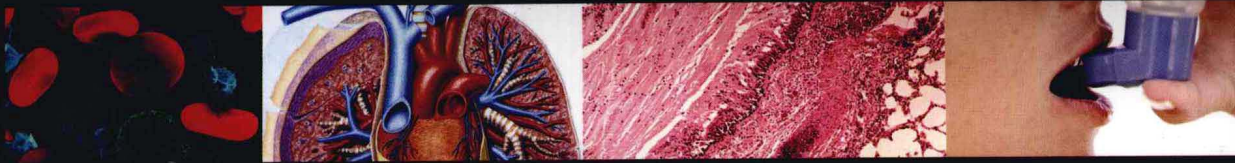


附危重疑难病例分析



呼吸危重病医学

Respiratory and
Critical Care
Medicine

主编 黄绍光 周新



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



呼吸危重病學

Respiratory and

Critical Care

Medicine 第二版 王辰 主編



附危重疑难病例分析

呼吸危重病学

Respiratory and Critical Care Medicine

主 编 黄绍光 周 新

副主编 万欢英 瞿洪平 杨 昆

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

呼吸危重病学/黄绍光等主编. —北京: 人民卫生出版社, 2011. 2

ISBN 978 - 7 - 117 - 13850 - 5

I. ①呼… II. ①黄… III. ①呼吸系统疾病 - 险症 - 诊疗 IV. ①R560. 597

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 242696 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

呼吸危重病学

主 编: 黄绍光 周 新

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010 - 59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010 - 67605754 010 - 65264830

010 - 59787586 010 - 59787592

印 刷: 三河市富华印刷包装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 27 插页: 1

字 数: 932 千字

版 次: 2011 年 2 月第 1 版 2011 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 13850 - 5/R · 13851

定 价: 59.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

编者

(按姓氏笔画排序)

- | | |
|-----------------------|-----------------------|
| 丁永杰 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) | 张杏怡 (上海交通大学附属第一人民医院) |
| 万欢英 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) | 张国清 (上海交通大学附属第一人民医院) |
| 马睿 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) | 张鹏宇 (上海交通大学附属第一人民医院) |
| 王晓斐 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) | 陆峥 (同济大学附属同济医院) |
| 方洁 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) | 陈虹 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) |
| 白冲 (上海第二军医大学附属长海医院) | 陈钦 (上海交通大学附属第一人民医院) |
| 过依 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) | 陈少贤 (温州医学院第一附属医院) |
| 刘嘉琳 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) | 陈宇清 (上海交通大学附属第一人民医院) |
| 江泓 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) | 欧阳金生 (温州医学院第一附属医院) |
| 汤葳 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) | 金先桥 (上海交通大学附属第一人民医院) |
| 李宁 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) | 周新 (上海交通大学附属第一人民医院) |
| 李敏 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) | 周剑平 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) |
| 李群 (上海交通大学附属第一人民医院) | 项轶 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) |
| 李庆云 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) | 胡家安 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) |
| 杨昆 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) | 倪磊 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) |
| 杨文洁 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) | 郭海英 (上海交通大学附属第一人民医院) |
| 时国朝 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) | 黄绍光 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) |
| 沈策 (上海交通大学附属第六人民医院) | 程齐俭 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) |
| 沈富毅 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) | 谢国刚 (上海交通大学附属第一人民医院) |
| 张旻 (上海交通大学附属第一人民医院) | 瞿洪平 (上海交通大学医学院附属瑞金医院) |

参与编写人员 (排名不分先后)

陈巍 冯耘 范亮 龚益 郭强 胡炯 李梅玲 吕红
钱嫣蓉 孙娴雯 谭若铭 唐帏 奚峰 王苓 王瑞兰 王蔚
姚福生 于沁 周金才 朱小敏 韩伟

前 言

危重监护医学 (critical care medicine) 是在由医务人员对危重疾病状态或严重损伤患者直接进行相关医学处理的过程中形成的一门医学科学。这种危重状态或急性损伤损害了一个或多个重要器官系统, 导致患者状况急切的或危及生命的恶化。呼吸系统疾病是加强监护病房 (ICU) 中面对的重要系统疾病, 并涉及危重病处理中的许多病理生理改变。我们编写呼吸危重病医学 (respiratory and critical care medicine) 是重点探讨各种呼吸疾病在病程中引起或并发的危及基本生命功能的危重状态和由其他各种原因引起的危重病状态中所涉及的严重呼吸生理与代谢障碍的监护和治疗。因为危重医学的最初雏形可以追溯到 1952 年在丹麦出现的灰髓炎流行。在当时的情况下, 为了通过气道处理应用正压通气, 减低因呼吸肌群麻痹的患者死亡率, 在医院特定的区域内通过医学生和家属护理相关人员给患者进行人工正压通气, 结果使死亡率下降了 40%, 部分使用铁肺呼吸支持者则下降了 90%。由于在抢救中常常需要通气处理和气道管理, 因而激励许多麻醉专科医师投身到这一领域, 组建了对危重疾病状态加强护理的设施。

随着 20 世纪 60 年代后科学技术的迅速发展和救治危重患者的需要, 先后发展了许多复杂的床边生理监测装置, 如心电监护仪、定时测量血压和呼吸、脉氧仪等生命指征的监测仪, 并由此发展了集中监护技术。生命支持技术如各种形式的呼吸机、电子除颤器和血液净化装置也相继出现。诊断仪器如计算机分层成像技术 (CT)、磁共振成像 (MR)、超声诊断仪器、自动化血、尿分析仪在临床上得到应用。建立在新技术基础上的危重医学, 在处理危重病人临床实践过程中, 认识到危重疾病状态的诊断和处理需要融入更多的技能, 吸引更多经过多种学科背景训练的临床医师进入危重医学领域, 去应用在危重疾病状态病人所需要的独特的复合技术。随着分科愈益细致, 各种以收治单器官功能不全为主的 ICU 也相继建立, 如心脏监护病房 (CCU)、呼吸加强监护病房 (RICU)、外科加强监护病房 (SICU)、神经外科加强监护病房 (NSICU), 婴幼儿加强监护病房 (PICU) 等。这些专业医师来自于不同专业背景。由于在早期形成的 ICU 中收治的患者主要为各种危重疾病状态所致的呼吸功能不全, 因而呼吸科医师也更多地涉及这些危重病病人的处理过程, 特别是在美国这个现象更明显, 在美国许多从事危重医学的医师是来自于内科学的呼吸病学专业, 其他也有来自于不同专业背景、麻醉医师、外科医师。美国胸病学会 (ATS) 官方杂志也于 1994 年改名为 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (AJRCCM)。在欧洲从事危重医学的医师以麻醉专业背景为多, 在意大利则仅有麻醉医师能合法从事危重疾病状态患者处理。欧洲呼吸科医师也在不断地涉足重病处理, 特别是使用无创通气支持设备, 建立了一些采用部分加强护理的监护单元。这些介于 ICU 和普通病房之间监护单元的有效性已经从临床和经济角度得到证明。因而, 近年来欧洲呼吸支持 ICU 也在不断增加。因此, RICU 可以认为是 ICU 中的一个重要组成部分和典型代表。本书的编辑即根据危重病医学发展的自然进程, 从呼吸病及呼吸病理生理的角度来审视我们面对的危重病患者, 他们的临床表现和他们的基础疾病背景、呼吸系统的病理生理受累间的相互关系; 危重疾病状态的改善既需要生命各个环节的有效

支持,同时也需要对因的针对性治疗;我们在救治过程中又能从这些角度、在诊断和治疗上给他们什么样的帮助。

由于危重医学的知识不断爆炸,从事危重医学的医务人员应该在不断扩张的知识领域中发挥很重要的作用。他们应该很好地将各种以循证医学为根据的方案和指南形成有用的指导诊断和治疗的临床具体措施。应以军事医学中的伤员轻重缓急分类的处理原则,在生理紊乱处理的黄金时间,抓住主要矛盾,使其快速加以逆转,使患者从危重疾病状态中存活下来。在本书中我们希望能临床各科、特别是从事危重医学的医务人员提供相关的信息。本书也收集了我们在临床实践中所遇到的部分呼吸系统出现的危重现象,以及有关系统疾病出现的危重呼吸系统并发症的病例,希望能提高我们对危重病的认识及相关处理。此次参加编写的作者,大多为工作在医教研第一线中青年医师,他们尽其所能地收集相关信息,结合自己在工作实践和理论学习中的积累,编写了相关的章节。由于参加的人员较多,我们协调能力有限,所涉及的专题的范围和深度不够,以及内容可能重复的地方均在所难免,希望得到大家的指正。

黄绍光 周 新

2011年1月28日

目 录

第一章 基本概念	1
第一节 呼吸道解剖结构和呼吸生理	1
第二节 机体抗感染免疫	6
第三节 呼吸危重病与营养支持	12
第四节 睡眠对呼吸危重病的影响	15
第五节 ICU 中的医学伦理	19
第二章 呼吸危重病监护	22
第一节 呼吸危重病的病情评估系统	22
第二节 呼吸功能测定	31
第三节 危重患者血流动力学和氧代谢监测	37
第四节 危重患者镇静、肌肉松弛和睡眠状态监测	42
第五节 危重患者血糖和凝血功能监测	45
第六节 氧化应激监测	48
第七节 危重患者的转运	50
第三章 呼吸危重病诊断	55
第一节 呼吸系统影像学在 ICU 患者中的应用	55
第二节 肺部感染的病原菌检查	64
第三节 生物标记物在 ICU 中的诊断价值	70
第四节 呼吸介入诊断技术在呼吸危重病中的应用	72
第四章 呼吸危重病治疗总论	78
第一节 心肺复苏	78
第二节 气道管理	80
第三节 无创机械通气	84
第四节 有创机械通气	93
第五节 低氧特殊治疗	138
第六节 危重患者血管活性药物的合理运用	141
第七节 酸碱平衡及电解质紊乱的纠正	144
第八节 抗微生物药物应用	147
第九节 重要呼吸系统药物使用	156
第十节 危重患者与肾脏替代治疗	163
第十一节 镇静、镇痛药物的选择	169
第十二节 营养支持治疗	172
第十三节 胸部物理疗法	179
第十四节 雾化治疗	181

第十五节 护理相关感染	183
第十六节 呼吸危重病心理支持	191
第五章 呼吸危重病各论	194
第一部分 呼吸急症和综合征	194
第一节 呼吸衰竭	194
第二节 急性呼吸窘迫综合征	209
第三节 大咯血	217
第四节 气胸与血胸	220
第五节 肺源性心脏病合并右心衰竭	222
第六节 外来物导致的气道机械性阻塞	229
第七节 肝肺综合征	230
第八节 闭锁肺综合征	233
第九节 Mendelson 综合征	234
第十节 Churg-Strauss 综合征	236
第二部分 理化因素相关的呼吸危重病	238
第一节 机械通气相关性肺炎	238
第二节 机械通气相关性肺损伤	241
第三节 肺辐射伤	247
第四节 肺化学性烧伤	249
第五节 高原性肺水肿	251
第六节 潜水病	253
第三部分 生物、免疫因素相关的呼吸危重病	255
第一节 重症肺炎	255
第二节 HIV 感染相关性肺炎	260
第三节 严重急性呼吸综合征(SARS)	265
第四节 侵袭性肺部真菌感染	273
第五节 慢性阻塞性肺疾病急性加重	277
第六节 急性危重哮喘	282
第七节 特发性肺纤维化急性加重	291
第八节 肺出血-肾炎综合征	294
第九节 弥漫性肺泡出血	295
第十节 肺移植急性排斥反应	297
第十一节 肺泡蛋白沉积症	299
第十二节 曲霉病	302
第四部分 凝血血管病变相关的呼吸危重病	306
第一节 肺栓塞	306
第二节 肺动脉高压	312
第五部分 神经肌肉相关的呼吸危重病	321
第一节 中枢神经系统疾病相关呼吸功能不全	321
第二节 神经肌肉疾病相关呼吸功能不全	324
第六部分 恶性肿瘤相关的呼吸危重病	328
第一节 上腔静脉综合征	328
第二节 急性肿瘤溶解综合征	330
第三节 恶性多浆膜腔积液	333
第四节 类癌综合征	335

第五节	肿瘤颅脑转移与脊髓压迫综合征	338
第六节	化疗药物相关性肺损伤	341
第七节	恶性血液疾病患者的肺部并发症	342
第六章	呼吸重症监护的技术和操作	348
第一节	颅内压监测	348
第二节	心脏除颤	349
第三节	Swan-Ganz 气囊漂浮导管的应用	350
第四节	气管内插管	352
第五节	深静脉置管	354
第六节	动脉穿刺插管术	355
第七节	支气管肺泡灌洗	356
第八节	胸膜腔穿刺术	357
第九节	心包腔穿刺	358
第十节	腰椎穿刺术	358
第十一节	腹腔穿刺术	360
第七章	呼吸危重病例分析	362
病例 1	重症甲型 H1N1 流感病毒感染并多脏器功能障碍	362
病例 2	吉兰-巴雷综合征合并急性呼吸衰竭	365
病例 3	吉非替尼相关药物性肺损伤	367
病例 4	肺脓肿合并脓胸	369
病例 5	气管、支气管曲霉病伴呼吸困难	371
病例 6	弥漫性肺病变伴急性呼吸衰竭	375
病例 7	系统性红斑狼疮, 狼疮性肺炎, I 型呼吸衰竭	377
病例 8	特发性肺间质纤维化急性加重	378
病例 9	药源性肺栓塞	382
病例 10	急性脊髓损伤	384
病例 11	隐源性机化性肺炎	386
病例 12	重症支气管哮喘急性发作、呼吸衰竭	389
病例 13	伴二系下降的急性呼吸衰竭	391
病例 14	两肺弥漫性粟粒影伴软组织及颅内病变	392
病例 15	气胸合并阻塞性肺不张	399
病例 16	肺泡蛋白沉积症	401
病例 17	肺炎表现的细支气管肺泡细胞癌	402
病例 18	HIV 和肺气肿	405
病例 19	呼吸困难、水肿、顽固性低钾血症	407
病例 20	射频消融术后左上肺静脉狭窄伴血栓形成	409
病例 21	急性淋巴细胞性白血病异体造血干细胞移植后并发弥漫性肺泡出血	413
附录一	ICU 重要药物应用方法	416
附录二	专业学会及文献网站	422

第一章

基本概念

第一节 呼吸道解剖结构和呼吸生理

一、概论

呼吸系统将空气带入肺内和混合静脉血结合,使得组织能从循环血中摄取 O_2 , 排出 CO_2 , 进行组织呼吸。除此基本功能外,肺还有其他功能如维持液体平衡、内环境酸碱度,清除吸入颗粒和有机体,从循环中滤过微粒,对某些药物和酶进行代谢。它也是麻醉气体及其他治疗药物摄入的转运载体。吸入气体(含多种有机体、颗粒和相应气体成分)和肺泡上皮(其总面积可达身体面积的3倍)的紧密接触,不仅能产生有效的气体交换,也可因有害成分反复作用造成对肺的损害,使得有害物质吸收入体内。因而对肺解剖结构的认识,为充分了解肺的正常功能和危重疾病状态时的病理生理将有很大帮助。

(一) 呼吸道解剖结构 传导气道:通常以环状软骨下缘为界,可将气道分为上、下呼吸道两部分。上呼吸道由鼻、咽和喉组成;下呼吸道包括从气管起直到终末细支气管的整个支气管树。从气管到终末细支气管是气体的传导部分。从呼吸性细支气管到肺泡为气体的交换部分。气道包括气管、总支气管、叶支气管、细支气管,一直分布到肺泡,共分23级。

鼻部气流阻力占气道总阻力的50%。鼻除作为气体部分通路外,其鼻黏膜有丰富的血液供应,鼻甲接触面积大,能对吸入气体进行加温、湿化和净化抗菌。在对人工气道进行湿化时,24小时吸入气体约10000L,需液体约0.75L。

咽分为鼻咽、口咽和喉咽三部。口咽部有上、中、下三个环形收缩肌和两个纵行肌环绕,它们的协调动作保证吞咽完成,防止食物误入气道。食物和气体通道的交叉是水生动物的进化过程中因需要而形成。喉上与喉咽、下与气管相连,是呼吸道

和发音器官。会厌封闭喉口,防止食物进入气道内。喉肌收缩,关闭后鼻孔,避免异物反流至鼻腔内。神经损伤后就会阻止声带外展和内收,最常见引起声带麻痹的是左喉返神经损伤。

气管沿内后方向下行到达纵隔内隆嵴分叉为左右总支气管。其间夹角成人成 $55^\circ \sim 65^\circ$,小儿为 $30^\circ \sim 80^\circ$,变异范围在 $50^\circ \sim 100^\circ$ 。气管腔呈扁圆形,成人平均长度 $10 \sim 12\text{cm}$,直径 $1.8 \sim 2.4\text{cm}$,横径稍大于矢状径,气管长度随呼吸及头部运动有改变。气管的后壁由含有平滑肌纤维的膜性组织组成膜部。食管直接在其后方和脊柱分开。通常,胸外气道狭窄主要引起吸气受阻,吸气流速降低;而胸内气道狭窄则引起呼气流速减慢。总支气管的结构与气管相类似,但软骨环较小。右总支气管较左总支气管短而陡直,平均长 $1 \sim 2.5\text{cm}$,异物易进入右总支气管。

整个支气管树的各级分支总截面积逐渐增大。气道阻力主要位于大气道。直径 2mm 以下的气道称为小气道,大约相当于第七级以下的小支气管和细支气管。小气道具有如下的特点:①管壁薄:炎症易波及气道全层及其周围组织;②管腔细:易因分泌物黏稠等而致阻塞;③软骨缺如:易扭曲、变形和闭合;④纤毛减少或消失:微生物、尘埃等易沉积在黏膜上;⑤总截面积大:气流速度缓慢,以层流为主,气流阻力下降,有利于吸入气体在肺内的均匀分布,小气道阻力仅占总气道阻力的20%左右,因而即使阻力明显增高,也很难用测定气道总阻力的方法来发现;⑥平滑肌相对丰富:在神经体液作用下,通过小气道平滑肌的舒缩,改变小气道口径,有利于通气、血流比值的调节。

(二) 肺及其终末呼吸单位 肺脏位于胸膜腔中,是具有弹性的海绵状器官,类似圆锥形,上端称肺尖,下端为肺底。肺底与膈肌上部的膈胸膜相连。肺内侧称纵隔面,与纵隔相依附。肺门是支气管,肺动、静脉,神经和淋巴管进出的通道。

腺泡为终末细支气管以下的单位,是终末呼吸单位,包括两根呼吸性细支气管。每根再分级3次,最后

形成肺泡管、肺泡囊和肺泡,是进行气体交换的唯一场所。

肺泡为多面型薄壁囊泡,平均内径 $250\mu\text{m}$ 。一面与肺泡囊、肺泡管相通,其他各面则与相邻的肺泡相连接。肺泡腔表面积的 95% 由 I 型肺泡上皮覆盖。主要功能为气体从肺泡到毛细血管的弥散。电镜下细胞内可见胞液小囊。I 型肺泡上皮间的连接非常紧密,限制肺泡间质中的液体和蛋白样物质逸入肺泡腔,也防止肺泡腔内的液体和物质进入间质内。I 型肺泡上皮在致病因素作用下,容易损伤脱落。I 型细胞无进行有丝分裂增生能力,不能自行修复补充,故损伤后须由 II 型细胞的分裂,增殖来补充。

II 型肺泡上皮占总肺泡面积的 5%,数目较 I 型肺泡上皮多。它们聚集在肺泡角落。II 型肺泡上皮有较强的分泌代谢活动,板层小体内含有磷脂、蛋白质、黏多糖,成熟后释入肺泡腔内,成为肺泡表面活性物质。在慢性损伤时肺泡可能完全为 II 型上皮细胞覆盖,其胞膜较正常为厚,细胞器亦较多,在一定程度上降低了气体的弥散能力。II 型上皮细胞过度增生,也使气体交换面积减少。在分泌基底膜成分中也可能起作用。

表面活性物质由 II 型肺泡上皮细胞产生,将肺泡上皮内面和肺泡气分隔,降低在呼气时的表面张力,减少肺泡扩张做功。此外,它还有防水的重要作用,显著增加液体从肺泡间质逸出到肺泡腔的压力。而且当液体已进入肺泡后,疏水表面能将其裂解为水滴,聚集在不规则肺泡表面的角落。小滴本身表面张力产生的压力就足以使液体即使在存在渗透压梯度的情况下仍能返回间质。

(三) 肺脏血液循环 肺脏有两组血管,肺循环的动静脉为气体交换的功能血管,体循环的支气管动脉是气道和胸膜的营养血管。肺循环的特点为压力低($22/8\text{mmHg}$),血流量大(等于心排血量)。

在呼吸性细支气管水平静脉丛与肺小动脉网丛相连接,进入肺静脉,支气管壁和邻近组织的静脉丛连合成为支气管肺静脉,亦流向肺静脉进入左心房,来自气管、叶、段支气管壁的静脉丛,成为支气管静脉,回流至右心房。

肺血管间的交通支:在肺动、静脉与支气管动脉、静脉两种循环系统间,有潜在交通支,使肺循环和支气管循环间的血流量保持平衡。在支气管动脉阻塞时,可以通过交通支代偿,防止肺组织缺血。在肺动脉高压时,亦可通过交通支降低右心压力。

(四) 肺脏的淋巴系统 肺内有丰富的淋巴组织,可分为淋巴管丛和淋巴样组织结构。支气管淋巴结见于肺叶支气管的初级分支,围绕总支气管的淋巴结在肺根成簇。位于气管分支外侧和下部的淋巴结,

分为气管、支气管上下两组,下组位于气管隆嵴的下方。

(五) 肺的神经支配 肺脏的神经由内脏运动和感觉两类神经支配。交感和副交感神经属内脏运动神经。主要分布于支气管的腺体、平滑肌及肺血管的平滑肌,调节支气管腺体的分泌和平滑肌的舒缩及肺管的血流量。内脏的运动和感觉神经共同维持肺脏的正常呼吸。

(六) 胸膜和胸膜腔 胸膜被覆于肺表面及胸廓内面,覆盖于肺表面的称为脏层胸膜,衬于胸廓内面的称为壁层胸膜。脏壁层胸膜在肺根部的相应的组织结构上返折会合成封闭式胸腔。两层胸膜间密闭腔隙称为胸膜腔。胸膜腔左右独立。腔内含有少量浆液,具有减少胸膜间摩擦,润滑胸膜的作用。两层胸膜在肺根部还融合成为一片向下的肺韧带,固定着肺脏。生理情况下,胸腔内压为负压。

(七) 纵隔 纵隔位于胸腔中部、两肺之间的间隙位置中,纵隔中除有心脏、大血管、气管和食管外,还有丰富的神经、淋巴组织、结缔组织等。纵隔中的结缔组织向上与颈结缔组织,向下经膈肌裂孔与胸膜外结缔组织相连。

(八) 横膈 横膈封闭着胸廓下口,为胸腹腔之间能活动的扁平肌腱膈,也是主要的吸气肌。在呼吸运动中,膈肌运动幅度最为重要。膈肌和肋间外肌为呼吸主肌,吸气效率取决于肺的容积和吸气肌的扩展和收缩。

二、呼吸系统的生理功能

人体与外界环境之间进行氧和二氧化碳气体交换过程称为呼吸生理,以提供组织新陈代谢所需的 O_2 , 排出其代谢产物 CO_2 。肺呼吸通过肺通气(环境空气与肺泡之间)和换气(肺泡与肺毛细血管)来完成 O_2 和 CO_2 的气体交换;组织呼吸为组织细胞与血液之间的气体交换;肺与组织呼吸之间需循环系统的配合,运输血液中的 O_2 和 CO_2 至组织和肺,以完成整个呼吸生理过程。

(一) 肺的通气 呼吸道是肺泡与外界环境的通道,肺泡是肺泡气体与血液进行气体交换的场所,而胸廓节律性呼吸运动,产生胸腔压力周期的变化,使肺泡气道压与大气压产生压力差,形成通气的呼吸动力。肺通气是肺与外界环境之间的气体交换过程,气体进出肺取决于两个方面因素的相互作用,即推动气体流动的动力和阻止其流动的阻力。前者必须克服后者方能实现肺通气。

1. 肺通气的动力 肺通气的原动力为呼吸运动,引起呼吸运动的肌肉为呼吸肌。其中吸气肌使胸廓扩大产生吸气动作,主要有膈肌和肋间外肌。呼气肌作

用相反,主要是肋间内肌和腹壁肌。此外,还有一些辅助呼吸肌,如斜角肌、胸锁乳突肌和胸背部的其他肌肉等,在用力呼吸时才参与呼吸运动。

2. 肺通气的阻力 肺通气的阻力包括弹性阻力和非弹性阻力。前者包括胸和肺的弹性阻力,为平静呼吸时的主要阻力,约占总阻力的70%;后者包括气道阻力,惯性阻力和组织的黏滞阻力。约占总阻力的30%,其中又以气道阻力为主。健康人,平静呼吸时的总气道阻力主要发生在鼻腔(约占总阻力50%)、声门(约占25%)及气管和支气管(约占15%)等部位,仅10%的阻力发生在口径小于2mm的细支气管。气道阻力受气流流速,气流形式和管径大小的影响。

3. 肺通气容量 肺通气容量包括:①潮气量(V_T):每次呼吸时吸入或呼出的气量;②补吸气量(IRV):静息吸气末还能用力吸入到肺内的气体量;③补呼气量(ERV):静息呼气后还能用力呼出的气体量;④残气量(RV):尽力呼气后还存留在肺内的气体量。健康成人 V_T 平均500ml左右,睡眠时略减少,疾病或运动时随代谢率的改变相应增加。需求增加时主要应用IRV来增加 V_T 。

无效腔是指未能参加气体交换的肺单位。生理状态下,呼吸道无效腔分为解剖无效腔和肺泡无效腔,统称为生理无效腔。解剖无效腔指鼻腔、口腔、气管、支气管中的气量,约150ml。肺泡无效腔气量,是指进入有通气作用而无肺泡毛细血管血流的肺泡气量,或进入肺泡的超过肺泡周围毛细血管所需氧合的气量。健康人解剖无效腔与生理无效腔相近。在健康人,生理无效腔/潮气量的比值多低于30%,严重支气管肺疾患时,可增加至60%~70%。解剖无效腔受体型、年龄、头颈姿势、呼吸类型和药物的影响。吸气时胸部容量增加可引起因肺压升高、牵拉肺实质和气道而增加解剖无效腔。通常吸气末肺容量增加1L时,可使解剖无效腔增加20ml。

肺部疾病时,肺泡无效腔的变化大部分是由于通气血流关系异常造成,所有引起肺血流异常减少的因素均可增加肺泡无效腔。如失血或其他原因引起肺动脉压明显降低时,肺非重力依赖区的血流将明显减少,引起气体交换不充分,增加肺泡无效腔。高水平呼气末正压机械通气时,肺泡内压可压迫肺泡壁毛细血管,减少血流,增加肺泡无效腔,但从直立位转为仰卧位后可使肺血流分布趋向均匀,减少肺泡无效腔。

肺泡通气也称有效通气,是每次吸气时进入具有气体交换功能肺泡的气体总量。

每分钟肺泡通气量(V_A) = 每分钟呼吸频率(f) × [潮气量(V_T) - 无效腔气量(V_D)]。

其大小和呼吸深度、潮气量有关。一般地,保持呼吸频率不变时,呼吸表浅,潮气量低,每分钟肺泡通气

量就低,反之就增大。无效腔量变化常由呼吸类型改变引起,而且大多数为频率变化的结果,如果潮气量保持不变,无效腔量必然随频率加快而增加。肺疾病时,可因病理生理的不同改变而影响 V_T 和 f 。慢性阻塞性肺疾病伴有气道阻力增加,需增加每分钟通气量时通气类型应增大 V_T 和尽可能减少 f 以减少呼吸功。相反,限制性肺疾病扩张受限时,呼吸类型采取浅快呼吸来减少呼吸功。

4. 肺静态容量 肺静态容量包括功能残气量(FRC),即静息呼吸后存留在肺内的气体量;深吸气量(IC)为静息呼气末未能尽力吸入到肺内的气体量,是 V_T 和IRV之和;肺活量(V_C)定义为深吸气末能呼出的最多气体量,为 V_T 、IRV和ERV之和;肺总量(TLC) = V_C + RV,为尽力吸气后肺内含有的全部气体量。FRC具有缓冲呼吸周期中 P_AO_2 和 P_ACO_2 波动的功能,保证气体交换的连续性。但过多则可因其稀释吸入的环境气体,即降低 P_AO_2 和升高 P_ACO_2 ,而影响气体交换效率。

直立位转为卧位后,静脉回流增加,血液进入胸腔增多,腹腔内脏重量移向膈肌和头部方向,肺容量及其组分发生变化, V_C 、FRC、ERV略有减少,而IC和IRV会轻度增加。

(二) 换气功能 肺的换气功能即肺泡气与肺毛细血管血液之间的气体交换,以弥散功能表达。

1. 弥散功能 在对流运动减弱时,气体分子的运动靠压力差通过弥散完成。被动弥散是肺泡和血液中气体交换的唯一机制。气体弥散量的大小,取决于肺泡毛细血管膜的弥散面积、弥散距离、膜的通透性、肺血液循环状况、通气/血流(\dot{V}/Q)比、呼吸膜两侧的分压差、气体在血液内的溶解度及气体分子量的大小。肺泡导管和肺泡表面的气体交换靠气相弥散,肺泡气中 CO_2 弥散速度仅为氧的85%,但在0.5mm距离内,80%的 O_2 和 CO_2 均可在0.002秒内达到平衡。由于肺泡平均直径仅0.1mm,所以正常肺泡内的气相弥散不会存在问题。但当因肺气肿而使肺泡直径明显增大时,可出现气相弥散功能减退。肺泡表面和红细胞之间的气体交换称为液相交换,由于 CO_2 在血液中的溶解度比 O_2 大得多,所以其弥散速度比 O_2 大20倍。因此,弥散功能障碍时,主要影响肺泡气中 O_2 的弥散,而对 CO_2 影响较小。

虽然 CO_2 液相弥散速度比 O_2 大20倍,但 CO_2 的驱动压(肺泡与毛细血管压力差)仅为0.8kPa(6mmHg)左右, O_2 的驱动压比其高8倍,减少了绝对弥散率的差别。此外 H_2CO_3 分解成 CO_2 和 H_2O 的速度较慢,最后 CO_2 的绝对弥散率可能比 O_2 低。尽管如此,健康人肺泡和血液 PCO_2 在0.75秒内也能达到平衡。如果出现动脉肺泡 CO_2 差($P_{A-a}CO_2$)往往是混

合静脉血流过无通气肺泡的结果。此外,呼吸调节系统对 PaCO_2 升高非常敏感,可迅速增加 V_A 来保持 PaCO_2 在正常范围内。

肺泡动脉血 PO_2 差($P_{A-a}\text{O}_2$)增大或低氧血症会发生在弥散功能严重受损或心排血量明显增加后(运动时),血流通过肺毛细血管的时间缩短,进而肺泡和毛细血管 PO_2 平衡不充分。另外,运动时,还可因 O_2 耗量增大而降低混合精密血氧含量和 PO_2 ,增大 $P_{A-a}\text{O}_2$ 。

2. V/Q 对肺换气的影响 肺的通气 and 血流量是肺气体交换的决定因素。由于重力的作用,肺的气流和血流分布存在不平衡,肺低垂区的血液灌流较其他部位更充分。

(三) 呼吸运动的调节 呼吸是一个复杂的行为过程,受中枢系统控制,调节通气,以维持人体代谢的需要和呼吸各个环节的需求。一方面,它有一个自动调控系统,持续保持动脉血的 pH 、 O_2 和 CO_2 分压在正常范围。这个调节相当精确,可适应主要的代谢需要或氧耗的快速需求改变。另一方面,呼吸系统还参与非呼吸目的的有关活动,如人类说话、咳嗽、唱歌、吞咽、呃逆、呕吐和排便等动作,可干扰该自动调控。危重疾病状态时人体的变化,发热、感染、休克等,都会影响到氧和二氧化碳的代谢,此时,为了适应这种代谢的变化,维持体内氧、二氧化碳和酸碱度的稳定,呼吸肌的运动也要作出相应的调节,而这种调节都是通过呼吸控制系统来完成的。控制呼吸运动通气的系统包括以下三方面:①感受器:机械受体与化学受体,作为反射环的输入部分,接受不同信号,传送到中枢调控器官;②呼吸中枢调控器:延髓、脑桥等,呼吸中枢综合并调节各种信息后产生神经驱动,它还受到脑桥上部影响的调节,如清醒程度、情绪及其他源于皮质的自主需求;③效应器-呼吸肌:膈肌、肋间肌、上气道扩张肌、腹肌等。接受神经驱动,形成肌力,作用到呼吸系统(肺、支气管、胸壁),从外界大气中吸进气体,进入肺泡,和血流产生气体交换。

1. 呼吸中枢调控器官 位于脑干,可分为两个部分。

(1) 中枢模式产生器:它起到一个时控装置的作用。皮质大多数区域对呼吸会产生抑制,皮质冲动和延髓性神经网络相互作用;也可直接下行到脊髓,调节自主呼吸活动。

(2) 神经元网络:在延髓水平存在两组随呼吸呈周期激活的细胞器。对延髓神经元产生斜升式吸气冲动,对上气道运动神经元则产生方波模式吸气冲动。吸气和呼气相关神经元相互抑制,呼吸节律主要取决于延髓不同呼吸细胞间的抑制和兴奋的相互作用。其他影响延髓活性的因素,还有来自较高中枢、化学感受器和迷走神经的神经冲动。由于皮质可暂时超过这些

调节机制,可进行一些自主呼吸活动,如讲话、叹息、吹奏乐器等。

2. 呼吸化学性感受器 化学感受器按其存在部位,可分为中枢性和外周性两类。中枢化学感受器位于延髓腹外侧浅表部位。外周化学感受器主要为主动脉体和颈动脉体。颈动脉体位于颈总动脉和颈内外动脉分叉处。主动脉体大部分分散在主动脉弓和肺动脉之间的血管外组织中。两者均参与呼吸和循环的调节,但颈动脉体主要调节呼吸,主动脉体则主要参与循环的调节。化学因素是指动脉血或脑脊液中 O_2 、 CO_2 和 H^+ 通过化学感受器调节呼吸运动,以维持内环境的相对稳定。

(1) 外周化学感受器:颈动脉体是调节呼吸的主要外周化学感受器,和体内任何器官组织相比是单位血流最高的区域,对动脉血化学成分改变最敏感。主要刺激因素是 PaO_2 下降。但化学感受器仅感受 PaO_2 ,与动脉血中的含氧量关系不大。低氧对呼吸中枢的直接作用是抑制,此可能与低氧使中枢神经元代谢障碍所致。低氧对呼吸的兴奋作用远不及中等程度的 CO_2 潴留。但在严重慢性阻塞性肺气肿,由于血中长期保持高浓度 CO_2 ,呼吸中枢对 CO_2 刺激敏感性已降低,此时低氧对外周化学感受器的刺激已成为维持呼吸中枢兴奋的重要因素,故不宜高浓度氧疗,以免解除低氧的刺激作用,导致呼吸抑制。

(2) 中枢化学感受器:人类动脉血 PCO_2 在静息和运动时于非常窄的范围内调节,受血流和 CSF 的 CO_2 和 H^+ 浓度改变影响。中枢化学感受器在 CO_2 通气反应中起主要作用。中枢性化学感受器直接与脑脊液接触, PCO_2 所致的通气增加,80% 由其调节。当动脉血 CO_2 分压升高时, CO_2 能迅速通过血脑屏障,使脑脊液 H^+ 浓度升高,刺激中枢化学感受器,由于 CSF 较血流缓冲能力低,因而 PCO_2 所致增加的 CSF 的 pH 较动脉血下降多,使延髓内呼吸神经元兴奋,过度通气,促进 CO_2 排出,使动脉血和 CSF 的 pH 趋向正常。 PaCO_2 很低时可发生呼吸抑制,因而任何原因所致的通气过度可促使产生周期性呼吸和中枢呼吸暂停,机械呼吸时出现的吸气肌抑制即可能与此有关。

因此,一定的 PaCO_2 对维持呼吸中枢兴奋和呼吸是必要的。但高 CO_2 潴留,也可使呼吸中枢抑制,此情况多见于慢性阻塞性肺疾病,且当 CO_2 积聚速度迅速增加时,会出现所谓 CO_2 麻醉。中枢化学感受器对 H^+ 的敏感性也比外周感受器高,但 H^+ 不易通过血脑屏障,限制血中 H^+ 对中枢化学感受器的作用。由于脑脊液中的碳酸氢根不易透过血脑脊液屏障,当脑脊液局部发生代谢性碱中毒或酸中毒,则代偿发生较慢。如因 CO_2 麻醉经机械通气治疗,当 CO_2 潴留纠正过

快,虽然血中 PaCO_2 降至正常,脑脊液呈碱性使呼吸抑制。

3. 呼吸的迷走神经反射调节

(1) 肺牵张反射:有三种反射可能和位于支气管和细支气管的牵张感受器相关,包括肺扩张反射、肺收缩反射和反常反射。当吸气超过通常的潮气量,其冲动沿迷走神经纤维传入延髓与脑桥的呼吸中枢,肺扩张反射抑制吸气神经元的活性,减少吸气努力的频率,使吸气受到限制,使吸气终止,转为呼气。

(2) 呼吸肌的本体感受性反射:肌纤维牵拉的刺激,使肌梭本体感受器将冲动经脊神经背根传至神经中枢,再由脊髓前角 γ 神经元传至肌梭,同时脊髓前角 α 运动神经元传达冲动到肌纤维,从而反射性地使呼吸运动增强。支气管哮喘发作,气道阻力增高导致呼吸肌负荷增加,经本体感受器传入冲动随之增加,使呼吸运动增强,保持通气量不致下降。

(3) J型感受器:存在于肺泡毛细血管旁,在肺毛细血管充血、肺间质水肿时受到刺激,J感受器冲动经迷走神经无髓C纤维传入延髓,引起反射性呼吸暂停或浅促呼吸,心动过缓、血压下降等。

(4) 咳嗽反射:咳嗽是由于延髓咳嗽中枢受到刺激引起,由多种机械性因素以及化学性因素诱发,咳嗽生理学的研究业已成为咳嗽反射发生机制研究领域的焦点。咳嗽反射始于气道迷走神经的刺激,引发咳嗽反射的感觉神经能够诱导发生器电位,而配体门控性离子通道以及G蛋白受体则参与了发生器电位的产生。刺激可来自呼吸系统以外的器官,但大部分来自呼吸道黏膜,经迷走神经、舌咽神经和三角神经的感觉纤维传入,所产生的神经信号经过喉下神经、膈神经和脊神经分别传到咽肌、声门、膈肌等呼吸肌,首先导致快速短促的吸气,膈下降、声门关闭,随即呼气肌、膈肌与腹肌快速收缩使肺内压迅速增高,然后声门突然开放,肺内高压气流喷射而出,冲击声门裂隙而发生咳嗽动作。

三、呼吸道防御功能

(一) 呼吸道的清洁过滤功能 在健康人,气道分泌物覆盖于气道表面,形成一有效屏障,可分隔细菌、有害物质,并通过纤毛有节律地摆动排除异物。呼吸道上皮及腺体细胞分泌的黏液,具有基础防御功能,包括黏液-纤毛运输、湿化、防水、隔离和抗菌作用。

气道清除黏液的基本方法是通过纤毛摆动,当纤毛功能绝对或相对不足时,则通过咳嗽等气流作用促进黏液排出。黏液清除受气道分泌物流变学性质、纤毛功能及局部机械因素影响。气道黏液是黏弹性液体,其流变学特征包括黏弹性(viscoelasticity)和黏滞度。气道黏液表现出液体的黏滞性和固体的伸缩性。

黏液的黏弹性与其纤毛清除、咳嗽清除率密切相关。纤毛清除率与弹性、黏滞度/弹性之比相关,而弹性过低则纤毛清除率下降。黏滞度是影响咳嗽效率的重要变量,过高或过低均不利于清除。黏附性为黏液附于固体表面的能力,用使两种物体分离的最小力表示,反映黏液的表面性质。黏液具有良好的黏附性才能起到保护细胞的作用,且可通过气流或纤毛摆动清除异物。对咳嗽清除效率而言,表面性质较黏滞性更重要。肺囊性纤维化患者痰液的黏弹性改变很小,而咳嗽清除率显著下降,如降低黏液黏附性,则咳嗽清除率明显上升。

气道分泌物的生物学特征也和黏液清除能力相关。气道黏液含95%的水分及5%的固性物,其中2%~3%为蛋白质和糖蛋白,脂质和无机盐各占1%。正常人气道表面液体是低渗的,上皮组织通过对多余水分中钠离子的重吸收,对分泌物含水量及浆液、黏液层比例进行调节。由上皮杯状细胞、黏膜黏液分泌的黏液糖蛋白代表了气道黏液的主要生化成分,影响气道黏液的流变学性质。

纤毛功能也是组成黏液纤毛清除功能的主要成分。在健康人,黏液-纤毛系统是清洁呼吸道上皮、保持气道无菌的唯一机制。纤毛数量、活力、协调性、黏液层及浆液层的厚度和流变学特征是影响其运输功能的因素。临床研究发现,感染可致纤毛摆动方向紊乱,即使纤毛结构及摆动频率正常,仍有黏液纤毛清除功能的下降,激素长期治疗,纤毛摆动恢复协调。

局部机械因素也起着一定作用,当黏液纤毛清除功能受到损害后,咳嗽起着重要的清除作用。咳嗽对正常个体黏液纤毛清除功能无影响,但对气道高分泌的COPD患者,它能通过气流作用补偿黏液纤毛系统损伤,可增加50%以上的作用。因为黏液是切变力依赖、时间相关性液体,咳嗽尤其是反复咳嗽可改变其流变学特征,从而有利于黏液清除。

(二) 表面活性物质 表面活性物质除可以减低肺泡表面张力,防止在静息经肺压时肺泡塌陷外,由于其在呼气末使表面张力降低,表面液层从肺泡移向细支气管,将微小颗粒带到黏液转运系统,提供了简单而有效的肺泡清除机制。

表面活性物质由肺泡II型细胞合成,含有磷脂、中性脂肪和至少四种不同特性的蛋白质,即Sp-A, Sp-B, Sp-C和Sp-D。现已知,除在生理功能上有促进表面活性物质所具有的表面活性特性外,这些蛋白还有重要的宿主防御作用。许多研究提示,来源于正常肺的表面活性物质对肺泡巨噬细胞有多种影响,包括趋化、增强吞噬和杀灭微生物。

正常表面活性物质也通过对吸入抗原所致的特异性T细胞介导的免疫反应和T细胞增殖的抑制,增强

肺局部非特异性免疫防御机制。表面活性物质也可影响中性粒细胞的功能,包括中性粒细胞的黏附。

(黄绍光 李敏)

建议阅读文献

1. 朱元珩. 呼吸系统的临床解剖学//罗慰慈. 现代呼吸病学. 北京:人民军医出版社,1997:3-26
2. Baun GL, Wolinsky E. Text book of pulmonary diseases. 5th ed. volume II. Boston: Little, Brown and Company, 1994
3. Seaton A, Seaton D, Leitch AG. Crofton and Douglas's respiratory diseases. 15th ed. Volume I. London: Blackwell Science, 2000

第二节 机体抗感染免疫

一、机体的抗感染免疫体系

抗感染免疫作为机体免疫的三大功能之一,是机体免疫系统识别和清除病原体的系列生理性防御机制。肺作为一个与外界环境相通的开放系统,具有气体交换、宿主防御、免疫、内分泌等重要生理功能。人类肺脏系统由固有免疫系统和获得性免疫系统两个相互关联的部分组成。

(一) 肺的固有免疫 肺的固有免疫包括肺部天然屏障功能、吞噬细胞的吞噬功能和一些体液成分的抗微生物功能。

1. 固有免疫的组成

(1) 气道上皮:气道上皮细胞之间的桥粒、紧密连接等,在维持气道上皮腔面完整性中起重要作用。紧密连接的气道上皮细胞腔面不能通过大分子物质和病原微生物,对离子的渗透性也相当有限,为防止微生物的入侵提供了一个有效的屏障。

(2) 吞噬细胞:哺乳动物的主要吞噬细胞是多型核白细胞(中性粒细胞)、单核细胞以及巨噬细胞(M ϕ),这些细胞被称为“专职”吞噬细胞,具有吞噬和消化各种颗粒的能力,对入侵微生物的识别和控制具有重大责任。“副专职”吞噬细胞包括表现出选择性吞噬能力的树突状细胞,它与巨噬细胞一起提呈抗原在诱导获得性免疫中起重要作用。

1) 巨噬细胞(M ϕ):分布于呼吸道-肺泡表面,是抗入侵微生物的第一道防线,主要功能包括:发现微生物入侵、对其作出反应并限制微生物扩散;招募其他免疫细胞到感染部位、在二级淋巴细胞激活中起辅助细胞的作用;在细胞介导的免疫中起效应细胞的作用及经由清除异抗原而参与体液免疫;在清除凋亡细胞及消除炎症反应中起重要作用。

2) 中性粒细胞:是涉及控制胞外细菌及真菌感染的主要效应细胞,也参与了对某些胞内细菌感染的控制。在感染的急性期,渗出的吞噬细胞以中性粒细胞为主,当转为慢性感染时,则以M ϕ 为主。中性粒细胞具有趋化作用、变形与黏附作用、吞噬作用和杀菌作用,在机体防御和抵抗病原体入侵的过程中起着重要作用。

3) 树突细胞(DC):主要作用是作为诱导免疫应答的辅助细胞,俘获并提呈抗原,以启动获得性免疫,并吸引其他免疫细胞到感染部位。DC源于髓系前体细胞和淋巴系前体细胞:前者涉及获得性免疫应答的诱导,后者则在外周耐受中发挥作用。髓系DC源自血液中的单核细胞,未成熟的细胞存在于大多数组织中,能够摄取和加工抗原;而成熟细胞则失去了这个能力,但在迁移到淋巴器官后获得了向初始T细胞提呈抗原的独特能力。

4) NK细胞:是一群缺乏T、B细胞特异性表面标志的淋巴细胞,曾称为裸细胞。它既不需要抗原刺激,也不需要抗体参与,能杀伤某些肿瘤细胞、某些病原微生物感染的宿主和同种异体细胞,且无MHC限制性。NK细胞在抗感染方面,主要针对的是胞内病原体,特别是病毒。

5) 嗜酸性粒细胞、肥大细胞和嗜碱性粒细胞:嗜酸性粒细胞(EOS)来自骨髓干细胞,成熟的EOS表面有IgE的低亲和力受体(Fc ϵ R II)。肥大细胞位于结缔组织和黏膜中,常定位于内外环境交界处如呼吸黏膜表面,而嗜碱性粒细胞正常情况下位于外周循环中。嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞在抗感染中主要对多细胞寄生虫例如蠕虫具有防御作用,肥大细胞也参与在这个过程中。在细菌感染时,肥大细胞可以通过表面的Toll样受体而被激活。寄生虫细胞壁的一种主要成分甲壳质可以诱导嗜酸性粒细胞的趋化。嗜酸性粒细胞、肥大细胞和嗜碱性粒细胞在抗感染的过程中,似乎入侵的病原微生物并不是它们的作用靶向,而其他组织如黏膜上皮,平滑肌和脉管系统却成为了它们所介导免疫反应的主要对象。

(3) 急性期蛋白和补体:急性期蛋白在感染早期由肝细胞合成,具有调理素的作用激活吞噬作用和活化补体系统。补体是存在于人血清与组织液中的一组经活化后具有酶活性的蛋白质。正常人支气管肺泡灌洗液中可测出C3~C9等补体成分。多种特异性和非特异性免疫机制可激活补体,C4和C5片段可停留在病原体表面,通过招募吞噬细胞或直接杀死病原体的方式,使病原体裂解或加速其清除;C3片段离开细胞表面介导炎症反应,还能通过补体级联末端的膜攻击复合物直接消灭病原体。

(4) 防御素(defensin):是呼吸道一种具有抗菌

活性的碱性多肽。人类则主要为 α -防御素和 β -防御素。 α -防御素主要表达于中性粒细胞颗粒, β -防御素存在于气管上皮、粒细胞和巨噬细胞也能产生。 α -防御素浓度较低, 自身不具有足够的杀菌能力, 但通过免疫监视作用将天然免疫和获得性免疫联系起来, β -防御素主要杀灭革兰阴性菌如大肠埃希菌、铜绿假单胞菌等。防御素的杀菌作用主要源于它对病原体阴离子脂质双分子层的穿透, 增加病原体生物膜的通透性, 引起细胞活动异常, 最终杀伤病原体。防御素还能杀灭一些病毒如 HIV、疱疹病毒等。

(5) 细胞因子: 细胞因子是免疫应答的中心分子, 它们形成了一个对天然免疫和获得性免疫均有介导和调节作用的复杂网络。细胞因子结合于其同源细胞的表面受体, 通过各种途径传递信号。呼吸道分泌物及肺组织中可测定出含有多种细胞因子如干扰素 (IFN)、IL-1、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-17、IL-22、转化生长因子 β (TGF- β) 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 等, 这些细胞因子调控免疫应答, 参与炎症反应和修复组织等功能。在肺部感染的局部和循环中, 促炎和抗炎反应的初始效应是利大于弊。当促炎和抗炎因子间失衡, 将表现出对机体不利的一面。促炎因子主要有 IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 等。多数抗炎因子由激活的 T 细胞和巨噬细胞分泌, 包括白介素-1 受体拮抗剂 (IL-1ra)、IL-4、IL-10、TGF 等。

2. 微生物的识别 由于大多数病原微生物的增殖速度远大于宿主产生特异性抗微生物应答的速度, 所以天然免疫必须在获得性免疫应答启动前迅速识别并控制入侵者, 这通过进化出一组胚系编码的蛋白称为模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRP)。PRP 可结合在细胞膜上或游离存在于细胞质中, 能识别称为病原相关的微生物模式的保守的微生物分子, 亦称为病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)。

最具有代表性的 PAMPs 包括革兰阳性菌的肽聚糖 (PGN)、脂磷壁酸 (LTA)、甘露糖等; 革兰阴性菌的脂多糖、鞭毛蛋白和细菌的非甲基化的 (CpG) DNA; 分枝杆菌的脂阿拉伯甘露聚糖 (LAM); 酵母菌的甘露聚糖等。通过对 PAMPs 的识别能发现病原体的存在并辨别其性质和类型。PAMPs 与模式识别受体结合后, 传递信号给细胞, 激活天然免疫, 进而激活吞噬作用, 促进细胞因子的释放和细胞表面受体与配体的表达增加, 并最终激活获得性免疫。

PRPs 在识别 PAMPs 后可激活不同的细胞内信号转导途径, 产生多种效应机制。总体可分为三类: 一类是产生活性氧、活性氮以及各种抗微生物多肽, 它们具有生物活性, 对机体具有直接保护作用; 另一类是活化产生细胞因子、黏附分子、急性期蛋白, 它们参与炎症

和早期机体防御反应以及之后的获得性免疫; 第三类是作为 T 细胞活化的第二信号。

(二) 获得性免疫 呼吸系统获得性免疫防御反应主要由系统周围淋巴系统承担。呼吸道从鼻咽部到呼吸性细支气管的周围有支气管相关淋巴组织 (BALT)、在气道内还有黏膜相关淋巴组织 (MALT), 以及肺相关淋巴结 (LALN) (包括肺门及纵隔淋巴结), 它们在呼吸系统获得性免疫中发挥各自的作用。

病原体入侵呼吸道后, 天然免疫未能清除病原体, 病原体到达以上区域淋巴结或被抗原提呈细胞处理加工并提呈给区域淋巴组织, 随即引起 T 细胞及 B 细胞的扩增或分化。如抗原持续存在于肺内, 这些细胞能归巢到抗原所在区域并发挥作用, 上调的内皮细胞表面特异性黏附分子引导抗原特异性淋巴细胞到达相应的部位起作用。

1. 特异性体液免疫 特异性体液免疫主要通过特异性抗体发挥作用, 抗体由 B 细胞分化而成。机体在感染刺激后可产生五种抗体: IgG、IgA、IgM、IgE 和 IgD。机体受细菌蛋白质抗原刺激主要产生的抗体是 IgG1, 多糖抗原刺激产生抗体主要为 IgG2; 病毒感染时主要为 IgG1 和 IgG3; 寄生虫感染主要为 IgG3、IgG4 和 IgE。

呼吸道黏液内丰富的分泌型免疫球蛋白是呼吸道获得性免疫反应的重要组成部分之一, 分泌型 IgA (sIgA) 是肺部最重要的局部抗体, 由 BALT 合成。sIgA 作用主要局限于病原体刺激部位, 可阻断病原体黏附表面, 从而防止病原体的入侵。与上呼吸道不同, 肺泡液内主要是 IgG, 包括 IgG1 ~ IgG4, 其中 IgG1、IgG3 是最多的亚型。

抗体介导的体液免疫应答效应包括: ①阻断病原体与黏膜上皮间的黏附; ②中和细菌外毒素, 抑制酶的活性; ③免疫调理作用, 促进吞噬作用; ④激活补体系统, 引发补体依赖的细胞毒作用。

2. 特异性细胞免疫 特异性免疫的效应细胞主要为 Th 细胞和 CTL 细胞。病原体感染后, B 细胞和 T 细胞均受到病原体抗原的致敏, 致敏的 T 细胞不仅在抗体形成中起辅助 B 细胞的作用, 而且还具体参与对细菌感染的细胞免疫反应。

Th 细胞的细胞免疫应答效应包括: Th1 生成 IFN- γ , 激活巨噬细胞和其他细胞类型以防御清除细胞内病原菌, 同时还可调控 B 细胞产生 IgG2; Th2 细胞主要通过产生 IL-4、IL-5 和 IL-13 作用于多细胞寄生虫等, 尤其是 IL-4 在寄生虫的清除中起着重要作用, 这些细胞因子主要调控嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和黏膜上皮细胞; Th17 细胞主要效应细胞因子包括 IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22 等, IL-17 的主要作用是使中性粒细胞趋化浸润, IL-21 可反馈调控 Th17 细胞的生成, 并可调