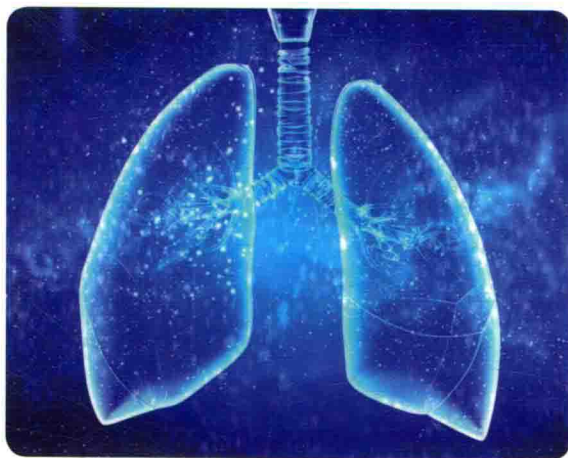


儿童 支气管哮喘

Pediatric Asthma

主 编 / 曲政海 林荣军 孙向红



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

PEDIATRIC ASTHMA

儿童支气管哮喘

主 编 曲政海 林荣军 孙向红
副主编 林 萍 王艳霞 王振虹 朱 莉
编 者 (以姓氏笔画为序)

王 芳(青岛大学附属医院)
王艳霞(青岛大学附属医院)
王振虹(青岛大学附属医院)
卢晓东(青岛大学附属医院)
曲政海(青岛大学附属医院)
曲新栋(青岛大学附属医院)
朱 莉(青岛大学附属医院)
刘 欣(青岛大学附属医院)
刘 靖(烟台毓璜顶医院)
刘小梅(青岛大学附属医院)
刘秀美(青岛大学附属医院)
孙立荣(青岛大学附属医院)
孙向红(青岛大学附属医院)
孙彩虹(青岛大学附属医院海阳分院)
李宗莉(青岛大学附属医院)
李荣香(青岛大学附属医院)
李德华(青岛市妇女儿童医院)

杨召川(青岛大学附属医院)
宋 晶(威海市妇女儿童医院)
初向华(青岛大学附属医院)
苏治国(青岛大学附属医院)
陈宗波(青岛大学附属医院)
林 萍(青岛大学附属医院)
林荣军(青岛大学附属医院)
周 立(泰安医学院附属医院)
洪 爽(秦皇岛妇女儿童医院)
郭兴清(青岛大学附属医院)
徐 雷(青岛大学附属医院)
凌 勇(青岛大学附属医院)
梁 帅(烟台毓璜顶医院)
谢 宁(青岛市妇女儿童医院)
路 玲(青岛大学附属医院)
管恩本(青岛大学附属医院)



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

儿童支气管哮喘/曲政海,林荣军,孙向红主编.—北京:人民军医出版社,2014.7

ISBN 978-7-5091-7508-8

I. ①儿… II. ①曲… ②林… ③孙… III. ①小儿疾病—哮喘—诊疗 IV. ①R725.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 134907 号

策划编辑:高爱英 文字编辑:魏新陈鹏 责任审读:杜云祥

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300-8172

网址:www.pmmp.com.cn

印刷:三河市潮河印业有限公司 装订:胜宏达印装有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:33.25 字数:818千字

版、印次:2014年7月第1版第1次印刷

印数:0001—2000

定价:128.00元



版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内容提要

本书比较系统全面地介绍了儿童支气管哮喘的基础和临床。在简要介绍与儿童支气管哮喘相关的解剖生理学、免疫学和变态反应学、与儿童支气管哮喘相关的药理学的基础上,重点介绍了儿童支气管哮喘的用药特点及用药规范;儿童支气管哮喘的病因、病理生理、临床诊断、防治,鉴别诊断,对特别容易误诊为支气管哮喘的疾病做了详细介绍并举例;同时对儿童支气管哮喘相关的实验技术也做了介绍;对支气管哮喘动物模型的制备、炎性细胞制备及肺泡灌洗液的处理和分析等做了说明;对支气管平滑肌和上皮处理技术也简单介绍。本书包含了近几年儿童支气管哮喘研究的新进展、新观点,适合儿科及相关专业医务人员阅读学习,亦可作为医学相关专业教师、研究人员的参考用书。

序

支气管哮喘是儿童时期最常见的慢性呼吸系统疾病,患病率呈逐年上升趋势,2010年国内流行病学调查显示,我国儿童支气管哮喘患病率为3.02%,较10年前上升了50%,而目前国内患病儿童能够得到合理治疗的不足30%。因此,儿童支气管哮喘的规范化管理任重而道远,普及儿童支气管哮喘防治知识,具有极其重要的意义。

1998年由全球哮喘防治倡议(The global initiative for asthma,GINA)执行委员会修订的《哮喘管理和预防指南》将支气管哮喘定义为:“一种慢性炎症性疾患。许多细胞,特别是肥大细胞、嗜酸性粒细胞和T淋巴细胞参与了此慢性炎症过程”。上述定义至少说明4个问题:①慢性过程,之所以是慢性过程,根本原因在于迄今为止支气管哮喘的原因尚不能完全确定,没有根本的对因治疗方法;②支气管黏膜存在慢性变态反应性炎症,与肥大细胞、嗜酸性粒细胞和T淋巴细胞等密切相关,这是哮喘的基本病变;③存在气道高反应性;④部分可逆性大小气道气流受限。近十几年来中华儿科学会呼吸学组结合中国的实际,对我国儿童支气管哮喘的诊治指南也几经修订并广泛推广,在全国各地召开儿童支气管哮喘专题学术研讨会,发表了大量的科研论文,编写出版了各种相关专著,并不时提出各种新的学说、新的观点,对推动我国儿童支气管哮喘的防治起到了积极的推动作用。

近几年大家都不约而同地感到,尽管有关儿童支气管哮喘的研究一直持续进行,也有一些新药上市,新的论文不断发表,然而儿童支气管哮喘的治疗原则和思路并没有实质性的变化,整个防治工作处于徘徊状态,少有突破性进展,似乎进入了一个平台期。广大支气管哮喘患儿及其家属则热切地盼望能够根治哮喘,而目前所采用的各种治疗手段是基于控制哮喘而定,两者之间形成了强烈反差,这对所有致力于儿童支气管哮喘防治的同道无疑是一种无形的压力,也是督促我们奋进的动力。同时我们必须思考和回答一个十分重要的问题,根治哮喘的出路何在,如何才能能在哮喘研究中尽快有所突破和创新?

所谓创新就是面对同样的事情和问题,能够独出心裁地提出与别人迥异的见解,须知这是需要胆量和魄力的,是要承受很大风险的,包括受到别人的嘲讽和指责。所以要想创新,尤其是原始创新,不仅要有深厚的底蕴,紧紧盯住学术前沿不断求索,还需要有大无畏的精神。

主编曲政海、林荣军教授长期从事儿童支气管哮喘的临床、教学和科研工作,分别于2006年和2009年组织编写了由人民卫生出版社出版的《儿童变态反应病学》和《儿童变态反应性疾病的中西医结合治疗》,是国内最早关于儿童变态反应性疾病防治的专业性著作,也是国际上少有的儿童变态反应学相关专著,对推动我国儿童变态反应性疾病的科研与临床工作起到积

极作用,受到好评;孙向红教授长期从事药学研究,对临床用药有独到见解。在此基础上精心编写的《儿童支气管哮喘》具有新颖、系统、简明和信息量大的特点,对儿童支气管哮喘的研究、学习有很好的指导意义,希望本书的出版能够给希望创新的医学界同道们提供一些思路。

洪建国

上海交通大学附属第一人民医院

儿内科 主任、教授

2014年6月

前 言

虽然支气管哮喘是一个古老的疾病,但是近二十年来,随着变态反应学的发展,有关支气管哮喘的基础与临床防治研究取得了飞速发展,1998年在WHO指导下制定的《全球支气管哮喘防治战略》等一系列有关支气管哮喘防治的指导性文件,使各国对支气管哮喘的管理和预防更加科学化、规范化。我国儿科呼吸专业的医务工作者为支气管哮喘病的防治也做了大量工作,由中华儿科学会呼吸学组牵头,在陈玉智等老一辈医学工作者的推动下,先后多次组织制定了具有中国特色的《儿童支气管哮喘防治指南》,使我国支气管哮喘的防治进入了一个崭新的领域。

虽然支气管哮喘的基础研究已进入了分子和细胞研究水平,临床上也针对支气管哮喘病的气道炎症采取了以吸入糖皮质激素为主的抗炎治疗,但支气管哮喘的发病率和病死率仍未见降低。目前,能够规范治疗,达到完全控制的患儿仅有5%,因此我国医务工作者的支气管哮喘防治推广工作任重道远。国内外有关小儿支气管哮喘的研究成果很多,许多新知识、新理论不断出现,迫切需要一本有关防治儿童支气管哮喘的专业书籍,以全面系统的介绍儿童支气管哮喘的病因学、遗传学、免疫学、分子生物学以及诊治等方面的新进展等。

本书主编长期从事儿童变态反应性疾病的临床、教学和研究工作,反复拜读或聆听过叶世泰、顾瑞金、文昭明、陈玉智、洪建国等前辈编写的变态反应以及儿童支气管哮喘等相关专著和讲座,先后组织编写了《儿童变态反应病学》《儿童变态反应性疾病的中西医结合治疗》《儿童支气管哮喘健康教育》《儿童支气管哮喘吸入疗法》和《儿童支气管哮喘问答》等著作,对推动我国儿童变态反应性疾病及儿童支气管哮喘的防治工作起到了一定的作用;但是仍感觉应该出版一本关于儿童支气管哮喘的专业书籍,以更好地推动我国儿童支气管哮喘的防治工作,因此下决心编写此书。参加本书编写的人员也是长期在临床一线从事儿童支气管哮喘防治工作的医师和药师,因此本书力求理论与临床应用相结合,详细介绍与儿童支气管哮喘有关的解剖基础、病理生理基础、免疫学基础和药理基础,同时详细介绍儿童哮喘的临床诊断与鉴别诊断、治疗和预防及与之相关的研究进展,适合于儿科临床医师和从事儿童支气管哮喘相关疾病的临床与教学工作者。

全书稿虽经多次修改及审校,但由于内容较多,涉及知识面广,编者能力所限,如有错误不足之处,真诚希望广大读者提出宝贵意见和建议,使本书再版时得以完善。

曲政海

青岛大学儿科学教授
青岛大学附属医院院长助理
2014年6月于青岛

目 录

第 1 章 总论	(1)
第一节 概述	(1)
第二节 与哮喘相关的解剖学及组织学特点	(5)
第三节 与哮喘相关的生理学特点	(12)
第四节 呼吸系统免疫防御特点	(22)
第 2 章 儿童支气管哮喘免疫与变态反应学基础	(27)
第一节 概述	(27)
第二节 变态反应	(28)
第三节 儿童免疫生理学	(47)
第 3 章 儿童支气管哮喘药理学	(54)
第一节 肾上腺糖皮质激素	(54)
第二节 组胺受体拮抗药	(73)
第三节 甲基黄嘌呤类药物	(84)
第四节 β 肾上腺素受体激动药	(92)
第五节 抗胆碱药物	(102)
第六节 白三烯拮抗药	(108)
第七节 炎性细胞膜稳定药	(115)
第八节 特异性变态反应疫苗	(122)
第九节 植物药物	(144)
第十节 治疗支气管哮喘药物进展	(151)
第 4 章 儿童支气管哮喘病因学	(163)
第一节 内因	(163)
第二节 外因	(170)
第三节 发病机制	(183)
第四节 支气管哮喘中医学发病机制	(215)
第 5 章 儿童支气管哮喘病理生理学与病理学	(217)
第一节 病理生理学	(217)

儿童支气管哮喘

第二节 病理学	(224)
第6章 儿童支气管哮喘的实验室检查	(237)
第一节 常规实验室检查	(237)
第二节 肺功能测定	(242)
第三节 气道反应性及其测定	(251)
第四节 免疫学测定	(266)
第7章 儿童支气管哮喘的诊断	(284)
第一节 概述	(284)
第二节 儿童支气管哮喘的诊断	(284)
第三节 婴幼儿支气管哮喘的诊断	(288)
第四节 儿童咳嗽变异性哮喘的诊断	(291)
第五节 儿童支气管哮喘发作程度的判断	(293)
第六节 特殊性支气管哮喘的诊断	(297)
第8章 儿童支气管哮喘的鉴别诊断	(304)
第一节 先天性喉、气管发育异常	(304)
第二节 儿童异物吸入	(316)
第三节 环状血管压迫	(320)
第四节 支气管结核	(322)
第五节 胃食管反流	(325)
第六节 闭塞性毛细支气管炎	(328)
第七节 鼻后滴漏综合征	(332)
第八节 心因性哮喘	(335)
第9章 与儿童支气管哮喘相关的过敏性疾病	(337)
第一节 湿疹	(337)
第二节 过敏性鼻炎	(345)
附:变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案	(358)
第三节 过敏性肺炎	(360)
第四节 嗜酸性粒细胞肺炎	(363)
第五节 其他呼吸系统过敏性疾病	(367)
第10章 儿童支气管哮喘的治疗	(374)
第一节 吸入疗法	(374)
第二节 急性发作期的治疗	(393)
第三节 缓解期的治疗	(403)
第四节 特异性变态反应疫苗治疗	(410)

第五节	特殊哮喘的治疗	(422)
第六节	中西医结合治疗	(433)
第七节	支气管热塑型疗法	(444)
第 11 章	儿童支气管哮喘的宣传教育、护理与预防	(449)
第一节	宣传教育和社会支持	(449)
第二节	饮食疗法	(464)
第三节	心理护理	(468)
第四节	中医调理	(469)
第五节	预防	(470)
第 12 章	儿童支气管哮喘的预后	(477)
第一节	影响支气管哮喘预后的因素	(477)
第二节	医疗因素对预后的影响	(481)
第三节	患者的依从性和自我防治水平的影响	(482)
第四节	儿童支气管哮喘的预后	(483)
第五节	支气管哮喘预后的估计和评价方法	(485)
第 13 章	研究儿童支气管哮喘的实验技术	(487)
第一节	支气管哮喘动物模型	(487)
第二节	嗜酸性粒细胞的分离与研究	(491)
第三节	肥大细胞的分离与研究	(494)
第四节	支气管肺泡灌洗液的处理和分析	(499)
第五节	研究气道平滑肌的实验技术	(500)
第六节	研究支气管上皮细胞的实验技术	(503)
参考文献		(507)
附录 A	英文缩写及中英文全称	(514)

第 1 章

总 论

第一节 概 述

儿童支气管哮喘是儿科最为常见的呼吸系统慢性疾病,已成为全球性的社会卫生问题,对儿童的健康及生长发育构成了严重威胁。2000年,我国儿科哮喘协作组对43个城市0~14岁儿童进行哮喘发病情况的调查,结果显示我国儿童哮喘的患病率为0.5%~3.34%,比10年前增加了1倍。最近的全国儿童支气管哮喘流行病学调查显示:我国儿童支气管哮喘的患病率进一步提高。虽然我国儿童支气管哮喘的患病率低于发达国家,但病死率却并不低,这应引起我们的关注和重视。儿童支气管哮喘对社会经济的影响也是不容忽视的,用于儿童支气管哮喘治疗的费用在逐年增加。据20世纪90年代初的初步调查显示:仅美国每年用于哮喘治疗的总费用就高达60多亿美元。我国目前尚无有关儿童支气管哮喘经济学的调查。儿童支气管哮喘对家庭、个人心理的影响也不容忽视,同时也是许多学者正在研究的问题,因此儿童支气管哮喘已经不单纯是一个医学问题,也成为引人注目的社会经济问题。

儿童尤其是婴幼儿期因其生理变化和解剖结构的特点,临床上出现咳嗽和喘息症状的情况较多,往往不易鉴别,造成抗感染药物和其他药物的滥用,同时影响了咳嗽和喘息性疾病的诊断和预后。因此,确定儿童咳嗽和喘息性疾病的临床诊治路径极为重要,一方面,使许多咳嗽和喘息性疾病的患儿早期得到诊断;另一方面,使他们得到及时、规范的治疗。

近十年,随着临床实践的不断深入和科学技术的不断提高,医学水平取得了飞跃的发展,对于儿童支气管哮喘的病因学、遗传学、流行病学、免疫学、诊断、预防、抗哮喘药物药理学、新型抗哮喘药物的开发、物理治疗、心理学治疗、支气管哮喘患儿家庭教育等方面研究有了许多新进展。定义肯定了“气道炎症学说”,即支气管哮喘是一种以肥大细胞反应、嗜酸性粒细胞和T细胞浸润为主,伴有淋巴细胞、巨噬细胞等参与调节的气道慢性炎症性疾病。对于易感者,这种炎症可导致气道反应性增高,并可引起不同程度的、广泛的可逆性气道通气受限,临床上表现为突然且反复发作的喘息、呼吸困难、胸闷和咳嗽,多于夜间和(或)凌晨、运动后发作,这些症状可自行缓解或经治疗缓解。不仅指出了气道炎症是支气管哮喘的本质,也扼要说明了支气管哮喘的发病机制、气道反应性增高的病理学基础和临床特征,目前根据上述定义制定的一系列支气管哮喘的诊断、预防和治疗方案已在实施中。

尽管支气管哮喘的病因、病理和发病机制还存在许多疑点,目前研究的重点仍集中在遗传和环境因素。遗传因素包括基因、气道高反应、过敏、性别及种族,美国支气管哮喘患儿中

儿童支气管哮喘

20%~25%的患儿父母或同胞也患有哮喘。父母一方有哮喘,其子女患哮喘的危险性比非哮喘家庭孩子高;如果双亲都有哮喘则危险性更大。在同卵双胞胎中研究遗传倾向更具说服力,同卵双胞胎对哮喘呈现高度相关,遗传因子与哮喘的严重程度、呼吸道感染及运动激发哮喘的反应大小有关。Harris等(1997年)关于双胞胎研究表明,即使生活在同样环境中,一人患有哮喘,另一人如果是同卵双胞胎则比异卵双胞胎患有哮喘的危险性高出7倍,提示了基因在哮喘遗传表达中的作用;同时儿童支气管哮喘是一种有明显家族聚集倾向的多基因遗传疾病。尽管人们对儿童支气管哮喘基因学做了大量研究,但支气管哮喘基因在染色体上的具体位点或者说有多少具体基因控制哮喘还是一个未知数。环境因素包括室内、外的各种抗原刺激,继而引起哮喘的急性发作。室内抗原目前已公认为是哮喘最重要的抗原,室内尘螨、动物抗原、蟑螂及真菌是常见的室内抗原。其中,室内尘螨是最常见的哮喘过敏原,尘螨躯体、分泌物和排泄物均是强烈的致敏原,可引起哮喘的常见室外抗原是花粉及真菌。环境因素还包括呼吸道感染、空气污染、患儿被动吸烟、家庭生活环境拥挤、家庭经济状况、饮食及药物、儿童的肥胖等。流行病学调查资料显示:儿童支气管哮喘30%~40%有家族哮喘病史,同时50%~60%有家族过敏性疾病的病史。

正如支气管哮喘的定义“哮喘是由于免疫学异常所致的气道慢性炎症性疾病”所示,支气管哮喘是一种免疫性疾病。无论遗传学背景、病毒性呼吸道感染或其他诱因诱导的哮喘发作,其主要病理过程均为气道黏膜水肿,嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和中性粒细胞浸润,气道内分泌物增多,并含有大量上述炎性细胞。在气道炎症的基础上,出现气道高反应性(airway high responsiveness, AHR),发生广泛性细小支气管管腔狭窄或闭塞。血清和气道分泌物中总IgE和过敏原特异性IgE明显增高。这些病理改变的本质为异常的免疫反应。引起儿童支气管哮喘的异常免疫反应学说主要如下。①Th1/Th2的失衡学说:儿童支气管哮喘患儿Th1细胞功能下降,Th2细胞功能异常增高,导致大量炎性因子的生成。②树突状细胞(DC)在儿童支气管哮喘发生中的作用机制:其中DC作为一种专业性的抗原提呈细胞,分为DC I和DC II类细胞,如果首次接触的抗原为过敏原或反复多次接触抗原,容易向DC II-Th2细胞极化,诱发哮喘。③嗜酸性粒细胞浸润学说:哮喘发作时大量嗜酸性粒细胞在气道全层及肺泡内聚集并释放大量颗粒及介质,参与慢性气道炎症,对气道上皮产生破坏作用。这些介质包括蛋白类(主要碱基蛋白、嗜酸细胞阳离子蛋白、嗜酸性粒细胞神经毒蛋白、嗜酸性粒细胞过氧化物酶、胶原酶)、脂质类(前列腺素-E、前列腺素-D、前列腺素-F,血栓素A₂、白三烯、血小板激活因子)、一氧化氮(NO)及氧自由基。炎性介质导致气道黏膜炎症性损伤和AHR,当存在AHR时,各种对正常人无影响的刺激都可引起气道强烈收缩,从而引起哮喘发作。哮喘病人对各种刺激物的敏感性为正常人的100~1000倍。④IgE诱导的链式反应:Th2细胞分泌的IL-4调控B细胞合成转化和分泌IgE,后者与肥大细胞、嗜酸性粒细胞、嗜酸性粒细胞上的特异性受体(CD23)结合,一旦再次暴露于同种抗原下,抗原将与细胞表面特异性IgE交联从而导致炎性介质释放引起的链式反应,使支气管平滑肌痉挛、毛细血管通透性增加、黏膜肿胀、腺体分泌亢进,导致气道狭窄、通气功能下降,出现哮喘等速发变态反应。⑤内皮素(ET₁)的作用:ET₁可以加剧平滑肌的收缩,并可导致由气道细胞异常增殖引起气道重建,促进气道的高反应,同时ET₁炎性细胞因子在局部气道形成的恶性循环,更可能是慢性顽固性哮喘症状难以控制的重要原因。

近年来在支气管哮喘发病机制方面的研究取得了很大进展,其核心在于现在已认识到哮

喘的病理基础是气道慢性变态性炎症,嗜酸性粒细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等多种免疫炎性细胞的炎性介质和细胞因子均参与炎症过程。这些炎性细胞能合成和释放多种炎性介质如白三烯(LTS)、血小板活化因子、组胺、前列腺素、嗜酸性粒细胞释放碱基蛋白、阳离子蛋白等,均可引起气道炎症,造成上皮细胞损伤、微血管渗漏、黏膜水肿,导致气道高反应及自主神经紊乱。另外,细胞因子如白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-8(IL-8)、粒细胞集落刺激因子、巨噬细胞集落刺激因子、干扰素、细胞间黏附分子、肿瘤坏死因子等对各种炎性细胞的功能、细胞间信息传送及细胞的生长、增殖和分化均起调控作用。

对于儿童支气管哮喘的诊断,2008年 PRACTALL 共识报告中特别强调了对病史的详细询问。对婴幼儿应重点询问症状发生的频度和严重程度,包括喘息、夜间咳嗽、运动诱发的症状,还应询问过敏性疾病的遗传史和环境因素的暴露,后者包括过敏原和有无吸烟环境,体格检查应认真、细致、全面,除注意肺部呼吸相喘鸣音外,还要重点检查有无与遗传过敏体质相关的体征,如过敏性湿疹或皮炎、干性皮肤、黑眼圈、结膜炎及鼻水肿等。辅助检查主要为肺通气功能检查及以此为基础的支气管激发试验和支气管扩张试验,这对儿童支气管哮喘的诊断、鉴别诊断、病情严重程度及疗效判断均具有重要临床意义。但是对于5岁以下患儿,要获得客观反映气流受限的肺功能指标的确不易做到,尤其是最大用力呼气流量-容积曲线(MEFV)的测定方式不易被小年龄患儿掌握。近几年,脉冲振荡(IOS)肺功能测定技术越来越多的应用到临床中,特别是应用于不能配合最大用力呼气流量-容积曲线测定方法的小年龄患儿,对于部分哮喘急性发作期的年长患儿,为了减少 MEFV 测定方法所带来的不适,也采用脉冲振荡肺功能检测方法来测定气道阻力。此项技术只需患儿采用正常潮式呼吸的方式来配合即可。研究发现脉冲振荡肺功能检测方法检测的外周弹性阻力(X5)和外周阻力指标(Rp)与最大用力呼气流量-容积曲线各通气功能指标间呈显著的负相关,同时发现哮喘急性发作期患儿外周弹性阻力和外周阻力指标显著高于非急性发作期和缓解期患儿。同时应用脉冲振荡肺功能检测方法进行支气管舒张试验,发现以脉冲振荡参数的气道总阻力(Zrs、R5)下降 $\geq 20\%$ 、外周弹性阻力下降 $\geq 30\%$ 作为支气管舒张试验阳性有较高的敏感度和特异度,经支气管镜获得支气管肺泡灌洗液或活检得到气道内炎症标志物,对支气管哮喘的治疗效果及发作程度做一个全面简单的评估。但是这项检查属侵入性技术,而且费用昂贵,因此不适合在儿童支气管哮喘的监测中使用。最近,许多研究在儿童支气管哮喘气道炎症的非侵入性技术方面取得了优异的成果,如对诱导痰液的分析、呼出气一氧化氮分析、呼出气冷凝物炎症标志物分析等无创、简便特点的新技术,具有潜在的临床价值。

随着对支气管哮喘发病机制的深入研究,儿童支气管哮喘治疗也得到了很大的提升,目前常用药物可以分为长期控制药物和快速缓解药物两大类:长期控制药物有糖皮质激素、色甘酸钠、白三烯调节药、长效 β_2 受体激动药及缓释茶碱等;快速缓解药物常用的有 β_2 受体激动药、茶碱及抗胆碱能药物。同时免疫疗法作为目前唯一兼顾病因治疗和预防作用的治疗方法,成为了当前的研究热点。免疫疗法分为特异性和非特异性两种。特异性免疫疗法俗称脱敏治疗,有近百年的历史,其疗效已经得到证实,随着标准化的变应原提取物应用于临床,注射剂量与疗程更加规范,安全性也有了进一步的提高。1997年WHO根据欧洲变态反应和临床免疫学学会关于特异性免疫疗法的总结报告,肯定了特异性免疫疗法对哮喘具有预防发作和病因治疗的双重意义。非特异性免疫疗法是指针对哮喘的免疫发病机制,应用各种治疗因子调整机体的免疫功能,抑制气道过敏性炎症和控制气道高反应性(AHR),从而达到治疗目的的一

儿童支气管哮喘

系列免疫调节方法,其中抗 IgE 单克隆抗体(单抗)发展最为成熟,已获得美国食品药品监督管理局(FDA)的认可,可用于中、重度哮喘的治疗。其他如抗免疫刺激序列 DNA 疫苗、Th2 型细胞因子疗法和抗 T 细胞疗法等也陆续被发现并投入研究,在动物实验和临床试验上取得了不同程度的疗效,但安全性和长期效果仍欠完善,有待进一步探索。

治疗儿童支气管哮喘的药物发展比较迅速,新型抗哮喘药物也在不断开发中,目前这些药物多定位在开发更好的控制气道炎症,包括进一步从分子水平研制不良反应更少、效应更强的吸入性抗炎药物。近十年研究和开发的新型药物主要包括以下几大类:抗 IgE 单克隆抗体制剂,抗炎效果更强、不良反应更少的吸入性糖皮质激素,细胞因子调节药物,变应原疫苗,新型白三烯受体拮抗药,基因药物也在初步开发中。

国外学者 Vila 对 92 名支气管哮喘患儿进行 1 年的研究后发现,中、重度持续性哮喘患儿的焦虑性障碍和焦虑、抑郁症状更明显;并对 82 例中度到重度的哮喘患儿的研究中发现,其主要存在的情绪障碍是广泛性焦虑障碍。同时国内学者研究发现,情绪应激是哮喘患儿的一种重要的刺激物,焦虑可以是支气管哮喘发作加剧的触发因素。因此儿童支气管哮喘已被肯定是心身疾病,可以引起儿童人格内向型的发展,支气管哮喘患儿比正常儿童更加消极,日常生活缺乏规律性,且对外界刺激缺乏冷静思考、活动水平升高,注意力易分散。因此,心理治疗在儿童支气管哮喘方面与药物治疗同样重要。随着医学模式的变革,结合 WHO GINA 方案的贯彻实施,目前已认识到药物治疗不是治疗哮喘的唯一途径,必须全面考虑生物、心理及社会环境因素在哮喘防治中的作用。忽视心理行为因素可能是哮喘治疗效果不满意的一个重要原因。欧美发达国家对心理治疗十分重视,有专业从事心理治疗的临床心理学家,但在国内尚缺乏重视和经验。

缺乏支气管哮喘知识及恰当的管理是导致支气管哮喘高发病率和高病死率的重要因素。调查发现家长知识的缺乏主要表现在哮喘的预防、用药及管理几方面。目前无论在国内还是在国际上,提倡儿童支气管哮喘的自我管理和控制,目的在于有“个体化”的治疗。在漫长的治疗过程中,患儿和患儿家长对支气管哮喘发病机制的认识、对治疗方案的依从性、对支气管哮喘病情的自我监测及能否正确应用吸入气雾剂等因素,对支气管哮喘治疗的疗效和预后极为重要。因此,GINA 方案中十分强调对支气管哮喘患儿及家长的教育,要求医生与患儿及其家长之间建立密切的“伙伴关系”,从而能减少或消除患儿及家长认识上的一些偏差或误区。

目前我国哮喘防治工作中还存在许多问题:如滥用抗生素治疗支气管哮喘、全身滥用糖皮质激素、未重视环境中致病因素的查找和避免。甚至在我国一些基层医院,儿科医生仍然把支气管哮喘的气道炎症误认为气道细菌性炎症而滥用抗生素治疗,将婴幼儿哮喘或儿童哮喘误诊为呼吸道病毒感染或支原体感染而误用抗病毒药物或抗生素,这主要是对支气管哮喘发病机制了解不够或对诊断重视不足有关,而且全身使用激素可造成许多儿童肾上腺皮质功能受到不同程度的抑制、免疫功能减退、引起代谢紊乱等不良反应。

虽然有许多问题得以解决,但到目前为止,对儿童支气管哮喘的认识仍有许多问题难以解决,如所有针对儿童支气管哮喘的诊断仅局限于临床诊断,难以确定其确切的病理变化;针对儿童支气管哮喘的治疗以对症为主,对治疗效果、疗程难以提前估测;儿童难治性哮喘的机制难以确定;以特异性免疫治疗为主的对因治疗的效果有极大的个体差异;儿童支气管哮喘早期预防及与成人慢性气道疾病的关系有待于进一步研究,这些仍需广大临床工作者不懈努力。

(曲政海 徐雷)

第二节 与哮喘相关的解剖学及组织学特点

儿童各年龄阶段其呼吸系统具有不同的解剖生理特点,而这些特点与呼吸道变态反应性疾病的发生、预后及防治有着密切的关系。因此,了解这些特点有助于疾病的诊断、治疗和预防。临床上以环状软骨下缘为界,将呼吸系统分为上、下呼吸道两个部分。上呼吸道指鼻旁窦、鼻腔、咽及耳咽管、喉等部位;下呼吸道指气管、支气管、毛细支气管及肺泡。

一、儿童上呼吸道解剖学特点

儿童上呼吸道是气体进出的通道,起着对气体滤过、加湿、加温的功能,有保护气道的作用。包括鼻、咽及喉部。

(一)鼻

鼻可分为外鼻、鼻腔和鼻窦三部分。鼻的骨架由上侧及外侧的软骨所组成。在鼻腔的上方、上后方和两旁,由左右成对的四对鼻窦环绕,鼻腔和鼻窦位于颅前窝、颅中窝、口腔及眼眶之间,相互之间仅一层薄骨板相隔,故严重的鼻外伤可伴发其周围结构的外伤,鼻部疾病亦可向邻近器官扩散。在儿科气管插管或软式纤维支气管镜多从外鼻和鼻腔插入。

婴幼儿时期头面部发育不足,鼻道相对短小、狭窄,初生儿几乎无下鼻道。此后随着面部、颅骨及上颌骨的发育,鼻道逐渐加宽增长,直至4岁左右才开始形成。

儿童7~8岁时,鼻部外形接近于成人。一般来说,从出生到成人,鼻的发育有3个高峰:从出生到1岁发育迅速,后缓慢;至学龄前再迅速发育,几乎达到出生时的2倍,再转为缓慢期;青春期后又出现另一个高峰,近出生时的3倍。

鼻腔是位于两侧面颅之间的腔隙,以骨性鼻腔和软骨为基础,表面衬以黏膜和皮肤而构成。鼻腔是顶狭底宽、前后径大于左右两侧的不规则狭长腔隙,前起前鼻孔,后止后鼻孔通鼻咽部。鼻腔由鼻中隔分为左、右两腔,前方经鼻孔通外界,后方经鼻后孔通咽腔。每侧鼻腔可分为鼻前庭和固有鼻腔两部分。当冷空气进入鼻腔,鼻甲和鼻道黏膜下血管像暖气片一样对其起到加温作用。据测试:0℃的冷空气经鼻、咽进入肺部,温度可升至36℃,与人体正常体温基本接近,可见鼻腔对冷空气具有明显的加温作用。婴儿期缺少鼻毛,鼻黏膜柔嫩,极易于感染。黏膜富于血管组织,感染时黏膜充血肿胀可使鼻腔更加狭窄,甚至闭塞引起呼吸困难。黏膜下层缺乏海绵组织,随着年龄增长逐渐发育,至青春发育期达高峰。因此婴儿很少发生鼻出血,6~7岁后鼻出血较为多见。

2001年Bousquet总结了呼吸系统过敏性疾病研究现状后,提出了“一个气道,一种疾病(one airway-one disease)”的概念,由于鼻腔与气管支气管相通,因此鼻腔内由于吸入过敏物质或抗原后也会引起一些炎细胞浸润如嗜酸性粒细胞、激活T细胞,组织细胞如上皮细胞等,并且上述细胞可以通过释放各种炎性介质和细胞因子而引起鼻腔的炎性反应。常见的病理特点为:鼻上皮的损伤、血管通透性增加,组织水肿,腺体过度分泌异常,层结构紊乱、增厚,肥大细胞及嗜酸性粒细胞数目增多。随着病情加重,鼻黏膜增厚、腺体增生、组织水肿、血管扩张、血管渗漏、黏液高分泌和广泛的扩张,同时,通过释放炎性介质、细胞因子和生长因子,这些因子可以使炎症持续,导致气道炎症慢性迁延,进一步加重可以使结构发生改变。小儿由于鼻腔结构不同于成人的特点,接触过敏物质后更容易引起鼻黏膜的充血,鼻腔血管的水肿,引起

儿童支气管哮喘

鼻塞、咳嗽、流涕等卡他症状。

常规免疫治疗时皮下注射变应原浸液,淋巴系统的免疫活性细胞被激活,产生封闭性的IgG类抗体(循环性抗体),它不致敏患者,当封闭抗体达到一定水平时,患者的临床表现就得到一定程度的改善,是为全身免疫应答,这种循环性抗体可在患者血清中测出。免疫治疗的机制是极为复杂的,目前还没有完全被阐明,封闭性IgG抗体的产生只是其中一个侧面,还是特异性抑制IgE抗体的升高。近年来的研究还发现免疫治疗还可以使鼻黏膜中的嗜酸性粒细胞和肥大细胞减少,这可能是免疫治疗作用于T淋巴细胞,使IL-4、IL5-的产生减少, γ -干扰素产生增多的缘故。

鼻腔局部免疫治疗时,鼻内喷入变应原浸液,鼻黏膜下的免疫活性细胞被激活,产生封闭性的IgA类抗体(分泌性抗体)。这种IgA类抗体不像循环中的封闭性IgG类抗体具有明显的免疫特异性,这是为什么在进行鼻腔局部免疫治疗时对所用的变应原以外的其他变应原也具有非特异性减敏作用的原因。

(二)鼻窦

婴幼儿鼻窦发育未成熟,上颌窦及筛窦出生时虽已形成,但极小,2岁后才开始发育,至12岁才发育充分。额窦在1岁以前尚未发育,2岁时开始出现。蝶窦出生即存在,5~6岁时才增宽。一般左右成对,共有四对,为上颌窦、筛窦、额窦和蝶窦。窦的大小和形态各有不同,常有发育变异,鼻窦内黏膜与鼻腔黏膜相连续,各窦均有窦口与鼻腔相通,按其解剖位置和窦口的所在部位,可将鼻窦分为前后两组,前组鼻窦包括上颌窦、前组筛窦及额窦,均开口于中鼻道;后组鼻窦包括后组筛窦、蝶窦,前者开口于上鼻道,后者开口于蝶筛隐窝。由于婴幼儿鼻窦发育较差,故易患上呼吸道感染。婴幼儿期虽易患呼吸道感染,但不易发生鼻窦炎。

鼻腔与鼻窦相连续,鼻腔的变态反应不仅累及鼻腔,还可以波及鼻窦。并且由于鼻窦口处鼻道复合体发生水肿,使鼻窦引流不畅,鼻窦内分泌物出现积存现象,可以继发感染,形成细菌性鼻窦炎。即使没有继发感染,临床上还可以诊断为慢性(变应性)鼻窦炎。儿童过敏性鼻炎伴复发性(或)慢性鼻窦炎,可以选择的治疗方法,包括上颌窦穿刺冲洗(根据具体情况,酌情掌握)、2%盐水鼻腔冲洗、腺样体切除术、内镜下鼻窦手术。

(三)咽

咽分为鼻咽部、口咽部和喉咽部三部分。鼻咽部是咽的最上段,又称上咽部,它的上后方是颅底,鼻咽向前经后鼻孔与鼻腔相通,下方接口咽部。在鼻咽侧壁上有一个小圆孔,叫咽鼓管口,由此直接通向中耳(鼓室)。在鼻咽顶部与后壁交界处,有一圆形像小山丘样的淋巴结构叫增殖腺(又称腺样体),有防御病菌的作用,这在幼儿时期尤为重要,但随着年龄的增长,腺体逐渐萎缩。在儿童时期,增殖腺如过于肥大,可以堵塞后鼻孔,影响呼吸,是儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的主要原因。

口咽部位于鼻咽部下方,前面以咽峡为界与口腔相通,下部至舌骨与喉部相通。咽门又叫咽峡,是口咽部最狭窄处,上界为软腭、悬雍垂,底部为舌根部,两侧前为舌腭弓(简称前弓),后为咽腭弓(简称后弓),两弓之间是腭扁桃体。口咽后壁黏膜上有数个淋巴滤泡。腭扁桃体为最大的集结淋巴组织,早期腺体及血管组织均不发达,至1岁末随着全身淋巴组织的发育而逐渐增大,4~10岁时发育达最高峰,至14~15岁时又逐渐退化。故扁桃体炎在1岁以内婴儿少见,多发生在学龄儿童。扁桃体具有生产、供应和储存抗原反应前驱细胞的作用,有一定防御、免疫功能。对单纯性扁桃体肥大者主张无须手术摘除,如果腺窝处有细菌潜伏形成慢性感

染病灶,不易控制者,可考虑手术。

扁桃体位于呼吸道和消化道的起始部,作为免疫器官受到抗原刺激后才开始分化增殖。具有细胞免疫和体液免疫功能,扁桃体淋巴滤泡生发中心内有滤泡树突细胞,相似于皮肤中的朗格汉斯细胞,为抗原传递细胞,与抗原抗体复合物有高度的亲和力,可诱导持续的免疫反应。同时研究发现扁桃体表面的一种 γ 淋巴细胞是特异性的针对扁桃体内的抗原和微生物进行反应的细胞,在反复发作性的扁桃体炎患者扁桃体表面上皮细胞中参与免疫反应,目的是清除感染的细菌,并使炎症反应局限在扁桃体范围内。肥大细胞是前炎症性免疫细胞,存在于不同的器官中,其组织特异性、异质性不完全相同,但是国外学者观察发现人扁桃体的遗传型特征和功能特征与肺组织的肥大细胞就有相似性。肥大细胞崩解释放出颗粒以及颗粒中的物质(组胺、肝素、TNF-a),可在组织内引起速发型过敏反应性炎症,引起支气管痉挛,诱发哮喘的发作。

咽后壁间隙组织疏松,当该处淋巴组织感染后可发生咽后壁脓肿,临床多见于1岁以内的婴儿。

咽喉是咽部的最下一段,上通咽部,下连食管,前壁上部是舌根和会厌,前壁下部以喉口通往喉前庭。在咽喉部两侧,各有一个较深的、形如梨状的小凹陷,叫梨状窝,它有促进食物顺利通过、进入食道的作用,但也是异物容易发生的部位。

(四)喉

喉为咽的下段,包括会厌、喉腔、声襞、前庭襞及喉室。喉上连喉咽,下接气管,为呼吸与发音的重要器官。喉的支架由3个单一软骨——甲状软骨、环状软骨和会厌软骨;3对成对软骨——杓状软骨、小角软骨和楔状软骨构成,并借助韧带、喉肌及黏膜构成的锥形管状器官。

1. 喉腔 上起自喉入口,下达环状软骨下缘并接气管,由室带与声带分隔为三区。

(1)声门上区(supraglottic portion):位于室带之上,其上口通喉咽部,呈三角形称喉入口,声门上区前壁为会厌软骨,两旁为杓会厌皱襞,后为杓状软骨,介于喉入口与室带之间又称喉前庭(vestibule)。

(2)声门区(glottic portion):位于室带与声带之间。包括:①室带(ventricular band),又称假声带,左右各一,位于声带上方并与声带平行,由室韧带、肌纤维及黏膜组成,呈淡红色。②声带(vocal cord),位于室带下方,左右各一,由声韧带、声肌及黏膜组成,因缺乏黏膜下层,含血管少,在间接喉镜下呈白色带状,其游离缘薄而锐。两声带间的空隙称声门裂(rima vocalis),简称声门。声带张开时呈一等腰三角形,是喉腔中最狭窄的部分。声门前端称前联合(anterior commissure)。③喉室(laryngeal ventricle),开口于声带与室带之间的椭圆形空隙,其前端向上外伸展成喉室小囊(sacculus of larynx),内含黏液腺分泌黏液润滑声带。

(3)声门下区(infraglottic portion):声带下缘至环状软骨缘以上的喉腔,上部较扁窄,向下逐渐扩大为圆锥形并移行至气管,幼儿期此区黏膜下组织结构疏松,炎症时容易发生水肿引起喉阻塞。

2. 喉肌 喉肌分为内、外两组。喉外肌将喉与周围结构相连,可使喉体上升或下降,亦可使喉固定。二腹肌、茎突舌骨肌、下颌舌骨肌及颏舌骨肌,此组肌肉均附于舌骨之上,可使喉随舌骨上升而上提;胸骨舌骨肌、肩胛舌骨肌可使喉随舌骨下降而将喉拉向下。

小儿喉部相对地较成人长,为漏斗形,小儿喉部组织娇嫩、软骨柔弱,皮下组织松弛,富有血管及淋巴组织,易发生炎性肿胀。当小儿喉腔内肿胀1mm时,声门入口因肿胀,其通气面