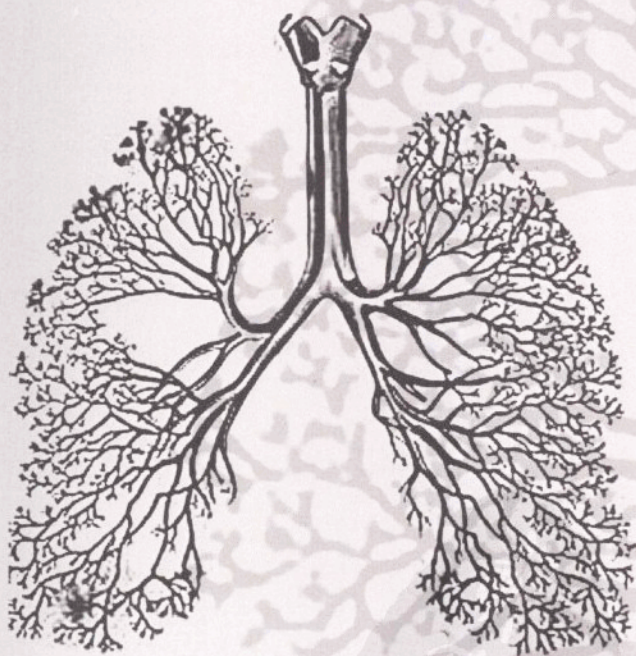


# 肺心病并发症的诊断与治疗

FEIXINBING BINGFAZHENG DE ZHENDUAN YU ZHILIAO

叶舟 郭秋慧 编著



武汉出版社

# 内 容 提 要

本书共 26 章，系统而重点地介绍了肺心病急性加重期主要和常见的导致疾病加重或直接致死的临床并发症，除呼吸衰竭和心力衰竭外，还包括酸碱失衡、水与电解质紊乱、肺性脑病、肝肾功能损害、消化道出血、休克等。阐述了这些并发症的定义、诱发因素、发生机制等，着重于临床诊断和治疗。此外还介绍了常用的治疗技术，如抗生素、支气管扩张剂、激素的合理应用，氧疗、机械通气、营养支持等。对危重症的呼吸监护、肺心病急性加重期的护理也作了简述。本书力求新颖、实用。供内科和急诊科，特别是呼吸专业医师及在校医学生阅读参考。

# 前 言

慢性肺源性心脏病(简称肺心病)是我国常见、多发、高致残率和高致死率的呼吸系统疾病,其患病率仅次于冠心病,占各种器质性心脏病的第二位,占住院心脏病的 38.5%~46%。而病死率居各地区各类心血管疾病的首位或次位,严重地危害人民健康。

肺心病在临床上主要表现为肺、心功能障碍,但在急性加重期存在的低氧血症和(或)高碳酸血症往往影响到全身多系统、多脏器的功能,引起多种并发症,是病情加重或直接致死的根本原因。虽然自 1973 年以后我国加强了肺心病的防治,一批基础与应用研究的成果已在临床使用,一批新的诊疗技术已日渐成熟。呼吸衰竭、肺性脑病等重症救治水平有了明显提高,病死率也有所下降。但我们必须看到,肺心病的发病率和病死率仍然维持在一个较高的水平,特别是广大农村和基层医院医师的诊疗水平仍不高,许多新成果、新技术尚未普及。有鉴于此,为了提高对本病并发症的认识和诊治水平,降低病死率,改善肺心病的预后,我们编写了这本《肺心病并发症的诊断与治疗》。本书共二十六章,系统而重点地介绍了肺心病急性加重期主要和常见的并发症,阐述了这些并发症的定义、诱发因素、发生机制等,着重于临床诊断和治疗。此外还介绍了临床常用的药物和器械治疗技术,对危重症的呼吸监护、肺心病急性加重期的护理也作了简述。

本书是在编者临床实践经验的基础上,注意吸收有关内容的新概念、新成果和新技术编撰而成,力求新颖、实用,以期对临床内科和急诊科,特别是呼吸专业医师及在校医学生有所帮助。由于我们水平有限,加上编撰时间仓促,书中难免有不妥甚至错误之处,恳望读者不吝赐教。

编 者

2007 年 1 月

# 目 录

|                          |    |
|--------------------------|----|
| 第一章 概述 .....             | 1  |
| 一、肺心病的流行病学 .....         | 1  |
| 二、肺心病死亡的影响因素 .....       | 2  |
| 第二章 COPD肺心病的急性加重 .....   | 4  |
| 一、急性加重的机制 .....          | 4  |
| 二、急性加重期的治疗 .....         | 13 |
| 第三章 动脉血气变化及酸碱失衡 .....    | 22 |
| 一、血气分析与酸碱平衡的临床基础 .....   | 22 |
| 二、动脉血气变化及常见酸碱失衡类型 .....  | 26 |
| 三、临终前动脉血气变化及酸碱失衡特点 ..... | 31 |
| 四、红细胞内的酸碱失衡 .....        | 32 |
| 五、呼吸衰竭时脑脊液酸碱失衡 .....     | 33 |
| 六、酸碱失衡的治疗 .....          | 34 |
| 第四章 水、电解质紊乱 .....        | 39 |
| 一、水、电解质紊乱发生率 .....       | 39 |
| 二、水、电解质紊乱类型及特点 .....     | 40 |
| 三、水、电解质紊乱的治疗 .....       | 50 |
| 第五章 肺心病并发呼吸衰竭 .....      | 56 |
| 一、定义及概况 .....            | 56 |
| 二、呼吸衰竭的危险因素 .....        | 56 |
| 三、发生机制和病理生理 .....        | 57 |
| 四、临床表现 .....             | 60 |
| 五、诊断 .....               | 62 |
| 六、治疗与预防 .....            | 64 |
| 第六章 肺心病并发心力衰竭 .....      | 68 |
| 一、心力衰竭的诱发因素 .....        | 68 |
| 二、心脏功能及病理改变 .....        | 69 |
| 三、临床表现 .....             | 71 |
| 四、右心衰竭的治疗 .....          | 71 |

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| <b>第七章 肺心病并发肺性脑病</b> .....      | 77  |
| 一、定义及概述 .....                   | 77  |
| 二、病因和诱因 .....                   | 78  |
| 三、发病机制和病理改变 .....               | 78  |
| 四、临床表现及分型 .....                 | 80  |
| 五、诊断与鉴别诊断 .....                 | 80  |
| 六、治疗与预防 .....                   | 81  |
| <b>第八章 肺心病并发肝功能损害</b> .....     | 86  |
| 一、定义 .....                      | 86  |
| 二、诱因及发病机制 .....                 | 86  |
| 三、病理改变 .....                    | 87  |
| 四、临床表现和治疗 .....                 | 87  |
| <b>第九章 肺心病并发肾功能损害</b> .....     | 89  |
| 一、定义 .....                      | 89  |
| 二、肾功能损害机制及影响因素 .....            | 89  |
| 三、病理改变 .....                    | 90  |
| 四、肾功能损害表现和治疗 .....              | 90  |
| <b>第十章 肺心病并发消化道出血</b> .....     | 92  |
| 一、病因及预后危险因素 .....               | 92  |
| 二、发生机制 .....                    | 93  |
| 三、临床表现和防治 .....                 | 94  |
| <b>第十一章 肺心病并发弥散性血管内凝血</b> ..... | 95  |
| 一、病因和发病机制 .....                 | 95  |
| 二、临床表现 .....                    | 96  |
| 三、诊断 .....                      | 97  |
| 四、防治 .....                      | 98  |
| <b>第十二章 肺心病并发肺血栓栓塞</b> .....    | 101 |
| 一、血栓来源及发生机制 .....               | 101 |
| 二、病理生理 .....                    | 102 |
| 三、临床表现 .....                    | 103 |
| 四、诊断和治疗 .....                   | 105 |
| <b>第十三章 肺心病并发心律失常</b> .....     | 108 |
| 一、致心律失常的因素 .....                | 108 |
| 二、心律失常的表现类型 .....               | 109 |

|                                      |            |
|--------------------------------------|------------|
| 三、治疗 .....                           | 110        |
| <b>第十四章 肺心病并发休克 .....</b>            | <b>112</b> |
| 一、病因 .....                           | 112        |
| 二、临床表现和发生机制 .....                    | 112        |
| 三、诊断和治疗 .....                        | 114        |
| <b>第十五章 肺心病并发多脏器功能损害 .....</b>       | <b>116</b> |
| <b>第十六章 肺心病伴冠心病 .....</b>            | <b>119</b> |
| <b>第十七章 抗生素的临床应用 .....</b>           | <b>123</b> |
| 一、肺心病易发支气管-肺感染的原因.....               | 123        |
| 二、肺心病感染的临床表现及特点.....                 | 124        |
| 三、呼吸道感染的诊断 .....                     | 126        |
| 四、抗生素的应用指征 .....                     | 126        |
| 五、抗感染治疗的原则与方法 .....                  | 126        |
| <b>第十八章 支气管扩张剂的临床应用 .....</b>        | <b>135</b> |
| 一、 $\beta_2$ 受体激动剂 .....             | 135        |
| 二、抗胆碱能药物 .....                       | 140        |
| 三、茶碱类药物 .....                        | 143        |
| <b>第十九章 糖皮质激素（GCS）在COPD中的应用.....</b> | <b>149</b> |
| 一、GCS治疗COPD概况 .....                  | 149        |
| 二、GCS的作用机理 .....                     | 150        |
| 三、GCS的药理作用 .....                     | 151        |
| 四、GCS在COPD的应用 .....                  | 152        |
| <b>第二十章 肺动脉高压的治疗 .....</b>           | <b>157</b> |
| 一、肺动脉高压的发病机制 .....                   | 157        |
| 二、治疗方法 .....                         | 159        |
| 三、低氧性肺动脉高压治疗中的某些问题.....              | 163        |
| <b>第二十一章 氧气治疗 .....</b>              | <b>165</b> |
| 一、氧疗的生理效应 .....                      | 165        |
| 二、COPD肺心病急性加重期的氧疗.....               | 167        |
| <b>第二十二章 呼吸道的湿化和雾化治疗 .....</b>       | <b>174</b> |
| 一、湿化和雾化治疗的意义 .....                   | 174        |
| 二、湿化和雾化治疗的临床应用 .....                 | 175        |
| <b>第二十三章 机械通气治疗 .....</b>            | <b>180</b> |
| 一、机械通气的适应证和禁忌证 .....                 | 180        |

|                                |            |
|--------------------------------|------------|
| 二、机械通气的应用 .....                | 181        |
| 三、COPD肺心病急性加重期的无创通气.....       | 188        |
| <b>第二十四章 营养支持治疗 .....</b>      | <b>192</b> |
| 一、概述 .....                     | 192        |
| 二、COPD患者营养不良的发生机制.....         | 193        |
| 三、营养不良对COPD患者的影响 .....         | 194        |
| 四、COPD患者的营养状态评价方法.....         | 195        |
| 五、COPD患者的营养支持治疗 .....          | 199        |
| <b>第二十五章 危重症的呼吸监护 .....</b>    | <b>205</b> |
| <b>第二十六章 肺心病急性加重期的护理 .....</b> | <b>209</b> |
| <b>参考文献 .....</b>              | <b>213</b> |

# 第一章 概述

慢性肺源性心脏病(简称肺心病)是由肺、胸疾病及肺血管病变引起的肺脏结构和(或)功能的损害,从而导致肺循环阻力增加,肺动脉高压、右心室肥大,晚期发生肺、心功能衰竭的一类心脏病。

肺心病是我国一种常见、多发、高致残率和高致死率的心脏病,尤以北方地区多见,患病率约为0.48%,在各种器质性心脏病中,该病仅次于缺血性心脏病。慢性肺心病的病因,我国以慢性阻塞性肺疾病(COPD)最为多见,占80%~90%,其次是肺和胸廓及肺血管疾病。肺心病严重危害人民身体健康,特别是老年人,往往患有多种慢性疾病,抗病能力降低,常因急性呼吸道感染而诱发肺、心功能衰竭而导致死亡。

肺心病虽然在临床上主要表现为肺、心功能障碍,但是由于其主要病理生理改变为低氧血症和(或)高碳酸血症,而后者可影响全身多系统、多脏器的功能,因此,肺心病发展到一定程度时即表现为全身性疾病。受累的主要器官或系统包括脑、肝、肾、消化道和血液系统等,可导致其功能障碍、甚至功能衰竭,从而引起一系列并发症。一般来说病人年龄愈大受累脏器也愈多,病情亦愈重。常见的并发症除心肺功能障碍出现呼吸衰竭、心力衰竭外,尚有肺性脑病,肝、肾功能损害,上消化道大出血,休克,肺栓塞,弥散性血管内凝血等危重并发症。这些并发症既可单个出现,也可同时出现,相互影响,使病情错综复杂,有时导致诊断困难,预后恶劣。呼吸道感染是诱发多器官损害的主要诱因。临床医师应熟悉和了解这些并发症,以便及早发现并采取有效的防治措施,这对提高肺心病急性期的缓解率,降低其病死率是极为重要的。

## 一、肺心病的流行病学

肺心病在病程中常因各种急性并发症如急性呼吸道感染、急性心肺功能失代偿而反复就诊和住院。近年来发病日益增多,且半数以上在确诊后10年内死亡,具有很高的病死率,其死亡率在欧洲占第3位,在北美占第4位,而病程中对个人、家庭和社会带来的困难和负担则更难以估量。据美国1985年统计报道,肺心病的死亡率男性由169.20/10万上升为196.38/10万,女性由46.60/10万上升为80.65/10万。

1986年世界卫生组织(WHO)出版的《世界卫生统计年报》,选用了6个国家肺循环疾病(主要为肺心病)的死亡情况进行比较分析,结果表明除美国外,其他国家肺心病的死亡率,接近心肌梗死加上缺血性心脏病的死亡率。据统计,1965~1998年美国心脑血管病疾病的死亡率下降了35%~64%,而COPD死亡率则上升了163%。WHO估计,仅2000年全世界因COPD死亡人数就达274万,过去10年死亡率增加了22%。



在我国, COPD同样是严重危害人民健康的慢性呼吸系统疾病。最近完成的一项流行病学调查结果表明, 中国40岁以上的人群中COPD的总患病率为8. 2%, 男性患病率(12. 4%)明显高于女性(5. 1%)。

我国肺心病的死亡率仍然是很高的。不少地区死因回顾调查表明, 肺心病的病死率居各类心血管死因的首位或次位。根据1986年《全国卫生统计年报》资料比较分析北京、上海与广州三个城市的心血管疾病和肺心病死亡情况, 结果表明, 我国肺心病的死亡率, 除北京外, 其他地方均大大超过冠心病死亡率, 尤其是农村, 肺心病的死亡率远远高于城市。

1989年肺心病协作组右心功能小组会议上, 病理协作组、同济医科大学环境医学研究所林琼芳等分析了我国自1987年起肺心病性别、年龄死亡情况, 结果证明我国肺心病死亡率随着年龄增长呈指数曲线增高, 尤以40岁以上中老年肺心病死亡率较高。农村肺心病各个年龄组的死亡率均高于城市, 寒冷地区肺心病的病死率也明显高于温暖的南方。

1973年以前由于治疗不理想, 肺心病住院病死率很高, 大致为13. 3%~44. 1%, 平均在30%左右。自从1973年以后我国加强肺心病的防治, 广大医务工作者不断总结经验 and 深入研究, 提高了对本病的认识。由于住院肺心病患者治疗及抢救水平的提高, 有了防止并发症的措施和抢救危重病人的临床技术, 使全国肺心病病死率有所下降, 到1983年已降到15%以下。从1983年后, 病死率维持在15%左右。并发的重症肺性脑病病死率仍降低较少。由此证明了肺心病危害的严重性及其加强防治的必要性。

据全国7. 5万多例患者的临床分析提示, 肺心病的主要死因为肺性脑病(33. 65%)和呼吸衰竭(31. 27%), 其他依次为心衰(10. 52%)、循环衰竭(9. 08%)、消化道出血(6. 97%)、DIC(2. 94%)等等。由此可见, 着重抓住预防肺性脑病、呼吸衰竭的发生及这两个主要并发症的抢救, 是降低肺心病住院病死率的主要关键。

## 二、肺心病死亡的影响因素

近十余年来, 许多单位进行了大量住院病人的死亡原因分析, 结果仍然是以呼吸衰竭及其引起的肺性脑病为主, 而感染性休克、心源性休克有所减少。有些单位对肺心病患者进行变迁动态观察, 结果共同认为入院患者的年龄逐渐老化, 肺心病的发病年龄高峰由20世纪50年代的50岁逐渐向60岁、70岁推移, 高龄组肺心病患者逐年增加, 由于发病年龄向高龄推移, 死亡年龄亦随之向高龄推移。

许多学者对影响肺心病患者死亡因素进行分析, 认为以下因素是预后不良指标: ①消化道出血; ②动脉血 $\text{pH} < 7. 20$ ,  $\text{PaCO}_2 \geq 10. 7\text{kPa}$ (80mmHg) 及  $\text{PaO}_2 < 2. 94\text{kPa}$ (30mmHg); ③肾功能受累; ④肝功能差, ALT高于正常3倍以上; ⑤电解质紊乱, 尤其是低钠综合征的出现。

近些年来, 由于多种抗生素不断面世和临床应用, 呼吸道感染的病菌较以前发生了明显的改变, 不少单位在这一方面作了详细的观察报道。山东医科大学第一附属医

院分析了痰菌培养结果,革兰阴性需氧杆菌占80%,其中绿脓杆菌占首位,占37%,革兰阳性球菌占19.4%,而肺炎球菌仅占2%。第四军医大学第二附属医院对685例肺心病患者中的56例院内肺炎情况进行了回顾性分析,结果肺心病患者院内肺炎感染率为8.2%,死亡率33.9%。主要病原菌为革兰阴性杆菌(占75%),其中以铜绿假单胞菌为主,其他依次为肺炎杆菌、大肠埃希氏菌等。武汉江汉大学附属医院报告了肺心病院内、院外下呼吸道感染的病原学现状,认为不论院内、院外感染均以革兰阴性杆菌为主,院内感染以铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌为主,院外感染则以大肠埃希氏菌、克雷伯杆菌感染为多。总体来看,目前院内以革兰阴性杆菌为主,院外革兰阴性杆菌也占一定的比例。COPD肺心病院内感染是当前值得重视的问题。患者住院接受抗感染治疗,使一些对药物敏感的正常呼吸道菌丛受抑,同时使一些耐药株得到繁殖,成为院内感染的流行株。因此COPD肺心病患者既是致病菌的易感者,同时也是致病菌的传播者。院内感染菌群变迁,与长期大量应用广谱抗生素有关。在20世纪50~60年代,COPD肺心病院内感染以链球菌、肺炎球菌等革兰阳性致病菌为主,铜绿假单胞菌仅占1%~3%。20世纪70~80年代则以革兰阴性致病菌多见,铜绿假单胞菌占6%~11%。自20世纪90年代以来,革兰阴性致病菌仍占优势,假单胞菌阳性率已高达20%~30%,成为院内感染的主要致病菌。据十几年来动态分析,铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌呈波浪式或直线上升,而肺炎球菌则呈大幅度下降。细菌种类与年龄密切相关,60岁以上者的感染致病菌以铜绿假单胞菌及金黄色葡萄球菌多见,59岁以下则以链球菌及肺炎球菌为多见。由于铜绿假单胞菌感染增多,亦给治疗带来困难,使病死率居高不下。

## 第二章 COPD肺心病的急性加重

COPD肺心病急性加重是指在疾病过程中,患者短期内咳嗽、咳痰、气短和(或)喘息加重,痰量增多,呈脓性或黏液脓性,可伴发热等炎症明显加重的表现。

COPD肺心病的反复发作加重,最常见的病因是急性气管-支气管感染,但仍有部分患者难以确定其发病原因。

COPD肺心病加重的诊断,除了依据症状、体征外,更重要的是进行实验室检查,如血气、肺功能、胸部X线、血常规、生化、痰培养等,并以此作为判断患者病情严重度、排除类似COPD肺心病急性发作的其他疾病、寻找引起COPD肺心病急性发作的可能病因及确定治疗方案的重要手段。

由于肺心病是从COPD发展而来,因而不论仅为COPD或已继发肺心病,均以COPD支气管-肺通气功能障碍为病情加重的基础,在导致急性加重的因素、机制及治疗方面是一致的,故可统一在COPD的范围内一并讨论。

### 一、急性加重的机制

COPD是近年来国内外都十分重视的一种疾病,不能完全可逆的气流受限是其特征。气流受限呈进行性发展,有不少患者最终发展为慢性呼吸衰竭及慢性肺源性心脏病,使得COPD成为当前病死率居高不下的一个重要疾病。在COPD发展过程中,反复的急性加重(AE)是引起COPD发展的重要因素,因此对AECOPD的研究是我们面临的现实问题。COPD的自然发展过程是通气功能、运动能力和各种症状反复发作或者AE,导致健康状况进行性下降的过程。患者常常是在病情逐步加重时才第一次就诊,随着通气功能下降的加重越来越需要药物和住院治疗。病情出现AE的次数越多,患者健康状况就越是AE。有证据表明AE的频率预示着肺功能正在加速下降。

#### (一) AECOPD的定义和临床分型

迄今,对AECOPD的定义尚未达成共识。1987年Anthonisen等以症状的加重定义AECOPD后,目前更多地以症状的增加和(或)需要对治疗进行调整作为AECOPD的定义。2000年欧美专家共识会议定义为: AECOPD与稳定期相比,患者情况持续AE,超过日间正常的变化, 即有COPD基础的患者急性起病,并需要对常规用药加以调整,此定义被认为具有可操作性。2001年美国内科医师学院-美国内科学会/美国胸科医师学会(ACP-ASIM/ACCP)的AECOPD指南中,则定义为气促、咳嗽和痰量增加。同年,在《慢性阻塞性肺疾病防治全球倡议(GOLD)》中, AECOPD的定义是气促加重为主要表现,常伴有喘息和胸部紧迫感,咳嗽和痰量增加,痰的颜色和黏度改变,可伴有发热。2004

年,美国胸科学会/欧洲呼吸学会(ATS/ERS)第1次共同推出COPD患者的诊断和治疗标准,定义AECOPD是疾病自然病程中一种事件,其特征是患者的呼吸困难,咳嗽和(或)痰出现了超过日常基础状态的变化,需要对治疗进行调整。

AECOPD严重程度的分级目前还没有客观的标准。ACP-ASIM/ACCP的指南根据Anthonisen等提出的症状进行分型,以患者出现气促加重、痰量增加、痰变脓性三个症状的多寡来判断。如果三个症状全部出现为1型;仅有两个症状为2型;如仅有一个症状,伴有以下五项之一,可诊断为3型:①过去5天有上呼吸道感染;②没有其他明确原因的发热;③喘息增加;④咳嗽增加;⑤呼吸频率或心率比基线值增加20%以上。也有以治疗场所作为分级标准的,如患者在家可自行处理为轻度;需要在家庭医师和医院门诊治疗为中度;需要住院治疗为重度。而ATS/ERS则根据发作和预后的临床关系把严重度分为:I级,在家治疗;II级,需要住院治疗;III级,出现呼吸衰竭。

显然,AECOPD单用气促和痰的变化定义对病情分级过于简单化,而以症状的增加和治疗需要的增加较为全面,前者有易于操作的优点。但是,两者均没有涉及症状的程度和持续时间以及实验检查的客观指标,也没有考虑到患者的基础肺功能的情况。由于AECOPD的临床症状是不一致的(如有些患者以气促为主,无痰或少痰),患者的临床特征可能与基础疾病的严重程度有关以及与触发因素如病毒或细菌感染、污染、物理性应激和其他不明原因的刺激有关。诊断的量化指标的确定较困难,应用于个体患者可操作性差,一定程度上影响医师和患者对AECOPD的认识。如何制订一个临床可操作的定义、分型和程度分级仍然是十分重要的。

目前AECOPD的标准并未完全统一,临床上常用的标准有两个。Anthonisen提出的AECOPD的标准为:在COPD发展过程中,患者咳嗽加重、痰量增加、脓性痰增多以及呼吸困难加重。MacNee和Donaldson等认为,AECOPD是一种超出日常安静时呼吸困难变化的、以呼吸困难AE为特征的综合征,规则治疗或增加常规药物剂量治疗无效。严重加重者伴有心动过速、呼吸用力,最后发展为呼吸衰竭。这两种标准内容上虽不尽相同,但都以AECOPD的临床特征为依据。当AECOPD时,上述两种情况都可能出现,可以分别发生,也可能同时或先后发生。我国关于AECOPD的诊断标准尚缺乏统一的认识,值得我们讨论确定。

## (二) 决定急性加重易感性的因素

AECOPD的原因有多种,其中包括病毒感染、细菌感染、吸入刺激性物质、合并气胸、心力衰竭等,多数资料证实病毒感染及细菌感染是AECOPD的主要诱因,约占80%。综合20世纪70年代后期有关文献,血清学检查及部分病毒培养证明约30%的AECOPD存在病毒感染,主要为流感病毒(34%)、副流感病毒(24%)、鼻病毒(19%)、冠状病毒(14%)、腺病毒(7%)和呼吸道合胞病毒(6.5%)等。AECOPD涉及非典型病原体感染者占5%~10%,主要为肺炎衣原体,肺炎支原体少见。

预示着经常发生AE包括各种临床因素,例如前一年AE发生的频率,包括普通上感、喘息和咳嗽症状等。最近报道的一项有5887位患者参与的前瞻性研究表明有COPD吸烟者发生AE的频率比不吸烟者高1.6~1.9倍。这意味着易于引起COPD的因素

也易于导致AE发生,其原因可能与黏液纤毛清除能力降低,导致黏膜容易受到细菌的侵犯有关。事实上,COPD产生过多的黏液产物已经被证实为细菌黏附提供位点,并且与细菌感染相关的高死亡率有关。

分泌型白细胞蛋白酶抑制物是在大气道和黏膜下腺体中发现的主要蛋白酶抑制物,并且具有抗病毒和抗细菌感染特性。已发现经常发生AE的患者(连续12个月中发生3次或以上)即使在临床稳定期间其痰中分泌型白细胞蛋白酶抑制物的水平显著低于那些不经常发生AE的患者。另外,近来研究人员也注意到COPD者的唾液和血清中溶菌酶(一种具有抗细菌特性的阳离子蛋白质,在宿主防御的第一道防线上有重要作用)的作用。12个月内发生2次或2次以上AE的COPD患者血清的溶菌酶含量、溶菌酶活性,以及唾液促使未定型流感嗜血杆菌聚集的能力均明显降低。尽管宿主其他方面的防御机制不足可能也会导致其易于发生感染,但它们在AECOPD中起的作用仍不明确。

迄今人们对炎症介质在AECOPD中所起的作用所知甚少。Bhowmik等发现稳定期COPD患者诱导痰标本中IL-8和IL-6的浓度与AE的频率有一定关联。然而,当时并没有做分层研究,许多因素包括自发痰量、细菌的侵袭、呼吸道阻塞的严重程度、吸烟情况、支气管扩张剂或吸入糖皮质激素(简称激素)等等,都可能影响感染的程度。另一方面,Gompertz等发现当排除所有这些影响因素时,IL-8的水平与AE频率无关,意味着Bhowmik等观察到高浓度的IL-8未必是AE的危险因素。

### (三) AECOPD的病理生理学

临床稳定期的特征是不同程度的炎症损伤大气道、小气道和肺泡,分别产生黏液高分泌、气道狭窄、肺泡破坏。直接产生这种破坏作用的主要介质是炎症细胞尤其是中性粒细胞释放的蛋白酶。中性粒细胞在COPD患者的支气管分泌物中被发现有大量的浸润,特别是当FEV<sub>1</sub>降低时,这些中性粒细胞是被趋化因子从循环中募集浸润到气道的。趋化性物质尤其是IL-8和白三烯B<sub>4</sub>上调一些黏附分子(如E-选择素和ICAM-1)在COPD时血管内皮表达,并同时上调相关的配体(如MAC-1)在中性粒细胞上的表达,从而促使活化的中性粒细胞脱颗粒释放中性粒弹性蛋白酶和其他蛋白酶(组织蛋白酶-G、蛋白酶3和基质金属蛋白酶),这些酶会引起组织损伤。

1. 高新陈代谢/分解代谢状态 系统的炎症反应能引起气喘加重而不出现呼吸道病理学改变。发热引起的高代谢状态使氧需要增加,并引起氢离子浓度增高,增高的氧离子浓度又刺激呼吸中枢引起潮气量和呼吸频率增加。在那些肺功能正常的人不会引起不适,但在COPD的患者通气需求的增加会引起气促感加重。毫无疑问,被C-反应蛋白和IL-6标明的AE过程中系统性的反应是存在的。降低代谢需求(如解热药)的治疗是否能改善AE时呼吸困难的感觉仍有待证实。

2. 呼吸道狭窄 AE的几种可能的机制可能是通过减小气道口径而产生影响。这样的过程将更加限制了气流通过,导致余气量增加,由此增加了呼吸的工作量。

呼吸道发生这种病变的一种可能的机制是内皮素-1介导的支气管痉挛。除了促进支气管高反应状态,内皮素-1还可以刺激黏液分泌增加,促进气道水肿和平滑肌增生,另外上调细胞因子的产量。在稳定的COPD患者痰中由支气管上皮、肺泡巨噬细胞

和肺内皮产生的这种肽的浓度升高,并且最近一项研究表明在AECOPD期间诱导出的痰中内皮素-1的浓度升高,说明内皮素可能起到了重要作用。

气道壁炎症细胞的浸润也可能引起气流限制。AE期间,活检研究显示标记炎症的嗜酸粒细胞聚集和CD4<sup>+</sup>T细胞数量增多更明显。而且,痰液的研究显示中性粒细胞含量增多,并且从血清到痰液中蛋白漏出增多,这在黏液分泌增多时也出现,它引起气道壁的水肿。

黏液生成增多将引起痰量增多,这是很多AECOPD的特征。气道中痰液的存在将减小气道口径,如果痰液黏度也增高气道口径缩小也就更明显。分泌的这种黏液更加难以清除,并且引起比较小的气道的阻塞,加重呼吸困难。

3. 通气/血流比例的变化 通气和血流的关系的研究是通过允许因AECOPD入院的患者用大量惰性气体消除技术。AE时气体交换因改变了的通气/血流比例而更差。按照比例,比临床稳定期越多的血液流到通气差的肺单位,由此导致降低的动脉血氧分压因增高的氧消耗而更低。这种改变与气道壁水肿和黏液阻塞的关系仍有待确定。

4. 嗜酸粒细胞增多的炎症 一种可以用于解释许多AECOPD的特性的可能机制是嗜酸粒细胞增多。活检研究显示AE期间支气管黏液中的嗜酸粒细胞增多30%,并且AE期患者嗜酸性阳离子蛋白的血清水平比稳定期患者的高。尽管这暗示着一个“气喘侧面”,但是观察到的嗜酸粒细胞并没有下调(像气喘发生时那样),并且与IL-5高表达无关。一项最近的研究显示与嗜酸粒细胞流入有关的化学趋化因子是RANTES,它是上皮细胞和上皮细胞分泌的。其机制与AE时增多的TNF- $\alpha$ 阳性细胞和痰液浓度间接相关。TNF- $\alpha$ 增高RANTES的表达,这提示嗜酸粒细胞聚集的可能机制。这个结果暗示着至少有一亚型的患者经历嗜酸性支气管炎的AE。嗜酸粒细胞的相关重要性还有待确定,但是几种嗜酸粒细胞产物可能引起气道的炎症损伤(例如嗜酸性过氧化物、主要基质蛋白、嗜酸性蛋白、金属蛋白酶、血小板刺激因子等),并且与组氨酸一起还能引起支气管痉挛。呼吸道分泌物中嗜酸粒细胞的存在能导致脓痰,这是一些AE的一个特征。

5. 中性粒细胞增多的炎症 AE期间在气道分泌物中主要发现中性粒细胞增多,这也与脓痰的出现或改变有关。中性粒细胞下调导致弹性蛋白酶和其他蛋白酶减少,这会引起上皮损伤,降低纤毛运动的频率,刺激杯状细胞分泌黏液和增加支气管黏液的渗透能力,导致气道水肿和蛋白质渗入气道。在AE时见到的大多与中性粒细胞增多的炎症变化有关的细胞因子是升高的,反之IL-8(其他细胞因子通常与慢性炎症有关)除了在最严重的发作期都是不变的。

#### (四) 空气污染

空气污染对AECOPD的效应是值得考虑的,尤其与医院患者入院量有关的常规污染。当环境污染发生并日趋严重的时候,COPD因AE而住院治疗的人数显著增加,提示AE的增加是与环境污染有关的。来自欧洲6个城市的一项空气污染的研究数据表明了AECOPD患者住院率的增加和SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>和总体可悬浮微粒的量显著相关。一项研究显示污染微粒的吸入使得COPD患者需要住院治疗的危险性提高了1.27倍,医院的住院率

通常与微粒的污染程度有关。来自澳洲的一项研究表明由于 $\text{NO}_2$ 的暴露使AECOPD患者入院人数增加了4.6%。

虽然有相当多的流行病学资料证实污染物质的日益加剧与AECOPD住院率有关,但有关的机制尚未明了。可能的机制之一是, AECOPD与呼吸道的感染有关,而污染物质会增加病毒感染的机会。一项对流感易感体在控制室内暴露在 $\text{NO}_2$ 下的效应调查表明病毒感染和污染物均会增加AECOPD机会。另外的一项研究是在有哮喘的儿童中调查个人暴露在 $\text{NO}_2$ 中对气流阻塞的危险效应。这一项研究表明暴露在相对污染的环境之后再加上呼吸道感染哮喘发作的危险就会增加。相似的机制可能在COPD患者也存在,但在污染物和感染之间的关系还有待于进一步的研究。

### (五) 细菌感染

1. 细菌感染和AECOPD的关系 通常认为细菌感染是AECOPD感染的主要原因,急性期病人痰培养阳性率40%~60%,主要病原菌是流感嗜血杆菌、黏膜炎莫拉菌和肺炎链球菌。此外近年来,革兰氏阴性杆菌在逐年增多。一般认为,院外感染的病人以革兰阳性球菌为多,住院病人和曾经反复多次住院的院外感染病人以革兰阴性杆菌为主且耐药菌增多。有人观察AECOPD使用中等剂量的青霉素治疗,治疗前较少使用抗生素的病人85%有效,而反复使用过抗生素的病人只有约34%的人有效。造成AECOPD难治的主要原因还是细菌的耐药问题。流感嗜血杆菌和黏膜炎莫拉菌的产酶率各医院分布有较大差异,2001~2002年的监测结果显示:国内黏膜炎莫拉菌产酶率最高的医院为100%,最低为66.7%,平均85%,而流感嗜血杆菌产酶率最高达17.6%,最低为0,平均12.4%。黏膜炎莫拉菌和流感嗜血杆菌的产酶株对青霉素治疗无效。

尽管数十年许多学者致力于细菌感染在AECOPD中作用的研究,但相关方面的进展仍然十分有限。要确定细菌在COPD发病尤其是AECOPD中作用绝非易事,原因是:①COPD患者即使没有急性发作症状其下呼吸道常有细菌定植;②COPD患者具有明显的异质性,不同患者之间的细菌可能不同,细菌在不同的个体所起的作用也不尽相同;③咳出痰样本的培养结果的价值十分有限,这样的结果并不能可靠地反映下呼吸道的情况;④即使细菌对AECOPD起作用,在COPD患者中它们可能仅占全部感染事件的一半;⑤被认为参与AECOPD最重要的三种细菌(流感嗜血杆菌、黏膜炎莫拉菌和肺炎链球菌)通常只对人类致病,所以无法用于构建动物模型;⑥研究AECOPD的抗生素治疗不能普遍解释患者间的差异,也不能解释常见细菌抗生素耐药率的升高。

(1) 微生物学的研究:人们利用痰样本进行细菌定量培养的研究已有50年之久。这样的研究未能得出关于细菌在AECOPD中作用的确切答案。这些研究的缺陷在于过分依赖于从痰中检测到细菌的存在,同时也过分强调AECOPD患者痰培养所得到的细菌数量与稳定期比较更多。此外,痰培养不能辨别定植和感染。再说,未能检出细菌性病原体并不能排除这种细菌不是下呼吸道感染的原因。已经知道,肺炎链球菌性肺炎患者中有1/4的痰是始终检测不到肺炎链球菌的,他们的病原学诊断是通过菌血症的存在而得到明确证实的。

现在仍然尝试更具有创新性的方法以阐明细菌感染在AECOPD中的作用,其中一

种方法是通过保护样本刷技术收集下呼吸道的样本进行细菌培养。这一方法基本上能够确定细菌在AECOPD的下呼吸道存在,而细菌的数量足以引发侵入性感染,多项研究习惯使用某一阈值( $>1 \times 10^3$  CFU/ml)来确定肺炎的诊断。在一项针对门诊患者的研究中,研究对象包括40例COPD稳定期患者和29例AECOPD患者,结果发现通过保护样本刷技术仅可以从25%的稳定期门诊患者的下呼吸道收集到较高的细菌浓度,而高达52%的AECOPD患者可以检测到同样浓度的细菌。实际上,如果以 $>1 \times 10^4$  CFU/ml细菌浓度作为标准,那么达到这一标准的稳定期和AECOPD的患者分别为5%和24%。

(2) 血清学研究:过去10年,人们对流感嗜血杆菌和黏膜炎莫拉菌表面抗原结构的认识有很大的进步。评估有关在COPD对细菌的免疫反应时,关键要考虑在检测有关免疫反应时以下两个特征:①免疫测定必须使用同源的感染菌株;②免疫测定必须检测针对细菌表面抗原的抗体。例如,流感嗜血杆菌株的表面存在大量的抗原异质性。由于人对菌株特异性表位优先产生免疫应答,因此为了检测免疫反应,必须使用来自同株的抗原。

Hirschmann讨论1959~1973年发表的5项研究。这些研究中所有的免疫测定都使用实验室毒株,其中一项研究没有观察到特异性免疫应答。最新的一项对同株采用适当免疫测定的研究明确指出,COPD发作期可观察到对感染菌株的特异性免疫应答,提示细菌引起COPD的发作。进行全身和黏膜对细菌的免疫反应的分析是未来研究的重要领域。这种研究将进一步说明细菌在COPD中的作用,并阐明保护性免疫应答的基础以及指导疫苗的开发和利用。

(3) 疫苗的研究:人们对开发一种有效的疫苗来防止COPD患者细菌感染历来就有强烈的兴趣。目前批准的肺炎链球菌疫苗虽然已经在临床试用于COPD患者,但似乎没有产生明确的阳性结果。疫苗对COPD的疗效不确切,一个重要因素是老年人对疫苗的免疫反应较低,而这些人在COPD患者中占很大的比例。

在一系列应用流感嗜血杆菌疫苗的临床试验中观察到AECOPD发作的频率出现短期下降的现象。考虑到黏膜疫苗对COPD患者的潜在作用,这些初步的研究至少给人以一线希望,感觉到疫苗对于COPD而言或许是有前景的。然而,这还需要进行大量的研究来了解AECOPD减少的机制以便指导将来疫苗的构建。

(4) 病理学研究:COPD的病理特征是气道炎症。气道中性粒细胞增多的水平与痰的产生以及气道阻塞有关。通过痰BALF和支气管活检标本研究表明在AECOPD气道存在明显的中性粒细胞和嗜酸粒细胞浸润的现象。在几乎所有的研究中,发作期中性粒细胞数量都超过嗜酸粒细胞。AECOPD气道炎症标记的最新研究显示,因为急性细菌感染引发的AECOPD气道局部产生的炎症介质远远高于非感染因素诱发的AECOPD。COPD患者肺组织免疫组织化学染色和PCR分析显示流感嗜血杆菌存在于气道上皮组织、支气管和细支气管的黏膜下层、间质和肺泡上皮。对正常人支气管上皮细胞的研究显示流感嗜血杆菌通过胞饮作用黏附和进入非纤毛细胞。此外,这些细菌还出现在气道腔,与黏液混合并附着在呼吸道上皮组织。现在已经很清楚流感嗜血杆菌在定植和感染期间侵入越过黏膜的表面。研究它们在呼吸道组织的侵入和生存机制具有



重要的意义,有可能因此发现新的方法来预防和治疗COPD细菌感染。

(5) 抗生素的使用:在一项关于大规模应用抗生素治疗AECOPD的临床研究工作中,Anthonisen等发现超过80%的AECOPD患者应用抗生素治疗后病情得到明显的好转,这些患者至少有下列三项主要症状中的两项:呼吸困难不断加重、痰量增加或者出现明显的脓痰。抗生素的益处出现在上述三项症状患者上比只有两项的患者更加明显。与安慰剂组相比较,接受抗生素治疗患者病程显著缩短。另外,接受抗生素患者流速峰值也快速改善。

Saint等进行的分析也表明,抗生素治疗对AECOPD患者只有好处而没有明显的不良反应。在1957~1992年期间进行的9项前瞻性随机试验中有7项显示抗生素治疗AECOPD确有益处。虽然这些益处可能很小,但其重要性已经十分明显。上述研究基本上得到一致性的结果,因此,实在没有理由否定抗生素在AECOPD治疗中的应用价值。如上所述,Anthonisen等的研究显示抗生素治疗可以缩短病程,看来有必要设计更多的研究来探讨抗生素对AECOPD其他方面的影响,诸如住院次数和时间、出院后日常活动的恢复,以及工作能力等等。

Hirschmann指出还需要更多的信息来了解细菌和抗生素在COPD急性发作过程中的作用。但基于所有大量的研究结果,没有理由怀疑细菌感染在其中所起的作用,因此在部分急性发作期COPD患者当中单独或者联合使用抗生素治疗是十分合情合理的,在实际工作中确实取得良好的疗效。将来的研究需要更详尽地阐明COPD的发病机制,以及疫苗接种和免疫应答本身对COPD的影响。应该设计更大规模的前瞻性临床研究来探讨患者之间的差异和抗生素疗效之间的差异。

将来的研究重点不应该再局限于回答“抗生素是否有用”这样的问题,而是应该研究如何根据不同患者的病情变化来选择合适的抗菌药物,这样才有可能真正给AECOPD患者带来实际好处。一些研究指出病情程度不同的COPD患者急性发作时感染的细菌种类也不相同。Eller等发现肺功能好的患者与肺功能差的患者比较(以 $FEV_1$ 衡量),前者以肺炎链球菌和流感嗜血杆菌感染为主,而后者则以肠杆菌科和假单胞菌属细菌为主。Miravittles等也得到相似的研究结果,与肺功能较好的患者比较, $FEV_1\%$ 值<预测50%的患者以铜绿假单胞菌感染更为常见。因此,对于不同病情程度的患者,更有必要研究采用针对性更强的治疗方法以得到确切的临床意义。

## 2. 细菌感染引起AECOPD可能的机制

最近有人提出了以下的观点:

(1) “降-升”或阈值假说(“fall and rise” hypothesis):COPD患者无论在稳定期和AE期气道多可分离出细菌,AE患者呼吸道分泌物中致病菌的数量比稳定期增加。而且,宿主局部炎症反应与细菌负荷量增加成正比。Miravittles推测,在COPD稳定期,气道内存在一定负荷量的细菌定植,气道内细菌负荷量增加到一定水平时会引起AE,即有一个引起AE的细菌负荷量阈值。当细菌自然负荷量超过阈值时就会产生足够严重的炎症反应,从而诱发AE的临床症状。如患者肺功能减退、吸烟、支气管高反应性、慢性黏液分泌亢进、防御机制损害、老龄和有合并症者其阈值较低。