

内科难治疾病 现代治疗

张心中 孙明述 傅善杰 主编

NEIKENANZHJI
BINGXIANDAIZHILIAO
JINANCHUBANSHE

济南出版社

内科难治疾病现代治疗

张心中 孙明述 傅善杰 主编

济 南 出 版 社

(鲁)新登字 14 号

内科难治疾病现代治疗 张心中 孙明述 傅善杰 主编

责任编辑:胡瑞成 特约编辑:张舒普

封面设计:李兆虬

济南出版社出版

山东省新华书店发行

(济南市经七路 251 号)

临朐县印刷厂激光照排·印刷

开本:787×1092 毫米 1/16

1992 年 9 月第 1 版

印张:26.75

1992 年 9 月第 1 次印刷

字数:570 千字

印数 1—7000 册

ISBN 7—80572—622—1/R·29

定价:12.00 元

主 编 张心中 孙明述 傅善杰

副主编 陈永文

编 委 (按姓氏笔画排列)

王乐天	王宗先	史继学	何 伋
刘翠英	孙明述	肖 青	李 晨
李景先	张心中	张同建	张新民
陈永文	钟 力	荆培棠	陶仲为
陶春香	梁韶春	董砚虎	傅善杰
窦文东			

序

医学是人类向疾病作斗争的过程中发展起来的科学。在医学形成的初始阶段,人类对疾病的认识是先感觉和了解疾病的症状,随后去寻找治疗方法。在这个阶段由于对人体的解剖结构和生理功能,疾病的致病因素、发病机理和所引起的病理变化,都还未认识,某些症状的出现,究竟反映体内哪个器官患病?患什么病?是什么原因引起这种病?都回答不出来。所以治疗措施只是对症的,往往是经验性的,除一些有自愈倾向的疾病外,其疗效自然是有限的。随着科学技术的发展,通过应用生物学、物理学、化学等学科的各种方法,对正常人体、患病的器官、与疾病有关的因素,进行广泛而深入的研究,目前医学已发展到这样的阶段:对多数疾病的病因、发病机理、病理变化、临床表现、发展过程已经清楚,对有些疾病的认识已达到了分子水平;诊断疾病的手段逐渐完备,能够早期作出诊断;预防和治疗措施有很强的针对性,因而效果显著。能够有效地防治疾病的结果,已经在人类平均期望寿命的延长方面得到反映。

然而也还有一些疾病至今病因不明确,无法进行针对病因的防治措施;或病因虽然明确但至今还缺乏针对它们的有效手段;或现有的诊断手段还未能及时发现它们,以致延误治疗时机;或它们所引起的病理变化一旦出现,就难以为治疗措施所逆转;或它们的发展过程时隐时现,以致病情反复得不到控制。凡此都会使这些疾病成为不治之症或难治之症,威胁病人的生命。

医学发展的历史告诉我们,过去的**不治之症**,今天已有许多成为**可治之症**。因此,目前**不治之症**或**难治之症**中,将来也会有许多成为**可治**。**难治之症**目前虽然治疗困难,但毕竟还是有可供采取的治疗措施,适当运用这些治疗措施有可能改进治疗的效果,变**难治**为不那么**难治**。至于一些在治疗过程中由于医师未能正确掌握好治疗的手段,以致未能发挥其最佳疗效,或反而产生了不良反应甚至并发症,以致病情不易控制或加重,则可以通过仔细地调整治疗措施而取得疗效。

由济南出版社出版,山东潍坊医学院附属青州医院张心中主任、孙明述院长等编写的《内科难治疾病现代治疗》一书,正是针对上述情况,对内科范围的250余种难治性疾病,分析其难治的原因,提出最佳的现代治疗方案,以供临床医师选择。他们的思路符合临床的需要,他们的经验有助于解决实际问题,可供临床医师参考。预期出版后将会受到广大内科医师的欢迎,故乐为作序。

陈灏珠

1992年5月25日

于上海医科大学附属中山医院

上海市心血管病研究所

目 录

第一章 呼吸疾病..... (1)	第二十九节 月经性肺病 (59)
第一节 难治性支气管哮喘..... (1)	第三十节 肺出血肾炎综合征 ... (60)
第二节 闭锁肺综合征..... (6)	第三十一节 特发性肺含铁血 黄素沉着症 (62)
第三节 妊娠合并支气管哮喘..... (7)	第三十二节 隐源性致纤维化 肺炎 (63)
第四节 大咯血..... (9)	第三十三节 肺泡蛋白沉着症 ... (64)
第五节 弥漫性泛细支气管炎 ... (12)	第三十四节 结节病 (66)
第六节 难治性细菌性肺炎 (13)	第三十五节 囊性纤维化 (68)
第七节 医院获得性肺炎 (15)	第二章 心血管疾病 (70)
第八节 休克型肺炎 (17)	第一节 难治性心力衰竭 (70)
第九节 肺脓肿 (19)	第二节 顽固性室性早搏 (74)
第十节 肺断型隐球菌病 (21)	第三节 顽固性阵发性室上性 心动过速 (78)
第十一节 肺曲菌病 (22)	第四节 难治性室性心动过速 ... (80)
第十二节 外源性过敏性肺炎 (23)	第五节 尖端扭转型室性心动 过速 (82)
第十三节 难治性呼吸衰竭 (25)	第六节 预激综合征合并心房纤颤 (83)
第十四节 肺性脑病 (28)	第七节 房室传导阻滞 (84)
第十五节 低渗性脑病 (30)	第八节 原发性室颤动 (85)
第十六节 成人呼吸窘迫综合征 (31)	第九节 病态窦房结综合征 (86)
第十七节 睡眠呼吸暂停综合征 (34)	第十节 阿—斯氏综合征 (88)
第十八节 非心源性肺水肿 (36)	第十一节 再灌注性心律失常 ... (90)
第十九节 肺动脉高压症 (37)	第十二节 顽固性风湿热 (91)
第二十节 急性肺栓塞 (39)	第十三节 顽固性高脂血症 (93)
第二十一节 慢性肺源性心脏病 (40)	第十四节 顽固性心绞痛 (95)
第二十二节 呼吸肌疲劳 (44)	第十五节 变异型心绞痛 (97)
第二十三节 原发性支气管癌 ... (46)	第十六节 急性心肌梗塞 (99)
第二十四节 转移性肺癌 (50)	第十七节 再发性急性心肌梗塞 (103)
第二十五节 恶性胸腔积液 (52)	第十八节 右心室心肌梗塞..... (106)
第二十六节 自发性气胸 (54)	第十九节 正后壁心肌梗塞..... (108)
第二十七节 自发性血气胸 (57)	
第二十八节 纵隔气肿 (58)	

第二十节 非冠状动脉粥样硬 化性心肌梗塞..... (109)	所致心律失常..... (151)
第二十一节 无症状性心肌缺血 (112)	第三章 消化疾病..... (153)
第二十二节 难治性休克..... (113)	第一节 顽固性呃逆..... (153)
第二十三节 心源性猝死..... (116)	第二节 食管贲门失弛缓症..... (156)
第二十四节 顽固性高血压..... (118)	第三节 慢性萎缩性胃炎..... (157)
第二十五节 高血压危象..... (121)	第四节 返流性胃炎..... (160)
第二十六节 高血压脑病..... (122)	第五节 难治性消化性溃疡..... (161)
第二十七节 老年性高血压..... (124)	第六节 急性出血性坏死 性肠炎..... (163)
第二十八节 顽固性感染性心 内膜炎..... (126)	第七节 难治性腹泻..... (164)
第二十九节 重症急性病毒性 心肌炎..... (127)	第八节 难治性溃疡性结肠炎 (166)
第三十节 心尖肥厚型心肌病 (128)	第九节 肠道易激综合征..... (168)
第三十一节 扩张型心肌病..... (129)	第十节 麻痹性肠梗阻..... (170)
第三十二节 老年钙化性心脏病 (131)	第十一节 顽固性腹水..... (171)
第三十三节 风湿性心脏病..... (132)	第十二节 原发性胆汁性肝 硬化..... (173)
第三十四节 妊娠合并心脏病 (134)	第十三节 慢性肝内胆汁淤积 (174)
第三十五节 恶性心包间皮瘤 (136)	第十四节 肝肾综合征..... (175)
第三十六节 心包填塞综合征 (138)	第十五节 暴发性肝衰竭..... (177)
第三十七节 Q-T 间期延长综 合征..... (139)	第十六节 难治性脂肪肝..... (178)
第三十八节 二尖瓣脱垂综合征 (140)	第十七节 原发性肝癌..... (179)
第三十九节 主动脉夹层动脉瘤 (142)	第十八节 Budd-chiari 综合征 (182)
第四十节 血栓闭塞性脉管炎 (143)	第十九节 门脉高压症..... (183)
第四十一节 多发性大动脉炎 (146)	第二十节 自发性细菌性腹膜炎 (186)
第四十二节 洋地黄中毒..... (148)	第二十一节 难治性胆道蛔虫症 (188)
第四十三节 抗心律失常药物	第二十二节 缺血性腹痛..... (189)
	第二十三节 抗生素相关性肠炎 (190)
	第二十四节 难治性胰腺炎..... (191)
	第二十五节 Zollinger-Ellison 综合征..... (194)
	第二十六节 功能性便秘..... (195)
	第二十七节 难治性上消化道

出血..... (196)	第二十一节 难治性原发性血小板
第二十八节 难治性下消化道	减少性紫癜..... (233)
出血..... (200)	第二十二节 血栓性血小板减
第二十九节 原发性残胃癌和	少性紫癜..... (234)
残胃再发癌..... (201)	第二十三节 血友病..... (236)
第四章 造血系疾病..... (205)	第二十四节 弥漫性血管内凝血
第一节 难治性营养性贫血..... (205)	 (238)
第二节 难治性再生障碍性贫血	第五章 泌尿系疾病..... (240)
..... (207)	第一节 难治性急性肾炎..... (240)
第三节 单纯红细胞再生障碍	第二节 急进性肾炎..... (241)
性贫血..... (208)	第三节 慢性肾盂肾炎..... (242)
第四节 骨髓增生异常综合征	第四节 返流性肾病..... (243)
..... (210)	第五节 慢性肾功能不全..... (244)
第五节 难治性自身免疫溶	第六节 膜性肾病..... (246)
血性贫血..... (211)	第七节 膜增生性肾小球肾炎
第六节 高铁血红蛋白血症..... (213)	 (247)
第七节 阵发性睡眠性血红	第八节 难治性肾病..... (248)
蛋白尿..... (214)	第九节 遗传性肾炎..... (249)
第八节 难治性粒细胞缺乏症	第十节 狼疮性肾炎..... (249)
..... (215)	第十一节 过敏性紫癜肾炎..... (251)
第九节 嗜酸性粒细胞增多症	第十二节 尿酸肾病..... (252)
..... (216)	第十三节 溶血性尿毒症综合征
第十节 难治性急性淋巴细胞	 (253)
白血病..... (217)	第十四节 肾淀粉样变性..... (254)
第十一节 难治性急性非淋巴	第十五节 肾结核..... (254)
细胞白血病..... (219)	第六章 内分泌与代谢性疾病..... (257)
第十二节 低增生性白血病..... (221)	第一节 下丘脑综合征..... (257)
第十三节 毛细胞白血病..... (222)	第二节 尿崩症..... (258)
第十四节 真性红细胞增多症	第三节 抗利尿激素分泌异常
..... (223)	综合征..... (259)
第十五节 骨髓纤维化症..... (225)	第四节 垂体前叶功能减退症
第十六节 非何杰金氏淋巴瘤	 (260)
..... (226)	第五节 肢端肥大症及巨人症
第十七节 多发性骨髓瘤..... (228)	 (263)
第十八节 恶性组织细胞病..... (229)	第六节 高泌乳素血症..... (264)
第十九节 赫一雪—柯氏病..... (230)	第七节 垂体卒中..... (266)
第二十节 难治性过敏性紫癜	第八节 甲状腺功能亢进症..... (267)
..... (231)	第九节 内分泌性突眼症..... (269)

第十节 甲状腺功能亢进危象 (271)	第六节 腔隙性脑梗塞..... (310)
第十一节 成人甲状腺功能 减退症..... (273)	第七节 多发性梗塞性痴呆..... (311)
第十二节 粘液性水肿昏迷..... (275)	第八节 分水岭脑梗塞..... (312)
第十三节 原发性甲状旁腺功 能亢进症..... (277)	第九节 脑出血..... (313)
第十四节 甲状旁腺功能减退症 (278)	第十节 出血性脑梗塞..... (315)
第十五节 皮质醇增多症..... (280)	第十一节 自发性蛛网膜下腔 出血..... (316)
第十六节 原发性醛固酮增多症 (282)	第十二节 脑血管痉挛..... (317)
第十七节 更年期综合征..... (283)	第十三节 隐球菌脑膜炎..... (319)
第十八节 肾上腺性变态综合征 (284)	第十四节 散发性脑炎..... (321)
第十九节 慢性肾上腺皮质 功能减退症..... (286)	第十五节 脑梅毒..... (323)
第二十节 嗜铬细胞瘤..... (287)	第十六节 急性脑功能衰竭..... (324)
第二十一节 低血糖症..... (289)	第十七节 脑疝..... (328)
第二十二节 胰岛素瘤..... (291)	第十八节 Wernicke 脑病..... (331)
第二十三节 胰岛素依赖型糖 尿病..... (291)	第十九节 重症肌无力..... (332)
第二十四节 非胰岛素依赖型 糖尿病..... (293)	第二十节 震颤麻痹..... (334)
第二十五节 糖尿病酮症酸中 毒..... (295)	第二十一节 进行性肌营养不 良症..... (338)
第二十六节 非酮症高渗性糖 尿病昏迷..... (297)	第二十二节 多发性硬化..... (339)
第二十七节 糖尿病乳酸性酸 中毒..... (299)	第二十三节 格林—巴利综合征 (340)
第二十八节 原发性痛风..... (300)	第二十四节 原发性直立性低 血压..... (342)
第二十九节 血卟啉病..... (302)	第二十五节 偏头痛..... (343)
第七章 神经精神疾病..... (304)	第二十六节 肝豆状核变性..... (345)
第一节 急性脊髓炎..... (304)	第二十七节 恶性症状群..... (346)
第二节 脊髓空洞症..... (305)	第二十八节 精神分裂症..... (347)
第三节 肌萎缩侧束硬化症..... (306)	第八章 水、电解质与酸碱紊乱 ... (350)
第四节 难治性癫痫..... (307)	第一节 水中毒..... (350)
第五节 抽动—秽语综合征..... (309)	第二节 顽固性低血钾症..... (352)
	第三节 高血钾症..... (354)
	第四节 低钠血症..... (355)
	第五节 高钠血症..... (357)
	第六节 低镁血症..... (359)
	第七节 高镁血症..... (360)
	第八节 高钙血症..... (361)
	第九节 低钙血症..... (363)
	第十节 代谢性酸中毒..... (365)

第十一节 代谢性碱中毒.....	(367)	第三节 重症病毒性肝炎.....	(392)
第十二节 混合性酸碱紊乱.....	(369)	第四节 慢性活动性肝炎.....	(394)
第九章 免疫与结缔组织疾病.....	(373)	第五节 重型流行性乙型脑炎	(395)
第一节 顽固性荨麻疹.....	(373)	第六节 重症流行性出血热.....	(397)
第二节 花粉症.....	(374)	第七节 重型麻疹.....	(398)
第三节 血清病.....	(375)	第八节 狂犬病.....	(399)
第四节 获得性免疫缺陷综合征	(375)	第九节 耐药性伤寒.....	(400)
第五节 系统性红斑狼疮.....	(376)	第十节 重型霍乱.....	(401)
第六节 类风湿性关节炎.....	(378)	第十一节 暴发型流行性脑膜炎	(402)
第七节 皮炎和多发性肌炎	(380)	第十二节 中毒型细菌性痢疾	(403)
第八节 硬皮病.....	(381)	第十三节 慢性布鲁氏菌病.....	(404)
第九节 结节性多动脉炎.....	(382)	第十四节 复治肺结核.....	(405)
第十节 白塞氏病.....	(383)	第十五节 慢性纤维空洞型肺结 核.....	(407)
第十一节 韦格内肉芽肿.....	(384)	第十六节 破伤风.....	(408)
第十二节 干燥综合征.....	(385)	第十七节 钩端螺旋体病.....	(409)
第十三节 结节性脂膜炎.....	(386)	第十八节 肺孢子虫病.....	(411)
第十四节 混合性结缔组织病	(387)	第十九节 深部霉菌病.....	(412)
第十五节 变应性亚败血症.....	(388)	第二十节 败血症.....	(413)
第十章 感染性疾病.....	(389)	第二十一节 莱姆病.....	(415)
第一节 感染性休克.....	(389)		
第二节 中毒性休克综合征.....	(391)		

第一章 呼吸疾病

第一节 难治性支气管哮喘

【病因】

难治性支气管哮喘(Refractory bronchial asthma,简称支喘)是指哮喘发作用常规治疗难以缓解的病人。其病因有外源性和内源性。外源性是吸入过敏原引起,内源性为植物神经功能失调,迷走神经较常人易于兴奋引起,两者均表现为支气管的高反应状态。

【诊断】

本病的诊断依据为:①典型间歇性发作哮喘的病情,并排除其他心肺疾患。②气道反应性测定阳性,如用乙酰甲胆碱、组织胺、或过敏原测定 PD_{20} -FEV₁ 阳性。

【治疗】

难治性哮喘均为用常规治疗无效者,无效病人中又分为临床症状较轻和重症两种。

(一)较轻者为不易缓解的慢性哮喘状态 由于常规治疗时药物难以维持有效血浓度,故不能有效地控制支气管痉挛,此种病人每日数次测 PEF_R 时,其最高和最低值常有 20% 以上的差别,为此其治疗首选长效制剂以维持有效血浓度,使症状处于缓解状态。长效制剂或非长效制剂维持有效的持续作用述于下:

1. 茶碱类药物:本药抑制磷酸二酯酶使细胞内 cAMP 增加而发生支气管舒张作

用,尚有兴奋呼吸中枢,增强膈肌收缩,稳定肥大细胞和抗过敏作用。有效血清浓度为 10~20 μ g/ml。而以 15 μ g/ml 为疗效佳、副作用少的理想值,谷值和峰值相差 50% 以上时,可缩短用药间歇,以保持有效血浓度。而血清浓度 >20 μ g/ml 时常产生心血管和中枢神经反应,包括心率增速、心律失常、头痛、不安、激惹等。由于静脉途径的起效快,如血内浓度过高,可引起脑血流量减少及脑组织氧分压降低,Yarnell 报道通常 >40 μ g/ml 时,因脑组织缺氧引起癫痫样发作,甚至死亡,且 >40 μ g/ml 可引起严重心律失常,故不宜大剂量应用。茶碱体内代谢 90% 在肝内生物转化,故肝病、充血性心衰病人的半衰期延长,如肝硬化者为 28.8 ± 14.3 h,而健康人 6.6 ± 2.1 h,此类病人剂量较大时更易引起毒副作用,故对不能监测血茶碱浓度者,一般病人每日剂量不超过 1g,肝病、充血性心衰病人不超过 0.5g 为宜。具体剂量可参照表 1—1。

表 1—1 氨茶碱的剂量

病人情况	氨 茶 碱	
	mg/kg/d	每日总剂量(mg)
非 吸 烟	0.5~0.7	900
吸 烟	0.9	1300
用西米替丁	0.3~0.4	600
肺 心 病	0.25~0.3	500
肝功能不全	0.2~0.25	400

我院也测定过氨茶碱的血内浓度,方法为口服 3d 后,第 4d 晨服药前(谷值)和服药后 2h(峰值)进行抽血测定,则 0.1g 日服 3 次的峰值 14.36 和谷值 8.43(均为

$\bar{x}$),并测定过长效茶碱 0.2g 日服 2 次,于服药第 3d 服药后 8h 测峰值,第 3d 晨服药前测谷值,峰值为 10.9,谷值为 9.65,可见氨茶碱 0.1g 日服 3 次达不到有效量,而 0.2g 日服 3 次才可达有效血浓度,长效片 0.2g 日服 2 次则夜间也可达有效血浓度。但急症应以静脉途径起效快,通常采用的标准方法为首剂 5~6mg/kg,于 30min 静注可使血浓度达 10 μ g/ml,然后 1mg/kg/d 滴速继续维持有效血浓度,例如 60kg 体重则首剂 300mg,然后以 720mg/12h,总量 18g/d,如支气管哮喘持续发作则 1440mg/h,无副作用时可连滴 2~3d,常可使病情缓解,但此量据 Kordasn 验证有 34%病人血浓度 >20 μ g/ml,10% >30 μ g/ml,故仍有不同程度毒副作用,在应用中仍要注意观察,及时减量或停用。茶碱新制剂 Enprofylline(3-丙基黄嘌呤),据目前报道是一种有效的支舒剂,无茶碱对神经系统的毒副作用,行动物试验未有癫痫样发作,致死量亦为茶碱的 2 倍,但 1988 年 Chapman 报道应用 Enprofylline 高剂量 2mg/kg 静注,继以 1mg/kg/h 静滴;和低剂量 1mg/kg 静注,继以 0.5mg/kg/h 静滴,并和氨茶碱 5mg/kg 静注,继以 0.5mg/kg/h 静滴,三者均静注 >20min,静滴为 160min,作比较,高剂量 Enprofylline 较氨茶碱的 PEF 和 FEV_{1.0} 有差异(各为 $P=0.008$ 及 0.004),而低剂量则无差异,而副作用(明显头痛、恶心等)Enprofylline 均较氨茶碱发生多,故对此药尚需研究。

氨茶碱通常可和其他支舒剂联用,如可和 β_2 -受体兴奋剂或异丙托品并用时使 cAMP 增强,或加大 cAMP/cGMP 比值,或三者并用,能使每种药物剂量减小,疗效提高,毒副作用减轻。

2. β_2 -受体兴奋剂:本药为非儿茶酚胺类药物,因此不被儿茶酚胺氧位甲基转移

酶(COMT)所灭活,故支舒作用持久,包括间羟异丙肾上腺素(Metaproterenol)、酚间羟异丙肾上腺素(Fenoterol)、间羟叔丁肾上腺素(Terbutaline)、羟甲叔丁肾上腺素(Albuterol,舒喘灵)及豚基叔丁肾上腺素(Carbuterol)。本药作用为兴奋平滑肌的 β_2 -受体,激活腺苷酸环化酶而使 ATP 转化为 cAMP,起到支舒作用。其较传统平喘的肾上腺能药物肾上腺素对心脏影响小,口服及吸入均有效。如 Albuterol 或 Terbutaline 口服用药于 15~30min 生效,达有效峰值为 2~4h,持续支舒 4~6h,如 Terbutaline 5mg 口服可增加 FEV_{1.0} 23%,而麻黄碱 25mg 口服仅增加 12%;但在吸入用药时,应注意微粒在 1~5 μ m 为好,6 μ m 以下可至末梢气管及肺泡,<20 μ m 可达细支气管,用时要在喷药时作深吸气,吸气后屏气 10sec 以便药物深入和沉积于下呼吸道,约 57%病人于 5min 内起效,峰值 30~90min,持续 4h。晚近有长期应用 Terbutaline 皮下注射治疗严重支喘者,取得良好疗效,但注射部位可有硬结,其余副作用很少。本药和色甘酸钠、茶碱一样能用于运动性哮喘的预防,但应用本药疗效快,在运动前吸入即可。长效 β_2 -受体兴奋剂商品名喘特灵,8mg 口服,1 次/12h,即可保持血内有效浓度。目前亦有疗效达 12h 的 β_2 -受体兴奋剂的吸入剂 Salmeterol,此药 12h 后 FEV_{1.0} 仍增高 70%以上,而通常舒喘灵 6h 即回到基线,为此 50 μ g,每 d2 次吸入即可控制昼夜发作的支气管哮喘,取得良好睡眠,同时吸入二丙酸氯地米松则起到减少副作用、增强抗炎作用,使其发挥更好疗效。

3. 抗胆碱制剂:由于本剂能引起细胞内 cGMP 减少,抑制分布于呼吸道平滑肌的胆碱能神经纤维的激惹,以及精神因素引起中枢神经所致的迷走神经兴奋,故适

用于呼吸道的易激惹状态和精神性哮喘 (Psychogenic asthma)。异丙托品为吸入于呼吸道局部生效而全身吸收量小的抗胆碱药物,吸入一个剂量(按压 1~2 下,每下 20 μ g),起效时间较 β_2 受体兴奋剂慢,3min 以内起效的占 50%,30min 以上起效的达 80%,支舒-最大有效峰值 1.5~2h,血清半衰期 3.2~3.8h。多用于预防发作,不用于急性期。异丙托品无阿托品的瞳孔调节障碍及年老病人尿潴留,亦无 β_2 兴奋剂引起手颤及心动过速的副作用。用同位素示踪观察证实对纤毛运动、粘液产生和-支气管清除率无影响。有报道应用长达 18 个月亦未见对支舒耐药及不正常的肝、肾、胰、血象改变。

异丙托品起效慢,故对支气管哮喘急性期需和起效快的 β_2 -受体兴奋剂吸入联用,两者联用可获速效和持续效果,且 PEFR 的增加较单用一种时明显。此外,异丙托品和激素、色甘酸钠吸入剂联用可增强疗效。

4. 色甘酸二钠:本药无直接舒张支气管平滑肌及对抗致喘介质的作用,而是抑制支气管粘膜肥大细胞的速发型过敏反应。在接触过敏原或运动前 15~60min 吸入则可防止哮喘发作。应用指征:①对肾上腺素和茶碱产生耐受使疗效反应差者;②病情需过频吸入支舒剂者;③对接触过敏原、职业、运动引起哮喘者的短程预防;④作为一种避免吸收的抗哮喘药物,如妊娠时防止药物损及胎儿;⑤生长期儿童需长期用药治疗者。但此药吸入时大部沉积于口腔、咽喉,到肺的仅 5%左右,故吸入时应加强吸入的浓度,使能到达下呼吸道以发生较好疗效,其血液半衰期约 100min,剂量 20mg,4 次/d,口服,对有适应症者长期应用可收到一定疗效。

色甘酸二钠有降低非特异性气道反应

性增强的作用,对理化刺激引起哮喘发作者可和异丙托品联用有协同作用。

5. 抗组织胺制剂:早已了解到致敏的肺可释放组织胺而引起支气管痉挛,这个环节应用抗组织胺制剂可消除。组织胺受体有 H_1 和 H_2 两型, H_1 受体激动时引起支气管痉挛,拮抗剂为苯海拉明、扑尔敏、异丙嗪、甲吡胺(Mepyramine)等。但这类药物的平喘疗效尚不能控制住重度哮喘,且剂量稍大则有明显抑制中枢神经的作用,故不适用于平喘。此外,曾提出酮替芬(Ketotifen)为 H_1 受体拮抗剂,有一定平喘疗效。近年知道此药尚能消除 β_2 -受体兴奋剂的耐药性,而提高 β_2 -兴奋剂的敏感性,且能抑制磷酸二酯酶,阻滞 Ca^{++} 细胞内流,和抑制介质释放作用,且对激素依赖的支气管哮喘有减少激素剂量的应用。因此酮替芬可用于多种原因并存的支气管哮喘。本药起效慢,1 月左右始见效,3 月后才达较好疗效,故可长年用药。常用剂量为 1mg,2~3 次/d,口服。有困倦、镇静作用,明显时可从小剂量开始,逐渐过渡到常规剂量。

酮替芬常不作为单独用药,因其起效慢,且单用疗效差,故仅作为联合用药,其可增强氨茶碱、 β_2 -受体兴奋剂、钙拮抗剂及激素的作用,对慢性或发作频繁的支气管哮喘和其它平喘药联用能收到良好疗效。

6. 钙通道阻滞剂:支气管平滑肌收缩,肥大细胞介质(组织胺、慢反应物质、白细胞三烯)的释放,粘液分泌及迷走神经兴奋均可使支气管哮喘发作,这些因素均和钙离子内流入细胞有关,故应用钙通道阻滞剂有平喘作用。此组药物包括硝苯吡啶、异搏定等,如舌下含化或口服硝苯吡啶 10~20mg 能对乙酰胆碱、组织胺和抗原吸入等引起的运动性、过敏性和理化激惹性哮喘起防治作用,并能加速腺苷酸环化酶的形

成,故有增强 β_2 -受体兴奋剂的支舒作用。但其对心血管的影响较呼吸道的作用强,故不作为支气管哮喘的常用药,因剂量小时支舒作用不明显,剂量大则有头痛、脸红,以及抑制窦房结、房室结的功能,故心功不全、房室传导阻滞、休克病人不能采用,但如哮喘同时合并冠心病、高血压、甲状腺机能亢进等不宜使用 β_2 -受体兴奋剂的病人则为适应症。为防止本药的全身副作用,目前推荐吸入途径给药。Ahmed 已观察到口服异搏定 160mg 不如吸入 20mg 预防过敏性哮喘发作的作用强。

7. 吸入给药:目前对支气管哮喘病人仍沿用口服药,为此提出我们的临床经验,即吸入途径给药。具体用法为轻至中度支气管哮喘发作的病人,采用单纯吸入给药即可保持病情缓解,对选用药物可按公式在用药前后进行判断:

$$\frac{\text{用后 PEFR} - \text{用前 PEFR}}{\text{用前 PEFR}} \times 100\%, \text{ 当 } >$$

20% 为可选用药。吸入的药物可按不同病因和病人对药物疗效反应情况选用和进行组合。如因理化刺激刺激支气管引起哮喘发作则以异丙托品为主;如为外源性过敏原引起则以色甘酸二钠为主;如原因未明的支气管哮喘则可吸入 β_2 -受体兴奋剂。但药物是否有效还与吸入的量和深度有关,能到达下呼吸道则清除率少,作用时间长。据 Laube 用 ^{99m}TC 吸入研究清除率和 $\text{FEV}_{1.0}$ 占预计值的百分比的相关性,观察到 $\text{FEV}_{1.0}$ 占预计值百分比越大则清除率百分比越小,两者呈线性负相关,相关系数为 -0.7673 , $P < 0.05$, 回归方程式为 $Y = -0.5442(X) + 51.54$ 。故可得知气道阻塞程度重时 $\text{FEV}_{1.0}$ 占预计值低,吸入药物常停留于口腔、咽喉部、或仅少许达较大气道,则易于清除使平喘作用小。故应以两种吸入药物先后组合应用,当第一种药物使

$\text{FEV}_{1.0}$ 有改善后再吸入第二种药物可以使吸入的部位较深,则清除率少,疗效乃增高,作用时间即可延长。故对难以缓解的发作,吸入药物应采用组合给药,常用 β_2 -受体兴奋剂和异丙托品相继吸入使起效快,疗效维持时间长,并有较单用 PEFR 量增加的良好作用,可用于各种原因致支气管反应性增高的病人;对外源性支气管哮喘发作时药物组合为相继吸入 β_2 -受体兴奋剂及色甘酸二钠,4 次/d,以增强色甘酸二钠吸入深度和量,使取得良好疗效;对运动性引起的支气管哮喘则色甘酸二钠、茶碱、 β_2 -受体兴奋剂均有作用,可联用。或采用 β_2 -受体兴奋剂和异搏定相继吸入,4 次/d;对慢性中等严重程度哮喘持续发作的病人亦可用 β_2 -受体兴奋剂和 BA 相继吸入,4 次/d,能起到收效快和持续有效的作用,为此目前有两种混合剂的商品——喘乐酮气雾剂,每按 1 下定量喷出 100 μg 舒喘灵、50 μg 二丙酸氯地米松,我们观察到病情持续者,每 d 4 次长期吸入给药可以代替口服用药,但在哮喘发作期或小气道阻塞时吸至下部气道的药物常不及 10%,故除组合给药外尚应适当提高吸入药量(可由按压 1 下增至 2~3 下)或给予 1% 肾上腺素 0.2ml 皮下注射 5min 后再行吸入平喘药,或先吸入喘宁碟(舒喘灵制剂有 200 μg 和 400 μg 二种)再吸入必酮碟,则常可收到理想疗效。对需较长期吸入 β_2 -受体兴奋剂者则可口服酮替芬以减少耐药性。

(二)重症者为严重的哮喘持续发作状态 此类病人大多均已用多种平喘剂未能控制症状,故均应该给予肾上腺皮质激素,其应用的适应症为:①长期应用皮质激素或激素依赖的病人;②哮喘持续重度发作,包括:神志不清;因发作引起严重衰竭、疲惫;二氧化碳潴留; $\text{FEV}_{1.0} < 0.5\text{L}$,或 $\text{VC} < 1\text{L}$,支舒药物反应欠佳者;并发气胸或纵

膈气肿。

皮质激素的作用:①抑制引起支气管平滑肌收缩的化学介质合成与释放;②增强儿茶酚胺反应,增加 β_2 -受体数目,增强cAMP活性;③抑制胆碱能系统、抑制cGMP合成;④直接松弛支气管平滑肌;⑤促使纤毛生成和增强纤毛清除功能,减少粘液生成;⑥抗炎。支气管哮喘主要发病机理有二,即支气管痉挛和支气管炎症。平喘药中仅有激素能阻止炎症发展和促使炎症消散,而常用的 β_2 -受体兴奋剂及抗胆碱剂对炎症无作用,虽然茶碱及色甘酸二钠可预防炎症的发生,但对已形成的炎症无作用,故激素为重症支气管哮喘的关键性治疗药物。在应用中对激素依赖者可每d3次给药,为减少对视丘—垂体—肾上腺系统(HPA)内源性功能的抑制,应逐渐过渡到晨一次给药,病情不太重者可隔日晨给药一次,并以中效的强的松、强的松龙为宜。目前有的医生因为病人夜间发作较重而采用长效的地塞米松等制剂均为不当。目前激素用量偏大,对此情况文献有些研究性报道,如Harf等静注甲基强的松龙30mg/m²和300mg/m²,每6h一次进行了临床和PEFR比较,结果两种剂量无明显差异;Tandk应用20mg和125mg甲基强的松龙静注,每6h1次,7d后比较证实两者无明显差异,故我们对发作持续的重症,采用甲基强的松龙0.8mg/kg,静脉给药,继以0.1mg/kg/h静滴(无甲基强的松龙时可用氢化可的松4mg/kg,继以0.5mg/kg/h),病情改善后可以口服强的松40mg/d,并渐减量,2周内停用,如需长期维持则可每d或隔d晨服一次维持。另法为甲基强的松龙20~30mg,每6h静脉给药,用1周后改为每晨强的松龙60mg2d,40mg2d,20mg1d,然后继以氨茶碱标准方法,临床观察疗效较为满意。长期或大剂量激素的应用对

HPA有抑制作用,故目前推荐吸入丙酸培氯米松(BA),以求使用小剂量起较显著作用和改善对HPA的影响,该药传统剂量为400 μ g/d,喷药必须同步深吸至下呼吸道才有效,为此目前有每次吸入BA100 μ g、200 μ g的必酮碟吸入器的商品,可保证吸入下呼吸道而生效。但以往较长时间应用激素或有小气道痰液阻塞,或并有过敏性鼻炎的病人,起效常需较高剂量500~600 μ g/d,此剂量可由肺或消化道吸收相当于口服强的松20mg,则可发生HPA的抑制。在强的松应用中的病人,应用BA时,常以口服吸入两者并用方式,因已口服激素6个月以上的病人,停药可造成病情加重,甚至死亡。此外,支气管痉挛及小气道阻塞时BA吸入常收不到应有疗效,故最初3~5d仍应并用较大剂量强的松以缓解症状、畅通气道(因BA吸入1~3d才起效,5~10d才发挥最大疗效)。病情控制后可将BA改为维持量1d吸1次,按压1下(100 μ g),此剂量应用数月至1年对HPA无影响,但应用时间长时要加强口腔护理,吸后用清水漱口,必要时用制霉菌素涂口腔,防止霉菌感染。对依赖激素者,由于长期应用可抑制肾上腺皮质功能和引起肥胖、白内障、肌病、骨质疏松、溃疡病出血、糖尿病、精神障碍等,为此需相应的将激素减量至停用,必要时用小剂量维持以减少这些副作用。激素较长期应用时需并用雷尼替丁防止溃疡病出血,维生素D及钙片防止股骨头坏死,及预防年老者发生全身骨质疏松等。对有激素副作用且小剂量难以维持的病人,可用Troleandomycin(一种大环内酯抗生素)影响甲基强的松龙的代谢,或用小剂量甲氨喋呤(MTX)替代强的松的抗炎作用而将激素减量或停用,MTX的用法为10mg,每周口服1次,待哮喘稳定缓解则渐减激素剂量,酌情完全停用或

改为维持量,在停用或减为维持量后 1~6 个月按病情停用 MTX。通常 MTX 是安全有效,但长期服用则有副作用,在 18 个月以上时恶心 20%、脱发 12%、皮疹 80%、胃炎 4%、转氨酶增高 48%。

激素抗炎作用不能用其它平喘药替代,但其起效缓慢,且初用时仅能有效于支气管哮喘的迟发反应(LAR),对早期反应(EAR)有效,故需和起效快的舒喘灵吸入剂并用,且两者有协同作用,1989 年 Heahtela 报道两者并用较单纯应用大剂量的舒喘灵更能有效的控制支气管哮喘。此外,激素亦应和茶碱等其他平喘药并用以增强疗效和缓解病情。

其他治疗可按病情需要同时给予,包括氧疗、控制呼吸道感染、保持气道通畅、调节水电解质及血气酸碱,以及必要时气管插管、机械通气等。

(陶仲为)

第二节 闭锁肺综合征

【病因】

闭锁肺综合征(Locked lung syndrome, LLS)系指支气管哮喘或喘息型慢性支气管炎病人之气道阻塞进行性加重而达到危急状态。这是因为支气管哮喘急性发作病人之支气管平滑肌痉挛、粘膜充血及水肿而致气道阻塞,此时若反复雾化吸入异丙基肾上腺素,可使小支气管粘膜的毛细血管扩张,粘膜充血肿胀,致气道变窄而加重通气困难,加之该药的中间代谢产物 3-甲氧基异丙基肾上腺素具有交感神经 β -受体阻滞作用,以及该药引起的通气血流比例进一步失调、支气管 β_2 -受体反应性减弱引起支气管收缩等均可导致 LLS。另外,粘稠的

粘液阻塞主支气管腔,或粘液栓广泛嵌塞细支气管亦可引起 LLS。心得安为 β -受体阻滞剂,若因纠正哮喘病人的心率过快而应用该药时,可使 β_2 -受体阻滞,支气管痉挛加重而诱发 LLS。

【症状与诊断】

LLS 的临床表现为哮喘发作病人发生气道阻塞时,喘憋症状突然恶化,端坐呼吸,重度紫绀,呼吸变慢,甚至呼吸停止,大汗,心率增速,常超过 150 次/min,可有心律紊乱及血压下降。此时病人胸廓显著膨隆,空气进出气道减少,因而双肺呼吸音减低,甚至消失。血气分析可有 PaO_2 下降, PaCO_2 升高,并有酸碱紊乱。心电图检查可示肺型 P 波,X 线示双肺透光度增强,吸气和呼气时无明显差异。

根据哮喘病人在反复雾化吸入异丙基肾上腺素或应用心得安之后,或有大量粘稠痰不易咳出时,症状突然恶化,且经常规平喘治疗效果不佳时应考虑 LLS。但应注意与单纯的哮喘持续状态及自发性气胸相鉴别,前者多为逐渐发生,且应用平喘药等治疗有效;后者则应进行详细体检,必要时行 X 线检查以排除之。

【治疗】

本征一经确诊,应立即作相应治疗,首先停用异丙基肾上腺素或心得安,有大量分泌物存在或有广泛的粘液栓堵塞小气道时应反复吸痰,或经纤维支气管镜作治疗性支气管灌洗以改善通气,亦可将痰易净等药物送入气道,使粘液松解,但应严格掌握适应症。应避免使用一切镇静药,如吗啡或巴比妥类药物。

LLS 轻者可立即高流量吸氧,给予大剂量肾上腺皮质激素(如氢化可的松或地塞米松)和氨茶碱静滴,同时给予适量补液和溶酶剂,以纠正脱水和溶解支气管内的粘液栓,还应注意补充电解质及碱性液体,

以纠正电解质及酸碱紊乱。我们体会,对意识清楚者,可予以反复拍背,以协助排痰,减轻气道阻塞。对重症病人或发生高碳酸血症时,应进行气管插管或气管切开,机械通气或人工辅助呼吸,但应注意缓慢降低二氧化碳张力,以免在纠正二氧化碳潴留引起的呼吸性酸中毒时并发碱中毒。此时还有利于吸痰、吸氧及气管内给药。

若本征诊断正确,治疗及时,多数病人症状可以缓解,少数可因心律紊乱、心功能不全、呼吸衰竭及窒息而死亡。

(张心中)

第三节 妊娠合并支气管哮喘

妊娠合并支气管哮喘(简称哮喘)的发生率约为 0.4~1.3%,其中 0.05~0.2% 的孕妇出现严重的哮喘发作或哮喘持续状态。由于妊娠是一个复杂的生理过程,其与哮喘之间相互产生影响,加之某些平喘药物对胎儿、妊娠及分娩均可产生一些不良作用,故应引起高度重视。

【病因】

(一)妊娠对哮喘病情的影响 大约 1/3 改善,1/3 不变,1/3 恶化。前者原因为:①妊娠第二、三期黄体酮浓度增高,其可使支气管平滑肌松弛;②妊娠后期游离肾上腺皮质激素(激素)明显增加,同时随着胎儿的发育,胎儿亦分泌激素,故孕妇血浆中激素增多而有利于哮喘病情的缓解;③尿和血浆中环磷酸腺苷(cAMP)增加,可使 cAMP/环磷酸鸟苷(cGMP)比值提高,从而抑制过敏介质的合成与释放;④妊娠时血浆中组织胺酶活性增强,并且胎盘亦能产生组织胺酶,使组织胺的灭活能量增强。

(二)妊娠引起哮喘恶化的原因 ①机械性因素:随着子宫增大横膈逐渐升高,胸廓横径增大,可致残气量及功能残气量明显降低,通气和氧耗增加;妊娠后期可有弥散功能下降。②孕酮含量明显增加,可提高呼吸中枢对 CO_2 的敏感性,导致过度通气,甚至呼碱;雌激素、cGMP、前列腺素(PG) $\text{F}_{2\alpha}$ 增高可引起支气管平滑肌痉挛。③胎儿及胎盘产生一种易感物质而导致 IgE 升高。总之,妊娠对哮喘的影响十分复杂,且并非固定不变,主要决定于各种激素的含量及支气管平滑肌对这些激素的反应性。

(三)哮喘对孕母及胎儿的影响 据报道,哮喘孕母发生先兆子痫、早产及围产期死亡率增加。Bahna 等报告 38 例次妊娠合并哮喘,发现孕母剧吐、阴道出血、妊高征等发生率较正常孕妇增加 2 倍,围产期病死率约可增加 2 倍。哮喘对胎儿的最大危害是低氧血症和呼吸性碱中毒,后者尤为重要,这是因为过度通气的机械作用以及低碳酸血症时子宫动脉的收缩,使子宫血流减少之故;另外,孕母血液 pH 值增高,增加了血红蛋白对氧的亲合力,亦可减少胎儿的供氧。综合文献报告,哮喘孕母的新生儿低氧血症发生率、低体重儿及新生儿死亡率较正常产妇为高。

【治疗】

妊娠合并哮喘的治疗目的主要是为了控制哮喘发作,确保孕母健康,同时尚需尽量避免药物对胎儿、妊娠和分娩所带来的不良影响,确保胎儿的安全和分娩顺利进行。现将具体措施分述如下。

(一)哮喘急性发作期的处理

1. 氧疗:当 $\text{PaO}_2 < 7.6 \text{ kPa}$ 时应给予吸氧,经鼻导管、鼻塞或 Venturi 面罩以 2~3L/min 给氧,使 PaO_2 维持在 9.31~10.64 kPa,若病情继续恶化,或发展成为呼吸衰竭时应尽早考虑辅助呼吸。