

今日临床丛书

总主编 黄 峻

呼吸疾病诊断流程 与治疗策略

殷凯生 主编

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书是由南京医科大学第一附属医院呼吸内科十六位有丰富临床经验的专家编写而成。全书共三篇,包括呼吸系统疾病、呼吸系统疾病常用诊疗技术和典型病例。每个疾病的内容主要包括概述、诊断思路、治疗措施、预后评价、最新进展和展望五个部分。本书突出实用性,能帮助医师解决临床上可能遇到的实际问题,提出有关疾病诊断和治疗具体可行的方案。

本书的主要读者对象为三级医院高年资住院医师和主治医师。

图书在版编目(CIP)数据

呼吸疾病诊断流程与治疗策略 / 殷凯生主编. —北京:科学出版社,2008
(今日临床丛书 / 黄峻总主编)

ISBN 978-7-03-020035-8

I. 呼… II. 殷… III. 呼吸系统疾病-诊疗 IV. R56

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 013634 号

责任编辑:沈红芬 黄 敏 / 责任校对:张 琪

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2008 年 2 月 第 一 版 开本:787×1092 1/16

2008 年 2 月 第一次印刷 印张:32

印数:1—3 000 字数:876 000

定价:98.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换(环伟))

《今日临床丛书》学术委员会

(以姓氏汉语拼音为序)

- | | | |
|-----|-------------------------|------------------|
| 陈灏珠 | 复旦大学附属中山医院 | 院士、教授、博士生导师 |
| 陈洪铎 | 中国医科大学 | 院士、主任医师、教授、博士生导师 |
| 陈香美 | 中国人民解放军总医院 | 院士、主任医师、教授、博士生导师 |
| 樊代明 | 第四军医大学 | 院士、教授、博士生导师 |
| 高妍 | 北京大学第一医院 | 主任医师、教授、博士生导师 |
| 高润霖 | 中国医学科学院中国协和医科大学阜外心血管病医院 | 院士、教授、博士生导师 |
| 葛坚 | 广州中山眼科中心 | 主任医师、教授、博士生导师 |
| 桂永浩 | 复旦大学 | 主任医师、教授、博士生导师 |
| 韩德民 | 北京同仁医院 | 主任医师、教授、博士生导师 |
| 黄峻 | 南京医科大学第一附属医院 | 主任医师、教授、博士生导师 |
| 李麟荪 | 南京医科大学第一附属医院 | 主任医师、教授、博士生导师 |
| 李舜伟 | 北京协和医院 | 主任医师、教授、博士生导师 |
| 林其德 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 | 主任医师、教授、博士生导师 |
| 林三仁 | 北京大学附属第三医院 | 主任医师、教授、博士生导师 |
| 那彦群 | 北京大学泌尿外科研究所 | 主任医师、教授、博士生导师 |
| 邱贵兴 | 北京协和医院 | 主任医师、教授、博士生导师 |
| 邱海波 | 东南大学附属中大医院 | 主任医师、教授、博士生导师 |
| 阮长耿 | 苏州大学医学院 | 院士、教授、博士生导师 |
| 孙凌云 | 南京大学医学院附属鼓楼医院 | 主任医师、教授、博士生导师 |
| 武正炎 | 南京医科大学第一附属医院 | 主任医师、教授、博士生导师 |
| 于生元 | 中国人民解放军总医院 | 主任医师、教授、博士生导师 |
| 张宝仁 | 第二军医大学附属长海医院 | 主任医师、教授、博士生导师 |
| 张奉春 | 北京协和医院 | 主任医师、教授、博士生导师 |
| 张学军 | 安徽医科大学 | 主任医师、教授、博士生导师 |
| 赵堪兴 | 天津市眼科医院 | 主任医师、教授、博士生导师 |
| 赵忠新 | 第二军医大学附属长征医院 | 主任医师、教授、博士生导师 |

《今日临床丛书》编委会

总主编 黄 峻

编 委 (以姓氏汉语拼音为序)

陈吉庆	陈亦江	程 雷	范卫民	范卫新
傅 震	洪新建	黄 峻	黄祖瑚	李建勇
刘 超	刘嘉茵	苗 毅	施海彬	施瑞华
束永前	孙丽洲	万 琪	王 林	邢昌赢
殷凯生	袁志兰	张劲松	张缪佳	张 炜
周国平				

秘 书 王 哲 虞海平

《呼吸疾病诊断流程与治疗策略》编写人员

主 编 殷凯生

副主编 崔学范 王 彤

编 者 (以姓氏汉语拼音为序)

崔学范 戴山林 黄 茂

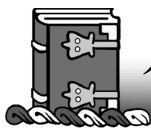
蒋雄斌 金淑贤 李梅梅

陆国军 宋 玮 王 彤

解卫平 杨 玉 姚 欣

殷凯生 张希龙 朱 毅

朱煜明



今日临床丛书

前 言

《今日临床丛书》终于进入各大书店的柜台和读者的案头,我们感到由衷的高兴,这是各个方面鼎力合作的结果。这套丛书的出版是时代的需要,是临床医师们的期盼,也是社会和病人的福音。

临床医学的发展催生了《今日临床丛书》。当今,知识爆炸、信息剧增,在临床医学领域尤其令人瞩目。医疗设备推陈出新,新的技术层出不穷。脏器移植技术日臻成熟,介入技术广泛应用。新的药物不断问世,专业知识的更新周期已缩短至3~5年,今日的临床工作迫切需要反映当前的技术和水平,并能不断更新再版的书籍,这套丛书正是在这样的大环境下应运而生的。

医学教育的进步和医学教育模式的转变需要《今日临床丛书》。近十多年来,我国的医学教育发生了极其深刻的变化。除了在校教育更加规范、水平不断提高外,住院医师规范化培训、医学继续教育、专科医师培养等陆续展开;对在职医师提出“三基三严”的要求;对重大技术,如器官移植、介入技术、辅助生殖等实施准入制或审批制。我们的医学教育正在或已经与世界接轨。严格、规范和终生性的医学教育是培养高素质、高水平医师的制度保证,也是维护病人安全和利益的基本条件。用于毕业后教育正是这套丛书编写的主要目的。

中青年临床医师自身素质的提高期盼《今日临床丛书》。今天的临床医师承受着巨大的压力。他们自进入医学院校,选择从医作为自己的终生职业,就十分清楚自己的责任,决心义无反顾地向前进。他们需要不断地更新知识,需要了解用来治病救人的各种方法和手段,需要了解服务对象——病人的心理、病理和精神状态,需要……这套丛书可以成为他们的良师益友。

循证医学的进步呼唤着《今日临床丛书》。循证医学的问世是20世纪后期临床医学最重大的进展之一。它使旧的传统经验医学模式转变为新的以证据为基础的循证医学模式。作为循证医学基础的临床多个领域开展的大型随机对照试验提供了丰富的临床证据,改变了许多传统的理念和观念,也更新了许多疾病的治疗方案,深化了我们对许多常用技术、药物、检查方法等的认识,还使我们首次真正能够从改善病人预后这个基本立足点来审视我们的行为和举措。近几年不断颁布的各种指南、治疗建议和专家共识,正是循证医学的产物,也是循证医学在临床各领域实践的具体体现。今天的临床医师不能不了解这些新的证据,不能不了解这些指南和共识,更不能不懂得循证医学。现代临床医学需要一套既能反映循证医学的进展、体现循证医学的观念,又能在医疗工作中实践循证医学的专著,这套丛书正好能够承担这一历史使命。

《今日临床丛书》在编写上突破传统的医学著作的写作模式,注重实用性,并密切关注当今医学动态,遵循循证医学程序,强调临床思维能力的培养。这套丛书提供给读者的是一张渔网或渔具,而不是一盆鲜鱼;是做厨师的技能,而不是一顿大餐。

《今日临床丛书》有三个突出的特点。一是实用性,帮助医师解决临床上可能遇到的实际问题,提出有关疾病诊断和治疗的具体可行的方案。如需涉及理论,也只是介绍与疾病诊疗密切相关的知识,且具有新颖性。二是注重证据又不排斥经验,即贯彻循证医学的原则和理念,尽量采用大型随机对照临床试验、荟萃分析和系统性评价提供的证据,以充分体现临床医学的进步和现代医学模式的转变。三是遵循临床思维的程序。疾病是演变的,病情是变化的,同样的治疗方法、同一种药物施于不同的病人或同一个病人的不同病期,其效果可能完全不同。本书旨在指导临床医师运用动态的、辩证的、多种因素相互影响的思维方法来诊治疾病。

《今日临床丛书》主要的读者对象为住院医师和主治医师。著名临床医学家吴英恺教授说过,“大学毕业后的十年是一个人专业学习的黄金时代”,“不在这一阶段实践好、学习好,以后的上进、提高就十分困难”。这一时段的临床医师正是奋斗在医疗工作第一线的主力军,千钧重担肩上挑。他们服务的对象是病人,是失去健康的人,是渴望着能够重新回到社会、回到家庭以及对未来、对生活充满憧憬的普通人。健康所系,生命所托,疾病千变万化,处置失当或稍有不慎就可铸成大错,造成无可挽回的损失。因此,敬爱的周恩来总理曾经告诫我们:“医学院的附属医院不能等同于工科学院的附属工厂,不允许出废品。”这套丛书将帮助我国责任在肩的中青年临床医师走上成熟和成功之路。

本套丛书的近百名作者主要来自南京医科大学第一附属医院。这家医院有着70多年历史,是中国人自己创办的第一所西医医学院的主要附属医院,近几年依托当地繁荣的经济和深厚的人文底蕴,在各方面的大力支持下,获得了跨越式的发展。她拥有1800张病床,年门、急诊病人数量超过230万,在规模和水平上已进入全国医院的先进行列。“博学至精、明德至善”,“德术并举、病人至上”的治学原则和从医规范深入人心。衷心地感谢各位作者,在繁忙的医、教、研和管理之余,秉承传道授惑、求真务实和一丝不苟的精神,本着出精品的信念,广泛收集资料,结合自己的临床工作经验和专业知识,精心撰写并多次修改了文稿。此书是集体努力的成果,体现了各位作者的辛劳。

我要诚挚地感谢审阅本书的各位专家,感谢为本套丛书编写献计献策的各位教授。他们都是国内外享有盛名的临床医学专家和教授,有的还是中国科学院和工程院的院士,且大多在医疗、教学岗位上肩负重任。他们不仅慨然应允作为本书的评阅人或学术委员会的成员,而且在各个层面上都积极参与,身体力行,贡献良多。没有他们的鼓励和支持,这套丛书不可能问世;没有他们的参与和努力,这套丛书不可能达到高质量。他们对临床医学专业的深切关注、对中青年医师的坦诚提携,体现了老一辈医学专家的高风亮节和博大胸怀,永远值得我们学习和铭记。

本套丛书内容之丰富、涉及面之广泛,是我们从未遇到的;临床医学发展之迅捷、知识更新之快速,也是前所未有的。我们虽竭尽全力,但限于水平和经验,难免存在疏漏和差错,敬请同道和广大读者不吝批评指正。

于峰

于南京医科大学第一附属医院

2007年6月25日

序

以殷凯生教授为主编的《呼吸疾病诊断流程与治疗策略》是一部全面论述呼吸系统疾病、以诊断及鉴别诊断为突出内容且具临床实用价值的专科论著。本书打破了传统医学专著写作模式,注重实用性,密切关注当今医学动态,遵循循证医学程序,强调培养临床思维能力。

本书特点:①实用性。本书能帮助医师解决临床上可能遇到的实际问题,并提出了有关疾病诊断和治疗的具体可行的方案;介绍了与疾病诊治密切相关的理论知识,且具有新颖性。②遵循临床思维的程序。疾病是演变的,病情也是变化的,同样的治疗方法施于不同的病人或同一病人的不同病期,其效果可能完全不同。本书指导年轻医师运用动态的、辩证的、变化的、各种因素相互影响的思维方法诊治疾病。③重证据又不排斥经验,亦即贯彻循证医学的思想,尽量采用大型随机对照临床试验、荟萃分析和系统性评价提供的证据,以充分体现现代医学模式的转变。

本书的阅读对象为三级医院高年资住院医师和主治医师,在查房和临床病例讨论中可将书中内容作为依据,提高年轻医师诊断和鉴别诊断具体疾病的能力。本书论述的每个疾病主要包括概述、诊断思路、治疗措施、预后评价、最新进展和展望五部分内容。诊断思路尽量以图表方式表达,并采用国内外公认的步骤;鉴别诊断列出了临床上需作出鉴别的主要疾病及其鉴别要点。最新进展和展望能使读者在短时间内对所述疾病有较新的了解。

参加本书编写工作的都是长期从事临床一线工作的医师,他们既有广博的专业理论知识,又有较丰富的临床工作经验。本书是他们辛勤工作的结晶。

在本书即将出版之际,谨向编者的辛勤工作致以崇高的敬意。

南京医科大学第一附属医院

杨 玉

前 言

近十年来,临床医学,特别是内科学及其各专科均有了长足的进步。为了满足全社会对医疗卫生事业日益增长的需求,临床医师们的继续教育被提到一个很重要的地位。作为与周围环境关系最为密切的呼吸系统疾病,愈来愈受到国内外的广泛重视。2003年 SARS 的肆虐和最近两三年中禽流感的流行,使呼吸内科医师受到了全社会的关注,而“看病难、看病贵”的呼声,又使包括呼吸内科医师在内的广大白衣战士承受着巨大的压力。《呼吸疾病诊断流程与治疗策略》的撰写,就是在上述背景下开始的。为了尽量满足临床医师们的需求,本书不同于一般的教科书和专著,除了执笔写稿的作者均为长期在临床一线工作、具有丰富临床经验这一特点外,在全书内容和结构编排上也颇具特色。

本书在编写过程中力求体现:①实用,即努力帮助临床医师解决可能遇到的实际问题,着重提出有关疾病诊断和治疗的具体可行的方案;②培养科学的临床思维,能指导青年医师运用动态的、辩证的、变化的、各种因素相互影响的思维方法诊断和治疗疾病;③既重证据又不排斥经验,亦即贯彻循证医学的思想,采用大型随机对照临床试验、荟萃分析和系统性评价提供的证据。

本书的读者对象主要定位于三级医院高年资住院医师和主治医师,在查房和临床病例讨论时可将书中内容作为依据,提高年轻医师对临床疾病诊断、鉴别诊断的思路和诊疗疾病的实际能力。实际上,本书对于所有临床医师也都有参考价值。

值此出版之际,谨向给予巨大支持的全体编者、医院和出版社领导致以衷心的感谢。但因时间较为仓促、编写经验不足,书中难免存在缺点和错误,恳请广大读者批评和指正,以便再版时修改。

南京医科大学第一附属医院呼吸科



目 录

第一篇 呼吸系统疾病

第一章 支气管哮喘	(3)
第二章 慢性阻塞性肺病	(24)
第三章 支气管扩张症	(44)
第四章 肺炎	(49)
第五章 肺脓肿	(143)
第六章 肺部寄生虫病	(152)
第七章 肺结核	(168)
第八章 弥漫性间质性肺疾病	(183)
第九章 肺癌	(218)
第十章 肺栓塞	(231)
第十一章 慢性肺源性心脏病	(247)
第十二章 呼吸衰竭	(254)
第十三章 胸膜疾病	(267)
第十四章 肺血管炎及肉芽肿疾病	(281)
第十五章 睡眠呼吸暂停综合征	(293)
第十六章 肺动脉高压	(312)
第十七章 全身疾病的肺部表现	(325)
第十八章 肺部少见疾病	(339)
第十九章 变态反应性支气管肺曲菌病	(348)
第二十章 职业性肺疾病	(354)

第二篇 呼吸系统疾病常用诊疗技术

第二十一章 痰液检查	(385)
第二十二章 结核菌素试验	(388)
第二十三章 过敏原检测	(389)
第二十四章 肺功能检查	(392)
第二十五章 血气分析与酸碱测定	(399)
第二十六章 纤维支气管镜检查术	(407)
第二十七章 胸腔镜检查术	(419)
第二十八章 胸膜腔穿刺术	(421)
第二十九章 经皮肺活检术	(424)

第三十章 多导睡眠监测技术	(426)
第三十一章 氧气疗法	(436)
第三十二章 胸腔闭式引流术	(437)
第三十三章 特异性免疫治疗	(439)
第三十四章 支气管肺泡灌洗术	(441)
第三十五章 机械通气	(443)
第三十六章 物理疗法	(451)
第三十七章 呼吸康复治疗	(453)
第三十八章 气道支架置入术	(456)
第三十九章 吸入疗法	(458)
第四十章 肺核医学检查	(467)
第四十一章 呼吸系统的超声检查	(472)
第四十二章 胸部影像学检查	(476)

第三篇 典型病例

病例一	(483)
病例二	(487)
病例三	(489)
病例四	(491)
病例五	(494)
病例六	(497)

第一篇

呼吸系统疾病

第一章 支气管哮喘

一、概 述

(一) 定义

支气管哮喘是一种由多种细胞(包括气道的炎症细胞和结构细胞)和细胞组分介导的慢性气道炎症性疾病。这种慢性炎症与气道高反应性相关,并可引起喘息、气急、胸闷、咳嗽等症状的反复发作,症状在夜间和清晨尤其明显。这些症状发作通常与肺内广泛的、可变的气流阻塞相关,这种气流阻塞通可自行缓解或经过治疗后缓解。

(二) 流行病学特点

哮喘是一种严重危害人体健康的慢性疾病,全球哮喘患者约有3亿。尽管从患者和社会的角度来看,控制哮喘的花费似乎很高,但是哮喘治疗不正确的代价会更大。

(三) 发病机制

目前已经确定了许多与哮喘发病相关的危险因素,这些因素可以分为宿主因素(原发基因性)和环境因素。哮喘的临床表现呈现出高度的可变性,在病程中可观察到多种类型,但气道炎症是支气管哮喘基本的病理学特征。参与哮喘发病的细胞包括嗜酸粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞、平滑肌细胞、气道上皮细胞等。

1. Th1/Th2 失衡学说 目前普遍认为, Th1/Th2 型免疫应答失衡, Th2 型优势应答是哮喘时慢性气道炎症形成的基础。T 辅助细胞(CD4⁺ T 细胞)按照其功能的不同分为 Th1 和 Th2 两群。Th1 型主要分泌 IL-2、IFN- γ 和 TNF- β , 活化巨噬细胞,引起细胞毒作用,介导细胞免疫,调节抗感染功能;Th1 型主要分泌 IL-4(促进 IgE 合成)、IL-5(促进嗜酸粒细胞生长与分化)、IL-9(促进肥大细胞分化)和 IL-13(促进黏液分泌、诱导气道高反应性),促进变态反应性炎症的发生。外界变应原进入机体后,首先由抗原呈递细胞(如树突状细胞等)将抗原信息呈递给辅助性 T 细胞,使 CD4⁺ 初始型辅助性 T 细胞活化,并在多种因素作用下使辅助性 T 细胞向 Th2 分化增多,导致体内 Th1/Th2 比例失衡,使 Th2 型细胞因子(IL-4、IL-5、IL-13 等)分泌增多。在抗原呈递过程中树突状细胞(DCs)和初始型辅助性 T 细胞相互作用时,DCs 分泌 IL-12 的水平是决定 T 细胞分化方向的关键因素。IL-12 是激活固有免疫系统(如自然杀伤细胞 NK)产生 IFN- γ 和诱导 Th1 反应必需的细胞因子。与巨噬细胞产生的 IL-18 一起,DCs 产生的高水平 IL-12 在 IFN- γ 条件下可促使 Th0 细胞向 Th1 分化,而低水平的 IL-12 在 IL-4 的作用下可促使 Th0 细胞向 Th2 分化。IL-4 是 Th2 细胞选择性发育和扩增的必需细胞因子。

在 Th2 细胞调控下,通过分泌 IL-4 调控 B 淋巴细胞合成特异性 IgE,后者与肥大细胞、嗜碱粒细胞和嗜酸粒细胞表面的特异性受体结合,使机体处于“致敏状态”。当机体再次与同种抗原接触时,抗原与细胞表面特异性 IgE 交联,导致包括组胺和白三烯类(LTB₄、LTC₄、

LTD₄及LTE₄)等多种炎症介质的释放。这些炎症介质可使气道内黏附分子活性增加(包括细胞间黏附分子-1和血管细胞黏附分子-1),促使外周血循环中的多种炎症细胞向气道趋化并活化,并释放更多的炎症因子,从而引起气道的慢性变态反应性炎症。Th2细胞还可以通过释放IL-4、IL-5和IL-13等多种细胞因子直接引起多种炎症细胞的聚集和活化,促发气道的迟发型变态反应。嗜酸粒细胞释放出的嗜酸粒细胞阳离子蛋白(ECP)、主要碱基蛋白(MBP)和中性粒细胞分泌的蛋白水解酶均可加重气道炎症。

2. 调节性T细胞(regulatory T cell, Treg) Treg细胞是指一类控制其他细胞功能的T细胞,以抑制作用为主。至少有5种CD4⁺Treg参与支气管哮喘的发病机制,其中包括Th3细胞、Tr1细胞、Tr细胞、CD4⁺CD25⁺细胞和自然杀伤T(NKT)细胞等。新近研究发现,基因工程产生的能分泌TGF-β的T细胞可以非常有效地减轻气道炎症和AHR,而阻断成熟T细胞TGF-β的分泌可以加重气道炎症和AHR,显示出Treg细胞可以通过TGF-β减少气道的炎症反应。

3. 树突状细胞(DCs) DCs是肺内最重要的抗原呈递细胞(APC)。DCs启动了Th2细胞的发育,CD4⁺细胞活化需要DCs的刺激作用,因此,DCs的抗原呈递作用是发生特异性哮喘的必要环节,在Th1/Th2分化失衡、形成气道炎症过程中相当重要。来自外周血液循环的DCs在气道黏膜中形成一个网络,摄取并处理吸入的抗原,然后移行到局部淋巴结,把处理后的抗原信息传递给CD4⁺T细胞。外周淋巴器官的DCs是成熟的DCs,能表达高水平的MHC II类抗原并产生IL-12,诱导向Th1方向的分化;而呼吸道DCs是未成熟的DCs,表达低水平的MHC II类抗原,产生IL-10和极少量的IL-12,诱导CD4⁺T细胞向Th2方向分化。低剂量的抗原和低亲和力的DCs与T细胞的相互作用有利于Th2免疫反应。

4. 气道上皮损伤与气道重塑 多种生物、物理、化学和应变原刺激均可损伤气道上皮。受损伤的气道上皮可表达多种前炎细胞因子、趋化因子,如TNF-α、IL-6、IL-8、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、嗜酸粒细胞趋化因子、一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、转化生长因子-β(TGF-β)、基质金属蛋白酶(MMPs)和白三烯(LTs)等,促进炎症细胞募集、活化和释放炎症介质,抑制炎症细胞的凋亡,加重气道炎症,并可异常活化上皮-间充质营养单位(epithelial-mesenchymal trophic EMTU),造成气道上皮的慢性损伤与异常修复,引起气道局部TGF-β和表皮生长因子(EGF)之间的失衡。

TGF-β是一种公认的具有致纤维化作用的细胞因子,能够刺激成纤维细胞、肌成纤维细胞增生,促进气道胶原沉积和基底膜增厚,并抑制细胞外基质(ECM)的降解。气道上皮细胞合成的TGF-β能够刺激成纤维细胞增生和ECM的合成与分泌,而表皮生长因子(EGF)能促进上皮细胞的增殖与修复。气道局部TGF-β和表皮生长因子(EGF)之间的失衡可活化EMTU,使上皮下成纤维细胞活化和肌成纤维细胞转化,导致气道重塑。活化的上皮细胞和成纤维细胞合成并释放的大量炎症介质,可进一步加重气道上皮损伤、气道炎症和气道重塑,形成一种恶性循环。气道上皮受损时,释放ET-1增多,后者能够刺激气道平滑肌增生肥大,刺激成纤维细胞增生并分泌纤维连接素、肌腱蛋白,也可促进气道纤维化的形成。气道上皮损伤时,分泌大量血小板衍生的生长因子(PDGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)等细胞因子,具有促进纤维和平滑肌增生的作用,也参与了气道的重塑过程。

近年来有研究发现,哮喘儿童在没有明显嗜酸粒细胞浸润的情况下气道上皮已经出现损伤,甚至在哮喘发病前数年已有气道重塑的证据。该研究结果提示,气道重塑不一定是

气道炎症的结果。据此, Holgate 和 Davies 提出了气道炎症与气道重塑平行发展学说。该学说认为, 在气道重塑的每一个环节, Th2 细胞因子与上皮-间充质营养单位(EMTU)均相互作用, 促进扩大这些效应, 加重气道炎症和气道重塑过程中气道神经源性炎症。气道的自主神经调节机制十分精细、复杂。除了经典的肾上腺素能和胆碱能神经机制外, 人类气道还存在第三类神经——非肾上腺素能非胆碱能神经(NANC), 其中兴奋性 NANC(e-NANC)的递质为 P 物质(SP)、神经激肽 A(NKA)、降钙素基因相关肽(CGRP)等, 抑制性 NANC(i-NANC)递质为血管活性肠肽(VIP)和一氧化氮(NO)等。

e-NANC 在解剖上相当于感觉神经 C 纤维, 所释放的 SP、NKA、CGRP 等神经肽又称为感觉性神经肽。在外界因子(如烟雾、冷空气和 SO₂ 等)和炎症介质(如组胺、缓激肽等)的作用下, 通过神经反射, 从感觉神经末梢释放 SP、NKA 和 CGRP 等感觉性神经肽, 导致血管扩张、血管通透性增加、炎性渗出。这种由 e-NANC 释放的感觉性神经肽引起的炎症称为神经源性炎症。

在 i-NANC 中, 一氧化氮(NO)在气道炎症中的作用受到较为广泛的重视。细胞因子(如 IL-1、TNF- α 、INF- γ 、GM-CSF)刺激气道上皮细胞和炎症细胞(如巨噬细胞和中性粒细胞等)产生诱生型一氧化氮合酶(iNOS), 在气道内产生过量 NO, 产生下列病理生理改变: ①扩张气道血管, 增加微血管渗漏, 使黏膜充血、水肿; ②使气道腺体过度分泌, 阻塞气道; ③与线粒体呼吸链或 DNA 结合酶的含铁部分结合, 产生细胞毒作用; ④与超氧阴离子形成超氧亚硝基阴离子, 并分解为毒性更强的·OH, 使含巯基蛋白和脂质氧化, 损伤气道组织; ⑤使细胞内环磷酸鸟苷(cGMP)水平升高, 导致肥大细胞脱颗粒, 释放炎症介质; ⑥选择性抑制 Th1, 使 Th2 增殖, 释放出 IL-4 和 IL-5, 促进 IgE 的合成与分泌, 促进嗜酸粒细胞在气道聚集与活化, 加重气道炎症。

二、诊断思路

只有作出正确的诊断才能给予哮喘患者以恰当的治疗。哮喘症状是间歇发生的, 其重要性往往被患者和医师所忽视。哮喘的非特异性表现使其常常被误诊为喘息性支气管炎、COPD 或老年性呼吸困难等。在儿童更易被误诊为支气管炎和咳鲁布, 并导致治疗方案的不正确。

- (1) 根据哮喘的临床症状(发作性胸闷、咳嗽和呼吸困难等)可以迅速作出诊断。
- (2) 肺功能测定有助于判断气流受限的严重程度、可逆性和易变性, 可帮助确诊支气管哮喘。
- (3) 测定变态反应状态有助于确定引起某一具体患者哮喘发作的危险因子。
- (4) ≤ 5 岁、老年或职业性哮喘需要进一步的实验室检查。
- (5) 对于有哮喘症状而肺功能测定正常的患者测定气道反应性有助于哮喘的确诊。
- (6) 哮喘严重程度随时间变化而改变, 不仅要根据目前病情严重程度, 还要根据该患者对治疗的反应性判断其病情的严重程度。
- (7) 为了指导临床治疗, 建议根据哮喘的临床控制情况对其严重程度分级。

(一) 病史要点

1. 症状 根据哮喘的临床症状(发作性胸闷、咳嗽和呼吸困难等)可以迅速作出诊断。

接触变应原后出现哮喘症状、症状的季节性变化、有家族性哮喘和特应征史也有助于哮喘的诊断。哮喘和鼻炎症状可间歇发生,缓解期可完全没有症状,或者哮喘症状呈季节性加重,或者存在持续哮喘症状。某些过敏体质的患者由于特异性风媒变应原(如交链孢霉、桦树和豚草花粉)的季节性增多而使哮喘症状加重。这些强烈提示哮喘诊断的症状是可变化的,其触发因子包括香烟、烟雾、强烈气味或运动等非特异性刺激物,夜间恶化,经恰当治疗后症状减轻或消失。表 1-1 中所列问题有助于哮喘的诊断。

表 1-1 在诊断哮喘时应该考虑的问题

患者是否有过喘息发作或反复发作
患者是否有夜间顽固性咳嗽
患者在运动后是否有喘息或咳嗽
患者在接触空气中的过敏原或污染物时是否出现喘息、胸闷或咳嗽
患者在感冒时是否会感到“胸部”不适,或者感冒症状需要十几天才能消失
当经过合理的哮喘治疗后,患者的症状是否得到了改善

2. 咳嗽变异性哮喘(CVA) 这些患者以慢性咳嗽作为其唯一或主要症状。CVA 在儿童常见,夜间症状较为明显,白天可正常。对 CVA 患者检查其肺功能的变异率、气道高反应性和检测痰液中的嗜酸粒细胞是很必要的。CVA 应与嗜酸粒细胞性支气管炎相鉴别。后者也有咳嗽和痰液嗜酸粒细胞增加,但肺通气功能和气道反应性正常。

3. 运动诱发的支气管收缩 体力活动可使多数哮喘患者出现哮喘症状,在部分患者中体力活动是引起症状的唯一原因。典型病例中运动诱发的支气管收缩在运动结束后 5 ~ 10min 发生,极少在运动期间发生。典型的哮喘症状或顽固性咳嗽在运动结束后 30 ~ 45min 自行缓解。跑步等运动更易引起本症。患者在吸入干冷空气状态下运动,更易发生支气管收缩。

运动后吸入 β_2 受体激动剂使哮喘症状迅速改善或者在运动前预先吸入 β_2 受体激动剂可预防哮喘的发生,支持本病的诊断。某些儿童只有在运动时才出现哮喘症状,对这些患者运动激发试验是有帮助的。8min 跑步试验易于在临床施行,有助于哮喘的确定。

(二) 查体要点

由于哮喘症状是可变的,呼吸系统体检可能是正常的。听诊时两肺闻及喘鸣音可确定存在气流阻塞,但在某些有明显气流阻塞的哮喘患者却听不到喘鸣音或只有在用力呼气时才能听到喘鸣音。有时在严重哮喘恶化时,由于气流和通气的严重降低,也可听不到喘鸣音。此时,发绀、意识障碍、说话困难、心动过速、胸廓过度充气、辅助呼吸肌的使用和肋间肌收缩等症状和体征可反映出哮喘病情的严重程度。

其他临床体征只有在有哮喘症状时才能观察到。为了增加气道向外的回缩和保持小气道(气道平滑肌收缩、水肿和黏液分泌过多而使其狭窄)的开放,哮喘患者在高肺容量状态下呼吸,从而引起过度充气的特征。哮喘急性加重时,胸廓过度充气和气流受限使呼吸做功增加。

(三) 辅助检查

1. 肺功能的测定 哮喘通常根据其临床特征诊断,但是测定肺功能,特别是证明肺功能异常的可逆性,可大大增加哮喘诊断的可靠程度。因为哮喘患者往往对其症状和症状的

严重程度不能很好地认识和感知,医师们对呼吸困难和喘息症状的评估也可能不准确。肺功能的测定可较为客观地评价气流阻塞的严重程度、可逆性及易变性,有助于哮喘的确诊。尽管在成人或儿童肺功能的测定与症状或哮喘控制的其他检查结果之间的相关性不是很好,但这些检查对哮喘控制的不同状况提供了补充信息。

评估气流受限有多种方法,其中两种方法广泛应用于5岁以上的患者,即肺量计指标(FEV_1 和FVC)和峰值呼气流速(PEF)的测定。 FEV_1 、FVC和PEF的预计值根据受检者年龄、性别和身高确定。PEF预计值对于判断测定值是否正常是有用的。

可逆性(reversibility)和可变性(variability)反映自行或经过治疗后症状和气流阻塞的变化情况。可逆性通常是指吸入快作用支气管扩张剂(如200~400mg沙丁胺醇)后数分钟内 FEV_1 或PEF迅速改善,或给予有效的控制剂(如吸入糖皮质激素)后肺功能改善持续数天或数周。可变性是指在一段时间中临床症状和肺功能改善或恶化。可变性所指时间可以是一天内(又称昼夜变异率)、数天内或数月内或不同季节之间的变化。获取病情可变性的证据是诊断哮喘的重要依据,也是评估哮喘控制程度的依据之一。

(1)肺量计:是测定气流受限及其可逆性的重要试验,有助于确定哮喘的诊断。 FEV_1 和FVC是借助于肺量计在用力呼吸情况下测定的。已经发表了肺量计标准化的建议。通常与给予支气管扩张剂前相比, FEV_1 改善 $\geq 12\%$ 或 $\geq 200\text{ml}$ 作为诊断哮喘的依据。但是,多数哮喘患者不是每次测定都显示出这种可逆性,特别是正在接受治疗的患者,因此,该试验缺乏敏感性,建议重复做肺功能测定。

肺量计测定是可重复的,也是用力依赖性的,需要教会患者如何用力呼吸,并且记录3次测定的最大测定值。对每一个患者要确定 FEV_1 和FVC的预计值。正常值的范围较宽,预计值在年龄小于20岁和大于70岁的人群中不太可靠。由于许多肺部疾病均可减低 FEV_1 测定值,因此 FEV_1 与FVC的比值对评估气流受限更有价值。 FEV_1/FVC 值正常大于0.75~0.80,在儿童可能大于0.90。当测定值低于上述值时,提示存在气流受限。

(2)峰值呼气流速(PEF):通过峰速仪来测定,有助于诊断和评估哮喘。峰速仪价格便宜、便于携带,适用于患者在家每日客观监测气流受限情况。但是,PEF测定值无论在成人还是在儿童都不能完全代替其他肺功能(如 FEV_1)指标。PEF可能低估气流受限的程度,特别是气流受限和气体陷闭加重时。由于应用不同的峰速仪测得的PEF值不同,其预计值范围过大,因此,患者所测得的PEF值最好与该患者过去应用自己的峰速仪测得的最好的PEF值相比较。个人原先最好的PEF测定值应在其无症状期或经过充分治疗后测得,可作为治疗疗效的参考值。

由于PEF是用力依赖性的,因此患者需要细致的指导。PEF应在清晨起床后未接受治疗前测定,这个测定值通常接近于其PEF的最低值,而睡前测得的PEF是一天中的较高值。PEF变异率的计算方法之一是将一日内PEF最大值与最小值之间的差值占PEF的平均值(%)来表示,计算1~2周的平均值。另一种方法是计算一周中清晨用药前PEF的变异率,用其占该患者近期最好值的百分比表示。后一种方法只需每日测定一次PEF,而其与气道高反应性的相关性优于其他方法。

PEF监测对下列哮喘患者是有益的:①为了确定哮喘的诊断。虽然肺量计是证实气流受限的好方法,但是吸入支气管扩张剂后PEF增加 $60\text{L}/\text{min}$ (或比治疗前增加 $\geq 20\%$)或者昼夜变异率 $> 20\%$ (每天2次测定 $> 10\%$)有助于确诊哮喘。②为了改善对哮喘的控制,特别对于那些对症状“感知力低”的患者。已经证明,患者自我监测症状和PEF有助于改善预

后。PEF 记录表比 PEF 变化表更容易看出患者的治疗反应。③为了发现环境(包括职业)引起的哮喘症状。当患者接触可疑危险因子和不接触危险因子时,在家或在工作场所,在运动或其他活动中,每天数次测定 PEF。

2. 气道反应性的测定 对于有哮喘症状但肺功能正常的患者,测定气道对醋甲胆碱、组胺、甘露糖醇或运动激发的反应性,有助于确诊哮喘。测定气道反应性可以反映气道对可能导致哮喘症状的因子(又称触发因子)的“敏感性”,试验结果用使 FEV₁ 降低 20% 所需激发因子的浓度或剂量表示。这些试验对于哮喘的诊断是敏感的,但特异性不高。即如果未给予吸入糖皮质激素的治疗而试验结果阴性可排除持续哮喘的诊断,试验结果阳性不能肯定哮喘的诊断,这是因为过敏性鼻炎、囊性纤维化(CF)、支气管扩张和 COPD 患者也可存在气道高反应性。

3. 气道炎症的无创性标志物 通过自行咳出或高张盐水诱导痰液中嗜酸粒细胞或中性粒细胞的测定可评估与哮喘有关的气道炎症。呼出气 NO(FeNO)和 CO(FeCO)也可作为哮喘时气道炎症的无创性标志物。未吸入糖皮质激素的哮喘患者痰液 FeNO 比非哮喘者高,尽管这种改变并非哮喘特异性的。虽然痰液嗜酸粒细胞和 FeNO 都不能预测哮喘的诊断,但这些检查有助于选择最佳的治疗哮喘的方案。

4. 了解变态反应状态 由于哮喘与过敏性鼻炎密切相关,因此了解患者是否存在变态反应或过敏性鼻炎有助于对有呼吸系统症状患者哮喘的诊断。通过皮试或血清特异性 IgE 测定证实哮喘患者存在变态反应,可以帮助医生了解导致某个具体患者发生哮喘的危险因子。用可疑变应原或过敏物小心做激发试验的结果有助于了解职业性致喘原,但该试验不应常规开展,因为有可能导致致死性支气管痉挛。

过敏原皮肤试验是确定受试者有无变态反应状态的基本试验。该试验简便、迅速、便宜、特异性高。但如果操作不当,可出现假阳性和假阴性结果。测定血清特异性 IgE,不比皮试结果可靠,且花费要高很多。该试验用于评估变态反应状态的主要缺点是结果阳性并不意味着该患者在自然情况下也出现导致哮喘症状的变态反应,某些患者尽管血清中有特异性 IgE,但不引起任何临床症状。接触过敏原与临床症状的关系,必须通过病史来证实。仅仅测定血清中总 IgE 对特应症的诊断没有价值。

(四) 诊断标准

1. 典型哮喘的诊断标准

(1) 反复发作性喘息,以夜间和凌晨为主。发病与患者接触环境中致敏原或其他致喘因素有关。

(2) 发病时两肺可闻及广泛的哮鸣音,以呼气期为主。

(3) 气流阻塞和上述临床症状具有可逆性,发作的间歇期如同正常人,发作时的症状和体征可以自行缓解或经过支气管舒张剂治疗后消失。

(4) 排除其他可能引起喘息的疾病。

2. 不典型哮喘的诊断标准 例如咳嗽变异性哮喘(CVA)。

(1) 有发作性胸闷或以顽固性咳嗽为唯一表现。

(2) 用各种抗生素和镇咳药治疗无效,用抗过敏药和治疗哮喘药物治疗有明显效果。

(3) 有 I 型变态反应的证据,如过敏原皮试(+),痰液涂片嗜伊红染色可见较多嗜酸粒细胞,血清 IgE 增高。

(4) 支气管激发试验或支气管舒张试验结果(+)。

(5) 排除其他疾病。

(五) 诊断流程(图 1-1)

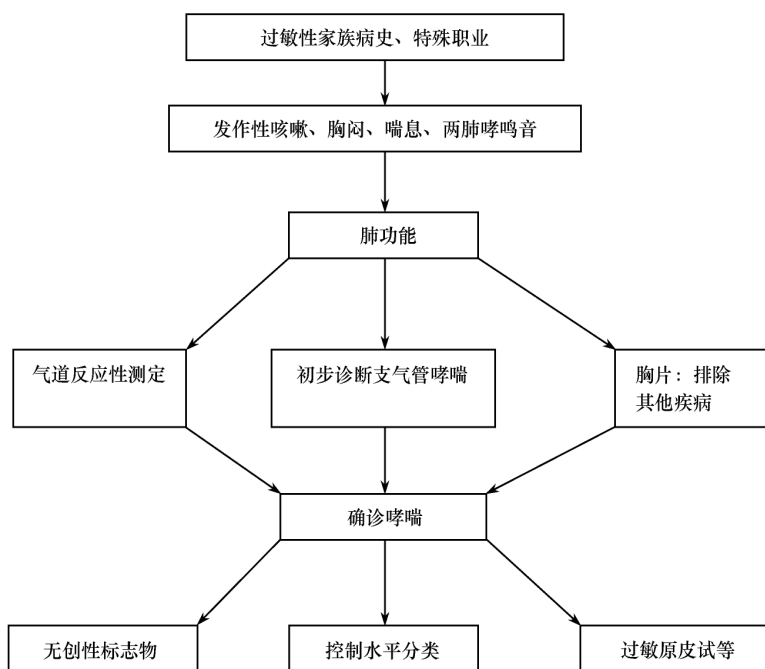


图 1-1 支气管哮喘的诊断流程

(六) 哮喘的分类

1. 病因学分类 一直有人致力于根据环境中的致敏原对哮喘分类。但是,由于有的患者找不到引起哮喘的环境因素而使该分类方法受到限制。尽管如此,为了能采取环境控制策略治疗哮喘,仍应努力寻找环境中的致喘因子(如职业性哮喘)。把患者称作过敏性哮喘对临床意义不大,因为很少有由单一变应原引起的哮喘。

2. 哮喘严重程度分类 原先发表的GINA根据哮喘症状、气流受限水平和肺功能的变异度将其分为4级:间歇发作、轻度持续、中度持续和重度持续(表1-2)。

根据严重程度把哮喘分级对于决定初始治疗方案是有用的。但是,必须认识到,哮喘的严重程度既与目前的病情有关,也与其对治疗的反应有关。因此,一名哮喘患者初诊时由于严重的症状和气流阻塞而被分类为重度持续哮喘,但因其对治疗反应充分而被分类为中度持续哮喘。另外,哮喘患者的严重程度不是一成不变的,在数月或数年中可以发生改变。

由于上述考虑,2006年版的GINA认为,除了在某些临床研究中仍有价值外,不主张继续作为决定治疗方案的依据,主张根据哮喘控制水平分类。

3. 哮喘控制水平的分类 达到以下要求可认为哮喘已经达到临床控制:

- (1) 白天无哮喘症状或每周 ≤ 2 次。
- (2) 日常活动(包括运动)不受限制。
- (3) 没有夜喘症状或不因哮喘而被憋醒。
- (4) 不需要给予缓解哮喘药物的治疗或每周 ≤ 2 次。
- (5) 肺功能正常或接近正常。
- (6) 无哮喘急性发作。

表 1-2 治疗前根据临床特征对哮喘严重程度进行分级

<p>间歇状态</p> <p>症状少于每周 1 次</p> <p>短暂出现发作</p> <p>夜间哮喘症状\leq每个月 2 次</p> <p>FEV₁ 或 PEF \geq 预计值 80%</p> <p>PEF 或 FEV₁ 变异率 $< 20\%$</p> <p>轻度持续</p> <p>症状\geq每周 1 次,但 $<$ 每天 1 次</p> <p>发作可能影响活动和睡眠</p> <p>夜间哮喘症状 $>$ 每个月 2 次</p> <p>FEV₁ 或 PEF $\geq 80\%$ 预计值</p> <p>PEF 或 FEV₁ 变异率 $20\% \sim 30\%$</p>	<p>中度持续</p> <p>每天有症状</p> <p>发作影响活动和睡眠</p> <p>夜间哮喘症状\geq每周 1 次</p> <p>每天吸入短效 β_2 受体激动剂</p> <p>FEV₁ 或 PEF 占 $60\% \sim 80\%$ 预计值</p> <p>PEF 或 FEV₁ 变异率 $> 30\%$</p> <p>重度持续</p> <p>每天有症状</p> <p>频繁出现发作</p> <p>经常出现夜间哮喘症状</p> <p>体力活动受限</p> <p>FEV₁ 或 PEF $\leq 60\%$ 预计值</p> <p>PEF 或 FEV₁ 变异率 $> 30\%$</p>
--	---

表 1-3 显示达到控制、部分控制和未控制的判断要点。这是 2006 年版 GINA 提出的分类方法,其可行性尚待证实。

表 1-3 哮喘的控制水平的分类

临床特征	控制(满足以下所有情况)	部分控制(任何 1 周出现以下任何一项表现)	未控制
白天症状	无(≤ 2 次/周)	每周 > 2 次	
活动受限	无	任何 1 次	
夜间症状/憋醒	无	任何 1 次	出现 ≥ 3 项
需要急救治疗/缓解药物治疗	无(≤ 2 次/周)	每周 > 2 次	部分控制的表现
肺功能(PEF 或 FEV ₁)*	正常	$< 80\%$ 预计值或个人最佳值(若已知)	
哮喘发作	无	每年 ≥ 1 次**	任何 1 周有 1 次***

注: * 肺功能结果对 5 岁及以下的儿童并不可靠。

** 患者出现哮喘发作后,都必须对维持治疗方案进行分析回顾,以确保治疗方案的合理性。

*** 依照定义,任何 1 周出现 1 次哮喘发作,表明这周的哮喘没有得到控制。

哮喘控制测试(asthma control test, ACT)等指标不包括肺功能测定,尤适用于基层医疗机构和患者的自我评估。

(七) 鉴别诊断

在不同年龄组(婴幼儿、儿童、年轻人和老年人)中,需与支气管哮喘进行鉴别诊断的疾

病是不同的。

1. ≤5 岁儿童 儿童早期哮喘的诊断主要借助于临床判断(症状和体检)。由于对有喘息症状的儿童作出“哮喘”诊断临床具有重要影响,因此应与其他可能引起持续或复发喘息症状的病因相鉴别。非哮喘儿童(特别是3岁以下)也常常发生发作性喘息和咳嗽。在≤5岁儿童中可能引起喘息的疾病包括:

(1) 暂时性早期喘息(transient early wheezing):仅见于3岁以内,与早产儿和父母吸烟有关。

(2) 持续早发喘息(3岁前):患儿在急性病毒性呼吸道感染后反复发作喘息,没有特应征证据,没有家族变态反应病史,不可能在今后十年内出现迟发喘息/哮喘。多数儿童症状可以持续至12岁。2岁前喘息主要与呼吸道合胞病毒感染有关,较大的学龄前期儿童则与其他病毒感染有关。

(3) 迟发喘息/哮喘:这些儿童在整个学龄期直至成人一直有哮喘。他们多数有特应征,常伴有湿疹,气道具有哮喘的病理学特征。

高度提示哮喘的诊断症状:①喘息症状经常发作,每个月不止一次;②活动引起咳嗽或喘息;③没有病毒感染时夜间咳嗽;④喘息没有季节性变化,3岁后症状持续。

其他可能引起喘息、需要与哮喘加以鉴别的疾病还包括:①慢性鼻窦炎;②胃食管反流;③复发性下呼吸道感染;④囊性纤维化;⑤支气管肺发育异常;⑥结核;⑦先天性发育异常导致胸内气道狭窄;⑧异物吸入;⑨原发性纤毛不动综合征;⑩免疫缺陷;⑪充血性心脏病。

对≤5岁儿童确定哮喘诊断的一个有用方法是以吸入短效 β_2 受体激动剂和糖皮质激素做试验性治疗。治疗后临床显著改善及停止治疗后病情恶化支持哮喘的诊断。

2. 大龄儿童与成人 详细询问病史和体检,通过肺量计证明气道阻塞的可逆性和易变性,在多数情况下可立即确定哮喘的诊断。下列疾病需与哮喘鉴别:①过度通气综合征;②上气道阻塞和异物吸入;③声带功能不全;④COPD等阻塞性肺病;⑤非阻塞性肺病(如弥漫性肺实质疾病);⑥非呼吸系统疾病引起的喘息(如左心衰竭)。

由于哮喘是一种常见病,在其诊断、病情严重程度和控制水平评估时均应想到上述疾病,特别是哮喘伴有过度通气和声带功能不全或COPD时。当哮喘与上述疾病同时存在时,应明确每一种疾病在该患者症状中所起的作用。

3. 老年哮喘 老年人可治呼吸系统症状中,哮喘是常见的漏诊疾病,由于伴存疾病往往给诊断带来困难。左心衰竭引起的喘息、呼吸困难和咳嗽有时被误称为“心源性哮喘”——这一术语不应继续使用。运动后和夜间症状的加重也使诊断变得复杂,因为哮喘和左心衰竭时均可出现这些症状。在老年人常常应用 β 受体阻滞剂(包括因青光眼而局部使用)。仔细询问病史、做体检,结合心电图和胸部X线检查有助于鉴别诊断。在老年人将哮喘与COPD鉴别特别困难,往往需要通过支气管扩张剂和(或)口服/吸入激素的试验治疗。

4. 职业性哮喘 在工作场所发生的哮喘往往被漏诊。由于其发作隐袭,职业性哮喘常被误诊为支气管炎或COPD,导致未给予治疗或治疗不当。非吸烟者中新出现的鼻炎、咳嗽和(或)喘息症状因引起警惕。要查明引起哮喘的职业性因素,需要对工作和接触史做系统调查。作出诊断前需明确诱发哮喘因子的职业接触史;从事该职业前没有哮喘症状或者从事该项工作后哮喘症状明确恶化。症状与工作场所之间的明确关系(离开工作场所后症状

显著改善,而重新回到工作场所后症状恶化)对于确定职业性变应原与哮喘之间的关系是很有帮助的。

由于职业性哮喘的治疗通常需要患者变换其职业,因此其诊断的作出具有社会和经济影响,因此其确定诊断应非常客观。特异性支气管激发试验可以做到这一点,不过只有很少单位能够做特异性支气管激发试验。另一种方法是当受试者在2周工作期间和2周离开工作环境期间,每日至少4次测定PEF。有人报告,即使已经停止接触职业性致喘物质后,职业性哮喘症状仍将持续或病情继续恶化,因此,需要早期作出诊断,以便严格避免接触职业性致喘物并给予药物治疗。循证医学指南中包含了识别职业性哮喘的更多信息。

5. 哮喘和COPD的鉴别 哮喘和COPD都是慢性阻塞性气道疾病,两者均存在气道炎症。COPD以不完全可逆的、进行性加重的气流受限和对于有害颗粒和气体的异常炎症反应为特征。哮喘患接触有害的气体(特别是香烟)可以形成固定气流受限,而同时出现“哮喘样”炎症和“COPD样”炎症。因此,虽然哮喘可以与COPD相鉴别,但在某些已经形成慢性症状和固定性气流受限的个体中,这两种疾病是难以鉴别的。一份以症状为基础的问卷作为初级保健时哮喘和COPD的鉴别是有价值的。

三、治疗措施

(一) 治疗原则

应用最少的药物达到哮喘的临床控制,并长期维持(图1-2)。

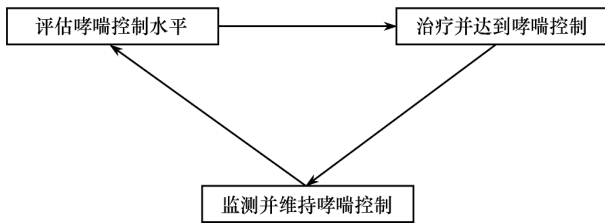


图1-2 哮喘的治疗方法

采用药物干预来治疗已经确诊的哮喘,对于控制症状和改善生活质量是非常有效的。但是我们仍应该尽可能地采用避免或减少接触危险因素的方法来预防哮喘发病、哮喘症状和哮喘发作。

(二) 常规治疗

支气管哮喘的常规治疗分5级,见图1-3。

给药途径:哮喘治疗可以通过多种途径给药,比如吸入、口服、注射等。吸入治疗的优点在于药物可以直接进入气道,从而产生较高的局部药物浓度,而全身性副作用显著减少。

哮喘治疗的目标是达到并维持哮喘临床控制,大部分患者通过医患合作制定的药物干预策略是可以实现这一目标的。

第 1 级	第 2 级	第 3 级	第 4 级	第 5 级
哮喘教育、环境控制				
按需使用短效 β_2 受体激动剂	按需使用短效 β_2 受体激动剂			
控制性药物	选用一种	选用一种	加用一种或以上	加用一种或两种
	低剂量的 ICS	低剂量的 ICS 加 LABA	中高剂量的 ICS 加 LABA	口服最小剂量的糖 皮质激素
	白三烯调节剂	中高剂量的 ICS	白三烯调节剂	抗 IgE 治疗
		低剂量的 ICS 加白 三烯调节剂	缓释茶碱	
		低剂量的 ICS 加缓 释茶碱		

图 1-3 支气管哮喘的常规分阶段治疗

治疗的调整是由患者的哮喘控制水平驱动的一个循环。如果目前的治疗方案不能够使哮喘得到控制,治疗方案应该升级直至达到哮喘控制为止。当哮喘控制维持至少 3 个月时,治疗方案可以降级。

第 2 级治疗方案适用于未经治疗的持续性哮喘患者,如果患者的哮喘症状严重(未控制),治疗方案应从第 3 级开始。从第 2 级至第 5 级治疗方案均有不同控制药物可供选用。

在每一个治疗级别,缓解药物都应该按需使用以迅速缓减症状。

必须采用持续性的监测方法来维持哮喘控制,这样可以确定维持哮喘控制所需的最低级别,从而降低医疗成本,有利于保证治疗的安全性。

1. 控制药物 控制药物指哮喘患者需要长期每天使用的药物,这些药物主要通过抗炎作用使哮喘维持临床控制。

(1) 吸入型糖皮质激素(ICS):ICS 是目前最有效的控制药物。这类药物局部抗炎作用强;通过吸气过程给药,药物直接作用于呼吸道,所需剂量较小;通过消化道和呼吸道进入血液的药物大部分被肝脏灭活,因此全身性不良反应较少。口咽部局部的不良反应包括声音嘶哑、咽部不适和念珠菌感染。吸药后及时用清水漱口、选用干粉吸入剂或加用储雾罐可减少上述不良反应。吸入糖皮质激素后的全身不良反应的大小与药物剂量、抗炎活性、药物的生物利用度、在肠道的吸收、肝脏首过代谢率及全身吸收药物的半衰期等因素有关。目前上市的药物中丙酸氟替卡松和布地奈德的全身不良反应较少。因此,ICS 被推荐作为长期治疗持续性哮喘的首选药物。

ICS 的剂型:①气雾剂,如目前临床上常用的糖皮质激素如二丙酸倍氯米松(必可酮)、丁地去炎松(布地奈德、普米克)和丙酸氟替卡松(辅舒酮)等。②干粉吸入剂,包括二丙酸倍氯米松碟剂、布地奈德都保、丙酸氟替卡松碟剂等。一般而言,干粉吸入装置使用比气雾剂方便,吸入下呼吸道的药物量较多。③溶液,如布地奈德(商品名令舒)溶液经以压缩空气为动力的射流装置雾化吸入。该方法对病人吸气配合的要求不高、起效较快(数小时内),故适用于哮喘急性发作时的治疗(而上述糖皮质激素的气雾剂和干粉吸入剂由于起效缓慢,需数天才开始起效,不适合用于哮喘发作时的治疗)。

常用吸入激素每日可比较剂量见表 1-4。

表 1-4 成人估算的吸入激素每日可比较剂量

单位:μg

药 物	低剂量	中剂量	高剂量*
二丙酸倍氯米松	200 ~ 500	500 ~ 1000	1000 ~ 2000
布地奈德**	200 ~ 400	400 ~ 800	800 ~ 1600
环索奈德**	80 ~ 160	160 ~ 320	320 ~ 1280
氟尼缩松	500 ~ 1000	1000 ~ 2000	> 2000
氟替卡松	100 ~ 250	250 ~ 500	500 ~ 1000
糠酸莫美他松	200 ~ 400	400 ~ 800	800 ~ 1200
丙酮缩去炎松	400 ~ 1000	1000 ~ 2000	> 2000

注: * 如果患者需要长期每日使用高剂量的激素,该患者应该咨询专家的意见以评估是否需要联合使用其他控制药物,最高的推荐剂量没有特定的限制,但长期使用会增加全身不良反应的危险性。

** 在轻度患者获准可以一天使用一次。

以上剂量是以有效性数据为基础进行比较的。

(2) 全身用糖皮质激素:适应证包括中至重度急性哮喘发作、采用 GINA 推荐剂量吸入激素和 LABA 仍无法控制症状的支气管哮喘。

常用全身激素的药理学特点的比较见表 1-5。

表 1-5 常用全身用糖皮质激素的药理学特点比较

类 别	制 剂	等效剂量/mg	抗炎效应	水钠潴留	血浆半衰期/min	组织半衰期/h
短效	可的松	25	0.8	++	30	8 ~ 12
	氢化可的松	20	1.0	++	90	8 ~ 12
中效	泼尼松	5	4.0	+	60	12 ~ 36
	泼尼松龙	5	4.0	+	200	12 ~ 36
	甲泼尼松	4	5.0	—	180	12 ~ 36
	去炎松	4	5.0	—	300	12 ~ 36
长效	地塞米松	0.75	20 ~ 30	—	100 ~ 300	36 ~ 54
	倍他米松	0.6	20 ~ 30	—	100 ~ 300	36 ~ 54

口服给药:急性发作病情较重的哮喘病人或吸入高剂量 ICS 和 LABA 无效的哮喘病人应早期口服糖皮质激素,以防止病情恶化。一般使用半衰期较短的糖皮质激素,如强的松、强的松龙或甲强龙等。对于糖皮质激素依赖性哮喘,可采用每日或隔日清晨顿服给药的方式,以减少外源性激素对脑垂体-肾上腺轴的抑制作用。强的松的维持剂量最好≤10mg/d。

(3) 白三烯调节剂:白三烯调节剂包括半胱氨酰白三烯受体拮抗剂和 5-脂氧化酶抑制剂,是一类新的治疗哮喘药物。目前,在国内应用的主要是半胱氨酰白三烯受体拮抗剂。

作用机制:半胱氨酰白三烯受体拮抗剂通过对气道平滑肌和其他细胞表面白三烯受体(CysLT1)的拮抗,抑制肥大细胞和嗜酸粒细胞释放出的半胱氨酰白三烯的致喘和致炎作用,产生轻度支气管舒张和减轻变应原、运动和 SO₂ 诱发的支气管痉挛等作用,并具有一定程度的抗炎作用。

用法与剂量:口服给药。扎鲁司特 20mg,每日 2 次;孟鲁司特 10mg,每日 1 次。

在哮喘治疗中的地位:本品可减轻哮喘症状、改善肺功能、减少哮喘的恶化,但其作用

不如吸入型糖皮质激素。作为联合治疗中的一种药物,本品可减少中至重度哮喘病人吸入糖皮质激素的剂量,并可提高吸入糖皮质激素治疗的临床疗效。本品服用方便,尤适用于对阿司匹林过敏性哮喘病人的治疗。

不良反应:本品较为安全。虽然有文献报道接受这类药物治疗的病人可出现 Chug-Strauss 综合征,但其与白三烯调节剂的因果关系尚未肯定,可能与全身应用糖皮质激素剂量的减少有关。5-脂氧化酶抑制剂可能引起肝脏损害,需监测肝功能。

(4) 长效 β_2 受体激动剂 + 吸入糖皮质激素:吸入糖皮质激素与 LABA 治疗支气管哮喘具有互补、协同作用。

两种复方干粉制剂:①seretide(舒利迭准纳器),由丙酸氟替卡松(FP)和 LABA 沙美特罗组成,每次 1 吸(含 FP100 μ g、250 μ g 或 500 μ g 和沙美特罗 50 μ g),每日 2 次。seretide 不仅能改善肺功能,而且能明显减轻哮喘症状、减少哮喘发作次数、改善生活质量。FP 和沙美特罗合并以单一干粉制剂形式使用可使哮喘病人的治疗更为方便。另外,由于沙美特罗的作用,病人从用药的第一天起就感觉到了该药的益处,从而增强了病人有规则接受治疗的依从性。对于不愿意接受大剂量吸入糖皮质激素治疗的患者,由于沙美特罗的增加减少了糖皮质激素的用量而并不降低疗效,这些患者的依从性也得到了改善。至今为止,没有两药合用会增加不良反应的证据。联合治疗的优点还在于两药同放在一个吸入器中,减少了病人吸入的总次数,使病人使用更为方便,从而增进病人在治疗上的依从性;另一优点是可以克服某些病人一旦症状改善就不再继续使用吸入糖皮质激素的问题。②sinbikote(信必可都保),由吸入激素布地奈德(BUD)和 LABA 福莫特罗组成,经过都保装置给药。每次 1~4 吸,每日 2 次。其适应证与舒利迭相似,适用于中至重度持续性哮喘的治疗。福莫特罗干粉吸入平喘作用迅速,因此应用该复方制剂时哮喘病人不必随身携带短效 β 受体激动剂气雾剂。

(5) 缓释茶碱:口服后昼夜血药浓度平稳,平喘作用可维持 12~24 小时,尤适用于夜间哮喘症状的控制。茶碱与糖皮质激素和抗胆碱药物联合应用具有协同作用。但本品与 β 受体激动剂联合应用时易于诱发心律失常,应慎用,并适当减少剂量。

(6) 色甘酸钠:色甘酸钠和奈多罗米钠是一种非皮质激素类抗炎药,可抑制 IgE 介导的肥大细胞等炎症细胞中炎症介质的释放,并可选择性抑制巨噬细胞、嗜酸粒细胞和单核细胞等炎症细胞介质的释放。这类药物适用于轻度持续哮喘的长期治疗,可预防变应原、运动、干冷空气和 SO₂ 等诱发的气道阻塞,可减轻哮喘症状和病情加重。但近年来对其疗效有不同看法。

(7) 抗 IgE 抗体:新近上市,对血清 IgE 明显增高的中至重度哮喘有较好疗效,但价格不菲,难以广泛应用。

(8) 其他全身性类固醇助减剂:包括口服免疫调节剂(甲氨蝶呤、环孢素、金剂等)、某些大环内酯类抗生素和静脉应用免疫球蛋白等,其疗效尚待进一步研究。

2. 缓解药物 缓解药物指按需使用的药物,这些药物通过迅速解除气道痉挛从而缓解哮喘症状。在成人和各年龄层次儿童,快速起效的 β_2 受体激动剂是解除气道痉挛的首选药物,也可以用于运动诱导性气道痉挛的预防治疗。缓解药物使用次数增加(尤其白天使用次数增加)是哮喘失去控制的警报,这提示治疗方案需要被重新评估。

(1) 速效吸入 β_2 受体激动剂(简称 SABA):在有喘息症状时按需吸入。①沙丁胺醇(salbutamol),气雾剂或干粉剂吸入,每次 1 或 2 喷;溶液雾化吸入,每次 1~2ml,每日 3 或

4次,经射流装置雾化吸入。②特布他林(trbutaline),气雾剂或干粉剂吸入,每次1或2喷,必要时吸入;溶液雾化吸入,每次1~2ml,每日3或4次,经射流装置雾化吸入。本品的前体药班布特罗(bambuterol)睡前5~20mg口服。

(2) 全身用糖皮质激素:口服泼尼松龙,每日20~40mg,分1或2次服。严重急性哮喘发作时,应经静脉及时给予大剂量琥珀酸氢化可的松(400~1500mg/d)或甲泼尼龙(80~320mg/d)。无糖皮质激素依赖倾向者,可在短期(3~5d)内停药;有激素依赖倾向者应延长给药时间,控制哮喘症状后改为口服给药,并逐步减少激素用量。注意事项:对于伴有结核病、寄生虫感染、骨质疏松、青光眼、糖尿病、严重抑郁或消化性溃疡的哮喘病人全身给予糖皮质激素治疗时应慎重,并应密切随访。

(3) 吸入型抗胆碱药物:乙酰胆碱的释放刺激三种毒蕈碱受体即 M_1 、 M_2 和 M_3 ,引起支气管收缩和黏液分泌。当 M_1 或 M_3 活性增加、 M_2 功能下降时,支气管收缩反应放大。副交感神经兴奋在引起夜间哮喘发作中起了重要作用,然而有效的抗胆碱药物(如阿托品和异丙托溴铵)的作用是有限的,可能是因其抗胆碱为非选择性的。异丙托溴铵(IP)平喘作用起始缓慢(60~90min达高峰),效力中等(PEFR增加大约在15%),因此被用作为二线药物,尤其在病人对 β_2 兴奋剂耐药时。

在一项近期发表的临床实验中,被送入急症室的哮喘病人3h内分别给予沙丁胺醇(400 μ g)、异丙托溴铵(84 μ g)和氟尼缩松(1000 μ g)三联治疗,或沙丁胺醇和异丙托溴铵,或沙丁胺醇和氟尼缩松吸入治疗,10min后,接受三联治疗的病人有64% FEV_1 改善[(2.1 \pm 0.6)L]大于沙丁胺醇和氟尼缩松治疗组[(1.7 \pm 0.6)L, $P=0.002$],41% FEV_1 改善大于沙丁胺醇和异丙托溴铵[(1.8 \pm 0.6)L, $P=0.04$]。甚至有减少住院率的趋势(11%、20%、25%),提示高剂量使用三联药物对急性哮喘的治疗有益,尤其是对于 FEV_1 低于30%预计值的病人。也说明哮喘发作时已使用 β_2 受体兴奋剂的病人,加用抗胆碱能药物(和ICS)可改善肺功能,减少住院率。一种新型长效支气管舒张剂噻托溴铵已经上市,它对M受体的作用是 $M_3 > M_1 > M_2$,作用大于IP,每天仅需1次给药。

(4) 短效茶碱:甲基黄嘌呤(氨茶碱和胆茶碱)曾经是治疗急性哮喘的主要药物,虽然此类药可能有抗炎性质,但它们的疗效低于拟交感神经药,且可能引起明显的副作用。用法:每次0.1~0.2g,每日3或4次口服。对于急诊病例,24h内未用过茶碱者,可将0.25g加于10%葡萄糖40ml内静脉缓慢注射(注意:如果速度过快,可能造成心律失常,甚至死亡)。静脉滴注维持速度一般为每小时0.5mg/kg。大多数国外研究资料均认为,茶碱对急性哮喘很少有治疗作用。即使与肾上腺素能药物联合使用,甲基黄嘌呤仅对10%的病人有附加作用。由于该类药物的治疗窗窄,易于发生不良反应,有条件时应做血药浓度监测。

(5) 短效口服 β_2 受体激动剂:通过治疗达到并维持哮喘的控制。持续并调整治疗方案;当哮喘达到控制时降级治疗;当哮喘失去控制时升级治疗;当哮喘失去控制时采用升级治疗(图1-3和图1-4)。

联合使用吸入糖皮质激素和快速长效 β_2 受体激动剂(如福莫特罗)达到同时缓解和控制的目的。这种将一个含有快速长效 β_2 受体激动剂和吸入糖皮质激素的吸入装置作为控制药物和缓解药物使用的方法,对于维持高水平的哮喘控制和减少哮喘发作(需要使用全身激素和住院)是有效果的。

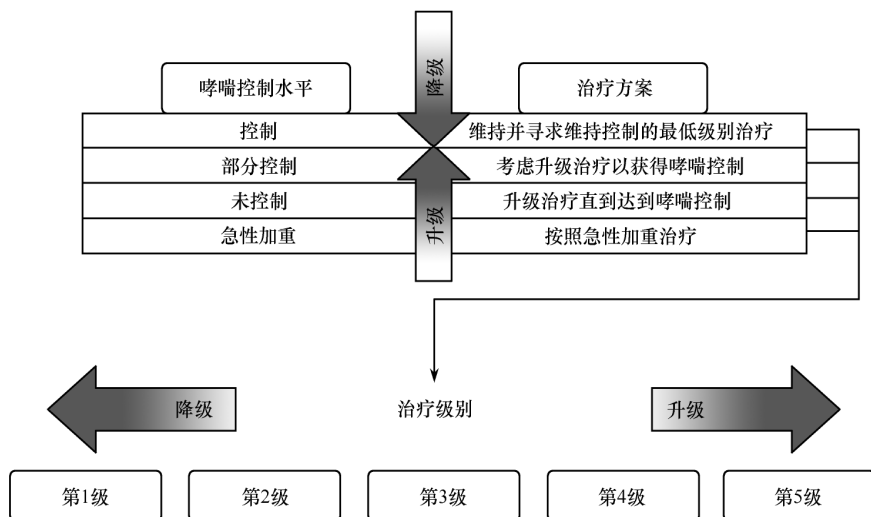


图 1-4 哮喘控制水平的评估与处理方案

(三) 其他辅助治疗

包括:①针灸;②中药;③饮食;④物理疗法等。

(四) 哮喘的管理和预防

1. 成功的哮喘管理目标 ①达到并维持哮喘症状的控制;②保持正常的活动,包括运动;③保持肺功能尽可能接近正常水平;④预防哮喘急性发作;⑤避免药物不良反应;⑥预防哮喘的死亡。

2. 哮喘管理的内容

(1) 建立医患之间的合作关系:目的是指导患者自我管理,使患者在医疗专家的指导下能够控制自己的病情。患者与医疗专家讨论病情并对治疗目标达成共识。医患双方还需要就哮喘的自我管理方案共同制定一项个体化的书面计划。

(2) 教育:内容包括哮喘的诊断、“缓解药物”和“控制药物”的区别、吸入装置的使用、哮喘症状和发作的预防、哮喘恶化的信号以及应采取的措施、监测哮喘控制水平、何时及怎样寻求医疗帮助。

(3) 导致患者对治疗依从性不佳的因素:①吸入装置使用困难;②药物用法复杂(如一天使用4次或多种药物);③药物费用;④不喜欢用药;⑤距离药房较远;⑥不理解或缺乏指导;⑦担心药物副作用;⑧对医疗专家不满意;⑨出现预期之外或未讨论过的害怕或担心;⑩不合理的治疗期望;⑪未进行监督、培训或随访。

(4) 明确并减少危险因素的接触:许多危险因素可以引起哮喘发作,有时这些因素被称作“触发因素”,包括过敏原、病毒感染、污染物和药物。减少患者对某类危险因素的接触可以改善哮喘控制,并且减少药物的需求量。

(五) 特殊哮喘病例的处理

在哮喘管理中需要对以下情况引起特别注意:

1. 妊娠期哮喘

(1) 妊娠期哮喘的用药原则:尽可能使用非药物疗法以减轻药物对胎儿的损害;尽量避免使用对孕妇、胎儿安全性尚不确定的药物;如果病情需要用药,应将用药剂量尽量控制在最低水平;尽可能通过吸入方式给药,减少口服或注射用药。

(2) 妊娠期哮喘的药物治理:对妊娠期哮喘患者主张首选吸入型糖皮质激素,配合使用茶碱和 β_2 受体激动剂等支气管舒张剂,在抗炎的同时给予平喘治疗。

1) 抗炎药物:

糖皮质激素:以吸入给药为主,吸入糖皮质激素可有效抑制气道内炎症细胞数量及其活性,由于是在气道局部发挥药效,可明显降低全身用药的副作用。其中布地奈德(B类药物:对人类无明显危害性,此类药物在妊娠期应用是安全的)是妊娠期应用最为普遍且安全的吸入型药物。常规治疗量对胎儿无不良影响,吸入剂量达 $1.4 \sim 1.8\text{mg/d}$ 时有可能发生下丘脑-垂体-肾上腺轴功能抑制。其他吸入型糖皮质激素氟替卡松(C类药物:未排除危险性,此类药物妊娠期间可以应用,但应权衡利弊后使用)和二丙酸倍氯米松(C类)的疗效虽然与布地奈德相似,但FDA将这两种药物归为C类药物。因此,妊娠期吸入糖皮质激素应首选布地奈德。

近5%的妊娠期哮喘患者需要口服糖皮质激素,口服疗程有短期和长期两种,短期使用较少出现全身副作用。泼尼松是最为普遍的口服糖皮质激素,在通过胎盘进入胎儿血液循环前,血药中的87%经过胎盘内11-脱氢酶的作用而灭活,对胎儿影响甚少。目前认为,孕期每日服用泼尼松 $\leq 10\text{mg}$,对孕妇及胎儿的不良反应很少发生。病情严重时可每日服用泼尼松 $30 \sim 40\text{mg}$,连续 $3 \sim 7$ 天,逐渐减量至隔日或每日1次顿服,并逐渐过渡为吸入糖皮质激素治疗。但长期服用此类药物,孕妇可出现糖耐量减低或糖尿病、骨质疏松、高血压等相关疾病。妊娠早期(前3个月)应用糖皮质激素会增加胎儿唇腭裂的发生率,一般人群胎儿唇腭裂的发生率为0.1%,而早期口服激素的孕妇其胎儿唇腭裂的发生率为0.3%,并且整个妊娠期间应用糖皮质激素可能会增加先兆子痫、早产、低体重儿的发生率。

色甘酸钠和奈多罗米钠:这类药物通过抑制肥大细胞脱颗粒起到抗炎作用,同时可减弱呼吸性神经元反射,对嗜酸粒细胞和中性粒细胞在肺上皮的积聚具有一定的抑制作用。此类药物无支气管扩张作用,可作为预防性用药。在运动前或暴露于过敏原之前吸入其粉剂,可起到预防哮喘发作的作用。这类药物除在吸入时有轻微刺激作用外,无其他毒性反应。色甘酸钠属于B类药物,在妊娠期可作为肥大细胞稳定剂应用,全身吸收量不足10%,并且不通过胎盘。可用于持续哮喘的妊娠患者。色甘酸钠是妊娠期间可以安全使用的药物。

白三烯调节剂:这类药物包括白三烯受体拮抗剂(口服孟鲁司特和扎鲁司特片剂)和5-脂氧合酶抑制剂。目前仅有少数证据证实妊娠期哮喘可以使用白三烯调节剂。美国FDA也只通过了白三烯受体拮抗剂的动物实验研究。

2) 支气管舒张剂:

β_2 受体激动剂:这类药物适用于妊娠期各种程度的哮喘患者。目前多采用定量吸入剂

或溶液剂雾化治疗,这类药物的最大优点是能迅速解除支气管痉挛,其中临床常用的沙丁胺醇、特布他林、吡布特罗,但其药效只能维持4~6h。在妊娠早期吸入 β_2 受体激动剂对母婴尚安全,除特布他林属于B类药物外,其他均属于C类药物,其副作用主要有震颤、心动过速。 β_2 受体激动剂可以作为轻度哮喘的一线用药,但长期使用会导致高血压等严重不良反应并增加死亡率。长期、大量使用 β_2 受体激动剂可使机体 β_2 受体数量减少或敏感性降低,因此建议按需短期使用。两种长效 β_2 受体激动剂(沙美特罗和福莫特罗)也可在孕期使用。其药理学和毒理学与短效 β_2 受体激动剂(沙丁胺醇)是相似的,只是其在肺内的沉积时间延长。

茶碱类药物: 这类药物作为二线药物,其治疗浓度范围有限,妊娠期由于肝脏代谢下降,因此必须监测血或尿中的茶碱浓度,调整剂量,以免发生严重的副作用。茶碱可通过胎盘屏障,母体和脐带血清中的茶碱浓度无显著差异。当血药浓度大于 $10\mu\text{g/ml}$ 时,可以出现短暂的新生儿呕吐、震颤和心动过速。非孕哮喘患者的血药浓度应维持在 $5\sim 15\mu\text{g/ml}$,孕妇茶碱血药浓度应维持在 $5\sim 12\mu\text{g/ml}$ 。当血药浓度 $>30\mu\text{g/ml}$ 时,可以引起严重中毒。妊娠后期,氨茶碱的清除率可能会下降 $20\%\sim 35\%$,因此应密切检测血药浓度。孕妇应用氨茶碱可减少早产儿、妊娠高血压综合征和低体重儿的发生率,但可能会提高先兆子痫的发生率。目前多主张使用控释型茶碱制剂,其扩张支气管的作用可维持 $10\sim 12\text{h}$,并有利于夜间哮喘的控制;静脉使用氨茶碱多用于急性哮喘发作,目前尚未发现该类药有致畸作用。

抗胆碱药物: 吸入溴化异丙托品(B类药物)通过降低迷走神经张力、减少cGMP产量使支气管平滑肌舒张。吸入溴化异丙托品的循环吸收量极少,且无明显中枢神经系统及全身副作用,并且与 β_2 受体激动剂、糖皮质激素和茶碱具有协同作用。目前认为,吸入抗胆碱能药物对妊娠期哮喘的治疗是安全的。

(3) 禁用对胎儿有害的药物:X类药物为孕妇禁用的,其危害性比治疗价值更大。抗代谢和细胞毒性药物(如甲氨蝶呤、环孢素等)是禁用的,必要时应权衡利弊。慎用的药物,如异丙肾上腺素、肾上腺素等,多在急救时慎用。

(4) 妊娠期哮喘阶梯式管理和治疗:2005年国际哮喘教育和预防工程组织(NAEPP)在总结了近十几年的妊娠期哮喘的管理和治疗经验后,提出了妊娠期和哺乳期哮喘阶梯式管理与治疗的方案(表1-6)。

表1-6 妊娠期和哺乳期哮喘阶梯式管理与治疗

临床分级	症状频率	肺功能(治疗前)	阶梯治疗
4级 重度持续	日间症状连续,夜间 哮喘频繁	FEV_1 占预计值百分 比 $\leq 60\%$,PEF变 异率 $>30\%$	首选:高剂量吸入激素,加长效吸入 β_2 受体激动剂,如需 要可加用口服激素 $[2\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}), <60\text{mg}/\text{d}]$ 次选:高剂量吸入激素,加缓释茶碱($5\sim 12\mu\text{g}/\text{ml}$)
3级 中度持续	每日均有症状,夜间 症状 >1 夜/周	FEV_1 占预计值百分 比在 $60\%\sim 80\%$, PEF变异率 $>30\%$	首选:低剂量吸入激素联合长效吸入 β_2 受体激动剂或中 等剂量吸入激素(如需要,尤其是患者出现急性哮喘 加重时);中等剂量吸入激素加长效吸入 β_2 受体激 动剂 次选:低剂量吸入激素加用茶碱或白三烯受体拮抗剂;中 等剂量吸入激素加茶碱或白三烯受体拮抗剂

续表

临床分级	症状频率	肺功能(治疗前)	阶梯治疗
2级 轻度持续	日间症状 > 2天/周, 但 < 1次/日;夜间 症状 > 2夜/月	FEV ₁ 占预计值百分 比 ≥ 80%, PEF 变异 率 20% ~ 30%	首选:低剂量吸入激素 次选:色甘酸钠、白三烯受体拮抗剂或缓释茶碱(5 ~ 12μg/ml)
1级 间歇	日间症状 ≤ 2天/周; 夜间症状 ≤ 2夜/月	FEV ₁ 占预计值百分 比 ≥ 80%, PEF 变异率 < 20%	无需每日用药 严重急性哮喘发作,平素肺功能正常、无症状的患者,可 给予全身激素治疗

(5) 妊娠期哮喘急性发作的药物治疗。

1) 吸氧:调节吸氧浓度,使动脉血气指标维持在 PaO₂ ≥ 70mmHg 或 SaO₂ ≥ 95%。

2) 雾化吸入短效 β₂ 受体激动剂:开始 60 ~ 90min 内连续吸药 3 次,然后,再每 1 ~ 2h 吸药 1 次。

3) 静脉给予甲泼尼龙(甲强龙)1mg/kg,每 6 ~ 8h 给药 1 次,症状改善后逐步减量。

4) 静脉给予氨茶碱:负荷量为 6mg/kg,维持量为 0.5mg/kg/h,调节给药量维持茶碱血药浓度在 5 ~ 12μg/ml。

5) 若上述治疗不佳,可皮下注射特布他林 0.25mg。

6) 经过积极的治疗,若孕妇症状改善不明显,尤其是 PaO₂ < 70mmHg 者应严密监测血气变化,对严重哮喘且有生命危险的患者,需要进行气管插管和辅助通气治疗。

2. 哮喘患者的手术 一个面临外科手术的支气管哮喘患者,由于下列因素往往会诱发哮喘发作:①因恐惧外科手术而产生情绪波动、心理压力、精神紧张或抑郁等;②手术本身的刺激,如肺、食管手术时对支气管的牵拉刺激,气管插管和吸痰管对气道黏膜的直接刺激等;③术前用药如巴比妥类镇静剂和吗啡可促进内源性组胺的释放,普萘洛尔等 β 受体阻滞剂诱发支气管痉挛,术中用骨骼肌松弛剂如筒箭毒碱、阿库铵、美维库铵和二甲箭毒等可兴奋迷走神经,促进组胺释放、增加支气管平滑肌的张力,诱发哮喘,术后所用催醒剂如毒扁豆碱、催醒宁和非去极化肌肉松弛剂的拮抗剂如新斯的明、吡啶斯的明、依酚氯铵均为拟胆碱药,可延长和增强乙酰胆碱的作用,后者可引起支气管痉挛和分泌物增加。

Kingston 等曾把手术前的哮喘患者分为 3 种类型:第一类患者,近期内无哮喘症状,也不需要支舒张剂。这些患者术前不需要做特殊处理即可手术,但术中需密切观察病情变化。第二类患者,有哮喘发作,正在接受平喘药物的治疗,但喘息症状不严重。这些患者术前应做肺功能测定、动脉血气分析、心电图和茶碱血药浓度的测定。一般认为,对于择期手术的患者,如 FEV₁ 和 PEF 测定结果小于预计值的 80% 时,应延期手术,并给予适当的抗炎治疗。第三类患者,胸闷、气喘症状明显,体检时两肺可闻及哮鸣音和呼气性呼吸困难。应给予支舒张剂和全身糖皮质激素治疗。择期手术应延期至哮喘症状完全消失、肺功能正常。

Wamer 等观察了 86 例次手术前全身应用糖皮质激素哮喘患者术中和术后哮喘的病情与并发症情况。该组患者均在手术前口服泼尼松 3 ~ 7 天,术中静脉滴注氢化可的松。结果该组患者术中无一例出现喘息症状,仅有 3 例在术后出现轻微的支气管痉挛。该结果提示,哮喘患者术前正确使用糖皮质激素可以有效地防止术中和术后哮喘的发作,而并不增加手