

支气管哮喘

—基础与临床研究

李明华 于志昂 董竞成 编著

青岛海洋大学出版社

序

支气管哮喘是一个世界性疾病,全球的哮喘患者数以亿计。对病人的折磨深而且重。支气管哮喘的类型纷杂,但各类哮喘中绝大多数与变态反应有关,成为变态反应临床上最主要最大宗的服务对象。据美国国立变态反应与传染病研究所(NIAID)的统计,支气管哮喘的现患者有860万人。连同曾有哮喘发病史者合计在1500万人以上。我国虽无精确的有关哮喘病人的统计,但从各方资料的估测支气管哮喘的患者至少在1000万人以上。此病迁延难愈病因复杂而多变。为历代医界视为棘手的难题,因此进入80年代以来,国际上有将此一疾病发展为一门独特的医学体系的趋势,称之为“哮喘学 Asthmology”。有不少知名的变态反应工作者、呼吸病工作者,以哮喘病作为毕生研究的命题。其重要性由此可见一斑。

自从IgE的发现,生物遗传工程技术的创立、支气管哮喘炎症机理的发现和探究、气道反应及其迟发相反应的认识、各种化学活性介质机制的深入研究、放射免疫、酶标免疫、荧光免疫技术的建立、各种精制变应原的制备、膜保护剂、高效长效低副作用抗组织胺药物、皮质类固醇及 β_2 受体激动剂……等的投入临床。使支气管哮喘的诊断和治疗水平得到了明显的提高。按照常理,这些新进展必将使支气管哮喘的发病有所降低。然而严酷的现实却与之相反。近代支气管哮喘的发病率和死亡率均不但未见扼止,反而有所上升。据美国国立心肺血液学研究所所长 Lanfent 1991年报导,在美国1987年支气管哮喘的人群患病率较1980年上升了29%。从1980年至1987年以哮喘为第一诊断的病死者增加了31%。北京协和医院50年代的人群调查哮喘的患病率为4.59%,而至80

年代已增至 5.29%，上海的调查 50 年代后期哮喘的发病率为 0.46%，而至 70 年代已增至 0.69%。近些年来，国内各地报导的哮喘发病率均在 1% 以上。综上所述，可以看出支气管哮喘的发生与发展还存着不少深层次的难题尚未解决。有待医务界投入更多的精力去研究和探索。

李明华医师博览广采，归纳整理，写成了《支气管哮喘的基础与临床研究》一书。收集了大量国内外有关支气管哮喘的最新学术资料，特别侧重于介绍有关支气管哮喘发病的新理论、新诊治方法和一些新的学术动态。这无疑给当前从事哮喘病诊治和理论研究的同道们提供了一套有价值的系统参考资料。无论对指导日常临床实践，探究哮喘诊治的新途径乃至发掘和破解哮喘病在诊治问题上的症结，都可能由此得到不少新的启发。我更希望这本书的出版能为我国千百万哮喘病友带来切实的裨益。

叶世泰

1992 年 11 月于北京协和医院

前 言

支气管哮喘是一种常见病,多发病,对人类的健康危害很大。在过去的 10 余年里,随着免疫学、分子生物学(分子病理学、分子生理学和分子药理学)的迅速发展,人们对支气管哮喘病的认识有了很大的飞跃,在支气管哮喘的病因、发病机制、诊断和治疗方面均提出了许多新的概念和观点。其中最重要的是发现气道炎症是引起支气管哮喘的主要原因,由此在诊断方面提出了气道高反应性这一支气管哮喘的关键特征,在治疗方面提出了抗炎治疗应是支气管哮喘病的首要治疗原则,并考虑摒弃已沿用多年的以支气管扩张剂为主的治疗原则,这是近年来支气管哮喘治疗的重大改革。本书的重点即放在支气管哮喘的炎症发生机制和抗炎治疗方面,这是本书的主要特点。由于目前国内除少数大医院外,大多数医院仍在沿用以支气管扩张剂为主的治疗原则(仅仅起治表作用),致使许多儿童哮喘丧失治愈时机而发展为成年哮喘,致使许多成年哮喘因反复发作而发展成肺气肿、肺心症。支气管哮喘病在我国的发病率约 2—4%,最保守估计全国发病人数约 2 千万人以上,因此迫切需要一本介绍这方面知识的书来适应目前的需要。

本书从病理生理学和免疫学角度阐述了近 10 年来有关支气管哮喘的基础和临床研究的新进展、新动向,重点介绍了支气管哮喘的最新治疗原则和方法,如可以从抗炎角度治疗支气管哮喘的类固醇吸入疗法、色甘酸钠类药物和特异性免疫治疗等。本书可以提高和改进广大基层医务工作者对支气管哮喘的认识和诊治水平,并对国内从事呼吸专业、变态反应专业的医务工作者和医学院校师生有所裨益。

由于一些发达国家已在支气管哮喘的病因、发病机理、诊断和治疗等方面做了大量工作,取得了很大进展,因此在本书的编写过程中,我们参阅了近几年有关国际支气管哮喘会议资料、American Review of Respiratory Disease 杂志、Thorax 杂志、Respiratory Medicine 杂志、Chest 杂志、J. Respir Dis 杂志、J Asthma 杂志和 Journal of Allergy and Clinical Immunology 等杂志近 10 年的相关资料,并结合我们自己有关支气管哮喘的基础与临床研究资料编写了此书,希望起到抛砖引玉的作用。

本书蒙中国变态反应学界老前辈,国际著名变态反应学家,中华微生物与免疫学会变态反应学组组长叶世泰教授审阅并作序,特致衷心的感谢。由于我们的专业及外文水平,书中不妥或谬误之处,恳请读者惠予指正。

李明华

于青岛中西医结合医院

1993 年 1 月

目 录

第一章 气道炎症与支气管哮喘	1
第一节 气道炎症是支气管哮喘的主要病理学改变.....	1
第二节 气道炎症的诱发因素.....	3
一、概述	3
二、吸入性变应原	3
三、病毒感染	7
四、细菌感染	8
五、职业因素	9
六、气候因素	9
七、运动因素.....	11
八、其他因素.....	11
第三节 气道炎症是影响哮喘气道通气障碍的主要因素 ...	11
第四节 气道炎症是迟发相哮喘反应的病理学基础	12
第五节 气道炎症与支气管高反应性	14
第二章 参与支气管哮喘调节的炎性细胞和炎性介质	18
第一节 参与支气管哮喘调节的炎性细胞	18
一、肥大细胞.....	18
二、嗜酸细胞.....	21
三、单核细胞和巨噬细胞.....	23
四、中性粒细胞.....	24
五、气道上皮细胞.....	25
六、血小板.....	25
第二节 参与支气管哮喘调节的炎性介质	26
一、组织胺.....	27

二、血小板激活因子.....	30
三、花生四烯酸代谢产物.....	36
四、P 物质和神经肽 A	42
第三章 各种类型支气管哮喘的发生机制	47
第一节 变应性哮喘	47
第二节 感染性哮喘	49
第三节 运动性哮喘	51
第四节 药物性哮喘	53
第五节 职业性哮喘	54
第四章 支气管激发试验	58
第一节 特异性支气管激发试验	58
一、特异性支气管激发试验的机理.....	58
二、支气管激发试验前的准备.....	59
三、特异性支气管激发试验的应用范围.....	60
四、特异性支气管激发试验的种类和方法.....	60
五、试验中应注意的问题.....	61
第二节 非特异性支气管激发试验	62
一、气道反应性测定的禁忌症和适应症.....	63
二、气道反应性测定前的准备.....	63
三、气道反应性测定的方法和种类.....	63
四、气道反应性测定的临床意义.....	64
第五章 变应性鼻炎与支气管哮喘	66
第一节 概述	66
第二节 变应性鼻炎的种类、病理改变及发生机理.....	66
一、变应性鼻炎的种类.....	66
二、变应性鼻炎的病理改变.....	67
三、变应性鼻炎的发病机理.....	68
第三节 变应性鼻炎的临床症状和特征	68

第四节 变应性鼻炎的诊断与鉴别诊断	71
一、变应性鼻炎的诊断要点	71
二、特异性诊断方法	71
三、变应性鼻炎的鉴别诊断	73
第五节 变应性鼻炎与支气管哮喘的关系	75
第六节 变应性鼻炎的防治	77
一、特异性防治	77
二、非特异性防治	78
第六章 尘螨过敏性哮喘	84
第一节 与尘螨相关的基础性研究	84
一、屋尘螨的生活习性	85
二、尘螨的抗原性	86
三、尘螨变应原浸液制剂的研究现状	88
第二节 尘螨过敏性哮喘的临床研究	90
一、尘螨过敏性哮喘的发病率	90
二、尘螨过敏性哮喘的特异性试验	91
三、尘螨过敏与气道变应性炎症	92
四、室内尘螨水平与哮喘发作的关系	93
五、年龄与尘螨过敏性哮喘之间的关系	94
第三节 尘螨过敏性哮喘的防治	95
一、预防措施	95
(一) 尘螨的避免和控制	95
(二) 药物性预防	97
二、尘螨过敏性哮喘的治疗	98
第七章 花粉过敏性哮喘	100
第一节 花粉过敏性哮喘的研究历史和现状	100
第二节 致敏花粉的相关性研究	101
一、基本特征	102

二、花粉的抗原性及免疫学研究	103
第三节 影响花粉过敏性哮喘病程的因素	104
一、植物花期对花粉过敏性哮喘的影响	104
二、居住地区对花粉过敏性哮喘的影响	105
三、气候改变对花粉过敏性哮喘的影响	105
第四节 花粉过敏性哮喘的临床特征	106
第五节 诊断与检查方法	108
一、特异性皮肤试验	108
二、花粉浸液支气管激发试验	109
三、鼻粘膜花粉激发试验	109
四、眼结膜花粉激发试验	109
五、特异性体外试验法	109
第六节 花粉过敏性哮喘的预防和治疗	110
一、预防措施	110
二、特异性免疫治疗	110
三、药物治疗	111
第八章 小儿支气管哮喘	113
第一节 小儿哮喘的流行病学	113
第二节 病理生理与发病机制	115
第三节 小儿哮喘的病史采集	116
第四节 小儿哮喘的诊断	118
一、小儿哮喘的临床表现	118
二、实验室及 X 线检查	119
三、变应原皮肤试验和肺功能检查	119
四、诊断及诊断标准	120
第五节 小儿哮喘的处理	121
一、药物治疗	121
二、非药物治疗	130

第六节 哮喘儿童的教育.....	131
一、哮喘儿童的运动问题	131
二、树立哮喘患儿克服疾病的自信心	132
三、儿童哮喘发作处理的家庭指导	133
四、与哮喘儿童的学校的联系	133
第七节 小儿哮喘的护理与预后.....	134
一、一般护理	134
二、哮喘发作期的护理	134
三、小儿哮喘的预后	135
第九章 哮喘治疗总论	137
第一节 概述.....	137
第二节 治疗原则.....	138
第三节 支气管哮喘的分度与治疗方案.....	140
一、支气管哮喘的分度	140
二、治疗方案的制定	141
(一)轻度支气管哮喘的治疗方案.....	141
(二)中度支气管哮喘的治疗方案.....	141
(三)重度支气管哮喘的治疗方案.....	145
第四节 抗炎治疗的目的和必要性.....	147
第五节 临床如何评价抗炎药物的效应.....	148
第十章 支气管哮喘的抗炎治疗(一)	150
第一节 概述.....	150
第二节 糖皮质类固醇治疗支气管哮喘的作用机理.....	151
一、抗炎作用	152
二、支气管解痉作用	152
三、糖皮质类固醇在哮喘中的其他作用	153
第三节 如何评价糖皮质类固醇在支气管哮喘中的作用	154

一、降低气道高反应性	154
二、对速发哮喘反应和迟发哮喘反应的双相抑制	155
三、对气道损伤上皮的修复	155
第四节 糖皮质类固醇吸入疗法在支气管哮喘中的应用	156
一、糖皮质类固醇吸入疗法的优缺点	156
二、类固醇吸入疗法的适应症	157
三、吸入糖皮质类固醇的剂量和次数	158
第五节 全身糖皮质类固醇治疗在支气管哮喘中的应用	159
一、常用的全身类固醇治疗方案	159
二、全身用类固醇的常用制剂和特点	161
第十一章 支气管哮喘的抗炎治疗(二)	163
第一节 色甘酸钠类药物	163
一、色甘酸钠类药物的作用机制	164
二、色甘酸钠类药物的临床效应	165
三、色甘酸钠类药物的种类以及应用范围	166
第二节 抗组胺药在治疗支气管哮喘中的抗炎作用	168
一、抗组胺药在治疗支气管哮喘中的作用	168
二、治疗哮喘的抗组胺药的种类与应用	170
第三节 特异性免疫治疗	174
一、特异性免疫治疗的机理	174
二、特异性免疫治疗的方法	178
三、与特异性免疫治疗的临床应用相关的问题	181
第四节 其他药物	185
一、 β_2 -肾上腺素能受体激动剂	185
二、茶碱类药物	185
三、钙离子拮抗剂	186

四、氨甲喋呤	186
五、三乙酰夹竹桃毒素	186
第十二章 支气管解痉剂的应用与研究现状	189
第一节 支气管解痉剂的应用原则	189
第二节 β_2 -肾上腺素能受体激动剂	190
一、 β_2 -激动剂的现代药理学研究	190
二、 β_2 -激动剂的临床应用	191
(一)用药方式	191
(二) β_2 -激动剂的种类与应用	192
三、 β_2 -激动剂的副作用及应用注意事项	194
第三节 茶碱类药物	196
一、作用机制的研究	196
二、茶碱的血药浓度监测	197
三、茶碱的临床应用	198
(一)茶碱类药物的几种类型	198
(二)茶碱的静脉用药及安全性	200
(三)茶喘平的临床应用	200
第四节 钙离子拮抗剂	202
第五节 胆碱能受体拮抗剂	205
第十三章 支气管哮喘的吸入疗法	210
第一节 概述	210
第二节 气雾吸入	213
一、 β_2 -肾上腺素能受体激动剂类气雾剂	213
二、肥大细胞膜稳定剂	215
三、糖皮质类固醇制剂	217
四、胆碱能受体拮抗剂	220
第三节 干粉吸入	222
第四节 喷射式和超声波雾化吸入	223

第五节 吸入疗法注意事项.....	224
第十四章 重症哮喘的诊断与治疗.....	228
第一节 重症哮喘的发病原因及机理.....	228
第二节 重症哮喘的临床表现及实验室检查.....	231
一、症状和体征	231
二、实验室检查	232
第三节 诊断与鉴别诊断.....	234
第四节 重症哮喘的治疗.....	237
一、一般处理	237
二、支气管扩张剂	238
三、皮质类固醇激素的应用	240
四、肾上腺素	241
五、促进排痰	241
六、控制感染	242
七、纠正酸中毒	242
八、机械通气	242
九、支持疗法	245
十、镇静剂的应用	245
十一、并发症的防治	245
第五节 重症哮喘的危重预测.....	245
第十五章 哮喘病人的教育和哮喘的预防.....	250
第一节 哮喘病人教育中的问题.....	250
第二节 哮喘病人教育的内容.....	252
一、关于哮喘的基本知识	252
二、了解支气管哮喘的诱因和如何避免或控制哮喘	253
三、支气管哮喘的治疗知识	254
第三节 应用书面指导教育哮喘病人.....	255
第四节 哮喘病人坚持治疗计划的方法.....	258

第五节	吸入剂的选择和正确使用	259
第六节	支气管哮喘的预防	260
第十六章	支气管哮喘的中医和中西医结合治疗	265
第一节	概述	265
第二节	支气管哮喘的中医治疗	265
一、哮喘的病因病机		266
二、哮喘发作期治疗		267
三、哮喘缓解期治疗		268
四、哮喘临证注意要点		269
第三节	支气管哮喘的中西医结合治疗	270
一、哮喘发作期的中西医结合治疗		271
二、哮喘缓解期的中西医结合治疗		272
三、激素依赖型哮喘的撤激素治疗		274
四、临床如何评价中药的抗气道炎症效应		275
五、治疗哮喘中药的药理研究		276
附录	支气管哮喘防治知识问答目录	280

第一章 气道炎症与支气管哮喘

通过多年的研究,现已证实由变应原、病毒、细菌、物理因素及化学因素等诱发的气道炎症是支气管哮喘的主要病理学基础。越来越多的学者认为支气管哮喘是一种炎症性疾病,由气道炎症所导致的气道高反应性和气道通气障碍是支气管哮喘发病的主要原因。本章分四部份分别介绍支气管哮喘气道炎症的病理学改变,气道炎症的诱发因素、气道炎症与气道通气障碍的关系,气道炎症与气道高反应性的关系,气道炎症与迟发相哮喘反应的关系。

第一节 气道炎症是支气管哮喘的主要病理学改变

经典的病理学观点认为,支气管平滑肌的痉挛和肥大是引起支气管哮喘的主要病理学改变,但近年来的研究结果认为无论在发病机制方面,还是在影响气道通气方面,气道炎症比平滑肌痉挛更为重要。大多数学者倾向于这样一种观点,即在变应原诱发的速发相哮喘反应中,引起哮喘病人的气道阻塞的主要原因是气道平滑肌痉挛;而在变应原诱发的迟发相哮喘反应中,气道主要以炎症改变为主,是气道炎症引起了气道的阻塞性改变。

多年来,通过大量的肺活检或尸体解剖资料证实,在所有支气管哮喘病人的气道粘膜中均存在着不同程度的炎症反应。在死于哮喘急性发作的支气管哮喘病人中,经组织病理学检查证实,气道有着显著的炎症反应,包括以嗜酸性细胞为主的大量炎性细胞的浸润,气道上皮细胞的破坏,气道腔被高度的炎性水肿和大量粘液栓所阻塞。中、长期慢性哮喘病人死于其他事故的尸解也证实气道

粘膜为慢性炎症的改变,对轻度哮喘病人缓解期经纤维支气管镜给予针吸活组织检查也发现气道粘膜的炎症改变,只是程度较轻。给哮喘病人经纤维支气管镜在气道内局部粘膜作变应原激发试验后进行局部灌洗,发现灌洗液中以嗜酸细胞为主的大量炎性细胞增多,即使稳定期的哮喘病人的肺泡灌洗液中也发现炎性细胞呈轻度持续性增高。以上研究表明所有支气管哮喘病人的气道均存在炎症反应,甚至在哮喘缓解期,其气道也持续存在低水平的炎症;气道炎症主要表现在以下几个方面:

1. 粘膜上皮组织中大量炎性细胞浸润,以嗜酸细胞居多,其次是中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等。

2. 纤毛细胞受损或坏死,甚至被杯状细胞所代替,上皮可脱落,上皮组织内的神经末梢暴露;

3. 基底膜形成伪层,该伪层是由纤维连接蛋白、补体和免疫球蛋白等沉积增厚而形成的。

4. 由于大量炎性渗出可造成气道粘膜的水肿和充血及气道腔中大量渗出物和粘液潴留,严重时可形成粘液栓,粘液栓中存在大量的嗜酸细胞;

5. 粘液腺呈化生状态,粘膜下腺体增生。

气道炎症的程度与哮喘的严重程度呈正相关,轻度哮喘者可能仅有轻度的炎性细胞浸润,而重度哮喘者可能出现气道上皮受损甚至成片的上皮脱落和粘液栓的形成。病理学家们根据哮喘的病理特征称支气管哮喘为慢性脱屑性嗜酸细胞增多性支气管炎(chronic desquamating eosinophilia bronchitis)。由于支气管哮喘病人均存在着气道炎症,加上近年来发现气道炎症与气道通气障碍、气道高反应性均有着密切关系,因此,不仅病理学家而且越来越多的临床医生也认识到支气管哮喘是一种炎症性疾病,这个概念性改变将给支气管哮喘的诊断和治疗带来很大的变化。

第二节 气道炎症的诱发因素

一、概述

气道炎症的形成有着许多复杂的综合性因素,它包括吸入变应原,病毒和细菌的感染,吸入职业性有害物质,运动及气候因素,饮食、药物、精神、内分泌等等,以上因素中前四种是主要的激发因素,它们可以直接诱发气道炎症而导致哮喘的发作,其余的为附加因素,多数是在已存在哮喘疾病的基础上而诱发的因素。例如吸入变应原引起的变应性气道炎症是特应性哮喘发生的主要诱因,其主要诱因是变应原,在此基础上病人可以因气候变化、情绪波动或月经期而诱发哮喘。因此临床工作中应注意分清主次因素,才能有的放矢地进行哮喘的防治。

二、吸入性变应原

吸入性变应原大多数为空气传播的变应原,主要来源于生活环境中的抗原物质,这些变应原的致敏成份主要为蛋白质。吸入性变应原通过吸入而沉积于气道粘膜上,并可通过局部的免疫反应引起气道变应性炎症。

吸入性变应原引起气道变应性炎症分致敏阶段和致炎阶段。当特应性患者在长期接触吸入环境中的某种变应原时,在不知不觉中就可以产生致敏,导致机体对某种变应原呈过度敏感状态,致敏期的长短与接触环境中的变应原浓度有关,当变应原浓度较高时,致敏期可仅数月,而变应原浓度低时则可达数年甚至数十年之久。如某特应性患者在从花粉低浓度地区移居花粉高浓度区前无花粉过敏,移居后的1~2年内也没有发病,但在经过数个花粉季