

主 编 车春利 韩 冰

肺部疾病治疗学

FEIBUJIBINGZHILIAOXUE

黑龙江教育出版社

肺部疾病治疗学

主编 车春利 韩冰

黑龙江教育出版社

2005 . 哈尔滨

图书在版编目(CIP)数据

肺部疾病治疗学/车春利 韩冰主编. —哈尔滨:黑龙江教育出版社,2005.4

ISBN 7-5316-4448-7

I. 肺... II. ①车...②韩... III. 肺疾病—治疗学
IV. R563.05

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 036901 号

肺部疾病治疗学

FEI BU JI BING ZHI LIAO XUE

主编 车春利 韩 冰

责任编辑:张玉娟

封面设计:韩 冰

责任校对:禾 沛

黑龙江教育出版社出版发行

哈尔滨文化印刷厂印刷

开本 787~1 092 1/16. 印张 20 字数 380 千

2005 年 4 月第 1 版 2005 年 4 月第 1 次印刷

ISBY 7-5316-4448-7/G·3370

定价:58 元

编 者

主 编

车春利: 哈尔滨医科大学附属第一医院呼吸内科

韩 冰: 哈尔滨医科大学附属第一医院呼吸内科

副主编

秦雪冰: 解放军第 306 医院呼吸内科

刘国萍: 大庆石油田总院集团龙新卫生所

赵桂荣: 黑龙江省北安市第三人民医院内科

岳丽丽: 黑龙江省大庆市爱心医院内科

张玉红: 黑龙江省大庆市爱心医院内科

编 委

白慧颖: 哈尔滨市胸科医院

郑颖梅: 威海市结核病防治所

刘国荣: 大庆市让胡路区妇幼保健院

徐丽坤: 哈尔滨市红十字医院

邹舒赫: 黑龙江海员总医院

马 骅: 黑龙江省临床检验中心临检科

于洪战: 哈尔滨市第六医院急诊科

李忠凯: 黑龙江省第二医院影像科

吴 琼: 哈尔滨市第三发电责任有限公司职工医院内科

宋冬梅: 黑龙江省虎林铁路医院内科

刘 杰: 哈尔滨松江电机厂职工医院内科

尹丽芝: 哈尔滨学院卫生院

王桂萍: 哈尔滨市第八人民医院

施 霖: 哈尔滨工程大学医院内科

刘 豹: 哈尔滨医科大学附属第一医院呼吸内科

卫淑静: 哈尔滨医科大学附属第一医院呼吸内科

前 言

肺部疾病，远见于上古，历数千年，经无数先贤的摸索与探求，通过批判、扬弃、修改、补充而不断推陈出新，时至今日，无论在诊断方法或是治疗措施上，均远远优于往昔，这是科学进步的必然。

但是，在另一方面，不容否认的是肺部疾病，特别是感染性疾病，依然是严重危害人类健康的常见病、多发病，特别是在某些人群或在某些特殊情况下，病情危重，治疗棘手。我们面临的形势仍然是严峻的，承担的任务无疑是艰巨的。

关于肺部疾病的病因、发病机制、诊治诸方面，无论在基础理论还是临床实际工作中，在科学技术快速发展的今日，其进展之速、范围之广、水平之高、论著之多，对实际工作者，在医疗、教学繁重工作之余，对那些日新月异、浩如烟海的知识，也很难做到博闻强记、触类旁通。

鉴于以上原因，我们深刻感到就肺部疾病各个方面组织编写一本内容全面、翔实、新颖、深入的参考书是非常必要和有益的，希望它能够成为医疗、教学和科研工作者提供一些经过整理、参照、扬弃、提炼而又便于寻检、简明实用的辅助资料。

为了完成这项工作，我们曾向省内有关专家请教，就有关问题分类编写。承蒙不弃，在繁重工作之余，参考大量国内外文献，并结合自己的实践经验，潜心撰述，较系统地反映了肺部疾病，特别是感染性疾病的基础与临床方面的现状和进展，谨向诸位同仁致以诚挚的谢意。

在本书编写过程中，得到了哈医大一院呼吸内科的各位专家教授的批评指正，得到了黑龙江教育主版社的大力支持，使其得以顺利出版，在此谨致以衷心感谢。

鉴于不同作者文风各异，内容繁简不一，观点、内容有参差，间或有不妥、不当之处，希望惠予批评指正。

车春利 韩冰
2005年3月于哈尔滨

目 录

第一章 肺部感染性疾病的演变历程.....	(1)
第二章 机体防御机制在肺部感染中的作用.....	(9)
第三章 肺部感染性疾病的微生物学概论.....	(18)
第四章 肺部感染性疾病的分类.....	(33)
第五章 肺部感染性疾病的流行病学.....	(35)
第六章 肺部感染性疾病的病理学.....	(50)
第七章 肺部感染临床表现及临诊断.....	(71)
第八章 肺部感染的影像学检查.....	(82)
第九章 肺部疾病的微生物学检查.....	(97)
第十章 免疫学诊断技术在肺部感染中的应用.....	(114)
第十一章 分子生物学诊断技术在肺部疾病中的应用.....	(120)
第十二章 肺部感染性疾病的一般疗法.....	(129)
第十三章 抗菌药物在肺部疾病中的应用.....	(138)
第十四章 中医中药在肺部疾病中的应用.....	(175)
第十五章 肺部感染的预防.....	(184)
第十六章 肺部疾病的护理.....	(189)
第十七章 肺炎链球菌性肺炎.....	(204)
第十八章 化脓性链球菌性肺炎.....	(212)
第十九章 葡萄球菌性肺炎.....	(221)
第二十章 绿脓杆菌性肺炎.....	(227)
第二十一章 大肠杆菌性肺炎.....	(232)
第二十二章 变形杆菌性肺炎.....	(239)
第二十三章 肺炎克雷伯杆菌性肺炎.....	(242)
第二十四章 厌氧菌性肺炎.....	(252)

第二十五章 军团菌性肺炎..... (258)

第二十六章 肺部结核杆菌感染..... (266)

第二十七章 肺部非结核性分枝杆菌感染..... (292)

第二十八章 病毒性肺炎..... (299)

第二十九章 支原体肺炎..... (303)

第三十章 肺部真菌感染..... (309)

第一章 肺部感染性疾病的演变历程

第一节 肺部感染的历史渊源

肺部感染,在古代一直被认为是一种非常凶险的疾病,致死者甚多,而治疗方法多是“传统”的或“经验式”的,掺杂着许多臆想成分。随着时间的推移,经过漫长的摸索与探查,对肺部感染的认识经历了从片面到全面、从肤浅到深透、从主观臆断和教条的盲目遵循到近代医学的辉煌成就的曲折而复杂的过程,充分反映了对肺部感染的认识的演化与进步步伐。溯本而求源,温故而知新,在全面叙述肺部感染问题之先,概要地复习有关的历史渊源,对读者或许不无帮助。分四部分加以介绍。

一、古代医学对肺部感染的认识过程

Hippocrates (公元前 460—公元前 370) 早于公元前 5 世纪首次提出“peripneumonia”一词,泛指所有伴有胸痛的位于胸内的一切炎症。“peripneumonia”在有些译著中译为肺周围炎或胸膜肺炎、肺胸膜炎。是笼统地将主诉胸痛、咳嗽、吐痰者统称为 peripneumonia。至公元 2 世纪, Aretaeus (131—201) 认为肺组织状似质地稀松的羊毛而并无感觉,若炎症发生在肺部,可有急性发热与肺部沉重感,一般并无疼痛。但若炎症发生在与肺相联结的膜状组织时,胸痛乃可出现。他首先指出炎症发生在肺或胸膜是在症状表现上有所不同。但他的看法并未受到重视与深入研究。到 17 世纪, T.Sydenham (1624—1689) 仍认为真正的 peripneumonia 与胸膜炎相同,只是肺部受到侵犯的范围较为广泛而已。同时,他提出了病情进展缓慢、发热并不高的所谓“peripneumonia notha”。在 1728 年, H.Boerhaave (1660—1738) 曾在解剖时发现两种 peripneumonia,一种位于肺动脉末端,另一种发生于双侧支气管内,认为二者均与胸膜炎不同。同时期 W.Cullen (1710—1790) 仍认为所有胸腔内的炎症只是一种病,肺炎与胸膜炎有时虽有差异,但无明确界限,亦无加以区别的实际意义。在那个时期, G.B.Morgagni (1682—1774) 在解剖时看到在肺炎尸体内有如硬肉一样的实变,后来 M.Baillie (1762—1825) 又较详细地描述了肺炎的肝样变。直到 19 世纪初期, R.T.H.Laennec (1781—1826) 首先区分了肺炎与胸膜炎,认为胸膜炎是胸膜本身的炎症。从此以后,“peripneumonia”这一模糊不清的名称,在使用两千余年后方才弃置不用。Laennec 曾叙述肺炎的发展之三个阶段,即充血、肝样变和化脓阶段。19 世纪中期, T.Addison (1793—1860) 述及肺炎发生的部位系在肺泡,首先提出小叶性肺炎的概念,认为后者多见于有恶液质或患有慢性病的后期病人,以及经过外科手术的病人。同期, C.Robitansky 第一次提出小叶肺炎与大叶肺炎在病理改变上的差别。1920 年, Ramsay 描述了原发性非典型性肺炎在

X 线上的影像所见。

二、原始的诊断方法的提出

寻检古代医学著述，在 19 世纪以前未发现有体格检查的方法。当时对疾病的辨认不外乎观察病人的表现、排泄物以及从静脉放出的血液的性状，并通过手触估计体温。直到 19 世纪早期开始提出胸部叩诊和听诊的方法，尽管还是不完整的，但却构成了现代物理诊断学的基础。首先应推 L.Auerbrugger（1722—1809）的工作。他爱好音乐，对不同的音色、音调有较高的洞察力，同时受其父用手叩击酒瓮从声音估计瓮内储酒多少的办法的启发，在临床实践中应用胸部叩击研究叩音与胸部疾病的关系。通过其所倡用的叩诊方法描述了肺气肿、腔积液等病的声音改变。50 年后，叩诊方法获得承认与推广。1819 年，Laennec 又介绍了间接听诊法并设计了最早的数种不同形式的听诊器，用以分辨胸部在正常状态下与病理状态下所出现的各种不同声音。Laennec 首先创用了水泡音、金属声等术语并阐明其产生机制。在当时条件下，通过叩、听初步描述了肺炎在其早期阶段的诊断方法，并提出肺炎与胸膜炎的区别。1849 年 Robitan-sky 又据以区分了大叶性肺炎与小叶性肺炎。这些先驱者们，通过叩、听方法对肺部炎症的诊断与鉴别诊断的成就是与详细的临床观察和周密的病理所见互相参照而取得的。

三、肺部感染性疾病病因学的初步认识

在 16 世纪至 19 世纪期间，在欧洲和北美洲曾有多次肺炎流行，首先由 A.Hirsch 记述并提出肺炎的发生可能与细菌有关。在 1881 年，L.Pasteur（1822—1895）分离出有关细菌并在以后于 1886 年由 A.Weichselbaum 命名为肺炎球菌（后称肺炎链球菌），以后 C.Friend-lander 和 A.Frankel 陆续进行研究，最后发现 Frankel 菌即为现代公认的单独存在于大部分(95%)肺炎病人痰中的肺炎链球菌，而 Friendlander 菌，现称肺炎杆菌或克雷伯杆菌，为数极少(1%)，病情多较严重。在第一次世界大战期间，R.Dochez、O.Avery 提出了类型学，将球菌分为 I、II、III、IV 四型，认为头两型较为常见，III 型毒力高。1927 年，又分出 32 型，现代已达 85 型，多为上述四型的亚型。1945 年，Dingle 提出原发性非典型性肺炎的病原可能是滤过性病毒而非肺炎球菌。

四、治疗方法的进展过程

在古代，早已认识到肺炎的多发性与严重性，但对其控制与治疗一直是束手无策，所采用的方法基本上是盲目的、传统的、不科学的，有些仅是对症的。一直沿用到 19 世纪中叶的放血疗法，就是其中的一例。Hippocrates 曾提出过“肺周围炎”，“如疼痛剧烈，可以大量放血而大胆行之”。Laennec 也认为放血不失为一种消炎手段。在此期间，主张驱除“毒

性物质”，曾使用过酒石酸锑催吐，甘汞助泄，亦曾用过洋地黄强心、吗啡或溴制剂镇静催眠、土的宁或可拉明兴奋，还曾主张多饮水、冷擦浴、饮酒或吸氧。这些方法，在没有特效疗法以前，为了减轻病人的症状是仅能采取的手段，其中有些方法还沿用至今。但有些做法，如放血疗法则是不科学的。直至 1840 年，有人凭统计资料证明放血对肺炎病人毫无益处。后来，在生理学和细菌学的启示下放血疗法逐渐被停止使用。放血疗法，从倡用、坚持到废黜经历了一个相当长的岁月，说明了主观臆断、盲目因循是正确认识事物的天敌，同时也提示了对那些无益甚至有害的方法要敢于提出不同意见，用批判态度辨别真伪。自“类型学”问世以来，抗血清疗法，即用由各种类型的肺炎链球菌免疫血清治疗肺炎曾取得一定的疗效，肺炎的病死率有所下降。但抗血清疗法操作复杂烦琐，血清注射有一定的危险性。1935 年 G. Domagk(1895—1964)提出 Prontosil 等磺胺类药物应用于临床后，肺炎的病死率明显下降，标志着包括肺炎在内的一切细菌性感染的现代有效的治疗方法的新纪元。后来，由 A. Fleming (1881—1955)、H.W. Florey (1898—1968) 等人研制成功了青霉素并大量应用于临床，后又由 S.A. Waksman (1888—1973) 提出了链霉素，以及氯霉素 (1947)、金霉素 (1948)、土霉素 (1950)、红霉素 (1952)、卡那霉素 (1952)、庆大霉素 (1964) 及其后的 β 内酰胺类多种抗生素相继问世，至今已不下百种，开创了抗生素时代的辉煌局面。

第二节 肺部感染的诊治水平的演变

一、病原诊断受到重视

在相当长的时期里，肺部感染的诊断一直遵循综合分析的思维方法，从症状、体征、影像学所见、实验室检查各个方面推断病变的性质、范围与可能的病因。但时至今日肺部感染的病原日趋复杂，临床表现有时并不典型，不同病原可有相同表现，或同一病原在不同病人表现亦不尽相同，仅凭临床综合分析往往难以确定病因。病因不明，用药必然流于盲目而贻误病情。

在事实的昭示与启发下，病原诊断受到应有的重视。现有方法繁简不一，优劣各异。在多年的检验过程中，特别是在近代医学技艺的发展与应用下，诊断方法日趋完善，旧的方法也得到了改进提高，减免了污染的机会，提高了检出率。

痰涂片染色进行初检，方法简易、快速，对提示细菌或霉菌感染、初步鉴别球菌与杆菌感染，还是有一定的帮助的，但仅是初步的、粗略的，假阳性与假阴性检出率高。培养方法一直在临床使用。为了减免污染，要求严格遵守操作规程或采取充分洗痰、细菌分类计数与

定量培养。这些改进与补充办法无疑提高了培养的检出率。但据一些报告, 尽管使用了这些办法, 特别在某些严重病人, 病原的检出率有时还不足 50%, 而且操作烦琐、耗时, 往往不能坚持使用。

以后, 在取材方法上又进行了新的尝试。环甲膜穿刺吸引、经胸壁抽吸、开胸取材又进一步提高了病原检出的阳性率。通过开胸取材, 病原确诊率可以达到 100%。但由于它属创伤性操作, 不易为病人所接受, 而且合并症又多, 甚至可因而加重病情, 目前除个别急需明确病原又不能耐受纤维支气管镜检查的严重病人外, 一般较少使用。1970 年后, Wimberley 等人提出通过纤维支气管镜利用保护性标本刷 (PSB) 的取材方法, 与后来更加完善的带塞导管 (PTC) 的取材方法, 经过多方验证, 被认为是截至目前病原学诊断的最好的方法。有人曾应用本法在肺炎病人中发现经定量培养细菌菌落 $>10^3/\text{ml}$ 者 75 例 (95%), 而在 35 名对照受试者中仅有 2 名 (6%) 细菌菌落达到相同水平。

免疫学检查, 包括抗原或抗体检测也日益受到重视。抗原成分, 在患者早期即可检出, 因此有助于早期诊断。在临床上, 偶用于肺炎链球菌、各型嗜血流感杆菌、军团菌等感染的诊断。抗体检测, 目前常用于病毒、军团菌、支原体感染的诊断。由于血清抗体的出现较迟, 双份血清又常需时日, 抗体检测难以满足早期诊断的要求。近年来, 分子生物学技术的开展与使用, 进一步丰富了临床诊断的有效手段。聚合酶链反应 (PCR) 在结核菌、支原体、衣原体等肺部感染方面的应用, 灵敏、快速。核酸分子杂交技术、核苷酸碱基序列分析 (DNA sequencing) 与分子克隆在探索病原体方面特异性高。

二、防治方法的充实与更新

(一) 扩大了抗感染药物的研制与推广 自青霉素发现与正式使用以来, 新的抗感染药物, 特别是抗生素类药物不断问世, 截至目前已不下百种。自 60 年代初期半合成抗生素研制以来, 半合成青霉素、头孢菌素和新型内酰胺类制剂, 由于抗菌谱广、抗菌力高、耐酸、耐酶、作用稳定等多种优异性能, 已成为控制重症感染的首选药物。全合成抗感染药物, 如喹诺酮类已有多种问世, 增加了治疗手段, 取得了可喜的临床效益。近年来病毒学和分子生物学的发展, 对病毒的复制的特异酶和对病毒药物的作用机制的阐明使一些抗病毒药物相继有所增加。抗霉菌药物, 特别对深部霉菌感染的药物, 已不只限于使用毒副作用较大的二性霉素 B 或氟胞嘧啶, 新的咪唑类药物, 特别是依特拉康隆抗菌谱广、用量小、毒副作用少与使用方便, 在霉菌治疗学上不失为一组有力的武器。在 70 年代临床药理学的迅速发展和细菌对抗生素敏感试验的建立及标准化避免了凭经验用药或不合理用药, 因而进一步提高了药物的治疗效果。

(二) 维护与提高机体免疫功能 多年的实践证明,保持机体的免疫稳定平衡在感染性疾病的防治上至关重要,其与抗感染药物一起,可以从不同途径、不同机制共同抑制、杀伤致病病原体而获取疾病的痊愈。早年曾有人提出并使用“抗病血清”治疗肺炎链球菌性肺炎。其后又有人主张使用“疫苗”在高风险人群中接种,虽然褒贬不一,临床应用尚不普遍,但防病效果还是满意的。营养支持也同样受到重视。改善营养,补充必要的蛋白质与热量,有助于增强机体的抗病能力。免疫增强剂,如免疫球蛋白、转移因子、胸腺激素或 α -干扰素,也可以非特异性地增强免疫功能。近年来动物与少数人体试验揭示,有若干细胞因子,如肿瘤坏死因子(TNF)、白介素(IL)等,对感染过程具有介导或调节的作用。TNF 抗体或受体拮抗剂、内毒素抗体、集落刺激因子(GSF)包括粒性白细胞与巨噬细胞集落刺激因子(gCSF, mCSF)等均可能在某些方面具有抗感染的作用。纤维连结蛋白(fibronectin)、粘连素疫苗(adhesin vaccine)具有防止“细菌定植”的作用,可能因而减少肺部感染的机会。当然,这些报告大都处于试验阶段,临床应用尚需时日,但却昭示近年来对提高机体免疫功能的重视与努力方向。

在维护与提高机体免疫功能的同时,对避免使用或慎重使用一些可能干扰或削弱机体抗病能力的创伤性抢救措施问题也受到足够的重视。在确实需要的情况下,要求严格遵守“操作规范”。对危重病人,特别是免疫功能高度受损的病人,必要时要进行有效的环境保护或药物预防。多种药物的长期应用可能影响机体抗病能力的事实已在若干文献上揭示。有报告称,在老年病人中不少人在一日之内使用多种非甾体类固醇、强心剂或镇静安眠剂达3~10种之多,其中有些药物经过对照验证,在久服后可以减弱局部免疫功能而有利于肺部感染的发生。

第三节 肺部感染性疾病所面临的问题

肺部感染历来被认为是严重的疾病。在抗生素问世以前,病死率是很高的,自20世纪40年代以后,在磺胺、青霉素应用以来,病死率下降达到较低水平,但自60年代以后,其下降趋势不再明显而出现停滞,在发病频率上和严重程度均较往昔甚至有所增加。当今,在世界范围内,无论是发达国家还是发展中国家,肺部感染仍较为常见。据1985年报告,在美国每年有600万人患肺炎,死亡率为24.1/100000。在我国,据部分地区统计,每年大约有250万例,其中约有12万人致死。在内科,特别是呼吸内科因肺部感染住院人数占总住院人数之3%~4%,在监护病房可以高达15%以上,在接受人工通气的病人中伴发肺部感染者约25%,其中有半数病人因而致死。肺部感染,特别是在儿童与老人,尽管目前多

种抗感染药物相继问世，仍然是一组严重威胁健康的常见疾病。造成这样严峻局面的原因当然是多方面的，其中值得探讨与解决的问题有三。

一、肺部感染的病原学概况及其变迁

肺部感染的病原体，在磺胺、青霉素应用以前，主要为细菌，在细菌中，大部分是肺炎链球菌或葡萄球菌。自进入 20 世纪 60 年代以来，引起肺部感染的病原体，无论在种属上或是分布上均出现了迥异于前的改变。

(一) 病原体种属增多 近年来，在细菌方面，相继出现不少新的或早已存在而近来又有新的认识的致病菌。尚有一些过去并不致病而现今可以在适宜条件下成为机会致病菌，甚至过去仅见于动物的某些致病菌有时亦感染于人。近年来霉菌感染也日渐增多。据报告，从 1916 年至 1980 年深部霉菌感染尸解发现率增加 9 倍，其中半数以上为肺部感染。除白色念珠菌外，过去远为少见的如曲霉菌、毛霉菌、隐球菌、尖端单孢子菌，甚至组织胞浆菌等亦屡有报告。病毒感染，如流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、巨细胞病毒所引起的肺部感染，可以单独或与细菌混合存在，尤易发生于免疫功能低下的严重病人。支原体、衣原体感染并不少见。卡氏肺囊虫的感染，好发于免疫缺陷或抑制状态的病人，病情发展迅速，预后恶劣。

(二) 病原体分布上的变迁在 50 年代以前，引起肺部感染的菌种主要为肺炎链球菌、链球菌。至 50 年代，在住院病人中，金黄色葡萄球菌以及少数革兰阴性杆菌相对增多。自 70 年代以后，革兰阴性杆菌跃居院内感染之首位，可以高达 50% 以上。在院外感染，肺炎链球菌仍居榜首，但其致病频率却逐年下降。支原体、衣原体、军团菌感染有所增加。病原体分布上的变迁的主要特点是革兰阴性杆菌的相对增多，特别是院内感染尤为显著。

二、难治性肺部感染增多

近些年来，在临床上常可遇到病情严重或病程绵长而在治疗上收效甚微，甚至终致不起的肺部感染病人。这一组难治性肺部感染病例，究其因不外为病原体因素或机体因素。前者已如前述。在机体因素方面，主要由于免疫功能障碍与抗病能力降低。近年来老龄人口比例激增，在增龄的影响下，呼吸生理与局部免疫功能均可发生一定的变化，由于肺组织的弹性功能下降，空气滞留，残气增多，横膈低平，咳嗽反射与气道自洁功能下降；细胞免疫与体液免疫也常因高龄而出现不同程度的衰退。尤为严重的是，在老人中常常患有心、肺、肾等重要器官的慢性疾病，或在抢救过程中接受一些带有创伤性的措施，将更加重机体防御功能的损害。近年来，器官移植或其他大手术的开展，药物，特别是皮质激素、免疫抑制剂或广谱抗生素的不合理应用常可损伤免疫功能而致感染。这些感染常常严重、难治或反复发作，

有时临床表现不典型或与其他病原体混合出现而不能及时辨认，贻误治疗。

三、耐药现象日趋严重

自抗生素问世以来，特别是近 10 年来，细菌耐药迅速增长，院内感染尤为严重。1988 年在《Lancet》曾有报告称在南非地区肺炎链球菌耐青霉素者已高达 50%。其他多种抗生素，在不同地区，均不同程度地发生耐药。有资料报告，在上海地区肺炎链球菌对四环素的耐药率可高达 60%，对红霉素、氯霉素、林可霉素、头孢噻吩的耐药率达 10%~20%。近年来，甚至不少 β -内酰胺类抗生素由于耐药菌的出现而疗效减低。耐先锋必已达 10%。细菌耐药现象普遍、严重、增长迅速，缩短了有效抗生素的使用寿命，构成了肺部感染防治工作中极为严重的问题。

第四节 展 望

肺部感染，从临床诊断到病因诊断，从症状治疗到有效控制，经历了多年的漫长而曲折的过程，时至今日，成就是喜人的，但也应看到摆在我们面前还有严重的有待解决的问题。病原学诊断，尽管方法日新，但尚有相当一部分病例不能及时明确病因；在治疗工作上，尽管强效药物不断问世，但在部分严重病例中病死率仍居高不下。览古律今，有一点必须看到：现今所不同于往昔者，在广大人群中有一组易患肺部感染的所谓高风险或易感人群形成与存在。药物或创伤性医疗措施的滥用，器官移植或大手术的开展，老龄生理衰退，心、肺、肾等重要器官疾病的困扰等诸种原因所引致的免疫功能受损与抗病能力降低，构成了易患肺部感染且在患病后往往病情严重、预后恶劣的高风险人群。这就可以说明在医疗水平远胜于前的今日，肺部感染在总体上发病与病死频率并不逊于往昔的基本原因。因此，我们认为今后的努力方向应当是针对这组高风险人群开展并深入研究在现有的基础上如何进一步增强防病能力和提高医治水平。两者中，前者更为重要，防患于未然，方能事半功倍。不幸的是往往重治轻防，预防工作未得到应有的重视。

一、预防为主

应重新评价与研制高效疫苗。疫苗的制备与使用已历有年所，对其功效，褒贬不一，但时至今日尚无可资否定的可靠依据。今后应通过周密、严格的临床试验对疫苗重新评价。在制备方法上，应提高质量，减少副反应，扩大作用范围，向多功能“超级疫苗”或“分子疫苗”的方向发展。可以通过基因工程技术，一方面使病原的蛋白质抗原借“工程菌”扩大生产；一方面借重组技术研制多价疫苗，达到一次接种可以预防多种病原体感染；还要力求简便，易于推广。深入研究与合理应用对局部免疫功能的增强措施也不容忽视。局部防御功能，

包括纤毛粘液功能、巨噬细胞吞噬功能、中性粒细胞趋化功能等，可在诸多全身疾病的影响下而受到损害，也可在抢救过程中，由于种种措施，如输液、输血、吸氧，气管切开、插管或人工通气，导致局部防御功能的损害而有助于肺部感染的发生与发展。应早期和有效地治疗心、肺、肾等重要器官的慢性疾病，减少或慎重使用有创伤性的抢救措施，并应严格遵循消毒规范。气道内细菌“定植”是继发肺部感染的先驱。据报告，在健康人，革兰阴性杆菌在上部气道内定植只有 2%~18%；而在危重病人抢救病区可以高达 45% 以上。其中有 23% 续发肺部感染，无“定植”者只有 3%。因此，减少上呼吸道细菌“定植”也是重要的预防工作之一。这方面工作在文献上曾有报告，但大部分停留在设想或试验阶段，如粘结合素（adhesin）抗体的制备、IgA 抗体雾化吸入、改变气道内酸碱度（pH）、点滴纤维连结蛋白（fibronectin）等。雾化吸入抗菌素，如多粘菌素或庆大霉素，确实可以减少“定植”，但由于细菌耐药的迅速产生而未能推广应用。对这一方法不应轻易放弃，是否可以控制使用，仅在少数危重病人短期使用，同时要改进雾化方法并减少药物剂量。另外，也应认识到气管切开、插管、气道病毒感染、吸烟、营养不良、抗酸剂、皮质激素、广谱抗生素的长期应用等均可促进“定植”形成，应予以重视。对全身免疫的增强措施方面，如免疫球蛋白、转移因子、胸腺激素等均曾进行过研究与试用，尚须进一步验证。营养补给，特别是在重症与高龄病人尤为重要。

二、提高治愈率

（一）早期诊断 早期治疗首先要提高病原学检查的质量，要求达到高敏、快速、简便。保护性标本刷和定量培养无疑地满足了高敏的要求，只是定量培养尚需时日，一般需 72 小时，最快也不少于 24 小时，这对早期治疗还是不利的。Marguette CH (Eur Resp J, 1994, 7: 105) 曾设计通过保护性标本刷取材进行定量培养并同时直接涂片检查的并行试验，认为直接涂片可以代替定量培养，且操作方便，极大地缩短时间，一般仅需 2~5 分钟。这是一个值得研究使用的堪称高敏、快速的方法。稍嫌不足的是保护性标本刷取材操作烦琐，尚逊简便，费用也较昂贵，有待进一步改进提高。

（二）提高认识并大力防范细菌耐药问题 目前细菌耐药现象是非常严重的，严酷的现实是不论多么新或多么好的抗感染药物问世以后，为时不久，就会出现多种耐药菌，而且随着时间的推移抗药程度不断上升，缩短了使用周期。因此，殚精竭虑防止细菌耐药问题是今后提高治愈率的重要方向。当然，彻底解决这个问题并不是轻而易举的。研制新的抗感染药物是缓解目前严峻局面的一种措施，但不是唯一的，也不是重要的办法。首先，要纠正、防止目前在抗感染药物的生产、供销与临床使用诸方面存在着的严重无政府状态。在药品推销

方面,经济手段渗透到各个环节,临床使用往往喜“新”求“洋”,不讲求针对性与计划性,这是耐药现象之所以相当普遍的一个重要原因。为了减缓细菌获得耐药性的增长和耐药性转移、播散问题的加重,要从各个方面着手解决,有必要由国家行使有力的行政干预,在有关部门、地区或单位成立专门机构,对抗感染药物的研制、开发、分配与使用严加管理,坚决制止自由推销、宣传,甚至与临床医师直接联系等不合法的做法;还要对某一地区、某一单位常见致病菌的流行情况和耐药菌群的动态定期通报,作为药物的合理使用的决策依据。只有通过综合治理方可及时扭转并肃清目前存在的被动局面与不合理用药现象。

另一方面,药物研究机构还要继续加强与深入研究耐药产生的机制,希冀找出不产生或少产生耐药菌的药物。早于 60 年代末期,通过对灭活酶的研究,曾提出了对 β -内酰胺酶稳定的第三代头孢菌素就是一个例证。可惜的是第三代头孢抗菌素最后仍未能防止耐药问题。我们应继续这方面的工作,通过应用近代科学方法全面而深入地从多方面探索耐药形成的机制,从而找出防止耐药形成的有效途径与方法。

(三) 新的抗感染药物的研制,这还是目前仍应采取的方法 Imipenem 问世以来,对一些重症感染疗效显著,使用后至今虽然有少数低度耐药的报告,目前仍然是较为理想的抗生素。我们希望在不久的将来会得到不是一种而是更多的抗菌谱广、杀菌作用强、稳定性高、毒副作用少的新抗感染药物。目前,在研制抗感染药物工作中,开始重视复方或合剂的制备,例如泰能(tienam)、特美丁(timentin)、安灭菌(augmentin)等。在复方的研制的方向上,除了着眼于抑制脱氢肽酶与 β -内酰胺酶的作用外,还开始试制抗感染药物与增强免疫功能制剂的复合药物,例如莫敌威(modivit)。这种药物,究竟疗效如何尚待验证,但从设计思想看,兼有“扶正”与“祛邪”之功效,对重症病人或有裨益。抗感染药物是否可与中药合制亦未尝不是值得研究的课题。

(车春利)

第二章 机体防御机制在肺部感染中的作用

机体的防御机制是一复杂而庞大的体系,尤其是肺部感染的防御机制涉及到物理学、生物学、神经学、免疫学、生化学以及遗传学等诸多领域。从肺脏所具有的解剖学特点来看,一是通过呼吸与外界大气相通,直接受外界的大气污染、感染因子的侵入;二是借血液循环接受机体内部的有害物质进入肺部。机体面对这许多不利因素的威胁,都要依靠多种(包括

肺)防御机制才能消除这些致病因素,以防发病于未然。防御肺部感染是机体防御机制的主要组成部分,本章将就肺部感染与机体(肺部)防御系统进行论述。

第一节 呼吸道的防御机制

一、物理防御机制

气道物理学的防御机制包括以下三个方面:解剖学的特点、致病性因子的沉积、滞留和气道粘液-纤毛的消除作用。它们在感染性致病过程中以物理学的屏障方式发挥防御作用。

(一)气道解剖学的特点 各级支气管分支与气道总截面积呈一定的比例关系,如气管截面积为 2cm^2 ,第14级分支的气道总截面积则为 200cm^2 ,仅经过长度不及 15cm 的气道,其总截面积就增加100倍,这无疑使通过气道的气流流速发生变化,即气道的阻力越来越小,而气流速度越来越慢。标准的大气道内气流的流速为 150cm/s ,而进入肺泡道的流速仅为 0.23cm/s 。也就是说在肺泡腔内的空气基本上处于静止状态;加之小气道的分支数目激增,流经小气道的气流多呈涡流(亦称湍流)状态,使流速更加减缓。因此,不难理解细菌、粉尘以及外界的各种致病性微粒吸入气道后容易停滞在小气道乃至肺泡区域,这是促成感染性病变的重要因素之一。

通常,我们把支气管内径小于 2mm 的第17级分支以下的细支气管区域称为小气道。由于小气道的组织结构不同于支气管的组织结构,小气道区域(细支气管)的分泌腺体已不复存在,杯细胞在终末细支气管已逐渐消失,呼吸性细支气管的纤毛上皮细胞的数目也已锐减。这样,显然此区域对致病性病原体(包括细菌、病毒、真菌)、粉尘及其他有害微粒的净化清除能力大为减弱。此外,在小气道区域的平滑肌细胞数量虽已渐减少,但与支气管的平滑肌细胞数量相比相对较多,加之小气道已无软骨支撑,容易在某些因素的刺激下引起平滑肌的收缩,极易发生小气道管腔的闭塞。上述小气道的组织学特征不利于肺部感染的防御,这也常是老年、小儿、慢阻肺患者引起肺部感染乃至反复发生慢性感染性炎症的原因。

(二)吸入微粒的沉积和残留 吸入呼吸道内的微粒依其大小以不同的方式沉积和残留下来。 $20\mu\text{m}$ 以上较大微粒均以沉积方式粘附于鼻腔、口腔或咽喉; $10\sim 20\mu\text{m}$ 者也以惯性沉积(inertial impaction)方式滞留于细支气管水平; $5\sim 10\mu\text{m}$ 的微粒则以重力性沉降(gravitational sedimentation)落于细支气管水平; $1\sim 3\mu\text{m}$ 的微粒则沉降于肺泡内。此外, $0.2\mu\text{m}$ 以下超微粒则以布朗运动弥散(Brownian motion diffusion)方式滞留于肺泡内。因此,作为感染因子的细菌或病毒视其大小可沉积或滞留于肺泡内,但以布朗运动方式滞留于肺内的微粒(包括致病性细菌及病毒)中将有50%可随同呼吸而呼出。