

支气管哮喘的基础与临床

刘又宁 李峻亨 主编

科学出版社

1991

(京)新登字 092 号

内 容 简 介

支气管哮喘是众所关心的一种常见病、多发病。本书作者以自己的研究成果与临床实践经验,结合国外最新资料,介绍引起支气管哮喘的气道高反应性的产生机制、测定方法、临床评价、动物模型制作等方法,并系统介绍包括职业哮喘、运动哮喘、儿童哮喘在内的支气管哮喘的流行病学、病理生理、临床表现及治疗方法,还涉及到受体、免疫、过敏性鼻炎与哮喘的关系以及中医对哮喘的认识和诊治等。

本书可供医院内科、儿科、急诊科等临床医学工作者阅读,也可供有关学科科研人员、医学院校师生参考。

支气管哮喘的基础与临床

刘又宁 李峻亨 主编

责任编辑 王爱琳

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100707

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1991年12月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

1991年12月第一次印刷 印张: 14 3/4

印数: 0001—2 800 字数: 332 000

ISBN 7-03-002414-1/R·118

定价: 13.70 元

目 录

第一章 气道高反应性的产生机制	1
一、过刺激说与过反应说.....	1
二、植物神经调节与气道高反应性的关系.....	2
三、上皮损伤与气道高反应性.....	7
四、支气管平滑肌收缩机制异常与气道高反应性.....	9
第二章 气道反应性的测定方法及临床意义	12
一、吸入诱发剂的选择.....	12
二、非特异性气道反应性测定方法.....	13
三、特异性气道反应性的测定方法.....	17
四、气道反应性测定的临床意义.....	19
五、影响气道反应性阈值的诸因素.....	21
第三章 受体与支气管哮喘	25
一、膜表面受体的信号转导机制.....	26
二、神经递质受体与哮喘.....	28
三、组胺受体与哮喘.....	35
四、前列腺素受体与哮喘.....	38
五、白三烯受体与哮喘.....	40
六、血小板激活因子受体.....	40
七、气道中其他受体与哮喘的关系.....	42
八、磷脂酶 A ₂ 抑制剂与哮喘的防治.....	43
第四章 支气管哮喘与变态反应的关系	46
一、从病因学看哮喘与变态反应的关系.....	46
二、支气管哮喘的免疫学发病机制.....	47
三、支气管哮喘的免疫学诊断方法.....	51
四、支气管哮喘的防治.....	55
第五章 钙离子拮抗剂与气道高反应性	58
一、钙离子的重要性.....	58
二、钙离子拮抗剂.....	58
三、钙离子拮抗剂的体外作用.....	59
四、钙离子拮抗剂的体内作用.....	60
五、钙离子拮抗剂对迟发型变态反应的作用.....	62
六、钙离子拮抗剂的支气管扩张作用.....	62
七、钙离子拮抗剂的作用大小取决于钙离子的来源.....	63
八、临床评价.....	63

第六章 气道高反应性及支气管哮喘的动物模型制作	65
一、动物模型与哮喘实验研究的关系	65
二、主动免疫致敏动物模型	66
三、被动免疫致敏动物模型	72
第七章 支气管哮喘的流行病学	77
一、当前研究支气管哮喘流行病学的意义及困难	77
二、不同人群间哮喘患病率的差异	79
三、哮喘患病率的改变	82
四、哮喘患病率的种族差异	82
五、遗传因素与哮喘患病率的关系	83
六、年龄对哮喘的起病、停止、复发的影响	84
七、性别与哮喘患病率的关系	85
八、环境因素及社会经济等因素对患病率的作用	86
九、心理因素与哮喘的关系	88
十、关于特异反应性问题	89
十一、哮喘前状态与隐性哮喘	90
十二、哮喘的开端	91
十三、哮喘的持久不愈及急性哮喘的诱发	91
十四、哮喘的严重性是否增加了?	92
十五、哮喘及气道高反应性流行病学研究的前景	93
第八章 支气管哮喘的病理生理	95
一、气道反应性增高和炎症	95
二、肺功能改变	99
第九章 重症支气管哮喘的治疗	102
一、重症支气管哮喘不缓解的原因	102
二、重症支气管哮喘的重危指征及监测	102
三、重症支气管哮喘的救治	103
第十章 支气管哮喘的并发症	109
一、猝死	109
二、肺水肿	111
三、呼吸道感染	113
四、气胸和纵膈气肿	116
五、呼吸衰竭	117
六、肺气肿与肺心病	119
七、发育不良及胸廓畸形	120
八、代谢紊乱	121
九、粘液栓阻塞与肺不张	122
第十一章 职业性哮喘	124
一、概述	124

二、职业性哮喘的特点	124
三、职业性哮喘的类型	125
四、职业性哮喘的发病机制	126
五、职业性哮喘的致病物质	127
六、职业性哮喘的诊断	135
七、实验室检查	136
八、处理与预后	138
第十二章 运动性哮喘	139
一、概述	139
二、运动性哮喘的临床特点	139
三、诱发运动性哮喘的运动负荷标准	141
四、运动性哮喘的发病机制	141
五、运动性哮喘与药物的关系	144
第十三章 小儿支气管哮喘	146
一、小儿支气管哮喘的流行病学	146
二、小儿支气管哮喘的发病机制	147
三、小儿支气管哮喘的诱发因素	148
四、小儿支气管哮喘的分型	149
五、小儿支气管哮喘的临床表现	150
六、小儿支气管哮喘的诊断	151
七、小儿支气管哮喘的鉴别诊断	153
八、小儿支气管哮喘的预后	154
九、小儿支气管哮喘的预防	155
十、小儿支气管哮喘的治疗	156
第十四章 变态反应性鼻炎与支气管哮喘	162
一、变态反应性鼻炎的临床分型	162
二、变态反应性鼻炎的诊断与鉴别	163
三、变态反应性鼻炎对下呼吸道的影响	165
四、变态反应性鼻炎的治疗	165
第十五章 平喘药物	169
一、 β 受体激动剂	170
二、黄嘌呤类药物	178
三、胆碱能受体拮抗剂	185
四、炎症介质阻释剂和抗组胺药物	186
五、其他	189
第十六章 肾上腺糖皮质激素在支气管哮喘治疗中的应用	192
一、激素治疗支气管哮喘的药理作用	192
二、激素的全身疗法	194
三、激素的吸入疗法	198

第十七章 机械通气在支气管哮喘治疗中的应用	202
一、机械通气的基础理论	202
二、机械通气治疗哮喘的适应症、禁忌症、并发症及撤离指征	207
三、特殊通气方式治疗哮喘的方法及其机制	209
四、临床实例	212
第十八章 祖国医学对哮喘的认识与诊治	215
一、哮与喘的定义	215
二、对哮喘病因的认识	215
三、实喘与虚喘,寒喘与热喘	217
四、治疗哮喘的标与本	218
五、哮喘发作期的辨证施治	219
六、哮喘缓解期的辨证施治	220
七、治疗哮喘的单方	221
八、针灸治疗哮喘	222
九、治疗哮喘的其他方法	223
十、中医防治哮喘的要点	224

第一章 气道高反应性的产生机制

所谓气道高反应性是指气道本身对各种刺激,包括特异性抗原刺激和非特异性刺激,如物理、化学刺激,呈现过度反应,是支气管哮喘患者区别于正常人的重要特征。研究支气管哮喘发病机制的关键,在于探明气道高反应性的产生机制。近年来有关研究有了很大的发展,但尚有许多重要问题仍不清楚,气道高反应性的产生机制十分复杂,很可能是多种机制相互作用的结果,而不可能是某单一种类的细胞或介质的作用所致。国外有的学者估计,气道高反应性产生机制的最终阐明,可能需要数十年的时间。

与哮喘发病有关的生物活性介质可能有数十种之多,关系最为密切的细胞有平滑肌细胞、上皮细胞、腺细胞、肥大细胞、各种炎性细胞及迷走神经细胞等。哮喘的主要病理生理过程表现为支气管平滑肌痉挛;血管通透性增高,粘膜水肿;粘液分泌增多,清除障碍以及气道粘膜的炎性反应。此外,也可能有纤毛运动功能障碍,以及肺表面活性物质生成和分泌功能障碍。以往,有关气道高反应性的基础与临床研究多集中在支气管平滑肌的收缩上,最近数年则不断有新的与支气管哮喘有关的生物活性物质被发现,这些介质的相互作用几乎肯定与气道高反应性有关;同时有关炎症在支气管哮喘发病中的作用又重新受到重视,研究结果证明支气管哮喘患者包括缓解期在内的疾病各发展阶段,都有炎症存在,有人甚至主张,可将支气管哮喘归纳到慢性炎症疾患的范畴中去。

本章重点讨论非特异性气道高反应性与植物神经调节,上皮细胞损伤及平滑肌本身异常的关系。特异性气道高反应性,以及炎症、介质、钙离子拮抗剂、各种受体与非特异性气道高反应性的关系,将在本书另外章节中详细论述。

一、过刺激说与过反应说

支气管平滑肌痉挛是气道反应性亢进的主要病理过程之一。离体动物实验中,摘除气管平滑肌即使对普通浓度的化学性收缩物质的量-反应曲线无特殊变化,如果进一步增加化学性收缩物质的浓度,同样可引起平滑肌的痉挛。正如气道反应性正常的健康人,如吸入高浓度的乙酰甲胆碱等化学刺激剂,也能引起与哮喘发作类似的支气管痉挛状态。所谓过刺激说,就是指平滑肌本身的反应性正常,但因神经性、体液性、局部细胞性等原因,使收缩气道平滑肌的化学物质分泌增多,或舒张气道平滑肌的化学物质分泌减少,而使气道处于收缩状态。因哮喘发作急死的患者,其支气管平滑肌周围的胆碱酯酶活性增高,提示患者生前可能有多量乙酰胆碱分泌至气道周围,支持过刺激说的存在。

过反应说是指平滑肌对化学收缩物质反应亢进,量-反应曲线左移,在化学刺激物浓度不增加前提下引起支气管挛缩。其产生机制在于平滑肌本身或受体异常。哮喘患者应用 β 受体阻断剂后气道反应性升高等现象,支持过反应说的存在。图 1.1 例举了可能出现过刺激与过反应的各种原因。

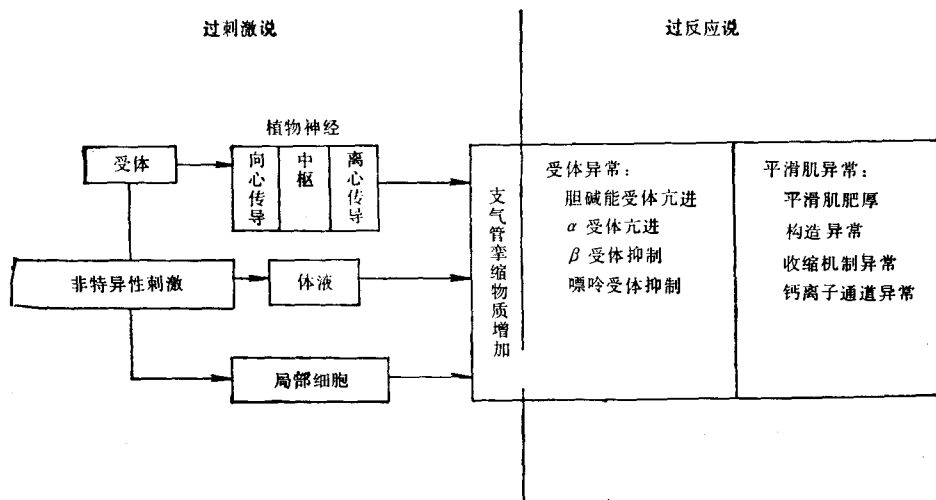


图 1.1 气道高反应性的产生机制——过刺激说与过反应说

气道高反应性的产生机制是复杂的,简单地地区分为过刺激与过反应是不尽合理的,事实上很可能两种原因同时存在。但以下一些现象提示,气道高反应性的原因主要可能不在支气管平滑肌本身,而与调节支气管平滑肌舒缩的神经、体液因素以及生物活性物质的释放关系更密切一些。

动物实验证明,豚鼠及猴对吸入组织胺的气道收缩反应的个体差可达 100 倍左右,而用组织胺刺激豚鼠或猴的离体支气管,却观察不到任何显著差别。

另一方面有实验报告,一组因肺癌作肺切除的患者,虽然在术前吸入组织胺其气道收缩反应相互间有很大差别,但观察切除肺及支气管对组织胺的反应时,其差别却很微小。即使因哮喘死亡患者的支气管,对组织胺等化学刺激的反应,与正常者对照亦无显著差别。

二、植物神经调节与气道高反应性的关系

传统理论认为,支配肺的植物神经有交感神经与副交感神经两类,二者对肺与支气管的作用是互相拮抗的,正常情况下达成平衡状态。如果这种平衡失调,就可能引起气道高反应性。近年来,第三类植物神经——非肾上腺能抑制神经 (nonadrenergic inhibitory nerves, NAIN) 在肺的存在,以及其与气道高反应性间可能存在的关系,也引起了学者们的广泛注意。以下分别讨论三类不同的植物神经系统与气道高反应性的关系。

(一) 副交感神经

1. 传导经路

(1) 离心传导: 离心纤维经迷走神经传导,发自延髓的迷走神经核形成节前纤维,然后到达支气管旁的神经节,换神经元形成节后纤维,分布于支气管平滑肌。该神经兴奋时

其末梢分泌乙酰胆碱,作用于接合泡后部的受体,引起支气管收缩。

副交感神经的离心传导,可在不同的部位为不同的药物所阻断。如神经节阻断剂 C_6 或大量尼古丁可在神经节阻断迷走神经的传导,而神经纤维本身的兴奋传导,可被钠泵抑制剂——河豚鱼毒素所阻断,同时阿托品与乙酰胆碱竞争结合毒蕈碱样受体,也能使兴奋传导受到抑制。另一方面,神经节刺激剂二甲苯胍嗪(DMPP)或少量尼古丁可刺激神经节的传导,抗胆碱酯酶药——毒扁豆碱等可抑制胆碱酯酶,而增强乙酰胆碱的收缩作用。以上一些手段及迷走神经的电刺激,常应用于研究迷走神经与气道高反应性的关系的实验中去。迷走神经的传导经路及可能影响其传导的各种因素,如图 1.2 所示。

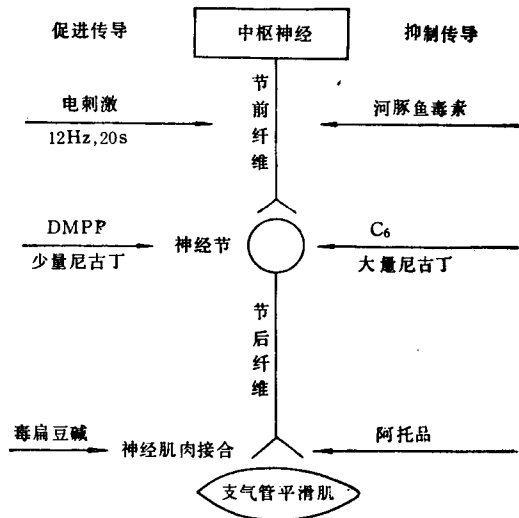


图 1.2 副交感神经的离心传导及影响其传导的原因

C_6 : 神经节阻断剂;

DMPP: 神经节刺激剂二甲苯胍嗪。

(2) 受体及向心传导: 从气道发出的有髓鞘向心神经纤维分为二种, 一种传导快速适应 (rapidly adapting) 受体, 如刺激受体 (irritant receptor) 的激动, 另一种传导慢速适应 (slow adapting) 受体, 如伸展受体 (stretch receptor) 的激动。刺激受体主要分布在直径 1mm 以上的气道, 接受来自气道壁的机械性、刺激性气体、某些药物, 如组胺、血清素、前列腺素的刺激, 引起反射性支气管收缩。此外, 刺激受体也可接受抗原、冷空气、肺栓塞、淤血、水肿等的刺激, 引起反射性支气管收缩。伸展受体主要分布于肺外大气道及肺内 1mm 以下的小气道, 主要接受肺扩张等肺容积快速变化的刺激, 反射性引起支气管扩张。正常人深吸气后的支气管扩张作用, 就可能是通过刺激伸展感受器而引起的。

无髓鞘向心纤维的数目远比有髓鞘纤维多, 称为 C 纤维。存在于肺血管附近的 J 受体也称肺 C 纤维受体, 接受肺淤血、水肿及微小栓塞的刺激, 经 C 纤维传导致中枢。存在于气道的 C 纤维受体, 也称气道 C 纤维受体, C 纤维受体还能接受辣椒素 (capsaicin) 及缓激肽的刺激。最近的研究结果提示, C 纤维也可能与 P 物质的释放有关, P 物质可引起支气管收缩。

2. 副交感神经异常与气道高反应性的关系

(1) 安静时的支气管紧张度调节: 动物与人的支气管平滑肌在静息时都处于轻微的收缩状态, 而并不是完全放松的, 其生理意义至今尚不是很明确的, 这种静息时的一定紧张状态, 是由迷走神经的兴奋活动来维持的, 如切断迷走神经, 或应用阿托品, 则支气管完全松弛。

支气管哮喘患者的迷走神经紧张度可能高于正常人, 也就是说在静息状态下其气道口径就小于正常人。根据流体力学原理, 气道阻力 (R_{aw}) 与气道半径 (r) 的关系可用以下公式来表示:

$$R_{aw} = \frac{8\mu l}{\pi r^4}$$

式中的 μ 为气体的粘滞系数, l 为气道总长度, r 为气道半径。从上式可知,气道阻力与气道半径的4次幂成反比。因而,如一定量的某种刺激引起气道同等程度的收缩,原来口径较小的气道其气道阻力的增加,要远远高于气道口径较大者。如下一章所述,气道反应性的测定,大多采取直接或间接测定气道阻力的方法,因而支气管哮喘患者安静时气道平滑肌紧张度的增高,在一定程度上与气道反应性亢进有关。

(2) 向心纤维的活动性增加: 副交感神经反射回路任何一部分的异常兴奋,都可能引起反射性支气管收缩,因而,可能成为支气管哮喘发作的原因。Nadel等提出,哮喘患者因感染或伴有变态反应的炎症,可使气道上皮损伤,因而各种刺激物更容易与上皮下的受体结合,使副交感神经末梢的刺激阈值低下,更容易引起反射性支气管收缩。动物实验也证明,吸入臭氧使大气道上皮损伤后,支气管对组胺的反应性明显增加,并且这种反应性增加,可通过应用阿托品或冷却迷走神经而得到抑制,从而证明副交感神经的反射性活动参与了这一机制。人类在病毒感染后的一段时间内,支气管对组胺的收缩反应也显著增强,但这种反应增强有时并不能完全被阿托品所抑制,提示除副交感神经外,尚有其他因素参与。

(3) 中枢神经紧张性增加: 有相当一部分支气管哮喘患者,可因精神因素的影响而引起哮喘发作。这种精神因素引起的支气管收缩,可被抗胆碱药物所阻断,因而推断是通过副交感神经来进行的。Neile等曾作过一有趣的实验,让支气管哮喘患者与正常人一起观看有恐怖气氛的影片。同时,通过强制振动法测定他们的呼吸总阻抗,当影片放映到最紧张时刻,哮喘患者平均呼吸总阻抗增加了18%,而正常人则无变化。从而证实了精神因素确实与支气管哮喘发作有关。

(4) 离心纤维的活动性增加: 迷走神经神经节或节后纤维任一部分的兴奋性增加,都可能引起平滑肌的收缩。动物实验证明,血清素可使迷走神经的紧张度增加,引起支气管收缩,其作用机制可能是促进神经节的冲动传导或促进神经末梢释放乙酰胆碱。体外实验还证明,组织胺不仅可直接作用于平滑肌,使其收缩,同时也有促进迷走神经末梢释放乙酰胆碱的作用。

过敏性鼻炎伴气道高反应性的患者,对吸入乙酰甲胆碱的反应亢进,可被阿托品抑制,但不被神经节阻断剂六烃季胺抑制,提示此种气道反应性亢进的产生,可能主要因节后纤维的胆碱能活动增加引起。另一方面,观察吸入冷空气或二氧化硫诱发哮喘发作的患者,大部分被观察对象支气管对吸入乙酰甲胆碱的反应亢进,可被阿托品抑制,但某些患者即使应用大量抗胆碱能药,也不能完全被抑制。从而说明,除副交感神经外,尚有其他因素参与此种气道反应性亢进的发生。

(二) 交 感 神 经

1. 传导经路

支配肺的交感神经节前纤维发自第一至第四胸髓,在星状神经节形成突触,其节后纤维分布至肺内血管及平滑肌。但在人类,至今尚未证明支气管平滑肌上有直接的交感神

经纤维分布。交感神经节前纤维末梢释放乙酰胆碱,节后纤维与效应器间的介质是去甲基肾上腺素。释放出的去甲基肾上腺素的一部分为酶所灭活,但大部分被神经末梢再摄取。肾上腺髓质主要释放肾上腺素入血。

2. 受体

虽然在人类至今仍未证明支气管平滑肌上有交感神经纤维分布,但刺激交感神经确实能引起支气管舒张。其产生机制可能与肾上腺髓质及营养平滑肌的血管周围的交感神经释放儿茶酚胺增多,或因交感神经兴奋后,使迷走神经在神经节或节后纤维的水平受到抑制有关。

儿茶酚胺对平滑肌,既可引起收缩反应也可引起舒张反应,其原因是因平滑肌上存在着两种不同的受体: α 和 β 受体。每一种受体又进一步各分为两种亚型。 α_1 受体存在于突触后部,兴奋时引起平滑肌收缩; α_2 受体存在于突触前部的神经末梢,接受末梢分泌的去甲基肾上腺素的刺激,反馈性抑制去甲基肾上腺素的进一步分泌。 β_1 受体主要分布在心脏,兴奋后使心率加快; β_2 受体主要分布在支气管平滑肌,兴奋后使支气管舒张。分布于支气管平滑肌的交感神经受体的数目或功能变化,与支气管紧张度的调节有密切关系。 α_1 受体数量增多、功能增强和(或) β_2 受体数目减少、功能减弱,都可引起支气管收缩。国内在有关受体功能失衡与支气管哮喘的关系方面,作了许多卓有成效的研究,本书另外章节中有详细的论述。

3. 交感神经异常与气道高反应性的关系

如切断犬的胸部交感神经纤维,气道阻力可有轻微的减低,说明正常情况下交感神经与迷走神经同样,对维持支气管的一定紧张度也起到一定的作用。

交感神经对气道反应性的最重要影响,是通过其受体来进行的,详见本书受体与哮喘一章。

(三) 非肾上腺能阻抑神经

传统的理论认为,植物神经系只包括胆碱能与肾上腺能神经两部分,但近年来首先在胃肠道发现,尚存在着另一类型的植物神经,被称作非肾上腺能阻抑神经(NAIN)。其兴奋后引起平滑肌舒张。NAIN缺如或功能不全可引起先天性巨结肠病。支气管在组织发生学上与胃肠道有类似之处,因而学者们推测,在支气管树也可能有NAIN分布。最近某些研究结果表明,人及某些动物,如豚鼠、猫、猴、兔等的支气管确有NAIN分布。分布于气道的NAIN功能障碍有可能使支气管平滑肌趋于收缩,因而使气道反应性亢进。

1. NAIN 的传导通路

动物实验中如果应用阿托品与 β 阻断剂后,再刺激颈部迷走神经,可引起气道的舒张。由此推论NAIN是经迷走神经传导的。如应用神经节阻断剂六烃季铵后再刺激迷走神经,则上述的支气管舒张反应消失。因而可知,NAIN也在神经节换纤维,其节后纤维分布到支气管平滑肌。但是,有关节前纤维的细胞体位于中枢的什么位置,以及该神经

是否存在反射回路等,目前尚不清楚。

2. NAIN 的介质

实验已证明,NAIN 对支气管的舒张作用,比交感神经持续时间要长,但 NAIN 的介质是什么,目前还不清楚。肠道 NAIN 的介质被认为可能是含有嘌呤核的腺苷及 ATP。有人认为腺苷是嘌呤受体 P_1 的介质,ATP 为嘌呤受体 P_2 的介质。如果在气道也存在着腺苷、ATP 以及 P_1 和 P_2 受体,则这些受体功能的低下可能与气道高反应性有关。

另一种被认为有可能是支配支气管 NAIN 介质的物质是血管活性肠肽 (VIP)。VIP 主要存在于消化道及中枢神经,此外在交感神经节、肺血管周围的神经纤维处也发现有 VIP 的存在。之所以认为 VIP 可能是 NAIN 的介质,其理由如下:

VIP 具有神经介质的某些特点,如它集中存在于神经末端、突触小体周围,具有轴浆运输,钙离子的存在可促使其释放;另外 VIP 具有较强的支气管平滑肌舒张作用,并且这一舒张作用不依赖于肾上腺能及胆碱能受体;同时,VIP 可能存在于迷走神经、支气管树神经细胞及神经纤维中。

用豚鼠离体气管作观察,发现在电刺激诱导气管舒张的同时 VIP 释放增加,这种作用不被阿托品及 β 受体阻断剂所抑制,但如预先加入特异性抗 VIP 血清,则电刺激后气管舒张程度减少 70% 以上。上述实验结果提示 VIP 很可能是 NAIN 的介质。但是,到目前为止,尚没有直接证实 NAIN 末端能分泌 VIP,而且在人支气管树是否确实存在 VIP 也有争论。这些问题尚有待于今后的研究来解决。

3. NAIN 与气道高反应性

通过药理学及组织化学的方法来研究,并未能发现人的支气管树有交感神经纤维直接分布。因而有人认为,在正常情况下人的支气管舒张功能主要靠 NAIN 来维持。事实上同样电刺激后,NAIN 对支气管舒张的作用时间,要比交感神经长的多。基于以上推论,NAIN 对人休息时的支气管紧张度可能有较大的影响,如其功能障碍则可引起气道反应性亢进。

实验证明,刺激 NAIN 可不同程度地抑制各种化学介质对支气管的收缩作用。如分别应用血清素、组胺、前列腺素 $F_{2\alpha}$ 及白介素 D_4 ,使气道阻力升高到原来的 3—4 倍,再

表 1.1 植物神经与介质在支气管树作用部位的比较^{a)}

神经与介质	中央气道	末梢气道	超末梢气道
迷走神经	++	++++	+
交感神经	++	++++	+
β 受体	++	++++	+
NAIN	++	++++	+
乙酰甲胆碱	++	++++	+
血清素	++	++++	+
组胺	+	++	++++
前列腺素 $F_{2\alpha}$		++	+++++

a) 超末梢气道指直径小于 0.5mm 的气道 NAIN 非肾上腺能阻抑神经;

加号多少表示神经、受体、介质对该部分气道作用的强弱。

刺激 NIAN, 结果 80% 的血清素收缩作用, 50% 组胺收缩作用, 20% 前列腺素 $F_{2\alpha}$ 及白介素 D_1 的收缩作用被抑制。以上结果提示, NAIN 在缓解上述介质引起的支气管收缩作用方面起到重要作用, 而这些介质释放已被证明可能与支气管哮喘的发作有关。

(四) 各种植物神经在支气管树的作用部位

实验已证明, 各类植物神经及 β 受体在动物支气管树的作用部位大致相同。末梢气道最强, 中央气道次之, 直径小于 0.5mm 的超末梢气道较弱。不同类植物神经, β 受体与常见化学介质在支气管树作用部位的比较, 如表 1.1 所示。

三、上皮损伤与气道高反应性

有人认为支气管哮喘可以看作是一种上皮疾病, 其主要理由如下:

(1) 正常支气管上皮起到一种屏障作用, 能阻止各种抗原刺激、物理性刺激及化学性刺激的传导。比如变态反应引起的支气管哮喘, 特异性抗原首先必须激活浅层的肥大细胞, 打开上皮细胞的紧结合点才能到达支气管平滑肌及邻近的肥大细胞, 引起生物活性介质释放及平滑肌收缩。如果支气管上皮完整, 以上过程较难完成, 反之, 如支气管上皮因某种原因受到损伤, 则各种引起气道反应性增高的刺激原, 较易穿过上皮, 作用于受体或靶细胞。

(2) 支气管上皮内含有传导刺激受体反射的传入神经纤维, 当上皮受损时这些神经纤维暴露出来, 可使反射亢进, 通过迷走神经引起支气管平滑肌收缩。哮喘患者支气管粘膜组织活检常显示粘膜本身一致性改变, 纤毛上皮结构破坏。这些改变足以暴露出存在于上皮的神经纤维及肥大细胞。采取哮喘病人不同水平的支气管标本, 分别用电镜、光镜观察, 并与正常人的相应标本作对照。结果发现, 只有健康人支气管上皮结构是正常的, 而很难发现哮喘患者有正常的上皮结构。柱状纤毛上皮细胞常出现肿胀, 细胞之间裂开, 上皮细胞间断地与基底细胞分离, 许多神经轴突内线粒体有特征性改变。这充分说明气道高反应性这一病理过程, 包括有气道上皮及上皮内神经损害。

(3) 最近的研究焦点不仅仅集中在上皮组织的屏障作用上, 同时还涉及到上皮作为一活性代谢组织合成各种生物活性介质的能力, 而这些介质可能参与了支气管哮喘发作时的过敏、炎性反应及促进支气管平滑肌收缩。

下述的实验室及临床观察结果可以证明, 上皮损伤确与气道高反应性密切相关。

(一) 臭氧吸入引起的支气管上皮损伤

1983 年 Holtzman 等给正常犬吸入臭氧, 引起了气道的急性炎症及上皮组织损伤。结果发现吸入臭氧后气道反应性显著增高, 并且气道反应性升高的幅度与所引起炎症的程度相关。第二年, O'Byrne 采取类似的方法进行实验, 不同的是在吸入臭氧前设法减少白细胞的数目。结果吸入臭氧后, 气道反应性无显著变化。因而推测, 臭氧引起的气道反应性增高, 可能与炎性介质的释放有关。

正常人吸入 0.6ppm 的臭氧其气道阻力并无升高,但 2 小时后被试者支气管对吸入组胺的收缩反应明显增强。并且这种反应增强可被阿托品所阻断,提示与副交感神经反射有关。进一步研究还发现,吸入臭氧后 3 小时,正常人的支气管肺泡灌洗液中白细胞数目及前列腺素 $E_2F_2\alpha$ 、血栓素 B_2 的浓度升高,同样说明吸入臭氧后的气道反应性升高与炎症反应有关。

(二) 炎症与气道高反应性的关系

近年来,炎症在支气管哮喘发病中的作用重新受到重视。目前普遍认为,炎症是导致气道反应性增高的最重要机制之一。支气管哮喘患者不仅在发作时支气管活检显示支气管粘膜有炎症存在,即使在缓解期不接受任何治疗的患者,也有粘膜水肿、增厚存在。因而说明哮喘患者的炎症是一个持续过程,发作时加重,缓解期减轻。炎症可能使上皮的紧结合点液化,使气管腔内刺激物更易与神经末梢接触,引起反射性支气管收缩,也使抗原和抗体更易进入深层产生致敏作用。

近年来有关各种炎性细胞及其分泌的生物活性介质与支气管哮喘发病关系的研究日益深入,最终必将为阐明哮喘发病机制提供有力的依据。有关这些炎性细胞及介质的作用在支气管哮喘的病理生理一章内有较详细的论述,这里仅介绍几种病原微生物引起的呼吸道感染与气道高反应性的关系。

1. 病毒引起的呼吸道感染

感冒等上呼吸道感染,往往是诱发或加重支气管哮喘的原因。McIntosh 等报告一组儿童哮喘患者,住院期间共发生了 139 人次哮喘发作,据判定其中 42% 的发作可能与病毒感染有关。从患儿咽部分离的病毒以呼吸道合胞病毒为最多,其次为副流感病毒。病毒感染是通过何种机制引起哮喘发作,目前仍不清楚,但是,因呼吸道感染而诱发哮喘发作的患者,其末梢血淋巴球对 β 受体激动剂的反应减弱, cAMP 的增加也减少,这一事实提示可能与 β 受体功能变化有关。

在动物实验方面,井上等曾使犬呼吸道感染流感病毒,结果两周后气道反应性明显增高。

2. 革兰氏阴性杆菌感染

Hammerschmidt 等研究了革兰氏阴性菌血症和真菌血症患者 ARDS 发病与血清补体的关系。结果以上菌血症患者共 61 名,发展为 ARDS 33 例中 31 例血清 C_{3s} 阳性;而未发生 ARDS 的患者 28 例,只有 5 例血清 C_{3s} 阳性。因而认为血清 C_{3s} 与 ARDS 的发病有关。

C_{3s} 具有白细胞趋化作用和促进组胺释放的作用,其结果不仅引起肺毛细血管收缩,肺表面活性物质障碍,同时也可能引起支气管的收缩。革兰氏阴性杆菌引起的感染在临床上日益增多,今后有关补体、组胺和哮喘发病关系的研究必将受到重视。

3. 念珠菌等真菌引起的呼吸道感染

1966 年就已证明吸入念珠菌可引起支气管哮喘发作,其后又有人将念珠菌的抗原分为多糖及蛋白质两部分,认为前者易引起即刻反应,后者易引起延迟反应。但一般多认为吸入包括念珠菌在内的真菌更多引起的是延迟反应。临床上最为典型的霉菌引起哮喘发作的例子为过敏性支气管肺曲霉菌病(ABPA),可由烟曲霉菌引起,也可由青霉菌或白色念珠菌引起。

关于念珠菌引起的哮喘是否与 IgE 有关,既有肯定的报告也有否定的报告。

四、支气管平滑肌收缩机制异常与气道高反应性

本章开头部分已经提到,“过反应”说可能在支气管高反应性的发病机理中不占重要位置。但另一方面,气道高反应性的模型可在一定的体外条件下复制,又说明支气管平滑肌本身也可能与气道反应性亢进有关。

1. 单单位及多单位型平滑肌

平滑肌可分为单单位及多单位两种类型。单单位型平滑肌具有明显的自发节律性,如子宫、肠管平滑肌。而多单位型平滑肌不具有自发节律性,如膀胱及大血管的平滑肌。两种类型平滑肌在电生理学上的主要区别可如表 1.2 所示。

表 1.2 两种类型平滑肌的区别

项 目	单单位型平滑肌	多单位型平滑肌
细胞间结合	多	少
细胞间电阻	小	大
活动电位	有	无
兴奋传导速度	快	慢
植物神经支配	有	无
自律性	有	无
神经纤维分布	少	多
举例	子宫、肠管	大血管、膀胱

单单位型平滑肌与多单位型平滑肌的主要区别是,前者一个细胞内的电活动容易向其他细胞传导,有自发性周期收缩,有活动电位,呈现肌原性反应。一般认为支气管平滑肌既不属于单单位型也不属于多单位型,而称之为中间型。因为,如从其不具有自发周期性收缩,没有肌原性反应及活动电位来看类似多单位型,但其细胞间结合少,神经纤维分布密集又类似单单位型。

单单位型平滑肌因兴奋传导快,容易引起过度收缩。所以如支气管平滑肌属于单单位型,则可以解释气道高反应性的发生。有人认为正常人的支气管平滑肌是多单位型,而哮喘患者是单单位型,也有人认为正常人与哮喘患者支气管平滑肌都是单单位型,不过前者表现弱,后者表现强。以上观点到目前为止尚无有力根据来证实。

2. 平滑肌肥厚

因哮喘而死亡的患者,在尸检时经常发现有支气管平滑肌的增生、肥厚。因而推测由于肌层增厚,支气管对某种刺激的收缩反应增强,从而可引起气道反应性的亢进。即使平滑肌本身并无增厚,但如同在感染型支气管哮喘患者常见到的那样,因粘膜的炎症与水肿的存在而使粘膜增厚。气道狭窄,同样程度的支气管平滑肌收缩将使气道口径更加缩小,因而也可能使气道反应性亢进。

平滑肌本身肥厚引起气道反应性亢进这一推论并没有通过实验得到证实,况且也并非所有哮喘患者都存在支气管平滑肌肥厚。

3. 支气管平滑肌活性状态的改变

有人认为药物刺激平滑肌收缩的剂量反应曲线呈S型。刺激之初平滑肌虽无收缩,但其“活性”却在增加。随药物浓度增加,平滑肌对药物敏感性增强,反应突然增强。可以推测,哮喘患者在某些体液和神经因素作用下,可能使其支气管平滑肌在静息状态的“活性”即已显著增加,使平滑肌在接受刺激前就处于S型曲线陡直部位的起始部分。此时,即使轻微的刺激也可能引起急剧的收缩反应。

与平滑肌肥厚说同样,平滑肌活性状态改变说也没有得到很好的证实。

4. 平滑肌细胞内钙离子浓度的改变

如哮喘患者平滑肌细胞膜对钙离子的通透性发生改变,使钙离子流入增多,亦可能使平滑肌收缩亢进,气道反应性增强。详细内容请参见第五章。

(刘又宁)

参 考 文 献

- 井上洋西: ロイコトリエニと気道過敏性,アレルギーの臨床,1984,33: 28。
井上洋西: 自律神経調節と気道過敏性,呼吸,1984,3: 265。
松本登,井上洋西: 非アドレナリン作動性抑制神経の気道に於ける作用部位,呼吸,1982,1: 288。
滝島任・他: 気道過敏性,呼吸,1982,1: 4。
Ackerman S J: The new gestalt: Asthma as a chronic inflammatory disease, *Journal of Asthma*, 1989, 26: 331。
Barners P J: Neuropeptides in the lung: Localizing, function, and pathophysiologic implications, *J Allergy Clin Immunol*, 1987, 79: 285。
Aizawa H, et al.: A possible role of nonadrenergic inhibitory nervous system in airway hyperreactivity, *Respir Physiol*, 1982, 50: 187。
Barners P J, Dixon C M S: The effect of inhaled vasoactive intestinal peptide on bronchial reactivity to histamine in humans, *Am Rev Respir Dis*, 1984, 130: 162。
Boulet L P, et al.: The effect of atropine on allergen-induced increase in bronchial responsiveness to histamine, *Am Rev Respir Dis*, 1984, 130: 368。
Boushey H A, et al.: Bronchial hyperreactivity, *Am Rev Respir Dis*, 1980, 121: 389。
Busse W W: Decreased granulocyte response to isoproterenol in asthma during upper respiratory infections, *Am Rev Respir Dis*, 1977, 115: 783。
Holtzman M J, et al.: Importance of airway inflammation for hyperresponsiveness induced by ozone, *Am Rev Respir Dis*, 1983, 127: 686。
Inoue H, et al.: Sympathetic and parasympathetic nervous control of airway resistance in dog lungs, *J Appl Physiol*, 1983, 54: 1496。

- 2甲
- Laitinen L A, *et al.*: Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma, *Am Rev Respir Dis*, 1985, 131: 597.
- Leff A R.: Endogenous regulation of bronchomotor tone, *Am Rev Respir Dis*, 1988, 137: 1198.
- McIntosh K, *et al.*: The association of viral and bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children, *J Pediatr*, 1973, 82: 578.
- Nadel J A, *et al.*: Mechanism of bronchoconstriction during inhalation of sulfur dioxide, *J Appl Physiol*, 1965, 20: 164.
- Neild J E, *et al.*: The mechanism of stress induced asthma, (Abstract) First International Congress on Bronchial Asthma, p. 21, 1988.
- Vincenc K S, *et al.*: Comparison of in vivo and in vitro response to histamine in human airways, *Am Rev Respir Dis*, 1983, 128: 875.
- Woolcock A J, *et al.*: Effects of vagal stimulation on central and peripheral airways in dogs, *J Appl Physiol*, 1969, 26: 806.