

哮喘诊断和治疗手册

林耀广 编著



科学出版社

www.sciencep.com

哮喘诊断和治疗手册

林耀广 编著

科学出版社

北京

内 容 简 介

本手册以最新的国际理念阐述哮喘的临床诊断和治疗方法,主要包括诊断和治疗学基础、临床表现、治疗和预防、管理和援助四部分,并从定义、病因、发病机制、临床表现、诊断和治疗各个层面比较了哮喘与 COPD 的类同和差异,使读者既具哮喘的全新知识,又感知 COPD 的研究进展,使临床医生能更准确地识别哮喘和 COPD 的临床特征,有针对性地用药,既提高治疗水平,改善患者生活质量,又能杜绝或减少药物浪费。

本书主要适合呼吸内科医师、急诊科医师、基层内科医师和社区医师使用,也适于儿科和变态反应科医师参考。

图书在版编目(CIP)数据

哮喘诊断和治疗手册 / 林耀广编著. —北京:科学出版社,2009

ISBN 978-7-03-024056-9

I. 哮… II. 林… III. 哮喘—诊疗—手册 IV. R562.2-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 021629 号

策划编辑:黄 敏 / 责任编辑:李 植 / 责任校对:赵桂芬
责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新蕾印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009 年 3 月第 一 版 开本:787×960 1/32

2009 年 3 月第一次印刷 印张:15

印数:1—3 000 字数:406 000

定价:35.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

哮喘是遍布于世界各个角落的常见病之一,其有别于其他疾病的显著特点是:遗传倾向比较明显,疾病累及从幼年到老年的各个年龄层,发作与缓解反复交错,疾病的发生发展与环境等多种因素有关。哮喘虽有较好的可逆性,但多数没有经过规范化治疗的患者,往往疾病缠绵终身,给身心造成严重的伤害,甚至致残。哮喘给社会和家庭造成的重负突出表现在青少年患者,因为幼儿、儿童、少年正处于快速发育成长和求知阶段,青年又是逐渐步入社会、增长智慧、构筑事业模型的黄金时段。然而,哮喘却成为青少年患者前进道路上的绊脚石,使他(她)们的前进动力受挫,某些患儿甚至辍学,成为少年老成的“药罐子”,甚至“坐以待毙”。临床医师的职责就在于唤醒这些患者,特别是悲观消极的患者,给他(她)们以勇气、信心、力量、办法,让脆弱的患者成为时代的强者。临床医师还应当使中老年患者了解并掌握自己疾病发作的规律,规范化地进行不懈的治疗和预防,提高生活质量和工作质量。

哮喘的基本病理特征是气道的炎症,而近年的研究成果也倾向于认为慢性阻塞性肺疾病(COPD)的主要病理改变也为气道炎症。临床表现、药物治疗方法上两者有许多相似点,但存在的差异更为明显,突出表现在症状发作的季节性、周期性,急性加重控制后的维持治疗,糖皮质激素效应和预后等方面的差别。

本手册包含哮喘诊断和治疗学基础、临床表现、治疗和预防、管理和援助四部分。为了让临床医生更加清晰了解哮喘的本质和防治原则,本手册从定义、病因、发病机制、临床表现、诊断和治疗各个层面比较了哮喘与 COPD 的类同和差异,使读者既具哮喘的全新知识,又能感知 COPD 的研究进展,使临床医生能更准确地识别哮喘和 COPD 临床特征,有针对性地用药,既提高治疗水平,改善患者生活质量,又能杜绝或减少药物浪费。

本手册的诊断和治疗原则以 GINA2006 版为基础,也适当介绍其他版本的相关知识,因为该版本的理念与前有较大的差别,我们需要有更长时间、更多的实践来体验新版本的科学性和临床指导意义。笔者认为,不同的 GINA 版本反映了不同时段的相关研究成果,不可能是永恒的,因此对于具体患者的治疗方案,应坚持基本原理与个体化相结合的原则进行设计、实施。

笔者编写本手册是为了便于同道们理解 GINA 的理念,提高哮喘治疗和管理的水平,但限于笔者的水平,谬误在所难免,敬请行家里手们多多指教。

林耀广

2008 年 12 月 24 日于北京协和医院

目 录

第一篇 哮喘诊断和治疗学基础

第一章 哮喘的本质	3
第一节 哮喘定义的解读	3
第二节 哮喘的病因	8
第三节 哮喘的基本发病机制	18
第二章 哮喘诊断治疗学关键词	48
第三章 病史采集	60
第四章 哮喘的诊断方法	63
第一节 症状和体征	63
第二节 胸部 X 线改变	67
第三节 肺功能检查	69
第四节 变应原检查	80
第五节 无创性气道炎症检测	81
第六节 诊断标准和诊断流程	85
第七节 哮喘的鉴别诊断	97
第五章 哮喘的社会问题	102
第一节 哮喘流行病学概况	102
第二节 哮喘对社会的重负	114
第六章 哮喘治疗药物	116
第一节 控制性药物	116
第二节 缓解性治疗药物	166
第七章 哮喘治疗药物吸入疗法	182

第二篇 哮喘的临床表现

第八章 哮喘的症状和体征	195
--------------	-----

第一节	哮喘的典型症状	195
第二节	哮喘发作过程和特点	203
第三节	夜间哮喘	206
第四节	咳嗽变异性哮喘	210
第九章	儿童哮喘	214
第一节	儿童哮喘的发生	214
第二节	儿童哮喘的诊断	218
第三节	儿童哮喘的治疗和预防	230
第十章	老年哮喘	236
第十一章	月经性哮喘	244
第十二章	妊娠哮喘	249
第十三章	特殊类型的哮喘	261
第一节	职业性哮喘	261
第二节	药物性哮喘	269
第三节	阿司匹林性哮喘	274
第四节	运动性哮喘	282
第五节	食物诱发哮喘	290
第六节	花粉症	299
第十四章	哮喘伴发病	309
第一节	变应性鼻炎和鼻窦炎	309
第二节	特应性皮炎	322
第三节	胃食管反流	324
第四节	慢性阻塞性肺疾病	330
第五节	支气管扩张	331
第六节	脊柱侧弯和胸廓畸形	333
第七节	哮喘患者的心理障碍	335
第十五章	变应性支气管肺曲菌病	341
第十六章	哮喘的合并症	352
第一节	哮喘急性发作的合并症	352
第二节	哮喘进展的合并症	355
第十七章	哮喘猝死	359

第三篇 哮喘的治疗和预防

第十八章	哮喘的治疗原则·····	367
第十九章	难治性哮喘·····	374
第二十章	糖皮质激素不敏感型哮喘·····	379
第二十一章	脆性哮喘·····	388
第二十二章	哮喘患者的手术麻醉·····	395
第二十三章	特异性免疫疗法·····	402
第二十四章	中国传统医学治疗哮喘的基本方法·····	416
第一节	常用平喘中药·····	416
第二节	中医药治疗哮喘的基本理论·····	417
第三节	针灸疗法·····	422
第二十五章	哮喘的物理康复治疗·····	424
第二十六章	支气管哮喘患者的护理·····	428
第二十七章	哮喘急性加重的治疗原则·····	433

第四篇 哮喘患者的管理和援助

第二十八章	哮喘患者的管理·····	457
第二十九章	支气管哮喘患者的关爱和心理援助·····	461
第三十章	哮喘控制水平的评估·····	466

第一篇

哮喘诊断和治疗学 基础

第一章

論社會主義之起源

緒言

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 Strategy 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绒毛。③经风媒传播的花粉。④飞扬在空气中的细菌、真菌