

中国分子医学系列丛书

中国分子支气管哮喘病学

主编 余元勋

陆友金 胡杰贵
李春 王勇 何光远



时代出版传媒股份有限公司
安徽科学技术出版社

中国分子医学系列丛书

中国分子支气管哮喘病学

主编 余元勋 陆友金
胡杰贵 李 春
王 勇 何光远



时代出版传媒股份有限公司
安徽科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

中国分子支气管哮喘病学 / 余元勋等主编. --合肥:
安徽科学技术出版社, 2017. 6
(中国分子医学系列丛书)
ISBN 978-7-5337-6920-8

I. ①中… II. ①余… III. ①哮喘-分子生物学-研
究 IV. ①R562. 203

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 011147 号

中国分子支气管哮喘病学

主编 余元勋 等

出版人: 丁凌云 选题策划: 吴萍芝 责任编辑: 吴萍芝
责任校对: 盛 东 责任印制: 廖小青 封面设计: 冯 劲
出版发行: 时代出版传媒股份有限公司 <http://www.press-mart.com>
安徽科学技术出版社 <http://www.ahstp.net>
(合肥市政务文化新区翡翠路 1118 号出版传媒广场, 邮编: 230071)
电话: (0551)63533323

印 制: 安徽新华印刷股份有限公司 电话: (0551)65859178
(如发现印装质量问题, 影响阅读, 请与印刷厂商联系调换)

开本: 889×1194 1/16 印张: 33.5 字数: 968 千
版次: 2017 年 6 月第 1 版 2017 年 6 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5337-6920-8

定价: 118.00 元

版权所有, 侵权必究

本书编委会

- 主 编** 余元勋(瑞士苏黎世大学医学博士,安徽医学高等专科学校,研究员、教授)
陆友金(安徽医科大学第一附属医院,主任医师)
胡杰贵(安徽医科大学第一附属医院,主任医师)
李 春(安徽省立医院,副主任医师)
王 勇(安徽省立医院,副主任医师)
何光远(安徽中医药大学中西医结合医院,院长)
- 副主编** 解 毅(美国国立卫生研究院,教授)
徐 彬(安徽医学高等专科学校,副研究员)
徐 华(美国纽约州大学,教授)
王迎新(安徽医学高等专科学校,教授)
李建平(安徽医学高等专科学校,副教授)
丁 平(同济医科大学附属医院,主任医师)
刘 萍(安徽医学高等专科学校,副研究员)
陈 瑾(中南大学附属医院,主任医师)
- 编 委** 程景林 杨 春 陈 森 郭 增 陈多学 李从圣 冯 俊

序

21 世纪初,人类基因组 DNA 测序的完成,有助于阐明一些疾病的遗传基础;进入后基因组时期,医学界在蛋白质、基因、基因 SNP 等水平,对疾病的发病机制作了进一步深入研究;基础科学的研究进展,大大发展了信号通路、离子通道、细胞因子、基因芯片、治疗作用等的分析技术,由此深入研究疾病的分子机制、分子分型、分子诊断、分子靶向治疗、个体化给药方法、疾病预后的分子预测、大样本临床随机对照试验(RCT)等。新的技术、新的仪器设备、新的方法不断应用于临床,迅速地促进了临床医学的发展。一些重要疾病的研究、诊断、治疗内容,已今非昔比。《中国分子医学系列丛书》的出版,无疑是近年来分子医学成果在医学界的一次精彩亮相,其中蕴藏着极为重大的学术感召力,是对医学专业精神的传承和发扬。

人生“七十而从心所欲,不逾矩”。由七十高龄的余元勋教授等著名专家共同编写的《中国分子医学系列丛书》,在分子、细胞层次水平上比较清楚地阐述了一些重要疾病的信号分子、信号通路、细胞因子、离子通道等的改变,分子病理机制、分子药理机制、靶向治疗原理、新药作用等方面的进展;阐述一些疾病的临床诊断、治疗原则与目前防治的进展。《中国分子医学系列丛书》引用资料是2006—2016年的国内外文献及一些国内专家的研究成果,反映了21世纪初在一些疾病防治领域的最新成果。

本书内容丰富,阐述条理性、逻辑性强,注意联系基础研究与临床实践、中西医结合,在对重要疾病分子医学学说的系统化方面,已反映了国内国际的先进水平,填补了国内分子医学专业图书的缺憾。近几十年来,由于临床与基础医学家的共同努力,使一些疾病的分子、细胞研究与临床的相关内容日益丰富,方法较为复杂,技术难度较高。

目前正值国内社会与经济发 展的盛世,医学界需要这样深入总结、系统整理的分子医学丛书。本丛书可作为临床各级医师、医学研究人员的参考书,也能作为科研、教学、培养博士生与研究生的工具书。

是为序。

复旦大学 吴超群教授

2016 年 12 月

前 言

哮喘病是严重影响人类健康的疾病之一,全球约有 3 亿哮喘病患者,我国约有 3 000 万哮喘病患者。在儿童及青少年中,哮喘患病率较成年人高。

近年来我国哮喘病的发病率明显上升,日常生活中吸烟状况仍然严重,加上老龄化进程的加快、环境污染,使哮喘病的死亡率、致死率也明显上升,并逐渐呈年轻化趋势。因此,应加强对哮喘病防治的研究,关注哮喘病研究的进展,改善并规范我国哮喘病的诊断与治疗。有鉴于此,我们组织国内著名专家,对国内外资料进行总结,并结合本身的研究成果编写了本书。本书主要从分子水平比较清楚地讲述:

——哮喘病相关的主要发病因素及其引发的主要病理改变及治疗原则。

——哮喘病相关的主要发病机制,与哮喘病相关的细胞及其分泌的细胞因子、重要分子、受体信号通路等在疾病中的主要改变及治疗原则。

——哮喘病相关的主要炎症介质、气道重构的相互影响因子及其受体信号通路在疾病中的改变及相应的治疗原则。

——哮喘病相关的呼吸衰竭病理机制、药物作用、新药治疗进展、临床主要诊断与治疗原则等。

——哮喘病的中医学治疗研究成果、重要理法方药等。

本书资料主要引用 2006—2016 年的国内外文献,反映了 21 世纪初期在哮喘病方面研究的最新成果,内容丰富,系统性、科学性、逻辑性强,注意联系基础研究与临床实践。在支气管哮喘相关重要问题的知识系统化方面,本书已反映了国际国内先进水平,可作为临床各级呼吸科医师、老年科医师、药物研究人员、生命学科研究人员的参考书,也能作为科研人员、教学人员培养博士生与研究生的工具书。本书在出版过程中,得到了全国人大有关专门委员会、安徽省卫生计生委、安徽省出版集团、安徽医科大学、安徽中医药大学、安徽医学高等专科学校,及全国许多著名专家的关心、帮助,在此特别表示衷心的感谢。

由于 21 世纪在支气管哮喘方面的研究发展很快,新成果不断出现,我们的编写难免有不足之处,恳请前辈、同仁、广大读者多提指正意见,以便在再版时改进。

余元勋教授

2016 年 12 月

目 录

第一章 支气管哮喘与变应原	1
一、变应原鼻炎与支气管哮喘	1
二、室内环境因素对支气管哮喘的影响	3
三、空气污染物对支气管哮喘的影响	4
四、关于变应原浸液的标准化	5
五、变应性哮喘特异性免疫治疗的进展	5
第二章 支气管哮喘与感染	9
一、感染因素与儿童期哮喘	9
二、呼吸道感染与儿童喘息性疾病	10
三、支气管哮喘与肺炎支原体感染	11
四、蠕虫感染与支气管哮喘	11
五、TLR4/TRIF 信号通路与支气管哮喘	12
第三章 支气管哮喘与细胞因子	14
一、细胞因子在支气管哮喘中的总体作用	14
二、白介素 9 与支气管哮喘	17
三、白介素 13 与气道高反应	18
四、白介素 25 与支气管哮喘	18
五、趋化因子与支气管哮喘	19
六、干细胞因子与支气管哮喘	21
七、白介素 18 与支气管哮喘	22
八、支气管哮喘气道重塑的相关细胞因子	22
九、白介素 33 与支气管哮喘	25
十、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子与支气管哮喘	26
十一、巨噬细胞迁移抑制因子与支气管哮喘	27
第四章 支气管哮喘与免疫细胞	29
一、调节性 T 细胞与支气管哮喘	29
二、嗜酸性粒细胞与支气管哮喘	31
三、T 淋巴细胞与支气管哮喘	32
四、肥大细胞与支气管哮喘	34
五、气道上皮细胞与支气管哮喘	36
六、Th 17 细胞/Treg 细胞平衡与支气管哮喘	37
七、中性粒细胞凋亡与支气管哮喘	37
八、调节性 B 细胞与支气管哮喘	38
九、树突细胞与支气管哮喘	38
第五章 支气管哮喘与重要分子	39
一、TRPA1 与支气管哮喘	39
二、转录因子 GATA-3/T-bet 与支气管哮喘	41
三、活化蛋白 AP-1 与支气管哮喘	42

四、核因子 NF- κ B 与支气管哮喘	43
五、TIM1 与支气管哮喘	44
六、 β -arrestin 与支气管哮喘	45
七、胸腺基质淋巴生成素与支气管哮喘	46
八、骨形态发生蛋白与支气管哮喘	46
九、气道的神经递质、神经肽	46
十、一氧化氮与支气管哮喘	47
十一、RANTES 与支气管哮喘	48
十二、腺苷受体与支气管哮喘	48
十三、转化生长因子- β 与支气管哮喘	49
十四、过氧化物酶体增殖激活物受体 γ 与支气管哮喘	50
第六章 遗传因素与支气管哮喘	52
一、支气管哮喘遗传学的研究进展史	52
二、哮喘易感基因在染色体的分布	52
三、支气管哮喘的一些易感相关基因	55
四、ORMDL3 基因多态性与支气管哮喘	56
五、微小 RNA 与支气管哮喘	57
六、CHI3L1 基因与支气管哮喘	58
七、解整合素-金属蛋白酶基因与支气管哮喘	58
八、白介素 13 基因与支气管哮喘	59
九、信号转导及转录激活因子与支气管哮喘	60
十、原钙黏蛋白 1 基因与支气管哮喘	61
第七章 G 蛋白耦联受体信号通路与支气管哮喘	62
一、G 蛋白	62
二、G 蛋白耦联受体	65
三、G 蛋白信号通路与支气管哮喘	69
第八章 肾上腺素能受体信号通路与支气管哮喘	71
一、概述	71
二、肾上腺素受体的结构	72
三、 α_1 肾上腺素受体	72
四、 α_2 肾上腺素受体	74
五、 β 肾上腺素受体	75
六、选择性 β_2 受体激动剂的发展与应用	81
七、PPAR γ 激动剂与 β_2 肾上腺素受体的脱敏	84
八、 β_2 肾上腺素能受体基因多态性与支气管哮喘	86
九、Rho 蛋白与 β_2 肾上腺素受体减敏	87
第九章 肾上腺素受体激动剂	89
一、构效关系	89
二、分类	90
三、 α 、 β 肾上腺素受体激动剂	90
四、 α_1/α_2 肾上腺素受体激动剂	94
五、 α_1 肾上腺素受体激动剂	96
六、 α_2 肾上腺素受体激动剂	96

七、 β_1/β_2 肾上腺素受体激动剂	96
八、 β_1 肾上腺素受体激动剂	98
九、 β_2 肾上腺素受体激动剂	98
十、右美托咪啶	101
第十章 炎症因子、血栓形成与支气管哮喘	103
一、促炎因子及抗炎因子	103
二、炎症细胞的致病作用	105
三、缺氧与炎症	109
四、炎症因子信号通路	109
五、感染与炎症	113
六、抗炎药	114
七、白三烯及其受体与咳嗽变异性哮喘	119
八、半胱氨酰白三烯受体拮抗剂孟鲁司特的研究进展	121
九、FIZZ1 与支气管哮喘	122
第十一章 钙离子信号通路 与支气管哮喘	123
一、钙离子/钙调蛋白激酶信号通路	123
二、细胞质钙离子水平的上调及钙结合蛋白	126
三、钙调蛋白及钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白激酶	131
四、钙离子/钙调蛋白磷酸酶	132
五、钙离子依赖和钙离子不依赖的囊泡胞吐分泌	133
六、钙离子传感器	133
七、突触后受体介导的信号转换与钙离子	134
八、神经元与胶质细胞钙离子信号的活动调节	135
九、肌浆网钙库耗竭操纵的钙离子通道	136
第十二章 基质金属蛋白酶信号通路 与支气管哮喘	139
一、概述	139
二、组织纤维化与细胞因子	139
三、基质金属蛋白酶	140
四、组织基质金属蛋白酶抑制物	143
五、人工合成的基质金属蛋白酶抑制物	143
六、心脏重构	144
七、心肌纤维化	144
八、血小板 α_2 颗粒膜蛋白	145
九、基质金属蛋白酶 9 与气道重塑	145
十、基质金属蛋白酶抑制剂与常见肺部疾病	147
第十三章 血管内皮生长因子信号通路 与支气管哮喘	149
一、概述	149
二、血管内皮生长因子基因表达与缺氧	150
三、血管内皮生长因子受体	150
四、血管内皮生长因子及其受体的促血管新生机制	151
五、血管内皮生长因子对心血管系统的作用	152
六、血管再狭窄	153
七、血管内皮生长因子与支气管哮喘	155

八、凝血酶与气道重塑	157
九、肝细胞生长因子与支气管哮喘	158
十、气道血管生成/血管重构与支气管哮喘	159
第十四章 氧化应激通路与心血管疾病	161
一、活性氧的产生	161
二、活性氧与临床的关系	165
三、硫氧还蛋白	166
四、抗氧化剂	168
五、氧化应激与慢性气道疾病	175
六、肥胖人群并发支气管哮喘时的氧化应激	177
七、髓过氧化物酶与重症支气管哮喘	178
第十五章 糖皮质激素通路与支气管哮喘	180
一、概述	180
二、固醇类激素受体和激素反应元件	181
三、激素反应元件与 DNA 相互作用	181
四、固醇类激素受体可抑制基因表达	183
五、固醇类激素与转录因子间的相互影响	183
六、糖皮质激素的非基因组作用	184
七、糖皮质激素受体	184
八、糖皮质激素的抗药	185
九、糖皮质激素与血压的关系	186
十、糖皮质激素抵抗机制的研究进展	186
十一、人工合成的糖皮质激素的治疗作用	187
十二、儿童哮喘长期控制的常用药物及其疗效	187
十三、Th17 细胞与激素抵抗型哮喘	189
十四、糖皮质激素的非基因组效应与支气管哮喘	191
十五、吸入糖皮质激素治疗支气管哮喘的不良反应	193
第十六章 支气管哮喘绪论	197
一、概述	197
二、定义	198
三、哮喘病研究的新热点	199
四、哮喘病的流行病学调查	201
五、哮喘病遗传流行病学	202
六、病毒感染与哮喘恶化	202
七、肺炎支原体、衣原体感染与哮喘恶化	203
八、哮喘病自然病程的流行病学	203
九、哮喘病的发病危险因素	203
第十七章 哮喘的免疫学基础	205
一、变态反应	205
二、气道高反应性	206
三、免疫球蛋白 E	207
四、细胞因子网络与支气管哮喘	209
五、转录因子	212

第十八章 哮喘发病机制	213
一、哮喘遗传学	213
二、T 细胞受体基因与哮喘	215
三、 β_2 肾上腺素受体基因多态性与哮喘	215
四、哮喘候选基因	216
五、气道炎症、气道重构相关的细胞	217
六、气道自主神经	219
七、气道炎症与哮喘的临床评价	220
八、气道高反应性	221
第十九章 哮喘的生理学和病理学	225
一、气道平滑肌	225
二、血管通透性和血浆渗出	227
三、抗微血管渗出的治疗策略	228
第二十章 治疗哮喘的药物	230
一、糖皮质激素药物的结构特点和分类	230
二、糖皮质激素药物作用机制	231
三、糖皮质激素药物药理和临床作用	232
四、吸入性糖皮质激素	233
五、 β 受体激动剂	237
六、茶碱	244
七、抗胆碱能药物	247
八、白三烯受体拮抗剂	250
九、新型哮喘治疗药物的展望	253
十、新型吸入糖皮质激素	254
十一、速激肽受体阻断剂	255
十二、钾通道开放剂	256
十三、炎症介质阻释剂	257
第二十一章 哮喘的临床表现、诊断和鉴别诊断	262
一、临床表现	262
二、诊断	264
三、鉴别诊断	268
第二十二章 变应性鼻炎与哮喘	272
一、变应性鼻炎的定义	272
二、变应性鼻炎和哮喘的流行病学状况	273
三、上/下呼吸道的组织学结构简介	273
四、上/下呼吸道的生理学和病理生理学关系	274
五、变应性鼻炎和哮喘的免疫病理学机制	274
六、变应性鼻炎和哮喘在药物治疗中的关系	275
第二十三章 职业性哮喘病	277
一、定义	277
二、流行病学	277
三、病因	278
四、危险因素	283

五、发病机制	283
六、临床表现	285
七、实验室检查	285
八、诊断	288
九、鉴别诊断	290
十、治疗	290
十一、预防	291
第二十四章 难治性哮喘	292
一、难治性哮喘的定义、分型、发病情况	292
二、急性重症哮喘	292
三、不稳定性哮喘	295
四、慢性持续性哮喘	297
五、类似难治性哮喘的疾病	300
附 难治性哮喘诊断与处理专家共识	302
第二十五章 危重型哮喘	310
一、病理	310
二、病理生理	310
三、严重程度评估	311
四、治疗原则	312
五、氧疗	312
六、药物治疗	312
七、机械通气治疗	314
八、其他治疗	316
九、随访	317
十、预后	317
第二十六章 儿童哮喘严重发作的诊断和治疗	318
一、概述	318
二、病理生理	319
三、实验室检查	321
四、临床表现	321
五、出现哮喘严重发作的危险因素及表现	322
六、治疗	322
七、预防	325
第二十七章 老年性哮喘	328
一、流行病学研究	330
二、病因及发病机制	330
三、临床特征	330
四、诊断与鉴别诊断	332
五、治疗和预后	334
第二十八章 不同人群及特殊类型哮喘	337
一、咳嗽变异性哮喘	337
二、伴胃食管反流的支气管哮喘	340
三、运动性哮喘	345

四、妊娠期哮喘	349
五、阿司匹林哮喘	358
第二十九章 哮喘的吸入疗法	364
一、吸入疗法治疗哮喘的解剖学和生理学基础	364
二、吸入药物在肺内沉积的影响因素	365
三、平喘药物吸入给药与全身给药的药效学对比	367
四、常用的吸入方法及其临床应用	367
五、吸入装置的临床选用	371
六、常用于治疗哮喘的吸入药物	372
七、吸入疗法临床应用需要注意的常见问题	373
第三十章 哮喘的分级治疗	376
一、非发作期哮喘的分级治疗	376
二、哮喘急性发作期的分级治疗	379
第三十一章 哮喘的免疫治疗	383
一、特异性免疫治疗	384
二、特异性免疫治疗对哮喘的临床疗效	385
三、特异性免疫治疗的目的、适应证和禁忌证	386
四、特异性免疫治疗的方案	387
五、变应原疫苗研究进展	389
六、特异性免疫治疗的安全性及不良反应的处理	390
七、特异性免疫治疗的临床操作规程	392
八、非特异性免疫治疗	393
九、细胞因子及其受体拮抗剂	395
十、抗 IgE 单抗	397
第三十二章 呼吸衰竭概述	401
一、基本概念	401
二、呼吸衰竭的病理生理基础	402
三、呼吸衰竭治疗的重要进展	402
四、存在问题与困惑	403
第三十三章 呼吸衰竭的病因与分类	404
一、根据起病急慢分类	404
二、根据病理生理分类	404
三、根据血气分析分类	405
第三十四章 呼吸衰竭的发病机制	407
一、发病机制	407
二、COPD 患者呼吸衰竭的发生机制	408
三、肺结核病患者呼吸衰竭的发生机制	408
四、支气管扩张症患者呼吸衰竭的发生机制	408
五、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者呼吸衰竭的发生机制	409
六、弥漫性肺间质纤维化患者呼吸衰竭的发生机制	409
七、肺栓塞患者呼吸衰竭的发生机制	409
八、胸廓病变患者呼吸衰竭的发生机制	409

第三十五章 呼吸衰竭的临床表现与并发症	410
一、呼吸衰竭的临床表现	410
二、呼吸衰竭的并发症	413
第三十六章 呼吸衰竭诊断与鉴别诊断	414
一、临床诊断标准	414
二、肺功能检查	415
三、血气分析与酸碱平衡失调	420
四、纤维支气管镜在呼吸衰竭诊疗中的应用	433
五、呼吸衰竭患者血流动力学监测	433
第三十七章 呼吸衰竭治疗原则	434
一、治疗总体原则	434
二、呼吸衰竭的氧疗	435
三、气道湿化和雾化吸入疗法	438
四、机械通气	442
第三十八章 哮喘发病中信号通路的改变	452
一、Th 细胞分化及 IgE 增多中的信号转导	452
二、气道炎症细胞信号通路	452
三、哮喘气道重塑相关的信号通路	454
四、信号转导研究在哮喘研究中的前景	454
第三十九章 哮喘发病中干细胞的改变	456
一、肺干细胞	456
二、哮喘干细胞的异常改变	459
三、哮喘的干细胞研究策略	461
四、干细胞研究在哮喘研究中的应用及前景	463
第四十章 纳米技术与哮喘	464
一、纳米技术的概念	464
二、纳米技术与生物医学研究	464
三、哮喘的纳米技术使用策略	464
四、全新纳米药物的技术策略	465
五、纳米技术在哮喘研究中的应用及前景	466
第四十一章 哮喘病的中医治疗	470
一、病因病机	470
二、辨证施治	470
三、哮喘发作期的辨证施治	471
四、哮喘缓解期的辨证施治	472
五、中医治疗哮喘的常用方剂	473
六、中西医结合研究和治疗	477
七、中医辨治喘证与哮证	480

第一章 支气管哮喘与变应原

目前世界各国支气管哮喘(哮喘)患病率有所上升。调查表明,近年来发达国家哮喘患病率不断增加;英国学龄儿童哮喘患病率 1964 年为 4.0%,1989 年为 10.2%,1994 年为 19.6%,目前英国儿童哮喘患病率为 20%~33%。美国哮喘的发病率在 1980—1996 年间增加了 74%,10%男孩和 8%女孩有哮喘发作史。日本调查发现,1972—1999 年各年龄段哮喘患病率在逐年上升,1999 年与 1988 年相比,小学男生哮喘患病率增加 2 倍,女生增加 1.5 倍。

我国哮喘发病率亦随经济发展逐渐增高,与 1990 年相比,2000 年我国哮喘患病率由 1.00%增加到 1.97%,0~14 岁儿童哮喘患病率由 0.91%~1.00%增加到 1.5%~1.97%;经济发达的上海市哮喘患病率由 1.50%增加到 3.34%。(表 1-1)

表 1-1 同类成人在同一地域按相同标准进行调查的哮喘患病率的动态变化

报告者国别	患者年龄段(岁)	前一次年度患病率(%)	后一次年度患病率(%)
英国	30~59	1972—1976 3.0	1996 8.2
丹麦	20~35	1976—1978 1.5	1991—1994 4.8
丹麦	15~41	1989 花粉源性 6.6	1998 花粉源性 10.3
		动物源性 5.4	动物源性 7.6
		室内粉尘 7.8	室内粉尘 10.2
比利时	17~31	1978 2.4	1991 7.2
瑞典	18~10	1971 1.9	1981 2.8

哮喘是多种炎症细胞参与的气道慢性炎症,患者对各种激发因素产生气道高反应性,引发气道狭窄、出现哮喘症状,可自行缓解或经治疗后缓解;若治疗不当,可引发气道不可逆性狭窄,因此防治哮喘十分重要。一般认为哮喘与基因调控、变应性气道炎症细胞、CD4⁺ Th1 细胞/CD4⁺ Th2 细胞失衡、Treg 细胞/Th17 细胞失衡、神经调节紊乱、细胞因子水平改变、气道平滑肌异常、黏附分子增加、氧化应激增强、致病性一氧化氮(NO)增多、一些信号通路改变、气道重构等相关。

一、变应原鼻炎与支气管哮喘

变应原鼻炎(AR)与哮喘相关,为气道的同类疾病,上/下呼吸道是相互联系的;两者有相似的免疫学机制、病理生理学基础、发病因素,常在同一患者并存。变应原鼻炎过敏性个体接触变应原后,炎症细胞主要增加释放 IgE,有多种免疫细胞、细胞因子参与其慢性炎症反应;与其相关的哮喘是由嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞、气道上皮细胞、免疫调节细胞等共同参与的气道慢性炎症性疾病,为最常见的慢性呼吸道疾病。

1. 流行病学

变应原鼻炎是哮喘的主要发病危险因素,两者常同时或先后发生。有人调查 404 例哮喘患儿,发现 58.7%合并变应原鼻炎,在轻度间歇性哮喘患儿中占 55.4%,在中/重度哮喘患儿中占 61.1%;研究发现,儿童变应原鼻炎是儿童期哮喘持续存在、持续到成年期的危险因素,且增加儿童期后新发生哮喘的可能性。

研究表明,变应原鼻炎对哮喘的影响在各年龄段不一样,青春前期变应原鼻炎患儿伴发哮喘的可能性为 70%,青春期下降至 40%,到成人期则为 20%;提示年龄越小,变应原鼻炎合并哮喘的风险越大。有人研究 7 岁的变应原鼻炎和非变应原鼻炎患儿,结果显示,分别有 21%和 20%伴发

哮喘,而对照组仅 5%。提示儿童鼻炎无论是变应原性或非变应原性,均可作为哮喘发病的危险因素。国内三组共 24 290 例 14 岁以下儿童的哮喘患病率分别为 3.51%、2.55%、7.45%,变应原鼻炎患病率的比率分别为 14.46%、7.22%、20.42%,其中,哮喘合并变应原性鼻炎的比例分别为全部哮喘儿的 49.54%、34.83%、50.14%。

2. 解剖、生理和病理生理学

正常人鼻黏膜结构与支气管黏膜相似,均为假复层纤毛柱状上皮;两者也有结构差异,鼻黏膜有较庞大的血管网,易发生鼻充血、鼻塞。吸入鼻腔的微生物、刺激物、过敏原被黏液毯捕获,传送至鼻咽部被吞咽,而被消化酶破坏,构成初级防御系统。鼻分泌物含 IgE、IgG、IgM 及溶菌酶、乳铁蛋白、补体,可激活气道第二级防御系统。鼻黏膜内的免疫系统与神经系统相互作用,能调控鼻部、支气管生理和病理反应。过敏性鼻炎、支气管哮喘的黏膜,均有嗜酸性粒细胞浸润、肥大细胞活化,都存在 T 淋巴细胞、中性粒细胞、内皮细胞、假复层上皮细胞的活化,都存在上皮细胞损害、气道结构改变。上皮细胞在呼吸道炎症和重塑中起重要作用,是引起炎症反应的启动者。

呼吸道一端的变应原激发,常可导致呼吸道另一端的炎症反应;但两者的炎症程度可能不尽相同。上/下呼吸道相关性的机制为:都能引发系统性炎症反应;变应原反复刺激鼻黏膜发生变态反应性炎症,产生的炎症介质、细胞因子等,可作用于鼻部、支气管的黏膜。

——鼻后滴漏:鼻腔炎性分泌物沿后鼻孔流至咽喉部以下,对气管和支气管可能有局部致炎作用。

——鼻阻塞和张口呼吸的影响:变应原鼻炎发作时,鼻塞引发张口呼吸,各种变应原可直接吸入下呼吸道,加上失去鼻黏膜对干冷空气的加温和湿化,能增加对支气管黏膜的损伤。

——神经反射:过敏原刺激鼻黏膜导致副交感神经兴奋,能通过鼻-支气管反射,促使下呼吸道神经末梢释放乙酰胆碱等递质,导致气道黏液分泌增多、平滑肌痉挛、血浆渗出、气道阻力增加,产生气道高反应性(AHR)、支气管炎症而引发哮喘。

3. 治疗策略

研究表明,积极治疗变应原鼻炎可有效改善哮喘症状。随着一些指南的发表,变应原鼻炎与哮喘的协同治疗,更加受到重视。

口服抗组胺药(H1 受体阻断剂)是治疗变应原鼻炎的一线药物。第二代口服抗组胺药,对哮喘有一定的疗效,虽然这类药物一般不推荐直接用于哮喘的治疗,但变应原鼻炎患者接受抗组胺药物治疗,可使伴发的哮喘症状得到改善。研究表明,对变应原鼻炎、哮喘、荨麻疹、特应性皮炎等变态反应性疾病患儿,给予第二代口服抗组胺药治疗,在疗效、安全性、耐受性方面,均明显优于第一代口服抗组胺药,尤其是左西替利嗪更适用于儿童。

白三烯受体阻断剂对变应原鼻炎和哮喘均有治疗作用,是治疗变应原鼻炎伴哮喘的重要的药物。研究发现,单独口服孟鲁司特 4~12 周,可有效控制儿童轻度持续性哮喘,伴发的变应原鼻炎症状也能得到明显改善。孟鲁司特+氯雷他定治疗变应原激发的反应,能使鼻部、支气管总体症状显著改善,能预防季节性肺功能下降的发生。

局部糖皮质激素是治疗变应原鼻炎、非变应原鼻炎、哮喘有效的抗炎药物,对儿童变应原鼻炎伴哮喘是一个较理想的治疗方法,有良好的依从性和安全性。然而治疗变应原鼻炎对下呼吸道炎症反应的作用,仍有待进一步明确。

皮下变应原疫苗免疫治疗(SCIT)对儿童季节性、长年性变应原鼻炎及哮喘,均有确切的长期疗效,且可预防发生新的过敏和防止变应原鼻炎发展为哮喘。目前来看,舌下免疫治疗对儿童患者的长期疗效及对哮喘发病的预防作用,仍有待于进一步观察。2011 年网上公开发表了《变应性鼻炎免疫治疗专家共识》,主要介绍了特异性免疫治疗的方法、适应证、治疗流程、不良反应处置方法,有重要参考价值。

二、室内环境因素对支气管哮喘的影响

诱发哮喘的原因很多,除遗传因素、感染(如病毒、细菌、支原体、衣原体等引起的呼吸系统感染)、食物性抗原(如鱼、虾蟹、蛋类、牛奶等)、药物(如普萘洛尔、阿司匹林等)、气候变化、运动、妊娠等,环境因素在哮喘发病中也起到重要的促发作用,尤其是室内环境的影响。

1. 环境因素与哮喘

越是工业发达的国家,哮喘的发病率常越高;在发展中国家,哮喘患者的增加,可能与城镇化污染因素、饮食因素、感染相关;可能是一组环境因素共同影响免疫系统的结果等。环境物质含有特异性/非特异性物质。特异性物质即变应原,主要有尘螨、真菌、动物毛屑、某些食物等。非特异性物质包括二氧化硫、氯、氨、甲醛等。儿童早期的过敏原暴露,可能会导致机体发生免疫耐受;但儿童早期过敏原暴露过少,可能不利于促进儿童免疫系统的发展。

2. 室内环境因素与哮喘

现代人的大部分时间都在室内度过。近几年,随着我国居民住房装修、家养宠物的增多,人们对油漆、动物毛屑的接触明显增多。而且家庭房屋较密闭,或铺设地毯,配有取暖、降温、湿化设备,会导致变应原及其他有害物质水平的升高。

3. 室内变应原与哮喘

室内变应原的暴露水平、暴露方式、暴露时间的不同,影响着哮喘的发生发展。而变应原物理化学性质、暴露途径的不同,也决定哮喘的发生率及所引发的免疫反应类型。发生在关键时间的变应原暴露,对哮喘的发生发展更为重要。

室内变应原的来源多为吸入性蛋白质,如尘螨、宠物的毛屑、真菌、蟑螂与鼠的排泄物等。室内高水平吸入性变应原、季节性变应原,可导致致敏人群发生哮喘。研究表明,美国家庭中普遍存在多种变应原的暴露,51%的家庭中可测得至少6种变应原。

(1) 尘螨

主要包括屋尘螨、粉尘螨、热带螨等,家中有地毯、不洁家具、毛绒玩具、宠物毛屑、室内空气不流通、温度湿度偏高等,都会导致尘螨过敏原水平提高。2007年我国调查证实,引起变应原疾病最常见的过敏原是尘螨,占80%以上。约80%婴幼儿及40%~50%成人的哮喘,由尘螨过敏引起。

(2) 宠物

宠物毛屑是重要的变应原。约10%人可能过敏,20%~30%哮喘患者家中饲养宠物。宠物的毛屑可助尘螨的繁殖。宠物过敏原的暴露,与过敏及哮喘可能相关。儿童出生后最初3个月内所测到的猫过敏原暴露水平,与6岁时发生的过敏及哮喘相关。无论早期还是当前的动物暴露,对哮喘常无保护作用。

(3) 蟑螂

蟑螂是环境中重要的变应原来源。室内蟑螂可作为某些病毒、细菌等的中间宿主、传播者,其虫体、排泄物均是变应原的来源。黑胸大蠊、美洲大蠊、德国小蠊是我国最常见的蟑螂,黑胸大蠊为我国特有。高水平蟑螂变应原,与儿童有蟑螂特异性IgE相关。

(4) 老鼠

学校、居室能发现高水平的老鼠变应原、鼠尿蛋白;父母有变应原哮喘的498个婴儿,在出生后的7年间接触老鼠变应原,与当前发生的哮喘相关。但还要做进一步的研究。

(5) 真菌

它们常在阴暗、潮湿、通风差的环境中生长,城市的空调、湿化、取暖系统等,能为真菌提供生长环境,常产生室内变应原,如真菌的孢子(致敏性较强)和菌丝碎片飞散在空气中,可引起变应原哮喘。