

常见呼吸病 诊断与治疗精要

(下)

吴秋歌等◎主编

IC 吉林科学技术出版社

常见呼吸病 诊断与治疗精要

(下)

吴秋歌等◎主编

第二十四章 遗传性和先天性肺疾病

第一节 肺囊性纤维化

囊性纤维化 (cystic fibrosis, CF) 是具有家族常染色体隐性遗传的先天性疾病, 在北美洲和欧洲高加索白人中常见。这是一种单一基因突变导致的多系统功能障碍疾病, 主要表现为外分泌腺功能紊乱, 最常累及胃肠道和呼吸道, 易反复发生呼吸道感染而引起呼吸功能不全。

一、流行病学与病因

目前世界上约有 70 000 例 CF 患者, 超过 46% 的患者为成人 (大于 18 岁), 主要是白种人。美国白人婴儿的发病率为 1/3500, 亚洲人发病率估计在 1/350 000。本病预后较差, 近年来营养和一系列治疗和护理技术的提高, 大多儿童期诊断的患者可以活到成年, 目前的中位生存年龄已达 37.4 岁。

CF 为常染色体隐性遗传疾病, 其基因突变发生于 7 号染色体长臂上, 氯离子通道蛋白即囊性纤维化跨膜传导调节因子 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) 发生突变。最常见的突变是缺失 3 个碱基导致第 508 位丢失苯丙氨酸的 $\Delta F508$ 突变。目前 CFTR 基因突变分成 5 种类型: I 型突变是减少 DNA 转录或 mRNA 翻译; II 型突变 (如 $\Delta F508$) 是在内质网发生蛋白质的装配错误, 蛋白功能退化或无功能; III 型突变是出现蛋白调节功能不正常; IV 型突变是细胞表面 CFTR 蛋白功能不正常; V 型突变是减少 CFTR 蛋白合成。

CFTR 在上皮细胞内是一种氯离子通道调节蛋白, 但具有多种功能, 除转运氯离子外, 还转运碳酸氢根离子以及乙酰半胱氨酸, 在呼吸道和胃肠道主要是对于调节水、盐的跨膜转运起重要作用。基因突变导致 CFTR 蛋白缺陷, 并且在不同部位造成的功能变化不同。在气道和远端小肠, CFTR 缺失后影响液体分泌, 液体重吸收增强, 导致分泌黏液干燥。汗腺导管存在盐的重吸收障碍导致汗液 NaCl 升高, 表现为皮肤盐碱症。而在胰腺和近端小肠则是液体分泌减少, 导致肠道梗阻。

二、病理与病理生理

正常气道上皮表达上皮钠通道 (ENaC)、CFTR 氯离子通道、钙离子激活的氯离子通道 (CaCC) 等。通调节上皮 Na^+ 吸收和 Cl^- 分泌使得呼吸道上皮液体层 (airway surface liquid, ASL) 达到大约 $7\mu\text{m}$ 的厚度, 而纤毛浸润在这层液体里面有规律摆动, 达到有效清除液体层上方黏液的目的。CF 患者气道上皮细胞由于 CFTR 突变, 在氯离子分泌减少的同时, Na^+ 的吸收增加, 导致 ASL 厚度减少, 纤毛摆动受到影响, 加之分泌物较黏, 黏液引流不畅,

容易发生细菌定植,继发感染,反复发作造成化脓性支气管炎、肺部炎症,进一步引起肺不张、肺脓肿、支气管扩张。肺功能检查提示阻塞性和限制性混合型呼吸功能障碍,严重者导致呼吸衰竭,同时肺循环阻力增加,引起肺动脉高压和肺源性心脏病。

三、临床表现

绝大多数患者在儿童期即开始出现症状,18%的患者在出生24小时后出现胃肠道梗阻,发生胎粪性肠梗阻。

几乎所有CF患者都有上呼吸道疾病,慢性副鼻窦炎导致鼻塞和鼻漏,25%患者有鼻息肉需要手术治疗。

下呼吸道病变主要症状是咳嗽、咳痰,症状在稳定和急性发作中交替,肺功能逐渐减退。CF最早的特征性病原菌是流感嗜血杆菌和金黄色葡萄球菌,反复抗菌药物应用后出现铜绿假单胞菌,常以生物膜的形式长期存在,并逐渐出现耐药。

早在儿童期就可以发现肺功能减退,主要是残气和肺总量百分比增加,提示小气道损害。

早期胸部X线表现为过度充气提示小气道阻塞,后期黏液阻塞较大的支气管出现指套症、支气管扩张,右上叶通常是最早受累也是受累最严重的部位。后期出现各种肺部并发症如咯血、气胸,最后发展为呼吸衰竭和肺心病。

我国曾报道过的20余例CF患者的临床表现与国外相仿。

四、特殊实验室检查

(一) 汗液内氯化钠含量检测

汗内氯含量高于60mmol/L(成人高于70mmol/L),钠高于80mmol/L,且能排除肾上腺皮质功能不全等假阳性原因,将对诊断有重要意义。

(二) 鼻黏膜电位差(nasal potential difference, NPD) 试验

直接测定刺激的CFTR分泌氯离子的功能,当汗液的氯化钠检查不能确定时,NPD是最好的确认方法。主要特征性变化是静息电位相对较高,当溶液转换为含氯化钠的溶液时,鼻黏膜电位失去向负值方向的大幅度变化。

(三) 遗传学试验

当CF诊断不能肯定时,DNA分析能提供CF的直接依据,目前已经有商用试剂盒,由于存在大量CF基因突变,因此DNA分析不能作为首选的初步诊断方法。

五、诊断

有1个或多个系统的临床表现并CFTR异常的实验室发现(汗液氯离子浓度增加或异常鼻电位差)或发现2个致病性CFTR突变位点,可以建立诊断。

六、防治

95%的CF患者死于肺并发症。治疗分为三个方面:①补充足够的营养和胰酶;②防止呼吸道干燥;③抗菌药物治疗慢性感染。

营养的补充至关重要,治疗包括口服胰酶改善食物和脂肪吸收不良;保证维生素供应,以免脂溶性维生素缺乏。正确的补充胰酶和营养能够减少 CF 相关糖尿病的发生。

痰液溶解剂 α -链道酶雾化吸入对于松解黏稠痰液效果显著。鼓励成年人做体位引流或器械辅助排痰。近年来,对症处理针对稀释呼吸道黏稠分泌物方面已进行大量研究,如使用上皮钠通道抑制剂阿米洛利(氨氯吡咪)阻止气道内钠离子重吸收,雾化高渗生理盐水或甘露醇增强水分渗出稀释痰液,从而促进黏液清除并改善肺功能。

反复慢性呼吸道感染和呼吸功能衰竭是患儿死亡的主要原因,控制呼吸道感染应针对痰菌和药物敏感情况,采用抗菌药物联合治疗至关重要。根据病情可长期或间歇用药。

对婴幼儿除行麻疹、百日咳疫苗接种外,冬季应给予多价流感疫苗和肺炎链球菌疫苗接种,并及早根治慢性鼻窦炎,防治下呼吸道感染。

晚期患者可进行肺移植。有报道本病肺移植 5 年生存率约 50%。

(董 燕)

第二节 原发性纤毛不动综合征

自 1901 年报道鼻窦炎、支气管扩张和右位心并存的病例后, Kartagener 在 1933 年又完整报道了 4 例称为 Karta-gener 综合征(KS)的病例。随后研究发现这类患者存在呼吸道上皮细胞纤毛动力蛋白臂缺陷,且与黏膜清除力下降和纤毛及精子运动能力障碍有关,遂将其命名为“不动纤毛综合征”。到 20 世纪 80 年代中期已经清楚认识到尽管有的患者具有纤毛运动能力,但缺乏有效的纤毛黏液清除作用,建议将该综合征命名为原发性纤毛不动综合征或原发性纤毛运动障碍(primary ciliary dyskinesia, PCD),发病率约为 1 : 30 000 ~ 1 : 60 000,为常染色体隐性遗传。PCD 泛指所有的先天性纤毛功能障碍,而 KS 仅用于同时有脏器转位的 PCD 患者。

一、病因与发病机制

纤毛上皮分布于上、下呼吸道,耳咽管,脑及脊髓的室管膜和输卵管等处,位于精子尾部者是一种特殊的纤毛。有 200 种以上的蛋白和多肽参与纤毛形成和构造,大多为可在电镜下观察到(如微管)特定的轴丝状结构。还有许多其他蛋白对纤毛的组装(如微管蛋白-7)、始动、定向和活动控制起重要作用。

正常哺乳动物的纤毛固定在浆膜附近细胞质的基体上,由 9 个微管三聚体构成(和其他蛋白一起),突出于基体后进入纤毛内部在纤毛内形成 9 个外部微管二聚体,在二聚体环的中央有一对单体微管共同形成轴丝。每根纤毛的结构都是特有的(图 24-1)。中央有一对典型的单体微管,周围环绕着 9 对二聚体(9+2 模式),整个结构由浆膜包绕着。

纤毛的运动是通过动力蛋白重链水解 ATP,进而导致 A 微管相对于 B 微管进行滑动,致使纤毛在变形的微管上弯曲。外部动力蛋白臂加速外部二联体的主动滑动,但并不产生弯曲。弯曲则由内部动力蛋白臂产生。这些因素最终导致纤毛向两个不同方向运动,向前有效划动和向后回复性划动,最后产生有效的推进力。

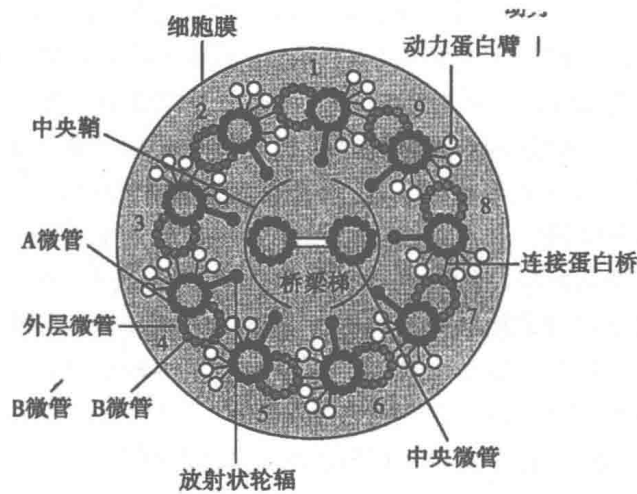


图 24-1 正常纤毛超微结构

气道黏液及其脱屑的清除有赖于黏膜纤毛运动和咳嗽清除。从鼻腔、喉至 16 级支气管分支的气道上皮的清除大多依赖纤毛运动。纤毛细胞覆盖在假复层柱状上皮上。每个纤毛细胞大约有 200 根纤毛，长度在气管内为 5~7 μm ，在支气管的第 7 级分支为 2~3 μm 。纤毛的直径为 0.25~0.33 μm 。适当的流变学特性和正常功能的纤毛是保持黏液清除的基本要素。呼吸道内的黏液清除率分别为：鼻黏膜 4.5~7mm/min，大气道 3.8~4.7mm/min，大多数的气道碎屑可在 6~24 小时内被纤毛清除掉。

正常的纤毛摆动由 3 个过程组成。先是有效地向前划动，将黏液向前推进；然后是短暂恢复期，纤毛回复初始位置，但并不向相反的方向转运黏液；恢复后再行向前划动。这个周期频率为 11~16Hz。所有这些需要结构和调节蛋白功能均正常的纤毛。

纤毛结构缺陷会导致纤毛活动异常和多种疾病。精子尾部也是一种特殊的纤毛，当其结构异常时会影响精子运动能力，引起不育。胚胎发育过程中，若纤毛结构异常及其缺乏正常的纤毛摆动，将随机地发生内脏旋转；在妊娠 10~15 天时，内脏若发生左旋转代替了正常的右旋转，即引起脏器转位。

二、病理

PCD 包括纤毛结构缺陷、放射轮辐（radial spokes）缺失、微管中央二聚体缺失（一个外周的微管二聚体移位至中央）、外部或内部动力蛋白臂缺失或两者全部缺失、中央鞘管缺失。KS 除了上述改变外，还伴有脏器转位。

三、临床表现

（一）PCD 的临床特征

随发病年龄、有无脏器转位、临床症状的严重程度而存在差异。KS 主要表现为支气管扩张、副鼻窦炎及内脏转位三大特征，但约半数的患者没有内脏转位。

临床表现为咳嗽、脓痰、咯血、呼吸困难、肺不张、反复发生上呼吸道感染，并可伴有鼻息肉、额窦异常或副鼻窦发育不全等。中耳和耳咽管纤毛功能异常，可伴慢性复发性中耳炎、鼓膜穿孔、流脓。精子尾失去摆动能力致不育症。尽管患 PCD 的成年人亦具有正常的

精液量和精子数目,但仅有 30% 以下的精子有运动力。患 PCD 的女性虽可生育,但由于输卵管纤毛功能改变而致生育力下降。胚胎纤毛细胞的纤毛结构异常可致内脏完全性或部分转位。患者常有乳突、鼻甲、筛窦、增殖体扁桃体、鼻息肉或肺叶切除术等外科手术史。尽管发病的平均年龄为 16 岁,但大多数病例幼时即有鼻塞、脓痰或呼吸困难。有报道 1 例新生儿在出生时即有较多的黏痰,生后 30 分钟即出现呼吸窘迫,发现右位心后才考虑到 KS。

(二) 胸部影像学检查

CT 检查可发现鼻窦炎和支气管扩张(图 24-2, 图 24-3), KS 可发现右位心(图 24-4)。有报道 PCD 患者中 97% 有肺过度充气, 90% 有支气管壁增厚, 63% 有节段性容量丧失或实变, 43% 有节段性支气管扩张, 少数患者影像学检查正常。肺功能检查可发现中度至重度的阻塞性通气功能障碍, 常与气流受限有关, 或表现为阻塞性和限制性通气功能障碍。

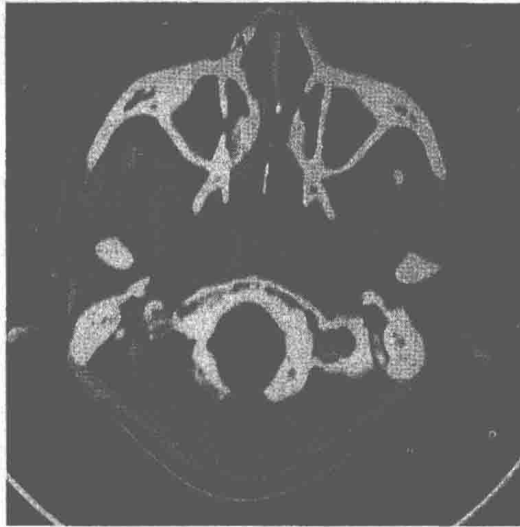
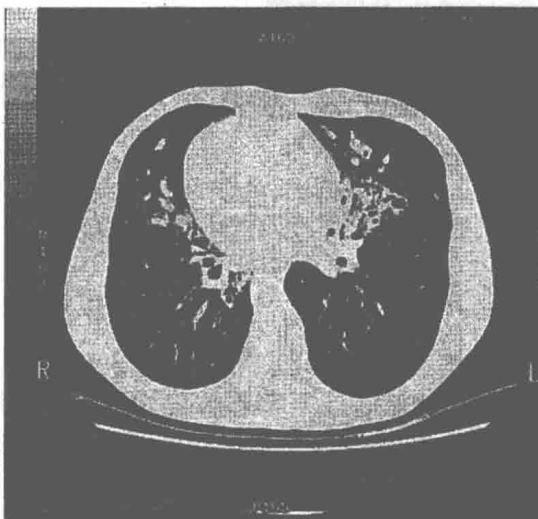


图 24-2 PCD 鼻窦炎改变



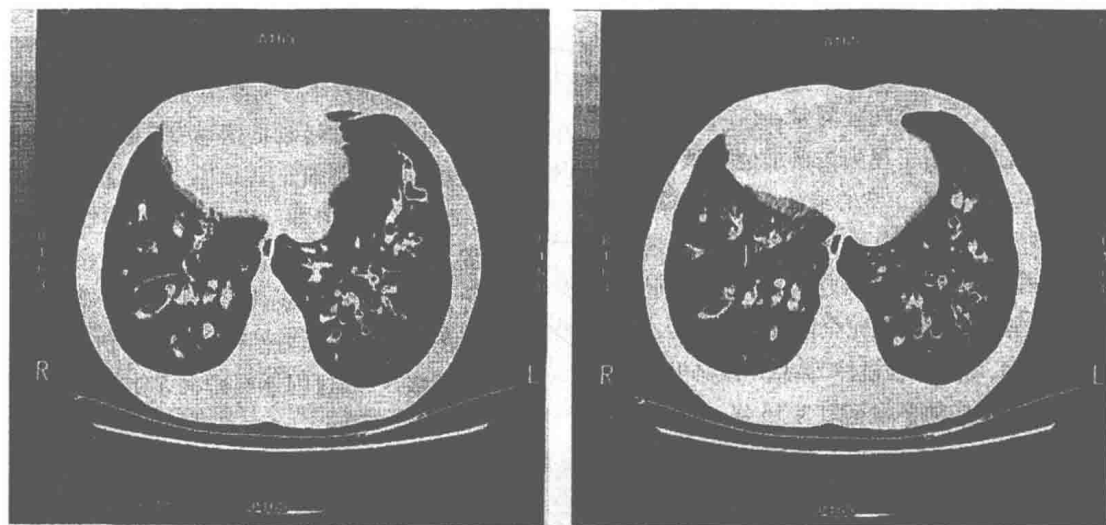


图 24-3 PCD 支气管扩张改变

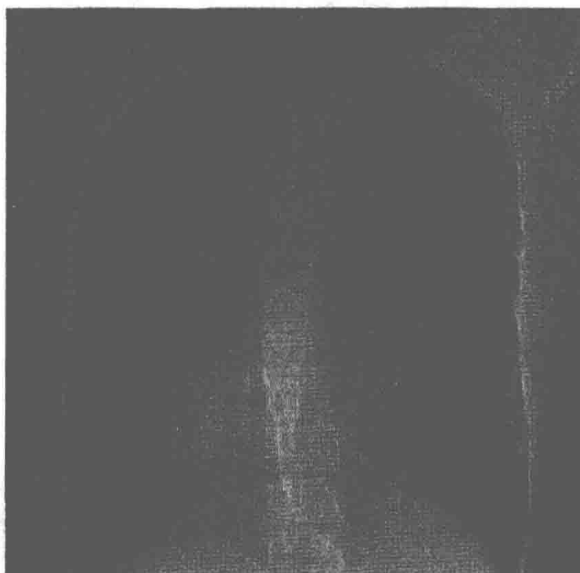


图 24-4 KS 右位心改变

四、辅助检查

筛选试验主要为糖精试验、纤毛运动分析和放射性核素检查，确诊需要透射电镜检查。

(一) 糖精试验

正常时纤毛摆动能将黏液从鼻甲移至鼻咽部及从支气管移至口咽部。将糖精置于下鼻甲前端可被向后转运至舌部。感觉到甜味的时间在正常人为 10~20 分钟，PCD 患者需 60 分钟以上。囊性纤维化和支气管扩张患者的平均鼻纤毛清除时间为 30 分钟。这个试验简单易行，价格便宜，且对 PCD 诊断敏感，但特异性不高，仅可作为筛选试验。

(二) 纤毛运动分析

包括量化测定纤毛摆动频率及观察纤毛运动的摆动方式。纤毛正常的摆动频率为 12~

14Hz, PCD 患者纤毛摆动频率下降 (平均约 8Hz)。运动障碍者为非前后弯曲运动的摆动方式, 而且不协调、摇摆、旋转性运动或运动消失。

(三) 放射性核素

也可通过放射性核素的清除来评价黏膜纤毛转运功能。将 ^{99m}Tc 标记的白蛋白置于下鼻甲上通过闪烁照相机观察, PCD 患者很难观察到标记小滴的运动。另外还可将放射性核素标记的白蛋白溶解在生理盐水中雾化吸入, 通过闪烁照相机评估全肺清除力。正常转运率为 $3.8 \sim 4.7\text{mm/min}$, PCD 患者明显降低。也可以相同的技术, 吸入 ^{99m}Tc 标记的特氟纶颗粒, 并于 2 小时测定清除率。健康非吸烟者仅残留 29% ~ 42% 的放射性核素, 然而 PCD 患者可残留 73% ~ 99%。由于咳嗽能有效地排除这些颗粒, 应在研究中避免。支气管炎、支气管扩张以及慢阻肺患者的清除功能亦受损, 降低了此方法的特异性。

(四) 透射电镜

用透射电镜进行轴丝超微结构的细致观察有助于确立 PCD 诊断。通过支气管镜获得的气管或支气管上皮组织均可用于该检查。通过在下鼻甲水平刷检鼻黏膜来获得纤毛上皮, 将其贴于镜头纸上, 经 2.5% 戊二醛固定后用于透射电镜检查。需强调的是患呼吸道病毒性疾病时可发生中央和外周轴丝的增加和减少, 须在 10 周以后获取标本。对内部和外部动力蛋白臂、微管连接蛋白及放射状轮辐的数目、纤毛摆动轴定向、异常微管的构造以及纤毛的聚合进行定量测定可以鉴别 PCD, 然而也有纤毛超微结构正常的 PCD 病例报道。

五、诊断与鉴别诊断

对儿童或成人慢性和难治性鼻窦炎和肺感染应考虑 PCD。对少儿时期即开始有鼻塞、脓痰或呼吸困难现象, 伴鼻窦炎、支气管扩张和右位心者, 更应考虑该病。对 PCD 的完整评价需包括临床评估、筛选试验和确诊检查以排除其他鼻窦或肺疾病。

确诊须根据典型临床表现和黏膜活检透射电镜检查, 然而需与其他鼻窦肺综合征如囊性纤维化、常见的免疫缺陷和韦格纳肉芽肿进行鉴别诊断。因为各种免疫异常也可反复发生呼吸道感染和纤毛运动障碍, 但是 PCD 患者免疫学检查一般正常。除非患者伴有脏器转位, 在进行 PCD 广泛检查前应先排除上述可能的原因。

六、治疗

治疗与其他原因的支气管扩张类似, 主要为抗生素抗感染以及祛痰药和肺物理治疗促进痰液排出, 同时积极治疗副鼻窦炎。也可应用流感病毒、肺炎链球菌和嗜血流感疫苗等提高免疫功能。但很少有严格设计的临床试验研究抗生素和肺物理治疗对 PCD 的客观作用和预后影响。有研究给 22 例患者预防性应用抗生素和肺物理治疗时随访了高峰呼气峰流速和用力肺活量。在中位期为 3.5 年的随访过程中, 高峰呼气峰流速从占正常预计值的 64% 上升至 82%, 用力肺活量从 79% 上升至 92%。给予这种预防治疗的患者较少有支气管炎加重, 然而 1 秒用力呼气量并未改变。

在 PCD 患者中, 流感嗜血杆菌是最常分离到的病原体, 其次为肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞杆菌、大肠杆菌和其他链球菌属。抗生素可周期给予、持续用药或仅在加重期使用, 但是持续用药很易产生耐药或二重感染。

病变局限，有手术适应证者可考虑手术治疗，但需要考虑个体差异。慢性鼻窦炎可考虑外科手术治疗，对于抗生素疗效好者很少需要进行肺叶切除。对晚期病例可考虑肺移植。

七、预防与预后

与囊性纤维化不同，PCD 患者往往不一定持续存在呼吸道感染，较少定植铜绿假单胞菌。大半患者能过正常生活，只有少部分患者发展成致残性肺疾病。寿命受支气管扩张的严重程度左右，病变轻者可不受明显影响。对于重症患者，可像治疗囊性纤维化一样（参见本篇第六章“支气管扩张”），通过抗生素和积极的医疗护理来防止或延缓疾病进展，进而延长寿命。

（董 燕）

第三节 肺泡微结石症

肺泡微结石症（pulmonary alveolar microlithiasis, PAM）是原因未明的两肺肺泡内存在无数微结石的罕见疾病。已报告的病例中一半以上有家族史，大多为同胞，但很少发生在双亲和子女之间。虽然这提示先天性代谢异常或环境因素可能影响其发病，但患者血清钙磷水平平均正常，提示代谢异常一说难以成立。近年报道逐渐增多，年龄可从早产儿到 80 岁老人，性别没有明显差别。

微结石直径通常为 0.02 ~ 3.0mm，大多沉积在肺泡腔，偶尔存在于肺泡腔外的支气管壁和间质或肺外。单个微结石呈圆、卵圆形或不规则形状，有同心圆性分层外观。电镜下为球状或不规则形状，外层表面为粗糙颗粒状。化学分析和能量一分散 X 线微分析（energy - dispersive X - ray microanalysis）表明微结石是由钙磷组成。在发生典型致密钙化前可存在非钙化期。疾病早期肺泡壁可保持完整，后期可因间质纤维化导致肺泡壁增厚，有时可合并巨细胞形成。肺尖部易发生胸膜和肺内肺大疱。

在发现微结石前大多数患者并无症状，常于体检或调查其患微结石的同胞时发现。胸部 X 线有时揭示两肺野几乎全部实变，呈现“暴雪”样改变，只有很少含气肺泡时还无症状，形成特有的 X 线和临床表现不一致现象。临床可表现为胸痛、干咳、活动后气促。随访可发现呼吸困难、发绀、咯血和杵状指（趾）。病情进行性发展时最常见症状是运动后呼吸困难，少见咳嗽、咳痰。患者可咳出微结石，病情继续进展可出现肺底呼吸音减低、氧合功能受损、发绀、杵状指（趾），甚至发生呼吸衰竭，右心室肥厚和右心功能不全。

X 线表现为两肺弥漫性分布，以两肺下野及内侧带为主肺尖部较少的密集细小细砂样结石影。单个结石，边缘锐利。可伴胸膜增厚，但实质上可能是大量微结石在胸膜下肺实质内沉积的视觉作用，产生邻近胸膜的致密白线，而不是真正的胸膜增厚，疾病进展时胸片可见微结石增加。胸膜下肺大疱破裂可产生自发性气胸，肺内肺大疱破裂可产生间质肺气肿。用 ^{99m}Tc 磷闪烁扫描法检查时，如果发现微结石摄取示踪剂，可表明有通过肺泡毛细血管膜的活动性代谢性交换。

通常根据典型的 X 线及其与临床表现不一致而做出诊断。咳出微结石者有助于明确诊断，也可通过支气管肺泡灌洗或经纤维支气管镜肺活检在标本中发现微结石，很少需开胸肺活检来诊断。血液实验室检查少有阳性发现。肺功能检查结果可因微结石沉积的范围和有无

肺间质纤维化而异,可伴有残气量和功能残气量显著减少,肺活量、每分钟最大通气量和动态顺应性相应减少,弥散功能减退,肺泡动脉氧分压差增加和低氧血症。本病应与粟粒性肺结核、硅沉着病、特发性肺含铁血黄素沉着症等鉴别。

目前尚无特效的治疗方法,支气管肺泡灌洗无明显疗效。国外已有肺移植的报告,但其疗效还有待于严格评价。日常生活中应注意减少运动或劳动的强度,并应注意防治呼吸道和肺部感染。

(董 燕)

第四节 先天性肺发育不全

先天性肺发育不全为不明原因的胚胎期肺发育障碍。可分为:①肺缺如(pulmonary agenesis),可缺少一叶肺、一侧肺,甚至双侧肺,没有支气管、血管供应或肺实质迹象。②肺发育不全(pulmonary aplasia),只残留盲端支气管而没有血管和肺实质。③肺发育不良(pulmonary hypoplasia),肺的形态变化不大,但气道、血管和肺泡的大小和数量均减少。常累及全肺,伴同侧肺动脉畸形和异常肺静脉引流,也可与其他先天性畸形同时存在,如Kartagener综合征的右位心(参见图17-16-6)。一般情况下可无明显临床症状,依其本身和其他部位的畸形程度,以及有无呼吸道感染而异。若出现胸痛、胸闷、气短等情况可能导致误诊。体检可发现两侧胸廓不对称、呼吸运动减弱、受累肺呼吸音减弱。可根据纤维支气管镜检查、支气管碘油造影和肺血管造影诊断。胸部CT和纤维支气管镜等检查有助于鉴别诊断。肺不发育的CT检查可见肺叶团状,条状实变,发育不全表现为肺体积缩小,多囊状改变,肺叶血管纹理稀疏等。合并感染时应积极给予抗生素治疗,必要者可手术切除。

(董 燕)

第五节 单侧透明肺

单侧透明肺(unilateral hyperlucent lung)病因不明,可能与发育异常或婴幼儿时期感染病毒有关。一般无症状,少数患者可表现为咳嗽、咳痰、气急或咯血。胸部X线示肺透亮度增加,肺门及周围血管阴影减少。肺功能检查可发现呼气时轻至重度气道阻塞,肺总量正常或轻至中度减少,但纤支镜检查可无支气管狭窄证据。支气管碘油造影可见支气管扩张。病理活检主要为支气管或细支气管炎。根据临床和X线特点可明确诊断,但需与单侧肺动脉发育不良和支气管腔内不完全阻塞引起的类似影像学改变鉴别。单侧肺动脉发育不良可造成一侧肺动脉灌注缺少,支气管腔内不完全阻塞性病变可引起远端肺通气减少、局部肺泡低氧和肺血管收缩,最后造成受累肺动脉灌注减少。普通影像学很难将这两种现象与不明显的单侧透明肺区分。无症状的单侧透明肺可不予处理,有严重或反复感染时,可考虑手术切除。

(董 燕)

第六节 先天性支气管囊肿

先天性支气管囊肿 (congenital bronchogenic cyst) 是胚胎发育时期气管支气管树分支异常的罕见畸形, 分为纵隔囊肿、食管壁内囊肿和支气管囊肿。也有报道支气管囊肿偶发于前胸壁皮下、胸膜、心包内、胃壁、肾上腺区, 甚至发生于椎管内者。可为单发或多发, 为数毫米至占据一侧胸廓的 $1/3 \sim 1/2$ 大小。病理检查可见囊肿为单房或多房, 薄壁, 内覆呼吸性上皮, 通常充满黏液样物质。囊壁可含黏液腺、软骨、弹性组织和平滑肌。不与支气管相通, 感染后可充满脓液或空气。支气管肺囊肿多见于下叶, 两肺分布均等。典型 X 线表现为孤立的边界清楚的圆或卵圆形阴影, 密度均匀。除非感染, 否则不与支气管相通为其特征。75% 的病例可在不同时间段发生感染。建立交通后囊肿含有空气或同时含有液体。纵隔支气管囊肿大多位于隆突附近, 通过蒂与一侧支气管相连。多为孤立性和位于后纵隔, 中纵隔次之, 上纵隔最少。可因周围结构的压力产生症状。X 线见隆突附近边缘清楚、密度均匀的圆形、卵圆形或块影, 常略偏右, 覆盖肺门, 呼吸可引起其形状改变, 但很少与气管支气管相通, 囊壁少见钙化。婴幼儿时期的纵隔囊肿可压迫大气道引起呼吸困难、哮喘或持续性咳嗽, 运动时明显加重。一些成人的纵隔支气管囊肿可长到很大而没有症状。

囊肿小且无症状者可不予治疗, 张力性囊肿且反复感染者可考虑手术。位于纵隔内者可用纵隔镜切除。

(胡朝阳)

第七节 气管 - 食管瘘

气管和食管之间的瘘管可为先天性或后天性, 并可分为气管 - 食管瘘 (tracheal esophageal fistula) 和支气管 - 食管瘘。虽然先天性异常通常在新生儿即可发现, 但是前一类型可直到青少年甚至成年才被明确诊断。大部分病例有长期喂奶呛咳史或咳嗽史, 常咳出食物颗粒, 偶尔合并支气管扩张。引起后天性气管和食管异常交通的常见原因是食管癌, 某些病例可发生在放疗后, 发生率可达 5.3% 左右。一旦出现这种并发症, 预后极差, 大多数病例存活时间仅为几周或几个月。后天性气管 - 食管瘘也可由气管导管气囊压迫气管、外科手术创伤、钝性损伤、颈部放射治疗并发症和异物引起。可依靠 CT 检查发现, 纤维支气管镜和吞钡检查可明确诊断。治疗主要依靠外科手术, 无条件耐受外科手术者, 可试用医用胶封闭或支架治疗。

(胡朝阳)

第八节 肺隔离症

肺隔离症 (pulmonary sequestration) 为先天性发育异常, 表现为一部分肺组织与正常肺分离, 单独发育并接受体循环血液供应。可根据解剖分为肺内和肺外隔离症两种类型。

近 $2/3$ 的肺内隔离症位于左下叶后段脊柱旁沟内, 其余的位于右下叶相应部位, 上叶很少受累。血液供应主要来自降主动脉及其分支, 部分来自腹主动脉及其分支。静脉主要回流

入肺静脉产生分流，个别进入下腔静脉或奇静脉。受累肺的形态学改变因隔离肺组织的发育程度、感染或阻塞的程度而不同。异常肺组织通常可与周围肺组织很好的分开，包含一或多个囊腔，其内充满黏液，合并感染可有脓液。显微镜下可见囊肿类似于扩张的支气管，带有呼吸道上皮，偶有软骨，合并感染时上皮通常减少或阙如。通常临床为非特异性表现，大多在合并呼吸道感染时才有症状，表现为下叶肺炎的症状和体征，通常为化脓性，偶尔为结核、诺卡菌或曲霉感染。

肺外肺隔离症少见，可合并其他先天性异常。90% 发生在左半隔，可位于下叶与膈肌间、膈下、膈肌内或纵隔中。血液供应通常来自腹主动脉及其分支，静脉回流通常经由体静脉、下腔静脉、奇静脉或门静脉系统，产生左右分流。形态学可见隔离的肺组织完全包被在胸膜囊内，有很多淋巴管道。切面为棕褐色海绵状组织混有不规则排列的血管，气道数量较少，分散着软骨和浆液黏液腺，肺组织常不成熟。年长儿童和成人还可见到纤维化和炎症。由于被包裹在胸膜囊内，除非与胃肠道相通，否则很少合并感染。

肺隔离症的 X 线表现主要为圆形、卵圆形或三角形分叶状块影，密度均匀，与支气管或胃肠道相通合并感染后，可见囊肿含气，甚至出现液平面。应与肺炎、肺脓肿和肺囊肿鉴别。支气管碘油造影可见正常支气管受压，主动脉造影可显示异常的血供分支有助于鉴别诊断。三维动态增强磁共振血管造影可显示其异常供血动脉和引流静脉，甚至清楚显示其分支和行程，有利于确诊此病和制订手术治疗方案。治疗主要依靠手术切除。

(胡朝阳)

第二十五章 通气调节异常

第一节 原发性肺泡低通气

原发性肺泡低通气 (primary alveolar hypoventilation, PAH) 是一种原因不明的呼吸调节异常, 以慢性高碳酸血症和低氧血症为特点, 而不存在神经肌肉疾病或阻塞性通气功能障碍。

自主呼吸由化学感受器和呼吸中枢调节, 使 $P_A\text{CO}_2$ 和 pH 保持在狭窄的生理范围内。PAH 的发病机制可能和代谢性呼吸中枢调节有关。患者的呼吸中枢对 CO_2 刺激的敏感性和反应性降低, 致使肺泡通气减少, 从而导致持续存在的高碳酸血症和低氧血症。动物研究以及一些家族性 PAH 的病例报道提示 PAH 的发病可能存在遗传因素。

任何年龄均可发生, 多见于 20 ~ 50 岁的男性。典型者呈隐袭发展, 首次发病常表现为应用常规剂量镇静或麻醉药物后出现严重呼吸抑制。随着疾病进展及通气不足至一定程度, 逐渐出现乏力、疲倦、记忆力减退、白天嗜睡、睡眠紊乱和晨起头痛, 严重者可出现发绀、红细胞增多、肺动脉高压和充血性心力衰竭。因化学感受器和中枢通气驱动障碍, 即便已经出现严重的动脉血气异常, 患者仍可没有明显的呼吸困难。如不治疗, 通常在数月或数年内进行性加重, 最终死亡。

PAH 诊断的依据是患者存在慢性呼吸性酸中毒而没有呼吸肌力不足或通气机制障碍证据。由于患者检查时可能自主过度通气, $P_A\text{CO}_2$ 可降至正常甚至更低水平, 所以单次动脉血气分析不一定能揭示高碳酸血症, 但 HCO_3^- 增加需怀疑本病。实验室检查可发现, 尽管呼吸力学和呼吸肌强度无异常, 但患者对高 CO_2 和低氧刺激的通气反应明显减弱或丧失。屏气时间可明显延长而没有任何呼吸困难感觉。PAH 患者通气水平低于正常, 但是在清醒时的呼吸节律可保持正常; 睡眠时, 由于呼吸主要依赖于代谢性呼吸控制系统, 因此典型者通气功能进一步恶化, 伴随频繁出现的中枢性呼吸浅慢或呼吸暂停。

PAH 应与其他继发于脑干或化学感受器病变的中枢性低通气综合征相区别。临床包括神经系统检查可提供线索, 肺功能和睡眠呼吸监测对诊断和鉴别诊断具有重要价值。临床表现、自主高通气减弱, 以及最大吸气和呼气压力测定有助于和神经肌肉疾病引起的低通气疾病相鉴别。

部分 PAH 患者对茶碱、黄体酮、呼吸兴奋剂等具有较好的药物反应。镇静药物可导致急性呼吸衰竭, 应慎用。由于许多 PAH 患者存在高碳酸血症和低氧血症, 因此给予合理的氧疗能防止长期低氧血症的组织损害, 降低肺动脉高压, 降低死亡率。大部分患者上述方法治疗效果不佳, 需给予机械通气呼吸支持, 常用无创正压通气。其适应证为: ①具有夜间低通气症状如白天嗜睡、早晨头痛、疲乏、噩梦及遗尿; ②休息时呼吸困难; ③导致肺动脉高压和肺心病时的低通气; ④吸氧时仍存在夜间低氧血症 (动脉血氧饱和度 $< 88\%$)。植入性

膈神经起搏及机械通气可改善长期预后,大部分患者仅在睡眠时接受此类治疗即可。

(王晓景)

第二节 睡眠呼吸暂停低通气综合征

睡眠呼吸暂停低通气综合征(sleep apnea hypopneas syndrome, SAHS)是一种常见的睡眠呼吸紊乱疾病,睡眠呼吸暂停指睡眠过程中口鼻呼吸气流消失或明显减弱。包括阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleepapnea hypopnea syndrome, OSAHS)、中枢性睡眠呼吸暂停综合征(central sleep apnea syndrome, CSAS)和混合性睡眠呼吸暂停综合征(mixed sleep apnea syndrome, MSAS)。OSAHS 最常见,国外资料显示成年人中男性患病率达4%~24%,女性达2%~9%,肥胖者高达50%以上。CSAS 一般不超过呼吸暂停的10%,起病隐匿,可出现与 OSAHS 相同的临床损害,危害较大。鉴于 SAHS 是多种全身性疾病独立危险因素,易发生夜间猝死,需高度重视和积极应对。

一、发病危险因素

(一) 性别、年龄和肥胖

OSAHS 常见于男性及妇女绝经前。男性发病率显著高于女性,男女性发病比例约(2~3):1;女性绝经后发病率明显增加,与男性相近。OSAHS 好发于中老年人群,随年龄增加而加重。肥胖致口咽部黏膜下脂肪沉积,特别是在软腭水平,加剧上呼吸道阻塞。

(二) 上呼吸道疾病

鼻息肉、鼻甲肥大及慢性鼻炎等致鼻腔阻塞,扁桃体肿大、慢性咽炎导致黏膜肿胀、增厚及舌肥大、舌根后坠等因素使咽腔狭窄,加重打鼾,并反复发生呼吸暂停。

(三) 肌肉因素

任何因素致气道肌肉张力低下皆可致夜间发生上气道阻塞。

(四) 神经、体液及内分泌因素

神经因素、绝经后妇女、肥胖、肢端肥大症及甲状腺功能减退患者等均易发生夜间呼吸暂停。

(五) 先天性因素

颈短、颅面畸形、下颌畸形等均可使咽腔的正常解剖发生改变,出现上呼吸道狭窄。

(六) 种族及遗传因素

年轻的非洲裔美国人与高加索人相比,发生 OSAHS 的危险性明显增加,且这些种族的差异随着年龄增长而下降。非肥胖 OSAHS 患者存在家庭聚集,有一定遗传特性。

(七) 乙醇及药物

乙醇及安眠镇静药可降低上气道肌肉张力,抑制觉醒反应,抑制网状激动系统的效应,降低舌肌对低氧及高碳酸血症的反应,发生 OSAHS。

(八) 神经系统的损害

中枢神经系统疾病如肿瘤、外伤、血管栓塞、颅内感染,运动系统、脊髓灰质炎、肌强

制性营养不良等病变均可能发生 CSAS。

(九) 低氧血症及高碳酸血症

慢性阻塞性肺疾病患者存在低氧血症或高碳酸血症时，可损害呼吸中枢功能，易合并 CSAS。

二、发病机制

根据脑电活动和睡眠深浅，整个失眠时相可分为非快速眼动睡眠（non-rapid eye movement, N-REM）及快速眼动睡眠（rapid eye movement, REM）两期组成，遵循“觉醒-N-REM→REM→N-REM 或觉醒”的规律周而复始。在 N-REM 睡眠时相，上气道肌肉张力降低，上气道口径减少，气道阻力增加，但上气道肌肉的放电时相和肋间肌的节律性收缩保持完整。在 REM 睡眠时相，上气道肌肉、肋间肌和大部分骨骼肌张力进一步降低导致上气道吸气时陷闭。颊舌肌张力减退致舌根后移和气道狭窄，肋间肌张力减退致吸气时胸壁不稳定，出现胸腹矛盾运动；睡眠觉醒和对外界的刺激受抑制，易发生阻塞性呼吸暂停。在神经、体液等参与下，或危险因素作用下，睡眠时上气道阻塞加重。由于中枢疾患如脑炎、脊髓灰白质炎等抑制呼吸中枢，或血中 CO_2 水平的变化（心衰）导致中枢通气功能的不稳定，易造成 CSAS。

三、临床表现

OSAHS 患者睡眠打鼾，打鼾与呼吸暂停间歇交替发作，严重者出现窒息后憋醒，心慌、胸闷或心前区不适，白天嗜睡和困倦。由于夜间出现反复的呼吸暂停及低氧血症，久之，可影响脏器功能，出现与全身各脏器功能损害有关的各种远期并发症，如肺动脉高压、肺心病、心律失常、高血压、心肌梗死、脑栓塞、红细胞增多症、肾功能损害、代谢紊乱和性欲减退。

CSAS 主要为夜间无打鼾或不典型打鼾，起病隐匿，严重者夜间可出现全身发绀。夜间反复发生低氧血症、高碳酸血症、觉醒和微觉醒，出现失眠、睡眠不安和频繁觉醒，晨起头痛、困乏或白天嗜睡。长久如此，出现慢性疲劳、记忆下降以及认知功能下降，部分出现抑郁症。由于个体差异，CSAS 的临床表现各不相同，高碳酸血症型和非高碳酸血症型也存在着一定的差异。由于 CSAS 好发于心衰，在导致心衰临床症状加剧的同时，还会引起各种严重的发症，如脑血管意外（脑卒中）、肺动脉高压、呼吸衰竭、高血压和心律失常等。

四、睡眠呼吸监护与相关检查

(一) 睡眠呼吸监护适应证

- (1) 夜间反复打鼾、睡眠不宁，清晨头痛，白天嗜睡，易疲劳者。
- (2) 肥胖，睡眠时伴有明显低氧血症和心律失常者。
- (3) 打鼾伴有药物难于控制的顽固性高血压或不明原因的胸闷者；打鼾伴有不明原因的蛋白尿和糖尿病者。
- (4) 与脊柱后侧凸、肌肉萎缩有关的膈肌或胸廓损害者。
- (5) 通气/血流比例和弥散严重受损的肺疾病，如患肺纤维化、囊性纤维化、纤维化性

肺结核者。

- (6) 影响呼吸中枢的疾病患者。
- (7) 肥胖性低通气综合征者。
- (8) 慢性高山病、夜间低氧血症者。
- (9) 长期接受强效利尿剂，出现代谢性碱中毒影响通气功能者。

(二) 监护方法

标准多导睡眠图 (polysomnography, PSG) 可监测脑电图、肌电图、心电图、口鼻气流及胸腹部呼吸运动。直接监测通气用咬口或面罩收集呼出气，不易耐受，且影响自然睡眠状态。间接监测通气包括定性和半定量两种方法。定性方法应用热敏电阻或快速 CO_2 分析仪监测呼出气体。半定量方法采用磁强计或呼吸感应性容积描记仪。胸腹呼吸运动可用膈肌电图、经膈压测定和呼吸感应性容积描记仪监测。监测的内容主要有直接或间接测定 PaO_2 、 PaCO_2 和 SaO_2 。

(三) 相关检查

- (1) 测量身高、体重，计算体重指数 $\text{BMI} = \text{体重 (kg)} / \text{身高}^2 (\text{m}^2)$ 。
- (2) 体格检查 颈围、血压（睡前和醒后血压），评定颌面形态，鼻腔、咽喉部的检查；心、肺、脑、神经系统检查等。
- (3) 血细胞计数，特别是红细胞计数、血细胞比容 (HCT)、红细胞平均体积 (MCV)、红细胞平均血红蛋白浓度 (MCHC)。
- (4) 动脉血气分析。
- (5) 肺功能检查。
- (6) 影像学检查 ①头颈部 X 线可发现下颌畸形/缺陷、舌骨下移、软腭低垂、悬腭垂粗长等所致的上气道狭窄。②多层螺旋 CT 气道三维重建可测量上气道的横断面积、气道周围结构，以及呼吸周期中上气道的动态变化，对狭窄部位和范围进行定位，主要用于 OSAHS 的辅助诊断，也可用于 OSAHS 与 CSAS 的鉴别诊断。
- (7) 心电图。
- (8) 甲状腺功能。

五、诊断与鉴别诊断

(一) 诊断标准

OSAHS 与 CSAS 的主要区别在于是否存在夜间打鼾，OSAHS 有典型的夜间打鼾及呼吸不规则、白天过度嗜睡、经 PSG 监测显示夜间 7 小时睡眠中呼吸暂停及低通气反复发生 > 30 次，或低通气指数（每小时呼吸暂停 + 低通气次数） ≥ 5 次/小时。判断呼吸暂停的依据是口鼻气流较基线幅度下降 $\geq 90\%$ ，持续时间 ≥ 10 秒。

(二) 鉴别诊断

1. PAH 见本章第一节“原发性肺泡低通气”。
2. 低通气综合征和其他原因低通气 低通气指睡眠过程中口鼻气流较基线水平降低 $\geq 30\%$ 并伴有 SaO_2 下降 $\geq 4\%$ 、持续时间 ≥ 10 秒；或者口鼻气流较基线水平降低 $\geq 50\%$ 并伴