

临床内科疾病 诊疗进展

主 编：司成交 樊淑敏 张 静 侯丽娟
梁兰英 张秋梅 刘 倩 魏 勇



天津科学技术出版社

临床内科疾病诊疗进展

主 编 司成交 樊淑敏 张 静 侯丽娟
梁兰英 张秋梅 刘 倩 魏 勇

图书在版编目 (CIP) 数据

临床内科疾病诊疗进展 / 司成交等主编. —天津:
天津科学技术出版社, 2011. 6
ISBN 978-7-5308-6417-3

I. ①临… II. ①司… III. ①内科—疾病—诊疗
IV. ①R5

中国版本图书馆CIP数据核字 (2011) 第130803号

责任编辑: 王 彤 孟祥刚

责任印制: 王 莹

天津科学技术出版社出版

出版人: 蔡 颢

天津市西康路 35 号 邮编 300051

电话 (022) 23332372 (编辑室) 23332393 (发行部)

网址: www.tjkjcs.com.cn

新华书店经销

天津午阳印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 24.25 字数 640 000

2011 年 7 月 第 1 版第 1 次印刷

定价: 64.00 元

编 者

- | | |
|-----|-----------------|
| 司成交 | 山东省郓城县中医院 |
| 樊淑敏 | 山东省郓城县中医院 |
| 张 静 | 山东省郓城县中医院 |
| 侯丽娟 | 山东省郓城县中医院 |
| 梁兰英 | 山东省郓城县中医院 |
| 张秋梅 | 山东省郓城县中医院 |
| 刘 倩 | 山东省郓城县卫生局新农合办公室 |
| 魏 勇 | 山东省郓城县中医院 |

前 言

随着现代科技的飞速发展，电子技术、分子生物学、生物医学工程、信息技术等各个领域的新成就都在深刻地影响着现代医学的发展。内科疾病的诊断和治疗目前已经与许多领域的最新进步与成就有着密切的关系，发生了巨大的变化。由于诊断水平的不断提高，治疗技术日趋完善，诊疗要求也越来越高，以前很多被认为无法治疗的疾病现在也可以获得良好的治疗效果。

本书主要参考国际国内近三年的科学前沿文献，重点突出内科诊疗方面的新知识、新技术、新进展。主要目的是让广大医务工作者能进行知识更新，提高临床诊治水平。若此书能对广大科研工作者和临床工作者在工作中有所借鉴和帮助，将是我们莫大的荣幸！

全书 60 余万字。内容新颖、翔实、言简意赅，可作为各级医务人员、医学院校教师、医学生、研究生和相关科研工作者的专业书籍和参考读物。

由于编写时间紧、任务重、作者水平有限，不当之处在所难免，敬请读者海涵并指正。各位编者在百忙之中不辞辛苦按时完成各自承担的写作任务，才使得本书按时出版！本书的出版也得到了天津科学技术出版社的大力支持，在此表示衷心的感谢！

编委会

2011 年 4 月

目 录

第一章 肺纤维化治疗	1
第二章 心力衰竭	6
第一节 急性心力衰竭	6
第二节 心力衰竭干细胞移植治疗	24
第三章 心律失常	27
第一节 窦性心律失常	27
第二节 危重心律失常	34
第三节 心脏电生理检查	42
第四章 老年心肌梗死	49
第五章 慢性胰腺炎	53
第六章 肝性脑病	60
第一节 肝性脑病发病机制	60
第二节 肝性脑病临床表现	66
第三节 肝性脑病诊断和鉴别诊断	69
第四节 肝性脑病的治疗	70
第七章 中 暑	77
第八章 再生障碍性贫血	80
第九章 糖尿病视网膜病变	87
第十章 小儿内科急症进展	95
第一节 小儿惊厥	95
第二节 小儿急性气道阻塞	100
第十一章 儿童期单纯肥胖症	108
第十二章 小儿心理与精神障碍	113
第一节 小儿心理发育障碍	113
第二节 儿童孤独症	118
第十三章 肿瘤标志物	121
第十四章 内科诊断思维	127
第十五章 内科疾病科学前沿	132
第一节 TRPV1 通道与心血管病	132
第二节 Hes 基因与神经干细胞发育	137
第三节 NMDA 受体与学习记忆	140
第四节 砷的神经毒性研究	144
第五节 恶性脑肿瘤脂质体药物靶向治疗	149
第十六章 颅内压异常	153

第一节 颅内压增高	153
第二节 脑积水	157
第十七章 周围神经疾病	161
第一节 三叉神经痛	161
第二节 糖尿病周围神经病变	165
第十八章 脊神经疾病	169
第一节 多发性神经病	169
第二节 急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病	171
第三节 多发性硬化	174
第十九章 脊髓疾病	180
第一节 脊髓压迫症	180
第二节 脊髓空洞症	183
第三节 急性脊髓炎	187
第二十章 头痛	190
第二十一章 眩晕	199
第二十二章 晕厥	209
第一节 概 论	209
第二节 倾斜试验诊断血管迷走性晕厥	216
第二十三章 脑血管系统与血脑屏障	221
第一节 脑动脉系统	221
第二节 脑静脉系统	224
第三节 脑血管造影	227
第四节 微泡—超声开放血脑屏障研究	229
第二十四章 脑血管病进展	233
第一节 转化生长因子 β 与脑血管病	233
第二节 胰岛素抵抗与脑血管病	235
第三节 感染与脑血管病	237
第四节 细胞凋亡与缺血性脑血管病	239
第五节 线粒体与缺血性脑血管病凋亡基因的调控	242
第六节 缺血性脑血管病神经机能的恢复研究	245
第七节 急性脑血管病诊断与鉴别诊断	248
第八节 经颅多普勒诊断缺血性脑血管病微栓子	251
第九节 经颅多普勒超声评价脑循环储备能力	254
第十节 急性缺血性卒中脑功能保护	257
第十一节 尼莫地平治疗脑血管病研究	260
第十二节 巴曲酶治疗缺血性脑血管病研究	263
第十三节 丹参治疗脑血管病研究	265
第十四节 缺血性脑血管病血管内治疗	268
第十五节 治疗性血管生成与缺血性中风	270

第二十五章	痴 呆	274
第一节	脑血管性痴呆	274
第二节	Tau 蛋白治疗阿尔茨海默病研究	279
第二十六章	帕金森病	282
第二十七章	癫 痫	294
第一节	概 论	294
第二节	谷氨酸受体靶向治疗癫痫	311
第三节	重复经颅磁刺激治疗难治性癫痫	315
第二十八章	胶质瘤	319
第一节	概 述	319
第二节	胶质瘤分类与诊断	323
第三节	Dendritoma 免疫治疗脑胶质瘤	334
第四节	RNA 干扰治疗胶质瘤	337
第二十九章	神经肌肉接头与肌肉疾病	341
第一节	皮肌炎和多发性肌炎的治疗	341
第二节	重症肌无力	344
第三十章	神经系统感染	351
第一节	单纯疱疹病毒性脑炎	351
第二节	急性带状疱疹病毒性脑炎	354
第三节	神经梅毒	357
第三十一章	椎动脉型颈椎病	363
第三十二章	神经症	367
第三十三章	失语症的治疗研究	373

第一章 肺纤维化治疗

肺纤维化尤其是特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 长期以来被认为是一种进行性发展、基本上不可逆的病理改变, IPF 患者诊断后 5 年病死率达到 65%, 严重威胁公众健康。由于目前的治疗措施疗效甚微, IPF 甚至还没有形成一个公认的治疗方案。近年来肺纤维化发病学的分子细胞生物学机制研究获得了长足进展, 发现并确认了大量新的防治肺纤维化疾病的分子药物靶点。针对这些药靶研发的各种生物制剂和小分子化合物已经在临床前和临床研究中被证明可能逆转或部分逆转肺纤维化病变。

一、肺纤维化药物治疗现状

目前, 肺纤维化的治疗主要采用抗炎药和/或免疫抑制剂、抗纤维化药物、抗凝血药物、肺移植等措施进行治疗。常用的药物包括糖皮质类固醇、环磷酰胺、硝基咪唑硫嘌呤、环孢霉素、霉酚酸酯, 以及可以影响胶原形成的秋水仙碱和青霉胺等。糖皮质激素类药物用于治疗 IPF 已有超过 50 年的历史, 目前常用口服强的松龙。对各项临床研究的结果汇总发现, 糖皮质激素类药物对 IPF 患者的显效率最高不过 16%。糖皮质激素一方面通过抑制中性粒细胞、淋巴细胞向肺组织迁移, 降低免疫反应、改变肺泡巨噬细胞的功能, 抑制 IL-12 表达, 阻断 Th₁ 型 (辅助 T 细胞 1 型) 细胞因子的极化而产生强大抗炎作用。另一方面, 糖皮质激素显著上调 Th2 型 (辅助 T 细胞 2 型) 细胞因子的表达。这可能是糖皮质激素作为抗肺纤维增生性疾病主要治疗药物而效果不佳的原因。硝基咪唑硫嘌呤用于治疗 IPF 已有 20 多年, 其有效性仍存在争议。迄今各项关于硝基咪唑硫嘌呤治疗 IPF 的临床实验由于缺少“不治疗”的对照组, 因此其疗效难下定论。Walter 等综合了“GIPF”、“IFIGENIA”等临床实验结果, 发现硝基咪唑硫嘌呤、强的松龙合用使用与安慰剂组对肺功能的改善没有明显差异。虽然现有的证据不能确定药物的有效性, 但 Selman 等仍然推荐 6 个月口服硝基咪唑硫嘌呤 (2mg/kg/day) 是可供尝试的一种临床治疗手段。此外, 由于毒副作用的原因临床已经不推荐使用环磷酰胺、D 青霉胺治疗 IPF。临床应用霉酚酸吗啉乙酯治疗 IPF 发现, 甚至引起了肺纤维化。以 Selman 为代表的许多临床医生认为秋水仙素将不会对 IPF 起到治疗作用, 而且环孢霉素能否用于治疗 IPF 还需更多临床相关证据。

二、肺纤维化药物治疗的发展方向

(一) 抗肺纤维化新药物的标准及临床实验

各种原因引起肺损伤在初期存在明显炎症状态, 而肺纤维化发生发展的后期炎症状态不明显, 这可能是抗炎疗法治疗肺纤维化失效的重要原因。新的抗肺纤维化药物目标在于干扰、调节甚至阻断肺纤维化发生发展的进程, 达到改善患者生活质量、增强肺功能甚至降低死亡率。一个好的抗肺纤维化药物需要具备以下条件: 降低肺成纤维细胞和成肌纤维化细胞的增殖, 增强其凋亡; 减少细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的合成和沉积, 促进 ECM 重构修复损伤的肺组织。目前已有多种新型抗肺纤维化药物或新的治疗组合方案进行相关临床实验, 例如, IFN γ 1b, 已经进行了 II 期和 III 期临床实验, 但 IFN γ 1b 对患者生存率和肺功能均无明显作用; NAC 与类固醇/咪唑硫嘌呤合用 (IFIGENIA), 已进

行 III 期临床实验, 治疗 6 个月和 12 个月, 可改善患者 FVC 和 Dlco, 治疗 1 年可改善患者肺功能; 吡非尼酮 (Pirfenidone) 的 II/III 期临床实验结果提示, 吡非尼酮可增加 IPF 患者 6 分钟行走过程中最低血氧饱和度, 改善患者肺活量, 但因增加急性恶化事件, 吡非尼酮的临床实验现已终止; IFN α 的 I 期临床实验结果表明, IFN α 可显著降低 IPF 患者咳嗽程度, 提高患者生活质量; 另外, 还有一些药物, 如齐留通 (Zileuton)、雷帕霉素 (Rapamycin)、西地那非 (Sildenafil)、沙利度胺 (Thalidomide) 和 GC1008 (抗 TGF β_1 , 2, 3 单克隆抗体) 等正在进行临床实验。

(二) 具有前景的抗肺纤维化新药物及在研化合物

肺纤维化疾病危害严重、病死率高、临床治疗措施匮乏, 因此在深入了解其发病机制的基础上开发新的抗肺纤维化药物显得迫在眉睫。随着对肺纤维化发病分子机制研究不断深入, 发现内皮和上皮细胞损伤、Th₁/Th₂/Treg 免疫失衡、成纤维细胞增殖、成肌纤维细胞分化、ECM 调节失衡、氧化应激以及凋亡等多种不同分子机制都参与肺纤维化的发生和发展。这些不仅使人们更加清楚地认识到慢性纤维化疾病的复杂性, 意识到开发多靶点、多通道药物治疗这种慢性复杂疾病的必要性, 同时也为肺纤维化药物开发提供了新的发展方向。目前, 改变 Th1/Th2 免疫极化方向细胞因子、吡非尼酮、TGF 及其信号转导通路阻断剂及抗体、TNF 阻断剂及抗体、抑制细胞黏附分子、抗凋亡、抗血管新生、MMPs 抑制剂都可能成为新的治疗肺纤维化疾病的药物。

1. 作用于肺泡上皮细胞的药物 最近的研究证明, 肺纤维化程度与肺泡上皮细胞 (alveolar epithelial cells, AEC) 增殖、损伤上皮细胞修复相关。同时, 上皮细胞凋亡的增加、持续, 以及成纤维细胞/成肌纤维细胞凋亡降低也与肺纤维化发生密切相关。临床研究发现, IPF 患者成纤维细胞释放的血管紧张素 II 可促进上皮细胞凋亡。FasL、TNF α 、钾通道阻滞剂胺碘酮、博莱霉素诱导肺泡上皮细胞凋亡需要全新合成的血管紧张素结合到 AT1 受体上。血管紧张素反义寡核苷酸、ACE 抑制剂 (ACEI)、AT1 受体阻断剂均可阻断血管紧张素对 AEC 的凋亡作用。的确, ACEI 如卡托普利等、血管紧张素 I 型受体阻断剂 (洛沙坦、氯沙坦等) 对肾、肝、心和肺具有广泛的抗组织纤维化作用。研究发现, ACEI 可以阻断包括博莱霉素、野百合碱、放射以及乙胺碘呋酮各种原因引起的实验性肺纤维化。然而, 初步临床研究发现, 使用 ACEI 治疗 IPF 的前景并不乐观: 卡托普利没有明显增强泼尼松、秋水仙碱合用的治疗效果; 临床回顾性分析发现使用 ACEI 不能降低 IPF 患者病死率。

AEC 下层基底膜丧失是 IPF 发展过程最重要的环节之一, 也是诱发上皮细胞再生的信号之一, 其损伤程度决定了肺纤维化程度。促进 II 型 AEC 局部再生是降低肺纤维化发生的重要手段, 多种生长因子包括角化生长因子 (keratinocyte growth factor, KGF)、肿瘤坏死因子 α (TNF α)、TGF β 、胰岛素样生长因子 2 (Insulin like growth factor 2, IGF2)、肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 都具有这种作用。KGF (RepiferminTM) 在体内和体外实验都证明能够明显促进 II 型 AEC 生长。虽然在肺损伤发生时和发生后给予 KGF 不能产生保护作用, 但是预先注射 KGF 可明显降低肺损伤的程度。多功能生长因子 HGF 由肺成纤维细胞产生, 具有促进肺泡和支气管上皮细胞有丝分裂、刺激不同上皮细胞迁移和形态发生等活性。支气管肺泡中促凝血/溶解纤维蛋白平衡在肺纤维化中起重要作用, HGF 在维持肺泡内这种平衡中发挥关键作用, 同时对肺泡和支气管的上皮细胞具有

抗凋亡作用。研究发现,连续注射重组人肝细胞生长因子(rhHGF)可明显抑制实验性肺纤维化。此外,体外试验发现 HGF 增强尿激酶(u-PA)表达和细胞迁移。因此,从治疗学角度 HGF 同时具有抗凋亡和抑制纤维蛋白形成的作用,是一个理想的抗肺纤维化药物。AEC 也可调节血纤维蛋白溶酶原激活系统。研究发现,血纤维蛋白持续存在以及血纤维蛋白溶酶异常增加促进纤维化的发生。临床实验发现,血浆 D-二聚体水平与 IPF 急性恶化和死亡密切相关,同时提示抗血栓疗法对提高 IPF 患者生存率具有较好效果。

2. 作用于成纤维细胞和成肌纤维细胞的药物 这类药物包括的类型有增加胶原转化率、抑制成纤维细胞迁移和增殖、诱导成纤维细胞/成肌纤维细胞凋亡、成肌纤维细胞去活剂、MMPs 抑制剂。松弛素(Relaxin)具有调节过量胶原沉积的作用。哌非尼酮(Pirfenidone)抑制成纤维细胞增殖、ECM 合成及血小板衍生长因子(PDGF)有丝分裂原活性,具有抗纤维化的效用。目前哌非尼酮的 III 期临床实验正在美国、欧洲等多个中心进行。花生四烯酸经 5-脂氧酶途径代谢产生的白三烯类脂质代谢物,诱导成纤维细胞迁移,促进纤维化的发生。目前,5-脂氧酶抑制剂 Zileuton 正在美国密歇根大学进行抗纤维化的 II 期临床实验。HMG-CoA 还原酶抑制剂他汀类药物(Statins)诱导正常和纤维化肺组织成纤维细胞凋亡,同时抑制结缔组织生长因子(CTGF)的表达,有可能获得抗纤维化的治疗学目的。然而,IFN γ 1b 三期临床研究表明,合用他汀类药物并不能降低死亡率、改善肺功能或是降低患者住院频率。Mayo 临床研究中心研究也发现,他汀类药物不具有降低 IPF 患者死亡率,改善肺功能的作用。因此,他汀类药物用于肺纤维化的治疗仍有待进一步的研究。此外,MMPs 抑制剂 GM6001 可明显降低石棉引起的肺纤维化,同时 MMPs 抑制剂强力霉素明显降低博莱霉素引起的肺纤维化。

3. 抗氧化药物 巯基化合物 N-乙酰半胱氨酸(N-Acetylcysteine, NAC)具有强大的抗氧化作用和细胞解毒作用。氧化应激/抗氧化失衡参与肺泡上皮细胞损伤,促进肺纤维化的发生和发展。NAC 是抗氧化剂谷胱甘肽(GSH, glutathione)的前体物质,可明显增加肺组织缺失的 GSH 水平,提高纤维化疾病患者的肺功能。临床研究发现,NAC 有助于 IPF 的治疗。经过 1 年 NAC 的治疗,结果发现虽不能降低 IPF 患者死亡率,但是 NAC 能够被患者耐受,而且可以明显延缓 FVC 和 DLco 的降低。目前还不清楚这种作用是直接通过抗氧化作用,还是由于合用降低强的松龙和咪唑硫嘌呤的副作用而产生。在控制毒副反应的前提下,通过口服半胱氨酸前药,降低肺泡上皮 ROS 损伤程度是治疗肺纤维化的重要途径。新型半胱氨酸前药 Z2196(2RS, 4R-甲基噻唑羧酸)可以明显降低博莱霉素引起的肺纤维化。氨基乙磺酸(taurine)能捕获 HO $\cdot$ 等氧自由基,起到抗氧化和膜稳定作用。烟酸是 NAD $^{+}$ 和 NADP 的前体物质,通过维持细胞内 NAD $^{+}$ 水平抑制细胞毒和 DNA 损伤的作用。氨基乙磺酸和烟酸合用可通过降低前胶原 I 和 III 的表达,抑制 BIPF 的发生和发展。

4. 抑制血管新生 血管新生在一定程度上促进纤维化发展,并受促、抑血管新生两类因子调节。促/抑血管新生失衡是导致持久血管新生和肺纤维化形成的机制之一。中和血管生成趋化因子或给予抑血管新生趋化因子均可抑制博莱霉素所致纤维化和血管新生。降低血管生成因子(IL-8 和 ENA-78)或增加抑血管新生因子(IP-10/CXCL10)都是潜在治疗肺纤维化的药物靶点。IPF 患者中上皮细胞释放内皮素(ET-1)增加,可通过成纤维细胞促进胶原合成,具有有丝分裂原活性和促纤维化的活性。ET-1 亦可刺激血管新生促进纤维化的发生。阻断 ET-1 及其信号通路具有抗纤维化的作用。目前,已经完成非选择性内皮素

受体阻断剂 Bosentan 治疗 IPF 的临床实验 (BUILD-1) 以及治疗肺纤维化伴随系统性硬化的临床实验 (BUILD-2)。结果发现, 使用 Bosentan 的患者有降低死亡率及恶化率的趋势。目前正在考虑开展另一项评价死亡率、恶化率的 III 期临床实验。

5. 抗细胞因子抗体及抑制剂 结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 是一种成纤维细胞生长和趋化因子。CTGF 不仅参与博莱霉素诱导的肺纤维化 (BIPF) 形成和发展, 而且在 IPF 患者肺组织上高表达, 能够促进胶原和纤连蛋白的产生。CTGF 的单克隆抗体正在被 Fibrogen 公司开发成为治疗肺纤维化和肾纤维化的药物。临床 I 期研究发现, IPF 患者单次注射人源 CTGF 单克隆抗体 (FG 3019) 是非常安全的, 目前正在开展其对 IPF 治疗的临床 II 期研究。TGF β 通过增强 CTGF 活性、促进胶原和蛋白聚糖的产生以及促进成肌纤维细胞的形成, 在纤维化疾病中发挥重要的作用。TGF β 的单克隆抗体、蛋白激酶抑制剂 (protein kinase inhibitors, PKIs)、TGF β 信号转导通路的抑制剂等都有望成为治疗肺纤维化的新药物。目前, TGF β 单克隆抗体已经开始应用于临床试验。包括 CAT 192 (metelimumab) 应用于硬皮病的临床 I/II 期实验; TGF β_2 单克隆抗体 (CAT 152, lerdelimumab) 可预防青光眼术后瘢痕组织的形成; 抗 TGF β 的单克隆抗体 (GC1008) 治疗 IPF 已经完成 I 期临床实验, 其安全性得以确定, 目前正在开展抗体疗效和生物活性的临床实验。TGF β 可与激活素受体样激酶 (activin receptor like kinase, ALK) 相互作用, 这些激酶具有丝/苏氨酸活性。TGF β 受体 I (ALK5) 与胞浆 SMADs 相互作用, 是参与肺纤维化发生发展的信号通路之一。ALK5 选择性抑制剂 SD 208 可抑制实验性肺纤维化的发生, 同时在形成明确的肺纤维化后给予 SD 208 可明显抑制病程发展。PKIs 在对抗纤维化疾病和肿瘤方面有非常好的前景, 目前正在开发的 PKI 包括 LY 364947 (Elilily)、HTS 466284 (Biogen)、SD 208 (Scios)、SB 525334 (Glaxo Smith Kline)。TGF β 信号转导通路包括 SMADs 依赖和非依赖通路, 该信号转导通路的激活是纤维化过程中一个关键的步骤。干预 TGF β 信号转导通路是治疗 IPF 的潜在途径。例如 IFN 不仅明显降低 IPF 患者肺组织 TGF β 表达, 而且可通过 Jak1/STAT1 信号转导通路增加 SMAD7 表达, 抑制 SMAD3 磷酸化, 阻断 TGF β 向核内的信号转导; 肺纤维化发生过程中 SMAD3/7 表达下调, SMAD7 和 IL 7 可通过对抗 TGF β 及其信号转导通路, 明显抑制博莱霉素所致肺纤维化; 红霉素的衍生物 EM703, EM703 可增加因博莱霉素而降低的肺组织 SMAD3/4 的 mRNA 表达, 同时抑制肺成纤维细胞因 TGF β 增加的 p-SMAD2/3 以及 SMAD4 的表达, 抑制博莱霉素所致肺纤维化。此外, 可溶性细胞因子受体或细胞因子结合蛋白与细胞因子受体竞争性结合, 从而降低细胞因子的生物学活性。研究发现, 通过腺病毒注射 TGF β 结合蛋白 Decorin, 可明显降低 TGF β 与体内细胞因子受体结合水平, 抑制纤维化的发生和发展。甘露糖-6-磷酸通过与 TGF β 竞争结合甘露糖-6-磷酸受体, 有效阻止 TGF β 激活。可溶性 TGF β I、II、III 受体都可以阻断 TGF β 与相应的受体结合, 从而抑制 TGF β 的功能。重组的 TGF β 可溶性受体 (TbRII) 也能够明显抑制 BIPF 动物模型肺组织胶原的聚集。

6. 调节 Th1/Th2 细胞因子平衡 研究表明, 纤维化发生过程中存在 Th1/Th2 细胞因子免疫失衡。Th1 细胞因子 (IL-2, 12, 18, IFN γ) 和 Th2 细胞因子 (IL-4, 5, 10, 13) 在纤维化发生发展过程作用相反, 因此通过调节 Th1/Th2 免疫极化方向是治疗肺纤维化的发展方向。研究发现, Th2 细胞因子异常增强导致动物模型形成肺纤维化, 但是 IPF 的发生过程与细胞因子免疫失衡的因果关系目前仍不清楚。Th1 型细胞因子 IFN γ 1b 是一种内源

性的细胞因子,在抑制 TGF β 及其信号转导途径中发挥重要作用。IFN γ 1b 是目前最有希望通过调节 Th1/Th2 免疫极化方向,抑制成纤维化细胞激活,获得抗肺纤维化的细胞因子。IFN γ 1b 抑制成纤维细胞的化学趋化和增殖、降低胶原的合成和 ECM 的产生。GIPF 001 临床研究是在 330 名 IPF 患者进行的随机、双盲、安慰剂对照实验,研究发现为期 12 个月评价皮下注射 IFN γ 1b 没有明显降低特发性肺纤维化患者的死亡率,没有明显改变患者的肺功能以及生活质量。临床病因分析表明,IFN γ 能够降低肺功能较好的 IPF 患者 (FVC>62%) 的死亡率。于 2003 年开始进行关于 IFN γ 1b 治疗 IPF 的 GIPF 007 临床实验,评价 IFN γ 1b 能否降低 IPF 患者的死亡率,预期于 2008 年结束。Th2 型细胞因子 IL-4 促进生成纤维细胞来源的 ECM,增加 I/III 型前胶原、纤连蛋白的形成,同时对成纤维细胞具有化学趋化作用。与此类似,IL-13 抑制 IL-1 诱导的 MMP1/3 的产生,增加成纤维细胞产生 TIMP1。IPF 患者 Th2 细胞因子表达量超过 Th1 细胞因子的表达量,至少说明 Th1/Th2 细胞因子失衡是促进 IPF 发展的机制之一。因此,有理由相信通过阻断 Th2 细胞因子(例如 IL-13)是潜在治疗肺纤维化的手段之一。

7.多通道多靶点治疗肺纤维化的中药及天然产物 随着药物治疗学的研究进展,人们逐渐认识到多通道、多靶点治疗复杂疾病的优势。千百年来,多种中药以及天然产物复方治疗复杂疾病的安全、有效性得以确证。然而,纯化这些药物却造成某些治疗作用的丧失。造成这种现象的原因一方面是由于中药本身的特性所决定的,另一方面说明中药正是通过多通道、多靶点治疗复杂疾病。近年来的研究发现许多中药以及天然产物具有抗炎、抗纤维化活性,同时它们具有毒性低、副作用少等优点。除了秋水仙碱已经用于治疗肺纤维化,目前已经在多种肺纤维化的动物模型上证明包括丹参、当归、汉防己甲素、川芎嗪、雷公藤、银杏叶制剂、刺五加、槲皮素、己酮可可碱、三七总苷等,栝楼薤白汤、复方鳖甲、抗纤汤、益阴活血汤、肺纤康、补气通肺饮、乌蛇散等能够明显抑制肺纤维化的发生和发展。因此,中药包括天然产物是开发抗炎、抗纤维化药物的巨大资源库。

8.肺移植 肺移植是目前治疗肺纤维化最有效的手段,单肺移植就可改善症状延缓生命提高生活质量。然而,由于捐献器官资源缺乏、排斥反应、感染、并发症和费用昂贵,许多患者不能进行器官移植。

随着研究的深入,人们逐渐意识到肺纤维化尤其是 IPF 远比想象复杂。迄今 IPF 临床诊断及药物治疗仍然是一个很大的挑战。不仅如此,多种肺疾病包括急性呼吸窘迫综合征、间质性肺炎、慢性阻塞性肺炎 (COPD) 以及药物副作用 (肿瘤放疗和化疗、滥用大剂量糖皮质激素等) 都会引起不同程度的肺纤维化。明确肺纤维化疾病发病机制,开发新的药物或者其他治疗措施,是目前治疗肺纤维化发展的趋势。一般而言,新药物的开发必须靶向明确、安全有效,但对于发病过程中多因素复杂调控参与的肺纤维化疾病而言,仅仅通过单一的靶点很难达到有效的治疗目的。目前的发展趋势是多通道、多靶点的复方药治疗复杂疾病。虽然目前还没有药物能够明确的治疗肺纤维化疾病和改善肺功能,但是类似 IFN 等大量在研药物值得令人期待。

(梁兰英)

第二章 心力衰竭

第一节 急性心力衰竭

急性心力衰竭（心衰）临床上以急性左心衰竭最为常见，急性右心衰竭则较少见。急性左心衰竭指急性发作或加重的左心功能异常所致的心肌收缩力明显降低、心脏负荷加重，造成急性心排血量骤降、肺循环压力突然升高、周围循环阻力增加，引起肺循环充血而出现急性肺淤血、肺水肿并可伴组织器官灌注不足和心源性休克的临床综合征。急性右心衰竭是指某些原因使右心室心肌收缩力急剧下降或右心室的前后负荷突然加重，从而引起右心排血量急剧减低的临床综合征。急性心衰可以突然起病或在原有慢性心衰基础上急性加重，大多数表现为收缩性心衰，也可以表现为舒张性心衰；发病前患者多数合并有器质性心血管疾病。对于在慢性心衰基础上发生的急性心衰，经治疗后病情稳定，不应再称为急性心衰。急性心衰常危及生命，必须紧急施救和治疗。

一、流行病学

美国过去 10 年中，因急性心衰而急诊就医者达 1 千万例次。急性心衰患者中约 15%~20% 为首诊心衰，大部分则为原有的心衰加重。所有引起慢性心衰的疾病都可导致急性心衰。晚近，随慢性心衰患者数量逐渐增加，慢性心功能失代偿和急性心衰发作，业已成为心衰患者住院的主因，每年心衰的总发病率为 0.23%~0.27%。急性心衰预后很差，住院病死率为 3%，60d 病死率为 9.6%，3 年和 5 年病死率分别高达 30% 和 60%。急性心肌梗死所致的急性心衰病死率更高。急性肺水肿患者的院内病死率为 12%，1 年病死率达 30%。我国对 42 家医院 1980、1990、2000 年 3 个时段住院病历所作回顾性分析表明，因心衰住院约占住院心血管病患者的 16.3%~17.9%，其中男性占 56.7%，平均年龄为 63~67 岁，60 岁以上者超过 60%；平均住院时间分别为 35.1、31.6 和 21.8d。心衰病种主要为冠心病、风湿性心瓣膜病和高血压病。在这 20 年时间里，冠心病和高血压病分别从 36.8% 和 8.0% 增至 45.6% 和 12.9%，而风湿性心脏病则从 34.4% 降至 18.6%；入院时的心功能都以 III 级居多（42.5%~43.7%）。此种住院患者基本为慢性心衰的急性加重。

二、病因和病理生理机制

（一）急性左心衰竭的常见病因

1. 慢性心衰急性加重

2. 急性心肌坏死和（或）损伤

（1）急性冠状动脉综合征如急性心肌梗死或不稳定性心绞痛、急性心肌梗塞伴机械性并发症、右心室梗死。

（2）急性重症心肌炎。

（3）围生期心肌病。

（4）药物所致的心肌损伤与坏死，如抗肿瘤药物和毒物等。

3.急性血流动力学障碍。

(1) 急性瓣膜大量反流和(或)原有瓣膜反流加重,如感染性心内膜炎所致的二尖瓣和(或)主动脉瓣穿孔、二尖瓣腱索和(或)乳头肌断裂、瓣膜撕裂(如外伤性主动脉瓣撕裂)以及人工瓣膜的急性损害等。

(2) 高血压危象。

(3) 重度主动脉瓣或二尖瓣狭窄。

(4) 主动脉夹层。

(5) 心包压塞。

(6) 急性舒张性左心衰竭,多见于老年控制不良的高血压患者。

(二)急性左心衰竭的病理生理机制

1.急性心急损伤和坏死 缺血性心脏病合并急性心衰主要有下列3种情况。

(1) 急性心肌梗死:主要鉴于大面积的心肌梗死;有时急性心肌梗死也可首先表现为急性左心衰竭症状,尤其老年患者和糖尿病患者。

(2) 急性心肌缺血:缺血面积大、缺血严重也可诱发急性心衰,此种状况可见于梗死范围不大的老年患者,虽然梗死面积较小,但缺血面积大。

(3) 原有慢性心功能不全,如陈旧性心肌梗死或无梗死史的慢性缺血性心脏病患者,在缺血发作或其他诱因下可出现急性心衰。此外,一些以急性左心衰竭为主要表现的患者可能没有明显的胸痛症状,但当存在相应危险因素的情况下可能是缺血性心脏病所致。

心肌缺血及其所产生的心急损伤使部分心肌处在心肌顿抑和心肌冬眠状态,并导致心功能不全。当冠状动脉血流及氧合恢复,冬眠心肌功能迅速改善,而顿抑心肌心功能不全仍继续维持一段时间,当对正性肌力药物有反应。严重和长时间的心肌缺血必将造成心肌不可逆的损害。

急性心肌梗死或急性重症心肌炎等可造成心急坏死,使心脏的收缩单位减少。高血压急症或严重心律失常等均可使心脏负荷增加。这些改变可产生血流动力学紊乱,还可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和交感神经系统,促进心衰患者病情加剧和恶化。上述病理生理过程可因基础病变重笃而不断进展,或在多种诱因的激发下迅速发生而产生急性心衰。

2.血流动力学障碍 急性心衰主要的血流动力学紊乱有。

(1) 心排血量(CO)下降,血压绝对或相对下降以及外周组织器官灌注不足,导致出现脏器功能障碍和末梢循环障碍,发生心源性休克。

(2) 左心室舒张末压和肺毛细血管楔压(PCWP)升高,可发生低氧血症、代谢性酸中毒和急性肺水肿。

(3) 右心室充盈压升高,使体循环静脉压升高、体循环和主要脏器淤血、水钠潴留和水肿等。

3.神经内分泌激活 交感神经系统和RAAS的过度兴奋是机体在急性心衰时的一种保护性代偿机制,当长期的过度兴奋就会产生不良影响,使多种内源性神经内分泌与细胞因子激活,加重心急损伤、心功能下降和血流动力学紊乱,这又反过来刺激交感神经系统和RAAS的兴奋,形成恶性循环。

4.心肾综合征 心衰和肾功能衰竭常并存,并互为因果临床上将此种状态称之为心肾

综合征。心肾综合征可分为 5 种类型；1 型的特征是迅速恶化的心功能导致急性肾功能损伤；2 型的特征为慢性心衰引起进展性慢性肾病；3 型是原发、急速的肾功能恶化导致急性心功能不全；4 型系由慢性肾病导致心功能下降和（或心血管不良事件危险增加；5 型特征是由于急性或慢性全身性疾病导致心肾功能同时出现衰竭。显然，3 型和 4 型心肾综合征均可引起心衰，其中 3 型可造成急性心衰。5 型心肾综合征也可诱发心衰甚至急性心衰。

5.慢性心衰的急性失代偿 稳定的慢性心衰可以在短时间内急剧恶化，心功能失代偿，表现为急性心衰。其促发因素中较多见为药物治疗缺乏依从性、严重心肌缺血、重症感染、严重的影响血流动力学的各种心律失常、肺栓塞以及肾功能损伤等。

（三）急性右心衰竭的病因和病理生理机制

急性右心衰竭多见于右心室梗死、急性大块肺栓塞和右侧心瓣膜病。

右心室梗死很少单独出现，常合并于左心室下壁梗死。患者往往有不同程度的右心室功能障碍，其中约 10%~15%可出现明显的血流动力学障碍。此类患者血管闭塞部位多在右冠状动脉开口或近段右心室侧支发出之前。右心室梗死所致的右心室舒缩活动障碍使右心室充盈压和右心房压升高；右心室排血量减少导致左心室舒张末容量下降、PCWP 降低。

急性大块肺栓塞使肺血流受阻，出现持续性严重肺动脉高压，使右心室后负荷增加和扩张，导致右心衰竭；右心排血量降低导致体循环和心功能改变，出现血压下降、心动过速、冠状动脉灌注不足；对呼吸系统的影响主要是气体交换障碍；各种血管活性药物的释出，使广泛的肺小动脉收缩，增加了缺氧程度，又放射性促进肺动脉压升高，形成恶性循环。

右侧心瓣膜病所致急性右心衰竭不常见，且多为慢性右心衰竭，只有急性加重时才表现为急性右心衰竭。

三、急性心衰的临床分类与诊断

（一）临床分类

国际上尚无统一的急性心衰临床分类。

1.急性左心衰竭。

- （1）慢性心衰急性失代偿。
- （2）急性冠状动脉综合征。
- （3）高血压急症。
- （4）急性心瓣膜功能障碍。
- （5）急性重症心肌炎和围生期心肌病。
- （6）严重心律失常。

2.急性右心衰竭

3.非心源性急性心衰

- （1）高心排血量综合征。
- （2）严重肾脏疾病（心肾综合征）。
- （3）严重肺动脉高压。
- （4）大块肺栓塞等。

（二）急性左心衰竭的临床表现

1.基础心血管疾病的病史和表现 大多数患者有各种心脏病的病史,存在引起急性心衰的各种病因。老年人中的主要病因为冠心病、高血压和老年性退行性心瓣膜病,而在年轻人中多由风湿性心瓣膜病、扩张型心肌病、急性重症心肌炎等所致。

2.诱发因素 常见的诱因有。

- (1) 慢性心衰药物治疗缺乏依从性。
- (2) 心脏容量超负荷。
- (3) 严重感染,尤其肺炎和败血症。
- (4) 严重颅脑损害或剧烈的精神心理紧张与波动。
- (5) 大手术后。
- (6) 肾功能减退。
- (7) 急性心律失常如室性心动过速(室速)、心室颤动(室颤)、心房颤动(房颤)或心房扑动伴快速心室率、室上性心动过速以及严重的心动过缓等。
- (8) 支气管哮喘发作。
- (9) 肺栓塞。
- (10) 高心排量综合征如甲状腺机能亢进危象、严重贫血等。
- (11) 应用负性肌力药物如维拉帕米、地尔硫草、 β 受体阻滞剂等。
- (12) 应用非甾体类抗炎药。
- (13) 心肌缺血(通畅无症状)。
- (14) 老年急性舒张功能减退。
- (15) 吸毒。
- (16) 酗酒。
- (17) 嗜铬细胞瘤。这些诱因使心功能原来尚可代偿的患者骤发心衰,或者使已有心衰的患者病情加重。

3.早期表现 原来心功能正常的患者出现原因不明的疲乏或运动耐力明显减低以及心率增加15~20次/分,可能是左心功能降低的最早期征兆。继续发展可出现劳力性呼吸困难、夜间阵发性呼吸困难、睡觉需用枕头抬高头部等;检查可发现左心室增大、闻及舒张早期或中期奔马律、 P_2 亢进、两肺尤其肺底部有湿啰音,还可有干湿啰音和哮鸣音,提示已有左心功能障碍。

4.急性肺水肿 起病急骤,病情可迅速发展至危重状态。突发的严重呼吸困难、端坐呼吸、喘息不止、烦躁不安并有恐惧感,呼吸频率可达30~50次/分;频繁咳嗽并咯出大量粉红色泡沫样血痰;听诊心率快,心尖部常可闻及奔马律;两肺满布湿啰音和哮鸣音。

5.心源性休克 主要表现为。

(1) 持续低血压,收缩压降至90mmHg以下,或原有高血压的患者收缩压降低 ≥ 60 mmHg,且持续30分钟以上。

(2) 组织低灌注状态,可有:①皮肤湿冷、苍白和紫绀,出现紫色条纹;②心动过速 >110 次/分;③尿量显著减少(<20 ml/h),甚至无尿;④意识障碍,常有烦躁不安、激动焦虑、恐惧和濒死感;收缩压低于70mmHg,可出现抑制症状如神志恍惚、表情淡漠、反应迟钝,逐渐发展至意识模糊甚至昏迷。

(3) 血流动力学障碍:PCWP ≥ 18 mmHg,心脏排血指数(CI) ≤ 36.7 ml/(s.m²)