消化性溃疡	抗凝血药、非类固醇抗炎药	上消化道出血
周围血管病	β -受体阻断药	间歇性跛行
前列腺病态	α -受体激动药、抗胆碱药	尿潴留

药物-药物相互作用是千变万化的（表 304-5）。相互作用基本上是药代动力学的（改变药物处置过程）或药效动力学的（改变药物效应）。少数几个有关老年人药物相互作用的前瞻性研究已经在进行。有一个研究显示非卧床老年病人中的 40% 存在着药物-药物相互作用的危险，其中 27% 可能是严重的（如奎尼丁-地高辛相互作用）。一个药物的代谢被另一个药物抑制不随着老龄化而出现改变，例如西咪替丁或环丙沙星抑制茶碱的代谢率发生在年轻人和健康老年人都约为 30%。对药物代谢诱导作用的老龄化作用是随药物而有差异的，例如由苯妥英诱导作用引起茶碱代谢的诱导作用，在年轻人和老年人是相似的，而由氯醛比林、格鲁米特和利福平引起的药物代谢诱导作用在老年人可能是减弱的。

同时应用几种具有相似毒性的药物在老年人能引起强的毒性。例如，同时应

表 304-5 老年人中药物-药物的相互作用

机制	药物	相互作用的药物	效应
药代动力学相互作用			
减少吸收	地高辛	抗酸药、考来烯胺 考来替泊	降低地高辛效应
	环丙沙星	蔗糖铝	减弱抗菌效应
改变胃排空速率	许多药物	甲氧氯普胺	增加药物吸收
	许多药物	抗胆碱能药	减慢药物吸收速率
血浆蛋白结合部位置换作用	华法林	阿司匹林、呋塞米	可增加抗凝血作用
药物代谢的抑制	华法林	西咪替丁、甲硝唑、奥美拉唑、甲氧苄胺-磺胺甲噁唑	增加抗凝血作用, 出血
	茶碱	西咪替丁、环丙沙星、双硫仑、依诺沙星、红霉素、美西律	茶碱毒性
药物代谢的诱导	华法林	巴比妥类、卡马西平、利福平	减弱抗凝血作用
	苯妥英	巴比妥类、利福平	癫痫发作控制作用丧失
	茶碱	卡马西平、苯妥英、利福平、吸烟	增加呼吸困难
减少肾小管主动分泌	甲氨蝶呤	青霉素类、丙磺舒、水杨酸盐、其他有机酸	甲氨蝶呤毒性
降低肾和非肾清除率	地高辛	胺碘酮、地尔硫草、奎尼丁、维拉帕米	地高辛毒性
药效动力学相互作用			
胆碱受体的相加效应	苯扎托品	其他抗胆碱能药(如抗组胺药、三环类抗抑郁药、疏利达嗪)	精神错乱, 尿潴留
竞争性阻断 β -受体	沙丁胺醇	β -受体阻断药	减弱支气管扩张效应
对心脏传导的影响	β -受体阻断药	地高辛、地尔硫草、维拉帕米	心动过缓, 心传导阻滞
低血钾	地高辛	利尿药	洋地黄毒性
直立性低血压	利尿药	血管紧张素转化酶抑制剂、 α -受体阻断药、左旋多巴、吩噻嗪类、三环类抗抑郁药、血管扩张药	跌倒、无力、晕厥
降低肾灌注	利尿药	非类固醇抗炎药	肾脏损害
对血小板功能、凝血作用和粘膜完整性的作用	阿司匹林	华法林	胃肠道出血

用几种抗胆碱能药像抗帕金森病药（苯扎托品）、三环类抗抑郁药（阿米替林、米帕明）、抗精神病药（硫利达嗪）、抗心律失常药（丙吡胺）和非处方抗组胺药（苯海拉明、氯苯那敏）可能引起或加重口干、齿龈疾病、视力模糊、便秘、尿潴留和谵妄。

药物治疗的有效性概述

临床主要应关切的问题是药物的效能、安全性、剂量、给药方案的复杂性、用药数目、药物价格和病人服药依从性。

剂量 虽然剂量在不同人之间有相当大差异，甚至差异可高达5倍，但通常必须降低剂量。一般情况下，使用低治疗指数的药物，开始用量约为成人剂量的 $1/3 \sim 1/2$ 。如一病人有一种临床问题可被一种药物所加剧，特别是这种药物的消除可随老龄化而降低，则通常开始剂量应当减少约50%。

依从性 依从性受许多因素影响，但不是年龄因素本身（参见第301节病人依从性）。约40%的老年人不遵从医嘱服药，一般是少于处方上的用药（低依从性）。

需加注意的几类药物

某几类药物（包括利尿药、抗高血压药、抗心律失常药、抗帕金森药、抗凝血药、精神药物、降血糖药和镇痛药）对老年人会造成特殊的危险。

利尿药 低剂量噻嗪类利尿药（如氢氯噻嗪或氯噻酮 12.5~25mg）能有效地控制高血压，而且比用大剂量时更少地引起低血钾症和高血糖症的危险。这样，通常很少需要补钾，剂量高于25mg/d已经和死亡率增高相关联。

抗高血压药 高血压治疗在老年人是有效的。最近几个研究的分析指出，只有18名老年病人，需要治疗达5年之久以防止心血管并发症。不同类别的抗高血压药在白种老年病人具有可以相比较的效能；然而，钙通道阻滞药和利尿药对老年黑种病人是非常有效的。是否任何一类抗高血压药因保护老年人生活质量都是可取的还不清楚。如果在能耐受的情况下，利尿药和 β -受体阻断药可作为首选，因为这些药物能降低老年病人心血管并发症的危险。 β -受体阻断药的禁忌证包括慢性阻塞性肺部疾病和周围血管性疾病；可乐定的禁忌证为抑郁症；血管扩张药和 α -受体阻断药则为潜在性的直立性低血压，短时作用的双氢吡啶类（如硝苯地平）由于其增加死亡率的危险而不应当使用。

抗心律失常药 抗心律失常药对年老病人和年轻病人都有相同的适应证和效能。然而，由于药物代谢动力学的改变，某些药物（如普鲁卡因胺、奎尼丁、利多卡因）剂量用于老年人应当减少。此外，某些药物（如美西律；IC类药物恩卡尼、氟卡尼）的显著的不良反应危险随着年龄增长而增加。具有正常血清肌酐

水平的老年病人地高辛清除率平均降低 50%，因而开始用维持剂量要低（0.125mg/d），以后根据药物效应和血清地高辛水平加以调整。

抗帕金森病药 老年病人的左旋多巴清除率降低，老年人对体位性低血压和意识模糊反应也较敏感。因此，老年病人开始应当用小剂量左旋多巴，并应对不良反应进行仔细监护（参见第 179 节）。那些服用左旋多巴产生意识模糊的病人，不可能更好地耐受新的多巴胺受体激动药（如溴隐亭、培高利特、普拉克索、罗匹尼罗）。因为患帕金森病的老年病人，可能有认知受损，故应避免使用抗胆碱能药。

抗凝血药 老龄化并不改变华法林的药物代谢动力学，但可能增加对抗凝血作用的敏感性。（经研究尚不能肯定老龄化本身增加出血的危险。某些研究中发现，年龄大于 75 岁患有心房颤动的病人脑出血的危险增加）。较年老的病人，一般需要降低华法林的负荷剂量（<7.5mg）和维持剂量（<5mg/d）。老年人如果停用药物（如手术前），回到正常凝血状态也较缓慢。

精神药物 对非精神病性的焦虑不安病人，抗精神病药物控制症状仅稍好于安慰剂。虽然抗精神病药物能降低偏执狂，但有可能加重意识模糊（参见第 171 节）。较年老的病人特别是妇女会增加通常是不可逆的迟发性运动障碍的危险。镇静作用、体位性低血压、抗胆碱能效应和静坐不能等症状，在服用抗精神病药物的老年病人可高达 20%，而且药物引起的帕金森症状在停药后还可持续 6~9 个月。当需服用一种抗精神病药物时，开始剂量应约为通常成人剂量的 1/4，以后再逐渐增加。应用新的非典型抗精神病药物（如奥氮平、quetiapine、利斯的酮）引起锥体外系功能不全的危险较少，这对老年人是一种潜在的优点。但是老年人应用这些药物的经验还有限，降低剂量仍是需要的（如利斯的酮公认的剂量是 1~2mg/d），老年人对奥氮平的耐受相当好。

抗焦虑药和催眠药的应用也应予商榷（参见第 173 节）。不同的苯二氮䓬类药物在解除焦虑症状方面显现出相等的效应，选择哪一种药物取决于药物的药代动力学和药效动力学。在应用催眠药之前，应当寻找失眠的原因和处理方法。一般来讲，宁可应用短时和中时的消除半衰期 < 24 小时作用的苯二氮䓬类（如阿普唑仑、劳拉西泮、奥沙西泮、替马西泮）用于镇静和催眠。长时作用的苯二氮䓬类应当避免使用，因为有引起药物在体内蓄积和毒性增加的危险，可导致嗜睡、记忆损害以及损害平衡而发生跌倒和骨折。用于治疗焦虑症和失眠如有可能应当限制用药时期，因为可以引起耐受性和依赖性的产生；撤药时可导致失眠和焦虑的反跳。丁螺环酮是一个 5-羟色胺受体部分激动剂，在治疗焦虑性疾患方面与苯二氮䓬类一样有效，老年病人剂量用到 30mg/d 耐受仍良好。该药抗焦虑作用开始缓慢（可到 2~3 周），对紧急病例可能是一个缺点。唑吡坦是一个非苯二氮䓬类催眠药，但它主要结合于苯二氮䓬类受体亚型上；年老病人失眠，应用 5~10mg 的剂量耐受良好。唑吡坦超过苯二氮䓬类的优点是很少扰乱睡眠类型，

较少反跳作用以及较少的潜在依赖性。组胺阻断剂（如苯海拉明、羟嗪）因具有抗胆碱能作用不推荐老年人应用。

抗抑郁药物是治疗老年人抑郁症的主要药物，选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRI，如氟西汀、帕罗西汀、舍曲林）一般认为是可供选用的抗抑郁药。这些药物显现出和三环类抗抑郁药一样的疗效而产生较少的毒性，特别是当过量应用时。氟西汀可能的缺点之一是该药特别是其活性代谢物具有长的消除半衰期。帕罗西汀具有更强的镇静作用，还有抗胆碱能作用，并能抑制肝脏细胞色素P-450 2D6酶活性，这样可阻碍一些药物的代谢，如某些抗精神病药、抗心律失常药和三环类抗抑郁药。舍曲林具有更强的活性，腹泻是常见的一个不良反应。这些药物的剂量应当减少到50%。

三环类抗抑郁药是有效的，其中最小不良反应的药物用于老年人最适宜。那些具有显著抗胆碱能作用（如阿米替林、米帕明）、抗组胺作用（如多塞平）和抗多巴胺作用（如阿莫沙平）的药物最好避免使用。去甲肾上腺素再摄取抑制剂去甲替林和地昔帕米开始剂量以10~25mg/d为最适宜，两药具有低的抗胆碱能效价强度，去甲替林具有最小的 α 受体阻断降压作用。过量时可产生心脏和神经毒性，故应阻止企图自杀倾向的病人应用这些药物。曲唑酮具有低抗胆碱能强度，比三环类药物的心脏毒性小，对焦虑不安病人是有用的，但该药能产生阴茎异常勃起。安非他酮无心脏毒性，但却能增加癫痫样发作的危险。较新的药物有米氮平、萘法唑酮、文拉法辛，应保留在病人对选择性5-羟色胺再摄取抑制剂不产生疗效或不能耐受时使用。哌醋甲酯能选择性用于治疗曾有过脑卒中或现有内科疾病的老年抑郁症病人，该药生效迅速。

降血糖药 降血糖药包括胰岛素和磺酰脲类。它们所用的剂量应当调节适宜，使之即可防止症状性高血糖症而又不引起低血糖（参见第13节）。老龄化能降低胰岛素的清除率，但所需的剂量依赖于胰岛素耐受的水平。这种耐受性在Ⅱ型糖尿病患者中存在着广泛的差异。磺酰脲类药物的应用引起的低血糖症的发生率随着年龄而增加。氯磺丙脲并不推荐使用，因为老年病人有增加低钠血症的危险，及因为该药作用时间长，如果发生毒性或低血糖症时是危险的。

甲福明是一双胍类药物，经肾脏排泄，增加周围组织对胰岛素的敏感性，能单独或与磺酰脲类合用，可有效地用于老年病人，但是，老年病人长期用药的疗效与安全性尚未确定。乳酸性酸中毒是一种稀少的但是严重的并发症，这种危险随着病人肾脏受损程度加大和年龄增加而增加。

曲格列酮能与胰岛素或口服降血糖药合用，能增强周围组织对胰岛素的作用，老年病人对该药耐受良好。然而考虑到与肝脏毒性有关，故可作为备用药物。如果疗效未显现（如HbA_{1c}的减少>1%），就应当停用曲格列酮。

阿卡波糖随食物一起服，能降低饭后血糖升高，或与其他降血糖药一起用，对某些病人有助于改善血糖控制。阿卡波糖可有胃肠不能耐受的问题。

镇痛药 非类固醇抗炎药 (NSAID) 是其中应用最广的药物, 有几种无需处方即可购得 (参见第 167 节及第 50 节中的类风湿性关节炎)。某些资料表明水杨酸盐、噻丙嗪和萘普生的清除率在老年病人中降低。消化性溃疡和胃肠道上部出血是 NSAID 的最严重的后果; 已经使用 NSAID, 当剂量增大则危险上升。某些 NSAID (如布洛芬、双氯芬酸、双水杨酸酯) 较少引起上消化道出血。老龄化似乎不增加 NSAID 引起的胃肠道不良反应的危险, 但如果这些并发症发生的话, 在老年人的患病率及死亡率都是相当高的。当 NSAID 与华法林合并应用, 其上部胃肠道出血的危险增加 10 倍以上。对由 NSAID 诱发的胃病变具有高风险的病人, 能加用米索前列醇或更强的胃酸抑制剂如奥美拉唑和兰索拉唑, 这些药物能降低形成消化性溃疡的危险性。NSAID 引起肾脏损害的危险在老年人可能增加。监测血清肌酐是合理的途径, 特别是对那些存在其他危险因子的病人 (如心力衰竭、肾功能受损、肝硬化伴腹水、失血容量、应用利尿药)。在不久的将来, 环加氧酶-2 抑制剂可能对老年病人提供比 NSAID 更大的安全性。

第 305 节 同化甾体的应用

同化甾体 (anabolic steroids) 是睾酮的合成衍生物 (表 305-1)。睾酮具有雄激素样 (男性化) 作用 (如毛发和性欲改变, 攻击行为) 和同化代谢 (组织构建) 的作用 (如增加蛋白质利用, 肌肉重量的变化)。而且雄激素样作用不能和同化代谢作用分离。已经合成的同化甾体可使雄激素样作用降到最小。

科学的以及大量轶事传闻的证据表明应用同化甾体的人同时进行持久的训练, 辅以专门的饮食, 则肌肉的质量和力量增加较多。但没有直接证据表明应用同化甾体能增加耐力和速度。大量证据显示服用同化甾体的运动员能经受更频繁的高强度体育测验, 尽管还没有支持这种效应的研究以及还不知道其发生机制。可能唯一被察觉的是运动员成绩的提高。

在美国, 据报告高中年龄的男生有 6% ~ 11% 的应用同化甾体激素, 其中包含着一些非运动员在内。在中学年龄的女生中使用该药约占 2.5%。一项全国性的调查显示应用同化甾体最常见的理由是改进运动的成绩, 其次是改善外表。

典型的应用同化甾体的是: 男性 (占 95%)、运动员 (占 65%), 多数情况是足球运动员、重量级摔跤运动员或举重运动员。他们更可能是在有 700 多名学生的都市中学上学, 极可能是一个少数民族学生, 所用的同化甾体 60% 来自黑市, 他们的父母亲文化程度在高中毕业以下。

运动员可能服用同化甾体一段时期, 然后中断, 以后再服用, 如此循环-一年中有几次。间歇性中断被认为可使内源性睾酮水平, 精子计数和下丘脑-垂体-性腺轴回到正常。有证据指出循环性使用可能降低有害的作用以及需要增加药物剂

量才能获得期望的效应。

表 305-1 运动员常用的同化甾体

口 服	肌肉注射
乙雌烯醇 (maxibolin)	勃地酮—普用 (equipoise)
美睾酮 (proviron)	Hexoxymestrolum (enoltestovis)
美雄酮 (dianabol)	美雄酮 (dianabol)
美替诺龙 (primobolan)	美替诺龙庚酸酯 (primobolan)
甲睾酮	南诺龙癸酸酯 (deca-durabolin)
氧雄龙 (anavar)	南诺龙苯丙酸酯 (durabolin)
羟甲烯龙 (anadrol)	司坦唑—普用 (winstrol-V)
司坦唑 (winstrol)	司腾勃龙 (anatrofin)
	睾酮环戊丙酸酯 (depo-testosterone)
	睾酮庚酸酯 (delatesteryl)
	睾酮酯—种合剂 (sustanon 250)
	睾酮烟酸酯 (bolfortan)
	Therobolin
	群勃龙 (finajet)
	Trophobolene

译者注：括号内为别名或商品名。

运动员经常同时使用许多种药物（称为堆积用法）并改变给药途径（口服、肌肉注射、透皮应用）。通过每一循环增加剂量（节节增加）至可达到生理剂量的 5~100 倍。堆积用法及节节增加剂量原意是想要增加受体结合力，减少不良反应，但这些有利作用未被证实。

同化甾体也具有医疗用途，因为它们具有抗分解代谢和改善蛋白质的利用，它们可以被用于烧伤病人，卧床不起的或其他衰弱的病人以阻止肌肉消瘦。

症状和体征

最带有特征性的体征是身体体积迅速增加。在使用同化甾体时，如果应用者训练举重并进高热量高蛋白饮食，则肌肉的体积及力量常会增加。会发生能量水平和性欲（男性）提高，但是较难加以鉴定。

同化甾体的全面安全性是尚存争议的。每周应用甲睾酮 200mg 除了轻度痤疮外不产生不良反应（个性也无多大变化）。大多数不良反应发生在相当于每周 >200mg 的甲睾酮。长期应用的效应尚未研究。对于应用特大剂量的运动员，特别是那些形体造型运动员有时应用量相当于每周几克甲睾酮所产生的效应亦未进行过研究。

精神效应（通常发生在使用很大剂量时）常可被家庭成员所关注，其作用为有大幅度和反复无常的情绪波动，荒谬的行为，增加攻击性（甾体狂怒），烦躁易怒，抑郁和依赖性。

一个常有的主诉是痤疮增加，这是少数几个不良反应中的一个，该效应可使青少年去寻医问药。表明肝功能不全的黄疸可能发生，但通常仅发生在口服同化甾体药物。肌腱损伤、肝功能不全或肿瘤（良性和恶性）都可能发生。青春前期或青春早期应用者，可能发生骨骼未成熟时闭合，可能降低最终身高。高血压、低密度脂蛋白（LDL）胆固醇增高、高密度脂蛋白（HDL）胆固醇降低都可能增加心血管危险。男子可能发生女性型乳房、睾丸萎缩和无精子症。

女子的某些男性化效应可能是不可逆的，例如脱发、阴蒂增大、多毛症和低沉的声音。乳房可能缩小，阴道粘膜可能萎缩；月经可能改变或停止，性欲可能增加或少部分人则减退，攻击性和食欲可能增加。

诊断和预防

尿液检查常能检测出应用同化甾体药物者。同化甾体的代谢物在用药停止后一直到6个月（某些类型的同化甾体甚至时间更长）都能够被检出。

有关同化甾体药物的知识教育应当从中学开始。这种知识的教育应该包括：学校的校长、运动队教练员（特别是足球、摔跤、篮球和田径运动）、学校的卫生保健人员以及青少年和其父母。

（谢国斌 汤德胜 译）

第306节 某些常用药物的商品名

本书从头至尾，只要可能，药物都采用普通名（非专利名）。多数处方药物都有其商品名（也称专利名、商标名或专用名）以表示它们是某一特定制造商独家生产和销售的药品。在美国，这些名称通常要到专利局作商标注册，经认可赋予注册者使用该名称的法律权利。一个已经注册的商品名可能代表只有一种有效成分（含有或不含有添加剂）的产品或者代表含有两种或两种以上有效成分的产品（复方药物）。由几个制造商销售的同一种化学物质可能有几个商品名，一种药物在不同国家销售可以有不同的商品名。

鉴于在许多出版物中可以看到商品名，在临床上也广泛使用商品名，为了方便读者，表306-1列举了本书中提到的主要在美国销售的大多数药物的商品名。该表并未包罗万象，也不列出每一种药物的各种商品名。在表中有一些药物是正在研制中的，以后可能被FDA批准。一种药物的列入并不表明赞同该药对任何适应证的应用，也不表明赞同该药作用的效能和安全性。在表306-1中列出的一个商品名并不意味着本书赞同或确认其是优先选择的药品。

表 306-1 常用药品的非专利名和商品名

非专利名	商品名	中文名
Acarbose	PRECOSE	阿卡波糖
Acebutolol	SECTRAL	醋丁洛尔
Acetaminophen	TYLENOL	乙酰唑胺
Acetazolamide	DIAMOX	对乙酰氨基酚
Acetohexamide	DYMELOR	醋磺己脲
Acetohydroxamic acid	LITHOSTAT	乙酰氧肟酸
Acetophenazine	TINDAL	醋奋乃静
Acetylcysteine	MUCOMYST	乙酰半胱氨酸
ACTH	see Corticotropin	促皮质素
Acyclovir	ZOVIRAX	阿昔洛韦
Adenosine	ADENOCARD	腺苷
Albuterol	PROVENTIL, VENTOLIN	沙丁胺醇
Allopurinol	ZYLOPRIM	别嘌醇
Alprazolam	XANAX	阿普唑仑
Amantadine	SYMMETREL	金刚烷胺
Amifostine	ETHYOL	氨磷汀
Amikacin	AMIKIN	丁胺卡那霉素
Amiloride	MIDAMOR	阿米洛利
Aminocaproic acid	AMICAR	氨基己酸
Aminophylline	SOMOPHYLLIN	氨茶碱
Amiodarone	CORDARONE	胺碘酮
Amitriptyline	ELAVIL, ENDEP	阿米替林
Amlodipine	NORVASC	氨氯地平
Amoxapine	ASENDIN	阿莫沙平
Amoxicillin	AMOXIL, LAROTID	阿莫西林
Amoxicillin/clavulanate	AUGMENTIN	阿莫西林/克拉维酸
Amphotericin B	FUNGIZONE	两性霉素 B
Ampicillin	OMNIPEN, POLYCILLIN, PRINCIPEN	氨苄西林
Amrinone	INOCOR	氨力农
Anisotropine	VALPIN 50	辛托品
Anthralin	ANTHRADERM	地蒽酚
Asparaginase	ELSPAR	门冬酰胺酶
Astemizole	HISMANAL	阿司咪唑
Atenolol	TENORMIN	阿替洛尔
Atorvastatin	LIPITOR	阿伐他汀
Atovaquone	MEPRON	阿托伐醌

续表

非专利名	商品名	中文名
Auranofin	RIDAURA	金诺芬
Azathioprine	IMURAN	硫唑嘌呤
Azithromycin	ZITHROMAX	阿齐霉素
Azlocillin	Azlin	阿洛西林
Aztreonam	AZACTAM	氨曲南
Baclofen	LIORESAL	巴氯芬
Beclomethasone	BECLOVENT, VANCERIL	双丙倍氯米松
Benazepril	LOTENSIN	贝那普利
Benzonatate	TESSALON	苯佐那酯
Benzquinamide	EMETE-CON	苯噻胺
Benztropine	COGENTIN	苯扎托品
Benzylpenicilloyl polylysine	PRE-PEN	青霉素唑酰多聚赖氨酸
Bepidil	VASCOR	苄普地尔
Beractant	SURVANTA	贝雷坦特
Beta carotene	SOLATENE	β -胡萝卜素
Betamethasone	CELESTONE, UTICORT, VALISONE	倍他米松
Betaxolol	BETOPTIC, KERLONE	倍他洛尔
Bethanechol	DUVOID, URECHOLINE	氟贝胆碱
Bisacodyl	DULCOLAX	比沙可啶
Bisoprolol	ZEBETA	比索洛尔
Bitolterol	TORNALATE	比托特罗
Bleomycin	BLENOXANE	博来霉素
Bretylum	BRETYLOL	溴苄胺
Bromocriptine	PARLODEL	溴隐亭
Brompheniramine	DIMETANE	溴苯那敏
Budesonide	RHINOCORT	布地奈德
Bumetanide	BUMEX	布美他尼
Bupropion	WELLBUTRIN	丁氨苯丙酮
Buspirone	BuSPAR	丁螺旋酮
Busulfan	MYLERAN	白消安
Butorphanol	STADOL	布托啡诺
Calcifediol	CALDEROL	骨化二醇
Calcitonin-human	CIBACALCIN	人降钙素
Calcitonin-salmon	CALCIMAR	鲑降钙素
Calcitriol	ROCAUTROL	骨化三醇
Capreomycin	CAPASTAT	卷曲霉素

续表

非专利名	商品名	中文名
Capsaicin	ZOSTRIX	辣椒素
Captopril	CAPOTEN	卡托普利
Carbamazepine	TEGRETOL	卡马西平
Carbenicillin	GEOCILLIN	羧苄西林
Carbidopa-levodopa	SINEMET	卡比多巴-左旋多巴
Carbinoxamine	CLISTIN	卡比沙明
Carboprost	HEMABATE	卡前列素
Carmustine	BiCNU	卡莫司汀
Carteolol	CARTROL, OCUPRESS	卡替洛尔
Carvedilol	COREG	卡维地洛
Cefaclor	CECLOR	头孢克洛
Cefadroxil	DURICEF, ULTRACEF	头孢羟氨苄
Cefamandole	MANDOL	头孢孟多
Cefazolin	ANCEF, KEFZOL, ZOLICEF	头孢唑林
Cefixime	SUPRAX	头孢克肟
Cefonicid	MONOCID	头孢尼西
Cefoperazone	CEFOBID	头孢哌酮
Ceforanide	PRECEF	头孢雷特
Cefotaxime	CLAFORAN	头孢噻肟
Cefotetan	CEFOTAN	头孢替坦
Cefoxitin	MEFOXIN	头孢西丁
Cefprozil	CEFZIL	头孢丙烯
Ceftazidime	FORTAZ, TAZICEF, TAZIDIME	头孢他啶
Ceftizoxime	CEFIZOX	头孢唑肟
Ceftriaxone	ROCEPHIN	头孢曲松
Cefuroxime	CEFTIN, KEFUROX, ZINACEF	头孢呋辛
Cephalexin	KEFLEX	头孢氨苄
Cephapirin	CEFADYL	头孢匹林
Cephradine	ANSPOR, VELOSEF	头孢拉定
Chenodiol	CHENIX	鹅去氧胆酸
Chloral hydrate	NOC TEC	水合氯醛
Chlorambucil	LEUKERAN	苯丁酸氮芥
Chloramphenicol	CHLOROMYCETIN	氯霉素
Chlordiazepoxide	LIBRIUM	氯氮草
Chlorhexidine	HIBICLENS	氯己定

续表

非专利名	商品名	中文名
Chlormezanone	TRANCOPAL	氯美扎酮
Chlorotrianisene	TACE	氯烯雌醚
Chlorpheniramine	CHLORTRIMETON, TELDRI	氯苯那敏
Chlorpromazine	THORAZINE	氯丙嗪
Chlorpropamide	DIABINESE	氯磺丙脲
Chlorthalidone	HYGROTON	氯噻酮
Cholestyramine	QUESTRAN	考来烯胺
Cidofovir	VISTIDE	西多福维
Cimetidine	TAGAMET	西米替丁
Ciprofloxacin	CILOXAN, CIPRO	环丙沙星
Cisapride	PROPULSID	西沙必利
Cisplatin	PLATINOL	顺铂
Clarithromycin	BIAXIN	克拉霉素
Clemastine	TAVIST	氯马斯汀
Clindamycin	CLEOCIN	克林霉素
Clofazimine	LAMPRENE	氯法齐明
Clofibrate	ATROMID-S	氯贝特
Clomiphene	CLOMID	氯米芬
Clomipramine	ANAFRANIL	氯米帕明
Clonazepam	KLONOPIN	氯硝西洋
Clonidine	CATAPRES	可乐定
Clorazepate	TRANXENE	氯氮卓
Clotrimazole	LOTIMIN, MYCELEX	克霉唑
Cloxacillin	TEGOPEN	氯唑西林
Clozapine	CLOZARIL	氯氮平
Colestipol	COLESTID	考来替泊
Corticotropin (ACTH)	ACTHAR	促皮质素
Cortisol	CORTEF, HYDROCORTONE, SOLUCORTEF	氢化可的松
Cosyntropin	CORTROSYN	合成促皮质素
CO-trimoxazole	See Trimethoprim-sulfamethoxazole	复方磺胺甲噁唑
Cromolyn	CROLOM, INTAL, NASAL-CROM	色甘酸
Cyclandelate	CYCLOSPASMOL	环扁桃酯
Cyclizine	MAREZINE	赛克利嗪

续表

非专利名	商品名	中文名
Cyclobenzaprine	FLEXERIL	环苯扎林
Cyclopentolate	CYCLOGYL	环喷托酯
Cyclophosphamide	CYTOXAN	环磷酰胺
Cycloserine	SEROMYCIN	环丝氨酸
Cyclosporine	SANDIMMUNE	环孢菌素
Cyproheptadine	PERIACTIN	赛庚啶
Cytarabine	CYTOSAR-U	阿糖胞苷
Dacarbazine	DTIC-DOME	达卡巴嗪
Dactinomycin	COOSMEGEN	放线菌素 D
Danazol	DANOCRINE	达那唑
Dantrolene	DANTRIUM	丹曲林
Daunorubicin	CERUBIDINE	柔红霉素
Deferoxamine	DESPERAL	去铁胺
Delaviridine	RESCRIPTOR	地拉韦定
Demeclocycline	DECLOMYCIN	地美环素
Desipramine	NORPRAMIN, PERTOFRANE	地昔帕明
Desmopressin	DDAVP, STIMATE	去氨加压素
Dexamethasone	DECADRON, HEXADROL	地塞米松
Dexchlorpheniramine	POLARAMINE	右旋氯苯吡胺
Dextromethorphan	BENYLIN DM, DELSYM	右美沙芬
Diazepam	VALIUM	地西洋
Diazoxide	HYPERSTAT, PROGLYCEM	二氮嗪
Diclofenac	CATAFLAM, VOLTAREN	双氯芬酸钠
Dicloxacillin	DYCILL, DYNAPEN, PATHOCIL	双氯西林
Dicyclomine	BENTYL	双环维林
Didanosine	VIDEX	去羟肌苷
Diethylpropion	TENUATE, TEPANIL	安非拉酮
Diffunisal	DOLOBID	二氟尼柳
Digitoxin	CRYSTODIGIN	洋地黄毒甙
Digoxin	LANOXIN	地高辛
Dihydrotestosterone	HYTAKEROL	双氢速甾醇
Diltiazem	CARDIZEM, DILACOR	地尔硫卓
Dimercaprol	BAL in oil	二硫丙醇
Dinoprost	PROSTIN F2 ALPHA	地诺前列素
Dinoprostone	PROSTIN E2	地诺前列酮

续表

非专利名	商品名	中文名
Diphenhydramine	BENADRYL, NYTOL	苯海拉明
Diphenidol	VONTROL	地芬尼多
Diphenoxylate with atropine	LOMOTIL	地芬诺酯/阿托品
Dipivefrin	PROPINE	地匹福林
Dipyridamole	PERSANTINE	双嘧达莫
Disopyramide	NORPACE	丙吡胺
Disulfiram	ANTABUSE	双硫醒
Divalproex	DEPAKOTE	双丙戊酸钠
Dobutamine	DOBUTREX	多巴酚丁胺
Docusate	COLACE	多库酯
Dopamine	INTROPIN	多巴胺
Dornase alfa	PULMOZYME	阿法链道酶
Dorzolamide	TRUSOPT	多佐胺
Doxazosin	CARDURA	多沙唑嗪
Doxepin	SINEQUAN, ZONALON	多塞平
Doxorubicin	ADRIAMYCIN	阿霉素
Doxycycline	VIBRAMYCIN	多西环素
Dronabinol	MARINOL	屈大麻酚
Droperidol	INAPSINE	氟哌利多
Echothiophate	PHOSPHOLINE	依可碘酯
Edrophonium	TENSILON	依酚氯铵
Enalapril	VASOTEC	依那普利
Encainide	ENKAID	恩卡尼
Enoxacin	PENETREX	依诺沙星
Enoxaparin	LOVENOX	依诺肝素
Epoetin alfa	EPOGEN, PROCRIT	阿法依泊汀
Ergocalciferol	DRISCOL	维生素 D ₂
Erythromycin	E-MYCIN, ERYTHROCIN, ILOSONE	红霉素
Esmolol	BREVIBLOC	艾司洛尔
Estazolam	PROSOM	艾司唑仑
Estrogens, conjugated	PREMARIN	雌激素(结合物)
Ethacrynic acid	EDECRIN	依他尼酸
Ethambutol	MYAMBUTOL	乙胺丁醇
Etidronate	DIDRONEL	羟乙膦酸钠
Etodolac	LODINE	依托度酸
Etoposide	VePESID	依托泊甙

续表

非专利名	商品名	中文名
Etretinate	TEGISON	阿维 A 酯
Factor IX concentrates	KONYNE80, PROPLEX T	凝血酶原复合物(第 9 因子复合物)
Famciclovir	FAMVIR	泛昔洛韦
Famotidine	PEPCID	法莫替丁
Felodipine	PLENDIL	非洛地平
Fenfluramine	PONDIMIN	芬氟拉明
Fenoprofen	NALFON	非诺洛芬
Fentanyl	SUBLIMAZE	芬太尼
Fexofenadine	ALLEGRA	
Filgrastin	NEUPOGEN	非格司亭
Finasteride	PROSCAR	非那雄胺
Flecainide	TAMBOCOR	氟卡尼
Fluconazole	DIFLUCAN	氟康唑
Flucytosine	ANCOBON	氟胞嘧啶
Fludrocortisone	FLORINEF	氟氢可的松
Flunisolide	NASALIDE	氟尼缩松
Fluocinolone	SYNALAR	氟轻松
Fluocinonide	LIDEX	醋酸氟轻松
Fluoxetine	PROZAC	氟西汀
Fluoxymesterone	HALOTESTIN	氟甲睾酮
Fluphenazine	PERMITIL, PROLIXIN	氟奋乃静
Flurandrenolide	CORDRAN	氟氢缩松
Flurazepam	DALMANE	氟西洋
Flurbiprofen	ANSAID, OCUFEN	氟比洛芬
Fluvastatin	LESCOL	氟伐他汀
Foscarnet	FOSCAVIR	膦甲酸
Fosinopril	MONOPRIL	福辛普利
Furosemide	LASIX	呋塞米
Gabapentin	NEURONTIN	加巴喷丁
Gamma benzene hexachloride	See Lindane	六氯化苯
Ganciclovir	CYTOVENE	更昔洛韦
Gemfibrozil	LOPID	吉非贝齐
Gentamicin	GARAMYCIN	庆大霉素
Glipizide	GLUCOTROL	格列吡嗪
Glyburide	DIABETA, MICRONASE	格列本脲
Gold	MYOCHRYSINE	金硫丁二钠

非专利名	商品名	中文名
Granisetron	KYTRIL	格拉司琼
Griseofulvin	FULVICIN, GRIFULVIN V, GRISACTIN	灰黄霉素
Guaifenesin	ROBITUSSIN	愈创甘油醚
Guanabenz	WYTENSIN	胍那苄
Guanadrel	HYLOREL	胍那决尔
Guanethidine	ISMELIN	胍乙啶
Guanfacine	TENEX	胍法新
Halazepam	PAXIPAM	哈拉西洋
Haloperidol	HALDOL	氟哌啶醇
Haloprogin	HALOTEX	卤普罗近
Hydralazine	APRESOLINE	肼屈嗪
Hydrochlorothiazide	ESIDRIX, Hydro-DIURIL, ORETIC	氢氯噻嗪
Hydrocortisone	See Cortisol	氢化可的松
Hydromorphone	DILAUDID	氢吗啡酮
Hydroquinone	ELDOQUIN	氢醌
Hydroxychloroquine	PLAQUENIL	羟氯喹
Hydroxyprogesterone	DELALUTIN	己酸羟孕酮
Hydroxyurea	HYDREA	羟基脲
Hydroxyzine	ATARAX, VISTARIL	羟嗪
Ibuprofen	ADVIL, MOTRIN, NUPRIN	布洛芬
Idoxuridine	HERPLEX, STOXIL	碘苷
Ifosfamide	IFEX	异环磷酰胺
Imipenem-cilastatin	PRIMAXIN	亚胺培南/西拉司丁
Imipramine	TOFRANIL	米帕明
Indapamide	LOZOL	吲达帕胺
Indinavir	CRIVIAN	吲地那韦
Indomethacin	INDOCIN	吲哚美辛
Insulin	HUMALOG, HUMULIN, NOVOLIN	胰岛素
Ipratropium	ATROVENT	异丙托品
Iron dextran	IMFERON	右旋糖酐铁
Isoetharine	BRONKOSOL	异他琳
Isoniazid	INH, NYDRAZID	异烟肼
Isopropamide	DARBID	异丙碘胺
Isoproterenol	ISUPREL	异丙肾上腺素

续表

非专利名	商品名	中文名
Isosorbide	ISORDIL, SORBITRATE	异山梨酯
Isotretinoin	ACCUTANE	异维 A 酸
Isradipine	DYNACIRC	伊拉地平
Itraconazole	SPORANOX	伊曲康唑
Kanamycin	KANTREX	卡那霉素
Ketoconazole	NIZORAL	酮康唑
Ketoprofen	ORUDIS, ORUVAIL	酮洛芬
Ketorolac	TORADOL	酮络酸
Labetalol	NORMODYNE, TRANDATE	拉贝洛尔
Lactulose	CEPHULAC, CHRONULAC	乳果糖
Lamivudine	EPIVIR	拉米夫定
Lamotrigine	LAMICTAL	拉莫三嗪
Lansoprazole	PREVACID	兰索拉唑
Latanoprost	XALATAN	拉坦前列素
Levallorphan	LORFAN	左洛啡烷
Levamisole	ERGAMISOL	左旋米唑
Levarterenol	See Norepinephrine	去甲肾上腺素
Levodopa	DOPAR, LARODOPA	左旋多巴
Levothyroxine(T_4)	LEVOXYL, SYNTHROID	左甲状腺素
Lidocaine	XYLOCAINE	利多卡因
Lincomycin	LINCOCIN	林可霉素
Lindane	KWELL	林丹
Liothyronine(T_3)	CYTOMEL	碘塞罗宁
Liotrix	EUTHROID, THYROLAR	含左甲状腺素(T_4)及碘塞罗宁(T_3)
Lisinopril	PRINIVIL, ZESTRIL	赖诺普利
Lithium	LITHANE, LITHONATE	锂
Lomefloxacin	MAXAQUIN	洛美沙星
Lomustine	CeeNU	洛莫司汀
Loperamide	IMODIUM	洛哌丁胺
Loratadine	CLARITIN	氯雷他定
Lorazepam	ATIVAN	劳拉西泮
Losartan	COZAAR	氯沙坦
Lovastatin	MEVACOR	洛伐他汀
Loxapine	LOXITANE	洛沙平
Lypressin	DIAPID	赖氨加压素
Mafenide	SULFAMYLON	磺胺米隆

非专利名	商品名	中文名
Maprotiline	LUDIOMIL	马普替林
Mazindol	MAZANOR, SANOREX	马吲哚
Mebendazole	VERMOX	甲苯达唑
Mechlorethamine	MUSTARGEN	氮芥
Mecizine	ANTIVERT, BONINE	布克利嗪
Meclofenamate	MECLOMEN	甲氯灭酸
Medroxyprogesterone	PROVERA	甲羟孕酮
Mefenamic acid	PONSTEL	甲芬那酸
Megestrol	MEGACE	甲地孕酮
Melphalan	ALKERAN	美法仑
Menadiol	SYNKAYVITE	维生素 K ₃
Menotropins	PERGONAL	尿促性素
Meperidine	DEMEROL	哌替啶
Mephenytoin	MESANTOIN	美芬妥英
Meprobamate	EQUANIL, MILTOWN	甲丙氨酯
Mercaptopurine	PURINETHOL	巯嘌呤
Mesalamine	ASACOL, ROWASA	
Mesoridazine	SERENTIL	甲矾哒嗪
Metaproterenol	ALUPENT, METAPREL	奥西那林
Metaraminol	ARAMINE	间羟胺
Metformin	GLUCOPHAGE	甲福明
Methadone	DOLOPHINE	美沙酮
Methamphetamine	DESOXYN	甲基丙胺
Methandrostenolone	DIANABOL	去氢甲睾酮
Methdilazine	TACARYL	甲地嗪
Methenamine	HIPREX, MANDELAMINE	乌洛托品
Methicillin	STAPHICILLIN	甲氧西林
Methimazole	TAPAZOLE	甲硫咪唑
Methocarbamol	ROBAXIN	美索巴莫
Methotrexate	PHEUMATREX	甲氨蝶呤
Merhotrimiprazine	LEVOPROME	甲氧异丁嗪
Methoxsalen	OXSORALEN	甲氧沙林
Methsuximide	CELONTIN	甲琥胺
Methyldopa	ALDOMET	甲基多巴
Methylphenidate	RITALIN	哌醋甲酯
Methylprednisolone	MEDROL	甲泼尼龙
Methyltestosterone	ORETON	甲睾酮

续表

非专利名	商品名	中文名
Methysergide	SANSERT	美西麦角
Metoclopramide	REGLAN	甲氧氯普胺
Metolazone	MYKROX, ZAROXOLYN	美托拉宗
Metoprolol	LOPRESSOR	美托洛尔
Metronidazole	FLAGYL	甲硝唑
Metyrapone	METOPIRONE	美替拉酮
Mexiletine	MEXITIL	美西律
Mexlocillin	MEZLIN	美洛西林
Mibefradil	POSICOR	米倍地尔
Miconazole	MICATIN, MONISTAT	咪康唑
Milrinone	PRIMACOR	米力农
Minocycline	MINOCIN	米诺环素
Minoxidil	LONITEN, ROGAINE	米诺地尔
Misoprostol	CYTOTEC	米索前列醇
Mitomycin	MUTAMYCIN	丝裂霉素
Mitorane	LYSODREN	米托坦
Molindone	MOBAN	吗茚酮
Morphine	MS CONTIN	吗啡
Moxalactam	MOXAM	拉氧头孢
Nabumetone	RELAFEN	萘丁美酮
Nadolol	CORGARD	纳多洛尔
Nafcillin	UNIPEN	萘夫西林
Nalbuphine	NUBAIN	纳布啡
Nalidixic acid	NegGRAM	萘啶酸
Naloxone	NARCAN	纳洛酮
Naltrexone	REVIA	纳屈酮
Nandrolone	DURABOLIN	南诺龙
Naproxen	ALEVE, NAPROSYN	萘普生
Nedocromil	TILADE	萘多罗米
Nefazodone	SERZONE	萘法唑酮
Nelfinavir	VIRACEPT	奈非那韦
Neostigmine	PROSTIGMIN	新斯的明
Nevirapine	VIRAMUNE	奈韦拉平
Nicardipine	CARDENE	尼卡地平
Niclosamide	NICLOCIDE	氯硝柳胺
Nicotine	NICORETTE, NICOTROL	烟碱
Nifedipine	ADALAT, PROCARDIA	硝苯地平

续表

非专利名	商品名	中文名
Nimodipine	NIMOTOP	尼莫地平
Nitrofurantoin	FURADANTIN, MACRO-DANTIN	呋喃妥因
Nitroprusside	NIPRIDE	硝普钠
Nizatidine	AXID	尼扎替丁
Norepinephrine	LEVOPHED	去甲肾上腺素
Norfloxacin	NOROXIN	诺氟沙星
Nortriptyline	AVENTYL	去甲替林
Nystatin	MYCOSTATIN, NILSTAT	制霉菌素
Octreotide	SANDOSTATIN	奥曲肽
Ofloxacin	FLOXIN	氧氟沙星
Olanzapine	ZYPREXA	奥氮平
Olsalazine	DIPENTUM	奥沙拉嗪
Omeprazole	PRILOSEC	奥美拉唑
Ondansetron	ZOFRAN	昂丹司琼
Oxacillin	BACTOCILL, PROSTAPHILIN	苯唑西林
Oxamniquine	VANSIL	奥沙尼喹
Oxandrolone	OXANDRIN	氧雄龙
Oxaprozin	DAYPRO	噁丙嗪
Oxazepam	SERAX	奥沙西洋
Oxybutynin	DITROPAN	羟丁宁
Oxymetazoline	AFRIN, DURATION	羟甲唑啉
Oxymetholone	ANADROL	羟甲烯龙
Oxytocin	PITOCIN, SYNTOCINON	缩宫素
Paclitaxel	TAXOL	紫杉醇
Pamidronate	AREDIA	帕米膦酸
Pancrelipase	PANCREASE, VIOKASE	胰脂酶
Pancuronium	PAVULON	泮库溴铵
Papaverine	PAVABID	罂粟碱
Paramethadione	PARALDIONE	甲乙双酮
Paramethasone	HALDRONE	帕拉米松
Pargyline	EUTONYL	帕吉林
Paromomycin	HUMATIN	巴龙霉素
Paroxetine	PAXIL	帕罗西汀
Penbutolol	LEVATOL	喷布洛尔
Penciclovir	DENAVIR	喷昔洛韦

续表

非专利名	商品名	中文名
Penicillamine	CUPRIMINE	青霉胺
Penicillin G	BICILLIN, DURACILLIN	苄青霉素
Penicillin V potassium	PEN-VEE, V-CILLIN K	青霉素 V
Penicilloyl polylysine	Sec Benzyl-penicilloyl Polylysine	青霉噻唑酰多聚赖氨酸
Pentamidine	NEBUPENT, PENTAM 300	喷他脒
Pentazocine	TALWIN	喷他佐辛
Pentobarbital	NEMBUTAL	戊巴比妥
Pentoxifylline	TRENTAL	己酮可可碱
Pergolide	PERMAX	培高利特
Perphenazine	TRILAFON	奋乃静
Phenacemide	PHENURONE	苯乙酰脲
Phenazopyridine	PYRIDIUM	非那吡啶
Phenelzine	NARDIL	苯乙肼
Phenmetrazine	PRELUDIN	芬美曲秦
Phenobarbital	LUMINAL	苯巴比妥
Phenoxybenzamine	DIBENZYLINE	酚苄明
Phensuximide	MILONTIN	苯琥胺
Phentermine	IONAMIN	芬特明
Phentolamine	REGITINE	酚妥拉明
Phenylbutazone	AZOLID, BUTAZOLIDIN	保泰松
Phenylephrine	NEO-SYNEPHRINE	苯福林
Phenytoin	DILANTIN	苯妥英
Phytonadione	KONAKION, MEPHYTON	维生素 K ₁
Pindolol	VISKEN	吲哚洛尔
Piperacillin	PIPRACIL	哌拉西林
Pipobroman	VERCYTE	哌泊溴烷
Piroxicam	FELDENE	吡罗昔康
Plicamycin	MITHRACIN	普卡霉素
Pralidoxime	PROTOPAM	解磷定
Pravastatin	PRAVACHOL	普伐他汀
Prazepam	CENTRAX	普拉西洋
Praziquantel	BILTRICIDE	吡喹酮
Prazosin	MINIPRESS	哌唑嗪
Prednisolone	DELTA-CORTEF, HYDELTRASOL	泼尼松龙
Prednisone	DELTASONE, METI-CORTEN	泼尼松

续表

非专利名	商品名	中文名
Primidone	MYSOLINE	扑米酮
Probenecid	BENEMID	丙磺舒
Probucof	LORELOO	普鲁布考
Procainamide	PROCANSR, PRONESTYL	普鲁卡因胺
Procaine	NOVOCAIN	普鲁卡因
Procarbazine	MATULANE	丙卡巴肼
Prochlorperazine	COMPAZINE	丙氯拉嗪
Procyclidine	KEMADRIN	丙环定
Promazine	SPARINE	丙嗪
Promethazine	PHENERGAN	异丙嗪
Propafenone	RYTHMOL	普罗帕酮
Propantheline	PRO-BANTHINE	丙胺太林
Proparacaine	OPHTHAINE, OPHTHETIC	丙美卡因
Propiomazine	LARGON	丙酰马嗪
Propoxyphene	DARVON, DOLENE	丙氧芬
Propranolol	INDERAL	普萘洛尔
Protriptyline	VIVACTIL	普罗替林
Pseudoephedrine	AFRINOL, SUDAFED	伪麻黄碱
Pyrantel	ANTIMINTH	噻嘧啶
Pyridostigmine	MESTINON	吡斯的明
Pyrimethamine	DARAPRIM	乙胺嘧啶
Pyrvinium	POVAN	吡维铵
Quazepam	DORAL	夸西洋
Quetiapine	SEROQUEL	
Quinacrine	ATABRINE	米帕林(阿的平)
Quinapril	ACCUPRIL	喹那普利
Quinethazone	HYDROMOX	喹乙宗
Quinidine	CARDIOQUIN, QUINAGLUTE	奎尼丁
Raloxifene	EVISTA	雷洛昔芬
Ramipril	ALTACE	雷米普利
Ranitidine	ZANTAC	雷尼替丁
Retepase	RETAVASE	瑞替普酶
Ribavirin	VIRAZOLE	利巴韦林
Rifabutin	MYCOBUTIN	利福布丁
Rifampin	RIFADIN, RIMACTANE	利福平
Rimantadine	FLUMADINE	金刚乙胺

续表

非专利名	商品名	中文名
Risperidone	RISPERDAL	利培酮
Ritodrine	YUTOPAR	利托君
Ritonavir	NORVIR	利托那韦
Salmeterol	SEREVENT	沙美特罗
Salsalate	DISALCID, SALFLEX	双水杨酯
Saquinavir	FORTOVASE	沙奎那韦
Sargramostim	LEUKINE	沙格司亭
Secobarbital	SECONAL	司可巴比妥
Selegiline	ELDEPRYL	司来吉兰
Selenium	SELSUN	硒
Sertraline	ZOLOFT	舍曲林
Sibutramine	MERIDIA	西布曲明
Sildenafil	VIAGRA	昔多芬(伟哥)
Silver sulfadiazine	SILVADENE	磺胺嘧啶银
Simethicone	MYLICON	二甲硅油
Simvastatin	ZOCOR	辛伐他汀
Somatrem	PROTROPIN	人蛋氨酸生长素
Somatropin	HUMATROPE	生长激素
Sotalol	BETAPACE	索他洛尔
Spectinomycin	TROBICIN	大观霉素
Spirolactone	ALDACTONE	螺内酯
Stanozolol	WINSTR	司坦唑
Stavudine	ZERIT	司他夫定
Streptokinase	STREPTASE	链激酶
Streptozocin	ZANOSAR	链佐星
Sucrafate	CARAFATE	硫糖铝
Sulfamethoxazole	GANTANOL	磺胺甲噁唑
Sulfasalazine	AZULFIDINE	柳氮磺胺吡啶
Sulfinpyrazone	ANTURANE	磺吡酮
Sulfisoxazole	GANTRISIN	磺胺异噁唑
Sulindac	CLINORIL	舒林酸
Sumatriptan	IMITREX	舒马曲坦
Suprofen	PROFENAL	舒洛芬
Tacrine	COGNEX	他克林
Tacrolimus	PROGRAF	他克莫司
Tamoxifen	NOLVADEX	他莫昔芬
Tamsulosin	FLOMAX	坦洛新

续表

非专利名	商品名	中文名
Temazepam	RESTORIL	替马西洋
Terazosin	HYTRIN	特拉唑嗪
Terbutaline	BRETHINE, BRICANYL	特布他林
Testolactone	TESLAC	睾内酯
Testosterone	DELATESTRYL	庚酸睾酮
Tetanus immune Globulin-human	HYPER-TET	人破伤风免疫球蛋白
Tetracycline	ACHROMYCIN V, TETRACYN, TETREX	四环素
Theophylline	ELIXOPHYLLIN, THEODUR	茶碱
Thiabendazole	MINTEZOL	噻苯达唑
Thiethylperazine	TORECAN	硫乙拉嗪
Thioridazine	MELLARIL	硫利达嗪
Thiothixene	NAVANE	替沃噻吨
Thyrotropin	THYTROPAR	促甲状腺素
Ticarcillin	TICAR	替卡西林
Ticlopidine	TICLID	噻氯匹定
Timolol	BLOCADREN, TIMOPTIC	噻吗洛尔
Tobramycin	NEBCIN, TOBREX	妥布霉素
Tocainide	TONOCARD	妥卡尼
Tolazamide	TOLINASE	妥拉磺脲
Tolazoline	PRISCOLINE	妥拉唑林
Tolbutamide	ORINASE	甲苯磺丁脲
Tolmetin	TOLECTIN	托美丁
Tolnaftate	TINACTIN	托萘酯
Torsemide	DEMADEX	托拉塞米
Tramadol	ULTRAM	曲马朵
Trandolapril	MAVIK	群多普利
Tranylcypromine	PARNATE	反苯环丙胺
Trazodone	DESYREL	曲唑酮
Tretinoin	RETIN-A	维A酸
Triacetin	ENZACTIN	三醋汀
Triamcinolone	ARISTOCORT, KENACORT, KENALOG	曲安西龙
Triamterene	DYRENIUM	氨苯蝶啶
Triazolam	HALCION	三唑仑

续表

非专利名	商品名	中文名
Triclofos	TRICLOS	三氯福司
Trientine	SYPRINE	三乙撑四胺
Trifluoperazine	STELAZINE	三氟拉嗪
Triflupromazine	VESPRIN	三氟丙嗪
Trifluridine	VIROPTIC	曲氟尿苷
Trihexyphenidyl	ARTANE	苯海索
Trimeprazine	TEMARIL	阿利吗嗪
Trimethadione	TRIDIONE	三甲双酮
Trimethaphan	ARFONAD	咪噻芬
Trimethobenzamide	TIGAN	曲美苻胺
Trimethoprim	PROLOPRIM, TRIMPEX	甲氧苻啉
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	BACTRIM, SEPTRA	甲氧苻啉-磺胺甲噁唑
Trimipramine	SURMONTIL	曲米帕明
Tripelennamine	PEZ	曲吡那敏
Troglitazone	REZULIN	曲格列酮
Tromethamine	THAM	氨丁三醇
Tropicamide	MYDRIACYL	托吡卡胺
Valacyclovir	VALTREX	伐昔洛韦
Valproic acid	DEPAKENE	丙戊酸
Valsartan	DIOVAN	缬沙坦
Vancomycin	VANCOCCIN	万古霉素
Vasopressin	PITRESSIN	加压素
Venlafaxine	EFFEXOR	文拉法辛
Verapamil	CALAN, ISOPTIN	维拉帕米
Vidarabine	VIRA-A	阿糖腺苷
Vinblastine	VELBAN	长春碱
Vincristine	ONCOVIN	长春新碱
Warfarin	COUMADIN	华法林
Zafirlukast	ACCOLATE	扎鲁司特(安可来)
Zalcitabine	HIVID	扎西他滨
Zidovudine	PETROVIR	齐多夫定
Zileuton	ZYFLO	齐留通
Zolmitriptan	ZOMIG	佐米曲坦
Zolpidem	AMBIEN	唑吡坦

(汤德胜 谢国斌 译)

第 23 章

中 毒

第 307 节	中毒	3087
	毒物排除	3091
	具体毒物	3092
第 308 节	咬螫伤	3115
	毒蛇	3115
	毒蜥蜴	3119
	蜘蛛	3120
	蜜蜂、马蜂、黄色胡蜂、大黄蜂、蚂蚁	3122
	其他咬人节肢动物	3123
	蜚	3123
	螨	3124
	蜈蚣、千足虫	3125
	蝎	3126
	海生动物	3126
	腔肠动物	3126
	魮	3127
	软体动物	3128
	棘皮动物和海胆	3128

第 307 节 中 毒

(细菌性或其他食物中的毒素中毒参见第 28 节,
儿童中毒参见第 263 节中的中毒)

全世界已知的自然和合成的化学物质多达 1300 万种以上,而 95% 以上意外的或有意的中毒都是由不到 3000 种物质引起的。怀

疑或鉴定中毒病例和正确估计毒物的潜在毒性对成功地处理至关重要, 因为除非能对特异的中毒综合征作出诊断, 否则只能给予支持疗法。在对不能解释的症状或体征作鉴别诊断时, 特别是 5 岁以下的儿童和年轻成人, 应考虑到中毒。中毒也可能是精神抑郁者的一种自杀企图。其他高度危险的人群包括老年人(投药混乱)、住院病人(吃错药)、与职业性化学物质接触的工人和与环境污染接触的人。

应该获取相关的病史, 应仔细视察病人(特别是神志不清的病人)和房屋现场以寻找药物(如固体药物上打印的标记)或使用药物的迹象(如针迹)以及酒或饮酒的证据。(酒精中毒、药物依赖和其他违禁药物的使用在第 263 节讨论。)起病的类型及速度常常可证实或否定对中毒的怀疑。应尽可能早地采集血、尿标本。

在美国、欧洲和亚洲及南美的部分地区, 可从毒品控制中心获取有关家庭和工业化学品的资料。鼓励到这些中心进行咨询, 因为有时印在产品容器上的成分、初步救助措施和解毒办法可能不正确或已过时, 或容器被调换或包装被窜改。就近中心的电话号常与其他急救电话一起印在当地电话簿的封面, 也可从电话接线员获取。

预防

自从广泛采用具有安全盖的儿童防护容器以来, 美国 5 岁以下儿童中毒死亡人数从 1959 年的 500 例降到 1996 年的约 50 例。其他防止中毒的措施包括, 在家庭用品和药品上加上标记、在固体药品上印上药名符号、清除汽油中的铅、使用一氧化碳监测器和改善对工业和整个社会环境中有毒物质暴露的监测。

治疗

要确定心脏和呼吸功能, 必要时施行复苏术(参见第 206 节和 263 节)。对精神状态有改变的病人, 应在抽血留作化验后立即静脉滴注葡萄糖、纳洛酮和呋喃硫胺。

若可能, 应尽快判定摄入的物质, 进入人体的途径及其潜在毒性。必须明确医疗救护的必要性, 因为很多物质是无毒的(表 307-1)。过度的治疗不但浪费而且有害。

食入的毒物 早期催吐通常比后来的洗胃或活性炭能更多地清除毒物(注意: 若病人处于昏迷状态、正在或很可能有癫痫发作或进食腐蚀性的物质时不要引起呕吐。石油馏出物除溶有对硫磷这样的物质必须排空外, 一般极少有催吐适应证)。催吐可用吐根糖浆 15~30ml (1~2 茶匙) 加水或软饮料(儿童 15ml/kg, 成人 1L) 可立即引起呕吐, 若必要可在 30 分钟内再重复给 1 剂吐根糖浆。若无吐根糖浆可用并且离医疗机构很远, 可用肥皂水(单纯的清洁剂)引吐。任何容器和有关物品的样本或呕吐物应保留备查。

若有必要洗胃(有癫痫发作或摄入腐蚀性物质者不要洗胃), 应该用与病人适宜的最大管子洗胃。对 2 岁以上昏迷或服过镇静剂的人, 可用套口气管内插管

以防误吸。对不足 2 岁的病人，由于管壁贴得很紧密，气管内插管不需套口。应将病人置于头朝下的体位，用氯化钠洗胃（成人用生理性 0.9% 氯化钠溶液或自来水；儿童用 0.45% 氯化钠溶液）。1 次注入 20~30ml 洗胃液，每次注入后用虹吸管或注射器吸出胃内容物，继续灌洗直到洗出物看上去无毒物为止（约需 500~3000ml 洗胃液）。然后，若有的话，注入特效解毒药，否则也可注入活性炭浆。

表 307-1 摄入后一般无毒的物质*

胶粘剂	唇膏
硫酸钡	硅酸镁（抗酸剂）
浴缸玩具（漂浮型）	火柴
粉笔（碳酸钙）	甲基纤维素
溴盐	无机油（若不被吸入）
蜡烛（驱虫剂型可能有毒）	橡皮泥
碳蜡（多乙二醇）	氧盐
羧甲基纤维素（包装药品、胶卷等用的脱水物质）	氯化石蜡
蓖麻油	铅笔芯（石墨）
鲸蜡醇	黑胡椒（若不被大量吸入）
氯盐	凡士林
避孕药	Play Doh
蜡笔（儿童用，标有 A.P., C.P., 或 C.S. 130-46	聚乙二醇
去污剂，阴离子型或非离子型	聚乙二醇硬脂酸酯
二氯醛（除草剂）	聚山梨醇酯（吐温）
干电池	油灰
甘油	红油（土耳其红油，硫酸蓖麻油）
单硬脂酸甘油酯	剃须霜
石墨	硅石（二氧化硅）
树胶（如阿拉伯胶、琼脂胶、印度胶）	鲸蜡
激素	硬脂酸
墨水（总量为 1 支圆珠笔的含量）	加甜剂
碘盐	滑石粉（吸入例外）
白陶土	兽脂
羊毛脂	温度计液（包括液体水银）
月桂酸	氧化钛
亚麻酸	三酯精（三乙酸甘油酯）
亚麻子油（未煮沸的）	维生素，儿童用含铁或不含铁多种维生素
	维生素，多种无铁维生素

* 本表仅作为一种指导；有些物质可能与酚、石油馏出物载体或其他有毒化合物结合在一起出现。

活性炭因其分子构形特殊，表面积大，能吸附很多种大量毒物，阻止肠道吸收。对有症状并且毒物能重新排入肠道（如苯巴比妥和茶碱）的病人，活性炭特别有效。活性炭正在日益成为急救室的主要治疗技术。

活性炭用得越早，效果越好。活性炭的用量应为怀疑摄入毒物量的 5~10 倍。若毒物量不明，则 5 岁以下儿童通常给活性炭 10~25g，大龄儿童或成人给 50~100g。活性炭的使用形式为泥浆（20~200g 加水），经胃管输入较好。在洗胃前先给 1 剂是有益的。在给吐根糖浆前或用后不久，均不要给活性炭。约 30% 的病人在服活性炭后有呕吐。

对泻剂的应用争论很大，泻剂实际上可能是增加吸收而不是促进排泄。如果要应用，泻剂最好仅限于 30g 硫酸钠溶于 250ml 水中，儿童剂量按比例减少，或者可用山梨醇/活性炭溶液（最多 2 剂）。

特异性解毒药虽然不多，但仍是明显有效的，如阿片类药物过量可用纳洛酮、有机磷中毒用阿托品、正铁血蛋白血症用亚甲蓝、对乙酰氨基酚中毒可用乙酰半胱氨酸（参见第 263 节中的对乙酰氨基酚）、地高辛中毒可用狄吉平（参见第 302 节）。

皮肤和眼睛污染 去除受污染的衣服和鞋袜后，皮肤应彻底清洗，用水或盐水冲洗眼睛（参见第 91 节烧伤和第 276 节初步急救治疗）。救助人员要保护自己防止被污染。

吸入的毒物 病人应搬至远离污染的环境，其他人员也应防止被污染。必要时做辅助呼吸。

咬螫伤 毒性咬伤和螫伤的即时处理在第 308 节讨论。

并发症的治疗

中枢神经系统受到刺激可能需镇静，通常用苯二氮草类或巴比妥盐。单纯苯丙胺中毒可用氯丙嗪或苯二氮草类药物。为终止癫痫发作或防止其复发，可用一种苯二氮草类药物（如成人用地西洋 5~10mg；儿童为 0.1~0.2mg/kg）缓慢静脉注射。也可用苯巴比妥（成人 100~200mg 静脉注射或肌肉注射；儿童 4~7mg/kg）。最好不用苯妥英。应密切监测氧饱和度。顽固性癫痫发作很罕见，如果发生，需全身麻醉。

严重中枢神经系统抑制需要循环和呼吸支持（参见第 66 节）。必要时气管内插管或较罕见的情况下作气管切开。怀疑或已知麻醉药中毒时，可重复用纳洛酮（参见第 195 节阿片类依赖）。刺激剂是无效的，而且一般是禁忌的。

在镇静剂、一氧化碳、铅或其他中枢神经系统抑制剂中毒时，脑水肿常见。20% 甘露醇溶液（5~10ml/kg）在 30~60 分钟内缓慢静脉滴入。皮质类固醇也可应用（地塞米松每 6 小时静脉滴入 1mg/m² 体表面积）。用颅内监测加过度换气以改变脑水肿的程度现已很少使用。用巴比妥昏迷法治疗低氧发作所致的脑水肿现已不再应用。

具体毒物

表 307-3 列出了作用相关或处理方法相似的单个毒物或毒物群。但某种物质和另一种物质列在一起(如甲苯和苯),并不一定表示它们的毒性相似,而是因为名称上的同义、化学上的相关,或一种物质是另一种物质的组成成分或杂质。

表 307-3 具体毒物的症状和治疗

毒 物	症 状	处理方法
血管紧张素转换酶抑制剂	呕吐,低血压,癫痫发作	催吐,活性炭,支持疗法
乙酰甲胺磷:见有机磷		
对乙酰氨基酚(参见第 263 节对乙酰氨基酚中毒)	早期:常无症状;轻度恶心,呕吐,出汗,苍白;肝中毒初期体征;少尿 晚期(24~48 小时):恶心和持续呕吐,右上腹痛,黄疸,凝血缺陷,低血糖,脑病,肝功能衰竭,肾功能衰竭,可能心肌病	催吐;洗胃和/或活性炭;4 小时时测药物的血浆浓度以评估预后;若 $>1060 \sim 1320 \mu\text{mol/L}$ 可能发生肝损害,若 $>1980 \mu\text{mol/L}$ 则几乎肯定受损;若中毒后 18~48 小时内口服乙酰半胱氨酸(痰易净) 140mg/kg ,然后每 4 小时给 70mg/kg ,连服 4~18 剂,可有效防止明显的肝中毒
乙酰苯胺 苯胺类(不退色) 染料 苯胺油类 氯苯胺 非那西丁(对乙酰氨基苯乙醚)	正铁血红蛋白和硫血红蛋白形成所致的发绀,呼吸困难,虚弱,眩晕,心绞痛,皮疹及荨麻疹,呕吐,谵妄,抑郁,呼吸和循环衰竭	摄入中毒:吐根催吐;若失败,洗胃和/或活性炭;然后按吸入中毒处理 皮肤接触中毒:脱去衣服,用大量肥皂和水清洗污染部位;然后按吸入中毒处理 吸入中毒:吸氧;辅助呼吸;输血;严重发绀者静脉注射亚甲蓝 $1 \sim 2\text{mg/kg}$
乙酸:见酸类与碱类		
丙酮 酮类 模型飞机胶、粘合剂 指甲油清除剂	摄入:除直接肺部效应外,其他症状同下 吸入:支气管刺激症状,肺部充血及水肿,呼吸减弱,呼吸困难,醉态,木僵,酮病	撤离污染源;除摄入量很少者外,应清胃;辅助呼吸;吸氧和输液;纠正代谢性酸中毒
乙酰腈 化装用指甲粘胶 非那西丁:见乙酰苯胺 乙炔气:见一氧化碳	转化为氰化物,伴有常见的症状与体征	见氰化物

续表

毒 物	症 状	处理方法
乙酰水杨酸:见第263节阿司匹林和其他水杨酸盐中毒		
酸类和碱类(见具体酸类和碱类,并参见第263节腐蚀剂吸入)		
酸类	由吸入、皮肤接触、眼接触及摄入所致的腐蚀性灼伤;局部疼痛;一般,碱对胃肠道的损害更大;可能喉受损害	摄入:用水或牛奶稀释;不要催吐;若碱粒摄入量大可洗胃 皮肤或眼接触:用水冲洗15分钟住院治疗;阿片制剂止痛;如有休克给予处理;可能需气管切开;如经食道镜证实(通常非急诊作此检查)有食道灼伤,应给抗生素和每6小时给地塞米松 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积,或相当量的其他激素共2~3周 [注意:即使无口腔受伤,强碱($\text{pH}>10.5\sim11.0$)仍可灼伤食道;故最好作食道镜检查]
醋酸		
盐酸		
硝酸	由吸入、皮肤接触、眼接触及摄入所致的腐蚀性灼伤;局部疼痛;一般,碱对胃肠道的损害更大;可能喉受损害	摄入:用水或牛奶稀释;不要催吐;若碱粒摄入量大可洗胃 皮肤或眼接触:用水冲洗15分钟住院治疗;阿片制剂止痛;如有休克给予处理;可能需气管切开;如经食道镜证实(通常非急诊作此检查)有食道灼伤,应给抗生素和每6小时给地塞米松 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积,或相当量的其他激素共2~3周 [注意:即使无口腔受伤,强碱($\text{pH}>10.5\sim11.0$)仍可灼伤食道;故最好作食道镜检查]
磷酸		
硫酸(某些洗手池及抽水马桶除垢剂,某些洗碗机洗涤剂)		
碱类	由吸入、皮肤接触、眼接触及摄入所致的腐蚀性灼伤;局部疼痛;一般,碱对胃肠道的损害更大;可能喉受损害	摄入:用水或牛奶稀释;不要催吐;若碱粒摄入量大可洗胃 皮肤或眼接触:用水冲洗15分钟住院治疗;阿片制剂止痛;如有休克给予处理;可能需气管切开;如经食道镜证实(通常非急诊作此检查)有食道灼伤,应给抗生素和每6小时给地塞米松 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积,或相当量的其他激素共2~3周 [注意:即使无口腔受伤,强碱($\text{pH}>10.5\sim11.0$)仍可灼伤食道;故最好作食道镜检查]
氨水(氢氧化铵)		
铵		
钾	由吸入、皮肤接触、眼接触及摄入所致的腐蚀性灼伤;局部疼痛;一般,碱对胃肠道的损害更大;可能喉受损害	摄入:用水或牛奶稀释;不要催吐;若碱粒摄入量大可洗胃 皮肤或眼接触:用水冲洗15分钟住院治疗;阿片制剂止痛;如有休克给予处理;可能需气管切开;如经食道镜证实(通常非急诊作此检查)有食道灼伤,应给抗生素和每6小时给地塞米松 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积,或相当量的其他激素共2~3周 [注意:即使无口腔受伤,强碱($\text{pH}>10.5\sim11.0$)仍可灼伤食道;故最好作食道镜检查]
钠		
碳酸盐		
洗涤粉	由吸入、皮肤接触、眼接触及摄入所致的腐蚀性灼伤;局部疼痛;一般,碱对胃肠道的损害更大;可能喉受损害	摄入:用水或牛奶稀释;不要催吐;若碱粒摄入量大可洗胃 皮肤或眼接触:用水冲洗15分钟住院治疗;阿片制剂止痛;如有休克给予处理;可能需气管切开;如经食道镜证实(通常非急诊作此检查)有食道灼伤,应给抗生素和每6小时给地塞米松 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积,或相当量的其他激素共2~3周 [注意:即使无口腔受伤,强碱($\text{pH}>10.5\sim11.0$)仍可灼伤食道;故最好作食道镜检查]
氢氧化钾(钾碱)		
氢氧化钠(苛性苏打,碱水)		
某些抽水马桶或盥洗池的清洁剂、洗碗机洗涤剂	由吸入、皮肤接触、眼接触及摄入所致的腐蚀性灼伤;局部疼痛;一般,碱对胃肠道的损害更大;可能喉受损害	摄入:用水或牛奶稀释;不要催吐;若碱粒摄入量大可洗胃 皮肤或眼接触:用水冲洗15分钟住院治疗;阿片制剂止痛;如有休克给予处理;可能需气管切开;如经食道镜证实(通常非急诊作此检查)有食道灼伤,应给抗生素和每6小时给地塞米松 $1\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积,或相当量的其他激素共2~3周 [注意:即使无口腔受伤,强碱($\text{pH}>10.5\sim11.0$)仍可灼伤食道;故最好作食道镜检查]
飞机胶类,粘合剂类(模型制造):见丙酮;苯;石油馏出物		
乙基酒精(乙醇)	情绪不稳定,共济失调,面潮红,恶心和呕吐,木僵至昏迷,呼吸抑制	催吐;洗胃;辅助呼吸;静脉注射葡萄糖以防低血糖,若血浓度 $>65\sim76\text{mmol}/\text{L}$ 需透析;因血清中的乙醇可增加血清的渗透性,故需大量补液
白兰地		
威士忌		
其他酒类	头晕,共济失调,木僵至昏迷,胃肠炎,低血压	催吐;洗胃;静脉注射葡萄糖;纠正脱水和电解质变化;透析
异丙基酒精		
擦拭用酒精		
甲基酒精(甲醇、木醇)	极毒:成人 $60\sim250\text{ml}$,儿童 $8\sim10\text{ml}$;潜伏期 $12\sim18$ 小时;头痛,乏力,腿痉挛,眩晕,抽搐,视力模糊,呼吸减弱	静脉注射碳酸氢钠以克服酸中毒;静注10%乙醇5%葡萄糖溶液;首先用乙醇负荷剂量 $0.7\text{g}/\text{kg}$ 在1小时滴毕以阻止甲醇代谢,然后用 $0.1\sim0.2\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 使血乙醇浓度维持在 $22\text{mmol}/\text{L}$;可能需用甲基唑-见乙二醇;血液透析
阻冻剂		
油漆溶剂		
罐装固体燃料	艾氏剂:见氯化烃类	艾氏剂:见氯化烃类
清漆		
碱类:见酸类和碱类		

续表

毒 物	症 状	处理方法
氨茶碱 咖啡因 茶碱	失眠, 烦躁不安, 厌食, 呕吐, 脱水, 抽搐; 可因过敏立即出现血管舒缩性虚脱; 成人更易感, 特别在慢性摄入基础上的急性过量后更易发生	摄入: 催吐(若即将发作癫痫则不要催吐)或活性炭; 停止用药; 测定茶碱的血浓度; 用苯巴比妥或地西洋控制抽搐; 肠外补液; 维持血压; 若血清浓度 $>278 \sim 555 \mu\text{mol/L}$, 考虑透析; 若患者不是哮喘病人, 可用 β 阻滞剂(如艾司洛尔)
阿米替林: 见三环类抗抑郁药		
氨气	眼和呼吸道刺激; 咳嗽, 窒息; 腹痛	用自来水或盐水冲洗眼睛 15 分钟; 不必洗胃和催吐; 若严重中毒, 应正压输氧以防肺水肿; 辅助呼吸
氯化氨基汞: 见汞		
氨水(氢氧化铵): 见酸类和碱类		
氰化铵: 见氰		
异戊巴比妥: 见巴比妥类		
苯丙胺 硫酸苯丙胺 磷酸苯丙胺 右旋苯丙胺 去氧苯丙胺 苯甲吗啉	好动, 兴奋, 多语, 失眠, 易激动, 过度反射, 厌食, 口干, 心律不齐, 胸部绞痛, 心传导阻滞, 精神病样状态, 不能集中注意力或安静坐下	由于可通过胃粘膜再循环, 故摄入长时间后, 催吐、洗胃或活性炭仍可有效; 必要时每 30 分钟 1 次肌注或口服氯丙嗪 $0.5 \sim 1 \text{mg/kg}$ 镇静; 减少外部刺激; 降低体温; 防止脑水肿; 血液透析; 非哮喘病人用 β 阻滞剂可能有帮助
亚硝酸异戊酯: 见亚硝酸盐类		
苯胺: 见乙酰苯胺		
抗凝剂 双香豆素 超华法林 华法林	重复用药后, 凝血酶原时间延长	观察单次摄入的儿童; 可能用维生素 K 治疗的成人需测定凝血酶原时间
抗抑郁药: 见三环类抗抑郁药		
阻冻剂: 见甲醇; 乙二醇		
抗组胺剂	兴奋或抑郁, 嗜睡, 神经质, 定向障碍, 幻觉, 心动过速, 心律不齐, 低血压, 高热, 谵妄, 抽搐	吐根催吐(如癫痫即将发作则应避免催吐), 洗胃或活性炭; 辅助呼吸和维持血压; 地西洋控制癫痫发作; 若所有其他办法都失败, 可用毒扁豆碱 $0.5 \sim 2.0 \text{mg}$ (成人)、 0.02mg/kg (儿童)肌注或缓慢静脉注射(注意: 癫痫发作——见毒扁豆碱)

续表

毒 物	症 状	处理方法
铊: 见砷和铊		
抗肿瘤药物 甲氨蝶呤 6-巯基嘌呤 长春新碱 50 种以上其他药物	对造血系统的影响, 恶心, 呕吐; 不同药物的特异性急性或慢性效应	催吐优于洗胃; 支持疗法; 亚叶酸急救; 观察急性后问题(> 24~48 小时)
抗精神失常药 氯氮平 氟哌啶醇 利哌利酮	症状谱很广(如激动、昏迷、低血压)	苯二氮草类和支持治疗
灭蚊药: 见氯化烃类(DDT); 铊盐		
砷和铊 砷 Donovan 溶液 Fowler 溶液 除莠剂 巴黎绿 杀虫剂 铊化合物 铊波芬 酒石酸铊钾	喉紧, 咽下困难, 胃肠灼痛 呕吐, 腹泻; 脱水; 肺水肿; 肾衰竭; 肝衰竭	催吐; 洗胃, 然后缓和药; 用青霉胺螯合; 不能口服者用二巯基丙醇; 补充水分; 治疗休克和疼痛; 用山梨醇或泻盐(硫酸钠 15~30g 加水)
肺气	急性溶性贫血	输血; 利尿
阿司匹林: 见第 263 节阿司匹林和其他水杨酸盐中毒		
阿托品: 见颠茄		
汽车废气: 见一氧化碳		
巴比妥类 异戊巴比妥 安宁 戊巴比妥 苯巴比妥 速可巴比妥	头痛, 精神错乱, 上睑下垂, 兴奋, 谵妄, 角膜反射丧失, 呼吸衰竭, 昏迷	摄入后 24 小时内保持空胃; 若立即发现则吐根催吐; 若摄入了镇静剂则洗胃和活性炭并作袖口状气管插管; 细心看护; 辅助呼吸, 输氧; 纠正脱水, 偶用透析, 主要用于长效巴比妥类, 碱化可促进排泄
铍化合物(可溶) 醋酸铍 碳酸铍 氯化铍 氢氧化铍 硝酸铍 亚硫酸铍 脱毛剂 焰火 灭鼠剂	呕吐, 腹痛, 腹泻, 震颤, 抽搐, 绞痛, 高血压, 心搏停止, 呼吸困难和发绀, 心律失常, 低血钾	为使铍在胃中沉淀, 口服硫酸镁 60g, 然后催吐或洗胃; 用地西洋控制抽搐; 阿托品皮下、肌肉或静脉注射 0.5~1mg(成人), 0.01mg/kg(儿童); 高血压可舌下含硝酸甘油 1/100~1/50; 呼吸困难和发绀可输氧; 口服硫酸奎尼丁 100~300mg(成人), 6mg/kg(儿童), 以防止心律失常; 纠正低血钾

毒 物	症 状	处理方法
颠茄 阿托品 莨菪碱 莨菪 东莨菪碱 曼陀罗	皮肤及粘膜干燥;瞳孔扩大;皮肤潮红,高热;心动过速,烦躁不安;昏迷;呼吸衰竭;抽搐	催吐或活性炭;辅助呼吸;可能需作膀胱插管;肌注或缓慢静脉注射毒扁豆碱 0.5~2.0mg (成人), 0.02mg/kg (儿童), 以使末梢与中枢神经效应逆转(注意:癫痫发作——见毒扁豆碱)
苯类 苯 碳氢化合物 模型飞机胶 甲苯(toluene) 甲苯(toluol) 二甲苯	眩晕,乏力,头痛,欣快感,恶心,呕吐,室性心律不齐,麻痹,抽搐;慢性中毒时可见再生不良性贫血和白血病	摄入量>0.5~1ml/kg时,催吐或谨慎地洗胃;输氧;辅助呼吸;心电图监护(可能早期发生心室颤动);用地西洋防止癫痫发作;严重贫血者输血;切勿使用肾上腺素
γ -六氯化苯 六氯化苯 六氯环乙烷 六六六	易激动,中枢神经性兴奋,肌肉痉挛,弛缓,阵挛性与强直性抽搐,呼吸衰竭,肺水肿	摄入后立即催吐;洗胃;抽搐用地西洋;忌食各种油类,因油类可促进吸收;必要时活性炭血液灌注
轻质汽油:见石油馏出物 苯二氯草类 盐酸氯氮草(利眠宁) 地西洋 氟西洋 苯:见苯类 汞的二氯化物:见汞 重铬酸盐类:见铬酸 百治磷:见有机磷 Bifenthrin:合成除虫菊酯 双香豆素:见华法林	镇静至昏迷,特别是与酒精并用时	催吐;洗胃;支持疗法;防止自杀;过量时用氟马西尼静脉注射解毒(注意:若与三环类药物有关,则癫痫发作是危险的)
铍化合物 苦杏仁油:见氰化物 人工苦杏仁油:见硝基苯 含氯漂白剂:见次氯酸盐	吸收差;溃疡性口炎;厌食,头痛,皮疹;肾小管损伤	吐根催吐;洗胃;辅助呼吸;用二巯基丙醇(见表 307-2)
β -阻滞剂	低血压,心动过缓,癫痫发作,心律不齐;某些也有 α_1 或 α_2 拮抗作用	密切监护,排空胃;若有症状用高血糖素 3~5mg 静脉注射或加入盐水中滴注;必要时,心脏起搏
硼酸盐 硼酸	恶心、呕吐、腹泻,出血性胃肠炎,虚弱无力,嗜睡,中枢神经性抑郁,抽搐,“煮龙虾状”皮疹,休克	吐根催吐,洗胃,清洗受污皮肤,防止或纠正水电解质紊乱及休克;控制抽搐;严重中毒者需进行透析

续表

毒 物	症 状	处理方法
硼酸: 见硼酸盐		
白兰地: 见乙醇酒精		
溴酸盐: 见氯酸盐		
溴化物	恶心, 呕吐, 皮疹(可呈痤疮状), 言语含糊不清, 共济失调, 精神紊乱, 精神行为, 昏迷, 瘫痪	吐根催吐, 急性摄入者洗胃, 停止用药; 输液和静脉注射氯化钠溶液以促进轻度利尿; 利尿酸特别有用; 血液透析仅用于严重病例
溴: 见氯		
硝丁双氯苯: 见滴滴涕		
盐酸丁氨苯丙酮	呼吸问题, 共济失调, 癫痫发作	活性炭, 苯二氮草类, 支持疗法
钙通道拮抗剂 地尔硫草 硝苯地平 异搏定	恶心, 呕吐, 精神紊乱, 心动过缓, 低血压, 严重虚脱	尽快催吐或活性炭; 心动过缓用阿托品; 氯化钙(比葡萄糖酸钙好)1~2g1次静脉注射(儿童: 100mg/kg), 必要时可重复; 维持血压, 考虑装起搏器
镉 焊剂	严重胃痉挛, 呕吐, 腹泻; 喉干, 咳嗽, 呼吸困难, 头痛; 休克, 昏迷; 棕色尿, 肾衰竭	吐根催吐; 用牛奶或铝洗胃; 辅助呼吸; 输液; 肺水肿者用间歇正压呼吸; 用依地酸二钠钙(见表 307-2); 不用二巯基丙醇
咖啡因: 见氨茶碱		
甘汞: 见汞		
樟脑 樟脑酸油	呼吸有樟脑味, 头痛, 精神错乱, 谵妄, 幻觉, 抽搐, 昏迷	吐根催吐(若癫痫即将发作应避免催吐), 活性炭或洗胃; 用地西洋预防和/或治疗抽搐; 辅助呼吸; 脂透析尚在探索
罐装固体燃料: 见甲醇		
斑蝥 斑蝥素 欧芫青	皮肤及粘膜刺激, 出水泡; 恶心, 呕吐, 便血; 后背及尿道灼痛; 呼吸抑制, 抽搐, 昏迷; 流产, 月经过多	忌油; 吐根催吐; 辅助呼吸; 治疗抽搐; 维持液体平衡; 无特效解毒药
克菌丹: 见滴滴涕		
氨基甲酸酯 涕灭威 噁虫威 苯菌灵 卡巴立	轻至重度毒性作用; 与有机磷毒性相似	参见有机磷, 解磷定除外

续表

毒 物	症 状	处理方法
卡巴呋喃 Fenothiocarb 灭虫威 灭多虫 草胺酰 残杀威		
卡马西平	渐进性中枢神经系统抑制, 偶有癫痫发作; 罕见心律失常	去污染后给予支持疗法; 监察心律
石碳酸: 见酚		
碳酸盐(铵、钾、钠): 见酸类和碱类		
二硫化碳(Carbon bisulfide): 见二硫化碳(Carbon disulfide)		
一氧化碳	呼吸困难, 体弱无力, 耳鸣, 心悸	辅助呼吸; 吸氧
二硫化碳	大蒜味口臭, 应激反应, 体弱无力, 躁狂性抑郁, 麻醉, 谵妄, 瞳孔散大, 失明, 帕金森综合征, 抽搐, 昏迷, 瘫痪, 呼吸衰竭	清洗皮肤, 催吐, 洗胃, 输氧, 用地西洋镇静, 辅助呼吸和支持循环
一氧化碳 乙炔气 汽车废气 羰基铁 煤气 炉气 照明气 沼气	毒性随接触时间长短、吸入的浓度、呼吸及循环速率而异; 症状随血液中碳氧血红蛋白的百分比而异; 头痛, 眩晕, 呼吸困难, 精神错乱, 瞳孔散大, 抽搐, 昏迷	面具给 100% 氧气; 必要时辅助呼吸; 立即测定碳氧血红蛋白浓度, 切勿使用兴奋剂; 若碳氧血红蛋白 > 25%, 高压氧有效(参见第 292 节); 原始值可能在细胞色素水平
四氯化碳 清洗液(不易燃)	恶心, 呕吐, 腹痛, 头痛, 精神错乱, 视觉障碍, 中枢神经性抑制, 心室颤动, 肾损伤, 肝损伤	清洗皮肤, 催吐或洗胃, 输氧, 心肺功能支持; 监测肾功能和肝功能并予以适当治疗; 忌酒、肾上腺素、麻黄素和西咪替丁
苛性苏打: 见酸类和碱类(氢氧化钠)		
水合氯醛 氯醛甲酰胺	嗜睡, 精神错乱, 休克, 昏迷; 呼吸抑制; 肾损伤, 肝损伤	吐根催吐; 洗胃; 辅助呼吸, 寻找伴随的摄入物
氯酸盐 溴酸盐 硝酸盐 烫发用中和剂	呕吐、恶心、腹泻、发绀(正铁血红蛋白), 中毒性肾炎, 休克, 抽搐, 中枢神经系统抑制, 昏迷, 黄疸	吐根催吐; 洗胃, 严重发绀者输血; 氯酸盐或溴酸盐中毒时勿用亚甲蓝; 给维生素 C, 治疗休克; 输氧, 复杂病例考虑透析

续表

毒 物	症 状	处理方法
氯丹: 见氯化烃类		
Chlorethoxyfos: 见有机磷		
氯化烃类	轻度毒性作用(如甲氧氯)至重度毒性作用(如氧桥氯甲桥萘); 呕吐(早发或迟发); 感觉异常; 体弱不适; 粗震颤、抽搐; 肺水肿, 心室颤动, 呼吸衰竭	催吐; 若无抽搐洗胃或活性炭; 用地西泮或苯巴比妥防止或控制震颤和抽搐; 勿用肾上腺素和避免突然刺激; 肠外补液; 监察肾和肝衰竭; 心肺功能支持
艾氏剂		
六氯苯		
硝丁双氯苯		
克菌丹		
氯丹		
四氯二氯苯		
DDD		
DDT		
开乐散(三氯杀螨醇)		
氧桥氯甲桥萘		
二烯氯		
硝滴涕		
硫丹		
异狄氏剂		
庚氯		
林丹		
甲氧氯		
全氯去污剂		
普罗兰		
毒杀芬		
其他有机氯杀虫药和工业用化合物		
漂白粉: 见氯		
氯(见次氯酸盐)	摄入: 刺激、腐蚀口腔及胃肠道, 可能形成溃疡或穿孔; 腹痛, 心动过速, 虚脱, 循环衰竭	摄入: 吐根催吐; 洗胃; 治疗休克
溴		吸入: 输氧; 辅助呼吸; 观察和治疗肺水肿
漂白粉		
氯水		
催泪毒气	吸入: 严重刺激呼吸道及眼, 声门痉挛, 咳嗽, 窒息, 呕吐, 肺水肿, 发绀	
氯苯氨: 见乙酰苯氨		
氯仿	嗜睡, 昏迷; 笑气中毒可见谵妄	摄入: 吐根催吐; 洗胃; 观察肾和肝的损害
乙醚		吸入: 支持呼吸、心脏和循环功能
笑气		
三氯甲烷		
四氯二氯苯: 见氯化烃类		
氯硫磷: 见有机磷		

续表

毒 物	症 状	处理方法
氯丙嗪: 见吩噻嗪		
Chlorpyrifos: 见有机磷		
铬酸盐: 见铬酸		
铬酸 重铬酸盐 铬酸盐 三氧化铬	由于氧化而具腐蚀作用, 鼻中隔溃疡并穿孔; 严重胃肠炎; 休克, 眩晕, 昏迷, 肾炎	用牛奶或水稀释; 重症时使用二巯基丙醇(或青霉胺); 小心地调节液体和电解质以支持肾功能
铬: 见表 307-2		
三氧化铬: 见铬酸		
西咪替丁; 雷尼替丁	轻度干燥及嗜睡; 能改变伴用药物的代谢	尚无特效解毒药; 应把注意力集中在其他药物的代谢上
可乐定	镇静作用; 周期性窒息; 低血压	催吐; 灌洗; 支持疗法; 静脉注射苄唑啉, 滴注多巴胺; 纳洛酮 $5\mu\text{g}/\text{kg}$, 可达 $2 \sim 20\text{mg}$, 必要时可重复用药
煤气: 见一氧化碳		
钴: 见表 307-2		
氯化钴: 见氮的氧化物		
可卡因	兴奋, 然后抑郁; 恶心和呕吐; 丧失自我控制, 焦虑, 幻觉, 出汗, 呼吸困难发展至呼吸衰竭; 发绀; 循环衰竭; 抽搐, 心肌梗死(罕见); 当心“走私者”(如将可卡因塑料袋置于胃肠或阴道内走私的人)	早期催吐; 活性炭或洗胃; 兴奋可用地西泮(初步治疗); 输氧, 呼吸和循环支持; 如必要, 小心用艾司洛尔静脉注射治疗心律不齐; 观察心肌和肺障碍(通常发生于到达急诊室之前)
可待因: 见麻醉剂		
铜: 见表 307-2		
铜盐 硫酸铜, 醋酸铜, 碱式醋酸铜, 氯化亚铜, 氧化亚铜, 锌盐	呕吐; 灼伤感, 金属味觉, 腹泻; 疼痛, 休克; 黄疸; 无尿; 抽搐	催吐; 洗胃; 青霉胺或二巯基丙醇(见表 307-2); 电解质和液体平衡; 辅助呼吸; 胃肠道监护; 治疗休克; 控制抽搐, 监护肝肾衰竭
腐蚀性升汞: 见汞		
蝇毒磷: 见有机磷		
木馏油; 煤酚: 见酚		

续表

毒 物	症 状	处理方法
氰化物 苦杏仁油 氢氰酸 (hydrocyanic acid) 硝普盐 氰化钾 氢氰酸 (prussic acid) 氰化钠 野草莓浆	心动过速, 头痛, 嗜睡, 低血压, 昏迷, 快速严重酸中毒, 抽搐; 静脉血呈鲜红色; 很快致死 (1~15 分钟)	抢救速度至关重要; 若为吸入, 撤离毒源; 立即催吐或灌洗; 吸亚硝酸异戊酯 0.2ml (1 安瓿), 每分钟 1 次在 30 秒钟内吸入, 100% 氧吸入, 辅助呼吸; 静脉注射 3% 亚硝酸钠 10ml, 以每分钟 2.5~5ml 速度给予 (儿童: 10mg/kg), 然后静脉注射 25% 硫代硫酸钠 25~50ml, 给药速度为每秒 2.5~5ml; 如症状再发可重复上述疗法; 应用 Lilly 氰化物药包
环氟硫磷 (Cyfluthrin); 见拟除虫菊酯		
Cypermethrin; 见拟除虫菊酯		
DDT; 见氯化烃类		
DDT; 见氯化烃类		
家用除臭剂; 见萘, 对二氯苯		
脱毛剂; 见钡化合物		
去甲丙咪嗪; 见三环类抗抑郁药		
去污粉; 见酸类和碱类		
右旋苯丙胺; 见苯丙胺		
二嗪农; 见有机磷		
敌敌畏; 见有机磷		
开乐散; 见氯化烃类		
双香豆素; 见华法林		
狄氏剂; 见氯化烃类		
二甘醇; 见乙二醇		
洋地黄, 洋地黄毒甙, 地高辛; 参见第 203 节收缩功能障碍治疗中的洋地黄讨论		
硝滴涕; 见氯化烃类		
乐果; 见有机磷		
二硝基苯; 见硝基苯		
二硝基邻甲酚 除莠剂 杀虫剂	疲倦, 口渴, 潮红; 恶心, 呕吐, 腹痛; 高热, 心动过速, 意识丧失; 呼吸困难, 呼吸停止; 经皮肤吸收	催吐; 洗胃; 输液疗法; 输氧, 预计肝、肾毒性; 无特效解毒药, 用清洁液洗涤皮肤
氟苯哌酯伴阿托品	昏睡, 眼球震颤, 针尖样瞳孔, 心动过速, 昏迷, 呼吸阻抑 (注意: 毒性可延迟至 12 小时)	吐根催吐; 洗胃; 活性炭; 纳洛酮; 儿童若确实摄入毒物, 要密切观察

续表

毒 物	症 状	处理方法
洗碗机清洁剂: 见酸类和碱类		
乙拌磷: 见有机磷		
含汞利尿剂: 见汞		
多虑平: 见三环抗类抑郁药		
排水设备清洁剂: 见酸类和碱类		
硫丹: 见氯化烃类		
异狄氏剂: 见氯化烃类		
麦角衍生物	口渴, 腹泻, 呕吐, 头昏眼花, 足灼痛; 抽搐; 低血压, 昏迷流产; 足坏疽; 白内障	吐根催吐; 洗胃; 心肺功能支持; 苯二氮草类或短效巴比妥治疗抽搐; 静脉注射 60mg 罂粟碱, 儿童用 1~2mg/kg 静注
依色林: 见毒扁豆碱		
Esfenvalerate: 见拟除虫菊酯		
乙醇: 见乙基酒精		
乙醚: 见氯仿		
乙硫磷: 见有机磷		
乙基酒精: 见乙醇		
新双香豆素: 见华法林		
乙二醇 二甘醇 持久阻冻剂	摄入: 醉态但闻不到呼吸中酒味; 恶心, 呕吐; 后来腕足痉挛, 腰痛, 草酸盐结晶尿; 少尿直至无尿和急性肾衰竭; 呼吸窘迫, 抽搐, 昏迷 眼睛接触: 虹膜睫状体炎	摄入: 催吐; 洗胃, 辅助呼吸, 纠正电解质不平衡(阴离子差距); 用乙醇(见甲基酒精治疗); 立即用 fomepizole 15mg/kg 静脉注射, 以后每 12 小时给 10mg/kg 共 4 次, 并加透析使血液中浓度达到 > 50mg/dl (以阻止醇脱氢酶将二甘醇转化为毒性代谢产物); 血液透析 眼睛接触: 冲洗眼睛
炸药: 见钡化合物(焰火), 氮的氧化物		
氮黄磷: 见有机磷		
蚕豆(蚕豆病): 见第 28 节化学食物中毒		
倍硫磷: 见有机磷		
高铁盐: 见铁		
葡萄糖酸亚铁, 硫酸亚铁: 见铁		
焰火: 见钡化合物		

续表

毒 物	症 状	处理方法
氟化物 氟化铵 氢氟酸 灭鼠 灭蟑螂药 氟化钠 一般可溶性氟化物	摄入: 盐味或肥皂味; 大剂量时: 震颤, 中枢神经系统抑制; 休克, 肾衰竭 皮肤粘膜接触: 浅表或深部灼伤 吸入: 强烈眼鼻刺激; 头痛; 呼吸困难, 窒息感, 喉水肿, 肺水肿, 支气管炎, 肺炎, 肺大泡破裂可致纵隔和皮下气肿	摄入: 吐根催吐; 洗胃——胃内留氢氧化铝凝胶、氢氧化钙或镁或氯化镁; 静脉注射 10% 葡萄糖酸钙 10ml (儿童: 1ml/kg); 监护心脏应激反应, 治疗休克和脱水 皮肤粘膜接触: 大量凉水冲洗, 清除发白组织; 有时局部注射 10% 葡萄糖酸钙, 但常动脉内注射并局部敷用氧化镁糊剂 吸入: 吸氧; 辅助呼吸; 化学性肺炎可用强的松 (成人: 30 ~ 80mg/d, 分剂给); 处理肺水肿
Fluvalinate: 见拟除虫菊酯		
甲醛 福尔马林 (注: 可能含有甲醇)	摄入: 口腔及胃痛, 恶心, 呕吐, 呕血; 休克, 血尿, 无尿; 昏迷, 呼吸衰竭 皮肤接触: 刺激反应, 凝固性坏死; 皮炎, 过敏 吸入: 刺激眼、鼻和呼吸道; 喉痉挛伴水肿; 咽下困难; 支气管炎, 肺炎	摄入: 服用水或牛奶稀释; 治疗休克, 用碳酸氢钠纠正酸中毒, 辅助呼吸, 注意观察穿孔 皮肤接触: 用大量肥皂和水冲洗 吸入: 用盐水冲洗眼; 输氧; 辅助呼吸
Fowler 溶液: 见砷和锑		
罐装燃料: 见甲醇		
燃料油: 见石油馏出物		
炉气: 见一氧化碳		
毒气: 见氨气; 一氧化碳 (乙炔气、汽车废气、煤气、炉气、照明气、沼气); 氯 (催泪毒气); 硫化氢 (下水道毒气和挥发性氯化物); 有机磷 (神经毒气)		
汽油: 见石油馏出物		
模型飞机胶: 见丙酮, 苯, 石油馏出物		
导眠能	嗜睡, 反射消失, 瞳孔散大, 低血压, 呼吸抑制, 昏迷	吐根催吐; 洗胃, 活性炭; 辅助呼吸, 维持体液及电解质平衡; 血透可能有帮助; 治疗休克
金盐: 见表 307-2 中的金和第 50 节类风湿性关节炎治疗中的金		
愈创木酚: 见酚		
H ₂ 阻滞剂	轻度胃肠症状, 可改变其他药物的浓度	非特异性支持疗法

续表

毒 物	症 状	处理方法
庚氯: 见氯化烃类		
除草剂: 见砷、铈及二硝基邻甲酚		
海洛因: 见麻醉剂		
六氯环乙烷: 见 γ -六氯化苯		
四磷酸六乙酯: 见有机磷		
挥发性氢化物: 见硫化氢		
碳氢化合物: 见苯		
卤化碳氢化合物: 见氯化烃类		
盐酸: 见酸类和碱类		
氢氰酸: 见氰化物		
氯化氢, 氟化氢: 见氮的氧化物		
硫化氢 碱性硫化物 磷化氢 下水道毒气 挥发性氢化物	“气眼”(亚急性角膜结膜炎), 流泪及烧灼感; 咳嗽, 呼吸困难, 肺水肿; 腐蚀性皮肤灼伤, 红斑, 疼痛; 多涎, 恶心, 呕吐, 腹泻; 精神错乱, 眩晕; 突然虚脱和失去知觉	输氧, 辅助呼吸; 如氰化物中毒那样, 用亚硝酸异戊酯和亚硝酸钠(勿用硫化硫酸盐)
东莨菪碱, 莨菪碱, 天仙子: 见颠茄		
次氯酸盐 含氯漂白粉 次氯酸钠消毒液	常见口腔及胃肠道粘膜轻微发炎疼痛; 咳嗽, 呼吸困难, 呕吐; 皮肤疱疹	用家庭配制的 6% 牛奶稀释(很少需要别的); 治疗休克, 摄入浓缩制剂时可作食道镜检查
照明气: 见一氧化碳		
丙咪嗪: 见三环类抗抑郁药		
杀虫剂: 见氯化烃类; 有机磷; 对二氯苯; 拟除虫菊酯		
对二氯苯: 拟除虫菊酯		
碘	口腔、食道灼痛; 粘膜染成棕色; 喉头水肿; 呕吐、腹痛, 腹泻; 休克, 肾炎, 循环性虚脱	口服牛奶, 淀粉或面粉; 洗胃; 维持体液及电解质平衡; 治疗休克; 如喉头水肿行气管切开术
碘仿 三碘甲烷	皮炎; 呕吐; 脑性抑郁, 兴奋; 昏迷; 呼吸困难	摄入; 催吐或洗胃, 辅助呼吸; 皮肤接触: 用小苏打水或酒精清洗

续表

毒 物	症 状	处理方法
铁 羰基铁(见一氧化碳) 正铁盐 亚铁盐 葡萄糖酸亚铁 硫酸亚铁 含铁维生素(注意: 儿童用含铁口香 糖很安全)	呕吐;上腹痛;苍白,发绀, 腹泻,倦睡,休克;如摄入 的元素铁多于40~ 70mg/kg,应引起注意	吐根催吐,洗胃;若在3~6小时 血清铁浓度高于72~90 μ mol/ L并有胃肠症状,给予去铁胺 1g静脉注射(最大速率每小时 15mg/kg)或1~2g肌注每3~ 12小时1次(2小时内尿变红 色);若有休克,静脉注射去铁 胺1g(最大速率每小时15mg/ kg);螯合限于24小时;换血
Isofenos: 见有机磷		
异烟肼	中枢神经系统刺激,癫痫发 作,感觉迟钝,昏迷	催吐,洗胃,用地西洋镇静,对癫 痫发作可用维生素B ₆ 缓慢静 脉注入(剂量与摄入的异烟肼 毫克数量对等,可直至 200mg),必要时可重复;酸中 毒时可用碳酸氢钠纠正(很少 需要)
异丙醇: 见异丙基酒精		
次氯酸钠消毒液: 见次氯酸盐		
煤油: 见石油馏出物		
酮: 见丙酮		
λ -cyhalothrin: 见拟除虫菊酯		
铅 铅盐 焊剂 某些油漆和涂漆 表面	急性摄入: 口渴,腹部灼痛, 呕吐,腹泻,中枢神经系 统症状与急性吸入相同 急性吸入: 失眠,头痛,共济 失调躁狂,抽搐 铅毒性脑病: 见第263节铅 中毒	见第263节铅中毒
四乙基铅	蒸气吸入,皮肤吸收,摄入: 中枢神经系统症状—— 失眠,烦躁不安,共济失 调,妄想,躁狂,抽搐	支持治疗,如地西洋,氯丙嗪液 体和电解质;清除毒源
漂白粉: 见氯		
林丹: 见 γ -六氯化苯;氯化烃类		
烈酒: 见乙醇酒精		
锂盐	恶心,呕吐,腹泻,震颤,倦 睡,肾衰竭,尿崩症	急性: 催吐;地西洋;考虑透析 慢性: 减少剂量;支持疗法

续表

毒 物	症 状	处理方法
碱液: 见酸类和碱类(氢氧化钠)		
二 乙 酰 胺 麦 角 酸 (LSD)	精神错乱, 幻觉, 过度兴奋——昏迷, 幻觉重现	支持疗法; 地西洋; 氯丙嗪(成人 50~100mg 肌肉注射)
马拉硫磷: 见有机磷		
锰: 见表 307-2		
沼气: 见一氧化碳		
哌替啶: 见麻醉剂		
甲丙氨酯: 见巴比妥类		
汞	急性中毒: 严重胃肠炎, 口腔灼痛, 流涎, 腹痛, 呕吐, 结肠炎, 肾病, 无尿, 尿毒症。烷基汞化合物和苯基汞化合物可灼伤皮肤	洗胃, 活性炭; 青霉胺(或二巯基琥珀酸)——见表 307-2; 维持液体和电解质平衡; 肾衰竭可血透; 观察胃肠穿孔
全部汞化合物		
氯化氨基汞		
汞的二氯化物		
甘汞		
升汞	慢性中毒: 龈炎, 精神紊乱; 神经缺陷	皮肤接触者: 用肥皂和水擦洗肺; 支持疗法
利尿汞		
氯化汞		
汞蒸气	汞蒸气中毒: 严重肺炎	
硫柳汞		
硫柳汞: 见汞——通常无问题		
聚乙醛	恶心, 呕吐, 干呕, 腹痛, 肌肉, 僵直, 换气过度, 抽搐, 昏迷	如不能自动呕出则催吐; 支持疗法; 地西洋
蛞蝓诱饵		
金属类	见各具体金属	见表 307-2
美沙酮: 见麻醉剂		
甲基苯丙胺: 见苯丙胺		
甲醇: 见甲基酒精		
杀扑磷: 见有机磷		
甲氧滴滴涕: 见氯化烃类		
甲基对硫磷: 见有机磷		
甲基水杨酸盐: 见第 263 节阿司匹林和其他水杨酸盐中毒		
矿物油精: 见石油馏出物		
模型飞机胶, 溶剂: 见丙酮, 苯, 石油馏出物		
吗啡: 见麻醉剂		
卫生球、驱虫晶、驱避饼: 见萘, 对二氯苯		
毒草: 见第 28 节化学食物中毒		
指甲油去除剂: 见丙酮		
二溴磷: 见有机磷		
石脑油: 见石油馏出物		

续表

毒 物	症 状	处理方法
萘(见对二氯苯) 除臭剂饼 卫生球 驱虫晶 驱避饼	摄入: 腹痉挛、恶心、呕吐; 头痛, 精神错乱; 排尿困 难; 血管内溶血; 抽搐; G6PD 缺陷者有溶血性 贫血 皮肤接触: 皮炎, 角膜溃疡 吸入: 头痛, 精神错乱, 呕 吐, 呼吸困难	摄入: 吐根催吐, 洗胃; 严重溶血 者输血; 血红蛋白尿者应碱化 尿液; 控制抽搐 皮肤接触: 脱去曾与萘制卫生球 放置在一起的衣服; 冲洗皮肤 及眼睛
萘酚: 见酚		
麻醉剂(见第195节阿 片类依赖) 安那度 可待因 海洛因 哌替啶 美沙酮 吗啡 阿片 丙氧吩	针尖状瞳孔, 倦睡, 呼吸浅, 痉挛状态, 呼吸衰竭	忌催吐。洗胃, 活性炭, 辅助呼 吸; 静脉注射, 纳洛酮 $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 催醒和改善呼吸; 若病人无反 应, 用纳洛酮 $2\sim 20\text{mg}$ (可能 需重复 $10\sim 20$ 次); 静脉输液 支持血液循环
新斯的明: 见毒扁豆碱		
神经毒气制剂: 见有机磷		
镍: 见表 307-2		
尼古丁: 见烟草		
硝酸盐: 见氯酸盐		
硝酸: 见酸类和碱类		
亚硝酸盐		
亚硝酸异戊酯 亚硝酸丁酯 硝酸甘油 亚硝酸钾 亚硝酸钠	正铁血蛋白血症, 发绀, 缺氧症, 胃肠道紊乱、呕 吐, 头痛, 眩晕, 低血压, 呼吸衰竭, 昏迷	吐根催吐, 洗胃; 输氧; 如有正铁 血红蛋白血症, 静脉缓慢注射 1% 亚甲蓝 $1\sim 2\text{mg}/\text{kg}$, 如正 铁血蛋白 $> 40\%$, 则输全血
硝基苯		
人造苦杏仁油 二硝基苯	苦杏仁味(提示氰化物); 倦 睡, 头痛, 呕吐, 共济失 调, 眼球震颤, 棕色尿, 抽 搐动作, 谵妄, 发绀, 昏 迷, 呼吸停止	见乙酰苯胺
氮的氧化物(见氯、硫化氢、二氧化硫和第75节)		

毒 物	症 状	处理方法
空气污染物 大气氧化剂, 导弹释放的燃料, 炸药, 农业废气 氯化钴 氟 氯化氢 氟化氢	除非高浓度中毒, 一般氮的氧化物中毒症状出现迟缓; 其他刺激性有毒气体都有先兆——眼、鼻、咽粘膜局部灼伤; 乏力, 咳嗽, 呼吸困难, 肺水肿; 以后出现支气管炎, 肺炎	卧床休息; 症状出现后立即给氧; 肺部泡沫过多: 抽吸, 体位引流, 气管切开; 强的松 30~80mg/d (成人) 或地塞米松 1mg/m ² 体表面积 (儿童) 以防止肺纤维化
硝酸甘油: 见亚硝酸盐 笑气: 见氯仿		
非类固醇抗炎药 异丁苯丙酸	恶心、呕吐 (超大剂量见第 12 节酸-碱代谢紊乱中的酸中毒)	催吐, 洗胃或活性炭用于严重病例; 临床观察和支持治疗
去甲替林: 见三环类抗抑郁药 八甲焦磷酸胺: 见有机磷 冬绿油: 见第 263 节阿司匹林和其他水杨酸盐中毒 阿片: 见麻醉剂		
口服降糖药 氯磺丙脲 格列吡嗪	大多数仍无症状; 少数出现低血糖, 成人多于儿童	催吐, 洗胃或活性炭用于严重病例; 常进食 (不一定全用糖) 并密切观察行为, 超大剂量时应测定血中的葡萄糖
有机磷 乙酰甲胺磷 百治灵 Chlorethoxyfos 氯硫磷 Chlorpyrifos 毒蝇磷 内吸磷 二嗪农 敌敌畏 乐果 乙拌磷 乙硫磷 氨黄磷 四磷酸六乙酯 Isfenos 马拉硫磷 杀扑磷 甲基对硫磷 二溴磷 神经毒气制剂	恶心, 呕吐, 腹部痉挛, 多涎; 肺部分泌物增多, 头痛, 鼻溢, 视力模糊, 瞳孔缩小; 言语不清, 神志错乱; 呼吸困难, 口吐白沫, 昏迷; 可经皮肤吸收, 吸入或经口摄入	脱去衣服, 冲洗皮肤; 排空胃内容物; 阿托品: 2mg (成人), 0.01~0.05mg/kg (儿童) 每 15~60 分钟静脉或肌肉注射 1 次, 若无阿托品中毒征象, 必要时可重复给药; 氯磷定 1~2g (成人), 20~40mg/kg (儿童) 在 15~30 分钟内静脉滴毕, 若必要, 1 小时后可重复; 吸氧; 辅助呼吸; 纠正脱水; 忌用吗啡和氨茶碱; 医护人员应防止自我污染

续表

毒 物	症 状	处理方法
八甲基焦磷酸胺 砒吸磷 对硫磷 甲拌磷 速灭磷 Phosmet 虫螨磷 硫甲双磷 Terbufos 杀虫畏 敌百虫		
草酸 乙二醇 草酸盐	喉灼痛, 呕吐, 强烈疼痛; 低 血压, 手足搐搦, 休克; 声 门及肾损伤; 草酸尿	服牛奶或乳酸钙; 如洗 胃要小心; 10% 葡萄 糖酸钙 10~20ml 静 脉注射; 镇痛; 如有 休克, 静脉输盐水; 口服缓和药; 观察声 门水肿及狭窄
砒吸磷: 见有机磷 漆类: 见铅 漆类溶剂: 见石油馏出物(矿油精); 松节油		
对二氯苯 杀虫剂 驱蛙剂 厕所除臭剂	腹痛, 恶心、呕吐, 腹泻, 癫 痫发作, 手足搐搦	吐根催吐, 洗胃; 补足液体; 用地 西洋控制癫痫发作
副醛	呼吸时有副醛气味, 语无伦 次, 瞳孔收缩, 呼吸抑制, 昏迷	摄入; 吐根催吐, 洗胃; 吸氧, 辅 助呼吸
对草快	即时症状: 胃肠道疼痛和呕 吐 24 小时内: 呼吸衰竭 (Diquat 不引起肺部问题)	催吐, 漂白土加硫酸钠; 限氧; 向 毒品控制中心或生产厂家咨 询
对硫磷: 见有机磷 巴黎绿: 见砷和铋 戊巴比妥: 见巴比妥类 全氯去污剂: 见氯化烃 烫发用中和剂: 见氯酸盐 卞氯菊酯: 见拟除虫菊酯 杀虫剂: 见砷和铋; 钡化合物; 氯化烃类; 二硝基邻甲酚; 氟化物; 有机磷; 对二氯苯, 磷; 拟 除虫菊酯; 铊盐; 华法林		

续表

毒 物	症 状	处理方法
石油馏出物 (见第 263 节碳氢化合物中毒)		
沥青	摄入; 喉, 胃烧灼感, 呕吐,	主要问题由吸入所致(不是胃肠吸收)故一般不作胃排空处理; 仅在大量摄入, 迅速出现抑制时才洗胃; 监护测定动脉血气水平; 肺水肿支持疗法; 吸氧; 辅助呼吸
苯精	腹泻; 吸入时可发性肺炎	
燃料油	吸入蒸气; 欣快感; 胸部烧	
汽油	灼感; 头痛, 恶心, 虚弱无	
煤油	力; 中枢神经系统抑制,	
润滑油	精神错乱; 呼吸困难, 呼	
矿物油精	吸急促, 啰音	
模型飞机胶	吸入; 早期急性肺部病变	
石脑油		
石油醚		
焦油		
非那西丁: 见乙酰苯胺		
苯环己哌啶(PCP)	"隔世感", 神志丧失; 高血压	环境安静; 长时间洗胃, 使用普萘洛尔和地西洋
苯甲吗啉: 见苯丙胺		
苯巴比妥: 见巴比妥		
苯酚	具有腐蚀性; 粘膜烧伤; 苍	脱掉衣服, 用水清洗外灼伤, 活性炭; 忌用酒精和矿物油; 用缓和剂; 止痛; 输氧; 心肺功能支持; 纠正体液失衡; 观察食道狭窄(罕见)
石炭酸	白, 虚弱无力, 休克; 儿童	
木馏油	有惊厥; 肺水肿; 烟色尿;	
煤酚	呼吸、心脏和循环衰竭	
愈创木酚		
萘酚		
吩噻嗪	锥体外束症状(共济失调、	吐根催吐, 活性炭或洗胃; 静脉或肌内注射苯海拉明 2~3mg/kg 以缓解锥体外束症状; 地西洋控制抽搐; 病人保暖; 忌用左旋去甲肾上腺素和肾上腺素; 透析无益(心动过速性心律不齐可用碳酸氢钠)
氯丙嗪	肌肉和腕足痉挛、斜颈),	
甲哌氯丙嗪	通常是特异体质的; 用药	
丙嗪	过量造成口干, 嗜睡, 昏	
三氟拉嗪	迷, 体温下降, 呼吸性虚	
	脱; 白细胞减少, 黄疸, 凝	
	血缺陷, 皮疹	
苯丙醇胺	神经紧张, 烦躁, 高血压及	支持疗法; 地西洋; 酚妥拉明(5mg)或硝普盐治高血压
	其他拟交感神经反应	
甲拌磷: 见有机磷		
速火磷: 见有机磷		
Phosmet: 见有机磷		
磷酸: 见酸类和碱类		

续表

毒 物	症 状	处理方法
磷(白磷和黄磷) 灭鼠药 灭蟑粉 (注:红磷不被吸收 故无毒)	第1期:大蒜味;呼吸也有 大蒜味;局部刺激,皮肤 和喉灼伤;恶心,呕吐,腹 泻 第2期:8小时至数日间无 症状 第3期:恶心、呕吐、腹泻、 肝肿大,黄疸,出血,肾损 伤,抽搐,昏迷 酒精、脂肪和食油可增强毒 力	防止病人和在场人员接触呕 吐物、洗胃内容物和粪便;若磷 已嵌入皮肤,将病人身体浸入 水中;充分洗胃,有人推荐用 高锰酸钾(1:5000)或硫酸铜 (250mg加入250ml水中);矿 物油100ml(以防止吸收),必 要时2小时后重复1次;预防 休克;维生素 K_1 静脉注射;输 新鲜血
毒扁豆碱 依色林 新斯的明 毛果芸香碱 毛果芸香	头晕,虚弱无力,呕吐,痉挛 性疼痛;瞳孔散大,然后 收缩;癫痫发作	硫酸阿托品0.6~1mg(成人), 0.01mg/kg(儿童)皮下或静脉 注射,必要时可重复(注意:用 毒扁豆碱拮抗抗胆碱能药时, 癫痫的发生率可达15%);苯 二氮草类
毛果芸香碱,毛果芸香:见毒扁豆碱		
甲基虫磷磷:见有机磷		
钾碱:见酸类和碱类(氢氧化钾)		
碳酸钾:见酸类和碱类		
氯化钾:见氯化物		
氢氧化钾:见酸类和碱类		
亚硝酸钾:见亚硝酸盐		
高锰酸钾	口腔粘膜变成棕色和灼伤, 声门水肿;低血压;肾受 累	洗胃,使用缓和剂;维持体液平 衡
甲哌氯丙嗪:见吩噻嗪		
绒膜促性腺激素:见氯化烃类		
丙嗪:见吩噻嗪		
丙氧酚:见麻醉剂		
普萘洛尔	精神错乱和癫痫发作	催吐;洗胃;支持治疗,地西洋镇 静;起搏器和高血糖素(立即 用0.05mg/kg,然后每小时 2~5mg)
普罗替林:见三环类抗抑郁药		
氢氰酸:见氯化物		
除虫菊酯:见拟除虫菊酯		

续表

毒 物	症 状	处理方法
拟除虫菊酯 二倍硫磷 环氟硫磷 Cypermethrin Esfenvalerate Fluvalinate λ -cyhalothrin 苯氧菊酯 除虫菊酯 苯呋菊酯 硫磷菊酯 四氯菊酯 四甲菊酯	变态反应(包括过敏反应和皮肤敏感性增强)可见于敏感人群;除赋形剂是石油馏出物外,一般毒性很低	大量摄入时如病人清醒可催吐;否则气管插管并洗胃;彻底清洗皮肤
镉:见表 307-2		
灭鼠药:见钡化合物;氰化物;磷;铊盐;华法林		
苯呋菊酯:见拟除虫菊酯		
间苯二酚(雷琐辛)	呕吐,头晕,耳鸣,寒战,震颤,谵妄,抽搐,呼吸抑制,昏迷	催吐或洗胃;辅助呼吸
灭蟑螂药:见氰化物;磷;铊盐		
擦拭用酒精:见酒精,异丙基酒精		
水杨酸盐:见第 263 节阿司匹林和其他水杨酸盐中毒		
水杨酸:见第 263 节阿司匹林和其他水杨酸盐中毒		
东莨菪碱:见颠茄		
速可巴比妥:见巴比妥		
选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 氟西汀 帕罗西汀 舍曲林	倦睡;与酒精、单胺氧化酶抑制剂及其他药物之间相互有作用	催吐,洗胃或活性炭用于严重病例;支持疗法
硒:见表 307-2		
沟道气:见硫化氢		
银盐 硝酸银	唇染色(白、棕、然后转黑);胃肠炎,休克,头晕,抽搐	用盐水(0.9%氯化钠溶液)洗胃;止痛;用地西洋控制抽搐
烟雾:见二氧化硫		
苛性苏打:见酸类和碱类(氢氧化钠)		
碳酸钠:见酸类和碱类		
氰化钠:见氰化物		

续表

毒 物	症 状	处理方法
氯化钠:见氯化物		
氢氧化钠:见酸类和碱类		
亚硝酸钠:见亚硝酸盐		
水杨酸钠:见第 263 节阿司匹林和其他水杨酸盐中毒		
焊料:见镉、铅		
腈波芬:见砷和锑		
曼陀罗:见颠茄		
士的宁	烦躁不安,听觉、视觉等过敏;轻微刺激即可引起抽搐,抽搐间歇期肌肉完全松弛;出汗;呼吸停止	隔离并严禁刺激以防抽搐;口服活性炭;静脉注射地西洋,箭毒样药物以控制抽搐;辅助呼吸;用氯化铵或抗坏血酸进行酸性利尿;抽搐控制后可洗胃
二氧化硫 烟雾	呼吸道刺激,喷嚏,咳嗽,呼吸困难,肺水肿	离开污染区,给氧;正压呼吸;辅助呼吸
硫酸:见酸类和碱类		
硫磷菊酯:见拟除虫菊酯		
野草莓糖浆:见氰化物		
催泪毒气:见氯		
四氯硫磷:见拟除虫菊酯		
硫甲双磷:见有机磷		
Terbufos:见有机磷		
焦磷酸四乙酯:见有机磷		
四乙基铅:见铅		
四甲菊酯:见拟除虫菊酯		
铊盐 (以前用于灭蚁、灭鼠和灭蟑螂药)	腹痛(绞痛)、呕吐(可带血),腹泻(可带血),口炎,多涎;震颤,腿痛,感觉异常,多神经炎,眼及面部麻痹;谵妄,抽搐,呼吸衰竭;中毒后约 3 周脱发	吐根催吐,洗胃;治疗休克;用地西洋控制抽搐;螯合疗法尚处于实验阶段;可从毒品控制中心获取最新资料
茶碱:见氨茶碱		
甲状腺素	大多数无症状;很少见应激性增强,直至 5~7 日后发展成甲状腺病症暴发	催吐,在家中观察;用地西洋;只有在确实出现甲状腺病症时才考虑使用抗甲状腺制剂和普萘洛尔
烟草 尼古丁	兴奋,精神错乱,肌肉颤搐,虚弱无力,腹部痉挛,阵挛性抽搐,抑郁,呼吸急促,心悸,虚脱,昏迷,中枢神经性麻痹,呼吸衰竭	吐根催吐,洗胃;用活性炭;辅助呼吸,给氧;用地西洋控制抽搐;如有皮肤污染应彻底清洗

毒 物	症 状	处理方法
厕所除垢剂, 除臭剂: 见酸类和碱类, 对二氯苯		
甲苯: 见苯		
毒杀芬: 见氯化烃类		
敌百虫: 见有机磷		
三氯甲烷: 见氯仿		
三环类抗抑郁药		
阿米替林	抗胆碱能效应(如视力模糊, 排尿不畅); 中枢神经系统效应(如嗜睡、木僵、昏迷、共济失调、烦躁不安、激动、反射亢进、肌肉僵直和抽搐); 心血管效应(心动过速及其他心律不齐、束支传导阻滞、传导受损、充血性心力衰竭); 呼吸抑制、低血压; 休克、呕吐、高热、瞳孔散大, 也可能出汗	对症支持治疗; 催吐(若即将癫痫发作则勿催吐), 活性炭洗胃; 重要生命体征和心电图监护; 保持气道通畅和液体摄入; 快速静脉注射碳酸氢钠($0.5 \sim 2\text{mmol/L}$), 定期重复给维持血 $\text{pH} > 7.45$ 并防止心律不齐, 用地西洋控制大多数中枢神经系统症状; 水杨酸毒扁豆碱缓慢静脉注射仅用于超剂量所致的持续性中枢神经系统和心脏症状——成人: 2mg , 必要时每 $20 \sim 60$ 分钟重复给 $1 \sim 4\text{mg}$; 儿童: 0.5mg , 必要时每 5 分钟重复 1 次(最大 2mg)
去甲丙咪嗪		
多虑平		
氧化丙咪嗪		
去甲替林		
普罗替林		
三氯拉嗪: 见吩噻嗪		
三碘甲烷: 见碘仿		
钨: 见表 307-2		
松节油	松节油气味, 口灼痛和腹痛, 咳嗽, 窒息, 呼吸衰竭, 肾炎	若摄入量 $> 30 \sim 120\text{g}$, 催吐(对清醒的病人); 洗胃; 辅助呼吸; 吸氧; 止痛; 监测肾功能
漆溶剂		
清漆		
丙戊酸	进行性中枢神经系统抑制	支持疗法; 纳洛酮有帮助
钒: 见表 307-2		
清漆: 见甲基酒精; 松节油		
华法林	一次摄入无严重症状; 多次超量可引起凝血障碍, 但即使超量, 大多数仍无意外	对出血症状可用维生素 K_1 (参见第 3 节)直至凝血酶原时间恢复正常; 必要时输新鲜血
双香豆素		
双香豆精		
新双香豆素		
超华法林		
威士忌: 见乙醇酒精		
野草莓糖浆: 见氰化物		
冬青油: 见第 263 节, 阿司匹林和其他水杨酸盐中毒		
木醇: 见甲基酒精		
二甲苯: 见苯		
锌: 见表 307-2		
锌盐: 见铜盐		

第 308 节 咬 螫 伤

毒 蛇

全世界 3000 种毒蛇中仅约 15% 被认为对人类是有毒的 (表 308-1)。在美国约有 25 种蛇是毒蛇或有毒性唾液分泌物, 除阿拉斯加、缅因州和夏威夷外, 其他各州的毒蛇都是本地的。在美国虽然每年有 8000 多人被毒蛇咬伤, 但其中死亡者每年不到 6 人, 大多数为儿童、老年人、某些宗教派中耍弄毒蛇的教徒和未治或治疗不力者。大多数系被响尾蛇咬伤而且几乎所有死亡者均被响尾蛇咬伤所致。被其他毒蛇咬伤的大多为铜头蛇和少数的棉口蛇 (一种水中的噬鱼蛇)。珊瑚蛇占有蛇咬伤的 <1%。每年被动物园、学校、养蛇场、业余和职业养蛇者所收养的进口蛇咬伤约 100 例, 多数被咬者为男性青年, 其中 50% 是中毒的, 而且多发生于故意玩弄蛇或使蛇恼怒的时候, 咬伤的部位以四肢为最常见。

表 308-1 毒蛇

科	举 例
响尾蛇科 (颊窝毒蛇)	响尾蛇、铜头蛇和北美棉口蛇 矛头蛇和中南美洲的丛林王 (一种大毒蛇) 亚洲颊窝毒蛇
眼镜蛇科	眼镜蛇、窄头眼镜蛇、金环蛇、珊瑚蛇 澳洲的所有毒蛇
蝰蛇科	非洲、欧洲和中东的蝰蛇
海蛇科	海蛇 (东南亚和亚洲沿海水域)
游蛇科	南非树蛇、乌蛇、龙骨背蛇
扁尾蛇科	海水金环蛇
穴蝰蛇科	鼯鼠蝰蛇 (非洲和中东)

蛇毒的化学和病理生理学

蛇毒是复杂的物质, 主要是具有酶活性的蛋白质。虽然酶起着重要作用, 但一些更重要的蛇毒可能是分子量较小的多肽。大多数蛇毒成分似乎与受害者多种生理受体部位结合, 因此武断地将蛇毒分为“神经毒素”、“血液毒素”和“心脏毒素”是肤浅的, 可能导致临床判断的错误。

大多数北美颊窝毒蛇 (响尾蛇) 的蛇毒所含的毒性蛋白成分可引起局部和全身作用。这些作用可引起局部组织损害、血管损伤、溶血, 弥漫性血管内凝血 (DIC) 样 (去纤维蛋白) 综合征 (见下文) 和肺、心、肾及神经病变。响尾蛇蛇毒可改变毛细血管通透性, 进而使电解质、胶体和红细胞通过血管壁外溢到被

咬部位和其他器官（如肺、肾、心以及罕见的中枢神经系统）。起初为水肿，低白蛋白血症和血液浓缩。后来，血液和体液集中到微循环而导致休克、低血压和乳酸性酸血症（lactic acidemia）。有效循环血容量下降可增加心脏和肾脏衰竭。在严重响尾蛇咬伤的病例，可见血小板减少（血小板计数 $<20000/\mu\text{l}$ ）或同时伴有其他凝血障碍。蛇毒引起的血管内凝血可激发去纤维蛋白综合征，而导致呕血、血尿和内出血。肾脏衰竭可能继发于低血压、溶血或血管内弥散性凝血样综合征的严重肾小球滤过率降低。某些严重响尾蛇咬伤者可见蛋白尿、血红蛋白尿和肌红蛋白尿。大多数北美颊窝毒蛇的蛇毒仅引起轻微的神经肌肉传导改变，而莫哈维和东部菱背响尾蛇的蛇毒可引起严重的神经损害。

珊瑚蛇（眼镜蛇）的蛇毒主要含有神经毒成分，可引起神经肌肉传导阻滞。由于缺乏明显的蛋白溶解酶活性，故咬伤部位的症状及体征轻微。

症状、体征和诊断

蛇的类别 大多数颊窝毒蛇咬伤的局部症状和体征是咬伤部位及邻近组织立即出现明显的灼痛、水肿（通常在10分钟内，很少超过30分钟）以及红斑和瘀斑。若不治疗，水肿发展迅速并可在数小时内累及整个肢体。可出现区域性淋巴管炎和肿大触痛的淋巴结并伴有受伤部位表面的体温升高。在中等度或严重响尾蛇咬伤时，瘀斑常见，在咬伤后3~6小时内出现于咬伤的部位。被东方及西方菱背响尾蛇和大草原、太平洋及树林响尾蛇咬伤后，大多数都十分严重；而被铜头蛇和莫哈维响尾蛇咬伤后则不严重。皮肤可出现紧绷、变色；8小时内通常在被咬部位出现疱疹并可出血。这些变化通常是表浅的，因为北美响尾蛇咬伤仅局限于皮肤和皮下组织。若不治疗，咬伤处的周围坏死常见，并且周围的表浅血管可有血栓形成。大多数蛇毒作用的高峰出现于咬伤后4天之内。

全身性症状包括恶心、呕吐、出汗、发热、全身乏力虚弱、感觉异常、肌肉自发性收缩、精神状态改变、低血和休克。响尾蛇咬伤者可有橡胶味、薄荷味和金属味。莫哈维响尾蛇咬伤可引起呼吸抑制。响尾蛇蛇毒中毒可引起范围广泛的凝血异常，包括凝血酶原时间（按国际正常化比率测定）或部分凝血致活酶激活时间（aPTT）延长、血小板减少、低纤维蛋白原血症、纤维蛋白降解产物升高或上述变化共同存在的类似于弥漫性血管内凝血（去纤维蛋白）的综合征。出血可发生于被咬部位或粘膜，可见呕血、黑粪和血尿。大多数病例，血细胞比容明显上升是继发于血液浓缩的早期现象，后来可因补液和凝血障碍所致的失血而使血细胞比容下降。在严重病例，溶血可使血细胞比容迅速下降。

珊瑚蛇咬伤时，疼痛和肿胀轻微或缺如，并且常常是短暂的。全身症状可延迟到8~24小时，创口周围常有感觉异常，数小时内肢体乏力明显。病人可有明显的虚弱和嗜睡，感觉可有变化，包括欣快感和倦睡。颅神经麻痹也可出现，包括上睑下垂、复视、视力模糊、发音障碍和吞咽困难及多涎。接着可出现呼吸窘迫和肌肉搐搦。一旦珊瑚蛇蛇毒中毒的神经效应出现，抗蛇毒素很难使之逆转，

尽管给予治疗仍可持续3~6日，不治病人死于呼吸衰竭。

蛇毒中毒的程度 蛇咬伤中毒的严重程度取决于蛇的大小和种类，注入蛇毒的数量，伤口的数目，咬伤的部位和深度（例如头部和躯体咬伤比肢体咬伤严重），被咬者的年龄、体重和健康状况，咬伤和开始治疗之间的时间和被咬者对蛇毒的易感（反应）性。

在文献上有时将蛇毒中毒用数字分等级，但根据局部变化、全身症状和体征、凝血参数和其他实验检查结果分为轻度、中度和重度较为实用（表308-2）。蛇毒中毒的分级应按最严重的症状或体征或实验检查结果来分，蛇毒中毒可从轻度很快发展为重度，因此必须连续重新评估。

表 308-2 响尾蛇蛇毒中毒程度的分级

级 别	临床表现
轻度	仅局限于咬伤部位；无全身性症状、体征或实验检查异常
中度	病变超越咬伤部位，全身症状和体征明显（如恶心、呕吐、感觉异常），或凝血机制轻度异常或其他实验检查结果变化
重度	整个肢体或部分受累，严重的全身症状和体征（如呼吸困难、休克）或实验检查结果明显异常（如严重凝血机制障碍）

毒蛇牙印 牙印可提示侵犯毒蛇的种类，但不能作为阳性鉴定。按蛇的颌骨解剖为基础的典型牙印模式，在现场是不被发现的。响尾蛇可留下1或2个牙印或咬伤和其他牙齿标志；单个牙印很常见。无毒蛇咬伤通常有多个牙印。

治疗

毒蛇咬伤属医学急诊，需立即处理。在开始治疗前，必须明确蛇是否有毒以及是否发生蛇毒中毒，因为有毒蛇咬伤并不一定注入蛇毒（“干咬”的发生率在响尾蛇咬伤中约占20%~30%；珊瑚蛇咬伤约占50%）。若未发生蛇毒中毒或咬伤系无毒蛇所致，则咬伤可按穿透伤处理。对所有的蛇毒中毒，最好与地区毒品控制中心联系。

现场处理 被蛇咬伤者应远离蛇的侵袭区，病人避免用力并消除其疑虑，保暖并尽快转运至最近的医疗单位。受伤部位应松松地固定在心脏水平以下的功能位置，应除去所有的戒指、手表和缩窄的衣服。不要给服兴奋剂，止血带、切开、吸引、冷冻疗法和电休克均为禁忌证。在美国，响尾蛇咬伤时不主张用（皱纱绷带）压力固定法，因为这样可增加局部坏死。若在响尾蛇咬伤后数分钟内，直接用长角大甲虫置于牙印上连续抽吸30~60分钟，可能是有益的。

第一线救助人员（例如医务辅助人员）应保持病人的气道畅通和呼吸，输氧，建立静脉注射的通道并立即将病人送至最近的医疗机构。

急诊室处理 详细的病史——咬伤的时间，蛇的描述，现场处理的类型，原有的医疗健康状况，对马制品的过敏性，蛇咬伤和治疗的病史以及完整的体检。

所有蛇咬的病例不论有毒或无毒均应观察 12 小时以上。所有的响尾蛇咬伤（除轻微病例外），在病人到达急诊室时应检查全血计数（包括血小板）、凝血情况（凝血酶原时间，部分凝血致活酶激活时间、纤维蛋白降解产物）、电解质、血尿素氮、肌酐和尿液分析。中度和重度中毒者，应作血型和交叉配对和肌酐激酶检查，一般每 4 小时 1 次共 12 小时，然后改为每天 1 次。严重病例应作心电图和胸部 X 线检查。若在现场未补液，则应静脉滴注生理盐水和乳酸化的林格溶液，注射的部位可选未受累的肢体，并且病人应置于心脏监护之下。珊瑚蛇咬伤时，神经毒性蛇毒的作用需观察氧饱和度和基线以及系列肺功能（如高峰气流量和肺活量）。

初期治疗 对中度或重度响尾蛇蛇毒中毒，抗蛇毒素仍是主要的治疗措施，有中毒证据并且在咬后 30 分钟至 8 小时有进展的病人应给予抗蛇毒素治疗，现唯一商业批准的抗蛇毒素是马血清制剂，若要用抗蛇毒素必须在试用前作马血清（包括包装）的皮肤过敏试验，即使阴性结果也不能排除过敏反应（参见第 148 节Ⅲ型过敏反应性疾病）。若皮试结果阳性而中毒威胁到生命或肢体时，可先用 H_1 和 H_2 阻滞剂治疗，然后在严密观察并有处理过敏反应装备的情况下给予抗蛇毒素治疗。对抗蛇毒素的早期反应常见，通常因滴注太快所致。一旦发生反应，应立即停止抗蛇毒素的滴注，应给予肾上腺素、 H_1 和 H_2 阻滞剂及等渗液体。一般在进一步稀释抗蛇毒素并减慢滴速后，仍可恢复应用抗蛇毒素。

抗蛇毒素的效果与时间及剂量相关；在 4 小时内应用最有效，而在 12 小时后应用则效果较差，虽然在 24 小时后应用仍可逆转凝血障碍。首剂剂量应根据局部变化的严重性和进展情况、全身症状和体征或当时的实验检查结果而定。响尾蛇毒素中毒的最轻病例不必用抗蛇毒素，中等度病例首剂需 10~15 小瓶（100~150ml），重度病例首剂至少要 15 小瓶（ ≥ 150 ml）。深度循环虚脱的病人，首剂应该 20 小瓶（200ml）。棉口蛇（水噬鱼蛇）蛇毒中毒一般需较小剂量。铜头蛇和俾格米响尾蛇咬伤一般不必用抗蛇毒素，但儿童、老年人或原来健康不佳的病人（如糖尿病、冠心病）应考虑用抗蛇毒素。

重组的抗蛇毒素应稀释于 250~1000ml 无菌生理盐水或 5% 葡萄糖溶液，缓慢静脉滴注，开始 10 分钟的滴速为 50~75ml/h，若无反应，其余的可在 1 小时内滴完。切勿将抗蛇毒素注射于手指及足趾。除有休克和低血容量外，儿童或老年的静脉补液应尽量减少到最小剂量。每 15~30 分钟测量 1 次近咬伤部位 3 点的肢体周长和进展的水肿边界，对以后要加用的抗蛇毒素剂量有指导作用。若局部变化、症状和体征及实验检查变化有进展，则可每 1~2 小时重复 1 剂抗蛇毒素。

若诊断为珊瑚蛇咬伤中毒，可给予 5 小瓶抗蛇毒素。若症状发展，可再加 10~15 小瓶。呼吸麻痹时，病人应置于重症监护室观察。

Cro Tab 是一种新的抗蛇毒素，该抗毒素的获得是通过用北美颊窝蛇毒免疫

绵羊，诱导产生 IgG，然后将收获的 IgG 化学分离，再用木瓜蛋白酶消化以获取纯化的 Fab 片段。在美国的多中心临床试验表明 Cro Tab 安全有效，即时和迟发性过敏反应发生率低。

地区毒品控制中心或地方动物园可为毒蛇咬伤，包括非本地蛇咬伤提供咨询。这些机构备有咨询医生的名单及抗蛇毒素索引，该索引是由美国动物园和水生养殖学会及美国毒品控制中心学会定期发布的。该索引对可用于抗所有本地毒蛇和大多数各种外来毒蛇的抗蛇毒素，按地区和备有的小瓶数量作归纳分类。

必要时应给予抗破伤风治疗。临床出现感染体征时可给抗生素；抗生素的选择应根据创口培养结果而定。低血容量休克需补充等渗液体。严重凝血缺陷（如细胞或血块凝固或溶解异常，血小板活性障碍），需输入成分红细胞、新鲜冷冻血浆、冷沉淀物或血小板。在给予足够量的中和性抗蛇毒素以前，不要给予血制品。在急性期应用皮质类固醇是无价值的，并且是禁忌的。

一旦呼吸窘迫第一体征出现，应立即给氧并提供机械性辅助呼吸（参见第 66 节）。可能需作气管内插管或气管切开，特别当出现牙关紧闭、喉水肿和流涎过多时更有指征。当严重中毒但不存在呼吸衰竭问题时，可考虑静脉注射苯二氮草类给予轻度镇静。疼痛可用麻醉药，肢体切忌放冰。

若出现水泡、血性疱疹或浅表坏死，可在第 3~10 天分期进行外科清创。伤口应敷裹好并每天检查。

后续治疗 筋膜切开术一般没有必要，只有当血管严重受损，内腔隙压 $\geq 30\text{mmHg}$ 并且在 1 小时内对抬高肢体、对静脉注射甘露醇（1~2g/kg）、对再增加 10~15 小瓶抗蛇毒素均无反应时，才考虑作筋膜切开术。应在咬伤后 2 日内检查关节的活动、肌肉张力、感觉和周长。为避免挛缩，应在固定期间经常作些轻微运动，逐渐从被动到主动活动。后续治疗还包括旋流无菌温水浴治疗、清创和每天清洁伤口。病人仰卧时伤口应敷以无菌纱布和松弛的绷带，而当病人走动时绷带略扎紧。接受抗蛇毒素 15 小瓶以上的病人，75% 在第 7~21 日后可发生血清病（Ⅲ型超敏反应——参见第 148 节），可表现为发热、关节痛、皮疹、淋巴结肿大和偶见的周围神经炎。血清病一般可在门诊用 H_1 阻滞剂和皮质类固醇进行有效的治疗。

毒 蜥 蜴

只有美国西南部和墨西哥发现的大毒蜥（*Heloderma suspectum*）和在墨西哥发现的珠毒蜥（*Heloderma horridum*）是有毒的，它们的毒液有些像响尾蛇的毒液，毒液中含有 5-羟色胺、精氨酸酯酶、透明质酸酶、磷脂酶 A_2 和一种或多种唾液激肽释放酶。蜥蜴的毒液中无神经毒成分也无干扰血液凝固的酶。

咬伤后的症状和体征有剧痛、肿胀和水肿、瘀斑、淋巴管炎和淋巴结肿大。

全身症状可见于中度或重度中毒者，主要表现为虚弱、出汗、口渴、头痛和耳鸣。严重病例偶见心血管虚脱。临床所见和病程经过一般同西部菱背响尾蛇咬伤的轻、中度中毒病例相似。

治疗为与上述治疗颊窝毒蛇中毒相似的支持性措施，无商业性特效抗毒血清。伤口应该用小针探查是否有断裂或脱落的牙齿，然后清洁伤口。

蜘蛛

2 万种蜘蛛几乎都是有毒的，但大多数蜘蛛的毒牙太短或很脆弱而难以刺入皮肤。而在美国至少有 60 种蜘蛛涉嫌咬过人（表 308-3）。

表 308-3 美国的危险蜘蛛

种 名	普 通 名
黑寡妇球腹蛛及其近缘种	黑寡妇蛛
褐皮花蛛及其近缘种	褐蛛或小提琴蛛（有时称褐隐士蛛）
野隅蛛属	攻击性家蛛（见于洛基山，特别是美国西北部）
菲蛛属	跳蛛
捕鸟蛛属和 <i>Pamphobeteus</i> sp	塔兰图拉毒蛛
<i>Selenocosmia</i> 和 蜗糜蛛属	活板门蛛
<i>Cupiennius</i> sp	香蕉蛛
狼蛛属	狼蛛
异足蛛属	巨蟹蛛
花蛛属	蟹蛛
光螯蛛和红螯蛛属	跑蛛
圆蛛属，脊椎圆蛛	球体织网蛛
橘金蛛	橘黄金蛛
掠蛛属	跑蛛或掠蛛
绿钗蛛属	绿山猫蛛
大肥腹蛛	梳足蛛或伪黑寡妇蛛

虽然不知道在美国蜘蛛咬伤的发病率，但在 1996 年，覆盖 87% 居民的 67 个毒品控制中心共收到 13 167 例蜘蛛咬伤报告。估计年死亡人数不到 3 例，通常是儿童。

毒液的化学和药理学

仅对少数蛛毒有较详细研究，其中最大的意义在于这些毒液具有神经毒性（黑寡妇蛛）和坏死作用（褐蛛或小提琴蛛和某些家蛛）的蛛毒成分。黑寡妇蛛毒液的最毒的成分是影响神经肌肉传导的肽。褐蛛或小提琴蛛毒液的酶活性大于黑寡妇蛛毒液，但尚未分离出褐蛛或小提琴蛛毒液中可导致特征性坏死的全序列

组分。多形核白细胞的浸润在坏死病变的局部脉管炎的病理生理学中起着主要作用，但其机制仍尚未完全阐明。

症状、体征和诊断

黑寡妇蛛咬伤通常引起针刺样剧痛，随后患肢出现钝痛，有时木痛，同时腹部或肩、背、胸部出现痉挛痛和某种程度的强直。伴随的症状包括烦躁、焦虑、出汗、头痛、眩晕、上睑下垂、眼皮水肿、皮疹和瘙痒、呼吸窘迫、恶心、呕吐、流涎、体虚无力以及受伤部位皮肤温度升高。重症成人病例通常可有血压和脑脊液压力升高。

褐蛛或小提琴蛛咬伤可立即引起烧灼感或轻微疼痛，也可无痛，然而在30～60分钟内可出现局部疼痛。被咬部位可出现红斑和瘀斑及瘙痒，也可发生全身瘙痒。伤口部位形成水泡，其周围为不规则的瘀斑或枪靶样病变，类似“牛眼”；中央的水泡逐渐变大，其内充满血液，然后破裂形成溃疡，其上形成一层焦痂，最后焦痂脱落留下一大片组织缺损，可能深达肌肉。疼痛可能很剧烈并累及整个受伤区域。可出现的全身症状和体征有：恶心和呕吐、不适、畏寒、出汗、溶血、血小板减少及肾功能衰竭等。死亡病例罕见，美国尚未见死亡报告。

要想尽办法捕捉到并鉴定侵犯的毒蛛，在腹部标有红色或橘黄色沙漏样标记者可认定为黑寡妇蛛；头胸部有小提琴样标记者可认定为褐蛛或小提琴蛛。若病人不肯定为毒蛛咬伤，则应考虑别的诊断。

跳蚤、臭虫、蜱、螨和咬人蝇等咬伤（见下文）常易误认为毒蛛咬伤，某些节肢动物咬伤可引起大泡病变，破裂后形成溃疡，很像小提琴蛛和某些其他毒蛛所致的咬伤。过去归因于褐蛛或小提琴蛛的坏死性或坏疽性蛛咬伤，特别是在无这种蜘蛛的地区的蛛咬伤，实际上并非由褐蛛或小提琴蛛所致，而可能由别的蜘蛛所致，或很可能由其他节肢动物——锥鼻科中的蜡（猎蜡、轮状蜡）所致，在加利福尼亚及邻近的州则由皮革钝缘蜱（*Ornithodoros coriaceus*）所致。某些所谓的褐蛛或小提琴蛛咬伤实际上是表皮坏死溶解症、慢性游走性红斑、结节红斑、孢子丝菌病、慢性单纯疱疹或结节性动脉周围炎的误诊。

治疗

在伤口上放一小冰块以减轻疼痛。16岁以下和60岁以上的患者、高血压性心脏病患者和有严重中毒症状和体征的患者，均应住院治疗。对症治疗无效时，应静脉滴注1小瓶（6000u）黑寡妇毒蛛抗毒素，加入10～50ml生理盐水，经皮试后在3～15分钟内滴注完毕。儿童需辅助呼吸，咬伤后12小时内应经常监护生命体征。老年有急性高血压者应给予治疗。

对肌痛和痉挛可用10%葡萄糖酸钙10ml缓慢静脉注射。必要时可给数次，每次间歇4小时。成人用弛缓剂，特别是美索巴莫（methocarbamol）静脉注射，有时可奏效；地西泮10mg口服每日3次也可有不同程度的效果。麻醉剂或热水浴有缓解作用。

对褐蛛或小提琴蛛咬伤，在伤口处临时敷冰可减轻疼痛（冰块应包起来以免皮肤冻伤）。若咬伤部位是肢体，则应抬高肢体直至愈合。连续应用冷包（直至咬伤处愈合）有助于减轻疼痛。

口服氨苯砜 100mg/d 直至炎症消退，因为该药可引起粒细胞减少和溶血性贫血，并且 G6PD 缺陷可加剧上述并发症，故在使用氨苯砜前应作 G6PD 试验和全血计数；并且应连续监测血细胞计数。高压氧治疗仅使少数病人获得某些临床改善。

溃疡性病变应每天清洗，必要时应清创。睡时可敷以多粘菌素-新霉素软膏。大多数咬伤仅需局部治疗。若需作外科切除，应推迟到坏死区界限完全清楚后才进行。

全身症状用对症治疗处理，全身用皮质类固醇并不一定显示可靠的有益作用。

蜜蜂、马蜂、黄色胡蜂、大黄蜂、蚂蚁

螫刺昆虫属昆虫纲中的膜翅目，有两个主要亚群：蜜蜂科（蜜蜂、野蜂）和黄蜂科（马蜂、黄色胡蜂、蚂蚁）。火蚁是膜翅目中的无翼昆虫。蜜蜂科很温顺，若不激惹一般不螫刺人。蜜蜂的螫刺有多个螫针，螫刺后螫针一般脱离虫体。蜜蜂科的毒液含有磷脂酶 A₂、透明质酸酶、蜂毒明肽、蜂毒肽、激肽。黄蜂科的毒液含有磷脂酶、透明质酸酶和一种称为抗原 5 的蛋白。在美国，黄色胡蜂是引起变态反应的主要原因。

人平均每磅体重可忍受 10 次螫刺；成人平均能忍受 >1000 次，而儿童螫刺 500 次即可致死。但对过敏者，1 次螫刺就可引起致死的变态反应。在美国，螫刺引起的死亡比毒蛇咬伤引起的死亡高 3~4 倍。经 50~100 次螫刺后可产生对毒液成分的毒性反应，临床表现与变态反应相似。

非洲蜜蜂（又称杀手蜜蜂）是由南美洲移到美国南方某些州的蜜蜂，该蜂的攻击性较强。其毒液的毒力虽然不比其他蜜蜂强，但它们成群攻击人体而可引起严重反应。

在美国南部，特别是墨西哥沿岸地区每年被引入的火蚁螫刺达数千人次。几种火蚁（如 *Solenopsis richter*；等），其中以 *Solenopsis invicta* 火蚁为主，使发生变态反应的次数增加。在感染的城镇地区，每年多达 40% 的居民被螫刺。火蚁的毒液有溶血、溶解细胞、抗微生物和杀虫的特性。有 3 或 4 种小分子量蛋白组分可引起变态反应。通常螫后立即出现疼痛，并发生荨麻疹样风团和红斑样皮损，一般在 45 分钟内消退，但可形成无菌性脓疱，并在 30~70 小时内破溃。有时病变区被感染而可导致脓毒症。有的病人只有水肿、红斑和瘙痒性病变，而不发生脓疱。火蚁常常定位在被其叮咬者的某个部位，沿叮咬创口作弓形转动反复

螫刺，结果形成特征性的部分被红色“螫刺线”(sting line)围绕的中央叮咬伤。火蚁螫刺所致的过敏反应发生率 $<1\%$ 。单神经炎和癫痫发作曾有过报道。

治疗

很多膜翅目昆虫的螫针可留在皮肤内，因此不必考虑何种方法，应将螫针尽快清除。将冰块置于螫刺部位可减轻疼痛；阿司匹林每4小时给650mg以及应用 H_1 阻滞剂是有帮助的。已知对这种螫刺过敏的人到流行区去的时候，应备带一个预先装有肾上腺素的针筒的药包。抗组胺药物有助于减少荨麻疹和血管水肿。有严重过敏症状的病人、毒液皮试结果阳性的病人和随后有遭受螫刺危险的人，不论年龄和过敏发生的时间，均应接受免疫治疗。蚁毒免疫疗法对预防危险人群以后发生过敏反应十分有效。经2年治疗后，复发性过敏反应的发生率可从50%降到10%，经3~5年治疗后，降至2%。妊娠期间进行蚁毒免疫疗法似乎也是安全的。此外还可单剂蚁毒疗法进行脱敏。初次免疫疗法后，维持剂量需用5年。

其他咬人节肢动物

(蜂和螨见下文)

在美国较为常见的咬人的节肢动物有白蛉、马蝇、鹿蝇、黑蝇、厩蝇、蚊子、蚤、虱(参见第114节虱病)、臭虫、轮状螨、锥螨和某些水螨。所有这些节肢动物，除轮状螨和水螨外，也是吸血的，但没有一种是有毒液的。

这些节肢动物的唾液成分很不一致，咬伤所致的病变也很不一致，从小丘疹直至伴有肿胀和剧痛的大片溃疡。也可产生皮炎，最严重的咬伤是并发过敏反应或感染；过敏的人可能致死。咬伤病变和风团的部位和模式有时有诊断价值，例如黑蝇咬伤通常位于颈、耳和面部；蚤咬伤可有多处咬伤，尤以足和腿部最常见；臭虫咬伤常呈线状，最常见于躯干。有些人对家中蟑螂或跳蚤的变应原可产生呼吸道变态反应。

对攻击的节肢动物应迅速除去，对某些节肢动物最好的办法是直接敷以石油制品或其他刺激剂，也可用尾铗捻住节肢动物将其缓慢拉出。注意不要将动物的头部留在伤口内，因为它可引起慢性炎症或移行到深部组织而引起肉芽肿。伤口应该清洗，可敷以抗组胺或皮质类固醇乳剂。严重的过敏反应应参照第148节中介绍的方法处理。

蜱

(参见第157节莱姆病)

除上述其他节肢动物的反应外，蜱还会引起中毒。在美国，大多数蜱咬伤由硬蜱科中的各种硬蜱所致，这种蜱若不除去可吸附在宿主身上吸血数日。虽然每

一种蜱仅是某种蜱传性疾病的潜在传媒，但几乎任何一种蜱都可成为一种或多种疾病病原体的媒介。蜱咬伤常发生在夜间，故受害者不知道被谁咬伤。某几种软蜱是回归热的重要传播者。某些钝缘蜱咬伤可引起局部起泡、脓疱形成、破溃和溃疡形成及结痂，并伴有不同程度的局部水肿和疼痛。其他蜱叮咬也可发生类似的反应。

治疗

应尽快摘除蜱以减轻皮肤免疫反应和减少传病的可能性，若被感染蜱叮咬是会传病的。石油乳胶或刺激剂不要用于蜱，最好的办法是用弯头钳将整个虫体和头部从皮肤取出。钳应平行紧贴皮肤紧紧钳住蜱，要注意避免刺破病人的皮肤和蜱的身体，钳应缓慢而平稳地拉出而不要捻转。弯头钳是最好的，因为其外弯可紧贴皮肤，其柄可远离皮肤操作而很容易夹住虫体。留在皮肤内的蜱的口部很容易被发现，应小心将其去除。但若对蜱的口部是否存在于皮肤内发生怀疑而企图用外科手术清除者，则手术对组织的创伤可能比口部留在皮肤内还要大，头部留在皮肤不会影响传病，但可延长刺激。

蜱摘除后，应敷以抗菌药物，蜱的吸血程度可表明蜱的叮咬时间。若局部肿胀和变色，则应敷以抗组胺药物。在病人被蜱叮咬的地区，蜱可用于实验室分析以检测蜱传病的致病体。钝缘蜱咬伤的病损应该用 1:20 的 Burow 溶液清洗，必要时可清创。重症病例可用皮质类固醇。在溃疡期，感染常见。但除局部采取抗菌措施外，很少需要别的抗菌治疗。

蜱瘫痪

这是一种分泌毒素的硬蜱叮咬数日时发生的上行性弛缓性瘫痪。

在北美，某些种类的革蜱和花蜱可引起蜱瘫痪。症状和体征包括厌食、嗜睡、肌肉无力、共济失调、眼球震颤和上行性弛缓性瘫痪。蜱瘫痪可能与 Guillain-Barré 综合征、肉毒中毒、重症肌无力或脊髓肿瘤相混淆。可能发生延髓或呼吸麻痹。在吸血早期，蜱的唾液中不存有引起蜱瘫痪的毒素，因此蜱瘫痪仅发生于一个或多个蜱叮咬吸血数日或更长时间后。

除去蜱后，蜱瘫痪可迅速逆转，因此只需作对症治疗。若呼吸受损，应输氧并用辅助呼吸。一个蜱，特别是叮咬在头颅的背部或近脊椎时，可引起瘫痪，但还应考虑到可能有其他蜱参与蜱瘫痪。

螨

螨咬伤很常见，恙螨（一种叮咬皮肤可引起剧痒的皮炎的螨幼虫）除干旱地区外，普遍存在于户外。不同种的螨可引起不同类型的疥螨病（有严格的宿主特异性）、蠕形螨病（一种由蠕形螨引起的疥螨样皮炎）和其他几种螨病。螨咬伤可产生不同程度的局部组织反应，可伴有或不伴有过敏表现。

螨引起的人类皮炎可被原本是鸟类、啮齿类或宠物的体外寄生螨偶尔叮咬所致，也可被与植物材料或储贮食物或饲料相关的螨叮咬所致。前者包括鸟螨，鸟螨可累及与活家禽或玩赏鸟有接触的人、或家中有鸟巢的人；啮齿动物螨来自猫、狗（特别是小学生）和家兔；猪疥螨来自养猪场或宠物猪。几种与储贮的谷物产品、奶酪或其他食品相关的螨可引起过敏性皮炎或“食品商痒症”（参见第111节）。虽然这种螨不咬人，但螨身上的变应原或螨的排泄物可致敏病人。稻草痒症螨常与种子、稻草和麦干草、牲畜用饲料干草或其他植物材料相关；它们寄生于存在这些材料中的软体昆虫上。这些螨可叮咬操作这些被感染物品的人，如粮仓工人、操作晒种子或干草的人或安排处理干燥植物的人最容易被叮咬。

在病人身上很少能找到螨，因为它们在人体的寄生是暂时的。皮肤反应通常也是迟发的。大多病人在被咬后数天才就医。各种不同螨引起的皮肤病变无法与另一种螨引起的病变区别，外表上甚至与其他原因所致的皮肤疾病相似，其中包括昆虫咬伤、毒性常春藤、毛囊炎、恙螨和疥螨。诊断应该依据病史，包括病人的生活、工作和娱乐的环境；临床表现和显微镜检查所见。

尘螨是不叮咬人的，它们以脱落在枕头上、床垫上和地板上及地毯上的皮肤细胞为食。很多人对尘螨的变应原及其排泄物过敏，其表现为呼吸道变态反应。

虚妄性螨病（这是一种病人自认为被螨感染的情况）最常见于绝经期妇女或老年人，其原因通常不明。感应性精神病，甚至家庭感应也常见。在日前、娱乐性服用可卡因或甲基苯丙氨是常见的原因，特别在青年男女中更为常见。病人可凭想象详细描述螨及其活动情况，这种情况不同于昆虫恐惧症，这种病人决心要操作处理螨，常常身带包袋、薄纸或胶带以表明含有致病的螨标本。诊断需确实排除隐性感染（有时需求助于医学昆虫学家的帮助），对全身性疾病进行鉴别性检查，获取病人应用处方药和违禁药的完整资料。

治疗

（疥螨病的治疗参见第114节）

用于治疗疥螨病的杀螨药，在治疗短暂的螨咬伤或螨及恙螨的变态反应时是无效的。必要时可将皮质类固醇的霜或油剂敷于伤口直至愈合。重症病例可考虑全身应用皮质类固醇。同样，皮肤变态反应必须对症治疗。经探讨可能的病原后，医生应帮助病人避免反复与螨接触。

关于虚妄性螨病的治疗，在排除其他诊断后，治疗涉及滥用药物的治疗、医学和心理学治疗。杀螨药的应用至多仅能起到临床的安慰剂作用。

蜈蚣、千足虫

蜈蚣属中某些体型较大的蜈蚣能攻击性咬伤致痛，并引起局部水肿和红斑。淋巴管炎和淋巴结炎常见，坏死罕见，感染几乎没有。症状和体征很少持续超过

48 小时。仔细观察伤口可发现有 2 个针刺样创口，每个创口由蜈蚣的各上颌所致，凭这一特点可与蜘蛛咬伤的伤口区别。

千足虫不咬人，但触摸摆弄它时可分泌出能引起局部刺激的毒素，严重的可致明显的红斑、疱疹和坏死。某些非美国本土的千足虫会喷出一种难闻的、刺激性很强的分泌物，这种分泌物可引起严重的结膜反应。

诊断依据接触千足虫的病史。

将冰块置于蜈蚣咬过的伤口有止痛作用。皮肤中千足虫的毒性分泌物应该用大量肥皂和水清洗；不要用酒精。若皮肤发生反应，局部可敷以皮质类固醇。眼部受伤者需立即淋洗，并应用皮质类固醇眼药水或软膏。

蝎

见于亚利桑那州、新墨西哥州和科罗拉多河的加利福尼亚沿岸地区的刺尾蝎 (*Centruroides exilicauda*) 螫伤很多人。而所有其他北美的蝎都是相对无害的。螫刺通常仅引起局部疼痛和轻微肿胀、淋巴管炎和区域性淋巴结肿、伤口周围皮肤温度上升和触痛。刺尾蝎毒液可立即引起疼痛和受累部位的麻木和刺麻感，但通常无肿胀。儿童可出现紧张不安和头、颈、眼异常而胡乱地晃动，成人主要表现为心动过速、高血压、呼吸加快、体弱无力和运动障碍。成人和儿童均可发生呼吸困难并常并发流涎过多。褐尾蝎螫刺 6 岁以下儿童和高血压患者可致死。

宠物市场上的几种外地蝎外观上与有危险毒液的外国种很相似。这些玩赏褐尾蝎（现称为黄色死亡潜随猎蝎和黑色死亡褐尾蝎）很少为人所知，或者即使提供种名也是不可靠的。被这类宠物螫刺后应按照可能有危险性来治疗，直至体征出现或确实能表明无危险征象。

大多数北美蝎螫刺无需特殊治疗，将冰块置于伤口可减轻疼痛。为控制高血压应静脉给药。大多数由褐尾蝎螫刺所致的肌痉挛通常可用葡萄糖酸钙缓解。应完全卧床休息并在最初的 8~12 小时内不予进食。对所有对上述治疗无效者、严重病例和儿童应该用抗毒素。与地区毒品控制中心联系可获得有关抗毒素及其应用的信息。

海 生 动 物

腔肠动物

(刺泡亚门)

腔肠动物比其他任何海生动物容易引起中毒，9000 种中约 100 种对人类是有毒的。腔肠动物，包括珊瑚、海葵、水母和螅体（如僧帽水母），有高度发达的螫刺体（刺丝囊），这种螫刺体能刺入人体皮肤。刺丝囊在触须上尤为丰富。

一旦接触，一个触须可向人体皮肤发射出数千个刺丝囊。不同的腔肠动物所致的病损各不相同。损伤的最初表现一般是很快出现一道或几道不连贯的小丘疹，有时丘疹周围呈红斑区。可出现严重疼痛，瘙痒也很常见。丘疹可发展为疱疹和脓疱及出血和脱屑。全身症状有乏力、恶心、头痛、肌肉疼痛和痉挛、流泪、流鼻涕、多汗、脉率改变和胸膜炎样胸痛。北美水域的僧帽水母已引起过数例死亡。在所有腔肠动物中，立方水母属，特别是海黄蜂（*Chironex fleckeri*）和盒水母（*Chiropsalmus quadrigatus*）最为危险，在印度洋—太平洋水域已造成几例死亡。

世界上有些地方不主张治疗，但为终止螫刺机制，可用醋治疗盒水母螫伤；用烘干的 50:50 的苏打浆治疗海荨麻疹；用大西洋水治疗僧帽水母的螫伤。触须应该清除，最好用镊子或戴手套的手将其拔除。对轻度螫伤，可立即应用阿司匹林和非类固醇抗炎药或其他止痛药止痛。对重症病例，需给氧或心脏呼吸支持疗法。10% 葡萄糖酸钙 10ml 静脉注射可缓解疼痛性肌肉痉挛。严重疼痛可用麻醉药。少数发生休克的病人需静脉补液和应用肾上腺素。抗某些澳大利亚腔肠动物螫伤的抗毒素，市场上有售；但对北美腔肠动物螫伤无效。

缸

过去北美海岸地区曾有过每年 750 例缸螫伤的记录，但现在的发病率不清楚。缸的毒液储存于尾背上的一至数根背棘中。缸螫伤往往因在冲浪海岸或河岸或回水区蹚水的潜水或跳水的人，不小心踩着了缸，促使缸的尾部向前上方伸出，把背棘扎进受害者的脚或腿中，同时包裹背棘的外鞘膜破裂，把毒液泄入受害者的组织中，立即引起剧烈疼痛。虽然疼痛常局限于受伤部位，但也可迅速扩展，90 分钟达到疼痛高峰，然后在 6~48 小时逐渐减弱。晕厥、乏力、恶心、和焦虑常见，部分原因系末梢血管扩张。也有报道可见淋巴管炎、呕吐、腹泻、出汗，全身痉挛、腹股沟或腋窝疼痛及呼吸窘迫。

伤口常呈锯齿状，出血不止并常被缸的皮鞘碎片污染。伤口边缘常变色，并有某些局部组织的破坏。一般可见一定程度的肿胀和水肿，开放性创口易招致感染。

肢体受伤者应立即用随手可得的海水冲洗。若能看到伤口内的皮鞘，应设法除去。用热水浸泡伤肢，水温以病人可以耐受又不发生烫伤为限，浸泡时间为 30~90 分钟。再次复查伤口观察是否遗留皮鞘，并清创。应注射适当的抗破伤风制剂，并抬高患肢数日。必要时应用抗菌药物并外科缝合创口。

若初步急救措施被耽误或疼痛持续，可用利多卡因作局部麻醉。可能需用麻醉药。有时螫伤后立即出现的原发性休克，单用支持疗法常可见效。若躯体部被螫伤，应仔细检查有否内脏穿破。

软体动物

软体动物包括芋螺属、章鱼属和双壳类（牡蛎）动物。加州芋螺（*Conus californicus*）是在北美水域中发现的唯一危险芋螺。它的螫伤会产生局部疼痛、红肿和麻木。北美章鱼属动物的咬伤多不严重。麻痹性蛤贝中毒是由于食用了某些吞食过有毒腰鞭毛虫的双壳类动物所致（参见第28节化学性食物中毒）。

治疗主要是经验性的，局部治疗似乎疗效不明显。有人主张局部注射肾上腺素，然后再用新斯的明。严重芋螺螫伤可能需辅助呼吸和抗休克措施。

棘皮动物和海胆

几个纲的棘皮动物是有毒的。有些海胆（球形叉棘海盘车属）有毒性器官，并有钙化的颚能刺入人体皮肤，然而这种螫伤极为罕见。较为常见的是海胆棘刺引起的伤害，棘刺可折断在皮肤内，引起局部组织反应。若不及时清除，棘刺会潜入更深的组织，引起肉芽肿节结性病变，或楔入骨头或神经。也可发生关节肌肉疼痛和皮炎。

球形叉棘海盘车属螫伤的治疗是清洗伤口并用薄荷盐香脂涂抹患处。应当立即清除伤口内的海胆刺，海胆刺进入皮肤处会变蓝色，这有助于查找海胆刺的位置。有时用X线也可找到海胆刺。醋可以溶解掉大多数扎入浅表皮肤的刺：每日用醋浸泡伤口几次，然后用浸醋的敷料盖在患部即可。在极罕见的情况下，需作一小的切口取出海胆刺，但必须十分小心，因为刺很脆易断。若刺潜入深部组织，则需手术取出。

（章小篆 译）