

第一章

循环系统疾病

第一节 起搏综合征

【概述】

起搏综合征 (the pacemaker syndrome) 是心脏安装起搏器后心室起搏时由于血流动力学及电生理学方面的异常而引起的一组临床表现。起搏后出现的神经症状、低心排出量和充血性心力衰竭的表现为本综合征的特征。心脏起搏器应用于临床已 30 余年, 它不仅可用来治疗缓慢心律失常, 同时也用于治疗快速心律失常。30 多年来, 无论是起搏器的性能、质量, 还是应用指征, 都发生了很大的变化。目前, 在我国以应用心室按需型起搏器为主。1969 年 Mistsul 等首次报道了安装心脏起搏器的病人在心室起搏后不能忍受起搏的病例, 并称之为起搏综合征。1979 年 Hoss 及 Strait 对起搏综合征进行了血流动力学及血管造影的观察, 从而对起搏综合征的发生机制、病理生理改变、预防及治疗获得了全面的认识。同年, Erbel 首次将其定名为起搏综合征。1982 年 Cohen 及 Frank 观察了安装起搏器的 260 例患者, 有 30 例在起搏后出现晕厥、失神、休克及充血性心力衰竭。近年来, 又有报道安装心室起搏器的患者在起搏早期出现起搏综合征的症状。总之, 随着医疗水平的提高, 起搏器的应用越来越广泛, 起搏综合征也越来越引起人们的重视。

【病因及发病机理】

导致起搏综合征发生的因素比较复杂, 而且是综合性的。在发病机理上可分为与心

室起搏直接相关的血流动力学障碍，及间接的异常性电生理改变而造成的血流动力学障碍。

一、心室起搏的直接血流动力学影响

（一）房室收缩的顺序性改变对血流动力学的影响

在安静的条件下发生房室收缩分离时，若心房收缩发生在心室收缩之前的适当时限，动脉血压仍可保持正常，心室舒张末期压力也较正常。在心室起搏时，心室收缩发生在心房收缩之前或同时收缩，右房及肺毛嵌压上升在安静条件下心排出量更多地依赖房室收缩的顺序性，房室的协调收缩可明显地增加每搏输出量。有些研究比较了窦性心律、心房起搏和室性自搏、心房纤颤及心室起搏时的心排出量，结果表明在休息时窦性心律、心房起搏较心房纤颤及心室起搏的心排出量增加 10%~35%，当 P-R 间期在生理范围内时，心排血量的增加幅度最大。心室起搏导致心排血量下降，对机体重要脏器的血液供应减少，导致头昏、眩晕等起搏综合征的发生。房室非同步收缩，引起的二尖瓣或三尖瓣血液回流，也可能成为起搏综合征的促发因素。

（二）心室激动过程的异常及其对血液动力学的影响

不正常的心室除极方式可导致心室收缩无力。右室起搏表现为左束支传导阻滞的心室激动过程。双腔起搏的房室激动过程接近于正常的心脏激动过程。而心室起搏，特别是有逆行 A-V 传导时，由于激动过程的反常可造成血流动力学方面的障碍。

（三）异常生理适应性的改变及其对血液动力学的影响

在心功能稳定的情况下，心房收缩时丧失可部分地或全部被适应机制所代偿而仍保持良好的循环状态。心室起搏后，由于房室收缩的不同步，可使心房扩张、压力升高，继而发生反射性的周围血管阻力下降，导致低血压状态。

二、异常电生理现象的影响及其对血液动力学的影响

在应用心室起搏器后不久即发现逆行 A-V 传导这一不正常的电生理学现象。逆行 A-V 传导是造成严重血流动力学障碍的机理。多数病人在安装心室起搏器后，虽有明确的逆行 P 波，但并无血流动力学障碍的临床表现，而有些病人则可表现严重的临床症状。出现逆行 A-V 传导后，心房不是在舒张末期加速心室的充盈，而是在房室瓣关闭的情况下有规律地将血流排至肺及腔静脉系统，从而引起左房及肺毛细血管嵌压的明显上升，临床上表现为明显的低心排出量甚至晕厥现象。逆行 A-V 传导造成的严重血流动力学障碍大于心房纤颤及房室分离造成的影响，因此，逆行 A-V 传导的存在是心室起搏后导致起搏综合征的重要原因之一。

【临床表现】

起搏综合征患者的临床表现有很大差异。主要是由于心房排血功能下降和（或）血液自心室向心房返流，部分患者心排血量可降低 20%~30%，或逆行房室传导引起心房压增高，患者可出现头晕、头胀、心悸、乏力、胸闷、呼吸困难、面赤、出冷汗，甚至晕厥。体检可发现动脉压下降，脉压差减小，肺部可闻及湿啰音，心脏浊音界扩大，心率不齐，心前区可闻及收缩期杂音，重者可出现心功能不全患者的表现如双下肢水肿、肺淤血等。心电图可表现为室性早搏、反复心率或折返性心率失常等。

【诊断】

起搏综合征的诊断主要是根据临床表现，但有一个重要的前提，即症状必须是在安装起搏器后出现的，或安装起搏器后症状未减轻反而加重而起搏器功能正常的。当安装起搏器后出现晕厥（起搏前无晕厥或晕厥的发生不及起搏后频繁），但心率（起搏频率）并不缓慢，起搏器功能正常，或安装起搏器后出现充血性心力衰竭的表现时，应进一步进行必要的电生理及血流动力学方面的检查，以明确诊断。

心室起搏后出现逆行 A-V 传导同时出现症状，而停止起搏或改为房室顺序起搏或心房起搏（无 A-V 传导阻滞时）后症状消失，则可确诊为起搏综合征。

心导管检查对起搏综合征的诊断很有价值。若在心室起搏时动脉压下降大于 2.66~3.99 kPa (20~30 mmHg)，肺毛细血管嵌压及右房内压明显上升，大于 2.66 kPa，同时出现症状，则可诊断为起搏综合征。

【治疗及预防】

一旦起搏综合征的诊断明确，在条件允许的情况下，应将心室按需起搏改为心房起搏或双腔起搏，以保持房室收缩的正常顺序及心房排水作用。

在装入起搏器前，起搏综合征是否会发生，是难以预料的。由于起搏综合征多发生在 A-V 传导异常的心脏病人中，因此，在装入心室起搏器前应对病人进行必要的电生理及血流动力学检查。电生理学检查主要观察心室起搏后有无逆行 A-V 传导，同时测定肺毛细血管嵌压及主动脉压。若有逆行 A-V 传导，同时肺毛细血管嵌压上升大于 2.66 kPa (20 mmHg)，动脉压下降大于 2.66~3.99 kPa (20~30 mmHg)，则应试行心房起搏。若心房起搏后动脉压及肺毛细血管嵌压正常，则应将选择心室起搏型起搏器改为选择安装心房起搏或房室顺序起搏型起搏器。

主要参考文献

- 1 Mistul, et al. Association for the Advancement of Medical Instrumentation 1969, 29~33
- 2 Hass J H, Strait G B. Am J Cardiol 1974, 33: 295
- 3 Chen S I, Frank H A. Chest 1982, 81: 51

第二节 X 综合征

【概述】

X 综合征 (X-syndrome) 是指原因不明的发作性心肌缺血，临床表现为典型劳力型心绞痛而冠脉造影显示冠状动脉正常的一组综合征。

对本病最初的描述见于 1967 年 Likoff 等的报道。由于对其病因、发病机理及病理变化

缺乏了解，故 1973 年，Kemp 首先将此病命名为 X 综合征。1985 年，Cannon 等对本病进行了较深入的研究，通过热稀释法测定休息和活动时大静脉血流量发现，活动诱发典型胸痛的患者，大静脉血流量的增加和冠状动脉阻力的降低均明显少于未诱发胸痛的患者，静脉注射麦角新碱后上述改变更加明显，而冠状动脉造影并未显示任何冠状动脉痉挛的征象，表明这类患者主要是由于小冠状动脉储备降低或收缩而导致的心肌缺血。故以“微血管性心绞痛”命名之。近几年来，对本病的研究不断深入，有人发现部分病人心绞痛发作与高胰岛素血症引起的微血管动脉功能障碍有关。因此，也有人称本征为“高胰岛素血症及微血管性心绞痛”。但由于有关此综合征的许多问题尚未明了，大多数学者仍沿用“X 综合征”这一诊断名称。十多年来，通过许多学者的努力，对于 X 综合征的研究已取得了很多进展，但许多互相矛盾的发现和结论促使人们相信，X 综合征很可能是由多种疾病即 X_1 、 X_2 、 X_3 ……综合征所组成的，这些病变至少包括冠状微血管功能异常、早期心肌病、心脏痛觉感觉异常、原发或继发性平滑肌强力异常、胰岛素抵抗等。随着研究方法的不断改进和完善，人们必将最终揭示这一综合征的本质，从而摒弃多年的未知数——X。

【病因及发病机理】

到目前为止，X 综合征的病因与发病机理仍未能完全阐明，但已经发现许多因素与此病的发生有关系。

一、冠脉扩张能力降低

Mammohamsingn 等研究表明，X 综合征患者既无冠脉痉挛的依据存在，冠脉造影又看不到令人信服的小血管闭塞性疾病的存在。虽左室造影及心腔内压均在正常范围内，但病人在等容运动时，可出现左室环状纤维缩短率增加、EF 值降低、左室功能异常等改变。另外还发现，病人的冠脉扩张能力明显下降，其原因是否与心肌收缩时心腔内压对心肌血管的挤压作用增加有关。Cannon 等研究发现，该综合征患者心肌产生的乳酸盐异常增高。因而认为，冠状动脉扩张能力的降低可能是由于心肌代谢异常所致。在诸多因素中，冠脉扩张能力或冠脉血流储备能力的降低，可能是 X 综合征最为重要的病因。

二、心肌缺血导致腺苷分泌增多

Maseri 指出，在冠状动脉分支中，位于运输动脉与小动脉之间的管径为 $100 \sim 400 \mu\text{m}$ 的小动脉，由于局部缺乏血流介导的内皮衍生松弛因子，异常的神经刺激或血管平滑肌对微血管刺激的高度敏感而出现呈片状分布的异常收缩，远端局部心肌组织因缺血而释放腺苷增多。腺苷是一种致痛性物质，作用于传入神经而引起胸痛，同时使受代谢调节的小动脉扩张，管腔内压降低，前小动脉与小动脉分支处进一步缩窄，心肌组织间腺苷浓度进一步升高，从而导致持续性胸痛。这一机制可较全面地解释 X 综合征为何胸痛症状较重而心肌缺血和左室功能受损较轻。前小动脉受累较广泛者，临床检查可有冠脉血流储备力降低或心肌缺血。反之，前小动脉受累较局限者，虽有胸痛症状，但客观检查无阳性发现。

【病理改变】

由于技术上和统计学上的困难，到目前为止，尚未能清楚地观察到 40~200 μm 之间血管的超微结构。因此，对 X 综合征患者的微血管、小动脉、小静脉系统的超微结构及病理组织学特征亦了解甚少。Ophark 等对 X 综合征患者进行左室心肌活检研究发现，光镜下心肌及小血管系统无明显病理改变，电镜下可看到有线粒体肿胀、髓磷脂样物沉积。

【临床表现】

由于疾病定义和诊断标准的不一，X 综合征的临床表现十分复杂。

X 综合征以发作性胸痛为主要临床表现，其特征可按以下四个方面概括。

1. 疼痛的部位：主要在胸骨后及心前区，有手掌大小范围，甚至横贯前胸。界限不很清楚，疼痛常放射至左臂内侧。

2. 疼痛的性质：胸痛常有压迫、发闷或紧缩感，也可有烧灼感，不尖锐，但很难受。

3. 疼痛的诱因：发作常由体力活动或情绪激动（如愤怒、焦急等）所激发，少数患者的症状不典型，胸痛无明显诱因。Bugiardini 等以 48 h Holter 监测 28 例病人发现，其心绞痛绝大多数发生在上午 8 点至下午 4 点之间，无一例发生在睡眠中，且诱因多与运动或轻微体力活动有关，部分病人的心绞痛还与日常脑力劳动有关，如谈话、阅读或看电视等。

4. 疼痛持续时间及其缓解：X 综合征胸痛的一个突出特点是持续时间较长，常常在 30 min 以上，且对硝酸甘油、钙阻滞剂反应不一，有时 β -阻滞剂可使其缓解。发作可以几天或几个星期一次，或一天内多次。

一般 X 综合征患者无异常体征。

【实验室及其他检查】

1. 心电图检查

(1) 胸痛发作时心电图。应尽量争取在胸痛发作时作心电图检查，绝大多数 X 综合征患者，发作时的心电图上可出现暂时性心肌缺血引起的 ST 段移位，ST 段压低，常在 1 mm 以上，发作缓解后恢复，有时可出现 T 波的改变。

(2) 运动试验。运动可增加心脏负担，诱发心肌缺血。运动实验方式主要有两种：

双位二阶梯运动（Master 试验）；踏板和蹬车运动。许多学者强调应将心电图运动试验阳性（即 ST 段下移大于 1 mm）作为检测 X 综合征心肌缺血的一个客观指标。但近年来有人报道，有胸痛而冠脉造影正常的患者中，运动试验阳性的发病率仅有 20%，这可能与 X 综合征目前的诊断标准不一有关。

2. 冠状动脉造影：用特别的心导管经股动脉或右肱动脉送入主动脉根部，分别插入左、右冠状动脉口，注入少量造影剂。这种选择性冠状动脉造影可使左、右冠状动脉及其主要分支得到清楚的显影。有典型心绞痛而冠脉造影正常，应考虑 X 综合征。

3. 放射性核素检查：许多放射性核素如²⁰¹钼在心肌里的分布与局部血流成正比。据 Maseri 报告，心肌钼闪烁照相显示的灌注缺损区域，与心绞痛发作时心电图记录到的 ST 段变化部位有很好的相关性。Tweddel 对 100 例冠状动脉造影完全正常，能做运动²⁰¹钼扫描检查的患者，进行²⁰¹钼闪烁扫描显像，结果有 98 例出现不同程度的异常心肌灌注缺损，且与运动耐受性无明显相关。目前，许多学者认为，运动²⁰¹钼闪烁扫描是诊断微血管心绞痛非常敏感的检查，建议对冠状微血管灌注减少的 X 综合征患者，在进行冠状动脉造影检查之前，最好先做运动²⁰¹钼扫描检查。

4. 心肌活检：Ophark 等对 X 综合征患者进行左室心肌活检研究发现，光镜下心肌及小血管系统无明显病理改变，但电镜下则可看到有线粒体肿胀，髓磷脂样物沉积。

【诊断及鉴别诊断】

一、诊断

(一) 病史

X 综合征是以胸痛症状为主要表现，故诊断依据主要为病史中心绞痛的特点，包括胸痛的性质、部位，尤其是在一定条件下易诱发的发作特点。诊断 X 综合征时，必须排除常见的心脏疾病（如冠心病、高血压性心脏病、瓣膜性心脏病、心肌病、先天性心脏病）和其他已知病因的心脏病以及其他系统疾病伴有心脏病变的疾病。

(二) 实验室及其他检查

1. 心电图：如能获得心肌缺血的客观依据，诊断就更明确，对症状不典型者意义特别大。X 综合征发作时心电图上 ST 段的移位（压低），即能提供这种依据，对难于在发作中及时测心电图的病例，如无禁忌症可做运动试验。心电图运动试验阳性，也能提示心肌缺血。

2. 放射性核素检查：本试验需要特殊设备和技术。如 SPECT，可显示心肌灌注缺损。

3. 冠状动脉造影：对有典型心绞痛而冠脉造影正常者，可诊断为 X 综合征。

二、鉴别诊断

X 综合征的诊断有三个依据：有典型的劳力型心绞痛；冠脉造影正常，但心电图运动试验阳性（ST 段下移 $> 1 \text{ mm}$ ）；排除其他心脏病。应与下列疾病进行鉴别。

1. 自发性或变异型心绞痛：X 综合征与自发性心绞痛的主要不同点在于：前者心绞痛发生在活动或运动中，而后者发生在静息状态下；前者心绞痛发作时，心电图表现为 ST 段压低，而后者表现为 ST 段抬高；前者对钙拮抗剂反应不一，而后者则表现为一致性地冠脉扩张；前者应用 β -阻滞剂有效，而后者则可能使心绞痛加剧。

2. 劳累性心绞痛：X 综合征与劳累性心绞痛的主要不同点在于：前者多发生于中年女性，后者多发生于老年人；前者心绞痛持续时间较长，大于 30 min，对硝酸甘油反应不一，后者心绞痛持续时间较短，休息或含用硝酸甘油可缓解；前者麦角新碱试验阴性，后者麦角新碱试验阳性；前者冠脉造影正常，后者可见冠脉痉挛或狭窄。

3. 急性心包炎：尤其是急性非特异性心包炎可有剧烈而持久的心前区疼痛。但心包炎的疼痛与发热同时存在，呼吸和咳嗽时加重，早期即有心包摩擦音，心包摩擦音和

疼痛在心包腔出现渗液时消失。心电图除 aVR 外，其余导联均有 ST 段弓背向下的抬高，T 波倒置。

4. 胆囊疾患：胆 - 心综合征是由胆囊疾患所导致，高脂饮食为其诱因，病变胆囊切除后，心绞痛可消失；X 综合征发作时用 β - 阻断剂可缓解症状。

5. 低血糖症：低血糖症是血葡萄糖（简称血糖）浓度低于正常时的一种临床现象。低血糖时，交感神经和肾上腺髓质对其反应为释放多量的肾上腺素，引起心率增快、血压升高等交感神经兴奋症状。交感神经兴奋，可增加心肌氧耗量，引发心绞痛。与 X 综合征不同的是：低血糖症多发于凌晨或餐前，饮用甜食或静注 50% 葡萄糖液 40~ 后，心绞痛会逐渐缓解，用 β - 阻滞剂无效，甚或加重病情。X 综合征多发生于白天，体力活动或情绪激动是其诱因， β - 阻滞剂可缓解心绞痛。

除上述外，X 综合征还应与急性心肌梗塞、心肌瓣膜病变、心肌病、特发性二尖瓣脱垂综合征、心神经官能症等疾病鉴别。一般通过详细追问病史、体检以及心电图、超声心动图等检查，不难鉴别。

【治疗】

从理论上讲，异搏停既可扩张冠脉血管，增加心肌血流量，又可减慢心率，改善心肌氧的供需关系。但 Bugiarudini 等对 X 综合征患者应用异搏停和心得安进行对比研究发现，用异搏停组病人虽缺血发作次数有所减少（减少 15%~30%），但与心得安组比较，心得安不仅可明显减少心肌缺血发作次数（减少 50% 以上），且可以使发作持续时间也明显缩短，两组差别非常显著。

目前一致的观点认为，X 综合征患者心肌缺血发作与交感神经活性改变有关，因而主张， β - 阻滞剂应为 X 综合征的首选药物。如心得安、氨酰心安、心得平、醋丁酰心安等。 β - 阻滞剂主要通过阻断 β 受体使心率减慢，心肌张力降低，以降低心肌耗氧量，提高冠脉储备能力，进而控制心绞痛发作。

常用的药物有：心得安，10~20 mg，一日 3 次；氨酰心安，25~50 mg，一日 3 次。

主要副作用为负性肌力作用。合并有显著的窦性心动过速、房室传导阻滞、低血压和支气管哮喘的 X 综合征患者禁用。

近来有人报道，应用硝酸异山梨醇酯、硝苯地平、阿司匹林等治疗 6 例 X 综合征患者，例病情明显好转。也有人报道，X 综合征患者静滴腺苷拮抗剂——氨茶碱可减轻症状和缺血性 ST 段改变。

【预后】

X 综合征一般预后较好。据 Kemp 等对 200 例患者 6 年的长期随访，半数以上未经特殊治疗症状逐渐改善，按寿命表法计算的病死率并不比性别 - 年龄配对的保险统计资料高。近来 Romeo 对 30 例 X 综合征患者进行了长达 60 ± 8 个月的随访，发现 20 例胸痛病人呈现临床稳定或改善，1 例出现明确的高血压，1 例出现进行性加重的左室功能低下和室内传导阻滞。迄今为止，国内外报道尚未发现该类病人有发生心肌梗塞或死于

该病者。有人认为，它可能是心肌病的早期阶段，但由于缺乏长期的随访资料，该病最终是否会发展为心肌病，目前尚缺乏充分的依据。

主要参考文献

- 1 Mammohamsingn P, et al. Am Heart J 1975, 90: 555
- 2 Braunwald E. New Engl J Med 1982, 307: 1618
- 3 Cannon R O, et al. JACC 1983, 1: 1359
- 4 Cannon R O, et al. Am J, Cardid 1985, 55: 508
- 5 Bugiardini R, et al. Ibid 1989, 63: 286
- 6 Maseri A, et al. JACC 1991, 17: 499
- 7 Maseri A, Crea F, Kaski J C, Crake T. JACC 1991, 17: 499
- 8 Cannon R O, Camici P G, Epstein S E. Circulation 1992, 85: 883
- 9 Romeo F, et al. A M. T. Cardiol 1993, 71 (8) 669~673

第三节 Lyme 心肌炎

【概述】

Lyme 病是由 Burgdorferi 疏螺旋体属 (Borrelia) 螺旋体所引起，通过 Pammini 硬蜱属 (Ixodes) 鹿虱 (Deertick) 传播的疾病。Lyme 心肌炎是 Lyme 病的一个重要并发症，它的一个重要特征是可逆性、不同程度的心脏传导阻滞。Lyme 病 1976 年被认识并命名，主要在美国西部地区流行，近年来，前苏联、中国、日本也有类似病例的报道。

【病因及发病机理】

目前认为 Lyme 病与自身免疫反应有关。人被蜱叮咬后，螺旋体进入皮肤并在局部扩散，引起游走性红斑，感染数天到数周后，Lyme 病螺旋体通过血液或淋巴播散到身体的许多部位，并在血中增殖几倍，引起相应组织、器官的病变。最近人们发现，Lyme 病患者血清中 IgM、IgG 为阳性，所有感染的组织都表现为淋巴细胞和大量浆细胞浸润，早期浸润的浆细胞体积大，类似斯特思伯格-里德细胞。在许多器官中可见到血管堵塞，提示螺旋体或免疫复合物可存在于血管周围。心内膜心肌活检证明，血管周围淋巴细胞浸润，亦可见螺旋体存在。有人对 380 例 Lyme 病患者，进行人白细胞抗原系统研究，发现 HLA-DR₄ 增高。因此认为，螺旋体可能触发了具有自身反应的免疫反应，从而导致 Lyme 病的发生。

【临床表现】

Lyme 心肌炎发生在感染晚期，心肌炎的发生时期平均在起病后 4~8 周，发病率

为 4%~10%。

（一）传导系统障碍

房室传导阻滞是 Lyme 心肌炎最常见的临床表现，Steere 等首先报道，Lyme 心肌炎患者出现房室（AV）传导阻滞，可发生 I 度和 II 度 AV 阻滞，1/2 的病人可出现高度或完全性房室传导阻滞。传导阻滞部位常发生在 AV 结或其上，持续时间短，多数病例 3~7 天内传导阻滞消失，少数病人可持续 2 周，I 度 AV 阻滞可持续数周，也可发生在希氏束下部阻滞。1976~1979 年，全世界报道的 52 例 Lyme 心肌炎患者中，有 45 例（占 87%）证实有房室传导阻滞，其中 28 例为完全性或高度房室传导阻滞，并几乎都有症状。在高度或完全性房室传导阻滞病例中，有 9 例逸搏心律的 QRS 波群时限 $> 0.12\text{ s}$ ，7 例逸搏心律 $< 40\text{ 次/min}$ ，4 例有左或右束支传导阻滞，2 例有短暂性左束支传导阻滞，1 例间歇性右束支传导阻滞，提示房室交界区、心室传导系统均受影响。有人对 9 例 Lyme 心肌炎患者作电生理研究，结果发现 8 例房室传导阻滞水平在希氏束以上，另 1 例阻滞水平在希氏束以下，3 例并有窦房结功能减退。

1986 年，美国和法国首先报道了 Lyme 心肌炎患者窦房结功能异常。之后，新英格兰医学杂志报道了一例 37 岁男患者，呈现嗜睡，完全性房室传导阻滞，室性自搏心律 40 次/min 和窦性心率 100 次/min ，在安置临时起搏器时测定窦房结功能恢复时间延长。

（二）心肌和心包炎症

非特异性 T 波低平或倒置，ST 段压低，是此病的第一个发现。放射性同位素造影发现，轻度的收缩功能异常提示心肌炎或心肌心包炎。 $^{67}\text{ 铯}$ 闪烁扫描证实，左室摄取同位素提示局灶性心肌炎。此病患者尸检和心肌活检，在心肌中发现螺旋体和淋巴浆细胞性心包炎。1990 年有人报告，从 1 例 54 岁男性扩张型心肌病的心肌中分离出 Burgdorferi 螺旋体。

（三）心律失常

Lyme 心肌炎患者可出现房颤，其原因可能是心包炎造成的。Stanek 等报告的病人，有室上性心律失常和复杂性室性异位搏动，包括非持续性窦性心动过速。

【实验室检查】

1 血清学检查：Lyme 病患者血清学检查发现，在游走性红斑出现的 2~4 周内，IgM 可为阳性，高峰出现在 3~6 周，6~8 周 IgG 通常为阳性。

2. 脑脊液检查：在 Lyme 病脑膜炎患者，脑脊液淋巴细胞增多，细胞数在 $100 \times 10^6/\text{L}$ ($100/\text{mm}^3$) 以上，蛋白质常增加，但糖正常。脑脊液培养可发现螺旋体生长。在脑脊液浓缩液中，可找到对螺旋体抗原起反应的单核细胞。

3. 免疫学检查：有人用细胞介导免疫试验证明，起病初期的免疫反应是 T 细胞免疫，但阳性度较低。抑制细胞活动的自然杀伤细胞的活动比正常减少。

4. 组织学检查：所有感染的组织都表现为淋巴细胞和大量浆细胞浸润。早期浸润的浆细胞体积大，类似斯特恩伯格-里德细胞。在许多器官中，可见到血管堵塞，还可发现神经轴损害、脱髓鞘改变、周围血管淋巴细胞浸润以及神经外膜血管、周围浆细胞

浸润。有人报道，心内膜心肌活检证明血管周围淋巴细胞浸润，亦可见螺旋体浸润。1990年有人报道从1例54岁男性病人的心肌中分离出 Burgdorferi 螺旋体。

【诊断及鉴别诊断】

Lyme病通常发生于5~7月间。螺旋体成虫在秋天找食时也偶然传播本病。Lyme病可发生于各年龄组，男女均易感。临床诊断主要根据病史，包括被螺旋体叮咬史，游走性红斑出现，相应组织、器官的异常等。IgM、IgG增高等血清学检验支持这一诊断。如活体组织能发现或培养出螺旋体便可明确诊断。

【治疗】

一旦诊断Lyme病，就应使用抗生素治疗，但对消除心律失常是否绝对必要尚有争论。暂时性心脏传导阻滞可能与房室结区的炎症反应有关，当炎症消退时心脏传导阻滞也会消失。

感染早期，主张口服抗生素，成人可用四环素，每次250mg，每日4次，用10~30天。强力霉素，每次100mg，每日2次，用10~30天。羟氨苄青霉素，每次500mg，每日4次，用10~30天。对小于8岁的儿童患者，可选用羟氨苄青霉素，每次250mg，每日3次，或每日每千克体重20mg，分3次口服，用10~30天。

对青霉素过敏者，可用红霉素250mg，每日3次，或每日每千克体重30mg，分3次口服，用10~30天。

对Lyme心肌炎有高度房室传导阻滞者，主张静脉使用抗生素，头孢三嗪2g，静滴，每日1次，14天为一疗程；或青霉素2000万u，静滴，每日1次，14天为一疗程。I度房室传导阻滞，P-R间期<0.3s者，口服抗生素，同感染早期的治疗。如抗生素短期疗效不佳者，可以使用激素，如：强的松，每次15~20mg，每日3~4次。

对于Lyme心肌炎伴有完全性房室传导阻滞者，需住院做心电监护，对完全性房室传导阻滞并发长的停顿或缓慢逆搏性心律者，需安装临时心脏起搏器。

对妊娠期Lyme病，目前尚未有有效的治疗方法。来自欧洲的报道，妊娠期患Lyme病的妇女，口服抗生素后，所生的婴儿可能死于Lyme脑炎。因此有人主张，给患有Lyme病的妊娠妇女静脉内使用大剂量青霉素。

【预后】

Lyme心肌炎是可逆的，大部分预后良好。心脏传导阻滞通常在3天~6周恢复，个别会持续半年或更长时间。房室传导阻滞通常是逐渐恢复正常的，一般从完全性房室传导阻滞→高度房室传导阻滞→II度房室传导阻滞→I度房室传导阻滞，以后P-R间期逐渐缩短以至恢复正常。因此，对于高度房室传导阻滞的患者，如考虑是由Lyme心肌炎引起的，就不必要植入永久性心脏起搏器。

主要参考文献

- 1 Mcaliser H F, et al. Ann Inter Med 1989 , 110: 339
- 2 Steere A C. N Engl J Med 1989, 321: 586
- 3 苏哲坦, 等, 心血管病学进展. 1991, 12 (3) 182~183
- 4 Hastillo A, et al. Probl Cardiol 1991 , 16 : 398
- 5 Denial W, et al. Ann Inter Med 1991 , 114 : 472

第二章

呼吸系统疾病

第一节 支气管哮喘、鼻息肉、阿司匹林过敏三联征

【概述】

1911年 Gilbert 首次报道 1 例对阿司匹林特异反应引起的哮喘急性发作。随后，Widol 于 1922 年最先对阿司匹林特异性过敏、哮喘和鼻息肉三联征作出了完整描述。但直到 1967 年，Amten 等才提出本征是呼吸道炎症性疾病的临床表现，故亦称 Amter 综合征。据统计，本征患者占哮喘患者的 2%~10%，占严重哮喘患者的 20%，且由于水杨酸制剂已广泛应用于日常的食物、饮料、调味品和药品中，本三联征有渐增趋势，是一种比较常见的临床综合征。

【病因及发病机理】

支气管哮喘、鼻息肉和阿司匹林过敏，三者症状和病理生理上可能具有复杂的内在联系，但这种联系尚未被有关病因学理论充分揭示。具有类似阿司匹林药理作用的，包括几乎全部酸性非类固醇抗炎剂（其中作用较强的有阿司匹林、消炎痛、布洛芬、萘普生、氨基比林、安乃近等；作用较弱的有甲灭酸、氟灭酸、保泰松、羟基保泰松、酮基保泰松、扑热息痛、异丁苯丙酸、苯氧苯丙酸、二氯苯乙酸等），食品或医药添加剂（如安息香酸钠及某些食用黄色染料），以及其他如天然的水杨酸化合物等，均可诱发哮喘发作。上述药物诱发的哮喘发作是非特异性的，因为皮试阴性，血中 IgE 并不增多，猴被动致敏试验阴性等，故“阿司匹林过敏”一词在此并不恰当，现已改称“阿司匹林

不耐受”。

阿司匹林不耐受（此处特指阿司匹林激发哮喘发作）的机制比较复杂，目前最有说服力的是前列腺素生物合成学说，即阿司匹林通过抑制环氧化酶引起哮喘。不耐受病人的支气管环氧化酶可能由于某种因素的影响而易受阿司匹林类抗炎剂的抑制，环氧化酶被抑制后，花生四烯酸的环氧化酶代谢径路（生成前列腺素—— PGI_2 、 PGD_2 、 PGE_2 、 PGF_{2a} 和血栓素—— TXA_2 、 TXB_2 ）受阻，前列腺素（PG）合成减少，从而导致：① $\text{PGE}_2/\text{PGF}_{2a}$ 比率失调。有人认为不耐受病人对阿司匹林反应异常，其 PGE_2 降低大于 PGF_{2a} ，引起两者比率降低。由于 PGE_2 是扩支气管物质，而 PGF_{2a} 是缩支气管物质，所以比率的降低引起哮喘。② PGE_2 与 β -受体激动剂作用失衡。阿司匹林不耐受病人的支气管扩张对 PGE_2 的依赖性大于 β -受体激动剂，因而 PGE_2 降低时，支气管收缩。

肥大细胞脱颗粒增加。有人认为 PGE_2 能抑制肥大细胞脱颗粒， PGE_2 的降低导致肥大细胞颗粒释放而激发哮喘。这一机制能解释下列现象：阿司匹林哮喘的临床症状类似于 IgE 介导的肥大细胞脱颗粒所致的过敏；预先给抗组胺药及 / 或色甘酸钠可防止阿司匹林哮喘。其他：有人认为长期哮喘患者体内 PGE_2 代偿性增加，当服用阿司匹林后， PGE_2 突然下降引起哮喘。环氧化酶的抑制还促使花生四烯酸沿脂氧化酶代谢径路合成白三烯 C_4 、 D_4 、 E_4 （ LTC_4 、 D_4 、 E_4 ），后者是哮喘发病中的主要介质，具有强烈的收缩支气管平滑肌作用， LTC_4 、 D_4 还可增加小血管通透性及支气管黏液的分泌，这些作用的结果使支气管管腔变窄并引起哮喘发作。

欧美统计，阿司匹林哮喘合并鼻息肉者占 60%~90%，鼻窦炎合并鼻息肉者一般认为占 20%~30%，变应性鼻炎合并鼻息肉者则不过百分之几，支气管哮喘合并鼻息肉者约占 6%~7%。可见，阿司匹林哮喘、鼻息肉并发率很高。鼻息肉的原因尚不明，慢性鼻窦炎合并鼻息肉较多而有感染说；鼻息肉组织中多见嗜酸细胞浸润而有变态反应说。Kaliner 等研究表明，豚草过敏的某些特异性患者，在体外使摘出的鼻息肉抗原暴露，这时可见大量的白三烯与组胺一起释放；而非特异性患者，摘出的鼻息肉在体外进行被动致敏使抗原暴露，这时也能得出同样的结果。因此认为，鼻息肉的发生，是由于炎症和过敏所产生并释放的化学介导物质使血管通透性增加的结果。日本的小川认为鼻息肉的形成可分两个阶段：早期由于过敏、感染、血管运动失调或综合因素，引起局限或弥漫的水肿、嗜酸细胞和中性粒细胞浸润。阿司匹林过敏和感染基础上的血管运动障碍等其他综合因素，也同样地作用于局部，使水肿加重。此后，在环境或机械因素的作用下，由于 Bernouilli 现象和重力作用，水肿黏膜突入鼻腔形成鼻息肉。

在支气管哮喘、鼻息肉、阿司匹林过敏三联征的发生过程中，炎症和神经控制之间密切的内在关系可能起一定作用。炎症可引起感觉神经释放神经递质；相反，神经递质也可调节炎症反应，这一过程称为“神经源性炎症”，其最早的例子为 1913 年描述的轴索反射（axonreflex）。它表明感觉神经的逆向刺激能导致皮肤的炎症反应，该反应是通过神经肽的释放而发生的。感觉神经和炎症的密切关系可能涉及控制组织修复，但也可与包括鼻炎和哮喘在内的各种疾病的炎症形成有关。神经性炎症可能有刺激上皮致敏植物神经系统的作用，其部分原因是该机制可吸引嗜酸细胞并诱发其释放介质，如由核心颗粒释放的主要碱性蛋白（MBP）和白三烯，引起细胞趋化效应。三联征病人发生

嗜酸细胞脱颗粒的现象已为这些病人鼻息肉中颗粒脱失的透射电镜观察结果所证实。^三三联征病人鼻息肉中肥大细胞也十分丰富，也有脱颗粒现象发生，MBP也能激活肥大细胞释放化学介质。介质与炎症有关的效应细胞的大量和不断产生，使临床表现发生很大变化。三联征病人支气管反应的初始原因可能是：上呼吸道的炎症或刺激神经导致反射性支气管痉挛和支气管炎症，即上呼吸道的炎症可明显增大下呼吸道敏感程度。其径路是经鼻和鼻窦的三叉神经传入纤维到迷走神经背核，刺激支气管平滑肌的迷走神经传出纤维释放炎性介质。心理因素也能调节和诱发迷走神经刺激。

总之，鼻炎形成慢性上呼吸道炎症，进而引起平滑肌收缩反射性支气管机能亢进。阿司匹林和非类固醇抗炎剂，通过干扰环氧化酶通路，增加白三烯和减少前列腺素的合成，使病情加重。由于鼻黏膜长期接触组胺和白三烯等炎性介质，增加毛细血管的通透性和黏膜水肿，就形成了鼻息肉。

【临床表现】

本三联征女性多见，多数从上呼吸道炎症开始，在30~40岁发病。大约患鼻炎5~10年后，通常于1年之内交互发生哮喘和阿司匹林不耐受。上呼吸道感染以鼻炎开始，后有持久性鼻塞、鼻窦炎和失嗅。鼻息肉为双侧，可来源于中、上鼻甲和鼻窦及其开口的黏膜，6%~25%的病人伴囊性纤维变，仅2%的过敏性鼻炎病人发展为鼻息肉。在伴鼻息肉的非三联征病人中，发现有35%对阿司匹林过敏，40%~70%有支气管哮喘，29%有鼻炎，说明大多数鼻息肉病人至少有一种与阿司匹林三联征有关的其他疾病。

一般来说，鼻充血增加和嗅觉丧失，表明增生性疾病伴鼻息肉的存在，而且常并发化脓性鼻-鼻窦炎，特别是在上呼吸道病毒性感染后。感染可导致慢性咳嗽的发生，后者是发展为哮喘的第一个症状。60%以上的患者有慢性严重哮喘，常陷于激素依赖而难以治愈；发作性者为20%，严重发作合并意识障碍者不少见。三联征的大多数病人（80%以上）服用阿司匹林可使哮喘急性加剧。典型反应通常在服药后15~180 min发生，特点为面部或全身普遍发红，眼、鼻充血，大量流涕，斑点状红斑，恶心、呕吐，肠痉挛和腹泻，支气管哮喘开始于鼻症状之后，虽然可能出现对阿司匹林的皮肤反应，如荨麻疹和血管性水肿，但它们与呼吸道变化的关系不密切。经 β -受体兴奋剂等治疗后，哮喘急性发作常在数小时内缓解，2~3天内完全缓解。约10%的病人服用阿司匹林后只有鼻、眼症状。

患者对阿司匹林的敏感性可通过病史和激发试验确定，试验中不断增加阿司匹林的量直到病人发生反应。然而，口服阿司匹林激发试验不能作为一种常规的诊断方法。阿司匹林不耐受的发病率因研究方法、对象不同而差别很大。根据哮喘患者病史所得的发病率低，约1.9%~2.8%；而根据激发试验所得的发病率高，约10%~19%。男女之比约2:3。年龄越大，发病率一般也越高（40岁左右最高）。在有鼻息肉和鼻窦炎的哮喘患者中，根据激发试验，约30%~40%对阿司匹林不耐受；而有哮喘、鼻-副鼻窦炎和既往有阿司匹林不耐受史的病人，经激发试验证实对阿司匹林不耐受者达60%~80%。阿司匹林不耐受者，50%以上对非类固醇抗炎剂也产生交叉不耐受，而对染料、

防腐剂、调味品等的交叉不耐受性则不定。临床观察发现，少数病人经阿司匹林激发哮喘后，再摄入阿司匹林可能引起相同的反应，也可能引起相反的反应，这种现象称为阿司匹林耐受。避免接触阿司匹林，对三联征基本疾病过程的影响不大。

血清总 IgE 处于低值，对一般抗原皮内反应，特异性 IgE 阳性率低。小儿哮喘等变态反应疾患的既往史、家族史多缺如。但本三联征也可并发特异性哮喘，不应忽视。

【实验室检查】

本三联征最具特征性的物理和实验室检查，是鼻黏膜及其分泌功能的检查。若无继发感染，潮湿而苍白的黏膜伴清亮的黏膜样分泌物是典型的表现，并可见白色胶冻样的鼻息肉从中鼻道向前或向后突出。排出的分泌物和鼻黏膜刮出物的显微镜检查，显示大量的嗜酸细胞，或游离于黏液中，或包埋于上皮内。鼻息肉标本可见明显的嗜酸细胞浸润和大量肥大细胞聚集。

鼻窦 X 线检查是确定本三联征是否累及鼻窦的惟一方法，常见筛窦和上颌窦的异常。

【诊断】

有酸性非类固醇抗炎剂诱发明显哮喘发作史，或酸性非类固醇抗炎剂负荷试验阳性（需除外吡唑酮类药物——保泰松、羟基保泰松等所致的过敏），具以上任一项即可诊断为阿司匹林哮喘，同时确定鼻息肉存在者即为本三联征。凡疑及本三联征者均应详细问诊，尤在未能发现外界抗原物质的非特异性顽固难治的哮喘患者中，常能找到本病患者。阿司匹林哮喘患者也可对外界抗原过敏，故对特异性哮喘患者也应详询有无阿司匹林哮喘发作史。疑及阿司匹林哮喘，过去又无阿司匹林哮喘发作史者，可行酸性非类固醇抗炎剂负荷诱发试验（即口服或注射阿司匹林等非类固醇抗炎剂后，若能引起哮喘发作，则考虑为阿司匹林哮喘）以确诊。约半数患者需要经负荷试验始得以确诊。可采用安乃近吸入负荷试验进行筛选，安乃近吸入试验阳性患者中尚包括阿司匹林过敏者，故再作甲苯酰吡咯乙酸钠及阿司匹林吸入试验。若包括安乃近在两种以上药物阳性者，即诊断为阿司匹林哮喘。

阿司匹林激发试验，一般采用吸入法或口服法。

吸入法：将注射用阿司匹林配成 1 mg/ml、3 mg/ml、10 mg/ml、30 mg/ml、100 mg/ml 的溶液，由低浓度到高浓度，用喷雾器喷射，分别让病人在 3 min 内吸入，并于吸入 10 min、20 min 时测 FEV_1 ，若 FEV_1 比试验前降低 20% 以上，则为阿司匹林试验阳性。

口服法：适用于数日内在临床上无哮喘发作，或 FEV_1 高于预计值的 70%，或以往呼吸功能良好的患者。试验期间除了抗组胺药、吸入的 β -肾上腺能制剂和色甘酸钠外，其他治疗继续。方法为每 3 h 口服阿司匹林一次。方法如下（表 2-1-1）：

表 2-1-1 阿司匹林激发实验

时 间	第一天	第二天
上午 8 点	3 mg	150 mg
上午 11 点	30 mg	325 mg
下午 2 点	100 mg	650 mg
下午 5 点	结束	结束

监测：注意症状反应，并且每小时测呼吸功能一次。

最低限度的激发反应阳性标准：

鼻、眼反应：鼻和眼充血并有分泌物。

肺功能检查：FEV₁ 降低 $\geq 20\%$ （或以降低 25% 计）。

典型者可同时出现鼻、眼反应和肺功能变化。

据 Pector 等的资料分析，若病人在服药后 24 h 内出现哮喘，应格外加以小心。有不明确阿司匹林历史的病人与阿司匹林特异性阴性的病人比较，更不容易出现阳性的阿司匹林激发反应。阿司匹林哮喘患者往往是慢性难治性的病例。

口服法激发试验有时可引起严重的哮喘发作，有危险性，因此要慎重应用。一般也不用注射法进行激发试验。

【治疗及预后】

一、药物治疗

包括控制环境因素、治疗上呼吸道炎症和支气管哮喘。首先停用阿司匹林等酸性非类固醇抗炎剂及其他诱发物质（选择性病例应避免酒石酸和乙酰对氨基酚）。必要时可选用醋酐乙胺酚、消炎痛、水杨酸钠、水杨酸胆碱及水杨酰胺等无环氧化酶抑制作用、无交叉不耐受性的非类固醇抗炎剂。来自瑞士的一份研究报告表明，无附加物和环氧化酶抑制剂的饮食可导致症状的改善，持续达 14 个月。然而排除天然水杨酸化合物的做法并不值得提倡，因为本征的起因为上呼吸道的炎症。通过局部应用血管收缩剂，鼻内吸入或注射肾上腺素皮质激素类药物，口服肾上腺皮质激素类药物和适当应用抗生素，可及早控制鼻炎和鼻窦炎，应有助于控制三联征。支气管哮喘可吸入肾上腺皮质激素、 β -受体兴奋剂、色甘酸钠或应用氨茶碱治疗，这些药物被证明是有效的。对部分症状难以控制的患者，长期口服皮质激素治疗，则应尽量防止陷入激素依赖性。

应用阿司匹林或非类固醇抗炎剂诱导耐受的方法，因个体差异较大，不易掌握，应当慎重。文献报道的诱导耐受的步骤是：①以 3 mg 或 30 mg 的阿司匹林作为成人初次的口服剂量，以后每隔 1~3 h 口服一次，逐渐增量。出现不耐受时，要等缓解后再给药并继续增量，直至服至 650 mg 阿司匹林而不发生哮喘为止。此时，即使再给予更大剂量的阿司匹林也不会发生哮喘，就定为阿司匹林耐受。持续给药（每日阿司匹林 3~25 mg）则耐受状态能无限期地维持下去。产生耐受的快慢与首次激发不耐受的剂量相关，剂量少则需多次给药才能达到耐受，剂量大则 1~2 次即可（但可能因诱导激发的哮喘较重，故不宜泛用大剂量）。阿司匹林与已试验的其他抑制环氧化酶的非类固醇

抗炎剂有着交叉耐受。停用阿司匹林或非类固醇抗炎剂后，耐受的持续时间一般为 2~5 天。阿司匹林耐受并不改变支气管基本的敏感性，如给乙酰甲胆碱仍能诱发哮喘。大多数文献报道，诱导耐受对这些病人的上、下呼吸道症状并未产生影响。一份双盲法研究资料认为，诱导耐受主要使上呼吸道的症状改善和减低皮质激素剂量。

对激发试验出现的症状可酌情给予如下处理：对鼻的反应，可用 0.05% oxymetazoline HCL 喷鼻腔，每个鼻孔喷两下；对眼的反应，可用减轻充血的抗组织胺眼药水，每 30 min 一次直到症状减轻。支气管痉挛可用吸入的 β -肾上腺素能制剂，如二羟苯基异丙氨基乙醇，以 2~3 ml 生理盐水中含 0.2~0.3 ml 的浓度吸入，每 15~30 min 一次，直到 FEV₁ 恢复到基线值。必要时还可使用茶碱类和肾上腺皮质激素。

二、外科治疗

三联征病人鼻息肉的外科治疗尚有争论，但慢性鼻炎、鼻窦炎的手术处置显然是有利的。过去采用鼻内上颌窦造口术，Caldwell-Luc 手术，鼻外、鼻内和窦内开窗术、额窦、筛窦切开术或额窦填塞术以及蝶窦手术，以切除肉眼所见的阻塞性息肉样病变，并引流感染的鼻窦。近来功能性内窥镜鼻窦手术已通过更合理的径路试图使鼻窦紊乱的功能恢复正常。引起鼻息肉病变手术治疗的争论是因为其频繁复发，合并症发病率高（可高达 13%）和曾有 25% 的病人术后哮喘恶化的报道。文献报道鼻息肉切除术对支气管哮喘影响的争论意见，Amter 等报道，鼻息肉切除术增加哮喘的严重程度，或促使哮喘的第一次发作。然而更多迹象表明，鼻息肉切除术更易于改善病人的哮喘或使其易于控制。最近 English 等对 205 例病人进行哮喘严重度的手术前后分度研究，发现鼻息肉切除术虽并不能使所有病人消除哮喘，但术后确能明显改善哮喘病情，40% 的病人类固醇用量能减少 6 个月或更长时间，然而严重的哮喘病人手术受益最少。由于患阿司匹林三联征的病人需长时间口服较高剂量皮质激素，鼻息肉手术可明显减低这些药物治疗的潜在性危险，故鼻息肉切除术被建议用来改善支气管哮喘和缓解鼻及鼻窦阻塞。

主要参考文献

- 1 侯杰，肺弥漫性疾病，南京：江苏科学技术出版社，1984，332~364
- 2 钟南山，等，现代呼吸病进展，北京：中国医药科技出版社，1994

第二节 嗜酸细胞浸润综合征

【概述】

嗜酸细胞浸润综合征是指伴有周围血中嗜酸性白细胞增多的一组肺部疾患。

【病因及发病机理】

病因与发病机理至今尚不十分清楚。不过引起嗜酸细胞增多的原因一般认为与变