

主 编 戴家熊 韩连书

小儿哮喘

上海科学技术文献出版社



小 儿 哮 喘

主 编 戴家熊 韩连书

编 者 (以编写章节先后为序)

韩连书 戴家熊 包 军

鲍一笑 李惠君 郑珠丽

朱 涛 赵舒薇 ~~陆书昌~~

姚志荣 廖万康

上海科学技术文献出版社

责任编辑：蔡 平

封面设计：何永平

小 儿 哮 喘

主编 戴家熊 韩连书

*

上海科学技术文献出版社出版发行

(上海市武康路2号 邮政编码200031)

全国新华书店经销

上海科技文献出版社昆山联营厂印刷

*

开本 850×1168 1/32 印张 9 字数 266 000

1998年11月第1版 1998年11月第1次印刷

印 数：1—3 000

ISBN 7-5439-1281-3/G·346

定 价：20.00 元

《科技新书目》477-543

前 言

哮喘是当代最常见的慢性疾病之一。全球有 1.5 亿人罹患此病。近十余年来美国、英国、澳大利亚和新西兰等国哮喘患病率(尤其小儿)及死亡率有所上升。我国小儿哮喘的患病率为 0.5%~2%,个别地区高达 5%。因此哮喘已成为严重的公共卫生问题,引起世界各国极大关注。最近我国卫生部将哮喘与高血压、心脑血管病、恶性肿瘤一起列为严重危害人类健康的慢性疾病。1992~1995 年美国国立卫生院心肺血液研究所与世界卫生组织召集 17 个国家有关专家先后制订了《国际哮喘诊治统一方案》和《全球哮喘管理和预防策略》(Global strategy for asthma management and prevention)文件,后者包括《全球哮喘防治创议》(Global initiative for asthma,简称 GINA)系列丛书(我国卫生部将 GINA 列入 10 年百项推广项目)。上述诸文件明确阐述哮喘是气道慢性炎症性疾病,具有气道高反应性特征,并提出吸入疗法、以抗炎为主吸入皮质激素的防治措施和以峰速仪测量最大呼气流速(PEF)为主的自我管理方法。当前发病机制的研究已进入以细胞因子和粘附分子为主的分子水平。

笔者于 1978 年起开始应用吸入疗法和吸入皮质激素防治哮喘,率先证实后者能降低气道高反应性,同时提出防治呼吸道感染、联合防治过敏性鼻炎和 β_2 激动剂与异丙托品合用等措施,使有效率不断提高。1991 年戴家熊与彭宜君编写的《小儿变态反应(过敏)性疾病》一书,重点阐述了上述防治哮喘措施的优点,受到国内外学者的赞赏,其主要内容已被列入 1996 年人民卫生出版社出版的《实用儿科学》第 6 版和 1993 年天津翻译公司出版的《儿科病最新治疗》有关章节中。戴家熊于 1991 年赴日本出席国际会议并在京都医科大学讲学。美国 Milgrom 教授认为戴的观点和应用方法与当代美国专家提出的论点及推荐方法相似,遂被美国变态反

应学会(原哮喘研究中心)吸纳为通讯会员。1990年戴家熊牵线上海市小儿哮喘流行病学调查,并提出吸入皮质激素等四项防治哮喘的措施。同年他倡议并参与干粉吸入剂系列产品的研制和应用。在国内外杂志发表论文近40篇。

在恩师齐家仪、张梓荆、江载芳和黄达枢等老一辈专家的热情指导下,承良师益友陈育智、范永琛和胡仪吉等教授的热忱鼓励,笔者将20年的临床实践,结合国内外最新文献包括上述国际纲领性文件,撰写成《小儿哮喘》,内容新颖实用,详细阐述哮喘的病因、发病机制、炎性介质(细胞因子)和粘附分子的作用,吸入疗法和吸入皮质激素的优越性及PEF的应用价值。在当前全国掀起哮喘防治规范化方兴未艾的形势下,本书可能对同行们和广大读者有所裨益。本书出版得到有关领导尤其科主任苏渊教授的热情支持及中外厂商的慷慨赞助,并得到上海科学技术文献出版社蔡平编辑的热忱指导,承上海市第一人民医院王乃礼主任审阅,深表谢意。由于编者水平有限,书中难免有不妥和错误之处,敬请读者批评指正。

编 者

1997年4月

目 录

第一章 小儿哮喘的定义及概况	1
第一节 哮喘定义	1
第二节 小儿哮喘的患病率	2
一、不同国家和地区小儿哮喘的患病率	2
二、种族对哮喘患病率的影响	4
三、遗传因素对哮喘患病率的影响	4
四、性别、年龄与哮喘患病率的关系	4
五、环境对哮喘患病率的影响	5
六、社会经济状况对哮喘患病率的影响	7
七、小儿哮喘与成人哮喘的关系	7
第三节 小儿哮喘死亡率	8
一、不同国家的哮喘死亡率	8
二、不同人群的哮喘死亡率	8
三、哮喘死亡率上升的原因	9
四、 β 受体激动剂与哮喘死亡率的关系	10
第二章 哮喘病因	13
第一节 遗传因素	13
一、特应性(atopy)	13
二、与哮喘发病有关的基因	14
三、家系调查和双生子的研究	16
第二节 环境因素	17
一、过敏(变应)原	17
二、呼吸道感染	20
三、气候变化	23
四、被动吸烟与吸烟	24
五、空气污染	25
第三节 运动	25
一、运动与哮喘的关系	25
二、运动诱发哮喘的机制	26
第四节 精神因素	26

一、精神因素与哮喘的关系	26
二、精神因素诱发哮喘的机制	26
第五节 药物	27
一、诱发哮喘的常见药物	27
二、药物诱发哮喘的机制	28
第六节 食物	29
第七节 其他	29
第三章 哮喘发病机制	31
第一节 气道炎症发生与发展的机制	32
一、遗传	32
二、免疫学机制	32
三、炎性介质的作用	36
四、炎性细胞粘附机制	37
五、基质细胞(constitutive cell)的作用	37
第二节 神经致喘机制	37
第三节 气道高反应性机制	39
第四节 气道狭窄机制	39
第五节 哮喘发病过程的分期	40
一、早期哮喘反应(EAR)	40
二、晚期哮喘反应(LAR)	41
附:炎性介质、细胞因子和粘附分子与哮喘	43
一、炎性介质与哮喘	43
二、细胞因子与哮喘	49
三、粘附分子与哮喘	55
第四章 哮喘临床表现、分级和分类	60
第一节 哮喘的临床表现	60
一、先兆期	60
二、阵发性发作	61
三、慢性哮喘(慢性发作)	62
四、咳嗽变异性哮喘(过敏性咳嗽)	62
第二节 哮喘病情分度(级)	63
第三节 哮喘分类	65
第五章 实验室检查	67
第一节 过敏原的检查	67
一、体内检查	67

二、体外检查	68
第二节 肺功能检查	72
一、肺功能变化的表现	72
二、峰速仪测量最大呼气流速(PEF)	76
第三节 血气分析	84
第四节 气道炎性反应测定	86
一、纤维支气管镜检查	86
二、气道高反应性检查	86
三、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)浓度测定	86
四、呼出气中一氧化氮(NO)的测定	87
五、血浆蛋白测定	87
第五节 气道高反应性的测定	87
一、气道阻力测定仪	88
二、吸入激发剂后的 FEV ₁ 或 PEF 下降法	90
第六节 气道激发试验	91
第七节 T 淋巴细胞亚群和细胞因子检查	92
一、T 淋巴细胞(T 细胞)亚群的测定	92
二、细胞因子的测定	93
三、组胺释放因子的测定	96
第八节 内皮素(ET)测定	97
第九节 红细胞免疫功能检查	97
第十节 氧自由基与一氧化氮(NO)	99
第十一节 其他检查	100
一、胸部 X 线检查	100
二、胸部 CT 与磁共振检查	100
三、心电图检查	100
四、血常规检查	101
五、痰液检查	101
六、奇脉测定	101
第六章 小儿哮喘的诊断与鉴别诊断	103
第一节 诊断小儿哮喘的根据与方法	103
一、一般依据	103
二、实验室检查	104
第二节 诊断标准	104
一、婴幼儿哮喘诊断标准	104

二、3岁以上小儿哮喘诊断标准	105
三、咳嗽变异性哮喘(过敏性咳嗽)诊断标准	105
四、病情分度(级)	105
第三节 鉴别诊断	105
一、毛细支气管炎	106
二、哮喘(喘息)性支气管炎	106
三、心源性哮喘	107
四、先天性喉喘鸣	107
五、先天性喉蹼	108
六、异物吸入	108
七、环状血管(血管圈)压迫	108
八、咽后脓肿	109
九、支气管淋巴结核	109
十、胃食管返流	109
十一、气道周围肿瘤	109
十二、喉白喉	110
十三、寄生虫感染	110
第七章 哮喘的预防	111
第一节 非药物性预防	111
一、双亲婚前应注意有无特应性家族史	111
二、避免与过敏原接触	111
三、减少运动量	113
四、心理教育	113
五、防止食物过敏	113
六、禁用某些致敏药物	114
七、保护性预防	114
第二节 药物预防	114
一、抗变态反应(过敏)性炎症药物	114
二、防治呼吸道感染药物	125
第三节 免疫疗法	130
一、特异性免疫(脱敏)疗法	130
二、非特异性免疫疗法	136
第八章 哮喘的治疗	138
第一节 控制哮喘发作的目标	138
第二节 长期防治的阶梯式方案	138

第三节 吸入疗法的优越性及使用工具	141
一、吸入疗法的优越性	143
二、吸入疗法的工具及其使用方法	143
第四节 中医中药	157
一、中医辨证论治	157
二、中医经络穴位疗法	165
三、中药背心、中药药枕和鼻闻袋	167
第九章 治疗哮喘药物的选择	170
第一节 肾上腺皮质类固醇(皮质激素)	170
一、应用回顾	170
二、化学结构和分类	172
三、代谢和药理作用	175
四、防治哮喘的作用机制	176
五、适应证及品种、用法	179
六、不良反应	183
七、展望	187
第二节 拟肾上腺素能药及其 β_2 受体激动剂	188
一、平喘的作用机制	189
二、分布	191
三、代谢	191
四、临床应用	191
第三节 茶碱类药物	197
一、平喘的作用机制	198
二、药代动力学	200
三、临床应用	201
附 其他黄嘌呤类	205
第四节 抗胆碱能药	205
一、平喘的作用机制	206
二、临床应用	207
三、展望	209
第十章 哮喘的并发症及其治疗	212
一、气胸与纵隔气肿	212
二、呼吸衰竭	214
三、肺动脉高压与肺心病	228
四、生长发育迟缓	228

五、猝死	229
第十一章 与哮喘相关的一些疾病	234
第一节 毛细支气管炎	234
一、病因	234
二、发病机制	235
三、临床表现	237
四、实验室检查	238
五、诊断	238
六、预防	240
七、治疗	240
八、预后	244
第二节 变态反应性鼻炎	245
一、发病机制	246
二、分类	248
第三节 异位性皮炎	256
一、病因和发病机制	256
二、皮肤病理变化	259
三、临床表现	259
四、实验室检查	261
五、并发症	261
六、诊断	262
七、鉴别诊断	263
八、预防和治疗	264
第四节 妊娠哮喘	269
一、妊娠对哮喘的影响	269
二、哮喘对妊娠的影响	270
三、妊娠哮喘的防治	271

第一章 小儿哮喘的定义及概况

第一节 哮喘定义

支气管哮喘(bronchial asthma)简称哮喘(asthma)。早在2500年以前,人们就已认识到气道阻力增加可引起呼吸困难。希腊学者在荷马史诗(Homeric epics)中,首先提出“asthma”一词,其含义即气喘或气促。我国祖先对哮喘亦早有认识,在两千多年前编写的《黄帝内经》中提到“阴气在下,阳气在上,诸阳气浮,无所依从,故呕咳上气喘也”,此为我国对哮喘的最早描述。嗣后中医著作记载“上气咳逆”、“呶咳”及“痰喘”均指本病。自宋朝后我国学者才使用“哮喘”这一专门名词,并将其分为“哮”、“喘”二证。哮喘一般属于中医“哮”证范畴。由于“哮”可引起呼吸困难,故多兼有“喘”。

近半世纪来,学者们多次为哮喘下定义,以便更好地指导其防治。于50年代末至70年代初,根据两次Ciba会议(1959年、1971年)和1962年美国胸科协会(American Thoracic Society)的建议,制订哮喘的定义为:发作性气道阻力增加,发病时闻及弥漫性、呼气期为主的哮鸣音,可在短时间内自行或经药物治疗后缓解。70年代初至80年代中期,学者们在上述定义的基础上结合其发病机制——免疫反应和气道反应性,补充为:哮喘是一种常见的以IgE介导的I型变态反应性气道疾病;哮喘是由过敏原或其他非过敏因素(物理、化学等)引起支气管反应性过度增高的一种疾病。上述诸定义的共同特征是仅从变态反应和病理生理学方面强调了支气管平滑肌痉挛——气道功能性异常,未能阐述哮喘确切的发病机制,也未能反映出不同类型、不同病期哮喘的共同特征,因此一直存在较多的争论。随着医学科学的进展,尤其是分子免疫学

研究的展开,80年代后期迄今,终于确立了较为确切的哮喘发病机制——气道炎症学说,从而认识到以往的定义是片面的,甚至是不正确的。

笔者综合国内外学者的论点,将哮喘定义为:哮喘是一种慢性变态反应(过敏)性气道炎症(炎性反应)性疾病。它是由特应性体质及神经调节紊乱等内因与过敏原及呼吸道感染等外因相互作用,产生一系列免疫反应,在肥大细胞、嗜酸性粒细胞和T淋巴细胞等参与下,形成气道慢性炎症,由此引起气道高反应和广泛性气道阻塞症状,此症状可经治疗或自行缓解,偶有持续性炎症病变是不可逆的。

这一定义显示气道慢性炎症和气道高反应性是构成临床表现的基础,且简要阐明内因和外因相互作用的关系,为防治小儿哮喘的现代治疗学指明了方向。笔者深信,随着时间的推移、研究的进一步深入,更完善的哮喘定义将应运而生。

第二节 小儿哮喘的患病率

近十年来,小儿哮喘的患病率在全球范围内呈上升趋势,尤其在东南亚地区。据1996年香港中文大学医学院调查结果显示,12%香港儿童患哮喘,较十年前增加了一倍,并有不断上升趋势,其升高的原因归咎于生态环境的恶化(1996.4.10 新民晚报)。保护环境与及早防治成为降低小儿哮喘患病率与死亡率的当务之急。

哮喘的患病率指在一段时间内,某一人群中患哮喘的人数在这一人群中所占的比例,通常以百分比来表示。哮喘患病率又分为累积患病率和现时患病率。累积患病率指某一人群中新患哮喘人数和曾患哮喘人数之和占整个人群的百分比。现时患病率指在调查前一年内患哮喘人数占整个人群的百分比,不包括调查前一年内未发作过的哮喘患者^[1]。

一、不同国家和地区小儿哮喘的患病率

不同国家和地区小儿哮喘的患病率有很大差异,如表1-1所示。太平洋地区如新西兰、澳大利亚、新加坡和菲律宾等国哮喘患

表 1-1 不同国家的小儿哮喘患病率概况

国 家	调查年份	调查人数	患者年龄	现时患病率	累积患病率
澳大利亚 ^[1]	1982	769	8~11	6.5	12.9
	1992	795	8~11	9.9	19.3
新西兰 ^[1]	1975		12~18		26.2
	1989		12~18		34.0
肯尼亚 ^[1]	1991	402	9~12	3.3	11.4
美国 ^[2]	1981	15224	0~17	3.1	
	1988	17110	0~17	4.3	
瑞典 ^[3]	1979	4682	7	2.48	
	1991	2481	7	5.71	
挪威 ^[5]	1981	4521	7~12	2.2	3.4
	1993	1144	7~12	4.2	8.0
中国 ^[6]	1990	943741	0~14		1.0
中国台北 ^[7]	1974		小儿		1.3
	1985		小儿		5.1
	1994		小儿		11.0
马来西亚 ^[7]	1990				13.8
日本 ^[7]	1967				0.5
	1993				4.6
印尼 ^[7]	1984				2.3
	1992				8.2
新加坡 ^[7]	1991				20.8
菲律宾 ^[7]	1992				9.3
英国 ^[11]	1980	1613		8.0	
	1992 ^[7]	5472	5~17		13.1
加拿大 ^[11]	1988	14948	5~8	4.7	

病率较高。西方发达国家虽较上述国家为低,但高于发展中国家。大多数国家的小儿哮喘患病率均呈上升趋势,仅增加的幅度有所不同。造成不同国家哮喘患病率差异的因素很多,除因哮喘定义不同、调查方法不同和被调查者的素质各异造成的差别外,主要是由于地理环境和生活习惯的不同。如新西兰、澳大利亚等国湿度大,适宜于螨、真菌等过敏原的生长。在我国不同地区间小儿哮喘患病率差异也很大,沿海的福建省最高,达 2.03%,西藏高原最低,只有 0.11%,而与西藏邻近、地势较低的四川盆地却较高,为 1.95%。不

少由内地移至西藏的患者哮喘停止发作,回内地后立即复发。上述资料显示不同地区哮喘患病率的差异与地理环境密切相关。

二、种族对哮喘患病率的影响

种族对哮喘患病率有一定影响。我国宁夏地区回族小儿患病率较低,为0.61%,土家族最高,为1.46%,汉族为0.79%,维吾尔族为0.86%,差异显著。北美印地安人及爱斯基摩部落、东非土著人患病率均很低,新几内亚高原小儿几乎无哮喘。在美国,西班牙后裔小儿哮喘患病率高于黑人和白人小儿,黑人小儿又较白人小儿高1.5倍。有些研究认为,造成这种差别的原因可能是由于白种人收入较高、经济状况较好的缘故;但Weitzman报道,即使同为低收入或高收入的家庭,黑人小儿哮喘患病率仍较白人小儿高。这说明哮喘患病率在种族间确实存在差异,但对造成这种差异的原因尚欠明了。

三、遗传因素对哮喘患病率的影响

许多研究表明,哮喘有一定遗传倾向。1988~1990年我国小儿哮喘流行病调查发现,哮喘患儿一级亲属中有哮喘史及其他过敏史者占45.9%。全国小儿哮喘患病率最高的福建省,以韶安县海边渔民区最高,为5.61%,与其相近的平原地区小儿患病率为1.28%。分析两地区的地理、环境、经济和生活方式均相差不大,唯一不同者此地区居民近亲结婚者较多。这与地处大西洋患病率高达32%的特里斯坦达库尼亚群岛居民都是近亲结婚的情况相似。孪生子中有关哮喘的研究也支持这种观点,单卵双生子中,同患哮喘者远高于双卵双生子。这些研究均表明哮喘患病率与遗传有关,其原因可能为特应性体质具有遗传性。有研究发现,无哮喘而有特应性体质的人不影响其亲属中哮喘的患病情况;既有哮喘又有特应性体质的人会增加其亲属中哮喘的患病人数;无特应性的哮喘父母其子女患哮喘的可能性似乎与普通人群相同,但患哮喘特应性体质者其子女患哮喘的可能性则增加2~3倍,同样父母有气道高反应性,又有特应性体质者,其子女患哮喘的可能性也增加^[1]。

四、性别、年龄与哮喘患病率的关系

我国1990年男、女小儿患病率分别为1.17%和0.82%,男女

比为 1.09:1^[6],上海地区为 2.07:1^[9]。美国 1981 年小儿哮喘患病率男性为 3.8%,女性为 2.3%,男女比为 1.65:1;1988 年男性为 5.1%,女性为 3.4%,男女比为 1.25:1^[2];1996 年报道男性为 10%~15%,女性为 7%~10%,青春期前男性患病率为女性的 2 倍,以后则男女相等^[4]。英国 5~17 岁哮喘患者男女比为 1.6:1,青春期前(5~13 岁)男女比相差较大,青春期(14~16 岁)男女患病率差别很小^[8]。造成男性儿童哮喘患病率高的原因尚不清楚,不能归因于内分泌的差别,因为随着年龄的增长,男、女患病率的差别逐渐缩小,而且,男性发育至青春期,哮喘倾向于好转而非严重。有报道男性小儿对花粉、运动等刺激的敏感性高,男性的上呼吸道对病毒的易感性也高于女性,这些可能是男女小儿哮喘患病率差异的原因。

小儿哮喘患病率与年龄有关。我国 1~6 岁小儿哮喘患病率最高,学龄期逐年下降。哮喘起病年龄多在 3 岁内,占 84.8%。上海地区的调查则表明 1~9 岁儿童哮喘患病率较高,11 岁后逐渐下降,起病年龄不足 3 岁者占 81.9%。提示我国小儿发病多见于婴儿期,学龄前期发病率较高,是哮喘重点防治的对象。

五、环境对哮喘患病率的影响

环境对哮喘患病率的影响很重要。不同国家和地区或同一地区的不同人群患病率的差异很大程度上是由环境不同造成的。我国西藏高原小儿哮喘患病率很低,北方地区较南方地区为低,主要原因在于这两地区的气候较南方干燥,不利于尘螨及真菌等过敏原的生长。Peat 等报道,位于海边湿度较大的城市,8~10 岁小儿患病率 1992 年较 1982 年增加了 1.6 倍,而内地相对干燥的城市只增加了 0.5 倍,室内尘螨含量前者增加了 5.5 倍,后者增加了 4.5 倍。进一步说明气候条件对哮喘患病率影响很大。Sporik 等对英国一座海拔 7200m 的城市 12~14 岁小儿调查发现,虽然该地区空气污染很轻,室内尘螨含量也很低,但哮喘患病率并不低,为 6.3%,进一步研究发现这一地区养猫较多,室内猫过敏原含量很高,即使在不养猫的室内猫过敏原含量也较高,小儿对猫过敏原的敏感性很大。提示室内过敏原的增加是小儿哮喘患病率增加的原因之一。

空气污染对哮喘患病率的影响大小尚不能肯定,尤其不能确定某种污染物的增加对哮喘患病率是否有影响。我国的流行病学调查发现,工业区哮喘患病率并不高,为0.83%,湖泊海滨地区较高,为1.65%,丘陵山区也较工业区高,约为0.94%,而工业区空气污染的浓度最高。国外对引起空气污染的几种主要物质如 SO_2 、 NO_2 、 NO 、臭氧和悬浮颗粒等进行了研究^[10],证实 SO_2 可引起胸闷和支气管收缩。诱发症状所需浓度,正常小儿小于 $5\mu\text{l/L}$,哮喘患儿小于 $1\mu\text{l/L}$,对运动性哮喘需 $0.25\mu\text{l/L}$,而空气中 SO_2 最高浓度也只有 $0.25\mu\text{l/L}$ 。因此空气中 SO_2 增加仅能诱发运动性哮喘,无证据表明 SO_2 在该浓度时可引起气道反应性增加。 NO_2 是汽车废气中含量较高的一种空气污染物。正常人在接触高浓度 NO_2 后可致肺功能下降,停止接触后很快恢复,但当 NO_2 低于 $1\mu\text{l/L}$ 时对肺功能无影响。哮喘患者接触浓度为 $0.1\sim 0.3\mu\text{l/L}$ 的 NO_2 时气道反应性略有增加,但大部分流行病学研究未发现哮喘患病率与空气中 NO_2 含量相关。臭氧造成的空气污染近年来呈增加趋势,有关其影响呼吸功能的研究很多,并发现当臭氧浓度为 $0.1\sim 0.3\mu\text{l/L}$ 时可使气道反应性增加,但对正常人和哮喘患者的影响无显著差异。进一步的研究发现,臭氧可使肺泡液中嗜酸性粒细胞含量增加,从而激发炎症反应,且这种炎症反应在停止接触臭氧后18小时仍持续存在。澳大利亚的一项研究表明,空气中臭氧浓度较高($0.12\mu\text{l/L}$)的地区气道高反应性较臭氧浓度较低($0.06\mu\text{l/L}$)的地区为高,但临床症状无显著差别。这些研究表明,空气污染物 SO_2 、 NO_2 和臭氧单独对哮喘患病率影响很小,几种污染物的共同作用可能对哮喘患病率影响程度,有待进一步研究。

尽管如此,并不意味着环境污染不值得重视或与哮喘患病率无关,有些空气污染较重的地区哮喘患病率还是很高,如我国宁夏石嘴山钢铁厂地区患病率达3.13%,显著高于其他地区。德国的一项研究表明,工业污染较重、空气中 SO_2 含量较高的城市,支气管炎患病率较高,而汽车废气污染较重,空气中 NO_2 含量较高的城市,哮喘患病率较高^[1]。另外,母亲吸烟的小儿中哮喘患病率是母亲不吸烟小儿的2.5倍。从而表明环境污染在哮喘发病中还是很重