

绪论是本书各章内容的宏观概括和共性提炼。在本章中，我们将介绍生理学研究的对象和任务、 生理学常用的研究方法、机体生命活动的基本特征、内环境及其稳态并概括性地阐述机体生理功能的 调节。通过绪论的学习，可使学习者建立对生理学的总体认识，并了解细胞、组织、器官、系统和机体 整体生命活动之间的联系，理解维持机体内环境相对稳定即稳态的重要性。实际上，机体生命活动的 一切调节都围绕着保持这种稳态来进行的。稳态的概念和意义也泛指整个机体的正常生命活动过程 的相对稳定。

第一节生理学的研究对象和任务

一、 生理学的研究对象

生理学**(physiology)**是生物科学的一个重要分支，是一门研究机体生命活动各种现象及其功能活 动规律的科学。所谓机体,指的是有机体，即生物体，是自然界中有生命物体的总称。因此，生理学对 不同研究对象进行研究，也形成了不同的生理学科。按不同的研究对象，可分为动物生理学**(animal physiology)**、植物生理学**(plant physiology)**、人体生理学**(human physiology)**等。按研究对象所处的环 境状态不同，又可分太空生理学**(space physiology)**、潜水生理学**(diving physiology)**、高原生理学 **(plateau physiology)**等。按研究的器官、系统来划分，又产生了神经生理学、心血管生理学、消化生理 学、肾脏生理学等。随着研究手段的不断发展和研究深度的不断深入，又派生出电生理学、生理心理 学、神经生物学、神经科学等。

二、 生理学的研究任务

人体生理学**(human physiology)**是研究人体功能活动及其规律的科学。人体是一个结构功能极其 复杂的统一整体,在人体生理学的研究任务中，既要研究人体各系统器官和不同细胞正常生命的功能 活动现象和规律并阐明其内在机制，又要研究在整体水平上各系统、器官、细胞乃至基因分子之间的 相互联系，因为生命活动实际上是机体各个细胞乃至生物分子、器官、系统所有功能活动互相作用、统 一整合的总和。随着分子生物学的研究不断深入，细胞生理学的研究也不断纵深发展。在分子水平 上的研究已成常态。转化医学的问世，也使生理学的研究密切与生物化学、病理学、病理生理学、药理 学和各临床学科互相联系。生理学也不断从研究正常的生命活动规律和功能活动的内在机制跨越到 研究这种活动与疾病发生发展和治疗干预的内在关系，成为各临床学科开展预防、诊断、治疗、康复和 临床科学研究的重要基石,成为连接基础和临床学科的一门重要桥梁学科。现代生理学的研究技术 和实验手段也是现代医学科学研究中最主要方法之一。

三、 生理学与医学的关系

生理学与医学有着密切的联系。在基础医学中，病理学、病理生理学、药理学的研究都建立在生 理学的研究基础上进一步发展，如对于强心药物的药效评价，常釆用正常心功能曲线作为参照。此 外，基础医学中的很多研究方法也是从生理学的研究方法发展而来的。如器官灌流、电生理技术等均 被广泛应用于医学相关领域的研究中。

在临床医学中，人们通过观察、体验、总结积累了很多关于人体正常功能的知识，并形成了一些生 理学的概念。如美国外科医生William Beaumont在1822年通过观察因猎枪走火导致胃痿的患者，发 现了胃体运动和胃酸分泌规律尊。一些基本生理活动，如体温、心率、呼吸和血压均是临床上必不 可少的观察指标，而生理学为其提供了正常的参考值范围。所以在临床上，无论在诊断、治疗、康复方 面都离不开以生理学作为正常的对照。相反，认识了人体正常生理功能之后，人们便可以更好地认识 疾病发展的规律和病理变化特点，促进临床诊疗水平的进步。如气道平滑肌受体的生理研究为临床 诊断和治疗高气道反应性疾病尊提供了依据并促进了以受体为靶点的药物研究，进而提高了治疗 的效果;又如心电生理的研究促使了经导管射频消融技术（RFCA）在治疗心律失常中的应用。

由此可见，生理学的研究为现代医学提供了重要的科学理解的基础,而临床治疗和疾病过程的研 究又有助于我们对正常生理功能的理解。生理学和医学这种联系已被社会广泛认可,诺贝尔基金会 也专门为此设立了“诺贝尔生理学或医学奖”，由此可见生理学对医学的重要性。

随着转化医学概念的提出，生理学工作者和临床医学工作者也将更加紧密合作，推动生理学与临 床医学的合作研究，并把研究的成果及时转化，为临床医学提供更多的新理论、新知识和新方法。生 理学与医学的关系将会更加紧密地向前发展。

四、生理学的认识层次

细胞（cell ）是构成人体的最基本结构和功能单位，单细胞生物体的全部生命活动都发生在一个细 胞内。在人体，不同的细胞群构成了各种组织和器官，功能相同的器官组成了系统,它们各司其职，互 相联系，密切配合，构成了机体生命活动的整体总和。例如，人体的每个细胞都要进行新陈代谢的生 命活动，这就需要向外界获取营养物质，借助于消化系统，机体可向外界摄取食物等，并对其进行消化 和吸收，以补充细胞新陈代谢所需要的能量和原料。而消化系统与血液循环系统、呼吸系统、泌尿系 统、神经和内分泌系统的互相配合，使机体的总体生命活动协调和谐地进行。从消化道吸收的营 养物质等以血液为载体借助于循环系统运输至全身；机体的能量代谢还需要氧气，氧化代谢的产 物如二氧化碳也需要排出体外，这些过程可借助呼吸系统来实现；机体的代谢产物、多余的水分、 有机离子、有毒物质还可通过肾脏的滤过、重吸收和分泌排泄的功能，排出体外；神经和内分泌系 统则对机体的生长、发育、成熟和衰老等生理活动发挥调节和整合作用，使机体的总体生命活动协 调和谐地进行（图1-1）。

可见,机体的正常生命活动离不开各细胞、组织、器官与系统之间的相互配合。因此，人们要认识 生理学，可从分子和细胞层面、器官和系统层面、整体层面入手。

（-）从器官和系统层面研究生理学

早期的生理学研究主要对机体器官和系统功能活动进行研究，即着重阐明器官和系统的功能活 动规律以及受哪些因素的调节。例如对心脏泵血功能的研究是围绕心脏泵血的过程、心脏泵血功能 的评价、影响心脏泵血的因素从而阐明器官功能。又如对消化系统的研究是以机械性消化和化学性 消化两种方式探讨食物在口腔、胃内、小肠和大肠的消化过程，从而构成对整个消化系统消化功能的 阐述。这种对器官和系统功能研究也有助于临床医学对其的认识和评价，为临床疾病的诊断治疗提 供具有参考价值的正常对照。然而，对人体功能更深一层的认识除了从器官系统的宏观层面入手，还 需要深入到细胞和分子的水平。

（二）从细胞和分子层面研究生理学

由于各器官的功能是由构成该器官的各种细胞的生理特性所决定的，因此，从细胞水平着手研究 有助于对器官功能的深入了解。如2014年诺贝尔生理学或医学奖得主J ohn O'Keefe和Moser夫妇研 究发现大脑海马区存在“位置细胞”和“网格细胞”，从而发挥大脑的定位功能。又由于细胞的特性是 由构成细胞生物大分子的理化特性及其编码基因所决定的，所以，对生理机制的研究就自然地深入到 基因组的结构功能与染色体遗传信息构建的水平。如1994年肥胖基因及其编码的产物瘦素的发现,

空气

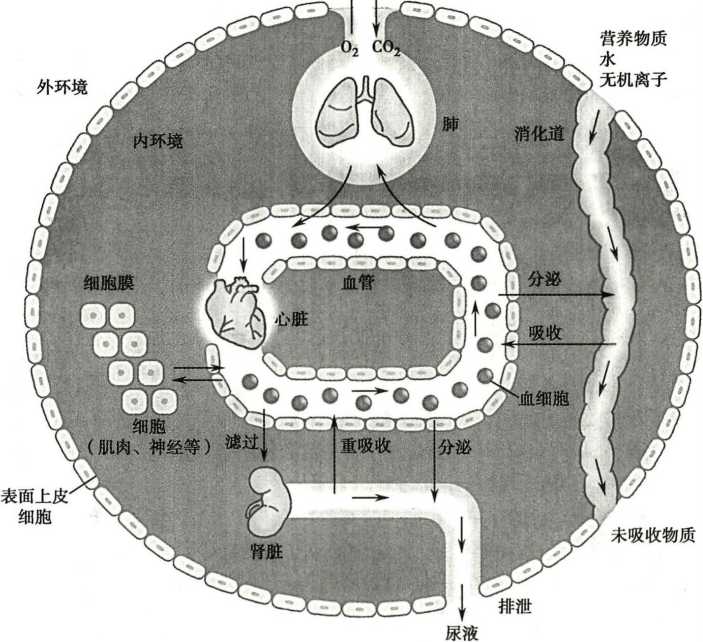


图1-1简化的人体器官系统示意图 箭头表示物质的走向

在基因水平揭示了脂肪代谢的重要调节机制。

近三十多年来，分子生物学的飞速发展,特别是实验技术的突飞猛进，给细胞分子水平的生理学 研究带来了广阔崭新的前景。生理学家逐步了解到细胞间识别、信号转导和物质转运的机制,揭示了 细胞增殖、细胞分化的一些规律,进而深入到基因组的结构功能与染色体遗传信息构建的水平。例如 心脏之所以能搏动,是由于肌细胞中含有特殊的蛋白质，这些蛋白质分子由特定基因编码，具有一定 的结合排列方式，在离子浓度的变化和酶的作用下其排列方式发生变化，从而发生收缩或舒张的活 动。目前，对心肌细胞的研究已逐步深入到细胞内大分子、基因水平乃至后基因组（如蛋白组学）层 面上。值得注意的是，细胞和分子水平的研究，多釆用离体的方法，故所获结果往往不足以代表其在 完整机体内的功能。因此，细胞分子水平的研究始终要和器官、系统乃至整体水平的研究结合起来才 能更全面、更深入地阐明生命活动的本质。

（三）从整体层面研究生理学

整体水平研究是以完整的机体为研究对象，分析在各种生理条件下不同器官、系统之间相互联系 和协调的规律。人体的生理活动是体内各个器官、系统的生理功能活动相互配合又相互制约的完整 而协调的过程。在整体水平研究中既要注意到整体的共性，又要注意到个体的特性。人的生理活动 具有个体的特点，并且随着个体生活条件的改变而不断变化发展着,而且不同个体处在同一状态也存 在差异。另外，我们还要注意到整体水平的研究不能只局限于生物体本身。我国古代学者已懂得“天 人合一”的道理，认识到人与环境互相依存、互相影响的辩证关系，天、地、人三者的关系，也即是自然 环境-社会-人的关系。在现代生物-心理-社会-环境的新型医学模式中，生理学研究也不应只局限于 某些生理变量的变化，而应从环境、社会、心理等多方面地去认识这个生物变量所产生的变化及其 意义。

现代高新技术使我们有可能将整体、器官、组织、细胞的结构与功能分析深入到生物大分子内部, 揭示出机体更多未知的功能和活动规律,但就生理学的任务和研究目的而言，结构与功能关系的研究 是一个永恒的命题。因此，上述三个水平的研究虽然分析层次不同，但研究目的是一致的。三种层次 的研究互相联系，互相补充，互相促进，不断深入，可使人类从更广、更深的层面完整地认识机体正常 活动的规律。

第二节生理学的常用研究方法

生理学是一门理论性很强、实践性也很强的科学。生理学的每一个认识或结论均从实验中获得。 因此实验研究的方法对于生理学的进展至为重要。早期的生理学研究方法多来源于对人体和疾病过 程的直接观察,**1628**年，威廉•哈维**(William Harvey)**发表《关于动物心脏与血液运动的解剖研究》， 他根据动物实验证实了体内的血液循环现象,并阐明了心脏在循环过程中的作用，指出血液受心脏推 动,沿着动脉血管流向全身各部，再沿着静脉血管返回心脏，并循环不息。他的贡献不仅仅是对血液 循环的发现，更重要的是他由此创立了现代实验医学，开启了生理实验科学的新纪元。

生理学实验**(physiology experiment)**是人为控制一定的实验条件，对生命活动现象进行科学观察 和分析，以获得对这种生命活动规律认识的一种研究手段。由于生物伦理学对实验对象的限制，我们 不可以将对机体有害的或对机体存在潜在损害的实验在人类自身上进行。因此，利用动物实验来探 讨人体的某些生理功能及其产生机制是不可缺少的。但人类也认识到生命伦理的重要性,并订立 **"3R"**原则**(Reduction, Replacement, Refinement)**以规范使用实验动物的研究行为。在使用实验动物 时,应根据不同的研究目的和需求选用适当的动物种类并考虑动物的性别、年龄、体重等因素。如研 究呕吐现象一般选用对呕吐反应最敏感的猫作为实验对象;研究细胞生物电时可选用枪乌贼巨大的 神经突触作为实验标本;两栖类的蛙或蟾捈，其离体组织和器官所需条件简单，耐受缺氧能力强，故常 用于肌肉生理、神经生理、心脏生理等实验。特别要指出的是,作为进化到高等程度的人类，其生理的 高级功能与实验动物存在有质的差别，因此，从动物身上获得的数据不能生搬硬套在人类身上。

一、动物实验

动物实验按其进程通常可分为急性实验和慢性实验.。急性实验**(acute experiment)**是以动物 活体标本或完整动物为实验对象,人为地控制实验条件，在短时间内对动物标本或动物整体特定的生 理活动进行观察和干预并记录其实验结果作为分析推断依据的实验。实验通常具有损伤性,甚至不 可逆转，可造成实验对象的死亡。急性试验可分为在体**(in vivo)**实验和离体**(in vitro)**实验。在体实 验是指在麻醉或清醒状态下的动物身上进行的观察或实验，也称活体解剖实验。在体实验的条件易 于控制，实验较简单。离体实验是将器官或细胞从体内分离出来，在一定实验条件下进行的研究。它 有利于排除无关因素的影响，但实验在特定的条件下进行,其获取的结果不一定能代表在自然条件下 的整体活动情况。

慢性实验**(chronic experiment)**是指以完整、清醒的动物为研究对象,尽量使动物所处的外界环境 接近自然常态，在一段时间内,在同一动物身上反复多次观察完整机体内某些器官功能活动或生理指 标变化的实验。实验一般在动物清醒的状态下进行，必要时也可对动物先进行预处理，待动物康复后 再进行实验。例如，观察动物头期胃液分泌的假饲实验，需要先行手术将动物的食管连接到颈部皮肤 形成一个食管痿,使摄取的食物不能进入胃部，以便观察头期胃液分泌的情况。慢性实验获得的结果 比较接近整体的生理功能活动，但实验条件要求高，时间长，整体条件太复杂，影响因素较多,所得的 结果有时不易分析。

急性、慢性实验作为常用的两种生理学实验方法可以互相补充、取长补短。毕竟动物的研究始终

不能代替人体的研究，对人体功能和活动规律的认识仍需以人体作为研究对象。

二、人体生理研究

由于伦理学的限制,早期的人体生理研究主要是以调查和记录人体的一些生理参数资料为主，如 人体身高、体重、血压、心率、肺活量、血细胞数量等。也可观察、记录人体处于高温、低氧（高原）、失 重（航空）等环境下习服的生理适应性改变。随着现代科学技术的迅猛发展，特别是电子技术、光化 学技术、声学技术等日新月异的进步，让人体的无创性研究成为了可能。心电图、脑电图、超声和x光 影像技术为人体生物电和器官形态功能的研究提供了条件。特别是近年来生物芯片、计算机微电子 技术给人体的研究带来了新的手段。人们可以在生命伦理学的指导下，通过人体活动的基本数据的 收集、分析乃至大数据海量挖掘等方法，以获取更加有用的生理学资料,为临床医学提供更有指导性 的实验依据。随着基因图谱的不断解码和破译,人类认识生命的发生、个体的发育、成熟、衰老的过程 不断深化，也使个体化生理功能研究和生物信息学研究成为了可能。

在生物的进化过程中，进化程度越高级，其机体的功能活动就越复杂。人类是进化最高级的动 物,其功能活动的精确性和复杂性不言而喻。因此,对其活体功能的直接研究还存在着很多局限性, 采用仿生学的方法来模拟人体功能的研究也是人体研究的一种蹊径。整合生理学和转化医学的发展 也必将推动人体研究朝着更深入、更全面、更结合临床实际、更符合伦理原则的方向发展。

三、科学方法是解开生理学问题的钥匙

运用正确的科学方法进行生理学的研究，是获得生理学真知的重要途径。过往人们对生理学的 研究,从初步观察记录开始，并通过假设推断来认识人体的构造和生理活动方式。公元2—3世纪，古 罗马医生盖伦（Claudius Galen）就开始采取观察、假设、类比思维的方法认识人体生理学，直至威廉- 哈维开辟了直接向现象求知，通过实验求证问题的科学方法，生理学研究才走上现代实验科学的正确 轨道（图1 -2）。科学方法包括研究技术手段和方法论，前者多借助于当代先进的科学技术和方法来 开展研究;后者是指进行科学研究时采用的工作方法和思维模式,在长期的科学研究中已形成:“问题 的提出一假设一设计实验验证假设一实验（观察、记录、收集资料证据）一讨论分析一得出结论（证实 或推翻先前的假设）”的工作思维模式。人们借助理化技术以观察生理学活动的现象,以数据、图像 来表现这些生理活动的情况，运用数理统计学的方法,整理分析资料，使生理学从定性研究走向定量 研究，从而了解从量变到质变的客观规律。例如早期的生理学研究应用记纹鼓、肌动杠杆来记录肌肉



***F RAKCOfrRTT,***

**Sumpdbus GV1LIELMI FITZERL**

*exjERCfrjrro*

ANATOMICA DE

MOTV CORDIS ET SAN-

**GVINIS IN ANIMALI-**



图1-2英国科学家威廉•哈维（William Harvey, 1578-1657） 及其著作《关于动物心脏与血液运动的解剖研究》

收缩的变化，随着电和磁的发现，示波器、多导仪、微电极等的问世推动了电生理学的发展。现代的三 维成像技术、功能性磁共振(fMRI)、放射性同位素示踪技术、气相或液相色谱-质谱技术、基因芯片技 术、单核昔酸多态性(SNP)分析等使人们对生理学的认识水平不断深入。在方法论方面，信息论、控 制论、系统论等现代科学理论也被用于指导现代生理学的研究。研究的思维模式也从“还原论”即无 限细化、不断深入的还原方法走向整合生理学和转化医学的道路，即形态与功能相结合、局部与整体 相结合、正常与异常相结合、微观与宏观相结合，基础与临床相结合的思维层面。因而,在学习生理学 知识的同时，了解获取这些知识的技术和方法、分析和推断的逻辑思维过程，不但可以加深对所学知 识的理解，而且还有助于学会批判性地吸收知识,建立正确的科学思维方法。

第三节生命活动的基本特征

无论是单细胞还是高等动物，各种生物体都具有一些共同的基本生命特征,包括新陈代谢(me- tabolism)、兴奋性(excitability)、适应性(adaptability)和生殖(reproduction)等。从人体生命活动全周期 来看，发育、成熟、衰老乃至死亡,也是一个具有规律性特征的过程。本节除了对上述四个基本生命特 征作一概述外，也对生命周期的衰老过程作一简介，有关发育、成熟的生理特征会在相关学科予以 介绍。

―、新陈代谢

机体要生存，就得不断与环境进行物质和能量交换，摄取营养物质以合成自身的物质，同时不断 分解自身衰老退化物质，并将分解产物排出体外。这种自我更新过程称为新陈代谢。由于新陈代谢 包括体内各种物质的合成、分解和能量转化利用，故包含物质代谢(合成代谢、分解代谢)和能量代谢 (能量产生及转换利用)。新陈代谢一旦停止，生命活动就会结束，因此新陈代谢是机体生命活动最 基本的特征。

二、兴奋性

机体生存在一定的环境中，当环境发生变化时，机体会主动对环境的变化作出适宜的反应，比如 单细胞生物阿米巴原虫摄食时可伸出伪足，包围并摄入食物颗粒，而一旦碰到有害物质，伪足会立刻 游走避开。在日常生活中，当人的手接触到发烫的热水时,会马上缩回来，避开热水的烫伤;人的眼睛 看到强光时，瞳孔会立即缩小，避免强光对眼睛的伤害。在生理学上，这种作用于机体的内外环境变 化称为刺激(stimulus)，而机体对刺激所产生的应答性变化称为反应(response)。

通常机体内不同的组织细胞对刺激所产生的反应表现出不同的形式。比如，神经细胞(包括感受 器)对刺激表现出来的反应形式是产生和传导动作电位;骨骼肌、心肌、平滑肌表现为收缩和舒张;而 各种腺体则表现为分泌腺液。在生理学中,我们将这些接受刺激后能迅速产生某种特定生理反应的 组织称为可兴奋组织。机体或可兴奋组织、细胞在接受刺激产生反应时,其表现的形式主要有两种： 一种是由相对静止变为显著的运动状态，或原有的活动由弱变强，称为兴奋(excitation)。由于可兴奋 组织在发生反应之前都会产生动作电位的变化，因此，现代生理学也将能对刺激产生动作电位的组织 或细胞相应称为可兴奋组织或可兴奋细胞，将组织细胞接受刺激后产生动作电位的现象称为兴奋。 另一种表现形式是由运动转为相对静止，或活动由强变弱，这称为抑制(inhibition)(详见第二章)。

并不是所有的刺激都能引起机体的反应，刺激要引起反应通常需要具备三个条件，即足够的刺激 强度、足够的刺激作用时间和适当的刺激强度-时间变化率。若固定刺激作用时间(即固定刺激波形 的波宽)和刺激强度-时间变化率(可釆用方波)，单独改变刺激强度来刺激活组织细胞时，可观察到不 同的刺激强度对活组织细胞反应的影响，通常我们将能引起活组织细胞产生反应的最小刺激强度称 为阈强度(threshold intensity),简称阈值(threshold)。刺激强度低于阈值的刺激称为阈下刺激,剌激强

第一章绪刼轮 度大于阈值的刺激称为阈上刺激,引起最大反应的最小刺激称为最适刺激。超过最适刺激的称为强 刺激或超强刺激，后者容易造成组织细胞的疲劳或伤害。

活组织细胞接受刺激产生反应的能力或特性称为兴奋性。不同的组织细胞对同样刺激的反应不 同，通常可以采用阈值衡量兴奋性的高低。对于兴奋性高的组织细胞，用较小的刺激便能使其产生兴 奋,即其阈值较低。对于兴奋性较低的组织细胞，需用较强的刺激才能让其产生兴奋，即其阈值较高。 因此，阈值的大小可反映组织细胞兴奋性的高低。两者呈反变关系：

兴奋性ex:司

三、 适应性

生物体所处的环境无时不在发生着变化。比如大气的气压、温度、湿度等在不同季候中的变化差 别很大。人类在长期的进化过程中，已逐步建立了一套通过自我调节以适应生存环境改变需要的反 应方式。机体按环境变化调整自身生理功能的过程称为适应**(adaptation)**。机体能根据内外环境的 变化调整体内各种活动，以适应变化的能力称为适应性。适应可分为生理性适应和行为性适应两种， 如长期居住高原地区的人，其血中红细胞数和血红蛋白含量比居住在平原地区的人要高，以适应高原 缺氧的生存需要,这属于生理性适应;寒冷时人们通过添衣和取暖活动来抵御严寒，炎热的季节，人们 利用通风对流来降低环境温度，这是行为性适应。

适应能力是生物体应对环境变化的一种生存能力，也是一种习服现象**(accustomization),**即机体 为了适应新的生存环境变化而产生一系列的适应性改变。这种适应过程与环境变化的强度和适应的 持续时间有关。长期刺激与适应的结果可通过基因水平的固化而保留给后代,如长期生活在寒带的 人群比生活在热带的人群的抗寒能力强;而长期生活在热带的人群的耐热能力则优于生活在寒带的 人群。疾病的过程其实也是机体对致病因素的一个异常的适应过程。正如寒武纪时期软体生物从无 壳到有壳的进化历程一样，从进化的角度来看，疾病也是生理功能适应内外环境变化的异乎寻常的反 应，这种反应的结果不管机体能否适应都可能在分子或基因水平积累成进化的记录。一旦条件成熟， 将为人类基因的进化提供一个适应性的结果。

四、 生殖

生殖是机体繁殖后代、延续种系的一种特征性活动。成熟的个体通过无性或有性繁殖方式产生 或形成与本身相似的子代个体。无性生殖是指不经过两性生殖细胞结合，由母体直接产生新个体的 生殖方式，如分裂生殖(细菌等)、出芽生殖(水螅等)、砲子生殖(蕨类等)。有性生殖是指由亲代产生 的有性生殖细胞，经过两性生殖细胞(如精子和卵细胞)的结合，成为受精卵，再由受精卵发育成为新 的个体的生殖方式。人类通过这种生殖方式使新的个体得以产生，遗传信息得以代代相传。生命从 产生、生长发育、成熟乃至衰老、死亡也可以说是生物体的一个共性。

值得一提的是人类辅助生殖技术的发展，包括体外受精-胚胎移植**(in vitro fertilization and embryo transfer , IVF-ET)**、卵泡浆内单精子显微注射**(intra-cytoplasmic sperm injection, ICSI)**、胚胎植入前遗传 学诊断**(pre-implantation genetic diagnosis, PGD),**不仅解决了人类不孕不育症的困扰，而且使优生优育 成为可能。此外，从**1996**年第一只克隆羊“多莉”的诞生乃至**2018**年中国克隆猴的问世，克隆技术的 不断发展也对伦理学和传统生殖方式提出了新的挑战，考验着人类理性发展的智慧。

五、 衰老

生命周期中有一个随着时间的进展而表现出功能活动的不断减退、衰弱，直至死亡的过程，这个 过程泛称为衰老**(senescence),**在文献中也常以“老化”**(ageing)**出现。严格意义上讲，老化是衰老的

动态过程，衰老是老化的结局，是机体从健康老化到处于疾病和功能退化的状态。

在人体上，这种老化在生理学上主要表现为随着年龄的增长,人体各器官系统及其组织细胞功能 出现退行性变化或衰退状态，对内外环境适应能力逐渐减弱，具有全身性、进行性、内在性和衰退性的 特点。

1. 人体结构成分的衰老变化

人体结构成分的衰老表现为机体水分的减少和脂肪的增多。正常成年人全身含水量男性约为体 重的60%,女性约为50%,随着年龄的增长，机体的含水量逐渐减少,60岁以上的老年人全身含水量 男性约为51.5%,女性为42% ~45%,而且其细胞外水分变化较小，细胞内含水量变化可从42%降至 35%。人体的新陈代谢活动也随年龄的增长而逐渐减慢，耗热量逐渐降低，摄入的热能转化为脂肪储 积增加，脂肪可转化为胆固醇，故总胆固醇也随着增加。

1. 细胞数量减少

成人以后，随着年龄的增长,各种器官细胞数量开始减少，细胞内水分减少，细胞出现萎缩、死亡。 最后致使各器官的重量和全身体重减轻，器官功能下降。

1. 全身器官功能下降

人体各器官的生理功能均随增龄而下降，老年人出现头发变白稀少，皮肤松弛干燥变皱，视力、听 力下降，牙齿松动脱落。成年后,骨髓的造血功能降低,45岁后更为明显，造血组织逐渐被脂肪和结 缔组织替代，红细胞和血红蛋白减少。心肌传导组织的结缔组织钙化或纤维化，可引起室内传导阻 滞,心肌纤维随年龄增长逐步发生脂褐素沉积，心肌呈棕色萎缩，同时ATP酶活性下降，钙离子扩散 率减少，导致心肌收缩力下降，搏出量减少。老年人的交感和副交感神经的敏感性也随着年龄的增长 而降低，对窦性心率调节能力也随增龄而减弱，故窦性心动过缓多于心动过速。肺活量随增龄而减 少,30岁以后，平均每增加一岁，肺活量减少0.6%。老年人可因肺弹性回缩力和呼吸肌收缩能力的 减弱，以及呼吸道阻力的增加而导致余气量随年龄的增长而增大;此外，神经系统、消化系统、生殖系 统等均出现器官随年龄的增长而功能退化的表现晶。

1. 机能改变和对内外环境的适应能力逐渐下降

机体的运动功能、生殖功能、基础代谢、能量代谢，糖、蛋白质和脂肪三大代谢功能等随着增龄均 出现进行性衰退的改变。组织细胞对胰岛素的敏感性降低，表现为糖耐量下降;蛋白质的分解代谢大 于合成代谢，脂类的消化、吸收、合成、代谢降解功能随增龄而减退。水盐代谢出现细胞内液的显著减 少和血清Na\*浓度的逐渐增加，钙代谢也出现异常，钙从骨组织向其他组织转移。机体这一切退行变 化也导致其对内外环境变化的适应能力逐步下降。应该指出的是，每个个体的老化发展速度是不同 的，所以衰老的变化也各有不同。即便在同一个体内，不同组织器官的老化发生和发展也不尽相同。 一般毛发、骨骼、肌肉、皮肤老化较早，内脏器官衰老的发生相对较迟。老化的速度也与人体的养生保 养有着密切的关系,所以注意养生保养对延缓衰老过程有重要的积极意义。

第四节机体的内环境、稳态和生物节律

—、机体的内环境

生理学将机体生存的外界环境称为外环境(external environment),包括自然环境和社会环境。体 内各种组织细胞直接接触并赖以生存的环境称为内环境(internal environment)。

人体内的液体总称为体液(body fluid),约占体重的60%。体液可分为两部分:约2/3的体液分 布在细胞内，称为细胞内液(intracellular fluid),其余的1/3分布在细胞外，称为细胞外液(extracellular fluid),包括血浆、组织液、淋巴液和脑脊液。由于体内细胞直接接触的环境就是细胞外液，所以生理 学中通常把细胞外液称之为内环境。体内有些液体，如胃内、肠道内、汗腺管内、尿道内、膀胱内的液 a 体，都是与外环境连通的,所以不属于内环境的范畴。

细胞外液含有各种无机盐(如钠、氯、钾、钙、镁、碳酸氢盐等)和细胞必需的营养物质(如糖、氨基 酸、脂肪酸等)，还含有氧、二氧化碳及细胞代谢产物。正常细胞通过细胞膜进行细胞内液和细胞外液 之间的物质交换，以维持细胞生命活动的进行。

二、 内环境的稳态

内环境的稳态**(homeostasis)**是指内环境的理化性质，如温度、酸碱度、渗透压和各种液体成分的 相对恒定状态。早在**1857**年,法国生理学家**Claude Bernard**就提出了内环境的概念，他观察到尽管机 体所处的外环境可有很大变化，但细胞外液的理化性质变动却非常小，因此他指出：内环境的相对稳 定是机体能自由和独立生存的首要条件。这个观点对后来稳态概念的提出具有重要的意义。1926 年，美国生理学家坎农**(Walter B. Cannon)**将希腊语的**homeo**与**stasis**合成**homeostasis** 一词用来表述 “稳态”这一生理学的重要概念。这种表述揭示了生命活动的正常进行有赖于内环境相对稳定的内 在规律。至今，稳态的概念一直被引用并泛化到细胞分子水平、器官系统乃至机体整体功能活动的相 对稳定状态。

内环境的稳态并不是静止不变的固定状态，而是各种理化因素在各种生理活动的调节下达到动 态平衡的一种相对恒定的状态。稳态的维持是机体自我调节的结果。在正常情况下，由细胞代谢引 起的营养物质消耗和代谢产物的产生，或由外界环境变化如高温、严寒、低氧引起的呕吐或腹泻等都 会导致细胞外液理化性质的变化，从而干扰稳态。但机体可通过多个系统和器官的活动以及负反馈 控制系统，使遭受干扰影响的内环境及时得到恢复，并通过与外环境的物质交换，使机体内环境的各 种理化因素包括渗透压、温度、酸碱度、水、电解质及营养成分等都保持在一个适宜的相对恒定的水 平，从而维持其相对稳定。

稳态具有十分重要的生理意义。因为细胞的各种代谢活动都是酶促生化反应，所以细胞外液中 需要有足够的营养物质、氧气和水分，以及适宜的温度、离子浓度、酸碱度和渗透压等;细胞膜两侧不 同的离子浓度分布也是可兴奋细胞保持其正常兴奋性和产生生物电的基本保证。如果内环境的理化 条件发生重大变化或急骤变化，超过机体本身调节与维持稳态的能力，则机体的正常功能会受到严重 影响。如高热、低氧、水和电解质及酸碱平衡紊乱等都将损害细胞功能，引起疾病，甚至危及生命。因 此,维持稳态是保证机体正常生命活动的必要条件。

三、 生物节律

生物节律是机体普遍存在的生命现象。机体内的各种功能活动按一定的时间顺序发生周期性变 化，称为节律性变化,而变化的节律称为生物节律**(biorhythm)**。

体内的各种功能按生物节律发生的频率高低可分为日周期、月周期、年周期，如体温日周期变化 表现为清晨低，午后高;血压的日周期变化表现为双峰双谷;月经是典型月周期变化，春困和北欧常见 的“冬季抑郁**(winter blue)** ”的发生则具有年周期的特点。在日常的生活和工作中，生物节律都具有 生理意义。如人体体温在24小时的日周期中，以2 -6时最低，此时人体处于熟睡状态，体内多数生 命活动处于相对静息状态,机体以最节能的方式维持基本生命活动的需要。清醒后，为适应新一天的 生活工作的需要，体温逐渐升高,在午后**13 - 18**时达到最高。若打破生物节律,人体就会出现不适, 如在快速跨越多个时区的旅行中会出现时差**(jet-lag)**反应,常常出现疲劳、警觉性降低、认知能力下 降、睡眠-觉醒周期紊乱等症状。

生物节律的存在也反映了机体内环境的水平相应的节律性变化，这种节律性变化一方面来自 机体在长期进化中形成的生物固有节律，同时也受到外环境变化的影响，如月球、太阳引力的 影响。

目前对生物节律产生的确切机制尚未十分明了。人们从**17**世纪就注意到生物节律的现象并对 其进行观察和研究。直至今天，人们逐步地揭示了松果体和下丘脑视交叉上核**(suprachiasmatic**

**nucleus, SCN)**与哺乳动物的生物节律密切相关，尽管其内在机制尚未被完全阐明，但目前对生物节律 的研究已深入到基因水平**Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash**和**Michael W. Young**最早在果蝇中发现了 **Period** a、**Timeless**、**Doubletime**等与生物节律相关的基因，有助于阐明调控昼夜节律的分子机制，他们 因此共同获得了 2017年诺贝尔生理学或医学奖。

生物节律是生物体在进化过程中行为模式选择和演化的结果，是生物体经历环境选择和长期变 化的产物,是生物体用于预测时间变化，及时调整生理稳态的一种内在调节机制。它存在的意义是可 使机体对环境变化作出前瞻性的主动适应。在临床研究中，已有利用这种节律性变化来提高药物的 疗效尝试，也有关于生物节律与肿瘤、代谢性疾病、睡眠障碍等关系研究的报道。此外，生物节律的研 究对航天、航海、轮班作业、驾驶安全等也具有重要的应用意义。

第五节机体生理功能的调节

当机体内、外环境发生改变时，为了保证机体能够适应这种改变，维持内环境的相对稳定,机体内 部必须进行一系列的调节活动来维持这种稳态，这种过程称为生理功能的调节**(regulation)** 0其主要 调节方式有以下三种：神经调节**(nervous regulation**)、体液调节**(humoral regulation)**和自身调节**(auto- regulation)**。这些调节活动既可以单独存在、独立完成,也可相互配合、协同完成，共同实现维持机体 内环境的相对稳定,保证生命活动的正常进行。

一、神经调节

机体内许多生理功能是由神经系统的活动调节完成的,称为神经调节。反射**(reflex)**是神经调节 的基本形式。反射活动的结构基础为反射弧**(reflex arc),**它由五个基本成分组成即感受器**(sensory receptor)**、传入神经**(afferent nerve)**、中枢**(center)**、传出神经**(efferent nerve)**和效应器**(effector)**(图 1- 3)。反射弧任何一个部分受损，反射活动将无法进行。

剌激-\_|感受摇|~~仲人神绝~~演両**T**巨电也竺\*成亙港［一板应

图1-3反射弧的构成

体内各种感受器相当于换能器，通常可接受内、外环境变化的刺激并转变为一定形式的神经放电 信号，后者通过传入神经传至相应的神经中枢，中枢对传入信号进行分析处理并发出指令，由传岀神 经传至效应器，改变其活动。如当人们看到食物或进食时，引起唾液腺分泌的过程，就是一个神经调 节的典型例子。

神经反射的特点是反应迅速，起作用快，调节精确。通常神经反射包括非条件反射**(unconditioned reflex)**和条件反射**(conditioned reflex)**。

非条件反射是与生俱来的，其反射中枢基本上位于大脑皮层以下较低部位，反射弧相对固定，是 生物体进化的产物。然而,机体更多的反射活动是通过后天学习获得的条件反射。例如吃过酸梅的 人，可能发生“望梅止渴”的反应。条件反射是建立在非条件反射的基础上，是人或高等动物在生活 过程中根据不同环境条件和体验而建立起来的。巴甫洛夫做过这样一个有趣的实验:他观察到给狗 喂食时，狗有唾液分泌，这属于非条件反射，此时食物是非条件刺激;不给食物，让狗单纯听到铃声，它 不分泌唾液，铃声为无关刺激;若让狗每次进食时都听到同样的铃声，反复多次地进行强化以后，单纯 给予铃声刺激，狗会分泌唾液，此时铃声从无关刺激转变为条件刺激。这种在特定条件下建立起来的 声响引起唾液分泌的反射(即由条件刺激引起的反射)称为条件反射。条件反射的刺激与反应之间 的关系灵活可变且不固定，若不加以强化,则可逐渐消退(详见第十章)。

二、 体液调节

体液调节是指机体的某些组织细胞所分泌的特殊的化学物质，通过体液途径到达并作用于靶细 胞上的相应受体,影响靶细胞生理活动的一种调节方式导。这种特殊的化学物质可以是内分泌细 胞或内分泌腺分泌的激素，如甲状腺素、胰岛素、糖皮质激素，也可以是某些组织细胞产生的特殊化学 物质,如白细胞介素(简称白介素)、生长因子、趋化因子、组胺，抑或是组织细胞代谢过程中产生的某 些代谢产物，如cc)2、no、h+。上述所指的体液途径主要是通过血液循环作用于全身各处的靶细胞， 发挥相应的调节作用，这种方式称为远距分泌(telecrine)调节。但也有一些化学物质不通过血液循环 而直接进入周围的组织液，经扩散作用到达邻近的细胞后发挥特定的生理作用,这种调节可以看作是 局部性体液调节,或称为旁分泌(paracrine)调节，如胰高血糖素刺激胰岛B细胞分泌胰岛素的调节过 程。还有些细胞分泌的激素或化学物质在局部扩散，又反馈作用于产生该激素或化学物质的细胞本 身,这种方式称为自分泌(autocrine)调节，如胰岛素亦可抑制B细胞自身分泌胰岛素的活动。另外， 下丘脑内有一些神经细胞能合成激素，激素随神经轴突的轴浆流至末梢，由末梢释放入血，这种方式 称为神经内分泌(neuroendocrine)调节，如血管升压素等。

人体内也有很多内分泌腺的活动接受来自神经和体液的双重调节，称为“神经-体液调节”。例如 胃液头期的分泌，胃壁细胞的泌酸活动一方面接受神经系统的直接调节，另一方面，神经反射传出通 路的分支还可作用于G细胞引起胃泌素的释放,间接作用于壁细胞引起胃酸分泌。

与神经调节相比,体液调节是一种较为原始的调节方式，其作用缓慢而持久,作用面较广泛，调节 方式相对恒定，它对人体生命活动的调节和自身稳态的维持起着十分重要的作用。

三、 自身调节

自身调节是指某些细胞或组织器官凭借本身内在特性，而不依赖神经调节和体液调节，对内环境 变化产生特定适应性反应的过程。如肾小球的入球小动脉内压力增高时,牵张了入球小动脉平滑肌， 触发其收缩，使入球小动脉管径变小，阻力增加，从而使血流量减少，维持正常的肾小球滤过率。

自身调节的特点是:调节强度较弱，影响范围小，且灵敏度较低，调节常局限于某些器官或组织细 胞内,但对于该器官或组织细胞生理活动的功能调节仍然具有一定的意义。

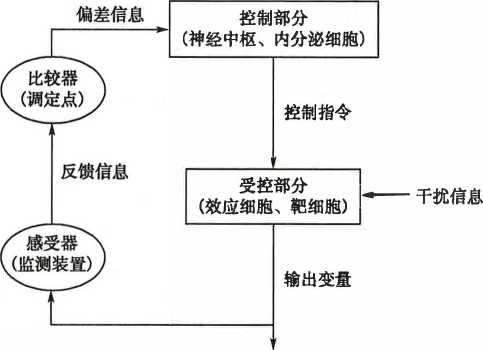
机体生理功能调节方式主要有上述三种，即神经调节、体液调节和自身调节。这三种调节方式既 有各自的特点，但又密切联系、相互配合、共同调节，维持内环境的稳态，保证机体生理活动的正常进 行。因此,面对内外环境的变化，正常生理范围内的调节总是朝着让内环境保持相对稳定的方向进 行。认识这一点，对于初学生理学的同学们理解和掌握调节的特点和规律尤为有助。

第六节人体内自动控制系统

人体内存在许许多多不同类型的复杂的控制系统，精密地调节着人体生命活动。1948年，美国 数学家Norbert Wiener发表了《控制论——关于在动物和机器中控制和通讯的科学》，建立了自动控 制理论(cybernetics),随后控制论很快被运用到人类工程学、通讯工程学、计算机工程学、生理学与医 学、管理学与数学，形成了众多的交叉学科，推动了科技和管理科学的发展。运用工程技术领域中使 用的自动控制理论,有助于我们对人体内自动控制系统的运作规律和特点的认识和理解。控制系统 可分为非自动控制系统、反馈控制系统和前馈(feed-forward)控制系统。非自动控制系统是一个开环 系统(open-loop system)，其控制部分的活动不受受控部分活动的影响。由于其在体内并不多见，所以 在此不做讨论。下面主要介绍反馈控制系统和前馈控制系统。

一、反馈控制系统

反馈控制系统是由比较器、控制部分和受控部分组成的一个闭环系统(closed-loop system)。控制 剛

部分发出指令使受控部分发生活动，输出 变量反映受控部分的活动情况，监测装置 对输出变量进行采样，并发出反馈信息回 输到比较器，比较器将此信息与系统原先 设定的参考信息(标准信息)进行比较，将 反馈信息和参考信息比较产生的偏差信息 传输至控制部分，控制部分接收偏差信息 后进行整合、分析并作出调整的决定，发出 控制信息对受控部分的活动进行调整，以 保证输出变量的准确性，避免受控部分受 到干扰而影响输出变量(图1-4)。这样，在 控制部分和受控部分之间形成一种反馈控 制系统的闭环联系。

**效应**

图1-4反馈控制系统示意图

在反馈控制系统中，反馈信号对控制

部分的活动可发生不同的影响，据此，可将反馈分为两种：负反馈(negative feedback)和正反馈 (positive feedback) o

机体的控制系统也好比这样一个自动控制的闭环系统，神经中枢就好比控制部分，肌肉器官的效 应器就好比受控部分，各式各样的感受器就好比监测装置,机体的各种生理活动都有一个相应的调定 点,如体温调定点设置在37°C ,体液pH的调定点设置在7.4等，调定点就如比较器的参考信息。机 体也同样通过反馈系统保证正常生理活动的有序进行。

(—)负反馈控制系统

负反馈控制系统是一个闭环的控制系统。来自受控部分的输出信息反馈调整控制部分的活动, 最终使受控部分的活动向与其原先活动的相反方向改变，称为负反馈。负反馈调节的意义是使系统 处于一种稳定状态。如果因某种外在或内在因素的影响，使该系统的受控部分活动过强时，过强的输 出信息可通过负反馈机制作用于控制部分，由控制部分输出信息令受控部分的活动减弱;相反，若受 控部分活动过弱时，通过这种负反馈机制,受控部分的活动得以增强。在正常生理情况下，体内的控 制系统绝大多数都属于负反馈控制系统，它们在维持机体内环境稳态中起重要作用。例如，当机体的 动脉血压突然升高时，分布在主动脉弓和颈动脉窦的压力感受器就能感受到这一变化,并将这一信息 通过迷走神经和舌咽神经反馈到心血管中枢,经中枢的整合、比较、分析后，通过传出神经支配心脏和 血管的活动，使动脉血压回降至调定点的相应水平。正常机体内，血糖浓度、pH、循环血量、渗透压等 也是在负反馈控制系统的作用下保持稳定的。

(二)正反馈控制系统

正反馈控制系统也是闭环控制系统，来自受控部分的输出信息反馈调整控制部分的活动,最终使 受控部分的活动向与其原先活动的相同方向改变，这种反馈活动称为正反馈。在正反馈的情况下，反 馈控制系统处于再生状态。与负反馈相反，正反馈不可能维持系统稳态或平衡,而是打破原先的平衡 状态。体内的正反馈控制系统远较负反馈控制系统少，但在排泄、分娩等生理活动中，正反馈调节具 有重要的生理意义。例如，当膀胱中的尿液充盈到一定程度时，可刺激膀胱壁上的牵张感受器，后者 发出冲动经传入神经传至排尿中枢，中枢通过整合、比较、分析后，经传出神经引起逼尿肌的收缩、内 括约肌的舒张，使尿液进入后尿道。此时尿液还可刺激后尿道的感受器，进一步加强排尿中枢的活 动，使排尿反射一再加强,直至尿液排尽为止。又如正常分娩过程中，子宫收缩导致胎头下降并牵张 宫颈，宫颈受到牵张可进一步加强宫缩，使胎头继续下降，此时宫颈进一步受到牵张，宫颈的牵张再加 强宫缩，如此反复，直至胎儿娩出。

成记 实际上，正常机体中的一些正反馈活动也是为了维持整个机体的稳态。如上述的分娩过程，母体

通过正反馈娩出胎儿，打破了原来怀孕的稳态;而新个体娩出后，母体又恢复至怀孕前的稳态。值得 一提的是，并不是所有正反馈所建立的稳态都是有利于机体的，在异常的情况下，过强的正反馈也会 导致病理改变。例如，当机体某处小血管破裂时，各种凝血因子通过正反馈相继被激活,使血液凝固， 形成血凝块，将血管破口封住。若这种正反馈活动过强时，也可能导致血栓的形成,甚至造成严重 后果。

二、前馈控制系统

除了上述的负反馈和正反馈控制系统以外，体内还存在着另一种调控机制——前馈控制系统。 在自动控制理论中，前馈控制系统是利用输入或扰动信号（前馈信号）的直接控制作用构成的开环控 制系统。当控制部分发出信号，指令受控部分进行某一活动时，受控部分不发出反馈信号，而是由某 一监测装置在受到刺激后发出前馈信号,作用于控制部分,使其及早作出适应性反应,及时地调控受 控部分的活动。前馈控制系统可以避免负反馈调节时矫枉过正产生的波动和反应的滞后现象，使调 节控制更快、更准确。机体内的前馈控制系统也属于这样一个开环控制系统。例如,人在参加赛跑 前,尽管信号枪还没响起,通过前馈调节，参赛者已出现心率加快,心输出量增加，肺通气量增加，肾上 腺素分泌增加等一系列应急反应，以提前适应赛跑时机体血供和耗氧量增加的需要。可见，这种前馈 活动使机体的调节控制更富有预见性和适应性。

第七节生理学发展的回顾和展望

生理学是一门古老而又年轻，不断焕发新活力的科学。早在公元前,人类已经开始对生命活动现 象进行了初步的观察。公元前五世纪，古希腊医生希波克拉底（Hippocrates,公元前459-377年）提 出，人体是由水、火、金、土四种基本流质即热性的血液、冷性的黏液、黑胆汁（静脉血）和黄胆汁决定 其生命活动的。几乎与此同时，我国第一部医学典籍——《黄帝内经》问世，它对脏腑的功能已经有 较详细的记录，其中一些认识至少要比外国早一千几百年。到了 17世纪，生理学逐渐发展成为一门 独立学科。18世纪以后,生理学在神经、呼吸、消化以及内分泌等诸方面获得了很大的进展,它标志 着实验生理学生根发芽、蓬勃生长。而19世纪则是生理学研究业绩昭著，发展壮大的时期。20世纪 以来,借助于电子学、生物化学等其他现代科学技术的发展，生理学获得了突飞猛进的进步。特别在 近20-30年来分子生物学的崛起，促进生理学家将原有整体层面、系统层面、器官层面、细胞层面的 研究迅速推进和深入到分子水平的层面。传统的电生理学也积极与现代的分子生物学、大数据生物 信息分析等新生技术联姻，从而寻找生命现象更深层次的物质基础和功能机制。但是不管生理学釆 用何种方法、何种技术，研究达到何种层次，最终生理学研究必须在多种层次互相整合，最后回归整 体，因为机体是一个有生命的统一整体。因此微观研究必须与宏观研究结合起来，不同层次的微观整 合成不同层次的宏观，最后回归到整体的宏观上。所有的研究都必须回到回答生理学研究的基本问 题:机体是怎样进行生命活动的？生命活动的表现形式和功能实现有什么特点或规律？

可以预见,随着以智能化为特征的工业4.0时代的到来，新的技术、新的学科将会不断被引进和 渗入到生理学研究之中,给生理学带来崭新的生命活力和广阔的发展空间，未来的生理学将跨进更加 辉煌的新时代尊。

（王庭槐）

1. 人体生理学与医学两者之间有何关系？
2. 生理学可以从哪些层面来进行研究？
3. 人体生命活动有哪些基本特征？
4. 机体内环境稳态的维持有什么生理意义？
5. 通过比较正反馈、负反馈与前馈之间的异同，试说明其各自的生理意义。



1. 朱大年，王庭槐.生理学.8版.北京:人民卫生出版社,2013.
2. 王庭槐.生理学.3版.北京:人民卫生出版社,2015.
3. 王庭槐.禁不住的真理之光.医学与哲学,1981,2 ：28-30.
4. Fox SI. Human Physiology. 14th ed. New York； McGraw-Hill Co ,2016.
5. Guyton AC,Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 13th ed. Philadelphia：Elsevier,Inc,2016.
6. Stanfield CL. Principle of Human Physiology. 5th ed. London:Pearson Education,2012.
7. Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology. 3rd ed. Philadelphia：Elsevier, Inc ,2016.



第二章

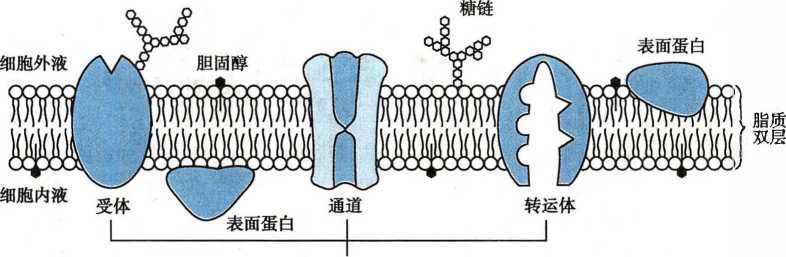
细胞的基本功能

细胞(cell)是构成人体的最基本结构和功能单位。人体各器官和系统的功能活动都与构成该器 官和系统的细胞群体密不可分。人体大约有io14个细胞，按其功能可分为两百余种。每一种细胞主 要执行一种特定的功能，也有的细胞可执行多种功能，但某些功能活动是所有细胞或某些细胞群体所 共有的。例如，所有细胞都具有物质跨膜转运功能、信号转导功能和生物电现象;约占人体体重一半 的各种肌细胞都具有收缩功能。本章主要介绍细胞的这些具有普遍性的基本功能。

第一节细胞膜的物质转运功能

一、细胞膜的化学组成及其分子排列形式

细胞膜(cell membrane)也称质膜(plasma membrane),是分隔细胞质与细胞周围环境的一层膜结 构，厚度7〜8nm。细胞膜和细胞内各种细胞器的膜结构及其化学组成是基本相同的，主要由脂质和 蛋白质组成,还有少量糖类物质。其中，蛋白质和脂质的比例在不同种类的细胞可相差很大。一般而 言，在功能活跃的细胞，膜蛋白含量较高;而在功能简单的细胞，膜蛋白含量相对较低。例如,膜蛋白 与膜脂质在小肠黏膜上皮细胞膜中的重量比可高达4. 6:1,而在构成神经纤维髓鞘的施万细胞膜中 的重量比仅为0.25： 1。关于各种化学成分在膜中排列的形式，目前广为接受的是Singer和Nicholson 于1972年提岀的液态镶嵌模型(fluid mosaic model)学说。这一学说认为，液态脂质双层构成膜的基 架，不同结构和功能的蛋白质镶嵌在其中，糖类分子与脂质、蛋白结合后附在膜的外表面(图2-1)。



整合蛋白

图2-1细胞膜液态镶嵌模型示意图

(一)细胞膜的脂质

在多数细胞，虽然膜蛋白质总重量大于脂质，但由于蛋白质的分子量比脂质大得多，所以脂质的 分子数却远多于蛋白质。因而,脂质成为细胞膜的基本构架，连续包被在整个细胞的表面。膜脂质主 要由磷脂(phospholipid)、胆固醇(cholesterol)和少量糖脂(glycolipid)构成。在大多数细胞的膜脂质 中,磷脂占总量的70%以上,胆固醇不超过30%,糖脂不超过10%。磷脂是一类含有磷酸的脂类。磷 脂中含量最多的是磷脂酰胆碱，其次是磷脂酰丝氨酸和磷脂酰乙醇胺，含量最低的是磷脂酰肌醇。各 种膜脂质在膜上的分布是不对称的。大部分的磷脂酰胆碱和全部的糖脂都分布在膜的外层，含氨基 酸的磷脂(磷脂酰丝氨酸、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇)主要分布在膜的内层。其中，磷脂酰肌醇的含

量虽然很少，但可作为细胞内第二信使三磷酸肌醇(IP3)和二酰甘油(DG)的供体，因而在跨膜信号转 导中有重要作用(见第二节)。

脂质分子都是双嗜性分子(amphiphilic molecule)。例如，磷脂分子中含有磷酸和碱基的头端具有 亲水性，含有较长脂肪酸的尾端具有疏水性胆固醇分子中的羟基以及糖脂分子中的糖链具有亲 水性，分子的另一端则具有疏水性。脂质分子的双嗜特性使之在质膜中以脂质双层(lipid bilayer)的 形式存在，即两层脂质分子的亲水端分别朝向细胞外液或胞质，疏水的脂肪酸姪链则彼此相对，形成 膜内部的疏水区。质膜的疏水区是水以及水溶性物质如葡萄糖和各种带电离子的天然屏障,但脂溶 性物质如氧气、二氧化碳以及乙醇等则很容易穿透。脂质分子呈双层排列是Gter和Gmndel于1925 年通过对红细胞膜化学成分的测定和红细胞膜表面积的计算推测出来的.。

膜脂质可因温度改变而呈凝胶或溶胶状态。正常人体温高于膜脂质的熔点，即已超过两种状态 的转换温度，故膜脂质在人体内呈溶胶状态，具有一定程度的流动性。脂质双分子层在热力学上的稳 定性和它的流动性，使细胞能够承受相当大的张力和变形而不至于破裂,如红细胞有很强的变形性和 可塑性，能通过比其直径还小的毛细血管和血窦空隙。膜脂质的流动性还可使嵌入的膜蛋白发生侧 向移动、聚集和相互作用。细胞的许多基本活动,如膜蛋白的相互作用、膜泡运输、细胞的运动、分裂、 细胞间连接的形成等都有赖于质膜保持适当的流动性。除了与温度有关外，质膜的流动性还与膜脂 质的成分及膜蛋白的含量有关。胆固醇分子具有不易变形的肖环结构,后者与脂肪酸链的结合可限 制脂质的流动，故膜脂质中胆固醇含量愈高,膜的流动性就愈低;脂肪酸胫链长度愈长、饱和脂肪酸愈 多，膜的流动性也愈低，如动物脂肪以饱和脂肪酸为主，室温下可呈固态;膜中镶嵌的蛋白质含量增多 时也会降低膜的流动性。

(二)细胞膜的蛋白

细胞膜的功能主要是通过膜蛋白(membrane protein)实现的。根据膜蛋白在膜上的存在方式，可 将其分为表面膜蛋白(peripheral membraneprotein)和整合膜蛋白(internal membrane protein)两类(见 图 2-1)。

表面膜蛋白约占膜蛋白总量的20% ~30%,主要附着于细胞膜的内表面。例如，膜骨架蛋白和锚 定蛋白。前者属于结构蛋白，常以蛋白分子多聚体形成的长条细丝形式出现，可使质膜具有一定的强 度和弹性;后者用于整合膜蛋白的定位，将其固定到特定的质膜位置。有的表面蛋白还以酶的形式发 挥胞内信号转导作用或参与某些物质转运的控制。表面蛋白通过静电引力与脂质的亲水部分相结合 或通过离子键与膜中的整合蛋白相结合，但其结合力较弱。高盐溶液可使离子键断开，因而可用于表 面蛋白从膜中的洗脱。

整合膜蛋白约占膜蛋白总量的70% ~80%,它们以其肽链一次或反复多次穿越膜脂质双层为特 征。穿越脂质双层的肽段以疏水性氨基酸残基为主，肽键之间易形成氢键，因而多以a螺旋结构的形 式存在;露岀膜外表面或内表面的肽段则是亲水性的，分别以直链形式构成连接疏水性a跨膜螺旋的 细胞外环或细胞内环。一个a跨膜螺旋需18~21个氨基酸残基才能穿越厚约3nm的疏水区。因此, 可根据肽链中所含的有足够长度的疏水性片段的数目来推测蛋白是否为跨膜蛋白及其跨膜次数。例 如,G蛋白耦联受体的肽链包含7个有足够长度的疏水性片段，因而推测它是一个7次跨膜的蛋白。 整合膜蛋白与脂质分子结合紧密，在膜蛋白纯化过程中可用两性洗涤剂使之与脂质分离。一般来说, 与物质跨膜转运功能和受体功能有关的蛋白都属于整合膜蛋白，如载体、通道、离子泵、G蛋白耦联受 体等。也有一些整合膜蛋白作为黏附分子(adhesion molecule)在细胞与基质、细胞与细胞之间发挥 作用。

各种功能蛋白质分子在质膜中的位置分布存在区域特性，这与细胞完成其特殊功能有关。例如, 骨骼肌细胞膜上的咯型乙酰胆碱受体通常都集中在与神经末梢相对应的终板膜上，这与神经肌肉之 间的信息传递有关;有髓神经纤维轴突膜上的电压门控钠通道几乎全部集中在裸露的郎飞结处，这与 兴奋的发生和跳跃式传导(见后)有关。

（三）细胞膜的糖类

细胞膜中的糖类主要是一些寡糖和多糖链，它们以共价键的形式与膜蛋白或膜脂质结合而形成 糖蛋白（glycoprotein）或糖脂（glycolipid ） o大多数整合蛋白都是糖蛋白，近1/10的膜脂质是糖脂。结 合于糖蛋白或糖脂分子上的糖链几乎总是伸向细胞膜的外侧（被称为细胞“天线”），形成细胞的糖包 被（glycocalyx） o细胞表面糖包被的相互接触可促进细胞之间的相互接触和作用;许多糖类带有负电 荷,这使得细胞表面呈现负电性，从而排斥带有负电荷的物质与其接触,如血液中红细胞之间能够保 持分开状态就与膜上唾液酸（一种天然的碳水化合物）携带着负电荷有关;许多糖类还作为一种分子 标记发挥受体或抗原的功能。例如，霍乱毒素的受体就是一种称为Gmi的糖脂;红细胞膜上AB0血型 系统的抗原就是由糖蛋白或糖脂上不同的寡糖链所决定的，其中A型抗原和B型抗原的差别仅在于 此糖链中一个糖基的不同（见第三章）。

二、跨细胞膜的物质转运

细胞膜的脂质双分子层是一个天然屏障，各种离子和水溶性分子都很难穿越细胞膜脂质双层的 疏水区，从而使胞质中溶质的成分和浓度与细胞外液显著不同。然而，由于新陈代谢的需要,细胞总 是要从外界摄取和营养物质，同时排出细胞的代谢产物，这些物质的进入和排出都要经过细胞膜 转运。事实上，细胞维持生命活动在很大程度上是依赖跨细胞膜的物质转运而实现的。据估计，细胞 用于物质转运的能量约占细胞耗能总量的2/3。对于理化性质不同的溶质，细胞膜具有不同的转运 机制。

（-）单纯扩散

|  | 带电荷的无机离子 |
| --- | --- |
| 脂溶性小分子或不带较大的极性分子**（Na\ K\ C：**、 | |
| 电荷的极性小分子 **（W**萄糖等） 庁、**er**等） | |
|  | |
|  |  |
| 酬磁 |  |
|  |  |

单纯扩散（simple diffusion）是指物质从质膜的高浓度一侧通过脂质分子间隙向低浓度一侧进行 的跨膜扩散。这是一种物理现象，没有生物学转运机制参与，无需代谢耗能,属于被动转运，也称简单 扩散。如图2-2所示,经单纯扩散转运的物质都是脂溶性（非极性）物质或少数不带电荷的极性小分 子物质，如。2＜。2、吨、类固醇激素、乙醇、尿素、甘油、水等。根据相似相溶原理，高脂溶性物质容易 穿越脂质双层，因此。2＜。2、呢等高脂溶性小分子的跨膜扩散速度很快（如呼吸时肺毛细血管与肺 泡之间的气体交换）；水是不带电荷的极性小分子，也能以单纯扩散的方式通过细胞膜,但脂质双层对 水的通透性很低，故扩散速度很慢（某些组织对水的通透性很大,是因为其细胞膜上存在水通道的缘 故，见后）；分子较大的非脂溶性物质，如葡萄糖、氨基酸等,很难直接通过膜脂质双层;各种带电离子,

尽管其直径很小,却也不能通透膜脂质双层O

图2-2单纯扩散示意图

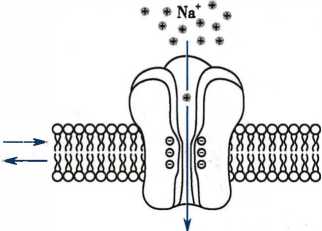
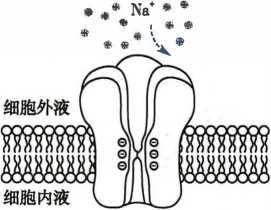
物质经单纯扩散转运的速率主要取决于被 转运物在膜两侧的浓度差和膜对该物质的通透 性。浓度差愈大、通透性愈高，则单位时间内物 质扩散的量就愈多。另外，物质所在溶液的温 度愈高、膜有效面积愈大,转运速率也愈高。

（二）易化扩散

易化扩散（facilitated diffusion）是指非脂溶 性的小分子物质或带电离子在跨膜蛋白帮助 下,顺浓度梯度和（或）电位梯度进行的跨膜转 运。根据跨膜蛋白及其转运溶质的不同，易化 扩散可分为经通道的易化扩散和经载体的易化扩散两种形式。两者都属于被动转运，无需消耗ATP。

1.经通道的易化扩散各种带电离子在通道蛋白的介导下，顺浓度梯度和（或）电位梯度的跨膜 转运称为经通道的易化扩散（facilitated diffusion via channel）。由于经通道转运的溶质几乎都是离子, 因而这类通道蛋白也称离子通道（ion channel）0离子通道均无分解ATP的能力，它们所介导的跨膜 转运都是被动的。如图2-3所示,离子通道蛋白贯穿脂质双层、中央有亲水性孔道（pore）o当通道处

于关闭状态时没有离子通过;通道开放时离子可经孔道从膜的高浓度一侧向低浓度一侧扩散。离子 通过时无需与通道蛋白结合，能以极快的速度跨越细胞膜。据测定，通道开放时离子转运速率可达每 秒］06 ~108个。



(通道开放)

(通道关闭)

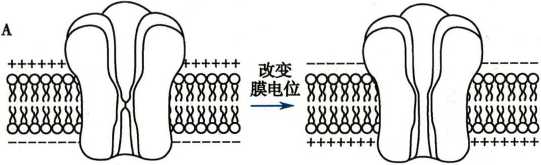
图2-3离子经通道易化扩散示意图

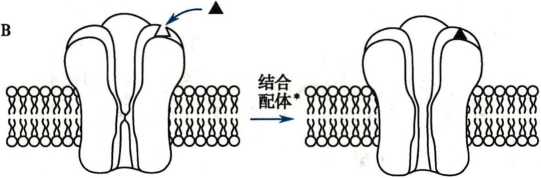
离子通道具有两个重要的基本特征：

1. 离子选择性:离子选择性(ion selectivity)是指每种通道只对一种或几种离子有较高的通透能 力，而对其他离子的通透性很小或不通透。例如，钾通道对K十的通透性要比Na\*大1000倍;乙酰胆碱 受体阳离子通道对小的阳离子如Na+ K+高度通透，而Cl-则不能通透。据此，可将通道分为钠通道、 钙通道、钾通道、氯通道和非选择性阳离子通道等。通道对离子的选择性取决于孔道的口径和带电状 况'等因素，如阳离子通道的内壁带负电荷，故有助于阳离子通过而阻碍阴离子通过(见图2-3)。此 夕卜，通道的离子选择性还与通道的形状、内壁的化学结构以及离子键分布等有关。
2. 门控特性委如:大部分通道蛋白分子内部有一些可移动的结构或化学基团，在通道开口处起 “闸门”作用。许多因素可引起闸门运动，导致通道的开放或关闭，这一过程称为门控(gating)。在静 息状态下,大多数通道的闸门都处于关闭状态，只有受到刺激时才发生分子构象变化，引起闸门开放。 根据闸门对不同刺激的敏感性，即门控特性，可将离子通道分为:①电压门控通道(voltage-gated ion channel),这类通道受膜电位调控(图2-4A)。当膜两侧电位差发生改变，通常是在膜发生去极化时, 通道蛋白分子内的一些带电化学基团(也称电位感受区)发生移动，进而引起分子构象变化和闸门开 放，如神经细胞轴突膜中的电压门控钠通道。电压门控通道的开放是神经或肌肉发生动作电位的基 本机制。体内也有少量电压门控通道是在膜发生超极化时才打开的，如存在于心肌细胞膜中的I通 道(见第四章)。②化学门控通道(chemical-gated ion channel),这类通道受膜外或膜内某些化学物质 调控(图2-4B)。这是一类兼有通道和受体功能的蛋白分子，也称配体门控通道(ligand-gated ion channel)，如骨骼肌终板膜上的N2型乙酰胆碱受体，也称吨型乙酰胆碱受体阳离子通道，其膜外侧有 两个乙酰胆碱结合位点，结合位点与乙酰胆碱分子结合后可使通道的构象发生改变，引起闸门开放。 化学门控方式对神经元之间或神经元与肌肉之间的信号传递极其重要。③机械门控通道 (mechanically-gated ion channel),这类通道受机械刺激调控，通常是质膜感受牵张刺激后引起其中的 通道开放或关闭(图2-4C),如耳蜗基底膜毛细胞上的机械门控通道、动脉血管平滑肌细胞上的机械 门控钙通道等。某些感受器细胞(如触觉、听觉、运动觉、位置觉、血压)的换能作用也是经机械门控 通道介导的。

此外,也有少数通道始终是开放的，这类通道称为非门控通道，如神经纤维上的钾漏通道 (potassium leak channel)**。**

细胞膜中除离子通道外,还存在水通道(water channel) 0如前所述,水分子可以单纯扩散的方式 通过细胞膜,但膜脂质对水的通透性很低，扩散速度很慢。事实上，某些细胞对水的转运速率可达到 W,惊人的程度。例如，红细胞每秒允许百倍于自身容积的水通过其质膜，若将红细胞置于低渗溶液中，





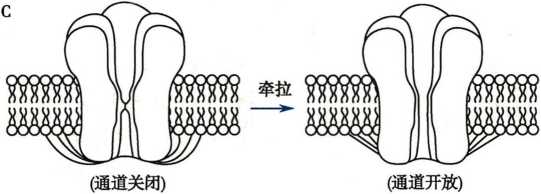
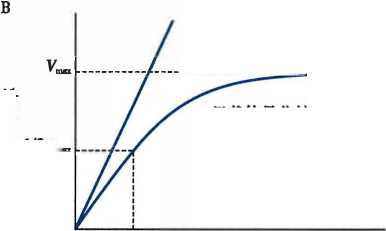
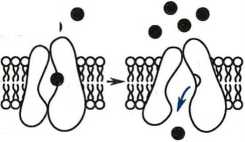


图2-4离子通道的门控特性示意图

A,电压门控通道;B.化学门控通道;C.机械门控通道 \*配体是能够与受体特异结合的化学物质

水很快进入细胞内，使之膨胀而发生溶血;此外，肾小管、集合管、呼吸道以及肺泡等处的上皮细胞对 水的转运能力也很强。在这些细胞的质膜中，存在着大量对水高度通透且总是开放的水通道。组成 水通道的蛋白称为水通道蛋白(aquaporin,AQP),其水相孔道只能允许水分子以单列形式扩散通过， 但速率可达到每秒2x10,个。各种离子水化后因直径加大，因而不能通过水通道。由于细胞膜水通 道的发现,Peter Agre被授予2003年诺贝尔化学奖。目前发现，各种哺乳类细胞上至少存在有十多种 以上的水通道蛋白。某些细胞膜上水通道密度还可受生理性调控，如肾小管上皮细胞膜上水通道的 数量可因抗利尿激素水平的升高而增加，这是尿浓缩的机制(见第八章)。

2.经载体的易化扩散载体(carrier)也称转运体(transporter),＞介导多种水溶性小分子物质或 离子跨膜转运的一类整合膜蛋白。与离子通道或水通道不同，各种载体或转运体不存在贯穿整个细 胞膜的孔道结构，但能与一个或少数几个溶质分子或离子特异性结合。经载体的易化扩散(facilitated diffusion via carrier)是指水溶性小分子物质在载体蛋白介导下顺浓度梯度进行的薦膜转运，属于载体 介导的被动转运(载体介导的主动转运见后)。如图2-5A所示，当载体上的结合位点朝向被转运物浓 度较高的一侧时，结合位点与底物(指被转运物)分子结合的概率较高;与底物结合后,载体蛋白发生 构象改变，底物被封闭(occlude)于载体蛋白内，随之结合位点朝向底物浓度较低的膜的另一侧;于是 底物从结合位点上解离并释放到膜的另一侧。当膜两侧的底物浓度相等时，底物的净转运为零。由 于载体转运时载体蛋白需经历“与底物结合-构象变化-与底物解离”等一系列过程，因此物质经载体 转运的速率较慢，每秒转运的分子或离子数仅有200 -50 000个,远低于离子通道或水通道的转运速 率。体内许多重要的物质如葡萄糖、氨基酸等的跨膜转运就是经载体易化扩散实现的,如葡萄糖转运 体(glucose transporter,GLUT)可将胞外的葡萄糖顺浓度梯度转运到细胞内。GLUT有多种类型，分布 于不同的组织细胞。其中,GLUT1表达于多种组织细胞，是一种基本的葡萄糖转运体;GLUT4分布于 横纹肌和脂肪等组织，基础状态下主要储存于胞质内的囊泡膜中,可受肌肉活动的影响和胰岛素的调件



节。肌肉活动时，含GLUT4的囊泡通过出胞而插入肌细胞膜，可使肌细胞得到更多的葡萄糖;血中胰 岛素水平增高时,GLUT4囊泡可在几分钟内启动出胞而插入细胞膜，大大提高细胞转运葡萄糖的能 力。有些糖尿病患者因缺乏胰岛素而不能使血中葡萄糖有效转入细胞内，因而岀现高血糖。有些糖 尿病患者常伴有GLUT4数量或功能降低，此时即使胰岛素水平正常仍不能有效转运葡萄糖，岀现胰 岛素抵抗。

载体介导的易化扩散具有以下特点：

**（1）** 结构特异性:各种载体只能识别和结合具 有特定化学结构的底物。例如，同样浓度差的情况 下，葡萄糖载体对右旋葡萄糖（人体内可利用的糖类 都是右旋的）的转运量远超过左旋葡萄糖。

（2） 饱和现象：由于细胞膜中载体的数量和转

运速率有限，当被转运的底物浓度增加到一定程度 时，底物的扩散速度便达到最大值（昨釭），不再随底 物浓度的增加而增大，这种现象称为载体转运的饱 和现象（saturation）。与此不同的是，在单纯扩散、离 子经通道易化扩散以及水的渗透过程中，转运速率 通常随被转运物浓度的增加而呈线性增加（图2・ **5B）**。最大扩散速度、缸能反映载体蛋白构象转换 的最大速率;扩散速度达R虹一半（1/2匕虹）时的底 物浓度，称为米氏常数（Michealis constant, ,可反

映载体蛋白对底物分子的亲和力和转运效率。凡愈 小,表示亲和力和转运效率愈高，反之亦然（图2- **5B）**。

（3） 竞争性抑制：如果有两种结构相似的物质 都能与同一载体结合，两底物之间将发生竞争性抑 制（competitive inhibition） o其中，浓度较低或 凡较

，被转运底物.

*\_二结合位点• •*

隧

载体蛋白

（底物与载体结合）（底物被封闭）（底物与载体分离）

底物浓度

比

单纯扩散或 经通道易化扩散

**I1/2K**

经载脚化扩散

图2-5经载体易化扩散及其饱和现象示意图 A.经载体易化扩散的过程;B.经载体易化扩 散的饱和现象，而单纯扩散或经通道易化扩散 无饱和现象

*V\_：*最大扩散速率;凡:米氏常数，即转运速率 达到**Vm**釭一半时的底物浓度

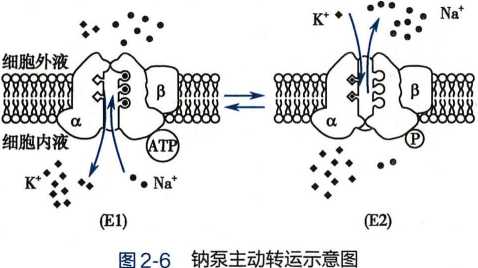
大的溶质更容易受到抑制。

（三）主动转运

某些物质在质膜两侧的分布是具有明显浓度梯度的，如细胞外的Na +和Ca2 +浓度明显高于胞质 内，而胞质内的**K**十浓度明显高于细胞外。这种状态不可能经物质的扩散实现，是通过膜的主动转运 系统完成的。主动转运（active transport）是指某些物质在膜蛋白的帮助下，由细胞代谢提供能量而进 行的逆浓度梯度和（或）电位梯度跨膜转运。完成主动转运的膜蛋白本质上也属于载体，也有同被转 运底物特异性结合的特征。根据膜蛋白是否直接消耗能量，主动转运可分为原发性主动转运和继发 性主动转运。一般所说的主动转运是指原发性主动转运。

1.原发性主动转运 细胞直接利用代谢产生的能量将物质逆浓度梯度和（或）电位梯度转运的 过程称为原发性主动转运（primary active transport） o原发性主动转运的底物通常为带电离子，因此介 导这一过程的膜蛋白或载体被称为离子泵（ion pump）。离子泵的化学本质是ATP酶,可将细胞内的 ATP水解为ADP,自身被磷酸化而发生构象改变,从而完成离子逆浓度梯度和（或）电位梯度的跨膜 转运。一离子泵种类很多，常以它们转运的离子种类命名，如同时转运Na十和K +的钠-钾泵、转运**Ca2 +**的 钙泵、转运H十离子的质子泵等。

（1）钠钾泵:钠钾泵（sodium-potassium pump）是哺乳动物细胞膜中普遍存在的离子泵，简称钠泵。 由于钠泵的发现，生物化学家Jens C Skou与他人共享1997年的诺贝尔化学奖。如图2-6所示，钠泵 是由a和B两个亚单位组成的二聚体蛋白质。其中,a亚单位是催化亚单位，需在膜内的Na +和膜外

的**K\***共同参与下才具有**ATP**酶活性，故钠泵 也称钠-钾依赖式**ATP**酶(**Na，, K\*-ATPase)**。 **a**亚单位上有**3**个**Na\2**个**K\***和一个**ATP** 分子的结合位点，可表现为**E1**和**E2**两种主 要构象。当**a**亚单位与**ATP**结合时，构象为 **E1**,离子结合位点朝向细胞内侧，此时**a**亚 单位对**K\***亲和力较低而对**Na\***亲和力较高， 使已结合的**2**个**K?**释放到细胞内，并与细胞 内**3**个**Na\***结合;结合**Na\***后，**a**亚单位的

**ATP**酶活性被激活,**ATP**分解,**a**亚单位被磷酸化,构象由**E1**转变为**E2,**离子结合位点朝向细胞外 侧，这时**a**亚单位对亲和力降低而对**K?**亲和力增高，使已结合的**3**个**Na\***释放到细胞外，并与胞 外的**2**个**K\***结合;结合須后,**a**亚单位发生去磷酸反应，再次与另一分子的**ATP**结合并触发构象由 **E2**回到**E1**，从而完成了钠泵的一个转运周期。因此，钠泵每分解一分子**ATP**可逆浓度差将**3**个**Na\*** 移出胞外，将**2**个**K\***移入胞内，其直接效应是维持细胞膜两侧**Na\***和**K\***的浓度差，使细胞外液中的 **Na\***浓度达到胞质内的**10**倍左右，细胞内的**K\***浓度达到细胞外液的**30**倍左右。同时,钠泵每次活动 都会使**3**个**Na\***移出胞外、**2**个**K\***移入胞内，产生一个正电荷的净外移，故钠泵具有生电效应。钠泵转 运的一个周期约需**10**毫秒，即最大转运速率为每秒**500**个离子尊。

在哺乳动物，细胞膜钠泵活动消耗的能量通常占细胞代谢产能的**20% -30%,**有的细胞如某些 功能活动活跃的神经细胞甚至可占到**70%** ,提示钠泵活动对维持细胞的正常功能十分重要。一般认 为，细胞膜上钠泵活动的生理意义主要有:①钠泵活动造成的细胞内高須为胞质内许多代谢反应所 必需，如核糖体合成蛋白质就需要高**K\***环境。②维持胞内渗透压和细胞容积。在静息状态下，膜对 **Na\K+**都有一定通透性**(K\***漏通道)。虽然这时**K**的通透性相对较高，但由于膜内有机负离子(带负 电的蛋白质、核昔酸等)的吸引，外漏的**K+**较少，而受浓度差和电位差的驱动漏入到胞内的数量则 相对较多。钠泵的活动可将漏入胞内的**Na\***不断转运出去，保持细胞正常的渗透压和容积，以防细胞 水肿。③钠泵活动形成的**Na\***和**K+**跨膜浓度梯度是细胞发生电活动如静息电位和动作电位的基础 (见本章第三节)。④钠泵活动的生电效应可使膜内电位的负值增大，直接参与了静息电位的形成 (见本章第三节)。⑤钠泵活动建立的**Na，**跨膜浓度梯度可为继发性主动转运提供势能储备(见后 文)。钠泵抑制剂哇巴因**(ouabain)**与钠泵**E2**状态下的细胞外部结构有较高的亲和力，可以改变钠泵 构象，阻断钠泵活动。

1. 钙泵:钙泵**(calcium pump)**是哺乳动物细胞上广泛分布的另一种离子泵，也称**Ca2+-ATP**酶。 钙泵不仅位于质膜上，还集中分布于肌细胞的肌质网和其他细胞的内质网膜上。质膜上的钙泵称为 质膜钙**ATP**酶**(plasma membrane Ca2+-ATPase,PMCA),**肌质网和内质网膜上的钙泵称为肌质网和内 质网钙 **ATP** 酶(**sarcoplasmic and endoplasmic reticulum calcium ATPase,SERCA) o** 钙泵的活动原理类似 于钠泵，不同的是钙泵具有特异性的**Ca，**,结合位点，当胞质内**Ca**眼浓度升高时,**Ca**眼通过与钙调素 **(calmodulin,CaM)**蛋白的结合可刺激钙泵活动。**PMCA**每分解**1**分子**ATP,**可将其结合的**1**个**Ca，**+由 胞质内转运至胞外**;SERCA**则每分解**1**分子**ATP**可将**2**个**C/**从胞质内转运至内质网中。两种钙泵 的共同作用可使胞质内游离**Ca&**浓度保持在**0. 1 ~0.2**呻**iol/L**的低水平,仅为细胞外液**Ca**。,浓度**(1 ~ 2mmol/L)**的万分之一。在如此低浓度的游离**Ca，**+背景下,细胞对胞质内**C/**+浓度的增加将变得非常 敏感,以致经钙通道流入胞质内的**C/**成为触发或激活许多生理过程如肌细胞收缩、腺细胞分泌、神 经递质释放以及某些酶蛋白或通道蛋白的激活等的关键因素。
2. 质子泵:人体内有两种重要的质子泵**(proton pump) 0** 一种是主要分布于胃腺壁细胞和肾脏 集合管闰细胞顶端膜上的**H+,K+-ATP**酶(也称氢钾泵)。氢钾泵与钠钾泵同属一个家族，也由两个亚 单位组成,**a**亚单位的活动机制类似于钠-钾泵。但氢-钾泵的主要功能是分泌**H+**和摄入**K\*,**可逆浓

度梯度将W有效地分泌到胃液或尿液中，分别参与胃酸形成和肾脏的排酸功能。据测算，胃腺壁细 胞的质子泵可逆着100万倍的H十浓度差转运H十，肾脏集合管闰细胞上的质子泵可逆着900倍的H, 浓度差转运H飞临床上治疗胃溃疡和十二指肠溃疡时釆用的药物奥美拉哩就是一种质子泵抑制剂， 可特异性结合并抑制胃腺壁细胞的质子泵，阻断胃酸分泌。另一种质子泵是分布于各种细胞器膜中 的W-ATP酶，也称氢泵。氢泵不依赖K**十**，可将H十由胞质内转运至溶酶体、内涵体、高尔基复合体、内 质网、突触囊泡等细胞器内，以维持胞质的中性和细胞器内的酸性,使不同部位的酶都处于最适pH 环境,同时也建立起跨细胞器膜的H\*浓度梯度,为溶质的跨细胞器膜转运提供动力(见后文)。

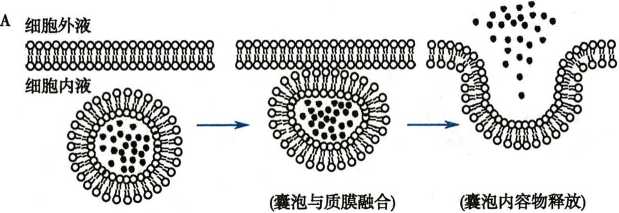
2.继发性主动转运 某些物质的主动转运不直接来自ATP的分解，而是利用原发性主动转运机 制建立起的Na\*或H+的浓度梯度，在Na\*或H+离子顺浓度梯度扩散的同时使其他物质逆浓度梯度和 (或)电位梯度跨膜转运，这种间接利用ATP能量的主动转运过程称为继发性主动转运(secondary active transport)。显然，继发性主动转运依赖于原发性主动转运，若用药物(如哇巴因)抑制钠泵活 动，相应的继发性主动转运将会逐渐减弱，甚至消失。与易化扩散时只转运一个底物分子的载体即单 转运体(uniporter)不同，继发性主动转运的载体同时要结合两种或两种以上的分子或离子才能引起 载体蛋白的构象改变。根据这些物质的转运方向，继发性主动转运又分为同向转运和反向转运两种 形式。

1. 同向转运:被转运的分子或离子都向同一方向运动的继发性主动转运称为同向转运(sym- port),其载体称为同向转运体(symporter)。例如，葡萄糖在小肠黏膜上皮的吸收以及在近端肾小管上 皮的重吸收是通过钠-葡萄糖同向转运体实现的。其中,Na，在上皮细胞顶端膜两侧浓度梯度和(或) 电位梯度的作用下，被动转入胞内；葡萄糖分子则在Na十进入细胞的同时逆浓度梯度被带入胞内。 Na葡萄糖同向转运体在小肠黏膜是以2个Na十和1个葡萄糖同时转运的，在肾小管处则是以1个 Na\*和1个葡萄糖进行转运。氨基酸在小肠的吸收是通过Na氨基酸同向转运体以同样的方式进行 的。此外，肾小管上皮细胞的Na,-K+ -2C「同向转运体、Na,-HCO3 -同向转运体、甲状腺上皮细胞的 Na + -I -同向转运体以及突触前膜对单胺类递质再摄取等都属于Na\*依赖性转运体介导的同向转运。
2. 反向转运:被转运的分子或离子向相反方向运动的继发性主动转运称为反向转运(antiport) 或交换(exchange),其载体称为反向转运体(antiporter)或交换体(exchanger )。人和高等动物体内有 两种重要的交换体:①Na+-Ca•交换体:是一类可同时结合Na\*与Ca2+并进行反向跨膜运输的转运体, 广泛分布于细胞的质膜和其他膜性结构上。质膜上的Na+-Cf交换体通常是在Na\*顺电化学梯度进 入细胞内的同时，将细胞内的Ca2,逆浓度梯度转运到细胞外，与维持细胞内Ca正稳态有关。例如，心 肌细胞在兴奋-收缩耦联过程中流入胞内的Ca2+主要是通过Na+-Ca2+交换体将Ca2+排出细胞的。几乎 所有细胞都存在Na+-Ca2+交换体，且多以转入3个Na十和排出1个Ca•的化学计量进行转运。②Na= H交换体:是同时结合Na十与H并完成反向跨膜转运的膜蛋白。部分组织细胞表达Na+-H十交换体, 肾小管近端小管上皮细胞的顶端膜则分布较多，其可将胞外即肾小管管腔内的1个Na\*顺电化学梯 度重吸收进入细胞内，同时将胞内的1个H十逆浓度梯度分泌到管腔中，这对维持机体的酸碱平衡具 有重要意义。

在绝大多数情况下，溶质跨质膜转运的动力来自钠泵活动建立的Na十的跨膜浓度梯度，而溶质跨 细胞器膜转运的动力则来自质子泵活动建立的H十的跨膜浓度梯度，如突触囊泡膜中的单胺类递质转 运体，就是与囊泡内高浓度的H\*交换而实现的，囊泡每排出2个H\*,可将1个单胺类分子转入囊 泡内。

(四)膜泡运输

大分子和颗粒物质进出细胞并不直接穿过细胞膜，而是由膜包围形成囊泡，通过膜包裹、膜融合 和膜离断等一系列过程完成转运，故称为膜泡运输(vascular transport)。膜泡运输可同时转运大量物 质，故也称批量运输(bulk transport)。膜泡运输是一个主动的过程，需要消耗能量，也需要更多蛋白质 参与，同时还伴有细胞膜面积的改变。膜泡运输包括出胞和入胞两种形式(图2-7)。.



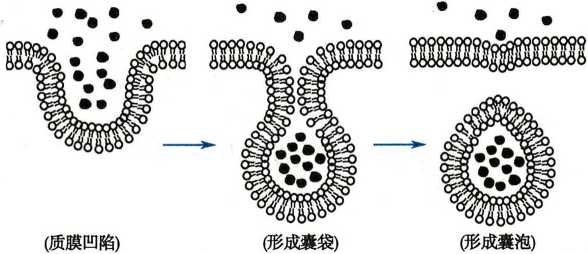


图2-7膜泡运输示意图

A.出胞过程;B.入胞过程

1. 出胞 出胞(exocytosis)是指胞质内的大分子物质以分泌囊泡的形式排出细胞的过程。例如， 外分泌腺细胞排放酶原颗粒和黏液、内分泌腺细胞分泌激素、神经纤维末梢释放神经递质等过程都属 于出胞。几乎所有的分泌物都是通过内质网-高尔基体系统形成和处理的。由粗面内质网上核糖体 合成的蛋白质可转移到高尔基体加工处理，形成具有膜包裹的分泌囊泡。出胞时，在多种蛋白质的介 导下，囊泡逐渐移向细胞膜的内侧,并与细胞膜发生融合、破裂，最后将其内容物释放到细胞外(图2- 7A)O由于在出胞过程中囊泡膜与质膜融合,因而会使细胞膜表面积有所增加。出胞有两种形式：
2. 持续性出胞:持续性出胞是指细胞在安静情况下，分泌囊泡自发地与细胞膜融合而使囊泡内 大分子物质不断排出细胞的过程，如小肠黏膜杯状细胞分泌黏液的过程。
3. 调节性出胞:调节性出胞是指细胞受到某些化学信号(如激素)或电信号(如动作电位)的诱 导时，储存于细胞内某些部位的分泌囊泡大量与细胞膜融合，并将囊泡内容物排出细胞的过程，如动 作电位到达神经末梢时引起的神经递质释放。
4. 入胞入胞(endocytosis)是指细胞外大分子物质或物质团块如细菌、死亡细胞和细胞碎片等 被细胞膜包裹后以囊泡形式进入细胞的过程，也称内化(internalization)0进入细胞后的囊泡随即被 溶酶体进行处理。与出胞相反，入胞过程可使细胞膜面积有所减小。入胞也可分为两种形式：
5. 吞噬:被转运物质以固态形式进入细胞的过程称为吞噬(phagocytosis)0吞噬所转运的物质 不是以分子而是以团块或颗粒形式出现,如细菌、死亡细胞或组织碎片等。吞噬发生时，细胞膜在膜 受体和收缩蛋白参与下伸出伪足,逐渐将团块或颗粒包裹起来，经膜融合、离断后进入胞内,形成直径 较大的膜性囊泡(1 ~2|im),即吞噬泡。吞噬仅发生于一些特殊的细胞,如组织中的巨噬细胞和血细 胞的中性粒细胞等。当机体发生炎症时，血液中的中性粒细胞与单核细胞数量会增多。它们可迅速 穿越血管内皮进入感染部位，其中单核细胞转化成巨噬细胞，后者与中性粒细胞共同发挥吞噬病原体 的作用。
6. 吞饮:被转运物质以液态形式进入细胞的过程称为吞饮(pinocytosis)0吞饮可发生于体内几 乎所有的细胞，是多数大分子物质如蛋白质分子进入细胞的唯一途径。当这些大分子物质接触到细 胞膜时，吞饮活动增强。这时，细胞在接触转运物质处发生膜的凹陷，逐渐形成囊袋样结构包裹被转 运物,再经膜的融合、离断、进入胞内,形成直径较小的囊泡(0.1~0.2呻)即吞饮泡(图2-7B)。吞饮 e

又可分为液相入胞和受体介导入胞两种方式。液相入胞**(fluid-phase endocytosis)**是指溶质连同细胞 外液连续不断进入胞内的一种吞饮方式。液相入胞对底物的选择没有特异性,转运溶质的量与胞外 溶质的浓度成正比。受体介导入胞(**receptor-mediated endocytosis)**是被转运物与细胞膜受体特异性结 合后,选择性进入细胞的一种入胞方式。受体通常集中在细胞膜外表面称为有被小窝**(coated pit)**的 凹陷之处。这种入胞方式非常有效，在溶质选择性进入细胞的同时,细胞外液很少进入;而且即使胞 外溶质的浓度很低，也不影响有效的入胞过程。许多大分子物质，如运铁蛋白、低密度脂蛋白、维生素 **B12**转运蛋白等都是通过受体介导入胞方式进行的。其中，血浆中的低密度脂蛋白**(low-density lipopro- tein,LDL)**主要在肝脏由细胞膜上的**LL**受体介导入胞，被溶酶体消化后将其结合的胆固醇释放出来 以供利用。如果**LDL**过高或**LDL**受体缺乏,**LDL**将不能被正常代谢,从而使血浆中**LDL**浓度升高，引 起高胆固醇血症和动脉硬化。

(祁金顺)

第二节细胞的信号转导

一、信号转导概述

(-)信号转导的概念

尽管细胞的信号转导**(sigal transduction)**是指生物学信息(兴奋或抑制)在细胞间或细胞内转换 和传递，并产生生物效应的过程，但通常指跨膜信号转导**(trmsmembrane si gnattransduction),**即生物活 性物质(激素、神经递质、细胞因子等)通过受体或离子通道的作用而激活或抑制细胞功能的过程。 一般把参与完成细胞间信号通讯或细胞内信号转导的化学物质称为信号分子**(si gnat molecule)**,专司 生物信息携带功能的小分子物质称为信使分子**(messenger molecule)**，完成细胞间或细胞内生物信息 转换和传递的信号分子链称为信号转导通路**(sipisS transduction pathway**或**signaling pathway)**。因此， 细胞信号转导的核心在于通过特定信号转导通路进行生物信息的细胞内转换与传递过程，并可涉及 对相关功能蛋白质的基因表达过程的调控。尊

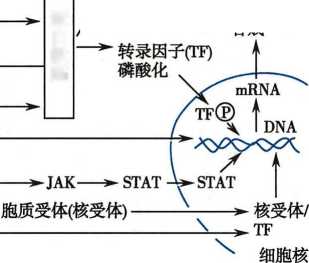
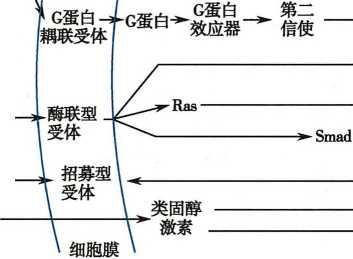
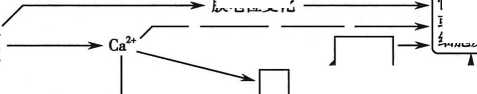
1. 信号转导的生理意义

细胞的信号转导本质上就是细胞和分子水平的功能调节，是机体生命活动中生理功能调节的基 础。机体在对内、外环境变化的适应过程中，宏观上需要机体各系统、器官之间的相互协调(神经、体 液和自身调节)完成适应性反应，微观上三种调节方式都要依赖机体各种功能细胞的协调活动、各司 其职，其中必然在各种细胞间需要有复杂的信号交流过程，这一过程就是细胞的信号转导。

信号转导中的信号指的是生物学信号，即带有生物学意义的信号，可以是物理信号，如电、声、光 和机械牵张等，更多的是以化学物质为载体的化学信号，如激素、神经递质和细胞因子等。所以信号 可以来自外环境的刺激,也可以来自体内细胞的产生和释放。至于信号转导的结果即生物效应，可以 是对靶细胞功能的影响，也可以是对靶细胞代谢、分化和生长发育的影响，甚至是对靶细胞形态结构 和生存状态等方面的影响。

1. 主要的信号转导通路

在信号转导通路中，受体(**receptor)**是指细胞中具有接受和转导信息功能的蛋白质。在细胞膜中 的受体称为膜受体，在胞质内和核内的受体分别称为胞质受体和核受体。能与受体发生特异性结合 的活性物质称为配体**(ligand)**。依据参与介导的配体和受体特性的不同，信号转导有两类方式(图**2- 8)**。一类是水溶性的配体或物理信号，先作用于膜受体，再经跨膜和细胞内信号转导机制产生效应， 这是本节介绍的主要内容。依据膜受体的特性可分为多种通路，主要是离子通道型受体、**G**蛋白耦联 受体、酶联型受体和招募型受体介导的信号转导。另一类是脂溶性配体通过单纯扩散进入细胞内，直 接与胞质受体或核受体结合而发挥作用，通常都通过影响基因表达而产生效应,称为核受体介导的信 '妒；门， 号转导。应当指出的是,大部分膜受体介导的信号转导通路亦可改变转录因子活性而影响基因表达。



电、机械等

/神经递质' *C*

膜电位变化

环境刺激

V

胞间信使(第一信使)

/离

型壺体/离子

,电疵

- - 醇 长子 胞子固素 生因细因类激

蛋白磷

快速 或长效 细胞反应

蛋白质

蛋白激酶

图2-8 几种主要信号转导通路的模式图

Ras：一种小G蛋白；Smad: Smad蛋白，具有转录因子(TF)作用的蛋白质家族；JAK: Janus酪氨酸激酶；

STAT：信号转导子与转录激活子

另外，在细胞内也存在直接由细胞内功能区隔触发或传播的信号转导通路，对各细胞器与其他细 胞成分的活动协调至关重要。例如，内在分泌(intracrine)的成纤维细胞生长因子FGF】和FGF,以及 白细胞介素IL-1,即直接在细胞内发挥信号转导作用。

1. 信号网络系统

细胞的信号转导机制研究是目前生理学乃至生命科学研究的热点。研究表明，不仅信号转导通 路的细节非常复杂,涉及蛋白质等相互作用以及相关基因的表达过程，而且各种信号转导通路间存在 更为复杂的联系，构成信号间的交互对话(cross-talk)甚至是信号网络(signaling network)系统。尽管 近年来对信号转导机制的研究已经取得了许多重大进展，涉及多个“组学"(omics),但仍属于亟待深 入研究和探索的领域晶。

1. 信号转导与人类疾病

由于细胞的信号转导功能就是机体生理功能调节的细胞和分子机制，所以信号转导通路及信号 网络中各信号分子、信号分子间以及信号通路间的相互作用的改变，是许多人类疾病的分子基础，这 已在癌症、动脉硬化、心肌肥大、炎症性疾病以及神经退行性疾病等发生发展的病理机制研究中取得 了显著进展。另外，信号分子、信号转导环节以及信号网络的节点，也是药物作用的有效靶点，是目前 基础与临床医学、药物治疗学,乃至药物设计中最前沿的领域之一。尊

二、离子通道型受体介导的信号转导

本章第一节所述的经通道的易化扩散，因离子通道转运带电离子所产生的跨膜电流，可以改变细 胞的生物电活动,进而显示跨膜信号转导功能(见图2-8)。其中化学门控通道是一类由配体结合部 位和离子通道两部分组成、同时具有受体和离子通道功能的膜蛋白，故称为离子通道型受体(ion channel receptor)或促离子型受体(ionotropic receptor) 0调控这些通道的化学物质(配体)是一些信使 分子。而“促离子型”是指该类受体被激活后可引起离子跨膜移动的变化,实现信号转导功能。

离子通道型受体因其本身即为离子通道,当配体(激动剂)与受体结合时,离子通道开放,细胞膜 对特定离子的通透选择性增加,从而引起细胞膜电位的改变，表现出路径简单和速度快的特点，如从 递质结合受体到产生电位变化仅需0.5毫秒,适于完成神经电信号的快速传递。常见的非选择性阳 离子通道受体有烟碱(N)型乙酰胆碱(ACh)受体(nAChR)、促离子型谷氨酸受体(iGluR)等，如骨骼 肌终板膜中的N2型ACh受体阳离子通道，由运动神经末梢释放的ACh激活，产生Na,内流为主的离 呃

子跨膜移动，导致膜电位变化，最终引起肌细胞的兴奋。而氯通道受体有甘氨酸受体(GlyR)、"{-氨基 丁酸A受体(GABAaR)等，如神经元膜上的GABAaR被递质激活后，氯通道开放而引起C「内流，使膜 电位变得更负，导致神经元兴奋性降低而产生抑制。

尽管电压门控通道和机械门控通道不称为受体，但它们也能将接受的物理刺激信号转换成细胞 膜电位变化,具有与化学门控通道类似的**“**促离子型**”**信号转导功能，故也可归入离子通道型受体介 导的信号转导中。与化学门控通道不同的只是接受的是电信号或机械信号，但它们也通过离子通道 的活动和跨膜离子电流将信号转导至细胞内。例如，骨骼肌终板膜中的N型ACh受体阳离子通道 激活所产生的膜电位变化，还需进**一**步激活邻近的肌细胞膜中电压门控钠通道,进而产生动作电位才 能引发骨骼肌收缩。血压升高时，血液对血管壁平滑肌的扩张刺激，可激活平滑肌细胞膜中机械门控 离子通道，导致Ca2\*内流，引起血管平滑肌的收缩。

三、G蛋白耦联受体介导的信号转导

G蛋白耦联受体(G protein-linkedreceptor)是指被配体激活后，作用于与之耦联的G蛋白，再引发 一系列以信号蛋白为主的级联反应而完成跨膜信号转导的**一**类受体。G蛋白耦联受体既无通道结 构，也无酶活性，它所触发的信号蛋白之间的相互作用主要是一系列的生物化学反应过程(图2-9), 故也称为促代谢型受体(metabotropic receptor)。G蛋白耦联受体介导的信号转导所涉及的信号分子 包括多种信号蛋白和第二信使，信号蛋白主要包括G蛋白耦联受体、G蛋白、G蛋白效应器和蛋白激 酶等。由于G蛋白耦联受体介导的信号转导需要经过多级信号分子的中继，因而较离子通道型受体 介导的信号转导慢,但作用的空间范围大、信号的逐级放大作用明显。•导



联受体激活的G蛋白耦联受体

G蛋白 激活的G蛋白

>—、

G蛋白为应器 激活的

**(酶或並**诅)(■-

腺昔酸环化酶(AC) . 磷脂酶C(PLC)

G蛋白遥器1磷贮酯酚DE)  
三或钾通道等

第二信使

或其前体 臺讖觸渤蠢信激酶赖 **蛋白**激酶g(pkg)}或通道激酶

cAMP

第二信使,监、Ca" 浓度壳dg,„

、**leGMP**

酶或通道或 转录因子被

激活或抑制

图2-9 G蛋白耦联受体介导的跨膜信号转导通路

(**-**)主要的信号蛋白和第二信使

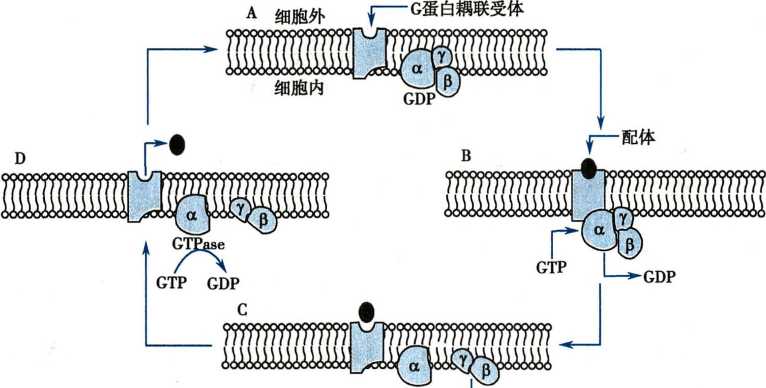
1. G蛋白耦联受体G蛋白耦联受 体分布广泛，是膜受体中最大的家族，目 前已知的有1000多种，而人类基因组中已 知编码该类受体的基因约有2000个。激 活这类受体的配体也种类繁多，如儿茶酚 胺、5-羟色胺、乙酰胆碱、氨基酸类神经递 质以及几乎所有的多肽和蛋白质类神经 递质和(或)激素(钠尿肽家族除外)，还有 光子、嗅质和味质等。这类受体在结构上 均由形成7个跨膜区段的单条多肽链构 成(故又称7次跨膜受体)，每个跨膜区段 由高度保守的20 -27个氨基酸残基形成

a-螺旋结构。Letkowitz和Kobilka因对G蛋白耦联受体研究的杰出贡献而共享2012年诺贝尔化学 奖。这类受体位于胞外的N末端有糖基化位点,N末端或跨膜区可形成配体结合域,位于胞内侧的C 末端有丝氨酸和苏氨酸残基的磷酸化位点，而连接跨膜区段的胞内环和C末端则形成G蛋白结合 域。因此,G蛋白耦联受体被配体激活后，通过改变分子构象而结合并激活G蛋白，再通过**一**系列级 联反应将信号传递至下游的最终效应靶标，不仅可调节离子通道活动，还可以调节细胞的生长、代谢、 细胞骨架结构以及通过改变转录因子的活性而调控基因表达等活动。

2. G蛋白 G蛋白*(*G protein)是鸟昔酸结合蛋白*(*guanine nucleotide-binding protein)的简称，是 G蛋白耦联受体联系胞内信号通路的关键膜蛋白。由于对G蛋白及其在细胞信号转导中作用的研究 成就,Gilman和Rodbeil共享了 1994年生理学或医学诺贝尔奖。G蛋白存在于细胞膜的内侧面，通常 指由a、心和丫三个亚单位构成的异三聚体G蛋白。另外,体内还存在小G蛋白(small G protein)和转 录因子两类G蛋白,但它们**一**般不直接受G蛋白耦联受体的激活。在异三聚体G蛋白中，a亚单位

是G蛋白主要的功能亚单位，既有结合GTP或GDP的能力，又具有GTP酶活性;而&和 > 亚单位通 常形成功能复合体发挥作用。一般根据a亚单位基因序列的同源性及其功能进行分类，已发现由17 个基因编码的23种不同的a亚单位，分为G，、G、G,和G”家族4大类型，每类又可分为多种亚类。另 外,5种［3亚单位和13种丫亚单位也已被克隆。

G蛋白的分子构象依其结合的鸟昔酸不同而异，与GDP结合为G蛋白三聚体-GDP复合物呈 失活态(图2-10A)，与GTP结合则为激活态(图2-10B,C)。G蛋白在失活态和激活态两种构象之 间进行相互变换，便发挥了信号转导的分子开关(molecular switch)作用,即激活态G蛋白导通、失 活态G蛋白中断信号的转导。在此过程中GDP的释放和GTP/GDP的转换是该循环的限速步骤， a亚单位的GTP酶活性是其关键(图2-I0D)。另外，激活态G蛋白解离成a亚单位-GTP复合物 (a-GTP)和的复合体两部分，各自激活相应的下游效应器(酶或离子通道)，把信号转导到细胞 内部。



**GTP**

效应器酶或离子通道

图2-10 G蛋白的激活和失活循环示意图

1. G蛋白效应器G蛋白效应器(G protein effector)是指G蛋白直接作用的靶标，包括效应器 酶、膜离子通道以及膜转运蛋白等。主要的效应器酶有腺昔酸环化酶(adenylyl cyclase,AC),磷脂 酶 C( phospholipase C,PLC)、磷脂酶 A2( phospholipase A2, PLA2 )和磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)等。效应器酶的作用是催化生成(或分解)第二信使物质。激活态G蛋白的a亚单位或 复合体不仅能直接门控离子通道(如M型ACh受体激活的内向整流钾通道即由p-y复合体直接激 活)，也可调节离子通道的活性(如复合体可直接上调甘氨酸受体的活性)，说明离子通道也可 直接成为G蛋白效应器,并表明G蛋白耦联受体与离子通道型受体各自介导的信号转导通路之间 具有交互性。
2. 第二信使第二信使(second messenger)是指激素、神经递质、细胞因子等细胞外信使分子(第 一信使)作用于膜受体后产生的细胞内信使分子。Sutherland因发现环-磷酸腺昔(cyclic adenosine monophosphate,cAMP)的第二信使作用而荣获1971年生理学或医学诺贝尔奖。第二信使通常指由G 蛋白激活的效应器酶再分解细胞内底物所产生的小分子物质。除cAMP外，目前已知的第二信使还 有三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP3 )、二酰甘油(diacylglycerol, DG)、环-磷酸鸟昔(cyclic guanosine monophosphate,cGMP)、Ca"、花生四烯酸(arachidonic acid, AA)及其代谢产物等。第二信使可进一步 通过激活蛋白激酶，产生以靶蛋白磷酸化和构象变化为特征的级联反应或调控基因表达，导致细胞功 能改变。膜离子通道不仅可作为蛋白激酶的靶蛋白受到调控，胞内侧化学门控通道也可直接受控于

第二信使,如视杆细胞外段膜中钠通道的开放程度受胞质内cGMP浓度的调控。

5.蛋白激酶 蛋白激酶(protein kinase)是一类将ATP分子上的磷酸基团转移到底物蛋白而产 生蛋白磷酸化(protein phosphorylation)的酶类。被磷酸化的蛋白质底物一方面可发生带电特性改变， 另一方面可发生构象改变，导致其生物学特性发生变化。若底物蛋白也是一种蛋白激酶，便可触发瀑 布样依次磷酸化反应，称为磷酸化级联反应(phosphorylation cascade)。蛋白激酶引起的磷酸化作用， 可通过胞内存在的蛋白磷酸酶(protein phosphatase)使底物蛋白去磷酸化而终止。由第二信使激活的 蛋白激酶常称为第二信使依赖性蛋白激酶，如cAMP依赖性蛋白激酶即蛋白激酶A (protein kinase A, PKA)、Ca正依赖性蛋白激酶即蛋白激酶C(protein kinase C ,PKC)等。

(二)常见的信号转导通路

1. 受体-G蛋白-AC-cAMP-PKA通路 这一通路的关键信使分子是cAMP,因而该通路也称为 cAMP第二信使系统。参与该通路的G蛋白有G,和G,两类,其中激活态的G,能激活AC,具有12次穿 膜的AC被激活后，其位于胞内侧的催化活性部位可催化胞质中ATP分解生成cAMP,提高胞质中 cAMP的浓度;但激活态的G,则抑制AC的活性，降低胞质中cAMP的浓度。所以，该通路中的受体依 据其所耦联的G蛋白类型不同，可发挥相互拮抗的作用，如肾上腺素受体、多巴胺**D,**受体、前列腺 素受体、血管升压素V2受体等通过G,激活AC,加速cAMP的产生；而％肾上腺素受体、5-HTi受体、 多巴胺％受体等则激活G并抑制AC,减少胞内cAMP产生。另外，与AC作用相反的cAMP磷酸二 酯酶(P**D**E)，可催化cAMP生成5'-AMP,进而减弱或终止cAMP的信使分子作用。

cAMP作为第二信使分子，其大多数信号转导功能都是通过激活cAMP依赖的PK.A而完成的， PKA以丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶方式，将ATP分子的磷酸根转移到底物蛋白的丝氨酸/苏氨酸残基上 (磷酸化反应)，而磷酸根所带的高密度电荷能引起底物蛋白构象改变，进而使酶的活性、通道的活动 状态、受体的反应性和转录因子的活性发生改变。被**PKA**磷酸化的底物蛋白不同，由该蛋白在细胞 中的功能不同而显示的效应也不同。例如,PKA在肝细胞激活磷酸化酶激酶而促进肝糖原分解，在心 肌细胞使钙通道磷酸化而增强心肌收缩，在脑内海马的锥体神经元抑制Ca**2** ,激活的钾通道而产生去 极化，在细胞核内则可通过cAMP反应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB)、 cAMP 反应元件调节子(cAMP response element modulator, CREM )和活化转录因子［(activating ti^^n- scription factor-1 ,ATFl)等介导和调节靶基因的表达，生成新的蛋白质，进而改变细胞的功能。另外， cAMP还可直接作用于膜离子通道而产生信号转导作用，如直接门控超极化激活的环核甘酸门控阳 离子通道(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channel, HCN) ；cAMP 还可通过 cAMP 激活的交换蛋白(exchange protein activated by cAMP, EPAC)激活Ras相关蛋白(Rap)介导的非cAMP- PKA通路，调节细胞的功能。.

1. 受体-G蛋白-PLC-IP**3**-Ca正和DG-PKC通路 这一通路的关键信使分子是IP3和DG,因而 该通路也称为IP**3**和DG第二信使系统，属于非核昔酸类的Ca"动员-肌醇脂质代谢通路。经由该通 路进行信号转导的受体(如5出飞受体、負肾上腺素能受体等)通常与。，或。,家族中的G“、G°和Gb 亚型耦联而激活PLC,其中Gq的a亚基和陌复合体都可激活PLC,PLC再分解膜脂质中PIP?为IP3 和DG。其中IP**3**是小分子水溶性物质，即扩散入细胞质后激活内质网或肌质网等非线粒体C汒库膜 中的IP3受体(IP**3** receptor,IP3R),后者作为化学门控的钙释放通道(calcium release channel)引起胞内 Ca**2**-库释放Ca**2**\升高胞质中Ca**2**\*浓度，进而启动Ca**2**+信号系统。IP**3**可被IP**3**磷酸单脂酶降解而消 除。另一信使分子DG属于脂溶性物质，生成后与Ca**2**+和膜中的磷脂酰丝氨酸一起，在膜的内侧面结 合并特异地激活胞质中的PKC,PKC再进一步磷酸化下游功能蛋白而改变生理功能。**D**G在PLA**2**等 作用下降解而终止其第二信使作用。但经PLA**2**降解的产物，如花生四烯酸又可激活PKC,而花生四 烯酸的代谢产物如前列腺素、白三烯等又能进一步发挥信使分子的作用。癣

PKC属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,其结构中含疏水性调节区和亲水性催化区，调节区有**D**G、

磷脂和Ca，,的结合部位。由于PKC有多种亚型，且各自的激活条件、组织分布以及底物特性均有 所不同，PKC激活后使底物蛋白磷酸化可产生多种生物效应。同时，由于PKC激活后常与膜脂质、 DG和Ca，+形成复合物，故被PKC催化的底物多为膜蛋白，如Na+-H+交换体被磷酸化可增强Na+- H,交换，升高胞质内pH；心室肌细胞膜中的钠泵、钙泵和Na+-Ca2+交换体被磷酸化可促进胞质中 Ca。+的排出。

3. Ca2+信号系统 由上述IP,触发从胞内钙库释放进胞质的Ca",以及经细胞膜中电压或化学 门控通道由胞外进入胞质的C/+,一方面作为带电离子可影响膜电位而直接改变细胞的功能,但更重 要的是作为第二信使，通过与胞内多种底物蛋白相结合而发挥作用,参与多种胞内信号转导过程(图 2-11)。在细胞内能与Ca^+结合的蛋白统称为钙结合蛋白(calcium-binding protein, CaBP或calbindin), 其中最重要的是钙调蛋白(calmodulin,CaM) ,Ca眼与CaM形成Ca2+-CaM复合物，不仅本身具有多种调 节功能，还可激活Ca2+-CaM依赖性蛋白激酶(Ca'^/CaM-dependent protein kinase,CaMK)、蛋白磷酸酶 如钙调磷酸酶(calcineurin)等,进而产生广泛的生物效应。另外，近年来应用Ca?+成像技术能观察到 细胞内微区域Ca，+信号，称为Ca財信号的基本单元(elementary unit)，如钙火花(calcium spark)等，这 些Ca&信号呈现时空多样性，显示了细胞内Ca，,信号转导的数字-模拟二元特征，可能为Ca，+信号实现 各种复杂信息的准确有效传递提供了解释専。

胞内**Ca，**+释放

钙通道

胞外**Ca，+**内流

胞质**Ca，**+浓度升高



|雷诺丁受体|

肌质眺释放卩膜电位|

肌钙蛋白

**CaM**

**Ca2+-CaM**

**CaMK**、**AC**、**PDE**钙调磷酸酶等

**I**广泛的生物效应|  
图2-11 Ca2,信号系统

四、酶联型受体介导的信号转导

酶联型受体(enzyme-linked receptor)是指其本身就具有酶的活性或与酶相结合的膜受体。这类 受体的结构特征是每个受体分子只有单跨膜区段，其胞外结构域含有可结合配体的部位，而胞内结构 域则具有酶的活性或能与酶结合的位点。这类受体的主要类型有酪氨酸激酶受体、酪氨酸激酶结合 型受体、鸟昔酸环化酶受体和丝氨酸/苏氨酸激酶受体，涉及神经营养因子、生长因子和细胞因子等配 体的信号转导。

(-)酪氨酸激酶受体和酪氨酸激酶结合型受体

酪氨酸激酶受体(tyrosine kinase receptor, TKR )也称为受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase), 其特征是胞内结构域具有酪氨酸激酶活性。激活这类受体的配体主要是各种生长因子，包括表皮生 长因子、血小板源生长因子、成纤维细胞生长因子、肝细胞生长因子和胰岛素等。在其细胞外部分与 配体结合后，其胞内侧的酪氨酸激酶即被激活，继而磷酸化下游蛋白的酪氨酸残基，若被磷酸化的是

结构或功能蛋白则直接改变细胞功能，若被磷酸化的是信号蛋白则触发其下游信号转导过程(如图2- 8中的Ras小G蛋白等)。酪氨酸激酶结合型受体(tyrosine kinase associated receptor,TKAR)与TKR 不同,其本身没有酶的活性，而是在激活后才在胞内侧与胞质中的酪氨酸激酶结合，并使之激活，进而 磷酸化下游信号蛋白的酪氨酸残基，产生生物效应。通常激活该类受体的配体是各种生长因子和肽 类激素，如促红细胞生成素、干扰素、白细胞介素、生长激素、催乳素和瘦素等。

与G蛋白耦联受体相比,TKR和TKAR介导的信号转导通路相对简捷，但产生效应缓慢，因为这 类通路要通过胞内多种信号蛋白的级联反应，甚至需要通过对基因表达的调控才能产生生物效应，这 些慢效应主要涉及细胞的代谢、生长、增殖、分化和存活等过程。*$*

1. 鸟昔酸环化酶受体

鸟昔酸环化酶(guanylyl cyclase,GC)受体是一种胞外N末端为配体结合域而胞内C末端为GC活 性结构域的单跨膜a螺旋分子。激活该受体的配体主要是心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide,ANP) 和脑钠尿肽(brain natriuretic peptide, BNP)。当受体被配体激活后，即可通过其GC活性催化胞质的 GTP生成cGMP,后者作为第二信使可进一步激活cGMP依赖性蛋白激酶G(protein kinase G,PKG), 而PKG则作为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，再将底物蛋白磷酸化而实现信号转导。另外，作为气体信使 分子的一氧化氮(nitric oxide, NO ),其作用的受体也是一种游离于胞质中的可溶性GC,其被激活后， 则通过cGMP-PKG通路产生生物效应,如引起血管平滑肌的舒张反应等。

1. 丝氨酸/苏氨酸激酶受体

丝氨酸/苏氨酸激酶受体的胞内结构域具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性，如转化生长因子13(trans- forming growth factor-B,TGF-13)受体等，该受体被激活后再使Smad蛋白的丝氨酸/苏氨酸残基磷酸化 而激活，并转位到细胞核中，调控特定蛋白质基因的表达(见图2-8)。

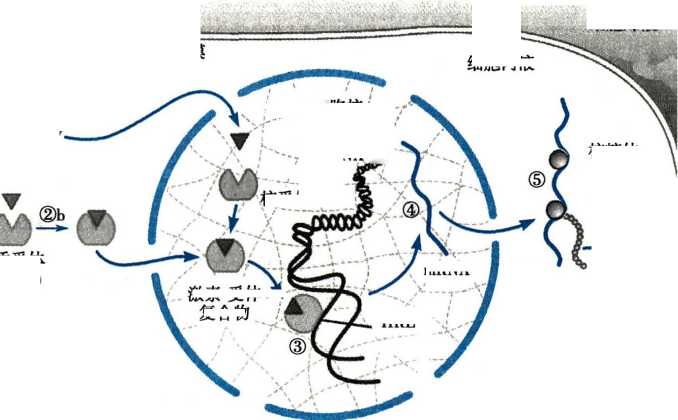
五、 招募型受体介导的信号转导

招募型受体(recruitment receptor)也是单跨膜受体，受体分子的胞内域并没有任何酶的活性，故不 能进行生物信号的放大。但招募型受体的胞外域一旦与配体结合，其胞内域即可在胞质侧招募激酶 或转接蛋白(adaptor protein),激活下游不涉及经典第二信使的信号转导通路，如细胞因子受体介导的 JAK-STAT信号通路等(见图2-8),它主要调控造血细胞及免疫细胞的功能。TKAR也可看作是一种 招募型受体。招募型受体对信号转导的特异性通常需要共受体或受体寡聚化来实现。招募型受体的 主要配体是细胞因子等，受体涉及细胞因子受体、整联蛋白受体、Toll及Toll-like受体、肿瘤坏死因子 受体、T细胞受体等众多种类。

六、 核受体介导的信号转导

由于胞质受体与配体结合后，一般也要转入核内发挥作用,通常把细胞内的受体统称为核受体 (nuclear receptor)。能与核受体结合的配体主要是直接进入胞内的胞外信使分子，通常为小分子脂溶 性物质，如类固醇激素等(图2-12)。核受体实质上是激素调控特定蛋白质转录的一大类转录调节因 子，其中I型核受体即类固醇激素受体，如在胞质中的糖皮质激素受体、盐皮质激素受体,在胞质、胞 核的均有的性激素受体，以及在胞核中的维生素仄3受体等；II型核受体有存在于胞核中的甲状腺激 素受体；皿型核受体有维甲酸受体等。

核受体常为单链多肽，含有激素结合域、DNA结合域、转录激活结合域和饺链区等功能区段。激 素结合域位于受体的C末端，由220 -250个氨基酸残基构成，除能与激素结合外，还存在与热休克蛋 白(heat shock protein, HSP)结合位点、受体二聚体形成所需的片段以及转录激活作用。DNA结合域 由66 ~68个氨基酸残基构成，存在两个被称为“锌指”(zinc finger)的特异氨基酸序列片段，是介导激 素-受体复合物与DNA特定部位结合的结构，决定了受体调控作用的特异性，同时也存在受体发生二 聚体时分子间的作用位点。在受体未与激素结合前，“锌指”通常被遮盖，此时受体与DNA的亲和力



细胞外液

②&

核糖体

**mRNA**

细胞质

核孔

图2・12核受体介导的信号转导通路模式图

①~⑥为配体自进入细胞至产生生物效应的全过程,详见正文 HRE :激素反应元件;DNA:脱氧核糖核酸；mRNA:信使核糖核酸

细胞生物 反应

⑥功能 蛋白质

类固醇激素

▼① 单纯扩散

—靶细胞膜

激素-受体、

复合物

细胞内液

*< :、、I* **-'4**

丄」**DNA***二*

核受体

**mRNA**

较低。转录激活结合域在N末端，由25 -603个氨基酸组成，具有转录激活作用。俊链区是处于DNA 结合域与激素结合域之间的一段氨基酸序列,主要与核受体的核定位信号有关。

核受体一般处于静止状态，需活化后才能与靶基因DNA中称为激素反应元件(hormone response element,HRE)的特定片段结合，调控其转录过程。参与胞质中类固醇激素受体活化的主要是称为分 子伴娘(molecular chaperone)的蛋白质，如HSP90.HSP70等热休克蛋白。它们能使受体锚定在胞质 中,并遮盖受体的DNA结合域，导致受体不能发挥作用(非DNA结合型受体)。当类固醇激素进入胞 质与受体结合形成激素-受体复合物后,核受体便与热休克蛋白解离,核受体域内的核转位信号暴露， 激素-受体复合物转位至细胞核内，再以二聚体形式与核内靶基因上HRE结合(DNA结合型受体)，继 而调节靶基因转录并表达特定的蛋白质产物，引起细胞功能改变(图2-12) 0核受体由非DNA结合型 转变为DNA结合型即为核受体的活化。另外,配体与核受体的结合，除了能去除热休克蛋白而活化 核受体外，还能促使核受体发生磷酸化,进一步增强核受体与HRE结合的能力。位于核内的核受体, 如甲状腺激素受体,则不需要与热休克蛋白结合，在与配体结合前就与靶基因的HRE处于结合状态, 但没有转录激活作用，只有在与相应配体结合后，才能激活转录过程。

(汪萌芽)

第三节细胞的电活动

细胞在进行生命活动时都伴随有电现象，称为细胞生物电(bioelectricity)。细胞生物电是由一些 带电离子(如Na\K\Cl\Ca2+等)跨膜流动而产生的，表现为一定的跨膜电位(transmembrane poten­tial) ，简称膜电位(membrane potential) 0细胞的膜电位主要有两种表现形式，即安静状态下相对平稳 的静息电位和受刺激时迅速发生、并向远处传播的动作电位。机体所有的细胞都具有静息电位，而动 作电位则仅见于神经细胞、肌细胞和部分腺细胞。临床上诊断疾病时广泛应用的心电图、脑电图、肌 电图、胃肠电图和视网膜电图等是在器官水平上记录到的生物电,它们是在细胞生物电活动基础上发 生总和的结果。

―、静息电位

（一） 静息电位的测定和概念S心

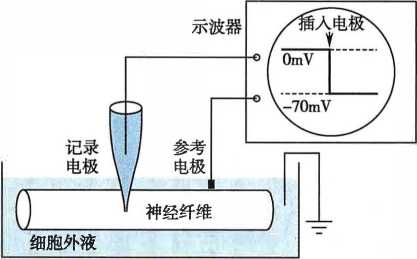
如图2-13所示，参考电极置于细胞外液，细胞外液接地使之保持在零电位水平;测量电极是尖端 极细（可小于1pm）的玻璃微电极，可插入细胞内而不明显损伤细胞。当测量电极置于细胞外液时， 示波器荧屏上的光点在零电位水平扫描，表示参考电极和测量电极之间没有电位差;在测量电极插入 细胞的瞬间，示波器荧屏上的扫描线立即下移，表示电位立即降到零电位水平以下（如蛙神经纤维在 -70mV左右），并保持基本稳定。这种静息状态下存在于细胞膜两侧的内负外正的电位差，称为静息 电位（resting potential, RP）。据测定，当细胞外液固定于零电位时,各类细胞的膜内电位在安静情况下 均为负值,范围在-10〜-100mV之间，如在骨骼肌 细胞约为-90mV,神经细胞约-70mV,平滑肌细胞 约-55mV,红细胞约-10mV。由于记录膜电位时均 以细胞外为零电位，故细胞内负值越大，表示膜两 侧的电位差越大,亦即静息电位越大。

图2-13神经纤维静息电位测定示意图

生理学中，通常将安静时细胞膜两侧处于外正 内负的稳定状态称为极化（polarization）。当细胞受 到刺激时，静息电位可发生改变。另外，某些中枢 神经元和具有自律性的心肌、平滑肌细胞可出现自 发性的静息电位波动。静息电位增大（如细胞内电 位由\_70mV变为-90mV）表示膜的极化状态增强, 这种静息电位增大的过程或状态称为超极化（hyperpolarization）；静息电位减小（如细胞内电位由 -70mV变化为-50mV）的过程或状态称为去极化（depolarization）;膜内电位变为正值、膜两侧极性倒 转的状态称为反极化（reverse polarization）；细胞膜去极化后再向静息电位方向恢复的过程则称为复 极化（repolarization）。

（二） 静息电位的产生机制.

静息电位形成的基本原因是带电离子的跨膜转运，而离子跨膜转运的速率取决于该离子在膜两 侧的浓度差和膜对它的通透性。

1.细胞膜两侧离子的浓度差与平衡电位细胞膜两侧离子的浓度差是引起离子跨膜扩散的直 接动力。该浓度差是由细胞膜中的离子泵，主要是钠泵的活动所形成和维持的（见前）。表2-1显示 的是哺乳动物骨骼肌膜两侧的离子浓度，其中细胞外液的Na+浓度为细胞内液Na十浓度的12倍左右； 而细胞内液K十浓度为细胞外液K十浓度的30倍左右。在这种情况下，若质膜只对一种离子如K十有通 透性,K+将在浓度差的驱动下从细胞内向细胞外扩散，同时膜内带负电荷的有机离子因细胞膜对它们 几乎不通透而聚积在膜的内表面,从而将外流的K+限制于膜的外表面。由此，膜的内外表面之间便 产生了内负外正的电位差，即K十扩散电位（图2-14A）。同理，若质膜只对Na十有通透性，Na +离子将 在浓度差的驱动下从细胞外向细胞内扩散，产生内正外负的Na十扩散电位（图2-14B）。扩散电位

表2-1哺乳动物骨骼肌细胞胞内和胞外主要离子的浓度及各种离子的平衡电位（温度：37七）

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 离子（X） | 胞外浓度  [X] out (mM) | 胞内浓度  [X].in(mM) | 浓度比值  [X]out/[ XL飞 | 平衡电位  （mV） | 静息电位  （mV） |
| Na+ | 145 | 12 | 12 | +67 |  |
| **K+** | 4 | 155 | 0.026 | -98 | -90 |
| cr | 120 | 4 | 30 | -90 |  |
| Ca2+ | 1.0 | **10-4** | 10 000 | + 123 |  |

注：表中Ca2+浓度为游离Ca2-浓度



K+的扩散电位

细胞外液gg

湄I，

细胞内液

G>0

[K+ ] o=4mM

Na+的扩散电位

细胞外液

II

细胞内液

阴离子

金。

<$>0

令O

金G）八

0® U

涎

00

00 ©WM® °

Q3 ~~F—~~

眼 0

0$©

+ ]o=145mM q

<$>

0 o 0 ©

SO <^0

[K+]i=155mM

)虐賣昌[Na+]i=12mM

(En =+67mV)  
图2-14 K+扩散电位和Na+扩散电位形成示意图

(EK=-98mV )

A.细胞膜只对K\*具有通透性时,IT从细胞内向细胞外扩散，细胞内出现 负电位；B.细胞膜只对Na\*具有通透性时,Na\*从细胞外向细胞内扩散, 细胞内出现正电位

形成的跨膜电场对带电离子跨膜移动的作用与浓度差作用正好相反，将阻止该离子的继续扩散。 跨膜电场和离子浓度差这两个影响带电离子移动的驱动力的代数和称为离子的电-化学驱动力 （electrochemical driving force）。当电位差驱动力增加到与浓度差驱动力相等时，电-化学驱动力即 为零，此时该离子的净扩散量为零,膜两侧的电位差便稳定下来（图2-14）。这种离子净扩散为零 时的跨膜电位差称为该离子的平衡电位（equilibrium potential） 0利用Nemst公式，便可计算出某种 离子的平衡电位，即

E遷In 昌（V） （2-1）

式中虬为某离子（X）的平衡电位（以细胞外为零电位的细胞内数值，单位为伏特），R为气体常 数,T为绝对温度,F为法拉第常数,Z为离子价数,[X]。和[X]：分别为该离子在细胞外液和细胞内液 中的浓度。如果离子X为正1价，环境温度为29. *2V*，将自然对数转换为常用对数以及Ex的单位用 mV表示时，则上述Nemst公式可表示为

Ex = 601g&(mV)

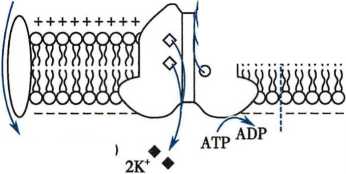
(2-2)

从该公式可以看出，对于任何单价离子来说,膜两侧10倍浓度差产生的化学驱动力需要大约

60mV的电位差来平衡。浓度相差愈大，平衡电位愈大。而且，当[X]°>[X]M（如2或Cap,其平 衡电位为正值;当[X]°<[X].时（如須），其平衡电位为负值。在哺乳动物体内温度（37T）条件下，该 公式的系数为61.5mV。若将膜两侧溶液中的离子浓度分别代入式中，可计算出各种离子的平衡电 位，如 K\* 平衡电位（K+ equilibrium potential,EQ、Na\* 平衡电位（Na+ equilibrium potential, ENa）等（表 2- 1）。一般来说,哺乳动物多数细胞的Ek为-90 ~-100mV,Em为+50 ~+70mV。

2.静息时细胞膜对离子的相对通透性细胞膜在安静状态下如果只对一种离子具有通透性，那

么实际测得的静息电位应等于该离子的平衡电位;如果安静状态下细胞膜对几种或多种离子同时具，眼

有通透性，静息电位的大小则取决于细胞膜对这些离子的相对通透性和这些离子各自在膜两侧的浓 度差。膜对某种离子的通透性愈高，该离子的扩散对静息电位形成的作用就愈大，静息电位也就愈接 近于该离子的平衡电位。在安静状态下，细胞膜对各种离子的通透性以K+为最髙，因为细胞膜中存 在持续开放的非门控钾通道。例如，神经细胞膜中有钾漏通道（图2-15）,这种通道在安静时对K十的 通透性约为对Na+通透性的50〜100倍。因 此，静息电位更接近于K十平衡电位。1939 年,Hodgkin和Huxley将直径仅0.1mm的电 极插入枪乌贼的巨大神经轴突（直径可达 1mm），并利用较精密的示波器，第一次观察 和记录到了静息电位。他们发现，测得的静 息电位值与计算所得的K,平衡电位非常接 近，而与N旷平衡电位则相差较远;改变膜两 侧K+浓度梯度也能引起静息电位的相应改 变，从而证实了静息电位主要是由安静时细 胞膜对K十通透性较大,K +向细胞外扩散而形 成的。在K十外流过程中，膜内侧带负电荷的 有机负离子因细胞膜对它们几乎不通透而积 聚于膜的内表面，可将外流的K+限制在膜的

细胞外液 ％

++++++++/X

蘋磁 /

Em=-70mV^^< 須(EK=-90mV )

钾漏通道

钠泵

它）

A

」、寸+++:+++++

性(**ENa=+60mV ) 'Na；:**

图2-15神经元细胞膜上的钾漏通道和钠泵参与静息 电位形成的示意图

钾漏通道对K+通透性较大，对Na+通透性较小;钠泵具 有生电作用，每次运转使细胞外净增加一个正电荷；

E **m**：静息膜电位;E **N**,：Na十平衡电位；Ek：K平衡电位

外表面，形成一个厚度不足lnm的极薄的电偶层。实际上，只需极少量（不足百万分之一！）的K+外流 即可使膜电位接近K十的平衡电位,达到静息电位水平。这样，当某些细胞形成动作电位时，也就只需 少量的Na十内流即可逆转膜的极化状态（见后文）。

然而,静息电位的实测值并不等于K十平衡电位，而是略小于K+平衡电位。如表21中所示，骨骼 肌细胞静息电位（-90mV）小于其K+平衡电位（\_98mV）；如图2-15所示，神经元静息电位（E^ = -70mV）数值也小于其K+平衡电位（Ek = -90mV）。静息电位略小于K平衡电位的原因是，安静时细 胞膜对Na十也有一定的通透性（为K十通透性的1/100 ~1/50）,少量进入细胞的Na♦可部分抵消由K+ 外流所形成的膜内负电位。因此，细胞膜的静息电位应当是根据膜对K和Na +的通透性将K+平衡电 位和Na+平衡电位赋予一定权重后的代数和，可用下式表示：

P p

E + —二 E\_P +P E**K** 十凡 +p E**N**.

(2-3)

P**K**十「**N**a 凡火十P^a

式中凡为静息电位,Pk和Pn,分别为膜对K十和Na+的通透性,Ek和ENa^K十和Na\*的平衡电位。 它们的系数即权重因子为各自通透性占两者总通透性的比值。由于安静时细胞膜对K十的通透性明 显大于Na十的通透性，因此，式中Ek的权重明显大于Ey静息电位更接近于Ek。细胞膜对K,和Na\* 的通透性之比愈大，静息电位的负值就越大。例如,横纹肌细胞对K和Na\*的通透性之比为20〜100, 其静息电位-80~-90mV；平滑肌细胞的上述比值为7~10,静息电位仅约-55mV;视网膜中的视杆细 胞未受到光照时，细胞膜中有相当数量的钠通道处于开放状态，静息电位较神经或肌细胞更小，只有 -30 〜-40mV。

膜两侧溶液中的离子还有Cl-和Ca2 +和有机负离子等,但它们对静息电位的形成均无明显作用。

3.钠泵的生电作用 钠泵通过主动转运可以维持细胞膜两侧Na+和K+的浓度差，为Na+和K\*的 跨膜扩散形成静息电位奠定基础。每分解一分子ATP,钠泵可使3个Na+移出胞外，同时2个K移入 胞内，相当于把-个净正电荷移出膜外（见图2-15 ）,结果使膜内电位的负值增大。因此，钠泵活动在 一定程度上也参与静息电位的形成。钠泵活动愈强，细胞内电位的负值就愈大。但一般来说，钠泵的 生电作用对静息电位形成的贡献十分有限，在神经纤维可能不超过5%。

根据以上静息电位形成机制的分析，可见影响静息电位水平的因素主要有:①细胞外液K+浓度： 在安静情况下，细胞膜对須的通透性相对较大，改变细胞外K\*浓度即可影响K+平衡电位和静息电 位。当细胞外K\*浓度升高时,K+平衡电位减小，静息电位也相应减小。临床上出现的高血钾可以强 烈抑制心脏的兴奋和收缩功能，其原因就与高血钾引起静息电位减小，膜发生去极化进而使电压门控 钠通道失活（见后文）有关。②膜对K\*和Na\*的相对通透性:如果膜对K+的通透性增大，静息电位将 增大（更趋向于EQ ;反之，膜对Na\*的通透性增大，则静息电位减小（更趋向于ENa）0③钠泵活动水 平:钠泵活动增强时，其生电效应增强,膜发生一定程度的超极化;相反，钠泵活动受抑制时，则可使静 息电位减小。

二、动作电位

（-）动作电位的概念及特点

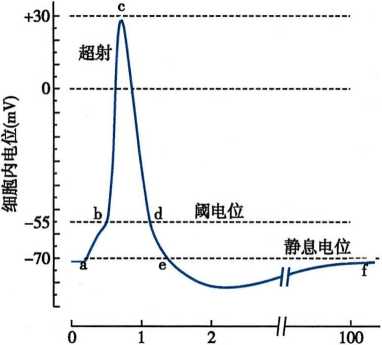
动作电位（action potential, AP）是指细胞在静息电位基础上接受有效刺激后产生的一个迅速的可 向远处传播的膜电位波动。以神经细胞为例，当受到一个有效刺激时，其膜电位从-70mV逐渐去极 化到达阈电位水平（见后文），此后迅速上升至+30mV,形成动作电位的升支（去极相）；随后又迅速下 降至接近静息电位水平,形成动作电位的降支（复极相）。两者共同形成尖峰状的电位变化,称为锋 电位（spike potential） 0锋电位是动作电位的主要部分，被视为动作电位的标志。锋电位之后膜电位 的低幅、缓慢波动，称为后电位（after potential） o后电位包括前后两个部分，前一部分的膜电位仍小于

静息电位，称为后去极化电位（after depolarization potential,ADP）;后一成分大于静息电位，称为后超极

化电位（after hyperpolarization potential,AHP）。如果沿用电生理学发展早期使用细胞外记录的方法对 后电位命名，后去极化电位可称为负后电位（negative after-potential），后超极化电位可称为正后电位

（positive after-potential） o后电位持续的时间较长，哺乳动物A类神经纤维的后电位可持续将近100

毫秒。后电位结束后膜电位才恢复到稳定的静息电位水平（图2-16）。

不同细胞的动作电位具有不同的形态，如上述神经 细胞的动作电位时程很短,锋电位持续时间仅约1毫 秒;骨骼肌细胞的动作电位时程略长，为数毫秒,但波形 仍呈尖峰状;心室肌细胞动作电位时程较长，可达300 毫秒左右，主要是复极化时间长，期间形成一个平台 （见第四章）。

时间**（ms）**

图2-16神经纤维动作电位模式图 ab：膜电位逐步去极化到达阈电位水平;be：动 作电位快速去极相;cd:动作电位快速复极相; bed：锋电位;de：负后电位;ef：正后电位

动作电位具有以下特点:①“全或无”现象:要使细 胞产生动作电位,所给的刺激必须达到一定的强度。若 刺激未达到一定强度，动作电位就不会产生（无）；当刺 激达到一定的强度时，所产生的动作电位，其幅度便到 达该细胞动作电位的最大值，不会随刺激强度的继续增 强而增大（全），这就是动作电位的“全或无"（all or none）现象。②不衰减传播:动作电位产生后，并不停留 在受刺激处的局部细胞膜,而是沿膜迅速向四周传播, 直至传遍整个细胞,而且其幅度和波形在传播过程中始 终保持不变。③脉冲式发放:连续刺激所产生的多个动 作电位总有一定间隔而不会融合起来，呈现一个个分离的脉冲式发放。

（-）动作电位的产生机制

如前所述，离子跨膜转运需要两个必不可少的因素，一是离子的电-化学驱动力，二是细胞膜对离 子的通透性。动作电位的产生正是在静息电位基础上两者发生改变的结果。

1.电-化学驱动力及其变化晶根据平衡电位的定义，当膜电位（E.）等于某种离子的平衡电

位（EJ时，这种离子受到的电-化学驱动力等于零。因此，离子的电-化学驱动力可用膜电位与离子平 衡电位的差值（Em-EJ表示，差值愈大，离子受到的电-化学驱动力就愈大;数值前的正负号则表示离 子跨膜流动的方向，正号为外向，负号为内向。

当细胞（以神经细胞为例）处于静息状态（图2-17A）时，根据静息膜电位（E= -70mV）、Na\*平衡 电位（En, = +60mV）和K十平衡电位（Ek = -90mV）的数值，可求得Na,的电-化学驱动力为-130mV,K+ 的电-化学驱动力为+20mV,即安静情况下,Na十受到的内向驱动力明显大于K\*受到的外向驱动力。在 动作电位期间,En,和Ek基本不变，因为每次进出细胞的离子仅占总量的几万分之一，膜两侧的离子浓 度差基本不受影响;但膜电位（Em ）将随去极化和复极化发生大幅度改变。因此,Na十和K十的电-化学 驱动力在整个动作电位期间的每个瞬间都随膜电位的变化而变化。例如，当膜电位凡去极化至 +30mV的超射值水平时（图2-17B）,Na,电-化学的驱动力由原来静息时的-130mV减小为-30mV,而 K的电-化学驱动力则由原来静息时的+20mV增大到+120mV。



A

+50

B I

+50卜Na'电化学驱动力

**o O**

**-5**

(Am)匂毎螭

Na\*电化学驱动力

K，电化学驱动力

一艾枣世学竺冊上一 v I匸

**-100L** K -IOOL K

浦息状态） （超射状态）

图2-17离子电-化学驱动力示意图

A.静息状态下Na十和K，的电-化学驱动力；B.超射达到最大值时Na十和K, 的电-化学驱动力

EN,:Na十平衡电位；Ek：K平衡电位;E“:膜电位。水平虚线为离子平衡电位 水平,实线为膜电位水平;箭头方向向下为内向驱动力，向上为外向驱动力

2.动作电位期间细胞膜通透性的变化根据以上分析，细胞在安静时Na\*已受到很强的内向 驱动力，如果此时膜对Na十的通透性增大，将出现很强的内向电流（正离子由膜外向膜内转运时形 成的电流），从而引起膜的快速去极化;细胞发生动作电位如去极化达到超射值水平时,K+受到的 外向驱动力明显增大，若此时膜对K十的通透性也增大，将出现很强的外向电流（正离子由膜内向 膜外转运时形成的电流），从而引起膜的快速复极化。为了直接测定动作电位期间膜对离子的通 透性变化,20世纪40年代后期，Hodgkin和Huxley成功地在枪乌贼巨轴突上进行了著名的电压钳 （voltage clamp）实验。。他们利用电压钳技术，迫使膜电位凡固定（或钳制）在某一水平,从而在 电-化学驱动力（E “ -凡）保持恒定的条件下直接记录到了某种离子（X）的膜电流（lx）,这时的跨膜 电流变化即可代表膜对该离子通透性的变化，并可根据欧姆定律计算出某种离子的膜电导（Gx）, 如下式

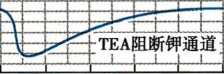
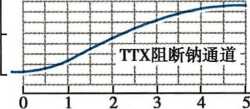
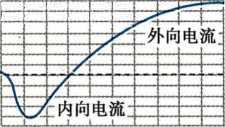
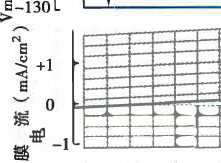
Gx =

Ix

(2-4)

（1）钠电导和钾电导的变化:如图2-18A所示，当枪乌贼大神经纤维的膜电位从-70mV突然钳制 到-130mV（60m V超极化）时，没有记录到膜电流的变化，表明超极化没有改变膜的通透性；相反，当 < 膜电位由-70mV突然钳制到-10mV（60mV去极化）并保持不变时（图2-18B），可记录首先向下的内

向电流，随后转变为向上的外向电流,表明去极化刺激可引起膜电导即膜通透性的改变。在给予钠通 道的特异性阻断剂河豚毒素**（tetrodotoxin, TIX）**后，只有外向电流存在，内向电流消失，表明消失的内 向电流是**Na+**介导的电流**（In.）；**而给予钾通道的特异性阻断剂四乙按**（tetraethylammonium,TEA）**后， 只有内向电流存在，延迟出现的外向电流完全消失，表明外向电流是由**K**+所介导**（IQ**。这一电压钳 实验表明，去极化刺激可引起细胞膜对**Na**\*和**K**十的通透性增加。



B

-10

**> -7O**

**60mV**超极化

**60mV**去极化

**+1**

**0**

一 **1**

**I I I I I I**

**1 2 3 4 5**

时间**（ms）**

**4**

**2**

-1

0

时间**（ms）**

**0 1 2 3 4 5**

时间**（ms）**

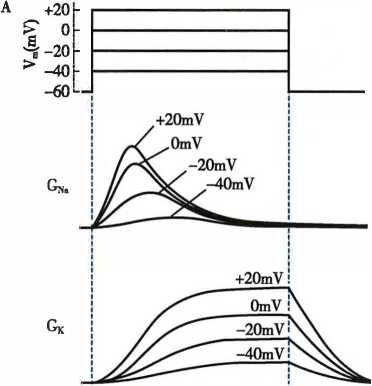
图**2-18**利用电压钳方法结合药理学手段记录全细胞膜电流

**A：**将膜电位从**-70mV**钳制到**-130mV**时没有膜电流出现;**B：**将膜电位从-**70mV**钳 制到**-10mV**时出现了先内向、后外向的膜电流

**TTX：**河豚毒素**；TEA：**四乙按

将记录到的膜电流值（、和**Ik）**和被钳制的电位值代入上述**2-4**式，即可分别计算出膜的钠电导 **（G n,）**和钾电导**（GQ**。电导反映的是膜对离子的通透性,没有正负之分。如果利用计算机程序给予 细胞内施加一组钳制电压，每次将膜电位钳制于不同的水平并持续一定时间，则可记录到一组幅度不 同的**In,**和**K**曲线,计算出不同膜电位下不同的**Gn,**和**Gk，**由此便可同时研究膜电导的电压和时间依 赖性。图**2-19**所示为四个**不**同膜电位钳制水平下**Gn,**和**Gk**的变化过程。从图中可见，膜的**Gn,**和**Gk** 都有明显的电压依赖性，表现为膜电**位**去极化程度愈大**,Gn,**和**Gk**就愈大（图**2-19A）**。其中，去极化与 **Gn°**之间具有互为增强的关系，去极化增强引起**GN**,增**大**,**Gn,**增大引起的**Na**+内流又促进了膜去极化， 从而使**Gn,**出现正反馈性激活（图**2-19B）,**这一特征有助于动作电位去极化时相的快速形成，使细胞 发生兴奋;去极化与**Gk**之间没有互为增强的关系，去极化虽然可使**Gk**增大，但**Gk**增大后引起的**K**+外 流将促使膜电位快速向静息电位恢复，即复极化（图**2-19C）**，这一负反馈特征有助于兴奋后的细胞迅 速回到静息状态。除了以上电压门控特征外**,Gn,**和**Gk**还表现出明显的时间依赖性。**G**汕表现为快速 （小于**1**毫秒）一过性激活（电导最大值前为激活,之后为失活），这使**Na**\*内流首先出现，引发了动作 电位去极化的产生**;Gk**则在**GNa**失活时逐渐激活，这使**K**+外流的增强出现在**Na+**内流之后，与**Gn,**失活 共同作用以加速膜的复极化。

.根据以上分析，不难理解细胞在受到刺激后跨膜离子流动和动作电位的产生过程:细胞受到有效 刺激时，细胞膜的**Gn,**将首先增大**-----+Na**，在较大的电-化学驱动力推动下流入胞内，使膜发生去极化一 膜去极化达到一定程度（即阈电位，见后文）后，去极化与**GN**,之间出现正反馈，膜电位急剧上升，形成



膜去极化 增加

"内流

膜罕化 增加

' •外流

图2-19细胞膜Na\*电导和K电导的电压及时间依赖性

A.钠电导（GQ和钾电导（Gk）随去极化程度增加而增加;B.膜去极化与Gn,之间

形成正反馈，使膜快速去极化,形成动作电位升支;C.膜去极化也使Gk增大，导致 膜的复极化,使之回复到静息电位水平;另外，图A中还可见，去极化发生（如电压从 -60mV钳制到+20mV）时,Gn,在一开始就立刻增大，而后很快自行下降，而Gk则经 一定延迟后逐渐增大，复极化后才回到原先水平，两者都表现出一定的时间依赖性

动作电位升支，直至接近Na+平衡电位一去极化达到峰值后Gn,迅速减小、Gk逐渐增大-+K +在强大的 外向驱动力作用下快速外流，使膜迅速复极化,形成动作电位的降支。因此，若将细胞外液中的Na+ 用其他物质取代或给予钠通道阻断剂rrx后，神经纤维动作电位的幅度将下降或消失。此外，复极 化过程中Gn,的失活是主要因素，因为膜上的钾漏通道（见前）本身就可以介导頌的外流,Gk增大只 是进一步加快复极速度。

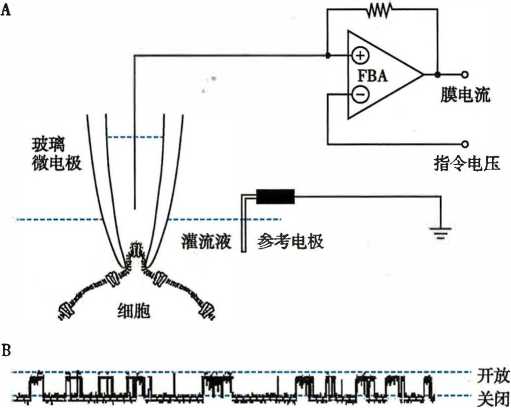
膜的钙电导（Gc.）也有类似于Gn,的电压依赖性和时间依赖性，许多细胞动作电位的升支是Ca正 内流产生的,如平滑肌细胞、某些心肌细胞和内分泌细胞等。

（2）膜电导改变的实质:膜电导即膜对离子通透性变化的实质是膜中离子通道的开放和关闭。 1976年,Neher和Sakmann在电压钳工作原理基础上创建了膜片钳（patch clamp）技术,首次记录到了 蛙骨骼肌终板膜中ACh受体阳离子通道开放形成的单通道电流（single channel current）,证实了膜上 离子通道的存在，由此Neher和Sakmann分享了 1991年的诺贝尔生理学或医学奖尊。与电压钳技 术不同的是，膜片钳技术是将微电极下方的一小片膜（可能只包含一个或几个离子通道）进行电压固 定，因而可观测单个离子通道的活动（图2-20A）o图2-20B所示是采用膜片钳技术记录到的典型的 单通道K\*电流。单通道的开闭是全或无式的，每次开放可产生皮安级（pA,10-”安培）的电流。由于 开放和关闭的转换速度非常快,且开放或关闭的持续时间是随机的，因而单通道电流表现为一个个宽 窄不同的矩形波。在全细胞水平记录到的某种离子电流或膜电导的改变，正是膜上大量的单个通道 开放或关闭所引起的。宏膜电流（I）与单通道电流（i）之间的关系可用下式表示

I = N・P°・i （2-5）

式中N和Po分别为通道开放的数目和通道开放概率。可见，全细胞电流的变化，与单通道开放的数 量、通道的开放概率和单通道的电导都有关。

（3）离子通道的功能状态:根据的电压和时间依赖特性,人们推测神经细胞膜中的电压门控 反\*，心 钠通道存在有串联排列的两个闸门（靠近细胞外侧的激活门和靠近细胞内侧的失活门），各自具有不



焉虬-［黒项而二二［PZill

5pA \_

15^^

图2-20利用膜片钳技术记录单通道电流

A.单通道电流记录装置示意图,FBA：反馈放大器;B.连续记录的 去极化激活的单通道K十电流

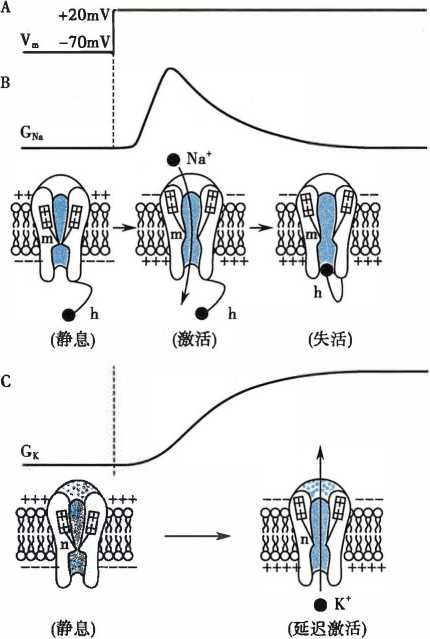
同的动力学特征，由此决定了通道的三种功能状态（图2-21B）:①静息态（resting state）,是膜电位保 持在静息电位水平（如-70mV左右）时通道尚未开放的状态。这时，钠通道的激活门（m门）完全关 闭,失活门（h门）虽然接近于完全开放，但通道仍不能导通。②激活态（activated state）,是膜在迅速 去极化（如从-70mV改变为+20mV）时电压门控钠通道立即开放的状态。这时，受去极化的影响，钠 通道的激活门迅速打开，失活门则逐渐关闭。由于两个闸门的运动速度有明显差异，当激活门迅速开 放而失活门尚未关闭时通道出现瞬间导通，膜对Na十的通透性可增加500 -5000倍，使Na十电流迅速 增大。③失活态（inactivated state）,是通道在激活态之后对去极化刺激不再反应的状态，这时通道的 失活门时间依赖性完全关闭，尽管去极化电压仍继续存在、激活门开放，但通道仍不能导通。通道失 活后，只有通过膜的复极化，失活门从通道内口处逐渐退出、激活门返回通道中央，才能使电压门控钠 通道返回到原先的“静息态”。通道从“失活态”回到“静息态”的过程称为复活。可见，钠通道的“静 息态”和“失活态”属于稳态，而“激活态”则属于瞬态，是一过性的中间状态°Gk的变化曲线明显不同 于钠电导，它在膜持续去极化期间不会自动降低，只有当钳制电压回到起始水平时钾电导才减小。因 此，人们推测神经细胞膜中的电压门控钾通道没有失活门，而只有一个激活门（n门），通道可有两种 功能状态，即安静时激活门关闭的“静息态”和去极化时激活门开放、K外流的“激活态”（图2-21C）。 电压门控钾通道的激活门在去极化时开放，但反应速度较电压门控钠通道激活门要慢得多，多数是在 钠通道失活后才开放，表现为延迟激活。所以，动作电位期间Na十内流引起的去极化发生在前,K+外 流引起的复极化发生在后，两者不会同时发生而相互抵消。

临床上许多药物都是通过作用于离子通道，影响其功能状态而发挥作用的。人类许多遗传性疾 病以及自身免疫性疾病也与离子通道功能缺陷有关,形成所谓离子通道病..。

（三）动作电位的触发-$

1.阈刺激 动作电位的产生是细胞受到有效刺激的结果。一般而言，刺激（stimulus）是指细胞

所处环境的变化，包括物理、化学和生物等性质的环境变化。若要使细胞对刺激发生反应，特别是使、窿tl



图**2-21**电压门控钠通道和电压门控钾通道功能 状态示意图

**A.**钳制电压**;B.**电压门控钠通道的电导变化及功 能状态**;C.**电压门控钾通道的电导变化及功能状态

某些细胞产生动作电位,刺激必须达到一定的量 刺激量通常包括三个参数，即刺激的强度、刺激的 持续时间和刺激强度-时间变化率。由于电刺激 的这三个参数很容易控制，且重复性好，对组织的 损伤性小，故生理学实验中常选用电脉冲作为人 工刺激。实际测量中为方便起见，常将刺激的持 续时间和强度-时间变化率固定，观察刺激强度与 反应的关系。能使细胞产生动作电位的最小刺激 强度，称为阈强度**(threshold intensity )**或阈值 **(threshold)**。相当于阈强度的刺激称为阈刺激 **(threshold stimulus),**大于或小于阈强度的刺激分 别称为阈上刺激和阈下刺激。所谓有效刺激，指 的就是能使细胞产生动作电位的阈刺激或阈上 刺激。

**2.**阈电位并非任何刺激都能触发细胞产 生动作电位。某些情况下，刺激引起的反应是细 胞膜的超极化，如某些神经递质作用于细胞后，可 引起带负电荷的**C1** 一内流，此时细胞产生的反应不 是兴奋而是抑制。只有当某些刺激引起膜内正电 荷增加，即负电位减小(去极化)并快速减小到一 个临界值时,细胞膜的钠电导才能正反馈激活而 形成动作电位，这个能触发动作电位的膜电位临 界值称为阈电位**(threshold potential, TP)**(见图**2- 16)**。一般来说，细胞的阈电位比其静息电位小

**10**〜**20mV,**如神经细胞的静息电位为**-70mV,**其阈电位为-**55mV**左右。阈刺激就是其强度刚好能使 细胞的静息电位发生去极化达到阈电位水平的刺激。一定强度的阈下刺激也能引起部分钠通道开 放，引起**Na**\*内流而产生轻微的去极化，但由于达不到阈电位水平，其去极化很快被增强的**K**十外流(钾 漏通道介导)所抵消而出现复极化。当刺激引起的去极化达到阈电位水平时，则**K**+外流不足以对抗 **Na**十内流,于是在净内向电流的作用下，膜发生的去极化与**Na** 十电导之间形成正反馈，使膜电位出现爆 发性去极化，形成动作电位陡峭的升支。所以，对那些以钠通道大量开放而触发的动作电位而言，阈 电位也可定义为刚好能触发膜去极化与**Na**，电导之间形成正反馈的膜电位水平。动作电位之所以具 有“全或无”特征，其原因是刺激强度只决定膜电位是否能达到阈电位水平，一旦到达阈电位,动作电 位的爆发程度如去极化的幅度和速度等则是由钠通道性状本身和离子所受电-化学驱动力大小所决 定，而不再与刺激强度变化相关。

影响阈电位水平的主要因素是电压门控钠通道在细胞膜中的分布密度、功能状态以及细胞外的 **Ca2+**水平。钠通道密度较大时，只需较小的膜去极化即可形成较大的**Na**\*电流，因此阈电位水平较低 或更接近静息电位,如神经元轴突始段膜中的电压门控钠通道分布密度极高，故始段的阈电位水平明 显低于胞体或其他突起部位，亦即兴奋性极高。电压门控钠通道的功能状态(静息、激活与失活)如 前所述。细胞外的**Ca2 +**水平也可影响钠通道的激活。当细胞外**Ca2 +**浓度增高时，可减小膜对**Na**•的通 透性,使阈电位抬高，细胞兴奋性下降，故**Ca2 +**被称为“稳定剂”；相反,细胞外**Ca2+**浓度降低，可使阈电 位下移，向静息电位水平靠近，细胞的兴奋性升高$。临床上常见的低钙惊厥正是由此而产生 *仙捉*的-$。

（四）动作电位的传播

1. 动作电位在同一细胞上的传播 细胞膜某一部分产生的动作电位可沿细胞膜不衰减地传遍 整个细胞,这一过程也称为传导（conduction）。动作电位传导的原理可用局部电流学说解释。如图2- 22所示，在动作电位的发生部位即兴奋区，膜两侧电位呈外负内正的反极化状态，而与它相邻的未兴 奋区仍处于外正内负的极化状态（图2・22A上）。因此,兴奋区与邻近未兴奋区之间将出现电位差，并 产生由正电位区流向负电位区的电流。这种在兴奋区与邻近未兴奋区之间的电流称为局部电流 （local current）。局部电流流动的方向在膜内侧是由兴奋区经细胞内液流向邻近的未兴奋区，向外穿 过质膜后，又经细胞外液返回兴奋区，构成电流回路。局部电流流动的结果是使邻旁未兴奋区的膜电 位减小，即产生去极化，当此处的去极化达到阈电位时即可触发该区爆发动作电位，使它成为新的兴 奋区（图2・22A下），而原来的兴奋区则进入复极化状态。新的兴奋区又与其前方的安静区再形成新 的局部电流，恰如多米诺骨牌倾倒一样，一处发生的兴奋将成为下一处兴奋的诱因，从而使动作电位 由近及远传播开来-$。因此,动作电位在同一细胞上传导的实质是细胞膜依次再生动作电位。神 经纤维或肌纤维上传导的动作电位又被称为冲动。如果细胞各部位的质膜对Na，的通透性以及Na\* 的电■化学驱动力维持不变，动作电位就能不衰减地传导下去。此外，由于兴奋区和邻旁安静区之间 的电位差高达100mV（即动作电位的幅值），是邻旁安静区去极化到阈电位所需幅值（10〜20mV）的 数倍，故局部电流的刺激强度远大于细胞兴奋所需的阈值,因而动作电位在生理情况下的传导是十分 “安全”的。

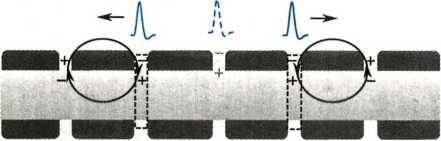
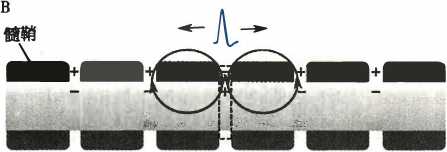
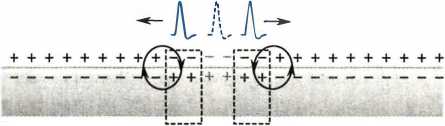
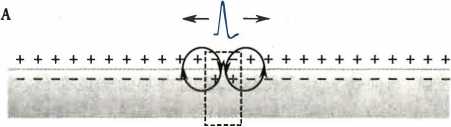


图2-22动作电位在神经纤维上的双向传导示意图 A.动作电位在无髓神经纤维上传导示意图;B.动作 电位在有髓神经纤维上传导示意图;虚线方框代表兴 奋区

在无髓神经纤维（图2・22A）或肌纤维，兴 奋传导过程中局部电流在细胞膜上是顺序发生 的，即整个细胞膜都依次发生Na+内流和K +外 流介导的动作电位;而在有髓神经纤维,动作电 位的传导则有所不同。如图2-22B所示，有髓 纤维的轴突具有胶质细胞反复包绕形成的髓 鞘。髓鞘不是连续的，每隔一段（约1mm）便有 一个轴突裸露区（1〜2呻）,即郎飞结（node of Ranvier）。在有髓鞘包裹的区域,轴突膜中几乎 没有钠通道，且轴浆与细胞外液之间的膜电阻 因胶质细胞膜的多层包裹而加大，因而跨膜电 流大大减小,膜电位的波动达不到阈电位。在 郎飞结处,轴突膜中的钠通道非常密集（可达 104〜105个），且轴突膜是裸露的，故跨膜电流 较大，膜电位的波动容易达到阈电位。所以，有 髓纤维上只有郎飞结处能够发生动作电位，局 部电流也仅在兴奋区的郎飞结与相邻安静区的 郎飞结之间发生（图2-22B上）。当一个郎飞结 的兴奋通过局部电流影响到邻近郎飞结并使之 去极化达到阈电位时，即可触发新的动作电位 （图2-22B下）。这种动作电位从一个郎飞结跨 越结间区“跳跃”到下一个郎飞结的传导方式 称为跳跃式传导（saltatory conduction）。

有髓鞘神经纤维及其跳跃式传导是生物进

化的产物。首先，有髓纤维的传导速度比无髓纤维快得多。在无脊椎动物，提高动作电位传导速度的 方式是增加轴突直径，因而在枪乌贼出现了直径达1mm的巨轴突;而高等动物则以轴突的髓鞘化来

提高传导速度，这使得直径仅4pm的有髓纤维和直径600 pm的无髓纤维具有相同的传导速度 (25凹2s)。有髓神经纤维最高的传导速度可达1002s以上，而许多无髓神经纤维的传导速度尚不 足1 m/s。其次，神经纤维髓鞘化不仅能提高动作电位的传导速度,还能减少能量消耗。因为动作电 位只发生在郎飞结，因而传导过程中跨膜流入和流出的离子将大大减少,它们经主动转运返回时所消 耗的能量也显著减少。临床上发生的多发性硬化症属于一种自身免疫性疾病,其病理改变为有髓神 经纤维髓鞘进行性丢失。因此，神经纤维传导速度减慢，甚至完全中断,患者可出现瘫痪或感觉丧失 等症状｛f6。

1. 动作电位在细胞之间的传播 一般而言,细胞之间的电阻很大，无法形成有效的局部电流，因 此动作电位不能由一个细胞直接传播到另一个细胞。但在某些组织，如脑内的某些核团、心肌以及某 些种类的平滑肌,细胞间存在缝隙连接(gap junction)。缝隙连接是一种特殊的细胞间连接方式，可使 动作电位在细胞之间直接传播。在缝隙连接处，相耦联的两个细胞的质膜靠得很近(<3nm),如图2・ 23所示，每侧细胞膜中都规则地排列着一些蛋白颗粒，它们是由六个连接蛋白(connexin)单体形成的 同六聚体，称为连接子(connexon)。每个连接子中央有一个亲水性孔道。两侧膜上的两个连接子端 端相连，亲水性孔道对接，由此形成连通两个细胞胞质的缝隙连接通道(gap junction channel) o这些 缝隙连接通道属于非门控通道，常处于开放状态，孔径1.2〜2nm,允许小分子(分子量小于l.OkD)的 水溶性物质和离子通过。在以缝隙连接相连的细胞群中，其中一个细胞产生动作电位后，局部电流可 通过缝隙连接直接传播到另一个细胞。缝隙连接的生理意义在于使某些功能一致的同类细胞快速发 生同步化活动，如心肌细胞的同步收缩有利于射血，子宫平滑肌的同步收缩有利于胎儿分娩，呼吸中 枢神经元同步兴奋有利于呼吸活动进行等。神经细胞之间的缝隙连接也称电突触(electrical synapse),与化学性突触相比，电突触具有兴奋传播速度快和双向传播等特点。当细胞内Ca2+水平增 高或pH降低时，缝隙连接通道可关闭，这可防止细胞受到损伤后Ca2+超载或酸中毒等伤害的扩散。

(五)兴奋性及其变化

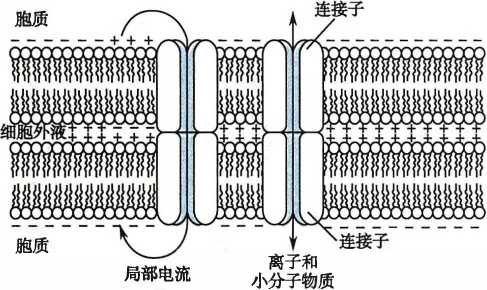
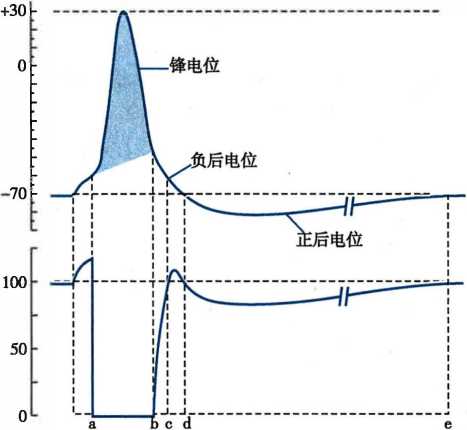
1.兴奋性 兴奋性(excitability)是指 机体的组织或细胞接受刺激发生反应的能 力或特性,它是生命活动的基本特征之一。 当机体、器官、组织或细胞受到刺激时，功 能活动由弱变强或由相对静止转变为比较 活跃的反应过程或反应形式，称为兴奋(ex­citation) 。神经细胞、肌细胞和腺细胞很容 易接受刺激并发生明显的兴奋反应。特别 是，这些细胞由于具有较多的电压门控钠 通道或电压门控钙通道，受刺激后首先发 生的共同反应就是基于这些离子通道激活 而产生的动作电位,而后才表现出不同的功能活动形式，如肌细胞经兴奋-收缩耦联发生收缩、腺细胞 通过兴奋•分泌耦联引起分泌、神经细胞出现动作电位在神经纤维上的传导，即产生神经冲动。因此， 生理学中常将神经细胞、肌细胞和腺细胞这些能够产生动作电位的细胞称为可兴奋细胞(excitable cell)。对这些可兴奋细胞而言,兴奋性又可定义为细胞接受刺激后产生动作电位的能力，而动作电位 的产生过程或动作电位本身又可称为兴奋。实际上，任何活细胞都具有兴奋性。所谓可兴奋细胞，是 因为它们对电刺激较敏感，能以动作电位作为其兴奋的标志。其他细胞对电刺激不甚敏感，不能产生 动作电位，但它们对于电刺激以外的其他刺激可能很敏感。所以，把产生动作电位的能力视为兴奋 性、用动作电位本身作为兴奋的定义是相对狭义的，但同时对实验研究也是较方便的。细胞兴奋性高 低可以用刺激的阈值大小来衡量。阈值愈小，兴奋性就愈高；阈值愈大,兴奋性则愈低。例如，普鲁卡 因可阻断神经纤维上的电压门控钠通道，使组织阈值增大，兴奋性降低，临床上常用作浸润麻醉。全

图2-23动作电位通过缝隙连接在细胞之间传播



**0 I : 100**

时间**（ms）**

图2-24兴奋性变化与动作电位的时间关系示意图  
ab:绝对不应期;be：相对不应期;cd:超常期;de：低常期

面比较组织兴奋性的高低或变化情况，还可测定组织在不同的刺激持续时间下引起组织兴奋所需的 强度阈值（两者成反变关系），并由此绘岀强度-时间曲线、比较其在坐标轴上的位置用以全面反映组 织兴奋性的变化情况.。

2.细胞兴奋后兴奋性的变化 可兴奋细胞在发生一次兴奋后，其兴奋性将岀现一系列周期性变 化（图 2-24）。

（1）绝对不应期:在兴奋发生后的最 初一段时间内，无论施加多强的刺激也不 能使细胞再次兴奋,这段时间称为绝对不 应期（absolute refractory period）。细胞于 此期的阈值无限大，兴奋性为零，其原因 是:兴奋发生的当时大部分钠（或钙）通 道已处于激活状态，不存在再激活的问 题;兴奋后最初的一段时间大部分钠（或 钙）通道已进入失活状态，不可能再次接 受刺激而激活。在神经细胞或骨骼肌细 胞，绝对不应期的长短（图2-24中ab）正 好对应于锋电位发生的时期，所以锋电位 不会发生融合。同时，锋电位产生的最高 频率也受限于绝对不应期的长短。例如， 神经细胞的绝对不应期约为2毫秒，故理 论上其锋电位的最大频率可达每秒500 次。心室肌细胞的绝对不应期约200毫 秒，理论上其产生动作电位的最大频率不 超过每秒5次。

（2） 相对不应期:绝对不应期之后，细胞的兴奋性逐渐恢复，再次接受刺激后可发生兴奋,但刺激 强度必须大于原来的阈值，这一时期称为相对不应期（relative refractory period）。相对不应期是细胞 兴奋性从零逐渐恢复到接近正常的时期。此期兴奋性较低的原因是失活的电压门控钠（或钙）通道 虽已开始复活，但复活的通道数量较少（部分尚处于复活过程中），因此必须给予阈上刺激才能引发 动作电位。在神经纤维，相对不应期的持续时间（图2-24中be）相当于动作电位中的负后电位前半 段。由于电压门控钙通道复活所需的时间长于钠通道,因而由钙通道激活形成的动作电位，其不应期 也较长。

（3） 超常期:相对不应期过后,有的细胞还会岀现兴奋性轻度增高的时期，此期称为超常期（su- pranonnal period）。在神经纤维，超常期（图2-24中cd）相当于动作电位中负后电位的后半段。此时 电压门控钠（或钙）通道已基本复活，但膜电位尚未完全回到静息电位，距离阈电位水平较近，因而只 需阈下刺激就能使膜去极化达到阈电位而再次兴奋。

（4） 低常期:超常期后有的细胞又岀现兴奋性的轻度减低，此期称为低常期（subnormal period） o 低常期（图2-24中de）相当于动作电位的正后电位部分。这个时期电压门控钠（或钙）通道虽已完全 复活，但膜电位处于轻度的超极化状态，与阈电位水平的距离加大，因此需要阈上刺激才能引起细胞 再次兴奋。

三、电紧张电位和局部电位

（一）细胞膜和胞质的被动电学特性

细胞膜和胞质作为一个静态的电学元件时所表现的电学特性，称为被动电学特性，它包括静息状

态下的膜电容、膜电阻和轴向电阻等。

1. 膜电容细胞膜脂质双层具有绝缘性，膜两侧是能导电的细胞内液和细胞外液，这种情况类 似于一个平行板电容器，因此细胞膜具有电容器的性质。当一个电容器的两块极板接到电池上充电 时，将在一个极板上积聚过量的正电荷,而在另一极板上留下相等的过量负电荷。其电容（C）可定义 为对加于电容器上的每IV电压（V）所积聚的电荷量（Q）,即

(2-6)

电容器两极板之间的距离愈近，它们分隔并储蓄电荷的能力愈强，即电容愈大。细胞膜的厚度仅 约6nm,故膜电容（membrane capacitance,C**m**）较大。此外，细胞膜的表面积愈大,细胞总的膜电容也愈 大。多数细胞膜的电容值为l|iF/cm**2**。当膜中的离子通道开放而引起离子跨膜流动时，就相当于在 电容器上充电或放电，从而在膜两侧产生电位差，即跨膜电位或膜电位。

根据式2-6,在已知膜电容的基础上,可求得细胞维持一定膜电压（如静息电位）所需的电量，即 带电离子的量。经计算，一个直径为10呻、细胞内K十浓度为100mM的细胞，形成细胞内-61.5mV的 膜电位,K\*只需向细胞外扩散0.004%（不足万分之一）。可见，形成静息电位或产生动作电位只需要 少量离子跨膜移动即可达到一定的膜电位水平,而不会明显扰乱膜两侧的离子浓度梯度。

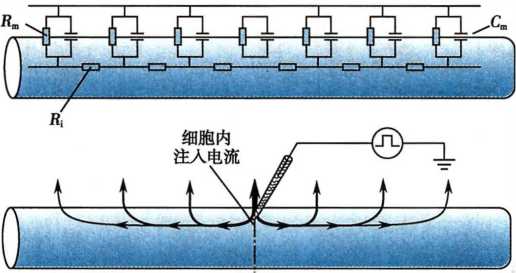
1. 膜电阻 单纯的脂质双层对电流几乎是绝缘的，在lcm**2**的面积上,其电阻可高达10**6** -10**9**O； 而生物膜的实际电阻，即膜电阻（membrane resistance , *R* **m** ）却要小得多，仅约10**3** 0。这主要是由于生 物膜的脂质双层中镶嵌着许多导电性能较好的离子通道（如漏通道）和转运体,其数量越多或活动程 度越大，膜电阻就越小。膜电阻通常用它的倒数膜电导（membrane conductance） C来表示，单位是Sie- mens,缩写为S。如前所述，膜电导所反映的是膜对离子的通透性。
2. 轴向电阻某些细胞（如神经轴突）的直径较小，其长轴延伸的距离较长，在研究其电活动产 生和传导时，还应当考虑这些细胞沿长轴存在的轴向电阻（R,）。一般来说，直径越小、轴向延伸的距 离越长，轴向电阻就越大。

由于质膜兼有电容和电阻的特性，因此可用并联的阻容耦合电路来描述其电学特性。如图2- 25A所示，细胞膜可分成许多小片段，每一小片膜都有各自的膜电容和膜电阻，彼此间在膜内由轴向 电阻（R；）相连，在膜外由细胞外液（由于电阻很小,常忽略不计）短路连接。利用这一等效电路，可分 析细胞膜在静息时和受刺激时膜电流与膜电位的变化规律。

（二）电紧张电位

1. 电紧张电位的概念由膜的被动电学特性决定其空间分布和时间变化的膜电位称为电紧张 电位（electrotonic potential） **o**如图2-25B所示，如果在神经轴突的某一点向轴浆内注入一个矩形波脉 冲电流（细胞外为零电位），该电流将沿轴浆向两端流动形成轴向电流，同时该电流可以沿途流过细 胞膜形成跨膜电流。由于轴向电阻的存在及不断有电流经原本开放的离子通道（如漏通道）跨膜流 岀，轴向电流和跨膜电流都将随离开电流注入点距离的增加而逐渐衰减，所产生的膜电位也逐渐衰 减,形成一个规律的膜电位分布（图2-25C）,即注入电流处的膜电位最大（此），其周围一定距离处的 膜电位将作为距离的指数函数而衰减。同时，由于膜电容的存在，跨膜电流对其充、放电需要一定时 间,这使电紧张电位在任何一处膜上的生成或下降都不能瞬间达到稳定值（图2-25C中的小图）。
2. 电紧张电位的传播范围和生成速度

（1）空间常数:空间常数（space constant）是用来描述电紧张电位传播范围即空间分布特征的参 数，常用入表示，它是指膜电位衰减至最大值的1/e（约37%）时所扩布的空间距离（见图2-25C）。显 然，入越大，电紧张电位传播的范围和对邻近膜的影响范围就越大。入主要受膜电阻和轴向电阻的影 响，增大膜电阻（如有髓纤维）或减小轴向电阻（如加大直径），可使入加大。一般来说，细胞的入常常 较小，介于0. 1 ~lmm之间。



**B**

|  |  |
| --- | --- |
| i i i | **0.6 i**  **/ 7** 时间**(ms)** |
| 膜电位（mW |  |

**0**

**离电流注入点的距离**

图2-25细胞膜的被动电学特性与电紧张电位示意图

A.细胞膜的等效电路图，&刀：膜电阻;Cm :膜电容轴向电阻；B.经微电极向 轴突内注入电流后轴向电流和跨膜电流密度变化示意图；C.电紧张电位随传播 距离增加呈指数性衰减，小插图显示电紧张电位形成的时间过程

沁空间常数；**T：**时间常数;肛注入电流部位的最大膜电位值

（2）时间常数:时间常数**（time constant）**是描述电紧张电位时间变化特征的参数，常用T表示，它 是指膜电位在充电时上升到最大值的1-丄（约63%）或放电时下降到初始值的—（约37%）所需的时

e **e**

间（见图2-25C中的小图）。显然,门越小，电紧张电位的生成速度就越快。影响t的主要因素包括膜 电阻和膜电容，主要是膜电容，减小膜电容（如髓鞘包裹轴突）可缩短电紧张电位达到稳定值的时间。 一般来说,细胞的t介于1 ~20毫秒之间。电紧张电位的扩布范围和生成速度可影响动作电位的产 生及传导速度。有髓神经纤维上动作电位的传导速度较快，其原因正是轴突被髓鞘包裹后，膜电阻加 大、膜电容减小，从而使M加大、t减小的缘故。

1. 电紧张电位的极性 电紧张电位可因细胞内注射电流的性质不同表现为去极化电紧张电位 （细胞内注射正电荷）和超极化电紧张电位（细胞内注射负电荷）。如果将正、负两个刺激电极都置于 膜外侧（图2-26A）,当接通直流电刺激时，则可以在两个电极下方同时产生极性不同的电紧张电位。 其中，负极下方的细胞膜可以产生去极化电紧张电位，因为胞质内的正电荷会流向负电极的下方，相 当于给其胞内注入了正电荷;而正电极下方的细胞膜则产生超极化电紧张电位，因为胞内的负电荷会 流向正电极下方，相当于在其胞内注入了负电荷。这样，当用细胞外电极刺激组织时，只有在出现去 极化电紧张电位的负电极下方才可能产生动作电位。
2. 电紧张电位的特征电紧张电位完全由质膜和胞质固有的被动电学特性所决定，其产生没有

离子通道的激活和膜电导的改变。与动作电位相比，电紧张电位有以下特征:①等级性电位，电紧张 电位的幅度可随刺激强度的增大而增大；②衰减性传导，电紧张电位的幅度随传播距离的增加呈 指数函数下降;③电位可融合，由于电紧张电位无不应期，故多个电紧张电位可融合在一起，当去 极化电紧张电位的幅度达到一定程度时，可引起膜中少量电压门控钠（或钙）通道开放，形成局部 睥:

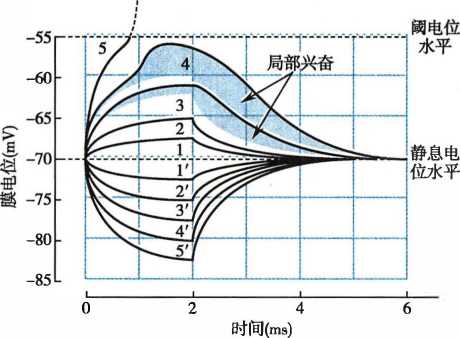
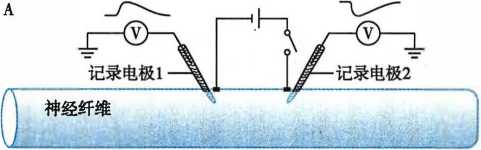
电位（见下文）。

图2-26局部兴奋的实验装置和实验结果示意图

A.刺激和记录实验装置，刺激釆用细胞外双极刺激，记 录电极1置于细胞内靠近刺激电极负极处，记录电极2 置于细胞内靠近刺激电极正极处;B.细胞内记录的膜电 位变化，静息电位水平以上为记录电极1记录到的去极 化电紧张电位和局部兴奋（阴影部分），静息电位水平以 下为记录电极2记录到的超极化电紧张电位

（三）局部电位

1.局部电位的概念 以上电紧张电位 完全由细胞膜的被动特性所决定，没有离子 通道的激活和膜电导的改变。但在生物体 内，如在神经递质的作用下或在电紧张电位 的刺激下，细胞膜可出现部分离子通道开 放，形成轻度的去极化或超极化反应。这种 细胞受到刺激后，由膜主动特性参与即部分 离子通道开放形成的、不能向远距离传播的 膜电位改变称为局部电位（local potential）。 其中，少量钠通道激活产生的去极化膜电位 波动又称为局部兴奋（local excitation）。体 内的局部兴奋包括骨骼肌终板膜上的终板 电位（见本章第四节）、突触后膜上的兴奋性 突触后电位（见第十章）和感觉神经末梢上 的发生器电位（见第九章）等。与局部兴奋 相反，有些细胞受到抑制性神经递质的作用 后，细胞膜可发生超极化电位改变，如突触 后膜上产生的抑制性突触后电位（见第十 章）、感光细胞受到光照刺激后产生的感受 器电位（见第九章）等。

去极化电紧张电位可刺激细胞产生局 部电位。如图2-26A所示，用双极电极在细

胞外给予神经纤维多次逐渐增大的直流电刺激，可分别在刺激电极的正极和负极附近细胞内记录到 膜电位的变化。.正极下方的细胞膜受到的是超极化刺激，膜电位发生超极化改变（图2-26B静息电位 水平以下部分）；负极下方的细胞膜受到的是去极化刺激，膜电位发生去极化改变（图2-26B静息电位 水平以上部分）。图中显示，随刺激强度的增大，正极下方的超极化电位随之成比例增大，表明超极化 刺激引起的电位改变完全是基于膜被动特性的电紧张电位。负极下方出现的去极化电位在刺激强度 很小（约1/3阈值）时，其幅度与相应刺激强度的超极化电位相同，只是方向相反（图2-26B中1、2和 1'、2，），说明此时的去极化电位改变也是基于膜被动特性的电紧张电位；当去极化刺激进一步增强时 （仍然是阈下刺激），膜电位改变的幅度却明显大于相应刺激强度的超极化电位（图2-26B中3、4和 3'、4）,说明这时已有膜主动特性引起的电变化参与到去极化刺激引起的膜电位改变之中。.曲线3 和4的阴影部分即超出3或4的部分正是在去极化电紧张电位的基础上少量钠通道被激活后产生的 局部兴奋。

2.局部电位的特征和意义 局部电位具有电紧张电位的电学特征:①等级性电位，即其幅度与 刺激强度相关，而不具有“全或无”特点;②衰减性传导，局部电位以电紧张的方式向周围扩布，扩布 范围一般不超过1mm半径;③没有不应期，反应可以叠加总和，其中相距较近的多个局部反应同时产 生的叠加称为空间总和（spatial summation）,多个局部反应先后产生的叠加称为时间总和（temporal summation）。较大的局部兴奋或小的局部兴奋经总和后可使细胞膜去极化达到阈电位，从而引发动 作电位（图2-26B中电压变化曲线5）。

局部电位不仅发生在可兴奋细胞，也可见于其他不能产生动作电位的细胞，如感受器细胞。去极 化和超极化的局部电位均无不应期，它们可以通过幅度变化、空间和时间总和等效应在多种细胞上实 现信号的编码与整合。因而，局部电位是体内除动作电位之外的另一类与信息传递和处理有关的重 要电信号。

(祁金顺)

第四节肌细胞的收缩

根据结构和收缩特性的不同，人体的肌组织可分为骨骼肌、心肌和平滑肌三类，其中骨骼肌和心 肌在光学显微镜下显现明暗交替的横纹，故统称为横纹肌。另外,依据所受神经支配和控制的差异， 肌组织又可分为随意肌(骨骼肌)和非随意肌(心肌和平滑肌)，前者受躯体运动神经的支配和控制， 后者则受自主神经的调控。.

—、横纹肌

尽管骨骼肌和心肌都属于横纹肌,但心肌(见第四章)属于非随意肌，骨骼肌属于随意肌。骨骼 肌的收缩需在中枢神经系统控制下完成，并依赖于神经-肌接头处的兴奋传递、兴奋-收缩耦联、收缩 蛋白的横桥周期等多个亚细胞生物网络系统的协调活动。

(-)骨骼肌神经-肌接头处的兴奋传递

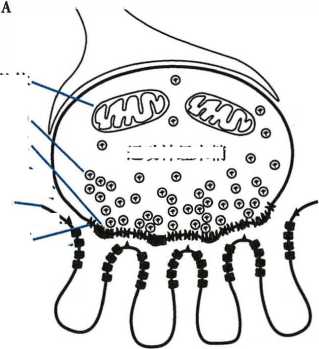
1-骨骼肌神经-肌接头的结构特征骨骼肌神经-肌接头(neuromuscularjunction)是运动神经末 梢与其所支配的骨骼肌细胞之间的特化结构，由接头前膜(prejunctional membrane)、接头后膜 (postjunctional membrane)和接头间隙(junctional cleft)构成。接头前膜是运动神经轴突末梢膜的一部 分。接头后膜是与接头前膜相对的骨骼肌细胞膜,也称为终板膜(end-plate membrane)，呈向内凹陷的 浅槽。运动神经纤维在到达末梢处失去髓鞘，以裸露的轴突末梢嵌入终板膜浅槽中。槽底部终板膜 又向内凹陷，形成许多皱褶以增大其表面积。接头间隙是接头前膜与接头后膜之间20~30nm的间 隔，充满细胞外液。接头前膜内侧的轴浆中含约3xl05个突触囊泡(synaptic vesicle)或突触小泡，每个 囊泡内含约104个乙酰胆碱(acetylcholine,ACh)分子。接头后膜上含有凡型ACh受体阳离子通道 (N2-ACh receptor cation channel),集中分布于皱褶的开口处(图2-27A)。在接头后膜外表面还分布有 乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase)，它能将ACh分解为胆碱和乙酸。

2.骨骼肌神经-肌接头的兴奋传递过程 骨骼肌神经-肌接头的兴奋传递过程如图2-27B所示， 具有电-化学-电传递的特点：即由运动神经纤维传到轴突末梢的动作电位(电信号)触发接头前膜 Ca2+依赖性突触囊泡出胞，释放ACh至接头间隙(化学信号)，再由ACh激活终板膜中虬型ACh受体 阳离子通道而产生膜电位变化(电信号)O N2型ACh受体阳离子通道直径约0. 65nm,可允许Na\*、須 和Ca2t跨膜移动，但主要是Na十内流和K十外流;在静息状态下,Na•内向驱动力大于、十外向驱动力(见 本章第三节)，故以Na十内流为主，其速度最高可达每毫秒3xl04个Na'Na\*的净内流使终板膜发生 去极化反应,称为终板电位(end-plate potential,EPP),其幅度可达50 ~75mV。EPP属于局部电位，可 以电紧张方式向周围扩布,刺激邻近的普通肌膜(非终板膜)中的电压门控钠通道开放，引起Na\*内流 和普通肌膜的去极化;当去极化达到阈电位水平时即可爆发动作电位(图2-28A)，并传导至整个肌细 胞膜。在ACh释放后几毫秒内，ACh即被终板膜外侧的乙酰胆碱酯酶迅速分解而消除其作用，使终 板膜恢复到接受新兴奋传递的状态。

在骨骼肌神经-肌接头的兴奋传递过程中，ACh的释放是一个关键性步骤。首先，接头前膜的 ACh释放具有Ca2-依赖性。该观点是由冯德培在神经-肌接头传递的研究中首先提出的。接头前膜 产生的动作电位通过激活前膜中的电压门控钙通道，导致Ca2+内流而触发囊泡的出胞，故细胞外Ca眼 浓度的改变可以明显影响兴奋的传递。其次，运动神经末梢释放ACh是一种量子释放(quantal re­base) ，即ACh的释放是以囊泡为基本单位进行的。一个囊泡被称为一个“量子”，释放时囊泡内的

B运动神经末梢动作电位  
接头前膜去极化

电压门控钙通道开放



运动神齢梢

骨骼肌细胞

C心进入运动神经末梢

线粒体

突触囊泡出胞、ACh释放

突触囊泡（含ACh） 活化区 接头前膜、】 接头间隙浇 接头后膜（终板膜）、 乙酰胆碱酯酶q 电压门控钙通道 /

巨型ACh受体/ 阳离子通道

ACh激活唱型ACh受体— ACh被乙酰  
阳离子通道 胆碱酯酶水解

终板膜对Na+、K+等通透性增高

**（Na+**内流为主）

终板膜去极化  
（终板电位）

激活电压门控钠通道 骨骼肌细胞动作电位

图2-27骨骼肌神经-肌接头的结构（A）和兴奋传递的主要步骤（B）

ACh倾囊而岀。到达接头前膜的一次动作电位可引发大约125个囊泡释放，同时激活约2xl05个通道 而产生EPP。在静息状态下，因囊泡的随机运动也会发生单个囊泡的自发释放,并引起终板膜电位的 微弱去极化，称作微终板电位（miniature end・plate potential,MEPP）（图2-28B），其频率平均约1次/秒。 每个MEPP的幅度平均仅0. 4mV（图2-28C）。所以接头前膜一次兴奋产生的EPP是由大量囊泡同步 释放所引起的MEPP发生总和而形成的。

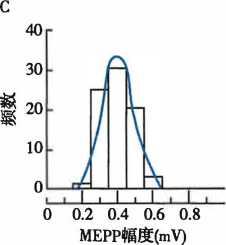
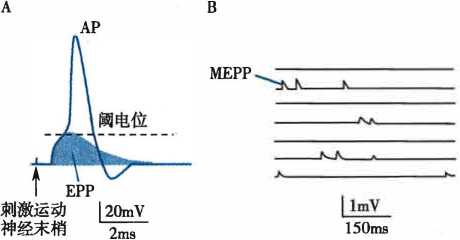


图2-28终板电位和微终板电位

A.终板膜邻近普通肌膜处记录到的终板电位（EPP）和动作电位（AP）；B.不施加刺激时自发

出现的微终板电位（MEPP） ;C.低Ca2•溶液中自发MEPP幅度-频数（发生次数）直方图，显示 单个MEPP的幅度平均为0.4mV

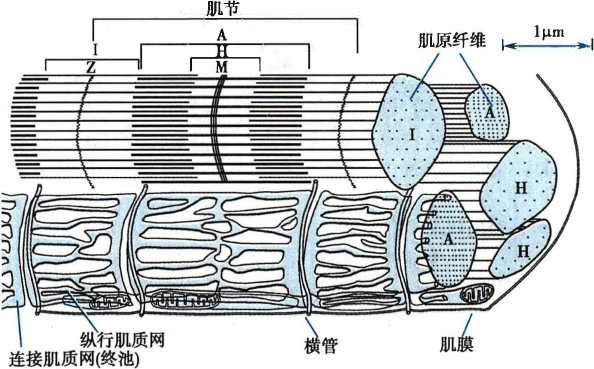
另外，由于骨骼肌神经-肌接头的兴奋传递中有神经递质的参与，也就易受到各种因素的影响。 首先是使用性增强现象，如冯德培首次在猫的神经-肌接头部位发现的强直刺激后EPP可持续增大数 分钟的现象，被称为强直后增强（post-tetanic potentiation,PTP）嗜良。其次是药物和病理因素的影响, 如筒箭毒碱和a-银环蛇毒可特异性阻断终板膜中的咯型ACh受体阳离子通道而松弛肌肉；机体产

生自身抗体破坏凡型ACh受体阳离子通道可导致重症肌无力，新斯的明可抑制乙酰胆碱酯酶而改 善肌无力患者的症状;有机磷农药中毒却因胆碱酯酶被磷酸化丧失活性而引起中毒症状等。。

1. 横纹肌细胞的结构特征

横纹肌细胞的结构特征是细胞内含有大量的肌原纤维和高度发达的肌管系统。

1. 肌原纤维和肌节 横纹肌细胞内含有上千条直径1 **~2am**、纵向平行排列的肌原纤维,在光镜 下沿长轴可见明暗交替的横纹,分别称为明带和暗带。在暗带的中央有一条横向的线，称为M线,M 线两侧有相对较亮的区域称为H带;在明带的中央也有一条横线，称为Z线(立体看为Z盘)。相邻 两**Z**线之间的区段称为肌节**(sarcomere),**是肌肉收缩和舒张的基本单位。肌原纤维由粗肌丝和细肌 丝构成，正是由于粗、细肌丝在肌节中的规则排列，才呈现明带和暗带交替的横纹(图**2-29)**。



图**2-29**骨骼肌的肌原纤维和肌管系统  
A：暗带；H：暗带中的H带；1 :明带；M：M线;Z：Z线

2肌管系统 横纹肌细胞中有横管和纵管两种肌管系统(图**2-29)**。横管又称**T**管**(T tubule),** 是与肌原纤维走行方向垂直的膜性管道，由横纹肌细胞膜内陷并向深部延伸而成。纵管也称L管(L **tubule)，**是与肌原纤维走行方向平行的膜性管道，即肌质网**(sarcoplasmic reticulum, SR),**其中在肌原 纤维周围包绕、交织成网的称为纵行肌质网**(longitudinal SR , I.SR),**其膜上有钙泵，可逆浓度梯度将胞 质中Ca2+转运至**SR**内；**SR**与T管膜或肌膜(见于心肌)相接触的末端膨大或呈扁平状,称为连接肌质 网**(junctional SR, JSR)**或终池**(terminal cisterna)**。**JSR**内的Ca2十浓度约比胞质中高近万倍。**JSR**膜中 嵌有钙释放通道**(calcium release channel)**或称雷诺丁受体**(ryanodine receptor, RYR),**其分布与**T**管膜 或肌膜上的**L**型钙通道**(L-type calcium channel)**相对应。在骨骼肌,**T**管与其两侧的终池形成三联管 **(triad)**结构;在心肌,**T**管与单侧的终池相接触形成二联管**(diad)**结构，都是兴奋-收缩耦联的关键 部位。

1. 横纹肌细胞的收缩机制

在光镜下观察到，横纹肌收缩时肌肉缩短，暗带宽度不变，只有明带和H带相应变窄，表明横纹 肌的收缩并非构成肌原纤维的粗肌丝或细肌丝缩短所致。横纹肌的收缩机制一般用肌丝滑行理论 **(myofilament sliding theory)**来解释，即横纹肌的肌原纤维由与其走向平行的粗肌丝和细肌丝构成，肌 肉的缩短和伸长系粗肌丝与细肌丝在肌节内发生相互滑行所致，而粗肌丝和细肌丝本身的长度均不 改变。

**1.**肌丝的分子结构 粗肌丝长约1.**6am，**主要由数百个肌球蛋白或称为肌凝蛋白**(myosin)**分子 聚合而成,单个肌球蛋白分子呈豆芽状，有一个杆部和两个球形的头部，由6条肽链构成。两条重链 组成杆状部(粗肌丝的主干)，两条重链的头端各结合一对轻链而构成头部，头部连同与它相连的一 小段称为**“**桥臂**”**的杆状部从肌丝中向外伸出而形成横桥（cross-bridge）（图2-30 ）。在粗肌丝中，肌球 蛋白杆状部集合在一起,且都以尾端朝向暗带中央的M线排列，形成粗肌丝的主干。**一**般每条粗肌 丝上伸出的横桥有300〜400个，近M线端约0.2pm没有横桥。横桥具有ATP酶活性，并能与肌动蛋 白结合。横桥被激活后可向M线方向扭动,成为肌丝滑行的动力来源。

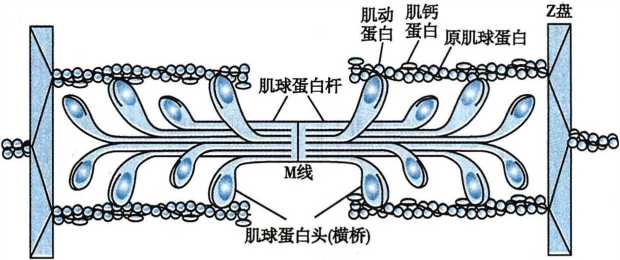


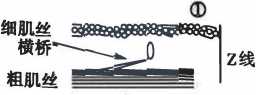
图2-30肌丝的分子结构示意图

粗肌丝由肌球蛋白组成，包括杆状部和头部（横桥）；细肌丝由肌动蛋白、原肌 球蛋白和肌钙蛋白（3亚单位的聚合体）组成

细肌丝长约1. O |xm,主要由肌动蛋白或称为肌纤蛋白（actin）、原肌球蛋白（tropomyosin,或称为原 肌凝蛋白）和肌钙蛋白（troponin）3种蛋白质构成（图2-30）,三者的比例为7：1 ： 1。肌动蛋白单体为 球形分子，通过聚合成两条链，并相互缠绕成螺旋状，构成细肌丝的主干。肌动蛋白分子上有多个能 与粗肌丝横桥结合的位点。原肌球蛋白分子呈长杆状，由两条肽链缠绕成双螺旋结构,其长度相当于 肌动蛋白中连续7个单体的总长度。多个原肌球蛋白分子首尾相接，形成长链,沿肌动蛋白双螺旋的 浅沟旁走行。当肌肉处于舒张状态时，原肌球蛋白所在的位置恰好能掩盖肌动蛋白分子上的横桥结 合位点，抑制了肌丝滑行的发生。肌钙蛋白由肌钙蛋白T（troponin T,TnT）、肌钙蛋白I（troponin I, Tnl）和肌钙蛋白C（troponin C,TnC）3个亚单位构成，并以**一**定的间距（7个肌动蛋白单体的长度）出 现在原肌球蛋白的双螺旋结构上，即与原肌球蛋白分子以1 ： 1的比例相结合。在肌肉舒张时，TnT与 Tnl分别与原肌球蛋白和肌动蛋白紧密相连,将原肌球蛋白保持在遮盖肌动蛋白上横桥结合位点的位 置。TnC上有Ca2+结合位点,每分子TnC可结合4个Ca2+,在胞质中Ca2+浓度升高时，Ca2+与TnC结合 而导致肌钙蛋白发生构象变化，进而引起Tnl与肌动蛋白的结合减弱、原肌球蛋白分子向肌动蛋白双 螺旋沟槽的深部移动，暴露出肌动蛋白上的横桥结合位点，引发横桥与之结合，产生肌丝滑行而收缩。

鉴于肌球蛋白和肌动蛋白直接参与肌肉收缩，故称为收缩蛋白（contractile protein）；而原肌球蛋 白和肌钙蛋白不直接参与肌肉收缩，但可调控收缩蛋白间的相互作用，故称为调节蛋白（regulatory protein）。

1. 肌丝滑行的过程 粗肌丝与细肌丝间的相互滑行，是通过横桥周期（cross-bridge cycling）完成 的。横桥周期是指肌球蛋白的横桥与肌动蛋白结合、扭动、复位的过程（图2-31）：心在舒张状态下, 横桥的ATP酶活性分解与之结合的ATP产生能量使上次扭动过的横桥复位，横桥同时与ADP和磷酸 结合而处于高势能和高亲和力状态;②胞质中浓度升高的Ca2+触发横桥与肌动蛋白结合;③横桥构象 改变使其头部向桥臂方向扭动45度，产生**“**棘齿作用”（ratchet action）而拖动细肌丝向M线方向滑 行,横桥储存的势能转变为克服负荷的张力和（或）肌节长度的缩短，同时与横桥结合的ADP和无机 磷酸被解离;④横桥再与ATP结合导致亲和力降低而与肌动蛋白分离，重复上述过程。**一**个横桥周 期所需时间为20〜200毫秒，其中横桥与肌动蛋白结合的时间约占一半。若胞质中的Ca2+浓度降低 则横桥周期停止S**》。**
2. 横桥周期的运转模式与肌肉收缩的表现 通过横桥周期完成肌丝滑行而实现肌肉的收缩，实



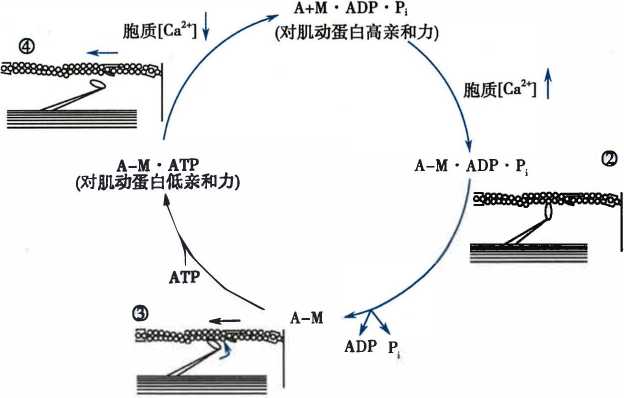


图2-31横桥周期示意图

A：肌动蛋白；M：肌球蛋白；A-M：肌动蛋白与肌球蛋白结合物;①-④的过程详见正文

质上是通过肌动蛋白与肌球蛋白的相互作用,将分解**ATP**获得的化学能转变为机械能的过程。若肌 肉在保持长度不变的条件下进行收缩，由于横桥头部与杆状部之间的桥臂具有弹性，横桥的扭动可使 桥臂被拉长，借其弹性回缩而产生张力（肌丝不滑行）。若产生的张力能克服阻力而发生肌丝滑行， 则表现肌肉缩短（肌丝滑行）。肌肉收缩所能产生的张力由每一瞬间与肌动蛋白结合的横桥数决定， 而肌肉缩短的速度则取决于横桥周期的长短。

（四） 横纹肌细胞的兴奋-收缩耦联

将横纹肌细胞产生动作电位的电兴奋过程与肌丝滑行的机械收缩联系起来的中介机制,称为兴 奋-收缩耦联**（excitation-contraction coupling）** 0 **Ca2 +**是重要的耦联因子，兴奋-收缩耦联的发生部位在骨 骼肌的三联管结构或心肌的二联管结构。

1. 横纹肌细胞的电兴奋过程 骨骼肌细胞的动作电位,是在约-90mV的静息电位基础上产生 的，其电位变化与神经纤维动作电位相似，也呈尖峰样，持续时间稍长（2 ~4毫秒），其形成机制亦与 神经纤维的动作电位相同。心肌细胞的动作电位依细胞类型不同而异,其特征详见第四章。
2. 兴奋畋缩耦联的基本步骤在横纹肌，由肌膜上的动作电位引发的收缩，涉及如下基本步骤： ①**T**管膜的动作电位传导:肌膜上的动作电位沿**T**管膜传至肌细胞内部，并激活**T**管膜和肌膜中的**L** 型钙通道。**②JSR**内**Ca**正的释放：肌膜的去极化,在骨骼肌可通过构象变化触发钙释放机制（图**2- 32A）,**在心肌则通过钙诱导钙释放**（calcium-induced calcium release, CICR）**机制（图 **2-32B）,**使 **JSR** 内 的**Ca2 +**顺浓度差释放到胞质中，胞质内的**Ca2**+浓度由静息时的**O. l^moVL**水平迅速升高百倍以上。 **③Ca2+**触发肌丝滑行:胞质内**Ca2+**浓度的升高促使**Ca2 +**与**TnC**结合而触发肌肉收缩。**④JSR**回摄 **Ca2•:**在骨骼肌,胞质内增加的**Ca2+**几乎全部经激活**LSR**膜中的钙泵而被回摄进**SR**中,而心肌胞质内 的**Ca2 +**大部分经**LSR**膜中的钙泵活动被回收，尚有**10% -20%**的**Ca2•**则由肌膜中的**Na+-Ca2+**交换体 和钙泵排至胞外。胞质中**Ca2 +**浓度降低则导致肌肉舒张，可见肌肉舒张的过程亦耗能。

（五） 影响横纹肌收缩效能的因素

肌肉收缩效能**（performance of contraction）**是指肌肉收缩时产生的张力大小、缩短程度，以及产生 张力或缩短的速度。根据肌肉收缩的这些外在表现，可将收缩分为等长收缩**（isometric contraction）**和 等张收缩**（isotonic contraction）**两种形式，前者表现为肌肉收缩时长度保持不变而只有张力的增加;后

**L**型钙通道

动作电位

肌膜

钙结合位点

©

肌质网膜

**L**型钙通道

构象变化触发钙释放（骨骼肌）

钙触发钙释放（心肌）

肌膜一—二」

+ + +

图2-32横纹肌肌质网Ca2十释放机制

A.构象变化触发钙释放机制示意图，肌膜的去极化引起L型钙通道电压敏感肽 段的位移，导致“拔塞”样作用的构象改变，使肌质网膜中钙释放通道开放;B.钙 触发钙释放机制示意图，肌膜去极化激活了 L型钙通道和少量Ca2•内流,流入胞 质的Ca2•结合于肌质网膜中的钙结合位点，引起钙释放通道开放昼

者表现为肌肉收缩时张力保持不变而只发生肌肉缩短。最常见的收缩形式是先等长收缩增加张力, 当张力足以克服阻力时，发生等张收缩而肌肉缩短。影响横纹肌收缩效能的因素包括负荷、肌肉收缩 能力及收缩的总和等。

1.前负荷 前负荷（preload）是指肌肉在收缩前所承受的负荷。由于前负荷即为牵拉肌肉的力 量，前负荷越大肌肉就被拉得越长，因而前负荷决定肌肉在收缩前的长度，即初长度（initial length）, 此时因肌肉受到牵拉而弹性回位的张力属于被动张力。通常可将前负荷与初长度看成同义词，在肌 肉收缩实验中常用初长度来表示前负荷。例如，在等长收缩实验中，可测定不同初长度条件下肌肉主 动收缩产生的张力（即主动张力），对应作图即得到长度-张力关系曲线（length-tension relationship curve）（图2-33A）。从图中可见,在一定范围内肌肉收缩张力（即主动张力）随初长度的増加而增大,

最适初长度 4

**J—**

**10**

「 '总张力

'、主动张力

: 被动张力

**I 111 tn 11 111 11 11J11 i t ti II i 11 niniHlinil IIIhIhuiih**

主动张力

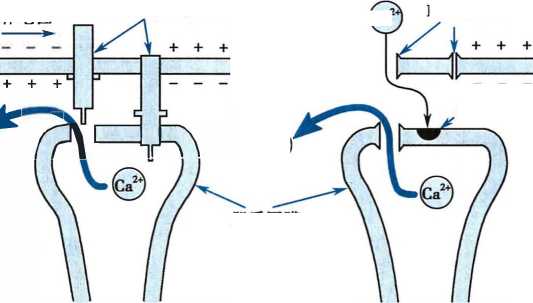
**/ I f nTITTI II t! I fTTHTiTiTUTT \**

**0 ~** 一U——5 ° 0 — 2 **3—^^**

增加的初长度（cm） 肌节长度（呻）

图2 -33肌肉等长收缩时的长度-张力关系

A.肌肉的长度-张力关系曲线，主动张力二总张力-被动张力；B.肌节的长度-张力关系示意图,a、b、c、d分 别代表图中所示肌节在不同初长度下的张力大小



但过度增加初长度则收缩张力下降，表明肌肉收缩存在一个最适初长度（optimal initial length）,即产 生最大收缩张力的初长度。肌肉初长度对收缩张力的影响与肌节长度的变化有关，如图2-33B所示， 与最适初长度相对应的肌节长度为2.0 -2. 2|xm,此时不仅全部横桥都能发挥作用，而且肌丝间的相 互关系也最适合于横桥的活动,故能产生最大的收缩张力。在整体情况下，肌肉一般都处于最适初长 度状态，以利于产生最大的收缩张力。

2.后负荷 后负荷（afterload）是指肌肉在收缩后所承受的负荷。由于肌肉在等张收缩时产生的 收缩张力与后负荷大小相等，方向相反，故在数值上可用后负荷反映收缩张力的大小。通过测定不同 后负荷（张力）时肌肉缩短的速度，对应作图即可得到张力-速度关系曲线（force-velocity relationship curve）（图2-34A）,表明后负荷增大时肌肉收缩张力和速度呈反变关系，这是由于后负荷对横桥周期 的影响所致（图2-34B）。后负荷在理论上为零时肌肉缩短速度最大，称为最大缩短速度（《..）,表现 为等张收缩;随着后负荷的增大，表现为先等长收缩后等张收缩;当后负荷增加到使肌肉不能缩短时, 肌肉产生的张力达到最大，称为最大收缩张力（P。），表现为等长收缩。

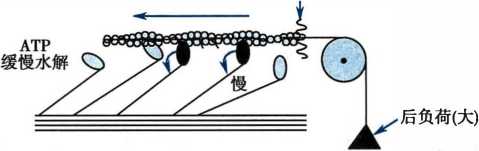
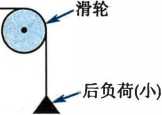
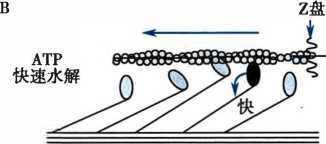
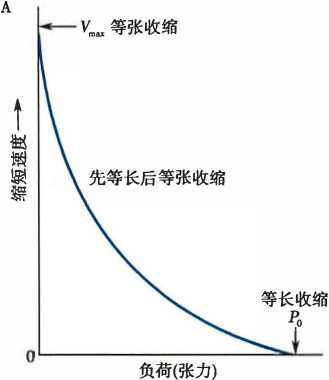


图2-34肌肉等张收缩时的张力-速度关系

A.张力-速度关系曲线;B.负荷对横桥周期的影响。黑色的横桥代表与肌动蛋白结合后产生并承受张力

的横桥，后负荷较小时（上图），横桥摆动并与肌动蛋白解离的速度较快（缩短速度快），所以每瞬间处于张

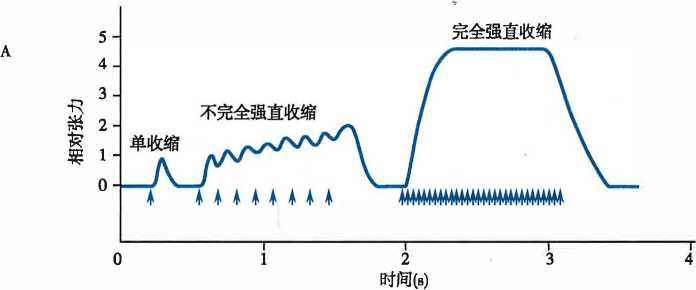
力状态的（黑色的）横桥数量较少（产生张力亦较小）；后负荷较大时（下图）横桥头部摆动速度减慢，横桥

周期延长，因而每瞬间有较多数量的横桥处于产生和维持张力的状态（收缩张力增加）

1. 肌肉收缩能力 肌肉收缩能力（contractility）是指与前负荷和后负荷无关，又能影响肌肉收缩 效能的肌肉内在特性。前述前负荷和后负荷对收缩效能的影响，都是在一定肌肉收缩能力（内在因 素）条件下，外加因素的作用。当肌肉收缩能力改变时，前负荷和后负荷的影响也将发生变化,如肌肉 收缩能力提高可导致长度■张力关系曲线上移、张力■速度关系曲线右上移。由于肌肉收缩能力涉及 多方面与肌肉收缩相关的内在因素，可以看作是除与前、后负荷相关因素外，肌肉内在结构和功能特 性的总和，如兴奋■收缩耦联过程中胞质内Ca2+浓度的变化、与肌丝滑行有关的横桥ATP酶活性、肌细 胞能量代谢水平、各种功能蛋白及其亚型的表达水平以及肌原纤维的肥大与否等。更为重要的是，机 体的神经和体液调节系统、一些致病因素和治疗药物也可通过影响这些内在特性，调节肌肉收缩能 力，这在心肌要比在骨骼肌具有更重要的生理意义（见第四章）。
2. 收缩的总和 收缩的总和（summation）是指肌细胞收缩的叠加特性，是骨骼肌快速调节其收 缩效能的主要方式,其中空间总和形式称为多纤维总和时间总和形式称为频率总和。不过,心脏的 收缩为全或无式的，不会发生心肌收缩的总和（见第四章）。另外，由于骨骼肌是随意肌，其收缩的总 和实质上是中枢神经系统调节骨骼肌收缩效能的方式。

多纤维总和(multiple fiber summation)原指多根肌纤维同步收缩产生的叠加效应。但在整体情况 下，骨骼肌都以一个运动神经元及其轴突分支所支配的全部肌纤维所构成的运动单位(motor unit)为 基本单位进行收缩，其叠加效应通常是参与同步收缩运动单位数目的增加，故又称为多运动单位总 和。运动单位有大小之分，且大小相差很大(详见第十章)。由于运动单位的总和依照一定的规律进 行，即当收缩逐渐增强时，先增加小的再增加大的运动单位收缩;而当舒张时，先最大的最后最小的运 动单位停止收缩,这种调节收缩强度的方式即称为大小原则(size principle)。这种方式不仅能有效地 实现收缩强度的调控，也有利于精细活动的调节，因为收缩强度较弱时参与收缩的运动单位较少也较 小，调节就比较灵活。

频率总和(frequency summation)是指提高骨骼肌收缩频率而产生的叠加效应，这是运动神经元通 过改变冲动发放频率调节骨骼肌收缩形式和效能的一种方式。当动作电位频率很低时，每次动作电 位之后出现一次完整的收缩和舒张过程，这种收缩形式称为单收缩(twitch)。由于完成一次收缩过程 需要的时间远长于动作电位的时间，故动作电位频率增加到一定程度时，后一动作电位所触发的收缩 就可叠加于前一次收缩，产生收缩的总和。若后一次收缩过程叠加在前一次收缩过程的舒张期，所产 生的收缩总和称为不完全强直收缩(incomplete tetanus);若后一次收缩过程叠加在前一次收缩过程的 收缩期，所产生的收缩总和则称为完全强直收缩(complete tetanus)(图2-35A)。在等长收缩条件下， 完全强直收缩所产生的张力可达单收缩的3-4倍。这是因为肌细胞动作电位的高频发放能使胞质 中Ca2+浓度持续升高，一方面可保证收缩蛋白的充分活化并产生最大张力，另一方面能有效克服肌肉 组织的弹性缓冲而表达出稳定的最大收缩张力(图2-35B)。在整体生理情况下，骨骼肌的收缩几乎 都以完全强直收缩的形式进行，有利于完成各种躯体运动和对外界物体做功。即使在静息状态下，运 动神经也经常发放较低频率的冲动，使骨骼肌进行一定程度的强直收缩,这种微弱而持续的收缩即为 肌紧张(见第十章)。晶



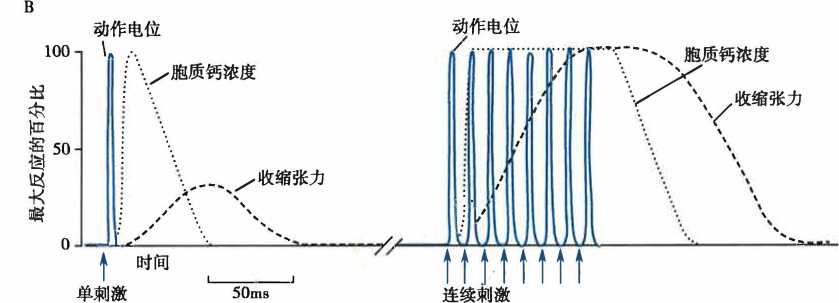


图2-35刺激频率对骨骼肌收缩形式(A)和胞质钙浓度(B)的影响示意图

二、平滑肌

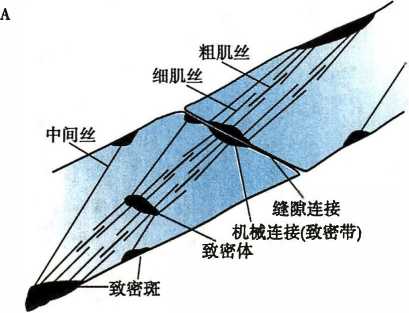
平滑肌是构成气道、消化道、血管、泌尿生殖器等器官的主要组织成分，这些器官不仅依赖平滑肌 的紧张性收缩来对抗重力或外加负荷,保持器官的正常形态，而且借助于平滑肌收缩而实现其运动功 能。平滑肌属于非随意肌，其舒缩活动受自主神经的调控。平滑肌在细胞结构和收缩机制等方面与 横纹肌有明显差别。

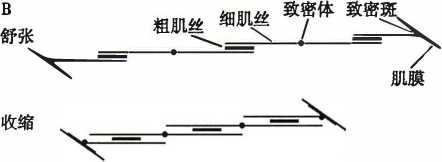
（一） 平滑肌的分类

根据平滑肌细胞之间的相互关系和功能活动特征，通常将平滑肌分为单个单位平滑肌和多单位 平滑肌两类。单个单位平滑肌（single-unit smooth muscle）又称内脏平滑肌（visceral smooth muscle）,如 小血管、消化道、输尿管和子宫等器官的平滑肌，这类平滑肌的肌细胞之间的联系类似于心肌细胞间 的闰盘连接（见第四章），存在大量缝隙连接，一个肌细胞的电活动可直接传导到其他肌细胞，这样， 平滑肌中全部肌细胞作为一个整体进行舒缩活动，即所谓的功能合胞体样活动。另外,这类平滑肌中 还有少数起搏细胞（pacemaker cell）,它们能自发地产生节律性兴奋和舒缩活动，即具有自动节律性或 自律性（autorhythmicity），并能引发整块平滑肌的电活动和机械收缩活动。

多单位平滑肌（multi-unit smooth muscle）主要包括睫状肌、虹膜肌、竖毛肌以及气道和大血管的平 滑肌等。这类平滑肌的肌细胞之间几乎不含缝隙连接，各自独立，以单个肌细胞为单位进行活动，类 似于骨骼肌。这类平滑肌没有自律性，其收缩活动受自主神经的控制，收缩强度取决于被激活的肌纤 维数目（空间总和）和神经冲动的频率（时间总和）。

（二） 平滑肌细胞的结构特点

平滑肌细胞呈细长纺锤形，长20 -500^m,直径1〜5^m。与横纹肌相比，平滑肌细胞内的细肌丝 数量明显多于粗肌丝，其比值为（10-15）：1（在横纹肌为2：1）o尽管粗肌丝和细肌丝保持互相平行 和有序的排列，但无肌节结构，故不显横纹。平滑肌细胞内没有Z盘，相应的功能结构是致密体 （dense body）和附着于细胞膜的致密斑，为细肌丝提供附着点并传递张力（图2-36A）。平滑肌细胞内 的中间丝，则把致密体和致密斑连接起来，形成细胞的结构网架。平滑肌细胞的粗肌丝结构也不同于 横纹肌，以相反的方向在不同方位上伸岀横桥，这不仅可使不同方位的细肌丝相向滑行，更可使粗肌 丝和细肌丝之间的滑行范围延伸到细肌丝全长 （图2-36B）,因而具有更大的舒缩范围。平滑肌 细胞间有两种连接结构,致密带（指相邻两细胞 膜以致密斑对接的部位）为机械连接，缝隙连接 为电耦联。

平滑肌的细胞膜形成一些纵向走行的袋状 凹入，以增加细胞膜的表面积,但没有内陷的T 管，故细胞膜上的动作电位不能迅速到达深部， 这可能是平滑肌收缩缓慢的原因之一。尽管平 滑肌细胞的SR不发达，但SR膜上除存在对 Ca2+敏感的RYR外，还存在对IP3敏感的IPR, 两者均发挥Ca2+释放通道的作用。

（三） 平滑肌细胞的生物电现象

平滑肌细胞的静息电位低于横纹肌，在-50 - -60mV之间，主要是由于平滑肌细胞膜对Na+ 的通透性相对较高所致。单个单位平滑肌的静 息电位不稳定，可岀现缓慢的自发节律性波动， 称为慢波（见第六章），周期为数秒至数分钟。

图2-36平滑肌的结构和肌丝滑行示意图

A.平滑肌结构示意图;B.平滑肌粗细肌丝滑行示意图

平滑肌细胞的动作电位依平滑肌的类型和部位而异，如肠道和输精管平滑肌细胞的动作电位去极相 主要依赖于Ca2+内流，而膀胱和输尿管平滑肌细胞则以Na十内流为主。动作电位复极相则依赖于K+ 外流。平滑肌细胞动作电位的时程约为骨骼肌细胞的5 -10倍，达10-50毫秒。

（四） 平滑肌细胞的收缩机制

1. 平滑肌收缩的触发因子 与横纹肌相同，平滑肌细胞收缩的触发因子也是Ca2+,但平滑肌细胞 胞质中Ca2+浓度的调控存在电-机械耦联和药物-机械耦联两条途径。电-机械耦联（electromechanical coupling）是指平滑肌细胞先在化学信号或牵张刺激作用下产生动作电位，再通过兴奋-收缩耦联过程 升高胞质中Ca2+浓度，但Ca2+主要来源于细胞外，即Ca2,从细胞膜中电压门控通道或机械门控通道流 入胞内，仅小部分Ca2+来自SR通过RYR释放。药物-机械耦联（ph**狙**macomechanical coupling）是指在 不产生动作电位的情况下，通过接受化学信号而直接诱发胞质中Ca2 +浓度的升高。胞外化学信号可 通过激活G蛋白耦联受体-PLC-IP3通路而生成IP3 ,IP3再激活SR膜中的IP3R,介导SR内Ca2 +释放到 胞质内，导致胞质内Ca2 +浓度升高。在平滑肌舒张过程中，胞质内Ca2•的下降则依靠SR膜中钙泵活 动将Ca2 +回摄入SR,以及细胞膜中Na'Ca2+交换体和钙泵将Ca2 +转运出细胞，这一过程要比骨骼肌缓 慢，这可能是平滑肌舒张相对缓慢的原因之一。

2平滑肌细胞的肌丝滑行 平滑肌细胞内不含肌钙蛋白，而有钙调蛋白（CaM）,故胞质中C/ 主要通过Ca2+-CaM通路作用于粗肌丝而触发收缩。平滑肌粗肌丝的横桥受磷酸化调节，在静息状态 下横桥头部的ATP酶活性很低，而肌球蛋白轻链（myosin light chain ,MLC）的磷酸化可提高横桥ATP 酶活性，并引发肌丝滑行和肌肉收缩。在多数平滑肌细胞，胞质中浓度升高的Ca正与CaM结合形成 *Ca*2 +-CaM复合物，后者活化胞质中的肌球蛋白轻链激酶（myosin light chain kinase,MLCK）,活化的 MLCK进一步使横桥中一对20kD的MLC磷酸化，从而触发平滑肌细胞收缩。反之，当胞质中Ca2•浓 度降低时,MLCK失活，而磷酸化的MLC在胞质中肌球蛋白轻链磷酸酶（MLC phosphatase,MLCP）的 作用下去磷酸化，导致平滑肌细胞舒张。

（五） 平滑肌活动的神经调节

作为非随意肌，大多数器官的平滑肌接受交感和副交感神经的双重支配，且神经的兴奋通过非定 向突触传递方式传递到平滑肌细胞（见第十章），作用比较弥散、缓慢，除兴奋作用外，也有抑制作用。 对于内脏平滑肌，自主神经的活动主要是调节其兴奋性和收缩的强度与频率，而对多单位平滑肌，通 常由自主神经直接控制其收缩活动。

（汪萌芽）

1. 举例说明原发性主动转运和继发性主动转运的区别。
2. 试以一种人类疾病为例，说明信号转导通路异常在其发病机制中的作用。
3. 比较细胞的静息电位、钾离子平衡电位**（E Q**以及钠离子平衡电位**（E**皿）（见表2-1）,并以此解 释静息情况下细胞膜对两种离子的通透性和电-化学驱动力有何不同。
4. 在测定可兴奋细胞膜电位的基础上，如何设计实验证实动作电位去极相是钠离子内流引 起的？
5. 为什么临床上使用的琥珀酰胆碱等N2型ACh受体阳离子通道激动剂也能产生肌松作用？
6. 试比较骨骼肌收缩和平滑肌收缩的不同特点。

[1 ]王庭槐.生理学.3版.北京:人民卫生出版社,2015.

1. 朱大年，王庭槐.生理学.8版.北京:人民卫生出版社,2013.
2. Guyton AC,Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 13th ed. Philadelphia：Elsevier Saunders,2015.
3. Boron WF,Boulpaep EL. Medical Physiology： A Cellular and Molecular Approach. updated 3rd ed. Philadelphia： Saunders,2017.
4. 寿天德.神经生物学.3版.北京:高等教育出版社,2012.
5. 孙大业，崔素娟，孙颖.细胞信号转导.4版.北京:科学出版社,2010.
6. Dennis EA, Bradshaw RA. Transduction mechanisms in cellular signaling. San Diego : Academic Press ,2011.
7. Fagerlund MJ,Eriksson LI. Current concepts in neuromuscular transmission. Br J Anaesth,2009,103： 108-114.
8. Smith LR, Meyer G, Lieber RL. Systems analysis of biological networks in skeletal muscle function. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med,2012.



血液（blood）是一种流体组织，在心血管系统内循环流动，起着运输物质的作用。因此，运输是血 液的基本功能。血液将从肺获取的。2和从肠道吸收的营养物质运送到各器官、组织和细胞，将内分 泌腺产生的激素运输到相应的靶细胞;另一方面，血液又将细胞代谢产生的CO?运送到肺，将其他代 谢终产物运送到肾脏等排泄器官而排出体外。血液又具有缓冲功能,它含有多种缓冲物质，可缓冲进 入血液的酸性或碱性物质引起的血浆pH变化。血液中的水比热较大，有利于运送热量，参与维持体 温的相对恒定。因此，血液在维持机体内环境稳态中起着非常重要的作用。此外，血液还具有重要的 防御和保护的功能，参与机体的生理性止血、抵御细菌、病毒等微生物引起的感染和各种免疫反应。 当血液总量或组织、器官的血流量不足时，可造成组织损伤,严重时甚至危及生命。很多疾病可导致 血液成分或性质发生特征性的变化，故临床血液检查在医学诊断上有重要的价值。

第一节血液生理概述

一、血液的组成

血液由血浆（plasma）和悬浮于其中的血细胞（blood cell）组成。

（-）血浆

血浆是一种晶体物质溶液，包括水和溶解于其中的多种电解质、小分子有机化合物和一些气体。 由于这些溶质和水都很容易透过毛细血管壁与组织液中的物质进行交换，所以血浆中电解质的含量 与组织液的基本相同（表3-1）。临床检测循环血浆中各种电解质的浓度可大致反映组织液中这些物 质的浓度。

**表**3-1人体各部分体液中电解质的含量（mmol/L）

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **正离子** | 血浆 | 组织液 | 细胞内液 | 负离子一.， | 血浆 | 组织液 | 细胞内液 |
| Na+ | 142 | 145 | 12 | Cl" | 104 | 117 | 4 |
| K+ | 4.3 | 4.4 | 139 | HC0 3 - | 24 | 27 | 12 |
| Ca2+ | 2.5 | 2.4 | <0. 001 **（游离）**1 | HP04 2-/H 2 PO4 - | 2 | 2.3 | 29 |
| Mg2+ | 1. 1 | 1. 1 | 1. 6 （**游离）1** | 蛋白质' | 14 | 0.4 | 54 |
|  |  |  |  | 其他 | 5.9 | 6.2 | 53.6 |
| 总计 | 149.9 | 152.9 | 152.6 | 总计 | 149.9 | 15 2.9 | 152.6 |

1. **表示游离**Ca2+和Mg?+的浓度
2. 蛋白质以当量浓度（mEq/L）**表示**

（引自 Greger R & Windhorst U , 1996）

血浆中含多种蛋白，统称为血浆蛋白（plasma protein）。从表3-1中可以看出，血浆与组织液的主 要差别是后者蛋白含量甚少，因为血浆蛋白的分子很大，不易透过毛细血管壁。用盐析法可将血浆蛋 白分为白蛋白、球蛋白和纤维蛋白原三类;用电泳法又可进一步将球蛋白分为孔-、贮2-、&-和V球蛋白 等。正常成年人血浆蛋白含量为65~85g/L,其中白蛋白为40〜48g/L,球蛋白为15〜30g/L。除-y球 蛋白来自浆细胞外，白蛋白和大多数球蛋白主要由肝脏产生。肝病时白蛋白减少，-y-球蛋白增高，常 引起血浆白蛋白/球蛋白的比值下降（正常人为1.5 ~2. 5）。血浆蛋白的主要功能是:①形成血浆胶

体渗透压，可保持部分水于血管内;②与甲状腺激素、肾上腺皮质激素、性激素等可逆性的结合，既可 使血浆中的这些激素不会很快地经肾脏排出，又可因结合状态和游离状态的激素处于动态平衡之中， 从而维持这些激素在血浆中相对较长的半衰期;③作为载体运输脂质、离子、维生素、代谢废物以及一 些异物（包括药物）等低分子物质;④参与血液凝固、抗凝和纤溶等生理过程;⑤抵御病原微生物（如 病毒、细菌、真菌等）的入侵;⑥营养功能。

（二）血细胞

血细胞可分为红细胞（eiythrocyte 或red blood cell, RBC）、白细胞（leukocyte 或 white blood cell, WBC）和血小板（platelet或thrombocyte）三类昼，其中红细胞的数量最多，约占血细胞总数的99% , 白细胞数量最少。若将一定量的血液与抗凝剂混匀，置于比容管中，以每分钟3000转的速度离心30 分钟，由于各组分比重的不同，血细胞将沉向管底，比容管中上层的淡黄色液体为血浆,它占全血总体 积的55% ~60%。下层深红色，为红细胞，两者之间有一薄层白色不透明的白细胞和血小板。血细胞 在血液中所占的容积百分比称为血细胞比容（hematocrit） 沁。正常成年男性的血细胞比容为40% - 50% , 成年女性为37% ~48%。由于血液中白细胞和血小板仅占总容积的0.15% ~1% ,故血细胞比 容可反映血液中红细胞的相对浓度。贫血患者血细胞比容降低。由于红细胞在血管系统中的分布不 均匀，大血管中血液的血细胞比容略高于微血管。

二、血液的理化特性

（一） 血液的比重

正常人全血的比重为1.050 ~ 1.060。血液中红细胞数量越多，全血比重就越大。血浆的比重为 1. 025 ~ 1. 030,其高低主要取决于血浆蛋白的含量。红细胞的比重为1. 090 - 1. 092,与红细胞内血红 蛋白的含量呈正相关关系。利用红细胞和血浆比重的差异，可进行血细胞比容和红细胞沉降率的测 定，以及红细胞与血浆的分离。

（二） 血液的黏度

液体的黏度（viscosity）来源于液体内部分子或颗粒间的摩擦，即内摩擦。如果以水的黏度为1, 则全血的相对黏度为4 ~5,血浆的相对黏度为1.6 ~2, 4（温度为37°C时）。当温度不变时，全血的黏 度和血浆的黏度分别主要决定于血细胞比容的高低和血浆蛋白含量的多少。全血的黏度还受血流切 率的影响（见第四章）。血液的黏度是形成血流阻力的重要因素之一。

（三） 血浆渗透压

当不同浓度的溶液被半透膜分隔时，低浓度侧溶液中的水分子将在两侧渗透压差的驱动下通过 半透膜进入高浓度侧的溶液中，这一现象称为渗透（osmosis）。溶液渗透压（osmotic pressure）的高低 取决于单位容积溶液中溶质颗粒（分子或离子）数目的多少,而与溶质的种类和颗粒的大小无关。血 浆渗透浓度约为300mm（VL,即约300m0sm/（kg・H20）,相当于770kPa或5790mmHg。血浆的渗透压 主要来自溶解于其中的晶体物质。由晶体物质所形成的渗透压称为晶体渗透压（crystal osmotic pressure）,其80%来自Na\*和C「。由蛋白质所形成的渗透压称为胶体渗透压（colloid osmotic pressure）。 由于蛋白质的分子量大，血浆中蛋白分子数量少，所形成的渗透压低，一般为1.3m0sm/（kg・H2。）， 约相当于3.3kPa或25mmHg。由于白蛋白的分子量小，其分子数量远多于其他血浆蛋白，故血浆胶体 渗透压的75% ~80%来自白蛋白。若血浆中白蛋白的含量减少，即使其他血浆蛋白相应增加仍保持 血浆蛋白总量基本不变，血浆胶体渗透压也将明显降低。

正常情况下细胞外液与细胞内液总渗透压相等。细胞外液中的大部分晶体物质不易通过细胞 膜,当其浓度发生变化时，可引起细胞外液晶体渗透压及总渗透压的变化，而影响细胞内外水的平衡。 因此，细胞外液的晶体渗透压保持相对稳定，这对保持细胞内外水的平衡和细胞的正常体积极为重 要。水和晶体物质可自由通过毛细血管壁,血浆与组织液中晶体物质的浓度以及它们所形成的晶体 渗透压基本相等。血浆蛋白不易通过毛细血管壁，当血浆蛋白浓度发生变化时将改变毛细血管两侧

的胶体渗透压，而影响毛细血管两侧的水的平衡。因此，虽然血浆胶体渗透压较低，但在调节血管内、 外水的平衡和维持正常的血浆容量中起重要的作用。当肝、肾疾病或营养不良导致血浆蛋白降低时， 可因血浆胶体渗透压的降低导致毛细血管处组织液滤过增多而出现组织水肿。

在临床上和生理实验中所使用的各种溶液，其渗透压与血浆渗透压相等，称为等渗溶液(iso- osmotic solution),渗透压高于或低于血浆渗透压的溶液分别称为高渗或低渗溶液。浓度为0. 9%的 NaCl溶液为等渗溶液，红细胞悬浮于其中可保持正常形态和大小。须指出的是，并非每种物质的等 渗溶液都能使悬浮于其中的红细胞保持其正常形态和大小，如1.9%的尿素溶液虽然与血浆等渗，但 红细胞置于其中后，立即发生溶血。这是因为尿素分子可自由通过红细胞膜，并依其浓度梯度进入红 细胞，导致红细胞内渗透压增高，水进入细胞，使红细胞肿胀破裂而发生溶血；NaCl却不易通过红细 胞膜，因而不会发生上述现象。一般把能够使悬浮于其中的红细胞保持正常形态和大小的溶液称为 等张溶液(isotonic solution)。实际上，等张溶液是由不能自由通过细胞膜的溶质所形成的等渗溶液。 因此,0. 9% NaCl溶液既是等渗溶液,也是等张溶液；1. 9%尿素虽是等渗溶液，却不是等张溶液。

(四)血浆pH

正常人血浆pH为7. 35 ~7. 45。血浆pH的相对恒定有赖于血浆内的缓冲物质，以及肺和肾的正 常功能。血浆内的缓冲物质主要包括NaHCO]/H2CO3、蛋白质钠盐/蛋白质和NazHPOJNaHpO,三 对缓冲对，其中NaHCOJHCO]最重要，其比值为20。此外，红细胞内还有血红蛋白钾盐/血红蛋白 等缓冲对,参与维持血浆pH的恒定。当血浆pH低于7. 35时，称为酸中毒，高于7.45时称为碱中毒。 血浆pH低于6. 9或高于7.8时都将危及生命。

三、血液的免疫学特性

机体在日常活动中不断暴露于细菌、病毒、真菌、寄生虫等病原生物，这些病原生物的入侵可引起 器官组织的损害和生理功能的异常，甚至死亡。免疫系统是机体抵御病原体感染的关键系统。此外， 免疫系统还能通过清除体内衰老、损伤的细胞发挥免疫自稳功能，通过识别、清除体内突变细胞发挥 免疫监视功能。免疫系统由免疫组织与器官、免疫细胞和免疫分子组成。免疫可分为固有免疫和获 得性免疫两类。血液中的各种血细胞、抗体和补体是机体免疫系统的重要组成。此外,红细胞也参与 机体的免疫活动。

(—)固有免疫

固有免疫(innate immunity)由遗传获得，因不具有针对某一类抗原的特异性，又称非特异性免疫 (nonspecific immunity)。固有免疫细胞及固有免疫分子(如血浆中的补体等)是实现非特异性免疫功 能的重要效应细胞和效应分子。固有免疫细胞包括吞噬细胞(如中性粒细胞和单核巨噬细胞系统)、 树突状细胞(dendritic cell,DC)、自然杀伤细胞(natural killer,NK)、自然杀伤T细胞、'Y 6T细胞和B1 细胞等。吞噬细胞具有识别、吞噬并杀灭细菌(单核细胞需发育为巨噬细胞,才具有强的吞噬能力，详 见本章第二节)等作用。NK细胞能非特异性杀伤肿瘤细胞和被病毒及胞内病原体感染的靶细胞。 补体是人或动物正常新鲜血清和组织液中存在的一组与免疫有关、且具有酶活性的球蛋白，可被细菌 脂多糖或抗原抗体复合物等激活物激活。激活的补体可导致细胞和细菌溶解。补体的激活产物还能 促进吞噬细胞的吞噬(补体的调理作用)。DC是功能最强的抗原提呈细胞，可摄取、加工处理并提呈 抗原,进而激活初始T细胞。此外，巨噬细胞也具有一定的抗原提呈能力。因此，固有免疫是机体抵 御病原微生物入侵的第一道防线，启动并参与获得性免疫应答。法国科学家Hoffmann JA因为发现 DC细胞及其在获得性免疫调控中的作用获得2011年诺贝尔生理学或医学奖。

(二)获得性免疫

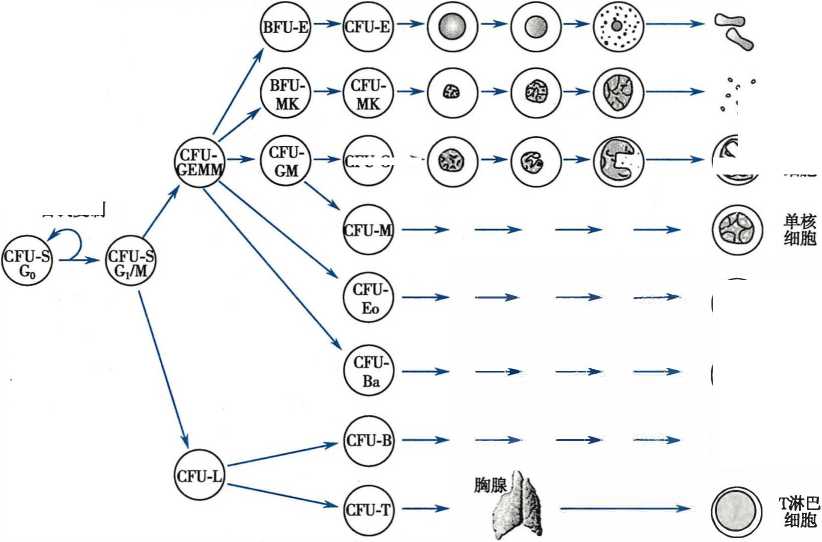
获得性免疫(acquired immunity)是个体出生后与抗原物质接触后产生或接受免疫效应因子后所 获，具有特异性，可专一性地与某种抗原物质起反应，又称特异性免疫(specific immunity)。获得性免 物，f 疫是通过免疫系统产生针对某种抗原的特异性抗体或活化的淋巴细胞而攻击破坏相应入侵病原生物

或毒素，前者称为体液免疫，后者称为细胞免疫。获得性免疫主要依赖特异性免疫细胞包括T淋巴细 胞和B淋巴细胞的参与。抗体是由B细胞发育而来的浆细胞(plasma cell)产生的能与抗原进行特异 性结合的免疫球蛋白(immunoglobulin,Ig)。Ig按其重链结构可分为IgM、IgG、IgA、IgD和IgE五类。 抗体可与侵入机体的病毒或细菌毒素结合，可使病毒失去进入细胞的能力或中和细菌毒素的毒性(称 为中和作用)；抗体与病原体结合可促进吞噬细胞对病原体的吞噬(称之为免疫的调理作用)，并可增 强中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、NK细胞对靶细胞的杀伤作用(称之为抗体依赖细胞介导的细胞 毒性作用)；抗体与靶细胞上的抗原结合后还可激活补体,在靶细胞膜上形成小孔而导致病原体细胞 溶解。B淋巴细胞通过分化为具有抗原特异性的浆细胞产生抗体而引起体液免疫。T淋巴细胞通过 形成活化的效应淋巴细胞以及分泌细胞因子引起细胞免疫。B淋巴细胞和T淋巴细胞负责识别和应 答特异性抗原，是获得性免疫反应的主要执行者。红细胞也与机体的免疫反应有关。红细胞表面有 补体受体，具有识别抗原的免疫功能，当相关抗原进入血液后能被黏附到红细胞表面(称为免疫黏附 作用)，形成的免疫复合物在经过肝、脾时，能被巨噬细胞所吞噬,从而清除病理性循环免疫复合物。 需要指出一点，免疫应答是一把双刃剑,异常免疫应答可导致多种免疫相关疾病的发生。有关机体的 免疫功能详见免疫学教材。

第二节血细胞生理

―、血细胞生成的部位和一般过程

成人各类血细胞均起源于骨髓造血干细胞。造血(hemopoiesis)过程也就是各类造血细胞发育和 成熟的过程。根据造血细胞的功能与形态特征，一般把造血过程分为造血于细胞(hemopoietic stem cells ,HSC)、定向祖细胞(committed progenitors)和形态可辨认的前体细胞(precursors)三个阶段。造血 干细胞具有自我复制(self renewal)、多向分化与重建长期造血的能力。造血干细胞具有对称性与非 对称性有丝分裂能力。通过对称性有丝分裂产生两个完全相同的子代干细胞。通过非对称性有丝分 裂产生一个子代干细胞和一个早期祖细胞。造血干细胞通过自我复制和自我维持(self-maintain)可 保持自身细胞数量的稳定;通过多向分化则可形成各系定向祖细胞。因此，调节造血干细胞对称性与 非对称性有丝分裂对于维持造血干细胞数量的稳定，满足机体造血的需求极为重要。但目前对此了 解较少。给造血或免疫功能低下的患者进行骨髓造血干细胞移植(又称骨髓移植)可重建受者 的造血和免疫功能。此外，在正常生理情况下,90% -99. 5%的造血干细胞处于细胞周期之外，也即 处于不进行细胞分裂的相对静止状态(G。期)。一旦机体需要，可以有更多的造血干细胞从G。期进入 细胞周期。因此,造血干细胞具有很强的增殖潜能。另一方面，处于静止状态的干细胞既有利于维持 干细胞数量的长期稳定,也有利于干细胞对有丝分裂中发生轻微点突变的基因进行修复，避免发展为 不可逆的多基因突变。定向祖细胞已经限定进一步分化的方向。将各系列的定向祖细胞在体外培养 时，可形成相应血细胞的集落，即集落形成单位(colony forming unit, CFU)。红系定向祖细胞形成红系 集落形成单位(colony forming unit-er汛hrocyte,CFU-E),同理,粒-单核系祖细胞形成粒-单核细胞集落 形成单位(CFU-GM),巨核系祖细胞形成巨核系集落形成单位(CFU-MK),淋巴系祖细胞形成淋巴系 集落形成单位(CFU-L)。由于定向祖细胞的分化与增殖同步进行，因此，定向祖细胞不是单一的群 体,其生物学特性不完全相同。如早期红系祖细胞和晚期红系祖细胞分别在体外培养时形成很大的 红系爆式集落形成单位(burst forming unit-erythroid,BFU-E)和较小的红系集落形成单位(CFU-E)。 造血干细胞的自我维持特性使其数量不能扩增，因此，体内造血过程中的细胞大量扩增主要依赖祖细 胞数目的扩增。而干细胞一旦变为祖细胞便立即呈现对称性有丝分裂，并边增殖边分化，寿命有限, 体内祖细胞的数量主要依赖于造血干细胞的分化而来。在前体细胞阶段，造血细胞已发育成为形态 学上可辨认的各系幼稚细胞，这些细胞进一步分化成熟，便成为具有特殊功能的各类终末血细胞，然 后有规律地释放入血液循环(图3-1)。



**CFU-G —**

**自我复制**

©二

勹霍

霞霜甚

干细胞 多系祖细胞

单系祖细胞

可识别的前体细胞

外周成熟血细胞

图3-1血细胞生成模式图

CFU-S：脾集落形成单位（造血干细胞）；CFU-GEMM：粒红巨核巨噬系集落形成单位（髓系多向造血祖细 胞）；BFU-E：红系爆式集落形成单位;CFU-E：红系集落形成单位；BFU-MK：巨核系爆式集落形成单位； CFU-MK:巨核系集落形成单位（巨核细胞系祖细胞）；CFU-GM：粒单系集落形成单位（粒细胞单核细胞 系造血祖细胞）；CFU-G：粒系集落形成单位（中性粒细胞造血祖细胞）；CFU-M：巨噬系集落形成单位（单 核系造血祖细胞）；CFU-Eo：嗜酸系集落形成单位（嗜酸性粒细胞造血祖细胞）；CFU-Ba：嗜碱系集落形 成单位（嗜碱性粒细胞造血祖细胞）；CFU-L：淋巴系集落形成单位（淋巴系祖细胞）；CFU-B：B淋巴细胞 集落形成单位;CFU-T：T淋巴细胞集落形成单位;G°：G。期；G/M：G,期/M期

在进行造血干细胞移植时，造血干细胞的定居、增殖、分化仅局限于造血组织，这表明造血的发生 需要适宜的造血微环境。造血微环境（hemopoietic microenvironment）是指造血干细胞定居、存活、增 殖、分化和成熟的场所（T淋巴细胞在胸腺中成熟），包括造血器官中的基质细胞、基质细胞分泌的细 胞外基质和各种造血调节因子，以及进入造血器官的神经和血管，在血细胞生成的全过程中发挥调 控、诱导和支持的作用。基质细胞（stromal cell）是指骨髓中的网状细胞、内皮细胞、成纤维细胞、巨噬 细胞、脂肪细胞、成骨细胞以及骨髓基质干细胞等多种细胞。这些细胞产生细胞因子，调节HSC的增 殖与分化，为造血干细胞提供营养和黏附的场所。造血干细胞经静脉输入能很快归巢（homing）至骨 髓，与其表达相应黏附蛋白有关。

机体在受到某些物理因素臼射线、X射线）、化学因素（如氯霉素、苯等）和生物因素（如病毒）等 损害时，造血干细胞可发生质的异常和量的减少，或造血微环境的缺陷，可引起再生障碍性贫血.。 造血干细胞的恶性突变可引起白血病的发生-$。

二、红细胞生理

（一）红细胞的数量和形态

红细胞是血液中数量最多的血细胞。我国成年男性红细胞的数量为（4.0〜5. 5）x1012/L,女性为 （3.5~5.0）xl012/Lo红细胞内的蛋白质主要是血红蛋白（hemoglobin,Hb）,因此使血液呈红色。我 国成年男性血红蛋白浓度为120 ~ 160g/L,成年女性为110〜150g/Lo正常人的红细胞数量和血红蛋白浓度不仅有性别差异，还可因年龄、生活环境和机体功能状态不同而有差异。例如，儿童低于成年 人(但新生儿高于成年人)；高原居民高于平原居民；妊娠后期因血浆量增多而致红细胞数量和血红 蛋白浓度相对减少。人体外周血红细胞数量、血红蛋白浓度低于正常称之为贫血(anemia)..。

正常的成熟红细胞无核，呈双凹圆碟形.，直径为7 ~8jim,周边最厚处的厚度为2.5pcm,中央 最薄处约为l^m。红细胞保持正常双凹圆碟形需消耗能量。成熟的红细胞无线粒体,糖酵解是其获 得能量的唯一途径。红细胞从血浆摄取葡萄糖，通过糖酵解产生ATP,维持细胞膜上钠泵的活动，以 保持红细胞内外Na ,**、**K +的正常分布、细胞容积和双凹圆碟状的形态。

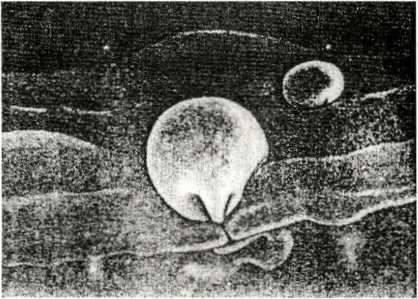
1. 红细胞的生理特征与功能
2. 红细胞的生理特征 红细胞具有可塑变形性、悬浮稳定性和渗透脆性等生理特征，这些特征 都与红细胞的双凹圆碟形有关。
3. 可塑变形性:正常红细胞在外力作用下具有变形的能力。红细胞的这种特性称为可塑变形 性(pl attic deformation)。外力撤销后，变形的红细胞又可恢复其正常的双凹圆碟形。红细胞在全身血 管中循环运行时,须经过变形才能通过口径比它小的毛细血管和血窦孔隙(图3・2)。可塑变形性是 红细胞生存所需的最重要的特性。红细胞的变形性取决于红细胞的几何形状、红细胞内的黏度和红 细胞膜的弹性，其中红细胞正常的双凹圆碟形的几何形状最为重要。正常成人红细胞的体积约为 90am3,表面积约为MOpLm2。若红细胞为等体积的球形,则其表面积仅lOO^m2。因此,正常的双凹圆 碟形使红细胞具有较大的表面积与体积之比，这使得红细胞在受到外力时易于发生变形。遗传性球 形红细胞增多症尊的患者，由于红细胞呈球形，其表面积与体积之比降低，变形能力减弱。此外，当 红细胞内的黏度增大或红细胞膜的弹性降低时，也会使红细胞的变形能力降低。血红蛋白发生变性 或细胞内血红蛋白浓度过高时，可因红细胞内黏度增高而降低红细胞的变形性。
4. 悬浮稳定性:将盛有抗凝血的血沉管垂直 静置，尽管红细胞的比重大于血浆，但正常时红细 胞下沉缓慢，表明红细胞能相对稳定地悬浮于血浆 中，红细胞的这一特性称为悬浮稳定性(suspension stability)。通常以红细胞在第一小时末下沉的距离 来表示红细胞的沉降速度，称为红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) ^委、。正常成年 男性红细胞沉降率为0 ~15m2h,成年女性为0 - 20mm/h。沉降率愈快，表示红细胞的悬浮稳定性 愈小。

图3-2红细胞挤过脾窦的内皮细胞裂隙(大鼠) 红细胞能相对稳定地悬浮于血浆中，是由于红

细胞与血浆之间的摩擦力阻碍了红细胞的下沉。

双凹圆碟形的红细胞具有较大的表面积与体积之比,所产生的摩擦力较大，故红细胞下沉缓慢。若红 细胞彼此以凹面相贴，称为红细胞叠连(rouleaux formation) .a。发生叠连后，红细胞团块的总表面积 与总体积之比减小，摩擦力相对减小而红细胞沉降率加快。决定红细胞叠连快慢的因素不在于红细 胞本身，而在于血浆成分的变化。若将正常人的红细胞置于红细胞沉降率快者的血浆中，红细胞也会 发生叠连而沉降率加速，而将红细胞沉降率快者的红细胞置于正常人的血浆中，则沉降率正常。通常 血浆中纤维蛋白原、球蛋白和胆固醇的含量增高时，可加速红细胞叠连和沉降率;血浆中白蛋白、卵磷 脂的含量增多时则可抑制叠连发生，使沉降率减慢。因为，正常红细胞表面的N・乙酰神经氨酸(N- acetylneuraminic acid)带有负电荷而互相排斥不发生叠连，带正电荷的纤维蛋白原和球蛋白可中和红 细胞表面的负电荷而促进红细胞叠连，使红细胞沉降率加快。在某些疾病时(如活动性肺结核、风湿 热等)，由于炎症因子促进肝脏纤维蛋白原的合成，可引起红细胞沉降率加快。

1. 渗透脆性:红细胞在低渗盐溶液中发生膨胀破裂的特性称为红细胞渗透脆性(osmoti cfragil- ty),简称脆性。红细胞在等渗的0.9% NaCl溶液中可保持其正常形态和大小。若将红细胞悬浮于一 系列浓度递减的低渗NaCl溶液中，水将在渗透压差的作用下渗入细胞，于是红细胞由正常双凹圆碟 形逐渐胀大，成为球形；当NaCl浓度降至0.42% ~0.46%时，部分红细胞开始破裂而发生溶血；当 NaCl浓度降至0.28% ~0.32%时，则红细胞全部发生溶血。这一现象表明红细胞对低渗盐溶液具有 一定的抵抗力，且同一个体的红细胞对低渗盐溶液的抵抗力并不相同。生理情况下，衰老红细胞对低 渗盐溶液的抵抗力低，即脆性高;而初成熟的红细胞的抵抗力高，即脆性低。有些疾病可影响红细胞 的脆性，如遗传性球形红细胞增多症患者的红细胞脆性变大，故测定红细胞的渗透脆性有助于某些疾 病的临床诊断。
2. 红细胞的功能 红细胞的主要功能是运输。和CO,。血液中98.5%的。是以与血红蛋白 结合成氧合血红蛋白的形式存在的。红细胞运输的。约为溶解于血浆中0的65倍。血液中的 CO,主要以碳酸氢盐和氨基甲酰血红蛋白的形式存在，分别占CO2运输总量的88%和7%。红细胞 内含有丰富的碳酸酐酶,可催化CO,与H0迅速生成碳酸，后者再解离为HCO3一和H\*。在红细胞的 参与下，血液运输CO,的能力可提高18倍。双凹圆碟形使红细胞具有较大的气体交换面积，由细胞 中心到大部分表面的距离都很短，故有利于细胞内、外和CO,的交换。红细胞运输。的功能依赖 于细胞内的血红蛋白来实现。但一旦血红蛋白逸出到血浆中，即丧失其运输。的功能。此外，红细 胞还参与对血液中的酸、碱物质的缓冲及免疫复合物的清除。
3. 红细胞生成的调节

正常成年人每天约产生2x1011个红细胞。骨髓是成年人生成红细胞的唯一场所。红骨髓内的造 血干细胞首先分化成为红系定向祖细胞，再经过原红细胞、早幼红细胞、中幼红细胞、晚幼红细胞和网 织红细胞的阶段，最终成为成熟的红细胞。从原红细胞到中幼红细胞阶段，经历3 ~5次有丝分裂，每 次有丝分裂约持续 天。-个原红细胞可产生8~32个晚幼红细胞，需3~5天。机体贫血时细胞分 裂加快，可缩短到2天。晚幼红细胞不再分裂，细胞内血红蛋白的含量已达到正常水平，脱去细胞核 成为网织红细胞。网织红细胞进入血液循环后通过自噬清除残留的线粒体、核糖体等细胞器发育为 成熟红细胞，此过程约需1天。由于网织红细胞持续时间较短，外周血中网织红细胞的数量只占红细 胞总数的0.5% ~1.5%。当骨髓造血功能增强时，大量网织红细胞释放入血，血液中网织红细胞计数 可高达30% ~50%。临床工作中常通过外周血网织红细胞计数来了解骨髓造血功能的盛衰。

1.红细胞生成所需物质在红细胞生成的过程中,需要有足够的蛋白质、铁、叶酸和维生素B**i,** 的供应。蛋白质和铁是合成血红蛋白的重要原料，而叶酸和维生素Bn是红细胞成熟所必需的物质。 此外，红细胞生成还需要氨基酸、维生素B6、B：、C、E和微量元素铜、猛、钻、锌等。由于红细胞可优先 利用体内的氨基酸来合成血红蛋白，故单纯因缺乏蛋白质而发生贫血者较为罕见。

1. 铁:铁是合成血红蛋白的必需原料。正常成年人体内共有铁3~4g,其中约67%存在于血红 蛋白中。血红蛋白的合成从原红细胞开始，持续到网织红细胞阶段。成人每天需要20~30mg的铁用 于红细胞生成，但每天仅需从食物中吸收1mg以补充排泄的铁，其余95%来自于体内铁的再利用。 衰老的红细胞被巨噬细胞吞噬后,血红蛋白分解所释放的铁可再利用于血红蛋白的合成。进入血液 的铁通过与转铁蛋白(transferrin)结合而被运送到幼红细胞。当铁的摄入不足或吸收障碍，或长期慢 性失血以致机体缺铁时，可使血红蛋白合成减少，引起缺铁性贫血、俨O
2. 叶酸和维生素B**1,**:叶酸和维生素B12是合成D**NA**所需的重要辅酶。叶酸在体内须转化成四 氢叶酸后，才能参与DN**A**的合成。叶酸的转化需要维生素B**i,**的参与。维生素B**i,**缺乏时，叶酸的利 用率下降，可引起叶酸的相对不足。因此，缺乏叶酸或维生素B12时,**DNA**的合成障碍引起细胞核发育 异常，幼红细胞分裂减慢，核浆发育不平衡，红细胞体积增大,导致巨幼细胞性贫血.。正常情况 下,食物中叶酸和维生素B**i,**的含量能满足红细胞生成的需要，但维生素B**i,**的吸收需要内因子(in-

trinsic factor)的参与。内因子由胃黏膜的壁细胞产生，它与维生素B”结合后通过回肠黏膜上特异受 体的介导，促进维生素B12在回肠远端的重吸收。

当胃大部分切除或胃的壁细胞损伤时，机体缺乏内因子，或体内产生抗内因子抗体，或回肠末端 被切除后,均可因维生素**B12**吸收障碍而导致巨幼细胞性贫血。但在正常情况下，体内储存有4~5mg 维生素B12,而红细胞生成每天仅需2~5^g,故当维生素Bp吸收发生障碍时，常在3 ~5年后才出现贫 血。正常人体内叶酸的储存量为5 ~20mg,每天叶酸的需要量约为200圈,当叶酸摄入不足或吸收障 碍时,3~4月后可发生巨幼细胞性贫血。

1. 红细胞生成的调节 红系祖细胞向红系前体细胞的增殖分化是红细胞生成的关键环节。不 同发育阶段的红系祖细胞因为细胞表面受体表达的差异而对不同造血调控因子呈现出不同的反应。 干细胞因子(stem cell factor, SCF)、白细胞介素-3 (interleukin-3 , IL-3)和粒-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)可刺激早期红系祖细胞(BFU-E)的增殖和发育为晚期红系祖细胞(CFU-E)。晚期红系祖 细胞因存在较密集的促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)受体主要接受EPO的调节，而早期红系祖 细胞因EPO受体稀疏较少受EPO影响。

(l)促红细胞生成素:动物实验表明，将失血性贫血动物的血浆输入正常动物体内，可引起正常 动物的红细胞生成增多，表明贫血动物体内产生了某种可促进红细胞生成的体液因子。经过多年的 研究，现已将其分离纯化，称为促红细胞生成素(EP0)-$o EPO是一种糖蛋白，由165个氨基酸残基 组成，分子量约34 000。晚期红系祖细胞(CFU-E)是EPO作用的主要靶细胞。EPO促红细胞生成作 用可归纳为:(j)CFU-E的存活完全依赖于EPO的存在。EPO主要作为存活因子(survival factor)抑制 CFU-E的凋亡，这是EPO促进CFU-E增殖和分化的前提。②激活血红蛋白等红系特异基因的表达， 促进红系祖细胞向原红细胞分化及幼红细胞血红蛋白的合成。③促进网织红细胞的成熟与释放。 EPO是机体红细胞生成的主要调节物。血浆EPO的水平与血液血红蛋白的浓度呈负相关，严重贫血 时血浆中EPO浓度可增高1000倍左右。贫血时体内EPO增高可促进红细胞生成;而红细胞增高时， EPO分泌则减少，这一负反馈调节使血中红细胞的数量能保持相对稳定(图3-3) o目前临床上已将 重组的人EPO应用于促进贫血患者的红细胞生成。此外，在脑、心和血管内皮等非造血组织也存在 EPO受体,实验研究显示，大剂量的EPO所具有的抗凋亡作用对神经、心脏和肾脏均显示出细胞保护 效应。

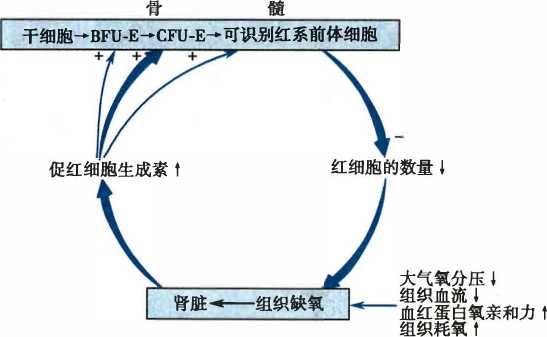


图3-3促红细胞生成素调节红细胞生成的反馈环

BFU-E:红系爆式集落形成单位;CFU-E:红系集落形成单位  
+表示促进；-表示抑制

肾是产生EPO的主要部位。肾皮质肾小管周围的间质细胞(如成纤维细胞、内皮细胞)可产生

EPO。与一般内分泌细胞不同的是，肾内没有EPO的储存。缺。**2**可迅速引起EPO基因表达增加，从 而使EPO的合成和分泌增多。EPO的半衰期(L12)为4~12小时。切除双肾后,血浆中EPO的浓度 急剧降低。生理情况下，血浆中有一定量的EPO,可维持正常的红细胞生成。完全缺乏EPO时，骨髓 中几乎没有红细胞生成。而存在大量EPO时，只要提供足够的造血原料，红细胞的生成可比正常时 提高10倍。组织缺氧是促进EPO分泌的生理性刺激因素。任何引起肾氧气供应不足的因素，如贫 血、缺**。2**或肾血流量减少，均可促进EPO的合成与分泌，使血浆EPO含量增加。实验显示，机体在低 氧环境中数小时EPO即可产生增多，于24小时达峰值。因此，双肾实质严重破坏的晚期肾脏病患者 常因缺乏EPO而发生肾性贫血.t;。正常人从平原进入高原低**02**环境后，由于肾产生EFO增多，可 使外周血液的红细胞数量和血红蛋白含量增高。低氧促进EFO基因表达的机制与低氧诱导因子1 **(hypoxia-inducible factors-1 , HIF-1)**的作用有关。**HIF-1**是一种转录因子。低**02**时肾内**HIF-1**的活性 增强，可与位于EPO基因3,端的增强子结合而促进EPO的表达。此外，肾外组织缺**02**亦可促进肾分 泌EPO,这可能与肾外组织产生的去甲肾上腺素、肾上腺素和多种前列腺素刺激肾产生EPO有关。 正常人体内有5% - 10%的EPO是由肾外组织(如肝)产生的，故双肾严重破坏而依赖人工肾生存的 尿毒症患者,体内仍有少量EPO促使骨髓继续产生红细胞。

(2)性激素:雄激素可提高血浆中EPO的浓度，促进红细胞的生成。若切除双肾或给予抗EPO 抗体，可阻断雄激素的促红细胞生成作用。因此,雄激素主要通过刺激EPO的产生而促进红细胞生 成。此外，也有实验显示,雄激素刺激骨髓红系祖细胞增殖的效应先于体内EPO的增加，这表明雄激 素也可直接刺激骨髓，促进红细胞生成。雄激素还可促进血红蛋白的合成。雌激素可降低红系祖细 胞对EPO的反应，抑制红细胞的生成。雄激素和雌激素对红细胞生成的不同效应，可能是成年男性 红细胞数和血红蛋白量高于女性的原因之一。

此外，还有一些激素，如甲状腺激素、肾上腺皮质激素和生长激素等可改变组织对氧的要求而间 接促进红细胞生成。转化生长因子B、干扰素丫和肿瘤坏死因子等可抑制早期红系祖细胞的增殖，对 红细胞的生成起负性调节作用，这可能与慢性炎症状态时贫血的发生有关。

(四)红细胞的破坏

正常人红细胞的平均寿命为**120**天。每天约有**0.8%**的衰老红细胞被破坏。**90%**的衰老红细胞 被巨噬细胞吞噬。由于衰老红细胞的变形能力减退，脆性增高，难以通过微小的孔隙，因此容易滞留 于脾和骨髓中而被巨噬细胞所吞噬，称为血管外破坏。脾功能亢进时可因红细胞破坏过多而引起贫 血。巨噬细胞吞噬红细胞后，将血红蛋白消化,释出铁、氨基酸和胆红素,其中铁和氨基酸可被重新利 用，而胆红素则由肝排入胆汁，最后排出体外。此外，还有**10%**的衰老红细胞在血管中受机械冲击而 破损，称为血管内破坏。血管内破坏所释放的血红蛋白立即与血浆中的触珠蛋白结合，进而被肝摄 取。当血管内的红细胞大量破坏，血浆中血红蛋白浓度过高而超出触珠蛋白的结合能力时，未能与触 珠蛋白结合的血红蛋白将经肾排出，出现血红蛋白尿。红细胞破坏过多可引起溶血性贫血。

三、白细胞生理

(一)白细胞的分类与数量

白细胞为无色、有核的细胞，在血液中一般呈球形。白细胞可分为中性粒细胞**(neutrophil)**、嗜酸 性粒细胞**(eosinophil)**、嗜碱性粒细胞**(basophil)**、单核细胞**(monocyte)**和淋巴细胞**(lymphocyte)**五类。 前三者因其胞质中含有嗜色颗粒，故总称为粒细胞**(granulocyte)**。正常成年人血液中白细胞数为 **(4.0~10. 0)xl09 /L,**其中中性粒细胞占**50% ~70%,**嗜酸性粒细胞占**0.5% ~5%,**嗜碱性粒细胞占 **0% ~1%,**单核细胞占**3% ~8%,**淋巴细胞占**20% ~40%**。白细胞数量男女无明显差异。

正常人血液中白细胞的数目可因年龄和机体处于不同功能状态而有变化:①新生儿白细胞数较 高,一般在15x109/L左右,婴儿期维持在10x109/L左右。新生儿血液中的白细胞主要为中性粒细 胞，之后淋巴细胞逐渐增多，可占**70% ,3 ~4**岁后淋巴细胞逐渐减少，至青春期时与成年人基本相同; ②有昼夜波动，下午白细胞数稍高于早晨;③进食、疼痛、情绪激动和剧烈运动等可使白细胞数显著增 多;④女性在妊娠末期白细胞数波动于(12-17) **xl09** / L之间，分娩时可高达**34xl09**/L。

(二)白细胞的生理特性和功能

各类白细胞均参与机体的防御功能。白细胞所具有的变形、游走、趋化、吞噬和分泌等特性，是执 行防御功能的生理基础。白细胞主要通过两种方式抵御外源性病原生物的入侵:通过吞噬作用清除 入侵的细菌和病毒;通过形成抗体和致敏淋巴细胞来破坏或灭活入侵的病原体。除淋巴细胞外，所有 的白细胞都能伸出伪足做变形运动，凭借这种运动，白细胞得以穿过毛细血管壁，这一过程称为白细 胞渗出**(diapedesis)**。白细胞的渗出有赖于白细胞与内皮细胞间的相互作用和黏附分子的介导。渗 出到血管外的白细胞也可借助变形运动在组织内游走，在某些化学物质吸引下,可迁移到炎症区域发 挥其生理作用。白细胞朝向某些化学物质运动的特性，称为趋化性**(chemotaxis)**。能吸引白细胞发生 定向运动的化学物质，称为趋化因子**(chemokine)**。人体细胞的降解产物、抗原-抗体复合物、补体活 化产物、细菌毒素和细菌等都具有趋化活性。白细胞按照这些物质的浓度梯度游走到炎症部位，将细 菌等异物吞噬**(phagocytosis),**进而将其消化、杀灭。通常情况下炎症组织释放的趋化因子对周围影响 的有效距离可达**lOO^m，**而组织细胞距离毛细血管的距离一般不超过**50^m,**因此，来自炎症区域的趋 化信号易于吸引白细胞到达炎症部位。白细胞还可分泌白细胞介素、干扰素、肿瘤坏死因子、集落刺 激因子等多种细胞因子，通过自分泌、旁分泌作用参与炎症和免疫反应的调控。白细胞借助血液的运 输，从它们生成的器官运送到发挥作用的部位。

白细胞的吞噬具有选择性。正常细胞表面光滑，其表面存在可以排斥吞噬的保护性蛋白，故不易 被吞噬。坏死的组织和外源性颗粒，因缺乏相应的保护机制而易被吞噬。此外，在特异性抗体和某些 补体的激活产物调理下，白细胞对外源性异物的识别和吞噬作用加强。

**1.**中性粒细胞中性粒细胞的胞核呈分叶状，故又称多形核白细胞**(polymorphonuclear leukocyte)**。血管中的中性粒细胞约有一半随血液循环，称为循环池，通常白细胞计数即反映这部分 中性粒细胞的数量;另一半则滚动在小血管的内皮细胞上,称为边缘池。这两部分细胞可以相互交 换，保持动态平衡。肾上腺素可促进中性粒细胞自边缘池进入循环池，在5-10分钟内可使外周血中 的中性粒细胞增高**50%**。此外,在骨髓中还储备有约**2.5x1012**个成熟的中性粒细胞，为外周血液中性 粒细胞总数的15~20倍。在机体需要时，储存的中性粒细胞可在数小时内大量进入循环血液。中性 粒细胞在血管内停留的时间平均只有6-8小时,一旦进入组织，它们就不再返回血液。

中性粒细胞是血液中主要的吞噬细胞，其变形游走能力和吞噬活性均较强。当细菌入侵时，中性 粒细胞在炎症区域产生的趋化性物质作用下，自毛细血管渗出而被吸引到炎症区域吞噬细菌。中性 粒细胞是体内游走速度最快的细胞，最高可达**30^m/min**o感染发生时中性粒细胞是首先到达炎症部 位的效应细胞，它开始吞噬时,本身又能释放出能吸引中性粒细胞的物质，使更多的中性粒细胞趋向 炎症区域,6小时左右局部中性粒细胞的数目达高峰,可增高10倍以上，直到把所有异物或细菌吞噬 掉。中性粒细胞吞噬细菌后立即启动非氧杀菌和依氧杀菌过程。中性粒细胞还可通过颗粒中所含有 的水解酶、乳铁蛋白(可与铁螯合而抑制细菌生长)、杀菌性通透性增加蛋白**(bactericidal permeability increasing protein，**可增加细菌外膜的通透性而杀菌)等抗菌性蛋白分子对细菌进行非氧杀伤;也可通 过产生大量具有很强细胞毒性作用的活性氧基团(如超氧阴离子、过氧化氢、羟自由基及单线态氧 等)进行依氧杀菌。中性粒细胞颗粒内的非氧杀伤能力低于依氧杀菌能力，杀菌后对细菌的分解依赖 于溶酶体中大量的溶酶体酶来实现。当中性粒细胞吞噬**3** ~20个细菌后,其本身即解体，释放的各种 溶酶体酶又可溶解周围组织而形成脓液**(pus)**。炎症发生时，炎症产物可使骨髓内储存的中性粒细胞 大量释放而使外周血液的中性粒细胞数目显著增高,有利于更多的中性粒细胞进入炎症区域。当血 液中的中性粒细胞数减少到**1 x109**/L时，机体的抵抗力明显降低，易发生感染。此外，中性粒细胞还 可吞噬和清除衰老的红细胞和抗原-抗体复合物等。

2.单核细胞 从骨髓进入血液的单核细胞是尚未成熟的细胞。单核细胞在血液中停留10-20 小时后迁移至组织中，继续发育成巨噬细胞**(macrophage)**。单核细胞与器官组织内的巨噬细胞共同 构成单核吞噬细胞系统**（mononuclear phagocyte system）**。巨噬细胞的体积增大**5-10**倍，直径可达 60 ~80|xm，细胞内溶酶体颗粒和线粒体的数目增多，具有比中性粒细胞更强的吞噬能力，可吞噬更多 的细菌（多达**100**个）、更大的细菌和颗粒（包括红细胞）。此外，巨噬细胞的溶酶体还含有大量的酯 酶，可消化某些细菌（如结核杆菌）的脂膜。当有细菌入侵时，组织中已存在的巨噬细胞可立即发挥 抗感染作用。巨噬细胞对于某些细胞内细菌、真菌和原虫杀伤极为关键。出生时因单核细胞和巨噬 细胞的功能尚未充分发育,新生儿对病毒及细胞内致病菌的感染尤为敏感。由于单核细胞的趋化迁 移速度较中性粒细胞慢,外周血和骨髓中储存的单核细胞数目较少，以及进入组织后尚需要一段时间 发育成为巨噬细胞，因此，需要数天到数周时间巨噬细胞才能成为炎症局部的主要吞噬细胞。激活的 单核吞噬细胞也能合成、释放多种细胞因子，如集落刺激因子（CSF）、白介素（IL-l、IL-3、IL-6等）、肿 瘤坏死因子（TNF-a）、干扰素（IFN-a、IFN-0）等，参与对其他细胞活动的调控;激活的单核吞噬细胞对 肿瘤和病毒感染细胞具有强大的杀伤能力;单核吞噬细胞还可有效地加工处理并呈递抗原，在特异性 免疫应答的诱导和调节中起关键作用。此外,单核细胞还可在组织中发育成树突状细胞**（dendritic cell）**。树突状细胞仅有微弱的吞噬活性，不直接参与宿主的防御功能，但它的抗原呈递能力远强于巨 噬细胞，为目前所知功能最强的抗原提呈细胞，是机体特异免疫应答的始动者。有关树突状细胞的研 究曾获得**2011**年诺贝尔生理学或医学奖。

1. 嗜酸性粒细胞血液中嗜酸性粒细胞的数目有明显的昼夜周期性波动，清晨细胞数减少，午 夜时细胞数增多，两者差异可大于40%,这种周期性波动可能与血液中肾上腺皮质激素含量的昼夜 波动有关。当血液中糖皮质激素浓度增高时，嗜酸性粒细胞数目减少。嗜酸性粒细胞在血液中停留 的半寿期为**6-12**小时。体内嗜酸性粒细胞主要存在于组织中，为血液中嗜酸性粒细胞的**100**倍。 嗜酸性粒细胞的胞质中含有较大的椭圆形嗜酸性颗粒，因其含有过氧化物酶和主要碱性蛋白**（major basic protein, MBP**汃嗜酸性粒细胞阳离子蛋白等带大量正电荷的蛋白质而呈嗜酸性。它虽有较弱的 吞噬能力，可选择性地吞噬抗原-抗体复合物，但吞噬缓慢，基本上无杀菌作用，在抗细菌感染防御中 不起主要作用。嗜酸性粒细胞主要通过释放多种介质发挥其功能。嗜酸性粒细胞的主要作用是:①限 制嗜碱性粒细胞和肥大细胞在I型超敏反应中的作用:一是嗜酸性粒细胞通过产生前列腺素E抑制嗜 碱性粒细胞合成和释放生物活性物质;二是嗜酸性粒细胞通过吞噬嗜碱性粒细胞、肥大细胞所排出的颗 粒，使含有生物活性的物质不能发挥作用;三是嗜酸性粒细胞能释放组胺酶和芳香硫酸酯酶等酶类分别 灭活嗜碱性粒细胞所释放的组胺、白三烯等生物活性物质。②参与对蠕虫的免疫反应。在特异性免疫 球蛋白IgG、IgE抗体和补体Q的调理作用下，嗜酸性粒细胞可黏着于多种蠕虫的幼虫上,释放颗粒内所 含的主要碱性蛋白、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白和过氧化物酶等,损伤幼虫虫体。但其成虫在体内和体外 均能抵抗嗜酸性粒细胞的损伤作用。嗜酸性粒细胞是机体对抗蠕虫幼体感染的主要防御机制。当机体 发生过敏反应和寄生虫感染时，常伴有嗜酸性粒细胞增多。此外，在某些情况下,嗜酸性粒细胞也可导 致组织损伤。嗜酸性粒细胞可释放多种促炎介质及主要碱性蛋白，对支气管上皮具有毒性作用,并能诱 发支气管痉挛，目前认为嗜酸性粒细胞是在哮喘发生发展中组织损伤的主要效应细胞。
2. 嗜碱性粒细胞成熟的嗜碱性粒细胞存在于血液中，只有在发生炎症时受趋化因子的诱导才 迁移到组织中。嗜碱性粒细胞的胞质中存在较大的碱性染色颗粒，颗粒内含有肝素、组胺、嗜酸性粒 细胞趋化因子A等。当嗜碱性粒细胞被活化时，不仅能释放颗粒中的介质，还可合成释放白三烯（过

敏性慢反应物质）和IL-4等细胞因子。嗜碱性粒细胞释放的肝素具有抗凝血作用，有利于保持血管 的通畅，使吞噬细胞能够到达抗原入侵部位而将其破坏。组胺和过敏性慢反应物质可使毛细血管壁 通透性增加，引起局部充血水肿，并可使支气管平滑肌收缩，从而引起荨麻疹、哮喘等I型超敏反应症 状。因此，嗜碱性粒细胞是参与变态反应的重要效应细胞。此外，嗜碱性粒细胞被激活时释放的嗜酸 性粒细胞趋化因子A,可吸引嗜酸性粒细胞，使之聚集于局部，以限制嗜碱性粒细胞在过敏反应中的 作用。近年来还有研究显示，嗜碱性粒细胞参与固有免疫调节，在机体抗寄生虫免疫应答中可能起重 要作用。

5.淋巴细胞 淋巴细胞在免疫应答反应过程中起核心作用。根据细胞生长发育的过程、细胞表 面标志和功能的不同，可将淋巴细胞分成T淋巴细胞、B淋巴细胞和自然杀伤细胞（natural killer,NK） 三大类。T细胞主要与细胞免疫有关,B细胞主要与体液免疫有关，而NK细胞则是机体固有免疫的 重要执行者，能够直接杀伤被病毒感染的自身细胞或者肿瘤细胞。淋巴细胞的功能详见免疫学。

（三） 白细胞的生成和调节

白细胞也起源于骨髓中的造干血细胞（见图3-1）。目前对淋巴细胞生成的调节机制还了解不 多。粒细胞和单核细胞的生成受粒-巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF）、粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF）、巨噬细胞集落刺 激因子（macrophage colony-stimulating factor,M-CSF）等调节。这些集落刺激因子主要由炎症组织内活 化的巨噬细胞所产生，炎症组织内的其他细胞（内皮细胞、成纤维细胞）也可产生。GM-CSF能刺激中 性粒细胞、单核细胞和嗜酸性粒细胞的生成。GM-CSF与骨髓基质细胞产生的干细胞因子联合作用， 还可刺激早期造血干细胞与祖细胞的增殖与分化°G-CSF和M-CSF分别促进粒细胞和单核细胞的生 成。G-CSF还能动员骨髓中的干细胞与祖细胞进入血液。此外，还有一类抑制性因子,如乳铁蛋白和 转化生长因子B等，它们可直接抑制白细胞的生成，或是限制上述的集落刺激因子的释放或作用。抑 制性因子与促白细胞生成的刺激因子共同维持正常的白细胞生成过程。重组G-CSF和GM-CSF已在 临床治疗中性粒细胞减少症中获得成功。

（四） 白细胞的破坏

由于白细胞主要在组织中发挥作用，淋巴细胞还可往返于血液、组织液和淋巴之间，并能增殖分 化，故白细胞的寿命较难准确判断，为100~300天。循环血液只是将白细胞从骨髓和淋巴组织运送 到机体所需部位的通路，白细胞在血液中停留的时间较短。一般来说，中性粒细胞在循环血液中停留 6 ~8小时即进入组织，4-5天后即衰老死亡，或经消化道排出；若有细菌入侵，中性粒细胞在吞噬过 量细菌后，因释放溶酶体酶而发生“自我溶解”，与破坏的细菌和组织碎片共同形成脓液。单核细胞 在血液中停留2~3天,然后进入组织，并发育成巨噬细胞，在组织中可生存3个月左右。嗜酸性粒细 胞和嗜碱性粒细胞在组织中可分别生存8~12天和12 ~15天。

四、血小板生理

（-）血小板的数量和功能

血小板的体积小，无细胞核,呈双面微凸的圆盘状，直径为2~3^m。当血小板与玻片接触或受刺 激时,可伸出伪足而呈不规则形状。电镜下可见血小板内存在a-颗粒、致密体等血小板储存颗粒。血 小板膜上有多种糖蛋白（glycoprotein,GP），它们具有受体功能。如GPI b/IX/V是由GP I b、GPIX和 GPV通过非共价键组成的糖蛋白复合物，可与von Willebrand因子（简称vWF）结合。属于整合素家 族的GPU b/IHa复合物（整合素以旺队）为血小板膜上含量最为丰富的糖蛋白，可与纤维蛋白原及 vWF结合。GPI b/IX/V及GP II b/皿a与相应配体结合是引起血小板黏附、聚集及血小板内信号途 径活化的重要机制。

正常成年人血液中的血小板数量为（100~300）x109/L。正常人血小板计数可有6% ~10%的变 动范围，通常午后较清晨高，冬季较春季高,剧烈运动后和妊娠中、晚期升高，静脉血的血小板数量较 毛细血管血液高。

血小板有助于维持血管壁的完整性。临床实践中早已观察到，当血小板数降至50X109/L时，患 者的毛细血管脆性增高，微小的创伤或仅血压升高即可使之破裂而出现小的出血点。血小板维持血 管壁的完整性的机制尚未完全阐明。一般认为,血小板还可释放具有稳定内皮屏障的物质（如1-磷酸 鞘氨醇）和生长因子,如血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）、血小板源生长因 子（platelet-derived growth factor,PDGF）,有利于受损血管的修复。循环中的血小板一般处于“静止”状 态，当血管损伤时,血小板可被激活而在生理止血过程中起重要作用（见第三节）。

（二）血小板的生理特性

1. 黏附 血小板与非血小板表面的黏着称为血小板黏附（platelet adhesion）。血小板不能黏附于 正常内皮细胞的表面。当血管内皮细胞受损时，血小板即可黏附于内皮下组织。血小板的黏附需要 血小板膜上GP I b/lX/ V复合物、内皮下成分（主要是胶原纤维）和血浆vWF的参与。GP I b/lX/V 复合物是血小板表面主要的黏附受体。血管受损后,vWF首先结合于内皮下暴露胶原纤维，引起vWF 变构,获得与血小板膜上的GP I b结合的能力，从而使血小板黏附于胶原纤维上。因此,vWF是血小 板黏附于胶原纤维的桥梁。这使得血小板能在高剪切力条件下（如小动脉和狭窄的血管等）黏附于 受损局部。正常情况下，由于vWF未与胶原纤维结合，则不能与血小板上的GPI b-lX-V结合。在 GP I b/lX/V复合物缺乏（巨大血小板综合征）、vWF缺乏（von Willebrand病）和胶原纤维变性等情况 下，血小板的黏附功能受损，因而可能存在出血倾向。
2. 释放血小板受刺激后将储存在致密体、a-颗粒或溶酶体内的物质排出的现象，称为血小板 释放（platelet release）或血小板分泌（platelet secretion）。从致密体释放的物质主要有ADP、ATP、5-羟 色胺（5-師）＜广；从a-颗粒释放的物质主要有&血小板球蛋白、血小板因子4（PF‘）、vWF、纤维蛋白 原、凝血因子V（FV）、凝血酶敏感蛋白、PDGF等。此外，被释放的物质除来自于血小板颗粒外，也可 来自临时合成并即时释放的物质，如血栓烷A2（thromboxane A? , TXA摂。能引起血小板聚集的因素多 数能引起血小板释放反应，而且血小板的黏附、聚集与释放几乎同时发生。许多由血小板释放的物质 可进一步促进血小板的活化、聚集，加速止血过程。临床上也可通过测定血浆13■血小板球蛋白和PF4 的含量来了解体内血小板的活化情况。
3. 聚集 血小板与血小板之间的相互黏着，称为血小板聚集（platelet aggregation）。这一过程需 要纤维蛋白原、Ca2+和血小板膜上GPII b/ma的参与。在未受刺激的静息血小板膜上的GP II b/^a 处于低亲和力状态，不能与纤维蛋白原结合。当血小板黏附于血管破损处或在致聚剂的激活下, GPIIb/ma活化,与纤维蛋白原的亲和力增高，在Ca2+的作用下纤维蛋白原可与之结合，从而连接相 邻的血小板，充当聚集的桥梁,使血小板聚集成团。GPIIb/ma的异常（血小板无力症）或纤维蛋白原 缺乏均可引起血小板聚集障碍。

体外实验中，在血小板悬液或富含血小板的血浆中加入致聚剂而诱发血小板聚集时，悬液的光密 度降低（透光度增加），因此可根据血小板悬液的光密度变化来动态了解血小板的聚集情况（图3-4）。

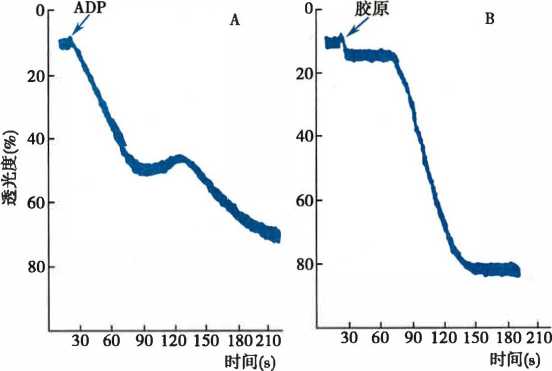




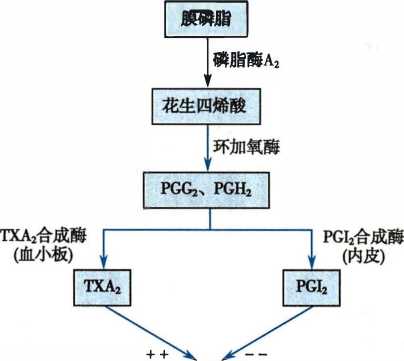
图3-4血小板的聚集曲线

图A示ADP引起血小板聚集时血小板悬液透光度的增加呈双相变化，表明血小 板先迅速发生聚集，然后解聚，进而发生更强的不可逆性聚集；图B示胶原引起 血小板聚集时血小板悬液透光度呈单相性持续增高，表明血小板呈单一的不可 逆性聚集

屯

血小板的聚集通常出现两个时相，即第一聚集时相和第二聚集时相。第一聚集时相发生迅速,也能迅 速解聚，为可逆性聚集;第二聚集时相发生缓慢，但不能解聚，为不可逆性聚集。目前已知多种生理性 因素和病理性因素均可引起血小板聚集。生理性致聚剂主要有ADP、肾上腺素、5・HT、组胺、胶原、凝 血酶、TXA?等;病理性致聚剂有细菌、病毒、免疫复合物、药物等。血小板聚集反应的形式可因致聚剂 的种类和浓度不同而有差异。例如，低浓度ADP引起的血小板聚集只出现第一聚集时相，并很快解 聚；中等浓度ADP引起的聚集，在第一时相结束和解聚后不久，又出现不可逆的第二聚集时相，第二 聚集时相的出现是由于血小板释放内源性ADP所致;高浓度ADP引起的聚集，由于第一聚集时相和 第二聚集时相相继发生，只出现单一的不可逆性聚集。凝血酶所引起的血小板聚集反应与ADP相 似，也呈剂量依赖方式引起单相或双相血小板聚集。胶原只引起血小板单相的不可逆聚集，聚集反应 与释放反应同时发生，故胶原所诱发的血小板单相聚集与内源性ADP的释放和TXA?的生成有关。

血小板释放的TXA?具有强烈的聚集血小板和缩血管作用。血小板内并无TXA?的储存，当血小 板受刺激而被激活时，血小板内的磷脂酶A?也被激活，进而裂解膜磷脂，游离出花生四烯酸，后者在环 加氧酶（cyclooxygenase）作用下生成前列腺素G?和H2（K；G2和PGH?）,并进一步在血小板的血栓烷合成 酶的催化下生成仅凡。T叫可降低血小板内cAMP的浓度，对血小板的聚集有正反馈促进作用。阿司 匹林可抑制环加氧酶而减少TXA?的生成，具有抗血小板聚集的作用。此外，血管内皮细胞中含有前列 环素合成酶，可使PGH?转化为前列环素（prostacyclinPGL）（图3-5）。PGI?与仅儿的作用相反,可提高 血小板内cAMP的含量，具有较强的抑制血小板聚集和舒张血管的作用。正常情况下，血管内皮产生的 PG【2与血小板生成的TXA2之间保持动态平衡,使血小板不发生聚集。若血管内皮受损，局部PGL生成 减少,将有利于血小板聚集的发生。此外，血管内皮细胞还可释放一氧化氮（NO）°N。与PGL相似，可 抑制血小板聚集。但NO抑制聚集的效应是通过提高血小板内cGMP的含量实现的。

1. 收缩血小板具有收缩能力。血小板的收缩 与血小板的收缩蛋白有关。在血小板中存在着类似 肌细胞的收缩蛋白系统,包括肌动蛋白、肌球蛋白、 微管和各种相关蛋白。血小板活化后,胞质内Ca2+浓 度增高通过分解ATP而引起血小板的收缩反应。在 血凝块中，血小板的伪足通过膜上活化的GPII b/皿a 结合于纤维蛋白索上。当血凝块中的血小板发生收 缩时，可使血块回缩。若血小板数量减少或GP II b/ 皿a缺陷，可使血块回缩不良。临床上可根据体外血 块回缩的情况大致估计血小板的数量或功能是否 正常。

血小板聚集

图3-5血小板和内皮细胞中前列腺素的代谢

TXA?:血栓烷A2 ； PGI2 :前列环素；+表示促进； -表示抑制

1. 吸附 血小板表面可吸附血浆中多种凝血因 子（如凝血因子I、V、\*、XIII等）。如果血管内皮破 损，随着血小板黏附和聚集于破损的局部，可使局部 凝血因子浓度升高，有利于血液凝固和生理止血。

血小板的生理特性是血小板发挥生理性止血功 能的基础。血小板的异常活化也参与动脉硬化的发生和血栓形成。目前抗血小板药物在临床血栓性 疾病的治疗中得到了广泛使用。

（三）血小板的生成和调节

血小板是从骨髓成熟的巨核细胞（megakaryocyte） ,沁胞质裂解脱落下来的具有生物活性的小块胞 质。造血干细胞首先分化为巨核系祖细胞,然后再分化为原始巨核细胞，并经过幼巨核细胞，而发育为 成熟巨核细胞。一般人体内的细胞为二倍体（2N）,而巨核细胞在进行核内有丝分裂时不伴随胞质的分 裂,使细胞的染色体数成倍增加，形成4N、8N、16N、32N和少量的回N细胞,为多倍体细胞。骨髓窦壁外 的成熟巨核细胞胞质伸向骨髓窦腔，并脱落成为血小板，进入血液。一个巨核细胞可产生2000 ~5000个 血小板。从原始巨核细胞到释放血小板入血，需8-10天。进入血液的血小板,2/3存在于外周循环血 液中，其余贮存在脾脏和肝脏。新近有研究报道,肺也是血小板生成的重要部位尊。

血小板生成素(thrombopoietin, TPO)是体内血小板生成调节最重要的生理性调节因子。TPO主 要由肝细胞产生，肾也可少量产生。TPO是由332个氨基酸残基组成的糖蛋白，其分子量为50 000 - 70 000。TPO可促进巨核系祖细胞的存活和增殖，也可促进不成熟巨核细胞的分化，是刺激巨核祖细 胞增殖和分化作用最强的细胞因子。在TPO的刺激下,血小板的生成可增加10倍。TPO的促血小板 生成作用是通过其受体Mpl(为原癌基因c-m尻的表达产物)实现的。还有研究显示，敲除小鼠TPO 或TPO受体后，除巨核细胞和血小板的量减少90%外，骨髓中干细胞及各系祖细胞数目也降至正常 数目的15% -25%,这表明TPO对造血干细胞的存活、增殖和分化也有重要的促进作用。与EPO不 同,TPO的生成速率并不受血小板数目的影响。无论血小板数目是否正常，肝脏的TPO都以恒定的 速率生成并释放。血小板膜上含有高亲和力的TPO受体，该受体可与TPO结合而将TPO从循环中清 除。当外周血的血小板计数正常时,血浆中大量的TPO结合于血小板上而被清除，以维持正常的血 浆TPO浓度。当外周血的血小板计数降低时,血浆中TPO清除减少，使得血浆TPO浓度增高,进而促 进骨髓生成血小板。临床试验显示,重组人血小板生成素可有效促进血小板的生成。

1. 血小板的破坏

血小板进入血液后,其寿命为7 ~14天，但只在最初两天具有生理功能。用5'C或**32P**标记血小板 观察其破裂情况，证明血小板的破坏随血小板的日龄增高而增多。衰老的血小板在脾、肝和肺组织中 被吞噬破坏。此外，在生理性止血活动中,血小板聚集后，其本身将解体并释放出全部活性物质，表明 血小板除衰老破坏外，还可在发挥其生理功能时被消耗。

第三节生理性止血

正常情况下，小血管受损后引起的出血，在几分钟内就会自行停止，这种现象称为生理性止血 (hemostasis)。生理性止血是机体重要的保护机制之一。当血管受损，一方面要求迅速形成止血栓以 避免血液的流失;另一方面要使止血反应限制在损伤局部，保持全身血管内血液的流体状态。因此, 生理性止血是多种因子和机制相互作用,维持精确平衡的结果。临床上常用小针刺破耳垂或指尖，使 血液自然流出，然后测定岀血持续的时间，这段时间称为出血时间(bleeding time)専,正常人不超过 9分钟(模板法)。出血时间的长短可反映生理性止血功能的状态。生理性止血功能减退时,可有出 血倾向，发生出血性疾病尊;而生理性止血功能过度激活，则可导致病理性血栓形成。

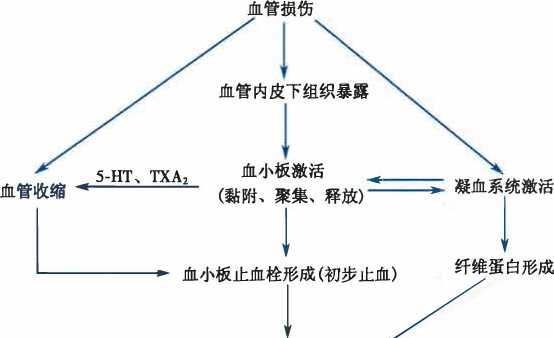
―、生理性止血的基本过程

生理性止血过程主要包括血管收缩、血小板血栓形成和血液凝固三个过程。

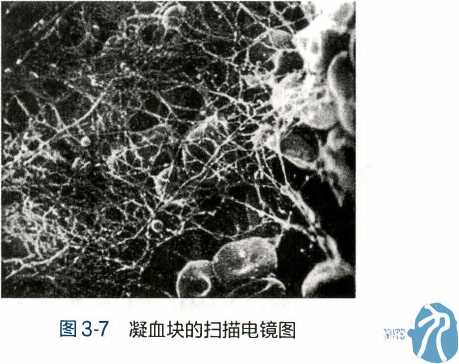
1. 血管收缩生理性止血首先表现为受损血管局部和附近的小血管收缩，使局部血流减少，有 利于减轻或阻止出血。引起血管收缩的原因有以下三个方面:①损伤性刺激反射性使血管收缩;②血 管壁的损伤引起局部血管肌源性收缩;③黏附于损伤处的血小板释放5-HT.TXA2等缩血管物质，引 起血管收缩。
2. 血小板止血栓的形成血管损伤后，由于内皮下胶原的暴露，1~2秒内即有少量的血小板黏 附于内皮下的胶原上，这是形成止血栓的第一步。通过血小板的黏附，可“识别”损伤部位，使止血栓 能正确定位。黏附的血小板进一步激活血小板内信号途径导致血小板的活化并释放内源性ADP和 TXA2,进而激活血液中其他血小板，募集更多的血小板相互黏着而发生不可逆聚集;局部受损红细胞 释放的ADP和局部凝血过程中生成的凝血酶均可使流经伤口附近的血小板不断地黏着聚集在已黏

附固定于内皮下胶原的血小板上，最终形成血小板止血栓堵塞伤口，达到初步的止血，也称一期止血 (first hemostasis)。一期止血主要依赖于血管收缩及血小板止血栓的形成。此外，受损血管内皮的 **PGL**、**N**。生成减少，也有利于血小板的聚集。

**3.**血液凝固血管受损也可启动凝血系统，在局部迅速发生血液凝固，使血浆中可溶性的纤维 蛋白原转变成不溶性的纤维蛋白，并交织成网，以加固止血栓，称二期止血(secondary hemostasis)(图 **3-6)**。最后，局部纤维组织增生，并长入血凝块，达到永久性止血。



**血凝块形成(二期止血)**



图**3-6**生理性止血过程示意图

**5-HT：5**羟色胺;**TXA2:**血栓烷**A2**

生理性止血虽然分为血管收缩、血小板血栓形成和血液凝固三个过程，但这三个过程相继发生并 相互重叠，彼此密切相关。只有在血管收缩使血流减慢时，血小板黏附才易于实现;血小板激活后释 放的**5-HT**、**TXA2**又可促进血管收缩。活化的血小板可为血液凝固过程中凝血因子的激活提供磷脂 表面。血小板表面结合有多种凝血因子，血小板还可释放纤维蛋白原等凝血因子，从而大大加速凝血 过程。而血液凝固过程中产生的凝血酶又可加强血小板的活化。此外，血凝块中血小板的收缩，可引 起血块回缩，挤岀其中的血清，使得血凝块变得更为坚实，牢固封住血管的破口。因此,生理性止血的 三个过程彼此相互促进，使生理性止血能及时而快速地进行。由于血小板与生理性止血过程的三个 环节均有密切关系，因此，血小板在生理性止血过程中居于极为重要的地位。当血小板减少或功能降 低时,岀血时间就会延长。

二、血液凝固

血液凝固(blood coagulation)是指血液由流动的液体状态变成不能流动的凝胶状态的过程。其实

质就是血浆中的可溶性纤维蛋白原转变成不溶性的纤维 蛋白的过程。纤维蛋白交织成网，把血细胞和血液的其他 成分网罗在内，从而形成血凝块(图**3-7)**。纤维蛋白是迄 今为止所发现的弹性最好的天然蛋白质，这使得血液凝块 具有较好的弹性。血液凝固是一系列复杂的酶促反应过 程,需要多种凝血因子的参与。

1. 凝血因子

血浆与组织中直接参与血液凝固的物质，统称为凝血 因子(coagulation factor 或 clotting factor)。.目前已知的凝 血因子主要有**14**种,其中已按国际命名法依发现的先后 顺序用罗马数字编号的有**12**种，即凝血因子**1** 简称 FI ~FXm,其中FVI是血清中活化的FVa,已不再视为一个独立的凝血因子）。此外还警灣芬子量甫山物’ 肽原、前激肽释放酶等（表3-2）。在这些凝血因子中，除FIV是Ca"外，其余的凝血因子均为蛋白质， 而且FU、FVII、FIX、FX、FXI、FXII和前激肽释放酶都是丝氨酸蛋白酶，能对特定的肽链进行有限水解； 但正常情况下这些蛋白酶是以无活性的酶原形式存在，必须通过其他酶的有限水解而暴露或形成活 性中心后，才具有酶的活性，这一过程称为凝血因子的激活。习惯上在凝血因子代号的右下角加一个 “ a” （ activated ）表示其“活化型”，如FII被激活为FUa°Fin、FV、FV|]I和高分子激肽原在凝血反应中 起辅因子的作用，可使相应的丝氨酸蛋白酶凝血因子的催化速率增快成千上万倍。除FHI外,其他凝 血因子均存在于新鲜血浆中，且多数在肝内合成，其中Fn.FVE.FK.FX的生成需要维生素K的参 与，故它们又称依赖维生素K的凝血因子。依赖维生素K的凝血因子的分子中均含有 梭基谷氨 酸，与Ca，,结合后可发生变构，暴露出与磷脂结合的部位而参与凝血。当肝脏病变时，可出现凝血功 能障碍。

表**3-2**凝血因子的某些特性

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 因子 | 同义名 | 合成部位 | 主要激活物 | 主要抑制物 | 主要功能 |
| I | 纤维蛋白原 | 肝细胞 |  |  | 形成纤维蛋白，参与血小板 聚集 |
| n | 凝血酶原 | 肝细胞（需维生 素K） | 凝血酶原酶复 合物 | 抗凝血酶 | 凝血酶促进纤维蛋白原转变 为纤维蛋白;激活FV、FVH、 FXI、FXUI和血小板，正反馈促 进凝血;与内皮细胞上的凝 血酶调节蛋白结合而激活蛋 白质C和凝血酶激活的纤溶 抑制物（TAH） |
| m | 组织因子（TF） | 内皮细胞和其  他细胞 |  |  | 作为FVHa的辅因子,是生理 性凝血反应过程的启动物 |
| IV | 钙离子（Ca2+） | — |  |  | 辅因子 |
| V | 前加速素易变 因子 | 内皮细胞和血 小板 | 凝血酶和FXa, 以凝血酶为主 | 活化的蛋白质C | 作为辅因子加速FXa对凝 血酶原的激活 |
| vn | 前转变素稳定 因子 | 肝细胞（需维生 素K） | FXa、FJXa、  FVHa | TFPI,抗凝血酶 | 与TF形成Wa-TF复合物， 激活FX和FIX |
| w | 抗血友病因子 | 肝细胞 | 凝血酶,FXa | 不稳定，自发失 活；活化的蛋白 质C | 作为辅因子，加速FIXa对  FX的激活 |
| K | 血浆凝血活酶 | 肝细胞（需维生 素K） | FXIa.Wa-TF 复 合物 | 抗凝血酶 | FIXa与伽a形成内源性途径  FX酶复合物激活FX |
| X | Stuart-Prower 因 子 | 肝细胞（需维生 素K） | VBa-TF复合物，  FKa-Wa复合 物 | 抗凝血酶,TFPI | 与FVa结合形成凝血酶原 酶复合物激活凝血酶原;FXa 还可激活FW.FVH和FV |
| XI | 血浆凝血活酶 前质 | 肝细胞 | FXHa,凝血酶 | %抗胰蛋白酶， 抗凝血酶 | 激活FK |
| xn | 接触因子或  Hageman 因子 | 肝细胞 | 胶原、带负电的 异物表面、K | 抗凝血酶 | 激活FXI、纤溶酶原及前激 肽释放酶 |
| xm | 纤维蛋白稳定 因子 | 肝细胞和血小 板 | 凝血酶 |  | 使纤维蛋白单体相互交联聚 合形成纤维蛋白网 |
| **—** | 高分子量激肽 原 | 肝细胞 |  |  | 辅因子，促进FXIIa对FXI和 对PK的激活，促进PK对 FXK的激活 |
| **—** | 前激肽释放酶 | 肝细胞 | FXBa | 抗凝血酶 | 激活FXH |
| **”:记 TF：组织因子;TFPI：组织因子途径抑制物;K：激肽释放酶** | | | | | |

1. 凝血过程

血液凝固是由凝血因子按一定顺序相继激活而生成的凝血酶(thrombin)最终使纤维蛋白原(fi­brinogen) 变为纤维蛋白(fibrin)的过程。因此，凝血过程可分为凝血酶原酶复合物［也称凝血酶原激 活复合物(prothrombin activator)］的形成、凝血酶的激活和纤维蛋白的生成三个基本步骤(图3-8)。

**1.**凝血酶原酶复合物的形成凝血酶原酶复合物 可通过内源性凝血途径和外源性凝血途径生成。两条 途径的主要区别在于启动方式和参与的凝血因子有所 不同。但两条途径中的某些凝血因子可以相互激活，故 两者间相互密切联系，并不各自完全独立。

凝血酶原酶复合物

凝血酶原 A 凝血酶

紆维蛋白原 A-紆维蛋白

图**3-8**凝血过程三个基本步骤  
—催化作用...变化方向

**(1)**内源性凝血途径：内源性凝血途径(intrinsic pathway )是指参与凝血的因子全部来自血液，通常因血 液与带负电荷的异物表面(如玻璃、白陶土、硫酸酯、胶 原等)接触而启动。当血管内皮受损后，血液与带负电荷的暴露胶原接触时,首先是**F**刘结合到异物 表面，并被激活为FX!Ia。FXIIa的主要功能是激活FXI成为FXla,从而启动内源性凝血途径。此外, FX!Ia还能通过激活前激肽释放酶为激肽释放酶而正反馈地促进FXIIa的形成。从FXII结合于异物表 面到FXla的形成的过程称为表面激活。表面激活还需要高分子量激肽原的参与，它作为辅因子可加 速表面激活过程。

表面激活所生成的FXla在Ca**2+**存在的情况下可激活FlX生成FlXa。F］Xa在Ca**2+**的作用下与 FVIIla在活化的血小板提供的膜磷脂表面结合成复合物，即内源性途径因子X酶复合物(tenase com­plex) ,可进一步激活FX,生成FXa。在此过程中，FVIIla作为辅因子，可使FlXa对FX的激活速度提高 **20**万倍。FVIIl或FlX的缺陷可引起血友病S心，表现岀严重的凝血障碍。在正常情况下，血浆中FVIIl与 vWF以非共价形式结合成复合物，该复合物可避免FVII［被活化的蛋白C降解，提高其稳定性。vWF缺 陷时血浆FVIIl水平降低。vWF的缺陷可引起血管性血友病..。FVIIl活化为FVIIla后就从vWF上释放 岀来。

**(2)**外源性凝血途径：由来自于血液之外的组织因子(tissue factor , TF)暴露于血液而启动的凝血 过程,称为外源性凝血途径(extrinsic pathway),又称组织因子途径(tissue factor pathway)。组织因子 是一种跨膜糖蛋白，存在于大多数组织细胞。在生理情况下，直接与循环血液接触的血细胞和内皮细 胞不表达组织因子。但约有**0.5%**的FVII处于活化状态(FVIIa)。当血管损伤时，暴露岀组织因子，后 者与FVIIa和Ca**2+**相结合而形成FVIIa-组织因子复合物。FVIIa-组织因子复合物(即外源性途径因子X 酶复合物)可催化两个重要的反应:①激活FX生成FXa。在此过程中，组织因子既是FVII和FVIIa的 受体，使FVIIa-组织因子复合物定位于损伤部位;组织因子又是辅因子，它能使FVIIa激活FX的效力 增加**1000**倍。生成的FXa又能反过来激活FVII,进而激活更多FX,形成外源性凝血途径的正反 馈效应。②激活**卩以**生成F］Xa。FlXa除能与FVIIla结合而激活FX外，也能正反馈激活FVII。因 此，通过FVIIa-组织因子复合物的形成，使内源性凝血途径和外源性凝血途径相互联系，相互促进， 共同完成凝血过程。此外，在组织因子的辅助下，FVIIa也能自身激活FVII为FVIIa。须指岀的是，在 病理状态下，细菌内毒素、补体C5a、免疫复合物、肿瘤坏死因子等均可刺激血管内皮细胞和单核细 胞表达组织因子，从而启动凝血过程，引起弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation , **DIC)**。

由内源性和外源性凝血途径所生成的FXa,在Ca**2+**存在的情况下可与FVa在磷脂膜表面形成 FXa-F V a-Ca**2**•-磷脂复合物，即凝血酶原酶复合物(prothrombinase complex)(图3-9),进而激活凝血 酶原。

**2.**凝血酶原的激活和纤维蛋白的生成凝血酶原在凝血酶原酶复合物的作用下激活成为凝血 酶。凝血酶原酶复合物中的FVa为辅因子，可使FXa激活凝血酶原的速度提高**10 000**倍。凝血酶

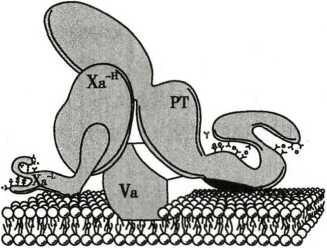
具有多种功能:①使纤维蛋白原（四聚体）欢\*川端脱下酉"网’ 段小肽，即两个A肽和两个B肽，转变为纤维蛋白单体； ②激活FXM,生成FXDIa。在Ca財的作用下，FXDIa使纤维蛋 白单体相互聚合，形成不溶于水的交联纤维蛋白多聚体凝 块，完成凝血过程;③激活FV.FW和FXI,形成凝血过程 中的正反馈机制；④使血小板活化。在未激活的血小板， 带负电荷的磷脂（如磷脂酰丝氨酸等）存在于膜的内表面。 当血小板活化后，带负电荷的磷脂翻转到外表面,为因子 X酶复合物和凝血酶原酶复合物的形成提供有效的磷脂 表面，也可加速凝血。上述凝血过程可概括地表达于图3- 10中。

图3-9凝血酶原酶组装图 Va、Xa和PT分别表示FVa、FXa和凝 血酶原。凝血因子Xa由重链（Xa-D和 轻链（Xa%）组成。FXa借助FVa结合 于活化的血小板膜上，从而加速凝血酶 原活化的速度。图中Xa和PT分子上的 “Y”表示寸梭基谷氨酸，与Ca"结合（图 中以“。”表示）。当Y-梭基谷氨酸与Ca眼 结合后使X a和PT暴露出膜结合位点

由于凝血是一系列凝血因子相继酶解激活的过程，每 步酶促反应均有放大效应，也即少量被激活的凝血因子可 使大量下游凝血因子激活，逐级激活，整个凝血过程呈现 出巨大的放大现象。例如1分子FXIa最终可产生上亿分 子的纤维蛋白。

将静脉血放入玻璃试管中，自釆血开始到血液凝固所

需的时间称为凝血时间（clotting time, CT）聲,主要反映自FXD被异物表面（玻璃）激活至纤维蛋白形

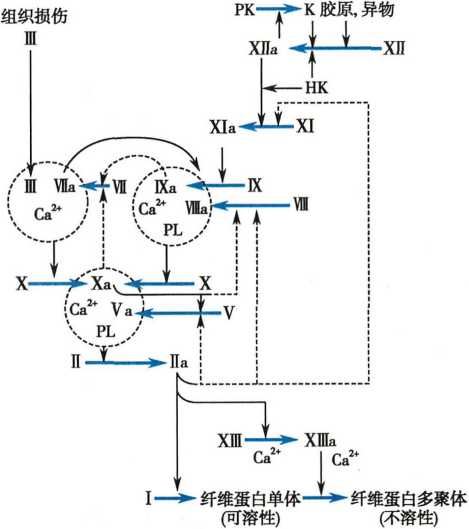
成所需的时间，正常人为4~ 12分钟。血液凝固后1 ~2小时，因血凝块中的血小板激活，使血凝块回 缩，释出淡黄色的液体，称为血清（serum）。由于在凝血过程中一些凝血因子被消耗，故血清与血浆的

区别在于前者缺乏纤维蛋白原和FU、FV、F\1D、FXffl等凝血因子,但也增添了少量凝血过程中由血小

板释放的物质。

（三）体内生理性凝血机制

在体内，当组织和器官损伤时，暴露出的 组织因子和胶原虽可分别启动外源性凝血系 统和内源性凝血系统，但临床观察发现，先天 性缺乏fxii和前激肽释放酶或高分子量激肽 原的患者，几乎没有出血症状，这表明这些凝 血因子并不是机体生理性止血所必需的，亦 即这些因子所参与的表面接触激活过程在体 内生理性凝血的启动中不起重要作用。目前 认为，外源性凝血途径在体内生理性凝血反 应的启动中起关键性作用，组织因子是生理 性凝血反应过程的启动物。由于组织因子镶 嵌在细胞膜上，可起“锚定”作用，有利于使 生理性凝血过程局限于受损血管的部位。

当组织因子与FVlIa结合成复合物后，可 激活FX为FXa,从而启动凝血反应。由于 组织因子途径抑制物（详见后）的存在，在启 动阶段由外源性凝血途径仅能形成少量凝血 酶，尚不足以维持正常凝血功能。但这些少 量的凝血酶通过对血小板的激活及对FV、 FVDLFXI的激活而绕过FXII,激活居于下游的

**外源性途径**

**内源性途径**

图3-10凝血过程示意图

-a催化作用》变化方向…》正反馈促进 PL :磷脂；PK:前激肽释放酶；K :激肽释放酶:HK:高分子 激肽原;罗马数字表示相应的凝血因子

FIX;同时，组织因子-FVlla复合物也可激活FIX形成FIXa,形成内源性因子X酶复合物,最终激活足量 的FXa和凝血酶,完成纤维蛋白的形成过程。这也就可以理解为什么遗传性FXI缺乏(曾被称为血 友病C)患者的出血症状比血友病A(FVI［缺陷)和血友病B(FIX缺陷)要轻微。因此，组织因子是生理 性凝血反应的启动物，而“截短的”内源性途径在放大阶段对凝血反应开始后的维持和巩固发挥非常 重要的作用。

(四)血液凝固的负性调控

正常人在日常活动中常有轻微的血管损伤发生，体内也常有低水平的凝血系统的激活，但循环血 液并不凝固。即使当组织损伤而发生生理性止血时，止血栓也只局限于损伤部位，并不延及未损部 位。这表明体内的生理性凝血过程在时间和空间上受到严格的控制。这是一个多因素综合作用的结 果,其中血管内皮细胞在防止血液凝固反应的蔓延中起重要作用。

1. 血管内皮的抗凝作用正常的血管内皮作为一个屏障，可防止凝血因子、血小板与内皮下的 成分接触，从而避免凝血系统的激活和血小板的活化。血管内皮还具有抗凝血和抗血小板的功能。 血管内皮细胞膜上存在硫酸乙酰肝素蛋白多糖、凝血酶调节蛋白(thrombomodulin, TM),并合成分泌 组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)、抗凝血酶等生理性抗凝物质(作用见下 文)。血管内皮细胞可以释放前列环素(PGI2 )和一氧化氮(NO )抑制血小板的聚集。内皮细胞膜上 还有胞膜ADP酶(ecto-ADPase)，可以分解释放出来的ADP而抑制血小板的激活。通过上述过程，内 皮细胞可灭活自凝血部位扩散而来的活化凝血因子，阻止血栓延伸到完整内皮细胞部位。此外，血管 内皮细胞还能合成分泌组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, t-PA)促进纤维蛋白溶解， 保证血管的通畅。
2. 纤维蛋白的吸附、血流的稀释和单核吞噬细胞的吞噬作用 纤维蛋白与凝血酶有高亲和力。 在凝血过程中所形成的凝血酶,85% -90%可被纤维蛋白吸附，这不仅有助于加速局部凝血反应的进 行，也可避免凝血酶向周围扩散。进入循环的活化凝血因子可被血流稀释，并被血浆中的抗凝物质灭 活和被单核吞噬细胞吞噬。实验证明，给动物注射一定量的凝血酶时，若预先用墨汁封闭单核吞噬细 胞系统，则动物可发生血管内凝血;如未封闭单核吞噬细胞系统，则不会发生血管内凝血，这表明单核 吞噬细胞系统在体内抗凝机制中起重要的作用。
3. 生理性抗凝物质 正常人每1 ml血浆充分激活可生成300单位凝血酶。但在生理性止血时， 每1 ml血浆所表现出的凝血酶活性很少超过8-10单位，这表明正常人体内有很强的抗凝血酶活性。 体内的生理性抗凝物质可分为丝氨酸蛋白酶抑制物、蛋白质C系统和组织因子途径抑制物三类，分别 抑制激活的维生素K依赖性凝血因子(FVlla除外)、激活的辅因子FVa和FVIIla,以及外源性凝血 途径。
4. 丝氨酸蛋白酶抑制物:血浆中含有多种丝氨酸蛋白酶抑制物，主要有抗凝血酶、肝素辅因子 抑制物、**a 1**抗胰蛋白酶、％-抗纤溶酶和％**-**巨球蛋白等。抗凝血酶(antithrombin)是最重要的抑

制物，负责灭活60% -70%的凝血酶，其次肝素辅因子II ,可灭活30%的凝血酶。抗凝血酶由肝和血 管内皮细胞产生，能与内源性途径产生的蛋白酶如凝血酶和凝血因子FIXa、FXa、FXIa、FXI!a等分子 活性中心的丝氨酸残基结合而抑制其活性。在缺乏肝素的情况下，抗凝血酶的直接抗凝作用慢而弱， 但它与肝素结合后，其抗凝作用可增强2000倍。但正常情况下，循环血浆中几乎无肝素存在,抗凝血 酶主要通过与内皮细胞表面的硫酸乙酰肝素结合而增强血管内皮的抗凝功能。

1. 蛋白质C系统:在凝血过程中,FVIIla和FVa分别是FX和凝血酶原激活的限速因子。蛋白 质C系统可灭活FVIIla和FVa。蛋白质C系统主要包括蛋白质C(piotein C, PC)、凝血酶调节蛋白、蛋 白质S和蛋白质C的抑制物。蛋白质C由肝合成，其合成需要维生素K的参与，以酶原的形式存在 于血浆中。当凝血酶离开损伤部位而与正常血管内皮细胞上的凝血酶调节蛋白结合后，可激活蛋白 质C,后者可水解灭活FVIIla和FVa，抑制FX和凝血酶原的激活,有助于避免凝血过程向周围正常血 管部位扩展。因此，凝血酶调节蛋白是将凝血酶从促凝物转变为抗凝物的转换分子。此外，活化的蛋

白质C还有促进纤维蛋白溶解的作用。血浆中的蛋白质S是活化蛋白质C的辅因子,哿窟薯增强活 化的蛋白质C对FVllla和FVa的灭活作用。蛋白质C基因的缺陷者发生静脉血栓的危险性增高。

（3） 组织因子途径抑制物:组织因子途径抑制物（tissue factor pathway inhibitor, TFPI）是一种糖蛋 白，其分子量为34 000,主要由血管内皮细胞产生，是外源性凝血途径的特异性抑制物。目前认为， TFPI是体内主要的生理性抗凝物质。TFPI虽能与FXa和FVIla-组织因子复合物结合而抑制其活性， 但它只有结合FXa后才能结合FVIla-组织因子复合物而抑制其活性。因此,TFPI并不阻断组织因子 对外源性凝血途径的启动,待到生成一定数量的FXa后才负反馈地抑制外源性凝血途径。

（4） 肝素:肝素（heparin）是一种酸性黏多糖，主要由肥大细胞和嗜碱性粒细胞产生。生理情况下 血浆中几乎不含肝素。肝素具有强的抗凝作用,但在缺乏抗凝血酶的条件下，肝素的抗凝作用很弱。 因此,肝素主要通过增强抗凝血酶的活性而发挥间接抗凝作用。此外，肝素还可促进结合于血管内皮 细胞表面的TFPI释放,使血浆TFPI水平升高，故肝素在体内的抗凝作用强于体外。

临床工作中常常需要釆取各种措施保持血液不发生凝固或者加速血液凝固。外科手术时常用温热 盐水纱布等进行压迫止血。这主要是因为纱布是异物，可激活因子XIII和血小板;又因凝血过程为一系列 的酶促反应,适当加温可使凝血反应加速。反之，降低温度和增加异物表面的光滑度（如表面涂有硅胶 或石蜡的表面）可延缓凝血过程。此外，血液凝固的多个环节中都需要Ca2+的参加，故通常用枸橡酸钠、 草酸铉和草酸钾作为体外抗凝剂，它们可与Ca2+结合而除去血浆中的Ca2t,从而起抗凝作用。由于少量 枸掾酸钠进入血液循环不致产生毒性，因此常用它作为抗凝剂来处理输血用的血液。维生素K拮抗 剂（如华法林）可抑制Fil、FVII、FIX、FX等维生素K依赖性凝血因子的合成，因而在体内也具有抗凝 作用。肝素$在体内、体外均能立即发挥抗凝作用，已广泛应用于临床防治血栓形成。

三、纤维蛋白的溶解

正常情况下，组织损伤后所形成的止血栓在完成止血使命后将逐步溶解,从而保证血管的畅通，也 有利于受损组织的再生和修复。止血栓的溶解主要依赖于纤维蛋白溶解系统（简称纤溶系统）。若纤溶 系统活动亢进，可因止血栓的提前溶解而有重新岀血的倾向；而纤溶系统活动低下，则不利于血管的再 通，加重血栓栓塞。因此,生理情况下止血栓的溶解液化在空间与时间上也同样受到严格控制。

纤维蛋白被分解液化的过程称为纤维蛋白溶解（fibrinolysis,简称纤溶）。纤溶系统主要包括纤维 蛋白溶解酶原（plasminogen,简称纤溶酶原，又称血浆素原）、纤溶酶（plasmin,又称血浆素）、纤溶酶原 激活物（plasminogen activator）与纤溶抑制物。纤溶可分为纤溶酶原的激活与纤维蛋白（或纤维蛋白 原）的降解两个基本阶段（图3-11）。

纤溶酶原激活物（如t-PA, u-PA）

v 纤溶酶原激活物抑制物（如PAI-1）

纤溶酶原 纤溶酶

二 —— 纤溶黜制物（如a2-AP）

纤维蛋白（原） 纤维蛋白降解产物

图3-11纤维蛋白溶解系统激活与抑制示意图  
^一化作用A变化的方向…•抑制作用

（一）纤溶酶原的激活

正常情况下,血浆中的纤溶酶是以无活性的纤溶酶原形式存在。纤溶酶原主要由肝产生。嗜酸 性粒细胞也可合成少量纤溶酶原。纤溶酶原在激活物的作用下发生有限水解，脱下一段肽链而激活 成纤溶酶。纤溶酶原激活物主要有组织型纤溶酶原激活物（t-PA）和尿激酶型纤溶酶原激活物 （urinary-type plasminogen activator, u-PA）。t-PA是血液中主要的内源性纤溶酶原激活物，大多数组织 的血管内皮细胞均可合成。正常情况下新分泌的t-PA已具有较低的纤溶酶原激活作用。在纤维蛋

||红

白的存在下,t-PA对纤溶酶原的亲和力大大增加，激活纤溶酶原的效应可增加1000倍。t-P处以非酶 原的低活性单链形式分泌以及与纤维蛋白结合后活性增加的特性有利于确保纤维蛋白生成时纤溶的 即刻启动和将纤溶限制于血凝块局部，并增强局部的纤溶强度。重组人组织型纤溶酶激活剂已经作 为溶栓药物广泛用于临床血栓栓塞的溶栓治疗u-PA是血液中仅次于t-PA的生理性活化物，主 要由肾小管、集合管上皮细胞产生，人尿、眼泪和唾液中也发现u-PA。u-PA对纤维蛋白的亲和性低于 t-PA。u-PA通过与细胞膜上的尿激酶型纤溶酶原激活物受体(urokinase-plasminogen activator receptor, u-PAR)结合,促进结合于细胞表面的纤溶酶原的激活。因此，u-PA的主要功能是在组织溶解血管外 纤维蛋白，也有助于防止肾小管、泪管或唾液腺管栓塞的作用。

此外,FXIIa、激肽释放酶等也可激活纤溶酶原，但正常情况下其激活活性不足总激活能力的 15%。当血液与异物表面接触而激活FXII时,一方面启动内源性凝血系统，另一方面也通过FXIIa激 活激肽释放酶而激活纤溶系统，使凝血与纤溶相互配合，保持平衡。在体外循环的情况下，由于循环 血液大量接触带负电荷的异物表面，此时FXIIa、激肽释放酶可成为纤溶酶原的主要激活物。

1. 纤维蛋白与纤维蛋白原的降解

纤溶酶属于丝氨酸蛋白酶,它最敏感的底物是纤维蛋白和纤维蛋白原。在纤溶酶作用下,纤维蛋 白和纤维蛋白原可被分解为许多可溶性小肽，称为纤维蛋白降解产物。纤维蛋白降解产物通常不再 发生凝固，其中部分小肽还具有抗凝血作用。纤溶酶是血浆中活性最强的蛋白酶，特异性较低，除主 要降解纤维蛋白和纤维蛋白原外，对F Il、FV、FVIII、FX、FXII等凝血因子也有一定的降解作用。当纤 溶亢进时,可因凝血因子的大量分解和纤维蛋白降解产物的抗凝作用而存在出血倾向。

1. 纤溶抑制物

体内有多种物质可抑制纤溶系统的活性，主要有纤溶酶原激活物抑制物-1 (plasminogen activator inhibitor type-1, PAI-1 )和％ -抗纤溶酶(％-antiplasmin,%-AP)。PAI-1主要由血管内皮细胞产生，通过 与t-PA和u-PA结合而灭活t-PA和u-PA。a**2**-AP主要由肝产生，血小板a-颗粒中也储存有少量- AP。a**2**-AP通过与纤溶酶结合成复合物而迅速抑制纤溶酶的活性，因此纤溶酶的1**1”**很短，仅0. 1 0.5秒。血小板中所含的a**2**-AP在血小板活化时释放出来，可以防止纤维蛋白过早降解。在纤维蛋 白凝块中，纤溶酶上％-AP的作用部位被纤维蛋白所占据，因此不易被％-AP灭活。此外，凝血酶通 过与凝血酶调节蛋白的结合还可激活凝血酶激活的纤溶抑制物(thrombin-activatable fibrinolysis inhibi­tor ,TAFI),抑制纤维蛋白的溶解，稳定凝血块。

在正常安静情况下，由于血管内皮细胞分泌的PAI-1量10倍于t-PA，加之％-AP对纤溶酶的灭 活作用，血液中的纤溶活性很低。当血管壁上有纤维蛋白形成时,血管内皮分泌t-PA增多。同时，由 于纤维蛋白对t-PA和纤溶酶原具有较高的亲和力,t-PA、纤溶酶原与纤维蛋白的结合，既可避免PAI-1 对t-PA的灭活，又有利于t-PA对纤溶酶原的激活。结合于纤维蛋白上的纤溶酶还可避免被血液中 a**2**-AP的灭活。这样就能保证血栓形成部位既有适度的纤溶过程，又不至于引起全身性纤溶亢进，维 持凝血和纤溶之间的动态平衡。

第四节血型和输血原则

一、血型与红细胞凝集

血型(blood group)通常是指红细胞膜上特异性抗原的类型，这种抗原是由种系基因控制的多态性抗 原,称为血型抗原。若将血型不相容的两个人的血液滴加在玻片上并使之混合，则红细胞可凝集成簇, 这一现象称为红细胞凝集(agglutination) o在补体的作用下，可引起凝集的红细胞破裂，发生溶血。当给 人体输入血型不相容的血液时，在血管内可发生红细胞凝集和溶血反应，甚至危及生命。因此，血型鉴定

是安全输血的前提。由于血型是由遗传决定的，血型鉴定对法医学和人类学的研究也具有重要的价值。 红细胞凝集的本质是抗原-抗体反应。红细胞膜上抗原的特异性取决于其抗原决定簇，这些抗原

在凝集反应中被称为凝集原(agglutinogen)o根据红细胞血型抗原决定簇的生物化学皱画将其分为顷冲， 糖和多肽两类。人出生时，抗原决定簇为多肽的红细胞表面血型抗原已发育成熟，而决定簇为糖分子 的血型抗原则在出生后逐渐发育成熟。能与红细胞膜上的凝集原起反应的特异抗体则称为凝集素 (agglutinin) o凝集素为y球蛋白，存在于血浆中。发生抗原■•抗体反应时,由于每个抗体上具有2 ~ 10 个抗原结合位点，因此，抗体可在若干个带有相应抗原的红细胞之间形成桥梁，使它们聚集成簇。

白细胞和血小板也存在一些与红细胞相同的血型抗原，还具有自己特有的血型抗原。白细胞上 最强的同种抗原是人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA )，其基因定位于人类6号染色体。 HLA系统是一个极为复杂的抗原系统，在体内分布广泛，是免疫细胞识别自我和非自我的关键分子， 是引起器官移植后免疫排斥反应的最重要的抗原。HLA的功能详见免疫学。由于在无关个体间 HLA表型完全相同的概率极低，所以HLA的分型成为法医学上用于鉴定个体或亲子关系的重要手段 之一。人类血小板表面也有一些特异的血小板抗原系统，如PI、Zw、Ko等。血小板抗原与输血后血小 板减少症的发生有关。

二、红细胞血型

自1901年Landsteiner发现第一个人类血型系统——ABO血型系统以来，至今已发现35个不同 的红细胞血型系统，抗原近300个。医学上较重要的血型系统是ABO、Rh、MNSs、Lutheran、Kell、 Lewis,Duff和Kidd等，将这些血型的血液输入血型不相容的受血者，都可引起溶血性输血反应，其中， 与临床关系最为密切的是ABO血型系统和Rh血型系统。Landsteiner因为发现人类红细胞血型而获 得1930年诺贝尔生理学或医学奖尊。

(-)ABO血型系统

1- ABO血型的分型 根据红细胞膜上是否存在A抗原和B抗原可将血液分为四种ABO血型： 红细胞膜上只含A抗原者为A型;只含B抗原者为B型;含有A与B两种抗原者为AB型;A和B两 种抗原均无者为。型。不同血型的人的血清中含有不同的抗体,但不会含有与自身红细胞抗原相对 应的抗体。在A型血者的血清中，只含有抗B抗体;B型血者的血清中只含有抗A抗体;AB型血的血 清中没有抗A和抗B抗体;而0型血的血清中则含有抗A和抗B两种抗体。ABO血型系统还有几种 亚型，其中最为重要的亚型是A型中的丄和A?亚型。A|型红细胞上含有A抗原和冬抗原，而A2型 红细胞上仅含有A抗原;A】型血的血清中只含有抗B抗体，而A,型血的血清中则含有抗B抗体和抗 A】抗体。同样,AB型血型中也有A|B和A?B两种主要亚型(表3-3)。虽然在我国汉族人中&型和 A2B型者分别只占A型和AB型人群的1%以下,但由于A型红细胞可与A2型血清中的抗&抗体发生 凝集反应，而且A2型和A2B型红细胞比A|型和A.B型红细胞的抗原性弱得多,在用抗A抗体作血型鉴 定时,容易将A2型和A2B型血误定为。型和B型。因此，在输血时仍应注意A2和A2B亚型的存在。

表35 ABO血型系统的抗原和抗体

血亶 细胞上的抗原 血清中的抗体

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **A**型 | **A**】 | **A+A]** | 抗**B** |
| **A2** | **A** | 抗**B+**抗**A]** |
| **B**型 |  | **B** | 抗**A** |
| **AB**型 | **A**】**B** | **A+Aj+B** | 无 |
| **A2B** | **A+B** | 抗**A**】 |
| **0**型 |  | 无**A,**无**B** | 抗**A+**抗**B** |

2. ABO血型系统的抗原ABO血型系统各种抗原的特异性决定于红细胞膜上的糖蛋白或糖脂 上所含的糖链。这些糖链都是由暴露在红细胞表面的少数糖基所组成的寡糖链。A和B抗原的特异 性就决定于这些寡糖链的组成与连接顺序(图3-12)o A、B抗原都是在H抗原的基础上形成的。在

**A**基因的控制下，细胞合成的**A**酶能使一个**N**•乙酰半乳糖胺基连接到**H**物质上，形成**A**抗原叶而在**B** 基因控制下合成的**B**酶,则能把一个半乳糖基连接到**H**物质上，形成**B**抗原。。型红细胞虽然不含 **A**、**B**抗原，但有**H**抗原。实际上,**H**抗原又是在另一个含四个糖基的前驱物质的基础上形成的。在**H** 基因编码的岩藻糖基转移酶的作用下，在前驱物质半乳糖末端上连接岩藻糖而形成**H**抗原。若**H**基 因缺损，将缺乏岩藻糖基转移酶，则不能生成**H**抗原以及**A**、**B**抗原,但有前驱物质，其血型为孟买型。

因此,基因通过决定生成的糖基转移酶的种类而决定催 化何种糖基连接在前驱物质的哪个位置上，进而间接控制决 定血型抗原特异性的寡糖链的组成，并决定其血型的表 现型。

前体物质

H抗原

在**5**〜**6**周龄的人胚胎红细胞膜上已可检测到**A**和**B**抗 原。婴儿红细胞膜上**A**、**B**抗原的位点数仅为成人的**1/3,**到 **2**〜**4**岁时才完全发育。血型抗原在人群中的分布按地域和 民族的不同而有差异。在中欧地区的人群中,**40%**以上为**A** 型，近**40%**为。型**,10%**左右为**B**型**,6%**左右为**AB**型；而在 美洲土著民族中，则**90%**为**0**型。在我国汉族中，**A**型、**B** 型、。型各占**30%**左右,**AB**型约占**10%**。

a抗原 qx

**6**

b 抗原 **CD—C @-**

**©**

图**3-12 ABH**抗原物质化学结构示意图 ①半乳糖 **@N-**乙酰葡萄糖胺 )) **N-**乙 酰半乳糖胺©岩藻糖◎葡萄糖

**A**、**B**、**H**抗原不仅存在于红细胞膜上，也广泛存在于淋巴 细胞、血小板以及大多数上皮细胞和内皮细胞的膜上。组织 细胞还能分泌可溶性**A**、**B**、**H**抗原进入唾液、泪液、尿液、胃 液、胆汁、血浆和羊水等多种体液中，其中以唾液中含量最为

丰富。体液中含有这种血型物质者称分泌型。个体的分泌型或非分泌型也是由遗传基因所决定的。

1. **ABO**血型系统的抗体 血型抗体有天然抗体和免疫性抗体两类。**ABO**血型系统存在天然抗 体。天然抗体多属**IgM,**分子量大，不能通过胎盘。免疫抗体是机体接受自身所不存在的红细胞抗原 刺激而产生的。免疫性抗体属于**IgG**抗体，分子量小，能通过胎盘进入胎儿体内。由于自然界广泛存 在**A**抗原和**B**抗原,正常成年人通常存在**IgM**型和**IgG**型**ABO**血型抗体。因此，在与胎儿**ABO**血型 不合的孕妇，可因母体内免疫性**IgG**型血型抗体进入胎儿体内而引起胎儿红细胞的破坏，发生新生儿 溶血病。新生儿体液免疫尚未发育成熟，出生时血液中没有自身产生的**AB**。血型抗体，但存在来自 母体的**IgG**型抗**A**或抗**B**抗体。出生后**2-8**个月开始产生**AB**。血型系统的抗体**，8-10**岁时达到高 峰。**H**基因缺损的孟买型人的血清中，有抗**A**、抗**B**和抗**H**抗体。因此，除了同血型者外，他们的血清 与所有其他血型人的红细胞均不相容。
2. **ABO**血型的遗传 人类**AB**。血型系统的遗传是由**9**号染色体**(9q34. 1**〜**q34.2)**上的**A**、**B**和 。三个等位基因来控制的。在一对染色体上只可能出现上述三个基因中的两个，分别由父母双方各 遗传一个给子代。三个基因可组成六组基因型**(genotype)(**表**3-4)**。由于**A**和**B**基因为显性基因，**0** 基因为隐性基因，故血型的表现型**(phenotype)**仅有四种。血型相同的人其遗传基因型不一定相同。 例如，表现型为**A**型血型的人,其遗传型可为**AA**或**A0**。但红细胞上表现型为。者，其基因型只能是 **00**。由于表现型为**A**或**B**者可能分别来自**A**。和**B**。基因型，故**A**型或**B**型血型的父母完全可能生

| 基因型 | 表现型 |
| --- | --- |
| **00** | 0 |
| **AA,AO** | **A** |
| **BB,BO** | **B** |
| **AB** | **AB** |

下。型表现型的子女。血型是由遗传决定的，正常人**AB0** 血型终身不变。利用血型的遗传规律，可以推知子女可能 有的血型和不可能有的血型，因此，也就可能从子女的血 型表现型来推断亲子关系。但必须注意的是，法医学上依 据血型来判断亲子关系时，只能作出否定的判断,而不能 作出肯定的判断。

表**3-4 ABO**血型的基因型和表现型

**5. ABO**血型的鉴定 正确鉴定血型是保证输血安

全的基础。常规ABO血型的定型包括正向定型（forward typing）和反向定型（reverse t瘠暗）％正向定\*\*＞皿' 型是用抗A与抗B抗体检测来检査红细胞上有无A或B抗原;反向定型是用已知血型的红细胞检测 血清中有无抗A或抗B抗体,结果判断见表3-5。同时进行正向定型和反向定型是为了相互印证。由 于新生儿血液中的血型抗体来自母体，新生儿血型鉴定时只进行正向定型。

表3W 红细胞常规ABO血型定型

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 正向定型 | |  | | 反向定型 | |
| **B**型血清 （抗**A）** | **A**型血清  （抗**B）** | 。型血清 （抗**A,**抗**B）** | **A**型红细胞 | **B**型红细胞 。型红细胞 | 血型 |
| - | - | - | + | + - | **0** |
| + | 一 | + |  | + \_ | **A** |
| - | + | + | + | — — | **B** |
| + | + | + | - | - - | **AB** |

**注:ABO系统中除A, q亚型之外，还有Ax等亚型。Ax红细胞与B型血清不发生凝集（或甚弱），但可与0型血清发生凝 集,故加用0型血清可发现Ax型，避免误定为0型。加用0型标准红细胞可检出血清中是否含有与ABO血型系统无关的红 细胞抗体**

（二）Rh血型系统

1. Rh血型的发现和分布1940年Landsteiner和Wiener用恒河猴（Rhesus monkey）的红细胞重 复多次注射入家兔体内，使家兔体内产生抗恒河猴红细胞的抗体，再用含这种抗体的家兔血清与人的 红细胞混合，发现在白种人中约85%的人的红细胞可被这种血清凝集,表明这些人的红细胞上具有 与恒河猴红细胞同样的抗原，因此把这种血型称为Rh阳性血型;另有约15%的人的红细胞不被这种 血清凝集，称为Rh阴性血型。这一血型系统称为Rh血型系统。在我国各族人群中，汉族和其他大 部分民族的人群中，Rh阳性者约占99% ,Rh阴性者只占1%左右。在有些民族的人群中，Rh阴性者 较多,如塔塔尔族约15. 8%，苗族约12. 3% ,布依族和乌孜别克族约8. 7%。在这些民族居住的地区， Rh血型的问题应受到特别重视。
2. Rh血型系统的抗原与分型Rh血型系统是红细胞血型中最复杂的一个系统。已发现50多种 Rh抗原（也称Rh因子），其中与临床关系密切的是D、E、C、c、e五种。Rh抗原是由位于1号染色体短臂 （1P34.1~P36）±的两个紧密连锁的基因所编码,其中一个编码D抗原（RhD）,另一个编码C/c和E/e 抗原（RhCE）。Rh抗原的特异性决定于蛋白质的氨基酸序列。Rh阳性者有R枇基因和战CE基因，Rh 阴性者只有R/tCE基因。夫战）和基因的变异形成了复杂的Rh血型系统的表型。但是实际上血清 中未发现单一的抗d抗体，因而认为d是“静止基因”，在红细胞表面不表达d抗原。Rh血型的抗原性强 度仅次于ABO血型系统的A、B抗原。在5种主要的Rh血型的抗原中，其抗原性的强弱依次为D,E,C, c,e。因D抗原的抗原性最强，故临床意义最为重要。医学上通常将红细胞上含有D抗原者称为Rh阳 性;而红细胞上缺乏D抗原者称为Rh人员阴性。Rh抗原只存在于红细胞上,出生时已发育成熟。
3. Rh血型的特点及其临床意义 与ABO系统不同,人的血清中不存在抗Rh的天然抗体，只有 当Rh阴性者在接受Rh阳性的血液后，才会通过体液性免疫产生抗Rh的免疫性抗体。输血后*2~4* 月血清中抗Rh抗体的水平达到高峰。因此,Rh阴性受血者在第一次接受Rh阳性血液的输血后，一 般不产生明显的输血反应，但在第二次或多次输入Rh阳性的血液时，即可发生抗原-抗体反应，输入 的Rh阳性红细胞将被破坏而发生溶血。值得指出的是，即使是缺乏D抗原的Rh阴性者，也可能因 为其他Rh抗原的存在而出现输血反应。

Rh系统与ABO系统之间的另一个不同点是抗体的特性。Rh系统的抗体主要是IgG,因其分子 较小，因而能透过胎盘。当Rh阴性的孕妇怀有Rh阳性的胎儿时,Rh阳性胎儿的少量红细胞或D抗 原可进入母体，使母体产生免疫性抗体，主要是抗D抗体。这种IgG型抗体可透过胎盘进入胎儿的血 液，使胎儿的红细胞发生溶血，造成新生儿溶血性贫血皐，严重时可导致胎儿死亡。由于一般只有在妊 娠末期或分娩时才有足量的胎儿红细胞进入母体，而母体血液中的抗体的浓度是缓慢增加的，故Rh阴

性的母体怀第一胎Rh阳性的胎儿时，很少出现新生儿溶血的情况;但在第二次妊娠时，母体内的抗 抗体可进入胎儿体内而引起新生儿溶血。若在Rh阴性母亲生育第一胎后，及时输注特异性抗D免疫球 蛋白，中和进入母体的**D**抗原,以避免Rh阴性母亲致敏，可预防第二次妊娠时新生儿溶血的发生。

三、血量和输血原则

（—）血量

血量（blood volume）是指全身血液的总量。全身血液的大部分在心血管系统中快速循环流动，称 为循环血量,小部分血液滞留在肝、肺、腹腔静脉和皮下静脉丛内，流动很慢，称为储存血量。在运动 或大出血等情况下,储存血量可被动员释放出来，以补充循环血量。正常成年人的血液总量相当于体 重的**7% -8%,**即每千克体重有**70 -80ml**血液。因此，体重为**60kg**的人，血量为**4. 2 -4. 8L**。机体血 量的多少通常釆用稀释原理进行测定。

正常情况下，由于神经、体液的调节作用，体内血量保持相对恒定。血量的相对恒定是维持正常 血压和各组织、器官正常血液供应的必要条件。大出血时，如果失血量较少（不超过全身总量的 **10%）,**将由于心脏活动的加强和血管的收缩，使得血管内血液充盈度尚无显著改变。与此同时，贮血 库的血管收缩，释放一部分储存血液，使循环血量得以补充，因此机体可不出现明显的临床症状。如 果失血量较多，达全身血量的**20%**时，机体的代偿功能将不足以维持血压在正常水平，就会岀现一系 列临床症状。如果失血量超过**30%**或更多，就可能危及生命。因此，对于急性大失血的患者应积极 抢救以挽救患者生命。

（二）输血原则

输血已成为治疗某些疾病、抢救伤员生命和保证一些手术得以顺利进行的重要手段。但若输血 不当或发生差错，就会给患者造成严重的损害,甚至引起死亡。人类的输血治疗历史经历了从蒙昧到 科学的艰难探索.。为了保证输血的安全和提高输血的效果，必须遵守输血的原则，注意输血的安 全、有效和节约。

在准备输血时，首先必须鉴定血型，保证供血者与受血者的ABO血型相合。对于生育年龄的妇 女和需要反复输血的患者,还必须使供血者与受血者的Rh血型相合，特别要注意Rh阴性受血者产 生抗**Rh**抗体的情况。

输血最好坚持同型输血。即使在ABO系统血型相同的人之间进行输血，输血前也必须进行交叉 配血试验（cross-match test），把供血者的红细胞与受血者的血清进行配合试验，称为交叉配血主侧，检 测受血者体内是否存在针对供血者红细胞的抗体;再将受血者的红细胞与供血者的血清作配合试验， 称为交叉配血次侧，检测供血者体内是否存在针对受血者红细胞的抗体。这样，既可检验血型鉴定是 否有误，又能发现供血者和受血者的红细胞或血清中是否还存在其他不相容的血型抗原或血型抗体。 如果交叉配血试验的两侧都没有发生凝集反应，即为配血相合，可以进行输血;如果主侧发生凝集反 应，则为配血不合,受血者不能接受该供血者的血液;如果主侧不发生凝集反应,而次侧发生凝集反应 称为配血基本相合，这种情况可见于将。型血输给其他血型的受血者或AB型受血者接受其他血型 的血液。由于输血时首先考虑供血者的红细胞不被受血者血清所凝集破坏，故在缺乏同型血源的紧 急情况下可输入少量配血基本相合的血液**（＜200ml）**，但血清中抗体效价不能太高（**＜1：200）,**输血速 度也不宜太快，并在输血过程中应密切观察受血者的情况，如发生输血反应,必须立即停止输注。

以往曾把O型血的人称为“万能供血者” （universal donor），认为他们的血液可输给其他任何ABO 血型的人,这种说法是不可取的。因为。型血的红细胞上虽然没有**A**和**B**抗原，不会被受血者的血 浆所凝集，但**0**型血的血浆中存在抗**A**和抗**B**抗体，这些抗体能与其他血型受血者的红细胞发生凝 集反应。当输入的血量较大时，供血者血浆中的抗体未被受血者的血浆足够稀释时，受血者的红细胞 会被广泛凝集。另外，也曾把AB血型的人称为“万能受血者”，认为AB型的人可接受其他任何ABO 血型供血者的血液，这种说法同样也是不可取的。

随着医学和科学技术的进步,由于血液成分分离机的广泛应用以及分离技术和财血质量的不皿皿， 断提高，输血疗法已从原来的输全血发展为成分输血。成分输血(blood component therapy)是把人血 中的各种不同成分，如红细胞、粒细胞、血小板和血浆,分别制备成高纯度或高浓度的制品，再输注给 患者。不同的患者对输血有不同的要求,严重贫血患者主要是红细胞量不足，总血量不一定减少，故 适宜输注浓缩红细胞悬液;大面积烧伤患者主要是由于创面渗出使血浆大量丢失，因此适宜输入血浆 或血浆代用品，如右旋糖酎溶液等;对各种出血性疾病的患者，可根据疾病的情况输入浓缩的血小板 悬液或含凝血因子的新鲜血浆，以促进止血或凝血过程。因此，倡导成分输血可增强治疗的针对性， 提高疗效，减少不良反应,且能节约血源。

由于异体输血存在艾滋病、乙型肝炎、疟疾等血液传染性疾病传播的潜在危险，异体输血也可因 移植物的抗宿主反应导致受血者的免疫功能下降，而釆用自体输血不仅可避免异体输血的不良反应 及并发症,还可扩大血源。自体输血(autologous blood transfusion)是采用患者自身血液成分，以满足本 人手术或紧急情况下需要的一种输血疗法。釆用自体输血时可于手术前若干日内定期反复采血贮存 以备手术之需;也可临近手术前进行自体釆血，并在使用血浆代用品维持患者正常血容量的条件下开 展手术，然后在需要时输还患者。此外，还可在手术过程中无菌收集出血，经适当处理后回输患者。 自体输血是一种值得推广的安全输血方式。

(罗自强)





[1 ]韩雅玲，史旭波,郭静萱.抗栓与溶栓治疗一基础与实践.北京:人民军医出版社,2014.

1. 王庭槐.生理学(8年制及7年制卫生部规划教材).3版.北京:人民卫生出版社,2015.
2. 张之南，郝玉书,赵永强，等.血液病学.2版.北京:人民卫生出版社,2011.
3. 董芳,郝莎程，程辉，等.造血干细胞生理调控及其分子基础研究进展.生理学报,2016,68(4) =423-434.
4. Kaushunsky K,Lichtman M,Prchal J,et al. Williams Hematology. 9th ed. New York:McGraw-Hill,2016.
5. Barrett KE,Barman SM,Boitano S. Ganong' s Review of Medical Physiology. 25th ed. New York:McGraw-Hill Educa­tion, 2015.

Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 13th ed. Philadelphia: Saunders ,2016.

Sherwood L. Human Physiology:From Cells to Systems. 8th ed. Belmont:Cengage Leaming,2010.

Hoffman R,Banz EJ,Shattil SJ,et al. Hematology:Basic Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia:Saunders,2013.

1. 根据红细胞生成的过程和调节机制，试分析哪些原因可引起贫血？并简述其引起贫血的机制。
2. 试述临床上给患者大量输液时为什么采用等渗溶液的原因。
3. 为什么临床上常给予冠心病患者小剂量的阿司匹林以预防血栓形成？
4. 根据凝血-纤溶原理及其生理性调控机制，试分析哪些原因可引起出血性疾病？并简述其引起 出血的机制。
5. 请比较ABO血型和Rh血型的特点，并分析因母子ABO血型不合和Rh血型不合所致新生儿 溶血的临床特点。
6. 某患儿1岁，出生后全身皮肤常出现瘀点、瘀斑现象,近一个月来多次发生鼻出血，双亲为近亲 婚配，家系中均无类似出血情况。实验室检查发现，外周血血小板计数正常，出血时间延长，凝血时间 正常，血小板对ADP和凝血酶诱导的聚集反应降低，血小板膜表面糖蛋白lib显著降低，基因诊断证 实糖蛋白Ub(GPUb)基因错义突变。试简要解释：
7. 该患儿血小板计数正常，为什么会出血时间延长？
8. 该患儿出血时间延长，为什么凝血时间正常？
9. 该患儿为什么对ADP和凝血酶诱导的聚集反应降低？

[7]

[8]

[9]



循环系统(circulation system)是个相对封闭的管道系统，包括起主要作用的心血管系统(cardio­vascular system)和起辅助作用的淋巴系统(lymphatic system) o心血管系统由心脏、血管和存在于心腔 与血管内的血液组成，血管部分又由动脉、毛细血管和静脉组成。在整个生命活动过程中，心脏不停 地跳动，推动血液在心血管系统内循环流动，称为血液循环(blood circulation)尊。血液循环的主要 功能是完成体内的物质运输:运送细胞新陈代谢所需的营养物质和02到全身，以及运送代谢产物和 CO?到排泄器官。此外，由内分泌细胞分泌的各种激素及生物活性物质也通过血液循环运送到相应 的靶细胞，实现机体的体液调节;机体内环境理化特性相对稳定的维持以及血液的防卫免疫功能的实 现依赖于血液的循环流动。循环功能一旦发生障碍,机体的新陈代谢便不能正常进行，一些重要器官将 受到严重损害，甚至危及生命。淋巴系统由淋巴管和淋巴器官组成，外周淋巴管收集部分组织液而形成 淋巴液，淋巴液沿淋巴管向心流动汇入静脉血液。循环系统的活动受神经和体液因素的调节，且与呼 吸、泌尿、消化、神经和内分泌等多个系统相互协调,从而使机体能很好地适应内、外环境的变化尊。

第一节心脏的泵血功能

心脏的节律性收缩和舒张对血液的驱动作用称为心脏的泵功能(pump function)或泵血功能，是 心脏的主要功能。心脏收缩时将血液射入动脉，并通过动脉系统将血液分配到全身各组织;心脏舒张 时则通过静脉系统使血液回流到心脏，为下一次射血做准备。正常成年人安静时，心脏每分钟可泵出 血液5 ~6L。

—、心脏的泵血过程和机制

(―)心动周期

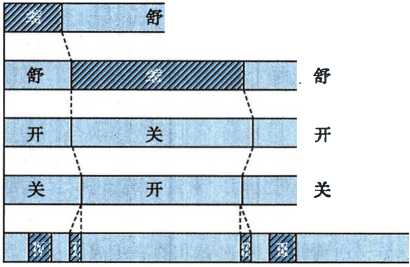
心脏的一次收缩和舒张构成的一个机械活动周期，称为心动周期(cardiac cycle) 在一个心

动周期中，心房和心室的机械活动都可分为收缩期(systole)和舒张期(diastole) o由于心室在心脏泵 血活动中起主要作用，故心动周期通常是指心室的活动周期。

心动周期的长度与心率成反变关系。如果正常成年人的心率为75次/分,则每个心动周期持续 0. 8秒。如图4-1所示，在心房的活动周期中，先是左、右心房收缩,持续约0. 1秒,继而心房舒张,持 续约0.7秒。在心室的活动周期中，也是左、右心室先收缩,持续约0.3秒，随后心室舒张,持续约0.5 秒。当心房收缩时，心室仍处于舒张状态;心房收缩结束后不久，心室开始收缩。心室舒张期的前0.4 秒期间，心房也处于舒张状态,这一时期称为全心舒张期。在一个心动周期中,心房和心室的活动按 一定的次序和时程先后进行，左、右两个心房的活动是同步进行的，左、右两个心室的活动也是同步进 行的,心房和心室的收缩期都短于各自的舒张期。心率加快时，心动周期缩短,收缩期和舒张期都相 应缩短，但舒张期缩短的程度更大，这对心脏的持久活动是不利的导。

(二)心脏的泵血过程

左、右心室的泵血过程相似,而且几乎同时进行。现以左心室为例,说明一个心动周期中心室射 血和充盈的过程(图4-2,表4-1),以便了解心脏泵血的机制。

时间(s) ° 0.1 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7 0.8

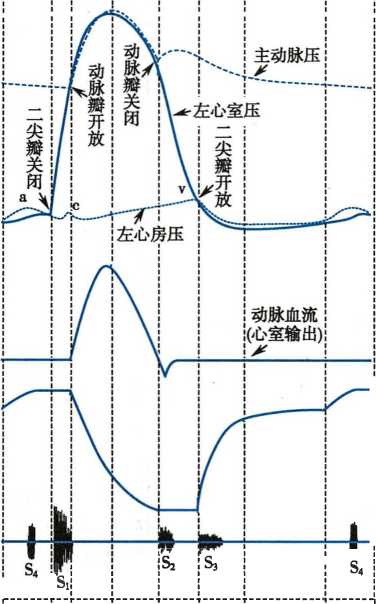
心房

心室

房室瓣

半月瓣

心音

图4-1心动周期中心房和心室活动的顺序和时间关系

心房收缩期

减慢充盈期

快速充盈期

等章张期

减隽血期

快速射血期

.鬻收覺，H

**I:**

**,1**

**5**

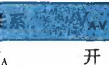
门，**M00**如**608**小**04530151**話**125 J**

(籍目目)营出 **(U**百/!)毁语姿'县(百)还如悯令*枷令*

0.1 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7 0.8 0.9

时间(s)

图4-2心动周期各时相中左心室压力、容积和瓣膜等变化示意图 P、Q、R、S、T：表示心电图基本波形；a、c、v：心动周期中三个向上的心 房波；S, 爲:表示第一、二、三、四心音

表4-1心动周期中左心室压力、瓣膜、容积、血流方向和心音变化

国睬哪.呉二比

P,>Pv<P

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| .室收缩期等容收缩期" P.<Pv<Pa | | | 美  关 关 | 关  开  开 | 不变  迅速玳首 继续L-+最小 | 血液存于心室  心室一动脉 心室一动脉 | 第**一**心音 |
|  | 快速射血期 减慢射血期 | (凡上升速度最快)  P.<P,">Pa  P#<、Pv<P.-- |
| 心室舒张期 | 等容舒张期 | P,<Pv<P. | 关 | 关 | 不变 | 血液存于心房 | 第二心音 |
|  |  | (P、,下降速度最快) |  |  |  |  |  |
|  | 快速充盈期 | Pa>PV<PA | 开 | 关 | 迅速T | 心房一心室 | 可有第三心音 |
|  | 减慢充盈期 | P,>Pv<Pa | 开 | 关 | 继续T | 心房一心室 |  |

关继续f一最大心房一心室可有第四心音

心房收缩期,

P,:房内压;Pv :室内压;Pa：动脉压;Vz：房室瓣；V,：动脉瓣。.：心房收缩期常简称房缩期。,•：此时心室内压虽略低于主 动脉压,但因血液仍具有较高的动量，故能逆压力梯度继续射入主动脉

对心室活动周期而言，心房收缩期(period of atrial systole)实际上是前一周期的舒张末期。心房 收缩前，心脏处于全心舒张期，此时半月瓣关闭，房室瓣开启，血液从静脉经心房流入心室，使心脏不 断充盈。在全心舒张期内，回流入心室的血液量占心室总充盈量的约75%。全心舒张期之后是心房 收缩期，历时0. 1秒，心房壁较薄、收缩力不强，由心房收缩推动进入心室的血液通常只占心室总充盈 量的25%左右。心房收缩时，心房内压和心室内压都轻度升高，但由于大静脉进入心房的入口处的 环形肌也收缩，再加上血液向前的惯性，所以虽然静脉和心房交接处没有瓣膜,心房内的血液很少会 反流入大静脉。

1心室收缩期 心室收缩期(period of ventricular systole)可分为等容收缩期和射血期，而射血期

又可分为快速射血期和减慢射血期。

1. 等容收缩期:心室开始收缩后，心室内的压力立即升高，当室内压升高到超过房内压时，即推 动房室瓣使之关闭，因而血液不会倒流入心房。但此时室内压尚低于主动脉压,因此半月瓣仍处于关 闭状态，心室暂时成为**一**个封闭的腔。从房室瓣关闭到主动脉瓣开启前的这段时期，心室的收缩不能 改变心室的容积，故称为等容收缩期(period of isovolumic contraction) 0此期持续约0. 05秒。由于此 时心室继续收缩,因而室内压急剧升高。在主动脉压升高或心肌收缩力减弱时,等容收缩期将延长。
2. 射血期：当心室收缩使室内压升高至超过主动脉压时半月瓣开放。这标志着等容收缩期结 束，进入射血期(period of ventricular ejection) o射血期又可因为射血速度的快慢而分为两期。
3. 快速射血期:在射血的早期，由于心室射入主动脉的血液量较多，血液流速也很快，故称为快 速射血期(period of rapid ejection) o此期持续约0. 1秒。在快速射血期内，心室射出的血液量约占总 射血量的2/3。由于心室内的血液很快进入主动脉，故心室容积迅速缩小，但由于心室肌强烈收缩， 室内压仍继续上升，并达到峰值，主动脉压也随之进一步升高。
4. 减慢射血期:在射血的后期，由于心室收缩强度减弱,射血的速度逐渐减慢，故称为减慢射血 期(period of reduced ejection) o此期持续约0. 15秒。在减慢射血期内，室内压和主动脉压都由峰值 逐渐下降。须指出的是，在快速射血期的中期或稍后，乃至整个减慢射血期，室内压已略低于主动脉 压，但此时心室内的血液因具有较高的动能，故仍可逆压力梯度继续进入主动脉。

2.心室舒张期 心室舒张期(period of ventricular diastole)可分为等容舒张期和心室充盈期，心室

充盈期又可分为快速充盈期和减慢充盈期，也包括心房收缩期在内。

(1)等容舒张期:射血后，心室开始舒张，室内压下降，主动脉内的血液向心室方向反流，推动半 月瓣使之关闭;但此时室内压仍高于房内压，故房室瓣仍处于关闭状态，心室又暂时成为一个封闭的 腔。从半月瓣关闭至房室瓣开启前的这**一**段时间内，心室舒张而心室的容积并不改变，故称为等容舒 张期(period of isovolumic relaxation)。此期持续0. 06 -0. 08秒。由于此时心室肌继续舒张，因而室内 压急剧下降。

(2)心室充盈期：随着心室肌的舒张,室内压进一步下降,当室内压下降到低于験内區时,心房痴E购 的血液冲开房室瓣进入心室，进入心室充盈期(period of ventricular filling)。

1. 快速充盈期:房室瓣开启初期，由于心室肌很快舒张，室内压明显降低，甚至成为负压,心房和 心室之间形成很大的压力梯度，因此心室对心房和大静脉内的血液可产生“抽吸”作用，血液快速流 入心室，使心室容积迅速增大，故这■—时期称为快速充盈期(period of rapid filling)，持续约0. 11秒。 在快速充盈期内，进入心室的血液量约为心室总充盈量的2/3。
2. 减慢充盈期:随着心室内血液充盈量的增加，房、室间的压力梯度逐渐减小，血液进入心室的 速度也就减慢，故心室舒张期的这段时间称为减慢充盈期(period of reduced filling)，持续约0. 22秒。 在心室舒张期的最后0. 1秒，心房收缩期开始，使心室进一步充盈(见前文)。此后心室活动周期便进 *入新*—轮周期

总之，左心室肌的收缩和舒张是造成左心室内压变化，导致心房和心室之间以及心室和主动脉之 间产生压力梯度的根本原因；而压力梯度则是推动血液在心房、心室以及主动脉之间流动的主要动 力。在收缩期，心室肌收缩产生的压力增高和血流惯性是心脏射血的动力，而在舒张早期，心室主动 舒张是心室充盈的主要动力，在舒张晚期心房肌的收缩可进一步充盈心室。由于心脏瓣膜的结构特 点和启闭活动，使血液只能沿一个方向流动。

右心室的泵血过程与左心室基本相同，但由于肺动脉压约为主动脉压的1/6,因此在心动周期中 右心室内压的变化幅度要比左心室内压的变动小得多。

(三)心房在心脏泵血中的作用

1. 心房的初级泵作用心房在心动周期的大部分时间里都处于舒张状态，其主要作用是接纳、 储存从静脉不断回流的血液。在心室收缩和射血期间，这一作用的重要性尤为突出。在心室舒张的 大部分时间里，心房也处在舒张状态(全心舒张期)，这时心房只是静脉血液反流回心室的一个通道。 只有在心室舒张期的后期心房才收缩。由于心房壁薄，收缩力量不强，收缩时间短，其收缩对心室的 充盈仅起辅助作用。心房收缩期间，进入心室的血量约占每个心动周期的心室总回流量的25%。然 而，心房的收缩可使心室舒张末期容积进一步增大，也即心室肌收缩前的初长度增加，从而使心肌的 收缩力加大,提高心室的泵血功能。如果心房不能有效地收缩,房内压将增高,不利于静脉回流，并间 接影响心室射血功能。因此，心房的收缩起着初级泵的作用，有利于心脏射血和静脉回流。当心房发 生纤维性颤动而不能正常收缩时，初级泵作用丧失，心室充盈量减少。这时，如果机体处于安静状态， 则心室的每次射血量不至于受到严重影响;但是，如果心率增快或心室顺应性降低而使心室舒张期的 被动充盈量减少时,则可因心室舒张末期容积减少而使心室的射血量减少。
2. 心动周期中心房内压的变化在心动周期中，从左心房内记录的压力曲线上依次出现a、c、v 三个较小的正向波(见图4-2)。心房收缩时房内压升高，形成a波的升支；随后心房舒张，房内压回 降，形成a波的降支。a波是心房收缩的标志。当心室收缩时，心室内的血液向上推顶已关闭的房室 瓣并使之凸入心房,造成房内压略有升高，形成c波的升支；当心室开始射血后,心室容积减小,房室 瓣向下移动，使心房容积扩大，房内压降低，遂形成c波的降支。此后，由于血液不断从静脉回流入心 房，而此时房室瓣仍处于关闭状态,故随着心房内血液量的增加，房内压也持续升高，形成v波的升 支;当心室舒张、充盈时，房室瓣开放，血液迅速由心房进入心室，房内压很快下降，形成v波的降支。 在心动周期中，右心房也有类似的房内压波动，并可逆向传播到腔静脉,使腔静脉内压也出现同样的 波动。在心动周期中，心房压力波的变化幅度较小/L

二、心输出量与心脏泵血功能的储备

(-)每搏输出量与每分输岀量

1-每搏输出量和射血分数一侧心室一次心脏搏动所射出的血液量，称为每搏输出量(stroke volume),简称搏出量。正常成年人在安静状态下,左心室舒张末期容积(end-diastolic volume,EDV)约

125ml,收缩末期容积(end-systolic volume, ESV)约55ml,两者之差值即为搏出量，约70应(60 ~iQ叫上。 可见，心室在每次射血时，并未将心室内充盈的血液全部射出。搏出量占心室舒张末期容积的百分 比，称为射血分数(ejection fraction)。

健康成年人的射血分数为55% ~65%。正常情况下，搏出量与心室舒张末期容积是相适应的，即 当心室舒张末期容积增加时，搏出量也相应增加，而射血分数基本保持不变。在心室功能减退、心室 异常扩大的患者,其搏出量可能与正常人无明显差异，但心室舒张末期容积增大，因此射血分数明显 降低。因此，与搏出量相比，射血分数能更准确地反映心脏的泵血功能,对早期发现心脏泵血功能异 常具有重要意义 ,6。

2.每分输出量和心指数**一**侧心室每分钟射出的血液量，称为每分输出量(minute volumie),也 称心输出量(cardiac output)或心排出量。左、右两侧心室的心输出量基本相等。心输出量等于心率 与搏出量的乘积。心输出量与机体的新陈代谢水平相适应，可因性别、年龄及其他生理情况的不同而 不同。如果心率为75次/分,搏出量为70ml,则心输出量约为5L/min。**一**般健康成年男性在安静状 态下的心输出量为4.5~6. OL/min。女性的心输出量比同体重男性低10%左右。青年人的心输出量 较老年人高。成年人在剧烈运动时，心输出量可高达25 ~35L/min;而在麻醉情况下则可降到2.5L/ min左右。

对不同身材的个体测量心功能时，若用心输出量作为指标进行比较，是不全面的。因为身材矮小 和身材高大的机体具有不同的耗氧量和能量代谢水平，心输出量也就不同。调査资料表明，人在安静 时的心输出量和基础代谢率(见第七章)**一**样，并不与体重成正比，而是与体表面积成正比。以单位 体表面积(m2)计算的心输出量称为心指数(cardiac index)。安静和空腹情况下测定的心指数称为静 息心指数，可作为比较身材不同个体的心功能的评价指标。例如，中等身材的成年人体表面积为 1. 6 ~1. 7m2,在安静和空腹的情况下心输出量为5 ~6L/min,故静息心指数为3.0 ~3.51/( min・m2 )。

在同**一**个体的不同年龄段或不同生理情况下，心指数也可发生变化。10岁左右的少年静息心指 数最高，可达4L/(min ・m2)以上。静息心指数随年龄增长而逐渐下降，到80岁时接近于2L/(min 5勹。 运动时，心指数随运动强度的增加大致成比例地增高。在妊娠、情绪激动和进食时，心指数均有不同 程度的增高。

(二)心脏泵血功能的储备

健康成年人在安静状态下，心输出量5~6L；剧烈运动时,心输出量可达25~30L,为安静时的5 ~ 6倍。这说明正常心脏的泵血功能有相当大的储备量。心输出量可随机体代谢需要而增加的能力， 称为心泵功能储备或心力储备(cardiac reserve)。心泵功能储备可用心脏每分钟能射出的最大血量, 即心脏的最大输出量来表示。训练有素的运动员，心脏的最大输出量远较一般人为高，可达35L以 上,为安静时心输出量的7倍或更多。有些心脏病患者，安静时的心输出量与健康人无明显差异，尚 能满足安静状态下机体代谢的需要，但在代谢活动增强(如进行肌肉活动)时,心输出量则不能相应 增加，也就是说，心脏的最大输出量明显低于正常人,表明他们的心泵功能储备已经降低。实际上是 在安静时已有相当部分的储备量被动用，而剩余的储备量已不能满足代谢活动增强时的需要。

心泵功能储备的大小主要取决于搏出量和心率能够提高的程度，因而心泵功能储备包括搏出量 储备(stroke volume reseive)和心率储备(heart rate reserve)两部分。

1. 搏出量储备搏出量是心室舒张末期容积和收缩末期容积之差，所以，搏出量储备可分为收 缩期储备和舒张期储备两部分。前者是通过增强心肌收缩能力和提高射血分数来实现的，而后者则 是通过增加舒张末期容积而获得的。安静时，左心室舒张末期容积约125ml,左心室收缩末期容积约 为55ml,搏出量为70ml。由于正常心室腔不能过分扩大,一般只能达到140ml左右，故舒张期储备仅 15ml左右;而当心肌作最大程度收缩时，心室收缩末期容积可减小到不足20ml,因而收缩期储备可达 35 ~40ml。相比之下，收缩期储备要比舒张期储备大得多.
2. 心率储备 正常健康成年人安静时的心率为60~100次/分。假如搏出量保持不变,使心率 在一定范围内加快，当心率达160 ~ 180次/分时,心输岀量可增加至静息时的2 ~2. 5器,，称为心率储e硕 备。但如果心率过快(大于180次/分)，由于舒张期过短,心室充盈不足，可导致搏出量和心输出量 减少。

心力衰竭患者，心肌收缩力减弱，搏出量减少，射血后心室内的剩余血量增多，心室舒张末期容积 增大，表明收缩期储备和舒张期储备均下降。在这种情况下，常出现心率代偿性加快，以保证心输出 量不致过低，也就是说,患者在安静状态下已动用心率储备。心力衰竭患者往往在心率增快到120 ~ 140次/分时心输出量就开始下降，表明此时心率储备已不足以代偿搏出量储备的降低，所以心力衰 竭患者的心率储备也显著低于正常人。

在进行强烈的体力活动时，体内交感-肾上腺髓质系统的活动增强，机体主要通过动用心率储备 和收缩期储备而使心输出量增加。在训练有素的运动员，心肌纤维增粗，心肌收缩能力增强，因此收 缩期储备增加；同时，由于心肌收缩能力增强，可使心室收缩和舒张的速度都明显加快，因此心率储备 也增加。此时，能使心输出量随心率加快而增多的心率水平将提高到200 - 220次/分，心输出量最大 可增加至正常时的7倍或更多。

三、影响心输岀量的因素

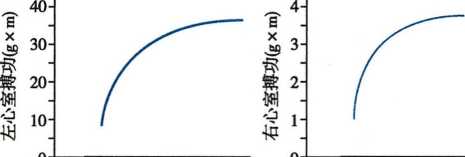
如前所述，心输岀量等于搏出量与心率的乘积,因此凡能影响搏出量和心率的因素均可影响心输 出量。而搏出量的多少则取决于心室肌的前负荷、后负荷和心肌收缩能力等因素。。

(-)心室肌的前负荷与心肌异长自身调节

1-心室肌的前负荷 前负荷可使骨骼肌在收缩前处于一定的初长度(见第二章)。对中空、近似 球形的心脏来说，心室肌的初长度取决于心室舒张末期的血液充盈量，换言之,心室舒张末期容积相 当于心室的前负荷。由于测量心室内压比测定心室容积方便，且心室舒张末期容积与心室舒张末期 压力(end-diastolic pressure,EDP)在一定范围内具有良好的相关性，故在实验中常用心室舒张末期压 力来反映前负荷。又因为正常人心室舒张末期的心房内压力与心室内压力几乎相等,且心房内压力 的测定更为方便，故又常用心室舒张末期的心房内压力来反映心室的前负荷。

2.心肌异长自身调节 与骨骼肌相似，心肌的初长度对心肌的收缩力量具有重要影响。但心肌 的初长度和收缩功能之间的关系具有其特殊性。

1. 心功能曲线与心定律:在实验中逐步改变心室舒张末期压力值，并测量相对应的心室搏出量 或每搏功，将每个给定的压力值时所获得的相对应的搏出量或每搏功的数据绘制成的曲线，称为心室 功能曲线(ventricular function curve)(图4-3) 0心室功能曲线大致可分三段:①左心室舒张末期压在 5 ~15mmHg的范围内为曲线的上升支,随着心室舒张末期压的增大，心室的每搏功也增大。通常状 态下,左心室舒张末期压仅5 ~6mmHg,而左心室舒张末期压为12 - 15mmHg是心室最适前负荷，说明 心室有较大的初长度储备。与骨骼肌相比，体内骨骼肌的自然长度已经接近最适初长度，故初长度储 备很小，即通过改变初长度调节骨骼肌收缩功能的范围很小。②左心室舒张末期压在15 ~20mmHg



0 10 20

左心均压(mmHg)

0 10 20

右心均压(mmHg)

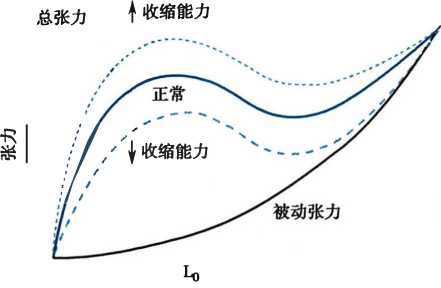
图4-3犬左、右心室功能曲线

实验中分别以左、右心房平均压代替左、右心室舒张末期压的范围内，曲线趋于平坦,说明前负荷在其上限范围变动时对每搏功和心室泵血功能的影嗯杰本。 ③左心室舒张末期压高于20mmHg,曲线平坦或甚至轻度下倾，但并不出现明显的降支，说明心室前 负荷即使超过20mmHg,每搏功仍不变或仅轻度减少。只有在发生严重病理变化的心室，心功能曲线 才出现降支。

从心室功能曲线看,在增加前负荷(初长度)时，心肌收缩力加强，搏出量增多，每搏功增大。这种通 过改变心肌初长度而引起心肌收缩力改变的调节，称为异长自身调节(heterometric autoregulation) **o**早在 1895年，德国生理学家奥托-富兰克(Otto Frank)在离体蛙心实验中就已观察到这种心肌收缩力 随心肌初长度增加而增强的现象。1914年，英国生理学家欧内斯特-斯塔林(Ernest Starling)**。**在 狗的心-肺制备标本上也观察到，在一定范围内增加静脉回心血量，心室收缩力随之增强;而当静脉回 心血量增大到一定限度时，则心室收缩力不再增强而室内压开始下降。斯塔林将心室舒张末期容积 在一定范围内增大可增强心室收缩力的现象称为心定律(law of the heart),后人称之为**“**富兰克•斯塔 林定律” (Frank-Starling law),而把心室功能曲线称为Frank-Starling曲线。

1. 正常心室肌的抗过度延伸特性:初长度对心肌收缩力影响的机制与骨骼肌相似(见第二 章)，即不同的初长度可改变心肌细胞肌节中粗、细肌丝的有效重叠程度。当肌节的初长度为2. 00 2. 20^m时，粗、细肌丝处于最佳重叠状态，横桥活化时可与肌动蛋白形成连接的数目最多，肌节收缩 产生的张力最大。此时的初长度即为最适初长度。在肌节长度达到最适初长度之前,随着前负荷和 肌节初长度的增加，粗、细肌丝的有效重叠程度增加,活化时形成的横桥连接的数目增多，因而肌节乃 至整个心室的收缩力加强，搏出量增多，每搏功增大。可见，心室功能曲线是心肌初长度与主动张力 间的关系在整个心室功能上的反映。

与骨骼肌不同的是，正常心室肌具有较强的抗过度延伸的特性，肌节**一**般不会超过**2.25** 2. 30呻,如果强行将肌节拉伸至2. 60呻 或更长，心肌将会断裂。因此，心功能曲线不会出现明显的 下降趋势(图4-4) **o**心脏的可伸展性较小，主要是由于肌节内连接蛋白的存在。连接蛋白是一种大 分子蛋白质,可将肌球蛋白固定在肌节的**Z**盘上;且又有很强的黏弹性，可限制肌节的被动拉长。当 心肌收缩后发生舒张时，由连接蛋白产生的弹性回缩力是心室舒张初期具有抽吸力的细胞学基础，此 外，心肌细胞外的间质内含大量胶原纤维，且心室壁多层肌纤维呈交叉方向排列；当心肌肌节处于最 适初长度时，产生的静息张力已经很大，这也使心肌不易被伸展**―。**

上述心肌能抵抗被过度延伸的特性对心脏 泵血功能具有重要的生理意义。它使心脏在前 负荷明显增加时**一**般不会发生搏出量和做功能 力的下降。心室功能曲线不出现明显下降的趋 势,并非表示心肌初长度在超过最适初长后不 再对心肌收缩功能发生影响，而是初长度在这 种情况下不再与室内压呈平行关系，也就是说, 此时初长度不再随室内压的增加而增加。但在 有些慢性心脏病患者，当心脏被过度扩张时，心 室功能曲线可出现降支，表明此时心肌的收缩 功能已严重受损。

心肌初长度

1. 异长自身调节的生理学意义：异长自 身调节的主要生理学意义是对搏出量的微小变 化进行精细的调节，使心室射血量与静脉回心

图4-4心肌长度-张力关系曲线及其变化  
魄:最适初长度

血量之间保持平衡，从而使心室舒张末期容积和压力保持在正常范围内。例如,在体位改变或动脉血 压突然升高时，以及在左、右心室搏出量不平衡等情况下，心室的充盈量可发生微小的变化。这种变化可立即通过异长自身调节来改变搏出量，使搏出量与回心血量之间重新达到平衡戕态峥但若循璐冲皿 功能发生幅度较大、持续时间较长的改变，如肌肉活动时的循环功能改变，仅靠异长自身调节不足以 使心脏的泵血功能满足机体当时的需要。在这种情况下，需要通过调节心肌收缩能力来进一步加强 心脏的泵血功能。

1. 影响前负荷的因素在整体情况下，心室的前负荷主要取决于心室舒张末期充盈的血液量。 因此,凡能影响心室舒张期充盈量的因素，都可通过异长自身调节使搏出量发生改变。心室舒张末期 充盈量是静脉回心血量和射血后心室内剩余血量两者之和。

**（1）**静脉回心血量:在多数情况下，静脉回心血量的多少是决定心室前负荷大小的主要因素。静 脉回心血量又受到心室充盈时间、静脉回流速度、心室舒张功能、心室顺应性和心包腔内压力等因素 的影响。

**1）** 心室充盈时间:当心率增快时，心动周期（尤其是心室舒张期）缩短，因而心室充盈时间缩短， 心室充盈不完全,静脉回心血量减少;反之，心室充盈时间延长，心室充盈完全，则静脉回心血量增多。 但如果在心室完全充盈后继续延长心室充盈的时间,则不能进一步增加静脉回心血量。

**2）** 静脉回流速度:在心室充盈持续时间不变的情况下，静脉回流速度越快，静脉回心血量就越 多;反之，则静脉回心血量越少。在全心舒张期，静脉回流速度取决于外周静脉压与心房、心室内压之 差。当外周静脉压增高（如循环血量增多、外周静脉管壁张力增高等）和（或）心房、心室内压降低时， 静脉回流速度加快。

**3）** 心室舒张功能:心室舒张是一个耗能的过程（见第二章），与收缩期末的心肌细胞内升高的 **Ca**財回降速率有关。舒张期**Ca，**+回降速率越快,**C+**+与肌钙蛋白**C**结合位点解离并触发舒张过程越 快，心肌舒张速率也越快;这样,快速充盈期产生的心室负压就越大，抽吸作用也越强。在相同的外周 静脉压条件下，心室抽吸作用越强，静脉回心血量越多，心室能充盈更多的血量;如果这一机制受损 （如降低肌质网对**Ca**財的回收率），即可诱发心肌舒张速率下降，使全心舒张期的静脉回心血量减少， 特别是使快速充盈期的静脉回心血量减少。

**4）** 心室顺应性:心室顺应性**（ventricular compliance,Cv）**是指单位压力的变化**（AP）**能够引起的心 室容积改变**（AV）,**即

**c -4Y**

**(4-1)**

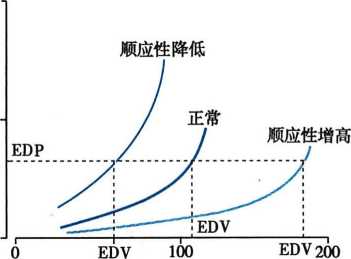
**V\_AP**

而心室僵硬度**（ventricular stiffness,Sv ）**则是心室顺应性的倒数，即

**e \_±\_AP**

**(4-2)**

**v\_Cv~AV**

心室顺应性是一个被动的过程，取决于左心室的 几何形状和质量以及左心室的黏弹特性和心包。心 室顺应性高时，在相同的心室充盈压条件下能容纳更 多的血量;反之，则心室充盈量减少（图**4-5）**。当发生 心肌纤维化或心肌肥厚时，心室顺应性降低,使舒张 期特别减慢充盈期和心房收缩期的心室充盈量降低。 这种心室充盈量的降低可通过提高心房压而代偿。

左心室舒张末期容积（ml）

图4-5心室压力-容积曲线

EDP：舒张末期压力;EDV：舒张末期容积

**60**

贷Hms-R出驟養蝴倾ww

**5）**心包腔内压力:正常情况下，心包的存在有助 于防止心室的过度充盈。当发生心包积液时,心包腔 内压力增高，可使心室充盈受到限制，导致静脉回心 血量减少。

**（2）**射血后心室内的剩余血量:假如静脉回心血

第四章血液循环 量不变，当动脉血压突然升高使搏出量暂时减少时,射血后心室内剩余血量增加，也可使心室柔盈雇 增加。但实际上，射血后心室内剩余血量增加时，舒张末期心室内压也增高，静脉回心血量将会减少， 因而心室充盈量并不**一**定增加。

（二） 心室收缩的后负荷

心室收缩时,必须克服大动脉血压，才能将血液射入动脉内。因此，大动脉血压是心室收缩时所 遇到的后负荷。

在心肌初长度、收缩能力和心率都不变的情况下，如果大动脉血压增高，等容收缩期室内压的峰 值将增高，结果使等容收缩期延长而射血期缩短，射血期心室肌缩短的程度和速度都减小，射血速度 减慢,搏出量减少;反之，大动脉血压降低,则有利于心室射血。

大动脉血压的改变在影响搏出量的同时,还能继发性地引起心脏内的**一**些调节活动。当大动脉 压突然升高而使搏出量暂时减少时，射血后心室内的剩余血量将增多，即心室收缩末期容积增多，若 舒张期静脉回心血量不变或无明显减少，则心室舒张末期容积将增大。此时可通过异长自身调节加 强心肌的收缩力量,使搏出量回升，从而使心室舒张末期容积逐渐恢复到原先水平。尽管此时大动脉 血压仍处于高水平,但心脏的搏出量不再减少。

在整体条件下，正常人主动脉压在**80 ~170mmHg**范围内变动时，心输出量**一**般并不发生明显的 改变。这是因为除通过上述异长自身调节机制增加心肌初长度外，机体还可通过神经和体液机制以 等长调节的方式改变心肌收缩的能力（见后文），使搏出量能适应于后负荷的改变。这种调节的生理 意义在于当大动脉血压在**一**定范围内改变时心搏出量可维持在接近正常的水平。但当大动脉血压升 高超过一定的范围并长期持续时,心室肌因长期加强收缩活动，心脏做功量增加而心脏效率降低，久 之心肌逐渐发生肥厚，最终可能导致泵血功能的减退。如在高血压病引起心脏病变时,可先后出现左 心室肥厚、扩张以至左心衰竭S心。

（三） 心肌收缩能力

前负荷和后负荷是影响心脏泵血的外在因素,而肌肉本身的功能状态也是决定肌肉收缩效果的 重要因素。心肌不依赖于前负荷和后负荷而能改变其力学活动（包括收缩的强度和速度）的内在特 性，称为心肌收缩能力**（myocardial contractility** ）,又称心肌的变力状态**（inotropic state）**。在完整的心 室，心肌收缩能力增强可使心室功能曲线向左上方移位,表明在同样的前负荷条件下，每搏功增加，心 脏泵血功能增强。这种通过改变心肌收缩能力的心脏泵血功能调节，称为等长调节**（homometric regu- iati i** ）。

心肌收缩能力受多种因素的影响。凡能影响心肌细胞兴奋-收缩耦联过程中各个环节的因素都 可影响收缩能力，其中活化的横桥数目和肌球蛋白头部**ATP**酶的活性是影响心肌收缩能力的主要环 节。在**一**定的初长度下，粗、细肌丝的重叠程度是两者结合形成横桥数量的先决条件,但并非所有这 些横桥都能被激活成为活化的横桥。因此，在同**一**初长度下，心肌可通过增加活化的横桥数目来增强 心肌收缩力。活化的横桥在全部横桥中所占的比例取决于兴奋时胞质内**Ca**財的浓度和（或）肌钙蛋白 对**Ca2+**的亲和力。儿茶酚胺（去甲肾上腺素和肾上腺素）在激动心肌细胞的**B**肾上腺素能受体后，可 通过**cAMP**信号通路，激活细胞膜上的**L**型钙通道，增加**Ca2+**内流，再通过钙触发钙释放机制促进胞 质内**Ca2+**浓度升高，从而使心肌收缩能力增强。钙增敏剂（如茶碱）可增加肌钙蛋白对**Ca正**的亲和 力,使肌钙蛋白对胞质中**Ca2+**的利用率增加，因而活化的横桥数目增多，心肌收缩能力增强。甲状 腺激素可提高肌球蛋白**ATP**酶的活性，因而也能增强心肌收缩能力（见图**4-4）**。老年人和甲状腺 功能低下的患者，因为肌球蛋白分子亚型的表达发生改变，**ATP**酶活性降低，故心肌收缩能力减弱 （见图**4-4）**。

（四） 心率

正常成年人在安静状态下，心率**（heart rate）**为**60 - 100**次/分,平均约**75**次/分。心率可随年龄、 性别和不同生理状态而发生较大的变动。新生儿的心率较快；随着年龄的增长,心率逐渐减慢，至青 春期接近成年人水平。在成年人，女性的心率稍快于男性。在经常进行体力劳动或体贏蒿祕的人，碧顷心 时心率较慢。在同一个体，安静或睡眠时的心率较慢，而运动或情绪激动时心率加快。

在一定范围内，心率加快可使心输出量增加。当心率增快但尚未超过一定限度时，尽管此时心室 充盈时间有所缩短，但由于静脉回心血量大部分在快速充盈期内进入心室，因此心室充盈量和搏出量 不会明显减少，因而心率的增加可使每分输出量明显增加。但是，如果心率过快，当超过160 - 180 次/分，将使心室舒张期明显缩短，心舒期充盈量明显减少，因此搏出量也明显减少，从而导致心输出 量下降。如果心率过慢，当低于40次/分,将使心室舒张期过长，此时心室充盈早已接近最大限度，心 舒期的延长已不能进一步增加充盈量和搏出量，因此心输出量也减少。

在整体情况下，心率受神经和体液因素的调节。交感神经活动增强时心率加快;迷走神经活动增 强时心率减慢。循环血中肾上腺素、去甲肾上腺素和甲状腺激素水平增高时心率加快。此外,心率还 受体温的影响，体温每升高1无，心率每分钟可增加12-18次。

四、心功能评价

心脏的主要功能是泵血。在临床医学实践和科学研究工作中，常需对心脏的泵血功能进行判断， 也即心功能评价。心功能评价分可为:心脏射血功能评价和心脏舒张功能评价。

(-)从心室压力变化评价心功能

心导管检査是评价心室功能的金标准。心导管术(cardiac catheterization)是指导管从周围血管插 入，送至心腔及各处大血管的技术,用以获取信息，达到检查、诊断和某些治疗的目的。导管可送入心 脏右侧各部及肺动脉尊，亦可送入心脏左侧各部及主动脉-尊。应用心导管技术可同时进行压力和 容积的测定等以评价心功能。

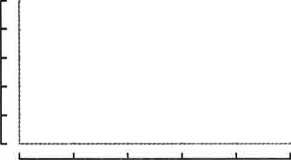
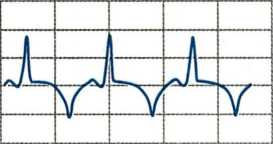
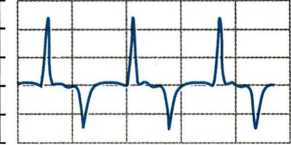
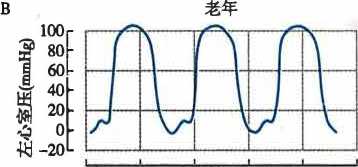
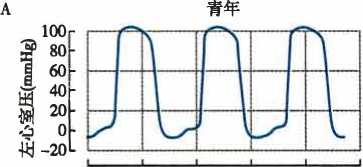
1-心脏射血功能评价通过分别计算搏出量、射血分数和每搏功，以及心输岀量、心指数可评价 心室的射血功能。此外，对心室收缩压曲线求一阶导数,所产生的心室收缩压变化速率曲线(dP/dt) 可作为心脏收缩能力的指标。图4-6A和B分别为青年和老年小鼠左心室压与左心室压变化率的同 步记录;图中显示dP/dt峰值(dP/dtm„)由11 100mmHg/s( A)下降为8300mmHg/s( B)，说明随着年龄 的增大左心室收缩能力减弱。因此,dP/dt旳常被用来比较不同功能状态下心脏收缩能力。但由于 dP/市叩还受其他因素影响，例如，左心室舒张末压及主动脉血压升高都能增加dP/dt^o因此，有人 认为将dP/dy除以同一瞬间的心室压(P)即(dP/dy)/P来评价心脏收缩能力比单纯dP/dt林更为 合适。

2.心室舒张功能评价对心室舒张压曲线求一阶导数，所产生的心室压舒张压变化速率曲线 (-dP/dt)可作为心脏舒张功能的指标。比较图4-6A和B,可看出-dP/dt峰值(-dP/d顷)绝对值由 7100mmHg/s(A)下降为5600mmHg/s( B)，说明年龄增大也可使左心室舒张功能降低。-dP/dt^可用 来比较不同功能状态下心脏舒张功能导。

(二)从心室容积变化评价心功能

超声心动图(echocardiogram)检测是临床最常用的无创检查方法，是目前无创评价左心室舒张功 能最为常用和最为重要的方法。

1. 心室收缩功能评价 主要有左心室舒张末内径(left ventricular end diastolic dimension,LVDd)、 左心室收缩末内径(left ventricular end systolic dimension,LVDs)、左心室舒张末容积、左心室收缩末 容积、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室缩短分数(left ventricular fraction shortening,LVFs)。临床上LVEF是评价绝大多数患者左心室收缩功能的首选指标。此外 通过计算射血期心室容积的变化速率(dV/dt)和心室直径的变化速率(dD/dt)可用来反映心室收 缩能力的变化。
2. 心室舒张功能评价 图4.7显示:①A和B为舒张期左心室容积随时间变化的曲线及其一阶 导数(心室容积变化速率,dV/dt)曲线。正常人在舒张早期，二尖瓣开放即刻产生较大的左心室血液

流入速率（e波），而左心房收缩时产生较小血液流入速率（a波,e/a>l）。②在舒张功能障碍的患者, 舒张速率减慢，等容舒张期延长（见图4-6中-dP/dyx

间

**2**时

**O.**

**(8/**五日日玉.咅

0 0.1 0.2 0.3

时间（8）

15 000

10 000

5000

0

5f）

-10 000

0.5

0 0.1 0.2 0.3 0.4 0.5 0 0.1 0.2 0.3

时间**（s）** 时间**（s）**

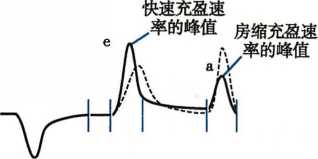
图4-6小鼠左心室压（上）和左心室压变化率（dP/dt）同步记录曲线

A.青年;B.老年

绝对值下降），在舒张早期左心室压力值较高,抽吸的 A \*收缩期| 舒张期

作用变小（e波变小）；左心房收缩对左心室充盈的作用 J 十一 4、

加大（a波增大,e/a<l）（图4-7中虚线所示）。

在临床上实践中，心导管术、超声心动图和心脏磁 共振成像等微创或无创技术常用于评价心室舒张功能。 左侧心导管是评估心室舒张功能的金标准，但是，由于 其是有创的，因此不能作为常规方法。经胸超声心动图 由于其出色的时空分辨率和可用性，是最常用的方法。 最近心脏磁共振成像技术也开始应用于左心室舒张功 能评价$。

左心室充 盈总容积

时间

（三）从心室压力和容积变化评价心功能

1.心脏做功量的测定 心脏所做的功可分为两类: 一是外功，主要是指由心室收缩而产生和维持一定压力 （室内压）并推动血液流动（心输出量）所做的机械功，也 称压力-容积功;二是内功,指心脏活动中用于完成离子 跨膜主动转运、产生兴奋和收缩、产生和维持心壁张力、 克服心肌组织内部的黏滞阻力等所消耗的能量。

斜踉卧栦令扫

（1）每搏功：心脏的每搏功（stroke work ）简称搏 功，是指心室一次收缩射血所做的外功，亦即心室完成 一次心搏所做的机械外功。心脏收缩射血所释放的机 械能除主要表现为将一定容积的血液提升到一定的压 力水平而增加血液的势能外，还包括使一定容积的血液 以较快的流速向前流动而增加的血流动能。这些参数 可通过下面的算式计算：

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 叫 | ***D：*** | **, D3 '** | D4 |

时间

图4-7正常人（实线）和左心室舒张功能 不全的患者（虚线）舒张功能的评价

A.舒张期心室容积随时间变化曲线；B.舒 张期心室容积变化速率（dV/dt）

D,：等容舒张期;队:快速充盈期;从3：减慢充 盈期；D.：心房收缩期

压力-容积功**=**搏出量**X**心动周期中室内压增量 **（4-3）**

血液动能**=1/2x（**搏出量质量**x**血流速度2**） （4-4）**

每搏功**=**压力-容积功**+**血液动能 **（4-5）**

人体在安静状态下，血流动能在左心室每搏功的总量中所占的比例很小，约仅**1%,**故**一**般可忽 略不计。所以，每搏功近似于压力-容积功。可见,心肌收缩射血所释放的机械能主要用于射出具有 一定压力增量的**一**定容积的血液量。

由于射血期左心室内压是不断变化的,精确计算每搏功需将整个心动周期中压力与容积的变化 进行积分。但在实际应用中，常以平均动脉压代替射血期左心室内压平均值，而以左心房平均压代替 左心室舒张末期压，因此，每搏功的计算可变化为下式

左心室每搏功**（J）=**搏出量**（L）xl3. 6（kg/L）x9. 807**

**x（**平均动脉压-左心房平均压**）（mm）x0. 001 （4-6）**

上式中每搏功单位为焦耳**（J）,**搏出量单位为升**（L）,**汞**（Hg）**的密度单位为**kg/L,**乘以**9.807**将 力的单位由**kg**换算为牛顿**（N）,**乘以**0.001**将高度单位由**mm**换算为**m**。若按搏岀量为**70ml**，平均动 脉压为**92mmHg,**平均心房压为**6mmHg,**则每搏功为**0. 803J**。

**（2）**每分功:每分功**（minute work）**是指心室每分钟内收缩射血所做的功，亦即心室完成每分输出量 所做的机械外功。每分功等于每搏功乘以心率。若按心率为**75**次/分计算，则每分功为**60.2J/min**。

当动脉血压升高时，为克服加大的射血阻力，心肌必须增加其收缩强度才能使搏出量保持不变， 因而心脏做功量必定增加。可见，与单纯的心输出量相比,用心脏做功量来评价心脏泵血功能将更为 全面，尤其是在动脉血压水平不同的个体之间，或在同**一**个体动脉血压发生改变前后，用心脏做功量 来比较心脏泵血功能更显其优越性。

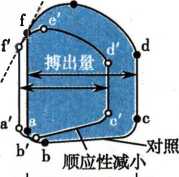
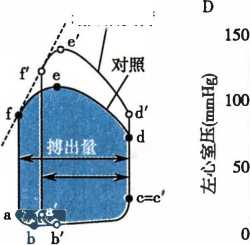
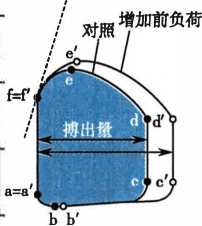
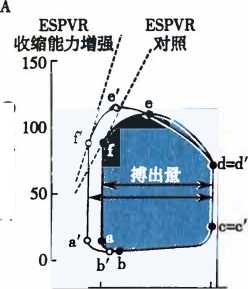
在正常情况下，左、右心室的输出量基本相等，但肺动脉平均压仅为主动脉平均压的**1/6**左右，故 右心室的做功量也只有左心室的**1/6**左右。

**2.**应用心室压力-容积环评价心功能通过心导管术与超声心动图单独或联合应用可分别绘制 出心室压力-时间曲线和心室容积-时间曲线（见图**4-2）,**以每个相对应时间点的压力和容积值绘制压 力-容积曲线，可产生**一**个心室压力-容积环**（pressur-volume loop）（**图**4-8）**。该环是一个**“**位相图**”，**描 述在心动周期间心室压力-容积的关系:①该环逆时针环绕一周完成**一**个完整的心动周期$;②虽然 图上没有标岀明确时间，但该环是根据心动周期每个时间点的压力和容积依次绘制而成的;③环上两 点之间的距离与实际所用的时间是不成正比的。该环所表示的是整个心动周期中的心室压力-容积 关系。其收缩末期压力-容积关系曲线**（end-systolic pressurewolume relation, ESPVR** ）可反映心室收缩 能力。心室压力-容积环变化也可用于反映前负荷和后负荷变化。舒张功能障碍的患者，压力-容积 环向上和向左偏移;这种偏移表明左心室顺应性减少或僵硬度增加，即需要较高的压力，才能使**一**个 顺应性下降的心室达到相同的充盈容积**.。**

五、心音

在心动周期中，心肌收缩、瓣膜启闭、血液流速改变形成的湍流和血流撞击心室壁和大动脉壁引起 的振动都可通过周围组织传递到胸壁，用听诊器便可在胸部某些部位听到相应的声音，即为心音**（heart sound）**。若用传感器将这些机械振动转换成电信号记录下来，便可得到心音图**（phoruxardiogram）**。

心音发生在心动周期的**一**些特定时期,其音调和持续时间也有**一**定的特征。正常人在**一**次心搏 过程中可产生四个心音，即第**一**、第二、第三和第四心音通常用听诊的方法只能听到第**一**和第 二心音,$;在某些青年人和健康儿童可听到第三心音;用心音图可记录到四个心音（见图**4-2）**。



出悯令扫

**8 0 O**

**5**

**1**

员**1**挝

**50**

50 120

左心室容积（ml）

50 120

左心室容积（ml）

增加后负荷

**o O**

**5 100 5**

**1 1**

**C** 宝H子目出栦令扫

50 120

左心室容积（ml）

50 120

左心室容积（ml）

图4-8左心室压力容积环

ac和a'c'为充盈期，包括快速充盈期、减慢充盈期和心房收缩期，其中b 点为充盈期心室压最低值处;cd和c'd'为等容收缩期;de和d'e'为快速 射血期,ef和e'f'为减慢射血期，e点为射血期心室压最高值处;fa和 f'a'为等容舒张期；abcdef环为对照环,a'b'c'd'e'f'环为各种改变（A.收 缩能力增加;B.前负荷增加；C.后负荷增加；D.顺应性减小）时的压 力-容积环;ESPVR为收缩末期压力-容积关系曲线

（—）第一心音

第一心音标志着心室收缩的开始,在心尖搏动处（左第五肋间锁骨中线）听诊最为清楚，其特点 是音调较低,持续时间较长。第一心音是由于房室瓣突然关闭引起心室内血液和室壁的振动，以及心 室射血引起的大血管壁和血液湍流所发生的振动而产生的。

（二） 第二心音

第二心音标志着心室舒张期的开始，在胸骨右、左两旁第二肋间（即主动脉瓣和肺动脉瓣听诊 区）听诊最为清楚，其特点是频率较高，持续时间较短。第二心音主要因主动脉瓣和肺动脉瓣关闭，血 流冲击大动脉根部引起血液、管壁及心室壁的振动而引起。

（三） 第三心音

在部分健康儿童和青年人,偶尔可听到第三心音。第三心音出现在心室快速充盈期之末，是一种低 频、低幅的振动，是由于快速充盈期之末室壁和乳头肌突然伸展及充盈血流突然减速弓I起的振动而产生的。

（四） 第四心音

第四心音出现在心室舒张的晚期,是与心房收缩有关的一组发生在心室收缩期前的振动,也称心 房音。正常心房收缩时一般不产生声音，但异常强烈的心房收缩和在左心室壁顺应性下降时,可产生 第四心音。

心脏的某些异常活动可以产生杂音或其他异常的心音。因此，听取心音或记录心音图对于心脏 疾病的诊断具有重要意义。

(林默君)

第二节心脏的电生理学及生理特性

心脏通过不停地节律性收缩和舒张来实现其泵血功能，而心脏节律性兴奋的发生、传播和协调的 收缩与舒张交替活动无不与心脏的生物电活动有关。

与神经、骨骼肌相比，心肌细胞动作电位的特点是持续时间长，形态复杂。各部分心肌细胞动作 电位及其形成该电位的各种离子流，由于不同细胞的特点而有相当的差异，但其共同的特性则基本相 似。动作电位每个时期均有两种以上的离子流参与。一次动作电位过程中，包括被动和主动的离子 转移两个过程。

根据组织学和电生理学特点，可将心肌细胞分成工作细胞(working cell)和自律细胞(autorhythmic cell)，前者包括心房肌和心室肌，它们有稳定的静息电位，主要执行收缩功能。后者主要包括窦房结 细胞和浦肯野细胞,它们组成心内特殊传导系统，大多没有稳定的静息电位，并可自动产生节律性兴 奋。根据心肌细胞动作电位去极化的快慢及其产生机制，又可将心肌细胞分成快反应细胞(fast re­sponse cell)和慢反应细胞(slow response cell)。快反应细胞包括心房、心室肌和浦肯野细胞，其动作电 位的特点是去极化速度和幅度大，兴奋传导速度快,复极过程缓慢并且可分成几个时相，因而动作电 位时程很长。慢反应细胞包括窦房结和房室结细胞，其动作电位特点是去极化速度和幅度小，兴奋传 导速度慢，复极过程缓慢而没有明确的时相区分。快反应细胞和慢反应细胞在某些实验条件或病理 情况下，可发生转变委》。

心肌细胞的生理特性包括兴奋性(excitability )、传导性(conductivity)、自律性(autorhythmicity)和 收缩性(contractility),都是以心肌细胞膜的生物电活动为基础的。

一、心肌细胞的跨膜电位及其形成机制

心肌细胞动作电位在不同类型心肌细胞不尽相同，作为其形成机制的离子流也有相当的差异(图

4-9)。

(一)工作细胞跨膜电位及其形成机制

1.静息电位 心肌工作肌细胞的静息电位 稳定，为-90 - -80mV。细胞膜在静息状态下对 頌有很大的通透性，而细胞内的K十浓度又远高 于细胞外，因此细胞内K顺着浓度差(化学梯 度)外流，而细胞内带负电的大分子物质不能透 岀细胞膜，于是K+的外流形成了膜外带正电而 膜内带负电的膜内外电位差(电位梯度)。

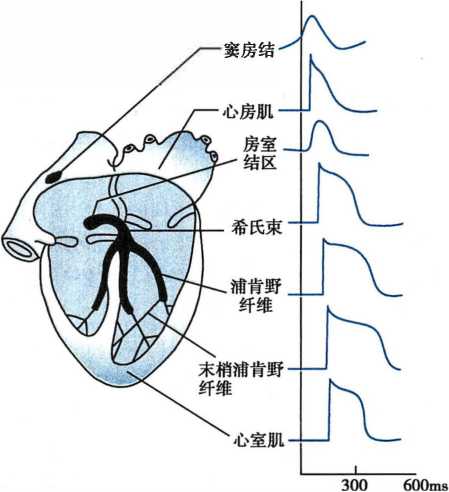
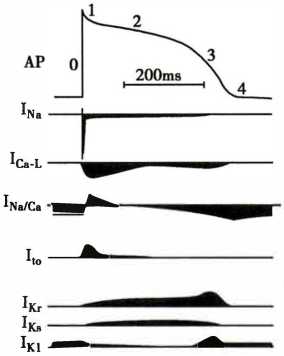
心肌细胞膜上的内向整流钾通道(inward rectifier K **+** channel, IK, channel)引起的 K十平衡电 位是构成工作肌细胞静息电位的主要成分。IK1 属于非门控离子通道，它不受电压和化学信号的 控制，但其开放程度可受膜电位的影响尊。心 肌细胞膜在静息状态下对Na\*等离子也有一定的 通透性，这是由于钠背景电流(Na**+** back**gr**oundcUITent）和泵电流（pump current, I **pump）**所致,Na\*的内流部分抵消了 K 十外流形成的电位差，所以静息电 **免kkyx2018** 位略低于由Nernst公式计算所得的单纯由頌外流产生的钾平衡电位值。因此，静息电位的大小主要 取决于细胞内液和细胞外液的K十浓度差和膜对K十的通透性,K+向膜外扩散形成的平衡电位是静息 电位的主要来源。

图4-9心脏各部分心肌细胞的跨膜电位

2.心室肌细胞动作电位心室肌细胞动作电位由去极化和复极化两个过程五个时期组成：0期 （快速去极化期）、1期（快速复极化初期）、2期（平台期）、3期（快速复极化末期）以及4期（完全复极 化期，或静息期）。心室肌细胞动作电位的不同时期及其形成的离子流如下（图4-10）。

（1）动作电位0期及其离子流:心室肌细胞受刺激而兴奋 时发生去极化，膜电位由静息状态时的-90mV迅速上升到 +30mV左右,构成动作电位的升支，其幅度约为120mV。其中 超过零电位的部分称为超射。。期去极化过程短暂，仅占1~2 毫秒，最大去极化速率为200〜400V/s。

0期去极化主要由钠内向电流（瓦）引起。当心室肌细胞 受刺激使膜去极化达阈电位水平（-70mV）时，膜上钠通道开 放，于是Na十顺其浓度和电位梯度快速进入膜内，使膜进**一**步去 极化。0期去极的钠通道是一种快通道（fast channel），它不但 激活很快，而且激活后很快就失活，当膜去极化到一定程度 （OmV左右）时钠通道就开始失活而关闭，最后终止Na 十的内 流。。期去极化是**一**个再生性过程，即膜去极化达到阈电位时, **In.**将超过K十外向电流，于是在净内向电流的作用下使膜进**一**步 去极,从而引起更多的钠通道开放，产生更大的I**Na**,形成战与 膜去极化之间的正反馈，使膜在约1毫秒时间内迅速去极化到 接近Na+平衡电位（E**n**心的水平，这就是心室肌细胞。期去极速 度很快、动作电位升支非常陡峭的原因。快钠通道可被河豚毒 素（tetrodotoxin, m）所阻断，但心肌细胞的钠通道对TTX的敏感性仅为神经细胞和骨骼肌细胞的钠 通道的1/100〜1/1000姜沁。

图4-10心室肌细胞跨膜电位及 其离子流示意图

位于基线以下的离子流为内向电 流，位于基线以上的离子流为外向 电流,1K，和Ik,是K的两种成分

T型钙电流（T-type calcium current, **ICa**.**T**）是0期去极中的另一个离子流。它参与。期末段的形 成。1顷的激活电位与I**n.**相似,也是**一**种快速的内向离子流。由于该离子流较弱，在促进心室肌0期 去极过程中的作用不大。

当凡受抑制时，。期最大去极化速率（dv/dt....或V响）降低，表现出去极化过程变慢，上升支幅度 降低，结果导致兴奋传导减慢。严重时,凡完全被阻断，快反应电位可变成慢反应电位。I类抗心律 失常药主要是以抑制**In.**的作用为其特征。

（2）动作电位1期及其离子流:动作电位达到峰值后，膜电位由+30mV迅速下降到OmV左右，形 成动作电位的快速复极初期，即1期。此期历时约10毫秒。由于。期和1期膜电位变化迅速,在记录 的动作电位图形上呈尖峰状，称之为锋电位（spike potential）。

瞬时外向电流（transient outward current, I**lo**）是引起心室肌细胞1期快速复极的主要跨膜电流，其 主要离子成分是K\Ito通道在膜去极化到-30mV时被激活，引起K+的迅速短暂外流而形成1期。1,。 存在明显的种属差异，例如豚鼠心室肌不具有I,。，因而1期很小;大鼠、小鼠等的心室肌I,。则很强，结 果使2期平台不显著，动作电位图形呈三角形。此外，有些动物的心室肌I,。有y及1应两个成分，也有 些动物（如牛）的心室肌仅有1,。2。L。可被钾通道阻滞剂4-氨基毗唗（4-aminopyridine,4-AP）选择性阻 断气、O

1期中还有氯电流（chloride currentJcD。但在正常条件下，该妇强度小，在1期中作用微弱而短暂。但在儿茶酚胺作用下(或在交感神经兴奋时)，1。的作用则不能被忽略，。

1. 动作电位2期(平台期)及其离子流：当1期复极接近OmV左右时，进入动作电位的2期。 此期内复极过程极为缓慢，几乎停滞在同一膜电位水平而形成平台，故又称平台期(plateau)。心室肌 细胞平台期占100 -150毫秒,是心室肌细胞动作电位时程显著长于神经、骨骼肌动作电位的主要原 因，为心肌细胞动作电位所特有。

2期是参与的离子流最多，也是最复杂的一个时期，它既包含内向离子流也有外向离子流。在内 向电流中，L型钙电流(L-type calcium current, 1&丄)是此期中主要去极化电流。钙通道的激活、失活以 及复活的过程均较缓慢，因此，又称慢通道(slow channel)°Ca2,缓慢而持久地内流是形成平台期主要 原因。钙通道活动的改变会明显影响动作电位的形状。钙通道的阻滞剂(如维拉帕米)也主要影响 动作电位的平台期，从而改变动作电位时程及心肌收缩力。另一个内向电流则是慢失活的I这种 电流虽然作用强度不太大，但在其受到激动时或失活受到阻碍时，它可以明显增强，可致使动作电位 难以复极，而出现动作电位时程延长，甚至出现第二平台期。此外，Na,-Ca2 +交换电流(Na+-Ca2\* exchange current, I蒔c,)在平台中也起一定作用-f＞。

在外向电流中，内向整流钾电流(inward rectifying potassium current,】)的内向整流特性是造成平 台期持续时间较长的重要原因。儿通道的活动呈电压依赖性，在静息电位水平时L通道处于开放状 态,K+外流而形成膜外带正电、膜内带负电的极化状态。而当膜去极化时**Jk,**通道的通透性降低，K+ 外流减少。这种I **ki**通道对K十的通透性因膜的去极化而降低的现象称为内向整流(inward rectific茶on)。I通道这一特性可阻碍平台期细胞内K十的外流，从而使平台期可持续较长时间在2期 中另一个起重要作用的外向电流是随时间而逐渐加强的延迟整流钾电流(delayed rectifier potassium current」k)。在2期早期,I K形成的外向电流主要起到抗衡以1% l为主的内向电流的作用，在2期晚 期,1 **k**则成为导致膜复极化的主要离子电流。K的增强与减弱对平台的长短有重要意义。由于大部分 話丄的阻断同时也促进L增强,故可使平台的缩短更为显著。同时，钠泵活动引起的泵电流也是保持 持续活动的外向电流，但其活动不太强,对动作电位影响较小。如果钠泵活动受抑制，由于能使细胞 内Ca 2•浓度增高，因而可继发性地引起诸如迟后去极化(delayed after depolarization, DAD)等反应^$。

在2期早期，Ca2'的内流和K十的外流处于平衡状态，膜电位保持于零电位上下。随着时间的推 移钙丐通道逐渐失活,K+外流逐渐增加，缓慢地复极，形成2期晚期。因此,2期中的Ca\*、Na\*内向电 流和K十外向电流的轻微变化都会影响平台期的长短，同时影响到动作电位时程的长短。

1. 动作电位3期及其离子流:在2期结束后，复极过程加快而进入快速复极化末期，直至膜电 位恢复到静息电位水平。3期持续100 ~150毫秒。它是复极化的主要部分。

3期的离子流主要是外向电流。K的逐渐加强是促进复极的重要因素。K外向电流随时间而递 增,K+外流是再生性的,K+外流促使膜内电位转向负电位，而膜内电位越负，K +电流就越大，这种正反 馈过程导致膜的复极越来越快，直至复极到原来膜电位水平。IKI对3期复极也起明显作用，它在复极 化至-60mV左右时开始加强,加速了3期的终末复极化。此外,1、钠泵电流也都参与3期复极化 过程。以上各电流的综合结果，最终使动作电位完全复极。任何能影响上述各电流的因素都能改变 复极化速率，使3期时程缩短或延长。例如，以抑制I**k**为目的的皿类抗心律失常药可使动作电位明显 延长専。

从。期去极化开始到3期复极化完毕的这段时间，称为动作电位时程(action potential duration, APD)。心室肌细胞的动作电位时程为200 ~300毫秒。

1. 动作电位4期及其离子流活动：4期是动作电位复极完毕即膜电位恢复后的时期，又称静息 期。心室肌动作电位的4期保持于稳定的静息电位水平。

4期膜电位虽已恢复到静息水平，但并不意味着各种离子流的停息。由于在动作电位期间发生 了各种离子流，只有将动作电位期间进入细胞内的Na\*和Ca2•排出细胞，而使流出细胞的K十回到胞内

**ii.**

后才能恢复细胞内外离子的正常水平，保持心肌细胞的正常兴奋性。于是在4期内钠泵活动加强，以 完成Na\*的外运和K十的内运;膜中Na -Ca2+交换体的活动也加强，它可将3个Na\*转入胞内，并将1个 Ca2+移出胞外，由此进入细胞的Na十再由钠泵将它泵出；此外,有少量Ca2,可直接由钙泵主动排出细 胞。实际上,Na+-Ca2+交换体和钠泵的活动是持续进行的，在动作电位的不同时相中，其活动强度可有 所不同，这对维持细胞膜内外离子分布的稳态具有重要意义。

综上可知，在一次动作电位过程中有着被动的离子转移和主动的离子转移两个过程。在被动离 子转移过程中，生物膜通透性的改变,即离子通道的开放和关闭起着关键性作用，由此产生各种离子 电流而引起膜电位的变化，即产生动作电位。主动离子转移则能保持各种离子在细胞膜两侧的不对 等分布，即保持膜的正常兴奋性，以确保动作电位得以持续不断地进行下去。在兴奋过程中，虽有多 种离子跨膜运动，造成膜电位的很大变化，但每次兴奋过程中流入、流出细胞的离子的绝对数量不是 很大,不会引起细胞内环境的巨大变化。

3.心房肌细胞动作电位心房肌也属于快反应细胞。由于心房肌细胞膜上的上通道密度稍低 于心室肌，静息电位受Na十内漏的影响较大，因此细胞内的负电位较心室肌为小，其静息电位约 -80mV。心房肌细胞的动作电位在形态上与心室肌细胞很相似，但心房肌细胞的I,。通道较发达，较大 的I,.电流可持续到2期，使平台期不明显,2期和3期的区分也不明显。由于复极化较快，其动作电位 时程较短，仅为150 ~200毫秒。心室肌细胞动作电位各时相的离子流在心房肌细胞上也都具备，主 要的不同是心房肌细胞膜上存在乙酰胆碱敏感的钾电流（acetylcholine-sensitive potassiumchannel, iK-ACh）'在ACh作用下,**Ik\*** h通道大量激活开放，膜对K十的通透性增加，K,外流增强而出现超极化，导 致心房肌细胞动作电位时程明显缩短.。

由于心房肌细胞膜的钾通道种类较多且受神经递质的调节,因此在体情况下心房肌细胞的静息 电位容易发生改变。心房颤动时Ic.、L.、【K.kh、儿等多种离子电流发生改变，称为电学重构（electrical remodeling）。

（二）自律细胞的跨膜电位及其形成机制

特殊传导系统的心肌细胞具有自动节律性，属于自律细胞。构成房室束、束支等的浦肯野细胞属 于快反应细胞，兴奋时产生快反应动作电位。窦房结和房室结细胞属于慢反应细胞，兴奋时产生慢反 应动作电位。自律细胞动作电位3期复极化末达到最大极化状态时的电位值称为最大复极电位 （maximal repolarizationpotential,MRP）,此后的4期的膜电位并不稳定于这一水平，而是立即开始自动 去极化，这种4期自动去极化（phase 4 spontaneous depolarization）具有随时间而递增的特点。因此自 律细胞与工作细胞的最大区别在于没有稳定的静息电位，在自律细胞中通常用MRP值来代表静息电 位值。4期自动化去极是自律细胞产生自动节律性兴奋的基础。不同类型的自律细胞其4期自动去 极化的速度和机制不尽相同。

1.窦房结细胞动作电位窦房结（SAN）内的自律细胞为P细胞（pacemaker cell），其含量十分丰 富。窦房结细胞的动作电位属慢反应电位，其动作电位形状与心室肌等快反应电位很不相同。其特 征为:动作电位去极化速度和幅度较小，很少有超射，没有明显的1期和平台期，只有0、3、4期，而4 期电位不稳定，最大复极电位绝对值小。在3期复极完毕后就自动地产生去极化，使膜电位逐渐减 小，即发生4期自动去极化。当去极达阈电位水平时即可爆发动作电位

窦房结P细胞膜上**Ik,**通道较少,因此其最大复极化电位约为-70mV。当自动去极化达阈电位水 平（约-40mV）时即可产生0期去极化而爆发动作电位。由于窦房结P细胞膜缺乏IN.通道，其动作电 位0期的产生则主要依赖Lu.,因而0期去极化速度较慢（约10V/s）,持续时间较长（约7毫秒），去极 幅度为70~85mV。因为0期是由Ca2,内流形成的，所以它受细胞外Ca2+浓度的影响明显，并可被钙 通道阻滞剂（如维拉帕米）所阻断，而对TIX不敏感。

窦房结P细胞缺乏I,。通道，因此其动作电位无明显的1期和2期,0期去极化后直接进入3期复

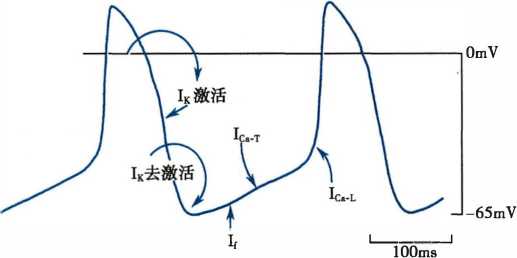
极化过程，其复极化主要依赖Ik来完成，K的激活不仅使动作电位复极，并且使之达到最大复极电位 水平。

动作电位4期自动去极是窦房结细胞自发节律性活动的基础。参与4期自动去极化的离子流复 杂，机制尚不完全明了。一般认为，当P细胞动作电位达到最大复极电位后，由于外向Ik逐步衰减和 由超极化激活的内向离子电流（hypeipolarization-activated inward ion current,I）引起的内向电流促使4 期发生自动去极化；当去极化达到-50mV左右时，内向的T型钙电流（T・type calcium current,I小）的 加入进一步加速了4期自动去极化，达到Ic,』通道的阈电位时，ICa-L通道激活,1&丄的内流引起一个新的 动作电位（图4.11）。与此同时在自动去极过程的后1/3期间也起一定作用。可见窦房结P细 胞动作电位4期自动去极化机制体现在外向电流减弱和内向电流增强两个方面，其中IK、L、IC.-T与4 期自动去极化最为相关。凡能影响Ik、L和Ica-T三种电流的因素都可影响到窦房结P细胞的4期自动 去极化速率,从而对窦房结自律性发挥调控作用。例如，肾上腺素通过B肾上腺素能受体可增强【cm 和I'产生正性变时效应；乙酰胆碱则通过M型胆碱能受体激活Ikm引起窦房结P细胞膜的超极化, 同时通过抑制腺昔酸环化酶的活化，使CAMP生成减少，进而钙通道的磷酸化受抑制,结果使I&减小。 两者都产生负性变时效应，即自律性降低。。

K的进行性衰减是窦房结细胞4期自动去极化的重要离子基础之一。K在动作电位复极到 -50mV左右时逐步减小,其减小的速率正好与窦房结细胞的4期自动去极速率同步，提示它是窦房 结细胞主要起搏电流（pacemaker current）之一。用此通道阻滞剂E-4031可因降低最大复极电位，进 而影响Ir的充分激活而减慢窦房结的起搏频率。

I是一种随时间而进行性增强的内向离子流，主要由Na 十负载。L通道的最大激活电位约在 -100mV水平。正常情况下窦房结P细胞的最大复极电位为-70mV,在此电位水平，I.通道的激活十 分缓慢，形成的电流强度较小，因此k对窦房结4期自动去极化所起的作用远不如外向K的衰减。实 验中用飽（Cs，）选择性阻断L后,窦房结自发放电频率仅轻度降低。K外流衰减与L两者对窦房结4 期自动去极化所作的贡献的比例为6： 1。与此相反,L在浦肯野细胞4期自动去极化过程中的作用却 重要得多。

【5是一种阈电位较低的快速衰减的内向电流。它可为低浓度的锦（NiC.）所阻滞。【5在窦房 结4期自动去极化后期中起作用。Ica-T的生理作用在于使细胞膜电位继续去极化达到能使Ic.-L激活的 阈电位水平，后者的激活产生动作电位的上升支。

此外,窦房结P细胞膜上具有IN.,但由于其最大舒张期电位一般在-60mV左右,1N.不能被激活, 因此，它总是处于失活状态。窦房结细胞与心房肌细胞一样,也具有k\_ACh。在ACh作用下，最大复极

电位增大，同时,【Ca・T受抑制，因而节律活动明显变慢。

2.浦肯野细胞动作电位浦肯野 细胞兴奋时产生快反应动作电位，其形 状与心室肌动作电位相似（见图4-9）, 也分为0期、1期、2期、3期和4期五个 时相,0〜3期的产生机制也与心室肌细 胞基本相同。不同的是,浦肯野细胞动 作电位0期去极化速率较心室肌细胞 快，可达200〜800V/s；1期较心室肌细 胞更明显，在1期和2期之间可形成一 个较明显的切迹;3期复极末所达到的 最大复极电位较心室肌细胞静息电位更

图4-11窦房结P细胞4期自动去极化和动作电位发生 原理示意图

负，这是因为其膜中的上通道密度较高，膜对K +的通透性较大所致;4期膜电位不稳定，这是与心室 肌细胞动作电位最显著的不同之处。此外，在所有心肌细胞中，浦肯野细胞的动作电位时程最长。

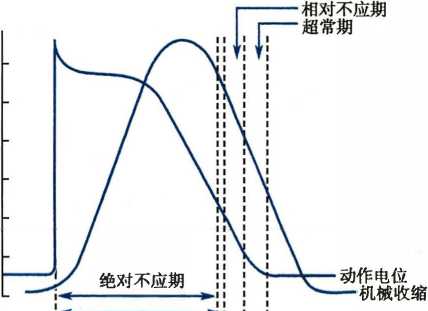
浦肯野细胞4期自动去极化的形成机制包括外向电流的减弱和内向电流的增强两个方面，在动 作电位3期复极化至-50mV左右时,Ik通道开始关闭，K电流逐渐减小。与此同时,L通道开始激活开 放，该通道具有电压依赖性和时间依赖性，其激活的程度随膜内负电位的加大和时间的推移而增强, 至-100mV左右时达到充分激活丄达到最大值电流的增强在浦肯野细胞4期自动去极化过程中 起主要作用。由于L通道密度过低，其激活开放的速度较慢4期自动去极化速度很慢(0. 02V/S),因 此在正常窦性心律条件下，浦肯野细胞的节律性活动受到来自窦房结的超速驱动压抑。窦性节律一 旦停止，浦肯野细胞的自发节律也不能立即发生，而是需要一定的时间后才能开始。这也就是在皿度 房室传导阻滞突然发生时，心室在一个时期内停搏的主要机制。

二、心肌的生理特性

心肌细胞具有兴奋性、传导性、自律性和收缩性四种基本生理特性。前三种特性是以心肌细胞的 生物电活动为基础的，属于电生理特性;而收缩性则以心肌细胞内的收缩蛋白的功能活动为基础的， 为心肌细胞的机械特性。一般而言，心肌工作细胞具有兴奋性、传导性和收缩性，无自律性;而自律细 胞有兴奋性、自律性和传导性，而无收缩性。心脏的收缩功能是心脏泵血的重要基础，但心肌细胞的 收缩性却受心肌细胞电生理特性的影响，所以心脏的电生理特性和机械特性是相互紧密联系的。心 肌细胞在收缩前会先有动作电位的产生，继而通过兴奋-收缩耦联**(excitation-contraction coupling)**引起 心肌收缩。心肌收缩活动改变的信息也可以通过细胞器传递到细胞膜，影响心肌细胞的电活动。一 些严重的心脏病理情况下，可岀现心肌细胞有电活动但却不能产生收缩的现象,称为兴奋-收缩脱耦 联**(excitation-contraction decoupling) o**

(—)兴奋性

1. 心肌细胞兴奋性的周期性变化 心肌细胞每产生一次兴奋，其膜电位将发生一系列规律性变 化，兴奋性也因之而产生相应的周期性变化。这种周期性变化，使心肌细胞在不同时期内对重复刺激 表现出不同的反应特性，从而对心肌兴奋的产生和传导，甚至对收缩反应产生重要影响。现以心室肌 细胞为例说明在一次兴奋过程中兴奋性的周期性变化(图4-12，图4-13)。
2. 有效不应期:从。期去极化开始到复极化3期膜电位达-55mV这一段时间内，无论给予多强 的刺激，都不会引起心肌细胞产生去极化反应，此段时期称为绝对不应期**(absolute refractory period, ARP)**。从复极至-55mV继续复极至-60mV的这段时期内，若给予阈上刺激虽可引起局部反应，但仍 不会产生新的动作电位，这一时期称为局部反应期**(local response period)**。上述两段时期合称为有效

不应期**(effective refractory period, ERP)** 0 此 期内心肌细胞兴奋性的暂时缺失或极度下 降是由于钠通道完全失活或尚未恢复到可 以被激活的备用状态的缘故。但兴奋性的 下降是可逆的。心肌的**ERP**特别长，是兴 奋性变化的重要特点。

+20

0

A

B -20

毎-40

器

-60

-80

-100

r~不应期上!:

**I III I**

**. 1 I 1 1 I I**

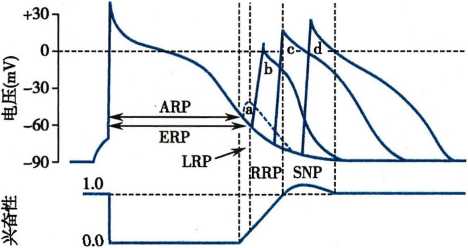
0 100 200 300

时间(ms)

图4・12心室肌细胞动作电位、机械收缩曲线与兴奋性

变化的关系示意图

1. 相对不应期:从膜电位复极化-ffimV 至-80mV这段时间内，若给予阈上刺激，可 使心肌细胞产生动作电位，此期称为相对 不应期**(relative refractory period , RRP)** o 此 期已有相当数量的钠通道复活到备用状 态，但在阈刺激下激活的钠通道数量仍不 足以产生使膜去极化达阈电位的内向电 流,故需加强刺激强度方能引起一次新的 兴奋。

（3）超常期:心肌细胞继续复极，膜电位 由-80mV恢复到-90mV这一度狩期,其膜虞心山 位值虽低于静息电位，但Na,通道已基本恢复 到可被激活的备用状态，且膜电位水平与阈 电位接近，故一个低于阈值的刺激即可引起 一次新的动作电位，此即超常期（supranormal period, SNP） o

时间(ms)

0 100 200 300 400

I I I I 1

**图**4-13**心室肌细胞复极电位与不应期、兴奋性的关 系示意图**

ARP：**绝对不应期;**ERP ：**有效不应期;**LRP ：**局部反应期；** RRP：**相对不应期;**SNP：**超常期**a**为局部反应;**b**、**c**和**d **为**0**期去极化速度和幅度均减小的动作电位**

在相对不应期和超常期，由于膜电位水 平低于静息电位水平，而此时钠通道开放的 速率和数量均低于静息电位水平，故新产生 的动作电位的0期去极化速度和幅度都低于 正常（见图4-13）,兴奋传导速度也较慢（见后 文），动作电位的时程和不应期都较短。由于 不应期较短,就容易产生期前兴奋（见后文）； 又由于心脏各部分的兴奋性恢复程度不一，

产生的兴奋较易形成折返激动而导致快速性心律失常。

有效不应期（ERP）和动作电位时程（APD）往往呈平行关系，但两者的影响因素不尽相同,故可有 不同程度的改变。ERP反映膜的去极化能力（gNa的变化）,APD则主要反映膜的复极化速度（gK的 变化）。一般而言,ERP的相对延长（ERP/APD比值增大）有抗心律失常的效果。例如I类抗心律失

常药奎尼丁使ERP和APD两者都延长，但其ERP的延长大于APD的延长;利多卡因使ERP和APD 两者都缩短，但ERP的缩短小于APD的缩短。结果两种药物都使ERP/APD的比值增大，故都具有抗

心律失常的作用。

1. 影响心肌细胞兴奋性的因素组织细胞兴奋性的高低通常用刺激阈值的大小来衡量。阈值 低者兴奋性高，阈值高者则兴奋性低。心肌细胞兴奋的产生包括细胞膜去极化达到阈电位水平以及 引起0期去极化的离子通道的激活这两个环节。任何能影响这两个环节的因素均可改变心肌细胞的

兴奋性。

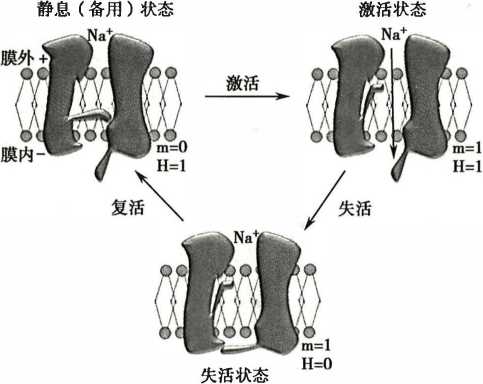
（1） 静息电位或最大复极电位水平:如果阈电位水平不变，而静息电位或最大复极电位的负值增 大，则它与阈电位之间的差距就加大，因此引起兴奋所需的刺激强度增大,兴奋性降低。例如在ACh 作用下，膜对K\*通透性增高,K+外流增多,引起膜的超极化,此时兴奋性便降低。反之,静息电位或最 大复极电位的负值减小,使之与阈电位之间的差距缩短，引起兴奋所需的刺激强度减小,则兴奋性升 高。但当静息电位或最大复极电位显著减小时，则可由于部分钠通道失活而使阈电位水平上移，结果 兴奋性反而降低。例如，当细胞外安浓度轻度升高时，由于膜电位轻度去极化,使膜电位与阈电位水 平靠近，兴奋性就升高;而当细胞外K\*浓度明显升高时，则膜电位显著减小，部分钠通道将失活，因而 兴奋性反而降低。

（2） 阈电位水平:阈电位实质上是反映离子通道（钠通道或钙通道）电压依赖性的一种内在特 性,它决定了在什么条件下钠通道或钙通道可被激活而大量开放。若静息电位或最大复极电位不变 而阈电位水平上移，则静息电位或最大复极电位和阈电位之间的差距加大，引起兴奋所需的刺激阈值 增大，兴奋性便降低。反之，阈电位水平下移则可使兴奋性增高。如低血钙时阈电位降低，导致兴奋 性升高。而奎尼丁则因抑制钠内流而使阈电位升高，故兴奋性降低。但在生理情况下阈电位水平很 少变化。

（3） 引起0期去极化的离子通道性状:引起快、慢反应动作电位0期去极化的钠通道和L型钙通 道都有静息（备用）、激活和失活三种功能状态。这些通道处于哪种状态与当时的膜电位水平和该电

性初位的时间进程有关，即这些通道都具有电压依赖性和时间依赖性。在快反应动作电位,当膜电位处于

静息电位水平(-90mV)时，钠通道虽处于关闭状态，但因处在备用状态，在阈刺激条件下随时都可被 激活。当膜去极化达到阚电位水平(-70mV)时,大量钠通道激活开放，并发生再生性循环，前晋迅速 失活而关闭。处于失活状态的钠通道不能马上再次激活开放，须等待膜复极化到-60mV或更负时才 开始复活，且复活需要一个时间过程。只有当膜电位恢复到静息电位水平时，钠通道才全部恢复到静 息(备用)状态(图4-14)。这就是为何落在有效不应期内的刺激不能产生有效兴奋的原因，因为此时 钠通道正处于失活状态。可见，上述兴奋性的周期性变化主要决定于钠通道当时的功能状态。在慢 反应动作电位，细胞的兴奋性决定于L型钙通道的功能状态，但L型钙通道的激活、失活和复活速度 均较慢，其有效不应期也较长，可持续到完全复极之后。钠通道、钙通道是否处于备用状态是心肌细 胞是否具有兴奋性的前提。钠通道、钙通道的状态还受许多药物的影响，使之激活或失活，这是各种 抗心律失常药物发挥作用的基础。

3.兴奋性的周期性变化与收缩活动的 关系 与神经细胞和骨骼肌细胞相比，心肌 细胞兴奋性周期中的有效不应期特别长，一 直延续到心肌收缩活动的舒张早期。因此， 心肌不会像骨骼肌那样发生完全强直收缩, 而始终进行收缩和舒张交替的活动，从而保 证心脏泵血活动的正常进行。

在正常情况下，当窦房结产生的每一次 兴奋传到心房肌和心室肌时，心房肌和心室 肌前一次兴奋的不应期均已结束，因此能不 断产生新的兴奋，于是，整个心脏就能按照 窦房结的节律进行活动。如果在心室肌的 有效不应期后，下一次窦房结兴奋到达前， 心室受到一次外来刺激,则可提前产生一次 兴奋和收缩，分别称为期前兴奋(premature excitation)和期前收缩(premature systole) o 期前兴奋也有其自身的有效不应期，当紧接在期前兴奋后的一次窦房结兴奋传到心室时，如果正好落

图4-14钠通道的三种状态模式图

1二通道激活门(m门)、失活门(H门)开放；0二通道m门、

H门关闭

| 八 | ZVUVW |
| --- | --- |
|  | kvwvw |
| **A** | rlVAAAA |
| **3***也* | kvvwv |
| **2**川 | KWWV' |
| **%** | Kaajuv |

在期前兴奋的有效不应期内，则此次正常下传的窦房结兴 奋将不能引起心室的兴奋和收缩，即形成一次兴奋和收缩 的“脱失”，须待再下一次窦房结的兴奋传来时才能引起兴 奋和收缩。这样，在一次期前收缩之后往往会岀现一段较 长的心室舒张期,称为代偿间歇(compensatory pause)(图4- 15)，然后再恢复窦性节律。但窦性心率较慢，下一次窦房 结的兴奋也可在期前兴奋的有效不应期结束后才传到心 室,在这种情况下，代偿性间歇将不会岀现。

4.心肌不应期的离散度单个心肌细胞的不应期主 要反映细胞膜离子通道的状态。钠通道失活门堵住通道, 使通道处于失活状态不能对传来的冲动发生反应，是不应 期产生的内在原因。但是只分析单个心肌细胞的不应期长 短往往不能反映不应性与动作电位在心肌细胞、全心脏传 导中和心律失常中所起的作用，而需要分析一块心肌组织 的不应期的长短,一块心肌中细胞的不应期是否均匀，其不 应期的离散度如何，才能说明心肌的不应期对于兴奋传导 的影响。先天性长Q-T间期综合征患者其APD时差增大，其ERP的离散度大大增加，在此基础上发 生早后去极化，可触发导致尖端扭转型室速 ..

图4-15期前收缩与代偿间歇模式图 虚线指示给予刺激时间。曲线1~3：刺 激落在有效不应期，不引起反应。曲线 4〜6：刺激落在相对不应期，引起期前 收缩和代偿间歇

1. 传导性

心肌的传导性是指心肌细胞具有传导兴奋的能力或特性。兴奋传导不仅发生在同一心肌细胞 上,而且能在心肌细胞之间进行。相邻心肌细胞之间以闰盘相连接，而闰盘处的肌膜中存在较多的缝 隙连接(gap junction),形成沟通相邻细胞间的亲水性通道，使动作电位能从一个心肌细胞传给与之相 邻的另一个心肌细胞，从而实现细胞间的兴奋传导。

1. 兴奋在心脏内的传导心脏的特殊传导系统包括窦房结、房室结、房室束、左右束支和浦肯野 纤维网，它们是心内兴奋传导的重要结构基础。心脏各部分心肌细胞电生理特性不同，细胞间的缝隙 连接分布密度和类型不同，使得兴奋在心脏各部位的传导速度不同$。

兴奋在心内的传播是通过特殊传导系统而有序进行的。起源于心脏内正常起搏点的窦房结产生 的兴奋能直接传给心房肌纤维，房内的传导速度为0.4m/s。心房中还有一些小的肌束组成优势传导 通路(preferential pathway)，其传导速度较快**(1.** 0 ~ **1.** 2m/s),可将兴奋直接传到房室结(atrioventricular node, AVN,也称房室交界，atrioventricular junction)。这些纤维传导速度之所以快是因为其纤维较粗，方 向较直。

兴奋在房室结区的传导非常缓慢。兴奋从窦房结发生后约经0.5秒出现在房室束，其中约一半 的时间用于通过房室结区非常纤细的交界纤维(junction fiber),这些纤维的传导速度仅0. 02m/s。房 室结纤维的传导速度也很慢，仅约0. lm/s。这一区域的传导速度慢的可能原因有:①纤维直径细小， 仅约0.3^m;②细胞间闰盘上的缝隙连接数量比普通心肌少;③这些纤维由较为胚胎型的细胞所构 成,其分化程度低，传导兴奋的能力也较低。由于房室结区传导速度缓慢，且是兴奋由心房传向心室 的唯一通道，因此兴奋经过此处将出现一个时间延搁，称为房-室延搁(atrioventricular delay)。房-室延 搁具有重要的生理和病理意义，它保证了心室的收缩发生在心房收缩完毕之后，有利于心室的充盈和 射血。但也使得房室结成为传导阻滞的好发部位，房室传导阻滞是临床上极为常见的一种心律失常。

兴奋在浦肯野纤维内的传导速度在心内传导系统中是最快的，可达4m/s左右。这是由于浦肯野 纤维十分粗大(70^m),且含肌原纤维很少，而缝隙连接数量又很多，兴奋很容易在细胞间传导，加快 了动作电位的传布。另外，由于这些纤维呈网状分布于心室壁，故能将兴奋迅速传到心室肌。兴奋从 房室束传到浦肯野纤维末端，历时仅约0.03秒。

兴奋在心室肌的传导速度约为lm/s,由于心室肌纤维呈双螺旋状环绕心室腔而排列，故兴奋不 能直接由心内膜传向心外膜，而是呈一定角度沿螺旋方向传导。兴奋由心内膜表面传到心外膜表面

需时约0.03秒。由于心室内传导系统传导兴奋迅速，所以左右心室也几乎同时收缩,形成功能性合

胞体(functional syncytium)

1. 决定和影响传导性的因素心肌的传导性受结构和生理两方面因素的影响。
2. 结构因素：心肌细胞的直径是决定传导性的主要结构因素，细胞直径与细胞内电阻呈反比关 系，细胞直径大，细胞内电阻越小,局部电流越大，传导速度越快;反之亦然。心房肌、心室肌和浦肯野 细胞的直径都较大，尤其是末梢浦肯野细胞直径更大，所以传导速度很快。而窦房结区细胞的直径很

小，传导速度则很慢。此外,细胞间的连接方式是决定传导性的又一重要结构因素。细胞间缝隙连接

构成了细胞间的低电阻通道，这种细胞间结合越多，缝隙连接通道数量就越多，则传导性越好。在某 些病理情况下，如心肌缺血时，细胞间的缝隙连接通道可关闭，兴奋传导也明显减慢。传导性还受细 胞分化程度的影响,分化程度低则传导慢。结构因素是决定传导性的固定的因素，对于各种生理或某 些病理情况下心肌传导性的变化，不起重要的作用。

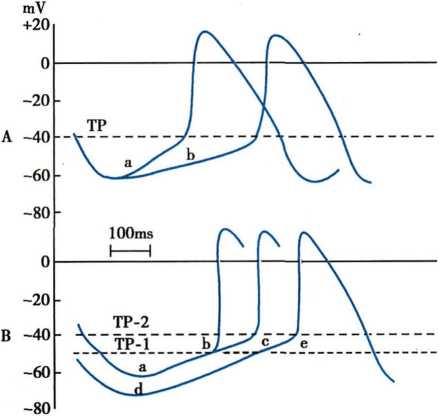
1. 生理因素:心肌细胞的电生理特性是决定和影响心肌传导性的主要因素。心脏内兴奋的传 导过程即动作电位的传导过程,而动作电位的传导受到以下因素的影响。
2. 动作电位**0**期去极化速度和幅度：动作电位**0**期去极化的速度和幅度是影响心肌传导速度最 重要的因素。由于兴奋部位的**0**期去极化，使得与邻近未兴奋部位之间出现电位差，产生局箭單流而 引起兴奋传导。兴奋部位**0**期去极速度越快，局部电流的形成也越快，能很快地促使邻近部位去极达 到阈电位水平，从而产生一新的动作电位，故传导能很快进行;兴奋部位**0**期去极化的幅度越大，兴奋部 位与未兴奋部位之间的电位差也越大，局部电流也越强，能更有效地使邻近部位产生一新的动作电位， 故兴奋传导也越快;局部电流大，其扩布的距离也大，使更远的部位受到刺激而兴奋，故传导加速。浦肯 野细胞动作电位**0**期去极化速度比心室肌大一倍，这是它传导速度很快的原因之一。任何生理、病理或 药物因素，凡能减慢动作电位**0**期最大去极化速率和动作电位幅度者，都会引起传导速度减慢..
3. 膜电位水平:心肌细胞动作电位**0**期去极化的速度与幅度还受兴奋前膜电位水平的影响。在 快反应细胞，钠通道性状决定着膜去极化达阈电位水平后通道开放的速度与数量，从而决定膜**0**期去 极化的速度和幅度。钠通道的效率(可利用率)具有电压依赖性,它依赖于受刺激前的静息膜电位水 平。在正常静息电位值**(-90mV)**条件下，膜受刺激达阈电位后，钠通道快速开放,**0**期最大去极化速 度可达**500V/S**。膜电位降低则最大去极化速度显著降低。当膜电位降至**-55mV**时，则**0**期最大去极 化速度几乎为零，因为此时**Na**十通道已失活关闭。如果膜电位大于正常静息电位水平,最大去极化速 度并不增加，这可能是**Na**.通道效率已达极限之故。可见，在正常静息电位值条件下，钠通道处于最 佳可利用状态。当静息电位减小时，动作电位升支的幅度和速度都降低，这将导致传导减慢乃至障 碍。期前兴奋的传导减慢正是由于期前兴奋是在膜电位较小的条件下发生的缘故。
4. 邻近未兴奋部位膜的兴奋性:兴奋的传导是细胞依次发生兴奋的过程，因此未兴奋部位心肌 膜的兴奋性的高低必然影响到兴奋沿细胞的传导。只有邻近未兴奋部位心肌的兴奋性是正常的，不 是处于不应期时，兴奋才可以传导过去。当静息膜电位(在自律细胞为最大复极电位)增大或阈电位 水平抬高时均可导致兴奋性降低。在此条件下，膜去极化达到阈电位所需时间延长,故传导速度减 慢;反之，则传导加快。此外，如果邻近未兴奋部位膜电位过低，使膜中钠通道处于一种失活的状态， 则兴奋部位传来的冲动亦不能使其产生新的动作电位,传导将在此发生障碍S心。
5. 自动节律性

自动节律性简称自律性,是指心肌在无外来刺激存在的条件下能自动产生节律性兴奋的能力或 特性。正常情况下仅小部分心脏细胞具有自律性。能产生自律性的细胞属于特殊传导系统，包括窦 房结、房室结、房室束以及心室内的浦肯野纤维网等。

1. 心脏的起搏点 心内特殊传导系统中各部分的自律细胞都以**4**期自动去极化的存在为其特 征,但在正常情况下并非每种自律细胞都能产生主动的兴奋。在心脏自律组织中，以窦房结**P**细胞的 自律性为最高，每分钟约**100**次，但由于受心迷走神经紧张的影响，其自律性表现为每分钟**70**次左 右;房室结和房室束每分钟分别约**50**次和**40**次;末梢浦肯野细胞的自律性最低，每分钟约**25**次。在 生理情况下，心脏活动总是按照自律性最高的组织所发出的节律性兴奋来进行的。产生兴奋并控制 整个心脏活动的自律组织通常是自律性最高的窦房结,故窦房结是心脏活动的正常起搏点(normal pacemaker),由窦房结起搏而形成的心脏节律称为窦性节律(sinus rhythm)。其他自律组织在正常情 况下仅起兴奋传导作用,而不表现出其自身的节律性，故称为潜在起搏点(latent pacemaker)。只有当 正常起搏点起搏功能障碍或传导发生障碍时，潜在起搏点的起搏作用才显现出来;或当潜在起搏点的 自律性异常增高超过窦房结时，可代替窦房结产生可传播的兴奋而控制心脏的活动，此时异常的起搏 部位称为异位起搏点(ectopic pacemaker)
2. 窦房结控制潜在起搏点的主要机制

**(1)**抢先占领:窦房结的自律性高于其他潜在起搏点。当潜在起搏点在其自身**4**期自动去极化 达到阈电位前，由窦房结传来的兴奋已将其激活而产生动作电位，从而控制心脏的节律活动。这一现 象称为抢先占领(capture)或夺获。由于抢先占领的作用，使潜在起搏点自身的自律性不能显现出来。

(2)超速驱动压抑：当自律细胞在受到高于其固有频率的刺激时,便按外来刺激的频率发生兴 奋，称为超速驱动。在外来的超速驱动刺激停止后，自律细胞不能立即呈现其固有的自律性活动*，需萝g* 一段静止期后才逐渐恢复其自身的自律性活动,这种现象称为超速驱动压抑(overdrive suppression) o由 于窦房结的自律性远高于其他潜在起搏点，它的活动对潜在起搏点自律性的直接抑制作用就是一种 超速驱动压抑。超速驱动压抑具有频率依赖性，即超速驱动压抑的程度与两个起搏点自动兴奋频率 的差值呈平行关系，频率差值愈大,压抑效应愈强，驱动中断后，停止活动的时间也愈长。临床上常见 的突然发生的窦性停搏时，往往要间隔较长时间才出现交界(房室结)性或室性的自主心律，就是这 个原因。发生超速驱动压抑的原因之一是心肌细胞膜中钠泵活动的增强。当自律细胞受到超速驱动 时,由于单位时间内产生的动作电位数目远超过按其自身节律所产生的动作电位数目，致使Na\*内流 和頌外流均增加，于是钠泵活动增强，产生的外向性泵电流增大，外排的Na，多于内流的K+,使细胞 膜发生超极化(即最大复极电位增大)，因此自律性降低。当超速驱动压抑停止后，增强的钠泵活动 并不立即停止而恢复正常，故膜电位仍保持在超极化状态,此时该自律细胞自身4期自动去极化仍不 易达到阈电位水平，故而出现一个短暂的心搏暂停，须待其自身的电活动恢复后,方可发生起搏活动。 因此，在心脏人工起搏的情况下，若需暂时中断起搏器工作时,不应突然终止，而应逐渐降低起搏器的 频率再终止,否则可能导致患者心搏骤停而危及生命。

1. 决定和影响自律性的因素 影响自律性的因素包括自律细胞动作电位4期自动去极化的速 度、最大复极电位和阈电位水平(图4-16)，其中以4期自动去极化速度最为重要。
2. 4期自动去极化速度:在最大复极电位 和阈电位水平不变的情况下,4期自动去极化速 度越快，达到阈电位水平所需时间越短，自律性 越高。反之，则自律性降低。凡能使4期自动去 极化中外向电流减少，或内向电流增加的因素都 能使4期自动去极化加速。反之,则去极化速度 减慢。交感肾上腺素能B受体激动使1st和L增 加，结果使自律性升高，副交感神经递质ACh增 加外向钾电流而降低内向电流，结果使自律性降 低。因此自主神经的活动对窦房结4期自动去 极的影响很大。

**图**4-16**影响自律性的因素示意图**

A. 4**期自动去极化速率由**a**减到**b**时，自律性降 低;**B.**最大复极电位由**a**超极化到**d,**或阈电位由** TP-1**升到**TP-2**时，自律性降低**

TP：**阈电位**

1. 最大复极电位水平:在4期自动去极化 速度不变的情况下，当最大复极电位减小时，它 与阈电位水平之间的差距缩短，亦即发生自动去 极化的起始时间提早,因而去极化达到阈电位水 平所需时间缩短，故自律性增高。反之,则自律 性降低。迷走神经兴奋时，通过末梢释放的ACh 与膜受体结合，可使窦房结P细胞对K\*的通透

性增加，引起最大复极电位增大，结果导致窦房结的自律性降低，心率减慢。

1. 阈电位水平:在4期自动去极化速度不变的情况下，阈电位水平上移将加大它与最大复极电 位之间的差距，即自动去极化达到阈电位所需的时间延长，导致自律性降低。反之，则自律性升高。 细胞外Ca服浓度升高时，阈电位水平上移，结果自律性降低。一般条件下阈电位变化不大，故它不是 影响自律性的主要因素。
2. 收缩性

心肌和骨骼肌同属横纹肌。心肌细胞的收缩也由动作电位触发，也通过兴奋-收缩耦联使肌丝滑 行而引起。除此之外，心肌收缩还有其自身的特点。

1. 心肌收缩的特点

（1） 同步收缩:参与骨骼肌同步收缩的肌纤维的数量取决于支配它的神经纤维和刺激勺萤度'的 大小。与骨骼肌细胞不同，由于心肌细胞之间有低电阻的闰盘存在，兴奋可通过缝隙连接发生电 耦联在细胞之间迅速传播，引起所有细胞几乎同步兴奋和收缩。因此，心肌可看做是一个功能合 胞体。从解剖结构看，由于心房与心室之间存在纤维环和结缔组织将两者隔开，所以整个心脏可 以看作由左、右心房和左、右心室两个合胞体构成。而房室交界传导纤维是唯一连接心房与心室 的结构。心肌一旦兴奋，心房和心室这两个功能合胞体的所有心肌细胞将先后发生同步收缩，这 种同步收缩保证了心脏各部分之间的协同工作和发挥有效的泵血功能。心肌的同步收缩也称“全 或无”式收缩。

（2） 不发生强直收缩：由于心肌兴奋性周期的有效不应期特别长，相当于整个收缩期和舒张早 期。在有效不应期内,心肌细胞不能再接受任何强度的刺激而产生兴奋和收缩反应。因此，正常情况 下，心脏不会发生强直收缩，这一特征使心脏的工作总是很有规律地舒缩交替进行，有利于保证心脏 的充盈和泵血功能（见前文）。

（3） 对细胞外Ca"依赖性:收缩的关键过程在于心肌细胞胞质中Ca2+浓度变化。由于心肌细胞 的肌质网不如骨骼肌发达,贮存的Ca正量较少，其兴奋-收缩耦联过程高度依赖于细胞外Ca2+的内流。 心肌兴奋时,细胞外Ca气10% -20%）经肌膜中和横管膜中的L型钙通道流入胞质后，触发肌质网释 放大量Ca气80% -90%）而使胞质Ca2十浓度升高引起心肌收缩，这一过程也称为钙诱导钙释放（cal­cium-induced calcium release,ClCR）。当心肌舒张时，肌质网上的钙泵逆浓度差将Ca2+主动泵回肌质 网（80% -90%）,另外，也通过肌膜中的钙泵和Na廿-Ca让交换体将Ca2+排出胞外（10% -20%）,使胞 质Ca2\*浓度下降,使心肌细胞得以舒张（见第二章）。

1. 影响心肌收缩的因素凡能影响心脏搏出量的因素，如前、后负荷和心肌收缩能力以及细胞 外Ca2+的浓度等，都能影响心肌的收缩。运动、肾上腺素、洋地黄类药物及其他因素是常见的增加心 肌收缩的因素。低氧和酸中毒时则导致心肌收缩力降低。
2. 心肌收缩与心力衰竭 心力衰竭主要表现为严重的收缩功能不全和（或）舒张功能不全。在 代偿期至最终发展为心力衰竭的过程中，血流动力学超负荷除了可发生心肌细胞的绝对数减少外，还 可因个体细胞自身固有的收缩力的下降引起。在左心室衰竭的患者心脏中，含肌原纤维的细胞容积 明显减少，提示心肌细胞发挥收缩功能的成分减少，这在心脏功能失代偿的进展中起重要作用。另 外，心力衰竭时引发收缩或舒张功能不全的原因还包括兴奋-收缩耦联功能失常、胚胎基因表达、钙应 用蛋白改变和心肌细胞死亡等。

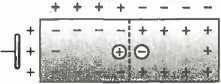
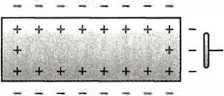
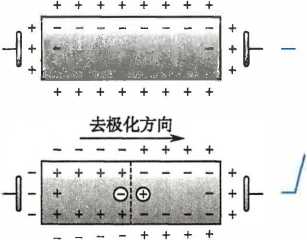
三、体表心电图

在正常人体，由窦房结发出的兴奋按照一定的传导途径和时程依次传到心房和心室，进而引起整 个心脏的兴奋。人体是一个大的容积导体，心脏各部分在兴奋过程中出现的生物电活动，可以通过周 围的导电组织和体液传到体表。将测量电极置于体表的一定部位记录出来的心脏兴奋过程中所发生 的有规律的电变化曲线，称为心电图（electrocardiogram, ECG）或体表心电图（surface ECG）。心电图反 映的是每个心动周期整个心脏兴奋的产生、传播和恢复过程中的生物电变化，而与心脏的机械收缩活 动无直接关系。心电图作为一种无创记录方法，在临床上被广泛用于心律失常和心肌损害等多种心 脏疾病的诊断。

（一）心电图的基本原理

心电图的形成原理可以用膜极化学说（电偶学说）和容积导体原理来解释（图4-17 ）。心脏活动 时，当一部分心肌因为去极化而产生动作电位，与邻近的静息状态的心肌相比,它的极性发生暂时的 反转，变为内正外负。这种由两个距离很近的正负电荷所组成的体系，称为电偶。其中带正电荷的一 极称为电源，带负电荷的一极称为电穴。电流将从电偶的一极（电源）流向另一极（电穴）。动作电位

在心内传导的过程也可认为是电偶移动的过程。当心肌细胞一部分受刺激发生去极化时，与邻近静 息的细胞膜形成电偶，产生局部电流使邻近细胞膜发生去极化而爆发动作电位。 处.gm



A.极化状态一

B.正在去极化八

不形成电偶

形成电偶 电源在前 电穴在后

C.去极化完毕

不形成电偶

D.正在复极

复极方向

+人

形成电偶 电穴嘛 电源在后

E.复极完毕

不形成电偶

图4-17心电图形成的膜极化学说示意图

能导电的物体称为导体，而身体的细胞内外液都是由电解质溶液组成的，因而是一个很好具有三 维空间的导体，称为容积导体。心脏内任何时候形成任何方向的电偶都能通过身体这一容积导体传 到体表，并在人体表面就可以记录到心脏的电变化。因此,心电图是体表检测的经放大之后心脏实时 电活动，是心肌在兴奋过程中以电偶变化的幅度与方向为基础的各种动作电位的综合效应，显示的是 电压-时间关系曲线。

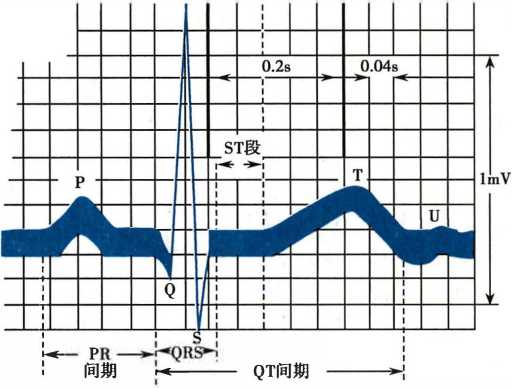
（二）心电图导联方式与正常心电图各波和间期的意义

从体表记录心电图时，引导电极的放置位置及与心电图机连接的线路，称为心电图导联。1905 年爱因托芬（Einthoven）最早创立了国际通用的导联体系，在此基础上发展出称为“标准导联”的心电 记录导联系统，共有三类12个导联，包括三个标准肢体导联（分别为I导联、导联、皿导联），三个加 压单极肢体导联（分别为aVR、aVL和aVF导联）和六个单极胸导联（V】-V6导联）S\*。标准肢体导 联反映心脏电活动在两个肢体之间呈现出的电位差。加压单极肢体导联反映心脏电活动在某一肢体 呈现的电变化。单极胸导联反映心脏活动在胸壁某一点呈现的电位变化，由于与心脏表面的位置很 近,每个胸前导联能够从一些细节上反映心脏微小的、特殊部分的电活动。临床上对患者行心电图检 查时通常记录以上12个导联心电图，以便临床医生评估患者的心率、心律等信息。

正常体表心电图是一组波形构成。用不同导联记录到的心电图都包含几个基本波形，即心脏每 次兴奋过程中都会相继出现一个P波,一个QRS波群和一个T波,有时在T波后还可出现一个小的U 波。心电图的各段波形反映心脏不同部位的去极化或复极化过程。

以下主要以标准导联心电图为例，介绍心电图各波和间期的形态及意义（图4-18）。

1. P波 在一个心动周期中，心电图记录首先出现的一个小而圆钝的波称为P波（Pwave）,它

反映的是左、右两心房的去极化过程。P 波正常时程为0.08 ~0. 1秒，幅度冞超 过0.25mV。由于心房去极化的综合向 量是向左、前、下的，所以P波方向在I、 11、aVF、V4 - V6导联中均向上，在aVR 导联则向下,而在其余导联呈双向、倒置 或低平。虽然窦房结的去极化发生在心 房去极化之前，但由于窦房结体积小,P 细胞数量少，兴奋时产生的综合电位也 很小，因此在常规体表心电图上记录不 到窦房结电位。心房颤动时,P波消失, 取而代之的是细小杂乱房颤波形6。

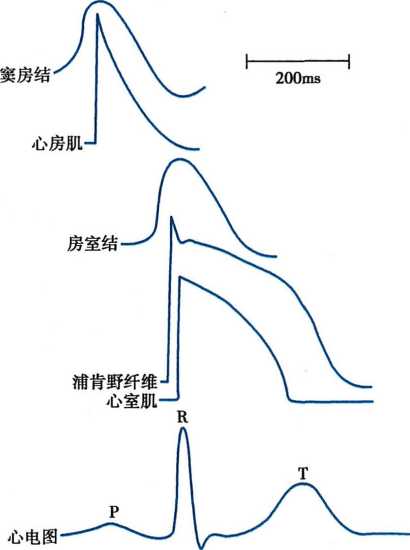
**图**4-18**正常人体心电模式图**

1. QRS波群继P波之后间隔一 小段时间（P-R间期），出现的一个时程

较短、幅度较高、形状尖锐的波群，称为QRS波群（QRS complex） ,QRS波群反映左、右两心室的去极 化过程。典型的QRS波群包括三个紧密相连的电位波动，第一个向下的波称为Q波;第一个向上的 波称为R波；R波之后岀现的向下的波称为s波。在不同导联的记录中，这三个波不一定都出现。正 常的QRS波群历时0.06 ~0. 10秒，代表兴奋在心室内传播所需的时间。由于心室的去极化综合向 量是指向左、前、下（或后）的，所以QRS波主波方向在I、II、*m*、&VF、V4 ~V6导联中均向上，而在 aVR导联则向下。QRS波是心室肌快速同步兴奋的结果。正常的传导途径是经过左右束支、浦肯 野纤维网再到心室肌，这是最快速和有效的动作电位传导路径。因此，任何经其他路径传导的时 程均要延长而导致异常的QRS时程。QRS波群增宽反映兴奋在心室内传导时间的延长，表示可能 有心室内传导阻滞或心室肥厚；QRS波群幅值增高提示心肌肥厚。发生期前收缩时，QRS波群出 现宽大畸形。

1. 丁波QRS波群之后间隔一段时间（S・T段）出现的一个持续时间较长、波幅较低的向上的波， 称为T波（T wave） ,T波反映的是心室复极化过程，历时0. 05 -0. 25秒，波幅为0.1〜0.8mV,在R波 波幅较高的导联中是R波的1/4 ~1/8,不低于R波的1/10。T波的方向与QRS波群的主波方向相 同。T波通常升支和降支不对称，升支缓慢，起点不明确，降支陡直，终点明确。如果出现T波低平、 双向、或倒置,则称为T波改变。T波改变可见于多种生理、病理或药物作用下，临床意义需要仔细 确定。
2. U波 在T波后0.02 -0.04秒可能出现的一个低而宽的波，称为U波（Uwave）°U波方向 一般与T波一致，波宽0. 1 ~0.3秒,波幅一般小于0.05mV。U波的意义和成因尚不十分清楚，一般 推测U波可能与浦肯野纤维网的复极化有关。
3. PR间期（或PQ间期）PR间期（P・Rinterval）是从P波起点到QRS波起点之间的时程，一 般为0. 12〜0. 20秒。PR间期代表由窦房结产生的兴奋经由心房、房室交界和房室束到达心室并引 起心室肌开始兴奋所需要的时间，故也称为房室传导时间。当发生房室传导阻滞时,PR间期延长。 临床上将房室传导功能分为正常、一度阻滞（PR间期延长,无心室漏搏）、二度阻滞（PR可以正常或 延长,有心室漏搏）和三度阻滞（心房和心室搏动互不相关，各按自己频率搏动，PP间期＜RR间期,P 波与QRS波群无关系,PR间期不固定）'6。

PR段（P-R segment）是指从P波终点到QRS波起点之间的时段，心电图中所描记到的PR段通常 出现在基线水平上。PR段反映兴奋通过心房后在向心室传导过程中的电位变化，由于兴奋在通过房 室交界区时的传导非常慢,形成的综合电位很小，故在P波之后曲线便回到基线水平，从而形成PR 段。由于心房复极向量及房室交界区传导向量很小，心电图一般记录不到电位的改变,P-R段常描记 雌

成水平线（等电位线）。

**图**4-19**各部位心肌细胞动作电位与体表 心电图的时相关系**

1. QT间期QT间期（Q-T interval）是指从QRS波起点到T波终点的时程，代爰谷室开始去歛网' 化到完全复极化所经历的时间。QT间期的长短与心率成反变关系，心率愈快,QT间期愈短。QT间

期延长易引起早后去极，并可能诱发严重的室性心律失常——尖端扭转型室性心动过速尊。

1. ST段ST段（S-T segment）是指从QRS波群终点到T波起点之间的线段。由于ST段代表心 室各部分细胞均处于去极化状态（相当于动作电位的平台期），各部分之间的电位差很小。正常时ST 段应与基线平齐,常描记为一段水平线（等电位线）。心肌缺血或损伤时ST段会出现异常压低或 抬高。

ECG用于检测心脏节律和传导的异常、心肌缺血和梗死、电解质紊乱等非常重要,也能反映心脏 的解剖位置，房室大小，正常或者异常的心脏动作电位传递过程，因而ECG是临床上极为有用的诊断 手段之一。长时间（24 ~72小时）动态心电图（Holter）记录对反映暂时性心律失常或心肌缺血等意义 更大。ECG不能直接反映心脏的收缩功能。

（三）心电图与心肌细胞动作电位的关系

心脏的生物电活动是心电图产生的根据，但是 单个心肌细胞兴奋时描记的动作电位图形与每个心 动周期所描记的心电图存在显著差别。产生这种差 异的主要原因包括:①心肌细胞动作电位是单个细 胞的膜电位变化;而心电图则是整个心脏在兴奋过 程中的综合电变化，是随整个心脏这个功能合胞体 兴奋的发生、传播和恢复过程而变化的。不仅与单 个心肌细胞的动作电位不同，而且多种导联描出的 心电图波形也有所不同。②单个心肌细胞的动作电 位是用细胞内记录的方法获得的，反映的是细胞膜 内外的电位差;而心电图采用的细胞外记录。心电 图的记录原理是由于人体是一个容积导体，心脏位 于其中，因而心脏的电活动可以通过身体这个容积 导体传递到体表并记录下来。尽管如此，单个心肌 细胞动作电位的产生与消失，与心电图各个波形之 间仍然存在明显的对应关系（图4-19）o以典型的 心室肌为例，单个细胞动作电位的0期与心电图 QRS波群相对应。由于心室各部心肌细胞开始去极

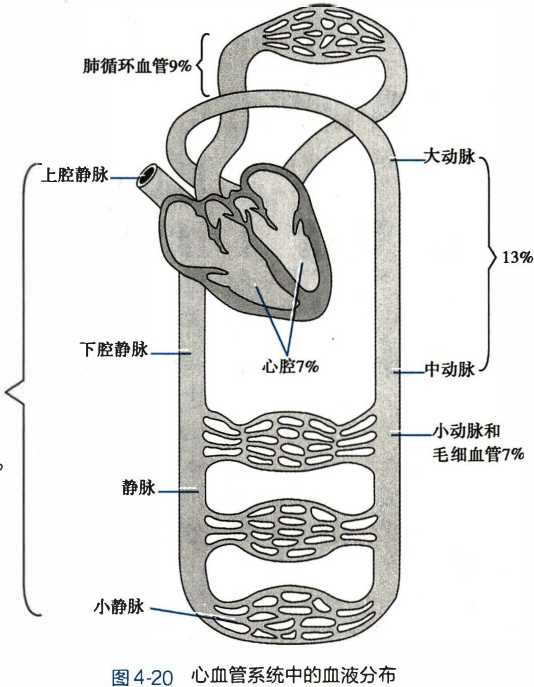
化的时间有先后，导致QRS波群的时程比单个心室肌细胞的0期较长，但两者时程基本对应;单个细 胞复极化的第2期与心电图ST段相对应;而单个细胞的快速复极化期（3期）则与心电图的T波相 应。③用细胞内微电极技术记录单个细胞动作电位时，在同一个细胞内记录到的图形是恒定的;而在 记录心电图时，由于记录电极在体表的位置不同，所记录到的心电图波形也不相同。

（曾晓荣）

第三节血管生理

遍布于人体各组织、器官的血管是一个连续且相对密闭的管道系统，包括动脉、毛细血管和静脉， 它们与心脏一起构成心血管系统。血液由心房进入心室，再从心室泵出，依次流经动脉、毛细血管和 静脉,然后返回心房，如此循环往复。体循环中的血量约为总血量的84% ,其中约64%位于静脉系统 内，约13%位于大、中动脉内，约7%位于小动脉和毛细血管内;心腔的血量仅占其7%左右，肺循环中

的血量约占其9%(图4-20)。不过，全部血液都需流经肺循环，而体循环则由许多相互并联的血管环 路组成，在这样的并联结构中，即使某一局部血流量发生较大的变动，也不会对整个体循环产生很'大 影响。



体循环静脉系统**649**

淋巴系统参与组织液的回流，并将其内的淋巴液从外周流向心脏，最后汇入静脉，因而对血液循 环起辅助作用。本节主要叙述血管的生理功能，也简要介绍淋巴循环。

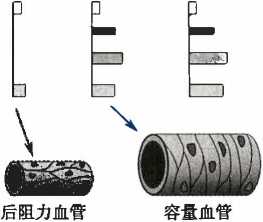
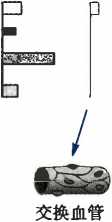
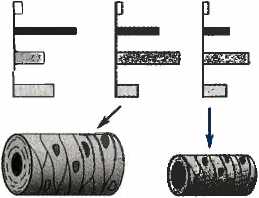
―、各类血管的功能特点

血管系统中动脉、毛细血管和静脉三者依次串联，以实现血液运输和物质交换的生理功能。动脉 和静脉管壁从内向外依次为内膜、中膜和外膜。内膜由内皮细胞(endothelial cell, EC)和内皮下层组 成。内皮细胞构成通透性屏障，管壁内外两侧的液体、气体和大分子物质可选择性地透过此屏障;它 还可作为血管的内衬面，为血液流动提供光滑的表面;此外，内皮细胞具有内分泌功能，能合成和分泌 多种生物活性物质。中膜主要由血管平滑肌(vascular smooth muscle cell, VSMC)、弹性纤维及胶原纤 维三种成分组成，其组成成分的比例与厚度可因血管种类的不同而异(图4-21)。血管平滑肌的收缩 与舒张可调节器官和组织的血流量，弹性纤维可使动脉扩张或回缩。若动脉发生硬化则会使弹性纤 维断裂，导致动脉瘤..。外膜是包裹在血管外层的疏松结缔组织，其中除弹性纤维、胶原纤维以外， 还含有多种细胞。

(一)血管的功能性分类

血管按照组织学结构可分为大动脉、中动脉、小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉、小静脉、中静脉 和大静脉，而按生理功能的不同则分为以下几类。

1.弹性贮器血管弹性贮器血管(windkessel vessel)是指主动脉、肺动脉主干及其发出的最大分 支，其管壁坚厚，富含弹性纤维,有明显的弹性和可扩张性。当左心室收缩射血时，从心室射出的血液



动脉

25mm

2 mm

| 微动脉括约肌 | | 微静脉 | |
| --- | --- | --- | --- |
| O | **o** | 毛气血管 O | o |
| **30^m** | **35-m** | **8-m** | **20**卩**m** |
|  | **30—m** | **l-m** | **2**卩**m** |

oO

腔静脉

静脉

5 mm 30mm

0.5mm 1.5mm

O

**4mm**

**1mm**

分配血管 前阻力血管

**图**4-21各类血管基本组织比例及功能示意图

一部分向前流入外周，另一部分则暂时储存于大动脉中，使其管壁扩张，动脉压升高，同时也将心脏收 缩产生的部分动能转化为血管壁的弹性势能。在心室舒张期，主动脉瓣关闭，大动脉管壁的弹性回缩 使得储存的弹性势能转变为动能，推动射血期多容纳的那部分血液继续流向外周。大动脉的弹性贮 器作用使心室的间断射血转化为血液在血管中的连续流动，同时使心动周期中血压的波动幅度减小。

2分配血管分配血管(distribution vessel)是指中动脉，即从弹性贮器血管以后到分支为小动脉 前的动脉管道。分配血管的功能主要是将血液运输至各器官组织。

3-毛细血管前阻力血管 毛细血管前阻力血管(precapillary resistance vessel)包括小动脉和微动 脉(arteriole),其管径较细,对血流的阻力较大。微动脉是最小的动脉分支，其直径仅为几十微米。微 动脉管壁血管平滑肌含量丰富，在生理状态下保持一定的紧张性收缩，它们的舒缩活动可明显改变血 管口径，从而改变对血流的阻力及其所在器官、组织的血流量，对动脉血压的维持有重要意义。

1. 毛细血管前括约肌毛细血管前括约肌(precapillary sphincter)是指环绕在真毛细血管起始部 的平滑肌，属于阻力血管的一部分。它的舒缩活动可控制毛细血管的开放或关闭，因此可以控制某一 时间内毛细血管开放的数量。
2. 交换血管毛细血管(capillary)位于动静脉之间，分布广泛，相互连通，形成毛细血管网。毛 细血管口径较小，管壁仅由单层内皮细胞组成,其外包绕一薄层基膜，故其通透性很高，是血管内、外 进行物质交换的主要场所，故又称交换血管(exchange vessel) 0
3. 毛细血管后阻力血管 毛细血管后阻力血管(postcapillary resistance vessel)是指微静脉(ven­ules) ,其管径较小，可对血流产生一定的阻力，但其阻力仅占血管系统总阻力的一小部分。微静脉的 舒缩活动可影响毛细血管前、后阻力的比值，继而改变毛细血管血压、血容量及滤过作用，影响体液在 血管内、外的分配情况。
4. 容量血管容量血管(capacitance vessel)即为静脉系统。与同级动脉相比，静脉数量多、管壁 薄、口径大、可扩张性大，故其容量大。在安静状态下，静脉系统可容纳**60% -70%**的循环血量。当静 脉口径发生较小改变时，其容积可发生较大变化，明显影响回心血量，而此时静脉内压力改变不大。 因此,静脉系统具有血液储存库的作用。
5. 短路血管短路血管(shunt vessel)是指血管床中小动脉和小静脉之间的直接吻合支。它们 主要分布在手指、足趾、耳郭等处的皮肤中，当短路血管开放时，小动脉内的血液可不经毛细血管直接 进入小静脉,在功能上与体温调节有关。

(二)血管的内分泌功能

1. 血管内皮细胞的内分泌功能生理情况下,血管内皮细胞合成和释放的各种活性物质在局部 维持一定的浓度比，对调节血液循环、维持内环境稳态及生命活动的正常进行起重要作用。

血管内皮细胞合成和释放的舒血管物质和缩血管物质相互制约，保持动态平衡。血管内皮细'胞 一旦受损，其释放的舒血管物质就会减少，进而诱发高血压、动脉粥样硬化等疾病。舒血管活性物质 主要包括一氧化氮、硫化氢、前列环素等;缩血管活性物质主要有内皮素、血栓烷七等(详见本章第四 节)。

1. 血管平滑肌细胞的内分泌功能近年来，人们运用免疫学和原位杂交技术证明，血管平滑肌 细胞可合成、分泌肾素和血管紧张素,调节局部血管的紧张性和血流量。此外,平滑肌细胞还能合成 细胞外基质胶原、弹力蛋白和蛋白多糖等。
2. 血管其他细胞的内分泌功能血管壁中还含有大量成纤维细胞、脂肪细胞、肥大细胞、巨噬细 胞和淋巴细胞等多种细胞。以往认为，这些细胞的功能是对血管起保护、支撑和营养作用。近年的研 究发现，这些细胞还能分泌多种血管活性物质，以旁分泌、自分泌的方式调节血管的舒缩功能及结构 变化。如外膜周的脂肪组织可通过局部合成分泌血管紧张素原、血管紧张素*n,*参与构成血管壁肾 素-血管紧张素系统。

二、血流动力学

血流动力学(hemodynamics)是流体力学的一个分支，是指血液在心血管系统中流动的力学，主要 研究血流量、血流阻力、血压以及它们之间的相互关系。由于血液中含有血细胞和胶体物质等多种成 分，故血液不是理想液体;而血管是较复杂的弹性管道，也不是刚性管道，因此血流动力学既具有一般 流体力学的共性，又具备其自身的特点。

(-)血流量和血流速度

血流量(blood flow)是指在单位时间内流经血管某一横截面的血量，也称为容积速度(volume ve­locity) 。其单位通常为mVmin或Umin。血流速度(blood velocity)指血液中某一质点在管内移动的 线速度。当血液在血管内流动时，血流速度与血流量成正比，而与血管的横截面积成反比。

**1.**泊肃叶定律Poiseuille研究了管道系统中液体流动的规律，用泊肃叶定律(Poiseuillelaw)可 计算出液体流量,该定律表示为

Q **= \* (4-7)**

也可表示为

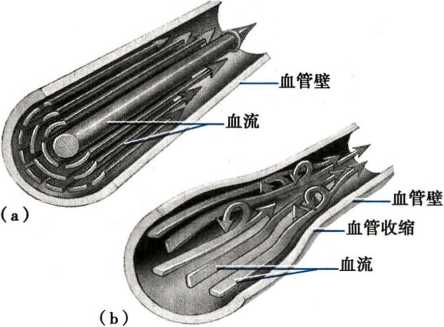
Q = K **上上**(P**,**-P**2**) **(4-8)**

上两式中Q表示液体流量,AP或(P**,** -P**2** )是管道两端的压力差,r是管道半径,L是管道长度,**n** 是液体黏度,'iT是圆周率,K为常数，与液体黏度**n**有关。由该式可知单位时间内的血流量与血管两 端的压力差ilP或(P**1**-P**2**)以及血管半径的4次方成正比，而与血管的长度成反比。在其他因素相同 的情况之下,如果甲血管的r是乙血管的两倍，那么，甲血管中**Q**是乙血管中**Q**的16倍，所以血流量 的多少主要取决于血管的直径。

泊肃叶定律适用于黏滞性液体在刚性管道内的稳定流动。当应用于血液循环时，应注意Q与ilP 实际并不成线性关系。这是因为血管具有弹性和可扩张性,r可因ilP的改变而改变。

**2**.层流和湍流层流(laminarflow)和湍流(turbulence)是血液在血管内流动的两种方式(图4- **22)**。层流时，液体中每个质点的流动方向一致，与管道长轴平行,但各质点的流速不同，管道轴心处 流速最快,越靠近管壁流速越慢，在血管的纵剖面上各轴层流速矢量的顶端连线为一抛物线。图中的 箭头方向指示血流的方向,箭头的长度表示流速矢量。泊肃叶定律仅适用于层流状态。

在正常情况下，人体的血液流动方式以层流为主。然而，当血流速度加速到一定程度之后，层流

情况即被破坏，此时血液中各个质点的流动方 向不再一致，出现漩涡，称为湍潴或涡流。发塗E。" 湍流时，泊肃叶定律已不再适用。

**图**4-22**层流与湍流示意图**

**3）血管中的层流;**（b）**血管中的湍流**

在管流中，用于判断层流和湍流的参数称 为雷诺数（Reynold number, Re） o这一参数定 义为

Re = ^ （4-9）

式中Re为无量纲数（无单位），V为血液的 平均流速（单位为cm/s）,D代表管腔直径（单位 为cm） ,p为血液密度（单位为g/cm3） 代表血 液黏度（单位为泊）。通常当Re值大于2000时 即可发生湍流。由此式可知,在血流速度快、血管口径大、血液黏度低的情况下，较易发生湍流。

在生理情况下，心室腔和主动脉内的血流方式是湍流,一般认为这有利于血液的充分混合,其余 血管系统中的血流方式为层流。但在病理情况下,如房室瓣狭窄、主动脉瓣狭窄以及动脉导管未闭 等，均可因湍流形成而产生杂音身。

（二）血流阻力

血流阻力（blood resistance）指血液流经血管时所遇到的阻力，主要由流动的血液与血管壁以及血 液内部分子之间的相互摩擦产生。摩擦消耗一部分能量并将其转化为热能，因此血液流动时能量逐 渐消耗，使血压逐渐降低。发生湍流时,血液中各个质点流动方向不断变化，阻力加大，能量消耗增 多。生理情况下,体循环中血流阻力的大致分配为:主动脉及大动脉约占*9%,*小动脉及其分支约占 16%，微动脉约占41% ,毛细血管约占27% ,静脉系统约占7%。可见产生阻力的主要部位是小血管 （小动脉及微动脉）。

血流阻力一般不能直接测量，需通过下式计算得出

(4-10)

由该式可知血流阻力（R）与血管两端的压力差（AP）成正比，与血流量（Q）成反比。结合泊肃叶 定律,可得到计算血流阻力的公式

R=蚂 （4-11）

n r

式中R为血流阻力顷为血液黏度,L为血管长度,r为血管半径。该式表明血流阻力与血液黏度 以及血管长度成正比，与血管半径的4次方成反比。当血管长度相同时,血液黏度越大，血管直径越 小，则血流阻力越大。由于在同一血管床内，L与n在一段时间内变化不大，影响血流阻力的最主要 因素为r,故产生阻力的主要部位是微动脉。机体就是通过控制各器官阻力血管的口径对血流量进行 分配调节的尊。

在某些生理和病理情况下，血液黏度（blood viscosity）也是可变的。影响血液黏度的因素主要有 以下几个方面。

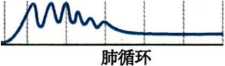
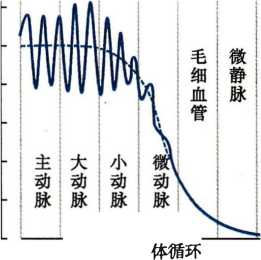
1. 血细胞比容血细胞比容是决定血液黏度最重要的因素。血细胞比容越大,血液的黏度就 越高。
2. 血流的切率血流的切率（shear rate）是指在层流情况下,相邻两层血液流速之差和液层厚度

的比值。匀质液体的黏度不随切率的变化而变化,这种液体称为牛顿液，如血浆。全血为非匀质液 体,其黏度随切率的减小而增大，属于非牛顿液。切率越高，层流现象越明显，即红细胞集中在血\*流的 中轴，其长轴与血管纵轴平行,红细胞移动时发生的旋转以及血细胞之间相互撞击摩擦的机会较少, 故血液黏度较低。反之，当切率较低时,红细胞发生聚集趋势，血液黏度便增高。

1. 血管口径 血管口径较大时，对血液黏度的影响较小，而当血液流经直径小于0.2~0.3mm的 微动脉时，只要切率足够高，血液黏度将随血管口径的变小而降低。这一现象称为Fahraeus-Lindqvist 效应。这使血液在流经小血管时的血流阻力显著降低，对机体显然是有益的。产生这一效应的机制 可能与小血管内的血细胞比容较低有关。
2. 温度 血液的黏度可随温度的降低而升高。人的体表温度比深部温度低，故血液流经体表部 分时黏度会升高。如果将手指浸在冰水中，局部血液的黏度可增加2倍。

（三）血压

血管内流动的血液对血管侧壁的压强，即单位面积上的压力，称为血压（blood pressure）。按照 国际标准计量单位规定，血压的单位是帕（Pa）或千帕（kPa）,习惯上常以毫米汞柱（mmHg）表示, lmmHg = 0. 1333kPa。各段血管的血压并不相同，从左心室射出的血液流经外周血管时，由于不断克 服血管对血流的阻力而消耗能量，血压将逐渐降低（图4-23）。通常所说的血压是指动脉血压。大静 脉压和心房压较低,常以厘米水柱（cmH?0）为单位Jem%。"。. 098kPa。



小静脉

20 00 80 60 40 20 0 玉胃

大静脉

肺静脉 小静脉 毛细血管 小动脉 肺动脉 腔静脉

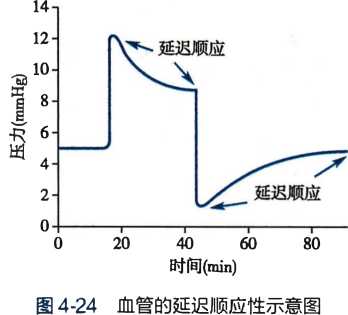


图4-23正常人平卧位时不同血管血压的示意图

血压在各段血管中的下降幅度与该段血管对血流阻力的大小成正比。在主动脉和大动脉段，血 压降幅较小。如主动脉的平均压约lOOmmHg,到直径为3mm的动脉处，平均压仍可维持在95mmHg 左右;到小动脉时,血流阻力增大，血压降落的幅度也变大。在体循环中，微动脉段的血流阻力最大， 血压降幅也最显著。如微动脉起始端的压力约85mmHg,而毛细血管起始端血压仅约30mmHg,说明 血液流经微动脉时压力下降约55mmHg。当血液经毛细血管到达微静脉时，血压下降至15 ~ 20mmHg,而血液经静脉回流至腔静脉汇入右心房时，压力接 近 0mmHg °

血管的延迟顺应性（delayed compliance）是指当血容量 突然增加时，血压先迅速升高,但由于管壁平滑肌的缓慢延 伸，血压将在数分钟或数小时内逐渐恢复到正常水平。以下 用一个简单的实验来解释这一效应。实验中，先将一段静脉 两端封闭，测得其静息血压为5mmHg,再向血管内突然注入 一定量血液，静脉血压可迅速升高到12mmHg。尽管注入的 血液并没有流出血管，但血压很快下降，并在数分钟后下降 到9mmHg左右；随后将注入的血液快速抽出，血压急降至 ImmHg左右，此后缓慢升高到最初的5mmHg（图4-24）。说

明静脉内血容量的突然改变可改变其可扩张性，但静脉管壁平滑肌纤维的拉伸与回缩却是一个相对 缓慢的过程，随着平滑肌的逐渐延伸，血管紧张性也相应降低。所有的平滑肌组织都異商这一特点詩\*切屈

血管的延迟顺应性在机体维持血压的相对稳定中具有重要意义。如当人体接受大量输液时，循 环系统可通过此机制容纳新增的血量而不至于使血压发生过大的变化;而当人体大量失血时,循环系 统也可经过数分钟或数小时的自我调节后，适应低血容量状态，以维持血压的稳定。

三、动脉血压与动脉脉搏

(-)动脉血压

1-动脉血压的形成 动脉血压(arterial blood pressure)通常是指主动脉血压。动脉血压的形成 条件主要包括以下四个方面。

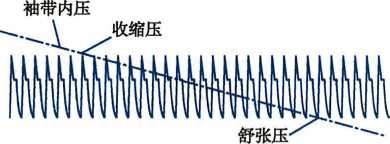
1. 心血管系统有足够的血液充盈:这是动脉血压形成的前提条件。循环系统中血液的充盈程 度可用循环系统平均充盈压(mean circulatory filling pressure)来表示。在动物实验中，用电刺激造成 心室颤动使心脏暂停射血,血流也就暂停，此时在循环系统中各部位所测得的压力都是相同的，这一 压力数值即为循环系统平均充盈压。用苯巴比妥麻醉的狗，其循环系统平均充盈压约为7mmHg,人 的循环系统平均充盈压估计接近这一数值。循环系统平均充盈压的高低取决于血量和循环系统容积 之间的相对关系。若血量增多或循环系统容积变小，则循环系统平均充盈压就增高;相反，若血量减 少或循环系统容积增大，则循环系统平均充盈压就降低。
2. 心脏射血:这是动脉血压形成的必要条件。心室收缩时所释放的能量一部分作为血液流动 的动能，推动血液向前流动;另一部分则转化为大动脉扩张所储存的势能，即压强能。在心室舒张时， 大动脉发生弹性回缩，将储存的势能再转换为动能，继续推动血液向前流动。由于心脏射血是间断 的，因此在心动周期中动脉血压将发生周期性变化，心室收缩时动脉血压升高，舒张时血压则降低。
3. 外周阻力：外周阻力主要是指小动脉和微动脉对血流的阻力。外周阻力使得心室每次收缩 射出的血液只有大约1/3在心室收缩期流到外周，其余的暂时储存于主动脉和大动脉中，因而使得动 脉血压升高。如果没有外周阻力，那么在心室收缩时射入大动脉的血液将全部迅速地流到外周，此时 大动脉内的血压将不能维持在正常水平。
4. 主动脉和大动脉的弹性贮器作用:这对减小动脉血压在心动周期中的波动幅度具有重要意 义。心脏收缩射血时，主动脉和大动脉被扩张,可多容纳一部分血液,使得射血期动脉压不会升得过 高。当进入舒张期后，扩张的主动脉和大动脉依其弹性回缩，推动射血期多容纳的那部分血液流入外 周，这一方面可将心室的间断射血转变为动脉内持续流动的血液，另一方面又可维持舒张期血压，使 之不会过度降低。
5. 动脉血压的测量与正常值。

(1)动脉血压的测量方法:动脉血压是人体的基本生命体征之一，也是临床医生评估患者的病情 轻重和危急程度的主要指标之一。动脉血压测量的方法主要有两种：直接测量法和间接测量法。目 前临床上常用的是无创、简便的间接测量法(Korotkoff音法)。由于大动脉中的血压落差很小,故通常 将上臂测得的肱动脉血压代表动脉血压。

直接測量法这是生理学实验中测量动物血压的经典方法。将导管的一端插入动脉，另一端连 接一个装有水银的U形管，其两边水银面的高度差即为该测定部位的血压值。由于水银柱的惯性较 大，不能很好反映动脉血压的动态变化,故目前多釆用压力换能器连接导管，将压强能的变化转变为 电能的变化。此法能精确测出心动周期中每一瞬间的血压数值，但因具有一定创伤性,且操作技术要 求也较高,故在临床上难以普及推广。

间接测量法测量时被测者一般取坐位或平卧位，上臂的中点与心脏保持同一水平位。测量者 通过扪诊(触及动脉搏动)定位肱动脉，将血压计袖带以适当松紧度缠绕于被测者上臂，袖带下缘位 于肘弯横纹上方2~3cm处。听诊器膜型体件置于肘窝部、肱二头肌腱内侧的肱动脉搏动处。然后，

向袖带的气囊内充气加压，当所加压力高于收缩压时，该处的肱动脉血流被完全阻断,肱动脉搏动消 失,此时在听诊器上听不到任何声音。继续充气使汞柱再升高20 ~30mmHg,随后以每秒2~环土血靡 的速度缓慢放气,当袖带内压力稍低于收缩压的瞬间，血流突入被压迫阻塞的血管段,形成湍流撞击 血管壁，此时听到的第一次声响（Korotkoff音）的血压计汞柱读数即为收缩压。当袖带内压力降到等 于或稍低于舒张压时，血流完全恢复畅通，听诊音消失，此时的汞柱读数为舒张压（图4.25）。用Ko・ rotkoff音听诊法测得的动脉收缩压和舒张压与直接测量法相比，相差不足10%。



**■ - -**

**0 0 40**

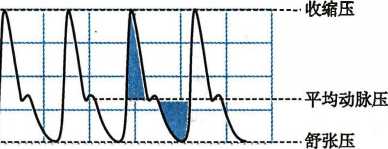
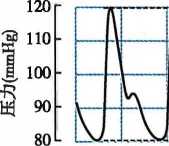
**2**

玉H!)目

打气球

图4-25 Korotkoff音听诊法间接测量肱动脉血压的示意图

（2）动脉血压的正常值:动脉血压可用收缩压、舒张压、脉压和平均动脉压等数值来表示。收缩 压（syst olic pressure是指心室收缩期中期达到最高值时的血压。舒张压（diastolic pressing是指心室 舒张末期动脉血压达最低值时的血压。脉搏压（pulse presssre），简称脉压，是指收缩压和舒张压的差 值。平均动脉压（mean asterialpressure）则为一个心动周期中每一瞬间动脉血压的平均值。由于心动 周期中舒张期较长，所以平均动脉压更接近舒张压,其精确数值可通过血压曲线面积的积分来计算, 而粗略估算则约等于舒张压加1/3脉压（图4-26）。在安静状态下，我国健康青年人的收缩压为 100 〜120mmHg,舒张压为 60 ~80mmHg,脉压为 30 ~40mm）Hg。



***6~*** ! 己一 ； ■■-

时间（S）

图4-26正常年轻人肱动脉压曲线

动脉血压存在个体、年龄和性别差异。随着年龄的增长，血压呈逐渐升高的趋势,且收缩压升高 比舒张压升高更为显著。女性的血压在更年期前略低于同龄男性，而更年期后则与同龄男性基本相 同，甚至略有超越。通常情况下，正常人双侧上臂的动脉血压也存在左高右低的特点，其差异可达 5 ~10mmHgo

此外，正常人血压还存在昼夜波动的日节律。大多数人的血压在凌晨2-3时最低，上午6~10 时及下午4〜8时各有一个高峰,从晚上8时起呈缓慢下降趋势，表现为“双峰双谷”的现象。这种现 象在老年人和高血压患者中更为显著。根据血压的昼夜波动规律，临床上偶测血压应选择高峰时为 宜，这对于制订高血压患者的给药方案有一定的指导意义。但在发病时间较长的高血压憩者，这枷r"'' 压的日节律减弱甚至消失，这可能与血管平滑肌的增生有关，并对高血压患者并发症的发生及其预后 产生影响。

1. 高血压与高血压前期高血压（hypertension）是以体循环动脉压增高为主要表现的临床综合 征，为最常见的心血管疾病，可分为原发性高血压和继发性高血压（又称高血压病）。除引起高血压 本身有关的症状外，长期高血压还可成为多种心血管疾病的重要危险因素，最终引起严重后果。

随着流行病学调查结果的更新和循证医学证据的不断完善,高血压的诊断标准也在不断修订。 1979年世界卫生组织（WHO）制定的高血压诊断标准为：收缩压N 160mmHg或舒张压＞95mmHgo 1998年WHO和世界高血压联盟（ISH）重新修订的高血压诊断标准为:收缩压N 140mmHg或舒张压 &90mmHgo我国高血压诊断标准自1959年确定至今，已修订4次，目前与1998年的国际标准一致。 2003年5月，美国预防、检测、评估与治疗高血压全国联合委员会在第七次报告（JNC 7）中对健康血 压的规定更为严格。当收缩压在120 - 139mmHg之间或舒张压在80 - 89 mmHg之间，被视为高血压 前期（prehypertension ）•忠。另外，欧洲高血压学会/欧洲心脏病学会（ESH/ESC）分别在2007年、2013 年的高血压诊疗指南中提出了对于血压分类标准的修订（表4-2）。2017年美国心脏协会/美国心脏 病学会（AHA/ACC）共同指导编写并发布了新的高血压指南，将高血压定义更改为为收缩压N 130mmHg或舒张压》80mmHg,并删除了高血压前期的分类，把收缩压在120 ~ 129mmHg且舒张压＜ 80mmHg的范围定义为血压升高（表4-3）。

表4-2血压的分类（2013 ESH/ESC标准）

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 血压分类  **- .** | 收缩压 （mmHg） |  | 舒张压  (mmHg)  ■ |
| 理想血压 | <120 | 和 | <80 |
| 正常 | 120 ~129 | 和（或） | 80 〜84 |
| 正常高值 | 130 ~139 | 和（或） | 85 ~89 |
| 1期高血压 | 140 ~159 | 和（或） | 90-99 |
| 2期高血压 | 160 ~179 | 和（或） | 100 〜109 |
| 3期高血压 | N180 | 和（或） | >110 |
| 单纯收缩期高血压 | N140 | 和 | <90 |

**ESH:European Society of Hypertension，欧洲高血压学会;ESC:European Society of Cardiology，欧洲心脏病学会**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 表4・3血压的分类（2017 ACC/AHA标准） | | | |
|  | 收缩压  5） | **了. ■ . .•- -Vv次遊適線:堯1忒曜** | 舒张压 （mmHg） |
| 正常血压 | <120 | 和 | <80 |
| 血压升高 | 120 ~129 | 和 | <80 |
| 1期高血压 | 130-139 | 或 | 80-89 |
| 2期高血压 | N140 | 或 | \90 |
| **ACC: American College of Cardiology，美国心脏病学学会;AHA: American** | | **Heart Association,美国心脏协会** | |

而目前对低血压的定义尚无统一标准，一般把收缩压低于90mmHg或舒张压低于60mmHg划定 为低血压。

血压持久升高可引起心、脑、肾、血管等器官的继发性病变。当血压增高时，外周血管阻力升高, 心室压力负荷（后负荷）加重。根据流行病学研究标准判断，血压升高是脑卒中和冠心病发病的独立 危险因素。长期高血压将导致心肌肥厚和动脉硬化，最终可发展为心力衰竭，而脑动脉硬化时则易引 发脑血管意外，如脑栓塞、脑出血等。

4.影响动脉血压的因素.. 在生理情况下，动脉血压的变化是多种因素综合作用的结果。为 了便于理解和讨论，在下面单独分析某一影响因素时，都假定其他因素恒定不变。 **定kkyx20IS**

1. 心脏每搏输出量:每搏输出量的改变主要影响收缩压。搏出量增加时,心缩期射入主动脉的 血量增多，动脉管壁所承受的压强也增大，故收缩压明显升高。由于动脉血压升高，血流速度随之加 快，在心舒期末存留在大动脉中的血量增加不多，舒张压的升高相对较小，故脉压增大;反之，当搏岀 量减少时，收缩压的降低比舒张压的降低更显著，故脉压减小。通常情况下，收缩压的高低主要反映 每搏输出量的多少。
2. 心率:心率的变化主要影响舒张压。心率加快时，心室舒张期明显缩短，因此在心舒期从大 动脉流向外周的血量减少,存留在主动脉内的血量增多，致使舒张压明显升高。由于舒张期末主动脉 内存留的血量增多，致使心缩期主动脉内血量增多，收缩压也相应升髙，但由于血压升高使血流速度 加快，在心缩期有较多的血液流向外周，使收缩压升高程度较小，故脉压减小。同理，当心率减慢时, 舒张压下降较收缩压下降更显著，因而脉压增大。
3. 外周阻力:外周阻力以影响舒张压为主。外周阻力增大时，心舒期内血液外流的速度减慢， 因而舒张压明显升高。在心缩期，动脉血压升高使得血流速度加快，因而收缩压升高不如舒张压升高 明显,故脉压减小。当外周阻力减小时，舒张压和收缩压都减小，但舒张压降低更显著,故脉压加大。 通常情况下,舒张压的高低主要反映外周阻力的大小。
4. 主动脉和大动脉的弹性贮器作用:弹性贮器作用主要使心动周期中动脉血压的波动幅度减 小。老年人由于动脉管壁硬化，管壁弹性纤维减少而胶原纤维增多，导致血管可扩张性降低,大动脉 的弹性贮器作用减弱，对血压的缓冲作用减弱，因而收缩压增高而舒张压降低，结果使脉压明显加大。
5. 循环血量与血管系统容量的匹配情况：生理情况下，循环血量与血管系统容量是相匹配的， 即循环血量略多于血管系统容量，使之产生**一**定的循环系统平均充盈压，这是血压形成的重要前提 大失血后,循环血量减少，此时如果血管系统容量变化不大，则体循环平均充盈压将降低，动脉血压便 下降。如果血管系统容量明显增大而循环血量不变，也将导致动脉血压下降。
6. 动脉脉搏

动脉脉搏(arterial pulse)是指在每个心动周期中，因动脉内压力和容积发生周期性变化而引起的 动脉管壁周期性波动。中医的**“**切脉**”**就是通过感触挠动脉脉搏来判断机体的某些变化。

1. 动脉脉搏的波形用脉搏描记仪记录到的浅表动脉脉搏的波形图称为脉搏图。典型的动脉 脉搏图形由上升支和下降支组成。
2. 上升支:正常脉搏上升支较陡，由心室快速射血，动脉血压迅速上升，血管壁被扩张而形成。 其斜率和幅度受射血速度、心输出量和射血所遇的阻力等因素影响。射血速度慢、心输岀量小及射血 所遇的阻力大，则上升支的斜率和幅度都小;反之则都大。
3. 下降支:下降支分前后两段。心室射血后期,射血速度减慢，进入主动脉的血量少于流向外 周的血量，被扩张的大动脉开始回缩，动脉血压逐渐降低，构成脉搏曲线下降支的前段。随后，心室舒 张，动脉血压继续下降，形成脉搏曲线下降支的后段。其中在心室舒张、主动脉瓣关闭的瞬间，主动脉 内的血液向心室方向反流,反流的血液受阻于关闭的主动脉瓣而使主动脉根部的容积增大，并引起的 一个折返波，使下降支中段岀现**一**个小波，称为降中波(dicrotic wave),而在降中波之前的一个切迹, 称为降中峡(dicrotic notch)。下降支的形状可大致反映外周阻力的大小。外周阻力大,则脉搏下降支 的下降速率慢，降中峡的位置较高;反之,则下降速度快、降中峡位置较低。降中波以后的下降支坡度 小，较为平坦。

在某些病理情况下,动脉脉搏将岀现异常。如主动脉狭窄时，射血阻力大，上升支的斜率和幅度 均较小;主动脉瓣关闭不全时，由于心舒期主动脉内血液反流，主动脉内血压急剧降低，下降支陡峭 (图 4-27)。

1. 动脉脉搏波向外周动脉的传播速度动脉脉搏可沿动脉管壁传向末梢血管，其传播速度远比

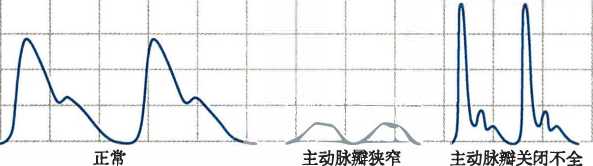
血流速度要快。动脉管壁的可扩张性越大，脉搏传播速度就越慢。由于主动脉的可扩张性最大，故脉 搏波在主动脉的传播速度最慢，为3 ~5m/s,大动脉脉搏波的传播速度为7~lOm/s,小动脉为15 - 35m/s。由于小动脉和微动脉的血流阻力最大，所以微动脉之后脉搏搏动大大减弱，到毛细血管段，脉 搏基本消失。老年人因动脉硬化,可扩张性降低，其主动脉脉搏传播速度可增高到lOm/s。

图4-27正常及病理情况下的动脉脉搏图

四、静脉血压和静脉回心血量

静脉是血液回流入心脏的通道，因其易被扩张、容量大，故称为容量血管,起着血液储存库的作 用。静脉的收缩和舒张可有效地调节回心血量和心输出量，以适应机体在不同生理条件下的需要。

(**一**)静脉血压

当血液经动脉、毛细血管到达微静脉时,血压已降低到15 ~20mmHg。微静脉血压无收缩压和舒 张压之分，且几乎不受心脏活动的影响。血液最后进入右心房，此时血压已接近于零。通常将右心房 和胸腔内大静脉血压称为中心静脉压(central venous pressure) 而将各器官静脉的血压称为外周

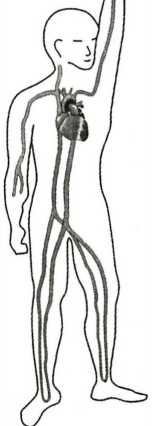
静脉压(peripheral venous pressure)。中心静脉压较低，正常波动范围是4 ~ 12cmH20,其高低取决于心 脏射血能力和静脉回心血量之间的相互关系。若心脏射血能力减弱(如心力衰竭)，右心房和腔静脉 淤血，中心静脉压就升高。另**一**方面，如果静脉回心血量增多或回流速度过快(如输液、输血过多或过 快)，中心静脉压也会升高。在血量增加、全身静脉收缩或因微动脉舒张而使外周静脉压升高等情况 下，中心静脉压都可能升高。因此，中心静脉压可反映心脏功能状态和静脉回心血量,在临床上常作 为判断心血管功能的重要指标，也可作为控制补液速度和 补液量的监测指标。如以输液治疗休克患者时，中心静脉 [-60

压高于正常或有升高趋势，提示输液过多过快或心脏射血 (|) 一

功能不全;而中心静脉压偏低或有下降趋势，则提示输液 I ■-40

量不足。

(二)重力对静脉压的影响

血管内血液由于受地球重力场的影响，可对血管壁产 生**一**定的静水压(hydrostatic pressure)。各部分血管静水压 的高低取决于人体的体位。人体平卧时由于身体各部分 的位置和心脏多处于相同的水平，因而静水压也大致相 同。当人体由平卧位转为直立位时,足部血管内的血压比 平卧时高,增高的部分约为80mmHg,相当于从足到心脏这 一段血柱所产生的静水压(图4-28)。而心脏水平以上的 血管内压力则比平卧时低，如颅顶矢状窦内压力可降至 -lOmmHg左右。对位于同一水平的动脉和静脉而言，重力 对静水压的影响是相同的，但静脉壁薄，其充盈程度受到 跨壁压的影响较大，所以重力对静脉的影响远大于对动脉 的影响。跨壁压(transmural pressure)是指血液对管壁的压 力与血管外组织对管壁的压力之差。具有一定的跨壁压是保持血管充盈扩张的必要条件。静脉壁较 薄，管壁中弹性纤维和平滑肌较少，因此当跨壁压降低时易发生塌陷，静脉容积也减少;反之,跨壁压 增高时静脉充盈扩张，容积增大。在失重状态下，静脉跨壁压也将降低。

**80**

卡注衅其卖臣土爆睾坞葆弃(号赉

**20 I 20 40 60**

图4-28直立体位对静脉压的影响

1. 静脉回心血量
2. 静脉对血流的阻力静脉对血流的阻力很小，因此血液从微静脉回流到右心房，压力仅降低 约15mmHg。这与保证静脉回心血量的功能是相适应的。

微静脉作为毛细血管后阻力血管，其舒缩活动可影响毛细血管前、后阻力的比值,进而改变毛细 血管血压。微静脉收缩可使毛细血管后阻力升高，若毛细血管前阻力不变,则毛细血管前、后阻力的 比值减小，可致毛细血管血压升高，组织液生成增多(见后文)。因此，微静脉的舒缩活动可调控体液 在血管和组织间隙的分布情况，并间接地调节静脉回心血量。

跨壁压可影响静脉的扩张状态，使静脉血流阻力发生改变。大静脉处于扩张状态时对血流的阻 力很小;但当血管塌陷时，其管腔横截面积减少,血流阻力增大。此外，血管周围组织对静脉的压迫也 可增加静脉血流阻力。例如，颈部皮下的颈外静脉直接受到外界大气压的压迫;锁骨下静脉在跨越第 一肋骨时受肋骨的压迫等。

1. 影响静脉回心血量的因素静脉回心血量在单位时间内等于心输岀量，其取决于外周静脉压 与中心静脉压之差,以及静脉血流阻力。
2. 体循环平均充盈压:这是反映血管系统充盈程度的指标。实验表明，血管系统内充盈程度愈 高，静脉回心血量就愈多。当血量增加或者容量血管收缩时，体循环平均充盈压升高,静脉回心血量 增多;反之,大岀血使血量减少时，静脉回心血量则降低。
3. 心肌收缩力:心肌收缩力增强时，由于射血量增多,心室内剩余血量减少，心舒期室内压就较 低,从而对心房和静脉内血液的抽吸力量增强，故回心血量增多；反之，则回心血量减少。例如，右心 衰竭时，右心室射血能力显著减弱，心舒期血液淤积于右心房和大静脉内,致使右心室内压较高，回心 血量显著减少，患者可岀现颈静脉怒张、肝充血肿大、下肢水肿等体征；如左心衰竭时，左心房压和肺 静脉压升高，以至于血液淤积在肺部，可引起患者肺淤血和肺水肿。
4. 骨骼肌的挤压作用:骨骼肌收缩时可对肌肉内和肌肉间的静脉产生挤压作用，因而静脉回流 加快;同时静脉内的瓣膜使血液只能向心脏方向流动而不能倒流。因此，骨骼肌和静脉瓣膜对静脉回 流起着“泵”的作用，称为“静脉泵”或“肌肉泵”。当下肢肌肉进行节律性舒缩活动(如跑步)时，下肢 肌肉泵每分钟挤岀的血液可达数升。这时肌肉泵的做功可一定程度地加速全身血液循环，对心脏泵 血起辅助作用。但若肌肉持续紧张性收缩而非节律性舒缩，则静脉将持续受压，静脉回心血量反而减 少。正常人长时间站立或处于坐位,将可能岀现下肢水肿，这是由于下肢静脉缺乏肌肉挤压，血液淤 积于下肢的缘故。因此，肌肉泵对降低下肢静脉压和减少血液在下肢静脉内淤积具有十分重要的 意义。
5. 体位改变:体位改变主要影响静脉的跨壁压，进而改变回心血量。当体位由平卧位转为直立 位时,身体低垂部分的静脉因跨壁压增大而扩张，可容纳更多的血液，因而回心血量减少。如长期卧 床的患者,由于静脉管壁的紧张性较低、可扩张性较大,同时腹壁和下肢肌肉的收缩力减弱，对静脉的 挤压作用减小，因而由平卧突然站立时，可因大量的血液淤滞于下肢，回心血量过少而发生昏厥。
6. 呼吸运动:胸膜腔内压通常低于大气压，是为负压，故胸腔内大静脉的跨壁压较大，常处于充 盈扩张状态。吸气时,胸腔容积加大，胸膜腔负压增大，使胸腔内的大静脉和右心房更加扩张,从而有 利于外周静脉血液回流至右心房;呼气时，胸膜腔负压减小，则静脉回心血量相应减少。因此，呼吸运 动对静脉回流也起着“泵”的作用，称为“呼吸泵”。
7. 静脉脉搏

静脉脉搏是与心房相连的大静脉受到右心房的血压波动逆行传播,使它们的压力和容积发生周 期性的波动而产生。动脉虽有明显的脉搏波，但在抵达毛细血管时脉搏波已经消失，故外周静脉通常

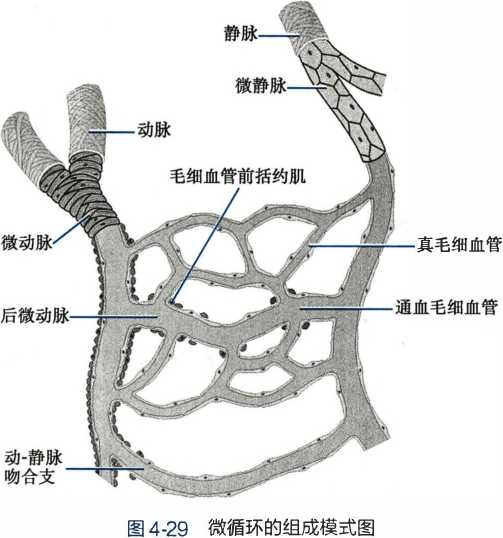
没有脉搏波动。但在心力衰竭患者，可出现静脉压升高，右心房压波动较易逆行传到大静脉,引起较 明显的颈静脉搏动。 定**kkyx2018**

五、微循环

微动脉和微静脉之间的血液循环称为微循环(microcirculation)。作为机体与外界环境进行物质 和气体交换的场所，微循环对维持组织细胞的新陈代谢和内环境稳态起着重要作用。单细胞生物可 通过细胞膜进行物质交换，但进化至哺乳动物阶段只有肺泡和胃肠上皮细胞才能直接和外界环境进 行物质交换，其他组织、细胞则只能通过微循环来实现这一功能。

(**一**)微循环的组成

典型的微循环结构包括微动脉、后微动脉、毛细血管前括约肌、真毛细血管、通血毛细血管、动-静 脉吻合支和微静脉等(图4-29)。机体各器官、组织的结构和功能不同,微循环的组成也不同。如人 手指甲皱皮肤的微循环组成较简单，微动脉与微静脉之间仅由呈祥状的毛细血管相连,而骨骼肌和肠

微循环的起点是微动脉，其管壁有完 整的平滑肌层，当管壁外层的环行肌收缩 或舒张时可使管腔内径显著缩小或扩大, 起着控制微循环血流量**“**总闸门**”**的作 用。微动脉分支成为管径更细的后微动 脉(metarteriole),其管壁只有一层平滑肌 细胞。每根后微动脉供血给**一**根至数根 真毛细血管。在真毛细血管起始端通常 有1〜2个平滑肌细胞，形成环状的毛细 血管前括约肌，其收缩状态决定进入真毛 细血管的血流量，在微循环中起**“**分闸 门**”**的作用。

系膜的微循环结构则相当复杂。

真毛细血管壁没有平滑肌，由单层内 皮细胞构成，外面包被**一**薄层基膜，总厚 度仅约0.5pm。内皮细胞间的相互连接 处有微细裂隙，成为沟通毛细血管内外的 孔道，因此毛细血管壁的通透性较大。毛 细血管的数量多，与组织液进行物质交换 的面积大。不同器官组织的毛细血管壁厚度不**一**,总有效交换面积可达1000m2左右。毛细血管的血 液经微静脉进入静脉，最细的微静脉口径不超过20〜30pm,管壁没有平滑肌，属于交换血管。较大的 微静脉有平滑肌，属于毛细血管后阻力血管，起**“**后闸门**”**的作用,其活动还受神经体液因素的影响。 微静脉通过其舒缩活动可影响毛细血管血压，从而影响体液交换和静脉回心血量。

(二)微循环的血流通路

1.迂回通路 迂回通路(circuitous channel)是指血液从微动脉流经后微动脉、毛细血管前括约肌 进入真毛细血管网，最后汇入微静脉的微循环通路。该通路因真毛细血管数量多且迂回曲折而得名， 加上管壁薄，通透性大，血流缓慢，因而是血液和组织液之间进行交换的主要场所，又称营养通路。同 一器官、组织中不同部位的真毛细血管是轮流开放的，而同**一**毛细血管也是开放和关闭交替进行的， 由毛细血管前括约肌的收缩和舒张控制。在安静状态下，同一时间内约有20%的毛细血管开放，与 器官、组织当时的代谢相适应。

2.直捷通路 直捷通路(thoroughfare channel)是指血液从微动脉经后微动脉和通血毛细血管进

入微静脉的通路。通血毛细血管即为后微动脉的移行部分，其管壁平滑肌逐渐减少至消失。直捷通 路多见于骨骼肌中，相对短而直，血流阻力较小，流速较快,经常处于开放状态。其主要功能是使忘**2**部 分血液经此通路快速进入静脉，以保证静脉回心血量；另外，血液在此通路中也可与组织液进行少量 的物质交换。

**3.**动-静脉短路动-静脉短路**（arterio-venous shunt）**是指血液从微动脉直接经动-静脉吻合支而 流入微静脉的通路。该通路的血管壁较厚，有较发达的纵行平滑肌层和丰富的血管运动神经末梢，血 流速度快，无物质交换功能,故又称为非营养通路，其功能是参与体温调节。此通路主要分布于指、 趾、唇和鼻等处的皮肤及某些器官内，经常处于关闭状态，有利于保存体内的热量；当环境温度升高 时,动-静脉吻合支开放，使皮肤血流量增加，有利于散热。在感染性或中毒性休克时，动-静脉短路和 直捷通路大量开放,患者虽处于休克状态但皮肤较温暖，此即**“**暖休克**”**，此时由于大量微动脉血通过 吻合支进入微静脉,未与组织细胞进行物质交换，故可加重组织缺氧，使病情恶化。

（三） 微循环的血流动力学

1. 微循环血流阻力微循环中血流形式一般为层流，其血流量与微动脉、微静脉之间的血压差 成正比，与微循环中总血流阻力成反比。在直径为8~40km的微动脉处，血流阻力最大，血压降幅也 最大。毛细血管血压取决于毛细血管前、后阻力的比值。**一**般而言，当这**一**比例为5： 1时，毛细血管 的平均血压约为20mmHg；当这**一**比值增大时，毛细血管血压降低，比值变小时则毛细血管血压升高。 由于微动脉占总血流阻力的比例较高，因此微动脉阻力对控制微循环血流量起主要作用。
2. 微循环血流量的调节在**一**定时间内器官的血流量是相对稳定的，但同**一**时间内不同微血管 中的流速有很大差别，其原因是后微动脉和毛细血管前括约肌不断发生每分钟5-10次的交替性、间 歇性的收缩和舒张活动,称为血管运动**（vasomotion）,**它们控制着毛细血管的开放和关闭。当它们收 缩时,毛细血管关闭，导致毛细血管周围组织代谢产物积聚、。**2**分压降低。而积聚的代谢产物和低氧 状态，尤其是后者可反过来引起局部后微动脉和毛细血管前括约肌舒张，于是毛细血管开放，局部组 织积聚的代谢产物被血流清除。接着后微动脉和毛细血管前括约肌又收缩，使毛细血管关闭,如此周 而复始。可见，血管舒缩活动主要与局部组织的代谢活动有关。安静状态下，骨骼肌组织同**一**时间内 仅有20% ~35%的毛细血管处于开放状态。而组织代谢活动增强时，将有更多的毛细血管开放，使血 液和组织之间的交换面积增大,交换距离缩短，微循环血流量增加以满足组织的代谢需求。

（四） 微循环的物质交换方式

物质交换是微循环的基本功能。组织、细胞通过细胞膜与组织液发生物质交换，而组织液和血液 之间则通过毛细血管壁进行物质交换。扩散是血液和组织液之间进行物质交换最重要的方式。滤过 和重吸收虽在物质交换中仅占很小**一**部分，但对组织液的生成具有重要作用。

1. 扩散 溶质分子在单位时间内扩散的速率与其在血浆和组织液中的浓度差、毛细血管壁对该 分子的通透性、毛细血管壁的有效交换面积等因素成正比，与毛细血管壁的厚度（即扩散距离）成反 比。脂溶性物质（如**02**和**CO2）**可直接通过毛细血管的细胞膜扩散，故扩散速率极快。非脂溶性物质 （如Na+、C「和葡萄糖等）不能直接通过细胞膜，需要通过毛细血管壁孔隙，因此毛细血管壁对这些溶 质的通透性则与其分子大小有关。分子愈小、通透性愈大。此外，有些能溶解于水、且直径小于毛细 血管壁裂隙的溶质分子也能随水分子转运而**一**起交换（溶剂拖曳）。尽管毛细血管壁孔隙的总面积 不超过毛细血管壁总面积的千分之**一**，但由于分子热运动的速度非常快，高于毛细血管血流速度数十 倍,因此血液在流经毛细血管时，血浆和组织液中的溶质分子仍有足够的时间进行物质交换。
2. 滤过和重吸收在毛细血管壁两侧静水压差和胶体渗透压差的作用下,液体由毛细血管从内 向外的移动称为滤过**（filtration），**而液体的反向移动则称为重吸收**（reabsorption）**。当毛细血管壁两侧 的静水压不等时，水分子可从压力高的一侧向压力低的一侧移动，如果水中的溶质分子直径小于毛细 血管壁的孔隙，也可随水分子**一**起滤过。由于血浆蛋白等胶体物质难以通过毛细血管壁的孔隙，因此 血浆蛋白形成的胶体渗透压能限制血浆的水分子向毛细血管外移动。当胶体渗透压不等时,水分子可由渗透压低的一侧向渗透压高的一侧移动。
3. 吞饮吞饮（pinocytosis）发生概率较小。在毛细血管内皮细胞外侧的液体（I嶙或组织液域蔚” 较大分子可被内皮细胞膜包围并吞饮入细胞，形成吞饮囊泡,继而被运送至细胞的另一侧，并被排至 细胞外。如血浆蛋白就是以这种方式通过毛细血管壁进行交换的。

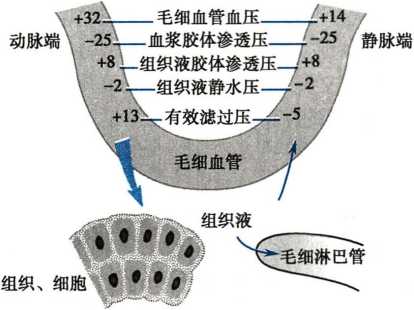
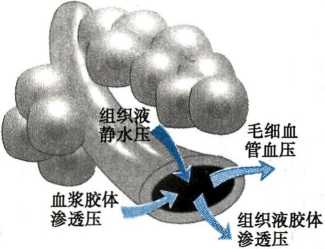
六、组织液

组织液（interstitial fluid或tissue fluid）是由血浆经毛细血管壁滤过到组织间隙而形成的，是细胞 赖以生存的内环境。组织液绝大部分呈胶冻状,不能自由流动，因而不会因重力作用而流到身体的低 垂部分。将注射针头插入组织间隙,也不能抽出组织液。凝胶中的水及溶解于水的各种溶质分子的 弥散运动并不受凝胶的阻碍，仍可与血液和细胞内液进行物质交换。凝胶的基质主要由胶原纤维及 透明质酸细丝构成。邻近毛细血管的小部分组织液呈溶胶状态，可自由流动。由于毛细血管的通透 性具有选择性，组织液中各种离子成分与血浆相同，但是组织液与血浆中的蛋白质浓度存在明显 差异。

（-）组织液的生成晶

正常情况下，组织液由毛细血管的动脉端不断产生，同时一部分组织液又经毛细血管静脉端返回 毛细血管内，另一部分组织液则经淋巴管回流入血液循环。因此，正常组织液的量处于动态平衡状 态。这种动态平衡取决于四种因素的共同作用，即:毛细血管血压、组织液静水压、血浆胶体渗透压和 组织液胶体渗透压。其中，毛细血管血压和组织液胶体渗透压是促使液体由毛细血管内向外滤过的 力量，而组织液静水压和血浆胶体渗透压则是促使液体由毛细血管外向内重吸收的力量（图4-30）。 滤过的力量和重吸收的力量之差，称为有效滤过压（effective filtration pressure, EFP） o可用下式表示

有效滤过压=（毛细血管血压+组织液胶体渗透压）-（组织液静水压+血浆胶体渗透压）（4-12）



**图**4-30**组织液生成与回流示意图 （图中数值单位为**mmHg）

如果有效滤过压为正值，表示有液体从毛细血管滤出；如果为负值,则表示有液体被重吸收回毛 细血管。单位时间内通过毛细血管壁滤过的液体量等于有效滤过压和滤过系数（虬）的乘积。滤过系 数的大小取决于毛细血管壁对液体的通透性和滤过面积。不同组织的毛细血管滤过系数有很大差 别，脑和肌肉的滤过系数很小，而肝和肾小球的滤过系数则很大。总的来说，流经毛细血管的血浆有 0.5% ~2%在动脉端滤出到组织间隙，约有90%的滤出液在静脉端被重吸收，其余约10% （包括滤过 的白蛋白分子）进入毛细淋巴管,形成淋巴液。

（-）影响组织液生成的因素

在正常情况下，组织液的生成与回流保持动态平衡，因此组织液总量维持相对恒定。如果这种动

态平衡遭到破坏，使组织液生成过多或重吸收减少，就有过多的液体潴留在组织间隙而形成水肿 (edema)o

1. 毛细血管有效流体静压 毛细血管有效流体静压即毛细血管血压与组织液静水压的差值，是 促进组织液生成的主要因素。全身或局部的静脉压升高是有效流体静压增高的主要成因。例如，右 心衰竭可引起体循环静脉压增高,静脉回流受阻，使全身毛细血管后阻力增大,导致毛细血管有效流 体静压增高，引起全身性水肿;而左心衰竭则可因肺静脉压升高而引起肺水肿。局部静脉压增高可见 于血栓阻塞静脉腔,肿瘤或瘢痕压迫静脉壁等。
2. 有效胶体渗透压 有效胶体渗透压即血浆胶体渗透压与组织液胶体渗透压之差。它是限制 组织液生成的主要力量。血浆胶体渗透压主要取决于血浆蛋白尤其是白蛋白浓度。当血浆蛋白减少 时,如营养不良或某些肝肾疾病，可因血浆胶体渗透压降低，随之有效胶体渗透压下降，有效滤过压增 大而发生水肿。
3. 毛细血管壁通透性 正常情况下，毛细血管壁对蛋白质几乎不通透，从而能维持正常的有效 胶体渗透压。但在感染、烧伤、过敏等情况下，毛细血管壁的通透性异常增高，血浆蛋白可随液体渗出 毛细血管，使血浆胶体渗透压下降,组织胶体渗透压升高，有效滤过压增大，结果导致组织液生成增多 而出现水肿。

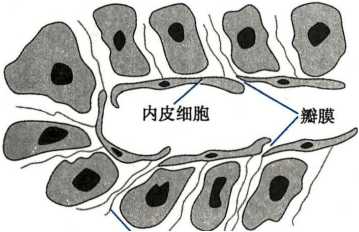
4淋巴回流由于从毛细血管滤出的液体约10%需经淋巴系统回流，故淋巴系统是否畅通可直 接影响组织液回流。同时，淋巴系统还能在组织液生成增多时代偿性加强回流，以防液体在组织间隙 中积聚过多。但在某些病理情况下，如丝虫病患者的淋巴管被堵塞，使淋巴回流受阻,含蛋白质的淋 巴液就在组织间隙中积聚而形成淋巴水肿(lymphedema)。

七、淋巴液的生成和回流

淋巴系统(lymphatic system)由淋巴管、淋巴结、脾和胸腺等组成。淋巴管收集全身的淋巴液，最 后经右淋巴导管和胸导管流入静脉。淋巴回流的生理意义在于回收蛋白质，运输脂肪及其他营养物 质，同时可调节体液平衡,具有防御和免疫功能。淋巴液可将组织液中的蛋白质分子、不能被毛细血 管重吸收的大分子物质以及组织中的红细胞等带回到血液中，从而维持血浆蛋白的正常浓度。另外， 淋巴系统也是机体吸收营养物质的主要途径之一，由肠道吸收的脂肪80% -90%经由这**一**途径被输 送入血，因此来自小肠的淋巴液呈乳糜状。在创伤、手术或感染等病理情况下，损伤的淋巴管能再生, 有多种因素参与其再生过程。

(**一**)毛细淋巴管的结构特点及通透性

淋巴液来源于组织液，通过毛细淋巴管吸收。毛细淋巴管以盲端起始于组织间隙。毛细淋巴管 由单层内皮细胞组成，没有基膜和周细胞，故通透性极高。毛细淋巴管起始端内皮细胞呈叠瓦状排 列，构成向管腔内开启的单向活瓣(图4-31)o此外，当组织间隙中积聚较多的组织液时，组织中的胶 原纤维和毛细淋巴管之间的胶原细丝可将叠瓦状排列的内皮细胞边缘拉开，使内皮细胞之间出现较

大的缝隙，这时，组织液及其中的较大的分子(如渗出的血 浆蛋白)乃至红细胞等可通过此间隙内流，同时通过单向 活瓣作用限制其倒流，有利于组织液进入淋巴管。值得注 意的是，当机体内部存在有感染因素时，组织液中渗出的 血浆蛋白和细菌也可通过此途径进入淋巴循环。

**丝状体**

图4-31毛细淋巴管盲端结构示意图

毛细淋巴管吸收组织液的动力来源于组织液与毛细 淋巴管内淋巴液之间的压力差。压力差高则组织液的吸 收速度快。组织液**一**旦进入淋巴管就成为淋巴液，因而其 成分与该处的组织液非常相近。毛细淋巴管彼此吻合成 网，逐渐汇合成较大的集合淋巴管,后者的管壁中有平滑 肌，可以收缩。另外，淋巴管中有瓣膜,使淋巴液不能倒流。集合淋巴管壁平滑肌的收缩活动和淋巴 管腔内的瓣膜共同构成“淋巴管泵”，促进淋巴液向心回流。

正常成年人在安静状态下每小时约有120ml淋巴液进入血液循环。来自右侧头颈部、右臂和右 胸部约20ml淋巴液经由右淋巴导管导入静脉，其余100ml淋巴液通过胸导管导入静脉。人体每天生 成**2-4L**淋巴液，大致相当于全身的血浆总量。

(二)影响淋巴液生成和回流的因素

如前所述，组织液和毛细淋巴管内淋巴液之间的压力差是促进组织液进入淋巴管的动力。以下 几种可使组织液压力增加的情况都能使淋巴液的生成增多:心毛细血管血压升高;②血浆胶体渗透压 降低;③毛细血管壁通透性和组织液胶体渗透压增高。

由淋巴管壁中少量的平滑肌和单向瓣膜构成的“淋巴管泵”可促进淋巴回流，防止淋巴液倒流。 此外，外周骨骼肌的节律性收缩、相邻动脉的搏动以及外部物体对组织的压迫等，都能促进淋巴液的 回流。而淋巴管和淋巴结急慢性炎症(如丹毒)、肉芽肿形成、丝虫虫体等均可引起淋巴系统阻塞，导 致淋巴液滞留、淋巴窦和淋巴管扩张，造成淋巴水肿。由于淋巴液中含有蛋白质，可刺激纤维组织增 生，而增生的纤维组织又可加重淋巴液的滞留。对于急性淋巴水肿，机体可通过淋巴管侧支循环的建 立及巨噬细胞分解大分子蛋白质功能的增强，发挥代偿性调节的机制，故大多可自行消退;然而病变 处瘢痕组织的成熟,新生的毛细淋巴管逐渐消失，扩张淋巴管的瓣膜功能减退或丧失，淋巴管壁肌纤 维萎缩，内膜增厚管腔狭窄等将导致急性淋巴水肿后的数月或数年,水肿又再出现，发展成为不可逆 的慢性淋巴水肿。

(王庭槐)

第四节心血管活动的调节

心血管活动的调节,包括神经调节、体液调节和自身调节,不仅能保持正常心率、心输出量、动脉 血压和各组织器官血流量等心血管功能活动的相对稳定，而且还能在机体内外环境变化时作出相应 的调整，使心血管活动能适应代谢活动改变的需要。

一、神经调节

心血管活动受自主神经系统的调控，副交感神经系统主要调节心脏活动，而交感神经系统对心脏 和血管的活动都有重要的调节作用。神经系统对心血管活动的调节是通过各种心血管反射实现的。

(-)心血管的神经支配

1.心脏的神经支配心脏受心交感神经和心迷走神经双重支配，心交感神经兴奋增强心脏的活 动,心迷走神经兴奋则抑制心脏的活动 .。

**(1)**心交感神经:心交感神经节前神经元的胞体位于第1 ~5胸段脊髓的中间外侧柱，其轴突末 梢释放的ACh可激活节后神经元膜中的**N,**型胆碱能受体(简称**N**受体)。心交感神经的节后神经元 胞体位于星状神经节和颈交感神经节内,其轴突组成节后纤维支配心脏的各个部分，包括窦房结、房 室交界、房室束、心房肌和心室肌。心交感神经节后纤维释放去甲肾上腺素，作用于心肌细胞膜上的 B肾上腺素能受体(简称队受体)，引起心肌收缩力增强、心率加快和传导速度增大，这些效应分别称 为正性变力作用(positive inotropic action)、正性变时作用(positive chronotropic action )和正性变传导作 用(positive drcmotropic action)，可被队受体阻断剂美托洛尔(metoprolol)所阻断。两侧心交感神经对 心脏的支配有所不同，左侧心交感神经主要支配房室交界和心室肌，兴奋时主要引起心肌收缩力增 强，而右侧心交感神经主要支配窦房结,兴奋时主要引起心率加快。

去甲肾上腺素与131受体结合后，通过G蛋白-AC-cAMP-PKA通路(见第二章)，使胞内cAMP水平 洛% , 升高,PKA活性增强，致使心肌细胞膜中L型钙通道磷酸化而被激活，开放概率增加，进而使平台期

Ca2+内流增加，内流的Ca2+又激活连接肌质网(JSR)膜中的ryanodine受体(RYR),通过钙触发钙释放 机制使胞质内C/浓度进一步升高，引起正性变力作用。另一方面,PKA还可使受磷蛋白(phospho- **癹kkyx20l8** lamban, PLB)磷酸化，使之与纵行肌质网(LR)膜中的钙泵解离，导致钙泵与Ca2,亲和力增强,钙泵活 性增强，加快舒张期LR回收Ca**2**\*的速度，从而引起胞质Ca**2**\*浓度下降速度加快，使心肌舒张速度加 快。在窦房结P细胞，钙通道的磷酸化使4期钙内流增加,4期自动去极化速度加快，自律性增加，导 致正性变时作用。另外,去甲肾上腺素引起的窦房结P细胞4期I,加强亦与正性变时作用有关。心 肌慢反应细胞膜中L型钙通道的磷酸化，可使Ca**2**+内流增加,0期去极化速度和幅度增大，房室传导 速度加快，引起正性变传导作用。正性变传导作用又可使各部分心肌纤维的活动更趋于同步化，也有 利于心肌收缩力的加强。

队受体拮抗剂因消除了心交感神经的作用，故具有降低心率、心肌收缩力和传导速度的作用，从 而引起心输出量减少，动脉血压降低。临床上，队受体拮抗剂是治疗高血压、心力衰竭的常用药物之 一。我国心血管疾病治疗指南中也明确肯定了队受体拮抗剂在冠心病、心肌梗死、心衰、心律失常等 方面的应用价值。

1. 心迷走神经:支配心脏的副交感神经节前纤维行走于迷走神经干中，节前神经元的胞体位于 延髓的迷走神经背核和疑核。节前神经元的末梢释放ACh,作用于心内神经节节后神经元胞体膜中 的Ni受体。迷走神经的节后神经纤维主要支配窦房结、心房肌、房室交界、房室束及其分支,而对心 室肌的支配则很少。心迷走神经节后纤维末梢也释放ACh,作用于心肌细胞膜的M型胆碱能受体 (简称M受体)，引起心房肌收缩力减弱、心率减慢和房室传导速度减慢，即具有负性变力、负性变时 和负性变传导作用。由于心迷走神经纤维对心室肌的支配密度远低于其对心房肌的支配，故刺激心 迷走神经引起的心房肌收缩力减弱效应比心室肌明显得多。两侧心迷走神经对心脏的支配也有差 异。右侧迷走神经对窦房结的影响占优势,兴奋时主要引起心率减慢;左侧迷走神经对房室交界的作 用占优势，兴奋时引起的效应以房室传导速度减慢为主。

ACh激活心肌细胞膜中的M受体后，通过G蛋白-AC-cAMP-PKA通路，使细胞内cAMP水平降 低,PKA活性降低，进而表现出与队受体激活相反的效应。负性变力作用主要由于心肌细胞L型钙 通道被抑制、Ca2\*内流减少所引起。同时，Lg被激活，复极化时K十外流加速，平台期缩短，也导致 Ca2+内流减少,收缩力减弱。在窦房结**P**细胞,4期Ca2+内流减少和通道介导的Na\*内流减少，使4 期去极化速度减慢，自律性降低，引起负性变时作用。此外,1心6的激活使K十外流增加，最大复极电 位增大，也导致自律性降低。负性变传导作用主要与慢反应细胞的0期Ca財内流减少、0期去极化速 度和幅度降低有关。

1. 支配心脏的肽能神经纤维:心脏中存在多种肽能神经纤维，如神经肽Y、血管活性肠肽、降钙 素基因相关肽和阿片肽等，它们可与单胺类和ACh等递质共存于同一神经元内，参与对心肌和冠状 血管生理功能的调节。
2. 心脏的传入神经纤维:心交感神经和心迷走神经内均含有大量的传入神经纤维，其神经末梢 主要感受来自心脏的化学刺激、机械牵张刺激,进而反射性地调节交感神经活动和心血管活动。一般 而言,心迷走神经内的传入纤维活动可引起交感神经活动抑制，而心交感神经内的传入纤维活动可引 起交感神经活动增强，且与心肌缺血引起的心绞痛有关。在高血压和慢性心力衰竭情况下，心交感神

经传入纤维活动增强，是病理状态下交感神经过度激活的机制之一。

1. 心交感紧张与心迷走紧张:紧张(tonus)是指神经或肌肉等组织保持一定程度的持续活动状 态。心交感神经和心迷走神经平时都具有紧张性，均主要起源于延髓心血管中枢。两者作用相互拮 抗,共同调节心脏活动。窦房结在去除任何神经支配时的自动节律约为100次/分，但正常人安静时 的心率约70次/分,这是因为安静时心交感紧张(cardiac sympathetic tone)和心迷走紧张(cardiac vagal tone)两者中以后者占优势。应用M受体拮抗剂阿托品阻断心迷走神经的作用，可使正常人的心率加 快到150 次/分。心交感紧张和心迷走紧张还随呼吸周期发生变化，吸气时心迷走紧张较低而心交感 紧张较高，心率加快,呼气时则相反。心率随呼吸周期而发生明显变化的现象称为呼吸性窦性心律 不齐。

**2.**血管的神经支配 支配血管平滑肌的神经称为血管运动神经**(vasomotor nerv\***罚苛分为缩征皿池**8** 管神经**(vasoconstrictor nerve)**和舒血管神经**(vasodilator nerve)**两大类除毛细血管外，血管壁都 有平滑肌分布，大部分血管平滑肌仅受交感缩血管神经纤维的支配，只有部分血管除接受交感缩血管 神经纤维支配外,还接受某些舒血管神经纤维的支配。毛细血管前括约肌的神经纤维分布极少，其活 动主要受局部组织代谢产物的影响。

1. 缩血管神经纤维:缩血管神经纤维都是交感神经纤维，故称为交感缩血管神经，其节后纤维 末梢释放的递质为去甲肾上腺素。血管平滑肌细胞有a和国两类肾上腺素能受体，去甲肾上腺素与 a受体结合可引起血管平滑肌收缩，而与队受体结合则引起血管平滑肌舒张。去甲肾上腺素与a受 体结合的能力较强，而与队受体结合能力较弱，故交感缩血管神经纤维兴奋时的主要效应是血管 收缩。

体内几乎所有的血管都受交感缩血管神经纤维的支配。在安静状态下，交感缩血管纤维持续发 放**1 ~3Hz**的低频冲动,称为交感缩血管紧张**(sympathetic vasoconstrictor tone),**其紧张性主要来源于 延髓心血管中枢，使血管平滑肌保持一定程度的收缩状态。交感缩血管紧张增强时血管收缩加强，反 之则血管舒张。生理状况下，交感缩血管神经纤维的放电频率在数秒1次至每秒8-10次的范围内 变动，这**一**范围内的变动可使血管口径发生很大程度的变化，从而能有效调节器官的血流阻力和血 流量。

交感缩血管神经纤维在不同组织器官血管中的分布密度不同,分布密度最大的是皮肤血管，其次 为骨骼肌和内脏血管，最小的是冠状血管和脑血管,故交感缩血管紧张的变化对心脑血管活动影响较 小。交感缩血管神经纤维在同一器官各类血管中的支配密度也不同，在动脉的支配密度高于静脉，以 微动脉中的密度为最高，毛细血管前括约肌中密度最低，而毛细血管不受神经纤维支配。

交感缩血管神经纤维兴奋时，总外周阻力增加,动脉血压升高。当支配某**一**器官的交感缩血管神 经纤维兴奋时，该器官的血流阻力增高，血流量减少。由于微动脉的交感缩血管神经纤维密度高于微 静脉,交感缩血管神经纤维兴奋时毛细血管前阻力和毛细血管后阻力的比值将增大，可使毛细血管血 压降低，组织液的生成减少而重吸收增加。交感缩血管神经纤维兴奋还能引起容量血管收缩,器官内 的血容量减少，静脉回心血量增加。

交感神经的过度激活在高血压和慢性心力衰竭的发生发展过程中起重要作用。

1. 舒血管神经纤维
2. 交感舒血管神经纤维:在狗和猫等动物，骨骼肌血管不仅受交感缩血管神经纤维支配，还受交 感舒血管神经纤维支配。其节后纤维末梢释放ACh,作用于血管平滑肌膜中的M受体，可引起骨骼 肌血管舒张，骨骼肌血流量增加，以适应骨骼肌在运动时对血流量需要的增加。其效应可被**M**受体 拮抗剂阿托品所阻断。交感舒血管神经纤维在平时没有紧张性活动，在情绪激动和发生防御反应时 发放冲动。人体内也有交感舒血管神经纤维存在。
3. 副交感舒血管神经纤维:少数器官如脑膜、唾液腺、胃肠外分泌腺和外生殖器的血管平滑肌除 接受交感缩血管神经纤维支配外，还接受副交感舒血管神经纤维的支配,其节后纤维末梢释放ACh, 与血管平滑肌的**M**受体结合可引起血管舒张和局部血流量增加,而对循环系统总外周阻力的影响则 很小。这类舒血管神经平时也没有紧张性活动。
4. 脊髓后根舒血管纤维:皮肤伤害性感觉传入纤维在外周末梢处可发岀分支。当皮肤受到伤 害性刺激时，感觉冲动**一**方面沿传入纤维传向中枢，另**一**方面可沿其分支到达受刺激部位邻近的 微动脉使之舒张充血，局部皮肤出现红晕。这种仅通过轴突外周部分完成的反应，称为轴突反射， 但它并不符合反射的概念。这种神经纤维称后根舒血管纤维，其释放的递质很可能是降钙素基因 相关肽。
5. 肽类舒血管神经纤维-$

(二)心血管中枢

**贷kkyx2018**

中枢神经系统中与控制心血管活动有关的神经元集中的部位称为心血管中枢(cardiovascular

center)。控制心血管活动的神经元广泛分布于从脊髓到大脑皮层的各个水平，其中延髓是调控心血

管活动最重要的心血管中枢部位，下丘脑也在心血管活动调节中起重要作用。各级心血管中枢间存

在密切的纤维联系和相互作用,不仅接受来自躯体和内脏的各种传入信息，还接受来自中枢其他部位 的调控信息，通过复杂的整合(integration),调节心血管活动，使心血管活动与内外环境的变化和与机 体的其他功能活动相适应。

1. 脊髓脊髓胸腰段灰质中间外侧柱有支配心脏和血管的交感节前神经元.脊髓祗段还有支配 血管的副交感节前神经元，它们的活动主要受高位心血管中枢活动的控制，是中枢调控心血管活动的 最后传出通路。脊髓交感节前神经元能完成某些原始的心血管反射,维持一定的血管张力，但调节能 力较低，且不够完善。
2. 延髓 延髓是调节心血管活动最基本的中枢。横断脑干的实验表明，只要保持延髓及其以下 中枢部分完整，血压就能接近正常水平,并能完成一定的心血管反射。延髓心血管中枢包括多个部位 的神经元寻\*。

延髓头端腹外侧区(rostral ventrolateral medulla, RVLM)是产生和维持心交感神经和交感缩血 管神经紧张性活动的重要部位。RVLM接受来自延髓孤束核(nucleus tractus solitarii, NTS)、延髓尾 端腹外侧区(caudal ventrolateral medulla, CVLM)和下丘脑室旁核(paraventricular nucleus,PVN)等重 要心血管核团和脑区的调控信息，也接受来自外周心血管活动的传入信息，在对这些信息进行复 杂的整合后，通过其下行纤维直达脊髓灰质中间外侧柱的交感节前神经元，紧张性地调控其活 动°RVLM神经元兴奋时可引起交感神经活动加强和血压升高°CVLM神经元并不直接投射到 脊髓灰质中间外侧柱，而是到达RVLM,抑制RVLM神经元的活动，导致交感缩血管紧张降低，血管 舒张。

NTS是压力感受器、化学感受器和心肺感受器等传入纤维的首个中枢内接替站，并对多种心血管 活动的传入信号进行整合。总体上讲,NTS神经元兴奋时，迷走神经活动加强，而交感神经活动则 抑制。

心迷走神经节前神经元的胞体主要位于延髓的迷走神经背核(dorsal motor nucleus of vagus)和疑 核(ambiguus nucleus),压力感受器的传入冲动经NTS接替后到达迷走神经背核和疑核，可引起心迷 走神经兴奋。

1. 下丘脑 下丘脑PVN在心血管活动的整合中起重要作用，其下行纤维不仅直接到达脊髓灰质 中间外侧柱控制交感节前神经元活动,还到达RVLM,调节其心血管神经元活动。下丘脑前部参与对 压力感受性反射、肾脏反射和水盐平衡的调节。下丘脑的后部和外侧部发出的下行纤维投射到脊髓 灰质中间外侧柱和延髓，可增强交感神经活动。电刺激下丘脑引起防御反应的同时，可引起一系列心 血管活动变化，如心率加快，心肌收缩力增强,心输出量增加，皮肤和内脏血管收缩而骨骼肌血管舒 张,血压轻度升高。这些心血管反应有利于骨骼肌获得充足的血液供应，以适应防御、搏斗或逃跑等 行为的需要。
2. 其他心血管中枢在延髓以上的其他脑干部分以及大脑和小脑中，均有调节心血管活动的神 经元，参与对心血管活动和机体其他功能之间的复杂整合。

(三)心血管反射

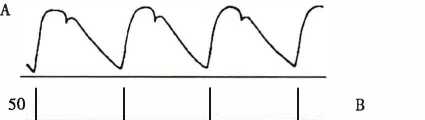
当机体生理状态或内外环境发生变化时，神经系统对心血管活动的调节是通过各种心血管反射 (cardiovascular reflex)进行的，它使心血管活动发生相应改变，以适应机体当时所处的状态或环境的 变化。

1.颈动脉窦和主动脉弓压力感受性反射当动脉血压突然升高时.可反射性引起心率减慢、心

输出量减少、血管舒张、外周阻力减小，血压下降，这一反射称为压力感受性反射**(baroreceptor reflex)** 或降压反射**(depressor reflex )** 0

**奂kkyx2〔)18**

(1)动脉压力感受器:动脉压力感受器**(baroreceptor)**主要是指位于颈动脉窦和主动脉弓血管外 膜下的感觉神经末梢。压力感觉器并不直接感受血压变化,而是感受血管壁所受到的机械牵张刺激。 当动脉血压升高时,动脉管壁被牵张的程度加大，压力感觉器的传入冲动便增多。在一定范围内，压 力感受器的传入冲动频率与动脉管壁扩张程度成正比，因而传入神经的冲动发放频率可随心动周期 中动脉血压的波动而发生相应变化(图4-32)。在同一血压水平,颈动脉窦压力感受器通常比主动脉 弓压力感受器更敏感。



“HU―111—■—I **叫**mill mil im

0 0.5 1.0 1.5 2.0

**时间**(s)

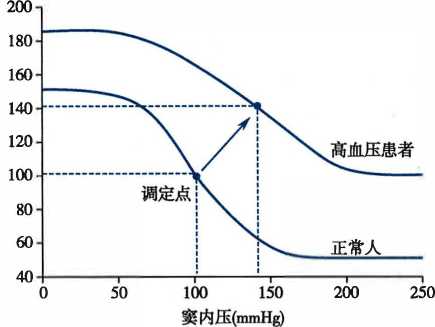
**6F**目)  
出里运掠

平均动脉压(mmHg)

**图**4-32**动脉血压对窦神经放电的影响**

A.心动周期中单根窦神经压力感受器传入纤维放电示意图，图中最上方为主动脉血压波，左侧的数字为主动 脉平均压**(mmHg)；**B.不同动脉血压时窦神经放电实验记录图

1. 传入神经及其中枢联系：颈动脉窦压力感受器的传入神经纤维组成窦神经**(carotid sinus nerve)，**加入舌咽神经后进入延髓。主动脉弓压力感受器的传入神经纤维行走于迷走神经干内并 随之进入延髓。家兔的主动脉弓压力感受器传入纤维在颈部单独成为一束，与迷走神经伴行，称 为主动脉神经**(aortic nerve)**或降压神经**(depressor nerve)**。压力感受器的传入冲动到达延髓**NTS** 后，不仅与CVLM发生联系，引起RVLM心血管神经元抑制，使交感神经紧张降低，还与迷走神经背 核和疑核发生联系,使迷走神经紧张增强。须指出的是，压力感受器的传入冲动还与心血管中枢多级 水平的神经元发生联系，传入信息在经过多级水平的整合后再下传给传出神经和效应器官，完成 反射。
2. 反射效应:动脉血压升高时，压力感受器传入冲动增多，压力感受性反射增强,导致心迷走紧 张加强，心交感紧张和交感缩血管紧张减弱，引起心率减慢，心输出量减少,外周阻力减小，动脉血压 下降;而当动脉血压降低时，压力感受器传入冲动减少，压力感受性反射减弱，引起心率加快,心输出 量增多，外周阻力增大，血压回升。
3. 压力感受性反射功能曲线：在动物实验中，将一侧颈动脉窦区和循环系统其余部分隔离开 来，保留该侧窦神经与中枢的联系，切断对侧窦神经和双侧主动脉神经。人为改变隔离的颈动脉窦内 压,可见到体循环动脉血压在一定范围内随窦内压的升高而降低。窦内压与动脉血压变化的关系曲 线称为压力感受性反射功能曲线(图4-33)。曲线中平均动脉压与窦内压相等的交点为该反射的闭 环工作点，正常人安静时约**lOOmmHg,**表示窦内压与平均动脉压在这个水平上通过该反射达到平衡, 这个平衡点就是压力感受性反射的调定点。曲线的两端较平坦，中间部分则较陡，说明窦内压在正常 血压水平附近变动时压力感受性反射最敏感，纠正异常血压的能力最强。动脉血压偏离正常水平越

远，压力感受性反射纠正异常血压的能力越 弱。在慢性高血压患者或实验性高血压动物 **安kk"2018** 中，压力感受性反射功能曲线可向右上方移 位,使调定点升高，这**一**现象称为压力感受性 反射的重调定(resetting),提示在高血压的情 况下压力感受性反射的工作范围发生改变，即 在较正常高的血压水平上保持血压相对稳定。 压力感受性反射功能曲线及其敏感性的 测定是常用的研究压力感受性反射的实验 方法。

正常人和高血压患者的压力感受性反射

宝H)出禁一秝节计

图 4-33 功能曲线

(5)生理意义:压力感受性反射属于典型 的负反馈调节，其生理意义主要是在短时间内 快速调节动脉血压，维持动脉血压相对稳定， 使动脉血压不致发生过分的波动，因此在生理学中将动脉压力感受器的传入神经称为缓冲神经。例 如，在急性出血或由平卧位突然改变为直立位时,颈动脉窦内压力降低，通过压力感受性反射,可使动 脉血压回升，避免血压过低而引起晕厥和休克等不良反应。须注意的是，压力感受器对快速性血压变 化较为敏感,而对缓慢的血压变化不敏感。如果切除动物的缓冲神经，其动脉血压常出现很大波动， 即血压变得不稳定，但全天的血压平均值并不升高。可见，压力感受性反射在动脉血压的长期调节中 不起重要作用。

1. 颈动脉体和主动脉体化学感受性反射在颈总动脉分叉处和主动脉弓区域的颈动脉体和主 动脉体化学感受器可感受动脉血中的。2分压降低VO**?**分压升高和H**十**浓度升高等刺激，其传入活动 经窦神经和迷走神经上行至延髓孤束核，然后使延髓内呼吸运动神经元和心血管活动神经元的活动 改变,称为化学感受性反射(chemoreceptor reflex)。

化学感受性反射的效应主要是调节呼吸，反射性地引起呼吸加深加快;通过呼吸运动的改变，再 反射性影响心血管活动。动物实验中观察到，在保持自然呼吸的情况下，化学感受器的传入冲动可在 引起呼吸加深加快的同时，出现心率加快,心输出量增多，外周阻力增大,血压升高等心血管活动的改 变;而人为保持动物的呼吸频率和深度不变，化学感受器的传入冲动则引起心率减慢，心输出量减少， 冠状动脉舒张，骨骼肌和内脏血管收缩等效应。当切断双侧颈迷走神经后，心率便由减慢转为加快， 提示化学感受性反射对迷走神经的兴奋作用比对交感神经的兴奋作用更强**尊。**

化学感受性反射在平时对心血管活动调节作用并不明显，只有在缺氧、窒息、失血、血压过低 和酸中毒等情况下才起调节作用。缺血或缺氧等引起的化学感受性反射可兴奋交感缩血管中枢， 使骨骼肌和大部分内脏血管收缩，总外周阻力增大，血压升高。由于心脏和脑的血管无明显收缩 或发生轻微舒张，使循环血量得以重新分配，从而保证心、脑等重要器官在危急情况下优先获得血 液供应。

1. 心肺感受器引起的心血管反射 心肺感受器(cardiopulmonary receptor)是指一些位于心房、心 室和肺循环大血管壁内的感受器，这些感受器能感受两类刺激,一类是机械牵张刺激，另**一**类是某些 化学物质如前列腺素、腺昔和缓激肽等的刺激，其传入神经纤维分别走行于迷走神经或交感神经内。

与颈动脉窦、主动脉弓压力感受器相比较，心肺牵张感受器位于循环系统压力较低的部分。这些 感受器的扩张主要依赖于静脉回心血量，能探测循环系统的**“**充盈度**”**，故又称为容量感觉器。容量 感受性反射(volume receptor reflex)是典型的心肺感受器反射，主要调节循环血量和细胞外液量。心 房壁的牵张感受器又称容量感受器或低压力感受器，当心房压升高尤其是血容量增多引起心房壁受 牵张的刺激增强时，容量感受器兴奋，传入冲动经迷走神经传到中枢后，不仅引起交感神经抑制和迷 走神经兴奋，使心率减慢，心输出量减少，外周阻力降低和血压下降，还降低血浆血管升压素和醛固酮

水平，增加肾的排水和排钠量，降低循环血量和细胞外液量导。

心室壁的交感神经传入末梢能感受多种内源性和外源性化学物质如缓激肽、过驟氟和腺昔亀心。" 的刺激，还可感受心室扩张引起的机械刺激，经心交感神经传入，反射性引起交感神经活动增强和动 脉血压升高，这种心血管反射称为心交感传入反射(cardiac sympathetic afferent reflex)，属于正反馈调 节模式。在心肌缺血时，心交感传入反射增强有利于维持血压。心交感传入反射病理性增强参与慢 性心力衰竭和高血压病的交感神经过度激活机制尊。

1. 躯体感受器引起的心血管反射尊
2. 内脏感受器引起的心血管反射尊
3. 脑缺血反应急性大出血、动脉血压过低或颅内压过高等原因导致脑血流量明显减少时，可 发生脑缺血反应(brain ischemia response)，表现为交感缩血管紧张显著升高，外周血管强烈收缩，动脉 血压升高,有助于在紧急情况下改善脑的血液供应。Cushing反应(反射)是一种特殊的脑缺血反应， 当颅内压升高时，因脑血管受压迫而使脑血流减少引起脑缺血反应，动脉压升高，从而克服颅内压对 脑血管的压迫作用,使脑血流得以维持。

(四)心血管反射的中枢整合模式

在不同的环境刺激或功能状态下，中枢神经系统对全身各组织器官的活动进行复杂的整合，使机 体作为一个整体作出反应，以适应当时的实际需要。在不同的生理状态下，心血管活动有不同的整合 模式。例如,当动物发动防御反应(defense reaction)时，表现为心率加快,心输出量增多，骨骼肌血管 舒张，内脏和皮肤血管收缩，血压轻度升高。肌肉活动时心血管活动的整合模式与防御反应相似，但 仅仅是那些参与运动的骨骼肌血管舒张，而不参与运动的骨骼肌血管则收缩。睡眠时与防御反应时 相反,表现为心率减慢,心输出量减少，骨骼肌血管收缩而内脏血管舒张,血压轻微降低。进食时心率加 快,心输出量增多，胃肠道血管舒张而骨骼肌血管收缩。潜水时心率减慢，心输出量减少,骨骼肌血管和 内脏血管均收缩。在高温环境中，皮肤血管舒张而内脏血管收缩，而在低温环境中则出现相反的变化。

二、体液调节

心血管活动的体液调节是指血液和组织液中的某些化学物质对心肌和血管平滑肌活动的调节作 用。众多体液因素中，有些由血液输送，广泛作用于心血管系统;有些在局部组织中形成，主要作用于 局部的血管或心肌。体液调节与神经调节、自身调节等调节机制互相联系与协调，共同参与机体循环 稳态的维持。

(-)肾素-血管紧张素系统

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system,RAS)是人体重要的体液调节系统，广泛存在于心 肌、血管平滑肌、骨骼肌、脑、肾、性腺、颌下腺、胰腺以及脂肪等多种器官组织中，共同参与对靶器官的 调节。在生理情况下,RAS对血压的调节以及心血管系统的正常发育、心血管功能稳态、电解质和体 液平衡的维持等均具有重要作用。

1. RAS的构成肾素(renin)是由肾脏近球细胞分泌的一种酸性蛋白酶。当交感神经兴奋、各 种原因引起肾血流量减少或血浆中Na\*浓度降低时,肾素分泌增多，并经肾静脉进入血液循环，以启动 RAS的链式反应。其反应过程如下:①肾素可将其在血浆或组织中的底物，即肝脏或组织中合成和释放 的血管紧张素原(angiotensinogen)水解产生一个十肽,为血管紧张素I ( angiotensin I ,Ang I );②在血 浆或组织中，特别是肺循环血管内皮表面存在血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE) ,ACE可水解Ang I ,切去C末端的两个氨基酸产生一个八肽,为血管紧张素fl ( angiotensin U , AngD):③入明II在血浆和组织中可进一步酶解成血管紧张素皿(angiotensin M ,AngHI);④在不同酶 的水解作用下,Ang I、AngU或AngIK可形成不同肽链片段的血管紧张素(图4-34):⑤上述的血管紧 记张素家族成员，可被进一步降解为无活性的小肽片段。

血管紧张素原 肾素

ACE2

血管紧张素［ 血管紧张素1-9

Asp-Arg-V al-Tyi■-Ile-IfiB-Pro-Phe-His-Leu

Asp-Arg-V吐-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His



**^S^PCP**

PEP^X

ACE2 PEP PCP

血管紧张素口

Asp - mg-V应-Tyr-Ile-His-Pro - Phe

ACE

ACE

氨基肽酶/NEP

―血管紧张素1-7

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro

氨基肽酶

NEP

氨基肽酶NEP

血管紧张素**m**

A rg - V al-Ty r-lie - H i s -Pro - • Phe

ACE

——血管紧张素W 一

Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe 其他酶

水解成氨基酸

图4-34肾素-血管紧张素系统成员及其转换过程示意图

ACE：血管紧张素转换酶;ACE2：血管紧张素转换酶2；NEP：中性内切酶；PCP：脯氨酰狻肽酶; PEP：脯氨酰肽链内切酶

近年来随分子生物学技术的发展,在心肌、血管平滑肌、骨骼肌、脑、肾等多种器官组织中均发现 有肾素和血管紧张素原的基因表达。这些相对独立的局部RAS通过旁分泌和(或)自分泌方式直接 调节心血管活动。心脏内局部的RAS对心脏的作用主要包括:正性变力，导致心脏重构，调节冠状动 脉阻力和抑制心肌细胞增长等。血管壁内的局部RAS在体内大、小动脉和静脉均有分布，主要作用 有:调节血管张力和内皮功能,参与血管重塑和促进血栓形成等。

1. 血管紧张素家族主要成员的生理作用 血管紧张素通过与细胞膜表面高度特异的血管紧张 素受体(angiotensin receptor, AT receptor)结合而发挥作用。AT受体分为ATj、AT2、AT3和AT4四种亚 型。A］受体可再分为AT】,和ATlb两个亚型。A兀受体在脑、心脏、血管和肾等部位表达，而ATlb受体 主要表达在胎盘、肺和肝。AT?受体存在于多种组织，以肾上腺髓质、子宫、卵巢和脑居多。在大多数 情况下,AT?受体活化后的效应具有拮抗AT】受体的作用。AT’受体的作用目前知之甚少。AT’受体 广泛分布于哺乳动物的心血管、脑、肾和肺等处，可能与影响血管内皮完整性和刺激内皮细胞释放纤 溶酶原激活物抑制物-1 (PAI-1)有关。

(1) Ang II的生理作用:血管紧张素中最重要的成员是AngIl,其生理作用几乎都是通过激动AT1 受体产生的。主要包括:①缩血管作用。Ang II可直接使全身微动脉收缩，血压升高;也能使静脉收 缩，回心血量增加。②促进交感神经末梢释放递质。Ang II可作用于交感缩血管纤维末梢的突触前 AT受体,通过突触前调制作用促进其释放去甲肾上腺素。③对中枢神经系统的作用。Ang II可作用 于中枢神经系统的一些神经元，使中枢对压力感受性反射的敏感性降低，交感缩血管中枢紧张加强; 并促进神经垂体释放血管升压素和缩宫素;增强促肾上腺皮质激素释放激素的作用。可见,Ang II可 通过中枢和外周机制使血管阻力增大，血压升高。在中枢,AngIl还能产生或增强渴觉，并引起饮水行 为。④促进醛固酮的合成和释放°Angll可刺激肾上腺皮质球状带合成和分泌醛固酮,后者可促进肾 小管对Na十和水的重吸收，参与机体的水盐调节，增加循环血量姜心

(2) RAS其他成员的生理作用:对体内多数组织而言,Ang I不具有生物活性。Ang皿可作用于 A飞受体，产生与Angll相似的生理作用,但其缩血管效应仅为AngII的10% -20%,而刺激肾上腺皮 质合成和释放醛固酮的作用却较强。AngN作用于神经系统和肾脏的AT4受体,可调节脑和肾皮质的 血流量。AngN与AT,受体结合还可产生与AngU不同或相反的作用。AnglV可抑制左心室的收缩功 能,加速其舒张;收缩血管的同时刺激血管壁产生前列腺素类物质或一氧化氮(NO),调节血管收缩的 状态。Ang的其他活性片段可限制或修饰AngH的作用，使RAS对心血管功能的调节璽節箱确和完亂网' 善。除前述RAS成员外，近年来又有新的RAS成员被陆续发现，如2000年发现一种新型的血管紧张 素转换酶 2 ( angiotensin-converting enzyme2, ACE2)。ACE2 可将 Ang I 和 Ang H 分别水解为血管紧张 素 1-9( angiotensin 1-9, Angl-9)和血管紧张素 1-7 ( angiotensinl-7 , Angl-7 )。Ang 1-9 可被视为 Ang II 的 内源性生物抑制剂,Angl-7与Ang II作用相反，它通过与特异性的受体结合而发挥其扩张血管和抑制 血管平滑肌细胞增殖的作用。

此外，还发现一种能结合肾素或肾素原的蛋白，称为肾素(原)受体[(pro) renin receptor] o因此， 肾素不仅是一种蛋白水解酶，可水解血管紧张素原，还可作为一种配体，特异性地结合并激活相应受 体而产生效应。临床上已将ACE抑制剂和受体拮抗剂用作抗高血压的常用或首选药物。此两类 药物不仅用于降压，更重要的是还能改善心力衰竭和冠心病患者的预后,是心力衰竭和冠心病预防和 治疗的重要药物之一尊。

(~)肾上腺素和去甲肾上腺素

肾上腺素(epinephrine,E 或 adrenaline)和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE 或 noradrenaline, NA) 都属于儿茶酚胺类物质。循环血液中的肾上腺素和去甲肾上腺素主要来自肾上腺髓质,其中肾上腺' 素约占80%，去甲肾上腺素约占20%。肾上腺素能神经末梢释放的去甲肾上腺素也有一小部分进入 血液循环。

血液中的肾上腺素和去甲肾上腺素对心脏和血管的作用具有许多共同点,但由于和不同的肾上 腺素能受体结合的能力不同，它们对心脏和血管的作用也不尽相同。肾上腺素与a和6(包括体和 班)受体结合的能力都很强。在心脏，肾上腺素与国受体结合后可产生正性变时和正性变力作用，使 心输出量增多。在血管，肾上腺素的作用取决于血管平滑肌上a和宙受体的分布情况。肾上腺素可 引起a受体占优势的皮肤、肾和胃肠道血管平滑肌收缩;在p2受体占优势的骨骼肌和肝血管,小剂量 的肾上腺素常以兴奋P2受体的效应为主，引起这些部位的血管舒张，大剂量时由于a受体也兴奋，则 引起血管收缩。肾上腺素可在不增加或降低外周阻力的情况下增加心输出量。NE主要与血管平滑 肌a受体结合，也能与心肌肖受体结合，而与血管平滑肌禺受体结合的能力却较弱。静脉注射NE 可使全身血管广泛收缩,外周阻力增加，动脉血压升高;而血压升高又使压力感受性反射活动增强，由 于压力感受性反射对心脏的效应超过NE对心脏的直接效应，结果导致心率减慢尊。

1. 血管升压素

血管升压素(vasopressin, VP)是由下丘脑视上核和室旁核神经元合成的一种九肽激素，合成后经 下丘脑-垂体束运输到神经垂体储存，当机体活动需要时释放入血液循环,此过程也称为神经内分泌。

VP与集合管上皮的V2受体结合后可促进水的重吸收，起到抗利尿的作用，故VP又称抗利尿激 素(antidiuretic hormone, ADH)。VP作用于血管平滑肌的V】受体则引起血管收缩，血压升高。但在生 理情况下,血浆中VP浓度升高时首先出现抗利尿效应,仅当其浓度明显增加时才引起血压升高。VP 在维持细胞外液量的恒定和动脉血压的稳定中都起着重要的作用。当血浆渗透压升高,或禁水、脱水 及失血等情况导致细胞外液量减少时,VP释放增加,调节机体细胞外液量，并通过对细胞外液量的调 节,实现对动脉血压的长期调节作用。

1. 血管内皮生成的血管活性物质

血管内皮细胞是衬于血管内表面的单层细胞组织，能合成与释放多种血管活性物质，主要调节局 部血管的舒缩活动。

1.血管内皮生成的舒血管物质血管内皮细胞生成和释放的舒血管物质主要包括一氧化氮 (nitric oxide,NO)、前列环素(prostacyclin,PGI2)和内皮超极化因子(endothelium-derived hyperpolarizing factor, EDHF)等。

在离体实验中发现,ACh引起的血管平滑肌舒张依赖于血管内皮的完整。进一步的研究证实， ACh能促使血管内皮细胞释放一种舒血管物质，命名为内皮舒张因子(endothelium-derived relaxing factor,EDRF)。后来明确EDRF就是NO-6。NO的前体是L-精氨酸，在一氧化氮合酶(nitricoxde synthase,NOS)的作用下生成。NOS有三种类型：；神经元型NOS(nNOS或NOS I )，主要存在于神经 元;诱生型NOS( iNOS或NOS II),主要存在于单核-巨噬细胞系统；内皮型NOS( eNOS或NOSM),主 要存在于内皮细胞。NO具有高度的脂溶性,可扩散至血管平滑肌细胞并激活胞内可溶性鸟昔酸环化 酶,使胞内cGMP水平增高，降低胞质内游离Ca2+浓度(通过激活蛋白激酶使胞内Ca2+外流)，使血管 舒张。内皮细胞在基础状态下释放的NO参与维持血管的正常张力。NO还可抑制平滑肌细胞的增 殖，对维持血管的正常结构与功能具有重要意义。另外，NO可抑制血小板黏附，有助于防止血栓形 成。缓激肽、5-羟色胺、ATP、ACh、NE、内皮素和花生四烯酸等体液因素，以及血流对内皮产生的切应 力增加等物理刺激，均可引起NO释放。雌激素(estrogen)可通过激活eNOS，促进NO合成，从而发挥 舒血管作用。

PGL是血管内皮细胞膜花生四烯酸的代谢产物，在前列环素合成酶的作用下生成，其作用是舒 张血管和抑制血小板聚集,搏动性血流对内皮产生的切应力可刺激内皮释放PGL。

内皮细胞还能产生一种通过使血管平滑肌细胞超极化而引起血管舒张的因子，被命名为内皮超 极化因子(EDHF) °EDHF可通过促进Ca2+依赖的钾通道开放，引起血管平滑肌超极化，从而使血管 舒张。

2.血管内皮生成的缩血管物质目前了解较多的是内皮素(endothelin,ET),最早由Yangagisawa 等人于1988年从猪主动脉内皮细胞中分离提纯。ET是内皮细胞合成和释放的21肽,具有强烈而持 久的缩血管效应，还参与心血管细胞的凋亡、分化和表型转化等多种病理过程，是心血管活动的重要 调节因子之一。ET家族中目前已确定的成员有ET-1、ET-2、ET-3。内皮素受体(endothelin receptor, ETR)有ETaR、ETbR和ETcR三类。ET-1在血管内皮细胞中生成,ETAR主要分布于血管平滑肌，对 ET-1有高选择性亲和力，两者结合后可通过PLC-IP'/DG-Cai\*信号通路,引起血管平滑肌收缩°ET是 目前已知的最强烈的缩血管物质，对体内各脏器血管几乎都有收缩作用。ET的缩血管效应持久，可 能参与血压的长期调节。ET-1具有强大的正性肌力作用，但其强心作用常被其强烈的收缩冠脉、刺 激AngII和NE释放等作用所掩盖。ET-1还具有类似生长因子的作用，可促进平滑肌和心肌细胞的 增殖和肥大。生理情况下，血流对内皮产生的切应力可促使ET释放。

1. 激肽释放酶-激肽系统

激肽释放酶(kallikrein)是可分解血浆和组织中的蛋白质底物激肽原(kininogen)为激肽(kinin) 的一类蛋白酶。激肽可引起血管平滑肌舒张，参与对血压和局部组织血流量的调节。

人体至少有三种激肽:①缓激肽(bradykinin),是由血浆激肽释放酶可水解高分子量激肽原而产 生的一种九肽。②赖氨酸缓激肽，是由组织激肽释放酶作用于血浆中的低分子激肽原而产生的一种 十肽，也称胰激肽。后者在氨基肽酶的作用下失去赖氨酸残基，成为缓激肽。③甲二磺酰赖氨酰缓激 肽，存在于尿液中。激肽可被激肽酶水解失活。

现已发现的缓激肽受体(bradykinin receptor，简称激肽受体)分为和B,两种亚型。B,受体可能 介导激肽的致痛作用;B,受体存在于许多组织中，并与组胺H,受体有高度的同源性。激肽作用于血 管内皮细胞上的B2受体,可刺激NO,PGL和EDHF的释放，使血管强烈舒张,但可引起内脏平滑肌 收缩。

激肽系统和RAS之间关系密切。在可降解激肽为无活性片段的激肽酶中，激肽酶II就是ACE, 它既可降解激肽为无活性片段,又能使Ang I水解为AngII。这样，舒血管物质被破坏，缩血管物质生 成,因而缩血管作用得到加强。

1. 心血管活性多肽

心血管系统中已发现有30多种心血管活性多肽，对心血管活动具有重要的调节作用。

1. 心房钠尿肽钠尿肽(natriuretic peptide, NP)是一组参与维持机体水盐平衡、血压稳定、心血 管及肾脏等器官功能稳态的多肽。其成员有心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)、脑钠尿肽

(brain natriuretic peptide,BNP)和 C 型钠尿肽(C-type natriuretic peptide, CNP)等。ANP 坐'霎由心房肌刼 细胞合成,其受体是细胞膜中的一种鸟昔酸环化酶。BNP是反映心脏功能的一个重要标志物。心力 衰竭时循环中脑钠肽水平升高，其增高程度与心力衰竭的严重程度呈正相关，可以作为评定心力衰竭 进程和预后的指标。BNP本身还作为药物，用于急性失代偿心力衰竭的临床治疗。

ANP的主要生物效应有:①利钠和利尿作用。ANP可增加肾小球滤过率，并抑制近端小管和集 合管对钠的重吸收，使肾排钠和排水增多。ANP还可抑制肾素、醛固酮和血管升压素的生成和释放， 并对抗其作用，从而间接发挥利钠和利尿作用。ANP还具有对抗RAS.ET和NE等缩血管物质的作 用。②心血管作用。ANP可舒张血管，降低血压;也可减少搏出量，减慢心率,从而减少心输岀量。 ANP还具有缓解心律失常和调节心功能的作用。③调节细胞增殖。ANP是一种细胞增殖的负调控 因子,可抑制血管内皮细胞、平滑肌细胞和心肌成纤维细胞等多种细胞的增殖。

1. 肾上腺髓质素 肾上腺髓质素(adrenomeduIin,ADM)是1993年从人嗜铭细胞瘤组织中分离 出来的一种新型活性多肽。后来发现它存在于机体几乎所有的组织中，其中以肾上腺、肺和心房为最 多。血管内皮细胞可能是合成和分泌ADM的主要部位。ADM能使血管舒张，外周阻力降低,具有强 而持久的降压作用。在心脏,ADM可产生正性肌力作用，并通过增加冠脉血流量，抑制炎症反应及氧 自由基的生成，提高钙泵活性和加强兴奋-收缩耦联等多种途径，发挥对心脏的保护作用。ADM还可 使肾排钠和排水增多。

3-尾升压素□ 尾升压素H(urotensinU ,UH)最早是从鱼尾部下垂体中分离出来的神经环肽， 目前已能从人体克隆，分u I和uII两型。u n能持续、高效地收缩血管，尤其是动脉血管，是迄今所 知最强的缩血管活性肽。在整体心脏,小剂量ur可引起血流阻力轻度降低,心输出量轻度增加;大 剂量un则引起心输出量明显减少。un还具有明显的促细胞肥大和增殖的作用。

1. 阿片肽 人体内的阿片肽(opioid peptide)有多种。脑内的内啡肽(|3-endorphin)可作用于 心血管中枢的有关核团，使交感神经活动抑制，心迷走神经活动加强，降低动脉血压。阿片肽也可作 用于外周的阿片受体。阿片肽通过血管壁的阿片受体，可使血管平滑肌舒张;也可与交感缩血管纤维 末梢突触前膜中的阿片受体结合,减少交感缩血管纤维递质的释放。应激、内毒素、失血等强烈刺激 可引起内啡肽释放，并可能成为引起循环休克的原因之一。针刺穴位也可引起脑内阿片肽释放， 可能是针刺使高血压患者血压下降的机制之一。
2. 降钙素基因相关肽 降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide,CGRP)是人类应用分 子生物学技术发现的第一种生物活性多肽，由37个氨基酸残基组成,由感觉神经末梢释放，其受体广 泛分布于心肌和血管壁。CGRP是目前发现的最强烈的舒血管物质;对心肌具有正性变力和变时作 用。CGRP还可促进内皮细胞的生长和内皮细胞向受损血管壁的迁移，促进新生血管的生成。
3. 气体信号分子

气体信号分子是一类不同于传统细胞信号分子的小分子气体物质,它们具有在酶催化下内源性 产生、不依赖于膜受体而能自由通过细胞膜，以及在生理浓度下有明确的特定功能等特性。前文已述 NO的作用，以下介绍一氧化碳(CO)和硫化氢(&S) o

1. 一氧化碳在人和哺乳动物,几乎所有器官、组织的细胞都能合成和释放内源性一氧化碳 (carbon monoxide,CO)o体内的血红素经血红素加氧酶代谢可生成内源性CO。CO能快速自由透过 各种生物膜，产生舒血管作用。其舒血管作用的机制包括:①激活sGC,增高胞质内cGMP水平，使血 管平滑肌松弛，血管舒张;②刺激钾通道开放,促进细胞内的K+外流，引起膜的超极化而产生抑制 效应。
2. 硫化氢硫化氢(hydrogen sulfide, H2S)是另一种气体信号分子，是带有臭鸡蛋味的气体。 岩，1989年,在大鼠和人尸检的脑组织中发现了内源性H’S。H次在哺乳动物体内以L-半胱氨酸为底物 经酶催化而产生。以脑组织生成最多，其次为血管、心、肝和肾。产生H2S的酶主要有:心胱硫酰B合 成酶（CBS）,主要分布在中枢神经系统;②胱硫酷丫裂解酶（CSE）,此酶与心血管系统联系最为密切， 主要表达于内皮细胞和血管平滑肌细胞;③3-琉基丙酮酸硫基转移酶（MST）,富集于红细瞪罚阴参与 心肌H2S的合成。

生理浓度的H?S具有舒张血管、维持正常血压稳态的作用;对心肌组织具有负性肌力作用和降低 中心静脉压的作用。H2S的作用由ATP依赖的钾通道所介导，结果导致K十外流增加和膜的超极化。 H2S还可以浓度依赖性地抑制血管平滑肌细胞的增殖。

（八） 前列腺素

前列腺素（prostaglandin,PG）是一族二十碳不饱和脂肪酸，主要是花生四烯酸的代谢产物，由环加 氧酶（cyclooxygenase）介导产生。全身各部位的组织细胞几乎都含有生成前列腺素的前体和酶。PG 按其分子结构的差别，可分为多种类型，参与多种生理功能活动,包括血压调节、水盐代谢等。其中 PGE?主要由肾脏产生，具有舒血管作用,参与血压稳态调节;PGL主要在血管组织合成，有强烈的舒 血管作用;PGF\o则能使静脉收缩。

（九） 细胞因子

细胞因子如肿瘤坏死因子、白细胞介素、干扰素、趋化因子等是由细胞所产生的一类信息物质，大 多以自分泌或旁分泌的方式作用于靶细胞而引起生物效应，如白细胞介素家族中的成员多数为炎症 介质,参与免疫反应，但也能调节心血管功能，能扩张血管和增加毛细血管的通透性。有研究证实炎 症因子参与动脉粥样硬化和高血压的发病。

脂肪组织除储存能量和调节代谢外，还可产生特异的脂肪细胞因子，如瘦素、脂联素和抵抗素等， 参与调控机体的能量代谢及多种心血管活动。瘦素（leptin）的主要生理作用是调节脂肪代谢,但它与 高血压的关系也很密切。瘦素可剂量依赖地升高血压，其作用靶点包括下丘脑、肾素-血管紧张素系 统和肾交感神经，并通过降低NO水平、增加肾小管对钠的重吸收、促使血管平滑肌肥大、甚至改变红 细胞的生化和物理属性,使血压升高。脂联素（adiponectin）是脂肪组织分泌最多的脂肪细胞因子，可 改善内皮功能，促进血管新生，抑制病理性心肌肥大和缺血后心肌损伤，抑制血管平滑肌细胞增殖，从 而延缓动脉粥样硬化及再狭窄过程，被认为是心血管系统的一种重要的保护因子。

（十）其他因素

生长因子也可作用于心肌、血管内皮或平滑肌细胞，影响心血管活动。如胰岛素样生长因子・1 （insulin-like growth factor-1 , IGF-1）可促进心肌生长、肥大和增强心肌收缩力，也能刺激血管平滑肌细 胞增殖和血管舒张。血管内皮生长因子能促进血管内皮增生和血管生成，并能使血管扩张和增加毛 细血管的通透性。

有些全身性的激素也可影响心血管系统的活动,如肾上腺糖皮质激素能增强心肌的收缩力，胰岛 素对心脏有直接的正性变力作用,胰高血糖素对心脏有正性变力与变时作用，甲状腺激素能增强心室 肌的收缩和舒张功能、加快心率、增加心输出量和心脏做功量等。

可见，循环与内分泌系统的众多因子,彼此间发生相互作用，并与神经调节之间相互影响,构成复 杂的网络体系，对心血管功能进行全身性的和局部的准确而精细的调节。

三、自身调节

心血管活动的自身调节包括心脏泵血功能的自身调节和组织器官血流量的自身调节。关于心脏 泵血功能的自身调节可见前文影响心输出量的因素中的异长、等长自身调节部分;关于组织器官血流 量自身调节的机制，一般可用局部代谢产物学说和肌源学说加以解释。

（一）代谢性自身调节机制——局部代谢产物学说

器官组织的血流量取决于该器官的代谢水平，代谢水平越高,血流量也越多。当组织代谢活动增 强时，局部组织的代谢产物如如2、腺昔、乳酸、H+、K,等增多而。2分压降低，使局部组织的微动脉和 毛细血管前括约肌舒张，其结果是局部组织血流量增多而移去代谢产物和改善缺氧，这一效应称为代 谢性自身调节。前文微循环中所述毛细血管前括约肌的交替开放就是一种典型的代谢性自身调节。 在一些功能活动变化较大的器官，如骨骼肌、胃肠、肝和皮肤等,这种代谢性自身调节的崗部辭血管效®\* 应有时很明显，即使在同时发生交感缩血管神经活动增强的情况下，该局部的血管仍舒张。由于有些 代谢产物,如激肽、前列腺素、腺昔、组胺等,有时也被认为属于体液因素，因此，这类自身调节有时也 归入体液调节中。

(二)肌源性自身调节机制——肌源学说

血管平滑肌本身经常保持一定的紧张性收缩，这一现象称为肌源性活动(myogenic activity) 0血 管平滑肌受牵张刺激时，紧张性活动加强。当供应某一器官血管的灌注压突然升高时,血管平滑肌受 到牵张刺激，血管尤其是毛细血管前阻力血管的肌源性活动增强，血管收缩,血流阻力增大，以免器官 的血流量因灌注压升高而增多。反之，当器官血管的灌注压突然降低时，阻力血管舒张，局部血流阻 力减小，使灌注该器官的血流量不至于明显减少。肌源性自身调节的意义是在血压发生一定程度的 变化时使某些器官的血流量能保持相对稳定。这种肌源性自身调节机制在肾血管特别明显,在脑、 心、肝、肠系膜和骨骼肌的血管也能看到，但皮肤血管一般没有这种表现。

四、动脉血压的长期调节

根据神经和多种体液因素参与的对动脉血压的调节过程，可将动脉血压调节分为短期调节 (short-term regulation)和长期调节(long-term regulation)。短期调节是指对短时间内发生的血压变化 进行调节，主要是通过神经调节方式，包括通过各种心血管反射调节心肌收缩力和血管外周阻力，使 动脉血压恢复正常并保持相对稳定,其具体机制已如前述。而当血压在较长时间内(数小时、数天、数 月或更长)发生变化时，单纯依靠神经调节常不足以将血压调节到正常水平。动脉血压的长期调节主 要是通过肾调节细胞外液量来实现的，因而构成肾-体液控制系统(renal-body fluid system)。当体内细 胞外液量增多时,循环血量增多，循环血量和血管系统容量之间的相对关系发生改变,使动脉血压升 高;而循环血量增多和动脉血压的升高又能直接导致肾排钠和排水增加，将过多的体液排出体外，从 而使血压恢复至正常水平。当体内细胞外液量或循环血量减少，血压下降时，则发生相反的调节。

(-)体液平衡与血压稳态的相互制约

在体内，体液平衡与血压稳态的维持存在十分密切的关系。一方面，平均动脉压的高低与循环血 量和血管系统容量之间的比例有关。当循环血量增多时，不仅可引起循环系统平均充盈压升高，而且 可通过增加回心血量和心输出量使动脉血压升高。体液稳态的维持依赖于肾脏对体液的调节，只要 液体摄入量与排出量不等，体液总量以及循环血量就会发生相应的变化,从而影响动脉血压的高低。 因此从长期的观点来看,血压维持稳态的基础是液体摄入量与排出量之间的平衡,使体液和循环血量 维持在正常水平。另一方面，血压的改变又可影响循环血量，血压对循环血量的影响是肾的压力性利 尿(pressure diuresis)作用的结果。也就是说，在肾脏功能正常的情况下，当动脉血压升高时，可导致 肾血流增多和肾小球滤过率升高，因此肾在单位时间内排出的钠和水增多(尿量增多)，从而使循环 血量回降，于是循环血量和动脉血压降低到接近正常;反之,在循环血量减少和动脉血压降低时，将发 生相反的变化，使尿量减少，循环血量恢复，因此血压回升至接近正常水平。肾排出的钠量和尿量随 着动脉血压的高低变化，只要血压的波动偏离了平衡点，肾的体液调节机制就会持续发挥作用，直至 血压恢复正常水平尊。

(二)影响肾-体液控制系统活动的主要因素

肾-体液控制系统的活动受体内多种因素的影响。其中较主要的是血管升压素、心房钠尿肽、肾 素-血管紧张素-醛固酮系统等。当循环血量增多，动脉血压升高时，肾脏可通过以下机制使循环血量 和血压恢复到正常水平(详见第八章)：①血管升压素的释放减少，可使集合管对水的重吸收减少，肾 排水量增加，细胞外液量回降;②心房钠尿肽分泌增多，可使肾重吸收钠和水减少，排钠和排水量增

加，细胞外液量回降;③体内RAS系统的活动被抑制，肾素分泌减少，循环血中AngII水平降低,AngII 引起血管收缩效应减弱，血压回降;醛固酮分泌减少，肾小管重吸收钠和水减少，引起细胞外液量回 降;④交感神经系统活性相对抑制,可使心肌收缩力减弱，心率减慢，心输出量减少,外周血管舒张'，血 压回降。反之，当循环血量减少，动脉血压降低时，则引起相反的调节过程。肾-体液控制系统是控制 体液量的最关键因素，是长期血压调控的主角。

第五节器官循环

体内各器官的血流量都与该器官的动、静脉压力差成正比，与该器官阻力血管舒缩决定的血流阻 力成反比。由于各器官的结构和功能不同，器官内部的血管分布也各有特点，因此，其血流量的调节 除服从前述的一般规律外，还有其各自本身的特点。本节主要叙述心、肺、脑的血液循环。

—、冠脉循环

(-)冠脉循环的解剖特点

心脏自身的血液供应主要来自冠脉循环(coronary circulation),仅心内膜最内侧厚约0. 1mm范围 内的心肌才能直接利用心腔内的血液供应。

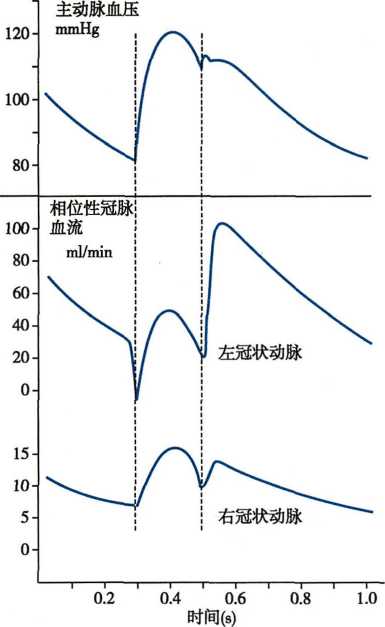
左、右冠状动脉自升主动脉根部发出后,其主干和大分支行走于心脏的表面，小分支则常以垂直 于心脏表面的方向穿入心肌，沿途发出分支，最后在心内膜下层分支成网。冠脉小分支的分布特点使 之容易在心肌收缩时受到压迫。

心肌内毛细血管的密度很高，毛细血管数和心肌纤维数之比可达1 : 1,在心肌横截面上，每平方 毫米面积内有2500 -3000根毛细血管，因此心肌和冠脉血液之间的物质交换可迅速进行。当心肌因 负荷过重而发生代偿性肥厚时，肌纤维直径增大，但毛细血管数量并不相应增加，所以肥厚的心肌容 易发生血供不足。

冠状动脉同一分支的近、远端之间或不同分支之间有侧支互相吻合,在人类，这些相互吻合的侧 支在心内膜下较多。正常人冠脉侧支虽在出生时已形成，但均较细小，血流量很少。当冠状动脉突然 阻塞时，常不易很快建立起侧支循环而导致心肌梗死;但若冠脉阻塞较缓慢时，侧支可逐渐扩张，建立 新的有效侧支循环，起到一定的代偿作用。

(二)冠脉循环的生理特点

1. 灌注压高，血流量大冠状动脉直接开口于主动脉根部，其开口处的血压等于主动脉压，另 外冠脉的血流途径短、血流阻力小，压力降低幅度小，冠脉小血管的血压和血液灌注压仍维持在较高 水平。正常成年人在安静状态下，冠脉血流量(coronary blood flow,CBF)为每100g心肌60 ~80ml/ min,中等体重的人,CBF总量200 ~ 250ml/min,占心输出量的4% ~5%；而心脏的重量只占体重的 0.5%左右。CBF的大小取决于心肌的活动水平，左心室单位克重的心肌组织的CBF大于右心室。当 心肌活动加强，冠脉达到最大舒张状态时,CBF可增加到每100g心肌300 ~400ml/min，即为安静时的 5倍左右。
2. 摄氧率高，耗氧量大 心肌富含肌红蛋白，其摄氧能力很强。成年人安静状态下，冠状动脉 血中的氧含量约20ml/100ml血液，冠状窦静脉血中的氧含量约6ml/100ml血液，动、静脉血氧差约 14ml/100ml血液，摄氧率可达70%左右,远高于其他器官组织(25% ~30%)。心肌耗氧量也大，由于 在安静时，经冠脉循环血液中所剩余的氧含量就较低，因此当机体进行剧烈运动时，心肌耗氧量增加， 心肌依靠提高从单位血液中摄氧的潜力就较小,此时主要依靠扩张冠脉血管来增加CBF,以满足心肌 当时对氧的需求。
3. 血流量受心肌收缩的影响发生周期性变化由于冠脉分支大部分深埋于心肌组织中,故心肌 收缩对CBF有很大影响，使之在心动周期中产生周期性变化。在心室开始收缩时，由于心室壁张力

急剧升高,压迫肌纤维之间的小血管，可使**CBF**明显减少，心肌深层的**CBF**可在等容收缩期出现断流 甚至逆流*。*在快速射血期，由于主动脉压升高，冠状动脉压也随之升高,**CBF**有所增加；但进入减慢射 血期后,**CBF**又复减少。在舒张期开始后，心肌对冠脉的压迫减弱或解除，冠脉血流阻力减北,**CBF**迅刼 速增加，并在舒张早期达到高峰,然后逐渐减少（图**4-35）o**

**图**4-35 **—个心动周期中左、右冠状动脉 血流变化情况**

因为左心室的肌肉比右心室的厚,所以左心室活 动对**CBF**的影响更为显著。一般情况下，左心室收缩 期的**CBF**仅有舒张期的**20% -30%；**当心肌收缩增强 时,心缩期**CBF**所占比例更小。当体循环外周阻力增 大时，动脉舒张压升高,**CBF**将增加;而当心率加快时， 由于心舒期明显缩短,**CBF**则减少。可见,**CBF**的多少 主要取决于动脉舒张压的高低和心舒期的长短。在某 些病理状态（如主动脉瓣关闭不全）时,常因动脉舒张 压过低而发生心肌供血不足。右心室壁心肌比左心室 薄弱，收缩时对**CBF**的影响不如左心室明显，在安静状 态下，右心室收缩期的**CBF**和舒张期**CBF**相差不大， 或略多于后者。

（三）冠脉血流量的调节

**CBF**主要受心肌代谢水平的影响，也受神经和体 液因素的调节，但其作用相对次要。

1. 心肌代谢水平的影响心肌收缩的能源几乎 仅依靠有氧代谢。心肌代谢增强时，耗氧量增加，局部 组织中**02**分压降低，此时**ATP**生成减少而分解增加， 心肌细胞中的**ATP**分解为**ADP**和**AMP**。存在于冠脉 血管周围间质细胞中的**5**核昔酸酶可将**AMP**分解而 产生腺昔。腺昔具有强烈的舒张小动脉作用。腺昔生 成后在几秒内即被破坏，因此不会引起其他器官的血 管舒张。心肌的其他代谢产物，如**H\CO2,**乳酸、缓激

肽、**PGE**等也有舒张冠脉的作用。

1. 神经调节 冠状动脉受交感和迷走神经的双重支配。交感神经兴奋时,可通过激活冠脉平滑 肌**a**受体使之收缩;但也激活心肌&受体使心脏活动增强，耗氧量增加，代谢加强而使代谢产物增 多，继发性引起冠脉舒张。迷走神经兴奋时，可通过激活冠脉平滑肌**M**受体而使之舒张;也可通过激 活心肌**M**受体抑制心脏活动而使心肌代谢水平降低，继发性引起冠脉收缩。在完整机体,**CBF**主要 是由心肌本身的代谢水平来调节的。神经因素的影响可在很短的时间内就被心肌代谢改变引起的血 流变化所掩盖。在剧烈运动或大失血等情况下，交感神经兴奋可使全身血管收缩,而冠脉血管（及脑 血管）却无明显收缩，此时主要通过全身血量的重新分配来保证心、脑等重要器官仍能获得相对较多 的血液供应。
2. 体液调节 肾上腺素和去甲肾上腺素主要通过增强心肌代谢水平使**CBF**增加;也可直接作用 于冠脉平滑肌**a**或**6**受体，引起冠状血管收缩或舒张，但其作用不如对代谢作用明显。甲状腺激素也 能提高心肌代谢水平，可使冠脉舒张,**CBF**增加。**NO**和**CGRP**具有较强的舒张冠脉的作用，使**CBF**增 加;而**AngD**和大剂量**VP**则能使冠状动脉收缩，使**CBF**减少。

临床上可通过冠状动脉造影、超声多普勒法、心肌超声造影、正电子发射断层扫描法、冠状动脉血 流储备等方法检测冠脉血流情况。可通过药物、冠状动脉内支架植入术、心脏搭桥等方法治疗不同程 度的冠脉血管狭窄所致的缺血。