



第六章 发 热



学习目标

通过本章内容的学习，学生应能：

◆掌握

发热、过热、发热激活物和内生致热原的概念，发热激活物、内生致热原、发热中枢正调节介质及负调节介质的种类。

◆熟悉

发热的基本机制，发热的时相，发热时机体的代谢与功能变化。

◆了解

发热的防治原则。

案例 6-1

患者，女，53岁，发热、咳嗽4天。患者4天前受凉后，出现头痛、头晕、寒战，体温高达40℃，伴咳嗽、咳痰。无痰中带血，无咽痛，无胸痛及关节痛。门诊给予感冒灵颗粒及退热止咳药后，体温仍在38℃到40℃之间波动。病后食欲及睡眠较差，大小便正常，体重无变化。既往体健，个人史、家族史无特殊。查体：T 39℃，P 100次/分，R 22次/分，BP 125/80mmHg，咽无充血，扁桃体不大，胸廓无畸形，双肺呼吸音粗，左上肺叩浊音，语音震颤增强，可闻及湿啰音，心界不大，心率100次/分，律齐，无杂音，腹部触诊无异常，四肢张力正常。血常规：Hb 130g/L，WBC $11.7 \times 10^9/L$ ，其中中性粒细胞0.79，嗜酸性粒细胞0.01，淋巴细胞0.2，尿常规(-)，便常规(-)。初步诊断：左侧肺炎（肺炎球菌性可能性大），入院后给予抗感染及对症处理后痊愈出院。

问题与思考：

1. 患者的体温为什么升高？其机制是什么？
2. 对该患者应如何处理和护理？

第一节 概 述

生理状态下，机体体温维持于相对恒定水平，正常成人维持在37℃左右，一般早晨6点体温最低，下午4~6点体温最高，每昼夜上下波动不超过1℃。机体体温相对稳定通过体温调节中枢的调节而实现。体温调节的高级中枢位于视前区下丘脑前部（preoptic anterior hypothalamus, POAH），次级中枢位于延髓、脊髓等部位，大脑皮质还参与体温的行为性调节。关于体温中枢的调节方式，目前大多仍以“调定点（set point, SP）”学说来解释。该学说认





为，体温调节机制类似恒温器。POAH 神经元的活动设定了一个调定点，正常成人此点温度为 37℃。如果体温偏离此数值，则通过反馈系统将信息传递至体温调节中枢，对产热或散热活动加以调节，从而维持体温的恒定。

体温升高分为生理性体温升高和病理性体温升高（图 6-1），发热属于后者。发热（fever）是指在致热原的作用下，因体温调定点上移引起的调节性体温升高（超过正常体温 0.5℃）。发热时体温调节功能仍正常，只不过是由于体温调定点上移，体温调节在高水平上进行而已。此外，非调节性体温升高也属于病理性体温升高，又称之为过热。过热是由于体温调节障碍（如体温调节中枢损伤）、散热障碍（皮肤鱼鳞病和环境高温所致中暑等）或产热过多（甲状腺功能亢进）等，体温调节系统不能将体温控制在与调定点相适应的水平上，是被动性体温升高，体温调定点未发生变化。

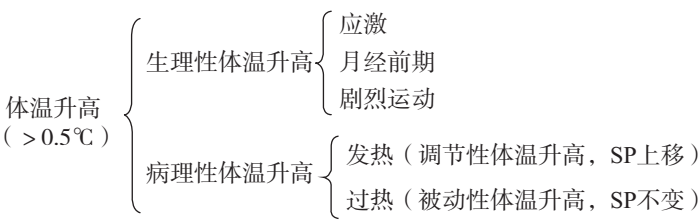


图 6-1 体温升高的类型（SP：体温调定点）

某些生理情况也可引起体温升高，如剧烈运动、女性月经前期、心理性应激等，称之为生理性体温升高。生理性体温升高随着生理过程结束，体温自动恢复正常，不对机体产生任何危害，无需治疗。

发热不是独立的疾病，而是多种疾病的重要病理过程和临床表现，常常出现于疾病早期，是疾病发生的信号之一。密切观察体温变化对判断病情、评价疗效和估计预后具有重要意义。

第二节 发热病因

一、发热激活物的概念

在正常情况下，机体产热与散热保持动态平衡。当发热激活物作用于机体，可引起产内生致热原细胞激活并释放内生致热原（endogenous pyrogen, EP），EP 入脑并作用于体温调节中枢，通过中枢介质的释放继而引起调定点的上移，最终引起发热。

发热激活物（pyrogenic activator）是指引起产内生致热原细胞激活并释放内生致热原从而导致机体发热的物质，包括外致热原（exogenous pyrogen）和某些体内产物等。传统上把发热激活物和内生致热原，通称为致热原（pyrogen）。

二、发热激活物的种类与特性

（一）外致热原

来自体外的致热物质称为外致热原，主要指病原微生物及其产物，包括细菌、病毒、真菌、螺旋体、立克次体、支原体等，是引起发热性疾病的主要发热激活物。

1. 细菌

（1）革兰阳性细菌：此类细菌感染是常见的发热原因，主要菌群包括葡萄球菌、溶血性链球菌、肺炎链球菌及白喉杆菌等。体内实验显示：给家兔静脉注射活的或加热杀死的葡萄球





菌,均可引起机体发热;体外实验亦证实:加热杀死的葡萄球菌与白细胞共孵育,可导致白细胞激活并释放大量内生致热原。此类细菌除了菌体致热外,其代谢产物及细胞壁中的肽聚糖也是重要的致热物质。代谢产物中,外毒素最为重要,微量注射即可导致动物发热,如白喉杆菌产生的白喉毒素、葡萄球菌释放的肠毒素、A型溶血性链球菌的红疹毒素等。肽聚糖是革兰阳性细菌和革兰阴性细菌细胞壁中的主要成分。与革兰阴性细菌细胞壁的脂多糖相似,肽聚糖在体内外也能激活白细胞产生和释放内生致热原,具有致热性。

(2) 革兰阴性细菌:典型菌群有大肠埃希菌、伤寒杆菌、淋球菌、脑膜炎球菌、志贺菌等。全菌体以及细胞壁中的肽聚糖、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS),均为致热原,尤其是脂多糖,又称内毒素(endotoxin, ET),是最常见的外致热原。体外实验显示,微量ET与白细胞共培养,便可引起白细胞释放内生致热原;给予家兔和犬静脉内注射ET后,血清中可增加大量的内生致热原。因此,目前认为内毒素性发热是由于ET引起产内生致热原细胞激活和释放内生致热原所致。ET由脂质A、核心多糖及O抗原多糖侧链组成,其中脂质A是其主要致热成分。ET为水溶性物质,致热效应强大,常掩盖全菌体被吞噬后对机体的致热作用。ET存在种属差异,在自然界的分布很广,耐热性强(一般需干热160℃、2小时方能灭活),普通方法难以清除,是临床输液及血液制品的主要污染物。ET反复注射可导致动物产生耐受性。

ET分子量很大(1000~2000kD),不易透过血脑屏障。一般认为,LPS首先与脂多糖结合蛋白(LPS binding protein, LBP)结合,然后其复合物进一步与巨噬细胞上的CD14受体结合,从而促进巨噬细胞合成并释放多种内生致热原(如IL-1、IL-6和TNF- α),这些内生致热原分子量小,能透过血脑屏障进入大脑,通过兴奋花生四烯酸通路,促进前列腺素E₂的合成与释放。目前不能完全排除ET本身或其降解产物进入大脑发挥直接致热效应的可能性。有学者认为,大剂量注射ET,有可能引起血脑屏障通透性增加而致少量ET通过,或者由于某些病理过程(如传染、毒血症或高热)亦可增加血脑屏障通透性,从而导致ET或其降解产物得以通过。

(3) 分枝杆菌:典型菌群为结核杆菌,其菌体及细胞壁中所含的肽聚糖、多糖和蛋白质均可致热。结核病活动期患者多数都有明显发热和盗汗,且往往出现于临床其他症状之前。

2. 病毒 最常见的有流感病毒、冠状病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、风疹病毒、柯萨奇病毒等。病毒是以其包膜的脂蛋白及所含有的血凝素致热,流感病毒还含有一种毒素样物质,也可引起发热。家兔静脉注射流感病毒或麻疹病毒后引起发热,同时血清中检测到内生致热原。通过脂溶剂处理病毒去除病毒包膜后,其感染和致热效应消失。

3. 真菌 许多真菌感染引起的疾病也出现发热,其致热原是全菌体和菌体内所含的荚膜多糖及蛋白质。如白色念珠菌感染引起的鹅口疮,组织胞浆菌感染所致的肺炎,新型隐球菌感染引起的慢性脑膜炎等均伴有发热。动物实验还发现无致病力的酵母菌也可引起发热。

4. 螺旋体 常见的有钩端螺旋体、回归热螺旋体和梅毒螺旋体。螺旋体感染也是引起发热的原因之一。致热物质不一,如回归热螺旋体因代谢裂解产物入血引起发热,主要表现为周期性高热、全身疼痛和肝脾大;钩端螺旋体通过溶血素和细胞毒因子引起发热,表现为发热、乏力、头痛。梅毒螺旋体感染后出现低热,可能是螺旋体内所含的外毒素引起。

5. 疟原虫 疟原虫感染人体后,其潜隐子进入红细胞并发育成裂殖子,随着红细胞破裂,大量裂殖子及其代谢产物(疟色素)释入血液,引发高热。

其他病原微生物如支原体、衣原体、立克次体感染机体后,也可以其胞壁中的脂多糖致热,如支原体肺炎、衣原体肺炎、附红细胞体病等。

(二) 体内产物

1. 抗原-抗体复合物 许多自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、类风湿、皮炎)均





可出现顽固性发热,患者血液循环中持续存在的抗原-抗体复合物可能是其发热激活物。实验显示,牛血清白蛋白对正常家兔无致热作用,而用牛血清白蛋白致敏家兔并将其血清转移给正常家兔,然后再用特异性抗原攻击受血动物时,可引起后者发热,这表明抗原-抗体复合物对产内生致热原细胞可能有激活作用。

2. 类固醇 体内某些类固醇产物对人体有致热效应。将睾酮的代谢产物——本胆烷醇酮给人肌肉注射后可引起明显的发热,本胆烷醇酮与人的外周血白细胞共培养可刺激单核-吞噬细胞释放内生致热原。某些周期性发热,原因不明,而患者血浆中本胆烷醇酮浓度升高。石胆酸也有类似作用。然而,其他类固醇如糖皮质激素和雌激素,则抑制 EP 的产生与释放。因此,有人认为某些周期性发热可能是由于类固醇代谢失衡引起。

3. 致炎刺激物及无菌性坏死组织 炎性渗出物,如硅酸盐结晶和尿酸盐结晶等,它们在体内不仅可以引起炎症反应,还能激活产内生致热原细胞分泌 EP,引起发热,如痛风。此外,大面积烧伤、严重创伤、心肌梗死、肺梗死、大手术后(非伤口感染)、物理及化学因素等所造成的组织坏死均可引起无菌性炎症,其组织蛋白的分解产物是其发热激活物,或者组织坏死所致的无菌性炎症释放某些发热激活物。

4. 淋巴因子 淋巴细胞本身不会产生内生致热原,但淋巴细胞致敏后(如用抗原或外凝集素刺激)可产生淋巴因子,后者能够激活产致热原细胞释放 EP。这类细胞主要是 T 淋巴细胞。实验显示,用卡介苗致敏家兔,而后用旧结核菌素攻击可引起发热。这种反应可通过致敏的脾或淋巴结细胞被动转移给正常家兔。目前关于淋巴因子及其与内生致热原关系的研究正逐渐受到人们重视。

大多数外致热原分子量大,尤其是内毒素,因此不能透过血脑屏障直接作用于体温调节中枢。但是外致热原可激活血液中的单核-吞噬细胞、中性粒细胞及嗜酸性粒细胞,使其产生并释放内生致热原,从而引起发热。

第三节 发热的发病机制

根据体温“调定点”学说,发热的核心问题是内生致热原引起体温调节中枢调定点上移,从而导致调节性体温升高。一般认为,发热的发病机制包括以下 3 个环节(图 6-2)。

一、内生致热原

很久以前人们就在思考,既然多种疾病都伴有发热,那么其中是否存在一种共同的物质

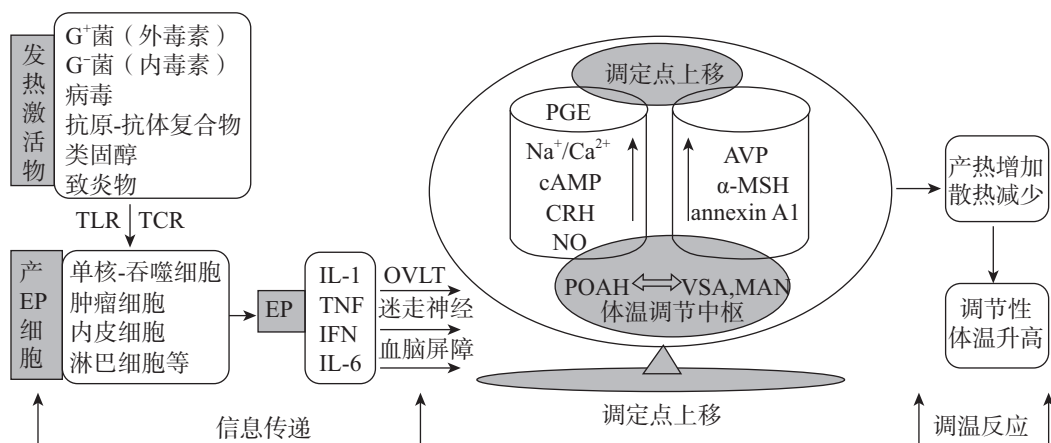


图 6-2 发热的发病机制





在起作用？1948年，Beeson从家兔无菌性腹腔渗出液白细胞中分离出一种物质，给予正常家兔静脉注射后10～15min体温开始上升，1小时左右达高峰。后来在发热动物血清中发现类似物质，由于此物质来自体内，故又称内生致热原（EP）。内生致热原是指产EP细胞在发热激活物的作用下，产生和释放的能引起体温升高的物质，又称为白细胞致热原（leukocytic pyrogen, LP）。EP作为“信使”，将致热信息经血流或其他方式传递给体温调节中枢。

（一）产EP细胞

在发热激活物的作用下，机体多种细胞可被激活。所有能够产生和释放EP的细胞都称之为产EP细胞，主要有以下三类：①单核-巨噬细胞类：包括血单核细胞和各种组织巨噬细胞；②肿瘤细胞类：包括骨髓单核细胞性肿瘤细胞、白血病细胞、肾癌细胞等；③其他细胞：包括血管内皮细胞、肾小球系膜细胞、星形胶质细胞等。

（二）EP的种类与性质

内生致热原属于自身免疫系统的一部分，为小分子的蛋白质，其耐热性低，加热70℃、20分钟即可破坏其致热效应；EP含有特殊的肽键，胃蛋白酶和胰蛋白酶均可使其致热性破坏；EP具有高度的抗原特异性，其致热性在某些种系动物中可出现交叉反应；除引起发热外，EP还能引起疾病急性期的多种反应。自1948年Beeson发现白细胞致热原以来，已有多种具有致热效应的细胞因子被不断发现，如白细胞介素-1（interleukin-1, IL-1）、白细胞介素-2（IL-2）、白细胞介素-6（IL-6）、白细胞介素-8（IL-8）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）、干扰素（interferon, IFN）、巨噬细胞炎症蛋白-1（macrophage inflammatory protein-1, MIP-1）、睫状神经营养因子（ciliary neurotrophic factor, CNF）以及内皮素（endothelin, ET）等。其中有些细胞因子缺乏较系统研究。截至目前，被公认为与人类发热性疾病有关的EP有以下五种：

1. 白细胞介素-1 是最早发现的EP，主要来源于单核-吞噬细胞，其次为内皮细胞、星形胶质细胞、成纤维细胞、肿瘤细胞等。IL-1是一种分子量为17kD的多肽类物质，不耐热（70℃、30min即可失活），可分为IL-1 α 和IL-1 β 两种亚型。IL-1致热性很强，为单相热，通过作用于相应的受体而引起致热效应，IL-1受体分布于脑内，主要在下丘脑外表区域，与体温调节中枢邻近。给家兔、大鼠静脉注射微量IL-1便可引起典型的发热反应，并且不产生耐受性；将IL-1注入大鼠下丘脑前部，可导致热敏神经元放电频率降低，冷敏神经元放电频率增加，这些反应可被前列腺素合成抑制剂水杨酸钠阻断。IL-1不仅引起发热，其生物学效应还包括诱导急性期反应、活化并增殖淋巴细胞，增强吞噬细胞的杀菌功能等。

2. 肿瘤坏死因子 1975年，Carswell等发现接种卡介苗的小鼠注射细菌LPS后，血清中出现一种能使多种肿瘤发生出血性坏死的物质，将其命名为肿瘤坏死因子。TNF是机体主要EP之一，可分为TNF- α 和TNF- β 两种亚型，前者分子量为17kD，后者分子量为25kD，两种亚型均能人工重组。TNF以TNF- α 为主，二者致热活性相似。给动物静脉注射中小剂量TNF- α （50～200ng/kg）引起单相热，大剂量则为双相热。TNF- α 主要由单核-吞噬细胞分泌，内皮细胞、中性粒细胞、肥大细胞等亦能分泌；TNF- β 是一种淋巴因子，主要由活化的T淋巴细胞分泌。TNF不耐热，70℃，30min即可失活，但有很强的致热效应，将TNF注入家兔、大鼠等脑室或静脉内可引起明显发热，此作用可被环加氧酶抑制剂布洛芬阻断。TNF的致热效应可能是通过直接刺激下丘脑体温调节中枢引起，也可能是通过刺激巨噬细胞产生IL-1，还可通过TNF- α 、IL-1刺激其他细胞释放IL-6。除引起体温调定点上移外，TNF还可产生许多其他生物学效应（如杀伤或抑制肿瘤细胞、诱导肝细胞合成急性期蛋白、提高中性粒细胞的吞噬能力、抗感染等）。

3. 白细胞介素-6 IL-6是一种分子量为21kD的糖蛋白，由单核-吞噬细胞、淋巴细胞、内皮细胞及成纤维细胞分泌。IL-6主要受ET、IL-1、TNF、病毒等的诱导而产生，致热





作用较 IL-1 和 TNF 弱。给鼠、家兔静脉或脑内注入 IL-6, 可引起明显发热, 该反应可被布洛芬或吲哚美辛阻断。IL-6 同时还具有促进 B 淋巴细胞增生、分化和 IgG 合成等生物学效应。

4. 干扰素 IFN 是病毒感染引起发热的主要 EP, 是一种具有抗病毒、抗肿瘤作用的蛋白质, 可由 T 淋巴细胞、白细胞、成纤维细胞、NK 细胞等产生。IFN 不耐热, 60℃、40 分钟可灭活, 包括 α 、 β 、 γ 三型。提纯的和人工重组的 IFN 对人和动物都有致热作用。1984 年, Dinarello 等发现给家兔静脉注射人干扰素, 可引起单相热。IFN 可使脑内前列腺素 E_2 (prostaglandin E_2 , PGE_2) 水平升高, 该发热反应可被 PG 合成抑制剂阻断。与 IL-1 和 TNF 不同, IFN 反复注射可引起耐受性。此外, IFN 还具有促进 TNF 及 NK 细胞活性的作用。

5. 巨噬细胞炎症蛋白 1988 年, Wolpe 等首次发现: 巨噬细胞受内毒素刺激后可产生一种单核细胞因子, 同时该因子经皮下注射能引起炎症反应, 故取名为巨噬细胞炎症蛋白-1 (MIP-1)。家兔静脉注射微量 MIP-1 可引起剂量依赖性体温升高, 热型为单相热, 发热潜伏期较短。单独脑室内注射 MIP-1, 也能引起发热, 此作用与 IL-1 无关, 因此, MIP-1 也被认为是一种内生致热原, 但目前其详细作用机制尚未完全阐述清楚。MIP-1 可由多种细胞产生, 除单核-巨噬细胞之外, 内皮细胞、成纤维细胞、B 细胞、中性粒细胞等也能产生 MIP-1。

同一刺激可引起多种内生致热原产生, 共同导致机体发热, 同时内生致热原之间也可以相互诱导、相互影响。一般而言, 病毒性发热多与 IFN 有关, 而 ET 引起的发热多与 IL-1 及 TNF 有关。对于大多数发热过程而言, 很可能是多种内生致热原同时或先后作用的结果。

(三) EP 的产生和释放

EP 的产生和释放过程是一个复杂的细胞信号传递和基因表达的调控过程, 具体包括以下环节:

1. 产 EP 细胞的激活 发热激活物如 LPS 可结合并激活产 EP 细胞, 经典的产 EP 细胞活化方式主要有 2 种: ① Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 介导的细胞活化: 此方式是革兰阴性菌 LPS 激活产 EP 细胞的方式。在上皮细胞和内皮细胞, LPS 首先与血清中 LBP 结合生成复合物, 随后此复合物中的 LPS 又与可溶性 CD14 (sCD14) 结合形成 LPS-sCD14 复合物, 再作用于相应的细胞上的 TLR, 最终导致细胞活化; 在单核-吞噬细胞, LPS 与 LBP 先形成复合物后, 又与细胞膜表面的 mCD14 结合, 形成 LPS-LBP-CD14 三重复合物, 再经 TLR 激活细胞。较大剂量的 LPS 可不通过 CD14 途径直接使单核-吞噬细胞激活产生 EP。② T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 介导的 T 淋巴细胞活化途径: 此方式为革兰阳性菌的外毒素活化 T 淋巴细胞的方式, 此方式亦可激活 B 淋巴细胞和单核-吞噬细胞。细菌抗原可直接结合抗原提呈细胞上主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC)-II 类分子的抗原结合槽外侧, 以超抗原形式与淋巴细胞上的 TCR 结合, 从而导致一种或多种蛋白酪氨酸激酶活化。

2. EP 的产生和释放 经过上述两种受体激活后启动相应的信号转导途径, 激活核转录因子, 使内生致热原 (如 TNF、IL-1、IL-6 等) 的基因表达启动, EP 合成增多并释放入血而产生致热效应。

(四) EP 信号传入中枢的途径

作为发热信使的 EP, 只有 IL-1 和 TNF 等水解产生的短肽可以自由通过血脑屏障, 而大分子多肽难以透过血脑屏障, 目前认为 EP 可能通过以下途径发挥作用。

1. 经下丘脑终板血管器 目前认为此途径可能是 EP 作用于体温调节中枢的主要通路。终板血管器 (organum vasculosum laminae terminalis, OVLT) 位于第三脑室壁视上隐窝处, 紧邻 POAH。该部位的毛细血管属于有孔毛细血管, 是血脑屏障的薄弱部位, 对大分子物质有较高的通透性。因此 EP 可能经此弥散入体温调节中枢。但也有人认为, OVLT 处分布有巨噬细胞、神经胶质细胞等相关细胞, EP 可能不直接进入脑内, 而是与相关细胞的膜受体识别结合, 产生发热介质, 从而将致热原的信息传入 POAH。





2. 经迷走神经 动物实验显示,大鼠腹腔内注入 LPS 可上调脑内 IL-1 的生成,而切断膈下迷走神经传入纤维,则脑内 IL-1 mRNA 的转录被阻断,并无发热反应。因此,目前认为胸、腹腔的致热信号可通过迷走神经传入中枢。

3. 经血脑屏障 有学者认为 EP 可通过血脑屏障直接传递发热信息。目前推测有两种途径,一种是 EP 通过血脑屏障上存在的 IL-1、IL-6、TNF 等蛋白质分子可饱和转运机制,将相应的 EP 特异性地转运入脑;另一种认为,EP 可能从脉络丛部位渗入或者通过易化扩散入脑。但这些推测尚未完全证实。有人认为,大剂量 IL-1 和 TNF 注射引起的双峰热,其中第一峰的出现可能与其直接作用于体温调节中枢有关。此外, TNF 和 MIP-1 的致热效应也被认为是直接传递的结果。

二、体温调节中枢调定点上移

(一) 体温调节中枢

一般认为,基本的体温调节中枢位于 POAH,该区含有温敏神经元,可感受和整合来自外周和深部的温度信息,损伤该区可引起体温调节障碍。将微量致热原注入 POAH 可引起明显的发热反应,同时测到该部位的发热介质显著升高。POAH 主要表现为体温的正调节,为正调节中枢。而其他一些中枢部位,如中杏仁核 (medial amygdaloid nucleus, MAN)、腹中隔区 (ventral septal area, VSA) 和弓状核可释放中枢解热介质,主要参与负向体温调节,是负调节中枢。当致热信息传入中枢后,启动体温正负调节机制,一方面引起体温上升,另一方面通过负性调节限制体温过度升高。正负调节的相互作用决定调定点上移的水平及发热的幅度和病程。

(二) 发热的中枢调节介质

大量研究表明,从静脉注射 EP 到机体体温升高,需要经过一段潜伏期。多数学者认为,内生致热原无论以何种方式入脑,它们只是作为“信使”传递信息,而不是导致调定点上移的最终物质。当 EP 到达下丘脑后可能引起了某些中枢发热介质的释放,继而使体温调节中枢的调定点上移,引起发热。根据调节效能的不同,可将中枢发热介质分为以下两类:

1. 正调节介质

(1) 前列腺素 E (prostaglandin E, PGE): 目前最被公认的中枢发热介质,以 PGE₂ 为主,其致热敏感点在 POAH,已有许多资料加以证实:①动物静脉注射 EP 引起发热的同时,脑脊液及第四脑室中 PGE 升高,在下丘脑前部微量注射 PGE,也可导致动物发热;②下丘脑组织与 EP 体外共培养,细胞合成 PGE 增多;③给予 PGE 合成阻断剂阿司匹林,对 EP 引起的发热有解热作用,同时, PGE 在脑脊液及脑室中的含量也降低。这些均显示发热与 PGE 浓度升高密切相关。

但是近来也有一些资料不支持 PGE 作为发热的中枢介质,有人提出花生四烯酸比 PGE 更有条件作为发热介质。实验发现,花生四烯酸注入多种动物脑室内均可引起明显发热。花生四烯酸是 PGE 的前体物质,其致热效应不受 PGE 拮抗剂及水杨酸类药物的影响。但也有相反的资料,相关研究需进一步深入。

(2) Na⁺/Ca²⁺ 比值: Na⁺/Ca²⁺ 比值可能在发热机制中担负着重要的介质作用,最先于 1970 年由 Feldberg 和 Myers 等提出。研究发现,在多种动物脑室内灌注 Na⁺ 可使体温很快升高,而灌注 Ca²⁺ 可使体温很快降低;脑室内灌注降钙剂 (EGTA) 也能引起体温升高。目前认为 EP 可能先引起体温调节中枢 Na⁺/Ca²⁺ 比值升高,然后通过其他环节使调定点上移。

(3) 环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP): cAMP 作为细胞内第二信使,可能是 EP 升高“调定点”过程中的重要环节。把外源性 cAMP 注入多种动物 (猫、兔、鼠) 脑室内可迅速引起发热,且潜伏期明显短于 EP 性发热;应用茶碱 (磷酸二酯酶抑制剂,抑制 cAMP 分解) 可增强外源性 cAMP 的致热效应,而应用尼克酸 (磷酸二酯酶激活剂,加快





cAMP 分解), 则减弱此致热效应; 在致热因素或 EP 诱导发热期间, 动物脑脊液中 cAMP 明显增多, 并与体温呈正相关。而高温导致的过热, 脑脊液中 cAMP 无明显变化。

有研究显示, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 比值升高不直接引起调定点上移, 而是通过 cAMP 而起作用。我国学者发现, 当应用降钙剂 (EGTA) 灌注家兔脑室引起发热时, 脑脊液中 cAMP 水平明显增高, 而如果预先用 CaCl_2 阻断 EGTA, 则可抑制脑脊液中 cAMP 的增高及致热效应。这种现象在其他 EP 诱导的发热中也可观察到。有人提出 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 比值改变影响体温调定点的作用途径为 “EP $\rightarrow$ 下丘脑 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 比值 $\uparrow \rightarrow$ cAMP $\uparrow \rightarrow$ 调定点上移”。因此, 许多学者认为 cAMP 可能是更接近终末环节的发热介质。

(4) 促肾上腺皮质激素释放素 (corticotrophin releasing hormone, CRH): 主要由室旁核和杏仁核的神经元所分泌, 是一种 41 肽的神经激素, 调控垂体合成并释放 ACTH、 β -内啡肽及黑素细胞刺激素等。CRH 不仅能调节垂体, 而且还是一种中枢致热介质。在离体和在体的下丘脑组织, IL-1、IL-6 等内生致热原均能刺激下丘脑释放 CRH, 应用 CRH 单克隆抗体中和 CRH 或 CRH 受体拮抗剂阻断 CRH 的作用, 可完全抑制 IL-1 β 及 IL-6 的致热效应。脑室内注射 CRH 可明显升高动物的脑温和结肠温度, 同时下丘脑 cAMP 含量增加, 药物降低 cAMP 水平可阻断 CRH 的致热效应, 这说明 CRH 可能通过调节 cAMP 引起发热。但也有实验发现给发热动物脑室内注入 CRH 可使其升高的体温降下来。因此, 目前倾向认为 CRH 可能是一种双向调节介质。

(5) 一氧化氮 (nitric oxide, NO): NO 是一种新型神经递质, 广泛分布于中枢神经系统。有研究显示, NO 与发热有关, 其作用机制可能涉及 3 个方面: ①作用于 POAH、OVLT 等部位, 介导发热时的体温升高; ②刺激棕色脂肪组织的代谢活动引起产热增加; ③抑制发热时负调节介质的合成与释放。

2. 负调节介质 发热时机体的体温升高极少超过 41°C , 动物实验显示, 即使增加致热原的剂量也难以超越此界限, 这意味着体内必然存在发热的自我限制机制。这种发热时体温升高被限制在某一特定范围以下的现象称为热限, 这是一种自我保护功能和自稳调节机制, 可避免脑细胞高温损伤, 具有极其重要的生物学意义。热限的形成可能与发热的负反馈调节有关。在负反馈调节中, 脑内生成的降温介质可能发挥了主要作用, 称为 “负调节介质”, 主要包括:

(1) 精氨酸加压素 (arginine vasopressin, AVP): AVP 是由下丘脑视上核、室旁核及腹中隔神经元合成的神经垂体肽类激素, 与多种中枢神经系统功能 (如心血管中枢和学习记忆功能) 有关。研究表明, AVP 是一种重要的中枢体温负调节介质, 其依据在于: ①给大鼠、兔、猫、羊脑内或静脉注入微量 AVP 具有解热作用; ②其解热机制可随环境温度的不同而异: 25°C 时, AVP 通过增强散热来实现解热目的, 而 4°C 时, 则通过减少产热来发挥解热效应; ③在 AVP 作用下, 大鼠 IL-1 诱导的发热减弱, 而应用 AVP 拮抗剂或受体阻断剂可明显阻断其解热效应。AVP 有 V_1 、 V_2 两种受体, 某些解热药物 (如布洛芬) 可能通过 V_1 受体起作用, 新生儿在感染时可不出现发热, 可能与他们血浆中高水平的 AVP 有关。

(2) α -黑素细胞刺激素 (α -melanocyte-stimulating hormone, α -MSH): 由腺垂体分泌的一种十三肽激素, 解热作用极强, 其解热作用比对乙酰氨基酚 (扑热息痛) 大 25 000 倍。其主要试验依据有: ①将 α -MSH 经不同途径注入动物的脑室、VSA、POAH、静脉等, 均能削弱 EP 诱导的发热, 其中以 VSA 效应最强; ②在 EP 诱导发热时, 脑室中隔区 α -MSH 含量最高, 而且将 α -MSH 注入此区可使发热明显减弱, 说明其解热效应的作用位点是 VSA; ③预先给家兔注射 α -MSH 抗体以阻断内源性 α -MSH 的作用后, 再用 IL-1 致热时, 其致热效应明显增强, 发热时间显著延长, 这说明内源性 α -MSH 能够限制发热的程度和持续时间; ④应用 α -MSH 解热时, 家兔的主要散热器官——耳朵的皮肤温度增高, 说明 α -MSH 发挥解热作用与增强散热有关。





(3) 膜联蛋白 A1 (annexin A1): 是一种钙依赖性磷脂结合蛋白, 主要存在于脑、肺等器官之中, 又称为脂皮质蛋白-1 (lipocortin-1)。研究发现糖皮质激素是通过释放脑内膜联蛋白 A1 而发挥解热作用。向大鼠脑内注射膜联蛋白 A1, IL-1 β 、IL-6、CRH 的致热作用可被明显抑制。

综上所述, 发热时机体对发热激活物损伤性刺激的反应及调控是一个有序递进、逐级整合并准确将致热信息传递至体温调节中枢的过程。当致热信息从外周传入中枢后, 一方面启动正调节中枢释放介质使体温升高, 另一方面引起负调节介质释放, 使体温上升高度限制在特定范围, 使发热不至于过高。由正负调节相互作用共同控制着“调定点”上移的水平和时间。

三、发热的时相

发热机制的中心环节是体温调节中枢体温调定点的上移。正常生理状态下, 体温中枢的调定点温度为 37℃ 左右。发热时, 体内外发热激活物引起产 EP 细胞激活并释放 EP, EP 经血液循环入脑, 在 POAH 或 OVLT 邻近处, 启动体温正调节中枢, 致使正调节介质释放增多, 引起调定点上移。此时, 为了与上移的新调定点相适应, 机体发动调温反应, 产热增加 (寒战), 散热减少 (皮肤血管收缩), 机体体温逐步升高。与此同时, 体温负调节中枢也被启动, 负调节介质发挥作用, 通过与正调节介质配合, 有效地将体温调节中枢调定点的上移和体温的升高限制在特定范围 (即很少超过 41℃) 内, 从而产生热限现象。

发热持续一段时间后, 随着发热激活物的消失, EP 及增多的介质被清除或降解, 调定点逐步恢复至正常水平, 体温相应地也降至正常。多数发热特别是急性传染病和急性炎症引起的发热, 其发热过程大致分为 3 个时相 (图 6-3), 每个时相有各自的临床和热代谢特点。

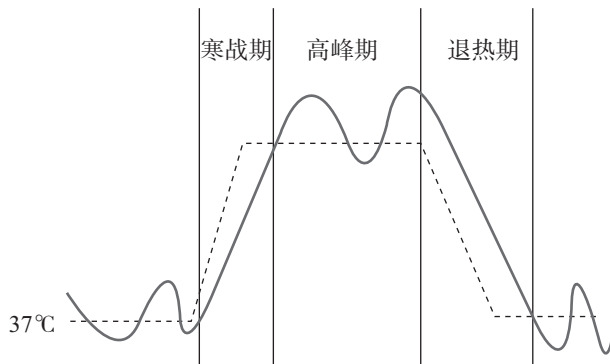


图 6-3 发热的三个时期

(一) 体温上升期 (寒战期)

处于发热的初始阶段, 历时数小时至数天, 以正调节为优势。由于“调定点”上移, 原来的正常体温低于调定点水平, 变成了“冷刺激”, 体温调节中枢发出调控指令, 引起升温反应。

临床上, 患者主要表现为畏寒、皮肤苍白, 严重者可出现“鸡皮疙瘩”和寒战。此期相当于健康人暴露于冷环境时出现的生理反应。一方面, 交感神经兴奋, 皮肤血管收缩、血流减少使皮肤苍白。皮温降低刺激冷感受器, 信息传入中枢引起患者发冷或畏寒。交感神经传出冲动还可使皮肤立毛肌收缩, 关闭汗腺, 出现“鸡皮疙瘩”。另一方面下丘脑寒战中枢兴奋, 冲动经脊髓侧索的网状脊髓束和红核脊髓束, 通过运动神经传递至运动终板, 引起骨骼肌紧张和不随意地周期性收缩 (即寒战)。由于屈肌和伸肌同时收缩, 所以不表现外功, 但产热率高, 代谢可比正常增加 4 ~ 5 倍。此期热代谢的特点是散热减少, 产热增多, 产热大于散热, 体温因而上升。

(二) 高温持续期 (高峰期)

当体温上升到新调定点水平时, 不再继续升高, 而是在这个与新调定点相适应的高水平上





波动，所以此期为高温持续期，也可称为高峰期或稽留期。此期持续时间因病而异，短者数小时（如疟疾），长者数周（如伤寒）。

由于此期体温已与调定点相适应，所以患者寒战、“鸡皮疙瘩”等症状消失，并开始出现散热反应。此期患者自觉酷热，皮肤发红、口干舌燥；皮肤血管由收缩转为扩张，血流增多，因而皮肤发红；由于温度较高的血液灌流使皮温升高，热感受器兴奋并将信息传入中枢而使患者产生酷热感。此外，高热时水分经皮肤大量蒸发，引起皮肤、口唇干燥。本期热代谢特点是中心体温与上升的调定点水平相适应，产热和散热在较高水平上保持相对平衡。

（三）体温下降期（退热期）

经历了高温持续期后，随着发热激活物、EP 及发热介质的不断消除，体温调定点逐渐恢复至正常水平。此时由于体温高于调定点，POAH 的温敏神经元发放频率增加，引起降温反应，使体温逐步恢复到与正常调定点相适应的水平。此期历时数小时至数天，以负调节为优势。

此期患者大量出汗，皮肤潮湿。由于调定点水平低于中心体温，因此，下丘脑发出降温指令，一方面交感神经抑制，皮肤血管扩张，散热增加，另一方面刺激发汗中枢，汗腺分泌增加，患者大量出汗，严重者可致脱水。本期热代谢特点是散热多于产热，故体温下降，直至与回降的调定点相适应。对退热期患者应注意防止因大汗所致的细胞外液容量不足，甚至低血容量性休克，尤其是体温骤降或伴有心功能障碍者，更应密切注意。



知识链接

不明原因发热

发热可由多种病因（如感染、肿瘤、自身免疫病和血液病等）引起，无法明确病因者称为不明原因发热（fever of unknown origin, FUO）。FUO 的临床诊断包含 3 个要点：①发热病程 ≥ 3 周；②体温多次 $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ ；③经一周详细的检查仍不能确诊。需同时满足以上 3 个条件才能诊断。

问题：

不明原因发热如何鉴别与治疗？

第四节 发热时机体代谢与功能的变化

除原发病引起的机体改变外，发热时体温升高、EP 作用以及体温调节效应也可使机体出现一系列代谢和功能的变化。

一、生理功能的改变

（一）中枢神经系统

发热时的症状主要集中在中枢神经系统，患者常感不适、头痛、头晕、嗜睡等，这些是 EP 直接作用的结果。由于高热（ $40 \sim 41^{\circ}\text{C}$ ）及交感神经兴奋患者可出现烦躁、谵妄、幻觉，持续高热还可引起昏迷。有些高热患者神经系统可处于抑制状态，出现淡漠、嗜睡，可能与 IL-1 的作用有关。

小儿（6 个月至 4 岁）中枢神经系统发育尚未成熟，高热易产生热惊厥，这是小儿时期最常见的惊厥原因，通常在发热 24 小时内出现。具有家族史，热性惊厥反复发作的患儿发生癫痫的几率增加。





（二）循环系统

发热时心率加快，且体温每升高 1°C ，心率约增加 18（12 ~ 27）次 / 分，儿童增加更明显，这是交感 - 肾上腺髓质系统兴奋和体温升高直接刺激窦房结所致。另外，代谢增强，耗氧量和二氧化碳生成量增加也会导致心率加快。心率加快一般可使心排出量增加，但对心肌劳损或有潜在心脏病的患者，则加重了心脏负担，容易诱发心力衰竭。在寒战期间，由于心率加快和外周血管收缩，血压可轻度升高；而在高温持续期和退热期，因外周血管舒张，血压轻度下降。少数患者可因体温骤降大量出汗，引起低血容量性休克，需要及时预防和积极抢救。

（三）呼吸系统

发热时呼吸加深加快，严重时，可引起呼吸性碱中毒。其发生机制为：①发热时，血液温度升高刺激呼吸中枢并提高呼吸中枢对 CO_2 的敏感性；②发热时， CO_2 等酸性代谢产物产生增多刺激呼吸中枢。长期高热，由于呼吸中枢兴奋性降低，机体还可能出现呼吸浅表甚至周期性呼吸。

（四）消化系统

由于发热时交感神经兴奋，消化液分泌减少，各种消化酶活性降低，胃肠道蠕动减弱，引起食物在肠道中滞留、消化不良，患者出现食欲下降、厌食、恶心、呕吐、腹胀、便秘等消化道症状。由于唾液分泌减少，患者口干、口腔异味（因唾液对口腔有清洁、杀菌作用）。有资料证明，IL-1、TNF 可引起食欲减退。由于患者对脂肪、蛋白质的消化吸收差，应给予多糖、多维素的清淡饮食。

（五）泌尿系统

体温上升期，一般尿量减少，尿比重增加，颜色变深，这是因为：发热时，交感神经 - 肾上腺髓质系统兴奋，一方面使肾血流减少，肾小球滤过率降低，另一方面使肾小管对水、钠的重吸收功能增强。高温持续期，肾小管上皮细胞可发生营养不良，出现混浊肿胀，尿中可出现蛋白和管型。体温下降期，则尿量明显增多，比重下降，尿的颜色变浅。

（六）免疫系统

EP 本身就是免疫调控因子：IL-1、IL-6 可刺激 T、B 淋巴细胞增生和活化，诱导肝细胞分泌急性期蛋白；IFN 是一种抗病毒体液因子，能增强巨噬细胞和天然杀伤细胞（NK）的活性；TNF 具有抗肿瘤功能，能增强吞噬细胞的杀菌活性，促进 B 淋巴细胞分化，并诱导其他细胞因子的生成。此外，发热时 EP 会降低血清铁水平，而铁是许多微生物生长繁殖所必需，所以发热不利于细菌生长。因此，发热使免疫系统整体功能增强。有研究表明，一定高温能灭活对高温敏感的病原微生物，如淋球菌、肺炎球菌和梅毒螺旋体。有学者已将发热疗法用于治疗淋球菌尿道炎和神经梅毒等疾病，并已获得了成功。但也有资料表明，发热可能会降低免疫细胞功能（如抑制 NK 细胞的活性）和机体的抗感染能力（如人工发热可降低感染了沙门菌的大鼠生存率）。同时，持续高热也可造成免疫系统的功能紊乱。

二、物质代谢的改变

发热时物质代谢变化的主要特点是由于寒战和代谢率的提高使三大营养物质分解增加，这是机体体温升高的物质基础。通常，体温每升高 1°C ，基础代谢率约升高 13%。持久发热可导致物质消耗明显增加，如没有得到及时补充，就可能引起自身物质的消耗，出现消瘦、体重下降等。

（一）糖代谢

发热时糖的分解代谢明显增强，因而对糖的需求增加，血糖增高，肝糖原和肌糖原贮备减少。在正常情况下，肌肉主要依靠糖和脂肪的有氧化提供能量。寒战时肌肉活动增强，氧耗大幅度增加，由于相对氧供不足，无氧酵解加强，组织内大量乳酸生成，可引起代谢性酸中毒，发热时肌肉酸痛可能与此相关。





（二）脂肪代谢

发热时脂肪分解也明显增强。正常情况下脂肪分解供能只占总能量的 20% ~ 50%，发热时由于糖原贮存减少、营养摄取不足以及能量消耗显著增多，引起脂肪分解加强，可占总能量的 60% ~ 80%。此外，交感 - 肾上腺髓质系统兴奋增强以及脂解激素分泌增加，也可促进贮备脂肪动员加速。大量脂肪分解且氧化不全，患者可出现酮血症和酮尿。长期发热的患者，由于脂肪消耗，可日渐消瘦。

棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 是哺乳动物体内非寒战性产热的主要来源，对于维持机体的体温和能量平衡起重要作用。新生儿和冬眠动物有较多 BAT，而成年人却很少。BAT 中富含解偶联蛋白 -1，血管丰富，受交感神经支配。新生儿发热时一般没有明显的寒战反应，产热增加主要依靠 BAT 氧化。有资料显示，恶性疾病或死于严重烧伤伴有高代谢和发热的儿童，其肾周围的 BAT 代谢比对照组高。

（三）蛋白质代谢

发热时组织蛋白也分解供能，蛋白质代谢亦明显加快，因而血浆中游离氨基酸水平增高，尿素氮比正常人高 2 ~ 3 倍，此时如果未能及时补充足够的蛋白质，将产生负氮平衡。蛋白质代谢加速除与体温升高有关外，还与 EP 的作用有关。实验证实，IL-1 可通过 PGE 合成增多导致骨骼肌蛋白大量分解，后者是疾病急性期反应之一，除保证能量供应之外，还可为肝提供大量的游离氨基酸，用于急性期反应蛋白的合成和组织修复。由于蛋白质长期大量消耗，可引起机体抵抗力降低，因此长期发热可致低蛋白性营养不良。

（四）水、电解质代谢

体温上升期，由于交感 - 肾上腺髓质系统兴奋，肾血流量减少，导致尿量明显减少和水钠潴留。在体温下降期，由于出汗增加和利尿恢复，再加上高温持续期经皮肤、呼吸道水分蒸发的增加，可导致水分和 Na^+ 、 K^+ 的大量丢失，严重者引起脱水，此时应及时补充水、电解质。同时，发热时的组织分解增强，细胞内 K^+ 释放入血增多，容易继发高钾血症。

（五）酸碱平衡变化

发热时由于氧化不全产物如乳酸、脂肪酸和酮体等增多，可引起代谢性酸中毒。如持续高热，呼吸加深加快， CO_2 排出过多，可同时合并呼吸性碱中毒。

（六）维生素代谢变化

发热尤其是长期发热患者，由于糖、脂肪和蛋白质分解加强，参与酶系统组成的维生素消耗过多，特别是维生素 B 族及 C 族，应注意及时补充。

第五节 发热防治的病理生理学基础

发热是动物进化过程中获得的保护性反应。发热是否有利于疾病的康复，具体情况应具体分析。一般认为，中、低度的发热能增强单核 - 吞噬细胞系统的功能，促进淋巴细胞的转化，有利于抗体的形成，并能增强肝的解毒功能，这些防御反应均有利于提高机体的抗感染能力。但高热 ($> 40^\circ\text{C}$)、长期发热对机体产生不良影响，可导致烦躁谵妄、负氮平衡、心肺负荷加重、细胞外液容量不足，甚至低血容量性休克等多种危害，须正确认识和及时处理。

一、发热的一般处理

发热是一个重要的疾病信号，典型的体温曲线变化常具有重要的诊断价值，且一定程度的发热有利于增强机体防御功能。某些致病微生物，如淋球菌、梅毒螺旋体等不耐热，一定程度体温升高可将其杀灭。因此，体温 $< 40^\circ\text{C}$ ，且不伴有其他严重疾病者，不必采取解热措施。





通常只补充足量的营养物质、维生素和水，并注意监护患者的心血管功能及水盐代谢情况。

二、必须及时解热的情况

下述情况时，发热能够加重病情，甚至威胁患者生命，应及时退热：

1. 高热 体温过高（ $> 40^{\circ}\text{C}$ ）时，中枢神经系统和心脏可能受到较大的影响，患者可出现明显不适、头痛、意识障碍和惊厥等。正常动物在极度高热的情况下可引起心力衰竭。因此，无论患者有无明显的原发病，均应当机立断，及时解热。小儿体温超过 38.5°C 时，脑细胞就可能受损，甚至出现抽搐，所以对小儿高热患者，更应尽早解热，以防诱发惊厥。

2. 心脏病患者 发热时心率明显增加，循环加快，心脏负担加重，容易诱导心脏病患者发生心力衰竭。因此，对有心肌损害或其他潜在心脏病的发热患者应及早解热。

3. 妊娠期妇女 妊娠早期，发热或人工过热（如洗桑拿浴）可引起胎儿发育障碍，是一个重要的致畸因子；妊娠中、晚期，孕妇循环血量已明显增多，此时发热可进一步加重心脏负担而诱发心力衰竭。因此，应对发热的孕妇及时解热。

4. 肿瘤患者 癌性发热是恶性肿瘤患者的常见症状。此类疾病是慢性消耗性疾病，患者抵抗力低下，发热会进一步增加营养消耗，应注意及时解热。

三、采取解热的措施

1. 药物解热 从发热机制上而言，退热药应具备下述机制之一：①干扰或阻止 EP 的合成和释放：如糖皮质激素可抑制 TNF、IL-6 的产生；②抑制 PGE 的合成：如环氧合酶抑制剂吲哚美辛、乙酰水杨酸等可抑制 PGE 的合成；③促进中枢负调节介质的合成与释放。此外，清热解毒中草药也有一定的解热作用。

2. 物理降温 从发热机制看，在“调定点”未降至正常之前，用物理法强行降低体温会引起机体更明显的产热反应。但当高热将损害中枢神经系统时，头部物理降温将有助于保护脑细胞，如用冰帽或冰袋冷敷头部等。

四、加强高热或持久发热患者的护理

1. 注意纠正患者的水盐代谢和酸碱平衡紊乱，补足水分，预防脱水。
2. 保证充足、易消化的清淡食物，基本原则是高糖、低脂、适量蛋白及丰富维生素。
3. 注意监护心血管功能，尤其是心肌劳损者，在退热期或用解热药致大量排汗时，要防止休克的发生。

小 结

1. 发热是指在致热原的作用下，因体温调定点上移引起的调节性体温升高（超过正常体温 0.5°C ）。

2. 致病微生物的内毒素、外毒素、抗原-抗体复合物、类固醇及致炎物等多种病因均可引起发热，其致热机制基本相同，即上述病因作为发热激活物刺激产生致热原细胞，合成和释放内生致热原，后者入脑后，通过体温调节中枢正、负调节介质的作用而引起“调定点”上移。随后，机体通过调节产热和散热过程，最终引起体温升高。临床上发热大体经历了体温上升期、高温持续期、体温下降期三个时相。

3. 在发热过程中，机体物质代谢增强，中枢神经、循环、呼吸、消化、免疫等系统功能出现变化。高热、长期发热对机体不利，应及时通过药物或物理降温等方法退热。





自测题

一、选择题

1. 临床上的发热是指体温上升超过正常值的
 - A. 0.5°C
 - B. 1.0°C
 - C. 1.5°C
 - D. 2.0°C
 - E. 3.0°C
2. 关于发热概念的描述, 下列哪项**不正确**
 - A. 属于病理性体温升高
 - B. 是调节性体温升高
 - C. 是致热原作用的结果
 - D. 机体产热多于散热引起
 - E. 是临床上一种常见的疾病
3. 注射青霉素可引起发热, 其发热激活物是
 - A. 抗原 - 抗体复合物
 - B. 坏死的局部组织
 - C. 病原微生物
 - D. 青霉素本身
 - E. 淋巴细胞因子
4. 外源性致热原的刺激部位是
 - A. 血脑屏障
 - B. 骨骼肌
 - C. 产 EP 细胞
 - D. 皮肤血管
 - E. 视前区 - 下丘脑前部 (POAH)
5. 发热时共同的信息物质很可能是
 - A. 病原微生物
 - B. 内生致热原
 - C. 外毒素
 - D. cAMP
 - E. 前列腺素
6. 下述哪项为中枢发热介质
 - A. 外毒素
 - B. 前列腺素 E (PGE)
 - C. 白细胞介素 -1 (IL-1)
 - D. 肿瘤坏死因子
 - E. 类固醇
7. 体温调节的高级中枢位于
 - A. 海马
 - B. 大脑皮质
 - C. 视前区 - 下丘脑前部
 - D. 小脑
 - E. 脊髓
8. 寒战的发生是由于
 - A. 运动神经兴奋引起的全身性骨骼肌不随意的周期性收缩
 - B. 交感神经兴奋引起的全身性骨骼肌不随意的僵直性收缩
 - C. 上肢骨骼肌不随意的周期性收缩
 - D. 竖毛肌周期性收缩
 - E. 竖毛肌不随意收缩
9. 寒战期的热代谢特点是
 - A. 散热减少, 产热增加, 体温 $\uparrow$
 - B. 产热减少, 散热增加, 体温 $\uparrow$
 - C. 散热减少, 产热增加, 体温没有变化
 - D. 产热与散热在高水平上相对平衡, 体温保持在高水平
 - E. 产热减少, 散热增加, 体温恒定
10. 发热患者可出现下列哪种酸碱平衡紊乱
 - A. 代谢性酸中毒
 - B. 呼吸性酸中毒
 - C. 代谢性碱中毒
 - D. 混合性酸中毒
 - E. 混合性碱中毒
11. 糖皮质激素可引起散热的主要机制是
 - A. 增强磷酸二酯酶活性
 - B. 抑制腺苷酸环化酶
 - C. 抑制前列腺素 E 合成
 - D. 扩张血管
 - E. 抑制 EP 的合成和释放





二、简答题

1. 发热与过热有何异同?
2. 外毒素通过哪些基本环节使体温升高?
3. 为什么发热时机体体温不会无限制上升?
4. 体温上升期有哪些主要的临床特点? 为什么会出现这些表现?

三、案例题

患者,男,37岁,因“输尿管结石”入院行“输尿管切开取石术”。术后体温升高至 37.6°C ,持续两天,两天后体温下降至 36.5°C ,三天后患者又出现体温升高至 38.9°C 。检查腹部手术切口处红肿,有脓性渗出物, $\text{WBC } 15.8 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞 0.82。

问题:

1. 患者行输尿管切开取石术后体温升高,而后下降至正常,为什么?
2. 3天后患者体温又升高的原因是什么?
3. 试述该患者发热的机制及治疗原则。

(司艳红)

