

现代科技

综述

大辞典

下

现代科技 综述 大辞典

下

《现代科技综述大辞典》编委会
北京出版社

克山病 keshan disease 克山病是一种原因尚未清楚的地方性心脏病,最先发生于黑龙江省克山县,因此就地命名为克山病。据最近流行病学资料,此病发生在中国 15 个省和自治区的广大农村。克山病对病区人民的生命危害极重。历史上暴发年高发病季节最多可使全村人的半数死于此病,幸存者也背井离乡抛家逃命,使许多村屯人绝地荒。1960 年,中共中央成立了地方病领导小组,由中央书记处书记直接领导克山病的防治领导小组,在全国也成立了许多专业防治研究机构,每到发病季节便派出医疗队深入农村病区防治克山病。80 年代以来克山病的发病已明显减少,但克山病的病因研究和防治工作仍在继续进行。

1935 年冬,黑龙江省克山县光荣村(202 号)村民突然因心难受、恶心想吐,几小时内便导致病人死亡。就在这个冬季的两个月内,全村 1/5 的人因此病而死亡。当时正处日伪统治时期,日本医生原亨等到病区调查认为是一种心脏病,但原因不清,故就地命名为克山病。

克山病发病特点和病因,在新中国成立经 40 多年的流行病学调查研究,其发病规律基本清楚。(1)地区性:因克山病发生于一定的地区而其它地区不发生所以称其为地方病。发生在黑龙江、吉林、辽宁、内蒙古、山东、山西、陕西、贵州、河南、河北、云南、四川、湖北、甘肃、陕西、新疆等 15 个省和自治区。每个病区从大到小发生在上述省分中的一些县,县中的一些乡,乡中的一些村屯。这些地区有一个共同的特点,都是食用自产粮的农村,按其病情又可分为轻、中、重病区。(2)人群性:发生在病区中的食用自产粮的农业人口。据哈尔滨医科大学克山病研究所 1974 年调查资料,尚志县一个病村 1 326 人,食用当地自产粮的农业人口 592 人,检出克山病患者 36 人,检出率为 6.1%;食用供应粮的非农业人口 734 人,无一例克山病人检出。主要发生在农业人口中 18~45 岁的生育期妇女和 2~7 岁的成长期儿童。(3)时间性:克山病存在多发年的现象,但是多发年的间隔没有规律。北方病区的急性克山病 90% 以上的病人集中在冬季 12 月到翌年的 2 月份之间,而亚急性克山病多发生在冬末春初(2~3 月份)。南方病区,云南、四川省急性克山病少见,主要是儿童的亚急性克山病为主。发病的时间与北方也有明显不同,多发生在夏季 6~9 月。慢性克山病发生在一年之中的任何季节,常随多发年和多发季节之后而明显增多。克山病的病因至今尚不清楚,主要有 3 种学说:一是传染学说,认为是由于病毒、细菌、真菌、原虫等病原体的感染,病原微生物毒素直接引起心肌梗塞。二是中毒学说,有害气体一氧化碳、有机毒物亚硝酸盐、真菌毒素、无机毒素钡(Ba)、锰(Mn)等物质的中毒。三是营养性生物地球化学说,在病区条件下,地球化学成分通过饮食链作用于机体,造成心肌所必需的某种或某几种化学物质的缺乏或失衡而使机体患病。近年来中国医学科学院劳卫所等单位经大量的现场调查和实验室研究工作证明,病区的土质、粮类以及病区人的血和头发硒的含量明显低于非病区。用低硒饮食喂养动物能得到类似克山病样的病理改变,病区人群口服亚硒酸钠可以预防克山病的发生。因此缺硒与克山病的发生有密切关系的认识已趋于统一,但是尚存一些问题有待进一步解决。

病理变化主要是心肌实质的改变,心脏有不同程度的增大,心腔扩张,心室壁心肌切面可见散在点状病灶,心室病变重于心房,室间隔和左室重于右室。光学显微镜下可见心肌细胞实质性损害。心肌细胞的变性、坏死、纤维瘢痕化。粟粒样病灶沿心肌中冠状血管走行分布呈葡萄串样。新旧病变并存无相互蔓延关系。心肌损害严重者坏死病变可连片,形成片状瘢痕。常可见到传导系统的损害。电子显微镜下可见心肌细胞膜系统的损害。横管及肌浆网扩张,线粒体增生肿胀,嵴减少消失,空泡变,成层变,钙化,肌纤维过度收缩形成巨大收缩带,微血管内皮增生阻塞。

临床上根据心脏功能代偿状态和发病经过把克山病分为 4 个临床型。急性克山病:发病急剧,可以明确说出几个小时前发病,伴有频繁而顽固的恶心想吐,呕吐物为带有胆汁的黄色液体,

心难受,烦躁不安,四肢厥冷,血压降低,以急性心源性休克、急性心力衰竭和各种严重心律失常表现为主,心电图改变可见 ST-T 改变和各种心律失常,血清酶含量明显增高。此型克山病患者死亡率很高。治疗,首先用吗啡、安定等镇静药使病人安静,12.5%VC5~10g 加葡萄糖静脉注射,病情不见好转可重复注射,24h 可用到 30g,同时注意对休克、心力衰竭和严重心律失常的治疗。急性克山病主要发生在北方病区,近年已很少见到此型病人发生。慢性克山病:起病缓慢,常因心悸气短、肝大浮肿等心力衰竭出现而被发现,不能说出发病的准确日期。此型病人可从急性、亚急性以及潜在型克山病转变而来,亦可没有克山病的既往史,后者称之为自然慢性克山病。慢性克山病的临床及器械检查改变,主要是心脏增大以心腔扩张为主,肝大浮肿充血性心力衰竭、心律失常等扩张型心肌病的表现。其治疗也主要是减轻心脏的负荷,以治疗充血性心力衰竭为主。亚急性克山病:发生在 2~6 岁的儿童。云南和四川病区以此型病人多见。发病较急性病情缓和,一般在 2~7d 左右。患儿常以精神不振、食欲减退、哭闹不安、腹胀腹泻为主。临床检查,面色灰暗,心脏扩大,肝脏肿大,颜面、四肢浮肿等也以充血性心力衰竭表现为主,有时可能将其误认为是肾炎,但尿无明显改变。治疗也主要以治疗心力衰竭为主,可酌情伍以维生素 C 和葡萄糖静脉注射,有利于受损心肌的康复。此型病人常可见到心脏附壁血栓脱落所致脑栓塞而造成的偏瘫。潜在型克山病:无明显症状,心动代偿良好,临床或 X 线检查心脏可能轻度扩大,心电图检查可见到完全性右侧房室束支传导阻滞、ST-T 改变、多发室性期前收缩、心房颤动等心律失常。由急性、亚急性、慢性转变来的潜在型克山病或者器械检查有早期心脏功能不全者,称之为不稳定性潜在型克山病,它可能转变为慢性克山病,可采取减少体力负荷、长期服用洋地黄和钙拮抗剂治疗。无上述情况者称之为稳定性潜在型克山病,只需作定期复查,不需特殊治疗。

因为克山病的病因尚不清楚,所以预防克山病至今还没有特效。硒缺乏与克山病的关系已被多数人重视,所以目前在病区开展以补硒为主的综合预防措施是行之有效的。亚硒酸钠口服剂量 5 岁以下 0.5mg,5~10 岁 1.0mg,10 岁以上同成人 2.0mg,每周 1 次。也可食用加硒食盐、加硒粮或施加硒肥料于农田,从根本上改变缺硒的地球化学环境。此外还应改善膳食质量,合理搭配,避免膳食单一,创造良好的卫生环境,减少病原微生物的感染机会。保管好粮食和水源,减少有毒物质进入人体等都是不可忽视的措施。克山病将随这些病区经济的发展,人民生活水平的提高使之得到而抵消致病因素,使之得长期控制并最后消灭。

参考文献

- 1 于维汉,等.中国地方病学杂志,1982,1:2,77
- 2 苏引,于维汉.中华医学杂志,1979,59:8,461
- 3 杨光祈.营养学报,1982,4:3,191
- 4 王凡,等.营养学报,1982,4:3,271
- 5 谷伯起,等.中国地方病学杂志,1984,3:3,153
- 6 夏德义,关振中.地方病通讯,1986,1:3,10

(哈尔滨医科大学博士生导师关振中教授撰;夏德义审)

克山病病因研究 study on keshan disease etiology

克山病是一种以多发性灶状心肌梗死为主要病变的地方性心脏病。在中国从东北到西南的 15 个省和自治区的农村里流行。最早暴发性流行的报告是 1935 年黑龙江省克山县,因原因不明而以县名命名为克山病。暴发流行时,其发病率和死亡率极高,景象十分凄惨。有资料记载的北方 11 省,在高发的 1959 年发病率和死亡率分别为 6.02/万和 1.996/万。为了挽救和保护广大病区人民的生命和健康,迫切地需要找到确切的克山病病因,寻求有效的预防和治疗办法,以期控制克山病的猖獗流行。

新中国成立以来,克山病防治工作有两大突破性进展。一是 1961 年西安医学院王世臣等创立的大剂量 Vc 静脉注射疗法抢救了无数急型的和亚急型的克山病人,使病死率由 80%降到

20%以下。二是中国医学科学院克山病防治科研小分队和西安医学院克山病研究室,受畜牧兽医界防治动物白肌病的启发,先后在四川和陕西进行的大规模试验中,肯定了口服亚硒酸钠预防克山病的效果。1977年向全国推广后,使克山病发病率明显下降,北方11省统计数字表明,1984年发病率仅为0.17/万。之后,中国未见暴发流行。迄今,虽然克山病病因还没有完全清楚,但由于有了有效的防治措施,已在中国控制了克山病,这是中国科学工作者对预防医学的重大贡献。

关于克山病因的假说很多,概括起来可分为生物的和非生物的病因两大类。经过长期的防治实践和实验研究,有些学说在不断地修改完善;有些学说已趋于否定,如生物病因中的自然疫源性传染说、住肉孢子虫感染说、甲型链球菌变态反应说等和非生物病因中的一氧化碳中毒说和钼中毒说;有些病因观点提出后也进行了一些实验研究,但未得到结论性的答案,处于暂缓或断续研究状态,如钼、镁缺乏说、病毒感染和真菌毒素中毒说。现将较为肯定和正在进行的若干病因研究概述如下。

非生物病因学说:即水土病因说或生物地球化学病因说。认为病区自然环境中存在某种缺陷(如缺乏或过多),通过水和食物传递而致人体发病。

硒缺乏学说:其基本内容是低硒是克山病发病的基本因素,但不是唯一因素,还需要有与低硒有关的复合因素参与发病。此学说已为多数学者所接受。其依据是:(1)克山病区内外环境无一例外地处于低硒状态。1972年和1975年中国医科院克山病小分队在国内首先建立了生物样品中微量硒的荧光测定法和血中谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px,一种含硒酶,是体内主要抗氧化酶系之一)活力的测定方法。对病区和非病区进行了大量调查,证明病区居民血发硒和主粮硒均处于低硒状态,机体GSH-Px活力也处于低下状态。中国科学院地理研究所等单位从全国27个省采集了上万人发、粮、土等样品,也证实克山病区确实处于低硒环境。他们划分的克山病区硒含量范围列于表中。(2)补硒可有效地预防克山病。如上所述,预防克山病的补硒措施推广以后,克山病得以控制。补硒后,人体血硒可达0.05mg/L以上,GSH-Px也达正常水平。(3)发病机理的研究支持硒缺乏学说。在全国7省16个科研单位293名科技工作者参加的云南楚雄克山病综合考察中,生化研究结果表明,克山病人和病区人群存在以低硒为中心的代谢改变。如血和心肌中GSH-Px活力低下,处于低抗氧化功能状态;红细胞和心肌自由基和脂质过氧化物升高;红细胞膜和心肌线粒体膜受损等。(4)低硒不是克山病发病的唯一因素。因为低硒地区并非均有克山病流行,克山病有季节高发和年度波动性,但内外环境硒水平并不随之变动;克山病区内病人与非病人机体硒和GSH-Px活力水平无显著差异。因此认为,除低硒以外还有复合因素参与发病,此复合因素只有在低硒时才起作用。探寻可能的复合因素研究正在国家“八五”攻关课题中进行。

表1	硒含量范围划分		ng/g
	克山病区与非病区交叉	数据来源	
全血硒	<0.020 0.020—0.050	[4]	
发硒	<0.120 0.120—0.200	[4]	
主粮硒	<0.010 0.010—0.020	[4]	
表土总硒	<0.125 0.125—0.175	[8]	
表土水溶性硒	<0.003 0.003—0.006	[8]	

与硒有关的复合因素研究:(1)硒和维生素E联合缺乏可能是引起克山病的基本原因。其依据是VE和硒都具有清除自由基保护细胞膜作用,且两者有互补作用;病区人群血浆VE水平低于非病区。动物实验证明,病区粮中的致病因素可损伤心肌线粒体而导致心肌坏死,硒和VE联合补充可起保护和预防作用。但

目前支持此观点的资料还不充分,更详尽的实验研究正在国家“八五”攻关课题中进行。(2)膳食中硒和蛋氨酸缺乏可能与克山病发病有关。有人提出,某些氨基酸缺乏或失衡可能引起心肌损伤而致克山病;在硒的动物实验中又发现补充蛋氨酸可提高硒的利用率,低硒低蛋氨酸合成饲料可引起大鼠心肌坏死。因此认为它们有可能与克山病发病有关。但目前支持此观点的数据还太少。为了判别蛋氨酸是否与克山病发病有关,还需进行较多的实验研究,特别是必须有人体实验和病区人群调查的资料。(3)膳食中低硒高锰可能与克山病发病有关。锰可使血和心肌硒含量以及含硒酶活力显著降低;过量的锰可引起心肌损伤,其主要部位是心肌线粒体。但在流行病学和生态环境调查中未能看到各病区环境都有低硒高锰的一致规律。因此锰是否确实与克山病发病有关还有待探讨。

生物病因中毒学说 主要是真菌毒素中毒学说,最初由中国医科院郭可大在1961年提出,但多年来没有令人兴奋的进展。1983年,北京农业大学李季伦等从陕西克山病区粮食中分离出串珠镰刀菌胶孢变种,它分泌的串珠镰刀菌素可致动物心肌坏死。1989年,中国医科院药物研究所梁晓天等采用化学方法合成了串珠镰刀菌素,毒理实验看到给毒1h即可见心肌线粒体损伤。1990年3月20日梁晓天在《中国科技报》上发表了“真菌毒素是导致克山病的元凶——缺硒学说渐被否定”,引起克山病病因学界的争鸣。目前持不同观点的学者正在对真菌毒素进行细致的实验研究和病区非病区的对比调查,以期在短期内明确回答串珠镰刀菌毒素是否可能是克山病病因。

上述几方面的病因研究仍在进行,克山病发病机理的研究和硒生物学功能的深入研究将有助于克山病病因的确定。1985年,意大利F. Ursini发现的谷胱甘肽磷脂氢过氧化物酶是定位于膜上的含硒酶,能较好地解释硒节约VE和保护生物膜作用。1990年英国J. R. Arthur和德国D. Behne分别鉴别出的碘化甲腺原氨酸5'-脱碘酶是又一含硒酶,它为硒预防克山病提供了“非抗氧化”机理,更恰当地解释了克山病人血清中T4升高和甲状腺肿有80%检出率的现象。这两个新的含硒酶将是今后克山病病因研究中的热点之一。克山病病因研究的最大难点可能是至今没有恰当的克山病动物模型;克山病病因最后确立的难点可能在于中国已基本消灭了克山病,无法找到克山病人来最终验证。这虽然不利于研究工作,但它毕竟已造福了人类,给全体研究者以宽慰。

参考文献

- 1 西安医学克山病研究室,中华内科杂志,1961,6:346~350
- 2 Keshan Disease Research Group of the Chinese Academy of Medical Sciences, Chinese Medical J. 1979, 92:471~476
- 3 西安医学院克山病研究室,中华医学杂志,1979,59(8):457~459
- 4 杨光圻,等.营养学报,1982,4(3):191~200
- 5 朱莲珍,等.营养学报,1982,4(3):229~233
- 6 孙建纯.中国克山病及其防治研究.北京:中国环境科学出版社,1987.1~24
- 7 生化专题组,楚雄克山病综合性科学考察文集.北京:人民卫生出版社,1988.178~184
- 8 谭见安,侯少范.环境硒与健康.北京:人民卫生出版社,1989.219~241
- 9 王凡,等.中国地方病防治杂志,1991,6(5):306~307
- 10 曾宪惠.中国地方病防治杂志,1991,6(5):308

(中国预防医学科学院营养与食品卫生研究所夏奔明研究员撰)

弥散性血管内凝血 disseminated intrasculdr coagulation 弥散性血管内凝血(DIC)是一种在多种疾病基础上的临床综合征,是一系列复杂病理变化过程的重要中间环节。其主要特征是在各种病因作用下,人体凝血与抗凝血的平衡失

调,使弥散性小血管内特别是毛细血管内纤维蛋白及血小板血栓形成,导致消耗性凝血因子及血小板减少,微循环障碍及组织缺血,并引起继发性纤维蛋白溶解亢进等病理变化。

DIC 的概念形成及其实验研究的发展,可以追溯到前 100 年。1952 年, Schwartzman 首先给家兔注射致死量的内毒素,成功地制造了 DIC 动物模型的雏形。1955 年, Cittle 最先肯定肝素对 DIC 的疗效。1970 年, Colman 首先提出 DIC 的诊断标准。1979 年, 中国同济大学附属协和医院血液病研究室在国内首次用大肠杆菌内毒素制造出 DIC 动物模型。1986 年, 中国第 1 届血栓与止血会议修改了 DIC 的诊断标准。

临床各科许多疾病患者均可以发生 DIC, 其发病率在 1% 以下。各种感染导致 DIC 的最常见病因之一。1955 年, Conley 首次报告 1 例大肠杆菌败血症并发 DIC。中国资料统计感染引起的 DIC 约占其发病总数的 31%~43%。其次为肿瘤, 诱发者占 24% 以上, 易于发生 DIC 的肿瘤有前列腺癌、肺癌、消化道各种粘液腺癌、各种急性白血病、恶性淋巴瘤、恶性组织细胞增生症、绒毛膜上皮癌等。产科疾病也是最易引起 DIC 的一组疾病, 约占 4.7%~12.3%, 此类疾病患者中 DIC 发生率最高者为羊水栓塞、感染性流产、子宫卒中及子痫等患者。另外, 外科大手术、严重创伤、药物、血管性疾病、某些全身性疾病均可引 DIC。

DIC 的发病机理十分复杂, 往往因病因不同而异, 归纳起来, 种种病因主要通过下列途径导致 DIC 的发生: (1) 血管内皮细胞损伤。感染、小血管炎、长时间休克、酸中毒、中暑等均可造成血管内皮广泛损伤。胶原暴露而激活因子 X 启动内源凝血系统, 同时使血小板聚集、粘附变形及释放其内容物, 并在受损的血管壁上形成白色血栓。目前许多学者发现, 血管内皮对凝血过程有双重作用, 即血管内皮的抗凝作用及内皮下组织的促凝作用。此外, 正常血管内皮细胞还可以使血小板分泌的前列腺素内过氧化物转变为前列环素, 内皮细胞损伤时其转变过程受抑制, 这可能是内皮细胞广泛性损伤时前列环素水平减低的又一原因。(2) 白细胞、红细胞及血小板损伤, 各种病原体毒素及其代谢产物、药物及其它化学物质、抗原抗体反应, 各种原因引起的溶血、低血氧症、代谢性酸中毒及外来物质如蛇毒等的作用, 可致白细胞、红细胞及血小板破坏, 此时含于白细胞内的丰富组织因子, 含于红细胞内的磷脂类物质及血小板因子大量释放于血液循环中, 激活凝血反应。(3) 组织损伤。当含有大量组织因子的各种组织受损伤时, 即可使组织因子进入血流, 激活外在系统凝血反应导致 DIC 发生。(4) 外来促凝物质进入人体, 可直接作用于 X , 激活内在系统凝血反应导致 DIC。(5) 各种 DIC 诱因可通过不同途径促进 DIC 发生。

凝血机理异常是 DIC 最常见的病理生理变化, 其演变过程大致可分为 3 期: (1) 初发性高凝期。临床以微循环衰竭及血栓形成为主要表现, 如休克、急性肾功能衰竭、指趾端发绀等。(2) 消耗性低凝期。临床以微循环衰竭与出血倾向并存为特点。(3) 继发性纤溶亢进期。临床以广泛出血及脏器功能衰竭为主要表现。

DIC 临床最常见的 4 大症状为出血倾向、休克、栓塞及微血管病性溶血。DIC 出血发生率在 80%~95.4% 之间, 出血多突然发生且部位广泛。Colman 早期统计, 皮肤出血者占 62%, 胃肠道出血者占 50%, 伤口及穿刺部位出血者占 44%, 血尿者占 31%, 血肿者占 27%, 咯血者占 14%; 休克发生率约在 30%~80% 之间。1972 年 Matsuda 统计的 136 例 DIC 患者中, 33% 为休克, 其特点是突然发生, 多属难治性休克, 常规治疗效果不好, 抗凝等综合治疗有时可获较好效果。栓塞多属微循环栓塞, 分布广泛而弥漫, 通常很难出现血栓形成及栓塞的局部定位症状和体征, 因此不能以传统的观念和方法寻找 DIC 栓塞的临床及实验室证据, 因多以皮肤、粘膜坏死及脏器功能不全等间接证据为主要表现; 溶血反应约占 DIC 的 25%, 主要原因是微血管病变, 它所引起的血细胞破坏在 DIC 诊断上具有极重要价值。慢性 DIC 患者常见延续性出血及弥漫性血栓形成, 而不像急性 DIC 者以致命暴发性出血为主要特征, 绝大部分凝血试验指标接近正常或正常。然

而慢性 DIC 者几乎均有 FDP 显著升高, 从而损害纤维蛋白单体的聚合, 并因其包被于血小板膜表面而损害血小板功能。

1971 年, Colman 提出主要诊断指标为血小板减少、凝血酶原时间延长、纤维蛋白原含量减低; 辅助诊断指标为凝血酶凝固时间延长、血 FDP 含量增高或 3P 试验阳性、优球蛋白溶解时间缩短等。由于诊断指标简单、明确, 易于掌握, 在临床应用上至今仍有较大价值。目前国内外所订的诊断标准, 也是依据 Colman 指标修改和补充的。中国于 1986 年在全国血栓与止血会议上制订的 DIC 诊断标准: (1) 存在易于引起 DIC 的基础疾病。(2) 有下列两项以上临床表现: 多发性出血倾向; 不易用原发病解释的微循环衰竭和休克; 多发性微血管栓塞的症状和体征; 抗凝治疗有效。(3) 实验室检查有 3 项以上异常: 血小板低于 $100 \times 10^9/\text{L}$, 或呈进行性下降 (肝病 DIC 低于 $50 \times 10^9/\text{L}$); 纤维蛋白原低于 1500mg/L 或进行性下降, 或高于 4000mg/L (肝病 DIC 低于 1000mg/L); C3P 试验阳性或 FDP 高于 20g/L (肝病 DIC 高于 60g/L); 凝血酶原时间缩短或延长 3 秒以上或呈动态性变化, 或激活的部分凝血活酶时间缩短或延长 10 秒以上; 优球蛋白溶解时间缩短或纤溶酶原减低。

DIC 若不治疗往往导致患者死亡, 大多数不会自行缓解。1982 年 Feinstein 报道死亡率为 50%~85%。治疗原则: (1) 积极地抗休克, 补充血容量, 纠正酸中毒, 维持电解质平衡, 处理呼吸衰竭, 防治肾功能不全。(2) 去除引起 DIC 的某些基础疾病及诱因。(3) 终止 DIC 病理过程发展。(4) 重建人体凝血与抗凝的正常平衡。DIC 是一个急骤动态变化着的病理过程, 临床医师要随时观察和分析每个时期患者病理变化的主要矛盾, 及时给予解决。如高凝期重点是抗凝和用血小板抑制剂; 低凝期在抗凝后补充凝血因子; 纤溶期再加上抗纤溶药物等。慢性 DIC 的治疗与急性的明显不同, 最重要的治疗是对基础疾病过程的治疗, 抗凝治疗不需十分强烈。

参考文献

- 1 沈迪, 主编. 临床血液学. 北京: 人民卫生出版社, 1989, 793~814
- 2 沈迪, 朱善俊. 弥漫性血管内凝血. 上海: 上海科学技术出版社, 1984
- 3 磯貝行秀, 池本卓. 血流上の関連, 日本临床, 1986, 44: 1063
- 4 Coleman M, et al. Fibrinogen Surkival in Cirrhosis Ann intern Med, 1975, 83: 79
- 5 Feinstein Di Diagnosis and managment of DIC, The role of heparin therapy bolld, 1982, 60: 284

(安徽医科大学第一附属医院吴基教授撰)

肺动脉高压的诊断 diagnosis of plmonary hypertension

肺动脉高压 (PAH) 是临床常见病症。在美国, 34 岁以上者有 PAH 者为 13.4%, 64 岁以上男性为 28.2%; PAH 占 234 例连续心导管检查术的 45%; 占瓣膜病的 69%; 占冠心病的 44%; 占心内分流先天性心脏病的 74%; 几乎全部重症慢性肺疾病患者均有 PAH。中国肺心病患病率远高于西方, 血吸虫病疫情尚未完全控制, 瓣膜病等心脏病还广泛存在, 因此中国 PAH 的患病率也不会低。由于 PAH 是肺心病发生发展的病理基础, 肺动脉压 (PAP) 高低是影响其预后的重要因素, 而 PAP 和心排量又与患者的生活质量密切相关, 因此把 PAH 的防治作为重点课题研究, 对提高人群的健康水平十分重要。

长期以来临床依赖右心导管术检测 PAH。因有创伤, 难于普及和进行动态监测, 故而限制了 PAH 的防治和研究。PAH 的无创性诊断已是国内外重点研究课题之一, 已涉及的无创术包括 X 线胸片、心电图及心电图向量图; 肺功能包括通气功能和血气分析、肺阻抗血流图及心尖搏动图和颈静脉搏动图等体表描记图; 核素检查法包括 ^{201}Tl 心肌闪烁图及首次通过法或门电路控制的血池扫描检查以及超声心动图, 包括 M 型的、B 型的和多普勒超声心动图。至今临床开展的 PAP 无创性检测术研究, 多是通过有创术

与无创术的同步或同期对照检测,探索有关参数的变化与 PAP 的相关性,通过回归分析建立该种无创术预测 PAP 的数学表达式。由于每种无创术仅能从某 1~2 个侧面重点反映 PAP 患者右心和/或肺循环的机能或形态学变化,而这些 PAH 的因或果的变化往往是并存的,相互影响但又不完全是平行的,加上患者个体间的差异及观测上有时不能完全控制或消除的人为误差,因此这些无创术与 PAP 的单项相关系数均不够满意;即使应用几种技术、方法联合诊断,与 PAP 的复相关系数也很少大于 0.8,多项回归方程最多只能解释 PAP 变异的 60%,故而任何一种无创术都不可能对每一个患者的 PAP 作出足够精确的推算,而只能对群体 PAP 均值作出近似估算,或通过动态观测反映个体 PAP 的变化及趋势。

目前多数学者认为,超声心动图是一种最有前途的检测 PAP 的技术。M/B 型 echo 既能观测到心脏及大血管的形态变化,又能检测心脏的时相变化,而多普勒技术(包括脉冲和连续多普勒及彩色多普勒 echo)可能是估测 PAP 最有希望的方法,有些指标与 PAP 的相关系数可达 0.90 以上,但对慢性阻塞性肺病患者的检出率不够高。

通过对 45 例慢性阻塞性肺病患者 PAP 直接测定和经 B 型校正的 M 型 echo 资料的研究,筛选出 5 项诊断 PAP 的 echo 指标,即右室流出道(RVOT)≥30mm,右室舒张期内径(RVDd)≥20mm, RVDd/LVDd≥0.4,右室前壁厚度(RVAWT)≥5mm 和室间厚度(IVST)≥12mm,若两项及两项以上指标阳性作为诊断标准,则诊断效率为 78.05%,敏感度为 71.43%,特异性为 85.00%。

应用 76 例次与心电图、心音图同步的三尖瓣超声心动图(TV-echo)无创检测右心时相(RVTI),进而预测 PAP 的回归方程式为:(1) $PAMP(kPa) = 2.298765 \times RIRT^{0.8407848}$ 和(2) $PAMP(kPa) = [10.9277 + 107.2888 \times (RIRT/RDTI - RIRT) - 69.5902 \times (RIRT/RDTI - RIRT)^2] \times 0.133322$ 。经组外 42 例次扩大验证式(2)对 PAP 的诊断正确率为 76.92%,假阳性和阴性率分别为 29.41%和 18.18%;个体推算值与实测值之差≤±0.666kPa 者占 64.10%;群体 PAMP 推算均值与实测值比较, $P > 0.05$ 。

近年来有关多普勒 echo 对 PAH 的诊断价值的研究显示,多普勒 echo 是一种准确度较高、较为实用的无创性检测术。通常于胸骨左缘 2~3 肋间取主动脉短轴切面,脉冲多普勒束平行于肺总动脉长轴,用彩色多普勒显示取样容积为最高流速,测量以下参数(1)右室射血前期(RVPEP),心电图 Q 波起始处至肺动脉收缩期血流频谱起点的时间;(2)右室射血期(RVET),肺动脉收缩期血流频谱起点至终点时间;(3)肺动脉血流加速时间(PAT),肺动脉收缩期血流频谱起点至流速峰值的时间;(4)收缩期右室-右房压力阶差(ΔP),于胸骨左缘 3~4 肋间或心尖处找出典型心脏四腔图,置取样容积于三尖瓣口的右房侧,观测彩色多普勒图像,判断有无三尖瓣返流,然后用方向性连续多普勒检测由彩色多普勒提示的经三尖瓣口返流最强处,根据简化 Bernoulli 方程式计算右室-右房压力阶差(ΔP),即 $\Delta P = \text{右室收缩压} - \text{右房压} = 4V_{\max}^2(V_{\max}$ 为返流最高流速)。

Isobe M 等于 1986 年对 77 名受检者(对照组 32 例;心脏病者 45 例,其中二尖瓣病 17 例,主动脉瓣病 8 例,联合瓣膜病 7 例,原发性 PAH 4 例,房间隔缺损 9 例)的有创与无创资料进行了相关性分析及回归分析,建立了 3 个回归方程式:(1) $PAMP = 33.5 \times RPEP/AT - 10.3(\text{mmHg})$;(2) $PASP = 51.0 \times RPEP/AT - 14.3(\text{mmHg})$;(3) $PADP = 24.7 \times RPEP/AT - 9.0(\text{mmHg})$ 。作者报告称,用 $RPEP/AT$ 比值预测 PAMP 的特异性和敏感性分别为 93%和 97%,且同样适用于心排量正常和低排量患者,认为 $RPEP/AT$ 是定量预测无肺动脉狭窄的成人 PAP 的最好指标。

Marchandise B 等 1987 年报告的资料表明,PAT 与 PASP 和 PAMP 均呈明显负相关,其相关性明显高于 PEP、ET 及

PEP/ET。PAT 越短提示 PAP 越高;对于大多数慢性阻塞性肺疾病患者,多普勒 echo 较之 M 和 B 型 echo 更加易于实施,因而对诊断慢阻肺 PAH 不失为一种较实用的无创性检测方法。

吕春增等 1990 年报告,运用连续波多普勒压差法与心导管术对 75 例(85 例次先天性心脏病,其中包括原发性 PAH、风心病及主动脉窦瘤破入右室各 1 例)患者的 PASP 进行同步测量,结果显示 30 例三尖瓣返流最大压差(TRPG)的多普勒测值与心导管测得的 PASP 呈高度相关($r = 0.99$);Cuff 血压计测量的肱动脉收缩压(BASP)减去跨未闭动脉导管最大压差(PDAPG, 20 例)以及减去跨室间隔缺损处最大压差(VSDPG, 35 例)的多普勒 PASP 预测值与心导管实测值呈高度相关(r 分别为 0.95 和 0.97)。作者证实连续波多普勒压差法在估测 TR、VSD 患者的 PASP 中具有高度准确性和临床实用价值。

刘志等 1991 年报道,对 18 例慢阻肺 PAH 患者在进行右房压、右室压及 PAP 的 Swan-Ganz 右心导管检测前 48h 内进行多普勒 echo 检测,从肺动脉血流频谱测得的 RPEP、ET 以及 RPEP/ET 与 PAP 的相关性均不够理想。以此 3 项作自变量推导 PAP 的多元回归方程式 $PAMP = 76.4560 + 0.1655PEP - 0.2226ET + 12.0530PEP/ET$, $r = 0.652(P < 0.05)$ 有一定实用价值。PAT 与 PASP 和 PAMP 均呈明显负相关, r 值分别为 -0.89($P < 0.001$)和 -0.84($P < 0.001$),可较准确地评价 PAH 程度,适用于无或无明显三尖瓣返流的慢阻肺患者 PAP 检测,其回归方程式为 $PAMP = -0.53PAT + 81.60$ ($r = -0.84, P < 0.001$)。PAT 在 PAH 患者缩短的主要原因为:(1)右心室压力负荷增加,使心室压力上升速率(dp/dt)增大,导致肺动脉血流加速度增大;(2)由于慢阻肺患者肺血管缺氧性收缩及血管肌化,慢性炎症所致血管狭窄,使肺血管阻力增大,顺应性下降,引起肺血流提前减速。连续多普勒 echo 测得的收缩期右室-右房压力阶差(ΔP)与 PASP 和 PAMP 呈明显正相关, r 分别为 0.897($P < 0.001$)和 0.92($P < 0.001$),可较准确估测伴三尖瓣返流的慢阻肺患者的 PAP,其回归方程为 $PAMP = 0.697\Delta P + 6.395$ 。

迄今的研究工作表明,应用多普勒 echo 对慢阻肺之外的高动力型 PAH 和毛细血管后性 PAH(主要见于二尖瓣狭窄和左心衰)进行较为准确的个体化、动态无创性监测已成为可能,但对慢性阻塞性肺疾患导致的毛细血管前性 PAH 进行诊断,还需要对更大样本的病例进行有创术与无创术同步检测、分析研究,并进一步提高检出率。

预计在今后一个时期内,有关 PAH 无创性诊断技术的研究仍将成为国内外研究的重点课题之一。其热点是应用多普勒 echo 对慢阻肺 PAH 诊断技术的研究。随着检出率的提高,检测方法及程序的规范化,特别是与电子计算机软件开发相结合,将会提高该技术的准确度和实用价值;对于经济欠发达地区或广大基层开展 PAH 的流行病学调查、诊断和防治,进一步积累、总结应用肺功能(包括血气)、TV-echoRVTI 和 B 型 echo 检测以及肺阻抗血流图的经验仍有实用价值。

参考文献

- 1 DenoLin H. Herz, 1986, 11: 142~146
- 2 Isole M, et al. Am J Cardiol, 1986, 57: 316~318
- 3 Marchandise B. et al., Chest, 1987, 91: 361~363
- 4 汤泰秦,周惠香,刘青. 起搏与心脏, 1988, 2(3): 131~134
- 5 吕增春,徐庆来,胡燕燕,中华内科杂志, 1990, 29(5): 290~292
- 6 蔡后荣,牛汝梅. 中华结核和呼吸杂志, 1990, 13(5): 264~267
- 7 汤泰秦,邵企红,朱建宏. 中华内科杂志, 1990, 29(5): 304~305
- 8 程显声. 中华结核和呼吸杂志, 1990, 13(5): 259~260
- 9 汤泰秦,邵企红,朱建宏. 中华结核和呼吸杂志, 1991, 14(2): 86~89
- 10 刘志,子润江. 中华结核和呼吸杂志, 1991, 14(2): 83~85

(暨南大学医学院附属医院汤泰秦教授)

胃静脉曲张 gastric varices 20 世纪 80 年代以来,国外已广泛使用硬化剂注射,并作为食道静脉曲张出血最初选择的治疗手段,90%~95%的出血病人,出血可以得到控制,但对胃部静脉曲张引起的出血治疗效果不佳。胃静脉曲张与食道静脉曲张在发病机制上并不完全一致,笼统的“胃食道静脉曲张”概念显然是不确切的。胃静脉曲张已作为一独立的概念提出。

一般认为,胃静脉曲张并不常见,发病率为 6%~36%,但 Mathur 对 108 例病人进行内窥镜和经脾门静脉造影检查发现,分别为 78% 和 74%。Watanabe、Paquet 和 Clark 分别报道为 57%、60%~70% 和 100%。导致上述差异的主要原因是胃静脉曲张的诊断较困难:(1)胃静脉曲张位于粘膜下,在内窥镜下难与粘膜皱裂、胃炎、胃粘膜血管扩张病变相鉴别。(2)钡餐摄片示胃部静脉曲张,但在内窥镜下难以鉴别是肿瘤还是静脉曲张。(3)经脾门静脉造影提示胃区域大的静脉丛,但不能确定胃静脉曲张和胃粘膜的关系。Okuda 报导,46 例经血管造影示胃静脉曲张者,而在内窥镜下只有 4 例显示有胃静脉曲张。血管造影在急性出血情况下不宜使用,并为凝血机制异常的禁忌。

胃静脉曲张出血率较食道静脉曲张低,约为 3%~30%。Mathur 报道,胃底部较小弯侧出血率高,原发的胃静脉曲张与继发于食道静脉曲张经硬化剂注射治疗后出现的胃静脉曲张在出血率上无明显差异。

胃静脉曲张分为原发性的和继发性的。前者因一般的门脉高压症和区域性门脉高压症所致,后者则为食道静脉曲张经硬化剂治疗后出现的胃静脉曲张。Greig 将胃静脉曲张分为 4 型:(1)合并食道静脉曲张,(2)食道静脉曲张栓塞后出现者,(3)合并有脾静脉栓塞,(4)孤立的胃静脉曲张。

胃静脉曲张的发病机制尚不清楚。McCormack 用 Doppler 超声和血管造影发现,食道静脉曲张并非总是头向血流,常有向胃部血流。且在胃食道交界处存在连接食道与食道周围静脉曲张的穿静脉,Terblanche 发现,大的食道静脉曲张丛来自食道深层静脉丛,并与胃静脉相连。Grobe 报道,食道静脉曲张经硬化剂治疗后,有 14% 的病人硬化剂通过食道静脉进入胃静脉。Sarin 通过内窥镜观察发现,食道静脉曲张愈严重,胃静脉曲张发生率愈高。Hosking 对 208 例食道静脉曲张病人进行硬化剂治疗,随访发现,有 21 例出现胃静脉曲张。Mathour 发现,有 57% 的病人经食道静脉曲张硬化剂治疗后出现胃静脉曲张。相反,Sairn 和 Terblanche 分别报道,食道静脉曲张硬化剂治疗后胃静脉曲张消失。Mathour 通过脾门静脉造影发现,伴有食道静脉曲张的胃静脉曲张主要来自胃左静脉分支,且多位于小弯侧。Takashi 用胃左静脉造影证明,胃食道静脉曲张与胃左静脉关系密切。Karr 和 Wohl 也证明,胃静脉曲张较少涉及胃短静脉。Watanabe 通过内窥镜与静脉造影检查发现,孤立的胃静脉曲张或少数伴有轻微食道静脉曲张的胃静脉曲张主要来自胃短静脉和胃后静脉,且多位于胃底部,而多数合并食道静脉曲张的胃静脉曲张来自胃左静脉分支,多位于小弯侧。Madson 认为,孤立的胃静脉曲张主要由于脾静脉栓塞导致经胃短静脉进入胃底及贲门粘膜下的逆向血流所致。综合上述,(1)小胃静脉曲张主要分布于贲门小弯侧和胃底两区域。(2)贲门小弯侧静脉曲张多合并食道静脉曲张,主要来自胃左静脉分支,胃底部的静脉曲张多为孤立的,很少涉及食道静脉曲张,主要来自胃短和胃后静脉。(3)前者可能由胃左静脉通过胃食道交界处的穿静脉至食道深层静脉丛逆向血流入胃而导致静脉曲张,后者多因胃短静脉、胃后静脉逆向血流入胃所致。

目前对胃静脉曲张的治疗尚有争论。Hosking 对 20 例食道静脉曲张通过鳞状一粘膜上皮交界处向下延伸的胃静脉曲张的患者,用食道静脉曲张硬化剂治疗后,在交界处曲张静脉内注射硬化剂,观察到所有病人的出血均得到控制或胃静脉曲张消失。而关于胃底部静脉曲张用硬化剂治疗有如下报道:Trudeau:再

出血率为 75%;Yassin:静脉曲张消失率只有 17%,再出血率为 38%;Sarin:38% 的患者出现难以控制的出血性深部溃疡。Watanabe 通过对胃静脉曲张的血液动力学研究发现,孤立的胃静脉曲张大多有胃肾分流,提示硬化剂治疗可能导致异位栓塞和门静脉栓塞。Madson 和 Satton 报导,对于因脾静脉栓塞引起的孤立的胃静脉曲张,单独通过脾切除或直接进行曲张静脉结扎,治愈率达 90%,且复发率低。Mathur 根据静脉曲张出血部位不同提出:(1)小弯侧出血可用硬化剂治疗;(2)胃底部出血需手术治疗;(3)两者均存在,根据出血部位决定治疗措施。手术方式包括曲张静脉结扎+2/3 胃切除术,胃食道切除+脾切除术,单独脾切除术,近端胃切除术,选择性的脾静脉、胃左静脉、胃网膜左静脉、肠系膜下静脉分流。综合上述:(1)位于贲门小弯侧或表现为食道静脉曲张通过鳞状一粘膜上皮交界处向下延伸的胃静脉曲张可采用硬化剂治疗。(2)因脾静脉栓塞而致的孤立的胃静脉曲张可采用脾切除术或直接进行曲张静脉结扎术。(3)对于非脾静脉栓塞所致的孤立的胃静脉曲张或合并有食道静脉曲张的胃底部的静脉曲张,可采用上述的手术方式。(4)对于两个部位均存在的胃静脉曲张,可根据出血的部位,确定采取治疗的方法。

目前尚无对胃静脉曲张进行预防性治疗的报道。

参考文献

- 1 McCormack T T, et al. Gut, 1985, 26: 1226~1232
- 2 Hosking S W, et al. Br J Surg, 1988, 75: 195~196
- 3 Sarin S K, et al. Br. J Surg, 1988, 75: 745~750
- 4 Watanabe, et al. Gastroenterology, 1988, 95: 434~440
- 5 Greig Q J, et al. Br. J. Surg, 1990, 70(3): 297~299

(安徽医科大学第一附属医院普外科于东风硕士撰)

高血压病的遗传性升压易感性 inherited hypertensire susceptibility of essential hypertension 高血压病(原发性高血压, EHT)系遗传基因与环境因素的结合作用产物。单纯外因(如应激、高盐摄入等)难以解释在相同环境下对升压存在易感的差别,外因的升压作用只在遗传性易感背景基础上才得以显示,即所谓“遗传性升压易感性”。

神经应激能使有高血压家族史者和自发性高血压大鼠(SHR)、盐敏感 Dahl 高血压大鼠(DS)易于升压,表现出升压机中明显的环境-基因关系;赵光胜从流行病学调查中也证实遗传背景能放大诸升压因子的效应。由于在中枢和周围存在遗传性肾上腺素能活性的亢进,使它作为重要升压性始动机制的介入更见肯定。也可能因易感者的神经细胞钠(Na)泵受抑和其他 Na 转运代谢异常而致神经递质释放、摄取改变,从而增高交感神经活性。

肾脏是调节细胞外液量、电解质和血压的关键器官。无论动物实验还是临床资料均揭示 EHT 的发生与肾的重要保护机制之一——排 Na 的遗传性缺陷有关。平时以升高肾小球滤过率(GFR)为代价以维持肾小球、肾小管间的平衡,当由于某种原因而失衡后,致肾潴 Na 而升压,早期肾功能轻度异常(GFR 降低、肾血流量代偿性升高)可能是一项遗传性预测标记。

血小板细胞内微粒体和肾小腺素能性储存囊泡,均有能与生物原性胺(如去甲肾上腺素, NE)和 Na⁺结合的粘多酶-蛋白质复合物,二者相互竞争性干扰,可作为临床研究交感神经原的模式。研究发现,不但 EHT 患者,且其“正常”子女的血小板孵育介质内 Na⁺增加后,NE 流出率增高;血小板在 ADP、胶原激发下释放较多的血清素、ATP 和聚集增加等,揭示其遗传性缺陷也参与本病及其血栓性并发症的发生、维持。

高盐摄入是中国人营养结构的重要特征之一。无论在人和动物都存在盐升压易感性,对其机制和检出法的研究对本病的分型、防治很有必要。据赵光胜研究,盐敏感机制与细胞离子转运功能、结构改变、盐类激素的相互平衡失调有关。不但在 EHT 患者且在其“正常”子女体内发现能抑制细胞 Na 泵的内源性洋地黄样物质(EDLS)血浆水平升高,表明在 EHT 发生中有遗传性

EDLS 释放和 Na 泵受抑制机制。在 EHT 患者体内,可能红细胞 $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ 逆向协同转运趋低,细胞内 Na^+ 增高肾小管吸收水、Na 的增加,对利尿剂速尿敏感者 EDLS 趋高、红细胞 $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ 逆向转运趋高。细胞内 Na^+ 增高促使电压依赖性钙(Ca^{2+})通道开入,儿茶酚胺分泌及受体活性依赖 Ca^{2+} 增加,最终结果使总周围阻力和对缩血管刺激(物质)的升压反应性增强。细胞浆膜内外 Na 差距减低可增加 Ca 依赖的血管平滑肌张力和肌浆膜的 Ca 储存。但细胞 Ca 和 Na、钾(K)等在浆膜运转中的关系目前仍不太明了。赵光胜确在 EHT 患者和 SHR 体内证实存在 Ca 细胞流入率增高、红细胞 Ca 结合力降低和 Ca 泵活性受抑等促使胞浆 Ca^{2+} 增加和 Ca 代谢异常,但它究系本病的因抑果仍使人困惑。在负荷盐后,盐敏感患者中中枢多巴胺能活性显示低下;盐的调控物质如肾素-血管紧张素-醛固酮、NE 的水平均示遗传倾向;对盐负荷排 Na 不良与肾血流、醛固酮或其他盐激素、神经调节和释放的缺陷有关;高血胰岛素血症、肾性保护物质(如胰舒血管素、多巴胺)释放不足也参与肾潴 Na 机制。在肾脏多巴胺能活性降低时,可通过直接作用于肾或间接促醛固酮释放增加而潴 Na。低肾素性高血压对低盐降压敏感。在 EHT 存在部分摄入盐后肾血管与肾上腺对血管紧张素敏感性异常,即“Na 摄入不再调节对血管紧张素 I 反应”的、对限盐降压敏感的患者亚型。盐敏感的还可能伴有前臂血管阻力增加及微循环减少、某些局部(如肾、内脏区等)的选择性交感活性过亢、代谢性酸中毒等。低肾素亚型往往有遗传倾向,具上述某些潴 Na 机制,对低盐降压敏感。盐敏感机制可因个体而异,缺乏均匀一致性。遗传性盐升压敏感性是“高血压的遗传性升压易感性”中的重要典型实例。EHT 患者子女存在遗传性心血管细胞肥大、增生,可由于交感-肾素系功能过亢(包括作为旁激素、自激素在局部作用),遗传性细胞易于增生,并存在平滑肌细胞信息传递、受体(如胰岛素受体-1)活性、癌基因和原癌基因异常等。随年龄增长和累积性环境因素作用,加速周围阻力和血压的升高。故早期左心肥大可能作为在儿童及少年中检出高血压易患者的一项有用指标。

近年来的新兴学科分子生物学和分子遗传学已迈进高血压病研究的领域,为从分子水平揭示引起疾病的元凶和揭开环境和遗传影响、疾病因果的关系网带来新希望。分子生物学技术能测定神经、内分泌性控制、膜受体、离子通道及泵活性的遗传表达。血压调节是高级生物最复杂的综合功能之一,只有既有细胞、分子水平的微观世界又在综合协调层次的宏观世界共同结合去探索,才能窥其奥秘于一斑。

参考文献

- 1 Zhao G S Li D Y, et al. *Annals of Clinical Research*, 1984, 16(43): 55~61
- 2 赵光胜,李迪元,孔德汶,等. *中国病理生理杂志*, 1990, 6: 502~504
- 3 赵光胜. 高血压——发病机理与防治. 上海:上海科学技术文献出版社, 1991. 47~56
- 4 Williams R R, Hasstedt S J, et al. *Hypertension*, 1991, 17(1): 169~173
- 5 Williams R R, Hunt S C, et al. *Hypertension*, 1991, 18: 29~37

(上海第二医科大学上海市高血压研究所
博士生导师赵光胜研究员撰)

高血压病因流行病学 etiological epidemiology of hypertension 心血管病在死因构成中,从过去的第 3~7 位上上升到第 1~2 位。其中,高血压病作为脑卒中、冠心病的危险因素,对人体危害极大。因此,要大力开展高血压病因学研究,以便采取一级预防措施,控制和降低高血压患病率。

国内外学者经过反复深入的研究,提出不少论点,概括如下:

(1)年龄。横断面的调查表明,高血压的患病率随年龄的增

加而增长,40 岁后人群以 15~39 岁的患病率高 3~4 倍,特别是小儿高血压的轨迹现象(Tracking Phenomenon)说明高血压病人的升压趋势始于幼年,而幼年时基础血压水平的高低和以后随年龄升压幅度之间存在正相关关系。所以,预防高血压病应从幼儿时期开始。

(2)性别。一般男性高血压患病率高于女性;但 70 岁以后男性患病率下降而女性患病率仍上升,45 岁后增加的幅度大于男性,55 岁后血压水平绝对数超过男性,其原因还不明确。

(3)城乡差别。很多研究资料证明,高血压患病率城市居民高于农村居民。这可能是城市存在着较多的和较重的升压性外因。如噪音、紧张性脑力劳动和其他因素。因此,采取消除这些因素的措施能降低城市居民的高血压患病率。

(4)身长、体重与血压的关系。大量的横断面观察研究资料说明,高血压与体重呈高度相关,尤其是年轻者比年长者此关系更加密切,肥胖者发生高血压的机会比瘦人高 3~4 倍,但迄今为止无足够证据说明肥胖是高血压的必然病因,因为许多胖人无高血压。

(5)食盐摄入量。1904 年,Ambarb 和 BeauJard 首先报道盐摄入量与高血压的关系,此后很多病因流行病学研究资料表明,摄盐过量者高血压和脑卒中发生率高。而盐摄入量低者高血压患病率低。同时,不出现高血压患病率随年龄增加而升高的现象。如阿拉斯加爱斯基摩人,每日盐摄入量不到 4g,其高血压患病率几乎为零。日本北部居民和韩国居民日盐摄入量为 18~20g,40 岁以上者高血压患病率高达 20% 以上。近年来对轻症高血压和有高血压家族史人群的限盐措施,取得一定的成果,至少能增强降压药的疗效,但也有否定此观点的报告。

(6)饮酒。饮酒与高血压的关系尚未确定,很多学者认为少量饮酒对身体无害,但长期大量饮酒是有害的。饮酒者高血压患病率高于不饮酒者,有的学者提出酒中的酒精成分能进入血管壁内皮细胞的脂质二重层,而影响血管壁的弹性而导致高血压的发生;戒酒能使部分轻症高血压病人血压恢复正常。

(7)吸烟与高血压的关系。吸烟与高血压发病的关系,迄今为止认识尚不一致,但不少研究说明吸烟者高血压患病率高于不吸烟者,吸烟后测量血压,收缩压、舒张压都有一定程度的升高。高血压患病率与吸烟量及吸烟年限呈正相关关系,虽然它与慢性高血压形成中的病因学关系尚未确定,但作为高血压易患因素,能恶化高血压的预后。调查资料表明,戒烟年限越长,高血压患病率越有下降的趋势。

(8)遗传与高血压的关系。高血压病呈现家族集聚性,这里当然既涉及到相同的基因特性,也有共同的环境特征。但对双胞胎的血压研究发现,单合子孪生双胞胎的血压值比双合子者有更强的相关性。动物实验资料也说明了这一点,但是遗传及环境因素在高血压的形成中所占的比重以及它们之间的关系了解得还十分不够。

(9)微量元素、水质硬度与高血压的关系。不少学者研究发现,高血压的发病与很多微量元素有关系,能溶解于软水而且能使鼠发生高血压的有镉。在人群调查中有人报告高血压组的镉和锌均高于正常血压组,还提出 Se、Cu、Cr、Ag、Mg 与高血压的发生有一定的关系。

统计资料表明,水质越软的地区心血管病患者死亡率高。决定水质硬度的主要成分是钙和镁。维持血管平滑肌的正常功能需要钙和镁的参与。在高血压时,血管平滑肌中钙流入多,这正是近年来采用钙拮抗剂和镁制剂治疗高血压的基础。但是否硬水中存在大量具有保护性作用的微量元素或软水中存在致高血压的物质的问题尚待确定。

(10)精神因素与高血压。从事脑力劳动较紧张的职业,高血压的患病率高于相应年龄组的体力劳动者。使脑力劳动紧张度增高的加压试验(如心理情绪、激惹等)对患者的反应性明显高于正常者,还有视觉或听觉形成慢性刺激者,均能使血压升高。性格对血压的影响,学者的观点是不一致的。

(11)物理因素对血压的影响。寒冷对血压有一定的影响,不少高血压患者在冬季血压上升。长期暴露在低温、野外作业者高血压及脑卒中发病率高。噪音对血压有一定的影响,如动物实验用声源性应力4周后大白鼠可发生高血压,噪音引起听力障碍者较正常听力者高血压患病率高,有的研究资料证明噪音能引起慢性高血压。

上述这些致病因素中,还有很多问题不清楚。

有关流行病学、动物实验、临床观察中的限制食盐措施,对预防和治疗高血压起一定的作用。但是,病因流行病学角度和个体敏感性差异很大以及其他环境因素的干扰等原因考虑,盐的病因学联系至今仍未确定。

原发性高血压系多基因遗传性疾病,但并不排除社会心理因素在高血压发生和发展中的作用。在社会因素应急下可产生焦虑、愤怒或悲伤等各种形式的情绪反应,常伴随着相应的内分泌功能的改变。合理膳食结构,注重改善和提高生活及环境质量,科学地生活,才能促进健康,预防和减少原发性高血压。

有关饮酒、吸烟因素,虽然倾向性地认为是致高血压的危险因素,但究竟该因素对人体血管结构及机能有何影响,在高血压的发生和发展上起着什么作用,还需要病因流行病学和实验病因学进一步结合起来,要进一步探讨这些因素与高血压的关系。

微量元素与疾病的关系,目前研究得比较多,但明确的结论尚需要弄清楚缺乏哪些微量元素与高血压的发病有联系,其作用如何;应该将动物实验模型和人群现场调查结合起来,以得出可靠的结论。

总之,高血压的致病因素相当复杂。环境和遗传对其来说是笼统的两大因素,它们之间相互影响,以及原发性高血压中遗传、环境因素的范围、性质、相互作用等问题迄今仍不清楚。特别是对高血压对一个病人来说,发病机制往往不限于单一的因素,是多因素多机制的综合表现。所以,既要研究单一因素与高血压的关系,也要综合性地对多因素进行研究,并且把病因流行病学和实验防治流行病学结合起来,以便进一步探索和阐明病因,从而达到有效地防治原发性高血压的目的。

参考文献

- 1 Miller A, et al. *Amer J Med*, 1974, 56:144
- 2 Oliver W J, et al. *Circulation*, 1975, 52:146~151
- 3 鸭谷亮一. 他临床と研究, 1979, 56(2):45
- 4 耿贯一. 流行病学进展. 北京:人民卫生出版社, 1981. 1:238~249
- 5 八杉忠南. 临床成人病, 1982, 12(20):255
- 6 李志烈, 金昌吉. 中华流行病学杂志, 1984, 5(5):276~278
- 7 Brotons C, et al. *Intern J Epidemiol.*, 1989, 18:824
- 8 蒋豫图. 中华流行病学杂志, 1991, 12(3):166~176
- 9 Nicholas N, Gondn N. *Intern J Epidemiol*, 1992, 21:246

(延边医学院金昌吉教授撰)

骨髓增生异常综合征 myelodysplastic syndrome,

MDS 骨髓增生异常综合征是一种白血病前骨髓造血细胞增生异常导致骨髓细胞增生亢进或成熟不足而引起的血细胞不同组合及不同程度减少、血细胞形态异常、细胞器结构及功能异常的疾病。这种疾病常常进展为急性白血病,故通常认为即白血病前期。但由于部分病人因感染、出血或其他原因死亡之前始终未出现白血病的表现,故不能肯定所有的白血病前期都会转变为白血病。

早在20世纪40年代,就有人在文献中描写了白血病前期患者的临床表现。1949年,Hamilton等提出白血病前期贫血的名称。1953年Block等称之为白血病前期性急性白血病,他认为某些白血病患者在明确其为白血病病象以前,先有一段不能确定性质的血液学异常时期,往往经过数月或数年之后发展为急性白血病。在白血病之前的这个时期,称为“白血病前期”。因而,这是一个回顾性诊断。1974年10月在巴黎召开的国际白血病前期讨论

会认为,白血病前期这一名称不够确切,建议称为造血组织增生异常综合征;1976年法、英、美(FAB)协作组称为MDS,这是一组前瞻性称呼,某些患者表现为长期良性过程,另一些则很快变成急性白血病。

1982年,FAB协作组对MDS的诊断标准提出了明确建议,认为MDS应分为5型,共同特点均是骨髓中病态造血。这5型是:(1)难治性贫血(RA)。外周血中红细胞及粒细胞有病态造血现象,原始细胞无或 $<10\%$,骨髓中红系增生并有病态造血现象,少有粒系及巨核系病态造血现象。原始细胞 $<5\%$ 。(2)环形铁粒幼细胞性难治性贫血(RAS)。骨髓中环形铁粒幼细胞数为骨髓有核细胞的15%以上,其他同RA。(3)难治性贫血伴原始细胞增多(RAEB)。外周血中见粒系病态造血现象,原始细胞 $<5\%$ 。骨髓中粒系及红系都增生,3系都有病态造血现象。原始细胞I型+II型为5%~20%。(4)慢性粒细胞性、单核细胞性白血病(CMML)。外周血单核细胞绝对值 $>1 \times 10^9/L$ 。粒细胞也增加并有颗粒减少或Pelger-Huet异常。原始细胞 $<5\%$ 。骨髓同RAEB。(5)转变中的RAEB(RAEB-T)。血象和骨髓象似RAEB,但具有下述情况的任何一种:血中原始细胞 $>5\%$;骨髓中原始细胞20%~30%;幼稚细胞中有Auer小体。

中国以FAB协作组分型为基础,有关学者经过数次讨论,于1986年初拟订了有关MDS的诊断标准,概述如下:(1)临床以贫血为主要症状,兼有发热或出血;(2)血象,全血细胞减少,或任1、2系血细胞减少,偶可见白细胞增多,可见有核细胞或巨大红细胞或其他病态造血现象;(3)除外其他引起病态造血的疾病,如红白血病、急性非淋巴细胞白血病(M2b型)、骨髓纤维化、慢性粒细胞白血病、ITP、巨幼细胞贫血等。

诊断为MDS后再按骨髓及外周血中原+早的百分比(按FAB标准中的I型和II型原始细胞计算)的多少进一步分为RA、RAS、RAEB和RAEB-T。至于FAB协作组所说的CMML,国内多认为已经是白血病,不再列入MDS,可注明为RA或RAEB伴单核细胞增多(外周血单核细胞 $>1 \times 10^9/L$)。也有人认为RAEB-T已是白血病的早期,可以不包括在MDS内。

病态造血(MD)是诊断MDS的主要条件。骨髓细胞形态学检查对判定MD是一种简便实用的方法,但MD的细胞形态表现多种多样,近年来一些研究资料表明,中性粒细胞的Pelger-Huet畸形、无颗粒中性粒细胞增多、微小的巨核细胞存在及找到气球状血小板等对MDS诊断有重要意义。另外,血液涂片上找到原始细胞对MDS疑难病例的诊断也有价值。

MD虽然是诊断MDS的主要条件,但不具有特异性,它也可出现于白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、营养不良性贫血、实体瘤、风湿病等患者,区别较困难,临床上相互误诊者不少见,每一病例都必须进行细致的追踪观察和综合分析,不应轻易诊断。凡疑诊Ph⁺(-)CML者,应注意为MDS的可能。Pugh等对25例曾诊断为Ph⁺(-)CML病例重新评价,结果17例为MDS而非CML。与急性白血病的分界:当骨髓中原始细胞 $>30\%$ 时即为急性粒细胞白血病。

MDS的主要发病机理是骨髓造血干细胞呈肿瘤克隆,导致血细胞无效造血、祖细胞成熟缺陷、骨髓细胞明显增生、成熟细胞积聚障碍、细胞寿命缩短、无效造血,因而血细胞减少,临床出现感染、贫血和出血。

MDS属于多能干细胞水平恶性变,多认为原发性者。继发性者为多能干细胞或造血干细胞受损害,导致异常克隆的缓慢增殖和分化障碍。可分为继发性者和原发性者。继发性者主要是应用化学药物所致,例如马法兰、马利兰、环磷酰胺、苯乙酸氮芥、卡氮芥等,亦有报告苯及氯霉素、保泰松等非化疗药物引起者。原发性者病因不明,可能与RNA病毒有关,RNA病毒可引起多种动物的白血病,也同样可引起MDS。近年来在成人T细胞白血病的体内已找到RNA病毒。

临床观察MDS演变为何种白血病,推测其病变来源于干细

胞还是祖细胞,中国医学科学院血液研究所对 54 例患者追踪观察,20 例转为白血病,其中 19 例转为急非淋,1 例转为急淋。Berneman 等也报告 1 例转为急淋,这说明病变起始于髓系和淋巴系的共同干细胞,即多能干细胞。另外,将染色体的变化与祖干细胞培养结合起来观察,分析这些培养的细胞有和原来骨髓细胞同样的异常核型,可推知病变发生在哪个水平的干细胞。据文献报告,有的病变发生在髓系干细胞,有的病变发生于能分化为髓系各种细胞及 B 淋巴细胞的干细胞。

MDS 主要是老年性疾病,中位年龄超过 70 岁,我国报告的年龄较小,50 岁以下的不少见,以男性稍多,其发病率各家报告不一,国内资料报告 MDS 占急性白血病的 2.9%~6.8%,Francis 收集 715 例,各亚型的发生率依次为 RA(42.2%)、RAEB(22.9%)、RAS(17.6%)、CMML(11.6%)、RAEB-T(5.7%)。

MDS 一般起病缓慢,有的患者可无症状,临床以贫血、发热及出血为主,大多以贫血为首起症状,少数以粒细胞减少或血小板减少致感染或出血而就诊。发热而无明显感染者占 10%~50%,热型以不规则低热为主,也有少数高热者。出血症状不多见,程度也较轻。少数患者可有胸骨压痛,有或无肝、脾、淋巴结肿大。

在细胞形态方面,除 Widen 等发现一种显示巨核细胞造血异常的气球状血小板外,近年来研究进展不大。受到人们关注的主要是血细胞功能异常。例如红细胞铁利用率降低,糖酵解途径各种酶活性增强或减弱,红细胞表面血型抗原减弱或消失,珠蛋白肽链发生改变等。另外,粒细胞吞噬功能多项参数减低及血小板粘附及聚集功能低下。

一向认为 MDS 的预后与 FAB 分型有密切关系,目前采用血红蛋白量、白细胞、血小板或原始细胞数来预测 MDS 预后是最常用的方法。Wufri 等以上述 4 项参数计算积分,根据积分来预测 MDS 的预后更为确切。除进行骨髓移植外,尚未见有通过治疗使血液学异常得到完全恢复正常的报告。30%~63% 的患者由于血细胞减少导致感染出血而死亡。MDS 的转白率高低不一,为 8%~60%。Koeffler 认为各型 MDS 转白率明显不同,RA、RAS、RAEB、RAEB-T、CMML 的转白率分别依次为 15%、10%、40%、60%、30%,以 RA、RAS 最低,RAEB 和 RAEB-T 最高。

仅单系血细胞减少而无临床症状的 MDS 患者可以不治疗。有贫血者可输红细胞悬液,若有感染则应积极用抗生素控制感染。不同的类型治疗原则不同。RA 及 RAS 主要用各种支持疗法;RAEB 和 RAEB-T 用小剂量化疗,原则上不用强烈化疗,有人报告用抗胸腺细胞球蛋白治疗 MDS,治疗后白细胞与血小板恢复正常。最近 Applbaum 和 Tricot 等采用骨髓移植治疗本病,部分患者完全缓解,从而认为骨髓移植治疗本病是延长生存期最好的办法之一。

参考文献

- 1 沈迪,主编.临床血液学.北京:人民卫生出版社,1989.555~568
- 2 杨崇礼,等.白血病前期骨髓象血象改变,中华血液学杂志,1986,7:515
- 3 Bennett JM, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes Brit J Haematol, 1982, 51: 189
- 4 Tricot G, et al. Treatment of patients with Myelodysplastic syndrome: A review Scind J Hematol, 1986, 45(Supl): 121
- 5 Knottenbeit E, et al. G 8;21 translocation in myelodysplasia secondary to essential thrombo-cythemia Am J Hematol 1989, 30(4): 233
- 6 Mufti GJ, et al. myelodysplastic syndromes a scoring system with prognostic significance. Br J Hematol, 1985, 59: 425

(安徽医科大学第一附属医院吴基教授撰)

再生障碍性贫血 aplastic anemia 再生障碍性贫血简称再障,是一种由化学的、物理的、生物的及不明原因引起骨髓干细胞及造血微环境损伤,以致红髓被脂肪髓代替、血中全血细胞减少的疾病。

1888 年 Ehrlich 首先报告,一青年女性患者有严重贫血、发热、齿龈溃疡和月经过多,尸检发现大部分骨髓为黄色脂肪髓。1904 年,Chaffard 提出再障的名称,此后文献屡有报道。1934 年才认识到此病是一种独立疾病。1959 年 Wintrobe 提出再障只限于骨髓极度增生不良所致的全血细胞减少。中国于 1958 年开始对再障进行较多的研究,1962 年,中国医学科学院血液学研究所总结大量病例的基础上认识到再障的主要病理变化为红髓的脂肪化,并划清了急性型和慢性型的区别。再障又名不增生贫血、低增生贫血及全身骨髓病等,在中国并不少见。1975 年,平顶山市血液病协作组调查该市 37 万人口,再障发病率为 1.87/10 万;殷德厚等调查牡丹江地区 100 万人口年发病率为 2.1/10 万,该发病率与日本报道的 1.5~2.4 万相似,较以色列的 0.8/10 万、瑞典的 1.3/10 万稍高。

由于造血干细胞和祖细胞培养技术的发展,现在许多学者都同意再障的发病机理至少有 3 种:(1)造血干细胞衰竭;(2)造血微环境异常;(3)由于免疫机能异常而引起。临床资料已说明有一部分再障病人使用 ATG 治疗有效。利用混合培养技术,许多学者报告部分再障患者的骨髓细胞或血清含有抑制正常人骨髓粒单系祖细胞(CFU-GM)的因子。而有些学者在体外用 ATG 处理再障患者骨髓,少数患者的 CFU-GM 在处理后可明显增高或恢复到正常水平,说明这些病人存在着免疫机能异常。目前对再障免疫机理的研究已成“热点”。国内外再障 T 淋巴细胞测定表明,再障的 TS 细胞明显高于 TH,故 TH/TS 比值低于正常,血象中淋巴细胞计数则低于正常。TS 细胞的增高能损害造血干细胞,已有事实证明。在体外干细胞培养中,TS 能抑制细胞集落的形成,这表明再障 TS 对造血干细胞有影响。但是致病因子如何损伤造血细胞,是直接作用抑或是间接作用,有待进一步探明,有可能是由于多种因素作用于多能干细胞,使各系列包括淋巴细胞在内的各系祖细胞受损,使淋巴细胞绝对数减低,细胞分化有缺陷,导致 T 细胞转向 TS 分化增加所致。

近年来,临床和实验血液学家都发现,由于干细胞衰竭而引起的再障用骨髓移植治疗法非常有效,而由免疫机能异常导致的再障使用免疫抑制剂能使病情缓解。如果能在治疗前确定该患者的发病诱因,就可确定适当的治疗手段。

再障患者的主要临床表现是贫血、出血、发热和感染。由于这些症状发生的快慢、严重性以及病变的广泛程度不同,临床表现亦各有异。再障可分为急性型的和慢性型的两种,二者区别如下表:

1987 年中国第 4 届全国再生障碍性贫血学术会议修订的诊断标准是:(1)全血细胞减少,网织红细胞绝对值减少(2)一般无脾肿大;(3)骨髓至少一个部位增生减低(如增生活跃,须有巨核细胞明显减少,骨髓小粒非造血细胞增多);(4)能除外引起全血细胞减少的其它疾病,如阵发性睡眠性血红蛋白尿、骨髓增生异常综合症中的难治性贫血、急性造血功能停滞、骨髓纤维化、急生白血病、恶性组织细胞病等;(5)一般抗贫血药物治疗无效。国外常用的是 1976 年 Camitta 提出的标准,一直沿用至今。Camitta 将再障分为重型再障和轻型再障。重型再障的诊断标准:(1)骨髓细胞增生程度<正常的 25%,如<正常的 50%,则造血细胞<30%;(2)血象须具备下列 3 项中的两项:粒细胞<0.5×10⁹/L;网织红细胞<1%;血小板<20×10⁹/L。轻型再障的诊断标准:(1)骨髓增生减少;(2)全血细胞减少。

对本病长期以来缺乏有效的治疗方法。60 年代起开始广泛应用雄激素,目前雄激素的衍生物已多达几十种。据研究,雄激素在体内可以还原成 5α 双氢睾酮和 5β 双氢睾酮两种异构体,前者能促进肾脏释放红细胞生成素,后者则激发休止期髓祖

细胞转入红细胞生成素反应期,从而导致造血细胞分化增殖,恢复骨髓造血功能。国内报告有效率一般为 34.9%~80%,缓解率为 19%~54%。但雄激素对急性的或重型者疗效差。

表 1

急性型再障和慢性型再障的鉴别

主要区别	急性型再障	慢性型再障
起病	多急骤	多缓慢
出血症状	部位多,程度重,内脏出血多见	部位少,程度轻,多限于体表
感染	多见,较严重,常合并败血症	少见,较轻
血象	全血细胞减少严重,网织红细胞<1%	全血细胞减少轻,网织红细胞>1%
骨髓象	多部位增生减低,非造血细胞增加	有的部位增生活跃,有的部位增生减低,非造血细胞不增加
预后	病程短,多于半年内死亡	病程长,经治疗约 33%治愈或缓解,33%进步,33%迁延不愈,少数死亡

骨髓移植(BMT)是治疗再障尤其是急性再障或重型再障的最佳方法之一。由于移植前预处理方案的改进,移植抗宿主病(GVHD)的有力预防及移植经验的不断积累,BMT 的疗效逐年提高,最近欧洲骨髓移植协作组(EGBMT)分别统计 1970~1975、1976~1980、1981~1983 年期间接受 BMT 的 397 例重型再障,年生存率分别是 30%、41%和 63%,长期生存率最高已达 70%。一旦确诊,应尽快检出合适供体,尽早施行移植术,确诊至移植的间隔时间以不超过 3 周为宜。年龄小于 21 岁者移植效果最佳;Storb 认为小于 40 岁的患者应首选 BTM,40~45 岁者首选 ATG 治疗。

移植排斥(GR)、GVHD 和在此基础上发展的各种感染是骨髓移植治疗本病的主要并发症,死亡率很高,目前对付 GR 和 GVHD 的治疗方法少而缺乏特异性,因此关键是预防。

免疫抑制疗法(IS)适用于年龄大于 40 岁或无合适供体的重型再障患者。最常用的是抗胸腺细胞球蛋白(ATG),其次是环孢菌素 A(CSA)、抗 T 淋巴细胞单克隆抗体(McAb-T)和 6-甲基强的松龙(HDMP)。ATG 分为单用和联合用药两类,联合用药一般是 ATG+雄激素或骨髓输注(BMI),或者 ATG+另一种免疫抑制剂如 HDMP 或 CSA 或强的松。目前 ATG 治疗重型再障有效率平均为 50%~58%,最高可达 80%~90%。其确切的作用机制尚不清楚,目前有 3 种说法:(1)免疫抑制作用,ATG 通过其淋巴细胞毒作用去除抑制性 T 淋巴细胞对骨髓造血的抑制效应;(2)免疫一刺激作用,ATG 能诱发 T 淋巴细胞增殖,刺激产生较多的白细胞介素 2 和其他造血因子,促进休止期造血干细胞进入增殖周期;(3)免疫抑制、刺激联合作用。

以神经刺激剂或血管扩张药治疗再障为中国所创。这类药包括士的宁、一叶秋碱和莨菪类药,其共同作用原理可能是通过兴奋骨髓神经、扩张骨髓血管、通畅血流来改善骨髓造血微循环,继而刺激和滋养残有造血组织重新增殖。另外,最近亦有报道用无环鸟苷、大剂量丙种球蛋白、本胆烷醇酮和白细胞介素-3 治疗再障者。

参考文献

- 1 沈迪,主编.临床血液学.北京:北京人民卫生出版社,1989
- 2 李树沅.再生障碍性贫血的免疫抑制发病机理的研究,中华血液学杂志,1987,8(4):209
- 3 中华血液学会第 4 届全国再障学术会议纪要,再障的诊断与疗效标准,中华血液学杂志,1987,8(8):封四和 463
- 4 Camitti BM, et al. A prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality Blood, 1976, 48: 63
- 5 Loubos N, et al. Analysis of lymphocyte subsets in patient with aplastic anemia Br J Haematol, 1984, 58: 95

(安徽医科大学第一附属医院吴基教授撰)

血友病 hemophilia 一组遗传性凝血功能障碍的出血性疾病,属于 X 染色体性连锁隐性遗传。其共同特征为活性凝血活

酶生成障碍,凝血时间延长。通常情况下,血友病患者终身都处在当具有轻微创伤时,就有发生出血的倾向。

血友病在临床上分为血友病甲型、血友病乙型、血友病丙型。血友病甲型即因子 X:C 缺乏症;血友病乙型即因子 X 缺乏症;血友病丙型即因子 VI 缺乏症。3 种血友病的发病率以血友病甲型最多,乙型次之,丙型则最少。本病在欧美国家发病人数较多。患病率问题:美国 10/10⁵,英国 6/10⁵,瑞典 6.6/10⁵,法国 6.6/10⁵。近年,中国各地相继报道,但是,患病率低于欧美,黑龙江省宾县为 3.42/10⁵、南京市鼓楼区为 2.3/10⁵。中国也有血友病成人病例 VII 因子与 X 因子合并缺乏者报告,但实属罕见。由于血友病发病时出血不止,必需住院输入健康人新鲜血液。该病目前已引起国内外学者们的关注。

血友病是否属于遗传性疾病,长期以来是不清楚的。由于本病常造成严重出血不止,造成严重后果,故早年人们常常怀有神秘之感。尤其过去 100 年中,此病曾出现在欧洲若干皇族的许多成员之中。

在公元 2 世纪的犹太教法典中有过血友病的记载,在手术中曾发生由于过渡出血而引起死亡,所以对其家庭中男孩环切术做了具体规定。不仅规定一个由于出血已经失去了两个孩子的女子,她以后所生的儿子不应进行环切,而且连她姊妹的儿子也免除这种仪式。但是,在另一种情况下,由同一父亲和一位异母亲所生的男孩死去后,其异母兄弟则按正常人处理。这些条件的规定是说明当时已暗示犹太人已经知道这种出血倾向是从母亲那儿遗传的。如果已经知道一位母亲是携带者,那么她的姊妹就有可能携带者,它说明在她们的儿子中发生这种病是与其父亲没有关系的。

一直到 1920 年时, Ness 提出了关于这个性状遗传的一条更明确的规定:若一位妇女的父亲是出血者,即使这位妇女和正常男子结婚,也会把这个性状传递给他们的孩子。这些妇女本身中,或一般说来,在所有的妇女中这个性状都决不会表现出来。一直到 20 世纪发现染色体,这时才认识到它们是性连锁基因载体问题,并明确提出血友病传递的定论。

血友病近期研究进展状况:对于血友病的病因学、发病机理以及临床表现、实验室检查方法等都有了明确的认识。

病因与发病机理:血友病甲和血友病乙均属于 X 染色体伴性隐性遗传。据目前研究进展所知,因子 VII 可分为因子 VII 相关抗原(VII R:Ag)和因子 VII 凝血活性(VII:C)两个重要组成部分。对于血友病患者来说, VII:Ag 的含量是正常的,而 VII:C 则表现为减少或缺乏。

因子 VII:C 合成的基因位于 X 染色体,以 X^h 表示,对 VII:C 可以起多聚与调节的作用。但是因子 VII R:Ag 则为常染色体遗传。血友病男性基因患者的基因型为 X^hy,所以表现为血友病。但是女性却为杂合子,它们为血友病甲、乙的基因携带者(H^hX)。其作用是传递疾病,而本身表现型正常。一个携带者血友病甲或血友病乙基因的女性与正常男性结婚时,其女儿表现型全都正常,不过,其中有 50%的机会为血友病携带者。男孩中正常或得病的机会则各占 50%。本病遗传系是由于母系传递而来,不可能

由男性传给男性。如果男性是患者与正常女性结婚时,其子女情况如何呢?所生男孩均属正常,而女儿均为携带者。

由此不能不涉及到血友病的家系系谱问题。根据调查资料:约有 1/3 无家族史。(1)如家族中男性少,相近亲代中没有出现病例,此病可能又隔代遗传,家族中的女性们也不知道本人是携带者或可能携带者,此时,家系中出现男性病例,就说不清家系史。(2)也有者可能是染色体血友病基因的自发性突变者。(3)在调查中也发现有的病例或家庭担心子女婚姻恋爱问题会遇到困难,不愿意叙出家庭史。近年中国报道血友病病例很少,据目前了解它属于常染色体显性或不完全遗传。

血友病的主要临床症状:自发或轻微创伤就会出现口、鼻、皮下、肌肉、关节、内脏、(胸腔、腹腔),有的泌尿道、消化道,甚至颅内出血,拔牙术后出血,出血程度不完全一样,主要由于血液中凝血因子活性高低不同而不同。有的重症病例,Ⅷ因子在 1%以下,时常在 2 岁以下就发现出血不止,甚至有的在出生时结扎脐带时就出血不止。中等出血时,血液中Ⅷ因子在 1%~5%之间,从童年开始出血,外伤后可严重出血,但可以活到成年。病型轻微时,ⅧC 为 6%~10%,多数在运动时,拔牙时出血,一般能工作,如南京于 1988 年报道,Ⅷ:C,10%者杨某年龄 65 岁。一般出血年龄出现早,则出血程度严重,一般随年龄增长,出血症状可减轻,但是,是能经常发作的,终生存在,出血除和轻微创伤有关,和季节也有关系,春秋易发作,感染、精神创伤也可能是诱发因素。

因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ如此重要,是因为它们是形成凝血活酶所必需的条件,缺乏这些因子,凝血活酶形成减少,使得内源性凝血系统发生障碍,从而引起出血,因子Ⅷ:C 是存在于正常人的新鲜血浆中和存在孔氏血浆分离法的血浆蛋白内,是一种水溶性的球蛋白,主要在肝脏内进行合成。不过也有 20%在肝外如脾、骨及单核-巨噬细胞内合成。Ⅷ:C 的性质不稳定,当储存于 37℃ 情况下,经 24h 后,活性丧失 50%。因子Ⅸ与Ⅺ在合成时有维生素 K 参加。

本病多由于外伤后严重出血,死亡率较高,但是,在脊髓或椎管内出血罕见。用粗针进行肌肉注射处,引起的出血难以止血。但是静脉穿刺采血后加压一定时间,则不致发生出血。血友病在关节部位出血常常造成不良后果。一方面因发生广泛,踝、膝关节多见,肘、肩、指关节也发生。另一方面出血关节受累,活动受限制,如血液被吸收后,关节完全可以恢复正常。但是,反复出血,多部份血液不能被吸收,刺激关节发生慢性炎症,骨髓增厚后,关节囊纤维增生肥厚,关节腔变窄,出血能够流入软骨,可使软骨变性坏死,疼痛活动受限制便形成血友病性关节炎,可以生关节僵硬,畸形及萎缩。附着的肌肉都随之萎缩,而使关节功能丧失。

为诊断血友病实验室检查非常重要。中国有关出血性疾病的诊断标准(修定案)有统一规定。如血友病甲:(1)凝血时间(试管法)延长,轻微亚临床型者正常。(2)APTT 延长,亚临床型者正常或稍延长。(3)血小板计数、出血时间、血块收缩和凝血酶原时间正常。(4)简易凝血活酶生成(STGT)、Biggs 凝血活酶生成试验(TGT)示缺乏因子Ⅷ或因因子Ⅷ促凝活性(Ⅷ:C)减低或缺乏。(5)VWF:Ag(即ⅧR:Ag)正常或增高。(6)应排除继发性Ⅷ:C 减低:此外,也有轻重分型标准。血友病乙也同样有规定。鉴别诊断:应注意与血管性假血友病鉴别。后者属常染色体显性遗传,家谱调查也有区别,尤其出血时间,血小板粘附及瑞斯托霉素血小板聚集功能均不正常。

血友病例治疗,一般止血治疗,局部压迫止血;替代疗法,为迅速提高凝血因子的浓度达到止血目的,输入新鲜血浆或应用因子Ⅷ、Ⅸ冻干制品的浓缩剂,近年单克隆抗体,免疫层析及基因工程等技术发展,有利于对本病的防治工作。但在应用替代疗法时,除注意输液反应外,还应注意病毒性肝炎和 AIDS 病的预防。

近年,由于分子生物学的发展,对血友病甲型基因连锁分析及 DNA 多态性研究,DNA 重组技术在血友病研究中的应用以

及血友病的流行病学家系调查研究,携带者或可能携带者调查登记,这样可以对甲型血友病家系中携带者进行探测和做产前基因诊断。据目前情况了解,产前诊断多数采用基因诊断方法,危险性小,正确率高。由于当代高科技的进展已了解到血友病甲,因子Ⅷ的基因位于 X 染色体上,全长 186 000 个核苷酸,有 26 个外显子,又由于研究因子Ⅷ基因多态性的内切酶也具备,并多达 37 种,所以因子Ⅷ基因探针已有很多种。对产前早期诊断工作开展建立了良好基础,因此既有利于优生工作,又可降低血友病患病率。

参考文献

- 1 南京医学院一附医院血液科,南京市彭浦区血友病患病率初步调查,中华血液学杂志,1985,6(10):617~618
- 2 魏启珍,等.血友病流行病学调查研究.哈尔滨医科大学学报,1991,25(3):215~210
- 3 斯特恩 C,著.人类遗传学原理,性连锁.北京:科学出版社,1979
- 4 王夕林,等.成人第Ⅷ因子合并第Ⅸ因子缺乏血友病一例报告,江苏医药,1981,(10)总 572:50
- 5 魏启珍.血友病的医学社会学问题,待发表
- 6 陈王心,等.南京市 70 万人血友病患病率初步调查,南京医学院学报,1986,8(2):164
- 7 吴庆宇,等.因子Ⅷ的分子生物学研究,中会血液学杂志,1988,9(9):564~567
- 8 沈岩,等.DNA 重组技术在血友病研究中的应用,国外医学分子生物学分册,1987,9(3):114~117
- 9 王孟学.血友病临床研究现状,临床血液学杂志,1988,1(3) 29~31

(哈尔滨医科大学公共卫生学院魏启珍撰)

应用 PCR 技术检测急性淋巴细胞白血病患体内的微小残留病

use of polymerase chain reaction (PCR) to monitor minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia 小儿急性淋巴细胞白血病(急淋, ALL)应用联合化疗获得完全缓解后,体内仍残存着 $10^6 \sim 10^8$ 个白血病细胞。此时应用常规诊断学方法常不能检出任何异常,但却是造成白血病复发的根源。这些残存在体内的微量白血病细胞,称为微小残留病(MRD)。对 MRD 的检测,有助于对治疗方案的评估、对患者疗效的监察和及早检出复发的可能性;另外在白血病患者作自身骨髓移植时,尚可用来定量检测骨髓中残存的白血病细胞。

在既往的研究中,对 MRD 的检测曾采用以下技术:(1)细胞形态学方法:定期作骨髓穿刺,进行细胞形态学检查。(2)细胞遗传学检查:进行骨髓细胞染色体核型分析或早期染色体凝缩检查。(3)细胞培养法:在体外进行骨髓细胞培养,观察克隆的形成数;亦有在实验动物体内进行培养的实验性研究。(4)免疫学检查:由于白血病细胞不存在特异性抗原,因此只能以单抗检测在正常祖细胞缺乏或极少表达的抗原,研究中常联合使用多种单抗进行检测。(5)Southern 印迹分析:检查骨髓细胞基因组 DNA,看有无初诊时存在的克隆性 Ig 基因和 T 细胞受体(TCR)基因的重排。(6)核磁共振成像(MRI):正常骨髓、白血病骨髓和肿瘤局灶浸润性骨髓在 MRI 上存在着差别,可用于诊断,但其在检测 MRD 方面的作用尚有待进一步研究。以上所述方法,不是特异性不强就是灵敏度不高,在检测的细胞群中若白血病细胞 $< 10^{-3}$ 个则难以检出。(7)流式细胞仪检测:该仪器能自动、快速地对分析混悬液中单个细胞的细胞周期、DNA 含量及免疫表型,每秒钟可分析 10^5 个细胞。但由于缺乏白血病特异性单抗,不能以直接的或间接的免疫荧光法特异地标记白血病细胞,致使以流式细胞仪检测 MRD 受到限制。新近有报道,以双染色流式细胞仪技术进行检测,在某些情况下对恶性细胞的检出灵敏度可达 10^{-4} ;

即使如此,对检测 MRD 来说灵敏度仍嫌不足。

PCR 技术具有极高的灵敏度和特异性,可用于 MRD 的检测。在理论上,样品中只要存在单个拷贝的靶 DNA 即可检出。但欲检出恶性细胞,在这些细胞中应具有正常细胞不存在的特异性分子标志。易位染色体提供了这样的标志。但由于存在以下问题,使易位染色体在恶性血液淋巴疾病中作为分子标志的作用受到限制:(1)在不同类型的恶性淋巴疾病中存在着不同的易位染色体,因此要检出恶性细胞,在检测前必须确知或高度拟诊为某一特殊类型的肿瘤,方好选用适合该易位相应的引物,否则不能有效地扩增靶 DNA。(2)即使在特定类型的肿瘤,也不是所有病例都存在某一特定的易位染色体。(3)即使同一种易位,其断裂点在分子水平上,不同病例亦可各不相同,用同一对引物常无法扩增所有病例横跨断裂点的 DNA。(4)虽然各种不同易位断裂点处 DNA 测序资料不断增加,但对许多重要易位的断裂点尚未进行分析,因此尚无法设计出能有效扩增这些易位靶 DNA 顺序的引物。

应用 PCR 检测恶性淋巴性疾患(包括 ALL)的另一有效途径,是检测淋巴细胞 Ig 基因或 TCR 基因重排的构型。在造血干细胞向 T 细胞或 B 细胞分化的过程中,存在着 TCR 基因或 Ig 基因的重排。该重排在分子水平使相应基因的可变区(V)与多变区(D)、结合区(J)的不同片段连接。每一白血病性 T 系的或 B 系的细胞克隆,在 V(D)J 连接片段都含有独特的顺序。这不仅是由于在重排中使用了相应基因中 V、(D)、J 区不同的片段,也因连接的机动性造成非编码的 N 区(核苷酸随机插入和/或缺失区)。所以该部位的顺序对每一 T 和 B 系细胞克隆似独特的指征,具有高度的特异性。T 系的和 B 系的白血病通常为单克隆性,所以来自同一克隆的白血病细胞在 1 个或两个等位基因上具有相同的和独特的 V(D)J 连接顺序。

为了检出 MRD,现研究使用的大多数方法需首先明了在白血病细胞中上述 IgH 或 TCR 基因内重排基因片段的连接顺序,方能合成互补性寡核苷酸充作引物或探针。因此,对每一病例来说,常需于初诊时应用 Southern 印迹分析得知患者的基因重排类型,方能应用适合的引物扩增出含有白血病细胞特异性的 V(D)J 连接顺序,继之应用直接测序法(不适于含有多个白血病克隆和含白血病细胞较少材料的测序)或应用测序载体克隆 PCR 产物后进行顺序分析,制备出该患者白血病细胞的克隆特异性探针,方能有效地用于该患者 MRD 的检测。

有人采用扩增 IgH 高度变异区——CDR III(第 3 互补决定区)顺序的策略来检测 B 系 ALL 的 MRD。采用的引物分别与特异连接顺序两侧 V_H 和 J_H 片段的保守顺序同源,在 V_H 端与有义股一致,在 J_H 端与反义股相同。应用 CDR III-PCR 法检出 B 系急淋 MRD 的灵敏度达 10^{-5} ,未发现假阳性。在 Yamada 应用的一对引物含有 Sal I 和 Pst I 的酶切位点,使 PCR 产物能与 Bluescript 载体重组进行克隆,因此也能定量检测残留白血病细胞在骨髓细胞中的百分率。该研究方法提示,欲治愈白血病,需达到白血病细胞在体内完全消失或在该法检出阈值以下的水平,其结果并显示,治疗期连续定量检测骨髓中的 MRD 可早期检出疾病的复发。

Nizet 应用上述类似引物扩增 IgH 的 VDJ 连接区,无须测序,以 Sau 96 I 消化去除扩增产物中紧靠 J_H 引物的顺序,用与 V_H 引物 3' 端互补的 6 聚寡核苷酸作引物来标记制备克隆特异性探针。该方法检出 MRD 的灵敏度稍逊于上述测序法,检出限度为 10^{-4} ~ 10^{-5} 。

Yokota 应用检测 TCR δ 基因重排的策略检测急淋的 MRD。因为 T-ALL 基因重排主要为 V δ 1DJ δ 1,而非 T-ALL 基因重排主要为 V δ 2D δ 3。研究者根据文献中相应基因片段的碱基顺序对两种重排分别各设计出两对相套的引物,应用两次 PCR 技术制备出克隆特异性探针来检测 T 系的和 B 系急淋 MRD,灵敏度达 10^{-4} ~ 10^{-6} 。该法亦无需测序。

D'Auriol 利用 TCR α 基因重排来检测 MRD,两例有该基因

重排的患者获得成功。新近 Veelken 等报道一种新颖的方法-PCR-RNA 酶保护测定法,对有 TCR α 基因重排的急淋细胞系和患者的骨髓细胞 DNA,应用 V α 片段保守顺序引物和 J α 片段保守顺序引物(附有 T7RNA 聚合酶的启动子)来扩增克隆性重排顺序。该 PCR 产物被转录成放射性标记的 RNA 探针。缓解期患者骨髓细胞的基因组 DNA,用类似方法由 DNA 的对应股转录出试验性 RNA。试验性 RNA 与探针 RNA 杂交,在杂交中不相合的核苷酸顺序被 RNA 酶 A 所消化,若能检出完整被保护的探针,则说明标本中存在白血病细胞。该法在细胞系 DNA 的稀释试验和患者的实际检测中,显示灵敏度达 10^{-5} 。应用该方法,即使同一患者初诊时有多个白血病克隆或标本中含白血病细胞较少,亦不影响 RNA 探针的制备。在理论上,该策略可用于大多数抗原受体基因。该法不像上述类似方法,既不需测序,又不需合成白血病细胞特异性探针或引物。

在 PCR 检测 MRD 的研究中,出现的一个新问题是疾病过程中有约 18% 的患者发生克隆演变,出现不同于初诊时新的白血病细胞克隆,因而给这部分患者应用 PCR 技术检出 MRD 带来了难题。

淋巴细胞分化过程中,IgH 基因重排仅见于 B 系急淋,TCR α 和 δ 基因重排虽见于绝大多数 T-ALL 和大部分的前 B-ALL,但重排所用的 V(D)J 片段则不同(虽存在倾向性),因此现有的每一种方法只能适用于具有相应基因重排的患者,而缺乏普遍的适用性。发展一个普遍适用的技术,是今后研究的热点。策略之一是设计出多对针对不同受体基因重排的引物,在同一体系中进行 PCR 反应,总能扩增出某一存在的特异性连接顺序,可再以 PCR-RNase 保护测定法检出 MRD。

参考文献

- 1 D Aurriol L, et al. Leukemia, 1989, 3: 155~158
- 2 Yamada M, et al. Proc Natl Acad Sci USA, 1989, 86: 5123~5127
- 3 Hansen-Hagge TE, et al. Blood, 1989, 74: 1762~1767
- 4 Campana D, et al. Blood, 1990, 76: 163~171
- 5 Yamada M, et al. N Engl J Med, 1990, 323: 448~455
- 6 Yokota S, et al. Blood, 1991, 77: 331~339
- 7 Nizet Y, et al. Br J Haematol, 1991, 79: 205~210
- 8 Veelken H, et al. Blood, 1991, 78: 1318~1326

(同济医科大学刘树茂教授撰,费洪宝审)

胸膜疾病的 CT 诊断 CT diagnosis of Pleural disease

检查胸膜和胸壁的病变应用常规 X 线检查方法有一定的局限性,而 CT 由于是横断层投影,可使四周高密度的胸壁和低密度的肺实质形成鲜明对比。通过 CT 扫描可以鉴别肺实质病变是否累及胸膜,诊断胸膜原发性病变或胸膜外胸壁本身病变,也有助于对肺癌作鉴别诊断和判定手术切除的可能性。CT 扫描对胸膜的研究和观察日益得到重视。

应用 CT 检查胸膜疾病,胸壁疾病的优点 CT 横断层面对提供各部胸膜和胸壁的改变,特别是前后胸膜面,而 X 线平片仅能提供与 X 线成切线位的胸膜面。此外,CT 还能敏感地发现隐匿的液体、胸膜增厚等。

由于高密度分辨率,CT 易于分辨钙化灶、胸膜与肺交界面,对软组织的分辨尤为突出,故对胸壁的结构能加以判别。

由于动态扫描范围较广,可在同一曝光条件下看出肺实质、软组织等结构的各个细节。CT 能较好地发现和区分同时累及近胸膜区域的肺、纵隔和胸壁的疾病。在诊断胸膜疾病时,还可采用改变体位扫描的方式来显示被液体所遮盖的胸膜表面情况及其隐匿的病变。

胸膜疾病的主要表现 为胸膜腔内液体或气体积聚和包块。胸膜是一潜在的腔隙,它由脏层与壁层组成。两层间由一疏松结缔组织分开,表层为间皮细胞,深层为松散的结缔组织。壁层由系统血管供血,脏层则由肺和支气管脉供血。壁层淋巴和肋

间、胸骨旁及纵隔淋巴结相通,引流到肺门。正常时腔内有少量液体以利于肺的活动,病理状态下气体或液体积聚,引起胸膜腔扩大。

胸膜疾病的CT表现 在判断胸膜疾病时,应注意观察:(1)胸膜的密度(如软组织、钙化灶、液体或空气等);(2)病变的形状如卵圆形或新月状;(3)肺与胸膜病变交界面是否规则,及胸壁或胸膜外组织有无消失或破坏;(4)病变与邻近胸膜交接处形成的角度大小,如锐角或钝角等。几种常见的胸膜疾病的CT表现如下:

胸腔积液:胸腔积液是最常见的胸膜异常,它可以由各种原因引起,如损伤、炎症、心血管疾病、自身免疫疾病、代谢疾病和肿瘤等。CT表现为肺野后部或肺外周与胸壁平行的弓形带状、新月状或半月形的均匀致密影,变换体位扫描可见其有移动性,呈液体密度,其性质尚可参照CT值来区别,如乳糜液CT值最低;漏出液近于水,约10HU;脓液为30HU;积液可达60~80HU。但根据经验,除积血外,其他密度不足为据。

大量胸腔积液紧靠肝右叶后缘,CT扫描显示肝右叶后缘模糊,分不清界线,这是因为胸腔内液体位于膈上,而膈同肝、脾接触面是与扫描层面成倾斜相交,由于部分容积效应界面显示不清,而腹水同肝、脾的交界面与扫描平面近于垂直相交,因而有清楚锐利的界面,Teplick称之为模糊的“交界面征”。

少量胸腔积液位于下部时易与腹水相混淆,“膈角移位征”有助于鉴别。“膈角移位征”是当膈角与脊柱的胸膜腔隐窝内有积液时,由于液体的张力作用,造成膈角的前外侧移位,而腹水则膈角不发生移位。

“膈角移位征”和“模糊界面征”是胸腔积液的特征性改变。

脓胸与支气管胸膜瘘:脓胸的CT表现为密度均匀、周围有包膜形成的脓腔,可见胸膜分隔(脏壁层与胸膜分开,增强扫描后更明显,可能和炎症胸膜充血有关),邻近组织受压和胸壁相交呈钝角;脓胸影呈新月状或双凸形。CT可较早发现支气管胸膜瘘,其特点为胸膜腔内同时存在气体和液体。

位于肺周边的肺脓肿同为支气管胸膜瘘的脓胸,X线征很难鉴别。由于治疗方法不同,鉴别是重要的。CT能准确作出鉴别。位于肺周边的肺脓肿,空腔呈不规则形,主腔与子腔相连,腔内壁呈不规则波浪状,病变与胸壁相交成锐角,由于周围肺组织有炎性浸润而使空腔外壁显示不清,变换体位时空腔不变形;而有支气管胸膜瘘的脓胸,腔呈卵圆形,内缘光滑,外壁清楚,且壁的厚度一致,病变与胸壁相交成钝角,变换体位时,由于脓腔壁薄,易发生形态改变。增强扫描胸壁有明显强化。

胸膜增厚和钙化:单纯胸膜增厚的CT表现为后胸壁和/或侧胸壁处带状软组织影,与肺有清楚、锐利的界面,并可显示同侧胸腔变小,纵隔向内侧移位等改变。纵隔胸膜增厚表现为心缘牵直,并出现胸膜尾,但肺胸膜增厚由于部分容积效应常显示不清。

胸膜斑是石棉肺早期的和常见的表现。CT显示胸膜斑优于常规X线检查。早期,表现为胸膜不连续增厚呈边缘锐利的软组织影,厚度大约1~5mm,常位于脊柱旁区胸膜。而常规X线检查很难鉴别这种早期胸膜增厚与伴随阴影。如增厚胸膜钙化,可见带状软组织的内缘为连续的致密钙化影。

胸膜肿瘤:胸膜肿瘤可分原发性的与转移性的两类。胸膜原发性肿瘤又可分为良性肿瘤和恶性肿瘤。胸膜原发性良性肿瘤极为少见,多起源于胸膜下的结缔组织,如脂肪瘤、纤维瘤、横纹肌瘤、神经纤维瘤、软骨瘤、血管瘤等。

胸膜间皮瘤为胸膜真正的原发性肿瘤,来源于脏层、壁层、纵隔或横膈四部分的胸膜间皮瘤,一般可分为局限性的和弥漫性的两种。

局限性胸膜间皮瘤一般多无症状,肿瘤范围局限多为良性,但具有潜在恶性且可复发转移。CT表现为一边缘光滑锐利、密度均匀、无钙化的软组织肿块影,与正常胸膜相交成锐角,邻近肺实质常有移位与不张,有时可见胸膜渗出液及胸膜斑。局限性胸膜间皮瘤好发于胸廓周围或叶间裂内。

弥漫性恶性间皮瘤(DMPM)较良性多见,胸腔积液粘稠,易出现胸膜增厚、肺胸腔容积缩小。CT上弥漫性间皮瘤通常表现为弥散性新月形软组织块影;围绕肺组织伸入间隙,引起胸廓容积缩小,胸膜块影和邻近肺组织界面不规则,肿瘤易于直接侵入心包,纵隔侧胸壁或对侧胸腔,也可波及腹腔、后腹膜。CT较常规胸片能正确反映疾病涉及的范围及对治疗的反应。

胸膜转移瘤:影响胸膜的肿瘤多数是转移性的。据统计,胸膜肿瘤85%为转移性的,40%来自于肺,20%来自于乳房,25%来自于其他部位,10%来自淋巴瘤。CT表现为胸腔积液或孤立性胸膜块影。后者常为胸膜多发的、分散的软组织肿块,呈双凸形或新月状,与胸壁相交呈钝角,内缘常较光滑。转移瘤累及范围较大,且表现不规则时可类似恶性胸膜间皮瘤。后者多位于胸腔下半部,易侵犯膈胸膜,很少累及胸骨,胸壁和邻近肺组织,而且同侧胸腔变小。而转移瘤分散在整个胸腔,常有肺内转移结节、肋骨破坏和胸壁转移。

胸膜淋巴瘤:Shuman将胸膜淋巴瘤的CT表现分两型:斑块型:呈局限性宽基底胸膜下斑块,沿脏层胸膜下蔓延而侵犯不深,与胸膜面相交呈钝角。结节型:一般不累及脏层胸膜,侵犯较深,可有胸腔积液。判断胸膜下淋巴瘤存在与否有助于分期和治疗。单纯前纵隔淋巴结受累为I期,可单独放疗,而CT发现纵隔胸膜侵犯便为II期,此时只能化疗。

全肺切除后的胸腔改变:全肺切除术后胸腔在胸片上表现为普遍致密影不能分辨内在结构。CT扫描能够显示膈和肺门的旋转移位,对侧肺代偿性气肿。大多数都可看到残留的积液;CT还能显示肺门或纵膈的肿瘤复发。

CT在胸膜病变中的鉴别诊断价值 在胸腔积液与肺叶实变的鉴别中,CT观察比较详细,典型的积液呈半月形于胸腔后部基底,变换体位扫描液体移位,CT值较均匀,最重要的为胸膜分离和肺压迫征。肺叶实变无此征象,且其CT可因残余含气肺而不均匀,可见含气支气管影。

后脊柱旁胸腔积液与肺不张需要鉴别。CT主要是根据有无胸膜分离和支气管及叶裂的位置变化,周围的纹理分布是稀疏还是聚集,邻近肺野CT值较正常区是增高还是减低来鉴别。

在胸腔积液和膈下积液的鉴别中,Wegener等强调应注意以下方面:胸腔积液愈近足侧愈窄,末端止于后胸壁中部,液体位于膈线之处多呈卵圆环绕形于肺周围,模糊的界面征和膈角移位征是其鉴别的要点。

在肺脓肿和脓胸的鉴别中,Staark等研究认为最可靠的CT征象是洞壁特点,胸膜分离征和肺压迫征。后两者是脓胸的特征。肺脓肿几乎不见此征。脓胸的壁薄且厚薄均匀,而典型肺脓肿空洞则相对病灶较小洞壁厚薄不均且不规则。

在胸膜间皮瘤与其他胸膜病变鉴别研究中,Salonen发现在间皮瘤、转移瘤、感染性胸膜增厚三者之间,增强效果都相似,均呈明显增强,平均CT值增高33HU,无明显差异。而良性非感染性胸膜增厚平均仅增强3HU,与前三者可资鉴别。另一值得注意的鉴别点是,间皮瘤和转移瘤都有浸润征象,而感染性或非感染性胸膜增厚,都不会浸润征象。

综上所述,CT对胸膜病变,不仅能判断其起源部位,而且有可能指明其性质。CT还能准确显示胸膜病变的范围,为早期采取有效治疗提供可靠依据。

(安徽省立医院吴国忠主任医师撰)

气道高反应性 bronchial hyperresponsiveness BHR 气道高反应性是支气管哮喘重要而关键的特征,随着对支气管哮喘发病机理的深入研究,BHR的研究也极为活跃。有关BHR机理的研究又为支气管哮喘的诊断和治疗开辟了广阔的前景,更有可能是哮喘的防治带来新的突破。

BHR是指气管、支气管树的异常敏感状态,即对于多种物理的、化学的和药物的刺激产生的超常的非特异性支气管收缩反应。这些刺激还包括过敏原、环境刺激、病毒呼吸道感染、冷空气

或运动等。自从19世纪40年代有人证实组织胺和胆碱药物对哮喘患者的支气管产生的收缩作用大于健康人以来,对BHR的机理、诊断和应用的研究都有了很大进展。

BHR由许多不同的复杂机制引起。炎症被普遍认为是导致BHR最重要的机理之一,尤以病毒性呼吸道感染最受重视。很多病理生理学方面的研究资料显示,增加气道炎症的刺激通常能增加气道反应性,吸入皮质醇激素对气道炎症的抑制可降低由于炎症而引起的气道反应性增高。对在正常人和哮喘患者进行气道激发试验前后所作的支气管肺泡灌洗检查术中,发现哮喘患者的灌洗液中嗜酸粒细胞、肥大细胞轻度增加,而细胞总数和相对比例同正常人十分相似。夜间哮喘患者凌晨4时的支气管肺泡灌洗液中的中性白细胞和嗜酸粒细胞增加,而病人的气道反应性亦从下午4时到凌晨4时逐渐增高。抗原致敏的迟发相哮喘反应者的呼吸功能与嗜酸性细胞或嗜碱性细胞、中性粒细胞增加有联系。Chung等发现,抗原激发后6h的BHR与支气管肺泡灌洗液中的中性粒细胞增加相关。动物模型也有确切的证据表明,炎症反应能启动和维持气道高反应性。Hutson用豚鼠模型发现抗原激发2h产生最大的即发相反应,其后在17h和72h有两个迟发相反应高峰,其支气管肺泡灌洗液中的中性粒细胞在激发后6h和17h显著增加,嗜酸粒细胞在17h和72h显著增加。应用体内外技术研究发现,高度纯化的活化中性粒细胞释放的产物不导致急性气道收缩,但可引起气道对组织胺反应性的增强,而吸入从相对纯的活化嗜酸粒细胞群得到的上清液导致急性气道阻塞,却不改变气道对组织胺的反应性。虽然大量的证据断定气道炎症和BHR之间有关系,但BHR也可以发生在无显著气道炎症者,Cibulski等报告,甲苯二异氰酸酯引起的豚鼠BHR在粒细胞缺乏时也可出现,Evcens等发现臭氧引起的鼠BHR与中性粒细胞不存在联系。

炎症反应过程的介质参与了BHR的形成。在臭氧所致的BHR中,受刺激的上皮细胞释放 LTB_4 ;可趋化巨噬细胞、中性粒细胞和血小板自血管内游出,产生更多的炎症介质,如中性粒细胞趋化因子、嗜酸粒细胞趋化因子、血栓素 A_2 、前列腺素和白三烯类及血小板激活因子等;这些化学介质的释放可引起支气管的收缩、粘膜水肿及微血管的漏出等。Meade等认为,血小板激活因子是气道高反应最重要的介质之一,能提高与高反应性有关的其它介质的水平,启动介质链,引起哮喘的病理生理和组织病理改变,类似那些死于哮喘持续状态病人的肺部所见。

BHR的神经因素。气道的自主神经包括胆碱能神经和肾上腺素能神经以及非肾上腺素能非胆碱能神经系统(NANC)。BHR不仅与胆碱能神经张力过高和肾上腺素能受体功能低下有关,NANC功能失调可能也起重要作用。NANC的神经递质目前还不十分明确,最大可能为血管活性肠肽(VIP)、组氨酸蛋氨酸、P物质和其它快速激肽。VIP为存在于人肺中高浓度的多肽,存在于传出神经内,其神经纤维与气道平滑肌、粘液腺、气道血管和副交感神经节相联系。在体外,VIP是最强的支气管舒张剂,并有抑制炎症细胞的功能,可对抗炎介质质的作用。NANC神经系统通过上述的神经递质控制支气管的舒缩、血管的阻力和血流、微血管的漏出和粘液腺体的分泌,但确切的控制途径不清楚。

气道上皮在BHR的产生中也起重要作用。气道上皮中的15-脂氧酶受刺激激活后导致花生四烯酸代谢产物释放,主要为 LTB_4 和12-HETE或15-HETE。HETE为中性粒细胞的有力趋化剂,还能使中性粒细胞脱颗粒,产生超氧基,收缩支气管及激活蛋白激酶C,并涉及到气道上皮气通道的调节,这些作用均可引起BHR。另外,上皮的损害会引起其所含的中性内源性多肽酶的丧失,使神经肽分解减弱,引起持续的收缩。上皮的脱落还会导致神经末梢的暴露和某些受体(如刺激性受体)的致敏,通过神经轴突反射引起支气管收缩。鉴于以上理由,有人将哮喘称为上皮细胞病。

BHR的实验室检测方法,根据激发方法的不同分为特异性的和非特异性的激发试验。特异性激发试验用过敏原做刺激物,

能为寻找致敏原提供依据。非特异性激发试验最常用的仍为传统的组织胺或乙酰甲胆碱试验。为了进一步研究BHR的发病机理和诊断上的需要,人们一直在寻找更为特异、敏感、有价值的方法。

早在1960年代后期,麻醉学注意到雾化气雾吸入能引起支气管的收缩,从而引起对渗透压改变导致的气道痉挛机理的研究。非等渗液体雾化吸入造成气道粘膜渗透压改变,这种改变能提供细胞激活的充分刺激,致使各种化学介质释放。非等渗液体激发试验估测BHR最常用的为蒸馏水和高渗盐水等。二氧化碳过度通气试验是基于运动性哮喘发病机理而提出的。过度通气所造成的水分丢失使气道粘膜成为高渗环境。由于呼吸道的渗透压改变是哮喘患者最常遇到的刺激,它引起的气道狭窄机制与其他自然刺激激发的哮喘机制相似,故对渗透性激发试验的研究十分活跃。其他使用的激发物还有腺苷、心得安及某些化学炎症介质类物质。但各种BHR检测法以何种最好及其间的相互关系如何还存在争论。Lemire等比较超声雾化蒸馏水吸入和冷空气高通气激发试验,发现在哮喘病人中两者相关性较小,从而推断其激发的作用机制不同。Tessier等的研究资料表明,哮喘和正常人中的乙酰甲胆碱和冷空气激发试验的结果均有很好的相关性。

关于BHR和哮喘的关系亦存在争论。多数学者认为BHR是哮喘的典型特点。BHR的水平通常同哮喘者的临床严重性和需要的药物有关系,但BHR不等于哮喘,许多其他肺病都有BHR的存在。Filuk等认为乙酰甲胆碱和冷空气激发试验都不能作为哮喘诊断的特异性指标。但Mann等用腺苷激发试验发现,在非哮喘对象中不引起支气管收缩,但对哮喘患者可产生明显的剂量依赖气道收缩。

治疗BHR用短期降低和长期降低支气管高反应性的两类药物。短期降低BHR的药物有 β -肾上腺素激动剂、色甘酸二钠、皮质激素及速尿、组织胺拮抗剂等;长期降低BHR的药物主要是皮质类固醇类药物。其他非药物措施有催眠疗法、避免接触过敏原等。血小板激活因子拮抗剂做为一类新的治疗BHR的药物已试用于临床,初步显示了良好的效果,是最有希望治疗BHR的药物之一。

BHR未来的研究方向为:BHR是先天的还是后天获得的?BHR的病理生理学是否有最后统一的定论;无症状的BHR是否就是哮喘的前期表现?以及更特异性的BHR诊断方法以及BHR治疗药物,特别是某些介质拮抗剂的研究等。

参考文献

- 1 Mann J S, et al. J Appl Physiol., 1986, 61: 1667~1676
- 2 Rimmer J, et al. Clin Allergy., 1986, 16: 221
- 3 Cockcroft D W, Ann Allergy, 1987, 59: 405~414
- 4 Tessier P, et al. Am Rev Respir Dis, 1987, 136: 1418
- 5 Silber G, et al. Am Rev Respir Dis, 1988, 137: 606
- 6 Filuk R B, et al. Chest, 1989, 95: 948~952
- 7 Lemire T S, et al. Chest 1989, 95: 958
- 8 Lai C K. J Appl Physiol., 1990, 68: 916
- 9 Phillips G P, et al. Am Rev Respir Dis., 1990, 141: 9~13
- 10 Quachenboss J J, et al. Am Rev Respir Dis., 1991, 143: 323~330

(安徽医科大学第一附属医院张安成教授撰)

成人呼吸窘迫综合征研究进展 recent advances in

adult respiratory distress syndrome 成人呼吸窘迫综合征(ARDS)是一种死亡率很高的急性缺氧性呼吸衰竭,可由多种原因引起,其主要临床表现为呼吸窘迫、顽固性缺氧血症、肺顺应性下降及X光胸片示两肺弥漫性浸润性改变。

第二次世界大战期间,人们注意到一种特殊的“急性肺水肿”,伤员若在12h内死亡,其尸检肺部基本正常,而15h后死亡,其尸检85%合并出血性肺水肿。该现象当时未曾引起医学界的足够重视,至60年代越南战争期间,该种“肺水肿”才再度引起

医学界的重视,美国和世界各地相继出现大量的有关报道。因导致本疾患的原因不同,故出现了各种不同的命名,如休克肺、湿肺、灌注肺、创伤后呼吸衰竭、非心源性肺水肿、出血性肺水肿、成人透明膜肺等。1967年,Ashbaugh和Petty在“Lancet”杂志上首次提出ARDS这一名称。该名称的提出同新生儿特别是早产儿的一种急性呼吸衰竭(RDS)有关,RDS病因系肺组织发育不健全,肺Ⅰ型细胞不能产生足够数量和质量的表面活性物质,造成肺泡膨胀不全或萎陷、缺氧血症、呼吸衰竭。虽然ARDS与RDS在病因方面有本质的不同,但其临床表现却很相似;因此,目前ARDS这一名称已被普遍接受。1973年,谢荣在“休克”专集上首次在国内报道了这一综合症。

ARDS的病因 第一,经呼吸道或直接损伤肺组织,如误吸胃内容物,吸入热蒸气、毒气,氧中毒,溺水(海水、淡水),外伤造成的肺挫伤,肺放射烧伤。第二,经肺循环系统致ARDS,如各种原因的休克及其所产生的组织灌注不足,肺部感染或全身性感染,尤其G⁻杆菌性败血症,创伤,如多发性骨折、大面积软组织挫伤、烧伤、大手术、颅脑外伤等;体外循环及大量输血;中枢性原因,如脑缺氧、高原反应、海洛因中毒;其它如尿毒症、出血性坏死性胰腺炎(约2%~18%)、羊水栓塞及脂肪栓塞等。

ARDS的发生机制及病理生理变化比较复杂,大致可归纳为漏出性肺水肿与肺容量及肺机械功能的改变两方面,且二者相互联系并彼此影响。第一,漏出性肺水肿由以下诸因素造成肺毛细血管内皮细胞损伤:(1)感染。病原体(细菌、病毒、霉菌等)及其产生的内外毒素本身并不直接损伤血管内皮与组织细胞,而是作为炎性刺激物激活体内的补体系统、炎症细胞(巨噬细胞、多形核白细胞)、血小板等并形成血管内微血栓,同时产生一系列传递质,致血管壁通透性增加,造成组织水肿。这些传递质主要包括肿瘤坏死因子(TNF)、溶蛋白酶、自由基基(O_2^- 、 H_2O_2 、 OH^-)、花生四烯酸及其产物,如 TXA_2 、 PGI_2 ,还有Leukotrienes与促凝血因子等。炎症是机体的正常免疫反应,机体通过炎症反应将入侵的炎性刺激物(病原体及其毒素、异物、肿瘤细胞等)局限并将其消灭或中合。机体免疫力低下时(如饥饿、疲劳、创伤、化疗或使用大剂量皮质激素等)以及入侵的病原体量过大或毒性过强,机体不能将炎症局限,发生全身性弥漫性血管内炎症反应,导致微循环衰竭,血管调节功能失常,血流分布不均,组织内分流,氧供-氧耗($DO_2 \sim VO_2$)关系失常,各器官组织灌注不足,严重时发展成一个或多个器官功能衰竭(MSOF)。肺脏是炎症的靶器官之一,发生漏出性肺水肿并成为MSOF中最早表现出来的一个脏器。(2)长骨骨折所释放的脂肪酸、坏死性胰腺炎所释出的各种有害酶、羊水栓塞、大量输入陈旧血及体外循环时的各种碎屑在肺血管内形成的微血栓,均可直接损害肺毛细血管壁,造成漏出性肺水肿。此外,休克时组织灌注不足致肠壁屏障作用受损,肠道内细菌及其毒素可漏到腹腔或经门静脉进入肝脏及至腔静脉入肺循环并发生炎症反应,肺脏首先受害,这可能是MSOF时呼吸衰竭最早发生的原因之一。(3)肺泡-毛细血管膜直接受到化学性的(误吸高酸度胃内容物以及氧中毒、毒气、溺水)或物理性(肺组织挫伤、烧伤)的损伤,造成漏出性肺水肿。在受到上述诸因素作用时,肺脏自身的防御机制也在发生作用。首先是淋巴系统,当肺间质内液体增加、压力升高时,其回吸速度加快,有时可达正常速度的5~7倍。只有当漏出速度超过淋巴回吸的能力,肺脏第二防御机制-肺间质才开始起作用。肺间质如同海绵一样能容纳8倍于正常的血管外肺水。间质性肺水肿形成后,气体交换尚可维持,但因间质内静水压升高刺激肺内“J”感受器,病人反射性过度通气。当漏出液体超过机体代偿能力,液体由间质进入肺泡,形成透明蛋白膜,肺水肿即由间质期进入肺泡期。第二,肺容量及肺机械功能的改变。肺间质水肿,压力升高达一定程度,首先压迫终末小气道,使气道阻力升高,肺泡内气体减少,肺功能残气量(FRC)和肺的顺应性下降。病肺的通气有赖于增加跨肺压(即气道压与胸膜腔内压之差)因需要增加吸气压力,故病人吸气困难。肺泡毛细血管膜受损害,肺Ⅰ型细胞产生表面活性物质能

力下降或消失,肺泡表面张力升高,肺泡缩小或萎陷,使肺FRC与肺顺应性进一步下降,加重呼吸困难。因肺泡含气量减少或部分肺泡萎陷,使肺内通气/灌注比例(V/Q)失调及病理性肺内分流增加,造成或加重缺氧血症。

ARDS患者临床表现 ARDS的临床过程包括受伤期(外伤、休克、感染等)、相对稳定期(受伤后12~24h)、呼吸衰竭期与终末期四期。其中呼吸衰竭期病人有呼吸困难,两肺可听到干鸣音或捻发音,湿罗音不多,动脉血气示 PaO_2 与 PCO_2 皆下降,提高吸入氧浓度(FiO_2) PO_2 升高也不明显。在终末期,病人进行性呼吸困难,缺氧血症进一步恶化,肺组织弥漫性损害,纤维组织增生,通气单位减少, PCO_2 升高;此期必须用机械通气才能维持病人的气体交换。多器官衰竭是这一期的合并症,病人常因此而死亡。肺部X光片的表现常落后于临床症状,早期表现为两肺含气量减少,呈“毛玻璃”样改变,后期则表现为肺弥漫性浸润性改变,呈外周型分布。因化学性的或物理性的直接损害所致的ARDS,一般受伤后即出现呼吸衰竭表现,分期不明显。ARDS血流动力学改变特点为:肺动脉压升高或正常;肺血管阻力升高;心排血量及肺毛细血管嵌压压在正常范围内;其他指标亦无特殊改变。

ARDS的诊断与鉴别 ARDS的诊断依据包括病史(外伤、感染、休克、无心衰及肺部情况等);临床表现为呼吸窘迫;动脉血气结果为顽固性缺氧血症(吸100% O_2 时, $A-aDO_2 > 46kPa$);X线表现为双肺弥漫性浸润;肺顺应性下降(总顺应性 $< 50ml/98Pa$); $Q_s/Q_T > 10\%$ 。如病人死亡,其尸检示两肺肿胀、实变(重量 $> 1000g$)、淤血性肺不张、透明蛋白膜形成及纤维增生。应将ARDS与心源性肺水肿相区别,心源性肺水肿除呼吸窘迫外,主要有心脏病史、心界扩大、奔马律、EKG异常、颈静脉怒张、双肺满布湿性罗音,多伴粉红色泡沫痰,X光胸片示肺门周围淤血、肺毛细血管嵌压 $> 2.3kPa$,肺水含蛋白量低;而ARDS病人则无心脏病史,EKG正常,无颈静脉怒张,两肺多为干性罗音,PCWP $< 2.3kPa$, Q_s/Q_T 升高显著,X光胸片示双肺呈弥漫性、外周性浸润改变,其肺水含蛋白的量高。

ARDS的治疗 对ARDS目前尚无特效方法,尽管在机械通气、胸部物理治疗及循环支持方面有迅速发展与进步,但ARDS死亡率仍高于50%。循环支持近年来倾向于ARDS早期积极输液而非限制入量,目的在于增加心排血量以提升氧供与氧耗,改善肺部组织的灌注状况,保护尚未受损的肺组织并为已受损组织提供修复条件。当然,在ARDS晚期肺泡-毛细血管膜广泛漏出期也应限制入量并适当使用利尿剂。在ARDS不同时期内视不同的循环监测结果进行适当处理,如抗心律失常药及血管活性药的应用。呼吸支持在ARDS治疗中极为重要,对ARDS病人生命威胁最大的是缺氧血症,纠正缺氧血症的方法以气管内插管、机械通气加用呼气末正压(PEEP)最有效。PEEP可使膨胀不全或萎陷的肺泡张开,增加FRC,改善肺的顺应性,改善分流及通气/灌注比例,纠正缺氧血症,并可避免长期吸入高浓度氧,减少氧中毒。ARDS呼吸治疗中应用PEEP是25年来ARDS研究的一个重大进展。但由于ARDS病人肺顺应性低,加上应用较高水平的PEEP机械通气时气道压峰值(PIP)可达较高压力,若 $PIP > 4.9kPa$,各种气压伤如气胸、纵膈气肿等并发症增加,并对循环也有明显干扰。近年来对机械通气的看法及通气方式有所改变,人们认识到压力通气较容量通气更重要及辅助通气较控制通气更优越。可用于ARDS呼吸治疗的较新的通气方式有吸呼反比通气(IRV)、吸气压力支持通气(IPS)、压力调节容量控制(PRVC)与容量支持(VS)等。有研究资料显示ARDS病肺损伤呈不均匀性改变,肺内仍有部分正常组织。因此,常规机械通气可使正常肺组织受损伤,故有人提出使用正压 $3.43 \sim 3.92kPa$ 低频(3~5次/min)通气并行体外循环排出 CO_2 。对ARDS原发病的治疗,控制感染,引流脓腔,切除坏死组织,固定折骨,纠正各种原因的休克等。值得一提的是对G⁻杆菌性败血症,目前较

有希望的治疗方法是免疫学治疗,采用人体单克隆抗体对抗内毒素,以及基因工程合成 TNF 抗体以预防和治疗感染性休克;有人还主张对败血症及外科危重病人用 Polymyxin, Tobramycin, Amphotericin 等常规处理胃肠道以阻断炎症刺激物的来源。70 年代兴起的膜肺治疗 ARDS 已不用于成人,仅用于新生儿 RDS,皮质激素的治疗也趋于否定,不再主张常规应用。

由于呼吸支持治疗日趋完善,ARDS 病人一般非死于呼吸而死于 MSOF。感染所致的 ARDS 病死率最高,达 90%;误吸、体外循环后的 ARDS 预后较好。成活病人的肺功能在 4~6 个月内恢复,纤维化的改变可部分吸收;1/3 病人肺功能不能完全恢复;少数病人因肺纤维化而终生致残;肺纤维化的程度与机械通气的时间、吸入氧浓度有关,FiO₂ 越高、机械通气时间越长,其纤维化程度越严重。

参考文献

- 1 Ashbaugh G G, et al. Lancet, 1967, 2: 319~323
- 2 谢荣. 休克专著. 解放军总后勤部, 1973
- 3 Arnold Sladen. Comprehensive Therapy, 1981, 9
- 4 Gattinoni L, et al. JAMA, 1986, 256: 881~886
- 5 Simmons R S, et al. Am Rev of Respir Dis., 1987, 135: 924~929
- 6 Am Rev of Respir Dis, 1987, 4: 135
- 7 Dorinsky P M, et al. Chest, 1989, 96: 885~892
- 8 Shoemaker W C. The Textbook of Critical Care Medicine. 1989, 2
- 9 Ziegler E J, et al. N Engl J Med, 1991, 324: 429~436

(北京医科大学一院外科重症监护室刘秀文教授撰)

成人呼吸窘迫综合征 adult respiratory distress

syndrome ARDS 成人呼吸窘迫综合征是一种继发于多种原发疾病而发生的急性进行性缺氧性呼吸衰竭。根据发生的原因和临床状况有很多不同的名称,如由休克引起者叫休克肺;由创伤引起者叫创伤后湿肺;体外循环时灌注引起者称灌注后肺等,还有命名为成人肺透明膜病和僵硬肺综合征等,但本征的肺透明膜形成是继发的,与婴儿原发性肺表面活性物质缺陷所形成的肺透明膜病不同,故称之为成人呼吸窘迫综合征以与婴儿呼吸窘迫综合征相区别。本征的特征是弥漫性肺泡毛细血管膜损伤、肺水肿、微小肺不张、肺顺应性降低、通气与血流比例失调,引起进行性低氧血症和极度呼吸困难,用一般给氧方法难以纠正。由于 ARDS 发病率有逐渐上升的趋势和高达 50%~60% 的死亡率,因此是临床研究的热点之一。

1914 年, Pasteur 首先报告了在创伤性休克患者伴发的这种类型的呼吸衰竭,当时称之为“广泛性肺萎缩”;第二次世界大战期间, Burford 等(1945)所描写的严重胸外伤后所发生的肺水肿称之为“休克性湿肺”;其后陆续报告由非胸部创伤所引起的以及各种不同病因所致的休克,如大量输液以及 1957~1958 年流行性感冒大流行所引发的呼吸衰竭等,这些病人的病理发现均与新生儿特发性呼吸窘迫综合征的很为相似,因此, Rshbough(1967)首先提出 ARDS 这一名称。1982 年中华医学会在北京召开的成人呼吸综合征专题讨论会上正式定名为 ARDS。

ARDS 的发病机制和病理生理仍未完全明确,给本征的诊断及治疗带来困难。因此,对 ARDS 病理生理方面的探讨是最活跃的课题之一。很多学者把注意力集中在中性粒细胞介导的肺泡壁损伤即感染、脂肪栓塞、烧伤、创伤等多种刺激,这些均能引起补体激活,随之中性粒细胞从肺毛细血管游离,分泌蛋白水解酶和氧化剂等可直接引起肺损伤。动物模型显示,ARDS 起始阶段是一暂时的肺动脉高压伴有肺毛细血管漏出的增加,导致间质水肿,在上述的各种刺激下均可出现此种情况。对人类的研究资料显示,中性粒细胞和血小板计数均下降,过氧化氢在呼出气中增加,血浆补体(C5a)增加,中性粒细胞、髓过氧化物酶和弹性蛋白酶在支气管肺泡灌洗液(BALF)中增加,中性粒细胞趋化因子增

加。Weiland 等(1986)的研究资料表明,在 ARDS 发生早期,大量的中性粒细胞在 BALF 中聚集,白细胞数与气体交换异常的严重性及 BALF 中总蛋白浓度有中度相关性。Fowler 等也发现 ARDS 的中性粒细胞的趋化性增高,并且在前、中、后期逐渐下降,在病情恢复后降至正常。Robbins 等(1990)的研究资料显示,ARDS 病人的趋化因子灭活功能丧失,从而导致 C_{5a} 吸引中性粒细胞能力的增强。Baldwin 等(1986)的研究资料表明,ARDS 病人呼出气中的 H₂O₂ 浓度明显高于正常人,提示了氧自由基的损伤作用。所有这些发现都指出了补体、中性粒细胞、血小板和它们的产物介导的肺损伤的重要性。然而,不得不承认,本病也发生于严重白细胞减少的病人,因而断定这些细胞在 ARDS 中不是必需的。

在 ARDS 的病理生理中起重要作用的另一类物质是花生四烯酸的代谢产物及其它某些化学介质,如前列腺素、血栓素类介质等,它们在肺泡损伤中起重要作用,并可导致或抑制血小板的聚集。有证据显示,ARDS 发生时肺循环中的白细胞三烯浓度和某些前列腺素浓度都有增高,并且这种增高和病情严重程度有一定的联系。其他化学介质的异常亦十分多见。Hyers 等发现,ARDS 及 ARDS 前期病人 BALF 中的肿瘤坏死因子显著高于正常人。Webster 等(1989)在对具有发生 ARDS 的高危病人的研究中发现,其 BACF 中的白细胞介素 1 异常增高。亦有人发现 ARDS 病人静脉血中 5-羟色胺及异丙肾上腺素类异常。

ARDS 的另一发病机制是肺表面活性物质(PS)的减少。Ⅱ型肺泡上皮细胞的损伤、肺水肿、肺泡多种血浆蛋白的渗漏和炎症细胞的抑制、破坏作用,都可使 PS 减少,且使 PS 的吸附、扩展能力及膜的稳定性均有异常,因而加重 ARDS 的进程并使肺泡萎陷。在动物实验模型中,预先给予外源性的 PS 可预防吸纯氧时发生 ARDS。临床试用外源性的 PS 可改善 ARDS 病人的肺功能和顺应性,提高其 PaO₂,减轻上皮损伤、肺泡渗出,获得一定的疗效。

ARDS 的基础疾病多种多样,且它们的发病机制亦是多种多样,因此难以用单一的机制解释本综合征的发生,而应该将其看成是多种因素综合作用的结果。

ARDS 的基本病理变化为肺水肿和肺不张,是非特异性的。肺脏外观呈褐红色,表面有淤斑。因肺含水量增多,肺重量显著增加,可达正常的 3~4 倍。光镜下可见广泛的肺充血、间质和肺泡水肿,伴有肺泡内壁透明膜形成,还可见灶性的或大片的肺泡萎陷、间质性肺炎、毛细血管内微血栓形成、肺间质及肺泡出血。电镜下可见内皮细胞及肺泡上皮细胞变性,基底膜肿胀增宽,肺间质水肿,有时可见肺泡上皮Ⅱ型细胞板层小体排空和空泡变性以及毛细血管内血细胞和血小板聚集。晚期病例可见肺泡上皮及间质细胞增生,甚至可见肺间质、肺泡、肺泡管和呼吸性细支气管纤维化。

ARDS 的诊断仍然停留在病史和临床表现的水平上。主要诊断依据为:(1)具有可引起 ARDS 的原发疾病;(2)呼吸系统症状:呼吸频数(>35 次/min)或/和呼吸窘迫;(3)低氧血症;(4)胸部 x 线片表现肺纹理增多,斑片状影或大片状阴影等间质性的或肺泡性的病变;(5)排除慢性肺疾患和左心衰竭。为了降低本综合征患者的死亡率,应注重预防和早期诊断,但其诊断指标尚处于研究阶段。Langlois 等认为,血浆终末补体复合物(SC₅₋₉)能用来预测 ARDS 的发生与否。肺循环血中 5-羟色胺、异丙肾上腺素、细胞成分的检查以及 BALF 的细胞成分及介质的检测均系侵入性操作技术而难以应用于临床。ARDS 肺水肿的检测方法除依据胸片估计外,还有双指示剂稀释法、可溶性气体法、CT、体外放射测定法等,但均对早期诊断价值不大。

治疗 ARDS 尚无特效方法,首选大剂量皮质激素,高浓度氧疗辅以呼气末正压人工呼吸(PEEP)。PEEP 是治疗本病的主要措施,其作用是:(1)增加功能肺泡的数量,使功能残气量增大,稳定肺泡氧分压,促进气体交换;(2)增加肺容量,提高肺的顺应性,改善肺泡通气状况;(3)恢复通气血流正常比例,减少肺分