



常见病诊治重点与难点丛书

支气管哮喘

● 主编 杨 晶 刘 欣 陈英芳 韩晓雯

★ 选病典型

★ 突出临床

★ 论述精要

★ 内容实用



常见病诊治重点与难点丛书

支气管哮喘

主编 陈 强 副主编 陈 强 陈 强 陈 强 陈 强

- 支气管哮喘
- 支气管哮喘
- 支气管哮喘
- 支气管哮喘

常见病诊治重点与难点丛书

支 气 管 哮 喘

主 编 杨 晶 刘 欣
陈英芳 韩晓雯

图书在版编目(CIP)数据

支气管哮喘/杨晶,刘欣等主编. —北京:科学技术文献出版社,2011.8
(常见病诊治重点与难点丛书)

ISBN 978-7-5023-6951-4

I. ①支… II. ①杨… ②刘… III. ①哮喘-诊疗 IV. ①R562.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 108797 号

支气管哮喘

策划编辑:丁坤善 责任编辑:白 明 责任校对:赵文珍 责任出版:王杰馨

出 版 者 科学技术文献出版社
地 址 北京市复兴路 15 号 邮编 100038
编 务 部 (010)58882938,58882087(传真)
发 行 部 (010)58882868,58882866(传真)
邮 购 部 (010)58882873
网 址 <http://www.stdp.com.cn>
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者 北京高迪印刷有限公司
版 次 2011 年 8 月第 1 版 2011 年 8 月第 1 次印刷
开 本 787×1092 1/16 开
字 数 456 千
印 张 19.75
书 号 ISBN 978-7-5023-6951-4
定 价 68.00 元



版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换

编 委 会

主 编 杨 晶 刘 欣 陈英芳 韩晓雯

副主编 张爱丽 陈品英

编 委 (以姓氏笔划为序)

刘 娟 刘志宵 刘淑贞 许金伟

许素辰 闫永龙 李祝兵 苏 艳

高海祥 霍颖芳

前 言

哮喘是一种常见的呼吸道疾病,被世界医学界公认为四大顽症之一,被列为十大死亡原因之最。2002 年我国儿童哮喘流行病学调查结果显示,2 年内患病率为 0.5%~3.3%,较 10 年前上升了 64.8%。全国估计有哮喘患者 2000 万人之多。因此哮喘已成为严重的公共卫生问题,从而引起世界各国极大关注。

为了进一步提高临床医师对支气管哮喘的正确认识,提高其临床技能,从而满足广大呼吸内科以及相关内科专业医务人员的临床需要,在参阅国内外相关研究进展的基础上,结合我们的临床经验编写此书。

本书详尽地阐述了支气管哮喘的基础知识与临床内容,与大多数同类图书的不同之处在于本书介绍了目前支气管哮喘的最新诊疗指南,具有很好的指导性。为了兼顾各层次读者的阅读与工作需要,在介绍支气管哮喘的基础知识,包括流行病学、病因及发病机制、病理生理学等内容的基础上,侧重阐述支气管哮喘的临床表现、辅助检查、诊断与鉴别诊断以及治疗等临床内容。同时概括介绍了特殊类型的支气管哮喘、难治性哮喘、支气管哮喘常见并发症、小儿支气管哮喘以及护理及预后等。希望通过本书让广大临床医生对支气管哮喘有较全面深入的了解与认识。

本书读者对象为广大呼吸内科临床医生、县级医院、乡镇医院以及社区医疗服务中心的临床医生;同时还包括广大研究生、进修生、医学院校学生等,可作为其工作和学习的工具书及辅助参考资料。

本书编写过程中,得到了多位同仁的支持和关怀,他们在繁忙的医疗、教学和科研工作之余参与撰写,在此表示衷心的感谢。

由于时间仓促,专业水平有限,书中存在的不妥之处和纰漏,敬请读者和同仁批评指正。

编 者

目 录

Contents

第一章 支气管哮喘概述	1
第二章 支气管哮喘的流行病学	4
第一节 哮喘的发病率	4
第二节 哮喘的病死率	6
第三节 哮喘遗传流行病学	7
第四节 哮喘的自然病程	11
第三章 支气管哮喘的病因及发病机制	12
第一节 支气管哮喘的病因	12
第二节 支气管哮喘的发病机制	17
第四章 支气管哮喘的病理生理学	25
第五章 支气管哮喘的临床表现	26
第六章 支气管哮喘的辅助检查	31
第一节 胸部影像学检查	31
第二节 呼吸功能检查	32
第三节 气道反应性测定	37
第四节 动脉血气分析	45
第五节 特异性变应原检测	47
第七章 支气管哮喘的分期与分级	52
第八章 支气管哮喘的诊断和鉴别诊断	57
第一节 诊 断	57
第二节 鉴别诊断	60
第九章 支气管哮喘的治疗原则、目标和控制标准	71
第十章 2006 版全球哮喘防治创议解读	74



第十一章	支气管哮喘的常用治疗哮喘药物	91
第一节	常用药物	91
第二节	新型哮喘治疗药物研究进展	109
第十二章	危重症哮喘(哮喘持续状态)的诊治	126
第一节	危重症哮喘	126
第二节	重症哮喘的辅助通气技术	131
第十三章	支气管哮喘的免疫治疗	139
第一节	特异性免疫治疗	139
第二节	非特异性免疫治疗	147
第十四章	支气管哮喘的吸入疗法	151
第十五章	支气管哮喘的分级治疗	163
第一节	非发作期哮喘的分级治疗	163
第二节	哮喘急性发作期的分级治疗	164
第十六章	支气管哮喘的心理治疗	167
第一节	心理因素对哮喘的影响	167
第二节	哮喘对心理的影响	168
第三节	临床心理表现	169
第四节	哮喘患者的心理治疗	169
第五节	哮喘患者的心理护理	171
第十七章	支气管哮喘的中医药治疗	173
第十八章	特殊类型的支气管哮喘	186
第一节	与年龄有关的支气管哮喘	186
第二节	与职业、运动、药物、食物有关的 支气管哮喘	194
第三节	月经性支气管哮喘	217
第四节	激素抵抗性哮喘	218
第五节	咳嗽变异性哮喘	224
第六节	胃食道反流性哮喘	229
第七节	过敏性鼻炎与支气管哮喘	234
第八节	妊娠与哮喘	236
第十九章	难治性哮喘	246
第一节	难治性哮喘的定义、分型和发病情况	246
第二节	不稳定性哮喘	247
第三节	慢性持续性哮喘	251

第二十章 支气管哮喘常见并发症	258
第一节 自发性气胸和纵隔气肿	258
第二节 气道黏液栓阻塞	259
第三节 肺部感染	260
第四节 呼吸衰竭	261
第五节 哮喘猝死	261
第六节 慢性阻塞性肺疾病	262
第七节 儿童生长发育迟缓	263
第二十一章 小儿支气管哮喘	264
第一节 小儿哮喘的概述	264
第二节 小儿支气管哮喘的流行病学	265
第三节 小儿支气管哮喘的致病因素	266
第四节 小儿支气管哮喘的临床表现	273
第五节 小儿支气管哮喘的辅助检查	274
第六节 小儿支气管哮喘的诊断	280
第七节 小儿支气管哮喘的治疗	283
第八节 小儿支气管哮喘危重状态的诊断和治疗 ...	290
第九节 小儿支气管哮喘的教育与管理	294
第二十二章 支气管哮喘的预防、护理与健康教育	296
第一节 支气管哮喘的预防	296
第二节 支气管哮喘的护理	297
第三节 支气管哮喘的健康教育	300
参考文献	307

第一章

支气管哮喘概述

哮喘是一种常见的呼吸道疾病,被世界医学界公认为四大顽症之一,被列为十大死亡原因之最。支气管哮喘定义是由嗜酸性粒细胞、肥大细胞和 T 淋巴细胞等多种炎症细胞参与的呼吸道慢性炎症。这种炎症使易感者对各种因子具有高反应性,并引起呼吸道缩窄。

20 世纪 50 年代末至 70 年代初,人们把支气管哮喘定义为:发作性气道阻力增加,发作时闻及弥漫性、呼气期为主的哮鸣音,可在短时间内自行或经药物治疗后缓解。有关哮喘的概念,近几年来改变很大。过去认为,哮喘是气道的收缩痉挛,现在发现哮喘其实是一种气道的慢性炎症性疾病,只是这种炎症不是感染所致,而是由于过敏引起。1995 年 WHO 和 NIH 联合提出的《哮喘全球防治倡议》将支气管哮喘定义为:支气管哮喘是由嗜酸性粒细胞(EOS)、肥大细胞(MC)、T 淋巴细胞等多种炎症细胞参与的慢性气道炎症。现代医学把支气管哮喘定义为一种以嗜酸性粒细胞、肥大细胞、淋巴细胞浸润为主的慢性气道变态反应性疾病,可伴有气道的高反应性。因其临床表现为发作性呼吸困难,故支气管哮喘即是中医的“哮证”。支气管哮喘是指气道反应性增高及可逆性气道狭窄所致的喘鸣、呼吸困难和咳嗽症状的间断性发作,具有弥漫性、阻塞性、阵发性、可逆性等特点。哮喘是当今世界最常见的慢性呼吸道疾病之一,全球已有哮喘患者 3 亿人。近 20 年来美国、英国、澳大利亚等国家哮喘患病率有所上升,而我国情况相似。2002 年我国儿童哮喘流行病学调查结果显示,2 年内患病率为 0.5%~3.3%,较 10 年前上升了 64.8%。全国估计有哮喘患者 2000 万人之多。因此哮喘已成为严重的公共卫生问题,从而引起世界各国极大关注。

哮喘的本质是气道慢性变态反应性炎症。长期以来,其治疗只是停留在暂时缓解急性症状,曾一度因不适当应用支气管舒张剂而使哮喘死亡率明显增高。吸入激素的出现并作为首选控制药物,给这一领域带来了质的突破。随后白三烯调节剂、吸入性长效 β_2 受体激动剂的问世,使哮喘的治疗更加完善、有力。

从狭义考虑,哮喘的定义应为:肌体由于外在或内在的过敏原或非过敏原等因素,通过神经体液而导致气道可逆性的痉挛。临床上表现为屡次反复的阵发性胸闷,伴哮鸣音并以呼气为主的呼吸困难或兼有咳嗽者。

广义的讲,哮喘的临床表现是由许多不同程度的病理生理变化而形成的临床综合征,例



如:支气管平滑肌痉挛、气道黏膜水肿、黏液分泌增多、黏膜纤毛功能障碍、支气管黏膜肥厚、支气管黏液栓塞等,根据各种病理生理变化程度不同即可导致临床上不同程度的哮喘综合征,重者表现为急性严重的哮喘持续状态,轻者仅表现为胸闷,有些则表现为以咳嗽为主。患者多为特应性体质,常伴有其他过敏性疾病,当变应原进入体内刺激机体后,可合成高滴度的特异性 IgE,并结合于肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的高亲和性 $Fc\epsilon R1$;也能结合于某些 B 细胞、巨噬细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、NK 细胞及血小板表面的低亲和性 $Fc\epsilon R2$ 。但是 $Fc\epsilon R2$ 与 IgE 的亲合力比 $Fc\epsilon R1$ 低 10~100 倍。如果过敏原再次进入体内,可与结合在 $Fc\epsilon R$ 上的 IgE 交联,合成并释放多种炎性介质,致使支气管平滑肌收缩、黏液分泌增加、血管通透性增高和炎症细胞浸润等。

速发性哮喘反应(IAR)是指再次接触过敏原后,10 分钟发病,15~30 分钟达高峰,持续 1.5~3 小时后缓解。吸入过敏原特异性激发试验时,15~30 分钟产生的 FEV_1 下降 15%~20%;用过敏原皮试可得到与吸入激发试验一致的即刻皮肤风团出现。速发性哮喘反应的免疫学致病机制是 I 型变态反应。

迟发性哮喘反应(LAR)是指速发性哮喘反应后数小时患者哮喘再发作,或表现为顽固性夜间哮喘。吸入过敏原激发试验时,开始于 15~30 分钟 FEV_1 下降,恢复后 6~8 小时再次下降,过敏原皮肤试验也能看到,在开始出现的风团消失后,3~12 小时后再次出现注射部位的皮肤红斑。这些迟发性反应发生于速发性哮喘反应后,即双相反应,也可以不伴有速发性哮喘反应而只出现迟发性哮喘反应。某些较严重的哮喘患者与迟发性反应有密切关系,其临床症状重,肺功能受损明显而持久,常需吸入糖皮质激素药物等治疗后恢复。迟发性哮喘反应发生率各家报道不一致,成人患者约为 50%,儿童患者可高达 73%~86%。免疫学致病机制方面的研究表明迟发性哮喘反应仍为 IgE 介导的 I 型变态反应。LAR 的临床重要性已引起人们的高度重视。LAR 的机制较复杂,不仅与 IgE 介导的肥大细胞脱颗粒有关,主要因气道炎症所致,还可能涉及肥大细胞的再脱颗粒和白三烯(LT)、前列腺素(PG)、血栓素(TX)等缓发介质的释放。有研究表明,肥大细胞脱颗粒反应不是免疫机制所特有,非免疫性刺激例如运动、冷空气、吸入二氧化硫等都可激活肥大细胞而释放颗粒。无论速发性哮喘反应或迟发性哮喘反应均有气道炎症,但前者主要以平滑肌痉挛为特征,炎症成分轻;而迟发性哮喘反应以各种炎症反应为特征,表现为:支气管纤毛上皮脱落,上皮组织内神经末梢暴露;各种炎症细胞浸润,如嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、肺泡巨噬细胞;黏膜下血管扩张,通透性增加,黏膜水肿;黏液腺分泌增加;基底膜上纤维连接蛋白、 C_3 、免疫球蛋白沉淀。引起炎症的刺激物除过敏原外,尚有病毒或细菌感染、职业性化学物质等。

哮喘疾病早期,肉眼观解剖学上较少器质性改变,随着疾病发展,病理学变化逐渐明显。肉眼可见肺膨胀及肺气肿,肺柔软疏松有弹性,支气管及细支气管内含黏稠痰液及黏液栓。支气管壁增厚、黏膜肿胀充血形成皱襞,黏液栓塞局部可发现肺不张。显微镜下可见纤毛上皮细胞脱落,基底膜露出,杯状细胞增殖及支气管分泌物增加等病理改变。气道上皮下有肥大细胞、肺泡巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞与中性粒细胞浸润。气道黏膜下组织水肿,微血管通透性增加,支气管内分泌物贮留。若哮喘长期反复发作,表现为支气管平滑肌肌层肥厚,气道上皮细胞下纤维化、基底膜增厚等,导致气道重构和周围肺组织对气道的支持作用消失。支



气管哮喘由于支气管痉挛、黏膜水肿及分泌物增多,使气道阻塞,当吸气时膈肌强烈收缩,肋骨外下端上提,胸廓扩大,胸腔负压增大,肺泡扩张,肺脏膨胀,整个胸廓成为气肿状态。哮喘经常发作,支气管黏膜反复发炎水肿,呼吸道的狭窄将成为恒久性(气道重塑)。哮喘发作时吸气可使支气管扩张,气体尚能进入肺泡,呼气时支气管缩小、塌陷,肺内气体不容易排出,肺泡内残留的气量增多(气体陷闭),因而形成所谓阻塞性肺气肿。在哮喘缓解期,可能并不出现肺气肿的临床表现,儿童或青少年的过敏性哮喘发作大多有较长的间歇,或每次发作的时间并不长,因此在短期内不致于发展成肺气肿。经常接触刺激性物质或反复上呼吸道感染可发展成为慢性持续性哮喘,则有可能发展成为肺气肿并进而形成肺心病。随着病情加重,肺泡内压力不断增高,压迫肺泡壁周围的毛细血管,致使管腔狭窄或闭塞;甚至肺泡破裂,肺毛细血管床明显减少,肺循环阻力增大,发生肺动脉高压。最终发展为以右心室肥厚扩张及右心衰竭为特征的肺心病。哮喘有如下分型:内源性哮喘,往往与感染有关,在天冷后气温变化较大时,发生病毒性感冒、上呼吸道感染后出现的喘息。起病比较缓慢,临床症状除了喘息、胸闷、气憋外,还有咳嗽、咳痰。外源性(过敏型)哮喘,外源性支气管哮喘多属于第Ⅰ型或速发型变态反应,在吸入各种过敏原如花粉、尘螨、霉菌、动物皮毛、节肢动物(蟑螂、蝴蝶、蛾子)的鳞毛、分泌物等之后出现的喘息,突然发作,起病前多有先兆表现,缓解比较快。混合型哮喘是指在哮喘病长期反复发作后,感染型哮喘和吸入(过敏)型哮喘互相影响、共同存在,称为混合型哮喘。此时症状更为复杂。咳嗽变异型哮喘的诊治是支气管哮喘的一种特殊类型,慢性持续性干咳常是本病的惟一临床症状。1972年 Glauser 最早提出咳嗽变异型哮喘(CVA)这一概念,此后又有其他名称如咳嗽型哮喘(cough type asthma)、隐匿型哮喘等,咳嗽变异型哮喘的病理生理表现与典型哮喘相似,以可变性气流阻塞和气道高反应性为特征。有70%~80%的哮喘患者在剧烈运动后诱发哮喘,称为运动诱发性哮喘,或称运动性哮喘。典型的病例是在运动6~10分钟,停止运动后1~10分钟支气管痉挛最明显,许多患者在30~60分钟自行恢复。运动后约有1小时的不应期,在此期间40%~50%的患者再进行运动则不发生支气管痉挛。运动前后的肺功能测定能发现有支气管痉挛。本病多见于青少年。如果预先给予色甘酸钠、酮替芬或氨茶碱等,则可减轻或防止发作。有关研究认为,剧烈运动后因过度通气,致使气道黏膜的水分和热量丢失,导致支气管平滑肌收缩。休息后可逐渐缓解,但是也可能持续更长时间。药物型哮喘,在应用某些药物之后出现迟发性变态反应,有些药物可引起哮喘发作,如普萘洛尔等因阻断 β_2 肾上腺素能受体而引起哮喘。2.3%~20%哮喘患者因服用阿司匹林类药物而诱发哮喘,称为阿司匹林哮喘。患者因伴有鼻息肉和对阿司匹林耐受低下,因而又将其称为阿司匹林三联征。其临床特点有:服用阿司匹林可诱发剧烈哮喘,症状多在用药后2小时内出现,偶可晚至2~4小时。患者对其他解热镇痛药和非甾体抗炎药可能有交叉反应。

职业性哮喘是指在生产过程中吸入或接触某种(些)特异性致敏物质(可以是过敏原也可能是对气道有损伤的化学物质)后引发的哮喘。脱离工作环境后症状减轻或消失,某些行业哮喘发病率高可能与此有关。哮喘可分为急性发作期和临床缓解期。缓解期指经多方位治疗或未经治疗,症状体征消失,肺功能恢复到急性发作前的水平,并持续4周以上。在临床缓解期的基础上又出现症状和体征者则为急性发作期。

(韩晓雯 霍颖芳)



第二章

支气管哮喘的流行病学

第一节 哮喘的发病率

哮喘病是严重危害人类健康的常见病。从全球角度来看,随着经济水平的提高、环境污染的改善、生活方式的现代化、有效抗炎药物和有效平喘药物不断问世,哮喘及变态反应性疾病的发病率不但没有下降,反而进一步提高。尤其是近 30 年来,世界各地哮喘患病率、死亡率显著升高。如在过去的 15 年里,哮喘病作为一种慢性的潜在致死性疾病在美国的发病率增加了 1 倍,保守估计目前美国有 1500 万哮喘病患者,每年有超过 180 万哮喘病患者需急诊治疗,46 万哮喘病患者住院,5000 例因哮喘病死亡。仅 2000 年,美国用于哮喘病的费用高达 127 亿美元,其中 81 亿美元为直接医疗费用,46 亿美元为疾病和死亡的间接花费。哮喘病作为一种常见的慢性疾病,正影响着全球 1.5 亿人的健康,哮喘病的防治已引起世界卫生组织和各国政府的高度重视。

一、哮喘患病率的调查

世界各国已经对哮喘病的患病率进行了大量调查,发现世界范围内的哮喘病发病率正在不断增加。世界各地对哮喘病患病率的调查结果 为 0.1%~32%,差异接近 300 倍。我国近年来也进行了一些较大规模的调查,如 1988—1990 年我国儿童哮喘病的流行病学调查。由于我国地域辽阔,海拔高度东西相差数千公尺,故哮喘病发病指标、检查结果也相差甚大。

患病率最低的地区为平均海拔 3658m、气候干燥、空气稀薄的西藏高原(0.1%);而最高则为海拔低于 50m、亚热带气候的沿海地区福建省(2.03%);而与西藏相邻的四川省盆地气候温暖潮湿,两地的发病率也相差近 20 倍左右(1.95%)。2000 年全国儿科哮喘协作组对中国 0~14 岁城市儿童哮喘病患病率的调查资料显示,平均累计患病率为 1.97%,现患病率为 1.54%。各城市儿童哮喘病患病率不同,最低的西宁累计患病率 0.25%,现患病率 0.12%;最高为重庆和上海,累计患病率分别为 4.63%和 4.52%,现患病率均为 3.34%。调查显示哮喘病患病率较 10 年前明显增加,并给患儿、患儿家庭和社会经济造成严重影响。我国目前尚缺乏全国范围内成人哮喘病患病率、死亡率、病因、预后等流行病学资料。



二、哮喘患病率逐年增高的原因分析

最近美国肺脏学会指出,自20世纪80年代初以来,美国哮喘病患者的人数已增加了61%,每年因哮喘病而死亡的人数高达5000人,较10年前增加了近1倍。其中虽有诊断准确性、调查方法和统计学方法等因素的影响,但哮喘病的患病率和死亡率在逐年增加是确定无疑的。对哮喘病发病率上升的根本原因还知之较少,目前认为可能还与以下因素有关:

1. 遗传基因的影响 近年来的研究发现,许多过去并不会对人类产生危害的某些刺激物或过敏原,现在却可诱发哮喘病急性发作或其他变态反应,这可能与人类的易感性增强有关。使人类变得对过敏原或刺激物更加敏感的原因显然与遗传基因有关,即遗传性易感人群在增多。亚利桑那医学院呼吸疾病科的马丁内斯博士的研究表明,父母中一方有哮喘病的儿童,患哮喘病的几率比其他正常儿童高2~5倍,父母双方均患有哮喘病的儿童患哮喘病的危险性是正常儿童的10倍。同卵双胞胎共患哮喘病的可能性比异卵双胞胎同患哮喘病的可能性更大。也有人认为环境因素的改变可能比遗传基因对哮喘病发病率增加具有更为重要的影响。

2. 都市化和人口居住的密集化 丹佛犹太人医学研究中心的尼尔森博士1991年在津巴布韦进行了一项调查,居住在农村地区的人口中,呼吸道疾病发病率为1:1000,但是在首都哈拉雷的繁华地区却高达1:17。

3. 工业化导致大气污染 二氧化硫、臭氧、油漆、杀虫剂、农药、苯及工业废气等工业污染都可以对呼吸道造成刺激。在空气污染严重期间哮喘病患者住院率常常增加20%~30%。

4. 室外活动减少 室内空气的氧含量较低,而变应原浓度和刺激物增加。香烟烟雾也是室内空气污染的常见原因。弗吉尼亚大学哮喘和变态反应中心的托马斯认为,无论任何条件和地区,室内活动过多而忽视了室外的活动和锻炼,哮喘病发病率就会增加。

5. 室内装修的影响 室内装修还把居室变成了尘螨孳生地和其他变应原的聚集处,如地毯的普及、呢绒装饰品的增多、化工产品制作的装修材料的应用、空调导致的室内通气不良、为节约能源而安装密封门窗等均可能影响哮喘病的患病率。

6. 家养宠物的影响 宠物的分泌物、皮屑和脱毛均可成为诱发哮喘病的因素。1999年我国广东省的流行病学调查发现,46%的哮喘病患者家庭饲养宠物(猫、犬、家禽、鸟类)。其中尤为引人注目的是,养猫者占43.1%,兼养猫犬者占18.6%,两者合计达61.7%。

7. 其他因素 婴幼儿中患严重呼吸道感染和呼吸道病毒感染的增多;哮喘病诊断水平的提高;哮喘病诊断范围的扩大均可成为影响哮喘病发病率的原因之一。

三、地理环境对哮喘病发病率的影响

目前已有证据提示环境因素比种族因素更重要。气候与环境中的过敏原数量直接相关。如潮湿、温暖的季节有利于螨和霉菌的生长。饮食因素、社会经济状况等亦与哮喘病的发病密切相关。

四、季节与哮喘病发病的关系

哮喘病发作有较明显的季节性。儿童哮喘以冬季(24.0%)及不定期跨季节(26.3%)发作



为主;其次为季节交替时(17.7%)及秋季(10.2%);常年发作者占 11.3%。诸君龙等报道在上海 1220 例哮喘病患者中,56%~74%在 9 月份至次年 2 月份期间发病,而在夏季 7~8 月份仅 26%的患者发病。不同类型的哮喘病的易发季节也各不相同,吸入型哮喘春秋季节好发,10 月份达 86%,而夏季仅 13%发病。感染型哮喘则以冬季好发,占 82%~92%。混合型哮喘虽然秋冬季多发,但夏季的发病率仍较高(占 48%~52%)。

五、社会心理因素与哮喘病的关系

目前认为哮喘病是呼吸系统具有代表性的心身疾病。几乎所有的哮喘病患者都与心理因素有一定关系。Butz 等报道有 2/3 哮喘病患儿在疾病发作前期感到的惊恐与其当时的焦虑体验明显相关,Baduar 等研究了 57 例轻、中度成人喘病患者和 53 例健康对照组,发现哮喘组焦虑、抑郁发生率明显高于对照组。Huovinen 等对 1150 名成年人前瞻性研究发现对生活满意度差、应激状态、“神经质”个性均与哮喘病的发病相关。

第二节 哮喘的病死率

一、世界范围内哮喘病病死率在逐渐增高

1960 年在英格兰和威尔士等出现了哮喘病死亡流行,于 1965 年达高峰,其中死亡最多见的是 10~14 岁的儿童。据美国统计,1977—1984 年哮喘病的总死亡率增加了近 2 倍(从 0.6/10 万增加至 1.1/10 万),最近的资料显示,老年性哮喘病死率高是哮喘病死亡率增高的重要因素之一。

二、哮喘病死亡率增加的原因

1. 抗炎治疗不足 研究表明许多哮喘病患者长期依赖以支气管解痉剂为主的治疗方案,世界各地许多地区包括我国广大农村地区在内,由于受到经济条件、医疗水平或地域因素的影响,糖皮质激素吸入治疗并没有得到推广。

2. 死亡证明的准确性 最近美国的研究表明,哮喘病作为主要死因诊断的敏感性低,而特异性高。提示哮喘病死亡率增加不是哮喘病诊断的假阳性所造成的。在美国急性哮喘相关的病死率存在估计不足的情况。

3. 哮喘病患病的增高及其严重度增加。

4. 哮喘病的误诊 在英格兰的一组 179 名哮喘病患儿中,有 165 名曾接受过医生的检查,但其中仅 21 名被诊断为哮喘病。这 179 名患儿中 2/3 从未接受过支气管舒张剂的治疗。医生对已知哮喘病患者的气道阻塞程度以及病情严重性的估计不足也是导致死亡的原因。

5. 治疗措施不当 包括平喘药物过量中毒,平喘药治疗不足及治疗不及时。

6. 患者缺乏有关哮喘病知识的教育。

7. 引起哮喘死亡的危险因素 包括:有过威胁生命的急性发作史、最近一年内有因哮喘住院史、有社会心理问题、有因哮喘而气管插管史、最近激素减量或停药、治疗的依从性差等。



重症哮喘发生率约为 20%，死亡率为 3.35%~5.82%。

8. 哮喘的致死原因 主要有：①窒息：占哮喘死亡的 70%，在临床上出现严重的呼吸困难，进行性发绀加重，肺部呼吸音逐渐减弱致哮鸣反而减少，出现“沉默肺”；血气分析示 $\text{PaO}_2 < 50\text{mmHg}$, $\text{PaCO}_2 > 80\text{mmHg}$ 要高度警惕窒息的发生；②严重心律失常：可直接导致少数患者的死亡。在临床上出现血清钾 $< 3.0\text{mmol/L}$ 、血清镁 $< 0.8\text{mmol/L}$ ；血气分析示 $\text{PaO}_2 < 40\text{mmHg}$, $\text{pH} < 7.2$ ；心电图出现多形性、多源性室早，呈二联律或成对出现 R-on-T 现象及出现阵发性室上速、室性心动过速时要高度警惕严重心律失常的发生；③呼吸衰竭：约有 50% 的患者因发生严重的呼吸衰竭、脑水肿，甚至脑疝而死亡；④并发症：并发严重的心力衰竭、感染、酸碱失衡及电解质紊乱、自发性气胸、休克等均可导致死亡。

第三节 哮喘遗传流行病学

近年来以寻找哮喘候选基因为重点的哮喘分子遗传流行病学的研究，已经成为国际研究热点。哮喘遗传流行病学的研究，从经典的遗传家系连锁分析及受累同胞配对法，发展到核心家系中的受累家系成员法和传递不平衡法，使哮喘的基因定位研究不完全依赖有哮喘遗传史的家系，从而使研究更为可行。哮喘是一种非特异性慢性气道炎症，涉及多种细胞和细胞组分。染色体 5q31-33 细胞因子簇含有 IL-3、IL-4、IL-9、IL-13、 LTC_4 、CD14、Tim3 等多种炎性细胞因子以及糖皮质激素受体而受到广泛关注。此外在其他染色体上，如 1、2q14、6p21、7p14、11q13、12q13-26、13q14、14q 和 20p13 等不同区域均存在哮喘相关基因。IgE 在哮喘中起重要作用，围绕 IgE 基因的研究最受关注。目前认为哮喘是由基因和复杂环境因素共同决定的多基因遗传病。主要涉及的基因如下：

一、与 IgE 相关的基因

1. 与总 IgE 相关的基因 对 84 个荷兰家系的分析表明血清总 IgE 水平的特性性基因可能位于染色体 5q31-q33 区域。92 例无血缘关系的中国人 5q31-q33 上的 D5S436、D5S658 两个基因做 DNA 多态性分析，D5S436 检测到 8 个等位片段，22 种表现型，杂合率为 78%，多态信息量 (PIC) 为 0.76；D5S658 检测到 9 个等位片段，28 种表现型，杂合率为 73%，PIC 为 0.80。6 个哮喘家系研究显示，哮喘相关性状 (包括哮喘) 与 D5S436 的最大 lod 值为 2.490。D5S436 和 D5S658 是两个较好的遗传连锁标记；连锁分析发现在中国人中，支气管哮喘的易感基因可能在染色体 5q31-q33 附近。同时染色体 12q、X 和 Y 长臂假长染色体区域 (PAR2) 标志物也与哮喘患者总 IgE 水平有关。而染色体 14q 与特异性 IgE 反应有关。

Eotaxin 基因家族与哮喘相关，其中 $\text{EOT1} + 123\text{Ala} > \text{ThrEoA2497T} > \text{G}$ 与血清总 IgE 水平相关。中国儿童 IL-13 基因 R130Q 多态性与血浆总 IgE 和特异性 IgE 有关，而与哮喘无关。肥大细胞类糜蛋白酶 (CMA1) 基因中一个新的 254bp 的 (TG)(n)(GA)(m) 重复多肽与特性性哮喘和血清总 IgE 水平密切相关。

2. 与 IgE 高亲和力受体相关的基因 英国牛津大学的 Cookson 等首先发现特性性与染色体 11q13 区域 D11S97 位点紧密连锁，而 IgE 高亲和力受体 β 亚单位基因 $\text{Fc}\epsilon\text{RI}\beta$ 定位在



D11S97 位点相同的染色体区域,该结果引起了学术界的极大兴趣。控制肥大细胞抵抗 IgE 刺激,释放最大组胺表达的基因与染色体 11q13 的基因标志有连锁关系。北京儿童医院 192 份标本对高亲和力 IgE 受体 β 链定位 11q130 南非黑人和白人哮喘患者的 $Fc\epsilon RI\beta$ 基因 E237G 和 I181L 两个编码变异与黑人哮喘更相关。我国不同地区报道不同:北京未发现 E237G 和第 2 内含子 Ras I 多态性与哮喘相关,江西也未发现第 2 内含子 Ras I 多态性与哮喘相关,但南方汉族人群 E237G 多态性与哮喘相关,上海发现第 2 内含子 Ras I 多态性与哮喘相关。长春发现 I181L 突变与儿童哮喘有显著相关性,I181L 和 E237G 突变与过敏原或血清总 IgE 水平增高无关。

3. 与 IgE 低亲和力受体相关的基因 IgE 通过高亲和力受体($Fc\epsilon RI$)激活肥大细胞、通过 IgE 低亲和力受体(CD23)激活肺泡巨噬细胞,导致炎症介质释放。哮喘患者气道上皮表达 CD23,而正常人则不然。已知 CD23 定位于 19 对染色体区域。近来已证实染色体区域 19q13.4 和哮喘间存在联系,这个区域存在所谓的白细胞受体簇基因,而 ILT3(immunoglobulin-like-transcript 3)则是其成员之一。ILT3 是三种 ITIM(immunoreceptor tyrosine inhibitory motifs)的阻滞剂受体,该蛋白质介导下调细胞的活化,特别是对 B 细胞的负免疫调节功能,因此 ILT3 成为特应性和哮喘的候选基因。ILT3 的 7 种基因表型、3 种变异,常见的是在第 3 个内显子中缺失 7bp。经过研究已经弄清 ILT3 基因的结构,但没有发现与特应性相关的表型,ILT3 基因可能和哮喘有关。我国未发现 IgE 低亲和力受体基因外显子 9G/A 多态性与哮喘易感性有关。

二、与气道高反应性相关的基因

编码 β_2 肾上腺素受体基因位于 5q31,该受体是含 413 个氨基酸残基的蛋白质,在这个基因中已经发现有 9 个多态性位点,其中 16 和 27 位点可能在影响哮喘的严重程度中起重要作用。Gly16 多态性与哮喘严重程度显著相关,与其他的多态性无关。Gly16 多态性在哮喘的严重性上起一定的作用。中国人中 β_2 肾上腺素受体多态性 16 位点 Arg/Arg 是 14.4%,Arg/Gly 为 58.9%,Gly/Gly 为 26.8%。在 27 位点 Gln/Gln 为 37.5%,Gln/Glu 为 53.5%,Glu/Glu 为 9.0%。在 16 位点 Arg 纯合子为 43.8%。Gly 为 56.2%;在 27 位点,Gln 纯合子为 64.4%,Glu 为 35.7%,提示 16 和 27 位点哮喘和健康者无差异,16 位点的多态性可能与哮喘的严重程度有关。我国北方汉族人群 16Gly/Gly 基因型显著高于对照组;重庆汉族人群 Gly16/Gly16 者 Gly16/Gln27 单倍型与哮喘的严重程度相关联;但伏瑾等则未发现 16 位和 27 位多态性与中国汉族人患哮喘的相关性。

染色体 5q 与特应性和气道高反应相关。BRR 也与 X 和 Y 长臂假长染色体区域(PAR2)标志物有关。同时非参数多点分析示:哮喘与 D12S390、特应性与 D19S601/BHR 与 D14S617 连锁相关。D5S436 位点与气道高反应性连锁。也研究提示 RANTES 启动子(-403G→A)与哮喘和特应性相关,而染色体 19q13.3 与哮喘和特应性无关。

三、与 IL-4 相关的基因

IL-4 对 B 细胞产生 IgE 起重要作用,人类 IL-4 受体 α 链(hIL-4R α)对 IL-4 信号转导起关