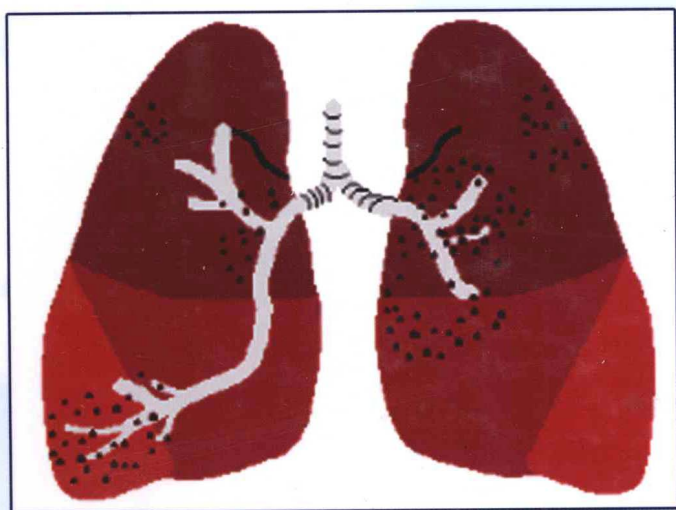


哮喘防治新进展 专题笔谈

主编 林江涛 殷凯生



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

哮喘防治新进展 专题笔谈

主编 林江涛 殷凯生

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

哮喘防治新进展专题笔谈/林江涛等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2008. 12

ISBN 978 - 7 - 117 - 10473 - 9

I. 哮… II. 林… III. 哮喘 - 防治 - 研究
IV. R562. 2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 115315 号

哮喘防治新进展专题笔谈

主 编: 林江涛 殷凯生

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010 - 67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010 - 67605754 010 - 65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 23.5 插页: 1

字 数: 553 千字

版 次: 2008 年 12 月第 1 版 2008 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 10473 - 9/R · 10474

定 价: 50.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010 - 87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

作者名单

(按姓氏笔画排序)

丁凤鸣 (上海交通大学第一人民医院呼吸内科)
万欢英 (上海交通大学瑞金医院呼吸内科)
王 凯 (浙江大学医学院附属第二医院)
王长征 (第三军医大学新桥医院呼吸内科)
王妍敏 (上海交通大学新华医院呼吸内科)
孔灵菲 (中国医科大学附属第一医院呼吸内科)
母 双 (北京大学人民医院呼吸内科)
刘国梁 (卫生部中日友好医院呼吸内科)
刘春涛 (四川大学华西医院)
许文兵 (中国医学科学院北京协和医院呼吸内科)
许淑云 (华中科技大学同济医学院附属同济医院)
苏 楠 (卫生部中日友好医院呼吸内科)
杨 峰 (卫生部中日友好医院呼吸内科)
李 靖 (广州呼吸疾病研究所变态反应科)
李明华 (青岛市中西医结合医院)
吴昌归 (第四军医大学西京医院呼吸内科)
吴谨准 (厦门市第一医院儿科)
何权瀛 (北京大学人民医院呼吸内科)
沈华浩 (浙江大学医学院附属第二医院)
宋薇薇 (沈阳军区总医院呼吸及变态反应中心)
迟春花 (北京大学第一医院呼吸内科)
张晓岩 (卫生部中日友好医院呼吸内科)
陈 欣 (卫生部中日友好医院呼吸内科)
陈 萍 (沈阳军区总医院呼吸内科)
陈卓昌 (河南省人民医院呼吸内科)
陈爱欢 (广州呼吸疾病研究所儿科)
林小平 (沈阳军区总医院呼吸及变态反应中心)
林江涛 (卫生部中日友好医院呼吸内科)
周 新 (上海交通大学第一人民医院呼吸内科)

郑劲平（广州呼吸疾病研究所）
施焕中（广西医科大学附属第一医院）
洪建国（上海交通大学第一人民医院儿科）
祝 巍（沈阳军区总医院呼吸内科）
徐永健（华中科技大学同济医学院附属同济医院）
殷凯生（南京医科大学附属第一医院呼吸内科）
高金明（中国医学科学院北京协和医院呼吸内科）
郭雪君（上海交通大学新华医院呼吸内科）
黄绍光（上海交通大学瑞金医院呼吸内科）
颜再峰（中国医学科学院北京协和医院呼吸内科）

前 言

近 20 年来，支气管哮喘的诊断与治疗研究取得了非常大的进展，以哮喘控制为目标的哮喘治疗策略的提出为哮喘的防治提出了新的要求。哮喘的疾病负担、长期管理、哮喘患者的生命质量评价等方面日益受到重视；过敏原检测技术以及无创性气道炎症监测技术等的临床应用也取得了不少进展；变应原特异性免疫治疗特别是舌下含服给药也有了更进一步的评价；对新的哮喘治疗药物如抗 IgE 单克隆抗体的临床疗效和适应证研究也有了进一步的认识；此外，吸入激素与长效 β_2 激动剂的联合治疗是近年来的哮喘治疗领域的重要进展，进一步提高了哮喘的控制水平。

鉴于目前国内哮喘病学专著大多为系统性教科书性质，我们特地组织了国内从事哮喘基础和临床研究的 30 余名专家学者，以专题笔谈的形式，对近年来哮喘病学的主要进展进行较为详尽的论述，为从事哮喘研究及防治工作的专业人员提供一本有用的参考资料，也希望本书的出版对于基层呼吸专科医师以及研究生的培养起到一定的作用。

本书共分为 30 章，内容较为全面，涉及哮喘的基础研究、诊断、治疗和预防等方面，每一章节相对独立，读者可以对自己感兴趣的专题直接重点阅读，这也是专题笔谈的特点之一。

在本书的编写过程中，得到了各位参编的专家学者的大力支持，从而能在较短的时间内组稿完成，在此对各位编者表示由衷的感谢。当然，由于编写时间仓促，各位编者写作风格不一，虽然也进行了多次修改与校对，疏漏与错误之处在所难免，敬请广大读者批评指正。

林江涛 殷凯生

2008 年 10 月

目 录

第一章 支气管哮喘的流行病学和危险因素	1
第二章 哮喘易感基因的染色体定位研究	8
第三章 哮喘的气道炎症机制	21
第四章 支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病的病理学改变的异同	30
第五章 支气管激发试验操作的规范化问题	39
第一节 支气管激发试验前的准备	39
第二节 吸入性支气管激发试验的测定	42
第三节 吸入性支气管激发试验的临床应用	49
第六章 哮喘的免疫诊断和检测技术	52
第一节 变应原检测	52
第二节 IgE 试验	62
第三节 变应原皮肤试验和血清 IgE 的比较	69
第四节 变应原的激发试验	72
第五节 气道炎症的测定	76
第七章 支气管哮喘气道炎症无创检测技术的临床应用	82
第八章 肺功能检查在支气管哮喘中的应用	89
第一节 支气管哮喘的病理生理与肺功能检查	89
第二节 支气管哮喘常用的肺功能检查方法及其特点	90
第三节 支气管哮喘在其他肺功能检查中的特点	102
第四节 肺功能检查在支气管哮喘中的应用	103
第九章 吸入型糖皮质激素在支气管哮喘治疗中的地位和作用	108
第十章 β -肾上腺素受体激动剂及药效学	113
第十一章 白三烯调节剂的研究进展	129
第一节 白三烯的合成	129
第二节 白三烯在哮喘发病中的作用	134

第三节	白三烯调节剂·····	138
第四节	常用药物评价·····	141
第五节	白三烯调节剂在哮喘治疗中的作用·····	145
第六节	白三烯调节剂的安全性·····	155
第十二章	哮喘联合治疗的药理学基础和作用机制·····	163
第十三章	支气管哮喘合并过敏性鼻炎的治疗·····	171
第十四章	哮喘急性发作期全身糖皮质激素的合理使用·····	180
第十五章	急性危重型哮喘的处理·····	192
第十六章	吸入装置的研究进展·····	206
第一节	吸入疗法的基本原理·····	206
第二节	吸入疗法的药物输送系统·····	208
第十七章	难治性哮喘的诊断与治疗·····	217
第十八章	儿童支气管哮喘诊断和治疗进展·····	228
第十九章	变应原特异性免疫治疗研究进展·····	236
第一节	变应原特异性免疫治疗的发展历程概述·····	236
第二节	变应原特异性免疫治疗的作用机制·····	238
第三节	变应原疫苗的研究进展·····	244
第四节	变应原特异性免疫治疗疗效与安全性·····	248
第五节	变应原特异性免疫治疗的临床实践·····	256
第六节	变应原特异性免疫治疗的新策略·····	262
第二十章	激素依赖性哮喘的诊断与治疗·····	266
第一节	激素依赖性哮喘的概念·····	266
第二节	激素依赖性哮喘的发生机制·····	267
第三节	激素依赖性哮喘的治疗·····	270
第二十一章	妊娠期哮喘的药物治疗与管理·····	276
第一节	妊娠期哮喘的流行病学·····	276
第二节	妊娠与哮喘的相互影响·····	276
第三节	妊娠期哮喘的药物治疗·····	277
第四节	妊娠期哮喘的管理·····	282
第二十二章	老年性哮喘的诊断和治疗·····	284
第二十三章	运动性哮喘的诊断和治疗·····	293

第二十四章 药物性哮喘的防治	300
第一节 定义与概述	300
第二节 与药物性哮喘相关的药物	300
第三节 发病机制	302
第四节 诊断	303
第五节 治疗和预防	303
第六节 阿司匹林哮喘	304
第二十五章 哮喘动物模型中存在的问题	312
第二十六章 支气管哮喘控制的界定与病情判断	322
第二十七章 哮喘患者生命质量研究	328
第二十八章 哮喘的卫生经济学研究	340
第一节 哮喘卫生经济学研究背景	340
第二节 哮喘的临床经济学研究	343
第三节 哮喘的药物经济学	346
第二十九章 哮喘新药研究进展	350
第三十章 支气管哮喘患者的长期教育管理	356

第一章

支气管哮喘的流行病学和危险因素

哮喘是严重影响人们健康的最常见的慢性疾病之一，据估计全球约有3亿人罹患哮喘，世界卫生组织估计，每年达15亿伤残调整寿命年（disability-adjusted life years, DALYs）与哮喘相关，占全球疾病总负担的1%，由于哮喘而丧失的DALYs数目与糖尿病、肝硬化和精神分裂症相似。近20年来，儿童和成人哮喘的发病率和死亡率持续增加，约以每10年20%~50%比率增长。如加强哮喘控制，其中很多死亡可以避免，哮喘控制降低将显著增加哮喘发生猝死的危险性。由于哮喘造成的负担与日俱增，许多政府已将控制哮喘列为优先发展的卫生战略项目。

因此，加强哮喘的流行病学研究如进行哮喘的患病率、发病率等流行病学调查，研究和明确哮喘的激发和加重的危险因素，是评估哮喘社会及经济负担，并用以制定合理的哮喘防治对策和卫生干预措施的基础，是进一步研究哮喘分布特点、流行因素和消长规律，提高哮喘控制水平，提高哮喘患者的生活质量的关键。但是，由于哮喘流行病学调查具有很大的困难，调查工作中的诊断依据、调查及统计方法等缺乏统一的标准，许多研究存在对哮喘患病率、死亡率高估或低估的情况，可比性较差。我国幅员辽阔，哮喘流行病学的研究任务仍然十分艰巨。

一、国外哮喘患病情况

近年来，哮喘患病率在全世界范围内有明显增加。哮喘患病率各个国家和地区报道差别较大，现有流行病学调查结果显示儿童哮喘患病率为3.3%~29%，成人哮喘患病率为1.2%~25.5%。欧共体呼吸健康调查（ESRHS）和国际儿童哮喘和变态反应研究（ISAAC）为两项关于哮喘患病率的重要研究，其中ESRHS的研究包括22个国家48个中心，140 000名20~44岁成人哮喘和过敏性鼻炎患者，澳大利亚、新西兰、美国、爱尔兰和英国的患病率达7%以上，而西班牙、德国、意大利、阿尔及利亚和印度低于4%；ISAAC则调查了56个国家155个中心13~14岁的463 801名儿童和38个国家91个中心6~7岁257 800名儿童，各国哮喘患病率在1.6%~38%不等。造成结果差别较大的原因是调查研究中各国的诊断标准不统一、调查方法差异等，调查之间难以相互比较。

二、我国哮喘患病情况

我国约有1500万~2000万哮喘患者，哮喘已给我国造成巨大的社会负担，成为日

益严重的公共卫生问题。我国成人哮喘患病率至今尚无全国性调查,仅有以某个省市为单位的调查结果。从结果看,我国各地区哮喘发病率差别较大,在0.4%~5.0%之间。在我国不同省市的成人哮喘患病率调查所得到的结果十分接近,辽宁省成人患病率为0.90%,广东省成人患病率0.99%、河南省成人患病率0.82%。我国城市0~14岁儿童哮喘患病率调查发现,儿童哮喘患病率1990年为0.91%,2000年患病率升至1.50%,10年间患病率升高近1倍,提示我国儿童哮喘患病率有明显上升趋势。虽然在ISAAC中发现英国、澳大利亚和新西兰患病率最高,发展中国家的哮喘发病率相对较低,但我国的哮喘流行病学调查资料显示,上海市哮喘儿童的患病率高达4.52%,而粤西农村成人哮喘患病率也高达6.0%。从儿童哮喘患病率调查结果推断,我国成人哮喘患病率的增长情况应与儿童的相似。

我国有关哮喘流行病学调查中涉及的人群和地区最为广泛的是全国儿童哮喘防治协作组在2003年对全国31个省43个城市的43万儿童哮喘患病率、相关危险因素及对家庭和社会影响的调查,成人哮喘患病率的调查仅以某个省市为单位,调查人群的样本量较少,其中只有陈萍等在1999年对辽宁省成人哮喘患病率的调查人数达10万人以上。

2000年以后的调查结果见表1-1、表1-2。从表1-1中我们发现西宁市哮喘患病率较低,可能与该地区属于亚高原地区,人口分布、气候条件与西藏接近,引起哮喘的尘螨、蟑螂和部分植物等过敏原较少有关。

表1-1 2000~2007年中国儿童哮喘患病率调查

地区	人数	患病率(%)	男女比例	年份	报告人
成都市	10 000	4.15	1.65:1	2000	王次林等
合肥市	10 105	3.9	1.59:1	2000	郑礼林等
西宁市	10 714	0.74	1.10:1	2000	严雯等
溧阳地区	9340	2.4	1.53:1	2000	王云等
兰州市	11 027	1.45	1.40:1	2000	高云等
长春市	14 543	1.38	1.28:1	2001	刘丽等
枣庄市	12 030	2.34	1.75:1	2004	王善用等
绍兴市	4318	4.56	1.56:1	2005	刘淑梅等
全国	432 500	1.97	1.74:1	2000	全国儿童哮喘防治协作组

表1-2 2000~2007年中国成人哮喘患病率调查

地区	人数	患病率(%)	男女比例	年份	报告人
河南省	75 134	1.05	1.23:1	2000	彭义利等
陕西省	23 940	1.86	1.47:1	2000	任筱等
咸阳市	14 216	1.05	1.24:1	2002	雷鸣等
威海市	5353	1.40	1.24:1	2004	张宗义等
开封市	12 088	1.22	1.96:1	2005	李现东等

三、我国哮喘死亡率

哮喘患者致死原因主要有窒息、呼吸衰竭、严重的心律失常、电解质紊乱、自发性气胸和休克等。对于死亡率的调查较患病率的调查更为复杂，中国疾病预防控制中心已于2007年完成了所有重大疾病死亡率的调查，并建立了死亡调查网，有关哮喘死亡率的具体数字尚未公布，估计不超过5‰。

四、我国哮喘遗传流行病学

哮喘是一种多基因遗传病，遗传因素在哮喘发病中占有十分重要的地位。Sennerts早在1650年已提出哮喘病的家族聚集现象。近年来国外大规模的哮喘双生子配对研究发现哮喘单卵双生子配对一致率高于双卵双生子。我国学者在1964年首次进行哮喘病家族分析，发现37.5%的哮喘患者有哮喘家族病史。大规模的双胞胎研究估计遗传度在35%~70%不等，更加确立了遗传因素在哮喘发病机制中的地位。

目前哮喘的遗传流行病学研究多集中在基因定位研究，用基因多态性来解释哮喘发病情况的不同。国内外已有大量相关文献。但是，尽管研究了大量的候选基因的多态性，但究竟哪些基因在哮喘发病中起关键作用尚无定论（见表1-3）。

表1-3 中国哮喘相关的基因多态性研究

基 因		位点	报告人
谷胱甘肽 S-转移酶 P ₁	GSTP ₁	Val	李海林等
谷胱甘肽 S-转移酶 M ₃	GSTM ₃	内含子 6	熊晶晶等
整合素-金属蛋白酶	ADAM ₃₃	T1	邱玉明等
T 细胞免疫球蛋白域黏蛋白域蛋白 4	TIM ₄	8570G-A	夏义平等
T 细胞免疫球蛋白域黏蛋白域蛋白 3	TIM ₃	-1541C/T	张才成等
T 细胞免疫球蛋白域黏蛋白域蛋白 1	TIM ₁	11VS 8 + 9	张岸平等
G 蛋白偶联受体	GPRA	rs324374	李波等
白三烯 C ₄ 合成酶	LTC ₄ S	-A444C	潘明鸣等
白细胞介素-13	IL-13	A2044G	魏明等
白细胞介素-4 受体	IL-4R	Ile50Val	汤彦等
Toll-like 受体 4	TLR ₄	Asp299Gly	刘日明等
淋巴细胞相关抗原	CTLA ₄	-318C/T	钱力等
T 淋巴细胞表达和分泌的活性调节蛋白	RANTES	-28	王利君等
血管紧张素转化酶	ACE	-287I/D	张建华等
信号转导和转录激活因子	STAT	G2984	胡俊华等
IgE 高亲和力受体 β 链	FcεR I β	Ile/Leu181	崔天益等

五、哮喘发病的危险因素

哮喘的相关危险因素分为宿主因素和环境因素,宿主因素是指易感个体或保护机体并防止哮喘发展的因素,主要包括遗传易感性、个体特异性、气道高反应性和性别等。环境因素是指影响易感个体,加速哮喘恶化和(或)导致持续出现哮喘症状的因素。包括变应原、职业性致敏物质、烟草、空气污染、呼吸道(病毒)感染、饮食、社会经济状况和家系大小等。

(一) 宿主因素

1. 遗传因素 许多研究表明哮喘患者的后代与非哮喘患者后代相比,哮喘的患病率及与哮喘相关的表型明显增加。哮喘表型通过主观评价(如症状)和(或)客观评价(如气道高反应性或血清 IgE 水平)得以确定。因为哮喘临床表现复杂,其遗传基础通过可客观评价的中间表型研究得到,如特应质或气道高反应性,但是这些表型对于哮喘来说并不特异。目前的研究数据表明多种基因参与哮喘的发病机制,不同基因在不同种族中表达不同,对于哮喘基因的研究主要集中于抗原特异性 IgE 抗体、气道高反应性的表达、炎症介质和 Th1/Th2 免疫反应等四个方面。其中与 IgE 相关的基因研究备受关注,包括与总 IgE 相关的基因、与 IgE 高亲和力受体相关的基因和与 IgE 低亲和力受体相关的基因。目前尚无我国全国性的哮喘遗传流行病学调查,更缺乏全国性的哮喘家系研究。

2. 性别 性别因素是哮喘发病的危险因素之一。研究显示,儿童期哮喘男性多于女性,原因可能与男孩气道较女孩狭窄,气道张力较高, IgE 水平较高有关,这些因素增加了男孩发生气流受限的可能性。然而,这种性别导致的发育差异在青春期后逐渐消失。与之相反,由于性激素的作用,女性在月经期、妊娠期和绝经期哮喘症状加重,导致在青春期及青春期以后女性哮喘的患病率增加。

3. 特应质 特应质是指机体接触环境中变应原后反应性产生异常数量的 IgE 抗体,通过检测总 IgE 和特异性血清 IgE 和使用标准化变应原的皮肤点刺实验阳性得以证实。特应质是一个重要的宿主因素,使易感个体容易发展为哮喘。流行病学群体研究资料显示哮喘患者中,有 50% 具备特应质。特应质和哮喘的关系受年龄的影响。大多数儿童被空气变应原致敏后,在 3 年内发展为哮喘。然而 8~10 岁之后被空气变应原致敏的儿童发展为哮喘的并不比未致敏的儿童发展为哮喘的多。但也有研究发现哮喘和特应质可能独立遗传,白种人的研究证实仅 25%~60% 的哮喘归因于特应质;我国的研究显示,广州的特应质患病率显著高于北京,而两城市哮喘的患病率却十分相似。说明特应质作为哮喘的一个重要影响因素已受到质疑。家系研究提示,只有哮喘和特应质同时存在或合并其他过敏性疾病时,其亲属患哮喘的危险性明显增加。

4. 气道高反应性 气道高反应性是指一种对刺激过早、过强地反应并出现气道狭窄的状态,是哮喘的危险因素之一。它具有遗传性,与血清 IgE 水平、气道炎症密切相关。产生高水平总 IgE 与气道高反应性存在遗传连锁,调控气道反应性的基因定位于 5q,此区域与调节血浆 IgE 水平的基因位点十分接近。通过组胺刺激证实的无症状气道高反应性也是哮喘危险因素之一。但并不清楚气道高反应性发生在哮喘症状之前,之中还是之后。有趣的是,无症状气道高反应性与气道炎症和气道重塑有关,提示我们在哮

喘发病之前就已经出现了气道炎症。

5. 种族 种族差异是否引起哮喘患病率的差异尚存争议。在儿童哮喘及过敏症的国际性研究 (ISAAC) 报告显示, 不同人群中儿童症状性哮喘的患病率差异较大, 自 0~30% 不等, 而中国 13~14 岁儿童哮喘患病率约 5%, 远低于英国、新西兰和澳大利亚。然而, 有些研究显示不同的种族迁移到同一居住地会增加患病率, 不同种族的后裔居住在伦敦和澳大利亚出现喘息症状的患病率是相同的。在美国黑人儿童出现喘息症状患病率高于白人儿童, 可能是由于社会经济状况和环境因素导致。因此, 不同种族的这些患病差异可能是由于社会经济条件、接触变应原和饮食因素非种族差异所致。

(二) 环境因素

环境因素包括过敏原的暴露、室内室外空气污染、食品添加剂、药物等。

1. 过敏原暴露 按过敏原存在的地点分为室内过敏原和室外过敏原, 室内过敏原包括室尘螨、动物变应原、蟑螂变应原和真菌; 室外过敏原常见的是花粉和真菌。室尘是由多种有机和无机化合物组成, 包括纤维、真菌孢子、花粉、昆虫、昆虫粪便、哺乳动物的头皮屑、螨虫和螨虫粪便等。室尘螨抗原是由螨虫身体各部分、分泌物和排泄物组成。室尘螨的主要种类是屋尘螨、粉尘螨、微角尘螨和埋内欧尘螨。大多数重要的螨虫变应原具有蛋白溶解活性, 使它们更容易进入具有免疫活性的细胞。Ig 尘土中屋尘螨的变应原含量大于 0.5g, 类似的变应原浓度可激发哮喘症状。动物变应原也可导致哮喘的发病。来自于猫的变应原是烈性气道致敏剂, 其主要的致敏蛋白 (Fel d1) 除唾液外, 在猫毛 (特别是面部区域)、皮脂分泌物和尿液中均被发现。由于这些变应原易于在空气中传播, 使对猫过敏患者进入有猫存在的室内时, 迅速出现呼吸道症状。然而, 早期接触有猫的环境可减少而不是增加儿童患哮喘的危险性。Can f1 和 Can f2 是狗产生的两种重要的致敏蛋白。来自于狗的变应原特征和来自于猫的变应原相似, 猫和狗的致敏物质有轻微程度的交叉反应。多数蟑螂适于居住在热带环境, 也可在中央空调等处栖息繁殖, 其中最常见致敏品种是美洲蟑螂、德国蟑螂、亚洲蟑螂、澳大利亚蟑螂和棕色带蟑螂。变应原主要来自于德国蟑螂和美国蟑螂, 在室内尘土中可被特异性单克隆抗体检测到。真菌也可以作为哮喘危险因素导致哮喘发病。曲霉菌的暴露是导致 0~3 岁儿童出现喘息症状的独立危险因素。真菌生长在制冷、加热、湿化系统中, 室内湿化器也促进了真菌生长及增加空气污染的危险性。最常见的室内真菌是青霉菌、曲霉菌、支链孢属、支孢子菌属和念珠菌属。真菌也是室外重要变应原, 其诱发哮喘发作也有季节性。另外, 可以导致哮喘发病的花粉变应原主要来自树木、青草和野草。空气中花粉的浓度随着地域和气候条件而变化, 但一般来说, 早春以树木花粉为主, 晚春和夏天以禾草花粉为主, 夏天和秋天以杂草花粉多见。Lol p1 (一种来自于生黑麦草的变应原) 的浓度超过 10 μ g/g 时与花粉诱发的哮喘恶化、症状、气道反应性和气道炎症的增加有关。大部分变应原致敏与变应原剂量、暴露时间、患儿年龄和遗传有关, 然而, 有些变应原, 如屋尘螨和蟑螂, 其暴露与致敏直接相关。

2. 空气污染 室外污染物包括工业烟雾 (二氧化硫颗粒复合物) 以及光化学烟雾 (臭氧和氮氧化物) 两种主要的类型, 在特定场合两种污染可同时存在。天气状况和局部的地理环境可影响空气污染的程度。一些研究提示不同的污染物可加重哮喘, 但主要是在暴露于控制室内进行的试验。可是, 由于可变因素太大, 还不能确定哮喘患病率的

升高是否与周围污染物有关。在严重污染的城市中,当其环境污染物例如二氧化硫、臭氧和氮氧化物达到一定浓度后,可诱发支气管收缩,一过性地增高气道反应性,并增强机体的过敏反应。空气污染并不是哮喘发病主要的危险因素,但它可能加重哮喘。如新西兰污染较轻,却属于哮喘高发国家;东欧和我国污染较重,污染物为可溶性微粒和二氧化硫,哮喘患病率较低;西欧和美国臭氧污染,哮喘患病率介于中间。^[1]

3. 职业致喘物 目前至少包括 361 种职业因子显示与职业性哮喘有关。职业性致敏物质通常按照其分子量进行分类。低分子量致敏物质的作用机制不很清楚。高分子量的致敏物质其使患者致敏和引起哮喘发作机制,可能是通过与变应原相同的变态反应机制。

4. 吸烟 在烟草的烟雾中可发现超过 4500 种的化合物和污染物,其中包括可吸入颗粒物、多环碳氢化合物、一氧化碳、二氧化碳、一氧化氮、二氧化氮、尼古丁和丙烯醛等。吸烟可分为主动吸烟和被动吸烟两种情况。虽然吸烟可以增加与某些职业性致敏物质(如酸性酞)接触的工人患职业性哮喘的危险性,然而一直很少有证据表明,主动吸烟是诱发哮喘的一个危险因素。但是有研究显示主动吸烟可以加速哮喘患者肺功能的降低和加重哮喘的严重程度,并且减弱哮喘对治疗的反应。现有研究提示,香烟燃烧飘出的烟雾比吸烟者自己吸入的烟雾更具有毒性,被动吸烟会增加下呼吸道疾病的发生率。母亲在妊娠期间吸烟加上家庭成员吸烟,在儿童出生后会增加其发生哮喘和喘息症状的发生率。由于被动吸烟难以定量,暴露于环境中的香烟烟雾对成人哮喘的影响还没有广泛的研究,相关数据也有限。母亲在儿童的婴幼儿时期吸烟会使儿童在第 1 年内出现喘息症状的概率是普通孩子的 4 倍。相对来说,母亲妊娠期间吸烟对儿童哮喘患病的影响证据尚少。

5. 感染 流行病学证据证实急性呼吸道感染可以诱发成年人和儿童哮喘的急性发作,每一个呼吸道病毒依据其接触的部位和数量以及宿主易感性的程度不同几乎都能引起呼吸道疾病。呼吸道合胞病毒、副流感病毒和鼻病毒是引起婴幼儿喘息的主要病毒。婴幼儿期的细菌感染尤其是肺炎衣原体,对其成年后哮喘的发生起着重要的作用,尽管有效的证据仅能提示气道的慢性细菌感染与哮喘严重程度之间和细菌感染与哮喘急性发作之间是有相关性的。与上面相反的证据,近来德国完成的一项大样本量的流行病学调查明确的显示,出生后在早期反复的上呼吸道感染(包括鼻咽部的感染)对后期变态反应性疾病和哮喘的发生有保护作用,甚至对那些有变态反应性家族史的儿童也是一样的。

6. 肥胖 美国的流行病学专家注意到美国 20 ~ 74 岁肥胖症的患病率从 1960 年 13.4% 增加到 1962 年的 27.6%,女性肥胖症患者由 1980 年的 15.8% 增加到 1996 年的 33.2%,与此同时,哮喘患病率由 1980 年至 1996 年增加了 73.9%。一些证据显示,高体重指数(BMI)与哮喘高患病率之间存在一定的关系,但在国外大多数儿童哮喘的横断面研究中,发现哮喘和 BMI 之间并不存在相关关系。目前我国尚无哮喘与肥胖症关系的研究,哮喘患病率的增加是否与生活水平的改善、饮食结构的改变导致的肥胖有关,预防肥胖症发生的同时能否降低哮喘的发病率,也应该是我们关注的问题之一。

7. 社会经济状况 家庭的社会经济状况是代表的一种生活方式的特点而不是其本身的危险因素。这些生活方式的特点包括饮食习惯、家庭成员的多少、卫生保健的程

度、被动吸烟、过敏原的暴露或其他还不知道的决定因素。从卫生学假说来解释变态反应性疾病的流行病学存在另外一个与社会经济发展之间的特点,那就是发达国家儿童哮喘和变态反应性疾病的患病率要高于发展中国家,并且在发展中地区富裕的地区这些疾病的患病率要高于相对贫困的地区。

8. 家庭人口 有研究显示哮喘与家庭成员的多少呈反相关关系,这一现象可以用“卫生学说”来解释,同胞兄弟姐妹的增多可能使相互间感染的机会增加,感染导致免疫系统向非过敏性的方向发展。然而,同样可以认为多次怀孕改变了母亲的免疫状态,保护孩子避免发生过敏性疾病。

9. 饮食 在2005年两篇有关饮食与哮喘的重要文章被发表,说明牛乳喂养或食用大豆蛋白较母乳喂养在儿童时期更易发生喘息性疾病。西方饮食结构特点,即增加摄入加工过的食品、减少抗氧化剂、增加n-6多不饱和脂肪酸、减少n-3多不饱和脂肪酸是导致哮喘或变应性疾病的患病增加的因素之一。

总之,导致哮喘发病以及加重的危险因素多种多样,它们之间存在着基因-基因、基因-环境、环境-环境等多种因素且之间有相互作用,某种环境因素对于不同基因个体和不同生长阶段的作用不同,但目前国内外均缺乏关于危险因素的大规模流行病学调查研究。这些危险因素的研究对于哮喘的治疗和预防有着重要的意义,也是我国今后哮喘研究的重要课题。

(林江涛 刘国梁 张晓岩)

参 考 文 献

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma; executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, 2004, 59 (5): 469-478.
2. Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA) 2004. Available from <http://www.ginasthma.org> 2004.
3. 钟南山. 支气管哮喘-基础与临床. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 15-18.
4. 全国儿童哮喘防治协作组. 中国城区儿童哮喘患病率调查. *中华儿科杂志*, 2003, 41: 123-127.
5. 陈萍, 谢华, 吴志家, 等. 辽宁省支气管哮喘流行病学调查. *中华结核和呼吸杂志*, 2002, 10: 603-606.
6. Global Initiative for Asthma (GINA) 2007. Available from <http://www.ginasthma.org> 2007.
7. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115: 1238-1248.
8. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115: 1109-1117.

第二章

哮喘易感基因的染色体定位研究

哮喘是一种多基因遗传病，它的发病取决于多种基因之间以及基因与环境之间的相互作用。近 20 年来，国际上通过基因组扫描、候选基因技术和连锁分析等方法，确认哮喘是一种复杂的多基因遗传病。哮喘的发生、发展由宿主遗传易感性和环境暴露相互作用所决定。目前，用于寻找哮喘相关基因的方法主要有：基因组扫描、基因单核苷酸多态性（SNP）研究、基因连锁分析、连锁不平衡分析（LD）等。此外，还可通过药物遗传学、基因与环境的相互作用、基因与基因间的相互作用入手来寻找哮喘的相关基因，例如：与气道高反应性相关的基因、与气道炎症相关的基因、与血清 IgE 水平相关的基因、调节 T 细胞分化的基因、与感染相关的基因、与氧化应激相关的基因、与糖皮质激素治疗或支气管舒张剂治疗相关的基因等。

通过这些研究，已经找到了许多与哮喘相关的基因位点，至少二十多个染色体区域被证明与哮喘或其相关症状连锁。其中重复性最高，并被多个国家证实和公认的位点有：5q31-q34，6p21.2-p12，7p15-p14，13q14.1，14q24。其他被报道与哮喘连锁的位点还有：1p32，2q33，3p24.2-p22，5p15，7q，8p23，11p15，11q21，12q13-q24.2，13q21.3-qter，14q11.2-q13，15q13，17p11.1-q11.2，19q13，20p13，21q21 等。由于这些区域大多跨度很大，长达 10~30Mb，包含数百个基因，使确定哮喘的遗传基因成为一项艰苦的工作。本文将对目前已确定的哮喘易感基因及其染色体定位作一综述。

一、1 号染色体

1q21-22 的死亡相关蛋白 3（DAP3）、1p25.2-25.3 的环氧化酶（COX）-2、1p13.1-21.3 的甲壳酶（CHIA）和 1p31-p22 的钙激活氯通道 1（CLCA1）等基因对应的蛋白涉及哮喘气道炎症。

2004 年，Hirota 等研究了表达于正常支气管上皮细胞，与气道上皮细胞凋亡有关的 DAP3 基因，发现该基因参与气道炎症和气道重塑，IFN- γ 诱导其表达。

经过环氧化酶途径产生的前列腺素，也可介导哮喘炎症。COX-2 是一重要的诱导酶。位于 COX-2 启动子区域的激活蛋白 1 结合位点的一个 SNPs：-765G/C，显著降低启动子活性，降低基因表达。

CHIA 是裂解壳质的酶，大鼠哮喘模型显示酸性哺乳动物 CHIA 涉及哮喘的病理生理过程。通过作用于 IL-13 的下游区，CHIA 可以消除 Th2 细胞介导的炎症，降低支气