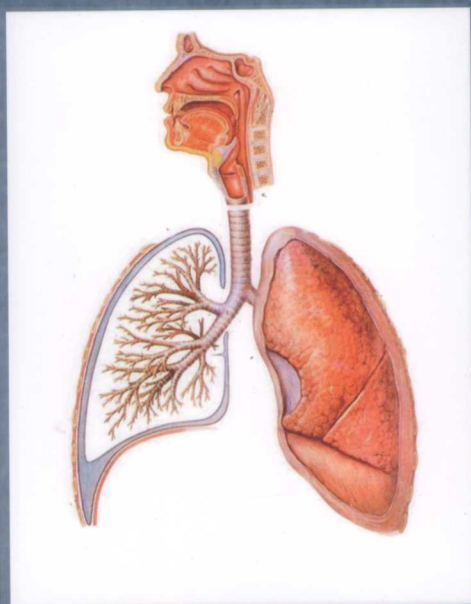


慢性阻塞性肺疾病

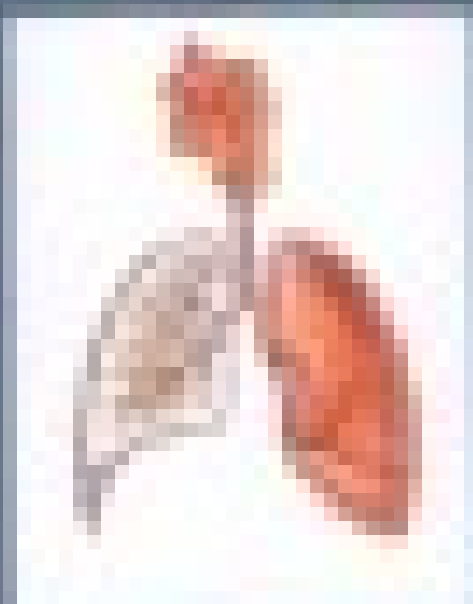
主编 蔡映云



科学出版社
www.sciencep.com

慢性阻塞性肺疾病

1. 定义



2. 病因

慢性阻塞性肺疾病

主编 蔡映云

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书全面阐述了慢性阻塞性肺疾病的基础和临床知识。全书共7章,第一章介绍慢性阻塞性肺疾病病因和发病机制,第二章介绍慢性阻塞性肺疾病病理解剖和病理生理,第三章介绍慢性阻塞性肺疾病症状体征和有关实验室检查,第四章介绍慢性阻塞性肺疾病诊断和鉴别诊断,第五章介绍慢性阻塞性肺疾病预防,第六章介绍慢性阻塞性肺疾病的治疗。第六章是全书重点,首先介绍治疗原则和治疗方案,包括临床思维、循证医学、药学监护、缓解期治疗方案和发作期治疗方案,接着介绍各种治疗措施和方法,最后介绍慢性阻塞性肺疾病的并发症及其治疗。第七章为病例分析和名医点评。

本书内容全面、实用,可作为临床医师和临床药师的参考书,尤其适合呼吸内科医师参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

慢性阻塞性肺疾病/蔡映云主编. —北京:科学出版社,2010.6

ISBN 978-7-03-027830-2

I. 慢… II. 蔡… III. 慢性病:肺栓塞-诊疗 IV. R563.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 103432 号

策划编辑:黄 敏 / 责任编辑:向小峰 / 责任校对:陈玉凤

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

信诚彩色印务有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010年6月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2010年6月第一次印刷 印张:19 1/2 插页:1

印数:1—2 000 字数:466 000

定价:79.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈新欣〉)

《慢性阻塞性肺疾病》编写人员

主 编 蔡映云

副 主 编 顾宇彤 金美玲 任 涛

点评专家 邓伟吾

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

蔡映云(复旦大学附属中山医院)

陈建荣(南通大学第二附属医院)

陈荣昌(广州医学院附属一院广州呼吸疾病研究所)

陈绍亮(复旦大学附属中山医院)

陈余清(蚌埠医学院附属医院)

程璘令(广州医学院广州呼吸疾病研究所)

邓伟吾(上海交通大学医学院附属瑞金医院)

邓星奇(复旦大学附属上海市第五人民医院)

方宗君(上海市宝山区仁和医院)

顾宇彤(复旦大学附属中山医院)

郭胤仕(上海交通大学医学院附属仁济医院)

韩 伟(上海交通大学附属第一人民医院)

何礼贤(复旦大学附属中山医院)

胡必杰(复旦大学附属中山医院)

季建林(复旦大学附属中山医院)

姜淑娟(山东省立医院)

蒋 伟(复旦大学附属中山医院)

金美玲(复旦大学附属中山医院)

金晓燕(上海市长宁区中心医院)

李 凡(上海交通大学附属第一人民医院松江分院)

李 雯(浙江大学医学院附属第二医院)

李高平(复旦大学附属中山医院)

李燕芹(上海交通大学附属仁济医院)
林 蘊(苏州市第四人民医院)
林靖宇(复旦大学附属中山医院)
陆 明(复旦大学附属中山医院)
骆仙芳(浙江省中医院)
冉丕鑫(广州医学院广州呼吸疾病研究所)
任 涛(同济大学附属东方医院)
单 飞(复旦大学附属中山医院)
沈 策(上海交通大学附属上海市第六人民医院)
沈华浩(浙江大学医学院附属第二医院)
史维雅(复旦大学附属中山医院)
王 群(复旦大学附属中山医院)
王 卓(第二军医大学附属长海医院)
巫慧钧(复旦大学附属中山医院)
谢俊刚(华中科技大学附属同济医院)
徐永健(华中科技大学附属同济医院)
许以平(上海交通大学医学院附属仁济医院)
许祖德(复旦大学上海医学院病理解剖教研室)
颜美琼(复旦大学附属中山医院)
叶茂松(复旦大学附属中山医院)
殷凯生(南京医科大学附属江苏省人民医院)
张志勇(复旦大学附属中山医院)
周 新(上海交通大学附属第一人民医院)
朱 蕾(复旦大学附属中山医院)
朱光发(首都医科大学附属北京安贞医院)
朱惠莉(复旦大学附属华东医院)
朱文青(复旦大学附属中山医院)
朱砚萍(复旦大学附属华东医院)

前 言

慢性阻塞性肺疾病是最常见的呼吸系统疾病之一。在全球,尽管心脑血管病的发病率和死亡率有所下降,但慢性阻塞性肺疾病的发病率和死亡率却在上升。因此,近年来慢性阻塞性肺疾病引起基础和临床医学工作者的进一步重视,并取得了一些研究进展。

作为一本临床医师和临床药师的参考书,把慢性阻塞性肺疾病基础和临床研究的成果全面、系统地奉献给读者,是我们编著本书的宗旨。突出临床、强调实用是本书编者的主观愿望。

全书分7章。第一章为病因和发病机制,第二章为病理解剖和病理生理,第三章为临床表现,第四章为诊断和鉴别诊断,第五章为预防,第六章为治疗。第六章是全书重点,篇幅最长。首先,阐述治疗原则和治疗方案,包括临床思维、循证医学、药学监护、缓解期治疗方案和急性发作期治疗方案;然后,阐述有关的治疗方法和措施,如抗生素、止咳祛痰药、平喘药、糖皮质激素、免疫调节剂、雾化吸入治疗、氧疗、人工气道、机械通气、营养治疗、心理治疗、物理学治疗、康复治疗、护理、教育与管理 and 手术治疗;最后是慢性阻塞性肺病的并发症及其治疗。第七章为病例分析和名医点评。

本书由呼吸病学、心血管病学、病理解剖学、影像学、临床药学、医学心理学、护理学和胸外科学的几十位专家共同执笔撰写。全体编者收集国内外大量文献资料,结合自己的经验体会,花费不少心血,终于完稿付印,但由于学识水平有限,且学科进展迅速,书中定有不当之处甚至谬误,乞望同行专家和广大读者批评指正。

邓伟吾教授在百忙之中为病例进行点评,本院吴克芬、邱东鹰两位医师承担了繁重的文稿校对和整理工作,在此谨致谢意。

复旦大学附属中山医院呼吸病研究所

蔡映云

2009年12月

目 录

前言

第一章 慢性阻塞性肺疾病的病因和发病机制	(1)
第一节 病因	(1)
第二节 发病机制	(17)
第二章 慢性阻塞性肺疾病的病理解剖和病理生理	(30)
第一节 病理解剖	(30)
第二节 病理生理	(33)
第三章 慢性阻塞性肺疾病的临床表现	(51)
第一节 病史与症状	(51)
第二节 肺部体征	(54)
第三节 慢性阻塞性肺疾病的心脏症状和体征	(55)
第四节 实验室检查	(58)
第四章 慢性阻塞性肺疾病的诊断和鉴别诊断	(108)
第一节 诊断	(108)
第二节 鉴别诊断	(111)
第五章 慢性阻塞性肺疾病的预防	(118)
第一节 慢性阻塞性肺疾病的一级预防	(118)
第二节 慢性阻塞性肺疾病的二级预防	(120)
第三节 慢性阻塞性肺疾病的三级预防	(121)
第四节 慢性阻塞性肺疾病三级预防的实施	(122)
第六章 慢性阻塞性肺疾病的治疗	(124)
第一节 治疗原则和治疗方案	(124)
第二节 治疗方法	(156)
第三节 并发症及其治疗	(247)
第七章 病例分析和名医点评	(298)
病例 1	(298)
病例 2	(300)
病例 3	(302)

彩图

第一章 慢性阻塞性肺疾病的病因和发病机制

第一节 病因

一、吸烟

吸烟有害健康(包括主动吸烟和被动吸烟),这已是众所周知的。为了减少吸烟给人类带来的危害,世界卫生组织(WHO)已将“反吸烟”列为 21 世纪卫生领域的三大主要行动目标(抗疟疾、反吸烟和助贫困)之一。全球每年死于吸烟的人数约为 400 万,平均每分钟有 6 人死于吸烟。据预测,到 2030 年因吸烟死亡的人数将上升到每年 500 万左右,其中 70% 在发展中国家。在工业发达国家,90% 的肺癌、75% 的慢性阻塞性肺疾病(COPD)和 25% 的冠心病死亡与吸烟有关。1964 年,美国首次提出吸烟是呼吸系统疾病的危险因素,到 1984 年美国有关吸烟的报道着重于 COPD,结论为:“吸烟是美国人 COPD 的主要病因,吸烟对 COPD 的发病率和死亡率的影响远远超过所有其他的因素。通过纵向研究认为吸烟与肺功能下降有关,损害到一定程度时导致 COPD 的形成。”

(一) 人群的吸烟情况

我国是吸烟人数最多的国家,有超过 67% 的男性吸烟,总吸烟人数为 3.2 亿,占全世界吸烟人数的 1/4。中国目前每天有 2000 人因吸烟而死亡,为世界之最。根据目前状况,预计到 2050 年,中国每天吸烟死亡的人数将超过 8000 人,成为世界上吸烟死亡人数最多的国家。2002 年,国内首次对 COPD 进行为期两年的流行病学调查,在广东、北京、上海、重庆、辽宁、天津、陕西等地的城市和农村随机抽取了两万多名 40 岁以上成年人,进行问卷调查、体检和肺功能测试,结果发现,COPD 的总患病率为 8.2%,其中男性为 12.4%、女性为 5.1%,城市为 8.8%、农村为 7.8%。还发现,COPD 患病率随着年龄增长而呈上升趋势。吸烟者 COPD 患病率明显高于不吸烟者,而且吸烟的种类和开始吸烟的年龄对 COPD 患病率有明显影响。另外,被动吸烟的成年人患 COPD 的机会增加 10%~43%。据报道,1986 年美国患 COPD 者近 1300 万人,1991 年死亡 9 万多人,吸烟是主要病因。吸烟者患慢性气管炎较不吸烟者高 2~4 倍,且与吸烟量和吸烟年限成正相关。

目前公认吸烟是 COPD 已知危险因素中最重要危险因素,吸烟与 COPD 的发生和发展有非常密切的关系,吸烟人群中 10%~20% 将发生 COPD,发病率远远高于不吸烟人群,而 80% 以上 COPD 的发生和发展与吸烟有关。国外较多流行病学研究结果表明,与不吸烟

人群相比,吸烟人群肺功能异常的发生率明显升高,出现呼吸道症状的人数明显增多,肺功能检查中反映气道是否有阻塞的核心指标第一秒用力呼气容积(FEV_1)的年下降幅度明显增快;而且,经过长期观察,目前已经明确吸烟量与 FEV_1 的下降速率之间存在剂量-效应关系,即吸烟量越大, FEV_1 下降越快。对于已经患有 COPD 者,吸烟的患者其病死率明显高于不吸烟的患者。在吸烟斗或吸雪茄的人群中,COPD 的发病率虽然比吸香烟的人群要低一些,但仍然显著高于不吸烟人群。

(二) 烟的成分和毒理

吸烟产生的烟雾经呼吸运动进入肺部,香烟的烟雾包括主流烟雾和侧流烟雾二部分,主流烟雾是吸烟者吸入肺部并可被排出的烟雾;侧流烟雾是由香烟燃烧末端所产生的烟雾,它由于燃烧温度比较低,以及不经过吸烟者肺部的过滤,某些毒性物质的浓度比主流烟雾还高。因此,被动吸烟者吸入的烟雾,不仅含有被吸烟者吸入肺部再呼出来的主流烟雾,也含有侧流烟雾,其中侧流烟雾占 85%。香烟烟雾中约含 4000 种成分,其中许多成分是有毒的,香烟燃烧的烟雾分为气体和微粒两部分。气体中含有许多与颗粒状物质成分相同的以挥发形式出现的有机物质和毒性气体,如一氧化碳(CO)、一氧化氮、氨和氰化氢,还有丙烯醛、酚、 SO_2 、氰化物等。CO 占香烟烟雾的 2.8%~4.6%,进入人体内后大部分与红细胞内的血红蛋白结合,形成碳氧血红蛋白,引起缺氧和血管损伤;少部分与血管外的血色素蛋白如肌红蛋白、细胞色素氧化酶等结合,直接抑制细胞内呼吸。颗粒成分中粒子的平均直径约为 $0.4\mu m$,故吸入后多沉积于小气道。这些颗粒含有许多毒性成分,包括尼古丁和其他生物碱(有机含氮碱),如亚硝酸胺、芳香族胺、链烷和链烯、苯类和萘、多核芳香族氢化合物、金属类、农用化学品和其他有机化合物等。

(三) 吸烟对肺功能的影响

许多的调查证明,吸烟是气道阻塞性疾病流行的主要因素,长期吸烟造成肺通气功能的损伤,到一定程度后引起明显的临床疾病。正常人 FEV_1 约在 25~35 岁开始下降, FEV_1 大约下降 25ml/年,而吸烟者 FEV_1 下降的平均速率要快得多,有些吸烟者每年可下降 100ml 或更多。

国内的一项调查发现,吸烟人群的 FEV_1 /身高平方和 FEV_1 /FVC 的均值均低于不吸烟组,且男性吸烟者各年龄组的 FEV_1 /身高平方实测值低于相应的预计值。且 2~4 年后随访复查时, FEV_1 /身高平方随年龄下降的速度比预测值快。

林江涛等测定了轻度吸烟者的肺功能变化,发现肺容量指标如肺活量(VC)、功能残气量(FRC)、肺总量(TLC)在吸烟组和非吸烟组之间没有差别。吸烟组与非吸烟组比较,FVC 测定值也无明显差异。而吸烟组 FEV_1 、最大呼气流量率(PEFR)和最大呼气中段流量(MMEF)的测定值均明显低于非吸烟组。且吸烟组中有 69.1%出现频率依赖性的动态顺应性(FDC)降低,而许多学者认为 FDC 的测定是检测小气道疾患最敏感的指标。刘从新等研究了吸烟对人通气功能及运动心肺功能的影响。结果发现,健康非吸烟组和无症状吸烟组 FVC、残气占肺总量百分比(RV/TLC)无明显差异,但吸烟组的 FEV_1 、MMEF、气道阻力与非吸烟组比较有显著性差异。

国外学者对 COPD 发生率的纵向研究证实了肺功能水平低下在预计该病发展中的重要性。Higgins 等认为发展成气道阻塞性疾病的预计因素为 FEV_1 低于预计值的 65%和

FEV₁/VC 低于 80%。随着肺功能水平慢慢偏离预计值,部分吸烟者逐渐发展成 COPD。

(四) 吸烟与 COPD 的发生

吸烟造成的肺蛋白酶-抗蛋白酶失衡是导致肺气肿的重要原因。人体中存在 α_1 -抗胰蛋白酶(α_1 -AT)、 α_2 巨球蛋白和抗白细胞蛋白酶等蛋白水解酶的拮抗物。ALP 能够灭活弹性蛋白酶,其合成与排泌均在气管,其作用可能仅与上呼吸道的保护有关。 α_1 -AT 是活性最强的一种,吸烟能引起肺组织 α_1 -AT 活性的下降。Gadek 等发现吸烟者肺泡灌洗液中 α_1 -AT 的活性明显低于非吸烟者,表明吸烟者肺 α_1 -AT 的活性仅是非吸烟者的 61%。体外研究显示,香烟烟雾的水溶液能阻断血清中 α_1 -AT 对弹性蛋白酶的抑制,用自由基清除剂能恢复 α_1 -AT 的活性,提示香烟中的成分有抑制 α_1 -AT 活性的作用。 α_1 -AT 活性下降与香烟烟雾中的氧化剂有关,当 α_1 -AT 受到氧化剂的作用后,其活性中心的蛋氨酸残基被氧化成硫氧蛋氨酸残基,活性中心的空间结构受到影响,氧化后 α_1 -AT 不能和靶酶形成共价键相连的复合物,从而失去蛋白酶抑制剂的作用。人体中存在的蛋白水解酶有木瓜蛋白酶、中性粒细胞蛋白酶和巨噬细胞蛋白酶等,在动物实验研究中,经支气管给予这些蛋白酶,会引起类似于人类肺气肿的实验性肺气肿模型。因此,肺组织含有过量的蛋白水解酶会形成肺气肿。实验和临床研究都证实弹性蛋白酶的重要性。

吸烟引起肺泡巨噬细胞和中性粒细胞的聚集和活化,并释放大量的弹性蛋白酶。正常非吸烟者巨噬细胞本身可释放出较高浓度的弹性蛋白酶,但吸烟者的肺泡巨噬细胞产生弹性蛋白酶比正常非吸烟者增加 6 倍,且酶活性单核/巨噬细胞数也比非吸烟者显著增高;吸烟者的肺泡巨噬细胞在体外培养的条件下也证实释放较高浓度的弹性蛋白酶,巨噬细胞产生的弹性蛋白酶对肺气肿发生起一定的作用。吸烟者中性粒细胞产生弹性蛋白酶的量比巨噬细胞更多,且中性粒细胞在死亡后也释放一定量的弹性蛋白酶。可见,吸烟引起的中性粒细胞在肺泡腔的聚集、活化在肺气肿的发生中起着更重要的作用。近年来研究发现,除上面提及的蛋白酶外,其他一些蛋白酶,特别是基质金属蛋白酶(MMP)在肺气肿时肺泡壁细胞外基质破坏中起重要作用,基质金属蛋白酶可降解肺泡壁的胶原纤维、弹性纤维、蛋白多糖、层黏连蛋白(LN)、纤维联结蛋白(FN)等几乎所有的细胞外基质成分,从而参与肺气肿的发生和发展。MMP 主要由多种基质细胞和肺巨噬细胞产生和释放。从吸烟伴亚临床肺气肿患者的肺泡灌洗液中发现 MMP₈ 和 MMP₉ 含量比非吸烟者增多,说明肺气肿患者肺部 MMP 的含量增多。在体外研究发现,从肺气肿患者的肺泡灌洗液获得的巨噬细胞分泌 MMP 的量明显增多。Hautunmki 在鼠吸烟实验性肺气肿研究中发现,敲除小鼠巨噬细胞金属弹性蛋白酶(MME)基因,小鼠在吸烟 6 个月后并无实验性肺气肿出现,而无敲除 MME 基因的野生型小鼠则出现实验性肺气肿,Cartv 等也证实香烟中的尼古丁及其代谢产物有刺激人血管平滑肌分泌 MMP 的作用。实验结果提示,吸烟诱导的巨噬细胞等细胞释放的 MMP 在肺气肿的形成中起关键作用。

无论是香烟的气相或微粒(主要是焦油)均含有较高浓度的自由基,每口烟雾有超过 1018 种的自由基。香烟焦油的自由基至少有 4 种顺磁物;而气相烟中的自由基主要为烷氧基自由基。香烟焦油中的自由基寿命较长,气相烟中的自由基寿命较短。而肺的抗氧化系统包括酶和非酶系统,主要的抗氧化物酶包括超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)氧化还原系统和过氧化氢酶。非酶系统的抗氧化物可能包括维生素 E、维生素 C、维生素 A、 β -

胡萝卜素、尿酸、胆红素、黄酮类、血浆铜蓝蛋白等。Dutie 发现吸烟者血中红细胞 GSH 活性下降。吸烟者血中 β -胡萝卜素和维生素 C 下降。吸烟造成的氧化剂增多以及抗氧化活性的降低,损害肺组织的 DNA、蛋白质和脂类等,可能加速 COPD 的进展。

另外,无论是成人的主动吸烟还是儿童的被动吸烟都是呼吸道感染的危险因素,两者呼吸道感染的发病率都明显高于非吸烟者,而反复的气道感染使慢性支气管炎发生发展、病情加重并发展为肺气肿。此外,吸烟使支气管黏膜表面的纤毛细胞减少,而吸烟者支气管肺泡灌洗液中纤毛细胞数及动力蛋白增加,也提示吸烟使气道黏膜上皮脱落增加。另一研究发现香烟中的乙醛通过与纤毛蛋白结合成复合物,抑制纤毛动力蛋白 ATP 酶的活性,而减慢支气管上皮细胞纤毛的摆动。由于纤毛的缺失及摆动功能减弱,黏液分泌增加,痰液易在呼吸道积聚,对已黏附在气道的病原微生物不能有效清除,病原微生物易于繁殖,向下迁移及定植,导致下呼吸道的感染及肺组织的破坏。这些均可能促进 COPD 的发生。

二、空气 污 染

空气污染对人类产生的危害是多样性的,大多数空气污染物直接影响呼吸和心血管系统。国内外大量流行病学调查和病因学研究证明,空气污染给人类带来诸多危害,大多数呼吸系统疾病与环境因素有关,尤其与空气污染直接相关。空气污染包括室外空气污染(主要是大气污染)和室内空气污染。长期生活在室外空气受到污染的区域可能是导致 COPD 发病的一个重要因素。对于已经患有 COPD 的患者,严重的城市空气污染可以使病情加重。室内空气污染(如厨房内燃料的烟尘污染)在 COPD 发病中的作用颇受重视;国内已有流行病学研究资料表明,居室环境与 COPD 易患性之间存在联系。

(一) 大气污染

呼吸系统是空气污染物直接作用的靶器官。有关文献报道,长期接触年平均浓度超过 $100\mu\text{g}/\text{m}^3$ 的烟尘和 SO_2 的居民,呼吸道疾病症状可能加重。根据我国五大城市 20 个全球大气监测点连续 12 年的 SO_2 和 TSP(总悬浮颗粒物)监测结果,五大城市有 80% 的人生活在 TSP 年平均浓度超过 $200\mu\text{g}/\text{m}^3$ 的环境中。在重污染的工业区,呼吸道疾病明显增加。在北京进行的两个居住区人群流行病学调查,收集 SO_2 和 TSP 与人群 COPD、肺心病和冠心病死亡率的资料,在控制了可能的混杂因子后,发现 SO_2 与上述 3 种疾病死亡率的相关有显著性意义;而 TSP 仅与 COPD 有显著的相关。Kagana 综述了日本 28 个县流行病学调查结果,发现成人咳嗽和咳痰与 NO_2 和 SO_2 (年平均浓度分别为 $0.01\sim 0.088\text{mg}/\text{m}^3$ 及 $0.014\sim 0.069\text{mg}/\text{m}^3$) 浓度呈正相关关系,其中儿童哮喘症状的发生与 NO_2 浓度的正相关关系具有显著性意义,当 NO_2 浓度大于 $0.064\text{mg}/\text{m}^3$,儿童哮喘病发生率明显升高。国内对某炭黑厂的气体污染进行了调查,厂区周围大气中 TSP、 SO_2 (年平均浓度分别为 $0.18\sim 0.63\text{mg}/\text{m}^3$ 、 $0.013\sim 0.086\text{mg}/\text{m}^3$) 和附近居民呼吸道异常、咽炎、肺气肿等相关,观察组和对照组比较 $P<0.05$ 。Roemer 等采用时间系列分析对居住在两个非工业区域(城镇)患慢性呼吸道症状的儿童进行时段急性呼吸道症状发生和就诊登记调查,该时段空气中 BS(black smoke)和 SO_2 最大日平均浓度为 $0.12\text{mg}/\text{m}^3$ 和 $0.105\text{mg}/\text{m}^3$,可吸入颗粒物(PM₁₀)未超标,结果经气温校正后,PM₁₀、BS 和 SO_2 与哮喘和支气管扩张剂的使用呈正相

关($P < 0.05$)。

据洛杉矶南加利福尼亚大学的儿童健康 10 年纵向研究报告,长期暴露于二氧化氮和颗粒物等空气污染物可导致儿童肺生长受阻,在空气污染最严重的地区这种影响尤为明显。此项研究对加利福尼亚空气污染水平和类型不同的 12 个社区的三千多名 4、7 和 10 年级学生的呼吸系统发育情况进行了追踪研究。这些学生每年在学校做一次肺功能检查。研究者还测定每个社区的臭氧、二氧化氮、直径小于 $10\mu\text{m}$ 的颗粒物和酸性蒸气(汽油和柴油发动机排放是这 4 种污染物的主要来源)。头 4 年收集的资料数据表明,接触二氧化氮、颗粒物和酸性蒸气对儿童肺生长损害最大,而接触臭氧引起的损害没有统计学显著意义。与生活在污染最轻社区的学生相比,生活在污染最重社区的儿童两项肺功能指标下降:第一秒用力呼气量(FEV_1)累积下降 3.4%和最大呼气中期流量(MMEF)下降 5.0%。 FEV_1 能测量肺大气道和中气道的功能,而 MMEF 能测量小气道的功能。研究者认为,尽管肺生长受阻儿童可能没有表现症状,但是成年时患哮喘和肺气肿等慢性呼吸道病的危险性可能增加。在第一个队列研究中发现的这种长期效应现已在第二个队列研究中获得一致结果。在室外活动最多的儿童受到空气污染的危害最大,对其肺功能影响也最大。因此,研究者建议,在严重污染日儿童应尽量减少室外活动。对迁出研究地区的 120 名儿童的追踪研究发现,迁移到比较清洁环境的儿童的肺功能比迁移到污染更严重地区的儿童的要好。这也验证了此项纵向研究的结果。

肺功能是反映空气污染引起呼吸系统早期生理功能改变的亚临床指标。对重庆市某污染区(大气污染物日平均浓度为 SO_2 $0.421\text{mg}/\text{m}^3$; TSP $0.721\text{mg}/\text{m}^3$; NO_x $0.414\text{mg}/\text{m}^3$)的 174 名儿童肺功能进行了测定,结果其中 $\dot{V}_{25}$ 、 $\dot{V}_{50}$ 与大气污染水平呈显著意义的负相关关系,即大气污染水平增高,肺末梢小气道功能下降。Hock 等观察了在冬季接触空气的 SO_2 为 $0.015\text{mg}/\text{m}^3$, NO_2 为 $0.037\text{mg}/\text{m}^3$ 和 PM_{10} 为 $0.045\text{mg}/\text{m}^3$ 的儿童,肺功能指标 FVC、 FEV_1 与 SO_2 、 NO_2 和 PM_{10} 均呈显著意义的负相关。大气飘尘污染轻而 SO_2 污染程度不同的上海两个地区,50~59 岁妇女和 10~12 岁儿童的肺功能测定显示大气 SO_2 年平均浓度每升高 $60\mu\text{g}/\text{m}^3$, 儿童 FVC 下降 99.48ml, FEV_1 下降 70.15ml; 妇女 FVC 下降 61.53ml。Hock 等观察了儿童在冬季接触空气的 SO_2 为 $0.015\text{mg}/\text{m}^3$, NO_2 为 $0.037\text{mg}/\text{m}^3$ 和 PM_{10} 为 $0.045\text{mg}/\text{m}^3$ 时,肺功能 FVC 和 FEV_1 与 SO_2 和 NO_2 以及 PEF 与 PM_{10} 均呈显著意义负相关。Frisher 等 1991 年夏季在西欧进行了调查:从 5~11 月定期测定 O_3 (空气中臭氧)浓度及峰值,并于次日早晨对观察儿童进行鼻腔灌洗检查,比较在低 O_3 浓度日($\text{O}_3 < 140\mu\text{g}/\text{m}^3$)与高 O_3 浓度日($\text{O}_3 > 180\mu\text{g}/\text{m}^3$)的灌洗物,发现后者的多形核白细胞、髓过氧化物酶(MPO)及嗜酸性阳离子蛋白(ECP)明显高于前者,其差别有显著意义。显示 O_3 可导致上呼吸道炎症,同时,还观察到敏感人群在接触较低浓度($\text{O}_3 < 0.24\text{mg}/\text{m}^3$)时其肺功能也有改变。

(二) 室内空气污染

随着社会的发展,室内空气污染逐渐引起人们的注意,室内空气质量已成为研究的热点。研究结果显示,燃料燃烧、烹饪、人类活动、建筑及装饰材料、办公设备、家用电器和通风空调系统等是影响室内空气质量的重要因素。加拿大的环卫组织发现,68%的疾病是由室

室内空气污染造成的。国内多年的研究表明,室内空气污染程度往往要比室外环境污染程度严重,含有更多的容易引发人体疾病的有害物质。统计表明,我国城市居民每天在室内工作、学习和生活的时间长达 21.5 小时,占全天时间的 90%。

室内空气污染物主要分为以下几种类型:燃料燃烧生成物、烹调油烟;人体体味、吸烟产生的烟雾;家具、建材释放的有毒化学物质;家用电器、办公用品、日用品等产生的有害物质;细菌及微生物等。

煤气、液化石油气和天然气等燃料燃烧时会排出 CO 、 CO_2 、 SO_2 和醛类、苯并芘以及烟灰微细尘粒等有毒气体和颗粒。食用油在高温下会发生裂解,不同种类的食用油裂解产物总计达两百多种,主要有醛类、酮类烃、脂肪酸、芳香族化合物和杂环化合物等。食用油在高温下生成的丙烯醛,会使人咽喉干燥,眼睛发涩,鼻痒和分泌物增多;而产生的二烯类凝聚物,可导致慢性呼吸道炎症。有关数据显示,成人每天呼出约 500L CO_2 ,人体皮肤散发的乳酸等有机物多达 271 种,人肺可以排出二十余种有毒物质,其中有二甲基胺、硫化氢和醋酸等。人在室内活动、呼吸和出汗等散发出的固态和气态污染物可占室内总污染物的 13%。此外,据世界卫生组织和我国有关部门调查研究表明,由于现代建筑物普遍采用密封式结构,因此使用装饰材料不当造成室内空气污染而引发疾病的现象相当严重。而家用电器、电脑等办公设备也会产生 O_3 , O_3 具有很强的氧化作用,它对人的呼吸道具有很强的刺激性。室内空气微生物的主要来源是人们在室内的生活和活动。细菌、真菌和螨虫等可在地毯、家具、窗帘、卧具和角落中快速繁殖,引起过敏性肺炎等呼吸道疾病。

损害肺功能的空气污染物主要是 IP 、 SO_2 和 NO_2 。如应用煤气炉家庭,儿童的 FVC 和 FEV_1 轻度降低,这些变化由 NO_2 暴露引起。大气 RSP 、 SO_2 浓度升至 $200\sim 250\mu\text{g}/\text{m}^3$ 时,小学生的肺通气功能和小气道功能当天即下降 3%~5%。而上海的一项调查表明,儿童肺功能的下降与父亲在家中吸烟呈直线相关,与烹调用煤或用气关系不大。

另外,我国农村人口约占总人口的 70%,低质量的煤和生物燃料(柴草、牛羊粪和秸秆)是多数农村地区的主要能源。这些燃料在简陋的炉灶中不完全燃烧,产生大量对健康有害的物质,侵害肺组织深部,造成呼吸系统损害,可以使肺癌及其他严重呼吸道疾病的风险明显增加。呼吸系统疾病是农村居民的主要死因之一。李小苒等报道安徽农村人群中,由于柴草取暖导致的空气污染使得 COPD 发生的危险度为不用柴草取暖的 1.67~2.03 倍。Kiraz 等报道在土耳其农村,由于采用有机燃料室内供暖,农村居民 COPD 的发病率明显地高于城市居民,分别为 12.4% 和 3.9%。

三、感 染

感染与 COPD 发病机制之间的因果关系尚未被证实,并且一直是个有争议的问题。早期认为细菌感染在 COPD 发病机制中占主要地位,后来大部分学者则认为细菌感染在 COPD 发病机制中占次要地位,但感染学说在 COPD 的发病中仍占有一定的地位。

(一) 病毒感染

急性呼吸道病毒感染对人体可产生较多的影响,虽然大多数患者气道功能可完全恢复,但部分患者病毒感染控制后仍存在持续性气流受限,如儿童急性病毒性支气管炎后就会出

现反复发作的喘息。其中,呼吸道合胞病毒(RSV)是最常见的一种,流感病毒(IV)、副流感病毒(PIV)、腺病毒(ADV)和鼻病毒(RV)等也很常见。

呼吸道感染发生率很高,有些病毒侵入人体后,可侵犯重要器官。急性或隐性病毒感染后,病毒潜伏在组织内,形成潜在性感染,无临床症状。在某些条件刺激下,病毒可再度增生而出现急性发作。病毒长期存在组织内,形成慢性感染,不断增生,不排出病毒,在相当一段时间内可无临床症状。病毒感染后,形成慢发病毒感染,经过很长的潜伏期,以后出现慢性进行性疾病。有证据表明,年幼时经常发生上呼吸道感染的人更易导致 COPD,儿童期下呼吸道感染是 COPD 的独立危险因素之一,RSV 和 ADV 是主要的病原体。Hogg 等通过对儿童期病毒感染的随访观察发现,急性呼吸道感染约 20%~30%起初是病毒感染引起的,其中 50%是 RSV 感染,儿童期发生下呼吸道感染组成年后 COPD 的发生率显著高于对照组。

呼吸道感染可活化炎性细胞,使炎性细胞趋化侵入气道。体外实验证实 RV 和 RSV 感染时呼吸道上皮细胞分泌粒-巨噬细胞集落刺激因子,激活正常 T 细胞表达分泌因子、白细胞介素等,这些细胞因子可明显促进炎性细胞进入呼吸道,活化的巨噬细胞还释放氧自由基,加强病毒在气道上皮复制造成的上皮损伤。另外,呼吸道上皮可产生上皮细胞舒张因子(EDRF)、前列腺素 E_2 (PGE_2),造成气道上皮坏死,EDRF 产生减少,造成气道狭窄。呼吸道上皮细胞还可产生抑制黏膜下成纤维细胞增生和代谢的活化物质,病毒感染可致上皮细胞抑制物质合成减少,支气管炎和肺泡壁结缔组织增生,气道狭窄,促进 COPD 的形成与发展。病毒感染使呼吸道上皮细胞坏死,可导致呼吸道壁传入神经暴露,坏死的上皮刺激暴露的神经末梢,使其释放神经多肽,造成呼吸道平滑肌收缩,血管通透性增加,促进肺间质细胞和平滑肌增生,造成气道狭窄。病毒感染还可使黏膜下毛细血管通透性增加,使该区域水肿,组织水肿导致支气管上皮通透性增加,炎性介质进入呼吸道,呼吸道阻力增加。

在所有的病毒中,ADV 在 COPD 发病中的作用引起更多的关注。Matsuse 等对 20 例 COPD 患者和 20 例无气道阻塞的病人的肺组织进行研究,两组病人在年龄、性别、吸烟史上差异无显著性,而 COPD 组肺组织中可检出腺病毒 E1A 基因存在,提示腺病毒感染在气道阻塞的发生中可能具有重要作用。贺蓓等检测 COPD 缓解期患者与慢性支气管炎患者的腺病毒 E1A 蛋白,发现慢性支气管炎和 COPD 都存在隐性的或潜在的腺病毒感染,但 COPD 组阳性率比慢性支气管炎组明显为高。Hogg 等发现,无论在人类或动物的 COPD 肺气道内皮细胞中均有腺病毒转录激活蛋白的表达,而且与香烟引起的炎症应答的扩大化密切相关。

(二) 肺炎衣原体感染

肺炎衣原体(CP)是一种重要的呼吸道病原微生物,系严格的人类病原体,在人与人之间传播。肺炎衣原体的急慢性或反复感染与人类许多疾病发病相关,其中与 COPD 的发生和发展关系尤为密切,甚至有学者把肺炎衣原体感染作为 COPD 新的发病机制,提出肺炎衣原体慢性感染学说。

肺炎衣原体的一般生物学特征与其他衣原体相似,系革兰染色阴性严格的细胞内寄生的病原体,在细胞浆产生光镜可见的包涵体,同时具有 DNA 感染。

研究表明,COPD 患者既往有过肺炎衣原体感染或慢性感染的发生率很高,在急性加重

期至少部分由肺炎衣原体急性感染引起。Blasi 等对 142 例 COPD 患者行肺炎衣原体检测, 采用单克隆间接荧光抗体测定法测定咽部拭子标本, 同时采用微量免疫荧光法 (MIF) 检测血清中抗体 IgM 和 IgG。COPD 患者特异性 IgG 阳性率和 IgG 平均滴度明显高于对照组。von-Hertze 等采用 MIF 法检测 COPD 患者血清中肺炎衣原体特异性抗体 IgG、IgA 和 IgM, 以及痰液中 IgA 和 IgG, 发现 COPD 患者血清 IgG 和 IgA 水平持久升高, 提示 COPD 患者有肺炎衣原体慢性感染。von-Hertzen 等还发现, COPD 的严重程度与肺炎衣原体感染率呈正相关, 重症为 71%, 中度为 46%。以上研究表明, 肺炎衣原体感染与 COPD 发病极为相关, 肺炎衣原体慢性感染可能参与了 COPD 的发病机制和病理过程, 但其是否存在因果关系及具体的作用机制有待进一步研究证实。

(三) 细菌感染

细菌感染在 COPD 发病中的作用一直有争论, 较多研究者倾向于认为细菌感染主要起加重 COPD 相关肺损伤和临床症状的作用。近年来, 一些有关细菌与气道上皮细胞相互作用及细菌诱发气道炎症机制的体外研究提示细菌在 COPD 发病中的作用可能更为重要。国内外有报道, 以适量肺炎克雷伯杆菌和肺炎链球菌, 多次经鼻腔注入大鼠肺内所复制的动物模型具有 COPD 的病理学特征。其中的机制值得进一步探讨。

四、职业性粉尘和化学物质

在 17 世纪末和 18 世纪初, 在英国磨工、纺织工人、织布工、成衣工和陶瓷工等工种中观察到肺病的发病率较高, 此后逐渐引起医学家和社会各阶层的广泛关注。目前认为 COPD 与职业之间有一定的相关性。

(一) 无机粉尘

在矿工中所作的流行病学调查表明, 慢性支气管炎与接触粉尘之间有密切的关系。慢支的咳嗽、咳痰等症状随年龄增加而发生率增高, 其中粉尘在肺内累积沉淀的作用不容忽视。在非吸烟矿工中的调查提示, 从井上到井下工作, 也就是由相对少接触粉尘到多接触粉尘, 其支气管炎发病率升高, 这种改变在各年龄组均可见到。在吸烟矿工中, 吸烟和粉尘有双重相加作用, 二者均能使支气管黏膜腺体增生, 体积增大, 咳嗽和咳痰加重。

矿工中肺通气功能下降程度与煤矿粉尘的累积量成正比, 而矽肺本身并不使已经由于粉尘、吸烟所致的肺功能减退再进一步降低。同等程度的粉尘接触, 吸烟者 FEV₁ 随年龄增加而降低的速度明显要快一些。吸烟矿工的 FEV₁ 绝对值比同年龄段的最大粉尘接触者低。通过调查一组近 7000 名不同粉尘接触程度的工人, 探讨其症状(咳嗽、咳痰)、肺功能与粉尘、吸烟和其他因素的关系, 发现支气管炎和气道阻塞最重要的相关因素是年龄、吸烟和粉尘。在较年轻的工人, 吸烟、粉尘接触和年龄的相加作用正好等于三者分别发生作用的总和。

长期吸入各类非特异性粉尘至少 30~40 年后才能诱发灶性肺气肿, 这种现象已在暴露于煤灰生活的城市居民和吸入非纤维性粉尘(如二氧化锡)等人群得到证实。污染空气中的炭末和其他粉尘沉积在肺泡内, 由巨噬细胞吞噬转移至小叶中央区呼吸性细支气管二级分

支周围堆积,形成所谓的“粉尘灶性肺气肿”,在煤矿工人的肺中明显存在这种情况。英国学者对来自英国煤矿的 1677 名矿工做了长达 11 年的观察,排除了吸烟、年龄对 FEV_1 的影响后,发现随着暴露粉尘量的不断积累, FEV_1 绝对值的丧失会逐年增加,他们把个体分为非吸烟者、戒烟者和正在吸烟者三类,吸烟矿工 FEV_1 减少最为明显。因健康原因或呼吸功能受损而离开原来工种者,吸烟者 FEV_1 的平均损失量仍大大高于非吸烟者和戒烟者。 FEV_1 绝对量的丢失量与年龄、吸烟量以及粉尘污染程度成正比。美国学者对 1161 名矿工作了长达 9 年的追踪观察分析,发现持续在矿井工作的工人容易衰老,易患支气管炎和其他疾病,吸烟者更是如此。

20 世纪 80 年代进行的大人群的研究证实,煤矿工人较抽烟者 FEV_1 每年的下降更为明显。煤矿工尸检也揭示在无尘肺的情况下,已有小叶中央型肺气肿,并且与吸入的粉尘有关。对采矿工人的流行病学调查表明与粉尘有关的慢性气道阻塞不依赖于硅肺的存在,如在南非(金矿)、美国、加拿大(非金属矿)和法国(铁矿)。这些发现也被南非金矿的尸检所证实。

(二) 有机粉尘

源于植物和动物的粉尘常被称为有机粉尘。这类粉尘常见于农业生产环境、纺织业及建筑材料生产过程中。接触有机粉尘的环境包括动物饲养区、经常接触面粉、在昆虫出没地或充满纺织粉尘和木屑的地方工作。长期接触这些植物和动物原性的高分子化合物与 COPD 之间的关系目前尚不清楚。

Vancouver 小组进行了一项长达 11 年的前瞻性随访研究,调查了 243 例长期暴露于红雪松的锯木工人,并以 140 例办公室工作人员作为对照组。除标准的体格检查外,还采集周边区域和个体气体标本计算每个受试者累计的吸入粉尘的量。用多元统计模型分析病人的年龄、吸烟情况和基础肺功能,发现与对照组相比,锯木工人的 FEV_1 和 FVC 每年的下降明显,并且还观察到粉尘暴露水平和 FVC 之间有明显的相关关系。FVC 的下降最能反映小气道终末气流的下降。在其他职业的研究群体中也观察到了这种现象。

有研究表明,在纺织厂长期接触棉尘可引起慢性气流阻塞。尽管棉屑肺的急性综合征似乎与棉苞中的生物活性成分(革兰阴性细菌内毒素或内毒素与棉苞结合)有关,但慢性气流梗阻可能与粉尘的其他特征有关或与吸入粉尘引起的非特异性炎症反应有关。谷类粉尘中常见的污染物也包括内毒素,吸入后可诱导动物和人的急性气道炎症和气流减低。据报道,接触谷物粉尘可引起 FEV_1 下降和与 FEV_1 下降有关的症状,但这些症状不像棉屑肺那样具有特征性。长期接触谷物粉尘与慢性支气管炎、喘息性支气管炎以及肺功能进行性丧失有关。因此,越来越多的证据表明,长期职业性吸入有机粉尘可增加 COPD 发生的危险性。

五、过敏因素

过敏的出现提示儿童时期哮喘的存在和肺功能的降低以及气道高反应性和 FEV_1 在成年进行性下降;同时也可能预示炎症反应和一些疾病(如 COPD)的发生。既往关于过敏因素与哮喘的研究较多,但过敏的出现是否预示后来 COPD 的发生,目前国内外的报道均较少。