

内科学

新理论新进展

The Advances in Internal Medicine:
New Theories and Technologies



主 编 施海明 邹和建
副主编 罗心平 李益明 许小平



上海科学技术出版社

内科学新理论新进展

主 编 施海明 邹和建
副主编 罗心平 李益明 许小平

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

内科学新理论新进展/施海明,邹和建主编. —上海:
上海科学技术出版社,2012.3
ISBN 978-7-5478-1038-5

I. ①内… II. ①施… ②邹… III. ①内科学 IV.
①R5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 219369 号

上海世纪出版股份有限公司 出版、发行
上海科学技术出版社

(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

新华书店上海发行所经销

苏州望电印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张:50 插页:4

字数:1 320 千字

2012 年 3 月第 1 版 2012 年 3 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5478-1038-5/R·337

定价:148.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向工厂联系调换

编写人员

■ 主 编 施海明 邹和建

■ 副主编 罗心平 李益明 许小平

■ 学术秘书 李 剑

■ 编 者 (以姓氏拼音为序)

陈波斌 陈 坚 陈 靖 陈明泉 陈勤奋
陈 澍 陈 彤 陈小东 丁 峰 丁伟群
郝传明 何 剑 胡仁明 胡越凯 黄国倩
黄玉仙 蒋卫民 金 波 金嘉琳 孔 宁
赖凌云 李光辉 李海明 李 剑 李铭新
李 佩 李益明 李 勇 李 芸 林善燧
刘 红 刘 懿 龙 丰 卢洪洲 鹿 斌
吕 玲 罗心平 钱立平 邱冬妮 戎 兰
山 纓 沈稚舟 施光峰 施海明 史虹莉
孙 韬 万伟国 王明贵 王小钦 闻 杰
翁心华 吴菊芳 夏敬文 忻 菁 许小平
薛 愉 严萍萍 杨叶虹 叶红英 游怀舟
俞茂华 张继明 张敏敏 张 明 张文宏
张轶俊 赵晓龙 钟 良 周丽诺 朱 军
朱利平 朱 柠 朱彤莹

前 言

人类的历史是与大自然和疾病斗争的历史,医学来源于人类早期的巫术。公元前5世纪,现代医学之父——希伯克拉底声言,引起和治愈疾病的不是魔法,而是大自然。到了文艺复兴时期,“提问精神”和实验得到提倡和鼓励。这些实验使欧洲的医学建立了科学的基础,使医学得以沿着科学的轨道持续发展。科学是不断发展和前进的,因此,医学也是一门不断发展的学科。要成为一名合格的临床医师,就必须不断学习,跟上科学的发展。

随着科学的快速发展,每个学科都愈来愈细分,愈来愈专业化,如此,虽然有利于各学科向深度发展,但相关人员的知识面却愈来愈狭窄。医学专著往往只局限于一个专科或亚专科,缺乏大内科层面的综合性专著。而临床一线的医师,尤其是在基层医院工作的医师,每日面对的是各种内科疾病患者,既需要在广度上了解各种常见内科疾病的新理论、新知识、新指南,又需要了解新的诊疗技术的基本原理、适应证和效果,还需要掌握一定深度的专业基础知识。本书出于上述的考虑,从大内科层面,联合内科各专科的专家,以内科常见疾病为主题,介绍内科学新理论、新技术,以便于普通内科医师了解和掌握内科常见病的最新诊疗手段,使之在日常工作中能够遵循指南、合理诊疗,给患者提供最佳的诊疗方案。因此,本书编写的宗旨是为基层一线工作的临床医师、内科学基地培训医师、内科学临床研究生、老年医学专科医师提供参考教材。

由于内科学涉及面广、分支繁多、知识浩瀚、发展迅猛,而作者因为专业所限,遗漏和不足之处在所难免,恳请读者批评指正。在此,特向关心和支持本书出版的专家和同仁致以诚挚的感谢!

施海明

2012年2月

目 录

| | |
|----------------------------|-----|
| 第一章 呼吸系统疾病 | 1 |
| 第一节 支气管哮喘的规范化治疗 | 1 |
| 第二节 慢性阻塞性肺疾病诊断治疗进展 | 13 |
| 第三节 急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗 | 25 |
| 第四节 慢性咳嗽的诊断与治疗 | 36 |
| 第五节 肺癌的诊断和治疗 | 45 |
| 第二章 循环系统疾病 | 59 |
| 第一节 急性心肌梗死防治进展 | 59 |
| 第二节 高血压诊断和治疗策略 | 68 |
| 第三节 顽固性高血压的处理策略 | 80 |
| 第四节 心血管介入性诊疗技术进展 | 89 |
| 冠状动脉介入治疗 | 90 |
| 人工心脏起搏器治疗的进展 | 100 |
| 快速性心律失常介入治疗 | 107 |
| 先天性心脏病的介入治疗 | 112 |
| 瓣膜性心脏病的介入治疗 | 115 |
| 肥厚型梗阻性心肌病的化学消融治疗 | 118 |
| 第五节 血脂代谢紊乱及其治疗进展 | 120 |
| 第六节 高血压患者的调脂治疗 | 135 |
| 第七节 心律失常的诊断和治疗进展 | 139 |
| 第八节 心源性猝死的治疗进展 | 154 |
| 第九节 扩张型心肌病的诊治进展 | 166 |
| 第十节 慢性充血性心力衰竭诊断与治疗进展 | 172 |
| 第十一节 心血管疾病的干细胞治疗 | 182 |
| 第十二节 心脏超声在心脏疾病诊治中的应用 | 193 |
| 超声心动图新进展概述 | 193 |
| 超声心动图诊断新技术 | 193 |
| 超声心动图在心脏功能诊断方面的新进展 | 206 |

| | |
|------------------------------------|------------|
| 超声心动图在结构性心脏病诊断中的进展 | 219 |
| 超声心动图在心脏疾病治疗中的运用 | 225 |
| 第三章 血液系统疾病 | 234 |
| 第一节 非霍奇金淋巴瘤的诊断与治疗进展 | 234 |
| 第二节 血液干细胞的临床应用进展 | 244 |
| 第三节 原发性中枢神经系统淋巴瘤研究进展 | 254 |
| 第四节 骨髓增生异常综合征的诊断和治疗进展 | 261 |
| 第五节 大颗粒淋巴细胞白血病 | 270 |
| 第六节 血液病的脾切除治疗 | 277 |
| 第七节 治疗性血液成分单采进展 | 283 |
| 第八节 贫血的输血治疗及输血依赖性铁过载的评估和治疗进展 | 290 |
| 第四章 消化系统疾病 | 301 |
| 第一节 炎症性肠病诊断和治疗新认识 | 301 |
| 第二节 消化性溃疡现代概念 | 311 |
| 第三节 原因不明消化道出血诊治 | 317 |
| 第四节 内镜在消化系统疾病中的应用 | 325 |
| 第五节 脂肪性肝病的基础与临床 | 333 |
| 第六节 肝硬化腹水发生机制与治疗 | 345 |
| 第七节 肝性脑病的临床研究 | 355 |
| 第五章 内分泌代谢疾病 | 368 |
| 第一节 糖尿病诊治进展 | 368 |
| 第二节 2型糖尿病患者强化降糖治疗与大血管病变研究进展 | 392 |
| 第三节 胰岛素泵和动态血糖监测 | 396 |
| 第四节 激素补充疗法临床应用的进展 | 409 |
| 关于中老年生长激素缺乏及补充疗法的探讨 | 409 |
| 代谢综合征与雄激素补充治疗的探讨 | 417 |
| 激素缺乏症(成人)的实验室诊断的注意事项 | 421 |
| 第五节 腺垂体功能减退症:病因、诊断和治疗 | 423 |
| 第六节 肥胖诊断和治疗进展 | 436 |
| 第七节 自身免疫性甲状腺疾病的研究进展 | 446 |
| 第八节 妊娠期甲状腺相关疾病的诊治进展 | 456 |
| 第九节 骨质疏松诊治进展 | 464 |
| 第六章 感染性疾病 | 475 |
| 第一节 发热 | 475 |
| 第二节 抗菌药物的临床应用 | 493 |
| 第三节 新发传染疾病研究进展 | 513 |
| 第四节 深部真菌感染的诊治进展 | 519 |

<<<

| | | |
|------------|------------------------------|------------|
| 第五节 | 结核分枝杆菌感染及诊断与治疗进展 | 533 |
| 第六节 | 中枢神经系统感染的诊治进展 | 548 |
| 第七节 | HCV 部分研究进展 | 567 |
| 第八节 | 易被忽视的艾滋病机会感染 | 573 |
| 第九节 | 病毒性乙型肝炎研究进展 | 587 |
| | [附录] 隐匿乙肝病毒感染的诊断和治疗 | 598 |
| 第十节 | 发热伴血小板减少综合征 | 600 |
| | 人粒细胞无形体病 | 600 |
| | 发热伴血小板减少综合征 | 605 |
| 第十一节 | 感染性心内膜炎 | 608 |
| 第十二节 | 医院感染防治进展 | 627 |
| 第十三节 | 血流感染的诊治进展 | 634 |
| 第七章 | 肾脏疾病 | 643 |
| 第一节 | 肾素-血管紧张素系统在肾脏疾病中的意义 | 643 |
| 第二节 | 红细胞生成刺激因子研究进展 | 653 |
| 第三节 | 急性肾损伤诊断和治疗的新进展 | 665 |
| 第四节 | 慢性肾脏病进展的机制 | 676 |
| 第五节 | 钠代谢 | 699 |
| | 低钠血症 | 699 |
| | 高钠血症 | 703 |
| 第六节 | 醛固酮的新认识及其与肾脏病的关系 | 706 |
| 第七节 | 糖尿病肾病 | 713 |
| 第八节 | 维生素 D 与肾性骨病 | 722 |
| | 维生素 D | 722 |
| | 肾性骨病 | 725 |
| 第九节 | 血栓性微血管病的诊断及治疗进展 | 735 |
| 第十节 | 血液净化技术的进展与临床应用 | 746 |
| 第八章 | 风湿免疫性疾病 | 763 |
| 第一节 | 传统慢作用抗风湿药及生物制剂在风湿病中的应用 | 763 |
| 第二节 | 类风湿关节炎的早期诊断和规范化治疗 | 767 |
| 第三节 | 痛风研究新进展 | 776 |

第一章 呼吸系统疾病



第一节 支气管哮喘的规范化治疗

支气管哮喘(asthma)是由多种细胞(嗜酸粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞等)和细胞组分参与的慢性气道炎症。这种慢性气道炎症引起的气道高反应性,通常表现为广泛多变的可逆性的气道受限,反复发作的喘息、气促、胸闷和咳嗽等症状,多在夜间或凌晨发作,症状可自行缓解或经治疗后缓解。自20世纪70年代以来,在整个世界范围内哮喘患病率已增加了45%以上,而增加最多的是近年来经济增长较快的发展中国家。许多哮喘患者对支气管哮喘缺乏认识或是认识停留在20世纪七八十年代的水平,直接导致了哮喘的治疗缺乏规范。治疗的不规范导致了支气管哮喘病情不能得到很好的控制。有些患者直到支气管哮喘发展到慢性阻塞性肺疾病的阶段才来就诊,延误了病情,使其生活质量明显下降。随着近年来对哮喘的发病机制、诊断与治疗出现了新的发展变化,我们对支气管哮喘这一古老的疾病必须有新的认知、新的理解。

一、支气管哮喘病因及发病机制的新进展

(一) 病因

支气管哮喘的病因目前尚不清楚,研究发现支气管哮喘的发生与个人体质和外界环境影响有重要关联。有些患者在更换居住地后就会出现哮喘发作,而回到原居住地后即使不用药物,哮喘症状亦会消失。在某些发展中国家中,环境污染严重,哮喘发病率逐年增高。大量研究发现特异性变应原(如尘螨、花粉、真菌、动物毛屑等)和非特异性吸入物(硫酸、二氧化硫、氯气、甲醛、甲酸等)可诱发支气管哮喘的发生。而源于煤炭、石油、化工、汽车尾气排放出的有害化学物质、悬浮颗粒等可引起呼吸道变态反应和炎症;室内环境中某些挥发性有害化学物质也是哮喘发病的重要诱因。除了以上两点之外,遗传因素也在哮喘的发病上起着重要的作用。国际哮喘遗传学协作研究组的研究结果显示,哮喘候选基因大多定位于5p15、5q23-31、6p23、11p15、12q12-24、13q23.1、14q11.2-13等。这些遗传性特征不仅是哮喘发病机制的危险因素,还决定哮喘的治疗效果。IL-4、IL-5、IL-13白介素基因多态性与变应性哮喘有一定的关系。但是迄今为止可能没有一个基因是所谓的“哮喘”基因,这是基因-基因、基因-环境之间相互作用的结果。还有学者从表观遗传学方面对支气管哮喘进行了研究。研究发现哮喘发生的表观遗传学调控包括DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、非编码RNA调控等,各种表观遗传修饰相互影响、调控,构成一个完整的复杂的表观遗传调控网络。目前在哮喘表观遗传学研究中主要集中在两种调控方式。其一为DNA甲基化,这是目前最主要的表观遗传修饰形式。异常的甲基化或去甲基化均会导致疾病的发生。在哮喘患者中甲基化和去甲基化就出现了明显的异常。其二为组蛋白修饰,组蛋白是真核生物染色体内的基本构成蛋白。很多体内和体外试验阐明了组蛋白修饰在哮喘中的重要作用。多项流行病学研究证实肥胖和超体质量可增加哮喘发生的危险性。肥胖者能量调节激素也参与哮喘与肥胖的关联,其中最为重要的是瘦素和脂

联素。

(二) 发病机制

支气管哮喘的发病机制主要是免疫-炎症机制。机体的免疫系统中体液免疫和细胞免疫均参与了支气管哮喘的发病过程。支气管哮喘的发病机制同 $CD4^+$ T 细胞的异常有密切关系。 $CD4^+$ T 淋巴细胞是支气管哮喘发病过程中最主要的调控者,可分为 Th1 细胞和 Th2 细胞两大类。Th1/Th2 细胞平衡失调,机体正常的免疫功能受到损伤,从而导致免疫细胞及其成分对机体自身组织结构和功能的破坏,是支气管哮喘发病的关键。Th1 细胞主要释放 IFN- γ 、IL-2、IL-3、TNF- β 等细胞因子产生机体的免疫应答。而 Th2 细胞可产生 IL-4、IL-5、IL-10、IL-13 等细胞因子进一步激活 B 淋巴细胞,后者合成特异性 IgE,参与支气管哮喘的发病和气道炎症的形成。当支气管哮喘发病时,体内 Th1 型免疫反应减弱,Th2 型免疫反应则异常增强,可见 Th2 细胞水平的异常增高在哮喘发病机制中尤为重要。在炎症反应中会产生很多细胞因子和细胞介质,它们组成复杂的网络,这个网络对哮喘的发展十分重要。其中白三烯是哮喘发生发展过程中的主要炎性反应介质,近年来研究较多。白三烯生物学活性十分广泛,可参与哮喘发病过程中的多个环节,并可促进多种细胞因子及炎性反应介质的释放。近年来大量研究发现一种活化的 $CD4^+$ T 细胞亚群 Th17 细胞亚群在慢性气道炎症性疾病的发生发展中发挥着重要作用。在炎症起始阶段,这类细胞能大量分泌 IL-17,引起进一步的炎症因子级联反应。IL-17 是哮喘发病相关细胞因子网络的重要成员之一,且间接参与哮喘气道重构,而 Th17 细胞亚群能诱导产生 IL-17 且并不依赖于 Th1 和 Th2 细胞亚群,需要今后进一步深入研究。除了 T 细胞,树突状细胞在哮喘的发生中亦有很重要的作用。研究发现树突状细胞免疫应答的始动者具有很强的异质性。体内不同的 DC 亚群发挥着不同的作用,其中淋巴组织中的树突状细胞与支气管哮喘密切相关。哮喘患者的气道在慢性炎症的刺激下,可发生细胞外基质聚集、平滑肌细胞增生、新生血管形成、炎症细胞浸润和腺体肥大,被称为气道重塑或气道重建。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和基质金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)参与了气道重塑的过程。当然除了免疫-炎症机制还有神经因素及气道的高反应性参与了支气管哮喘的发病过程。

二、支气管哮喘的诊断

随着对支气管哮喘认识的深入,目前支气管哮喘的完整诊断包括哮喘的诊断标准、分期、分级、控制水平以及哮喘急性发作期的诊断。完整的诊断对支气管哮喘诊治方案有更好的参考价值。

(一) 诊断标准

当出现反复发作喘息、气急、胸闷或咳嗽,多与接触变应原、冷空气、物理性刺激、化学性刺激以及病毒性上呼吸道感染、运动等有关。发作时在双肺可闻及散在或弥漫性以呼气相为主的哮鸣音,呼气相延长。上述症状和体征可经治疗缓解或自行缓解,除外其他疾病所引起的喘息、气急、胸闷和咳嗽即可诊断为支气管哮喘。而当临床表现不典型者(如无明显喘息或体征),应至少具备以下一项试验阳性:① 支气管激发试验或运动激发试验阳性。② 支气管舒张试验阳性,FEV₁ 增加 $\geq 12\%$,且 FEV₁ 增加值 ≥ 200 ml。③ 呼气流量峰值(PEF)昼夜变异率 $\geq 20\%$ 。特别是咳嗽变异性哮喘目前被认为是一种特殊类型的不典型哮喘或是支气管哮喘的早期阶段,咳嗽是其唯一或主要临床表现,无明显喘息、气促等症状或体征,但有气道反应性增高。临床主要表现为刺激性干咳,通常咳嗽比较剧烈,夜间咳嗽为其重要特征。感冒、冷空气、灰尘、油烟等容易诱发或加重咳嗽。其诊断标准为:① 慢性咳嗽,常伴有明显的夜间刺激性咳嗽。② 支气管激发试验阳性,或呼气峰流速昼夜变异率 $\geq 20\%$,或支气管舒张试验阳性。③ 支气管舒张剂治疗有效,且排除其他呼吸系统疾病。

(二) 分期

根据临床表现哮喘可分为急性发作期、非急性发作期(慢性持续期和临床缓解期)。慢性持续期

是指每周均不同频度和(或)不同程度地出现症状(喘息、气急、胸闷或咳嗽),临床缓解期是指经过治疗或未经治疗症状、体征消失,肺功能恢复到急性发作前水平,并维持3个月以上。

(三) 分级

按照支气管哮喘病情的严重程度分级:主要用于治疗前或初始治疗时严重程度的判断,在临床研究中更有其应用价值(表1-1)。

表1-1 病情严重程度的分级

| 分 级 | 临 床 特 点 |
|---------------|---|
| 间歇状态 (第1级) | 症状<每周1次 短暂出现 夜间哮喘症状≤每个月2次 FEV ₁ 占预计值(%)≥80%或PEF≥80%个人最佳值,PEF或FEV ₁ 变异率<20% |
| 轻度持续 (第2级) | 症状≥每周1次,但<每日1次 可能影响活动和睡眠 夜间哮喘症状>每个月2次,但<每周1次 FEV ₁ 占预计值(%)≥80%或PEF≥80%个人最佳值,PEF或FEV ₁ 变异率20%~30% |
| 中度持续 (第3级) | 每日有症状 影响活动和睡眠 夜间哮喘症状≥每周1次 FEV ₁ 占预计值(%)60%~79%或PEF60%~79%个人最佳值,PEF或FEV ₁ 变异率>30% |
| 重度持续 (第4级) | 每日有症状 频繁出现 经常出现夜间哮喘症状 体力活动受限 FEV ₁ 占预计值(%)<60%或PEF<60%个人最佳值,PEF或FEV ₁ 变异率>30% |

(四) 控制水平分级

这种分级方法更容易被临床医师掌握,有助于指导临床治疗,以取得更好的哮喘控制。控制水平的分级见表1-2。

表1-2 控制水平分级

| | 完全控制(满足以下所有条件) | 部分控制(在任何1周内出现以下1~2项特征) | 未控制(在任何1周内) |
|----------------------------|---------------------|------------------------|-------------|
| 白天症状 | 无(或≤2次/周) | >2次/周 | 出现≥3项部分控制特征 |
| 活动受限 | 无 | 有 | |
| 夜间症状/憋醒 | 无 | 有 | |
| 需要使用缓解药的次数 | 无(或≤2次/周) | >2次/周 | |
| 肺功能(PEF或FEV ₁) | 正常或≥正常预计值/本人最佳值的80% | <正常预计值(或本人最佳值)的80% | |
| 急性发作 | 无 | ≥每年1次 | 在任何1周内出现1次 |

(五) 急性发作期的诊断

支气管哮喘急性发作是指喘息、气促、咳嗽、胸闷等症状突然发生,或原有症状急剧加重,常有呼吸困难,以呼气流量降低为其特征,常因接触变应原、刺激物或呼吸道感染诱发。只要符合某一严重程度度的某些指标,而不需满足全部指标,即可提示为该级别的急性发作。哮喘急性发作时病情严重程度度的分级见表1-3。

表1-3 哮喘急性发作时病情严重程度度的分级

| 临床特点 | 轻度 | 中度 | 重度 | 危重 |
|-------------------------------|----------|----------|--------------------------------|-----------|
| 气短 | 步行、上楼时 | 稍事活动 | 休息时 | |
| 体位 | 可平卧 | 喜坐位 | 端坐呼吸 | |
| 讲话方式 | 连续成句 | 单词 | 单字 | 不能讲话 |
| 精神状态 | 可有焦虑,尚安静 | 时有焦虑或烦躁 | 常有焦虑、烦躁 | 嗜睡或意识模糊 |
| 出汗 | 无 | 有 | 大汗淋漓 | |
| 呼吸频率 | 轻度增加 | 增加 | 常>30次/min | |
| 辅助呼吸肌活动及三凹征 | 常无 | 可有 | 常有 | 胸腹矛盾运动 |
| 哮鸣音 | 散在,呼吸末期 | 响亮、弥漫 | 响亮、弥漫 | 减弱、乃至无 |
| 脉率(次/min) | <100 | 100~120 | >120 | 脉率变慢或不规则 |
| 奇脉(mmHg) | 无,<10 | 可有,10~25 | 常有,>25(成人) | 无,提示呼吸肌疲劳 |
| 最初支气管扩张剂治疗后 PEF 占预计值或个人最佳值(%) | >80% | 60%~80% | <60%或<100 L/min 或作用持续时间<2 h | |
| PaO ₂ (吸空气,mmHg) | 正常 | ≥60 | <60 | <60 |
| PaCO ₂ (mmHg) | <35 | <45 | >45 | >45 |
| SaO ₂ (吸空气,%) | >95 | 91~95 | ≤90 | ≤90 |
| pH值 | | | | 降低 |

三、支气管哮喘的治疗

(一) 支气管哮喘的药物治疗

近年来随着对支气管哮喘的研究深入,治疗药物也有了新的进展。哮喘治疗药物可分为控制或预防哮喘发作的药物和缓解哮喘发作的药物:①控制或预防哮喘发作的药物,主要通过非特异性抗炎作用使哮喘维持临床控制,包括糖皮质激素、白三烯调节剂等。②缓解药物可以缓解哮喘症状,包括 β_2 受体激动剂、抗胆碱能药物、茶碱类等。

1. 控制或预防哮喘发作的药物

(1)糖皮质激素:糖皮质激素作用广泛而复杂,且随剂量不同而异。生理情况下所分泌的糖皮质激素主要影响物质代谢过程。糖皮质激素能增加肝糖原、肌糖原含量并升高血糖,促进淋巴组织和皮肤等处的蛋白质分解,抑制蛋白质的合成,促进脂肪分解,抑制其合成,长期使用能增高血胆固醇

醇含量。糖皮质激素有强大的抗炎作用,能对抗各种原因如物理、化学、生理、免疫等所引起的炎症。糖皮质激素抗炎作用的基本机制在于糖皮质激素(GCS)与靶细胞质内的糖皮质激素受体(GR)相结合后影响参与炎症的一些基因转录而产生抗炎效应。糖皮质激素的靶细胞广泛分布于肝、肺、脑、骨、胃肠平滑肌、骨骼肌、淋巴组织、成纤维细胞、胸腺等处。各类细胞中受体的密度也各不相同。因为口服激素的副作用大,因而目前临床上主要推荐使用吸入性的糖皮质激素。吸入性的糖皮质激素可以以某种蛋白质为载体,以易化扩散的方式穿过气道内的各种炎性细胞的膜,在胞内与糖皮质激素受体结合发挥作用。吸入性的糖皮质激素副作用小,作用明确,是治疗支气管哮喘的重要药物。目前临床上常用的吸入性糖皮质激素为二丙酸倍氯米松、布地奈德和氟替卡松。选用干粉吸入剂或加用储雾器优于气雾剂。新型糖皮质激素包括环索奈德和糠酸莫米松。环索奈德(ciclesonide, alvesco)是由德国赛诺菲-安万特和阿尔塔那制药公司开发的一种可定位活化、吸入用新一代皮质类固醇抗哮喘药,用于治疗成人及4岁以上儿童和青少年不同程度的哮喘,可以直接进入肺部,活化后在局部起效。它以非活性形式给药,达到靶器官肺时,被气道的内源性酯酶活化后,转化成活性成分。一旦被活化,环索奈德体现出很高的局部抗炎活性。其非活性部分与血浆蛋白结合后,被肝脏有效清除,所以毒副作用极低。环索奈德 160 μg/d 疗效与布地奈德 400 μg/d 相似。大剂量即使使用至 1 600 μg/d 亦不会抑制肾上腺皮质激素水平,且由于它在口咽部没有活性,口咽部副作用小。糠酸莫米松(mometasone furoate, MF)是先令葆雅公司研发的新型吸入性激素,2005 年被美国 FDA 批准上市。MF 是目前抗炎活性最强的 ICS 之一。其抗炎活性超过布地奈德,与氟替卡松大致相等。其口服生物利用度与氟替卡松相似。临床常用的吸入糖皮质激素的每日剂量与互换关系药物如表 1-4。

表 1-4 常用吸入型糖皮质激素的每日剂量与互换关系药物

| | 低剂量(μg) | 中剂量(μg) | 高剂量(μg) |
|---------|---------|-----------|-------------|
| 二丙酸倍氯米松 | 200~500 | 500~1 000 | 1 000~2 000 |
| 布地奈德 | 200~400 | 400~800 | 800~1 600 |
| 丙酸氟替卡松 | 100~250 | 250~500 | 500~1 000 |
| 环索奈德 | 80~160 | 160~320 | 320~1 280 |

(2) 白三烯调节剂:白三烯调节剂包括半胱氨酰白三烯受体拮抗剂和 5-脂氧化酶抑制剂。除吸入激素外,是唯一可单独应用的长效控制药,可作为轻度哮喘的替代治疗药物和中重度哮喘的联合治疗用药。目前在国内应用主要是半胱氨酰白三烯受体拮抗剂,代表药物有扎鲁司特、孟鲁司特和异丁司特,口服使用方便,副作用少。此类药物尤适用于阿司匹林哮喘、运动性哮喘和伴有过敏性鼻炎哮喘患者的治疗。因白三烯受体拮抗剂抗炎范围相对较窄,所以其不适合单独用于治疗重度哮喘。但对于单用吸入中、大剂量激素疗效不佳的中、重度哮喘联用白三烯受体拮抗剂可增强疗效。虽然有文献报道接受这类药物治疗的患者可出现 Churg-Strauss 综合征,但其与白三烯调节剂的因果关系尚未肯定,可能与减少全身应用激素的剂量有关。白三烯受体拮抗剂扎鲁司特每次 20 mg,每日 2 次;孟鲁司特每次 10 mg,每日 1 次;异丁司特每次 10 mg,每日 2 次。而 5-脂氧化酶抑制剂齐留通可能引起肝脏损害,需监测肝功能,通常口服给药。其中孟鲁司特目前在国内应用较多,是一种强效选择性白三烯受体拮抗剂,它能与人体呼吸道中半胱氨酰白三烯受体高度选择性结合,从而阻断白三烯的病理作用。目前全球哮喘防治倡议已将白三烯受体拮抗剂作为包括 5 岁以下幼儿轻度以上持续哮喘患儿的可选择药物之一。

(3) 其他药物:酮替芬和新一代的抗组胺药物如阿司咪唑、曲尼斯特对控制和预防哮喘发作有一定的作用。阿司咪唑为强力和长效 H₁ 受体拮抗剂,由于它不易通过血脑屏障,因此它不具有中

枢的镇静作用,也没有抗胆碱作用。它与组织中释放的组胺竞争效应细胞上的 H_1 受体,从而制止过敏作用,可用于治疗过敏性哮喘。曲尼斯特能稳定肥大细胞和嗜碱粒细胞的细胞膜,阻止脱颗粒,从而抑制组胺和 5-羟色胺等过敏介质的释放,对支气管哮喘、过敏性鼻炎等疾病有较好的治疗作用。

2. 缓解药物

(1) β_2 受体激动剂: β_2 受体激动剂通过对气道平滑肌和肥大细胞等细胞膜表面的 β_2 受体的作用,舒张气道平滑肌,减少肥大细胞和嗜碱粒细胞脱颗粒和介质的释放,降低微血管的通透性,并增加气道上皮纤毛的摆动,从而缓解哮喘症状。

此类药物根据药物作用时间可分为短效制剂和长效制剂,根据起效时间又可分为速效(数分钟起效)和缓慢起效(30 min 起效)2种。短效 β_2 受体激动剂(简称 SABA)常用的药物如沙丁胺醇(salbutamol)和特布他林(terbutalin)。这些药物起效时间快,多以吸入给药,亦可口服。有些药物可以皮肤贴用如妥洛特罗(tulobuterol)。妥洛特罗为选择性 β_2 受体激动剂,对支气管平滑肌具有较强而持久的扩张作用,对心脏的兴奋作用较弱。临床试验表明妥洛特罗除有明显的平喘作用外,还有一定的止咳、平喘作用,而对心脏的兴奋作用极微。由于采用结晶储存系统来控制药物的释放,药物经过皮肤吸收,因此可以减轻全身不良反应,每日只需贴敷1次,效果可维持24 h。长期、单一应用 β_2 受体激动剂可造成 β_2 受体功能下调,表现为临床耐药现象,故应予避免。长效 β_2 受体激动剂(简称 LABA)舒张支气管平滑肌的作用可维持12 h以上。目前我国临床使用的吸入型 LABA 有两种:沙美特罗(salmeterol)和福莫特罗(formoterol)。沙美特罗起效较慢,而福莫特罗起效迅速,可按需用于哮喘急性发作时的治疗,但目前不推荐长期单独使用 LABA。目前较新的药物有卡莫特罗(carmoterol)、茛达特罗(indacaterol)及阿福特罗(arformoterol)。卡莫特罗是用于治疗哮喘的一种新型超长效 β_2 受体激动剂,每日只使用一次,应用时吸入和口服两种途径都能产生很好的平滑肌松弛和支气管扩张作用。由于涉及支气管平滑肌收缩的肥大细胞位于紧靠气道内腔的地方,吸入途径更易于到达,因此经吸入途径的药物比口服途径可提供更好的支气管保护作用。这种药物起效迅速,动物实验显示其对气管保护的作用大于福莫特罗和沙美特罗,而对支气管肌肉的选择性比心肌组织大100倍以上,故其对患者的安全性和耐受性均较好,没有产生临床相关的全身性副作用。茛达特罗作用时间可以长达24 h,每日只需使用1次,能够快速起效。阿福特罗是一种安全有效的支气管扩张剂,但作用持续时间小于24 h,临床研究显示大剂量阿福特罗雾化吸入可改善 FEV_1 。

(2) 茶碱类:茶碱类具有舒张支气管平滑肌作用,并具有强心、利尿、扩张冠状动脉、兴奋呼吸中枢和呼吸肌等作用,而低浓度茶碱还具有抗炎和免疫调节作用。茶碱类药物在支气管哮喘的治疗中拥有悠久的历史,如氨茶碱及二羟丙茶碱在临床上应用非常广泛,而近年来多索茶碱在临床上应用较多。多索茶碱是甲基黄嘌呤的衍生物,通过抑制平滑肌细胞内的磷酸二酯酶等作用松弛平滑肌,从而达到缓解哮喘发作的作用。

(3) 抗胆碱能药物:吸入型抗胆碱能药物目前临床上应用的主要有溴化异丙托品和噻托溴铵(tiotropium bromide)等,可阻断节后迷走神经传出支,通过降低迷走神经张力而舒张支气管。为支气管哮喘的二线用药,其与 β_2 受体激动剂联合应用具有协同、互补作用。

3. 其他治疗药物

(1) 可能减少口服糖皮质激素剂量的药物:包括口服免疫调节剂(甲氨蝶呤、环孢素、金制剂等)、某些大环内酯类抗生素(克拉霉素)。其疗效尚待进一步研究。

(2) 抗 IgE 抗体治疗:重组人源化单克隆 IgE 抗体(奥马佐单抗)安全、有效、可降低血清 IgE 水平,减少 IgE 受体数目,有助于哮喘控制及减少糖皮质激素用量。可应用于血清 IgE 水平增高且用大剂量吸入激素和 LABA 联合治疗后仍不能达到病情控制的难治性哮喘患者。该药远期疗效与安

<<<

全性有待进一步观察,价格昂贵也使其临床应用受到限制。

(3) 变应原特异性免疫疗法(SIT):通过皮下给予常见吸入变应原提取液(如尘螨),可减轻哮喘症状和降低气道高反应性,适用于变应原明确但难以避免的哮喘患者,但其安全性尚待进一步研究与评价,变应原制备的标准化也有待加强。SIT适用于吸入性过敏原筛查阳性的患者。对于食物变应原,则大多采用避免再次接触或进行特定的脱敏治疗。哮喘患者应用此疗法应在医师严格指导下进行。目前已试用舌下给药的变应原免疫疗法。SIT应该是在严格的环境隔离和药物干预无效(包括吸入激素)情况下考虑的治疗方法。

(4) 中医中药:传统医学认为,肺为气之主,肾为气之根。当哮喘病发作时,肺道不能主气,肾虚不能纳气,则气逆于上,而发于喘息。脾为生化之源,脾虚生痰,痰阻气道,故见喘咳,气短。因此,哮喘病是肾、肺、脾,三虚之症。哮喘要根据患者寒热、虚实各证候辨证施治。在急性发作时,用汤剂收效较快。寒痰阻肺,喉有喘鸣,痰多而不易咳出舌苔薄白,脉浮滑,可用麻黄、桂枝、半夏、细辛、干姜等治疗。痰热阻肺,咳喘,有喘鸣,胸闷,痰稠黄、不易咳出,苔黄腻,脉滑数,可用麻黄、杏仁、黄芪、葶苈子、苏子、桑白皮、款冬花、射干、前胡等治疗。在哮喘缓解期,要健脾、补肾、扶正。肺脾气虚,哮喘发作已久,面色苍白,疲乏,出汗多,易感冒,食欲差,大便稀,舌质淡,苔薄白,脉缓而弱,可用玉屏风散(白术、防风、黄芪)及人参健脾丸等。肾虚气喘,久病体虚,怕冷,下肢发冷,面色苍白,心跳气短,夜间尿多,大便稀,舌质淡,舌苔白,脉细弱,可用参蛤散加减,党参、蛤蚧、五味子研粉混合。

4. 支气管哮喘吸入治疗的装置选择 吸入疗法是哮喘治疗的重要手段。目前临床上用于吸入的装置种类繁多,使用方法不尽相同。吸入装置主要分3类:定量气雾吸入器(MDI)和储雾罐、干粉吸入器(DPI)以及雾化吸入器。定量吸入器是通过操作过程中液化气体在突然减压瞬间急剧雾化而将药物切割成微粒并分散在空气中由患者吸入呼吸道和肺内的一种方法。由药物、推进剂、表面活性物质或润滑剂等多种成分组成,密封的贮药罐内盛有药物和助推剂[常用氟利昂(氟氯化碳)],由于其初始速度快,上呼吸道口咽部惯性沉积多,而沉积在下呼吸道仅10%左右。代表者是沙丁胺醇气雾剂。定量吸入器加储雾罐,它先将药物喷入储雾罐,然后通过患者反复多次吸气,将药物吸入肺内。储雾罐可防止喷雾散失而提高吸入药量和治疗效果,使吸入肺部的药液量增加到33%,克服了单用MDI的不足,且明显减少了口咽部药物的沉积量,提高了用药的安全度。干粉吸入器中胶囊吸入器将胶囊置于储药凹槽,按压两侧按钮刺破胶囊,用力吸气,胶囊随气流高速旋转,同时释放药物,目前临床上以吸乐(内装噻托溴铵)为代表,但用于COPD的治疗。准纳器中蝶剂是新型多剂量型DPI。其将药物的微粉密封在铝箔制成的盘状输送带的囊泡内,通过内部的1个塑料转盘输送。扳动操作杆刺破其中1个囊泡,即可吸入。药物是单独包装并密封,有计数窗可提示药量。代表为舒利迭。而都保是一种贮存剂量型DPI,不用添加剂,通过激光打孔的转盘精确定量。采用了独特的双螺旋通道,气流在局部产生湍流,以利于药物颗粒的分散,增加了微颗粒的输出量和吸入肺部的药量。装置的内在阻力略高,属中阻力型,吸入量与流速相关,尽可能采用快速峰流速吸气方式吸药。雾化器中喷射式雾化器为临床上最常用的气溶胶发生装置之一。以压缩空气或氧气为动力,它可喷雾多样药物,较少需要患者呼吸协调动作,且无需氟利昂作为助推剂,携带方便、易操作;但雾化器易污染而导致交叉感染,吸入药物浪费严重,需要高压气流作为动力,治疗时间较长等因素而限制了其广泛使用。而超声波雾化器由于存在产生的气溶胶的密度大,吸入后呼吸道内氧分压相对偏低,长时间吸入可引起呼吸道湿化过度而致呼吸困难或支气管痉挛,有缺氧或低氧血症的患者不宜使用等不足;且会破坏糖皮质激素的结构,影响疗效,故现在已很少用于哮喘的治疗。在平时应用中一般在非急性发作期患者多应用干粉吸入剂,而在平时多备用定量气雾吸入器防止急性发作所导致的气道痉挛。在急性发作期多以喷射式雾化器治疗为主。

(二) 支气管哮喘的非药物治疗

1. 支气管热成型(bronchial thermoplasty) 支气管热成型治疗主要通过向支气管壁释放射频

能量,加热支气管壁,减轻平滑肌的肥厚,从而达到降低气道反应性、增加气流流速,明显改善哮喘症状,减少药物使用的目的,但具体机制不详。已有国外临床研究将支气管热成型治疗用于哮喘患者,结果显示接受治疗患者对支气管热成型治疗操作过程耐受良好,无临床不良反应。另有临床试验表明对于中重度持续性哮喘患者,支气管热成型治疗的介入治疗比单纯应用吸入皮质激素联合长效 β_2 受体激动剂能够达到更好的哮喘控制,而在停用长效 β_2 受体激动剂、单独吸入皮质激素后,仍能维持对支气管哮喘的控制。近年来这种治疗技术发展迅速,很有可能打破哮喘治疗中传统的单独用药物控制的局面。

2. 支气管哮喘的康复治疗 支气管哮喘的康复治疗与慢性阻塞性肺疾病的康复治疗相类似。康复治疗包括教育、物理治疗、职能治疗、营养咨询、心理康复、呼吸治疗等。物理治疗有呼吸训练,教导患者腹式呼吸、圆唇吐气及呼吸节律,使患者气体交换功能更为有效。体位引流有助于帮助患者排除肺部积痰,心肺功能训练可使患者的体能及运动耐力增加,适时使用非侵袭性呼吸辅助器,可让过度疲劳的呼吸肌得到休息而重获生机。营养咨询可帮助患者获得充分的营养,避免因营养不良而导致呼吸肌更无力。心理康复可有助于患者重新认识自己,重拾自信。呼吸治疗可减轻患者呼吸困难之症状,有助患者的舒适感。患者可以根据自身情况参与合适的康复项目。

(三) 支气管哮喘治疗方案的选择

1. 长期治疗方案的确定 支气管哮喘的治疗应该按照患者病情严重程度为基础,根据其控制水平选择适当的治疗方案。哮喘药物的选择既要考虑药物的疗效及其安全性,也要考虑患者的经济收入和当地的医疗资源等。要个体化制定患者的治疗方案。哮喘患者长期治疗方案分为5级,见表1-5。对以往未经规范治疗的初诊哮喘患者可选择第2级治疗方案,患者哮喘症状明显,可直接选择第3级治疗方案。在每一级中缓解药物均可按需使用,以迅速缓解哮喘症状。如果使用的治疗方案不能使哮喘得到控制,治疗方案可升级直至达到控制为止。当哮喘控制并维持至少3个月后,治疗方案可考虑降级。降级方案推荐如下:①单独应用中-高剂量吸入激素的患者将吸入激素剂量减少50%。②单独应用低剂量吸入激素的患者可改为每日1次用药。③联合吸入激素和长效 β_2 受体激动剂的患者将吸入激素剂量减少50%,仍继续使用长效 β_2 受体激动剂联合治疗。当达到低剂量联合治疗时可改为每日1次联合用药或停用长效 β_2 受体激动剂,单用吸入激素治疗。若患者使用最低剂量控制药物达到哮喘控制1年,并且哮喘症状不再发作,可考虑停用药物。

表1-5 哮喘患者长期治疗方案

| 第1级 | 第2级 | 第3级 | 第4级 | 第5级 |
|------------------------|----------------|------------------------|---------------|--------------|
| | | | 哮喘教育、环境控制 | |
| 按需使用短效 β_2 受体激动剂 | | 按需使用短效 β_2 受体激动剂 | | |
| | 选用1种 | 选用1种 | 加用1种或以上 | 加用1种或2种 |
| | 低剂量的ICS | 低剂量的ICS加LABA | 中高剂量的ICS加LABA | 口服最小剂量的糖皮质激素 |
| 控制性药物 | 白三烯调节剂 | 中高剂量的ICS | 白三烯调节剂 | 抗IgE治疗 |
| | 低剂量的ICS加白三烯调节剂 | | 缓释茶碱 | |
| | 低剂量的ICS加缓释茶碱 | | | |

2. 哮喘急性发作期的处理 哮喘急性发作时的治疗取决于患者发病时的严重程度以及对治疗

的反应。治疗的目的在于尽快缓解症状、解除气流受限和低氧血症,同时还需要制定长期治疗方案,以预防再次急性发作。

轻度和部分中度急性发作可以在家庭中或社区中治疗。治疗为重复吸入速效 β_2 受体激动剂。如果对吸入性 β_2 受体激动剂反应良好,通常不需要使用其他的药物。如果治疗反应不完全,尤其是在控制性治疗的基础上发生的急性发作,应尽早口服激素,必要时到医院就诊。部分中度和所有重度急性发作均应到急诊室或医院治疗。治疗包括氧疗,重复使用速效 β_2 受体激动剂,并使用静脉茶碱。尽早使用全身激素,必要时可予经鼻(面)罩无创机械通气,若无效应及早行气管插管机械通气。

3. 妊娠期支气管哮喘的处理 妊娠期支气管哮喘是哮喘的一种特殊情况,是影响孕妇及其胎儿的主要呼吸系统疾病之一。既要控制好哮喘使孕妇顺利度过孕产期,又要避免药物对胎儿的危害。未控制的妊娠哮喘可以导致围生期并发症和哮喘急性发作,而这对于母亲和胎儿都是危及生命的。妊娠哮喘患者应当接受正规的哮喘药物治疗。

妊娠妇女建议每个月评估1次哮喘病史和肺功能。对于哮喘控制不理想者和中、重度哮喘患者,可以考虑在孕32周时开始连续进行超声监测。重度哮喘发作恢复后进行超声检查也是有帮助的。避免接触过敏原和刺激物,尤其重要的是避免接触吸烟可以明显改善孕妇身体状况,减少哮喘治疗药物的应用。

目前临床主要根据美国食品药品监督管理局(FDA)妊娠期药物分类帮助医师安全地处方药物给孕妇。美国FDA将妊娠期药物分为5类:A类,研究证明对妊娠妇女和胎儿没有风险;B类,对人类无明显危害性;C类,未排除危险性;D类,对人类有一定危险;X类,妊娠期禁止使用。首先吸入性糖皮质激素(ICS)是最有效的哮喘控制药物,可以显著降低妊娠期哮喘急性发作的危险,并且显著降低出院妊娠哮喘妇女的再住院率。其中仅有布地奈德(普米克都保)属于妊娠B类药物,其他的吸入性糖皮质激素均属妊娠C类药物。研究已证明妊娠早期吸入布地奈德并不增加婴儿发生先天性异常的危险,也不影响孕龄、出生体质量、出生身长和死胎率。妊娠期哮喘治疗首选布地奈德,但是其他吸入性糖皮质激素在妊娠期并非不安全,所以如果孕妇妊娠前应用其他糖皮质激素可以很好地控制哮喘,则可以继续应用。而全身使用糖皮质激素需要慎重,有可能会出现问题。对于白三烯调节剂来说,白三烯受体拮抗剂孟鲁司特和扎鲁司特均属妊娠B类药物,可以减轻、中度持续哮喘患者的症状、改善肺功能、缓解支气管痉挛,它们的应用不增加早产危险。但由于目前对白三烯调节剂对孕妇的研究很少,故不考虑首选。 β_2 受体激动剂中只有特布他林属于妊娠B类药物。近年来的多项临床研究结果证明沙丁胺醇安全性好,虽然属于妊娠C类药物,但亦经常使用。其他短效及长效 β_2 受体激动剂(福莫特罗和沙美特罗)均属妊娠C类药物。而长效 β_2 受体激动剂对于正在应用吸入皮质激素的妊娠哮喘患者可作为首选的添加药物。对于那些应用中剂量吸入皮质激素控制不佳的哮喘孕妇和那些怀孕前对沙美特罗反应良好的中、重度哮喘孕妇,推荐应用沙美特罗。因为沙美特罗有效性和耐受性均远好于茶碱类,推荐应用沙美特罗代替茶碱类药物。色甘酸钠和奈多罗米钠均属于妊娠B类药物,但临床应用较少。茶碱类属妊娠C类药物,临床需慎用。总体来说,支气管哮喘的孕妇只要用药合理,完全能较好地控制哮喘,安全度过妊娠期。

4. 特殊类型哮喘的治疗

(1) 咳嗽变异性哮喘:咳嗽变异性哮喘的发病率逐年增高,目前慢性咳嗽的主要病因之一就是咳嗽变异性哮喘。咳嗽变异性哮喘目前被认为是一种特殊类型的哮喘或是支气管哮喘的早期阶段,咳嗽是其唯一或主要临床表现,无明显喘息、气促等症状或体征,但有气道反应性增高。临床主要表现为刺激性干咳,通常咳嗽比较剧烈,夜间咳嗽为其重要特征。感冒、冷空气、灰尘、油烟等容易诱发或加重咳嗽。其诊断标准:①慢性咳嗽,常伴有明显的夜间刺激性咳嗽。②支气管激发试验阳性,或呼气峰流速昼夜变异率 $>20\%$,或支气管舒张试验阳性。③支气管舒张剂治疗有效,且排除其他呼吸系统疾病。咳嗽变异性哮喘治疗原则与支气管哮喘治疗相同。大多数患者吸入小剂量糖皮质激素