



河北医科大学
HEBEI MEDICAL UNIVERSITY

发热 (Fever)



病理生理学教研室

明德博学 行方智圆

- ✖ 概述
- ✖ 病因和发病机制
- ✖ 功能与代谢变化
- ✖ 防治的病理生理基础

第一节 概述 (General Introduction)

 **人和大部分哺乳动物是恒温动物或温血动物。**

 **变温动物或冷血动物：**

其体温随外界环境温度而变化，一般比外界温度高2-3℃，见于爬行类、两栖类等动物。

 **正常体温的标准值：**

(Wunderlich1868年)	腋窝	36.2~37.2 °C
	舌下	36.7~37.7 °C
	直肠	36.9~37.9 °C



体温存在昼夜波动

维持在 37°C 左右，清晨最低，午后最高，但波动范围不超过 1°C 。



体温存在性别、年龄的差异

女性略高于男性

年轻人略高于老年人（仅体表温度）

复习：正常的体温调节

温度信息感受和传递

温度敏感神经元：

冷敏神经元和热敏神经元
下丘脑，感受血温

温度感受器：

冷感受器和热感受器
皮肤

体温调节中枢

下丘脑前部
(POAH)，
脑干，脊髓
皮层

体温调定点

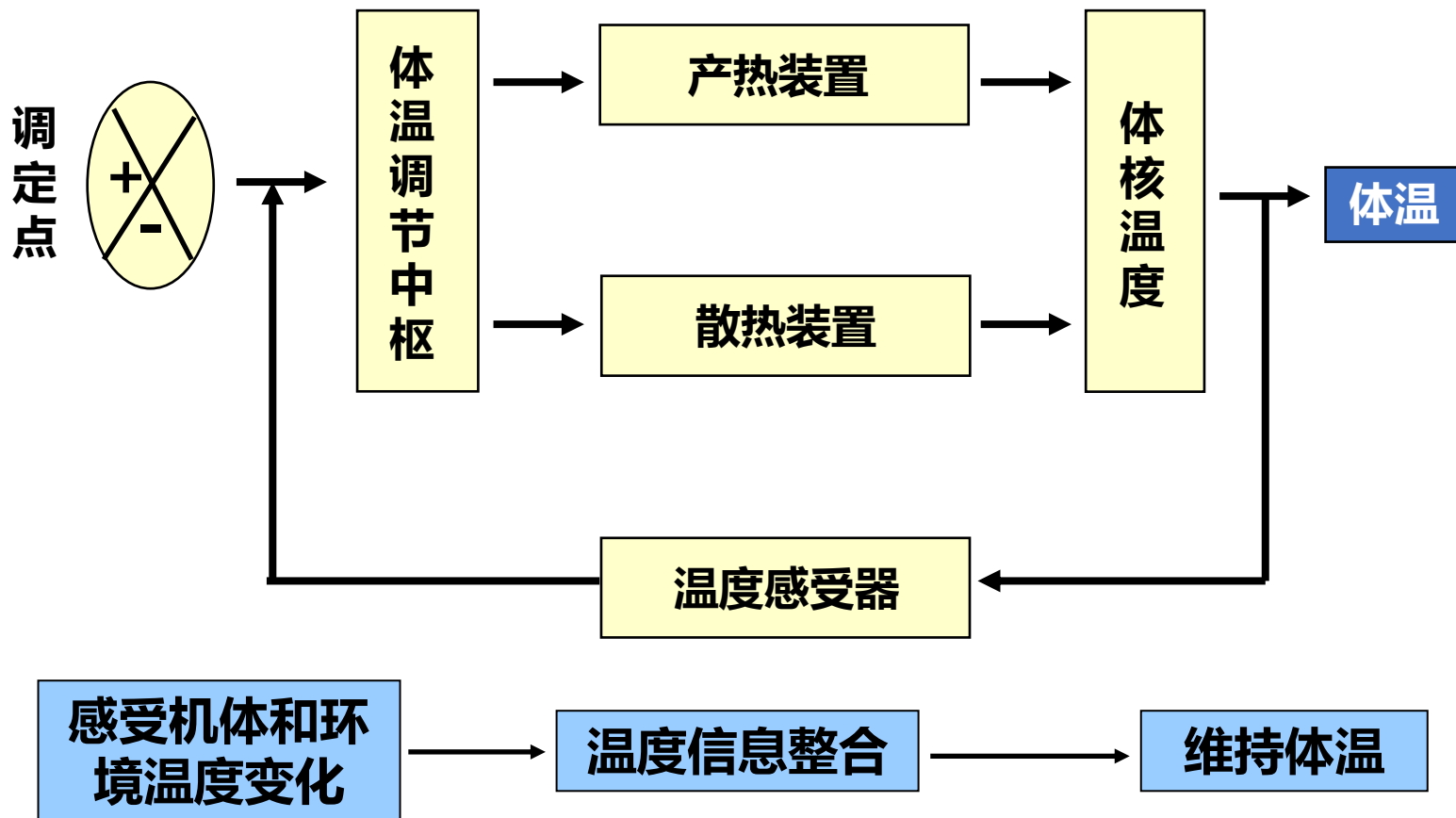
效应器

产热效应器：

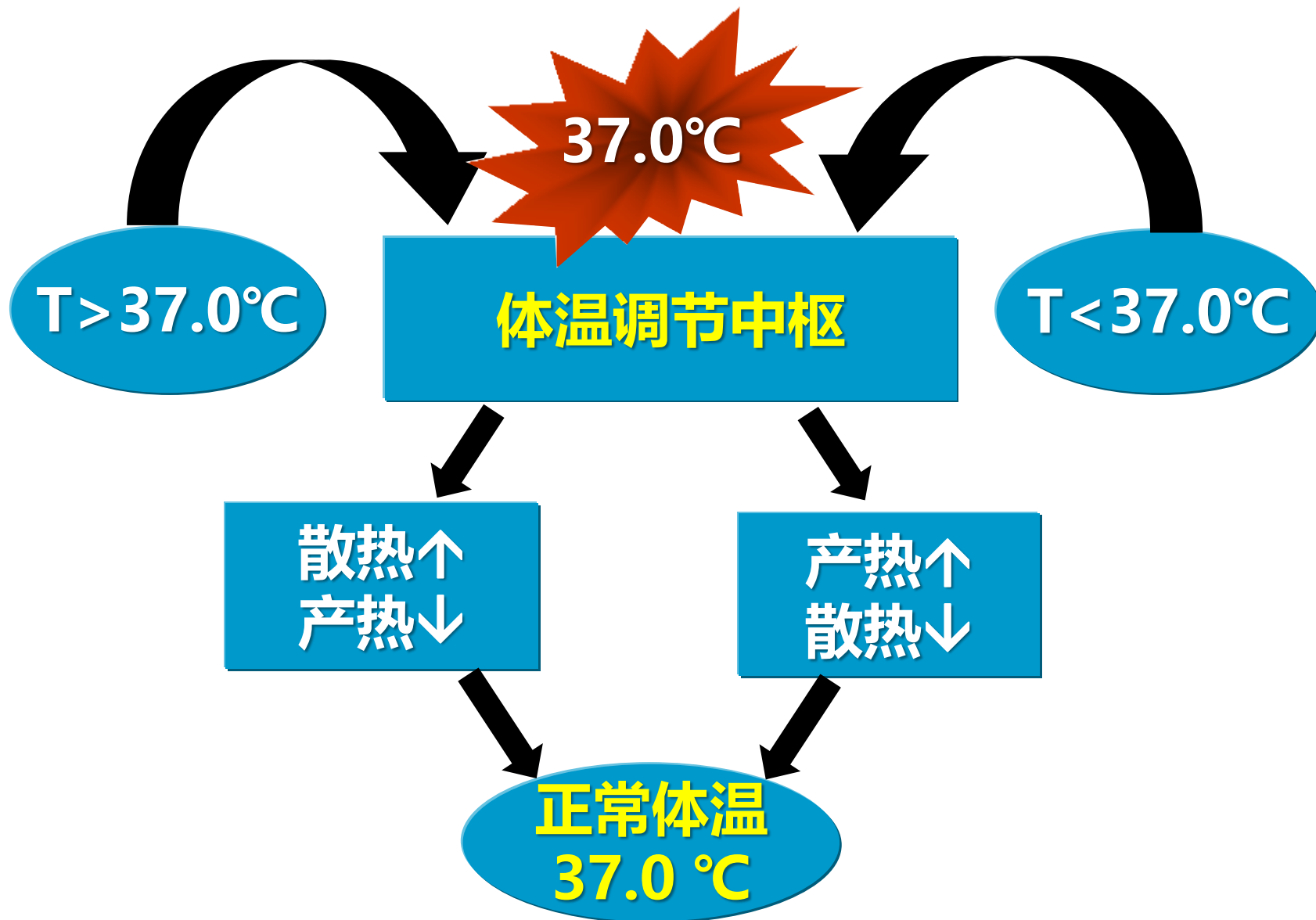
肝脏和骨骼肌基础产热，调
节产热（寒战）

散热效应器：

皮肤、肺和排泄物
辐射，传导，对流，蒸发，出汗

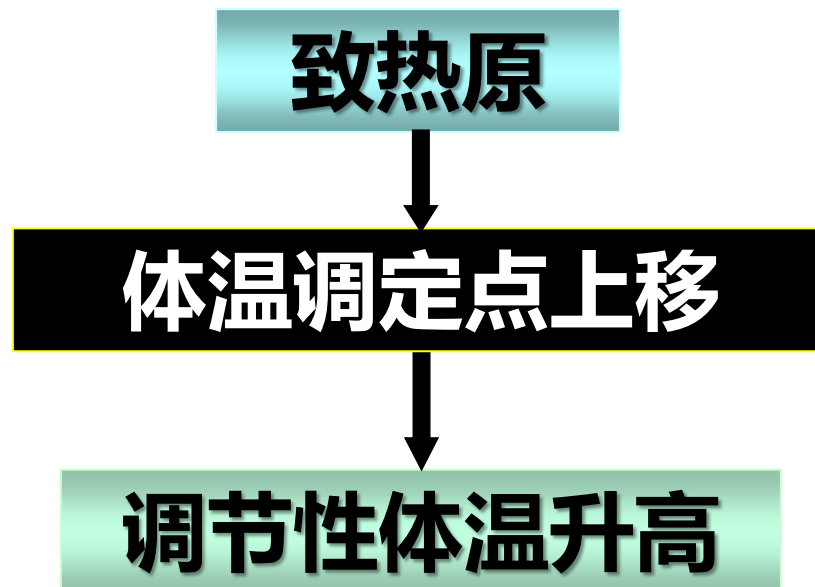


体温调节中枢对流经该处的血温摆动及外周感受器传来的温度信息进行整合后，根据调定点的标准，调节产热和散热过程，使二者在调定点范围内保持相对平衡。



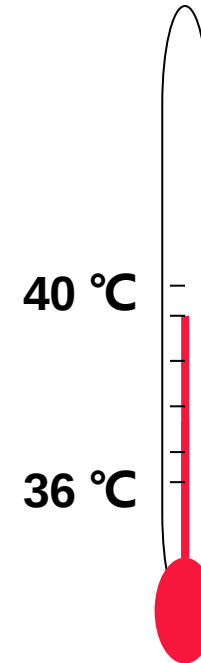
【发热(fever)】

在致热原的作用下，体温调定点上移而引起的调节性体温升高，超过正常体温的 0.5°C 。



一般取腋下温度超过 37.5°C 作为判定发热的标准。

An elevation of body temperature is fever?



Physiologic elevation of body temperature

生理性体温升高

某些生理状况也可使体温升高，可见于

-  **剧烈运动（可使体温上升 3°C 或更高）**
-  **女性排卵后（月经前期）**
-  **妊娠期**
-  **应激等**

随生理过程的结束自动消失，不对机体产生危害，也无需治疗。

A pathologic elevation of body temperature is fever?



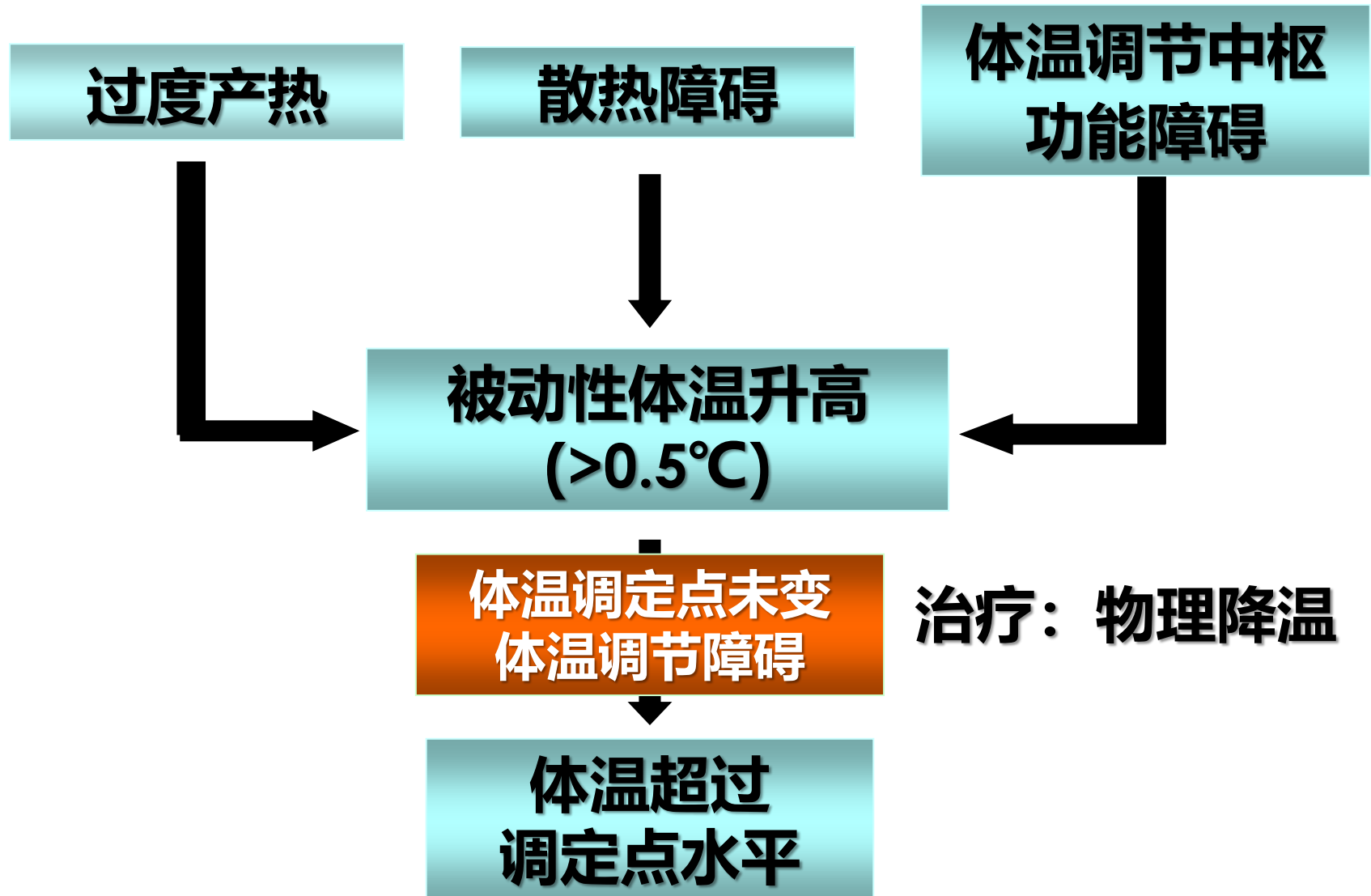
中暑 (Heatstroke)

**甲状腺功能亢进
(Hyperthyroidism)**

**体温调节中枢损伤
(Central nervous system
damage)**

过热 (Hyperthermia)

过热 (非调节性的体温升高)



过热和发热的比较

	过 热	发 热
致热原	无	有
发病机制	调定点无变化，过度产热，散热障碍或体温调节中枢损伤	调定点上移
防治原则	物理降温	针对致热原

体温升高

生理性体温↑ (剧烈运动、应激、月经前期)

病理性体温↑
19世纪末

发热 (Fever)

(体温 = 调定点)

体温调节功能正常, 调节性
体温升高

过热(Hyperthermia)

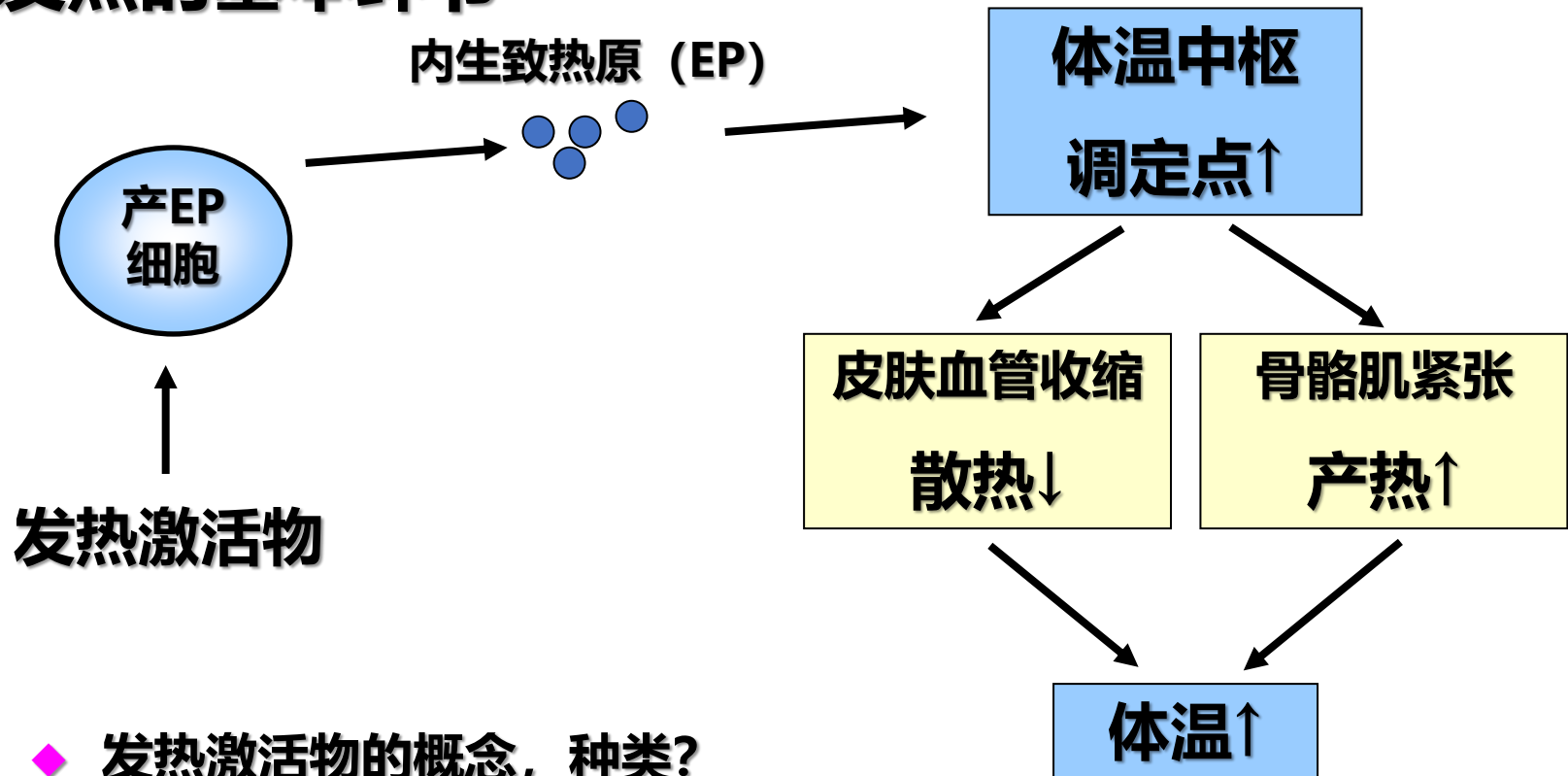
(体温 > 调定点)

失调控、被动性体温升高

第二节

病因和发病机制

发热的基本环节



- ◆ 发热激活物的概念，种类？
- ◆ 内致热原概念、是如何产生的？种类和作用有哪些？
- ◆ 内致热原如何进入并作用于体温中枢？
- ◆ 中枢发热介质的概念、种类和作用？
- ◆ 体温是如何升高的？

一、发热激活物

凡能激活产内生致热原细胞产生和释放内生致热原进而引起体温升高的物质统称为发热激活物。

外致热原

- 1.细菌**
- 2.病毒**
- 3.其它微生物**

体内产物



- 1. 抗原-抗体复合物**
- 2. 致热性类固醇**
- 3. 体内组织大量破坏**

1、微生物及其产物（外致热原）

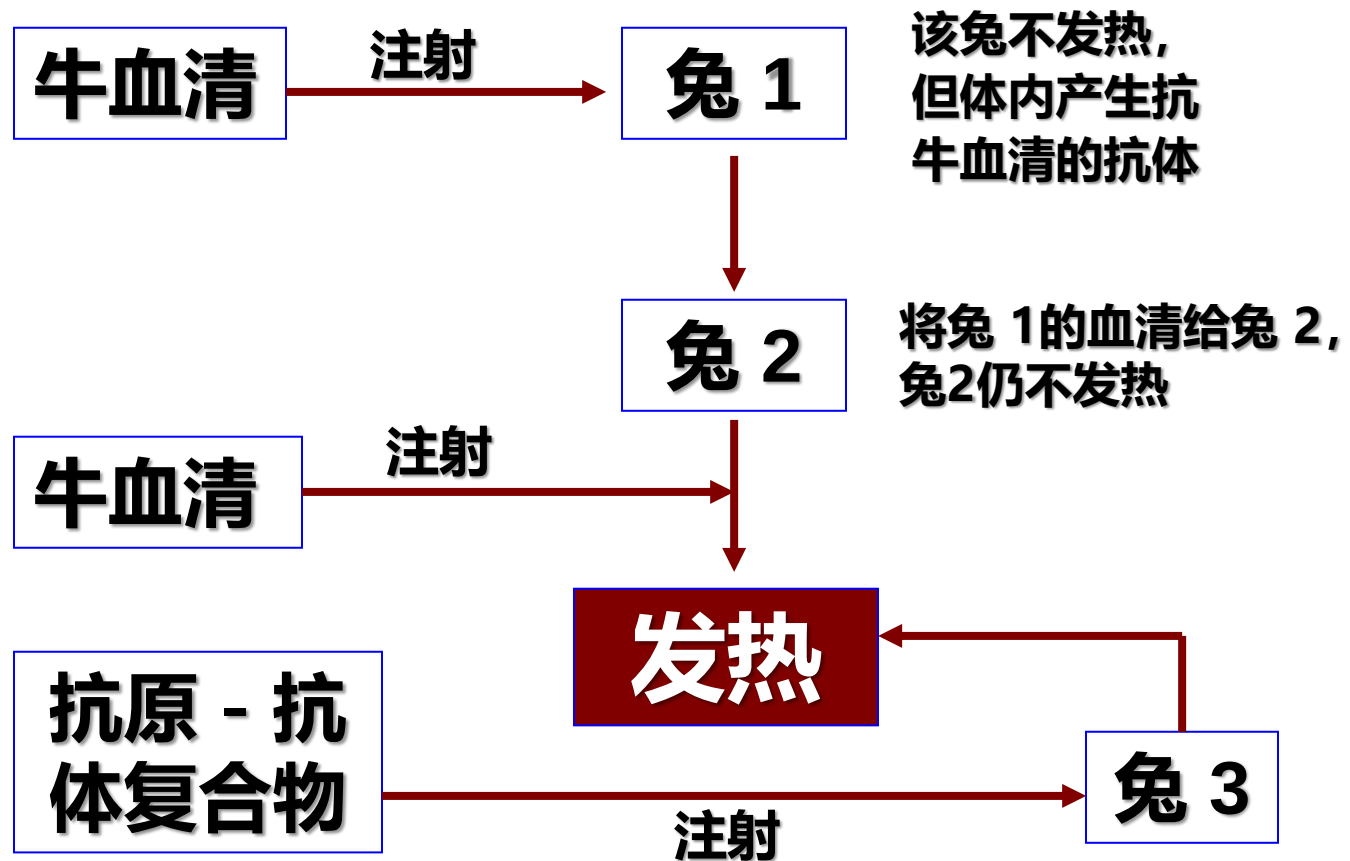
- *细菌
 - 革兰阴性细菌与内毒素 
 - 革兰阳性细菌与外毒素 
 - 分枝杆菌（结核杆菌） 
 - *病毒 
 - *其它微生物（真菌、螺旋体、寄生虫）
- } 外致热原

细菌、病毒等病原生物都是机体外部的发热激活物，故将其称为外致热原。



2、非微生物发热激活物（体内产物）

(1) 抗原 - 抗体复合物（类风湿等）



(2) 类固醇

主要是睾酮代谢产物本胆烷醇酮。

(3) 体内组织的大量破坏

**见于心肌梗死、大手术、严重创伤等情况，
严重者发热可持续数天。**

一、发热激活物

凡能激活产内生致热原细胞产生和释放内生致热原进而引起体温升高的物质统称为发热激活物。

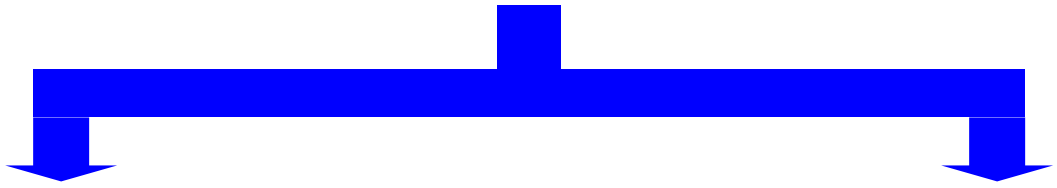
外致热原

- 1.细菌**
- 2.病毒**
- 3.其它微生物**

体内产物

- 1. 抗原-抗体复合物**
- 2. 致热性类固醇**
- 3. 体内组织大量破坏**

发 热



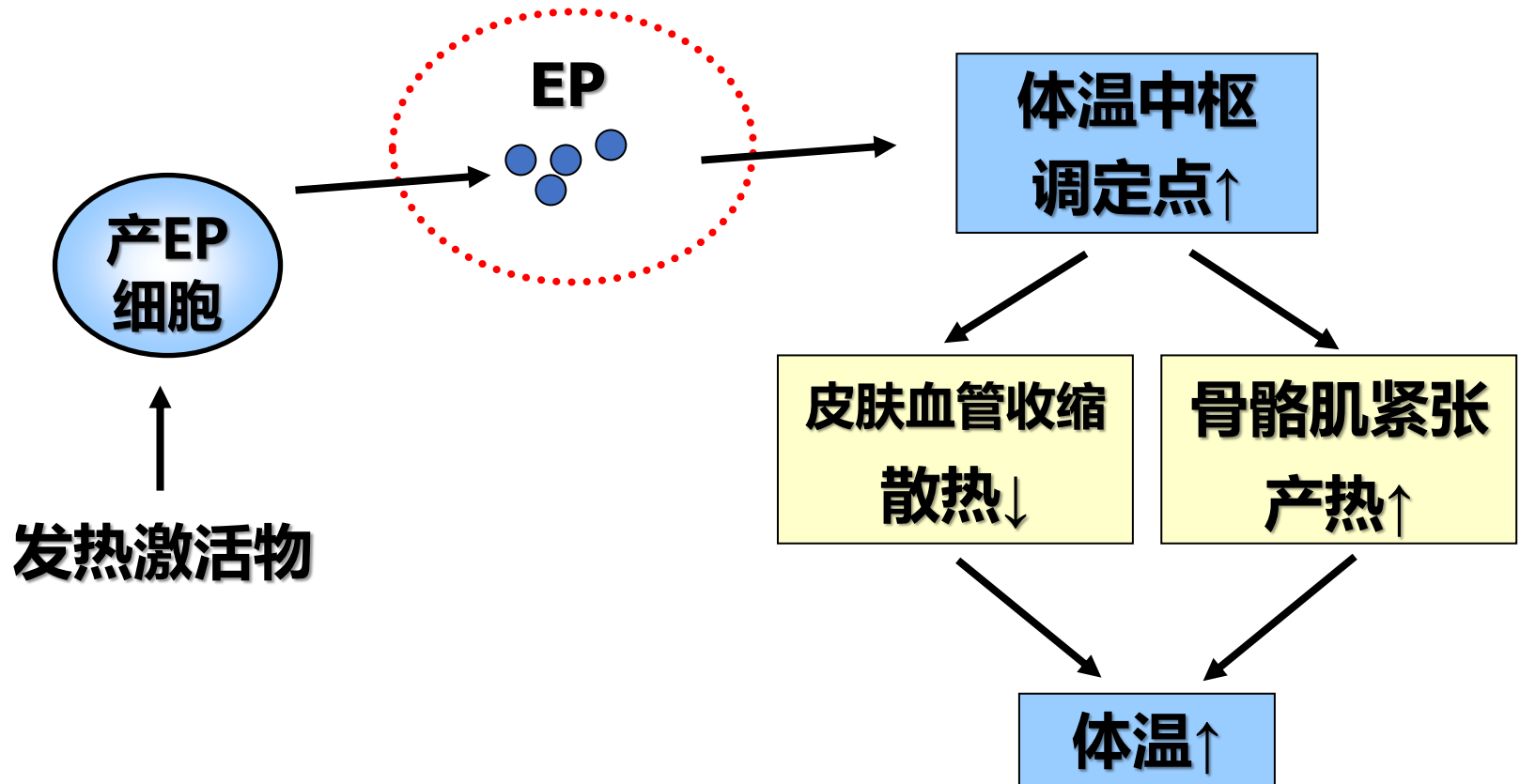
**感染性
发热**

由外致热原引起

**非感染性
发热**

由体内产物引起

二、内生致热原 (EP)



内生致热原概念

在发热激活物作用下，体内某些细胞产生和释放的能引起体温升高的物质称为内生致热原。

特点：

- **发热激活物作用**
- **产EP细胞产生**

单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、内皮细胞、星状细胞、肿瘤细胞

- **引起体温升高的物质**

(一) 内生致热原的种类

到目前为止，仅有5种细胞因子：

- ◆ 白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 
- ◆ 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factors, TNF) 
- ◆ IL-6 
- ◆ 干扰素 (interferon, IFN) 
- ◆ 巨噬细胞炎症蛋白-1 
(macrophage inflammatory protein-1, MIP-1)

此外，IL-2、IL-8、睫状神经营养因子等也被认为与发热有关，尚缺乏系统研究。



白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)

最早发现的EP

来源：单核-巨噬、内皮、星状、角质、肿瘤

性质：12~18KD多肽物质，不耐热（70℃ 30min可被灭活）

作用：通过位于POAH附近的（下丘脑外侧）IL受体。

参与发热的实验依据：

- ♠ 在内毒素引起发热的动物体内，循环血中IL-1浓度增高。**
- ♠ 静脉注射或导入脑室后可引起动物典型的发热反应；**
- ♠ POAH中导入IL-1，可引起热敏神经元的放电频率下降，冷敏神经元放电频率增加。**



肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)

来源：单核-巨噬（ α ）、T淋巴细胞（ β ）。由葡萄球菌、内毒素、链球菌等多种外致热原诱导产生。

性质：多肽物质，不耐热，70度30分钟可被灭活

作用：生物学活性与IL-1类似。

参与发热的实验依据：

♠ 静脉注射小剂量→单峰热（1h）；

大剂量→双峰热，第二峰于3~4h；

♠ 给动物脑室内注射TNF，可引起明显的发热反应；



干扰素(interferon, IFN)

来源：单核细胞、淋巴细胞

性质：蛋白质，有 α 、 β 、 γ 三种亚型，不耐热，60度40分钟可被灭活

作用：抗病毒、抗肿瘤。三种亚型均与发热有关。

参与发热的实验依据：

对动物和人都具有一定的致热效应，是病毒感染引起发热的重要EP。

与IL-1和TNF不同的是，IFN反复注射可产生耐受性。



白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)

来源：单核-巨噬、淋巴、内皮、成纤维细胞。
由内毒素、病毒、IL-1、TNF、血小板生长因子等诱导产生。

性质：21KD的蛋白质

作用：可引起发热，但**作用弱于IL-1和TNF**。

参与发热的实验依据：

♠ 给动物脑室内注射IL-6，可引起体温明显的增高，可被布洛芬和吲哚美辛阻断；

♠ 动物发热期间，血浆中IL-6活性增高；



巨噬细胞炎症蛋白-1 (MIP-1)

来源：单核细胞

**性质：肝素-结合蛋白质，8KD，包括 α 和 β 两种
类型**

作用：静脉注射，可引起家兔剂量依赖性单峰热。

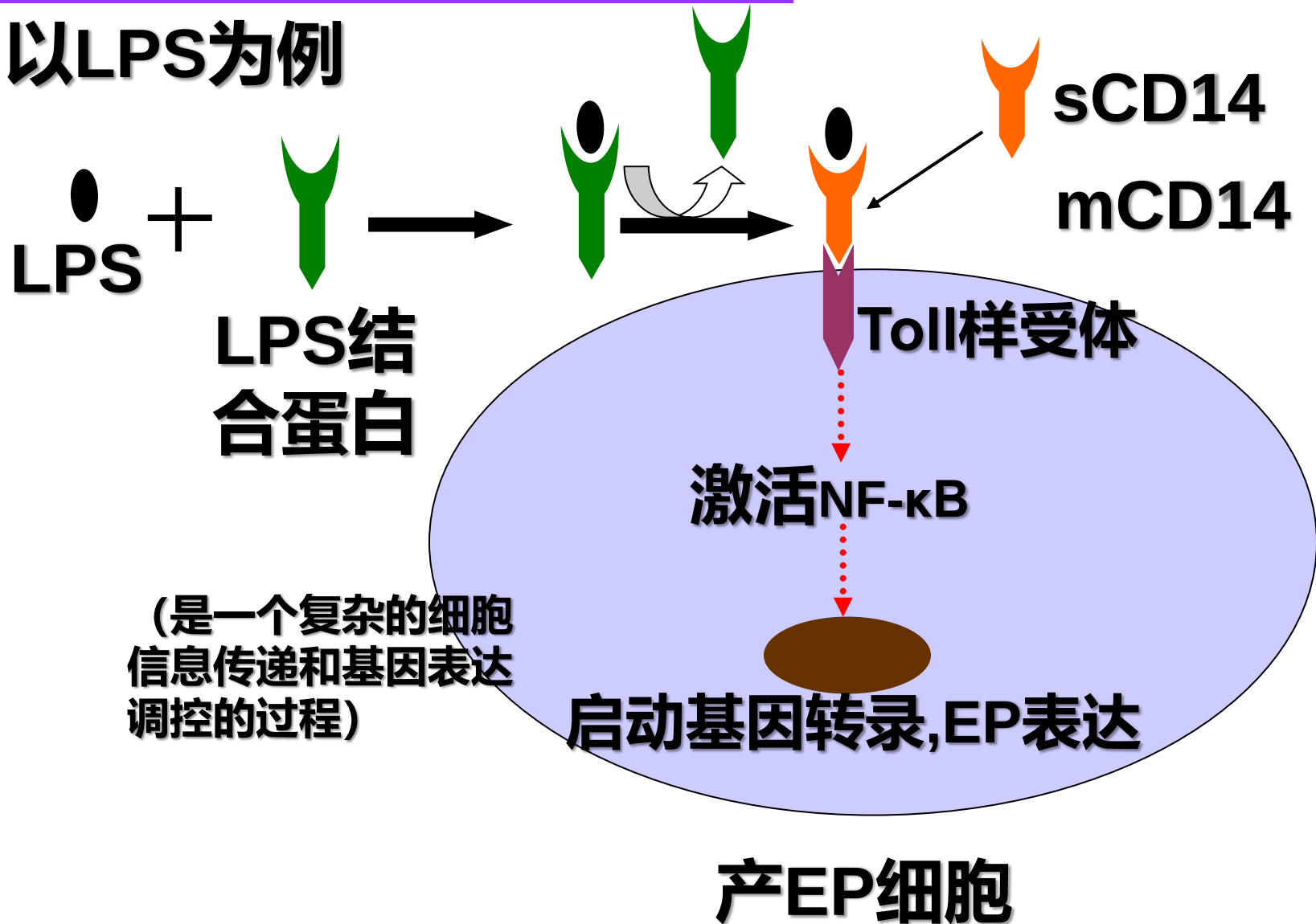


(二) EP的产生和释放

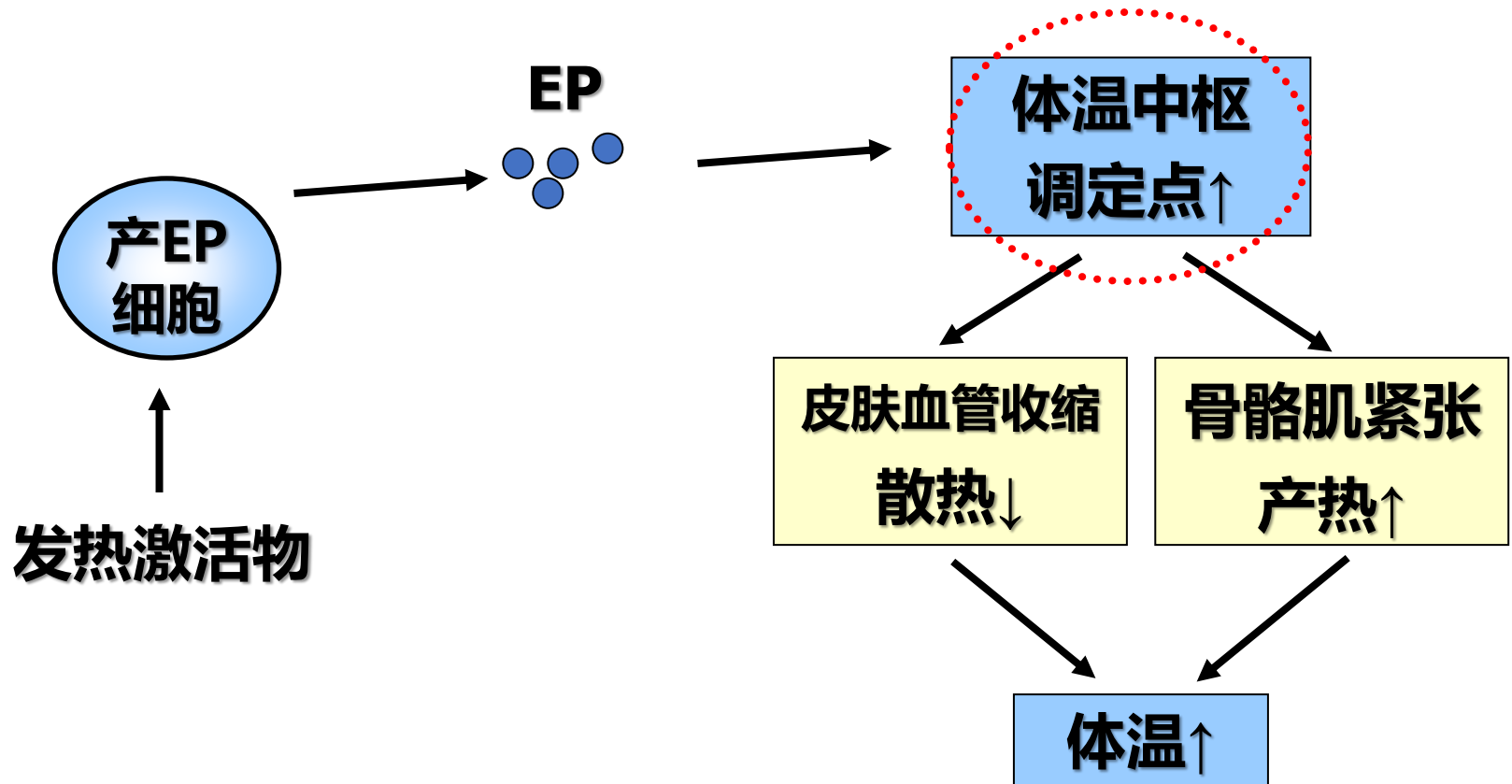
 Toll样受体介导的细胞活化（内毒素）

 T细胞受体介导的T淋巴细胞活化途径（外毒素）

以LPS为例



三、发热时的体温调节机制 (EP升高体温中枢“调定点”的机制)



(一) 体温调节中枢

体温调节中枢位于： 视前区-下丘脑前部 (POAH)

***冷敏神经元**（血温低于调定点）促进产热

***热敏神经元**（血温高于调定点）促进散热

对来自外周和深部温度信息起整合作用，损伤该区可引起体温调节障碍；将致热原和发热介质注射到该部位可引起明显的发热反应；在发热时该部位可测到显著升高的发热介质。

另外:

中杏仁核

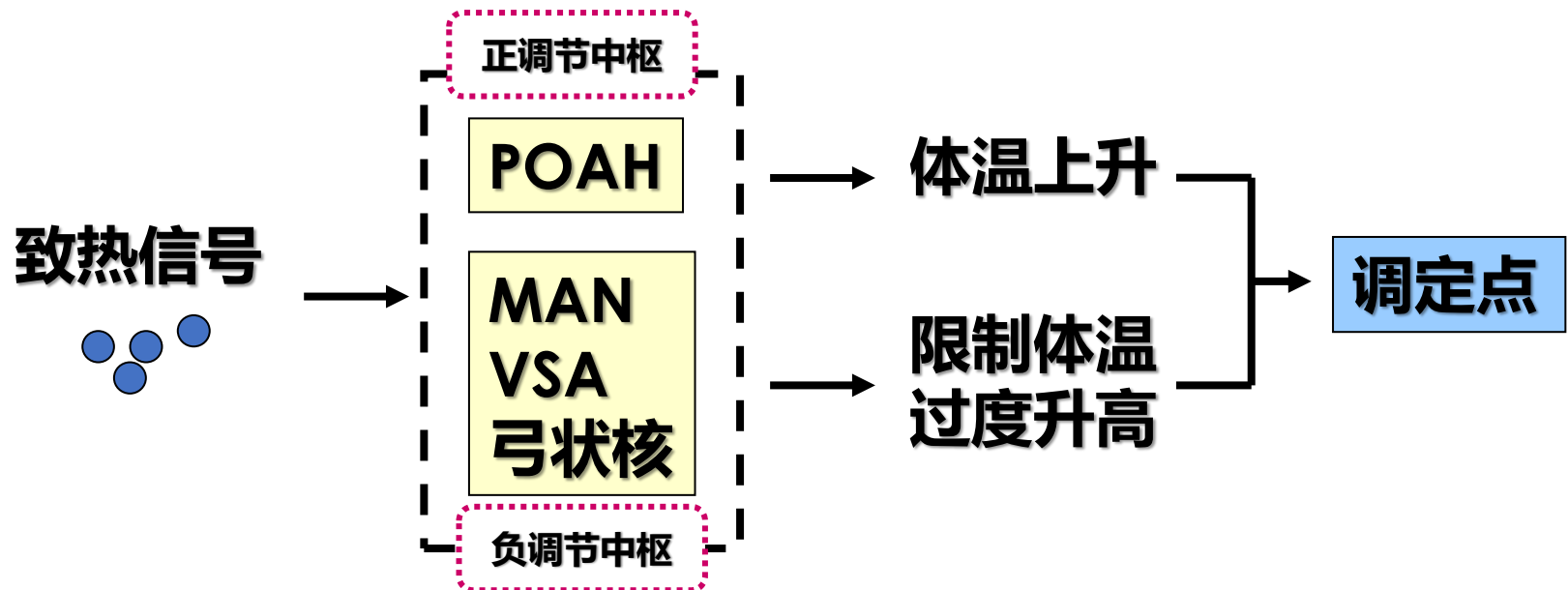
腹中隔

弓状核

对发热时的体温产生负向影响。因此目前倾向认为，发热时的体温调节涉及到中枢神经系统的多个部位。

发热体温正负调节学说（李楚杰）

- 致热信号传入中枢后，启动体温正负调节机制，一方面体温上升，另一方面通过负性调节限制体温过度升高。
- 正负调节综合作用的结果决定调定点上移的水平及发热的幅度和时程。



(二)致热信号传入中枢的途径

1、通过血脑屏障直接进入脑内

EP虽然都是难以通过血脑屏障的大分子物质，但血脑屏障的毛细血管床部位也存在对一些大分子蛋白质的**饱和转运机制**，可将一些EPs特异性转运进入脑内（正常时，所转运的EP量极微，不足以引起发热）。

但在炎症和损伤时，血脑屏障的通透性增大，EPs入脑作用于体温调节中枢引起发热。

也可能从脉络丛渗入或易化扩散进入脑内，通过脑脊液循环分布到POAH。

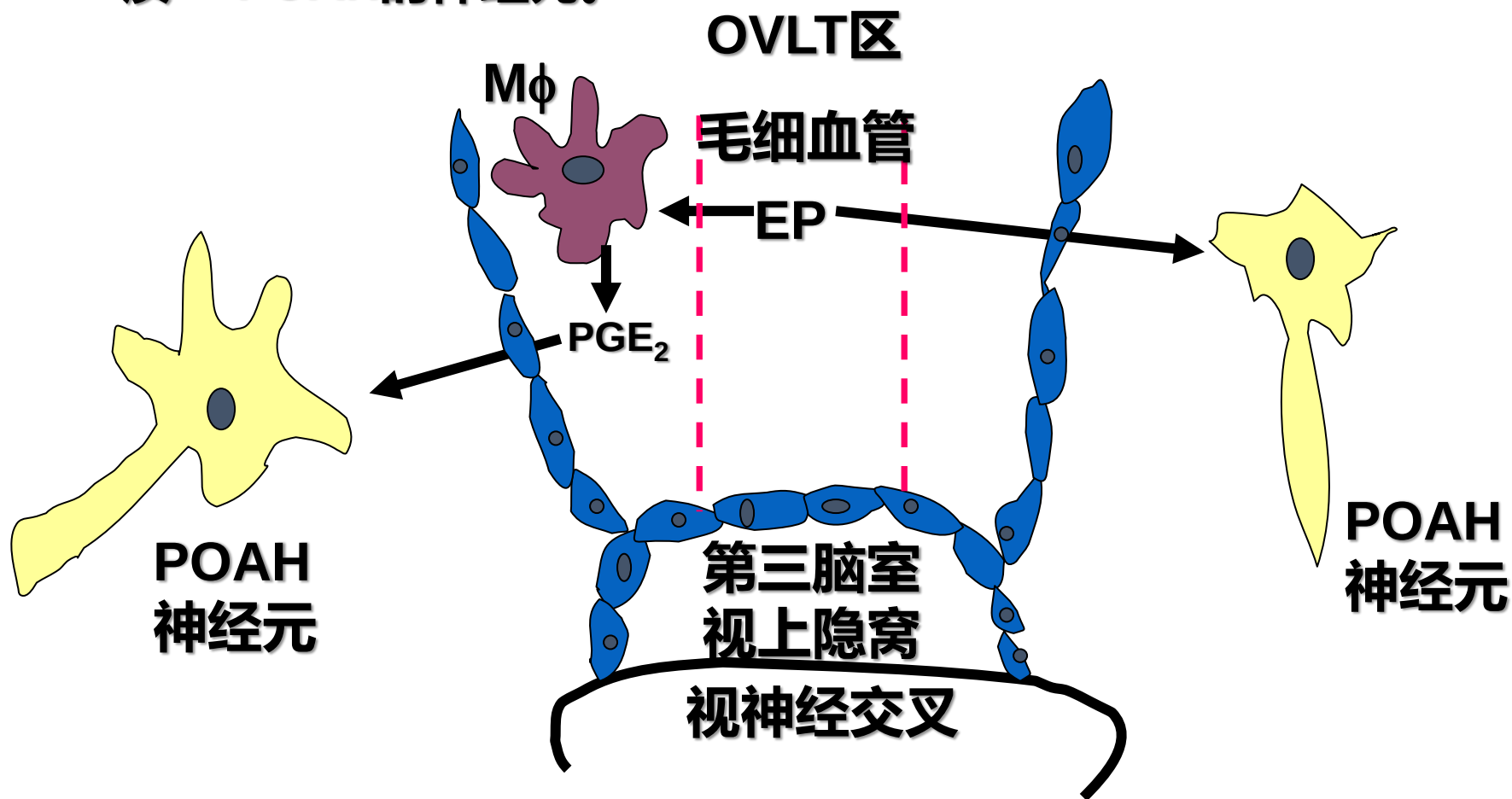
2、下丘脑终板血管器（OVLT）

OVLT位于第三脑室的视上隐窝处的上方，紧靠POAH：

该区域的毛细血管属于有孔毛细血管，是血脑屏障的薄弱部位。

- ① EP弥散入脑，作用于POAH的神经元。**
- ② EP（并不入脑）→血管外间隙中的巨噬细胞和神经胶质细胞→释放新的信息介质→ POAH的神经元。**

- ① EP弥散入脑，作用于POAH的神经元。
- ② EP→血管外间隙中的巨噬细胞和神经胶质细胞→释放新的信息介质→ POAH的神经元。



(三) 发热中枢调节介质

**能介导EP调节体温调定点变化的介质称为
中枢性发热调节介质。**

- **正调节介质**
- **负调节介质**

1、正调节介质

* 前列腺素E₂ (PGE₂) 

* 环磷酸腺苷 (cAMP) 

* 中枢Na⁺/Ca²⁺比值 

EP → Na⁺/Ca²⁺↑ → cAMP ↑ → 调定点↑

* 促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH)

* 一氧化氮 (NO) 

2、负调节介质

* 精氨酸加压素（下丘脑腹隔区VSA神经元） (AVP) 

* α -黑素细胞刺激素（腺垂体分泌） (α -MSH) 

PGE_2 $\swarrow$ 发热 $\searrow$ α -MSH $\uparrow$ 热限

* 脂皮质蛋白-1 (lipocortin-1) 

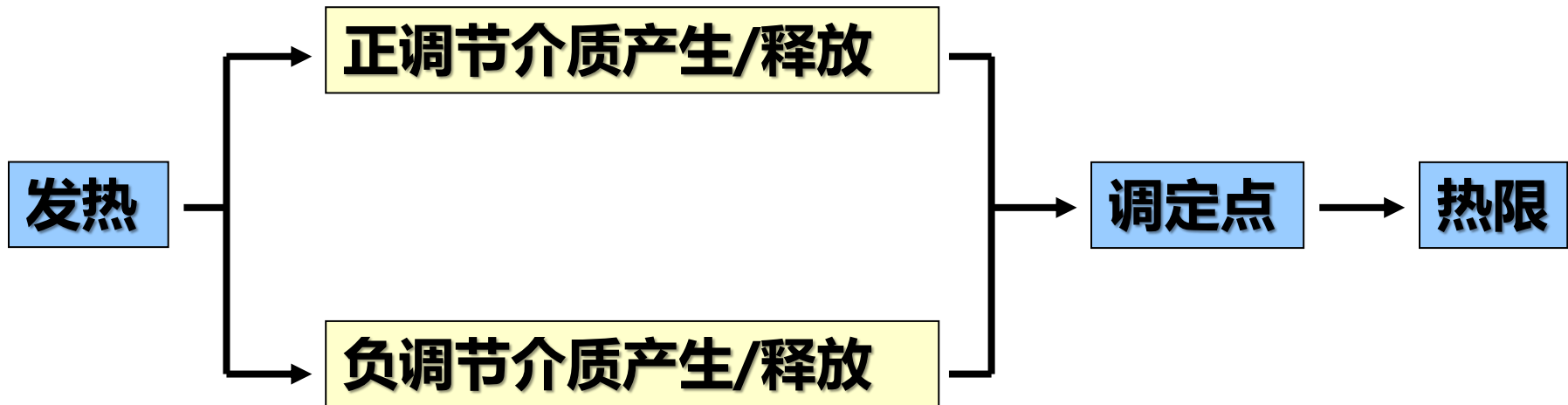
* IL-10

热限(febrile ceiling)

发热时体温上升的高度被限制在一定范围内（通常 $<41^{\circ}\text{C}$ ）的现象，称为热限。

如动物实验发现，静脉注射致热原引起的发热效应，在一定范围内呈量效关系，但达到一定水平后，再增加致热原的剂量发热效应就不再增强，体温升高很少超过 41°C ，通常达不到 42°C 。

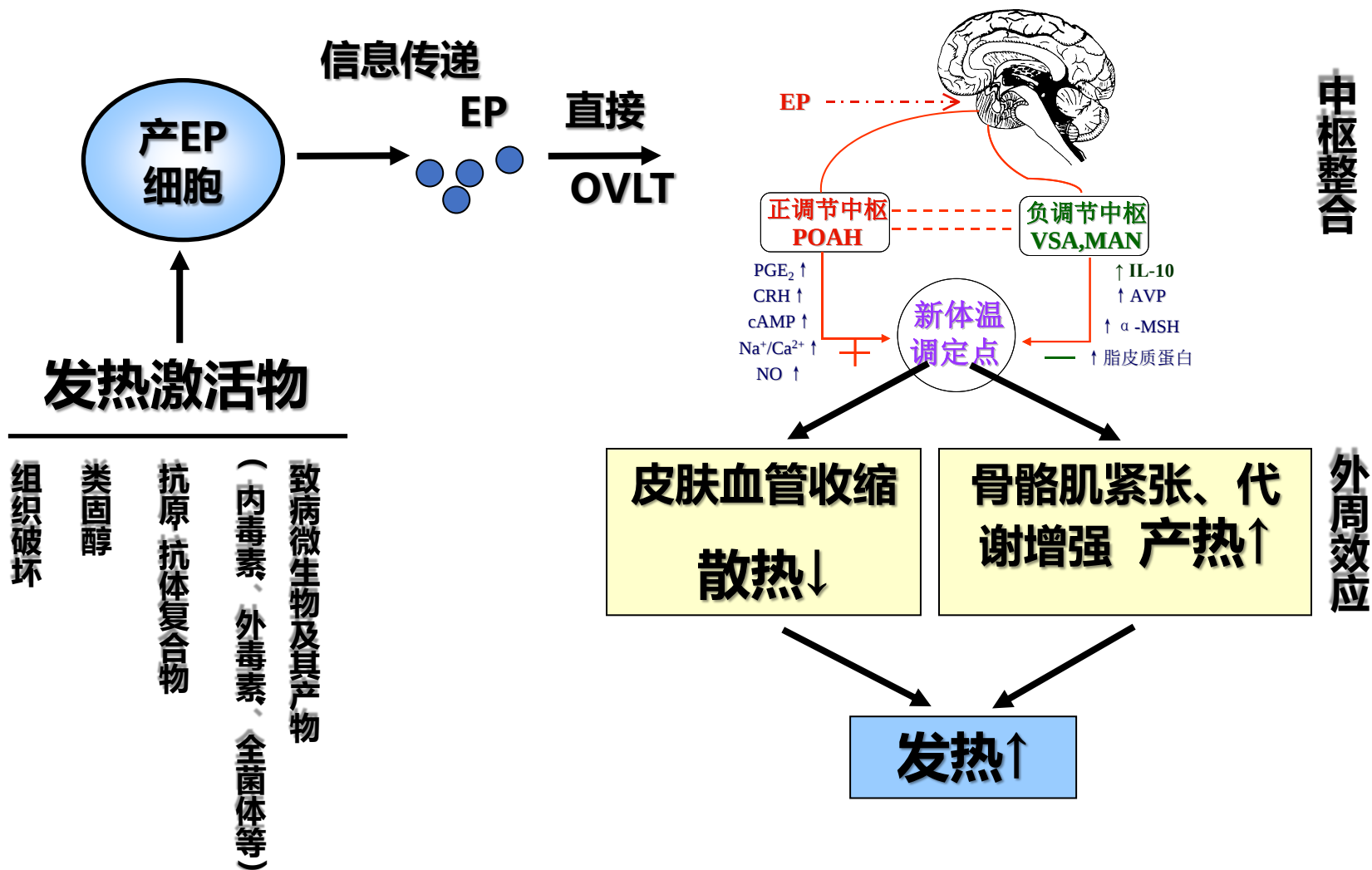
体温正调节



体温负调节

体温负反馈调节

总结：发热时体温升高要经过哪些环节？（图8-2）

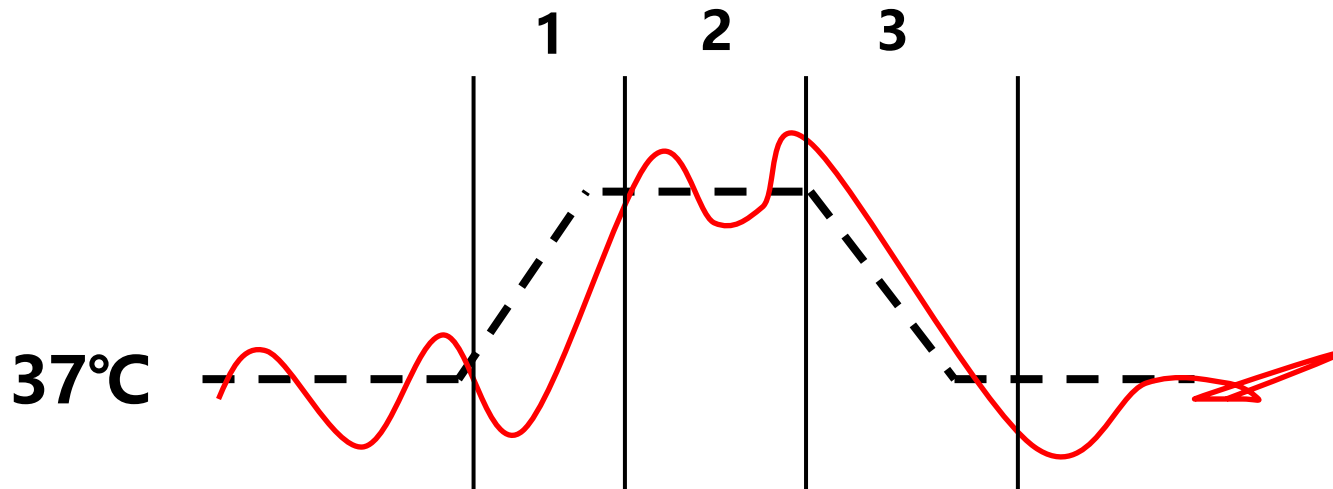


发热发病学基本环节示意图

(四) 发热的时相及其热代谢特点

多数发热的临床经过可分为三个时相：

- 1、体温上升期：产热大于散热
- 2、高温持续期：产热-散热平衡
- 3、体温下降期：散热大于产热



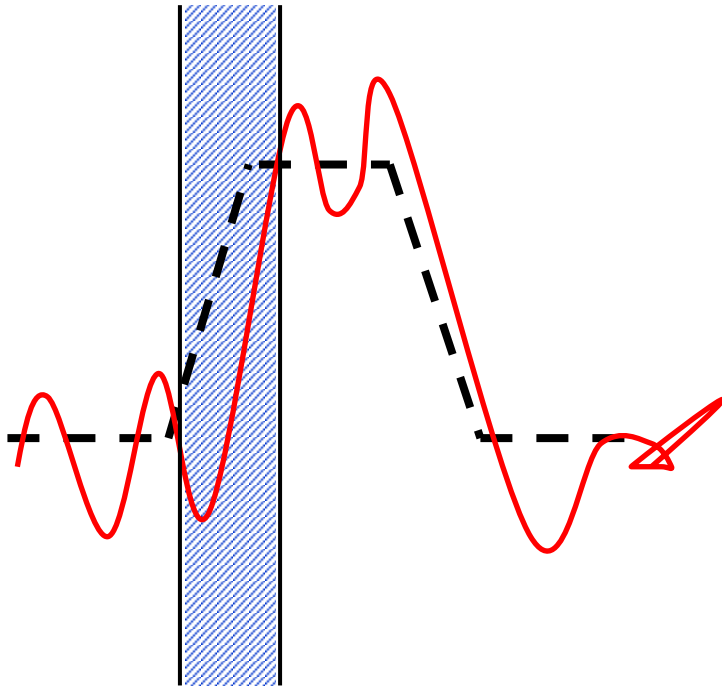
1.体温上升期

体温<调定点, 体温上升

热代谢特点: 产热↑散热↓, 产热>散热

产热↑: 寒战; 交感兴奋, 物质代谢↑

散热↓: 皮肤血管收缩, 血流减少



临床表现

畏寒: 皮肤血管收缩, 血流减少

皮肤苍白: 同上

寒战: 寒战中枢 (骨骼肌周期收缩)

竖毛肌收缩(鸡皮):交感兴奋

2. 高温持续期

体温升至与新的调定点水平相适应的高度，波动于该高度附近，是为高热持续期。

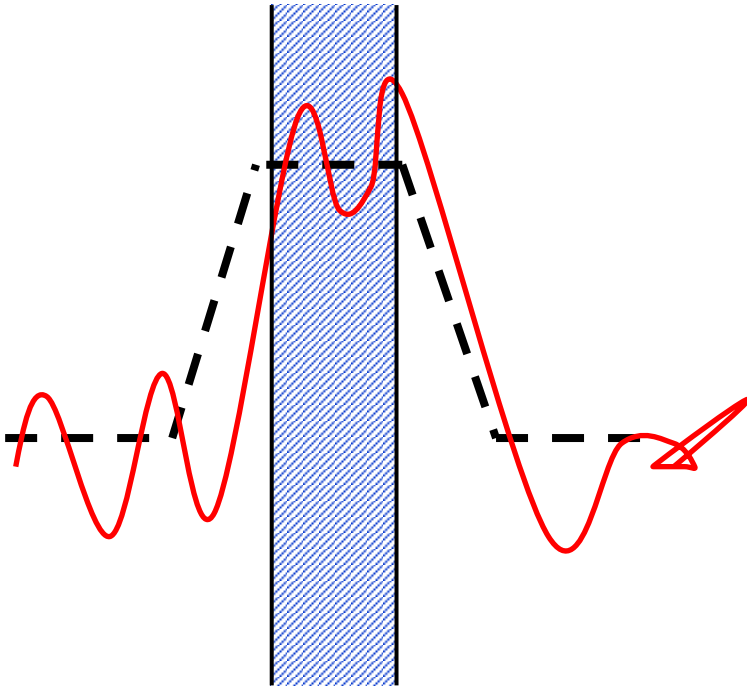
热代谢特点：

产热↑ 散热↑，产热 = 散热

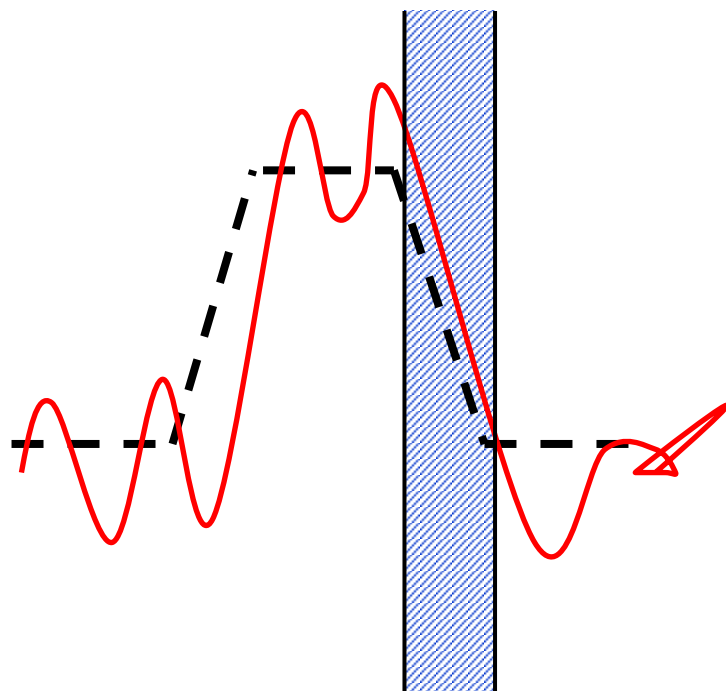
临床表现：

酷热：体温升高→使皮肤温度升高→刺激温觉感受器。

皮肤发红、干燥



3.体温下降期



调定点恢复到正常

体温 > 调定点, 体温下降

热代谢特点:

产热↓ 散热↑, 散热 > 产热

临床表现:

皮肤血管扩张;

出汗: 汗腺分泌增加 (发汗中枢)

热 型

发热患者在不同时间测得的体温数值分别记录在体温单上，将各体温数值点连接起来成发热体温曲线，该曲线的不同形态（形状）称为热型。

不同的病因所致发热的热型也常不同。临床上常见的热型有以下几种。



- **稽留热**：是指体温恒定地维持在 $39 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 以上的高水平，达数天或数周，24h内体温波动范围不超过 1°C 。常见于大叶性肺炎、斑疹伤寒及伤寒高热期。
- **弛张热**：又称败血症热型。体温常在 39°C 以上，波动幅度大，24h内波动范围超过 2°C ，但都在正常水平以上。常见于败血症、风湿热、重症肺结核及化脓性炎症等。
- **间歇热**：体温骤升达高峰后持续数小时，又迅速降至正常水平，无热期（间歇期）可持续1天至数天，如此高热期与无热期反复交替出现。常见于疟疾、急性肾盂肾炎等。

- **波状热：**体温逐渐上升达 39°C 或以上，数天后又逐渐下降至正常水平，持续数天后又逐渐升高，如此反复多次。常见于布氏杆菌病。
- **回归热：**体温急剧上升至 39°C 或以上，持续数天后又骤然下降至正常水平。高热期与无热期各持续若干天后规律性交替一次。可见于回归热、霍奇金（Hodgkin）病等。
- **不规则热：**发热的体温曲线无一定规律，可见于结核病、风湿热、支气管肺炎、渗出性胸膜炎等。

- **不同的发热性疾病各具有相应的热型，根据热型的不同有助于发热病因的诊断和鉴别诊断。但必须注意：**
 - ① **由于抗生素的广泛应用，及时控制了感染，或因解热药或糖皮质激素的应用，可使某些疾病的特征性热型变得不典型或呈不规则热型；**
 - ② **热型也与个体反应的强弱有关，如老年人休克型肺炎时可仅有低热或无发热，而不具备肺炎的典型热型。**

第三节 发热反应中 机体的功能和代谢变化

一、物质代谢变化

体温升高 1°C ，代谢率升高13%。

✱ 蛋白质代谢：蛋白质分解 $\uparrow$ ，负氮平衡

✱ 糖代谢：糖分解 $\uparrow$ ，糖原贮备 $\downarrow$ ，乳酸 $\uparrow$

✱ 脂肪代谢：脂肪分解 $\uparrow$ ，脂肪贮备 $\downarrow$ ，酮症

✱ 水、盐及维生素代谢

体温下降期：脱水

组织的分解代谢增强：细胞内钾释放，高钾血症

代谢率升高对机体的影响：

组织消耗、血糖升高、组织相对缺氧、乳酸升高、水、维生素等物质的消耗增多。

二、生理功能变化

1、中枢神经系统

发热时的主要症状集中在中枢神经系统，病人感到头痛、头晕、嗜睡，严重时出现谵语和幻觉。

机制：主要是致热因子，如PGs，IL-1 等的直接作用所致。

高热惊厥

多发生于6个月至4岁的幼儿，通常在高热24小时内出现，发病率相当高，可占婴幼儿惊厥的30%，且在1/3的患儿中造成脑损伤。其发生可能与小儿中枢神经系统尚未发育成熟有关。

2、循环（心血管）系统

◆ **心率加快** 体温升高 1°C ，心率增加18次/分。但某些发热时例外，如伤寒时，心率增加不明显，一般不超过90次/分。

机制：① 致热因子引起的交感神经兴奋。

② 体温升高本身使窦房结的兴奋性增高。

◆ **心输出量增加** 可增加组织的供氧量。

但是，心率过快则会使心输出量下降；另外，上述变化使心肌耗氧量增加，对原有心脏疾病可诱发心衰。

血压；退热时可能因大汗淋漓而导致循环衰竭

3、呼吸系统

呼吸加深加快

增加氧气的摄入和CO₂的呼出。

机制：血温↑→酸性代谢产物↑→呼吸中枢兴奋

结果：有可能造成呼吸性碱中毒。

4、消化功能障碍

食欲不振、恶心、厌食、腹胀、便秘等。

机制：

交感神经兴奋、副交感神经抑制以及水分蒸发较多有关。

三、防御功能改变

1、抗感染能力的改变

发热可增强机体的免疫系统功能，机制为：

- ◆ **EPs的作用** ①EPs本身即是免疫调控因子，可增强免疫系统的功能；②EPs可降低血液中的铁,使病原体的生长、增殖受抑制，从而起到抑菌作用。
- ◆ **温度的影响** ①高温可直接杀灭一些对热敏感的病原生物；②高温可使吞噬细胞的活性升高。

但是，也有资料表明发热可降低免疫细胞功能。

2、对肿瘤细胞的影响

- ①EP具有一定程度的抑制或杀死肿瘤细胞的作用。
- ②肿瘤细胞在41℃时，生长受抑制并可被部分灭活。

3、急性期反应

EP在引起发热的同时，也引起急性期反应。为机体的非特异性防御反应。包括

- (1) 急性期蛋白的合成↑（见应激）
- (2) 血浆微量元素浓度的改变
- (3) 中性粒细胞↑
- (4) CRH、ACTH、肾上腺皮质激素↑

第四节

防治的病理生理基础

(一) 治疗原发病

(二) 一般性发热的处理

一般性发热 ($<38.5^{\circ}\text{C}$) , 不急于退热:

一是充分发挥发热对机体的有利影响;

二是有利于疾病的诊断, 如某些疾病有特殊热型。

**注意: 应针对物质代谢的加强和大汗脱水等情况
予以补充足够的营养物质、维生素和水。**

(三) 必须及时解热的病例

当发热的不利影响占主导地位时，应及时退热：

- * 高热 $>40^{\circ}\text{C}$ 时（中枢、心脏）**
- * 心脏病患者**
- * 妊娠妇女（畸胎、心脏）**
- * 患者不能耐受**

解热措施：1. 药物（化学药物、激素、中药）
2. 物理降温

- ※ **发热的概念**
- ※ **发热的病因和发病机制**
- ※ **发热的功能代谢变化**
- ※ **发热的生物学意义及处理原则**

THANK YOU



(1) 革兰氏阴性菌及其内毒素 (ET)

大肠杆菌、伤寒杆菌、淋球菌、脑膜炎球菌、志贺氏菌等。

ET是G⁻菌的菌壁成分，为代表性的细菌致热原，其活性成分是脂多糖 (LPS)，它由O-特异性侧链、核心多糖和脂质A三部分组成，其中脂质A**是致热的主要成分。**



(2)革兰氏阳性菌及其外毒素

如肺炎双球菌、链球菌(致热外毒素)、葡萄球菌(可溶性外毒素)、白喉杆菌(白喉毒素)和枯草杆菌等，其**全菌体、菌体碎片**及其产生的**外毒素**(可溶性外毒素)均可引起发热和内致热原的释放。

此外，葡萄球菌和链球菌细胞壁中的**肽聚糖**也具有致热性。



(3) 病毒

主要包括流感、SARS、麻疹或柯萨奇病毒等。

全病毒体（包膜中的脂蛋白）和其所含的血细胞凝集素致热。



结核分枝杆菌不产生内、外毒素。其致热性可能与细菌在组织细胞内大量繁殖引起的炎症，菌体成分和代谢物质的毒性以及机体对菌体成分产生的免疫损伤有关。

致热物质：全菌体及细胞壁所含的肽聚糖、多糖和蛋白质有关。



前列腺素E₂ (PGE₂)

实验依据:

1. EP引起的发热时, 下丘脑组织合成和释放PGE₂, 动物CSF中PGE₂水平升高;
2. PGE₂合成抑制剂在降低CSF中PGE₂浓度的同时可降低体温;
3. 动物脑室注射PGE₂可引起明显的发热, 其致热敏感点在POAH;



环磷酸腺苷(cAMP)：

- 外源性环磷酸腺苷注入脑内或静脉能迅速引起发热，潜伏期明显短于EP引起的发热；
- 其致热作用可被磷酸二酯酶抑制剂（减少cAMP分解）增强，或被磷酸二酯酶激动剂（加速cAMP分解）减弱；
- 静脉注射ET或EP引起发热的同时，可使脑脊液中cAMP含量明显升高，其升高程度与体温呈明显正相关；

很多学者认为cAMP在EP升高调定点的过程中可能发挥重要作用



Na⁺/Ca²⁺比值 实验证明:

- ♠ 0.9%NS (Na⁺) 灌注动物侧脑室—大脑池时, 可引起明显的体温升高; 灌注CaCl₂时则可体温下降**
- ♠ 用降钙剂灌注时, 也可使体温升高。**

据此提出, Na⁺/Ca²⁺ 比值可影响体温调定点, 比值与调定点成正比。

我国学者通过系列研究发现：

- ♠ 用降钙剂EGTA灌注侧脑室引起发热时，脑脊液中cAMP浓度升高；
- ♠ 若事先灌注CaCl₂，则可抑制EGTA及ET引起的体温上升和cAMP浓度的升高。

据此，进一步提出EP通过升高下丘脑体温调节中枢内Na⁺/Ca²⁺比值，导致cAMP浓度升高，引起体温调定点上移，这是多种致热原引起发热的重要机制。



一氧化氮 (nitric oxide, NO)
是一新型的神经介质, 参与体内广泛的生理、病理过程。与发热的关系:

- ◆ **作用于POAH、OVLT等部位, 介导发热时的体温上升;**
- ◆ **刺激棕色脂肪组织代谢, 增加产热;**
- ◆ **抑制发热时负向调节介质的释放。**



精氨酸加压素 (AVP)

- ① 脑内微量注射AVP或经其他途径注射具有解热作用；
- ② 在不同的环境温度中，AVP的解热作用对体温调节的效应器产生不同的影响。这说明AVP是通过中枢机制来影响体温的；
- ③ AVP拮抗剂或受体阻断剂阻断AVP可加强致热原的发热效应。如大鼠IL - 1性发热可被AVP减弱，但脑内注射AVP拮抗剂DDAVP可完全阻断这种解热效应；AVP受体阻断剂则可明显增强IL - 1性发热。



α -黑素细胞刺激素 (α -MSH)

由**腺垂体**分泌，其解热和降温作用，表现为：

- ①脑室内或静脉内注射 α - MSH都有解热作用；
- ②在EP性发热期间，脑室中隔区 α - MSH含量升高，而且将 α - MSH注射于此区可使发热减弱，说明其作用位点可能在这里；
- ③内源性 α - MSH能够限制发热的高度和持续时间：将 α - MSH抗血清预先给家兔注射（以阻断内源性 α - MSH的作用），再给IL - 1致热，其发热高度明显增加，持续时间显著延长。
- ④ α - MSH的解热作用与增强散热有关：在使用 α - MSH解热时，兔耳皮肤温度增高，说明散热加强；



脂皮质蛋白 - 1 又称膜联蛋白 A1

20世纪80年代发现的一种钙依赖性磷脂结合蛋白。它在体内分布十分广泛，但主要存在于脑、肺等器官之中。

目前的研究发现糖皮质激素发挥解热作用依赖于脑内脂皮质蛋白 - 1的释放。

研究中观察到，向大鼠中枢内注射重组的脂皮质蛋白-1，可明显抑制IL-1、IL-6、IL-8、CRH诱导的发热反应。这些资料表明，脂皮质蛋白 - 1有可能是一种发热体温中枢负调节介质。

