

哮喘

XIAOCHUAN

临床诊治与用药

LINCHUANG ZHENZHI YU YONGYAO

主编：张泽明 郅 涛 等



第四军医大学出版社

哮喘临床诊治与用药

XIAO CHUAN LIN CHUANG ZHEN ZHI YU YONG YAO

主 编：张泽明 郅 涛 刘春儒 康 莉
杨文颖 张 红 董秀清

图书在版编目(CIP)数据

哮喘临床诊治与用药/张泽明等主编. —西安:第四军医大学出版社,2008.1

ISBN 978-7-81086-439-8

I. 哮… II. 张… III. 哮喘-诊疗;哮喘-用药法 IV. R562.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 006469 号

哮喘临床诊治与用药

- 主 编 张泽明 鄧 涛 刘春儒 康 莉
杨文颖 张 红 董秀清
- 责任编辑 杨耀锦 刘洪杰
- 出版发行 第四军医大学出版社
- 地 址 西安市长乐西路 17 号(邮编:710032)
- 电 话 029-84776765
- 传 真 029-84776764
- 网 址 <http://press.fmmu.sn.cn>
- 印 刷 涿州市京南印刷厂
- 版 次 2008 年 1 月第 1 版 2008 年 1 月第 1 次印刷
- 开 本 850×1168 1/32
- 印 张 10.5
- 字 数 280 千字
- 书 号 ISBN 978-7-81086-439-8/R0360
- 定 价 22.00 元
-

(版权所有 盗版必究)

编著者名单 (排名不分先后)

主 编: 张泽明 郅 涛 刘春儒 康 莉
杨文颖 张 红 董秀清

副主编: 马振峰 王竞军 冯 欣 田 艳
闫剑平 赵建伟 苑 海

编 委: (按姓氏笔画排序)

马聪敏 王文素 王红英 尹 娟
闫学谦 任国辉 戎雪冰 张响琴
张润兰 李惠卿 李福海 佟 艳
杨卫京 周 鑫 赵学琴 赵惠彦
胡艳苓 侯 英 高莉梅 高 娟
阎 琦 黄建如

内 容 提 要

全书上下两篇,共三十一章。上篇十六章主要介绍哮喘的概念、病因、发病机制、生理病理、诊断及鉴别诊断、分类和病情分级,并重点介绍药物治疗、吸入治疗、免疫治疗、机械通气治疗、中药治疗的新进展,并详细阐述哮喘的护理、管理以及治疗的评估;下篇十五章分别介绍哮喘的急性发作、急性重症哮喘、慢性持续性哮喘以及咳嗽变异性哮喘、老年性哮喘、激素抵抗型哮喘与激素依赖型哮喘、夜间哮喘、职业性哮喘、药物性哮喘、运动性哮喘、妊娠哮喘、胃食管反流与哮喘、月经性哮喘、脆性哮喘、儿童哮喘等各种哮喘的诊断和最新治疗进展。本书内容广泛,实用性较强,适用于广大专科医师、急诊医师及基层医务人员,也可用作大中专院校学生的参考书和哮喘患者及家属的疾病教育用书。

❖ 前 言 ❖

哮喘是威胁公众健康的主要慢性疾病之一,在我国成年人及儿童中的发病率、患病人数均较高,且有逐渐增加的趋势,严重影响患者的健康,给社会带来沉重的负担。近年来,随着对哮喘的气道炎症本质的研究和对抗炎、解痉治疗研究的不断的深入,对哮喘防治有了很大的进步,经过规范的治疗,不少哮喘患者已经能够正常的工作、学习。但是在哮喘的防治中仍有很多尚待解决的问题,许多哮喘患者的疗效尚不理想,大量患者尚未能接受规范化的治疗,需建立有效的哮喘防治网并加强对哮喘患者的管理和教育。

因此,我们编写了本书。本书分为上下两篇,共三十一章,上篇为总论,主要介绍了哮喘的概念、病因、发病机制、病理生理、病理表现、诊断、鉴别诊断、哮喘的分类和病情分级、用于治疗哮喘的各种药物及用药方法、哮喘的免疫治疗、哮喘的机械通气治疗、哮喘的中医中药治疗、哮喘的护理与管理及疗效的评估;下篇为哮喘的各论,具体介绍了各种类型哮喘的定义、发病机制、临床表现、诊

断、鉴别诊断、治疗及注意事项等内容。本书内容广泛,实用性较强,适用于广大临床医务人员、社区工作者,也可用作大中专院校学生、研究生的参考书和哮喘患者的管理、教育。

由于编者水平所限,加之时间仓促,如有疏漏和错误之处,希望广大读者批评与指正。

编 者

2008 年 1 月

目 录

上篇 总论

第一章 哮喘的概念	1
第二章 哮喘的病因学	3
第三章 哮喘的发病机制	10
第四章 哮喘的病理生理	32
第五章 哮喘的病理学	37
第六章 哮喘的诊断	39
第七章 哮喘的鉴别诊断	48
第八章 哮喘的分类和病情分级	53
第九章 哮喘的药物治疗	60
第十章 作用于离子通道的哮喘治疗药物	134
第十一章 哮喘的吸入治疗	137
第十二章 哮喘的免疫治疗	147
第十三章 哮喘的机械通气治疗	157
第十四章 哮喘的中药治疗	163
第十五章 哮喘的护理与管理	179
第十六章 哮喘治疗的评估	202

下篇 各论

第一章 急性发作性哮喘	207
第二章 急性重症哮喘	215
第三章 慢性持续性哮喘	223
第四章 咳嗽变异性哮喘	231

第五章	老年性哮喘·····	239
第六章	激素抵抗型哮喘与激素依赖型哮喘·····	248
第七章	夜间哮喘·····	256
第八章	职业性哮喘·····	262
第九章	药物性哮喘·····	269
第十章	运动性哮喘·····	275
第十一章	妊娠哮喘·····	282
第十二章	胃食管反流与哮喘·····	291
第十三章	月经性哮喘·····	297
第十四章	脆性哮喘·····	300
第十五章	儿童哮喘·····	306

上篇 总 论

第一章 哮喘的概念

一、哮喘的定义

哮喘是由多种炎性细胞(如嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞、气道上皮细胞等)和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病。这种慢性炎症导致气道反应性增加,并出现广泛多变的可逆性气流受限,并引起反复的发作性喘息、胸闷或咳嗽等症状,常在夜间和(或)清晨发作、加剧,多数患者能自行缓解或经治疗后缓解。

二、哮喘定义的变迁

在上世纪 70 年代以前认为哮喘是一种气道过敏性疾病,即有特应性体质的患者,吸入变应原后,肥大细胞在 IgE 抗体介导下释放组胺等介质引起支气管平滑肌收缩,产生哮喘的症状。治疗主要是扩张支气管、解除支气管平滑肌痉挛为主。

在 20 世纪 80 年代后逐渐认识到哮喘的本质是气道慢性炎症和气道的高反应性。当吸入变应原或有其他激发因素时导致哮喘

发作或加重。治疗策略是在解除支气管痉挛的基础上,强调使用抗炎药物。

近年来对哮喘本质的认识又有提高,认为哮喘是由包括肥大细胞、嗜酸性粒细胞、T淋巴细胞等多种细胞和细胞因子参与的气道慢性炎症性疾病,在慢性炎症基础上伴随气道高反应性和气道重构,气道重构后使得气道的可逆性降低。现支气管哮喘的治疗强调抗炎治疗,以及对于中、重度哮喘患者给予长期、规则的抗炎和长效支气管扩张药物联合治疗。主要的治疗原则是解除支气管平滑肌痉挛、缓解症状、减轻气道炎症和减少气道重构。

(张泽明 马聪敏)

第二章 哮喘的病因学

哮喘的危险因素主要包括宿主因素和环境因素。宿主因素包括对哮喘发生或被变应原致敏的遗传易感性(如对环境中的变应原产生大量特异 IgE 的反应)及性别、民族等。环境因素影响易感个体发生哮喘的可能性,这些因素包括变应原、吸烟、职业性致敏因子、吸烟、空气污染、呼吸道感染、饮食、社会经济状况和家庭的规模等。一些环境因素也能促发哮喘,因此也称为易感因素。

一、宿主因素

(一) 遗传易感性

有明确的证据表明哮喘是一种可遗传性疾病。关于双胞胎同患哮喘、湿疹、枯草热几率的大量研究显示,同卵双生双胞胎比异卵双生双胞胎要高得多,这表明了遗传因素的作用。在双胞胎的人口调查中,遗传因素发挥的作用占所有致病因素中的 35% ~ 70%。

1. 免疫反应的遗传基础 定位于人类白细胞抗原(HLA)复合体上的基因可能决定了一些个体对空气中普通的变应原产生免疫反应的易感性。HLA 复合基因位于第 6 号染色体长臂上,由 I 类、II 类、III 类基因(包括编码 HLA I 类、II 类分子的高度多态基因)及其他基因,如编码肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的基因组成。在对不同人群的研究中发现,对特异性变应原产生的 IgE 反应和编码 HLA、TCR 的基因有关。

2. 与炎症有关的细胞因子的遗传基础 一些在特应性和哮喘发生过程中起重要作用的基因存在于第 11、12、13 号染色体上。

第12号染色体上含有能编码 γ 干扰素、胰岛素样生长因子、肥大细胞生长因子和一氧化氮(NO)合酶的基本形式的基因片段。第12号染色体长臂上的遗传标记与哮喘、IgE₄之间有相关性。

(二) 气道高反应性

气道高反应性,是指气道对刺激物产生过强、过早的收缩反应,是哮喘的重要危险因素。具有一定的遗传性,并且与血清IgE水平升高和气道炎症相关。血清IgE水平升高和气道高反应性是共同产生的,位于第5号染色体长臂上控制气道高反应性的基因邻近调节血清IgE水平的基因的主要位点。

无症状的气道高反应性是哮喘的危险因素。可能与气道的炎症和重构联系,虽然目前仍不明确气道高反应性与气道的炎症和重构联系,但暗示着气道高反应性可能先于哮喘发生。

(三) 特异性

特异性是机体接触环境中的变应原,产生大量IgE抗体的反应。通过测定增加的或总的特异性血清中的IgE和用地区特异性的标准变应原进行皮试来评价。特异性是造成个体发生哮喘的重要因素。流行病学的证据表明,由特异性导致的哮喘占哮喘病例中的50%,变应原致敏和哮喘的关系与年龄有关,大多数在0~3岁被空气中变应原致敏的儿童以后发展为哮喘的可能性大,8~10岁时被致敏的儿童发生哮喘的危险比不被致敏的儿童高。

(四) 性别

在儿童时期,哮喘在男孩中的发病率比女孩高。男孩患哮喘危险性可能与气道狭窄、气道流量高和IgE水平普遍较高有关,这些因素使他们在致敏原的作用下更容易出现过敏反应,出现气流受限。

(五) 民族/种族

大量数据表明社会经济因素和环境因素导致种族之间哮喘的发病率明显不同。移居者的哮喘发病率可能逐渐趋向于他们迁入的种族。如居住在伦敦或澳大利亚的不同种族的孩子有着相同的

哮喘发病率。在美国,黑人儿童哮喘的发病率高于白人儿童,这可能与社会经济因素和环境因素有关。

二、环境因素

变应原和职业性致敏因子是哮喘发生的最重要病因,它们首先使个体致敏,然后促使哮喘发生或导致症状持续。

接触特异性变应原可使个体致敏,对已致敏的个体,接触变应原是引起哮喘发作或症状持续的危险因素。但尚需进一步明确的是接触变应原和职业性致敏因子是否是导致哮喘发生的原因,或仅仅是诱发哮喘发作,使已患哮喘的病例出现症状或症状持续。

(一)室内变应原

室内变应原包括家中的恙螨、动物抗原和真菌等。随着生活条件的改善,许多家庭使用地毯、空调,室内环境没有冷、热、潮湿的改变,这种理想的家居环境也适合恙螨、昆虫(特别是蟑螂)、真菌和细菌的生长、繁殖。家中的粉尘由一些有机和无机物质组成,包括纤维、花粉颗粒、真菌孢子、哺乳动物的皮屑、昆虫和昆虫粪便、恙螨及恙螨的排泄物等。虽然以颗粒形式存在的恙螨变应原太大而不容易侵入气道,但有证据表明家庭恙螨是世界范围内导致哮喘的最普遍的室内变应原。家庭恙螨变应原存在于恙螨身体的各个部分,包括分泌物、排泄物等,这些构成了室内粉尘变应原的主要来源。家庭恙螨的主要品种有房尘螨等。在温度适宜的地区,占家庭中粉尘变应原的90%。房尘螨以人和动物身上的微小真菌、酵母、细菌为食物,通常生活在地毯、床垫和软的家居用品中。适宜的生长条件是 $22^{\circ}\text{C} \sim 26^{\circ}\text{C}$ 的气温和大于55%的相对空气湿度(或小于 8 g/kg 的绝对湿度)。除了房尘螨外,在住宅的粉尘中也发现其他恙螨引起致敏反应,使IgE抗体增高,也被称为家庭恙螨,如贮藏恙螨,居住于贮藏的食物和干草中,需要充足的食物和高湿度来维持生存。

(二) 室外变应原

在易感人群中引起哮喘发作最常见的室外变应原是花粉和真菌。

1. 花粉 和哮喘相关的花粉变应原主要来自树和草。花粉变应原以大颗粒的形式存在,目前尚不清楚它是如何到达支气管的。花粉中释放出的微小淀粉颗粒,能导致(特别在降雨后)花粉介导的哮喘恶化。花粉的空气密度随地理位置和大气条件的改变而改变,一般说来,树的花粉出现在春末和夏季,草的花粉主要出现在夏、秋两季。人文因素(如为城市绿地运输植物)和更远的国际运输可引起局部地区花粉种类的改变。住宅粉尘中黑麦的主要抗原的密度大于 $10\mu\text{g/g}$,与花粉导致的哮喘恶化、症状增加、气道高反应性增加和气道炎症的流行有关。接触花粉能诱发哮喘发作,但没有证据表明接触花粉增加发生哮喘的危险性。

2. 真菌 真菌是室外空气中的变应原。目前仅链格孢属和支孢霉属(也是室外菌类)被列为哮喘的危险因子。

(三) 职业性致敏因子

职业性致敏因子通常按照分子量分类,低分子量致敏因子的作用机制仍不清楚,高分子量致敏因子可能通过和变应原相同的机制致敏个体,引起哮喘的发作或恶化。如突然接触工作场所的刺激气体可导致持续的气道高反应性,发生刺激诱导的哮喘。

刺激诱导的哮喘和其他形式的哮喘具有共同的临床和病理生理特征。它们的病理改变相似,但不完全相同,刺激诱导的哮喘是以气道黏膜单核细胞浸润和上皮下纤维化为特征,不存在肥大细胞和嗜酸性粒细胞增加。

(四) 吸烟

烟草燃烧产生的混合物含有大量复杂的气体和微粒,是无处不在的室内刺激原。烟雾中含有多于 4 500 种物质,有可吸入性颗粒、多环碳氢化合物、CO、CO₂、氮的氧化物(如 NO)、尼古丁和丙烯醛等。

1. 主动吸烟 主动吸烟可增加接触职业性过敏因子(如酸酐)的工人患职业性哮喘的危险性,但支持主动吸烟是哮喘发生的危险因子的证据有限。

2. 被动吸烟 被动吸烟可增加幼儿时期、儿童时期患下呼吸道疾病的危险性。

(五) 空气污染

空气污染是指大气中的有害刺激物聚集到一定程度而对人、动物、植物产生危害的情况。室外和室内的刺激物聚集都可导致空气污染。

1. 室外污染 室外污染物主要有两种:工作烟雾(如 SO_2 颗粒)和光化学烟雾(臭氧和氮的氧化物),它们可在一个地区同时存在。空气污染物,如臭氧、氮的氧化物、酸性空气悬浮颗粒、微小物体等,与哮喘的突然发作有关。

环境污染物如 SO_2 、臭氧、氮的氧化物在高浓度时严重污染城市空气,诱发支气管收缩,短暂增加气道高反应性,并增加过敏反应的发生。因此,理论上空气污染的确导致哮喘发生。

2. 室内污染 大多数室内污染物是氮的氧化物、 CO 、 CO_2 、 O_3 、甲醛、生物素(如内毒素)等。室内污染物的主要来源有:

(1) 烹调使用的天然气和液体丙烷产生的 CO 、 CO_2 、 SO_2 及氮的氧化物;

(2) 使用煤气、木材、煤、煤油和火炉加热产生 CO 、 CO_2 、 SO_2 、氮的氧化物、可吸入性颗粒和煤烟颗粒等;

(3) 建筑和装修使用的泡沫材料、防火板、压力板、胶合板、轻质板、粘胶、地毯底板和织物含有甲醛,使用的涂料或其他材料可释放异氰酸盐。

一些数据显示室内污染物可能导致哮喘的发生,但需进一步研究。

(六) 呼吸道感染

呼吸道感染(特别是病毒感染)和支气管哮喘有复杂关系。

婴幼儿时期的呼吸道感染和哮喘发生的危险性增高有关,生命中任何时期的呼吸道感染都与哮喘的加剧有关。

生命早期严重的呼吸道病毒感染和儿童期发生哮喘有明显联系。婴幼儿中感染的最普遍的呼吸道病毒是呼吸道合胞病毒(RSV),在这个年龄组,50%的喘息症状和80%的细支气管炎与呼吸道合胞病毒感染有关。一项研究证明RSV细支气管炎是7岁以上儿童发生哮喘、特异性致敏的最重要因素。另一项研究清楚地表明在生命中的头3年,不仅RSV感染,而且其他严重的病毒感染,都与儿童时期至13岁的喘息危险性增加有关。现在有日益增多的证据表明患有RSV细支气管炎的婴幼儿I型免疫反应被破坏,II型免疫反应增强,所以有早年发生特异性致敏和严重呼吸道感染的危险(由于抗病毒免疫被损害)。而当再次接触变应原和被病毒感染时,则有发生哮喘的危险。

细菌感染,特别是有芽孢的肺炎球菌感染,是成年后患哮喘的重要因素。气道慢性细菌感染与哮喘加剧及哮喘严重发作有关。

(七) 饮食和药物

虽然食物过敏和哮喘发生的关系仍不明确,但有证据表明婴儿期的食物过敏与哮喘有关。患食物过敏性肠道疾病和大肠炎的儿童易发生哮喘,这暗示着某些食物容易使个体发生过敏性疾病,从而增加哮喘的发病率。

摄入富含维生素C的水果,能减轻儿童期的喘息症状,即使少量,也能起到效果,特别是对于那些易感个体。此外,男性支气管哮喘的严重程度和盐的摄入过多有关。

某些食物或药物可诱发支气管哮喘,特别是阿司匹林和其他非甾体抗炎药物(NSAID)是成人哮喘的重要诱因。在大部分哮喘患者中,NSAID可引起哮喘加剧,但至今为止,还没有明确证据证明这些药物是诱导哮喘产生的急性原因。

(八) 社会经济状况

过敏性疾病的另一个流行病学特点是社会经济状况,发达国