

Mimanxing
FeiJiBing
LinChuangZhenDuanXue

主编 胡克 陈喜兰 杨炯

弥漫性肺疾病 临床诊断学

弥 漫 性 肺 疾 病

图书在版编目(CIP)数据

弥漫性肺疾病临床诊断学/胡克等主编,-北京:科学技术文献出版社,
2003.9

ISBN 7-5023-4383-0

I.弥... II.胡... III.肺疾病-诊断学 IV.R563.04

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 065753 号

出 版 者:科学技术文献出版社

地 址:北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/100038

图书编务部电话:(010)68514027,(010)68537104(传真)

图书发行部电话:(010)68514035(传真),(010)68514009

邮 购 部 电 话:(010)68515381,(010)68515544-2172

网 址:<http://www.stdph.com>

E-mail:stdph@istic.ac.cn;stdph@public.sti.ac.cn

策 划 编 辑:刘若利

责 任 编 辑:王亚琪

责 任 校 对:晓 则

责 任 出 版:泽 育

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:北京金特印刷有限责任公司

版 (印) 次:2003 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

开 本:787×1092 16 开

字 数:936 千

印 张:33.25

印 数:1~3000 册

定 价:88.00 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。

弥漫性肺疾病临床诊断学

主 编：胡 克 陈喜兰 杨 炯
副主编：刘淑华 杨晓玲 李 涛 徐佑林 姜 燕 李茂进 夏玲俐
李新贵

编写人员(按姓氏笔划为序)：

丁续红	计 明	王爱玲	付 晚	田素梅	刘珍莲	江桂华
孙晓红	刘 莉	刘淑华	李长生	李 涛	李新生	李红贵
李红斌	李茂进	李 谦	肖学军	吴小军	余昌平	邱 丽
汪春明	陈 宪	陈 丽	陈国忠	陈喜兰	陈雪芹	范慧君
张远明	杨 炯	杨晓玲	胡苏萍	胡春花	胡 克	胡红跃
姜 燕	钱德新	涂楚云	夏玲俐	袁家骥	徐佑林	郭 莉
聂汉祥	黄雄军	曹 霞	康 健	黄 毅	龚 琳	谢宝君
葛鸿慧	彭小丹	彭 燕	鲜云艳	熊浩军		

科学技术文献出版社

序

随着医学科学技术的进步,我国在呼吸系统疾病的基础与临床研究方面得到了飞速的发展,无论是临床医学的诊治水平还是科研能力均取得了长足进步,并对呼吸系统疾病的认识跃上了一个新的台阶。但也应当看到的是,我国在这些方面与国际一流水平还有着相当大的差距,亟需与国际接轨。

肺的弥漫性疾病是一组病因复杂、临床表现各异、在胸部X线上以广泛多发为特征的肺间质及实质性病变,是常易导致患者劳动能力丧失的严重危害人民健康的疾病。肺部弥漫性疾病既可只发生于肺部,也可是全身疾病的肺部表现,其中有不少疾病的诊断与鉴别诊断需依赖于病理组织学检查;但因一些弥漫性肺疾病在病理学上并不具有特异性表现,只能通过详细的病史询问和体检以及适当的实验室检查方可获得诊断。正是弥漫性肺疾病的这种复杂性与特异性,使不少临床肺科、胸外科以及放射科医生在常常遇到了此类疾病时却难于作出相应确切的诊断,致使部分病患者得不到有效和及时的治疗。

为了给临床医师廓清思路,并提供可资借鉴的病理、诊断、治疗等信息,武汉大学人民医院呼吸科胡克博士等组织了国内有关专家共同编撰了这本旨在反映当前国内外有关弥漫性肺疾病临床最新进展的专著。我相信,该书的出版,必将为我国弥漫性肺疾病的研究和诊治水平的提高,起到很好的推动作用。当然,由于对某些弥漫性肺疾病的诊断与治疗尚处在研究与探讨之中,其中的某些理论、方法及诊治技术还有待今后在临床实践中进一步检验和完善,本书的出版也可为这方面的研究工作起到抛砖引玉的作用。

今特向广大同仁推荐此书,并愿大家共同努力,为提高我国对弥漫性肺疾病的诊治水平做出新的贡献。

李清泉

前 言

内科医生以及放射科医生在临床中经常会遇到在X线及其他影像学上呈弥漫性改变的肺部疾病。由于弥漫性肺疾病的病因复杂,种类繁多,而且许多疾病可以出现相同或相似的临床和X线表现,尤其是有许多弥漫性肺疾病发病率较低,医师的临床经验积累有限,以致于对这类疾病的诊断和鉴别诊断的研究一直是呼吸内科以及放射科医师的重要课题。

当前,我国在弥漫性肺疾病这一领域的研究深度十分有限,与国际水平相比有着较大的差距,而且常因参考资料不足或散在而难于了解和掌握国外最新的研究动态。为了帮助广大的临床工作者提高对弥漫性肺疾病的诊治水平,我们在大量查阅国内外有关文献的基础上,结合多年的临床实践编撰了本书,以资为临床医师提供参考。本书在编写过程中我们力求做到:一是内容新颖、翔实,尽可能地系统地反映当前国内外有关弥漫性肺疾病研究的最新进展;二是立足科学、实用,所提供的信息对提高临床医师诊疗弥漫性肺疾病的水平有一定的指导作用。

本书分为上下篇,共29章。第一章至第六章为上篇,主要介绍了一些相关的基本理论、病因病机及弥漫性肺疾病的分类原则及一般诊断途径;第七章至二十九章为下篇,较为详细地介绍了各种弥漫性肺疾病的临床特点、诊断及鉴别诊断的基本原则及治疗的基本方法;全书还附有200余病例的放射影像图以便于读者在阅读时参考对照。书末还附有附录,介绍了国内外有关对弥漫性肺疾的诊疗标准等内容。

在本书的编著过程中得到了我国著名呼吸病学专家、武汉大学人民医院李清泉教授的悉心指教,并在百忙之中还为本书撰写了序言。对李清泉教授这种严谨求实的科学态度、认真负责的工作作风、诲人不倦的师长风范,我们在此深表谢意。

由于弥漫性肺疾病的理论及临床研究更新很快,加上编者的学识水平的有限,编写时间较紧,参编人员较多,本书不免存在错漏之处,敬请有关专家、学者及同仁们不吝赐教,以便编者自身水平的进一步提高。

编 者

目 录

上 篇

第一章 肺异常结构与肺生理学	(1)
第一节 肺的正常结构与功能	(1)
第二节 肺异常结构常见的几个术语	(3)
第三节 弥漫性肺疾病肺生理学	(6)
第二章 肺纤维化的病理机制	(8)
第一节 肺损伤的生物学	(9)
第二节 肺纤维组织增生的生物学	(12)
第三章 弥漫性肺疾病的临床诊断手段	(18)
第一节 病史	(18)
第二节 体格检查	(21)
第三节 生化及其他实验室检查	(22)
第四节 胸部影像学	(26)
第五节 活体组织检查	(33)
第六节 皮肤试验	(38)
第七节 肺功能检查	(39)
第八节 支气管镜检查、经支气管肺活检、支气管肺泡灌洗以及大容量全肺灌洗	(41)
第九节 其他检查	(50)
第四章 环境性及职业性等因素所致弥漫性肺病的一般原则及诊断途径	(52)
第一节 职业环境因素所致呼吸系疾病的一般原则及诊断途径	(52)
第二节 大气污染所致呼吸系疾病的一般原则及诊断途径	(57)
第五章 弥漫性肺疾病的分类	(66)
第一节 弥漫性肺疾病的病因分类	(66)
第二节 弥漫性肺疾病的组织学分类	(87)
第三节 弥漫性肺疾病的影像学分类	(90)
第四节 弥漫性肺疾病的“MAONIDPESCHI”分类法	(98)
第六章 浸润性及间质性肺病的一般原则及诊断途径	(106)
第一节 间质性肺病的分类	(106)
第二节 间质性肺病的临床特征	(111)
第三节 间质性肺疾病一般诊断临床思维	(121)
第四节 间质性肺疾病实验室诊断技术评价	(124)

下 篇

第七章 特发性肺纤维化及其他不明原因的间质性肺病	(128)
--------------------------	-------

第一节	特发性肺纤维化·····	(128)
第二节	家族性特发性肺纤维化·····	(143)
第三节	淋巴细胞性间质性肺炎·····	(143)
第四节	和间质性肺病相关的细支气管炎·····	(145)
第八章	肺与结缔组织疾病·····	(149)
第一节	硬皮病·····	(149)
第二节	类风湿性关节炎·····	(153)
第三节	系统性红斑狼疮·····	(158)
第四节	多发性肌炎及皮肤炎·····	(163)
第五节	干燥综合征·····	(165)
第六节	混合性结缔组织病·····	(167)
第七节	关节强直性脊柱炎·····	(169)
第八节	银屑病关节炎·····	(171)
第九节	白塞氏病·····	(171)
第十节	复发性多软骨炎·····	(172)
第九章	结节病·····	(174)
第十章	弥漫性肺泡出血及其他少见的浸润性疾病·····	(188)
第一节	弥漫性肺泡出血·····	(188)
第二节	具有毛细血管瘤炎的弥漫性肺泡出血·····	(191)
第三节	不具有毛细血管瘤炎的弥漫性肺泡出血·····	(195)
第四节	其他少见的浸润性肺疾病·····	(202)
第五节	自身免疫性肺泡出血·····	(206)
第六节	免疫功能损害宿主所致肺出血·····	(208)
第七节	骨髓移植与肺泡出血·····	(209)
第八节	HIV感染与肺泡出血·····	(209)
第十一章	肺嗜酸粒细胞增多症及肺嗜酸粒细胞性肉芽肿·····	(211)
第一节	嗜酸粒细胞的细胞生物学及生物化学·····	(211)
第二节	主要的肺嗜酸粒细胞性疾病·····	(214)
第三节	嗜酸粒细胞性肉芽肿·····	(221)
第十二章	肺泡蛋白沉积症·····	(225)
第十三章	肺组织细胞增多症X·····	(236)
第十四章	肺淋巴管平滑肌瘤病·····	(244)
第一节	肺淋巴管平滑肌瘤病·····	(244)
第二节	结节性硬化症·····	(248)
第十五章	肺非感染性血管炎及肉芽肿性疾病·····	(250)
第一节	韦格内肉芽肿病·····	(250)
第二节	过敏性血管炎与肉芽肿病(Churg-Strauss综合征)·····	(254)
第三节	坏死性的肉瘤样肉芽肿病·····	(257)
第四节	淋巴瘤样肉芽肿病·····	(258)
第五节	以支气管为中心的肉芽肿病、过敏性支气管肺曲菌病以及支气管的粘液嵌塞·····	(260)
第十六章	尘肺·····	(265)

第一节	矽肺	(266)
第二节	煤矿工人尘肺(煤尘肺)	(278)
第三节	与石棉有关的肺及胸膜纤维化	(282)
第四节	铍病	(291)
第五节	其他相关性尘肺	(294)
第十七章	职业性哮喘与棉屑肺	(296)
第一节	职业性哮喘	(296)
第二节	棉屑肺	(304)
第十八章	超敏性肺炎	(308)
第十九章	吸入性有毒物质引起的急性肺部反应	(320)
第一节	发病机制	(320)
第二节	吸入性有毒物质的分类及对肺部损伤的诊断与治疗	(323)
第二十章	高原病	(333)
第一节	机体对高原的适应性反应	(333)
第二节	高原适应障碍所引起的相关疾病	(345)
第二十一章	与潜水有关的肺疾病及淹溺	(360)
第一节	潜水相关性问题及所致疾病	(360)
第二节	淹溺	(367)
第二十二章	药物诱发所致的肺病	(374)
第一节	药物诱发所致肺损伤的发病机制	(375)
第二节	其他原因所致肺损伤	(394)
第二十三章	放射性肺炎	(400)
第二十四章	胸内气道疾病	(412)
第一节	弥漫性的气道疾病	(412)
第二节	局灶性病变	(418)
第二十五章	慢性气流阻塞	(423)
第一节	肺气肿	(423)
第二节	细支气管炎(或小气道疾病)	(429)
第二十六章	肺部肿瘤	(436)
第一节	血行转移性肺癌	(436)
第二节	肺淋巴管癌病	(440)
第三节	支气管肺泡癌	(442)
第四节	原发性肺淋巴瘤	(445)
第五节	白血病	(449)
第六节	Kaposi's肉瘤	(449)
第七节	良性转移性平滑肌瘤	(453)
第二十七章	急性呼吸窘迫综合征	(455)
第二十八章	肺栓塞	(463)
第二十九章	先天性代谢障碍患者的肺部表现	(475)
第一节	尼曼-匹克病	(475)
第二节	高歇病	(476)

第三节	G _{M1} 神经节苷脂沉积症	(478)
第四节	磷脂沉积症	(478)
第五节	半乳糖酰基鞘氨醇脂质沉积症	(479)
第六节	神经鞘糖脂沉积症	(479)
第七节	粘多糖贮积病	(480)
第八节	糖原贮积病	(481)
第九节	氨基酸代谢异常	(481)
第十节	胱氨酸沉积病	(482)
附 录		(483)
附录一	我国特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南(草案)	(483)
附录二	我国支气管肺泡灌洗液细胞学检测技术规范(草案)	(486)
附录三	美国胸科学会关于特发性肺纤维化诊断与治疗的声明	(488)
附录四	我国结节病诊断与治疗方案	(508)
附录五	美国胸科学会关于结节病诊治方案的声明	(509)
附录六	我国关于急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的诊断标准(草案)	(522)
附录七	我国尘肺X线诊断分期标准	(523)

第一章 肺异常结构与肺生理学

第一节 肺的正常结构与功能

正常肺组织主要包括细支气管、肺的气体交换单位以及肺血管。

支气管是指其管壁上有软骨的气道。支气管远端的气道,即管壁上无肺泡的细支气管,被称为膜性细支气管,或简称为细支气管。细支气管除其远侧的三个分级呈规则的重复二叉分枝外,其余的分枝形式都呈不规则的二叉分枝。一个重要的特征是,尽管在每一连续分级后的细支气管的直径均小于其上一级,但总的横切面积却随着分级的不断增加而增加。正是由于这种总横截面积的增加,尤其是在外周变化极快,所以使得气流在外周气道所遇的阻力很小。细支气管粘膜缺乏支气管粘膜特征性的、分泌粘液成分的粘膜下腺体。最大细支气管管壁上所衬上皮当完全展开时,可发现缺乏支气管上皮的假复层特征。细支气管上所嵌的细胞绝大多数是纤毛细胞,纤毛细胞的核在形态上是扁平的,而不是立方形的。纤毛细胞在较小的细支气管呈单一排列,而在较大的细支气管大多数呈假复层排列。核呈长方形的基底细胞分散地深嵌于纤毛细胞中间。分泌粘液的细胞在不吸烟者极为少见,当这些细胞因分泌粘液而变得膨大时,则常称之为杯状细胞。

肺内的神经内分泌细胞(kulchitsky 细胞,K细胞)常单一或成簇地出现,后者常被认为是神经上皮小体。用苏木精和伊红染色,可发现这些细胞具有清晰的或略嗜酸性的胞浆;在适当的银染色后可着色,即具有嗜银性。K细胞在胎儿肺内的数量明显多于成人肺,而且绝大多数分布在亚段支气管上皮内。它们属氨前体摄取与脱羧化(amino precursor uptake and decarboxylation, APUD)细胞系统的一部分。超微结构上的特征是含有密集核心的细胞浆颗粒。正常情况下,K细胞可含有韩蛙皮素(bombesin)、降钙素、血清素以及神经元特异性烯醇化酶等,但这些物质在对生长、发育的调节中以及在气体交换中的确切作用尚不清楚。类癌以及小细胞癌已显示出向神经内分泌细胞分化的特性,除分泌胃泌素释放肽及其他的固有的肽类外,这些肿瘤中也可以产生一些激素如促肾上腺皮质激素(ACTH)、抗利尿激素(ADH),这些激素在正常的肺上皮细胞并不存在。

和实验性的小动物相比,在人类呈柱状的、非纤毛的分泌型细胞(clara细胞)并不显著。和其他上皮细胞相比,clara细胞的特征是更为高大。这些细胞的功能尚不完全清楚,一些学者认为它们是肺表面活性物质的主要来源,而另一些学者认为它们分泌蛋白质前体物质以及液体,而肺表面活性物质则位于其上。在实验性动物中发现,clara细胞是细支气管中的祖细胞,并可以分化为其他的clara细胞或纤毛细胞、分泌粘液的细胞。上皮基底层非常薄,同时由于胶原与基底层相联系,以致于在光镜下可见到基底膜。此外,一弹性组织网与基底层紧密相连。细支气管的平滑肌呈最短线状排列,这种排列使得一些更为细小的细支气管的肌层不完整。在大多数的细支气管中,有一些单个核的炎性细胞,但如果这些细胞呈中等度的聚集或存在任何数量的中性粒细胞时都应当认为是异常的。在肌层之外,动脉和细支气管共同享有一外膜。而在此之外是一疏松的结缔组织,成为肺间质部分。在最小的细支气管,环绕的结缔

组织呈进行性稀少。

最远端的纯传导性细支气管,其壁上无肺泡,称为终末细支气管。终末细支气管的远侧是肺的气体交换单位——腺泡。腺泡亦是肺部病理改变的基本单位,其直径约为6mm。按顺序,腺泡是由呼吸性细支气管、肺泡管和肺泡囊组成。部分呼吸性细支气管的壁上有肺泡,部分没有肺泡,二者均存在。无肺泡的呼吸性细支气管的上皮似细支气管上皮,但上皮细胞更为扁平,这些细胞大多数仍为有纤毛的细胞。如同肺泡一样,有纤毛的细胞较突然地转变为扁平上皮细胞。一种较为简单的腺泡模型见图1-1。随着分级的不断增加,呼吸性细支气管壁上的肺泡数量越来越多,最后由肺泡管——全部由肺泡所构成的传导性结构所连接。腺泡的终末单位是肺泡囊,肺泡囊同样全部由肺泡组成。腺泡是肺的气体交换单位,因此十分重要。在肺气肿时就正是这种结构发生了扩大,且其壁上有破坏。

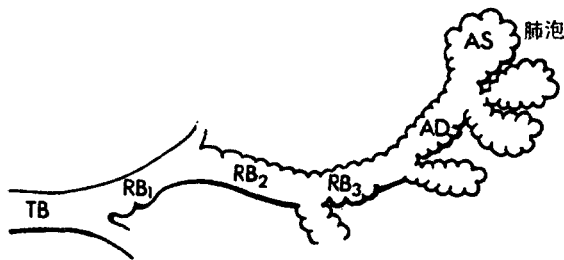


图1-1 腺泡结构的示意图

TB:终末细支气管 RB:呼吸性细支气管 AD:肺泡管 AS:肺泡囊

传统上,肺的结构单位是肺小叶。包含有静脉和淋巴管的结缔组织层在肺内分隔形成肉眼可见的结构单位,其中由小叶间隔所围绕的最小的单位称为肺小叶,直径约为1cm。围绕小叶的结缔组织称为小叶间隔。小叶间隔的变异很大,上叶比下叶更明显,在婴儿比成人明显。个体间的差异也很大。每支小叶支气管分出3~5支末梢细支气管,每支末梢细支气管所支配的范围为腺泡。因此小叶的大小是不一样的,不同的小叶含有不同数量的腺泡。

人肺泡表面衬有Ⅰ型和Ⅱ型上皮细胞。大多数的肺泡表面由较薄的、伸展性大的Ⅰ型上皮细胞的细胞浆所覆盖,其中有极少的细胞器。实际上Ⅱ型上皮细胞的数量更多,但由于呈柱状,故仅覆盖着5%的肺泡表面。由于Ⅱ型细胞位于肺泡角处,因此有时被称为角细胞或壁龛细胞。它们含有大量的细胞器,尤其是有特征性的嗜锇板层样小体。Ⅱ型细胞分泌的物质进入肺泡后形成的表面活性物质对肺泡的稳定很重要。Ⅱ型细胞具有另一种非常重要的功能,即作为肺泡上皮细胞的祖细胞。它们能够分化和产生二种Ⅱ型细胞,这常在肺的发育过程中及损伤后出现;另一方面,它们又能分化成一种Ⅱ型细胞及一种Ⅰ型细胞,这在成熟肺以及肺损伤的恢复期是一正常的过程。Ⅰ型细胞和Ⅱ型细胞通过紧密连接而联系,成为大分子从毛细血管腔到气腔通路上的主要屏障。

肺泡巨噬细胞在肺的防御机制中起主要作用,但对其来源尚有争议。一些学者认为主要来源于骨髓的单核细胞,并在肺泡间质中分化成熟后进入气腔。肺泡巨噬细胞与腹膜巨噬细胞的区别主要是更多地依赖氧代谢。

肺泡壁中存在毛细血管、胶原纤维、弹性纤维、葡萄糖胺聚糖以及间质细胞,后者包括肥大细胞、平滑肌细胞,偶含淋巴细胞、毛细血管外膜细胞以及结缔组织。结缔组织细胞通常为成纤维细胞,但处于静止期,且细胞器很少,这些细胞中含有肌纤蛋白和肌球蛋白的纤维束,并具有收缩性,从而可以控制肺内的灌注。毛细血管内皮细胞通过紧密连接或“亚紧密”连接而发生联结。“亚紧密”连接相对稀疏,可允许大分子通过。内皮细胞代谢活跃,代谢5-羟色胺、去甲肾上腺素、乙酰胆碱、一磷酸腺苷、三磷酸腺苷、缓激肽、血管紧张素Ⅰ、极低密度脂蛋白以及前列腺素 E_1 、 E_2 、 F_2 。肺泡上的细胞在对损伤的易感性方面存在着差异,Ⅰ型细胞最敏感,并随着损伤导致渗透性增加以及肺泡水肿;其次敏感的为毛细血管内皮细胞;再次为Ⅱ型细胞。肺泡壁的肺泡腔一侧“薄”,而另一侧“厚”。在“薄”的一侧,上皮细胞的基底层

以及内皮细胞的基底层相融合,气体交换也最常发生于此;而在“厚”的一侧,基底层是相互分开的。在肺泡壁上有一单一的毛细血管层,毛细血管从肺泡壁的一侧弯曲绕向另一侧。

肺动脉树为一高容量系统,阻力血管为位于肺内的肌型动脉。这些动脉与气道相伴随,这种排列走行与共同的外膜一起被称为支气管血管束。在肺动脉系统,其结构依年龄不同而有差异,随着年龄的增加,内膜渐变厚。在成人,弹性动脉具有二层以上的弹性层,直径超过1000 μm ;直径100~200 μm 的动脉为肌性动脉。在肌性动脉中,肌肉层为一内弹性层和一外弹性层所包裹着。更细小的血管可以是肌性的、部分肌性的(当肌肉呈螺旋状排列于血管周围时,管壁周围可部分为肌性,部分为非肌性)以及非肌性的。当缺乏肌肉时,二弹性层合并在一起,并使内膜与外膜分隔开。“肺小动脉”这个术语(指直径小于100 μm 的动脉血管)现基本上不使用。肺血管的大小在成人、儿童以及胎儿期似有着很大的相似,但和成人相比,儿童期相同大小的血管代表着不同的动脉分级。当比较肺内相同部位的血管时,在不同的年龄阶段血管的结构差异十分大。在胎儿期及刚出生后不久,腺泡内的动脉均是非肌性的。在儿童期,腺泡内动脉的肌性增加,且到11岁时此肌性化过程尚未完成,不过肌肉的延伸过程仅到肺泡管水平。在成人,腺泡内动脉的肌肉可达肺泡水平。

肺静脉起自于肺泡毛细血管的远端,走行于肺间质中,走向叶间隔。小的肺静脉在组织学上难于和非肌性肺动脉相鉴别,但可以通过和肺动脉并置于气道而加以区分。静脉在间隔中呈向心性流向,并逐渐形成大的、和动脉及气道分离开的结构。静脉管壁比动脉壁薄得多,而且一般而言,静脉只有一单一的、发育较差的外膜层、无肌层。大静脉的弹性层可以超过一层,但也常发育不良,肌肉也稀少。

支气管动脉起自于主动脉或肋间动脉干,并与气道及肺动脉一同走行于支气管血管束内。支气管动脉通常有2~4个分支,具有体循环动脉的结构,即具有一相对厚的中膜层,并供应间质内的组织结构。支气管动脉可分支到达终末细支气管水平,并在此水平及以远和肺动脉分枝相吻合。支气管静脉起自于支气管毛细血管并汇入支气管血管束,进而汇入奇静脉和半奇静脉。支气管血管与肺动脉之间可以有毛细血管前、毛细血管和毛细血管后吻合,之后流至肺静脉。支气管动脉也供应中膜、脏层胸膜以及气管、隆突、肺门及肺内的淋巴结。

肺淋巴管并不出现于肺泡壁之间,但起始于并列于叶间隔及支气管血管束之处的肺泡。这些淋巴管管壁很薄,仅为在一基底层之上衬以一内皮细胞层,位于疏松的结缔组织基质之中。它们管壁中存在瓣膜以确保淋巴液的单一流向。淋巴管随支气管血管束呈向心性地向叶间隔之中,也与静脉伴行,且也可到达胸膜表面。胸膜淋巴管行走于脏层胸膜,并发出无数的分枝进入肺内和静脉周围的淋巴管相吻合。

肺间质是一重要的组织,它与气体交换密切相关。它为气道及动脉以外的、静脉及淋巴管外面的疏松的结缔组织,以及毛细血管和肺泡壁厚的一侧之上上皮之间的组织。

第二节 肺异常结构常见的几个术语

一、弥漫性浸润性肺病和弥漫性间质性肺病

“弥漫性间质性肺病”(diffuse interstitial lung disease)这个术语是指肺间质内组织即气道、血管、小叶间隔周围的支持组织以及肺泡壁“厚”的一侧周围的支持组织呈弥漫性地增加。然而,一些疾病如隐源性机化性肺炎(又称为闭塞性细支气管炎、机化性肺炎)、弥漫性肺出血、肺水肿、肺泡微结石症以及肺内的肺泡蛋白沉积症等虽也为弥漫性疾病,但主要是肺泡内的病理过程,而间质成份的涉及很轻微甚至没有被侵及。因此,为了把上述二类疾病状态全部包括在内,因而在临床上常使用“弥漫性浸润性肺病”(diffuse infiltrative lung disease)这个术语,意指肺内所有组织呈弥漫性的增加,通常是在间质

内,但也可能在气腔内。但有一个严格的术语不包括在此定义之内,即广泛的支气管肺炎。肺内组织数量上的增加在胸片上表现为双肺弥漫性模糊阴影。

二、终末期肺或蜂窝肺

当浸润型性病的肺泡壁被破坏后,接着就可发生纤维化。这在通常称为“普通间质性肺炎”(usual interstitial pneumonia, UIP)或致纤维化肺泡炎中的病理改变中描述得很多。一般认为肺泡基层的破坏和断裂是此过程的一个基本变化。肉芽组织的形成有二种类型,或在肺泡壁内形成或以息肉状从肺泡壁突入肺泡腔中,同时伴随着间质内成纤维细胞的增殖以及胶原的沉积。新形成的肉芽组织又通过肺泡Ⅱ型细胞的增殖而重新发生上皮化,其最终结果是逐渐导致肺泡的闭塞。此过程发生时,使越来越多的用于气体交换的组织丧失,同时形成疤痕。而疤痕邻近的呼吸性细支气管和肺泡管扩张,其正常的上皮则为不同程度的其它类型的上皮所替代,如肺泡Ⅰ型上皮细胞、Ⅱ型上皮细胞、细支气管细胞(bronchiolar cells)、鳞状上皮细胞或多种细胞的混合。气腔是被扩张了的气道,而不是真正的囊肿,但其形状大为变形,极不规则,结果类似于形态各异的肺囊肿,通常直径为0.5~2cm,衬以各种类型的上皮,并聚集着分泌物。“囊肿”之间被不同厚度、由不同细胞构成的结缔组织所相互分隔,在其中可有平滑肌甚至脂肪。这种病理改变被称之为终末期肺或蜂窝肺。在X线上的表现为从两肺纹理增多紊乱交织呈网状,到广泛性小囊状、蜂窝状改变。前者似更适当,因为此病变虽说类似于蜂窝的外表,但实际上体积不是很大。

终末期肺的概念是很重要的。许多疾病如普通间质性肺炎、类风湿肺、硬皮病、脱屑性间质性肺炎、外源性过敏性肺泡炎、结节病、石棉肺等都可以形成这种表现。同样地,类似于终末期肺的局限性的疤痕区可以见于其他正常的肺。终末期肺是非特异性的,就如同终末期肾病一样。较为常见的一种错误是把终末期肺和UIP相混淆。

三、限制性肺病

尚没有能被广泛接受的有关限制性肺病的定义。此定义通常最适合用于双肺也具有广泛性的X射线穿透力差的患者。在这些状况下,依照症状、体征、X线上的表现以及肺功能结果,在临床上可以作出较为一致的诊断。这些患者与浸润性肺病患者非常相符合,但在那种情况下肺较为僵硬。

从最为广泛的意义上,限制性肺病意指对肺用气体作最大充填的损害,即能使肺总量(TLC)减少。肺能接纳的气量取决于作用于呼吸系统的力、呼吸系统对施加于其上的力的反应程度以及肺内气腔能否为气体所充填。因此,在最为简单的术语下,限制性肺病可以按照发生限制的机制和部位归纳,见表1-1。

表 1-1 限制性肺病的发病机制

机 制	限制发生部位		
	胸 壁	胸 膜	肺
呼吸系统的硬度增加	脊柱侧后凸、胸膜疤痕	胸膜炎	—
肺的顺应性降低	正 常	通常正常	浸润型肺病 (如普通间质性肺炎)
呼吸系统的顺应性正常	呼吸肌麻痹、肥胖	胸腔积液	肿瘤、肺水肿

迄今限制性肺病最常见的原因是弥漫性浸润性肺病,而且它可以是近200种不同疾病的结果。因为在这些状况下肺的硬度通常均增加,所以进行肺功能试验时,其结果呈相对一致的改变。顺应性是对肺的可膨胀性的一种表达,指每厘米水柱(cmH_2O)跨肺压下的肺容量变化。顺应性因肺的硬度增加而下

降,也即此时需更大的力来使肺扩张。它对肺容量的影响是可以预测的。

在肺容量高时,呼吸肌是相对软弱无力的,且不能使硬变的肺扩张到最大的容量水平,因此TLC是降低的。功能残气量(FRC)即肺内剩余的气体容量也降低,因为它是由趋向于向内陷的肺内力量和在肺容量低时趋向于向外弹的胸壁力量二者之间的平衡所决定。在肺纤维化性疾病的更低的肺容量时,这两种力量的平衡也出现在更低的肺容量之时,因为此时肺的弹性回缩力增加,可克服部分胸壁外弹的力。它与青年人不一样,此时残气量主要由气道陷闭所决定。由于弹性回缩力增加,浸润性肺病患者的气道在肺容量低时能保持开放,且残气量(RV)将下降。TLC比RV所受影响的程度更大,因此肺活量(VC)下降。因此,肺容量的各大指标——RV、FRC、TLC及VC,在由浸润性肺病所致的限制性肺疾病中都呈特征性地下降。

呼气性功能的标准试验的结果可以表现各异。由于VC降低,呼气流量也降低,因此,呼气流量试验如第一秒钟用力呼气流量(FEV_1)以及最大呼气中段流速当用预计值的百分比来表示时都降低。然而,由于肺的弹性回缩力增加,施加于肺呼气流速的驱动力(为弹性回缩力)也增加,而且气道比相当肺容量时的正常肺开放的程度更大。因此,当校正肺容量下降时,流速可以比预计值更大,除非疾病也影响气道或伴随有气道性疾病。例如, FEV_1 与用力肺活量或VC之比在肺纤维化时呈特征性地、异常地增高。总气道阻力主要取决于大气道的口径,在限制性肺病通常变化不大,但外周气道阻力可由于气道的扭曲变形和狭窄而增加。由于外周气道阻力占总气道阻力的比例很小,所以外周气道阻力的增加对总气道阻力的影响很小,但外周气道功能试验可以是异常的。

绝大多数浸润性肺病患者特征性地出现 D_LCO 的下降,这种下降的主要原因是通气/灌注比的异常所致,而不是弥散的改变,尽管现在认为由于气地-血屏障增厚所致的弥散能力的异常占气体交换异常的20%。通气/灌注异常可由于肺在小范围内发生肺顺应性不同程度的改变或不均衡所致,也可由不同程度的小气道阻力增加所引起。此外,由于毛细血管床的闭塞以及心输出量的增加所致的肺动脉压力增加,可使血液重新分布到肺的上部,而肺的上部通气相对较差,从而也可导致通气灌注比例发生改变。

浸润性肺病患者出现弥漫性的限制性病变是患者在运动中发生进行性低氧血症的一个重要因素。许多间质性肺病可以发生肺毛细血管的闭塞,导致毛细血管血液量的减少,而毛细血管血容量是决定弥散能力的主要因素之一。血气异常也可以是特征性的。由浸润性肺病所致的限制性肺病患者的通气量大于由其他原因所致的、相同低氧血症水平患者的通气量,但其原因尚不清楚。由于患者通常是在氧离曲线的“平坦”部分呼吸,因此过度通气很少增加血液中的氧含量,这就意味着来自过度通气那部分肺的肺静脉血并不比正常时含有更多的氧。而当和来自通气不足的那部分肺的、氧合水平很低的肺静脉血相混合后,整个肺血液中的氧含量就低于正常或处于正常范围的低限。相比之下,过度通气对血液中的 CO_2 含量具有明显的作用,因为患者处于二氧化碳解离曲线的陡直部分。从来自于过度通气的那部分肺中血液内的 CO_2 含量大大降低,而且当和来自于通气不足的区域血液相混合后,在疾病进展前血液中的 CO_2 含量通常低于正常或处于正常水平的低限。死腔量与潮气量之比增加。

应指出的是,不是所有限制性肺病的患者都具有浸润性肺病;同样,不是所有的浸润性肺病患者都具有限制性肺病。例如,脱屑性间质性肺炎的肺容量通常正常,而在淋巴管平滑肌瘤病时肺容量则增加。一般来说,尽管将限制性肺病与浸润性肺病在某种范围内等同是有利的,但二者不完全相符,一种是功能性概念,而另一种是形态学概念。

四、弥漫性肺泡损伤

许多损伤性因素可以产生相似的、但不完全相同的急性期肺组织的变化。许多类型的急性间质性

损伤在形态学上的反应形式是弥漫性肺泡损伤。在实验动物中,通过电镜可发现损伤发生后的最初反应可以是特征性的。例如,氧毒性主要影响毛细血管内膜,百草枯中毒主要影响Ⅰ型上皮细胞,N-亚硝酸-硫脲主要影响Ⅱ型上皮细胞,而博莱霉素的毒性主要影响小血管的血管内膜。但是,其他细胞也发生损害,这以致于最初的特异性损害在一段时间内模糊不清。

临床上引起弥漫性肺泡损伤最常见的原因是急性呼吸窘迫综合征(ARDS),ARDS可由许多原因所致。在最初损伤发生之后,其他类型的细胞可以发生广泛的病变。当Ⅰ型细胞损伤后,肺泡壁对液体的完整性就丧失,导致肺泡渗透性增加及肺泡水肿。蛋白质的通过,尤其是可能含有的纤维蛋白原,与组织碎片一起,导致肺泡腔内透明膜的形成。如果基底膜保持完好,且损害程度有限,Ⅱ型细胞就可发生增殖以连接肺泡壁。细胞浸润的程度和特性取决于损伤的性质,但单核细胞的聚集(绝大多数是巨噬细胞)通常可见,这在大部分状况意味着宿主清除气腔内碎片过程的发生。以上为渗出性阶段,之后接着发生增殖性阶段。在增殖阶段,存在着间质中成纤维细胞的增殖,从而在间质内出现胶原的形成。胶原最先形成,而弹性纤维组织则要在数周之后形成。

如果肺泡基底膜保持完好,且损害程度有限,所形成的纤维组织最少,肺的结构也一致,可以恢复到正常或接近正常。在临床上,从ARDS康复的病人绝大多数没有肺功能上的异常或只有轻微的异常。同样地,大多数从婴幼儿呼吸窘迫综合征(透明膜疾病)康复的婴幼儿也仅有相对较轻的肺功能不全的表现。但是,这些婴幼儿中的一部分可发生支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia,BPD),其特征是弥漫性肺纤维化、气腔扩大、不同程度的细支气管炎和闭塞。偶尔地,ARDS后的患者也可出现和BPD非常相似的表现,这些病人在ARDS发生后,存活期常较长(19~46天)。

第三节 弥漫性肺疾病肺生理学

弥漫性肺疾病以肺间质病变为主,故重点讨论弥漫性肺间质病变与肺生理学的关系。

过去曾经认为肺泡基底膜和毛细血管基底膜是互相融合的,肺间质与换气无关。自从电镜问世后,发现两层基底膜之间有空隙,肺功能的完整与否在很大程度上依赖肺换气部分的结缔组织和毛细血管结构功能的保持。因此,肺间质病变可以明显影响肺的生理功能。

慢性间质性肺疾病虽然其病因和组织病理学极为不同,但肺间质病变,往往具有共同的病理生理。

一、肺容量

肺间质病变早期,肺容量正常。随着疾病的发展,肺总量、肺活量、残气量都逐渐减少,这是限制性肺通气功能障碍的特点。残气量的减少,不及肺总量的减少显著,因此,残气量/肺总量的比例增加。这种变化常出现于肺泡蛋白沉积症和中毒性肺炎。

二、肺机械力学

肺间质病变早期,肺的气体流速在正常范围内;随着间质病变发展,当肺容量明显减少时,即会出现肺的气体流速降低,肺的顺应性下降,但气道阻力仍正常。弥漫性肺间质纤维化进一步发展,会导致肺硬化,使呼吸功增加而引起活动时气短和呼吸困难。

三、气体交换

肺间质病变最早发生的肺功能变化为气体交换异常,表现为病人活动时出现低氧血症。病情发展后,于静息时也出现低氧血症。典型变化为动脉血氧分压下降,二氧化碳分压正常或下降,动脉血酸碱

度(pH)正常或偏碱。这些变化可出现在其他肺功能异常之前。当肺部病理变化引起肺顺应性、肺容量、弥散面积、血管床等异常时,出现通气/灌注(V/Q)不均匀。通气/灌注不均匀是造成弥漫性肺间质性病变气体交换异常的主要原因。

弥漫性肺间质性病变,可使气血屏障厚度增加好多倍,许多血管因纤维化壁增厚而阻塞,使毛细血管的血容量随之减少,因此,空气进入肺泡后,弥散速度减慢,弥散功能降低。当病人活动时,红细胞在肺毛细血管内停留时间减少,携氧时间缩短,红细胞未能充分氧合,加上活动时心排出量增加,机体的氧消耗量增加,病人呼吸急促。

因为肺泡毛细血管壁不规则的增厚,使肺泡壁的顺应性下降,造成通气分布不均匀;另外因肺硬化和肺容量减少,肺泡通气量也随之减少,此时肺泡壁血流量的灌注也不成比例的减少,则会出现因通气/灌注不均匀造成的低氧血症。当疾病进一步发展时,肺顺应性正常部分则代偿性过度通气,出现高通气/灌注比例失调,这都是造成低氧血症的原因。弥漫性病变晚期,不成比例的肺泡破坏和血管床破坏,死腔增加,可出现严重的静脉血混杂和低氧血症。

弥漫性肺间质疾病患者,于活动时肺功能障碍更为明显。活动时通气明显增加,呼吸频率也明显增快,最高可达60次/分以上,呈浅快呼吸。虽然通气量增加,肺泡的氧分压增高,但由于肺泡壁的严重纤维化,肺弥散功能障碍,造成肺泡-动脉氧分压差增加,使肺毛细血管壁增厚;管腔狭窄、阻塞、数量减少,使肺血管阻力增加;肺动脉压明显增高,肺毛细血管血流减少,也使肺毛细血管红细胞摄取氧不足,引起低氧血症;另外,浅快呼吸也可能与缺氧刺激肺部受体或“J”受体的反射有关,因缺氧肺弹性回缩力增加,使气道牵张力增加,刺激了位于支气管上皮下的受体,或因位于肺泡壁的“J”受体受肺间质纤维化的刺激,引起浅而快的呼吸,这种呼吸能使肺顺应性降低的病人呼吸功能进一步降低。

参 考 文 献

- 1.Thurlbeck WM, Abell MR(eds). The lung:structure, function, and disease. Baltimore, Williams & Wilkins, 1978.
- 2.陈喜兰,胡克.肺弥漫性疾病诊断思维.武汉:湖北科学技术出版社,1999
- 3.Thurlbeck WM, MillerRR,Müller N, Rosenow III EC (eds). Diffuse disease of the lung: A team approach. Philadelphia, B.C.Decker,1991.

第二章 肺纤维化的病理机制

通过患者和模型系统所获得的形态学研究表明,纤维性肺组织疾病起始于肺泡壁的损伤,并导致凝集级联的激活,从而造成肺泡内暂时性基质的沉积,并伴有炎症反应,接着是纤维增生反应,即纤维母细胞通过上皮基底膜间隙从组织间隙迁移到肺泡腔表面。这些细胞附着于肺泡内的暂时性基质,并在此增殖。由于胶原的沉积和肌纤维母细胞的收缩,肺泡壁发生融合,最终导致组织重建,即非功能性气体交换单位的形成。

损伤、凝集、炎症和纤维化这一系列病理反应被认为继发于急性肺损伤,而且在已知病因的亚急性和慢性纤维性肺疾病如硅肺和石棉肺中所获得的实验证据也支持这一点。而且其已被作为适用于所有类型的肺纤维化而被普遍接受,并为一些未知病因的纤维性肺疾病的治疗策略提供了理论依据。然而,已知的信息并不能完全支持这一可能性。在重度和中度免疫抑制性的肺移植患者中,慢性排斥反应表现为支气管的大量纤维增生。对于更加复杂的免疫受抑制的骨髓移植患者也出现同样的情况,在这些患者中,感染和慢性移植抗宿主反应都可导致肺的纤维增生。

所有的肺纤维增生都由肺泡损伤开始,接着是发生于特定原因造成的肺损伤后的病理生理效应。所积累的证据表明这一过程可能起始于前纤维配体的病理性聚集所诱导的间质纤维母细胞分化阶段的改变。从两种遗传性肺纤维化疾病、家族性特发性肺纤维化和Hermansky-Dudlak综合征中所获得的资料表明,前纤维配体如胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和血小板衍生的生长因子(PDGF)在临床影像学 and 生理学检测提示纤维增生性改变前即有大量表达。然而,这一研究并没有阐明是否前纤维配体在肺泡损伤前或后存在。直到最近,前纤维配体假说的生物学可信性并不高,传统的观点即认为开始于损伤而终止于纤维化仍被广泛接受。在急性肺损伤和慢性纤维性肺疾病中的纤维增生的解剖学和生物化学上的相似性进一步支持了这一理论。但是,在特发性纤维化性肺疾病中,肺泡壁的损伤被假定认为是纤维化过程的第一步,尽管进行了深入研究,对这一点的认识仍然不是很清楚。

有一些证据为前纤维配体假说提供了病理生理基础。例如,实验表明,前纤维配体能改变间质细胞的分化状态。转化生长因子 β (TGF- β)被认为能诱导纤维母细胞的非锚定依赖性生长,并能调节结缔组织的生物合成。纤维母细胞过量表达v-sis(一种与PDGF β 紧密相关的基因)可导致肿瘤性转化。在体内,从多种组织(包括血管、皮肤、肾及肺)的纤维化病灶中获得的间质细胞都表现出增殖和合成结缔组织的能力提高。理论上,这种间质细胞表型上的改变将造成一个不利于覆盖上皮或微血管内皮生长的基质微环境,这一可能性已被实验所支持。

培养的上皮细胞当通过RGD依赖性整合素与基质接触粘着时仍能存活,但当这一连接被破坏时则发生凋亡。如果这一理论是正确的,那么上皮细胞的死亡则并不是纤维化的起始,而只是配体诱导的间质细胞表型改变导致的基质微环境变化的结果。

如果纤维增生的过程开始于配体诱导的纤维细胞表型的改变并导致内皮细胞和上皮的损伤和死亡,那么,治疗的重点应集中于阻断这些前纤维配体的释放和作用。相反,如果肺泡壁的损伤一定发生于纤维增殖性反应之前,那么,明确损伤因素并阻止损伤和促进修复则是最重要的治疗策略。