

新进展

肺 内 科

新进展

NEW

PROGRESS

主编 黄绍光



人民卫生出版社

肺内科新进展

主 编 黄绍光

编 委 (以姓氏笔画为序)

万欢英	邓伟吾	白 冲	朱 蕾
朱雪梅	许以平	沈华浩	何礼贤
李 强	李庆云	李 敏	时国朝
陈小东	肖和平	何国钧	杨 昆
岳文香	赵立军	姜红妮	郭雪君
胡华成	胡家安	殷少军	徐 青
徐 迅	韩宝惠	程齐俭	瞿介明

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

肺内科新进展/黄绍光主编. - 北京:
人民卫生出版社, 2000

ISBN 7-117-04046-7

I. 肺… II. 黄… III. 肺疾病-诊疗-研究-进展
IV. R563

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 75370 号

11A.43/06

肺内科新进展

主 编: 黄 绍 光

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 880×1230 1/32 印张: 13.25

字 数: 315 千字

版 次: 2000 年 11 月第 1 版 2000 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

印 数: 00 001—3 000

标准书号: ISBN 7-117-04046-7/R·4047

定 价: 25.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前

言

在当今知识不断创新、科学技术突飞猛进的年代里，随着信息技术的勃蓬发展，使科学技术的交流速度大大增快。医学科学的发展也不例外，分子生物学、免疫、细胞生物学等基础医学的进展为临床医学提供了重要的支持。呼吸医学做为其重要的分支，也在不断的开拓前进，不断深化。但是，医学科学的发展需要基础医学和临床医学的密切结合，基础医学要为临床医学所用，在控制和防治呼吸系统疾病中发挥作用，并体现出来。为此，我们在编辑本书时，按照本系列丛书的要求，主要偏重近年来临床医学、临床新技术的进展，希望能将在基础研究，临床实践等的宝贵信息传递给临床医学工作者，并望在此基础上逐年将基础医学、临床医学、操作技术的进展做较深入的介绍。

在编写过程中，我们从呼吸系统的主要疾病谱，如慢性气道疾病、呼吸道感染性疾病、胸部肿瘤性疾病、间质性肺病、呼吸生理功能不全及危重的处理以及在有关领域中开展的新技术等方面出发，组织了综述介绍，以及时反映当前的学术动态，以便从事繁忙临床医疗工作的医务人员能用较短的时间了解有关的进展。这是我们的心愿。但是由于时间的仓促，我们所涉及的专题范围和深度，以及邀请的作者面均有很大的局限

性。这些遗憾只能请读者见谅。

参加此次编写的主要都是朝气蓬勃的中青年学者，他们在工作实践，理论学习中，尽其所能对有关专题进行了回顾、综合，把有关的信息呈现在读者面前，接受大家的评鉴。李庆云等青年医师悉心对稿件进行文字的统—及编排，使本书能在短时间内顺利完稿。特此一并致谢。

展望未来，我们即将进入下一世纪，这将是人类进一步发展的世纪。我们期待着呼吸医学将会有更新的发展和突破。

瑞金医院 黄绍光



第一章	支气管哮喘流行病学研究进展·····	(1)
第二章	支气管哮喘免疫学发病机制的进展·····	(9)
第三章	支气管哮喘发病机制及治疗研究近况·····	(22)
第四章	肺炎衣原体感染与支气管哮喘关系的研究 进展·····	(35)
第五章	特应性疾病及其诊断技术进展·····	(42)
第六章	危重型哮喘的治疗进展·····	(60)
第七章	长效 β 肾上腺素能受体激动剂的应用·····	(79)
第八章	白三烯拮抗剂在支气管哮喘治疗中的应用·····	(87)
第九章	哮喘的基因治疗·····	(94)
第十章	COPD发病的细胞和生化机制及治疗进展·····	(102)
第十一章	粘液-纤毛清除功能测定方法和纤毛无运动 综合征研究进展·····	(122)
第十二章	睡眠呼吸暂停综合征和急性呼吸衰竭·····	(129)
第十三章	免疫受损患者肺部感染的诊治·····	(139)
第十四章	卡氏肺孢子虫病的诊治进展·····	(149)
第十五章	肺部细菌性感染的抗菌药物序贯治疗·····	(162)
第十六章	肺部感染的免疫防治·····	(166)
第十七章	肺结核诊治进展·····	(178)

第十八章	气管-支气管结核诊断及治疗进展	(203)
第十九章	小细胞肺癌和非小细胞肺癌化疗进展	(213)
第二十章	肺癌的免疫治疗	(234)
第二十一章	肿瘤基因治疗组织特异性的实现方法	(248)
第二十二章	特发性肺间质纤维化的病理及治疗进展	(257)
第二十三章	韦格内肉芽肿	(277)
第二十四章	肺部疾病的影像学诊断新进展	(291)
第二十五章	呼吸系统疾病内镜诊疗技术进展	(308)
第二十六章	经纤维支气管镜诊治进展	(322)
第二十七章	呼吸系统疾病介入治疗	(334)
第二十八章	肺栓塞的诊治进展	(338)
第二十九章	自发性气胸的诊治进展	(361)
第三十章	呼吸机治疗 ARDS 进展	(368)
第三十一章	无创通气的临床应用进展	(380)
第三十二章	血 CO ₂ 适度增高性通气治疗	(396)
附录	人类免疫缺陷病毒 (HIV) / 结核菌 (TB) 混合感染的诊治	(404)

第一章

支气管哮喘流行病学研究进展

支气管哮喘（哮喘）是全球最常见的慢性疾病之一，据保守估计全世界至少有 1 亿哮喘患者。在许多地区近 10~20 年哮喘患病率增高了一倍，并且不同国家和地区间的哮喘流行差异极大。尽管近年对哮喘基础研究已进入分子和细胞研究水平，对哮喘的防治有一系列规范性指导性文件，但即使在工业化国家，哮喘的患病率和发病率，尤其是六岁以下儿童仍呈上升趋势。美国目前每年哮喘治疗费用已超过 60 亿美元。哮喘已成为一严重公众健康问题，因此分析哮喘流行变化原因对其预防和治疗具有深远的意义。

一、哮喘患病率调查

世界各地报道的哮喘患病率结果在 0.11% 和 32% 之间。患病率最高的地区是人口高度密集近亲结婚的特里斯坦-达库尼亚群岛岛民。患病率最低的是平均海拔最高的中国西藏高原地区。

1998 年国际儿童哮喘和过敏疾病研究（ISAAC）通过对 58 个国家 463801 名 13~14 岁儿童调查后发现不同地区哮喘和其它过敏性疾病的患病率差异达 20~60 倍，哮喘年患病率最高的国家是英国、澳大利亚、新西兰、伊朗，其次为北美

洲、中美洲和南美洲的一些国家,最低的是一些东欧国家、印度尼西亚、希腊、中国、印度和埃塞俄比亚。即便在哮喘患病率较低的中国,各地儿童哮喘患病率相差最多也达 20 倍左右,最高为福建省 2.03%,最低为西藏。

有越来越多的证据显示目前哮喘患病率大约以每年 1% 的速度递增。英国学龄期儿童医生诊断哮喘的患病率从 1964 年 4.1% 上升至 1989 年的 10.2%, 1994 年更达到 19.6%。根据 ISAAC 结果, 1996 年这一数据已高达 20.9%。美国 1970~1980 年间 17 岁以下儿童哮喘患病率上升 23%, 1981~1990 年 18 岁以下儿童哮喘患病率上升 34%, 从 3.2% 增高至 4.3%, 1997 年达到 5.7%。

二、哮喘流行病学调查发现

1. 哮喘患病率地区差异达数十倍。
2. 哮喘等过敏性疾病在清洁的西方国家更常见。
3. 哮喘和特应性在动物农场生活的儿童中较少见。
4. 哮喘和特应性在多子女家庭的幼子身上较少见。
5. 哮喘和特应性在以狗为宠物的家庭中较少见。

三、哮喘流行病学变化原因分析

有许多假设试图解释哮喘高患病率的发展趋势,但没有一种能完全解释这种全球性变异。

1. 变应原 由于哮喘主要由接触变应原触发或引起,所以哮喘流行变化的原因推测主要由变应原的变化造成。西方国家中一半人口对环境一种或多种变应原过敏。Holgate 认为哮喘流行上升趋势的关键因素之一就是变应原暴露增加。人类主要的变应原为尘螨 Der p I 和 Der p II、猫 Fel d I、桦树花粉中 Bet v I 以及梯牧草花粉中 Phl p I 和 Phl p V 等。但一些新

的变应原如坚果、大豆和乳汁也越来越多地引起严重过敏性疾病。最常诱发哮喘的变应原来源于尘螨、猫和蟑螂。有证据显示近几十年来全球居住环境的改变,比如为节能而采用的双层玻璃密封门窗、空调、地毯、呢绒装饰品等使用的增多使室内空气流通减少,造成居室内尘螨孳生、多种变应原聚集。澳大利亚一项研究证明尘螨过敏儿童哮喘发病率随尘螨暴露水平增加而逐渐增高。在某些不以尘螨为变应原的地区,如 Tucson、Arizona,链格孢属真菌为主要潜在变应原,斯堪的纳维亚地区猫和狗成为主要变应原。这些现象提示有过敏倾向者可被任何环境中存在的变应原致敏。有研究表明胎儿在宫内即可被致敏,一岁内婴儿若接触变应原则增高其在童年期发生哮喘的可能性。对移民的研究亦发现其哮喘患病率和出生地保持一致,而不是他们所移民的国家。

2. 大气污染 二氧化硫、臭氧、油漆、杀虫剂、农药、苯及工业废气等污染都会刺激呼吸道。臭氧和颗粒可加重哮喘发作,空气污染严重期间哮喘患者住院率常常增加 20% ~ 30%。法国一项对 7 座城市 24 个地区的调查发现成人哮喘和 SO_2 年平均水平存在地区相关性。但大多数研究认为空气污染和哮喘发作相关,而无证据显示其是哮喘流行的根本原因。因为多数工业化国家在污染逐渐减少的同时,哮喘患病率却逐渐增高。东西德合并五年后进行的一项儿童哮喘调查发现相对污染较重的东德城市儿童哮喘发病率反而低于清洁的西德城市儿童。

3. 吸烟 母亲吸烟是一岁内婴儿发生哮喘的危险因素。无过敏史吸烟母亲婴儿的哮喘危险性是不吸烟母亲婴儿的 2 倍;父母亲过敏且母亲吸烟的婴儿哮喘危险性增加至 4 倍。母亲吸烟使宫内胎儿肺的发育受到影响,出生时婴儿肺功能下降,且影响其过敏应答的发育。母亲吸烟亦与外周血嗜酸粒细胞

胞、血清 IgE 水平、皮肤试验增高相关，并可使婴儿下呼吸道感染发生率上升。有研究者认为意大利儿童哮喘 15% 归因于父母亲吸烟。

成人主动吸烟导致气道反应性、血清总 IgE 和外周血嗜酸粒细胞升高，引起哮喘发生。

4. 富裕程度和饮食状况 显而易见富裕国家哮喘患病率高。Barker 在证实出生时婴儿头围、IgE 水平增高和哮喘之间的关系后提出“Barker 假设”，认为年轻妇女富裕和充足的营养导致胎儿生长呈现高抛物线轨迹形式。但快速生长的胎儿在第三阶段对营养的需求有时可能超过胎盘的供应能力，由此反而显现相对的营养不良。胎儿的脑-节省反射（brain-sparing reflex）以牺牲身体其它部位生长为代价，优先保证大脑的发育。一些快速分裂组织如免疫系统的一些组织因此首先受累，导致平衡失调而增加过敏的危险性。

饮食中盐摄入过多、新鲜蔬菜水果摄入不足被认为对哮喘等过敏性疾病发作严重度有影响，与哮喘患病率关系并不明显。食物中脂肪酸也被认为是影响哮喘发病率的因素之一，有一些研究发现含油鱼的消耗量和哮喘危险性之间存在联系。因为作为细胞膜主要组成成分的磷脂参与花生四烯酸代谢途径，生成前列腺素和白三烯，并参与信号传导。所以细胞膜磷脂的轻度改变对免疫细胞功能有重大影响。

5. 卫生假设 1989 年 Strachan 首先提出大家庭中长子给年幼弟妹们带来的感染机会可能降低他们过敏的几率。随后许多研究均支持这一观点使之发展成为“卫生假设”。如东西德对比研究发现东德的污染在使呼吸道感染率增高的同时降低了过敏性疾病的发生；儿童期某些感染和特应性危险性之间存在负相关。呼吸道感染（如 RSV 病毒感染）长期以来认为是哮喘的危险因素，但最新研究发现一岁内呼吸道感染对哮喘起保

护作用。此外结核病、儿童期麻疹、甲型肝炎感染使哮喘患病率降低；寄生虫感染者总血清 IgE 水平降低等为“卫生假设”进一步提供了依据。

6. Th₂ 假设 过敏性疾病的发生与抗原特异性 Th₂ 优势应答密切相关，特应性个体对外界抗原倾向于表现 Th₂ 优势应答。Th₂ 细胞能直接辨认变应原肽并分泌细胞因子促进 IgE 的产生和嗜酸性粒细胞炎症反应。人体实验亦表明变应原能引起过敏者的 Th₂ 应答，使 Th₂ 细胞聚积在靶器官，而成功的特异免疫治疗可将变应原特异反应从 Th₂ 应答转变为 Th₁ 应答。动物实验同样发现将 Th₂ 细胞转移到受体老鼠身上可引起气道嗜酸性粒细胞浸润、大量粘液分泌和气道高反应性；过度表达 Th₂ 细胞因子的转基因鼠也表现为气道嗜酸性粒细胞浸润、粘液过度分泌、气道高反应性和气道重塑。Th₂ 应答缺陷的动物则无法诱发过敏和哮喘。

婴幼儿呼吸道或胃肠道感染可能刺激巨噬细胞产生 α 干扰素和 IL-12，继而刺激 NK 细胞产生 γ 干扰素，从而抑制 Th₂ 应答的发育。反之 Th₂ 应答对 Th₁ 活性也有抑制作用。澳大利亚乡村儿童哮喘患病率低于城镇（1.1%对 3.9%），可能就是由于乡村儿童暴露于微生物抗原的机会多，因而刺激 Th₁ 细胞并抑制 Th₂ 细胞。Holgate 认为哮喘流行上升趋势的关键因素除过敏原暴露增加外，主要是婴幼儿发育关键时期免疫系统刺激减少。Tucson 流行病学调查研究证实婴儿出生 9 个月内发生下呼吸道感染者，其 9 月和 6 岁时总 IgE 水平较未发生感染者低，发生过敏疾病的可能性亦低，提示一岁内不仅是接触气源性变应原，而是总变应原暴露决定免疫系统向 Th₁ 优势应答或 Th₂ 优势应答发展。在日本儿童中进行的流行病学调查发现：对结核菌素表现强迟发型超敏反应的个体，发生过敏可能性小，两者呈负相关关系。动物实验中发现卡介苗可抑

制局部 Th_2 应答。同样对多发性硬化症（一种 Th_1 介导的疾病）患者的调查显示其哮喘患病率低。

7. 遗传和环境多样性 近年研究发现人类对刺激物和过敏原敏感性逐渐增高，遗传性易感人群在增多。有研究表明父母中一方患有哮喘的儿童，患哮喘的几率高出其他正常儿童 2~5 倍；父母均患哮喘的儿童，患哮喘的几率是正常儿童的 10 倍。同卵双胞胎同患哮喘的可能性比异卵双胞胎同患哮喘的可能性高。美国有约 1000 万哮喘患者，其中 2/3 为 18 岁以下儿童。据估计约一半儿童在 6 岁以前诊断为哮喘。因此哮喘的起源与遗传因素有关，在孩童早年就表现出来。

英语国家为全球过敏性疾病流行最广泛的地区。这些国家有一个共同特点为人种背景多样化、环境多样化，如在英国、澳大利亚、新西兰和北美。这使抗原提呈能力增强、变应原种类增多，意味着诱发过敏反应可能性增大。遗传多样性还表现在母亲和胎儿之间遗传越不均衡，胎儿 Th_2 偏倚越大，过敏倾向越大。

8. 其他因素 1991 年美国国立健康研究院将哮喘定义为具有下列特征的肺部疾病：①气道阻塞，具有可逆性。可自发或经治疗后缓解；②气道炎症；③对多种刺激物气道反应性增高。由于哮喘是一种临床综合征，缺乏诊断金标准，所以许多临床医生采用非标准方法作诊断，根据喘息病史、父母亲哮喘史以及支气管扩张剂有效作为哮喘诊断主要标准，很少进行气道反应性测试。流行病学调查倾向于依靠病史及问卷调查来确定哮喘患者。所以哮喘病例一部分是由医生确认，另一部分由患者本人或其父母作诊断。很明显两种方法都有其自身固有的缺点，因此不可避免发生某些偏倚。另外某些地区哮喘诊断水平的提高、诊治范围的扩大也成为影响哮喘发病率的原因。

（黄绍光 杨 昆）

参 考 文 献

1. ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. Lancet, 1998, 351:1225-1232
2. J O Warner. Worldwide variations in the prevalence of atopic symptoms: What does it all mean? Thorax, 1999, 54 (suppl):S46-S51
3. Stephan T. Holgate, The epidemic of allergy and asthma. Nature , 1999 Nov 25, 402 (6760 Suppl):B2-4
4. William Cookson The alliance of genes and environment in asthma and allergy. Nature, 1999 Nov 25, 402 (6760 Suppl):B5-11
5. Riedler J. Australian children living on a farm have less hay fever. asthma and allergic sensitization. Clin Exp Allergy, 2000 , 30 (2):194-200
6. Cserhati E Current view on the etiology of childhood bronchial asthma. Orv Hetil 1999 Nov. 28, 140:2675-2683
7. Vermeire P. Environmental influences in asthma. Verh K Acad Geneeskde Belg, 1999, 61:593-606
8. Bjorksten B. Environment and infant immunity. Proc Nutr Soc, 1999 Aug; 58:729-732
9. Weiland SK. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. Eur Respir J, 1999, 14:862-870
10. Attana-F. Prevalence of asthma among young men in a military recruitment office of South Italy. Eur-J-Epidemiol, 1999 , 15:569-572
11. Smit-HA. Dietary influences on chronic obstructive lung disease and asthma:a review of the epidemiological evidence. Proc-Nutr-Soc, 1999, 58:309-319
12. Wahlgren DR. Involuntary smoking and asthma. Curr Opin Pulm Med, 2000, 6:31-36
13. Pilotto LS. Industry air quality, cigarette smoke and rates of respiratory

- illness in Port Adelaide. Aust N Z J Public Health, 1999, 23:657-660
14. Agabiti N. The impact of parental smoking on asthma and wheezing. SIDRIA Collaborative Group. Epidemiology, 1999, 10:692-698
 15. Koenig JQ. Air pollution and asthma. J allergy Clin Immunol, 1999, 104 (4 Pt 1):717-722
 16. 姜颖. 疾病的 TH1/TH2 模式. 国外医学免疫学分册, 1999, 22: 305-307
 17. 李明华等. 流行病学. 李明华, 等主编. 哮喘病学. 北京: 人民卫生出版社, 1998, 17-24
 18. Scott T. Weiss Asthma: Epidemiology. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders Third Edition, Editor-in-chief: lfred P. Fishman, 1998, 735-743

第二章

支气管哮喘免疫学发病 机制的进展

支气管哮喘的基本病理为慢性炎症的变态反应性疾病，涉及 T 淋巴细胞、肥大细胞和嗜酸性粒细胞等炎症细胞，免疫功能的改变在哮喘发病中起重要作用。

一、变态反应中免疫机制的 Th_2 假设

在特应性变态反应发病机制研究的历史长河中，经历了两个阶段。第一阶段开始于 1879 年，Ehrlich 首先描述了肥大细胞和嗜酸性粒细胞，此后于 1921 年，Prausnitz 等发现了反应素 (reagin)，1967 年 Ishizaka 等阐明了反应素的 IgE 本质。在此阶段人们提出了这样一个概念，即炎症过程是由通常的外界变应原和结合在肥大细胞表面 IgE 受体上的 IgE 抗体间相互作用，释放介质所维持的。炎症细胞，免疫功能的改变在哮喘发病中起重要作用。第二阶段则起自于 1986 年，Coffman 在小鼠上，Romagnani 等在人类相继发现了 T 细胞衍化产生的细胞因子，它们能调节 B 细胞的 IgE 抗体的产生。此后 Mosman 在鼠，Romagnani 等在人类发现了 Th_1 和 Th_2 细胞。

近年来通过动物和人体的实验研究，有确切的证据表明，抗原反应 T_2 辅助细胞 (Th_2) 在诱导和维持免疫炎症过程中起重要作用，表现为 Th_2 的优势应答。

Th₂产生的细胞因子和趋化因子 GM-CSF、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13、MDC (巨噬细胞衍生趋化因子, macrophage derived chemokine) 等; 其他细胞对 Th₂型细胞因子及 Th₂所致组织损害形成细胞因子和趋化因子, Eotaxin、TGF- β 、IL-11 等共同形成了变态反应疾病的主要病理生理表现: IgE 抗体的产生, 巨噬细胞、嗜碱性粒细胞的聚集和活化, 粘液分泌增多, 上皮纤维化和组织重构。

许多发现表明, 免疫反应是 Th₂型 T 淋巴细胞对外周环境中的变应原的反应, 抗原特异性 Th₂应答激发了许多其他类型的细胞的聚集和参与, 以各种可溶性因子和粘附分子, 引起了不同复杂性和层次的炎症过程。由于这些发现, 特异性变态反应目前认为是对变应原的 Th₂驱动的超敏反应, 因而变态反应中 Th₂假设已被多数人接受。

Th₂ 假设也解释了变态反应疾病复杂的遗传背景, 已经知道有几种基因涉及了 Th₂细胞的产生和调节, 同时它也提供了特异性变态反应在西方化国家中为何在增加的线索。诚然, 在过去几十年中, 在儿童所处的“微生物环境”中已经出现了巨大的改变, 这些可能导致对一些所谓“无害”的抗原(变应原)的 Th₁和 Th₂应答平衡转变, 有助于 Th₂应答的增强。

二、疾病的 Th₁/Th₂模式

依据产生的细胞因子的不同, 辅助性 T 细胞 (Th) 主要分为两类: Th₁和 Th₂。Th₁表面可表达 LAG-3 (淋巴细胞活化基因-3) 蛋白, 主要分泌 IL-2, IL-12、IFN- γ 、TNF- β , 引起细胞免疫应答, 如激活巨噬细胞, 杀伤细胞内寄生菌, 诱导迟发型超敏反应。这种以 Th₁分泌的细胞因子引发的免疫应答称为 Th₁优势应答。Th₂表面可表达 CD30, 主要产生 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13, 引起体液免疫应答, 称 Th₂优势应