

第一篇

哮喘诊断和治疗学

基础

第一章 哮喘的本质

第一节 哮喘定义的解读

一、哮喘定义的修订

哮喘的全称为支气管哮喘,为了统一哮喘的定义和诊断标准,规范治疗和预防方案,全球哮喘防治指导组织(Global Initiative for Asthma, GINA)于1993年正式成立,其使命是制定全球哮喘防治策略(Global Strategie for Asthma Management and Prevention)。以后基本上每年举行1~2次GINA执委会会议,根据临床和实验研究结果修订哮喘的定义、分期标准、治疗和预防原则,公布全球哮喘流行病学资料。中华医学会呼吸病学分会于1992、1997、2002、2006年多次根据同期GINA指南修订我国的哮喘防治指南。10多年来,国际和国内对哮喘的定义做了比较明确的规定,但也进行了许多修改,使其能够更准确反映研究成果,表达哮喘的实质。

1997年4月在青岛召开的第二届全国哮喘会议规定了如下的哮喘定义:

支气管哮喘是由嗜酸粒细胞、肥大细胞和T淋巴细胞等多种炎性细胞参与的气道慢性炎症。这种炎症使易感者对各种激发因子具有气道高反应性,并可引起气道缩窄,表现为反复发作的喘息、呼吸困难、胸闷或咳嗽等症状,常在夜间和(或)清晨发作、加剧,常常出现广泛多变的可逆性气流受限,多数患者可自行缓解或经治疗缓解。

2002年9月GINA版本的定义:

支气管哮喘是由多种细胞和细胞组分(cellular elements)参与的气道慢性炎症疾患。这种慢性炎症导致气道高反应性增加

和广泛多变的可逆性气流受限,并引起反复发作性的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状,常在夜间和(或)清晨发作、加剧,但多数患者可自行缓解或经治疗缓解。

2002年11月在北京召开的第四届全国哮喘会议上,中华医学会呼吸病学分会又根据国际GINA哮喘诊断、治疗和预防2002年版本修订了新的哮喘定义:

支气管哮喘是由多种细胞(如嗜酸粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞、气道上皮细胞等)和细胞组分参与的气道慢性炎症疾患。这种慢性炎症导致气道高反应性增加和广泛多变的可逆性气流受限,并引起反复发作性的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状,常在夜间和(或)清晨发作、加剧,但多数患者可自行缓解或经治疗缓解。

2005年9月发表的GINA版本将哮喘定义为:

哮喘是一种气道的慢性炎症性疾病,许多细胞和细胞成分参与其发病机制。气道的慢性炎症引起气道高反应的相应增加,并导致喘鸣、呼吸困难、胸闷、咳嗽的反复发作,特别是夜间或清晨发作,这些发作通常伴随广泛、可变,但可自发或经治疗而逆转的气流阻塞。

2006年9月发表的GINA版本则将哮喘定义进一步修改为:

支气管哮喘是由多种细胞和细胞组分参与并起作用的气道慢性炎症疾患。其气道的慢性炎症伴随气道高反应性,导致反复发作喘鸣、呼吸困难、胸闷和咳嗽,特别是夜间或凌晨。这些发作通常伴发广泛但可变的肺内气流阻塞,其气流阻塞往往可自发或经治疗而逆转。

上述版本有关哮喘定义的共同点是:①哮喘是发生在支气管系统(即气道)的一种疾病。②这种气道疾病的本质是炎症,但它不同于单纯细菌性肺炎,一般情况下用抗菌药物无效,所以称之为非特异性炎症。其发病原因与过敏有着非常密切的关系,那些对某种物质(即变应原,俗称过敏原)特别敏感的人(即为易感者)尤其容易发生哮喘,哮喘患者的共同病理生理特征是气道的高反应性。③哮喘患者气道的炎症是慢性炎症,几乎

所有炎症免疫细胞(嗜酸粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞、气道上皮细胞等)及其细胞组分和抗原呈递细胞(主要是树突状细胞)都与哮喘的发病有关。气道炎症的持续存在决定哮喘的持久性,而且导致气道壁结构的改变——气道重塑。

④气道炎症和气道高反应性共同引起反复发作的喘鸣、呼吸困难、胸闷和咳嗽等症状,这些症状常在夜间和(或)清晨发作、加剧,为其显著的临床特点。

⑤哮喘不是“不治之症”,因为气道的病变是可逆的,它可自行缓解或经过治疗缓解,如果能够有效地控制气道的炎症,哮喘病的发作是可预防的。然而,气道炎症反复发作导致气道重塑的形成和加重,必将损害哮喘的可逆性,重度持续的哮喘患者,即使已使用足够剂量的吸入糖皮质激素(ICS),其气道活检标本仍显示上皮功能失调,细胞增殖和凋亡上调,上皮层和网状层增厚,为难治性哮喘的重要原因。

哮喘的本质(气道炎症)、症状学虽然得到广泛共识,但GINA指南的多次修订表明哮喘的发病机制极为复杂,有许多问题尚不明确。2002年以前的版本把嗜酸粒细胞、肥大细胞和T淋巴细胞定义为哮喘患者气道慢性炎症的主导细胞,但其后证实中性粒细胞等更多炎症细胞,甚至气道上皮细胞也参与哮喘的气道炎症,而且证实树突状细胞在抗原递呈过程中发挥重要作用,预示以后可能还会发现其他的细胞参与哮喘气道炎症过程,因此干脆模糊其细胞成分。

2002年以后的GINA还取消了“易感者”的概念,表明“不易感的人”在某种条件下也可发生哮喘,如部分哮喘患者不能证实家族变应性疾病史,自身也无变应性疾病表现,或系列变应原检查阴性。

哮喘定义中另一个不明确的问题是气道炎症与气道高反应性的关系。1995年GINA版本强调:“(气道)炎症使易感者对各种激发因子具有气道高反应性”,换言之,气道炎症是气道高反应性的原因。而2002年版本则修改为:(气道)“慢性炎症导致气道高反应性增加”,言下之意:气道高反应性的状态虽与气道慢性炎症密切相关,但具有气道高反应性病理生理特征的气道可以没有炎症基础。2005年GINA版本仍持这种观点,但

2006年发表的GINA版本则模糊两者的关系,修改为:“气道的慢性炎症伴随气道高反应性”,实际上只认同气道的慢性炎症与气道高反应性密切相关。上述多次修改似乎只是咬文嚼字的变化,但实际含义不同,公认的理念是气道的慢性炎症与气道高反应性的持续存在关系非常密切,但气道高反应性是否可独立于气道慢性炎症,仍然难以断言。

二、哮喘与慢性阻塞性肺疾病定义的差异

慢性阻塞性肺疾病(COPD)的传统定义为以气流受限为特征的一种疾病状态,其诊断标准为:在吸入支气管舒张剂后,第一秒用力呼气容积(FEV_1) < 80% 预计值,且与用力肺活量(FVC)的比(FEV_1/FVC) < 70%。在临床上,表现这种通气功能障碍状态的疾病很多,最常见为肺气肿,但肺大疱、哮喘、支气管扩张、囊性纤维化、职业性肺尘埃沉着病患者均可发生气流受限,由此可见,COPD实际上是一种综合征。然而,支气管扩张、囊性纤维化、肺尘埃沉着病有其特定的病因、发病机制和治疗方法,不同于吸烟和长期有害颗粒或气体暴露引起的气流受限,因此国际上逐渐趋于将COPD作为一种独立疾病进行定义,并制订防治指南,哮喘、支气管扩张、囊性纤维化不属于COPD。典型代表是WHO和慢性阻塞性肺疾病全球防治倡议(GOLD)于2006年和2007年制订的新版本给COPD下的定义:

COPD是一种具有气流受限特征的可以预防和治疗的疾病,气流受限不完全可逆、呈进行性发展,与肺部对香烟烟雾等有害气体或有害颗粒的异常炎症反应有关。COPD主要累及肺脏,但也可引起全身(或称肺外)的不良效应。

肺功能检查对确定气流受限有重要意义。在吸入支气管舒张剂后, $FEV_1/FVC < 70%$ 表明存在气流受限,并且不能完全逆转。慢性咳嗽、咳痰常先于气流受限许多年发生并持续存在,但不是所有有咳嗽、咳痰症状的患者均会发展为COPD。部分患者可仅有不可逆气流受限改变而无慢性咳嗽、咳痰症状。一些已知病因或具有特征病理表现的气流受限疾病,如支气管扩张

症、肺纤维化病、肺囊性纤维化、弥漫性泛细支气管炎以及闭塞性细支气管炎等,均不属于 COPD。只有慢性支气管炎和(或)肺气肿,而无气流受限,也不能诊断为 COPD。

COPD 的新定义突出强调其可预防、可治疗,是为了消除医生对 COPD 的消极态度,树立积极研究、强化管理的信心,新定义也力图消除患者的悲观情绪,提高治疗的依从性。

哮喘和 COPD 是用于描述气道阻塞的两种不同类型,都是相对的非特异临床术语,主要区别在于其可逆性是自发的还是对治疗的反应。COPD 的新定义和对哮喘的新认识越发使人感觉到 COPD 与慢性持续哮喘相似。某些哮喘患者可以有混合性或不可逆的气流阻塞,因此不可能把气流阻塞不完全可逆的哮喘与气流阻塞部分可逆的慢性支气管炎和肺气肿明确区分。

COPD 与哮喘的主要共同或相似点为:①均存在气道慢性炎症。②均有基因基础和环境因素作用的背景。③均有支气管痉挛和分泌亢进的病理生理异常。④均可表现呼吸困难、胸闷、憋气、喘鸣、咳嗽。⑤部分 COPD 患者可表现气道高反应。⑥部分 COPD 患者气流受限具有可逆性。⑦均可发生不同程度的气道重塑。⑧吸入皮质激素和长效支气管舒张剂对中重度持续哮喘和 COPD 均有效。近年的临床研究显示,用于治疗哮喘的吸入皮质激素和长效 β_2 受体激动剂合剂对 COPD 患者也有效,进一步证明 COPD 和哮喘的病变性质确实存在相似性。然而,两者间存在许多差异,最重要是:①哮喘的发病较早,起病于婴幼儿期者不少,而 COPD 通常起病于中年以后,绝大部分为吸烟者或与有害气体或颗粒暴露有关的人群,而且进入老年期以后,多数症状很典型,肺功能损害显著。②哮喘的家族性明显,反映哮喘与遗传基因关系密切,COPD 虽也有家族分布的现象,但多与相同的吸烟嗜好或环境有关,很难以遗传易感性解释。③多数哮喘患者伴发其他变应性疾病,特别是变应性鼻炎和皮炎(如湿疹),而 COPD 患者伴发这些变应性疾病的几率低得多。④气道激发试验和舒张试验显示哮喘患者支气管具有显著的易收缩性和可舒张性,COPD 患者对这些试验的反应通常微弱。⑤哮喘的发病或加重多表现发作性、周期性、季节性,可以自行缓解

或经治疗缓解,而 COPD 患者的症状基本呈持续性、进行性,是全球引起疾病、死亡和消耗保健资源的主要原因,每年约有 275 万患者因 COPD 而死亡。

哮喘是否可以合并 COPD? 这个问题已逐渐得到共识。哮喘和 COPD 都是慢性气道炎症性疾病,但二者的发病机制不同,大多数哮喘患者的气流受限具有显著的可逆性,为其不同于 COPD 的关键特征之一。两者的临床表现以及对治疗的反应也有明显差异。但在哮喘和 COPD 的群体中,估计有 30% 的患者同时具备哮喘和 COPD 的主要特征,特别是长期吸烟的老年哮喘患者。部分哮喘患者随着病程延长,可出现较明显的气道重塑,导致气流受限的可逆性明显减小,临床很难与 COPD 相鉴别。在临床上,COPD 和哮喘可以发生于同一位患者的概率并不低,因此,澳大利亚纽卡斯尔 John hunter 医院 Gibson 医师把这组临床病症称为“哮喘-COPD 重叠综合征(overlap syndrome of asthma and COPD)”。哮喘与 COPD 的并存加重了气道重塑,显著影响了哮喘的可逆性,增加控制难度,而作为哮喘病理生理特征的气道高反应性也促发 COPD 的反复急性加重,加速肺功能的损害。

第二节 哮喘的病因

与哮喘有关的危险因素可大致分为三类:①引起哮喘,为哮喘的致病因素。②促发患者表现哮喘症状,为哮喘的诱发因素。③兼具致病和诱发作用的因素。致病因素为宿主因素(主要是遗传,包括性别和肥胖等因素),诱发因素通常为环境因素。环境因素包括变应原、感染(最突出为病毒感染)、职业致敏原、烟雾(主动吸烟和被动吸烟)、室内外空气污染、交通工具废气、气温、气压和食物等。

一、哮喘是基因多态性疾病

哮喘是常见病、多发病,但其患病率有明显的国家、人种、种

族、地域的差异。哮喘患者的家族聚集现象很普遍,许多研究表明,哮喘患者子孙中哮喘患病率和与哮喘相关的表型高于没有哮喘患者的子孙。据笔者 250 例哮喘先证者家系的分析,三代家族成员中哮喘患病率 18.3%,明显高于我国报道的哮喘患病率(1%~2%)。特应质个体与哮喘常常密切相关,所谓哮喘表型是指哮喘的特征性主观症状和客观证据(如肺哮鸣音、肺通气功能异常、气道高反应性、血清 IgE 水平、特异性 IgE,嗜酸粒细胞血症等),变应性哮喘也常有其他表型,如变应性鼻炎和变应性皮炎。许多研究证明,单卵双胞胎患者的哮喘、湿疹和花粉症的一致性几率明显高于双卵双胞胎患者,这强烈地表明基因的重要性。在双胞胎人群的研究中,估计 35%~70% 受遗传因素的影响。

哮喘的发病是遗传体质与环境因素共同作用的结果。遗传基因是先天的,决定着患者罹患哮喘的易感性,既是发生特应反应的前易感因素,也是发生气道高反应的前易感因素,患者出生后环境因素的暴露导致哮喘的发病,但哮喘和特应质的遗传方式并非同等地遵循经典的孟德尔单基因遗传定律。

二、哮喘的致病因素

引起哮喘的变应原与引起变态反应的其他变应原一样,大都是蛋白质或含有蛋白质的物质。它们在变态反应的发病过程中起抗原的作用,可以引起人体内产生对应的抗体。在周围环境中常见的变应原可分为以下几类。

(一) 吸入性变应原

一般为微细的颗粒,包括:①家禽、家畜(最常见为猫、犬等宠物)身上脱落下来的皮屑,应该特别指出,猫过敏原存在于猫的毛皮中,并且会在它们行动时散布,可引发 1/4 以上的人过敏。②被服和衣着上脱落的纤维,如毛毯、绒衣或羽绒服上脱落的毳毛。③经风媒传播的花粉。④飞扬在空气中的细菌、真菌

等微生物,尘螨、蟑螂等昆虫碎片和排泄物。⑤尘土或某种化学物质,尤其是屋尘,因其含有机物和无机的化合物,包括纤维、真菌孢子、花粉颗粒,昆虫(特别是螨虫和蟑螂)碎片和粪便、哺乳动物皮屑。这些微小颗粒一旦从鼻孔中吸入,就可能引起变应性哮喘的发作。屋尘含蛋白成分明显高于室外尘土,在哮喘的致敏强度上强于室外尘土。比较密闭,并有地毯、取暖、降温、湿化设备的家庭环境更有利于屋尘螨、蟑螂、其他昆虫、真菌和细菌的生长。⑥油烟。⑦职业性吸入物,如棉纺厂、皮革厂、羊毛厂、橡胶厂和制药厂的刺激性气体和灰尘均可诱发哮喘。临床上几种常见变应原的致敏性为:

1. 尘螨 为世界性最主要室内哮喘变应原,据报道,其致敏性哮喘与婴儿出生月份有关,环境中高密度尘螨月份诞生的婴儿,被致敏的几率更高。与哮喘相关的主要尘螨为屋尘螨、粉尘螨、宇尘螨和多毛螨。90%以上尘螨变应性哮喘患者血中Der II特异性IgE阳性。

2. 花粉 花粉引起的哮喘有比较明显的地域性和季节性,我国主要为蒿属花粉、豚草花粉和狗尾草花粉,不同花粉所含蛋白性变应原不同,但通常有共性变应原。

3. 真菌 真菌致敏的哮喘有比较明显的季节性,一般多于初夏梅雨季节引发哮喘加重。与哮喘相关的真菌主要为交链霉、青霉、曲菌、毛霉等,其中以交链霉最为重要。

4. 蟑螂 与哮喘相关的蟑螂主要是美洲大蠊、德国大蠊和黑胸大蠊。蟑螂和尘螨一样,其致敏物为其碎片和排泄物颗粒,直径约 $10\mu\text{m}$,飘浮在空气中被吸入而致敏。我国致哮喘的蟑螂基本为黑胸大蠊,主要分布于江苏、上海一带,哮喘患者该特异性IgE的阳性率50%以上。

5. 宠物 猫、犬皮屑都可以成为哮喘的过敏原,尤其是猫皮屑,猫可能引发25%的人产生过敏。猫过敏原存在于其毛皮中,在猫跑跳和活动中都可能把过敏原散布到空气中,人与猫亲昵、玩耍过程更容易吸入猫过敏原而致敏。

6. 多变应原 多数变应性哮喘患者过敏原皮试或血清学特异性IgE检查显示对多种变应原过敏,这些患者的哮喘加重

通常没有季节性,往往表现对皮质激素的依赖。

(二) 摄入性变应原

摄入性变应原包括食物和药品,而以食物更为常见。在日常生活中,食物引起变态反应是比较常见的,依过敏反应发生脏器的不同而大致分为三种类型:消化道食物过敏(多见于变应性结肠炎)、非消化道食物过敏(多表现为皮肤过敏反应,如荨麻疹、湿疹、血管神经性水肿)、混合性食物过敏。少数发生呼吸道过敏,表现为哮喘、上呼吸道变应性炎症、渗出性中耳炎等。

与饮食有关的哮喘,称为食物诱发的哮喘或食物性哮喘。最主要是经口腔摄入的食物,如牛奶、鸡蛋、鱼、虾、蟹及海鲜等。某些患者摄入水杨酸酸盐、食物防腐剂、谷氨酸钠、某些食物呈色剂等物质,也可引起哮喘发作。许多饮料(如葡萄酒和啤酒)和食物防腐剂含间位亚硫酸氢盐,后者可以释放足量的二氧化硫,从而激发支气管收缩。

某些药物或试剂可以诱发支气管收缩,常见为水杨酸、 β 受体阻滞剂、可卡因、造影剂、双嘧达莫(潘生丁)、二醋吗啡(海洛因)、氢化考的松、白介素(IL)-2、呋喃妥因(急性)、普罗帕酮、精蛋白、长春新碱、丝裂霉素;吸入药有倍氯米松、戊烷眯和抛射剂。药物中以非类固醇抗炎药(NSAID)与哮喘的关系最为密切,也最为常见。这一类药物可以导致成人哮喘的加重,特别是合并鼻息肉和鼻窦炎的患者,其发生率4%~28%,但儿童哮喘很少发生这种情况。 β 受体阻滞剂可以通过阻断 β 受体和内源性儿茶酚胺而激发支气管收缩。还偶有报道因吸入海洛因而发生哮喘持续状态。

(三) 接触性变应原

接触性变应原是指某些日用化妆品、外用药物引起的过敏反应,临床上多表现为接触性皮炎,也可导致哮喘发作。

三、哮喘的诱发因素

引起哮喘发作的诱因错综复杂。作为诱因,主要是指过敏原以外的各种激发哮喘发作的非特异因素,包括气候、呼吸道感染、运动、药物、食物和精神等,为非特异(非特异性)的激发因素。

(一) 气候和环境因素

哮喘患者对不利的天气变化非常敏感,气候因素包括气压、气温、风力和风向、湿度、降水量等。气压低诱发哮喘发作的原因可能是:①低气压使飞扬于空气中的花粉、灰尘及真菌孢子飘逸于近地面空气层,增加患者吸入机会。②气压突然降低可使气道黏膜小血管扩张、充血、渗出增多,支气管腔内分泌物增加,支气管腔变窄,支气管痉挛而加重哮喘。南方初春的黄梅季节哮喘发病增加可能与此有关。

气温的影响中温差的变化尤其重要,如初冬时节,气温突然下降,温差迅速增大,哮喘发作者剧增。秋季哮喘发作的主要原因也可能是由于冷空气刺激具有高反应性气道之故。

风力的作用与哮喘发作的关系主要有两方面:风力强,空气流动快常导致气温的下降;强风时增加了气道的阻力,加重呼气性呼吸困难。风向常常与空气的湿润度有关,初冬时空气特别干燥,这对哮喘患者不利,因为哮喘患者的气道比正常人更需要温暖和湿润。但过于潮湿的空气和环境有利于真菌的繁殖,增加了吸入气中过敏原的密度,对哮喘患者也不利。

环境污染对哮喘发病有密切的关系,诱发哮喘的有害刺激物中,最常见的是煤气(尤其是煤燃烧产生的二氧化硫)、油烟、被动吸烟、杀虫喷雾剂、蚊香烟等。烟雾对已经处于高反应状态的哮喘患者气道来说,是一种非特异的刺激,可以使支气管收缩,甚至痉挛,使哮喘发作。据报道,哮喘气道黏膜活检显示吸烟的哮喘患者成熟树突状细胞($CD83^+$)和B淋巴细胞($CD20^+$)的数量减少。经ICS治疗后,非吸烟哮喘患者气道黏

膜朗格汉斯细胞(CD1⁺)数量及IFN- γ 着色细胞减少,而吸烟的哮喘患者没有显示这些变化,表明吸烟可能使气道炎症细胞对糖皮质激素的治疗效应降低。

(二) 运动

运动诱发的支气管收缩在哮喘患者中是一种很常见的病理生理现象,重度哮喘患者的运动耐量减低,但轻、中度的哮喘患者对运动的反应可能有个体差异。在临床上,大多数哮喘或过敏性鼻炎的患者,运动后常导致哮喘发作,或出现咳嗽、胸闷。短跑、长跑和登山等运动尤其容易促使轻度哮喘或稳定期哮喘发作。游泳的影响相对比较轻,因此较适于哮喘患者的运动锻炼。笔者等研究发现,轻、中度哮喘患者的运动耐量与日常活动量同等的正常人间没有显著差异。重度哮喘患者运动能力的下降是多因素的,不能只用疾病本身严重度解释,日常活动量的过分限制也起重要作用。然而,运动过程中FEV₁可能会有不同程度的下降,对此,可以通过预先吸入 β_2 受体激动剂而得到解决。因此,目前大多数研究表明运动锻炼在哮喘患者中是安全而有效的,经过运动锻炼,运动耐量可以提高。

(三) 呼吸道感染

呼吸道感染与哮喘的关系非常复杂,幼年呼吸道感染可能增加或减少哮喘发生的危险性,但任何年龄段的感染都与哮喘的急性发作有关。呼吸道感染一般不作为特应性因子激起哮喘的发作,但各种类型的呼吸道感染,如病毒性感染、支原体感染和细菌性感染往往诱发哮喘的发作或加重。呼吸道病毒性感染尤其多见于儿童,好发于冬春季节,以上呼吸道为常见,但可向下蔓延引起病毒性肺炎。病毒感染与支气管哮喘的发作之间确实有着密切的关系(表1.1.1),约20%的哮喘加重与呼吸道病毒感染有关,尤其是5岁以下的儿童。

儿童呼吸道病毒感染引起哮喘发作者高达30%~42%,而婴幼儿甚至可达90%。成人虽较少,但也有约3%。在有过敏体质或过敏性疾病家族史人群中,呼吸道病毒感染引起哮喘发

作更为多见,尤其男性。

表 1.1.1 呼吸道病毒感染与呼吸道疾病

病毒	血清型	普通感冒	哮喘急发	肺炎	支气管炎	细支气管肺炎
鼻病毒	1 ~ 100	+++	+++		+	+
冠状病毒	229E 和 OC43	++	++	-	-	-
流感病毒	A、B 和 C	+	+	++	+	
副流感病毒	1, 2, 3 和 4	+	+		++*	+
呼吸道合胞病毒	A 和 B	+	+	+	+	+++
腺病毒	1 ~ 43	+	+	++	+	+

注: * 喉、气管、支气管炎。

引起哮喘发作的病毒种类可因年龄而有所不同。一般来说,成人以流感病毒及副流感病毒较为多见,而儿童则主要为鼻病毒及呼吸道合胞病毒,婴幼儿主要是呼吸道合胞病毒。病毒可作为过敏原,通过机体 T 细胞、B 细胞的一系列反应,继而刺激浆细胞产生特异性 IgE。当相同的病毒再次入侵机体时,即可发生过敏变态反应。

病毒的感染大多在冬末春初和晚秋温差变化比较大时发生。一般起病较急,起病初可有发热、咽痛,以后很快出现打喷嚏、流涕、咳嗽、全身酸痛、乏力和食欲减退等症状,继而出现气急、呼气性呼吸困难等哮喘的症状,肺部可闻及明显的哮鸣音。文献还报道,持续和(或)潜伏性腺病毒感染,可能影响皮质激素和支气管舒张剂对哮喘的疗效。

呼吸道病毒感染不但可使哮喘患者的气道反应性进一步提高,哮喘发作,而且可引起健康人的气道反应性增高和小气道功能障碍,这种状态一般持续 6 周左右。

气道急性或慢性细菌感染并不引起过敏反应,但由于气道分泌物增多,因此可加重哮喘患者的气道狭窄,使哮喘发作或加重。这时抗菌药物的使用是必要的,而且有效的抗菌治疗往往可收到缓解症状之功。呼吸道细菌性感染虽然也可诱发气道平

滑肌痉挛,但较病毒性感染要轻得多。

(四) 刺激性烟雾

刺激性烟雾与哮喘的关系因其所含成分而不同,可以是致敏原,也可以只是诱发哮喘。刺激性烟雾通常分为室外烟雾和室内烟雾两种,有些烟雾是肉眼可见的,但更多是以分子态弥散于周围环境中,只给人以“异味”的感觉。室外空气污染有两种类型:工业烟雾(二氧化硫颗粒混合物)和光化学烟雾(臭氧和一氧化氮),在特定的地区,两者可以共存。空气污染的程度可以受气候和地理环境的影响。许多研究证明空气污染,如臭氧、一氧化氮、酸雨、悬浮颗粒、交通工具的废气与哮喘症状和哮喘的急性发作或加重有显著的关系。二氧化硫、臭氧和一氧化氮达到触发支气管收缩的浓度时,可以一过性地增加气道的反应性,增强过敏反应。室外空气污染与室内空气污染不同,房子与房子间,甚至房间与房间间也可能不同。室内空气污染的来源主要是:①用天然气、液化气、煤气、煤油为燃料的用户主要产生一氧化碳、二氧化碳、二氧化硫、一氧化氮和氧化氮。②用木材、木炭为燃料的炉灶和壁炉取暖的用户主要产生二氧化碳和可以吸入的颗粒。③以煤为燃料的灶具或燃煤壁炉取暖器的用户主要产生一氧化碳、二氧化碳、一氧化氮、氧化氮、可吸入的颗粒以及特殊的煤烟。④建筑物和家具使用的各种板材、地毯和纺织品等含有挥发性甲醛有机化合物,而油漆或其他材料则释放异氰化物。

与室内污染相关的病症是鼻的刺激、呼吸道感染和支气管炎,而肺癌则与可吸入颗粒有关。儿童鼻刺激、肺功能损害和肺感染机会的增多与氧化氮有关,呼吸困难和哮喘症状则与甲醛有关。

(五) 精神和心理因素

精神和心理状态对哮喘的发病肯定有影响,但这一因素往往被忽视。许多患者受到精神刺激以后哮喘发作或加重,而且很难控制。

据报道,70%的患者哮喘发作有心理因素参与,而在引起哮喘发作的诸多因素中,单纯以外源性过敏原为主要诱因者占29%,以呼吸道感染为主要诱因者占40%,心理因素为主的占30%。还有报道,在哮喘发作的诱因中过敏反应合并精神因素占50%。与哮喘有关的精神心理状态涉及非常广泛的因素,包括社会因素、性格因素和情绪因素。社会因素常常是通过对心理和情绪的影响而起作用的。哮喘患者在出现躯体痛苦的同时,伴有多种情绪、心理异常表现,主要为焦虑、抑郁和过度的躯体关注。因此,往往形成依赖性强、较被动、懦弱而敏感、情绪不隐和自我中心等性格特征,是比较典型的呼吸系统的心身疾病。哮喘儿童的母亲也常呈“神经质”个性,母亲的焦虑、紧张、唠叨、烦恼的表现影响儿童哮喘的治疗和康复。

精神因素诱发哮喘的机制目前还不清楚,有人认为在可接受大量感觉刺激的人脑海马回部位,可能存在与基因有关的异常。遗传素质或早年环境的影响,造成某些哮喘患者精神心理的不稳定状态。同时,精神忧虑或紧张的哮喘患者,生理上气道的敏感性升高,可能与迷走神经兴奋性增强有关。长期的情绪低落,心理压抑可使神经—内分泌—免疫网状调节系统功能紊乱,引起一系列心身疾病。

精神和心理因素也属于内因,但它有别于遗传背景。精神和心理因素不决定一个人是否成为哮喘的易感者,但是可明显地影响哮喘的发作及其严重程度,对于哮喘常年反复发作的患者来说,这种影响尤其显著。因此,哮喘的防治必须包括心与身两方面的综合性治疗措施。

(六) 微量元素缺乏

以缺铁、缺锌为较常见,这些微量元素缺少可致免疫功能下降。

(七) 药物

药物引起哮喘发作有特异性过敏和非特异性过敏两种,前者以生物制品过敏最为常见,因为生物制品本身即可作为完全

抗原或半抗原引起哮喘发作。以往认为阿司匹林引起哮喘发作的机制是过敏,现在普遍认为是由于患者对阿司匹林的不耐受性。非特异性过敏常发生于交感神经阻滞药,例如普萘洛尔(心得安)和增强副交感神经作用药,如乙酰胆碱和新斯的明。

四、慢性阻塞性肺疾病主要病因 与哮喘的比较

目前已基本明确,哮喘的本质是气道的炎症,以变应性哮喘为代表的支气管哮喘的最重要原因是遗传基因和环境变应原,遗传素质为变应原致病作用的基础,而 COPD 定义的主要特征是气流受限,目前虽然比较明确这种气流受限与肺对有害颗粒或气体的异常炎症反应有关,但对其气道炎症性质的定义不如哮喘明确、肯定。正因为这种“炎症”差别,因此,COPD 的气流受限与哮喘比较,呈“不完全可逆”和“进行性发展”。

COPD 的病因学研究虽然提示 COPD 是一种异基因疾病,甚至认为 COPD 是一种遗传-环境性疾病。提示 COPD 与遗传有关的重要证据是在西方国家, α_1 抗胰蛋白酶缺失患者的主要特征是肺气肿和肺大泡,这些病理表现也是 COPD 的常见特征。然而,COPD 患者中只有 1%~3% 有 α_1 抗胰蛋白酶缺乏的证据。我国数千万的 COPD 患者至今不能证明与 α_1 抗胰蛋白酶缺失有关。由此可见, α_1 抗胰蛋白酶缺乏症与通常的 COPD 的本质可能不同。变应性哮喘多起病于婴幼儿,而 COPD 多发病于中年以后,而且其发病率和死亡率随年龄的增长而升高。这种现象佐证了遗传基因是哮喘的重要致病因素,但 COPD 的遗传素质则很难解释这种现象。

在哮喘的病因学中,遗传基因可能比环境因素更为重要,至少同样重要,但对于 COPD 而言,环境因素比遗传基因重要得多,长期吸烟、职业粉尘暴露、居室或周围环境的污染、反复呼吸道感染都是 COPD 的危险因素,其中吸烟的致病作用尤其重要。吸烟者 COPD 发病率 50% 以上,其中 10%~20% 进展为较重的 COPD。在发达国家,73% 的 COPD 死亡原因与吸烟有关,而在