

哮喘病 药物治疗学

主 编 李明华 殷凯生 董竞成

副主编 蒋捍东 唐华平 官茹明 蔡映云
吴大玮 孙淑芬 包俊杰 李 坤
李连弟 吴 超

主 审 杨 玉 何权瀛

作 者 林江涛 辛晓峰 吴剑卿 徐玉敏
林宏新 金美玲 张 庆 季 蓉
孙丽萍 袁 静 朱竞秀 刘颖慧
张 玲

人 民 卫 生 出 版 社

目 录

第一章 与哮喘治疗学有关的基础和临床	1
第一节 哮喘病的发病机制	1
第二节 哮喘的病理生理学	11
第三节 哮喘病的诊断和病情严重程度的判断	15
第四节 哮喘病的预防	16
第五节 哮喘病人的教育	19
第二章 抗哮喘药物的一般药理学研究	23
第一节 抗哮喘药物的药动学研究	24
第二节 抗哮喘药物的药效学研究	32
第三节 影响药动学和药效学的因素	38
第四节 抗哮喘药物和时间药理学	41
第五节 抗哮喘药物在肺内的代谢过程	43
第六节 抗哮喘药物的研究思维、模式和方向	45
第三章 免疫药理学	48
第一节 与哮喘有关的免疫药理学研究概况	48
第二节 与 IgE 相关的免疫药理学	52
第三节 与细胞因子相关的免疫药理学	55
第四节 与白三烯相关的免疫药理学	58
第五节 与 PAF 相关的免疫药理学	59
第六节 与组胺相关的免疫药理学	60
第七节 与免疫调节药物相关的免疫药理学	61
第八节 中药免疫药理学研究现状	66
第四章 哮喘病的常用治疗方案	70
第一节 概述	70
第二节 急性哮喘发作的家庭治疗	71
第三节 急性哮喘发作的急诊室治疗	74
第四节 急性哮喘发作的住院和 ICU 治疗	75
第五节 轻度慢性哮喘的治疗	82
第六节 中度慢性哮喘的治疗	85
第七节 重度慢性哮喘的治疗	86
第五章 β_2 -肾上腺素能受体激动剂	87
第一节 概述	87

6 / 目 录

第二节 β_2 -受体激动剂的现代药理学研究	88
第三节 短效 β_2 -受体激动剂	92
第四节 中效 β_2 -受体激动剂	97
第五节 长效 β_2 -受体激动剂	101
第六节 β_2 -受体激动剂的给药途径和选择	106
第七节 β_2 -受体激动剂的副作用及其防治	107
第六章 茶碱类药物	110
第一节 茶碱类药物的现代药理学研究	110
第二节 茶碱类药物的适应证和禁忌证	116
第三节 茶碱类药物的种类和临床应用	117
第四节 茶碱类药物的安全性、副作用及其防治	125
第五节 缓(控)释茶碱的研究现状	127
第七章 抗胆碱药物	128
第一节 抗胆碱药物治疗哮喘的药理学研究	128
第二节 抗胆碱药物的适应证和禁忌证	132
第三节 抗胆碱药的种类和临床应用	135
第四节 抗胆碱药物的副作用及其防治	138
第八章 其它支气管扩张剂的临床应用	139
第一节 钙离子拮抗剂	139
第二节 α 受体拮抗剂	142
第三节 钾离子通道激活剂	145
第四节 硫酸镁	146
第五节 呋塞米	147
第六节 乙醚	148
第七节 大环内酯类抗生素	149
第九章 吸入糖皮质激素类药物	152
第一节 吸入糖皮质激素的分子药理学	153
第二节 吸入糖皮质激素的免疫药理学	157
第三节 吸入糖皮质激素的药动学特征	163
第四节 吸入糖皮质激素的临床药效学研究	167
第五节 糖皮质激素吸入疗法的适应证	170
第六节 辅舒酮	171
第七节 二丙酸倍氯米松	174
第八节 布地奈德	177
第九节 其它吸入糖皮质激素类制剂	180
第十节 糖皮质激素吸入疗法的副作用及防治	181
第十一节 糖皮质激素吸入疗法的注意事项	184
第十章 全身用糖皮质激素类药物	189
第一节 全身用糖皮质激素类药物的药动学	190
第二节 药理作用与作用机制	192
第三节 糖皮质激素制剂种类及用法	200

第四节	副作用及其防治	209
第十一章	抗白三烯药物	212
第一节	抗白三烯药物的种类和作用途径	213
第二节	抗白三烯药物的药理学	214
第三节	顺尔宁	218
第四节	扎鲁司特	221
第五节	Pranlukast	224
第六节	齐留通	224
第十二章	色甘酸钠及其类似药物	226
第一节	概述	226
第二节	药代动力学和药理机制	227
第三节	临床药理学	229
第四节	色甘酸钠的临床应用	230
第五节	类似色甘酸钠的药物	232
第六节	不良反应和副作用	234
第十三章	尼多考米钠吸入剂	235
第一节	概述	235
第二节	药代动力学研究	236
第三节	药效学研究	237
第四节	与其他抗哮喘药物疗效比较的研究	241
第五节	临床应用和疗效观察	243
第六节	毒理学和安全性研究	245
第十四章	抗过敏药物	247
第一节	炎症介质在哮喘病气道炎症中的作用	248
第二节	抗过敏药物治疗哮喘的药理机制	249
第三节	抗过敏药物对哮喘的临床药效学研究	253
第四节	抗过敏药物的种类	255
第五节	西替利嗪	259
第六节	非索那丁	263
第七节	氮卓斯丁	264
第八节	氯雷他定	267
第九节	特非那丁	268
第十节	酮替芬	270
第十一节	其他抗过敏药物	271
第十五章	特异性免疫治疗及变应原疫苗	278
第一节	概述	278
第二节	变应原疫苗的研究现状	279
第三节	变应原疫苗上市产品的种类	281
第四节	特异性免疫治疗的机制	287
第五节	特异性免疫治疗的目的、适应证和禁忌证	290
第六节	特异性免疫治疗的方案	292

第七节	具体实施方法及注意事项	294
第八节	特异性免疫治疗的副作用及防治	296
第九节	特异性免疫治疗实验研究的新动向及临床研究的方向	298
第十六章	选择性磷酸二酯酶同工酶抑制剂	300
第一节	概述	300
第二节	PDE 同工酶及其抑制剂分类	301
第三节	选择性 PDE 同工酶抑制剂的药理学基础	302
第四节	选择性 PDE 同工酶抑制剂的临床应用	305
第十七章	免疫调节剂及生物制剂	307
第一节	概述	307
第二节	免疫调节剂	309
第三节	免疫抑制剂	322
第十八章	中成药与中药	329
第一节	具有抗哮喘作用的中成药	330
第二节	治疗哮喘病的传统中药	339
第三节	现代药理学研究证实有抗哮喘作用的中药	348
第四节	抗哮喘中药与中成药临床和药理评估	365
第十九章	抗哮喘的中药方剂	368
第一节	概述	368
第二节	主要用于哮喘发作期的方剂	369
第三节	主要用于哮喘缓解期的方剂	372
第四节	治疗哮喘的验方	374
第二十章	镇咳祛痰类药物	377
第一节	镇咳药	377
第二节	祛痰药	383
第二十一章	与儿童哮喘相关的药理学和药物学研究	390
第一节	糖皮质激素	390
第二节	茶碱类药物在儿童哮喘的应用及药代学特点	392
第三节	β_2 -受体激动剂在儿童哮喘中的应用	398
第四节	抗胆碱药物在儿童哮喘中的应用	398
第五节	吸入疗法在儿童哮喘中应用的注意事项	399
第六节	儿童哮喘治疗常规以外的常用药物	400
第二十二章	老年性哮喘临床药物的应用	404
第一节	老年人药代动力学改变的特点	404
第二节	老年性哮喘的药物依从性	405
第三节	老年性哮喘的临床治疗和用药	406
第二十三章	妊娠期、哺乳期和月经期哮喘的抗哮喘药物应用	412
第一节	妊娠与哮喘的相互影响	412
第二节	妊娠期哮喘的治疗和药物应用	414
第三节	哺乳期哮喘的药物应用	420
第四节	月经期哮喘的药物治疗	421

第二十四章 微机在抗哮喘药物研究中的应用	422
第一节 微机在抗哮喘药物药理学研究中的应用	422
第二节 微机在哮喘病个体化治疗中的应用	426
第三节 微机在对哮喘患者教育中的应用	429
第二十五章 抗哮喘药物的临床试验和评价方法	431
第一节 概述	431
第二节 抗哮喘药物临床试验的内容和设计	432
第三节 抗炎性抗哮喘药物的临床评价方法	439
第四节 平喘性抗哮喘药物的临床评价方法	448
附录 1 常用抗哮喘药物的种类、规格和剂量	451
附录 2 复方抗哮喘药物常用制剂	457
附录 3 常用抗哮喘药物国际非专有药名 (INN) 的词干中英对照表	459
参考文献	460

行毛主席革命卫生路线的大问题。是关心群众生活,促进革命和生产的发展,巩固和发展合作医疗的大事。城关公社田各庄大队有慢性气管炎、肺心病患者49人,其中劳力25人,以前有17人不能常年参加集体生产劳动。通过治疗,现在基本上都能出满勤,每年为生产多投约1,500多个劳动日。豆店大队目前治疗的107名患者,其中51人过去每年冬季都要注射或服用青链霉素、麻黄素、氨茶碱等药物,大约要花费600多元。现在服用陀罗一粒丹,107个病人按服四个月计算,只需170元,大大节省了合作医疗的开支。

我县在防治慢性气管炎方面,虽然做了一些工作,但距离党的要求和群众的需要还相差很远,存在问题也不少。

“四病”防治仅仅是开始,还没有把“四病”防治有机地结合起来,面上的工作发展还不平衡,点上的工作也不够扎实、深入。我们要进一步放手发动群众,坚持“预防为主”的方针,走中西医结合的道路,继续抓好慢性气管炎的工作。

症发生的早期阶段, 庞大的细胞因子网络与气道炎症的发生有着密切关系, 如血清中总 IgE 和特异性 IgE 的增高是哮喘病人特应性素质的主要特征, 其合成过程即受到了白细胞介素-4 (IL-4)、IL-13 等细胞因子的调节; 哮喘病人气道内炎性细胞的粘附、聚集和趋化受到了粘附分子和趋化因子的调节; 嗜酸细胞、肥大细胞等炎性细胞的激活过程受到了 IL-3、IL-5、IL-6 和集落刺激因子的调节。

(一) 血清 IgE 异常增高的机制

由于血清 IgE 异常增高是哮喘病的重要特征, 所以探讨血清 IgE 增高的原因, 对进一步阐明哮喘病的发生机制有积极的意义。近代研究已初步证实, 哮喘患者的体内 IgE 增多与体内 T_{H2} 细胞数目增加、功能亢进导致的 IL-4、IL-13 增加, γ -干扰素水平下降有关。已知 IL-4 是 IgE 合成促进因子; IL-13 也具有较强的促进 B 细胞合成 IgE 的能力。哮喘病的特应性素质使体内 T_{H0} 细胞转化为 T_{H1} 细胞的减少、转化为 T_{H2} 细胞的增多, 从而导致的 T_{H1}/T_{H2} 比例失调, 使体内 IL-4、IL-13 和 IL-5 等 T_{H2} 细胞因子合成增多, γ -干扰素等 T_{H1} 细胞因子合成减少, 从而调节 B 细胞合成过多的 IgE, 这可能是造成哮喘患者体内 B 细胞合成过量的 IgE 的主要原因。体内总 IgE 包括结合 IgE (Cord IgE) 和血清总 IgE。有特应性素质的患者, 其体内结合 IgE 水平和血清总 IgE 水平均可有不同程度地增高, 其机制可能与以下因素有关:

1. IgE 抗体的产生与其它免疫应答一样也受遗传控制, 主要与 IgE 调节基因 (IgE regulating gene) 的调控有关。

2. IgE 抗体的产生受到了 T_{H2} 细胞产生的 T_{H2} 样细胞因子如 IL-4、IL-13、IL-5 和 IL-3 的正向调节, 而 T_{H1} 细胞产生的 T_{H1} 样细胞因子如 γ -干扰素、IL-8 和 IL-12 则对 IgE 合成具有负向调节作用。IL-4 和 IL-13 可以启动 IgE 和 IgG 4 表达, INF- γ 等则可抑制 IgE 的表达。

3. IgG 抗体参与了 IgE 的合成调节过程, 给予 IgG 抗体可抑制 IgE 抗体产生。

特异性 IgE 的产生与出生后接触环境中的相应变应原有关, 但人类对产生特异性 IgE 的反应能力却是具有遗传特性的。血清总 IgE 水平的高低决定着机体的特应性素质, 可特异性 IgE 在哮喘病的发生机制中具有更为重要的作用。特异性 IgE 是哮喘患者体内针对各种不同的变应原而产生的具有特异性的过敏性抗体, 在各种不同变应原引起的不同类型的哮喘病中担任各自的作用, 如对尘螨过敏的哮喘患者的体内具有针对尘螨的特异性 IgE、对蒿属花粉过敏的哮喘患者体内具有针对蒿属花粉的特异性 IgE, 这些 IgE 具有高度特异性, 所以在哮喘病的发病中显得尤为重要。

(二) 炎性细胞粘附、聚集和趋化的机制

近年的研究还证实, 大量粘附分子、趋化因子和细胞因子也参与哮喘病发病机制的调节, 在炎症的早期, 气道的毛细血管内皮细胞的粘附分子的表达增加, 粘附分子如 E-选择素可选择性地诱导嗜酸细胞的粘附、附内皮滚动和跨血管内皮运动等; 趋化因子则参与了炎性细胞向气道炎症区趋化和浸润的调节, 如气道变应性炎症中的嗜酸细胞的选择性浸润; 其他细胞因子也参与了气道内炎性细胞的调节, IL-2 是一种 T 细胞生长和增殖因子, IL-3 是强力的肥大细胞增殖因子, IL-5 是一种 B 细胞生长因子和嗜酸

细胞分化因子, 这些细胞因子分别以不同的作用机制参与了气道炎症中炎性细胞粘附、聚集和趋化的调节。

(三) 炎性细胞在哮喘病中的作用

多种炎性细胞参与了哮喘病发生机制的调节, 由于这些炎性细胞同时具有多种免疫功能, 故亦称免疫细胞。在这些调节过程中, 炎性细胞之间通过细胞因子和炎性介质的相互作用, 使得哮喘病发生机制错综复杂。过去曾简单的认为哮喘病是由于 IgE 介导的嗜碱/肥大细胞脱颗粒而引起的, 随着近年来的细胞免疫学、分子生物学中的发展, 已发现嗜碱/肥大细胞并不是哮喘病发病中的唯一重要效应细胞, 淋巴细胞、嗜酸细胞、巨噬细胞、气道上皮细胞、血管内皮细胞、中性粒细胞和血小板均在哮喘病的发病过程中担任一定的作用。在新近制订的有关哮喘病的定义中均描述了炎性细胞在气道炎症中的作用, 炎性细胞在哮喘病中的作用机制可参见图 1-1。

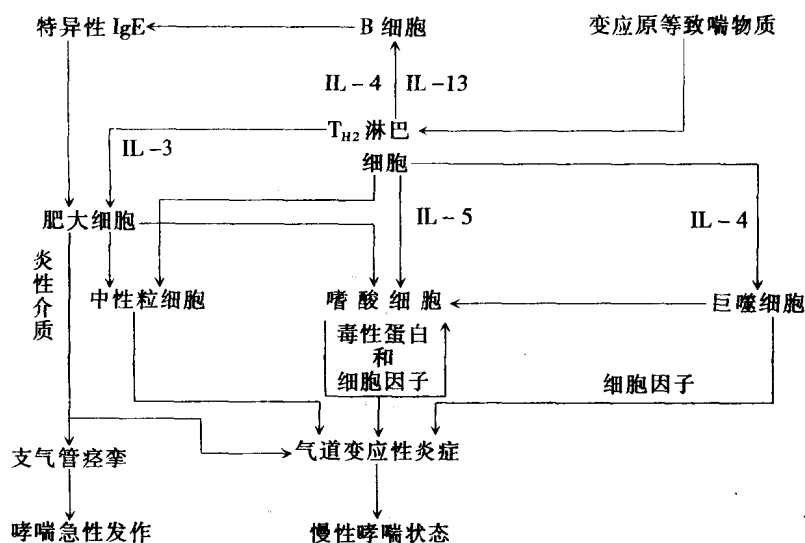


图 1-1 炎性细胞在哮喘发病机制中的作用

(四) 肥大细胞的激活机制

众所周知, IgE 可以介导肥大细胞脱颗粒而诱发哮喘的发作。IgE 介导肥大细胞脱颗粒必须具备以下几项条件: ①由抗原导致的细胞膜表面 IgE 的搭桥交联; ②钙离子流入细胞内传递激活信息; ③钙离子内流前后的一系列酶类的激活; ④环磷酸腺苷 (cAMP) 的参与。当病人首次吸入变应原, 机体内的 T 淋巴细胞释放 IL-4、IL-13 和 IL-5 刺激 B 淋巴细胞产生与变应原相对应的特异性 IgE, IgE 的 Fc 端选择性附着于气道内肥大细胞表面和血液中嗜碱粒细胞表面上, 甚至附着在嗜酸细胞、巨噬细胞表面。在肥大细胞/嗜碱细胞表面的 Fc 受体约有 $2 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 个, 其中包括分子量为 45 000 的 R 受体, 分子量为 55 000 的 H 受体和分子量为 75 000 的 71K 受体。当机体再次吸入相同的变应原时, 交联肥大细胞表面这些受体的 15% ~ 20% 即可引起肥大细胞/嗜碱粒细

胞最大限度的释放。变应原交联引起的膜受体变位激活肥大细胞/嗜碱粒细胞后, 随着细胞膜磷脂甲基化作用, 使得细胞膜的通透性增加, 钙通道开放, 胞外钙离子进入胞内, 并将激活的信息传入, 再激活胞内酶系列。钙离子内流过程受到色甘酸结合蛋白和钙调节蛋白的调控, 随着激活信息的传入, 肥大细胞内与膜相关的许多酶类被激活, 如磷脂酶 A_2 、磷脂酶 C、腺苷酸环化酶、磷酸化酶激酶和磷酸二酯酶等, 形成一系列的酶促反应。据计算每 10^6 个肥大细胞可产生约 $10 \sim 15 \mu\text{g}$ 的组胺, 产生约 $200 \mu\text{g}$ 的白三烯, 这些炎性介质均参与了哮喘病和气道平滑肌痉挛的调节作用。

二、神经-受体机制

随着呼吸道广泛存在神经肽网的发现, 关于哮喘的神经-受体机制近年来又开始有所重视。气道的自主神经控制是复杂的, 包括肾上腺素能神经、胆碱能神经以及非肾上腺素能神经和非胆碱能神经。正常人体内不同作用的神经-受体功能处于一种动态平衡状态。根据对气道平滑肌的收缩或松弛作用, 气道自主神经分为兴奋性神经系统和抑制性神经系统, 前者包括胆碱能神经和非胆碱能神经, 后者包括肾上腺素能神经和非肾上腺素能神经。自主神经功能异常, 如胆碱能神经亢进、 α -肾上腺素能效应增强或 β -肾上腺素能效应低下时可导致气道反应性增加和哮喘的发作。

(一) β -肾上腺素能神经系统与哮喘病发生机制

现代医学已经证实人的肺与支气管内有大量的高密度 β_2 -肾上腺素能受体, 这些受体分布于肺和支气管内的各种细胞中包括气道平滑肌细胞, 而且也证实了刺激交感神经或兴奋 β -肾上腺素能受体确实能引起支气管扩张。研究证实气道反应性增高的哮喘病人的气道平滑肌细胞上, β_2 -肾上腺素能受体的数目减少或受体功能减弱可以导致气道平滑肌的失弛缓状态。Szentivanyi 发现哮喘病人的 β_2 -受体数量减少且与气道阻塞程度明显相关, 提出了 β_2 -受体阻滞学说。哮喘患者 β_2 -受体功能低下可以从以下现象得到证实: ①给哮喘患者注射肾上腺素后, 所形成的高血糖反应较正常人为低; ②哮喘患者尿中 cAMP 的含量少; ③哮喘患者体细胞用异丙肾上腺素处理后, 细胞所含的 cAMP 较正常人少; ④用肾上腺素能 β -受体阻滞剂 (普萘洛尔) 可诱发哮喘; ⑤哮喘模型豚鼠肺组织 β -受体明显少于对照组。

(二) α -肾上腺素能神经系统与哮喘病发生机制

研究表明人类气道内可能存有引起气管平滑肌收缩的 α_1 -肾上腺素能受体, 这些受体主要分布于小气道中。同时哮喘病人的气道平滑肌的 α_1 -肾上腺素能受体的反应性增高, 而正常人对 α_1 -肾上腺素能却无反应, 这可能是哮喘病人出现气道高反应性的原因之一。对于 α -受体在呼吸道分布和功能方面的研究, 还远不如 β -受体那么充分。但已明确 α -受体激活后可导致支气管平滑肌痉挛、炎症介质释放增多、血管通透性增加等, 其作用与 β -受体的作用相反。支持哮喘病人 α -受体功能亢进的证据包括以下两方面: ①哮喘动物组织中 α -受体数量及亲和力高于正常对照组; ②临床上应用 α -受体阻滞剂 (如酚妥拉明等) 有一定的平喘作用。

(三) 胆碱能神经系统与哮喘病发生机制

迷走神经可引起支气管平滑肌收缩、腺体分泌增加等病理生理学改变,动物实验证实给家兔和犬切断迷走神经后可以引起支气管的自主性扩张和对组胺刺激的反应性减弱,提示了胆碱能神经系统参与了气道高反应性的调节。胆碱能神经功能状态与支气管张力密切相关。研究发现哮喘患者气道刺激感受器对组胺和乙酰甲胆碱的刺激阈明显低于正常人,刺激感受器敏感性增高。影响支气管舒缩运动的感受器包括肺外化学感受器、压力感受器以及鼻、喉、肺内感受器,其中以气道粘膜上皮紧密连接处之下的刺激感受器最为重要。上述作用具有正反馈机制,气道刺激引起支气管反射性收缩,进一步增加支气管内刺激感受器的敏感性,从而使支气管收缩更为明显。新近的放射配基结合实验和受体功能研究业已证实,至少有三种不同的 M 受体亚型。M₁ 受体位于气道的副交感神经节内, M₃ 受体位于气道平滑肌和粘膜下腺中, M₂ 受体位于动脉壁的胆碱能节后纤维的突触前膜上,属于负反馈性调节受体,可抑制胆碱能神经递质乙酰胆碱的释放。哮喘患者体内 M₁、M₃ 受体数量增加、功能亢进,而 M₂ 受体数量减少、功能低下,故易引起气道平滑肌收缩和粘液分泌增加。

(四) 非肾上腺素能非胆碱能神经系统与哮喘发生机制

现代医学已证实,除肾上腺素能神经和胆碱能神经外,呼吸道中还存在有非肾上腺素能非胆碱能(nonadrenergic noncholinergic, NANC)神经及其释放的多肽类神经递质。非肾上腺素能非胆碱能神经系统主要分为抑制性神经和兴奋性神经二部分,刺激抑制性神经可以使之释放血管活性肽,从而引起支气管平滑肌松弛;而刺激兴奋性神经则可使之释放 P 物质等引起支气管平滑肌收缩。根据目前的研究水平推测抑制性神经和兴奋性神经功能的平衡和失调在哮喘病的发生机制中具有重要作用。

1. 非肾上腺素能神经 非肾上腺素能神经又称功能抑制性非肾上腺素能神经(iNANC),是目前已认识的人类气道平滑肌上唯一的抑制性神经。其神经递质为血管活性肠肽(VIP)和一氧化氮(NO)。组织化学研究表明含 VIP 免疫反应神经纤维分布于气道平滑肌、粘膜下腺及肺血管。VIP 为 28 氨基酸肽,具有扩张气道平滑肌、扩张血管、调节气道粘液分泌的作用,是最强有力的内源性支气管扩张物质(比异丙肾上腺素作用强 50 倍,且不受 β -受体阻滞剂和吡咯美辛的影响)。VIP 还有强大的抗炎作用,抑制肥大细胞释放炎症介质,抑制血小板释放 5-羟色胺,抑制 T 淋巴细胞分泌 IL-2,抑制自然杀伤细胞的活性。VIP 与胆碱共存于胆碱能神经纤维,在某些条件下与乙酰胆碱一起释放,并减弱乙酰胆碱的气道收缩作用。

2. 非胆碱能神经 非胆碱能神经又称为功能兴奋性胆碱能神经(eNANC),解剖上相当于感觉神经 C 纤维。各种刺激因子直接或间接地刺激气道感觉神经末梢,刺激沿轴索上行性传递,一部分由轴反射逆行至感觉神经侧支,eNANC 神经递质如 P 物质(SP)、神经激肽 A(NKA)、降钙素基因相关肽(CGRP)等,从感觉神经末梢释放,导致血管扩张和通透性增加、炎症渗出、粘膜水肿、粘液分泌亢进、支气管收缩,这种由轴反射引起的炎症又称神经源性炎症。

3. 感觉神经肽在气道中的作用 感觉神经肽是指存在于气道无髓感觉神经纤维中的神经肽。研究较多的有 SP、NKA 和 CGRP。含 SP 免疫反应神经纤维分布于气道

皮、血管周围、粘膜下腺及气道平滑肌。NKA 免疫反应神经纤维主要分布于支气管平滑肌、气管、细支气管和肺泡。CGRP 的神经纤维分布于气道平滑肌、支气管、血管、神经节内和气道神经内分泌细胞。SP 和 NKA 分别作用于靶细胞膜上 NK_1 受体和 NK_2 受体, CGRP 则作用于 CGRP 受体。位于气管支气管的毛细血管后微静脉内皮细胞上的受体主要是 NK_1 , 气管支气管平滑肌上的受体主要是 NK_2 和 NK_3 (神经激肽 B, NKB 受体), CGRP 受体主要存在于支气管血管。① SP、NKA 和 CGRP 均能引起气道平滑肌收缩, 其中以 NKA 作用最强, CGRP 较弱。其作用机制可能是通过特异性受体或影响膜电流体系。② SP、NKA 和 CGRP 能促进粘膜下腺体分泌。作用机制为剂量依赖性腺体细胞钙离子内流增加引起粘液糖蛋白分泌增多。③ SP、NKA 能使血管扩张、通透性增加、炎性渗出。CGRP 的血管扩张作用强力而持久。④ SP、NKA 和 CGRP 具有致炎作用。在人 T 淋巴细胞上存在 SP 受体, 在 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及巨噬细胞上存在 CGRP 受体。CGRP 能促进淋巴细胞增殖、IgA 产生增多、粒细胞游走、单核细胞分裂、内皮细胞及成纤维细胞等增殖。SP 能促进 T 淋巴细胞增殖、活化及 IgA 产生增多, 激活中性粒细胞、巨噬细胞、嗜酸细胞等炎性细胞活化并释放 IL-1、IL-6、TNF $_{\alpha}$ 等细胞因子。SP、NKA 和 CGRP 均能促进肥大细胞释放组胺等炎症介质。

(五) 受体功能及第二信使 (cAMP/cGMP) 平衡关系

1. 受体与 cAMP/cGMP 支气管平滑肌细胞维持正常的稳定的张力状态有赖于细胞膜上受体的正常功能以及细胞内的两个第二信使—环磷酸腺苷 (cAMP) 与环磷酸鸟苷 (cGMP) 的平衡。支气管平滑肌或肥大细胞膜上的肾上腺素能 β 受体即腺苷酸环化酶 (AC), 它与镁离子一起, 使细胞内三磷酸腺苷 (ATP) 分解为 cAMP。细胞膜上的胆碱能受体即鸟苷酸环化酶 (GC), 它使细胞内的三磷酸鸟苷 (GTP) 形成 cGMP。cAMP 在磷酸二酯酶的作用下转变为 5'AMP 而失活, cGMP 转变成 5'GMP 而失活。cAMP 与 cGMP 是细胞内调节细胞代谢、传递细胞外信息、激活细胞内生物合成的第二信使物质。

2. cAMP 与 cGMP 在细胞内的作用互相拮抗 cAMP 可使支气管平滑肌松弛, 支气管扩张, 维持支气管平滑肌的舒张稳定状态, 任何减少细胞内 cAMP 含量的原因均可以诱发支气管平滑肌痉挛和哮喘。而 cGMP 则使支气管平滑肌收缩, 支气管痉挛。当支气管平滑肌细胞内 cGMP 含量增高时则可发生哮喘病。肥大细胞内的 cAMP 激活蛋白激酶后, 可改变细胞膜的通透性, 抑制肥大细胞脱颗粒, 阻止释放生物活性物质, 从而避免哮喘病的发生, 而 cGMP 可增加肥大细胞脱颗粒过程, 加速生物活性物质的释放, 诱发哮喘。

三、免疫学机制的相关环节

哮喘病的免疫学发生机制是非常复杂的, 主要概括为以下几个重要环节: ①患者特异性素质的存在; ②环境中变应原和致喘因素的存在; ③特异性素质病人与上述环境的密切接触。详细研究上述环节可能为哮喘的治疗带来新的突破。

(一) 特异性素质的发生与发展

哮喘病的发生与患者的特异性素质（也称特应症、atopy）密切相关，而特异性素质与遗传因素有密切关系，从而提示哮喘病是一种遗传性疾病。随着医学免疫学和细胞、分子生物学的发展，近 20 年来大多数研究则集中在哮喘病的免疫遗传学和哮喘遗传基因等方面的研究，这些研究旨在努力寻找和发现哮喘与遗传学关系中的更为详细的资料，希望从免疫遗传学和分子遗传学的角度来揭示哮喘病的遗传学特征，从而为人类从遗传学角度来预防和控制哮喘病提供新的途径。

血清中总免疫球蛋白 E（IgE）和特异性 IgE 的增高是哮喘病人和特应性素质的重要免疫学特征。研究已经证实，体内总 IgE 水平的增加和特异性 IgE 的产生与 T_{H2} 样细胞因子有密切关系。IgE 是由 B 细胞合成的一种可介导 I 型变态反应的重要免疫球蛋白，与哮喘患者的特异性素质有着极为密切的关系。当特应性素质患者首次吸入变应原时，机体内的 T_{H2} 细胞激活并释放 IL-4、IL-13 和 IL-5 等 T_{H2} 样细胞因子，这些细胞因子刺激 B 细胞产生与变应原相对应的特异性 IgE，IgE 的 Fc 端选择性附着于气道内肥大细胞表面和血液中嗜碱粒细胞表面上，甚至附着在嗜酸细胞、巨噬细胞表面，形成体内的致敏状态。IgE 介导嗜碱/肥大细胞脱颗粒而诱发哮喘的发作必须具备以下几项条件：①由抗原导致的细胞膜表面 IgE 的搭桥交联，使细胞膜上相邻两个 IgE 的 Fc 受体接近，IgE 受体中的 α 亚基迅速磷酸化，使甲基转移酶和腺苷酸环化酶同时激活，导致细胞膜磷脂甲基化及 cAMP 合成；②钙离子流入细胞内，使细胞内钙离子浓度增加并传递激活信息；③环磷酸腺苷（cAMP）的参与；④钙离子内流引起的酶类激活，特别是磷脂酶 A_2 活化，使膜磷脂水解产生花生四烯酸（AA）；⑤AA 经环氧合酶和脂氧合酶途径分别生成 PGs 和 LTs 等炎性介质。

（二）变应原

变应原（allergen）是一组可以引起哮喘等过敏性疾病的抗原，是一组存在于环境中对正常人群无害的物质，但是对于具有特异性素质的人来说，吸入、口服、接触或注射变应原则可引起哮喘、过敏性鼻炎、湿疹和荨麻疹等过敏性疾病。在哮喘病的形成和发作中，环境中的变应原具有关键性触发作用。在哮喘病的免疫学发生机制，变应原较其他所有可引起哮喘发作的因素（包括病毒感染、运动、化学物质、某些刺激性烟雾、刺激性气体和食物等）更为重要，研究也较为深入。变应原侵入呼吸道被认为是哮喘患者体内一系列免疫学变化的“扳机”。现已证实可引起人体变态反应的变应原已达数千种之多，其中引起哮喘病的主要变应原包括尘螨、真菌、室尘、花粉、动物皮毛和蟑螂等。采用变应原皮试、变应原支气管激发试验、鼻和眼结膜激发试验、特异性免疫学检查（包括特异性 IgE 和特异性 T 淋巴细胞及其亚群等）等检测手段已经证实在大多数哮喘病人体内存在着对各种不同变应原的高敏感性，如某些地区的流行病学调查证实哮喘患者对尘螨的皮试阳性率可高达 90% 以上。通过多年的研究已有确凿证据表明许多哮喘患者在吸入某些变应原后可以诱发速发相哮喘反应和迟发相哮喘反应，证实了变应原与气道平滑肌痉挛、气道变应性炎症和气道高反应性的关系。

变应原诱发哮喘病的机制是复杂的。当变应原吸入气道后，首先由气道内巨噬细胞

和肺泡巨噬细胞对变应原进行摄取、加工和提呈等过程,将抗原复合物信息作为第一信号传递给免疫效应细胞——T 辅助细胞,同时气道内巨噬细胞和肺泡巨噬细胞释放 IL-1 和 IL-6 作为第二信号与第一信号共同激活 T_{H2} 细胞,使其产生 IL-4、IL-5、IL-9、IL-10 和 IL-13 等大量细胞因子,再由此激活 B 细胞使之产生 IgE。同时这些变应原还可激活其他 T 细胞使其释放其他细胞因子,从而启动了细胞免疫和体液免疫,参与了气道炎症调节的一系列变化过程。

(三) IgE

免疫球蛋白 E (IgE) 是一种介导 I 型变态反应的主要免疫球蛋白,是 1966 年由日本学者 Ishizaka 发现并提纯的。在早期的研究中仅仅发现在嗜碱细胞和肥大细胞上存在着对 IgE 有亲和力的受体 (Fc ϵ R - I),现已证实嗜酸粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和血小板上均具有低亲和力的 IgE 受体 (Fc ϵ R - II)。哮喘病人的对变应原的易感性(即特应症)是哮喘发病的主观因素,而体现哮喘病人特应症的主要指标是体内总 IgE 水平和特异性 IgE 水平增高。吸入变应原可以在体内诱发相应的特异性 IgE,这些 IgE 可以和上述细胞的受体结合,从而激活这些细胞释放活性物质参与哮喘发病的调节。血清中总 IgE 水平和特异性 IgE 水平的增高既是特应症的主要识别标志,也是支气管哮喘的主要特征,其增高的机制迄今尚未完全阐明,从目前的研究状况来看,T 细胞的免疫功能缺陷是导致支气管哮喘患者体内 IgE 合成增加、灭活减少的重要原因。已知 T 细胞对 B 细胞合成 IgE 有调节作用, T_{H2} 细胞释放的 T_{H2} 样细胞因子可刺激 B 细胞合成 IgE,而 T_{H1} 细胞则可抑制 B 细胞合成 IgE。现已证实支气管哮喘的体内 T_{H2} 细胞数目增加、功能亢进或 T_{H1} 细胞数目减少、功能下降是哮喘发病的重要免疫学改变。T 细胞对 B 细胞合成 IgE 的调控是借助白细胞介素 1-16 等细胞因子来完成的。 T_{H2} 细胞主要通过分泌 IL-4 来刺激 B 细胞表达 IgE 受体 (CD23),从而促进体内 IgE 的合成; T_{H1} 细胞主要通过分泌 γ -干扰素来抑制 B 细胞合成 IgE。研究证实当用变应原刺激支气管哮喘病人体内的 T 细胞时,随着 IL-4 的分泌,血清 IgE 水平也增高,其 IgE 的增高与 IL-4 的增高呈正相关。最近 Robinson 等的研究证实,在支气管哮喘患者的支气管肺泡灌洗液中,表达 IL-4 mRNA、IL-5 mRNA 和 IL-6 mRNA 的细胞数目增加,并证实这些细胞因子是刺激 B 细胞活性的细胞因子,同时发现支气管哮喘患者支气管肺泡灌洗液中表达 γ -干扰素 mRNA 的细胞数目却明显减少。总之,根据近年的研究推测体内 IL-4 的增多或 γ -干扰素的减少,使 IL-4/ γ -干扰素的比例失衡,是支气管哮喘病人体内 IgE 合成过多的主要原因。此外 IL-5、IL-6 也可协助体内 IgE 的合成,而 IL-8、IL-12 则可抑制的 IgE 合成。

在婴幼儿哮喘与 IgE 关系的研究发现,在妊娠 3 个月时就可于胎儿的肝和肺中测出 IgE,对寄生虫的特异性 IgE 在胎儿出生前即可产生,对变应原和其它抗原的特异性 IgE 在胎儿是罕见的。在 2 周岁前,不论是特应症还是非特应症婴儿均很少检测到对季节性变应原的特异性 IgE,但婴幼儿接触变应原的种类和时机是可以影响其一生的,大量流行病学调查表明特应症病人对季节性变应原(如草类花粉)的过敏种类与其出生的月份有关。研究还认为婴幼儿期测不到对季节性变应原的特异性 IgE 的原因,可能是吸入

变应原所导致的致敏和最初 IgE 的合成可能仅局限于气道内,血清学检查的敏感度难以测出这个时期的特异性 IgE;也可能与产生特异性 IgE 之前需要一段时间发展 T_{H2} 细胞的功能有关。

(四) 细胞因子

细胞因子是一组由 T 细胞、B 细胞、肥大细胞、巨噬细胞、上皮细胞和血管内皮细胞等免疫效应细胞产生的具有高效调节能力和对宿主的细胞功能进行非酶性方式调节的可溶性糖蛋白,细胞的信息、细胞间质介导的信息和细胞因子共同组成了复杂的细胞信息代码系统。近年来有关细胞因子研究的升温主要因为其具有广泛的临床应用前景,在支气管哮喘的防治中也具有重要价值。迄今为止已发现细胞因子有 100 余种,这些细胞因子包括炎症前细胞因子 (Proinflammatory cytokines)、淋巴因子 (lymphokines)、粘附分子 (Adhesion molecules)、趋化因子 (Chemokines) 和生长因子 (Growth factor) 等,分别作用于气道炎症的不同时相。在支气管哮喘中较为重要并已广泛研究的包括白细胞介素类、趋化性细胞因子、干扰素、集落刺激因子和肿瘤坏死因子等几大类约 30 余种。这些细胞因子在介导哮喘病的细胞免疫、体液免疫和变态反应的调节中起着重要作用,它们在促进 T_{H0} 细胞的分化、合成 IgE 过程、受体的调节和生物学活性等方面彼此相互促进和相互制约,从而构成了一个作用错综复杂、效应广泛和内涵丰富的细胞因子网络 (cytokin network)。目前已知该网络中的细胞因子参与了支气管哮喘气道炎症调节的各个环节,包括以下几个方面:①抗原的提呈、信息传递和基因转录;② T_{H0} 细胞的分化过程;③IgE 的合成与灭活;④粘附分子的表达;⑤炎性细胞的分化、趋化、浸润和激活;⑥气道炎症损伤的形成过程和气道平滑肌痉挛的调节。目前已知参与支气管哮喘发病机制调节的细胞因子及其作用可见表 1-1。

表 1-1 细胞因子在哮喘发病中的作用

哮喘的病理过程	参与的细胞因子	作 用
T_{H0} 细胞的分化	IL-4	促进 T_{H2} 的分化
	IL-12、IL-18	促进 T_{H1} 的分化
IgE 的调节	IL-4、IL-13	促进 IgE 的合成
	IL-2、IL-5、IL-6	协助 IgE 的合成
	IFN- γ 、IL-12	抑制 IgE 的合成、抑制 T_{H2} 分化
嗜酸细胞增多	IL-3、IL-5、GM-CSF	增强嗜酸细胞的分化增殖、功能和延长嗜酸细胞的寿命
肥大细胞增殖激活	IL-3、IL-9、IL-10、干细胞因子	促进肥大细胞的增殖
	CTAP- Π 、NAP-2、MCP-1、RANTES	促进组胺的释放和细胞趋化作用
气道炎症	IFN- γ 、TNF- α 、IFN- γ IL-1、	
	IL-4、IL-6、IL-10、IL-13、	ICAM-1 等粘附分子的诱生
	GM-CSF、TNF、IL-1、IL-3、IL-5	激活嗜酸细胞

续表

哮喘的病理过程	参与的细胞因子	作 用
炎症的反向调节	IFN- γ 、GM-CSF、M-CSF、TNF、 IL-1、IL-2、IL-3、IL-4	巨噬细胞趋化和激活
	RANTES、Eotaxin、MCP-2、MIP-1 α	嗜酸细胞的粘附和趋化
	IL-12、IFN- γ 、IL-18	抑制 T _{H2} 分化和活性
	IL-12、IL-18	促进 INF- γ 产生和 T _{H1} 分化
	IFN- γ 、IFN- β 、IL-12、TGF- β	抑制 IgE 合成

特异性素质和非特异性素质个体之间的最大区别是前者体内可以产生对周围环境变应原的高水平特异性 IgE。多年研究表明支气管哮喘病人体内的 IgE 水平与气道反应性呈正相关, 并发现临床上由变应原诱发的哮喘反应大多数是以 IgE 介导的双相哮喘反应(包括速发相哮喘反应和迟发相哮喘反应)为特征。在接触变应原 15~60 分钟, 过敏性哮喘病人可出现由肥大细胞释放的以炎性介质为主的速发相哮喘反应, 此时病人血浆组胺水平和支气管肺泡灌洗液中组胺和类胰蛋白酶水平均可增高。在 3~4 小时后, 病人可出现迟发相哮喘反应, 此时气道内呈现变应性炎症, 炎症区域可出现嗜酸细胞、单核细胞和少数中性粒细胞的浸润, 随后在 24~48 小时呈现以 T 细胞和巨噬细胞为主的炎性反应。研究还证实肥大细胞表面的 IgE 交联搭桥可以导致许多细胞合成大量细胞因子包括 IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-13、IL-16、IL-18 和 GM-CSF 等, 这些细胞因子分别参与了 T_{H0} 细胞的分化、IgE 合成、粘附分子的表达、嗜酸细胞等炎性细胞的分化增殖和激活、肥大细胞的增殖和活化等的调节, 从而诱发迟发相哮喘反应并引起持续性的气道变应性炎症。由 IgE 介导的迟发相反应已被认为是气道变应性炎症的启动和发展阶段。

根据分泌细胞因子的种类可将 T_{H0} 细胞 (CD₄⁺ 细胞) 分成 T_{H1} 和 T_{H2} 两类细胞。已经证实参与气道变应性炎症的细胞因子主要是 T_{H2} 细胞所分泌的。通常情况下, 非变态反应个体的 CD₄⁺ 细胞在抗原的刺激下再经 IL-12 和 IL-18 作用可分化为 T_{H1}, 变态反应个体则在 IL-4 的作用下分化为 T_{H2}。T_{H1} 主要分泌 IL-2、TNF- β 、TNF- γ 等 T_{H1} 类细胞因子, 是 IV 型变态反应和细胞免疫中的重要效应细胞, T_{H2} 则分泌 IL-4、IL-5、IL-9、IL-10、IL-13 和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 等 T_{H2} 类细胞因子, 参与气道变应性炎症的主要为 T_{H2} 细胞类细胞因子。T_{H1} 和 T_{H2} 在数目、活性和功能方面的比例失衡是导致变态反应疾病的主要原因。已证实在气道变应性炎症的渗出物中, 大部分 T 细胞是 T_{H2}, 而 T_{H1} 细胞仅占少数。

在参与支气管哮喘的细胞因子中以白细胞介素类、趋化性细胞因子、粘附分子、干扰素和集落刺激因子较为重要, 这些细胞因子可以作用于未分化的淋巴细胞, 并在 IgE 的合成、气道炎症形成过程(包括气道炎症细胞的粘附、趋化、激活和释放炎性介质等)的调节中发挥重要作用, 总之, 细胞因子在支气管哮喘的发病机制中具有重要的

调节作用,多种细胞因子参与了气道炎症的发生发展过程,其调节过程可参见图1-2。

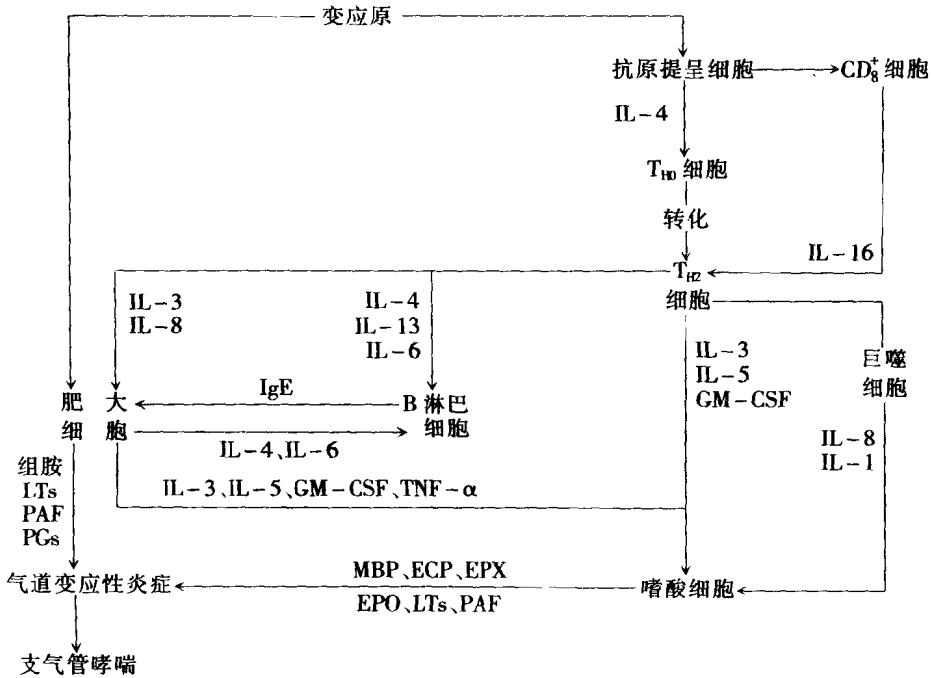


图1-2 细胞因子参与哮喘病免疫调节示意图

第二节 哮喘的病理生理学

一、气道炎症是哮喘病的主要病理生理学改变

哮喘病的早期病理改变主要是支气管粘膜的肿胀、充血、分泌物增多、气道内炎性细胞浸润、气道平滑肌痉挛等一些可逆性的病理改变,在病情缓解后往往可以恢复正常。但当病情反复发作可以导致支气管的慢性病理改变,包括柱状上皮细胞纤毛破坏、上皮细胞坏死脱落,粘膜上皮层杯状细胞增多、支气管粘膜层大量炎性细胞浸润、粘液腺增生、基底膜增厚以至整个支气管管壁增厚。由于气道通气障碍可导致管腔内气压增加,使肺泡长期高度膨胀、弹性消失而引起慢阻肺,导致不可逆性的病理改变,这是哮喘病的基本病理改变。

在所有的哮喘病人的气道粘膜中均存在着不同程度的炎症反应和气道壁不同程度的增厚,这种增厚涉及到气道壁的所有层次,包括气道平滑肌肥大引起的肌层增生、基底膜的透明蛋白变性及其增厚、粘膜下层和粘膜层的充血水肿等。尤其是基底膜的增厚在哮喘病的发生机制中具有非常重要的意义。随着研究的深入,越来越多的证据表明气道慢性炎症在哮喘病的病理学研究中占有重要地位。由变应原、病毒、细菌、物理因素和化