

Respiratory Science
FRONTIERS AND HOTSPOTS

呼吸学科 前沿与热点

■ 主编 林江涛



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

呼吸学科前沿与热点

主编 林江涛

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

呼吸学科前沿与热点 / 林江涛主编. —北京: 人民卫生出版社, 2018

ISBN 978-7-117-26089-3

I. ①呼… II. ①林… III. ①呼吸系统疾病—诊疗
IV. ①R56

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 028603 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

呼吸学科前沿与热点

主 编: 林江涛

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市博文印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 34 插页: 16

字 数: 849 千字

版 次: 2018 年 3 月第 1 版 2018 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-26089-3/R·26090

定 价: 118.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编者

(以姓氏笔画为序)

- 万欢英 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)
马 壮 (沈阳军区总医院)
马利军 (河南省人民医院)
马艳良 (北京大学人民医院)
王导新 (重庆医科大学附属第二医院)
王思勤 (河南省人民医院)
王浩彦 (首都医科大学附属北京友谊医院)
王 静 (郑州大学第一附属医院)
文富强 (四川大学华西医院)
孔灵菲 (中国医科大学附属第一医院)
邓治平 (自贡市第一人民医院)
叶 俏 (首都医科大学附属北京朝阳医院)
朱 蕾 (复旦大学附属中山医院)
刘长庭 (中国人民解放军总医院)
刘春涛 (四川大学华西医院)
刘荣玉 (安徽医科大学第一附属医院)
刘辉国 (华中科技大学同济医学院附属同济医院)
刘 毅 (山东省立医院)
苏 欣 (南京军区南京总医院)
苏 楠 (中日友好医院)
李云珠 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)
李月川 (天津市胸科医院)
李明华 (青岛市第五人民医院)
李凯述 (滨州市人民医院)
李娜嘉 (大庆油田总医院)
李惠萍 (同济大学附属上海市肺科医院)
李满祥 (西安交通大学第二附属医院)
肖 伟 (山东大学齐鲁医院)
肖 毅 (北京协和医院)
时国朝 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)
吴昌归 (空军军医大学西京医院)
吴 琦 (天津市海河医院)
邱忠民 (同济大学附属同济医院)
邱 晨 (深圳市人民医院)
何权瀛 (北京大学人民医院)
何 勇 (陆军军医大学大坪医院)
余 莉 (同济大学附属同济医院)
沈 宁 (北京大学第三医院)
宋元林 (复旦大学附属中山医院)
宋立强 (空军军医大学西京医院)
宋 勇 (南京军区南京总医院)
张立强 (北京大学第三医院)
陆 权 (上海市儿童医院)
陈良安 (中国人民解放军总医院)
陈宝元 (天津医科大学总医院)
陈 萍 (沈阳军区总医院)
陈德晖 (广州医科大学第一附属医院)
林江涛 (中日友好医院)
林其昌 (福建医科大学附属第一医院)
林 勇 (南京市胸科医院)
季颖群 (大连医科大学附属第一医院)
周玉民 (广州医科大学附属第一医院)
周 玮 (宁夏医科大学总医院)
周建英 (浙江大学附属第一医院)
周 新 (上海交通大学附属第一人民医院)
赵德育 (南京医科大学附属儿童医院)
郝创利 (苏州大学附属儿童医院)
胡成平 (中南大学湘雅医院)
胡 克 (武汉大学人民医院)
俞善昌 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)
施焕中 (首都医科大学附属北京朝阳医院)
姜淑娟 (山东省立医院)

洪建国（上海交通大学附属第一人民医院）

姚欣（南京医科大学第一附属医院）

贺蓓（北京大学第三医院）

袁雅冬（河北医科大学第二医院）

徐金富（同济大学附属上海市肺科医院）

殷凯生（南京医科大学第一附属医院）

郭述良（重庆医科大学附属第一医院）

唐华平（青岛市市立医院）

黄茂（南京医科大学第一附属医院）

黄绍光（上海交通大学医学院附属瑞金医院）

黄奕江（海南省人民医院）

黄勤淼（福建医科大学附属第二医院）

梁志欣（中国人民解放军总医院）

董亮（山东大学齐鲁医院）

蒋军广（郑州大学第一附属医院）

蒋萍（天津市第一中心医院）

韩芳（北京大学人民医院）

韩宝惠（上海交通大学附属胸科医院）

程兆忠（青岛大学附属医院）

程晓明（陆军军医大学新桥医院）

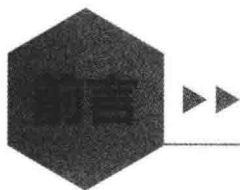
赖国祥（南京军区福州总医院）

解立新（中国人民解放军总医院）

蔡绍曦（南方医科大学南方医院）

潘频华（中南大学湘雅医院）

霍建民（哈尔滨医科大学附属第一医院）



随着科学技术的发展和研究的深入,以及移动互联网技术的广泛应用,对呼吸系统疾病的认识跃上了一个新台阶,呼吸与危重症医学进入了一个快速发展的时代。为能比较充分、集中地体现呼吸与危重症医学近年来的重要进展,努力达到使读者“一册在手,能够对本学科的发展动态有所把握”,保证学术观点的前沿性与实用性的统一,特此将近年来的热点问题整理编辑为《呼吸学科前沿与热点》一书。本书可以作为呼吸专科医师的参考用书,对于促进知识更新,开拓学术视野将起到积极的作用。

本书共分支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺癌、肺部感染、危重症及呼吸治疗、纵隔和胸膜疾病、肺血管病、呼吸生理与肺功能、咳嗽、间质性肺疾病、睡眠医学等十一章,由全国资深呼吸病学专家进行撰写,并结合国内的医疗状况和作者单位及个人的经验,多角度、全面、详尽地介绍了呼吸与危重症医学热点问题的研究进展。本书适合呼吸专科医师、临床医学研究生、进修生及相关人员阅读。

在本书的编写过程中,得到了各位参与编写专家的大力支持,凝集了各位专家的大量心血。在此,对各位编者表示由衷的感谢。希望本书对呼吸专科医师、科研工作者有所裨益,同时也敬请广大读者批评指正。

林江涛

2018年1月



第一章 哮喘	1
第一节 过敏性与非过敏性哮喘之异同	1
第二节 哮喘气道重塑的发生机制和治疗对策	3
第三节 嗜酸细胞性肉芽肿伴多血管炎: 隐藏在哮喘中的疾病	9
第四节 哮喘的个体化诊断和治疗	18
第五节 运动性哮喘与运动性支气管痉挛	29
第六节 长效抗胆碱药物在哮喘治疗中的应用	35
第七节 抗 IgE 治疗过敏性哮喘的长期有效性和安全性	39
第八节 支气管热成形术治疗哮喘研究进展	45
第九节 重症哮喘诊治进展	51
第十节 妊娠期哮喘和过敏性鼻炎的管理策略	64
第十一节 几种特殊类型哮喘的表现与治疗探讨	70
第十二节 过敏性鼻炎 - 哮喘综合征	80
第十三节 微生物与黏膜免疫反应在哮喘中的作用	97
第十四节 环境污染对儿童哮喘的影响	100
第十五节 基因 - 环境对哮喘发生的影响	106
第十六节 重度哮喘定义、评估和治疗的 ERS/ATS 国际指南解读	112
第十七节 基于智能平台的支气管哮喘患者管理模式探讨	121
第十八节 胰岛素抵抗和哮喘	123
第十九节 变应原免疫治疗的现状和展望	130
第二十节 哮喘急性发作时糖皮质激素的应用	135
第二十一节 支气管哮喘与情绪障碍的研究进展	139
第二章 慢性阻塞性肺疾病	145
第一节 哮喘 - 慢阻肺重叠综合征的诊断与治疗	145
第二节 慢性阻塞性肺疾病和心血管疾病	151
第三节 慢性阻塞性肺疾病表型分类及临床意义	158
第四节 慢性阻塞性肺疾病中的支气管扩张问题	164
第五节 慢性阻塞性肺疾病急性加重的病原学进展及临床意义	168

第六节	慢性阻塞性肺疾病急性加重的共识与争议	173
第七节	慢性阻塞性肺疾病急性加重的预防	177
第八节	哮喘、慢性阻塞性肺疾病和阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的重叠	188
第九节	慢性阻塞性肺疾病早期诊断与预警模型的构建研究	192
第十节	慢性阻塞性肺疾病患者呼吸困难的非药物治疗方法	197
第十一节	心肺运动试验指导设计肺康复运动处方	202
第十二节	慢性阻塞性肺疾病表型研究进展	205
第十三节	微生物组学与慢性阻塞性肺疾病	210
第三章	肺癌	215
第一节	再谈癌胚抗原在非小细胞肺癌临床应用中的价值	215
第二节	晚期非小细胞肺癌 ALK/ROS1/MET 靶向治疗进展	225
第三节	慢性阻塞性肺疾病与肺癌	229
第四节	数据挖掘技术在肺癌早期诊断中的应用	237
第五节	肺部磨玻璃样结节的临床诊断策略	242
第六节	晚期非小细胞肺癌的精准治疗	246
第七节	肺癌的免疫治疗	252
第八节	可曲式支气管镜在儿童难治性肺部疾病中的应用	273
第九节	非小细胞肺癌 EGFR-TKI 靶向药物耐药后处理策略	278
第十节	非小细胞肺癌 EGFR-TKI 获得性耐药机制及临床对策	283
第十一节	现场细胞学评价在疑似肺癌患者中的应用体会	286
第四章	肺部感染	290
第一节	基于空间微生物变异规律探索重要感染疾病防控	290
第二节	肺部感染免疫治疗思路	299
第三节	慢性肺曲霉病的诊治进展	304
第四节	呼吸道病原体定植与感染的鉴别进展	308
第五节	社区获得性肺炎诊治进展	313
第六节	社区获得性肺炎相关生物标志物的临床应用	319
第七节	解读 2013 版《儿童社区获得性肺炎管理指南》	323
第八节	免疫功能低下宿主肺部感染诊疗的临床策略	330
第九节	非严重免疫缺陷患者肺隐球菌病	342
第十节	支气管扩张症稳定期的治疗进展	345
第五章	危重症、呼吸治疗	354
第一节	呼吸系统的引流——防治呼吸机相关肺炎的关键	354
第二节	ARDS 治疗进展评述	357

第三节 我们应该预防“人造 ARDS”	361
第四节 生物标记物在脓毒症的预警和诊断价值	366
第五节 非 HIV 患者卡氏肺孢子菌肺炎的特点与诊治	371
第六节 急性呼吸窘迫综合征柏林新定义解读	374
第六章 纵隔、胸膜疾病	379
第一节 IL-27 是诊断结核性炎的可靠指标	379
第二节 胸腔和呼出气分压测定对气胸脏层胸膜破口闭合的预测价值	382
第三节 壁层胸膜冷冻活检	386
第四节 超声内镜引导下经支气管针吸活检对纵隔淋巴结肿大的诊断价值	389
第五节 恶性胸腔积液的治疗新进展	394
第七章 肺血管病	399
第一节 肺动脉血栓栓塞症诊治新进展	399
第二节 肺血管重塑的研究进展及干预	408
第三节 基层医院静脉血栓栓塞症诊疗策略	416
第四节 肺血栓栓塞症的二次溶栓治疗	424
第五节 探讨急性肺栓塞患者 D-二聚体假阴性的可能因素	429
第六节 “静脉血栓栓塞后综合征”——深静脉血栓形成后综合征和 “肺栓塞后综合征”	433
第八章 呼吸生理、肺功能	437
第一节 氮冲洗法测定小气道功能	437
第二节 重视非器质性呼吸困难的诊断与治疗	439
第九章 咳嗽	444
第一节 难治性慢性咳嗽的诊治	444
第二节 胃食管反流性咳嗽的诊治进展	451
第三节 儿童慢性咳嗽常见病因的诊治思考	456
第四节 儿童慢性咳嗽的病因分布及临床特点	464
第五节 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与慢性咳嗽	470
第十章 间质性肺疾病	476
第一节 肉芽肿疾病的诊断分析思路及鉴别诊断新方法	476
第二节 弥漫性肺泡出血	482
第三节 职业环境暴露与间质性肺疾病	489
第四节 2011 年特发性肺纤维化循证医学最新诊治指南解读	499

第十一章 睡眠医学.....	506
第一节 解读《阻塞性睡眠呼吸暂停与卒中诊治专家共识》	506
第二节 慢性阻塞性肺疾病合并睡眠呼吸紊乱的诊疗特点.....	515
第三节 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与慢性阻塞性肺病共存的 病理生理和临床.....	518
第四节 无症状阻塞性睡眠呼吸暂停综合征是否需要持续正压通气治疗.....	524
第五节 动态 CO ₂ 吸入：心衰患者 CSR-CSA 治疗新动向	529

免费下载网络增值服务



下载“人卫临床助手 APP”，
并在“国家临床路径”栏目
查阅使用数字版本



人卫临床助手
中国临床决策辅助系统
Chinese Clinical Decision
Assistant System

第一章

哮喘

第一节 过敏性与非过敏性哮喘之异同

近年来精准医学的概念受到广泛关注,这一概念实际上是个体化治疗的延伸和深入。对于哮喘这一有明显异质性的慢性疾病,个体化治疗尤其重要。哮喘临床表现和治疗反应性的异质性是构成不同哮喘表型的基础,近十余年来呼吸学界对哮喘表型进行了大量研究,采用不同的统计学模型,纳入不同的临床和病理生理参数,不同的临床研究归纳出不同的表型。除了临床表型,还有根据气道炎症类型区分出不同的炎症表型,采用 HRCT 和 MRI 图像分析得出的形态学表型,林林总总,一时间似有乱花渐欲迷人眼的感觉,这就不免使许多人忽略了一个基本的事实:哮喘的最基本的两个表型还是过敏性和非过敏性。实际上,自 1994 年 GINA 颁布以来,呼吸学界逐渐接受了哮喘是一种慢性气道炎症性疾病的观点,而不太关注过敏 (allergy) 或特应质 (atopy) 在哮喘发病中的作用。过敏性哮喘又称特应性 (allergic or atopic) 哮喘,既往也称为外源性 (extrinsic) 哮喘;非过敏性哮喘既往也称之为内源性 (intrinsic) 哮喘。在成人哮喘中,过敏性哮喘大约占 40%,非过敏性哮喘占 60%。而在儿童哮喘,过敏性哮喘的比例高于非过敏性哮喘。随着年龄的增长,过敏性哮喘的发生率逐渐降低,而非过敏性哮喘的发生率逐渐增高,这一趋势在女性较男性更为明显。

过敏性和非过敏性哮喘在发病机制、免疫应答模式、气道炎症类型等方面存在很大差异。过敏性哮喘均为 Th2 介导的免疫反应,气道炎症均为嗜酸性粒细胞性;非过敏性哮喘与大气污染、职业因素、隐形感染、肥胖等因素有关,虽然也有研究提出在儿童患者 Th2 极化应答仅存于过敏性哮喘,非过敏性哮喘表现为 Th1 应答反应,甚至高于非哮喘对照。但大多数研究认为非过敏性哮喘既可能是 Th2 也可能是非 Th2 免疫应答,既可能是嗜酸性粒细胞炎症也可能是中性粒细胞或混合细胞性炎症。另一方面,两种类型在某些环节上也有交叉,如 IgE 主要参与过敏性哮喘的发病,而非过敏性哮喘尽管外周血 IgE 水平不高,但气道黏膜仍有 IgE 沉积。如 Peter Barnes 指出,非过敏性哮喘的机制尚不清楚,变应原对气道炎症没有明显的作用。但这些患者尽管变应原皮试阴性,血清 IgE 水平不高,气道仍存在 IgE 合成,且气道炎症过程在过敏性与非过敏性哮喘是相似的,如 Th2 细胞表达增加,肥大细胞激活,嗜酸性粒细胞浸润^[2]。有研究发现隐形的细菌感染可能与非过敏性哮喘的发生有关,某些细菌(如金黄色葡萄球菌)产生的超抗原可以触发气道上皮细胞释放 cytokerin-18,引起 IgG 介导的免疫反应,包括 IgE 途径、Th2 途径、Th17 途径、Treg 途径。Olafsdottir IS 发现非过敏性较过敏性哮喘血清高敏 C 反应蛋白水平更高,提示前者存在一定程度的全身炎症反应^[3]。还有研究采用透射电镜扫描支气管上皮,发现过敏性哮喘患者气道上皮损伤积分更

高,基底膜增厚更明显,提示过敏性哮喘更易于发生气道重构。Peter Barnes 总结过敏性和非过敏性哮喘的特征见表 1-1-1。

表 1-1-1 过敏性和非过敏性哮喘的特征与机制

	外源性(过敏性)	内源性(非过敏性)
临床特征		
皮肤点刺试验	+	-
发病年龄	通常较早	通常较晚
遗传性	家族性	无家族性
性别	相同	女性较多
急性发作	URTI 过敏原	URTI -
触发因素	过敏原 运动 刺激物	- 运动 刺激物
鼻炎	常见	常见
鼻息肉	罕见	常见
实验室检查		
特异性 IgE	↑	-
血清总 IgE	↑	约 30% ↑
气道 IgE	↑	↑
气道 FcεRI +ve 细胞	↑	↑
气道 Th2 细胞	↑	↑
气道嗜酸性粒细胞	↑	↑
Th2 细胞因子	↑	↑
嗜酸性粒细胞趋化因子	↑	↑
巨噬细胞 IL-10, IL-12	↑	-
自身抗体	-	↑

近期笔者进行了一个横断面调查,连续纳入诊断明确的初诊未治疗哮喘患者 116 例,根据抗原特异性 IgE 阳性或常见过敏原皮肤点刺试验阳性分为过敏性哮喘(AA)和非过敏性哮喘(NAA),共纳入女性 73 名,男性 43 名,平均年龄 42.5 岁。结果显示过敏性哮喘占 45.69%(53/116),非过敏性哮喘占 54.31%(63/116),过敏性哮喘平均年龄 39 岁,非过敏性哮喘 47 岁,过敏性哮喘平均病程 13.6 年,非过敏性哮喘 15.1 年。过敏性与非过敏性哮喘症状评分(ACT)无明显差异,但过敏性哮喘 FeNO 显著高于非过敏性哮喘,FEV₁ 和 FEV₁/FVC 显著好于非过敏性哮喘。以基线 FEV₁%>80% 判定为无气流受限(NAO),以正规治疗 1 个月后 FEV₁ 改善大于或小于 15% 判定为可逆性气流受限(RAO)或不可逆气流受限(IAO),结果发现非过敏性哮喘发生不可逆气流受限的比例更高。结合国内外研究结果,可以发现与过敏性哮喘相比,总体上非过敏性哮喘发病较晚,合并症较多,可能存在全身炎症反应,对糖皮质激素治疗的反应性较差,更容易发展为重症哮喘或固定性气流受限。

过敏性和非过敏性作为两个大的哮喘表型分类,其下还可分出若干亚型。Boudier 对来自欧洲呼吸健康调查、瑞士空气污染对成人心肺健康的队列研究以及哮喘遗传学和环境因

素流行病学调查的 3320 例成人哮喘患者的纵向数据(相隔 10 年)采用隐性转换分析法进行比较,测定表型相关的 9 个参数,共发现 7 个表型。这些表型在 10 年间可以相互转换,过敏性哮喘的表型比较稳定,而非过敏性哮喘更倾向于转换为症状频繁的表型。

无论是过敏性还是非过敏性哮喘,糖皮质激素以及 β_2 受体激动剂为代表的支气管舒张剂都是基本的治疗药物。二者共同的药物除了吸入型糖皮质激素(ICS)/口服糖皮质激素(OCS)、短效 β_2 受体激动剂(SABA)/长效 β_2 受体激动剂(LABA)外,还包括长效毒蕈碱拮抗剂(LAMA)、白三烯受体拮抗剂(LTRA)以及茶碱类。现有药物对过敏性哮喘的总体疗效很好,特殊情况下需要某些抗过敏的干预措施,如抗原免疫治疗(AIT)和抗 IgE 治疗。AIT 是唯一针对病因的治疗,理论上的价值很大,但实际疗效不尽如人意。而抗 IgE 治疗因其价格高昂,也仅限于常规药物难以控制的哮喘。抗 IL-5、IL-4、IL-13 等生物治疗既可用于过敏性也可用于非过敏性哮喘,但因临床表型不同疗效有很大差异。至于非过敏性哮喘,在常规治疗以外,需要根据具体的病因或诱因采取针对性的治疗,如中性粒细胞性哮喘可能与隐性感染有关,小剂量长疗程大环内酯类有一定的疗效。其他治疗措施还有静脉滴入免疫球蛋白、使用免疫抑制剂如环孢素 A 和他克莫司等。

总之,无论哮喘的发病机制和临床特征再复杂,哮喘表型有多少,第一步仍然是区别过敏性还是非过敏性哮喘,这一点对于优化治疗方案、制定长期管理策略、预测疾病转归等均具有重要作用。惜乎呼吸学界和变态反应学界对这一问题的认识不一致,反映在呼吸专科医生主导的 GINA 指南和各个国际性变态反应组织如世界过敏性疾病组织(WAO)、美国过敏、哮喘和免疫学会(AAAAI)、欧洲变态反应和免疫学学会(EAACI)制订的指南有较大的分歧,导致呼吸科医生往往忽略二者的区别,对过敏原的筛查、预防和脱敏治疗不太重视;而变态反应专业医生往往又过分强调过敏反应的重要性,甚至出现过度使用 AIT 的倾向,二者均有失偏颇,有识者不可不察也。

(刘春涛)

参考文献

1. Zoratti E, Havstad S, Wegienka G, et al. Differentiating asthma phenotypes in young adults through polyclonal cytokine profiles. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014, 113(1): 25-30.
2. Barnes PJ. Intrinsic asthma: not so different from allergic asthma but driven by superantigens. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39: 1145-1151.
3. Olafsdottir T, Gislason B, Thjodleifsson B, et al. C reactive protein levels are increased in non-allergic but not allergic asthma: a multicentre epidemiological study. *Thorax*, 2005, 60(6): 451-454.
4. Moore WC. The natural history of asthma phenotypes identified by cluster Analysis. looking for chutes and ladders. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(5): 521-522.

第二节 哮喘气道重塑的发生机制和治疗对策

一、概述

支气管哮喘(以下简称“哮喘”)是以可逆性气流受限及气道高反应性为特征的慢性气道炎症性疾病。慢性气道炎症可导致气道结构的改变,即气道重塑。气道重塑被认为是引

起不可逆性气流受限和气道高反应性的重要病理改变。因此防止和减轻气道重塑是哮喘治疗的重要策略,也是治疗的难点。近十年来对哮喘气道重塑的发生机制进行了大量研究,取得了一些令人鼓舞的成绩,给预防和治疗带来了希望。本文对近年的相关研究进展进行综述,希望对提高气道重塑和哮喘规范化防治的认识水平有所帮助。

二、气道重塑病理特点、发生机制

(一) 气道重塑的病理特点

气道重塑是由于反复的损伤和修复所致的气道壁结构变化,其主要改变包括气道上皮完整性的破坏、气道上皮纤维化导致网状基底膜增厚、细胞外基质沉积、新生血管形成、血管重构、气道平滑肌(ASM)细胞增生肥大、杯状细胞化生和黏液腺增生等(彩图 1-2-1)。其中,上皮纤维化及基底膜(reticular basement membrane, RBM)增厚是哮喘气道重塑重要特征之一。而这些改变主要由 CD4⁺T 细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞及肥大细胞等炎性细胞激发的进行性慢性炎症所致(图 1-2-2)。

1. 气道上皮细胞形态及功能改变 气道上皮细胞是机体应对细菌、病毒和环境污染物发生免疫反应和再生反应的重要调节器。气道上皮的损伤在哮喘的发生和炎症的持续发展过程中具有十分重要的地位,是慢性炎症与重塑发生发展的重要病理基础。目前研究认为,气道上皮细胞的病理改变是气道重塑的主要特征,在不同程度的哮喘中具有不同的形态学表现。气道上皮细胞的形态改变包括:上皮细胞脱落,纤毛缺失,杯状细胞增生,生长因子、细胞因子、趋化因子表达上调。此外众多研究发现哮喘患者气道上皮屏障功能是异常的,且存在损伤修复后细胞之间紧密连接的破坏。细胞间紧密连接的破坏可使变应原直接作用于抗原递呈细胞,激活免疫反应,诱发过敏性哮喘(图 1-2-3)。

有证据表明在哮喘中气道上皮更易于受损,且存在异常的修复反应,如 EGFR 表达增加、表达 CDK 抑制物 p21^{waf}。当气道上皮损伤后,气道上皮即刻启动修复程序(图 1-2-3)。气道上皮细胞在对损伤或炎症因子反应修复期间,失去其上皮极性、紧密连接等特点,获得游走和侵袭能力,表达间充质细胞标志,并产生致纤维性介质(如 TGF- β 、成纤维细胞生长因子、ET-1 等)调控成纤维细胞分化和功能,使肌成纤维细胞增多并分泌胶原、弹性蛋白、蛋白多糖等,发生上皮间质转化(EMT),导致气道壁增厚。目前研究显示 EMT 是成纤维细胞的一个新的来源,在哮喘气道重塑中发挥重要作用。损伤的气道上皮细胞分泌 TGF- β ,能促进 EMT 和杯状细胞增生等(图 1-2-4)。研究显示哮喘患者的气道上皮在对 TGF- β 的反应中较非哮喘者呈现出更广泛的 EMT。研究还显示嗜酸性粒细胞也可通过以下机制参与气道重塑:①释放 TGF- β ;②与肥大细胞相互作用使之合成和释放 TGF- β ;③激活巨噬细胞合成和释放 TGF- β (图 1-2-5)。

2. 平滑肌形态及功能改变 研究表明与非哮喘者相比,致死性哮喘患者气道平滑肌(ASM)增加 50%~200%,而非致死性哮喘患者则增加 25%~55%,此改变主要由 ASM 增生或肥大所致(图 1-2-6)。ASM 层增厚是哮喘气道重塑的重要特征,与哮喘的病情严重程度相关,是临床症状和气道高反应性形成的重要基础。哮喘中 ASM 获得了向气道上皮迁移的能力,是气道重塑的特征之一,它能够突破基底膜的限制,迁移至黏膜下层,导致黏膜下肌化,使得气道壁的增厚程度进一步加剧。此外 ASM 通过释放前炎性细胞因子、趋化因子、生长因子和 ECM 蛋白参与气道炎症和重塑的发生和发展。

研究还发现,肥大的 ASM 存在着收缩调节机制的异常。哮喘患者的细支气管在受到

变应原刺激后,ASM的缩短速率及强度较正常明显增加。ASM收缩依赖于细胞内钙离子浓度的调节并涉及肌球蛋白轻链激酶和其磷酸酶活性的动态平衡。RhoA/Rho 激酶途径在调节ASM的收缩中发挥重要作用,它能抑制肌球蛋白磷酸酶活性,使肌球蛋白轻链持续磷酸化,从而引发肌肉持久强烈收缩(图1-2-7)。气道高反应性动物模型中RhoA蛋白及mRNA的表达水平平均明显上调,IL-13、IL-17A等炎性细胞因子可能与此相关。此外,这些细胞因子还可直接增强ASM的收缩性。

3. 细胞外基质改变及其作用 研究显示,哮喘气道假复层柱状纤毛细胞脱落留下细胞疏松地与基底膜相连,上皮下弹力纤维溶解变性和断裂,纤维短小散在,上皮下网状基底膜明显增厚(图1-2-8、图1-2-9)。基底膜增厚主要与气道上皮下过度沉积细胞外基质成分(尤其是胶原纤维)有关。真基底膜(分致密层和疏松层)主要由Ⅳ型胶原、粘蛋白和纤维连接蛋白构成,其厚度正常;而基底膜下(网状基底膜)则有Ⅲ型胶原、V型胶原、Ⅰ型胶原、纤维粘连蛋白以及IgG和IgM沉积。业已证实增厚的基底膜主要是基底膜下的增生。而细胞外基质的增加可降低气道顺应性,改变气道平滑肌收缩力方向,使得其收缩所致的气道狭窄更为明显,并与哮喘病情严重度和气道高反应性相关。研究表明上皮下成纤维细和肌纤维母细胞是细胞外基质的主要来源。在哮喘患者气道中肌纤维母细胞的数量显著增加,且与网状基底膜的厚度呈正相关。Ⅰ型和Ⅲ型胶原在上皮下层及平滑肌束内的沉积虽然增加了气道壁厚度、降低了气道壁可扩张性,但同时又能抵抗气腔的进一步缩小,对缓和因哮喘激发因子所致的症状加重和气道反应增高有保护作用。

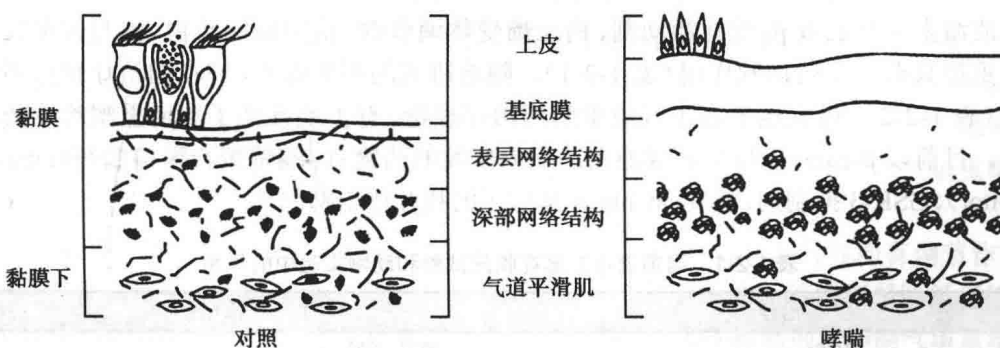


图1-2-9 哮喘和正常对照气道弹力纤维系统变化示意图

(二) 气道重塑的发生机制

气道重塑是在气道炎症基础上的异常损伤修复过程,其发生机制复杂,几乎涉及气道壁的所有元素,是多种细胞因子、炎性介质、黏附因子等共同作用的结果,参与其调控的信号转导通路极其复杂(图1-2-10)。目前证实参与哮喘气道重塑的信号转导通路有NF- κ B通路、MAPK通路、PI3K-Akt通路、Rho/ROCK通路、TGF- β 1/Smads通路、Wnt/ β -catenin通路、Sonic Hedgehog(Shh)通路等(图1-2-11)。其中 β -catenin通路在气道重塑的过程中发挥重要作用。

β -catenin信号转导通路的活化有Wnt依赖性和Wnt非依赖性两条途径。

(1) Wnt依赖性途径:胞质内 β -catenin水平受“多蛋白破坏性复合体(由axin、GSK-3、APC蛋白和CK-1组成)”所调控。在Wnt配体不存在时,这种“复合体”使 β -catenin磷酸化,导致其被蛋白酶体降解,从而保持了胞质中低水的 β -catenin。当Wnt配体与细胞表面Frizzled(FZD)受体[该受体与脂蛋白受体相关蛋白(LRP)-5/6辅受体相关联]结合,导致

Dvl 接头蛋白募集于 LRP-5/6 周围,“蛋白破坏性复合体”与 LRP-5/6 辅受体的胞浆域借接头蛋白相互作用使之附于胞膜上,从而使 β -catenin 免受“蛋白破坏复合体”的破坏,胞质内的 β -catenin 水平升高。

(2) 非 Wnt 依赖途径:某些生长因子(包括血小板源性生长因子——PDGF、TGF- β)通过:① PI3K/Akt 或蛋白激酶 C(PKC)或整合素关联激酶 -1 途径使“蛋白破坏复合体”磷酸化,其功能受到抑制,从而使胞质内 β -catenin 免受破坏,其水平升高;②通过 Akt 或 JUN 途径使 β -catenin 磷酸化,使之稳定和活化。胞质内 β -catenin 进入细胞核与辅助蛋白包括转录因子、组蛋白修饰蛋白、染色体重建复合体等相互作用,结合至 Wnt 反应元件,调节 Wnt 靶基因的转录。在哮喘中 β -catenin 信号存在异常激活,对气道上皮细胞、平滑肌细胞和间质细胞等的增殖和分化发挥重要的调节作用,促进了结构的重塑(图 1-2-12、图 1-2-13)。TGF- β 诱导的 β -catenin 激活可能完全不依赖 Wnt 信号。

三、气道重塑的防治对策

气道重塑与哮喘临床症状的严重程度、肺功能损害程度存在密切的关联,但目前仍尚无有效的防治措施。虽然许多药物已被证明在动物模型中能抑制过敏原诱导的气道重塑,却很少有研究表明能逆转已形成的重塑。近来有研究报道避免抗原接触及糖皮质激素治疗可部分逆转哮喘息病(一个自然发生的哮喘样疾病)的 ASM 重构,该结果使我们看到有效治疗气道重塑的一线曙光。

临床试验和动物研究发现,当前用于哮喘治疗的药物如:吸入性糖皮质激素、吸入性糖皮质激素联合长效 β_2 受体激动剂、白三烯受体调节剂、抗胆碱能药物、奥马佐单抗等对气道重塑具有一定的抑制作用(表 1-2-1)。随着研究的不断深入,潜在的治疗靶点不断被发现(表 1-2-2),极大地丰富了气道重塑的治疗理论,有力地推动了气道重塑治疗药物的研发。目前以 β -catenin 信号转导通路为靶向研发的药物有:端锚聚合酶抑制剂(tankyrase inhibitor)、GSK-3 抑制剂、核 β -catenin 和辅因子的相互作用抑制剂。

表 1-2-1 当前治疗方案在临床试验和动物实验中的作用

治疗	作用
ICS	临床试验 减少 RBM 厚度 改善血管重塑 外周气道平滑肌肌动蛋白面积减少 动物实验 抑制所有结构改变 不扭转既定的变化
ICS+LABA	临床试验(LABA 额外作用) 改善血管重塑
孟鲁斯特	动物实验 抑制 ASM、杯状细胞和上皮细胞增生 逆转 ASM 增生及上皮纤维化
噻托溴铵	动物实验 抑制 ASM、杯状细胞增生

表 1-2-2 气道重塑的体外研究概括——信号分子作为药物靶点

治疗	作用
EGFR 信号	平滑肌细胞增殖、迁移
	气道上皮细胞增殖、分化
半胱氨酰白三烯	平滑肌细胞迁移
	增强 EGFR 信号
	从上皮释放 EGFR 配体
趋化因子	平滑肌细胞迁移、增殖
	调节成纤维细胞活性
Th17 相关细胞因子	平滑肌细胞增殖、迁移
IL-13	平滑肌细胞增殖,并增强收缩
	气道上皮细胞增殖、分化
PDGF 信号	平滑肌细胞迁移、增殖
VEGF	血管重塑
血管生成素 -1	血管重塑
血管生成素 -2	
TGF-β	纤维化
	平滑肌细胞增殖、肥大
	诱导释放 VEGF

Tankyrase1、2 是一类多聚 ADP 核糖化酶,有降解 axin2 的作用,因此使 β-catenin 降解复合物失活,从而提高胞质中的 β-catenin 水平,并激活 β-catenin 信号。其抑制物 XAV939 体内外证实可抑制博来霉素或 TGF-β 过表达的腺病毒所致的小鼠皮肤纤维化及博来霉素诱导的小鼠肺纤维化,并可体外抑制 TGF-β 所诱导的 EMT,提示该抑制剂可能对气道重塑也有抑制作用。

GSK-3 除降解 β-catenin 外,对转录因子、激酶和细胞周期调节蛋白等均有调节作用。其抑制剂可抑制哮喘动物模型 Eos 气道炎和黏液分泌;抑制 TGF-β 所致的豚鼠肌纤维母细胞增殖和 IL-1β 诱导的 ASMCs 前炎性细胞因子的分泌,说明 GSK-3 抑制剂可抑制气道重塑。

β-catenin 需与 Smad2/3 或 CBP、P300 等结合才能发挥转录调节作用。小分子 ICG-001(核 β-catenin 和辅因子的相互作用抑制剂)可阻断 β-catenin 与 CBP 的结合,IQ-1(核 β-catenin 和辅因子的相互作用抑制剂)可阻断 β-catenin 与 P300 的结合。以上两种小分子化合物均能阻止核 β-catenin 发挥转录调节作用,进而抑制气道重塑。

此外研究发现 mTOR 抑制剂西罗莫司也可抑制气道重塑。体外实验发现西罗莫司不仅可以减少纤维化,同时还可防止气道高反应性(AHR)和广泛的 ASM 增厚,尤其是在远端气道。进一步研究证明 mTOR/p70S6K 信号通路在气道平滑肌的生长和增殖中起着关键作用。mTOR 是 TGF-α 诱导的 EGFR 信号通路下游的一个重要分子,当缺失 Egr-1 时使用西罗莫司治疗可防止严重的 AHR、ASM 增厚和肺纤维化的发展(图 1-2-14),抑制气道重塑。

已有证据表明支气管热成形术可改善重症哮喘患者的症状,减少恶化,且安全性和耐受性较好。尽管热成形术有潜在获益和危害,而且用于重症哮喘的治疗效果仍不确定,但 ERS/ATS 仍强烈推荐(证据质量非常低)。但必须指出的是对该手术的作用机制以及合适患者的筛选等问题需要深入研究。