

1996 年

世界卫生组织通报

(选译)

世界卫生组织

日内瓦

世界卫生组织科学杂志

1
5/2

图书在版编目 (CIP) 数据

世界卫生组织通报: 1996 年/世界卫生组织编; 牛胜田等译. —北京: 人民卫生出版社, 1997

书名原文: Bulletin of the World Health Organization

ISBN 7-117-02789-4

I. 世… II. ①世… ②牛… III. 世界卫生组织-报告-1996 IV. R-11

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (97) 第 18800 号

ISBN 7-117-02789-4



9 787117 027892 >

世界卫生组织通报

1996 年

世界卫生组织 编

人民卫生出版社出版发行

(100050 北京市崇文区天坛西里 10 号)

787×1092 16 开本 9 $\frac{3}{4}$ 印张 245 千字

1997 年 10 月第 1 版 1997 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

ISBN 7-117-02789-4/R · 2790 定价: 15.00 元

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

最新资料

卫生研究的原则、前景和策略* ——

卫生研究咨询委员会¹

本文报道一种卫生研究策略的发展情况。该种策略用于控制与贫穷相关的疾病、热带病（传染性和非传染性疾病）及与富裕相关的疾病、及其对病人的治疗和护理，并为其提供卫生服务。由于社会经济、技术和行为的改变决定了卫生事业的发展，所以必须通过采用更好的政策分析、设计和研究方法论述人财物资源的严重限制。那些资源十分有限的国家应对营养、免疫接种和卫生设施的研究和服务给予高度重视。

1990年世界卫生大会号召制定一个明确的卫生研究策略，以便将卫生研究的目标、重点和计划变为与支持人人享有卫生保健这一目标（WHA43.19项决议）相协调一致行动。为了完成这一任务，卫生研究咨询委员会（ACHR）根据其在科学技术、卫生发展研究、研究对卫生具有关键性意义的问题、加强研究能力以及卫生与经济等领域的特别工作组和分会的工作，考虑有必要以新的尺度对1986年提出的卫生研究策略^a的基础结构、经济、环境和社会行为等方面的问题给予适当重视。

本文概要介绍既往策略（1）的主要内容，并且简要叙述当前强调的其他重点。

原则

策略的补充说明

以往的报告书^a将“到2000年人人享有卫生保健”的目标解释为旨在使各成员国，特别是那些最需要卫生保健的国家，在卫生保健方面得到大幅度的改善。该报告书强调指出，应有可能更确切地规定希望所有国家都能达到的最低目标，即婴儿死亡率低于50/1000和预期寿命~~在1980年~~国家在本世纪中期以及某些

发展中国家在最近已达到这种卫生保健水平。

根据下述的主要研究，本报告书对全球卫生保健情况的决定因素作了论述，并且对探讨研究设计的主要方法进行了论述^a：

• 当今的人类基因组成与10万年前有农牧活动之前的差不多一样。这也就是说，我们带着与我们的以捕猎-采集为生的祖先相同的

* 本文是B. G. Mansourian博士（ACHR的秘书）根据同一题目的文件（未发表文件WHO/RPD/ACHR(HRS)/93, 1993）撰写的。索要本文复制件可与下址联系：Office of Research Policy and Strategy Coordination, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

本文的法文译文将刊于《通报》的下一期。

¹ 卫生研究咨询委员会（ACHR）成员有M. Gabr教授，埃及（主席）；T. M. Fliedner教授，德国和A. Neri教授，阿根廷（副主席）；P. G. Svensson教授，瑞典（委员会指定起草报告者）；O. O. Akinkugbe教授，尼日利亚；J. M. Borgoño，智利；A. M. Davies教授，以色列；K. Z. Hasan教授，巴基斯坦；B. P. Healy博士，美国；L. Kaptué教授，喀麦隆；W. A. Karczewski教授，波兰；M. Manciaux教授，法国；L. Malcolm教授，新西兰；B. McA. Sayers教授，英格兰；T. Shimao博士，日本；C. Suwanwela教授，泰国和曾毅教授，中国。

^a 卫生研究咨询委员会，卫生研究策略。未发表文献WHO/RPD/ACHR(HRS)/86, 1986。

基因而面临着已发生了巨大变化的生活条件。

- 在发达国家中，卫生保健已开始发生现代化变革，而在一个多世纪以前，在尚无有效的医疗干预措施之前就开始的人口增长在很大程度上是由于生活条件得到改善造成的。

- 科学研究向我们展示了传染病的性质以及通过环境措施和免疫接种来预防传染病的可能性。

- 近数十年来已认识到，大多数非传染性疾病也是可以通过改变生活条件和行为来预防的；最令人信服的证据是最近冠心病死亡率的下降，以及研究表明癌症是可以预防的。

现在应对下述几方面进行重点研究：

- 利用已熟悉的有效措施和现有知识与贫穷相关的疾病进行防治；

- 利用现有的所有资源（包括基础、临床和流行病学研究）对传染病和非传染病开展防治工作，特别是对于热带特有的传染病和非传染病；

- 开展应用研究对与富裕相关的疾病加以防治，或者在影响因素不详的情况下，运用流行病学研究寻找病因；

- 根据生物医学的研究、科学和技术开展对疾病的治疗和护理；

- 通过评估需求、企划、资助和实施各种规划以及评价其覆盖情况、效果和效益，开展卫生保健服务（与决策者和社区一道工作）。

前景与策略

经济环境与卫生的关系

无论在什么地方，人们所能负担的卫生服务都受经济因素的制约：从宏观上看，受国家资源分配的影响；从中级水平来看，受这些资源的利用情况的影响；从微观上来看，受家庭卫生保健预算的影响。国家政策虽然往往受国际导向的影响，但主要是根据国家的经济需要来支配卫生资源的分配，同时也已认识到人民群众的健康状况会影响经济发展的性质和速度。限制卫生保健系统所拥有的资源不仅会使

卫生系统本身的管理发生困难，而且会使运作人员的士气低落。

结构调整的后果。国家政策对卫生事业的影响是一个关键问题。在那些社会经济结构调整政策已付诸实施的地方，由于这些政策具有很大的社会影响，包括对卫生的影响，非常显著。实际上，这些政策对卫生的有害影响是有害的，尤其是对家庭一级和对此无力承受者受害最深。

据报道，社会经济政策对卫生部门的后果有以下三方面：（1）对卫生的直接影响（例如，将食用谷物转为出口产品对营养状况产生不良影响）；（2）由于资源分配发生变化而削弱卫生服务；（3）卫生部门工作人员的低报酬和低积极性导致道德差和随之而来的工作水平降低的恶性循环。

因此，需要更多地了解调整的影响、人民群众对这些影响的态度、改善对最贫困者所造成后果的手段、以及如何使行政管理机构正确对待改变了的经济环境。例如，成功地处理、调整后的国家与未能成功地处理、调整后的国家之间的区别何在？各级机构在管理方面的行为能起多大作用？

卫生与国家经济的发展。决定卫生需要的各种因素不仅来自卫生部门，还有其他许多部门的作用。例如，经济因素通过社会供应、住房、适宜食物的获得、人民营养质量等影响卫生工作；工业化过程则通过就业机会和性质、环境效应、与卫生或营养有关的外汇花费或创收，以及通过医疗卫生产品的供应而影响卫生工作。反过来，卫生工作又影响其他部门。即使从表面上看，卫生也是影响劳动力身心素质的一个因素，是因病缺勤的一个因素，也是影响消费可用于经济或社会发展的经济资源的一个因素。因此，应注意这种相互影响，以便使之在各部门（包括卫生部门）中达到一个合理的水平。

在大规模经济和社会系统中，干预和干扰与由此而产生的后果之间，有一个时间间隔。因此，这种系统是动态的，长期地进行监测和趋

势估测是很重要的。

全球性问题与全球性解决办法

在过去的 10 年里,全球政治形势、世界社会经济状况和环境发生了迅速且出人意料的变化,人口和流行病学也发生了变化。例如,人口迅速老龄化、生活方式和环境的变化引起癌症、心血管疾病、糖尿病、意外事故、自杀、痴呆和其他慢性病发病率的上升。发展中国家承受着传染病和“富裕病”的双重负担,并且由于艾滋病(AIDS)流行的蔓延与疟疾、结核和霍乱等古老的灾祸重新出现而加剧。在这些卫生问题中有许多问题都超越了国界,需要全球性行为加以解决,而这种全球性解决则需要协调和深入的科学研究。

人口增长仍然是一个重点问题,据联合国的估测,到本世纪末世界人口将达到 60 亿,而到 2010 年则会超过 70 亿。世界人口的年龄结构正在迅速改变,发展中国家老年人口的增长速度要比发达国家的快(1985~1990 年期间,前者年增长率为 3%,而后者为 1.8%)。控制人口增长率的努力至今没有取得令人满意的结果。健康教育和其他人口控制方面的研究工作至关重要。

天然资源是有限的,工业废弃物(如核物质)的任意堆放所导致的污染、气溶胶的广泛使用所造成的臭氧耗竭,以及二氧化碳的排放所造成的温室效应——这些都是众所周知的超越国界的全球性问题的例子。需要对发展中国家和工业化国家的工业化过程中引用新技术所产生的行为和社会影响进行研究。

能源利用问题与工业化和技术发展过程有关。这就深入研究政治家和科学界面对各种技术和伦理问题进行。例如,除了个人行为(如吸烟、酗酒等)造成的健康危害外,还有成千上万的环境污染物,特别是在职业环境中。需要建立一些方法来评价在生态系统中典型存在的低剂量污染物的影响。

就食品供应与营养而言,需要在个体水平进行研究,在这方面,教育和行为科学可发挥

重要的作用;而在社会经济学方面,则需要进行有关食物可获得性(经济和其他问题)、生产与分配、法规管理(价格政策)、销售和食品监督等方面的研究。

需要进行有损健康行为根源的研究,而更重要的是确定一些方法和手段,借助这些方法和手段可在个体、家庭、社区和组织(包括这些团体中的个体)之中鼓励促进健康的行为。

卫生研究与人类的发展

健康曾被认为是可用存活率来衡量的。19 世纪人口迅速增长的特点是存活率低;那么符合逻辑的目标应是,当 21 世纪人口稳定时,各年龄组的存活率均应很高,而残疾则降至最少。

正如在发展中国家看到的那样,在没有强大的经济增长的形势下,人口的迅速增长会造成人民的健康状况变差。在 20 世纪的最后 25 年中,许多发展中国家的人口几乎增长一倍(在非洲为一倍以上)。尽管到本世纪末亚洲和大洋洲的人口将会占世界人口的近 60%,但是这些地区已成功地将人口增长率降了下来,而且对卫生保健的积极作用已开始显露出来。第三世界患病率状况的特点是传染病居多,而传染病的严重程度基本上决定了死亡的模式。

健康状况的一项经典指标是婴儿死亡率,这是衡量不发达程度的良好尺度。婴儿死亡率还与妇女的文化水平密切相关,并且已经证明,对特定的收入人群组来说,识字妇女所占比例高的国家的婴儿死亡率明显低于识字妇女所占比例低的国家。例如,在同一收入水平中上等收入水平,识字妇女达 90%以上的国家的婴儿平均死亡率远远低于识字妇女只有 35%的国家(前者为 31/1000,后者为 107/1000)。这种差别也适用于其他收入水平的国家。

尽管有这些差别,但总识字率——全球卫生保健的一个关键决定因素——在南方仍在增加,这可用总的识字人数来计算。南方 1985 年的小学、中学和大学入学人数与北方 1950 年的接近。这样北方与南方的教育水平相比,后者落后一代人(30 年),而工业发展则落后约 100

年。

在物质环境方面，水供应和卫生设备是影响卫生事业发展的关键因素。在这些方面仍有许多工作要做，尤其是在非洲、南亚和拉丁美洲的农村地区。涉及的经费达几千亿美元，有关国家互相竞争十分有限的资源，并且面临困难的维持问题。因而，这些服务在一个国家内的有效覆盖情况必定不均匀。

在营养性疾病的致病原因方面也存在很大差别。工业化国家的营养不良与富裕有关，而在发展中国家则往往是分配不均的后果。尽管总的来说，世界农业生产的增长速度足以养活全世界的人口；但是，在非洲大陆大部分地区依然广泛存在饥荒。

要养活人民，就必须提供就业机会。曾对市场的劳动力数字进行过估测，其数目令人惊愕，尤其是在原先的中央计划经济国家和发展中国家，而二者合计只占世界国民生产总值（GNP）的一小部分。实际上，北方与南方的总GNP之比约为4：1。若按人均GNP计算北方与南方之比则约为20：1。这种不平衡又是与科研和发展的资源分配情况及科学家和工程师的数量密切相关的。

应从这些研究中得出什么结论呢？第一，在卫生保健、科学和技术以及发展全过程之间显然存在着很密切的联系。第二，使健康促进从属于经济发展可能不是一项非常有效的策略，因为后者进展缓慢且不稳定。第三，南方所拥有的极少科研资源应有选择地使用，以使其对卫生保健的影响达到最大程度。加强与北方的可靠伙伴关系十分重要，以便加强科学技术的整个基础结构以及使决策机构具备政策设计和政策研究的适当能力。

科学技术政策

政策是用来保证对科学技术方面改善与个人或国家的卫生有关的需求、需要和机会做出适当反应。要做到这一点，首先要建立确定和评估需要和机会的机制，其次要拟订抉择或平衡所出现的不同选择方案的准则。另外，在充

分利用决策支持措施方面可能需要规划人员的帮助，以便优先考虑和安排全国范围的资源。

要保证技术需要得以确定，则需要有一合适的技术政策。在国家一级，这可能需有关专家的协助，这种专家要特别能根据现有的技术和资源对现存问题进行严格审查。要避免浪费和不再重犯在别处已犯过的错误，则需要对科学技术的新发展进行不断的评价和监测。

执行建立在科学技术基础上的决议是专业工作的一个重要组成部分，这项工作必须由懂得有关技术者执行。规划人员应充分了解使用新技术的可能性和代价，也就是说规划人员必须与有真识灼见的专业人员进行富有成效的对话。

人员培训肯定是要的。要保证技术或其在实践中的运用不遭到个人或文化上的抵触，也是至关重要的。保证技术设备的安装和维护得当和操纵人员能保障长期的高质量运转，需要调动工作人员的积极性。

新的伦理问题的出现

生物技术正在成为引人注目的新伦理问题的原因，这可用人类基因组的研究来说明。可能在今后10~15年内完成的人类基因组图谱，是一个对生物医学技术和卫生保健具有巨大革命作用的科学发展。它会大大加快对一些广泛存在的疾病的基因基础的识别，能在临床体征出现之前进行早期诊断，并且促进预防和危险度评价方面新技术的发展和有效治疗方法的建立。遗传工程和生物技术的有关进展正在产生新型的药品和疫苗。

然而，这些进展可能有正面和反面的影响，并可能会造成很难解决的伦理和社会难题。最近的许多有关遗传工程和生物技术的科学研究与进展都是私营公司开展和取得的，并且越来越有把科学进展商品化和从中获取利润的趋势。最近有人企图获得某些特定人类DNA序列和遗传工程生物（如转基因动物）的专利保护权，这应被看作是将会在私人利益与公众利益之间发生矛盾的早期警报。在尚无国际公认

的基因组研究的伦理标准以及适当法规的条件下,新的生物技术对卫生保健具有巨大的影响,而其商品价值可能对那些最需要者,尤其是第三世界的最需要者来说,是太高了。

另一个极难控制的潜在危险可能是在与就业有关或与保险有关的体检方面滥用遗传学诊断。这些做法可能侵犯有关者的人权,增加对少数人的偏见和歧视。

尽管大多数科学家、公共卫生决策者和一般公众当前都倾向于将这种危害看作是不可能的,但是历史的教训告诉我们,这种危险不容忽视。因此,研究这些问题和拟订适宜行动方案对 WHO 来说是很重要的。

强化科学研究能力

几乎开展所有的科学研究的基本条件都是人力、资源和基础设施。其中最重要的是人力,即具有知识和技能基础以及社会活动能力的人员。各国的卫生研究能力的差别将长期存在,但是一个国家如果没有开展卫生研究的能力,其卫生系统就无法发展。强化科学研究能力(RCS),尤其是在发展中国家,关键是培训科研人员和建立科研机构。确定一个科研机构的规模和大小是国家的职责,也是卫生事业发展的十分重要和不可分割的一部分。因此,必需在最高一级得到国家承诺来促进和提供建设和维持 RCS 所需的支持。

各国卫生部在争取得到这种国家承诺方面起着关键作用。但是,鉴于卫生研究是多部门范围的,几个部委应一道动员其他部门,如教育、科技和计划部门给予支持。应将外部支持看作是对来自国内资源的支持的补充。

某些发展中国家的经验也表明,除了有资格的医生或科技毕业生能通过培训开展国家卫生研究外,各种类型的卫生工作者——乃至最基层的卫生工作者——都可学习科研方法,并且可运用这些方法系统地分析卫生问题,并逐步解决这些问题。在大多数发展中国家可能不容易雇用专职研究人员,必要的话应设立奖励制度,包括适当的专业机构。对正在发达国家

工作的训练有素的科学家返回发展中国家工作也应同样给予鼓励。

根据 ACHR 开展的研究来看,决定一科研机构成功和持久性的主要因素包括:

——一贯的坚强领导史,领导人员献身于高质量的工作和不断改进工作;

——有进行科学探索的传统,同时有学科意识和严谨的科研管理;

——系统地记载专业和科研活动,包括出版物;

——有一支在专业、技术和财物方面的精干队伍,以保证科研工作不断前进;

——有开展科学研究的环境,这是激励青年科研工作者的一个主要条件(这包括适当的基础设施,如技术设备和文献);

——与政策拟订者和决策者建立密切联系,以确保政府级尤其是制订卫生系统科研方针的卫生部的稳定资助;以及利用

——对外合作和网络来吸引国际上的技术支持和资助。

结论

上述政策和策略是对 1986 年提出的卫生研究策略的补充和扩充。由于社会经济、技术和行为的变化决定了卫生事业发展的过程,必须采用更好的政策分析、设计和研究方法来对付人、财、物资源方面的严重限制。由于决定健康状况和卫生服务工作的各部门开展协调一致的工作是必要的。

进行卫生研究需要更有效的多部门合作,这一论点与 ACHR 的前一个报告^b是一致的:

“在发达国家,由于(1)营养状况改善和其后又在较小的程度上免疫接种,使抗病力增强,以及(2)19 世纪末以来逐步采用了卫生措施(在饮用水、卫生设备、食品和住房等方面),使接触病菌的机会减少,从而使传染病发病率下降。在发展中国家,死亡率下降似乎主

^b ACHR. 发展中国家的卫生研究和卫生服务政策的要点。未发表的 WHO 文件 ACHR29/88.5, 1985。

要是由于营养的改善，因为在那些只经过几十年就已达西方健康标准的国家中，其他的主要因素没有较大的变化。然而，还有一些间接的、但是很有力的推动作用的其他因素，包括教育，尤其是妇女的教育；获得卫生资源的平等权力；提高健康水平的政策和社会意愿，以及最首要的是节制生育，因为节制生育可防止由于人口增长带来的不良后果。”

“根据对各种影响因素的评价，没有资源的发展中国家需要通过初级卫生保健开展各种服务。由于初级卫生保健工作似乎包括了所有各种卫生工作，因此建议将营养、免疫接种和卫生设施作为研究和服务的重点。”

当前，ACHR 正在讨论加强这些观念和实

〔原载：Bulletin of the WHO, Vol. 72, NO. 4, pp. 533~538, 1994 牛胜田译〕

施这些原则与政策的重要研究项目的细节。

致谢

特别感谢 ACHR 各分委会和工作组的各位主席：A. M. Davies 教授、T. M. Fliedner 教授、M. Gabr 教授和 B. McA. Sayers 教授，以及 ACHR 的前主席 B. O. Osuntokun 教授。

参 考 文 献

1. Davies AM, Mansourian BP, eds. *Research strategies for health*. Lewiston, NY, Hogrefe & Huber, 1992 (based on the Technical Discussions during the 43rd World Health Assembly, Geneva, May 1990).

备忘录

囊性纤维化病的治疗方法：一次世界卫生组织和国际囊性纤维化病（胰纤维性囊肿病）协会联席会议的备忘录*

囊性纤维化病是白种人中最常见的一种遗传性疾病，是造成儿童和成人病痛和死亡的一个重要原因。近 20 年来，由于发现病例能力的提高和治疗方案的完善，囊性纤维化病人的寿命明显延长。最近，由于细胞生理学和分子生物学的发展，已建立了或推荐出各种新的治疗方法。1992 年 10 月 14 日在华盛顿特区召开了一次世界卫生组织和国际囊性纤维化病（胰纤维性囊肿病）协会的联席会议。本文概要介绍此次会议上的报告和讨论情况，评述了囊性纤维化病的各种治疗方法的现状及其对世界各国治疗情况的影响。

引言

囊性纤维化病的地理分布、防治和普查是世界卫生组织（WHO）和国际囊性纤维化病（胰纤维性囊肿病）协会 [ICF (M) A] 召开的若干次联席会议的议题^a。

1989 年发现了囊性纤维化病的基因，这为对此种疾病进行基因修饰创造了条件。随后对此病的发病机理有了更深入的了解^b。

可能由于具备了更多的治疗用药、严格护理和对轻度的囊性纤维化病（CF）的诊断，许多国家的 CF 病人的寿命预计会有所增加^c。男

本哈根；N. Kapranov, 俄罗斯，莫斯科；M. R. Knowles, 美国北卡罗来纳州，查珀尔希尔；L. Lannefors, 瑞典，隆德市；G. Mastella, 意大利，维罗纳市；M. Noirclerc, 法国，马赛；P. M. Guinton, 美国加利福尼亚州，里弗赛德市；D. J. Shale, 威尔士，加的夫市；R. Shepherd, 澳大利亚，赫斯顿市；R. Williamson, 英国，伦敦；ICF (M) A 秘书处：M. Weibel。世界卫生组织秘书处：V. Boulyjenkov（秘书）

索取本文复制件请与以下地址联系：Hereditary Diseases Programme, Division of Noncommunicable Diseases, WHO, 1211 Geneva 27, Switzerland。

^a 1987 年 6 月在奥斯陆召开的 WHO 和 ICF (M) A 囊性纤维病防治联席会议的报告。WHO 未发表文件 HDP/ICF (M) A/WG/87. 3。囊性纤维化病社区防治计划的可行性研究：一次 WHO/ICF (M) A 会议备忘录。Bulletin of the World Health Organization, 1990, 68 : 709-715; WHO/ICF (M) A 囊性纤维化病联合工作组的报告。1990 年 11 月 26~29 日，列宁格勒/莫斯科。未发表文件 WHO/HDP/ICF (M) A/TF/90. 4, 1990。

^b Riordan JR 等。囊性纤维化病基因的鉴定：互补 DNA 的克隆和特征。Science, 1989, 245 : 1066-1073。

^c Dodge JA 等。1977~1985 年联合王国的囊性纤维化病的存活：意大利人群的预后因子。Rivista Italiana de pediatria, 1991, 17 : 669; Wilmott RW 等。囊性纤维化病的存活率。American journal of diseases of children, 1985, 139 : 669。

* 本备忘录是根据 1992 年 10 月 14 日在华盛顿特区召开的一次世界卫生组织和国际囊性纤维化病（胰纤维性囊肿病）协会 [ICF (M) A] 联席会议的会议报告而编写的。与会者有：F. de Abreu e Silva, 巴西，阿雷格里港；V. Baranov, 俄罗斯，圣彼得堡；G. J. Barbero（报告起草人），美国密苏里州，哥伦比亚市；S. L. Brody, 美国马里兰州，贝塞斯达市；G. Döring, 德国，蒂宾根市；M. Götz（主席），奥地利，维也纳市；M. E. Hodson, 英国，伦敦；N. Holby, 丹麦，哥

女之间在存活率方面是否存在差异尚不能肯定。对查出 CF 的新生儿进行早期治疗以及组织良好的 CF 治疗中心，似乎是某些国家患者得到医治的重要环节。经常到 CF 治疗中心就医会得到更协调和仔细的医疗，并且可获得较好的预后。因此，CF 病人当前平均存活期约为 30 年。

细菌性感染^d

抗生素治疗

CF 病人经常反复发作或伴有慢性肺部感染，这使得 CF 可引发大量的发病和死亡。强化的抗菌治疗有助于改善预后。

在早期阶段，CF 病人易发生金黄色葡萄球菌在呼吸道移生，而在后阶段却易发生绿脓杆菌在呼吸道的移生。开展仔细的长期有对照的抗生素治疗研究是很困难的；因此，当前使用的许多抗生素治疗方案都出自能维持肺功能、改善临床状况和延长寿命的临床经验和观察。

抗生素的使用有助于了解 CF 的肺病过程。在婴幼儿时期，肺病往往处于静止状态；而 CF 儿童存在的呼吸系统问题与所在社区的其它儿童的呼吸道问题相似。但是当他们稍微年长时，咳嗽和呼吸道体征增加，上呼吸道样品培养物中会有金黄色葡萄球菌。在一定的阶段往往会变为绿脓杆菌的间歇性或慢性移生，而且使用强化的抗生素治疗实际上也不能加以根除。在往往是因病毒性感染而发生的急性呼吸道感染加剧时，此微生物菌群会大量增加。在呼吸道感染加剧和细菌菌丛增多时往往要使用抗生素治疗。

抗生素治疗的一些重要原则对有肺部感染的 CF 病人很重要，并且不同于对正常人的其它短期呼吸道感染的治疗（表 1），应强调微生物学诊断、大剂量和长疗程抗生素的治疗。某些抗生素的药物代谢动力学发生改变，这主要是由于肾排泄的增加引起的。作为全身性化疗的辅助或取代治疗的吸入抗生素疗法也有一定

临床效果。表 2 中列出与痰的细菌学检验结果有关的抗生素治疗方案。

表 1 囊性纤维化病人肺部感染的化疗原则

- 化疗前进行下呼吸道分泌物的微生物学诊断。
- 投予大剂量杀菌性抗生素连续 14 天。
- 当很少遇到抗药性变异菌株时优先使用抗生素或联合使用抗生素。
- 避免预防性化疗。
- 当心经常使用抗生素的蓄积副作用。
- 当心 CF 病人服用某些抗生素时这些抗生素的药物代谢动力学变化（尤其是在肾排泄增加时）。
- 记住抗生素的吸入治疗可能是全身性化疗的一种辅助治疗或替代治疗。

对金黄色葡萄球菌感染应使用口服抗生素治疗，但即使使用强化治疗法也未必能将全部细菌杀死。CF 婴儿的有些早期呼吸道损害是金黄色葡萄球菌引起的，这为继后的绿脓杆菌移生奠定了基础。某些患者感染流感嗜血杆菌后可能会变成慢性流感嗜血杆菌感染，这种感染在 CF 病人急性呼吸道感染加剧时比较常见。联合使用氧氟沙星和 β -内酰胺酶抑制剂或 Ciprofloxacin 是一种有效的治疗方法。

CF 病人肺部绿脓杆菌感染需要强化治疗，常常是联合使用两种静脉注射用抗生素，常用大剂量的妥布霉素和 α -羧基噻吩青霉素或 piperacillin 的静脉注射，以便使血液中浓度达到足以渗透到肺的呼吸管腔的水平。在丹麦有人率先用强化预防方法预防假单胞菌慢性感染，每三个月对 CF 病人治疗一次。这种预防治疗方法明显地改变了丹麦 CF 病人肺部感染的进展。在严重的慢性感染期，吸入妥布霉素或

^d Hoiby N. 囊性纤维化病感染的预防与治疗。International journal of antimicrobial agents, 1992, 1: 229-238. Jensen T 等。囊性纤维化病的抗生素治疗：丹麦的方法。见 Hoiby N 等编的《绿脓杆菌感染》。巴塞尔，Karger 出版社，1989：237-246（抗生素与化疗，第 42 卷）。Marks MI. 囊性纤维化病肺支气管感染的抗生素治疗：美国的方法。见 Hoiby N 等编的《绿脓杆菌感染》。巴塞尔，Karger 出版社，1989：229-236（抗生素与化疗，第 42 卷）。

表 2 用于治疗囊性纤维化病人肺部感染的抗生素

感 染 菌	
金黄色葡萄球菌	口服双氯青霉素(25mg/kg 体重·24 小时)+梭孢酸(50mg/kg 体重·24 小时) 下述替代药物可取代一种上述药物:氟氯青霉素、利福平和氯林可霉素。
流感嗜血杆菌	口服呋喃苄青霉素(35mg/kg 体重·24 小时)或氧氨苄青霉素(25~50mg/kg 体重·24 小时) 替代药物:氧氨苄青霉素+克拉布兰酸或利福平与红霉素联用
绿脓杆菌 ^a	口服 ciprofloxacin(20-30mg/kg 体重·24 小时)+粘菌素雾化剂($2-3 \times 10^6$ 单位/24 小时)。
绿脓杆菌 ^b	静脉注射(或雾化剂)妥布霉素(10-20(30)mg/kg 体重·24 小时) +氧哌嗪青霉素(300mg/kg 体重·24 小时) 或+磺吡苄头孢霉素(100-150mg/kg 体重·24 小时) 或+头孢噻甲羧肟(150-250mg/kg 体重·24 小时) 或+aztreonam(150-250mg/kg 体重·24 小时) 或+噻唑霉素(50-75mg/kg 体重·24 小时) 以及+粘菌素雾化剂($2-4 \times 10^6$ 单位/kg 体重·24 小时) 和/或+ciprofloxacin(20-40mg/kg 体重·24 小时) 对所有使用由肾小管排泄的 β -内酰胺抗生素的病人经口投予羧苯磺胺

^a 间歇移生^b 长期移生表 3 丹麦的 CF 抗菌化疗费用^a

治疗方案	平均每年每名病人的费用(美元)
抗假单胞菌治疗,静脉给药(每年 4 个疗程)	7400
抗假单胞菌,吸入雾化剂(粘菌素,每年 365 天)	2500
抗葡萄球菌治疗(口服)	640
抗嗜血杆菌治疗(口服)	60
羧苯磺胺(口服)	10
合计	10610

^a 数据为丹麦 CF 中心提供

粘菌素雾化剂会有助于使临床状态稳定,并减少需要住院的肺部感染恶化的发生率。

虽然有些研究表明抗生素治疗组与服安慰剂组之间几乎无差异,但这些研究的结果还没有足够的说服力以改变大多数治疗中心使用严格的治疗干预措施来对付绿脓杆菌感染。在使用更强有力的抗假单胞菌治疗的治疗中心的死亡率较低,这增强了抗生素的价值。

最近几年在某些治疗中心发生洋葱假单胞菌(*P. cepacia*)感染,并伴有明显的肺功能和病人健康状况的不断恶化。*P. cepacia* 比绿脓杆菌

更易对抗生素产生抗药性;使用大剂量强力霉素进行慢性抑制可能会减轻某些症状。在某些治疗中心已用该法将患此病的病人同患有绿脓杆菌感染病人经常接触者分开。已发现该措施提高了 *P. cepacia* 感染的治愈率,同时说明有交叉感染发生。为了力求使交叉感染降至最低限度,该丹麦治疗中心将其病人分为以下几类:无假单胞菌感染者、有绿脓杆菌感染者、有多种抗药性的绿脓杆菌感染者以及有 *P. cepacia* 感染者。有些初步资料表明,这些措施会有助于防止更为严重的假单胞菌感染。应切实避免上述几类病人之间发生直接皮肤接触或亲吻。

从 CF 病人中可能还会分离出非典型的分支杆菌、克雷白氏杆菌和变形杆菌等,如检出这些菌则应进行治疗。从 CF 病人痰中培养出烟曲霉也并不罕见,并且有些 CF 病人会发生过敏性支气管肺曲霉病,此病可用强的松龙治疗。

CF 病人抗生素化疗的费用可能很高,正如表 3 中所列丹麦的情况,这在财力有限的地方是个大问题。这样的费用往往超过一般家庭的财力,需要其他公共系统或私人系统的资助。抗生素治疗的费用很高,而且病人迫切需要,这说明需要有降低 CF 病人对肺部细菌移生易感性

的新方法。早期预防、使用雾化剂或口服药以及与药品公司协商降低药品价格,都是要开展的工作。

免疫学^e

CF 病人的免疫系统对慢性细菌性肺部感染做出的反应是对许多细菌抗原产生特异性抗体,形成免疫复合物,并迅速从血液中召集中性白细胞以及产生细胞激动素。在Ⅲ型过敏反应期间释放出能造成组织损害的溶酶体酶。在这些酶中,中性白细胞弹性蛋白酶(NE)是研究的最深入的一种,这种酶在病人痰中的浓度可达到 $>100\text{mg/L}$ 。约90%的内源性NE抑制剂 α_1 -蛋白酶抑制剂在局部被NE、可能还有氧化攻击而失活。因此,在这些病人发炎的肺中蛋白酶与蛋白酶抑制剂处于极不平衡状态。在一系列体内外研究中证实游离NE的致病作用,这包括粘连蛋白、肺弹性蛋白、免疫球蛋白和免疫复合物、补体、中性白细胞上的补体受体以及T细胞和B细胞上的其它受体等的裂解。此外,NE抑制纤毛的摆动、刺激杯状细胞粘液产生,并且促进绿脓杆菌的粘附。最后,在裂解白细胞介素(IL)-1和(IL)-2受体或T细胞抗原受体方面,从理论上讲NE会抑制信息传递和免疫识别。因此,除破坏作用外,慢性感染还可能引起获得性免疫抑制。显然应对这些课题进行深入细致的研究,以便制订更有针对性的治疗措施来保护CF病人的肺组织。

预防^f

预防细菌在肺中移生是CF病人早期治疗的另一策略。用一种外毒素A——多糖结合物进行预防绿脓杆菌感染的主动免疫是最近正在非感染CF婴幼儿中开展的一项研究。另外,最近还用静脉注射 γ -球蛋白制剂开展了两项被动免疫研究。在这两项研究中都发现治疗组的肺功能有暂时性改善,应开展更大规模的研究以验证此结果。

用可靠的、对绿脓杆菌和其它细菌具有高鉴别力的分型方法研究了细菌的一般传播途

径,尤其是在医院中患者之间、患者与健康带菌者(如医务人员)之间以及患者与环境源之间的传播途径。根据研究,无适当消毒的一般洗手在某些情况下可引起微生物,尤其是绿脓杆菌污染。因此建议对脸盆和厕所采取去污染的卫生措施以及改进手消毒的卫生措施。这些措施可能涉及在医院水池安装加热装置。最近已研制出一种改良的加热装置,并且正在进行临床观察。同时发药方法的改进和消毒剂的使用、感染病人的隔离和消毒技术的改进,特别是在从事许多护理工作时佩带手套,都成功地减少了医院中的绿脓杆菌感染。

呼吸道疾病——新的治疗方法^g

CF的肺部临床表现很复杂,且在该病进展过程中有所变化。主要问题涉及呼吸道上皮电解质和液体的平衡,从而降低气道分泌物的清除和导致气道表面微环境异常。这可能是生命早期最重要的,而后来上皮可能因病毒感染而受损,导致发炎而引起细菌感染的恶性循环,并且使对宿主防御系统的损害继续下去。目前治疗引起此种损害的3种主要细菌(金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌和绿脓杆菌)的抗生素对防止肺损害的进展只有很小的作用。

针对造成CF病人肺损害的两个重要问题,已提出了一套治疗方案:

- 能帮助清除肺分泌物的药物,以及
- 消炎或抗损害介导疗法。

目前已有能使有缺陷的电解质运输正常化的各种药物。而对于已有呼吸道感染的病人来

^e Döring G, Knight R, Bellon G. 囊性纤维化病的免疫学,见 Hodson M, Geddes D. 编写的《囊性纤维化病手册》。伦敦, Chapman & Hall 出版社, 1993。

^f Döring G 等. 在污染的水池洗手时绿脓杆菌气溶胶的产生、传播到医务人员手上以及利用新型加热装置预防。Zentralblatt für die gesamte Hygiene, 1991, 191: 494-505。

^g Hubbard RC 等. 雾化重组人脱氧核糖核酸酶 I 治疗 CF 的初步研究。New England journal of medicine, 1992, 326: 812-815; Shak S 等. 重组人脱氧核糖核酸酶 I 降低 CF 痰的粘度。Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA, 1990, 87: 9188-9192。

说,导致分泌物清除障碍的一个重要因素是存在来自宿主的 DNA。虽然这些粘稠的分泌物是由 CF 病人正常产生的分泌物与对感染产生反应时由血浆渗出的宿主产物组成的,但是,其中大部分几乎是完全来自破碎的炎性细胞(如中性白细胞)的 DNA。DNA 本来就会形成粘稠的胶体,与已存在于呼吸道的粘液相互作用即产生十分粘稠的分泌物。DNA 在痰中的浓度会达到很高的程度($\sim 15\text{g/L}$)。用雾化的重组 DNA 酶(rh DNase)进行研究表明,在脓性肺分泌物中的裂解 DNA 有利于 CF 病人改善其呼吸道中分泌物的清除。参加这些研究的病人报告在接受 rh DNase 期间呼吸能力有所改善,并且与基线值相比,在用力肺活量(FVC)和第 1 秒钟用力呼出量(FEV₁)方面都有客观的改善。通过检测到痰中裂解的 DNA 证实雾化的 DNase 制剂的体内生物活性。

能抑制 CF 病人的宿主炎性反应的其它药物还有异丁苯丙酸(一种广谱消炎药)和皮质类固醇激素等。最近,在 CF 病人中还研究了更为特异的具有拮抗蛋白酶作用的药物,如 α_1 -抗胰蛋白酶、血清白细胞蛋白酶抑制剂(SLPI)和 ICI200 800 的作用。使用特异的抗细胞分裂素如抗肿瘤坏死因子(TNF α)或抗白细胞介素 2 或抗白细胞介素 8 等药物也会有效,这些药物可能更具消炎作用。可将这些药物专门设计成受体阻断剂或具有抑制细胞分裂活动作用的人单克隆或其它药物(如己酮可可豆碱)。

尽管有一个较早的报告报道皮质类固醇激素具有保护儿童肺功能和降低免疫球蛋白的作用,但是其真正的价值仍有待证实。由于具有令人无法接受的副作用,所以较大剂量的研究已不得不停止,而一项低剂量的研究仍在继续进行。己酮可可豆碱有可能作为在体内具有抑制 TNF α 基因转录作用的抗细胞分裂素。因此,这可能会减轻肺部的炎症,不过仍需进行更深入的研究。这种药物的一种副作用可能与 CF 病人的营养状况有关,因为 TNF α 可能促发与感染有关的某些恶病质。

抗弹性蛋白酶的使用对防止肺组织破坏具

有特殊意义。曾将雾化人 α_1 -抗胰蛋白酶施于 CF 病人呼吸道,用以纠正上皮内侧液体中蛋白酶-抗蛋白酶的组成失衡。一项初步研究表明, α_1 -抗胰蛋白酶可安全地施于呼吸道,并且在呼吸道中产生具有生物活性的抗弹性蛋白酶功能。这项初步研究中见到的一种副作用是,在体外中和中性白细胞周围环境中的中性白细胞弹性蛋白酶提高了其杀灭绿脓杆菌的能力。

用氧自由基清除剂是另一种减轻炎症的可能治疗方法。要完全消除过氧化物自由阴离子需要联合使用超氧化物歧化酶和过氧化氢酶。必须建立氧化性肺损害的生物标志物。

除了传统的抗菌治疗和理疗,从提高清除率和改善宿主炎性反应的后果两个方面考虑,在早期阶段对已感染和肺部损害正在发展的 CF 病人进行治疗似乎是值得的。这样可能会加强对肺部的保护,并且可能有助于改善长期存活率。需要开展更大规模和更长期的研究,以确定雾化剂处理后抑制剂的沉着情况、蛋白酶抑制的程度、雾化剂处理时间和其它参数,尤其是必须建立中性白细胞弹性蛋白酶或其它蛋白酶所致肺组织损害的标志物。

理疗^h

CF 引起的一个主要问题是肺分泌物过多而堵塞呼吸道,并且为慢性细菌移生创造了条件,结果使病情加剧,引起呼吸道阻塞和肺实质损害。最后,由于肺阻塞逐步加重而使呼吸肌用力过度。营养不良、缺乏活动、经常感染和呼吸负荷太重导致呼吸肌无力和耐力差。若不加以适当治疗(包括有效的胸部理疗),那么每次感染都会引起身体进一步受损。

定期胸部理疗的目的是,通过阻止病情恶化和使机体机能达到最佳水平,从而使 CF 病

^h Lannefors L, Wollmer P. 囊性纤维化病的 3 种清除粘液的胸部理疗方案:体位引流、正压呼气与身体锻炼之间的比较。European respiratory journal, 1992, 5 : 748-753; Oberwaldner B, Evans JC, Zach MS. 逆可变阻力的用力呼气:囊性纤维化病的一种新的胸部理疗法。Pediatric pulmonology, 1986, 2 : 358-367。

人有可能过正常生活。通过提高气道清除效率,确保肺功能的改善得以维持和减少因除去含蛋白水解酶的分泌物而引起的气道损害,从而阻止常见的肺部恶化。可通过各种体育锻炼使身体的机能达到最佳水平。可将胸部理疗看作整个治疗方案的一个重要的组成部分。

世界各地建立了各种提高气道清除效率的方法。有关粘液清除方法的短期和长期研究结果并不一致。下面列出一些当前用来疏导、运输和排出肺分泌物的方法。

- 主动呼吸周期法。这种周期由体位引流、扩胸锻炼、用力呼气 and 吸气调节组成;这种周期可在有或无叩诊条件下进行。

- 自发引流;已有不同的改良法。
- 用不同方法进行正压呼气(PEP);
 - PEP 与用力呼气 and 吸气调节相结合;
 - 高压 PEP; 以及
 - 振动 PEP。

- 身体锻炼与用力呼气 and 吸气调节交替进行或相结合。

对不同理疗方法的评价表明,必须采取因人而异的方法,而且没有通用的最佳方法。联合使用各种方法是准则。各种不同的方法都可以单独、联合或混合使用。年龄、肺部状况、粘膜肿胀、呼吸道反应性、呼吸道稳定性、治疗动机、文化、个人兴趣、环境、治疗时刻等因素都会影响每个胸部理疗方案的组成。另外,最合适的方法往往也因诸如年龄、疾病阶段而改变。只有通过父母、配偶、病人和治疗人员共同参与才能将胸部理疗确立为日常生活及治疗的一套常规。为每个人特别制定的方案必须设计得易于实行。应对年龄较小的病人进行教育,以使他们能独立地以一种有效的方式实施日常治疗。独立指的是能定期对所实施的方案和所使用的方法进行检查,并且根据需要进行更改。

如果处方规定用支气管扩张剂和/或粘液溶解剂进行喷雾治疗,那么喷雾治疗应优先于每一次的胸部理疗或交替进行,这对病人有益。如果处方开的是雾化皮质类固醇激素或抗生素,则应于胸部理疗后使用;要取得最佳效果,

则对雾化剂进行选择 and 开展吸入技术培训是必要的。大多数胸部理疗方法和身体锻炼无需特殊设备即可实施。不过,为病人制作一种设备或系统是很有价值的;市场上已有一些这类产品,不过这类产品大多数可以定做。在少数情况下,如不使用为有关方法制作的特殊设备,则很难取得预期效果。

应该用常规的肺功能测试以及氧测定来监测理疗是否成功。胸部理疗很少引起不良的副作用。对所用的各种方法和设备应进行不断的评价和完善,间或也应引入一些新设备和新方法;不过,设计和开展有对照的研究是困难的。需要有评价现行治疗方法的更好的客观方法。往往缺乏可比性资料,而且许多问题仍待解决,例如:

- 有无按照病人年龄采用不同理疗方法的合理时间顺序?

- 根据病人特点,短期或长期理疗的优点何在?

- 什么类型的理疗最适合特殊情况(营养不良、肺心病、气胸等)?

- 什么是成功理疗的最适宜标准?

- 如何提高理疗的接受率和合作率?

肺移植

首例成功的 CF 病人心肺移植是 1984 年在英国进行的。此后世界各地有近 180 名 CF 病人接受了心肺移植,取得了令人鼓舞的成就。在此期间又发展出其它肺移植方案。由于原来的肺会成为感染源,所以单肺移植是不合适的。对于需要血管再造的双肺移植需要进行进一步评价。英国 Harefield 医院 79 名心肺移植病人的一年保险统计存活率为 69%。Papworth 的 34 名英国病人(多为经过选择的)的一年保险统计存活率为 79%、2 年为 66%。北美的一组病人的一年保险统计存活率为 42%。在多伦多,经双侧单肺移植的 17 名病人的一年存活率为 58%。北卡来罗纳大学的 27 名双侧肺移植病人(手术存活率为 100%)的一年存活率为 90%。

移植对器官的需求远远超出可能获得的数

目。因此有必要对病人进行正确的估价,以便不使病人在未进行最充分治疗的情况下接受肺移植。移植的适应证有恶化的慢性呼吸系统衰竭、经最充分治疗后生命质量仍处于严重受损状态以及预期寿命少于18个月。病人必须有移植的要求。禁忌证有使用大剂量皮质类固醇激素、社会心理不稳定、分支杆菌或曲霉感染、其它终末器官衰竭和严重营养不良。已知可增加危险性的因素有既往胸部手术、胸膜固定术、换气不足和严重的肝功能不全。主要的匹配方面的标准有供肺者的体格大小、病人的体格大小、血型和巨细胞病毒感染状况。在移植手术前需要对病人进行十分详细的医学和心理学评价。常用的免疫抑制剂有环孢霉素和硫唑嘌呤,与激素一起用于急性排异反应。主要的术后问题是出血、多器官衰竭、感染、排异反应和阻塞性支气管炎。据报道,阻塞性支气管炎的发生率约为30%,并且随着术后时间的延长而增加。如果一名CF病人接受移植,而手术组在其它病人手术时未遇到过这种移植,这就十分棘手,对CF病人施行手术的所有移植手术组都应配备有一名有治疗CF经验的内科医生。

目前肺移植是晚期CF病人的一种得到认可的处置方法。将来应着手解决的问题概述如下:

- 当前还没有合适的方法来预测病人病情的严重程度以及何时应接受移植。只靠一个个别的参数(如FEV₁不足预测值的30%)并不能确定移植对象。目前常用的判断标准是尽管有最充分的医疗和营养支持,但仍然是身体状况进行性下降。在决定何时应将病人列于移植名单时,还必须考虑一个国家和地区器官分配情况。

- 对于某些类型的病人,例如有P. cepacia或分支杆菌感染的病人,肺移植是否是禁忌证还不清楚。有些方案可接受分支杆菌和霉菌感染的病人,但对接受P. cepacia感染的病人仍持有疑虑。

- 阻塞性支气管炎的发生率高得惊人,长期随访发现,此病会引起相当多接受移植的CF

病人死亡或机能障碍。应重视找出阻塞性支气管炎的预防和治疗策略。

靠各个中心不能解决这些问题。例如,在法国建立了一个CF移植研究组,目的是组织开展旨在解决这些问题的临床研究。还建立了有详细病人资料的移植登记处,这些登记资料可进一步增多,以便开展回顾性分析研究和设计前瞻性临床试验。

CF移植只能在有专门专家的少数中心开展。较穷的国家应将资源集中在给CF病人提供良好的营养、开展酶替代治疗、理疗和抗生素治疗方面。同时应改进医疗效果,使只有较少的CF病人需要移植。营养不良、上呼吸道感染、头孢霉素吸收不良、糖尿病、盐丢失、肠梗阻和肝病都会给CF病人造成麻烦。

细胞生理学¹⁾

药理学治疗CF的可能方法

最近数年中对CF病人在细胞水平的主要异常的了解方面取得了迅速的进展;但是,仍然不可能提出对CF的过程进行直接干预的专门治疗方法。不过,目前对可能会成为药物治疗的主要目标的某些细胞缺陷已了解得比较清楚。当前的观点是CF与一种蛋白质[囊性纤维化跨膜传导调控因子(CFTR)]有关,这种蛋白质形成一个氯化物离子通过细胞膜的被动传导运动的通路。这种氯化物的特异性通路的正常开启或激活取决于由蛋白激酶A对CFTR的磷

1) Anderson MP. 开启CFTR氯化物通路需要三磷酸核苷。Cell, 1991, 67: 775-784; Anderson MP等. 通过改变氯化物的阴离子选择性证实CFTR是一个氯化物通路。Science, 1991, 253: 202-204; Cheng SH等. CFTR的细胞内转运与调控的缺陷是大多数囊性纤维化病的分子基础。Cell, 1990, 63: 827-834; Knowles MR等. 用雾化氨氯吡啶治疗囊性纤维化肺病的预试验。New England journal of medicine, 1990, 322: 1189-1194; Knowles MR, Clarke LL, Boucher RC. 细胞外核苷酸激活囊性纤维化病气道上皮氯化物分泌。New England journal of medicine, 1991, 325: 523-538; Quinton PM, Reddy MM. 通过能量水平和非水解ATP-结合调控CFTR-Cl⁻的传导。Nature, 1992, 360: 79-81。

酸化作用,而蛋白激酶 A 的活性又是受细胞磷酸腺苷(AMP)浓度的调控。在许多体液分泌系统中,环磷酸腺苷浓度以及氯化物通路的开启,取决于用 β -肾上腺素能激动剂对细胞的刺激作用。在 CF 累及的组织中, β -肾上腺素能刺激作用不能开启氯化物通路。虽然这种失灵现象与 CF 病人的病理学表现无直接联系,但最普遍的观点是校正氯化物的渗透性方面的缺陷会使 CF 过程发生明显改善。

有 3 种有效的药物治疗方法,即蛋白质合成和加工、氯化物通路激活和辅助性补偿。据报道,CFTR 基因在体外表达后不久,在 CF 细胞中 CFTR 不能发生完全的糖基化。用 CFTR 蛋白质抗体进行进一步免疫细胞化学定位证明,在 CF 细胞中该蛋白质似乎在细胞浆中积累;与此相反,在正常细胞中却主要与顶层细胞膜有关。不过,尚不能认为失去加工该蛋白质的能力是 CF 病人特有而绝对的缺陷。昆虫细胞和两栖动物细胞经诱导后由相应的信使 RNA 模板合成突变型 CFTR。这清楚地表明,即使在激活后,其刺激作用和功能方面可表现出不同动力学,突变型 CFTR 仍被加工到细胞膜上。最近的研究证明,不能加工 CFTR 与温度有关,即在低于体温几度的温度下生长的重组哺乳动物细胞比在正常温度下生长的似乎能更有效地加工突变型 CFTR 蛋白质。这种蛋白质被折叠和加工以便达到细胞膜,而上述研究提示,那些影响这种蛋白质折叠和加工方式的药物可能具有重要的治疗干预作用。由于用某些药物至少可以从突变的氯化物通路蛋白质诱导出某些氯化物传导,这些药物可能会影响蛋白质的加工。对于这些药物的这种作用应进行深入研究。

关于氯化物通路的激活,极高剂量具有磷酸化作用的激动剂似乎至少可以恢复对突变型 CFTR 氯化通路的某些功能。这种研究结果提示,提高磷酸化作用或抑制脱磷酸作用的药物可能会用于“磷酸化过度”的突变蛋白质。这种方法的成功取决于至少某些突变型 CFTR 能完全加工到细胞膜上,以及适宜细胞上至少具有某些功能活性的突变。

CF 的最常见的突变是 $\delta F508$,这种突变发生在应该结合核苷酸的 CFTR 蛋白质区域。最近有人提出,ATP 在此位点的结合是开启氯化物通路的又一条件。在该区域的突变可能干扰正常的 ATP 结合、磷酸化作用或功能。因此,更容易结合到该区域和强化突变型 CFTR 氯化物通路活力的 ATP 类似物可能是一类潜在的药物。

第三种方法并不针对直接与突变型 CFTR 蛋白质有关的缺陷,而是治疗受累系统缺陷的表达。这种方法的目的是补偿突变通路造成的异常或有害功能。例如,现已确定在许多细胞膜中都存在其他类型的氯化物通路。以补偿 CFTR 氯化物通路损失的方式影响这些通路功能的药物,可减轻缺陷性生理学表达的影响。此外,除了氯化物通路外,CFTR 可能还具有其他功能或与需要氯化物通路的其他细胞功能密切相关;例如,当受到刺激时,CFTR 蛋白质可传导氯化物,并且行使至今尚不为人所知的其他功能。因为据认为胰管中碳酸氢盐的正常运动在很大程度上取决于开启的氯化物通路,所以上述的功能可能涉及氢离子以及 pH 水平。该系统失灵肯定会改变分泌液的 pH 值,并且可能与 CF 的病理学十分有关。因此,抑制或刺激氢离子或碳酸氢盐运动的药物可用来校正 CFTR 氯化物通路功能损失所促发的生理学表达方面的缺陷,至少可部分校正之。

不应将上述一些看法看作是非常完全的,因为还有可能会发现可用于防治 CF 的更有效的方法。值得庆幸的是,最近已在 CF 病历史上首次有可能根据对所涉及的生物化学和生理学过程的观察研究和基本了解来讨论可能的药物治疗。因而,CF 研究已进入一个以发现和应用治疗药物为特点的新时期。

雾化氨氯吡肼和三磷酸核苷

正常气道上皮的生理学。 当气道上皮表面的液体被粘膜纤毛从气道远端移向近端时,传导性气道上皮可吸收表面的液体。 Na^+ 的主动吸收是主要的基本离子流,并且为气道表面

液体的重吸收提供驱动力。 Na^+ 的吸收有两个阶段; Na^+ 按电化学梯度通过顶层膜上的氨氯吡啶敏感 Na^+ 通路进入细胞,并且通过基底膜的 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP}$ 酶从细胞中泵出。与之伴随的氯离子运动是通过细胞通路和/或副细胞通路发生的。

在静息条件下没有净液体(即 Cl^-)分泌,因为电化学驱动力不利于 Cl^- 通过顶层膜的运动。但是,气道上皮具有通过 Cl^- 主动分泌穿过几种 Cl^- 通路而使分泌液体透过顶层膜到达气管的能力。例如,可通过 AMP 依赖型(CAMP)通路或钙介导通路进行 Cl^- 分泌。因此,气道上皮具有吸收盐和水份(由 Na^+ 的主动转运驱动)或分泌液体(由 Cl^- 的主动转运驱动)的能力。

CF 气道上皮中的异常离子转运。 CF 气道上皮在离子转运方面表现出两种缺陷,这促成了异常的气道分泌。主要的转运机能障碍是 Na^+ (和液体)的过度吸收;CF 气道上皮随着 CAMP 介导的刺激作用而通过 CFTR 蛋白质(Cl^- 通路)分泌 Cl^- 的能力也有限。从总体上看,过度的 Na^+ 吸收和有限的 Cl^- 分泌使气道表面液体脱水,并使粘膜纤维毛消除力受损。

CF 气道中过度 Na^+ (和液体)吸收的治疗。 氨氯吡啶是一种 Na^+ 通路阻断剂,能抑制透过正常气道上皮和 CF 气道上皮的 Na^+ 吸收。因此,将氨氯吡啶施于 CF 气道表面可抑制 Na^+ 的过度吸收和防止气道表面液体脱水。与对照剂相比,短期使用氨氯吡啶雾化剂的研究表明,氨氯吡啶提高了粘膜纤毛的清除力。同样,在 14 名成年 CF 病人中进行的长期使用氨氯吡啶雾化剂的双盲交叉研究结果也表明氨氯吡啶具有此临床效果。该研究是在静脉投予抗生素使肺功能恢复正常后再投予氨氯吡啶 6 个月观察对肺功能的影响。氨氯吡啶雾化剂导致的 FVC 下降只相当于对照剂所导致的 40%。目前正在一项多中心安慰剂对照试验中观察氨氯吡啶雾化剂对 CF 病人(≥ 12 岁)的安全性和效果。对 CF 病人使用氨氯吡啶雾化剂的一个重要因素是因其具有防止粘液阻塞、气道损害

以及预防慢性细菌感染的作用。在适当条件下,在儿童早期施以氨氯吡啶雾化剂可能会阻止或预防气道疾病。

治疗 CF 气道异常 Cl^- 分泌的方法。 最近的研究工作目标是 Cl^- (液体)分泌异常。通过与细胞外嘌呤能(P_2)受体的相互作用,三磷酸核苷〔三磷酸腺苷(ATP)和三磷酸尿苷(UTP)]在体内外诱导透过人气道上皮的 Cl^- 分泌。在体内将 ATP 和 UTP 高度融合到经氨氯吡啶预处理的鼻上皮可诱导正常对象和 CF 病人的 Cl^- 分泌。这种作用与剂量有关,两组(最高有效浓度约为 $1 \times 10^{-4} \text{mol/L}$)的核苷等效(约为 $3-5 \times 10^{-6} \text{mol/L}$)。有意义的是这些核苷在 CF 病人中比在正常人中作用更大。

已研究了体内外核苷诱导的 Cl^- 分泌的机制。用双桶 Cl^- 选择微电极研究了原代气道上皮细胞培养物。将组织用氨氯吡啶在腔膜上进行预处理以产生有利的驱动力 Cl^- 分泌。ATP 和 UTP 诱导 CF 病人上皮细胞的 Cl^- 分泌都大于正常人的 Cl^- 分泌。CF 上皮的这种较高的反应性反映了在投予核苷后 CF 病人细胞 Cl^- 分泌由较低的基础率转变为接近正常上皮的分泌。这些研究结果与顶层膜 Cl^- 传导和 Cl^- 分泌的激活是一致的。

在体内投予核苷后 Cl^- 分泌的时限相对延长,这提示可能有一个以上的机制在起作用。有一种机制明显涉及到 P_2 受体的激活作用、磷脂酶 C 和肌醇三磷酸的生成以及胞液钙的增高。这种类型的激活作用往往是短暂的,并且可能只对开始阶段的 Cl^- 分泌反应有作用。作用的时限提示可能存在一种对 Cl^- 分泌更为直接的滤栅作用,而且这种作用可能使 Cl^- 分泌反应持续。

ATP 和 UTP 还刺激纤毛摆动频率和人与犬的气道上皮杯状细胞脱粒,这也可能是一种通过 P_2 受体的机制。这些作用与腔核苷的 Cl^- 分泌作用一起提示,这些核苷的生理学和/或综合作用以一种防御机制参与气道分泌物的清除。例如,腔核苷可能加强对吸入的刺激物或感染病原体的协调反应,从而刺激纤毛摆动频率