



LINCHUANGCHANGJIANBING
ZHENDUAN YU ZHILIAO

临床常见病 诊断与治疗

主 编 李广华

副主编 刘晓文 侯友文 孙威力

黑龙江科学技术出版社

临床常见病诊断与治疗

主 编 李广华

副主编 刘晓文 侯友文 孙威力

黑龙江科学技术出版社
中国·哈尔滨

图书在版编目(CIP)数据

临床常见病诊断与治疗/李广华主编. —哈尔滨:黑龙江科学技术出版社, 2006. 6

ISBN 7 - 5388 - 5049 - X

I. 临... II. 李... III. 常见病—诊疗 IV. R4
中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 035295 号

责任编辑 张丽生

封面设计 洪冰

临床常见病诊断与治疗

LINCHUANG CHANGJIANBING ZHENDUAN YU ZHI LIAO

主 编 李广华

副主编 刘晓文 侯友文 孙威力

出 版 黑龙江科学技术出版社

(150001 哈尔滨市南岗区建设街 41 号)

电话(0451)83642106 电传 83642143(发行部)

印 刷 哈尔滨理工大学东区印刷厂

发 行 黑龙江科学技术出版社

开 本 787 × 1092 1/16

印 张 20

字 数 524 000

版 次 2006 年 5 月第 1 版 · 2006 年 5 月第 1 次印刷

印 数 1 - 1 000

书 号 ISBN 7 - 5388 - 5049 - X/R · 1254

定 价 40.00

前 言

为了提高临床各级医师理论水平,对临床常见疾病有全面正确地认识及理解,使病人得到及时合理的诊断与治疗,我们参考国内外有关文献并结合我们的临床实践经验,编写了《临床常见病诊断与治疗》。该书共分 13 章,其特点是把基础理论与临床医学实践密切结合起来。该书包括呼吸内科、循环内科、消化内科、神经内科、神经外科、普外科、皮肤科、中医科耳鼻喉科等多系统多科系疾病的诊断与治疗,临床实用性强。参与该书撰写的有:哈尔滨市第二医院呼吸内科刘晓文,消化内科宗立彦,循环内科张力军,神经内科侯友文、刘斌、李广华,普外科潘威,皮肤科符长海,中医内科赵玉娟,哈尔滨轴承集团公司医院董洪波,哈尔滨市胸科医院王莲芝,哈尔滨市公安医院孙威力,以上 12 位同志每人均撰写 3 万字以上的内容;哈尔滨市第二医院神经外科潘晓峰撰写 2 万字以上的内容。在编写过程中,我们注重临床实际情况,力求帮助各级医师解决临床工作中常见疾病的诊治问题,希望它能对广大医务人员的临床工作有所裨益。

由于我们的知识和经验有限,书中缺点错误在所难免,有不当之处,希望各位同仁提出宝贵的意见。

目 录

第一章 呼吸系统疾病	(1)
第一节 慢性阻塞性肺疾病	(1)
第二节 病毒性肺炎	(12)
第三节 肺炎支原体肺炎	(17)
第四节 肺炎球菌肺炎	(21)
第五节 葡萄球菌性肺炎	(23)
第六节 肺结核病	(24)
第七节 非结核分枝杆菌肺病	(36)
第八节 结核性胸膜炎	(43)
第九节 肺不张	(48)
第二章 消化系统疾病	(53)
第一节 概论	(53)
第二节 急性胃炎	(55)
第三节 消化性溃疡	(57)
第四节 胃癌	(59)
第五节 上消化道出血	(62)
第六节 急性胰腺炎	(68)
第七节 急性胆囊炎	(74)
第八节 肝性脑病	(75)
第三章 循环系统疾病	(80)
第一节 慢性心力衰竭	(80)
第二节 原发性高血压	(93)
第四章 脑梗死	(105)
第一节 病理	(105)
第二节 类型	(108)
第三节 临床表现	(108)
第四节 诊断及鉴别诊断	(109)
第五节 治疗	(110)

第五章 脑出血	(129)
第一节 流行病学	(129)
第二节 病因及有关危险因素	(129)
第三节 发病机理	(131)
第四节 病理解剖	(132)
第五节 临床症状	(135)
第六节 并发症	(143)
第七节 辅助检查	(145)
第八节 预后	(148)
第九节 治疗	(149)
第六章 脑血管病的康复治疗	(154)
第一节 运动疗法与作业疗法	(154)
第二节 康复评定的内容和临床疗效分析	(168)
第三节 脑电生理学在神经康复中的应用	(170)
第四节 中国脑血管病防治指南 - 脑血管病的康复	(172)
第七章 胆道疾病	(178)
第一节 胆囊炎胆石症	(178)
第二节 胆道蛔虫病	(189)
第三节 肝脾疾病	(191)
第八章 颅底外伤性疾病	(201)
第一节 颅底骨折	(201)
第二节 视神经损伤	(202)
第三节 面神经损伤	(203)
第四节 听神经损伤	(208)
第五节 外伤性脑脊液鼻漏与耳漏	(210)
第六节 外伤性颈内动脉海绵窦瘘	(212)
第七节 外伤性动脉瘤	(216)
第九章 常见感染性皮肤病	(219)
第十章 脂溢性脱发	(243)
第一节 病因病机	(243)
第二节 临床表现	(244)
第三节 实验室和其他辅助检查	(244)
第四节 诊断要点	(245)

第五节 鉴别诊断	(245)
第六节 治疗	(246)
第七节 医案精选	(252)
第八节 难点与对策	(254)
第九节 经验与体会	(254)
第十节 预后与预防	(255)
第十一节 现代研究	(257)
第十二节 名医、专家论坛	(262)
第十一章 急慢性鼻炎、鼻窦炎	(264)
第一节 急性鼻炎	(264)
第二节 急、慢性鼻窦炎	(266)
第十二章 耳科疾病	(273)
第一节 外耳疾病	(273)
第二节 中耳疾病	(277)
第十三章 糖尿病	(288)
第一节 糖尿病病因及发病机制	(288)
第二节 糖尿病的分类及临床表现	(289)
第三节 糖尿病实验室检查	(297)
第四节 糖尿病诊断和鉴别诊断	(299)
第五节 糖尿病的治疗	(301)

第一章 呼吸系统疾病

第一节 慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种重要的慢性呼吸系统疾病,是一种常见病,患病人数多,严重影响患者的劳动能力和生活质量。COPD的主要诱发因素为吸烟、有害粉尘、感染、烟雾及气体接触等。

一、定义及概况

1. 定义

(1) COPD 的定义。COPD 作先一种疾病 L 其特征是由于慢性支气管炎或肺气肿所引起的气流阻塞;通常气流阻塞是进行性的 L 可伴有气道的高反应状态 L 气流阻塞可能部分逆转。

根据定义,COPD 最常见的原因因为慢性支气管炎和肺气肿。过去,哮喘被认为是一种气管支气管树的反应性增加所致的疾病,常常归类于 COPD。现认为,哮喘最显著的特征为炎症伴随有复杂的细胞和化学介质参与。因而将哮喘与 COPD 分开是明智的和有现实意义的。但某些情况下,哮喘患者伴有不能缓解的哮喘症状时,将被归入 COPD;而慢性支气管炎和肺气肿如不会发生气流阻塞仍不能诊断为 COPD。另外,某些疾病如囊性纤维化或细支气管炎,气流阻塞虽然是显著的病理特征,但仍然不能归入 COPD。此外,已知病因或具有特异病理表现并有气流阻塞的一些疾病,如弥漫性泛细支气管炎或闭塞性细支气管炎等也不包括在 COPD 内。

(2) 慢性支气管炎和肺气肿的定义如下。

①慢性支气管炎:是指除外慢性咳嗽的其他各种原因后,患者每年慢性咳嗽,咯痰 3 个月以上,并连续 2 年。

②肺气肿:远端的气室到末端的细支气管出现异常持久的扩张,并伴有肺泡壁和细支气管的破坏而无明显的纤维化。“破坏”是指呼吸性气室扩大且形态缺乏均匀一致,肺运及其组成部分的正常形态被破坏和丧失。

这里需指出,慢性支气管炎的定义属于临床范畴,而肺气肿的定义为病理解剖术语。

(3) 慢性支气管炎、肺气肿、哮喘和气流阻塞之间的关系 虽然在各种类型的哮喘中,许多特殊因素均可造成气道阻塞,但是根据哮喘的定义,这种气流阻塞是可逆性的。所以如果哮喘患者的气流阻塞能完全逆转,那么患者没有合并 COPD。实际上在许多病例中,某些哮喘患者并发的气流阻塞并不能完全逆转,而某些慢性支气管炎和肺气肿患者却伴有气流阻塞的部分逆转,且合并气道高反应性,这时很难将这两类患者区分开。慢性支气管炎和肺气肿合并气流阻塞通常一起发生,某些病人在患哮喘的同时也可以并发这两种疾病,即慢性支气管炎和肺气肿。哮喘患者如经常暴露在刺激性物质中,如吸烟,也就会发生咳嗽和咯痰,而这也是慢性支气管炎的一个重要特征。这类患者在美国可诊断为“哮喘型支气管炎”或“COPD 的哮喘类型”。此外,患者如只有“慢性支气管炎”和(或)“肺气肿”,而无气流阻塞,则不能诊断为 COPD。

2. 发病机制

(1) 细胞机制。吸烟和其他吸入刺激物能诱发周围气道和肺实质内的炎性反应,并激活巨噬细胞。巨噬细胞在 COPD 的炎性过程中起了重要作用,被激活的巨噬细胞、上皮细胞和 CD8T

淋巴细胞可释放出中性粒细胞趋化因子,巨噬细胞还能生成蛋白分解酶。通过释放出中性粒细胞蛋白酶和其他蛋白酶,巨噬细胞在肺气肿蛋白持续分解的过程中起了重要作用,并进一步造成肺实质的破坏和刺激气道内黏液的过度分泌。白介素-8(IL-8)对中性粒细胞有选择性的吸附作用,在COPD患者的诱生痰液中存在高浓度的IL-8。巨噬细胞、中性粒细胞和气道上皮细胞均可分泌IL-8。IL-8的水平与中性粒细胞数量相关,并与气流阻塞的程度相匹配。

气道内的白三烯 B_4 (LTB_4)同样是一种重要的中性粒细胞趋化因子。 α_1 -抗膜蛋白酶(α_1 -AT)缺乏的病人,其肺泡巨噬细胞可分泌大量的 LTB_4 。优势的CD8细胞(抑制T细胞),通过释放多种酶,如颗粒酶(granzymes)和穿透因子(perforins),诱发肺实质细胞的凋亡。

COPD的炎症过程与哮喘有着本质上的差别,当然少数患者可同时患有这两种疾病,具有这两种疾病的临床和病理生理特征。甚至有时鉴别COPD和哮喘相当困难。在COPD急性加重期可有嗜酸细胞的增多,而重症哮喘患者则在气道中有中性粒细胞的炎症过程,这与COPD相似。

但是,COPD与哮喘的病因、病程中所涉及的炎症细胞、所产生的炎症介质均不同,且对皮质激素治疗的效果也不一样。COPD炎症过程中,涉及的炎症细胞主要有中性粒细胞、CDB细胞、较多的巨噬细胞;而哮喘炎症时参与的炎症细胞主要是肥大细胞、嗜酸细胞、CU细胞、少许巨噬细胞。COPD的主要炎症介质有 LTB_4 、 $TNF\alpha$ 、IL-8和较多的氧化剂作用参与;而哮喘炎症介质主要有白三烯 D_4 (LTD_4)、组胺、白介素IL-4、IL-5、IL-13和少许的氧化剂作用参与。COPD患者中,炎症效应主要作用于周围气道,气道高反应性不明显,常伴有气道上皮化生和中度的纤维化,有肺实质的破坏和较多的黏液分泌;而哮喘患者中,炎症效应作用于所有气道,具有显著的气道高反应性,常伴有气道上皮细胞脱落,通常不累及肺实质,黏液分泌不多。

(2)蛋白酶-抗蛋白酶系统失衡。肺气肿是由于蛋白酶-抗蛋白酶系统失衡所致。蛋白酶可以消化弹性蛋白和肺泡壁上的其他蛋白结构,其中有中性粒细胞弹性酶(NE)、组织蛋白酶、基质金属蛋白酶(MMPs)、颗粒酶和穿透因子。抗蛋白酶系统能对抗蛋白酶的作用,其中最重要的有 α_1 -AT、分泌型白细胞蛋白酶抑制剂(SLPI)、基质金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)等。NE为一种中性丝氨酸蛋白酶,是肺内促弹性组织离解活动的主要成分,也有潜在的刺激黏液分泌的功能,并能从上皮细胞内诱发释放IL-8,故可促使气道炎症的发生。在 α_1 -AT缺乏的患者中,NE在调节弹性组织离解中起主要作用;但是在吸烟所致的COPD患者中,NE并不起主要的弹性组织离解酶作用。

对抗和平衡这些蛋白酶的物质是一组主蛋白酶。其中较重要的有 α_1 -AT,也称为止-蛋白酶抑制剂,是一种肺实质内的主要抗蛋白酶,在肝内合成,再从血浆内分泌出去。遗传性的纯合子 α_1 -AT缺乏可能产生严重主肺气肿,尤其是吸烟者,但在COPD病例E这种基因性疾病少于1%。 α_1 -AT为对抗NE的主要成分,但不是惟一的抗蛋白酶成分。此外还有 α_1 -抗糜蛋白酶,该酶主要存在肺内。SLPI为气道中最重要的保护物质,来自气道上皮细胞,为气道提供局部防御机制。TIMPs可对抗基质金属蛋白酶的效应。

(3)氧化剂的作用。各种类型氧化剂在COPD的病理生理过程中起了重要作用。香烟中存在大量的氧化剂。活化的炎症细胞也能产生内源性氧化剂,这些炎症细胞包括中性粒细胞和肺泡巨噬细胞。COPD患者呼出气中的凝集水内的过氧化氢(H_2O_2)增加。在急性加重期尤为明显,可说明内源性氧化剂生成增加。

氧化剂以下列几种方式参与COPD的病理过程,包括损害血清蛋白酶抑制剂,加重弹性酶的活性和增加黏液的分泌。此外,氧化剂能活化转录NF- κ B,NF- κ B可协助转录其他许多炎症因子,包括IL-8、 $TNF\alpha$ 、诱导型一氧化氮(NO)合成酶和诱导型环氧化酶(COX-2)。氧化剂

通过直接氧化作用于花生四烯酸,而产生异前列腺素(Isoprostanes)。COPD患者中异前列腺素是增加的,对气运产生多种效应,包括支气管缩窄、增加血浆漏出和黏液过度分泌。

(4)感染。下呼吸道细菌感染和慢性炎症加剧了肺损伤,造成了支气管纤毛清除系统的破坏,寄生于上呼吸道的细菌移生至下呼吸道。细菌首先附着在黏膜内皮细胞损伤;另一方面,炎症细胞释放各种细胞因子和蛋白酶,破坏了蛋白酶-抗蛋白酶系统平衡,从而促进了COPD的进展。

目前认为肺炎衣原体慢性感染在COPD主发病中起了重要作用,肺炎衣原体参与COPD的发病。COPD患者的肺炎衣原体感染,其特征为血清抗体水平的升高以及痰液色中存在特异性抗体,两者均伴有T辅助细胞2(Th_2)类型的免疫反应。 Th 类型反应的异常可能为慢性衣原体感染的特征。COPD患者在肺炎衣原体感染后,所产生的免疫反应与机体因素有着密切的关系,如吸烟、慢性疾病、长期应用糖皮质激素、老年及某些基因因素等,均参与了免疫反应的调节及所产生 Th_2 类型的免疫反应。如需清除细胞内感染的肺炎衣原体,则需要强有力的 Th_1 免疫反应。细胞内持续寄殖的肺炎衣原体必然会引主机体的免疫反应,吸烟所致的炎症加重了肺炎衣原体产生的慢性感染,吸烟和肺炎衣原体的协同效应共同参与了气流阻塞的病理过程。

(5)黏液过度分泌和小气道阻塞。吸烟和吸入某些刺激性气体可使气道内分泌物增加。其机制涉及气道感觉神经末梢反射性增加了黏液分泌,并直接刺激某些酶的生成,如NE。长期刺激可造成黏膜下腺体的过度增生和杯状细胞增殖,也能导致黏蛋白基因(MUC)的上调。目前已认识到人类至少有9种MUC基因,但尚不清何种基因在慢性支气管时呈过度表达。黏液的过度分泌为气流阻塞的危险因素。

(6)血管的病理改变。COPD时,因长期慢性缺氧可导致肺血管广泛收缩和肺动脉高压,常伴有血管内膜增生,使原来缺乏血管平滑肌的血管出现血管平滑肌,某些血管发生纤维化和闭塞,造成肺循环的结构重组,少数COPD病人可发生肺心病。肺血管结构重组的过程中可能涉及血管上皮生长因子、成纤维生成因子以及内皮素-1(ET-1)。慢性缺氧所致的肺动脉高压患者中,肺血管内皮的ET-1表达显著增加,COPD患者尿中的ET-1分泌也明显升高。ET-1通过ETA受体诱发肺血管平滑肌的纤维化和增生,在COPD后期产生的肺动脉高压中起了一定作用。

二、诊断要点

1. 临床表现

COPD通常起病隐匿,往往有相当长时间的咳嗽咯痰史。并发呼吸道感染时,痰液呈黏液脓性。患者通常在冬季临床症状加重。COPD患者早期可在活动后出现气急的症状,以后慢慢可发展稍有活动即有呼吸困难,提示肺气肿已相当严重。此外,还可有疲乏、纳差和体重减轻等全身症状。

COPD早期无异常体征,如伴有严重的肺气肿,患者的胸廓前后径增加,呈桶状。叩诊为过清音,心浊音界缩小或消失,肝浊音界下降。呼吸音和语音均减低,呼气延长,有时双肺可闻及干湿啰音。COPD由于肺脏过度充气,残气量增加。COPD在临床上可分为两种典型的类型:

(1)支气管炎型(或紫肿型,BB型)。支气管病变较重,黏膜肿胀,黏液腺增生,而肺气肿病变较轻。患者常常有多年的吸烟史及慢性咳嗽、咯痰史。患者较为肥胖、紫绀、颈静脉怒张、下肢水肿,双肺底可闻及啰音。胸部X线检查有肺充血、肺纹理增粗,未见有明显的肺气肿征。肺功能检查示通气功能明显损害,气体分布不均匀,功能残气及肺总量增加,弥散功能正常, $PaCO_2$ 降低, $PaCO_2$ 增加,红细胞密度增高,易发展为呼吸衰竭和(或)右心衰竭。

(2)肺气肿型(或红喘型,PP型)。肺气肿较为严重,多见于老年患者,体格消瘦,呼吸困难明显,通常无紫绀。患者常常采取特殊的体位,如两肩高耸、双臂扶床、呼气时两颊鼓起和缩唇。X线胸片示双肺透明度增加。通气功能虽有损害,但不如BB型严重,残气占肺总量的比值增大,肺泡通气量正常甚至过度通气,故 PaO_2 降低不明显, PaCO_2 正常或降低。

2. 诊断和鉴别诊断

COPD 诊断要根据病史、体征、实验室检查等多方面综合进行。

(1)病史。症状出现前,患者通常有长期吸烟史。咯痰的发生为隐匿性的,最初咯痰只发生在清晨,每日痰量很少超过60mL。痰往往呈黏液状,症状加重时可呈胶性。急性疾病时的特征为进行性咳嗽,多脓痰,喘,呼吸困难和间断发热。急性加重期内可有低氧血症伴紫绀,红细胞增多时紫绀则更加重。晨起头痛提示有高碳酸血症存在;高碳酸血症伴有更为严重的低氧血症常常出现于疾病的终末期。某些COPD患者可有体重降低。低氧血症和高碳酸血症的患者可发展为肺源性心脏病,伴有右心衰竭。

(2)体格检查。COPD早期,查体可以发现呼吸时间延长以及用力呼气时出现哮喘音。随着气流阻塞的不断进展,可表现出肺部充气过度,胸廓的直后径增加。膈肌活动也受限,呼吸音降低,心音遥远。肺底部可听到湿啰音,尤其在用力呼气时湿啰音更为明显。晚期患者常有一定的体位以减轻呼吸困难,例如身体前倾,并用双手支撑上半身。颈部和肩部的肌群都参与呼吸运动,患者常有紫绀。右心衰时,有肝脏肿大,颈静脉怒张尤其在呼气时更为明显,这与胸腔内压增加有关。严重的高碳酸血症时可出现呈扑击样震颤。

(3)主要辅助检查。包括以下方面。

①胸部X线片:肺气肿是按解剖学上的术语而定义的,胸部X线的影像学可为肺气肿的诊断提供最确切的依据,在正侧位胸像上,能显示肺脏充气过度,横膈低平,肋间隙增宽和心影呈垂滴形。血管影呈截断现象,伴有肺脏的透光度增加,为肺气肿的征象。肺大泡的征象为:直径1cm以上的透亮区,周围被头发丝样的线状影所包绕。然而肺大泡只反映了局部严重的病变而能作为广泛肺气肿的必备条件。如合并肺动脉高压和右心室肥大,则肺门血管影突出。

②胸部CT:CT检查、特别是高分辨率CT(HRCT)比普通胸片有更大的敏感性特异性。它可以确定小叶中心型或全小叶型肺气肿等病变,了解肺大泡的大小和数量,估计非大泡区域肺气肿的程度,对预计外科手术效果有一定意义。但CT检查不应作为一种常规检查。

③肺功能测定:肺功能检查对COPD的诊断以及估计其严重程度、疾病进展和预后有重要意义。气流阻塞是通过第1秒用力呼气容积(FEV_1)和 FEV_1 与肺活量(VC)或用力肺活量(FVC)的比例减少来确定的。 FEV_1/FVC 是轻度COPD的一项敏感指标。 FEV_1 占预计值的百分比对中至重度CCE气流阻塞测定是很好的指标,为COPD肺功能检查的基本内容。

FEV_1 在COPD患者中的使用价值已引起了广泛重视,原因有: FEV_1 重复性强,能客观地、科学地划定正常值范围,并与年龄、性别和种族有相关关系;在COPD的各个阶段都能相对较易测定且迅速;用力呼吸法的测定记录,不仅可获得 FEV_1 ,而且主能得到FVC值, $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$ 可诊断气流阻塞,如 $> 70\%$ 患者可能无气流阻塞,诊断也不是COPD;系列测定 FEV_1 可以判断疾病的变化或进展,分析呼吸困难的严重程度,并可以推论患者的劳动力丧失程度及其预后;根据 FEV_1 可将COPD患者划分为轻、中、重3种不同的疾病阶段;支气管扩张剂可逆试验后,如 FEV_1 增加大于200mL,并且比应用支气管扩张剂以前增加15%,考虑气流阻塞为可逆的。

最大呼气峰流速(PEF)与最大呼气流量-容积曲线(MEFV)也可作为大致可资比较的气流阻塞指标。肺容量改变,包括肺总量(TLC)、功能残气量(FRV)和残气容积(RV)增加,肺活

量(VC)下降等。因肺总量增加的程度不及残气量增加的程度大,故RV/TLC增大。由于肺泡毛细血管床丧失,弥散面积减少,一氧化碳弥散量(DLco)减低,与肺气肿严重程度呈比例。DLco/VA(肺泡通气量)测定比单纯DLco要敏感。但DLco与DLco/VA并无特异性,也不能据此发现肺气肿。

动脉血气分析表明有轻度或中度的低氧血症,早期阶段的COPD无高碳酸血症的表现。随着病程的进展,低氧血症加重,随之而发生的是高碳酸血症。当FEV₁低于1L时,高碳酸血症明显增加。急性加重时,血气分析明显恶化;运动和睡眠时血气异常更为加重。

④痰液检查:稳定的慢性支气管炎患者,其痰液呈黏液,主要细胞为巨噬细胞。加重期痰液呈脓性,伴有大量的中性粒细胞。革兰染色通常显示混合细菌感染。从痰液中经常能培养出来的细菌有肺炎链球菌和流感嗜血杆菌。

(4)鉴别诊断。鉴别COPD和存在持续气流阻塞的老年慢性哮喘,是临床上的一大难题。虽然有时两者之间差别不大,但是根据某些临床特征,还是可鉴别COPD和慢性哮喘。一般认为:

①COPD:有重度的吸烟支,影像学上有肺气肿的证据,弥散功能降低,慢性低氧血症等支持COPD的诊断。

②慢性哮喘:如与上述4项特征相反,且应用支气管扩张剂或皮质激素后肺功能显著改善则支持哮喘的诊断。此外,COPD与支气管哮喘鉴别,病史很重要,支气管哮喘常有过敏史,常因某些刺激而发生阵发性的哮喘发作或加重,又可经治疗或不经治疗而自然缓解,这些特点在COPD是不具备的。

肺功能鉴别的要点时应注意COPD与支气管哮喘,二者均可有FEV₁的降低,但吸入支气管扩张剂后,哮喘的改善率大于COPD,一般以吸入支气管扩张剂后FEV₁改善≥15%为诊断标准,则支持哮喘的诊断。由于患者对支气管扩张剂可能不敏感,有时需服用皮质激素鉴别,激素的用量为每日口服泼尼松30~40mg,共1周,服药后如FEV₁的改善率≥15%,则支持哮喘的诊断。在实际鉴别诊断时应综合评价,把病史、体征、X线与肺功能等检查结合起来判断才比较可靠,因有一部分COPD患者经支气管扩张剂或激素治疗,FEV₁的改善率也可能≥15%。

临床上有时COPD与支气管哮喘很难区别,典型的哮喘容易诊断,如以喘息为首发症状,有过敏史,发作间期症状消失,肺功能恢复正常。典型的COPD也容易诊断,如老年吸烟者,长年咳嗽、咯痰伴肺气肿,无过敏史,肺功能持续减退。但在这两个极端之间,常有一些患者出现重叠症状,即所谓慢性喘息性支气管炎,这些患者常先有多年的吸烟、咳嗽、咯痰,而后由现哮喘。于病情加重时,肺部出现广泛的哮鸣音,经治疗后哮鸣音有不同程度的减少,甚至完全消失,许多患者也有过敏表现与血IgE、嗜酸细胞增高。这类病人的诊断最为困难,这类患者实际上是慢性支气管炎合并于支气管哮喘。对在慢性支气管炎的基础上发生了具有上述支气管哮喘发作特点的哮鸣可诊断为慢性支气管炎合并支气管哮喘,而且许多慢性支气管炎合并支气管哮喘的患者,其气道阻塞最终发展为不可逆,因此将慢性支气管炎合并支气管哮喘归入COPD的范畴是可以的。

三、治疗

1. COPD的治疗和预防

总结COPD患者的症状和体征,说明随着病程的进展,病情的严重程度逐渐发展,所使用治疗措施也逐渐增多。

(1)停止吸烟。吸烟是引起COPD的主要危险因素。停止吸烟是治疗COPD的重要措施。

应使用各种办法使患者终止吸烟。

(2) 控制职业性环境污染、避免或防止粉尘、烟雾及有害气体吸入。

(3) 抗菌药物的应用 COPD 急性加重多与感染有关,包括病毒感染与细菌感染。使用抗菌药物是治疗 COPD 细菌感染急性加重的主要措施。临床常用的抗菌药物,包括 β 内酰胺类(青霉素类、头孢菌素类)、大环内酯类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类等都是可选择的药物。痰或气道分泌物培养的致病菌对抗生素选择有一定指导作用,针对感染的病原体选择药物是抗菌治疗的原则。在未能确定 COPD 感染病原菌的情况下,则需进行经验用药。经验用药主要根据常见的 COPD 感染病原菌以及病情的轻重程度来选择药物。对于门诊较轻的患者,选择口服或肌肉推注抗菌药物较多,而对住院较重的患者,应选择抗菌谱较广、可静脉注射的抗菌药物。目前针对 COPD 患者的肺炎衣原体感染的抗菌治疗正处于研究之中。

(4) COPD 治疗中应用阶梯式药物疗法。

COPD 的药物疗法时应根据患者气道的阻塞程度和临床症状,来确定 COPD 的阶梯式药物疗法(表 1-1)。 β_2 -激动剂可用于气道间断阻塞的轻/中度患者。溴化异丙托品在有持续症状的患者中为选择用药。随着症状的加重,逐步加用吸入型 β_2 -激动剂,茶碱和一个期限的激素也许有帮助。加重期可应用抗生素。目前各个国际组织(如:WHO,ATS,欧洲呼吸学会)制定的 COPD 治疗指南中,都推荐使用吸入途径未进行治疗。影响药物微粒到达肺脏深部的数以及微粒在肺内分布的因素有:吸入的方式;雾化的特点;患者的个体差异。

目前常用的吸入装置有:定量吸入器(MDI)、干粉吸入器(DPI)、雾化吸入(喷射和超声)。通常支气管扩张药物(例如, β_2 -激动剂和抗胆碱能药物)可以通过这 3 种系统吸入。而激素和某些非激素类抗炎药物能用 MDI 和 DPI 吸入。

表 1-1 美国胸科学会(ATS)推荐的 COPD 阶梯式药物疗法

(1) 轻度,症状易缓解的 COPD 患者

* 选用 β_2 -激动剂定量吸入气雾剂(MDI),根据需要每 2~6h 1~2 喷,每 24h 不超过 8~12 喷

(2) 轻度到中度,症状持续的 COPD 患者

* 溴化异丙托品定量吸入气雾剂,2~6 喷,每 6~8h 喷 1 次。注意:不能使用太频繁

* 选用 β_2 -激动剂定量吸入气雾剂,根据需要每日 4 次,可用于迅速缓解症状

(3) 如上述第 2 步的疗效不显著,或者症状由轻到重度的加重

* 加用氨茶碱缓释制剂 200~400mg,每日 2 次,或者 400mg,每晚 1 次,这可缓解夜间支气管痉挛

* 和(或)考虑应用舒喘宁缓释制剂,4~8mg,每日 2 次,或者每晚 1 次

* 和(或)考虑使用化痰药

(4) 如果症状控制不满意

* 可考虑短期应用口服激素(如:泼尼松)最高剂量 40mg/d,10~14d

如果症状改善,即改为每日小剂量激素口服,或隔日小剂量激素,例如:7.5mg

如果症状无改善,立即停用

如果激素能有助于改善症状,可考虑使用气雾剂定量吸入,尤其患者有支气管高反应性的明确临床表现

(5) 严重的 COPD 患者,症状加重时期

* 增加白 β_2 -激动剂的剂量,每 1/2~2h 6~8 喷,或皮下注射肾上腺素或特布他林 0.1~0.5mL

* 和(或)增加异丙托品吸入剂量,每 3~4h 6~8 喷

* 和:静脉滴注茶碱制剂,仔细调整剂量,使血清茶碱浓度达到 10~12 μ g/mL

* 和:立即静脉滴注甲泼尼龙 50~100mg,随后每 6~8h 重复上述剂量;如有疗效尽可能迅速减量

* 如有指征,加用抗生素

* 如痰液黏稠,加用化痰药

(5) 抗胆碱能药物在 COPD 治疗中的应。COPD 患者的迷走神经张力较高,而支气管基础口径是由迷走神经张力决定的,迷走神经张力愈高,则支气管基础口径愈窄,此外各种刺激,均能刺激迷走神经末梢,反射性地引起支气管痉挛,抗胆碱能药物可与迷走神经末梢释放的乙酰胆碱竞争性地与平滑肌细胞表面的胆碱能受体相结合,因而可阻断乙酰胆碱所致的支气管平滑肌收缩。故抗胆碱药物对于 COPD 患者扩张支气管的作用强于 β_2 受体激动剂,但二者合用则比单一制剂作用更强。

目前应用的抗胆碱能吸入剂爱喘乐(溴异丙托品),是阿托品的四胶衍生物,难溶于脂质,因此与阿托品不同,经呼吸道或胃肠黏膜吸收的量很少,从而可避免吸入后出现类似阿托品的一些副作用。用定量吸入器(MDI)每日喷3~4次,每次2喷,每喷20 μ g,必要时每次可喷40~80 μ g,剂量愈大则作用时间愈长;水溶液用雾化吸入(用雾化器)每次剂量可用至0.5mg,由于此药副作用小,可长期吸入。早期 COPD 患者吸入异丙托品每日3次,每次40 μ g,经5年观察,未发现耐药与明显的副作用。而抗胆碱能制剂(溴化异丙托品)有效持久的支气管扩张效应,长期使用抗胆碱能药物能改善基础肺功能,并可增加气道气流。目前 COPD 的治疗中,抗胆碱能药物为首选, β_2 -激动剂和茶碱为次选。

(6) COPD 治疗中联合应用抗胆碱能药物和 β_2 -激动剂。大多数 COPD 患者的气道阻塞具有可逆性成分,吸入支气管扩张剂后 FEV_1 可增加。应用爱喘乐(AtroverIt)和舒喘宁(Albuterol)联合定量吸入,大约80% COPD 患者的气流阻塞有显著改善, FEV_1 增加>15%,临床症状改善。异丙托品与沙丁胺醇是作用机制完全不同的药物,所以这两类药物联合应用,其作用可出现叠加和互补。临床可应用必特气雾剂(Combivent)雾化吸入240 μ g/次,3~6次/d。

(7) 茶碱在治疗 COPD 中的应用。茶碱在治疗 COPD 中有多系统效应。

①茶碱对呼吸系统的效应:茶碱能使严重的 COPD 患者改善通气,使陷闭气体的容量减少。茶碱能增加呼吸肌的强度和效能,并能增加膈肌直流,故能预防和减轻 COPD 患者的膈肌疲劳。COPD 患者茶碱治疗后,其肺功能的改进与呼吸肌功能的改善密切相关。茶碱也能增加气道内黏液的清除,通过降低气道对刺激物的反应性,能减轻气道的炎症反应和分泌物的量,从而缓解支气管痉挛。

②茶碱对心血管系统的效应:茶碱也是一种肺血管扩张剂,茶碱可增加心肌收缩力,所以能改善右心室功能,因而可使 COPD 患者的运动能力提高和改善 COPD 患者的生活质量。

③茶碱对中枢通气驱动力的效应:茶碱类药物也是一种呼吸兴奋剂,能在中枢中起到增加中枢通气驱动力的作用。

目前美国胸科学会(ATS)认为茶碱的有效治疗水平为8~12mg/L。茶碱在较高的血清水平时,有一种剂量-治疗效应的相应关系。但是当茶碱水平上升到一定水平后,药物的治疗作用就不起增加。在茶碱的血清水平达到10~12mg/L之后, FEV_1 就变得平坦,症状也且不再改善,然而茶碱的毒副作用却会显著增加,甚至于在治疗水平范围内也会发生。

临床上应用茶碱治疗 COPD 时应注意以下几方面:

①开始使用茶碱治疗时,应使用相对较低的剂量(如在中等身材的成年 COPD 患者中),可选用缓释制剂(如:每晚用葆乐辉200~400mg)。

②通过几天对患者的观察,如治疗效应不明显,可适当增加剂量。

③如有副作用出现,则应测定血清茶碱水平,并根据所测结果重新调整茶碱剂量。

④如果有低氧血症,发热,充血性心衰或肝功能不全等,茶碱的清除率下降,则应暂时降低茶碱的剂量。

⑤加用其他药物时应该慎重,因为可能影响茶碱的清除率或产生中毒的可能,必要时应测

定茶碱的血清浓度。甲氧咪胍、喹啉酮应尤为注意,因为该二药可迅速增加血清茶碱的水平;

⑥无论患者或医师发现有茶碱的毒副作用表现时,应立即测定茶碱的血浓度,并应相应地降低茶碱剂量。

(8)皮质激素治疗。皮质激素对哮喘院治疗效果较好,但是对 COPD 的效果目前尚不清楚,一般来说,只有 10%~15% 的患者对皮质激素治疗有效。故在 COPD 患者应用糖皮质激素应取谨慎态度。在 COPD 急性加重期,当可能合并支气管哮喘或对 β_2 -受体激动剂有肯定效果时,可考虑口服或静脉滴注糖皮质激素,但要尽量避免大剂量长期应用。COPD 稳定期应用糖皮质激素治疗,仅 10% 左右患者获 FEV_1 改善。皮质激素可通过 3 种途径给药:静脉、口服和吸入。加重期可口服或静脉给药,一般试用泼尼松 40mg/d, 2~4 周。但是这种全身给药的方法,有激素的副作用:肥胖、肌无力、高血压、心理障碍、糖尿病、骨质疏松、皮肤变薄等。2~4 周后,如无疗效,则停用;如有效,则改为吸入疗法。吸入疗法具有无或很少发生周身副作用等优点,但对其疗效仍在争议。

(9)祛痰药。COPD 气道产生大量黏液分泌物,痰液潴留促使激发感染,并可能影气道通畅。祛痰药主要有两类:黏液溶解剂(mucolytics)可使黏蛋白破坏,痰液调节剂(mucoregulators)通过改变黏蛋白合成以减少黏稠度。乙酰半胱氨酸除具有黏液动力学作用外,尚有抗氧化作用。盐酸溴环己胺醇是另一种祛痰制剂。这两种药物可口服或雾化吸入。某些中药也具有祛痰作用。

(10)呼吸兴奋剂。目前尚无对 COPD 治疗可靠而有效的呼吸兴奋剂。尼可刹米对 COPD 伴呼吸衰竭者有一定增加通气和减轻二氧化碳潴留作用,但其作用时间短,又增加氧耗量,滴注过快可发生副作用。应根据实际情况权衡利弊决定是否应用。

(11)治疗 COPD 指南新规则。COPD 的现代治疗方法将溴化异丙托品作为首选,推荐剂量为 2 喷,每日 4 次。当 COPD 的气道阻塞更趋严重时,下一步在异丙托品的基础上加用吸入 β_2 -激动剂(沙丁胺醇)。如果此时仍无二无明显疗效,可选择两个方案。其一,应用异丙托品和沙丁胺醇混合溶液雾化吸入;其二,可选用在异丙托品和沙丁胺醇混合定量气雾吸入的基础上加用长效茶碱制剂。随后的方案为在异丙托品和沙丁胺醇溶液联合雾化疗法的基础上再加用长效茶碱。因皮质激素对某些 COPD 患者有疗效,可在监护下使用皮质激素,取得疗效后减至最低量。

(12)氧疗。其主要方法如下。

①医院内氧疗:在急骤发生的严重缺氧时,给氧具有第一位重要性,通常可通过鼻导管、Venturi 面罩或通过机械通气给氧。氧疗的目的是使氧饱和度(SO_2),上升至 >90% 及(或) $PaO_2 \geq 8.0kPa$ (60mmHg) 而不使 $PaCO_2$ 上升超过 1.3kPa (10mmHg) 或 $pH < 7.25$ 。给氧应从低剂量开始(鼻导管氧流量为 1~2L/min)。但对严重低氧血症、 CO_2 潴留不很严重者,可逐步增大吸氧浓度。

(2)长期家庭氧疗(LTOT):缺氧可迅速引起细胞损伤,纠正缺氧对具有进行性低氧血症的 COPD 患者具有重要作用,已证明 LTOT 可改善 COPD 伴慢性呼吸衰竭患者的生存率。当呼吸衰竭稳定 3~4 周, $PaO_2 \leq 7.3kPa$ (55mmHg) 不论是否有高碳酸血症都可进行 LTOT。 $PaO_2 7.3 \sim 7.9kPa$ (55~59mmHg) 并存肺动脉高压、肺心病、红细胞增多症或严重夜间低氧血症者也可定为 LTOT 的适应证。但对仍然继续吸烟者,一般不作 LTOT。LTOT 通常是经鼻导管吸入氧气,流量 1.5~2.5L/min, PaO_2 一般可达 8.0kPa (60mmHg) 以上。吸氧持续时间不应少于 15h,包括睡眠时间。我国目前限于条件,虽不能广泛开展家庭长期氧疗,但随着条件改进,LTOT 将会起到应有的作用。

(13) 康复治疗。康复治疗可以使因进行性气流阻塞、严重呼吸困难而很少活动的患者改善活动能力,提高生活质量是 COPD 患者一项重要的治疗措施。它包括呼吸生理治疗、肌肉训练、营养支持和精神治疗与教育等多方面措施。在呼吸生理治疗方面帮助患者咳嗽、用力呼气以促进分泌物清除,使患者放松,进行缩唇呼吸以及避免快速浅表的呼吸以帮助克服急性呼吸困难等措施。在肌肉训练方面而有全身性运动与呼吸肌锻炼,前者包括步行、登楼梯、踏车等,后者有腹式呼吸锻炼等。在营养支持方面,应要求达到理想的体重。同时避免过高碳水化合物饮食和过高热卡摄入,以免产生过多二氧化碳。

(14) COPD 的预防。包括预防 COPD 的发生和防止慢性支气管炎、肺气肿患者进展为气流阻塞。主要措施包括以下几个方面。

① 避免吸烟:吸烟者应立即戒烟。

② 避免或减少有害粉尘、烟雾或气体吸入。

③ 预防呼吸道感染:包括病毒、支原体、衣原体或细菌感染。流感疫苗,肺炎球菌疫苗等对于预防易受到流感病毒,肺炎球菌感染的易感者可能有一定意义。但目前难于广泛应用。

④ 对慢性支气管炎患者进行监测肺通气功能(FEV_1 、 FEV_1/FVC 及 $FEV_1\%$)。及早发现慢性支气管炎气流阻塞发生以便及时采取措施也有重要意义。此外,提高患者的生活水平,避免环境污染,加强卫生宣教和改善工作条件与卫生习惯等对 COPD 防治都有重要的意义。

2. COPD 治疗展望

近来随着对 COPD 研究的进展,COPD 的治疗也有了新的动向,这些新疗法能预防气流阻塞的加重,改善 COPD 患者的预后。

(1) 新的支气管扩张剂。

① 新的抗胆碱能制剂:在 COPD 的治疗方面,抗胆碱能制剂是较好的支气管扩张药物,比 β -受体兴奋剂疗效为佳。目前对蕈毒碱(muscarine)受体的药理学已有很大进展,认识到气道上有多种蕈毒碱受体,具有共同的生理功能。故应用选择性的蕈毒碱拮抗剂比非选择性的药物(如:溴化异丙托品)更有优越性。 M_1 受体位于副交感神经节,阻断这些受体可以缓解支气管痉挛作用。乙酰胆碱的支气管痉挛作用主要通过 M_1 受体起作用。相反 M_2 受体位于胆碱能神经的末梢,能抑制乙酰胆碱的释放。非选择性的抗胆碱能制剂同时阻断 M_1 和 M_2 受体,然而,阻断 M_2 受体可增加乙酰胆碱释放,使支气管扩张效应减弱。目前已发现 M_1/M_3 选择性拮抗剂(revatropate UK-112166)为临床新的支气管扩张剂,可用于 COPD 治疗,并且不增加乙酰胆碱释放。

最有前途的药物是泰乌托品(tiotropium bromide, Ba679),可迅速与 M_2 受体解离,而与 M_1 和 M_3 受体解离缓慢。该药最重要的特征是作用时间长,在气道平滑肌上对蕈毒碱受体产生长时间的阻断作用。临床研究表明,吸入 tiotropiumbromide 可产生长时间的支气管扩张作用,并能在哮喘病人中拮抗胆碱激发试验长达 3d 以上。在 COPD 患者中产生的支气管扩张效应多于 24h,故该药可用 COPD 的长期治疗。气雾吸入给药 10~20 μ g/次,2 次/d。

② 长效 β_2 受体兴奋剂:长效吸入 β_2 受体兴奋剂 Salmeterol 和 formoterol 在 COPD 患者中疗效明显,可以明显改善症状和肺功能。如与长效抗胆碱能药物合用可以起到疗效协同作用。

(2) 抗炎治疗。COPD 的特征为气道炎症、支气管灌洗液中有中性粒细胞数量的增加。目前已有多种药物可用于抑制 COPD 患者的气道炎症。

① 化学激动因子抑制剂(CKInokineinhibitors):COPD 痰液中白介素-8(IL-8)有显著的升高,阻断 IL-8 的抗体可抑制中性粒细胞炎症。转录因子 NF- κ B 可诱发 IL-8,抑制 NF- κ B 则能抑制 IL-8。TNF- α 也能增加气道中的 IL-8。目前人类 TNF 抗体已被用于临床治疗,对

某些慢性炎症性疾病,如类风湿性关节炎和克隆病有效。可溶性的 TNF 受体能结合释放出来的 TNF,目前已在临床试用,未来也许能用于 COPD 的治疗。

②白三烯 B_4 (LTB_4) 抑制剂: LTB_4 为一种有力的中性粒细胞化学诱导剂,在 COPD 患者的痰液明显增加。 LTB_4 可能从肺泡巨噬细胞衍生而来。目前已有数种 LTB_4 受体抑制剂正在临床上试验治疗哮喘和炎症性肠病。但是目前尚不能肯定 LTB_4 受体抑制剂对 COPD 是否有效。

③磷酸二酯酶抑制剂:抑制磷酸二酯酶(PDE)可增加中性粒细胞中的环腺苷酸(cAMP)的含量,降低其化学趋化性、活性、脱颗粒和粘附作用。其主要同工酶为 PDE_4 ,现在临床上正在试用几种 PDE_4 抑制剂治疗哮喘。第一代 PDE_4 抑制剂由于存在某种副作用,如恶心,而限制了其临床应用。第二代 PDE_4 抑制剂中,例如 SB207499,副作用较少。既往应用的茶碱制剂,作用较弱,并且是一种非选择性 PDE 抑制剂。而 PDE_4 抑制剂不仅能抑制从肺泡巨噬细胞中释放出化学趋化因子,而且对中性粒细胞产生直接作用。 PDE_4 为人体内肺泡巨噬细胞内 PDE 的主要亚型。

④其他中性粒细胞抑制剂:大环内酯类抗生素,例如红霉素、克拉霉素和罗红霉素。除了抗生素的效应外,还具有对中性粒细胞的抑制作用,因而对弥漫性泛细支气管炎(DPB)产生治疗作用,同时还能减轻中性粒细胞的炎性浸润作用和弹性酶的活性。

⑤表面活性物质:表面活性物质的重要功能是防止气道关闭,且有免疫调节效应和黏液清除作用。吸烟使表面活性物质生成减少,对气道产生不良作用。外源性的表面活性物质疗法,可能对 COPD 治疗有效,但代价昂贵。

(3)抗蛋白酶制剂。COPD 患者中存在着消化弹性蛋白酶和对抗消化弹性蛋白酶之间失平衡,故抑制这种蛋白溶解酶或者增加抗蛋白酶,理论上都能预防 COPD 患者气道阻塞的加重。

①中性粒细胞弹性酶抑制剂:中性粒细胞弹性酶是肺强力蛋白溶解活性的主要成分,能刺激黏液分泌,此外还能使上皮细胞释放出 IL-8,造成炎症状态。中性粒细胞弹性酶的多种酶抑制剂:如 ICI200355 和非多肽类抑制剂;如 ONO-5046,能抑制中性粒细胞弹性酶诱发的肺损伤和黏液分泌。但目前还没有在 COPD 患者应用此类抑制剂的研究报道。

② α_1 -抗胰蛋白酶制剂: α_1 -抗胰蛋白酶制剂(α_1 -AT)缺乏与肺气肿的关系,提示这种内源性的中性粒细胞蛋白酶抑制剂,可能对 COPD 有治疗作用。虽然人类 α_1 -AT 已能应用 α_1 -AT 缺乏的患者和严重的肺气肿患者治疗,但目前只发现 α_1 -AT 对 FEV_1 的改善只有边缘的效应,没有证据表明 α_1 -AT 对阻断 COPD 患者病程的进展。

(4)抗氧化剂。氧化剂参与了 COPD 的病理过程,氧化剂有损伤作用,可加强弹性蛋白酶的活性和增加黏液的分泌。此外,还能活化许多炎性因子,如 L-8 和诱导型 NO(一氧化氮)合成酶。这些均提示抗氧化剂可用于 COPD 的治疗。N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC),即富露施(Fluimucil)在体内有抗氧化作用,能抑制内毒素诱发的中性粒细胞炎症,在 COPD 患者中可减慢 FEV_1 的下降速度,并且缓解重症 COPD 患者的病情。富露施的用法:成人口服 200mg,2~3 次/d。将来可能有更有效的抗氧化制剂应用于临床。

(5)肺血管扩张药。部分 COPD 患者晚期可合并肺动脉高压,导致肺源性心脏病。目前还没有发现一种选择性的血管扩张剂,只扩张肺血管而对体循环血管不起作用。常用的血管扩张剂均可能有潜在的体循环血压降低的危险。如发现一种选择性肺血管扩张剂,通过吸入途径或只抑制肺血管缺氧性收缩以及继发于肺动脉高压所致的肺部结构重组,则该药可成为理想的肺血管扩张剂。但是,缓解肺血管缺氧性收缩能否增加 COPD 患者的肺内分流,进而加重低氧血症,目前尚不清楚。

①前列环素类似物:Beraprost 为前列环素的一种口服活性药物,对肺动脉高压治疗有效。