

医师提高丛书

支气管哮喘

主 编 殷凯生

YISHI TIGAO CONGSHU

现代诊疗

江苏科学技术出版社

支气管哮喘

现代诊疗

主 编 殷凯生
编著者 (以姓氏笔画为序)

毛 山	卢冰冰	辛晓峰	何权瀛
吴剑卿	李 坚	李庆云	杨 玉
季 蓉	张文钦	俞婉珍	黄 茂
黄绍光	殷凯生	傅完珍	戴家熊

江苏科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

支气管哮喘现代诊疗/殷凯生主编. - 南京: 江苏科学技术出版社, 2000. 8

(医师提高丛书)

ISBN 7-5345-3038-5

I. 支… II. 殷… III. 哮喘-防治 IV. R562.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 25036 号

医师提高丛书

支气管哮喘现代诊疗

主 编 殷凯生
责任编辑 徐 欣

1207P/03

出版发行 江苏科学技术出版社
(南京市湖南路 47 号, 邮编: 210009)
经 销 江苏省新华书店
照 排 南京展望照排印刷有限公司
印 刷 常熟市印刷二厂

开 本 850mm × 1168mm 1/32
印 张 10.75
字 数 261 000
版 次 2000 年 8 月第 1 版
印 次 2000 年 8 月第 1 次印刷
印 数 1—5 000 册

标准书号 ISBN 7—5345—3038—5/R·532
定 价 18.80 元

图书如有印装质量问题, 可随时向我社出版科调换。

回顾刚刚辞别的 20 世纪,我们都不能不为医学科学的长足进展和巨大业绩而振奋和鼓舞。一些曾经被认为是不治之症的疾病预后根本改观,许多疑难重症的诊治效果显著得到改善。但在另一方面,医务人员每日仍然面对着诊治疾病中出现的大量难题与挑战。

支气管哮喘这一常见、多发的呼吸道疾病,近数十年来尤其在近 20 年中,在发病学研究中取得了一定的突破,诊断治疗水平有了大大提高。我国呼吸界已制定了基本与国际接轨的我国的哮喘防治指南,将之全国范围推广,还参与了数项全球性的临床防治研究,取得不少好评。同时在基础研究和临床实践中均取得许多重要的成果。但是,也不能不注意到支气管哮喘的患病率、失学失工率仍很高,危重病病人的病死率尚未下降,如何结合我国国情开展针对性的防治工作依然是重要的课题。从浩瀚众多的临床经验、基础研究发现等宝贵信息中将已经行之有效,取得公认共识的知识为广大第一线临床工作者所把握,并应用于日常医疗工作中,以提高诊疗水平,使支气管哮喘病人获益,这在目前来说仍是一项迫切的任务。

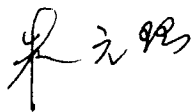
由殷凯生教授主编,集中了我国南北方诊治哮喘具有真知灼见的老、中、青年专家编著的《支气管哮喘现代诊疗》,正是适应了上述的要求。本人有幸先睹为快,深感本书是一本颇有特色的参考书。作者们著书时目的性很明确,他们仅用一章的篇幅扼要地阐述了发病机制中的要点与核心,而在其余 21 章皆是针对临床实际工作中的重要问题和难点,一一加以介绍,如吸入疗法、家庭诊疗各有一章;并对重症、难治性和糖皮质激素抵抗型哮喘的诊疗这

些难点问题逐章加以详述。至于老年、儿童、妊娠等特殊情况下的哮喘,以及运动、药物、食管反流、咳嗽相关哮喘全都作了关于发病机制和诊治要点的详细介绍。显然,这是一本面向临床第一线,密切结合实际的好书。一旦购得,置之案头,将成为临床工作中的助手。

自然,由于支气管哮喘的发病机制远未认清,新的认识、新的假设层出不穷,因此在诊断治疗上必然会出现认识上的变化,即使是已经取得的共识也会进一步修正。在本书中,对一些尚存在争论的问题如哮喘的免疫治疗,慢性阻塞性肺病、慢性支气管炎和支气管哮喘鉴别诊断均有涉及,作者们均阐述了各自的观点与经验,自然对有些治疗手段的评价也可能存在着不同的意见。一方面存在不同意见本身反映着事物的进展,另一方面它们并不妨碍它对临床工作的帮助作用。相信随着医学科学的不断进步,随着循证医学的深入临床,在本书未来新的版本中将一定会有更多的有益的信息提供给大家。

再一次向辛勤耕耘的作者致以最诚挚的谢意。

中华医学会呼吸系病学会主任委员



江苏科学技术出版社根据广大临床医师在医学继续教育中提高水平的需求,拟编辑出版一套《医师提高丛书》,该社委托我主编《支气管哮喘现代诊疗》。我感到他们这个出版创意很好——作为一名临床医师,目前面临着“知识爆炸”的新时代,迫切需要终生性的继续学习,及时掌握新理论、新技术和新方法。但在书店琳琅满目的新书前,却常常难觅中意的专业参考书。有的书洋洋百万字,由于面面俱到,真正希望查找的、有兴趣的内容仅寥寥数语、一带而过;从事专科工作的医师,不想花大钱去买太多无关内容的书籍;有的书在尚未明了的发病机制方面大谈特谈,而对于临床医师们最为关心的疾病诊断和治疗方面的内容过于简单和陈旧。从这个意义上来说,即将出版的《医师提高丛书》,具有实用性、针对性和先进性等优点。

人类与支气管哮喘的斗争已有 2 500 多年的历史,近 20 年来尤为激烈。一方面支气管哮喘作为一种“现代病”,随着社会现代化和人类物质文明的发展,其患病率和病死率呈现上升趋势;另一方面我们对支气管哮喘的发病机制的认识有了突破性的进展,新药物、新剂型、新给药器具和方法不断问世。尤其是 1993 年由世界卫生组织(WHO)和美国国立卫生院心肺血液研究所(NHLBI)组织编写和修订、1995 年首次公布、1998 年进一步修改的《全球哮喘防治创议》(Global Initiative for Asthma,简称 GINA),已成为指导全世界各国医务工作者们合理、正确防治支气管哮喘的指南。由 GINA 指导委员会提议的“国际哮喘日”(第一次在 1998 年 12 月 11 日,自 2 000 年起在每年的 5 月 3 日)则使支气管哮喘的群防群治工作纳入全民化和长期化的轨道。

目前的临床实践中,对支气管哮喘的诊断同时存在有漏诊和过多诊断的情况,对支气管哮喘的治疗同时存在有盲目乐观和悲观失望两种不正确的态度。不少医师和哮喘病人仍在以“根治哮喘”为宣传口号或目标,也有不少医师和哮喘病人认为“哮喘病反正好不了,治与不治一个样”,例如,有的病人只是在急性发作期去看病、用药,平时不做任何抗炎治疗,致使哮喘发作愈来愈严重、愈来愈频繁,肺功能愈来愈差、气道阻塞的可逆性愈来愈小,甚至早期发展成慢性肺源性心脏病和呼吸衰竭。最近一次的GINA推广会议资料显示,目前我国和全世界的支气管哮喘病人中得到较为正规、合理治疗者仅为 $1/10 \sim 1/8$!临床医师、护师和药剂师中能正确应用定量手控气雾吸入剂者也仅为 $1/5 \sim 1/8$!因此,如何合理应用平喘药物是现在临床医药工作者(无论是呼吸专科、普通内儿科或急诊科医师、护师或药剂师)必须掌握的治疗知识。

为了更好地反映出我国各地诊治支气管哮喘的最新经验,我们邀请了南京医科大学第一附属医院、北京医科大学附属人民医院、上海第二医科大学附属瑞金医院、第二军医大学附属长征医院、南京医科大学附属南京第一医院和镇江医学院附属医院等单位的哮喘病专家共同撰稿。这些专家从不同角度介绍了诊疗哮喘的体会,必将对临床医师提高诊疗水平有更大的帮助。

我们愿与同道共同努力,在21世纪中把我国的支气管哮喘的诊疗水平提高到一个新的高度,让所有的哮喘病人都能舒畅地呼吸!

殷凯生

于南京医科大学

第一附属医院(江苏省人民医院)

第一章 支气管哮喘的发病机制	1
第一节 气道炎症学说.....	1
第二节 神经-受体失衡学说	6
第三节 免疫与变态反应学说.....	11
第四节 与支气管哮喘发病有关的其他机制.....	15
第二章 支气管哮喘的诊断与鉴别诊断	17
第一节 支气管哮喘的诊断.....	17
第二节 支气管哮喘的分期、分型、分级和病因学 诊断.....	22
第三节 支气管哮喘的鉴别诊断.....	30
第三章 免疫疗法在支气管哮喘治疗中的应用	36
第一节 特异性免疫疗法.....	36
第二节 非特异性免疫疗法.....	48
第四章 吸入疗法在支气管哮喘治疗中的应用	54
第一节 吸入疗法的解剖学基础.....	54
第二节 吸入疗法的优点.....	57
第三节 影响吸入疗法的主要因素.....	57
第四节 常用吸入疗法及其评价.....	58
第五节 常用于吸入疗法的治疗哮喘药物.....	66
第五章 支气管哮喘的家庭诊疗	70
第一节 哮喘病情的自我评估.....	70
第二节 普及哮喘家庭治疗的教育.....	71
第三节 避免和控制致喘因素.....	72
第四节 药物的合理应用.....	73

第五节 其他诊治措施	75
第六章 慢性支气管哮喘的门诊治疗	77
第一节 慢性支气管哮喘的门诊检查	77
第二节 慢性支气管哮喘的门诊治疗	83
第七章 支气管哮喘的急诊处理	92
第一节 支气管哮喘的病情评估	92
第二节 支气管哮喘急诊室治疗的常用药物	93
第三节 临床观察指标	95
第四节 支气管哮喘急性发作急诊室治疗的方法	96
第八章 支气管哮喘的住院治疗	105
第一节 哮喘急性发作的诱因和病理生理	105
第二节 哮喘急性发作的临床特征和严重程度	109
第三节 哮喘急性发作的住院治疗	112
第九章 重度哮喘发作的抢救	120
第一节 重度哮喘发作的诊断	120
第二节 重度哮喘发作的常见原因	123
第三节 重度哮喘发作的病理生理	125
第四节 重度哮喘发作时的治疗	126
第十章 难治性哮喘的诊疗	142
第一节 形成难治性哮喘的原因	142
第二节 常见难治性哮喘的原因及处理	143
第三节 难治性哮喘的诊治程序	160
第十一章 激素抵抗型哮喘的诊疗	163
第一节 激素抵抗型哮喘的临床定义和发生机制	163
第二节 替代性治疗	171

第十二章	老年哮喘的诊疗	174
第一节	老年哮喘的临床特点.....	174
第二节	老年哮喘的诊断与鉴别诊断.....	176
第三节	老年哮喘的治疗.....	178
第十三章	儿童哮喘的诊疗	185
第一节	识别和避免哮喘的诱发因素.....	185
第二节	药物的选择与应用.....	186
第三节	免疫疗法.....	205
第四节	长期防治哮喘的阶梯式方案.....	206
第五节	哮喘并发感染抗生素的应用.....	208
第十四章	妊娠期、哺乳期和月经期哮喘的诊疗	210
第一节	妊娠与哮喘的相互影响.....	210
第二节	妊娠期哮喘的治疗.....	214
第三节	哺乳期哮喘的治疗.....	224
第四节	月经期哮喘的治疗.....	225
第十五章	夜间哮喘的发病机制和治疗	227
第一节	夜间哮喘的发病机制.....	227
第二节	夜间哮喘的治疗.....	229
第十六章	运动诱发哮喘的诊疗	243
第一节	运动诱发哮喘的发病机制.....	244
第二节	运动诱发哮喘的诊断.....	245
第三节	运动诱发哮喘的防治.....	248
第十七章	药物诱发的哮喘的诊疗	253
第一节	DIA 的诊断.....	253
第二节	几种重要的 DIA 的诊断和治疗	257
第三节	DIA 的预防	263
第十八章	伴有胃食管反流哮喘的诊疗	265

第一节	伴有胃食管反流哮喘的发病机制·····	265
第二节	伴有胃食管反流哮喘的诊断·····	268
第三节	伴有胃食管反流哮喘的防治·····	271
第十九章	伴有心血管疾病哮喘的诊疗 ·····	276
第一节	支气管哮喘合并缺血性心脏病的诊疗 ·····	276
第二节	支气管哮喘合并高血压病的诊疗·····	281
第二十章	围手术期哮喘的治疗 ·····	286
第一节	手术和麻醉对哮喘病人的影响·····	286
第二节	手术前哮喘病人的处理·····	287
第三节	手术中哮喘病人的处理·····	292
第四节	手术后哮喘病人的处理·····	295
第二十一章	咳嗽变异性哮喘的诊疗 ·····	296
第一节	咳嗽变异性哮喘的发病机制·····	296
第二节	咳嗽变异性哮喘的诊断·····	298
第三节	咳嗽变异性哮喘的治疗·····	301
第二十二章	哮喘并发症的诊疗 ·····	305
第一节	哮喘急性并发症的诊疗·····	305
第二节	哮喘慢性并发症的诊疗·····	322
参考文献	·····	329

第一章 支气管哮喘的发病机制

支气管哮喘(简称哮喘)的发病机制非常复杂,迄今仍未完全明了。不同类型的哮喘发病机制不尽相同,也可交互重叠。同一类型的支气管哮喘发病机制也不尽相同。多年来经过大量研究提出的众多学说,分别从不同的角度揭示了支气管哮喘的发病机制。新建立的气道炎症学说已被广泛接受,但并不排斥有大量研究资料作为基础的其他学说。

第一节 气道炎症学说

一、简史

早在 1938 年 Laennec 即已提出支气管哮喘的气道炎症学说。他指出,支气管哮喘不是一种气道功能异常性疾病,而是气道结构上的病变。然而,近 50 年来,人们仍一直把支气管哮喘看作是一种气道平滑肌功能异常的疾病。近 20 年来人们认为支气管哮喘是由于吸入抗原,引起肥大细胞释放介质,进而引起气道平滑肌功能异常的疾病。

二、重提气道炎症学说的基础

多年来,人们注意到以下现象:① 支气管哮喘病人痰和血中嗜酸性粒细胞增多;② 死于支气管哮喘的病人气道内充满着嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和脱落的上皮;③ 支气管哮喘病人的气道阻塞

并非完全“可逆”。约 70% 的支气管哮喘病人即使在临床缓解期,仍存在有小气道功能的异常。但是,无法将上述现象与单纯由 I 型变态反应介导的支气管哮喘的临床特点和病理生理学特点(气道高反应性)联系起来。

近 10 余年来,通过纤维支气管镜、电子显微镜和对支气管哮喘病人支气管黏膜活检材料的病理学研究,以及支气管肺泡灌洗液(BALF)的细胞学和免疫生化学研究结果发现,不仅哮喘病发作期病人气道内存在有炎症细胞(嗜酸性粒细胞和中性粒细胞等)浸润和炎性介质增多,哮喘缓解期病人也呈类似现象,只是程度较轻而已。上述事实显示,认为支气管哮喘仅仅是气道平滑肌痉挛(功能性改变)引起的气道阻塞疾病的传统观念,不能准确反映支气管哮喘的发病机制,于是提出了“支气管哮喘是一种气道慢性炎症性疾患”的新概念。

三、气道炎症学说的内容

1. 气道变态反应性炎症是各型和各期哮喘的病理学共同特征 气道炎症表现为:气道上皮损伤,以嗜酸性粒细胞为主的炎症细胞浸润;气道的微血管扩张,通透性增高和渗出物增多;气道腔内炎性介质增多,例如组胺、白三烯、血小板激活因子、前列腺素和多种炎性生物趋化因子等。

2. 以嗜酸性粒细胞为主的多种炎性细胞介导气道炎症

(1) 肥大细胞是气道炎症反应的始动细胞 它们释出的炎性介质不仅引起速发相哮喘反应(immediate asthmatic reaction, IAR),也导致了更为重要的非特异性慢性炎症过程,即迟发相哮喘反应(late asthmatic reaction, LAR)。

(2) 嗜酸性粒细胞是主要的炎性细胞 在嗜酸性粒细胞趋化因子(ECF-A)等作用下,嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和血小板等聚集到气道,并活化。嗜酸性粒细胞合成并释放各

种炎性介质,如白三烯(LTC_4 、 LTD_4 和 LTE_4)和血小板活化因子(PAF),可引起支气管平滑肌收缩、微血管渗透和黏液腺分泌增加。PAF 则有促进嗜酸性粒细胞聚集、活化和释放毒性蛋白的作用。嗜酸性粒细胞产生和释放的毒性蛋白主要包括碱性蛋白(MBP)、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)、嗜酸性粒细胞神经毒性蛋白(ENP)和嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPO)等,能直接损伤气道上皮,导致上皮剥脱和气道高反应性(BHR)。鉴于肥大细胞和嗜酸性粒细胞在气道炎症形成中的重要作用,有人将其称为气道变态反应炎症(airway allergic inflammation, AAI),又称作慢性脱屑性嗜酸性粒细胞增多性支气管炎(chronic desquamating eosinophilia bronchitis)。

(3) T 淋巴细胞(尤其是 Th_2) 是主要调控细胞。

3. 气道内有大量炎症细胞释放出的化学介质和趋化因子 它们包括组胺、PAF、前列腺素(PGD_2 、 $PGF_{2\alpha}$)、血栓素(TXA_2)、白三烯(LTB_4 、 $LTBC_4$ 、 $LTBD_4$ 、 $LTBE_4$)及嗜酸性粒细胞趋化因子(ECF-A)和中性粒细胞趋化因子(NCF-A)等。与哮喘发病有关的炎性介质及其所起作用见表 1-1。

表 1-1 与哮喘发病有关的炎性介质及其作用

炎性介质	支气管收缩	气道分泌亢进	微血管渗漏	炎症细胞趋化	气道高反应性
组胺	+	+	+	+	-
PGD_2 、 $PGF_{2\alpha}$	++	+	?	?	+
PGE_2	-	+	-	+	-
血栓烷	++	?	-	±	±
LTB_4	-	-	±	++	±
LTC_4 、 LTD_4 、 LTE_4	++	++	++	?	±
PAF	++	+	++	++	++
缓激肽	+	+	++	-	-
腺苷	+	?	?	?	-

(续表)

炎性介质	支气管收缩	气道分泌亢进	微血管渗漏	炎症细胞趋化	气道高反应性
P物质	+	++	++	±	-
神经激肽	++	?	+	-	-
自由基	+	?	+	+	-

++ 作用强 + 作用弱 ± 作用未肯定 - 无作用 ? 作用不详

4. 细胞因子的调控 支气管哮喘时气道炎症中各种细胞的相互作用及细胞的生长和分化受各种细胞因子(cytokines)的调控。细胞因子是炎症细胞释放的肽类炎症介质,它们是细胞之间重要信息的传递者。与哮喘发病关系较密切的细胞因子有:白介素(IL-1、IL-3、IL-4、IL-5)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、 γ -干扰素(IFN- γ)、单核细胞趋化因子(MCP-1、MCP-3)、细胞间黏附分子(ICAM-1)、内皮细胞黏附分子(VCAM-1)等。IL-5主要由T淋巴细胞 Th2 亚群和肥大细胞产生,是嗜酸性粒细胞后期成熟、分化、趋化及活化不可缺少的细胞因子。IL-3和 GM-CSF 能加强 IL-5 的上述作用。IL-5 尚能激活嗜碱性粒细胞。IL-4 由 T 淋巴细胞 Th2 和肥大细胞产生,对 IgE 的合成、T 淋巴细胞生长、VCAM-1 合成具有下调作用。MCP-1 和 MCP-3 是继 1987 年发现 IL-8 之后发现的分子量较小的趋化因子(chemokines),主要由 T 淋巴细胞和血小板产生,对淋巴细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞的趋化、活化及脱颗粒有很强作用。ICAM-1 和 VCAM-1 在哮喘发病机制中也起重要作用。

5. 气道炎症导致气道高反应性(bronchial hyperresponsiveness, BHR) 这是哮喘病理生理学特征的病理基础。气道高反应性(BHR)具有以下特征:

(1) 变应原(如尘螨、花粉、霉菌等)和非变应原(如组胺、乙酰

甲胆碱、运动、臭氧、过度通气等)均可导致 BHR。

(2) 气道炎症是形成 BHR 的基础。近年来多项流行病学调查资料均显示,呼吸道感染后 36~48 小时即可使病人的气道反应性增高。其作用机制可能与下列因素有关:① 病毒特异性 IgE 的合成;② 促使化学介质的释放;③ 损伤气道黏膜上皮,暴露神经纤维末梢,使胆碱能神经 M 受体兴奋性增高;④ 炎症损伤使气道周围组织细胞内 K^+ 外漏至神经-肌肉细胞周围,改变平滑肌的膜电位,使其反应性增高;⑤ 血小板活化因子(PAF)等炎性介质可使气道反应性增高。动物实验结果显示,一次性 PAF,可使气道反应性持续升高 2 周;⑥ 病毒感染诱生的内源性干扰素(IFN)可导致 BHR。此外,有人报告肠道病毒Ⅲ型受体与 β 受体激动剂相似,可竞争性阻断 β 受体激动剂的作用。

气道反应性的高低和致喘因子的强弱程度,决定了哮喘是否发病及其发作的严重程度(表 1-2)。

表 1-2 气道反应性、致喘因子与哮喘发病的关系

致喘因子	+	气道反应性	=	哮喘症状
弱		低		无
弱		高		有
强		低		有
强		高		严重

(3) 当 BHR 时,各种对正常人无影响的刺激(内源性/外源性、过敏性/非过敏性)都可引起气道强烈收缩,引起哮喘发作,哮喘病人气道对各种刺激物的敏感性为正常人气道的 100~1 000 倍。

(4) 变应原刺激既可引起哮喘急性发作,也可引起哮喘慢性发作;非变应原刺激,一般仅引起哮喘慢性发作。

(5) BHR 的形成具家族遗传倾向。哮喘病人中约 70% 有家族史,其家族成员中非哮喘者的气道反应性也常常高于正常。

(6) BHR 可以在体外复制,说明气道平滑肌本身可能存在异常。平滑肌分为单单位(single-unit)和多单位(multi-unit)两种类型。单单位平滑肌细胞间神经分布稀疏,具有明显的自发性节律运动,而多单位平滑肌神经分布密集,不具有自发性节律运动。Macklem 认为,正常人气道平滑肌是多单位的,而支气管哮喘病人则变为单单位型,因此气道中任何一点刺激,都可扩散到整个支气管树。对急性哮喘发作致死者的尸检发现:其气道平滑肌比慢性阻塞性肺病(COPD)病人和正常人的气道平滑肌明显增厚。肌层增厚,使支气管对外来刺激的反应性增高,收缩力增强。Benson 推测哮喘病人由于某些神经体液因素,使气道平滑肌的静息“活性状态”增加,使平滑肌处于“预激状态”,对低浓度的药物刺激呈现出急剧增强的反应。

(7) 哮喘病人几乎都存在 BHR,但有 BHR 者并非都是哮喘病人。其他情况,如长期吸烟、接触臭氧(O_3)、病毒性上呼吸道感染、COPD、变应性鼻炎、支气管扩张、变应性肺炎、热带性嗜酸细胞增多症、囊性纤维化(CF)、结节病、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、心肺移植术后、左心衰竭等病人也可能出现 BHR。

(8) 如果经支气管组胺激发试验证实受试者气道反应性正常,大体上可以排除支气管哮喘的诊断。

第二节 神经-受体失衡学说

自从 Szentivanyi 首先提出支气管哮喘病人存在“ β 受体阻断”现象,即所谓 β 受体阻断学说以来,神经-受体失衡在支气管哮喘发病机制中的重要性受到重视。