

第八篇

风湿性疾病



第一章 总 论

【概述】

风湿性疾病(rheumatic diseases)是一组累及骨与关节及其周围软组织(如肌肉、肌腱、滑膜、滑囊、韧带和软骨等)及其他相关组织和器官的慢性疾病。风湿性疾病包含10大类100余种疾病,病因多种多样,发病机制不甚明了,但多数与自身免疫反应密切相关。风湿病性疾病既可以是某一局部的病理损伤,也可以是全身性疾病,如果不及时得到诊治,这些疾病中大多数都有致残甚至致死的风险,给社会和家庭带来沉重的负担。随着社会发展、卫生水平的提高和生活方式的改变,风湿性疾病的疾病谱也发生了显著变化,感染相关的风湿病已明显减少,而骨关节炎、痛风性关节炎的发病率呈上升趋势。随着分子生物学、免疫学、遗传学和临床医学研究的深入,许多新的风湿病不断被认识,再加上许多新的治疗药物不断涌现,风湿病学的发展显示出了更广阔的前景。

【风湿性疾病的范畴和分类】

风湿性疾病的病因和发病机制复杂多样,大部分疾病的确切病因尚未明确,至今尚无完善的分类。目前临床较为常用的分类方法仍是沿用1983年美国风湿病协会(American Rheumatology Association, ARA)所制定的分类方法,根据其发病机制、病理和临床特点,将风湿性疾病分为10大类。表8-1-1列举了上述分类方法和常见疾病。

表 8-1-1 风湿性疾病的范畴和分类

疾病分类	疾 病 名 称
1. 弥漫性结缔组织病	类风湿关节炎、(系统性)红斑狼疮、(系统性)硬皮病、多肌炎/皮肌炎、抗磷脂综合征、系统性血管炎综合征(大动脉炎、结节性多动脉炎、肉芽肿性多血管炎等)等
2. 脊柱关节炎	强直性脊柱炎、反应性关节炎、肠病性关节炎、银屑病关节炎、未分化脊柱关节病等
3. 退行性变	(原发性、继发性)骨关节炎
4. 遗传、代谢和内分泌疾病相关的风湿病	Marfan 综合征、先天或获得性免疫缺陷病;痛风、假性痛风;肢端肥大症、甲减、甲旁亢相关关节病等
5. 感染相关风湿病	反应性关节炎、风湿热等
6. 肿瘤相关风湿病	A. 原发性(滑膜瘤、滑膜肉瘤等);B. 继发性(多发性骨髓瘤、转移癌等)
7. 神经血管疾病	神经性关节病、压迫性神经病变(周围神经受压、神经根受压等)、反射性交感神经营养不良等
8. 骨与软骨病变	骨质疏松、骨软化、肥大性骨关节病、弥漫性原发性骨肥厚、骨炎等
9. 非关节性风湿病	关节周围病变(滑囊炎、肌腱病等)、椎间盘病变、特发性腰痛、其他疼痛综合征(如纤维肌痛综合征)等
10. 其他有关节症状的疾病	周期性风湿病、间歇性关节积液、药物相关风湿综合征、慢性肝炎等

随着疾病研究的深入,风湿性疾病的分类和诊断标准仍在逐步更新和完善中。近10年来,系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、干燥综合征、系统性硬化症、抗磷脂综合征、脊柱关节炎、系统性血管炎、

炎性肌病等多种风湿病都更新了各自的分类(诊断)标准,有的疾病甚至更新了不少一版,诊断的方式也由以前的计算条目个数发展为计算不同条目权重评分的总分。新标准的颁布有力推动了风湿病的早期诊治,也促进了相关临床研究更加规范、标准。

【病理】

风湿病的病理改变有炎症性及非炎症性病变,不同风湿病累及的靶器官、靶组织倾向性也各不相同(表 8-1-2),由此引起各自相应的特征性临床症状。炎症性病变是因免疫反应异常激活后引起,表现为局部组织出现大量淋巴细胞、巨噬细胞、浆细胞浸润和聚集。

表 8-1-2 风湿性疾病的病理特点

病 名	靶器官病变主要特征	
	炎症性	非炎症性
骨关节炎		关节软骨变性
类风湿关节炎	滑膜炎	骨质破坏
强直性脊柱炎	附着点炎	
痛风	关节腔炎症	
系统性红斑狼疮	小血管炎	
干燥综合征	唾液腺炎、泪腺炎	
系统性硬化症	间质性肺炎	皮下纤维组织增生、微血管病
多发性肌炎/皮肌炎	肌炎、间质性肺炎	肌萎缩
抗磷脂综合征	血栓、栓塞	
血管炎	不同大小的动、静脉炎	

血管病变是风湿病的另一常见的共同病理改变,可以是血管壁的炎症,造成血管壁增厚、管腔狭窄,也可以是血管舒缩功能障碍,可以继发血栓形成,使局部组织器官缺血;部分弥漫性结缔组织病多系统损害的临床表现与此有关。

【病史采集和体格检查】

风湿性疾病涉及多学科、多系统和多脏器,虽然血清自身抗体检查以及各种影像学检查极大提高了风湿病的诊断水平,但进行认真而详细的病史采集和体格检查,始终是确定诊断和进行鉴别诊断的重要依据。

发病年龄、性别、家族史对诊断具有参考价值,如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)多见于育龄女性;强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)多见于青年男性,部分有家族史;骨关节炎(osteoarthritis, OA)多见于中老年病人。采集病史时,除了骨、关节和肌肉疼痛这些最常见的症状外,还要询问肌肉骨骼系统以外的症状,如脱发、光过敏、雷诺现象、口腔及外阴溃疡、口眼干燥、腮腺肿大以及消化、呼吸、泌尿、神经、血液等系统的相关症状。病程的经过往往体现病理过程,对于有关节疼痛症状的病人,应详细询问其起病形式、受累部位、数目、疼痛的性质与程度、功能状况及其演变。如类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)多表现为慢性、外周、对称性多关节肿痛,后期可出现关节畸形。

体格检查除一般内科系统体格检查外,还应进行皮肤、肌肉、脊柱关节的检查。皮损的形态和分布特征对疾病有一定提示,如蝶形红斑提示 SLE,眶周紫红色水肿斑、双手关节伸面脱屑性斑丘疹提示皮肌炎(dermatomyositis, DM)。肌肉检查的要点在于有无肌肉萎缩、肌肉压痛及肌力下降。关节检查的要点在于受累关节有无发红、肿胀、压痛以及活动受限。

现将常见关节炎的关节特点和常见弥漫性结缔组织病的特异性临床表现分别列于表 8-1-3 和表 8-1-4。

表 8-1-3 常见关节炎的特点

	类风湿关节炎	强直性脊柱炎	骨关节炎	痛风性关节炎	系统性红斑狼疮
起病方式	缓	缓	缓	急骤	不定
常见首发部位	PIP、MCP、腕	膝、髌、踝	膝、腰、DIP	第一 MTP 关节	手关节或其他部位
疼痛特点	持续、休息后加重	休息后加重,活动后减轻	活动后加重	剧烈、夜间重	不定
肿胀特点	软组织为主	软组织为主	骨性肥大	红、肿、热	软组织为主
关节变形	常见	外周关节少见;中轴关节常见	可见	少见	多无
受累关节分布	对称性多关节炎	不对称下肢大关节炎	少关节炎 [△]	负重关节明显	反复发作
脊柱炎和(或)骶髂关节病变	偶有	必有,功能受限	腰椎增生,唇样变	无	无

注:PIP:近端指间关节;MCP:掌指关节;DIP:远端指间关节,MTP:跖趾关节
[△]少关节炎指累及 3 个或 3 个以下的关节,多关节炎指累及 4 个以上的关节

表 8-1-4 常见弥漫性结缔组织病的临床症状及体征

疾病名称	临床表现及体征
系统性红斑狼疮	颧部蝶形红斑、环形红斑、盘状红斑、脱发、口腔溃疡、多关节肿痛、颜面、眼睑和下肢水肿、紫癜、精神症状、癫痫、偏瘫、截瘫、习惯性流产
原发性干燥综合征	口干、眼干、腮腺肿大、猖獗龋齿、紫癜、夜尿增多、肢体软瘫
多发性肌炎/皮肌炎	四肢近端肌痛及肌无力、吞咽困难、上眼睑紫红色水肿性红斑、Gottron 征、颈部呈 V 形充血、颈背部及双上臂外侧红斑、技工手、甲周红斑、皮下钙化、干咳、劳力性呼吸困难
系统性硬化症	雷诺现象、指端缺血性溃疡、硬指、皮肤肿硬、失去弹性、吞咽困难、反酸、干咳、劳力性呼吸困难、肺底爆裂音、杵状指
肉芽肿性多血管炎	鞍鼻、咯血、劳力性呼吸困难、少尿、手足麻木、突眼、可触性紫癜
大动脉炎	发热,盗汗,无脉,颈部、腹部血管杂音,高血压
白塞病	口腔溃疡、外阴溃疡、毛囊炎、结节红斑、针刺反应、关节肿痛、葡萄膜炎、视力下降

【实验室检查】

(一) 常规检查

血、尿、便常规检查以及肝、肾功能的检查是必不可少的,如白细胞数量的变化、溶血性贫血、血小板减低、蛋白尿、镜下血尿都可能与风湿病相关。血沉、C 反应蛋白、球蛋白定量、补体的检查对于诊断及病情活动性的判断都很有帮助。如 RA、血管炎活动伴随炎症指标如血沉、C 反应蛋白的升高;SLE 活动时常伴随补体 C3、C4 的下降。

(二) 特异性检查

1. 自身抗体 病人血清中出现自身抗体是风湿性疾病的一大特点,即体内产生了针对自身组织、器官、细胞及细胞成分的抗体。自身抗体的检测对风湿性疾病的诊断和鉴别诊断有极大帮助。但任何抗体检测的敏感性、特异性有一定范围,且存在一定的假阳性、假阴性率,因此诊断不能单纯根据抗体检查结果,而应该以临床表现为基础。现在应用于风湿病学临床的主要自身抗体有以下 5 大类:

(1) 抗核抗体(anti-nuclear antibodies, ANAs):其靶抗原是核酸、组蛋白、非组蛋白及各种蛋白酶等多种物质,除细胞核外,也在细胞质及细胞器中存在。因此现在对于 ANA 靶抗原的理解,已由传统的细胞核扩大到整个细胞。根据抗原分子的理化特性和分布部位,将 ANAs 分成抗 DNA、抗组蛋白、



抗非组蛋白、抗核仁抗体及抗其他细胞成分抗体五大类。其中抗非组蛋白抗体中包含一组可被盐水提取的可溶性抗原(extractable nuclear antigens, ENA)抗体,即抗 ENA 抗体,对于风湿性疾病的鉴别诊断尤为重要,但与疾病的严重程度及活动度无关。ANA 阳性应警惕结缔组织病(connective tissues disease, CTD)的可能,但正常老年人或其他疾病如肿瘤病人,血清中也可能存在低滴度的 ANA。不同成分的 ANA 有其不同的临床意义,具有不同的诊断特异性,将在后面各章述及。

(2) 类风湿因子(rheumatoid factor, RF):其靶抗原为变性 IgG 分子的 Fc 片段。变性的 IgG 可在炎症等病理条件下产生,也可以为 IgG 抗体参与免疫应答与相应抗原结合发生变性时产生。因此 RF 阳性不仅可见于 RA、pSS、SLE、SSc 等多种 CTD,亦见于感染性疾病、肿瘤等其他疾病以及约 5% 的正常人群。RF 在 RA 的阳性率为 80% 左右,但特异性较差。

(3) 抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA):其靶抗原为中性粒细胞胞浆的多种成分,其中以丝氨酸蛋白酶-3(PR3)和髓过氧化物酶(MPO)与血管炎密切相关。该抗体对血管炎的诊断有帮助(详见本篇第九章)。

(4) 抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, APLs):其靶抗原为各种带负电荷的磷脂。目前临床常检测抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物、抗 β_2 GPI 抗体。这些抗体常见于抗磷脂综合征、SLE 等 CTD 及非 CTD,主要引起凝血系统改变,临床上表现为血栓形成、血小板减少和习惯性流产等。

(5) 抗角蛋白抗体谱:其靶抗原为细胞基质中的聚角蛋白微丝蛋白,该组抗体对 RA 特异性较高,且有助于 RA 的早期诊断。临床常检测抗核周因子(APF)、抗角蛋白(AKA)及环瓜氨酸多肽(CCP)。其中 CCP 为根据聚角蛋白微丝蛋白的 cDNA 序列而人工合成的环化肽,抗 CCP 抗体在 RA 诊断中较 AKA 有更好的敏感性和特异性。

常用的自身抗体及临床意义见表 8-1-5。

表 8-1-5 抗核抗体谱常见自身抗体及临床意义

分类	抗体	临床意义
抗 DNA 抗体	抗 dsDNA 抗体	抗 dsDNA 抗体常被作为 SLE 活动的指标,可用于监测 SLE 病情变化、SLE 疾病活动性判断、药物治疗效果观察等
	抗 ssDNA 抗体	临床上实用价值不大,一般不用于临床常规检测
抗组蛋白抗体	AHA 抗体	可以在多种 CTD 中出现,不具有诊断特异性,但 AHA 检测对 CTD 尤其是药物性狼疮的诊断及鉴别诊断有重要临床价值
抗 DNA 组蛋白抗体	抗核小体抗体	多见于活动性狼疮,特别是狼疮肾炎,与抗双链 DNA 抗体和抗 Sm 抗体等 SLE 的其他特异性抗体同时检测,可明显提高 SLE 临床诊断的敏感性和特异性
抗非组蛋白抗体	抗 Sm 抗体	对 SLE 的诊断具有较高特异性,是目前公认的 SLE 的血清标记抗体
	抗 U ₁ RNP 抗体	对 CTD 的诊断及鉴别诊断具有重要临床意义
	抗 SS-A 抗体	主要见于原发性 SS,阳性率达 40% ~ 95%,也可见于 SLE (20% ~ 60%)、类风湿关节炎、SSc(24%)等 CTD
	抗 SS-B 抗体	对诊断 SS 具有高度特异性,原发性 SS 阳性率为 65% ~ 85%。除用于临床疾病的诊断与鉴别诊断外,还可作为 SS 的预后参考
	抗核糖体抗体(抗 rRNP 抗体)	为 SLE 特异性自身抗体,阳性率在 10% ~ 40%。SLE 病人出现抗 rRNP 抗体与中枢神经系统受累相关
	抗 Scl-70 抗体	为 SSc 的血清标记性抗体,对 SSc 的诊断及鉴别诊断有重要临床价值
	抗 Jo-1 抗体及抗合成酶抗体	为 PM/DM 的血清标记性抗体,在 PM/DM 中的阳性率为 20% ~ 30%,且多数病人伴有间质性肺部疾病和多关节炎、关节痛等
	抗着丝点抗体(ACA)	是 SSc 的局限型 CREST 综合征的特异性抗体,阳性率可达 80% ~ 98%,该自身抗体阳性与雷诺现象有密切关系

续表

分类	抗体	临床意义
抗核仁抗体	抗核仁抗体	20% ~ 40% 的 SSc 病人抗核仁抗体阳性
	抗心磷脂抗体 (aCL)	aCL 可作为原发性抗磷脂综合征 (APS) 的筛选指标之一。中等和高滴度的 IgG 型和 IgM 型 aCL 抗体是临床诊断 APS 的重要指标
	抗 β_2 -糖蛋白 1 抗体	与血栓形成有较强的相关性,其次是血小板减少、APTT 延长、深静脉血栓形成和流产等
抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA)	胞浆型 ANCA (cytoplasmic ANCA, cANCA) 靶抗原主要是抗蛋白酶 3 (proteinase 3, PR3)	诊断 WG 的特异性大于 90%, 且该抗体持续阳性者易复发
	核周型 ANCA (perinuclear ANCA, pANCA) 靶抗原主要是髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)	主要与显微镜下多血管炎、嗜酸性肉芽肿性多血管炎 (Churg-Strauss syndrome, CSS) 相关, 特异性稍差
类风湿关节炎相关自身抗体	类风湿因子 (rheumatoid factor, RF)	RF 在类风湿关节炎中的阳性率为 80% 左右, 是诊断 RA 的重要血清学标准之一, 但是 5% 的正常老年人可阳性, 其阳性率随年龄的增长而增加
	抗环瓜氨酸多肽抗体 (anti-cyclic citrullinated peptide antibody, anti-CCP)	可以更好地预测 RA 的疾病进展和关节影像学改变。抗 CCP 抗体在早期 RA 时即可出现, 它可作为 RF 阴性 RA 的诊断依据
	抗角蛋白抗体 (anti-keratin antibody, AKA)	与疾病严重程度和活动性相关, 是 RA 早期诊断和判断预后的指标之一
	抗核周因子 (anti-perinuclear factor, APF)	与 RA 的多关节痛、晨僵及 X 线骨破坏之间呈明显相关性, 可弥补检测 RF 的不足

注: 抗 dsDNA 抗体: 抗双链 DNA 抗体; 抗 ssDNA 抗体: 抗单链 DNA 抗体; SLE: 系统性红斑狼疮; CTD: 结缔组织病; SS: 干燥综合征; SSc: 系统性硬化症; PM/DM: 多发性肌炎/皮肌炎

2. 人类白细胞抗原 (HLA) 检测 HLA-B27 与有中轴关节受累的脊柱关节病密切关联。HLA-B27 在 AS 中阳性率为 90%, 亦可见于反应性关节炎、银屑病关节炎等脊柱关节病, 在正常人群中也有 10% 的阳性率。此外, HLA-B5 与 BD, HLA-DR2、DR3 与 SLE, HLA-DR3、B8 与 pSS, HLA-DR4 与 RA 有一定关联。

3. 关节液检查 可通过关节腔穿刺获取关节液, 关节液的白细胞计数有助于鉴别炎症性、非炎症性和化脓性关节炎。非炎症性关节炎白细胞计数往往在 $2 \times 10^9/L$ 以下; 当白细胞超过 $3 \times 10^9/L$ 以上, 中性粒细胞达 50% 以上, 提示炎症性关节炎; 化脓性关节炎不仅外观呈脓性且白细胞数更高。此外, 在关节液中找到尿酸盐结晶或细菌涂片/培养阳性分别有助于痛风性关节炎和感染性关节炎的诊断。

4. 病理 活组织检查所见病理改变对诊断有决定性意义, 并有指导治疗的作用。如肾脏活检对于狼疮肾炎的病理分型、滑膜活检对于关节炎病因的判断、唇腺活检对 SS 的诊断及肌肉活检对于多发性肌炎/皮肌炎的诊断均有重要意义。

【影像学检查】

影像学是重要的辅助检测手段, 一方面有助于各种关节、脊柱受累疾病的诊断、鉴别诊断、疾病分期、药物疗效的判断等; 另一方面可用于评估肌肉、骨骼系统以外脏器的受累。X 线是骨和关节检查最常用的影像学技术, 有助于诊断、鉴别诊断和随访。可发现软组织肿胀及钙化、骨质疏松、关节间隙狭窄、关节侵蚀脱位、软骨下囊性变等改变。关节 CT 用于检测有多层组织重叠的病变部位, 如骶髂关节、股骨头、胸锁关节、椎间盘等, 比 X 线敏感性更高; 近年来新出现的双能 CT 有助于检查痛风性关节炎患处的尿酸盐结晶。MRI 对骨、软骨及其周围组织包括肌肉、韧带、肌腱、滑膜有其特殊的成像, 因此对软组织和关节软骨损伤、骨髓水肿、缺血性骨坏死、早期微小骨破坏和肌肉炎症等是敏感、可靠



的检测手段。此外,近十余年来超声在关节检查中日益发挥重要作用,不仅可以早期发现关节滑膜、软骨的损伤,还能监测病情变化。

影像学对于其他受累脏器的评估也非常重要,如胸部高分辨 CT 用于肺间质病变的诊断;头颅 CT、MRI 用于 SLE 的中枢神经受累评估;血管超声、CT 血管造影(CTA)、磁共振血管造影(MRA)、血管造影(DSA)甚至正电子发射成像(PET)检查有助于血管炎的评价等。

【治疗】

风湿病种类繁多,多为慢性疾病,明确诊断后应尽早开始治疗,治疗的目的是保持关节、脏器的功能,缓解相关症状,提高生活质量,改善预后。治疗措施包括一般治疗(教育、生活方式、物理治疗、锻炼、对症等),药物治疗,手术治疗(矫形、滑膜切除、关节置换等)。抗风湿病药物主要包括非甾体抗炎药(NSAIDs)、糖皮质激素、改善病情的抗风湿药(DMARDs)及生物制剂,现将抗风湿病药物种类和应用原则加以叙述,具体将在各病中再予以分述。

1. 非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 该类药物共同的作用机制是通过抑制环氧化酶(COX),从而抑制花生四烯酸转化为前列腺素,起到抗炎、解热、镇痛的效果。该药应用广泛,起效快,镇痛效果好,但不能控制原发病的病情进展。该类药物对消化道、肾脏以及心血管系统有一定副作用,临床应用时需要随访,如在有消化道及肾脏基础疾病、老年人群中应用时则更要谨慎。选择性 COX-2 抑制剂可减少胃肠道副作用,疗效与传统 NSAIDs 相似,目前已在临床广泛应用。

2. 糖皮质激素(glucocorticoid, GC) 该类药物具有强大的抗炎和免疫抑制作用,因而被广泛用于治疗风湿性疾病,是治疗多种 CTD 的一线药物。GC 制剂众多,根据半衰期可以分为短效 GC,包括可的松、氢化可的松;中效 GC 包括泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙、曲安西龙等,长效 GC 包括地塞米松、倍他米松等。其中氢化可的松、泼尼松龙和甲泼尼龙为 11 位羟基化合物,可不经肝脏转化直接发挥生理效应,因此肝功能不全病人优先选择此类 GC。长期大量服用 GC 不良反应多,包括感染、高血压、高血糖症、骨质疏松、撤药反跳、股骨头无菌性坏死、肥胖、精神兴奋、消化性溃疡等。故临床应用时要权衡其疗效和副作用,严格掌握适应证和药物剂量,并监测其不良反应。

3. 改善病情的抗风湿药(disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) 该组药物的共同特点是具有改善病情和延缓病情进展的作用,可以防止和延缓特别是 RA 的关节骨结构破坏。其特点是起效慢,通常在治疗 2~4 个月后才显效果,病情缓解后宜长期维持。这组药物作用机制各不相同,详见表 8-1-6。

表 8-1-6 DMARDs 的主要作用机制

药名	作用机制
柳氮磺吡啶	不十分清楚,本药在肠道分解为 5-氨基水杨酸和磺胺吡啶。前者抑制前列腺素并清除吞噬细胞释放的致炎性氧离子。关节炎病人服本药 12 周后,周围血活化淋巴细胞减少
抗疟药	通过改变细胞溶酶体的 pH,减弱巨噬细胞的抗原提呈功能和 IL-1 的分泌,也减少淋巴细胞活化
硫唑嘌呤	干扰腺嘌呤、鸟嘌呤核苷酸的合成,使活化淋巴细胞合成和生长受阻
甲氨蝶呤	通过抑制二氢叶酸还原酶抑制嘌呤、嘧啶核苷酸的合成,使活化淋巴细胞合成和生长受阻
来氟米特	其活性代谢物通过抑制二氢乳清酸脱氢酶抑制嘧啶核苷酸的合成,使活化淋巴细胞合成、生长受阻
环磷酰胺	交联 DNA 和蛋白,使细胞生长受阻
吗替麦考酚酯	其活性代谢物通过抑制次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶抑制鸟嘌呤核苷酸,使活化淋巴细胞合成、生长受阻
环孢素	通过抑制 IL-2 的合成和释放,抑制、改变 T 细胞的生长和反应
雷公藤多苷	抑制淋巴细胞增殖,减少免疫球蛋白合成

4. 生物制剂 通过基因工程制造的单克隆抗体或细胞因子受体融合蛋白称为生物制剂,是近十多年来风湿免疫领域最大的进展之一,目前应用于 RA、脊柱关节炎、SLE 等的治疗。这类药物是利用抗体的靶向性,通过特异地阻断疾病发病中的某个重要环节而发挥作用。到目前为止,已有数十种生物制剂上市或正处在临床试验阶段。

以肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 为靶点的生物制剂率先在 RA、脊柱关节炎治疗中获得成功。这类生物制剂可迅速改善病情,阻止关节破坏,改善关节功能。抗 CD20 单克隆抗体(rituximab,利妥昔单抗)最早应用于非霍奇金淋巴瘤的治疗,近来已被批准应用于难治性 RA 的备选治疗,并在难治性 SLE、溶血性贫血、免疫相关血小板减少性紫癜及难治性血管炎等有治疗成功的报道。此外已上市的生物制剂还有 IL-1、IL-6 受体拮抗剂,共刺激分子受体 CTLA-4Ig(abatacept,阿巴西普),用于治疗 RA;抗 B 细胞刺激因子单抗(belimumab,贝利木单抗)用于治疗轻、中度 SLE。抗 CD22 单抗正在临床试验研究阶段,已展示一定的应用前景。

生物制剂发展迅速,已成为抗风湿性疾病药物的重要组成部分。其主要的不良反应是感染、过敏反应等。此外,其价格昂贵,远期疗效和不良反应还有待评估。临床使用时应严格把握适应证,注意筛查感染,尤其是乙型肝炎和结核,以免出现严重不良反应。

此外,近年来出现了一类合成的小分子靶向药物,如 JAK 抑制剂托法替布,在 RA 的治疗中也显示出可喜的疗效,丰富了 RA 的治疗手段。

5. 辅助性治疗 静脉输注免疫球蛋白、血浆置换、血浆免疫吸附等有一定疗效,作为上述治疗的辅助治疗,可用于一些风湿病病人。

(曾小峰)

第二章 风湿热



【概述】

风湿热(rheumatic fever, RF)是一种因A组链球菌(group A streptococcus, GAS)感染咽部引起的迟发性、非化脓性后遗症。该病具有多种临床表现,可能包括关节炎、心脏炎、舞蹈病、皮下结节及边缘性红斑。反复发作后常遗留轻重不等的心脏损害,形成风湿性心脏病(rheumatic heart disease)。本病多发于冬春阴雨季节,寒冷和潮湿是重要的诱因。任何年龄均可发病,最常见人群是5~15岁的儿童和青少年,3岁以内的婴幼儿极少见。

【临床表现】

(一) 症状与体征

1. 前驱症状 在典型症状出现前1~6周,常有咽喉炎或扁桃体炎等上呼吸道GAS感染表现,如发热、咽痛、颌下淋巴结肿大、咳嗽等。半数病人的前驱症状轻微或短暂。

2. 典型表现 以下表现可单独或合并出现,并可产生许多临床亚型。

(1) 关节炎:最常见。呈游走性、多发性关节炎。关节疼痛通常在2周内消退,发作后无遗留变形,但常反复发作,水杨酸制剂对缓解关节症状疗效颇佳。

(2) 心脏炎:病人常有运动后心悸、气短、心前区不适。二尖瓣炎时可有心尖区高调、收缩期吹风样杂音或短促低调舒张中期杂音(Carey coombs杂音)。主动脉瓣炎时在心底部可听到舒张中期柔和吹风样杂音。窦性心动过速(入睡后心率仍>100次/分)常是心脏炎的早期表现。心包炎多为轻度,超声心动图可发现心包积液。心脏炎严重时可能出现充血性心力衰竭;心脏炎可以单独出现,也可与其他症状同时出现。

(3) 环形红斑:发生率为6%~25%。皮疹为淡红色环状红斑,中央苍白,时隐时现,骤起,数小时或1~2天消退,分布在四肢近端和躯干。常在GAS感染后较晚期才出现。

(4) 皮下结节:为稍硬、无痛性小结节,位于关节伸侧的皮下组织,尤其是肘、膝、腕、枕或胸腰椎棘突处,与皮肤无粘连,表面皮肤无红肿等炎症改变,发生率为2%~16%。

(5) 舞蹈病:常发生于4~7岁儿童。为一种无目的、不自主的躯干或肢体动作,面部可表现为挤眉眨眼、摇头转颈、努嘴伸舌。需与其他神经系统的舞蹈症相鉴别。国内外报道发生率为3%~30%。

(6) 其他:多汗、鼻出血、瘀斑、腹痛也不少见。

(二) 实验室检查

1. 链球菌感染指标 咽拭子培养阳性率为20%~25%;抗链球菌溶血素“O”(ASO)滴度超过1:400为阳性,抗DNA酶-B阳性率在80%以上,两者联合阳性率可提高到90%。以上检查只能证实病人在近期内有GAS感染。

2. 急性炎症反应指标与免疫学检查 80%的急性期病人红细胞沉降率(ESR)增快和C反应蛋白(CRP)升高。抗心肌抗体(AHRA),抗A组链球菌菌壁多糖抗体(ASP)和外周血淋巴细胞促凝血活性试验(PCA)可以为阳性。

(三) 心电图及影像学检查

风湿性心脏炎有窦性心动过速、P-R间期延长和各种心律失常等改变。超声心动图可发现早期、轻症心脏炎以及亚临床型心脏炎,对轻度心包积液较敏感。心肌核素检查(ECT)可显示轻症及亚临床型心肌炎。

【诊断要点】

1. Jones (1992 年) AHA 修订标准 ①主要表现:心脏炎、多关节炎、舞蹈病、环形红斑、皮下结节;②次要表现:关节痛、发热、急性反应物(ESR, CRP)增高、心电图 P-R 间期延长;③有前驱链球菌感染的证据:咽喉拭子培养或快速链球菌抗原试验阳性、链球菌抗体效价升高。

如有前驱链球菌感染证据,并有 2 项主要表现或 1 项主要表现加 2 项次要表现者高度提示可能为急性风湿热。由于此标准主要是针对急性 RF,故又对下列情况作了特殊说明,即:①舞蹈病者;②隐匿发病或缓慢出现的心脏炎;③有 RF 病史或现患 RHD,当再感染 GAS 时,有 RF 复发高度危险者,不必严格执行该标准。

2. 2002—2003 年 WHO 修订标准 WHO 对风湿热和风湿性心脏病分类诊断标准的内容强调了:①初发风湿热:2 项主要表现或 1 项主要及 2 项次要表现加上前驱 A 组链球菌感染证据。②复发性风湿热:不患有风湿性心脏病。2 项主要表现或 1 项主要及 2 项次要表现加上前驱 A 组链球菌感染证据。③复发性风湿热患有风湿性心脏病:2 项次要表现加上前驱 A 组链球菌感染证据,风湿性舞蹈病,隐匿发病的风湿性心脏炎,其他主要表现或 A 组链球菌感染证据可不需要。

可见,2002—2003 年 WHO 修订标准:①对伴有风湿性心脏病的复发性 RF 的诊断明显放宽,只需具有 2 项次要表现及前驱链球菌感染证据即可确立诊断;②对隐匿发病的风湿性心脏炎和舞蹈病的诊断也放宽,不需要有其他主要表现,即使前驱链球菌感染证据缺如也可作出诊断;③对多关节炎,多关节痛或单关节炎可能发展为风湿热给予重视,以避免误诊及漏诊。

【治疗方案及原则】

治疗原则包括如下四方面:去除病因,消灭链球菌感染灶;抗风湿治疗,迅速控制临床症状;治疗并发症和合并症,改善预后;实施个别化处理原则。

1. 一般治疗 适当休息,避免劳累和受刺激。

2. 抗生素应用 目的是消除咽部链球菌感染,避免 RF 反复发作。迄今为止,青霉素仍被公认为是杀灭链球菌最有效的药物。如青霉素过敏,可改用头孢菌素类或红霉素族抗生素和阿奇霉素等。

3. 抗风湿治疗 单纯关节受累,首选非甾体抗炎药,常用阿司匹林,开始剂量成人为 3~4g/d,小儿为 80~100mg/(kg·d),分 3~4 次口服。亦可用其他非甾体抗炎药。发生心脏炎者,一般采用糖皮质激素治疗,常用泼尼松,开始剂量成人为 30~40mg/d,小儿为 1.0~1.5mg/(kg·d),分 3~4 次口服,病情缓解后减量至 10~15mg/d 维持治疗。有心包炎、心脏炎并急性心力衰竭者可静脉注射地塞米松 5~10mg/d 或滴注氢化可的松 200mg/d,至病情改善后改口服糖皮质激素治疗。单纯关节炎治疗 6~8 周,心脏炎最少治疗 12 周。

舞蹈病:首选丙戊酸,该药无效或严重舞蹈病如瘫痪的病人,可应用卡马西平治疗。其他多巴胺受体拮抗药物如氟哌啶醇也可能有效。

【预防】

风湿热发作的预防:

1. 初发预防(一级预防) 是指儿童(包括 4 岁以上的儿童)、青年、成人,有发热、咽喉痛拟诊上呼吸道链球菌感染者,为避免其诱发 RF,给予青霉素或其他有效抗生素治疗。青霉素过敏者,可选用磺胺类、头孢菌素、红霉素、阿奇霉素(azithromycin),疗程亦为 5 天。

2. 再发预防(二级预防) 是指对有 RF 史或已患 RHD 者持续应用有效抗生素,避免 GAS 侵入而诱发 RF 再发。复发多于前次发病后 5 年内发生,故再发预防不论有无遗留瓣膜病变,应在初次 RF 发病后开始施行,目的是避免 RF 再发,防止心脏损害加重。

【预后】

约 70% 的急性 RF 病人可在 2~3 个月内恢复。急性期心脏受累者如不及时合理治疗,可发生心脏瓣膜病。

(古洁若)



第三章 类风湿关节炎



【概述】

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以侵蚀性、对称性多关节炎为主要临床表现的慢性、全身性自身免疫性疾病。确切发病机制不明。基本病理改变为关节滑膜的慢性炎症、血管翳形成,并逐渐出现关节软骨和骨破坏,最终导致关节畸形和功能丧失。早期诊断、早期治疗至关重要。本病呈全球性分布,是造成人类丧失劳动力和致残的主要原因之一。流行病学资料显示,RA可发生于任何年龄,80%发病于35~50岁,女性病人2~3倍于男性。我国RA的患病率为0.32%~0.36%。

【病因和发病机制】

病因和发病机制复杂,在遗传、感染、环境等多因素共同作用下,自身免疫反应导致的免疫损伤和修复是RA发生和发展的基础。

1. 遗传易感性 流行病学调查显示,RA的发病与遗传因素密切相关,家系调查显示RA现症者的一级亲属患RA的概率为11%。大量研究发现HLA-DRB1等位基因突变与RA发病相关。

2. 环境因素 未证实有导致本病的直接感染因子,但目前认为一些感染如细菌、支原体和病毒等可能通过被感染激活的T、B等淋巴细胞,分泌致炎因子,产生自身抗体,影响RA的发病和病情进展,感染因子的某些成分也可通过分子模拟导致自身免疫反应。吸烟能够显著增加RA发生的风险,并且与ACPA阳性的RA更相关。

3. 免疫紊乱 免疫紊乱是RA主要的发病机制,活化的 CD_4^+ T细胞和MHC-II型阳性的抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)浸润关节滑膜。关节滑膜组织的某些特殊成分或体内产生的内源性物质也可能作为自身抗原被APC提呈给活化的 CD_4^+ T细胞,启动特异性免疫应答,导致相应的关节炎症状。此外,活化的B细胞、巨噬细胞及滑膜成纤维细胞等作为抗原提呈及自身抗体来源细胞,在RA滑膜炎炎症性病变的发生及演化中发挥了重要作用。

【病理】

RA的基本病理改变是滑膜炎。急性期滑膜表现为渗出和细胞浸润。滑膜下层小血管扩张,内皮细胞肿大、细胞间隙增大,间质有水肿和中性粒细胞浸润。病变进入慢性期,滑膜变得肥厚,形成许多绒毛样突起,突向关节腔内或侵入到软骨和软骨下的骨质。绒毛又名血管翳(pannus),有很强的破坏性,是造成关节破坏、畸形、功能障碍的病理基础。这种绒毛在显微镜下呈现为滑膜细胞层由原来的1~3层增生到5~10层或更多,其中大部分为具有巨噬细胞样功能的A型细胞及成纤维细胞样的B型细胞。滑膜下层有大量淋巴细胞,呈弥漫状分布或聚集成结节状,如同淋巴滤泡。其中大部分为 CD_4^+ T细胞,其次为B细胞和浆细胞。另外尚出现新生血管和大量被激活的成纤维样细胞以及随后形成的纤维组织。

血管炎可发生在RA关节外的任何组织。它累及中、小动脉和(或)静脉,管壁有淋巴细胞浸润、纤维素沉着,内膜有增生,导致血管腔狭窄或堵塞。类风湿结节是血管炎的一种表现,结节中心为纤维素样坏死组织,周围有上皮样细胞浸润,排列成环状,外被以肉芽组织。肉芽组织间有大量的淋巴细胞和浆细胞。

【临床表现】

RA的临床表现个体差异大,多为慢性起病,以对称性双手、腕、足等多关节肿痛为首表现,常伴有晨僵,可伴有乏力、低热、肌肉酸痛、体重下降等全身症状。少数则急性起病,在数天内出现典型的

关节症状。

(一) 关节表现

1. 晨僵 (morning stiffness) 是指关节部位的僵硬和胶着感。晨起明显,活动后减轻。持续时间超过1小时者意义较大。常作为观察本病活动的指标之一,但主观性很强。可见于多种关节炎,但RA最突出。

2. 关节痛与压痛 往往是最早的症状,最常出现的部位为腕、掌指、近端指间关节,其次是足趾、膝、踝、肘、肩等关节。多呈对称性、持续性,但时轻时重,疼痛的关节往往伴有压痛,受累关节的皮肤可出现褐色色素沉着。

3. 关节肿胀 多因关节腔积液、滑膜增生和软组织水肿所致。凡受累关节均可肿胀,常见的部位与关节痛部位相同,亦多呈对称性。

4. 关节畸形 见于较晚期病人,关节周围肌肉的萎缩、痉挛则使畸形更为加重。最为常见的关节畸形是掌指关节的半脱位、手指向尺侧偏斜和呈“天鹅颈 (swan neck)”样及“纽扣花样 (boutonniere)”表现及腕和肘关节强直。

5. 特殊关节

(1) 颈椎关节:超过80%的病人出现颈椎关节受累,特别是病情长期控制不佳者,表现为颈痛、活动受限,最严重的表现为寰枢椎关节($C_1 \sim C_2$)半脱位,可导致脊髓受压。

(2) 肩、髋关节:其周围有较多肌腱等软组织包围,因此很难发现关节肿胀。最常见的症状是局部疼痛和活动受限,髋关节往往表现为臀部及下腰部疼痛。

(3) 颞颌关节:表现为讲话或咀嚼时疼痛加重,严重者有张口受限。

6. 关节功能障碍 关节肿痛和结构破坏都会引起关节活动障碍。美国风湿病学会将因本病影响生活的程度分为4级:I级:能照常进行日常生活和各项工作;II级:可进行一般的日常生活和某种职业工作,但参与其他项目活动受限;III级:可进行一般的日常生活,但参与某种职业工作或其他项目活动受限;IV级:日常生活的自理和参与工作的能力均受限。

(二) 关节外表现

1. 皮肤类风湿结节 是本病较常见的关节外表现,可见于30%~40%的病人,往往RF阳性且病情活动,男性多见,多有长期大量吸烟史;如RF阴性的类风湿结节需要进行仔细的鉴别诊断。类风湿结节可发生于任何部位,但多位于关节隆突部及受压部位的皮下,如前臂伸面、尺骨鹰嘴下方、跟腱、滑囊等处。结节大小不一,直径由数毫米至数厘米不等,质硬、无压痛,对称性分布。此外,几乎所有脏器如心、肺、胸膜、眼等均可累及。其存在提示RA病情活动。

2. 类风湿血管炎 通常见于长病程、血清RF阳性且病情活动的RA病人,整体发病率不足1.0%。其皮肤表现各异,包括瘀点、紫癜、指(趾)坏疽、梗死、网状青斑,病情严重者可出现下肢深大溃疡。需积极应用免疫抑制剂治疗。

3. 心脏受累 心包炎最常见,多见于RF阳性、有类风湿结节的病人。但不足10%的病人会出现临床症状,近半数病人可通过超声心动图检查发现。

4. 肺 肺受累很常见,其中男性多于女性,有时可为首发症状。

(1) 肺间质病变:是最常见的肺病变,见于约30%的病人,主要表现为活动后气短,肺纤维化。肺功能和肺影像学如肺部高分辨CT有助于早期诊断。

(2) 胸膜炎:见于约10%的病人。为单侧或双侧少量胸腔积液,偶为大量胸腔积液。胸腔积液呈渗出性,糖含量低。

(3) 结节样改变:肺内出现单个或多个结节,为肺内的类风湿结节表现。结节有时可液化,咳出后形成空洞。尘肺病人合并RA时易出现大量肺结节,称之为Caplan综合征,也称类风湿性尘肺病。临床和胸部X线表现均类似肺内的类风湿结节,数量多,较大,可突然出现并伴关节症状加重。

5. 眼 最常见的表现为继发干燥综合征所致的干眼症,可能合并口干、淋巴结肿大,需结合自身



抗体,经口腔科及眼科检查进一步明确诊断。

6. 神经系统 神经受压是 RA 病人出现神经系统病变的常见原因。如正中神经在腕关节处受压可出现腕管综合征,胫后神经在踝关节处受压可出现跗管综合征。RA 继发血管炎可以导致手足麻木或多发性单神经炎,均提示需要更积极的治疗。 $C_1 \sim C_2$ 颈椎受累可出现脊髓病变。

7. 血液系统 正细胞正色素性贫血是最常见的血液系统表现,贫血程度与关节的炎症程度相关,在病人的炎症得以控制后,贫血也可得以改善。如出现小细胞低色素性贫血时,贫血可因病变本身或因服用非甾体抗炎药而造成胃肠道长期少量出血所致。在病情活动的 RA 病人常见血小板增多,与疾病活动度相关,病情缓解后可下降。Felty 综合征是指 RA 病人伴有脾大、中性粒细胞减少,有的甚至有贫血和血小板减少。RA 病人出现 Felty 综合征时关节炎并非都处于活动期,但关节外表现非常突出,很多病人合并有下肢溃疡、色素沉着,皮下结节,关节畸形,以及发热、乏力、食欲减退和体重下降等全身表现。

8. 肾 本病的血管炎很少累及肾,偶有轻微膜性肾病、肾小球肾炎、肾内小血管炎以及肾脏的淀粉样变等报道。

【实验室和其他辅助检查】

(一) 血液学改变

轻至中度贫血,以正细胞低色素性常见,多与病情活动程度相关。活动期病人血小板计数可增高。白细胞及分类多正常,免疫球蛋白升高,血清补体大多正常或者轻度升高,少数伴有血管炎者可出现补体降低。

(二) 炎症标志物

血沉(ESR)和 C 反应蛋白(CRP)常升高,是反映病情活动度的主要指标,病情缓解时可降至正常。

(三) 自身抗体

1. 类风湿因子(RF) 是 RA 病人血清中针对 IgG Fc 片段上抗原表位的一类自身抗体,可分为 IgM、IgG 和 IgA 型。常规工作中主要检测 IgM 型 RF,RA 病人中阳性率为 75% ~ 80%。但 RF 并非 RA 的特异性抗体,其他慢性感染、自身免疫性疾病及 1% ~ 5% 的健康人群也可出现 RF 阳性,RF 阴性亦不能排除 RA 的诊断。

2. 抗瓜氨酸化蛋白抗体(ACPA) 是一类针对含有瓜氨酸化表位自身抗原的抗体统称,包括抗核周因子(APF)抗体、抗角蛋白抗体(AKA)、抗聚丝蛋白抗体(AFA)、抗环状瓜氨酸(CCP)抗体和抗突变型瓜氨酸化波形蛋白(MCV)抗体。其中抗 CCP 抗体敏感性和特异性均很高,约 75% 的 RA 病人出现,且具有很高的特异性(93% ~ 98%),亦可在疾病早期出现,与疾病预后相关。约 15% 的 RA 病人 RF 和 ACPA 均为阴性,称为血清学阴性 RA。

(四) 关节滑液

正常人关节腔内的滑液不超过 3.5ml。在关节有炎症时滑液增多,呈淡黄色透明、黏稠状,滑液中的白细胞明显增多,达 5000 ~ 50 000/ μ l,约 2/3 为多核白细胞。临床上关节滑液检查可用于证实关节炎,同时可鉴别感染和晶体性关节炎,如痛风、假性痛风等,但是尚不能通过关节滑液检查来确诊 RA。

(五) 关节影像学检查

1. X 线检查 双手、腕关节以及其他受累关节的 X 线片对 RA 诊断、关节病变分期、病变演变的监测均很重要。早期可见关节周围软组织肿胀影、关节附近骨质疏松(I 期);进而关节间隙变窄(II 期);关节面出现虫蚀样改变(III 期);晚期可见关节半脱位和关节破坏后的纤维性和骨性强直(IV 期)。

2. 关节 MRI 对早期诊断极有意义。可以显示关节软组织病变、滑膜水肿、增生和血管翳形成,以及骨髓水肿等,较 X 线更敏感。

3. 关节超声 高频超声能够清晰显示关节腔、关节滑膜、滑囊、关节腔积液、关节软骨厚度及形态等,能够反映滑膜增生情况,亦可指导关节穿刺及治疗。

(六) 关节镜及针刺活检

关节镜对诊断及治疗均有价值,针刺活检是一种操作简单、创伤小的检查方法,应用已经日趋成熟。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断

RA 的临床诊断主要基于慢性关节炎的症状和体征、实验室及影像学检查。目前 RA 的诊断普遍采用美国风湿病学会(ACR)1987 年修订的分类标准,见表 8-3-1,符合 7 项条目中至少 4 项可诊断 RA。其敏感性为 94%,特异性为 89%。但对于早期、不典型及非活动期 RA 易漏诊。2010 年 ACR 和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)联合提出了新的 RA 分类标准和评分系统,见表 8-3-2,该标准包括关节受累情况、血清学指标、滑膜炎持续时间和急性时相反应物 4 部分,总得分 6 分以上可确诊 RA。

表 8-3-1 ACR 1987 年修订的 RA 分类标准

1. 晨僵	关节或周围晨僵持续至少 1 小时
2. ≥3 个关节区的关节炎	医生观察到下列 14 个关节区域(两侧的近端指间关节、掌指关节、腕、肘、膝、踝及跖趾关节)中至少 3 个有软组织肿胀或积液(不是单纯骨隆起)
3. 手关节炎	腕、掌指或近端指间关节区中,至少有一个关节区肿胀
4. 对称性关节炎	左、右两侧关节同时受累(双侧近端指间关节、掌指关节及跖趾关节受累时,不一定绝对对称)
5. 类风湿结节	医生观察到在骨突部位、伸肌表面或关节周围有皮下结节
6. 血清 RF 阳性	任何检测方法证明血清中 RF 含量升高(所用方法在健康人群中阳性率<5%)
7. 影像学改变	在手和腕的后前位像上有典型的 RA 影像学改变:必须包括骨质侵蚀或受累关节及其邻近部位有明确的骨质脱钙

注:以上 7 项中满足 4 项或者 4 项以上并除外其他关节炎者可诊断为 RA(要求第 1~4 项病程至少持续 6 周)

表 8-3-2 2010 年 ACR/EULAR 的 RA 分类标准

项 目	评 分
关节受累情况	(0~5 分)
中大关节	1 个 0 2~10 个 1
小关节	1~3 个 2 4~10 个 3 至少一个为小关节 >10 个 5
血清学指标	(0~3 分)
RF 和抗 CCP 抗体均阴性	0
RF 或抗 CCP 抗体低滴度阳性	2
RF 或抗 CCP 抗体高滴度阳性(正常上限 3 倍)	3
滑膜炎持续时间	(0~1 分)
<6 周	0
≥6 周	1
急性时相反应物	(0~1 分)
CRP 和 ESR 均正常	0
CRP 或 ESR 异常	1

注:受累关节指关节肿胀疼痛,小关节包括:掌指关节、近端指间关节、第 2~5 跖趾关节、腕关节,不包括第一腕掌关节、第一跖趾关节和远端指间关节;大关节指肩、肘、髋、膝和踝关节

(二) 鉴别诊断

RA 需与以下疾病进行鉴别。

1. 骨关节炎 中老年人多发。主要累及膝、脊柱等负重关节。活动时关节疼痛加重,可有有关节



肿胀和积液,休息后减轻。手骨关节炎常多影响远端指间关节,尤其在远端指间关节出现赫伯登(Heberden)结节和近端指关节出现布夏尔(Bouchard)结节时有助于诊断。膝关节有摩擦感,RF、ACPA 均阴性。X 线示关节边缘呈唇样增生或骨疣形成,如出现关节间隙狭窄多为非对称性。

2. 强直性脊柱炎 青年男性多见,主要侵犯骶髂及脊柱关节。当周围关节受累,特别是以膝、踝、髌关节为首发症状者,需与 RA 相鉴别。强直性脊柱炎多见于青壮年男性,外周关节受累以非对称性的下肢大关节炎为主,极少累及手关节,X 线检查可见骶髂关节骨质破坏,关节融合等。可有家族史,90% 以上病人 HLA-B27 阳性,RF 阴性。

3. 银屑病关节炎 多于银屑病若干年后发生,部分病人表现为对称性多关节炎,与 RA 相似。但本病累及远端指关节处更明显,且表现为该关节的附着端炎和手指炎。同时可有骶髂关节炎和脊柱炎,血清 RF 多阴性,HLA-B27 可为阳性。

4. 系统性红斑狼疮 部分病人以指关节肿痛为首发症状,也可有 RF 阳性、ESR 和 CRP 增高,而被误诊为 RA。然而本病的关节病变一般为非侵蚀性,且关节外的系统性症状如蝶形红斑、脱发、皮疹、蛋白尿等较突出。抗核抗体、抗双链 DNA 抗体等阳性。

5. 其他病因的关节炎 关节炎类疾病有多种,均各自有其原发病特点,在充分了解相关的疾病后鉴别一般不难。

(三) 病情判断

判断 RA 的活动性指标包括疲劳的程度、晨僵持续时间、关节疼痛和肿胀的数目和程度以及炎性指标(如 ESR、CRP 等)。临床上可采用 DAS28 等标准评判病情活动度。此外,RA 病人就诊时应对其预后的因素进行分析,这些因素包括病程、躯体功能障碍(如 HAQ 评分)、关节外表现、血清中自身抗体是否阳性,以及早期出现 X 线提示的骨破坏等。

【治疗】

目前 RA 不能根治,最佳的治疗方案需要临床医生与病人之间共同协商制订,应按照早期、达标、个体化治疗方案治疗原则,密切监测病情,减少致残。治疗的主要目标是达到临床缓解或低疾病活动度,临床缓解的定义是没有明显的炎症活动症状和体征。

治疗措施包括:一般性治疗、药物治疗、外科手术治疗等,其中以药物治疗最为重要。

(一) 一般治疗

包括病人教育、休息、关节制动(急性期)、关节功能锻炼(恢复期)、物理疗法等。卧床休息只适宜于急性期、发热以及内脏受累的病人。

(二) 药物治疗

治疗 RA 的常用药物分为五大类,即非甾体抗炎药(NSAIDs)、传统 DMARDs、生物 DMARDs、糖皮质激素(GC)及植物药等。初始治疗必须应用一种 DMARDs。

1. 非甾体抗炎药(NSAIDs) 具有镇痛抗炎作用,是缓解关节炎症的常用药,但控制病情方面作用有限,应与 DMARDs 同服。选择药物需注意胃肠道反应等不良反应;避免两种或两种以上 NSAIDs 同时服用;选择性 COX-2 抑制剂可以减少胃肠道不良反应。NSAIDs 可增加心血管事件的发生,因而应谨慎选择药物并以个体化为原则。

2. 传统 DMARDs 该类药物较 NSAIDs 发挥作用慢,需 1~6 个月,不具备明显的镇痛和抗炎作用,但可延缓和控制病情进展。RA 一经确诊,都应早期使用 DMARDs 药物,药物的选择和应用方案要根据病人病情活动性、严重性和进展而定,视病情可单用也可采用两种及以上 DMARDs 药物联合使用。各个 DMARDs 有其不同的作用机制及不良反应,在应用时需谨慎监测。现将本类药物中常用者详述如下:

(1) 甲氨蝶呤(methotrexate, MTX): RA 治疗的首选用药,也是联合治疗的基本药物。本药抑制细胞内二氢叶酸还原酶,使嘌呤合成受抑制。每周 7.5~20mg,以口服为主,亦可静注或肌注,需向病人着重强调每周一次的给药频率。通常 4~6 周起效,疗程至少半年。不良反应有肝损害、胃肠道反应、

骨髓抑制和口炎等,用药前3个月每4~6周查血常规、肝肾功能,如稳定后可改为每3个月监测一次,肾功能不全者需注意减量。

(2) 来氟米特(leflunomide, LEF):主要抑制合成嘧啶的二氢乳清酸脱氢酶,使活化淋巴细胞的生长受抑制。口服每日10~20mg。主要不良反应有胃肠道反应、肝损伤、脱发、骨髓抑制和高血压等。有致畸作用,孕妇禁用。

(3) 抗疟药:包括羟氯喹和氯喹,前者应用较多,每日0.2~0.4g,分两次服。肝、肾相关副作用较小,无需常规监测。用药前和治疗期间需检查眼底,以监测该药可能导致的视网膜损害。

(4) 柳氮磺吡啶:剂量为每日1~3g,分2~3次服用,由小剂量开始,会减少不良反应,对磺胺过敏者慎用。

(5) 其他DMARDs:①金制剂和青霉胺:现很少使用。②硫唑嘌呤:抑制细胞核酸的合成和功能。每日口服剂量为100mg,病情稳定后可改为50mg维持,服药期间需监测血象及肝、肾功能,需特别注意粒细胞减少症。③环孢素:每日剂量为2.5~5mg/kg,分1~2次口服。其突出的不良反应为血肌酐和血压上升,服药期间宜严密监测。

3. 生物DMARDs 是近30年来类风湿关节炎治疗的一个革命性进展,其治疗靶点主要针对细胞因子和细胞表面分子。TNF- α 拮抗剂是首次获批治疗RA的靶向药物,还包括IL-1拮抗剂、IL-6拮抗剂、CD20单克隆抗体、细胞毒T细胞活化抗原-4(cytotoxic T lymphocyte activation antigen-4, CTLA-4)抗体。目前使用最普遍的是TNF- α 拮抗剂、IL-6拮抗剂。如最初DMARDs方案治疗未能达标,或存在有预后不良因素时应考虑加用生物制剂。为增加疗效和减少不良反应,本类生物制剂宜与MTX联合应用。其主要的副作用包括注射部位反应和输液反应,可能增加感染,尤其是结核感染的风险,有些生物制剂长期使用会使发生肿瘤的潜在风险增加。用药前应筛查结核,除外活动性感染和肿瘤。

4. 糖皮质激素(GC) 本药有强大的抗炎作用,能迅速缓解关节肿痛症状和全身炎症,GC治疗RA的原则是小剂量、短疗程。使用GC必须同时应用DMARDs,仅作为DMARDs的“桥梁治疗(bridge therapy)”。低至中等剂量的GC与DMARDs药物联合应用在初始治疗阶段对控制病情有益,当临床条件允许时应尽快递减GC用量至停用。有关节外表现,如伴有心、肺、眼和神经系统等器官受累,特别是继发血管炎的RA病人,应予以中到大量GC治疗。关节腔注射GC有利于减轻关节炎症,但过频的关节腔穿刺可能增加感染风险,并可发生类固醇晶体性关节炎,一年内不宜超过3次。使用GC病人均应注意补充钙剂和维生素D,避免骨质疏松。

5. 植物药制剂 已有多种治疗RA的植物制剂,如雷公藤多苷、白芍总苷、青藤碱等,对缓解关节症状有较好作用,长期控制病情的作用尚待进一步研究证实。其中雷公藤多苷最为常用,应注意其性腺抑制、骨髓抑制、肝损伤等副作用。

(三) 外科治疗

包括人工关节置换和滑膜切除手术,前者适用于较晚期有畸形并失去功能的关节,滑膜切除术可以使病情得到一定的缓解,但当滑膜再次增生时病情又趋复发,所以必须同时应用DMARDs。

【预后】

RA病人的预后与病程长短、病情程度及治疗有关。近年来,随着人们对RA的认识加深、传统DMARDs正确应用以及生物DMARDs的不断涌现,RA的预后明显改善,经早期诊断、规范化治疗,80%以上RA病人能实现病情缓解,只有少数最终致残。

(曾小峰)

第四章 成人 Still 病



【概述】

成人 Still 病(adult onset Still disease, AOSD)是一组病因不明的临床综合征,主要以高热、一过性皮疹、关节炎、关节痛、咽痛和白细胞计数升高为临床表现,常伴有肝、脾、淋巴结肿大。成人 Still 病可见于任何年龄阶段,女性稍多于男性,年轻病人居多,16~35 岁多发,呈世界性分布。发病率和患病率在不同人种中并不一致,有报道发病率低于 1/10 万,我国尚无这方面的报道。约 34% 的 AOSD 可自发缓解,24% 呈间歇性发作,36% 转为慢性。

【病因和发病机制】

成人 Still 病的病因和发病机制至今仍然不清楚。现有的研究证实,成人 Still 病患者存在细胞免疫和体液免疫异常。现已发现单核-巨噬细胞活化是成人 Still 病发病的重要环节,活化的单核-巨噬细胞生成大量的细胞因子,参与疾病的发生、发展。成人 Still 病活动期病人血清中存在高水平的 IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、IL-18 等细胞因子;IL-18 和血清铁蛋白水平明显相关,可作为诊断疾病和判断疾病活动度的指标之一;IL-18 和 TNF- α 可为成人 Still 病治疗的靶点,已有针对性药物应用于临床治疗。

虽然本病的发病机制不甚清楚,但从本质上来讲不是感染。从目前已有的研究来看,本病发病机制是通过各种免疫活性细胞之间的相互作用、致炎细胞因子的刺激,引起体内无菌性炎症反应,产生高热、关节肌肉疼痛等一系列症状,并且在后续病程中还能维持炎症的持续状态。

【临床表现】

1. 特征性症状 发热、皮疹、关节痛/关节炎是成人 Still 病最主要的临床症状和体征。发热是本病最突出的症状,几乎见于所有病人,往往贯穿整个疾病过程。热型以持续性弛张热多见,体温最高可达 39~40 $^{\circ}\text{C}$,一日内可有 1~2 次高峰,无需处理可自行恢复正常。也可呈现稽留热或不规则热型。皮疹是本病另一常见临床表现,约 85% 的病人可出现橘红色斑疹或斑丘疹,也可有荨麻疹、结节性红斑、紫癜,主要分布在四肢近端、颈部及躯干。皮疹多于高热时出现,热退消失,呈一过性,消退后不留痕迹。关节痛/关节炎是本病另一主要症状,常与发热伴行,高热时加重,热退后减轻,任何关节均可受累,常见累及关节为膝和腕关节,踝、肩、肘、近端指间关节、掌指关节、远端指间关节亦可受累。反复受累的关节可逐渐出现侵袭性关节炎,导致受累关节强直、活动受限。

2. 其他症状 疾病早期,70% 的病人可出现咽痛,发热时加重、热退缓解。可见咽部充血、咽后壁淋巴滤泡增生及扁桃体肿大,但咽拭子培养阴性,抗生素治疗无效。淋巴结肿大、肝脾大、腹痛、胸膜炎、心包积液、心肌炎、肺炎也可见于本病。神经系统病变、肾脏损害少见,少数严重病人可出现急性肝衰竭、呼吸功能衰竭、充血性心力衰竭、弥散性血管内凝血及噬血细胞综合征等。

【实验室检查】

本病是异质性疾病,临床表现差异大、缺乏特异性,常难以与其他系统损害性疾病、感染性疾病等相鉴别。需要借助相关检查排除其他疾病来帮助确诊。本病诊断缺乏特异性抗体,90% 病人的实验室检查中可出现以中性粒细胞增高为主的外周血白细胞总数增高,常波动在 $(10\sim20)\times10^9/\text{L}$,部分病人可达 $50\times10^9/\text{L}$,可呈类白血病反应。半数病人血小板计数升高,可合并正细胞正色性贫血。骨髓粒细胞增生活跃,核左移,胞质中有中毒颗粒,但病原学培养为阴性。本病病人的急性炎症时反应物 C 反应蛋白和血沉明显增高,血清铁蛋白有助于本病诊断,在疾病活动期显著增高,可作为疾

病活动和检测治疗效果的指标。近年来有研究显示糖化铁蛋白在成人 Still 病中下降显著,可作为更具特异性的诊断指标;有报道糖化铁蛋白下降结合血清铁蛋白升高诊断成人 Still 病的敏感性为 67%、特异性为 84%。本病病人的免疫学检查、病原学培养常为阴性。

【诊断】

本病目前无特异诊断方法,主要依靠临床判断,并充分排除其他疾病方能作出正确诊断。如出现不明原因发热、伴随发热的一过性皮疹、与发热相关的关节痛/关节炎、外周血以中性粒细胞增高为主的白细胞显著增高、血清铁蛋白明显增高、自身抗体阴性、抗生素治疗无效而激素有效等情况,需警惕存在本病的可能。

目前使用的诊断标准主要是日本标准(Yamaguchi 标准)、美国 Cush 标准及 2002 年 Fautrel 标准。其中日本标准被认为诊断成人 Still 病准确性最好,敏感性为 78.57%~96.2%,特异性为 87.1%~92.1%。

Yamaguchi 标准:

主要标准:发热 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 并持续 1 周以上;关节炎/关节痛持续 2 周以上;典型皮疹;白细胞 $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$ 且 80%以上为多形核白细胞。

次要标准:咽痛;淋巴结和(或)脾大;肝功能异常;类风湿因子和抗核抗体阴性。

排除标准:排除肿瘤性疾病、感染性疾病和其他风湿性疾病。

符合 5 条或 5 条以上(其中主要标准必备至少 2 条)可考虑诊断成人 Still 病。

Cush 标准:

必备条件:发热 $\geq 39^{\circ}\text{C}$;关节炎/关节痛;类风湿因子 $<1:80$;抗核抗体 $<1:100$ 。

另外具备以下 2 项:皮疹;血白细胞 $\geq 15 \times 10^9/\text{L}$;胸膜炎/心包炎;肝大或脾大或淋巴结肿大。

Fautrel 标准:

主要标准:发热 $\geq 39^{\circ}\text{C}$;关节痛;一过性皮肤红斑;咽炎;多形核白细胞 $\geq 80\%$;糖基化铁蛋白 $\leq 20\%$ 。

次要标准:皮肤斑丘疹;血白细胞 $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$ 。

满足 ≥ 4 项主要标准或 3 项主要标准+2 项次要标准时考虑本病的诊断。

【治疗与预后】

治疗主要是针对发病机制中已经明确的参与疾病发生发展的细胞因子、致炎因子等。目前主要的治疗药物为:非甾体抗炎药、糖皮质激素及免疫抑制剂。非甾体抗炎药可首选用于轻型病人,约 1/4 病人可缓解且预后良好,但应用过程中需警惕药物不良反应。糖皮质激素是本病治疗的首选药物,特别是非甾体抗炎药治疗效果不佳者、减量复发者或伴随系统损害的病人。免疫抑制剂可有效协同糖皮质激素控制病情,并有助于减少糖皮质激素的用药剂量,是有效减少激素相关不良反应的重要药物。甲氨蝶呤已被证实对本病的控制和预防复发有效。另外,硫唑嘌呤、羟氯喹、环磷酰胺、环孢素等也对本病有不同疗效。

对于严重的病人还可采用大剂量免疫球蛋白静脉注射、血浆置换、免疫吸附等方法封闭和清除体内大量产生的细胞因子和异常免疫球蛋白,起到治疗作用。TNF- α 抑制剂、IL-1 拮抗剂、IL-6 拮抗剂可针对细胞因子靶向作用,应用于重症、难治、复发及疾病高活动度病人,能有效缓解临床症状。

本病过程多样化,多数病人预后良好。多数病人如果在发病第一年内接受诊治,可有效缓解不再复发;少数病人可在缓解后复发,但大多复发病状较初发症状轻。少数病人呈现慢性疾病持续活动状态,可逐渐出现关节畸形。发病时即伴随重要脏器损害的病人可出现脏器功能不全,甚至死亡。

(刘毅)



第五章 系统性红斑狼疮



【概述】

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种以致病性自身抗体和免疫复合物形成并介导器官、组织损伤的自身免疫病,临床上常存在多系统受累表现,血清中存在以抗核抗体为代表的多种自身抗体。SLE 的患病率因人群而异,全球平均患病率为(12~39)/10 万,北欧大约为 40/10 万,黑种人患病率约为 100/10 万。我国患病率为(30.13~70.41)/10 万,以女性多见,尤其是 20~40 岁的育龄期女性。在全世界的种族中,汉族人 SLE 发病率位居第二。通过早期诊断及综合性治疗,本病的预后已较前明显改善。

【病因】

(一) 遗传

1. 流行病学及家系调查 有资料表明 SLE 病人第 1 代亲属中患 SLE 者 8 倍于无 SLE 病人家庭,单卵双胞胎患 SLE 者 5~10 倍于异卵双胞胎。临床上 SLE 病人的家族中也常有患其他结缔组织病的亲属。

2. 易感基因 多年研究已证明 SLE 是多基因相关疾病。有 HLA-Ⅲ类的 C2 或 C4 缺失,HLA-Ⅱ类的 DR2、DR3 频率异常,推测多个基因在某种条件(环境)下相互作用改变了正常免疫耐受而致病。SLE 的发病是很多易感基因异常的叠加效应。然而,现已发现的 SLE 相关基因也只能解释约 15% 的遗传可能性。

(二) 环境因素

1. 阳光 紫外线使皮肤上皮细胞出现凋亡,新抗原暴露而成为自身抗原。
2. 药物、化学试剂 一些药物可以使得 DNA 甲基化程度降低,从而诱发药物相关的狼疮。
3. 微生物病原体等 也可诱发疾病。

(三) 雌激素

女性患病率明显高于男性,在更年期前阶段为 9:1,儿童及老人为 3:1。

【发病机制及免疫异常】

SLE 的发病机制非常复杂,尚未完全阐明。目前认为主要是外来抗原(如病原体、药物等)引起人体 B 细胞活化。易感者因免疫耐受减弱,B 细胞通过交叉反应与模拟自身组织组成成分的外来抗原相结合,并将抗原提呈给 T 细胞,使之活化,在 T 细胞活化刺激下,B 细胞得以产生大量不同类型的自身抗体,造成大量组织损伤。

1. 致病性自身抗体 这类自身抗体的特性为:①以 IgG 型为主,与自身抗原有很高的亲和力,如抗 DNA 抗体可与肾组织直接结合导致肾小球损伤;②抗血小板抗体及抗红细胞抗体导致血小板和红细胞破坏,临床出现血小板减少和溶血性贫血;③抗 SSA 抗体经胎盘进入胎儿心脏引起新生儿心脏传导阻滞;④抗磷脂抗体引起抗磷脂综合征(血栓形成、血小板减少、习惯性自发性流产);⑤抗核糖体抗体与神经精神狼疮相关。

2. 致病性免疫复合物 SLE 是一个免疫复合物病。免疫复合物(immune complexes, IC)由自身抗体和相应自身抗原相结合而成,能够沉积在组织造成组织损伤。本病 IC 增高的原因有:①机体清除 IC 的机制异常;②IC 形成过多(抗体量多);③因 IC 的大小不当而不能被吞噬或排出。

3. T 细胞和 NK 细胞功能失调 SLE 病人的 CD8⁺ T 细胞和 NK 细胞功能失调,不能产生抑制

CD4⁺T 细胞的作用,因此在 CD4⁺T 细胞的刺激下,B 细胞持续活化而产生自身抗体。T 细胞的功能异常导致新抗原不断出现,使自身免疫持续存在。

【病理】

主要病理改变为炎症反应和血管异常,可以出现在身体的任何器官。中小血管因 IC 沉积或抗体直接侵袭而出现管壁的炎症和坏死,继发的血栓使管腔变窄,导致局部组织缺血和功能障碍。受损器官的特征性改变是:①苏木紫小体(细胞核受抗体作用变性为嗜酸性团块);②“洋葱皮样病变”,即小动脉周围有显著向心性纤维增生,明显表现于脾中央动脉,以及心瓣膜的结缔组织反复发生纤维蛋白样变性而形成赘生物。此外,心包、心肌、肺、神经系统等亦可出现上述基本病理变化。SLE 肾脏受累的病理表现详见第五篇第三章第一节狼疮肾炎。

【临床表现】

临床症状多样,早期症状往往不典型。

1. 全身表现 大多数疾病活动期病人出现各种热型的发热,尤以低、中度热为常见。可有疲倦、乏力、食欲缺乏、肌痛、体重下降等。

2. 皮肤与黏膜表现 80%的病人在病程中会出现皮疹,包括颧部呈蝶形分布的红斑、盘状红斑、指掌部和甲周红斑、指端缺血、面部及躯干皮疹,其中以鼻梁和双颧颊部呈蝶形分布的红斑最具特征性。SLE 皮疹多无明显瘙痒。口腔及鼻黏膜无痛性溃疡和脱发(弥漫性或斑秃)较常见,常提示疾病活动。

3. 浆膜炎 半数以上病人在急性发作期出现多发性浆膜炎,包括双侧中小量胸腔积液,中小量心包积液。但狼疮肾炎合并肾病综合征引起的低蛋白血症,或 SLE 合并心肌病变或肺动脉高压时,都可出现胸腔和心包积液,这并非狼疮浆膜炎,在临床评估狼疮活动性时需仔细甄别。

4. 肌肉关节表现 关节痛是常见的症状之一,出现在指、腕、膝关节,伴红肿者少见。常出现对称性多关节疼痛、肿。10%的病人因关节周围肌腱受损而出现 Jaccoud 关节病,其特点为可恢复的非侵蚀性关节半脱位,可以维持正常关节功能,关节 X 线检查多无关节骨破坏。可以出现肌痛和肌无力,5%~10%出现肌炎。有小部分病人在病程中出现股骨头坏死,目前尚不能肯定是由于本病所致或为糖皮质激素的不良反应之一。

5. 肾脏表现 27.9%~70%的 SLE 病人在病程中会出现临床肾脏受累。中国 SLE 病人中以肾脏受累为首发表现的仅为 25.8%。肾脏受累主要表现为蛋白尿、血尿、管型尿、水肿、高血压,乃至肾衰竭。有平滑肌受累者可出现输尿管扩张和肾积水(详见第五篇第三章第一节狼疮性肾炎)。

6. 心血管表现 病人常出现心包炎,可为纤维蛋白性心包炎或渗出性心包炎,但发生心包填塞者少见。可出现疣状心内膜炎(Libman-Sack 心内膜炎),病理表现为瓣膜赘生物,与感染性心内膜炎不同,其常见于二尖瓣后叶的心室侧,且并不引起心脏杂音性质的改变。通常疣状心内膜炎不引起临床症状,但可以脱落引起栓塞,或并发感染性心内膜炎。约 10%的病人有心肌损害,可有气促、心前区不适、心律失常,严重者可发生心力衰竭导致死亡。可以有冠状动脉受累,表现为心绞痛和心电图 ST-T 改变,甚至出现急性心肌梗死。除冠状动脉炎可能参与了发病外,长期使用糖皮质激素会加速动脉粥样硬化的发生,抗磷脂抗体导致动脉血栓形成也参与其中。

7. 肺部表现 SLE 所引起的肺间质病变主要是急性、亚急性的磨玻璃样改变和慢性期的纤维化,表现为活动后气促、干咳、低氧血症,肺功能检查常显示弥散功能下降。约 2%的病人合并弥漫性肺泡出血(DAH),病情凶险,病死率高达 50%以上。肺泡灌洗液或肺活检标本的肺泡腔中发现大量充满含铁血黄素的巨噬细胞,或者肺泡灌洗液呈血性对于 DAH 的诊断具有重要意义。肺动脉高压在 SLE 病人中并不少见,是 SLE 预后不良的因素之一。其发病机制包括肺血管炎、肺小血管舒缩功能异常、肺血栓栓塞和广泛肺间质病变。主要表现为进行性加重的干咳和活动后气短,超声心动图和右心漂浮导管可帮助确定诊断。

8. 神经系统表现 神经精神狼疮(neuropsychiatric lupus, NP-SLE)又称“狼疮脑病”,中枢神经系



统和外周神经系统均可累及。中枢神经系统病变包括癫痫、狼疮性头痛、脑血管病变、无菌性脑膜炎、脱髓鞘综合征、运动障碍、脊髓病、急性意识错乱、焦虑状态、认知功能减退、情绪障碍及精神病等。外周神经系统受累可表现为吉兰-巴雷综合征、自主神经病、单神经病、重症肌无力、脑神经病变、神经丛病及多发性神经病等。引起 NP-SLE 的病理基础为脑局部血管炎的微血栓、来自 Libman-Sack 心瓣膜赘生物脱落的小栓子,或针对神经细胞的自身抗体、或并存抗磷脂综合征。腰穿脑脊液检查以及磁共振等影像学检查对 NP-SLE 诊断有帮助。

9. 消化系统表现 可表现为食欲减退、腹痛、呕吐、腹泻等,其中部分病人以上述症状为首发。早期出现肝损伤与预后不良相关。少数病人可并发急腹症,如胰腺炎、肠坏死、肠梗阻,这些往往与 SLE 活动性相关。消化系统症状与肠壁和肠系膜血管炎有关。此外,SLE 还可出现失蛋白肠病和肝脏病变,早期使用糖皮质激素后这些表现通常都会很快得到改善。

10. 血液系统表现 活动性 SLE 中血红蛋白下降、白细胞和(或)血小板减少常见。其中 10% 属于 Coombs 试验阳性的溶血性贫血;血小板减少与血清中存在抗血小板抗体、抗磷脂抗体以及骨髓巨核细胞成熟障碍有关。部分病人可有无痛性轻或中度淋巴结肿大。少数病人有脾大。

11. 抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS) 可以出现在 SLE 的活动期,其临床表现为动脉和(或)静脉血栓形成、反复的自发流产、血小板减少,病人血清不止一次出现抗磷脂抗体。SLE 病人血清可以出现抗磷脂抗体,不一定是 APS,APS 出现在 SLE 者为继发性 APS(详见本篇第六章)。

12. 干燥综合征 有约 30% 的 SLE 病人有继发性干燥综合征并存,有唾液腺和泪腺功能不全(详见本篇第八章)。

13. 眼部表现 约 15% 病人有眼底病变,如视网膜出血、视网膜渗出、视盘水肿等,其原因是视网膜血管炎。另外,血管炎可累及视神经,两者均影响视力,重者可在数日内致盲。早期治疗,多数可逆转。

【实验室和其他辅助检查】

(一) 一般检查

不同系统受累可出现相应的血、尿常规、肝、肾功能与影像学检查等异常。有狼疮脑病者常有脑脊液压力及蛋白含量的升高,但细胞数、氯化物和葡萄糖水平多正常。

(二) 自身抗体检查

病人血清中可以检测到多种自身抗体,可以是 SLE 诊断的标记抗体、疾病活动性的指标,还可能提示可能出现的临床亚型。常见的自身抗体依次为抗核抗体谱、抗磷脂抗体和抗组织细胞抗体。

1. 抗核抗体谱 出现在 SLE 的有抗核抗体(ANA)、抗双链 DNA(dsDNA)抗体、抗可提取核抗原(ENA)抗体。

(1) ANA:见于几乎所有的 SLE 病人,由于特异性低,因此单纯的 ANA 阳性不能作为 SLE 与其他结缔组织病的鉴别指标。

(2) 抗 dsDNA 抗体:是诊断 SLE 的特异性抗体,为 SLE 的标记抗体;多出现在 SLE 的活动期,抗 dsDNA 抗体的滴度与疾病活动性密切相关,稳定期的病人如抗 dsDNA 滴度增高,提示复发风险较高,需要更加严密的监测。

(3) 抗 ENA 抗体谱:是一组临床意义不相同的抗体:①抗 Sm 抗体:是诊断 SLE 的标记抗体,特异性 99%,但敏感性仅 25%,有助于早期和不典型病人的诊断或回顾性诊断。②抗 RNP 抗体:阳性率 40%,对 SLE 诊断特异性不高,往往与 SLE 的雷诺现象和肺动脉高压相关。③抗 SSA(Ro)抗体:与 SLE 中出现光过敏、血管炎、皮损、白细胞减低、平滑肌受累、新生儿狼疮等相关。④抗 SSB(La)抗体:与抗 SSA 抗体相关联,与继发干燥综合征有关,但阳性率低于抗 SSA(Ro)抗体。⑤抗 rRNP 抗体:往往提示有 NP-SLE 或其他重要内脏损害。

2. 抗磷脂抗体 包括抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物、抗 β_2 -糖蛋白 1(β_2 GPI)抗体、梅毒血清试验假阳性等针对自身不同磷脂成分的自身抗体。结合其特异的临床表现可诊断是否合并有继发

性 APS。

3. 抗组织细胞抗体 抗红细胞膜抗体,现以 Coombs 试验测得。抗血小板相关抗体导致血小板减少,抗神经元抗体多见于 NP-SLE。

4. 其他 部分病人血清可出现 RF,少数病人可出现抗中性粒细胞胞浆抗体。

(三) 补体

目前常用的有总补体(CH50)、C3 和 C4 的检测。补体低下,尤其是 C3 低下常提示有 SLE 活动。C4 低下除表示 SLE 活动性外,尚可能是 SLE 易感性(C4 缺乏)的表现。

(四) 病情活动度指标

除上述抗 dsDNA 抗体、补体与 SLE 病情活动度相关外,仍有许多指标变化提示狼疮活动,包括 CSF 变化、蛋白尿增多和炎症指标升高。后者包括红细胞沉降速度(ESR)增快、血清 C 反应蛋白(CRP)升高、血小板计数增加等。

(五) 肾活检病理

对狼疮肾炎的诊断、治疗和预后估计均有价值,尤其对指导狼疮肾炎治疗有重要意义(详见第五篇第三章第一节狼疮肾炎)。

(六) X 线及影像学检查

有助于早期发现器官损害。如神经系统磁共振、CT 有助于发现和治疗脑部的梗死性或出血性病灶;胸部高分辨 CT 有助于发现早期的肺间质性病变。超声心动图对心包积液、心肌、心瓣膜病变、肺动脉高压等有较高的敏感性而有助于早期诊断。

【诊断与鉴别诊断】

目前普遍采用美国风湿病学会(ACR)1997 年推荐的 SLE 分类标准(表 8-5-1)。该分类标准的 11 项中,符合 4 项或 4 项以上者,在除外感染、肿瘤和其他结缔组织病后,可诊断为 SLE,其敏感性和特异性分别为 95% 和 85%。2012 年 SLICC 对 SLE 的分类标准进行了修订,提高了诊断敏感性,有助于 SLE 的早期诊断。新标准在临床应用尚有待进一步广泛验证。

SLE 存在多系统受累,每种临床表现均须与相应的各系统疾病相鉴别。SLE 可出现多种自身抗体及不典型临床表现,尚须与其他结缔组织病和系统性血管炎等鉴别。有些药物如胍屈嗪等,如长期服用可引起类似 SLE 的表现(药物性狼疮),但极少有神经系统表现和肾炎,抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体阴性,血清补体常正常,可资鉴别。

【病情判断】

诊断明确后则要判定病人的病情严重程度及活动性,以便采取相应的治疗措施。一般来说,可以根据以下三方面来判定。

表 8-5-1 美国风湿病学会(ACR)1997 年推荐的 SLE 分类标准

1. 颊部红斑	固定红斑,扁平或高起,在两颧突出部位
2. 盘状红斑	片状高起于皮肤的红斑,黏附有角质脱屑和毛囊栓;陈旧病变可发生萎缩性瘢痕
3. 光过敏	对日光有明显的反应,引起皮疹,从病史中得知或医生观察到
4. 口腔溃疡	经医生观察到的口腔或鼻咽部溃疡,一般为无痛性
5. 关节炎	非侵蚀性关节炎,累及 2 个或更多的外周关节,有压痛、肿胀或积液
6. 浆膜炎	胸膜炎或心包炎
7. 肾脏病变	尿蛋白>0.5g/24h 或+++ ,或管型(红细胞、血红蛋白、颗粒或混合管型)
8. 神经病变	癫痫发作或精神病,除外药物或已知的代谢紊乱
9. 血液学疾病	溶血性贫血,或白细胞减少,或淋巴细胞减少,或血小板减少
10. 免疫学异常	抗 dsDNA 抗体阳性,或抗 Sm 抗体阳性,或抗磷脂抗体阳性(包括抗心磷脂抗体、或狼疮抗凝物、或至少持续 6 个月的梅毒血清试验假阳性三者中具备一项阳性)
11. 抗核抗体	在任何时候和未用药物诱发“药物性狼疮”的情况下,抗核抗体滴度异常

1. 疾病的活动性或急性发作 依据受累器官的部位和程度来进行判断。例如出现脑受累表明病情严重;出现肾病变者,其严重性又高于仅有发热、皮疹者,有肾功能不全者较仅有蛋白尿的狼疮肾炎为严重。狼疮危象是指急性的危及生命的重症 SLE,包括急进性狼疮肾炎、严重的中枢神经系统损害、严重的溶血性贫血、血小板减少性紫癜、粒细胞缺乏症、严重心脏损害、严重狼疮性肺炎、弥漫性肺泡出血、严重狼疮性肝炎和严重的血管炎。

有多种标准可用于进行疾病活动度评估。现用的标准有 SLEDAI、SLAM、SIS、BILAG 等。较为简明实用的为 SLEDAI,内容见表 8-5-2。根据病人前 10 天内是否出现上述症状进行计分,凡总分 ≥ 10 分者考虑疾病活动。

表 8-5-2 系统性红斑狼疮疾病活动度评分 (SLEDAI)

评分	表 现	定 义
8	抽搐	近期出现,除外代谢、感染、药物所导致者
8	精神病	由于严重的现实感知障碍导致正常活动能力改变,包括幻觉,思维无连贯性、思维奔逸,思维内容贫乏、不合逻辑,行为异常、行动紊乱。需除外尿毒症或药物所致者
8	器质性脑病综合征	智力改变如定向差,记忆力差,智能差。起病突然并有波动性,包括意识模糊,注意力减退,不能持续注意周围环境,加上至少下述两项:知觉力异常,语言不连贯,失眠,白天困倦,抑郁或亢奋,除外由于代谢、药物或感染引起者
8	视觉障碍	狼疮视网膜病变:包括细胞状小体,视网膜出血,脉络膜出血或渗出性病变,视神经炎。除外由于高血压、药物或感染引起
8	脑神经病变	近期出现的运动性、感觉性脑神经病变
8	狼疮性头痛	严重、持续的疼痛,可以是偏头痛,镇静止痛剂无效
8	脑血管意外	近期出现,除外动脉粥样硬化
8	血管炎	破溃、坏死,手指压痛性结节,甲床周围梗死、片状出血,或为活检或血管造影证实之血管炎
4	关节炎	至少两个关节痛并有炎性体征,如压痛、肿胀或积液
4	肌炎	近端肌痛,无力并有肌酸激酶(CK)升高,肌电图改变或活检证实有肌炎
4	管型	红细胞管型,颗粒管型或混合管型
4	血尿	>5 个红细胞/高倍视野,除外其他原因
4	蛋白尿	$>0.5\text{g}/24\text{h}$,近期出现或近期增加 $0.5\text{g}/24\text{h}$ 以上
4	脓尿	>5 个白细胞/高倍视野,除外感染
2	皮疹	新出现或反复出现的炎性皮疹
2	脱发	新出现或反复出现的异常,斑片状或弥漫性脱发
2	黏膜溃疡	新出现或反复出现的口腔、鼻腔溃疡
2	胸膜炎	胸膜炎所致胸痛,并有摩擦音或积液或胸膜肥厚
2	心包炎	心包炎导致疼痛及心包摩擦音或积液(心电图或超声检查证实)
2	低补体	CH50, C3, C4 下降,低于正常范围的低值
2	抗 dsDNA 升高	Farr 方法检测应 $>25\%$,或高于正常
1	发热	$>38^\circ\text{C}$,除外感染
1	血小板减少	$<100 \times 10^9/\text{L}$
1	白细胞计数下降	$<3 \times 10^9/\text{L}$,除外药物所致

2. 脏器功能状态和不可逆损伤 随着 SLE 病情反复发作,造成的组织损伤不断积累叠加,同时长期应用糖皮质激素和免疫抑制剂引起的药物不良反应,均可导致不可逆的病变和脏器功能减退,其程度决定了狼疮病人的远期预后。

3. 并发症 动脉粥样硬化、感染、高血压、糖尿病等往往使 SLE 病情加重,预后更差。

【治疗】

SLE 目前尚不能根治,治疗要个体化,但经合理治疗后可以达到长期缓解。肾上腺皮质激素加免疫抑制剂依然是主要的治疗方案。治疗原则是急性期积极用药物诱导缓解,尽快控制病情活动;病情缓解后调整用药,并维持缓解治疗使其保持缓解状态,保护重要脏器功能并减少药物副作用。重视伴发疾病的治疗,包括动脉粥样硬化、高血压、血脂异常、糖尿病、骨质疏松等的预防及治疗。对病人及家属教育甚为重要。

(一) 一般治疗

非药物治疗殊为重要,必须:①进行心理治疗,使病人对疾病树立乐观情绪;②急性活动期要卧床休息,病情稳定的慢性病人可适当工作,但注意勿过劳;③及早发现和治疗感染;④避免使用可能诱发狼疮的药物,如避孕药等;⑤避免强阳光暴晒和紫外线照射;⑥缓解期才可作防疫注射,但尽可能不用活疫苗。

(二) 对症治疗

对发热及关节痛者可辅以非甾体类抗炎药,对有高血压、血脂异常、糖尿病、骨质疏松等者应予以相应的治疗。对于 SLE 神经精神症状可给予相应的降颅内压、抗癫痫、抗抑郁等治疗。

(三) 药物治疗

1. 糖皮质激素(简称激素) 在诱导缓解期,根据病情泼尼松剂量为每日 0.5~1mg/kg,病情稳定后 2 周或 6 周后缓慢减量。如果病情允许,以<10mg/d 泼尼松的小剂量长期维持。在出现狼疮危象者应进行激素冲击治疗,即甲泼尼龙 500~1000mg,静脉滴注每天 1 次,连用 3~5 天为 1 疗程。如病情需要,1~2 周后可重复使用,这样能较快控制病情活动,达到诱导缓解的目的。

2. 免疫抑制剂 大多数 SLE 病人,尤其是在病情活动时需选用免疫抑制剂联合治疗,加用免疫抑制剂有利于更好地控制 SLE 活动,保护重要脏器功能,减少复发,以及减少长期激素的需要量和副作用。在有重要脏器受累的 SLE 病人中,诱导缓解期建议首选 CTX 或 MMF 治疗,如无明显副作用,建议至少应用 6 个月以上。在维持治疗中,可根据病情选择 1~2 种免疫抑制剂长期维持。目前认为羟氯喹应作为 SLE 的背景治疗,可在诱导缓解和维持治疗中长期应用。常用免疫抑制剂见表 8-5-3。

表 8-5-3 常见免疫抑制剂用法及副作用

免疫抑制剂名称	用 法	副 作 用
环磷酰胺(CTX)	0.4g,每周 1 次;或 0.5~1.0g/m ² ,每 3~4 周 1 次;口服剂量为每日 1~2mg/kg	胃肠道反应、脱发、骨髓抑制、诱发感染、肝功能损害、性腺抑制、致畸、出血性膀胱炎、远期致癌性
吗替麦考酚酯(MMF)	每日 1.5~2g	胃肠道反应、骨髓抑制、感染、致畸
环孢素(CsA)	每日 3~5mg/kg	胃肠道反应、多毛、肝肾功能损伤、高血压、高尿酸血症、高血钾
他克莫司(FK506)	每日 2~6mg	高血压、胃肠道反应、高尿酸血症、肝肾功能损伤、高血钾
甲氨蝶呤(MTX)	10~15mg,每周 1 次	胃肠道反应、口腔黏膜糜烂、肝功能损害、骨髓抑制,偶见肺纤维化
硫唑嘌呤(AZA)	每日 50~100mg	骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能损害
来氟米特(LEF)	每日 10~20mg	腹泻、肝功能损害、皮疹、WBC 下降、脱发、致畸
羟氯喹(HCQ)	0.1~0.2g,每日 2 次	眼底病变、胃肠道反应,神经系统症状、偶有肝功能损害
雷公藤多苷	20mg,每日 2 次或 3 次	性腺抑制、胃肠道反应、骨髓抑制、肝肾功能损伤、皮损

3. 其他药物治疗 在病情危重或治疗困难病例,可根据临床情况选择静脉注射大剂量免疫球蛋白(IVIG)、血浆置换、造血干细胞或间充质干细胞移植等。另外,近年来生物制剂也逐渐应用于 SLE 的治疗,目前用于临床和临床试验治疗 SLE 的生物制剂主要有贝利木单抗(belimumab,一种抗-BAFF 抗体)和利妥昔单抗(rituximab,一种抗 CD20 单抗)。

4. 合并抗磷脂综合征的治疗 需根据抗磷脂抗体滴度和临床情况,应用阿司匹林或华法林抗血小板、抗凝治疗。对于反复血栓病人,可能需长期或终身抗凝。

【SLE 与妊娠】

病情处于缓解期达半年以上者、没有中枢神经系统、肾脏或其他脏器严重损害、口服泼尼松剂量低于 15mg/d 的病人,一般能安全地妊娠,并分娩出正常婴儿。非缓解期的 SLE 病人容易出现流产、早产和死胎,发生率约 30%,故应避孕。大多数免疫抑制剂在妊娠前 3 个月至妊娠期应用均可能影响胎儿的生长发育,故必须停用半年以上方能妊娠。但目前认为羟氯喹和硫唑嘌呤、钙调蛋白酶抑制剂(如环孢素、他克莫司)对妊娠影响相对较小,尤其是羟氯喹可全程使用。妊娠可诱发 SLE 活动,特别在妊娠早期和产后 6 个月内。有习惯性流产病史或抗磷脂抗体阳性者,妊娠时应服阿司匹林,或根据病情应用低分子量肝素治疗。激素通过胎盘时被灭活(但是地塞米松和倍他米松例外),孕晚期应用对胎儿影响小,妊娠时及产后可按病情需要给予激素治疗。应用免疫抑制剂及大剂量激素者产后避免哺乳。

【预后】

随着早期诊断方法的增多和 SLE 治疗水平的提高,SLE 的预后已明显改善。目前,SLE 病人的生存期已从 20 世纪 50 年代 50% 的 4 年生存率提高至 80% 的 15 年生存率;10 年存活率也已达 90% 以上。急性期病人的死亡原因主要是 SLE 造成的多脏器严重损害和感染,尤其是伴有严重神经精神性狼疮、肺动脉高压和急进性狼疮肾炎者;慢性肾功能不全和药物(尤其是长期使用大剂量激素)的不良反应,冠状动脉粥样硬化性心脏病等,是 SLE 远期死亡的主要原因。

随着现代免疫学的研究深入,大样本 SLE 病人队列长期随访资料不断完善,新型治疗药物不断涌现,病人教育和管理策略的加强,SLE 病人的预后必将进一步改善。

(曾小峰)



第六章 抗磷脂综合征

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是一种以反复动、静脉血栓形成、习惯性流产、血小板减少以及抗磷脂抗体持续中高滴度阳性为主要特征的非炎症性自身免疫性疾病,多见于年轻人,男女发病比率为1:9,女性中位年龄为30岁。APS病人血中检出抗磷脂抗体是诊断APS的必要条件。临床上最常用的抗磷脂抗体包括抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物、抗 β_2 GPI抗体及梅毒血清假阳性。

【病因和发病机制】

病因尚不明确,可能与遗传、感染等因素有关,部分病人继发于其他弥漫性结缔组织疾病。自身抗体的产生和存在是本病发生发展的主要基础。抗磷脂抗体诱发血栓形成及凝血的机制可能为:

1. 抗磷脂抗体影响血管内皮细胞和血小板功能 抗磷脂抗体可选择性地抑制血管内皮细胞合成和释放 PGI_2 ,介导内皮细胞上的黏附分子受体与组织因子表达,与血小板磷脂结合后激活血小板,使其释放血栓素 A_2 促使血小板聚集,同时致使血管收缩,血流缓慢,导致血栓形成。

2. 促进磷脂依赖性凝血过程的发生 抗磷脂抗体与血小板和血管内皮细胞膜上带负电荷的磷脂相互作用形成免疫复合物,使血小板和血管内皮细胞膜受损,在磷脂膜上形成 FXa-Va-Ca^{2+} -磷脂凝血酶原复合物,从而激活凝血酶原,启动凝血过程。

3. 对抗凝物质的影响 抗磷脂抗体与蛋白共辅因子 β_2 糖蛋白1(β_2 GPI)相互作用,干扰 β_2 GPI与激活的内皮细胞和血小板内层胞膜的负电荷磷脂结合,抑制其抗凝作用;抗磷脂抗体使蛋白C活化受阻,导致蛋白C的抗凝功能和促进纤维蛋白溶解功能缺陷,使血液处于高凝状态;抗磷脂抗体可引起继发性抗凝血酶Ⅲ活性缺失;诱发血管内皮细胞释放血管性假性血友病因子抗原,促进血栓形成,诱导纤溶抑制。

导致病态妊娠的机制可能为:①抗磷脂抗体与胎盘抗凝蛋白结合,抑制X因子和凝血酶原活化,抑制磷脂依赖的Ⅶ、Ⅳ和X因子活化,使胎盘的局部抗凝能力下降,导致胎盘血栓形成及自发流产。②抗磷脂抗体通过减少合体细胞的融合,影响绒毛滋养层的生长成熟。③可能与植入前胚胎直接作用,阻碍胚胎植入导致流产。

另外,抗磷脂抗体与红细胞膜结合可引起Coombs试验阳性的溶血性贫血;与血小板磷脂结合直接破坏血小板等。

【临床表现】

APS的临床症状主要分以下两方面:

1. 病态妊娠 以自发性流产和死胎最常见。

习惯性流产和宫内死胎是APS的主要特征之一。可发生于妊娠的任何阶段,以妊娠4~9月最多。病态妊娠的危险性随着抗磷脂抗体滴度增高而增加,高滴度IgG型抗磷脂抗体(特别是IgG₂亚型)对妊娠危险性最大。胎盘活检提示胎盘滋养层变薄,绒毛血管明显减少,胎盘血管血栓形成和胎盘梗死,主要病理改变包括血栓形成、急性粥样硬化、合体细胞血管膜数目增加和微动脉闭塞。母体胎盘螺旋动脉常有显著病变:血管内膜增生、管壁纤维蛋白样物质沉积、泡沫细胞浸润。

2. 血栓形成 本病血管内血栓形成可发生于所有大、中、小动脉和静脉;血栓可反复发生,既可单一发生也可泛发;受累血管病理不同于血管炎,表现为血栓形成,但无炎症现象;静脉血栓形成以深静脉血栓形成为主,以下肢深静脉血栓和肺栓塞最常见,还可见于上腔静脉、下腔静脉、肝静脉、视网膜和颅内静脉窦血栓形成。动脉栓塞可引起脑卒中或短暂性脑缺血发作。微血管受累可表现为肾衰

竭和皮肤坏死。本病血栓性病变多种多样,少数病人可能同时或在1周之内出现多部位(≥ 3 个部位)血栓形成,累及脑、肾、肝或心脏等重要脏器,出现多器官功能衰竭而死亡,形成灾难性血管闭塞,称之为恶性APS(catastrophic antiphospholipid syndrome, CAPS)。

【实验室检查】

常规检查可见血小板减少、中性粒细胞减少、溶血性贫血、Fisher-Evans 综合征;特异性检查指标包括如下几项:

1. 抗心磷脂抗体 是目前最常检测的指标,ELISA 检测的抗心磷脂抗体对诊断 APS 的敏感性较高,特异度较低,常作为筛选试验。鉴于血栓和流产复发的高风险以及抗心磷脂抗体对临床治疗的指导意义,英国血液学会建议将筛查范围扩大至下列情况:系统性红斑狼疮、低龄(<50 岁)卒中或外周动脉栓塞病人、连续 ≥ 3 次习惯性流产者、无明显原因静脉血栓病人或者存在其他危险因素但静脉血栓反复发作、只有过2次流产史或 ≥ 3 次不连续流产史病人、孕中/晚期内正常胎儿不明原因死亡者、怀疑 APS 的早期、严重子痫前期或严重胎盘功能不全者。

2. 狼疮抗凝物 对诊断本病有较高的特异性。

3. 抗 β_2 GPI 抗体 与血栓相关性高,假阳性低,是临床更可靠的实验室诊断依据。

4. 部分病人可见抗核抗体、抗dsDNA 抗体、抗ENA 抗体阳性。

5. 血浆同型半胱氨酸升高与血栓形成有关;此外,对于有血栓形成者应检测蛋白C、蛋白S、抗凝血酶Ⅲ和因子V Leiden 突变等。

另外,组织病理学检查对确认非炎症性血管闭塞有帮助。

【诊断】

1. 诊断 抗磷脂综合征的诊断同时需要依靠临床表现和实验室检查。既往曾使用1998年日本Sapporo 初步分类标准,2006年悉尼APS 分类标准对血栓和病态妊娠的临床表现进行定义,提高了该标准的诊断特异性。根据2006年悉尼APS 分类标准(表8-6-1),至少满足一条临床标准和一条实验室标准方可诊断。

表 8-6-1 抗磷脂综合征的分类标准

• 临床标准

1. 血栓形成

- 任何器官/组织发生的1次或1次以上动、静脉或者小血管血栓形成(浅表静脉血栓不做诊断指标);必须有血栓形成的客观证据(如影像学、组织病理学等);组织病理学如有血栓形成,血栓部位的血管壁必须没有血管炎表现。

2. 病态妊娠

- 1次或多次无法解释的胎龄 ≥ 10 周形态学正常的胎儿死亡;必须经超声检查或对胎儿直接体检表明胎儿形态学正常;
- 在妊娠34周以前,因重度子痫或者重度子痫前期或者严重的胎盘功能不全所致的一次或多次形态正常的新生儿早产;
- 连续3次或3次以上无法解释的胎龄 < 10 周的自然流产,需除外母亲生殖系统解剖异常或激素水平异常,或因母亲或父亲染色体异常等因素所致。

• 实验室标准

1. 血浆中LA 阳性:需按照国际LAS/磷脂依赖性抗体研究组制定的血栓和止血指南进行检测。

2. 采用标准化的以心磷脂为抗原的ELISA 法检测血清或者血浆中抗心磷脂抗体(aCL):IgG/IgM 型中高效价抗体阳性(>40 IgG 磷脂单位或 IgM 磷脂单位,或效价大于正常人效价分布99 百分点)

3. 采用标准化的以纯化的 β_2 GPI 为抗原的ELISA 法检测血清或者血浆抗 β_2 GPI 抗体:IgG/IgM 型阳性(效价大于正常人效价分布的99 百分点)

注:上述检测均要求间隔12周以上,至少2次或者2次以上阳性,如果aPL 结果阳性与临床表现之间间隔 < 12 周,或者间隔超过5年,则不能诊断。

2. 鉴别诊断 APS 的鉴别诊断主要依据不同的临床表现加以鉴别。多种获得性或者遗传因素亦可导致妊娠丢失和(或)血栓栓塞性疾病。



静脉栓塞需要与遗传性或者获得性凝血功能异常(如蛋白 C、蛋白 S、V Leiden 因子缺乏)、抗凝血酶缺陷症、恶性肿瘤和骨髓增殖性疾病、肾病综合征等鉴别。

动脉栓塞需要与动脉粥样硬化、栓塞事件、心房纤颤、心房黏液瘤、感染性心内膜炎、脂肪栓塞、血栓性血小板减少性紫癜及系统性血管炎等鉴别。

同时或者先后出现动脉和静脉栓塞时,需要与肝素诱导性血小板减少症、低纤维蛋白原血症或者纤维蛋白原活化因子缺乏症、同型半胱氨酸血症、骨髓增殖性疾病、真性红细胞增多症、阵发性睡眠性血红蛋白尿、华氏巨球蛋白血症、镰状细胞病、系统性血管炎及反常栓塞等疾病鉴别。

【治疗与预后】

1. 治疗目的和原则 APS 的治疗目的主要包括预防血栓形成和避免妊娠失败。治疗应做到个体化,即根据病人的不同临床表现、病情严重程度和对治疗药物的反应等制订恰当的治疗方案。治疗方法包括:抗凝、糖皮质激素、免疫抑制剂及对症支持治疗。充分抗凝是治疗 APS 的关键。一般情况下激素和免疫抑制剂在 APS 病人无需使用,但当合并严重血小板减少、溶血性贫血或发生灾难性抗磷脂综合征或有严重神经系统损害,尤其是继发 SLE 等其他弥漫性结缔组织病时可以使用。

2. 预防血栓形成 主要应用抗凝和抗血小板药物预防 APS 病人的血栓形成。肝素通过增强抗凝血酶Ⅲ与凝血酶的亲和力,加速凝血酶失活,增强蛋白 C 的活性,刺激血管内皮细胞释放抗凝物质和纤溶物质,抑制血小板黏附聚集等途径发挥抗凝作用。华法林是长期抗凝治疗时最广泛应用的药物,是治疗 aPL 导致血栓形成的基础用药。阿司匹林通过抑制血小板聚集阻止血栓形成,但小剂量阿司匹林不能有效预防血栓再发。

对于血清 aPL 持续阳性但未发生血栓事件的 APS 病人,应避免导致高凝的因素,如口服避孕药等。可考虑口服小剂量阿司匹林。对于无症状的 aPL 阳性 SLE 病人,除小剂量阿司匹林外,可加用羟氯喹预防血栓形成。

对于已经发生血栓的病人应给予正规抗凝治疗,并预防再次血栓形成。由于 APS 血栓复发率高,因此需要终身抗凝。

3. 妊娠处理 根据临床情况的轻重以及既往有无血栓和病态妊娠史,选用小剂量阿司匹林、普通肝素或者低分子量肝素、或者阿司匹林联合肝素治疗,上述方案治疗失败者,再次妊娠时可加用静脉输注丙种免疫球蛋白。所有病人在产后 6 周内均需继续使用阿司匹林和低分子量肝素,有血栓病史者产后需重新恢复华法林抗凝治疗。通过合理的治疗,超过 70% 的 APS 妊娠妇女可以顺利分娩。

4. 恶性 APS 本病常骤然起病,病情凶险。治疗主张抗凝并同时使用大剂量糖皮质激素,必要时联合血浆置换、免疫吸附和静脉注射免疫球蛋白,也有使用抗 CD20 单抗治疗的报道。

(刘毅)

第七章 脊柱关节炎



脊柱关节炎(spondyloarthritis, SpA)过去曾称血清阴性脊柱关节病(seronegative spondyloarthropathy),是一类以累及脊柱、关节韧带和肌腱为主要表现的慢性炎症性风湿病的总称,我国患病率为1%左右。最典型的疾病是强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)。其他 SpA 疾病包括反应性关节炎(reactive arthritis, ReA)、银屑病关节炎(psoriatic arthritis, PsA)、炎症性肠病关节炎(inflammatory bowel disease arthritis, IBDA)、幼年脊柱关节炎(juvenile-onset spondyloarthritis)及未分化脊柱关节炎(undifferentiated spondylarthritis, USpA)。不同形式的 SpA 具有多种共同的临床特征:①最突出的特征是中轴关节(尤其是骶髂关节)炎症;②炎症性外周关节炎常累及下肢关节,并为不对称性;③常见指/趾炎(香肠指/趾)和附着点炎(韧带或肌腱的骨骼附着处炎症);④与 HLA-B27 密切相关;⑤阳性家族史;⑥皮肤和生殖器病变、眼和肠道炎症、与先前或持续性感染性疾病相关。

第一节 强直性脊柱炎

AS 是 SpA 常见的临床类型,以中轴关节受累为主,可伴发关节外表现,严重者可发生脊柱强直和畸形。我国患病率 0.25% 左右。

【流行病学】

约 90% 的病人 HLA-B27 阳性,而亚洲普通人群 HLA-B27 阳性率仅 4% ~ 8%,提示本病与 HLA-B27 高度相关。家族聚集患病现象较常见。

【病因和发病机制】

本病是遗传和环境因素共同作用引发的多基因遗传病,其中主要易感基因是 HLA-B27,迄今已发现 210 种以上的 HLA-B27 亚型,其中 HLA-B2704、B2705 等是 AS 的易感单倍体型。在 MHC 区和非 MHC 区域还存在 AS 的其他易感基因。AS 可能还与泌尿生殖道沙眼衣原体、志贺菌、沙门菌和结肠耶尔森菌等某些肠道病原菌感染有关,这些病原体激发了机体炎症和免疫应答,造成组织损伤而参与疾病的发生和发展。

【病理】

附着点病(炎)指肌腱、韧带和关节囊等附着于骨关节部位的非特异性炎症、纤维化乃至骨化,为本病基本病变。骶髂关节是本病最早累及的部位,病理表现为滑膜炎,软骨变性、破坏,软骨下骨板破坏以及炎症细胞浸润等。反复的炎症可导致附着点侵蚀、附近骨髓炎症、水肿乃至受累部位新骨形成、关节间隙消失。典型晚期表现为椎体方形变、韧带钙化、脊柱呈“竹节样”变等。

葡萄膜炎和虹膜炎不少见,主动脉根炎和心肌及传导系统病变较少见。骨折一般认为是继发性病变。

【临床表现】

多数起病缓慢而隐匿。男女比率约 1:1,男性病情较重。发病年龄多在 20 ~ 30 岁。16 岁以前发病者称幼年型 AS,晚发型常指 40 岁以后发病者,且临床表现常不典型。

1. 症状 首发症状常为下腰背痛伴晨僵,也可表现为单侧、双侧或交替性臀部、腹股沟向下肢放射的酸痛等。症状在夜间休息或久坐时较重,活动后可以减轻。对非甾体抗炎药反应良好。一般持续大于 3 个月。晚期可有腰椎各方向活动受限和胸廓活动度减低。随着病情进展,整个脊柱常自下

而上发生强直。

最典型和常见的表现为炎性腰背痛,附着点炎多见于足跟、足掌部,也见于膝关节、胸肋连接、脊椎骨突、髂嵴、大转子和坐骨结节等部位。部分病人首发症状可以是下肢大关节如髋、膝或踝关节痛,常为非对称性、反复发作与缓解,可伴发骨关节破坏。幼年起病者尤为常见,可伴或不伴有下腰背痛。

关节外症状:30%左右的病人可出现反复发作的葡萄膜炎或虹膜炎。1%~33%的病人可出现升主动脉根部扩张和主动脉瓣病变以及心传导系统异常;少见的有肾功能异常、上肺间质性肺炎、下肢麻木、感觉异常及肌肉萎缩和淀粉样变等。晚期病例常伴骨密度下降甚至严重骨质疏松,易发生脆性骨折。

2. 体征 常见体征为骶髂关节压痛,脊柱前屈、后伸、侧弯和转动受限,胸廓活动度减低,枕墙距>0等。

【实验室和影像学检查】

(一) 实验室检查

无特异性实验室检查指标。RF 阴性,活动期可有血沉和 C 反应蛋白升高。90%左右的病人 HLA-B27 阳性。

(二) 影像学检查

放射学骶髂关节炎是诊断的关键。

1. 常规 X 线片 临床常规拍摄骨盆正位像,除观察骶髂关节外,还便于了解髋关节、坐骨、耻骨联合等部位的病变。全脊柱尤其腰椎是脊柱最早受累的部位,主要观察有无韧带钙化、脊柱有无“竹节样”变、椎体方形变以及椎小关节和脊柱生理曲度改变等。

可根据骶髂关节普通 X 线的特征性影像学表现情况分为 5 个等级:0 级:正常;1 级:疑似改变;2 级:轻微异常,局部小区域出现侵蚀或硬化,关节间隙宽度无改变;3 级:明显异常,中度或晚期骶髂关节炎,伴有侵蚀、硬化征象、增宽、狭窄或部分关节强直;4 级:严重异常,完全性关节强直。根据这些分级标准,如果影像学检查发现双侧分级至少为 2 级,或者单侧分级至少为 3 级,则认为病人的影像学骶髂关节炎证据为阳性。

2. CT 检查 CT 分辨率高,层面无干扰,能发现骶髂关节轻微的变化,有利于早期诊断,对于常规 X 线难以确诊的病例,有利于明确诊断。

3. MRI 检查 骶髂关节和脊柱 MRI 检查能显示关节和骨髓的水肿、脂肪变性等急慢性炎症改变,以及周围韧带硬化、骨赘形成、骨质破坏、关节强直等结构改变。因此能比 CT 更早发现骶髂关节炎。

【诊断与鉴别诊断】

1. 诊断 常用 1984 年修订的纽约标准:

(1) 临床标准:①腰痛、晨僵 3 个月以上,活动改善,休息无改善;②腰椎额状面和矢状面活动受限;③胸廓活动度低于相应年龄、性别的正常人。

(2) 放射学标准(骶髂关节炎分级同纽约标准):双侧 \geq Ⅱ级或单侧Ⅲ-Ⅳ级骶髂关节炎。

(3) 诊断:①肯定 AS:符合放射学标准和 1 项(及以上)临床标准者;②可能 AS:符合 3 项临床标准,或符合放射学标准而不伴任何临床标准者。

2. 鉴别诊断 慢性腰痛和僵硬是十分常见的临床症状,各年龄段均可发生,多种原因,如外伤、脊柱侧凸、骨折、感染、骨质疏松和肿瘤等均可引起,应加以鉴别。对青壮年来说,椎间盘病和腰肌劳损或外伤较为多见。要注意病史的询问和炎性背痛与机械性痛的鉴别。以外周关节炎为首发症状者应与 RA 和 OA 等疾病鉴别,可行 RF、HLA-B27 以及有关影像学等检查。

【治疗】

2011 年国际脊柱关节炎专家评估协会(ASAS)/欧洲抗风湿联盟(EULAR)建议的总体原则是:

①AS 是一种多种临床表现并具有潜在严重后果的疾病,需要在风湿科医生协调下作多学科联合治



疗;②AS 的主要治疗目标是通过控制症状和炎症来最大限度地提高生活质量,避免远期关节畸形,保持社交能力;③AS 的治疗目的是在医生和病人共同决策下对病人进行最好的照顾;④同时兼顾药物和非药物治疗。

1. 非药物治疗 AS 的非药物治疗基础是病人教育和规律的锻炼及物理治疗,锻炼尤其针对脊柱、胸廓、髋关节活动等锻炼更为有效。晚期病人还需注意正确的立、坐、卧姿势;睡硬板床、低枕,避免过度负重和剧烈运动。

2. 药物治疗 非甾体抗炎药(NSAIDs)和抗 TNF 拮抗剂是治疗 AS 病人的一线用药;没有足够证据证实 DMARDs 包括柳氮磺吡啶和甲氨蝶呤对 AS 中轴疾病有效;对急性眼葡萄膜炎、肌肉关节的炎症可考虑局部直接注射糖皮质激素,循证医学证据不支持全身应用糖皮质激素治疗中轴关节病变;植物药的疗效值得研究和试用。

外科治疗:对于髋关节病变导致难治性疼痛或关节残疾及有放射学证据的结构破坏,无论年龄多大都应该考虑全髋关节置换术。对有严重残疾畸形的病人可以考虑脊柱矫形术。发生急性脊柱骨折的 AS 病人应该进行脊柱手术治疗。

2016 年起,AS 的规范治疗指南中纳入了中轴型脊柱关节炎(axial spondyloarthritis, axSpA)(详见下述)。

【预后】

本病一般不影响寿命,但可影响病人的正常生活和工作,甚至致残。及时、正确的治疗可降低发生严重脊柱和关节畸形的风险。髋关节受累、HLA-B27 阳性,持续的血沉、C 反应蛋白增高和幼年起病等常是预后不良的相关因素。近年来认为吸烟也是 AS 预后不良的因素之一。

第二节 脊柱关节炎

【分类和诊断】

AS、反应性关节炎、PsA 等已有分类标准。然而,这些标准不利于早期诊断。2009 年及 2011 年 ASAS 先后提出了新的脊柱关节炎分类,即分为中轴型 SpA 和外周型 SpA 两类,核心内容如下:

1. 中轴型 SpA 分类标准 对于腰背痛至少持续 3 个月,发病年龄小于 45 岁的病人,若符合以下任何一条标准,即可诊断为脊柱关节炎:①影像学提示骶髂关节炎且伴至少有 1 项 SpA 的临床特征;②HLA-B27 阳性伴至少 2 项其他 SpA 临床特征。

SpA 临床特征包括:①炎性腰背痛;②关节炎:指曾经或目前存在由医生确诊的急性滑膜炎;③附着点炎:指曾经或目前存在跟腱插入部位或足底筋膜的自发疼痛或压痛;④由眼科医师确诊的前葡萄膜炎;⑤曾经或目前由医生确诊的指(趾)炎;⑥银屑病:指曾经或目前由医生确诊的银屑病;⑦曾经或目前由医生确诊的克罗恩病或溃疡性结肠炎;⑧对 NSAIDs 药物反应良好:指服用足够剂量的 NSAIDs 药物 24~48 小时后,腰背痛缓解或消失;⑨有 SpA 家族史,直系或 2 级亲属中患有 AS、银屑病、葡萄膜炎、反应性关节炎或炎症性肠病等;⑩HLA-B27 阳性:经过标准的实验室技术检测阳性;C 反应蛋白升高。

有关影像学提示骶髂关节炎仅需符合下述的任何一条:①X 线可见的骶髂关节炎,符合 1984 年修订的纽约标准双侧 2~4 级病变,单侧 3~4 级病变;②MRI 提示的活动性(急性)骶髂关节炎,即明确的骨髓水肿及骨炎。

按 2009 年重新定义的炎性腰背痛筛选标准,下述 5 项中满足 4 项者即可诊断为炎性腰背痛:①腰背痛发生于 40 岁以前;②隐匿性发作;③运动后可改善;④休息后无缓解;⑤夜间痛,起床后可缓解。

2. 外周型 SpA 分类标准 该标准覆盖了无影像学表现和有影像学表现的临床类型,其敏感性和特异性分别达 79.5% 和 83.3%。外周型 SpA 的分类标准描述如下:对于目前无炎性背痛,仅存在

外周症状的病人,出现有关节炎、肌腱端炎或指(趾)炎中任一项时,加上如下其中一种情况就可作出分类:

(1) 加上以下任一项 SpA 临床特征:①葡萄膜炎;②银屑病;③克罗恩病/溃疡性结肠炎;④前驱感染;⑤HLA-B27 阳性;⑥影像学提示骶髂关节炎。

(2) 加上以下至少 2 项其他 SpA 临床特征:①关节炎;②肌腱端炎;③指(趾)炎;④炎性背痛既往史;⑤SpA 家族史。

【治疗】

病人教育是争取良好预后的关键,近年来强调要戒烟。有关药物治疗,2016 年 ASAS 对中轴型 SpA 者强调:

1. NSAIDs 是治疗有疼痛和晨僵的 axSpA 病人的一线用药;病情活动、有临床症状的病人需要 NSAIDs 持续治疗,有禁忌证和(或)不能耐受的病人,可以考虑应用如对乙酰氨基酚和阿片类药物等镇痛药。

2. TNF 抑制剂 符合 2009 年 ASAS 的 axSpA 分类标准病人可适用。目前推荐在至少经 2 种 NSAIDs 足量治疗 2~4 周疗效不佳的病人可以使用该类物质。

3. DMARDs 对外周关节受累病人,需使用一种 DMARDs 药物规律治疗,优选柳氮磺吡啶;至少要使用 12 周。

2012 年,由国际 ASAS 组织提出脊柱关节炎(spondyloarthritis, SpA)的一般治疗目标以及达标治疗(treat to target, T2T)策略,2017 年更新后强调 T2T 的 6 条首要原则、11 条达标治疗。具体推荐如下:

首要原则是:①通过评估疾病活动度并据此调整治疗的达标治疗可以改善预后;②治疗目标必须基于病人和风湿病专家的共同决策;③通过评估疾病活动度并据此调整治疗的达标治疗可以改善预后;④SpA 和 PsA 是多系统受累的疾病;肌肉骨骼和关节外表现的治疗应该由风湿病专家和其他专家(如皮肤病专家、胃肠专家,眼科专家)按需协调;⑤SpA 或 PsA 病人治疗目标为通过控制症状和体征、阻断结构损伤、保留正常功能、避免药物毒性以及使并发症最少化,达到最佳的与健康相关的生存质量和社会参与;⑥消除炎症对于达到这些目标很重要。

达标治疗的推荐是:①治疗目标应该是肌肉骨骼[关节炎、指(趾)炎、肌腱端炎、中轴疾病]和关节外表现的临床缓解/不活动的疾病状态;②治疗目标应该基于疾病当前的临床表现而个体化;确定达到目标所需时间时应该考虑到治疗方式对目标的影响;③疾病的临床缓解/不活动定义为不存在与疾病活动显著相关的临床和实验室检查证据;④低/极低的疾病活动可以作为替代治疗目标;⑤疾病活动度评估应该基于临床症状和体征以及急性期反应物;⑥临床中应该做到通过对肌肉骨骼的疾病活动度评估以及皮肤和(或)其他相关的关节外表现的评估来确定治疗目标并且指导治疗决策;⑦中轴型 SpA 优选 ASDAS 作为评估工具,而 PsA 则应该考虑 DAPSA 或 MDA 来确定目标;⑧目标和疾病活动度评估的选择应该要考虑到并发症、病人因素和药物相关风险;⑨除了临床和实验室评估,临床治疗中也可以考虑影像学结果;⑩目标一旦达到,理论上应在疾病全过程保持;⑪应适当告知病人参与到治疗目标以及达到目标计划所使用策略的风险和获益的讨论中来。

(古浩若)

第八章 干燥综合征



干燥综合征是一种以侵犯泪腺、唾液腺等外分泌腺体、B 淋巴细胞异常增殖、组织淋巴细胞浸润为特征的弥漫性结缔组织病。临床上主要表现为干燥性角结膜炎和口腔干燥症,还可累及内脏器官。本病分为原发性和继发性两类,后者指继发于另一诊断明确的结缔组织病或其他疾病者。本章主要讲述原发性干燥综合征(primary Sjögren syndrome, pSS)。

【流行病学】

据估测我国 pSS 的患病率为 0.29% ~ 0.77%, 老年人的患病率为 2% ~ 4.8%。女性多见,男女比为 1:9 ~ 1:10。任何年龄均可发病;好发年龄为 30 ~ 60 岁,是一种较常见的风湿性疾病。

【病因和发病机制】

pSS 的确切病因和发病机制不明。遗传、感染、环境等多因素参与发病。研究显示 HLA-DRB1 * 0301、DQA1 * 0501、DQB1 * 0201 单倍体型与 pSS 发病易感的相关性最强;易感人群在感染某些病毒如 EB 病毒后,可以诱发自身免疫反应。外周血 T 细胞减少、B 细胞过度增殖是 pSS 病人免疫异常的最突出特点。异常增殖的 B 细胞分化为浆细胞,产生大量免疫球蛋白及自身抗体,尤其是抗 SSA 和 SSB 抗体。除自身免疫反应外,pSS 还伴有明显的炎症过程,通过多种细胞因子和炎症介质造成组织损伤,尤其在外分泌腺体。

【病理】

本病主要累及外分泌腺体,以唾液腺和泪腺为代表,表现为腺体导管扩张、狭窄及腺体间质大量淋巴细胞浸润、小唾液腺上皮细胞破坏和萎缩。类似病变还可出现在其他外分泌腺体,如皮肤、呼吸道、胃肠道和阴道黏膜,以及肾小管、胆小管、胰腺导管等具外分泌腺体功能的内脏器官。

【临床表现】

起病多隐匿,临床表现多样,主要与被破坏腺体的外分泌功能减退有关。

(一) 局部表现

1. 口腔干燥症 唾液腺病变可引起下述症状:①口干:近 80% 的病人主诉口干,严重者需频频饮水,进食固体食物需以水送下。②猖獗性龋齿:牙齿逐渐变黑,继而小片脱落,最终只留残根,是本病的特征之一。③唾液腺炎:以腮腺受累最常见,约 50% 的病人有间歇性腮腺肿痛,累及单侧或双侧,可自行消退,持续肿大者应警惕恶性淋巴瘤的可能。少数病人有颌下腺、舌下腺肿大。④舌:表现为舌痛,舌面干、裂、潮红,舌乳头萎缩,呈“镜面舌”样改变。

2. 干燥性角结膜炎 因泪液分泌减少而出现眼干涩、异物感、磨砂感、少泪等症状,部分病人可因泪腺肿大表现为眼睑肿胀,角膜干燥严重者可致角膜溃疡,但穿孔失明者少见。

(二) 系统表现

可出现全身症状,如乏力、低热等,约 2/3 的病人出现其他外分泌腺体和系统损害。

1. 皮肤黏膜 约 1/4 的病人出现皮疹,特征性的为高出皮面的紫癜样皮疹,多见于下肢,为米粒大小、边界清楚的丘疹,压之不褪色,分批出现,反复发作者可遗留色素沉着,与高球蛋白、冷球蛋白血症有关。还可有荨麻疹样皮疹、结节红斑等。

2. 肌肉骨骼 约 80% 的病人有关节痛,其中 10% 者有关节肿,多不严重,多数可自行缓解,发生关节破坏者极少;有些病人的关节表现和类风湿关节炎非常相似。3% ~ 14% 的病人有肌炎表现。

3. 肾 30% ~ 50% 的病人有肾损害,主要累及远端肾小管,表现为因肾小管酸中毒引起的周期

性低钾性麻痹,严重者出现肾钙化、肾结石、肾性尿崩症及肾性骨病。近端肾小管损害较少见。部分病人肾小球损害较明显,可能与淀粉样变、免疫复合物沉积、药物不良反应等有关。

4. 呼吸系统 上、下呼吸系统均可受累,表现为鼻干、干燥性咽喉炎、干燥性气管/支气管炎,引起干咳,小气道受累者可出现呼吸困难。部分病人胸部影像学上表现为肺大疱、间质性肺炎等,一些病人可发展为呼吸衰竭,少数病人会出现肺动脉高压。

5. 消化系统 因黏膜层外分泌腺体破坏出现食管黏膜萎缩、萎缩性胃炎、慢性腹泻等非特异症状。肝脏损害见于约20%的病人,临床上可无相关症状,部分病人并发免疫性肝病,以原发性胆汁性胆管炎多见。部分病人出现亚临床胰腺炎,导致慢性胰腺炎者亦非罕见。

6. 神经系统 周围和中枢神经系统均可累及,以周围神经损害多见。可出现感觉、运动神经异常,偏瘫,横断性脊髓炎等,亦有无菌性脑膜炎、视神经脊髓炎和多发性硬化的报道。

7. 血液系统 可出现白细胞减少和(或)血小板减少。pSS病人发生淋巴瘤的危险较普通人群高近40倍,多为大B细胞来源的非霍奇金淋巴瘤。持续腮腺肿大、新近出现的白细胞减少、贫血、单克隆球蛋白、原有自身抗体消失提示可能发展为淋巴瘤。

8. 甲状腺疾病 近45%的病人出现甲状腺功能异常,约20%的病人同时伴有自身免疫性甲状腺炎的表现。

【实验室和其他检查】

(一) 血、尿常规及其他常规检查

20%的病人出现贫血,多为正细胞正色素型,16%的病人出现白细胞减低,13%的病人出现血小板减少。通过氯化铵负荷试验可发现约50%的病人在亚临床肾小管酸中毒。60%~70%病人血沉增快、C反应蛋白增高。

(二) 自身抗体

80%以上的病人ANA阳性,抗SSA、抗SSB抗体阳性率分别为70%和40%,前者对诊断的敏感性高,后者特异性较强。抗U1RNP抗体、抗着丝点抗体(ACA)的阳性率均为5%~10%;43%的病人类风湿因子(RF)阳性,约20%的病人抗心磷脂抗体(ACL)阳性。一些病人中能够检测到抗 α -fodrin抗体, α -fodrin是一种唾液腺特异蛋白;近来发现pSS病人中存在抗毒蕈碱受体3(M3)抗体,可能与口眼干有关。

(三) 高球蛋白血症

以IgG升高为主,为多克隆性,少数病人出现巨球蛋白血症。

(四) 其他检查

1. 干燥性角结膜炎检测

(1) Schirmer 试验:将5mm×35mm长的滤纸一端折成直角,消毒后放入结膜囊内,滤纸浸湿长度正常为15mm/5min,≤5mm/5min则为阳性。

(2) 泪膜破裂时间(BUT试验):<10秒为阳性。

(3) 眼部染色:即OSS(ocular staining score, OSS)染色评分,采用角膜荧光素染色和结膜丽丝胺绿染色进行综合评分。将每眼眼表分为3部分,即鼻侧结膜、角膜和颞侧结膜。其中鼻侧和颞侧结膜按照睑裂区结膜着染点的数量评分(表8-8-1),OSS评分≥3分即为阳性。OSS受试者在试验前不能使用滴眼液,5年内未行角膜手术或眼睑整容手术。

2. 口干症相关检查

(1) 唾液流率:将中空导管相连的小吸盘以负压吸附于单侧腮腺导管开口处,收集唾液分泌量。未经刺激唾液流量>0.5ml/min为正常,≤0.1ml/min为阳性。

(2) 腮腺造影:腮腺导管不规则、狭窄或扩张,碘液淤积于腺体末端呈葡萄状或雪花状。

(3) 涎腺放射性核素扫描:观察 ^{99m}Tc 化合物的摄取、浓缩和排泄。

3. 唇腺活检 凡淋巴细胞聚集≥50个即为1个灶,每4mm²唾液腺组织中有≥1个灶,则为组织病理学检查阳性,可作为诊断依据。其他如腺体萎缩、导管扩张、其他炎症细胞浸润等非特异表现不



能作为诊断依据。

表 8-8-1 OSS 眼染色评分标准

角膜染色			结膜染色	
染色剂	0.5% 荧光素钠溶液		1% 丽丝胺绿溶液	
评分标准	分数	着染点数量	分数	着染点数量
	0 分	0	0 分	0 ~ 9
	1 分	1 ~ 5	1 分	10 ~ 32
	2 分	6 ~ 30	2 分	33 ~ 100
	3 分	>30	3 分	>100 个
	+1 分	着染点融合成片		
	+1 分	着染点出现在瞳孔区		
	+1 分	出现丝状角膜炎		

注:①OSS 评分=鼻侧结膜评分+角膜评分+颞侧结膜评分;②鼻侧、颞侧结膜染色最高评分各为 3,角膜最高评分为 6,因此角膜和鼻、颞侧结膜染色评分最高为 12;③双眼分别评分,评分结果不相加

【诊断与鉴别诊断】

诊断有赖于干燥性角结膜炎和口干燥症检测、血清抗 SSA 和(或)抗 SSB 抗体阳性、唇腺组织病理学检查有灶性淋巴细胞浸润。后两项特异性较强。

(一) 诊断标准

2002 年修订的 pSS 国际分类标准被普遍采用(表 8-8-2),其敏感性为 89.5%,特异性为 97.8%。但必须除外头、颈、面部放疗史,丙型肝炎病毒感染,艾滋病,淋巴瘤,结节病,移植物抗宿主病,抗乙酰胆碱药物的使用(如阿托品、莨菪碱、溴丙胺太林、颠茄等)及 IgG4 相关疾病。

表 8-8-2 2002 年干燥综合征国际分类/诊断标准

I 口腔症状:3 项中有 1 项或 1 项以上	
1. 每日感口干持续 3 个月以上	
2. 成年后腮腺反复或持续肿大	
3. 吞咽干性食物时需用水帮助	
II 眼部症状:3 项中有 1 项或 1 项以上	
1. 每日感到不能忍受的眼干持续 3 个月以上	
2. 有反复的沙子进眼或砂磨感觉	
3. 每日需用人工泪液 3 次或 3 次以上	
III 眼部体征:下述检查任 1 项或 1 项以上阳性	
1. Schirmer 试验(+) ($\leq 5\text{mm}/5\text{min}$)	
2. 角膜染色(+) (≥ 4 van Bijsterveld 计分法)	
IV 组织学检查:下唇腺病理示淋巴细胞灶≥ 1个(每 4mm^2 组织)	
V 唾液腺受损:下述检查任 1 项或 1 项以上阳性	
1. 唾液流率(+) ($\leq 1.5\text{ml}/15\text{min}$)	
2. 腮腺造影(+)	
3. 唾液腺放射性核素检查(+)	
VI 自身抗体:抗 SSA 或抗 SSB(+)(双扩散法)	
1. 原发性干燥综合征无任何潜在疾病的情况下,符合下述任 1 条则可诊断:	
a. 符合上述 4 条或 4 条以上,但必须含有条目 IV(组织学检查)和(或)条目 VI(自身抗体)	
b. 条目 III、IV、V、VI 4 条中任 3 条阳性	
2. 继发性干燥综合征病人有潜在的疾病(如任一结缔组织病),而符合表 8-8-2 I 和 II 中任 1 条,同时符合条目 III、IV、V 中任 2 条	

(二) 鉴别诊断

1. 系统性红斑狼疮 好发于青年女性,常伴发热、面部蝶形红斑、口腔溃疡、脱发、关节肿痛,血



尿、蛋白尿常见,血清学检查有特征性的抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体和低补体血症;出现明显口眼干症状、肾小管酸中毒者少见。

2. 类风湿关节炎 以对称性多关节肿痛、晨僵为突出特点,除类风湿因子阳性外,还会检测到特异性较高的抗 CCP 抗体,关节病变是进展性的,X 线检查能看到关节破坏,晚期可出现特征性的关节畸形;而 pSS 病人的关节症状远不如类风湿关节炎明显和严重,极少有关节破坏、畸形和功能受限。

3. 其他原因引起的口眼干 老年性腺体功能下降、糖尿病或药物所致,可通过病史来鉴别。

4. 丙型肝炎病毒感染 可以引起口干、眼干症状,一些病人会出现下肢紫癜和血清冷球蛋白,易与 pSS 混淆。但血清抗丙型肝炎抗体阳性、抗 SSA/SSB 抗体阴性可鉴别。

5. IgG4 相关疾病 是一组以血清 IgG4 水平升高和组织中出现表达 IgG4 的浆细胞为特征的疾病,临床上表现为泪腺、腮腺肿大,还可出现自身免疫性胰腺炎、原发性硬化性胆管炎、腹膜后纤维化等。

【治疗】

尚无根治方法。没有内脏损害者以替代和对症治疗为主,有内脏损害者则需进行免疫抑制治疗。

1. 局部治疗 减轻口干很困难,应停止吸烟、饮酒及避免服用引起口干的药物,保持口腔清洁,减少龋齿和口腔继发感染。替代品如人工泪液、人工唾液和凝胶等可减轻局部症状。 M_3 受体激动剂毛果芸香碱可用于改善口眼干症状。

2. 系统治疗 对出现关节炎、肺间质病变、肝、肾及神经等唾液腺外表现的病人,应根据病情严重程度予糖皮质激素、免疫抑制剂等治疗。

3. 对症处理 纠正急性低钾血症以静脉补钾为主,平稳后改口服钾盐片,有的病人需终身服用,以防低血钾再次发生。非甾体抗炎药对肌肉、关节疼痛有一定疗效。

4. 生物制剂 抗 CD20 单克隆抗体可以抑制 B 细胞生成,可能成为有效的治疗药物。

【预后】

病变仅局限于唾液腺、泪腺、皮肤黏膜等外分泌腺体者预后良好。有内脏损害者经恰当治疗后大多可以控制病情。如治疗不及时,病情可恶化甚至危及生命。出现肺纤维化、中枢神经病变、肾功能不全、恶性淋巴瘤者预后较差。

(田新平)

第九章 原发性血管炎



第一节 概 论

血管炎(vasculitis)是指在病理上以血管壁炎症为特征的一组炎性自身免疫性疾病,分为原发性和继发性。原发性血管炎是指不合并有另一种已明确疾病的系统性血管炎,继发性血管炎是指继发于另一确诊疾病的血管炎,如感染、肿瘤、弥漫性结缔组织病等。

【分类】

2012 年 Chapel Hill 会议根据主要受累血管的大小对血管炎进行了命名和分类,见表 8-9-1。

表 8-9-1 2012 年 Chapel Hill 会议制定的血管炎分类

累及大血管的系统性血管炎:大动脉炎、巨细胞动脉炎

累及中等大小血管的系统性血管炎:结节性多动脉炎、川崎病

累及小血管的系统性血管炎:

ANCA 相关血管炎

显微镜下多血管炎

肉芽肿性多血管炎

嗜酸性肉芽肿性多血管炎

免疫复合物性小血管炎

抗肾小球基底膜病

冷球蛋白性血管炎

IgA 血管炎

低补体血症性荨麻疹性血管炎

累及血管大小可变的系统性血管炎:贝赫切特病、科根综合征

单器官血管炎

皮肤白细胞破碎性血管炎

皮肤动脉炎

原发性中枢神经系统血管炎

孤立性主动脉炎

与系统性疾病相关的血管炎

红斑狼疮相关血管炎

类风湿关节炎相关血管炎

结节病相关血管炎

与可能病因相关的血管炎

丙肝病毒相关冷球蛋白血症性血管炎

乙肝病毒相关血管炎

梅毒相关主动脉炎

血清病相关免疫复合物性血管炎

药物相关免疫复合物性血管炎

药物相关 ANCA 相关血管炎

肿瘤相关血管炎

【病因和发病机制】

(一) 病因

尚不完全清楚。一般认为与遗传、感染和环境因素有关。研究发现,HLA-DRB1 * 01、HLA-DRB1 * 04 与巨细胞动脉炎易感性相关;HLA-DRB52 * 01 与大动脉炎易感性相关;HLA-DP、DQ 基因与抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关血管炎的易感性相关;病毒感染也与血管炎的发病相关,如10%的结节性多动脉炎(polyarteritis nodosa, PAN)病人伴有乙型肝炎病毒感染;80%混合型冷球蛋白血症病人同时伴有丙型肝炎病毒感染;另外人类免疫缺陷病毒(HIV)及巨细胞病毒(CMV)感染者亦可出现血管炎的表现。结核分枝杆菌感染与大血管炎如大动脉炎和白塞病的发病相关;60%~70%的肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA)病人是金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌的带菌者;川崎病的发生可能与金黄色葡萄球菌和链球菌感染有关。另外,一些药物,如丙硫氧嘧啶、胍屈嗪和可卡因等也能通过诱导 ANCA 的产生而引起血管炎。

(二) 发病机制

发病机制不清,但可能与遗传、感染、固有免疫系统和获得性免疫系统异常有关。遗传易感者,在微生物、毒素或药物等因素的触发下,引起针对这些外来抗原或物质的异常免疫应答,损伤血管壁,导致血管炎。中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、内皮细胞以及它们各自分泌的细胞因子、自身抗体与补体都参与了发病。

1. 感染 外来感染原对血管的直接损害在发病中起一定作用。

2. 巨噬细胞及其细胞因子 一些细菌或病毒可通过多种途径激活固有免疫系统,其中包括巨噬细胞。巨噬细胞被激活后,释放致炎症细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白介素-6(IL-6)、IL-1等,导致血管壁炎症;巨噬细胞还可激活T细胞和B细胞,导致免疫异常,使血管壁的炎症过程得以持续,造成受累脏器损害。

3. 自身抗体 自身抗体在血管炎发病中起重要作用,其中最重要的是ANCA。ANCA是第一个被证实参与原发性血管炎发病的自身抗体。ANCA的靶抗原为中性粒细胞胞质内的多种成分,如丝氨酸蛋白酶3(PR3)、髓过氧化物酶(MPO)、弹性蛋白酶、乳铁蛋白等,其中PR3和MPO是主要的靶抗原。当人体受到微生物感染时,中性粒细胞被募集参与抗击外来感染原,同时也会在外来感染原的作用下发生凋亡。在遗传易感个体,中性粒细胞对外来微生物感染的应答出现异常,其在凋亡过程中释放出一种富含染色质的网状结构,称为中性粒细胞细胞外捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)。该网富含多种蛋白成分,包括PR3和MPO等多种ANCA针对的靶抗原;NETs中的这些蛋白会被循环中的抗原提呈细胞捕获,作为抗原提呈给T细胞和B细胞,最终形成针对这些抗原成分的抗体,即ANCA,并释放入血液循环。被感染微生物或外来抗原激活的巨噬细胞释放的细胞因子(如TNF、IL-1)会诱导中性粒细胞将其胞质内ANCA的靶抗原如PR3、MPO等转移到细胞膜表面,在黏附分子作用下与ANCA形成聚合物,附着于血管内皮细胞表面,导致中性粒细胞发生“呼吸爆发”,中性粒细胞脱颗粒、释放反应性氧分子、蛋白溶解酶等,使局部血管壁受到损害,引发血管炎。

4. 补体系统 补体系统是固有免疫反应的重要组成部分。在ANCA相关血管炎中,受到感染原攻击的中性粒细胞可以激活补体替代途径,释放其中的一些成分,如C5a片段,造成血管与组织脏器损伤。一些系统性疾病伴发的血管炎中,补体经典途径也会参与发病。

【病理】

血管炎的基本病理改变是血管壁的炎症和坏死。主要的病理改变有:①血管壁炎症与坏死:表现为包括中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等多种炎症细胞浸润及血管壁的纤维素样坏死,血管壁的纤维素样坏死是血管炎的特征性病理改变。除嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)外,嗜酸性粒细胞浸润很少见。在一些血管炎中,浸润的炎症细胞还会形成巨细胞和由不同炎症细胞组成的肉芽肿,如见于肉芽肿性多动脉炎(GPA)的淋巴细胞性肉芽肿和EGPA的嗜酸性粒细胞性肉芽肿。②管壁结构破坏:发生炎症反应的血管壁会出现胶原沉积、纤维



化,血管壁增厚、管腔狭窄,可继发血栓形成。血管壁的炎症还会造成弹力纤维和平滑肌受损,形成动脉瘤和血管扩张,这种病变见于累及肌性动脉的血管炎。在一个血管炎病人中,可以存在一种以上的血管病理改变,即使在同一受累的血管,其病变也常呈节段性。

【诊断】

血管炎诊断较困难,需根据临床表现、实验室检查、病理活检及影像学资料等综合判断,以确定血管炎的类型及病变范围。

(一) 临床表现

血管炎的临床表现主要取决于受累血管的类型、大小以及受累的器官,因此临床表现复杂多样,且无特异性。常见的临床表现包括炎症引起的全身症状以及血管病变所在器官的炎症、缺血改变和功能异常。全身症状有乏力、发热、关节及肌肉疼痛、体重减轻等,脏器受累的表现依累及器官不同而变化多端,如皮肤受累会出现多种皮疹;肺受累出现咳嗽、咳痰、咯血、呼吸困难;肾脏受累出现蛋白尿、血尿、高血压及肾功能不全;神经系统受累病人会出现头痛、眩晕、意识状态改变、脑卒中、周围神经病变等。

恶性肿瘤、感染性心内膜炎、肌纤维发育不良、动脉粥样硬化和非血管炎性栓塞(抗磷脂综合征、弥散性血管内凝血、胆固醇栓塞及肿瘤性栓塞)等疾病可模拟系统性血管炎的临床表现,要注意加以鉴别。

(二) 实验室检查

多数病人会出现血白细胞、血小板计数升高、慢性病性贫血;在疾病活动期可出现血沉、C反应蛋白升高;肾脏受累者可以出现血尿、蛋白尿和红细胞管型、血肌酐水平升高等。

(三) 特殊检查

1. ANCA 有两种测定 ANCA 的方法,一为间接免疫荧光法,另一为酶联免疫吸附试验(ELISA)。如在间接免疫荧光检查中,中性粒细胞胞质呈荧光阳性则称为 c-ANCA 阳性,如中性粒细胞的细胞核周围呈荧光阳性,则为 p-ANCA 阳性。c-ANCA 阳性者在用 ELISA 法测定时若呈 PR3 抗体阳性,即 PR3-ANCA 阳性;p-ANCA 阳性者在 ELISA 法测定时若呈 MPO 抗体阳性,即 MPO-ANCA 阳性。ANCA 与小血管炎相关,如 c-ANCA 与 GPA 相关,p-ANCA 与 MPA 和 EGPA 相关等。在大、中血管炎中 ANCA 极少阳性。因此将 GPA、MPA、EGPA 统称为 ANCA 相关血管炎。

2. AECA AECA 是近年来在血管炎病人中发现的一种新抗体,在部分大动脉炎、川崎病和贝赫切特病中可以呈阳性,亦可见于多种非血管炎性疾病和感染等疾病,因此对血管炎诊断的敏感性和特异性不高。

3. 病理 活检是确诊血管炎的“金标准”。血管壁炎症细胞浸润、纤维素样坏死、肉芽肿形成、管腔狭窄、闭塞、血栓形成等都支持血管炎的诊断;而血管壁的纤维素样坏死是特征性的病理改变。然而,由于血管炎的病理改变可呈节段性,因此组织活检未见到血管壁炎症亦不能排除血管炎的诊断。

4. 血管造影 是诊断大、中血管炎的重要依据,也是了解病变范围最确切、可靠的方法。可以表现为血管壁增厚、管腔狭窄和血管扩张,甚至血管瘤形成,少数患者可见血栓形成。

5. 血管彩色多普勒超声检查 是非创伤性检查,宜于检查较大的、较浅表的血管管壁、管腔和狭窄状况,且有助于在病程中进行随诊、比较。但其准确性不如血管造影,且与检查者的经验有关。

6. CT 血管 CT 不仅可以观察到受累血管管壁和管腔情况,还能够观察到病变累及的范围,可以取代血管造影,作为诊断大、中血管炎的依据。

7. MRI 血管 MRI 不仅可以观察大血管的管壁与管腔情况,还可以反映管壁是否存在活动炎症,对大血管炎的诊断和病情判断很有价值。

【治疗原则】

一般来说血管炎都是进展性的,不经治疗会引起不可逆的脏器损害,因此血管炎的诊治原则是早期诊断、早期治疗。糖皮质激素是血管炎的基础治疗药物,其剂量及用法因病变部位与严重程度而



异。凡有肾、肺、神经系统、心脏及其他重要脏器受累者,除糖皮质激素外,还应及早加用免疫抑制剂。免疫抑制剂中最常用的为环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX),疗效明确,但不良反应多且严重,在应用过程中必须密切监测病人的血常规、肝功能、性腺功能等。其他常用免疫抑制剂有硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、吗替麦考酚酯、钙调蛋白酶抑制剂如环孢素、他克莫司等。有急进性肾、肺部损害和病情危重者可进行血浆置换、免疫吸附、静脉注射大剂量免疫球蛋白等治疗。近年来, TNF- α 拮抗剂对一些类型的系统性血管炎有一定的疗效,但还有待进一步的研究来证实。利妥昔单抗(rituximab)在 ANCA 相关血管炎治疗中被证实有较好疗效。

【预后】

血管炎的预后与受累血管的大小、种类、部位有关,系统性血管炎的整体预后较差。重要器官的小动脉或微动脉受累者预后差,死亡率高。早期诊治、及时治疗是改善预后的关键。

第二节 大动脉炎

大动脉炎(Takayasu arteritis, TA)是指累及主动脉及其一级分支的慢性、肉芽肿性全层动脉炎,导致受累动脉狭窄或闭塞,少数也可引起动脉扩张或动脉瘤,造成所供血器官缺血,曾称为无脉症、高安病等。TA的发病率为(0.4~2.6)/10万人,好发于亚洲、中东地区,据估计日本的发病率为40/10万人,而欧美的发病率为(4.7~8)/10万人,男女发病率之比为1:(8~9),因此,又被称为“东方美女病”。发病年龄多为5~45岁,约90%病人在30岁以内发病。本病病因未明,与遗传因素(如HLA-B*52:01单倍体型)、感染(结核分枝杆菌、肺炎衣原体、疱疹病毒等)和性激素有关。

【发病机制】

外来抗原通过大动脉的滋养血管进入动脉壁外层,通过3种途径触发自身免疫应答:①抗原诱导NK细胞和CD8⁺T细胞活化,产生大量穿孔素和细胞因子如TNF- α 和IL-6等致炎性细胞因子;②树突细胞将外来抗原提呈给CD4⁺T细胞,产生IFN- γ ,吸引巨噬细胞至炎症部位,释放TNF- α 和IL-6等致炎性细胞因子;③在外来抗原的作用下,T、B细胞相互作用,导致TNF- α 和IL-6等致炎性细胞因子释放。TNF- α 和IL-6不仅可以使炎症反应过程持续存在, TNF- α 还可以介导肉芽肿形成、吸引更多的炎症细胞参与炎症过程的放大和持续;IL-6还可以刺激Th17通路,参与炎症反应。

【病理】

病理改变可分为三期:第一期为急性期,炎症始于位于动脉中、外膜交界的滋养血管,逐渐累及外膜、中膜与内膜。受累动脉管壁出现炎症细胞浸润、片状坏死、形成巨细胞肉芽肿,中膜弹力纤维断裂、平滑肌消失;内膜出现反应性纤维化和基质成分增加。第二期为慢性期,表现为管壁膜纤维化,可见瘢痕形成、血管增生,伴有散在的炎症反应。第三期为瘢痕期,出现动脉壁全层纤维化、管壁增厚,造成血管狭窄、闭塞;偶合并血栓形成;也可因弹力纤维断裂、平滑肌损伤严重,导致管壁变薄、血管扩张,最终形成动脉瘤。

【临床表现】

临床表现分二期,第一期又称为“无脉前期”或“全身期”,以炎症表现为主,典型的表现为发热、全身不适、盗汗、关节痛、厌食、体重下降,偶有口腔溃疡和结节红斑等;可出现血管受累的表现,如颈部血管疼痛或压痛、背痛;此期因临床表现不特异,漏诊率极高;但非常仔细的查体会在病人颈部、腹部或背部听到血管杂音。第二期为“无脉期”,以组织器官缺血表现为主。受累血管不同,引起的临床表现亦有所不同。目前被广泛认可的是Numano提出的TA血管分型,共5型:①I型:累及主动脉弓发出的三支病变,颈动脉和椎动脉狭窄引起头部不同程度缺血,表现为头痛、头晕、视物模糊、视力下降、咀嚼无力、颈痛等,少数病人可以出现脑卒中;锁骨下动脉或腋动脉受累可造成上肢缺血,引起上肢无力、间歇性跛行、发凉、酸痛、麻木等。体格检查时这些受累血管可出现压痛;颈动脉、桡动脉、肱动脉搏动减弱或消失,在颈部和锁骨下窝可闻及血管杂音。②II型:累及升、降主动脉及主动脉弓



的三个分支,其临床表现与Ⅰ型相似;部分病人会出现背痛,背部听诊可闻及血管杂音。③Ⅲ型:累及降主动脉与双侧肾动脉,临床上主要表现为顽固的高血压,少数病人腹主动脉的分支及下肢动脉也有可能受累,出现腹痛、下肢间歇跛行;体格检查可于背部、腹部闻及血管杂音,下肢血压低于上肢血压。④Ⅳ型:仅累及腹主动脉及双肾动脉,临床表现与Ⅲ型相似,但背部不能闻及杂音。⑤Ⅴ型:累及主动脉全程及其一级分支,可以出现所有前述表现。

大动脉炎累及冠状动脉开口处者少见,但可受累,出现心绞痛,甚至心肌梗死。

【辅助检查】

(一) 实验室检查

急性期或疾病活动期可出现血白细胞、血小板计数升高,血沉快,C反应蛋白增高等非特异性改变。部分病人 AECA 及抗主动脉抗体阳性。

(二) 血管影像学检查

1. 彩色多普勒超声 可发现颈部、锁骨下、头臂干动脉、上下肢动脉病变,出现血管壁三层结构界限不清、增厚、管腔狭窄,可呈“通心粉”征;病情重、病程长者可出现管腔闭塞及继发血栓形成;部分病人会出现动脉的瘤样扩张。

2. 动脉造影或 CT 血管造影(CTA) 是确诊大动脉炎的依据。表现为主动脉及其一级分支动脉管壁增厚,管腔狭窄、闭塞,部分病人出现血管扩张和动脉瘤形成。

3. 磁共振血管造影(MRA) 不仅能够观察到动脉造影或 CTA 所见的动脉异常,还能看到管壁是否存在炎性水肿信号,既可用于诊断,亦可用于判断疾病的活动状态;但对于发现较小分支病变的敏感性较差。

4. PET、PET/MRA PET 可以看到管壁对同位素的摄取情况,可用于判断疾病的活动性和活动程度。

(三) 超声心动图

最常见的是主动脉瓣关闭不全,其次为二、三尖瓣关闭不全;继发于高血压的心脏改变亦较常见,极少数病人会出现心肌受累的改变。

【诊断】

1990 年美国风湿病学会(ACR)关于大动脉炎分类标准如下:①发病年龄 ≤ 40 岁;②肢体间歇性跛行;③一侧或双侧肱动脉搏动减弱;④双上肢收缩压差 $>10\text{mmHg}$;⑤一侧或双侧锁骨下动脉或腹主动脉区闻及血管杂音;⑥动脉造影异常。符合上述 6 条中 3 条者可诊断本病,同时需除外先天性主动脉狭(缩)窄、肾动脉肌纤维发育不良、动脉粥样硬化、血栓闭塞性脉管炎、贝赫切特病、PAN 及胸廓出口综合征。先天性主动脉狭(缩)窄的管壁狭窄呈“楔”状,管壁通常不增厚且没有炎症的表现;肾动脉肌纤维发育不良者的肾动脉呈多发的狭窄与扩张形成的“串珠”样改变,缺乏炎症的证据;动脉粥样硬化多见于老年人,亦缺乏动脉壁炎症的证据。

【治疗】

治疗原则为控制活动性病变、缓解脏器缺血。活动期病人可用泼尼松(龙) $1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,4~6 周后逐渐减量至停用。快速进展性疾病者可予大剂量糖皮质激素(500~1000mg 甲泼尼龙)冲击治疗。对单用糖皮质激素疗效不佳者可合用免疫抑制剂,如 CTX、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、吗替麦考酚酯等。近年来有报道 TNF- α 拮抗剂和 IL-6 受体单抗治疗有效,但尚需进一步的临床研究来证实。

对因血管狭窄造成的重要脏器缺血,严重影响病人生活者,可以采取手术治疗,如血管重建术、支架植入术等,病变广泛者可进行开放性血管搭桥术等;对因严重肾动脉狭窄造成的顽固性高血压,可考虑肾切除术。

【预后】

本病为进展性疾病,极少为自限性,多数病人预后良好。5 年生存率为 93.8%,10 年生存率为

90.9%,死亡原因有心力衰竭、心脑血管意外、肾衰竭及手术并发症。

第三节 巨细胞动脉炎

巨细胞动脉炎(giant cell arteritis, GCA)又称颞动脉炎,是一种发生于老年人的慢性、肉芽肿性动脉全层炎症,病因未明。常累及主动脉弓及其一级分支,尤其是颞动脉。典型表现为颞侧头痛、头皮痛、间歇性下颌运动障碍和视力障碍。本病为50岁以上人群发病,发病年龄高峰为74岁;发病率为(1.4~27.3)/10万人,患病率地区性差异甚大,是西方老年人最常见的血管炎,以北欧患病率最高,亚洲患病率最低。女性发病明显高于男性,为(2~4):1。GCA多合并风湿性多肌痛(polymyalgia rheumatica, PMR)。

【病因和发病机制】

病因不清,但与遗传因素(如HLA-DRB1*01、HLA-DRB1*04单倍体型)、高龄、血管本身的退行性变以及外来因素,如吸烟、病毒感染等有关;目前有研究显示病毒感染、免疫系统老化引起的树突细胞、T细胞功能紊乱在发病机制中起重要作用。巨噬细胞在被外来抗原如病毒激活后,会释放多种介质,引起血管壁炎症、内皮细胞损伤、动脉壁弹力纤维断裂、内膜增生,同时巨噬细胞还会释放致炎症细胞因子,如IL-6,引起动脉炎症及血管病变。

【病理】

GCA的病理改变与大动脉炎几乎相同,为累及管壁全层的肉芽肿性动脉炎,血管壁全层有炎症细胞浸润,常有内膜增生和内弹力层断裂,可有巨细胞肉芽肿性病变。随着病变的发展,可以出现胶原沉积、纤维化,造成管壁增厚、管腔狭窄,可以继发血栓形成。

【临床表现】

起病多隐袭,有时会急性起病。病人可有发热、全身不适、疲劳、关节肌肉疼痛、厌食、体重减轻等。70%的病人表现为一侧或双侧颞部头痛、头皮触痛、颞颌部间歇性运动障碍(长时间咀嚼或谈话时,患侧颞颌部明显疼痛、无力,休息后可消失)。颞浅动脉增粗、变硬,呈结节状,有压痛;偶尔枕后、颜面及耳后动脉亦可受累。30%的病人有头、颈动脉缺血症状,表现为视力下降、复视、眼肌麻痹,甚至失明;听力减退,眩晕亦是常见的症状。15%的病人出现主动脉弓及其分支动脉缺血的表现,如上肢间歇性跛行、麻木、无力、脉弱或无脉、血压降低或测不出、双上肢血压不等,在病人的颈部及锁骨下窝可闻及血管杂音。40%~60%的病人伴有PMR。PMR在临床上表现为颈部、肩胛带、骨盆带肌肉酸痛和晨僵,但肌压痛及肌力减弱不显著,肌活检、肌酶谱、肌电图均正常,超声检查可见肩关节和髋关节周围的滑囊炎,有别于多发性肌炎。

【实验室检查】

贫血、白细胞和血小板计数升高常见,血沉明显增快为GCA最突出的实验室检查异常,平均高于50mm/h, C反应蛋白也升高;一些病人碱性磷酸酶、血清IgG和补体水平亦升高。

【诊断】

50岁以上老年人新近出现的一侧或双侧颞部头痛、颞浅动脉搏动减弱或消失、动脉增粗变硬,颞动脉活检有肉芽肿性动脉炎可确诊GCA。由于颞动脉病变的节段性分布容易造成活检阴性,因此颞动脉血管造影、CTA、磁共振颞动脉显像以及PET发现有颞动脉病变有助于GCA的诊断。ACR 1990年GCA分类诊断标准为:①发病年龄≥50岁;②新近出现的头痛;③颞动脉有压痛,搏动减弱(非因动脉粥样硬化所致);④血沉≥50mm/h;⑤颞动脉活检示血管炎,表现以单个核细胞为主的浸润或肉芽肿性炎症,并且常有多核巨细胞。具备3条即可诊断为GCA。

【治疗与预后】

本病对糖皮质激素治疗反应十分明显。泼尼松(龙)40~60mg/d,1周内症状可消失,一般糖皮质激素治疗1个月后逐渐减量,但由于激素减量后本病非常容易复发,因此需小剂量长期维持。对于在



激素缓慢减量过程中疾病复发者,可以加用免疫抑制剂,如甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、CTX等。但对于出现视力改变的病人,尤其是视力急剧下降者,则需要甲泼尼龙500~1000mg/d冲击治疗3天后,继以泼尼松(龙)40~60mg/d治疗4~6周后,缓慢减量。大多数病人预后良好。IL-6单抗治疗有良好疗效。

第四节 结节性多动脉炎

结节性多动脉炎(polyarteritis nodosa, PAN)是一种累及中、小动脉的坏死性血管炎,随着乙型肝炎疫苗的广泛应用,已十分罕见。估计年发病率(0~8)/100万人,患病率为31/100万人;男性发病多于女性,发病高峰年龄40~50岁。

【病因和发病机制】

迄今为止,PAN的病因不明,遗传因素和病毒感染的相互作用与发病相关,既往发现乙型肝炎、丙型肝炎病毒和HIV病毒感染与发病相关,但是,随着乙型肝炎疫苗的普遍应用,乙型肝炎病毒感染相关PAN越来越少见,仅占PAN病人的5%以下。PAN发病机制不清,病毒与病毒抗体形成的免疫复合物、HBV病毒对血管壁的直接损害都参与血管炎的发病。

【病理】

为中、小动脉的局灶性全层坏死性血管炎,病变好发于血管分叉处。机体任何部位动脉均可受累,但却很少累及肺动脉。急性期血管炎症损伤主要表现为纤维素样坏死和多种炎症细胞浸润,正常血管壁结构被完全破坏,形成动脉瘤,可见血栓形成。

【临床表现】

可以分为系统性和单器官性,单器官性以仅局限于皮肤的皮肤型最常见;系统性中包括特发性与HBV感染相关性。PAN的临床表现多种多样,单器官型的病变仅限于受累器官,但系统性可表现为严重的全身多器官病变,部分病人的病情进展较快。

(一) 系统性 PAN

1. 全身症状 发热、全身不适、体重减轻、关节痛、肌肉痛是最常见的全身症状,见于90%的病人。

2. 系统症状 随受累器官不同可出现相应的临床表现。

(1) 神经系统:是PAN最常受累的器官,见于36%~72%的病人,以外周神经受累为主,偶有脑组织血管炎。外周神经炎表现为多发性单神经炎和周围神经炎,如垂腕、垂足、手足麻木、肢体感觉异常等。

(2) 肾脏受累:临床上有30%~60%的病人出现不同程度的肾损害,但肾小球本身几乎不受累。肾脏入球血管受累可引起血肌酐水平升高、高血压、血尿、蛋白尿;肾血管的病变可导致肾的多发梗死。

(3) 消化系统:近40%的病人会出现胃肠道表现,常见有腹泻、恶心、呕吐、腹痛、胃肠道出血、肠梗死和穿孔、肝功能异常等。

(4) 生殖系统:20%的病人会出现睾丸疼痛、硬结、肿胀,但尸检发现80%的男性病人有附睾和睾丸受累。

(5) 其他表现:眼部受累病人可以出现结膜炎、角膜炎、葡萄膜炎,一些病人可以出现视网膜血管炎,表现为视物模糊、复视、视力下降,甚至失明;外周血管受累者可以出现下肢间歇性跛行、肢体坏疽等;心脏受累可有心脏扩大、心律失常、心绞痛,甚至可发生心肌梗死、心力衰竭。肺部很少受累。

(二) 皮肤型 PAN

罕见。常见于40岁以上的女性,皮肤改变复发、缓解;最常见的为皮肤溃疡、网状青斑、皮下结节、白色萎缩及紫癜。多见于下肢,但上肢和躯干亦可受累。

【辅助检查】

1. 实验室检查 一般无特异性,可见轻度贫血、白细胞、血小板计数轻度升高,尿液检查可见蛋



白尿、血尿,还可有血沉增快、C 反应蛋白增高、白蛋白下降、球蛋白升高,ANCA 阴性,与乙型肝炎相关者 HBsAg 阳性。

2. 血管造影 肾、肝、肠系膜及其他内脏器官,下肢的中、小动脉有微小动脉瘤形成和节段性狭窄,典型的血管造影表现为节段性扩张和狭窄形成的“念珠样”改变,具有诊断特异性。

3. 病理 在受累脏器进行活检,见到肌性血管壁炎症细胞浸润、血管壁纤维素样坏死、弹力纤维破坏、血管狭窄或血管瘤形成可以确诊。

【诊断】

PAN 初始临床表现各不相同,又缺少特征性表现,早期不易确诊。因此发现可疑病例应尽早做病理活检和血管造影,进行综合分析、诊断。1990 年 ACR 的分类标准为:①体重下降:病初即有,无节食或其他因素;②网状青斑:四肢或躯干呈斑点及网状斑;③睾丸痛或触痛:并非由于感染、外伤或其他因素所致;④肌痛、无力或下肢触痛:弥漫性肌痛(不包括肩部、骨盆带肌)或肌无力,或小腿肌肉压痛;⑤单神经炎或多发性神经炎:单神经炎、多发性单神经炎或多神经炎的出现;⑥舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$:出现舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$ 的高血压;⑦尿素氮或肌酐升高:血尿素氮 $\geq 14.3\text{mmol/L}$ 或血肌酐 $\geq 133\mu\text{mol/L}$,非因脱水或阻塞所致;⑧乙型肝炎病毒:HBsAg 阳性或 HBsAb 阳性;⑨动脉造影异常:显示内脏动脉闭塞或动脉瘤,除外其他原因引起;⑩中小动脉活检:血管壁有中性粒细胞或中性粒细胞、单核细胞浸润。在 10 项中有 3 项阳性者即可诊断为 PAN,但应排除其他结缔组织病并发的血管炎以及 ANCA 相关血管炎。

【治疗】

年龄在 65 岁以下,没有神经系统、肾脏和心脏损害的特发性系统性 PAN,单用糖皮质激素治疗即可;出现上述脏器损害者,则需要泼尼松每日 1mg/kg 或相当剂量的糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗,首选环磷酰胺;4~6 周后糖皮质激素减量至逐渐停用;待疾病缓解后,可以采用其他免疫抑制剂如硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等维持治疗。近年来有报道对于难治性 PAN, TNF- α 抑制剂治疗可能有效。由于乙型肝炎相关的系统性 PAN 通常临床病变较特发性 PAN 重、神经系统病变更突出,因此治疗需在抗病毒治疗的同时联合糖皮质激素治疗,如泼尼松 $1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 或相当剂量的糖皮质激素联合拉米夫定,2 周后糖皮质激素减量至停用;抗病毒治疗则需 6~12 个月。对于血管炎相关脏器受累控制不佳者,可以联合免疫抑制剂治疗。对于重症者,可以联合使用血浆置换。

【预后】

系统性 PAN 的预后取决于是否有内脏和中枢神经系统受累及病变严重程度。未经治疗者预后差,5 年生存率 $<15\%$,多数病人死亡发生于疾病的第一年,若能积极合理治疗,5 年生存率可达 83%。特发性系统性 PAN 易复发;乙型肝炎相关 PAN,如果经过抗肝炎病毒治疗后病毒得到清除者或出现原 HBeAg 转变为 HBeAb 者,预后良好,几乎不再复发。

第五节 ANCA 相关血管炎

ANCA 相关血管炎是一组以血清中能够检测到 ANCA 为最突出特点的系统性小血管炎,主要累及小血管(小动脉、微小动脉、微小静脉和毛细血管),但也可有中、小动脉受累。包括显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)、肉芽肿性多血管炎(GPA)和嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA)。

【病因和发病机制】

遗传因素、感染,尤其是细菌感染与发病关系密切;在发病机制中,除 ANCA 抗体外,感染对血管壁的直接损害也起了很重要的作用。虽然 ANCA 参与发病,但在受累脏器中仅有极少量或无免疫复合物沉积。



【病理】

以小血管全层炎症、坏死、伴或不伴肉芽肿形成为特点,可见纤维素样坏死和中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞等多种细胞浸润,是诊断 ANCA 相关血管炎的金标准。

【临床表现】

1. 全身表现 多数病人有全身症状如发热、关节痛/关节炎、肌痛、乏力、食欲减退和体重下降等。

2. 皮肤、黏膜 是 ANCA 相关血管炎最常受累的器官之一,表现为口腔溃疡、皮疹、紫癜、网状青斑、皮肤梗死、溃疡和坏疽,多发指端溃疡常见。

3. 眼部表现 常见表现有结膜炎、角膜炎、巩膜炎、虹膜炎、眼睑炎,眼底检查可以见到视网膜渗出、出血、血管炎表现和血栓形成,少数病人可以出现复视、视力下降;一些病人会出现明显的突眼。

4. 耳鼻咽喉 喉软骨和气管软骨受累可以出现声嘶、喘鸣、吸气性呼吸困难;耳软骨受累可出现耳廓红、肿、热、痛;鼻软骨受累可以导致鞍鼻;耳部受累以中耳炎、神经性或传导性听力丧失常见;脓血涕、脓血性鼻痂、鼻塞是鼻窦受累的主要表现,一些病人会出现嗅觉减退或丧失。

5. 呼吸系统 持续的咳嗽、咳痰、咯血,严重者会出现呼吸困难和喘鸣;一些病人会出现支气管哮喘的表现;肺部影像学上可以见到浸润影、多发结节、空洞形成和间质病变。

6. 神经系统 神经系统是最常累及的器官之一,以外周神经受累多见,其中多发性单神经炎是最常见的外周神经系统病变;中枢神经系统受累可表现为头痛、器官性意识模糊、抽搐、脑卒中、脑脊髓炎等。

7. 肾脏 血尿、蛋白尿、高血压常见,一些病人血肌酐升高,部分病人会出现急进性肾衰竭。

8. 心脏 心包炎、心包积液、心肌病变、心脏瓣膜关闭不全;冠脉受累者可以出现心绞痛、心肌梗死。

9. 腹部 腹痛、血性腹泻、肠穿孔、肠梗阻和腹膜炎表现是血管炎腹部受累的常见表现,少数病人还可以出现急性胰腺炎。

【实验室检查】

贫血、白细胞、血小板计数升高等非特异表现常见;蛋白尿、血尿、红细胞管型也是常见异常;血沉、C 反应蛋白升高者常见;肾功能损害者血肌酐水平升高;ANCA 阳性是这组血管炎最突出的实验室检查特征。

【诊断与鉴别诊断】

对于这组系统性血管炎目前尚无统一的分类诊断标准,需要结合临床表现、血清 ANCA 检查、特征性的病理改变与影像学检查综合作出诊断。需与感染、其他系统性结缔组织病和恶性肿瘤相鉴别;尤其要警惕恶性肿瘤和一些感染会模拟 ANCA 相关血管炎的临床表现。

【治疗原则】

ANCA 相关血管炎的治疗分为诱导缓解与维持缓解二个阶段。糖皮质激素是一线治疗药物。诱导缓解治疗通常为足量糖皮质激素联合免疫抑制剂,其中最常用的为 CTX,维持缓解治疗主要为小剂量糖皮质激素联合免疫抑制治疗,如硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等;近年来,针对 CD20⁺B 细胞的单克隆抗体利妥昔单抗,既可以用于 ANCA 相关血管炎的诱导治疗,也可用于维持缓解治疗,已取得一定的临床疗效;由于 ANCA 相关血管炎非常容易复发,因此至少需要维持治疗 2 年以上。总体来说,PR3-ANCA 阳性病人的复发率明显高于 MPO-ANCA 阳性病人。

【预后】

如果不经治疗,ANCA 相关血管炎病人的预后较差。在 CTX 用于治疗 ANCA 相关血管炎之前,病人的平均生存期仅为 6 个月,激素联合免疫抑制剂治疗大大改善了预后。预后取决于脏器受累的部位与严重程度。

除上述 ANCA 相关血管炎的共同特点外,3 种不同的 ANCA 相关血管炎还具有各自不同的一些



特点:

1. 显微镜下多血管炎 (MPA) 平均发病年龄为 50 岁,男女之比为 1.8:1。肾脏是 MPA 最常受累的脏器,见于约 78% 的病人,常表现为镜下血尿和红细胞管型尿、蛋白尿,不经治疗病情可急剧恶化,出现肾功能不全。57.6% 的病人有神经系统受累,最常表现为外周神经受累,表现为多发性单神经炎与周围神经炎,中枢神经系统受累相对少见。约 50% 的病人肺部受累,病人出现咳嗽、咳痰及咯血,肺部常见表现为浸润、结节等,上呼吸道受累较少。84.6% 的病人 ANCA 阳性,大部分为 p-ANCA 阳性及 MPO-ANCA 阳性,少部分为 c-ANCA 阳性。过去一直没有有关 MPA 的分类标准,2017 年美国风湿病学会 (ACR) 与欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 联合制定了 MPA 的分类标准,通过权重得分和减分来进行分类诊断(表 8-9-2),总分在 6 分或以上者可以诊断为 MPA。

表 8-9-2 ACR/EULAR 联合制定的 MPA 分类标准

条目	定义	得分
临床标准	鼻腔血性分泌物、溃疡、鼻痂或鼻窦-鼻腔充血/不畅通、鼻中隔缺损或穿孔	-3
实验室标准	p-ANCA 或 MPO-ANCA 抗体阳性	6
	胸部影像检查提示肺纤维化或肺间质病变	5
	极少或没有免疫复合物沉积的肾小球肾炎	1
	c-ANCA 或 PR3-ANCA 抗体阳性	-1
	嗜酸性粒细胞计数 $\geq 1 \times 10^9 / L$	-4

2. 嗜酸性肉芽肿性多血管炎 (EGPA) 以过敏性哮喘、嗜酸性粒细胞增多、发热和肉芽肿性血管炎为特征,既往称为变应性肉芽肿性血管炎、Churg-Strauss 综合征,其病理特点是坏死性小血管炎,组织中有嗜酸性粒细胞浸润和肉芽肿形成。本病较少见,确切患病率不详。可发生于任何年龄,平均发病年龄为 44 岁,男女之比为 1.3:1。一般分为 3 个阶段:第一阶段为哮喘,临床表现同支气管哮喘;第二阶段为嗜酸性粒细胞组织浸润阶段,临床上可以没有症状;第三阶段为肉芽肿性血管炎阶段,出现相应症状。在 3 种 ANCA 相关血管炎中,EGPA 引起神经系统病变者最多,可表现为外周神经系统病变和中枢神经系统受累,以外周神经系统病变最常见;肺部受累仅次于神经系统,多变的肺组织浸润影伴有咳嗽、咳痰;腹部器官缺血或梗死引起腹痛、腹泻、腹部包块;肾损害通常较轻。冠状动脉受累虽不常见,却占死亡原因的 50% 以上。上呼吸道受累以过敏性鼻炎、鼻息肉、鼻塞最多见,可出现听力下降和耳聋。实验室检查的突出表现是外周血嗜酸性粒细胞增多,部分病人血清 IgE 升高,约 1/3 病人 ANCA 阳性,多为 p-ANCA。X 线检查和肺部 CT 检查可见一过性片状或结节性肺浸润或弥漫性间质病变。病变组织活检多见坏死性微小肉芽肿,常伴有嗜酸性粒细胞浸润。

成人如出现变应性鼻炎和哮喘、嗜酸性粒细胞增多及脏器受累,应考虑 EGPA 的诊断。1990 年 ACR 制定的 EGPA 分类标准为:①哮喘;②外周血嗜酸性粒细胞增多 $> 10\%$;③单发或多发性神经病变;④游走性或一过性肺浸润;⑤鼻窦病变;⑥血管外嗜酸性粒细胞浸润。凡具备上述 4 条或 4 条以上者可诊断。应注意与 PAN、白细胞破碎性血管炎、GPA、慢性嗜酸性粒细胞性肺炎等鉴别。

EGPA 的治疗原则同其他 ANCA 相关血管炎。经治疗后本病预后明显改善,5 年生存率从 25% 上升至 50% 以上。近年来临床研究发现 IL-5 单抗可有效治疗 EGPA,是一种有希望的新治疗药物。哮喘频繁发作及全身血管炎进展迅速者预后不佳。

3. 肉芽肿性多血管炎 (GPA) 过去称为韦格纳肉芽肿 (Wegener granulomatosis, WG),发病率为每年 0.4/10 万人,任何年龄均可发病,30~50 岁多见,男女比为 1.6:1,早期病变有时只局限于上呼吸道某一部分,常易误诊。在 3 种 ANCA 相关血管炎中,GPA 出现上呼吸道和肺部受累最常见。70% 以上病人以上呼吸道受累起病,表现为鼻咽部溃疡、鼻咽部骨与软骨破坏引起鼻中隔或软腭穿孔,甚至“鞍鼻”畸形。气管受累常导致气管狭窄。肺病变见于 70%~80% 的病人,出现咳嗽、咳痰、

咯血、胸痛和呼吸困难,约34%的病人出现迁移性或多发性肺病变,X线检查可见中下肺野结节和浸润、空洞,亦可见胸腔积液。70%~80%的病人在病程中出现不同程度的肾脏病变,重者可出现进行性肾病变导致肾衰竭。

1990年ACR有关GPA分类诊断标准为:①鼻或口腔炎症:痛或无痛性口腔溃疡、脓性或血性鼻分泌物;②胸部X线异常:胸片示结节、固定浸润灶或空洞;③尿沉渣异常:镜下血尿(>5个红细胞/HP)或红细胞管型;④病理:动脉壁、动脉周围或血管外部区域有肉芽肿炎症。有2项阳性即可诊断GPA。

早期诊断和合理治疗已使本病的预后有了明显改观,80%的病人存活时间已超过5年。延误诊断,未经合理治疗者死亡率仍很高。

第六节 贝赫切特病

贝赫切特病(Behcet disease, BD)也称白塞病,是1937年由土耳其Behcet教授首先描述的一种以口腔和外阴溃疡、眼炎为临床特征,并累及多个系统的慢性疾病。病情呈反复发作和缓解交替,除因内脏受累死亡外,大部分病人的预后良好。

本病依其内脏系统的损害不同而分为血管型、神经型、胃肠型等。血管型指有大、中动脉和(或)静脉受累者;神经型指有中枢或周围神经受累者;胃肠型指有胃肠道溃疡、出血、穿孔等。

【流行病学】

有较强的地域分布差异,多见于地中海沿岸国家、中国、朝鲜、日本。各地区的患病率差异较大,土耳其最高,为100~370/10万人,英国最低为0.6/10万人,中国北方为110/10万人。男性发病略高于女性。

【病因和发病机制】

尚不清楚,可能与遗传因素及感染有关。

【病理】

本病的病理改变为血管炎,受累部位的血管壁有炎症细胞浸润、管壁增厚、管腔狭窄,严重者有血管壁坏死、血管瘤形成,可以见到继发血栓形成。与其他血管炎不同的是,本病可以累及大、中、小、微血管,且动、静脉均可受累。

【临床表现】

(一) 基本症状

1. 口腔溃疡 反复发作为特点,每年发作至少3次,在颊黏膜、舌缘、唇、软腭等处出现不止一个的痛性溃疡,直径一般为2~3mm,7~14天后自行消退,不留瘢痕;亦有持续数周不愈后遗瘢痕者。本症状见于98%以上的病人,且是本病的首发症状,是诊断本病最基本而必需的症状。

2. 外阴溃疡 与口腔溃疡性状基本相似,只是出现的次数较少,数目亦少。常出现在女性病人的大、小阴唇,其次为阴道,在男性则多见于阴囊和阴茎,也可以出现在会阴或肛门周围,见于约80%的病人。

3. 皮肤病变 呈结节性红斑、假性毛囊炎、痤疮样毛囊炎、浅表栓塞性静脉炎等不同表现。其中以结节性红斑最为常见,见于70%的病人,多见于下肢膝以下部位,对称性,表面呈红色的浸润性皮下结节,有压痛,分批出现,逐渐扩大,7~14天后其表面色泽转为暗红,有的可自行消退,仅在皮面留有色素沉着,很少破溃。

另一种皮疹为带脓头或不带脓头的毛囊炎,见于30%的病人,面、颈部多见,有时躯干、四肢亦有。这种皮疹和痤疮样皮疹很难与正常人青春期或服用糖皮质激素后出现的痤疮鉴别,故易被忽视。针刺后或小的皮肤损伤后出现局部红肿或化脓反应也是本病一种较特异的皮肤反应。栓塞性浅静脉炎常在下肢见到,急性期在静脉部位出现条形红肿、压痛,急性期后可以扪及索条状静脉。

4. 眼炎 最常见的眼部病变是葡萄膜炎及由视网膜血管炎造成的视网膜炎,眼炎的反复发作可致视力障碍甚至失明。男性合并眼炎明显多于女性,尤其是年轻男性发病率更高,且多发生在起病后的两年内。前葡萄膜炎即虹膜睫状体炎伴或不伴前房积脓,对视力影响较轻。视网膜炎使视神经萎缩,致视力下降。眼炎可先后累及双侧,出现眼炎4年后50%以上的病人都有较严重的视力障碍。

(二) 系统性症状

除上述基本症状外,部分病人会出现因血管炎引起的内脏系统病变,系统病变大多出现在基本症状之后。部分病人在疾病活动时发热,以低热多见,乏力、体重下降亦可出现。

1. 消化道受累 又称肠白塞,大多出现在发作期病人,按症状出现频率,最多见的是腹痛,并以右下腹痛为常见,伴有局部压痛和反跳痛,其次为恶心、呕吐、腹胀、食欲缺乏、腹泻、吞咽困难等。消化道的基本病变是多发性溃疡,可见于自食管至降结肠的任何部位,发生率可高达50%。重者合并溃疡出血、肠麻痹、肠穿孔、腹膜炎、瘻管形成、食管狭窄等并发症,重者可致死。

2. 神经系统 又称神经白塞,见于20%的病人,除个别外都在基本症状出现后数月到数年内出现。脑、脊髓的任何部位都可因小血管炎而受损,临床表现随其受累部位不同而不同。多起病急骤,根据其症状可分为脑膜脑炎、脑干损害、良性颅内高压、脊髓损害、周围神经系统损害等类型。腰椎穿刺时可发现脑脊液压力增高,约80%的病人有轻度白细胞计数增高,单核细胞、多核细胞各占一半,33%~65%有蛋白升高,葡萄糖多在正常范围。除中枢神经系统实质受累外,另一种神经系统病变为中枢神经系统静脉血栓形成,病人会出现明显的头痛。脑CT对诊断有一定帮助,脑磁共振检查对小病灶更为敏感。神经病变的复发率和死亡率都很高,约77%的病人经治疗病情缓解,但仍遗有后遗症。死亡多出现在神经系统发病后的1~2年。

3. 心血管 本病的血管病变指的是大、中血管病变,见于10%的病人,又称血管白塞。

(1) 大、中动脉炎:无论是体循环或肺循环的动脉受累都可出现狭窄和动脉瘤,甚至在同一血管这两种病变都会节段性交替出现,大动脉受累较中动脉更为常见。

(2) 大、中静脉炎:本病静脉受累的特点是除管壁炎症外尚有明显的血栓形成。大静脉炎主要表现为上、下腔静脉的狭窄和梗阻,在梗阻的远端组织出现水肿,并有相应表现。中静脉的血栓性静脉炎多见于四肢,尤其是下肢,亦见于脑静脉。

(3) 心脏:心脏受累不多。可出现主动脉瓣关闭不全、二尖瓣狭窄和关闭不全,亦可出现房室传导阻滞、心肌梗死和心包积液。

4. 关节炎 关节痛见于30%~50%的病人,表现为单个关节或少数关节的痛、肿,甚至活动受限。其中以膝关节受累最多见。大多数仅表现为一过性的关节痛,可反复发作并自限。偶尔可在X线上表现为关节骨面有穿凿样破坏,很少有关节畸形。

5. 肺 并发肺部病变者较少见。肺的小动脉炎引起小动脉瘤或局部血管的栓塞而出现咯血、胸痛、气短、肺栓塞等症状。咯血量者可致命。有肺栓塞者多预后不良。4%~5%的病人可以出现肺间质病变。

6. 泌尿系统 肾脏受累者罕见,若受累可出现血尿、蛋白尿、高血压。膀胱镜检查可见到膀胱黏膜多发性溃疡。

7. 附睾炎 见于约4.5%的病人。可累及双侧或单侧,表现为附睾肿大、疼痛和压痛。

(三) 实验室检查

贝赫切特病无特异血清学检查。急性期或疾病活动期可出现贫血、血白细胞和血小板计数升高,血沉和C反应蛋白升高;但抗核抗体谱、ANCA、抗磷脂抗体等均无异常。补体水平及循环免疫复合物亦正常,仅有时有轻度球蛋白增高,近年来发现部分病人有抗内皮细胞抗体(AECA)阳性。约40%病人的PPD试验强阳性。



（四）针刺反应

是本病目前唯一的特异性较强的试验。它的做法是消毒皮肤后用无菌针头在前臂屈面中部刺入皮内然后退出,48 小时后观察针头刺入处的皮肤反应,局部若有红丘疹或红丘疹伴有白疱疹则视为阳性结果。同时进行多部位的针刺试验时,有的出现阳性结果,但有的却为阴性。病人在接受静脉穿刺检查或肌肉注射治疗时,也会出现针刺阳性反应。静脉穿刺出现阳性率高于皮内穿刺。

【诊断】

本病的诊断标准如下:出现下述 5 项中 3 项或 3 项以上者可诊为本病。

1. 反复口腔溃疡 指每年至少有 3 次肯定的口腔溃疡出现,并有下列 4 项症状中的任何两项相继或同时出现者。
2. 反复外阴溃疡 经医师确诊或本人确有把握的外阴溃疡或瘢痕。
3. 眼炎 包括前葡萄膜炎、后葡萄膜炎、视网膜血管炎、裂隙灯显微镜下的玻璃体内有细胞出现。
4. 皮肤病变 包括结节红斑、假性毛囊炎、丘疹性脓疱疹,未用过糖皮质激素、非青春期者出现的痤疮样结节。
5. 针刺试验 呈阳性结果。

其他与本病密切相关并有利于本病诊断的症状有关节炎/关节痛、皮下栓塞性静脉炎、深静脉血栓、动脉血栓或动脉瘤、中枢神经病变、消化道溃疡、附睾炎、阳性家族史。

因本病的口腔溃疡、关节炎、血管炎可在多种结缔组织病中出现,有时会造成鉴别诊断上的困难,如反应性关节炎、Steven-Johnson 综合征和系统性红斑狼疮等都可以出现本病 5 个基本症状中的几个。即使是单纯的口腔溃疡有时亦与本病早期很难鉴别,因此详细病史和分析至关重要。

【治疗】

治疗可分为对症治疗、内脏血管炎和眼炎治疗。

（一）对症治疗

根据病人的不同临床症状而应用不同的药物。

1. 非甾体抗炎药 对关节炎的炎症有效。
2. 秋水仙碱 对有关节病变及结节性红斑者可能有效,有时对口腔溃疡者也有一定疗效。剂量为 0.5mg,每日 3 次。
3. 糖皮质激素制剂局部应用 ①口腔溃疡者可涂抹软膏,可使早期溃疡停止进展或减轻炎症性疼痛;②眼药水或眼药膏对轻型的前葡萄膜炎有一定的疗效。
4. 沙利度胺 对黏膜溃疡、特别是口腔黏膜溃疡有较好的疗效,每日剂量 25 ~ 100mg,有引起海豹畸形的不良反应。

（二）内脏血管炎和眼炎的治疗

内脏系统的血管炎治疗主要为糖皮质激素和免疫抑制剂,可根据病变部位和进展来选择药物的种类、剂量和途径。现将糖皮质激素和免疫抑制剂在本病中系统应用时的剂量和方法分述如表 8-9-3 所示。服药期间必须根据临床表现不断调整剂量,同时严密监测可能的不良反应。出现异常者应及时减量、停药或改用其他药物。

（三）生物制剂

对于新发的后葡萄膜炎(单侧受累,视力 <0.2 ;或双侧受累),或顽固的后葡萄膜炎、神经白塞、血管白塞、肠白塞、皮肤黏膜受累、关节炎,经常规治疗无效,可考虑使用肿瘤坏死因子拮抗剂。近年来有 IL-6 单抗治疗眼部病变、肠白塞、血管白塞有效的报道。

（四）手术

有动脉瘤者应结合临床予以介入治疗或手术切除。

表 8-9-3 治疗贝赫切特病的药物用法和指征

药物	剂量	指征
糖皮质激素		
泼尼松(或泼尼松龙)	30~40mg/d 口服	眼炎、血管炎,大量口腔溃疡、外阴溃疡 伴发热、消化道溃疡
甲泼尼龙	1000mg/d,静滴,连续3天	严重眼炎、中枢神经系统病变、严重血管炎
免疫抑制剂		
硫唑嘌呤	2~2.5mg/(kg·d) 口服	眼炎、血管炎
甲氨蝶呤	每周7.5~15mg 口服	眼炎、血管炎
环磷酰胺	1~2mg/(kg·d)或每个月1g 静滴	严重眼炎、中枢神经系统病变、严重血管炎
环孢素	3~5mg/(kg·d)	顽固性眼炎
雷公藤多苷	20mg,每日3次	眼炎、黏膜溃疡

【预后】

大部分病人预后良好。然而有眼病者会出现视力严重下降,甚至失明。胃肠道溃疡出血、穿孔、肠痿、吸收不良、感染等严重并发症是导致死亡率高的主要原因。有中枢神经系统病变者死亡率亦高,存活者往往有严重的后遗症。大、中动脉受累后因动脉瘤破裂、心肌梗死等而出现突然死亡者亦非罕见。近年来经早期积极对眼炎进行治疗,并预防健侧眼的受累,失明有所减少,但仍有部分病人遗有严重的视力障碍。

(田新平)

第十章 特发性炎症性肌病



特发性炎症性肌病(idiopathic inflammatory myositis, IIM)是一组以横纹肌和皮肤慢性炎症为特征的异质性疾病,主要表现为对称性近端肌无力和肌酶升高。包括多发性肌炎(polymyositis, PM)、皮肌炎(dermatomyositis, DM)、包涵体肌炎(inclusion body myositis, IBM)、非特异性肌炎(nonspecific myositis, NSM)和免疫介导的坏死性肌病(immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM)。国外报道发病率为(0.5~8.4)/10万人,其发病年龄有两个高峰,即10~15岁和45~60岁。我国尚无确切流行病学资料。

【病因】

病因未明,目前多认为是遗传易感个体在感染与非感染因素诱导下由免疫介导的疾病。

【病理学】

IIM的病理特点为肌纤维肿胀,横纹消失,肌浆透明化,肌纤维膜细胞核增多,肌组织内炎症细胞浸润。PM典型的浸润细胞为CD8⁺T细胞,常聚集于肌纤维周围的肌内膜区形成“CD8⁺/MHC-I复合物”;DM主要为B细胞和CD4⁺T细胞浸润肌束膜、肌外膜和血管周围,肌束周围萎缩,肌纤维表达MHC-I分子上调。免疫介导的坏死性肌病的特征为大量肌细胞的坏死和(或)再生,常伴膜攻击复合物(MAC)的沉积。皮肤病理改变无显著特异性。

【临床表现】

以对称性近端肌无力为特征,可累及其他器官。

1. 骨骼肌 对称性四肢近端肌无力为其主要临床表现,常亚急性起病,病情于数周至数月发展至高峰。有些病人伴有自发性肌痛与肌肉压痛。骨盆带肌受累时出现髋周及大腿无力,难以蹲下或起立。肩胛带肌群受累时双臂难以上举,半数发生颈屈肌无力。咽和食管上端横纹肌受累可表现声音嘶哑、构音障碍、饮水呛咳、吞咽困难。四肢远端肌群受累者少见,眼肌及面部肌肉几乎不受影响。

2. 皮肤 皮疹可出现在肌炎之前、同时或之后,皮疹与肌肉受累程度常不平行。典型皮疹包括:①向阳性皮疹:眶周的红色或紫红色斑疹,常伴水肿,头面部胸前V区光敏性皮疹(V形征)和肩背部(披肩征);②Gottron疹:四肢肘、膝、掌指关节、指间关节伸面紫红色丘疹,上覆细小鳞屑;③技工手:双手桡侧掌面皮肤出现角化、裂纹,皮肤粗糙脱屑;④甲周病变:甲根皱襞处可见毛细血管扩张性红斑或瘀点等,其他有皮肤萎缩、色素沉着或脱失、毛细血管扩张或皮下钙化。

3. 其他 肺部受累是最常见的肌肉外表现,间质性肺炎(ILD)、肋间肌和膈肌受累均可导致呼吸困难。间质性肺炎为最常见的肺部病变,病理上有多种类型,如非特异性间质性肺炎、机化性肺炎、寻常型间质性肺炎及弥漫肺泡损伤,部分病人可表现为快速进展的ILD,危及生命。还有部分病人伴发恶性肿瘤,称为肿瘤相关性皮肌炎。心脏受累者有心律失常、充血性心力衰竭等。

4. 包涵体肌炎 是一种特殊类型的IIM。好发于中老年人,以缓慢进行性肌无力和肌萎缩为主要临床特点,常被误诊为激素不敏感的PM。常表现为屈指无力;屈腕无力>伸腕无力;股四头肌无力(≤Ⅳ级)。主要病理特点包括:①炎症细胞浸润1个肌纤维的局部,这个肌纤维的其他部分形态完整;②镶边空泡;③细胞内类淀粉样物质沉积;④电镜检查发现管丝包涵体。

【辅助检查】

(一) 一般检查

血常规可见轻度贫血、白细胞计数增高,血清肌红蛋白增高,广泛肌肉损伤时可出现肌红蛋白尿。

(二) 血清肌酶谱

肌酸激酶(creatine kinase,CK)、醛缩酶、天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶增高,尤以CK升高最敏感。CK可用来判断病情进展和治疗效果,但是与肌无力程度并不完全平行。

(三) 自身抗体

1. 肌炎特异性抗体 肌炎特异性抗体包括:抗氨酰 tRNA 合成酶抗体(抗 Jo-1、PL-7、PL-12、EJ、OJ、KS、Zo 和 YRS 抗体等):其中检出率较高的为抗 Jo-1 抗体,常表现为肺间质病变、发热、关节炎、“技工手”和雷诺现象,称之为“抗合成酶综合征”。抗 Mi-2 抗体:此抗体阳性者 95% 可见皮疹,但少见肺间质病变,预后较好。抗 MDA5 抗体:常见于无肌病皮肤炎者,常出现快速进展的间质性肺炎,预后差。抗 TIF1 γ 抗体:部分病人伴发肿瘤,还有部分可见暗红色皮疹、日照性红斑、醉酒貌、发际线皮疹等,间质性肺炎少见。抗 NXP2 抗体:多见于年轻人,皮疹和肌肉病变均较重,与皮下钙化和肿瘤相关。抗 SAE 抗体:常伴吞咽困难、皮损严重、色素沉着性皮疹,而肌无力、ILD 少见,预后较好。免疫介导的坏死性肌病特异性抗体:抗 SRP 抗体,肌酶明显升高,肌力差,很少出现肺间质病变,对激素治疗反应差;抗 HMGCR 抗体,部分病人有他汀类药物服用史,肌无力明显。

2. 肌炎相关抗体 包括抗 RO52 抗体、抗 RO60 抗体、抗 La 抗体、抗 PM-Scl 抗体、抗 Ku 抗体、抗 U1RNP 抗体、抗 cN-1A 抗体等。

(四) 肌电图

典型肌电图呈肌源性损害:表现为低波幅,短程多相波;插入(电极)性激惹增强,表现为正锐波,自发性纤颤波;自发性、杂乱、高频放电。

(五) 肌活检

约 2/3 的病例呈典型肌炎病理改变;另 1/3 的病例呈非典型变化,甚至正常。免疫病理学检查有利于进一步诊断。

【诊断】

临床上常采用 2004 年欧洲神经肌肉病中心(ENMC)和美国肌病研究协作组发布的 IIM 分类诊断标准(表 8-10-1)。

表 8-10-1 2004 年国际肌病协作组建议的 IIM 分类诊断标准

IIM 分类标准构成要素(不包括 IBM)	
1. 临床标准	
纳入标准:	A. 常 \geq 18 岁(青春期后)起病,DM 和 NSM 可在儿童期起病 B. 亚急性或隐匿起病 C. 肌无力:对称性近端 $>$ 远端,颈屈肌 $>$ 颈伸肌 D. DM 典型皮疹:眶周水肿性紫红色斑;Gottron 征;颈部 V 形征;披肩征
排除标准:	A. IBM 的临床表现:非对称性肌无力,腕/手屈肌与三角肌同样无力或更差,伸膝和(或)踝背屈与屈髋同样无力或更差 B. 眼肌无力,特发性发音困难,颈伸 $>$ 颈屈无力 C. 药物中毒性肌病,内分泌疾病(甲状腺功能亢进症,甲状旁腺功能亢进症,甲状腺功能减退),淀粉样变,家族性肌营养不良病或近端运动神经病
2. 血清 CK 水平升高	
3. 其他实验室标准	
A. 肌电图	
纳入标准:	(I) 纤颤电位的插入性和自发性活动增加,正相波或复合的重复放电 (II) 形态测定分析显示存在短时限、小幅多相性运动单位动作电位(MUAPs)



续表

- 排除标准: (I)肌强直性放电提示近端肌强直性营养不良或其他传导通道性病变
(II)形态分析显示为长时限,大幅多相性 MUAPs
(III)用力收缩所募集的 MUAP 类型减少

B. 磁共振成像(MRI)

STIR 序列显示肌组织内弥漫或片状信号增强(水肿)

C. 肌炎特异性抗体

4. 肌活检

- 纳入和排除标准
- A. 炎症细胞(T 细胞)包绕和浸润至非坏死肌内膜
B. CD8⁺T 细胞包绕非坏死肌内膜但浸润至非坏死肌内膜不确定,或明显的 MHC-I 分子表达
C. 束周萎缩
D. 小血管膜攻击复合物(MAC)沉积,或毛细血管密度降低,或光镜见内皮细胞中有管状包涵体,或束周纤维 MHC-I 表达
E. 血管周围,肌束膜有炎症细胞浸润
F. 肌内膜散在的 CD8⁺T 细胞浸润,但是否包绕或浸润至肌纤维不肯定
G. 大量的肌纤维坏死为突出表现,炎症细胞不明显或只有少量散布在血管周,肌束膜浸润不明显
H. MAC 沉积于小血管或 EM 见烟斗柄状毛细管,但内皮细胞中是否有管状包涵体不确定
I. 可能是 IBM 表现:镶边空泡,碎片性红纤维,细胞色素过氧化物酶染色阴性
J. MAC 沉积于非坏死肌纤维内膜,及其他提示免疫病理有关的肌营养不良

IIM 分类标准

PM

- 确诊
1. 符合除皮疹外的所有临床标准
 2. 血清 CK 升高
 3. 肌活检标准包括 A 且除外 C,D,H,I
- 拟诊
1. 符合除皮疹外的所有临床标准
 2. 血清 CK 升高
 3. 具备其他实验室标准 3 者之一
 4. 肌活检标准包括 B 且除外 C,D,G,H,I

DM

- 确诊
1. 符合所有临床标准
 2. 肌活检标准包括 C
- 拟诊
1. 符合所有临床标准
 2. 肌活检标准包括 D 或 E;或 CK 升高;或其他实验室标准 3 者之一

无肌病的皮肌炎(ADM)

1. DM 典型的皮疹:眶周皮疹或水肿、Gottron 征(疹)、V 形征、披肩征、手套套征
2. 皮肤活检证明毛细血管密度降低,沿真皮-表皮交界处 MAC 沉积,MAC 周伴大量角化细胞
3. 没有客观的肌无力
4. CK 正常
5. EMG 正常
6. 如行肌活检,无确诊或拟诊 DM 相符特征

续表

可疑无皮炎性皮 肌炎	<div><div>1. 符合除皮疹外的所有临床标准</div><div>2. 血清 CK 升高</div><div>3. 具备其他实验室标准 3 者之一</div><div>4. 肌活检标准包括 C 或 D</div></div>
NSM	<div><div>1. 符合除皮疹外的所有临床标准</div><div>2. 血清 CK 升高</div><div>3. 具备其他实验室标准 3 者之一</div><div>4. 肌活检标准包括 E 或 F,并除外所有其他表现</div></div>
IMNM	<div><div>1. 符合除皮疹外的所有临床标准</div><div>2. 血清 CK 升高</div><div>3. 具备其他实验室标准 3 者之一</div><div>4. 肌活检标准包括 G,并除外所有其他表现</div></div>

【治疗】

治疗应遵循个体化原则,对病人的临床表现进行全面评估后进行。首选糖皮质激素,一般口服泼尼松 1~2mg/(kg·d),缓慢减量,常需 1~3 年或以上,约 90% 病人病情可改善,部分完全缓解,但易复发。可联合免疫抑制剂治疗,包括甲氨蝶呤、环磷酰胺、环孢素、他克莫司或吗替麦考酚酯。危重症者可应用甲泼尼龙冲击、免疫抑制剂、大剂量免疫球蛋白静脉冲击治疗。皮肤损害者可加用羟氯喹。另外,肿瘤坏死因子拮抗剂、CD20 单抗等应用于少数病例并取得较好疗效,但缺乏大样本评估。ILD 是治疗的重点,也是预后的关键。重症病人应卧床休息,但应适时增加运动量,促进肌力恢复。

(郑毅)



第十一章 系统性硬化症



系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)曾称硬皮病(scleroderma)、进行性系统性硬化,是一种原因不明,临床上以局限性或弥漫性皮肤增厚和纤维化为特征,可影响心、肺和消化道等器官的全身性疾病。

【流行病学】

本病呈世界性分布。患病率50~300/100万人口,发病率每年2.3~22.8/100万。发病高峰年龄30~50岁;女性多见,男女比例1:3~14。儿童相对少见。

【病因和发病机制】

(一) 病因

一般认为与遗传易感性和环境等多因素有关。

1. 遗传 尚不肯定。有研究显示与HLA-II类基因相关,如HLA-DR1、DR2、DR3、DR5、DR8、DR52等位基因和HLA-DQA2,尤其是与HLA-DR1相关性明显。

2. 环境因素 一些化学物质,如长期接触聚氯乙烯、有机溶剂、环氧树脂、L-色氨酸、博来霉素、喷他佐辛等可诱发硬皮样皮肤改变与内脏纤维化。该病在煤矿、金矿和与硅石尘埃接触的人群中发病率较高,提示在SSc发病中环境因素占有重要地位。

3. 性别 育龄期妇女发病率明显高于男性,雌激素与本病发病可能有关。

4. 免疫异常 SSc存在广泛的免疫异常。近年研究发现病毒抗原与自身抗原的交叉反应促使本病的发生。本病可能是在遗传基础上反复慢性感染以致引起结缔组织代谢及血管异常。

(二) 发病机制

尚不清楚。目前认为是免疫系统功能失调,激活、分泌多种细胞因子,产生多种自身抗体等引起血管内皮细胞损伤和活化,刺激成纤维细胞合成过多的胶原,导致血管壁和组织纤维化。

【病理】

受累组织广泛的血管病变、胶原增殖、纤维化是本病的病理特点。①血管病变主要见于小动脉、微细动脉和毛细血管。由于血管壁内皮细胞和成纤维细胞增生,以致血管腔狭窄、血流淤滞,指(趾)血管数量明显减少。皮肤早期可见真皮层胶原纤维水肿与增生,有淋巴细胞、单核和(或)巨噬细胞、浆细胞和朗汉斯巨细胞散在浸润。②随着病情进展,水肿消退,胶原纤维明显增多,有许多突起伸入皮下组织使之与皮肤紧密粘连,表皮变薄,附件萎缩,小动脉玻璃样变。③心脏可见心肌纤维变性和间质纤维化,血管周围尤为明显。纤维化累及传导系统可引起房室传导障碍和心律失常。可见冠状动脉小血管壁增厚和心包纤维素样渗出。④肾损害表现为肾入球小动脉和叶间动脉内皮细胞增生以及血管壁的纤维性坏死,以致肾皮质缺血坏死。肾小球也可有病变。

【临床表现】

1. 早期表现 起病隐匿。约80%的病人首发症状为雷诺现象,可先于本病的其他表现(如关节炎、内脏受累)几个月甚至10余年(大部分5年内)出现。

2. 皮肤 为本病的标志性病变,呈对称性分布。一般先见于手指及面部,然后向躯干蔓延。典型皮肤病变一般经过3个时期:①肿胀期:皮肤病变呈非可凹性肿胀,有些病人可有皮肤红斑、皮肤瘙痒,手指肿胀像香肠一样,活动不灵活,手背肿胀,逐渐波及前臂。②硬化期:皮肤逐渐变厚、发硬,手指像被皮革裹住,皮肤不易被提起,不能握紧拳头。面部皮肤受损造成正常面纹消失,使面容刻板、鼻尖变小、鼻翼萎缩变软,嘴唇变薄、内收,口周有皱褶,张口度变小,称“面具脸”,为本病的特征性表现

之一。③萎缩期:经5~10年后进入萎缩期。皮肤萎缩,变得光滑且薄,紧紧贴在皮下的骨面上,关节屈曲挛缩不能伸直,还可出现皮肤溃疡,不易愈合。受累皮肤如前额、前胸和后背等处可有色素沉着或色素脱失相间,形成“椒盐征”,也可有毛细血管扩张,皮下组织钙化。指端由于缺血导致指垫组织丧失,出现下陷、溃疡、瘢痕,指骨溶解、吸收,指骨变短。

3. 关节、肌肉 关节周围肌腱、筋膜、皮肤纤维化可引起关节疼痛。关节炎少见,只有少数病例出现侵蚀性关节炎。晚期由于皮肤和腱鞘纤维化,发生挛缩使关节僵直固定在畸形位置。关节屈曲处皮肤可发生溃疡,主要见于指间关节,但大关节也可发生。皮肤严重受累者常有肌无力,为失用性肌萎缩或疾病累及肌肉,后者可有两种类型:一为无或仅轻度肌酶升高,病理表现为肌纤维被纤维组织代替而无炎症细胞浸润;另一种则为典型的多发性肌炎表现。

4. 胃肠道 约70%的病人出现消化道异常。食管受累最常见,表现为吞咽食物时有发噎感,以及胃灼热感、夜间胸骨后痛,这些均为食管下段功能失调、括约肌受损所致。胃和肠道可出现毛细血管扩张,引起消化道出血。胃黏膜下毛细血管扩张在内镜下呈宽条带,被称为“西瓜胃”。十二指肠与空肠、结肠均可受累,因全胃肠低动力症,使蠕动缓慢、肠道扩张,有利于细菌繁殖,导致吸收不良综合征。肛门括约肌受损可引起大便失禁。

5. 肺 2/3以上的病人有肺部受累,是本病最主要的死亡原因。最早出现的症状为活动后气短。最常见的肺部病变为间质性肺疾病,其中以非特异性间质性肺炎为主。另一较多见的肺部病变是肺动脉高压,由于肺动脉和微动脉内膜纤维化和中膜肥厚导致狭窄与闭塞造成,最终进展为右心衰竭。预后非常差,平均生存期不足2年。肺间质病变多见于弥漫型,而肺动脉高压则多见于CREST综合征中。

6. 心脏 包括心包、心肌、心脏传导系统病变,与心肌纤维化有关。最常见的为缓慢发展的无症状心包积液,发生率为16%~40%。心肌受损多见于弥漫皮肤型,表现为呼吸困难、心悸、心前区痛等。还可见不同程度的传导阻滞和心律失常。临床心肌炎和心脏压塞罕见。有心肌病变者预后差。

7. 肾 肾脏损害提示预后不佳。多见于弥漫型的早期(起病4年内)。表现为蛋白尿、镜下血尿、高血压、内生肌酐清除率下降等。有时可突然出现急性恶性高血压和(或)急性肾衰竭。上述两种情况均称为硬皮病肾危象(renal crisis),也是本病的主要死亡原因。

8. 其他 本病常伴眼干和(或)口干症状。神经系统受累多见于局限型,包括三叉神经痛、腕管综合征、周围神经病等。本病与胆汁性肝硬化及自身免疫性肝炎密切相关。约半数出现抗甲状腺抗体,可伴甲状腺功能减退及甲状腺纤维化。

【分型】

SSc分为5种亚型。

1. 弥漫皮肤型SSc(diffuse cutaneous systemic sclerosis) 特点为皮肤纤维化。除累及肢体远端和近端、面部和颈部外,尚可累及胸部和腹部皮肤。本型病情进展快,预后较差,10年生存率50%左右。多伴有内脏病变。抗Scl-70抗体阳性率高。

2. 局限皮肤型SSc(limited cutaneous systemic sclerosis) 特点为皮肤病变局限于肘(膝)的远端,可有颜面和颈部受累。该型进展慢。CREST综合征为本病的一种特殊类型,表现为软组织钙化(calculinosis)、雷诺现象(Raynaud phenomenon)、食管运动功能障碍(esophageal dysmotility)、硬指(sclerodactyly)及毛细血管扩张(telangiectasis);抗着丝点抗体(ACA)阳性率高。

3. 无皮肤硬化的SSc(systemic sclerosis sine scleroderma) 具有SSc的雷诺现象、特征性的内脏器官表现和血清学异常,但临床无皮肤硬化的表现。

4. 硬皮病重叠综合征(scleroderma overlap syndrome) 上述3种情况中的任意一种与诊断明确的类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、多发性肌炎/皮肌炎同时出现。常见抗PM-Scl、抗U1RNP抗体阳性。

5. 未分化SSc(undifferentiated systemic sclerosis) 具有雷诺现象,并伴有SSc的某些临



床和(或)血清学特点,但无 SSc 的皮肤增厚。

【实验室和影像学检查】

血沉正常或轻度升高,可有免疫球蛋白增高,90%以上 ANA 阳性。抗拓扑异构酶 I (Scl-70)抗体是本病的特异性抗体,见于 20%~56% 的病例。ACA 阳性多见于局限型,尤其在 CREST 综合征较多见。抗 Scl-70 阳性者较阴性者肺间质病变多见。抗核仁抗体阳性率为 30%~40%,包括抗 RNA 聚合酶 I/III 抗体、抗 PM-Scl 抗体等。

食管受累者吞钡透视可见食管蠕动减弱、消失,以至整个食管扩张或僵硬。高分辨 CT 对早期肺间质病变敏感,显示网格影、蜂窝影、条索影及磨玻璃影等。无创性超声心动检查可发现早期肺动脉高压,确诊需要右心导管检查。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断

根据雷诺现象、皮肤表现、特异性内脏受累以及特异性抗体等,可依据以下 2 个标准诊断。

1. 1980 年美国风湿病学会制定的 SSc 分类标准

(1) 主要指标:近端皮肤硬化:对称性手指及掌指(或跖趾)关节近端皮肤增厚、坚硬,不易提起。类似皮肤改变可同时累及肢体的全部、颜面、颈部和躯干。

(2) 次要指标:①指端硬化:硬皮改变仅限于手指;②指端凹陷性瘢痕或指垫变薄:由于缺血导致指尖有下陷区,或指垫消失;③双肺底纤维化:标准立位胸片双下肺出现网状条索、结节、密度增加,亦可呈弥漫斑点状或蜂窝状,并已确定不是由原发于肺部疾病所致。

具备上述主要指标或≥2 个次要指标者,可诊断为 SSc。

2. 2013 年美国风湿病学会/欧洲风湿病联盟制定的 SSc 分类标准新标准适用于任何可疑患有 SSc 的病人,但不适用于除手指外皮肤增厚或临床表现用硬皮病样病变解释更为合理的病人。病人总分≥9 分可诊断为 SSc(表 8-11-1)。

表 8-11-1 2013 年美国风湿病学会/欧洲风湿病联盟联合制定的 SSc 分类标准

项 目	亚 项	权重/分数
向掌指关节近端延伸的双手手指皮肤增厚(充分条件)	—	9
手指皮肤增厚(只计算较高分)	手指肿胀	2
	手指指端硬化(掌指关节远端,但近端指间关节近端)	4
指尖病变(只计算较高分)	指尖溃疡	2
	指尖凹陷性瘢痕	3
毛细血管扩张	—	2
甲襞毛细血管异常	—	2
肺动脉高压和(或)间质肺疾病(最高得分 2 分)	肺动脉高压	2
	间质肺疾病	2
雷诺现象	—	3
SSc 相关自身抗体	抗着丝点抗体	3
抗着丝点抗体、抗拓扑异构酶 I (抗 Scl-70) 抗体、抗核糖核酸聚合酶 III 抗体(最高得分 3 分)	抗拓扑异构酶 I 抗体	
	抗核糖核酸聚合酶 III 抗体	

(二) 鉴别诊断

1. 局灶硬皮病 特点为皮肤界限清楚的斑片状(硬斑病)或条状(线状硬皮病)硬皮改变,主要见于四肢。累及皮肤和深部组织而无内脏和血清学改变。

2. 嗜酸性筋膜炎 多见于男性,往往在剧烈活动后发病。表现为四肢皮肤肿胀,紧绷,快速变



硬,筋膜的炎症和纤维化引起皮肤出现“沟槽征”。皮肤可以捏起,不累及手指,无雷诺现象,无其他系统性病变,外周血嗜酸性粒细胞增加。

3. 其他 应与硬肿病、硬化性黏液性水肿、肾源性系统性硬化等疾病鉴别。

【治疗】

本病尚无特效药物。早期治疗的目的是阻止新的皮肤和脏器受累,而晚期治疗的目的在于改善已有的症状。

1. 糖皮质激素 可减轻早期或急性期的皮肤水肿,但不能阻止皮肤纤维化。对炎性肌病、间质性肺疾病的炎症期有一定疗效;糖皮质激素与 SSc 肾危象的风险增加有关,应用时需监测血压和肾功能。

2. 免疫抑制剂 主要用于合并脏器受累者。包括环孢素、环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、吗替麦考酚酯等。与糖皮质激素合用可提高疗效和减少糖皮质激素用量。

3. 雷诺现象 需戒烟,手足保暖。钙通道阻滞剂是治疗雷诺现象的一线药物,严重雷诺现象者可考虑使用 5-磷酸二酯酶抑制剂、氟西汀、前列环素类似物等。

4. 指端溃疡 可使用前列环素类似物、5-磷酸二酯酶抑制剂或内皮素受体拮抗剂以减少新发溃疡。

5. 肺动脉高压 氧疗、利尿剂和强心剂以及抗凝。可考虑应用内皮素受体拮抗剂、5-磷酸二酯酶抑制剂、前列环素类似物及利奥西呱等。

6. 肺间质疾病 早期可用糖皮质激素以抑制局部免疫反应,已证实环磷酰胺对 SSc 间质性肺疾病有效。存在器官衰竭风险时可考虑干细胞移植。

7. 硬皮病肾危象 尽早使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)治疗。肾衰竭可行血液透析或腹膜透析治疗。

8. 胃肠道病变 反流性食管炎病人应少食多餐,餐后取立位或半卧位。质子泵抑制剂可用于治疗 SSc 相关的胃食管反流、预防食管溃疡及狭窄发生。促胃动力药物可改善 SSc 相关的胃肠动力失调症状。间断或定期使用抗生素可以治疗有症状的小肠细菌过度生长。营养不良者应积极补充蛋白质、维生素和微量元素。

【预后】

本病通常缓慢发展。局限型预后一般较好。弥漫型(尤其是年长者)由于肺、肾、心脏的损害容易导致死亡,故预后较差。

(郑毅)

第十二章 复发性多软骨炎



复发性多软骨炎(relapsing polychondritis, RP)是一种罕见的、病因及发病机制不甚清楚的免疫介导的全身性炎症性疾病,主要累及含有软骨结构及蛋白聚糖成分的器官。发病年龄多在40~60岁,无性别差异。临床上有30%左右的病人同时合并其他自身免疫病,如各种系统性血管炎、弥漫性结缔组织病等或血液系统疾病如骨髓异常增生综合征等。

【临床表现】

本病异质性很强,临床表现呈现反复发作和缓解的特点。主要表现为耳、鼻、咽喉、气管、支气管的炎症,还可累及心血管、关节、眼、皮肤和肾脏。

最常见和特征性的表现是耳廓软骨炎,出现突发的耳廓红肿疼痛,一般不累及耳垂,几天至几周可自行消退,常反复发作致外耳廓松弛、塌陷、畸形和局部色素沉着,称为“菜花耳”“松软耳”。外耳道狭窄、中耳炎症、咽鼓管阻塞可导致传导性耳聋。还可累及内耳,出现听力下降和(或)前庭功能受累。累及鼻软骨可出现鼻塞、流涕、鼻出血、鼻黏膜糜烂及鼻硬结等,反复发作可导致“鞍鼻”畸形。约半数病人累及咽喉、气管及支气管软骨,表现为咽喉部疼痛和压痛、声音嘶哑、刺激性咳嗽、呼吸困难和吸气性喘鸣,常合并呼吸道感染。咽喉和会厌软骨炎症可导致上呼吸道塌陷,造成窒息,严重者需行气管切开术。约30%的病人可累及心血管系统,表现为心肌炎、心内膜炎或心脏传导阻滞、主动脉瓣关闭不全,以及大、中、小血管炎。关节炎很常见,多为不对称的非侵蚀性关节炎。眼炎也十分常见,可以表现为巩膜炎、巩膜外层炎、结膜炎、葡萄膜炎、视网膜血管炎或视神经炎等。皮肤表现无特异性,可出现结节性红斑、紫癜、黏膜溃疡、网状青斑、指端坏死等。肾脏病变表现为镜下血尿、蛋白尿或管型尿,反复发作可导致严重肾炎和肾功能不全,肾动脉受累可引起高血压。

【实验室和其他检查】

无特异性实验室检查,抗软骨细胞抗体阳性及抗Ⅱ型胶原抗体阳性有助于诊断。胸部CT和纤维支气管镜检查可发现气管、支气管普遍狭窄。

【诊断与鉴别诊断】

因起病隐匿,发病率低,且临床表现复杂,特异性差,症状涉及多学科,以及医务人员对该疾病认识不足,本病十分容易误诊漏诊,因此诊断是个巨大的挑战。临床上仍沿用1986年Michet等提出的诊断标准。

(1) 主要标准:①耳软骨炎;②鼻软骨炎;③喉、气管软骨炎。

(2) 次要标准:①眼部症状:结膜炎,巩膜炎,巩膜外层炎,葡萄膜炎;②听力障碍;③眩晕:前庭综合征;④血清阴性多关节炎。

2项主要标准,或者1项主要标准加2项次要标准可确诊。

耳部病变应与外伤、冻疮、丹毒、慢性感染、痛风、梅毒等鉴别。鼻软骨炎需要与各种肉芽肿性疾病如肉芽肿性多血管炎、结核、梅毒等疾病鉴别。

【治疗】

急性发作期应卧床休息,注意保持呼吸道通畅,预防窒息。症状不严重的病人可以给予非甾体抗炎药。严重的病人应用糖皮质激素,起始剂量为 $0.5 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,对有咽喉、气管及支气管、眼、内耳等累及的急性重症病人,激素的剂量可酌情增加,甚至行大剂量甲泼尼龙冲击治疗。症状好转后可

逐渐减量,以最小维持剂量维持1~2年或更长时间。可酌情加用免疫抑制剂如环磷酰胺、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、环孢素等。氨苯砜对部分病人的软骨炎症和关节炎可能有效。持续气道内正压通气可以防止软化的气道塌陷,减轻气体陷闭。对多处或较广泛的气管或支气管狭窄,可以在纤维支气管镜下或X线引导下置入金属支架。有气道受累或合并其他疾病的病人预后较差。

(张志毅)

第十三章 骨 关 节 炎



骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种以关节软骨损害为主,并累及整个关节组织的最常见的关节疾病,最终发生关节软骨退变、纤维化、断裂、溃疡及整个关节面的损害。表现为关节疼痛、僵硬、肥大及活动受限,曾称骨关节炎、退行性关节病。本病好发于中老年人,是老年人致残的主要原因。随着人口老龄化进程加快和肥胖的患病率增加,骨关节炎的患病率越来越高。

【流行病学】

患病率和年龄、性别、民族以及地理因素有关,且因骨关节炎的定义、部位不同而各异。黑种人 OA 比白种人多见,中国人髌关节 OA 患病率低于西方人。女性手 OA 多见,高龄男性髌关节受累多于女性。国外报道超过 44 岁的症状性膝 OA 患病率为 7%~17%,我国尚无大规模流行病学数据。

【病因和发病机制】

1. 病因 OA 主要的发病危险因素包括病人年龄,性别,肥胖,遗传易感性,关节结构及力线异常,创伤,长期从事反复使用某些关节的职业或剧烈的文体活动,吸烟以及存在其他疾病等。年龄是与 OA 最密切相关的危险因素,超过 75 岁的人中有 80% 以上受到 OA 的影响。尽管这是一种年龄相关性疾病,但 OA 并不是老化的必然结果。女性 OA 的发生概率是男性的两倍,尤其是 50 岁以后女性的患病率显著增加,特别是膝关节 OA。肥胖是 OA 的另一个重要危险因素,而且是可以改变的危险因素。

2. 发病机制 OA 的发病是外界多种因素对易感个体作用的结果。生物机械学、生物化学、炎症基因突变及免疫学因素都参与了 OA 的发病过程。这些因素引发级联退行性反应,最终导致 OA 病人出现关节软骨的特征性改变,并影响到所有关节结构。可以认为 OA 是一组由不同病因和多种因素重叠引发的疾病,因此 OA 是一种异质性疾病,可能存在不同的亚型。

【病理】

以关节软骨损害为主,还累及整个关节,包括软骨下骨、滑膜、韧带、关节囊和关节周围肌肉,最终发生关节软骨退变、纤维化、断裂、溃疡及整个关节面损害。

1. 软骨 软骨变性是 OA 最基本的病理改变。初起表现为局灶性软化,失去正常弹性,继而出现微小裂隙、粗糙、糜烂、溃疡,软骨大片脱落可致软骨下骨板裸露。镜检可见关节软骨渐进性结构紊乱和变性,软骨细胞减少,基质黏液样变,软骨撕裂或微纤维化,溃疡面可被结缔组织或纤维软骨覆盖及新生血管侵入,最终全层软骨消失。

2. 软骨下骨 软骨下骨出现增厚和硬化,关节边缘骨赘(osteophyte)形成;关节近旁出现骨囊肿。

3. 滑膜 滑膜炎很普遍,但一般认为较类风湿关节炎程度轻得多。

【临床表现】

一般起病隐匿,进展缓慢。主要表现为受累关节及其周围疼痛、压痛、僵硬、肿胀、关节骨性肥大和功能障碍。临床表现随受累关节而异。疼痛多发生于活动以后,休息可以缓解。随着病情进展,负重时疼痛加重,甚至休息时也可发生疼痛,夜间可痛醒。由于软骨无神经支配,疼痛主要由关节其他结构如滑膜、骨膜、软骨下骨及关节周围的肌肉韧带等受累引起。

晨僵时间较短,一般不超过 30 分钟。部分病人有疼痛的外周和中枢敏化的表现,疼痛严重而持续者,常伴发焦虑和抑郁状态。

(一) 好发部位

OA 好发于膝、髌、颈椎和腰椎等负重关节及远端指间关节、近端指间关节、第一腕掌关节和第一跖趾关节。跗骨关节、踝关节、肩锁关节、颞下颌关节和肘关节也可累及。

1. 手 OA 多见于中、老年女性,远端指间关节最常累及,也可见于近端指间关节和第一腕掌关节。特征性表现为指间关节伸面内、外侧骨样肿大结节,位于远端指间关节者称 Heberden 结节,位于近端指间关节者称 Bouchard 结节,具遗传倾向。近端及远端指间关节水平样弯曲形成蛇样畸形。部分病人可出现屈曲或侧偏畸形。第一腕掌关节因骨质增生可出现“方形手”。

2. 膝 OA 早期以疼痛和僵硬为主,单侧或双侧交替,多发生于上下楼时。关节胶化 (articular gelling) 指在晨起或久坐后,初站立时感觉关节不稳定,需站立片刻并缓慢活动一会儿才能迈步。体格检查可见关节肿胀、压痛、骨摩擦感以及膝内翻畸形等。随着病情进展,可出现行走时失平衡,下蹲、下楼无力,不能持重、活动受限、关节挛曲。可出现关节在活动过程中突然打软。还可出现关节活动时的“绞锁现象”(可因关节内的游离体或漂浮的关节软骨碎片所致)。少数病人关节周围肌肉萎缩,多为失用性。

3. 髌关节 OA 多见于年长者,男性患病率较高。主要症状为隐匿发生的疼痛,可放射至臀外侧、腹股沟、大腿内侧,有时可集中于膝而忽略真正病变部位。体格检查可见不同程度的活动受限和跛行。

4. 足 OA 以第一跖趾关节最常见。症状可因穿过紧的鞋子而加重。跗骨关节也可累及。部分可出现关节红、肿、热、痛,类似痛风的表现,但疼痛程度较痛风为轻。体征可见骨性肥大和外翻。

(二) OA 的特殊类型

1. 全身性 OA 多见于中年以上女性,典型表现累及多个指间关节,有 Heberden 结节和 Bouchard 结节,还同时存在至少 3 个部位如膝、髌、脊柱的累及,预后良好。此型 OA 之所以被列为特殊类型,乃因除上述临床表现外,还与 HLA-A1、B8 等遗传基因相关。

2. 侵蚀性炎症性 OA 主要累及指间关节,有疼痛和压痛,可发生冻胶样囊肿,有明显的炎症表现。放射学检查可见明显的骨侵蚀。

3. 弥漫性特发性骨肥厚 (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, DISH) 以脊椎边缘骨桥形成及外周关节骨赘形成为特征,多见于老年人,与 HLA-B27 不相关。

4. 快速进展性 OA 多见于髌关节,疼痛剧烈。6 个月内关节间隙减少 2mm 或以上者即可诊断。

【实验室和影像学检查】

无特异的实验室检查指标。血沉、C 反应蛋白大多正常或轻度升高,RF 和自身抗体阴性。关节液为黄色,黏度正常,凝固试验阳性,白细胞数低于 $2 \times 10^6/L$,葡萄糖含量很少、低于血糖水平之半。

放射学检查对本病诊断十分重要,典型 X 线表现为受累关节软骨下骨质硬化、囊变,关节边缘骨赘形成,受累关节间隙狭窄。关节超声和磁共振显像能显示早期软骨病变,半月板、韧带等关节结构异常,有利于早期诊断。

【诊断与鉴别诊断】

1. 诊断 OA 一般依据临床表现和 X 线检查,并排除其他炎症性关节疾病而诊断。美国风湿病学会提出了关于手、膝和髌 OA 的分类标准,见表 8-13-1,表 8-13-2 和表 8-13-3。

表 8-13-1 手 OA 分类标准 (1990 年)

临床标准:具有手疼痛、酸痛和晨僵并具备以下 4 项中至少 3 项可诊断手 OA

(1) 10 个指定关节中硬性组织肥大 ≥ 2 个

(2) 远端指间关节硬性组织肥大 ≥ 2 个

(3) 掌指关节肿胀少于 3 个

(4) 10 个指定的指关节中关节畸形 ≥ 1 个

(10 个指定关节是指双侧第 2、3 指远端和近端指间关节及第 1 腕掌关节)

表 8-13-2 膝 OA 分类标准(1986 年)

1. 临床标准:具有膝痛并具备以下 6 项中至少 3 项可诊断膝 OA
(1) 年龄≥50 岁
(2) 晨僵<30 分钟
(3) 骨摩擦感
(4) 骨压痛
(5) 骨性肥大
(6) 膝触之不热
2. 临床加放射学标准:具有膝痛和骨赘并具备以下 3 项中至少 1 项可诊断膝 OA
(1) 年龄≥40 岁
(2) 晨僵<30 分钟
(3) 骨摩擦感

表 8-13-3 髌 OA 分类标准(1991 年)

临床加放射学标准:具有髌痛并具备以下 3 项中至少 2 项可诊断髌 OA
(1) 血沉≤20mm/h
(2) X 线示股骨头和(或)髌臼骨赘
(3) X 线示髌关节间隙狭窄[上部、轴向和(或)内侧]

2. 鉴别诊断 手和膝 OA 应与类风湿关节炎、银屑病关节炎、假性痛风等鉴别;髌 OA 应与髌关节结核、股骨头无菌性坏死鉴别。脊柱 OA 应与脊柱关节炎鉴别。

【治疗】

治疗的目的在于缓解疼痛,保护关节功能,改善生活质量。治疗应个体化,根据不同情况指导病人进行非药物治疗和药物治疗。

(一) 非药物治疗

是骨关节炎治疗不可或缺的一部分,包括病人教育和自我调理。对每一位病人都要进行针对性病人教育,筛查易感因素,治疗要考虑可能的病因及疼痛的程度,并针对导致疼痛的可改变因素进行管理,如是否存在关节对线不良、肌肉无力,超重和肥胖以及同时合并焦虑抑郁情绪等。治疗包括避免导致关节疼痛的活动,增加肌肉的力量,改善关节功能,进行神经肌肉训练,改善本体感觉,通过辅助支具、手杖等减轻或重新分配关节负重。肥胖的病人减轻体重就可以有效减轻骨关节炎的症状。很多锻炼方式如慢跑、太极拳等对骨关节炎有效,但如何增加病人的依从性是个巨大的挑战。一些理疗方法如针灸、水疗、蜡疗等也有一定的疗效。

(二) 药物治疗

药物治疗包括控制症状药物、改善病情药物及软骨保护剂。

1. 控制症状药物 NSAIDs 既有止痛又有抗炎作用,是最常用的一类控制 OA 症状的药物。应使用最低有效剂量,短疗程,药物种类及剂量的选择应个体化。轻症病人首先局部外用 NSAIDs 制剂和(或)辣椒碱乳剂,可减轻关节疼痛,不良反应小。外用药物无法缓解的病人可以口服非甾体抗炎药。其主要不良反应有胃肠道症状、肾或肝功能损害、可增加心血管不良事件发生的风险(具体药物应用参见本篇第三章)。对乙酰氨基酚因疗效有限,不良反应多,已不推荐作为 OA 止痛的首选药物。NSAIDs 不能充分缓解疼痛或有用药禁忌时,可考虑用弱阿片类药物,这类药物耐受性较好而成瘾性小,如曲马多等。对部分伴有疼痛敏化的病人可给予抗抑郁药物如度洛西汀等。应避免全身使用糖皮质激素,但对于急性发作的剧烈疼痛、夜间痛、关节积液等严重病例,关节内注射激素能迅速缓解症状,疗效持续数周至数月,但在同一关节不应反复注射,注射间隔时间不应短于 3 个月。

2. 改善病情药物及软骨保护剂 目前尚未有公认的保护关节软骨、延缓 OA 进展的理想药物。临床上常用的药物如氨基葡萄糖、硫酸软骨素、双醋瑞因和关节内注射透明质酸等,循证医学证据不



一致,可能有一定的作用。氨基葡萄糖和硫酸软骨素作为关节的营养补充剂,对轻至中度 OA 病人可能有缓解疼痛和改善功能的作用。对于轻至中度 OA 病人,关节腔注射透明质酸,每次 2~3ml,每周一次,连续 3~5 次,称为黏弹性物补充疗法,或可较长时间地缓解症状和改善功能。双醋瑞因是白细胞介素-1 抑制剂,能有效减轻疼痛,改善关节功能,还有研究认为其可能具有结构调节作用。

(三) 手术治疗

对于关节疼痛已严重影响病人的日常生活、非手术治疗无效的病人可行关节置换术,能有效缓解疼痛、恢复关节功能。对于膝关节明显外翻或内翻者,可以进行力线调整手术。

【预后】

该病有一定的致残率。在美国,OA 是导致 50 岁以上男性工作能力丧失的第 2 位原因(仅次于缺血性心脏病),也是中年以上人群丧失劳动能力、生活不能自理的主要原因。我国尚无大规模的流行病学调查数据。

(张志毅)

第十四章 痛 风



痛风(gout)是嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄障碍所致的一组异质性疾病,其临床特征为血清尿酸(uric acid)升高、反复发作性急性关节炎、痛风石及关节畸形、尿酸性肾结石、肾小球、肾小管、肾间质及血管性肾脏病变等。分为原发性、继发性和特发性3类,原发性痛风占绝大多数。

本病见于世界各地,由于受地域、民族、饮食习惯的影响,痛风患病率差异较大,并随年龄及血清尿酸浓度升高和持续时间而增加。据估计,我国痛风的患病率为1%~3%。

【病因和发病机制】

病因和发病机制尚不十分清楚。

1. 高尿酸血症的形成 详见本书第七篇第二十七章。

2. 痛风的发生 原发性痛风是先天性的,由遗传因素和环境因素共同致病,绝大多数为尿酸排泄障碍,具有一定的家族易感性。继发性痛风主要由于肾脏疾病、药物、肿瘤化疗或放疗等所致。特发性痛风是原因未知的痛风。临床上5%~15%高尿酸血症病人会发展为痛风。急性关节炎是由于尿酸盐结晶沉积引起的炎症反应。长期尿酸盐结晶沉积招致单核细胞、上皮细胞和巨噬细胞浸润,形成异物结节即痛风石。

【临床表现】

临床多见于40岁以上男性,女性多在更年期后发病,近年发病有年轻化趋势。常有家族遗传史。表现为高尿酸血症、反复发作的急性关节炎、痛风石及慢性关节炎、尿酸性肾结石、痛风性肾病、急性肾功能衰竭。常伴有肥胖、高脂血症、高血压、糖耐量异常或2型糖尿病、动脉硬化和冠心病等。痛风自然病程分为以下3个阶段。

(一) 无症状期

仅有波动性或持续性高尿酸血症,从血尿酸增高至症状出现的时间可达数年,有些可终身不出现症状。

(二) 急性关节炎期及间歇期

常有以下特点:①多在午夜或清晨突然起病,关节剧痛;数小时内受累关节出现红、肿、热、痛和功能障碍;②单侧第1跖趾关节最常见;③发作呈自限性,多于2周内自行缓解;④可伴高尿酸血症,但部分急性发作时血尿酸水平正常;⑤关节液或痛风石中发现尿酸盐结晶;⑥秋水仙碱可迅速缓解症状;⑦可伴有发热等。间歇期是指两次痛风发作之间的无症状期。

(三) 痛风石及慢性关节炎期

痛风石是痛风的特征性临床表现,典型部位在耳廓,也常见于关节周围以及鹰嘴、跟腱、髌骨滑囊等处。外观为大小不一的、隆起的黄白色赘生物,表面菲薄,破溃后排出白色粉状或糊状物。慢性关节炎多见于未规范治疗的病人,受累关节非对称性不规则肿胀、疼痛,关节内大量沉积的痛风石可造成关节骨质破坏。

(四) 肾脏

主要表现在以下3方面:

1. 痛风性肾病 起病隐匿,临床表现为尿浓缩功能下降,出现夜尿增多、低比重尿、低分子蛋白尿、白细胞尿、轻度血尿及管型等。晚期可出现肾功能不全及高血压、水肿、贫血等。

2. 尿酸性肾石病 可从无明显症状至肾绞痛、血尿、排尿困难、肾积水、肾盂肾炎或肾周围炎等

表现不等。纯尿酸结石能被 X 线透过而不显影。

3. 急性肾衰竭 大量尿酸盐结晶堵塞肾小管、肾盂甚至输尿管,病人突然出现少尿甚至无尿,可发展为急性肾衰竭。

【实验室和其他检查】

1. 血尿酸测定 成年男性血尿酸值为 $208 \sim 416 \mu\text{mol/L}$ ($3.5 \sim 7.0 \text{mg/dl}$), 女性为 $149 \sim 358 \mu\text{mol/L}$ ($2.5 \sim 6.0 \text{mg/dl}$), 绝经后接近于男性。血尿酸存在较大波动,应反复监测。

2. 尿尿酸测定 限制嘌呤饮食 5 天后,每日尿酸排出量超过 3.57mmol (600mg),可认为尿酸生成增多。

3. 关节液或痛风石内容物检查 偏振光显微镜下可见双折光的针形尿酸盐结晶。

4. 超声检查 关节超声检查可见双轨征或不均匀低回声与高回声混杂团块影,是痛风比较特异的表現。

5. X 线检查 可见软组织肿胀、软骨缘破坏、关节面不规则,特征性改变为穿凿样、虫蚀样骨质缺损。

6. 电子计算机 X 线体层显像 (CT) 与磁共振显像 (MRI) 检查 CT 在受累部位可见不均匀斑点状高密度痛风石影像;双能 CT 能特异性地识别尿酸盐结晶,可作为影像学筛查手段之一,可辅助诊断痛风,但应注意假阳性。MRI 的 T_1 和 T_2 加权图像呈斑点状低信号。

【诊断与鉴别诊断】

1. 诊断 目前采用 2015 年美国风湿病学会 (ACR) 和欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 共同制定的痛风分类标准 (表 8-14-1)。

2. 鉴别诊断 应与化脓性关节炎、创伤性关节炎、反应性关节炎、类风湿关节炎、焦磷酸钙沉积病相鉴别。

表 8-14-1 2015 年 ACR/EULAR 痛风分类标准

类 别	评 分
第一步:适用标准 (符合准入标准方可应用本标准)	存在至少一个外周关节或滑囊肿胀、疼痛或压痛
第二步:确定标准 (金标准,直接确诊,不必进入分类诊断)	偏振光显微镜镜检证实 (曾) 有症状关节或滑囊或痛风石中存在尿酸钠结晶
第三步:分类标准 (符合准入标准但不符合确定标准时)	≥ 8 分即可诊断为痛风
临床表现:	
受累的有症状关节、滑囊分布	
累及踝关节或足中段 (非第一跖趾关节) 单或寡关节炎	1
累及第一跖趾关节的单或寡关节炎	2
发作时关节症状特点: (1) 受累关节皮肤发红 (主诉或查体); (2) 受累关节触痛或压痛; (3) 活动障碍	
符合 1 个特点	1
符合 2 个特点	2
符合 3 个特点	3
发作时间特点 (符合以下 3 条中的 2 条, 无论是否进行抗炎治疗): (1) 疼痛达峰 < 24 小时; (2) 症状缓解 ≤ 14 天; (3) 2 次发作期间疼痛完全缓解	
有 1 次典型发作	1
反复典型发作	2
有痛风石临床证据: 皮下灰白色结节, 表面皮肤薄, 血供丰富, 皮肤破溃后可向外排出粉笔屑样尿酸盐结晶; 典型部位: 关节、耳廓、鹰嘴滑囊、手指、肌腱 (如跟腱)	4

续表

类 别	评分
实验室检查	
血尿酸水平(尿酸氧化酶法):应在距离发作4周后、还未行降尿酸治疗的情况下进行检测,有条件者可重复检测;取检测的最高值进行评分	
<4mg/dl (<240 μ mol/L)	-4
6~<8mg/dl (360~<480 μ mol/L)	2
8~<10mg/dl (480~<600 μ mol/L)	3
≥ 10 mg/dl ($\geq 600\mu$ mol/L)	4
对发作关节或者滑囊的滑液进行分析(应由受过培训者进行评估)	
未做	0
尿酸盐阴性	-2
影像学特征	
存在(曾经)有症状关节滑囊尿酸盐沉积的影像学表现:关节超声有“双轨征”;双能CT有尿酸盐沉积(任一方式)	4
存在痛风关节损害的影像学证据:X线显示手和(或)足至少1处骨侵蚀	4

【预防和治疗】

痛风防治目的:①控制高尿酸血症,预防尿酸盐沉积;②迅速控制急性关节炎发作;③防止尿酸结石形成和肾功能损害。

(一) 非药物治疗

痛风病人应遵循下述原则:①限酒;②减少高嘌呤食物摄入;③防止剧烈运动或突然受凉;④减少富含果糖饮料摄入;⑤大量饮水(每日2000ml以上);⑥控制体重;⑦增加新鲜蔬菜摄入;⑧规律饮食和作息;⑨规律运动;⑩禁烟。

(二) 药物治疗

1. 急性痛风关节炎的治疗 秋水仙碱、非甾类抗炎药(NSAIDs)和糖皮质激素是急性痛风性关节炎治疗的一线药物,应尽早使用。急性发作期不进行降尿酸治疗,但已服用降尿酸药物者不需停用,以免引起血尿酸波动,导致发作时间延长或再次发作。

(1) 非甾类抗炎药:可有效缓解急性痛风关节炎症状。常用药物:吲哚美辛、双氯芬酸、依托考昔等。常见不良反应有胃肠道溃疡及出血,应警惕心血管系统不良反应。活动性消化性溃疡禁用,伴肾功能不全者慎用。

(2) 秋水仙碱:小剂量秋水仙碱(1.5mg/d)有效,且不良反应少,在48小时内使用效果更好。

(3) 糖皮质激素:用于NSAIDs、秋水仙碱治疗无效或禁忌、肾功能不全者。短期口服中等剂量糖皮质激素或关节腔注射对急性痛风关节炎有明显疗效亦可。

2. 发作间歇期和慢性期的处理 对急性痛风关节炎频繁发作(>2次/年),有慢性痛风关节炎或痛风石的病人,应行降尿酸治疗。治疗目标是血尿酸<6mg/dl并终身保持。对于有痛风石、慢性关节炎、痛风频繁发作者,治疗目标是血尿酸<5mg/dl,但不应低于3mg/dl。

目前降尿酸药物主要有抑制尿酸生成、促进尿酸排泄药物两类。单一药物疗效不好、血尿酸明显升高、痛风石大量形成时可合用两类降尿酸药物。其他药物有碱性药物和尿酸氧化酶等。

(1) 抑制尿酸合成药物:抑制黄嘌呤氧化酶,阻断次黄嘌呤、黄嘌呤转化为尿酸,从而降低血尿酸水平。

1) 别嘌醇(allopurinol):从50~100mg/d开始,最大剂量600mg/d。不良反应包括胃肠道症状、皮疹、药物热、肝酶升高、骨髓抑制等。有条件时亚裔人群在用药前可行HLA-B*5801检测。

2) 非布司他(febuxostat):不完全依赖肾脏排泄,可用于轻至中度肾功能不全者。从20~40mg/d

开始,最大剂量 80mg/d。不良反应主要有肝功能异常、腹泻等。

(2) 促进尿酸排泄的药物:抑制尿酸经肾小管重吸收,增加尿酸排泄,降低血尿酸。主要用于尿酸排泄减少型、对别嘌醇过敏或疗效不佳者;有尿酸性结石者不宜使用。用药期间应碱化尿液并保持尿量。

1) 苯溴马隆(benzbromarone):初始剂量 25mg/d,最大剂量 100mg/d。不良反应包括胃肠道症状、皮疹、肾绞痛、粒细胞减少等,罕见严重的肝毒性。

2) 丙磺舒(probenecid):初始剂量 0.5g/d,最大剂量 2g/d。对磺胺过敏者禁用。

降尿酸治疗初期预防性使用小剂量秋水仙碱(0.5~1mg/d)3~6个月,可减少降尿酸过程中出现的痛风急性发作。

3. 伴发疾病的治疗 痛风常伴发代谢综合征中的一种或数种,如高血压、高脂血症、肥胖症、2型糖尿病等,应积极治疗。降压药应选择氯沙坦或氨氯地平,降脂药选择非诺贝特或阿托伐他汀等。合并慢性肾病者使用对肾功能影响小的降尿酸药物,并在治疗过程中密切监测不良反应。

(三) 手术治疗

必要时可选择剔除痛风石,对残毁关节进行矫形等手术治疗。

【预后】

痛风是一种慢性和严重的疾病,可致生活质量下降,预期寿命降低,但可以有效治疗。

(郑毅)

第十五章 纤维肌痛综合征



纤维肌痛综合征(fibromyalgia syndrome, FMS)是一种以全身弥漫性疼痛及发僵为主要临床特征,并常伴有疲乏无力、睡眠障碍、情感异常和认知功能障碍等多种其他症状的慢性疼痛性非关节性风湿病,该病在特殊部位有压痛点。患病率约为2%,其中女性为3.4%,男性为0.5%。该病的患病率与年龄存在线性增加的关系,在70~79岁达到患病高峰。病人的平均年龄为49岁,其中90%为女性。

【病因和发病机制】

FMS病因不清,目前认为与睡眠障碍、神经内分泌变化、免疫紊乱、一些体内正常存在的氨基酸浓度改变及心理因素有关。继发于外伤、骨关节炎、类风湿关节炎及肿瘤等非风湿病者称为继发性FMS。如不伴有其他疾患,则称为原发性FMS。

本病发病机制不清,有研究证明FMS病人肌肉的疼痛来源于神经末梢,即疼痛感受器。机械性牵拉、挤压、P物质、缓激肽、钾离子等化学刺激及缺血性肌肉收缩都会刺激神经末梢,引起肌肉疼痛。约1/3的病人血清中胰岛素、胰岛素生长因子-1(IGF-1)以及与生长激素有关的氨基酸浓度均降低,而且脑脊液中这些因子浓度的变化与FMS病人的疼痛有关。另外,FMS还可继发于骨性关节炎、椎间盘突出症等疾病,这些疾病引起的外周伤害性疼痛如反复刺激脊索第二背角神经元,能导致中枢敏化作用,最终出现FMS的典型慢性疼痛。

【临床表现】

1. 特征性症状 FMS的核心症状是慢性全身性广泛性疼痛,大多数病人伴有皮肤触痛,时轻时重。13%的病人有广泛性肌肉疼痛,43%有局限性疼痛,以中轴骨骼(颈、胸、下背部)、肩胛带及骨盆带肌肉最常见,其他常见部位依次为膝、头、肘、踝、足、上背部、中背部、腕、臀部、大腿和小腿。FMS的疼痛呈弥散性,病人自觉疼痛出现在肌肉、关节、神经和骨骼等多部位,很难予以定位。所有病人均有广泛的压痛点,分布具有一致性,多呈对称分布,查体往往有9对(18个)解剖位点压痛。这18个解剖点为:枕骨下肌肉附着点两侧,第5、7颈椎横突间隙前面的两侧,两侧斜方肌上缘中点,两侧肩胛棘上方近内侧缘的起始部,两侧第2肋骨与软骨交界处的外上缘,两侧肱骨外上髁远端2cm处,两侧臀部外上象限的臀肌前皱襞处,两侧大转子的后方,两侧膝脂肪垫关节褶皱线内侧。女性比男性病人的压痛点多,具有11个以上压痛点的病人中90%为女性。软组织损伤、睡眠不足、寒冷及精神压抑均可引起疼痛发作,气候潮湿及气压偏低可使疼痛加重。76%~91%的FMS病人可见晨僵,其严重程度与睡眠、病情活动程度有关。FMS的晨僵感与RA病人的晨僵以及风湿性多肌痛病人出现的“凝胶现象”相似,但是这种缺乏特异性的“晨僵”不能作为诊断依据。

2. 其他症状 约90%的病人伴有睡眠障碍,表现为失眠、易醒、多梦及精神不振。一半以上病人出现严重的疲劳,甚至感觉无法工作。晨僵的严重程度与睡眠及疾病活动性有关。另可出现头痛、胸痛、头晕、腹痛、感觉异常、呼吸困难、抑郁或焦虑等。头痛可分为偏头痛和非偏头痛,后者是一种在枕区或整个头部的压迫性钝痛,但是神经系统查体往往全部正常。病人常自诉关节肿胀,但无客观体征。30%以上的病人可出现肠易激综合征,包括腹胀气、腹痛、大便不成形及大便次数增多。部分病人有虚弱、盗汗以及口干、眼干等表现,也有部分病人出现膀胱刺激症状、骨盆疼痛、雷诺现象、不宁腿综合征等。以上表现在天气潮冷、精神紧张和过度劳累时加重;局部受热、精神放松、良好睡眠、适度活动可使症状减轻。

【实验室检查】

常规检查无客观异常发现。应用功能性磁共振脑成像(fMRI)对FMS病人进行扫描,可能发现额叶皮质、杏仁核、海马和扣带回等激活反应异常以及相互之间的纤维联络异常。

【诊断】

根据病人存在慢性广泛性肌肉疼痛及发僵,常伴有失眠、易醒、多梦及精神不振等睡眠障碍的表现,疼痛可累及全身,颈、胸、下背部、肩胛带及骨盆带肌肉最常见的特点,结合全身可出现多处压痛点的典型症状,在排除其他疾病后可作出诊断。

具体诊断可以参考1990年美国风湿病学学会的诊断标准:①持续3个月以上的全身性疼痛,包括身体的左、右侧,腰的上、下部及中轴(颈椎或前胸或胸椎或下背部)均疼痛。②压痛点:以拇指按压,压力为4kg,18个压痛点中至少有11个疼痛,18个(9对)压痛点的具体部位见图8-15-1。同时满足上述2个条件者可诊断为FMS,其敏感性为88.4%,特异性为81.1%。

【治疗与预后】

FMS目前病因不清,病理生理不明,因此无特异的治疗方法。综合治疗是主要的治疗,包括运动及减轻精神压力和对症止痛。

1. 药物治疗 目的是阻断神经触发点,改善精神症状。FMS的治疗药物主要是针对中枢神经系统,抗抑郁药为治疗首选药物,能改善睡眠和疲劳,但是对压痛点的疼痛无效。其中三环类抗抑郁药(TCAs)阿米替林(amitriptyline)应用最为广泛;5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(SSRIs)和高选择性单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)也是常用药物,特别是与三环类抗抑郁药联合应用时效果更佳,能明显改善睡眠、疼痛、疲劳,特别是抑郁状态。镇痛药非阿片类中枢性镇痛药曲马多推荐用于纤维肌痛的疼痛处理;此外,第2代抗惊厥药普瑞巴林(pregabalin)是首个被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于FMS治疗的药物,托烷司琼、普拉克索也可减轻疼痛,用于治疗本病。

2. 非药物治疗 认知行为治疗、热水浴疗法、需氧运动、柔性训练等也可以提高疗效,减少药物不良反应。

针灸治疗对部分病人有效,但任何过度治疗都是有害的。

虽说大多数FMS病人存在持续的慢性疼痛和疲劳,大多数病人都要经历复发和缓解的过程;但FMS不造成脏器的损伤,预后良好。

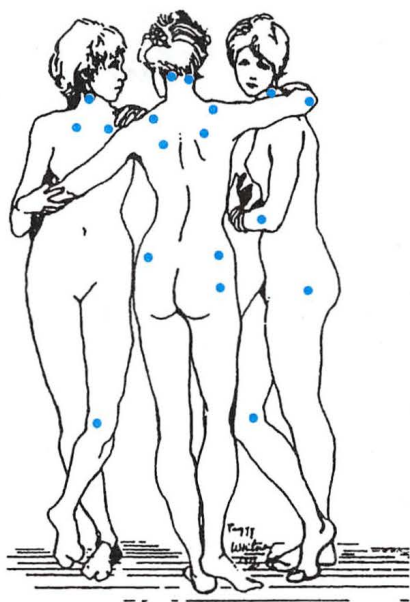


图8-15-1 FMS 18个压痛点的部位图示

(刘毅)

推荐阅读

1. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017.
2. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al. Rheumatology. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2015.
3. Kassper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al. Harrison's Principle of Internal Medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2015.
4. 张乃峥. 临床风湿病学. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
5. 蒋明, David Yu, 林孝义, 等. 中华风湿病学. 北京: 华夏出版社, 2004.

第九篇

理化因素所致疾病



第一章 总 论

人类的生活环境中,危害身体健康的物理因素(温度、气压、电流、电离辐射、噪声和机械力等)和化学因素(强酸、强碱、化学毒物、动植物的毒性物质)有许多。本篇主要论述几种常见环境理化因素所致疾病,并以急性发病者为重点。

【物理致病因素】

环境中,引起人体发病的主要物理致病因素有:

1. 高温 (high temperature) 作用于人体引起中暑 (heat illness) 或烧伤 (burn)。
2. 低温 (low temperature) 在低温环境中意外停留时间较长,易发生冻僵 (frozen rigor, frozen stiff)、冻伤。
3. 高压 (high pressure) 水下作业,气压过高,返回地面速度太快时,易发生减压病,此时血液和组织中溶解的氮气释放形成气泡,发生栓塞,导致血液循环障碍和组织损伤。
4. 低气压 (low pressure) 常见于高山或高原地区环境,由于空气中氧分压较低,短时间停留出现急性缺氧,发生急性高原病 (acute mountain sickness)。
5. 电流 (electrical current) 意外接触不同类型及强度的电流后,可引起电击 (electrical injuries),造成人体组织器官损害。

此外,洪涝灾害、水上操作或水上运动意外落水即可发生淹溺 (drowning)。由于颠簸、摇动和旋转等引起晕车、晕船或晕机 (即晕动病),主要与前庭神经功能障碍等因素有关。噪声导致听力损害,强烈的紫外线、红外线致皮肤损伤等。

【化学致病因素】

化学致病因素可来自自然界 (重金属、有毒的动植物毒素),也可来自工业产品 (农药、药物、有机溶剂) 生产中产生的“三废” (即废水、废气和废渣) 污染。因许多无机和有机化学物质具有毒性,称为“毒物”。毒物 (poison) 可通过呼吸道、消化道或皮肤黏膜等途径进入人体引起中毒 (poisoning)。

1. 农药 农药 (pesticide) 能杀灭有害的动植物。人体意外摄入常可中毒致死。如有机磷杀虫药 (organic phosphorus insecticides, OPI)、氨基甲酸酯类杀虫药、灭鼠药和除草剂中毒。
2. 药物 常见过量使用麻醉镇痛药、镇静催眠药和精神兴奋药等引起的中毒。长期滥用 (abuse) 镇静催眠或麻醉镇痛药会产生药物依赖 (drug dependence),突然停药或减量会发生戒断综合征 (withdrawal syndrome),表现为神经精神异常。
3. 醇类 一次或短时间大量饮酒会发生急性乙醇中毒 (acute ethanol poisoning),甚至死亡。误饮甲醇可导致中枢神经系统和视神经损害、代谢性酸中毒,严重可致死。
4. 其他 误服清洁剂或有机溶剂等中毒;一氧化碳 (carbon monoxide)、氰化物和硫化氢为窒息性化合物,能使机体发生缺氧性中毒;强酸或强碱能引起接触性组织损伤;工业生产排出有毒化学物质,污染空气或水源,长期接触会发生慢性中毒;铊、汞和砷等中毒;有毒化学物品意外泄漏和军用毒剂引起急性中毒;毒蜂蜇伤、毒蛇等咬伤中毒、河豚毒素和鱼胆等动物毒素中毒;毒蕈、乌头、曼陀罗、夹竹桃等有毒植物中毒。

【理化因素所致疾病防治研究进展】

人类对化学物质中毒的认识较早。公元前 500 年人们就已经认识到,未吸收入血的毒物不引起全身中毒。大多数中毒知识的积累主要来自所报道的中毒病例、流行病学研究和动物实验。20 世纪

30年代前,由于毒理学知识缺乏,对中毒无特殊疗法,只能采用一般清除或支持疗法。此后,开始结合生理学和毒理学研究有效解毒疗法,应用亚硝酸盐-硫代硫酸钠来治疗氰化物中毒。20世纪40年代用二巯丙醇(BAL)治疗砷中毒。20世纪50年代用依地酸钙钠治疗铅中毒,开展了螯合剂治疗金属中毒的方法,同时碘解磷定用于治疗OPI中毒。20世纪60年代,我国始用二巯丁二钠(Na-DMSA)治疗锑、铅、汞和砷等金属及其化合物中毒。近年来发现,中毒发病机制与受体、自由基、脂质过氧化及细胞内钙稳态有关,这为探索解毒疗法开拓了新思路。20世纪70年代以来,中毒诊断和治疗取得长足进展,这有赖于毒理学的兴起和急诊医学的发展。毒理学从器官到分子水平乃至基因水平深入研究中毒发病机制,药理学对特效解毒药的研究及急诊医学血液净化(blood purification)技术、器官支持技术的发展,都能大大提高中毒的诊治水平和改善预后。

人类对物理因素所致疾病的研究要晚于化学物质中毒。近年来,由于工业发展和军事需要,人们开始对环境有害物理因素对人体健康的影响、人体环境适应性及适应不全进行研究,并取得很大进展。此外,急诊医学先进复苏技术的应用大大提高了对高原病、电击和淹溺等病人的救治水平,降低了致残率和病死率。

【理化因素所致疾病的诊断原则】

理化因素所致疾病的特点是病因明确,有特殊的临床表现。

1. 病因 此类疾病都在一定环境条件下发病,多数病因明确并有相应检测方法。例如,药物过量或毒物中毒均可通过检测估计出中毒量,空气中的毒物可检测其浓度;环境温度、海拔高度和海水深度等都能测量。随着检测方法增多、敏感性和特异性提高,对多数理化因素所致疾病的病因可明确诊断。

2. 受损靶部位 多种毒物都有其作用的靶器官和部位,如OPI吸收后抑制胆碱酯酶(cholinesterase, ChE);四氯化碳主要作用于肝;慢性苯中毒的靶器官是骨髓等。物理致病因素也各有其作用靶部位,如噪声主要作用于听神经;加速运动主要作用于前庭神经。

3. 剂量与效应关系 量效关系是评估理化致病因素作用的基本规律,暴露毒物的量、高、低温环境时间长短等都与病情严重程度相关,可作为判断预后的依据。

4. 流行病学调查分析 大多数理化因素所致疾病的特点是在同一时间可能有多数人发病,利用人群发病情况的流行病学调查方法,有助于明确环境中的致病因素和预防发病。

理化因素所致疾病虽然会出现一个或多个器官损伤或衰竭,但临床上往往缺乏特异性表现。诊断时,在考虑环境因素的同时,尚需结合接触史、临床表现和实验室检查,然后再与其他临床表现类似的疾病鉴别,综合分析判断。

【理化因素所致疾病的防治原则】

1. 迅速脱离有害环境和危害因素 这是治疗理化因素所致疾病的首要措施。急性中毒时,尽快脱离毒物接触和清除体内或皮肤上的毒物,如处理局部污染、洗胃,对吸收入血的毒物采用血液净化疗法等。发现中暑或电击伤病人,立即转移到安全环境,再施行急救复苏措施。平时应加强教育,防患于未然。

2. 稳定病人生命体征 理化因素所致疾病病人易出现神志、呼吸和循环障碍或衰竭,生命体征常不稳定,急救复苏的主要目的是稳定生命体征,加强监护,为进一步处理打下基础。

3. 针对病因和发病机制治疗 急性OPI中毒时,首先应用解毒药(如碘解磷定)使磷酸化胆碱酯酶(phosphoryl cholinesterase)复活,阿托品抑制毒蕈碱样症状;氧治疗一氧化碳中毒等。

物理因素所致疾病的病因治疗:中暑高热时降温;冻僵时复温;急性高原病主要发病机制是缺氧,给氧是主要治疗措施;减压病主要是由高气压环境快速返回到低气压环境减压过速所致,治疗方法是进入高压氧舱(hyperbaric oxygen chamber)重新加压,再缓慢减压。

4. 对症支持治疗 理化因素所致疾病多无特效疗法,大都采取对症治疗,以减少病人痛苦。部分病人需经器官支持过渡到毒物彻底清除和器官功能恢复。

总之,人类在生存过程中不断受到环境中不同有害因素影响,给人体健康带来危害。因此应学习有关理化因素所致疾病,对可预测的有害因素做好预防。已罹病者,要尽快诊断和进行有效治疗,促进康复。

(柴艳芬)





第二章 中 毒

第一节 概 述

进入人体的化学物质达到中毒量产生组织和器官损害引起的全身性疾病称为中毒。引起中毒的化学物质称毒物。根据毒物来源和用途分为:①工业性毒物;②药物;③农药;④有毒动植物。学习中毒疾病的目的旨在了解毒物中毒的途径和引起人体致病的规律。掌握和运用这些知识,指导预防和诊治疾病。

根据暴露毒物的毒性、剂量和时间,通常将中毒分为急性中毒(acute poisoning)和慢性中毒(chronic poisoning)两类。急性中毒是指机体一次大剂量暴露或24小时内多次暴露于某种或某些有毒物质引起急性病理变化而出现的临床表现,其发病急,病情重,变化快,如不积极治疗常危及生命。慢性中毒是指长时间暴露,毒物进入人体蓄积中毒而出现的临床表现,其起病慢,病程长,常缺乏特异性中毒诊断指标,容易误诊和漏诊。因此,疑有慢性中毒者,要认真询问病史和查体,并进行实验室相关毒物检查分析。慢性中毒常为职业中毒。

【病因和中毒机制】

(一) 病因

1. 职业中毒 在生产过程中,暴露于有毒原料、中间产物或成品,如不注意劳动防护,即可发生中毒。在保管、使用和运输方面,如不遵守安全防护制度,也会发生中毒。

2. 生活中毒 误食、意外接触毒物、用药过量、自杀或谋害等情况下,大量毒物人体可引起中毒。

(二) 中毒机制

1. 体内毒物代谢

(1) 毒物侵入途径:通常,毒物经消化道、呼吸道或皮肤黏膜等途径进入人体引起中毒。毒物对机体产生毒性作用的快慢、强度和表现与毒物侵入途径和吸收速度有关。①消化道:是生活中毒的常见途径,例如有毒食物、OPI 和镇静催眠药等常经口摄入中毒。毒物经口腔或食管黏膜很少吸收。OPI 和氰化物等在胃中吸收较少,主要由小肠吸收,经过小肠液和酶作用后,毒物性质部分发生改变,然后进入血液循环,经肝脏解毒后分布到全身组织和器官。②呼吸道:因肺泡表面积较大和肺毛细血管丰富,经呼吸道吸入的毒物较经消化道吸收入血的速度快20倍,能迅速进入血液循环发生中毒。因此,病人中毒症状严重,病情发展快。职业中毒时,毒物常以粉尘、烟雾、蒸气或气体状态经呼吸道吸入。生活中毒常见病例是一氧化碳中毒。③皮肤黏膜:健康皮肤表面有一层类脂质层,能防止水溶性毒物侵入机体。少数脂溶性毒物(如苯、苯胺、硝基苯、乙醚、三氯甲烷或有机磷化合物等)接触皮肤后易经皮脂腺吸收中毒。损伤皮肤的毒物(如砷化物、芥子气等)也可通过皮肤吸收中毒。皮肤多汗或有损伤时,都可加速毒物吸收。有的毒物也可经球结膜吸收中毒。毒蛇咬伤时,毒液可经伤口入血中毒。

(2) 毒物代谢:毒物吸收入血后,与红细胞或血浆中某些成分相结合,分布于全身组织和细胞。脂溶性较大的非电解质毒物在脂肪和部分神经组织中分布量大;不溶于脂类的非电解质毒物,穿透细胞膜的能力差。电解质毒物(如铅、汞、锰、砷和氟等)在体内分布不均匀。大多数毒物在肝内通过氧化、还原、水解和结合等作用进行代谢,然后与组织和细胞内化学物质作用,分解或合成不同化合物。例如乙醇氧化成二氧化碳和水,乙二醇氧化成乙二酸,苯氧化成酚等。大多数毒物代谢后毒性降低,此为解毒

过程(detoxification process)。少数毒物代谢后毒性反而增强,如对硫磷氧化为毒性更强的对氧磷。

(3) 毒物排泄:人体的毒物多数经代谢后排出体外。毒物排泄速度与其组织溶解度、挥发度、排泄和循环器官功能状态有关。肾脏是排毒的主要器官,水溶性毒物排泄较快,利尿药可加速肾毒物排泄;重金属及生物碱主要由消化道排出,铅、汞和砷尚能由乳汁排出,可致哺乳婴儿中毒;易挥发毒物(如三氯甲烷、乙醚、酒精和硫化氢等)可以原形经呼吸道排出,潮气量越大,排泄毒物作用越强;一些脂溶性毒物可由皮脂腺及乳腺排出,少数毒物经汗液排出时可引起皮炎。有些毒物蓄积在体内一些器官或组织内,排出缓慢,再次释放又可产生中毒。

2. 中毒机制 毒物种类繁多,中毒机制不一,主要有:

(1) 腐蚀作用:强酸或强碱吸收组织中水分,与蛋白质或脂肪结合,引起接触部位皮肤组织细胞变性和坏死。

(2) 组织和器官缺氧:如一氧化碳、硫化氢或氰化物等毒物阻碍氧的吸收、转运或利用。对缺氧敏感的脑和心肌易发生中毒损伤。

(3) 麻醉作用:亲脂性强的毒物(如有机溶剂和吸入性麻醉药)易通过血脑屏障进入脑组织,抑制其功能。

(4) 抑制酶活性:有些毒物及其代谢物通过抑制酶的活力产生毒性作用。例如,OPI 抑制 ChE,氰化物抑制细胞色素氧化酶,含金属离子的毒物能抑制含巯基的酶等。

(5) 干扰细胞或细胞器功能:在体内,四氯化碳经酶催化形成三氯甲烷自由基,后者作用于肝细胞膜中不饱和脂肪酸,引起脂质过氧化,使线粒体及内质网变性和肝细胞坏死。酚类如二硝基酚、五氯酚和棉酚等可使线粒体内氧化磷酸化作用解偶联,阻碍三磷酸腺苷形成和贮存。

(6) 竞争相关受体:如阿托品过量时,通过竞争性阻断毒蕈碱受体产生毒性作用。

3. 影响毒物作用的因素

(1) 毒物状态:毒物的毒性与其化学结构及理化性质密切相关。空气中有毒气雾胶颗粒愈小,易吸入肺,毒性愈大。此外,毒物中毒途径、摄入量大小及作用时间长短都直接影响毒物对机体的作用。

(2) 机体状态:中毒病人性别、年龄、营养及健康状况、生活习惯和对毒物毒性的反应不同,同一毒物中毒预后也不同。例如,婴幼儿神经系统对缺氧耐受性强,对一氧化碳中毒有一定抵抗力,老年人则相反。营养不良、过度疲劳和患有重要器官(心、肺、肝或肾)疾病等会降低机体对毒物的解毒或排毒能力。肝硬化病人肝功能减退和肝糖原含量减少,机体抗毒和解毒能力降低,即使摄入某些低于致死剂量的毒物时也可引起死亡。

(3) 毒物相互影响:同时摄入两种或以上毒物时,有可能产生毒性相加或抵消作用。例如,一氧化碳可以增强硫化氢的毒性作用;酒精可以增强四氯化碳或苯胺的毒性作用。曼陀罗可以抵消 OPI 的毒性作用。

【临床表现】

(一) 急性中毒

不同化学物质急性中毒表现不尽相同,严重中毒时共同表现有发绀、昏迷、惊厥、呼吸困难、休克和少尿等。

1. 皮肤黏膜表现

(1) 皮肤及口腔黏膜灼伤:见于强酸、强碱、甲醛、苯酚、甲酚皂溶液(来苏儿)、百草枯等腐蚀性毒物灼伤。硝酸灼伤皮肤黏膜痂皮呈黄色,盐酸痂皮呈棕色,硫酸痂皮呈黑色。

(2) 皮肤颜色变化:①发绀:引起血液氧合血红蛋白减少的毒物中毒可出现发绀。亚硝酸盐、苯胺或硝基苯等中毒时,血高铁血红蛋白含量增加出现发绀。②皮肤发红:一氧化碳中毒时皮肤黏膜呈樱桃红色。③黄疸:毒蕈、鱼胆或四氯化碳中毒损害肝脏出现黄疸。

2. 眼部表现 瞳孔扩大见于阿托品、莨菪碱类中毒;瞳孔缩小见于 OPI、氨基甲酸酯类杀虫药中毒;视神经炎见于甲醇中毒。



3. 神经系统表现

(1) 昏迷:见于催眠、镇静或麻醉药中毒;有机溶剂中毒;窒息性毒物(如一氧化碳、硫化氢、氰化物)中毒;致高铁血红蛋白毒物中毒;农药(如 OPI、拟除虫菊酯类杀虫药或溴甲烷)中毒。

(2) 谵妄:见于阿托品、乙醇或抗组胺药中毒。

(3) 肌纤维颤动:见于 OPI、氨基甲酸酯类杀虫药中毒或急性异烟肼中毒、丙烯酰胺中毒及铅中毒等。

(4) 惊厥:见于窒息性毒物、有机氯或拟除虫菊酯类杀虫药、四亚甲基二砷四胺(毒鼠强)、植物(毒蕈、曼陀罗、苦杏仁)、药物(异烟肼、茶碱类、阿托品)、重金属(铅、铊)等中毒。

(5) 瘫痪:见于蛇毒、三氧化二砷、可溶性钡盐或磷酸三邻甲苯酯中毒。

(6) 精神失常:见于一氧化碳、二硫化碳、酒精、阿托品、有机溶剂、抗组胺药中毒或药物依赖戒断综合征(withdrawal syndrome)等。

4. 呼吸系统表现

(1) 呼出特殊气味:乙醇中毒呼出气有酒味;氰化物中毒有苦杏仁味;OPI、黄磷、二甲亚砷、铊或砷中毒时有蒜味;苯酚、甲酚皂溶液中毒有苯酚味;硝基苯中毒有鞋油味;锌或磷化铝中毒可闻及鱼腥味,甲苯或其他溶剂有胶水味。

(2) 呼吸加快:水杨酸类、甲醇等中毒兴奋呼吸中枢;刺激性气体(如二氧化氮、氟化氢、硫化氢、氯化氢、溴化氢、磷化氢、二氧化硫等)中毒引起呼吸加快。

(3) 呼吸减慢:催眠药或吗啡中毒抑制呼吸中枢致呼吸麻痹,使呼吸减慢。

(4) 肺水肿:刺激性气体、OPI 或百草枯等中毒常发生肺水肿。

5. 循环系统表现

(1) 心律失常:洋地黄、夹竹桃、蟾蜍毒素中毒兴奋迷走神经,拟肾上腺素药、三环类抗抑郁药中毒兴奋交感神经,氨茶碱中毒所致心律失常的机制多样。

(2) 心脏骤停:①心肌毒性作用:见于洋地黄、奎尼丁、锑剂或依米丁(吐根碱)等中毒;②缺氧:窒息性气体(asphyxiating gas)中毒,如一氧化碳、硫化氢、氰化物或苯胺等;③严重低钾血症:见于可溶性钡盐、棉酚或排钾利尿药中毒。

(3) 休克:强酸和强碱引起严重灼伤致血浆渗出,三氧化二砷中毒引起剧烈呕吐和腹泻,麻醉药过量、严重巴比妥类中毒抑制血管中枢导致外周血管扩张。以上因素都可通过不同途径引起循环血容量绝对或相对减少,发生休克。

6. 泌尿系统表现 中毒后肾损害:肾小管堵塞(如砷化氢中毒致大量红细胞破坏物堵塞肾小管)、肾缺血或肾小管坏死(如头孢菌素类、氨基苷类抗生素、毒蕈和蛇毒等中毒),导致急性肾衰竭,出现少尿或无尿。

7. 血液系统表现 如砷化氢中毒、苯胺或硝基苯等中毒引起溶血性贫血和黄疸;水杨酸类、肝素或双香豆素过量、敌鼠钠盐、溴敌隆和蛇毒咬伤中毒引起止血障碍致出血;氯霉素、抗肿瘤药或苯等中毒引起白细胞减少。

8. 发热 见于阿托品、二硝基酚或棉酚等中毒。

(二) 慢性中毒

1. 神经系统表现 痴呆(见于四乙铅或一氧化碳等中毒)、震颤麻痹综合征(见于一氧化碳、吩噻嗪或锰等中毒)、周围神经病(见于铅、砷或 OPI 中毒)。

2. 消化系统表现 砷、四氯化碳、三硝基甲苯或氯乙烯中毒引起中毒性肝病。

3. 泌尿系统表现 镉、汞或铅中毒引起中毒性肾损害。

4. 血液系统表现 苯、三硝基甲苯中毒可引起白细胞减少或再生障碍性贫血。

5. 骨骼系统表现 氟中毒可引起氟骨症;黄磷中毒可引起下颌骨坏死。

【诊断】

中毒诊断通常根据接触史、临床表现、实验室毒物检查分析和调查周围环境有无毒物存在,与其



他症状相似疾病鉴别后诊断。遇有急性中毒病人时,需向病人同事、家属、保姆、亲友或现场目击者了解情况。蓄意中毒病人,常不能正确提供病史。对慢性中毒病人如不注意病史和病因,容易误诊和漏诊。诊断职业性中毒必须慎重。

(一) 病史

病史通常包括接触毒物时间、中毒环境和途径、毒物名称和剂量、初步治疗情况和既往生活及健康状况。

1. 毒物接触史 对生活中毒,如怀疑服毒时,要了解病人发病前的生活情况、精神状态、长期用药种类,有无遗留药瓶、药袋,家中药物有无缺少等以判断服药时间和剂量。对一氧化碳中毒要了解室内炉火、烟囱、煤气及同室其他人员情况。食物中毒时,常为集体发病;散发病例,应调查同餐者有无相同症状。水源或食物污染可造成地区流行性中毒,必要时应进行流行病学调查。对职业中毒应询问职业史,包括工种、工龄、接触毒物种类和时间、环境条件、防护措施及工作中是否有过类似情况等。总之,对任何中毒都要了解发病现场情况,查明接触毒物的证据。

2. 既往史 对于中毒病人,尚应了解发病前健康状况、生活习惯、嗜好、情绪、行为改变、用药及经济情况。上述情况都有助于对中毒病人进行分析判断。

(二) 临床表现

对不明原因的突然昏迷、呕吐、惊厥、呼吸困难和休克病人或不明原因的发绀、周围神经麻痹、贫血、白细胞减少、血小板减少及肝损伤病人,都要考虑到中毒(表 9-2-1)。

表 9-2-1 常见急性中毒诊治要点

毒物	口服最小致死量	临床表现	治疗	
强酸		皮肤黏膜灼伤	皮肤冲洗	
腐蚀性毒物	浓硫酸	5ml	吞服致口腔、消化道黏膜腐蚀、休克、食管或胃穿孔,后期食管狭窄	避免洗胃
	浓硝酸	5ml		饮牛奶、蛋清、氢氧化铝凝胶
	浓盐酸	5ml		抗休克:输液,止痛
				防止食管狭窄
	强碱		同上	皮肤冲洗
	氢氧化钠	5g		保护剂:牛奶、蛋清
	浓氨水	10ml		抗休克:输液,止痛
汞		高浓度汞蒸气致口腔炎	脱离接触,应用 DMPS 或 DMS	
镉				
	硫酸镉(口服)	食入镉盐后,出现急性胃肠炎	中毒处理常规及对症治疗	
	氧化镉(吸入)	吸入高浓度镉烟出现呼吸道刺激症状,严重者 4 ~ 10 小时后可出现肺水肿	吸入中毒时,防治肺水肿	
金				
属	氯化钡	1g	食入或吸入可溶性钡盐 2 ~ 3 小时,出现急性胃肠炎,重者引起低钾血、四肢瘫痪、呼吸肌麻痹和心律失常	洗胃:2% ~ 5% 硫酸镁或硫酸钠;口服硫酸钠 30g,或 10% 硫酸钠 10ml,缓慢静注,30 分钟重复;吸氧,补钾,机械通气
	砷化氢	50mg/m ³	吸入数小时至 1 ~ 2 天出现血红蛋白尿、贫血,重者 2 ~ 3 天出现急性肾衰竭	碱化尿液,早期应用解毒药,防治急性肾衰竭



续表

毒物		口服最小致死量	临床表现	治疗
有机溶剂	甲醇	30ml	吸入后,眼、上呼吸道明显刺激现象;饮入后引起胃肠炎、意识和视力障碍、酸中毒	纠正酸中毒:碳酸氢钠
	汽油	25g/m ³ 40ml	口服或吸入后,头痛、头晕,重者精神失常、昏迷、惊厥、呼吸麻痹	避免洗胃,以免汽油或煤油误入气管
	煤油	15g/m ³ 100ml	误吸发生支气管炎、化学性肺炎	吸入性肺炎时,吸氧,抗生素
	苯	24g/m ³ 15ml	吸入大量苯蒸气或饮入大量苯后,出现麻醉现象	脱离有毒环境 保持呼吸道通畅
	四氯化碳	90g/m ³ 30ml	吸入或口服,麻醉和消化道黏膜刺激征,重者出现肝、肾、心肌损害	保护肝、肾功能
	氨	300mg/m ³	接触或吸入,有眼、上呼吸道黏膜刺激症状,重者 2~24 小时可发生肺水肿	脱离有毒环境 吸氧
刺激性气体	光气	20mg/m ³		缓解支气管痉挛
	二氧化氮			防治肺水肿:糖皮质激素,消泡沫剂,必要时气管切开
窒息性毒物	硫化氢	1.0g/m ³	吸入出现眼和上呼吸道黏膜刺激症状,心悸、肺水肿、昏迷;吸入高浓度出现昏迷、惊厥,呼吸停止	脱离有毒环境 吸氧 机械通气
	氰化物		吸入或食入,呼出气苦杏仁味,头晕、头痛、嗜睡、呼吸困难、心率快、血压低、皮肤潮红、昏迷、惊厥、呼吸心跳停止	脱离有毒环境 吸氧
	氰化氢	120mg/m ³		解毒药:立即亚硝酸异戊酯吸入,3%亚硝酸钠 10ml 静注,随即 25% 硫代硫酸钠 50ml 静注
	氰化钠	0.15g		
	氰化钾	0.2g		
	木薯	1000g		
	苦杏仁	30粒		
	高铁血红蛋白生成性毒物	5g	食入亚硝酸盐引起“肠源性发绀”。吸、食入或皮肤吸收苯胺、硝基苯后,发绀。重者昏迷、抽搐,呼吸循环衰竭	口服中毒时,洗胃 用肥皂、清水彻底清洗皮肤污染
	亚硝酸盐	4g		吸氧
	苯胺	2ml		机械通气
杀鼠剂	硝基苯			
	磷化氢	27.8mg/m ³	吸入磷化氢后 1~3 小时头晕、呕吐、胸闷,重者肺水肿、休克、惊厥、昏迷、心律失常、急性肾衰竭。	脱离有毒环境;用 0.5% 硫酸铜溶液洗胃、硫酸钠导泻和复苏及支持治疗
	磷化锌	2~3g	吸入磷化锌或磷化铝,表现同上	
	磷化铝			
	敌鼠钠盐		食后头晕、恶心、呕吐、出血,凝血时间延长	解毒药:维生素 K ₁ , 10~20mg, 静注, 3 次/天,连用 3~5 天;
	溴敌隆			烟酰胺 200~400mg, 1~2 次/天静脉输注
	抗鼠灵			



续表

	毒物	口服最小致死量	临床表现	治疗
杀鼠剂	氟乙酰胺	2 ~ 10mg/kg	口服后恶心、呕吐、烦躁不安、抽搐、昏迷、心律失常、休克、心力衰竭和呼吸衰竭	解毒药: 乙酰胺 2.5g, 每 6 ~ 8 小时一次, 肌注, 至抽搐停止; 治疗脑水肿、抽搐和呼吸衰竭
	氟乙酸钠	2 ~ 10mg/kg		
	三氧化二砷(砒霜)	100mg	严重胃肠炎、休克, 1 ~ 3 周出现周围神经病、肝损害和皮肤角化	解毒药: BAL、DMPS、DMSA 抗休克: 补液
除草剂	百草枯	5 ~ 15ml (20%)	口服中毒后, 口咽烧灼感、口腔黏膜糜烂、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、呕血、黑便、肝肾损害。以后出现胸闷、咳嗽和进行性呼吸困难。1 ~ 3 周内发生肺间质纤维化	用清水或 2% 碳酸氢钠洗胃, 然后用 30% 漂白土或药用活性炭灌胃吸附毒物, 再用硫酸镁、硫酸钠或 20% 甘露醇导泻。早期行血液灌流或血浆置换。 及早应用抗氧化剂、糖皮质激素减轻肺水肿和肺纤维化
	水杨酸类 阿司匹林	10 ~ 20g 20g	口服过量时, 恶心、呕吐、出汗、面色潮红、出血、呼吸性碱中毒和代谢性酸中毒, 低钾血症和低血糖	碳酸氢钠溶液碱化尿液; 纠正低钾血症、代谢性酸中毒; 维生素 K ₁ 10 ~ 25mg 肌注止血; 血液透析
中西药物	阿托品	10mg	口干、吞咽困难、皮肤干燥潮红、瞳孔散大、视物模糊、心动过速、排尿困难、发热; 重者谵妄、幻觉、躁动、抽搐、昏迷;	躁动时: 地西泮 10mg, 肌注 惊厥时: 地西泮、苯巴比妥钠
	颠茄			
	曼陀罗 (洋金花)	种子 9 粒	大量摄入后, 嗜睡、肌纤颤、惊厥、呼吸肌痉挛和窒息	解毒药: 维生素 B ₆ 200 ~ 400mg/d, 静脉滴注; 烟酰胺 400mg/d, 静脉滴注
有毒动植物	异烟肼	10g		
	乌头 附子 雪上一枝蒿(岩乌头)		食后数小时, 口舌、四肢麻木/肌强直、抽搐; 呕吐、腹泻、心动过缓、心律失常; 呼吸和循环衰竭	解毒药: 阿托品 心动过缓肌注阿托品; 抗心律失常药; 复苏措施
	毒蕈	0.05g		
有毒动植物	捕蝇蕈 斑毒蕈		1. 神经型: 食后 1 ~ 2 小时出现副交感神经兴奋症状, 继而出现类似阿托品中毒样症状	副交感神经兴奋时, 可服阿托品; 出现阿托品中毒样症状时, 可给予地西泮
	马鞍蕈		2. 溶血型: 食后 6 ~ 12 小时出现胃肠炎症状, 继而出现溶血、急性肾衰竭	溶血时, 用糖皮质激素 血红蛋白尿时, 碱化尿液 贫血时输血
	瓢蕈 白毒伞蕈		3. 肝病型: 食后 6 ~ 24 小时出现胃肠炎症状, 继而出现急性肝衰竭	巯基解毒药: DMSA 或 DMPS 各种毒蕈中毒严重者可进行血浆置换
				排毒: 输液利尿
	河豚	半条	食后 1 ~ 2 小时呕吐、腹泻、舌尖发麻、上睑下垂、四肢瘫痪、昏迷、休克、呼吸衰竭	呼吸衰竭时, 给予吸氧、机械通气、糖皮质激素、血浆置换

【治疗】

(一) 治疗原则

①立即终止毒物接触; ②紧急复苏和对症支持治疗; ③清除体内尚未吸收的毒物; ④应用解毒药;



⑤预防并发症。

(二) 急性中毒治疗

1. 终止继续暴露毒物 立即将病人撤离中毒现场,转到空气新鲜的地方;脱去污染衣物;用温水或肥皂水清洗掉皮肤和毛发上的毒物;用清水彻底冲洗清除眼内毒物;清除伤口处毒物;对特殊毒物清洗与清除要求见表 9-2-2 和表 9-2-3。

表 9-2-2 特殊毒物清洗要求

毒物种类	清洗的要求
二硫化碳、苯酚、溴苯、苯胺、硝基苯	用 10% 酒精液冲洗
磷化锌、黄磷	用 1% 碳酸钠溶液冲洗
酸性毒物(砷、磷、有机磷、溴、溴化烷、汽油、四氯化碳、甲醛、硫酸二甲酯、氯化锌、氨基甲酸酯)	用 5% 碳酸氢钠溶液或肥皂水冲洗后,再用清水冲洗
碱性毒物(氨水、氨、氢氧化钠、碳酸钠、硅酸钠)	用 2% 醋酸或 3% 硼酸、1% 枸橼酸溶液冲洗

表 9-2-3 特殊毒物清除要求

毒物种类	清除的要求
黄磷	先用镊子、软毛刷清除毒物颗粒后,再用温水清洗干净
三氯化磷、三氯氧磷、五氯化二磷、芥子气	先用纸或布吸去毒物后,再用水清洗(切勿先用水冲洗)
焦油、沥青	先用二甲苯清除毒物后,再用清水或肥皂水冲洗皮肤,待水干后,用羊毛脂涂在皮肤表面

2. 紧急复苏和对症支持治疗 急性中毒昏迷者,保持呼吸道通畅、维持呼吸和循环功能。观察神志、体温、脉搏、呼吸、血压等情况。严重中毒者出现心脏停搏、休克、循环衰竭、呼吸衰竭、肾衰竭、水电解质和酸碱平衡紊乱时,立即采取有效急救复苏措施,稳定生命体征。惊厥时,选用抗惊厥药,如苯巴比妥钠、异戊巴比妥(阿米妥钠)或地西泮等;脑水肿时,应用甘露醇或山梨醇和地塞米松等。给予鼻饲或肠外营养。

3. 清除体内尚未吸收的毒物 经口中毒者,早期清除胃肠道尚未吸收的毒物可明显改善病情,愈早、愈彻底愈好。

(1) 催吐:用于意外中毒不能洗胃者。对清醒、合作的经口摄入中毒者,可考虑催吐法。因此法易引起误吸和延迟活性炭应用,还可能引起食管撕裂、胃穿孔、出血等,临床上已不常规应用。昏迷、惊厥、休克、腐蚀性毒物摄入、无呕吐反射、近期上消化道出血或食管胃底静脉曲张者和孕妇禁用。

1) 物理法刺激催吐:用手指或压舌板、筷子刺激咽后壁或舌根诱发呕吐。未见效时,饮温水 200~300ml,然后再用上述方法刺激呕吐,如此反复进行,直到呕出清亮胃内容物为止。

2) 药物催吐:临床少用。①阿扑吗啡(apomorphine):为吗啡衍生物,半合成中枢性催吐药,具有强的多巴胺受体激动效应,直接作用于延髓催吐化学感受区,兴奋呕吐中枢,产生强烈催吐作用。2~5mg 皮下注射,5~10 分钟后即发生催吐作用。给药前先饮水 200~300ml,可增加催吐效果。本品不宜重复应用,禁用于麻醉药中毒、严重心血管疾病、胃和十二指肠溃疡者。②吐根糖浆:直接刺激胃肠黏膜感受器,反射性作用于呕吐中枢引起呕吐。口服 30ml,继而饮水 200ml。20 分钟后出现呕吐,持续 30~120 分钟。

(2) 洗胃(gastric lavage)

1) 适应证:口服毒物 1 小时内者;吸收缓慢的毒物、胃蠕动功能减弱或消失者,可延长至 4~6 小时;对无特效解毒治疗的急性重度中毒,病人就诊时已超过 6 小时,仍可酌情考虑洗胃。

2) 禁忌证:吞服强腐蚀性毒物、食管静脉曲张、惊厥或昏迷病人,不宜进行洗胃。

3) 洗胃方法:洗胃时,病人头稍低并转向一侧。选用较大口径胃管,胃管头部涂液体石蜡润滑后



经口腔将胃管向下送进 50cm 左右。如能抽出胃液,证明胃管确在胃内;如不能肯定,可向胃管注入适量空气,在胃区听到“咕噜”声,确定在胃内。首先吸出全部胃内容物,留送毒物分析。然后,每次向胃内注入 200 ~ 300ml 温开水。注意出入液量平衡,一次注入量过多则易促使毒物进入肠腔内。反复灌洗,直至洗出液清亮为止。拔胃管时,要先将胃管尾部夹住,以免拔胃管过程中管内液体反流入气管内。

4) 洗胃液选择:最常用的洗胃液是温开水。根据进入胃内毒物种类不同,可选用不同的洗胃液,通常洗胃液配制见表 9-2-4。①溶剂:口服脂溶性毒物(如汽油或煤油等)时,先用液体石蜡 150 ~ 200ml,使其溶解不被吸收,然后洗胃。②解毒药:解毒药与体内存留毒物起中和、氧化和沉淀等化学作用,使其失去毒性。③中和剂:强酸用弱碱(如镁乳、氢氧化铝凝胶等)中和,不用碳酸氢钠,因其遇酸后可生成二氧化碳,使胃肠充气膨胀,有造成穿孔危险。强碱可用弱酸类物质(如食醋、果汁等)中和。④沉淀剂:有些化学物与毒物作用,生成溶解度低、毒性小的物质。乳酸钙或葡萄糖酸钙与氟化物或草酸盐作用,生成氟化钙或草酸钙沉淀。2% ~ 5% 硫酸钠与可溶性钡盐作用,生成不溶性硫酸钡。生理盐水与硝酸银作用生成氯化银。⑤氧化剂:1:5000 高锰酸钾液,可使生物碱、蕈类毒素氧化而解毒。⑥胃黏膜保护剂:吞服腐蚀性毒物时,禁忌洗胃,可用胃黏膜保护剂,如牛奶、蛋清、米汤、植物油等保护胃肠黏膜。

5) 洗胃并发症:胃穿孔或出血,吸入性肺炎或窒息等。

表 9-2-4 洗胃液配制和应用注意要点

洗胃液配制	毒物种类	注意要点
清水或生理盐水	砷、硝酸银、溴化物及不明原因中毒	
1:5000 高锰酸钾	镇静催眠药、阿片类、烟碱、生物碱、氰或砷化物、无机磷或土的宁	1605 等硫代类 OPI 中毒禁用
2% 碳酸氢钠	OPI、氨基甲酸酯类、拟菊酯类、苯、铊、汞、硫、铬、硫酸亚铁或磷	美曲膦酯(敌百虫)或强酸(硫酸、硝酸或盐酸)中毒禁用
0.3% H_2O_2	阿片类、土的宁、氰化物或高锰酸钾	
1% ~ 3% 鞣酸	吗啡类、辛可芬、洋地黄、阿托品、颠茄、发芽马铃薯或毒蕈	
0.3% 氧化镁	阿司匹林或草酸	
5% 硫酸钠	氯化钡或碳酸钡	
5% ~ 10% 硫代硫酸钠	氯化物、丙烯腈、碘、汞、铬或砷	
石灰水上清液	氟化钠、氟硅酸钠或氟乙酰胺	
10% 活性炭悬浮液	河豚或生物碱	
鸡蛋清	腐蚀性毒物、硫酸铜或铬酸盐	
液体石蜡	硫磺、煤油、汽油	口服液体石蜡后再用清水洗胃
10% 面糊	碘或碘化物	

(3) 肠道毒物吸附:活性炭是强力吸附剂,能吸附多种毒物。不能被活性炭很好吸附的毒物有乙醇、强酸、强碱、钾、铁、锂、碘、氰化物等。活性炭的效用呈时间依赖性,应在摄毒 1 小时内使用。活性炭结合为一种饱和过程,需应用超过毒物的足量活性炭来吸附毒物。首次 1 ~ 2g/kg,加水 200ml,由胃管注入,2 ~ 4 小时重复应用 0.5 ~ 1.0g/kg,直至症状改善。活性炭解救对氨基水杨酸盐中毒的理想比例为 10:1,推荐量为 25 ~ 100g。应用的主要并发症有呕吐、肠梗阻和吸入性肺炎。

(4) 导泻:不推荐单独使用导泻药物清除急性中毒病人的肠道毒物。通常不用油脂类泻药,以免促进脂溶性毒物吸收。洗胃或给予活性炭后,灌入泻药。常用导泻药有甘露醇、山梨醇、硫酸镁、硫酸钠、复方聚乙二醇电解质散等。硫酸镁 15g 溶于水中,口服或由胃管注入。镁离子吸收过多对中枢神

经系统有抑制作用。肾脏或呼吸衰竭、昏迷和磷化锌、OPI 中毒晚期者不宜使用。

(5) 灌肠:除腐蚀性毒物中毒外,用于口服中毒 6 小时以上、导泻无效或抑制肠蠕动毒物(巴比妥类、颠茄类或阿片类)中毒者。应用 1% 温肥皂水连续多次灌肠。

(6) 全肠灌洗:全肠灌洗可通过促使排便、加快排出而减少毒物在体内的吸收。用于口服重金属中毒、缓释药物、肠溶药物中毒以及消化道藏毒品者。聚乙二醇溶液不被吸收,也不会造成病人水和电解质的紊乱,用作全肠灌洗。

4. 促进已吸收毒物排出

(1) 强化利尿和改变尿液酸碱度

1) 强化利尿:增加尿量促进毒物排出。主要用于以原形由肾脏排除的毒物中毒。方法为:①快速大量静脉输注 5% ~ 10% 葡萄糖溶液或 5% 糖盐溶液,每小时 500 ~ 1000ml;②同时静脉注射呋塞米 20 ~ 80mg。有心、肺和肾功能障碍者勿用此疗法。

2) 改变尿液酸碱度:根据毒物溶解后酸碱度不同,选用能改变尿液酸碱度增强毒物排出的液体:①碱化尿液:弱酸性毒物(如苯巴比妥或水杨酸类)中毒,静脉应用碳酸氢钠碱化尿液($\text{pH} \geq 8.0$),促使毒物由尿排出;②酸化尿液:碱性毒物(苯丙胺、土的宁和苯环己哌啶)中毒时,静脉输注维生素 C (4 ~ 8g/d)使尿液 $\text{pH} < 5.0$ 。

(2) 供氧:一氧化碳中毒时,吸氧可促使碳氧血红蛋白解离,加速一氧化碳排出。高压氧治疗是一氧化碳中毒的特效疗法。

(3) 血液净化:用于血液中毒物浓度明显增高、中毒严重、昏迷时间长、有并发症和经积极支持疗法病情仍日趋恶化者。

1) 血液透析(hemodialysis):清除血液中分子量较小和非脂溶性的毒物(如苯巴比妥、水杨酸类、甲醇、茶碱、乙二醇和锂等)。短效巴比妥类、格鲁米特(导眠能)和 OPI 因具有脂溶性,一般不进行血液透析。氯酸盐或重铬酸盐中毒能引起急性肾衰竭,首选血液透析。中毒 12 小时内进行血液透析效果好。如中毒时间过长,毒物与血浆蛋白结合,则不易透出。

2) 血液灌流(hemoperfusion):血液流过装有活性炭或树脂的灌流柱,毒物被吸附后,再将血液输回病人体内。此法能吸附脂溶性或与蛋白质结合的化学物,能清除血液中巴比妥类和百草枯等,是目前最常用的中毒抢救措施。血液灌流时,血液正常成分如血小板、白细胞、凝血因子、葡萄糖、二价阳离子也能被吸附排出。因此,中毒病人进行血液灌流后,需要监测血液成分变化。

3) 血浆置换(plasmapheresis):本疗法用于清除游离或与蛋白结合的毒物,特别是生物毒(如蛇毒、蕁中毒)及砷化氢等溶血毒物中毒。一般需在数小时内置换 3 ~ 5L 血浆。

5. 解毒药

(1) 金属中毒解毒药:多属螯合剂(chelating agent),常用的有氨羧螯合剂和巯基螯合剂。①依地酸钙钠(disodium calcium ethylene diamine tetraacetate, EDTA Ca-Na_2):是最常用的氨羧螯合剂,可与多种金属形成稳定而可溶的金属螯合物排出体外,用于治疗铅中毒。1g 加于 5% 葡萄糖液 250ml,稀释后静脉滴注,每日一次,连用 3 天为一疗程,间隔 3 ~ 4 天后可重复用药。②二巯丙醇(dimercaprol, BAL):含有活性巯基(-SH),巯基解毒药进入体内可与某些金属形成无毒、难解离,但可溶的螯合物由尿排出。此外,还能夺取已与酶结合的重金属,恢复酶活力,达到解毒目的。用于治疗砷、汞中毒。急性砷中毒治疗剂量:第 1 ~ 2 天,2 ~ 3mg/kg,每 4 ~ 6 小时一次,肌肉注射;第 3 ~ 10 天,每天 2 次。本药不良反应有恶心、呕吐、腹痛、头痛或心悸等。③二巯丙磺钠(sodium dimercaptopropansulfonate, DMPS):作用与二巯丙醇相似,但疗效较好,不良反应少。用于治疗汞、砷、铜或镉等中毒。汞中毒时,用 5% 二巯丙磺钠 5ml,每日 1 次,肌肉注射,用药 3 天为一疗程,间隔 4 天后可重复用药。④二巯丁二钠(sodium dimercaptosuccinate, DMS):用于治疗镉、铅、汞、砷或铜等中毒。急性镉中毒出现

心律失常时,首次 2.0g,注射用水 10~20ml 稀释后缓慢静脉注射,此后每小时一次,每次 1.0g,连用 4~5 次。

(2) 高铁血红蛋白血症解毒药:亚甲蓝(美蓝)。小剂量亚甲蓝可使高铁血红蛋白还原为正常血红蛋白,用于治疗亚硝酸盐、苯胺或硝基苯等中毒引起的高铁血红蛋白血症。剂量:1% 亚甲蓝 5~10ml(1~2mg/kg) 稀释后静脉注射,根据病情可重复应用。注射药液外渗时易引起组织坏死。

(3) 氰化物中毒解毒药:中毒后,立即吸入亚硝酸异戊酯。随即,3% 亚硝酸钠溶液 10ml 缓慢静脉注射。继而用 50% 硫代硫酸钠 50ml 缓慢静脉注射。适量的亚硝酸盐使血红蛋白氧化,产生一定量的高铁血红蛋白,后者与血液中氰化物形成氰化高铁血红蛋白。高铁血红蛋白还能夺取已与氧化型细胞色素氧化酶结合的氰离子;氰离子与硫代硫酸钠作用,转变为毒性低的硫氰酸盐排出体外。

(4) 甲吡唑(fomepizole):它和乙醇是治疗乙二醇(ethylene glycol)和甲醇(methanol)中毒的有效解毒药。甲吡唑和乙醇都是乙醇脱氢酶(ADH)抑制剂,前者较后者作用更强。乙二醇能引起肾衰竭,甲醇能引起视力障碍或失明。在暴露甲醇和乙二醇后、出现中毒表现前给予甲吡唑,可预防其毒性;出现中毒症状后给予可阻止病情进展。乙二醇中毒病人肾损伤不严重时,应用甲吡唑可避免血液透析。静脉负荷量 15mg/kg,加入 100ml 以上生理盐水中或 5% 葡萄糖溶液输注 30 分钟以上。维持量 10mg/kg,每 12 小时一次,连用 4 次。

(5) 奥曲肽(octreotide):它能降低胰岛 β 细胞的作用,用于治疗磺酰脲(sulfonylurea)类药物过量引起的低血糖。本品抑制胰岛素分泌作用是生长抑素的 2 倍。成人剂量 50~100 μ g,每 8~12 小时皮下注射或静脉输注。

(6) 高血糖素(glucagons):能诱导释放儿茶酚胺,是 β 受体阻断剂和钙通道阻滞剂中毒的解毒剂,也可用于普鲁卡因、奎尼丁和三环类抗抑郁药过量。主要应用指征是心动过缓和低血压。首次剂量 5~10mg 静脉注射,可反复给予。维持用药输注速率 1~10mg/h。常见不良反应为恶心和呕吐。

(7) 中枢神经抑制剂解毒药

1) 纳洛酮(naloxone):阿片受体拮抗剂,是阿片类麻醉药的解毒药,对麻醉镇痛药引起的呼吸抑制有特异性拮抗作用。纳洛酮对急性酒精中毒有催醒作用,对各种镇静催眠药,如地西泮(diazepam)等中毒也有一定疗效。机体处于应激状态时,促使腺垂体释放 β -内啡肽,可引起心肺功能障碍。纳洛酮能拮抗 β -内啡肽对机体产生的不利影响。0.4~0.8mg 静脉注射,重症病人 1 小时后重复一次。

2) 氟马西尼(flumazenil):是苯二氮草类中毒的解毒药。

(8) OPI 中毒解毒药:应用阿托品和碘解磷定(pralidoxime iodide, PAM)。

6. 预防并发症 惊厥时,保护病人避免受伤;卧床时间较长者,要定时翻身,以免发生坠积性肺炎、压疮(pressure sores)或血栓栓塞性疾病等。

(三) 慢性中毒的治疗

1. 解毒疗法 慢性铅、汞、砷、锰等中毒可采用金属中毒解毒药。用法详见本节“急性中毒的治疗”部分。

2. 对症疗法 有周围神经病、震颤麻痹综合征、中毒性肝病、中毒性肾病、白细胞减少、血小板减少、再生障碍性贫血的中毒病人,治疗参见有关章节。

【预防】

1. 加强防毒宣传 在厂矿、农村、城市居民中结合实际情况,因时、因地制宜地进行防毒宣传,向群众介绍有关中毒的预防和急救知识。在初冬宣传预防煤气中毒常识;喷洒农药或防鼠、灭蚊蝇季



节,向群众宣传防治农药中毒常识。

2. 加强毒物管理 严格遵守有关毒物管理、防护和使用规定,加强毒物保管。防止化学物质跑、冒、滴、漏。厂矿中有毒物的车间和岗位,加强局部和全面通风,以排出毒物。遵守车间空气中毒物最高允许浓度规定,加强防毒措施。注意废水、废气和废渣治理。

3. 预防化学性食物中毒 食用特殊的食品前,要了解有无毒性。不吃有毒或变质的动植物性食物。不易辨认有无毒性的蕈类,不可食用。河豚、木薯、附子等经过适当处理后,可消除毒性,如无把握不要进食。不宜用镀锌器皿存放酸性食品,如清凉饮料或果汁等。

4. 防止误食毒物或用药过量 盛放药物或化学物品的容器要加标签。医院、家庭和托幼机构的消毒液和杀虫药要严加管理。医院用药和发药要执行严格查对制度,以免误服或用药过量。家庭用药应加锁保管,远离儿童。精神病病人用药,更要由专人负责。

5. 预防地方性中毒病 地方饮水中含氟量过高,可引起地方性氟骨症。经过打深井、换水等方法改善水源预防。地方井水含钡量过高,可引起地方性麻痹病,设法降低饮水含钡量。棉籽油中含棉酚,食后可引起中毒。棉籽油用碱处理,使棉酚形成棉酚钠盐,即可消除毒性。

(柴艳芬)

第二节 农药中毒

农药(pesticide)是指用来杀灭害虫、啮齿动物、真菌和莠草等防治农业病虫害的药品。农药种类很多,目前常用的包括杀虫药(OPI、氨基甲酸酯类、拟除虫菊酯类和甲脒类等)、灭鼠药(rodenticide)和除草剂(herbicide)等。截至2016年底,我国登记农药有效成分665种。农药在生产、运输、分销、贮存和使用过程中不注意防护及摄入农药污染食物、故意服毒或误服可发生中毒。

农药在使用过程中因效果不好或对人畜毒性太大而不断被淘汰或被新品种替代。在20世纪50年代,有机氯类杀虫药(organochlorine insecticides,如滴滴涕、甲氧滴滴涕和六六六等)被最早开发和广泛使用。该类药性质稳定,对人畜毒性小,但在土壤、食品和生物体内残存时间持久,造成环境污染和生态环境破坏。动物实验发现,该类药尚能增加肝癌发病率,许多国家已禁用。20世纪60年代,世界各地普遍生产和使用OPI。据不完全统计,世界上能合成有效的OPI数百种,其中大量生产的有四十余种。20世纪70年代后,相继生产氨基甲酸酯类、拟除虫菊酯类和甲脒类等新型农业杀虫药。1982年,我国停止生产六六六,并限制使用此类农药。目前,我国不断淘汰对人畜毒性较大的OPI。2007年起,我国为保护粮食、蔬菜和水果等农产品的质量安全,停止使用对硫磷、甲基对硫磷、甲胺磷、磷胺和久效磷5种高毒OPI。到2009年,已基本消除有机氯类杀虫药(氯丹、灭蚁灵和滴滴涕)生产、使用和进出口。在农业生产中,由于鼠类破坏庄稼,灭鼠药应用广泛,也易引起人体中毒。本节重点介绍OPI、百草枯、氨基甲酸酯类杀虫药和灭鼠药中毒。

一、急性有机磷杀虫药中毒

急性有机磷杀虫药中毒(acute organic phosphorus insecticides poisoning, AOPIP)是指OPI进入体内抑制乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)活性,引起体内生理效应部位ACh大量蓄积,出现毒蕈碱样、烟碱样和中枢神经系统等中毒症状和体征,病人常死于呼吸衰竭。

OPI属于有机磷酸酯或硫化磷酸酯类化合物,大都为油状液体,呈淡黄色至棕色,稍有挥发性,有大蒜臭味,除美曲膦酯(敌百虫)外,难溶于水,不易溶于多种有机溶剂,在酸性环境中稳定,在碱性环境中易分解失效。甲拌磷和三硫磷耐碱,敌百虫遇碱能变成毒性更强的敌敌畏。常用剂型有乳剂、油剂和粉剂等。其基本化学结构式如图9-2-1所示。R和R'为烷基、芳基、羟胺基或其他取代基

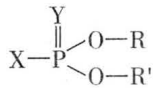


图9-2-1 OPI结构通式

团,X 为烷氧基、丙基或其他取代基,Y 为氧或硫。

【OPI 分类】

由于取代基不同,各种 OPI 毒性相差很大。国内生产的 OPI 的毒性按大鼠急性经口进入体内的半数致死量(LD_{50})分为 4 类,此对 OPI 中毒有效抢救具有重要参考价值。

1. 剧毒类 $LD_{50} < 10\text{mg/kg}$,如甲拌磷(thimet,3911)、内吸磷(demeton,1059)、对硫磷(parathion,1605)、速灭磷(mevinphos)和特普(tetron,tetraethylpyrophosphate,TEPP)等。

2. 高毒类 $LD_{50} 10 \sim 100\text{mg/kg}$,如甲基对硫磷(methylparathion)、甲胺磷(methamidophos)、氧乐果(omethoate)、敌敌畏(dichlorvos 或 dichlorphos,DDVP)、磷胺(phosphamidon)、久效磷(monocrotophos)、水胺硫磷(isocarbophos)、杀扑磷(methidathion)和亚砷磷(methyloxydemeton)等。

3. 中度毒类 $LD_{50} 100 \sim 1000\text{mg/kg}$,如乐果(rogor,dimethoate)、倍硫磷(fenthion)、除线磷(dichlofenthion)、乙硫磷(1240)、敌百虫(trichlorfon)、乙酰甲胺磷(acephate)、二嗪磷(diazinon)和亚胺硫磷(phosmet)等。

4. 低毒类 $LD_{50} 1000 \sim 5000\text{mg/kg}$,如马拉硫磷(malathion 或 karbofos,4049)、辛硫磷(phoxim)、甲基乙酯磷(methylacetophos)、碘硫磷(iodfenphos)、氯硫磷(phosphorus chloride)和溴硫磷(bromophos)等。

【病因】

1. 生产中毒 生产过程中引起中毒的主要是在杀虫药精制、出料和包装过程,手套破损或衣服和口罩污染;也可因生产设备密闭不严,OPI 跑、冒、滴、漏或污染手、皮肤及吸入中毒。

2. 使用中毒 在使用过程中,施药人员喷洒时,药液污染皮肤或湿透衣服由皮肤吸收及吸入空气中 OPI 所致;配药时手被原液污染也可引起中毒。

3. 生活中毒 故意吞服、误服、摄入 OPI 污染的水源或食品;滥用 OPI 治疗皮肤病或驱虫也会发生中毒。

【毒物代谢】

OPI 主要经胃肠、呼吸道及皮肤黏膜吸收。吸收后迅速分布全身各器官,其中以肝内浓度最高,其次为肾、肺、脾等,肌肉和脑含量最少。OPI 主要在肝内进行生物转化和代谢。有的 OPI 氧化后毒性增强,如对硫磷通过肝细胞微粒体氧化酶系统氧化为对氧磷,后者对 ChE 的抑制作用是前者的 300 倍;内吸磷氧化后首先形成亚砷($\text{R}_2\text{P}^{\text{R}}\text{SO}$),其抑制 ChE 的能力增加 5 倍。OPI 经水解后毒性降低。在肝内,敌百虫侧链脱去氧化氢转化为敌敌畏,毒性增强,而后经水解、脱氨、脱烷基等降解后失去毒性。马拉硫磷在肝内经酯酶水解而解毒。OPI 吸收后 6~12 小时血中浓度达高峰,24 小时内通过肾由尿排泄,48 小时后完全排出体外。

OPI 进入人体后,迅速与 ChE 结合形成稳定的磷酰化胆碱酶,失去分解乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)能力,ACh 大量蓄积于神经末梢,过度兴奋胆碱能神经,出现一系列毒蕈碱样、烟碱样和中枢神经系统症状。

【中毒机制】

OPI 能抑制许多酶,但对人畜毒性主要表现在抑制 ChE。体内 ChE 分为真性胆碱酯酶(genuine-cholinesterase)或乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)和假性胆碱酯酶或丁酰胆碱酯酶(butyrylcholinesterase)两类。真性 ChE 主要存在于脑灰质、红细胞、交感神经节和运动终板中,水解 ACh 作用最强。假性 ChE 存在于脑白质的神经胶质细胞、血浆、肝、肾、肠黏膜下层和一些腺体中,能水解丁酰胆碱,难以水解 ACh。严重肝损害时,其活性减弱。OPI 抑制真性 ChE 后,在神经末梢恢复较快,少部分被抑制的真性 ChE 第二天基本恢复。红细胞真性 ChE 受抑制后,一般不能自行恢复,待数月红细胞再生后才能恢复。假性 ChE 对 OPI 敏感,但抑制后恢复较快。



OPI 毒性作用是与真性 ChE 酯解部位结合成稳定的磷酰化胆碱酯酶(图 9-2-2),使 ChE 丧失分解 ACh 的能力,致大量 ACh 积聚而引起毒蕈碱、烟碱样和中枢神经系统症状,严重者常死于呼吸衰竭。

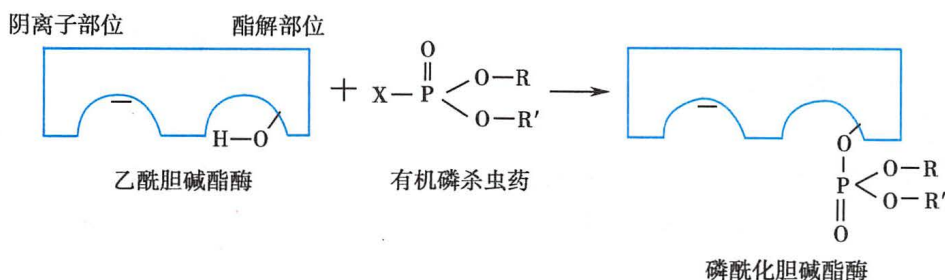


图 9-2-2 真性 ChE 形成磷酰化胆碱酯酶示意图

长期暴露于 OPI, ChE 活力明显下降,但临床症状较轻,可能因人体对积聚的 ACh 耐受性增强。

【临床表现】

(一) 急性中毒

急性中毒发病时间和症状与毒物种类、剂量、侵入途径和机体状态(如空腹或进餐)密切相关。口服中毒在 10 分钟至 2 小时发病;吸入者数分钟至半小时内发病;皮肤吸收后 2~6 小时发病。可为个体、家庭成员或群体中毒。中毒后出现急性胆碱能危象(acute cholinergic crisis),表现为:

1. 毒蕈碱样症状(muscarinic signs) 又称 M 样症状。主要是副交感神经末梢过度兴奋,类似毒蕈碱样作用。平滑肌痉挛表现为瞳孔缩小、腹痛、腹泻;括约肌松弛表现大小便失禁;腺体分泌增加表现为大汗、流泪和流涎;气道分泌物增多表现为咳嗽、气促、呼吸困难、双肺干性或湿性啰音,严重者发生肺水肿。

2. 烟碱样症状(nicotinic signs) 又称 N 样症状。在横纹肌神经肌肉接头处 ACh 蓄积过多,出现肌纤维颤动、全身肌强直性痉挛,也可出现肌力减退或瘫痪,呼吸肌麻痹引起呼吸衰竭或停止。交感神经节后纤维末梢释放儿茶酚胺,表现为血压增高和心律失常。

3. 中枢神经系统症状 血 AChE 浓度明显降低而脑组织 AChE 活力值>60%时,通常不出现中毒症状和体征;脑 AChE 活力值<60%时,出现头晕、头痛、烦躁不安、谵妄、抽搐和昏迷,有的发生呼吸、循环衰竭死亡。

4. 局部损害 有些 OPI 接触皮肤后发生过敏性皮炎、皮肤水泡或剥脱性皮炎;污染眼部时,出现结膜充血和瞳孔缩小。

(二) 迟发性多发神经病

急性重度和中度 OPI(甲胺磷、敌敌畏、乐果和敌百虫等)中毒病人症状消失后 2~3 周出现迟发性多发神经病(delayed polyneuropathy),表现为感觉、运动型多发性神经病变,主要累及肢体末端,发生下肢瘫痪、四肢肌肉萎缩等。目前认为这种病变不是 ChE 受抑制引起,可能是由于 OPI 抑制神经靶酯酶(neuropathy target esterase, NTE),使其老化所致。全血或红细胞 ChE 活性正常,神经-肌电图检查提示神经源性损害。

(三) 中间型综合征

中间型综合征(intermediate syndrome)多发生在重度 OPI(甲胺磷、敌敌畏、乐果、久效磷)中毒后 24~96 小时及 ChE 复能药用量不足病人,经治疗胆碱能危象消失、意识清醒或未恢复和迟发性多发神经病发生前,突然出现屈颈肌和四肢近端肌无力及第Ⅲ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ对脑神经支配的肌肉无力,出现上睑下垂、眼外展障碍、面瘫和呼吸肌麻痹,引起通气障碍性呼吸困难或衰竭,可导致死亡。其发生与 ChE 长期受抑制,影响神经肌肉接头处突触后功能有关。全血或红细胞 ChE 活性在 30% 以下。高频重复刺激周围神经的肌电图检查,肌诱发电位波幅进行性递减。

【实验室检查】

1. 血 ChE 活力测定 血 ChE 活力是诊断 OPI 中毒的特异性实验指标,对判断中毒程度、疗效和预后极为重要。以正常人血 ChE 活力值作为 100%,急性 OPI 中毒时,ChE 活力值在 70%~50% 为轻度中毒;50%~30% 为中度中毒;30% 以下为重度中毒。对长期 OPI 接触者,血 ChE 活力值测定可作为生化监测指标。

2. 毒物检测 病人血、尿、粪便或胃内容物中可检测到 OPI 或其特异性代谢产物成分。在体内,对硫磷和甲基对硫磷氧化分解为对硝基酚,敌百虫代谢为三氯乙醇。尿中测出对硝基酚或三氯乙醇有助于诊断上述毒物中毒。OPI 的动态血药浓度检测有助于 AOPP 的病情评估及治疗。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断

诊断需根据:①OPI 暴露史;②OPI 相关中毒症状及体征,特别是出现呼出气大蒜味、瞳孔缩小、多汗、肺水肿、肌纤颤和昏迷病人;③全血 ChE 活力不同程度降低;④血、胃内容物 OPI 及其代谢物检测。

此外,诊断时尚需注意:乐果和马拉硫磷中毒病人,病情好转后,在数日至一周后可突然恶化,可再次出现 OPI 急性中毒症状或突然死亡。此种临床“反跳”现象可能与残留在体内 OPI 重吸收或解毒药停用过早有关。

(二) 鉴别诊断

OPI 中毒应与中暑、急性胃肠炎或脑炎等鉴别,尚需与拟除虫菊酯类中毒(皮肤红色丘疹或大疱样损害及血 ChE 活力正常)及甲胺类中毒(发绀、瞳孔扩大及出血性膀胱炎)鉴别。

(三) 急性中毒诊断分级

1. 轻度中毒 仅有 M 样症状,ChE 活力 70%~50%。
2. 中度中毒 M 样症状加重,出现 N 样症状,ChE 活力 50%~30%。
3. 重度中毒 具有 M、N 样症状,并伴有肺水肿、抽搐、昏迷,呼吸肌麻痹和脑水肿,ChE 活力 30% 以下。

【治疗】

(一) 迅速清除毒物

立即将病人撤离中毒现场。彻底清除未被机体吸收进入血的毒物,如迅速脱去污染衣服,用肥皂水清洗污染皮肤、毛发和指甲;眼部污染时,用清水、生理盐水、2% 碳酸氢钠溶液或 3% 硼酸溶液冲洗。口服中毒者,用清水、2% 碳酸氢钠溶液(敌百虫忌用)或 1:5000 高锰酸钾溶液(对硫磷忌用)反复洗胃,即首次洗胃后保留胃管,间隔 3~4 小时重复洗胃,直至洗出液清亮为止。然后用硫酸钠 20~40g 溶于 20ml 水,口服,观察 30 分钟,无导泻作用时,再口服或经鼻胃管注入水 500ml。

(二) 紧急复苏

OPI 中毒者常死于肺水肿、呼吸肌麻痹、呼吸中枢衰竭。对上述病人,要紧急采取复苏措施:清除呼吸道分泌物,保持呼吸道通畅,给氧,根据病情应用机械通气。肺水肿应用阿托品,不能应用氨茶碱和吗啡。心脏停搏时,行体外心脏按压复苏等。

(三) 解毒药

在清除毒物过程中,同时应用 ChE 复能药和胆碱受体阻断剂治疗。

1. 用药原则 根据病情,要早期、足量、联合和重复应用解毒药,并且选用合理给药途径及择期停药。中毒早期即联合应用抗胆碱能药与 ChE 复活药才能取得更好疗效。

2. ChE 复活药(cholinesterase reactivator) 肟类化合物能使被抑制的 ChE 恢复活性。其原理是肟类化合物吡啶环中的季铵氮带正电荷,能被磷酸化胆碱酯酶的阴离子部位吸引,其肟基与磷酸化胆碱酯酶中的磷形成结合物,使其与 ChE 酯解部位分离,恢复真性 ChE 活性(图 9-2-3)。

ChE 复活药尚能作用于外周 N₂ 受体,对抗外周 N 胆碱受体活性,能有效解除烟碱样毒性作用,对 M 样症状和中枢性呼吸抑制作用无明显影响。所用药物如下:

(1) 氯解磷定(pyraloxime methylchloride, PAM-Cl, 氯磷定):复能作用强,毒性小,水溶性大,可供



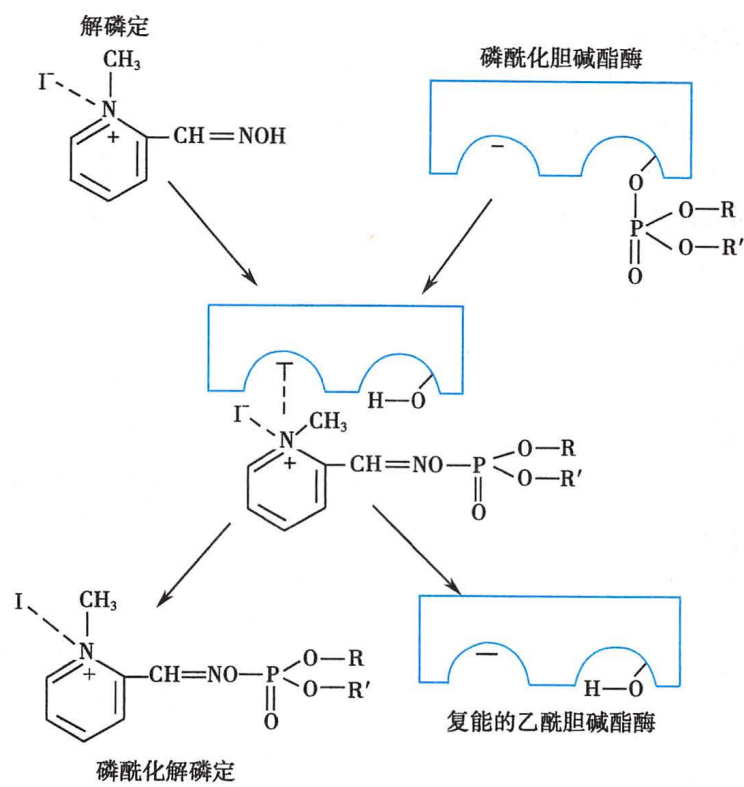


图 9-2-3 真性 ChE 复能过程示意图

静脉或肌肉注射。临床上首选的解毒药。

首次给药要足量,指征为外周 N 样症状(如肌颤)消失,血液 ChE 活性恢复到 50% ~ 60% 或以上。如洗胃彻底,轻度中毒无需重复给药。中度中毒首次足量给药后一般重复 1 ~ 2 次即可,重度中毒首次给药后 30 ~ 60 分钟未出现药物足量指征时,应重复给药。如口服大量乐果中毒、昏迷时间长、对 ChE 复能药疗效差及血 ChE 活性低者,解毒药维持剂量要大,时间可长达 5 ~ 7 天。通常,中毒表现消失,血 ChE 活性在 50% ~ 60% 或以上,即可停药。

(2) 碘解磷定(pralidoximemethiodide, PAM-I, 解磷定):复能作用较差,毒性小,水溶性小,仅能静脉注射。临床上次选的解毒药。

(3) 双复磷(obidoxime, DMO₄):重活化作用强,毒性较大,水溶性大,能静脉或肌肉注射。

ChE 复能药对甲拌磷、内吸磷、对硫磷、甲胺磷、乙硫磷和辛硫磷等中毒疗效好,对敌敌畏、敌百虫中毒疗效差,对乐果和马拉硫磷中毒疗效不明显。双复磷对敌敌畏及敌百虫中毒疗效较碘解磷定好。ChE 复能药对中毒 24 ~ 48 小时后已老化的 ChE 无复活作用。对 ChE 复能药疗效不佳者,加用胆碱受体阻断剂(表 9-2-5)。

表 9-2-5 OPI 中毒病人用药

治疗药	轻度中毒	中度中毒	重度中毒
胆碱酯酶复能药			
氯解磷定(g)	0.5 ~ 0.75	0.75 ~ 1.5	1.5 ~ 2.0
碘解磷定(g)	0.4	0.8 ~ 1.2	1.0 ~ 1.6
双复磷(g)	0.125 ~ 0.25	0.5	0.5 ~ 0.75
胆碱受体阻断剂			
阿托品(mg)	2 ~ 4	5 ~ 10	10 ~ 20
戊乙喹醚(mg)	1 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6



ChE 复活药不良反应有短暂眩晕、视物模糊、复视、血压升高等。用量过大能引起癫痫样发作和抑制 ChE 活力。碘解磷定剂量较大时,尚有口苦、咽干、恶心。注射速度过快可导致暂时性呼吸抑制;双复磷不良反应较明显,有口周、四肢及全身麻木和灼热感,恶心、呕吐和颜面潮红,剂量过大可引起室性期前收缩和传导阻滞,有的发生中毒性肝病。

3. 胆碱受体阻断剂(cholinoceptor blocking drugs) 胆碱受体分为 M 和 N 二类。M 有 3 个亚型: M_1 、 M_2 和 M_3 。肺组织有 M_1 受体,心肌为 M_2 受体,平滑肌和腺体上主要有 M_3 受体;N 受体有 N_1 和 N_2 二个亚型,神经节和节后神经元为 N_1 受体,骨骼肌上为 N_2 受体。

由于 OPI 中毒时积聚的 ACh 首先兴奋中枢 N 受体,使 N 受体迅速发生脱敏反应,对 ACh 刺激不再发生作用,并且脱敏的 N 受体还能改变 M 受体构型,使 M 受体对 ACh 更加敏感,对 M 受体阻断剂(如阿托品)疗效降低。因此,联合应用外周与中枢性抗胆碱能药具有协同作用。

(1) M 胆碱受体阻断剂:又称外周性抗胆碱能药。阿托品和山莨菪碱等主要作用于外周 M 受体,能缓解 M 样症状,对 N 受体无明显作用。根据病情,阿托品每 10~30 分钟或 1~2 小时给药一次(表 9-2-5),直到病人 M 样症状消失或出现“阿托品化”。阿托品化指征为口干、皮肤干燥、心率增快(90~100 次/分)和肺湿啰音消失。此时,应减少阿托品剂量或停用。如出现瞳孔明显扩大、神志模糊、烦躁不安、抽搐、昏迷和尿潴留等为阿托品中毒,立即停用阿托品。

(2) N 胆碱受体阻断剂:又称中枢性抗胆碱能药(如东莨菪碱、苯那辛、苾托品、丙环定等),对中枢 M 和 N 受体作用强,对外周 M 受体作用弱。盐酸戊乙奎醚(penehyclidine,长托宁)对外周 M 受体和中枢 M、N 受体均有作用,但选择性作用于 M_1 、 M_3 受体亚型,对位于心脏的 M_2 受体作用极弱,对心率无明显影响,抗胆碱作用较阿托品强,尚能改善毒蕈碱症状,有效剂量小,作用时间长(半衰期 6~8 小时),且在脑内组织维持时间长,不良反应少,首次用药需与氯解磷定合用。

根据 OPI 中毒程度选用药物:轻度病人单用胆碱酯酶复能药;中至重度病人可联合应用胆碱酯酶复活剂与胆碱受体阻断剂。两药合用时,应减少胆碱受体阻断剂(阿托品)用量,以免发生中毒。

4. 复方制剂 是将生理性拮抗剂与中毒酶复能药组成的复方制剂。国内有解磷注射液(每支含阿托品 3mg、苯那辛 3mg 和氯解磷定 400mg)。首次剂量:轻度中毒 1/2~1 支肌注;中度中毒 1~2 支;重度中毒 2~3 支。但尚需分别另加氯解磷定,轻度中毒 0~0.5g,中度中毒 0.5~1.0g,重度中毒 1.0~1.5g。

对重度病人,症状缓解后逐渐减少解毒药用量,待症状基本消失,全血胆碱酯酶活力升至正常的 50%~60% 后停药观察,通常至少观察 3~7 天再出院。

(四) 对症治疗

重度 OPI 中毒病人常伴有多种并发症,如酸中毒、低钾血症、严重心律失常、脑水肿等。特别是合并严重呼吸和循环衰竭时如处理不及时,应用的解毒药尚未发挥作用时病人即已死亡。

(五) 中间型综合征治疗

立即给予人工机械通气。同时应用氯解磷定,每次 1.0g,肌注,酌情选择给药间隔时间,连用 2~3 天。积极对症治疗。

【预防】

对生产和使用 OPI 的人员要进行宣传普及防治中毒常识;在生产和加工 OPI 的过程中,严格执行安全生产制度和操作规程;搬运和应用农药时应做好安全防护。对于慢性接触者,定期体检和测定全血胆碱酯酶活力。

(柴艳芬)

二、急性百草枯中毒

百草枯(paraquat, PQ)又名克芜踪(gramoxone),为联吡啶杂环化合物,是一种全球使用的高



效能非选择性接触型除草剂,于1882年合成,1962年生产用作农业除草剂,1984年进入中国。PQ喷洒后迅速起效,进入土壤迅速失活,对人、畜有很强的毒性作用。急性PQ中毒(acute paraquat poisoning)是指口服后突出表现为进行性弥漫性肺纤维化,最终死于呼吸衰竭和(或)MODS,病死率高达90%~100%。PQ有二氯化物和二硫酸甲酯盐两种,纯品呈白色结晶,易溶于水,在酸或中性溶液中稳定。我国市售的多为20%的蓝色溶液。该品无特效解毒药,欧美等20多个国家已禁止或严格限制使用百草枯。2012年4月,我国农业部等颁布第1745号公告,自2014年7月1日起,撤销PQ水剂登记和生产许可,2016年7月1日起全面停止PQ水剂在国内的销售和使用。

【病因和发病机制】

常为口服自杀或误服中毒。成年人口服致死量为2~6g。也可经皮肤、呼吸道吸收及静脉注射中毒。

口服PQ接触部位会出现腐蚀性损伤,吸收后迅速分布到全身组织器官,0.5~4小时血浓度达高峰,很少与血浆蛋白结合。肺组织(含量为血液的10倍或数十倍)及骨骼肌浓度最高。PQ在人体内很少降解,24小时50%~70%以原形经肾排出,约30%随粪排出,也可经乳汁排出。实验发现,静注PQ后6小时,80%~90%经肾排出,24小时后几乎完全排出。PQ还可透过血脑屏障引起脑损伤。

PQ中毒机制尚不完全清楚,主要参与体内细胞氧化还原反应,形成大量活性氧自由基及过氧化物离子,引起组织细胞膜脂质过氧化,导致MODS或死亡。过氧化物离子损伤I、II型肺泡上皮,肺表面活性物质生成减少。因肺组织对PQ的主动摄取和蓄积特性,损伤破坏严重,服毒者4~15天渐进性出现不可逆性肺纤维化和呼吸衰竭,最终死于顽固性低氧血症。有人称为PQ肺(paraquatlung)。

【病理】

PQ肺的基本病理改变为增殖性细支气管炎和肺泡炎。1周内死亡者,肺泡细胞充血、肿胀、变性和坏死,肺泡间隔断裂及融合,出现肺水肿、透明膜形成,肺重量增加;1周以上死亡者,肺间质细胞增生、肺间质增厚和肺纤维化。肺纤维化多发生在中毒后5~9天,2~3周达高峰。也可见肾小管、肝中央小叶细胞坏死、心肌炎性变及肾上腺皮质坏死等。

【临床表现】

中毒病人的表现与毒物摄入途径、量、速度及身体基础健康状况有关。

(一) 局部损伤

接触部位皮肤迟发出现红斑、水疱、糜烂、溃疡和坏死。口服中毒者,口腔、食管黏膜灼伤及溃烂。毒物污染眼部时,可灼伤结膜或角膜。吸入者可出现鼻出血。

(二) 系统损伤

1. 呼吸系统 吞入PQ后主要损伤肺,2~4天逐渐出现咳嗽、呼吸急促(可因代谢性酸中毒、误吸或急性肺泡炎所致)及肺水肿,也可发生纵隔气肿和气胸。肺损伤者多于2~3周死于弥漫性肺纤维化所致呼吸衰竭。大量口服者24小时内发生肺水肿、肺出血,数天内死于ARDS。中毒后迅速出现发绀和昏迷者,死亡较快。

2. 消化系统 服毒后胸骨后烧灼感、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、胃肠道穿孔和出血。1~3天出现肝损伤和肝坏死。

3. 其他 还可出现心悸、胸闷、气短、中毒性心肌炎症状;头晕、头痛、抽搐或昏迷;PQ吸收后24小时发生肾损害,表现为血尿、蛋白尿或急性肾衰竭;也可出现溶血性贫血或DIC、休克。MODS者常于数天内死亡。

(三) 临床分型

根据服毒量分为:①轻型:摄入量<20mg/kg,除胃肠道症状外,其他症状不明显,多数病人能完全



恢复;②中、重型:摄入量20~40mg/kg,除胃肠道症状外可出现多系统受累表现,1~4天出现肾功能、肝功能损伤,数日至2周出现肺部损伤,多在2~3周死于呼吸衰竭;③暴发型:摄入量>40mg/kg,有严重胃肠道症状,1~4天死于MOF。

【实验室检查】

1. 毒物测定 疑为PQ中毒时,取病人胃液或血标本检测PQ。血PQ浓度 $\geq 30\text{mg/L}$,预后不良。服毒6小时后,尿液可测出PQ。

2. 影像学检查 肺X线或CT检查可协助诊断。早期呈下肺野散在细斑点状阴影,可迅速发展为肺水肿样改变。

【诊断】

根据病人毒物接触史、肺损伤的突出表现及毒物测定诊断。

【治疗】

目前,对PQ中毒病人尚无特效解毒药。

(一) 复苏

1. 保持气道通畅 监测血氧饱和度或动脉血气。轻至中度低氧血症不宜常规供氧,吸氧会加速氧自由基形成,增强PQ毒性,增加病死率。 $\text{PaO}_2 < 40\text{mmHg}$ 或出现ARDS时,可吸入21%以上浓度氧气,维持 $\text{PaO}_2 \geq 70\text{mmHg}$ 。严重呼吸衰竭病人,机械通气治疗效果也不理想。

2. 低血压 常为血容量不足,快速静脉补液恢复有效血容量。

3. 器官功能支持 上消化道出血者,应用质子泵抑制药,如奥美拉唑(omeprazole)、兰索拉唑(lansoprazole)或泮托拉唑(pantoprazole);出现症状性急性肾衰竭者,可考虑血液透析。

(二) 减少毒物吸收

1. 清除毒物污染 即刻脱去PQ污染的衣物,用肥皂水冲洗污染皮肤;口服者,用复方硼砂漱口液或氯己定(洗必泰)漱口;眼污染者,用2%~4%碳酸氢钠溶液冲洗15分钟,继而生理盐水冲洗。

2. 催吐和洗胃 口服中毒者,立即刺激咽喉部催吐;用清水或碱性液体(如肥皂水)充分洗胃;服毒1小时内,用15%的白陶土溶液(成人1000ml,儿童15ml/kg)或活性炭(100g,儿童2g/kg)吸附性洗胃。洗胃后可给予胃动力药(多潘立酮、莫沙必利)促进排泄。

3. 导泻 洗胃后予20%甘露醇、硫酸镁、硫酸钠、番泻叶(10~15g加200ml开水浸泡后凉服)或大黄导泻。

(三) 增加毒物排出

1. 强化利尿 积极充分静脉补液后,应用呋塞米维持尿量200ml/h。

2. 血液净化 应尽早(2~4小时内)进行,首先选用血液灌流,其PQ清除率为血液透析的5~7倍。

(四) 其他治疗

1. 免疫抑制药 早期静脉应用大剂量甲泼尼龙、地塞米松和(或)环磷酰胺。

2. 抗氧化剂(antioxidants) 如应用大剂量维生素C或E、过氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)、还原型谷胱甘肽、乌司他丁(ullnastatin)或依达拉奉(edaravone)等。大剂量氨溴索也能直接清除体内自由基,减轻百草枯急性肺损伤作用,促进肺泡表面活性物质生成。

3. 抗纤维化药 吡非尼酮(pirfenidone)抑制成纤维细胞的生物活性和胶原合成,防止、逆转纤维化及瘢痕形成。

4. PQ竞争剂 普萘洛尔(10~20mg,口服,3次/日)可促使与肺组织结合的PQ释放。小剂量左旋多巴能竞争性抑制PQ通过血脑屏障。



(五) 中药治疗

贯叶连翘提取物有抗脂质过氧化作用。当归、川芎提取物能增加 NO 合成,降低肺动脉压,减轻肺组织损伤。血必净有抑制部分炎症因子活性、减轻中毒器官损伤作用。

【预防】

预防胜于治疗。PQ 应集中管理使用,严禁私存;盛装 PQ 的药液器皿应有警告标志,以防误服;使用前应进行安全防护教育,使用时应穿长衣长裤和戴防护镜,不宜暴露皮肤和逆风喷洒。

(柴艳芬)

三、灭鼠药中毒

灭鼠药(rodenticide)是指可以杀灭啮齿类动物(如鼠类)的化合物。国内外已有十余种灭鼠药。目前,灭鼠药广泛用于农村和城市,而绝大多数灭鼠药在摄入后对人畜产生很强的毒力,因此国内群体和散发灭鼠药中毒事件屡有发生。按灭鼠药起效的急缓和灭鼠药毒理作用分类,对有效救治灭鼠药中毒具有重要参考价值。

【中毒分类】

(一) 按灭鼠药起效急缓分类

1. 急性灭鼠药 鼠食后 24 小时内致死,包括毒鼠强(tetramine,化学名四亚甲基二砷四胺)和氟乙酰胺(fluoroacetamide)。

2. 慢性灭鼠药 鼠食后数天内致死,最常用的为抗凝血类灭鼠药,如敌鼠钠盐(diphacinone-Na)和灭鼠灵即华法林(warfarin)等。

(二) 按灭鼠药的毒理作用分类

1. 抗凝血类灭鼠药

(1) 第一代抗凝血高毒灭鼠药:灭鼠灵、克灭鼠(coumafuryl)、敌鼠钠盐、氯敌鼠(chlorophacinone)。

(2) 第二代抗凝血剧毒灭鼠药:溴鼠隆(brodifacoum)和溴敌隆(bromadiolone)。

2. 兴奋中枢神经系统类灭鼠药 毒鼠强、氟乙酰胺和氟乙酸钠。

3. 其他类灭鼠药 有增加毛细血管通透性药物安妥(ANTU);抑制烟酰胺代谢药杀鼠优(pyrinuron);有机磷酸酯类毒鼠磷(phosazetin);无机磷类杀鼠剂磷化锌(zinc phosphide);维生素 B₆拮抗剂鼠立死(crimidine)。

【病因】

灭鼠药中毒的常见原因有:①误食、误用灭鼠药制成的毒饵;②有意服毒或投毒;③二次中毒:灭鼠药被动、植物摄取后,以原形存留其体内,当人食用或使用中毒的动物或植物后,造成二次中毒;④皮肤接触或呼吸道吸入:在生产加工过程中,经皮肤接触或呼吸道吸入引起中毒。

【中毒机制】

1. 毒鼠强 毒鼠强是我国最常见的致命性灭鼠药,对人致死量为一次口服 5~12mg(0.1~0.3mg/kg),对中枢神经系统有强烈的兴奋性,中毒后出现剧烈的惊厥。有研究显示导致惊厥的中毒机制是毒鼠强拮抗中枢神经系统抑制性神经递质 γ-氨基丁酸(GABA)。当 GABA 对中枢神经系统的抑制作用被毒鼠强拮抗后,出现过度兴奋而导致惊厥。由于其剧烈的毒性和化学稳定性,易造成二次中毒,且目前无解毒药。

2. 氟乙酰胺 是一种无臭、无味的水溶性白色粉末,人口服致死量为 0.1~0.5g,亦容易通过摄入、吸入、眼暴露、开放性伤口接触而被吸收。经脱氨(钠)后形成氟乙酸,氟乙酸与三磷酸腺苷和辅酶结合,在草酰乙酸作用下生成氟柠檬酸。由于氟柠檬酸与柠檬酸虽在化学结构上相似,但不能被乌头酸酶作用,反而拮抗乌头酸酶,使柠檬酸不能代谢产生乌头酸,中断三羧酸循环,称之为“致死代谢



合成”。同时,因柠檬酸代谢堆积,丙酮酸代谢受阻,使心、脑、肺、肝和肾脏细胞发生变性、坏死,导致肺、脑水肿。氟乙酰胺也易造成二次中毒。

3. 溴鼠隆 是全世界最常用的杀鼠剂,对啮齿类动物有剧毒,但对人类的安全性较高。通过抑制维生素 K 环氧化物还原酶使得凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ不能被激活,影响凝血酶原合成,干扰肝脏利用维生素 K,抑制凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ及影响凝血酶原合成,导致凝血时间延长。其分解产物茚叉丙酮能严重破坏毛细血管内皮作用。

4. 磷化锌 常为粉末、小丸或片剂,是低成本的剧毒灭鼠剂,人致死量 4.0mg/kg。口服后在胃酸作用下分解产生磷化氢和氯化锌。磷化氢抑制细胞色素氧化酶,使神经细胞内呼吸功能障碍。氯化锌对胃黏膜的强烈刺激与腐蚀作用导致胃出血、溃疡。磷化锌吸入后会对心血管、内分泌、肝和肾功能产生严重损害,发生多脏器功能衰竭。

【临床特点与诊断要点】

详见表 9-2-6。

表 9-2-6 灭鼠药中毒的临床特点与诊断要点一览表

灭鼠药种类	诊断依据		
	中毒病史	主要临床特点	诊断要点
毒鼠强	误服、误吸、误用与皮肤接触及职业密切接触史	经呼吸道或消化道黏膜迅速吸收后导致严重阵挛性惊厥和脑干刺激的癫痫大发作	1. 薄层色谱法和气相色谱分析,检出血、尿及胃内容物中毒物成分 2. 中毒性心肌炎致心律失常和 ST 段改变 3. 心肌酶谱增高和肺功能损害
氟乙酰胺	同上	潜伏期短,起病迅速 临床分三型: 1. 轻型:头痛头晕、视物模糊、乏力、四肢麻木、抽动、口渴、呕吐、上腹痛 2. 中型:除上述,尚有分泌物多、烦躁、呼吸困难、肢体痉挛、心肌损害、血压下降 3. 重型:昏迷、惊厥、严重心律失常、瞳孔缩小、肠麻痹、二便失禁、心肺功能衰竭	1. 巯醇反应法在中毒病人检测标本中,查出氟乙酰胺或氟乙酸钠代谢产物氟乙酸 2. 气相色谱法检出氟乙酸钠 3. 血与尿中柠檬酸含量增高、血酮↑↑、血钙↓↓ 4. CK 明显↑↑↑ 5. 心肌损伤 ECG 表现:Q-T 间期延长,ST-T 改变
溴鼠隆	同上	1. 早期:恶心、呕吐、腹痛、低热、食欲不振、情绪不好 2. 中晚期:皮下广泛出血、血尿、鼻和牙龈出血、咯血、呕血、便血和心、脑、肺出血、休克	1. 出血时间延长,凝血时间和凝血酶原时间延长 2. Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ凝血因子减少或活动度下降 3. 血、尿和胃内容物中检出毒物成分
磷化锌	同上	1. 轻者表现:胸闷、咳嗽、口咽/鼻咽发干和灼痛、呕吐、腹痛 2. 重者表现:惊厥、抽搐、肌肉抽动、口腔黏膜糜烂、呕吐物有大蒜味 3. 严重表现:肺水肿、脑水肿、心律失常、昏迷、休克	1. 检测标本中检出毒物成分 2. 血中检出血磷↑↑ 3. 心、肝和肾功能异常



【临床救治】

详见表 9-2-7。

表 9-2-7 灭鼠药中毒临床救治一览表

灭鼠药种类	综合疗法	特效疗法
毒鼠强	<ol style="list-style-type: none">迅速洗胃:越早疗效越好清水洗胃后,胃管内注入:<ol style="list-style-type: none">活性炭 50 ~ 100g 吸附毒物20% ~ 30% 硫酸镁导泻保护心肌:静滴极化液,1,6-二磷酸果糖和维生素 B₆禁用阿片类药物	<ol style="list-style-type: none">抗惊厥:推荐苯巴比妥和地西洋联用<ol style="list-style-type: none">地西洋每次 10 ~ 20mg 静注或 50 ~ 100mg 加入 10% 葡萄糖液 250ml 静滴,总量 200mg苯巴比妥钠 0.1g,每 6 ~ 12 小时肌注,用 1 ~ 3 天γ-羟丁酸钠 60 ~ 80mg/(kg · h) 静滴异丙酚 2 ~ 12mg/(kg · h) 静滴硫喷妥钠 3mg/(kg · h) 间断静注,直至抽搐停止二巯丙磺钠 0.125 ~ 0.25g,每 8 小时一次,肌注,第 1 ~ 2 天;0.125g,每 12 小时一次,肌注,第 3 ~ 4 天;0.125g,每天 1 次,肌注,第 5 ~ 7 天血液净化(血液灌流、血液透析、血浆置换)加速毒鼠强排出体外
氟乙酰胺	<ol style="list-style-type: none">迅速洗胃:越早越好1:5000 高锰酸钾溶液或 0.15% 石灰水洗胃,使其氧化或转化为不易溶解的氟乙酰(酸)钙而减低毒性活性炭:尽早应用活性炭支持治疗:保护心肌、纠正心律失常;惊厥病人在控制抽搐同时应气管插管保护气道;昏迷病人考虑应用高压氧疗法	<ol style="list-style-type: none">特效解毒剂:乙酰胺(acetamide,解氟灵),每次 2.5 ~ 5.0g,肌注,3 次/天。或按 0.1 ~ 0.3g/(kg · d) 计算总量分 3 次肌注。重症病人,首次肌注剂量为全日量的 1/2 即 10g,连用 5 ~ 7 天/疗程血液净化(血液灌流、血液透析):考虑用于重度中毒病人
溴鼠隆	<ol style="list-style-type: none">立即清水洗胃,催吐,导泻胃管内注入活性炭 50 ~ 100g 吸附毒物胃管内注入 20% ~ 30% 硫酸镁导泻	<ol style="list-style-type: none">特效对抗剂:根据疗效反应调整剂量<ol style="list-style-type: none">PT 显著延长者:维生素 K₁ 5 ~ 10mg 肌注(成人或 >12 岁儿童);1 ~ 5mg 肌注(<12 岁儿童)出血病人:初始剂量维生素 K₁ 10 ~ 20mg(成人或 >12 岁儿童),5mg(<12 岁儿童),稀释后缓慢静脉注射,根据治疗反应重复剂量,或静滴维持严重出血病人同时输新鲜冷冻血浆 300 ~ 400ml
磷化锌	<ol style="list-style-type: none">皮肤接触中毒:应更换衣服,清洗皮肤吸入中毒:应立即转移病人,置于空气新鲜处口服中毒:应考虑洗胃、导泻<ol style="list-style-type: none">洗胃前:应考虑控制抽搐和气道保护洗胃:反复洗至无磷臭味、澄清液止。不常规推荐用 0.2% 硫酸铜溶液或 1:5000 高锰酸钾溶液洗胃导泻:洗胃后立即导泻,用硫酸钠 20 ~ 30g 或液体石蜡 100ml 口服导泻。禁用硫酸镁、蓖麻油及其他油类对症支持治疗	目前尚无磷化锌中毒特效治疗手段,临床上主要以支持治疗和对症治疗为主



四、氨基甲酸酯类杀虫剂中毒

氨基甲酸酯类杀虫剂中毒(carbamate insecticide poisoning)又称氨基甲酸酯类农药中毒,是指机体经皮肤接触、吸入或经口摄入氨基甲酸酯类杀虫剂后,导致体内 AChE 活性被抑制,而引起以毒蕈碱样、烟碱样和中枢神经系统症状为特征的临床中毒表现。氨基甲酸酯类杀虫剂主要有氨基甲酸酯类(如西维因)、苯基氨基甲酸酯类(如叶蝉散)、杂环二甲基氨基甲酸酯类(如异索威)、杂环甲基氨基甲酸酯类(如呋喃丹)、氨基甲酸肟酯类(如涕灭威)等品种,因其对昆虫选择性强、作用迅速、残毒低等特点,目前广泛应用于农业生产。

【病因】

生产性中毒主要发生在加工生产、成品包装和使用过程,生活中中毒主要为故意摄入或误服,其他潜在原因有食用被污染的水果、面粉或食用油,以及穿着被污染的衣物。自服或误服中毒者病情较重。

【毒物的吸收和代谢】

多数氨基甲酸酯类杀虫剂可经消化道、呼吸道侵入机体,也可经皮肤黏膜缓慢吸收。吸收后分布于肝、肾、脂肪和肌肉中,其他组织中的含量甚低。在肝进行代谢,一部分经水解、氧化或与葡萄糖醛酸结合而解毒,一部分以原形或其代谢产物迅速由肾排泄,24 小时可排出 90% 以上。

【发病机制】

氨基甲酸酯类杀虫药的立体结构式与乙酰胆碱(ACh)相似,可与 AChE 阴离子部位和酯解部位结合,形成可逆性的复合物,即氨基甲酰化,使其失去水解 ACh 的活力,引起 ACh 蓄积,刺激胆碱能神经兴奋,产生相应的临床表现。与有机磷不同的是,氨基甲酸酯类是短效胆碱酯酶抑制剂,会在 48 小时内从胆碱酯酶的作用部位上自发水解。氨基甲酸酯类中毒的持续时间往往短于同等剂量有机磷造成的中毒,但这两类化学物质引起的死亡率相近。

【临床表现】

生产性中毒主要通过呼吸道和皮肤吸收,中毒后 2~6 小时发病;口服中毒发病较快,可在 10~30 分钟内出现中毒症状。

临床表现与有机磷农药中毒相似,主要为 ACh 蓄积相关的毒蕈碱样、烟碱样和中枢神经系统症状。病人主要临床表现有:头晕、乏力、视物模糊、恶心、呕吐、腹痛、流涎、多汗、尿失禁、食欲减退和瞳孔缩小等;重症者可出现肌纤维颤动、肌无力、瘫痪、血压下降、意识障碍、抽搐、肺水肿、脑水肿、心肌损害等。另外氨基甲酸酯类中毒病人亦可并发急性胰腺炎,极少数也可发生中间综合征。

多数氨基甲酸酯类杀虫剂较难通过血脑屏障,因此其中枢神经系统中毒症状通常较有机磷农药中毒时相对要轻。

【诊断】

根据接触史、临床表现和血 AChE 活性降低,诊断并不困难。需要注意的是氨基甲酸酯类杀虫剂中毒导致 ChE 活性抑制是可逆的,酶活性通常在 15 分钟降至最低水平,30~40 分钟后可恢复到 50%~60%,60~120 分钟后血 AChE 活力基本恢复正常,因此血 AChE 活性测定在氨基甲酸酯类杀虫剂中毒时应用受限。对诊断困难病例,可考虑测定血、尿、胃灌洗液中的毒物及其代谢产物。另外,若不确定病人是否摄入了氨基甲酸酯类,可尝试性给予阿托品,成人为 1mg,儿童为 0.01~0.02mg/kg,若阿托品激发后未见抗胆碱能效应的症状和体征,则强烈支持 AChE 抑制剂中毒。

【鉴别诊断】

本病需要与有机磷农药中毒、毒蘑菇(毒蝇鹅膏菌)中毒相鉴别。需要警惕的是,急性下壁心肌梗死时可产生过度迷走反应,出现类似胆碱酯酶抑制时的临床表现,心电图(ECG)和心肌损伤标志物的测定有助于鉴别诊断。



【治疗】

1. 清除毒物 对于经皮吸收的中毒病人,应完全脱去污染衣物,充分冲洗接触区域。口服中毒在1小时内就诊者可以用温水或1%~2%碳酸氢钠溶液洗胃,并建议给予活性炭吸附治疗,标准剂量为1g/kg,最大剂量50g,对于摄入1小时后才就诊的病人,因研究未发现益处,不予活性炭。洗胃和活性炭应用应警惕误吸风险,须在气管插管保护气道和应用阿托品后进行。施救人员应注意自身和周围他人的防护。

2. 阿托品 应用足量的阿托品是氨基甲酸酯类杀虫剂中毒的重要治疗措施。对于中至重度胆碱能中毒的病人,阿托品起始剂量成人2~5mg,儿童0.05mg/kg 静脉注射,如果无效,应每3~5分钟重复给药一次,每次剂量加倍,直至肺部的毒蕈碱症状和体征缓解。

胆碱酯酶复能药对氨基甲酸酯类杀虫剂引起的AChE抑制无复活作用,且存在一定的不良反应,故在明确诊断氨基甲酸酯类杀虫剂中毒病人中禁用胆碱酯酶复能药。

(于学忠)

第三节 急性毒品中毒

【概述】

毒品(narcotics)是指国家规定管制能使人成瘾的麻醉(镇痛)药(narcotic analgesics)和精神药(psychotropic drugs),其具有药物依赖(drug dependence)、危害和非法性。毒品是一个相对概念,用作治疗目的即为药品,滥用(abuse或misuse)即为毒品。我国毒品不包括烟草和酒类中成瘾物质。短时间内滥用、误用或故意使用大量毒品超过耐受量产生相应临床表现时称为急性毒品中毒(acute narcotics poisoning)。急性毒品中毒者常死于呼吸或循环衰竭,有时发生意外死亡。全球有200多个国家和地区存在毒品滥用。2015年,世界吸毒人口约2.5亿人,吸食的主要有大麻、苯丙胺类、海洛因、可卡因和氯胺酮等。急性毒品中毒病人多见于吸毒者,截至2017年底,我国现有吸毒人数为234.5万,具有低龄化和人群多样化特征,吸食的毒品主要为海洛因和苯丙胺类毒品,其中滥用海洛因占41.8%,57.1%滥用合成毒品。

吸毒除损害身体健康外,还给公共卫生、社会、经济和政治带来严重危害。第一次国际禁毒会议于1909年在上海召开,13个国家代表参加,讨论阿片国际管制问题,并通过麻醉品管制的“四项原则”,该原则被吸收到国际禁毒公约中。目前毒品中毒已成为许多国家继心、脑血管疾病和恶性肿瘤后的重要致死原因。为号召全球人民共同抵御毒品危害,联合国把每年6月26日确定为“国际禁毒日(International Day Against Drug Abuse and Illicit Trafficking)”。为保证人民身体健康和社会安定,我国政府对制毒、贩毒和吸毒行为加大了打击力度。

【毒品分类】

我国将毒品分为麻醉(镇痛)药和精神药两类。本文重点介绍常见毒品。

(一) 麻醉(镇痛)药

1. 阿片类 阿片(鸦片,opium)是由未成熟的罂粟蒴果浆汁风干获取的干燥物,具有强烈镇痛、止咳、止泻、麻醉、镇静和催眠等作用。阿片含有20余种生物碱(如吗啡、可待因、蒂巴因和罂粟碱等),其中蒂巴因与吗啡和可待因作用相反,改变其化学结构后能形成具有强大镇痛作用的埃托啡。罂粟碱不作用于体内阿片受体。阿片类镇痛药(opioid analgesics)包括天然阿片制剂(natural opiates)、半合成阿片制剂(表9-2-8)和人工合成阿片制剂(表9-2-9),能作用于体内阿片受体,产生镇痛作用。

2. 可卡因类 包括可卡因、古柯叶和古柯膏等。可卡因(化学名苯甲酰甲基芽子碱,benzoylecgonine)为古柯叶中提取的古柯碱。



表 9-2-8 天然、半合成阿片制剂

天然阿片制剂	氢可酮(hydrocodone)
吗啡(morphine)	二氢可待因(dihydrocodeine)
可待因(codeine)	氢吗啡酮(hydromorphone)
蒂巴因(thebaine)	羟吗啡酮(oxymorphone)
半合成阿片制剂	丁丙诺啡(buprenorphine)
海洛因[heroin]	埃托啡(etorphine)
羟考酮(oxycodone)	烟酰吗啡(nicomorphone)

表 9-2-9 人工合成阿片制剂

美沙酮(methadone)	非那左辛(phenazocine)
哌替啶(pethidine)	曲马多(tramadol)
芬太尼(fentanyl)	洛哌丁胺(loperamide)
阿芬太尼(alfentanil)	罗通定(rotundine)
舒芬太尼(sufentanil)	布桂嗪(bucinnazine)
雷米芬太尼(remifentanil)	二氢埃托啡(dihydroetorphine)
卡芬太尼(carfentanil)	阿法罗定(alphaprodine)
喷他佐辛(pentazocine)	

3. 大麻类(cannabis) 滥用最多的是印度大麻,主要含有的精神活性物质依次为 Δ^9 -四氢大麻酚(delta-9-tetrahydrocannabinol, Δ^9 -THC)、大麻二酚、大麻酚及其相应的酸。大麻类包括大麻叶、大麻树脂和大麻油等。

(二) 精神药

1. 中枢抑制药 镇静催眠药(Sedative hypnotic drugs)和抗焦虑药(antianxiety drugs)中毒详见本章第五节。

2. 中枢兴奋药(central stimulants) 滥用的有苯丙胺(amphetamine, AA)及其衍生物,如甲基苯丙胺(methamphetamine, MA, 俗称冰毒)、3,4-亚甲二氧基苯丙胺(3,4-methylene-dioxyamphetamine, MDA)和3,4-亚甲二氧基甲基苯丙胺(3,4-methylene-dioxy methamphetamine, MDMA, 俗称摇头丸)等。

3. 致幻药(hallucinogens) 包括麦角二乙胺(lysergide)、苯环己哌啶(phenylcyclohexidine, PCP)、西洛西宾和麦司卡林等。氯胺酮(ketamine)俗称K粉,是PCP衍生物,属于一类精神药品。

【中毒原因】

绝大多数毒品中毒为滥用引起。滥用方式包括口服、吸入(如鼻吸、烟吸或烫吸)、注射(如皮下、肌内、静脉或动脉)或黏膜摩擦(如口腔、鼻腔或直肠)。有时误食、误用或故意大量使用。毒品中毒也包括治疗用药过量或频繁用药超过人体耐受所致。使用毒品者伴以下情况时易发生中毒:①严重肝、肾疾病;②严重肺部疾病;③胃排空延迟;④严重甲状腺或肾上腺皮质功能减退;⑤阿片类与酒精或镇静催眠药同时服用时;⑥体质衰弱老年人。滥用中毒绝大多数为青少年。

【中毒机制】

(一) 麻醉药

1. 阿片类药 阿片类药入体途径不同,其毒性作用起始时间也不同。口服1~2小时、鼻腔黏膜吸入10~15分钟、静注10分钟、肌注30分钟或皮下注射约90分钟发生作用。阿片类药作用时间取决于肝脏代谢速度,约90%以无活性代谢物经尿排出,小部分以原形经尿及胆汁、胃液随粪便排出。一次用药后,24小时绝大部分排出体外,48小时后尿中几乎测不出。脂溶性阿片类药(如吗啡、海洛因、丙氧芬、芬太尼和丁丙诺啡)入血液后很快分布于体内组织,包括胎盘组织,贮存于脂肪组织,多次给药可延长作用时间。在体内,吗啡在肝脏与葡萄糖醛酸结合或脱甲基形成去甲基吗啡;海洛因与阿

片受体亲和力低,较吗啡亲脂性大,易透过血脑屏障,血中半衰期3~9分钟,经体内酯酶水解成6-单乙酰吗啡,45分钟代谢为吗啡在脑内起作用;去甲哌替啶为哌替啶活性代谢产物,神经毒性强,易致抽搐。

体内阿片受体(opioid receptor)主要有 μ (μ_1 、 μ_2)、 κ 和 δ 三类,集中在痛觉传导通路及相关区域(导水管周围灰质、蓝斑、边缘系统和缝大核)。此外,还分布于感觉神经末梢、肥大细胞和胃肠道。阿片类受体的遗传变异能解释个体间对内源或外源性阿片类物质(opioids)反应的某些差异。阿片受体介导阿片类药的药理效应。成年人与儿童体内阿片受体数目相似。阿片类药分为阿片受体激动药(agonists)和部分激动药(agonists/antagonists)。激动药主要激动 μ 受体,包括吗啡、哌替啶、美沙酮、芬太尼和可待因等;部分激动药主要激动 κ 受体,对 μ 受体有不同程度拮抗作用,此类药有喷他佐辛、丁丙诺啡和布托啡诺等。进入体内的阿片类药通过激活中枢神经系统内阿片受体起作用,产生镇痛、镇静、抑制呼吸、致幻或欣快等作用。长期应用者易产生药物依赖性。阿片依赖性戒断综合征可能具有共同发病机制,主要是摄入的阿片类药与阿片受体结合,使内源性阿片样物质(内啡肽)生成受抑制,停用阿片类药后,内啡肽不能很快生成补充,即会出现戒断现象。

通常成年人干阿片的口服致死量为2~5g;吗啡肌注急性中毒量为60mg,致死量为250~300mg。首次应用者,口服120mg阿片或肌注吗啡30mg以上即可中毒,药物依赖者24小时静注硫酸吗啡5g也可不出现中毒;可待因中毒剂量200mg,致死量800mg;海洛因中毒量为50~100mg,致死量为750~1200mg;哌替啶致死剂量为1.0g。

2. 可卡因 是一种脂溶性物质,为古老的局麻药,有很强的中枢兴奋作用。通过黏膜吸收后迅速进入血液循环,容易透过血脑屏障,有中枢兴奋和拟交感神经作用,通过使脑内5-羟色胺(5-HT)和多巴胺转运体失活产生作用。滥用者常有很强的精神依赖性,反复大量应用还会产生生理依赖性,断药后可出现戒断症状,但成瘾性较吗啡和海洛因小。急性中毒剂量个体差异较大,中毒剂量为20mg,致死量为1200mg。有时给予70kg重的成年人纯可卡因70mg即可立刻死亡。急性可卡因中毒引起多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素和5-HT释放,这些神经递质作用于不同受体亚型而产生多种效应,其中肾上腺素和去甲肾上腺素能分别引起心率增快、心肌收缩力增加和血压升高。可卡因对心肌细胞 Na^+ 通道的阻滞作用类似于IA类抗心律失常药,急性中毒时偶见心脏传导异常。大剂量中毒时抑制呼吸中枢,静脉注射中毒可使心脏停搏。

3. 大麻 作用机制尚不清楚,急性中毒时与酒精作用相似,产生神经、精神、呼吸和循环系统损害。长期应用产生精神依赖性,而非生理依赖性。

(二) 精神药

1. 苯丙胺类 AA是一种非儿茶酚胺的拟交感神经胺,分子量低,吸收后易透过血脑屏障。主要作用机制是促进脑内儿茶酚胺递质(多巴胺和去甲肾上腺素)释放,减少抑制性神经递质5-HT的含量,产生神经兴奋和欣快感。急性中毒剂量个体差异很大。健康成年人口服致死量为20~25mg/kg。MA毒性是AA的2倍,静注10mg数分钟可出现急性中毒,有时2mg即可中毒;吸毒者静注30~50mg、耐药者静注1000mg以上才能发生中毒。

2. 氯胺酮 为新的非巴比妥类静脉麻醉药,静脉给药后首先进入脑组织发挥麻醉作用,绝大部分在肝内代谢转化为去甲氯胺酮,然后进一步代谢为具有活性的脱氢去甲氯胺酮。此外,在肝内尚可与葡萄糖醛酸结合。进入体内的氯胺酮小量原形和绝大部分代谢物通过肾脏排泄。氯胺酮为中枢兴奋性氨基酸递质甲基-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体特异性阻断药,选择性阻断痛觉冲动向丘脑-新皮质传导,产生镇痛作用,对脑干和边缘系统有兴奋作用,能使意识与感觉分离。对交感神经有兴奋作用,快速大剂量给予时抑制呼吸;尚有拮抗 μ 受体和激动 κ 受体作用。

【诊断】

通常根据滥用相关毒品史、临床表现、实验室检查及解毒药试验诊断,同时吸食几种毒品中毒者诊断较为困难。



(一) 用药或吸食史

麻醉类药治疗中毒者病史较清楚。滥用中毒者不易询问出病史,经查体可发现应用毒品的痕迹,如经口鼻烫吸者可见鼻中隔溃疡或穿孔,静脉注射者,皮肤可见注射痕迹。

精神药品滥用常见于经常出入特殊社交和娱乐场所的青年人。

(二) 急性中毒临床表现

1. 麻醉药

(1) 阿片类中毒:常出现昏迷、呼吸抑制和瞳孔缩小(miosis)“三联征”。吗啡中毒时“三联征”典型,并伴发绀和血压降低;海洛因中毒尚可出现非心源性肺水肿;哌替啶中毒时可出现抽搐、惊厥或谵妄、心动过速及瞳孔扩大;芬太尼中毒常引起胸壁肌强直;美沙酮中毒出现失明及下肢瘫痪。急性阿片类中毒者,大多数12小时内死于呼吸衰竭,存活48小时以上者预后较好。此外,阿片类中毒昏迷者尚可出现横纹肌溶解、肌红蛋白尿、肾衰竭及腔隙综合征(compartment syndrome)。

(2) 可卡因中毒:我国滥用者很少。急性重症中毒时,表现为奇痒难忍、肢体震颤、肌肉抽搐、癫痫大发作,体温和血压升高、瞳孔扩大、心率增快、呼吸急促和反射亢进等。

(3) 大麻中毒:一次大量吸食会引起急性中毒,表现为精神和行为异常,如高热性谵妄、惊恐、躁动不安、意识障碍或昏迷。有的出现短暂抑郁状态,悲观绝望,有自杀念头。检查可发现球结膜充血、心率增快和血压升高等。

2. 精神药

(1) 苯丙胺类中毒:表现为精神兴奋、动作多、焦虑、紧张、幻觉和神志混乱等;严重者出汗、颜面潮红、瞳孔扩大、血压升高、心动过速或室性心律失常、呼吸增强,高热、震颤、肌肉抽搐、惊厥或昏迷,也可发生高血压伴颅内出血,常见死亡原因为DIC、循环或肝肾衰竭。

(2) 氯胺酮中毒:表现为神经精神症状,如精神错乱、语言含糊不清、幻觉,高热及谵妄、肌颤和木僵等。

(三) 实验室检查

1. 毒物检测 口服中毒时,留取胃内容物、呕吐物或尿液、血液进行毒物定性检查,有条件时测定血药浓度协助诊断。

(1) 尿液检查:怀疑海洛因中毒时,可在4小时后留尿检查毒物。应用高效液相色谱法可检测尿液AA及代谢产物。尿液检出氯胺酮及其代谢产物也可协助诊断。

(2) 血液检测

1) 吗啡:治疗血药浓度为0.01~0.07mg/L,中毒血药浓度为0.1~1.0mg/L,致死的血药浓度>4.0mg/L。

2) 美沙酮:治疗血药浓度为0.48~0.85mg/L,中毒血药浓度为2.0mg/L,致死血药浓度为74.0mg/L。

3) 苯丙胺:中毒血药浓度为0.5mg/L,致死血药浓度>2.0mg/L。

2. 其他检查

(1) 动脉血气分析:严重麻醉药类中毒者表现低氧血症和呼吸性酸中毒。

(2) 血液生化检查:血糖、电解质和肝肾功能检查。

(四) 鉴别诊断

阿片类镇痛药中毒病人出现谵妄时,可能同时使用其他精神药物或合并脑疾病所致。瞳孔缩小病人应鉴别有无镇静催眠药、吩噻嗪、OPI、可乐定中毒或脑桥出血。海洛因常掺杂其他药(如奎宁、咖啡因或地西洋等),中毒表现不典型时,应考虑到掺杂物的影响。阿片类物质戒断综合征病人无认知改变,出现认知改变者,应寻找其他可能原因。

(五) 诊断性治疗

如怀疑某种毒品中毒时,给予相应解毒药后观察疗效有助于诊断。如怀疑吗啡中毒,静脉给予纳

洛酮后可迅速缓解。

【治疗】

(一) 复苏支持治疗

毒品中毒合并呼吸循环衰竭时,首先应进行复苏治疗。

1. 呼吸支持 呼吸衰竭者应采取以下措施:①保持呼吸道通畅,必要时行气管内插管或气管造口。②应用中枢兴奋药安纳咖(苯甲酸钠咖啡因)、尼可刹米。禁用土的宁或印防己毒素,因其能协同吗啡引起或加重惊厥。③机械通气,应用呼气末正压(PEEP)能有效纠正海洛因或美沙酮中毒的非心源性肺水肿。禁用氨茶碱。

2. 循环支持 血压降低者,取头低足高位,静脉输液,必要时应用血管升压药。丙氧芬诱发的心律失常避免用ⅠA类抗心律失常药。可卡因中毒引起的室性心律失常应用拉贝洛尔或苯妥英钠治疗。

3. 纠正代谢紊乱 伴有低血糖、酸中毒和电解质平衡失常者应给予相应处理。

(二) 清除毒物

1. 催吐 神志清楚者禁用阿扑吗啡催吐,以防加重毒性。

2. 洗胃 摄入致命剂量毒品时,1小时内洗胃,先用0.02%~0.05%高锰酸钾溶液洗胃,后用50%硫酸镁导泻。

3. 活性炭吸附 应用活性炭混悬液吸附未吸收的毒物。丙氧芬过量或中毒时,由于存在肠肝循环(enterohepatic circulation),多次活性炭疗效较好。

(三) 解毒药

1. 纳洛酮(naloxone) 可静脉、肌肉、皮下注射或气管内给药。阿片中毒者,静注2mg。阿片依赖中毒者3~10分钟重复,非依赖性中毒者2~3分钟重复应用,总剂量达15~20mg仍无效时,应注意合并非阿片类毒品(如巴比妥等)中毒、头部外伤、其他中枢神经系统疾病或严重脑缺氧。长半衰期阿片类(如美沙酮)或强效阿片类(如芬太尼)中毒时,需静脉输注纳洛酮。纳洛酮对吗啡的拮抗作用是烯丙吗啡的30倍。1mg纳洛酮能对抗静脉25mg海洛因的作用。

纳洛酮对芬太尼中毒肌肉强直有效,但不能拮抗哌替啶中毒引起的癫痫发作和惊厥,对海洛因、美沙酮中毒的非心源性肺水肿无效。

2. 纳美芬(nalmefene) 治疗吗啡中毒优于纳洛酮。静注0.1~0.5mg,2~3分钟渐增剂量,最大剂量每次1.6mg。

3. 烯丙吗啡(nalorphine, 纳洛芬) 化学结构与吗啡相似,对吗啡有直接拮抗作用。用于吗啡及其衍生物或其他镇痛药急性中毒的治疗。5~10mg,肌注或静注,必要时每20分钟重复,总量不超过40mg。

4. 左洛啡烷(levallorphan, 烯丙左吗喃) 为阿片拮抗药,能逆转阿片中毒引起的呼吸抑制。对于非阿片类中枢抑制药(如乙醇等)中毒的呼吸抑制非但不能逆转,反而加重病情。首次1~2mg静脉注射,继而5~15分钟注射0.5mg,连用1~2次。

5. 纳曲酮(naltrexone) 与纳洛酮结构相似,与阿片受体亲和力强,与 μ 受体亲和力是纳洛酮的3.6倍,作用强度是纳洛酮的2倍、烯丙吗啡的17倍。口服吸收迅速,半衰期4~10小时,作用持续24小时,主要代谢物 and 原形由肾脏排除。试用于阿片类药中毒的解毒和预防复吸。推荐用量50mg/d。

(四) 对症治疗措施

1. 高热 应用物理降温,如酒精擦浴、冰袋或冰帽等。

2. 惊厥 精神类毒品中毒惊厥者可应用硫喷妥钠或地西泮。

3. 胸壁肌肉强直 应用肌肉松弛药。

4. 严重营养不良者 应给予营养支持治疗。



【预防】

1. 加强对麻醉镇痛药和精神药品的管理,专人负责保管。
2. 严格掌握适应证、用药剂量和时间,避免滥用和误用。
3. 肝、肾或肺功能障碍病人应避免使用,危重症或年老体弱者应用时减量。
4. 用作治疗药时,勿与有呼吸抑制作用的药物合用。
5. 纳洛酮治疗有效的阿片类物质中毒病人应留院观察,以防止其作用消退后再次出现阿片类毒性。

(柴艳芬)

第四节 急性乙醇中毒

乙醇(ethanol)别名酒精,是无色、易燃、易挥发的液体,具有醇香气味,能与水和大多数有机溶剂混溶。一次饮入过量酒精或酒类饮料引起兴奋继而抑制的状态称为急性乙醇中毒(acute ethanol poisoning)或称急性酒精中毒(acute alcohol poisoning)。

【病因】

工业上乙醇是重要的溶剂。酒是含乙醇的饮品,谷类或水果发酵制成的酒含乙醇浓度较低,常以容量浓度(L/L)计,啤酒为3%~5%,黄酒12%~15%,葡萄酒10%~25%;蒸馏形成烈性酒,如白酒、白兰地、威士忌等含乙醇40%~60%。酒是人们经常食用的饮料,大量饮用含乙醇高的烈性酒易引起中毒。

【发病机制】

(一) 乙醇代谢

乙醇($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)是一种水溶性醇,可快速通过细胞膜,通过胃肠系统吸收,主要是胃(70%)和十二指肠(25%),少量在其余小肠吸收。当胃中无内容物时,血液乙醇水平在摄入后30~90分钟达到峰值。乙醇由肾和肺排出至多占总量的10%,90%在肝内代谢、分解。乙醇先在肝内由醇脱氢酶氧化为乙醛,乙醛经醛脱氢酶氧化为乙酸,乙酸转化为乙酰辅酶A进入三羧酸循环,最后代谢为 CO_2 和 H_2O 。乙醇的代谢是限速反应。乙醇清除率为 $2.2\text{mmol}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ [$100\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$],成人每小时可清除乙醇7g(100%乙醇9ml)。血中乙醇浓度下降速度约 $0.43\text{mmol}/\text{h}$ [$20\text{mg}/(\text{dl}\cdot\text{h})$]。虽然对血中乙醇浓度升高程度的耐受性个体差异较大,但血液乙醇致死浓度并无差异,大多数成人致死量为一次饮酒相当于纯酒精250~500ml。

(二) 中毒机制

1. 急性毒害作用

(1) 中枢神经系统抑制作用:乙醇具有脂溶性,可迅速透过大脑神经细胞膜,并作用于膜上的某些酶而影响细胞功能。乙醇对中枢神经系统的抑制作用,随着剂量的增加,由大脑皮质向下,通过边缘系统、小脑、网状结构到延髓。小剂量出现兴奋作用,这是由于乙醇作用于大脑细胞突触后膜苯二氮草-GABA受体,从而抑制GABA对脑的抑制作用。血中乙醇浓度增高,作用于小脑,引起共济失调;作用于网状结构,引起昏睡和昏迷。极高浓度乙醇抑制延髓中枢,引起呼吸或循环衰竭。

(2) 代谢异常:乙醇在肝细胞内代谢生成大量还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH),使之与氧化型的比值(NADH/NAD)增高,甚至可高达正常的2~3倍。相继发生乳酸增高、酮体蓄积导致的代谢性酸中毒以及糖异生受阻所致低血糖。

2. 耐受性、依赖性和戒断综合征

(1) 耐受性:饮酒后产生轻松、兴奋的欣快感。继续饮酒后产生耐受性,需要增加饮酒量才能达到原有的效果。

(2) 依赖性:为了获得饮酒后特殊快感,渴望饮酒,这是精神依赖性。生理依赖性是指机体对乙



醇产生的适应性改变,一旦停用则产生难以忍受的不适感。

(3) 戒断综合征:长期饮酒后已形成身体依赖,一旦停止饮酒或减少饮酒量,可出现与酒精中毒相反的症状。机制可能是戒酒使酒精抑制 GABA 的作用明显减弱,同时血浆中去甲肾上腺素浓度升高,出现交感神经兴奋症状如多汗、战栗等。

3. 长期酗酒的危害

(1) 营养缺乏:酒饮料中每克乙醇供给 29.3kJ(7kcal)热量,但不含维生素、矿物质和氨基酸等必需营养成分,因而酒是高热量而无营养成分的饮料。长期大量饮酒时进食减少,可造成明显的营养缺乏。缺乏维生素 B₁ 可引起 Wernicke-Korsakoff 综合征、周围神经麻痹。叶酸缺乏可引起巨幼细胞贫血。长期饮酒饥饿时,应补充糖和多种维生素。

(2) 毒性作用:乙醇对黏膜和腺体分泌有刺激作用,可引起食管炎、胃炎、胰腺炎。乙醇在体内代谢过程中产生自由基,可引起细胞膜脂质过氧化,造成肝细胞坏死,肝功能异常。

【临床表现】

(一) 急性中毒

一次大量饮酒中毒可引起中枢神经系统抑制,症状与饮酒量和血乙醇浓度以及个人耐受性有关,临床上分为 3 期。

1. 兴奋期 血乙醇浓度达到 11mmol/L(50mg/dl) 即感头痛、欣快、兴奋。血乙醇浓度超过 16mmol/L(75mg/dl),健谈、饶舌、情绪不稳定、自负、易激怒,可有粗鲁行为或攻击行动,也可能沉默、孤僻。浓度达到 22mmol/L(100mg/dl)时,驾车易发生车祸。

注:按照国家标准《车辆驾驶人员血液、呼气酒精含量阈值与检验》(GB19522—2004),车辆驾驶人员血液中的酒精含量大于或等于 20mg/100ml,小于 80mg/100ml 的驾驶行为即为饮酒驾车(drinking drive);车辆驾驶人员血液中的酒精含量大于 80mg/100ml 的驾驶行为即为醉酒驾车(drunk drive)。

2. 共济失调期 血乙醇浓度达到 33mmol/L(150mg/dl),肌肉运动不协调,行动笨拙,言语含糊不清,眼球震颤,视物模糊,复视,步态不稳,出现明显共济失调。浓度达到 43mmol/L(200mg/dl),出现恶心、呕吐、困倦。

3. 昏迷期 血乙醇浓度升至 54mmol/L(250mg/dl),病人进入昏迷期,表现为昏睡、瞳孔散大、体温降低。血乙醇超过 87mmol/L(400mg/dl)时病人陷入深昏迷,心率快、血压下降,呼吸慢而有鼾音,可出现呼吸、循环麻痹而危及生命。

此外,重症病人可并发意外损伤,酸碱平衡失衡,水、电解质紊乱,低血糖症,肺炎,急性肌病,甚至出现急性肾衰竭。

(二) 戒断综合征

长期酗酒者在突然停止饮酒或减少酒量后,可发生下列 4 种类型戒断反应:

1. 单纯性戒断反应 在减少饮酒后 6~24 小时发病。出现震颤、焦虑不安、兴奋、失眠、心动过速、血压升高、大量出汗、恶心、呕吐。多在 2~5 天缓解自愈。

2. 酒精性幻觉反应 病人意识清晰,定向力完整。以幻听为主,也可见幻视、错觉及视物变形。多为被害妄想,一般可持续 3~4 周后缓解。

3. 戒断性惊厥反应 往往与单纯性戒断反应同时发生,也可在其后发生癫痫大发作。多数只发作 1~2 次,每次数分钟。也可数日内多次发作。

4. 震颤谵妄反应 在停止饮酒 24~72 小时后,也可在 7~10 小时后发生。病人精神错乱,全身肌肉出现粗大震颤。谵妄是在意识模糊的情况下出现生动、恐惧的幻视,可有大量出汗、心动过速、血压升高等交感神经兴奋的表现。

【实验室检查】

1. 血清乙醇浓度 急性酒精中毒时呼出气中乙醇浓度与血清乙醇浓度相当。

2. 动脉血气分析 急性酒精中毒时可见轻度代谢性酸中毒。



3. 血清电解质浓度 急慢性酒精中毒时均可见低血钾、低血镁和低血钙。

4. 血糖浓度 急性酒精中毒时可见低血糖症。

5. 肝功能检查 慢性酒精中毒性肝病时可有明显肝功能异常。

6. 心电图检查 酒精中毒性心肌病可见心律失常和心肌损害。

【诊断与鉴别诊断】

饮酒史结合临床表现,如急性酒精中毒的中枢神经抑制症状,呼气酒味;戒断综合征的精神症状和癫痫发作;慢性酒精中毒的营养不良和中毒性脑病等表现;血清或呼出气中乙醇浓度测定可以作出诊断。本病需与引起意识障碍的其他疾病相鉴别,如镇静催眠药中毒、一氧化碳中毒、脑血管意外、糖尿病昏迷、颅脑外伤等。

【治疗】

1. 急性中毒

(1) 轻症病人无需治疗,兴奋躁动的病人必要时加以约束。

(2) 共济失调病人应休息,做好安全防护,以免发生意外损伤。

(3) 昏迷病人应注意是否同时服用其他药物。重点是维持重要器官的功能:①维持气道通畅,供氧充足,必要时人工呼吸、气管插管;②维持循环功能,注意血压、脉搏,静脉输入5%葡萄糖盐水溶液;③心电监测心律失常和心肌损害;④保暖,维持正常体温;⑤维持水、电解质、酸碱平衡,血镁低时补镁。治疗 Wernicke 脑病,可肌注维生素 B₁ 100mg。

(4) 强迫利尿对急性乙醇中毒无效。严重急性中毒时可用血液透析促使体内乙醇排出。透析指征有:血乙醇含量>108mmol/L(500mg/dl),伴酸中毒或同时服用甲醇或其他可疑药物时。

(5) 低血糖是急性乙醇中毒最严重并发症之一,应密切监测血糖水平。急性意识障碍者可考虑静脉注射50%葡萄糖100ml,肌注维生素 B₁、维生素 B₆各100mg,以加速乙醇在体内氧化。对烦躁不安或过度兴奋者,可用小剂量地西泮,避免用吗啡、氯丙嗪、苯巴比妥类镇静药。

2. 戒断综合征 病人应安静休息,保证睡眠。加强营养,给予维生素 B₁、维生素 B₆。有低血糖时静脉注射葡萄糖。重症病人宜选用短效镇静药控制症状,而不致嗜睡和共济失调。常选用地西泮,根据病情每1~2小时口服地西泮5~10mg。病情严重者可静脉给药。症状稳定后,可给予维持镇静的剂量,每8~12小时服药一次。以后逐渐减量,一周内停药。有癫痫病史者可用苯妥英钠。有幻觉者可用氟哌啶醇。

3. 专科会诊 酗酒者应接受精神科医生治疗。

【预后】

急性酒精中毒多数预后良好。若有心、肺、肝、肾病变者,昏迷长达10小时以上,或血中乙醇浓度>87mmol/L(400mg/dl)者,预后较差。饮酒驾车或醉酒驾车者易发生车祸可招致死亡。长期饮酒可导致中毒性脑、周围神经、肝、心肌等病变以及营养不良,预后与疾病的类型和程度有关。早期发现、早期治疗可以好转。

【预防】

急性酒精中毒和其他酒精相关疾病是可预防性疾病,应积极响应世界卫生组织《减少有害使用酒精全球战略》(2010年)。

(于学忠)

第五节 镇静催眠药中毒

镇静催眠药是中枢神经系统抑制药,具有镇静、催眠作用,过大剂量可麻醉全身,包括延髓。一次大剂量服用可引起急性镇静催眠药中毒(acute sedative-hypnotic poisoning)。长期滥用催眠药可引起耐药性和依赖性而导致慢性中毒。突然停药或减量可引起戒断综合征。



【病因】

20 世纪 60 年代前常用的镇静催眠药是巴比妥类,随后由苯二氮草类药物取代。当前镇静催眠药主要分为:

(一) 苯二氮草类

1. 长效类(半衰期>30 小时) 氯氮草(chlordiazepoxide)、地西泮(diazepam)、氟西泮(flurazepam)。
2. 中效类(半衰期 6~30 小时) 阿普唑仑、奥沙西泮(oxazepam)、替马西泮。
3. 短效类(半衰期<6 小时) 三唑仑(triazolam)。

(二) 巴比妥类

1. 长效类(作用时间 6~8 小时) 巴比妥和苯巴比妥(鲁米那)。
2. 中效类(作用时间 3~6 小时) 戊巴比妥、异戊巴比妥、布他比妥。
3. 短效类(作用时间 2~3 小时) 司可巴比妥、硫喷妥钠。

(三) 非巴比妥非苯二氮草类(中效至短效)

水合氯醛、格鲁米特(glutethimide, 导眠能)、甲喹酮(methaqualone, 安眠酮)、甲丙氨酯(meprobamate, 眠尔通)。

(四) 吩噻嗪类(抗精神病药)

抗精神病药(antipsychotics)是指能治疗各类精神病及各种精神症状的药物,又称强安定剂或神经阻滞剂。按药物侧链结构不同可分为 3 类:①脂肪族:例如氯丙嗪(chlorpromazine);②哌啶类:如硫利达嗪(甲硫达嗪);③哌嗪类:如奋乃静、氟奋乃静和三氟拉嗪。

【发病机制】

(一) 药动学

镇静催眠药均具有脂溶性,其吸收、分布、蛋白结合、代谢、排出以及起效时间和作用时间都与药物的脂溶性有关。脂溶性强的药物易通过血脑屏障,作用于中枢神经系统,起效快,作用时间短,称为短效药。

(二) 中毒机制

1. 苯二氮草类 中枢神经抑制作用与增强 GABA 能神经的功能有关。在神经突触后膜表面有由苯二氮草类受体、GABA 受体和氯离子通道组成的大分子复合物。苯二氮草类与 GABA 受体结合后,可加强 GABA 与 GABA 受体结合的亲和力,使与 GABA 受体偶联的氯离子通道开放而增强 GABA 对突触后的抑制功能。除抑制中枢神经系统外,亦可抑制心血管系统,老年人对本类药物敏感性增高。

2. 巴比妥类 对 GABA 能神经有与苯二氮草类相似的作用,但由于两者在中枢神经系统的分布有所不同,作用也有所不同。苯二氮草类主要选择性作用于边缘系统,影响情绪和记忆力。巴比妥类分布广泛,通过抑制丙酮酸氧化酶系统从而抑制中枢神经系统,但主要作用于网状结构上行激活系统而引起意识障碍。巴比妥类对中枢神经系统的抑制有剂量-效应关系,随着剂量的增加,由镇静、催眠到麻醉,大剂量巴比妥类药物可抑制延髓呼吸中枢,导致呼吸衰竭,亦可抑制血管运动中枢,导致周围血管扩张出现休克。

3. 非巴比妥非苯二氮草类 该类镇静催眠药物对中枢神经系统的作用与巴比妥类相似。

4. 吩噻嗪类 主要作用于网状结构,能减轻焦虑紧张、幻觉妄想和病理性思维等精神症状。这类作用是药物抑制中枢神经系统多巴胺受体,减少邻苯二酚氨的生成所致。该类物质又能抑制脑干血管运动和呕吐反射,阻断 α 肾上腺素能受体,抗组胺及抗胆碱能等作用。

吩噻嗪类药物临床用途较广,其中氯丙嗪使用最广泛。本组药物口服后肠道吸收很不稳定,有抑制肠蠕动作用,在肠内常可滞留很长时间,吸收后分布于全身组织,以脑及肺组织含量最多,主要经肝代谢,大部分以葡萄糖醛酸盐或硫氧化物形式排泄。药物排泄时间较长,半衰期达 10~20 小时,



作用持续数天。

(三) 耐受性、依赖性和戒断综合征

各种镇静催眠药均可产生耐受性和依赖性,因而都可引起戒断综合征,发生机制尚未完全阐明。长期服用苯二氮草类使苯二氮草类受体减少,是发生耐受的原因之一。长期服用苯二氮草类突然停药时,发生苯二氮草类受体密度上调而出现戒断综合征。巴比妥类、非巴比妥类以及乙醇发生耐受性、依赖性和戒断综合征的情况更为严重。

【临床表现】

(一) 急性中毒

1. 巴比妥类药物中毒 一次服大剂量巴比妥类,引起中枢神经系统抑制,症状严重程度与剂量有关。

(1) 轻度中毒:嗜睡、情绪不稳定、注意力不集中、记忆力减退、共济失调、发音含糊不清、步态不稳和眼球震颤。

(2) 重度中毒:进行性中枢神经系统抑制,由嗜睡到深昏迷。呼吸抑制由呼吸浅而慢到呼吸停止。可出现低血压或休克、肌张力下降、腱反射消失、大疱样皮损等表现。长期昏迷病人可并发肺炎、肺水肿、脑水肿和肾衰竭。

2. 苯二氮草类药物中毒 中枢神经系统抑制较轻,主要症状是嗜睡、头晕、眩晕、乏力、言语含糊不清、意识模糊和共济失调。很少出现严重的症状如长时间深度昏迷和呼吸抑制等。如果出现,应考虑同时服用了其他镇静催眠药或酒等因素。

3. 非巴比妥非苯二氮草类中毒 其症状虽与巴比妥类中毒相似,但有其自身特点。

(1) 水合氯醛中毒:呼出气体有梨样气味,初期瞳孔缩小,后期扩大,可有心律失常、肺水肿、肝肾功能损伤和昏迷等。

(2) 格鲁米特中毒:意识障碍有周期性波动。循环系统抑制作用突出,出现低血压、休克等表现,有抗胆碱能神经症状,如瞳孔散大等。

(3) 甲喹酮中毒:可有明显的呼吸抑制,出现锥体束征(如肌阵挛、抽搐甚至癫痫发作等)。

(4) 甲丙氨酯中毒:与巴比妥类药物中毒相似,常有血压下降。

4. 吩噻嗪类药物中毒 最常见的为锥体外系反应,临床表现有以下3类:①震颤麻痹综合征;②静坐不能(akathisia);③急性肌张力障碍反应,例如斜颈、吞咽困难和牙关紧闭等。对氯丙嗪类药物有过敏的病人,即使是治疗剂量也有引起剥脱性皮炎、粒细胞缺乏症及胆汁淤积性肝炎而死亡者。一般认为当一次剂量达2~4g时,可有急性中毒反应。由于这类药物有明显抗胆碱能作用,病人常有心动过速、高温及肠蠕动减少;对 α 肾上腺素能受体的阻断作用导致血管扩张及血压降低。由于药物具有奎尼丁样膜稳定及心肌抑制作用,中毒病人有心律失常、心电图PR及Q-T间期延长,ST段和T波变化。一次过量也可有锥体外系症状,中毒后有昏迷和呼吸抑制;全身抽搐少见。

(二) 慢性中毒

长期滥用大量催眠药的病人可发生慢性中毒,除有轻度中毒症状外,常伴有精神症状,主要有以下3点:

1. 意识障碍和轻躁狂状态 出现一时性躁动不安或意识模糊状态。言语兴奋、欣快、易疲乏,伴有震颤、咬字不清和步态不稳等。

2. 智能障碍 记忆力、计算力和理解力均有明显下降,工作学习能力减退。

3. 人格变化 病人丧失进取心,对家庭和社会失去责任感。

(三) 戒断综合征

长期服用大剂量镇静催眠药病人,突然停药或迅速减少药量时,可发生戒断综合征。主要表现为自主神经兴奋性增高和轻中度神经精神异常。

1. 轻症 最后一次服药后1日内或数日内出现焦虑、易激动、失眠、头痛、厌食、无力和震颤。



2~3 日后达到高峰,可有恶心、呕吐和肌肉痉挛。

2. 重症 突然停药后 1~2 日出现痫性发作(部分病人也可在停药后 7~8 天出现),有时出现幻觉、妄想、定向力丧失、高热和谵妄,数日至 3 周内恢复,病人用药量多为治疗量 5 倍以上,时间超过 1 个月。用药量大、时间长而骤然停药者症状严重。

滥用巴比妥类者停药后发病较多、较早,且症状较重,出现癫痫样发作及轻躁狂状态者较多。滥用苯二氮草类者停药后发病较晚,原因可能与中间代谢产物排出较慢有关,症状较轻,以焦虑和失眠为主。

【实验室检查】

1. 血、尿及胃液药物浓度测定 对诊断有参考意义。血清苯二氮草类浓度对判断中毒严重程度有限,因其活性代谢物半衰期及个人药物排出速度不同。

2. 血液生化检查 如血糖、尿素氮、肌酐和电解质等。

3. 动脉血气分析

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断

1. 急性中毒 有服用大量镇静催眠药史,出现意识障碍和呼吸抑制及血压下降。胃液、血液、尿液中检出镇静催眠药或其代谢产物。

2. 慢性中毒 长期滥用大量催眠药,出现轻度共济失调和精神症状。

3. 戒断综合征 长期滥用镇静催眠药突然停药或急速减量后出现震颤、焦虑、失眠、谵妄、精神病性症状和癫痫样发作。

(二) 鉴别诊断

镇静催眠药中毒应与以下疾病相鉴别:

1. 急性中毒与其他意识障碍病因 了解有无原发性高血压、癫痫、糖尿病、肝病、肾病等既往史,以及一氧化碳、酒精、有机溶剂等毒物接触史。检查有无头部外伤、发热、脑膜刺激征、偏瘫、发绀等。结合必要的实验室检查可作出鉴别诊断。

2. 慢性中毒与躁郁症 慢性中毒轻躁狂状态病人易疲乏,出现震颤和步态不稳等,结合用药史可资鉴别。

3. 戒断综合征与神经精神病相鉴别 原发性癫痫者既往有癫痫发作史。精神分裂症、酒精中毒均可有震颤和谵妄,但前者有既往史,后者有酗酒史。

【治疗】

(一) 急性中毒的治疗

1. 维持昏迷病人重要器官功能

(1) 保持气道通畅:深昏迷病人应予气管插管保护气道,并保证氧供和有效的通气。

(2) 维持血压:急性中毒出现低血压多由于血管扩张所致,应输液补充血容量,如无效,可考虑给予适量多巴胺[$10 \sim 20 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 作为参考剂量]。

(3) 心脏监护:如出现心律失常,酌情给予抗心律失常药。

(4) 促进意识恢复:病因未明的急性意识障碍病人,可考虑给予葡萄糖、维生素 B_1 和纳洛酮。

2. 清除毒物

(1) 洗胃。

(2) 活性炭:对吸附各种镇静催眠药有效。巴比妥类中毒时可考虑使用多剂活性炭。

(3) 碱化尿液与利尿:用呋塞米和碱化尿液治疗,只对长效巴比妥类中毒有效,对吩噻嗪类中毒无效。

(4) 血液净化:血液透析、血液灌流可促进苯巴比妥和吩噻嗪类药物清除,危重病人可考虑应用,尤其是合并心力衰竭和肾衰竭、酸碱平衡和电解质异常、病情进行性恶化病人。苯巴比妥类药物蛋白



结合率高,推荐选择血液灌流。血液净化治疗对苯二氮草类中毒作用有限。

3. 特效解毒疗法 巴比妥类和吩噻嗪类药物中毒无特效解毒药。氟马西尼(flumazenil)是苯二氮草类拮抗剂,能通过竞争抑制苯二氮草类受体而阻断苯二氮草类药物的中枢神经系统作用。用法:0.2mg 静脉注射 30 秒钟,如无反应,再给 0.3mg,如仍然无反应,则每隔 1 分钟给予 0.5mg,最大剂量 3mg。此药禁用于已合用可致癫痫发作的药物,特别是三环类抗抑郁药的病人;不用于对苯二氮草类已有躯体性依赖和为控制癫痫而用苯二氮草类药物的病人,亦不用于颅内压升高者。

4. 对症治疗 多数镇静催眠类药物中毒以对症支持治疗为主,特别是吩噻嗪类药物中毒。吩噻嗪类药物中毒出现低血压时,应积极补充血容量,以维持血压。必要时可考虑去甲肾上腺素或盐酸去氧肾上腺素(新福林)等 α 受体激动剂。具有 β 受体激动作用的升压药物如肾上腺素、异丙肾上腺素及多巴胺,即使小剂量也应避免使用,否则可加重低血压(因周围 β 受体激动有血管扩张作用)。

5. 专科会诊 应请精神科专科医师会诊。

(二) 慢性中毒的治疗原则

1. 逐步缓慢减少药量,最终停用镇静催眠药。
2. 请精神科专科医师会诊,进行心理治疗。

(三) 戒断综合征

治疗原则是用足量镇静催眠药控制戒断症状,稳定后逐渐减少药量以至停药。具体方法是将原用短效药换成长效药如地西洋或苯巴比妥。可用同类药,也可调换成另一类药物。地西洋 10~20mg 或苯巴比妥 1.7mg/kg,每小时一次,肌注,直至戒断症状消失。然后以其总量为一日量,分为 3~4 次口服,待情况稳定 2 天后,逐渐减少剂量。在减药时,每次给药前观察病人病情,如未出现眼球震颤、共济失调、言语含糊不清,即可减少 5%~10%。一般在 10~15 天内可减完,停药。如有谵妄,可静脉注射地西洋使病人安静。

【预后】

轻度中毒无需治疗即可恢复。中度中毒经精心护理和适当治疗,在 24~48 小时内可恢复。重度中毒病人可能需要 3~5 天才能恢复意识。其病死率低于 5%。

【预防】

镇静催眠类药物的处方、使用和保管应严加控制,特别是对情绪不稳定和精神不正常者应慎用药物。要防止药物的依赖性。长期服用大量催眠药者,包括长期服用苯巴比妥的癫痫病人,不能突然停药,应逐渐减量后停药。

(于学忠)

第六节 急性一氧化碳中毒

在生产和生活环境中,含碳物质不完全燃烧可产生一氧化碳(carbon monoxide,CO)。CO 是无色、无臭和无味气体,比重 0.967。空气中 CO 浓度达到 12.5% 时,有爆炸危险。吸入过量 CO 引起的中毒称急性一氧化碳中毒(acute carbon monoxide poisoning),俗称煤气中毒。急性一氧化碳中毒是常见的生活中毒和职业中毒。

【病因】

工业上,高炉煤气、发生炉煤气含 CO 30%~35%;水煤气含 CO 30%~40%。在炼钢、炼焦和烧窑等生产过程中,如炉门、窑门关闭不严,煤气管道漏气或煤矿瓦斯爆炸产生大量 CO,会导致吸入中毒。失火现场空气中 CO 浓度高达 10%,也可引起现场人员中毒。

日常生活中,一氧化碳中毒最常见的原因是家庭中煤炉取暖及煤气泄漏。煤炉产生的气体含 CO 量高达 6%~30%,应用时不注意防护可发生中毒。每日吸烟 1 包,可使血液碳氧血红蛋白(COHb)

浓度升至 5% ~ 6%, 连续大量吸烟也可致 CO 中毒。

【发病机制】

CO 吸入后经肺毛细血管膜迅速弥散, 与血液中红细胞的血红蛋白结合, 形成稳定的 COHb。CO 与血红蛋白的亲合力比氧与血红蛋白的亲合力大 240 倍。吸入较低浓度 CO 即可产生大量 COHb。COHb 不能携带氧且不易解离, 是氧合血红蛋白解离速度的 1/3600。COHb 与血红蛋白中的血红素部分结合, 抑制其他 3 个氧结合位点释放氧至外周组织的能力, 导致血红蛋白氧解离曲线左移, 加重组织细胞缺氧。CO 与还原型细胞色素氧化酶二价铁结合, 抑制细胞色素氧化酶活性, 影响细胞呼吸和氧化过程, 阻碍氧的利用。

CO 中毒时, 体内血管吻合支少且代谢旺盛的器官如大脑和心脏最易遭受损害。脑内小血管迅速麻痹、扩张。脑内三磷酸腺苷(ATP)在无氧情况下迅速耗尽, 钠泵运转失常, 钠离子蓄积于细胞内而诱发脑细胞水肿。缺氧使血管内皮细胞发生肿胀而造成脑部循环障碍。缺氧时, 脑内酸性代谢产物蓄积, 使血管通透性增加而产生脑细胞间质水肿。脑血液循环障碍可致脑血栓形成、脑皮质和基底节局灶性的缺血性坏死以及广泛脱髓鞘病变, 致使部分病人发生迟发性脑病。

【病理】

急性 CO 中毒在 24 小时内死亡者, 血呈樱桃红色; 各器官充血、水肿和点状出血。昏迷数日后死亡者, 脑组织明显充血、水肿; 苍白球出现软化灶; 大脑皮质可有坏死灶, 海马区因血管供应少, 受累明显; 小脑有细胞变性; 有少数病人大脑半球白质可发生散在性、局灶性脱髓鞘病变; 心肌可见缺血性损害或心内膜下多发性梗死。

【临床表现】

(一) 急性中毒

正常人血液中 COHb 含量可达 5% ~ 10%。急性 CO 中毒的症状与血液中 COHb 浓度有密切关系, 同时也与病人中毒前的健康状况, 如有无心、脑血管病及中毒时体力活动等情况有关。按中毒程度可为 3 级:

1. 轻度中毒 血液 COHb 浓度为 10% ~ 20%。病人有不同程度头痛、头晕、恶心、呕吐、心悸和四肢无力等。原有冠心病的病人可出现心绞痛。脱离中毒环境吸入新鲜空气或氧疗, 症状很快消失。

2. 中度中毒 血液 COHb 浓度为 30% ~ 40%。病人出现胸闷、气短、呼吸困难、幻觉、视物不清、判断力降低、运动失调、嗜睡、意识模糊或浅昏迷。口唇黏膜可呈樱桃红色。氧疗后病人可恢复正常且无明显并发症。

3. 重度中毒 血液 COHb 浓度达 40% ~ 60%。迅速出现昏迷、呼吸抑制、肺水肿、心律失常或心力衰竭。病人可呈去皮质综合征状态。部分病人合并吸入性肺炎。受压部位皮肤可出现红肿和水疱。眼底检查可发现视盘水肿。

(二) 迟发型神经精神综合征

急性一氧化碳中毒病人在意识障碍恢复后, 经过 2 ~ 60 天的“假愈期”, 可出现下列临床表现之一: ①精神意识障碍: 呈现痴呆木僵、谵妄状态或去皮质状态; ②锥体外系神经障碍: 由于基底神经节和苍白球损害, 出现震颤麻痹综合征(表情淡漠、四肢肌张力增强、静止性震颤、前冲步态); ③锥体系神经损害: 如偏瘫、病理反射阳性或小便失禁等; ④大脑皮质局灶性功能障碍: 如失语、失明、不能站立及继发性癫痫; ⑤脑神经及周围神经损害: 如视神经萎缩、听神经损害及周围神经病变等。

【实验室检查】

1. 血液 COHb 测定 目前临床上常用直接分光光度法定量测定 COHb 浓度。另外也可用简易方法定性分析, 如加碱法: 取病人血液 1 ~ 2 滴, 用蒸馏水 3 ~ 4ml 稀释后, 加 10% 氢氧化钠溶液 1 ~ 2 滴, 混匀; 血液中 COHb 增多时, 加碱后血液仍保持淡红色不变, 正常血液则呈绿色; 通常在 COHb 浓



度高达 50% 时才呈阳性反应。

2. 脑电图检查 可见弥漫性低波幅慢波,与缺氧性脑病进展相平行。

3. 头部 CT 检查 脑水肿时可见脑部有病理性密度减低区。

【诊断与鉴别诊断】

根据吸入较高浓度 CO 的接触史,急性发生的中枢神经损害的症状和体征,结合及时血液 COHb 测定的结果,按照国家诊断标准《职业性急性一氧化碳中毒诊断标准及处理原则》(GB8781—1988),可作出急性 CO 中毒诊断。职业性 CO 中毒多为意外事故,接触史比较明确。疑有生活性中毒者,应询问发病时的环境情况,如炉火烟囱有无通风不良或外漏现象及同室人有无同样症状等。

急性 CO 中毒应与脑血管意外、脑震荡、脑膜炎、糖尿病酮症酸中毒以及其他中毒引起的昏迷相鉴别。血液 COHb 测定是有价值的诊断指标,但采取血标本要求在脱离中毒现场 8 小时以内尽早抽取静脉血。

【治疗】

(一) 终止 CO 吸入

迅速将病人转移到空气新鲜处,终止 CO 继续吸入。卧床休息,保暖,保持呼吸道畅通。

(二) 氧疗

1. 吸氧 中毒者给予吸氧治疗,如鼻导管和面罩吸氧。吸入新鲜空气时,CO 由 COHb 释放出半量约需 4 小时;吸入纯氧时可缩短至 30~40 分钟;吸入 3 个大气压的纯氧可缩短至 20 分钟。

2. 高压氧舱治疗 病人在超大气压的条件下用 100% 氧气进行治疗,可使 COHb 半衰期缩短,能增加血液中物理溶解氧,提高总体氧含量,促进氧释放和加速 CO 排出,可迅速纠正组织缺氧,缩短昏迷时间和病程,预防 CO 中毒引发的迟发性脑病。

目前尚无高压氧舱统一治疗指征,多数高压氧舱中心把头痛、恶心、COHb 浓度 >25% 作为选择高压氧舱治疗的主要参考标准。临床医师也常用下述情形作为选择高压氧治疗的重要参考标准:昏迷、短暂意识丧失、ECG 提示心肌缺血表现、局灶神经功能缺陷等;孕妇 COHb 浓度超过 20% 或出现胎儿窘迫也应考虑高压氧治疗。

(三) 重要器官功能支持

有严重冠状动脉粥样硬化病变基础的病人,COHb 浓度超过 20% 时有心脏骤停的危险,应密切进行心电监测。无高压氧舱治疗指征的 CO 中毒病人推荐给予 100% 氧治疗,直至症状消失及 COHb 浓度降至 10% 以下;有心肺基础疾病病人,建议 100% 氧治疗至 COHb 浓度降至 2% 以下。

(四) 防治脑水肿

CO 严重中毒后,脑水肿可在 24~48 小时发展到高峰。在积极纠正缺氧的同时给予脱水治疗。20% 甘露醇 1~2g/kg 快速静脉滴注(10ml/min),2~3 天后颅内压增高好转可减量。糖皮质激素有助于减轻脑水肿,但其临床价值尚有待验证。有频繁抽搐者首选地西泮,10~20mg 静注。抽搐停止后再静脉滴注苯妥英钠 0.5~1g,剂量可在 4~6 小时内重复应用。

(五) 防治并发症和后遗症

保持呼吸道通畅,必要时行气管插管或气管切开。定时翻身以防压疮和坠积性肺炎发生。给予营养支持。必要时鼻饲。

【预防】

加强预防 CO 中毒的宣传。居室内火炉要安装烟筒管道,防止管道漏气。厂矿工作人员应认真执行安全操作规程,加强矿井下空气中 CO 浓度的监测和报警。进入高浓度 CO 环境时,要戴好防毒面具。

(于学忠)



第七节 急性亚硝酸盐中毒

急性亚硝酸盐中毒(acute nitrite poisoning)是指由于误食亚硝酸盐或含亚硝酸盐、硝酸盐的食物或饮用亚硝酸盐含量高的井水、蒸锅水而引起的以组织缺氧为主要表现的急性中毒。亚硝酸盐毒性很大,成人摄入0.2~0.5g即可引起中毒,1~3g可致死,小儿摄入0.1g即引起急性中毒,甚至死亡。

亚硝酸盐为白色的粉末或结晶,外观与食盐类似,味稍苦或微咸涩,主要以亚硝酸钠或亚硝酸钾存在,易溶于水。因其与肉制品中的肌红素结合而具有防腐、成色、护色的作用,故食品加工业常将其作为防腐剂和发色剂;亚硝酸盐可抑制肉毒梭状芽孢杆菌的产生,可提高食用肉制品的安全性。亚硝酸盐是一种在肉制品生产加工中允许使用的食品添加剂,但若超过国家卫生标准规定的剂量使用,易引起中毒。亚硝酸盐与食品蛋白质中的胺类化合物结合生成亚硝胺和亚硝酰胺,在胃肠道酸性条件下转化为亚硝胺,亚硝胺有强烈的致癌作用,长期大量食用含亚硝酸盐的食物存在远期致癌风险;亚硝胺还能通过胎盘屏障进入胎儿体内,对胎儿有致畸作用。

我国多地区开展的流行病学调查表明:亚硝酸盐急性中毒的发病率与性别、年龄无关,也无明显的季节性和地域分布。中毒场所以集体食堂、酒店餐饮业居多,中毒食物以肉类及其制品(如腌制咸菜)居首位,中毒原因主要是亚硝酸盐的误食误用。潜伏期及病情严重程度与摄入量有关,最短1.5分钟,一般1~3小时,偶有长达20小时。有研究认为,中毒食物中的亚硝酸盐含量平均超过标准值的212倍。

【病因】

常因误食亚硝酸盐而导致中毒,误将亚硝酸盐当食盐、白糖、食用碱等使用。食用含亚硝酸盐过量的食品(超标使用亚硝酸盐作食品添加剂)。有些新鲜蔬菜,如白菜、芹菜、菠菜、韭菜、茼蒿、萝卜等,含有较多的硝酸盐或亚硝酸盐,这类蔬菜若糜烂变质、腌制不透(腌制的第2~4天亚硝酸盐含量增加,1~2周达高峰)或烹调后放置过久,易在硝酸盐还原菌作用下形成亚硝酸盐,摄入过多易引起中毒。另外,长期食用含亚硝酸盐的苦井水可发生中毒。

【发病机制】

亚硝酸盐具有强氧化性,使正常的血红蛋白(Fe^{2+})氧化为失去携氧运输能力的高铁血红蛋白(Fe^{3+})。一般高铁血红蛋白量超过血红蛋白总量的1%时称为高铁血红蛋白血症;达总量的10%时,皮肤、黏膜出现发绀,引起全身组织器官缺氧;达总量的20%~30%时出现缺氧症状、头痛、疲乏无力;达总量的50%~60%时出现心动过速、呼吸浅快、轻度呼吸困难;大于60%时可出现反应迟钝,意识障碍、呼吸、循环衰竭,甚至引起死亡。脑组织细胞对缺氧最敏感,故中枢神经系统最先受累,大脑皮质处于保护性抑制状态,病人出现头痛、头晕、反应迟钝、嗜睡甚至昏迷等表现。若缺氧时间较长,可导致循环、呼吸衰竭和中枢神经系统的严重损害。亚硝酸盐还可松弛血管平滑肌致血压降低。

【临床表现】

食入富含硝酸盐的食物时,胃肠道内硝酸盐还原菌(以沙门菌和大肠埃希菌为主)大量繁殖,硝酸盐在其硝基还原作用下转化成亚硝酸盐,机体不能及时将大量的亚硝酸盐分解为氨排出体外,进入血液引起亚硝酸盐中毒,称为肠源性青紫症。儿童胃肠功能紊乱或免疫力低下时较易出现,多为散发性。全身皮肤黏膜发绀表现最明显,以口唇及四肢末梢为著。轻者表现为头痛、心慌、恶心、呕吐、腹痛、腹胀等;重者尚有口唇青紫、面色发绀、呼吸困难、心律不齐、血压下降,出现休克等表现;极重者伴有抽搐、心力衰竭、呼吸衰竭、肺水肿、脑水肿、昏迷等多脏器功能衰竭的表现。

【实验室检查】

高铁血红蛋白量显著高于正常;尿亚硝酸盐定性检测阳性;心电图可表现为:窦性心动过速;伴有心肌损害时心肌酶偏高。

【诊断】

详细询问病史,结合临床表现、相关实验室检查,尤其是不能用基础疾病或者缺氧解释的皮肤黏



膜发绀可疑性较大。高铁血红蛋白鉴定实验:取 5ml 静脉血在空气中用力振荡 15 分钟,若始终呈深棕色不变色(正常情况下血红蛋白与氧结合变为猩红色),可排除由呼吸循环衰竭引起的缺氧性发绀,考虑为高铁血红蛋白血症。剩余食物或呕吐物、血液毒物分析、血高铁血红蛋白鉴定试验和尿亚硝酸盐定性检查阳性且除外泌尿系统感染可确诊。

【鉴别诊断】

硝酸盐中毒除与急性胃肠炎、肠梗阻、冠状动脉性心脏病、肺栓塞、CO 中毒相鉴别外,尚需与以下疾病相鉴别。

(1) 杀虫脒中毒:杀虫脒是一种有机氮类农业杀虫剂,中毒后引起高铁血红蛋白血症。杀虫脒中毒伴有其他典型症状:出血性膀胱炎(尿频、尿急、血尿),瞳孔散大,病情急重,病死率高,病人有明确的杀虫脒服用史或接触史。

(2) 硫化血红蛋白血症:正常人血液中不含硫化血红蛋白,当血液中硫化血红蛋白含量达到 4% 以上或超过 5g/L 时可出现发绀。有些人服用非那西丁或磺胺类药物后可出现硫化血红蛋白血症,可伴有溶血。硫化血红蛋白形成后在体内外都不能再恢复为血红蛋白,缺乏有效的治疗措施。因此,当亚甲蓝治疗无效时,要考虑到硫化血红蛋白血症的可能。

【治疗】

治疗原则为高流量氧气吸入、建立静脉通道、洗胃、催吐、导泻、使用解毒剂、吸痰、扩容、对症支持处理,注意保暖,密切监测生命体征变化。

(1) 氧气吸入:氧流量 4~6L/min,必要时行高压氧疗。高压氧疗尤为适用于严重缺氧伴急性肺水肿、脑水肿、昏迷等病人。高浓度氧可提高血氧张力、提高血氧弥散速度、增加缺血区的血流量、改善微循环血流动力学功能,进而改善脏器缺氧,降低颅内压,减轻肺、脑水肿,阻断缺氧-水肿的恶性循环,改善缺血缺氧状态,促进侧支循环建立,增加有效弥散面积。其次,血氧分压的增加可加速置换出与高铁血红蛋白结合的亚硝酸盐,恢复亚铁血红蛋白的携氧能力。

(2) 解毒剂应用:亚甲蓝是亚硝酸盐中毒的特效解毒药,每次 1~2mg/kg,葡萄糖液 20ml 稀释后,静脉缓慢注射,30~60 分钟后症状不见好转可重复注射一次。维生素 C 有较强的还原作用,可阻断体内亚硝酸盐的合成,与亚甲蓝协同作为治疗亚硝酸盐中毒的一线用药。1~5g 加入 5% 葡萄糖 500ml 中持续静脉滴注。轻度中毒者也可口服维生素 C。高渗葡萄糖可提高血浆渗透压,增强解毒功能,为人体增加热量,增强亚甲蓝的作用,还有短暂的利尿作用。重型病人可同时联合肌注辅酶 A 50U,1~2 次/天,增强亚甲蓝的还原性。

亚甲蓝随浓度的改变,表现出氧化和还原的双重特性。低浓度(1~2mg/kg)的亚甲蓝在还原型辅酶 I 脱氢酶(NADPH)的作用下使高铁血红蛋白转化为亚铁血红蛋白,恢复其携氧能力。高浓度亚甲蓝(5~10mg/kg)反而使亚铁血红蛋白转化为高铁血红蛋白。使用亚甲蓝前 10~20 分钟内 SpO_2 下降,1~2 小时内基本恢复正常。可能是由于大量亚甲蓝进入体内,NADPH 相对较少,氧化型亚甲蓝量增多,血红蛋白被氧化为高铁血红蛋白。故应小剂量、慢速给药,避免加重缺氧反应。此外,尚需密切观察病人应用亚甲蓝后球结膜、面色、口唇、四肢末端、尿液颜色变化,若呈蓝色应立即停药。亚甲蓝液体呈蓝色澄明状,经肾脏完全代谢排出需 3~5 天,反复大剂量应用亚甲蓝易引起体内蓄积中毒,出现皮肤黏膜及尿液呈蓝色、尿路刺激征、谵妄、兴奋、抽搐、溶血、黄疸、休克等不良严重反应。溶血性贫血、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏症者慎用,严重肾功能不全者禁用,另外亚甲蓝对血管有强刺激性,输注时避免药液外渗引起组织坏死。

【预防】

相关职能部门应加强《中华人民共和国食品卫生法》及相关知识的宣传,普及公众对亚硝酸盐的认识及改善不良生活习惯,加强亚硝酸盐生产、销售等环节的监管力度。

(于学忠)



第八节 有机溶剂中毒

【概述】

有机溶剂常用作工业原料、实验的反应介质、稀释剂、清洗剂、去脂剂、黏胶溶剂、萃取剂、防腐剂、内燃机燃料等,品种繁多,达500种以上。有机溶剂通常具有以下共同特征:①常温下为液体,挥发性强;②多易燃易爆;③脂溶性强,不溶于水或微溶于水;④毒性方面一般都有刺激和麻醉作用;⑤某些有机溶剂具有特殊毒性,如神经毒、肝肾毒性及骨髓抑制性作用等。

按化学组成有机溶剂可分为9类:

1. 脂肪开链烃类 正乙烷、汽油、煤油。
2. 脂肪族环烃类 环乙烷、环乙烯、蔡烷。
3. 芳香烃类 苯、甲苯、二甲苯、乙苯。
4. 卤代烃类 氯甲烷、溴甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、二氯乙烷、三氯乙烯。
5. 醇类 甲醇、乙醇、氯乙醇、三氯丙醇。
6. 醚类 乙醚、异丙醚、二氯乙醚。
7. 酯类 甲酸甲酯、乙酸甲酯。
8. 酮类 丙酮、丁酮、庚酮、环乙酮、甲基正丁基酮。
9. 其他 二硫化碳、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺。

【中毒机制】

不同有机溶剂中毒机制有所差异,本文仅简述最常见的苯与苯胺中毒机制。

1. 苯中毒机制 苯的亲脂性很强,且多聚集于细胞膜内,使细胞膜的脂质双层结构肿胀,影响细胞膜蛋白功能,干扰细胞膜的脂质和磷脂代谢,抑制细胞膜的氧化还原功能,导致中枢神经麻醉。

苯代谢产物(邻苯二酚、氢醌和苯醌)抑制骨髓基质生成造血干细胞,干扰细胞增殖和分化的调节因子,阻断造血干细胞分化过程而诱发白血病。同时苯的酚类代谢产物可直接毒害造血细胞,并通过巯基作用使维生素C和谷胱甘肽代谢障碍。

2. 苯胺中毒机制 苯胺被吸收后,产生大量的高铁血红蛋白,其本身不仅不能携氧,而且阻碍血红蛋白释放氧,血红蛋白分子含有4个铁原子,如果有1个被氧化为三价铁,就会影响其他二价铁对氧的释放,导致组织缺氧,出现高铁血红蛋白血症。同时还原型谷胱甘肽减少,导致红细胞破裂,产生溶血性贫血。另外苯胺中毒的代谢产物直接毒害珠蛋白分子中的巯基,使珠蛋白产生不可逆性的变性沉淀物,形成红细胞内海因小体,导致红细胞的结构与功能出现缺陷,易于遭受单核-巨噬细胞破坏,而加重溶血性贫血。

苯胺中毒后,对肝、肾和皮肤均有严重损害,导致肝硬化和肾衰竭,还可导致化学性膀胱炎,出现一过性肉眼血尿。

【中毒表现】

常温、常压下的有机溶剂呈液体状态,易挥发。中毒途径以呼吸道吸入为主,亦可经皮肤接触或消化道吸收中毒,不同有机溶剂有其不同的中毒表现,按各系统的主要症状分类如下。

(一) 神经精神损害

包括苯及苯胺在内的大多数有机溶剂中毒,均可出现不同程度的神经精神损害的表现。

1. 急性中毒 轻者头痛、头晕、眩晕。重者恶心、呕吐、心率慢、血压增高、躁动、谵妄、幻觉、妄想、精神异常、抽搐、昏迷以至死亡。

2. 慢性中毒

(1) 神经衰弱综合征:头痛、头晕、失眠、多梦、厌食、倦怠和乏力等。



(2) 中毒性脑病:反应迟钝、意识障碍、震颤、活动困难、生活不能自理和中毒性精神病表现。

(3) 脑神经损害:①甲醇毒害视神经可导致双目失明;②三氯乙烯毒害三叉神经,也可导致前庭神经麻痹和听力障碍。

(4) 小脑功能障碍综合征:酒精中毒损害小脑功能,导致步态不稳,意向性肌颤。

(5) 周围神经病:①二硫化碳、正乙烷及甲基正丁基酮中毒损伤周围神经系统,导致手足麻木、感觉过敏,手不能持物,肌肉无力,肌肉萎缩以至运动神经传导速度减慢;②三氯乙烯中毒表现周围神经病时伴有毛发粗硬和水肿。

(二) 呼吸道损害

吸入有机溶剂蒸气中毒的病人均有呼吸道损害,有害气体刺激呼吸道黏膜,导致呛咳。

1. 吸入酮类或卤代烷类及酯类蒸气后,导致化学性肺炎、肺水肿。
2. 误吸入汽油及煤油后可致化学性肺炎,甚至肺水肿及渗出性胸膜炎。

(三) 消化道损害

经口服有机溶剂中毒者均有明显的恶心、呕吐等胃肠症状。

乙醇、卤代烃类及二甲基甲酰胺中毒后主要是对肝的毒害,导致肝细胞变性、坏死,中毒性肝炎、脂肪肝及肝硬化。

(四) 肾脏损害

1. 酚、醇、卤代烃类中毒后均可导致急性肾小管坏死、肾小球损害,发生急性肾衰竭,以非少尿型肾衰竭多见。

2. 四氯化碳、二硫化碳及甲苯中毒后可致慢性中毒性肾病。
3. 烃化物(汽油)吸入中毒后可导致肺出血肾炎综合征(Goodpasture syndrome)。

(五) 造血功能损害

1. 亚急性或慢性苯中毒致白细胞减少、再生障碍性贫血,慢性苯中毒可致白血病。
2. 三硝基甲苯可引起高铁血红蛋白血症、溶血和再生障碍性贫血。

(六) 皮肤损害

1. 有机溶剂急性皮肤损害,如皮肤丘疹、红斑、水肿、水疱、糜烂及溃疡。
2. 有机溶剂慢性皮肤损害,如皮肤角化、脱屑及皲裂。
3. 长期接触石油易导致皮肤色素沉着。

(七) 生殖功能损害

苯、二硫化碳和汽油中毒对女性的损害表现为月经紊乱、性欲减退,受孕功能降低,甚至胎儿畸形。对男性损害表现为性欲降低、阳痿和精子异常。

(八) 心血管损害

1. 苯、汽油、酒精、三氯乙烯、二氯乙烷、四氯化碳和二硫化碳中毒后不仅引起急性或慢性心肌损害,出现各种类型心律失常,且使心脏对肾上腺素敏感性增强,易致恶性心律失常。

2. 长期接触二硫化碳及慢性乙醇中毒可致动脉粥样硬化。

(九) 有机溶剂复合损害

当机体受到两种以上有机溶剂的毒害时,其毒性可相加或相减。

1. 乙醇可抑制甲醇在肝内代谢,减少甲醇的毒性作用,可作为抢救甲醇中毒的解毒药。
2. 乙醇和其他醇类可增加四氯化碳的毒性而加重肝、肾损害的程度。

【中毒诊断与治疗】

有机溶剂中毒诊断与治疗,不单纯是中毒的医学问题,而是政策性很强的工作,应根据国家统一颁布的《职业性急性化学物中毒诊断国家标准》执行。

第九节 毒蛇咬伤中毒

世界上有三千多种蛇,其中约 15% 被认为对人类构成危险,三千多种蛇中毒蛇有 650 种,我国已知的毒蛇约 50 种,其中剧毒蛇十余种,主要有:①眼镜蛇科(眼镜蛇、眼镜王蛇、金环蛇、银环蛇);②蝰蛇科:分为蝰亚科(蝰蛇),蝮亚科(尖吻蝮、竹叶青、蝮蛇、烙铁头);③海蛇科(海蛇)。常见且危害较大的毒蛇主要有金环蛇、银环蛇、眼镜蛇和眼镜王蛇,主要分布在长江以南;青环海蛇和长吻海蛇分布在我国东南沿海;蝰蛇、五步蛇、烙铁头、竹叶青和蝮蛇(其中各类蝮蛇数量多且分布范围广泛),主要分布在长江流域和东南、西南各省。全世界每年被毒蛇咬伤(venomous snake bite)者达 42 万以上,致死者 20 000 ~ 25 000 人,其中多数发生在南亚、东南亚和撒哈拉沙漠以南非洲。国内报道每年毒蛇咬伤病人达十万余人次,被毒蛇咬伤机会较多的人群为农民、渔民、野外工作者和从事毒蛇研究和蛇产业人员。咬伤部位以手、臂、足和下肢为常见。毒蛇咬伤以夏、秋两季为多见。

【发病机制】

(一) 毒液释放机制

毒蛇口内有毒腺,由排毒管与牙齿相连(图 9-2-4)。当毒蛇咬人时,毒腺收缩,蛇毒通过排毒管,经有管道或沟的牙注入人体组织。眼镜蛇科的一些蛇种甚至可以短距离喷射毒液至目标,通过黏膜吸收导致目标中毒。毒腺内贮有蛇毒液 0.1 ~ 0.5ml,与蛇种、蛇体大小、近期捕食情况等有关,大的蛇可有 5ml,咬时约射出毒腺内贮量的一半。毒蛇液呈淡黄色、琥珀色或无色。蛇毒成分复杂,干蛇毒约 90% 为蛋白质,主要为酶或非酶多肽毒素以及非毒蛋白质。

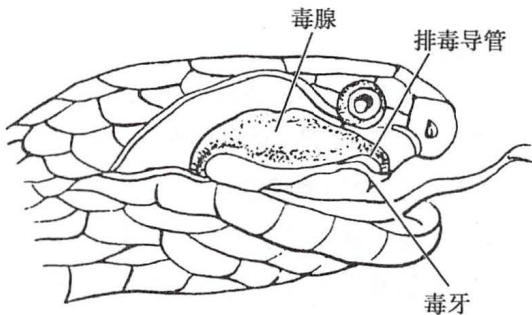


图 9-2-4 毒蛇的毒腺、排毒导管和毒牙模式图

(二) 毒液对伤口局部作用

蛇毒中的神经毒可麻痹感觉神经末梢,引起肢体麻木;阻断运动神经与横纹肌之间的神经冲动,引起瘫痪。所含磷脂酶 A_2 可促使释放组胺、5-羟色胺和缓激素,引起伤口局部组织水肿、炎症反应和疼痛;透明质酸酶使局部炎症进一步扩展。蛋白质溶解酶破坏血管壁,引起出血、损伤组织或局部坏死。

(三) 毒液全身作用机制

蛇毒成分比较复杂,一般分神经毒、血循毒和肌肉毒等。金环蛇、银环蛇、海蛇毒液以神经毒为主;蝰蛇、五步蛇、竹叶青、烙铁头等毒蛇毒液以血循毒为主;眼镜蛇、眼镜王蛇及蝮蛇毒液兼有神经毒和血循毒(混合毒)。此外,海蛇和眼镜蛇还有非常强烈的肌肉毒。

1. 神经毒 具有神经肌肉传导阻滞作用,引起横纹肌弛缓性瘫痪,可导致呼吸肌麻痹、严重呼吸衰竭,为临床上主要致死原因。根据作用部位不同,神经毒包括突触前神经毒和突触后神经毒。 β 银环蛇毒或蝮蛇毒是突触前神经毒,能抑制运动神经末梢释放神经递质乙酰胆碱; α 银环蛇毒、眼镜蛇毒、眼镜王蛇毒、海蛇毒为突触后神经毒,可与运动终板乙酰胆碱受体结合,使乙酰胆碱失去作用,骨骼肌不能兴奋收缩。银环蛇毒含有两种神经毒,对神经肌肉接头的传导有双重阻断作用,故呼吸肌易迅速出现麻痹。此外,神经毒可作用于自主神经系统,抑制颈动脉窦化学感受器,加重呼吸衰竭;兴奋肾上腺髓质中的神经受体,释放肾上腺素,使血压升高;胃肠道平滑肌兴奋性先增高,而后抑制,出现肠麻痹;毒素还可影响延髓血管运动中枢和呼吸中枢,导致休克和中枢性呼吸衰竭。

2. 血循毒

(1) 凝血毒和抗凝血毒:蝰蛇和澳大利亚眼镜蛇蛇毒可激活 X 因子,在 V 因子、磷脂、 Ca^{2+} 参与

下,使凝血酶原变成凝血酶。响尾蛇蛇毒可直接作用于纤维蛋白原,引起凝血。蝰蛇科大部分毒蛇的蛇毒中含有凝血酶样物质,使纤维蛋白原直接转变为纤维蛋白,有研究认为其在体外水解纤维蛋白原,使之凝聚,从而促进血液凝固,而在体内则水解纤维蛋白导致血纤维蛋白原水平下降,但不形成血凝块,表现为双重作用;另外还可抑制血小板黏附聚集,表现为抗凝作用。还有些蛇毒可溶解纤维蛋白原或抑制纤维蛋白活性;促使纤溶酶原转化成纤溶酶;阻抑V因子,阻抑凝血酶形成,最终导致出血。

(2) 出血毒和溶血毒:蛇毒中的蛋白水解酶能溶解组织蛋白,破坏肌肉组织,损伤血管壁,引起出血和组织坏死。蛇毒中的磷脂酶 A_2 可使毛细血管内皮细胞肿胀、溶解,底膜中糖蛋白、纤维连接蛋白、IV型和V型胶原及其他基质成分分解,导致毛细血管壁的通透性改变,组织水肿、出血和坏死;蛇毒还可使红细胞膜上卵磷脂变成溶血卵磷脂,溶解红细胞膜,引起溶血。有些毒蛇的毒液还含有直接溶血因子,溶解红细胞膜,如蝰蛇、五步蛇毒液。

(3) 心脏血管毒:蛇毒中的蛋白水解酶能释放组胺和血管活性物质;磷脂酶 A_2 也能促释放组胺、5-羟色胺、肾上腺素、缓动素等,使血管扩张、血压下降,甚至休克。蛇毒中的心脏毒能损害心肌细胞结构和功能,使心肌变性、坏死,出现心律失常甚至心脏骤停。眼镜蛇、蝰蛇等含有心脏毒。

3. 肌肉毒 主要包括肌肉毒素(膜毒素)、响尾蛇胺及其类似物、蛋白水解酶和磷脂酶 A_2 。作用靶点一般为骨骼肌而非平滑肌,通过使肌细胞溶解、蛋白水解,引起组织坏死。中华眼镜蛇的肌肉毒主要引起局部组织坏死;海蛇的肌肉毒则能破坏全身骨骼肌细胞,引起肌肉疼痛、无力、肌红蛋白尿、高钾血症和急性肾损伤。

【临床表现】

眼镜蛇科和海蛇科的蛇毒分子小,咬后迅速进入受害者血液循环,因而发病很快;蝰蛇的蛇毒分子较大,由淋巴系统缓慢吸收后才出现症状。眼镜蛇和烙铁头的蛇毒接触黏膜被吸收后可引起全身中毒。根据蛇毒的主要毒性作用,毒蛇咬伤的临床表现可归纳为以下四类。

1. 神经毒损害 被眼镜蛇咬伤后,局部伤口反应较轻,仅有微痒和轻微麻木、疼痛或感觉消失。1~6小时后出现全身中毒症状。首先感到全身不适、四肢无力、头晕、眼花,继则胸闷、呼吸困难、恶心和晕厥。接着出现神经症状并迅速加剧,主要为上睑下垂、视物模糊、斜视、语言障碍、咽下困难、流涎、眼球固定和瞳孔散大。重症病人呼吸浅快且不规则,最终出现中枢性或周围性呼吸衰竭。

2. 心脏毒和凝血障碍毒损害 被蝰蛇和竹叶青蛇咬伤后,症状大都在0.5~3小时出现。局部有红肿、疼痛,常伴有水疱、出血和坏死。肿胀迅速向肢体上端扩展,并引起局部淋巴结肿痛。全身中毒症状有恶心、呕吐、口干、出汗,少数病人有发热。部分血循毒为主的蛇类如蝰蛇科的尖吻蝮蛇、竹叶青蛇咬伤后引起全身广泛出血,包括颅内和消化道出血。大量溶血引起血红蛋白尿,出现血压下降、心律失常、循环衰竭和急性肾衰竭。

3. 肌肉毒损害 被海蛇咬伤后局部仅有轻微疼痛,甚至无症状。约30分钟至数小时后,病人感觉肌肉疼痛、僵硬和进行性无力;腱反射消失、上睑下垂和牙关紧闭。横纹肌大量坏死,释放钾离子引起高钾血症,出现严重心律失常;产生肌红蛋白可堵塞肾小管,引起少尿、无尿、导致急性肾衰竭。海蛇神经毒害的临床表现与眼镜蛇相似。

4. 混合毒损害 一些眼镜蛇、眼镜王蛇、蝰蛇、蝮蛇毒液兼有神经、心脏及出血障碍毒,根据临床表现有时很难鉴别是哪一类毒蛇咬伤,这时注意要区分临床表现的主次。眼镜王蛇、泰国眼镜蛇咬伤以神经毒为主,并常常引起呼吸衰竭而致死;中华眼镜蛇咬伤以局部组织坏死为主,常常带来截肢和肢体功能障碍的后遗症;蝮蛇咬伤则以血循毒为主。

【诊断】

根据致伤蛇外观、伤后临床表现及齿痕等,蛇咬伤的诊断一般并不困难,特别是已确认为某种蛇



咬伤或已捕获到致伤蛇。首先应鉴别系毒蛇咬伤亦或无毒蛇咬伤,参阅表 9-2-10 和图 9-2-5;其次需明确致伤蛇种为何种类型毒蛇,用 ELISA 方法测定伤口渗液、血清、脑脊液和其他体液中的特异蛇毒抗原,15~30 分钟即可明确系何种毒蛇,但国内临床上未常规使用。毒蛇咬伤有时尚需与毒蜘蛛或其他昆虫咬伤鉴别。

表 9-2-10 毒蛇和非毒蛇咬伤的鉴别表

	毒 蛇	非 毒 蛇
牙痕	2 个针尖大牙痕	2 行或 4 行锯齿状浅、小牙痕
局部伤口	水肿、渗血、坏死	无
全身症状	神经毒 心脏毒和凝血障碍 出血 肌肉毒	无 无 无 无



图 9-2-5 蛇咬伤牙痕

【治疗】

毒蛇咬伤的初步急救原则:减少毒素扩散并将病人迅速转运至恰当的医疗中心。蛇咬伤后需密切观察病人神志、血压、脉搏、呼吸、尿量和局部伤口等情况。如不能确切排除毒蛇咬伤者,应按毒蛇咬伤观察和处理。抢救要分秒必争。被咬伤者需保持安静,不要惊恐奔走,以免加速毒液吸收和扩散。

专业急救人员可在现场对伤口进行必要处理,非血循毒蛇类咬伤可对伤口作“一”字或“十”字微切口,长度 0.5cm 左右,并进行吸吮或自近端至远端挤压排毒,但不宜作深大切口。血循毒蛇类咬伤不主张切开。非专业急救人员不要切开伤口,以免增加组织坏死和感染机会。

(一) 局部处理

1. 绷带结扎 被毒蛇咬伤的肢体应限制活动。在伤口上方的近心端肢体,用绷带结扎压迫,阻断淋巴回流(图 9-2-6),可延迟蛇毒扩散。避免用止血带,以免影响结扎远端肢体的血液供应,引起组织缺血性坏死。压力绷带法主要推荐用于神经毒毒蛇咬伤急救,但其普遍适用性仍有争议,眼镜蛇咬伤时因容易造成局部组织坏死,一般不主张绷带扎。

2. 伤口清创 在伤口近心端有效绷带结扎后,立即用凉开水、泉水、肥皂水或 1:5000 高锰酸钾溶液冲洗伤口及周围皮肤,以洗掉伤口外表毒液。留在组织中的残牙用刀尖或针细心剔除。以牙痕为中心作十字切开,深至皮下,然后用手从肢体的近心端向伤口方向及伤口周围反复挤压,促使毒液从切开的伤口排出体外,边挤压边用清水冲洗伤口,冲洗挤压排毒须持续 20~30 分钟。为减少毒液吸收,将肢体放在低位。不要因绷带结扎和清创而延迟应用抗蛇毒血清。

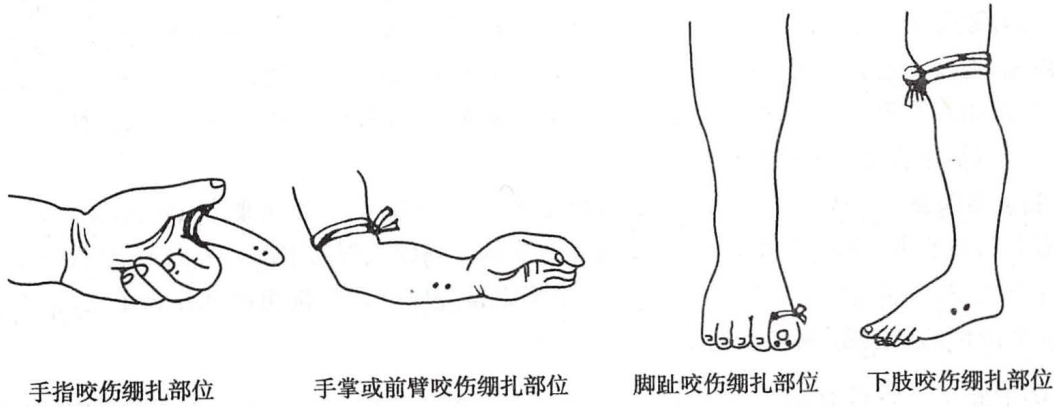


图 9-2-6 蛇咬伤的绷带结扎部位



3. 局部封闭 早期局部处理有助于清除伤口残留的蛇毒,使蛇毒分解而失去毒性作用。用法为:糜或胰蛋白酶 4000U 以 2% 利多卡因 5ml 溶解,不足时可适当以生理盐水稀释至 10ml,在伤口及周围皮下进行浸润注射及伤处近心端作环形注射封闭。注射后严密观察病情,注意过敏反应发生。

(二) 抗蛇毒血清

1. 尽早足量使用抗蛇毒血清 抗蛇毒血清是中和蛇毒的特效解毒药,应尽早足量使用。目前国内批准生产的抗蛇毒血清有 4 种,均为单价血清,分别是抗眼镜蛇毒血清(1000U/支)、抗银环蛇毒血清(10 000U/支)、抗蝮蛇毒血清(6000U/支)、抗五步蛇毒血清(2000U/支)。采用静脉滴注,眼镜王蛇或泰国眼镜蛇咬伤而病情危重者,也可稀释后静脉推注。

另外,我国还有一些“军特药准字”号产品。如成都军区昆明军事研究所研制的精制冻干多价抗蛇毒血清,分别有血液循环毒类多联抗毒血清、金环蛇类多联抗毒血清、眼镜蛇类多联抗毒血清。此外,还有 2 种单价冻干抗蛇毒血清:抗蝮蛇毒血清和抗竹叶青蛇毒血清。

2. 使用抗蛇毒血清注意事项

(1) 应作蛇毒血清皮肤过敏试验,反应阴性时才可使用。阳性者应按常规脱敏注射。

(2) 根据毒蛇咬伤类型使用相应抗蛇毒血清,对无特异性抗蛇毒血清的毒蛇伤,可选用相同亚科的抗蛇毒血清。实验和临床研究证明抗五步蛇毒血清和抗蝮蛇毒血清均能中和烙铁头蛇毒或竹叶青蛇毒,抗眼镜蛇毒血清、抗银环蛇毒血清配伍能中和眼镜王蛇毒和泰国眼镜蛇毒,海蛇咬伤可用抗银环蛇毒血清、抗眼镜蛇毒血清联用。如蛇种不明,可按有神经毒表现用抗银环蛇毒血清,血循毒表现用抗蝮蛇毒血清和(或)抗五步蛇毒血清,混合毒表现用抗眼镜蛇毒血清或抗蝮蛇毒血清加抗银环蛇毒血清。多价抗蛇毒血清,对蛇种不明者尤其适用。

(3) 根据临床症状,结合被蛇咬伤时间来判断中毒程度,决定注射抗蛇毒血清剂量。具体用量和用法最好在相关专家的指导下进行。注意抗蛇毒血清只能中和未与靶器官结合的游离蛇毒。因此,使用血清的时间愈早愈好,力争在伤后 2 小时内用药。

(4) 使用抗蛇毒血清期间应密切观察病人反应,出现过敏性休克者立即停用,给予抗过敏休克相关治疗。

(三) 中医中药治疗

临床实践证明中医中药在救治毒蛇咬伤中有丰富的经验和实际的效果。我国毒蛇研制的中药制剂有广东蛇药、南通蛇药(季德胜蛇药片)、上海蛇药、湛江蛇药、云南蛇药、福建蛇药等。以南通蛇药为例,首次口服 20 片,以后每隔 6~8 小时服 10 片,同时适量药片(10~20 片以能够覆盖肿胀区域为宜)碾末调制成糊状于伤处肿胀区域外敷,每日一次。治疗时间根据症状缓解情况而定。

(四) 并发症防治

呼吸衰竭在毒蛇咬伤中出现早,发生率高,常需要数周到 10 周以上才能恢复。因此,及时正确的呼吸支持对毒蛇咬伤救治尤为关键。休克、心力衰竭、急性肾衰竭及弥散性血管内凝血等急症的及时处理也非常重要。血循毒为主的毒蛇咬伤可致弥散性血管内凝血及脏器出血,临床上需严密观察,防止意外损伤发生。

(五) 辅助治疗

1. 糖皮质激素 糖皮质激素能抑制和减轻组织过敏反应及坏死,对减轻伤口局部反应和全身中毒症状均有帮助。每日剂量:氢化可的松 200~400mg 或地塞米松 10~20mg,连续 3~4 天。

2. 山莨菪碱 报道称与地塞米松合用,可改善微循环、减轻蛇毒的中毒反应,有防治 DIC 及 MODS 的作用,可连续应用 3~4 天。

3. 防治感染 蛇咬伤的伤口应按照污染伤口处理,故应常规给予抗生素和破伤风抗毒素 1500U。

【预防】

蛇咬伤属于意外伤害,重点应对蛇类活动活跃地区的居民和易招致蛇咬伤的人群进行蛇咬伤救治及现场急救知识的宣传教育。相关的从业人员要根据情况穿戴防护手套和靴鞋,携带蛇药片以备急需。地方卫生部门应根据属地蛇类分布特点配备相应的抗毒血清,并对各级卫生部门进行蛇咬伤的救治培训,建立健全的蛇伤防治网,从组织上及人力上予以落实,做到任务明确,专人负责。

(于学忠)

第三章 中 暑



中暑(heat illness)是在暑热天气、湿度大及无风环境中,病人因体温调节中枢功能障碍、汗腺功能衰竭和水、电解质丧失过多而出现相关临床表现的疾病。在美国,热浪(heat wave)期中暑死亡人数约为非热浪期的10倍。美国运动员中,热(日)射病(heatstroke, sun stroke)是继脑脊髓损伤和心脏骤停后第三位死亡原因。

【病因】

大气温度升高($>32^{\circ}\text{C}$)、湿度较大($>60\%$)、对高热环境不能充分适应及工作时间长、剧烈运动或军事训练,又无充分防暑降温措施时极易发生中暑。此外,在室温较高而无空调时,肥胖、营养不良、年老体弱和慢性疾病病人更易发生中暑。据统计,心肌梗死、脑血管意外等疾病可使中暑发生率增加10倍。通常,发生中暑的原因有:①环境温度过高:人体能从外界环境获取热量;②产热增加:重体力劳动、发热疾病、甲状腺功能亢进症和应用某些药物(如苯丙胺)使产热增加;③散热障碍:如湿度大、肥胖、穿透气不良衣服或无风天气等;④汗腺功能障碍:人体主要通过皮肤汗腺散热,系统性硬化病、广泛皮肤瘢痕或先天性无汗症、抗胆碱能药或滥用毒品可抑制出汗。上述因素会促发和导致中暑。

【发病机制】

正常人腋窝温度 $36\sim 37.4^{\circ}\text{C}$,直肠温度(中心温度) $36.9\sim 37.9^{\circ}\text{C}$ 。根据外界环境,下丘脑体温调节中枢通过控制产热和散热来维持体温的相对稳定。

(一) 体温调节

1. 体温调节方式

(1) 产热:人体产热主要来自体内氧化代谢过程,运动和寒战也能产生热量。气温在 28°C 左右时,静息状态下,人体产热量为 $210\sim 252\text{kJ}(50.4\sim 60.48\text{kcal})/(\text{h}\cdot\text{m}^2)$ 。体重 70kg 的人,基础代谢产热量约 $418.7\text{kJ}(100\text{kcal})$,缺乏降温机制时,体温可升高 1.1°C 。人体剧烈运动产热量较静息状态时增加20倍,为 $2520\sim 3780\text{kJ}(604.8\sim 907.2\text{kcal})/(\text{h}\cdot\text{m}^2)$,占人体总产热量的90%。

(2) 散热:体温升高时,通过自主神经系统调节皮肤血管扩张,血流量增加约为正常的20倍,大量出汗促进散热,又会引起水盐丢失。人体与环境之间通过以下方式进行热交换:①辐射(radiation):约占散热量的60%。室温在 $15\sim 25^{\circ}\text{C}$ 时,辐射是人体主要的散热方式。②蒸发(evaporation):约占散热量的25%。在高温环境下,蒸发是人体主要的散热方式。皮肤每蒸发1L汗液,散热 $2436\text{kJ}(580\text{kcal})$ 。湿度大于75%时,蒸发减少。相对湿度达90%~95%时,蒸发完全停止。③对流(convection):约占散热量的12%。散热速度取决于皮肤与环境的温度差和空气流速。④传导(conduction):约占散热量的3%。水较空气的热传导性强,人体皮肤直接与水接触时,散热速度是正常的20~30倍。

2. 高温环境适应 通常,炎热环境中运动丢失 $1\sim 2\text{L/h}$ 汗水,有时甚至多达4L。在热环境每天工作100分钟持续7~14天后,才能达到良好热适应。对抗高温时表现为心排血量和出汗量增加,汗液钠含量较正常人少,出汗散热量为正常的2倍。训练有素的马拉松运动员,直肠内温度高达 42°C 而无不适。无此种适应代偿能力者,易发生中暑。

(二) 高温环境对人体各系统的影响

中暑损伤主要是由于体温过高($>42^{\circ}\text{C}$)对细胞产生直接损伤作用,引起酶变性、线粒体功能障碍、细胞膜稳定性丧失和有氧代谢途径中断,导致多器官功能障碍或衰竭。

1. 中枢神经系统 高热能引起大脑和脊髓细胞快速死亡,继发脑局灶性出血、水肿、颅内压增高和昏迷。小脑 Purkinje 细胞对高热反应极为敏感,常发生构音障碍、共济失调和辨距不良。

2. 心血管系统 热射病病人常表现高动力循环状态,外周血管阻力降低,心动过速(>180 次/分)及心脏指数、中心静脉压(CVP)升高。持续高温引起心肌缺血、坏死,促发心律失常,加重心力衰竭,继而心排血量下降和皮肤血流减少,影响散热,形成恶性循环。

3. 呼吸系统 高热时,呼吸频率增快和通气量增加,持续不缓解会引起呼吸性碱中毒。热射病时可致肺血管内皮损伤发生 ARDS。

4. 水和电解质代谢 热适应后第二周,因出汗、排尿丢失及补充不足,体内总钾量减少 20% (500mEq) 以上。大量出汗常导致水和钠丢失,引起脱水和电解质平衡失常。

5. 肾脏 由于严重脱水、心血管功能障碍和横纹肌溶解等,可发生急性肾衰竭。

6. 消化系统 中暑时的直接热损伤和胃肠道血液灌注减少可引起缺血性溃疡,容易发生消化道大出血。热射病病人,发病 2~3 天后几乎都有不同程度的肝坏死和胆汁淤积。

7. 血液系统 严重中暑病人,发病后 2~3 天可出现不同程度的 DIC。DIC 又可进一步促使重要器官(心、肝、肾)功能障碍或衰竭。

8. 肌肉 劳力性热射病病人,由于肌肉局部温度增加、缺氧和代谢性酸中毒,常发生严重肌损伤,引起横纹肌溶解和血清肌酸激酶升高。

【病理】

热射病病人病死后尸检发现,小脑和大脑皮质神经细胞坏死,特别是 Purkinje 细胞病变较为突出。心脏有局灶性心肌细胞出血、坏死和溶解,心外膜、心内膜和瓣膜组织出血;不同程度肝细胞坏死和胆汁淤积;肾上腺皮质出血。劳力性热射病病死后病理检查可见肌肉组织变性和坏死。

【临床表现】

根据发病机制和临床表现不同,通常将中暑分为热痉挛(heat cramp)、热衰竭(heat exhaustion)和热(日)射病。上述 3 种情况可顺序发展,也可交叉重叠。

(一) 热痉挛

剧烈活动后,大量出汗和饮用低张液体后出现头痛、头晕和肢体、腹壁肌群痛性痉挛,肢体活动受限,有时腹痛与急腹症表现相似,数分钟缓解,无明显体温升高,无神志障碍。热痉挛也可为热射病早期表现。

(二) 热衰竭

多见于老年人、儿童和慢性病人。严重热应激时,体液和体钠丢失过多引起循环容量不足所致。表现为多汗、疲乏、无力、头晕、头痛、恶心、呕吐和肌痉挛,心率明显增快、直立性低血压或晕厥。中心体温(core body temperature, CBT)升高不超过 40°C , 无神志障碍。血细胞比容增高、高钠血症、轻度氮质血症和肝功能异常(肝转氨酶可升高至数千单位)。

(三) 热射病

高热(CBT $>40^{\circ}\text{C}$)伴神志障碍。早期受损器官依次为脑、肝、肾和心脏。根据病人发病时的状态和发病机制,将热射病分为劳力性热射病(exertional heatstroke)和非劳力性热射病(non-exertional heatstroke)两种类型。前者是内源性产热过多,后者是因体温调节功能障碍致散热减少。

1. 劳力性热射病 多发生在青壮年人群,剧烈运动或从事体力劳动后数小时发病,约 50% 病人大量出汗,心率 160~180 次/分,脉压增大,可发生横纹肌溶解、急性肾衰竭、肝衰竭(发病 24 小时后肝转氨酶可升至数万单位)、DIC 或 MODS,病死率高。

2. 非劳力性热射病 多见于居住在通风不良环境的老年体衰者及产妇,其他高危人群包括精神分裂症、帕金森病、慢性酒精中毒及偏瘫或截瘫病人。84%~100% 病人无汗,皮肤干热和发红,直肠温度最高可达 46.5°C 。病初可表现行为异常或痫性发作,继而出现谵妄、昏迷和瞳孔对称缩小,严重者出现低血压、休克、心律失常及心力衰竭、肺水肿和脑水肿。约 5% 病人发生急性肾衰竭,可有轻、



中度 DIC,常在发病后 24 小时左右死亡。

【实验室检查】

严重病人常出现肝、肾、胰和横纹肌损伤的实验室参数改变,应紧急进行有关生化检查,如血清天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)和止、凝血功能及动脉血气分析,尽早发现重要器官功能障碍证据。怀疑颅内出血或感染时,应行脑 CT 和脑脊液检查。

【诊断与鉴别诊断】

炎热夏季,遇有高热伴昏迷者首先考虑中暑。热射病应与脑炎、脑膜炎、伤寒、斑疹伤寒、脑恶性疟疾、甲状腺危象、震颤性谵妄及下丘脑出血、抗胆碱能药中毒或抗精神病药恶性综合征鉴别。

【治疗】

中暑类型和病因不同,但基本治疗措施相同。

(一) 降温治疗

快速降温是治疗的基础,迅速降温决定病人预后。降低劳力性热射病病人体温的时间段由原来的“黄金 1 小时(golden hour)”改为“黄金半小时(golden halfhour)”。

1. 体外降温 将病人转移到通风良好的低温环境,脱去衣服,同时进行皮肤肌肉按摩,促进散热。无虚脱病人,迅速降温的金标准是冷水浸浴(cold water immersion, CWI)或冰水浸浴(ice water immersion, IWI),将病人身体(除头外)尽可能多地浸入 2.0~14.0℃(35~57°F)冷水中,并且不停地搅动水,以保持皮肤表面有冷水,在头顶部周围放置用湿毛巾包裹的冰块。此法能在 20 分钟内将体温从 43.3℃降至 40.0℃以下。对虚脱者采用蒸发散热降温,如用 15℃冷水反复擦拭皮肤、用电风扇或空气调节器。体温降至 39℃时,停止降温。

2. 体内降温 体外降温无效者,用冰盐水进行胃或直肠灌洗,也可用无菌生理盐水进行腹膜腔灌洗或血液透析,或将自体血液体外冷却后回输体内降温。

3. 药物降温 热射病病人,解热镇痛药水杨酸盐治疗无效,而且可能有害。迅速降温出现寒战者,生理盐水 500ml 加氯丙嗪 25~50mg 静脉输注,应监测血压。

(二) 并发症治疗

1. 昏迷 应进行气管内插管,保持呼吸道通畅,防止误吸。颅内压增高者静脉输注甘露醇 1~2g/kg,30~60 分钟输入。痫性发作时,静脉输注地西泮。

2. 液体复苏 低血压病人应静脉输注生理盐水或乳酸林格液恢复血容量,最初 4 小时补充 1200ml 等张晶体溶液。必要时静脉滴注异丙肾上腺素,勿用血管收缩药,以免影响皮肤散热。

3. 多器官衰竭 应予以对症支持治疗。出现横纹肌溶解,尿量至少保持为 2ml/(kg·h),尿 pH>6.5。心力衰竭合并肾衰竭伴有高钾血症时,慎用洋地黄。持续性无尿、尿毒症和高钾血症是血液透析或腹膜透析的指征。应用 H₂ 受体拮抗药或质子泵抑制剂预防应激性溃疡并上消化道出血。DIC 病人根据病情输注新鲜冷冻血浆和血小板。

(三) 监测

1. 降温期间连续监测体温变化,逐渐使体温降到 37~38℃。

2. 放置 Foley 导尿管,监测尿量,应保持尿量>30ml/h。

3. 中暑高热病人,动脉血气结果应予校正。体温超过 37℃时,每升高 1℃,PaO₂ 降低 7.2%,PaCO₂ 增加 4.4%,pH 降低 0.015。

4. 发病 24 小时可出现凝血障碍,更常见于 48~72 小时。应严密监测有关 DIC 实验室参数(纤维蛋白原、纤维蛋白降解产物、凝血酶原时间和血小板)。

【预后】

热射病病死率为 20%~70%,50 岁以上病人高达 80%。决定预后的不是发病初始体温,而是在发病 30 分钟内的降温速度。如果发病后 30 分钟内能将直肠内温度降至 40℃以下,通常不发生死亡。



降温延迟,病死率明显增加。器官衰竭数目决定预后。无尿、昏迷或心力衰竭病人病死率高。昏迷超过6~8小时或DIC者预后不良。血乳酸浓度可作为判断预后的指标。

【预防】

1. 暑热夏季加强预防中暑宣传教育,穿宽松浅色透气衣服。在阳光下活动时,戴宽边遮阳帽,使用防晒霜。

2. 炎热天气尽量减少户外活动,避免在11:00~15:00暴露于阳光太久。

3. 改善年老体弱、慢性病病人及产褥期妇女的居住环境。

4. 改善高温环境中的工作条件,多饮用渗透压 $<200\text{mOsm/L}$ 的钾、镁和钙盐防暑饮料。

5. 中暑病人恢复后,数周内应避免阳光下剧烈活动。

(柴艳芬)

第四章 冻 僵



冻僵(frozen rigor, frozen stiff)又称意外低体温(accidental hypothermia),是指下丘脑功能正常者处在寒冷(-5°C 以下)环境中,其中心体温(CBT) $<35^{\circ}\text{C}$ 并伴有神经和心血管系统损害为主要表现的全身性疾病,通常暴露于寒冷环境后6小时内发病。冻僵病人体温越低,病死率越高。通常 CBT 在 $25\sim 27^{\circ}\text{C}$ 时难以复苏成功。寒冷导致的冻伤(frostbite)或组织坏死不属于本章讨论范畴。

【病因】

大多数病人发病有区域性和季节性。冻僵常见于以下3种情况:①长时间暴露于寒冷环境而又无充分保暖措施和热能供给不足时,如登山、滑雪者和驻守在高山寒冷地区的边防军战士等;②年老、体衰、慢性疾病(痴呆、精神病和甲状腺功能减退症)和严重营养不良病人在低室温下也易发生;③意外冷水或冰水淹溺者。

【发病机制】

冻僵严重程度与机体暴露环境的温度、湿度、风速、时间、部位及机体的营养状态及抗寒能力有关。寒冷刺激引起交感神经兴奋,外周血管收缩。随着机体暴露时间延长,组织和细胞发生形态学改变,血管内皮损伤,通透性增强,血液无形成分外渗及有形成分聚集,血栓形成,导致循环障碍和组织坏死。细胞脱水及变性引起代谢障碍。冻僵时,病人 CBT 状态不同,体内代谢改变不同:①轻度冻僵(CBT $35\sim 32^{\circ}\text{C}$):寒冷刺激交感神经兴奋性增强,引起皮肤血管收缩,心率及呼吸频率增快,心排血量增加,血压升高,脑血流增加及寒冷性利尿(cold diuresis),机体防御性出现散热减少和基础代谢增加。寒冷时,肌张力增加和寒战,耗热增加,加速寒冷伤害。②中度冻僵(CBT $32\sim 28^{\circ}\text{C}$):此时体温调节机制衰竭,寒战停止,代谢明显减慢,引起 MODS 或 MOF。体温每降低 1°C ,脑血流减少 7% ,代谢速度减低约 6% 。CBT $<30^{\circ}\text{C}$ 时,窦房结起搏频率减慢引起心动过缓、胰岛素分泌减少及血糖升高、外周组织胰岛素抵抗。③严重冻僵(CBT $<28^{\circ}\text{C}$):内分泌和自主神经系统热储备机制丧失,基础代谢率下降 50% ,室颤阈下降,呼吸明显变慢;体温低于 24°C 时,全身血管阻力降低,不能测到血压,神志丧失,瞳孔散大,最终死于循环和呼吸衰竭。

【临床表现】

1. 轻度冻僵 病人表现疲乏、健忘和多尿、肌肉震颤、血压升高、心率和呼吸加快,逐渐出现不完全性肠梗阻。

2. 中度冻僵 病人表情淡漠、精神错乱、语言障碍、行为异常、运动失调或昏睡。心电图示心房扑动或颤动、室性期前收缩和出现特征性的J波(位于QRS综合波与ST段连接处,又称Osborn波)。体温在 30°C 时,寒战停止、神志丧失、瞳孔扩大和心动过缓。心电图显示PR间期、QRS综合波和QT间期延长。

3. 严重冻僵 病人出现少尿、瞳孔对光反应消失、呼吸减慢和心室颤动;体温降至 24°C 时,出现僵死样面容;体温 $\leq 20^{\circ}\text{C}$ 时,皮肤苍白或青紫、心搏和呼吸停止、瞳孔固定散大,四肢肌肉和关节僵硬,心电图或脑电图示等电位线。

【诊断】

通常根据长期寒冷环境暴露史和临床表现不难诊断,CBT测定可证实诊断。CBT测定采用两个部位:①直肠测温:应将温度计探极插入 15cm 深处测定体温;②食管测温:将温度计探极放置喉下 24cm 深处测取体温。

【治疗】

积极采取急救复苏和支持措施,防止体热进一步丢失,采取安全、有效的复温措施和预防并发症。

(一) 现场处理

迅速将病人移至温暖环境,立即脱去潮湿的衣服,用毛毯或厚棉被包裹身体。搬动时要谨慎,以防发生骨折。

(二) 院内处理

1. 急救处理 在未获得确切死亡证据前,必须积极进行复苏抢救。对于反应迟钝或昏迷者,保持气道通畅,进行气管内插管或气管切开,吸入加热的湿化氧气。休克病人复温前,首先恢复有效循环容量。CBT $<30^{\circ}\text{C}$ 者,对阿托品、电除颤或置入心脏起搏器常无效。也有报道 CBT 20.4°C 除颤成功者。

2. 复温技术 根据病人情况,选择复温方法和复温速度。对于老年或心脏病病人,复温应谨慎。

(1) 被动复温(passive rewarming):即通过机体产热自动复温,适用于轻度冻僵者。将病人置于温暖环境中,应用较厚的棉毯或棉被覆盖或包裹病人复温,复温速度为 $0.3 \sim 2^{\circ}\text{C}/\text{h}$ 。

(2) 主动复温(active rewarming):即将外源性热传递给病人。适用于:①CBT $<32^{\circ}\text{C}$;②循环状态不稳定者;③高龄老人;④中枢神经系统功能障碍;⑤内分泌功能低下;⑥疑有继发性低体温者。

1) 主动体外复温:直接体表升温方法,用于既往体健的急性低体温者。可用气热毯、热水袋或 $40 \sim 42^{\circ}\text{C}$ 温水浴复温,复温速度 $1 \sim 2^{\circ}\text{C}/\text{h}$ 。复温时,将复温热源置于胸部。肢体升温增加心脏负荷。

2) 主动体内复温:通过静脉输注 $40 \sim 42^{\circ}\text{C}$ 液体或吸入 $40 \sim 45^{\circ}\text{C}$ 湿化氧气或 $40 \sim 45^{\circ}\text{C}$ 灌洗液进行胃、直肠、腹腔或胸腔灌洗升温,复温速度为 $0.5 \sim 1^{\circ}\text{C}/\text{h}$ 。也可经体外循环快速复温,复温速度为 $10^{\circ}\text{C}/\text{h}$ 。

心搏呼吸停止者,如果体温升至 28°C 以上仍无脉搏,应行 CPR 及相关药物治疗。体温升至 36°C 仍未恢复心搏和呼吸者,可中止复苏。

3. 支持和监护措施

(1) 支持措施

1) 补充循环容量和热能:静脉输注生理盐水或 5% 葡萄糖生理盐水溶液(输液量 $20\text{ml}/\text{kg}$)恢复血容量。低温病人肝脏不能有效代谢乳酸,勿输注乳酸林格液。同时,要注意纠正代谢及电解质紊乱,补充热能。

2) 维持血压:早期维持 MAP $\geq 60\text{mmHg}$ 。如果补充容量和复温后血压未恢复,静脉予多巴胺 $2 \sim 5\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 。血压正常病人,静脉小剂量硝酸甘油可改善重要器官血液灌注。

3) 恢复神志:神志障碍者给予纳洛酮和维生素 B_1 治疗。

(2) 监护措施

1) 放置鼻胃管:冻僵病人胃肠运动功能减弱,常发生胃扩张或肠麻痹,放置鼻胃管行胃肠减压,以防呕吐误吸。

2) 生命体征监测:通过 CBT 监测评价复温疗效;通常经脉搏血氧仪(pulse oximetry)监测血氧饱和度无意义;持续心电监测,及时发现心律失常;避免放置 Swan-Ganz 导管,以防引起严重心律失常。

3) 血糖监测:复温前,血糖升高($110 \sim 180\text{mg}/\text{dl}$)无需胰岛素治疗,以避免发生低血糖。复温后,热能需求增加,胰岛素分泌正常,血糖渐恢复正常。

4) 放置 Foley 导尿管:观察尿量及监测肾功能。

4. 并发症治疗 低体温持续时间较长时,常发生非心源性肺水肿、应激性溃疡、胰腺坏死、心肌梗死、脑血管意外和深部静脉血栓形成等并发症。冻僵病人,能诱发支气管黏液溢(bronchorrhea),由于保护性咳嗽反射能力丧失,常会发生肺不张、吸入性肺炎和复温后肺水肿。出现上述并发症应进行相应处理。

(柴艳芬)



第五章 高原病



海拔 3000m 以上地区称为高原。高原环境空气稀薄,大气压和氧分压低,气候寒冷干燥,紫外线辐射强。由平原移居到高原或短期在高原逗留的人,因对高原环境适应能力不足而发生以缺氧为突出表现的一组疾病称为高原病(diseases of high altitude),或称高原适应不全症(unacclimatization to high altitude),又称高山病(mountain sickness)。高原病也可发生于海拔 3000m 以下地区。急性高原病为自限性,预后相对良好,但发生高原肺水肿和高原脑水肿可致命。随着旅游业的发展,该病发病率与日俱增,并且是高原旅行者常见的病死原因。

【病因】

高原地区由于大气压和氧分压降低,进入高原地区后人体发生缺氧。随着海拔升高,吸入气氧分压明显下降,氧供发生严重障碍。低压性低氧血症是急性高原病的重要原因。海拔 2400 ~ 2700m 时,动脉血氧饱和度仅轻度降低;海拔 3500 ~ 4000m 时,动脉血氧饱和度降低到 90% 以下;海拔 5000m 时,动脉血氧饱和度降低到 75%;海拔 5500m 以上时,出现严重低氧血症和低碳酸血症,高原适应需要数周或数月,甚至完全不能适应;海拔 7000m 时,动脉血氧饱和度降低到 60%;海拔上升到 8000m 高度时,大气压 268mmHg (35.62kPa),约为海平面(760mmHg)的 1/3,吸入气氧分压仅为 56mmHg (7.46kPa)。高原病发病快慢、严重程度和发病率与所攀登高原的海拔高度、攀登速度、高原停留时间和个体易感性有关。

【发病机制】

从平原进入高原,为适应低氧环境,机体需要适应性改变以维持毛细血管内血液与组织间必要的压力阶差。每个人对高原缺氧的适应能力有限,过度缺氧时易发生适应不全。

1. 神经系统 由于大脑代谢旺盛,耗氧量大,大脑皮质对缺氧的耐受性最低。急性缺氧时,最初发生脑血管扩张、血流量增加和颅内压升高,大脑皮质兴奋性增强,出现头痛、多言、失眠和步态不稳。随着缺氧加重,脑细胞无氧代谢加强,ATP 生成减少,脑细胞膜钠泵功能障碍,细胞内钠、水潴留,发生高原脑水肿。

2. 呼吸系统 进入高原后,动脉血氧分压降低,刺激颈动脉窦和主动脉体化学感受器,出现反射性呼吸加深、加快,使肺泡通气量和动脉血氧分压增加。过度换气呼出 CO_2 增多,导致呼吸性碱中毒。适应能力强,肾脏代偿性排出 HCO_3^- 增多,以纠正呼吸性碱中毒。急性缺氧致肺小动脉痉挛,持续小动脉痉挛导致平滑肌层增厚,肺循环阻力增高,肺毛细血管压明显升高,血管壁通透性增强,血浆渗出增多,发生高原肺水肿。此外,肺泡壁和肺毛细血管损伤、肺泡表面活性物质减少和血管活性物质(花生四烯酸、PG、 TXA_2)释放,加重肺毛细血管内皮损伤和渗漏,促使肺水肿加重,出现痰中带血。登山运动员血中内皮素水平较正常人升高 2 倍。血内皮素与血管内皮细胞受体结合,通过活化钙通道收缩血管。氧供改善后,血内皮素水平和肺动脉压下降。慢性高原病者,呼吸中枢对 CO_2 敏感性和外周化学感受器对低氧敏感性降低,肺泡通气不足,出现肺弥散功能障碍。长期处于低氧环境可引起肺小动脉平滑肌肥厚及内膜纤维化导致肺动脉高压,最终发生慢性高原病。

3. 心血管系统 高原缺氧刺激颈动脉窦和主动脉体化学感受器引起心率增快是机体最早的代偿性反应,心率增快心排血量增加。急性缺氧时,体内血液重新分布,如皮肤及腹腔器官(特别是肾脏)血管收缩,使血供减少;心及脑血管扩张,血流量增加。血液重新分布是机体的重要代偿机制,有利于保证重要器官的血液供应。冠状动脉血管代偿性扩张有一定限度,严重和持久性缺氧将引起心

肌损伤。长期移居高原者,肺动脉阻力持续增加导致肺动脉高压。肺动脉高压是机体代偿性改善低氧条件下肺血流灌注的结果,但是肺动脉压持续增高使右心负荷加重,出现右心室肥大,即高原性心脏病。高原性心脏病属于肺源性心脏病。缺氧引起继发性红细胞增多又可增加血液黏稠度,进一步加重心脏负荷。缺氧刺激血儿茶酚胺、垂体加压素和肾上腺皮质激素分泌增加,肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性增强使血压升高,进一步加重高原性心脏病。长期缺氧损伤心肌和肾上腺皮质功能,也可出现收缩压降低和脉压变小。

4. 造血系统 进入高原后,出现代偿性红细胞增多和血红蛋白增加也是缺氧适应反应。急性缺氧时,主要是刺激外周化学感受器,反射性引起交感神经兴奋性增强,使储血器官释放红细胞,糖无氧酵解增强,血乳酸增多,血 pH 下降,氧解离曲线右移,还原血红蛋白增多,2,3-二磷酸甘油酸(2,3-DPG)合成增加,氧与血红蛋白亲和力降低,使氧易于释放给组织。低氧血症还能刺激红细胞生成素(erythropoietin)生成,促进骨髓红细胞系统增生,使红细胞数增多及红细胞内血红蛋白含量增加,增强血液携氧能力。

【病理】

高原病的基本病理学特征是细胞肿胀,脑、肺及外周血管常发生血小板、纤维蛋白栓子或静脉血栓。

1. 急性高原反应 没有特征性病理学变化。

2. 高原肺水肿 两肺重量明显增加、充血和水肿。在小气道和肺泡内有纤维蛋白渗出和透明膜形成,肺泡壁与毛细血管壁细胞膜变性,血管明显扩张、充血和通透性增强。肺中、小动脉和肺毛细血管有散在血栓形成。

3. 高原脑水肿 肉眼可见大脑皮质和软脑膜充血,可有脑疝形成。镜下可见脑细胞及其间质水肿、脑组织点状出血,局部有毛细血管损害、红细胞淤滞和血小板聚集,部分脑细胞变性或坏死。

4. 慢性高原病 右心室增大、室壁增厚和室腔扩张。镜下可见心肌细胞肿胀、心肌坏死灶、心肌纤维断裂和间质增生、水肿。右肺下动脉干扩张,肺动脉干弹性纤维消失,肺小动脉中层肌纤维肥大、结缔组织增生和肺细小动脉硬化。

【临床表现】

高原适应不全的速度和程度决定高原病发生的急缓和临床表现。

(一) 急性高原病 (acute mountain sickness)

分为3种类型,彼此可互相交叉或并存。

1. 急性高原反应 (acute high-altitude reaction) 很常见,未适应者进入高原地区后6~24小时发病,出现双额部疼痛、心悸、胸闷、气短、厌食、恶心和呕吐等。中枢神经系统症状与饮酒过量时表现相似。有些病例出现口唇和甲床发绀。通常在高原停留24~48小时后症状缓解,数天后症状消失。少数可发展成高原肺水肿和(或)高原脑水肿。

2. 高原肺水肿 (high-altitude pulmonary edema) 是常见且致命的高原病。通常在快速进入高原地区2~4天内发病,先有急性高原反应表现,继而心动过速、呼吸困难、干咳加重、端坐呼吸、咳白色或粉红色泡沫样痰,肺部可闻及干、湿性啰音。摄盐过多、快速攀登、过劳、寒冷、呼吸道感染、服用安眠药和有高原肺水肿既往史者较易发病。

3. 高原脑水肿 (high-altitude cerebral edema) 又称神经性高山病 (nervous puna),是罕见且严重的急性高原病。大多数于进入高原地区1~3天后发病,表现为剧烈头痛伴呕吐、精神错乱、共济失调、幻听、幻视、言语和定向力障碍,随着病情发展,出现步态不稳、嗜睡、木僵或昏迷,有的发生惊厥。

(二) 慢性高原病 (chronic mountain sickness)

又称 Monge 病,较少见。主要发生在久居高原或少数世居海拔4000m以上的人。有以下几种临床类型:



1. 慢性高原反应 (chronic high altitude reaction) 是指急性高原反应持续3个月以上不恢复者,表现为头痛、头晕、失眠、记忆力减退、注意力不集中、心悸、气短、食欲缺乏、消化不良、手足麻木和颜面水肿,有时发生心律失常或短暂性晕厥。

2. 高原红细胞增多症 是对高原缺氧的一种代偿性生理适应反应。由于血黏滞度过高,可有脑血管微小血栓形成。病人常表现头晕、头痛、记忆力减退、失眠或短暂脑缺血发作,颜面发绀和杵状指。

3. 高原血压改变 久居或世居高原者通常血压偏低($\leq 90/60\text{mmHg}$),常伴有头痛、头晕、疲倦和失眠等神经衰弱症状。血压升高时可诊断为高原高血压,与原发性高血压表现相似,但很少引起心和肾损害。少数高原高血压病人可转变为高原低血压。

4. 高原心脏病 多见于高原出生的婴幼儿,成年人移居高原6~12个月后发病。主要表现为心悸、气短、胸闷、咳嗽、发绀、颈静脉怒张、心律失常、肝大、腹水和下肢水肿。有的病人间断出现睡眠呼吸暂停或打鼾,应与Pickwickian综合征鉴别。

【实验室检查】

1. 血液学检查 急性高原病病人可有轻度白细胞增多;慢性者红细胞计数超过 $7.0 \times 10^{12}/\text{L}$,血红蛋白浓度超过 180g/L ,血细胞比容超过60%。

2. 心电图检查 慢性高原心脏病病人表现电轴右偏、肺型P波、右心室肥大劳损、T波倒置和(或)右束支传导阻滞。

3. 胸部X线检查 高原肺水肿病人胸片显示双侧肺野弥散性斑片或云絮状模糊阴影。高原心脏病者表现肺动脉明显突出,右肺下动脉干横径 $\geq 15\text{mm}$,右心室增大。

4. 肺功能检查 动脉血气分析:高原肺水肿病人表现低氧血症、低碳酸血症和呼吸性碱中毒;高原心脏病者表现低氧血症和 PaCO_2 增高。慢性高原病病人肺活量减少,峰值呼气流速降低,每分钟通气量下降。右心导管检查肺动脉压、右心房和右心室压升高,肺毛细血管楔压(PCWP)正常。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断

高原病的诊断依据:①进入海拔较高或高原地区后发病;②其症状与海拔高度、攀登速度及有无适应明显相关;③除外类似高原病表现的相关疾病;④氧疗或易地治疗明显有效。

(二) 鉴别诊断

此外,不同临床类型高原病应与相关疾病鉴别。

1. 急性高原反应 应与晕车和急性胃肠炎等鉴别。

2. 高原肺水肿 应与肺炎、高原支气管炎、肺栓塞、肺梗死或气胸鉴别。如果出现肺水肿或ARDS,应与心源性或其他非心源性肺水肿(如药物或神经源性肺水肿)鉴别。

3. 高原脑水肿 应与代谢或中毒脑病、脑血管意外和颅脑创伤鉴别。

4. 高原红细胞增多症 主要与真性红细胞增多症鉴别,后者常见于中老年人,脾大明显,除红细胞增多外尚有白细胞和血小板增多,对氧疗和易地治疗无效。

【治疗】

(一) 急性高原反应

1. 休息 一旦考虑急性高原反应,症状未改善前应终止攀登,卧床休息和补充液体。

2. 氧疗 经鼻导管或面罩吸氧($1 \sim 2\text{L}/\text{min}$)后,几乎全部病例症状可以缓解。

3. 药物治疗 头痛者应用阿司匹林(650mg)、对乙酰氨基酚($650 \sim 1000\text{mg}$)、布洛芬($600 \sim 800\text{mg}$)或普鲁氯哌嗪;恶心呕吐时,肌注丙氯拉嗪(又称甲哌氯丙嗪);严重病例,口服地塞米松(4mg ,每6小时1次),或联合应用地塞米松(4mg ,每12小时1次)和乙酰唑胺(500mg ,午后顿服)。

4. 易地治疗 症状不缓解甚至恶化者,应尽快将病人转送到海拔较低的地区,即使海拔高度下降300m,症状也会得到明显改善。

（二）高原肺水肿

1. 休息 绝对卧床休息,采取半坐位或高枕卧位,注意保暖。
2. 氧疗 应用通气面罩吸入 40% ~ 50% 氧气(6 ~ 12L/min)可有效缓解呼吸急促和心动过速。有条件者应用便携式高压(Gamow)气囊治疗。
3. 易地治疗 氧疗无效时,应立即转送到海拔较低的地区。大多数病例降低到海拔 3000m 以下地区两天后即可恢复。
4. 药物治疗 不能及时转运的病人,舌下含化或口服硝苯地平(10mg,4 小时 1 次)降低肺动脉压和改善氧合作用,从而减轻症状。氨茶碱有解除支气管痉挛、强心、利尿和显著降低肺动脉压作用,0.25g 用 5% ~ 50% 葡萄糖溶液 20 ~ 40ml 稀释后缓慢静脉注射,根据病情 4 ~ 6 小时重复。呋塞米(40 ~ 80mg)静脉注射,减少血容量,减轻心脏负荷。严重者使用糖皮质激素治疗,氢化可的松 200 ~ 300mg 或地塞米松 10 ~ 20mg 静脉滴注。出现快速心房颤动时,应用洋地黄和抗血小板药物(阿司匹林、双嘧达莫、噻氯匹定或西洛他唑)。通常经上述治疗后,24 ~ 48 小时内可恢复。

（三）高原脑水肿

治疗基本与急性高原反应和高原肺水肿相同。早期识别是成功治疗的关键。

1. 易地治疗 如果出现共济失调,立即将病人转送到海拔较低的地区,海拔至少要下降 600m 以上。
2. 氧疗 应用通气面罩吸入 40% ~ 50% 氧气(2 ~ 4L/min)。不能转送者应行便携式高压气囊治疗。
3. 药物治疗 地塞米松 8mg,静脉注射,继之 4mg,每 6 小时一次。同时静脉给予甘露醇注射液和呋塞米(40 ~ 80mg)降低颅内高压。在最初 24 小时,尿量应保持在 900ml 以上。
4. 保持气道通畅 昏迷病人注意保持气道通畅,必要时气管内插管。因该病病人常存在呼吸性碱中毒,故不宜过度通气。

（四）慢性高原病

1. 易地治疗 在可能情况下,应转送到海平面地区居住。
2. 氧疗 夜间给予低流量吸氧(1 ~ 2L/min)能缓解症状。
3. 药物 乙酰唑胺(125mg,2 次/天)或醋酸甲羟孕酮(20mg,3 次/天),能改善氧饱和度。
4. 静脉放血 静脉放血可作为临时治疗措施。

【预防】

1. 进入高原前,应进行有关高原环境特点、生活常识及高原病防治知识方面的教育。
2. 有器质性疾病、严重神经衰弱或呼吸道感染病人,不宜进入高原地区。
3. 攀登高原前,进行适应性锻炼;进入高原过程中,坚持阶梯升高原则。如果不能阶梯上升,于攀登前 24 小时预防性服用乙酰唑胺(250mg,每 8 小时一次)和(或)地塞米松(4mg,每 6 小时一次)。
4. 进入高原后,避免剧烈运动,应减少劳动量及劳动强度,适应后逐渐增加劳动量。注意防冻保暖,避免烟酒和服用镇静催眠药,保证充分液体供给。

【预后】

急性高原病经及时诊断和积极治疗,一般预后良好。高原肺水肿和高原脑水肿,延误诊断和治疗常可致死。高原肺水肿恢复者,再次进入相同高原环境时容易复发。慢性高原病病人转移到平原后,多在 1 ~ 2 个月内恢复,高原心脏病伴有肺动脉高压和右心室肥大者,一般不易恢复。

(柴艳芬)



第六章 淹 溺



人体浸没于水或其他液体后,反射性引起喉痉挛和(或)呼吸障碍,发生窒息性缺氧的临床死亡状态称淹溺(drowning)。突然浸没至少低于体温 5°C 的水后出现心脏停搏或猝死为淹没综合征(immersion syndrome)。淹溺后综合征(postimmersion syndrome)指淹溺一段时间恢复后因肺泡毛细血管内皮损伤和渗漏引起肺部炎症反应、肺泡表面活性物质减少或灭活出现的呼吸窘迫,是ARDS的一种类型。

淹溺常发生在夏季,多见于沿海国家和地区。据WHO统计,全球每年约有372 000人死于淹溺,我国每年因淹溺致死约有57 000人。淹溺事故常见于儿童和青少年,是14岁以下儿童首位致死原因。男性淹溺约为女性的3倍。

【病因和发病机制】

(一) 病因

淹溺常见于水上运动(游泳、划船意外等)、跳水(头颈或脊髓损伤)或潜水员因癫痫、心脏病或心律失常、低血糖发作引起神志丧失者;下水前饮酒或服用损害脑功能药物及水中运动时间较长过度疲劳者;也可见于水灾、交通意外或投水自杀者等。

(二) 发病机制

人体溺水后数秒钟内本能地屏气(<1 分钟),引起潜水反射(呼吸暂停、心动过缓和外周血管剧烈收缩),保证心脏和大脑血供。不能屏气后,出现非自发性吸气,水进入气道引起反射性咳嗽,有时出现喉痉挛。气道液体增多时导致严重呼吸障碍、缺氧、高碳酸血症和代谢性酸中毒。脑缺氧严重时,喉痉挛消失,发生窒息和昏迷,继而出现心动过速、心动过缓及无脉性电活动,最终心脏停搏。通常,淹溺过程从溺水到心脏停搏为数秒到数分钟。

根据浸没介质不同,分为淡水淹溺和海水淹溺。

1. 淡水淹溺(freshwater drowning) 约90%淹溺者发生于淡水,其中50%在游泳池。淡水(江河、湖泊或池塘)较血浆或其他体液渗透压低。浸没后,通过呼吸道或胃肠道进入体内的淡水迅速吸收到血液循环,使血容量增加。严重病例引起溶血,出现高钾血症和血红蛋白尿。淡水吸入最重要的临床意义是肺损伤,肺泡表面活性物质灭活,肺顺应性下降、肺泡塌陷萎缩、呼吸膜破坏、肺泡容积急剧减小,发生通气/血流比例失调。即使迅速复苏,仍不能终止急性肺损伤过程,出现广泛肺水肿或微小肺不张。此外,肺泡内液体也妨碍正常气体交换,氧合作用发生障碍。

2. 海水淹溺(saltwater drowning) 海水含钠量为血浆的3倍以上。因此,吸入的海水较淡水在肺泡内停留时间长,并能使血液中的水进入肺泡腔,产生肺水肿、肺内分流,减少气体交换,发生低氧血症。此外,海水引起肺泡上皮及肺毛细血管内皮细胞损伤,通透性增加,促使肺水肿发生。尽管淡水和海水渗透梯度不同,但是溺水吸入两者后产生肺损伤的程度相似,都可引起肺顺应性降低、肺水肿、肺内分流、低氧血症和混合性酸中毒。

吸入 $1\sim 3\text{ml/kg}$ 淡水或海水即能破坏肺泡表面活性物质,导致肺泡塌陷、肺不张、非心源性肺水肿、肺内分流和通气/血流灌注比例失调。吸入淡水与海水淹溺后电解质失衡、溶血和液体腔隙转移的发病机制不同。大多数淹溺者猝死原因是严重心律失常。冰水淹溺迅速致死的原因常为心动过缓或心脏停搏。病人突然接触冷水刺激迷走神经导致QT间期延长及儿茶酚胺大量释放,发生心室颤动或心脏停搏和意识丧失。身体及淹溺介质间温差越大,淹溺综合征病人预后越差。如果入水前用

冷水润湿脸部和头部可能会有一定预防作用。淹溺引起的低体温有时可延长救治病人的时间,提高存活机会。因为低体温可降低大脑氧耗,延迟细胞缺氧和 ATP 消耗。体温由 37℃ 降至 20℃ 的过程中,每降低 1℃,大脑氧耗率约减少 5%。严重脑缺氧者,还可促使神经源性肺水肿发生。

【病理】

尸检发现,大多数淹溺者吸入水量 <4ml/kg。溺死者双肺含水量多、重量明显增加,有不同程度出血、水肿、肺泡壁破裂。约 70% 溺死者呼吸道有误吸的呕吐物、泥沙或水生植物。继发溺死病人肺泡上皮细胞脱落、出血、透明膜形成和急性炎性渗出。尚可见急性肾小管坏死性病变。

【临床表现】

淹溺者出现神志丧失、呼吸停止或大动脉搏动消失,处于临床死亡状态。近乎淹溺病人临床表现个体差异较大,与溺水持续时间长短、吸水量多少、吸入介质性质和器官损伤严重程度有关。

1. 症状 近乎淹溺者可有头痛或视觉障碍、剧烈咳嗽、胸痛、呼吸困难和咳粉红色泡沫样痰。溺入海水者,口渴感明显,最初数小时可有寒战和发热。

2. 体征 淹溺者口腔和鼻腔内充满泡沫或泥污、皮肤发绀、颜面肿胀、球结膜充血和肌张力增加;精神和神志状态改变包括烦躁不安、抽搐、昏睡和昏迷;呼吸表浅、急促或停止,肺部可闻及干、湿啰音;心律失常、心音微弱或心搏停止;腹部膨隆,四肢厥冷。

诊断淹溺时,要注意淹溺时间长短、有无头部及颅内损伤。跳水或潜水淹溺者可伴有头或颈椎损伤。

【实验室和其他检查】

1. 血和尿液检查 外周血白细胞计数轻度增高。淡水淹溺者,血钾升高,血和尿液可出现游离血红蛋白。海水淹溺者可有高钠血症或高氯血症。严重者出现 DIC 实验室表现。

2. 心电图检查 心电图显示窦性心动过速、非特异性 ST 段和 T 波改变、室性心律失常或完全性心脏传导阻滞。

3. 动脉血气检查 约 75% 的病人有严重混合性酸中毒,所有病人都有不同程度低氧血症。

4. X 线检查 淹溺后数小时可出现肺浸润和肺水肿,胸片显示斑片状浸润。较早进行胸部 X 线检查可能会低估肺损伤严重性。住院 12~24 小时吸收好转或进展恶化。疑有颈椎损伤时,应进行颈椎 X 线检查。早期脑部 CT 检查无明显益处。脑磁共振能预测病人神经系统预后,淹溺 3~4 天后检查对判断预后价值较为理想。

【治疗】

(一) 院前急救

1. 现场急救 尽快将溺水者从水中救出;采取头低俯卧位行体位引流;迅速清除口鼻腔中污水、污物、分泌物及其他异物;拍打背部促使气道液体排出,保持气道通畅。疑有气道异物阻塞的病人,可予 Heimlich 手法排出异物。

2. 心肺复苏 心搏呼吸停止者,立即现场施行 CPR,气管内插管和吸氧。水上救生员救出的淹溺者中仅有 5% 需行 CPR。经旁观者救出的淹溺者中约 30% 需行 CPR。只有经过专门训练的救援者才能在水中进行 CPR。复苏期间注意误吸。病人转送过程中,不应停止心肺复苏。

(二) 院内处理

1. 供氧 吸入高浓度氧或高压氧治疗,根据病情采用机械通气。对溺水者应监测动脉血气。清醒病人可使用面罩或鼻罩持续气道正压吸氧。严重或进行性呼吸窘迫、缺乏气道反射保护、合并头胸部损伤的病人应行气管内插管。PaCO₂ 分压超过 50mmHg,行气管内插管和机械通气。经高流量吸氧后血氧饱和度低于 90% 或 PaO₂ 低于 60mmHg 者须行气道正压通气。

2. 复温 体温过低者,可采用体外或体内复温措施,使中心体温至少达到 30~35℃。

3. 脑复苏 有颅内压升高或昏迷者,应用呼吸机增加通气,使 PaCO₂ 保持在 25~30mmHg。同时,静脉输注甘露醇降低颅内压,缓解脑水肿。可经验性应用纳洛酮治疗。



4. 抗生素治疗 用于污水淹溺、有感染体征或脓毒症的淹溺者。

5. 处理并发症 对合并惊厥、低血压、心律失常、肺水肿、ARDS、应激性溃疡伴出血、电解质和酸碱平衡失常者进行相应处理。

【预后】

淹溺所致肺损伤和脑缺氧严重程度与吸水量、淹溺时间有关,与吸入淡水或海水性质无关。治疗1小时恢复神志的淹溺者预后好。由水中救出后到自主呼吸恢复时间越短则预后越好。约20%淹溺者恢复后遗留不同程度脑功能障碍、中枢性四肢瘫痪、锥体外系综合征和外周神经或肌肉损伤。有时,持续昏迷、血流动力学不稳定和瞳孔散大的淹溺者也可恢复正常神经功能。近年来,淹溺病死率明显降低。

【预防】

1. 对从事水上作业者,定期进行严格健康检查。
2. 有慢性或潜在疾病者不宜从事水上活动。
3. 酒精能损害判断能力和自我保护能力,下水作业前不要饮酒。
4. 进行游泳、水上自救互救知识和技能训练;水上作业时备用救生器材。
5. 避免在情况复杂的自然水域游泳或在浅水区跳水或潜泳。
6. 下水前要做好充分准备活动,不宜在水温较低的水域游泳。

(柴艳芬)



第七章 电 击

一定量电流(electrical current)通过人体引起不同程度组织损伤或器官功能障碍或猝死称为电击(electrical injury),俗称触电(electrical shock)。电击包括低压电($\leq 380\text{V}$)、高压电($>1000\text{V}$)和超高压电或雷击(lightning injury,电压在10 000 万伏以上)3种电击类型。夏季,天气潮热多雨及人体大量出汗,电击事件增多。雷击多见于户外劳动的农民、建筑工人和运动员等。除洪水外,雷击伤害位于天气相关(沙尘暴、寒潮、大风、霜冻)伤害的首位。

【病因】

意外电击常发生于工作或生活中违反用电操作规程者。风暴、地震或火灾致电线断裂也可遭受意外电击。绝大多数电击发生于青少年男性和从事电作业者。

【发病机制】

电击对人体损伤程度与接触的电压(electric voltage)高低、电流类型[直流电(direct current, DC)和交流电(alternating current, AC)]、电流强度、频率高低、触电部位皮肤电阻(electric resistance)、触电时间长短、电流体内途径和所处环境气象条件密切相关。电击时,产生的电阻由电流通过体内途径决定。人体组织电阻由小到大依次为神经、血液、黏膜、肌肉、干燥皮肤、肌腱、脂肪和骨骼。500V 以下AC 较DC 危害性大,它能使肌细胞膜除极导致肌肉持续痉挛性收缩,使触电者的手紧紧握住电源线不能脱离电源,故AC 对人体伤害较DC 更大。不同频率的AC 对人体损伤也不同,低频AC(15 ~ 150Hz)较高频AC 危害性大,50 ~ 60Hz 低频家用AC 更易引起心室颤动。电流强度为60 ~ 120mA 时可发生心室颤动。

电击损伤包括电流对细胞的直接损伤和电阻产热引起的组织和器官损伤:如皮肤及皮下组织烧伤;深部组织(肌肉、脂肪和肌腱等)局部水肿,压迫营养血管引起闭塞,发生缺血和坏死;接触超高压电能使组织迅速“炭化(carbonization)”;电流通过中枢神经系统会立即引起呼吸、心搏停止,导致死亡。

大多数高压电击伤是热损伤,其组织学显示为凝固性坏死。尸检发现,高压电击致死者,中枢神经系统和全身组织器官均有充血、水肿、出血及坏死。

【临床表现】

1. 全身表现 轻度电击者,出现惊恐、心悸、头晕、头痛、痛性肌肉收缩和面色苍白等。高压电击特别是雷击时,发生意识丧失、心搏和呼吸骤停。幸存者遗有定向力丧失和痫性发作。部分病人有心肌和心脏传导系统损伤,心电图显示非特异性ST 段降低、心房颤动或心肌梗死改变。大面积体表烧伤或组织损伤处体液丢失过多时,出现低血容量性休克。直接肾脏损伤、肌肉组织坏死产生肌球蛋白尿(myoglobulinuria)和肌红蛋白尿(myoglobinuria)及溶血后血红蛋白尿(hemoglobinuria)都能促发急性肾衰竭,脱水或血容量不足时更能使病情加速或恶化。

2. 局部表现 触电部位释放电能最大,局部皮肤组织损伤最严重。电击处周围皮肤组织烧伤较轻。如有衣服点燃可出现与触电部位无关的大面积烧伤。电流通过途径的组织和器官可发生隐匿性损伤。高压电击时,电流入口处烧伤严重,烧伤部位组织炭化或坏死成洞,组织解剖结构清楚,常发生前臂腔隙综合征(compartment syndrome)。因肌肉组织损伤、水肿和坏死,肌肉筋膜下组织压力增加,出现神经和血管受压体征,脉搏减弱,感觉及痛觉消失。由于触电后大肌群强直性收缩,可发生脊椎压缩性骨折或肩关节脱位。

3. 并发症和后遗症 电击后 24 ~ 48 小时常出现并发症和后遗症:如心肌损伤、严重心律失常和心功能障碍;吸入性肺炎和肺水肿;消化道出血或穿孔、麻痹性肠梗阻;DIC 或溶血;肌球蛋白尿或肌红蛋白尿和急性肾衰竭;骨折、肩关节脱位或无菌性骨坏死;大约半数电击者有单或双侧鼓膜破裂、听力丧失;烧伤处继发细菌感染。电击后数天到数月可出现上升或横断性脊髓炎、多发性神经炎或瘫痪等;角膜烧伤、视网膜剥离、单侧或双侧白内障和视力障碍。孕妇电击后,常发生流产、死胎或宫内发育迟缓。

【治疗】

1. 切断电源 发现电击病人后,立即切断电源,应用绝缘物将病人与电源隔离。

2. 心肺脑复苏 对心脏停搏和呼吸停止者,立即进行 CPR,挽救病人生命。对所有电击病人,应连续进行 48 小时心电图监测,以便发现电击后迟发性心律失常。对心律失常者,选用相关抗心律失常药。

3. 急性肾衰竭 静脉输注乳酸钠林格液,迅速恢复循环容量,维持尿量在 50 ~ 75ml/h。出现肌球蛋白尿时,维持尿量在 100 ~ 150ml/h。同时静脉输注碳酸氢钠(50mmol/L)碱化尿液,使血液 pH 维持在 7.45 以上,预防急性肾衰竭。严重肌球蛋白尿病人恢复有效血容量后尿量仍未增加时,可在乳酸钠林格液 1L 中加入甘露醇 12.5g。尿内肌球蛋白消失后即停用甘露醇。热灼伤者常有严重血容量不足,恢复有效循环容量前避免静脉输注甘露醇。严重急性肾衰竭时,根据病情进行血液透析。

4. 外科问题处理 对于广泛组织烧伤、肢体坏死和骨折者,应进行相应处置。坏死组织应进行清创术,预防注射破伤风抗毒素(3000U)。有继发感染者,给予抗生素治疗。对腔隙综合征病人,如果腔隙压力超过 30 ~ 40mmHg,需要行筋膜切开减压术。对于肢体电击伤后深部组织损伤情况不明者,可应用动脉血管造影或放射性核素¹³³Xe 洗脱术或^{99m}Tc 焦磷酸盐肌扫描术检查,指导治疗。

【预防】

1. 普及宣传用电常识,经常对所用电器和线路进行检查与检修。

2. 雷雨天气应关好门窗,留在室内,不宜使用无防雷措施的电视、音响等电器。

3. 从事室外工作者,切勿站在高处或在田野上走动或在树下避雨;不能接触天线、水管或金属装置。

4. 在空旷场地遇到雷电时,立即卧倒,不宜打伞,远离树木和桅杆。

(柴艳芬)

推荐阅读

1. Ron M. Walls . Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice . 9th ed. Philadelphia: Elsevier, 2017.
2. Stephen J. McPhee, Maxine Papadakis, Michael W Rabow. Current Medical Diagnosis & Treatment. 56th ed. New York: McGraw-Hill, 2017.
3. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.
4. Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion. Br J Clin Pharmacol, 2011, 72 (5) : 745-757.
5. Edward W, Boyer MD. Management of Opioid Analgesic Overdose. N Engl J Med, 2012, 367 (2) : 146-155.
6. Avellanas ML, Ricart A, Botella J, et al. Management of severe accidental hypothermia. Med Intensiva, 2012, 36 (3) : 200-212.
7. Szpilman D, Bierens JJ, Handley AJ, et al. Drowning. N Engl J Med, 2012, 366 (22) : 2102-2110.
8. 中国医师协会急诊医师分会. 急性中毒诊断与治疗中国专家共识. 中华急诊医学杂志, 2016, 25 (11) : 1361-1375.
9. 中国医师协会急诊医师分会. 急性百草枯中毒诊治专家共识(2013). 中国急救医学, 2013, 33 (6) : 484-489.

中英文名词对照索引



¹⁸F-脱氧葡萄糖 fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG 312
1 型糖尿病 type 1 diabetes mellitus, T1DM 725
2 小时血糖值 2 hours plasma glucose, 2hPG 733
2 型糖尿病 type 2 diabetes mellitus, T2DM 725
Alport 综合征 Alport syndrome, AS 508
A 组链球菌 group A streptococcus, GAS 805
Brugada 综合征 Brugada syndrome, BrS 201
Burkitt 淋巴瘤/白血病 Burkitt lymphoma/leukemia, BL 588
C 型利钠肽 C-type natriuretic peptide, CNP 165
Graves 眼病 Graves ophthalmopathy, GO 681
IgA 肾病 IgA nephropathy 468
IPF 急性加重 acute exacerbation of IPF 91
TSH 结合抑制免疫球蛋白 TSH-binding inhibition immunoglobulin, TBII 684
TSH 受体抗体 thyrotropin receptor antibody, TRAb 680

A

阿糖胞苷 cytarabine, Ara-C 579
埃勃斯坦畸形 Ebstein anomaly 276
艾曲泊帕 eltrombopag 616
艾森门格综合征 Eisenmenger syndrome 280
安静性甲状腺炎 silent thyroiditis 693
氨基甲酸酯类杀虫剂中毒 carbamate insecticide poisoning 893
螯合剂 chelating agent 880

B

白细胞减少 leukopenia 562
白血病 leukemia 568
百草枯 paraquat, PQ 887
伴瘤内分泌综合征 paraneoplastic syndrome 722
包涵体肌炎 inclusion body myositis, IBM 847
贝赫切特病 Behcet disease, BD 843
苯丁酸氮芥 chlorambucil, CLB 581
边缘区淋巴瘤 marginal zone lymphoma, MZL 587
变异型心绞痛 variant angina pectoris 229
便秘 constipation 448
丙氨酸氨基转移酶 alanine aminotransferase, ALT 345
丙硫氧嘧啶 propylthiouracil, PTU 685
病毒性肺炎 viral pneumonia 50
病态窦房结综合征 sick sinus syndrome, SSS 184
不明原因脑卒中 cryptogenic stroke, CS 275

C

蚕豆病 favism 554
查科三联症 Charcot triad 424
产后甲状腺炎 postpartum thyroiditis, PPT 693
长 QT 间期综合征 long Q-T syndrome, LQTS 201
肠结核 intestinal tuberculosis 368
肠镜 colonoscopy 343
肠上皮化生 intestinal metaplasia 355
肠易激综合征 irritable bowel syndrome, IBS 385
常染色体显性遗传性多囊肾病 autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD 506
超声 ultrasonography, US 346
超声内镜 endoscopic ultrasonography, EUS 344, 437
成人 Still 病 adult onset Still disease, AOSD 813
成人隐性自身免疫性糖尿病 latent autoimmune diabetes in adults, LADA 729
迟发性多发神经病 delayed polyneuropathy 884
持续非卧床腹膜透析 continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD 528
持续皮下胰岛素输注 continuous subcutaneous insulin infusion, CSII 741
除草剂 herbicide 882
触发活动 triggered activity 179
垂体瘤 pituitary tumors 655
纯红细胞再生障碍性贫血 pure red cell aplasia, PRCA 537
磁共振成像 magnetic resonance imaging, MRI 312, 346
磁共振胆胰管成像 magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP 346
促红细胞生成素 erythropoietin, EPO 532

D

大动脉炎 Takayasu arteritis, TA 836
代谢综合征 metabolic syndrome, MS 766
单纯性甲状腺肿 simple goiter 678
单光子发射计算机断层显像 single photon emission computed tomography, SPECT 160
胆囊结石 cholecystolithiasis 422
胆囊炎 cholecystitis 422
淡漠型甲亢 apathetic hyperthyroidism 683
淡水淹溺 freshwater drowning 927
低钾血症 hypokalemia 774

低钠血症 hyponatremia 769
 低血容量性休克 hypovolemic shock 145
 低血糖症 hypoglycemia 749
 地方性甲状腺肿 endemic goiter 678
 地西洋 diazepam 902
 电-机械分离 electromechanical dissociation, EMD 316
 动脉导管未闭 patent ductus arteriosus, PDA 274
 动脉粥样硬化 atherosclerosis 213
 动态血压监测 ambulatory blood pressure monitoring, AB-PM 251
 冻僵 frozen rigor, frozen stiff 921
 窦房传导阻滞 sinoatrial block, SAB 183
 窦房结 sinoatrial node, SAN 177
 窦性停搏或窦性静止 sinus pause or sinus arrest 183
 毒品 narcotics 894
 毒蛇咬伤 venomous snake bite 912
 毒物 poison 870
 毒蕈碱样症状 muscarinic signs 884
 短 QT 间期综合征 short QT syndrome, SQTS 201
 多瓣膜病 multivalvular heart disease 301
 多层螺旋 CT multislice computed tomography, MSCT 312
 多发性骨髓瘤 multiple myeloma, MM 592
 多发性肌炎 polymyositis, PM 847
 多发性内分泌腺瘤病 multiple endocrine neoplasia, MEN 719
 多器官功能障碍综合征 multiple organ dysfunction syndrome, MODS 146
 多源性房性心动过速 multifocal atrial tachycardia 185

E

恶性小动脉性肾硬化症 malignant arteriolar nephrosclerosis 503
 儿茶酚胺敏感性室性心动过速 catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT 201
 二尖瓣狭窄 mitral stenosis, MS 286
 二巯丙醇 dimercaprol, BAL 880
 二巯丙磺钠 sodium dimercaptopropansulfonate, DMPS 880
 二巯丁二钠 sodium dimercaptosuccinate, DMS 880

F

反应性关节炎 reactive arthritis, ReA 825
 房间隔缺损 atrial septal defect, ASD 272
 房室交界区性期前收缩 premature atrioventricular junctional beats 190
 房室交界区性心律 AV junctional rhythm 191
 房室交界区性逸搏 AV junctional escape beats 191
 房室结折返性心动过速 atrioventricular nodal reentrant tachycardia, AVNRT 192
 房室旁道 accessory atrioventricular pathways 193
 房室折返性心动过速 atrioventricular reentrant tachycardia, AVRT 192

房室阻滞 atrioventricular block 201
 房性期前收缩 premature atrial beats 185
 房性心动过速 atrial tachycardia 185
 放射性碘 radioactive iodine, RAI 697
 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 non-ST segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI 229
 非毒性多结节性甲状腺肿 nontoxic multinodular goiter, nontoxic MNG 679
 非霍奇金淋巴瘤 non-Hodgkin lymphoma, NHL 583
 非酒精性脂肪肝 non-alcoholic fatty liver, NAFL 391
 非酒精性脂肪性肝病 non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD 391
 非劳力性热射病 non-exertional heatstroke 918
 非清髓性 HSCT nonmyeloablative HSCT, NST 636
 非特异性肌炎 nonspecific myositis, NSM 847
 非小细胞肺癌 non-small cell lung cancer, NSCLC 76
 非甾体抗炎药 non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs 353
 非阵发性房室交界区性心动过速 nonparoxysmal atrioventricular junctional tachycardia 191
 肥厚型心肌病 hypertrophic cardiomyopathy, HCM 266
 肥胖症 obesity 762
 肺癌 lung cancer 75
 肺孢子菌肺炎 pneumocystis pneumonia, PCP 57
 肺动脉高压 pulmonary hypertension 105
 肺梗死 pulmonary infarction 99
 肺结核 pulmonary tuberculosis 62
 肺念珠菌病 pulmonary candidiasis 54
 肺脓肿 lung abscess 57
 肺栓塞 pulmonary embolism, PE 98, 328
 肺通气不足 hypoventilation 136
 肺血栓栓塞症 pulmonary thromboembolism, PTE 98
 肺炎 pneumonia 41
 肺炎链球菌肺炎 pneumococcal pneumonia 45
 肺炎衣原体肺炎 chlamydia pneumonia 50
 肺炎支原体肺炎 mycoplasmal pneumonia 48
 肺隐球菌病 pulmonary cryptococcosis 56
 肺源性心脏病 cor pulmonale 109
 分布性休克 distributive shock 145
 分化型甲状腺癌 differentiated thyroid carcinoma, DTC 696
 分化综合征 differential syndrome 576
 风湿热 rheumatic fever, RF 285, 805
 风湿性多肌痛 polymyalgia rheumatica, PMR 838
 风湿性疾病 rheumatic diseases 798
 风湿性心脏病 rheumatic heart disease, RHD 285, 805
 氟达拉滨 fludarabine, Flu 582
 氟马西尼 flumazenil 905
 复发性多软骨炎 relapsing polychondritis, RP 855
 副癌综合征 paraneoplastic syndrome 78

腹膜透析 peritoneal dialysis, PD 527
 腹腔积液 ascites 407
 腹痛 abdominal pain 441
 腹型过敏性紫癜 Henoch purpura 613

G

改善病情的抗风湿药 disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs 803
 干扰素 interferon- α , IFN- α 578
 肝肺综合征 hepatopulmonary syndrome 410
 肝肾综合征 hepatorenal syndrome, Heyd syndrome 409
 肝素诱导血小板减少症 heparin-induced thrombocytopenia, HIT 629
 肝细胞癌 hepatocellular carcinoma, HCC 415
 肝性脑病 hepatic encephalopathy, HE 408
 肝硬化 liver cirrhosis 405
 感染性心内膜炎 infective endocarditis, IE 308
 感染中毒症 sepsis 145
 高级生命支持 advanced life support, ALS 319
 高钾血症 hyperkalemia 776
 高钠血症 hypernatremia 769
 高尿酸血症 hyperuricemia, HUA 783
 高三尖杉酯碱 homoharringtonine, HHT 579
 高渗高血糖综合征 hyperosmolar hyperglycemic syndrome, HHS 748
 高血压肾硬化症 hypertensive nephrosclerosis 503
 高原肺水肿 high-altitude pulmonary edema 924
 高原脑水肿 high-altitude cerebral edema 924
 梗阻性休克 obstructive shock 145
 功能性胃肠病 functional gastrointestinal disorders, FGIDs 384
 功能性消化不良 functional dyspepsia, FD 384
 供体淋巴细胞输注 donor lymphocytes infusion, DLI 636
 骨骼-结缔组织综合征 skeletal-connective tissue syndromes 79
 骨关节炎 osteoarthritis, OA 799, 857
 骨髓增生异常综合征 myelodysplastic syndromes, MDS 564
 骨髓增殖性肿瘤 myeloproliferative neoplasms, MPNs 597
 关节型过敏性紫癜 Schönlein purpura 613
 冠状动脉瘘 coronary artery fistulae, CAF 278
 冠状动脉旁路移植术 coronary artery bypass graft, CABG 227
 冠状动脉造影 coronary angiography, CAG 169
 冠状动脉粥样硬化性心脏病 coronary atherosclerotic heart disease 218
 光学相干断层扫描 optical coherence tomography, OCT 160
 国际预后指数 international prognostic index, IPI 591
 果糖胺 fructosamine, FA 732
 过敏性紫癜 allergic purpura 612

过氧化物酶抗体 thyroid peroxidase antibody, TPOAb 680

H

海水淹溺 saltwater drowning 927
 海因小体 Heinz body 554
 红白血病, erythroleukemia, EL 569
 红细胞内铁缺乏 iron deficient erythropoiesis, IDE 541
 红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏症 erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency 554
 后除极 after depolarization 179
 呼吸机相关性肺炎 ventilator associated pneumonia, VAP 42
 呼吸衰竭 respiratory failure 135
 化生 metaplasia 355
 踝肱指数 ankle-brachial index, ABI 327
 环孢素 cyclosporin A, CsA 476
 环磷酰胺 cyclophosphamide, CTX 836
 环形铁粒幼细胞性难治性贫血 RA with ringed sideroblasts, RAS/RARS 564
 环氧化酶 cyclooxygenase, COX 226
 霍奇金淋巴瘤 Hodgkin lymphoma, HL 583

J

肌成纤维细胞 myofibroblast, MyoF 519
 肌酸激酶 creatine kinase, CK 848
 急性肾小球肾炎 rapidly progressive glomerulonephritis 463
 急性单核细胞白血病, acute monocytic leukemia, AMoL 569
 急性复发性胰腺炎 recurrent acute pancreatitis, RAP 435
 急性高原病 acute mountain sickness 924
 急性高原反应 acute high-altitude reaction 924
 急性梗阻性化脓性胆管炎 acute obstructive cholangitis 424
 急性冠状动脉综合征 acute coronary syndrome, ACS 229
 急性呼吸窘迫综合征 acute respiratory distress syndrome, ARDS 130
 急性间质性肾炎 acute interstitial nephritis, AIN 487
 急性巨核细胞白血病 acute megakaryoblastic leukemia, AMeL 569
 急性粒-单核细胞白血病 acute myelomonocytic leukemia, AMMoL 569
 急性粒细胞白血病部分分化型 AML with maturation 569
 急性粒细胞白血病未分化型 AML without maturation 569
 急性淋巴细胞白血病 acute lymphoblastic leukemia, ALL 568

- 急性糜烂出血性胃炎 acute erosive-hemorrhagic gastritis 353
- 急性排斥反应 acute rejection, AR 529
- 急性气管-支气管炎 acute tracheobronchitis 17
- 急性上呼吸道感染 acute upper respiratory tract infection 14
- 急性肾损伤 acute kidney injury, AKI 460, 511
- 急性肾小管坏死 acute tubular necrosis, ATN 511
- 急性肾小管间质性肾炎 acute tubulointerstitial nephritis, ATIN 487
- 急性肾小球肾炎 acute glomerulonephritis 463
- 急性髓系白血病 acute myelogenous leukemia, AML 568
- 急性髓细胞白血病微分化型, minimally differentiated AML 569
- 急性心包炎 acute pericarditis 302
- 急性心肌梗死 acute myocardial infarction, AMI 234
- 急性心力衰竭 acute heart failure, AHF 174
- 急性血管反应试验 acute vasoreactivity test 108
- 急性亚硝酸盐中毒 acute nitrite poisoning 908
- 急性一氧化碳中毒 acute carbon monoxide poisoning 905
- 急性胰腺炎 acute pancreatitis, AP 429
- 急性乙醇中毒 acute ethanol poisoning 870, 899
- 急性有机磷杀虫药中毒 acute organic phosphorus insecticides poisoning, AOIP 882
- 急性早幼粒细胞白血病, acute promyelocytic leukemia, APL 569
- 急性镇静催眠药中毒 acute sedative-hypnotic poisoning 901
- 急性中毒 acute poisoning 872
- 集落刺激因子 colony-stimulating factor, CSF 532
- 脊柱关节炎 spondyloarthritis, SpA 825, 828
- 计算机断层扫描 computed tomography, CT 346
- 继发孔缺损 secundum atrial septal defect 272
- 继发性高血压 secondary hypertension 247
- 继发性自发性气胸 secondary spontaneous pneumothorax, SSP 120
- 加速性室性自主心律 accelerated idioventricular rhythm 199
- 家族性腺瘤性息肉病 familial adenomatous polyposis, FAP 381
- 甲氨蝶呤 methotrexate, MTX 811
- 甲巯咪唑 methimazole, MMI 685
- 甲氧基去甲肾上腺素 normetanephrine, NMN 711
- 甲氧基肾上腺素 metanephrine, MN 711
- 甲状旁腺功能减退症 hypoparathyroidism 716
- 甲状旁腺功能亢进症 hyperparathyroidism 713
- 甲状腺癌 thyroid carcinoma 696
- 甲状腺刺激性抗体 thyroid stimulating antibody, TSAb 680
- 甲状腺刺激阻断性抗体 thyroid stimulating blocking antibody, TSBAb 680
- 甲状腺毒症 thyrotoxicosis 680
- 甲状腺毒症心脏病 thyrotoxic heart disease 683
- 甲状腺功能减退症 hypothyroidism 689
- 甲状腺功能亢进症 hyperthyroidism 680
- 甲状腺功能正常的病态综合征 euthyroid sick syndrome, ESS 690
- 甲状腺功能正常的甲状腺炎 euthyroid thyroiditis, ET 693
- 甲状腺功能正常型 GO euthyroid Graves ophthalmopathy, EGO 681
- 甲状腺结节 thyroid nodule 695
- 甲状腺滤泡状癌 follicular thyroid carcinoma, FTC 696
- 甲状腺球蛋白抗体 thyroglobulin antibody, TgAb 680
- 甲状腺乳头状癌 papillary thyroid carcinoma, PTC 696
- 甲状腺髓样癌 medullary thyroid carcinoma, MTC 696
- 甲状腺危象 thyroid crisis 683
- 甲状腺微小乳头状癌 papillary thyroid microcarcinoma, PTMC 696
- 甲状腺相关性眼病 thyroid-associated ophthalmopathy, TAO 681
- 甲状腺自主高功能腺瘤 Plummer disease 680
- 假性甲状旁腺功能减退症 pseudohypoparathyroidism, PHP 717
- 假幽门腺化生 pseudopyloric metaplasia 355
- 尖端扭转型室速 torsade de pointes, TDP 199
- 间变性大细胞淋巴瘤 anaplastic large cell lymphoma, ALCL 588
- 间接胆红素 indirect bilirubin, IB 345
- 间歇性跛行 intermittent claudication 326
- 间质性肺疾病 interstitial lung diseases, ILDs 87
- 浆细胞病 plasma cell dyscrasia 592
- 胶囊内镜 capsule endoscopy 344
- 节律 rhythm 177
- 结缔组织病 connective tissues disease, CTD 801
- 结核性腹膜炎 tuberculous peritonitis 370
- 结节病 sarcoidosis 93
- 结节性多动脉炎 polyarteritis nodosa, PAN 834, 839
- 结直肠癌 colorectal cancer 381
- 戒断综合征 withdrawal syndrome 870, 874
- 经导管冠状动脉瘘封堵术 transcatheter closure of coronary arterial fistula, TCC 283
- 经导管主动脉瓣置换术 transcatheter aortic valve replacement, TAVR 314
- 经颈静脉肝内门腔分流术 transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS 411
- 经内镜逆行胆胰管造影术 endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP 344
- 经皮导管消融肾动脉去交感神经术 catheter-based renal sympathetic denervation, RDN 161
- 经皮冠状动脉介入术 percutaneous coronary intervention, PCI 161

经皮球囊二尖瓣成形术 percutaneous balloon mitral valvuloplasty, PBMV 290
 经皮球囊肺动脉瓣成形术 percutaneous balloon pulmonary valvuloplasty, PBPV 281
 经皮球囊主动脉瓣成形术 percutaneous balloon aortic valvuloplasty, PBAV 282
 经皮主动脉瓣置入术 transcatheter aortic valve implantation, TAVI 162
 胫前黏液性水肿 pretibial myxedema 683
 静脉肾盂造影 intravenous pyelography, IVP 494
 静脉血栓栓塞症 venous thromboembolism, VTE 98, 328
 静脉药瘾者心内膜炎 endocarditis in intravenous drug abusers 315
 酒精性肝病 alcoholic liver disease, ALD 392
 酒精性心肌病 alcoholic cardiomyopathy 265
 局限皮肤型 SSc limited cutaneous systemic sclerosis 852
 局灶节段性肾小球病变 focal segmental lesions 463
 局灶节段性肾小球硬化 focal segmental glomerulosclerosis, FSGS 463
 局灶性房性心动过速 focal atrial tachycardia 185
 局灶性肾小球肾炎 focal glomerulonephritis 463
 巨人症 gigantism 662
 巨细胞动脉炎 giant cell arteritis, GCA 838
 巨细胞性甲状腺炎 giant cell thyroiditis 692
 巨幼细胞贫血 megaloblastic anemia, MA 544

K

抗核抗体 anti-nuclear antibodies, ANAs 800
 抗甲状腺药物 antithyroid drugs, ATD 685
 抗利尿激素分泌失调综合征 syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH 676
 抗磷脂抗体 antiphospholipid antibodies, APLs 801
 抗磷脂综合征 antiphospholipid syndrome, APS 817, 822
 抗心动过缓起搏 antibradycardia pacing 209
 抗心动过速起搏 antitachycardia pacing, ATP 209
 抗原提呈细胞 antigen presenting cell, APC 807
 抗中性粒细胞胞浆抗体 antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA 801, 834
 咳嗽变异性哮喘 cough variant asthma, CVA 29
 可溶性抗原 extractable nuclear antigens, ENA 801
 克罗恩病 Crohn disease, CD 373
 空腹血糖 fasting plasma glucose, FPG 733
 空腹血糖受损 impaired fasting glucose, IFG 726
 口服葡萄糖耐量试验 oral glucose tolerance test, OGTT 732
 库欣病 Cushing disease 699
 库欣综合征 Cushing syndrome 699
 溃疡性结肠炎 ulcerative colitis, UC 373
 扩张型心肌病 dilated cardiomyopathy, DCM 261

L

滥用 abuse 870

狼疮肾炎 lupus nephritis 481
 劳力性热射病 exertional heatstroke 918
 酪氨酸激酶抑制剂 tyrosine kinase inhibitor, TKI 577
 雷诺现象 Raynaud phenomenon 852
 类癌综合征 carcinoid syndrome 77
 类肺炎性胸腔积液 parapneumonic effusions 118
 类风湿关节炎 rheumatoid arthritis, RA 799, 807
 类风湿因子 rheumatoid factor, RF 801
 冷冻消融 percutaneous cryoablation 161
 冷凝集素综合征 cold agglutinin syndrome, CAS 559
 黎明现象 dawn phenomenon 741
 利妥昔单抗 rituximab 558, 582
 粒细胞缺乏症 agranulocytosis 562
 连续性肾脏替代治疗 continuous renal replacement therapy, CRRT 176, 516
 良性小动脉性肾硬化症 benign arteriolar nephrosclerosis 503
 林奇综合征 Lynch syndrome 381
 淋巴瘤 lymphoma 583
 临床活动程度 clinical assessment score, CAS 682
 磷脂酰肌醇聚糖 A phosphatidylinositol glycan class A, PIGA 559
 流行性感 冒 influenza 16
 滤泡性淋巴瘤 follicular lymphoma, FL 588
 绿色瘤 chloroma 571
 卵圆孔未闭 patent foramen ovale, PFO 274
 罗米司亭 romiplostim 616

M

吗替麦考酚酯 mycophenolatemofetil, MMF 476
 慢性病性贫血 anemia of chronic disease, ACD 537
 慢性胆囊炎 chronic cholecystitis 423
 慢性腹泻 chronic diarrhea 445
 慢性高原病 chronic mountain sickness 924
 慢性高原反应 chronic high altitude reaction 925
 慢性间质性肾炎 chronic interstitial nephritis, CIN 489
 慢性粒-单核细胞性白血病 chronic myelomonocytic leukemia, CMML 564
 慢性淋巴细胞白血病 chronic lymphocytic leukemia, CLL 568, 580
 慢性肾上腺皮质功能减退症 chronic adrenocortical hypofunction 707
 慢性肾衰竭 chronic renal failure, CRF 518
 慢性肾小管间质性肾炎 chronic tubulointerstitial nephritis, CTIN 489
 慢性肾小球肾炎 chronic glomerulonephritis 463
 慢性肾脏病 chronic kidney disease, CKD 460
 慢性髓系白血病 chronic myelogenous leukemia, CML 568, 577
 慢性胃炎 chronic gastritis 354
 慢性心力衰竭 chronic heart failure, CHF 166

慢性血栓栓塞性肺动脉高压 chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH 100
 慢性胰腺炎 chronic pancreatitis, CP 435
 慢性支气管炎 chronic bronchitis 19
 慢性中毒 chronic poisoning 872
 慢性阻塞性肺疾病 chronic obstructive pulmonary disease, COPD 21
 毛细血管内增生性肾小球肾炎 endocapillary proliferative glomerulonephritis 463
 门静脉高压 portal hypertension 407
 门静脉海绵样变 cavernous transformation of the portal vein, CTPV 409
 门静脉血栓 portal vein thrombosis 409
 弥漫皮肤型 SSc diffuse cutaneous systemic sclerosis 852
 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 diffuse large B cell lymphoma, DLBCL 587
 弥漫性毒性甲状腺肿 Graves disease 680
 弥漫性非毒性甲状腺肿 diffuse nontoxic goiter 678
 弥漫性肾小球肾炎 diffuse glomerulonephritis 463
 弥漫性实质性肺疾病 diffuse parenchymal lung disease, DPLD 87
 弥散性血管内凝血 disseminated intravascular coagulation, DIC 623
 弥散障碍 diffusion abnormality 137
 免疫复合物 immune complexes, IC 815
 免疫化学发光法 immunochemiluminescence, ICMA 645
 免疫介导的坏死性肌病 immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM 847
 灭鼠药 rodenticide 882, 890
 膜性肾病 membranous nephropathy, MN 463
 膜增生性肾小球肾炎 membrano-proliferative glomerulonephritis, MPGN 463

N

纳洛酮 naloxone 881
 难治性贫血 refractory anemia, RA 564
 难治性贫血伴原始细胞增多 RA with excess blasts, RAEB 564
 难治性贫血伴原始细胞增多转变型 RAEB in transformation, RAEB-t 564
 脑钠肽 brain natriuretic peptide, BNP 165
 脑性盐耗综合征 cerebral salt wasting syndrome, CSWS 677
 内分泌综合征 endocrine syndromes 78
 内镜黏膜下剥离术 endoscopic submucosal dissection, ESD 352
 内镜下 Oddi 括约肌切开 endoscopic sphincterotomy, EST 425
 内因子 intrinsic factor, IF 545
 尿毒症毒素 uremic toxins 519
 尿路感染 urinary tract infection, UTI 491

尿酸 uric acid 783
 农药 pesticide 870, 882

O

偶发瘤 incidentaloma 644

P

皮肌炎 dermatomyositis, DM 847
 脾功能亢进 hypersplenism 602
 葡萄球菌肺炎 staphylococcal pneumonia 47
 普通肝素 unfractionated heparin, UH 629
 普通感冒 common cold 14

Q

气胸 pneumothorax 119
 强直性脊柱炎 ankylosing spondylitis, AS 799, 825
 羟基脲 hydroxyurea, HU 579
 桥本甲状腺毒症 Hashitoxicosis 693
 桥本甲状腺炎 Hashimoto thyroiditis, HT 693
 青年人中的成年发病型糖尿病 maturity-onset diabetes mellitus of the young, MODY 725
 轻症急性胰腺炎 mild acute pancreatitis, MAP 432
 去氨加压素 desmopressin, DDAVP 620
 全反式维 A 酸 all-trans retinoic acid, ATRA 535
 全身显像 whole body scan, WBS 697
 全身炎症反应综合征 systemic inflammatory response syndrome, SIRS 146
 缺铁性贫血 iron deficiency anemia, IDA 541
 缺血性肾病 ischemic nephropathy 501
 缺血性心肌病 ischemic cardiomyopathy, ICM 228, 265

R

热痉挛 heat cramp 918
 热(日)射病 heatstroke, sun stroke 917
 热衰竭 heat exhaustion 918
 人白细胞抗原 human leukocyte antigen, HLA 635
 人工瓣膜心内膜炎 prosthetic valve endocarditis 308, 314
 妊娠糖尿病 gestational diabetes mellitus, GDM 726
 妊娠一过性甲状腺毒症 gestational transient thyrotoxicosis, GTT 683
 溶血 hemolysis 551
 溶血性贫血 hemolytic anemia, HA 551
 溶血状态 hemolytic state 551
 肉芽肿性多血管炎 granulomatosis with polyangiitis, GPA 484, 834
 肉芽肿性甲状腺炎 gramalomatous thyroiditis 692

S

三发性甲减 tertiary hypothyroidism 689
 三相性尿崩症 triphasic DI 674

三氧化二砷 arsenic trioxide,ATO 535
 散发性甲状腺肿 sporadic goiter 678
 上皮内瘤变 intraepithelial neoplasia 355
 上消化道出血 upper gastrointestinal bleeding,UGIB 450
 社区获得性肺炎 community acquired pneumonia,CAP 41
 射频消融术 catheter radiofrequency ablation 161
 射血分数保留性心衰 HF with preserved EF,HFpEF 163
 射血分数降低性心衰 HF with reduced EF,HFrEF 163
 深静脉血栓形成 deep venous thrombosis,DVT 98,328
 神经-肌病综合征 neurologic-myopathic syndromes 79
 肾病综合征 nephrotic syndrome,NS 460,463,470
 肾动脉栓塞 renal artery embolism 503
 肾动脉狭窄 renal artery stenosis 501
 肾动脉血栓 renal artery thrombosis 503
 肾静脉血栓 renal vein thrombosis,RVT 504
 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 renin-angiotensin-aldosterone system,RAAS 164
 肾小管间质性肾炎 tubulointerstitial nephritis,TIN 487
 肾小管酸中毒 renal tubular acidosis,RTA 497
 肾小球 glomerulus 456
 肾小球基底膜 glomerular basement membrane,GBM 456
 肾小球滤过率 glomerular filtration rate,GFR 457
 肾小球轻微病变 minor glomerular abnormalities 463
 肾血管性高血压 renal vascular hypertension 501
 肾炎综合征 nephritis syndrome 460
 肾脏替代疗法 renal replacement therapy,RRT 516
 生长激素缺乏症 growth hormone deficiency,GHD 671
 失水 water loss 768
 十二指肠溃疡 duodenal ulcer,DU 358
 食管癌 carcinoma of esophagus 350
 食管胃底静脉曲张 esophageal-gastro varices,EGV 406
 食管胃底静脉曲张出血 esophageal-gastro varices bleeding,EGVB 407
 食管下括约肌 lower esophageal sphincter,LES 340
 食管运动功能障碍 esophageal dysmotility 852
 室间隔缺损 ventricular septal defect,VSD 273
 室内阻滞 intraventricular block 203
 室性期前收缩 premature ventricular beats 195
 室性心动过速 ventricular tachycardia 197
 嗜铬细胞瘤 pheochromocytoma 710
 嗜酸性肉芽肿性多血管炎 eosinophilic granulomatosis with polyangiitis,EGPA 484,834
 嗜血细胞性淋巴组织细胞增多症 hemophagocytic lymphohistiocytosis,HLH 533
 输血医学 transfusion medicine 533
 双分支阻滞与三分支阻滞 bifascicular block and trifascicular block 204
 水过多 water excess 768
 睡眠呼吸暂停 sleep apnea 125

睡眠呼吸暂停低通气指数 apnea hypopnea index,AHI 125
 睡眠呼吸暂停低通气综合征 sleep apnea hypopnea syndrome,SAHS 248
 睡眠相关低通气疾病 sleep-related hypoventilation disorder,SHVD 125
 髓外造血 extramedullary hemapoiesis 532
 缩窄性心包炎 constrictive pericarditis 306

T

他克莫司 tacrolimus,FK506 476
 糖调节受损 impaired glucose regulation,IGR 726
 糖磷脂酰肌醇 glycosyl-phosphatidylinositol,GPI 559
 糖耐量减退 impaired glucose tolerance,IGT 726
 糖尿病 diabetes mellitus,DM 725
 糖尿病肾病 diabetic nephropathy,DN 482
 糖尿病酮症酸中毒 diabetic ketoacidosis,DKA 745
 套细胞淋巴瘤 mantle cell lymphoma,MCL 588
 特发性肺动脉高压 idiopathic pulmonary arterial hypertension,IPAH 106
 特发性肺纤维化 idiopathic pulmonary fibrosis,IPF 90
 特发性膜性肾病 idiopathic membranous nephropathy,IMN 464
 特发性炎症性肌病 idiopathic inflammatory myositis,IIM 847
 体外膜式氧合 extracorporeal membrane oxygenation,ECMO 176
 天冬氨酸氨基转移酶 aspartate aminotransferase,AST 345
 通气/血流比例失调 ventilation-perfusion mismatch 137
 痛风 gout 861
 透壁性动脉粥样硬化溃疡 penetrating atherosclerotic ulcer,PAU 323

W

外源性过敏性肺泡炎 extrinsic allergic alveolitis,EAA 96
 外周T细胞淋巴瘤(非特指型) peripheral T-cell lymphoma,PTCL 588
 外周血浆肾素活性 peripheral plasma renin activity,PRA 502
 完全缓解 complete remission,CR 574
 危重急性胰腺炎 critical acute pancreatitis,CAP 432
 危重症医学 critical care medicine 144
 微浸润性腺癌 minimally invasive adenocarcinoma,MIA 77
 微小病变型肾病 minimal change disease,MCD 463
 韦格纳肉芽肿 Wegener granulomatosis,WG 842
 围生期心肌病 peripartum cardiomyopathy 265
 未分化SSc undifferentiated systemic sclerosis 852
 未分化脊柱关节炎 undifferentiated spondylarthritis,USpA

- 825
未分化型甲状腺癌 anaplastic thyroid carcinoma, ATC 696
未分类的肾小球肾炎 unclassified glomerulonephritis 463
胃癌 gastric cancer 364
胃镜 gastroscopy 343
胃溃疡 gastric ulcer, GU 358
胃炎 gastritis 353
萎缩 atrophy 355
萎缩性甲状腺炎 atrophic thyroiditis, AT 693
紊乱性房性心动过速 chaotic atrial tachycardia 185
稳定型心绞痛 stable angina pectoris 219
无皮肤硬化的 SSc systemic sclerosis sine scleroderma 852
无痛性甲状腺炎 painless thyroiditis 693
无效腔样通气 dead space-like ventilation 137
无效性红细胞生成 ineffective erythropoiesis 552
无症状性血尿和(或)蛋白尿 asymptomatic hematuria and/or proteinuria 460, 463
- X**
- 洗胃 gastric lavage 878
系膜毛细血管性肾小球肾炎 mesangiocapillary glomerulonephritis 463
系膜增生性肾小球肾炎 mesangial proliferative glomerulonephritis 463
系统性红斑狼疮 systemic lupus erythematosus, SLE 799, 815
系统性硬化症 systemic sclerosis, SSc 851
细胞毒 T 细胞活化抗原-4 cytotoxic T lymphocyte activation antigen-4, CTLA-4 812
细针穿刺细胞学检查 fine-needle aspiration cytology, FNAC 694
下消化道出血 lower gastrointestinal bleeding, LGIB 450
先天性二叶主动脉瓣 congenital bicuspid aortic valve 276
先天性法洛四联症 congenital tetralogy of Fallot 279
先天性肺动脉瓣狭窄 congenital pulmonary valve stenosis 275
先天性红细胞生成异常性贫血 congenital dyserythropoietic anemia, CDA 537
先天性心血管病 congenital cardiovascular diseases 272
先天性主动脉窦瘤 congenital aortic sinus aneurysm 278
先天性主动脉缩窄 congenital coarctation of the aorta 277
纤溶酶原激活剂抑制物-1 plasminogen activator inhibitor, PAI-1 215
纤维肌痛综合征 fibromyalgia syndrome, FMS 865
显微镜下多血管炎 microscopic polyangiitis, MPA 484, 840
限制型心肌病 restrictive cardiomyopathy, RCM 269
香草基杏仁酸 vanillyl mandelic acid, VMA 711
消化道出血 gastrointestinal bleeding 450
消化性溃疡 peptic ulcer, PU 358
硝酸甘油 nitroglycerin 225
硝酸异山梨酯 isosorbide dinitrate 225
小肠镜 enteroscopy 344
小细胞肺癌 small cell lung cancer, SCLC 77
斜卧呼吸-直立性低氧血症 platypnea-orthodeoxia syndrome, POS 275
心包积液 pericardial effusion 304
心动过缓-心动过速综合征 bradycardia-tachycardia syndrome 184
心动过速性心肌病 tachycardia induced cardiomyopathy 265
心房颤动 atrial fibrillation, AF 188
心房扑动 atrial flutter 187
心肺复苏 cardiopulmonary resuscitation, CPR 317
心功能不全 cardiac dysfunction 163
心肌梗死后综合征 post-infarction syndrome 240
心肌炎 myocarditis 270
心肌致密化不全 ventricular non-compaction 265
心力衰竭 heart failure, HF 163
心律失常 cardiac arrhythmia 177
心钠肽 atrial natriuretic peptide, ANP 165
心内膜心肌活检 endomyocardial biopsy, EMB 263
心室壁瘤 cardiac aneurysm 240
心室颤动 ventricular fibrillation 200
心室扑动 ventricular flutter 200
心室重塑 ventricular remodeling 165
心血管神经症 cardiovascular neurosis 331
心源性休克 cardiogenic shock 145
心脏瓣膜病 valvular heart disease 285
心脏磁共振 cardiac magnetic resonance, CMR 169
心脏破裂 rupture of the heart 240
心脏气球样变 Takotsubo cardiomyopathy 265
心脏性猝死 sudden cardiac death, SCD 316
心脏压塞 cardiac tamponade 304
心脏再同步化治疗 cardiac resynchronization therapy, CRT 161
心脏骤停 cardiac arrest, CA 316
心脏骤停后综合征 post-cardiac arrest syndrome 320
新月体性肾小球肾炎 crescentic glomerulonephritis 463
性发育异常疾病 disorder of sex development, DSD 792
胸腔积液 pleural effusions 114
休克 shock 145
血管紧张素受体拮抗剂 angiotensin receptor blockers, ARB 171
血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI 161
血管紧张素转换酶抑制剂 angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI 171

血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 angioimmunoblastic T cell lymphoma, AITL 588
 血管内超声 intravascular ultrasound, IVUS 160
 血管性血友病 von Willebrand disease, vWD 620
 血管性紫癜 vascular purpura 612
 血管炎 vasculitis 833
 血红蛋白病 hemoglobinopathy 555
 血浆置换 plasmapheresis 880
 血流储备分数 fractional flow reserve, FFR 160
 血清肌酐 serum creatinine, Scr 513
 血清阴性脊柱关节病 seronegative spondyloarthropathy 825
 血栓栓塞 thromboembolism 628
 血栓栓塞后综合征 post-thrombosis syndrome, PTS 328
 血栓形成 thrombosis 628
 血栓性血小板减少性紫癜 thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP 616
 血小板单采术 plateletpheresis 599
 血小板生成素 thrombopoietin, TPO 615
 血小板性紫癜 thrombocytic purpura 612
 血液病学 hematology 532
 血液灌流 hemoperfusion 880
 血液透析 hemodialysis, HD 526
 血友病 hemophilia 618
 血脂异常 dyslipidemia 754
 循环免疫复合物 circulating immune complex, CIC 464
 蕁麻疹/肉芽肿/Sézary 综合征 mycosis fungoides/Sézary syndrome, MF/SS 588

Y

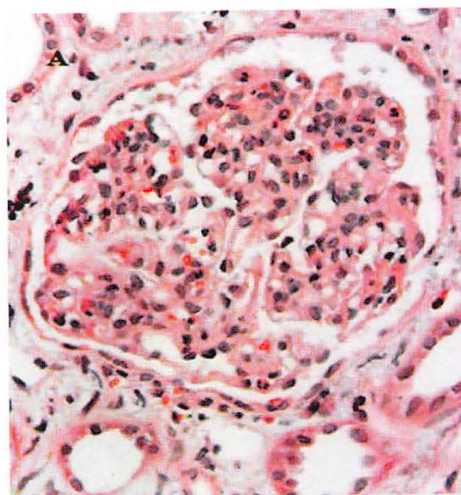
鸦片 opium 894
 亚急性甲状腺炎 subacute thyroiditis 692
 烟碱样症状 nicotinic signs 884
 淹没综合征 immersion syndrome 927
 淹溺 drowning 927
 严重急性呼吸综合征 severe acute respiratory syndrome, SARS 52
 炎症性肠病 inflammatory bowel disease, IBD 373
 炎症性肠病关节炎 inflammatory bowel disease arthritis, IBDA 825
 盐皮质激素受体拮抗剂 mineralocorticoid receptor antagonist, MRA 264
 腰/臀比 waist/hip ratio, WHR 764
 药物性肝病 drug induced liver injury, DILI 401
 药物依赖 drug dependence 870, 894
 一过性脑缺血发作 transient cerebral ischemic attack, TIA 275
 医院获得性肺炎 hospital acquired pneumonia, HAP 41
 医院内肺炎 nosocomial pneumonia 42
 胰岛素抵抗 insulin resistance, IR 249
 胰岛素瘤 insulinoma 753

胰瘘 pancreatic fistula 430
 胰腺癌 pancreatic cancer 439
 胰腺假性囊肿 pancreatic pseudocyst 430
 胰腺脓肿 pancreatic abscess 430
 移植抗白血病病 graft-versus-leukemia, GVL 636
 移植抗宿主病 graft-versus-host disease, GVHD 635
 遗传性非息肉病结直肠癌 hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC 381
 遗传性球形红细胞增多症 hereditary spherocytosis, HS 553
 乙酰胆碱酯酶 acetylcholinesterase, AChE 882, 883
 乙型肝炎病毒 hepatitis B virus, HBV 345
 异位激素综合征 ectopichormonal syndrome 722
 异型增生 dysplasia 355
 易栓症 thrombophilia 628
 意外低体温 accidental hypothermia 921
 意义未明的单克隆免疫球蛋白病 monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS 595
 银屑病关节炎 psoriatic arthritis, PsA 825
 隐匿型冠心病 latent coronary heart disease 227
 硬化性肾小球肾炎 sclerosing glomerulonephritis 463
 硬皮病重叠综合征 scleroderma overlap syndrome 852
 幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori*, Hp 345
 有机磷杀虫药 organic phosphorus insecticides, OPI 870
 右束支阻滞 right bundle branch block, RBBB 204
 右向左分流 right-to-left shunt, RLS 272
 右心室功能障碍 right ventricular dysfunction 101
 幼年脊柱关节炎 juvenile-onset spondyloarthritis 825
 预激综合征 preexcitation syndrome 193
 原发孔缺损 primum atrial septal defect 272
 原发性免疫性血小板减少症 primary immune thrombocytopenic, ITP 614
 原发性肥大性骨关节病 hypertrophic primary osteoarthropathy 79
 原发性干燥综合征 primary Sjögren syndrome, pSS 829
 原发性肝癌 primary carcinoma of the liver 415
 原发性高血压 essential hypertension 247
 原发性骨髓纤维化 primary myelofibrosis, PMF 597
 原发性甲减 primary hypothyroidism 689
 原发性醛固酮增多症 primary aldosteronism, PA 703
 原发性血小板增多症 essential thrombocythemia, ET 597
 原发性自发性气胸 primary spontaneous pneumothorax, PSP 119
 原位免疫复合物 in situ immune complex 464
 原位腺癌 adenocarcinoma in situ, AIS 76

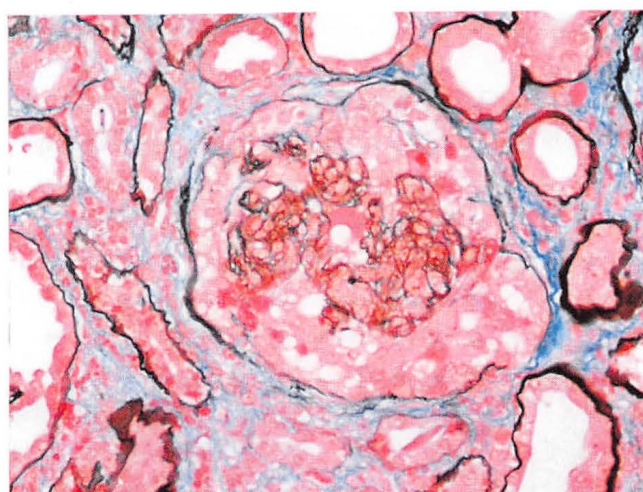
Z

再生障碍性贫血 aplastic anemia, AA 537, 547
 早期复极综合征 early repolarization syndrome, ERS 201
 造血干细胞 hematopoietic stem cell, HSC 532
 造血干细胞移植 hematopoietic stem cell transplantation,

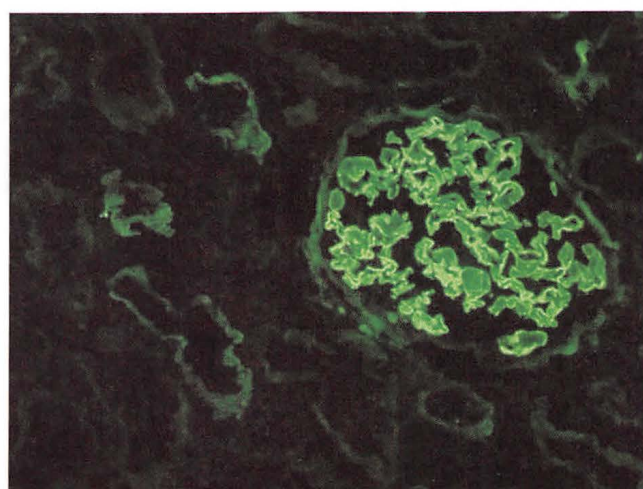
- HSCT 535, 635
- 增生性肾炎 proliferative glomerulonephritis 463
- 阵发性冷性血红蛋白尿 paroxysmal cold hemoglobinuria, PCH 559
- 阵发性室上性心动过速 paroxysmal supraventricular tachycardia, PSVT 192
- 阵发性睡眠性血红蛋白尿症 paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH 559
- 真性红细胞增多症 polycythemia vera, PV 597
- 正电子发射计算机断层显像 positron emission tomography, PET 160, 312
- 支气管肺念珠菌病 broncho-pulmonary candidiasis 54
- 支气管扩张症 bronchiectasis 36
- 支气管哮喘 bronchial asthma 28
- 肢端肥大症 acromegaly 662
- 脂肪性肝病 fatty liver disease, FLD 391
- 脂肪性肝炎 non-alcoholic steatohepatitis, NASH 391
- 直接胆红素 direct bilirubin, DB 345
- 植入型心律转复除颤器 implantable cardioverter defibrillator, ICD 162
- 质子泵抑制剂 proton pump inhibitor, PPI 348
- 致密物沉积性肾小球肾炎 dense deposit glomerulonephritis 463
- 致心律失常性右心室心肌病 arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC 265
- 窒息性气体 asphyxiating gas 874
- 中毒 poisoning 870
- 中毒性巨结肠 toxic megacolon 374
- 中度重症急性胰腺炎 moderately severe acute pancreatitis, MSAP 432
- 中国 DIC 诊断积分系统 Chinese DIC scoring system, CDSS 625
- 中间型综合征 intermediate syndrome 884
- 中枢神经系统白血病 central nervous system leukemia, CNSL 571
- 中枢性甲减 central hypothyroidism 689
- 中枢性睡眠呼吸暂停综合征 central sleep apnea syndrome, CSAS 125
- 中暑 heat illness 917
- 中消化道出血 mid-gastrointestinal bleeding, MGIB 450
- 中性粒细胞减少 neutropenia 562
- 中性粒细胞胞外捕网 neutrophil extracellular traps, NETs 834
- 中轴型脊柱关节炎 axial spondyloarthritis, axSpA 827
- 肿瘤治疗相关性心功能不全 cancer therapeutics-related cardiac dysfunction, CTRCD 334
- 重症急性胰腺炎 severe acute pancreatitis, SAP 432
- 重症监护治疗病房 intensive care unit, ICU 144
- 周围动脉病 peripheral arterial disease, PAD 326
- 主动脉瓣关闭不全 aortic incompetence, AI 298
- 主动脉瓣狭窄 aortic stenosis 295
- 主动脉壁内血肿 intramural hematoma, IMH 323
- 主动脉窦瘤破裂 ruptured sinus of valsalva aneurysm, RSA 284
- 主动脉夹层 aortic dissection 323
- 主动脉内球囊反搏 intra-aortic balloon counterpulsation, IABP 176
- 贮存铁耗尽 iron depletion, ID 541
- 紫癜 purpura 612
- 自动体外除颤仪 automated external defibrillator, AED 317
- 自发性细菌性腹膜炎 spontaneous bacterial peritonitis, SBP 408
- 自身免疫性甲状腺病 autoimmune thyroid diseases, AITD 680
- 自身免疫性甲状腺炎 autoimmune thyroiditis, AIT 693
- 自身免疫性溶血性贫血 autoimmune hemolytic anemia, AIHA 557
- 自身免疫性胰腺炎 autoimmune pancreatitis, AIP 436
- 自体瓣膜心内膜炎 native valve endocarditis 308
- 自体造血干细胞移植 auto-HSCT 596
- 总胆红素 total bilirubin, TB 345
- 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS 125
- 最小抑菌浓度 minimum inhibitory concentration, MIC 313
- 左侧门静脉高压 left-side portal hypertension, LSPH 430
- 左后分支阻滞 left posterior fascicular block 204
- 左前分支阻滞 left anterior fascicular block 204
- 左室辅助装置 left ventricular assistant device, LVAD 173
- 左室射血分数 left ventricular ejection fraction, LVEF 163
- 左束支阻滞 left bundle branch block, LBBB 204
- 左向右分流 left-to-right shunt, LRS 272



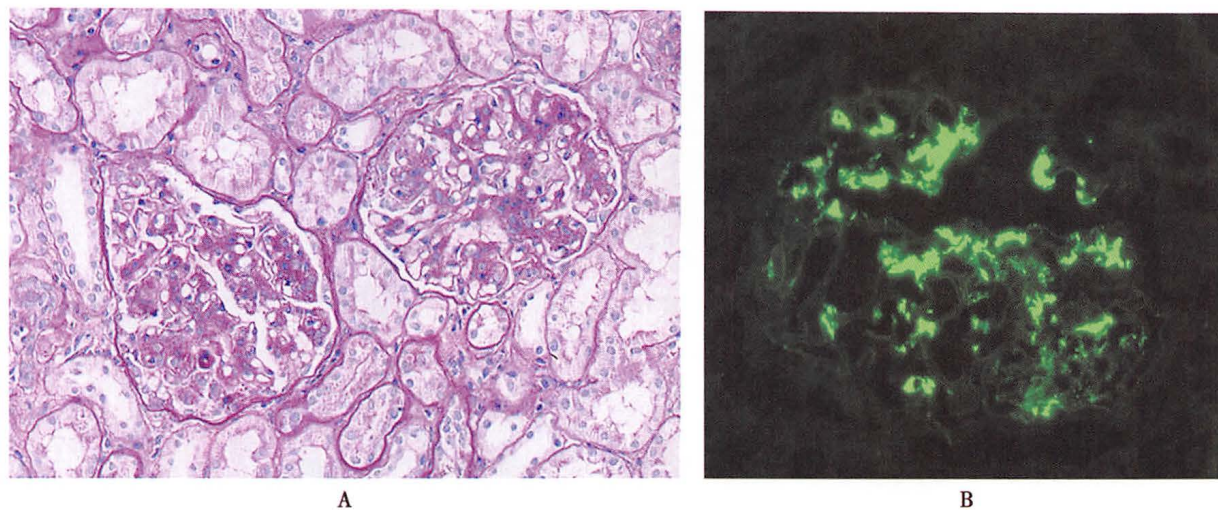
彩图 5-2-1 肾小球内皮细胞弥漫增生，中性粒细胞浸润（HE × 400）



彩图 5-2-2 毛细血管袢破坏，新月体形成（PASM × 200）

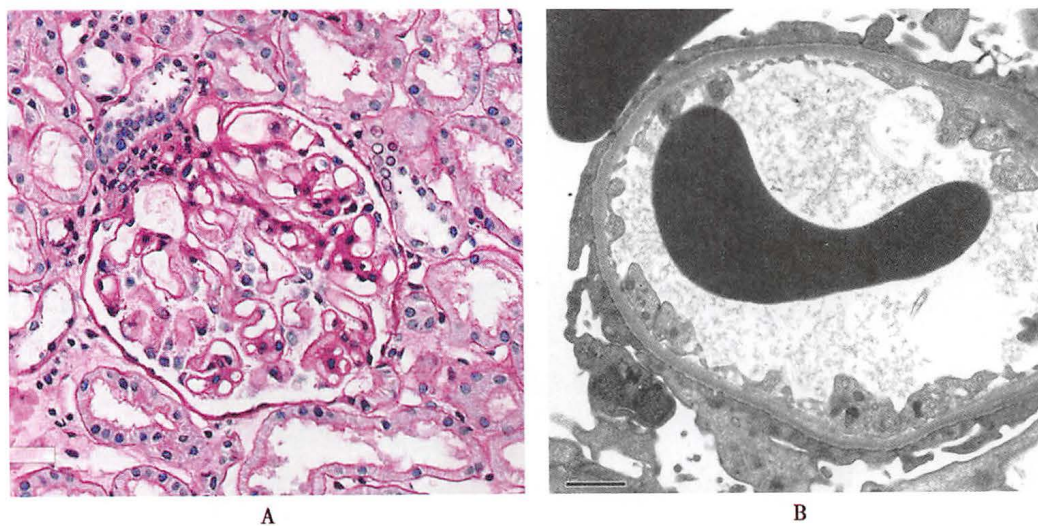


彩图 5-2-3 IgG 呈线条状沿肾小球毛细血管壁分布



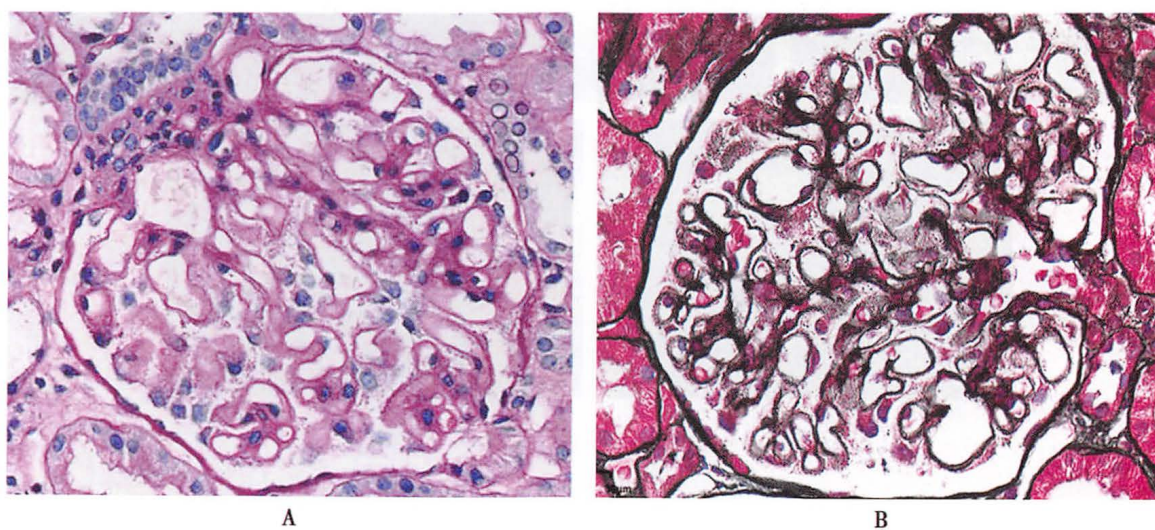
彩图 5-2-4 IgA 肾病病理图 (系膜增生性肾小球肾炎病理表现)

A. 光镜下肾小球系膜细胞和系膜基质弥漫增生 (PAS 染色); B. 免疫荧光检查 IgA 在肾小球的系膜区沉积



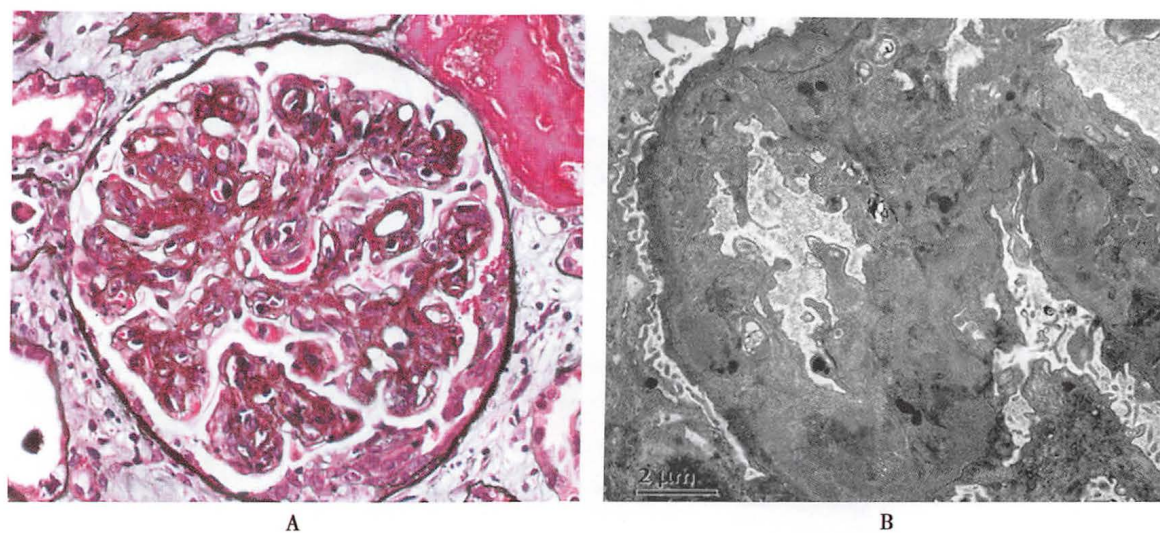
彩图 5-2-6 微小病变型肾病病理图

A. 光镜下正常肾小球 (PAS 染色); B. 电镜下肾小球 (广泛的肾小球脏层上皮细胞足突融合)



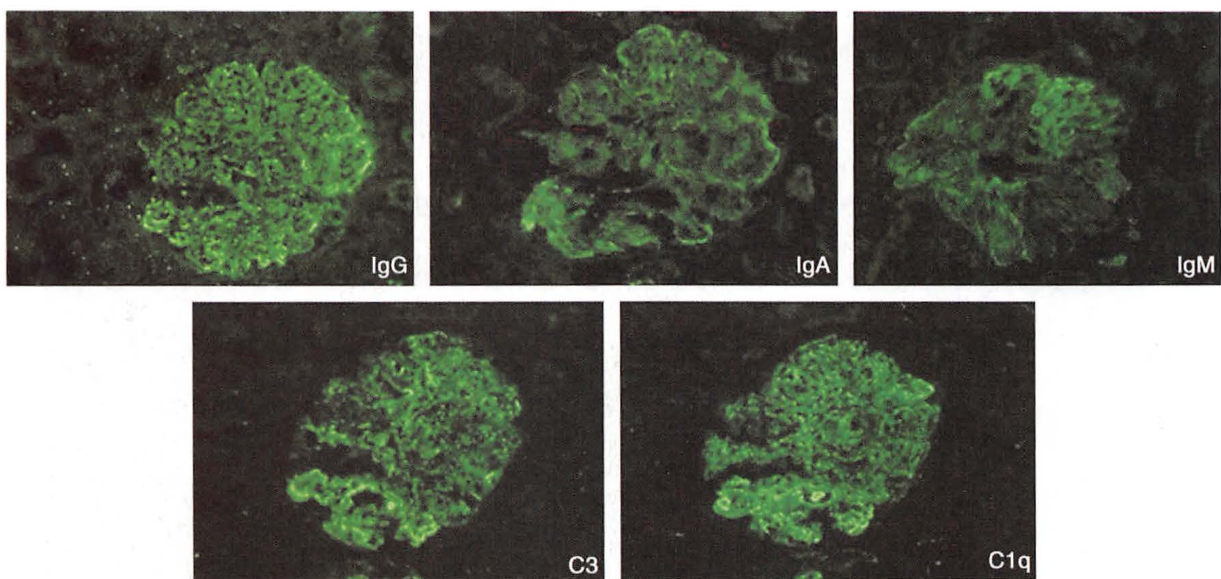
彩图 5-2-9 膜性肾病病理图

A. 光镜下肾小球基底膜僵硬增厚(PAS 染色);B. 基底膜增厚,可见钉突形成(嗜银染色)微小病变型肾病病理图

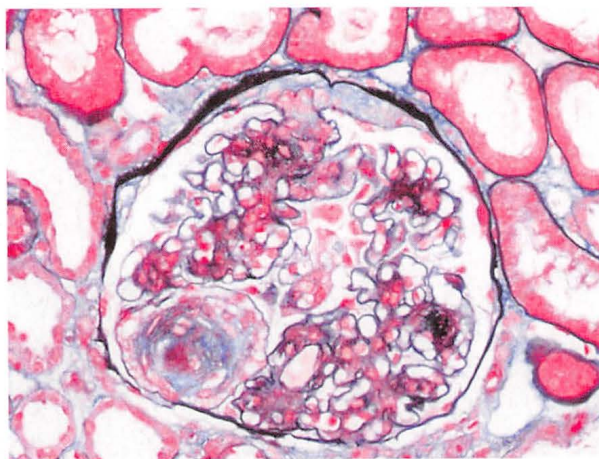


彩图 5-2-11 系膜毛细血管性肾小球肾炎病理图

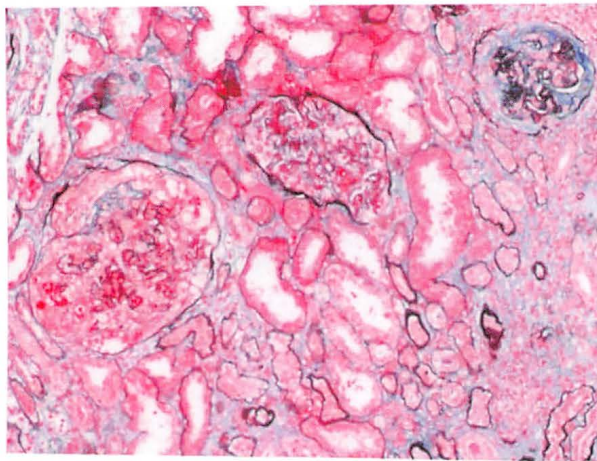
A. 光镜下肾小球毛细血管祥呈“双轨征”(嗜银染色);B. 电镜下系膜区和内皮下可见电子致密物沉积



彩图 5-3-1 狼疮肾炎免疫荧光呈现“满堂亮”



彩图 5-3-2 糖尿病肾病 K-W 结节 (PASM × 200)



彩图 5-3-3 ANCA 相关小血管炎肾损害, 新月体新旧不等 (PASM × 100)



国家卫生健康委员会“十三五”规划教材
全国高等学校教材
供基础、临床、预防、口腔医学类专业用



- | | | | |
|---------------|-------|-----------------|-------|
| 1. 医用高等数学 | 第 7 版 | 28. 眼科学 | 第 9 版 |
| 2. 医学物理学 | 第 9 版 | 29. 耳鼻咽喉头颈外科学 | 第 9 版 |
| 3. 基础化学 | 第 9 版 | 30. 口腔科学 | 第 9 版 |
| 4. 有机化学 | 第 9 版 | 31. 皮肤性病学 | 第 9 版 |
| 5. 医学生物学 | 第 9 版 | 32. 核医学 | 第 9 版 |
| 6. 系统解剖学 | 第 9 版 | 33. 流行病学 | 第 9 版 |
| 7. 局部解剖学 | 第 9 版 | 34. 卫生学 | 第 9 版 |
| 8. 组织学与胚胎学 | 第 9 版 | 35. 预防医学 | 第 7 版 |
| 9. 生物化学与分子生物学 | 第 9 版 | 36. 中医学 | 第 9 版 |
| 10. 生理学 | 第 9 版 | 37. 医学计算机应用 | 第 6 版 |
| 11. 医学微生物学 | 第 9 版 | 38. 体育 | 第 6 版 |
| 12. 人体寄生虫学 | 第 9 版 | 39. 医学细胞生物学 | 第 6 版 |
| 13. 医学免疫学 | 第 7 版 | 40. 医学遗传学 | 第 7 版 |
| 14. 病理学 | 第 9 版 | 41. 临床药理学 | 第 6 版 |
| 15. 病理生理学 | 第 9 版 | 42. 医学统计学 | 第 7 版 |
| 16. 药理学 | 第 9 版 | 43. 医学伦理学 | 第 5 版 |
| 17. 医学心理学 | 第 7 版 | 44. 临床流行病学与循证医学 | 第 5 版 |
| 18. 法医学 | 第 7 版 | 45. 康复医学 | 第 6 版 |
| 19. 诊断学 | 第 9 版 | 46. 医学文献检索与论文写作 | 第 5 版 |
| 20. 医学影像学 | 第 8 版 | 47. 卫生法 | 第 5 版 |
| 21. 内科学 | 第 9 版 | 48. 医学导论 | 第 5 版 |
| 22. 外科学 | 第 9 版 | 49. 全科医学概论 | 第 5 版 |
| 23. 妇产科学 | 第 9 版 | 50. 麻醉学 | 第 4 版 |
| 24. 儿科学 | 第 9 版 | 51. 急诊与灾难医学 | 第 3 版 |
| 25. 神经病学 | 第 8 版 | 52. 医患沟通 | 第 2 版 |
| 26. 精神病学 | 第 8 版 | 53. 肿瘤学概论 | 第 2 版 |
| 27. 传染病学 | 第 9 版 | | |



扫描圆标二维码 或登录 jh.ipmph.com 享受增值服务

策划编辑 邬 洁
责任编辑 邬 洁 张亚琴
数字编辑 张 会 玄子男
整体设计 郭 淼 单 斯
郑 阳

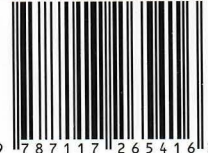
人卫智网
www.ipmph.com
医学教育、学术、考试、健康,
购书智慧智能综合服务平台

人卫官网
www.pmph.com
人卫官方资讯发布平台



关注人卫健康
提升健康素养

ISBN 978-7-117-26541-6



9 787117 265416 >
定 价:118.00 元