

第五章 缺氧

内容提要

氧是人体必需的物质之一。人体从外界空气中摄取氧，在肺部进行气体交换后，经血液运输到组织细胞，被组织细胞利用，其中任何一个环节发生障碍均可导致缺氧。当氧的供给或利用障碍时，机体的功能、代谢甚至形态结构发生异常改变的病理过程称为缺氧。

本章主要介绍缺氧的概念、反映血氧变化的常用指标，如血氧分压、血氧容量、血氧含量、血氧饱和度和动-静脉血氧含量差等、缺氧的原因、类型和血氧变化特点、缺氧时机体的功能代谢变化及其机制、缺氧防治的病理生理学基础。

学习要求

- 掌握缺氧和发绀的概念
- 掌握常用血氧指标血氧分压、血氧容量、血氧含量、血氧饱和度和动-静脉血氧含量差的概念及其主要影响因素
- 掌握四种类型缺氧的概念、常见原因及其血氧变化特点
- 掌握缺氧时呼吸系统和心血管系统的变化及其机制
- 熟悉氧解离曲线的特点及其主要影响因素
- 熟悉缺氧时红细胞和血红蛋白增多的机制
- 熟悉缺氧对中枢神经系统的影响和缺氧时组织细胞的代谢变化
- 了解 P_{50} 的概念
- 了解给氧治疗的病理生理基础

第一节 缺氧的概念和常用的血氧指标

一、缺氧的概念

氧是维持正常生命活动的必需物质之一。机体内氧的储备非常有限，在心跳呼吸停止后组织细胞数分钟就可因缺氧而死亡。氧的获得和利用是个复杂的过程，需要多个系统的共同协调来完成。氧从外界进入到组织细胞被利用可分成四个基本环节：①外界气体与肺泡之间的气体交换即肺通气；②肺泡与毛细血管之间的气体交换即肺换气；③气体在血液中的运输；④组织细胞与血液之间的气体交换和组织对氧的利用。其中前三个环节称氧的供给，最后一个环节称为氧的利用，其中任何一个环节发生障碍均可导致缺氧。当氧的供给或利用障碍时，机体的功能、代谢甚至形态结构发生异常改变的病理过程称为缺氧（hypoxia）。缺氧是造成细胞损伤的最常见原因，也是存在于多种疾病中的基本病理过程之一。临床上可通过测定血氧指标反映组织供氧和耗氧量的变化。

二、反映血氧状态的有关指标

（一）血氧分压

血氧分压为溶解在血液中的氧分子所产生的张力。正常人动脉血氧分压（arterial partial pressure of oxygen, PaO₂）约为 13.3kPa（100mmHg），PaO₂ 的高低主要取决于吸入气体的氧分压和外呼吸功能；静脉血氧分压（venous partial pressure of oxygen, PvO₂）为 5.33kPa（40mmHg），主要取决于组织摄取和利用氧的能力。

（二）血氧容量

血氧容量（oxygen binding capacity in blood, CO₂max）是指在氧分压 20kPa（150mmHg）、二氧化碳分压 5.33kPa（40mmHg）和温度 38℃ 的条件下，100ml 血液中的血红蛋白（hemoglobin, Hb）被氧充分饱和时的最大带氧量，取决于血红蛋白的质和量。在氧充分饱和时 1g Hb 可结合 1.34ml 氧，按 15g Hb/dl 计算，血氧容量正常值约为 20ml/dl。血氧容量的高低反映血液携带氧的能力。

（三）血氧含量

血氧含量（oxygen content in blood, CO₂）为 100ml 血液的实际带氧量，包括血浆中溶解的氧和结合于血红蛋白中的氧量。但由于溶解氧仅有 0.3ml/dl，故血氧含量主要是指 100ml 血液中的血红蛋白结合的氧，主要取决于血氧分压和血红蛋白的质和量。动脉血氧含量（CaO₂）约为 19ml/dl；静脉血氧含量（CvO₂）约为 14ml/dl。动脉血氧含量与静脉血氧含量的差值称为动-静脉血氧含量差，它反映组织的摄氧量。由于各组织器官耗氧量不同，各器官动-静脉血氧含量差存在差异，平均约为 6~8ml/dl。

（四）血氧饱和度

血氧饱和度（oxygen saturation of hemoglobin, SO₂）是指血红蛋白与氧结合的百分数，可用公式表述为： $SO_2 = (\text{血氧含量} - \text{溶解氧量}) / \text{血氧容量} \times 100\%$ ，正常动脉血氧饱和度（SaO₂）为 95%~97%；静脉血氧饱和度（SvO₂）为 75%，主要取决于血氧分压。血氧饱和度和血氧分压之间的关系称为氧合血红蛋白解离曲线，简称为氧解离曲线（图5-1）。

血氧饱和度与血氧分压之间呈近似 S 形曲线，曲线上段，当 PaO_2 在 8.0~13.3kPa (60~100mmHg) 之间时，曲线较平坦，表明在此范围内 PaO_2 的变化对血氧饱和度的影响不大，有利于肺泡气中的氧与血红蛋白结合。曲线下段，当 PaO_2 在 2.0~8.0kPa (15~60mmHg) 之间时，曲线较陡直， PaO_2 稍有变化，血氧饱和度就有明显改变，有利于处于低氧环境的组织细胞摄取氧。 P_{50} 指血氧饱和度为 50% 时的氧分压，正常为 3.47~3.6kPa (26~27mmHg)，是反映血红蛋白与氧亲和力的指标。当红细胞内 2,3-二磷酸甘油酸 (2,3-diphosphoglyceric acid, 2,3-DPG) 增多、酸中毒、 CO_2 增多及血温增高时，血红蛋白与氧的亲合力降低，在相同氧分压下血氧饱和度降低，氧解离曲线右移， P_{50} 增加；反之则左移， P_{50} 减少。

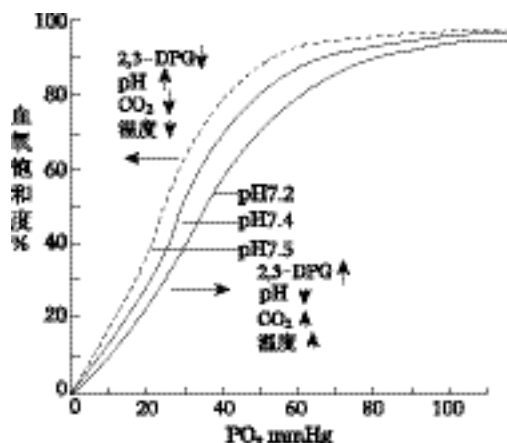


图 5-1 氧合血红蛋白解离曲线及影响因素

第二节 缺氧的类型、原因和发病机制

按照发生的速度，可将缺氧分为急性缺氧和慢性缺氧。按照血氧分压的变化，可将缺氧分为低张性低氧血症和等张性低氧血症。按照原因，可将缺氧分为乏氧性缺氧、血液性缺氧、循环性缺氧和组织性缺氧四种类型。

一、乏氧性缺氧

乏氧性缺氧 (hypoxic hypoxia) 主要指肺泡氧分压降低或静脉血分流入动脉引起的缺氧。其基本特征是动脉血氧分压降低，血氧含量减少，组织供氧不足，又称低张性低氧血症 (hypotonic hypoxemia)。

(一) 原因与机制

1. 吸入气 PO_2 过低 多见于海拔 3000~4000m 以上的高原或高空，随着海拔的升高，大气压降低，吸入气中的 PO_2 降低。在通气不良的矿井和坑道吸入气中氧分压也降低。因吸入气 PO_2 过低使进入肺泡进行气体交换的氧不足。 PaO_2 降低使血液向组织弥散氧的速度减慢，以致供应组织的氧不足，造成细胞缺氧。因吸入气氧不足而引起的缺氧又称为大气性缺氧 (atmospheric hypoxia)。

2. 外呼吸功能障碍 肺通气功能障碍可引起肺泡气 PO_2 降低；肺换气功能障碍使经肺

泡扩散到血液中的氧减少，动脉血氧分压和血氧含量不足，导致组织细胞缺氧。因肺通气和肺换气障碍引起的缺氧又称为呼吸性缺氧（respiratory hypoxia）。

3. 静脉血分流入动脉血 在有右向左分流的先天性心脏病患者，如 Fallot 三联征，因室间隔缺损伴有肺动脉狭窄或肺动脉高压，右心的压力高于左心，未经氧合的静脉血可直接掺入左心动脉血，导致 PaO_2 降低。另外，严重创伤、休克时也可发生肺内动静脉短路，静脉血未经氧合即掺入动脉，引起 PaO_2 降低。

（二）血氧变化的特点

1. 乏氧性缺氧时 PaO_2 降低，动脉血氧含量减少，血氧饱和度降低，导致组织供氧不足。但慢性缺氧患者，组织对氧的利用代偿性增强，故动-静脉血氧含量差相对增加，静脉血氧分压、血氧饱和度和血氧含量降低。当动脉血氧含量明显降低时，则动-静脉血氧含量差降低。

2. 乏氧性缺氧时，因血红蛋白与氧结合的能力未改变，血氧容量正常。如果是慢性缺氧，可因单位容积血液内红细胞和血红蛋白代偿性增加，使血氧容量增加。

3. 急性乏氧性缺氧患者， PaO_2 降低，兴奋颈动脉体和主动脉体化学感受器而引起代偿性通气过度，二氧化碳排出过多，缓解机体缺氧同时使动脉血 PaCO_2 降低。但如果伴有通气障碍，则使二氧化碳排出减少，动脉血 PaCO_2 升高。

4. 正常情况下，毛细血管中脱氧血红蛋白的平均浓度为 2.6g/dl 。乏氧性缺氧时，动脉血和静脉血中氧合血红蛋白含量降低，脱氧血红蛋白增多。当毛细血管血液中脱氧血红蛋白的平均浓度超过 5g/dl 时，皮肤和黏膜呈青紫色，称为发绀（cyanosis）。

二、血液性缺氧

氧与血红蛋白结合是血液携带氧的主要形式。由于血红蛋白质或量的改变，以致血液携带氧的能力降低而引起的缺氧称为血液性缺氧（hemic hypoxia）。因血氧分压正常，故又称为等张性低氧血症（isotonic hypoxemia）。

（一）原因与机制

1. 贫血 严重贫血时血红蛋白含量减少，血液携带氧量降低，供给细胞的氧不足，又称为贫血性缺氧（anemic hypoxia）。

2. 一氧化碳中毒 一氧化碳（carbon monoxide, CO）是含碳物质不完全燃烧时产生的一种气体，CO 可与血红蛋白结合成为碳氧血红蛋白（carboxyhemoglobin, HbCO），而且 CO 与血红蛋白的亲合力是氧的 210 倍。当吸入气中含 0.1% 的 CO 时，约 50% 的血红蛋白与 CO 形成 HbCO 而失去携带氧的能力。另外，当 CO 与血红蛋白分子中某个血红素结合后，将增加其余 3 个血红素对氧的亲合力，使氧解离曲线左移，血红蛋白中已结合的氧释放减少。CO 还能抑制红细胞内糖酵解，使 2,3-DPG 生成减少，氧解离曲线左移，进一步加重组织缺氧。当血液中碳氧血红蛋白达到 10%~20% 时为轻度中毒，可出现头痛、无力、眩晕、恶心、呕吐等症状；血液中碳氧血红蛋白达到 30%~40% 时为中度中毒，病人可发生昏迷；当碳氧血红蛋白达到 50% 时为重度中毒，可迅速出现昏迷、痉挛、呼吸困难以至呼吸麻痹而死亡。

3. 高铁血红蛋白血症 血红素中的二价铁在氧化剂的催化下氧化成三价铁，形成高铁血红蛋白（methemoglobin）。生理状态下，血液中还原剂如 NADH、维生素 C 和还原型谷胱甘肽等不断将高铁血红蛋白还原成二价铁的血红蛋白，使高铁血红蛋白含量仅占血红蛋白

总量的1%~2%。当食用大量含硝酸盐的腌菜后，硝酸盐在肠道被细菌还原为亚硝酸盐。亚硝酸盐可使大量血红蛋白氧化成高铁血红蛋白。因进食引起高铁血红蛋白血症，使患者皮肤出现类似发绀的咖啡色，称为肠源性发绀（enterogenous cyanosis）。高铁血红蛋白中的三价铁与羟基牢固结合而失去携带氧的能力。而且当血红蛋白分子的四个二价铁有一部分被氧化成三价铁后，还使剩余的二价铁与氧的亲合力增强，导致氧解离曲线左移，高铁血红蛋白向细胞释放氧减少。过氯酸盐等其他氧化剂也可引起高铁血红蛋白血症。

（二）血氧变化的特点

1. 血液性缺氧时，因外呼吸功能和吸入气体氧分压正常，故 PaO_2 及血氧饱和度正常。因血红蛋白的质或量改变，造成血氧容量和动脉血氧含量降低。贫血性缺氧时，虽然 PaO_2 正常，但当氧向细胞释放时，毛细血管内氧分压降低较快，造成毛细血管和组织细胞之间的氧分压梯度降低，使弥散入细胞的氧减少，动-静脉血氧含量差减小。当一氧化碳中毒和高铁血红蛋白血症时，由于血红蛋白和氧的亲合力增加，结合的氧释放到细胞减少，动-静脉血氧含量差也减小。

2. 严重贫血患者面色苍白，即使合并乏氧性缺氧，其脱氧血红蛋白也不易达到 5g/dl，所以不易出现发绀。碳氧血红蛋白颜色鲜红，故一氧化碳中毒的患者皮肤和黏膜呈现櫻桃红色。高铁血红蛋白呈棕褐色，患者皮肤和黏膜呈咖啡色或类似发绀。

三、循环性缺氧

循环性缺氧（circulatory hypoxia）是指因组织血流量减少引起的组织供氧不足，又称为低动力性缺氧（hypokinetic hypoxia）。

（一）病因与机制

1. 组织缺血 组织细胞的供氧量取决于单位时间的供血量 and 动脉血氧含量，由于动脉压降低或动脉阻塞造成的组织灌注量不足称为缺血性缺氧（ischemic hypoxia）。例如，休克和心力衰竭患者因心输出量减少可造成全身组织供血不足；动脉血栓形成、动脉炎或动脉粥样硬化造成的动脉阻塞，可引起所支配的局部器官和组织发生缺血性缺氧。

2. 组织淤血 静脉压升高可使血液回流受阻，毛细血管床淤血造成组织缺氧，称为淤血性缺氧（congestive hypoxia）。右心衰竭可造成右心房压升高，大静脉特别是下腔静脉回流受阻，全身广泛的毛细血管床淤血；而静脉栓塞或静脉炎可引起某支静脉回流障碍，造成局部组织淤血性缺氧。

（二）血氧变化的特点

1. 不累及肺血流的循环性缺氧， PaO_2 、血氧容量、动脉血氧含量和血氧饱和度均正常。由于缺血或淤血造成的血流缓慢，使血液流经毛细血管时间延长，细胞从单位容量血液中摄取的氧量增多，造成静脉血氧含量降低，动-静脉血氧含量差增大。

2. 循环性缺氧时因供应组织的血液总量降低，弥散到组织细胞的总氧量仍不能满足细胞的需要而发生缺氧。缺血性缺氧的患者，因供应组织的血量不足，皮肤可苍白。淤血性缺氧的患者，血液淤滞在毛细血管床形成了更多的脱氧血红蛋白，可出现发绀。

3. 循环性缺氧，酸性代谢产物堆积，氧离曲线右移，氧易于与血红蛋白脱离，使组织摄氧量增加。如果氧离曲线过度右移，氧与血红蛋白亲合力降低，使肺毛细血管中的血红蛋白结合氧减少，反而加重组织缺氧。

4. 当左心衰竭或肺动脉栓塞引起广泛的肺淤血或缺氧时，因呼吸功能障碍而合并呼吸性缺氧，此时患者 PaO₂、动脉血氧含量和血氧饱和度可降低。

四、组织性缺氧

正常情况下，细胞内 80% 的氧在线粒体内通过氧化磷酸化过程经单电子还原成水，并产生能量，其余 20% 的氧在羟化酶和加氧酶等的催化下，参与核、内质网和高尔基体内的生物合成、物质降解和解毒反应。在组织供氧正常的情况下，因组织细胞不能利用氧进行新陈代谢，使生物有氧氧化过程受阻所引起的缺氧称为组织性缺氧（histogenous hypoxia）或氧利用障碍性缺氧（dysoxidative hypoxia）。

（一）病因与机制

1. 抑制细胞氧化磷酸化 细胞色素分子中的铁通过可逆性氧化还原反应进行电子传递，这是细胞氧化磷酸化的关键步骤。各种氰化物如 HCN、KCN、NaCN 和 NH₄CN 等可经消化道、呼吸道或皮肤进入人体，分解出 CN⁻。CN⁻ 迅速与氧化型细胞色素氧化酶的 Fe³⁺ 结合成氰化高铁细胞色素氧化酶，阻碍其还原为 Fe²⁺ 的还原型细胞色素氧化酶，使呼吸链的电子传递无法进行。三氧化二砷（砒霜）、五氧化二砷、甲醛、许多药物和硫化物等，主要通过抑制呼吸链的酶类或与其结合，导致呼吸链受阻，影响氧化磷酸化过程；甲醇通过其氧化产物甲醛与细胞色素氧化酶的结合，导致呼吸链中断。因毒性物质抑制细胞生物氧化引起的缺氧又称为组织中毒性缺氧（histotoxic hypoxia）。

2. 线粒体损伤 细菌毒素、严重缺氧、钙超载、大剂量放射线照射和高压氧等均可以抑制线粒体呼吸功能或造成线粒体结构损伤，引起细胞生物氧化障碍。

3. 维生素缺乏 维生素 B₁ 是丙酮酸脱氢酶的辅酶成分，脚气病患者可因丙酮酸氧化脱羧障碍，影响细胞有氧氧化过程。维生素 PP 是辅酶 I 和辅酶 II 的组成成分，均参与氧化还原反应。维生素严重缺乏，可抑制细胞生物氧化，引起组织利用氧障碍。

（二）血氧变化的特点

组织性缺氧时，PaO₂、动脉血氧含量、动脉血氧容量和血氧饱和度均正常。由于细胞生物氧化过程受损，不能充分利用氧，故静脉血氧分压和血氧含量均高于正常，动-静脉血氧含量差减小。因氧合血红蛋白增多，使患者皮肤和黏膜呈现玫瑰红色。

各型缺氧的血氧变化特点见表 5-1。在临床上有些患者还可发生混合性缺氧。例如，心力衰竭时主要表现为循环性缺氧，若合并肺水肿，又可发生乏氧性缺氧。感染性休克时可引起循环性缺氧，细菌毒素可造成细胞损伤发生组织性缺氧，如合并急性呼吸窘迫综合征又伴有乏氧性缺氧。

表 5-1 各型缺氧的血氧变化特点

缺氧类型	动脉血氧分压	血氧容量	动脉血氧含量	动脉血氧饱和度	动-静脉血氧含量差
低张性缺氧	↓	N 或 ↑	↓	↓	↓ 或 N
血液性缺氧	N	↓ 或 N	↓	N	↓
循环性缺氧	N	N	N	N	↑
组织性缺氧	N	N	N	N	↓

注：↓降低，↑升高，N 不变

第三节 缺氧对机体的影响

缺氧对机体的影响因缺氧的原因、速度和患者的反应性而不同。机体在不同的条件下对缺氧的耐受性不同，机体代谢率高（如甲状腺功能亢进）或活动增加者对缺氧的耐受性差；而低温和适度锻炼可增强机体对缺氧的耐受性。不同类型缺氧对机体影响既有相似之处又各具特点。轻度缺氧机体以代偿反应为主，而重度缺氧则造成机体的功能和代谢障碍，甚至形态结构损伤。急性缺氧时机体往往来不及充分发挥代偿作用，以损伤表现为主；而慢性缺氧时机体的代偿反应和缺氧的损伤作用并存。下面以乏氧性缺氧为例，介绍缺氧对机体的影响。

一、呼吸系统的变化

（一）代偿性反应

当 PaO_2 低于 8.0kPa (60mmHg) 时，可刺激颈动脉体和主动脉体的外周化学感受器，反射性兴奋呼吸中枢，使肺通气量增加。如果同时伴有 pH 值降低和高碳酸血症，则呼吸运动加强更明显。呼吸运动增强的代偿意义在于：①增加肺泡通气量和肺泡气 PO_2 ，进而增加 PaO_2 。同时，增加 CO_2 的排出，降低 PaCO_2 ；②胸廓运动增强使胸腔负压增大，可增加回心血量，进而增加心输出量和肺血流量，有利于血液摄取和运输更多的氧。

呼吸的改变与缺氧持续的时间有关。短时间缺氧可即刻增加肺通气量，同时 CO_2 排出过多，引起低碳酸血症和呼吸性碱中毒，这对呼吸中枢有抑制作用，限制了肺通气量的明显增加。如缺氧时间过长，致使外周化学感受器的敏感性降低，呼吸运动减弱，肺通气量降低。这在一定程度上解决了因呼吸运动加强使耗氧量增加与供氧量不足的矛盾，具有一定的代偿意义。

血液性缺氧、循环性缺氧和组织性缺氧的患者，如果不合并 PaO_2 降低，呼吸系统的代偿不明显。

（二）损伤性变化

1. 高原肺水肿 高原肺水肿是指在进入 4000m 高原后 $1\sim 4$ 天内，出现头痛、胸闷、咳嗽、发绀、呼吸困难、血性泡沫痰，甚至神志不清，肺部听诊有湿性啰音。国内外统计资料表明，高原肺水肿的发病率为 $5.7\%\sim 17.7\%$ 。高原肺水肿的发病机制尚不清楚，可能与缺氧引起肺血管及外周血管收缩，进而造成肺动脉高压有关。

2. 中枢性呼吸衰竭 当 PaO_2 低于 30mmHg 时，缺氧对呼吸中枢的直接抑制作用超过 PaO_2 降低对外周化学感受器的兴奋作用，发生中枢性呼吸衰竭。表现为呼吸抑制，呼吸节律和频率不规则，肺通气量减少，最终可因呼吸中枢麻痹导致呼吸停止或死亡。

二、循环系统的变化

（一）代偿性反应

乏氧性缺氧引起的循环系统的代偿反应主要是心输出量增加、血流重新分布、肺血管收缩和毛细血管增生。

1. 心输出量增加 心输出量增加主要由于：①心率加快：过去认为心率加快是外周化

学感受器反射性兴奋心血管中枢的结果。目前认为, PaO₂ 降低引起胸廓运动增强, 可刺激肺的牵张感受器, 反射性地兴奋交感神经, 造成心率加快; ②心肌收缩力增加: PaO₂ 降低引起交感神经兴奋, 儿茶酚胺释放增多, 作用于心肌细胞 β 肾上腺素能受体, 引起正性肌力作用; ③回心血量增多: 乏氧性缺氧时, 胸廓运动度增大也有利于增加回心血量, 进而增加心输出量。通过增加心输出量, 使供应组织细胞的血量增多, 可提高组织的供氧量, 对急性缺氧有一定的代偿意义。

2. 肺血管收缩 肺泡气氧分压降低时, 可引起肺小动脉收缩, 肺循环阻力增加, 肺动脉高压。局部肺血管收缩使血流转向通气充分的肺泡, 使血液充分氧合。急性缺氧引起的肺血管收缩是维持通气和血流比例相适应的代偿性保护机制。缺氧引起肺小动脉收缩机制尚不完全清楚, 主要涉及下列调节机制: ①钙内流增加引起肺小动脉收缩: 急性缺氧可抑制电压依赖性钾通道, 使钾离子外流减少, 膜电位降低, 引起细胞膜去极化, 从而激活电压依赖性钙通道开放, Ca²⁺ 内流增加引起肺血管收缩。应用钙通道阻断剂可减轻肺血流量降低, 提示钙内流介导氧分压降低引起的肺血管平滑肌收缩; ②体液因素的作用: 缺氧时肺血管内皮细胞、肺泡巨噬细胞和肥大细胞等合成和释放多种血管活性物质, 其中包括血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)、内皮素 (endothelin, ET) 和血栓素 A₂ (thromboxane A₂, TXA₂) 等缩血管物质, 以及一氧化氮 (nitric oxide, NO) 和前列环素 (prostacyclin, PGI₂) 等扩血管物质。缩血管物质和扩血管物质在维持血管张力方面起重要作用。缺氧时以缩血管物质增多占优势, 使肺小动脉收缩; ③交感神经的作用: 肺血管 α 肾上腺素受体密度较高, 对儿茶酚胺的敏感性较高, 交感神经兴奋时肺小动脉收缩明显。

3. 血流重新分布 缺氧时心和脑供血量有所增多, 而皮肤、内脏、骨骼肌和肾的组织血流量减少。血流重新分布的机制是: ①心和脑组织缺氧时生成了大量的乳酸、腺苷和 PGI₂ 等扩血管物质, 从而增加了心、脑重要生命器官的供血供氧量; ②与肺血管不同, 缺氧引起心、脑血管平滑肌细胞膜的钾通道开放, 钾外向电流增加, 细胞膜超极化, Ca²⁺ 进入细胞内减少, 血管平滑肌松弛, 血管扩张; ③不同器官的血管对儿茶酚胺的反应性不同。皮肤、内脏、骨骼肌和肾脏的血管 α 受体密度高, 对儿茶酚胺的敏感性较高, 收缩明显, 供血量减少。

4. 组织毛细血管密度增加 长期缺氧时, 促使缺氧组织内毛细血管增生, 密度增加, 尤其是脑、心和骨骼肌的毛细血管增生明显。氧从血管内向组织细胞弥散的距离缩短, 从而增加了对组织的供氧量。

(二) 损伤性变化

1. 肺动脉高压 慢性阻塞性肺疾患或久居高原者可引起长期肺泡气氧分压降低。慢性缺氧可使肺小动脉持续收缩, 导致肺循环阻力增加, 右心室后负荷增加。长期肺血管收缩, 将导致肺血管重塑, 主要表现为血管平滑肌细胞和成纤维细胞的肥大和增生, 血管壁中胶原和弹性纤维沉积, 使血管壁增厚变硬, 形成持续的肺动脉高压, 久之造成右心肥大甚至右心衰竭。内皮素等缩血管物质, 可抑制钾外流, 促进钙内流, 加重肺血管收缩和管壁硬化。

2. 心肌舒缩功能降低 严重缺氧可损伤心肌的收缩和舒张功能, 因同时存在的肺动脉高压, 病人首先表现为右心衰竭, 严重时出现全心衰竭。缺氧时心肌舒缩功能障碍的发生机制是: ①缺氧使心肌 ATP 生成减少, 能量供应不足; ②ATP 不足引起心肌细胞膜和肌浆网钙转运功能障碍, 心肌钙转运和分布异常; ③慢性缺氧时, 红细胞代偿性增多, 血液黏滞度

增高，心肌射血阻力增大；④严重的心肌缺氧可造成心肌收缩蛋白的破坏，心肌挛缩或断裂，使心肌舒缩功能降低；⑤缺氧所致的酸中毒和高血钾，导致心肌收缩力降低。

3. 心律失常 严重缺氧可引起窦性心动过缓、期前收缩，甚至发生心室纤颤。严重的 PO_2 降低可经颈动脉体反射性地兴奋迷走神经，导致窦性心动过缓。缺氧使细胞内外离子分布异常，心肌内 K^+ 减少， Na^+ 增加，静息膜电位降低，心肌兴奋性和自律性增高，传导性降低，易发生异位心律和传导阻滞。

4. 回心血量减少 缺氧时细胞生成大量乳酸和腺苷等扩血管物质，使血液淤滞于外周血管。严重缺氧可直接抑制呼吸中枢，胸廓运动减弱，回心血量减少。回心血量减少，进一步降低心输出量，使组织的供血供氧量进一步减少。

三、血液系统的变化

(一) 代偿性反应

血液系统对缺氧的代偿反应是通过增加红细胞数量和氧解离曲线右移实现的。

1. 红细胞和血红蛋白增多 久居高原者红细胞和血红蛋白数量明显高于平原地区的居民，红细胞可达 $6 \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白可达 $210g/L$ 。慢性缺氧时红细胞增多主要是由于肾生成和释放红细胞生成素增加。红细胞生成素是分子量为34000的糖蛋白，能促进干细胞分化为原红细胞，并促进其增殖和成熟，加速血红蛋白合成，使骨髓中的网织红细胞和红细胞释放入血。红细胞增加可升高动脉血氧容量和血氧含量，提高血液的携氧能力，增加组织供氧。

2. 氧解离曲线右移 2,3-DPG是红细胞内糖酵解过程的中间产物，其主要功能是调节血红蛋白的运氧功能。缺氧时2,3-DPG增多，氧解离曲线右移。一方面，脱氧血红蛋白与2,3-DPG结合后分子构型稳定，使其不易与氧结合。另一方面，2,3-DPG是一种不能透出红细胞膜的有机酸，它的增加可使红细胞内pH降低，导致血红蛋白与氧的亲合力降低，使红细胞向组织释放更多的氧。氧离曲线右移，究竟对机体有利还是有害，视具体情况而定。当 PaO_2 在60mmHg以上时，因处于氧解离曲线的平坦部分，血红蛋白与氧的亲合力降低时，有利于向组织供氧，具有代偿意义；但当 PaO_2 降至60mmHg以下时，因处于氧解离曲线陡直部分，血红蛋白与氧的亲合力降低时，可使血液在肺部结合的氧明显减少，使之失去代偿作用。

(二) 损伤性变化

如果血液中红细胞过度增加，会引起血液黏滞度增高，血流阻力增大，心脏的后负荷增高，这是缺氧时发生心力衰竭的重要原因之一。在吸入气 PO_2 明显降低的情况下，红细胞内过多的2,3-DPG将妨碍血红蛋白与氧结合，使动脉血氧含量过低，供应组织的氧严重不足。

四、中枢神经系统的变化

脑重仅为体重的2%左右，而脑血流量约占心输出量的15%。脑所需能量主要是来自葡萄糖的有氧氧化，脑耗氧量约为总耗氧量的23%，而脑内葡萄糖和氧的贮备很少，所以脑对缺氧十分敏感。脑灰质比白质的耗氧量多5倍，对缺氧的耐受性更差。缺氧直接损害中枢神经系统的功能，急性缺氧可出现头痛、情绪激动，思维力、记忆力、判断力降低或丧失以及运动不协调，严重者可出现惊厥和昏迷。当 PaO_2 降至2.7kPa(20mmHg)达几分钟后病人将死亡。慢性缺氧时精神神经症状比较缓和，表现有注意力不集中、易疲劳、嗜睡及精神

抑郁等症状。

缺氧致中枢神经系统功能障碍与脑水肿和脑细胞受损有关。脑水肿的发生机制是：①缺氧直接扩张脑血管，增加脑血流量和脑毛细血管内压，组织液生成增多；②缺氧致代谢性酸中毒可增加毛细血管壁通透性，造成间质性脑水肿；③缺氧致 ATP 生成减少，细胞膜钠泵功能障碍，细胞内钠水潴留；④脑充血和脑水肿使颅内压增高，脑压高又可压迫脑血管加重脑缺血和脑缺氧，形成恶性循环。缺氧时神经细胞膜电位降低，神经介质合成减少以及能量代谢障碍等均可引起神经系统功能紊乱。

五、组织细胞的变化

(一) 代偿性反应

在供氧不足的情况下，生物有氧氧化过程障碍，组织细胞可通过增强无氧酵解过程和提
高利用氧的能力来获取维持生命活动所需的能量。

1. 线粒体数目增多 慢性缺氧时，细胞内线粒体的数目和膜的表面积增加，呼吸链中酶活性增高，使细胞利用氧的能力增强。如胎儿在母体内处于相对缺氧的环境，其细胞线粒体的呼吸功能为成年者的 3 倍，于出生后 10~14 天，线粒体呼吸功能降至成年者水平。

2. 糖无氧酵解增强 磷酸果糖激酶是糖酵解的限速酶。缺氧时，ATP 生成减少，可激活磷酸果糖激酶，使糖酵解增强，在一定程度上补偿能量的不足。

3. 肌红蛋白增加 久居高原的人骨骼肌内肌红蛋白含量增多。肌红蛋白与氧的亲合力明显高于血红蛋白与氧的亲合力。因此，肌红蛋白可从血液中摄取更多的氧，增加氧在体内的贮存。在 PaO_2 进一步降低时，肌红蛋白可释放出一定量的氧供细胞利用。

4. 低代谢状态 缺氧可使细胞的耗能过程减弱，如糖、蛋白质合成减少，离子泵功能抑制等，使细胞处于低代谢状态，减少能量的消耗，有利于缺氧时的生存。

(二) 损伤性变化

缺氧性细胞损伤主要为细胞膜、线粒体及溶酶体的改变。

1. 细胞膜的损伤 细胞膜是细胞缺氧最早发生损伤的部位。主要是因为细胞膜离子泵功能障碍、膜通透性增加、膜流动性下降和膜受体功能障碍。

严重缺氧时，ATP 生成减少，使钠泵功能障碍，细胞内 Na^+ 增多，促进细胞内水、钠潴留，导致细胞内水肿；严重缺氧使细胞膜通透性增加，细胞内 K^+ 顺浓度差流出细胞，使细胞外 K^+ 浓度升高。细胞内 K^+ 缺乏，影响合成代谢和酶的功能，进一步影响离子泵的功能和 ATP 的生成。因细胞膜通透性增加，细胞外 Ca^{2+} 顺浓度差进入细胞内。缺氧时 Ca^{2+} 转运出细胞减少及被肌浆网摄取减少，均造成细胞内 Ca^{2+} 浓度升高，进而激活磷脂酶促进膜磷脂降解，损伤细胞膜和细胞器膜。线粒体过多地摄入 Ca^{2+} ，与线粒体内含磷酸根的化合物结合，形成不溶性磷酸钙，加重 ATP 生成不足。细胞内 Ca^{2+} 增加还可以增强 Ca^{2+} 依赖性蛋白激酶的活性，促进氧自由基生成，进而引起自由基对细胞的损伤。

2. 线粒体的损伤 轻度缺氧或缺氧早期，线粒体的呼吸功能是代偿性增强的。严重缺氧时，首先影响线粒体外的氧利用，使神经介质的生成和生物转化过程抑制。当线粒体部位的 PO_2 降低到临界点 0.13kPa (1mmHg) 时，可抑制线粒体内脱氢酶的功能，ATP 生成进一步减少，造成线粒体的呼吸功能障碍，严重时引起结构损伤，表现为线粒体肿胀、嵴断裂崩解、钙盐沉积、外膜破裂和基质外溢。

3. 溶酶体的损伤 缺氧引起的酸中毒和钙超载可激活磷脂酶，分解膜磷脂，使溶酶体膜的稳定性降低，通透性增高，严重时溶酶体膜可以破裂。溶酶体内蛋白水解酶逸出引起细胞自溶；溶酶体酶进入血液循环可破坏多种组织，造成广泛的细胞损伤。

第四节 缺氧治疗的病理生理基础

防治缺氧应消除引起缺氧的原因。如改善肺的通气和换气功能；应用维生素 C 等还原剂促进高铁血红蛋白还原；对先天性心脏病患者，应及时进行手术治疗；对急性组织中毒性缺氧的患者，应及时解毒。

吸氧是治疗缺氧的基本方法，对各种类型的缺氧均有一定疗效，但因缺氧的类型不同，氧疗的效果有较大差异。吸氧对乏氧性缺氧最为有效。吸氧能提高肺泡气 PO_2 ，促进氧在肺中的弥散和交换，提高 PaO_2 和血氧饱和度，增加动脉血氧含量。高原肺水肿患者吸入纯氧具有特殊的疗效，吸氧后数小时至数日，肺水肿症状可显著缓解，肺部体征随之消失。但是对于有右至左分流的病人，因吸入的氧无法与那些流入左心的静脉血液起氧合作用，对改善缺氧的作用较小。

血液性缺氧、循环性缺氧和组织性缺氧的共同特点是 PaO_2 和动脉血氧饱和度正常。吸入高浓度氧可以提高 PaO_2 ，但与血红蛋白结合的氧增加很有限，而血浆内物理溶解的氧量可明显增加。高压氧治疗对 PaO_2 正常的缺氧病人可通过增加溶解氧量改善对组织的供氧。另外，对 CO 中毒病人， PaO_2 增高后，氧可与 CO 竞争与血红蛋白结合，从而加速 CO 与血红蛋白解离，有很好的疗效。组织性缺氧的主要问题是细胞利用氧障碍，组织供氧一般是正常的。氧疗可提高血液和组织之间 PO_2 梯度，增加氧向组织弥散，也可有一定治疗作用。

病例 10

男性患者，77 岁，咳嗽、痰多、喘憋加重伴发热 3 天入院。患者 20 年前开始反复发作咳嗽、咳痰并有时伴喘憋，上述症状往往于冬季加重，经常住院治疗并能缓解出院。本次于入院前 3 天受凉后出现发热，尤以夜间为著，畏寒，咳嗽，咳较多量脓痰，喘憋加重并且夜间不能平卧，来院就诊。

体格检查：体温 $38.9^{\circ}C$ ，脉搏 120 次/分，呼吸 28 次/分。口唇、指尖部皮肤发绀。胸廓略呈桶状，肋间隙稍增宽，双肺呼吸音粗并可闻及大量痰鸣音，右下肺呼吸音低。

辅助检查：血常规：白细胞 $13.9 \times 10^9/L$ ，红细胞 $6.0 \times 10^{12}/L$ ，中性粒细胞 83.5%；动脉血气分析结果：pH 7.14， PaO_2 42mmHg， $PaCO_2$ 80mmHg；胸透提示双侧肺纹理加重，右下肺片絮状阴影。

问题：

1. 联系患者的临床表现分析其发生机制。
2. 患者是否有缺氧？其血气变化的特点是什么？

(王岩梅)