



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

第9版

# 内科学

Internal Medicine

仅限自学参考！  
严禁任何人网络传播或盗卖！  
后果自负！

主审 陈灏珠 钟南山 陆再英

主编 葛均波 徐永健 王辰

副主编 唐承薇 周晋 肖海鹏 王建安 曾小峰



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





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

# 内科学

Internal Medicine

第9版

主 审 陈灏珠 钟南山 陆再英

主 编 葛均波 徐永健 王 辰

副主编 唐承薇 周 晋 肖海鹏 王建安 曾小峰

仅限医学参考！  
严禁任何人网络传播或盗卖！  
后果自负！



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



图书在版编目 (CIP) 数据

内科学/葛均波,徐永健,王辰主编.—9 版.—北京:人民卫生出版社,2018

全国高等学校五年制本科临床医学专业第九轮规划教材  
ISBN 978-7-117-26541-6

I. ①内… II. ①葛…②徐…③王… III. ①内科学-医学院校-教材 IV. ①R5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 128606 号

人卫智网 [www.ipmph.com](http://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](http://www.pmph.com) 人卫官方资讯发布平台

版权所有,侵权必究!

仅限自学参考!  
严禁任何人网络传播或盗卖!  
后果自负!

主 编:葛均波 徐永健 王 辰  
出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)  
地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号  
邮 编:100021  
E-mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)  
购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830  
印 刷:北京人卫印刷厂  
经 销:新华书店  
开 本:850×1168 1/16 印张:60 插页:10  
字 数:1775 千字  
版 次:1979 年 12 月第 1 版 2018 年 7 月第 9 版  
2018 年 7 月第 9 版第 1 次印刷(总第 80 次印刷)  
标准书号:ISBN 978-7-117-26541-6  
定 价:118.00 元  
打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)  
(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

## 编委

以姓氏笔画为序

- |     |                      |     |                      |
|-----|----------------------|-----|----------------------|
| 丁小强 | 复旦大学附属中山医院           | 陈江华 | 浙江大学医学院附属第一医院        |
| 于波  | 哈尔滨医科大学附属第二医院        | 陈旻湖 | 中山大学附属第一医院           |
| 于学忠 | 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 | 邵宗鸿 | 天津医科大学总医院            |
| 王辰  | 中国医学科学院北京协和医学院       | 周晋  | 哈尔滨医科大学附属第一医院        |
| 王敏  | 山东大学齐鲁医院             | 周玉杰 | 首都医科大学附属北京安贞医院       |
| 王建安 | 浙江大学医学院附属第二医院        | 郑毅  | 首都医科大学附属北京朝阳医院       |
| 方全  | 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 | 房静远 | 上海交通大学医学院附属仁济医院      |
| 古洁若 | 中山大学附属第三医院           | 赵明辉 | 北京大学第一医院             |
| 石蓓  | 遵义医科大学附属医院           | 赵家军 | 山东大学附属省立医院           |
| 田新平 | 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 | 郝传明 | 复旦大学附属华山医院           |
| 付平  | 四川大学华西临床医学院          | 胡豫  | 华中科技大学同济医学院附属协和医院    |
| 代华平 | 中日友好医院               | 侯明  | 山东大学齐鲁医院             |
| 宁光  | 上海交通大学医学院附属瑞金医院      | 秦贵军 | 郑州大学第一附属医院           |
| 刘斌  | 吉林大学第二医院             | 柴艳芬 | 天津医科大学总医院            |
| 刘毅  | 四川大学华西临床医学院/华西医院     | 徐钢  | 华中科技大学同济医学院附属同济医院    |
| 严励  | 中山大学孙逸仙纪念医院          | 徐永健 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院    |
| 李强  | 深圳大学总医院              | 高翔  | 中山大学附属第六医院           |
| 李启富 | 重庆医科大学附属第一医院         | 高鑫  | 复旦大学附属中山医院           |
| 李雪梅 | 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 | 高素君 | 吉林大学第一医院             |
| 杨涛  | 南京医科大学第一附属医院         | 唐承薇 | 四川大学华西临床医学院          |
| 杨云生 | 中国人民解放军总医院           | 康健  | 中国医科大学附属第一医院         |
| 杨长青 | 同济大学附属同济医院           | 葛均波 | 复旦大学附属中山医院           |
| 肖海鹏 | 中山大学附属第一医院           | 董卫国 | 武汉大学人民医院             |
| 吴德沛 | 苏州大学附属第一医院           | 曾小峰 | 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 |
| 余学清 | 广东医科大学               | 谢灿茂 | 中山大学附属第一医院           |
| 沈华浩 | 浙江大学医学院附属第二医院        | 雷寒  | 重庆医科大学               |
| 宋元林 | 复旦大学附属中山医院           | 滕卫平 | 中国医科大学附属第一医院         |
| 张志毅 | 哈尔滨医科大学附属第一医院        | 霍勇  | 北京大学第一医院             |
| 张瑞岩 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院      | 瞿介明 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院      |
| 陈楠  | 上海交通大学医学院附属瑞金医院      |     |                      |

编写秘书

戴宇翔 复旦大学附属中山医院




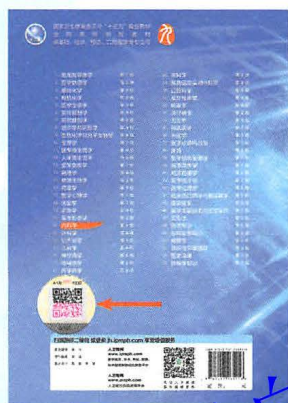
## 融合教材阅读使用说明



**融合教材介绍:**本套教材以融合教材形式出版,即融合纸书内容与数字服务的教材,每本教材均配有特色的数字内容,读者阅读纸书的同时可以通过扫描书中二维码阅读线上数字内容。

《内科学》(第9版)融合教材配有以下数字资源:

- 📄 课件
- 📺 视频
- 🎬 动画
- 🖼️ 图片
- 📝 自测试卷
- 🗣️ 英文名词读音
- 📱 AR 互动(扫描教材中带有  图标的图片,即可体验增强现实的 AR 内容)



1 扫描教材封面圆形图标中的二维码,打开激活平台。

2 注册或使用已有人卫账号登录,输入刮开的激活码。

3 下载“人卫图书增值”APP,也可登录 zengzhi.ipmph.com 浏览。

4 使用APP“扫码”功能,扫描教材中二维码可快速查看数字内容。

## 配套教材(共计 56 种)

### 全套教材书目



### 《内科学》(第9版)配套教材

《内科学学习指导与习题集》(第3版) 主编:霍 勇

## 读者信息反馈方式

欢迎登录“人卫 e 教”平台官网“[medu.ipmph.com](http://medu.ipmph.com)”,在首页注册登录后,即可通过输入书名、书号或主编姓名等关键字,查询我社已出版教材,并可对该教材进行读者反馈、图书纠错、撰写书评以及分享资源等。



党的十九大报告明确提出,实施健康中国战略。没有合格医疗人才,就没有全民健康。推进健康中国建设要把培养好医药卫生人才作为重要基础工程。我们必须以习近平新时代中国特色社会主义思想为指引,按照十九大报告要求,把教育事业放在优先发展的位置,加快实现教育现代化,办好人民满意的医学教育,培养大批优秀的医药卫生人才。

着眼于面向2030年医学教育改革与健康中国建设,2017年7月,教育部、国家卫生和计划生育委员会、国家中医药管理局联合召开了全国医学教育改革发展工作会议。之后,国务院办公厅颁布了《国务院办公厅关于深化医教协同进一步推进医学教育改革与发展的意见》(国办发〔2017〕63号)。这次改革聚焦健康中国战略,突出问题导向,系统谋划发展,医教协同推进,以“服务需求、提高质量”为核心,确定了“两更加、一基本”的改革目标,即:到2030年,具有中国特色的标准化、规范化医学人才培养体系更加健全,医学教育改革与发展的政策环境更加完善,医学人才队伍基本满足健康中国建设需要,绘就了今后一个时期医学教育改革的宏伟蓝图,作出了具有全局性、战略性、引领性的重大改革部署。

教材是学校教育教学的基本依据,是解决培养什么样的人、如何培养人以及为谁培养人这一根本问题的重要载体,直接关系到党的教育方针的有效落实和教育目标的全面实现。要培养高素质的优秀医药卫生人才,必须出版高质量、高水平的优秀精品教材。一直以来,教育部高度重视医学教材编制工作,要求以教材建设为抓手,大力推动医学课程和教学方法改革。

改革开放四十年来,具有中国特色的全国高等学校五年制本科临床医学专业规划教材经历了九轮传承、创新和发展。在教育部、国家卫生和计划生育委员会的共同推动下,以裘法祖、吴阶平、吴孟超、陈灏珠等院士为代表的我国几代著名院士、专家、医学家、教育家,以高度的责任感和敬业精神参与了本套教材的创建和每一轮教材的修订工作。教材从无到有、从少到多、从多到精,不断丰富、完善与创新,逐步形成了课程门类齐全、学科系统优化、内容衔接合理、结构体系科学的立体化优秀精品教材格局,创建了中国特色医学教育教材建设模式,推动了我国高等医学本科教育的改革和发展,走出了一条适合中国医学教育和卫生健康事业发展实际的中国特色医药学教材建设发展道路。

在深化医教协同、进一步推进医学教育改革与发展的时代要求与背景下,我们启动了第九轮全国高等学校五年制本科临床医学专业规划教材的修订工作。教材修订过程中,坚持以习近平新时代中国特色社会主义思想为指引,贯彻党的十九大精神,落实“优先发展教育事业”“实施健康中国战略”及“落实立德树人根本任务,发展素质教育”的战略部署要求,更加突出医德教育与人文素质教育,将医德教育贯穿于医学教育全过程,同时强调“多临床、早临床、反复临床”的理念,强化临床实践教学,着力培养医德高尚、医术精湛的临床医生。

我们高兴地看到,这套教材在编写宗旨上,不忘医学教育人才培养的初心,坚持质量第一、立德树人;在编写内容上,牢牢把握医学教育改革发展新形势和新要求,坚持与时俱进、力求创新;在编写形式上,聚力“互联网+”医学教育的数字化创新发展,充分运用AR、VR、人工智能等新技术,在传统纸质教材的基础上融合实操性更强的数字内容,推动传统课堂教学迈向数字教学与移动学习的新时代。为进一步加强医学生临床实践能力培养,整套教材还配有相应的实践指导教材,内容丰富,图文并茂,具有较强的科学性和实践指导价值。

我们希望,这套教材的修订出版,能够进一步启发和指导高校不断深化医学教育改革,推进医教协同,为培养高质量医学人才、服务人民群众健康乃至推动健康中国建设作出积极贡献。

林蕙青

2018年2月



## 全国高等学校五年制本科临床医学专业 第九轮 规划教材修订说明

全国高等学校五年制本科临床医学专业国家卫生健康委员会规划教材自1978年第一轮出版至今已有40年的历史。几十年来,在教育部、国家卫生健康委员会的领导和支持下,以裘法祖、吴阶平、吴孟超、陈灏珠等院士为代表的我国几代德高望重、有丰富的临床和教学经验、有高度责任感和敬业精神的国内外著名院士、专家、医学家、教育家参与了本套教材的创建和每一轮教材的修订工作,使我国的五年制本科临床医学教材从无到有,从少到多,从多到精,不断丰富、完善与创新,形成了课程门类齐全、学科系统优化、内容衔接合理、结构体系科学的由规划教材、配套教材、网络增值服务、数字出版等组成的立体化教材格局。这套教材为我国千百万医学生的培养和成才提供了根本保障,为我国培养了一代又一代高水平、高素质的合格医学人才,为推动我国医疗卫生事业的改革和发展做出了历史性巨大贡献,并通过教材的创新建设和高质量发展,推动了我国高等医学本科教育的改革和发展,促进了我国医药学相关学科或领域的教材建设和教育发展,走出了一条适合中国医药学教育和卫生事业发展实际的具有中国特色医药学教材建设和发展的道路,创建了中国特色医药学教育教材建设模式。老一辈医学教育家和科学家们争以地称这套教材是中国医学教育的“干细胞”教材。

本套第九轮教材修订启动之时,正是我国进一步深化医教协同之际,更是我国医疗卫生体制改革和医学教育改革全方位深入推进之时。在全国医学教育改革发展工作会议上,李克强总理亲自批示“人才是卫生与健康事业的第一资源,医教协同推进医学教育改革发展,对于加强医学人才队伍建设、更好保障人民群众健康具有重要意义”,并着重强调,要办好人民满意的医学教育,加大改革创新力度,奋力推动建设健康中国。

教材建设是事关未来的战略工程、基础工程,教材体现国家意志。人民卫生出版社紧紧抓住医学教育综合改革的历史发展机遇期,以全国高等学校五年制本科临床医学专业第九轮规划教材全面启动为契机,以规划教材创新建设,全面推进国家级规划教材建设工作,服务于医改和教改。第九轮教材的修订原则,是积极贯彻落实国务院办公厅关于深化医教协同、进一步推进医学教育改革与发展的意见,努力优化人才培养结构,坚持以需求为导向,构建发展以“5+3”模式为主体的临床医学人才培养体系;强化临床实践教学,切实落实好“早临床、多临床、反复临床”的要求,提高医学生的临床实践能力。

在全国医学教育综合改革精神鼓舞下和老一辈医学家奉献精神的感召下,全国一大批临床教学、科研、医疗第一线中青年专家、学者、教授继承和发扬了老一辈的优良传统,以严谨治学的科学态度和无私奉献的敬业精神,积极参与第九轮教材的修订和建设,紧密结合五年制临床医学专业培养目标、高等医学教育教学改革的需要和医药卫生行业人才的需求,借鉴国内外医学教育教学的经验和成果,不断创新编写思路和编写模式,不断完善表达形式和内容,不断提升编写水平和质量,已逐渐将每一部教材打造成了学科精品教材,使第九轮全套教材更加成熟、完善和科学,从而构建了适合以“5+3”为主体的医学教育综合改革需要、满足卓越临床医师培养需求的教材体系和优化、系统、科学、经典的五年制本科临床医学专业课程体系。



### 其修订和编写特点如下：

1. 教材编写修订工作是在国家卫生健康委员会、教育部的领导和支持下，由全国高等医药教材建设研究学组规划，临床医学专业教材评审委员会审定，院士专家把关，全国各医学院校知名专家教授编写，人民卫生出版社高质量出版。

2. 教材编写修订工作是根据教育部培养目标、国家卫生健康委员会行业要求、社会用人需求，在全国进行科学调研的基础上，借鉴国内外医学人才培养模式和教材建设经验，充分研究论证本专业人才素质要求、学科体系构成、课程体系设计和教材体系规划后，科学进行的。

3. 在教材修订工作中，进一步贯彻党的十九大精神，将“落实立德树人根本任务，发展素质教育”的战略部署要求，贯穿教材编写全过程。全套教材在专业内容中渗透医学人文的温情与情怀，通过案例与病例融合基础与临床相关知识，通过总结和汲取前八轮教材的编写经验与成果，充分体现教材的科学性、权威性、代表性和适用性。

4. 教材编写修订工作着力进行课程体系的优化改革和教材体系的建设创新——科学整合课程、淡化学科意识、实现整体优化、注重系统科学、保证点面结合。继续坚持“三基、五性、三特定”的教材编写原则，以确保教材质量。

5. 为配合教学改革的需要，减轻学生负担，精炼文字压缩字数，注重提高内容质量。根据学科需要，继续沿用大16开国际开本、双色或彩色印刷，充分拓展侧边留白的笔记和展示功能，提升学生阅读的体验性与学习的便利性。

6. 为满足教学资源的多样化，实现教材系列化、立体化建设，进一步丰富了理论教材中的数字资源内容与类型，创新在教材移动端融入AR、VR、人工智能等新技术，为课堂学习带来身临其境的感受；每种教材均配有2套模拟试卷，线上实时答题与判卷，帮助学生复习和巩固重点知识。同时，根据实际需求进一步优化了实验指导与习题集类配套教材的品种，方便老师教学和学生自主学习。

第九轮教材共有53种，均为国家卫生健康委员会“十三五”规划教材。全套教材将于2018年6月出版发行，数字内容也将同步上线。教育部副部长林蕙青同志亲自为本套教材撰写序言，并对通过修订教材启发和指导高校不断深化医学教育改革、进一步推进医教协同，为培养高质量医学人才、服务人民群众健康乃至推动健康中国建设寄予厚望。希望全国广大院校在使用过程中能够多提供宝贵意见，反馈使用信息，以逐步修改和完善教材内容，提高教材质量，为第十轮教材的修订工作建言献策。



# 全国高等学校五年制本科临床医学专业第九轮规划教材

## 教材目录

序号	书名	版次	主编	副主编
1.	医用高等数学	第7版	秦 侠 吕 丹	李 林 王桂杰 刘春扬
2.	医学物理学	第9版	王 磊 冀 敏	李晓春 吴 杰
3.	基础化学	第9版	李雪华 陈朝军	尚京川 刘 君 籍雪平
4.	有机化学	第9版	陆 阳	罗美明 李柱来 李发胜
5.	医学生物学	第9版	傅松滨	杨保胜 邱广蓉
6.	系统解剖学	第9版	丁文龙 刘学政	孙晋浩 李洪鹏 欧阳宏伟 阿地力江·伊明
7.	局部解剖学	第9版	崔慧先 李瑞锡	张绍祥 钱亦华 张雅芳 张卫光
8.	组织学与胚胎学	第9版	李继承 曾园山	周 莉 周国民 邵淑娟
9.	生物化学与分子生物学	第9版	周春燕 药立波	方定志 汤其群 高国全 吕社民
10.	生理学	第9版	王庭槐	罗自强 沈霖霖 管又飞 武宇明
11.	医学微生物学	第9版	李 凡 徐志凯	黄 敏 郭晓奎 彭宜红
12.	人体寄生虫学	第9版	诸欣平 苏 川	吴忠道 李朝品 刘文琪 程彦斌
13.	医学免疫学	第7版	曹雪涛	姚 智 熊思东 司传平 于益芝
14.	病理学	第9版	步 宏 李一雷	来茂德 王娅兰 王国平 陶仪声
15.	病理生理学	第9版	王建枝 钱睿哲	吴立玲 孙连坤 李文斌 姜志胜
16.	药理学	第9版	杨宝峰 陈建国	臧伟进 魏敏杰
17.	医学心理学	第7版	姚树桥 杨艳杰	潘 芳 汤艳清 张 宁
18.	法医学	第7版	王保捷 侯一平	丛 斌 沈忆文 陈 腾
19.	诊断学	第9版	万学红 卢雪峰	刘成玉 胡申江 杨 炯 周汉建
20.	医学影像学	第8版	徐 克 龚启勇 韩 萍	于春水 王 滨 文 戈 高剑波 王绍武
21.	内科学	第9版	葛均波 徐永健 王 辰	唐承薇 周 晋 肖海鹏 王建安 曾小峰
22.	外科学	第9版	陈孝平 汪建平 赵继宗	秦新裕 刘玉村 张英泽 孙颖浩 李宗芳
23.	妇产科学	第9版	谢 幸 孔北华 段 涛	林仲秋 狄 文 马 丁 曹云霞 漆洪波
24.	儿科学	第9版	王卫平 孙 锟 常立文	申昆玲 李 秋 杜立中 母得志
25.	神经病学	第8版	贾建平 陈生弟	崔丽英 王 伟 谢 鹏 罗本燕 楚 兰
26.	精神病学	第8版	郝 伟 陆 林	李 涛 刘金同 赵旭东 王高华
27.	传染病学	第9版	李兰娟 任 红	高志良 宁 琴 李用国

序号	书名	版次	主编	副主编
28.	眼科学	第9版	杨培增 范先群	孙兴怀 刘奕志 赵桂秋 原慧萍
29.	耳鼻咽喉头颈外科学	第9版	孙 虹 张 罗	迟放鲁 刘 争 刘世喜 文卫平
30.	口腔科学	第9版	张志愿	周学东 郭传琰 程 斌
31.	皮肤性病学	第9版	张学军 郑 捷	陆洪光 高兴华 何 黎 崔 勇
32.	核医学	第9版	王荣福 安 锐	李亚明 李 林 田 梅 石洪成
33.	流行病学	第9版	沈洪兵 齐秀英	叶冬青 许能锋 赵亚双
34.	卫生学	第9版	朱启星	牛 侨 吴小南 张正东 姚应水
35.	预防医学	第7版	傅 华	段广才 黄国伟 王培玉 洪 峰
36.	中医学	第9版	陈金水	范 恒 徐 巍 金 红 李 锋
37.	医学计算机应用	第6版	袁同山 阳小华	卜宪庚 张筠莉 邱松和 姜 岩
38.	体育	第6版	袁海泓	程 鹏 孙 晓
39.	医学细胞生物学	第6版	陈誉华 陈志南	刘 佳 范礼斌 朱海英
40.	医学遗传学	第7版	左 伉	顾鸣敏 张咸宁 韩 骅
41.	临床药理学	第6版	李 俊	刘克辛 袁 洪 杜智敏 闫素英
42.	医学统计学	第7版	李 康 贺 佳	杨士保 马 骏 王 彤
43.	医学伦理学	第5版	王明旭 赵明杰	边 林 曹永福
44.	临床流行病学与循证医学	第5版	刘续宝 孙业桓	时景璞 王小钦 徐佩茹
45.	康复医学	第6版	黄晓琳 燕铁斌	王宁华 岳寿伟 吴 毅 敖丽娟
46.	医学文献检索与论文写作	第5版	郭继军	马 路 张 帆 胡德华 韩玲革
47.	卫生法	第5版	汪建荣	田 侃 王安富
48.	医学导论	第5版	马建辉 闻德亮	曹德品 董 健 郭永松
49.	全科医学概论	第5版	于晓松 路孝琴	胡传来 江孙芳 王永晨 王 敏
50.	麻醉学	第4版	李文志 姚尚龙	郭曲练 邓小明 喻 田
51.	急诊与灾难医学	第3版	沈 洪 刘中民	周荣斌 于凯江 陈玉国
52.	医患沟通	第2版	王锦帆 尹 梅	唐宏宇 陈卫昌 康德智 张瑞宏
53.	肿瘤学概论	第2版	赫 捷	张清媛 李 薇 周云峰 王伟林 刘云鹏 赵新汉



## 第七届全国高等学校五年制本科临床医学专业 教材评审委员会名单

### 顾 问

吴孟超 王德炳 刘德培 刘允怡

### 主任委员

陈灏珠 钟南山 杨宝峰

### 副主任委员 (以姓氏笔画为序)

王 辰 王卫平 丛 斌 冯友梅 孙颖浩 李兰娟  
步 宏 汪建平 张志愿 陈孝平 陈志南 陈国强  
郑树森 郎景和 赵玉沛 赵继宗 柯 杨 桂永浩  
曹雪涛 葛均波 赫 捷

### 委 员 (以姓氏笔画为序)

张树根 王 滨 王省良 文历阳 孔北华 邓小明  
白 波 吕 帆 吕兆丰 刘吉成 刘学政 李 凡  
李玉林 吴在德 吴肇汉 何延政 余艳红 沈洪兵  
陆再英 赵 杰 赵劲民 胡翊群 南登崑 药立波  
柏树令 闻德亮 姜志胜 姚 智 曹云霞 崔慧先  
曾因明 雷 寒 颜 虹





陈灏珠

男，中国工程院院士，1924年11月生于香港，原籍广东新会。1949年毕业于前国立中正医学院。现任复旦大学附属中山医院内科教授，博士研究生导师，上海市心血管病研究所名誉所长。国家心血管病中心专家委员会资深委员，中国医药信息学会心脏监护专业委员会总顾问，全国高等学校五年制本科临床医学专业教材评审委员会主任委员，《中华心血管病杂志》《中国实用内科杂志》《中国介入心脏病学杂志》等期刊顾问，上海市医师协会心血管内科医师分会名誉会长。

从事医、教、研工作69年，为我国心血管病介入性诊断和治疗的奠基人之一。在国内率先开展左心导管检查，选择性染料稀释曲线和氢稀释曲线测定，选择性冠状动脉造影，血管内超声检查等诊断方法以及人工心脏起搏和直流电复律治疗；最早提出我国心血管病的流行趋势和防治对策，最早开展冠心病的中西医结合治疗；在国内外率先应用超大剂量尿激酶溶栓救治奎尼丁引起的致命性快速心律失常获得成功。主编专著12本，参编专著30余本。获国家科技进步奖二等奖2项，全国科学大会重大贡献奖2项；部、省级科技进步奖和教学成果奖等一等奖8项。2003年获上海市医学荣誉奖、2006年获中华医学会“中国介入心脏病学终身成就奖”、2009年获上海市科技功臣奖、2015年获“中华医学会百年纪念荣誉状”、2016年获“敬佑生命 荣耀医者”公益评选活动颁发的首个生命之尊奖、2017年获首届国家名医高峰论坛“国之大医·特别致敬”荣誉称号。培养博士后、博士和硕士研究生79位。1997年当选中国工程院院士。



钟南山

男，中国工程院院士，1936年出生在福建厦门。现任呼吸疾病国家重点实验室主任，广州医科大学第一附属医院-广州呼吸疾病研究所所长，全球抗击慢性呼吸疾病联盟（GARD）执行委员会常委，广东省医学会理事，中华医学会广州市分会会长，广州市科学技术协会主席。曾任第23届中华医学会会长。

从事医、教、研工作53年，尤其在哮喘、慢性阻塞性肺疾病、慢性咳嗽、肺部感染、呼吸监护等研究领域均有重要突破与贡献，是近十几年来推动我国呼吸系统疾病基础和临床研究走向国际前列的杰出学术带头人。先后主持国家973、863、“十五”、“十一五”、“十二五”科技攻关，国家自然科学基金重点项目，WHO GOLD委员会全球协作课题等重大课题十余项。在中华医学会等机构主办的国家级杂志上发表论文200多篇；在国际学术期刊上发表SCI收录论文50余篇，其中包括 *Nature Medicine*、*Lancet*、*BMJ*、*Am J Respir Crit Care Med* 等国际权威刊物，被引用次数达438次；出版专著《支气管哮喘——基础与临床》《内科学》（全国统编教材）等17部，获专利13项。凭借杰出的学术成就，至今先后获得包括国家科技进步二等奖在内的国家级、省部级科技奖励13项，并荣获吴阶平医学奖、十佳全国优秀科技工作者、国家教育部第五届高等学校教学名师奖、全国道德模范（敬业奉献）奖等。





## 陆再英

女，教授、主任医师。1957年毕业于武汉医学院（现华中科技大学同济医学院），1981年于瑞士 Basel 大学获博士学位，1985年被批准为硕士生导师，1993年被批准为博士生导师。1992年起享受国务院政府特殊津贴。

先后培养硕士、博士研究生及博士后 20 余人。曾任中国生物医学工程起搏电生理学会委员，湖北省医学会武汉分会内科学理事，武汉市医学会心血管分会主任委员，2008 年当选为首届中华医学会心血管病学会分会专家会员。为全国统编教材《诊断学》（人民卫生出版社）第 3、4 版编委；全国统编教材《内科学》（人民卫生出版社）第 5 版副主编，第 6、7 版主编；教育部成人自修教材《诊断学》（湖南科学技术出版社）主编；《哈里逊内科学》（人民卫生出版社）第 12 版副主译；《中华内科学》（人民卫生出版社）心血管系统疾病分篇主编；德文教材《内科鉴别诊断学》（中国医药科技出版社）第 18、19 版主译；英汉对照读物《内科学》、《诊断学》（上海科学技术出版社）主编；《英汉医学词汇》（人民卫生出版社）第 2、3 版主编。在教材编写和临床教学中具有丰富的经验。曾任首届全国高等医学教育卫生部诊断学教学指导委员会副主任委员。被聘任为第六届、第七届全国高等学校五年制本科临床医学专业教材评审委员会委员。在数十年临床工作的同时十分注重教学，为内科学和诊断学的教学工作倾注了大量的心血，受到广大学生的一致好评。

长期从事临床诊疗工作，在心血管疾病中的冠心病、高血压及心律失常等领域有丰富的临床经验。





葛均波

男，1962年11月出生于山东省五莲县。中国科学院院士、教授、博士生导师。1993年毕业于德国美因兹大学，获医学博士学位。现任复旦大学附属中山医院心内科主任，上海市心血管病研究所所长，复旦大学生物医学研究院院长。中华医学会心血管病学分会主任委员，中国心血管健康联盟主席，美国心血管造影和介入学会理事会理事，美国心脏病学会国际顾问，亚太介入心脏病学会原主席。

1987年起从事心血管疾病的临床和科研工作，研究方向为冠心病的发病机制、早期诊断和治疗方案优化。作为项目负责人，先后承担了19项国家和省部级科研项目，包括国家863计划（首席科学家）、国家“十一五”科技支撑计划、国家自然科学基金杰出青年基金、国家自然科学基金“创新研究群体”项目、国家“十三五”慢性疾病重大研发计划等。发表SCI-E收录论文400余篇，主编英文专著1部、中文专著4部。作为第一完成人获得国家科技进步二等奖、国家技术发明二等奖、教育部科技进步一等奖、中华医学科技奖二等奖（2项）、上海市科技进步一等奖等科技奖项。



徐永健

男，1956年5月出生，中共党员。1988年原同济医科大学呼吸内科学专业博士毕业并获医学博士学位。同年起在华中科技大学同济医学院附属同济医院工作至今。1992年晋升教授、主任医师，1996年担任博士生导师。现任教育部重点学科“内科学（呼吸系统）”学科带头人，卫生部呼吸疾病重点实验室主任，中国医师协会呼吸医师分会副主任委员和中华预防医学会呼吸病预防与控制专业委员会副主任委员。

一直从事呼吸内科临床医疗、教学和科研工作。热爱人民的医学教育事业，长期从事医学本科生和研究生的各种理论教学与临床实习教学工作，教学效果良好，深受同学们的欢迎。担任教育部精品课程“内科学”的负责人，参编人民卫生出版社出版的八年制《内科学》教材。科研方向为哮喘、低氧性肺动脉高压和COPD等呼吸系统疾病的基础与临床研究。先后负责国家自然科学基金面上项目多项，国家“十五”重点攻关项目1项；参加国家重点科技攻关课题分题共5项；开展过多项省部级课题和自选课题的研究工作。获5项省部级科研成果奖。与同事们合作发表学术论文多篇。获多种省部级荣誉称号。



## 王 辰

男，1962 年 8 月生于北京。呼吸病学与危重症医学专家。中国工程院院士，教授，博士生导师。1985 年毕业于首都医科大学医疗系，1991 年于同校获医学博士学位。现任中国医学科学院北京协和医学院院校长，国家呼吸疾病临床医学研究中心主任，中日友好医院呼吸中心主任。任中国医师协会副会长，中国医师协会呼吸医师分会会长，中华医学会呼吸病学分会荣誉主任委员，中国医院协会副会长，世界卫生组织戒烟与呼吸疾病预防合作中心主任，国际肺血管病研究院（PVRI）西太区副主席等。

长期从事肺栓塞与肺动脉高压、呼吸衰竭与呼吸支持技术、新发呼吸道传染病、慢性阻塞性肺疾病、烟草病学等领域的医教研工作。作为项目负责人承担国家科技支撑计划、863 计划、973 计划、国家自然科学基金重点项目、卫生公益性行业科研专项、国家重点研发计划等国家级科研项目 10 余项。任 *Clinical Respiratory Journal* 主编、*Chinese Medical Journal* 主编。在《柳叶刀》等国际权威医学期刊发表论著 100 余篇，累计影响因子 600 分以上。主编专著、国家规划教材 10 余部。获国家科技进步奖二等奖 3 项，一等奖 1 项，特等奖 1 项。获世界卫生组织控烟杰出贡献奖，何梁何利基金科学与技术进步奖。

曾主持原卫生部和国家卫生计生委科技教育司工作，推动建立国家住院医师规范化培训制度和专科医师规范化培训制度，倡导国家临床医学研究体系能力建设。

仅限自学参考！  
严禁任何网络传播或盗用！  
后果自负！





唐承薇

女，荷兰莱顿大学博士，四川大学华西医院消化内科教授、学科主任。1997年获国家杰出青年基金，在消化系统多个领域，完成了系列转化医学研究，发表论文300余篇，获省部级科技进步特等奖及一等奖。现任中华医学会消化病学分会候任主任委员、四川省消化内科质控中心主任、成都市医学会消化分会主任委员、四川省消化疾病首席专家。曾任国家自然科学基金委医学专家咨询委员、中国医师协会消化医师分会副主任委员、四川省消化医师分会主任委员。

从事内科教学30余年，任博士生导师20年；在人民卫生出版社系列教材中，主编3部教材，第二次担任本教材副主编。曾荣获全国卫生系统先进工作者、教育部宝钢优秀教师奖、教育部高等学校骨干教师、“国之名医·卓越建树”荣誉称号。



周晋

男，1958年5月生于江苏。现任哈尔滨医科大学附属第一医院院长、黑龙江省血液肿瘤研究所所长、黑龙江省医学科学院中俄医学研究中心血液病研究所所长、哈尔滨医科大学血液肿瘤医院院长、哈尔滨医科大学第一临床医学院内科教研室主任、血液内科主任。兼任美国血液学协会国际会员、国家卫生计生委细胞移植重点实验室主任、中国医师协会血液科医师分会常务委员等。

从事教学工作至今33年。主要研究亚砷酸治疗急性早幼粒细胞白血病（APL）、羟基脲脉冲治疗慢性粒细胞白血病等。主持国家自然科学基金重点项目、完成科技部863项目。作为第一完成人获得中华医学科技奖一等奖、教育部科技进步一等奖、黑龙江省省长特别奖、黑龙江省科技进步一等奖等科研成果及国家教学成果二等奖。



肖海鹏

男，1964年8月出生于广州。教授，博士生导师。现为中山大学副校长、中山大学附属第一医院院长、内分泌科首席专家。任中国医师协会内分泌代谢科医师分会副会长、广东省医学会内分泌学分会副主任委员、欧洲医学教育联盟委员等。

从事医教科研工作30年，在甲状腺疾病及糖尿病方面做了大量基础与临床研究，并主持多项国家和省部级课题。任全国高等医学院校教材《内科学》（英文版）和住院医师规范化培训教材《内科学 内分泌科分册》副主编，《Medical Teacher》中文版主编。曾获国家级教学成果奖二等奖、首批全国高校黄大年式教师团队负责人、全国十佳住院医师规范化培训基地负责人、教育部宝钢优秀教师奖等荣誉称号。



## 王建安

男，1961 年生于浙江杭州。 现任浙江大学医学院附属第二医院院长、心脏中心主任、浙江大学心血管病研究所所长，任欧洲 CSI 学会共同主席、*Stem Cell* 杂志编委、美国加利福尼亚大学洛杉矶分校（UCLA）里根医学中心客座教授、中华医学会心血管病学分会副主任委员、浙江省医学会心血管病学分会主任委员、《中华急诊医学杂志》总编辑，《中华心血管病杂志》副总编辑。

从事教学工作 30 余年。 在心脏瓣膜病的介入治疗方面和干细胞治疗心功能不全的基础与临床研究上具有较高的学术影响力。 以第一完成人获国家科技进步奖二等奖 1 项、省科学技术一等奖 2 项。



## 曾小峰

男，1962 年 6 月生于江西，教授，博士生/博士后导师，中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科主任，中华医学会风湿病学分会主任委员、中国医师协会风湿免疫科医师分会会长、中国康复医学会骨与关节及风湿病专业委员会候任主任委员、中国免疫学会临床免疫分会副主任委员、北京医学会风湿病学分会名誉主任委员兼常委、世界疼痛医师协会中国分会副会长兼中国软组织疼痛学会主任委员。

从事教学工作至今三十余年。 国家“十一五”“十二五”科技支撑计划 PI、“十三五”国家重点研发计划首席科学家。 中国系统性红斑狼疮研究协作组（CSTAR）和国家风湿病数据中心（CRDC）创始人。

仅限自学参考！  
严禁任何人网络传播或盗卖！  
后果自负！



健康是人生的第一财富，医学是保护人类健康的科学。内科学涵盖人体各系统疾病的病因、发病机制、临床表现、诊断、治疗与预防，是临床医学的基础。对于准备献身医学事业的医学生，“内科学”是做好未来职业准备的基础核心课程之一。

作为医学本科生的必读教材，《内科学》教材自1979年第1版问世以来，随着社会和医学科学的发展，数次再版，从第1版到第8版都紧跟内科学学科的发展，与时俱进，不断修改，不断充实，不断完善，深受医学院校师生的欢迎和好评，为培养我国的医学人才作出了重要的贡献。

在全国高等医学院校临床医学专业教材评审委员会和人民卫生出版社的指导与组织下，全体编委在第8版教材的基础上，精心编撰修改，完成了第9版教材的修订编写工作。本版《内科学》教材特点如下：

1. 保持本教材的科学性、系统性、完整性、权威性、实用性的编著特色，充分兼顾内科学的教学、科研、临床的实际需要，保留和精选内科学的核心知识，充实了当前内科学的最新发展内容，适当调整全书的框架结构，使之能够更适应医学实践的发展现状。

2. 高度重视基础知识和技能的学习。教材全面总结了近年来的内科临床实践经验，精选了教学内容，是医学生必须掌握的最基本的内科学知识。全书的总体框架按照内科各临床专科的分篇构架，坚持以基础理论、基本知识、基本技能为重心的“三基”原则，突出医学生必须掌握的常见病、多发病等临床应用内容，体现新时代医学教育对本科生教材的要求。

3. 教材汇集了国内外众多资深医学专家的集体智慧，增补了当前内科学的最新发展和对疾病的最新认识。在第8版的基础上，对各章节的内容特别是常见疾病的诊疗，根据国际、国内最新指南和循证医学依据作了相应的更新，增加了一些新的热点章节，删减了一些目前已不常见的疾病，对各篇之间交叉重叠的内容进行了调整，避免了重复，并对一些疾病的名称进行了相应的变更。全书力求内容上简明扼要，体现出与时俱进的新面貌。其中，呼吸系统疾病增加了呼吸康复相关内容，循环系统疾病增加了肿瘤心脏病学章节，消化系统疾病增加了病毒性肝炎、原发性硬化性胆管炎、急性肝衰竭、肝外胆系结石及炎症、胆道系统肿瘤等章节，泌尿系统疾病增加了血管炎肾损害、高尿酸肾损害章节，删除了介入肾脏病学章节，血液系统疾病以多发性骨髓瘤替代第8版的浆细胞病章节，内分泌系统疾病增加了下丘脑疾病、性发育异常疾病等章节，风湿性疾病增加了成人Still病、抗磷脂综合征、复发性多软骨炎等章节，删除了雷诺现象及雷诺病等章节，理化因素所致疾病增加了急性亚硝酸盐中毒等章节，骨质疏松症由原来的风湿性疾病移至内分泌和代谢性疾病中。

4. 为了适应医学教育现代化的发展，适应高等教育课程和教学改革的需要，本版教材首次推出纸数融合教材，便于学生更好地利用富媒体学习、拓展知识点，同时完成预习、复习和自学。本书主要供医学院校本科生教学作教材，也考虑到广大临床医生参考需求，可供临床医师继续教育与自主学习，以及备考执业医师资格考试、研究生入学考试等作为参考书籍。

主持和参与本教材第1版至第9版的全体主编和编委们，始终坚持严谨求实的精神和对教学高度负责的态度，为编写好本教材倾注了大量的心血。本教材能成为具有权威性的教科书，他们的



贡献功不可没，在此谨向他们致敬。本书由戴宇翔副教授出任学术秘书，尽职尽责地完成了全书稿件的整理、成稿等工作，在此一并致以诚挚的感谢。

《内科学》第9版由葛均波、徐永健、王辰教授担任主编，唐承薇、周晋、肖海鹏、王建安、曾小峰教授担任副主编，编写工作实行主编与分篇负责人分级负责制度，各篇负责人（按篇序排列）如下：葛均波（第一篇、第三篇）、王辰（第二篇）、唐承薇（第四篇）、余学清（第五篇）、周晋（第六篇）、肖海鹏（第七篇）、曾小峰（第八篇）、柴艳芬（第九篇）。

在编写本教材的过程中，作者们尽量努力工作，但难免存在一些不足之处。如果读者在使用本书的过程中发现任何问题或者错误，恳请批评指正。

葛均波 徐永健 王 辰

2018年5月

仅限自学参考！  
严禁任何人网络传播或盗卖！  
后果自负！



## 第一篇 绪 论

- 一、内科学概况 2
- 二、如何学习内科学 5

## 第二篇 呼吸系统疾病

### 第一章 总论

• • 8

### 第二章 急性上呼吸道感染和急性气管-支气管炎

14

#### 第一节 急性上呼吸道感染 14

[附] 流行性感冒 16

#### 第二节 急性气管-支气管炎 17

### 第三章 慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病

• • 19

#### 第一节 慢性支气管炎 19

#### 第二节 慢性阻塞性肺疾病 21

### 第四章 支气管哮喘

• • 28

### 第五章 支气管扩张症

• • 36

### 第六章 肺部感染性疾病

• • 41

#### 第一节 肺炎概述 41

#### 第二节 细菌性肺炎 45

一、肺炎链球菌肺炎 45

二、葡萄球菌肺炎 47

#### 第三节 其他病原体所致肺部感染 48

一、肺炎支原体肺炎 48

二、肺炎衣原体肺炎 50

三、病毒性肺炎 50

[附1] 严重急性呼吸综合征 52

[附2] 高致病性人禽流感病毒性肺炎 53

四、肺真菌病	54
第四节 肺脓肿	57

## 第七章 肺结核

• • 62

## 第八章 肺癌

• • 75

## 第九章 间质性肺疾病

• • 87

第一节 间质性肺疾病的分类	87
第二节 特发性肺纤维化	90
第三节 结节病	93
第四节 其他间质性肺疾病	96
一、过敏性肺炎	96
二、嗜酸性粒细胞性肺炎	96
三、肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症	96
四、肺淋巴管平滑肌瘤病	97
五、肺泡蛋白沉着症	97
六、特发性肺含铁血黄素沉着症	97

## 第十章 肺血栓栓塞症

• • 98

## 第十一章 肺动脉高压与肺源性心脏病

• • 105

第一节 肺动脉高压的分类	105
第二节 特发性肺动脉高压	106
第三节 慢性肺源性心脏病	109

## 第十二章 胸膜疾病

• • 114

第一节 胸腔积液	114
第二节 气胸	119

## 第十三章 睡眠呼吸暂停低通气综合征

• • 125

## 第十四章 急性呼吸窘迫综合征

• • 130

## 第十五章 呼吸衰竭与呼吸支持技术

• • 135

第一节 急性呼吸衰竭	139
第二节 慢性呼吸衰竭	141
第三节 呼吸支持技术	142



[附1] 危重症医学概要 144

[附2] 呼吸康复概述 146

## 第十六章 烟草病学概要

• • 150

## 推荐阅读

• • 154

# 第三篇 循环系统疾病

## 第一章 总论

• • 156

一、心脏的解剖和生理 156

二、心血管疾病的诊断 158

三、心血管疾病的治疗 161

## 第二章 心力衰竭

第一节 心力衰竭总论 163

[附] 舒张功能不全的机制 165

第二节 慢性心力衰竭 166

第三节 急性心力衰竭 174

## 第三章 心律失常

• • 177

第一节 概述 177

第二节 窦性心律失常 182

一、窦性心动过速 182

二、窦性心动过缓 182

三、窦性停搏 183

四、窦房传导阻滞 183

五、病态窦房结综合征 184

第三节 房性心律失常 185

一、房性期前收缩 185

二、房性心动过速 185

三、心房扑动 187

四、心房颤动 188

第四节 房室交界区性心律失常 190

一、房室交界区性期前收缩 190

二、房室交界区性逸搏与心律 190

三、非阵发性房室交界区性心动过速 191

四、房室交界区相关的折返性心动过速 192

第五节 室性心律失常 195

一、室性期前收缩	195
二、室性心动过速	197
三、心室扑动与心室颤动	200
[附] 遗传性心律失常综合征	201
第六节 心脏传导阻滞	201
一、房室阻滞	201
二、室内阻滞	203
第七节 抗心律失常药物的合理应用	205
第八节 心律失常的介入治疗和手术治疗	208
一、心脏电复律	208
二、植入型心律转复除颤器	209
三、心脏起搏治疗	209
四、导管射频消融治疗快速型心律失常	212

#### 第四章 动脉粥样硬化和冠状动脉粥样硬化性心脏病

• • 213

第一节 动脉粥样硬化	213
第二节 冠状动脉粥样硬化性心脏病概述	218
第三节 慢性心肌缺血综合征	219
一、稳定型心绞痛	219
二、隐匿型冠心病	227
三、缺血性心肌病	228
第四节 急性冠状动脉综合征	229
一、不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死	229
二、急性 ST 段抬高型心肌梗死	234
第五节 冠状动脉疾病的其他表现形式	245
一、冠状动脉痉挛	245
二、心肌桥	245
三、X 综合征	246

#### 第五章 高血压

• • 247

第一节 原发性高血压	247
第二节 继发性高血压	258

#### 第六章 心肌疾病

• • 261

第一节 扩张型心肌病	261
第二节 肥厚型心肌病	266
第三节 限制型心肌病	269
第四节 心肌炎	270



**第七章 先天性心血管病**

• • 272

**第一节 成人常见先天性心血管病** 272

- 一、房间隔缺损 272
- 二、室间隔缺损 273
- 三、动脉导管未闭 274
- 四、卵圆孔未闭 274
- 五、肺动脉瓣狭窄 275
- 六、二叶主动脉瓣 276
- 七、三尖瓣下移畸形 276
- 八、先天性主动脉缩窄 277
- 九、主动脉窦瘤 278
- 十、冠状动脉瘘 278
- 十一、法洛四联症 279
- 十二、艾森门格综合征 280

**第二节 成人先天性心脏病的介入治疗** 281

- 一、球囊瓣膜成形术 281
- 二、经导管封堵术 282
- 三、先天性心脏病的其他介入治疗术 284

**第八章 心脏瓣膜病**

• • 285

**第一节 概述** 285**第二节 二尖瓣狭窄** 286**第三节 二尖瓣关闭不全** 291**第四节 主动脉瓣狭窄** 295**第五节 主动脉瓣关闭不全** 298**第六节 多瓣膜病** 301**第九章 心包疾病**

• • 302

**第一节 急性心包炎** 302**第二节 心包积液及心脏压塞** 304**第三节 缩窄性心包炎** 306**第十章 感染性心内膜炎**

• • 308

**第一节 自体瓣膜心内膜炎** 308**第二节 人工瓣膜和静脉药瘾者心内膜炎** 314**第十一章 心脏骤停与心脏性猝死**

• • 316

## 第十二章 主动脉疾病和周围血管病

• • 323

- 第一节 主动脉夹层 323
- 第二节 闭塞性周围动脉粥样硬化 326
- 第三节 静脉血栓症 328

## 第十三章 心血管神经症

• • 331

## 第十四章 肿瘤心脏病学

• • 333

- 第一节 肿瘤治疗相关的心功能不全 333
- 第二节 肿瘤治疗相关的冠状动脉疾病 334
- 第三节 肿瘤治疗相关的心律失常 335
- 第四节 肿瘤治疗相关的血栓性疾病和周围血管疾病 336
  - 一、静脉血栓性疾病 336
  - 二、动脉血栓性疾病 336
  - 三、外周血管疾病 336
- 第五节 肿瘤治疗相关的其他心血管疾病 336
  - 一、肿瘤治疗相关的心脏瓣膜病 336
  - 二、肿瘤治疗相关的高血压 337
  - 三、肿瘤治疗相关的心包疾病 337

推荐阅读

• • 338

## 第四篇 消化系统疾病

## 第一章 总论

• • 340

- 第一节 常见疾病相关的消化生理、生化功能 340
- 第二节 消化系统重要诊疗技术 343

## 第二章 胃食管反流病

• • 347

## 第三章 食管癌

• • 350

## 第四章 胃炎

• • 353

- 第一节 急性胃炎 353
- 第二节 慢性胃炎 354
- 第三节 特殊类型的胃炎或胃病 356



## 第五章 消化性溃疡

• • 358

## 第六章 胃癌

• • 364

## 第七章 肠结核和结核性腹膜炎

• • 368

第一节 肠结核 368

第二节 结核性腹膜炎 370

## 第八章 炎症性肠病

• • 373

第一节 溃疡性结肠炎 373

第二节 克罗恩病 377

## 第九章 结直肠癌

• • 381

## 第十章 功能性胃肠病

• • 384

第一节 功能性消化不良 384

第二节 肠易激综合征 385

## 第十一章 病毒性肝炎

• • 388

## 第十二章 脂肪性肝病

• • 391

第一节 非酒精性脂肪性肝病 391

第二节 酒精性肝病 392

## 第十三章 自身免疫性肝病

• • 395

第一节 自身免疫性肝炎 395

第二节 原发性胆汁性胆管炎 396

第三节 原发性硬化性胆管炎 398

第四节 IgG4 相关肝胆疾病 399

## 第十四章 药物性肝病

• • 401

## 第十五章 肝硬化

• • 405

## 第十六章 原发性肝癌

• • 415

## 第十七章 急性肝衰竭

• • 420

## 第十八章 肝外胆系结石及炎症

• • 422

第一节 胆囊结石及胆囊炎 422

第二节 肝外胆管结石及胆管炎 424

## 第十九章 胆道系统肿瘤

• • 426

第一节 胆道系统良性肿瘤 426

第二节 胆囊癌 426

第三节 胆管癌 427

## 第二十章 胰腺炎

• • 429

第一节 急性胰腺炎 429

第二节 慢性胰腺炎 435

## 第二十一章 胰腺癌

• • 439

## 第二十二章 腹痛

• • 441

## 第二十三章 慢性腹泻

• • 445

## 第二十四章 便秘

• • 448

## 第二十五章 消化道出血

• • 450

## 推荐阅读

• • 454

## 第五篇 泌尿系统疾病

## 第一章 总论

• • 456

## 第二章 原发性肾小球疾病

• • 463

第一节 肾小球疾病概述 463

第二节 急性肾小球肾炎 466

第三节 急进性肾小球肾炎 467

第四节 IgA 肾病 468

第五节 肾病综合征 470



第六节 无症状性血尿和（或）蛋白尿 477

第七节 慢性肾小球肾炎 478

### 第三章 继发性肾病

• • 481

第一节 狼疮肾炎 481

第二节 糖尿病肾病 482

第三节 血管炎肾损害 484

第四节 高尿酸肾损害 485

### 第四章 间质性肾炎

• • 487

第一节 急性间质性肾炎 487

第二节 慢性间质性肾炎 489

### 第五章 尿路感染

• • 491

### 第六章 肾小管疾病

497

第一节 肾小管酸中毒 497

一、远端肾小管酸中毒 497

二、近端肾小管酸中毒 499

三、混合性肾小管酸中毒 499

四、高血钾型肾小管酸中毒 499

第二节 Fanconi 综合征 500

### 第七章 肾血管疾病

• • 501

第一节 肾动脉狭窄 501

第二节 肾动脉栓塞和血栓形成 503

第三节 小动脉性肾硬化症 503

一、良性小动脉性肾硬化症 503

二、恶性小动脉性肾硬化症 504

第四节 肾静脉血栓形成 504

### 第八章 遗传性肾病

• • 506

第一节 常染色体显性遗传性多囊肾病 506

第二节 Alport 综合征 508

### 第九章 急性肾损伤

• • 511

第十章 慢性肾衰竭	• • 518
-----------	---------

第十一章 肾脏替代治疗	• • 526
-------------	---------

推荐阅读	• • 530
------	---------

## 第六篇 血液系统疾病

第一章 总论	• • 532
--------	---------

第二章 贫血概述	• • 536
----------	---------

第三章 缺铁性贫血	• • 541
-----------	---------

第四章 巨幼细胞贫血	• • 544
------------	---------

第五章 再生障碍性贫血	• • 547
-------------	---------

第六章 溶血性贫血	• • 551
-----------	---------

第一节 概述	551
第二节 遗传性球形红细胞增多症	553
第三节 红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	554
第四节 血红蛋白病	555
一、珠蛋白生成障碍性贫血	555
二、异常血红蛋白病	556
第五节 自身免疫性溶血性贫血	557
一、温抗体型 AIHA	558
二、冷抗体型 AIHA	559
第六节 阵发性睡眠性血红蛋白尿症	559

第七章 白细胞减少和粒细胞缺乏症	• • 562
------------------	---------

第八章 骨髓增生异常综合征	• • 564
---------------	---------

第九章 白血病	• • 568
---------	---------

第一节 概述	568
第二节 急性白血病	569
第三节 慢性髓系白血病	577
第四节 慢性淋巴细胞白血病	580



第十章 淋巴瘤	583
第一节 霍奇金淋巴瘤	583
第二节 非霍奇金淋巴瘤	586
第十一章 多发性骨髓瘤	592
第十二章 骨髓增殖性肿瘤	597
第一节 真性红细胞增多症	597
第二节 原发性血小板增多症	598
第三节 原发性骨髓纤维化	599
第十三章 脾功能亢进	602
第十四章 出血性疾病概述	604
第十五章 紫癜性疾病	612
第一节 过敏性紫癜	612
第二节 原发免疫性血小板减少症	614
第三节 血栓性血小板减少性紫癜	616
第十六章 凝血障碍性疾病	618
第一节 血友病	618
第二节 血管性血友病	620
第十七章 弥散性血管内凝血	623
第十八章 血栓性疾病	628
第十九章 输血和输血反应	631
第二十章 造血干细胞移植	635
推荐阅读	640

## 第七篇 内分泌和代谢性疾病

## 第一章 总论

•• 642

第一节 内分泌疾病 642

第二节 代谢性疾病 646

## 第二章 下丘脑疾病

•• 650

## 第三章 垂体瘤

•• 655

[附] 催乳素瘤 659

## 第四章 肢端肥大症和巨人症

•• 662

## 第五章 腺垂体功能减退症

667

## 第六章 生长激素缺乏性矮小症

•• 671

## 第七章 尿崩症

•• 673

## 第八章 抗利尿激素分泌失调综合征

•• 676

## 第九章 非毒性甲状腺肿

•• 678

第一节 弥漫性非毒性甲状腺肿 678

第二节 非毒性多结节性甲状腺肿 679

## 第十章 甲状腺功能亢进症

•• 680

## 第十一章 甲状腺功能减退症

•• 689

## 第十二章 甲状腺炎

•• 692

第一节 亚急性甲状腺炎 692

第二节 自身免疫性甲状腺炎 693

第三节 无痛性甲状腺炎 694

## 第十三章 甲状腺结节与甲状腺癌

•• 695



第一节 甲状腺结节 695

第二节 甲状腺癌 696

## 第十四章 库欣综合征

• • 699

## 第十五章 原发性醛固酮增多症

• • 703

## 第十六章 原发性慢性肾上腺皮质功能减退症

• • 707

## 第十七章 嗜铬细胞瘤

• • 710

## 第十八章 原发性甲状旁腺功能亢进症

• • 713

## 第十九章 甲状旁腺功能减退症

• • 716

## 第二十章 多发性内分泌腺瘤病

• • 719

第一节 多发性内分泌腺瘤病1型 719

第二节 多发性内分泌腺瘤病2型 720

## 第二十一章 伴瘤内分泌综合征

• • 722

## 第二十二章 糖尿病

• • 725

第一节 糖尿病 725

第二节 糖尿病酮症酸中毒 745

第三节 高渗高血糖综合征 748

## 第二十三章 低血糖症

• • 749

[附] 胰岛素瘤 753

## 第二十四章 血脂异常和脂蛋白异常血症

• • 754

## 第二十五章 肥胖症

• • 762

[附] 代谢综合征 766

## 第二十六章 水、电解质代谢和酸碱平衡失常

• • 768

第一节 水、钠代谢失常 768

一、失水	769
二、水过多和水中毒	771
三、低钠血症	772
四、高钠血症	773
第二节 钾代谢失常	773
一、钾缺乏和低钾血症	774
二、高钾血症	776
第三节 酸碱平衡失常	777
一、代谢性酸中毒	779
二、代谢性碱中毒	779
三、呼吸性酸中毒	780
四、呼吸性碱中毒	780
五、混合型酸碱平衡障碍	781
第四节 水、电解质代谢和酸碱平衡失常的诊断与防治注意事项	782

## 第二十七章 高尿酸血症

783

## 第二十八章 骨质疏松症

787

## 第二十九章 性发育异常疾病

792

### 第一节 染色体性别异常疾病

792

#### 一、Klinefelter 综合征

792

#### 二、Turner 综合征

793

#### 三、XX 男性综合征

794

#### 四、真两性畸形

794

### 第二节 性腺性别分化异常疾病

795

### 第三节 表型性别分化异常疾病

795

## 推荐阅读

796

## 第八篇 风湿性疾病

### 第一章 总论

798

### 第二章 风湿热

805

### 第三章 类风湿关节炎

807

### 第四章 成人 Still 病

813



## 第五章 系统性红斑狼疮

•• 815

## 第六章 抗磷脂综合征

•• 822

## 第七章 脊柱关节炎

•• 825

第一节 强直性脊柱炎 825

第二节 脊柱关节炎 827

## 第八章 干燥综合征

•• 829

## 第九章 原发性血管炎

•• 833

第一节 概论 833

第二节 大动脉炎 836

第三节 巨细胞动脉炎 838

第四节 结节性多动脉炎 839

第五节 ANCA 相关血管炎 840

第六节 贝赫切特病 843

## 第十章 特发性炎症性肌病

•• 847

## 第十一章 系统性硬化症

•• 851

## 第十二章 复发性多软骨炎

•• 855

## 第十三章 骨关节炎

•• 857

## 第十四章 痛风

•• 861

## 第十五章 纤维肌痛综合征

•• 865

## 推荐阅读

•• 867

## 第九篇 理化因素所致疾病

## 第一章 总论

•• 870

## 第二章 中毒

•• 872

第一节 概述 872

第二节 农药中毒	882
一、急性有机磷杀虫药中毒	882
二、急性百草枯中毒	887
三、灭鼠药中毒	890
四、氨基甲酸酯类杀虫剂中毒	893
第三节 急性毒品中毒	894
第四节 急性乙醇中毒	899
第五节 镇静催眠药中毒	901
第六节 急性一氧化碳中毒	905
第七节 急性亚硝酸盐中毒	908
第八节 有机溶剂中毒	910
第九节 毒蛇咬伤中毒	912

### 第三章 中暑

• • 917

### 第四章 冻僵

921

### 第五章 高原病

• • 923

### 第六章 淹溺

• • 927

### 第七章 电击

• • 930

### 推荐阅读

• • 932

### 中英文名词对照索引

• • 933

### 本书测试卷



仅限自学参考！  
严禁任何人网络传播或盗卖！  
后果自负！



# 第一篇

## 绪论



## 一、内科学概况

### (一) 人类医学发展历程

从远古到现代,伴随人类的生存繁衍,医学探索疾病发生和发展规律,研究疾病预防和诊疗对策。在远古蒙昧时代,先民在与自然灾害、猛兽、疾病的斗争中开始了医疗保健活动,逐步发现了一些可以治疗疾病的药物和疗法,在生与死中不断积累经验,逐步形成了原始的经验型医学知识。我国古代文献《帝王世纪》记载了伏羲氏“造书契以代结绳之政,画八卦以通神明之德,以类万物之情,所以六气六腑六脏,五行阴阳,四时水火升降得以有象,百病之理,得以有类……乃尝味百药而制九针,以拯夭枉焉。”司马迁的《史记》和朱熹的《纲鉴》记载了神农氏“尝百草,始有医药”。《通鉴外纪》记载了黄帝所创之医,“乃上穷下际,察五色,立五运,洞性命,纪阴阳,咨于岐伯而作《内经》。”战国至秦汉时期,历代许多医家广泛收集整理当时积累的医疗经验和思想,不断丰富增补汇集而成《黄帝内经》,这是我国古代经验型医学理论的代表文献。

“医生”职业随着社会分工的发展而产生,希波克拉底(Hippocrates of Cos,约公元前460—公元前377,古希腊名医)是其中的典型代表,被西方尊为“医学之父”。希波克拉底的弟子和后人整理汇集他的医学著述并融入同时代其他古希腊医界论著而成的《希波克拉底文集》(Corpus Hippocraticum),集中代表了古希腊时期的经验型医学理论,为西方医学的发展奠定了基础。

中世纪的欧洲曾出现大规模的传染病流行,经过严格隔离才停止蔓延,这促进了“医院”的设立。1628年,哈维(William Harvey,1578—1657,英国医生)发表《动物心脏与血液运动的解剖研究》,论述了血液大循环理论。哈维的血液循环理论奠定了现代医学的基础理论,与哥白尼的“日心说”一起,标志着近代自然科学体系的开始。近代科学注重实验,从人类早期的经验型医疗知识的积累,发展为机械自然观方法论指导下的实验科学体系。例如,维萨利(Andreas Vesalius,1514—1564,比利时医生)在人体解剖的实验基础上发表了《论人体结构》,马尔比基(Marcello Malpighi,1628—1694,意大利解剖学家、医生)和列文虎克(Antonie van Leeuwenhoek,1632—1723,荷兰显微镜学家、微生物学家)发现了显微镜下的微观世界。19世纪后,巴斯德(Louis Pasteur,1822—1895,法国微生物学家、化学家)和科赫(Robert Koch,1843—1910,德国医生、细菌学家)在一系列微生物学实验的基础上,确立了“微生物导致传染病”的理论。

19~20世纪,现代医学开始分化出基础医学、临床医学以及预防医学,并进一步细化,更加专业。基础医学是研究人的生命和疾病本质及其规律的自然科学,主要采用实验手段,所研究的各种规律为其他应用医学所遵循。预防医学以人群为研究对象,主要探索疾病在人群中发生、发展和流行的规律及其预防措施,帮助制定公共卫生策略,以达到预防疾病和增进健康的目的。临床医学是研究人体疾病发生、发展规律及其临床表现、诊断、治疗和预后的科学,其直接面对疾病和病人,是医学中侧重实践活动的部分。

内科学是临床医学的重要组成部分,涉及面广,整体性强,所论述的内容在临床医学整体的理论和实践中有普遍意义,是临床医学各学科的基础。随着时间的推移,内科学所涵盖的研究和诊治范围不断拓展。20世纪50年代以后,新的亚专科不断涌现,包括呼吸病学、心血管病学、消化病学、肾病学、血液病学、内分泌病和营养代谢病学、风湿病学、神经病学、传染病学、精神病学、老年医学等。

### (二) 现代内科学的演变

1. 社会发展和疾病谱变化对内科学的影响 医学的发展与社会演化和科技进步密切相关。20世纪上半叶之前,威胁人类生命最主要的疾病是传染性疾病。历史上曾出现多次鼠疫、霍乱等急性重大传染病大流行,其传染性强、流行面广、迅速致命的特点造成亿万人死亡。即使慢性传染病如疟疾、结核等也给人类造成了持续、巨大的生命和物质损失。因此,早期内科学亟需要解决的是诊治传染性疾病占主要地位的疾病。

随着医学的不断进步,针对传染病新的预防和治疗手段层出不穷,各种疫苗、抗生素以及化学药





物的出现使大部分传染病逐步得到了控制。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)于1979年宣布天花在全球范围内被消灭。虽然传染病在一定程度上得到了有效防控,但新的全球健康问题随之而来,那就是与社会和自然环境变迁、人类寿命延长、生活水平提高、不良生活方式泛滥以及心理行为密切相关的心脑血管疾病、恶性肿瘤以及其他慢性病逐步上升为社会主要的疾病类型。WHO公布的数据显示,2012年全世界估计5600万人死亡,其中68%由非传染性疾病导致,比2000年的60%有所上升,四类主要非传染性疾病分别为心血管疾病、肿瘤、糖尿病以及慢性肺部疾病;从具体病种来看,目前全球范围造成死亡的三大最主要疾病依次是缺血性心脏病、脑卒中以及慢性阻塞性肺疾病。因此,诊治慢性非传染性疾病成为现代医学以及内科学的首要任务。

2. 生命科学、基础医学和临床流行病学的发展对内科学的促进作用 影响现代内科学发展的另一个重要因素,是生命科学、基础医学和临床流行病学的发展。生命科学和基础医学对人类自身生命本质的认识,对内科疾病的病因和发病机制的深入阐明,促进了内科学对疾病发生、发展规律的科学理解,进而丰富了治疗手段。例如,分子生物学的发展使对异常血红蛋白病的认识从过去的遗传病发展到现在的血红蛋白分子病,同时也使血红蛋白病的产前和基因诊断得以在临床实施。在内科疾病诊断技术的发展中,细胞和分子生物学扮演了重要角色。高效液相层析、放射免疫和免疫放射测量、酶学检查技术、酶联免疫吸附测定、聚合酶链反应、生物芯片等技术的建立,使测定体液或组织中的微量物质、免疫抗体、微生物DNA或RNA等成为可能,大大提高了疾病诊断的敏感性和特异性。例如,高敏肌钙蛋白的测定使急性心肌梗死的诊断时间大大缩短,血乙型肝炎病毒DNA载量的测定为慢性乙型肝炎的治疗提供了重要参考,等等。医学、生命科学与物理学、化学、数学、机械工程等多学科交叉研究促成了多排螺旋CT、磁共振、正电子发射断层成像术(positron emission tomography, PET)等辅助检查技术的开发和应用,使疾病的影像诊断条件发生了翻天覆地的改变。

同时,临床流行病学的建立和发展也极大改变了内科学的面貌。临床流行病学于20世纪70年代开始兴起,是建立在临床医学基础上的一门关于临床研究的设计、测量和评价的方法学,以患病群体为研究对象,将流行病学、统计学、临床经济学以及医学社会学的原理和方法结合在一起探索疾病的病因、诊断、治疗和预后的规律。

基于生命科学、基础医学和临床流行病学的发展,临床医学远离了古代经验型医学的范式,形成了循证医学体系。循证医学(evidence-based medicine, EBM)是指在临床研究中采用前瞻性随机双盲对照及多中心研究的科学方法,系统地收集、整理大样本研究所获得的客观证据作为医疗决策的基础。循证医学保障了临床医疗决策基于科学实验的数据支持,避免了过去仅依据医生(即使是最有经验的优秀医生)个体经验积累来进行医疗决策时可能发生的偏见和失误。循证医学在日常医学实践中已成为一个越来越重要的核心组成部分,临床诊疗的实践需求导致大量实践指南的循证医学出版物发行,在这些正式出版的诊疗指南中,对某一诊疗措施,如果已经有多个大规模前瞻性双盲对照研究得出一致性的结论,则证据水平最高,常被列为强烈推荐;如尚无循证医学证据,仅为逻辑推理,但已被临床实践接受的则证据级别水平为最低,常被列为专家共识或临床诊治参考。需要强调指出的是,循证医学研究的结论或者诊疗指南的推荐,都只能是给临床医生提供重要的参考依据,不能作为临床医疗决策的唯一依据,更不能忽视临床医生对于每一个具体病人认真的个体化分析。

3. 医学思维的演变 人类的医学思维是在医学研究和实践活动中逐渐形成的观察与处理医学领域相关问题的基本思想和基本方法,是人们处理医学问题时所遵循的总原则,反映了特定时期人们认识健康和疾病及其相互关系的哲学观点,影响着这一时期整体医疗活动的思维和行为方式。

医学思维伴随着科技文化的不断发展、疾病谱的演变,以及人们对医学科学认识的逐步深入而变化。从远古时代到20世纪70年代以前,人们先后经历了神灵主义的医学模式、自然哲学的医学模式、机械论的医学模式以及生物医学模式。

现代医学诞生以来,生物医学模式把疾病的诊治对象作为生物自然人个体对待,使人们对疾病的机制和医治方法的认识不断深入,对疾病的预防和治疗更加有效,极大促进了现代医学的发展。但





是,这一模式本身的缺陷也不断暴露,尤其是“心身二元论”的观点使人们忽视了人的生理、心理以及诸多社会因素之间的关系和影响,致使诸多疾病仅从生物学角度难以解释,单纯依靠生物学手段也难以达到理想疗效。1977年,美国 George L. Engel 教授在 *Science* 杂志撰文,评价了传统生物医学模式的局限性,提出应该用“生物-心理-社会医学模式”取代生物医学模式,在生物-心理-社会医学模式中,整体看待健康与疾病问题,既要考虑到病人自身的生物学特性,还要充分考虑到有关的心理因素及社会环境的影响;医疗工作从以疾病为主导转变为以健康为主导,从以医疗机构为基础转变为以社会为基础,从主要依靠医护人员和医学科技转变为需要全社会、多学科共同参与;卫生保健不仅面向个体更要面向群体,疾病防治的重点不仅是躯体疾病,也要重视与心理、社会和环境因素密切相关的疾病。新的医学模式的提出和建立,使医疗工作发生了从局部到全身、从个体到群体、从医病到医人、从生物医学到生物-心理-社会整体医学的跨越,这对包括内科学在内的整个医学领域的发展都具有重要的理论和指导意义。

### (三) 21 世纪内科学的机遇和挑战

1. 转化医学、整合医学的兴起给内科学带来新的机遇 过去半个多世纪,生物医学的基础科学探索取得长足进展,但人们却在追问,发表了那么多高质量的论文,发现了那么多关于人类自身的新知识,为什么疾病依旧肆虐、病痛仍未解除。转化医学概念由此诞生。转化医学(translational medicine)不是新兴的单一学科,而是一种状态、一个平台,甚至是一种理念,指从实验室到临床(bench to bedside)、从临床到实验室(bedside to bench),联系基础—临床—基础的重要途径,联合基础医学研究者、医生、病人、企业甚至政府,帮助实验室研究成果转化为临床应用的产品与技术;帮助来源于临床的观察促进实验室更深入全面认识疾病、进行更优化的实验设计。它的目的是促进基础研究、提高医疗水平、解决健康问题。药物研发、分子诊断、医疗器械、生物标志物、样本库等都属于转化医学的范畴。

医学思维模式由神灵主义变迁为今天的生物-心理-社会医学模式,历经了整体—局部—整体过程,尽管含义已有所不同,但对人本和疾病的关注从没有停止。在许多国家,多种医学学说并行。比如我国,中医、西医并存,中医关注脏腑经络学说,西医目前仍以分科为基础。随着老龄化社会的到来,老年病人数量呈井喷式增长,他们往往同时患有多种疾病,多种病理机制共同作用,使疾病的诊断和治疗难度显著增加。整合医学(integrated medicine)应运而生,指在理念上实现医学整体和局部的统一,在策略上以病人为核心,在实践上将各种防治手段有机融合。它将医学各领域最先进的知识理论和临床各专科最有效的实践经验有机整合,并根据社会、环境、心理进行调整,使之成为更加适合人体健康和疾病治疗的新的医学体系。

整合医学的核心是团队合作、多科合作,全程关注。对慢性病病人,比如2型糖尿病病人,医生不仅要提供单次就诊意见,给予降糖治疗处方,还需要了解病人的遗传背景和生活方式,评估心、肾、血管等多处靶器官的状态,全程指导疾病二级预防。随着病人疾病状态的变化,医生随时给予诊疗方案变更,推荐病人接受其他专科诊疗。

2. “互联网+”、大数据与精准医疗背景下的内科学 “互联网+”指利用新型互联网技术来促进传统行业的发展,不仅是传统行业本身技术和业务的创新,更是与互联网的深度融合。“互联网+医疗”的具体形式可有:移动医疗、远程医疗、电子病历、医疗信息数据平台、智能可穿戴医疗产品、信息化服务等。

互联网、云计算、超强生物传感器、基因组测序等创造性力量喷涌而出,爆炸的数据通过云服务器集群实现无限大的计算存储能力,这些来源多样、类型多样、具有潜在价值的数据群称为“大数据”,将在医学的各方面,诸如临床研究分析、临床决策制定、疾病转归预测、个体化治疗、医疗质量管控等发挥巨大的作用。Framingham 心脏研究堪称医学史上的丰碑,它是一个长期、持续的心血管病学队列研究,为心血管流行病学提供了宝贵的资料。近年来,Framingham 心脏研究已进入对第三代人的观察,加入了遗传学和基因组学,在不断增加的大样本人群中进行了全基因组 DNA 测序,希望帮助了解





人类基因组常见遗传变异与疾病的关联。部分研究者认为,大数据时代医生的日常诊疗已伴随产生大量病人信息数据,如果与他们的基因组学相结合,与他们的其他个人资料相结合,利用信息分析技术,完全可以产生有相当价值的医学信息,甚至可以部分替代传统的医学研究模式。

2015 清华大学精准医学论坛提出,精准医学指“集合现代科技手段与传统医学方法,科学认知人体机能和疾病本质,以最有效、最安全、最经济的医疗服务获取个体和社会健康效益最大化的新型医疗”。简言之,根据个体情况量身定制个性化治疗方案,“个性化医疗”+遗传检测+靶向治疗。精准医学已经广泛应用于肿瘤靶向治疗和遗传病诊断。通过基因测序找到肿瘤病人基因突变的靶标,给予靶向药物,监控相关肿瘤标志物的变化,结合高分辨影像学检测,精确跟踪治疗效果,并随时调整方案。对基因突变病人,精准治疗甚至可以代替传统的“地毯式”放化疗。不仅治疗效率明显提高,也可避免严重的放化疗毒副反应。例如:吉非替尼是一种选择性表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂,可抑制肿瘤细胞生长、加速肿瘤细胞凋亡。它用于 EGFR19/21 外显子突变的中晚期非小细胞肺癌病人,可显著改善病人的生存质量。

3. 人工智能+医疗的新发展 1956 年,美国达特茅斯会议(Dartmouth Meeting)上一批著名科学家提出人工智能的概念,探索用计算机模拟人的智能,让机器像人一样认知、思考、学习和工作。人工智能(artificial intelligence, AI)是计算机科学的一个分支,研究、开发用于模拟、延伸和扩展人类智能的理论、方法、技术,研究目的是了解人类智能的实质,并设计制作出与人类智能相似的机器。该领域的研究包括机器人、语音识别、图像识别、自然语言处理、机器学习和专家系统等。人工智能的科学研究经历了 60 多年的漫长探索,21 世纪后,由于云计算、大数据等软硬件技术的发展,人工智能的研究和应用进入空前高潮,正在掀起人类历史上的一次新的革命性变化,也将对医学产生革命性影响。2017 年,斯坦福“人工智能百年(AI100)”专家小组(非营利性项目 AI Index)公布了一项 AI 指数报告,评估人工智能在计算机视觉、自然语言理解等方面全面逼近人类能力。人工智能在医疗领域的应用包括:人工智能辅助诊疗、人工智能辅助影像技术、智能医疗导诊专家系统、人工智能辅助药物挖掘研发、智能健康管理(诸如疾病风险识别、虚拟护士助理、精神健康顾问、远程在线问诊、健康干预、基于精准医学的健康管理等)。目前,最成熟、最突出的实例是人工智能辅助诊疗和人工智能辅助影像技术。

人工智能用于医学诊疗中,让计算机“深度学习”专家医生的医疗知识和经验积累,模拟医生的思维和诊断推理,从而提供可靠性较高的诊断和治疗方案。人工智能诊疗系统融合了知识图谱、自然语言处理、认知技术、自动推理、机器学习、信息检索等技术,大数据搜集、分析、评价,快速给出诊疗决策。目前,世界上最成熟的医疗系统,可以在 17 秒内阅读 3469 本医学专著、248 000 篇论文、69 种治疗方案、61 540 次试验数据、106 000 份临床报告,每天跟进 5000 项最新的医学研究成果,同时能够正常接诊。美国多家医院使用其提供辅助诊疗服务,服务的临床病种包括乳腺癌、肺癌、结肠癌、前列腺癌、膀胱癌、卵巢癌、子宫癌等多种癌症。2017 年世界癌症日(2 月 4 日),该医疗系统第一次在我国“出诊”,仅用 10 秒就开出了癌症处方。

## 二、如何学习内科学

### (一) 如何学好内科学

内科学包含人体各系统和各种疾病的病因、发病机制、临床表现、诊断、治疗与预防,是整个临床医学的基础。临床医师要高度重视基础知识和技能的学习,学习过程中要善于抓住要点,总结归纳,并与临床实践紧密结合,按照“理论—实践—再理论—再实践”的认识论,不断深化对知识体系的整体把握。临床医师要掌握基于循证医学的临床诊断和治疗技术,从多元化信息资源途径获取循证医学的证据,不断更新疾病相关诊疗指南。学习从海量的数据资源中深度挖掘,发现自己需要的信息。

医生要培养临床思维,掌握医学科学思维方法。临床思维(clinical thinking)指临床医生在诊治疾病的过程中,对病例进行信息获取、分析推理、判断决策、处理治疗,分析疗效的思维活动方式与过程。





它包括医生与病人沟通—获取病史和病人体征—分析与判断病人病情—根据循证医学指南数据与病人个体情况进行匹配和独立分析—医疗方案制定与实施—治疗效果评价—根据前一轮治疗效果的反馈对下一轮治疗方案进行调整,如此形成诊疗循环周期。临床思维是科学与经验相结合的实践性智慧,通过反思总结每一个病例,在临床实践中不断积累得来。

医生要拓宽视野,掌握医学的科学和艺术。随着人类科学的进步,生命科学出现细胞学、基因学等重大突破。从基因图谱,到多脏器联合移植,甚至人工心脏,医学似乎无所不能。借助新仪器、新药物,临床医生增加了对抗疾病的利器。但医生不能成为高科技的附属品,医学的最终目标是呵护健康、解除病痛。医生面对病人的时候,需要语言的交流、细致的望闻问切,不仅为全面采集病史,也传达了对病人的关怀。综合运用医学科学知识、社会知识、丰富的临床经验等进行综合判断与决策,这不仅是一种逻辑推理判断,甚至包括直觉与顿悟判断。这就是被人们赞誉的“医学的科学和艺术”境界。

## (二) 培养优秀医生的基本素质

新时代的优秀医生,大多具有一些共同的特点和习惯,例如:始终不忘初心,牢记医者使命,对病人高度负责,对工作对事业高期望,特别善于学习,努力把医学的新理念、新技术运用到自己的医疗实践,不断完善自我,幸福指数很高,健康快乐。医学生今天在医学院的学习,是为明天从事医疗卫生工作做好准备,要在学习内科学基础知识技能的同时,更注意培养自己从事医疗工作的基本素质,向优秀医务工作者学习:

1. 为病人 不为良相,便为良医。古代先哲把医生定义为怀怜悯之心济天下的圣人形象。当今社会,医生也要一切以病人利益为最高。既然选择医学作为自己的人生之路,就要永记医学生誓言,初心和使命就是一切为了人民的健康幸福,在未来的从医路上,不忘初心,牢记使命,全心全意为人民的健康服务,一切为了病人。

2. 高期望 在医务工作者队伍里,总可以看到有一些对工作、对病人很有责任感的优秀医生,他们好像是与生俱来充满着激情,热爱自己的工作,热爱自己的病人,热爱自己的医院,对新事物总是充满兴趣,乐观向上,满满的正能量感染着周围的同事。他们不仅对自己总是高标准,高要求,高期望,而且对病人也是高期望,高关怀。他们满怀梦想,追求人生意义感。这种性格或者说是长期养成的习惯,好像与人的年龄无关,无论是刚刚入职的实习医生,还是久经临床磨炼、医疗经验丰富的中年医生,甚至看到一些年近退休的老年医师,对医疗工作也是热情洋溢,忘记年龄。

3. 善学习 新时代的优秀医生特别爱学习,善于学习,高效学习。当今时代是一个飞速变化、信息爆炸、人们需要终身学习的社会。作为医生要站在时代的前面,必须不断地学习。身边许多优秀医生,成长的速度很快,与他们爱学习的习惯分不开。他们在生活中对新事物永远保持高敏感,能够随着时代的进步不断学习医疗的新技术、新理念、新进展。优秀医生的学习更倾向于深度学习,他们大多具备高学习力,不是简单接受式学习,对任何新的东西都要经过自己的独立思考,深入理解和分析,联系自己的临床工作实际。对于国外传来的许多新理论、新技术、新指南,也会发现其中不适合我国国情之处,能够批判性地学习和应用。

4. 肯实践 医学生学习医学技能一般都是从模仿、练习开始,逐步熟悉技术,然后尝试用于自己的临床实践,在实践过程中不断改进,逐步达到娴熟自如。在日常医疗工作中发现问题,灵活地运用知识技术促进医疗水平不断提升。站在“生物-心理-社会医学”思维高度,研究新时代环境条件下的诊疗规律。

(葛均波)





## 第二篇

# 呼吸系统疾病

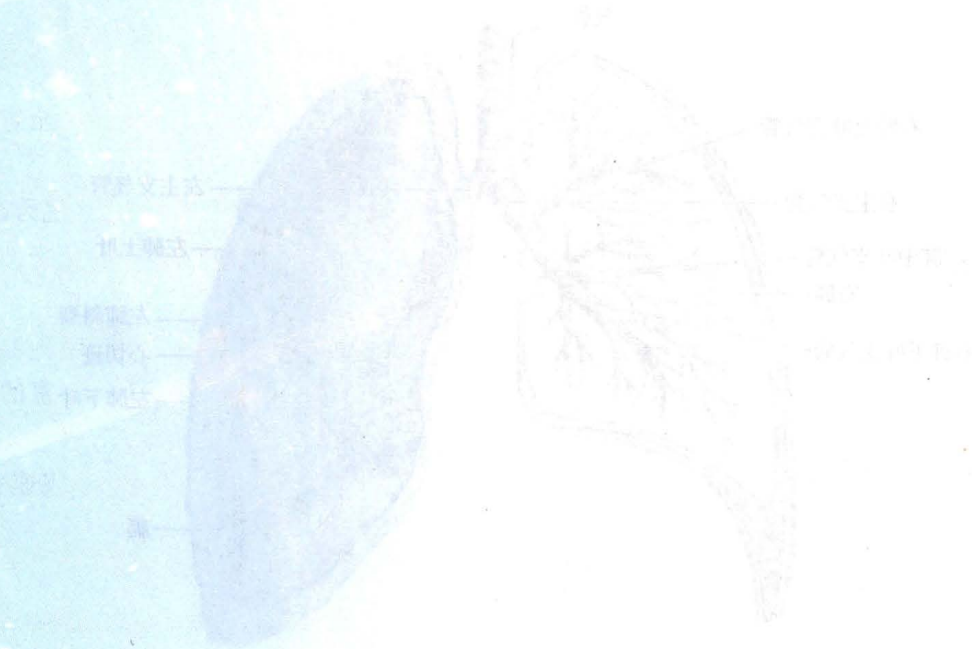


图1-1-1 人体呼吸系统解剖图

呼吸系统由鼻、咽、喉、气管、支气管、肺组成。其主要功能是吸入氧气，排出二氧化碳。呼吸系统的疾病种类繁多，常见的有感冒、咳嗽、哮喘、肺炎等。这些疾病的发生与多种因素有关，如病毒感染、细菌感染、过敏、环境污染等。在诊断和治疗过程中，医生会根据患者的症状、体征以及影像学检查（如X光、CT）和实验室检查（如血常规、痰液检查）来做出判断。治疗方式包括药物治疗、吸入治疗、手术治疗等。预防呼吸系统疾病的关键在于保持良好的生活习惯，如戒烟、避免接触有害气体、勤洗手、接种相关疫苗等。



# 第一章 总 论

呼吸学科是研究呼吸系统的健康和疾病问题,从而维护其健康,预防、诊断、治疗疾病的学科。因此,本篇学习重点是掌握呼吸系统解剖和生理特点,认识呼吸疾病发生发展及疾病对其影响;认识和解释呼吸系统疾病的常见症状和体征,建立可能的诊断和鉴别诊断;知道如何运用呼吸系统检查技术解决临床问题;掌握常见呼吸疾病的处理原则和常见呼吸急症的急救治疗。

## 【呼吸系统的结构功能特点】

气管进入胸腔后,分成左、右主支气管。右主支气管分为上叶支气管和中间段支气管,后者再分为中叶和下叶支气管。左主支气管分为上叶和下叶支气管,左上叶支气管分出舌段支气管分支。这样,右肺被分为上、中、下三叶,左肺被分为上、下两叶。这些支气管再分成段、亚段支气管,终末细支气管,呼吸性细支气管,肺泡管,肺泡囊和肺泡。(图 2-1-1 AR)

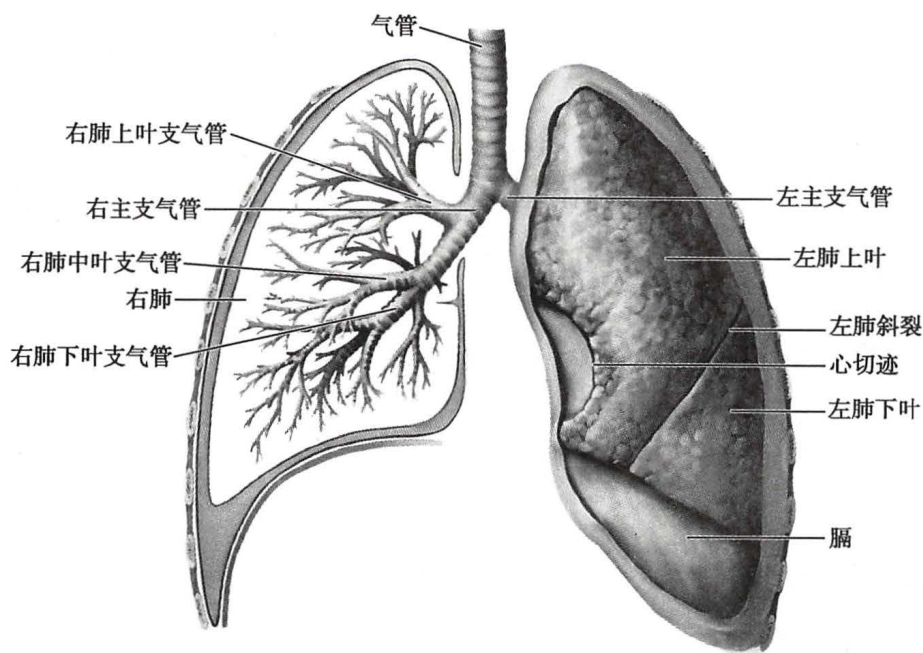


图 2-1-1 气管-支气管、肺结构示意图

呼吸系统与体外环境相通,成人在静息状态下,每天约有 10 000L 的气体进出呼吸道。吸入氧气,排出二氧化碳,这种气体交换是肺最重要的功能。肺具有广泛的呼吸面积,成人的总呼吸面积约有  $100\text{m}^2$ ,在呼吸过程中,外界环境中的有机或无机粉尘,包括各种微生物、蛋白变应原、有害气体等,均可进入呼吸道及肺引起各种疾病,因而呼吸系统的防御功能至关重要。

呼吸系统的防御功能包括物理防御功能(鼻部加温过滤、喷嚏、咳嗽、支气管收缩、黏液纤毛运输系统)、化学防御功能(溶菌酶、乳铁蛋白、蛋白酶抑制剂、抗氧化的谷胱甘肽、超氧化物歧化酶等)、细胞吞噬(肺泡巨噬细胞、多形核粒细胞)及免疫防御功能(B 细胞分泌 IgA、IgM 等,T 细胞免疫反应等)等。当各种原因引起防御功能下降或外界的刺激过强,均可引起呼吸系统的损伤或病变。此外,肺对某些生理活性物质、脂质及蛋白质、活性氧等物质有代谢功能。肺还有神经内分泌功能,起源于肺组织内某种具有特殊功能细胞的恶性或良性肿瘤常表现为“异位”神经-内分泌功能,引起肥大性骨关节病、皮质醇增多症等。



与体循环比较,肺循环具有低压(肺循环血压仅为体循环的  $1/10$ )、低阻及高容的特点。当二尖瓣狭窄、左心功能低下时,肺毛细血管压可增高,继而发生肺水肿。在各种原因引起的低蛋白血症时,会发生肺间质水肿或胸膜腔液体漏出。肺有两组血管供应,肺循环的动静脉为气体交换的功能血管,体循环的支气管动静脉为气道和脏层胸膜的营养血管。肺与全身各器官的血液及淋巴循环相通,所以皮肤软组织疔病的菌栓、深静脉形成的血栓、癌肿的癌栓,都可以到达肺脏,分别引起继发性肺脓肿、肺血栓栓塞症和转移性肺癌等。消化系统的肿瘤,如胃癌经腹膜后淋巴结转移至肺,引起两肺转移癌病灶。肺部病变亦可向全身播散,如肺癌、肺结核播散至骨、脑、肝等器官,同样亦可在肺本身发生病灶播散。此外,全身免疫性疾病(如结节病、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎)、肾脏病(如尿毒症)及血液病(如白血病)等均可累及肺。

### 【呼吸系统疾病范畴】

按照呼吸系统解剖结构和病理生理特点,呼吸系统疾病主要分为以下三类(表 2-1-1):①气流受限性肺疾病;②限制性通气功能障碍性肺疾病;③肺血管疾病。感染、肿瘤作为两大原因影响呼吸系统,导致各种病理变化;这些疾病进展可以导致呼吸衰竭。

表 2-1-1 呼吸疾病分类

类 别	举 例
气流受限性肺疾病	哮喘 慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺) 支气管扩张 细支气管炎
限制性通气功能障碍	
肺实质疾病	间质性肺疾病/弥漫性实质性肺疾病 包括特发性肺纤维化、结节病、过敏性肺炎、尘肺等
神经肌肉疾病	肌萎缩侧索硬化症 吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome)
胸壁/胸膜疾病	脊柱后、侧凸 强直性脊柱炎 慢性胸腔积液/胸膜肥厚
肺血管疾病	肺栓塞 肺动脉高压 肺静脉闭塞病
恶性肿瘤	支气管肺癌 肺转移瘤
感染性肺疾病	肺炎 肺结核 支气管炎 气管炎 新发呼吸道传染病
睡眠呼吸障碍性疾病	睡眠呼吸暂停综合征
呼吸衰竭	急性呼吸衰竭 慢性呼吸衰竭

### 【呼吸系统疾病的诊断】

详细的病史和体格检查是基础,影像学检查,如普通 X 线和电子计算机 X 线体层显像(CT)胸部检查对肺部疾病的诊断具有特殊的重要意义。同时,还应结合常规化验及其他特殊检查结果,进行全面综合分析,总结病例特点,去伪存真、由表及里地获得客观准确的结论。



### （一）症状

呼吸系统的局部症状主要有咳嗽、咳痰、咯血、呼吸困难和胸痛等,在不同的肺部疾病中,它们有各自的特点。

1. **咳嗽** 急性发作的刺激性干咳伴有发热、声嘶常为急性喉、气管、支气管炎。常年咳嗽,秋冬季加重提示慢阻肺。急性发作的咳嗽伴胸痛,可能是肺炎。发作性干咳,且夜间多发者,可能是咳嗽变异性哮喘。高亢的干咳伴有呼吸困难可能是支气管肺癌累及气管或主支气管。持续而逐渐加重的刺激性干咳伴有气促(急)则考虑特发性肺纤维化等。

2. **咳痰** 痰的性状、量及气味对诊断有一定的帮助。痰由白色泡沫或黏液状转为脓性多为细菌性感染,大量黄脓痰常见于肺脓肿或支气管扩张,铁锈样痰可能是肺炎链球菌感染,红棕色胶冻样痰可能是肺炎克雷伯杆菌感染。大肠埃希菌感染时,脓痰有恶臭,肺阿米巴病呈咖啡样痰,肺吸虫病为果酱样痰。痰量的增减反映感染的加剧或炎症的缓解,若痰量突然减少且出现体温升高,可能与支气管引流不畅有关。肺水肿时,则可能咳粉红色稀薄泡沫痰。

3. **咯血** 痰中经常带血是肺结核、肺癌的常见症状。咯鲜血多见于支气管扩张,也可见于肺结核、急性支气管炎、肺炎和肺血栓栓塞症,二尖瓣狭窄可引起各种不同程度的咯血。

4. **呼吸困难** 呼吸困难可表现在呼吸频率、深度及节律改变等方面。按其发作快慢分为急性、慢性和反复发作性。突发胸痛后出现气急应考虑气胸,若再有咯血则要警惕肺梗死。夜间发作性端坐呼吸提示左心衰竭或支气管哮喘发作。数日或数周内出现的渐进性呼吸困难伴有一侧胸闷,要注意大量胸腔积液。慢性进行性呼吸困难多见于慢阻肺和特发性肺纤维化等间质性肺疾病。反复发作性呼吸困难且伴有哮鸣音主要见于支气管哮喘。在分析呼吸困难时还应注意是吸气性还是呼气性呼吸困难,前者见于肿瘤或异物堵塞引起的大气道狭窄、喉头水肿、喉-气管炎症等;后者主要见于支气管哮喘、慢性支气管炎、肺气肿等。大量气胸、大量胸腔积液及胸廓限制性疾病则表现为混合型呼吸困难。

5. **胸痛** 外伤、炎症、肿瘤等都可能引起胸痛。胸膜炎、肺部炎症、肿瘤和肺梗死是呼吸系统疾病引起胸痛最常见的病因。自发性气胸由于胸膜粘连处撕裂产生突发性胸痛。肋间神经痛、肋软骨炎、带状疱疹、柯萨奇病毒感染引起的胸痛常表现为胸壁表浅部位的疼痛。非呼吸系统疾病引起的胸痛中,最重要的是心绞痛和心肌梗死,其特点是胸骨后或左前胸部位的胸痛,可放射至左肩。此外,还应注意心包炎、主动脉夹层等所致的胸痛。腹部脏器疾病,如胆石症和急性胰腺炎等有时亦可表现为不同部位的胸痛,须注意鉴别。

### （二）体征

呼吸内科医生对体格检查应克服两种不良倾向:其一,重视X线检查而轻体检;其二,只查胸部而忽略身体的其他部位。不同疾病或疾病的不同阶段由于病变的性质、范围不同,胸部体征可以完全正常或明显异常。支气管病变以干、湿性啰音为主;肺部炎症性病变可有呼吸音性质、音调和强度的改变,大面积炎症病变可呈实变体征;肺纤维化时可听到特征性的Velcro啰音。胸膜炎时可有胸膜摩擦感和摩擦音;当出现气胸、胸腔积液和肺不张时,可出现气管移位和患侧的呼吸音消失。呼吸系统疾病可有肺外表现,如支气管肺癌可引起杵状指(趾)等。

### （三）实验室和辅助检查

1. **血液检查** 根据需要进行相应实验室检查,帮助提示或明确病因,提示疾病活动或损害程度。

(1) 常规检查外周血细胞,红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白等非特异性炎症标志,白细胞计数增高,伴中性粒细胞计数增高,常提示细菌感染;嗜酸性粒细胞增高提示寄生虫感染、真菌感染或过敏。

(2) 怀疑感染,除血培养外,还可以通过PCR或免疫学检测病原基因或抗原分子。G试验(1,3-β-D-葡聚糖试验)检测真菌表面的1,3-β-D-葡聚糖抗原,G试验可用于区分真菌和细菌感染;GM试验(半乳甘露聚糖试验)检测曲霉特异的半乳甘露聚糖抗原,GM试验可以鉴别曲霉菌感染。检测针对





各种病原体(病毒、肺炎支原体、结核杆菌、真菌等)的血清抗体。检测降钙素原(PCT),提示细菌、真菌或寄生虫感染。 $\gamma$ -干扰素释放试验检测结核杆菌的感染。

(3) 非感染的生物标志,包括免疫球蛋白、结缔组织疾病相关自身抗体、肿瘤标志物等。

2. 抗原皮肤试验 哮喘的变应原皮肤试验阳性有助于变应体质的确定和相应抗原的脱敏治疗。结核菌素(PPD)试验阳性的皮肤反应仅说明已受感染,但并不能确定患病。

3. 影像学检查 影像学诊断技术在呼吸系统疾病诊治中具有特殊的重要价值。

(1) 胸部 X 线:摄片常用来明确呼吸系统病变部位、性质及与临床问题的关系。

(2) 胸部 CT:能发现胸片不能发现的病变,对于明确肺部病变部位、性质以及有关气管、支气管通畅程度有重要价值。造影增强 CT 对淋巴结肿大、肺内占位性病变有重要的诊断和鉴别诊断意义。CT 肺血管造影(CTPA)是确诊肺栓塞的重要手段。胸部高分辨 CT(HRCT)是诊断间质性肺疾病的主要工具。低剂量 CT 应用于肺癌早期筛查,减少辐射。

(3) 正电子发射型计算机断层显像(positron emission tomography, PET):可以较准确地对肺癌、纵隔淋巴结转移及远处转移进行鉴别诊断。

(4) 支气管动脉造影术和栓塞术:对咯血有较好的诊治价值。

(5) 磁共振成像(MRI):对纵隔疾病和肺栓塞诊断有重要意义。

(6) 放射性核素扫描:应用放射性核素作肺通气/灌注显像检查,对肺栓塞和血管病变的诊断价值较高,对肺部肿瘤及其骨转移的诊断也有较高的参考价值。

(7) 胸部超声检查:可用于胸腔积液的诊断与穿刺定位,以及紧贴胸膜病变的引导穿刺等。

4. 呼吸生理功能测定 通过其测定可了解呼吸系统疾病对肺功能损害的性质及程度,对某些肺部疾病的早期诊断具有重要价值。肺通气功能测定主要包括用力肺活量(FVC),第一秒用力呼气容积( $FEV_1$ )等,慢阻肺表现为阻塞性通气功能障碍,而肺纤维化、胸廓畸形、胸腔积液、胸膜增厚或肺切除术后均显示限制性通气功能障碍。这些变化常在临床症状出现之前已存在。两种通气障碍的特点见表 2-1-2 和最大呼气流量-容积曲线图(图 2-1-2)。弥散功能测定有助于明确换气功能损害的情况,如间质性肺疾病、肺血管疾病多表现弥散功能障碍。动脉血气分析可以了解是否存在低氧或呼吸衰竭、高碳酸血症和酸碱失衡。呼吸肌功能和呼吸中枢敏感性反应测定,结合血气分析,可对呼吸衰竭的性质、程度以及防治和疗效等作出全面评价。另外,呼气峰流速(peak expiratory flow rate, PEFR)测定则是病人可以自行监测有无气流受限的一种常规方法。

表 2-1-2 阻塞性和限制性通气功能障碍的肺容量和通气功能的特征性变化

检测指标	阻塞性	限制性
VC	减低或正常	减低
RV	增加	减低
TLC	正常或增加	减低
RV/TLC	明显增加	正常或略增加
$FEV_1$	减低	正常或减低
$FEV_1/FVC$	减低	正常或增加
MMFR	减低	正常或减低

注:VC 为肺活量,RV 为残气量,TLC 为肺总量, $FEV_1$  为第一秒用力呼气容积,FVC 为用力肺活量,MMFR 为最大呼气中期流速

5. 痰液检查 漱口深部咳嗽痰,痰涂片在每个低倍镜视野里上皮细胞<10 个,白细胞>25 个或白细胞/上皮细胞>2.5 个为合格的痰标本。无痰病人可做高渗生理盐水雾化吸入诱导痰。

(1) 病原学检查:包括痰涂片革兰染色、抗酸染色等,痰病原菌培养,定量培养 $\geq 10^7$  cfu/ml 可判定为致病菌。经纤维支气管镜防污染毛刷采样获得的痰标本得到的结果可信度更高。痰涂片中查到抗酸杆菌对诊断肺结核价值很高,痰标本中培养出结核杆菌是确诊肺结核最可靠的证据。



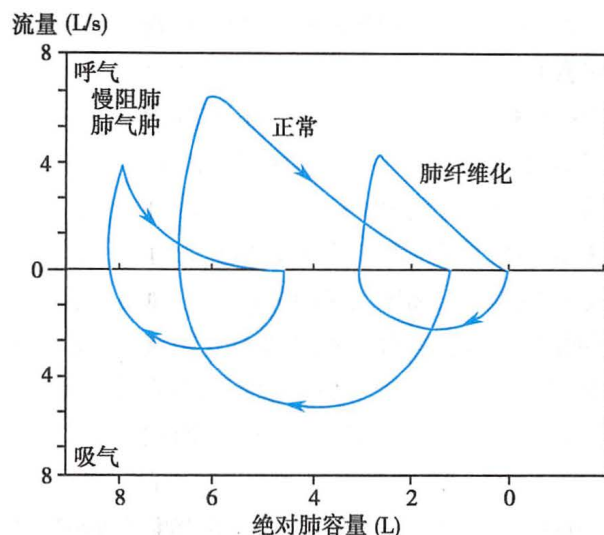


图 2-1-2 正常人、慢阻肺和肺纤维化病人在用力吸气和用力呼气时的典型流量-容积曲线

(2) 痰细胞学检查:反复做痰脱落细胞学检查,有助于肺部恶性肿瘤的诊断。

6. 胸腔穿刺和胸膜活检 胸腔穿刺,常规胸液检查可明确渗出性还是漏出性胸液。胸液生化如溶菌酶、腺苷脱氨酶、癌胚抗原及进行染色体分析,有助于结核性与恶性胸液的鉴别。脱落细胞和胸膜穿刺病理活检对明确肿瘤或结核有诊断价值。

### 7. 支气管镜与胸腔镜检查

(1) 纤维支气管镜(纤支镜):能弯曲自如、深入到亚段支气管,能直视病变,还能做黏膜刷检和活检、经支气管镜肺活检(transbronchial lung biopsy, TBLB)、经支气管镜冷冻肺活检(transbronchial lung cryobiopsy)、经纤支镜对纵隔肿块或淋巴结穿刺针吸活检(transbronchial needle aspiration, TBNA)、经纤支镜支气管肺泡灌洗(bronchial alveoli lavage, BAL)等。对取得的组织及回收的灌洗液进行检查分析,有助于明确疾病的诊断。还可以结合支气管内超声(endobronchial ultrasound, EBUS)完成对纵隔肿块或淋巴结的穿刺针吸活检(EBUS-TBNA),提高检查的成功率并减少风险。纤支镜还能发挥治疗作用,可通过它取出异物、止血,用高频电刀、激光、微波及药物注射治疗良、恶性肿瘤。借助纤支镜的引导还可以作气管插管。

(2) 硬质支气管镜:多已被纤支镜所替代,目前主要用在复杂性气管内肿瘤或异物的摘除手术,气管支架的置放等。

(3) 胸腔镜:可以直视观察胸膜病变,进行胸膜、肺活检,尤其内科胸腔镜(medical thoracoscopy)简便易行,用于诊断胸膜和部分肺部疾病的诊断,并可实施胸膜固定术。

8. 肺活体组织检查 是确诊疾病的重要方法。获取活组织标本的方法主要有以下几种:①经纤支镜、胸腔镜或纵隔镜等内镜的方法,适用于病变位于肺深部或纵隔者;②在X线、CT引导下进行经皮肺活检,适用于非邻近心血管的肺内病变;③在B超引导下进行经皮肺活检,适用于病变部位贴近胸膜者;④开胸肺活检或电视辅助胸腔镜肺活检,适用于其他方法检查未能确诊又有很强指征者。

## 【呼吸疾病的治疗】

### 1. 药物治疗

(1) 支气管扩张剂:包括 $\beta$ 受体激动剂(长效、短效),胆碱能受体拮抗剂(长效、短效),茶碱类药物,主要扩张支气管,用于哮喘、慢阻肺等气流受限性疾病的治疗,根据病情选择相应的制剂、剂型和治疗方案。

(2) 抗炎制剂:糖皮质激素,用于哮喘或慢阻肺的治疗,多采用吸入剂型;用于间质性肺炎、肺血管炎等,多采用系统激素治疗。长期激素应用需要注意监测高血压、糖尿病监测,口服激素超过3个月以上者,需要给予二膦酸盐预防骨质疏松症的发生。白三烯受体拮抗剂可以辅助治疗哮喘,尤其适用于阿司匹林哮喘。

(3) 止咳祛痰治疗:咳嗽是一种防御反射,但咳嗽严重影响生活质量,根据病情适当选用中枢镇咳或外周镇咳药物治疗。祛痰药包括刺激性祛痰药和黏液溶解药(乙酰半胱氨酸、羧甲司坦、厄多司坦、美司坦等),后者使黏液中黏蛋白的双硫链( $-S-S-$ )断裂,痰液的黏稠度降低。

(4) 抗生素:根据感染病原和药物敏感性选用,详见肺部感染章节。

(5) 肺癌化疗和靶向治疗:详见肺癌章节。



2. 氧疗或呼吸支持治疗 详见呼吸衰竭章节。

3. 呼吸介入治疗 借助支气管镜及相应技术进行气道异物取出或肿物切除,支气管狭窄的支架植入治疗等。

4. 肺移植 终末期肺疾病病人进行肺移植评估,符合指征,有条件者考虑。

5. 呼吸康复治疗 据病情给予适宜的康复治疗,有利于促进病情恢复,改善病人的生活质量。

6. 呼吸疾病的一、二、三级预防 吸烟是肺癌、慢阻肺、特发性肺纤维化等疾病的重要危险因素,戒烟是预防疾病发生或减慢疾病进展的首要或根本方法。流感疫苗或肺炎疫苗接种,在老年、基础疾病或免疫低下病人尤其重要,可以预防流感、肺炎的发生,降低慢阻肺的急性加重频率。

### 【我国呼吸疾病防治形势与发展方略】

#### (一) 呼吸疾病的严峻形势

呼吸系统疾病是我国最常见疾病,城乡居民两周患病率、两周就诊率、住院人数构成长期居第1位,所致死亡居死因顺位第1~4位,疾病负担居第3位,已成为我国最为突出的公共卫生与医疗问题之一。慢性呼吸疾病是WHO定义的“四大慢病”之一,新发突发呼吸道传染病等公共卫生事件构成重大社会影响,肺癌已成为我国排名第一位的肿瘤,肺结核将成为我国排名第一的传染病,尘肺占职业病的90%,综上,按照系统统计,呼吸系统疾病是我国第一大系统性疾病,其发病率、患病率、死亡率、病死率和疾病负担巨大,对我国人民健康构成严重威胁。随着大气污染、庞大的吸烟人群、人口老龄化、新发和耐药致病原等问题的日益凸显,呼吸系统疾病的防治形势将越发严峻。

我国呼吸学科作为一个大学科,长期以来其发展相对滞后,无论从从业人员数量或质量,尤其是基层,还是呼吸疾病防控体系或平台建设,都远不适应呼吸疾病的严峻形势。

#### (二) 加强呼吸学科体系与能力建设

我国呼吸学科的发展大致可以分为三个阶段。第一个阶段(20世纪50~60年代),结核病肆虐,该阶段以结核病防治为主要工作内容。第二个阶段(20世纪70~90年代),以“呼吸四病”/肺源性心脏病防治为主要工作内容,是中国呼吸学科发展的重要时期,肺功能检查、血气分析、支气管镜检查等都是这个时期建设起来的。第三阶段(20世纪90年代以后)是现代呼吸病学阶段,呼吸病学各领域全面开展工作,呼吸病学和危重病医学捆绑式发展模式越来越突出。今后主要发展方略包括:

1. 加强呼吸与危重症医学(PCCM)科的规范化建设,推进呼吸病学与危重症医学的捆绑式发展,推进PCCM专科医师的规范化培训,是呼吸学科发展的定局之举。

2. 构建多学科立体交融的现代呼吸学科体系。现代学科交叉明显,呼吸学科需要主动承担责任,在多学科交融的呼吸疾病防治领域中发挥主导作用,同时也需要主动协同呼吸疾病防治和研究相关的学科,如医学影像学、病理学、临床微生物学、风湿病学、睡眠医学、药理学、胸外科学、危重症医学、放射肿瘤学、免疫学、基础医学、流行病学等,构建多学科立体交融的现代呼吸学科体系,加强临床研究体系建设,提升呼吸疾病的临床诊治与研究水平。

3. 携手基层医生,推动呼吸疾病防治,乃呼吸学科发展的定势之举。

4. 探索和建立呼吸康复治疗体系,如组织管理、宣传教育、呼吸锻炼、家庭氧疗、心理治疗等,促进呼吸疾病康复,提高治疗水平。

5. 建立呼吸疾病一、二、三级预防体系。呼吸疾病的一级预防,加强控烟、大气污染的防控、注射疫苗等措施,减少慢阻肺、肺癌、流感、肺炎等的发生。二级预防,强调早发现、早诊断、早治疗,如体检中肺功能检查、低剂量CT检查可以早期发现慢阻肺、肺癌等病人,通过早期诊断和及时干预可以减缓肺功能的下降,提高肺癌生存率。三级预防即临床预防,加强呼吸疾病的规范治疗与管理,减慢进展,降低死亡,改善预后,提高生活质量。

(徐永健 王辰)





## 第二章 急性上呼吸道感染和 急性气管-支气管炎

### 第一节 急性上呼吸道感染

急性上呼吸道感染(acute upper respiratory tract infection)简称上感,为鼻腔、咽或喉部急性炎症的总称。主要病原体是病毒,少数是细菌。发病不分年龄、性别、职业和地区,免疫功能低下者易感。通常病情较轻、病程短、有自限性,预后良好。但由于发病率高,不仅可影响工作和生活,有时还可伴有严重并发症,特别是在有基础疾病病人,婴幼儿,孕妇和老年人等特殊人群,并有一定的传染性,应积极防治。

#### 【流行病学】

上感是人类最常见的传染病之一,好发于冬春季节,多为散发,且可在气候突变时小规模流行。主要通过病人喷嚏和含有病毒的飞沫空气传播,或经污染的手和用具接触传播。可引起上感的病原体大多为自然界中广泛存在的多种类型病毒,同时健康人群亦可携带,机体对其感染后产生的免疫力较弱、短暂,病毒间也无交叉免疫,故可反复发作。

#### 【病因和发病机制】

大约有 200 种病毒可以引起上呼吸道感染。急性上感约有 70% ~ 80% 由病毒引起,包括鼻病毒、冠状病毒、腺病毒、流感和副流感病毒以及呼吸道合胞病毒、埃可病毒和柯萨奇病毒等。另有 20% ~ 30% 的上感为细菌引起,可单纯发生或继发于病毒感染后发生,多见口腔定植菌溶血性链球菌,其次为流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和葡萄球菌等,偶见革兰阴性杆菌。但接触病原体后是否发病,还取决于传播途径和人群易感性。淋雨、受凉、气候突变、过度劳累等可降低呼吸道局部防御功能,致使原存的病毒或细菌迅速繁殖,或者直接接触携带病原体的病人,由喷嚏、空气以及污染的手和用具诱发本病。老幼体弱,免疫功能低下或有慢性呼吸道疾病,如鼻窦炎、扁桃体炎者更易发病。成年人平均每年 2 ~ 4 次,学龄前儿童每年上呼吸道感染次数为 4 ~ 8 次。

#### 【病理】

组织学上可无明显病理改变,亦可出现上皮细胞损伤。可有炎症因子参与发病,使上呼吸道黏膜血管充血和分泌物增多、单核细胞浸润、浆液性及黏液性炎性渗出。继发细菌感染者可有中性粒细胞浸润及脓性分泌物。黏膜局部充血导致临床上出现鼻塞,咽喉疼痛,咽鼓管水肿导致听力障碍或诱发中耳炎。呼吸道上皮损伤及炎症因子的释放入血导致病人出现发热,全身肌肉酸痛等症状。

#### 【临床表现】

临床表现有以下类型。

1. 普通感冒 普通感冒(common cold)为病毒感染引起,俗称“伤风”,又称急性鼻炎或上呼吸道卡他。起病较急,主要表现为鼻部症状,如喷嚏、鼻塞、流清水样鼻涕,也可表现为咳嗽、咽干、咽痒或烧灼感甚至鼻后滴漏感。后三种表现与病毒诱发的炎症介质导致的上呼吸道传入神经高敏状态有关。2 ~ 3 天后鼻涕变稠,可伴咽痛、头痛、流泪、味觉迟钝、呼吸不畅、声嘶等,有时可由于咽鼓管炎致听力减退。严重者有发热、轻度畏寒和头痛等。体检可见鼻腔黏膜充血、水肿、有分泌物,咽部可为轻度充血。一般 5 ~ 7 天痊愈,伴发并发症者可致病程迁延。



2. 急性病毒性咽炎和喉炎 由鼻病毒、腺病毒、流感病毒、副流感病毒以及肠病毒、呼吸道合胞病毒等引起。临床表现为咽痒和灼热感,咽痛不明显。咳嗽少见。急性喉炎多为流感病毒、副流感病毒及腺病毒等引起,临床表现明显声嘶、讲话困难、可有发热、咽痛或咳嗽,咳嗽又使咽痛加重。体检可见喉部充血、水肿,局部淋巴结轻度肿大和触痛,有时可闻及喉部的喘息声。

3. 急性疱疹性咽峡炎 多发于夏季,多见于儿童,偶见于成人。由柯萨奇病毒 A 引起,表现为明显咽痛、发热,病程约一周。查体可见咽部充血,软腭、悬雍垂、咽及扁桃体表面有灰白色疱疹及浅表溃疡,周围伴红晕。

4. 急性咽结膜炎 多发于夏季,由游泳传播,儿童多见。主要由腺病毒、柯萨奇病毒等引起。表现发热、咽痛、畏光、流泪、咽及结膜明显充血。病程 4~6 天。

5. 急性咽扁桃体炎 病原体多为溶血性链球菌,其次为流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和葡萄球菌等。起病急,咽痛明显,伴发热、畏寒,体温可达 39℃ 以上。查体可发现咽部明显充血,扁桃体肿大和充血,表面有黄色脓性分泌物,有时伴有颌下淋巴结肿大、压痛,而肺部查体无异常体征。

#### 【实验室检查】

1. 血液检查 因多为病毒性感染,白细胞计数正常或偏低,伴淋巴细胞比例升高。细菌感染者可白细胞计数与中性粒细胞增多和核左移现象。

2. 病原学检查 因病毒类型繁多,且明确类型对治疗无明显帮助,一般无需病原学检查。需要时可用鼻拭子、咽拭子或鼻咽拭子免疫荧光法、酶联免疫吸附法、血清学诊断或病毒分离鉴定等方法确定病毒的类型。细菌培养可判断细菌类型并做药物敏感试验以指导临床用药。

#### 【并发症】

少数病人可并发急性鼻窦炎、中耳炎、气管-支气管炎。以咽炎为表现的上呼吸道感染,部分病人可继发溶血性链球菌引起的风湿热、肾小球肾炎等,少数病人可并发病毒性心肌炎,应予警惕。有基础疾病的病人如慢阻肺和哮喘、支气管扩张等,可诱发急性加重。心功能不全病人可出现心衰加重。

#### 【诊断与鉴别诊断】

根据鼻咽部症状和体征,结合周围血象和阴性的胸部 X 线检查可作出临床诊断。一般无需病因诊断,特殊情况下可进行细菌培养和病毒分离,或病毒血清学检查等确定病原体。但须与初期表现为感冒样症状的其他疾病鉴别。

1. 过敏性鼻炎 起病急,常表现为鼻黏膜充血和分泌物增多,伴有突发性连续喷嚏、鼻塞、鼻痒和大量清涕,无发热,咳嗽较少。多由过敏因素如螨虫、灰尘、动物毛皮、低温等刺激引起。如脱离过敏原,数分钟至 1~2 小时内症状即消失。检查可见鼻黏膜苍白、水肿,鼻分泌物涂片可见嗜酸性粒细胞增多,皮肤过敏试验可明确过敏原。

2. 流行性感冒 为流感病毒引起,可为散发,时有小规模流行,病毒发生变异时可大规模暴发。起病急,鼻咽部症状较轻,但全身症状较重,伴高热、全身酸痛和眼结膜炎症状。取病人鼻洗液中黏膜上皮细胞涂片,免疫荧光标记的流感病毒免疫血清染色,置荧光显微镜下检查,有助于诊断。近来已有快速血清 PCR 方法检查病毒,可供鉴别。

3. 急性气管-支气管炎 表现为咳嗽、咳痰,血白细胞计数可升高,鼻部症状较轻,X 线胸片常见肺纹理增强。

4. 急性传染病前驱症状 很多病毒感染性疾病,如麻疹、脊髓灰质炎、脑炎、肝炎和心肌炎等疾病前期表现类似。初期可有鼻塞、头痛等类似症状,应予重视。但如果在一周内呼吸道症状减轻反而出现新的症状,需进行必要的实验室检查,以免误诊。

#### 【治疗】

由于目前尚无特效抗病毒药物,以对症治疗为主,同时戒烟、注意休息、多饮水、保持室内空气流通和防治继发性细菌感染。

1. 对症治疗 对有急性咳嗽、鼻后滴漏和咽干的病人可予伪麻黄碱治疗以减轻鼻部充血,亦可





局部滴鼻应用,必要时加用解热镇痛类药物,包括对乙酰氨基酚、布洛芬等。小儿感冒忌用阿司匹林,以防 Reye 综合征。有哮喘病史者忌用阿司匹林。

2. 抗生素治疗 普通感冒无需使用抗生素。有白细胞升高、咽部脓苔、咳黄痰和流鼻涕等细菌感染证据,可根据当地流行病学史和经验选用口服青霉素类、第一代头孢菌素、大环内酯类药物或喹诺酮类药物。16 岁以下禁用喹诺酮类抗生素。极少需要根据病原菌选用敏感的抗生素。

3. 抗病毒药物治疗 由于目前药物滥用而造成流感病毒耐药现象,所以对于无发热、免疫功能正常、发病不超过 2 天的病人一般无需应用抗病毒药物。对于免疫缺陷病人,可早期常规使用。奥司他韦(oseltamivir)和利巴韦林有较广的抗病毒谱,对流感病毒、副流感病毒和呼吸道合胞病毒等有较强的抑制作用,可缩短病程。

4. 中药治疗 可辨证给予清热解毒或辛温解表和有抗病毒作用的中药,有助于改善症状,缩短病程。

### 【预防】

重在预防,隔离传染源有助于避免传染。加强锻炼、增强体质、改善营养、饮食生活规律、避免受凉和过度劳累有助于降低易感性,是预防上呼吸道感染最好的方法。年老体弱易感者应注意防护,上呼吸道感染流行时应戴口罩,避免在人多的公共场合出入。

## 【附】流行性感冒

流行性感冒(influenza)简称流感,是由流感病毒引起的急性呼吸道传染病。起病急,高热、头痛、乏力、眼结膜炎和全身肌肉酸痛等中毒症状明显,而呼吸道卡他症状轻微。主要通过接触及空气飞沫传播。发病有季节性,北方常在冬春季,而南方全年可以流行,由于变异率高,人群普遍易感。发病率高,在全世界包括中国已引起多次暴发流行,严重危害人类生命安全。2013 年起新发呼吸道传染病,如 H7N9 等,因并发重症肺炎和急性呼吸窘迫综合征而出现死亡病例,引起了较大的关注。

### 【病原体】

流感病毒属正黏病毒科,为 RNA 病毒。病毒表面有一层脂质包膜,膜上有糖蛋白突起,由血凝素和神经氨酸酶构成。根据内部抗原核蛋白抗原性不同,可将流感病毒分为甲、乙、丙三型,再根据外部抗原血凝素和神经氨酸酶抗原性的差异将甲型流感病毒分为不同亚型。抗原变异是流感病毒独特的最显著的特征。甲型流感病毒极易发生变异,主要是血凝素 H 和神经氨酸酶 N 的变异。甲型流感病毒 H 有 15 种,N 有 9 种。流感病毒可以出现抗原漂移和抗原转变,前者编码表面抗原(HA、NA)基因点突变累积导致抗原位点的改变,属量变,变异幅度小;后者由于基因组重排导致新的亚型出现,属质变,变异幅度大。甲型流感可以出现大型变异(H,N 均变异),亚型变异(H 大变异,N 不变或小变异)和变种变异(H,N 均小变异)。根据抗原变异的大小,人体的原免疫力对变异的新病毒可完全无效或部分无效,从而引起流感流行。乙型流感病毒也易发生变种变异,丙型流感病毒一般不发生变异。

甲型流感病毒常引起大流行,病情较重;乙型和丙型流感病毒引起流行和散发,病情相对较轻。由于流感病毒抗原性变化较快,人类无法获得持久的免疫力。流感大流行时无明显季节性,散发流行以冬、春季较多。病人以小儿与老年较多见。近年来出现的流感疫情,H5N1 主要见于老年病人,H1N1 主要见于儿童,H7N9 主要见于老年人,尤其是合并糖尿病和慢阻肺的老年人。

### 【发病机制和病理】

流感病毒主要通过空气中的病毒颗粒人—人传播。流感病毒侵入呼吸道的纤毛柱状上皮细胞内进行复制,借神经氨酸酶的作用从细胞释放,再侵入其他柱状上皮细胞引起变性、坏死与脱落。并发肺炎时肺充血、水肿,肺泡内含有纤维蛋白和渗出液,呈现支气管肺炎改变。部分流感病人出现重症肺炎表现,甚至快速进展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)。

### 【临床表现】

分为单纯型、胃肠型、肺炎型和中毒型。潜伏期 1~3 天。有明显的流行和暴发。急性起病,出现





畏寒、高热、头痛、头晕、全身酸痛、乏力等中毒症状。鼻咽部症状较轻,可有食欲减退。胃肠型者伴有腹痛、腹胀、呕吐和腹泻等消化道症状,儿童多于成人。肺炎型者表现为肺炎,甚至呼吸衰竭。中毒型者有全身毒血症表现,严重者可致休克、弥散性血管内凝血、循环衰竭,直至死亡。

#### 【实验室检查】

外周血象:白细胞总数不高或减低,淋巴细胞相对增加。病毒分离:鼻咽分泌物,下呼吸道分泌物或口腔含漱液可用于分离流感病毒。血清学检查:疾病初期和恢复期双份血清抗流感病毒抗体滴度有4倍或以上升高,有助于回顾性诊断。病人呼吸道上皮细胞查流感病毒抗原阳性。标本经敏感细胞过夜增殖1代后查流感病毒抗原阳性。快速鼻咽拭子或血清病毒PCR检查有助于其早期诊断。流感诊断需要结合疾病流行情况进行判断,并考虑到病毒抗原检测的假阳性和假阴性。

#### 【治疗】

流行性感的治疗要点如下。

1. 隔离 应对疑似和确诊病人进行隔离。
2. 对症治疗 可应用解热药、缓解鼻黏膜充血药、止咳祛痰药等。
3. 抗病毒治疗 应在发病48小时内使用。神经氨酸酶抑制剂类药物能抑制流感病毒复制,降低致病性,减轻症状,缩短病程,减少并发症。此类药毒性低,较少耐药且耐受性好,是目前治疗流感最好的药物。奥司他韦(oseltamivir)成人剂量每次75mg,每日2次,连服至少5天,重症病人建议服用到病毒检测两次阴性为止。奥司他韦对流感病毒和禽流感病毒H5N1、H7N9和H9N2有抑制作用。帕拉米韦(peramivir)300~600mg静脉滴注,每日一次。扎那米韦(zanamivir)每次5mg,每日2次吸入,连用5天,可用于成年病人和12岁以上青少年病人。局部应用后药物在上呼吸道积聚,可抑制病毒复制与释放,无全身不良反应。另外,离子通道 $M_2$ 阻滞剂金刚烷胺(amantadine)和金刚乙胺(rimantadine)因其副作用较大,临床上基本不用。
4. 支持治疗和预防并发症 注意休息、多饮水、增加营养,给易于消化的饮食。纠正水、电解质紊乱。密切观察、监测并预防并发症。呼吸衰竭时给予呼吸支持治疗,病情危重机械通气不能维持氧合时可采用体外膜肺(ECMO)。在有继发细菌感染时及时使用抗生素。

#### 【预后】

与病毒毒力,自身免疫状况有关。年老体弱者易患肺炎性流感且病死率较高。单纯型流感预后较好。积极进行流感疫苗接种,尤其是年幼和老年病人在一定程度上可以减轻继发流感症状。

## 第二节 急性气管-支气管炎

急性气管-支气管炎(acute tracheobronchitis)是由生物、理化刺激或过敏等因素引起的急性气管-支气管黏膜炎症。多散发,无流行倾向,年老体弱者易感。症状主要为咳嗽和咳痰,常发生于寒冷季节或气候突变时,也可由急性上呼吸道感染迁延不愈所致。

#### 【病因和发病机制】

1. 微生物 病原体与上呼吸道感染类似。病毒常为腺病毒、流感病毒(甲、乙型)、冠状病毒、鼻病毒、单纯疱疹病毒、呼吸道合胞病毒和副流感病毒。细菌常为流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、卡他莫拉菌等。近年来衣原体和支原体感染明显增加,在病毒感染的基础上继发细菌感染亦较多见。
2. 理化因素 冷空气、粉尘、刺激性气体或烟雾(如二氧化硫、二氧化氮、氨气、氯气等)吸入,可刺激气管-支气管黏膜引起急性损伤和炎症反应。
3. 过敏反应 机体对吸入性致敏原如花粉、有机粉尘、真菌孢子、动物毛皮及排泄物等过敏,或对细菌蛋白质过敏。钩虫、蛔虫的幼虫在肺内移行也可引起气管-支气管急性炎症反应。

#### 【病理】

气管、支气管黏膜充血水肿,淋巴细胞和中性粒细胞浸润,同时可伴纤毛上皮细胞损伤、脱落和黏

液腺体肥大增生。合并细菌感染时,分泌物呈脓性。

### 【临床表现】

1. 症状 通常起病较急,全身症状较轻,可有发热。初为干咳或少量黏痰,随后痰量增多,咳嗽加剧,偶伴痰中带血。咳嗽、咳痰可延续2~3周,如迁延不愈,可演变成慢性支气管炎。伴支气管痉挛时,可出现程度不等的胸闷气促。

2. 体征 可无明显阳性表现,或在两肺闻及散在干、湿性啰音,部位不固定,咳嗽后可减少或消失。

### 【实验室和其他辅助检查】

周围血白细胞计数可正常,但由细菌感染引起者,可伴白细胞总数和中性粒细胞百分比升高,血沉加快,痰培养可见致病菌。X线胸片大多为肺纹理增强,少数无异常发现。

### 【诊断与鉴别诊断】

根据病史、咳嗽和咳痰等症状,两肺散在干、湿性啰音等体征,结合血象和X线胸片,可作出临床诊断。病毒和细菌检查有助于病因诊断,需与下列疾病相鉴别。

1. 流行性感冒 起病急骤,发热较高,全身中毒症状(如全身酸痛、头痛、乏力等)明显,呼吸道局部症状较轻。流行病史、分泌物病毒分离和血清学检查有助于鉴别。

2. 急性上呼吸道感染 鼻咽部症状明显,咳嗽轻微,一般无痰。肺部无异常体征。胸部X线正常。

3. 其他 其他肺部疾病如支气管肺炎、肺结核、肺癌、肺脓肿、麻疹、百日咳等多种疾病可有类似的咳嗽、咳痰表现,应详细检查,以资鉴别。

### 【治疗】

1. 对症治疗 咳嗽、无痰或少痰,可用右美沙芬、喷托维林(咳必清)镇咳。咳嗽、有痰而不易咳出,可选用盐酸氨溴索、溴己新(必嗽平)、桃金娘油化痰,也可雾化祛痰。较常用的为兼顾止咳和化痰的复方甘草合剂,也可选用其他中成药止咳祛痰。发生支气管痉挛时可用平喘药如茶碱、 $\beta_2$ 受体激动剂、胆碱能阻滞剂等。发热可用解热镇痛药对症处理。

2. 抗生素治疗 仅在细菌感染证据时使用。一般咳嗽10天以上,细菌、支原体、肺炎衣原体、鲍特菌等感染的概率较大。可首选新大环内酯类或青霉素类药物,也可选用头孢菌素类或喹诺酮类药物。美国疾病控制与预防中心推荐服用阿奇霉素5天,克拉霉素7天或红霉素14天。多数病人口服抗生素即可,症状较重者可肌肉注射或静脉滴注给药,少数病人需根据病原体培养结果指导用药。

3. 一般治疗 多休息,多饮水,避免劳累。

### 【预后】

多数病人预后良好,少数体质弱者迁延不愈,应引起足够重视。

### 【预防】

增强体质,避免劳累,防止感冒。改善生活卫生环境,避免接触污染空气及过敏物质。

(宋元林)



# 第三章 慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病



## 第一节 慢性支气管炎

慢性支气管炎(chronic bronchitis)简称慢支,是气管、支气管黏膜及其周围组织的慢性非特异性炎症。临床上以咳嗽、咳痰为主要症状,或有喘息,每年发病持续3个月或更长时间,连续2年或2年以上,并排除具有咳嗽、咳痰、喘息症状的其他疾病。

### 【病因和发病机制】

本病的病因尚不完全清楚,可能是多种环境因素与机体自身因素长期相互作用的结果。

1. 吸烟 吸烟是最重要的环境发病因素,吸烟者慢性支气管炎的患病率比不吸烟者高2~8倍。烟草中的焦油、尼古丁和氢氰酸等化学物质具有多种损伤效应,如损伤气道上皮细胞和纤毛运动,使气道净化能力下降;促使支气管黏液腺和杯状细胞增生肥大,黏液分泌增多;刺激副交感神经而使支气管平滑肌收缩,气道阻力增加;使氧自由基产生增多,诱导中性粒细胞释放蛋白酶,破坏肺弹力纤维,诱发肺气肿形成等。

2. 职业粉尘和化学物质 接触职业粉尘及化学物质,如烟雾、变应原、工业废气及室内空气污染等,浓度过高或接触时间过长,均可能促进慢性支气管炎发病。

3. 空气污染 大量有害气体如二氧化硫、二氧化碳、氯气等可损伤气道黏膜上皮,使纤毛清除功能下降,黏液分泌增加,为细菌感染增加条件。

4. 感染因素 病毒、支原体、细菌等感染是慢性支气管炎发生发展的重要原因之一。病毒感染以流感病毒、鼻病毒、腺病毒和呼吸道合胞病毒为常见。细菌感染常继发于病毒感染,常见病原体为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和葡萄球菌等。这些感染因素同样造成气管、支气管黏膜的损伤和慢性炎症。

5. 其他因素 免疫功能紊乱、气道高反应性、自主神经功能失调、年龄增大等机体因素和气候等环境因素均与慢性支气管炎的发生和发展有关。如老年人肾上腺皮质功能减退,细胞免疫功能下降,溶菌酶活性降低,从而容易造成呼吸道的反复感染。寒冷空气可以刺激腺体增加黏液分泌,纤毛运动减弱,黏膜血管收缩,局部血液循环障碍,有利于继发感染。

### 【病理】

支气管上皮细胞变性、坏死、脱落,后期出现鳞状上皮化生,纤毛变短、粘连、倒伏、脱失;各级支气管管壁均有多种炎症细胞浸润,以中性粒细胞、淋巴细胞为主,急性发作期可见大量中性粒细胞,严重者化为脓性炎症,黏膜充血、水肿;杯状细胞和黏液腺肥大增生、分泌旺盛,大量黏液潴留;病情继续发展,炎症由支气管壁向其周围组织扩散,黏膜下层平滑肌束可断裂萎缩,黏膜下和支气管周围纤维组织增生;支气管壁的损伤-修复过程反复发生,进而引起支气管结构重塑,胶原含量增加,瘢痕形成;进一步发展成阻塞性肺气肿时见肺泡腔扩大,肺泡弹性纤维断裂。

### 【临床表现】

#### (一) 症状

缓慢起病,病程长,反复急性发作而使病情加重。主要症状为咳嗽、咳痰或伴有喘息。急性加重



系指咳嗽、咳痰、喘息等症状突然加重。急性加重的主要原因是呼吸道感染,病原体可以是病毒、细菌、支原体和衣原体等。

1. 咳嗽 一般晨间咳嗽为主,睡眠时有阵咳或排痰。

2. 咳痰 一般为白色黏液或浆液泡沫性,偶可带血。清晨排痰较多,起床后或体位变动可刺激排痰。

3. 喘息或气急 喘息明显者可能伴发支气管哮喘。若伴肺气肿时可表现为活动后气促。

## (二) 体征

早期多无异常体征。急性发作期可在背部或双肺底听到干、湿啰音,咳嗽后可减少或消失。如伴发哮喘可闻及广泛哮鸣音并伴呼气期延长。

## 【实验室和其他辅助检查】

1. X线检查 早期可无异常。反复发作者表现为肺纹理增粗、紊乱,呈网状或条索状、斑点状阴影,以双下肺明显。

2. 呼吸功能检查 早期无异常。如有小气道阻塞时,最大呼气流速-容量曲线在75%和50%肺容量时流量明显降低。当使用支气管扩张剂后第一秒用力呼气容积( $FEV_1$ )与用力肺活量(FVC)的比值( $FEV_1/FVC$ ) $<0.70$ 提示已发展为慢性阻塞性肺疾病。

3. 血液检查 细菌感染时可出现白细胞总数和(或)中性粒细胞计数增高。

4. 痰液检查 可培养出致病菌。涂片可发现革兰阳性菌或革兰阴性菌,或大量破坏的白细胞和杯状细胞。

## 【诊断】

依据咳嗽、咳痰或伴有喘息,每年发病持续3个月,连续2年或2年以上,并排除其他可以引起类似症状的慢性疾病。

## 【鉴别诊断】

1. 支气管哮喘 部分哮喘病人以刺激性咳嗽为特征,灰尘、油烟、冷空气等容易诱发咳嗽,常有家庭或个人过敏性疾病史。对抗生素无效,支气管激发试验阳性。

2. 嗜酸性粒细胞性支气管炎 临床症状类似,X线检查无明显改变或肺纹理增加,支气管激发试验多阴性,临床上容易误诊。诱导痰检查嗜酸性粒细胞比例增加( $\geq 3\%$ )可以诊断。

3. 肺结核 常有发热、乏力、盗汗及消瘦等症状。痰液查找抗酸杆菌及胸部X线检查可以鉴别。

4. 支气管肺癌 多数有数年吸烟史,顽固性刺激性咳嗽或过去有咳嗽史,近期咳嗽性质发生改变,常有痰中带血。有时表现为反复同一部位的阻塞性肺炎,经抗生素治疗未能完全消退。痰脱落细胞学、胸部CT及支气管镜等检查可明确诊断。

5. 特发性肺纤维化 临床经过多缓慢,开始仅有咳嗽、咳痰,偶有气短。仔细听诊在胸部下后侧可闻及爆裂音(Velcro 啰音)。血气分析示动脉血氧分压降低,而二氧化碳分压可不升高。高分辨率螺旋CT检查有助诊断。

6. 支气管扩张 典型者表现为反复大量咯脓痰或反复咯血。X线胸部检查常见肺野纹理粗乱或呈卷发状。高分辨率螺旋CT检查可确定诊断。

7. 其他引起慢性咳嗽的疾病 慢性咽炎、上呼吸道咳嗽综合征、胃食管反流、某些心血管疾病(如二尖瓣狭窄)等均有其各自的特点。

## 【治疗】

### (一) 急性加重期的治疗

1. 控制感染 多依据病人所在地常见病原菌经验型选用抗生素,一般口服,病情严重时静脉给药。如左氧氟沙星0.4g,每日1次;罗红霉素0.3g,每日2次;阿莫西林2~4g/d,分2~4次口服;头孢呋辛1.0g/d,分2次口服;复方磺胺甲噁唑片(SMZ-TMP),每次2片,每日2次。如果能培养出致病菌,可按药敏试验选用抗生素。





2. 镇咳祛痰 可使用复方甘草合剂 10ml, 每日 3 次; 或复方氯化铵合剂 10ml, 每日 3 次; 或溴己新 8~16mg, 每日 3 次; 或盐酸氨溴索 30mg, 每日 3 次; 或桃金娘油 0.3g, 每日 3 次。干咳为主者可用镇咳药物, 如右美沙芬或其合剂等。

3. 平喘 有气喘者可加用支气管扩张剂, 如氨茶碱 0.1g, 每日 3 次, 或用茶碱控释剂; 或  $\beta_2$  受体激动剂吸入。

## (二) 缓解期治疗

1. 戒烟, 应避免吸入有害气体和其他有害颗粒。

2. 增强体质, 预防感冒。

3. 反复呼吸道感染者可试用免疫调节剂或中医中药, 如流感疫苗、肺炎疫苗、卡介苗多糖核酸、胸腺素等, 部分病人或可见效。

## 【预后】

部分病人可控制, 不影响工作、学习; 部分病人可发展成慢性阻塞性肺疾病甚至肺源性心脏病(肺心病)。

# 第二节 慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)简称慢阻肺, 是一种常见的、可以预防和治疗的疾病, 其特征是持续存在的呼吸系统症状和气流受限, 通常与显著暴露于有害颗粒或气体引起的气道和(或)肺泡异常有关。肺功能检查对确定气流受限有重要意义, 在吸入支气管扩张剂后, 第一秒用力呼气容积( $FEV_1$ )占用力肺活量(FVC)之比值( $FEV_1/FVC$ ) $<70\%$  表明存在持续气流受限。

慢阻肺与慢性支气管炎和肺气肿(emphysema)有密切关系。如本章第一节所述, 慢性支气管炎是指在除外慢性咳嗽的其他已知原因后, 病人每年咳嗽、咳痰 3 个月以上并连续 2 年者。肺气肿是指肺部终末细支气管远端气腔出现异常持久的扩张, 并伴有肺泡和细支气管的破坏, 而无明显的肺纤维化。当慢性支气管炎、肺气肿病人肺功能检查出现持续气流受限时, 则能诊断为慢阻肺; 如病人只有慢性支气管炎和(或)肺气肿, 而无持续气流受限, 则不能诊断为慢阻肺。

一些已知病因或具有特征病理表现的疾病也可导致持续气流受限, 如支气管扩张症、肺结核纤维化病变、严重的间质性肺疾病、弥漫性泛细支气管炎以及闭塞性细支气管炎等, 但均不属于慢阻肺。

慢阻肺是呼吸系统疾病中的常见病和多发病, 患病率和病死率均居高不下。1992 年在我国北部和中部地区对 102 230 名农村成年人进行了调查, 慢阻肺的患病率为 3%。2018 年新发布的我国慢阻肺流行病学调查结果显示, 慢阻肺的患病率占 40 岁以上人群的 13.7%。在我国, 慢阻肺是导致慢性呼吸衰竭和慢性肺源性心脏病最常见的病因, 约占全部病例的 80%。因肺功能进行性减退, 严重影响病人的劳动力和生活质量。慢阻肺造成巨大的社会和经济负担, 根据世界银行/世界卫生组织发表的研究, 预计至 2020 年慢阻肺将占世界疾病经济负担的第五位。

## 【病因】

本病的病因与慢性支气管炎相似, 可能是多种环境因素与机体自身因素长期相互作用的结果。具体见本章第一节。

## 【发病机制】

1. 炎症机制 气道、肺实质和肺血管的慢性炎症是慢阻肺的特征性改变, 中性粒细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞等炎症细胞参与了慢阻肺的发病过程。中性粒细胞的活化和聚集是慢阻肺炎症过程的一个重要环节, 通过释放中性粒细胞弹性蛋白酶等多种生物活性物质, 引起慢性黏液高分泌状态并破坏肺实质。

2. 蛋白酶-抗蛋白酶失衡机制 蛋白水解酶对组织有损伤、破坏作用;抗蛋白酶对弹性蛋白酶等多种蛋白酶具有抑制功能,其中 $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶( $\alpha_1$ -AT)是活性最强的一种。蛋白酶增多或抗蛋白酶不足均可导致组织结构破坏,产生肺气肿。吸入有害气体和有害物质可以导致蛋白酶产生增多或活性增强,抗蛋白酶产生减少或灭活加快;同时氧化应激、吸烟等危险因素也可以降低抗蛋白酶的活性。先天性 $\alpha_1$ -AT缺乏多见于北欧血统的个体,我国尚未见正式报道。

3. 氧化应激机制 许多研究表明慢阻肺病人的氧化应激增加。氧化物主要有超氧阴离子、羟根、次氯酸、 $H_2O_2$ 和一氧化氮等。氧化物可直接作用并破坏许多生化大分子如蛋白质、脂质、核酸等,导致细胞功能障碍或细胞死亡,还可以破坏细胞外基质;引起蛋白酶-抗蛋白酶失衡;促进炎症反应,如激活转录因子NF- $\kappa$ B,参与多种炎症介质的转录,如IL-8、TNF- $\alpha$ 以及诱导型一氧化氮合酶(NOS)和环氧化物酶等的转录。

4. 其他机制 如自主神经功能失调、营养不良、气温变化等都有可能参与慢阻肺的发生、发展。

上述机制共同作用,最终产生两种重要病变:①小气道病变,包括小气道炎症、小气道纤维组织形成、小气道管腔黏液栓等,使小气道阻力明显升高。②肺气肿病变,使肺泡对小气道的正常拉力减小,小气道较易塌陷;同时肺气肿使肺泡弹性回缩力明显降低。这种小气道病变与肺气肿病变共同作用,造成慢阻肺特征性的持续性气流受限。

### 【病理】

慢阻肺的病理改变主要表现为慢性支气管炎及肺气肿的病理变化。慢性支气管炎的病理改变见本章第一节。肺气肿的病理改变可见肺过度膨胀,弹性减退。外观灰白或苍白,表面可见多个大小不一的大疱。镜检见肺泡壁变薄,肺泡腔扩大、破裂或形成大疱,血液供应减少,弹力纤维网破坏。按照累及肺小叶的部位,可将阻塞性肺气肿分为小叶中央型(图2-3-1)、全小叶型(图2-3-2)及介于两者之间的混合型三类,其中以小叶中央型为多见。小叶中央型是由于终末细支气管或一级呼吸性细支气管炎症导致管腔狭窄,其远端的二级呼吸性细支气管呈囊状扩张,其特点是囊状扩张的呼吸性细支气管位于二级小叶的中央区。



图2-3-1 小叶中央型肺气肿

全小叶型是呼吸性细支气管狭窄,引起所属终末肺组织,即肺泡管、肺泡囊及肺泡的扩张,其特点是气肿囊腔较小,遍布于肺小叶内。有时两型存在一个肺内称混合型肺气肿,多在小叶中央型基础上,并发小叶周边区肺组织膨胀。

### 【病理生理】

慢阻肺特征性的病理生理变化是持续气流受限致肺通气功能障碍。随着病情的发展,肺组织弹性日益减退,肺泡持续扩大,回缩障碍,则残气量及残气量占肺总量的百分比增加。肺气肿加重导致大量肺泡周围的毛细血管受肺泡膨胀的挤压而退化,致使肺毛细血管大量减少,肺泡间的血流量减少,此时肺泡虽有通气,但肺泡壁无血液灌注,导致生理无效

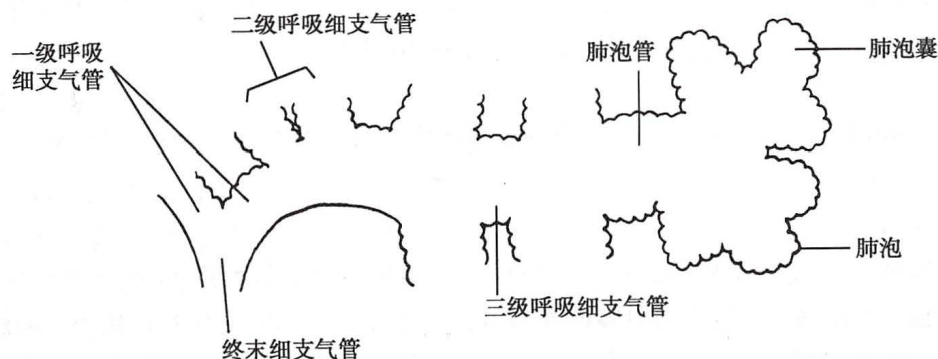


图2-3-2 全小叶型肺气肿



腔气量增大;也有部分肺区虽有血液灌流,但肺泡通气不良,不能参与气体交换,导致功能性分流增加,从而产生通气与血流比例失调。同时,肺泡及毛细血管大量丧失,弥散面积减少,进而导致换气功能发生障碍。通气和换气功能障碍引起缺氧和二氧化碳潴留,可发生不同程度的低氧血症和高碳酸血症,最终出现呼吸衰竭。

### 【临床表现】

#### (一) 症状

起病缓慢,病程较长,早期可以没有自觉症状。主要症状包括:

1. 慢性咳嗽 随病程发展可终身不愈。常晨间咳嗽明显,夜间阵咳或排痰。
2. 咳痰 一般为白色黏液或浆液泡沫性痰,偶可带血丝,清晨排痰较多。急性发作期痰量增多,可有脓性痰。
3. 气短或呼吸困难 早期在较剧烈活动时出现,后逐渐加重,以致在日常活动甚至休息时也感到气短,是慢阻肺的标志性症状。
4. 喘息和胸闷 部分病人特别是重度病人或急性加重时出现喘息。
5. 其他 晚期病人有体重下降,食欲减退等。

#### (二) 体征

1. 视诊 胸廓前后径增大,肋间隙增宽,剑突下胸骨下角增宽,称为桶状胸。部分病人呼吸变浅,频率增快,严重者可有缩唇呼吸等。
2. 触诊 双侧语颤减弱。
3. 叩诊 肺部过清音,心浊音界缩小,肺下界和肝浊音界下降。
4. 听诊 两肺呼吸音减弱,呼气期延长,部分病人可闻及湿啰音和(或)干啰音。

### 【实验室和其他辅助检查】

1. 肺功能检查 是判断持续气流受限的主要客观指标。吸入支气管扩张剂后, $FEV_1/FVC < 70\%$ 可确定为持续气流受限。肺总量(TLC)、功能残气量(FRC)和残气量(RV)增高,肺活量(VC)减低,表明肺过度充气。

2. 胸部X线检查 慢阻肺早期胸片无异常变化。以后可出现肺纹理增粗、紊乱等非特异性改变,也可出现肺气肿。X线胸片改变对慢阻肺诊断的特异性不高,但对于与其他肺疾病进行鉴别具有重要价值,对于明确自发性气胸、肺炎等常见并发症也十分有用。

#### (三) 胸部CT检查

CT检查可见慢阻肺小气道病变的表现、肺气肿的表现以及并发症的表现,但其主要临床意义在于排除其他具有相似症状的呼吸系统疾病。高分辨率CT对辨别小叶中央型或全小叶型肺气肿以及确定肺大疱的大小和数量,有较高的敏感性和特异性,对预估肺大疱切除或外科减容手术等效果有一定价值。

#### (四) 血气检查

对确定发生低氧血症、高碳酸血症、酸碱平衡失调以及判断呼吸衰竭的类型有重要价值。

#### (五) 其他

慢阻肺合并细菌感染时,外周血白细胞计数增高,核左移。痰培养可能查出病原菌。

### 【诊断与稳定期病情严重程度评估】

#### (一) 诊断

根据吸烟等高危因素史、临床症状和体征等资料,临床可以怀疑慢阻肺。肺功能检查确定持续气流受限是慢阻肺诊断的必备条件,吸入支气管扩张剂后, $FEV_1/FVC < 70\%$ 为确定存在持续气流受限的界限,若能同时排除其他已知病因或具有特征病理表现的气流受限疾病,则可明确诊断为慢阻肺。

#### (二) 稳定期病情严重程度评估

目前多主张对稳定期慢阻肺采用综合指标体系进行病情严重程度评估。





1. 肺功能评估 可使用 GOLD 分级,慢阻肺病人吸入支气管扩张剂后  $FEV_1/FVC < 70\%$ ,再依据其  $FEV_1$  下降幅度进行气流受限的严重程度分级,见表 2-3-1。

表 2-3-1 COPD 病人气流受限严重程度的肺功能分级

肺功能分级	病人肺功能 $FEV_1$ 占预计值的百分比(%pred)
GOLD 1 级:轻度	$\geq 80$
GOLD 2 级:中度	50 ~ 79
GOLD 3 级:重度	30 ~ 49
GOLD 4 级:极重度	$< 30$

2. 症状评估 可采用改良版英国医学研究委员会呼吸困难问卷(mMRC 问卷)评估呼吸困难程度(表 2-3-2),采用慢阻肺评估测试(COPD assessment test, CAT)问卷评估慢阻肺病人的健康损害程度(参见网站 <http://www.catestonline.org>)。

表 2-3-2 mMRC 问卷

mMRC 分级	呼吸困难症状
0 级	剧烈活动时出现呼吸困难
1 级	平地快步行走或爬缓坡时出现呼吸困难
2 级	由于呼吸困难,平地行走时比同龄人慢或需要停下来休息
3 级	平地行走 100 米左右或数分钟后即需要停下来喘气
4 级	因严重呼吸困难而不能离开家,或在穿衣脱衣时即出现呼吸困难

3. 急性加重风险评估 上一年发生 2 次或以上急性加重,或者 1 次及 1 次以上需要住院治疗的急性加重,均提示今后急性加重风险增加。

依据上述症状、急性加重风险和肺功能改变等,即可对稳定期慢阻肺病人的病情严重程度作出综合性评估,并依据该评估结果选择稳定期的主要治疗药物(表 2-3-3)。外周血嗜酸性粒细胞计数有可能在预估慢阻肺急性加重风险及吸入糖皮质激素(ICS)对急性加重的预防效果有一定价值。

表 2-3-3 稳定期 COPD 病人病情严重程度的综合性评估及其主要治疗药物

病人综合评估分组	特征	上一年急性加重次数	mMRC 分级或 CAT 评分	首选治疗药物
A 组	低风险,症状少	$\leq 1$ 次	0 ~ 1 级或 $< 10$	SAMA 或 SABA,必要时
B 组	低风险,症状多	$\leq 1$ 次	$\geq 2$ 级或 $\geq 10$	LAMA 或(和)LABA
C 组	高风险,症状少	$\geq 2$ 次*	0 ~ 1 级或 $< 10$	LAMA, 或 LAMA 加 LABA 或 ICS 加 LABA
D 组	高风险,症状多	$\geq 2$ 次*	$\geq 2$ 级或 $\geq 10$	LAMA 加 LABA,或加 ICS

注:SABA:短效  $\beta_2$  受体激动剂;SAMA:短效抗胆碱能药物;LABA:长效  $\beta_2$  受体激动剂;LAMA:长效抗胆碱能药物;ICS:吸入糖皮质激素;\*或因急性加重住院  $\geq 1$  次

在对慢阻肺病人进行病情严重程度的综合评估时,还应注意慢阻肺病人的全身合并疾病,如心血管疾病、骨质疏松、焦虑和抑郁、肺癌、感染、代谢综合征和糖尿病等,治疗时应予兼顾。

### (三) 急性加重期病情严重程度评估

慢阻肺急性加重是指咳嗽、咳痰、呼吸困难比平时加重,或痰量增多,或咯黄痰,需要改变用药方案。根据临床征象将慢阻肺急性加重分为 3 级(表 2-3-4)。

#### 【鉴别诊断】

1. 哮喘 慢阻肺多为中年发病,症状缓慢进展,多有长期吸烟史。哮喘多为儿童或青少年期起病,症状起伏大,常伴有过敏史、鼻炎和(或)湿疹等,部分病人有哮喘家族史。大多数哮喘病人的气





流受限有显著的可逆性,合理吸入糖皮质激素等药物常能有效控制病情,是其与慢阻肺相鉴别的一个重要特征。但是,部分病程长的哮喘病人可发生气道重塑,气流受限的可逆性减小,两者的鉴别诊断比较困难。此时应根据临床及实验室所见全面分析,进行鉴别。在少部分病人中这两种疾病可以重叠存在。

表 2-3-4 AECOPD 的临床分级

	I 级	II 级	III 级
呼吸衰竭	无	有	有
呼吸频率(次/分)	20 ~ 30	>30	>30
应用辅助呼吸肌群	无	有	有
意识状态改变	无	无	有
低氧血症	能通过鼻导管或文丘里面罩 28% ~ 35% 浓度吸氧而改善	能通过文丘里面罩 28% ~ 35% 浓度吸氧而改善	低氧血症不能通过文丘里面罩吸氧或 >40% 吸氧浓度而改善
高碳酸血症	无	有, PaCO <sub>2</sub> 增加到 50 ~ 60mmHg	有, PaCO <sub>2</sub> >60mmHg, 或存在酸中毒(pH ≤ 7.25)

2. 其他引起慢性咳嗽、咳痰症状的疾病 如支气管扩张、肺结核、肺癌、特发性肺纤维化、弥漫性泛细支气管炎等,具体见本章第一节。

3. 其他引起劳力性气促的疾病 如冠心病、高血压心脏病、心脏瓣膜疾病等。具体见第三篇。

4. 其他原因导致的呼吸气腔扩大 呼吸气腔均匀规则扩大而不伴有肺泡壁破坏时,虽不符合肺气肿的严格定义,但临床上也常习惯称为肺气肿,如代偿性肺气肿、老年性肺气肿。临床表现可以出现劳力性呼吸困难和肺气肿体征。需要综合分析临床资料以进行鉴别。

#### 【并发症】

1. 慢性呼吸衰竭 常在慢阻肺急性加重时发生,其症状明显加重,发生低氧血症和(或)高碳酸血症,出现缺氧和二氧化碳潴留的临床表现。

2. 自发性气胸 如有突然加重的呼吸困难,并伴有明显发绀,患侧肺部叩诊为鼓音,听诊呼吸音减弱或消失,应考虑并发自发性气胸,通过 X 线检查可以确诊。

3. 慢性肺源性心脏病 由于慢阻肺引起肺血管床减少及缺氧致肺动脉收缩和血管重塑,导致肺动脉高压,右心室肥厚扩大,最终发生右心功能不全。

#### 【治疗】

##### (一) 稳定期的治疗

1. 教育与管理 其中最重要的是劝导吸烟的病人戒烟,这是减慢肺功能损害最有效的措施,也是最难落实的措施。医务人员自己首先应该不吸烟。对吸烟的病人采用多种宣教措施,有条件者可以考虑使用辅助药物。因职业或环境粉尘、刺激性气体所致者,应脱离污染环境。

2. 支气管扩张剂 是现有控制症状的主要措施,可依据病人病情严重程度(参照表 2-3-3)、用药后病人的反应等因素选用。联合应用不同药理机制的支气管扩张剂可增加支气管扩张效果。

(1)  $\beta_2$  肾上腺素受体激动剂:短效制剂如沙丁胺醇(salbutamol)气雾剂,每次 100 ~ 200 $\mu$ g(1 ~ 2 喷),雾化吸入,疗效持续 4 ~ 5 小时,每 24 小时不超过 8 ~ 12 喷。长效制剂如沙美特罗(salmeterol)、福莫特罗(formoterol)等,每日吸入 2 次,茆达特罗每日仅吸入 1 次。

(2) 抗胆碱药:短效制剂如异丙托溴铵(ipratropium)气雾剂,雾化吸入,持续 6 ~ 8 小时,每次 40 ~ 80 $\mu$ g(每喷 20 $\mu$ g),每天 3 ~ 4 次。长效制剂有噻托溴铵(tiotropium bromide)粉吸入剂,剂量为 18 $\mu$ g,每天吸入 1 次;噻托溴铵喷雾剂,剂量为 5 $\mu$ g,每天吸入 1 次。

(3) 茶碱类药:茶碱缓释或控释片,0.2g,每 12 小时 1 次;氨茶碱,0.1g,每天 3 次。

3. 糖皮质激素 对高风险病人(C 组和 D 组病人),有研究显示长期吸入糖皮质激素与长效  $\beta_2$

肾上腺素受体激动剂的联合制剂可增加运动耐量、减少急性加重频率、提高生活质量。目前常用剂型有沙美特罗加氟替卡松、福莫特罗加布地奈德。

4. 祛痰药 对痰不易咳出者可应用,常用药物有盐酸氨溴索,30mg,每日3次;N-乙酰半胱氨酸,0.6g,每日2次;或羧甲司坦,0.5g,每日3次。后两种药物可以降低部分病人急性加重的风险。

5. 其他药物 磷酸二酯酶-4抑制剂罗氟司特用于具有COPD频繁急性加重病史的病人,可以降低急性加重风险。有研究表明大环内酯类药物(红霉素或阿奇霉素)应用1年可以减少某些频繁急性加重的慢阻肺病人的急性加重频率,但有可能导致细菌耐药及听力受损。

6. 长期家庭氧疗(LTOT) 对慢阻肺并发慢性呼吸衰竭者可提高生活质量和生存率,对血流动力学、运动能力和精神状态均会产生有益的影响。LTOT的使用指征为:① $\text{PaO}_2 \leq 55\text{mmHg}$ 或 $\text{SaO}_2 \leq 88\%$ ,有或没有高碳酸血症。② $\text{PaO}_2$  55~60mmHg,或 $\text{SaO}_2 < 89\%$ ,并有肺动脉高压、右心衰竭或红细胞增多症(血细胞比容 $>0.55$ )。一般用鼻导管吸氧,氧流量为1.0~2.0L/min,吸氧时间 $>15\text{h/d}$ 。目的是使病人在海平面、静息状态下,达到 $\text{PaO}_2 \geq 60\text{mmHg}$ 和(或)使 $\text{SaO}_2$ 升至90%以上。

7. 康复治疗 可以使因进行性气流受限、严重呼吸困难而很少活动的病人改善活动能力、提高生活质量,是稳定期病人的重要治疗手段,具体包括呼吸生理治疗、肌肉训练、营养支持、精神治疗与教育等多方面措施。

## (二) 急性加重期治疗

1. 确定急性加重的原因(最常见的原因是细菌或病毒感染)及病情的严重程度,根据病情严重程度决定门诊或住院治疗。

2. 支气管扩张剂 药物同稳定期。有严重喘息症状者可给予较大剂量雾化吸入治疗,如应用沙丁胺醇500 $\mu\text{g}$ ,或沙丁胺醇1000 $\mu\text{g}$ 加异丙托溴铵250~500 $\mu\text{g}$ ,通过小型雾化器给病人吸入治疗以缓解症状。

3. 低流量吸氧 发生低氧血症者可用鼻导管吸氧,或通过文丘里(Venturi)面罩吸氧。鼻导管给氧时,吸入的氧浓度为28%~30%,应避免吸入氧浓度过高引起二氧化碳潴留。

4. 抗生素 当病人呼吸困难加重,咳嗽伴痰量增加、有脓性痰时,应依据病人所在地常见病原菌及其药物敏感情况积极选用抗生素治疗。门诊可用阿莫西林/克拉维酸、头孢唑肟、头孢呋辛、左氧氟沙星、莫西沙星口服治疗;较重者可应用第三代头孢菌素,如头孢曲松2.0g加于生理盐水中静脉滴注,每天1次。住院病人应根据预计的病原菌及当地细菌耐药情况选用抗生素,如 $\beta$ -内酰胺类/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂、大环内酯类或呼吸喹诺酮类,一般多静脉滴注给药。如果找到确切的病原菌,应根据药敏结果选用抗生素。

5. 糖皮质激素 对需要住院治疗的急性加重期病人可考虑泼尼松龙30~40mg/d,也可静脉给予甲泼尼龙40~80mg,每日1次。连续5~7天。

6. 机械通气 对于并发较严重呼吸衰竭的病人可使用机械通气治疗,具体见本篇第十五章。

7. 其他治疗措施 合理补充液体和电解质以保持身体水电解质平衡。注意补充营养,根据病人胃肠功能状况调节饮食,保证热量和蛋白质、维生素等营养素的摄入,必要时可以选用肠外营养治疗。积极排痰治疗,最有效的措施是保持机体有足够体液,使痰液变稀薄;其他措施如刺激咳嗽、叩击胸部、体位引流等方法。积极处理伴随疾病(如冠心病、糖尿病等)及并发症(如自发性气胸、休克、弥散性血管内凝血、上消化道出血、肾功能不全等)。

如病人有呼吸衰竭、肺源性心脏病、心力衰竭,具体治疗方法可参阅有关章节治疗内容。

## (三) 外科治疗

外科方法仅适用于少数有特殊指征的病人,选择适当病例可以取得一定疗效,使病人肺功能有所改善,呼吸困难有所减轻。鉴于较高的手术风险及昂贵的手术费用,选择手术治疗应十分谨慎。术前必须进行动脉血气分析、肺功能测定和胸部CT检查,全面评估呼吸功能。手术方式包括肺大疱切除术和肺减容手术。肺移植术为终末期慢阻肺病人提供了一种新的治疗选择,但存在着技术要求高、供



体资源有限、手术费用昂贵等诸多问题。

#### 【预防】

戒烟是预防慢阻肺最重要的措施,在疾病的任何阶段戒烟都有助于防止慢阻肺的发生和发展。控制环境污染,减少有害气体或有害颗粒的吸入。积极防治婴幼儿和儿童期的呼吸系统感染。流感疫苗、肺炎链球菌疫苗、细菌溶解物、卡介苗多糖核酸等对防止慢阻肺病人反复感染可能有益。加强体育锻炼,增强体质,提高机体免疫力,可帮助改善机体一般状况。此外,对于有慢阻肺高危因素的人群,应定期进行肺功能监测,以尽可能早期发现慢阻肺并及时予以干预。慢阻肺的早期发现和早期干预十分重要。

(徐永健)



## 第四章 支气管哮喘

支气管哮喘(bronchial asthma)简称哮喘,是一种以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的异质性疾病。主要特征包括气道慢性炎症,气道对多种刺激因素呈现的高反应性,多变的可逆性气流受限,以及随病程延长而导致的一系列气道结构的改变,即气道重构。临床表现为反复发作的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状,常在夜间及凌晨发作或加重,多数病人可自行缓解或经治疗后缓解。根据全球和我国哮喘防治指南提供的资料,经过长期规范化治疗和管理,80%以上的病人可以达到哮喘的临床控制。

### 【流行病学】

哮喘是世界上最常见的慢性疾病之一,全球约有3亿、我国约有3000万哮喘病人。各国哮喘患病率从1%~18%不等,我国成人哮喘的患病率为1.24%,且呈逐年上升趋势。一般认为发达国家哮喘患病率高于发展中国家,城市高于农村。哮喘病死率在(1.6~36.7)/10万,多与哮喘长期控制不佳、最后一次发作时治疗不及时有关,其中大部分是可预防的。我国已成为全球哮喘病死率最高的国家之一。

### 【病因和发病机制】

#### (一) 病因

哮喘是一种复杂的、具有多基因遗传倾向的疾病,其发病具有家族集聚现象,亲缘关系越近,患病率越高。近年来,点阵单核苷酸多态性基因分型技术,也称全基因组关联研究(GWAS)的发展给哮喘的易感基因研究带来了革命性的突破。目前采用GWAS鉴定了多个哮喘易感基因,如*YLK40*、*IL6R*、*PDE4D*、*IL33*等。具有哮喘易感基因的人群发病与否受环境因素的影响较大,深入研究基因-环境相互作用将有助于揭示哮喘发病的遗传机制。

环境因素包括变应原性因素,如室内变应原(尘螨、家养宠物、蟑螂)、室外变应原(花粉、草粉)、职业性变应原(油漆、活性染料)、食物(鱼、虾、蛋类、牛奶)、药物(阿司匹林、抗生素)和非变应原性因素,如大气污染、吸烟、运动、肥胖等。

#### (二) 发病机制

哮喘的发病机制尚未完全阐明,目前可概括为气道免疫-炎症机制、神经调节机制及其相互作用。

##### 1. 气道免疫-炎症机制

(1) 气道炎症形成机制:气道慢性炎症反应是由多种炎症细胞、炎症介质和细胞因子共同参与、相互作用的结果。

外源性变应原通过吸入、食入或接触等途径进入机体后,被抗原提呈细胞内吞并激活T细胞。一方面,活化的辅助性Th2细胞产生白介素(IL)如IL-4、IL-5和IL-13等激活B淋巴细胞并合成特异性IgE,后者结合于肥大细胞和嗜碱性粒细胞等表面的IgE受体。若变应原再次进入体内,可与结合在细胞表面的IgE交联,使该细胞合成并释放多种活性介质,导致气道平滑肌收缩、黏液分泌增加和炎症细胞浸润,产生哮喘的临床症状,这是一个典型的变态反应过程。另一方面,活化的辅助性Th2细胞分泌的IL等细胞因子可直接激活肥大细胞、嗜酸性粒细胞及巨噬细胞等,并使之聚集在气道。这些细胞进一步分泌多种炎症因子如组胺、白三烯、前列腺素、活性神经肽、嗜酸性粒细胞趋化因子、转化生长因子(TGF)等,构成了一个与炎症细胞相互作用的复杂网络,导致气道慢性炎症。近年来认识到嗜酸性粒细胞在哮喘发病中不仅发挥着终末效应细胞的作用,还具有免疫调节作用。Th17细胞在



以中性粒细胞浸润为主的激素抵抗型哮喘和重症哮喘发病中起到了重要作用。

根据变应原吸入后哮喘发生的时间,可分为早发型哮喘反应、迟发型哮喘反应和双相型哮喘反应。早发型哮喘反应几乎在吸入变应原的同时立即发生,15~30分钟达高峰,2小时后逐渐恢复正常。迟发型哮喘反应约6小时后发生,持续时间长,可达数天。约半数以上病人出现迟发型哮喘反应。

(2) 气道高反应性(airway hyperresponsiveness, AHR):是指气道对各种刺激因子如变应原、理化因素、运动、药物等呈现的高度敏感状态,表现为病人接触这些刺激因子时气道出现过强或过早的收缩反应。AHR是哮喘的基本特征,可通过支气管激发试验来量化和评估,有症状的哮喘病人几乎都存在AHR。目前普遍认为气道慢性炎症是导致AHR的重要机制之一,当气道受到变应原或其他刺激后,多种炎症细胞释放炎症介质和细胞因子,引起气道上皮损害、上皮神经末梢裸露等,从而导致气道高反应性。长期存在无症状的气道高反应性者出现典型哮喘症状的风险明显增加。然而,出现AHR者并非都是哮喘,如长期吸烟、接触臭氧、病毒性上呼吸道感染、慢性阻塞性肺疾病等也可出现AHR,但程度相对较轻。

**2. 神经调节机制** 神经因素是哮喘发病的重要环节之一。支气管受复杂的自主神经支配,除肾上腺素能神经、胆碱能神经外,还有非肾上腺素能非胆碱能(NANC)神经系统。哮喘病人 $\beta$ 肾上腺素受体功能低下,而病人对吸入组胺和乙酰甲胆碱的气道反应性显著增高则提示存在胆碱能神经张力的增加。NANC神经系统能释放舒张支气管平滑肌的神经介质如血管活性肠肽、一氧化氮及收缩支气管平滑肌的介质如P物质、神经激肽,两者平衡失调则可引起支气管平滑肌收缩。此外,从感觉神经末梢释放的P物质、降钙素基因相关肽、神经激肽A等导致血管扩张、血管通透性增加和炎症渗出,此即为神经源性炎症。神经源性炎症能通过局部轴突反射释放感觉神经肽而引起哮喘发作。

有关哮喘发病机制总结于图2-4-1。

#### 【病理】

气道慢性炎症作为哮喘的基本特征,存在于所有的哮喘病人,表现为气道上皮下肥大细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞及中性粒细胞等的浸润,以及气道黏膜下组织水肿、微血管通透性增加、支气管平滑肌痉挛、纤毛上皮细胞脱落、杯状细胞增殖及气道分泌物增加等病理改变。若哮喘长期反复发作,可见支气管平滑肌肥大/增生、气道上皮细胞黏液化生、上皮下胶原沉积和纤维化、血管增生以及基底膜增厚等气道重构的表现。

#### 【临床表现】

**1. 症状** 典型症状为发作性伴有哮鸣音的呼气性呼吸困难,可伴有气促、胸闷或咳嗽。症状可在数分钟内发作,并持续数小时至数天,可经平喘药物治疗后缓解或自行缓解。夜间及凌晨发作或加重是哮喘的重要临床特征。有些病人尤其是青少年,其哮喘症状在运动时出现,称为运动性哮喘。此外,临床上还存在没有喘息症状的不典型哮喘,病人可表现为发作性咳嗽、胸闷或其他症状。对以咳嗽为唯一症状的不典型哮喘称为咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA);对以胸闷为唯一症状的不典型哮喘,有人称之为胸闷变异性哮喘(chest tightness variant asthma, CTVA)。哮喘的具体临床表现形式及严重程度在不同时间表现为多变性。

**2. 体征** 发作时典型的体征为双肺可闻及广泛的哮鸣音,呼气音延长。但非常严重的哮喘发作,哮鸣音反而减弱,甚至完全消失,表现为“沉默肺”,是病情危重的表现。非发作期体检可无异常

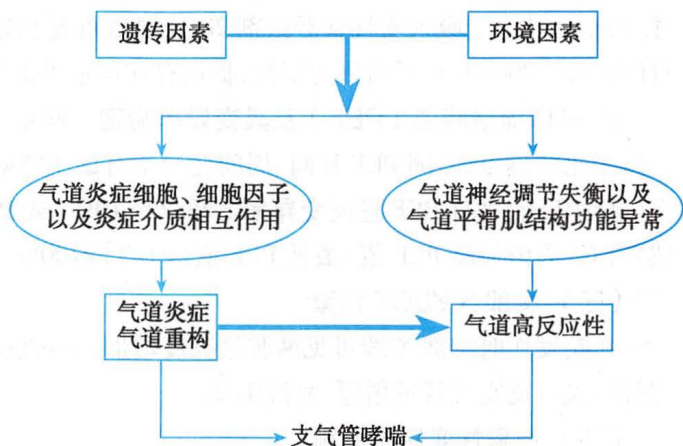


图2-4-1 哮喘发病机制示意图



发现,故未闻及哮鸣音,不能排除哮喘。

### 【实验室和其他检查】

#### (一) 痰嗜酸性粒细胞计数

大多数哮喘病人诱导痰液中嗜酸性粒细胞计数增高( $>2.5\%$ ),且与哮喘症状相关。诱导痰嗜酸性粒细胞计数可作为评价哮喘气道炎症指标之一,也是评估糖皮质激素治疗反应性的敏感指标。

#### (二) 肺功能检查

1. 通气功能检测 哮喘发作时呈阻塞性通气功能障碍表现,用力肺活量(FVC)正常或下降,第一秒用力呼气容积( $FEV_1$ )、1秒率( $FEV_1/FVC\%$ )以及最高呼气流量(PEF)均下降;残气量及残气量与肺总量比值增加。其中以 $FEV_1/FVC\% < 70\%$ 或 $FEV_1$ 低于正常预计值的80%为判断气流受限的最重要指标。缓解期上述通气功能指标可逐渐恢复。病变迁延、反复发作者,其通气功能可逐渐下降。

2. 支气管激发试验(BPT) 用于测定气道反应性。常用吸入激发剂为乙酰甲胆碱和组胺,其他激发剂包括变应原、单磷酸腺苷、甘露醇、高渗盐水等,也有用物理激发因素如运动、冷空气等作为激发剂。观察指标包括 $FEV_1$ 、PEF等。结果判断与采用的激发剂有关,通常以使 $FEV_1$ 下降20%所需吸入乙酰甲胆碱或组胺累积剂量(PD<sub>20</sub>- $FEV_1$ )或浓度(PC<sub>20</sub>- $FEV_1$ )来表示,如 $FEV_1$ 下降 $\geq 20\%$ ,判断结果为阳性,提示存在气道高反应性。BPT适用于非哮喘发作期、 $FEV_1$ 在正常预计值70%以上病人的检查。

3. 支气管舒张试验(BDT) 用于测定气道的可逆性改变。常用吸入支气管舒张剂有沙丁胺醇、特布他林。当吸入支气管舒张剂20分钟后重复测定肺功能, $FEV_1$ 较用药前增加 $\geq 12\%$ ,且其绝对值增加 $\geq 200ml$ ,判断结果为阳性,提示存在可逆性的气道阻塞。

4. 呼吸流量峰值(PEF)及其变异率测定 哮喘发作时PEF下降。由于哮喘有通气功能时间节律变化的特点,监测PEF日间、周间变异率有助于哮喘的诊断和病情评估。PEF平均每日昼夜变异率(连续7天,每日PEF昼夜变异率之和/7) $> 10\%$ ,或PEF周变异率 $\{ (2\text{周内最高PEF值} - \text{最低PEF值}) / [(2\text{周内最高PEF值} + \text{最低PEF值}) \times 1/2] \times 100\% \} > 20\%$ ,提示存在气道可逆性的改变。

#### (三) 胸部X线/CT检查

哮喘发作时胸部X线可见两肺透亮度增加,呈过度通气状态,缓解期多无明显异常。胸部CT在部分病人可见支气管壁增厚、黏液阻塞。

#### (四) 特异性变应原检测

外周血变应原特异性IgE增高结合病史有助于病因诊断;血清总IgE测定对哮喘诊断价值不大,但其增高的程度可作为重症哮喘使用抗IgE抗体治疗及调整剂量的依据。体内变应原试验包括皮肤变应原试验和吸入变应原试验。

#### (五) 动脉血气分析

严重哮喘发作时可出现缺氧。由于过度通气可使 $PaCO_2$ 下降,pH上升,表现为呼吸性碱中毒。若病情进一步恶化,可同时出现缺氧和 $CO_2$ 滞留,表现为呼吸性酸中毒。当 $PaCO_2$ 较前增高,即使在正常范围内也要警惕严重气道阻塞的发生。

#### (六) 呼出气一氧化氮( $FeNO$ )检测

$FeNO$ 测定可以作为评估气道炎症和哮喘控制水平的指标,也可以用于判断吸入激素治疗的反应。

### 【诊断】

#### (一) 诊断标准

##### 1. 典型哮喘的临床症状和体征

(1) 反复发作喘息、气急,胸闷或咳嗽,夜间及晨间多发,常与接触变应原、冷空气、理化刺激以及病毒性上呼吸道感染、运动等有关。

(2) 发作时双肺可闻及散在或弥漫性哮鸣音,呼气相延长。

(3) 上述症状和体征可经治疗缓解或自行缓解。





2. 可变气流受限的客观检查 ①支气管舒张试验阳性;②支气管激发试验阳性;③平均每日PEF昼夜变异率>10%或PEF周变异率>20%。

符合上述症状和体征,同时具备气流受限客观检查中的任一条,并除外其他疾病所引起的喘息、气急、胸闷和咳嗽,可以诊断为哮喘。

咳嗽变异性哮喘:指咳嗽作为唯一或主要症状,无喘息、气急等典型哮喘症状,同时具备可变气流受限客观检查中的任一条,除外其他疾病所引起的咳嗽。

## (二) 哮喘的分期及控制水平分级

哮喘可分为急性发作期、慢性持续期和临床缓解期。

1. 急性发作期 指喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状突然发生或症状加重,伴有呼气流量降低,常因接触变应原等刺激物或治疗不当所致。哮喘急性发作时其程度轻重不一,病情加重可在数小时或数天内出现,偶尔可在数分钟内即危及生命,故应对病情作出正确评估并及时治疗。急性发作时严重程度可分为轻度、中度、重度和危重4级。

轻度:步行或上楼时气短,可有焦虑,呼吸频率轻度增加,闻及散在哮鸣音,肺通气功能和血气检查正常。

中度:稍事活动感气短,讲话常有中断,时有焦虑,呼吸频率增加,可有三凹征,闻及响亮、弥漫的哮鸣音,心率增快,可出现奇脉,使用支气管舒张剂后PEF占预计值的60%~80%, $\text{SaO}_2$  91%~95%。

重度:休息时感气短,端坐呼吸,只能发单字表达,常有焦虑和烦躁,大汗淋漓,呼吸频率>30次/分,可有三凹征,闻及响亮、弥漫的哮鸣音,心率增快常>120次/分,奇脉,使用支气管舒张剂后PEF占预计值<60%或绝对值<100L/min或作用时间<2小时, $\text{PaO}_2$ <60mmHg, $\text{PaCO}_2$ >45mmHg, $\text{SaO}_2$ ≤90%,pH可降低。

危重:病人不能讲话,嗜睡或意识模糊,胸腹矛盾运动,哮鸣音减弱甚至消失,脉率变慢或不规则,严重低氧血症和高二氧化碳血症,pH降低。

2. 慢性持续期 指病人虽然没有哮喘急性发作,但在相当长的时间内仍有不同频度和不同程度的喘息、咳嗽、胸闷等症状,可伴有肺通气功能下降。可根据白天、夜间哮喘症状出现的频率和肺功能检查结果,将慢性持续期哮喘病情严重程度分为间歇性、轻度持续、中度持续和重度持续4级,但这种分级方法在日常工作中已少采用,主要用于临床研究。目前应用最为广泛的慢性持续期哮喘严重性评估方法为哮喘控制水平,这种评估方法包括目前临床控制评估和未来风险评估,临床控制又可分为良好控制、部分控制和未控制3个等级,具体指标见表2-4-1。

表 2-4-1 哮喘控制水平的分级

A:哮喘症状控制	哮喘症状控制水平			
	良好控制	部分控制	未控制	
过去四周,病人存在:				
日间哮喘症状>2 次/周	是□ 否□	无	存在 1 ~ 2 项	存在 3 ~ 4 项
夜间因哮喘憋醒	是□ 否□			
使用缓解药次数>2 次/周	是□ 否□			
哮喘引起的活动受限	是□ 否□			
B:未来风险评估(急性发作风险,病情不稳定,肺功能迅速下降,药物不良反应)				
与未来不良事件风险增加的相关因素包括:				
临床控制不佳;过去一年频繁急性发作;曾因严重哮喘而住院治疗;FEV <sub>1</sub> 低;烟草暴露;高剂量药物治疗				

3. 临床缓解期 指病人无喘息、气急、胸闷、咳嗽等症状,并维持1年以上。

### 【鉴别诊断】

1. 左心衰竭引起的呼吸困难 该病与重症哮喘症状相似,极易混淆。鉴别要点:病人多有高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、风湿性心脏病等病史和体征,突发气急,端坐呼吸,阵发性咳嗽,常咳





出粉红色泡沫痰,两肺可闻及广泛的湿啰音和哮鸣音,左心界扩大,心率增快,心尖部可闻及奔马律。胸部X线检查可见心脏增大、肺淤血征。若一时难以鉴别,可雾化吸入 $\beta_2$ 受体激动剂或静脉注射氨茶碱缓解症状后进一步检查。忌用肾上腺素或吗啡。

2. 慢性阻塞性肺疾病(COPD) 多见于中老年人,多有长期吸烟或接触有害气体的病史和慢性咳嗽史,喘息长年存在,有加重期。体检双肺呼吸音明显下降,可有肺气肿体征,两肺或可闻及湿啰音。对中老年病人,严格将慢阻肺和哮喘区分有时十分困难,用支气管舒张剂和口服或吸入激素作治疗性试验可能有所帮助。如病人同时具有哮喘和慢阻肺的特征,可以诊断哮喘合并慢阻肺或慢阻肺合并哮喘。

3. 上气道阻塞 中央型支气管肺癌、气管支气管结核、复发性多软骨炎等气道疾病或异物气管吸入,导致支气管狭窄或伴发感染时,可出现喘鸣或类似哮喘样呼吸困难,肺部可闻及哮鸣音。但根据病史,特别是出现吸气性呼吸困难,痰细胞学或细菌学检查,胸部影像、支气管镜检查,常可明确诊断。

4. 变态反应性支气管肺曲菌病(ABPA) 常以反复哮喘发作为特征,可咳出棕褐色黏稠痰块或咳出树枝状支气管管型。痰嗜酸性粒细胞数增加,痰镜检或培养可查及曲菌。胸部X线呈游走性或固定性浸润病灶,CT可显示近端支气管呈囊状或柱状扩张。曲菌抗原皮肤试验呈双相反应,曲菌抗原特异性沉淀抗体(IgG)测定阳性,血清总IgE显著升高。

#### 【并发症】

严重发作时可并发气胸、纵隔气肿、肺不张;长期反复发作或感染可致慢性并发症,如慢阻肺、支气管扩张、间质性肺炎和肺源性心脏病。

#### 【治疗】

虽然目前哮喘不能根治,但长期规范化治疗可使大多数病人达到良好或完全的临床控制。哮喘治疗的目标是长期控制症状、预防未来风险的发生,即在使用最小有效剂量药物治疗的基础上或不用药物,能使病人与正常人一样生活、学习和工作。

##### (一) 确定并减少危险因素接触

部分病人能找到引起哮喘发作的变应原或其他非特异刺激因素,使病人脱离并长期避免接触这些危险因素是防治哮喘最有效的方法。

##### (二) 药物治疗

1. 药物分类和作用特点 哮喘治疗药物分为控制性药物和缓解性药物。前者指需要长期使用的药物,主要用于治疗气道慢性炎症而使哮喘维持临床控制,亦称抗炎药。后者指按需使用的药物,通过迅速解除支气管痉挛从而缓解哮喘症状,亦称解痉平喘药。各类药物介绍见表2-4-2。

表 2-4-2 哮喘治疗药物分类

缓解性药物	控制性药物
短效 $\beta_2$ 受体激动剂(SABA)	吸入型糖皮质激素(ICS)
短效吸入型抗胆碱能药物(SAMA)	白三烯调节剂
短效茶碱	长效 $\beta_2$ 受体激动剂(LABA,不单独使用)
全身用糖皮质激素	缓释茶碱
	色甘酸钠
	抗IgE抗体
	抗IL-5抗体
	联合药物(如ICS/LABA)

(1) 糖皮质激素:简称激素,是目前控制哮喘最有效的药物。激素通过作用于气道炎症形成过程中的诸多环节,如抑制嗜酸性粒细胞等炎症细胞在气道的聚集、抑制炎症因子的生成和介质释放、增强平滑肌细胞 $\beta_2$ 受体的反应性等,有效抑制气道炎症。分为吸入、口服和静脉用药。





吸入:ICS 由于其局部抗炎作用强、全身不良反应少,已成为目前哮喘长期治疗的首选药物。常用药物有倍氯米松 (beclomethasone)、布地奈德 (budesonide)、氟替卡松 (fluticasone)、环索奈德 (ciclesonide)、莫米松 (mometasone) 等。通常需规律吸入 1~2 周或以上方能起效。根据哮喘病情选择吸入不同 ICS 剂量。虽然吸入 ICS 全身不良反应少,但少数病人可出现口咽念珠菌感染、声音嘶哑,吸入药后用清水漱口可减轻局部反应和胃肠吸收。长期吸入较大剂量 ICS ( $>1000\mu\text{g}/\text{d}$ ) 者应注意预防全身性不良反应。为减少吸入大剂量激素的不良反应,可采用低、中剂量 ICS 与长效  $\beta_2$  受体激动剂、白三烯调节剂或缓释茶碱联合使用。布地奈德、倍氯米松还有雾化用混悬液制剂,经以压缩空气为动力的射流装置雾化吸入,起效快,在应用短效支气管舒张剂的基础上,可用于轻、中度哮喘急性发作的治疗。

口服:常用泼尼松和泼尼松龙。用于吸入激素无效或需要短期加强治疗的病人。起始 30~60mg/d,症状缓解后逐渐减量至  $\leq 10\text{mg}/\text{d}$ ,然后停用或改用吸入剂。不主张长期口服激素用于维持哮喘控制的治疗。

静脉:重度或严重哮喘发作时应及早静脉给予激素。可选择琥珀酸氢化可的松,常用量 100~400mg/d,或甲泼尼龙,常用量 80~160mg/d。地塞米松因在体内半衰期较长、不良反应较多,宜慎用。无激素依赖倾向者,可在短期(3~5 天)内停药;有激素依赖倾向者应适当延长给药时间,症状缓解后逐渐减量,然后改口服和吸入剂维持。

(2)  $\beta_2$  受体激动剂:主要通过激动气道的  $\beta_2$  受体,舒张支气管、缓解哮喘症状。分为 SABA(维持 4~6 小时)和 LABA(维持 10~12 小时),LABA 又可分为快速起效(数分钟起效)和缓慢起效(30 分钟起效)2 种。

SABA:为治疗哮喘急性发作的首选药物。有吸入、口服和静脉三种制剂,首选吸入给药。常用药物有沙丁胺醇 (salbutamol) 和特布他林 (terbutaline)。吸入剂包括定量气雾剂 (MDI)、干粉剂和雾化溶液。SABA 应按需间歇使用,不宜长期、单一使用。主要不良反应有心悸、骨骼肌震颤、低钾血症等。

LABA:与 ICS 联合是目前最常用的哮喘控制性药物。常用 LABA 有沙美特罗 (salmeterol) 和福莫特罗 (formoterol)。福莫特罗属快速起效的 LABA,也可按需用于哮喘急性发作的治疗。目前常用 ICS 加 LABA 的联合制剂有:氟替卡松/沙美特罗吸入干粉剂,布地奈德/福莫特罗吸入干粉剂。特别注意:LABA 不能单独用于哮喘的治疗。

(3) 白三烯调节剂:通过调节白三烯的生物活性而发挥抗炎作用,同时可以舒张支气管平滑肌,是目前除 ICS 外唯一可单独应用的哮喘控制性药物,可作为轻度哮喘 ICS 的替代治疗药物和中、重度哮喘的联合治疗用药,尤适用于阿司匹林哮喘、运动性哮喘和伴有过敏性鼻炎哮喘病人的治疗。常用药物有孟鲁司特 (montelukast) 和扎鲁司特 (zafirlukast)。不良反应通常较轻微,主要是胃肠道症状,少数有皮疹、血管性水肿、转氨酶升高,停药后可恢复正常。

(4) 茶碱类药物:通过抑制磷酸二酯酶,提高平滑肌细胞内的 cAMP 浓度,拮抗腺苷受体,增强呼吸肌的力量以及增强气道纤毛清除功能等,从而起到舒张支气管和气道抗炎作用,是目前治疗哮喘的有效药物之一。

口服:用于轻至中度哮喘急性发作以及哮喘的维持治疗,常用药物有氨茶碱和缓释茶碱,常用剂量每日 6~10mg/kg。口服缓释茶碱尤适用于夜间哮喘症状的控制。小剂量缓释茶碱与 ICS 联合是目前常用的哮喘控制性药物之一。

静脉:氨茶碱首剂负荷剂量为 4~6mg/kg,注射速度不宜超过  $0.25\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ,维持剂量为  $0.6 \sim 0.8\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 。每日最大用量一般不超过 1.0g(包括口服和静脉给药)。静脉给药主要用于重症和危重症哮喘。

茶碱的主要不良反应包括恶心、呕吐、心律失常、血压下降及多尿,偶可兴奋呼吸中枢,严重者可引起抽搐乃至死亡。静脉注射速度过快可引起严重不良反应,甚至死亡。由于茶碱的“治疗窗”窄,以及茶碱代谢存在较大的个体差异,有条件的应在用药期间监测其血药浓度,安全有效浓度为 6~

15mg/L。发热、妊娠、小儿或老年,患有肝、心、肾功能障碍及甲状腺功能亢进者尤须慎用。合用西咪替丁、喹诺酮类、大环内酯类药物等可影响茶碱代谢而使其排泄减慢,应减少用量。

(5) 抗胆碱药:通过阻断节后迷走神经通路,降低迷走神经张力而起到舒张支气管、减少黏液分泌的作用,但其舒张支气管的作用比 $\beta_2$ 受体激动剂弱。分为SAMA(维持4~6小时)和长效抗胆碱药(LAMA,维持24小时)。常用的SAMA异丙托溴铵(ipratropine bromide)有MDI和雾化溶液两种剂型。SAMA主要用于哮喘急性发作的治疗,多与 $\beta_2$ 受体激动剂联合应用。少数病人可有口苦或口干等不良反应。常用的LAMA噻托溴铵(tiotropium bromide)是近年发展的选择性 $M_1$ 、 $M_3$ 受体拮抗剂,作用更强,持续时间更久(可达24小时),目前有干粉吸入剂和喷雾剂。LAMA主要用于哮喘合并慢阻肺以及慢阻肺病人的长期治疗。

(6) 抗IgE抗体(omalizumab):是一种人源化的重组鼠抗人IgE单克隆抗体,具有阻断游离IgE与IgE效应细胞表面受体结合的作用。主要用于经吸入ICS和LABA联合治疗后症状仍未控制,且血清IgE水平增高的重症哮喘病人。可显著改善重症哮喘病人的症状、肺功能和生活质量,减少口服激素和急救用药,降低哮喘严重急性发作率和住院率,且具有较好的安全性和耐受性。该药临床使用的时间尚短,其远期疗效与安全性有待进一步观察。

(7) 抗IL-5治疗:IL-5是促进嗜酸性粒细胞增多、在肺内聚集和活化的重要细胞因子。抗IL-5单抗(mepolizumab)治疗哮喘,可以减少病人体内嗜酸性粒细胞浸润,减少哮喘急性加重和改善病人生命质量,对于高嗜酸性粒细胞血症的哮喘病人治疗效果良好。

2. 急性发作期的治疗 急性发作的治疗目标是尽快缓解气道痉挛,纠正低氧血症,恢复肺功能,预防进一步恶化或再次发作,防治并发症。

(1) 轻度:经MDI吸入SABA,在第1小时内每20分钟吸入1~2喷。随后轻度急性发作可调整为每3~4小时吸入1~2喷。效果不佳时可加缓释茶碱片,或加用短效抗胆碱药气雾剂吸入。

(2) 中度:吸入SABA(常用雾化吸入),第1小时内可持续雾化吸入。联合应用雾化吸入短效抗胆碱药、激素混悬液,也可联合静脉注射茶碱类。如果治疗效果欠佳,尤其是在控制性药物治疗的基础上发生的急性发作,应尽早口服激素,同时吸氧。

(3) 重度至危重度:持续雾化吸入SABA,联合雾化吸入短效抗胆碱药、激素混悬液以及静脉茶碱类药物,吸氧。尽早静脉应用激素,待病情得到控制和缓解后改为口服给药。注意维持水、电解质平衡,纠正酸碱失衡,当 $pH < 7.20$ 且合并代谢性酸中毒时,应适当补碱。经过上述治疗,临床症状和肺功能无改善甚至继续恶化,应及时给予机械通气治疗,其指征主要包括:呼吸肌疲劳、 $PaCO_2 \geq 45\text{mmHg}$ ,意识改变(需进行有创机械通气)。此外,应预防呼吸道感染等。

对所有急性发作的病人都要制订个体化的长期治疗方案。

3. 慢性持续期的治疗 慢性持续期的治疗应在评估和监测病人哮喘控制水平的基础上,定期根据长期治疗分级方案作出调整,以维持病人的控制水平。哮喘长期治疗方案分为5级,见表2-4-3。

对哮喘病人进行健康教育、有效控制环境、避免诱发因素,要贯穿于整个哮喘治疗过程中。对大多数未经治疗的持续性哮喘病人,初始治疗应从第2级方案开始,如果初始评估提示哮喘处于严重未控制,治疗应从第3级方案开始。从第2级到第5级的治疗方案中都有不同的哮喘控制药物可供选择。而在每一级中缓解药物都应按需使用,以迅速缓解哮喘症状。

如果使用该级治疗方案不能够使哮喘得到控制,治疗方案应该升级直至达到哮喘控制为止。当达到哮喘控制之后并能够维持至少3个月以上,且肺功能恢复并维持平稳状态,可考虑降级治疗。建议减量方案如下:①单独使用中至高剂量ICS的病人,将剂量减少50%;②单独使用低剂量ICS的病人可改为每日1次用药;③联合吸入ICS/LABA的病人,先将ICS剂量减少50%,继续使用联合治疗。当达到低剂量联合治疗时,可选择改为每日1次联合用药或停用LABA,单用ICS治疗。若病人使用最低剂量控制药物达到哮喘控制1年,并且哮喘症状不再发作,可考虑停用药物治疗。以上方案为基本原则,必须个体化,以最小量、最简单的联合、不良反应最少、达到最佳哮喘控制为原则。





表 2-4-3 哮喘长期治疗方案

治疗方案	第 1 级	第 2 级	第 3 级	第 4 级	第 5 级
推荐选择控制药物	不需使用药物	低剂量 ICS	低剂量 ICS 加 LABA	中/高剂量 ICS 加 LABA	加其他治疗,如口服糖皮质激素
其他选择控制药物	低剂量 ICS	白三烯受体拮抗剂 低剂量茶碱	中/高剂量 ICS 低剂量 ICS 加白三烯受体拮抗剂 低剂量 ICS 加茶碱	中/高剂量 ICS 加 LABA 加 LAMA 高剂量 ICS 加白三烯受体拮抗剂 高剂量 ICS 加茶碱	加 LAMA 加 IgE 单克隆抗体 加 IL-5 单克隆抗体
缓解药物	按需使用 SABA	按需使用 SABA	按需使用 SABA 或低剂量布地奈德/福莫特罗或倍氯米松/福莫特罗		

注:推荐选用的治疗方案,但也要考虑病人的实际状况,如经济收入和当地的医疗资源等。低剂量 ICS 指每日吸入布地奈德(或等效其他 ICS)200~400 $\mu$ g,中等剂量为>400~800 $\mu$ g,高剂量为>800~1600 $\mu$ g

4. 免疫疗法 分为特异性和非特异性两种。特异性免疫治疗是指将诱发哮喘发作的特异性变应原(如螨、花粉、猫毛等)配制成各种不同浓度的提取液,通过皮下注射、舌下含服或其他途径给予对该变应原过敏的病人,使其对此种变应原的耐受性增高,当再次接触此变应原时,不再诱发哮喘发作,或发作程度减轻,此法又称脱敏疗法或减敏疗法。适用于变应原明确,且在严格的环境控制和药物治疗后仍控制不良的哮喘病人。一般需治疗1~2年,若治疗反应良好,可坚持3~5年。非特异性免疫治疗,如注射卡介苗及其衍生物、转移因子、疫苗等,有一定辅助的疗效。

咳嗽变异性哮喘和胸闷变异性哮喘的治疗原则与典型哮喘治疗相同。大多数病人可选择吸入低剂量 ICS 联合长效  $\beta_2$  受体激动剂或白三烯调节剂、缓释茶碱,必要时可短期口服小剂量激素治疗。疗程则可以短于典型哮喘。

重症哮喘,是指在过去1年中>50%时间需要给予高剂量 ICS 联合 LABA 和(或) LTRA/缓释茶碱,或全身激素治疗,才能维持哮喘控制,或即使在上述治疗下仍不能控制的哮喘。治疗包括:①首先排除病人治疗依从性不佳,并排除诱发加重或使哮喘难以控制的因素;②给予高剂量 ICS 联合/不联合口服激素,加用白三烯调节剂、抗 IgE 抗体联合治疗;③其他可选择的治疗包括免疫抑制剂、支气管热成形术等。

#### 【哮喘的教育与管理】

哮喘病人的教育与管理是提高疗效,减少复发,提高病人生活质量的重要措施。为每位初诊哮喘病人制订长期防治计划,使病人在医生和专科护士指导下学会自我管理,包括了解哮喘的激发因素及避免诱因的方法、熟悉哮喘发作先兆表现及相应处理办法、学会在家中自行监测病情变化并进行评定、重点掌握峰流速仪的使用方法、坚持记哮喘日记、学会哮喘发作时进行简单的紧急自我处理方法、掌握正确的吸入技术、知道什么情况下应去医院就诊,以及和医生共同制订防止复发、保持长期稳定的方案。

#### 【预后】

通过长期规范化治疗,儿童哮喘临床控制率可达95%,成人可达80%。轻症病人容易控制;病情重,气道反应性增高明显,出现气道重构,或伴有其他过敏性疾病者则不易控制。若长期反复发作,可并发肺源性心脏病。

(沈华浩)





## 第五章 支气管扩张症

支气管扩张症(bronchiectasis,或支气管扩张)最早在1819年由发明听诊器的Laennec首先描述,主要指急、慢性呼吸道感染和支气管阻塞后,反复发生支气管化脓性炎症,致使支气管壁结构破坏,管壁增厚,引起支气管异常和持久性扩张的一类异质性疾病的总称,可以是原发或继发,主要分为囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)导致的支气管扩张症和非囊性纤维化导致的支气管扩张症。本章主要讨论非囊性纤维化支气管扩张症。支气管扩张症临床表现主要为慢性咳嗽、咯大量脓痰和(或)反复咯血,近年来随着急、慢性呼吸道感染的恰当治疗,其发病率有减少趋势,但随着CT的普及,尤其是高分辨CT的应用,在某些晚期慢阻肺病人也发现了一定比例的支气管扩张症。

### 【流行病学】

支气管扩张症的患病率各国报道差别较大,约为(1~52)/10万。美国从2000年到2007年每年支气管扩张症病人增加8.74%。国内目前缺乏全国注册登记研究和全国性的流行病学资料。我国报道40岁以上人群中支气管扩张症的患病率可达到1.2%。部分慢阻肺病人合并支气管扩张的比例高达30%。支气管扩张症病人反复发生呼吸道感染,导致肺功能下降,最后出现呼吸衰竭,整体预后较差。慢阻肺合并支气管扩张者病死率增加一倍。

### 【病因和发病机制】

本病可以分为先天性和继发性。先天性支气管扩张症少见,有些病例无明显病因,但弥漫性支气管扩张常发生于有遗传、免疫或解剖缺陷的病人,如囊性纤维化、纤毛运动障碍和严重的 $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶缺乏病人。低免疫球蛋白血症、免疫缺陷和罕见的气道结构异常也可引起弥漫性支气管扩张,如巨气管-支气管症(Mounier-Kuhn综合征)、支气管软骨发育不全(Williams-Campbell综合征)等。此外,其他气道疾病,如变态反应性支气管肺曲菌病(allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)也是诱发支气管扩张症的原因之一(表2-5-1)。局灶性支气管扩张可源于未进行治疗的肺炎或气道阻塞,例如异物或肿瘤、外源性压迫或肺叶切除后解剖移位。

表 2-5-1 支气管扩张症的诱发因素

种类	诱发因素及特征
感染	
细菌	铜绿假单胞菌,流感嗜血杆菌,卡他莫拉菌,肺炎克雷伯杆菌,金黄色葡萄球菌,百日咳杆菌
真菌	曲霉菌
分枝杆菌	结核分枝杆菌,非结核分枝杆菌(nontuberculous mycobacteria, NTM)
病毒	腺病毒,流感病毒,单纯疱疹病毒,麻疹病毒
免疫缺陷或异常	
原发性	低免疫球蛋白血症,包括IgG亚群的缺陷(IgG2, IgG4),慢性肉芽肿性疾病
继发性	长期服用免疫抑制药物,人类免疫缺陷病毒(HIV)感染,慢性淋巴细胞白血病,肺移植后
免疫异常	干燥综合征, ABPA, 类风湿关节炎
先天性遗传疾病	
$\alpha_1$ -抗胰蛋白酶缺乏	支气管扩张仅见于严重缺乏的病人



续表

种类	诱发因素及特征
纤毛缺陷	原发纤毛不动综合征(primary ciliary dyskinesia, PCD)和 Kartagener 综合征
囊性纤维化	白种人常见
先天性结构缺损	
淋巴管性/淋巴结	淋巴结病
黄甲综合征	指(趾)甲黄色、肥厚, 淋巴水肿, 慢性胸腔积液三联征
气管支气管性	巨大气管-支气管症, 支气管软骨发育缺陷, 先天性支气管发育不良, 马方综合征
血管性	肺隔离症
其他	
气道阻塞	外源性压迫, 异物, 恶性肿瘤, 黏液阻塞, 肺叶切除后其余肺叶纠集弯曲
毒性物质吸入	氨气, 氯气和二氧化氮使气道直接受损, 改变结构和功能
炎症性肠病	常见于慢性溃疡性结肠炎, 肠道的切除加重肺部疾病

上述疾病损伤了宿主气道清除和防御功能, 易发生感染和炎症。细菌反复感染可使充满炎症介质和病原菌黏稠脓性液体的气道逐渐扩大, 形成瘢痕和扭曲。支气管壁由于水肿、炎症和新血管形成而变厚。周围间质组织和肺泡的破坏导致了纤维化、肺气肿, 或二者兼有。

#### 【病理和病理生理】

支气管扩张常常是位于段或亚段支气管管壁的破坏和炎性改变, 受累管壁的结构, 包括软骨、肌肉和弹性组织被破坏并被纤维组织替代, 进而形成三种不同类型。①柱状扩张: 支气管呈均一管形扩张且突然在一处变细, 远处的小气道往往被分泌物阻塞。②囊状扩张: 扩张支气管腔呈囊状改变, 支气管末端的盲端也呈无法辨认的囊状结构。③不规则扩张: 支气管腔呈不规则改变或串珠样改变。显微镜下可见支气管炎症和纤维化、支气管壁溃疡、鳞状上皮化生和黏液腺增生。病变支气管相邻肺实质也可有纤维化、肺气肿、支气管肺炎和肺萎陷。炎症可致支气管壁血管增多, 并伴相应支气管动脉扩张及支气管动脉和肺动脉吻合。支气管扩张症是呼吸科化脓性疾病之一, 由于各种致病因素导致慢性气道炎症, 气道内分泌物增多, 气道廓清障碍, 出现痰液积聚, 气道梗阻, 进而出现病原微生物定植, 增生及感染的概率增加, 而反复的细菌感染会加重气道炎症反应及气道壁的破坏和增厚, 反过来降低痰液廓清的能力。

#### 【临床表现】

主要症状为持续或反复的咳嗽、咳痰或咳脓痰。痰液为黏液性、黏液脓性或脓性, 可呈黄绿色, 收集后分层: 上层为泡沫, 中间为浑浊黏液, 下层为脓性成分, 最下层为坏死组织。无明显诱因者常隐匿起病, 无症状或症状轻微。呼吸困难和喘息常提示有广泛的支气管扩张或有潜在的慢阻肺。随着感染加重, 可出现痰量增多和发热, 可仅为支气管感染加重, 也可病变累及周围肺实质出现肺炎所致。当支气管扩张伴急性感染时, 病人可表现为咳嗽、咳脓痰和伴随肺炎。50% ~ 70% 的病例可发生咯血, 大出血常为小动脉被侵蚀或增生的血管被破坏所致。部分病人以反复咯血为唯一症状, 称为“干性支气管扩张”。

气道内有较多分泌物时, 体检可闻及湿啰音和干啰音。病变严重尤其是伴有慢性缺氧、肺源性心脏病和右心衰竭的病人可出现杵状指及右心衰竭体征。

#### 【实验室和其他辅助检查】

主要影像学检查包括胸部 X 线和胸部高分辨 CT; 实验室检查包括血常规和炎症标志物如 C 反应蛋白, 免疫球蛋白(IgG, IgA, IgM), 微生物学检查, 血气分析; 还有肺功能检查。次要检查包括鼻窦 CT, 血 IgE, 特异性 IgE, 烟曲霉皮试, 类风湿因子, 抗核抗体, 细胞免疫功能检查, CF 和 PCD 相关检查, 如汗液氯化钠, 鼻呼出气 NO, 基因检测, 黏膜纤毛电镜检查, 以及必要时纤支镜检查等。

##### 1. 影像学检查

(1) 胸部 X 线检查: 囊状支气管扩张的气道表现为显著的囊腔, 腔内可存在气液平面(图 2-5-1)。





囊腔内无气液平面时,很难与大疱性肺气肿或严重肺间质病变的蜂窝肺鉴别。支气管扩张的其他表现为气道壁增厚,主要由支气管周围炎症所致。由于受累肺实质通气不足、萎陷,扩张的气道往往聚拢,纵切面可显示为“双轨征”,横切面显示“环形阴影”。这是由于扩张的气道内充满分泌物,管腔显像较透亮区致密,产生不透明的管道或分支的管状结构。但是这一检查对判断有无支气管扩张缺乏特异性,病变轻时影像学检查可正常。

(2) 胸部高分辨 CT 扫描(HRCT):HRCT 可在横断面上清楚地显示扩张的支气管(图 2-5-2),且兼具无创、易重复、易接受的特点,现已成为支气管扩张的主要诊断方法。支气管扩张症在 HRCT 上的主要表现为支气管呈柱状及囊状改变,气道壁增厚(支气管内径 $<80\%$  外径)、黏液阻塞、树芽征及马赛克征。当 CT 扫描层面与支气管平行时,扩张的支气管呈“双轨征”或“串珠”状改变;当扫描层面与支气管垂直时,扩张的支气管与伴行的肺动脉形成“印戒征”;当多个囊状扩张的支气管彼此相邻时,则表现为“蜂窝”状改变。

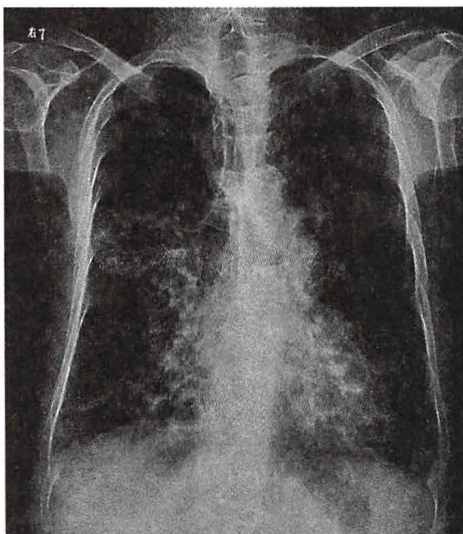


图 2-5-1 支气管扩张胸片表现

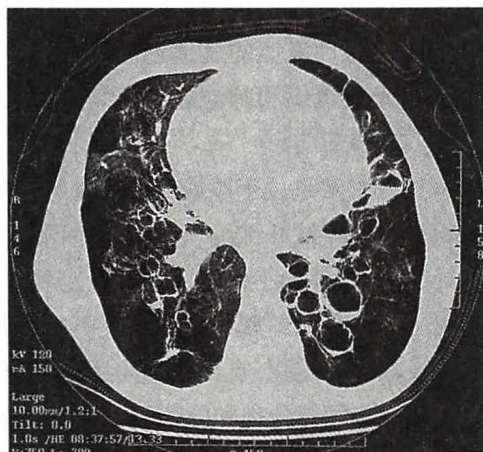


图 2-5-2 支气管扩张 CT 表现

(3) 支气管碘油造影:可确诊支气管扩张,但因其为创伤性检查,现已被高分辨 CT(HRCT)所取代。

## 2. 实验室检查

(1) 血常规及炎症标志物:当细菌感染导致支气管扩张症急性加重时,血常规白细胞计数、中性粒细胞分类及 C 反应蛋白可升高。

(2) 血清免疫球蛋白:合并免疫功能缺陷者可出现血清免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)缺乏。

(3) 血气分析:可判断病人是否合并低氧血症和(或)高碳酸血症。

(4) 微生物学检查:应留取合格的痰标本送检涂片染色以及痰细菌培养,痰培养和药敏试验结果可指导抗菌药物的选择,痰液中找到抗酸杆菌时需要进一步分型是结核杆菌还是非结核分枝杆菌。

(5) 其他:必要时可检测类风湿因子、抗核抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体。怀疑 ABPA 的病人可选择性进行血清 IgE 测定、烟曲霉皮试、曲霉沉淀素检查。如病人自幼起病,合并慢性鼻窦炎或中耳炎,或合并右位心,需怀疑 PCD 可能,可行鼻呼出气一氧化氮测定筛查,疑诊者需进一步取纤毛上皮行电镜检查,必要时行基因检测。

## 3. 其他

(1) 纤维支气管镜检查:当支气管扩张呈局灶性且位于段支气管以上时,可发现弹坑样改变,可通过纤维支气管镜采样用于病原学诊断及病理诊断。纤支镜检查还可明确出血、扩张或阻塞的部位。还可经纤支镜进行局部灌洗,采取灌洗液标本进行涂片、细菌学和细胞学检查,协助诊断和指导治疗。



(2) 肺功能测定:可证实由弥漫性支气管扩张或相关阻塞性肺病导致的气流受限以及指导临床使用支气管舒张剂。

### 【诊断与鉴别诊断】

#### (一) 诊断

根据反复咳脓痰、咯血病史和既往有诱发支气管扩张的呼吸道感染病史,HRCT 显示支气管扩张的异常影像学改变,即可明确诊断为支气管扩张。诊断支气管扩张症的病人还应进一步仔细询问既往病史、评估上呼吸道症状、根据病情完善相关检查以明确病因诊断。

#### (二) 评估

病人初次诊断后的评估包括:痰液检查,包括痰涂片(包括真菌和抗酸染色),痰培养加药敏试验。肺部 CT 随访,尤其是肺内出现空洞,无法解释的咯血或痰中带血,治疗反应不佳,反复急性加重等。肺功能用于评估疾病进展程度和指导药物治疗。血气分析判断是否存在低氧血症和(或)CO<sub>2</sub> 潴留。以及实验室检查评估病人的炎症反应,免疫状态,是否合并其他病原体感染等。

#### (三) 鉴别诊断

需鉴别的疾病主要为慢性支气管炎、肺脓肿、肺结核、先天性肺囊肿、支气管肺癌和弥漫性泛细支气管炎等。仔细研究病史和临床表现,参考影像学、纤维支气管镜和支气管造影的特征常可作出明确的鉴别诊断。下述要点对鉴别性诊断有一定参考意义:

1. 慢性支气管炎 多发生在中年以上病人,在气候多变的冬、春季节咳嗽、咳痰明显,多咳白色黏液痰,感染急性发作时可出现脓性痰,但无反复咯血史。听诊双肺可闻及散在干、湿啰音。

2. 肺脓肿 起病急,有高热、咳嗽、大量脓臭痰。X 线检查可见局部浓密炎症阴影,内有空腔液平。

3. 肺结核 常有低热、盗汗、乏力、消瘦等结核毒性症状,干、湿啰音多局限于上肺,X 线胸片和痰结核菌检查可作出诊断。

4. 先天性肺囊肿 X 线检查可见多个边界纤细的圆形或椭圆形阴影,壁较薄,周围组织无炎症浸润。胸部 CT 和支气管造影可协助诊断。

5. 弥漫性泛细支气管炎 有慢性咳嗽、咳痰、活动时呼吸困难及慢性鼻窦炎。胸片和胸部 CT 显示弥漫分布的小结节影。大环内酯类抗生素治疗有效。

6. 支气管肺癌 多见于 40 岁以上病人,可伴有咳嗽、咳痰、胸痛,痰中带血。大咯血少见。影像学、痰细胞学、支气管镜检查等有助于确诊。

### 【治疗】

1. 治疗基础疾病 对活动性肺结核伴支气管扩张应积极抗结核治疗,低免疫球蛋白血症可用免疫球蛋白替代治疗。

2. 控制感染 支气管扩张症病人出现痰量增多及其脓性成分增加等急性感染征象时,需应用抗感染药物。急性加重期开始抗菌药物治疗前应常规送痰培养,根据痰培养和药敏结果指导抗生素应用,但在等待培养结果时即应开始经验性抗菌药物治疗。无铜绿假单胞菌感染高危因素的病人应立即经验性使用对流感嗜血杆菌有活性的抗菌药物,如氨苄西林/舒巴坦,阿莫西林/克拉维酸,第二代头孢菌素,第三代头孢菌素(头孢曲松钠、头孢噻肟),莫西沙星、左氧氟沙星。对于存在铜绿假单胞菌感染高危因素的病人[如存在以下 4 条中的 2 条:①近期住院;②每年 4 次以上或近 3 个月以内应用抗生素;③重度气流阻塞(FEV<sub>1</sub><30% 预计值);④最近 2 周每日口服泼尼松<10mg],可选择具有抗假单胞菌活性的 β-内酰胺类抗生素(如头孢他啶、头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦),碳青霉烯类(如亚胺培南、美罗培南),氨基糖苷类,喹诺酮类(环丙沙星或左氧氟沙星),可单独应用或联合应用。对于慢性咳脓痰病人,还可考虑使用疗程更长的抗生素,如口服阿莫西林或吸入氨基糖苷类药物,或间断并规则使用单一抗生素以及轮换使用抗生素以加强对下呼吸道病原体的清除。合并 ABPA 时,除一般需要糖皮质激素(泼尼松 0.5~1mg/kg)外,还需要抗真菌药物(如伊曲康唑)联



合治疗,疗程较长。支气管扩张症病人出现肺内空洞,尤其是内壁光滑的空洞,合并或没有合并树芽征,要考虑到不典型分枝杆菌感染的可能,可采用痰抗酸染色,痰培养及痰的微生物分子检测进行诊断。本病也容易合并结核,病人可以有肺内空洞或肺内结节,渗出合并增殖性改变等,可合并低热,夜间盗汗,需要在随访过程中密切注意上述相关的临床表现。支气管扩张症病人容易合并曲霉菌的定植和感染,表现为管腔内有曲霉球,或出现慢性纤维空洞样改变,或急性、亚急性侵袭性感染。曲霉菌的侵袭性感染治疗一般选择伏立康唑。

**3. 改善气流受限** 建议支气管扩张症病人常规随访肺功能的变化,尤其是已经有阻塞性通气功能障碍的病人。长效支气管舒张剂(长效 $\beta_2$ 受体激动剂,长效抗胆碱能药物,吸入糖皮质激素/长效 $\beta_2$ 受体激动剂)可改善气流受限并帮助清除分泌物,对伴有气道高反应及可逆性气流受限的病人常有一定疗效。但由于缺乏循证医学的依据,在支气管舒张剂的选择上,目前并无常规推荐的指征。

**4. 清除气道分泌物** 包括物理排痰和化痰药物。物理排痰包括体位引流,一般头低臀部抬高,可配合震动拍击背部协助痰液引流。气道内雾化吸入生理盐水,短时间内吸入高渗生理盐水,或吸入黏液松解剂如乙酰半胱氨酸等,可有助于痰液的稀释和排出。其他如胸壁震荡,正压通气,主动呼吸训练等合理使用也可以起到排痰作用。药物包括黏液溶解剂,痰液促排剂,抗氧化剂等。N-乙酰半胱氨酸具有较强的化痰和抗氧化作用。切忌在非囊性纤维化支气管扩张病人使用重组脱氧核糖核酸酶。

**5. 免疫调节剂** 使用一些促进呼吸道免疫增强的药物如细菌细胞壁裂解产物可以减少支气管扩张症病人的急性发作。部分支气管扩张症病人长期使用十四环或十五环大环内酯类抗生素可以减少急性发作和改善病人的症状,但需要注意长期口服抗生素带来的其他副作用,包括心血管、听力、肝功能的损害及出现细菌耐药等。

**6. 咯血的治疗** 对反复咯血的病人,如果咯血量少,可以对症治疗或口服卡巴克洛(安络血)、云南白药。若出血量中等,可静脉给予垂体后叶素或酚妥拉明;若出血量大,经内科治疗无效,可考虑介入栓塞治疗或手术治疗。使用垂体后叶素需要注意低钠血症的产生。

**7. 外科治疗** 如支气管扩张为局限性,经充分内科治疗仍顽固反复发作者,可考虑外科手术切除病变肺组织。如大出血来自增生的支气管动脉,经休息和抗生素等保守治疗不能缓解仍反复大咯血时,病变局限者可考虑外科手术,否则采用支气管动脉栓塞术治疗。对于那些尽管采取了所有治疗仍致残的病例,合适者可考虑肺移植。

**8. 预防** 可考虑应用肺炎球菌疫苗和流感病毒疫苗预防或减少急性发作,免疫调节剂对于减轻症状和减少发作有一定帮助。吸烟者应予以戒烟。康复锻炼对于保持肺功能有一定作用。

### 【预后】

支气管扩张症的危重程度评分有BIS评分,取决于支气管扩张范围和有无并发症。支气管扩张范围局限者,积极治疗可改善生命质量和延长寿命。支气管扩张范围广泛者易损害肺功能,甚至发展至呼吸衰竭而引起死亡。大咯血也可严重影响预后。支气管扩张症合并肺实质损害如肺气肿和肺大疱者预后较差。慢阻肺病人合并支气管扩张症后死亡率增加。

(宋元林)



## 第六章 肺部感染性疾病



### 第一节 肺炎概述

肺炎(pneumonia)指终末气道、肺泡和肺间质的炎症,可由病原微生物、理化因素、免疫损伤、过敏及药物所致。细菌性肺炎是最常见的肺炎,也是最常见的感染性疾病之一。在抗菌药物应用以前,细菌性肺炎对儿童及老年人的健康威胁极大,抗菌药物的出现及发展曾一度使肺炎病死率明显下降。但近年来,尽管应用强力的抗菌药物和有效的疫苗,肺炎的病死率并未进一步降低,甚至有所上升。

#### 【流行病学】

社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)和医院获得性肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP)年发病率分别为(5~11)/1000人口和(5~10)/1000住院病人。CAP病人门诊治疗者病死率<1%~5%,住院治疗者平均为12%,入住重症监护病房者约为40%。由HAP引起的相关病死率为15.5%~38.2%。发病率和病死率高的原因与社会人口老龄化、吸烟、伴有基础疾病和免疫功能低下有关,如慢性阻塞性肺病、心力衰竭、肿瘤、糖尿病、尿毒症、神经系统疾病、药瘾、嗜酒、艾滋病、久病体衰、大型手术、应用免疫抑制剂和器官移植等。此外,亦与病原体变迁、新病原体出现、医院获得性肺炎发病率增加、病原学诊断困难、不合理使用抗菌药物导致细菌耐药性增加,尤其是多耐药(multidrug-resistant, MDR)病原体增加等有关。

#### 【病因、发病机制和病理】

正常的呼吸道免疫防御机制(支气管内黏液-纤毛运载系统、肺泡巨噬细胞等细胞防御的完整性等)使下呼吸道免除于细菌等致病菌感染。是否发生肺炎取决于两个因素:病原体和宿主因素。如果病原体数量多、毒力强和(或)宿主呼吸道局部和全身免疫防御系统损害,即可发生肺炎。病原体可通过下列途径引起社区获得性肺炎:①空气吸入;②血行播散;③邻近感染部位蔓延;④上呼吸道定植菌的误吸。医院获得性肺炎则更多是通过误吸胃肠道的定植菌(胃食管反流)和(或)通过人工气道吸入环境中的致病菌引起。病原体直接抵达下呼吸道后,孳生繁殖,引起肺泡毛细血管充血、水肿,肺泡内纤维蛋白渗出及细胞浸润。除了金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯杆菌等可引起肺组织的坏死性病变易形成空洞外,肺炎治愈后多不遗留瘢痕,肺的结构与功能均可恢复。

#### 【分类】

肺炎可按解剖、病因或患病环境加以分类。

##### (一) 解剖分类

1. 大叶性(肺泡性)肺炎 病原体先在肺泡引起炎症,经肺泡间孔(Cohn孔)向其他肺泡扩散,致使部分肺段或整个肺段、肺叶发生炎症。典型者表现为肺实质炎症,通常并不累及支气管。致病菌多为肺炎链球菌。X线影像显示肺叶或肺段的实变阴影。

2. 小叶性(支气管性)肺炎 病原体经支气管入侵,引起细支气管、终末细支气管及肺泡的炎症,常继发于其他疾病,如支气管炎、支气管扩张、上呼吸道感染以及长期卧床的危重病人。其病原体有肺炎链球菌、葡萄球菌、病毒、肺炎支原体以及军团菌等。X线影像显示为沿着肺纹理分布的不规则斑片状阴影,边缘密度浅而模糊,无实变征象,肺下叶常受累。

3. 间质性肺炎 以肺间质为主的炎症,累及支气管壁和支气管周围组织,有肺泡壁增生及间质水肿,因病变仅在肺间质,故呼吸道症状较轻,病变广泛则呼吸困难明显。可由细菌、支原体、衣原体、



病毒或肺孢子菌等引起。X线影像表现为一侧或双侧肺下部不规则阴影,可呈磨玻璃状、网格状,其间可有小片肺不张阴影。

## (二) 病因分类

1. 细菌性肺炎 如肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、甲型溶血性链球菌、肺炎克雷伯杆菌、流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌肺炎和鲍曼不动杆菌等。

2. 非典型病原体所致肺炎 如军团菌、支原体和衣原体等。

3. 病毒性肺炎 如冠状病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、流感病毒、麻疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒等。

4. 肺真菌病 如念珠菌、曲霉、隐球菌、肺孢子菌、毛霉等。

5. 其他病原体所致肺炎 如立克次体(如Q热立克次体)、弓形体(如鼠弓形体)、寄生虫(如肺包虫、肺吸虫、肺血吸虫)等。

6. 理化因素所致的肺炎 如放射性损伤引起的放射性肺炎,胃酸吸入引起的化学性肺炎,对吸入或内源性脂类物质产生炎症反应的类脂性肺炎等。通常所说的肺炎不包括理化因素所致的肺炎。

## (三) 患病环境分类

由于细菌学检查阳性率低,培养结果滞后,病因分类在临床上应用较为困难,目前多按肺炎的获得环境分成两类,这是因为不同场所发生的肺炎病原学有相应特点,因此有利于指导经验性治疗。

1. CAP 是指在医院外罹患的感染性肺实质(含肺泡壁,即广义上的肺间质)炎症,包括具有明确潜伏期的病原体感染在入院后于潜伏期内发病的肺炎。其临床诊断依据是:①社区发病。②肺炎相关临床表现:a. 新近出现的咳嗽、咳痰或原有呼吸道疾病症状加重并出现脓性痰,伴或不伴胸痛/呼吸困难/咯血;b. 发热;c. 肺实变体征和(或)闻及湿性啰音;d.  $WBC > 10 \times 10^9/L$  或  $< 4 \times 10^9/L$ , 伴或不伴中性粒细胞核左移。③胸部影像学检查显示片状、斑片状浸润性阴影或间质性改变,伴或不伴胸腔积液。符合①、③及②中任何1项,并除外肺结核、肺部肿瘤、非感染性肺间质性疾病、肺水肿、肺不张、肺栓塞、肺嗜酸性粒细胞浸润症及肺血管炎等后,可建立临床诊断。CAP常见病原体为肺炎链球菌、支原体、衣原体、流感嗜血杆菌和呼吸道病毒(甲、乙型流感病毒,腺病毒,呼吸道合胞病毒和副流感病毒)等。

2. HAP 亦称医院内肺炎(nosocomial pneumonia),指病人住院期间没有接受有创机械通气,未处于病原感染的潜伏期,且入院 $\geq 48$ 小时后在医院内新发生的肺炎。呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)是指气管插管或气管切开病人,接受机械通气48小时后发生的肺炎及机械通气撤机、拔管后48小时内出现的肺炎。胸部X线或CT显示新出现或进展性的浸润影、实变影、磨玻璃影,加上下列三个临床症状中的两个或以上,可建立临床诊断:①发热,体温 $> 38^\circ C$ ;②脓性气道分泌物;③外周血白细胞计数 $> 10 \times 10^9/L$  或  $< 4 \times 10^9/L$ 。肺炎相关的临床表现,满足的条件越多,临床诊断的准确性越高。HAP的临床表现、实验室和影像学检查特异性低,应注意与肺不张、心力衰竭和肺水肿、基础疾病肺侵犯、药物性肺损伤、肺栓塞和急性呼吸窘迫综合征等相鉴别。临床诊断HAP/VAP后,应积极留取标本行微生物学检测。非免疫缺陷的病人HAP/VAP通常由细菌感染引起,常见病原菌的分布及其耐药性特点随地区、医院等级、病人人群、暴露于抗菌药物情况不同而异,并且随时间而改变。我国HAP/VAP常见病原菌包括鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯杆菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌等。需要强调的是,在经验性治疗时了解当地医院的病原学监测数据更为重要,应根据本地区、本医院甚至特定科室的病原谱和耐药特点,结合病人个体因素来选择抗菌药物。

### 【临床表现】

细菌性肺炎的症状可轻可重,决定于病原体和宿主的状态。常见症状为咳嗽、咳痰,或原有呼吸道症状加重,并出现脓性痰或血痰,伴或不伴胸痛。病变范围大者可有呼吸困难、呼吸窘迫。大多数病人有发热。早期肺部体征无明显异常,重症者可有呼吸频率增快,鼻翼扇动,发绀。肺实变时有典型的体征,如叩诊浊音、语颤增强和支气管呼吸音等,也可闻及湿性啰音。并发胸腔积液者,患侧胸部



叩诊浊音,语颤减弱,呼吸音减弱。

### 【诊断与鉴别诊断】

肺炎的诊断程序如下。

#### (一) 确定肺炎诊断

首先必须把肺炎与呼吸道感染区别开来。呼吸道感染虽然有咳嗽、咳痰和发热等症状,但有其特点,上、下呼吸道感染无肺实质浸润,胸部X线检查可鉴别。其次,必须把肺炎与其他类似肺炎的疾病区别开来。

1. 肺结核 多有全身中毒症状,如午后低热、盗汗、疲乏无力、体重减轻、失眠、心悸,女性病人可有月经失调或闭经等。X线胸片见病变多在肺尖或锁骨上下,密度不均,消散缓慢,且可形成空洞或肺内播散。痰中可找到结核分枝杆菌。一般抗菌治疗疗效不佳。

2. 肺癌 多无急性感染中毒症状,有时痰中带血丝,血白细胞计数不高。但肺癌可伴发阻塞性肺炎,经抗菌药物治疗炎症消退后肿瘤阴影渐趋明显,或可见肺门淋巴结肿大,有时出现肺不张。若抗菌药物治疗后肺部炎症不见消散,或消散后于同一部位再次出现肺炎,应密切随访。对有吸烟史及年龄较大的病人,必要时做CT、MRI、支气管镜和痰液脱落细胞等检查,以免贻误诊断。

3. 肺血栓栓塞症 多有静脉血栓的危险因素,如血栓性静脉炎、心肺疾病、创伤、手术和肿瘤等病史,可发生咯血、晕厥,呼吸困难较明显。X线胸片示区域性肺血管纹理减少,有时可见尖端指向肺门的楔形阴影。动脉血气分析常见低氧血症及低碳酸血症。D-二聚体、CT肺动脉造影、放射性核素肺通气/灌注扫描和MRI等检查可帮助鉴别。

4. 非感染性肺部浸润 需排除非感染性肺部疾病,如间质性肺炎、肺水肿、肺不张和肺血管炎等。

#### (二) 评估严重程度

如果肺炎的诊断成立,评价病情的严重程度对于决定在门诊或入院治疗甚或ICU治疗至关重要。肺炎严重性决定于三个主要因素:肺部局部炎症程度,肺部炎症的播散和全身炎症反应程度。重症肺炎目前还没有普遍认同的诊断标准,如果肺炎病人需要通气支持(急性呼吸衰竭、气体交换严重障碍伴高碳酸血症或持续低氧血症)、循环支持(血流动力学障碍、外周灌注不足)和需要加强监护与治疗,可认为是重症肺炎。目前许多国家制定了重症肺炎的诊断标准,虽然有所不同,但均注重肺部病变的范围、器官灌注和氧合状态。目前我国推荐使用CURB-65作为判断CAP病人是否需要住院治疗的标准。CURB-65共五项指标,满足1项得1分:①意识障碍;②尿素氮 $>7\text{mmol/L}$ ;③呼吸频率 $\geq 30$ 次/分;④收缩压 $<90\text{mmHg}$ 或舒张压 $\leq 60\text{mmHg}$ ;⑤年龄 $\geq 65$ 岁。评分0~1分,原则上门诊治疗即可;2分建议住院或严格随访下的院外治疗;3~5分应住院治疗。同时应结合病人年龄、基础疾病、社会经济状况、胃肠功能、治疗依从性等综合判断。若CAP符合下列1项主要标准或 $\geq 3$ 项次要标准者可诊断为重症肺炎,需密切观察,积极救治,有条件时收住ICU治疗。主要标准:①需要气管插管行机械通气治疗;②脓毒症休克经积极液体复苏后仍需要血管活性药物治疗。次要标准:①呼吸频率 $\geq 30$ 次/分;② $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250\text{mmHg}$ ( $1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$ );③多肺叶浸润;④意识障碍和(或)定向障碍;⑤血尿素氮 $\geq 20\text{mg/dl}$ ( $7.14\text{mmol/L}$ );⑥收缩压 $<90\text{mmHg}$ ,需要积极的液体复苏。

#### (三) 确定病原体

由于人上呼吸道黏膜表面及其分泌物含有许多微生物,即所谓的正常菌群,因此,途经口咽部的下呼吸道分泌物或痰无疑极易受到污染。有慢性气道疾病者、老年人和危重病人等,其呼吸道定植菌明显增加,影响痰中致病菌的分离和判断。另外,应用抗菌药物后可影响细菌培养结果。因此,在采集呼吸道标本进行细菌培养时尽可能在抗菌药物应用前采集,避免污染,及时送检,其结果才能起到指导治疗的作用。目前常用的方法有:

1. 痰 采集方便,是最常用的下呼吸道病原学标本。采集后在室温下2小时内送检。先直接涂片,光镜下观察细胞数量,如每低倍视野鳞状上皮细胞 $<10$ 个,白细胞 $>25$ 个,或鳞状上皮细胞:白细



胞 $<1:2.5$ ,可作为污染相对较少的“合格”标本接种培养。痰定量培养分离的致病菌或条件致病菌浓度 $\geq 10^7$  cfu/ml,可以认为是肺部感染的致病菌; $\leq 10^4$  cfu/ml 则为污染菌;介于两者之间建议重复痰培养;如连续分离到相同细菌, $10^5 \sim 10^6$  cfu/ml 连续两次以上,也可认为是致病菌。

2. 经支气管镜或人工气道吸引 受口咽部细菌污染的机会较咳痰为少,如吸引物细菌培养其浓度 $\geq 10^5$  cfu/ml,可认为是致病菌,低于此浓度则多为污染菌。

3. 防污染样本毛刷 如细菌 $\geq 10^3$  cfu/ml,可认为是致病菌。

4. 支气管肺泡灌洗 如细菌 $\geq 10^4$  cfu/ml,防污染 BAL 标本细菌 $\geq 10^3$  cfu/ml,可认为是致病菌。

5. 经皮细针吸检和开胸肺活检 敏感性和特异性均很好,但由于是创伤性检查,容易引起并发症,如气胸、出血等,临床一般用于对抗菌药物经验性治疗无效或其他检查不能确定者。

6. 血培养和胸腔积液培养 肺炎病人血培养和痰培养分离到相同细菌,可确定为肺炎的病原菌。如仅为血培养阳性,但不能用其他原因如腹腔感染、静脉导管相关性感染解释菌血症的原因,血培养的细菌也可认为是肺炎的病原菌。胸腔积液培养到的细菌则基本可认为是肺炎的致病菌。由于血或胸腔积液标本的采集均经过皮肤,故其结果须排除操作过程中皮肤细菌的污染。

7. 尿抗原试验 包括军团菌和肺炎链球菌尿抗原。

8. 血清学检查 测定特异性 IgM 抗体滴度,如急性期和恢复期之间抗体滴度有 4 倍增高可诊断,例如支原体、衣原体、嗜肺军团菌和病毒感染等,多为回顾性诊断。

虽然目前有许多病原学诊断方法,仍有高达 40% ~ 50% 的肺炎不能确定相关病原体。病原体低检出率以及病原学和血清学诊断的滞后性,使大多数肺部感染治疗特别是初始的抗菌治疗都是经验性的,而且相当一部分病人的抗菌治疗始终是在没有病原学诊断的情况下进行。但是,对 HAP、免疫抑制宿主肺炎和抗感染治疗无反应的重症肺炎等,仍应积极采用各种手段确定病原体,以指导临床的抗菌药物治疗。临床可根据各种肺炎的临床和放射学特征估计可能的病原体(表 2-6-1)。

表 2-6-1 常见肺炎的症状、体征和 X 线特征

病原体	病史、症状和体征	X 线征象
肺炎链球菌	起病急,寒战、高热、咳铁锈色痰、胸痛,肺实变体征	肺叶或肺段实变,无空洞,可伴胸腔积液
金黄色葡萄球菌	起病急,寒战、高热、脓血痰、气急、毒血症症状、休克	肺叶或小叶浸润,早期空洞,脓胸,可见液气囊腔
肺炎克雷伯杆菌	起病急,寒战、高热、全身衰竭、咳砖红色胶冻状痰	肺叶或肺段实变,蜂窝状脓肿,叶间隙下坠
铜绿假单胞菌	毒血症症状明显,脓痰,可呈蓝绿色	弥漫性支气管炎,早期肺脓肿
大肠埃希菌	原有慢性病,发热、脓痰、呼吸困难	支气管肺炎,脓胸
流感嗜血杆菌	高热、呼吸困难、衰竭	支气管肺炎,肺叶实变,无空洞
厌氧菌	吸入病史,高热、腥臭痰、毒血症症状明显	支气管肺炎,脓胸,脓气胸,多发性肺脓肿
军团菌	高热、肌痛、相对缓脉	下叶斑片浸润,进展迅速,无空洞
支原体	起病缓,可小流行、乏力、肌痛、头痛	下叶间质性支气管肺炎,3~4 周可自行消散
念珠菌	慢性病史,畏寒、高热、黏痰	双下肺纹理增多,支气管肺炎或大片浸润,可有空洞
曲霉	免疫抑制宿主,发热、干咳或棕黄色痰、胸痛、咯血、喘息	以胸膜为基底的楔形影,结节或团块影,内有空洞;有晕轮征和新月体征

### 【治疗】

抗感染治疗是肺炎治疗的关键环节,包括经验性治疗和抗病原体治疗。前者主要根据本地区、本单位的肺炎病原体流行病学资料,选择可能覆盖病原体的抗菌药物;后者则根据病原学的培养结果或



肺组织标本的培养或病理结果以及药物敏感试验结果,选择体外试验敏感的抗菌药物。此外,还应该根据病人的年龄、有无基础疾病、是否有误吸、住普通病房还是重症监护病房、住院时间长短和肺炎的严重程度等,选择抗菌药物和给药途径。

青壮年和无基础疾病的 CAP 病人,常用青霉素类、第一代头孢菌素等。由于我国肺炎链球菌对大环内酯类耐药率高,故对该菌所致的肺炎不单独使用大环内酯类药物。对耐药肺炎链球菌可使用呼吸氟喹诺酮类药物(莫西沙星、吉米沙星和左氧氟沙星)。老年人、有基础疾病或住院的 CAP,常用呼吸氟喹诺酮类药物,第二、三代头孢菌素, $\beta$ -内酰胺类/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂或厄他培南,可联合大环内酯类药物。HAP 常用第二、三代头孢菌素, $\beta$ -内酰胺类/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂、氟喹诺酮类或碳青霉烯类药物。

重症肺炎首先应选择广谱的强力抗菌药物,并应足量、联合用药。因为初始经验性治疗不足或不合理,或尔后根据病原学培养结果调整抗菌药物,其病死率均明显高于初始治疗正确者。重症 CAP 常用  $\beta$ -内酰胺类联合大环内酯类或氟喹诺酮类药物;青霉素过敏者用呼吸氟喹诺酮类和氨基糖苷类。HAP 可用抗假单胞菌的  $\beta$ -内酰胺类、广谱青霉素/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂、碳青霉烯类的任何一种联合呼吸氟喹诺酮类或氨基糖苷类药物,如怀疑有 MDR 球菌感染可选择联合万古霉素、替考拉宁或利奈唑胺。

抗菌药物治疗应尽早进行,一旦怀疑为肺炎即应马上给予首剂抗菌药物,越早治疗预后越好。病情稳定后可从静脉途径转为口服治疗。抗感染治疗一般可于热退 2~3 天且主要呼吸道症状明显改善后停药,但疗程应视病情严重程度、缓解速度、并发症以及不同病原体而异,不必以肺部阴影吸收程度作为停用抗菌药物的指征。通常轻、中度 CAP 病人疗程 5~7 天,重症以及伴有肺外并发症病人可适当延长抗感染疗程。非典型病原体治疗反应较慢者疗程延长至 10~14 天。金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、克雷伯菌属或厌氧菌等容易导致肺组织坏死,抗菌药物疗程可延长至 14~21 天。

大多数 CAP 病人在初始治疗后 72 小时临床症状改善,表现为体温下降,症状改善,临床状态稳定,白细胞、C 反应蛋白和降钙素原逐渐降低或恢复正常,但影像学改善滞后于临床症状。应在初始治疗后 72 小时对病情进行评价,部分病人对治疗的反应相对较慢,只要临床表现无恶化,可以继续观察,不必急于更换抗感染药物。经治疗后达到临床稳定,可以认定为初始治疗有效。临床稳定标准需符合下列所有五项指标:①体温  $\leq 37.8^{\circ}\text{C}$ ;②心率  $\leq 100$  次/分;③呼吸频率  $\leq 24$  次/分;④收缩压  $\geq 90\text{mmHg}$ ;⑤氧饱和度  $\geq 90\%$  (或者动脉氧分压  $\geq 60\text{mmHg}$ , 吸空气条件下)。对达到临床稳定且能接受口服药物治疗的病人,改用同类或抗菌谱相近、对致病菌敏感的口服制剂进行序贯治疗。

如 72 小时后症状无改善,其原因可能有:①药物未能覆盖致病菌,或细菌耐药;②特殊病原体感染,如结核分枝杆菌、真菌、病毒等;③出现并发症或存在影响疗效的宿主因素(如免疫抑制);④非感染性疾病误诊为肺炎;⑤药物热。需仔细分析,做必要的检查,进行相应处理。

### 【预防】

加强体育锻炼,增强体质。减少危险因素如吸烟、酗酒。年龄大于 65 岁者可接种流感疫苗。对年龄大于 65 岁或不足 65 岁,但有心血管疾病、肺疾病、糖尿病、酗酒、肝硬化和免疫抑制者可接种肺炎疫苗。

## 第二节 细菌性肺炎

### 一、肺炎链球菌肺炎

肺炎链球菌肺炎(pneumococcal pneumonia)是由肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*, SP)或称肺炎球菌(*Pneumococcal pneumoniae*)所引起的肺炎,约占 CAP 的半数。通常急骤起病,以高热、寒战、咳嗽、血痰及胸痛为特征。胸部影像学检查呈肺段或肺叶急性炎症实变。因抗菌药物的广泛使用,使本病的起病方式、症状及 X 线影像改变均不典型。





### 【病因和发病机制】

SP 为革兰染色阳性球菌,多成双排列或短链排列。有荚膜,其毒力大小与荚膜中的多糖结构及含量有关。根据荚膜多糖的抗原特性,SP 可分为 86 个血清型。成人致病菌多属 1~9 型及 12 型,以第 3 型毒力最强,儿童则多为 6、14、19 及 23 型。SP 在干燥痰中能存活数月,但在阳光直射 1 小时或加热至 52℃ 10 分钟即可被杀灭,对苯酚等消毒剂亦甚敏感。机体免疫功能正常时,SP 是寄居在口腔及鼻咽部的一种正常菌群,带菌率随年龄、季节及免疫状态的变化而有差异。机体免疫功能受损时,有毒力的 SP 入侵人体而致病。SP 除引起肺炎外,少数可发生菌血症或感染性休克,老年人及婴幼儿的病情尤为严重。

SP 不产生毒素,不引起组织坏死或形成空洞。其致病力是由于高分子多糖体的荚膜对组织的侵袭作用,首先引起肺泡壁水肿,出现白细胞与红细胞渗出,之后含菌的渗出液经 Cohn 孔向肺的中央部分扩展,甚至累及几个肺段或整个肺叶。因病变开始于肺的外周,故肺叶间分界清楚,易累及胸膜,引起渗出性胸膜炎。

### 【病理】

病理改变有充血期、红肝变期、灰肝变期及消散期。表现为肺组织充血水肿,肺泡内浆液渗出及红、白细胞浸润,白细胞吞噬细菌,继而纤维蛋白渗出物溶解、吸收、肺泡重新充气。肝变期病理阶段实际并无明确分界,经早期应用抗菌药物治疗,典型病理的分期已经很少见。病变消散后肺组织结构多无损坏,不留纤维瘢痕。极个别病人肺泡内纤维蛋白吸收不完全,甚至有成纤维细胞形成,形成机化性肺炎。老年人及婴幼儿感染可沿支气管分布(支气管肺炎)。若未及时治疗,5%~10% 的病人可并发脓胸,10%~20% 的病人因细菌经淋巴管、胸导管进入血液循环,可引起脑膜炎、心包炎、心内膜炎、关节炎和中耳炎等肺外感染。

### 【临床表现】

冬季与初春多见,常与呼吸道病毒感染相伴行。病人多为原来健康的青壮年或老年与婴幼儿,男性较多见。吸烟者、痴呆者、慢性支气管炎、支气管扩张、充血性心力衰竭、慢性病病人以及免疫抑制者均易受 SP 感染。

1. 症状 发病前常有受凉、淋雨、疲劳、醉酒、病毒感染史,多有上呼吸道感染的前驱症状。起病急骤,高热、寒战,全身肌肉酸痛,体温在数小时内升至 39~40℃,高峰在下午或傍晚,或呈稽留热,脉率随之增速。可有患侧胸部疼痛,放射到肩部或腹部,咳嗽或深呼吸时加剧。痰少,可带血或呈铁锈色,胃纳锐减,偶有恶心、呕吐、腹痛或腹泻,易被误诊为急腹症。

2. 体征 病人呈急性热病容,面颊绯红,鼻翼扇动,皮肤灼热、干燥,口角及鼻周有单纯疱疹;病变广泛时可出现发绀。有脓毒症者,可出现皮肤、黏膜出血点,巩膜黄染。早期肺部体征无明显异常,仅有胸廓呼吸运动幅度减小,叩诊稍浊,听诊可有呼吸音减低及胸膜摩擦音。肺实变时叩诊浊音,触觉语颤增强并可闻及支气管呼吸音。消散期可闻及湿啰音。心率增快,有时心律不齐。重症病人有肠胀气,上腹部压痛多与炎症累及膈胸膜有关。重症感染时可伴休克、急性呼吸窘迫综合征及神经精神症状。

自然病程大致 1~2 周。发病 5~10 天,体温可自行骤降或逐渐消退;使用有效的抗菌药物后可使体温在 1~3 天恢复正常。病人的其他症状与体征亦随之逐渐消失。

### 【并发症】

SP 肺炎的并发症近年已很少见。严重脓毒症或毒血症病人易发生感染性休克,尤其是老年人。表现为血压降低、四肢厥冷、多汗、发绀、心动过速、心律失常等,而高热、胸痛、咳嗽等症状并不突出。其他并发症有胸膜炎、脓胸、心包炎、脑膜炎和关节炎等。

### 【实验室和其他检查】

血白细胞计数升高,中性粒细胞多在 80% 以上,并有核左移。年老体弱、酗酒、免疫功能低下者的白细胞计数可不增高,但中性粒细胞百分比仍增高。痰直接涂片作革兰染色及荚膜染色镜检,如发





现典型的革兰染色阳性、带荚膜的双球菌或链球菌,即可初步作出病原学诊断。痰培养 24~48 小时可以确定病原体。痰标本要及时送检,在抗菌药物应用之前漱口后采集,取深部咳出的脓性或铁锈色痰。聚合酶链反应(PCR)及荧光标记抗体检测可提高病原学诊断率。尿 SP 抗原可阳性。约 10%~20% 的病人合并菌血症,故重症肺炎应做血培养。如合并胸腔积液,应积极抽取积液进行细菌培养。

胸部影像学检查早期仅见肺纹理增粗,或受累的肺段、肺叶稍模糊。随着病情进展,表现为大片炎症浸润阴影或实变影,在实变阴影中可见支气管充气征,肋膈角可有少量胸腔积液。在消散期,炎症浸润逐渐吸收,可有片状区域吸收较快而呈现“假空洞”征,多数病例在起病 3~4 周后才完全消散。老年肺炎病灶消散较慢,容易吸收不完全而成为机化性肺炎。

### 【诊断】

根据典型症状与体征,结合胸部 X 线检查,容易作出初步诊断。年老体衰、继发于其他疾病或灶性肺炎表现者,临床常不典型,需认真加以鉴别。病原菌检测是确诊本病的主要依据。

### 【治疗】

1. 抗菌药物治疗 首选青霉素,用药途径及剂量视病情轻重及有无并发症而定。轻症病人,可用 240 万 U/d,分 3 次肌内注射,或用普鲁卡因青霉素每 12 小时肌内注射 60 万 U。病情稍重者,宜用青霉素 240 万~480 万 U/d,分次静脉滴注,每 6~8 小时 1 次;重症及并发脑膜炎者,可增至 1000 万~3000 万 U/d,分 4 次静脉滴注。鉴于目前 SP 对青霉素不敏感率的升高以及对青霉素 MIC 敏感阈值的提高,最近欧洲下呼吸道感染处理指南建议大剂量青霉素治疗,对怀疑 SP 肺炎者,青霉素 320 万 U,每 4 小时 1 次,对青霉素 MIC $\leq$ 8mg/L 的 SP 有效,并可预防由于广谱抗菌药物应用引起的耐药 SP、MRSA 和艰难梭菌的传播。对青霉素过敏者,或感染耐青霉素菌株者,用呼吸氟喹诺酮类、头孢噻肟或头孢曲松等药物,感染 MDR 菌株者可用万古霉素、替考拉宁或利奈唑胺。

2. 支持疗法 病人卧床休息,补充足够的蛋白质、热量及维生素。密切监测病情变化,防止休克。剧烈胸痛者,可酌用少量镇痛药。不用阿司匹林或其他解热药,以免过度出汗、脱水及干扰真实热型,导致临床判断错误。鼓励饮水每日 1~2L,失水者可输液。中等或重症病人( $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$  或有发绀)应给氧。若有明显麻痹性肠梗阻或胃扩张,应暂时禁食、禁饮和胃肠减压,直至肠蠕动恢复。烦躁不安、谵妄、失眠酌用镇静药,禁用抑制呼吸的镇静药。

3. 并发症的处理 经抗菌药物治疗后,高热常在 24 小时内消退,或数日内逐渐下降。若体温降而复升或 3 天后仍不降者,应考虑 SP 的肺外感染,如脓胸、心包炎或关节炎等;若持续发热应寻找其他原因。约 10%~20% SP 肺炎伴发胸腔积液,应酌情取胸液检查及培养以确定其性质。若治疗不当,约 5% 并发脓胸,应积极引流排脓。

## 二、葡萄球菌肺炎

葡萄球菌肺炎(staphylococcal pneumonia)是由葡萄球菌引起的急性肺化脓性炎症。常发生于有基础疾病如糖尿病、血液病、艾滋病、肝病、营养不良、酒精中毒、静脉吸毒或原有支气管肺疾病者,流感后、病毒性肺炎后或儿童患麻疹时也易罹患。多急骤起病,高热、寒战、胸痛,脓性痰,可早期出现循环衰竭。胸部影像学表现为坏死性肺炎,如肺脓肿、肺气肿和脓胸。若治疗不及时或不当,病死率甚高。

### 【病因和发病机制】

葡萄球菌为革兰染色阳性球菌,可分为凝固酶阳性的葡萄球菌(主要为金黄色葡萄球菌,简称金葡菌)及凝固酶阴性的葡萄球菌(如表皮葡萄球菌和腐生葡萄球菌等)。其致病物质主要是毒素与酶,如溶血毒素、杀白细胞素、肠毒素等,具有溶血、坏死、杀白细胞及血管痉挛等作用。葡萄球菌致病力可用血浆凝固酶来测定,阳性者致病力较强。金黄色葡萄球菌凝固酶为阳性,是化脓性感染的主要原因,但其他凝固酶阴性葡萄球菌亦可引起感染。随着医院内感染的增多,由凝固酶阴性葡萄球菌引起的肺炎也不断增多。HAP 中葡萄球菌感染占 11%~25%。近年有耐甲氧西林金黄色葡萄球菌



(MRSA)在医院内暴发流行的报道。另外,社区获得性 MRSA (community acquired MRSA, CA-MRSA)肺炎的出现也引起高度的重视。

### 【病理】

经呼吸道吸入的肺炎常呈大叶性分布或广泛的融合性的支气管肺炎。支气管及肺泡破溃可使气体进入肺间质,并与支气管相通。当坏死组织或脓液阻塞细支气管,形成单向活瓣作用,产生张力性肺气肿。浅表的肺气肿若张力过高,可溃破形成气胸或脓气胸,并可形成支气管胸膜瘘。偶可伴发化脓性心包炎、脑膜炎等。

皮肤感染灶(疖、痈、毛囊炎、蜂窝织炎、伤口感染)中的葡萄球菌可经血液循环抵达肺部,引起多处肺实变、化脓及组织破坏,形成单个或多发性肺脓肿。

### 【临床表现】

1. 症状 起病多急骤,寒战、高热,体温多高达  $39 \sim 40^{\circ}\text{C}$ ,胸痛,痰脓性,量多,带血丝或呈脓血状。毒血症状明显,全身肌肉、关节酸痛,体质衰弱,精神萎靡,病情严重者可早期出现周围循环衰竭。院内感染者通常起病较隐袭,体温逐渐上升。老年人症状可不典型。血源性葡萄球菌肺炎常有皮肤伤口、疖、痈或中心静脉导管置入等,或静脉吸毒史,较少咳脓性痰。

2. 体征 早期可无体征,常与严重的中毒症状和呼吸道症状不平行,然后可出现两肺散在性湿啰音。病变较大或融合时可有肺实变体征,气胸或脓气胸则有相应体征。血源性葡萄球菌肺炎应注意肺外病灶,静脉吸毒者多有皮肤针口和三尖瓣赘生物,可闻及心脏杂音。

### 【实验室和其他检查】

外周血白细胞计数明显升高,中性粒细胞比例增加,核左移。胸部 X 线检查显示肺段或肺叶实变,可早期形成空洞,或呈小叶状浸润,其中有单个或多发的液气囊腔。另一特征是 X 线影像阴影的易变性,表现为一处的炎性浸润消失而在另一处出现新的病灶,或很小的单一病灶发展为大片阴影。治疗有效时,病变消散,阴影密度逐渐减低,约  $2 \sim 4$  周后病变完全消失,偶可遗留少许条索状阴影或肺纹理增多等。

### 【诊断】

根据全身毒血症状,咳嗽、脓血痰,白细胞计数增高、中性粒细胞比例增加、核左移并有中毒颗粒和 X 线影像表现,可作出初步诊断。细菌学检查是确诊的依据,可行痰、胸腔积液、血和肺穿刺物培养。

### 【治疗】

强调早期清除和引流原发病灶,选用敏感的抗菌药物。近年来,金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药率已高达 90% 左右,因此可选用耐青霉素酶的半合成青霉素或头孢菌素,如苯唑西林钠、氯唑西林、头孢呋辛钠等,联合氨基糖苷类如阿米卡星等,亦有较好疗效。阿莫西林、氨苄西林与酶抑制剂组成的复方制剂对产酶金黄色葡萄球菌有效。对于 MRSA,则应选用万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺等,如万古霉素  $1.5 \sim 2.0\text{g/d}$  静脉滴注,偶有药物热、皮疹、静脉炎等不良反应。临床选择抗菌药物时可参考细菌培养的药物敏感试验。

## 第三节 其他病原体所致肺部感染

### 一、肺炎支原体肺炎

肺炎支原体肺炎 (mycoplasmal pneumonia) 是由肺炎支原体 (mycoplasma pneumoniae, MP) 引起的呼吸道和肺部的急性炎症改变,常同时有咽炎、支气管炎和肺炎。肺炎支原体是引起人类社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP) 的重要病原体,约占所有 CAP 病原体的  $5\% \sim 30\%$ ,它由口、鼻分泌物经空气传播,终年散发并可引起小流行的呼吸道感染。主要见于儿童和青少年,在成人中也较常见。支原体肺炎大多症状轻,预后较好,但肺炎支原体感染也可引起严重的双侧肺炎和其他





系统的肺外并发症而导致死亡,如脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、心包炎、免疫性溶血性贫血和肾炎等。

### 【病因和发病机制】

MP 是介于细菌和病毒之间、兼性厌氧、能独立生活的最小微生物。存在于呼吸道分泌物中的支原体随飞沫以气溶胶颗粒形式传播给密切接触者,潜伏期 2~3 周,传染性较小。支原体肺炎以儿童及青年人居多,婴儿间质性肺炎亦应考虑本病的可能。发病前 2~3 天直至病愈数周,均可在呼吸道分泌物中发现 MP。肺炎支原体入侵呼吸道后,首先借助表面蛋白与呼吸道上皮细胞表面的神经氨酸受体黏附,并移动到纤毛的基底部位,从而保护了支原体免受纤毛系统的清除。肺炎支原体通过诱导免疫损伤及释放毒性代谢产物如过氧化氢( $H_2O_2$ )和超氧化物等,引起支气管、细支气管黏膜层破坏,纤毛运动减弱甚至消失,并可累及间质,肺泡壁等。肺炎支原体感染和发病除病原体的直接致病作用外,尚存在复杂的免疫病理机制。MP 感染后血清中产生特异性 IgM、IgG 及 IgA,呼吸道局部也产生相应的分泌性抗体,后者具有较强的保护作用,在儿童或青少年可促使再感染时病变和症状加重。MP 感染后 IgE 反应亦见增强,可出现 IgE 介导的超敏反应,促使哮喘病人的急性发作。肺炎支原体感染后还可以产生多种非特异性抗体,如冷凝集素、MG 链球菌凝集素以及抗脑、心、肺、肝及平滑肌的自身抗体,可能与病人肺外并发症的发生有关。此外,有报道肺炎支原体肺炎病人血清中测出免疫复合物,在并发肾炎者的肾小球中测出含肺炎支原体抗原的免疫复合物。MP 感染可产生特异性细胞免疫,并随年龄增长而上升,也可产生酷似结核菌素反应的迟发型变态反应。MP 细胞膜与宿主细胞膜有共同抗原成分,使之逃避宿主的免疫监视,导致长期寄居。

### 【病理】

肺部病变为支气管肺炎、间质性肺炎和细支气管炎。肺泡内可含少量渗出液,并可发生灶性肺不张。肺泡壁与间隔有中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞及浆细胞浸润。支气管黏膜充血,上皮细胞肿胀,胞质空泡形成,有坏死和脱落。胸腔可有纤维蛋白渗出和少量渗出液。开胸肺活检的资料表明肺炎支原体感染还可引起闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎。

### 【临床表现】

肺炎支原体感染起病缓慢,起初有数天至一周的无症状期,继而乏力、头痛、咽痛、肌肉酸痛,咳嗽明显,多为发作性干咳,夜间为重,也可产生脓痰,持久的阵发性剧咳为支原体肺炎较为典型的表现。一般为中等度发热,也可以不出现发热。可伴有鼻咽部和耳部的疼痛,也可伴有气促或呼吸困难。咽部和鼓膜可以见到充血,颈部淋巴结可肿大。有 10%~20% 病人出现斑丘疹或多形红斑等。胸部体征不明显,与肺部病变程度不相符。可闻鼾音、笛音及湿啰音。很少肺实变体征,亦有在整个病程中无任何阳性体征者。

### 【实验室和其他检查】

血白细胞总数正常或略增高,以中性粒细胞为主。起病 2 周后,约 2/3 的病人冷凝集试验阳性,滴度  $\geq 1:32$ ,如果滴度逐步升高,更有诊断价值。如血清支原体 IgM 抗体  $\geq 1:64$ ,或恢复期抗体滴度有 4 倍增高,可进一步确诊。直接检测呼吸道标本中肺炎支原体抗原,可用于临床早期快速诊断。单克隆抗体免疫印迹法、核酸杂交技术及 PCR 技术等具有高效、特异而敏感等优点。

X 线检查显示肺部多种形态的浸润影,呈节段性分布,以肺下野为多见,有的从肺门附近向外伸展。病变常经 3~4 周后自行消散。部分病人出现少量胸腔积液。

### 【诊断与鉴别诊断】

需综合临床症状、X 线影像表现及血清学检查结果作出诊断。培养分离出肺炎支原体虽对诊断有决定性意义,但其检出率较低,技术条件要求高,所需时间长。血清学试验有一定参考价值,尤其血清抗体有 4 倍增高者,但多为回顾性诊断。本病应与病毒性肺炎、军团菌肺炎等鉴别。外周血嗜酸性粒细胞数正常,可与嗜酸性粒细胞肺浸润相鉴别。

### 【治疗】

早期使用适当抗生素可减轻症状及缩短病程。本病有自限性,多数病例不经治疗可自愈。大环





内酯类抗生素为首选,如红霉素、罗红霉素和阿奇霉素。对大环内酯不敏感者则可选用呼吸氟喹诺酮类,如左氧氟沙星、莫西沙星等,四环素类也用于肺炎支原体肺炎的治疗。疗程一般2~3周。因肺炎支原体无细胞壁,青霉素或头孢菌素类等抗生素无效。对剧烈呛咳者,应适当给予镇咳药。若合并细菌感染,可根据病原学检查,选用针对性的抗生素治疗。

## 二、肺炎衣原体肺炎

肺炎衣原体肺炎(chlamydia pneumonia)是由肺炎衣原体(chlamydia pneumoniae, CP)引起的急性肺部炎症,大部分为轻症,发病常隐匿,没有性别差异,四季均可发生。常累及上下呼吸道,可引起咽炎、喉炎、扁桃体炎、鼻窦炎、支气管炎和肺炎。肺炎衣原体肺炎多见于学龄儿童,但3岁以下的儿童较少患病。在半封闭的环境如家庭、学校、军队以及其他人口集中的工作区域可存在小范围的流行,占社区获得性肺炎的10%~20%。

### 【病因和发病机制】

CP是专性细胞内细菌样寄生物,属于衣原体科。引起人类肺炎的还有鹦鹉热衣原体。CP具有原体(elementary body)和始体(initial body)两相生活环。原体呈致密球状,直径0.2~0.4 $\mu\text{m}$ ,具有感染性;始体亦称网状体(reticulate body),直径约0.51 $\mu\text{m}$ ,是衣原体的增殖型,没有感染力。CP是一种人类致病原,属于人-人传播,可能主要是通过呼吸道的飞沫传染,也可能通过污染物传染。年老体弱、营养不良、慢阻肺、免疫功能低下者易被感染。

### 【临床表现】

起病多隐袭,早期表现为上呼吸道感染症状,与支原体肺炎颇为相似。通常症状较轻,伴有发热、寒战、肌痛、干咳,非胸膜炎性胸痛,头痛、不适和乏力,少有咯血。发生咽喉炎者表现为咽喉痛、声音嘶哑,有些病人可表现为双阶段病程:开始表现为咽炎,经对症处理好转;1~3周后又发生肺炎或支气管炎,咳嗽加重。少数病人可无症状。CP感染时也可伴有肺外表现,如中耳炎,关节炎,甲状腺炎,脑炎,吉兰-巴雷综合征等。体格检查肺部多无异常,偶闻及湿啰音。

### 【实验室和其他检查】

血白细胞正常或稍高,血沉多增快。从痰、咽拭子、咽喉分泌物、支气管肺泡灌洗液中直接分离出CP是诊断的金标准。但CP不能体外培养,需要在呼吸道来源的细胞系(如:Hep-2和HL细胞系)中接种培养,操作较烦琐,一般仅用于科学研究,大多医院难以开展。目前衣原体肺炎的诊断主要依靠血清学。原发感染者,急性期血清标本如IgM滴度 $\geq 1:32$ 或急性期和恢复期的双份血清IgM或IgG有4倍以上的升高可诊断。再感染者IgG滴度 $\geq 1:512$ 或4倍增高,或恢复期IgM有4倍以上的升高。也可用PCR方法对呼吸道标本进行DNA扩增,多用于临床流行病学调查。

X线检查显示疾病早期以单侧、下叶肺泡渗出为主,后期可发展成双侧病变,表现为肺间质和肺泡渗出混合存在,病变可持续几周。原发感染者多为肺泡渗出,再感染者则为肺泡渗出和间质病变混合。

### 【诊断与鉴别诊断】

应结合呼吸道和全身症状、X线检查、病原学和血清学检查作综合分析。对于应用 $\beta$ -内酰胺类抗生素治疗无效的肺炎病人,持续干咳时应警惕CP感染。因此病无特异的临床表现,确诊主要依据有关的特殊检查,如病原体分离和血清学检测。应注意与肺炎支原体肺炎和病毒性肺炎相鉴别。

### 【治疗】

大环内酯类抗生素为首选,如红霉素、罗红霉素、阿奇霉素和克拉霉素。喹诺酮类(如左氧氟沙星、莫西沙星等)和四环素类(如多西环素等)也具有良好疗效。疗程均为14~21天。对发热、干咳、头痛等可对症治疗。

## 三、病毒性肺炎

病毒性肺炎(viral pneumonia)是由病毒侵入呼吸道上皮及肺泡上皮细胞引起的肺间质及实质性





炎症。免疫功能正常或抑制的个体均可罹患。大多发生于冬春季节,暴发或散发流行。病毒是成人社区获得性肺炎除细菌外第二大常见病原体,大多可自愈。近年来,新的变异病毒(如 SARS 冠状病毒、H5N1、H1N1、H7N9 病毒等)不断出现,产生暴发流行,死亡率较高,成为公共卫生防御的重要疾病之一。

### 【病因和发病机制】

常见病毒为甲、乙型流感病毒,腺病毒,副流感病毒,呼吸道合胞病毒和冠状病毒等。免疫抑制宿主为疱疹病毒和麻疹病毒的易感者;骨髓移植和器官移植受者易患疱疹病毒和巨细胞病毒性肺炎。病人可同时受一种以上病毒感染,并常继发细菌感染如金黄色葡萄球菌感染,免疫抑制宿主还常继发真菌感染。病毒性肺炎主要为吸入性感染,通过人与人的飞沫传染,主要是由上呼吸道病毒感染向下蔓延所致,常伴气管-支气管炎。偶见黏膜接触传染,呼吸道合胞病毒通过尘埃传染。器官移植的病例可通过多次输血,甚至供者的器官引起病毒血行播散感染,通常不伴气管-支气管炎。

### 【病理】

病毒侵入细支气管上皮引起细支气管炎。感染可波及肺间质与肺泡而致肺炎。气道上皮广泛受损,黏膜发生溃疡,其上覆盖纤维蛋白被膜。单纯病毒性肺炎多为间质性肺炎,肺泡间隔有大量单核细胞浸润。肺泡水肿,被覆含蛋白及纤维蛋白的透明膜,使肺泡弥散距离增加。肺炎可为局灶性或弥漫性,也可呈实变。部分肺泡细胞及巨噬细胞内可见病毒包涵体。炎症介质释出,直接作用于支气管平滑肌,致使支气管痉挛。病变吸收后可留有肺纤维化。

### 【临床表现】

好发于病毒性疾病流行季节,症状通常较轻,与支原体肺炎的症状相似。但起病较急,发热、头痛、全身酸痛、倦怠等全身症状较突出,常在急性流感症状尚未消退时即出现咳嗽、少痰或白色黏液痰、咽痛等呼吸道症状。小儿或老年人易发生重症肺炎,表现为呼吸困难、发绀、嗜睡、精神萎靡,甚至发生休克、心力衰竭和呼吸衰竭或 ARDS 等并发症。本病常无显著的胸部体征,病情严重者有呼吸浅速、心率增快、发绀、肺部干湿性啰音。

### 【实验室和其他检查】

白细胞计数正常、稍高或偏低,血沉通常在正常范围,痰涂片所见的白细胞以单核细胞居多,痰培养常无致病细菌生长。

病毒培养较困难,不易常规开展,肺炎病人的痰涂片仅发现散在细菌及大量有核细胞,或找不到致病菌,应怀疑病毒性肺炎的可能。用血清监测病毒的特异性 IgM 抗体,有助于早期诊断。急性期和恢复期的双份血清抗体滴度增高 4 倍或以上有确诊意义。PCR 检测病毒核酸对新发变异病毒或少见病毒有确诊价值。

胸部 X 线检查可见肺纹理增多,磨玻璃状阴影,小片状浸润或广泛浸润、实变,病情严重者显示双肺弥漫性结节性浸润,但大叶实变及胸腔积液者均不多见。病毒性肺炎的致病原不同,其 X 线征象亦有不同的特征。病毒性肺炎胸部 CT 表现多样,常见小叶分布的毛玻璃影、小结节病灶,也可表现为网织索条影,支气管、血管束增粗,叶、段实变影,可伴有纵隔淋巴结肿大,单侧或双侧少量胸腔积液。病毒性肺炎吸收慢,病程长。

### 【诊断】

诊断依据为临床症状及 X 线或 CT 影像改变,并排除由其他病原体引起的肺炎。确诊则有赖于病原学检查,包括病毒分离、血清学检查以及病毒抗原的检测。呼吸道分泌物中细胞核内的包涵体可提示病毒感染,但并非一定来自肺部,需进一步收集下呼吸道分泌物或肺活检标本作培养分离病毒。血清学检查常用的方法是检测特异性 IgG 抗体,如补体结合试验、血凝抑制试验、中和试验,作为回顾性诊断。

### 【治疗】

以对症为主,必要时氧疗。注意隔离消毒,预防交叉感染。





目前已经证实较为有效的病毒抑制药物有:①利巴韦林,具有广谱抗病毒活性,包括呼吸道合胞病毒、腺病毒、副流感病毒和流感病毒。0.8~1.0g/d,分3~4次服用;静脉滴注或肌注,每日10~15mg/kg,分2次。亦可用雾化吸入,每次10~30mg,加蒸馏水30ml,每日2次,连续5~7天。②阿昔洛韦,具有广谱、强效和起效快的特点,用于疱疹病毒、水痘病毒感染,尤其对免疫缺陷或应用免疫抑制剂者应尽早应用。每次5mg/kg,静脉滴注,一日3次,连续给药7天。③更昔洛韦,可抑制DNA合成,用于巨细胞病毒感染,7.5~15mg/(kg·d),连用10~15天。④奥司他韦,为神经氨酸酶抑制剂,对甲、乙型流感病毒均有很好作用,耐药发生率低,150mg/d,分2次,连用5天。⑤阿糖腺苷,具有广泛的抗病毒作用,多用于治疗免疫缺陷病人的疱疹病毒与水痘病毒感染,5~15mg/(kg·d),静脉滴注,每10~14天为1个疗程。⑥金刚烷胺,有阻止某些病毒进入人体细胞及退热作用,用于流感病毒等感染。成人每次100mg,早晚各1次,连用3~5天。原则上不宜应用抗生素预防继发性细菌感染,一旦明确已合并细菌感染,应及时选用敏感的抗生素。

糖皮质激素对病毒性肺炎疗效仍有争论,例如对传染性非典型肺炎国内报道有效,而最近欧洲和亚洲对H1N1肺炎的观察证明无效,还导致病死率升高、机械通气和住院时间延长、二重感染发生率升高。因此,不同的病毒性肺炎对激素的反应可能存在差异,应酌情使用。

### [附1] 严重急性呼吸综合征

严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)是由SARS冠状病毒(SARS-associated coronavirus, SARS-CoV)引起的一种具有明显传染性、可累及多个器官系统的病毒性肺炎。2002年首次暴发流行。其主要临床特征为急性起病、发热、干咳、呼吸困难,白细胞不高或降低、肺部浸润和抗生素治疗无效。人群普遍易感,家庭和医院聚集性发病,多见于青壮年,儿童感染率较低。

#### 【病原体】

SARS冠状病毒,简称SARS病毒,和其他人类及动物已知的冠状病毒相比较,是一种全新的冠状病毒,并非为已知的冠状病毒之间新近发生的基因重组所产生,与目前已知的三群冠状病毒均有区别,可被归为第四群。SARS病毒在环境中较其他已知的人类冠状病毒稳定,室温24℃条件下病毒在尿液里至少可存活10天,在痰液中和腹泻病人的粪便中能存活5天以上,在血液中可存活15天。但病毒暴露在常用的消毒剂和固定剂中即可失去感染性,56℃以上90分钟可灭活病毒。

#### 【发病机制和病理】

SARS病毒通过短距离飞沫、气溶胶或接触污染的物品传播。发病机制未明,推测SARS病毒通过其表面蛋白与肺泡上皮等细胞上的相应受体结合,导致肺炎的发生。病理改变主要是弥漫性肺泡损伤和炎症细胞浸润,早期的特征是肺水肿、纤维素渗出、透明膜形成、脱屑性肺炎以及灶性肺出血等病变;机化期可见到肺泡内含细胞性的纤维黏液样渗出物及肺泡间隔的成纤维细胞增生,仅部分病例出现明显的纤维增生,导致肺纤维化甚至硬化。

#### 【临床表现】

潜伏期2~10天。起病急骤,多以发热为首发症状,体温大于38℃,可有寒战,咳嗽、少痰,偶有血丝痰,心悸、呼吸困难甚或呼吸窘迫。可伴有肌肉关节酸痛、头痛、乏力和腹泻。病人多无上呼吸道卡他症状。肺部体征不明显,部分病人可闻及少许湿啰音,或有肺实变体征。

#### 【实验室和其他检查】

外周血白细胞一般不升高,或降低,常有淋巴细胞减少,可有血小板降低。部分病人血清转氨酶、乳酸脱氢酶等升高。

胸部X线检查早期可无异常,一般1周内逐渐出现肺纹理粗乱的间质性改变、斑片状或片状渗出影,典型的改变为磨玻璃影及肺实变影。可在2~3天内波及一侧肺野或双肺,约半数波及双肺。病灶多位于中下叶,分布于外周。少数出现气胸和纵隔气肿。CT还可见小叶内间隔和小叶间隔增厚(碎石路样改变)、细支气管扩张和少量胸腔积液。病变后期部分病人有肺纤维化改变。





病原诊断早期可用鼻咽部冲洗/吸引物、血、尿、粪便等标本行病毒分离和聚合酶链反应(PCR)。平行检测进展期和恢复期双份血清 SARS 病毒特异性 IgM、IgG 抗体,抗体阳转或出现 4 倍及以上升高,有助于诊断和鉴别诊断。常用免疫荧光抗体法(IFA)和酶联免疫吸附法(ELISA)检测。

### 【诊断】

有与 SARS 病人接触或传染给他人的病史,起病急、高热、有呼吸道和全身症状,血白细胞正常或降低,有胸部影像学变化,配合 SARS 病原学检测阳性,排除其他表现类似的疾病,可以诊断。但需与其他感染性和非感染性肺部病变鉴别,尤其注意与流感鉴别。

### 【治疗】

一般性治疗和抗病毒治疗请参阅本节病毒性肺炎。重症病人可酌情使用糖皮质激素,具体剂量及疗程应根据病情而定,并应密切注意激素的不良反应和 SARS 的并发症。对出现低氧血症的病人,可使用无创机械通气,应持续使用直至病情缓解,如效果不佳或出现 ARDS,应及时进行有创机械通气治疗。注意器官功能的支持治疗,一旦出现休克或多器官功能障碍综合征,应予相应治疗。

## [附 2] 高致病性人禽流感病毒性肺炎

人禽流感性感冒是由禽甲型流感病毒某些亚型中的一些毒株引起的急性呼吸道传染病,可引起肺炎和多器官功能障碍。1997 年以来,高致病性禽流感病毒(H5N1)跨越物种屏障,引起许多人致病和死亡。近年又获得 H9N2、H7N2、H7N3、H7N9 亚型禽流感病毒感染人类的证据。WHO 警告,此病可能是对人类潜在威胁最大的疾病之一。

### 【病原体】

禽流感病毒属正黏病毒科甲型流感病毒属。可分为 16 个 HA(外膜血凝素)亚型和 9 个 NA(神经氨酸酶)亚型。感染人的禽流感病毒亚型为 H5N1、H9N2、H7N7、H7N2、H7N3 等,其中感染 H5N1 的病人病情重,病死率高,故称为高致病性禽流感病毒。近年来发现野生水禽是甲型流感病毒巨大的天然贮存库,病毒不断进化,抗原性不断改变,对环境稳定性也在增加。

禽流感病毒对乙醚、三氯甲烷(氯仿)、丙酮等有机溶剂均敏感。对热也比较敏感,65℃加热 30 分钟或煮沸(100℃)2 分钟以上可被灭活。病毒在较低温度粪便中可存活 1 周,在 4℃水中可存活 1 个月,对酸性环境有一定抵抗力。裸露的病毒在直射阳光下 40~48 小时即可灭活,如果用紫外线直接照射,可迅速破坏其活性。

人感染 H5N1 后发病的 1~16 天,都可从病人鼻咽部分离物中检出病毒。大多数病人的血清和粪便以及少数病人的脑脊液都被检出病毒 RNA,而尿标本阴性。目前尚不清楚粪便或血液是否能成为传播感染的媒介。

### 【发病机制和病理】

人感染 H5N1 迄今的证据符合禽—人传播,可能存在环境—人传播,还有少数未得到证据支持的人—人传播。虽然人类广泛暴露于感染的家禽,但 H5N1 的发病率相对较低,表明阻碍获得禽流感病毒的物种屏障是牢固的。家族成员聚集发病可能系共同暴露所致。

尸检可见高致病性人禽流感病毒性肺炎有严重肺损伤伴弥漫性肺泡损害,包括肺泡腔充满纤维蛋白性渗出物和红细胞,透明膜形成,血管充血、肺间质淋巴细胞浸润和反应性成纤维细胞增生。

### 【临床表现】

潜伏期 1~7 天,大多数在 2~4 天。主要症状为发热,体温大多持续在 39℃以上,可伴有流涕、鼻塞、咳嗽、咽痛、头痛、肌肉酸痛和全身不适。部分病人可有恶心、腹痛、腹泻、稀水样便等消化道症状。

重症病人可高热不退,病情发展迅速,几乎所有病人都有明显的肺炎表现,可出现急性肺损伤、ARDS、肺出血、胸腔积液、全血细胞减少、多脏器衰竭、休克及瑞氏(Reye)综合征等多种并发症。可继发细菌感染,发生脓毒症。



### 【实验室和其他检查】

血白细胞不高或减少,尤其是淋巴细胞减少;并有血小板减少。病毒抗原及基因检测可检测甲型流感病毒核蛋白抗原(NP)或基质蛋白(M1)、禽流感病毒H亚型抗原。还可用于RT-PCR法检测禽流感病毒亚型特异性H抗原基因。从病人呼吸道标本中(如鼻咽分泌物、口腔含漱液、气管吸出物或呼吸道上皮细胞)可分离出禽流感病毒。发病初期和恢复期双份血清禽流感病毒亚型毒株抗体滴度4倍或以上升高,有助于回顾性诊断。

胸部影像学检查可表现为肺内片状影。重症病人肺内病变进展迅速,呈大片状磨玻璃影或肺实变影,病变后期为双肺弥漫性实变影,可合并胸腔积液。

### 【治疗】

凡疑似或确诊H5N1感染的病人都要住院隔离,进行临床观察和抗病毒治疗。除了对症治疗以外,尽早口服奥司他韦,成人75mg,每天2次,连续5天,年龄超过1岁的儿童按照体重调整每日剂量,分2次口服;在治疗严重感染时,可以考虑适当加大的剂量,治疗7~10天。

## 四、肺真菌病

肺真菌病是最常见的深部真菌病。近年来由于广谱抗生素、糖皮质激素、细胞毒药物及免疫抑制剂的广泛使用,器官移植的开展,以及免疫缺陷病如艾滋病病人的增多等,肺真菌病有增多的趋势。

真菌多在土壤中生长,孢子飞扬于空气中,被吸入到肺部可引起肺真菌病(外源性)。有些真菌为寄生菌,当机体免疫力下降时可引起感染。体内其他部位真菌感染亦可经淋巴或血液到肺部,为继发性肺真菌病。

病理改变有过敏、化脓性炎症或形成慢性肉芽肿。X线影像表现无特征性,可为支气管肺炎、大叶性肺炎、单发或多发结节,乃至肿块状阴影和空洞。由于肺真菌病临床表现无特异性,诊断时必须综合考虑宿主因素、临床特征、微生物学检查和组织病理学资料,病理学诊断仍是肺真菌病的金标准。

### (一) 肺念珠菌病

肺念珠菌病(pulmonary candidiasis)又称支气管肺念珠菌病(broncho-pulmonary candidiasis),是由白念珠菌或其他念珠菌所引起的急性、亚急性或慢性下呼吸道真菌病。念珠菌有黏附黏膜组织的特性,其中白念珠菌对组织的黏附力尤强,故其致病力较其他念珠菌更强。念珠菌被吞噬后,在巨噬细胞内仍可长出芽管,穿破细胞膜并损伤巨噬细胞。念珠菌尚可产生致病性强的水溶性毒素,引起休克。近年非白念珠菌(如热带念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌等)感染有升高的趋势,可能与抗真菌药广泛应用有关。

念珠菌病临床可分为两种类型,亦是病程发展中的两个阶段。

1. 支气管炎型 表现为阵发性刺激性咳嗽,咳多量似白泡沫塑料状稀痰,偶带血丝,随病情进展,痰稠如糍糊状。憋喘、气短,尤以夜间为甚。乏力、盗汗,多无发热。X线影像仅示两肺中下野纹理增粗。

2. 肺炎型 表现为畏寒、高热,咳白色泡沫黏痰,有酵臭味,痰或呈胶冻状,有时咯血,临床酷似急性细菌性肺炎。胸部X线检查显示双下肺纹理增多,有纤维条索影,伴散在的大小不等、形状不一的结节状阴影,呈支气管肺炎表现;或融合的均匀大片浸润,自肺门向周边扩展,可形成空洞。多为双肺或多肺叶病变,但肺尖较少受累。偶可并发胸膜炎。

诊断肺念珠菌病,要求合格的痰或支气管分泌物标本2次显微镜检酵母假菌丝或菌丝阳性以及真菌培养有念珠菌生长且两次培养为同一菌种(血行播散者除外)。另外,血清1,3-β-D-葡聚糖抗原检测(G试验)连续2次阳性。但确诊仍需组织病理学的依据。

轻症病人在消除诱因后,病情常能逐渐好转,病情严重者则应及时应用抗真菌药物。氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑均有效果。氟康唑每日200mg,首剂加倍,病情重者可用400mg/d,甚或更高剂量,6~12mg/(kg·d)。两性霉素B亦可用于重症病例,0.5~1.0mg/(kg·d),但毒性反应较





大。棘白菌素类抗真菌药如卡泊芬净、米卡芬净等对念珠菌也有效。临床上应根据病人的状态和真菌药敏结果选用。

## (二) 肺曲霉病

肺曲霉病(pulmonary aspergillosis)可由多种曲霉引起,烟曲霉为主要致病原。烟曲霉常定植在上呼吸道,病人免疫力的高低对临床曲霉病的类型有明显的影响,如免疫力正常,可发生变应性支气管肺曲霉病和曲霉相关的过敏性肺炎,免疫力极度低下时,可致侵袭性肺曲霉病。曲霉属广泛存在于自然界,空气中到处有其孢子,在秋冬及阴雨季节,储藏的谷草霉变更多。吸入曲霉孢子不一定致病,如大量吸入可能引起急性气管-支气管炎或肺炎。曲霉的内毒素使组织坏死,病灶可为浸润性、实变、空洞、支气管炎或粟粒状弥漫性病变。

肺曲霉病的确诊有赖于组织培养(病变器官活检标本)及组织病理学检查,镜检可见锐角分支分隔无色素沉着的菌丝,直径约 $2\sim 4\mu\text{m}$ ;无菌组织或体液培养有曲霉属生长。如呼吸道标本(痰液、支气管肺泡灌洗液和支气管毛刷)镜检真菌成分显示为霉或培养阳性,或肺、脑、鼻窦CT或X线检查有特征性改变,病人为免疫抑制宿主,应怀疑曲霉病。免疫抑制宿主侵袭性肺曲霉病其支气管肺泡灌洗液涂片、培养和(或)抗原测定有很好的特异性和阳性预测值。用曲霉浸出液作抗原皮试,变应性病人有速发型反应,表明有IgE抗体存在;对曲霉过敏者血清IgE可明显升高。血、尿、脑脊液及肺泡灌洗液曲霉半乳甘露聚糖测定(GM试验)和PCR测定血中曲霉DNA对本病诊断亦有帮助,动态观察其变化对诊断更有价值。

临床上肺曲霉病可分五种类型:

1. 侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA) IPA是最常见的类型,肺组织破坏严重,治疗困难,病死率高。侵袭性肺曲霉病多为局限性肉芽肿或广泛化脓性肺炎,伴脓肿形成。病灶呈急性凝固性坏死,伴坏死性血管炎、血栓及霉栓,甚至累及胸膜。症状以干咳、胸痛常见,部分病人有咯血,病变广泛时出现气急和呼吸困难,甚至呼吸衰竭。X线胸片表现为以胸膜为基底的多发的楔形、结节、肿块阴影或空洞;有些病人典型的胸部CT表现早期为晕轮征(halo sign),即肺结节影(水肿或出血)周围环绕有低密度影(缺血),后期为新月体征(crescent sign)。部分病人可有中枢神经系统感染,出现中枢神经系统的症状和体征。

2. 侵袭性气管支气管曲霉病(invasive tracheobronchial aspergillosis, ITBA) ITBA病变主要局限于大气道,支气管镜检查可见气道壁假膜、溃疡、结节等。常见症状为频繁咳嗽、胸痛、发热和咯血。本病需经支气管镜确诊。

3. 慢性坏死性肺曲霉病(chronic necrotizing pulmonary aspergillosis, CNPA) CNPA亦称半侵袭性(semi-invasive)肺曲霉病,曲霉直接侵袭肺实质,是一种亚急性或非血管侵袭性病变。病人表现为肺部空洞性病变,长期呼吸道症状和血清抗曲霉属抗体阳性。未治疗病人1年生存率仅50%。

4. 曲霉肿(aspergilloma) 曲霉肿又称曲菌球,常继发于支气管囊肿、支气管扩张、肺脓肿和肺结核空洞,系曲霉在慢性肺部疾病原有的空腔内繁殖、蓄积,与纤维蛋白、黏液及细胞碎屑凝聚成曲霉肿。曲霉肿一般不侵犯组织,但可发展成侵袭性肺曲霉病。可有刺激性咳嗽,常反复咯血,甚至发生威胁生命的大咯血。因为曲霉肿和支气管多不相通,故痰量不多,痰中亦难以发现曲霉。X线胸片或CT片显示在原有的慢性空洞内有一球型影,可随体位改变而在空腔内移动。

5. 变应性支气管肺曲霉病(allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA) ABPA多由烟曲霉引起的气道高反应性疾病。对曲霉过敏者吸入大量孢子后,阻塞小支气管,引起短暂的肺不张和喘息的发作,亦可引起肺部反复游走性浸润。病人喘息、畏寒、发热、乏力、刺激性咳嗽、咳棕黄色脓痰,偶带血。痰中有大量嗜酸性粒细胞及曲霉丝,烟曲霉培养阳性。哮喘发作为其突出的临床表现,一般解痉平喘药难以奏效。外周血嗜酸性粒细胞增多,血清IgE $>1000\text{U/ml}$ ,曲霉速发型皮肤反应阳性,血清烟曲霉IgG抗体阳性,血清曲霉特异性IgE阳性。胸片或CT显示中央性支气管扩张(肺野内

侧 2/3 的支气管)和一过性肺浸润,表现为上叶一过性实变或不张,磨玻璃阴影伴马赛克征,黏液嵌塞,可发生于双侧。

侵袭性肺曲霉病、侵袭性气管支气管曲霉病和慢性坏死性肺曲霉病的治疗首选伏立康唑,首日剂量 6mg/kg,随后 4mg/kg,每 12 小时 1 次;病情好转后可转为口服,200mg 每 12 小时 1 次。疗程至少 6~12 周。以往两性霉素 B 被视为治疗真菌的金标准,由于新的抗真菌药的出现,目前已不作为首选,但其具有价廉、疗效好的优点。首次宜从小剂量开始,每日 0.1mg/kg 溶于 5% 葡萄糖溶液中缓慢避光静脉滴注,逐日增加 5~10mg,尽快尽可能给予最大耐受剂量[1~1.5mg/(kg·d)],然后维持治疗。目前对疗程、总剂量还没有统一的意见,可根据病人病情的程度、对治疗的反应、基础疾病或免疫状态个体化给予。主要不良反应为畏寒、发热、心慌、腰痛及肝肾功能损害等。但用药过程中出现中度肾功能损害并非停药的指征。两性霉素 B 脂质复合体,其肾毒性较小,主要适合已有肾功能损害或用两性霉素 B 后出现肾毒性的病人,剂量 5mg/(kg·d)。还可选用卡泊芬净和米卡芬净等棘白菌素类药物。

曲霉肿的治疗主要是预防威胁生命的大咯血,如条件许可应行手术治疗。支气管动脉栓塞可用于大咯血的治疗。支气管内和脓腔内注入抗真菌药或口服伊曲康唑可能有效。

急性 ABPA 的治疗首选糖皮质激素,开始可用泼尼松 0.5mg/(kg·d),2 周后改为隔日 1 次。慢性 ABPA 糖皮质激素剂量 7.5~10mg/d。疗程根据情况决定,一般需 3 个月或更长。抗真菌治疗可选用伊曲康唑,200mg/d,口服,疗程大于 16 周。伏立康唑和泊沙康唑也有效。可酌情使用  $\beta_2$  受体激动剂或吸入糖皮质激素。

### (三) 肺隐球菌病

肺隐球菌病(pulmonary cryptococcosis)为新型隐球菌感染引起的亚急性或慢性内脏真菌病。主要侵犯肺和中枢神经系统,但也可以侵犯骨骼、皮肤、黏膜和其他脏器。本菌感染后仅引起轻度炎症反应,多发于免疫抑制宿主,如艾滋病病人;约 20% 发生在免疫功能正常的健康人。

隐球菌中具有致病性的主要是新型隐球菌及格特变种(目前至少有 9 种),细胞多呈圆形或卵圆形,不形成菌丝和孢子,出芽生殖。新型隐球菌是一种腐物寄生性酵母菌,能在 37℃ 生长,具有荚膜。根据其荚膜抗原分为 A、B、C、D 4 个血清型。不同变种及不同血清型所致感染呈现一定的地域性差异。A、D 型和 AD 型呈全球性分布,广泛存在于土壤和鸽粪中,与免疫抑制(尤其是 AIDS)病人感染有关,而格特变种(B、C 血清型)和上海变种(B 型)则见于热带和亚热带地区。我国以 A 型居多,未见 C 型。本菌可以从土壤、鸽粪和水果中分离到,也可从健康人的皮肤、黏膜和粪便中分离出来。环境中的病原体主要通过呼吸道,也可通过皮肤或消化道进入人体引起疾病,或成为带菌者。新型隐球菌病在 HIV 感染病人的发生率近 10%,居感染性并发症的第 4 位。隐球菌病可发生于任何年龄,儿童多见,多发于 40 岁以上年龄组。新型隐球菌不产生毒素,感染不引起组织破坏、出血、梗死或坏死,也不引起纤维化和钙化。病原菌对组织的直接作用是由于酵母细胞增加占据空间和压迫所致。

肺部隐球菌感染时起病多隐匿,可有发热、咳嗽、咳少量白痰或并有气短、胸痛、痰血、体重降低、盗汗等,亦可无症状。胸片常见肺局限性小斑片影,多误诊为肺结核或非典型病原体肺炎。病人可在未用抗真菌药物治疗时肺病变即自行吸收,但有部分病人可缓慢发展或形成播散:缓慢发展者则渐形成慢性炎症和肉芽肿,在胸片上显示结节或块影,此时易误诊为肺癌;形成播散者则发生肺外感染,尚可见少数病例在肺感染已有吸收或吸收后才出现脑膜炎或其他部位的肺外感染。免疫功能受抑制的肺感染病人,其胸片呈双肺多发实质性斑片状或弥漫性间质浸润,或呈结节、斑块影,可累及胸膜而发生渗液、气胸,或伴有肺门淋巴结肿大。痰培养有隐球菌生长对肺隐球菌病的诊断很有帮助,但不足以确诊,因为它可以作为呼吸道定植菌,不一定引起发病。确诊需从下呼吸道或肺组织直接采样培养。脑脊液可墨汁染色直接镜检,若见到外圈透光的圆形厚壁菌体即可确定新型隐球菌。组织经六胺银染色或 Fontana-Masson 染色(FMS),能使隐球菌选择性染色。乳胶凝集试验检测隐球菌抗原对隐球菌感染具有很高的诊断价值。

治疗上可选用氟康唑、伊曲康唑或两性霉素 B。对免疫功能正常的无症状者,可临床观察随访或





口服氟康唑 200~400mg/d, 疗程 3~6 个月; 有症状的病人疗程 6~12 个月, 重症病人尤其是合并隐球菌脑膜炎者可联合两种抗真菌药物治疗, 如两性霉素 B 联合 5-氟胞嘧啶治疗。术前未经化疗而手术切除的肺隐球菌病, 建议术后口服氟康唑 200~400mg/d, 疗程 2~4 个月。

#### (四) 肺孢子菌肺炎

肺孢子菌肺炎(pneumocystis pneumonia, PCP)是机会性感染疾病。肺孢子菌(*Pneumocystis*, PC)是在哺乳动物和人的呼吸道发现的单细胞真菌属, 以往称为卡氏肺囊虫(*Pneumocystis carinii*, PC), 20 世纪 80 年代基因组序列分析结果显示其应归属于真菌。2002 年重新命名为伊氏肺孢子菌(*Pneumocystis jiroveci*)。

PC 有 3 种结构形态, 即滋养体、包囊和子孢子(囊内体)。PC 可寄生于多种动物, 如鼠、犬、猫、兔、羊、猪、马、猴等体内, 也可寄生于健康人体。它广泛分布于自然界, 如土壤、水等。PC 的不同株型存在宿主特异性, 伊氏肺孢子菌是感染人类特异的病原体, 其包囊壁薄、圆形, 大小 5~8 $\mu$ m。PCP 是免疫功能低下病人最常见、最严重的机会性感染疾病。

PCP 的感染途径为空气传播和体内潜伏状态肺孢子菌的激活。在肺内繁殖并逐渐充满整个肺泡腔, 并引起肺泡上皮细胞空泡化, 脱落。肺间质充血水肿、肺泡间隔增宽。间质中淋巴细胞、巨噬细胞和浆细胞浸润, 亦可见中性粒细胞和嗜酸性粒细胞。

PCP 潜伏期一般为 2 周, 而艾滋病病人潜伏期约 4 周。发病无性别和季节差异。在不同个体及疾病的不同病程, PCP 临床表现差异甚大。

1. 流行型或经典型 主要见于早产儿、营养不良儿, 年龄多在 2~6 个月, 可在育婴机构内流行。起病常隐匿, 进展缓慢。初期大多有拒睡、食欲下降、腹泻、低热, 体重减轻, 逐渐出现干咳、气急, 并进行性加重, 发生呼吸困难、鼻翼扇动和发绀。有时可发生脾大。病程一般持续 3~8 周, 如不及时治疗, 可死于呼吸衰竭, 病死率为 20%~50%。

2. 散发型或现代型 多见于免疫缺陷者, 偶见于健康者。化疗或器官移植病人并发 PCP 时病情进展迅速, 而艾滋病病人并发 PCP 时的进展较缓慢。初期表现有食欲缺乏、体重减轻。继而出现干咳、发热、发绀、呼吸困难, 很快发生呼吸窘迫, 未及时发现和治疗的病人其病死率高达 70%~100%。

PCP 病人常表现症状和体征分离现象, 即症状虽重, 体征常缺如。少数病人可有数次复发, 尤其在艾滋病病人中更为常见。

外周血白细胞计数升高, 部分病人减少, 嗜酸性粒细胞增加, 淋巴细胞绝对值减少。动脉血气示低氧血症和呼吸性碱中毒。乳酸脱氢酶明显升高。肺功能潮气量、肺总量和弥散量降低。

胸部 X 线检查早期典型改变为弥漫性肺泡和间质浸润性阴影, 表现为双侧肺门周围弥漫性渗出, 呈网状和小结节状影, 然后迅速进展成双侧肺门的蝶状影, 呈肺实变, 可见支气管充气征。

病原学检查可用痰或诱导痰标本, 经支气管镜刷检、肺活检和肺泡灌洗, 经皮肺穿刺和开胸肺活检等标本染色观察包囊壁、子孢子。

除了对症治疗和基础病治疗之外, 主要是病原治疗。首选复方磺胺甲噁唑(TMP-SMZ), TMP 15~20mg/(kg·d)或 SMZ 75~100mg/(kg·d), 分 3~4 次口服或静脉滴注, 疗程 2~3 周; 如对 TMP-SMZ 耐药或不耐受, 也可选用氨苯砜、克林霉素+伯氨喹、甲氧苄啶+氨苯砜、阿托伐醌等。棘白菌素类抗真菌药如卡泊芬净等对 PCP 也有良好的疗效。此外, 糖皮质激素可抑制 PCP 的炎症反应, 降低病死率, 对于  $\text{PaO}_2 \leq 70\text{mmHg}$  者, 应尽早使用泼尼松 40mg, 每日 2 次口服, 连续 5 天, 随后 40mg/d, 连续 5 天, 然后 20mg/d 直至停用。临床对高危人群可预防性化学治疗。

### 第四节 肺 脓 肿

肺脓肿(lung abscess)是由多种病原体所引起的肺组织化脓性病变, 早期为化脓性肺炎, 继而坏死、液化, 脓肿形成。临床特征为高热、咳嗽和咳大量脓臭痰, 胸部 X 线或 CT 显示肺实质内厚壁空洞

或伴液平,如多个直径小于2cm的空洞也称为坏死性肺炎。原发性肺脓肿多见于易于误吸的无基础疾病者,继发性肺脓肿多继发于肺部新生物引起的气道堵塞或免疫抑制(如AIDS、器官移植)病人。肺脓肿多发生于壮年,男性多于女性。病原体主要是厌氧菌和兼性厌氧菌,近年来需氧菌感染比率增高。

### 【病因和发病机制】

肺脓肿的病原体与感染途径密切相关。根据感染途径,肺脓肿可分为以下几种类型:

1. 吸入性肺脓肿 病原体经口、鼻、咽腔吸入致病。正常情况下,吸入物经气道黏液-纤毛运载系统、咳嗽反射和肺巨噬细胞可迅速清除。但当有意识障碍如在麻醉、醉酒、药物过量、癫痫、脑血管意外时,或由于受寒、极度疲劳等诱因,全身免疫力与气道防御清除功能降低,吸入的病原菌可致病。此外,还可由于鼻窦炎、牙槽脓肿等脓性分泌物被吸入致病。脓肿常为单发,其部位与支气管解剖和体位有关。由于右主支气管较陡直,且管径较粗大,吸入物易进入右肺。仰卧位时,好发于上叶后段或下叶背段;坐位时好发于下叶后基底段;右侧卧位时,则好发于右上叶前段或后段。最常分离到的厌氧菌有消化链球菌属(*Peptostreptococcus*)、普雷沃菌属(*Prevotella*)、拟杆菌属(*Bacteroides*)、梭杆菌属(*Fusobacterium*)等,常为混合感染。除上述厌氧菌外,还有需氧或兼性厌氧菌存在,其中最常见需氧和兼性厌氧菌为肺炎球菌、金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌、草绿色链球菌、肺炎克雷伯杆菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、军团菌、奴卡菌等。

2. 继发性肺脓肿 某些细菌性肺炎,如金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯杆菌肺炎等可以继发肺脓肿。支气管扩张、支气管囊肿、支气管肺癌、肺结核空洞等继发感染也可导致继发性肺脓肿。支气管异物阻塞,是导致肺脓肿特别是小儿肺脓肿的重要因素。肺部邻近器官化脓性病变,如膈下脓肿、肾周围脓肿、脊柱脓肿或食管穿孔等波及肺也可引起肺脓肿。阿米巴肝脓肿好发于右肝顶部,易穿破膈肌至右肺下叶,形成阿米巴肺脓肿。

3. 血源性肺脓肿 因皮肤外伤感染、疖、痈、中耳炎或骨髓炎等所致的脓毒症,菌栓经血行播散到肺,引起小血管栓塞、炎症和坏死而形成肺脓肿。静脉吸毒者如有右心细菌性心内膜炎,三尖瓣赘生物脱落阻塞肺小血管形成肺脓肿。血源性肺脓肿常为两肺外野的多发性脓肿,致病菌以金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌及链球菌为常见。

### 【病理】

感染物阻塞细支气管,致病菌繁殖引起小血管炎性栓塞,肺组织化脓性炎症、坏死,形成肺脓肿,继而坏死组织液化破溃到支气管,脓液部分排出,形成有气液平的脓腔,空洞壁表面常见残留坏死组织。病变有向周围扩展的倾向,甚至超越叶间裂波及邻接的肺段。若脓肿靠近胸膜,可发生局限性纤维蛋白性胸膜炎,发生胸膜粘连;如为张力性脓肿,破溃到胸膜腔,则可形成脓胸、脓气胸或支气管胸膜瘘。肺脓肿可完全吸收或仅剩少量纤维瘢痕。

如急性肺脓肿治疗不彻底,或支气管引流不畅,导致大量坏死组织残留脓腔,炎症迁延3个月以上则称为慢性肺脓肿。脓腔壁成纤维细胞增生,肉芽组织使脓腔壁增厚,并可累及周围细支气管,致其变形或扩张。

### 【临床表现】

1. 症状 起病可急可慢,早期症状常为肺炎症状,即发热、盗汗、乏力、厌食、咳痰、咳黏液痰或黏液脓痰。可有严重的衰竭症状,体温可高达39~40℃。炎症波及局部胸膜可引起胸痛。病变范围较大,可出现气急。如感染局限或不严重,发热、厌食、乏力症状轻微。约1~2周后,咳嗽加剧,脓肿破溃于支气管,咳出大量脓臭痰,每日可达300~500ml,体温旋即下降。由于病原菌多为厌氧菌,故痰带腐臭味,但由厌氧菌引起的脓肿中约50%无腐臭味,所以无臭痰并不排除厌氧菌的诊断。有时痰中带血或中等量咯血。血源性肺脓肿多先有原发病灶引起的畏寒、高热等全身脓毒血症的症状。经数日至两周才出现肺部症状,如咳嗽、咳痰等。通常痰量不多,极少咯血。肺脓肿急性阶段如能及时有





效地治疗,可在数周内逐渐好转,痰量减少。如支气管引流不畅,抗菌治疗不充分,迁延3个月以上即称为慢性肺脓肿。病人可有慢性咳嗽、咳脓痰、反复咯血、不规则发热等,常呈贫血、消瘦等慢性消耗病态。

2. 体征 体征与肺脓肿的大小和部位有关。病变较小或位于肺脏的深部,可无异常体征。病变较大,脓肿周围有大量炎症,叩诊呈浊音或实音,听诊呼吸音减低,有时可闻及湿啰音,如空洞大,叩诊可出现鼓音或听诊闻及空瓮性呼吸音。血源性肺脓肿体征大多阴性。慢性肺脓肿病人呈消耗病容,面色苍白、消瘦,患侧胸廓略塌陷,叩诊浊音,呼吸音减低,可有杵状指(趾)。

### 【实验室和其他检查】

1. 生化检查 急性肺脓肿血白细胞总数达 $(20 \sim 30) \times 10^9/L$ ,中性粒细胞在90%以上,核左移明显,常有毒性颗粒。慢性病人的血白细胞可稍升高或正常,红细胞和血红蛋白减少。

2. 微生物学检查 由于痰液经过口腔时均被口腔中厌氧菌污染,故不需要进行痰厌氧菌培养。如需进行厌氧菌培养,理想的采样方法是通过气管吸引、经皮肺穿刺吸引或经鼻支气管镜防污染毛刷采样定量培养。需氧菌感染痰标本中的中性粒细胞数与痰中的优势菌有关。怀疑真菌、诺卡菌或肺孢子菌感染时,需进行痰涂片嗜银染色。所有的痰标本均应进行抗酸染色,也应进行分枝杆菌、真菌、需氧菌和军团菌培养。疑有军团菌感染者可通过直接荧光抗体检测和尿抗原检测来辅助诊断。放线菌常定植在口咽部,怀疑放线菌感染者可采用经皮针吸活检、支气管镜防污染毛刷或开胸肺活检的方法收集标本进行培养证实。血源性肺脓肿病人的血培养可发现致病菌。

3. 影像学检查 肺脓肿的X线表现根据类型、病期、支气管的引流是否通畅以及有无胸膜并发症而有所不同。吸入性肺脓肿在早期化脓性炎症阶段,其典型的X线征象为大片浓密模糊炎性浸润阴影,边缘不清,分布在一个或数个肺段,与细菌性肺炎相似。脓肿形成后,大片浓密炎性阴影中出现圆形透亮区及液平面,若支气管引流不畅时,可形成张力性空洞,胸片显示为薄壁囊性空洞。在消散期,脓腔周围炎症逐渐吸收,脓腔缩小而至消失,最后残留少许纤维条索阴影。慢性肺脓肿脓腔壁增厚,内壁不规则,周围炎症略消散,但不完全,伴纤维组织显著增生,并有程度不等的肺叶收缩,胸膜增厚。纵隔向患侧移位,健侧发生代偿性肺气肿。血源性肺脓肿在一肺或两肺边缘部有多发的散在小片状炎症阴影或边缘较整齐的球形病灶,其中可见脓腔及液平面。炎症吸收后可呈现局灶性纤维化或小气囊。并发脓胸者,患侧胸部呈大片浓密阴影;若伴发气胸则可见液平面。侧位X线检查可明确脓肿在肺脏中的部位及其范围大小,有助于作体位引流或外科治疗。胸部CT扫描多呈类圆形的厚壁脓腔,脓腔内可有液平面出现,脓腔内壁常表现为不规则状,周围有模糊炎性影。CT扫描对侵入胸壁的放线菌性肺脓肿最具有诊断价值,波浪状肋骨破坏的征象提示放线菌性脓肿。怀疑支气管肺隔离症感染导致肺脓肿,增强CT或动脉造影有助于诊断。

4. 纤维支气管镜检查 有助于明确病因和病原学诊断,并可用于治疗。如有气道内异物,可取出异物使气道引流通畅。疑为肿瘤阻塞,则可取病理标本。还可取痰液标本行需氧和厌氧菌培养。可经纤维支气管镜插入导管,尽量接近或进入脓腔,吸引脓液、冲洗支气管及注入抗生素,以提高疗效与缩短病程。

### 【诊断与鉴别诊断】

#### (一) 诊断

依据口腔手术、昏迷呕吐、异物吸入,急性发作的畏寒、高热、咳嗽和咳大量脓臭痰等病史,结合白细胞总数和中性粒细胞显著增高,肺野大片浓密炎性阴影中有脓腔及液平面的X线征象,可作出诊断。血、痰培养,包括厌氧菌培养,分离细菌,有助于作出病原诊断。有皮肤创伤感染,疖、痈等化脓性病灶,发热不退并有咳嗽、咳痰等症状,胸部X线检查示有两肺多发性小脓肿,可诊断为血源性肺脓肿。在急性肺脓肿时期未及时治疗控制感染,使肺部的炎症和坏死空洞迁延发展超过3个月时,即诊断为慢性肺脓肿。有慢性咳嗽,咯脓血痰,体质消耗,可见杵状指(趾)。X线表现主要呈空洞病变,多有液



平。内外壁界限清楚,并有较长的纤维索条通向四周。同时有肺部慢性炎症、新的播散病灶、肺部纤维化或团块状致密阴影。可并发脓胸、脓气胸。

## (二) 鉴别诊断

肺脓肿应与下列疾病相鉴别:

1. 细菌性肺炎 早期肺脓肿与细菌性肺炎在症状及X线表现上很相似。细菌性肺炎中肺炎球菌肺炎最常见,常有口唇疱疹、铁锈色痰而无大量黄脓痰。胸部X线片示肺叶或段实变或呈片状淡薄炎性病变,边缘模糊不清,但无脓腔形成。其他有化脓性倾向的葡萄球菌、肺炎杆菌肺炎等。痰或血的细菌分离可作出鉴别。

2. 空洞性肺结核 发病缓慢,病程长,常伴有结核毒性症状,如午后低热、乏力、盗汗、长期咳嗽、咯血等。胸部X线片示空洞壁较厚,其周围可见结核浸润病灶,或伴有斑点、结节状病变,空洞内一般无液平面,有时伴有同侧或对侧的结核播散病灶。痰中可找到结核杆菌。继发感染时,亦可有多量黄脓痰,应结合过去史,在治疗继发感染的同时,反复查痰可确诊。

3. 支气管肺癌 肿瘤阻塞支气管引起远端肺部阻塞性炎症,呈肺叶、段分布。癌灶坏死液化形成癌性空洞。发病较慢,常无或仅有低度毒性症状。胸部X线片示空洞常呈偏心、壁较厚、内壁凹凸不平,一般无液平面,空洞周围无炎症反应。由于癌肿经常发生转移,故常见到肺门淋巴结大。通过X线体层摄片、胸部CT扫描、痰脱落细胞检查和纤维支气管镜检查可确诊。

4. 肺大疱或肺囊肿继发感染 肺大疱或肺囊肿呈圆形、腔壁薄而光滑,常伴有液平面,周围无炎症反应。病人常无明显的毒性症状或咳嗽。若有感染前的X线片相比较,则更易鉴别。肺脓肿为含脓液的局限性空洞,由肺组织坏死引起,伴周围肺组织炎症。

5. 其他 如血管炎伴空洞坏死、肺栓塞伴梗死、真菌感染伴空洞形成、脓胸伴液平也需要注意鉴别。

## 【治疗】

1. 抗生素治疗 吸入性肺脓肿多合并厌氧菌感染,青霉素对绝大多数厌氧菌都敏感,疗效较佳,故最常用。剂量1200万~1800万U/d静脉滴注,分4~6次给药,或延长青霉素给药时间,以使其 $T>MIC\%$ 达到50%以上。脆弱拟杆菌对青霉素不敏感,而对林可霉素、克林霉素和甲硝唑敏感,故常与甲硝唑2g/d联合应用。该联合用药方案对产 $\beta$ -内酰胺酶的细菌也有效。初始治疗有效的病人,在体温消退、症状好转后可改为口服治疗,可单用或联合应用口服青霉素500mg,每日4次,甲硝唑400mg,每日3次。对青霉素耐药菌株,可采用克林霉素、第三代头孢菌素、 $\beta$ -内酰胺类/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂、氟喹诺酮类。军团菌肺脓肿可用大环内酯类或喹诺酮类抗生素,也可单用克林霉素或联合应用利福平。巴斯德菌肺脓肿首选青霉素或四环素,但需要延长治疗时间。放线菌肺脓肿青霉素静脉注射治疗的时间也要延长。诺卡菌肺脓肿首选甲氧苄啶(TMP)100mg/(kg·d)和磺胺甲噁唑(SMZ)50mg/(kg·d),免疫抑制的病人平均疗程为6个月。马红球菌肺脓肿应选用两种药物联合应用,大环内酯类加环丙沙星、庆大霉素、利福平或复方新诺明。血源性肺脓肿为脓毒血症的并发症,应按脓毒血症治疗,可选用耐 $\beta$ -内酰胺酶的青霉素或头孢菌素。MRSA感染应选用万古霉素、替考拉宁或利奈唑胺。如为阿米巴原虫感染,则用甲硝唑治疗。抗生素疗程6~8周,或直至X线胸片示脓腔和炎症消失,仅有少量的残留纤维化。

2. 脓液引流 脓液引流是提高疗效的有效措施。痰黏稠不易咳出者可用祛痰药或雾化吸入生理盐水、祛痰药或支气管舒张剂以利痰液引流。身体状况较好者可采取体位引流排痰,引流的体位应使脓肿处于最高位,每日2~3次,每次10~15分钟。有明显痰液阻塞征象,可经纤维支气管镜冲洗并吸引。靠近胸壁的肺脓肿病灶治疗效果差时可行经胸壁置管引流,局部注射抗生素治疗。

3. 手术治疗 适应证为:①肺脓肿病程超过3个月,经内科治疗脓腔不缩小,或脓腔过大(5cm



以上)估计不易闭合者;②大咯血经内科治疗无效或危及生命;③伴有支气管胸膜瘘或脓胸经抽吸、引流和冲洗疗效不佳者;④支气管阻塞限制了气道引流,如肺癌。对病情严重不能耐受手术者,可经胸壁插入导管到脓腔进行引流。

#### 【预防】

要重视口腔、上呼吸道慢性感染病灶的治疗。口腔和胸腹手术前应注意保持口腔清洁,手术中注意清除口腔和上呼吸道血块及分泌物,鼓励病人咳嗽,及时取出呼吸道异物,保持呼吸道引流通畅。昏迷病人更要注意口腔清洁。

(瞿介明)



## 第七章 肺 结 核

肺结核(pulmonary tuberculosis)在本世纪仍然是严重危害人类健康的主要传染病,是全球关注的公共卫生和社会问题,也是我国重点控制的主要疾病之一。

自 20 世纪 80 年代以来,在结核病疫情很低的发达国家或原结核病疫情较严重的发展中国家,结核病疫情均出现明显回升并呈现全球性恶化的趋势。世界卫生组织(WHO)于 1993 年宣布结核病处于“全球紧急状态”,动员和要求各国政府大力加强结核病的控制工作以遏制这次结核病危机,同时将积极推行全程督导短程化学治疗策略(directly observed treatment short-course, DOTS)作为国家结核病规划的核心内容。当前结核病疫情虽出现缓慢的下降,但由于耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)的增多,人类免疫缺陷病毒与结核分枝杆菌的双重感染(HIV/TB)和移民及流动人口中结核病难以控制,结核病仍然是危害人类健康的公共卫生问题。

### 【流行病学】

1. 全球疫情 全球有 1/3 的人(约 20 亿)曾受到结核分枝杆菌的感染。结核病的流行状况与经济水平大致相关,结核病的高流行与国民生产总值(GDP)的低水平相对应。据 WHO 估计,2015 年全球新发结核病数量约为 1040 万例,其中 120 万新发结核病例为艾滋病病毒感染者(占 11%)。约 140 万人死于结核病,还有 40 万艾滋病病毒感染者死于结核病。虽然从 2000 年到 2015 年结核病死亡数量下降了 22%,但结核病仍然是 2015 年全世界十大死因之一。印度、印度尼西亚、中国、尼日利亚、巴基斯坦和南非这六个国家占新发病例数的 60%。要在全球取得进展,这些国家的结核病预防和诊疗就必须取得重大进展。值得关注的是,2015 年据估计约新发 48 万例耐多药结核病,此外还有 10 万新符合耐多药结核病治疗条件的耐利福平结核病病人。而印度、中国和俄罗斯三国就占了 45%。

2. 我国疫情 据 2010 年我国第五次结核病流行病学抽样调查估计:结核病年发病例 100 万,发病率 78/10 万;全国现有活动性肺结核病人 499 万,患病率 459/10 万;涂阳肺结核病人 72 万,患病率 66/10 万;菌阳肺结核病人 129 万,患病率 119/10 万;结核病年死亡人数 5.4 万,死亡率 4.1/10 万;TB/HIV 双重感染病人约 2 万;每年新发 MDR-TB 约 10 万人。通过加强结核病防治工作和落实现代结核病控制措施,近十余年来我国的结核病疫情呈下降趋势,与 2000 年比较,涂阳肺结核患病率和结核病死亡率下降幅度分别达 60.9% 和 52.8%,年递降率分别达 9% 和 8.3%。由于我国原结核病疫情比较严重,各地区差异大,西部地区肺结核患病率明显高于全国平均水平。结核病防控工作任重道远,必须坚持不懈地加强结核病防控工作。

### 【结核分枝杆菌】

结核病的病原菌为结核分枝杆菌复合群,包括结核分枝杆菌、牛分枝杆菌、非洲分枝杆菌和田鼠分枝杆菌。人肺结核的致病菌 90% 以上为结核分枝杆菌。典型的结核分枝杆菌是细长、稍弯曲、两端圆形的杆菌,痰标本中的结核分枝杆菌可呈现为 T、V、Y 字形以及丝状、球状、棒状等多种形态。结核分枝杆菌抗酸染色呈红色,可抵抗盐酸酒精的脱色作用,故称抗酸杆菌。结核分枝杆菌对干燥、冷、酸、碱等抵抗力强。在干燥的环境中可存活数月或数年。在室内阴暗潮湿处,结核分枝杆菌能数月不死。结核分枝杆菌对紫外线比较敏感,太阳光直射下痰中结核分枝杆菌经 2~7 小时可被杀死,实验室或病房常用紫外线灯消毒,10W 紫外线灯距照射物 0.5~1m,照射 30 分钟具有明显杀菌作用。

结核分枝杆菌的增代时间为 14~20 小时,培养时间一般为 2~8 周。结核分枝杆菌菌体成分复杂,主要是类脂质、蛋白质和多糖类。类脂质占总量的 50%~60%,其中的蜡质约占 50%,与结核病



的组织坏死、干酪液化、空洞发生以及结核变态反应有关。菌体蛋白质以结合形式存在,是结核菌素的主要成分,诱发皮肤变态反应。多糖类与血清反应等免疫应答有关。

### 【结核病在人群中的传播】

结核病在人群中的传染源主要是结核病病人,即痰直接涂片阳性者,主要通过咳嗽、喷嚏、大笑、大声谈话等方式把含有结核分枝杆菌的微滴排到空气中而传播。飞沫传播是肺结核最重要的传播途径,经消化道和皮肤等其他途径传播现已罕见。传染性的大小除取决于病人排出结核分枝杆菌量的多少外,还与空间含结核分枝杆菌微滴的密度及通风情况、接触的密切程度和时间长短以及个体免疫力的状况有关。通风换气,减少空间微滴的密度是减少肺结核传播的有效措施。当然,减少空间微滴数量最根本的方法是治愈结核病病人。影响机体对结核分枝杆菌自然抵抗力的因素除遗传因素外,还包括生活贫困、居住拥挤、营养不良等社会因素。婴幼儿细胞免疫系统不完善,老年人、HIV 感染者、免疫抑制剂使用者、慢性疾病病人等免疫力低下,都是结核病的易感人群。

### 【结核病在人体的发生与发展】

1. 原发感染 首次吸入含结核分枝杆菌的气溶胶后,是否感染取决于结核分枝杆菌的毒力和肺泡内巨噬细胞固有的吞噬杀菌能力。结核分枝杆菌的类脂质等成分能抵抗溶酶体酶类的破坏作用,如果结核分枝杆菌能够存活下来,并在肺泡巨噬细胞内外生长繁殖,这部分肺组织即出现炎症病变,称为原发病灶。原发病灶中的结核分枝杆菌沿着肺内引流淋巴管到达肺门淋巴结,引起淋巴结肿大。原发病灶和肿大的气管支气管淋巴结合称为原发综合征。原发病灶继续扩大,可直接或经血流播散到邻近组织器官,发生结核病。

当结核分枝杆菌首次侵入人体开始繁殖时,人体通过细胞介导的免疫系统对结核分枝杆菌产生特异性免疫,使原发病灶、肺门淋巴结和播散到全身各器官的结核分枝杆菌停止繁殖,原发病灶炎症迅速吸收或留下少量钙化灶,肿大的肺门淋巴结逐渐缩小、纤维化或钙化,播散到全身各器官的结核分枝杆菌大部分被消灭,这就是原发感染最常见的良性过程。但仍然有少量结核分枝杆菌没有被消灭,长期处于休眠期,成为继发性结核病的来源之一。肺结核的发生发展过程见图 2-7-1。

2. 结核病免疫和迟发性变态反应 结核病主要的免疫保护机制是细胞免疫,体液免疫对控制结

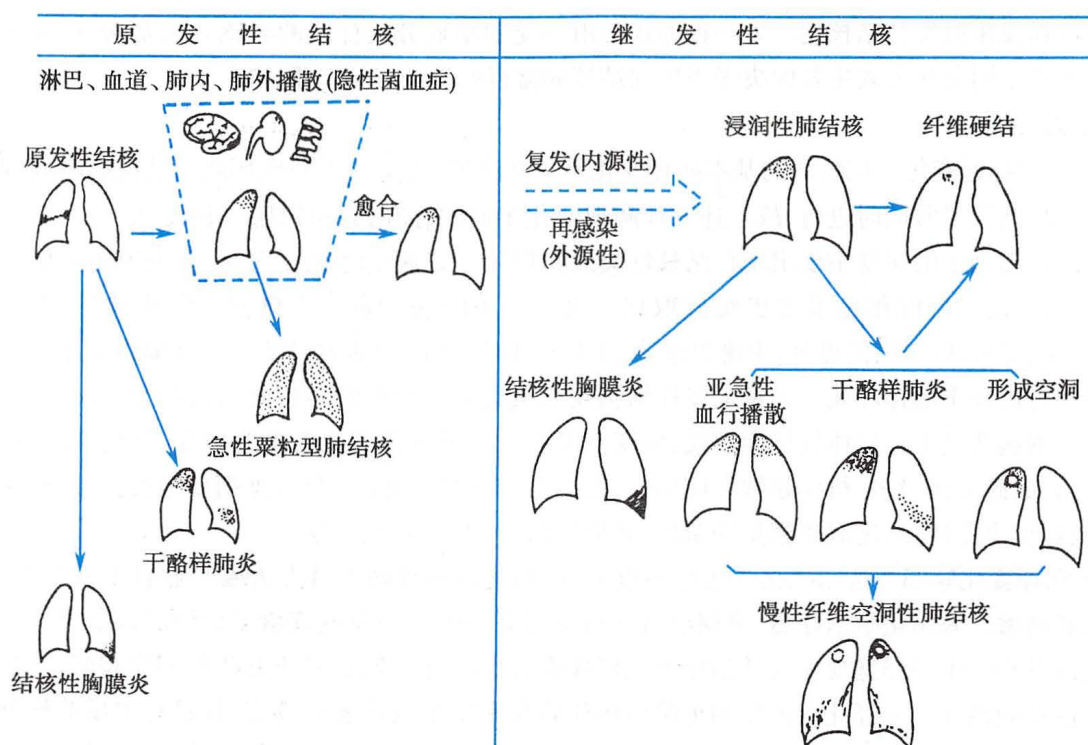


图 2-7-1 肺结核病自然过程示意图



核分枝杆菌感染的作用不重要。人体受结核分枝杆菌感染后,首先是巨噬细胞作出反应,肺泡中的巨噬细胞大量分泌白细胞介素(简称白介素)-1、白介素-6和肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 等细胞因子,使淋巴细胞和单核细胞聚集到结核分枝杆菌入侵部位,逐渐形成结核肉芽肿,限制结核分枝杆菌扩散并杀灭结核分枝杆菌。T淋巴细胞具有独特作用,其与巨噬细胞相互作用和协调,对完善免疫保护作用非常重要。T淋巴细胞有识别特异性抗原的受体,CD4<sup>+</sup>T细胞促进免疫反应,在淋巴因子作用下分化为第一类和第二类辅助性T细胞(Th1和Th2)。细胞免疫保护作用以Th1为主,Th1促进巨噬细胞的功能和免疫保护力。白介素-12可诱导Th1的免疫作用,刺激T细胞分化为Th1,增加 $\gamma$ -干扰素的分泌,激活巨噬细胞抑制或杀灭结核分枝杆菌的能力。结核病免疫保护机制十分复杂,一些确切机制尚需进一步研究。

1890年Koch观察到,将结核分枝杆菌皮下注射到未感染的豚鼠,10~14日后局部皮肤红肿、溃烂,形成深的溃疡,不愈合,最后豚鼠因结核分枝杆菌播散到全身而死亡。而对3~6周前受少量结核分枝杆菌感染和结核菌素皮肤试验阳转的动物,给予同等剂量的结核分枝杆菌皮下注射,2~3日后局部出现红肿,形成表浅溃烂,继之较快愈合,无淋巴结肿大,无播散和死亡。这种机体对结核分枝杆菌再感染和初感染所表现出不同反应的现象称为Koch现象。较快的局部红肿和表浅溃烂是由结核菌素诱导的迟发性变态反应的表现;结核分枝杆菌无播散,引流淋巴结无肿大以及溃疡较快愈合是免疫力的反映。免疫力与迟发性变态反应之间关系相当复杂,尚不十分清楚,大致认为两者既有相似的方面,又有独立的一面,变态反应不等于免疫力。

**3. 继发性结核** 继发性结核病与原发性结核病有明显的差异,继发性结核病有明显的临床症状,容易出现空洞和排菌,有传染性,所以,继发性结核病具有重要的临床和流行病学意义,是防治工作的重点。继发性肺结核的发病有两种类型,一种类型发病慢,临床症状少而轻,多发生在肺尖或锁骨下,痰涂片检查阴性,一般预后良好;另一种类型发病较快,几周前肺部检查还是正常,发现时已出现广泛的病变、空洞和播散,痰涂片检查阳性。这类病人多发生在青春期女性、营养不良、抵抗力弱的群体以及免疫功能受损的病人。

继发性结核病的发病,目前认为有两种方式:原发性结核感染时期遗留下来的潜在病灶中的结核分枝杆菌重新活动而发生的结核病,此为内源性复发;据统计约10%的结核分枝杆菌感染者,在一生的某个时期发生继发性结核病。另一种方式是由于受到结核分枝杆菌的再感染而发病,称为外源性重染。两种不同发病方式主要取决于当地的结核病流行病学特点与严重程度。

### 【病理学】

**1. 基本病理变化** 结核病的基本病理变化是炎性渗出、增生和干酪样坏死。结核病的病理过程特点是破坏与修复常同时进行,故上述三种病理变化多同时存在,也可以某一种变化为主,而且可相互转化。渗出为主的病变主要出现在结核性炎症初期阶段或病变恶化复发时,可表现为局部中性粒细胞浸润,继之由巨噬细胞及淋巴细胞取代。增生为主的病变表现为典型的结核结节,直径约为0.1mm,数个融合后肉眼能见到,由淋巴细胞、上皮样细胞、朗汉斯细胞以及成纤维细胞组成。结核结节的中间可出现干酪样坏死。大量上皮样细胞互相聚集融合形成的多核巨细胞称为朗汉斯巨细胞。增生为主的病变发生在机体抵抗力较强、病变恢复阶段。干酪样坏死为主的病变多发生在结核分枝杆菌毒力强、感染菌量多、机体超敏反应增强、抵抗力低下的情况。干酪坏死病变镜检为红染、无结构的颗粒状物,含脂质多,肉眼观察呈淡黄色,状似奶酪,故称干酪样坏死。

**2. 病理变化转归** 抗结核化学治疗问世前,结核病的病理转归特点为吸收愈合十分缓慢、多反复恶化和播散。采用化学治疗后,早期渗出性病变可完全吸收消失或仅留下少许纤维索。一些增生病变或较小的干酪样病变在化学治疗下也可吸收缩小逐渐纤维化,或纤维组织增生将病变包围,形成散在的小硬结灶。未经化学治疗的干酪样坏死病变常发生液化或形成空洞,含有大量结核分枝杆菌的液化物可经支气管播散到对侧肺或同侧肺其他部位引起新病灶。经化疗后,干酪样病变中的大量结核分枝杆菌被杀死,病变逐渐吸收缩小或形成钙化。





### 【临床表现】

肺结核的临床表现不尽相同,但有共同之处。

#### (一) 症状

1. **呼吸系统症状** 咳嗽、咳痰两周以上或痰中带血是肺结核的常见可疑症状。咳嗽较轻,干咳或少量黏液痰。有空洞形成时,痰量增多,若合并其他细菌感染,痰可呈脓性。若合并支气管结核,表现为刺激性咳嗽。约 1/3 的病人有咯血,多数病人为少量咯血,少数为大咯血。结核病灶累及胸膜时可表现胸痛,为胸膜性胸痛。随呼吸运动和咳嗽加重。呼吸困难多见于干酪样肺炎和大量胸腔积液病人。

2. **全身症状** 发热为最常见症状,多为长期午后潮热,即下午或傍晚开始升高,翌晨降至正常。部分病人有倦怠乏力、盗汗、食欲减退和体重减轻等。育龄期女性病人可以有月经不调。

#### (二) 体征

多寡不一,取决于病变性质和范围。病变范围较小时,可以没有任何体征;渗出性病变范围较大或干酪样坏死时,则可以有肺实变体征,如触觉语颤增强、叩诊浊音、听诊闻及支气管呼吸音和细湿啰音。较大的空洞性病变听诊也可以闻及支气管呼吸音。当有较大范围的纤维条索形成时,气管向患侧移位,患侧胸廓塌陷、叩诊浊音、听诊呼吸音减弱并可闻及湿啰音。结核性胸膜炎时有胸腔积液体征:气管向健侧移位,患侧胸廓望诊饱满、触觉语颤减弱、叩诊实音、听诊呼吸音消失。支气管结核可有局限性哮鸣音。

少数病人可以有类似风湿热样表现,称为结核性风湿症。多见于青少年女性。常累及四肢大关节,在受累关节附近可见结节性红斑或环形红斑,间歇出现。

### 【肺结核诊断】

#### (一) 诊断方法

##### 1. 病史和症状体征

(1) 症状体征情况:明确症状的发展过程对结核病诊断有参考意义。体征对肺结核的诊断意义有限。

(2) 诊断治疗过程:确定病人是新发现还是已发现病例。记录首次诊断情况特别是痰排菌情况、用药品种、用药量和时间、坚持规律用药情况等,这对将来确定治疗方案有重要价值。如果是复发病人,治疗史对判断耐药情况有参考意义。

(3) 肺结核接触史:主要是家庭内接触史,对邻居、同事、同宿舍者等有无肺结核病人也应了解。记录接触病人的病情、排菌情况、治疗方案和用药规律情况、接触时间、接触密切程度等。

2. **影像学诊断** 胸部 X 线检查是诊断肺结核的常规首选方法。计算机 X 线摄影(CR)和数字 X 线摄影(DR)等新技术广泛应用于临床,可增加层次感和清晰度。胸部 X 线检查可以发现早期轻微的结核病变,确定病变范围、部位、形态、密度、与周围组织的关系、病变阴影的伴随影像;判断病变性质、有无活动性、有无空洞、空洞大小和洞壁特点等。肺结核病影像特点是病变多发生在上叶的尖后段、下叶的背段和后基底段,呈多态性,即浸润、增殖、干酪、纤维钙化病变可同时存在,密度不均匀、边缘较清楚和病变变化较慢,易形成空洞和播散病灶。诊断最常用的摄影方法是正、侧位胸片,常能将心影、肺门、血管、纵隔等遮掩的病变以及中叶和舌叶的病变显示清晰。

CT 能提高分辨率,对病变细微特征进行评价,减少重叠影像,易发现隐匿的胸部和气管、支气管内病变,早期发现肺内粟粒阴影和减少微小病变的漏诊;能清晰显示各型肺结核病变特点和性质,与支气管关系,有无空洞以及进展恶化和吸收好转的变化;能准确显示纵隔淋巴结有无肿大。常用于对肺结核的诊断以及与其他胸部疾病的鉴别诊断,也可用于引导穿刺、引流和介入性治疗等。

3. **痰结核分枝杆菌检查** 是确诊肺结核病的主要方法,也是制订化疗方案和考核治疗效果的主要依据。每一个有肺结核可疑症状或肺部有异常阴影的病人都必须查痰。

(1) 痰标本的收集:肺结核病人的排菌具有间断性和不均匀性的特点,所以要多次查痰。通常初



诊病人至少要送3份痰标本,包括清晨痰、夜间痰和即时痰,复诊病人每次送两份痰标本。无痰病人可采用痰诱导技术获取痰标本。

(2) 痰涂片检查:是简单、快速、易行和可靠的方法,但欠敏感。每毫升痰中至少含5000~10000个细菌时可呈阳性结果。除常采用的齐-尼(Ziehl-Neelsen)染色法外,目前WHO推荐使用LED荧光显微镜检测抗酸杆菌,具有省时、方便的优点,适用于痰检数量较大的实验室。痰涂片检查阳性只能说明痰中含有抗酸杆菌,不能区分是结核分枝杆菌还是非结核性分枝杆菌,由于非结核性分枝杆菌致病的机会非常少,故痰中检出抗酸杆菌对诊断肺结核有极重要的意义。

(3) 培养法:结核分枝杆菌培养为痰结核分枝杆菌检查提供准确、可靠的结果,灵敏度高于涂片法,常作为结核病诊断的“金标准”。同时也为药物敏感性测定和菌种鉴定提供菌株。沿用的改良罗氏法(Lowenstein-Jensen)结核分枝杆菌培养费时较长,一般为2~8周。近期采用液体培养基和测定细菌代谢产物的BACTEC-TB 960法,10日可获得结果并提高10%分离率。

(4) 药物敏感性测定:主要是初治失败、复发以及其他复治病人应进行药物敏感性测定,为临床耐药病例的诊断、制订合理的化疗方案以及流行病学监测提供依据。WHO把比例法作为药物敏感性测定的“金标准”。由于采用BACTEC-TB 960法以及显微镜观察药物敏感法和噬菌体生物扩增法等新技术,使药物敏感性测定时间明显缩短,准确性提高。

(5) 其他检测技术:如PCR、核酸探针检测特异性DNA片段、色谱技术检测结核硬脂酸和分枝菌酸等菌体特异成分以及采用免疫学方法检测特异性抗原和抗体、基因芯片法等,使结核病快速诊断取得一些进展,但这些方法仍在研究阶段,尚需改进和完善。

4. 纤维支气管镜检查 纤维支气管镜检查常应用于支气管结核和淋巴结支气管瘘的诊断,支气管结核表现为黏膜充血、溃疡、糜烂、组织增生、形成瘢痕和支气管狭窄,可以在病灶部位钳取活体组织进行病理学检查和结核分枝杆菌培养。对于肺内结核病灶,可以采集分泌物或冲洗液标本做病原体检查,也可以经支气管肺活检获取标本检查。

5. 结核菌素试验 结核菌素试验广泛应用于检出结核分枝杆菌的感染,而非检出结核病。结核菌素试验对儿童、少年和青年的结核病诊断有参考意义。由于许多国家和地区广泛推行卡介苗接种,结核菌素试验阳性不能区分是结核分枝杆菌的自然感染还是卡介苗接种的免疫反应。因此,在卡介苗普遍接种的地区,结核菌素试验使结核分枝杆菌感染的检出受到很大限制。目前WHO推荐使用的结核菌素为纯蛋白衍化物(purified protein derivative, PPD)和PPD-RT23。

结核分枝杆菌感染后需4~8周才能建立充分的变态反应,在此之前,结核菌素试验可呈阴性;营养不良、HIV感染、麻疹、水痘、癌症、严重的细菌感染包括重症结核病如粟粒型结核和结核性脑膜炎等,结核菌素试验结果则多为阴性或弱阳性。

6.  $\gamma$ -干扰素释放试验(interferon-gamma release assays, IGRAs) 通过特异性抗原ES-AT-6和GFP-10与全血细胞共同孵育,然后检测 $\gamma$ -干扰素水平或采用酶联免疫斑点试验(ELISPOT)测量计数分泌 $\gamma$ -干扰素的特异性T淋巴细胞,可以区分结核分枝杆菌自然感染与卡介苗接种和大部分非结核分枝杆菌感染,因此诊断结核感染的特异性明显高于PPD试验,但由于成本较高等原因,目前多用于研究评价工作,尚未广泛推行。

## (二) 肺结核的诊断程序

1. 可疑症状病人的筛选 约86%活动性肺结核病人和95%痰涂片阳性肺结核病人有可疑症状。主要可疑症状为:咳嗽、咳痰持续2周以上和咯血,其次是午后低热、乏力、盗汗、月经不调或闭经,有肺结核接触史或肺外结核。上述情况应考虑到肺结核病的可能性,要进行痰抗酸杆菌和胸部X线检查。

2. 是否为肺结核 凡X线检查肺部发现有异常阴影者,必须通过系统检查确定病变性质是结核性或其他性质。如一时难以确定,可经2周左右观察后复查,大部分炎症病变会有所变化,肺结核则变化不大。





3. 有无活动性 如果诊断为肺结核,应进一步明确有无活动性,因为结核活动性病变必须给予治疗。活动性病变在胸片上通常表现为边缘模糊不清的斑片状阴影,可有中心溶解或空洞,或出现播散病灶。胸片表现为钙化、硬结或纤维化,痰检查不排菌,无任何症状,为无活动性肺结核。

4. 是否排菌 确定活动性后还要明确是否排菌,是确定传染源的唯一方法。

5. 是否耐药 通过药物敏感性试验确定是否耐药。

6. 明确初、复治 病史询问明确初、复治病人,两者治疗方案迥然不同。

肺结核病人发现诊断流程见图 2-7-2。

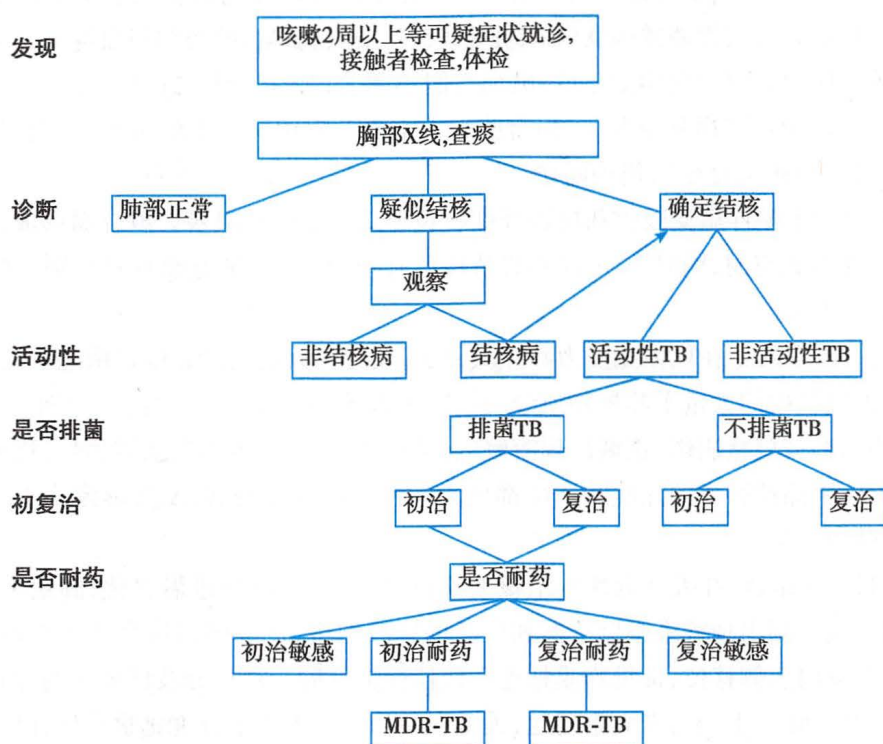


图 2-7-2 肺结核病人发现诊断流程

### (三) 结核病分类标准

我国实施的结核病分类标准(WS196—2017)突出了对痰结核分枝杆菌检查和化疗史的描述,取消按活动性程度及转归分期的分类,使分类法更符合现代结核病控制的概念和实用性。

#### 1. 结核病分类和诊断要点

(1) 原发型肺结核:含原发综合征及胸内淋巴结结核。多见于少年儿童,无症状或症状轻微,多有结核病家庭接触史,结核菌素试验多为强阳性,X线胸片表现为哑铃型阴影,即原发病灶、引流淋巴管炎和肿大的肺门淋巴结,形成典型的原发综合征。原发病灶一般吸收较快,可不留任何痕迹。若X线胸片只有肺门淋巴结肿大,则诊断为胸内淋巴结结核。肺门淋巴结结核可呈团块状、边缘清晰和密度高的肿瘤型或边缘不清、伴有炎性浸润的炎症型。

(2) 血行播散型肺结核:含急性血行播散型肺结核(急性粟粒型肺结核)及亚急性、慢性血行播散型肺结核。急性粟粒型肺结核多见于婴幼儿和青少年,特别是营养不良、患传染病和长期应用免疫抑制剂导致抵抗力明显下降的小儿,多同时伴有原发型肺结核。成人也可发生急性粟粒型肺结核,起病急,持续高热,中毒症状严重。身体浅表淋巴结肿大,肝和脾大,有时可发现皮肤淡红色粟粒疹,可出现颈项强直等脑膜刺激征,眼底检查约1/3的病人可发现脉络膜结核结节。X线胸片和CT检查开始为肺纹理重,在症状出现两周左右可发现由肺尖至肺底呈大小、密度和分布三均匀的粟粒状结节阴影,结节直径2mm左右。亚急性、慢性血行播散型肺结核起病较缓,症状较轻,X线胸片呈双上、中肺野为主的大小不等、密度不同和分布不均的粟粒状或结节状阴影,新鲜渗出与陈旧硬结和钙化病灶共存。

(3) 继发型肺结核:继发型肺结核含浸润性肺结核、纤维空洞性肺结核和干酪样肺炎等。临床特点如下:

1) 浸润性肺结核:浸润渗出性结核病变和纤维干酪增殖病变多发生在肺尖和锁骨下,影像学检查表现为小片状或斑点状阴影,可融合和形成空洞。渗出性病变易吸收,而纤维干酪增殖病变吸收很慢,可长期无改变。

2) 空洞性肺结核:空洞形态不一,多由干酪渗出病变溶解形成洞壁不明显的、多个空腔的虫蚀样空洞;伴有周围浸润病变的新鲜的薄壁空洞,当引流支气管壁出现炎症半堵塞时,因活瓣形成,而出现壁薄的、可迅速扩大和缩小的张力性空洞以及肺结核球干酪样坏死物质排出后形成的干酪溶解性空洞。空洞性肺结核多有支气管播散病变,临床症状较多,发热、咳嗽、咳痰和咯血等。空洞性肺结核病人痰中经常排菌。应用有效的化学治疗后,出现空洞不闭合,但长期多次查痰阴性,空洞壁由纤维组织或上皮细胞覆盖,诊断为“净化空洞”。但有些病人空洞还残留一些干酪组织,长期多次查痰阴性,临床上诊断为“开放菌阴综合征”,仍须随访。

3) 结核球:多由干酪样病变吸收和周边纤维膜包裹或干酪空洞阻塞性愈合而形成。结核球内有钙化灶或液化坏死形成空洞,同时 80% 以上的结核球有卫星灶,可作为诊断和鉴别诊断的参考。直径 2~4cm,多小于 3cm。

4) 干酪性肺炎:多发生在机体免疫力和体质衰弱,又受到大量结核分枝杆菌感染的病人,或有淋巴结支气管瘘,淋巴结中的大量干酪样物质经支气管进入肺内而发生。大叶性干酪性肺炎 X 线影像呈大叶性密度均匀磨玻璃状阴影,逐渐出现溶解区,呈虫蚀样空洞,可出现播散病灶,痰中能查出结核分枝杆菌。小叶性干酪性肺炎的症状和体征都比大叶性干酪性肺炎轻,X 线影像呈小叶斑片播散病灶,多发生在双肺中下部。

5) 纤维空洞性肺结核:纤维空洞性肺结核的特点是病程长,反复进展恶化,肺组织破坏重,肺功能严重受损,双侧或单侧出现纤维厚壁空洞和广泛的纤维增生,造成肺门抬高和肺纹理呈垂柳样,患侧肺组织收缩,纵隔向患侧移位,常见胸膜粘连和代偿性肺气肿。结核分枝杆菌长期检查阳性且常耐药。在结核病控制和临床上均为老大难问题,关键在最初治疗中给予合理化学治疗,以预防纤维空洞性肺结核的发生。

(4) 结核性胸膜炎:含结核性干性胸膜炎、结核性渗出性胸膜炎、结核性脓胸(见本篇第十二章)。

(5) 其他肺外结核:按部位和脏器命名,如骨关节结核、肾结核、肠结核等。

(6) 菌阴肺结核:菌阴肺结核为三次痰涂片及一次培养均阴性的肺结核,其诊断标准为:①典型肺结核临床症状和胸部 X 线表现;②抗结核治疗有效;③临床可排除其他非结核性肺部疾病;④ PPD (5IU) 强阳性,血清抗结核抗体阳性;⑤痰结核菌 PCR 和探针检测呈阳性;⑥肺外组织病理证实结核病变;⑦支气管肺泡灌洗(BAL)液中检出抗酸分枝杆菌;⑧支气管或肺部组织病理证实结核病变。具备①~⑥中 3 项或⑦~⑧中任何 1 项可确诊。

2. 痰菌检查记录格式 以涂(+)、涂(-)、培(+)、培(-)表示。当病人无痰或未查痰时,则注明(无痰)或(未查)。

### 3. 治疗状况记录

(1) 初治:有下列情况之一者谓初治:①尚未开始抗结核治疗的病人;②正进行标准化疗方案用药而未满疗程的病人;③不规则化疗未满 1 个月的病人。

(2) 复治:有下列情况之一者为复治:①初治失败的病人;②规则用药满疗程后痰菌又复阳的病人;③不规则化疗超过 1 个月的病人;④慢性排菌病人。

### (四) 肺结核的记录方式

按结核病分类、病变部位、范围、痰菌情况、化疗史程序书写。如:原发型肺结核右中涂(-),初治。继发型肺结核双上涂(+),复治。血行播散型肺结核可注明(急性)或(慢性);继发型肺结核可注明(浸润性)、(纤维空洞性)等。并发症(如自发性气胸、肺不张等)、并存病(如硅沉着病、糖尿病





等)、手术(如肺切除术后、胸廓成形术后等)可在化疗史后按并发症、并存病、手术等顺序书写。

### 【鉴别诊断】

1. 肺炎 主要与继发型肺结核鉴别。各种肺炎因病原体不同而临床特点各异,但大都起病急,伴有发热,咳嗽、咳痰明显,血白细胞和中性粒细胞增高。胸片表现密度较淡且较均匀的片状或斑片状阴影,抗菌治疗后体温迅速下降,1~2周左右阴影有明显吸收。

2. 慢性阻塞性肺疾病 多表现为慢性咳嗽、咳痰,少有咯血。冬季多发,急性加重期可以有发热。肺功能检查为阻塞性通气功能障碍。胸部影像学检查有助于鉴别诊断。

3. 支气管扩张 慢性反复咳嗽、咳痰,多有大量脓痰,常反复咯血。轻者X线胸片无异常或仅见肺纹理增粗,典型者可见卷发样改变,CT特别是高分辨CT能发现支气管腔扩大,可确诊。

4. 肺癌 肺癌多有长期吸烟史,表现为刺激性咳嗽,痰中带血,胸痛和消瘦等症状。胸部X线或CT表现肺癌肿块常呈分叶状,有毛刺、切迹。癌组织坏死液化后,可以形成偏心厚壁空洞。多次痰脱落细胞和结核分枝杆菌检查及病灶活体组织检查是鉴别的重要方法。

5. 肺脓肿 多有高热,咳大量脓臭痰。胸片表现为带有液平面的空洞伴周围浓密的炎性阴影。血白细胞和中性粒细胞增高。

6. 纵隔和肺门疾病 原发型肺结核应与纵隔和肺门疾病相鉴别。小儿胸腺在婴幼儿时期多见,胸内甲状腺多发生于右上纵隔,淋巴系统肿瘤多位于中纵隔,多见于青年人,症状多,结核菌素试验可呈阴性或弱阳性。皮样囊肿和畸胎瘤多呈边缘清晰的囊状阴影,多发生于前纵隔。

7. 其他疾病 肺结核常有不同类型的发热,需与伤寒、败血症、白血病等发热性疾病鉴别。伤寒有高热、白细胞计数减少及肝脾大等临床表现,易与急性血行播散型肺结核混淆。但伤寒常呈稽留热,有相对缓脉,皮肤玫瑰疹,血、尿、便的培养检查和肥达试验可以确诊。败血症起病急,寒战及弛张热型,白细胞及中性粒细胞增多,常有近期感染史,血培养可发现致病菌。急性血行播散型肺结核有发热、肝脾大,偶见类白血病反应或单核细胞异常增多,需与白血病鉴别。后者多有明显出血倾向,骨髓涂片及动态X线胸片随访有助于诊断。

### 【结核病的化学治疗】

#### (一) 化学治疗的原则

肺结核化学治疗的原则是早期、规律、全程、适量、联合。整个治疗方案分强化和巩固两个阶段。

#### (二) 化学治疗的主要作用

1. 杀菌作用 迅速地杀死病灶中大量繁殖的结核分枝杆菌,使病人由传染性转为非传染性,减轻组织破坏,缩短治疗时间,可早日恢复工作,临床上表现为痰菌迅速阴转。

2. 防止耐药菌产生 防止获得性耐药变异菌的出现是保证治疗成功的重要措施,耐药变异菌的发生不仅会造成治疗失败和复发,而且会造成耐药菌的传播。

3. 灭菌 彻底杀灭结核病变中半静止或代谢缓慢的结核分枝杆菌是化学治疗的最终目的,使完成规定疗程治疗后无复发或复发率很低。

#### (三) 化学治疗的生物学机制

1. 药物对不同代谢状态和不同部位的结核分枝杆菌群的作用 结核分枝杆菌根据其代谢状态分为A、B、C、D 4个菌群。A菌群:快速繁殖,大量的A菌群多位于巨噬细胞外和肺空洞干酪液化部分,占结核分枝杆菌群的绝大部分。由于细菌数量大,易产生耐药变异菌。B菌群:处于半静止状态,多位于巨噬细胞内酸性环境和空洞壁坏死组织中。C菌群:处于半静止状态,可有突然间歇性短暂的生长繁殖,许多生物学特点尚不十分清楚。D菌群:处于休眠状态,不繁殖,数量很少。抗结核药物对不同菌群的作用各异。抗结核药物对A菌群作用强弱依次为异烟肼>链霉素>利福平>乙胺丁醇;对B菌群依次为吡嗪酰胺>利福平>异烟肼;对C菌群依次为利福平>异烟肼。随着药物治疗作用的发挥和病变变化,各菌群之间也互相变化。通常大多数抗结核药物可以作用于A菌群,异烟肼和利福平具有早期杀菌作用,即在治疗的48小时内迅速杀菌,使菌群数量明显减少,传染性减少或消失,痰菌



阴转。这显然对防止获得性耐药的产生有重要作用。B 和 C 菌群由于处于半静止状态,抗结核药物的作用相对较差,有“顽固菌”之称。杀灭 B 和 C 菌群可以防止复发。抗结核药物对 D 菌群无作用。

2. 耐药性 耐药性是基因突变引起的药物对突变菌的效力降低。治疗过程中如单用一种敏感药,菌群中大量敏感菌被杀死,但少量的自然耐药变异菌仍存活并不断繁殖,最后逐渐完全替代敏感菌而成为优势菌群。结核病变中结核菌群数量愈大,则存在的自然耐药变异菌也愈多。现代化学治疗多采用联合用药,通过交叉杀菌作用防止耐药性产生。联合用药后中断治疗或不规律用药仍可产生耐药性。其产生机制是各种药物开始早期杀菌作用速度的差异,某些菌群只有一种药物起灭菌作用,而在菌群再生长期间和菌群延缓生长期药物抑菌浓度存在差异所造成的结果。因此,强调在联合用药的条件下也不能中断治疗,短程疗法最好应用全程督导化疗。

3. 间歇化学治疗 间歇化学治疗的主要理论基础是结核分枝杆菌的延缓生长期。结核分枝杆菌接触不同的抗结核药物后产生不同时间的延缓生长期。如接触异烟肼和利福平 24 小时后分别可有 6~9 日和 2~3 日的延缓生长期。药物使结核分枝杆菌产生延缓生长期,就有间歇用药的可能性,而氨基糖苷没有延缓生长期,就不适于间歇应用。

4. 顿服 抗结核药物血中高峰浓度的杀菌作用要优于经常性维持较低药物浓度水平的情况。每日剂量一次顿服要比一日 2 次或 3 次分服所产生的高峰血药浓度高 3 倍左右。临床研究已经证实顿服的效果优于分次口服。

#### (四) 常用抗结核病药物

1. 异烟肼 (isoniazid, INH, H) 异烟肼是单一抗结核药物中杀菌力特别是早期杀菌力最强者。INH 对巨噬细胞内外的结核分枝杆菌均具有杀菌作用。最低抑菌浓度为  $0.025 \sim 0.05 \mu\text{g/ml}$ 。口服后迅速吸收,血中药物浓度可达最低抑菌浓度的 20~100 余倍。脑脊液中药物浓度也很高。用药后经乙酰化而灭活,乙酰化的速度决定于遗传因素。成人剂量每日 300mg,顿服;儿童为每日  $5 \sim 10 \text{mg/kg}$ ,最大剂量每日不超过 300mg。结核性脑膜炎和血行播散型肺结核的用药剂量可加大,儿童  $20 \sim 30 \text{mg/kg}$ ,成人  $10 \sim 20 \text{mg/kg}$ 。偶可发生药物性肝炎,肝功能异常者慎用,需注意观察。如果发生周围神经炎可服用维生素  $B_6$ (吡哆醇)。

2. 利福平 (rifampicin, RFP, R) 最低抑菌浓度为  $0.06 \sim 0.25 \mu\text{g/ml}$ ,对巨噬细胞内外的结核分枝杆菌均有快速杀菌作用,特别是对 C 菌群有独特的杀菌作用。INH 与 RFP 联用可显著缩短疗程。口服 1~2 小时后达血药峰浓度,半衰期为 3~8 小时,有效血药浓度可持续 6~12 小时,药量加大则持续时间更长。口服后药物集中在肝脏,主要经胆汁排泄,胆汁药物浓度可达  $200 \mu\text{g/ml}$ 。未经变化的药物可再经肠吸收,形成肠肝循环,能保持较长时间的高峰血药浓度,故推荐早晨空腹或早饭前半小时服用。利福平及其代谢物为橘红色,服后大小便、眼泪等为橘红色。成人剂量为每日  $8 \sim 10 \text{mg/kg}$ ,体重在 50kg 及以下者为 450mg,50kg 以上者为 600mg,顿服。儿童每日  $10 \sim 20 \text{mg/kg}$ 。间歇用药为 600~900mg,每周 2 次或 3 次。用药后如出现一过性转氨酶上升可继续用药,加保肝治疗观察,如出现黄疸应立即停药。流感样症状、皮肤综合征、血小板减少多在间歇疗法出现。妊娠 3 个月以内者忌用,超过 3 个月者要慎用。其他常用利福霉素类药物有利福喷丁 (rifapentine, RFT),该药血清峰浓度 ( $C_{\text{max}}$ ) 和半衰期分别为  $10 \sim 30 \mu\text{g/ml}$  和 12~15 小时。RFT 的最低抑菌浓度为  $0.015 \sim 0.06 \mu\text{g/ml}$ ,比 RFP 低很多。上述特点说明 RFT 适于间歇使用。使用剂量为 450~600mg,每周 2 次。RFT 与 RFP 之间完全交叉耐药。

3. 吡嗪酰胺 (pyrazinamide, PZA, Z) 吡嗪酰胺具有独特的杀菌作用,主要是杀灭巨噬细胞内酸性环境中的 B 菌群。在 6 个月标准短程化疗中,PZA 与 INH 和 RFP 联合用药是三个不可缺少的重要药物。对于新发现初治涂阳病人,PZA 仅在头两个月使用,因为使用 2 个月的效果与使用 4 个月和 6 个月的效果相似。成人用药为  $1.5 \text{g/d}$ ,每周 3 次用药为  $1.5 \sim 2.0 \text{g/d}$ ,儿童每日为  $30 \sim 40 \text{mg/kg}$ 。常见不良反应为高尿酸血症、肝损害、食欲缺乏、关节痛和恶心。

4. 乙胺丁醇 (ethambutol, EMB, E) 乙胺丁醇对结核分枝杆菌的最低抑菌浓度为  $0.95 \sim$





7.5 $\mu$ g/ml,口服易吸收,成人剂量为0.75~1.0g/d,每周3次用药为1.0~1.25g/d。不良反应为视神经炎,应在治疗前测定视力与视野,治疗中密切观察,提醒病人发现视力异常应及时就医。鉴于儿童无症状判断能力,故不用。

5. 链霉素(streptomycin, SM, S) 链霉素对巨噬细胞外碱性环境中的结核分枝杆菌有杀菌作用。肌肉注射,每日量为0.75g,每周5次;间歇用药每次为0.75~1.0g,每周2~3次。不良反应主要为耳毒性、前庭功能损害和肾毒性等,严格掌握使用剂量,儿童、老人、孕妇、听力障碍和肾功能不良等要慎用或不用。

6. 抗结核药品固定剂量复合制剂的应用 抗结核药品固定剂量复合制剂(fixed-dose combination, FDC)由多种抗结核药品按照一定的剂量比例合理组成,由于FDC能够有效防止病人漏服某一药品,而且每次服药片数明显减少,对提高病人治疗依从性,充分发挥联合用药的优势具有重要意义,成为预防耐药结核病发生的重要手段。目前FDC的主要使用对象为初治活动性肺结核病人。复治肺结核病人、结核性胸膜炎及其他肺外结核也可以用FDC组成治疗方案。常用抗结核药物的用法、用量及主要不良反应见表2-7-1。

表 2-7-1 常用抗结核药物成人剂量和主要不良反应

药名	缩写	每日剂量(g)	间歇疗法一日量(g)	主要不良反应
异烟肼	H, INH	0.3	0.3~0.6	周围神经炎,偶有肝功能损害
利福平	R, RFP	0.45~0.6*	0.6~0.9	肝功能损害、过敏反应
利福喷丁	RFT		0.45~0.6	肝功能损害、过敏反应
链霉素	S, SM	0.75~1.0 <sup>△</sup>	0.75~1.0	听力障碍、眩晕、肾功能损害
吡嗪酰胺	Z, PZA	1.5~2.0	2~3	肠胃不适、肝功能损害、高尿酸血症、关节痛
乙胺丁醇	E, EMB	0.75~1.0**	1.5~2.0	视神经炎
对氨基水杨酸钠	P, PAS	8~12***	10~12	胃肠不适、过敏反应、肝功能损害
乙硫异烟胺	Eto	0.5~1.0		肝、肾毒性,光敏反应
丙硫异烟胺	Pro	0.5~1.0	0.5~1.0	肠胃不适、肝功能损害
阿米卡星	Am	0.4~0.6		听力障碍、眩晕、肾功能损害
卡那霉素	K, Km	0.75~1.0	0.75~1.0	听力障碍、眩晕、肾功能损害
卷曲霉素	Cp, CPM	0.75~1.0	0.75~1.0	听力障碍、眩晕、肾功能损害
氧氟沙星	Ofx	0.6~0.8		肝、肾毒性,光敏反应
左氧氟沙星	Lfx	0.6~0.75		肝、肾毒性,光敏反应
莫西沙星	Mfx	0.4		
环丝氨酸	Cs	0.5~1.0		惊厥、焦虑
固定复合剂				
卫非特(R120, H80, Z250)	Rifater	4~5片/顿服		同H、R、Z
卫非宁(R150, H100)	Rifinah	3片/顿服		同H、R

注:\* 体重<50kg用0.45g, >50kg用0.6g; S、Z、Th用量亦按体重调节; <sup>△</sup>老年人每次用0.75g; \*\* 前2个月25mg/kg; \*\*\* 每日分2次服用(其他药物为每日1次)

### (五) 标准化学治疗方案

为充分发挥化学治疗在结核病防治工作中的作用,解决滥用抗结核药物、化疗方案不合理和混乱造成的治疗效果差、费用高、治疗期过短或过长、药物供应和资源浪费等实际问题,在全面考虑到化疗方案的疗效、不良反应、治疗费用、病人接受性和药源供应等条件下,经国内外严格对照研究证实的化





疗方案,可供选择作为标准方案。实践证实,执行标准方案符合投入效益原则。

#### 1. 初治活动性肺结核(含涂阳和涂阴)治疗方案

(1) 每日用药方案:①强化期:异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇,顿服,2个月。②巩固期:异烟肼、利福平,顿服,4个月。简写为:2HRZE/4HR。

(2) 间歇用药方案:①强化期:异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇,隔日一次或每周3次,2个月。②巩固期:异烟肼、利福平,隔日一次或每周3次,4个月。简写为:2H<sub>3</sub>R<sub>3</sub>Z<sub>3</sub>E<sub>3</sub>/4H<sub>3</sub>R<sub>3</sub>。

2. 复治涂阳肺结核治疗方案 复治涂阳肺结核病人强烈推荐进行药物敏感性试验,敏感病人按下列方案治疗,耐药者纳入耐药方案治疗。

(1) 复治涂阳敏感用药方案:①强化期:异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、链霉素和乙胺丁醇,每日一次,2个月。②巩固期:异烟肼、利福平和乙胺丁醇,每日一次,6~10个月。巩固期治疗4个月时,痰菌未阴转,可继续延长治疗期6~10个月。简写为:2HRZSE/6~10HRE。

(2) 间歇用药方案:①强化期:异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、链霉素和乙胺丁醇,隔日一次或每周3次,2个月。②巩固期:异烟肼、利福平和乙胺丁醇,隔日一次或每周3次,6个月。简写为:2H<sub>3</sub>R<sub>3</sub>Z<sub>3</sub>S<sub>3</sub>E<sub>3</sub>/6~10H<sub>3</sub>R<sub>3</sub>E<sub>3</sub>。

上述间歇方案为我国结核病规划所采用,但必须采用全程督导化疗管理,以保证病人不间断地规律用药。

#### (六) 耐多药肺结核

耐药结核病,特别是 MDR-TB(至少耐异烟肼和利福平)和当今出现的广泛耐多药结核病(extensive drug resistant, XDR-TB)(除耐异烟肼和利福平外,还耐二线抗结核药物)对全球结核病控制构成严峻的挑战。制订 MDR-TB 治疗方案的通则是:详细了解病人用药史,该地区常用抗结核药物和耐药流行情况;尽量做药敏试验;严格避免只选用一种新药加到原失败方案;WHO 推荐尽可能采用新一代的氟喹诺酮类药物;不使用交叉耐药的药物;治疗方案至少含4种二线的敏感药物;至少包括吡嗪酰胺、氟喹诺酮类、注射用卡那霉素或阿米卡星、乙硫或丙硫异烟肼和 PAS 或环丝氨酸;药物剂量依体重决定;加强期应为9~12个月,总治疗期为20个月或更长,以治疗效果决定。监测治疗效果最好以痰培养为准。

MDR-TB 治疗药物的选择见表 2-7-2,第1组药为一线抗结核药,依据药敏试验和用药史选择使用。第2组药为注射剂,首选为卡那霉素和阿米卡星,两者效果相似并存在百分之百的交叉耐药;如对链霉素和卡那霉素耐药,应选择卷曲霉素。链霉素尽可能不用,因其毒性大。第3组为氟喹诺酮类药物,菌株敏感按效果从高到低选择是莫西沙星、左氧氟沙星和氧氟沙星。第4组为口服抑菌二线抗结核药,首选为乙硫异烟胺/丙硫异烟胺,该药疗效确定且价廉,应用从小剂量 250mg 开始,3~5天后加大至足量。PAS 也应考虑为首选,只是价格贵些。环丝氨酸国内使用较少。第5组药物的疗效不确定,只有当1~4组药物无法制订合理方案时,方可考虑至少选用两种。

表 2-7-2 治疗 MDR-TB 结核药物分组

第1组:一线口服抗结核药物	异烟肼(H);利福平(R);乙胺丁醇(E);吡嗪酰胺(Z);利福布丁(Rfb) <sup>a</sup>
第2组:注射用抗结核药物	卡那霉素(Km);阿米卡星(Am);卷曲霉素(Cm);链霉素(S)
第3组:氟喹诺酮类药物	莫西沙星(Mfx);左氧氟沙星(Lfx);氧氟沙星(Ofx)
第4组:口服抑菌二线抗结核药物	乙硫异烟胺(Eto);丙硫异烟胺(Pto);环丝氨酸(Cs);特立齐酮(Trd);对氨基水杨酸(PAS)
第5组:疗效不确切的抗结核药物 (未被 WHO 推荐为 MDR-TB 治疗 常规药物)	氟法齐明(Cfz);利奈唑胺(Lzd);贝达喹啉(Bdq);迪拉马尼(Dlm);阿莫西林/克拉维酸(Amx/Clv);氨硫脲(Th);克拉霉素(Clr);高剂量异烟肼(H) <sup>b</sup>

注:<sup>a</sup> WHO 未把此药包含在基本药物中,但许多地方常规用于蛋白酶抑制的病人;

<sup>b</sup> 高剂量异烟肼(H)为 16~20mg/kg





如何设计 MDR-TB 治疗方案:

例 1. 病人在采用初治涂阳方案治愈后两年复发,药物敏感试验发现对 H-R-S 耐药。

答案:8Z-Am(Cm)-Lfx-Pto-PAS(Cs,E)/12Z-Lfx-Pto-PAS(Cs,E)

例 2. 病人对 H-R-S-E-Km 耐药,对 Cm-Ofx-Pto-Cs-PAS 敏感。

答案:8Z-Cm-Lfx-Pto-PAS(Cs)/12Z-Lfx-Pto-PAS(Cs)

预防耐药结核发生的最佳策略是加强实施 DOTS 策略,使初治涂阳病人在良好管理下达到高治愈率。另一方面,加强对 MDR-TB 的及时发现并给予合理治疗以阻止其传播。

### 【其他治疗】

1. 对症治疗 肺结核的一般症状在合理化疗下很快减轻或消失,无需特殊处理。咯血是肺结核的常见症状,一般少量咯血,多以安慰病人、消除紧张、卧床休息为主,可用氨基己酸、氨甲苯酸(止血芳酸)、酚磺乙胺(止血敏)、卡巴克洛(安络血)等药物止血。大咯血时先用垂体后叶素 5~10U 加入 25% 葡萄糖液 40ml 中缓慢静脉注射,一般为 15~20 分钟,然后将垂体后叶素加入 5% 葡萄糖液按 0.1U/(kg·h)速度静脉滴注。垂体后叶素收缩小动脉,使肺循环血量减少而达到较好止血效果。高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心力衰竭病人和孕妇禁用。对支气管动脉破坏造成的大咯血可采用支气管动脉栓塞法。

2. 糖皮质激素 糖皮质激素治疗结核病的应用主要是利用其抗炎、抗毒作用。仅用于结核毒性症状严重者。必须确保在有效抗结核药物治疗的情况下使用。使用剂量依病情而定,一般用泼尼松口服每日 20mg,顿服,1~2 周,以后每周递减 5mg,用药时间为 4~8 周。

3. 肺结核外科手术治疗 当前肺结核外科手术治疗主要的适应证是经合理化学治疗后无效、多重耐药的厚壁空洞、大块干酪灶、结核性脓胸、支气管胸膜瘘和大咯血保守治疗无效者。

### 【肺结核与相关疾病】

1. HIV/AIDS 结核病是 HIV/AIDS 最常见的机会感染性疾病,HIV/AIDS 加速了潜伏结核的发展和感染,是增加结核病发病最危险的因素,两者互相产生不利影响,使机体自卫防御能力丧失,病情迅速发展,死亡率极高。

在 HIV/AIDS 死亡病例中,至少有 1/3 病例是由 HIV 与结核分枝杆菌双重感染所致。HIV 与结核分枝杆菌双重感染病例的临床表现是症状和体征多,如体重减轻、长期发热和持续性咳嗽等,全身淋巴结肿大,可有触痛,肺部 X 线影像经常出现肿大的肺门纵隔淋巴结团块,下叶病变多见,胸膜和心包有渗出等,结核菌素试验常为阴性,应多次查痰。治疗过程中常出现药物不良反应。HIV/AIDS 易产生 MDR-TB 和 XDR-TB。

2. 肝炎 异烟肼、利福平和吡嗪酰胺均有潜在的肝毒性作用,用药前和用药过程中应定期监测肝功能。严重肝损害的发生率为 1%,但约 20% 病人可出现无症状的轻度转氨酶升高,无需停药,但应注意观察,绝大多数的转氨酶可恢复正常。如有食欲缺乏、黄疸或肝大应立即停药,直至肝功能恢复正常。在传染性肝炎流行区,确定肝炎的原因比较困难。如肝炎严重,肺结核又必须治疗,可考虑使用 2SHE/10HE 方案。

3. 糖尿病 糖尿病合并肺结核有逐年增高趋势。两病互相影响,糖尿病对肺结核治疗的不利影响比较显著,肺结核的治疗必须在控制糖尿病的基础上才能奏效。肺结核合并糖尿病的化疗原则与单纯肺结核相同,只是治疗期可适当延长。

4. 硅沉着病 硅沉着病病人是并发肺结核的高危人群。Ⅲ期硅沉着病病人合并肺结核的比例可高达 50% 以上。硅沉着病合并结核的诊断强调多次查痰,特别是采用培养法。硅沉着病合并结核的治疗与单纯肺结核的治疗相同。

### 【结核病控制策略与措施】

1. 全程督导化学治疗 全程督导化学治疗是指肺结核病人在治疗过程中,每次用药都必须在医务人员或经培训的家庭督导员的直接监督下进行,因故未用药时必须采取补救措施以保证按医嘱规

律用药。督导化疗可以提高治疗依从性和治愈率,并减少多耐药病例的发生。

2. 病例报告和转诊 根据《中华人民共和国传染病防治法》,肺结核属于乙类传染病。各级医疗预防机构要专人负责,做到及时、准确、完整地报告肺结核疫情。同时要做好转诊工作。

3. 病例登记和管理 由于肺结核具有病程较长、易复发和具有传染性等特点,必须要长期随访,掌握病人从发病、治疗到治愈的全过程。通过对确诊肺结核病例的登记,达到掌握疫情和便于管理的目的。

4. 卡介苗接种 普遍认为卡介苗接种对预防成年人肺结核的效果很差,但对预防常发生在儿童的结核性脑膜炎和粟粒型结核有较好作用。新生儿进行卡介苗接种后,仍须注意采取与肺结核病人隔离的措施。

5. 预防性化学治疗 主要应用于受结核分枝杆菌感染易发病的高危人群,包括 HIV 感染者、涂阳肺结核病人的密切接触者、未经治疗的肺部硬结纤维病灶(无活动性)、硅沉着病、糖尿病、长期使用糖皮质激素或免疫抑制剂者、吸毒者、营养不良者、儿童青少年结核菌素试验硬结直径 $\geq 15\text{mm}$ 者等。常用异烟肼  $300\text{mg/d}$ ,顿服 6~9 个月,儿童用量为  $4\sim 8\text{mg/kg}$ ;或利福平和异烟肼,每日顿服 3 个月;或利福喷丁和异烟肼每周 3 次 3 个月。最近研究发现异烟肼和利福喷丁每周一次用药共 12 次(3 个月),效果与上述方案效果一致,但尚待更多的验证。

(瞿介明)



## 第八章 肺 癌



肺癌(lung cancer)或称原发性支气管癌(primary bronchogenic carcinoma)或原发性支气管肺癌(primary bronchogenic lung cancer),世界卫生组织(WHO)定义为起源于呼吸上皮细胞(支气管、细支气管和肺泡)的恶性肿瘤,是最常见的肺部原发性恶性肿瘤。根据组织病变,肺癌可分成小细胞癌和非小细胞癌。发病高峰在55~65岁,男性多于女性,男女比约为2.1:1。临床症状多隐匿,以咳嗽、咳痰、咯血和消瘦等为主要表现,X线影像学主要表现为肺部结节、肿块影等。由于约75%病人就诊时已是肺癌晚期,故其5年生存率低于20%。因此,要提高病人的生存率就必须重视早期诊断和规范化治疗。

### 【流行病学】

肺癌是全球癌症相关死亡最主要的原因。根据WHO公布的数据(GLOBOCAN 2012),2012年全球新发肺癌人数182.5万,占有所有癌症(不包括非黑色素瘤皮肤癌)发病人数的13.0%,肺癌死亡人数159.0万,占有所有癌症死亡人数的19.4%。过去20年间,西方国家男性肺癌发病率和死亡率有所下降,而发展中国家则持续上升;女性肺癌死亡率在世界大部分地区仍在上升。2015年我国新发肺癌人数73.3万,其中男性50.9万,女性22.4万;肺癌死亡人数61.0万,其中男性43.2万,女性17.8万。男性发病率在所有癌症中列首位,女性发病率仅次于乳腺癌列第二位,死亡率则均列首位,与以往数据相比发病率和死亡率均呈上升趋势。

### 【病因和发病机制】

肺癌的病因和发病机制迄今尚未明确,但有证据显示与下列因素有关。

#### (一) 吸烟

吸烟是引起肺癌最常见的原因,约85%肺癌病人有吸烟史,包括吸烟和已戒烟者(定义为诊断前戒烟至少12个月以上)。吸烟20~30包年(定义为每天1包,吸烟史20~30年)者罹患肺癌的危险性明显增加。与从不吸烟者相比,吸烟者发生肺癌的危险性平均高10倍,重度吸烟者可达10~25倍。已戒烟者罹患肺癌的危险性比那些持续吸烟者降低,但与从未吸烟者相比仍有9倍升高的危险,随着戒烟时间的延长,发生肺癌的危险性逐步降低。吸烟与肺癌之间存在着明确的关系,开始吸烟的年龄越小,吸烟时间越长,吸烟量越大,肺癌的发病率和死亡率越高。

环境烟草烟雾(environmental tobacco smoke, ETS)或称二手烟或被动吸烟也是肺癌的病因之一。来自ETS的危险低于主动吸烟,非吸烟者与吸烟者结婚共同生活多年后其肺癌风险增加20%~30%,且其罹患肺癌的危险性随配偶吸烟量的增多而升高。烟草已列为A级致癌物,吸烟与所有病理类型肺癌的危险性相关。

由于仅约11%的重度吸烟者罹患肺癌,基因敏感性可能在其中起一定的作用。

#### (二) 职业致癌因子

某些职业的工作环境中存在许多致癌物质。已被确认的致癌物质包括石棉、砷、双氯甲基乙醚、铬、芥子气、镍、多环芳香烃类,以及铀、镭等放射性物质衰变时产生的氡和氡气,电离辐射和微波辐射等。这些因素可使肺癌发生危险性增加3~30倍。吸烟可明显加重这些危险。由于肺癌的形成是一个漫长的过程,其潜伏期可达20年或更久,故不少病人在停止接触致癌物质很长时间后才发生肺癌。

#### (三) 空气污染

1. 室外大环境污染 城市中的工业废气、汽车尾气等都有致癌物质,如苯并芘、氧化亚砷、放射



性物质、镍、铬化合物、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{NO}$  以及不燃的脂肪族碳氢化合物等。有资料显示,城市肺癌发病率明显高于农村。

2. 室内小环境污染 室内被动吸烟,燃料燃烧和烹调过程中均可产生致癌物。室内接触煤烟或其不完全燃烧物为肺癌的危险因素,特别是对女性腺癌的影响较大。烹调时加热所释放出的油烟雾也是不可忽视的致癌因素。

#### (四) 电离辐射

电离辐射可以是职业性或非职业性的,有来自体外或因吸入放射性粉尘和气体引起的体内照射。不同射线产生的效应也不同,如在日本广岛原子弹释放的是中子和  $\alpha$  射线,长崎则仅有  $\alpha$  射线,前者患肺癌的危险性高于后者。据美国 1978 年报道,一般人群中电离辐射 49.6% 来源于自然界,44.6% 为医疗照射,其中来自 X 线诊断的占 36.7%。

#### (五) 饮食与体力活动

有研究显示,成年期水果和蔬菜的摄入量低,肺癌发生的危险性升高。血清中  $\beta$  胡萝卜素水平低的人,肺癌发生的危险性高。也有研究显示,中、高强度的体力活动使发生肺癌的风险下降 13% ~ 30%。

#### (六) 遗传和基因改变

遗传因素与肺癌的相关性受到重视。例如有早期肺癌(60 岁前)家族史的亲属罹患肺癌的危险性升高 2 倍;同样的香烟暴露水平,女性发生肺癌的危险性高于男性。肺癌可能是外因通过内因而发病的,外因可诱发细胞的恶性转化和不可逆的基因改变,包括原癌基因(proto-oncogene)的活化、抑癌基因(tumor suppressor gene)的失活、自反馈分泌环的活化和细胞凋亡的抑制。肺癌的发生是一个多阶段逐步演变的过程,涉及一系列基因改变,多种基因变化的积累才会引起细胞生长和分化的控制机制紊乱,使细胞生长失控而发生癌变。与肺癌发生关系较为密切的癌基因主要有 HER 家族、RAS 基因家族、Myc 基因家族、ALK 融合基因、Sox 基因以及 MDM2 基因等。相关的抑癌基因包括 p53、Rb、p16、nm23、PTEN 基因等。与肺癌发生、发展相关的分子发病机制还包括生长因子信号转导通路激活、肿瘤血管生成、细胞凋亡障碍和免疫逃避等。

#### (七) 其他因素

美国癌症学会将结核列为肺癌的发病因素之一,其罹患肺癌的危险性是正常人群的 10 倍,主要组织学类型为腺癌。某些慢性肺部疾病如慢性阻塞性肺疾病、结节病、特发性肺纤维化、硬皮病,病毒感染、真菌毒素(黄曲霉)等,与肺癌的发生可能也有一定关系。

### 【分类】

#### (一) 按解剖学部位分类

1. 中央型肺癌 发生在段及以上支气管的肺癌,以鳞状上皮细胞癌和小细胞肺癌较多见。
2. 周围型肺癌 发生在段支气管以下的肺癌,以腺癌较多见。

#### (二) 按组织病理学分类

肺癌的组织病理学分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌两大类,其中,非小细胞肺癌最为常见,约占肺癌总发病率的 85%。

##### 1. 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)

(1) 鳞状上皮细胞癌(简称鳞癌):目前分为角化型、非角化型和基底细胞样型鳞状上皮细胞癌。典型的鳞癌显示来源于支气管上皮的鳞状上皮细胞化生,常有细胞角化和(或)细胞间桥;非角化型鳞癌因缺乏细胞角化和(或)细胞间桥,常需免疫组化证实存在鳞状分化;基底细胞样型鳞癌,其基底细胞样癌细胞成分至少>50%。免疫组化染色癌细胞 CK5/6、p40 和 p63 阳性。

鳞癌多起源于段或亚段的支气管黏膜,并有向管腔内生长的倾向,早期常引起支气管狭窄,导致肺不张或阻塞性肺炎。癌组织易变性、坏死,形成空洞或癌性肺脓肿。常见于老年男性。一般生长较慢,转移晚,手术切除机会较多,5 年生存率较高,但对化疗和放疗敏感性不如小细胞肺癌。

(2) 腺癌:分为:①原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS),旧称细支气管肺泡癌(BAC),直径 $\leq$





3cm;②微浸润性腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA),直径 $\leq 3\text{cm}$ ,浸润间质最大直径 $\leq 5\text{mm}$ ,无脉管和胸膜侵犯;③浸润性腺癌(包括旧称的非黏液性BAC),包括贴壁样生长为主型(浸润间质最大直径 $>5\text{mm}$ )、腺泡为主型、乳头状为主型、微乳头为主型和实性癌伴黏液形成型;④浸润性腺癌变异型:包括黏液型、胶样型、胎儿型和肠型腺癌。腺癌可分为黏液型、非黏液型或黏液/非黏液混合型。免疫组化染色癌细胞表达CK7、甲状腺转录因子(TTF-1)和Napsin A。

腺癌是肺癌最常见的类型。女性多见,主要起源于支气管黏液腺,可发生于细小支气管或中央气道,临床多表现为周围型。腺癌可在气管外生长,也可循肺泡壁蔓延,常在肺边缘部形成直径2~4cm的结节或肿块。由于腺癌富含血管,局部浸润和血行转移较早,易累及胸膜引起胸腔积液。

(3) 大细胞癌:大细胞癌是一种未分化的非小细胞癌,较为少见,占肺癌的10%以下,其在细胞学和组织结构及免疫表型等方面缺乏小细胞癌、腺癌或鳞癌的特征。诊断大细胞癌只用手术切除的标本,不适用小活检和细胞学标本。免疫组化及黏液染色鳞状上皮样及腺样分化标志物阴性。大细胞癌的转移较晚,手术切除机会较大。

(4) 其他:腺鳞癌、肉瘤样癌、淋巴瘤样癌、NUT(the nuclear protein of the testis)癌、唾液腺型癌(腺样囊性癌、黏液表皮样癌)等。

2. 小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC) 肺神经内分泌肿瘤包括类癌、非典型类癌、小细胞癌和大细胞神经内分泌癌。SCLC是一种低分化的神经内分泌肿瘤,包括小细胞癌和复合性小细胞癌。小细胞癌细胞小,圆形或卵圆形,胞质少,细胞边缘不清。核呈细颗粒状或深染,核仁缺乏或不明显,核分裂常见。小细胞肺癌细胞质内含有神经内分泌颗粒,具有内分泌和化学受体功能,能分泌5-羟色胺、儿茶酚胺、组胺、激肽等物质,可引起类癌综合征(carcinoid syndrome)。癌细胞常表达神经内分泌标志物如CD56、神经细胞黏附分子、突触素和嗜铬粒蛋白。Ki-67免疫组化对区分SCLC和类癌有很大帮助,SCLC的Ki-67增殖指数通常为50%~100%。

SCLC以增殖快速和早期广泛转移为特征,初次确诊时60%~88%已有脑、肝、骨或肾上腺等转移,只有约1/3病人局限于胸内。SCLC多为中央型,典型表现为肺门肿块和肿大的纵隔淋巴结引起的咳嗽和呼吸困难。SCLC对化疗和放疗较敏感。

在所有上皮细胞来源的肺癌中,鳞癌、腺癌、大细胞癌和小细胞癌是主要类型的肺癌,约占所有肺癌的90%。

### 【临床表现】

临床表现与肿瘤大小、类型、发展阶段、所在部位、有无并发症或转移有密切关系。5%~15%的病人无症状,仅在常规体检、胸部影像学检查时发现。其余病人或多或少地表现与肺癌有关的症状与体征。

#### (一) 原发肿瘤引起的症状和体征

1. 咳嗽 为早期症状,常为无痰或少痰的刺激性干咳,当肿瘤引起支气管狭窄后可加重咳嗽。多为持续性,呈高调金属音性咳嗽或刺激性呛咳。黏液型腺癌可有大量黏液痰。伴有继发感染时,痰量增加,且呈黏液脓性。

2. 痰血或咯血 多见于中央型肺癌。肿瘤向管腔内生长者可有间歇或持续性痰中带血,如果表面糜烂严重侵蚀大血管,则可引起大咯血。

3. 气短或喘鸣 肿瘤向气管、支气管内生长引起部分气道阻塞,或转移到肺门淋巴结致使肿大的淋巴结压迫主支气管或隆突,或转移引起大量胸腔积液、心包积液、膈肌麻痹、上腔静脉阻塞,或广泛肺部侵犯时,可有呼吸困难、气短、喘息,偶尔表现为喘鸣,听诊时可发现局限或单侧哮鸣音。

4. 胸痛 可有胸部隐痛,与肿瘤的转移或直接侵犯胸壁有关。

5. 发热 肿瘤组织坏死可引起发热。多数发热的原因是由于肿瘤引起的阻塞性肺炎所致,抗生素治疗效果不佳。



6. 消瘦 为恶性肿瘤常见表现,晚期由于肿瘤毒素以及感染、疼痛所致食欲减退,可表现消瘦或恶病质。

### (二) 肿瘤局部扩展引起的症状和体征

1. 胸痛 肿瘤侵犯胸膜或胸壁时,产生不规则的钝痛或隐痛,或剧痛,在呼吸、咳嗽时加重。肋骨、脊柱受侵犯时可有压痛点。肿瘤压迫肋间神经,胸痛可累及其分布区域。

2. 声音嘶哑 肿瘤直接或转移至纵隔淋巴结后压迫喉返神经(多见左侧)使声带麻痹,导致声音嘶哑。

3. 吞咽困难 肿瘤侵犯或压迫食管,引起吞咽困难,尚可引起气管-食管瘘,导致纵隔或肺部感染。

4. 胸腔积液 肿瘤转移累及胸膜或肺淋巴回流受阻,可引起胸腔积液。

5. 心包积液 肿瘤可通过直接蔓延侵犯心包,亦可阻塞心脏的淋巴引流导致心包积液。迅速产生或者大量的心包积液可有心脏压塞症状。

6. 上腔静脉阻塞综合征 肿瘤直接侵犯纵隔,或转移的肿大淋巴结压迫上腔静脉,或腔静脉内癌栓阻塞,均可引起静脉回流受阻。表现上肢、颈面部水肿和胸壁静脉曲张。严重者皮肤呈暗紫色,眼结膜充血,视物模糊,头晕、头痛。

7. Horner 综合征 肺上沟瘤(Pancoast tumor)是肺尖部肺癌,可压迫颈交感神经,引起病侧上睑下垂、瞳孔缩小、眼球内陷,同侧额部与胸壁少汗或无汗,称为 Horner 综合征。

### (三) 肿瘤远处转移引起的症状和体征

病理解剖发现,鳞癌病人 50% 以上有胸外转移,腺癌和大细胞癌病人为 80%,小细胞癌病人则为 95% 以上。约 1/3 有症状的病人是胸腔外转移引起的。肺癌可转移至任何器官系统,累及部位出现相应的症状和体征。

1. 中枢神经系统转移 脑转移可引起头痛、恶心、呕吐等颅内压增高的症状,也可表现眩晕、共济失调、复视、性格改变、癫痫发作,或一侧肢体无力甚至偏瘫等症状。脊髓束受压迫,出现背痛、下肢无力、感觉异常,膀胱或肠道功能失控。

2. 骨骼转移 表现为局部疼痛和压痛,也可出现病理性骨折。常见部位为肋骨、脊椎、骨盆和四肢长骨。多为溶骨性病变。

3. 腹部转移 可转移至肝脏、胰腺、胃肠道,表现为食欲减退、肝区疼痛或腹痛、黄疸、肝大、腹腔积液及胰腺炎症状。肾上腺转移亦常见。

4. 淋巴结转移 锁骨上窝淋巴结是常见部位,多位于胸锁乳突肌附着处的后下方,可单个、多个,固定质硬,逐渐增大、增多,可以融合,多无疼痛及压痛。腹膜后淋巴结转移也较常见。

### (四) 肺癌的胸外表现

指肺癌非转移性的胸外表现,可出现在肺癌发现的前、后,称之为副癌综合征(paraneoplastic syndrome)。副癌综合征以 SCLC 多见,可以表现为先发症状或复发的首发征象。某些情况下其病理生理学是清楚的,如激素分泌异常,而大多数是不知道的,如厌食、恶病质、体重减轻、发热和免疫抑制。

1. 内分泌综合征(endocrine syndromes) 12% 肺癌病人出现内分泌综合征。内分泌综合征系指肿瘤细胞分泌一些具有生物活性的多肽和胺类物质,如促肾上腺皮质激素(ACTH)、甲状旁腺激素(PTH)、抗利尿激素(ADH)和促性腺激素等,出现相应的临床表现。

(1) 抗利尿激素分泌异常综合征(SIADH):表现为低钠血症和低渗透压血症,出现厌食、恶心、呕吐等水中毒症状,还可伴有逐渐加重的嗜睡、易激动、定向障碍、癫痫样发作或昏迷等神经系统症状。低钠血症还可以由于异位心钠肽(ANP)分泌增多引起。大多数病人的症状可在初始化疗后 1~4 周内缓解。

(2) 异位 ACTH 综合征:表现为库欣综合征(Cushing syndrome),如色素沉着、水肿、肌萎缩、低钾





血症、代谢性碱中毒、高血糖或高血压等,但表现多不典型,向心性肥胖和紫纹罕见。由 SCLC 或类癌引起。

(3) 高钙血症:轻症者表现口渴和多尿;重症者可有恶心、呕吐、腹痛、便秘,甚或嗜睡、昏迷,是恶性肿瘤最常见的威胁生命的代谢并发症。切除肿瘤后血钙水平可恢复正常。常见于鳞癌病人。

(4) 其他:异位分泌促性腺激素主要表现为男性轻度乳房发育,常伴有肥大性肺性骨关节病,多见于大细胞癌。因 5-羟色胺等分泌过多引起的类癌综合征,表现为喘息、皮肤潮红、水样腹泻、阵发性心动过速等,多见于 SCLC 和腺癌。

## 2. 骨骼-结缔组织综合征(skeletal-connective tissue syndromes)

(1) 原发性肥大性骨关节病(hypertrophic primary osteoarthropathy):30%病人有杵状指(趾),多为 NSCLC。受累骨骼可发生骨膜炎,表现疼痛、压痛、肿胀,多在上、下肢长骨远端。X 线显示骨膜增厚、新骨形成, $\gamma$ -骨显像病变部位有核素浓聚。

(2) 神经-肌病综合征(neurologic-myopathic syndromes):原因不明,可能与自身免疫反应或肿瘤产生的体液物质有关。

1) 肌无力样综合征(Eaton-Lambert syndrome):类似肌无力的症状,即随意肌力减退。早期骨盆带肌群及下肢近端肌群无力,反复活动后肌力可得到暂时性改善。体检腱反射减弱。有些病人化疗后症状可以改善。70%以上病例对新斯的明试验反应欠佳,低频反复刺激显示动作电位波幅递减,高频刺激则引起波幅暂时性升高,可与重症肌无力鉴别。多见于 SCLC。

2) 其他:多发性周围神经炎、亚急性小脑变性、皮质变性和多发性肌炎可由各型肺癌引起;而副癌脑脊髓炎、感觉神经病变、小脑变性、边缘叶脑炎和脑干脑炎由小细胞肺癌引起,常伴有各种抗神经元抗体的出现,如抗 Hu 抗体、抗 CRMP5 和 ANNA-3 抗体。

3. 血液学异常及其他 1%~8%病人有凝血、血栓或其他血液学异常,包括游走性血栓性静脉炎(Trousseau syndrome)、伴心房血栓的非细菌性血栓性心内膜炎、弥散性血管内凝血伴出血、贫血,粒细胞增多和红白血病(leukoerythroblastosis)。肺癌伴发血栓性疾病的预后较差。

其他还有皮炎、黑棘皮症,发生率约 1%;肾病综合征和肾小球肾炎发生率 $\leq 1\%$ 。

## 【影像学及其他检查】

### (一) 影像学检查

1. X 线胸片 是发现肺癌最常用的方法之一。但分辨率低,不易检出肺部微小结节和隐蔽部位的病灶,对早期肺癌的检出有一定的局限性。常见肺癌 X 线胸片特征表现如下。

(1) 中央型肺癌:肿瘤生长在主支气管、叶或段支气管。①直接征象:向管腔内生长可引起支气管阻塞征象。多为一侧肺门类圆形阴影,边缘毛糙,可有分叶或切迹,与肺不张或阻塞性肺炎并存时,下缘可表现为倒 S 状影像,是右上叶中央型肺癌的典型征象(图 2-8-1)。②间接征象:由于肿瘤在支气管内生长,可使支气管部分或完全阻塞,形成局限性肺气肿、肺不张、阻塞性肺炎和继发性肺脓肿等征象。

(2) 周围型肺癌:肿瘤发生在段以下支气管。早期多呈局限性小斑片状阴影,边缘不清,密度较淡,也可呈结节、球状、网状阴影或磨玻璃影,易误诊为炎症或结核。随着肿瘤增大,阴影逐渐增大,密度增高,呈圆形或类圆形,边缘常呈分叶状,伴有脐凹征或细毛刺,常有胸膜牵拉(图 2-8-2)。如肿瘤向肺门淋巴结转

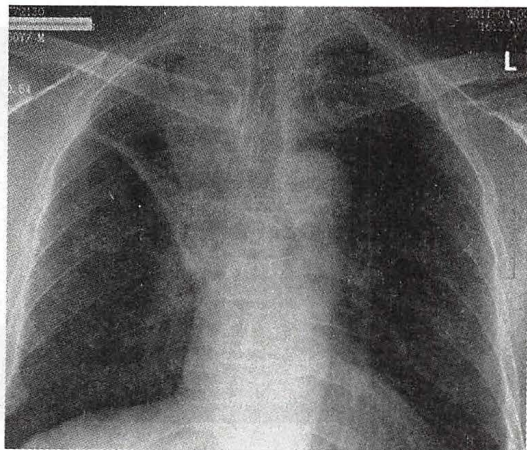


图 2-8-1 中央型肺癌

男性,60 岁。右上肺中央型肺癌并阻塞性肺不张、阻塞性肺炎。病理为肺鳞癌



移,可见引流淋巴管增粗成条索状阴影伴肺门淋巴结增大。癌组织坏死与支气管相通后,表现为厚壁,偏心,内缘凹凸不平的癌性空洞(图2-8-3)。继发感染时,空洞内可出现液平。腺癌经支气管播散后,可表现为类似支气管肺炎的斑片状浸润阴影。侵犯胸膜时引起胸腔积液。侵犯肋骨则引起骨质破坏。

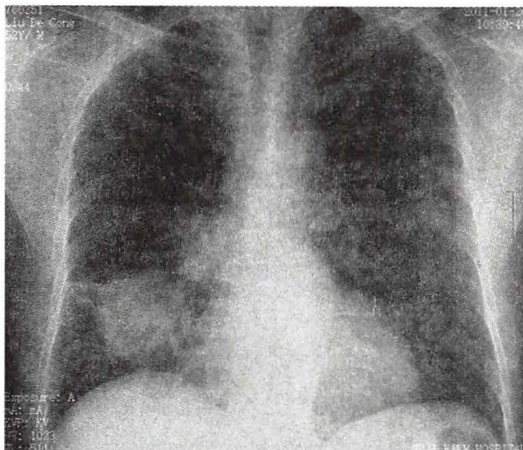


图2-8-2 周围型肺癌

男性,52岁。右下肺周围型肺癌并右肺门淋巴结、双肺转移。病理为肺高分化腺癌

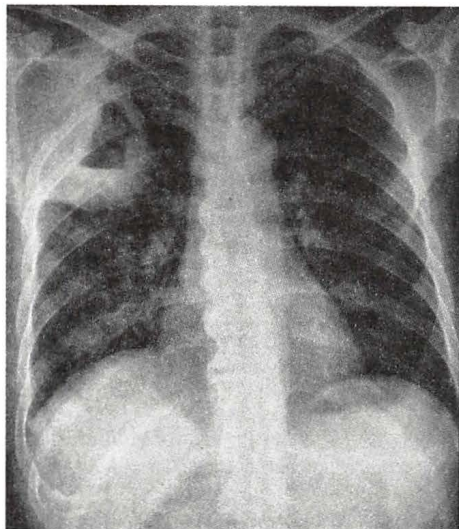
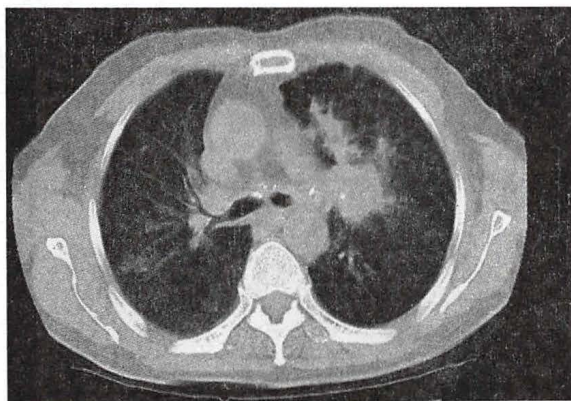


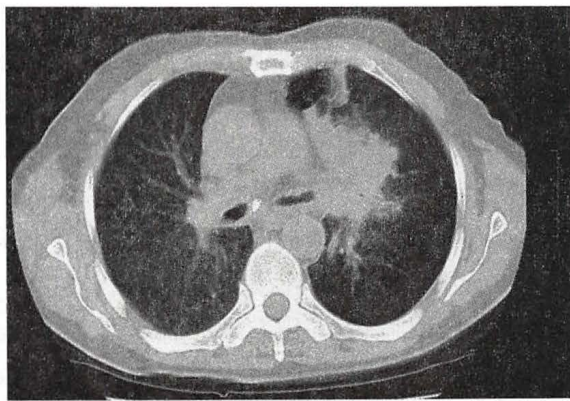
图2-8-3 癌性空洞

2. 胸部电子计算机体层扫描(CT) 具有更高的分辨率,可发现肺微小病变和普通X线胸片难以显示的部位(如位于心脏后、脊柱旁、肺尖、肋膈角及肋骨头等)。增强CT能敏感地检出肺门及纵隔淋巴结肿大,有助于肺癌的临床分期。螺旋式CT可显示直径 $<5\text{mm}$ 的小结节、中央气道内和第6~7级支气管及小血管,明确病灶与周围气道和血管的关系。低剂量CT可以有效发现早期肺癌,已经取代X线胸片成为较敏感的肺结节评估工具。CT引导下经皮肺病灶穿刺活检是重要的组织学诊断技术。应用CT模拟成像功能,可以引导支气管镜在气道内或经支气管壁进行病灶的活检。常见肺癌胸部CT表现见图2-8-4~图2-8-6。

3. 磁共振显像(MRI) 与CT相比,在明确肿瘤与大血管之间的关系、发现脑实质或脑膜转移上有优越性,而在发现肺部小病灶( $<5\text{mm}$ )方面则不如CT敏感。



A



B

图2-8-4 小细胞肺癌

男性,59岁。左肺中央型肺癌,累及左主支气管和上下叶支气管,左肺阻塞性肺炎,肺内多发转移灶。支气管镜病理活检为小细胞肺癌



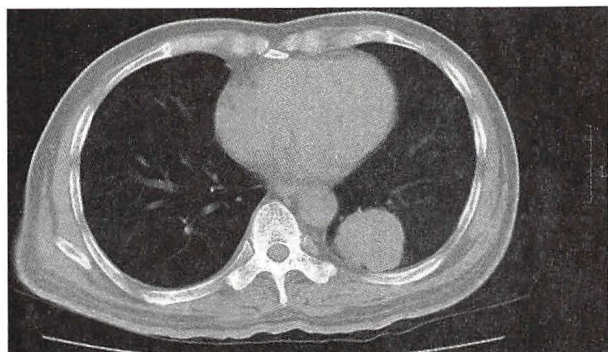


图 2-8-5 左下肺腺癌

男性,61 岁。左下肺周围型肺癌,病理为肺腺癌

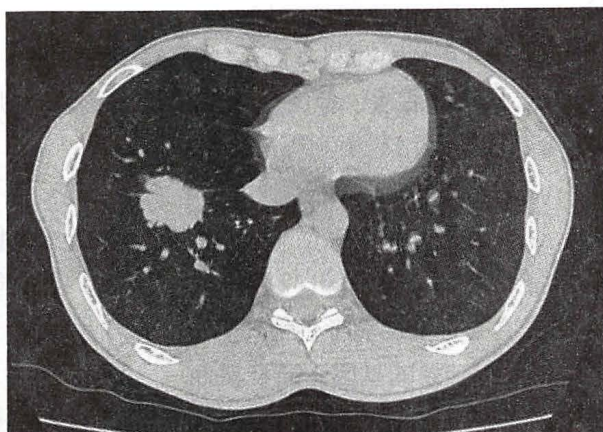


图 2-8-6 右下肺腺癌

男性,32 岁。右下肺周围型肺癌,病理为肺腺癌

#### 4. 核素闪烁显像

(1) 骨  $\gamma$  闪烁显像:可以了解有无骨转移,其敏感性、特异性和准确性分别为 91%、88% 和 89%。若采用核素标记生长抑素类似物显像则更有助于 SCLC 的分期诊断。核素标记的抗 CEA 抗体静脉注射后的显像,可提高胸腔内淋巴结转移的检出率。

(2) 正电子发射断层显像(PET)和 PET-CT:PET 通过跟踪正电子核素标记的化合物在体内的转移与转变,显示代谢物质在体内的生理变化,能无创性地显示人体内部组织与器官的功能,并可定量分析。PET-CT 是将 PET 和 CT 整合在一起,病人在检查时经过快速的全身扫描,可以同时获得 CT 解剖图像和 PET 功能代谢图像,可同时获得生物代谢信息和精准的解剖定位,对发现早期肺癌和其他部位的转移灶,以及肿瘤分期与疗效评价均优于任何现有的其他影像学检查。需要注意 PET-CT 阳性的病人仍然需要细胞学或病理学检查进行最终确诊。

#### (二) 获得病理学诊断的检查

1. 痰脱落细胞学检查 重要诊断方法之一。要提高痰检阳性率,必须获得气道深部的痰液,及时送检,至少送检 3 次以上。敏感性<70%,但特异性高。

2. 胸腔积液细胞学检查 有胸腔积液的病人,可抽液找癌细胞,检出率 40%~90%。多次送检可提高阳性率。

#### 3. 呼吸内镜检查

(1) 支气管镜:诊断肺癌的主要方法之一。对于中央型肺癌,直视下组织活检加细胞刷刷检的诊断阳性率可达 90% 左右。对于周围型肺癌,可行经支气管镜肺活检(TBLB),直径>4cm 病变的诊断率可达 50%~80%;也可在 X 线的引导下或导航技术(如磁导航、虚拟导航或支气管路径规划与导航系统等)引导下活检,阳性率更高。自荧光支气管镜可分辨出支气管黏膜的原位癌和癌前病变,提高早期诊断的阳性率。支气管镜内超声(EBUS)引导下针吸活检术有助于明确大气道管壁浸润病变、气道外占位性病变和纵隔淋巴结的性质,同时有助于肺癌的 TNM 分期;外周病变可用小超声探头引导下肺活检。

(2) 胸腔镜:用于经支气管镜等方法无法取得病理标本的胸膜下病变,并可观察胸膜有无转移病变。

(3) 纵隔镜:可作为确诊肺癌和手术前评估淋巴结分期的方法。

#### 4. 针吸活检

(1) 经胸壁穿刺肺活检:在 X 线透视、胸部 CT 或超声引导下可进行病灶针吸或切割活检。创伤小、操作简便,可迅速获得结果,适用于紧贴胸壁或离胸壁较近的肺内病灶。

(2) 浅表淋巴结活检:锁骨上或腋窝肿大的浅表淋巴结可做针吸活检,也可手术淋巴结活检或切



除。操作简便,可在门诊进行。

(3) 闭式胸膜针刺活检:对胸膜结节或有胸腔积液的病人也可得到病理诊断。

5. 开胸肺活检 若经上述多项检查仍未能明确诊断,可考虑开胸肺活检。必须根据病人的年龄、肺功能等仔细权衡利弊后决定。

### (三) 肿瘤标志物检测

迄今尚无诊断敏感性和特异性高的肿瘤标志物。癌胚抗原(CEA)、神经特异性烯醇酶(NSE)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)和胃泌素释放肽前体(ProGRP)检测或联合检测时,对肺癌的诊断和病情的监测有一定参考价值。

### (四) 肺癌的基因诊断及其他

肺癌的发生认为是由于原癌基因的激活和抑癌基因的缺失所致,因此癌基因产物如 *c-myc* 基因扩增, *ras* 基因突变,抑癌基因 *Rb*、*p53* 异常等有助于诊断早期肺癌。同时,基因检测可识别靶向药物最佳用药人群。目前主要检测 NSCLC 病人 EGFR 基因突变、间变性淋巴瘤激酶(ALK)融合基因和 ROS1 融合基因重排等。还可检测耐药基因,如 EGFR 耐药突变的 T790M、C797S 等。当难以获取肿瘤组织标本时,可采用外周血游离肿瘤 DNA(cell-free tumor DNA, ctDNA)作为补充标本评估基因突变状态,即所谓的“液体活检”。抗程序性细胞死亡蛋白配体-1(PD-L1)免疫组化检测可筛选对免疫检查点抑制剂(immune-checkpoint-inhibitor)可能获益的 NSCLC 病人。

## 【诊断与鉴别诊断】

### (一) 诊断

肺癌诊断可按下列步骤进行。

1. CT 确定部位 有临床症状或放射学征象怀疑肺癌的病人先行胸部和腹部 CT 检查,发现肿瘤的原发部位、纵隔淋巴结侵犯和其他解剖部位的播散情况。

2. 组织病理学诊断 怀疑肺癌的病人必须获得组织学标本诊断。肿瘤组织多可通过微创技术获取,如支气管镜、胸腔镜。但不推荐痰细胞学确诊肺癌。浅表可扪及的淋巴结或皮肤转移也应活检。如怀疑远处转移病变,也应获得组织标本,如软组织肿块、溶骨性病变、骨髓、胸膜或肝病灶。胸腔积液则应获得足量的细胞团或胸腔镜检查。目前建议对高度怀疑为 I 期和 II 期肺癌可直接手术切除。

3. 分子病理学诊断 有条件者应在病理学确诊的同时检测肿瘤组织的 EGFR 基因突变、ALK 融合基因和 ROS1 融合基因等,NSCLC 也可考虑检测 PD-L1 的表达水平,以利于制订个体化的治疗方案。

### (二) 鉴别诊断

肺癌常与某些肺部疾病共存,或其影像学的表现与某些疾病相类似,故常易误诊或漏诊,临床应与下列疾病鉴别:

#### 1. 肺结核

(1) 肺结核球:见于年轻病人,多无症状。病灶多位于肺上叶尖后段和下叶背段,边界清楚,密度高,可有包膜,有时含钙化点,周围有纤维结节状病灶,多年不变。

(2) 肺门淋巴结结核:易与中央型肺癌相混淆,多见于儿童、青年,有发热、盗汗等结核中毒症状。结核菌素试验常阳性,抗结核治疗有效。

(3) 急性粟粒型肺结核:年龄较轻,有发热、盗汗等全身中毒症状。X 线影像表现为细小、分布均匀、密度较淡的粟粒样结节病灶。腺癌(旧称细支气管肺泡癌)两肺多有大小不等的结节状播散病灶,边界清楚,密度较高,进行性发展和增大。

2. 肺炎 有发热、咳嗽、咳痰等症状,抗生素治疗有效。若无中毒症状,抗生素治疗后肺部阴影吸收缓慢,或同一部位反复发生肺炎时,应考虑肺癌可能。肺部慢性炎症机化,形成团块状的炎性假瘤,也易与肺癌相混淆。但炎性假瘤往往形态不整,边缘不齐,核心密度较高,易伴有胸膜增厚,病灶





长期无明显变化。

3. 肺脓肿 起病急,中毒症状严重,寒战、高热、咳嗽、咳大量脓臭痰等症状。影像学可见均匀的大片状阴影,空洞内常见液平。癌性空洞病人一般不发热,继发感染时,可有肺脓肿的临床表现,影像学癌肿空洞偏心、壁厚、内壁凹凸不平。支气管镜和痰脱落细胞学检查有助鉴别。

4. 结核性胸膜炎 应与癌性胸腔积液相鉴别。可参阅本篇第十二章第一节胸腔积液。

5. 肺隐球菌病 可肺内单发或多发结节和肿块,大多位于胸膜下,单发病变易与周围型肺癌混淆。肺活检和血清隐球菌荚膜多糖抗原检测有助于鉴别。

6. 其他 如肺良性肿瘤、淋巴瘤等,需通过组织病理学鉴别。

### 【肺癌临床分期】

2015 年国际肺癌研究学会(IASLC)公布了第 8 版肺癌 TNM 分期系统修订稿,见表 2-8-1、表 2-8-2。对于 SCLC,亦可分为局限期和广泛期。局限期指病灶局限于同侧半胸,能安全地被单个放射野包围;广泛期指病灶超过同侧半胸,包括恶性胸腔积液或心包积液以及血行转移等。

表 2-8-1 肺癌的 TNM 分期

原发肿瘤(T)
T <sub>x</sub> :未发现原发肿瘤,或通过痰细胞学或支气管灌洗发现癌细胞,但影像学及支气管镜无法发现
T <sub>0</sub> :无原发肿瘤的证据
T <sub>is</sub> :原位癌
T <sub>1</sub> :肿瘤最大径≤3cm,周围包绕肺组织及脏层胸膜,支气管镜见肿瘤侵及叶支气管,未侵及主支气管
T <sub>1a</sub> :肿瘤最大径≤1cm
T <sub>1b</sub> :肿瘤最大径 1~2cm
T <sub>1c</sub> :肿瘤最大径>2~3cm
T <sub>2</sub> :肿瘤最大径>3~5cm;侵犯主支气管(不常见的表浅扩散型肿瘤,不论体积大小,侵犯限于支气管壁时,虽可能侵犯主支气管,仍为 T <sub>1</sub> ),但未侵及隆突;侵及脏层胸膜;有阻塞性肺炎或者部分或全肺不张。符合以上任何一个条件即归为 T <sub>2</sub>
T <sub>2a</sub> :肿瘤最大径>3~4cm
T <sub>2b</sub> :肿瘤最大径>4~5cm
T <sub>3</sub> :肿瘤最大径>5~7cm;直接侵及以下任何一个器官,包括:胸壁(包含肺上沟瘤)、膈神经、心包;全肺肺不张肺炎;同一肺叶出现孤立性癌结节。符合以上任何一个条件即归为 T <sub>3</sub>
T <sub>4</sub> :肿瘤最大径>7cm;无论大小,侵及以下任何一个器官,包括:纵隔、心脏、大血管、隆突、喉返神经、主气管、食管、椎体、膈肌;同侧不同肺叶内出现孤立癌结节
区域淋巴结(N)
N <sub>x</sub> :区域淋巴结无法评估
N <sub>0</sub> :无区域淋巴结转移
N <sub>1</sub> :同侧支气管周围及(或)同侧肺门淋巴结以及肺内淋巴结转移,包括原发肿瘤直接侵及的肺内淋巴结
N <sub>2</sub> :同侧纵隔内及(或)隆突下淋巴结转移
N <sub>3</sub> :对侧纵隔、对侧肺门、同侧或对侧前斜角肌及锁骨上淋巴结转移
远处转移(M)
M <sub>x</sub> :远处转移无法评估
M <sub>0</sub> :无远处转移
M <sub>1</sub> :远处转移
M <sub>1a</sub> :局限于胸腔内,包括胸膜播散(恶性胸腔积液、心包积液或胸膜结节)以及对侧肺叶出现癌结节
M <sub>1b</sub> :远处器官单发转移灶
M <sub>1c</sub> :多个或单个器官多处转移



表 2-8-2 TNM 与临床分期的关系

临床分期	TNM 分期
隐性癌	$T_x N_0 M_0$
0 期	$T_{is} N_0 M_0$
I A 期: I A 1	$T_{1a} N_0 M_0$
I A 2	$T_{1b} N_0 M_0$
I A 3	$T_{1c} N_0 M_0$
I B 期	$T_{2a} N_0 M_0$
II A 期	$T_{2b} N_0 M_0$
II B 期	$T_3 N_0 M_0; T_{1a-2b} N_1 M_0$
III A 期	$T_4 N_0 M_0; T_{3-4} N_1 M_0; T_{1a-2b} N_2 M_0$
III B 期	$T_{3-4} N_2 M_0; T_{1a-2b} N_3 M_0$
III C 期	$T_{3-4} N_3 M_0$
IV A 期	$T_{1-4} N_{0-3} M_{1a-1b}$
IV B 期	$T_{1-4} N_{0-3} M_{1c}$

同步放化疗等。除了 I 期外, II ~ III 期肺癌根治性手术后需术后辅助化疗。术前化疗(新辅助化疗)可使原先不能手术的病人降低 TNM 分期而可以手术。术后根据病人最终病理 TNM 分期、切缘情况,选择再次手术、术后辅助化疗或放疗。对不能耐受肺叶切除的病人也可考虑行楔形切除。

2. SCLC 90% 以上就诊时已有胸内或远处转移,一般不推荐手术治疗。如经病理学纵隔分期方法如纵隔镜、纵隔切开术等检查阴性的  $T_{1-2} N_0$  的病人,可考虑肺叶切除和淋巴结清扫,单纯手术无法根治 SCLC,因此所有术后的 SCLC 病人均需采用含铂的两药化疗方案化疗 4~6 个疗程。

## (二) 药物治疗

主要包括化疗和靶向治疗,用于肺癌晚期或复发病人的治疗。化疗还可用于手术后病人的辅助化疗、术前新辅助化疗及联合放疗的综合治疗等。

化疗应当严格掌握适应证,充分考虑病人的疾病分期、体力状况、自身意愿、药物不良反应、生活质量等,避免治疗过度或治疗不足。如病人体力状况评分  $\leq 2$  分,重要脏器功能可耐受者可给予化疗。常用的药物包括铂类(顺铂、卡铂)、吉西他滨、培美曲塞、紫杉类(紫杉醇、多西他赛)、长春瑞滨、依托泊苷和喜树碱类似物(伊立替康)等。目前一线化疗推荐含铂的两药联合方案,二线化疗推荐多西他赛或培美曲塞单药治疗。一般治疗 2 个周期后评估疗效,密切监测及防治不良反应,并酌情调整药物和(或)剂量。

靶向治疗是以肿瘤组织或细胞的驱动基因变异以及肿瘤相关信号通路的特异性分子为靶点,利用分子靶向药物特异性阻断该靶点的生物学功能,选择性地从分子水平逆转肿瘤细胞的恶性生物学行为,从而达到抑制肿瘤生长甚至使肿瘤消退的目的。目前靶向治疗主要应用于非小细胞肺癌中的腺癌病人,例如以 EGFR 突变阳性为靶点 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)的厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、阿法替尼(afatinib)、奥希替尼(osimertinib), ALK 重排阳性为靶点的克唑替尼(crizotinib)、艾乐替尼(alectinib)、色瑞替尼(ceritinib)等和 ROS1 重排阳性为靶点的克唑替尼可用于一线治疗或化疗后的维持治疗,对不适合根治性治疗局部晚期和转移的 NSCLC 有显著的治疗作用,并可延长病人的生存期。靶向治疗成功的关键是选择特异性的标靶人群。此外,以肿瘤血管生成成为靶点的贝伐珠单抗(bevacizumab),联合化疗能明显提高晚期 NSCLC 的化疗效果并延长肿瘤中位进展时间。采用针对免疫检查点 PD-L1 的单克隆抗体可抑制 PD-1 与肿瘤细胞表面的 PD-L1 结合,产生一系列抗肿瘤的免疫作用,也有一定的治疗效果。

1. NSCLC 对化疗的反应较差,对于晚期和复发 NSCLC 病人联合化疗方案可缓解症状及提高

## 【治疗】

肺癌的治疗应当根据病人的机体状况,病理学类型(包括分子病理诊断),侵及范围(临床分期),采取多学科综合治疗模式,强调个体化治疗。有计划、合理地应用手术、化疗、生物靶向和放射治疗等手段,以期达到根治或最大程度控制肿瘤,提高治愈率,改善病人的生活质量,延长生存期的目的。

### (一) 手术治疗

是早期肺癌的最佳治疗方法,分为根治性与姑息性手术,应当力争根治性切除,以期达到切除肿瘤,减少肿瘤转移和复发的目的,并可进行 TNM 分期,指导术后综合治疗。

1. NSCLC 主要适于 I 期及 II 期病人,根治性手术切除是首选的治疗手段,  $T_3 N_1$  和  $T_{1-3} N_2$  的 III A 期病人需通过多学科讨论采取综合治疗的方法,包括手术治疗联合术后化疗或序贯放化疗,或





生活质量,提高生存率,约30%~40%的部分缓解率,近5%的完全缓解率,中位生存期9~10个月,1年生存率为30%~40%。目前一线化疗推荐含铂两药联合化疗,如卡铂或顺铂加上紫杉醇、长春瑞滨、吉西他滨、培美曲塞或多西他赛等,治疗4~6个周期。对于化疗之后肿瘤缓解或疾病稳定而没有发生进展的病人,可给予维持治疗。一线治疗失败者,推荐多西他赛或培美曲塞单药二线化疗。

对EGFR突变阳性的Ⅳ期NSCLC,一线给予EGFR-TKI(厄洛替尼、吉非替尼和阿法替尼)治疗较一线含铂的两药化疗方案,其治疗反应、无进展生存率(PFS)更具优势,且毒性反应更低。也可用于化疗无效的二线或三线口服治疗。如发生耐药(一般在治疗后9~13个月)或疾病进展,如T790M突变,可使用二线TKI奥希替尼。对于ALK和ROS1重排阳性的病人可选择克唑替尼治疗。对于Ⅳ期非鳞状细胞癌的NSCLC,若病人无咯血及脑转移,可考虑在化疗基础上联合抗肿瘤血管药物如贝伐珠单抗。PD-L1表达阳性 $\geq 50\%$ 者,可使用PD-1药物,如派姆单抗(pembrolizumab)、纳武单抗(nivolumab)和阿特珠单抗(attezolizumab)等。

2. SCLC 对化疗非常敏感,是治疗的基本方案。一线化疗药物包括依托泊苷或伊立替康联合顺铂或卡铂,共4~6个周期。手术切除的病人推荐辅助化疗。对于局限期SCLC(Ⅱ~Ⅲ期)推荐放、化疗为主的综合治疗。对于广泛期病人则采用以化疗为主的综合治疗,广泛期和脑转移病人,取决于病人是否有神经系统症状,可在全脑放疗之前或之后给予化疗。大多数局限期和几乎所有的广泛期SCLC都将会复发。复发SCLC病人根据复发类型选择二线化疗方案或一线方案的再次使用。

### (三) 放射治疗(放疗)

放疗可分为根治性放疗、姑息性放疗、辅助放疗、新辅助化放疗和预防性放疗等。根治性放疗用于病灶局限、因解剖原因不便手术或其他原因不能手术者,若辅以化疗,可提高疗效;姑息性放疗的目的在于抑制肿瘤的发展,延迟肿瘤扩散和缓解症状,对肺癌引起的顽固性咳嗽、咯血、肺不张、上腔静脉阻塞综合征有肯定疗效,也可缓解骨转移性疼痛和脑转移引起的症状。辅助放疗适用于术前放疗、术后切缘阳性的病人。预防性放疗适用于全身治疗有效的小细胞肺癌病人全脑放疗。

放疗通常联合化疗治疗肺癌,因分期、治疗目的和病人一般情况的不同,联合方案可选择同步放化疗、序贯放化疗。接受放化疗的病人,潜在毒副反应会增大,应当注意对肺、心脏、食管和脊髓的保护;治疗过程中应当尽可能避免因毒副反应处理不当导致放疗的非计划性中断。

肺癌对放疗的敏感性,以SCLC为最高,其次为鳞癌和腺癌,故照射剂量以SCLC最小,腺癌最大。一般40~70Gy为宜,分5~7周照射,常用的放射线有 $^{60}\text{Co}$ - $\gamma$ 线,电子束 $\beta$ 线和中子加速器等。应注意减少和防止白细胞减少、放射性肺炎和放射性食管炎等放疗反应。对全身情况太差,有严重心、肺、肝、肾功能不全者应列为禁忌。放疗时可合理使用更安全、先进的技术,如三维适形放疗技术(3D-CRT)和调强放疗技术(IMRT)等。

1. NSCLC 主要适用于:①局部晚期病人,需与化疗结合进行;②因身体原因不能手术的早期NSCLC病人的根治性治疗;③选择性病人的术前、术后辅助治疗;④局部的复发与转移治疗;⑤晚期不可治愈病人的姑息性治疗。

2. SCLC 主要适用于:①局限期SCLC经全身化疗后部分病人可以达到完全缓解,但胸内复发和脑转移的风险很高,加用胸部放疗和预防性颅脑放射不仅可以显著降低局部复发率和脑转移,死亡风险也显著降低。②广泛期SCLC病人,远处转移病灶经过化疗控制后加用胸部放疗也可以提高肿瘤控制率,延长生存期。

### (四) 介入治疗

1. 支气管动脉灌注化疗 适用于失去手术指征,全身化疗无效的晚期病人。此方法毒副作用小,可缓解症状,减轻病人痛苦。

2. 经支气管镜介入治疗 ①血卟啉染料激光治疗和YAG激光切除治疗:切除气道腔内肿瘤,解除气道阻塞和控制出血,可延长病人的生存期。②经支气管镜行腔内放疗:可缓解肿瘤引起的阻塞和咯血症状。③超声引导下的介入治疗:可直接将抗癌药物等注入肿瘤组织内。



### （五）中医药治疗

祖国医学有许多单方、验方,与西药协同治疗肺癌,可减少病人化疗、放疗时的不良反应,促进机体抵抗力的恢复。

#### 【预防】

避免接触与肺癌发病有关的因素如吸烟和大气污染,加强职业接触中的劳动保护,可减少肺癌发病危险。由于目前尚无有效的肺癌化学预防措施,不吸烟和及早戒烟可能是预防肺癌的最有效方法。

#### 【预后】

肺癌的预后取决于早发现、早诊断、早治疗。由于早期诊断不足致使肺癌的预后差,86%病人在确诊后5年内死亡;只有15%的病人在确诊时病变局限,这些病人的5年生存率可达50%。

(谢灿茂)



## 第九章 间质性肺疾病



间质性肺疾病(interstitial lung diseases, ILDs)亦称作弥漫性实质性肺疾病(diffuse parenchymal lung disease, DPLD),是一组主要累及肺间质和肺泡腔,导致肺泡-毛细血管功能单位丧失的弥漫性肺疾病。临床主要表现为进行性加重的呼吸困难、限制性通气功能障碍伴弥散功能降低、低氧血症以及影像学上的双肺弥漫性病变,ILD可最终发展为弥漫性肺纤维化和蜂窝肺,导致呼吸衰竭而死亡。

### 第一节 间质性肺疾病的分类

间质性肺疾病包括200多种急性和慢性肺部疾病,既有临床常见病,也有临床少见病,其中大多数疾病的病因还不明确。根据病因、临床和病理特点,2002年美国胸科学会(ATS)和欧洲呼吸学会(ERS)将ILD按以下分类:①已知原因的ILD;②特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias, IIPs);③肉芽肿性ILD;④其他罕见ILD(表2-9-1)。其中特发性间质性肺炎是一组病因不明的间质性肺炎。2013年ATS/ERS将其分为三大类:①主要的特发性间质性肺炎;②少见的特发性间质性肺炎;③未能分类的特发性间质性肺炎(表2-9-2)。

表2-9-1 间质性肺疾病的临床分类

#### 1. 已知原因的ILD

##### 1.1 职业或家居环境因素相关

吸入有机粉尘——过敏性肺炎

吸入无机粉尘——石棉沉着病、硅沉着病、尘埃沉着病等

##### 1.2 药物或治疗相关

药物如胺碘酮、博来霉素、甲氨蝶呤等,放射线治疗,高浓度氧疗

##### 1.3 结缔组织疾病(connective tissue diseases, CTD)或血管炎相关

系统性硬皮病、类风湿关节炎、多发性肌炎/皮肌炎、干燥综合征、系统性红斑狼疮

ANCA相关性血管炎:坏死性肉芽肿血管炎、变应性肉芽肿血管炎、显微镜下多血管炎

#### 2. 特发性间质性肺炎

#### 3. 肉芽肿性ILD

结节病(sarcoidosis)

#### 4. 罕见ILD

4.1 肺淋巴管平滑肌瘤病(pulmonary lymphangiomyomatosis, PLAM)

4.2 肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症(pulmonary Langerhans cell histiocytosis, PLCH)

4.3 慢性嗜酸性粒细胞性肺炎(chronic eosinophilic pneumonia, CEP)

4.4 肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)

4.5 特发性肺含铁血黄素沉着症(idiopathic pulmonary haemosiderosis)

4.6 肺泡微石症(alveolar microlithiasis)

4.7 肺淀粉样变(pulmonary amyloidosis)

表 2-9-2 特发性间质性肺炎的分类

分类		临床-影像-病理诊断	相应影像和(或)组织病理形态学类型
主要的 IIPs	慢性纤维化性 IP	特发性肺纤维化(IPF)	普通型间质性肺炎(UIP)
		特发性非特异性间质性肺炎(iNSIP)	非特异性间质性肺炎(NSIP)
	吸烟相关性 IP	呼吸性细支气管炎伴间质性肺疾病(RB-ILD)	呼吸性细支气管炎(RB)
		脱屑性间质性肺炎(DIP)	DIP
	急性/亚急性 IP	隐源性机化性肺炎(COP)	机化性肺炎(OP)
急性间质性肺炎(AIP)		弥漫性肺泡损伤(DAD)	
罕见的 IIPs	特发性淋巴细胞性间质性肺炎(iLIP)	LIP	
	特发性胸膜肺实质弹力纤维增生症(iPPFE)	PPFE	
未分类的 IIPs			

注:IPF:idiopathic pulmonary fibrosis; NSIP:nonspecific interstitial pneumonia; COP: cryptogenic organizing pneumonia; AIP: acute interstitial pneumonia; RB-ILD:respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease; DIP:desquamative interstitial pneumonia; LIP: lymphoid interstitial pneumonia; PPFE:pleuroparenchymal fibroelastosis; UIP:usual interstitial pneumonia; DAD:diffuse alveolar damage

【诊断】

临床诊断某一种 ILD 是一个动态的过程,需要临床、放射和病理科医生的密切合作,根据所获得的完整资料对先前的诊断进行验证或修订(图 2-9-1)。

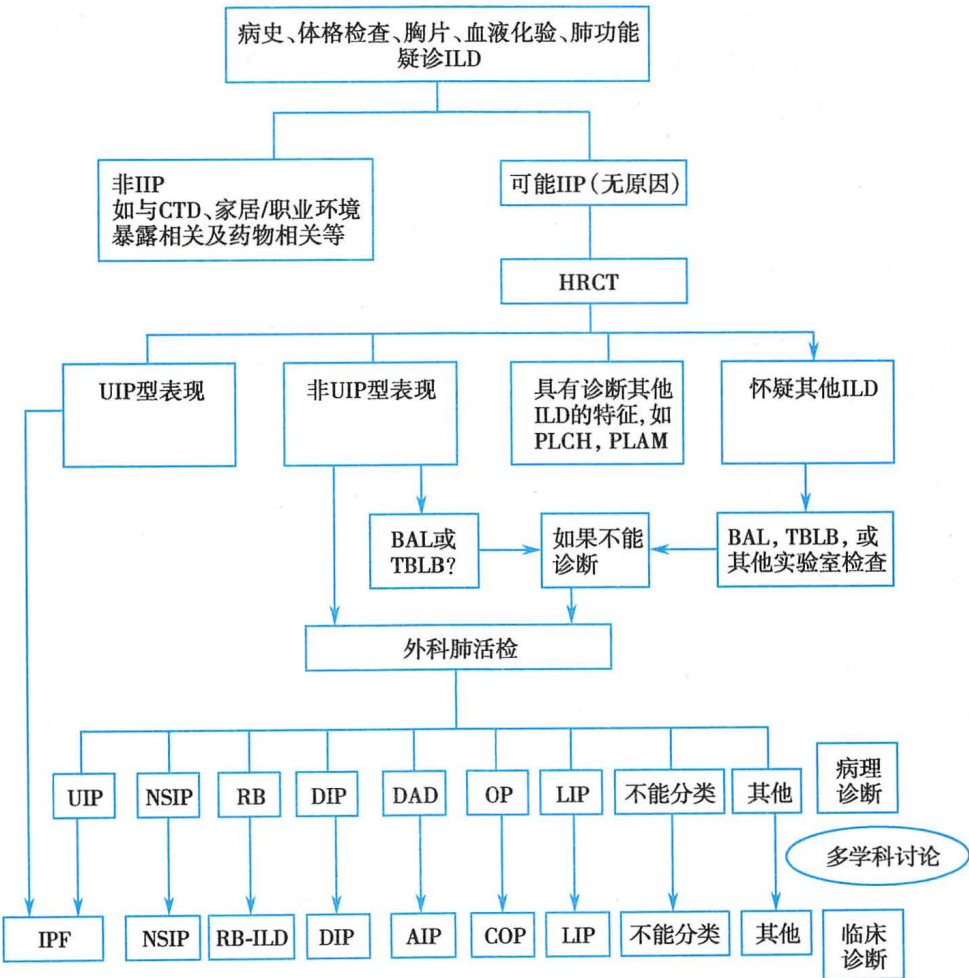


图 2-9-1 间质性肺疾病的诊断流程

UIP:普通型间质性肺炎;RB:呼吸性细支气管炎(respiratory bronchiolitis);DAD:弥漫性肺泡损伤(diffuse alveolar damage);OP:机化性肺炎(organizing pneumonia)





### （一）临床表现

1. 症状 不同 ILD 其临床表现不完全一样,多数隐匿起病。呼吸困难是最常见的症状,疾病早期仅在活动时出现,随着疾病进展呈进行性加重。其次是咳嗽,多为持续性干咳,少有咯血、胸痛和喘鸣。如果病人还有全身症状如发热、盗汗、乏力、消瘦,皮疹、肌肉关节疼痛、肿胀、口干、眼干等,通常提示可能存在结缔组织疾病等。

2. 相关病史 重要的既往史包括心脏病、结缔组织疾病、肿瘤、脏器移植等;药物应用史,尤其一些可以诱发肺纤维化的药物,如胺碘酮、甲氨蝶呤等;家族史;吸烟史包括每天吸烟支数、烟龄及戒烟时间;职业或家居环境暴露史,宠物嗜好或接触史。这些病史的详细了解对于明确 ILD 的病因具有重要作用。

### 3. 体征

(1) 爆裂音或 Velcro 啰音:两肺底闻及的吸气末细小的干性爆裂音或 Velcro 啰音是 ILD 的常见体征,尤其是 IPF,可能是常见,也是早期体征。

(2) 杵状指:是 ILD 病人一个比较常见的晚期征象,通常提示严重的肺结构破坏和肺功能受损,多见于 IPF。

(3) 肺动脉高压和肺心病的体征:ILD 进展到晚期,可以出现肺动脉高压和肺心病,进而表现发绀,呼吸急促, $P_2$ 亢进,下肢水肿等征象。

(4) 系统疾病体征:皮疹、关节肿胀、变形等可能提示结缔组织疾病等。

### （二）影像学评价

绝大多数 ILD 病人 X 线胸片显示弥漫性浸润性阴影,但胸片正常也不能除外 ILD。胸部高分辨率 CT(HRCT)更能细致地显示肺实质异常的程度和性质,能发现 X 线胸片不能显示的病变,是诊断 ILD 的重要工具。ILD 的 HRCT 表现包括弥漫性结节影、磨玻璃样变、肺泡实变、小叶间隔增厚、胸膜下线、网格影伴囊腔形成或蜂窝状改变,常伴牵拉性支气管扩张或肺结构改变。

### （三）肺功能

ILD 病人以限制性通气功能障碍和气体交换障碍为特征,限制性通气功能障碍表现为肺容量包括肺总量(TLC)、肺活量(VC)和残气量(RV)均减少,肺顺应性降低。第一秒用力呼气容积/用力肺活量( $FEV_1/FVC$ )正常或增加。气体交换障碍表现为一氧化碳弥散量(DLCO)减少,(静息时或运动时)肺泡-动脉氧分压差 $[P_{(A-a)}O_2]$ 增加和低氧血症。

### （四）实验室检查

常规进行全血细胞学、尿液分析、生物化学及肝肾功能、红细胞沉降率(ESR)检查,结缔组织疾病相关的自身抗体如抗核抗体(ANA)、类风湿因子(RF)等及抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)检查。酌情进行巨细胞病毒(CMV)或肺孢子菌(机会性感染),肿瘤细胞(怀疑肿瘤)等检查,这些检查对 ILD 的病因或伴随疾病具有提示作用。

### （五）支气管镜检查

纤维支气管镜检查并进行支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavage, BAL)或(和)经支气管肺活检(transbronchial lung biopsy, TBLB)对于了解弥漫性肺部渗出性病变的性质,鉴别 ILD 具有一定的帮助。正常支气管肺泡灌洗液(BALF)细胞学分类为巨噬细胞 $>85\%$ ,淋巴细胞 $\leq 10\% \sim 15\%$ ,中性粒细胞 $\leq 3\%$ ,嗜酸性粒细胞 $\leq 1\%$ 。如果 BALF 细胞学分析显示淋巴细胞、嗜酸性粒细胞或中性粒细胞增加,各自具有特定的临床意义,能够帮助临床医生缩小鉴别诊断的范围。TBLB 取材太小,不足以诊断 ILD 的特殊类型。新近发展起来的经支气管冷冻肺活检可以取得较大块的肺组织,观察肺脏的结构变化,对 ILD 进行诊断分型,显示出较好的临床应用前景。

### （六）外科肺活检

外科肺活检包括开胸肺活检(open lung biopsy, OLB)和电视辅助胸腔镜肺活检(video assisted thoracoscopy, VATS)。对于基于临床、胸部 HRCT 特征,甚至 BAL 和 TBLB 等不能明确诊断的 ILD,通常

需要外科肺活检明确病理改变和确诊。

## 第二节 特发性肺纤维化

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种慢性、进行性、纤维化性间质性肺炎,组织学和(或)胸部 HRCT 特征性表现为 UIP,病因不清,好发于老年人。

### 【流行病学】

IPF 是临床最常见的一种特发性间质性肺炎,其发病率呈现上升趋势。美国 IPF 的患病率和年发病率分别是(14~42.7)/10 万人口和(6.8~16.3)/10 万人口。我国缺乏相应的流行病学资料,但是临床实践中发现近年来 IPF 病例呈明显增多的趋势。

### 【病理改变】

普通型间质性肺炎(UIP)是 IPF 的特征性病理改变类型。UIP 的组织学特征是病变呈斑片状分布,主要累及胸膜下外周肺腺泡或小叶。低倍镜下病变呈时相不一,表现纤维化、蜂窝状改变、间质性炎症和正常肺组织并存,致密的纤维瘢痕区伴散在的成纤维细胞灶。

### 【病因和发病机制】

迄今有关 IPF 的病因还不清楚。危险因素包括吸烟和环境暴露(如金属粉尘、木尘等),吸烟指数超过 20 包年,患 IPF 的危险性明显增加。还有研究提示了 IPF 与病毒感染(如 EB 病毒)的关系,但是病毒感染在 IPF 的确切作用不明确。IPF 常合并胃食管反流(gastroesophageal reflux, GER),提示胃食管反流致微小吸入可能与 IPF 发病有关,但是二者之间的因果关系还不十分清楚。家族性 IPF 病例的报道提示 IPF 存在一定的遗传易感性,但是还没有特定的遗传异常被证实。

目前认为 IPF 起源于肺泡上皮反复发生微小损伤后的异常修复。在已知或未知的遗传/环境因素的多重持续损伤下,受损的肺上皮细胞启动“重编程”,导致细胞自噬降低,凋亡增加,上皮再生修复不足,残存细胞发生间充质样转化,呈现促纤维化表型,大量分泌促纤维化因子,形成促纤维化微环境,使成纤维细胞(fibroblasts)活化转变为肌成纤维细胞(myofibroblasts),产生过量的细胞外基质沉积,导致纤维瘢痕与蜂窝囊形成、肺结构破坏和功能丧失。

### 【临床表现】

多于 50 岁以后发病,呈隐匿起病,主要表现为活动性呼吸困难,渐进性加重,常伴干咳。全身症状不明显,可以有不适、乏力和体重减轻等,但很少发热。75% 有吸烟史。

约半数病人可见杵状指,90% 的病人可在双肺底部闻及吸气末细小的 Velcro 啰音。在疾病晚期可出现明显发绀、肺动脉高压和右心功能不全征象。

### 【辅助检查】

1. 胸部 X 线 通常显示双肺外带、胸膜下和基底部分布明显的网状或网结节模糊影,伴有蜂窝样变和下叶肺容积减低(图 2-9-2)。

2. 胸部 HRCT 可以显示 UIP 的特征性改变(图 2-9-3),诊断 UIP 的准确性大于 90%,因此 HRCT 已成为诊断 IPF 的重要方法,可以替代外科肺活检。HRCT 的典型 UIP 表现为:①病变呈网格改变,蜂窝改变伴或不伴牵拉支气管扩张;②病变以胸膜下、基底部分布为主。

3. 肺功能 主要表现为限制性通气功能障碍、弥散量降低伴低氧血症或 I 型呼吸衰竭。早期静息肺功能可以正常或接近正常,但运动肺功能表现  $P_{(A-a)}O_2$  增加和氧分压降低。

4. 血液化验 血液涎液化糖链抗原(KL-6)增高,ESR、抗核抗体和类风湿因子可以轻度增高,但没有特异性。结缔组织疾病相关自身抗体检查有助于 IPF 的鉴别。

5. BALF/TBLB BALF 细胞分析多表现为中性粒细胞和(或)嗜酸性粒细胞增加。BAL 或 TBLB 对于 IPF 无诊断意义。

6. 外科肺活检 对于 HRCT 呈不典型 UIP 改变,诊断不清楚,没有手术禁忌证的病人应该考虑





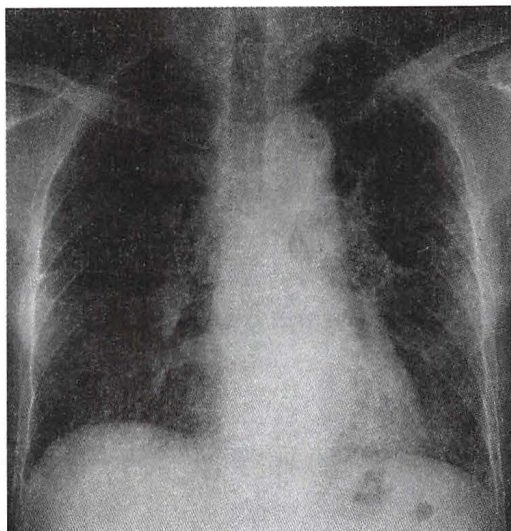


图 2-9-2 特发性肺纤维化的胸部 X 线改变  
胸片显示双肺弥漫网状影,胸膜下和基底部尤为明显

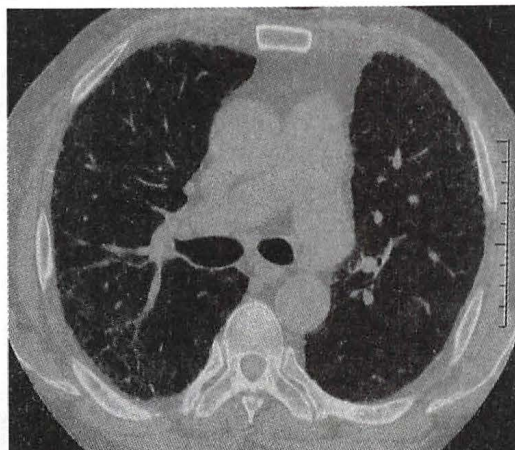


图 2-9-3 特发性肺纤维化的胸部 HRCT 改变  
胸部 HRCT 显示两肺外带胸膜下分布为主的斑片性网状模糊影,伴有蜂窝状改变

外科肺活检。IPF 的组织病理类型是 UIP, UIP 的病理诊断标准为:①明显纤维化/结构变形伴或不伴蜂窝肺,胸膜下、间质分布;②斑片肺实质纤维化;③成纤维细胞灶。

#### 【诊断】

1. IPF 诊断遵循如下标准 ①ILD,但排除了其他原因(如环境、药物和结缔组织疾病等);②HRCT 表现为 UIP 型;或③联合 HRCT 和外科肺活检病理表现诊断 UIP。

2. IPF 急性加重 (acute exacerbation of IPF) IPF 病人出现新的弥漫性肺泡损伤导致急性或显著的呼吸困难恶化即为 AE-IPF。诊断标准:①过去或现在诊断 IPF;②1 个月内发生显著的呼吸困难加重;③CT 表现为 UIP 背景下出现新的双侧磨玻璃影伴或不伴实变影;④不能完全由心衰或液体过载解释。

#### 【鉴别诊断】

IPF 的诊断需要排除其他原因的 ILD。UIP 是诊断 IPF 的金标准,但 UIP 也可见于慢性过敏性肺炎、石棉沉着病、CTD 等。过敏性肺炎多有环境抗原暴露史(如饲养鸽子、鹦鹉等),BAL 细胞分析显示淋巴细胞比例增加。石棉沉着病、硅沉着病或其他职业尘肺多有石棉、二氧化硅或其他粉尘接触史。CTD 多有皮疹、关节炎、全身多系统累及和自身抗体阳性。

IPF 与其他类型 IIP 的鉴别见表 2-9-3。

#### 【治疗】

IPF 不可能治愈,治疗目的是延缓疾病进展,改善生活质量,延长生存期。包括抗纤维化药物治疗、非药物治疗、合并症治疗、姑息治疗、疾病的监测、病人教育和自我管理。

1. 抗纤维化药物治疗 循证医学证据证明吡非尼酮(pirfenidone)和尼达尼布(nintedanib)治疗可以减慢 IPF 肺功能下降,为 IPF 病人带来希望。吡非尼酮是一种多效性的吡啶化合物,具有抗炎、抗纤维化和抗氧化特性。尼达尼布是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,能够抑制血小板衍生生长因子受体(PDGFR)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)以及成纤维细胞生长因子受体(FGFR)。两种药物作为抗纤维化药物,已开始临床用于 IPF 的治疗。N-乙酰半胱氨酸作为一种祛痰药,高剂量(1800mg/d)时具有抗氧化,进而抗纤维化作用,部分 IPF 病人可能有用。

2. 非药物治疗 IPF 病人尽可能进行肺康复训练,静息状态下存在明显的低氧血症( $\text{PaO}_2 < 55\text{mmHg}$ )病人还应该实行长程氧疗,但是一般不推荐使用机械通气治疗 IPF 所致的呼吸衰竭。

3. 肺移植 是目前 IPF 最有效的治疗方法,合适的病人应该积极推荐肺移植。





表 2-9-3 特发性间质性肺炎的临床、影像、病理及预后比较

临床-影像-病理诊断	IPF	NSIP	COP	DIP	RB-ILD	LIP	AIP
病程	慢性 (>12 个月)	慢性 (数个月 ~ 数年)	亚急性 (<3 个月)	亚急性/慢性 (数周 ~ 数月) 吸烟者	慢性	慢性 (>12 个月)	急性 (1 ~ 2 周)
发病年龄(岁)	>50	50	55	40 ~ 50	40 ~ 50	40 ~ 50	50
男:女	3:2	1:1	1:1	2:1	2:1	1:5	1:1
HRCT	外周、胸膜下、基底部明显	外周、胸膜下、基底部,对称	胸膜下、支气管周围	弥漫,外周、基底部明显	弥漫	弥漫,基底部明显	弥漫,两侧
	网格,蜂窝肺,牵拉性支气管/细支气管扩张,肺结构变形	磨玻璃影,可有网格,实变(不常见),偶见蜂窝肺	斑片实变,常常多发,伴磨玻璃影;结节	磨玻璃影,伴网格	斑片磨玻璃影,小叶中心结节,气体陷闭,支气管和细支气管壁增厚	磨玻璃影,小叶中心结节,索条影,薄壁囊腔	斑片实变,主要影响重力依赖区,斑片磨玻璃影,间或有正常小叶,支气管扩张,肺结构变形
组织学类型	UIP	NSIP	OP	DIP	RB-ILD	LIP	DAD
组织学特征	时相不一,斑片、胸膜下纤维化,成纤维细胞灶	时相一致,轻到中度间质炎症	肺泡腔内机化,呈斑片分布,肺泡结构保持	肺泡腔巨噬细胞聚集,肺泡间隔炎症、增厚	轻度纤维化,黏膜下淋巴细胞渗出,斑片、细支气管中心分布,肺泡管内色素巨噬细胞聚集	密集的间质淋巴细胞渗出,Ⅱ型肺泡上皮增生,偶见淋巴滤泡	早期:时相一致,肺泡间隔增厚,肺泡腔渗出,透明膜 后期:机化,纤维化
治疗	对激素或细胞毒制剂反应差	对激素反应较好	对激素反应好	戒烟/激素效果好	戒烟/激素效果好	对激素反应好	对激素的效果不清楚
预后	差,5 年病死率 50% ~ 80%	中等,5 年病死率 <10%	好,很少死亡	好,5 年病死率 5%	好,5 年病死率 5%	中等	差,病死率 >50%,且多在发病后 1 ~ 2 个月内死亡



4. 合并症治疗 积极治疗合并存在的胃-食管反流及其他合并症,但是对 IPF 合并的肺动脉高压多不推荐给予波生坦等进行针对性治疗。

5. IPF 急性加重的治疗 由于 IPF 急性加重病情严重,病死率高,虽然缺乏随机对照研究,临床上仍然推荐高剂量激素治疗。氧疗、防控感染、对症支持治疗是 IPF 急性加重病人的主要治疗手段。一般不推荐使用机械通气治疗 IPF 所致的呼吸衰竭,但酌情可以使用无创机械通气。

6. 对症治疗 减轻病人因咳嗽、呼吸困难、焦虑带来的痛苦,提高生活质量。

7. 加强病人教育与自我管理,建议吸烟者戒烟,预防流感和肺炎。

### 【自然病程与预后】

IPF 诊断后中位生存期为 2~3 年,但 IPF 自然病程及结局个体差异较大。大多数病人表现为缓慢逐步可预见的肺功能下降;少数病人在病程中反复出现急性加重;极少数病人呈快速进行性发展。影响 IPF 病人预后的因素包括:呼吸困难、肺功能下降和 HRCT 纤维化及蜂窝样改变的程度,6 分钟步行试验(6MWT)的结果,尤其是这些参数的动态变化。基线状态下 DLCO<40% 预计值和 6MWT 时  $\text{SpO}_2$ <88%, 6~12 个月内 FVC 绝对值降低 10% 以上或 DLCO 绝对值降低 15% 以上都是预测死亡风险的可靠指标。

## 第三节 结 节 病

结节病(sarcoidosis)是一种原因不明的多系统累及的肉芽肿性疾病,主要侵犯肺和淋巴系统,其次是眼部和皮肤。

### 【流行病学】

由于部分病例无症状和可以自然痊愈,所以没有确切的流行病学数据。结节病多发于中青年(<40 岁),女性发病稍高于男性,患病率从不足  $1/10^5$  到高于  $40/10^5$  都有报道,以斯堪的纳维亚和美籍非洲人群的患病率最高,寒冷地区多于热带地区,黑种人多于白种人,呈现出明显的地区和种族差异。

### 【病因和发病机制】

1. 遗传因素 结节病的临床表型以及患病的种族差异提示遗传因素的作用,家族和病例对照研究证实与结节病易感和表型关系最为密切的基因位于 6 号染色体的 MHC 区域。其他候选基因如细胞因子、化学趋化因子受体等均不具备可重复性,功能的有效性未能得到证实。

2. 环境因素 伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)、痤疮丙酸杆菌(*Propionibacterium acne*)、结核和其他分枝杆菌等作为结节病的可能病因没有被证实。迄今没有感染性病因或其他因素被一致证明与结节病的发病相关。

3. 免疫机制 结节病以受累脏器,尤其是肺脏的非干酪样坏死性肉芽肿为病理特点,病变组织聚集大量激活的 Th1 型  $\text{CD4}^+$  T 细胞和巨噬细胞是其特征性免疫异常表现。

结节病的确切病因和发病机制还不清楚。目前观点是遗传易感者受特定的环境抗原刺激,抗原呈递细胞吞噬处理抗原,经 II 类白细胞相关抗原(HLA)分子传递到  $\text{CD4}^+$  细胞的 T 细胞受体(TCR),诱发受累脏器局部产生 Th1 型免疫反应,导致细胞聚集、增生、分化和肉芽肿形成;同时产生的白介素 IL-2、IL-12、IL-18、IFN- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等细胞因子和化学趋化因子促进肉芽肿形成。

### 【病理】

结节病的特征性病理改变是非干酪样上皮样细胞性肉芽肿,主要由高分化的单核-吞噬细胞(上皮样细胞和巨细胞)与淋巴细胞组成。巨细胞可以有包涵体如舒曼小体(Schauman bodies)和星状小体(asteroid bodies)。肉芽肿的中心主要是  $\text{CD4}^+$  淋巴细胞,而外周主要是  $\text{CD8}^+$  淋巴细胞。结节病性肉芽肿或消散,或发展成纤维化。在肺脏 75% 的肉芽肿沿淋巴管分布,接近或位于支气管血管鞘、胸膜下或小叶间隔,开胸肺活检或尸检发现半数以上累及血管。

### 【临床表现】

结节病的临床过程表现多样,与起病的急缓和脏器受累的不同以及肉芽肿的活动性有关,还与种





族和地区有关。

### (一) 急性结节病

急性结节病(Löfgren syndrome)表现为双肺门淋巴结肿大,关节炎和结节性红斑,常伴有发热、肌肉痛、不适。85%的病人在一年内自然缓解。

### (二) 亚急性/慢性结节病

约50%的结节病无症状,为体检或胸片偶尔发现。

1. 系统症状 约1/3病人可以有非特异性表现,如发热、体重减轻、无力、不适和盗汗。

2. 胸内结节病 90%以上的结节病累及肺脏。临床表现隐匿,30%~50%有咳嗽、胸痛或呼吸困难,20%有气道高反应性或伴喘鸣音。

#### 3. 胸外结节病

(1) 淋巴结:30%~40%能触及淋巴结肿大,不融合,可活动,无触痛,不形成溃疡和窦道,以颈、腋窝、肱骨内上髁、腹股沟淋巴结最常受累。

(2) 皮肤:25%累及皮肤,表现皮肤结节性红斑(多位于下肢伸侧,6~8周内消散)、冻疮样狼疮(lupus pernio)和皮下结节等。

(3) 眼:11%~83%累及眼部,以葡萄膜炎最常见。

(4) 心脏:尸检发现30%累及心脏,但临床只发现5%,主要表现为心律失常、心力衰竭或猝死。

(5) 内分泌:2%~10%有高钙血症,高尿钙的发生率大约是其3倍。高钙血症与激活的巨噬细胞和肉芽肿使 $1,25-(OH)_2D_3$ 的产生调节障碍有关。

(6) 其他系统:肌肉骨骼、神经、腮腺、肝脏、胃肠、血液、肾脏以及生殖系统等均可受累。

### 【辅助检查】

#### (一) 影像学检查

1. 胸部X线检查 90%以上的病人表现为X线胸片异常,胸片是提示诊断的敏感工具,双侧肺门淋巴结肿

大(BHL)(伴或不伴右侧气管旁淋巴结肿大)是最常见的征象(图2-9-4)。临床上通常根据后前位X线胸片对结节病进行分期(表2-9-4),目前对这种分期尚存在争议。

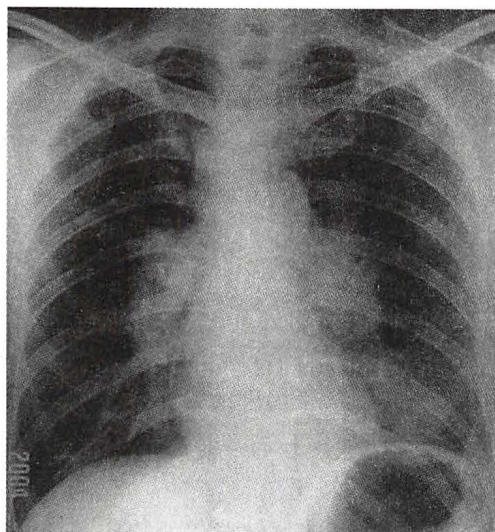


图2-9-4 结节病I期的胸部X线征象

36岁病人,体检胸片发现双侧肺门淋巴结肿大,诊断结节病I期

表2-9-4 结节病的胸部X线分期

分期	表 现
0	无异常X线表现
I	双侧肺门淋巴结肿大,无肺部浸润影
II	双侧肺门淋巴结肿大,伴肺部网状、结节状或片状浸润影
III	肺部网状、结节状或片状浸润影,无双侧肺门淋巴结肿大
IV	肺纤维化,蜂窝肺,肺大疱,肺气肿

2. 胸部CT/HRCT HRCT的典型表现为沿着支气管血管束分布的微小结节,可融合成球。其他异常有磨玻璃样变、索条带影、蜂窝肺、牵拉性支气管扩张及血管或支气管的扭曲或变形。病变多侵犯上叶,肺底部相对正常。可见气管前、气管旁、主动脉旁和隆突下区的淋巴结肿大(图2-9-5)。

3.  $^{67}Ga$ 核素显像 肉芽肿活性巨噬细胞摄取 $^{67}Ga$ 明显增加,肉芽肿性病变可被 $^{67}Ga$ 显示,除显示Panda和Lamba图像具有诊断意义外,通常无诊断特异性,但可以帮助判断结节病的活动性。



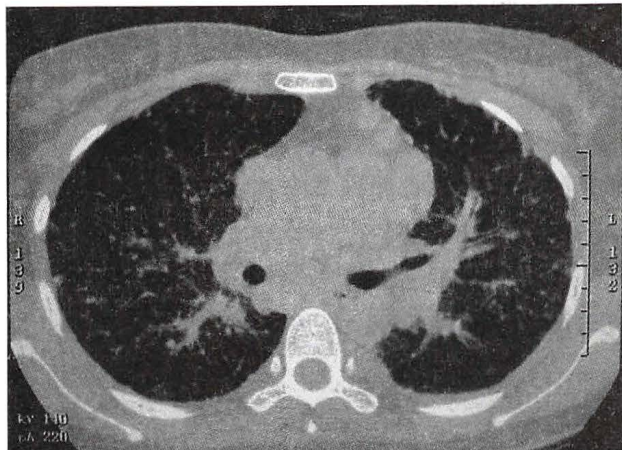


图2-9-5 结节病的胸部 HRCT 表现

显示许多微小结节沿淋巴管走行,位于支气管血管旁间质,小叶间隔和胸膜下。纵隔和肺门淋巴结肿大

sonography,EBUS)活检得到诊断,这些检查的诊断率较高,风险低,成为目前肺结节病的重要确诊手段。一般不需要纵隔镜或外科肺活检。

#### (四) 血液检查

ACE 由结节病肉芽肿的内上皮细胞产生,血清 ACE 水平反映体内肉芽肿负荷,可以辅助判断疾病活动性,因缺乏足够的敏感性和特异性,不能作为诊断指标。其他疾病活动指标包括血清可溶性白介素-2 受体(sIL-2R),血钙增高等。

#### (五) 结核菌素试验

对 PPD 5TU 的结核菌素皮肤试验无或弱反应是结节病的特点,可以用来鉴别结核和结节病。

#### 【诊断】

结节病的诊断应符合三个条件:①临床和胸部影像表现与结节病相符合;②活检证实有非干酪样坏死性类上皮肉芽肿;③除外其他原因。

建立诊断以后,还需要判断疾病累及的脏器范围、分期(如上述)和活动性。活动性判断缺乏严格的标准。起病急、临床症状明显、病情进展较快、重要脏器受累、血清 ACE 增高等,提示属于活动期。

#### 【鉴别诊断】

应与下列疾病鉴别:

1. 肺门淋巴结结核 病人较年轻,结核菌素试验多阳性。肺门淋巴结肿大一般为单侧性,有时伴有钙化,可见肺部原发病灶。CT 可见淋巴结中心区有坏死。
2. 淋巴瘤 多有发热、消瘦、贫血、胸腔积液等。常累及上纵隔、隆突下等处的纵隔淋巴结,大多为单侧或双侧不对称肿大,淋巴结可呈现融合。结合其他检查及活组织检查可作鉴别。
3. 肺门转移性肿瘤 肺癌和肺外肿瘤转移至肺门淋巴结,均有相应的症状和体征。对可疑原发灶进行进一步的检查可助鉴别。
4. 其他肉芽肿病 过敏性肺炎、铍肺、硅沉着病以及感染性、化学性因素所致的肉芽肿,结合临床资料及相关检查的综合分析有助于与结节病进行鉴别。

#### 【治疗】

结节病的自然缓解率在 I 期是 55% ~ 90%, II 期 40% ~ 70%, III 期 10% ~ 20%。因此,无症状和肺功能正常的 I 期结节病无需治疗;无症状和病情稳定的 II 期和 III 期,肺功能轻微异常,也不需要治疗。结节病出现明显的肺内或肺外症状,尤其累及心脏、神经系统等,需要使用全身糖皮质激素治疗。常用泼尼松 0.5mg/(kg·d),连续 4 周,随病情好转逐渐减量至维持量,通常为 5 ~ 10mg,疗程 6 ~ 24 个月。长期服用糖皮质激素者,应严密观察激素的不良反应。当糖皮质激素不能耐受或治疗无效,可

#### (二) 肺功能试验

80% 以上的 I 期结节病病人的肺功能正常。II 期或 III 期结节病的肺功能异常者占 40% ~ 70%,特征性变化是限制性通气功能障碍和弥散量降低及氧合障碍。1/3 以上的病人同时有气流受限。

#### (三) 纤维支气管镜与支气管肺泡灌洗

支气管镜下可以见到因隆突下淋巴结肿大所致的气管隆突增宽,气管和支气管黏膜受累所致的黏膜结节。BALF 检查主要显示淋巴细胞增加,CD4/CD8 的比值增加(>3.5)。结节病可以通过支气管黏膜活检、TBLB、经支气管淋巴结针吸(transbronchial needle aspiration, TBNA)和支气管内超声引导(endobronchial ultra-



考虑使用其他免疫抑制剂如甲氨蝶呤、硫唑嘌呤,甚至英夫利昔单抗(infliximab)。结节病的复发率较高,因此,结节病治疗结束后也需要每3~6个月随访一次,至少3年或直至病情稳定。

#### 【预后】

预后与结节病的临床类型有关。急性起病者,经治疗或自行缓解,预后较好;而慢性进行性、多脏器功能损害、肺广泛纤维化等则预后较差,总病死率1%~5%。死亡原因常为呼吸功能不全或心脏、中枢神经系统受累所致。

## 第四节 其他间质性肺疾病

### 一、过敏性肺炎

过敏性肺炎(HP)也称外源性过敏性肺泡炎(extrinsic allergic alveolitis, EAA),是指易感个体反复吸入有机粉尘抗原后诱发的一种主要通过细胞免疫和体液免疫反应介导的肺部炎症反应性疾病。以淋巴细胞渗出为主的慢性间质性肺炎,细胞性细支气管炎(气道中心炎症)和散在分布的非干酪样坏死性肉芽肿为特征性病理改变。农民肺是HP的典型形式,是农民吸入霉干草中的嗜热放线菌或热吸水链霉菌孢子所致。吸入含动物蛋白的羽毛和排泄物尘埃引起饲鸟者肺(如鸽子肺、鹦鹉肺),生活在有嗜热放线菌污染的空调或湿化器的环境引起空调器肺等。各种病因所致HP的临床表现相同,可以是急性、亚急性或慢性。

急性形式是最常见和具有特征的表现形式。一般在职业或家居环境抗原接触后4~8小时出现畏寒、发热、全身不适伴胸闷、呼吸困难和咳嗽。如果脱离抗原接触,病情可于24~48小时内恢复。如果持续暴露,反复急性发作导致几周或几个月内逐渐出现持续进行性发展的呼吸困难,伴体重减轻,表现为亚急性形式。慢性形式是长期暴露于低水平抗原或急性或亚急性反复发作后的结果,主要表现为进行性发展的呼吸困难伴咳嗽和咳痰及体重减轻,肺底部可以闻及吸气末Velcro啰音,少数有杵状指。

根据明确的抗原接触史,典型的症状发作特点,胸部HRCT具有细支气管中心结节,斑片磨玻璃影间或伴实变,气体陷闭形成的马赛克征象等特征性表现,BALF检查显示明显增加的淋巴细胞,可以作出明确的诊断。TBLB取得的病理资料能进一步支持诊断,通常不需要开胸肺活检。

根本的治疗措施是脱离或避免抗原接触。急性重症伴有明显的肺部渗出和低氧血症,激素治疗有助于影像学 and 肺功能明显改善。

### 二、嗜酸性粒细胞性肺炎

嗜酸性粒细胞性肺炎是一种以肺部嗜酸性粒细胞浸润伴有或不伴有外周血嗜酸性粒细胞增多为特征的临床综合征,既可以是已知原因所致,如Loeffler综合征、热带肺嗜酸性粒细胞增多、变应性支气管肺曲霉菌病、药物或毒素诱发,又可以是原因不明的疾病,如急性嗜酸性粒细胞性肺炎、慢性嗜酸性粒细胞性肺炎,变应性肉芽肿血管炎。

慢性嗜酸性粒细胞性肺炎(CEP)的发病原因不明,最常发生于中年女性,通常于数周或数月内出现呼吸困难、咳嗽、发热、盗汗、体重减轻和喘鸣,呈现亚急性或慢性病程。X线胸片的典型表现有肺外带的致密肺泡渗出影,中心带清晰,这种表现称作“肺水肿反转形状”(photographic negative of pulmonary edema),而且渗出性病变多位于上叶。80%的病人有外周血嗜酸性粒细胞增多。血清IgE增高也常见。如果病人有相应的临床和影像学特征,BALF嗜酸性粒细胞大于40%,高度提示嗜酸性粒细胞性肺炎。治疗主要采用糖皮质激素。

### 三、肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症

肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症(PLCH)是一种吸烟相关的ILD,多发生于成年人,临床罕见。病变以呈细支气管中心分布的朗格汉斯细胞渗出形成的肉芽肿性改变,并机化形成“星形”纤维化病灶,伴囊腔形成为病理改变特征。起病隐匿,表现为咳嗽和呼吸困难,1/4为胸部影像偶然发现,也有





部分病人因气胸就诊发现。X线胸片显示结节或网格结节样渗出性病变,常分布于上叶和中叶肺,肋膈角清晰。HRCT特征性地表现为多发的管壁厚薄不等的不规则囊腔,早期多伴有细支气管周围结节(直径1~4mm),主要分布于上、中肺野。主要涉及上中肺野的多发性囊腔和结节或BALF朗格汉斯细胞(OKT6或抗CD1a抗体染色阳性)超过5%高度提示PLCH的诊断。治疗为首先劝告病人戒烟。对于严重或进行性加重的病人,尽管已经戒烟,还需要应用糖皮质激素。

#### 四、肺淋巴管平滑肌瘤病

肺淋巴管平滑肌瘤病(PLAM)是一种临床罕见病,可以散发,也可以伴发于遗传疾病复合型结节性硬化病(tuberous sclerosis complex, TSC)。散发的PLAM几乎只发生于育龄期妇女。病理学以肺泡壁、细支气管壁和血管壁的一类平滑肌细胞(LAM细胞, HMB-45<sup>+</sup>)呈弥漫性或结节性增生,导致局限性肺气肿或薄壁囊腔形成,最终导致广泛的蜂窝肺为特征。

临床上主要表现为进行性加重的呼吸困难、反复出现的气胸和乳糜胸,偶有咯血。肺功能呈现气流受限和气体交换障碍,有时伴有限制性通气功能障碍。胸部HRCT特征性地显示大小不等的薄壁囊腔(直径2~20mm)弥漫性分布于两侧肺脏。LAM与PLCH在CT上的主要区别是PLCH一般不影响肋膈角,囊腔壁更厚,疾病早期有更多的结节。

对于PLAM尚无有效的治疗方法。目前临床上还在使用的孕激素治疗并没有研究证实有效。近来研究显示免疫抑制剂西罗莫司(雷帕霉素)可以使一些病人的肺功能稳定或改善。终末期PLAM可以考虑肺移植。

#### 五、肺泡蛋白沉着症

肺泡蛋白沉着症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)以肺泡腔内积聚大量的表面活性物质为特征,主要是由于体内存在的抗粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)自身抗体导致肺泡巨噬细胞对表面活性物质的清除障碍所致。隐匿起病,10%~30%诊断时无症状。常见症状是呼吸困难伴咳嗽,偶有咳痰。X线胸片显示两侧弥漫性的肺泡渗出,分布于肺门周围,形成“蝴蝶”(butterfly)样图案。经常是广泛的肺部渗出与轻微的临床症状不相符合,胸部HRCT特征性的表现:①磨玻璃影与正常肺组织截然分开,形成“地图”(geographic)样图案;②小叶间隔和小叶内间隔增厚,形成多边形或“不规则铺路石”(crazy paving)样图案。特征性生理功能改变是肺内分流导致的严重低氧血症。BAL回收液特征性地表现为奶白色,稠厚且不透明,静置后沉淀分层,BALF细胞或TBLB组织的过碘酸雪夫(PAS)染色阳性和阿辛蓝染色阴性可以证实诊断。

1/3的病人可以自行缓解。对于有明显呼吸功能障碍的病人,全肺灌洗是首选和有效的治疗。近来发现部分病人对GM-CSF替代治疗的反应良好。

#### 六、特发性肺含铁血黄素沉着症

特发性肺含铁血黄素沉着症(idiopathic pulmonary hemosiderosis, IPH)的发病原因不明,多发生于儿童和青少年,以反复发作的弥漫性肺泡出血,导致咯血、呼吸困难和缺铁性贫血为临床特点。胸部X线的典型表现是两肺中、下肺野弥漫性分布的边缘不清的斑点状阴影。

诊断主要根据发复的咯血、肺内弥漫分布的边缘不清的斑点状阴影及继发的缺铁性贫血作出初步诊断。常规进行BAL检查确诊有无肺泡出血,并可以发现隐匿性出血。BALF发现游离红细胞或含吞噬红细胞的肺泡巨噬细胞提示近期肺泡出血,发现许多含铁血黄素巨噬细胞提示远期肺泡出血。同时也应该常规检测循环自身免疫抗体(如anti-GBM、ANCA、ANA、RF等)以除外其他原因所致的弥漫性肺泡出血。

一般而言,IPH的临床过程比较轻,尤其在成年人,25%可以自行缓解。但是弥漫性肺泡出血可导致死亡。治疗以支持治疗为主。糖皮质激素联合硫唑嘌呤或环磷酰胺治疗对于改善急性加重期的预后和预防反复出血有益,但是尚无确定的疗效判断指征。





## 第十章 肺血栓栓塞症

肺栓塞(pulmonary embolism)是以各种栓子阻塞肺动脉或其分支为其发病原因的一组疾病或临床综合征的总称,包括肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)、脂肪栓塞综合征、羊水栓塞、空气栓塞等。

肺血栓栓塞症为肺栓塞最常见的类型,是来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支所导致的以肺循环和呼吸功能障碍为主要临床和病理生理特征的疾病。引起 PTE 的血栓主要来源于深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)。DVT 与 PTE 实质上为一种疾病过程在不同部位、不同阶段的表现,两者合称为静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)。

### 【流行病学】

PTE 和 DVT 的发病率较高,病死率亦高,已经构成了世界性的重要医疗保健问题。美国 VTE 的发病率约为 1.17/1000 人年。欧盟 6 个主要国家,症状性 VTE 的年新发病例数超过 100 万,34% 病人表现为突发性致死性 PTE。

过去我国医学界曾将 PTE 视为“少见病”,随着对该疾病认识的深入以及诊断技术的提高,现在这种观念已被彻底改变。近年来国内 VTE 的诊断例数迅速增加,来自国内 60 家大型医院的统计资料显示,住院病人中 PTE 的比例从 1997 年的 0.26‰ 上升到 2008 年的 1.45‰。尽管如此,由于 PTE 的症状缺乏特异性,确诊需特殊的检查技术,故 PTE 的检出率偏低,临床上仍存在较严重的漏诊和误诊现象,对此应当给予充分关注。

### 【危险因素】

DVT 和 PTE 具有共同的危险因素,即 VTE 的危险因素,包括任何可以导致静脉血液淤滞、静脉系统内皮损伤和血液高凝状态的因素,即 Virchow 三要素。具体可以分为遗传性和获得性两类(表 2-10-1)。遗传性危险因素常引起反复发生的动、静脉血栓形成和栓塞。

表 2-10-1 静脉血栓栓塞症常见危险因素

遗传性危险因素	获得性危险因素		
	血液高凝状态	血管内皮损伤	静脉血流瘀滞
抗凝血酶缺乏	高龄	手术(多见于全髋关节或膝关节置换)	瘫痪
蛋白 S 缺乏	恶性肿瘤	创伤/骨折(多见于腕部骨折和脊髓损伤)	长途航空或乘车旅行
蛋白 C 缺乏	抗磷脂抗体综合征	中心静脉置管或起搏器	急性内科疾病
V 因子 Leiden 突变(活性蛋白 C 抵抗)	口服避孕药	吸烟	住院
凝血酶原 20210A 基因变异(罕见)	妊娠/产褥期	高同型半胱氨酸血症	居家养老护理
XII 因子缺乏	静脉血栓个人史/家族史	肿瘤静脉内化疗	
纤溶酶原缺乏	肥胖		
纤溶酶原不良血症	炎症性肠病		
血栓调节蛋白异常	肝素诱导血小板减少症		
纤溶酶原激活物抑制因子过量	肾病综合征		
非“O”血型	真性红细胞增多症		
	巨球蛋白血症		
	植入人工假体		



获得性危险因素是指后天获得的易发生 DVT 和 PTE 的多种病理和病理生理改变。上述危险因素既可以单独存在,也可以同时存在、协同作用。年龄是独立的危险因素,随着年龄的增长,DVT 和 PTE 的发病率逐渐增高,年龄大于 40 岁者较年轻者风险增高,其风险大约每 10 年增加 1 倍。

### 【病理和病理生理】

引起 PTE 的栓子可以来源于下腔静脉径路、上腔静脉径路或右心腔,其中大部分来源于下肢深静脉,特别是从腘静脉上端到髂静脉段的下肢近端深静脉(约占 50% ~ 90%)。PTE 的形成机制见图 2-10-1。

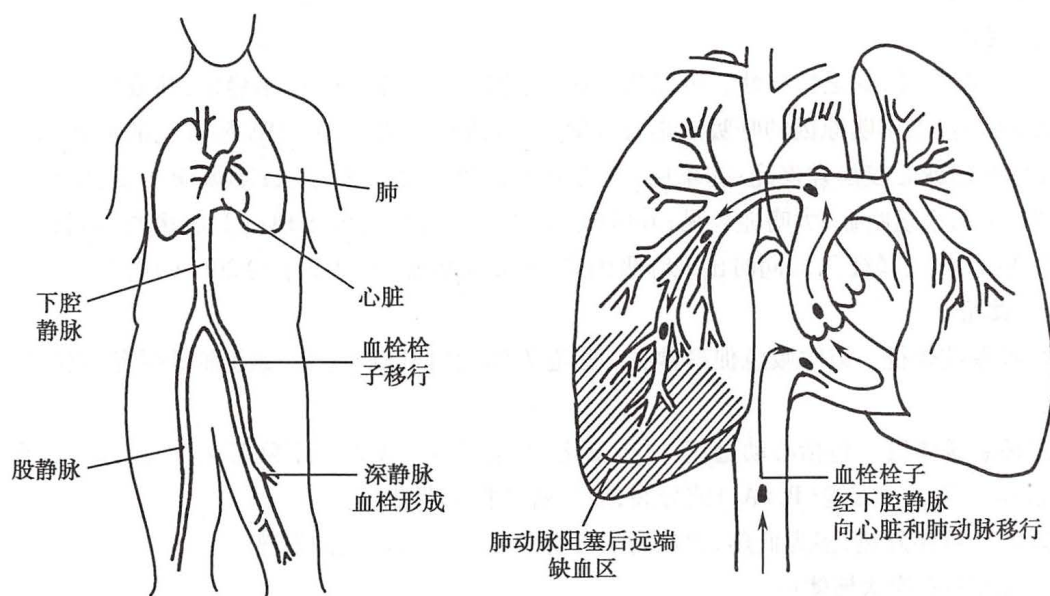


图 2-10-1 PTE 的形成机制

外周深静脉血栓形成后脱落,随静脉血流移行至肺动脉内,形成肺动脉内血栓栓塞

肺动脉血栓栓塞既可以是单一部位的,也可以是多部位的。病理检查发现多部位或双侧性的血栓栓塞更为常见。影像学发现栓塞更易发生于右侧和下肺叶。PTE 发生后,栓塞局部可能继发血栓形成,参与发病过程。

1. 血流动力学改变 栓子阻塞肺动脉及其分支达一定程度(30% ~ 50%)后,通过机械阻塞作用,加之神经体液因素和低氧所引起的肺动脉收缩,导致肺血管阻力(PVR)增加,肺动脉压力升高;右心室后负荷增加,右心室壁张力增高,右心室扩大,可引起右心功能不全;右心扩大致室间隔左移,使左心室功能受损,导致心输出量下降,进而可引起体循环低血压甚至休克;主动脉内低血压和右心室压力升高,使冠状动脉灌注压下降,心肌血流减少,特别是右心室内膜下心肌处于低灌注状态,加之 PTE 时心肌耗氧增加,可致心肌缺血,诱发心绞痛。右心室心肌耗氧量增加和右心室冠状动脉灌注压下降相互作用,导致右心室缺血和功能障碍,并且可能产生恶性循环最终导致死亡。

2. 气体交换障碍 栓塞部位肺血流减少,肺泡无效腔量增大;肺内血流重新分布,通气/血流比例失调;右心房压力升高可引起未闭合的卵圆孔开放,产生心内右向左分流;神经体液因素引起支气管痉挛;栓塞部位肺泡表面活性物质分泌减少;毛细血管通透性增高,间质和肺泡内液体增多或出血;肺泡萎陷,呼吸面积减小;肺顺应性下降,肺体积缩小并可出现肺不张;累及胸膜,可出现胸腔积液。以上因素导致呼吸功能不全,出现低氧血症和代偿性过度通气(低碳酸血症)或相对性肺泡低通气。

3. 肺梗死 肺动脉发生栓塞后,若其支配区的肺组织因血流受阻或中断而发生坏死,称为肺梗死(pulmonary infarction)。由于肺组织同时接受肺动脉、支气管动脉和肺泡内气体三重氧供,故肺栓塞时只有约 15% 的病人出现肺梗死。一般只有在患有基础心肺疾病或病情严重影响到肺组织的多

重氧供时才发生肺梗死。

4. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压 慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)指急性 PTE 后肺动脉内血栓未完全溶解,或 PTE 反复发生,出现血栓机化、肺血管管腔狭窄甚至闭塞,导致肺血管阻力增加、肺动脉压力进行性增高、右心室肥厚甚至右心衰竭。

栓塞所致病情的严重程度取决于以上机制的综合和相互作用。栓子的大小和数量、多个栓子的递次栓塞间隔时间、是否同时存在其他心肺疾病、个体反应的差异及血栓溶解的快慢对发病过程有重要影响。

### 【临床表现】

#### (一) 症状

PTE 的症状多样,缺乏特异性。可以从无症状、隐匿,到血流动力学不稳定,甚或发生猝死。

常见症状有:①不明原因的呼吸困难及气促,尤以活动后明显,为 PTE 最多见的症状;②胸痛,包括胸膜炎性胸痛或心绞痛样疼痛;③晕厥,可为 PTE 的唯一或首发症状;④烦躁不安、惊恐甚至濒死感;⑤咯血,常为小量咯血,大咯血少见;⑥咳嗽、心悸等。各病例可出现以上症状的不同组合。临床上有时出现所谓“三联征”,即同时出现呼吸困难、胸痛及咯血,但仅见于约 20% 的病人。

#### (二) 体征

1. 呼吸系统体征 以呼吸急促最常见。另有发绀,肺部哮鸣音和(或)细湿啰音,或胸腔积液的相应体征。

2. 循环系统体征 包括心动过速,血压变化,严重时可出现血压下降甚至休克,颈静脉充盈或搏动,肺动脉瓣区第二音亢进( $P_2 > A_2$ )或分裂,三尖瓣区收缩期杂音。

3. 其他 可伴发热,多为低热,少数病人可有中度( $38^{\circ}\text{C}$ )以上的发热。

#### (三) DVT 的症状与体征

主要表现为患肢肿胀、周径增粗、疼痛或压痛、皮肤色素沉着,行走后患肢易疲劳或肿胀加重。但需注意,半数以上的下肢 DVT 病人无自觉症状和明显体征。

应测量双侧下肢的周径来评价其差别。大、小腿周径的测量点分别为髌骨上缘以上 15cm 处,髌骨下缘以下 10cm 处。双侧相差  $>1\text{cm}$  即考虑有临床意义。

### 【诊断】

诊断 PTE 的关键是提高意识,诊断一般按疑诊、确诊、求因三个步骤进行。

#### (一) 根据临床情况疑诊 PTE (疑诊)

如病人出现上述临床症状、体征,特别是存在前述危险因素病例出现不明原因的呼吸困难、胸痛、晕厥、休克,或伴有单侧或双侧不对称性下肢肿胀、疼痛等,应进行如下检查。

1. 血浆 D-二聚体(D-dimer) 是交联纤维蛋白在纤溶系统作用下产生的可溶性降解产物,为一个特异性的纤溶过程标志物,对血栓形成具有很高的敏感性。急性 PTE 时 D-二聚体升高,若其含量正常,则对 PTE 有重要的排除诊断价值,但因特异性差,对 PTE 无诊断价值。D-二聚体一般采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,界值通常设为  $500\mu\text{g/L}$ 。

2. 动脉血气分析 常表现为低氧血症、低碳酸血症,肺泡-动脉血氧分压差 [ $P_{(A-a)}\text{O}_2$ ] 增大,部分病人的血气结果可以正常。

3. 心电图 大多数病例呈非特异性的心电图异常。最常见的改变为窦性心动过速。当有肺动脉及右心压力升高时,可出现  $V_1$ - $V_2$  甚或  $V_4$  的 T 波倒置和 ST 段异常、 $S_1Q_3T_3$  征(即 I 导 S 波加深,Ⅲ导出现 Q/q 波及 T 波倒置)、完全或不完全性右束支传导阻滞、肺型 P 波、电轴右偏及顺钟向转位等。对心电图改变需作动态观察,注意与急性冠状动脉综合征相鉴别。

4. X 线胸片 可显示:①肺动脉阻塞征:区域性肺纹理变细、稀疏或消失,肺野透亮度增加;②肺动脉高压征及右心扩大征:右下肺动脉干增宽或伴截断征,肺动脉段膨隆以及右心室扩大;③肺组织继发改变:肺野局部片状阴影,尖端指向肺门的楔形阴影,肺不张或膨胀不全,肺不张侧可见横膈抬





高,有时合并少至中量胸腔积液。

5. 超声心动图 对提示 PTE 和除外其他心血管疾病以及进行急性 PTE 危险度分层有重要价值。对于严重的 PTE 病例,超声心动图检查发现右心室功能障碍(right ventricular dysfunction)的一些表现,可提示或高度怀疑 PTE。若在右心房或右心室发现血栓,同时病人临床表现符合 PTE,即可作出诊断。超声检查偶可因发现肺动脉近端的血栓而确诊。超声检查符合下述两项指标时即可诊断右心室功能障碍:①右心室扩张;②右心室壁运动幅度减低;③吸气时下腔静脉不萎陷;④三尖瓣反流压差 $>30\text{mmHg}$ 。而右心室壁增厚( $>5\text{mm}$ )对于提示是否存在 CTEPH 有重要意义。

6. 下肢深静脉检查 下肢为 DVT 最多发部位,超声检查为诊断 DVT 最简便的方法。另外,放射性核素或 X 线静脉造影、CT 静脉造影(CTV)、MRI 静脉造影(MRV)等对于明确是否存在 DVT 亦具有重要价值。

### (二) 对疑诊病例进一步明确诊断(确诊)

在临床表现和初步检查提示 PTE 的情况下,应安排 PTE 的确诊检查,包括以下 4 项,其中 1 项阳性即可明确诊断。

1. CT 肺动脉造影(CT pulmonary angiography, CTPA) 是 PTE 的一线确诊手段,能够准确发现段以上肺动脉内的血栓。①直接征象:肺动脉内的低密度充盈缺损,部分或完全包围在不透光的血流之间(轨道征),或者呈完全充盈缺损,远端血管不显影;②间接征象:肺野楔形密度增高影,条带状高密度区或盘状肺不张,中心肺动脉扩张及远端血管分支减少或消失(图 2-10-2)。

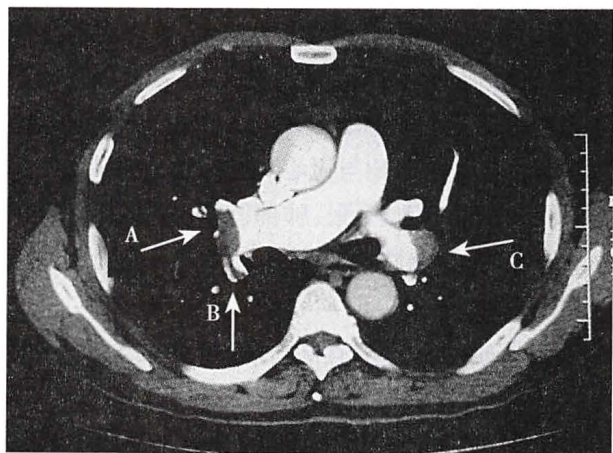


图 2-10-2 CTPA(右肺动脉层面)

右肺动脉远端血栓(A)延续到右肺下叶背段动脉内(B);左肺动脉远端外侧壁附壁血栓(C)

动脉内的栓子及 PTE 所致的低灌注区,可确诊 PTE,但对肺段以下水平的 PTE 诊断价值有限。可用于肾功能严重受损、对碘造影剂过敏或妊娠病人。

4. 肺动脉造影(pulmonary angiography) 是 PTE 诊断的“金标准”。其敏感性约为 98%,特异性为 95%~98%。直接征象有肺动脉内造影剂充盈缺损,伴或不伴轨道征的血流阻断;间接征象有肺动脉造影剂流动缓慢,局部低灌注,静脉回流延迟或消失等。肺动脉造影是一种有创性检查,发生致命性或严重并发症的可能性分别为 0.1% 和 1.5%,应严格掌握适应证。

### (三) 寻找 PTE 的成因和危险因素(求因)

1. 明确有无 DVT 对某一病例只要疑诊 PTE,无论其是否有 DVT 症状,均应进行下肢深静脉加压超声等检查,以明确是否存在 DVT 及栓子的来源。

2. 寻找发生 DVT 和 PTE 的诱发因素 如制动、创伤、肿瘤、长期口服避孕药等。同时要注意病人有无易栓倾向,尤其是对于年龄小于 40 岁,复发性 PTE 或有 VTE 家族史的病人,应考虑易栓症的可能性,应进行相关原发性危险因素的检查。对不明原因的 PTE 病人,应对隐源性肿瘤进行筛查。

### 2. 放射性核素肺通气/血流灌注(V/Q)

显像是 PTE 的重要诊断方法。典型征象是呈肺段分布的肺血流灌注缺损,并与通气显像不匹配。一般可将 V/Q 显像结果分为 3 类:①高度可能:其征象为至少 2 个或更多肺段的局部灌注缺损,而该部位通气良好或 X 线胸片无异常;②正常或接近正常;③非诊断性异常:其征象介于高度可能与正常之间。若结果呈高度可能,具有诊断意义。V/Q 显像对于远端肺栓塞诊断价值更高,且可用于肾功能不全和碘造影剂过敏病人。

### 3. 磁共振成像和磁共振肺动脉造影(magnetic resonance imaging/pulmonary angiography, MRI/MRPA)

MRPA 可以直接显示肺



### 【PTE 的临床分型】

#### (一) 急性肺血栓栓塞症

1. 高危 PTE 临床上以休克和低血压为主要表现,即体循环动脉收缩压 $<90\text{mmHg}$ ,或较基础值下降幅度 $\geq 40\text{mmHg}$ ,持续 15 分钟以上。须除外新发生的心律失常、低血容量或感染中毒症所致的血压下降。此型病人病情变化快,预后差,临床病死率 $>15\%$ ,需要积极予以治疗。

2. 中危 PTE 血流动力学稳定,但存在右心功能不全和(或)心肌损伤。右心功能不全的诊断标准:临床上出现右心功能不全的表现,超声心动图提示存在右心室功能障碍,或脑钠肽(BNP)升高( $>90\text{pg/ml}$ )或 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)升高( $>500\text{pg/ml}$ )。心肌损伤:心电图 ST 段升高或压低,或 T 波倒置;cTNI 升高( $>0.4\text{ng/ml}$ )或 cTNT 升高( $>0.1\text{ng/ml}$ )。此型病人可能出现病情恶化,临床病死率为 $3\% \sim 15\%$ ,故需密切监测病情变化。

3. 低危 PTE 血流动力学稳定,无右心功能不全和心肌损伤。临床病死率 $<1\%$ 。

#### (二) 慢性血栓栓塞性肺动脉高压

慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH)常表现为呼吸困难、乏力、运动耐量下降。多可追溯到呈慢性、进行性发展的肺动脉高压的相关临床表现,后期出现右心衰竭;影像学检查证实肺动脉阻塞,经常呈多部位、较广泛的阻塞,可见肺动脉内贴血管壁、环绕或偏心分布、有钙化倾向的团块状物等慢性血栓栓塞征象;常可发现 DVT 的存在;右心导管检查示静息肺动脉平均压 $>25\text{mmHg}$ ;超声心动图检查示右心室壁增厚,符合慢性肺源性心脏病的诊断标准。

### 【鉴别诊断】

1. 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病) 一部分 PTE 病人因血流动力学变化,可出现冠状动脉供血不足,心肌缺氧,表现为胸闷、心绞痛样胸痛,心电图有心肌缺血样改变,易误诊为冠心病所致心绞痛或心肌梗死。冠心病有其自身发病特点,冠脉造影可见冠状动脉粥样硬化、管腔阻塞证据,心肌梗死时心电图和心肌酶水平有相应的特征性动态变化。需注意,PTE 与冠心病有时可合并存在。

2. 肺炎 当 PTE 有咳嗽、咯血、呼吸困难、胸膜炎样胸痛,出现肺不张、肺部阴影,尤其同时合并发热时,易被误诊为肺炎。肺炎有相应肺部和全身感染的表现,如咳脓性痰伴寒战、高热,外周血白细胞和中性粒细胞比例增加等,抗生素治疗有效。

3. 主动脉夹层 PTE 可表现胸痛,需与主动脉夹层相鉴别。后者多有高血压,疼痛较剧烈,胸片常显示纵隔增宽,心血管超声和胸部 CT 造影检查可见主动脉夹层征象。

4. 表现为胸腔积液的鉴别 PTE 病人可出现胸膜炎样胸痛,合并胸腔积液,需与结核、肺炎、肿瘤、心力衰竭等其他原因所致的胸腔积液相鉴别。

5. 表现为晕厥的鉴别 PTE 有晕厥时,需与迷走反射性、脑血管性晕厥及心律失常等其他原因所致的晕厥相鉴别。

6. 表现为休克的鉴别 PTE 所致的休克属心外梗阻性休克,表现为动脉血压低而静脉压升高,需与心源性、低血容量性、血容量重新分布性休克等相鉴别。

7. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压的鉴别 CTEPH 有肺动脉压力高,伴右心肥厚和右心衰竭,需与特发性肺动脉高压等相鉴别。

### 【治疗方案及原则】

急性肺栓塞的处理原则是早期诊断,早期干预,根据病人的危险度分层选择合适的治疗方案和疗程。

#### (一) 一般处理与呼吸循环支持治疗

对高度疑似或确诊 PTE 的病人,应进行严密监护,监测呼吸、心率、血压、心电图及血气的变化。卧床休息,保持大便通畅,避免用力,以免深静脉血栓脱落;可适当使用镇静、止痛、镇咳等相应的对症治疗。

采用经鼻导管或面罩吸氧,以纠正低氧血症。对于出现右心功能不全并血压下降者,可应用多巴酚丁胺和多巴胺及去甲肾上腺素等。





## (二) 抗凝治疗

为 PTE 和 DVT 的基本治疗方法,可以有效地防止血栓再形成和复发,为机体发挥自身的纤溶机制溶解血栓创造条件。抗凝药物主要有普通肝素(unfractionated heparin,UFH)、低分子量肝素(low-molecular-weight heparins,LMWH)、磺达肝癸钠(fondaparinux sodium)、华法林(warfarin)以及新型的直接口服抗凝药物等。抗血小板药物的抗凝作用不能满足 PTE 或 DVT 的抗凝要求。

临床疑诊 PTE 时,如无禁忌证,即应开始抗凝治疗。

抗凝治疗前应测定基础活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)及血常规(含血小板计数、血红蛋白);应注意是否存在抗凝的禁忌证,如活动性出血、凝血功能障碍、未予控制的严重高血压等。对于确诊的 PTE 病例,大部分禁忌证属相对禁忌证。

1. 普通肝素 予 2000~5000U 或 80U/kg 静脉注射,继之以 18U/(kg·h)持续静脉滴注。测定 APTT,根据 APTT 调整剂量,尽快使 APTT 达到并维持于正常值的 1.5~2.5 倍。肝素亦可皮下注射给药,一般先予负荷量 2000~5000U 静脉注射,然后按 250U/kg 的剂量每 12 小时皮下注射一次。调节注射剂量,使注射后 6~8 小时的 APTT 达到治疗水平。

肝素应用期间,应注意监测血小板,以防出现肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia,HIT)。若出现血小板迅速或持续降低达 50% 以上,和(或)出现动、静脉血栓的征象,应停用肝素。

2. 低分子量肝素 必须根据体重给药(anti-Xa U/kg 或 mg/kg。不同 LMWH 的剂量不同,详见下文),每日 1~2 次,皮下注射。对于大多数病例,按体重给药是有效的,不需监测 APTT 和调整剂量,但对过度肥胖或孕妇宜监测血浆抗 Xa 因子活性(plasma anti-Xa activity),并据此调整剂量。

各种 LMWH 的具体用法:①那曲肝素钙(nadroparin calcium):86U/kg 皮下注射,每 12 小时 1 次,单日总量不超过 17 100U;②依诺肝素钠(enoxaparin sodium):1mg/kg 皮下注射,每 12 小时 1 次,单日总量不超过 180mg;③达肝素钠(dalteparin sodium):100U/kg 皮下注射,每 12 小时 1 次,单日总量不超过 18 000U。不同厂家制剂需参照其产品使用说明。

3. 磺达肝癸钠 是一种小分子的合成戊糖,通过与抗凝血酶特异结合,介导对 Xa 因子的抑制作用,无 HIT 作用,可用于 VTE 的初始治疗。应用方法:5mg(体重<50kg)、7.5mg(体重 50~100kg)、10mg(体重>100kg),皮下注射,每日 1 次。

4. 华法林 是维生素 K 拮抗剂,通过抑制维生素 K 依赖的凝血因子 II、VII、IX、X 的合成发挥抗凝作用。在肝素/磺达肝癸钠开始应用后的第 1 天即可加用口服抗凝剂华法林,初始剂量为 3.0~5.0mg。由于华法林需要数天才能发挥全部作用,因此与肝素类药物需至少重叠应用 5 天,当国际标准化比值(INR)达到 2.5(2.0~3.0),持续至少 24 小时,方可停用肝素,单用华法林抗凝治疗,根据 INR 调节其剂量,维持 INR 目标值一般为 2.0~3.0。

5. 直接口服抗凝药物 这是一类新型的抗凝药物,直接作用于凝血因子,抗凝活性不依赖其他辅助因子(如抗凝血酶),包括直接凝血酶抑制剂达比加群酯(dabigatran etexilate),直接 Xa 因子抑制剂利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)等。这些直接口服抗凝药物与食物、药物之间相互作用少,不需要常规检测凝血指标,应用更为方便。

6. 其他抗凝药物 包括阿加曲班、比伐卢定等,主要用于发生 HIT 的病人。

抗凝治疗的持续时间因人而异。一般口服华法林的疗程至少为 3 个月。部分病例的危险因素短期可以消除,例如服雌激素或临时制动,疗程 3 个月即可;对于栓子来源不明的首发病例,需至少给予 6 个月的抗凝;对复发性 VTE 或危险因素长期存在者,抗凝治疗的时间应更为延长,达 12 个月或以上,甚至终身抗凝。抗凝治疗的主要并发症是出血,临床应用中需要注意监测。

## (三) 溶栓治疗

主要适用于高危 PTE 病例(有明显呼吸困难、胸痛、低氧血症等)。对于部分中危 PTE,若无禁忌证可考虑溶栓,PTE 的溶栓适应证仍有待确定。对于血压和右心室运动功能均正常的低危病例,不宜



溶栓。溶栓的时间窗一般定为14天以内,但若近期有新发PTE征象可适当延长。溶栓应尽可能在PTE确诊的前提下慎重进行。对有明确溶栓指征的病例宜尽早开始溶栓。

溶栓治疗的绝对禁忌证包括:活动性内出血和近期自发性颅内出血。相对禁忌证包括:2周内的大手术、分娩、有创检查如器官活检或不能压迫止血部位的血管穿刺;10天内的胃肠道出血;15天内的严重创伤;1个月内的神经外科或眼科手术;难以控制的重度高血压(收缩压 $>180\text{mmHg}$ ,舒张压 $>110\text{mmHg}$ );3个月内的缺血性脑卒中;创伤性心肺复苏;血小板计数 $<100\times 10^9/\text{L}$ ;抗凝过程中(如正在应用华法林);心包炎或心包积液;妊娠;细菌性心内膜炎;严重肝、肾功能不全;糖尿病出血性视网膜病变;高龄(年龄 $>75$ 岁)等。对于致命性大面积PTE,上述绝对禁忌证亦应被视为相对禁忌证。

溶栓治疗的主要并发症是出血。最严重的是颅内出血,发生率约1%~2%,发生者近半数死亡。用药前应充分评估出血的危险性,必要时配血,做好输血准备。溶栓前宜留置外周静脉套管针,以方便溶栓中取血监测,避免反复穿刺血管。

常用的溶栓药物有尿激酶(UK)、链激酶(SK)和重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)。溶栓方案与剂量:①尿激酶:2小时溶栓方案:按 $20\,000\text{U/kg}$ 剂量,持续静脉滴注2小时;另可考虑负荷量 $4400\text{U/kg}$ ,静脉注射10分钟,随后以 $2200\text{U}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 持续静脉滴注12小时。②链激酶:负荷量 $250\,000\text{U}$ ,静脉注射30分钟,随后以 $100\,000\text{U/h}$ 持续静脉滴注12~24小时。链激酶具有抗原性,故用药前需肌内注射苯海拉明或地塞米松,以防止过敏反应。链激酶6个月内不宜再次使用。③rt-PA: $50\text{mg}$ 持续静脉滴注2小时。

溶栓治疗后,应每2~4小时测定一次APTT,当其水平降至正常值的2倍( $\leq 60$ 秒)时,即应启动规范的肝素治疗。

#### (四) 肺动脉导管碎解和抽吸血栓

对于肺动脉主干或主要分支的高危PTE,并存在以下情况者:溶栓治疗禁忌;经溶栓或积极的内科治疗无效;或在溶栓起效前(在数小时内)很可能会发生致死性休克。如果具备相当的专业人员和技术,可采用导管辅助去除血栓(导管碎解和抽吸肺动脉内巨大血栓),一般局部小剂量溶栓和机械碎栓联合应用。

#### (五) 肺动脉血栓摘除术

风险大,病死率高,需要较高的技术条件,仅适用于经积极的内科治疗或导管介入治疗无效的紧急情况,如致命性肺动脉主干或主要分支堵塞的高危PTE,有溶栓禁忌证,或在溶栓起效前(在数小时内)很可能会发生致死性休克。

#### (六) 放置腔静脉滤器

对于急性PTE合并抗凝禁忌的病人,为防止下肢深静脉大块血栓再次脱落阻塞肺动脉,经审慎评估后可考虑放置下腔静脉滤器。对于上肢DVT病例,还可应用上腔静脉滤器。置入滤器后如无禁忌证(出血风险去除),建议常规抗凝治疗,定期复查有无滤器上血栓形成。

#### (七) CTEPH 的治疗

长期口服华法林抗凝治疗,根据INR调整剂量,维持INR 2~3。若阻塞部位处于手术可及的肺动脉近端,首选肺动脉血栓内膜剥脱术治疗;无法手术治疗的远端病变病人,可考虑介入方法行球囊肺动脉成形术,或应用肺动脉高压治疗药物缓解症状;反复下肢深静脉血栓脱落者,可放置下腔静脉滤器。

#### 【预防】

早期识别危险因素并早期进行预防是防止VTE发生的关键。对存在发生DVT-PTE危险因素的病例,宜根据临床情况采用相应的预防措施。主要方法有:①机械预防措施,包括梯度加压弹力袜、间歇充气压缩泵和静脉足泵等;②药物预防措施,包括低分子量肝素、磺达肝癸钠、低剂量普通肝素、华法林等。对重点高危人群,应根据病情轻重、年龄、是否合并其他危险因素等来评估发生DVT-PTE的危险性以及出血的风险,给予相应的预防措施。

(王 辰)





# 第十一章 肺动脉高压与肺源性心脏病



肺动脉高压(pulmonary hypertension)是由多种已知或未知原因引起的肺动脉压异常升高的一种病理生理状态,血流动力学诊断标准为:在海平面、静息状态下,右心导管测量平均肺动脉压(mean pulmonary artery pressure, mPAP)  $\geq 25\text{mmHg}$  ( $1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$ )。

## 第一节 肺动脉高压的分类

1975 年第一次世界卫生组织(WHO)肺动脉高压会议将肺动脉高压分为“原发性”和“继发性”两类,1998 年根据病理学和血流动力学特点分为 5 大类,到 2003 年肺动脉高压现代 5 分类框架基本确立并维持至今。2015 年欧洲心脏学会(ESC)与欧洲呼吸学会(ERS)以 WHO 的分类为基础,考虑病因或发病机制、病理与病理生理学特点,对肺动脉高压分类进行了更新(表 2-11-1),具有指导制订治疗方案的作用,获得国内外学者认可。

表 2-11-1 2015 年 ESC 与 ERS 修订的肺动脉高压分类

1. 动脉性肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)
1.1 特发性(idiopathic)
1.2 遗传性(heritable)
1.2.1 BMPR2 基因突变(BMPR2 mutation)
1.2.2 其他突变(other mutations)
1.3 药物所致和毒物所致肺动脉高压(drug-and toxin-induced)
1.4 疾病相关肺动脉高压(associated with)
1.4.1 结缔组织疾病(connective tissue diseases)
1.4.2 HIV 感染(human immunodeficiency virus infection)
1.4.3 门静脉脉高压(portal hypertension)
1.4.4 先天性心脏病(congenital heart diseases)
1.4.5 血吸虫病(schistosomiasis)
1'. 肺静脉闭塞病和(或)肺毛细血管瘤样增生症[pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) and/or pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH)]
1'.1 特发性(idiopathic)
1'.2 遗传性(heritable)
1'.2.1 EIF2AK4 基因突变(EIF2AK4 mutation)
1'.2.2 其他基因突变(other mutations)
1'.3 药物、毒物和放射线所致(drugs, toxins and radiation induced)
1'.4 疾病相关(associated with)
1'.4.1 结缔组织疾病(connective tissue diseases)
1'.4.2 HIV 感染(human immunodeficiency virus infection)
1". 新生儿持续性肺动脉高压(persistent pulmonary hypertension of the newborn)
2. 左心疾病所致肺动脉高压(pulmonary hypertension due to left heart disease)
2.1 左心室收缩性功能不全(left ventricular systolic dysfunction)
2.2 左心室舒张性功能不全(left ventricular diastolic dysfunction)

续表

- 2.3 心脏瓣膜病(valvular disease)
- 2.4 先天性/获得性左心流入道/流出道梗阻和先天性心肌病(congenital/acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathies)
- 2.5 先天性/获得性肺静脉狭窄(congenital/acquired pulmonary veins stenosis)
3. 肺部疾病和(或)低氧所致肺动脉高压(pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia)
  - 3.1 慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease)
  - 3.2 间质性肺疾病(interstitial lung disease)
  - 3.3 其他限制性与阻塞性通气功能障碍并存的肺部疾病(other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern)
  - 3.4 睡眠呼吸障碍(sleep-disordered breathing)
  - 3.5 肺泡低通气(alveolar hypoventilation disorders)
  - 3.6 长期居住高原环境(chronic exposure to high altitude)
  - 3.7 肺发育异常(developmental lung diseases)
4. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压和其他肺动脉阻塞性疾病(chronic thromboembolic pulmonary hypertension and other pulmonary artery obstructions)
  - 4.1 慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)
  - 4.2 其他肺动脉梗阻性疾病(other pulmonary artery obstructions)
    - 4.2.1 血管肉瘤(angiosarcoma)
    - 4.2.2 其他血管内肿瘤(other intravascular tumors)
    - 4.2.3 动脉炎(arteritis)
    - 4.2.4 先天性肺动脉狭窄(congenital pulmonary arteries stenosis)
    - 4.2.5 寄生虫病(包虫病/棘球蚴病)[parasites (hydatidosis)]
5. 未明和(或)多因素所致肺动脉高压(pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms)
  - 5.1 血液系统疾病:慢性溶血性贫血、骨髓增生异常综合征、脾切除(haematological disorders: chronic haemolytic anaemia, myeloproliferative disorders, splenectomy)
  - 5.2 系统性疾病:结节病、肺组织细胞增多症、淋巴管平滑肌瘤病(systemic disorders, sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis)
  - 5.3 代谢性疾病:糖原贮积症、戈谢病、甲状腺疾病(metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders)
  - 5.4 其他:肺肿瘤血栓性微血管病、纤维素性纵隔炎、慢性肾功能不全(接受或未接受透析治疗)、节段性肺动脉高压[others: pulmonary tumoral thrombotic microangiopathy, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure (with/without dialysis), segmental pulmonary hypertension]

动脉性肺动脉高压、肺部疾病或低氧所致肺动脉高压、CTEPH及未明多因素机制所致肺动脉高压都属于毛细血管前性肺动脉高压,血流动力学特征为  $mPAP \geq 25 \text{ mmHg}$ , 肺毛细血管楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)或左心室舒张末压  $< 15 \text{ mmHg}$ 。左心疾病所致肺动脉高压属于毛细血管后性肺动脉高压,血流动力学特征为  $mPAP \geq 25 \text{ mmHg}$ , PCWP或左心室舒张末压  $> 15 \text{ mmHg}$ 。肺动脉高压的严重程度应根据症状、6分钟步行距离、脑钠肽前体水平、心脏彩超、血流动力学等进行综合分析,可根据静息状态下  $mPAP$  水平分为“轻”(26~35 mmHg)、“中”(36~45 mmHg)、“重”(46~55 mmHg)三度。

## 第二节 特发性肺动脉高压

特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)是一种不明原因的肺动脉高压,过去被称为原发性肺动脉高压(primary pulmonary hypertension)。病理上主要表现为“致丛性肺动脉病”(plexogenic pulmonary arteriopathy),即由动脉中层肥厚、向心或偏心性内膜增生及丛状损害和坏死性动脉炎等构成的疾病。

### 【流行病学】

欧洲资料显示成年人肺动脉高压的患病率最低估计为15/100万人,发病率最低估计为2.4/(100





万人·年),IPAH 的患病率最低估计为 5.9/100 万人。1981 年美国国立卫生院第一次注册研究数据显示 IPAH 的平均患病年龄为 36 岁,近年来老年人更多地被诊断为 PAH,最近的研究统计其平均年龄为 50~65 岁。目前我国尚无发病率的确切统计资料,一些研究资料表明,IPAH 与家族性肺动脉高压病人 1 年、3 年、5 年的生存率分别为 68%、38.9%、20.8%,接受肺动脉高压靶向药物,病人 1 年、3 年、5 年的生存率分别为 84.1%、73.7%、70.6%。

### 【病因和发病机制】

特发性肺动脉高压迄今病因不明,目前认为其发病与遗传因素、自身免疫及肺血管内皮、平滑肌功能障碍等因素有关。

1. 遗传因素 11%~40% 的散发 IPAH 存在骨形成蛋白受体 2(BMPR2)基因变异。有些病例存在激活素受体样激酶 1(ALK1)基因、endoglin、SMAD9 变异。

2. 免疫与炎症反应 免疫调节作用可能参与 IPAH 的病理过程。有 29% 的 IPAH 病人抗核抗体水平明显升高,但却缺乏结缔组织疾病的特异性抗体。IPAH 病人丛状病变内可见巨噬细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞浸润,提示炎症细胞参与了 IPAH 的发生与发展。

3. 肺血管内皮功能障碍 肺血管收缩和舒张由肺血管内皮分泌的收缩和舒张因子共同调控,前者主要为血栓素  $A_2$ ( $TXA_2$ )和内皮素-1(ET-1),后者主要是前列环素和一氧化氮(NO)。由于上述因子表达的不平衡,导致肺血管平滑肌收缩,从而引起肺动脉高压。

4. 血管壁平滑肌细胞钾通道缺陷 可见血管平滑肌增生肥大,电压依赖性钾( $K^+$ )通道( $K_v$ )功能缺陷, $K^+$ 外流减少,细胞膜处于除极状态,使  $Ca^{2+}$ 进入细胞内,从而导致血管收缩。

### 【临床表现】

#### (一) 症状

IPAH 的症状缺乏特异性,早期通常无症状,仅在剧烈活动时感到不适;随着肺动脉压力的升高,可逐渐出现全身症状。

1. 呼吸困难 是最常见的症状,多为首发症状,主要表现为活动后呼吸困难,进行性加重,以至在静息状态下即感呼吸困难,与心排出量减少、肺通气/血流比例失衡等因素有关。

2. 胸痛 由于右心后负荷增加、耗氧量增多及冠状动脉供血减少等引起心肌缺血所致,常于活动或情绪激动时发生。

3. 头晕或晕厥 由于心排出量减少,脑组织供血突然减少所致。常在活动时出现,有时休息时也可以发生。

4. 咯血 通常为小量咯血,有时也可出现大咯血而致死亡。

其他症状包括疲乏、无力,往往容易被忽视。10% 的病人出现雷诺现象,增粗的肺动脉压迫喉返神经可引起声音嘶哑(Ortner 综合征)。

#### (二) 体征

IPAH 的体征均与肺动脉高压和右心室负荷增加有关。

### 【辅助检查】

1. 血液检查 血红蛋白可增高,与长期缺氧代偿有关;脑钠肽可有不同程度升高,与疾病严重程度及病人预后具有一定相关性。

2. 心电图 心电图不能直接反映肺动脉压升高,但能提示右心增大或肥厚,参见肺源性心脏病部分。

3. 胸部 X 线检查 提示肺动脉高压的 X 线征象(图 2-11-1):①右下肺动脉干扩张,其横径  $\geq 15\text{mm}$  或右下肺动

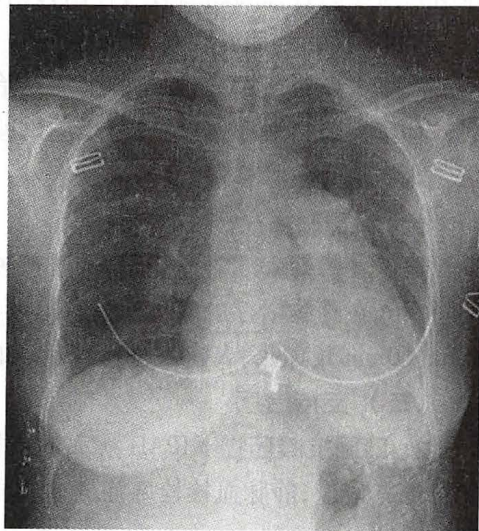


图 2-11-1 肺动脉高压 X 线胸片正位



脉横径与气管横径比值 $\geq 1.07$ ,或动态观察右下肺动脉干增宽 $>2\text{mm}$ ;②肺动脉段明显突出或其高度 $\geq 3\text{mm}$ ;③中心肺动脉扩张和外周分支纤细,形成“残根”征;④圆锥部显著凸出(右前斜位 $45^\circ$ )或其高度 $\geq 7\text{mm}$ ;⑤右心室增大。

4. 超声心动图和多普勒超声检查 是筛查肺动脉高压最重要的无创性检查方法,多普勒超声心动图估测三尖瓣峰值流速 $>3.4\text{m/s}$ 或肺动脉收缩压 $>50\text{mmHg}$ 将被诊断为肺动脉高压(表 2-11-2)。

表 2-11-2 超声心动图和多普勒超声在肺动脉高压中的评估及临床建议

肺动脉高压可能性	三尖瓣反流峰值流速(m/s)	其他“PH 征象” <sup>a</sup>	无 PAH 或 CTEPH 危险因素或相关状况	有 PAH 或 CTEPH 危险因素或相关状况
低	$\leq 2.8$ 或测量不出	无	诊断存疑	随诊复查 Echo
中	$\leq 2.8$ 或测量不出 2.9 ~ 3.4	有 无	诊断存疑、随诊 复查 Echo 或	进一步 PH 相关检查(包括 RHC)
高	2.9 ~ 3.4 >3.4	有 不必要	进一步 PH 相关检查(包括 RHC)	进一步 PH 相关检查(包括 RHC)

注:“其他“PH 征象”:右心室、肺动脉、下腔静脉和右心房的超声心动图征象

5. 肺功能测定 可有轻到中度限制性通气障碍与弥散功能减低。

6. 血气分析 多数病人有轻、中度低氧血症,系由通气/血流比例失衡所致。肺泡高通气导致二氧化碳分压降低。重度低氧血症可能与心排出量下降、合并肺动脉血栓或卵圆孔开放有关。

7. 放射性核素肺通气/灌注显像 IPAH 病人可呈弥漫性稀疏或基本正常,也是排除慢性栓塞性肺动脉高压的重要手段。

8. 右心导管检查及急性肺血管反应试验 右心漂浮导管检查是确定肺动脉高压的金标准检查,可直接测量肺动脉压力,并测定心排出量,计算肺血管阻力,确定有无左向右分流等,有助于制订治疗策略。

急性血管反应试验(acute vasoreactivity test)是评价肺血管对短效血管扩张剂的反应性,其目的是筛选出对口服钙通道阻滞剂可能有效的病人。用于该试验的药物有吸入用伊洛前列素、静脉用腺苷和吸入 NO。急性肺血管反应试验阳性标准为 mPAP 下降 $\geq 10\text{mmHg}$ ,且 mPAP 下降到 $\leq 40\text{mmHg}$ ,同时心排出量增加或保持不变。一般而言,仅有 10% ~ 15% 的 IPAH 病人可达到此标准。

#### 【诊断与鉴别诊断】

多普勒超声心动图估测肺动脉收缩压 $>50\text{mmHg}$ ,结合临床可以诊断肺动脉高压。肺动脉高压的确诊标准是右心导管检查测定平均肺动脉压 $\geq 25\text{mmHg}$ 。而 IPAH 属于排除性诊断,必须在除外引起肺动脉高压的各种病因后方可作出诊断。

#### 【治疗】

治疗策略包括:①初始治疗及支持治疗。②急性血管反应试验阳性病人给予高剂量钙通道阻滞剂(CCB)类药物治疗,急性血管反应试验阴性病人给予靶向药物治疗。③对于治疗反应不佳的病人,联合药物治疗及肺移植。

##### (一) 初始治疗

建议育龄期女性病人避孕;及时接种流感及肺炎链球菌注射疫苗;予以病人社会心理支持;体力下降病人在药物治疗的基础上进行必要的康复训练;WHO 功能分级 III ~ IV 级和动脉氧分压持续低于 $8\text{kPa}$ ( $60\text{mmHg}$ )的病人建议进行氧疗;如需要进行手术,首选硬膜外麻醉而非全麻。

##### (二) 支持治疗

1. 口服抗凝药物 IPAH 病人的尸检显示了血管内原位血栓形成的高患病率,凝血及纤溶途径异常也有报道,静脉血栓栓塞症的非特异高危因素包括心衰、制动,以上都是其进行口服抗凝药物的理论基础。

2. 利尿剂 当失代偿性右心衰竭导致液体潴留、中心静脉压升高、肝脏淤血、腹腔积液和外周水





肿时,可使用利尿剂以改善症状。

3. 氧疗 低氧刺激可引起肺血管收缩、红细胞增多而血液黏稠、肺小动脉重构加速 IPAH 的进展。伴有低氧血症的 IPAH 病人应给予氧疗以保持其动脉血氧饱和度持续大于 90%。

4. 地高辛 地高辛能迅速改善 IPAH 的心排出量,并可用于降低 PAH 病人发生房性快速型心律失常的心室率。

5. 贫血和铁状态 铁缺乏与运动能力下降有关,也可能与高死亡率相关,应对病人进行常规的铁状态监测,如有铁缺乏应继续寻找病因,并补充铁制剂。

#### 6. 血管扩张药

(1) 钙通道阻滞剂(CCB):急性血管反应试验结果阳性是应用 CCB 治疗的指征。CCB 仅对 10%~15% 的 IPAH 病人有效,主要包括硝苯地平、地尔硫草、氨氯地平,心动过缓者倾向于硝苯地平,心动过速者倾向于地尔硫草。需要在治疗 3~4 个月后重新评估其适用性。

(2) 前列环素:不仅能扩张血管降低肺动脉压,长期应用尚可逆转肺血管重构。常用的前列环素类似物有:依前列醇(epoprostenol)、伊洛前列素(iloprost)、贝前列素(beraprost)。另外还有前列环素受体激动剂。

(3) 一氧化氮(NO):NO 吸入是一种仅选择性地扩张肺动脉而不作用于体循环的治疗方法。但是由于 NO 的作用时间短,加上外源性 NO 的毒性问题,从而限制了其在临床上的使用。

(4) 内皮素受体拮抗剂:常用内皮素受体拮抗剂有:波生坦(bosentan)、安立生坦(ambisentan)、马西替坦(macitentan)。

(5) 磷酸二酯酶-5 抑制剂:包括西地那非(sildenafil)、他达拉非(tadalafil)、伐地那非(vardenafil)。

(6) 可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)激动剂:利奥西呱(riociguat),利奥西呱不推荐与 PDE-5 抑制剂联合应用。

#### (三) 肺或心肺移植

经积极内科治疗临床效果不佳的病人可以行肺移植治疗。肺静脉闭塞病(PVOD)和肺毛细血管瘤样增生症(PCH)病人的预后差,且缺乏有效的内科治疗方法,一旦被诊断为上述两种疾病即应考虑肺移植。如同时判断伴有心脏结构或功能出现不可逆损害,可考虑行心肺联合移植。

#### (四) 健康指导

对 IPAH 病人进行生活指导,加强相关卫生知识的宣传教育,增强病人战胜疾病的信心,预防肺部感染。

### 第三节 慢性肺源性心脏病

肺源性心脏病(cor pulmonale)简称肺心病,是指由支气管-肺组织、胸廓或肺血管病变致肺血管阻力增加,产生肺动脉高压,继而右心室结构或(和)功能改变的疾病。根据起病缓急和病程长短,可分为急性和慢性肺心病两类。急性肺心病常见于急性大面积肺栓塞,详见本篇第十章。本节重点论述慢性肺心病。

#### 【流行病学】

我国在 20 世纪 70 年代的普查结果表明,>14 岁人群慢性肺心病的患病率为 4.8%。1992 年在北京、湖北、辽宁农村调查 102 230 例居民的慢性肺心病患病率为 4.4%,其中 ≥15 岁人群的患病率为 6.7%。慢性肺心病的患病率存在地区差异,北方地区患病率高于南方地区,农村患病率高于城市,并随年龄增长而增加。吸烟者比不吸烟者患病率明显增多,男女无明显差异。冬、春季节和气候骤然变化时,易出现急性发作。

#### 【病因】

按原发病的不同部位,可分为以下几类。



1. 支气管、肺疾病 以慢阻肺最为多见,约占80%~90%,其次为支气管哮喘、支气管扩张、肺结核、间质性肺疾病等。

2. 胸廓运动障碍性疾病 较少见,严重胸廓或脊椎畸形以及神经肌肉疾病均可引起胸廓活动受限、肺受压、支气管扭曲或变形,导致肺功能受损。气道引流不畅,肺部反复感染,并发肺气肿或纤维化。

3. 肺血管疾病 特发性肺动脉高压、慢性栓塞性肺动脉高压和肺小动脉炎均可引起肺血管阻力增加、肺动脉压升高和右心室负荷加重,发展成慢性肺心病。

4. 其他 原发性肺泡通气不足及先天性口咽畸形、睡眠呼吸暂停低通气综合征等均可产生低氧血症,引起肺血管收缩,导致肺动脉高压,发展成慢性肺心病。

#### 【发病机制和病理生理改变】

##### (一) 肺动脉高压的形成

1. 肺血管阻力增加的功能性因素 肺血管收缩在低氧性肺动脉高压的发生中起着关键作用。缺氧、高碳酸血症和呼吸性酸中毒使肺血管收缩、痉挛,其中缺氧是肺动脉高压形成最重要的因素。

缺氧时收缩血管的活性物质增多,如白三烯、5-羟色胺(5-HT)、血管紧张素Ⅱ、血小板活化因子(PAF)等使肺血管收缩,血管阻力增加。内皮源性舒张因子(EDRF)和内皮源性收缩因子(EDCF)的平衡失调,在缺氧性肺血管收缩中也起一定作用。缺氧使平滑肌细胞膜对 $\text{Ca}^{2+}$ 的通透性增加,细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 含量增高,肌肉兴奋-收缩偶联效应增强,直接使肺血管平滑肌收缩。

高碳酸血症时,由于 $\text{H}^+$ 产生过多,使血管对缺氧的收缩敏感性增强,致肺动脉压增高。

2. 肺血管阻力增加的解剖学因素 解剖学因素系指肺血管解剖结构的变化,形成肺循环血流动力学障碍。主要原因是:

(1) 长期反复发作的慢阻肺及支气管周围炎,可累及邻近肺小动脉,引起血管炎,管壁增厚、管腔狭窄或纤维化,甚至完全闭塞,使肺血管阻力增加,产生肺动脉高压。

(2) 肺气肿导致肺泡内压增高,压迫肺泡毛细血管,造成毛细血管管腔狭窄或闭塞。肺泡壁破裂造成毛细血管网的毁损,肺泡毛细血管床减损超过70%时肺循环阻力增大。

(3) 肺血管重构:慢性缺氧使肺血管收缩,管壁张力增高,同时缺氧时肺内产生多种生长因子(如多肽生长因子),可直接刺激管壁平滑肌细胞、内膜弹力纤维及胶原纤维增生。

(4) 血栓形成:尸检发现,部分慢性肺心病急性发作期病人存在多发性肺微小动脉原位血栓形成,引起肺血管阻力增加,加重肺动脉高压。

3. 血液黏稠度增加和血容量增多 慢性缺氧产生继发性红细胞增多,血液黏稠度增加。缺氧可使醛固酮增加,导致水、钠潴留;缺氧又使肾小动脉收缩,肾血流减少也加重水、钠潴留,血容量增多。血液黏稠度增加和血容量增多,可导致肺动脉压升高。

##### (二) 心脏病变和心力衰竭

肺循环阻力增加导致肺动脉高压,右心发挥其代偿功能,以克服升高的肺动脉阻力而发生右心室肥厚。肺动脉高压早期,右心室尚能代偿,舒张末期压仍正常。随着病情的进展,特别是急性加重期,肺动脉压持续升高,超过右心室的代偿能力,右心失代偿,右心排出量下降,右心室收缩末期残留血量增加,舒张末期压增高,促使右心室扩大和右心衰竭。

##### (三) 其他重要脏器的损害

缺氧和高碳酸血症除影响心脏外,尚导致其他重要脏器如脑、肝、肾、胃肠及内分泌系统、血液系统等发生病理改变,引起多脏器的功能损害,详见本篇第十五章。

#### 【临床表现】

##### (一) 肺、心功能代偿期

1. 症状 咳嗽、咳痰、气促,活动后可有心悸、呼吸困难、乏力和劳动耐力下降。少有胸痛或咯血。





2. 体征 可有不同程度的发绀,原发肺脏疾病体征,如肺气肿体征,干、湿性啰音, $P_2 > A_2$ ,三尖瓣区可出现收缩期杂音或剑突下心脏搏动增强,提示有右心室肥厚。部分病人因肺气肿使胸内压升高,阻碍腔静脉回流,可有颈静脉充盈甚至怒张,或使横膈下降致肝界下移。

## (二) 肺、心功能失代偿期

### 1. 呼吸衰竭

(1) 症状:呼吸困难加重,夜间为甚,常有头痛、失眠、食欲下降,白天嗜睡,甚至出现表情淡漠、神志恍惚、谵妄等肺性脑病的表现。

(2) 体征:发绀明显,球结膜充血、水肿,严重时可有视网膜血管扩张、视盘水肿等颅内压升高的表现。腱反射减弱或消失,出现病理反射。因高碳酸血症可出现周围血管扩张的表现,如皮肤潮红、多汗。

### 2. 右心衰竭

(1) 症状:明显气促,心悸、食欲缺乏、腹胀、恶心等。

(2) 体征:发绀明显,颈静脉怒张,心率增快,可出现心律失常,剑突下可闻及收缩期杂音,甚至出现舒张期杂音。肝大且有压痛,肝颈静脉回流征阳性,下肢水肿,重者可有腹腔积液。少数病人可出现肺水肿及全心衰竭的体征。

### 【辅助检查】

1. X线检查 除肺、胸基础疾病及急性肺部感染的特征外,尚有肺动脉高压征象(图2-11-2)。

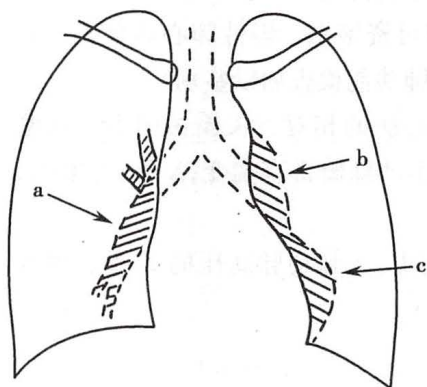


图2-11-2 慢性肺心病X线胸片正位  
右下肺动脉干增宽(a),肺动脉段凸出(b),心尖上凸(c)

2. 心电图检查 心电图对慢性肺心病的诊断阳性率为60.1%~88.2%。慢性肺心病的心电图诊断标准如下:①额面平均电轴 $\geq +90^\circ$ ;② $V_1$  R/S $\geq 1$ ;③重度顺钟向转位( $V_5$  R/S $\leq 1$ );④ $R_{V1} + S_{V5} \geq 1.05\text{mV}$ ;⑤ $aVR$  R/S或R/Q $\geq 1$ ;⑥ $V_1$ - $V_3$ 呈QS、Qr或qr(酷似心肌梗死,应注意鉴别);⑦肺型P波。具有一条即可诊断。典型慢性肺心病的心电图表现见图2-11-3。

3. 超声心动图检查 超声心动图诊断肺心病的阳性率为60.6%~87.0%。慢性肺心病的超声心动图诊断标准如下:①右心室流出道内径 $\geq 30\text{mm}$ ;②右室内径 $\geq 20\text{mm}$ ;③右心室前壁厚度 $\geq 5\text{mm}$ 或前壁搏动幅度增强;④左、右室内径比值 $< 2$ ;⑤右肺动脉内径 $\geq 18\text{mm}$ 或肺动脉干 $\geq 20\text{mm}$ ;⑥右室流出道/左房内径 $> 1.4$ ;⑦肺动脉瓣曲线出现肺动脉高压征象者(a波低平或 $< 2\text{mm}$ ,或有收缩中期关闭征等)。

4. 血气分析 可出现低氧血症甚至呼吸衰竭或合并高碳酸血症。

5. 血液化验 红细胞及血红蛋白可升高。全血黏度及血浆黏度可增加,红细胞电泳时间常延长。心功能不全时可伴有肾功能或肝功能异常。

6. 其他 痰病原学检查可以指导抗生素的选用。早期或缓解期慢性肺心病可行肺功能检查评价。

### 【诊断】

根据病人有慢阻肺或慢性支气管炎、肺气肿病史,或其他胸肺疾病病史,并出现肺动脉压增高、右心室增大或右心功能不全的征象,如颈静脉怒张、 $P_2 > A_2$ 、剑突下心脏搏动增强、肝大压痛、肝颈静脉回流征阳性、下肢水肿等,心电图,X线胸片,超声心动图有肺动脉增宽和右心增大、肥厚的征象,可以作出诊断。

### 【鉴别诊断】

本病须与下列疾病相鉴别。

1. 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病) 慢性肺心病与冠心病均多见于老年人,有许多相似



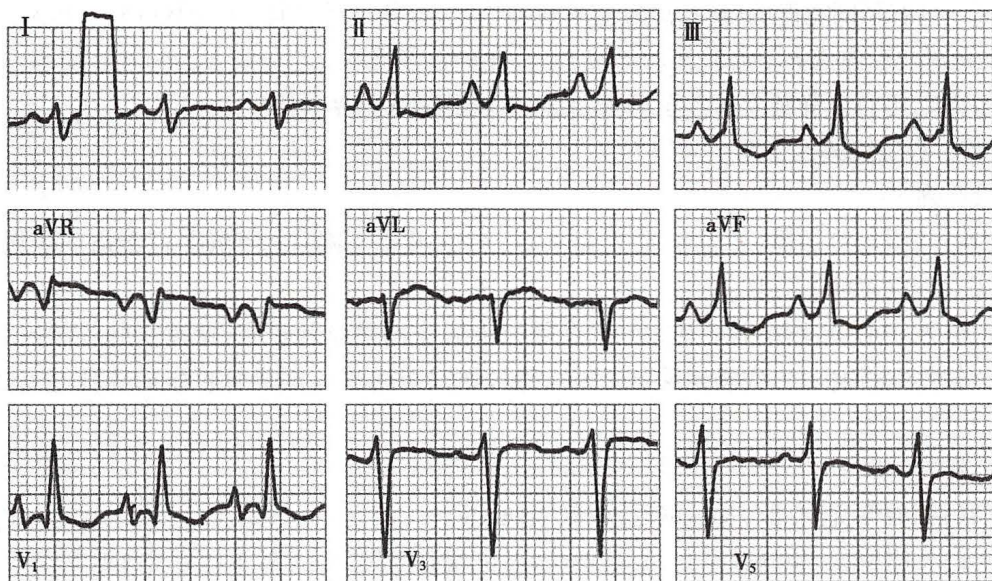


图 2-11-3 慢性肺心病的心电图改变

电轴右偏,顺钟向转位,肺性 P 波,  $V_1$  导联 QRS 波群呈  $qR$ ,  $V_3 R/S < 1$ ,  $R_{V1} + S_{V5} = 1.5mV$

之处,而且常有两病共存。冠心病多有典型的心绞痛、心肌梗死病史或心电图表现,若有左心衰竭的发作史、原发性高血压、高脂血症、糖尿病病史,则更有助于鉴别。体格检查、X 线、心电图、超声心动图检查呈左心室肥厚为主的征象,冠状动脉造影提示冠状动脉狭窄可资鉴别。慢性肺心病合并冠心病时鉴别有较多困难,应详细询问病史,并结合体格检查和有关心、肺功能检查加以鉴别。

2. 风湿性心脏病 风湿性心脏病的三尖瓣疾病,应与慢性肺心病的相对三尖瓣关闭不全相鉴别。前者往往有风湿性关节炎和心肌炎病史,其他瓣膜如二尖瓣、主动脉瓣常有病变,X 线、心电图、超声心动图有特殊表现。

3. 原发性心肌病 本病多为全心增大,无慢性支气管、肺疾病史,无肺动脉高压的 X 线表现等(详见第三篇第六章心肌疾病)。

### 【治疗】

#### (一) 肺、心功能代偿期

可采用综合治疗措施,延缓基础支气管、肺疾病的进展,增强病人的免疫功能,预防感染,减少或避免急性加重,加强康复锻炼和营养,需要时长期家庭氧疗或家庭无创呼吸机治疗等,以改善病人的生活质量。继发于慢阻肺者,具体方法参阅本篇第三章。

#### (二) 肺、心功能失代偿期

治疗原则为积极控制感染,通畅呼吸道,改善呼吸功能,纠正缺氧和二氧化碳潴留,控制呼吸衰竭和心力衰竭,防治并发症。

1. 控制感染 呼吸系统感染是引起慢性肺心病急性加重致肺、心功能失代偿的常见原因,需积极控制感染,抗生素选用参阅本篇第三章和第六章。

2. 控制呼吸衰竭 给予扩张支气管、祛痰等治疗,通畅呼吸道,改善通气功能。合理氧疗纠正缺氧。需要时给予正压通气或气管插管有创正压通气治疗。具体参见本篇第三章慢阻肺的治疗和第十五章呼吸衰竭的治疗。

3. 控制心力衰竭 慢性肺心病病人一般在积极控制感染、改善呼吸功能、纠正缺氧和二氧化碳潴留后,心力衰竭便能得到改善,病人尿量增多,水肿消退,不需常规使用利尿药和正性肌力药。但对经上述治疗无效或严重心力衰竭病人,可适当选用利尿药、正性肌力药或扩血管药物。

(1) 利尿药:通过抑制肾脏钠、水重吸收而增加尿量,消除水肿,减少血容量,减轻右心前负荷的作用。但是利尿药应用后易出现低钾、低氯性碱中毒,痰液黏稠不易排痰和血液浓缩,应注意预防。



因此,原则上宜选用作用温和的利尿药,联合保钾利尿药,小剂量、短疗程使用。如氢氯噻嗪 25mg, 1~3 次/日,联用螺内酯 20~40mg, 1~2 次/日。

(2) 正性肌力药:慢性肺心病病人由于慢性缺氧及感染,对洋地黄类药物的耐受性低,易致中毒,出现心律失常。因此是否应用应持慎重态度,指征有:①感染已控制,呼吸功能已改善,利尿治疗后右心功能无改善者;②以右心衰竭为主要表现而无明显感染的病人;③合并室上性快速心律失常,如室上性心动过速、心房颤动(心室率 $>100$  次/分)者;④合并急性左心衰竭的病人。原则上选用作用快、排泄快的洋地黄类药物,小剂量(常规剂量的  $1/2$  或  $2/3$ )静脉给药,常用毒毛花苷 K 0.125~0.25mg,或毛花苷丙 0.2~0.4mg 加入 10% 葡萄糖液内缓慢静脉注射。用药前应注意纠正缺氧,防治低钾血症,以免发生药物毒性反应。低氧血症、感染等均可使心率增快,故不宜以心率作为衡量洋地黄类药物的应用和疗效考核指征。

(3) 血管扩张药:血管扩张药在扩张肺动脉的同时也扩张体动脉,往往造成体循环血压下降,反射性产生心率增快、氧分压下降、二氧化碳分压上升等不良反应,因而限制了血管扩张药在慢性肺心病的临床应用。

#### 4. 防治并发症

(1) 肺性脑病:是由于呼吸衰竭所致缺氧、二氧化碳潴留而引起的神经精神障碍综合征,常继发于慢阻肺。诊断肺性脑病必须除外脑血管疾病、感染中毒性脑病、严重电解质紊乱等。治疗参见本篇第十五章。

(2) 酸碱失衡及电解质紊乱:慢性肺心病失代偿期常合并各种类型的酸碱失衡及电解质紊乱。呼吸性酸中毒以通畅气道、纠正缺氧和解除二氧化碳潴留为主。呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒通常需要补碱治疗,尤其当  $\text{pH}<7.2$  时,先补充 5% 碳酸氢钠 100ml,然后根据血气分析结果酌情处理。呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒常合并低钠、低钾、低氯等电解质紊乱,应根据具体情况进行补充。低钾、低氯引起的代谢性碱中毒多是医源性的,应注意预防。

(3) 心律失常:多表现为房性期前收缩及阵发性室上性心动过速,其中以紊乱性房性心动过速最具特征性。也可有心房扑动及心房颤动。一般的心律失常经过控制感染,纠正缺氧、酸碱失衡和电解质紊乱后,心律失常可自行消失。如果持续存在,可根据心律失常的类型选用药物,详见第三篇第三章。

(4) 休克:合并休克并不多见,一旦发生则预后不良。发生原因有严重感染、失血(多由上消化道出血所致)和严重心力衰竭或心律失常。

(5) 消化道出血:慢性肺心病由于感染、呼吸衰竭、心力衰竭致胃肠道淤血,以及应用糖皮质激素等,常常并发消化道出血,需要预防治疗,一旦发生需要积极处理。

(6) 弥散性血管内凝血(DIC):详见第六篇第十七章。

(7) 深静脉血栓形成:低剂量普通肝素或低分子量肝素可用于预防。

#### 【预后】

慢性肺心病常反复急性加重,随肺功能的损害病情逐渐加重,多数预后不良,病死率约在 10%~15%,但经积极治疗可以延长寿命,提高病人生活质量。

#### 【预防】

主要是防治支气管、肺和肺血管等基础疾病,预防肺动脉高压、慢性肺心病的发生发展。

(代华平)





## 第十二章 胸膜疾病

胸膜是覆盖在胸膜腔内表面的一层薄膜,由结缔组织和纤维弹力组织支持的间皮细胞层组成。脏层胸膜覆盖于肺表面,而壁层胸膜覆盖肋骨、膈肌和纵隔表面。脏层和壁层胸膜之间是连续的,闭合形成胸膜腔。壁层胸膜血供来自体循环,含有感觉神经和淋巴管;而脏层胸膜主要由肺循环供血,不含感觉神经。

### 第一节 胸腔积液

胸膜腔是位于肺和胸壁之间的一个潜在的腔隙。在正常情况下脏层胸膜和壁层胸膜表面上有一层很薄的液体,在呼吸运动时起润滑作用。胸膜腔和其中的液体并非处于静止状态,在每一次呼吸周期中胸膜腔形状和压力均有很大变化,使胸腔内液体持续滤出和吸收并处于动态平衡。任何因素使胸膜腔内液体形成过快或吸收过缓,即产生胸腔积液(pleural effusions),简称胸水。

#### 【胸腔积液循环机制】

胸腔积液的生成与吸收和胸膜的血供与淋巴管引流有关,与壁层、脏层胸膜内的胶体渗透压和流体静水压以及胸膜腔内压力有关。壁层胸膜血供来自体循环,脏层胸膜血供则主要来自肺循环和支气管动脉。体循环的压力高于肺循环,由于压力梯度,液体从壁层和脏层胸膜的体循环血管进入间质,部分在间质内重吸收(图 2-12-1 虚线箭头),剩余的通过有渗漏性的胸膜间皮细胞层滤出到胸膜腔,然后通过壁层胸膜间皮细胞下的淋巴管微孔(stomas)经淋巴管回吸收(图 2-12-1)。

影响液体从胸膜毛细血管向胸腔移动的压力见图 2-12-2。毛细血管内流体静水压壁层胸膜与体循环相似,约  $30\text{cmH}_2\text{O}$ ,而脏层胸膜是  $24\text{cmH}_2\text{O}$ ;胶体渗透压壁层和脏层胸膜均为  $34\text{cmH}_2\text{O}$ ;胸腔内压约为  $-5\text{cmH}_2\text{O}$ ,胸腔内液体因含有少量蛋白质,其胶体渗透压为  $5\text{cmH}_2\text{O}$ 。液体从胸膜滤出到胸膜腔的因素包括流体静水压、胸腔内压和胸腔积液胶体渗透压,而阻止滤出的压力为毛细血管内胶体渗透压。因此,壁层胸膜液体滤出到胸腔的压力梯度为毛细血管内流体静水压+胸腔内负压+胸液胶体渗透压-毛细血管内胶体渗透压,其压力梯度为  $30+5+5-34=6\text{cmH}_2\text{O}$ ,液体从壁层胸膜滤出到胸膜腔(见图 2-12-2 带箭头虚线)。脏层胸膜的压力梯度是  $24+5+5-34=0\text{cmH}_2\text{O}$ ,其在胸腔积液的循环中作用很小。胸腔积液滤过在胸腔的上部大于下部,吸收则主要在横膈和胸腔下部的纵隔胸膜。

#### 【病因和发病机制】

胸腔积液临床常见,肺、胸膜和肺外疾病均可引起。常见病因和发病机制有:

1. 胸膜毛细血管内静水压增高 如充血性心力衰竭、缩窄性心包炎、血容量增加、上腔静脉或奇

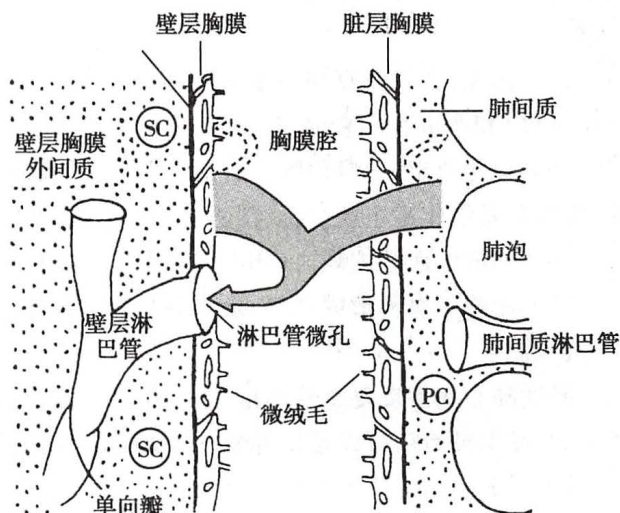


图 2-12-1 胸膜腔结构模拟图

SC:体循环毛细血管;PC:肺毛细血管



壁层胸膜	胸膜腔	脏层胸膜
静水压+30cmH <sub>2</sub> O	胸腔内压-5cmH <sub>2</sub> O	静水压+24cmH <sub>2</sub> O
35cmH <sub>2</sub> O		29cmH <sub>2</sub> O
胶体渗透压+34cmH <sub>2</sub> O	胶体渗透压+5cmH <sub>2</sub> O	胶体渗透压+34cmH <sub>2</sub> O
29cmH <sub>2</sub> O		29cmH <sub>2</sub> O
35-29=6cmH <sub>2</sub> O		29-29=0cmH <sub>2</sub> O

图 2-12-2 人体正常情况下影响液体进出胸膜腔的压力对比

静脉受阻,产生漏出液。

2. 胸膜通透性增加 如胸膜炎症(肺结核、肺炎)、风湿性疾病[(系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿关节炎(RA)]、胸膜肿瘤(恶性肿瘤转移、间皮瘤)、肺梗死、膈下炎症(膈下脓肿、肝脓肿、急性胰腺炎)等,产生渗出液。

3. 胸膜毛细血管内胶体渗透压降低 如低蛋白血症、肝硬化、肾病综合征、急性肾小球肾炎、黏液性水肿等,产生漏出液。

4. 壁层胸膜淋巴引流障碍 癌症淋巴管阻塞、发育性淋巴管引流异常等,产生渗出液。

5. 损伤 主动脉瘤破裂、食管破裂、胸导管破裂等,产生血胸、脓胸和乳糜胸。

6. 医源性 药物(如甲氨蝶呤、胺碘酮、苯妥英、呋喃妥因、 $\beta$ 受体阻滞剂)、放射治疗、消化内镜检查和治疗、支气管动脉栓塞术、卵巢过度刺激综合征、液体负荷过大、冠脉旁路移植手术或冠脉内支架置入、骨髓移植、中心静脉置管穿破和腹膜透析等,都可以引起渗出性或漏出性积液。

### 【临床表现】

1. 症状 症状和积液量有关,积液量少于0.3~0.5L时症状不明显,大量积液时心悸及呼吸困难明显,甚至可致呼吸衰竭。呼吸困难是最常见的症状,多伴有胸痛和咳嗽。呼吸困难与胸廓顺应性下降,患侧膈肌受压,纵隔移位,肺容量下降刺激神经反射有关。病因不同其症状有所差别。结核性胸膜炎多见于青年人,常有发热、干咳、胸痛,随着胸腔积液量的增加胸痛可缓解,但可出现胸闷气促。恶性胸腔积液多见于中年以上病人,一般无发热,胸部隐痛,伴有消瘦和呼吸道或原发部位肿瘤的症状。炎症性积液常伴有咳嗽、咳痰、胸痛及发热。心力衰竭所致胸腔积液为漏出液,有心功能不全的其他表现。肝脓肿所伴右侧胸腔积液可为反应性胸膜炎,亦可为脓胸,多有发热和肝区疼痛。

2. 体征 与积液量有关。少量积液可无明显体征,或可触及胸膜摩擦感及闻及胸膜摩擦音。中至大量积液时,患侧胸廓饱满,触觉语颤减弱,局部叩诊浊音,呼吸音减低或消失。可伴有气管、纵隔向健侧移位。肺外疾病如胰腺炎和RA等,胸腔积液时多有原发病的体征。

### 【实验室和其他检查】

#### (一) 诊断性胸腔穿刺和胸腔积液检查

对明确积液性质及病因诊断均至关重要,大多数积液的原因通过胸腔积液分析可确定。疑为渗出液必须作胸腔穿刺,如有漏出液病因则避免胸腔穿刺。不能确定时也应做胸腔穿刺抽液检查。

1. 外观和气味 漏出液透明清亮,静置不凝固,比重 $<1.016 \sim 1.018$ 。渗出液多呈草黄色稍浑浊,易有凝块,比重 $>1.018$ 。血性胸腔积液呈洗肉水样或静脉血样,多见于肿瘤、结核和肺栓塞。乳状胸腔积液多为乳糜胸。巧克力色胸腔积液考虑阿米巴肝脓肿破溃入胸腔的可能。黑色胸腔积液可能为曲霉感染。黄绿色胸腔积液见于类风湿关节炎(RA)。厌氧菌感染胸腔积液常有恶臭味。

2. 细胞 胸膜炎症时,胸腔积液中可见各种炎症细胞及增生与退化的间皮细胞。漏出液细胞数常少于 $100 \times 10^6/L$ ,以淋巴细胞与间皮细胞为主。渗出液的白细胞常超过 $500 \times 10^6/L$ 。脓胸时白细胞



多达  $10 \times 10^9/L$  以上。中性粒细胞增多时提示为急性炎症;淋巴细胞为主则多为结核性或肿瘤性;寄生虫感染或结缔组织病时嗜酸性粒细胞常增多。胸腔积液中红细胞超过  $5 \times 10^9/L$  时,可呈淡红色,多由恶性肿瘤或结核所致。胸腔穿刺损伤血管亦可引起血性胸腔积液,应谨慎鉴别。红细胞超过  $100 \times 10^9/L$  时应考虑创伤、肿瘤或肺梗死。胸腔积液红细胞比容  $>$  外周血红细胞比容 50% 以上时为血胸。

恶性胸腔积液中约有 40% ~ 90% 可查到恶性肿瘤细胞,反复多次检查可提高检出率。胸腔积液标本有凝块应固定及切片行组织学检查。胸腔积液中恶性肿瘤细胞常有核增大且大小不一、核畸变、核深染、核浆比例失常及异常有丝核分裂等特点,应注意鉴别。胸腔积液中的间皮细胞常有变形,易误认为肿瘤细胞。结核性胸腔积液中的间皮细胞比例常低于 5%。

**3. pH 和葡萄糖** 正常胸腔积液 pH 接近 7.6。pH 降低见于脓胸、食管破裂、RA 积液等;如 pH  $<$  7.00 者仅见于脓胸以及食管破裂所致胸腔积液。结核性和恶性积液也可降低。

正常胸腔积液中葡萄糖含量与血中含量相近。漏出液与大多数渗出液葡萄糖含量正常;脓胸、RA 明显降低,SLE、结核和恶性胸腔积液中含量可  $< 3.3 \text{ mmol/L}$ 。若胸膜病变范围较广,使葡萄糖及酸性代谢物难以透过胸膜,葡萄糖和 pH 均较低,提示肿瘤广泛浸润,其胸腔积液肿瘤细胞发现率高,胸膜活检阳性率高,胸膜固定术效果差,病人存活时间亦短。

**4. 病原体** 胸腔积液涂片查找细菌及培养,有助于病原诊断。结核性胸积液沉淀后作结核菌培养,阳性率仅 20%,巧克力色胸腔积液应镜检阿米巴滋养体。

**5. 蛋白质** 渗出液的蛋白含量较高 ( $> 30 \text{ g/L}$ ),胸腔积液/血清比值  $> 0.5$ 。漏出液蛋白含量较低 ( $< 30 \text{ g/L}$ ),以白蛋白为主,黏蛋白试验(Rivalta 试验)阴性。

**6. 类脂** 乳糜胸腔积液呈乳状浑浊,离心后不沉淀,苏丹Ⅲ染成红色,甘油三酯含量  $> 1.24 \text{ mmol/L}$ ,胆固醇不高,脂蛋白电泳可显示乳糜微粒,多见于胸导管破裂。假性乳糜胸的胸腔积液呈淡黄或暗褐色,含有胆固醇结晶及大量退变细胞(淋巴细胞、红细胞),胆固醇多大于  $5.18 \text{ mmol/L}$ ,甘油三酯含量正常,多见于陈旧性结核性胸膜炎,也见于恶性、肝硬化和 RA 胸腔积液等。

**7. 酶** 渗出液乳酸脱氢酶(LDH)含量增高,大于  $200 \text{ U/L}$ ,且胸腔积液/血清 LDH 比值  $> 0.6$ 。LDH 是反映胸膜炎症程度的指标,其值越高,表明炎症越明显。LDH  $> 500 \text{ U/L}$  常提示为恶性肿瘤或并发细菌感染。

淀粉酶升高可见于急性胰腺炎、恶性肿瘤等。急性胰腺炎伴胸腔积液时,淀粉酶溢漏致使该酶在胸腔积液中含量高于血清中含量。部分病人胸痛剧烈、呼吸困难,可能掩盖其腹部症状,此时胸腔积液淀粉酶已升高,临床诊断应予注意。淀粉酶同工酶测定有助于肿瘤的诊断,如唾液型淀粉酶升高而非食管破裂所致,则恶性肿瘤可能性极大。

腺苷脱氨酶(ADA)在淋巴细胞内含量较高。结核性胸膜炎时,因细胞免疫受刺激,淋巴细胞明显增多,故胸腔积液中 ADA 多高于  $45 \text{ U/L}$ 。其诊断结核性胸膜炎的敏感度较高。HIV 合并结核病人 ADA 不升高。

**8. 免疫学检查** 结核性胸膜炎胸腔积液中  $\gamma$ -干扰素增高,其敏感性和特异性高。SLE 及 RA 引起的胸腔积液中补体 C3、C4 成分降低,且免疫复合物的含量增高。SLE 胸腔积液中抗核抗体(ANA)滴度可达 1:160 以上。RA 胸腔积液中类风湿因子  $> 1:320$ 。

**9. 肿瘤标志物** 癌胚抗原(CEA)在恶性胸腔积液中早期即可升高,且比血清更显著。若胸腔积液 CEA 升高或胸腔积液/血清 CEA  $> 1$ ,常提示为恶性胸腔积液。近年来还开展许多肿瘤标志物检测,如糖链肿瘤相关抗原、细胞角蛋白 19 片段、神经元特异烯醇酶、间皮素等,可作为诊断的参考。联合检测多种标志物,可提高阳性检出率。

## (二) X 线和核素检查

X 线胸片是用于发现胸腔积液的首要影像学方法,其表现与积液量和是否有包裹或粘连有关。极小量的游离性胸腔积液,后前位胸片仅见肋膈角变钝;积液量增多时显示有向外侧、向上的弧形上缘的积液影(图 2-12-3)。平卧时积液散开,使整个肺野透亮度降低。注意少量积液时平卧位时



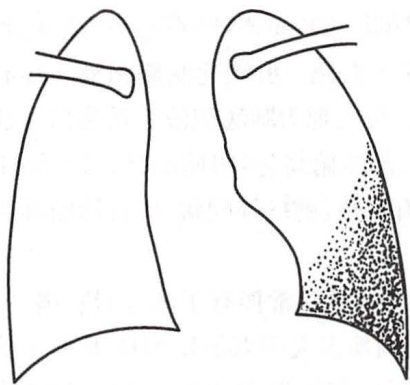


图 2-12-3 渗出性胸膜炎

胸片可正常或仅见叶间胸膜增厚。大量积液时患侧胸部致密影,气管和纵隔推向健侧。液气胸时有气液平面。包裹性积液不随体位改变而变动,边缘光滑饱满,多局限于叶间或肺与膈之间。肺底积液可仅有膈肌升高或形状的改变。积液时常遮盖肺内原发病灶,故复查胸片应在抽液后,可发现肺部肿瘤或其他病变。

CT 或 PET/CT 检查可显示少量的胸腔积液、肺内病变、胸膜间皮瘤、胸内和胸膜转移性肿瘤、纵隔和气管旁淋巴结等病变,有助于病因诊断。CT 或 PET/CT 诊断胸腔积液的准确性,在于能正确鉴别支气管肺癌的胸膜侵犯或广泛转移,良性或恶性胸

膜增厚,对恶性胸腔积液的病因诊断、肺癌分期与选择治疗方案至关重要。

### (三) 超声检查

探测胸腔积液的灵敏度高,定位准确。临床用于估计胸腔积液的深度和积液量,协助胸腔穿刺定位。B 超引导下胸腔穿刺用于包裹性和少量的胸腔积液。

### (四) 胸膜针刺活检

经皮闭式胸膜针刺活检对胸腔积液病因诊断有重要意义,可发现肿瘤、结核和其他胸膜肉芽肿性病变。拟诊结核病时,活检标本除做病理检查外,必要时还可作结核杆菌培养。胸膜针刺活检具有简单、易行、损伤性较小的优点,阳性诊断率为 40%~75%。CT 或 B 超引导下活检可提高成功率。脓胸或有出血倾向者不宜作胸膜活检。如活检证实为恶性胸膜间皮瘤,1 个月内应对活检部位行放射治疗。

### (五) 胸腔镜或开胸活检

对上述检查不能确诊者,必要时可经胸腔镜或剖胸直视下活检。由于胸膜转移性肿瘤 87% 在脏层,47% 在壁层,故此项检查有积极的意义。胸腔镜检查对恶性胸腔积液的病因诊断率最高,可达 70%~100%,为拟订治疗方案提供依据。通过胸腔镜能全面检查胸膜腔,观察病变形态特征、分布范围及邻近器官受累情况,且可在直视下多处活检,故诊断率较高,肿瘤临床分期亦较准确。临床上有少数胸腔积液的病因虽经上述诸种检查仍难以确定,如无特殊禁忌,可考虑剖胸活检。

### (六) 支气管镜

对咯血或疑有气道阻塞者可行此项检查。

### 【诊断与鉴别诊断】

胸腔积液的诊断与鉴别诊断分 3 个步骤。

1. 确定有无胸腔积液 中量以上的胸腔积液诊断不难,症状和体征都较明显。少量积液(0.3L)仅表现肋膈角变钝,有时易与胸膜粘连混淆,可行患侧卧位胸片,液体可散开于肺外带。体征上需与胸膜增厚鉴别,胸膜增厚叩诊浊音,听诊呼吸音减弱,但往往伴有胸廓扁平或塌陷,肋间隙变窄,气管向患侧移位,语音传导增强等体征。B 超、CT 等检查可确定有无胸腔积液。

2. 区别漏出液和渗出液 漏出液外观清澈透明,无色或浅黄色,不凝固;而渗出液外观颜色深,呈透明或浑浊的草黄或棕黄色,或血性,可自行凝固。两者划分标准多根据比重(以 1.018 为界)、蛋白质含量(以 30g/L 为界)、白细胞数(以  $500 \times 10^6/L$  为界),小于以上界限为漏出液,反之为渗出液,但其诊断的敏感性和特异性较差。目前多根据 Light 标准,符合以下任何 1 项可诊断为渗出液:①胸腔积液/血清蛋白比例  $>0.5$ ;②胸腔积液/血清 LDH 比例  $>0.6$ ;③胸腔积液 LDH 水平大于血清正常值高限的  $2/3$ 。此外,诊断渗出液的指标还有胸腔积液胆固醇浓度  $>1.56\text{mmol/L}$ ,胸腔积液/血清胆红素比例  $>0.6$ ,血清-胸腔积液白蛋白梯度  $<12\text{g/L}$  等。有些积液难以确切地划入漏出液或渗出液,系由于多种机制参与积液的形成,见于恶性胸积液。

3. 寻找胸腔积液的病因 漏出液常见病因是充血性心力衰竭,多为双侧,积液量右侧多于左侧,



但强烈利尿可引起假性渗出液。血清和胸腔积液中 N 末端前脑利钠肽 (NT-proBNT) 在心力衰竭所致胸腔积液明显升高。心包疾病引起的胸腔积液多为双侧,且左侧多于右侧。肝硬化胸腔积液多伴有腹腔积液,极少仅表现为胸腔积液。肾病综合征胸腔积液多为双侧,可表现为肺底积液。低蛋白血症的胸腔积液多伴有全身水肿。腹膜透析的胸腔积液类似于腹透液,葡萄糖高,蛋白质  $<1.0\text{g/L}$ 。肺不张由于胸膜腔负压升高,也产生漏出液。如不符合以上特点,或伴有发热、胸痛等症状,应行诊断性胸腔穿刺。

结核性胸膜炎是我国渗出液最常见的病因,多见于青壮年,胸痛、气短,常伴有干咳、潮热、盗汗、消瘦等结核中毒症状,胸腔积液以淋巴细胞为主,间皮细胞  $<5\%$ ,蛋白质多大于  $40\text{g/L}$ ,ADA 及  $\gamma$ -干扰素增高,沉渣找结核杆菌或培养可阳性,但阳性率仅约 20%。胸膜活检阳性率达 60% ~ 80%,PPD 皮试强阳性。老年病人可无发热,结核菌素试验亦常阴性,应予注意。

类肺炎性胸腔积液 (parapneumonic effusions) 系指肺炎、肺脓肿和支气管扩张感染引起的胸腔积液,如积液呈脓性则称脓胸。病人多有发热、咳嗽、咳痰、胸痛等症状,血白细胞计数升高,中性粒细胞增加和核左移。X 线先有肺实质的浸润影,或肺脓肿和支气管扩张的表现,然后出现胸腔积液,积液量一般不多。胸腔积液呈草黄色甚或脓性,白细胞计数明显升高,以中性粒细胞为主,葡萄糖和 pH 降低,诊断不难。脓胸是胸腔内致病菌感染造成积脓,多与未能有效控制肺部感染,致病菌直接侵袭突破入胸腔有关。常见细菌为金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌以及大肠杆菌、肺炎克雷伯杆菌和假单胞菌等,且多合并厌氧菌感染,少数可由结核分枝杆菌或真菌、放线菌、奴卡菌等所致。急性脓胸表现为高热、突然胸痛等;慢性脓胸有胸膜增厚、胸廓塌陷、慢性消耗和杵状指(趾)等。胸腔积液呈脓性、黏稠;涂片革兰染色找到细菌或脓液细菌培养阳性。

恶性胸腔积液由恶性肿瘤侵犯胸膜引起,常由肺癌、乳腺癌和淋巴瘤等直接侵犯或转移至胸膜所致,其他部位肿瘤包括胃肠道和泌尿生殖系统。也可由原发于胸膜的恶性间皮瘤引起。以 45 岁以上中老年人多见,有胸部钝痛、咳血丝痰和消瘦等症状,胸腔积液多呈血性、量大、增长迅速,CEA 或其他肿瘤标志物升高,LDH 多大于  $500\text{U/L}$ ,胸腔积液脱落细胞检查、胸膜活检、胸部影像学、支气管镜及胸腔镜等检查,有助于进一步诊断和鉴别。疑为其他器官肿瘤需进行相应检查。

### 【治疗】

胸腔积液为胸部或全身疾病的一部分,病因治疗尤为重要。漏出液常在纠正病因后可吸收,其治疗参阅有关章节。

#### (一) 结核性胸膜炎

1. 一般治疗 包括休息、营养支持和对症治疗。

2. 抽液治疗 由于结核性胸膜炎胸腔积液蛋白含量高,容易引起胸膜粘连,原则上应尽快抽尽胸腔内积液或肋间插细管引流。可解除肺及心、血管受压,改善呼吸功能,使肺功能免受损伤。抽液后可减轻毒性症状,体温下降,有助于使被压迫的肺复张。大量胸腔积液者每周抽液 2 ~ 3 次,直至胸腔积液完全消失。首次抽液不要超过 700ml,以后每次抽液量不应超过 1000ml,过快、过多抽液可使胸腔压力骤降,发生复张后肺水肿或循环衰竭。表现为剧咳、气促、咳大量泡沫状痰,双肺满布湿啰音, $\text{PaO}_2$  下降,X 线显示肺水肿征。治疗应立即吸氧,酌情应用糖皮质激素及利尿剂,控制液体入量,严密监测病情与酸碱平衡,有时需气管插管机械通气。若抽液时发生头晕、冷汗、心悸、面色苍白、脉细等表现应考虑“胸膜反应”,应立即停止抽液,使病人平卧,必要时皮下注射 0.1% 肾上腺素 0.5ml,密切观察病情,注意血压变化,防止休克。一般情况下,抽胸腔积液后,没必要胸腔内注入抗结核药物,但可注入链激酶等防止胸膜粘连。

3. 抗结核治疗 见本篇第七章。

4. 糖皮质激素 疗效不肯定。如全身毒性症状严重、大量胸腔积液者,在抗结核治疗的同时,可尝试加用泼尼松  $30\text{mg/d}$ ,分 3 次口服。待体温正常、全身毒性症状减轻、胸腔积液量明显减少时,即应逐渐减量以至停用。停药速度不宜过快,否则易出现反跳现象,一般疗程约 4 ~ 6 周。注意不良反





应或结核播散,应慎重掌握适应证。

### (二) 类肺炎性胸腔积液和脓胸

类肺炎性胸腔积液一般积液量少,经有效的抗生素治疗后可吸收,积液多者应胸腔穿刺抽液,胸腔积液  $\text{pH} < 7.2$  应肋间插管引流。

脓胸治疗原则是控制感染、引流胸腔积液及促使肺复张,恢复肺功能。抗菌药物要足量,体温恢复正常后再持续用药 2 周以上,防止脓胸复发,急性期可联合抗厌氧菌的药物,全身及胸腔内给药。引流是脓胸最基本的治疗方法,反复抽脓或肋间插管闭式引流。可用 2% 碳酸氢钠或生理盐水反复冲洗胸腔,然后注入适量链激酶或尿激酶,或组织纤溶酶原激活物(tPA)+脱氧核糖核酸酶(Dnase),可使脓液变稀便于引流。对有支气管胸膜瘘者不宜冲洗胸腔,以免引起细菌播散。慢性脓胸应改进原有的脓腔引流,也可考虑外科胸膜剥脱术等治疗。此外,一般支持治疗亦相当重要,应给予高能量、高蛋白及富含维生素的食物,纠正水电解质紊乱及维持酸碱平衡。

### (三) 恶性胸腔积液

包括原发病和胸腔积液的治疗。例如,部分小细胞肺癌所致胸腔积液全身化疗有一定疗效,纵隔淋巴结有转移者可行局部放射治疗。胸腔积液多为晚期恶性肿瘤并发症,其胸腔积液生长迅速,常因大量积液的压迫引起严重呼吸困难,甚至导致死亡。常需反复胸腔穿刺抽液,但反复抽液可使蛋白丢失太多,效果不理想。可选择化学性胸膜固定术,在抽吸胸腔积液或胸腔插管引流后,胸腔内注入博来霉素、顺铂、丝裂霉素等抗肿瘤药物,或胸膜粘连剂,如滑石粉等,可减缓胸腔积液的产生。也可胸腔内注入生物免疫调节剂,如短小棒状杆菌疫苗、白介素-2、干扰素、淋巴因子激活的杀伤细胞、肿瘤浸润性淋巴细胞等,可抑制恶性肿瘤细胞、增强淋巴细胞局部浸润及活性,并使胸膜粘连。此外,可胸腔内插管持续引流,目前多选用细管引流,具有创伤小、易固定、效果好、可随时胸腔内注入药物等优点。对插管引流后胸腔积液持续或肺不能复张者,可行胸-腹腔分流术或胸膜切除术。虽经上述多种治疗,恶性胸腔积液的预后不良。

## 第二节 气 胸

胸膜腔是不含气体的密闭的潜在性腔隙。当气体进入胸膜腔造成积气状态时,称为气胸(pneumothorax)。气胸可分成自发性、外伤性和医源性三类。自发性气胸又可分为原发性和继发性,前者发生在无基础肺疾病的健康人,后者常发生在有基础肺疾病的病人。外伤性气胸系胸壁的直接或间接损伤引起。医源性气胸则由诊断和治疗操作所致。气胸是常见的内科急症,男性多于女性,原发性气胸的发病率男性为(18~28)/10万人口,女性为(1.2~6)/10万人口。发生气胸后,胸膜腔内负压可变成正压,致使静脉回心血流受阻,产生程度不同的心、肺功能障碍。本节主要叙述自发性气胸。

### 【病因和发病机制】

正常情况下胸膜腔内没有气体,这是因为毛细血管血中各种气体分压的总和仅为 706mmHg,比大气压低 54mmHg。呼吸周期胸腔内压均为负压,系胸廓向外扩张,肺向内弹性回缩对抗产生的。胸腔内出现气体仅在三种情况下发生:①肺泡与胸腔之间产生破口;②胸壁创伤产生与胸腔的交通;③胸腔内有产气的微生物。临床上主要见于前两种情况。气胸时失去了胸腔负压对肺的牵引作用,甚至因正压对肺产生压迫,使肺失去膨胀能力,表现为肺容积缩小、肺活量减低、最大通气量降低的限制性通气功能障碍。由于肺容积缩小,初期血流量并不减少,因而通气/血流比率减少,导致动静脉分流,出现低氧血症。大量气胸时,由于吸引静脉血回心的负压消失,甚至胸膜腔内正压对血管和心脏的压迫,使心脏充盈减少,心搏出量降低,引起心率加快、血压降低,甚至休克。张力性气胸可引起纵隔移位,循环障碍,甚或窒息死亡。

原发性自发性气胸(primary spontaneous pneumothorax, PSP)多见于瘦高体型的男性青壮年,常规 X 线检查肺部无显著病变,但可有胸膜下肺大疱(pleural bleb),多在肺尖部,此种胸膜下肺大疱的原



因尚不清楚,与吸烟、身高和小气道炎症可能有关,也可能与非特异性炎症瘢痕或弹性纤维先天性发育不良有关。

继发性自发性气胸(secondary spontaneous pneumothorax, SSP)多见于有基础肺部病变者,由于病变引起细支气管不完全阻塞,形成肺大疱(emphysematous bulla)破裂。如肺结核、COPD、肺癌、肺脓肿、肺纤维化、嗜酸性肉芽肿病、结节病、肺尘埃沉着症及淋巴管平滑肌瘤病等。月经性气胸仅在月经来潮前后24~72小时内发生,病理机制尚不清楚,可能是胸膜和膈肌上有异位子宫内膜结节破裂所致。妊娠期气胸可因每次妊娠而发生,可能与激素变化和胸廓顺应性改变有关。

脏层胸膜破裂或胸膜粘连带撕裂,如其中的血管破裂可形成自发性血气胸。航空、潜水作业而无适当防护措施时,从高压环境突然进入低压环境,以及机械通气压力过高时,均可发生气胸。抬举重物用力过猛、剧咳、屏气甚至大笑等,可能是促使气胸发生的诱因。

#### 【临床类型】

根据脏层胸膜破裂情况不同及其发生后对胸腔内压力的影响,自发性气胸通常分为以下三种类型:

1. 闭合性(单纯性)气胸 胸膜破裂口较小,随肺萎缩而闭合,空气不再继续进入胸膜腔。胸膜腔内压接近或略超过大气压,测定时可为正压亦可为负压,视气体量多少而定。抽气后压力下降而不复升,表明其破裂口已不再漏气。

2. 交通性(开放性)气胸 破裂口较大或因两层胸膜间有粘连或牵拉,使破口持续开放,吸气与呼气时空气自由进出胸膜腔。胸膜腔内压在0cmH<sub>2</sub>O上下波动;抽气后可呈负压,但观察数分钟,压力又复升至抽气前水平。

3. 张力性(高压性)气胸 破裂口呈单向活瓣或活塞作用,吸气时胸廓扩大,胸膜腔内压变小,空气进入胸膜腔;呼气时胸膜腔内压升高,压迫活瓣使之关闭,致使胸膜腔内空气越积越多,内压持续升高,使肺脏受压,纵隔向健侧移位,影响心脏血液回流。此型气胸胸膜腔内压测定常超过10cmH<sub>2</sub>O,甚至高达20cmH<sub>2</sub>O,抽气后胸膜腔内压可下降,但又迅速复升,对机体呼吸循环功能的影响最大,必须紧急抢救处理。

#### 【临床表现】

症状轻重与有无肺的基础疾病及功能状态、气胸发生的速度、胸膜腔内积气量及其压力大小三个因素有关。若原已存在严重肺功能减退,即使气胸量小,也可有明显的呼吸困难,即症状与气胸量不成比例;年轻人即使肺压缩80%以上,有的症状亦可以很轻。因此,SSP比PSP病人症状更为明显或程度更重。

1. 症状 起病前有的病人可能有持重物、屏气、剧烈体力活动等诱因,但大多数病人在正常活动或安静休息时发生,偶有在睡眠中发病者。大多数起病急骤,病人突感一侧胸痛,针刺样或刀割样,持续时间短暂,继之胸闷和呼吸困难,可伴有刺激性咳嗽,系气体刺激胸膜所致。少数病人可发生双侧气胸,以呼吸困难为突出表现。积气量大或原已有较严重的慢性肺疾病者,呼吸困难明显,病人不能平卧。如果侧卧,则被迫气胸侧向上卧位,以减轻呼吸困难。

张力性气胸时胸膜腔内压骤然升高,肺被压缩,纵隔移位,迅速出现严重呼吸循环障碍;病人表情紧张、胸闷、挣扎坐起、烦躁不安、发绀、冷汗、脉速、虚脱、心律失常,甚至发生意识不清、呼吸衰竭。

2. 体征 取决于积气量的多少和是否伴有胸腔积液。少量气胸体征不明显,尤其在肺气肿病人更难确定,听诊呼吸音减弱具有重要意义。大量气胸时,气管向健侧移位,患侧胸部隆起,呼吸运动与触觉语颤减弱,叩诊过清音或鼓音,心或肝浊音界缩小或消失,听诊呼吸音减弱或消失。左侧少量气胸或纵隔气肿时,有时可在左心缘处听到与心跳一致的气泡破裂音,称Hamman征。液气胸时,胸内有振水声。血气胸如失血量过多,可使血压下降,甚至发生失血性休克。

3. 严重程度评估 为了便于临床观察和处理,根据临床表现把自发性气胸分成稳定型和不稳定型,符合下列所有表现者为稳定型,否则为不稳定型:呼吸频率<24次/分;心率60~120次/分;血压



正常;呼吸室内空气时  $\text{SaO}_2 > 90\%$ ;两次呼吸间隔说话成句。

### 【影像学检查】

1. X线胸片检查 是诊断气胸的重要方法,可显示肺受压程度,肺内病变情况以及有无胸膜粘连、胸腔积液及纵隔移位等。一般摄立位后前位,必要时可摄侧位胸片。气胸的典型表现为外凸弧形的细线条形阴影,称为气胸线,线外透亮度增高,无肺纹理,线内为压缩的肺组织。大量气胸时,肺脏向肺门回缩,呈圆球形阴影。大量气胸或张力性气胸常显示纵隔及心脏移向健侧。合并纵隔气肿在纵隔旁和心缘旁可见透光带。

肺结核或肺部慢性炎症使胸膜多处粘连,气胸时多呈局限性包裹,有时气胸互相通连。气胸若延及下部胸腔,肋膈角变锐利。合并胸腔积液时,显示气液平面。局限性气胸在后前位胸片易遗漏,侧位胸片可协助诊断。

2. 胸部 CT 表现为胸膜腔内出现极低密度的气体影,伴有肺组织不同程度的萎缩改变。CT 对于小量气胸、局限性气胸以及肺大疱与气胸的鉴别比 X 线胸片更敏感和准确。对气胸量大小的评价也更为准确。

3. 气胸容量评估 可依据 X 线胸片判断。由于气胸容量近似于肺直径立方和单侧胸腔直径立方的比率 $[(\text{单侧胸腔直径}^3 - \text{肺直径}^3) / \text{单侧胸腔直径}^3]$ ,在肺门水平侧胸壁至肺边缘的距离为 1cm 时,约占单侧胸腔容量的 25%,2cm 时约 50%。故从侧胸壁与肺边缘的距离  $\geq 2\text{cm}$  为大量气胸, $< 2\text{cm}$  为小量气胸。如从肺尖气胸线至胸腔顶部估计气胸大小,距离  $\geq 3\text{cm}$  为大量气胸, $< 3\text{cm}$  为小量气胸(图 2-12-4)。由于目前大多数医院已使用影像归档与通信系统(picture-archiving communication systems, PACS),故在测量气胸量可使用其辅助功能,对测定气胸量的大小可能更准确。

### 【诊断与鉴别诊断】

根据临床症状、体征及影像学表现,气胸的诊断通常并不困难。X 线或 CT 显示气胸线是确诊依据,若病情十分危重无法搬动病人做 X 线检查时,应当机立断在患侧胸腔体征最明显处试验穿刺,如抽出气体,可证实气胸的诊断。

自发性气胸尤其是老年人和原有慢性心、肺疾病者,临床表现酷似其他心、肺急症,必须认真鉴别。

1. 哮喘与慢性阻塞性肺疾病 两者急性发作时均有不同程度的呼吸困难,体征亦与自发性气胸相似。哮喘病人常有反复阵发性喘息发作史,COPD 病人的呼吸困难多呈长期缓慢进行性加重。当哮喘及 COPD 病人突发严重呼吸困难、冷汗、烦躁,支气管舒张剂、抗感染药物等治疗效果不好且症状加剧,应考虑并发气胸的可能,

X 线检查有助鉴别。

2. 急性心肌梗死 有突然胸痛、胸闷、甚至呼吸困难、休克等临床表现,但常有高血压、动脉粥样硬化、冠状动脉粥样硬化性心脏病史。体征、心电图、X 线检查、血清酶学检查有助于诊断。

3. 肺血栓栓塞症 大面积肺栓塞可突发起病,呼吸困难,胸痛,烦躁不安,惊恐甚或濒死感,临床上酷似自发性气胸。但病人可有咯血、低热和晕厥,并常有下肢或盆腔血栓性静脉炎、骨折、手术后、脑卒中、心房颤动等病史,或发生于长期卧床的老年病人。CT 肺动脉造影检查可鉴别。

4. 肺大疱 位于肺周边的肺大疱,尤其是巨型肺大疱易被误认为气胸。肺大疱通常起病缓慢,呼吸困难并不严重,而气胸症状多突然发生。影像学上,肺大疱气腔呈圆形或卵圆形,疱内有细小的条纹理,为肺小叶或血管的残遗物。肺大疱向周围膨胀,将肺压向肺尖区、肋膈角及心膈角。而气胸则呈胸外侧的透光带,其中无肺纹理可见。从不同角度作胸部透视,可见肺大疱为圆形透光区,在大疱的边缘看不到发丝状气胸线。肺大疱内压力与大气压相仿,抽气后,大疱容积无明显改变。如误对肺大疱抽气测压,甚易引起气胸,须认真鉴别。

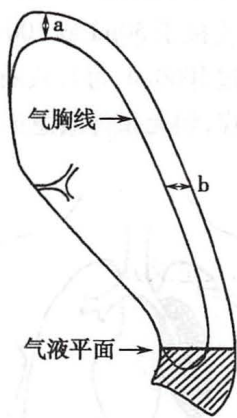


图 2-12-4 气胸容量测定法



5. 其他 消化性溃疡穿孔、胸膜炎、肺癌、膈疝等,偶可有急起的胸痛、上腹痛及气促等,亦应注意与自发性气胸鉴别。

### 【治疗】

目的是促进患侧肺复张、消除病因及减少复发。具体措施有保守治疗、胸腔减压、经胸腔镜手术或开胸手术等。应根据气胸的类型与病因、发生频次、肺压缩程度、病情状态及有无并发症等适当选择。部分轻症者可经保守治疗治愈,但多数需作胸腔减压帮助患肺复张,少数病人(10%~20%)需手术治疗。

影响肺复张的因素包括病人年龄、基础肺疾病、气胸类型、肺萎陷时间长短以及治疗措施等。老年人肺复张的时间通常较长;交通性气胸较闭合性气胸需时长;有基础肺疾病、肺萎陷时间长者肺复张的时间亦长;单纯卧床休息肺复张的时间显然较胸腔闭式引流或胸腔穿刺抽气为长。有支气管胸膜瘘、脏层胸膜增厚、支气管阻塞者,均可妨碍肺复张,并易导致慢性持续性气胸。

#### (一) 保守治疗

适用于稳定型小量气胸,首次发生的症状较轻的闭合性气胸。应严格卧床休息,酌情予镇静、镇痛等药物。由于胸腔内气体分压和肺毛细血管内气体分压存在压力差,每日可自行吸收胸腔内气体容积(胸片的气胸面积)的1.25%~2.20%。高浓度吸氧可加快胸腔内气体的吸收,经鼻导管或面罩吸入10L/min的氧,可达到比较满意的疗效。保守治疗需密切监测病情改变,尤其在气胸发生后24~48小时内。如病人年龄偏大,并有肺基础疾病如COPD,其胸膜破裂口愈合慢,呼吸困难等症状严重,即使气胸量较小,原则上亦不主张保守治疗。

#### (二) 排气疗法

1. 胸腔穿刺抽气 适用于小量气胸(20%以下),呼吸困难较轻,心肺功能尚好的闭合性气胸病人。抽气可加速肺复张,迅速缓解症状。通常选择患侧胸部锁骨中线第2肋间为穿刺点,局限性气胸则要选择相应的穿刺部位。皮肤消毒后用气胸针或细导管直接穿刺入胸腔,连接于50ml或100ml注射器或气胸机抽气并测压,直到病人呼吸困难缓解为止。一次抽气量不宜超过1000ml,每日或隔日抽气1次。张力性气胸病情危急,应迅速解除胸腔内正压以避免发生严重并发症,如无条件紧急插管引流,紧急时亦需立即胸腔穿刺排气。无抽气设备时,为了抢救病人生命,可用粗针头迅速刺入胸膜腔以达到暂时减压的目的。亦可用粗注射针头,在其尾部扎上橡皮指套,指套末端剪一小裂缝,插入胸腔作临时排气,此时高压气体从小裂缝排出,待胸腔内压减至负压时,套囊即行塌陷,小裂缝关闭,外界空气即不能进入胸膜腔。

2. 胸腔闭式引流 适用于不稳定型气胸,呼吸困难明显、肺压缩程度较重,交通性或张力性气胸,反复发生气胸的病人。无论其气胸容量多少,均应尽早行胸腔闭式引流。对经胸腔穿刺抽气效果不佳者也应插管引流。插管部位一般多取锁骨中线外侧第2肋间,或腋前线第4~5肋间,如为局限性气胸或需引流胸腔积液,则应根据X线胸片选择适当部位插管。在选定部位局麻下沿肋骨上缘平行做1.5~2cm皮肤切口,用套管针穿刺进入胸膜腔,拔去针芯,通过套管将灭菌胶管插入胸腔。或经钝性分离肋间组织达胸膜,再穿破胸膜将导管直接送入胸膜腔。目前多用带有针芯的硅胶管,经切口直接插入胸腔,拔去针芯即可,使用方便。16~22F导管适用于大多数病人,如有支气管胸膜瘘或机械通气的病人,应选择24~28F的大导管。导管固定后,另一端可连接Heimlich单向活瓣,或置于水封瓶的水面下1~2cm(图2-12-5),使胸膜腔内压力保持在-1~-2cmH<sub>2</sub>O或以下,插管

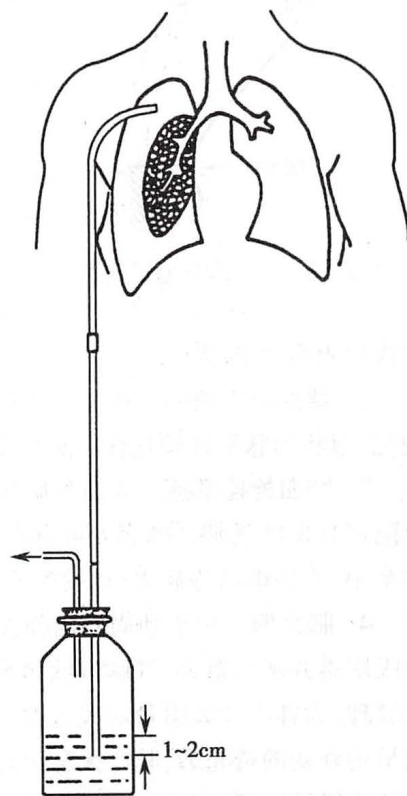


图2-12-5 水封瓶闭式引流装置



成功则导管持续逸出气泡,呼吸困难迅速缓解,压缩的肺可在几小时至数天内复张。对肺压缩严重,时间较长的病人,插管后应夹住引流管分次引流,避免胸腔内压力骤降产生肺复张后肺水肿。如未见气泡溢出1~2天,病人气急症状消失,胸片显示肺已全部复张时,可以拔除导管。有时虽未见气泡冒出水面,但病人症状缓解不明显,应考虑为导管不通畅,或部分滑出胸膜腔,需及时更换导管或作其他处理。

PSP经导管引流后,即可使肺完全复张;SSP常因气胸分隔,单导管引流效果不佳,有时需在患侧胸腔插入多根导管。两侧同时发生气胸者,可在双侧胸腔作插管引流。若经水封瓶引流后胸膜破口仍未愈合,表现为水封瓶中持续气泡溢出,可加用负压吸引装置(图2-12-6)。用低负压可调节吸引机,如吸引机发生的负压过大,可用调压瓶调节,一般负压为 $-10 \sim -20\text{cmH}_2\text{O}$ ,如果负压超过设置值,则空气由压力调节管进入调压瓶,因此胸腔所承受的吸引负压不会超过设置值,可避免过大的负压吸引对肺的损伤。

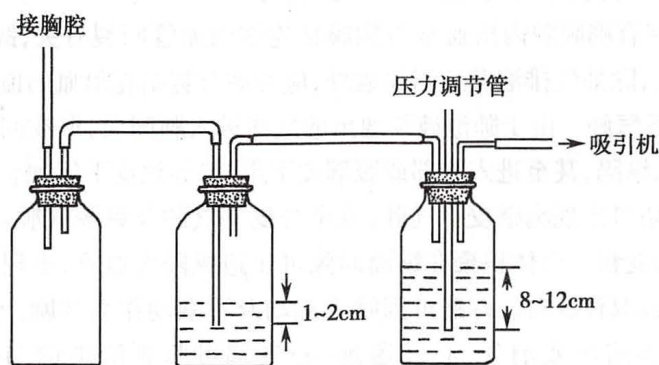


图 2-12-6 负压吸引水瓶装置

闭式负压吸引宜连续,如经12小时后肺仍未复张,应查找原因。如无气泡冒出,表示肺已复张,停止负压吸引,观察2~3天,经胸片证实气胸未再复发后,即可拔除引流管。

水封瓶应放在低于病人胸部的地方(如病人床下),以免瓶内的水反流进入胸腔。应用各式插管引流排气过程中,应注意严格消毒,防止发生感染。

### (三) 化学性胸膜固定术

由于气胸复发率高,为了预防复发,可胸腔内注入硬化剂,产生无菌性胸膜炎症,使脏层和壁层胸膜粘连从而消灭胸膜腔间隙。适应于不宜手术或拒绝手术的下列病人:①持续性或复发性气胸;②双侧气胸;③合并肺大疱;④肺功能不全,不能耐受手术者。常用硬化剂有多西环素、米诺环素、滑石粉等,用生理盐水60~100ml稀释后经胸腔导管注入,夹管1~2小时后引流;或经胸腔镜直视下喷洒粉剂。胸腔注入硬化剂前,尽可能使肺完全复张。为避免药物引起的局部剧痛,先注入适量利多卡因(标准剂量200mg),让病人转动体位,充分麻醉胸膜,15~20分钟后注入硬化剂。若一次无效,可重复注药。观察1~3天,经X线胸片证实气胸已吸收,可拔除引流管。此法成功率高,主要不良反应为胸痛、发热,滑石粉可引起急性呼吸窘迫综合征,应用时应予注意。

### (四) 支气管内封堵术

采用微球囊或栓子堵塞支气管,导致远端肺不张,以达到肺大疱气漏处裂口闭合的目的。无论球囊或栓子封堵,病人一般应在肋间插管引流下进行。如置入微球囊(如硅酮球囊)后观察水封瓶气泡溢出情况,如气泡不再溢出,说明封堵位置正确,可观察数天后释放气囊观察气泡情况,如不再有气泡溢出说明气漏处已闭合。支气管内栓塞可用支气管内硅酮栓子、纤维蛋白胶、自体血等。

### (五) 手术治疗

经内科治疗无效的气胸为手术适应证,主要适应于长期气胸、血气胸、双侧气胸、复发性气胸、张力性气胸引流失败者、胸膜增厚致肺膨胀不全或多发性肺大疱者。手术治疗成功率高,复发率低。

1. 胸腔镜 直视下粘连带烙断术可促使受牵拉的破口关闭;对肺大疱或破裂口喷涂纤维蛋白胶或医用 ZT 胶,或喷洒胸膜硬化剂(如滑石粉)进行胸膜固定术;或用 Nd-YAG 激光或二氧化碳激光烧灼 $<20\text{mm}$ 的肺大疱。电视辅助胸腔镜手术可行肺大疱结扎、肺段或肺叶切除,具有微创、安全、不易复发等优点。

2. 开胸手术 如无禁忌,亦可考虑开胸修补破口,或肺大疱结扎。手术过程中用纱布擦拭胸腔上部壁层胸膜,有助于促进术后胸膜粘连。若肺内原有明显病变,可考虑将肺叶或肺段切除。手术治疗远期效果最好,复发率最低。

#### (六) 并发症及其处理

1. 脓气胸 由金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌、结核分枝杆菌以及多种厌氧菌引起的坏死性肺炎、肺脓肿以及干酪样肺炎可并发脓气胸,也可因胸膜腔穿刺或肋间插管引流医源性感染所致。病情多危重,常有支气管胸膜瘘形成。脓液中可查到病原菌。除积极使用抗生素外,应插管引流,胸腔内生理盐水冲洗,必要时应根据具体情况考虑手术。

2. 血气胸 气胸伴有胸膜腔内出血常与胸膜粘连带内血管断裂有关,肺完全复张后,出血多能自行停止。若出血不止,除抽气排液及适当输血外,应考虑开胸结扎出血的血管。

3. 纵隔气肿与皮下气肿 由于肺泡破裂逸出的气体进入肺间质,形成间质性肺气肿。肺间质内的气体沿着血管鞘进入纵隔,甚至进入胸部或腹部皮下组织,导致皮下气肿。张力性气胸抽气或闭式引流后,亦可沿针孔或切口出现胸壁皮下气肿,或全身皮下气肿及纵隔气肿。大多数病人并无症状,但颈部可因皮下积气而变粗。气体积聚在纵隔间隙可压迫纵隔大血管,出现干咳、呼吸困难、呕吐及胸骨后疼痛,并向双肩或双臂放射。疼痛可因呼吸运动及吞咽动作而加剧。病人发绀、颈静脉怒张、脉速、低血压、心浊音界缩小或消失、心音遥远、心尖部可听到清晰的与心跳同步的“咔嗒”声(Hamman 征)。X 线检查于纵隔旁或心缘旁(主要为左心缘)可见透明带。皮下气肿及纵隔气肿随胸腔内气体排出减压而自行吸收。吸入较高浓度的氧气可增加纵隔内氧浓度,有利于气肿消散。若纵隔气肿张力过高影响呼吸及循环,可作胸骨上窝切开排气。

#### 【预防】

气胸病人禁止乘坐飞机,因为在高空上可加重病情,引致严重后果;如肺完全复张后 1 周可乘坐飞机。英国胸科学会则建议,如气胸病人未接受外科手术治疗,气胸发生后 1 年内不要乘坐飞机。

(谢灿茂)



## 第十三章 睡眠呼吸暂停 低通气综合征



睡眠呼吸疾病是以睡眠期呼吸节律异常及通气功能异常为主要表现的一组疾病,伴或不伴清醒期呼吸功能异常,包括阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)、中枢性睡眠呼吸暂停综合征(central sleep apnea syndrome, CSAS)、睡眠相关低通气疾病(sleep-related hypoventilation disorder, SHVD)、睡眠相关低氧血症、单独症候群和正常变异(鼾症和夜间呻吟)五个大类。本章将重点介绍阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征。阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是由多种原因导致睡眠状态下反复出现低通气和(或)呼吸中断,引起慢性间歇性低氧血症伴高碳酸血症以及睡眠结构紊乱,进而使机体发生一系列病理生理改变的临床综合征。主要临床表现为睡眠打鼾伴呼吸暂停及日间嗜睡、疲乏、记忆力下降等。目前认为,它是高血压、冠心病、心律失常、心力衰竭、卒中等心脑血管病的独立危险因素,与难治性高血压、胰岛素依赖密切相关。

### 【定义和分型】

1. 睡眠呼吸暂停(sleep apnea) 是指睡眠过程中口鼻气流消失或明显减弱(较基线幅度下降 $\geq 90\%$ )持续时间 $\geq 10$ 秒。其类型可分为:①中枢性睡眠呼吸暂停(CSA):表现为口鼻气流及胸腹部的呼吸运动同时消失,主要由呼吸中枢神经功能调节异常引起,呼吸中枢神经不能发出有效指令;②阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA):口鼻气流消失但胸腹呼吸运动仍存在,常呈现矛盾运动。主要由于上气道阻塞引起呼吸暂停。

2. 低通气(hypopnea) 是指睡眠过程中口鼻气流较基础水平降低 $\geq 30\%$ 伴动脉血氧饱和度( $\text{SaO}_2$ )减低 $\geq 4\%$ ,持续时间 $\geq 10$ 秒;或口鼻气流较基础水平降低 $\geq 50\%$ 伴 $\text{SaO}_2$ 减低 $\geq 3\%$ ,持续时间 $\geq 10$ 秒。睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI):每小时出现呼吸暂停和低通气的次数,结合临床症状和并发症的发生情况,可用于评估病情的严重程度。

3. 微觉醒 非快速眼球运动(NREM)睡眠过程中持续3秒以上的脑电图频率改变,包括 $\theta$ 波, $\alpha$ 波频率 $>16\text{Hz}$ 的脑电波(不包括纺锤波)。

睡眠呼吸暂停和低通气的分型见图2-13-1。

### 【流行病学】

在欧美等发达国家,OSAHS的成人患病率为 $2\% \sim 4\%$ ,我国多家医院的流行病学调查显示OSAHS的患病率为 $3.5\% \sim 4.8\%$ 。男女病人的比例大约为 $(2 \sim 4):1$ ,绝经期后女性的患病率明显升高。老年人睡眠呼吸暂停的发生率增加。

### 【主要危险因素】

1. 肥胖 体重超过标准体重的 $20\%$ 或以上,即体重指数(BMI) $\geq 28\text{kg/m}^2$ 。
2. 年龄 成年后随年龄增长患病率增加,女性绝经期后患病者增多,70岁以后患病率趋于稳定。
3. 性别 女性绝经前发病率显著低于男性。
4. 上气道解剖异常 包括鼻腔阻塞(鼻中隔偏曲,鼻甲肥大,鼻息肉,鼻部肿瘤等)、Ⅱ度以上扁桃体肥大、软腭松弛、悬雍垂过长或过粗、咽腔狭窄、眼部肿瘤、咽腔黏膜肥厚、舌体肥大、舌根后坠、下颌后缩及小颌畸形等。
5. 遗传因素 具有OSAHS家族史。

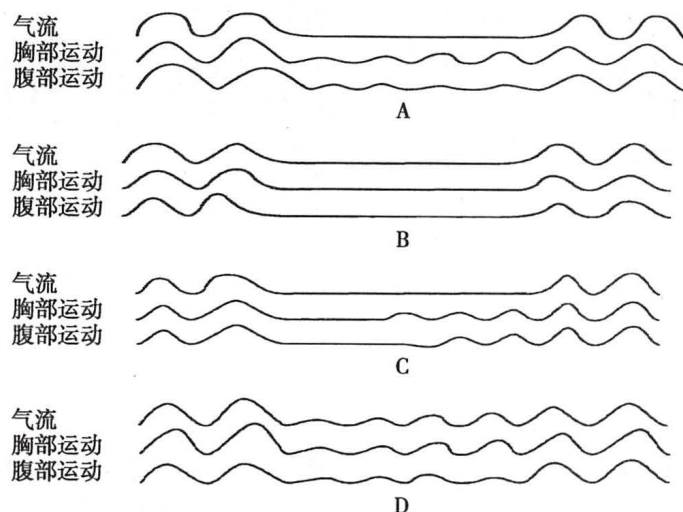


图 2-13-1 睡眠呼吸暂停和低通气的分型

A. 阻塞性睡眠呼吸暂停:口鼻气流消失但胸腹呼吸运动仍存在;B. 中枢性睡眠呼吸暂停:口鼻气流及胸腹部呼吸运动同时消失;C. 混合性睡眠呼吸暂停:呼吸暂停过程中先出现 CSA,接着为 OSA;D. 低通气:呼吸气流幅度降低但未完全消失

6. 长期大量饮酒和(或)服用镇静、催眠或肌肉松弛类药物。
7. 长期吸烟可加重 OSAHS。
8. 其他易引起 OSAHS 的相关疾病 如甲状腺功能减退、肢端肥大症、心功能不全、脑卒中、食管反流及神经肌肉疾病等。

#### 【病因和发病机制】

1. 中枢性睡眠呼吸暂停综合征 (CSAS) CSAS 一般不超过呼吸暂停病人的 10%, 原发性比较少见, 继发性 CSAS 的常见病因包括各种中枢神经系统疾病、脑外伤、充血性心力衰竭、麻醉和药物中毒等。神经系统病变主要有血管栓塞或变性疾病引起的脑干、脊髓病变, 脊髓灰白质炎, 脑炎, 枕骨大孔发育畸形和家族性自主神经功能异常等。一半以上的慢性充血性心力衰竭病人出现伴有陈-施 (Cheyne-Stokes) 呼吸模式的中枢性睡眠呼吸暂停。中枢性睡眠呼吸暂停的发生主要与呼吸中枢呼吸调控功能的不稳定性增强有关。2014 年国际睡眠疾病分类 (第 3 版) 将 CSAS 分为: 伴陈-施呼吸的中枢性呼吸暂停、不伴陈-施呼吸的中枢性呼吸暂停、高海拔周期呼吸致中枢性呼吸暂停、药物或毒物致中枢性呼吸暂停、原发性中枢性呼吸暂停、婴儿原发性中枢性呼吸暂停、早产儿原发性中枢性呼吸暂停、治疗后中枢性呼吸暂停 8 种类型。

2. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) OSAHS 是最常见的睡眠呼吸疾病, 分为成人和儿童两个类型。其发病有家庭聚集性和遗传倾向, 多数病人肥胖或超重, 存在上呼吸道包括鼻、咽部位的解剖结构狭窄, 如鼻腔阻塞 (变应性鼻炎、鼻中隔偏曲、鼻甲肥大、鼻息肉、鼻部肿瘤)、扁桃体腺样体肥大、软腭下垂松弛、悬雍垂过长过粗、咽腔狭窄、咽部肿瘤、舌体肥大、舌根后坠、下颌后缩、颞颌关节功能障碍和小颌畸形等。部分内分泌疾病如甲状腺功能减退症、肢端肥大症常合并 OSAHS。OSAHS 的发生与上气道解剖学狭窄直接相关, 呼吸中枢反应性降低及内分泌紊乱等因素亦与发病有关。

3. 复杂性睡眠呼吸暂停综合征 (complex sleep apnea syndrome, CompSAS) 这是一类特殊类型的睡眠呼吸暂停, 主要在不创通气治疗后出现, 它是指 OSAHS 病人在持续气道正压通气治疗过程中, 当达到最佳治疗水平时, 阻塞性呼吸暂停事件消失, 但 CSA 增多, 使得残余的中枢性睡眠呼吸暂停指数  $\geq 5$  次/小时, 或以陈-施呼吸为主。

#### 【临床表现】

CSAS 病人除了原发病表现外, 主要表现为睡眠时反复出现呼吸暂停, 以 CSA 为主。



临床上最常见的是 OSAHS,其临床特点是睡眠时打鼾、他人目击的呼吸暂停和日间嗜睡,病人多伴发不同器官的损害,生活质量受到严重影响。

#### (一) 夜间临床表现

1. 打鼾 几乎所有的 OSAHS 病人均有打鼾。典型者表现为鼾声响亮且不规律,伴间歇性呼吸停顿,往往是鼾声—气流停止—喘气—鼾声交替出现。夜间或晨起口干是自我发现夜间打鼾的可靠征象。

2. 呼吸暂停 是主要症状,多为同室或同床睡眠者发现病人有呼吸间歇停顿现象。一般气流中断的时间为数十秒,个别长达 2 分钟以上,多伴随大喘气、憋醒或响亮的鼾声而终止。病人多有胸腹呼吸的矛盾运动,严重者可出现发绀、昏迷。

3. 夜间憋醒 多数病人只出现脑电图觉醒波,少数会突然憋醒而坐起,感觉心慌、胸闷、心前区不适,深快呼吸后胸闷可迅速缓解,有时伴胸痛,症状与不稳定型心绞痛极其相似。有食管反流者可伴剧烈呛咳。

4. 睡眠时多动不安 病人夜间睡眠多动与不宁,频繁翻身,肢体舞动甚至因窒息而挣扎。

5. 夜尿增多 部分病人诉夜间小便次数增多,少数病人出现遗尿。以老年人和重症者表现最为突出。

6. 睡眠行为异常 表现为磨牙、惊恐、呓语、幻听和做噩梦等。

#### (二) 白天临床表现

1. 嗜睡 是主要症状,也是病人就诊最常见的主诉。轻者表现为开会时或看电视、报纸时困倦、瞌睡,重者在吃饭、与人谈话时即可入睡。入睡快是较敏感的征象。

2. 疲倦乏力 病人常感睡觉不解乏,醒后没有清醒感。白天疲倦乏力,工作效率下降。

3. 认知障碍 注意力不集中,精细操作能力下降,记忆力、判断力和反应能力下降,症状严重时不能胜任工作,可加重老年痴呆症状。

4. 头痛头晕 常在清晨或夜间出现,隐痛多见,不剧烈,可持续 1~2 小时。与血压升高、高  $\text{CO}_2$  致脑血管扩张有关。

5. 性格变化 烦躁、易激动、焦虑和多疑等,家庭和社会生活均受一定影响,可表现抑郁症状。

6. 性功能减退 约有 10% 的男性病人可出现性欲减退甚至阳痿。

#### (三) 并发症

OSAHS 病人由于反复发作的夜间间歇性缺氧和睡眠结构破坏,可引起一系列靶器官功能受损,包括高血压、冠心病、心律失常(特别是以慢-快心律失常为主)、2 型糖尿病、慢性肺源性心脏病、缺血性或出血性脑卒中、代谢综合征、胃食管反流、心理异常和情绪障碍等。此外,儿童患有 OSAHS 可导致发育迟缓、智力降低。

#### (四) 体征

多数病人肥胖,可见颈粗短、下颌短小、下颌后缩,鼻甲肥大和鼻息肉、鼻中隔偏曲,口咽部阻塞、软腭垂肥大下垂、扁桃体和腺样体肥大、舌体肥大等。

#### 【实验室和其他检查】

1. 血常规及动脉血气分析 病程长、低氧血症严重者,红细胞计数和血红蛋白可有不同程度的增加。当病情严重或已并发肺心病、呼吸衰竭者,可有低氧血症、高碳酸血症和呼吸性酸中毒。

2. 多导睡眠(polysomnography, PSG)监测 通过多导生理记录仪进行睡眠呼吸监测是确诊本病的主要手段,通过监测可确定病情严重程度并分型,并与其他睡眠疾病相鉴别,评价各种治疗手段对 OSAHS 的疗效。可参照 AHI 及夜间最低  $\text{SaO}_2$  对疾病严重程度进行分级,分级标准见表 2-13-1,实践中多需要结合临床表现和并发症的发生情况综合评估。家庭或床旁应用的便携式监测仪也可用来进行 OSAHS 的初筛。

表 2-13-1 SAHS 的病情程度分级

病情分度	AHI(次/小时)	夜间最低 SaO <sub>2</sub> (%)
轻度	5 ~ 15	85 ~ 90
中度	>15 ~ 30	80 ~ <85
重度	>30	<80

3. 胸部 X 线检查 并发肺动脉高压、高血压、冠心病时,可有心影增大,肺动脉段突出等相应表现。

4. 肺功能检查 病人可表现为限制性肺通气功能障碍,流速容量曲线的吸气部分平坦或出现凹陷。肺功能受损程度与血气改变不匹配提示有 OSAHS 的可能。

5. 心电图及超声心动图检查 有高血压、冠心病时,出现心肌肥厚、心肌缺血或心律失常等变化。动态心电图检查发现夜间心律失常提示 OSAHS 的可能。

6. 其他 头颅 X 线检查可以定量地了解颌面部异常的程度,鼻咽镜检查有助于评价上气道解剖异常的程度,对判断阻塞层面和程度及是否考虑手术治疗有帮助。

#### 【诊断】

根据病人睡眠时打鼾伴呼吸暂停、白天嗜睡、肥胖、颈围粗、上气道狭窄及其他临床症状可初步考虑 OSAHS 诊断,进一步需行多导睡眠监测,若多导睡眠监测显示每夜至少 7 小时的睡眠过程中呼吸暂停和(或)低通气反复发作 30 次以上,或者 AHI $\geq$ 5 次/小时,且以 OSA 为主,可以确诊 OSAHS。美国睡眠医学会(AASM)界定的诊断标准是:AHI $\geq$ 15 次/小时,伴或不伴临床症状(如白天嗜睡和疲劳);或 AHI $\geq$ 5 次/小时,伴有临床症状可确诊。

#### 【鉴别诊断】

1. 鼾症 睡眠时有明显的鼾声,规律而均匀,可有日间嗜睡、疲劳。PSG 检查 AHI $<$ 5 次/小时,睡眠低氧血症不明显。

2. 上气道阻力综合征 上气道阻力增加,PSG 检查反复出现  $\alpha$  醒觉波,夜间微醒觉 $>$ 10 次/小时,睡眠连续性中断,有疲倦及白天嗜睡,可有或无明显鼾声,无呼吸暂停和低氧血症。食管压力测定可反映与胸腔内压力的变化及呼吸努力相关的觉醒。试验性无创通气治疗常可缓解症状。

3. 发作性睡病 是引起白日嗜睡的第二大病因,仅次于 OSAHS。主要表现为白天过度嗜睡、发作性猝倒、睡眠瘫痪和睡眠幻觉,多发生在青少年。除典型的猝倒症状外,主要诊断依据为多次小睡睡眠潜伏时间试验时平均睡眠潜伏期 $<$ 8 分钟伴 $\geq$ 2 次的异常快速眼动睡眠。鉴别时应注意询问家族史、发病年龄、主要症状及 PSG 监测的结果,同时应注意该病与 OSAHS 合并发生的机会也很多,临床上不可漏诊。少数有家族史。

#### 【治疗】

睡眠呼吸暂停低通气综合征的治疗目的是消除睡眠低氧和睡眠结构紊乱,改善临床症状,防止并发症的发生,提高病人生活质量,改善预后。下面主要介绍 OSAHS 的治疗方法。

##### (一) 一般治疗

1. 控制体重 包括饮食控制、药物或手术。
2. 睡眠体位改变 侧位睡眠,抬高床头。
3. 戒烟酒,慎用镇静催眠或肌肉松弛药物。

##### (二) 病因治疗

纠正引起 OSAHS 或使之加重的基础疾病,如应用甲状腺素治疗甲状腺功能减低等。

##### (三) 药物治疗

因疗效不肯定,目前尚无有效的药物治疗。

##### (四) 无创气道正压通气治疗

中至重度 OSAHS 病人的一线治疗,包括持续气道正压通气(continuous positive airway pressure,





CPAP)和双水平气道正压通气(bi-level positive airway pressure, BiPAP)治疗。受睡眠体位、睡眠阶段、体重和上气道结构等因素的影响,不同病人维持上气道开放所需的最低有效治疗压力不同,同一病人在一夜睡眠中的不同阶段所需压力也不断变化。因此,在进行无创通气治疗前应先行压力滴定(pressure titration),设定个体所需最适治疗压力后在家中长期治疗,并定期复诊,根据病情变化调整治疗压力。

1. 鼻持续气道内正压通气(nasal-CPAP) 是治疗中重度 OSAHS 病人的首选方法,采用气道内持续正压送气,可减低上气道阻力,使病人的功能残气量增加,特别是通过机械压力使上气道畅通,同时通过刺激气道感受器增加上呼吸道肌张力,从而防止睡眠时上气道塌陷。可以有效地消除夜间打鼾、改善睡眠结构、改善夜间呼吸暂停和低通气、纠正夜间低氧血症,也显著改善白天嗜睡、头痛及记忆力减退等症状。

适应证:①中、重度 OSAHS 病人(AHI>15 次/小时);②轻度 OSAHS 病人(AHI<15 次/小时),但症状明显(如白天嗜睡、认知障碍、抑郁等),合并或并发心脑血管疾病和糖尿病的病人;③手术治疗失败或复发者;④OSAHS 合并慢性阻塞性肺疾病;⑤OSAHS 病人的围术期治疗。

不良反应:口鼻黏膜干燥、憋气、局部压迫、结膜炎和皮肤过敏等。选择合适的鼻罩和加用湿化装置可以减轻不适症状。多可通过加温湿化、选择合适的鼻罩而改善。

禁忌证:昏迷,有肺大疱、咯血、气胸和血压不稳定者。

2. 水平气道正压(BiPAP)治疗 使用鼻(面)罩呼吸机时,在吸气和呼气相分别给予不同的送气压力,在病人自然吸气时,送气压力较高,而自然呼气时,送气压力较低。因而既保证上气道开放,又更符合呼吸生理过程,利于 CO<sub>2</sub> 排出,增加了治疗依从性。适用于:①CO<sub>2</sub> 潴留明显及 CPAP 压力需求较高的病人;②不耐受 CPAP 者;③OSAHS 合并慢性阻塞性肺疾病且 CO<sub>2</sub> 潴留病人。

#### (五) 口腔矫治器(oral appliance, OA)治疗

下颌前移器是目前临床应用较多的一种,通过前移下颌位置,使舌根部及舌骨前移,上气道扩大。优点是简单、温和、费用低。适应证:①单纯性鼾症;②轻、中度 OSAHS 病人;③不能耐受 CPAP、不能手术或手术效果不佳者可以试用,也可以作为 CPAP 治疗的补充或替代治疗措施。禁忌证:重度颞颌关节炎或功能障碍,严重牙周病,严重牙齿缺失者。

#### (六) 手术治疗

仅适用于确实有手术可解除的上气道解剖结构异常病人,需严格掌握手术适应证。通常,手术不作为 OSAHS 的初始治疗手段。手术治疗包括耳鼻咽喉科手术和口腔颌面外科手术两大类,其主要目标是纠正鼻部及咽部的解剖狭窄、扩大口咽腔的面积,解除上气道阻塞或降低气道阻力。包括鼻手术(如鼻中隔矫正术、鼻息肉摘除术、鼻甲切除术等)、扁桃体手术、气管切开造瘘术、腭垂软腭咽成形术(uvulopalatopharyngoplasty, UPPP)和正颌手术(如下颌前移术、颏前移术、颏前移和舌骨肌肉切断悬吊术、双颌前移术等)。

(康健)





## 第十四章 急性呼吸窘迫综合征

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是指由各种肺内和肺外致病因素所导致的急性弥漫性肺损伤和进而发展的急性呼吸衰竭。主要病理特征是炎症反应导致的肺微血管内皮及肺泡上皮受损,肺微血管通透性增高,肺泡腔渗出富含蛋白质的液体,进而导致肺水肿及透明膜形成。主要病理生理改变是肺容积减少、肺顺应性降低和严重通气/血流比例失调。临床表现为呼吸窘迫及难治性低氧血症,肺部影像学表现为双肺弥漫渗出性改变。

为了强调 ARDS 为一动态发病过程,以便早期干预、提高临床疗效,以及对不同发展阶段的病人按严重程度进行分级,1994 年的美欧 ARDS 共识会议(AECC)同时提出了急性肺损伤(acute lung injury, ALI)/ARDS 的概念。ALI 和 ARDS 为同一疾病过程的两个阶段,ALI 代表早期和病情相对较轻的阶段,而 ARDS 代表后期病情较严重的阶段,55% 的 ALI 会在 3 天内进展为 ARDS。鉴于用不同名称区分严重程度可能给临床和研究带来困惑,2012 年发表的 ARDS 柏林定义取消了 ALI 命名,将本病统一称为 ARDS,原 ALI 相当于现在的轻症 ARDS。

### 【病因和发病机制】

1. 病因 引起 ARDS 的原因或危险因素很多,可以分为肺内因素(直接因素)和肺外因素(间接因素),但是这些直接和间接因素及其所引起的炎症反应、影像改变及病理生理反应常常相互重叠。ARDS 的常见危险因素列于表 2-14-1。

表 2-14-1 急性呼吸窘迫综合征的常见危险因素

肺炎
非肺源性感染中毒症
胃内容物吸入
大面积创伤
肺挫伤
胰腺炎
吸入性肺损伤
重度烧伤
非心源性休克
药物过量
输血相关急性肺损伤
肺血管炎
溺水

2. 发病机制 ARDS 的发病机制尚未完全阐明。尽管有些致病因素可以对肺泡膜造成直接损伤,但是 ARDS 的本质是多种炎症细胞(巨噬细胞、中性粒细胞、血管内皮细胞、血小板)及其释放的炎症介质和细胞因子间接介导的肺脏炎症反应。ARDS 是全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的肺部表现。SIRS 即指机体失控的自我持续放大和自我破坏的炎症瀑布反应;机体与 SIRS 同时启动的一系列内源性抗炎介质和抗炎性内分泌激素引起的抗炎反应称为代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)。如果 SIRS 和 CARS 在疾病发展过程中出现平衡失调,则会导致多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。

ARDS 是 MODS 发生时最早受累或最常出现的脏器功能障碍表现,是肺组织对多种急性而严重的肺内和肺外源性损伤作出的损伤应答反应模式。

炎症细胞和炎症介质是启动早期炎症反应与维持炎症反应的两个主要因素,在 ARDS 的发生发展中起关键作用。炎症细胞产生多种炎症介质和细胞因子,最重要的是肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1),导致大量中性粒细胞在肺内聚集、激活,并通过“呼吸暴发”释放氧自由基、蛋白酶和炎症介质,引起靶细胞损害,表现为肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤,肺微血管通透性增高和微血栓形成,大量富含蛋白质和纤维蛋白的液体渗出至肺间质和肺泡,形成非心源性肺水肿及透明



膜。如果损伤修复过程正常有序发生,则可完成肺再上皮化和结构功能恢复;如果损伤修复过程异常无序,则向异常重塑和 ARDS 后肺纤维化(post-ARDS pulmonary fibrosis)演化,最终形成不可逆转的纤维化病灶。

### 【病理与病理生理】

病理过程可分为三个阶段:渗出期、增生期和纤维化期,三个阶段常重叠存在。

在渗出期,ARDS 的病理改变为弥漫性肺泡损伤(diffuse alveolar damage),主要表现为肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤,Ⅰ型肺泡上皮细胞受损坏死,肺间质和肺泡腔内有富含蛋白质的水肿液及炎症细胞浸润,肺微血管充血、出血、微血栓形成。经过约 72 小时后,由凝结的血浆蛋白、细胞碎片、纤维素及残余的肺表面活性物质混合形成透明膜,伴灶性或大面积肺泡萎陷。ARDS 肺脏大体表现为暗红色或暗紫红色的肝样变,重量明显增加,可见水肿、出血,切面有液体渗出,故有“湿肺”之称。

由于肺泡膜通透性增加与肺表面活性物质减少,引起肺间质和肺泡水肿以及小气道陷闭和肺泡萎陷不张。通过 CT 观察发现,ARDS 肺形态改变具有两个特点,一是肺水肿和肺不张在肺内呈“不均一”分布,即在重力依赖区(dependent regions,仰卧位时靠近背部的肺区)以肺水肿和肺不张为主,通气功能极差,而在非重力依赖区(non-dependent regions,仰卧位时靠近前胸壁的肺区)的肺泡通气功能基本正常;二是由于肺水肿和肺泡萎陷,使功能残气量和有效参与气体交换的肺泡数量减少,因而称 ARDS 病人的肺为“婴儿肺”(baby lung)或“小肺”(small lung)。上述病理和肺形态改变可引起肺顺应性降低、肺内分流增加,造成顽固性低氧血症和呼吸窘迫。呼吸窘迫的发生机制主要有:①低氧血症刺激颈动脉体和主动脉体化学感受器,反射性刺激呼吸中枢,产生过度通气;②肺充血、水肿刺激毛细血管旁 J 感受器,反射性使呼吸加深、加快,导致呼吸窘迫。由于呼吸的代偿, $\text{PaCO}_2$  最初可以降低或正常。另外,由于微血管闭塞、功能残气量减少导致的肺血管阻力增加会导致肺动脉高压及无效腔增大,严重者可出现急性肺心病及高碳酸血症。

增生期:这个阶段通常为 ARDS 发病后 2~3 周。在增殖期,部分病人肺损伤进一步发展,出现早期纤维化,典型组织学改变是炎性渗出液和肺透明膜吸收消散而修复,亦可见肺泡渗出并机化形成,其中淋巴细胞增多取代中性粒细胞。此外,作为修复过程的一部分,Ⅱ型肺泡上皮细胞沿肺泡基底膜增殖,合成分泌新的肺表面活性物质,并可分化为Ⅰ型肺泡上皮细胞。

纤维化期:尽管多数 ARDS 病人发病 3~4 周后,肺功能得以恢复,仍有部分病人将进入纤维化期,可能需要长期机械通气和(或)氧疗。组织学上,早期的肺泡炎性渗出水肿转化为肺间质纤维化。腺泡结构的显著破坏导致肺组织呈肺气肿样改变和肺大疱形成。肺微血管内膜的纤维化导致进行性肺血管闭塞和肺动脉高压。上述病理改变导致病人肺顺应性降低和无效腔增加,并易发生气胸。

### 【临床表现】

ARDS 大多数于原发病起病后 72 小时内发生,几乎不超过 7 天。除原发病的相应症状和体征外,最早出现的症状是呼吸增快,并呈进行性加重的呼吸困难、发绀,常伴有烦躁、焦虑、出汗等。其呼吸困难的特点是呼吸深快、费力,病人常感到胸廓紧束、严重憋气,即呼吸窘迫,不能用通常的吸氧疗法改善,亦不能用其他原发心肺疾病(如气胸、肺气肿、肺不张、肺炎、心力衰竭)解释。早期体征可无异常,或仅在双肺闻及少量细湿啰音;后期多可闻及水泡音,可有管状呼吸音。

### 【影像及实验室检查】

1. X 线胸片 早期可无异常,或呈轻度间质改变,表现为边缘模糊的肺纹理增多,继之出现斑片状以至融合成大片状的磨玻璃或实变浸润影(图 2-14-1)。其演变过程符合肺水肿的特点,快速多变;后期可出现肺

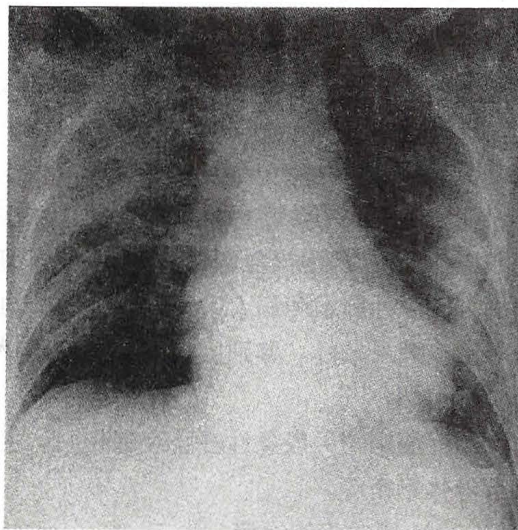


图 2-14-1 ARDS 病人的 X 线胸片显示两肺广泛斑片浸润影



间质纤维化的改变。

2. 动脉血气分析 典型的改变为  $\text{PaO}_2$  降低,  $\text{PaCO}_2$  降低, pH 升高。根据动脉血气分析和吸入氧浓度可计算肺氧合功能指标, 如氧合指数 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )、肺泡-动脉氧分压差 [ $\text{P}_{(\text{A-a})}\text{O}_2$ ]、肺内分流 ( $\text{Q}_s/\text{Q}_T$ ) 等指标, 对建立诊断、严重性分级和疗效评价等均有重要意义。

目前在临床上以  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  最为常用,  $\text{PaO}_2$  的单位采用 mmHg,  $\text{FiO}_2$  为吸入氧浓度 (吸入氧分数), 如某位病人在吸入 40% 氧气的条件下,  $\text{PaO}_2$  为 80mmHg, 则  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  为  $80/0.4 = 200\text{mmHg}$ 。 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  正常值为  $400 \sim 500\text{mmHg}$ ,  $\leq 300\text{mmHg}$  是诊断 ARDS 的必要条件。考虑到 ARDS 的病理生理特点, 新的 ARDS 柏林定义对监测  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  时病人的呼吸支持形式进行了限制, 规定在监测动脉血气分析时病人应用的呼气末正压 (PEEP)/持续气道内正压 (CPAP) 不低于  $5\text{cmH}_2\text{O}$ 。

早期由于过度通气而出现呼吸性碱中毒, pH 可高于正常,  $\text{PaCO}_2$  低于正常。后期若无效腔通气增加、呼吸肌疲劳或合并代谢性酸中毒, 则 pH 可低于正常, 甚至出现  $\text{PaCO}_2$  高于正常。

3. 床旁呼吸功能监测 ARDS 时血管外肺水增加、肺顺应性降低、出现明显的肺内右向左分流, 但无呼吸气流受限。上述改变对 ARDS 疾病严重性评价和疗效判断有一定的意义。

4. 心脏超声和 Swan-Ganz 导管检查 有助于明确心脏情况和指导治疗。若有条件, 在诊断 ARDS 时应常规进行心脏超声检查。通过置入 Swan-Ganz 导管可测定肺动脉楔压 (PAWP), 这是反映左心房压较为可靠的指标。PAWP 一般  $< 12\text{mmHg}$ , 若  $> 18\text{mmHg}$  则支持左心衰竭的诊断。考虑到心源性肺水肿和 ARDS 有合并存在的可能性, 目前认为 PAWP  $> 18\text{mmHg}$  并非 ARDS 的排除标准, 如果呼吸衰竭的临床表现不能完全用左心衰竭解释时, 应考虑 ARDS 诊断。

#### 【诊断】

根据 ARDS 柏林定义, 满足如下 4 项条件方可诊断 ARDS。

1. 明确诱因下 1 周内出现的急性或进展性呼吸困难。
2. 胸部 X 线平片/胸部 CT 显示双肺浸润影, 不能完全用胸腔积液、肺叶/全肺不张和结节影解释。
3. 呼吸衰竭不能完全用心力衰竭和液体负荷过重解释。如果临床没有危险因素, 需要用客观检查 (如超声心动图) 来评价心源性肺水肿。

4. 低氧血症 根据  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  确立 ARDS 诊断, 并将其按严重程度分为轻度、中度和重度 3 种。需要注意的是上述氧合指数中  $\text{PaO}_2$  的监测都是在机械通气参数 PEEP/CPAP 不低于  $5\text{cmH}_2\text{O}$  的条件下测得; 所在地海拔超过 1000m 时, 需对  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  进行校正, 校正后的  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = (\text{PaO}_2/\text{FiO}_2) \times (\text{所在地大气压值}/760)$ 。

轻度:  $200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$

中度:  $100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$

重度:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{mmHg}$

#### 【鉴别诊断】

上述 ARDS 的诊断标准是非特异的, 建立诊断时必须排除心源性肺水肿、大面积肺不张、大量胸腔积液、弥漫性肺泡出血等, 通常能通过详细询问病史、体检和 X 线胸片、心脏超声及血液化验等作出鉴别。心源性肺水肿病人卧位时呼吸困难加重, 咳粉红色泡沫样痰, 肺湿啰音多在肺底部, 对强心、利尿等治疗效果较好。鉴别困难时, 可通过超声心动图检测心室功能等作出判断并指导治疗。

#### 【治疗】

治疗原则与一般急性呼吸衰竭相同。主要治疗措施包括: 积极治疗原发病、氧疗、机械通气以及调节液体平衡等。

##### (一) 原发病的治疗

是治疗 ARDS 的首要原则和基础, 应积极寻找原发病并予以彻底治疗。感染是 ARDS 的常见原因, 也是 ARDS 的首位高危因素, 而 ARDS 又易并发感染, 所以对所有病人都应怀疑感染的可能, 除非





有明确的其他导致 ARDS 的原因存在。治疗上宜选择广谱抗生素。

### (二) 纠正缺氧

采取有效措施尽快提高  $\text{PaO}_2$ 。一般需高浓度给氧,使  $\text{PaO}_2 \geq 60\text{mmHg}$  或  $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ 。轻症者可使用面罩给氧,但多数病人需使用机械通气。

### (三) 机械通气

尽管 ARDS 机械通气的指征尚无统一标准,多数学者认为一旦诊断为 ARDS,应尽早进行机械通气。轻度 ARDS 病人可试用无创正压通气(NIPPV),无效或病情加重时尽快气管插管行有创机械通气。机械通气的目的是维持充分的通气和氧合,以支持脏器功能。由于 ARDS 肺病变具有“不均一性”和“小肺”的特点,当采用较大潮气量通气时,气体容易进入顺应性较好、位于非重力依赖区的肺泡,使这些肺泡过度扩张,造成肺泡上皮和血管内皮损伤,加重肺损伤;而萎陷的肺泡在通气过程中仍处于萎陷状态,在局部扩张肺泡和萎陷肺泡之间产生剪切力,也可引起严重肺损伤。因此 ARDS 机械通气的关键在于:复张萎陷的肺泡并使其维持开放状态,以增加肺容积和改善氧合,同时避免肺泡过度扩张和反复开闭所造成的损伤。目前,ARDS 的机械通气推荐采用肺保护性通气策略,主要措施包括合适水平的 PEEP 和小潮气量。

1. PEEP 的调节 适当水平的 PEEP 可使萎陷的小气道和肺泡再开放,防止肺泡随呼吸周期反复开闭,使呼气末肺容量增加,并可减轻肺损伤和肺泡水肿,从而改善肺泡弥散功能和通气/血流比例,减少肺内分流,达到改善氧合和肺顺应性的目的。但 PEEP 可增加胸内正压,减少回心血量,并有加重肺损伤的潜在危险。因此在应用 PEEP 时应注意:①对血容量不足的病人,应补充足够的血容量以代偿回心血量的不足;同时不能过量,以免加重肺水肿。②从低水平开始,先用  $5\text{cmH}_2\text{O}$ ,逐渐增加至合适的水平,争取维持  $\text{PaO}_2 > 60\text{mmHg}$  而  $\text{FiO}_2 < 0.6$ 。一般 PEEP 水平为  $8 \sim 18\text{cmH}_2\text{O}$ 。

2. 小潮气量 ARDS 机械通气采用小潮气量,即  $6 \sim 8\text{ml/kg}$ ,旨在将吸气平台压控制在  $30 \sim 35\text{cmH}_2\text{O}$  以下,防止肺泡过度扩张。为保证小潮气量,可允许一定程度的  $\text{CO}_2$  潴留和呼吸性酸中毒( $\text{pH} 7.25 \sim 7.30$ ),即允许性高碳酸血症。合并代谢性酸中毒时需适当补碱。

迄今为止,对 ARDS 病人机械通气时如何选择通气模式尚无统一标准。压力控制通气可以保证气道吸气压不超过预设水平,避免呼吸机相关性肺损伤,因而较容量控制通气更常用。其他可选的通气模式包括双相气道正压通气、压力释放通气等。高频振荡通气(HFOV)可改善 ARDS 病人的肺功能,但不能提高存活率。对于中重度 ARDS,可使用俯卧位通气、肺复张法(recruitment maneuver)等进一步改善氧合。对于经过严格选择的重度 ARDS,以体外膜式氧合(ECMO)进行肺替代治疗有望改善存活率。

### (四) 液体管理

为减轻肺水肿,应合理限制液体入量,以可允许的较低循环容量来维持有效循环,保持肺脏处于相对“干”的状态。在血压稳定和保证脏器组织灌注前提下,液体出入量宜轻度负平衡,可使用利尿药促进水肿的消退。关于补液性质尚存在争议,由于毛细血管通透性增加,胶体物质可渗至肺间质,所以在 ARDS 早期,除非有低蛋白血症,不宜输注过多胶体液。有低血压和重要脏器(如肾脏)低灌注的病人应首先保证充足的血容量。

### (五) 营养支持与监护

ARDS 时机体处于高代谢状态,应补充足够的营养。静脉营养可引起感染和血栓形成等并发症,应提倡全胃肠营养,不仅可避免静脉营养的不足,而且能够保护胃肠黏膜,防止肠道菌群移位。ARDS 病人应入住 ICU,动态监测呼吸、循环、水电解质、酸碱平衡及其他重要脏器的功能,以便及时调整治疗方案。

### (六) 其他治疗

重症 ARDS 病人采用肺保护性机械通气时,单纯使用镇静剂不足以保证人机同步。48 小时内早期使用神经肌肉阻滞剂(顺阿曲库铵)可提高病人生存率,减少呼吸机使用天数,且不会增加 ICU 获

得性肌肉麻痹风险,但在其广泛应用于临床之前还需更多研究加以验证。

在 ARDS 早期和晚期,均有许多研究试图用糖皮质激素减轻肺内肺炎反应,但很少能证明糖皮质激素的益处。故目前证据不支持用大剂量糖皮质激素治疗 ARDS 病人。

肺表面活性物质替代疗法治疗 ARDS 等临床试验结果都令人失望。吸入一氧化氮和依前列醇可短期改善氧合,但都不能提高 ARDS 病人存活率,也不能缩短机械通气时间。

#### 【预后】

文献系统综述提示 ARDS 的病死率为 26% ~ 44%。预后与原发病和疾病严重程度明显相关。继发于感染中毒症或免疫功能低下病人并发条件致病菌引起的肺炎病人预后极差。ARDS 单纯死于呼吸衰竭者仅占 16%,49% 的病人死于 MODS。另外,老年病人(年龄超过 60 岁)预后不佳。有效的治疗策略和措施是降低病死率、改善预后的关键因素。ARDS 协作网在 1997 年至 2009 年期间开展的临床试验显示,ARDS 的病死率呈现明显的下降,这可能与采取的允许性高碳酸血症和保护性肺通气策略、早期应用抗生素、预防溃疡和血栓形成、良好的液体管理、营养支持和其他脏器支持等措施有关。ARDS 存活者大部分肺脏能完全恢复,部分遗留肺纤维化。

(王 辰)



## 第十五章 呼吸衰竭与呼吸支持技术



呼吸衰竭(respiratory failure)是指各种原因引起的肺通气和(或)换气功能严重障碍,使静息状态下亦不能维持足够的气体交换,导致低氧血症伴(或不伴)高碳酸血症,进而引起一系列病理生理改变和相应临床表现的综合征。其临床表现缺乏特异性,明确诊断有赖于动脉血气分析:在海平面、静息状态、呼吸空气条件下,动脉血氧分压( $\text{PaO}_2$ ) $<60\text{mmHg}$ ,伴或不伴二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ ) $>50\text{mmHg}$ ,可诊断为呼吸衰竭。

### 【病因】

完整的呼吸过程由相互衔接且同时进行的外呼吸、气体运输和内呼吸三个环节组成。参与外呼吸(即肺通气和肺换气)任何一个环节的严重病变都可导致呼吸衰竭。

#### (一) 气道阻塞性病变

气管-支气管的炎症、痉挛、肿瘤、异物、纤维化瘢痕等均可引起气道阻塞。如慢阻肺、哮喘急性加重时可引起气道痉挛、炎性水肿、分泌物阻塞气道等,导致肺通气不足或通气/血流比例失调,发生缺氧和(或) $\text{CO}_2$ 潴留,甚至呼吸衰竭。

#### (二) 肺组织病变

各种累及肺泡和(或)肺间质的病变,如肺炎、肺气肿、严重肺结核、弥漫性肺纤维化、肺水肿、硅沉着病等,均可使有效弥散面积减少、肺顺应性降低、通气/血流比例失调,导致缺氧或合并 $\text{CO}_2$ 潴留。

#### (三) 肺血管疾病

肺栓塞、肺血管炎等可引起通气/血流比例失调,或部分静脉血未经氧合直接流入肺静脉,导致呼吸衰竭。

#### (四) 心脏疾病

各种缺血性心脏疾病、严重心瓣膜疾病、心肌病、心包疾病、严重心律失常等均可导致通气和换气功能障碍,从而导致缺氧和(或) $\text{CO}_2$ 潴留。

#### (五) 胸廓与胸膜病变

胸部外伤所致的连枷胸、严重的自发性或外伤性气胸、严重的脊柱畸形、大量胸腔积液、胸膜肥厚与粘连、强直性脊柱炎等,均可限制胸廓活动和肺扩张,导致通气不足及吸入气体分布不均,从而发生呼吸衰竭。

#### (六) 神经肌肉疾病

脑血管疾病、颅脑外伤、脑炎以及镇静催眠剂中毒可直接或间接抑制呼吸中枢。脊髓颈段或高位胸段损伤(肿瘤或外伤)、脊髓灰质炎、多发性神经炎、重症肌无力、有机磷中毒、破伤风以及严重的钾代谢紊乱等均可累及呼吸肌,造成呼吸肌无力、疲劳、麻痹,因呼吸动力下降而发生肺通气不足。

### 【分类】

在临床实践中,通常按动脉血气、发病急缓及发病机制进行分类。

#### (一) 按照动脉血气分类

1. I型呼吸衰竭 即低氧性呼吸衰竭,血气分析特点是 $\text{PaO}_2<60\text{mmHg}$ , $\text{PaCO}_2$ 降低或正常。主要见于肺换气功能障碍(通气/血流比例失调、弥散功能损害、肺动-静脉分流等),如严重肺部感染性疾病、间质性肺疾病、急性肺栓塞等。

2. II型呼吸衰竭 即高碳酸血症性呼吸衰竭,血气分析特点是 $\text{PaO}_2<60\text{mmHg}$ ,同时伴有 $\text{PaCO}_2>$

50mmHg。系肺泡通气不足所致。单纯通气不足,低氧血症和高碳酸血症的程度是平行的,若伴有换气功能障碍,则低氧血症更为严重,如慢阻肺。

### (二) 按照发病急缓分类

1. 急性呼吸衰竭 某些突发的致病因素,如严重肺疾病、创伤、休克、电击、急性气道阻塞等,可使肺通气和(或)换气功能迅速出现严重障碍,短时间内即可发生呼吸衰竭。因机体不能很快代偿,若不及时抢救,会危及病人生命。

2. 慢性呼吸衰竭 一些慢性疾病可使呼吸功能的损害逐渐加重,经过较长时间发展为呼吸衰竭。如慢阻肺、肺结核、间质性肺疾病、神经肌肉病变等,其中以慢阻肺最常见。早期虽有低氧血症或伴高碳酸血症,但机体通过代偿适应,生理功能障碍和代谢紊乱较轻,仍保持一定的生活活动能力,动脉血气分析 pH 在正常范围(7.35~7.45)。另一种临床较常见的情况是在慢性呼吸衰竭的基础上,因合并呼吸系统感染、气道痉挛或并发气胸等情况,病情急性加重,在短时间内出现  $\text{PaO}_2$  显著下降和(或)  $\text{PaCO}_2$  显著升高,称为慢性呼吸衰竭急性加重,其病理生理学改变和临床表现兼有慢性和急性呼吸衰竭的特点。

### (三) 按照发病机制分类

可分为通气性呼吸衰竭和换气性呼吸衰竭,也可分为泵衰竭(pump failure)和肺衰竭(lung failure)。驱动或调控呼吸运动的中枢神经系统、外周神经系统、神经肌肉组织(包括神经-肌肉接头和呼吸肌)以及胸廓统称为呼吸泵,这些部位的功能障碍引起的呼吸衰竭称为泵衰竭。通常泵衰竭主要引起通气功能障碍,表现为Ⅱ型呼吸衰竭。气道阻塞、肺组织和肺血管病变造成的呼吸衰竭称为肺衰竭。肺实质和肺血管病变常引起换气功能障碍,表现为Ⅰ型呼吸衰竭。严重的气道阻塞性疾病(如慢阻肺)影响通气功能,造成Ⅱ型呼吸衰竭。

#### 【发病机制和病理生理】

##### (一) 低氧血症和高碳酸血症的发生机制

各种病因通过肺通气不足、弥散障碍、通气/血流比例失调、肺内动-静脉解剖分流增加、氧耗量增加五个主要机制,使通气和(或)换气过程发生障碍,导致呼吸衰竭。临床上单一机制引起的呼吸衰竭很少见,往往是多种机制并存或随着病情的发展先后参与发挥作用。

1. 肺通气不足(hypoventilation) 正常成人在静息状态下有效肺泡通气量约为 4L/min 才能维持正常的肺泡氧分压( $\text{P}_\text{A}\text{O}_2$ )和肺泡二氧化碳分压( $\text{P}_\text{A}\text{CO}_2$ )。肺泡通气量减少会引起  $\text{P}_\text{A}\text{O}_2$  下降和  $\text{P}_\text{A}\text{CO}_2$  上升,从而发生缺氧和  $\text{CO}_2$  潴留。呼吸空气条件下, $\text{P}_\text{A}\text{CO}_2$  与肺泡通气量( $\text{V}_\text{A}$ )和  $\text{CO}_2$  产生量( $\text{VCO}_2$ )的关系可用下列公式反映: $\text{P}_\text{A}\text{CO}_2 = 0.863 \times \text{VCO}_2 / \text{V}_\text{A}$ 。若  $\text{VCO}_2$  是常数, $\text{V}_\text{A}$  与  $\text{P}_\text{A}\text{CO}_2$  呈反比关系。 $\text{V}_\text{A}$  和  $\text{P}_\text{A}\text{CO}_2$  与肺泡通气量的关系见图 2-15-1。

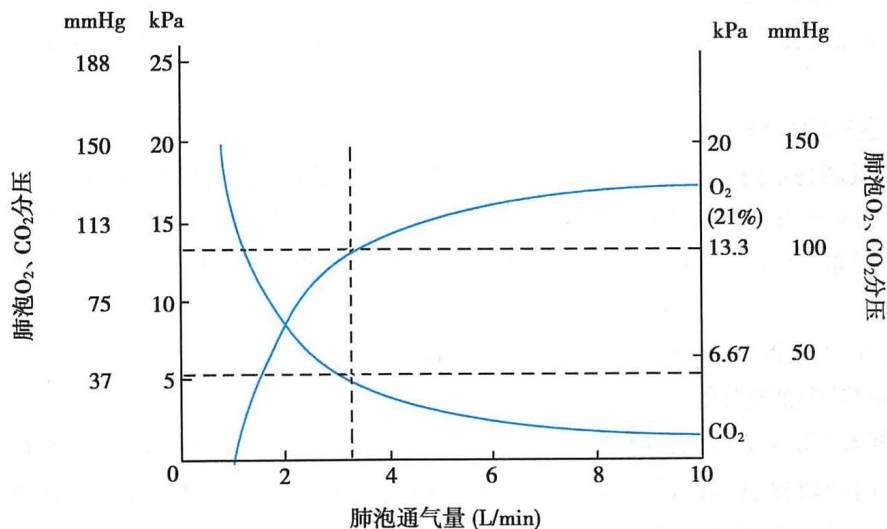


图 2-15-1 肺泡氧分压和二氧化碳分压与肺泡通气量的关系



2. 弥散障碍 (diffusion abnormality) 系指  $O_2$ 、 $CO_2$  等气体通过肺泡膜进行交换的物理弥散过程发生障碍。气体弥散的速度取决于肺泡膜两侧气体分压差、气体弥散系数、肺泡膜的弥散面积、厚度和通透性,同时气体弥散量还受血液与肺泡接触时间以及心排血量、血红蛋白含量、通气/血流比例的影响。静息状态时,流经肺泡壁毛细血管的血液与肺泡的接触时间约为 0.72 秒,而  $O_2$  完成气体交换的时间为 0.25~0.3 秒, $CO_2$  则只需 0.13 秒,并且  $O_2$  的弥散能力仅为  $CO_2$  的 1/20,故弥散障碍时常以低氧血症为主。

3. 通气/血流比例失调 (ventilation-perfusion mismatch) 血液流经肺泡时能否保证血液动脉化,即得到充足的  $O_2$  并充分排出  $CO_2$ ,除需有正常的肺通气功能和良好的肺泡膜弥散功能外,还取决于肺泡通气量与血流量之间的正常比例。正常成人静息状态下,通气/血流比例约为 0.8。肺泡通气/血流比例失调有两种主要形式:①部分肺泡通气不足:肺部病变如肺泡萎陷、肺炎、肺不张、肺水肿等引起病变部位的肺泡通气不足,通气/血流比例变小,部分未经氧合或未经充分氧合的静脉血(肺动脉血)通过肺泡的毛细血管或短路流入动脉血(肺静脉)中,故又称肺动-静脉样分流或功能性分流(functional shunt);②部分肺泡血流不足:肺血管病变如肺栓塞引起栓塞部位血流减少,通气/血流比例增大,肺泡通气不能被充分利用,又称为无效腔样通气(dead space-like ventilation)。通气/血流比例失调通常仅导致低氧血症,而无  $CO_2$  潴留。其原因主要是:①动脉与混合静脉血的氧分压差为 59mmHg,比  $CO_2$  分压差 5.9mmHg 大 10 倍。②氧解离曲线呈 S 形,正常肺泡毛细血管的血氧饱和度已处于曲线的平台段,无法携带更多的氧以代偿低  $PaO_2$  区的血氧含量下降。而  $CO_2$  解离曲线在生理范围内呈直线,有利于通气良好区对通气不足区的代偿,排出足够的  $CO_2$ ,不至于出现  $CO_2$  潴留。然而,严重的通气/血流比例失调亦可导致  $CO_2$  潴留。

4. 肺内动-静脉解剖分流增加 肺动脉内的静脉血未经氧合直接流入肺静脉,导致  $PaO_2$  降低,是通气/血流比例失调的特例,常见于肺动-静脉瘘。这种情况下,提高吸氧浓度并不能提高分流静脉血的血氧分压。分流量越大,吸氧后提高动脉血氧分压的效果越差,若分流量超过 30%,吸氧并不能明显提高  $PaO_2$ 。

5. 氧耗量增加 发热、寒战、呼吸困难和抽搐均增加氧耗量。寒战时耗氧量可达 500ml/min;严重哮喘时,呼吸肌做功增加,氧耗量可达正常的十几倍。氧耗量增加导致肺泡氧分压下降时,正常人可通过增加通气量来防止缺氧的发生。所以,若氧耗量增加的病人同时伴有通气功能障碍,则会出现严重的低氧血症。

## (二) 低氧血症和高碳酸血症对机体的影响

低氧血症和高碳酸血症能够影响全身各系统脏器的代谢、功能甚至使组织结构发生变化。在呼吸衰竭的初始阶段,各系统脏器的功能和代谢可发生一系列代偿性反应,以改善组织供氧、调节酸碱平衡、适应内环境的变化。当呼吸衰竭进入严重阶段时,则出现代偿不全,表现为各系统脏器严重的功能和代谢紊乱直至衰竭。

1. 对中枢神经系统的影响 脑组织的耗氧量很大,约占全身耗氧量的 1/5~1/4。大脑皮质的神经元细胞对缺氧最为敏感,通常完全停止供氧 4~5 分钟即可引起不可逆性脑损害。低氧对中枢神经系统影响的程度与缺氧发生的速度和程度有关。当  $PaO_2$  降至 60mmHg 时,可出现注意力不集中、智力和视力轻度减退;当  $PaO_2$  迅速降至 40~50mmHg 或以下时,会引起一系列神经精神症状,如头痛、不安、定向力与记忆力障碍、精神错乱、嗜睡;低于 30mmHg 时,出现神志丧失乃至昏迷; $PaO_2$  低于 20mmHg 时,只需数分钟即可造成神经细胞不可逆性损伤。

$CO_2$  潴留使脑脊液  $H^+$  浓度增加,影响脑细胞代谢,降低脑细胞兴奋性,抑制皮质活动;但轻度的  $CO_2$  增加,对皮质下层刺激加强,可间接引起皮质兴奋。 $CO_2$  潴留可引起头痛、头晕、烦躁不安、言语不清、精神错乱、扑翼样震颤、嗜睡、昏迷、抽搐和呼吸抑制等表现,这种由缺氧和  $CO_2$  潴留所致的神经精神障碍综合征称为肺性脑病(pulmonary encephalopathy),又称  $CO_2$  麻醉(carbon dioxide narcosis)。肺性脑病早期,病人往往有失眠、兴奋、烦躁不安等症状。除上述神经精神症状外,还可表现为木僵、



视力障碍、球结膜水肿及发绀等。肺性脑病的发病机制尚未完全阐明,但目前认为低氧血症、 $\text{CO}_2$  潴留和酸中毒三个因素共同损伤脑血管和脑细胞是最根本的发病机制。

缺氧和  $\text{CO}_2$  潴留均会使脑血管扩张、血流阻力降低、血流量增加以代偿脑缺氧。缺氧和酸中毒还能损伤血管内皮细胞使其通透性增高,导致脑间质水肿;缺氧使红细胞 ATP 生成减少,造成  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  泵功能障碍,引起细胞内  $\text{Na}^+$  及水分增多,形成脑细胞水肿。以上情况均可引起脑组织充血、水肿和颅内压增高,压迫脑血管,进一步加重脑缺血、缺氧,形成恶性循环,严重时出现脑疝。另外,神经细胞内的酸中毒可引起抑制性神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸生成增多,加重中枢神经系统的功能和代谢障碍,也成为肺性脑病以及缺氧、休克等病理生理改变难以恢复的原因。

2. 对循环系统的影响 一定程度的  $\text{PaO}_2$  降低和  $\text{PaCO}_2$  升高,可使心率反射性增快、心肌收缩力增强、心排血量增加;缺氧和  $\text{CO}_2$  潴留时,交感神经兴奋使皮肤和腹腔脏器血管收缩,而冠脉血管由于主要受局部代谢产物的影响发生扩张,其血流量是增加的。严重的缺氧和  $\text{CO}_2$  潴留可直接抑制心血管中枢,造成心脏活动抑制和血管扩张、血压下降、心律失常等严重后果。心肌对缺氧十分敏感,早期轻度缺氧即可有心电图的异常表现。急性严重缺氧可导致心室颤动或心脏骤停。长期慢性缺氧可导致心肌纤维化、心肌硬化。在呼吸衰竭的发病过程中,缺氧、肺动脉高压以及心肌受损等多种病理变化共同作用,最终导致肺源性心脏病。

3. 对呼吸系统的影响 呼吸衰竭病人的呼吸变化受到  $\text{PaO}_2$  降低和  $\text{PaCO}_2$  升高所引起的反射活动及原发疾病的影响,因此实际的呼吸活动需要视诸多因素综合而定。

低氧血症对呼吸的影响远小于  $\text{CO}_2$  潴留。低  $\text{PaO}_2$  ( $<60\text{mmHg}$ ) 作用于颈动脉体和主动脉体的化学感受器,可反射性兴奋呼吸中枢,增强呼吸运动,使呼吸频率增快甚至出现呼吸窘迫。当缺氧程度缓慢加重时,这种反射性兴奋呼吸中枢的作用将变得迟钝。缺氧对呼吸中枢的直接作用是抑制作用,当  $\text{PaO}_2 < 30\text{mmHg}$  时,此作用可大于反射性兴奋作用而使呼吸抑制。

$\text{CO}_2$  是强有力的呼吸中枢兴奋剂。当  $\text{PaCO}_2$  急骤升高时,呼吸加深加快;长时间严重的  $\text{CO}_2$  潴留,会造成中枢化学感受器对  $\text{CO}_2$  的刺激作用发生适应;当  $\text{PaCO}_2 > 80\text{mmHg}$  时,会对呼吸中枢产生抑制和麻醉效应,此时呼吸运动主要靠低  $\text{PaO}_2$  对外周化学感受器的刺激作用来维持。因此对这种病人进行氧疗时,如吸入高浓度氧,由于解除了低氧对呼吸中枢的刺激作用,可造成呼吸抑制,应注意避免。

4. 对肾功能的影响 呼吸衰竭的病人常常合并肾功能不全,若及时治疗,随着外呼吸功能的好转,肾功能可以恢复。

5. 对消化系统的影响 呼吸衰竭的病人常合并消化道功能障碍,表现为消化不良、食欲缺乏,甚至出现胃肠黏膜糜烂、坏死、溃疡和出血。缺氧可直接或间接损害肝细胞,使丙氨酸氨基转移酶升高,若缺氧能够得到及时纠正,肝功能可逐渐恢复正常。

6. 呼吸性酸中毒及电解质紊乱 呼吸功能障碍导致血  $\text{PaCO}_2$  增高 ( $>45\text{mmHg}$ )、 $\text{pH}$  下降 ( $<7.35$ )、 $\text{H}^+$  浓度升高 ( $>45\text{mmol/L}$ ),发生呼吸性酸中毒。早期可出现血压增高,中枢神经系统受累,表现为躁动、嗜睡、精神错乱、扑翼样震颤等。由于  $\text{pH}$  取决于  $\text{HCO}_3^-$  与  $\text{H}_2\text{CO}_3$  的比值,前者靠肾脏调节(需 1~3 天),而后者靠呼吸调节(仅需数小时),因此急性呼吸衰竭时  $\text{CO}_2$  潴留可使  $\text{pH}$  迅速下降。在持续或严重缺氧的病人体内,组织细胞能量代谢的中间过程,如三羧酸循环、氧化磷酸化和有关酶的活性受到抑制,使能量生成减少,体内乳酸和无机磷产生增多,导致代谢性酸中毒(实际碳酸氢盐  $\text{AB} < 22\text{mmol/L}$ )。此时病人表现为呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒,可出现意识障碍、血压下降、心律失常甚至心脏骤停。由于能量不足,体内转运离子的钠泵功能障碍,使细胞内  $\text{K}^+$  转移至血液,而  $\text{Na}^+$  和  $\text{H}^+$  进入细胞内,造成细胞内酸中毒和高钾血症。

慢性呼吸衰竭时因  $\text{CO}_2$  潴留发展缓慢,肾脏可通过减少  $\text{HCO}_3^-$  的排出来维持  $\text{pH}$  恒定。但当体内  $\text{CO}_2$  长期增高时, $\text{HCO}_3^-$  也持续维持在较高水平,导致呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒,此时  $\text{pH}$  可处于正常范围,称为代偿性呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒。因血中主要阴离子  $\text{HCO}_3^-$  和  $\text{Cl}^-$  之和相对





恒定(电中性原理),当 $\text{HCO}_3^-$ 持续增加时血中 $\text{Cl}^-$ 相应降低,产生低氯血症。当呼吸衰竭恶化, $\text{CO}_2$ 潴留进一步加重时, $\text{HCO}_3^-$ 已不能代偿,pH 低于正常范围( $<7.35$ ),则呈现失代偿性呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒。

## 第一节 急性呼吸衰竭

### 【病因】

呼吸系统疾病如严重呼吸系统感染、急性呼吸道阻塞性病变、重度或危重哮喘、各种原因引起的急性肺水肿、肺血管疾病、胸廓外伤或手术损伤、自发性气胸和急剧增加的胸腔积液等,导致肺通气或(和)换气障碍;急性颅内感染、颅脑外伤、脑血管病变(脑出血、脑梗死)等可直接或间接抑制呼吸中枢;脊髓灰质炎、重症肌无力、有机磷中毒及颈椎外伤等可损伤神经-肌肉传导系统,引起肺通气不足。上述各种原因均可造成急性呼吸衰竭。

### 【临床表现】

急性呼吸衰竭的临床表现主要是低氧血症所致的呼吸困难和多脏器功能障碍。

1. 呼吸困难 呼吸困难(dyspnea)是呼吸衰竭最早出现的症状。多数病人有明显的呼吸困难,可表现为频率、节律和幅度的改变。较早表现为呼吸频率增快,病情加重时出现呼吸困难,辅助呼吸肌活动加强,如三凹征。中枢性疾病或中枢神经抑制性药物所致的呼吸衰竭,表现为呼吸节律改变,如潮式呼吸、比奥呼吸等。

2. 发绀 发绀是缺氧的典型表现,当动脉血氧饱和度低于90%时,可在口唇、指甲等处出现发绀。另应注意,因发绀的程度与还原型血红蛋白含量相关,所以红细胞增多者发绀更明显,贫血者则不明显或不出现发绀。因严重休克等引起末梢循环障碍的病人,即使动脉血氧分压尚正常,也可出现发绀,称作外周性发绀;而真正由于动脉血氧饱和度降低引起的发绀,称作中央性发绀。发绀还受皮肤色素及心功能的影响。

3. 精神神经症状 急性缺氧可出现精神错乱、躁狂、昏迷、抽搐等症状。如合并急性 $\text{CO}_2$ 潴留,可出现嗜睡、淡漠、扑翼样震颤,甚至呼吸骤停。

4. 循环系统表现 多数病人有心动过速;严重低氧血症和酸中毒可导致心肌损害,亦可引起周围循环衰竭、血压下降、心律失常、心搏停止。

5. 消化和泌尿系统表现 严重呼吸衰竭对肝、肾功能都有影响,部分病例可出现丙氨酸氨基转移酶与血浆尿素氮升高,个别病例尿中可出现蛋白、红细胞和管型。因胃肠道黏膜屏障功能受损,导致胃肠道黏膜充血水肿、糜烂渗血或发生应激性溃疡,引起上消化道出血。

### 【诊断】

除原发疾病、低氧血症及 $\text{CO}_2$ 潴留所致的临床表现外,呼吸衰竭的诊断主要依靠血气分析。而结合肺功能、胸部影像学 and 纤维支气管镜等检查对于明确呼吸衰竭的原因至关重要。

1. 动脉血气分析 对判断呼吸衰竭和酸碱失衡的严重程度及指导治疗均具有重要意义。pH 可反映机体的代偿状况,有助于鉴别急性或慢性呼吸衰竭。当 $\text{PaCO}_2$ 升高、pH 正常时,称为代偿性呼吸性酸中毒;若 $\text{PaCO}_2$ 升高、pH $<7.35$ ,则称为失代偿性呼吸性酸中毒。需要指出,由于血气受年龄、海拔高度、氧疗等多种因素影响,具体分析时一定要结合临床情况。

2. 肺功能检测 尽管在某些重症病人,肺功能检测受到限制,但能通过肺功能判断通气功能障碍的性质(阻塞性、限制性或混合性)及是否合并换气功能障碍,并对通气和换气功能障碍的严重程度进行判断。呼吸肌功能测试能够提示呼吸肌无力的原因和严重程度。

3. 胸部影像学检查 包括普通X线胸片、胸部CT和放射性核素肺通气/灌注扫描、肺血管造影及超声检查等。

4. 纤维支气管镜检查 对明确气道疾病和获取病理学证据具有重要意义。





## 【治疗】

呼吸衰竭的总体治疗原则是:呼吸支持,包括保持呼吸道通畅、纠正缺氧和改善通气等;呼吸衰竭病因和诱因的治疗;一般支持治疗以及对其他重要脏器功能的监测与支持。

### (一) 保持呼吸道通畅

对任何类型的呼吸衰竭,保持呼吸道通畅是最基本、最重要的治疗措施。气道不畅使呼吸阻力增加,呼吸功耗增多,会加重呼吸肌疲劳;气道阻塞致分泌物排出困难将加重感染,同时也可能发生肺不张,使气体交换面积减少;气道如发生急性完全阻塞,会发生窒息,短时间内致病人死亡。

保持气道通畅的方法主要有:①若病人昏迷,应使其处于仰卧位,头后仰,托起下颌并将口打开;②清除气道内分泌物及异物;③若以上方法不能奏效,必要时应建立人工气道。人工气道的建立一般有三种方法,即简便人工气道、气管插管及气管切开,后两者属气管内导管。简便人工气道主要有口咽通道、鼻咽通道和喉罩,是气管内导管的临时替代方式,在病情危重不具备插管条件时应用,待病情允许后再行气管插管或气管切开。气管内导管是重建呼吸通道最可靠的方法。

若病人有支气管痉挛,需积极使用支气管扩张药物,可选用 $\beta_2$ 肾上腺素受体激动剂、抗胆碱药、糖皮质激素或茶碱类药物等。在急性呼吸衰竭时,主要经静脉给药。

### (二) 氧疗

即氧气疗法,指通过不同吸氧装置增加肺泡内氧分压以纠正机体低氧血症的治疗方法。

1. 吸氧浓度 确定吸氧浓度的原则是在保证 $\text{PaO}_2$ 迅速提高到60mmHg或脉搏容积血氧饱和度( $\text{SpO}_2$ )达90%以上的前提下,尽量降低吸氧浓度。I型呼吸衰竭的主要问题为氧合功能障碍而通气功能基本正常,较高浓度( $>35\%$ )给氧可以迅速缓解低氧血症而不会引起 $\text{CO}_2$ 潴留。对于伴有高碳酸血症的急性呼吸衰竭,往往需要将给氧浓度设定为达到上述氧合目标的最低值。

#### 2. 吸氧装置

(1) 鼻导管或鼻塞:主要优点为简单、方便,不影响病人咳痰、进食;缺点为氧浓度不恒定,易受病人呼吸的影响。高流量时对局部鼻黏膜有刺激,氧流量不能大于 $7\text{L}/\text{min}$ 。吸入氧浓度与氧流量的关系:吸入氧浓度( $\%$ )= $21+4\times$ 氧流量( $\text{L}/\text{min}$ )。

(2) 面罩:主要包括简单面罩、带储气囊无重复呼吸面罩和文丘里(Venturi)面罩。主要优点为吸氧浓度相对稳定,可按需调节,且对鼻黏膜刺激小;缺点为在一定程度上影响病人咳痰、进食。

(3) 经鼻主流量氧疗(high flow nasal cannula, HFNC):近年来出现的一种新型的呼吸支持技术。该系统主要由3部分组成:高流量产生装置、加温湿化装置和高流量鼻塞。HFNC可以实现气体流量和氧气浓度单独调节,一般要求输送的最大流量至少达到 $60\text{L}/\text{min}$ , $\text{FiO}_2$ 调节范围 $0.21\sim 1.0$ 。该系统的主要生理学效应包括:吸入氧气浓度更加稳定;产生一定水平的气道内正压( $2\sim 7\text{cmH}_2\text{O}$ ),每增加 $10\text{L}/\text{min}$ 的气体流量,气道内压力在张口呼吸条件下平均增加 $0.35\text{cmH}_2\text{O}$ ,在闭口呼吸情况下平均增加 $0.69\text{cmH}_2\text{O}$ ,因此能增加呼气末肺容积、改善气体交换和降低呼吸功耗;减低生理无效腔,改善通气效率;加强气道湿化,促进纤毛黏液系统的痰液清除能力和改善病人治疗的耐受性;促进气体分布的均一性。

### (三) 正压机械通气与体外膜式氧合

当机体出现严重的通气和(或)换气功能障碍时,以人工辅助通气装置(有创或无创正压呼吸机)来改善通气和(或)换气功能,即为正压机械通气。机械通气能维持必要的肺泡通气量,降低 $\text{PaCO}_2$ ;改善肺的气体交换效能;使呼吸肌得以休息,有利于恢复呼吸肌功能。正压机械通气可分为经气管插管进行的有创正压通气及经鼻/面罩进行的无创正压通气(non-invasive positive pressure ventilation, NIPPV)。

气管插管的指征因病而异。当通过常规氧疗或NIPPV不能维持满意通气及氧合,或呼吸道分泌物增多,咳嗽和吞咽反射明显减弱甚至消失时,应行气管插管使用机械通气。机械通气过程中应根据血气分析和临床资料调整呼吸机参数。机械通气的主要并发症包括:通气过度,造成呼吸性碱中毒;



通气不足,加重原有的呼吸性酸中毒和低氧血症;血压下降、心输出量下降、脉搏增快等循环功能障碍;气道压力过高或潮气量过大导致气压伤,如气胸、纵隔气肿或间质性肺气肿;人工气道长期存在可并发呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)。

无创正压通气无需建立有创人工气道,简便易行,与机械通气相关的严重并发症发生率低。但病人应具备以下基本条件:①清醒能够合作;②血流动力学稳定;③不需要气管插管保护(即病人无误吸、严重消化道出血、气道分泌物过多且排痰不利等情况);④无影响使用鼻/面罩的面部创伤;⑤能够耐受鼻/面罩。

体外膜式氧合(ECMO)是体外生命支持技术中的一种,通过将病人静脉血引出体外后经氧合器进行充分的气体交换,然后再输入病人体内。按照治疗方式和目的,ECMO可分为静脉-静脉方式ECMO(VV-ECMO)和静脉-动脉方式ECMO(VA-ECMO)两种。VV-ECMO是指将经过体外氧合后的静脉血重新输回静脉,因此仅用于呼吸功能支持;而VA-ECMO是指将经过体外氧合后的静脉血输至动脉,因减少了回心血量,VA-ECMO可以同时起到呼吸和心脏功能支持的目的。因此,ECMO是严重呼吸衰竭的终极呼吸支持方式,主要目的是部分或全部替代心肺功能,让其充分休息,减少呼吸机相关性肺损伤的发生,为原发病的治疗争取更多的时间。

#### (四) 病因治疗

如前所述,引起急性呼吸衰竭的原发疾病多种多样,在解决呼吸衰竭本身所致危害的前提下,明确并针对不同病因采取适当的治疗措施十分必要,是治疗呼吸衰竭的根本所在。

#### (五) 一般支持疗法

电解质紊乱和酸碱平衡失调的存在,可以进一步加重呼吸系统乃至其他系统脏器的功能障碍并干扰呼吸衰竭的治疗效果,因此应及时加以纠正。加强液体管理,防止血容量不足和液体负荷过大,保证血细胞比容(Hct)在一定水平,对于维持氧输送能力和防止肺水过多具有重要意义。呼吸衰竭病人由于摄入不足或代谢失衡,往往存在营养不良,需保证充足的营养及热量供给。

呼吸兴奋剂是改善通气的一类传统药物,由于正压通气的广泛应用,呼吸兴奋剂的应用不断减少。常用的药物有尼可刹米和洛贝林,用量过大可引起不良反应。近年来这两种药物几乎已被淘汰,取而代之的有多沙普仑(doxapram),该药对于镇静催眠药过量引起的呼吸抑制和慢阻肺并发急性呼吸衰竭者均有显著的呼吸兴奋效果。使用原则:①必须保持气道通畅,否则会促发呼吸肌疲劳,加重CO<sub>2</sub>潴留;②脑缺氧、脑水肿未纠正而出现频繁抽搐者慎用;③病人的呼吸肌功能基本正常;④不可突然停药。主要适用于以中枢抑制为主、通气量不足引起的呼吸衰竭,不宜用于以肺换气功能障碍为主所致的呼吸衰竭。

#### (六) 其他重要脏器功能的监测与支持

呼吸衰竭往往会累及其他重要脏器,因此应及时将重症病人转入ICU,加强对重要脏器功能的监测与支持,预防和治疗肺动脉高压、肺源性心脏病、肺性脑病、肾功能不全、消化道功能障碍和弥散性血管内凝血(DIC)等。

## 第二节 慢性呼吸衰竭

### 【病因】

慢性呼吸衰竭多由支气管-肺疾病引起,如慢阻肺、严重肺结核、肺间质纤维化、肺尘埃沉着症等。胸廓和神经肌肉病变,如胸部手术、外伤、广泛胸膜增厚、胸廓畸形、脊髓侧索硬化症等,亦可导致慢性呼吸衰竭。

### 【临床表现】

慢性呼吸衰竭的临床表现与急性呼吸衰竭大致相似,但以下几方面有所不同。

1. 呼吸困难 慢阻肺所致的呼吸困难,病情较轻时表现为呼吸费力伴呼气延长,严重时发展成





浅快呼吸。若并发  $\text{CO}_2$  潴留,  $\text{PaCO}_2$  升高过快或显著升高以致发生  $\text{CO}_2$  麻醉时,病人可由呼吸过速转为浅慢呼吸或潮式呼吸。

2. 神经症状 慢性呼吸衰竭伴  $\text{CO}_2$  潴留时,随  $\text{PaCO}_2$  升高可表现为先兴奋后抑制现象。兴奋症状包括失眠、烦躁、躁动、夜间失眠而白天嗜睡(昼夜颠倒现象)等,但此时切忌应用镇静或催眠药,以免加重  $\text{CO}_2$  潴留,诱发肺性脑病。肺性脑病主要表现为神志淡漠、肌肉震颤或扑翼样震颤、间歇抽搐、昏睡甚至昏迷等,亦可出现腱反射减弱或消失、锥体束征阳性等。此时应与合并脑部病变作鉴别。

3. 循环系统表现  $\text{CO}_2$  潴留使外周体表静脉充盈、皮肤充血、温暖多汗、血压升高、心排血量增多而致脉搏洪大;多数病人心率增快;因脑血管扩张产生搏动性头痛。

#### 【诊断】

慢性呼吸衰竭的血气分析诊断标准参见急性呼吸衰竭,但在临床上Ⅱ型呼吸衰竭病人还常见于另一种情况,即吸氧治疗后,  $\text{PaO}_2 > 60\text{mmHg}$ ,但  $\text{PaCO}_2$  仍高于正常水平。

#### 【治疗】

治疗原发病、保持气道通畅、恰当的氧疗等治疗原则与急性呼吸衰竭基本一致。

1. 氧疗 慢阻肺是导致慢性呼吸衰竭的常见呼吸系统疾病,病人常伴有  $\text{CO}_2$  潴留,氧疗时需注意保持低浓度吸氧,防止血氧含量过高。 $\text{CO}_2$  潴留是通气功能不良的结果。慢性高碳酸血症病人呼吸中枢的化学感受器对  $\text{CO}_2$  反应性差,呼吸主要靠低氧血症对颈动脉体、主动脉体化学感受器的刺激来维持。若吸入高浓度氧,使血氧迅速上升,解除了低氧对外周化学感受器的刺激,便会抑制病人呼吸,造成通气状况进一步恶化,导致  $\text{CO}_2$  上升,严重时陷入  $\text{CO}_2$  麻醉状态。

2. 正压机械通气 根据病情选用无创机械通气或有创机械通气。慢阻肺急性加重早期及时应用无创机械通气可以防止呼吸功能不全加重,缓解呼吸肌疲劳,减少后期气管插管率,改善预后。

3. 抗感染 慢性呼吸衰竭急性加重的常见诱因是感染,一些非感染因素诱发的呼吸衰竭也容易继发感染。抗感染治疗抗生素的选择可以参考相关章节。

4. 呼吸兴奋剂 慢性呼吸衰竭病人在病情需要时可服用呼吸兴奋剂阿米三嗪(almitrine) 50 ~ 100mg, 2次/日。该药通过刺激颈动脉体和主动脉体的化学感受器兴奋呼吸中枢,增加通气量。

5. 纠正酸碱平衡失调 慢性呼吸衰竭常有  $\text{CO}_2$  潴留,导致呼吸性酸中毒。呼吸性酸中毒的发生多为慢性过程,机体常通过增加碱储备来代偿,以维持 pH 于相对正常水平。当以机械通气等方法较为迅速地纠正呼吸性酸中毒时,原已增加的碱储备会使 pH 升高,对机体造成严重危害,故在纠正呼吸性酸中毒时,应注意同时纠正潜在的代谢性碱中毒,通常给予病人盐酸精氨酸和补充氯化钾。

慢性呼吸衰竭的其他治疗方面与急性呼吸衰竭和 ARDS 有类同之处,不再复述。

### 第三节 呼吸支持技术

呼吸支持技术主要包括氧气疗法、气道维护、正压机械通气和体外生命支持等技术。

#### (一) 氧疗

通过增加吸入氧浓度来纠正病人缺氧状态的治疗方法即为氧气疗法(简称氧疗)。合理的氧疗能使体内可利用氧明显增加,并减少呼吸做功,降低缺氧性肺动脉高压。

1. 适应证 一般而言,只要  $\text{PaO}_2$  低于正常即可氧疗,但临床实践中往往采用更严格的标准。对于成年病人,特别是慢性呼吸衰竭者,  $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$  是比较公认的氧疗指征。而对于急性呼吸衰竭病人,氧疗指征应适当放宽。

(1) 不伴  $\text{CO}_2$  潴留的低氧血症:此时病人的主要问题为氧合功能障碍,而通气功能基本正常。可予较高浓度吸氧( $\geq 35\%$ ),使  $\text{PaO}_2$  提高到  $60\text{mmHg}$  以上或  $\text{SaO}_2$  达 90% 以上。





(2) 伴明显  $\text{CO}_2$  潴留的低氧血症:对低氧血症伴有明显  $\text{CO}_2$  潴留者,应予低浓度( $<35\%$ )持续吸氧,控制  $\text{PaO}_2$  于  $60\text{mmHg}$  或  $\text{SaO}_2$  于  $90\%$  或略高。

## 2. 吸氧装置 详见本章第一节。

其他氧疗方式还有机械通气氧疗、高压氧疗等。

3. 注意事项 氧气也是一种药物,应避免长时间高浓度吸氧( $\text{FiO}_2 > 0.5$ ),防止氧中毒;注意吸入气体的温化和湿化;吸氧装置需定期消毒;注意防火。

## (二) 人工气道的建立与管理

在危重症急救治疗工作中,保持呼吸道通畅,保证充分的通气和换气,防止呼吸道并发症及呼吸功能不全,是关系到重要脏器功能保障和救治能否成功的重要环节。

1. 建立人工气道的目的 ①解除气道梗阻;②及时清除呼吸道内分泌物;③防止误吸;④严重低氧血症和高碳酸血症时实行正压通气治疗。

## 2. 建立人工气道的方法

(1) 气道紧急处理:紧急情况下应首先保证病人有足够的通气及氧供,而不是一味强求气管插管。在某些情况下,一些简单的方法能起到重要作用,甚至能避免紧急气管插管,如迅速清除呼吸道和口咽部的分泌物或异物,头后仰,托起下颌,放置口咽通气道,用简易呼吸器经面罩加压给氧等。

(2) 人工气道建立方式的选择:气道的建立分为喉上途径和喉下途径。喉上途径主要指经口或经鼻气管插管,喉下途径指环甲膜穿刺或气管切开。

(3) 插管前的准备:喉镜、简易呼吸器、气管导管、负压吸引等设备。应先与家属交代清楚可能发生的意外,使其理解插管的必要性和危险性,取得一致认识。

(4) 插管操作方法:有经口腔和鼻腔的插管术,具体操作方法见《麻醉学》。

(5) 插管过程的监测:监测基础生命体征,如呼吸状况、血压、心电图、 $\text{SpO}_2$  及呼气末二氧化碳( $\text{ETCO}_2$ ), $\text{ETCO}_2$  对判断气管导管是否插入气管内有重要价值。

## 3. 气管插管的并发症

(1) 动作粗暴可致牙齿脱落或损伤口鼻腔和咽喉部黏膜,引起出血或造成下颌关节脱位。

(2) 浅麻醉下进行气管插管,可引起剧烈咳嗽或喉、支气管痉挛;有时由于迷走神经过度兴奋而产生心动过缓、心律失常甚至心脏骤停;有时也会引起血压剧升。

(3) 导管过细使呼吸阻力增加,甚至因压迫、扭曲而使导管堵塞;导管过粗则容易引起喉头水肿。

(4) 导管插入过深误入一侧支气管内,可引起另一侧肺不张。

4. 人工气道的管理 固定好插管,防止脱落移位。详细记录插管的日期和时间、插管型号、插管外露的长度、气囊的最佳充气量等。在拔管及气囊放气前必须清除气囊上滞留物,以防止误吸、呛咳及窒息。对长期机械通气病人,需注意观察气囊有无漏气现象。每日定时口腔护理,以预防口腔病原菌所致的呼吸道感染。做好胸部物理治疗,注意环境消毒隔离。

## (三) 正压机械通气

正压机械通气是在病人自然通气和(或)氧合功能出现障碍时,运用器械(主要是呼吸机)使病人恢复有效通气并改善氧合的技术方法。

1. 适应证 ①通气功能障碍为主的疾病:包括阻塞性通气功能障碍(如慢阻肺急性加重、哮喘急性发作等)和限制性通气功能障碍(如神经肌肉疾病、间质性肺疾病、胸廓畸形等);②换气功能障碍为主的疾病:如 ARDS、重症肺炎等。

2. 禁忌证 随着机械通气技术的进步,现代机械通气已无绝对禁忌证,相对禁忌证仅为气胸及纵隔气肿未行引流者。

3. 常用通气模式及参数 控制通气适用于无自主呼吸或自主呼吸极微弱的病人,辅助通气模式适用于有一定自主呼吸但尚不能满足需要的病人。常用的通气模式包括控制通气(CMV)、辅助通气





(AMV)、辅助-控制通气(A-CV)、同步间歇指令通气(SIMV)、压力支持通气(PSV)、持续气道正压通气(CPAP)、呼吸末正压(PEEP)、双相气道正压(BIPAP)等。

4. 并发症 机械通气的并发症主要与正压通气和人工气道有关。

(1) 呼吸机相关性肺损伤(ventilator associated lung injury, VALI):包括气压-容积伤、剪切伤和生物伤。

(2) 血流动力学影响:胸腔内压力升高,心输出量减少,血压下降。

(3) 呼吸机相关性肺炎(VAP)。

(4) 气囊压迫导致气管-食管瘘。

5. 撤机 由机械通气状态恢复到完全自主呼吸需要一个过渡阶段,此阶段即为撤机。撤机前应基本去除呼吸衰竭的病因,改善重要脏器的功能,纠正水、电解质、酸碱失衡。可以采用T形管、PSV、有创-无创序贯通气等方式逐渐撤机。

6. 无创机械通气 近年来,无创正压通气已从传统的主要治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)扩展为治疗多种急、慢性呼吸衰竭,其在慢阻肺急性加重早期、慢阻肺有创-无创序贯通气、急性心源性肺水肿、免疫力低下病人、术后预防呼吸衰竭以及家庭康复(home care)等方面均有良好的治疗效果。具有双水平气道正压(BiPAP)功能的无创呼吸机性能可靠、操作简单,临床应用较多。

7. 其他通气技术 高频通气(HFV)、体外膜式氧合(ECMO)等技术,亦可应用于急性呼吸衰竭的治疗。

(王 辰)

## [附 1] 危重症医学概要

危重症医学(critical care medicine)是主要研究危重症病人脏器功能障碍或衰竭的发病机制、诊断、监测和治疗方法的一门临床学科。其临床处理对象为危重但经救治后有可能好转或痊愈的病人,临床基地为重症监护治疗病房(intensive care unit, ICU),核心技术为脏器功能监测与脏器支持技术。ICU内有专门接受过危重症医学训练的医务人员,配备较为完备的医疗设施和仪器,对病人进行比普通病房更为强化的监测和治疗。

现代意义上的重症监护治疗始于20世纪50年代。1952年丹麦流行脊髓灰质炎,床旁监护和机械通气的使用使病死率显著降低。20世纪50年代,美国建立了较为规范的ICU。此后,危重症医学在欧美国家迅速发展,充分发挥了其在危重症病人救治中的特殊作用。

我国自1970年以后开始在一些大型医疗机构建立ICU,近十余年来发展尤为迅速。

呼吸病学和危重症医学的关系密切,两者互相渗透,互相促进,从业人员亦多有交叉。危重症医学是现代医学不可或缺的组成部分。

### 一、重症监护治疗病房

重症监护治疗病房(intensive care unit, ICU)是为适应危重症病人的强化医疗需要而集中必要的人员和设备所形成的医疗组织。它包括四个要素,即危重症病人、受过专门训练和富有经验的医护技术人员、完备的临床病理生理监测和抢救治疗设施以及严格科学的管理,其最终目的是尽可能排除人员和设备因素对治疗的限制,最大程度地体现当代医学的治疗水平,使危重症病人的预后得以改善。

ICU可分为综合型ICU(GICU)或专科ICU,如内科ICU(MICU)、外科ICU(SICU)、呼吸ICU(RICU)等,以适应不同医疗机构、不同专科危重症病人的救治需要。冠心病监护病房(coronary care unit, CCU)或心脏监护病房(cardiac care unit)是ICU中的特例,主要用于治疗患有急性冠脉综合征、急性心力衰竭、严重心律失常等心血管系统疾病的病人。当心脏病病人出现多系统和器官功能障碍时,一般转收至其他ICU。

1. ICU的工作目的和收治范围 ICU的工作目的包括医疗、科研和教学三方面,其中医疗是工





作的核心内容,科研是促进专业学术水平发展的基础,教学是培养临床医学人才和不断提高医护人员专业技术素养的保证。

ICU 的收治对象主要是病情危重,出现一个或数个脏器急性功能不全或衰竭并呈进行性发展,经强化治疗后有可能好转或痊愈的病人。

常见收治的脏器功能不全和衰竭包括:呼吸衰竭、休克、急性肾损伤、心力衰竭、DIC、昏迷等。

**2. ICU 的主要监测与治疗手段** 对病情的连续监测是 ICU 工作的重要特点。医务人员借助现代化的方法进行细致的床旁观察。床旁监护系统包括心电、呼吸、无创血压、脉搏容积血氧饱和度、无创/有创血流动力学监测、氧代谢监测、呼吸力学、呼出二氧化碳浓度等监测装置。目前 ICU 的监测设备多采用组合式监护系统(component monitoring system)。

脏器支持治疗是 ICU 工作的重点内容。氧疗、人工气道的建立与管理、机械通气等呼吸支持技术是治疗急性呼吸衰竭最主要的手段;血管活性药物、主动脉内球囊反搏术(IABP)、人工心室辅助泵、电转复和起搏器的应用是循环支持的重要方法;ECMO 是极危重的呼吸和(或)循环衰竭病人的终极支持手段;床旁血液净化技术是纠正严重内环境紊乱的有效措施,用于急性肾、肝衰竭和其他严重代谢异常;维持水、电解质和酸碱平衡,精确的输液控制,合理的营养支持和血糖控制等也是强化治疗的重要组成部分。

**3. ICU 的人员建制和组织管理** 良好的人员素质和充足的人员配备,是保证 ICU 工作进行和水平不断提高最重要的因素。医务人员必须接受严格的危重医学培训方可胜任 ICU 的工作。ICU 医生全面负责监护病房的医疗工作。为保证治疗的高效性,主任医师、副主任医师和主治医师应当相对固定,住院医师可以轮转,但轮转周期不宜短于半年。护理工作在 ICU 中占有极其重要的地位,相对于普通部门,ICU 护士的工作质量将更为直接地影响救治成功率。

完善的组织管理是 ICU 工作协调运转、最大程度提高工作质量和效率的必要保证。务必使 ICU 进入程序化的工作状态,对新收治病人的处理、各班工作内容、交接班、上级医师查房、仪器管理、科研教学工作等,在组织管理上均应制度化。

**4. 危重症医学中的伦理学** ICU 除了有其他医疗场所面临的常见医学伦理学问题外,由于其特定的环境和病人,相关的医学伦理学问题更为突出,并有其特别之处,经常直接影响诊疗决策。

当面临伦理学问题时,在处理上应遵循如下原则:①将病人利益置于首位,充分尊重病人意见;②进行治疗决策时听取病人亲属的意见,兼顾他们的利益;③注意医疗资源的合理分配;④保护医务人员的正当权益。

## 二、休克

休克(shock)是由一种或多种原因诱发的组织灌注不足所导致的临床综合征。灌注不足使组织缺氧和营养物质供应障碍,导致细胞功能受损,诱发炎症因子的产生和释放,引起微循环的功能和结构发生改变,进一步加重灌注障碍,形成恶性循环,最终导致器官衰竭。

休克按照血流动力学改变特点分为:

1. 低血容量性休克(hypovolemic shock) 其基本机制为循环血容量的丢失,如失血性休克。
2. 心源性休克(cardiogenic shock) 其基本机制为心脏泵功能衰竭,如急性大面积心肌梗死所致休克。
3. 分布性休克(distributive shock) 其基本机制为血管收缩、舒张调节功能异常,血容量重新分布导致相对性循环血容量不足,体循环阻力可降低、正常或增高。感染中毒性休克、神经性休克、过敏性休克均属于此类。
4. 梗阻性休克(obstructive shock) 其基本机制为血流受到机械性阻塞,如肺血栓栓塞症所致休克。

## 三、感染中毒症与多器官功能障碍综合征

感染中毒症(sepsis)是 ICU 住院病人死亡的最重要原因。既往将感染中毒症定义为感染导致的





全身炎症反应综合征。全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)是指机体对不同原因的严重损伤所产生的系统性炎症反应,并至少具有以下临床表现中的2项:①体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 或 $<36^{\circ}\text{C}$ ;②心率 $>90$ 次/分;③呼吸急促、频率 $>20$ 次/分,或过度通气、 $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ ;④血白细胞计数 $>12 \times 10^9/\text{L}$ 或 $<4 \times 10^9/\text{L}$ ,或未成熟(杆状核)中性粒细胞比例 $>10\%$ 。诱发SIRS的因素有感染性和非感染性,其中常见的是感染性因素。SIRS仅反映了适当的宿主反应,这种反应经常是适应性的,以SIRS标准来定义感染中毒症的特异性太低,与病人的预后相关性不强,而预后和器官衰竭程度有更直接的关系,许多新发的、现有病情不能解释的器官衰竭通常都可能存在隐匿的感染。因此,《美国医学会杂志》2016年发布了感染中毒症的最新定义:因为机体对感染的反应失调损伤了自身组织而导致的致命性器官功能障碍。器官功能障碍指感染引起的SOFA(表2-15-1)总分急性改变 $\geq 2$ 分(对于基础器官功能障碍状态未知的病人,可以假设基线SOFA评分为0)。SOFA评分 $\geq 2$ 分提示死亡风险约为10%。感染性休克为感染中毒症较重的情况,指接受了充分的容量复苏治疗,但仍需要升压药物维持平均动脉压(MAP) $\geq 65\text{mmHg}$ 且血清乳酸水平 $>2\text{mmol/L}$ ( $18\text{mg/dl}$ )的感染中毒症。感染性休克的住院病死率超过40%。为了提高感染中毒症的早期诊断率,对于怀疑感染的病人,可在床旁通过qSOFA(quick SOFA)评分(即意识状态改变,收缩压 $\leq 100\text{mmHg}$ ,或呼吸频率 $\geq 22$ 次/分)以迅速鉴别哪些病人需要长时间入住ICU或住院期间可能死亡。

表 2-15-1 序贯器官功能衰竭评分(SOFA)

SOFA 评分变量	分值			
	1	2	3	4
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)	$<400$	$<300$	$<200$	$<100$
血小板 ( $10^3/\mu\text{l}$ )	$<150$	$<100$	$<50$	$<20$
胆红素 ( $\mu\text{mol/L}$ )	20 ~ 32	33 ~ 101	102 ~ 204	$>204$
低血压 (mmHg)	MAP $<70$	DA $\leq 5$ 或 Dobu (任何剂量)	DA $>5$ 或 Epi $\leq 0.1$ 或 NE $\leq 0.1$	DA $>15$ 或 Epi $>0.1$ 或 NE $>0.1$
GCS 评分	13 ~ 14	10 ~ 12	6 ~ 9	$<6$
肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ )	110 ~ 170	171 ~ 299	300 ~ 440	$>440$
或尿量 (ml/d)			$<500$	$<200$

注:MAP:平均动脉压。DA:多巴胺;Dobu:多巴酚丁胺;Epi:肾上腺素;NE:去甲肾上腺素;单位均为 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$

多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)是指机体在遭受严重感染、严重创伤、大面积烧伤等突然打击后,同时或先后出现2个或2个以上器官功能障碍,以致在无干预治疗的情况下不能维持内环境稳定的综合征。MODS不包含慢性疾病终末期发生的多个器官功能障碍或衰竭。脏器功能严重程度可采用序贯器官功能衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)进行评价。

## [附 2] 呼吸康复概述

康复医学是与基础医学、临床医学、预防医学并驾齐驱的四大医学支柱。呼吸康复在呼吸疾病的综合治疗中起着非常重要的作用。呼吸康复可以改善因呼吸功能受损引发的一系列临床问题;减轻因呼吸疾病造成的日常活动能力障碍(简称呼吸弱能);改善由于呼吸功能损害或弱能而导致的病人参与社会活动或达到期望活动能力上的缺失(简称呼吸残障)。我国呼吸康复处于起步阶段,医护人员和病人对呼吸康复的认知水平较低,呼吸康复所涉及的相关学科人才缺乏,适用于我国的呼吸康复体系尚未建立,呼吸康复的多中心临床研究缺乏,呼吸康复在我国还任重道远。

### 一、呼吸康复的概念和目标

呼吸康复是基于对病人的全面评估,为病人提供个体化的综合干预措施,包括但不限于运动训练、教育和行为改变,旨在改善慢性呼吸疾病病人生理和心理状态,促进健康增益行为的长期坚持。





呼吸康复通常由跨学科的团队共同实施完成,包括呼吸专科医师、物理治疗师、呼吸治疗师、护士、营养师、心理医师、社会工作者等。对病人的全面评估包括临床评估和功能学评估,如疾病严重程度、合并症、不良生活习惯、生活质量、心理状态、运动能力、居家环境等。通过全面的评估了解病人目前的功能障碍水平,制订合理的综合康复计划和康复目标,最终目标是使病人回归家庭和社会。呼吸康复应该贯穿病人疾病管理过程的始终,无论是稳定期还是急性加重期,无论是轻中度病人还是重度病人都可从呼吸康复中获益。呼吸康复确切的获益包括减轻呼吸困难症状,提高运动耐力,改善生活质量,增加参与社会活动的的能力,促进病人自我管理,达到和维持个体最佳独立生活能力(表 2-15-2)。

表 2-15-2 呼吸康复的获益

- 减少住院率
- 减少非计划内门诊就诊
- 提高运动能力
- 减少呼吸困难和腿部不适症状
- 提高肢体肌肉力量和耐力
- 提高健康相关生活质量
- 提高功能(如:日常活动能力)
- 改善情绪
- 增强自我管理效能和相关知识
- 加强多团队协作下自我管理
- 增加日常体力活动水平

## 二、呼吸康复的适应证和禁忌证

大多数慢性呼吸系统疾病均可以从呼吸康复中获益,包括慢性阻塞性肺疾病、间质性肺疾病、支气管扩张、囊性纤维化、哮喘、肺动脉高压、呼吸衰竭等;呼吸康复在围术期管理中也发挥至关重要的作用,积极的呼吸康复可以减少术后并发症,改善预后,帮助病人尽早下床活动。因此,在肺癌、肺减容手术、肺移植术前后均需要常规进行呼吸康复(表 2-15-3)。

呼吸康复的禁忌证包括合并不稳定型心绞痛、严重的心律失常、心功能不全、未经控制的高血压等心血管疾病,影响运动的神经肌肉疾病、关节病变、周围血管疾病等,以及严重的认知功能障碍和精神异常。

表 2-15-3 呼吸康复的适宜疾病谱

### 阻塞性疾病

- 慢阻肺(包括: $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶缺乏)
- 哮喘
- 支气管扩张
- 囊性纤维化
- 闭塞性细支气管炎

### 限制性疾病

- 间质性肺疾病
  - a) 间质性纤维化
  - b) 职业/环境相关性肺病
  - c) 结节病
  - d) 结缔组织疾病
  - e) 过敏性肺炎
- ARDS
- 胸壁疾病
- 脊柱后、侧凸
- 强直性脊柱炎
- 结核后综合征

### 其他情况

- 肺癌
- 肺动脉高压
- 胸腹部手术前、后
- 肺移植手术前、后
- 肺减容手术前、后
- 呼吸机依赖
- 肥胖相关呼吸疾病

## 三、呼吸康复的主要内容

呼吸康复的主要内容包括病人评估、运动治疗、自我管理策略、营养支持和心理支持等。

### (一) 病人全面评估

病人的全面评估包括:临床评估(病史、症状、体格检查等)、体适能评估、呼吸肌功能评估、日常活动能力评估、生活质量评估、心理状态评估、营养状态评估。全面的评估是制订个体化康复方案的基础,也是衡量康复方案是否有效的标准。

1. 临床评估 临床评估的主要目的是了解病人病情和疾病严重程度,为下一步功能评估做铺垫。主要包括现病史、既往史、合并症,日常不良生活习惯如吸烟史、活动习惯、饮食习惯、睡眠情况,相关辅助检查如肺功能、近期的血气分析、胸部影像等。

2. 体适能评估 体适能是指人拥有或者后天获得的一种维持日常活动的的能力。主要包括心肺耐力、肌肉力量和耐力、柔韧性和体成分分析。

心肺运动试验是评估心肺耐力的金标准。通过心肺运动试验可以了解病人目前心肺耐力水平,指导个体化运动处方。此外,它还可以评估病人运动的安全性、分析运动不耐受的原因、评估手术风险、评估病人



治疗效果和预后。由于心肺运动试验操作复杂,需要严格培训的专业人员,在临床的应用受到一定限制。步行试验是临床上评估心肺耐力的常用测试,主要包括:6分钟步行试验(6MWT)、递增型穿梭步行试验(ISWT)、耐力往返步行试验(ESWT)和循环耐力测试等。6分钟步行试验操作简单、实用性强,在国内外指南共识上广为推荐。

**3. 呼吸肌功能评估** 呼吸肌功能是维持人正常肺功能的基础。评估呼吸肌功能状态指标主要包括呼吸肌力量和耐力。呼吸肌力量是指最大的呼吸肌收缩能力,评估的金指标是最大跨膈压,但因为其操作复杂,属于有创类检测,在临床上应用受限。临床上常使用最大吸气压(MIP)和最大呼气压(MEP)来间接测量呼吸肌力量。

呼吸肌耐力是指呼吸肌维持一定水平通气的能力。指标主要有最大自主通气和最大维持通气量,膈肌张力-时间指数(需要测跨膈压)。

**4. 日常活动能力评估** 日常活动能力是指病人照料自己、参与日常家务活动的的能力,是评估病人呼吸残疾水平的一个重要指标。用于评估病人一般功能状态和日常活动能力的量表包括:肺功能状态和呼吸困难问卷(PFSDQ)、肺功能状态量表和伦敦胸部日常生活活动量表等。

**5. 生活质量评估** 生活质量评估是病人康复治疗是否有效的一个重要指标之一。常用于呼吸康复生活质量评估的问卷有:慢性呼吸疾病问卷(CRQ),圣乔治呼吸问卷(SGRQ)和慢性阻塞性肺疾病评估测试(CAT)等。

**6. 焦虑和抑郁评估** 慢性呼吸疾病病人常常合并有心理障碍,其中焦虑和抑郁是最常见的心理问题。焦虑和抑郁也是导致病人呼吸康复参与率低,治疗依从性差的重要原因之一。常用的评估量表如:PHQ-9 抑郁筛查量表、GAD-7 广泛焦虑量表、医院焦虑抑郁量表,汉密顿焦虑抑郁量表、贝克焦虑抑郁量表、SAS 焦虑自评量表和 SDS 抑郁自评量表。

**7. 营养状态评估** 慢性呼吸疾病病人营养不良是导致疾病恶化、预后不良的主要原因之一。评估病人营养状态,制订个体化营养干预策略是呼吸康复的重要内容。营养评估主要包括:饮食习惯调查,简易膳食调查,微型营养评估表(MNA),身体测量指标、体成分测量以及必要的实验室检查。

## (二) 运动治疗方法

规律的运动治疗是呼吸康复的核心内容。每个病人的运动治疗计划应根据病人的全面评估结果、康复目标、康复场所以及可提供的仪器设备来决定。

运动处方包括运动方式、频率、持续时间、运动强度和注意事项。运动方式分为有氧训练(耐力训练)、阻抗训练、平衡训练、柔韧性训练。慢性呼吸疾病病人常伴随心肺耐力下降、肌肉力量减弱、平衡柔韧性功能障碍,因此合理运动处方应该包括上述四种运动方式。

**1. 有氧训练** 又称耐力训练,指机体动用全身大肌群按照一定的负荷、维持长时间运动能力。常见的有氧运动包括快走、慢跑、游泳、打球等。

有氧运动强度是制订运动处方的关键,强度过大,病人不耐受,运动风险增加;强度过小,运动效果欠佳。评估运动强度的方法包括:心率储备法、无氧阈法、自我感知 Borg 呼吸困难评分法。心率储备法:临床上最常用,目标心率=(最大心率-静止心率)×运动强度%+静止心率。无氧阈法:无氧阈水平的运动是病人最佳的运动强度,需要通过心肺运动试验评估病人无氧阈值出现对应的心率和功率负荷。自我感知劳累程度分级法多采用 Borg 呼吸困难评分表(0~10分),通常建议病人在3~4分范围内运动。

运动时间:运动治疗一次时间建议20~60分钟,时间长短应结合病人病情和耐受程度。需要注意的是每次有氧训练的时间不低于10分钟。对于无法耐受持续有氧训练的病人,建议采用高强度间歇运动方式,同时给予氧疗以增加运动强度和持续时间。

运动频率:运动治疗建议每周3~5次,至少4~6周。

**2. 阻抗训练** 又称力量训练,是指通过重复举起一定量的负荷来训练局部肌肉群的一种运动方式。阻抗训练可以增强局部肌肉的功能(肌肉耐力和肌肉量),改善骨骼肌的氧化能力和运动耐力。





阻抗训练方式通常包括器械训练和徒手训练。器械训练主要包括哑铃、弹力带、各种阻抗训练器械。徒手训练常用抗自身重力方式如深蹲、俯卧撑等。

阻抗训练的原则是每次进行3~5组的大肌群训练,每组动作重复8~12次,间隔30秒。

3. 柔韧性锻炼 可以提高病人柔韧性,对于预防运动损伤,扩大关节活动范围有重要作用。柔韧训练建议每次运动结束后进行,主要牵伸全身大的关节。每个动作持续15~30秒,重复2~3遍。

4. 呼吸肌功能锻炼 呼吸肌功能下降是导致病人肺通气功能不足、气促的常见原因之一。呼吸肌耐力训练一般按照最大吸气压(MIP)的30%给予初始负荷,每次10~30分钟。

5. 其他运动锻炼 包括增量穿梭步行试验、北欧式健走锻炼、水上运动锻炼、非线性周期性运动锻炼(NLPE)等。

### (三) 自我管理策略

呼吸康复应包括病人自我管理,确保病人掌握必要的自我管理策略和技巧,如:有效咳嗽和排痰方法(体位引流、叩打、压迫、振动、哈气等多种气道廓清技术);缩唇呼吸、腹式呼吸的呼吸策略等。

### (四) 其他

包括营养支持、心理支持、戒烟指导、合理用药、长期氧疗等。

## 四、呼吸康复周期和效果维持

呼吸康复可以在医院、门诊、社区等场所开展。根据病人病情严重程度可以选择不同场所。病情严重病人,建议住院或者在专业的康复机构进行康复;而病情平稳、合并症较少的病人建议门诊康复或者社区康复。一般呼吸康复周期为4~6周,时间越长,效果越好。一个周期的康复锻炼其获益最多可维持6~12个月,12个月之后会回复到康复前水平,其中运动能力的下降会更快一些。要想长期保持康复锻炼的效果,需要重复进行周期性康复锻炼,慢性呼吸疾病病人应该终身持续居家康复。

(王 辰)



## 第十六章 烟草病学概要

吸烟是一种常见的行为,是当今世界上最严重的公共卫生与医疗保健问题之一。虽然我国大部分民众对吸烟的危害有所知晓,但通常只是将吸烟当做一种可自愿选择的不良行为习惯,而对吸烟的高度成瘾性、危害的多样性和严重性缺乏深入认识,以至于我国的吸烟率居高不下,对人民健康造成极为严重的危害。基于坚实的科学证据,深刻地认识吸烟之害,掌握科学的戒烟方法,积极地投身于控制吸烟工作,是当代医学生的历史使命与责任。

### 【烟草病学的概念】

烟草病学(tobacco medicine)是一门研究烟草使用对健康影响的医学学科。吸烟危害健康已是20世纪不争的医学结论。进入21世纪,关于吸烟危害健康的新科学证据仍不断地被揭示出来。控制吸烟,包括防止吸烟和促使吸烟者戒烟,已经成为人群疾病预防和个体保健的重要与可行措施。如同在对感染性疾病和职业性疾病的防治中产生了感染病学与职业病学一样,在对吸烟危害健康的研究与防治实践中,已逐步形成烟草病学这样一个专门的医学体系,其学科框架主要包括烟草及吸烟行为、烟草依赖、吸烟及二手烟暴露的流行状况、吸烟对健康的危害、二手烟暴露对健康的危害、戒烟的健康益处、戒烟及烟草依赖的治疗等内容。

### 【烟草及吸烟行为】

烟草种植、贸易与吸烟是一种全球性的不良生产、经营与生活行为,对人类的健康和社会发展造成了严重的损害。世界上有多种烟草制品,其中大部分为可燃吸烟草制品,即以点燃后吸入烟草燃烧所产生的烟雾为吸食方式的烟草制品,卷烟是其最常见的形式。

烟草燃烧后产生的气体混合物称为烟草烟雾。吸烟者除了自己吸入烟草烟雾外,还会将烟雾向空气中播散,形成二手烟。吸入或接触二手烟称为二手烟暴露。烟草烟雾的化学成分复杂,已发现含有7000余种化学成分,其中数百种物质可对健康造成危害。有害物质中至少包括69种已知的致癌物(如苯并芘等稠环芳香烃类、N-亚硝基胺类、芳香胺类、甲醛、1,3-丁二烯等),可对呼吸系统造成危害的有害气体(如一氧化碳、一氧化氮、硫化氢及氨等)以及具有很强成瘾性的尼古丁。“烟焦油”是燃吸烟草过程中,有机质在缺氧条件下不完全燃烧的产物,为众多烃类及烃的氧化物、硫化物及氯化物的复杂混合物。烟草公司推出“低焦油卷烟”和“中草药卷烟”以促进消费,但研究证实,这些烟草产品并不能降低吸烟对健康的危害,反而容易诱导吸烟,影响吸烟者戒烟。

### 【烟草依赖】

吸烟可以成瘾,称为烟草依赖,是造成吸烟者持久吸烟并难以戒烟的重要原因。烟草中导致成瘾的物质是尼古丁,其药理学及行为学过程与其他成瘾性物质(如海洛因和可卡因等)类似,故烟草依赖又称尼古丁依赖。烟草依赖是一种慢性高复发性疾病[国际疾病分类(ICD-10)编码为F17.2]。根据《中国临床戒烟指南(2015年版)》,烟草依赖的诊断标准如下:

在过去1年内体验过或表现出下列6项中的至少3项,可以作出诊断。

- (1) 强烈渴求吸烟。
- (2) 难以控制吸烟行为。
- (3) 当停止吸烟或减少吸烟量后,出现戒断症状。
- (4) 出现烟草耐受表现,即需要增加吸烟量才能获得过去吸较少量烟即可获得的吸烟感受。
- (5) 为吸烟而放弃或减少其他活动及喜好。



### (6) 不顾吸烟的危害而坚持吸烟。

烟草依赖的临床表现分为躯体依赖和心理依赖两方面。躯体依赖表现为,吸烟者在停止吸烟或减少吸烟量后,出现一系列难以忍受的戒断症状,包括吸烟渴求、焦虑、抑郁、不安、头痛、唾液腺分泌增加、注意力不集中、睡眠障碍等。一般情况下,戒断症状可在停止吸烟后数小时开始出现,在戒烟最初 14 天内表现最强烈,之后逐渐减轻,直至消失。大多数戒断症状持续时间为 1 个月左右,但部分病人对吸烟的渴求会持续 1 年以上。心理依赖又称精神依赖,俗称“心瘾”,表现为主观上强烈渴求吸烟。烟草依赖者出现戒断症状后若再吸烟,会减轻或消除戒断症状,破坏戒烟进程。

对于患有烟草依赖的病人,可根据法氏烟草依赖评估量表(Fagerstrm test for nicotine dependence, FTND)(表 2-16-1)和吸烟严重度指数(heaviness of smoking index, HSI)(表 2-16-2)评估严重程度。两个量表的累计分值越高,说明吸烟者的烟草依赖程度越严重,该吸烟者从强化戒烟干预,特别是戒烟药物治疗中获益的可能性越大。

表 2-16-1 法氏烟草依赖评估量表(FTND)

评估内容	0 分	1 分	2 分	3 分
您早晨醒来后多长时间吸第一支烟?	>60 分钟	31 ~ 60 分钟	6 ~ 30 分钟	≤5 分钟
您是否在许多禁烟场所很难控制吸烟?	否	是		
您认为哪一支烟最不愿意放弃?	其他时间	晨起第一支		
您每天吸多少支卷烟?	≤10 支	11 ~ 20 支	21 ~ 30 支	>30 支
您早晨醒来后第 1 个小时是否比其他时间吸烟多?	否	是		
您患病在床时仍旧吸烟吗?	否	是		

注:0 ~ 3 分:轻度烟草依赖;4 ~ 6 分:中度烟草依赖;≥7 分:重度烟草依赖

表 2-16-2 吸烟严重度指数(HSI)

评估内容	0 分	1 分	2 分	3 分
您早晨醒来后多长时间吸第一支烟?	>60 分钟	31 ~ 60 分钟	6 ~ 30 分钟	≤5 分钟
您每天吸多少支卷烟?	≤10 支	11 ~ 20 支	21 ~ 30 支	>30 支

注:≥4 分为重度烟草依赖

### 【吸烟及二手烟暴露的流行状况】

世界卫生组织(WHO)的统计数字显示,全世界每年因吸烟死亡的人数高达 700 万,每 6 秒即有 1 人死于吸烟相关疾病,现在吸烟者中将会有一半因吸烟提早死亡;因二手烟暴露所造成的非吸烟者年死亡人数约为 60 万。如果全球吸烟流行趋势得不到有效控制,到 2030 年每年因吸烟死亡人数将达 800 万,其中 80% 发生在发展中国家。由于认识到吸烟的危害,近几十年来,发达国家卷烟产销量增长缓慢,世界上多个国家的吸烟流行状况逐渐得到控制。目前,我国在烟草问题上居三个“世界之最”:最大的烟草生产国,卷烟产销量约占全球的 40%;最大的烟草消费国,吸烟人群逾 3 亿,15 岁以上人群吸烟率为 27.7%,成年男性吸烟率高达 52.1%;最大的烟草受害国,每年因吸烟相关疾病所致的死亡人数超过 100 万,如对吸烟流行状况不加以控制,至 2050 年将突破 300 万。

### 【吸烟对健康的危害】

烟草烟雾中所含有的数百种有害物质有些是以其原型损害人体,有些则是在体内外与其他物质发生化学反应,衍化出新的有害物质后损伤人体。吸烟与二手烟暴露有时作为主要因素致病(如已知的 69 种致癌物质可以直接导致癌症),有时则与其他因素复合致病或通过增加吸烟者对某些疾病的易感性致病(如吸烟增加呼吸道感染的风险即是通过降低呼吸道的抗病能力,使病原微生物易于侵入和感染而发病),有时则兼以上述多种方式致病。

由于吸烟对人体的危害主要是一个长期、慢性的过程,且常常作为多病因之一复合致病,同时与





人体的易感性密切相关,因此,研究吸烟与二手烟暴露对人体危害的最科学、最有效、最主要的方法是基于人群的流行病学研究,包括横断面研究、病例对照研究、队列研究和 Meta 分析、系统评价以及人群干预研究等。鉴于人群调查是揭示人类病因的最高等级证据来源,医学上确凿证明吸烟危害健康所采用的科学证据即主要为基于人群调查的研究数据,辅以实验研究证据。

1964 年《美国卫生总监报告》首次对吸烟危害健康进行了明确阐述,此后以系列报告的形式动态发布吸烟危害健康的新科学结论。2012 年卫生部发布的《中国吸烟危害健康报告》是我国第一部针对吸烟及二手烟暴露对健康所造成危害的国家报告。该报告对大量国内外研究文献,特别是注重对华人与亚裔人群研究进行收集、整理,在科学、系统的证据评估与评价基础上撰写完成。以下即主要基于这两部报告内容以及近些年具有代表性的烟草病学研究成果,对吸烟的健康危害进行结论性概要阐述。

**1. 吸烟与恶性肿瘤** 烟草烟雾中含有 69 种已知的致癌物,这些致癌物会引发机体内关键基因突变,正常生长控制机制失调,最终导致细胞癌变和恶性肿瘤的发生。有充分证据说明吸烟可以导致肺癌、口腔和鼻咽部恶性肿瘤、喉癌、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、肾癌、膀胱癌和宫颈癌,而戒烟可以明显降低这些癌症的发病风险。此外,有证据提示吸烟还可以导致结肠直肠癌、乳腺癌和急性白血病。

**2. 吸烟与呼吸系统疾病** 吸烟对呼吸道免疫功能、肺部结构和肺功能均会产生影响,引起多种呼吸系统疾病。有充分证据说明吸烟可以导致慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺),且吸烟量越大、吸烟年限越长、开始吸烟年龄越小,慢阻肺发病风险越高;戒烟是唯一能减缓慢阻肺病人肺功能下降的干预措施,同时降低发病风险,改善疾病预后。此外,吸烟亦可以导致青少年哮喘,增加肺结核和其他呼吸道感染的发病风险。

**3. 吸烟与心脑血管疾病** 吸烟会损伤血管内皮功能,可以导致动脉粥样硬化的发生,使动脉血管腔变窄,动脉血流受阻,引发多种心脑血管疾病。有充分证据说明吸烟可以导致冠心病、脑卒中和外周动脉疾病,而戒烟可以显著降低这些疾病的发病和死亡风险。

**4. 吸烟与生殖和发育异常** 烟草烟雾中含有多种可以影响人体生殖及发育功能的有害物质。吸烟会损伤遗传物质,对内分泌系统、输卵管功能、胎盘功能、免疫功能、孕妇及胎儿心血管系统及胎儿组织器官发育造成不良影响。有充分证据说明女性吸烟可以降低受孕概率,导致前置胎盘、胎盘早剥、胎儿生长受限、新生儿低出生体重以及婴儿猝死综合征。此外,有证据提示吸烟还可以导致勃起功能障碍、异位妊娠和自然流产。

**5. 吸烟与糖尿病** 有证据提示吸烟可以导致 2 型糖尿病,并且可以增加糖尿病病人发生大血管和微血管并发症的风险,影响疾病预后。

**6. 吸烟与其他健康问题** 有充分证据说明吸烟可以导致髋部骨折、牙周炎、白内障、手术伤口愈合不良及手术后呼吸系统并发症、皮肤老化、缺勤和医疗费用增加,幽门螺杆菌感染者吸烟可以导致消化道溃疡。此外,有证据提示吸烟还可以导致痴呆。

### 【二手烟暴露对健康的危害】

二手烟中含有大量有害物质及致癌物,不吸烟者暴露于二手烟同样会增加多种吸烟相关疾病的发病风险。有充分的证据说明二手烟暴露可以导致肺癌、烟味反感、鼻部刺激症状和冠心病。此外,有证据提示二手烟暴露还可以导致乳腺癌、鼻窦癌、成人呼吸道症状、肺功能下降、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、脑卒中和动脉粥样硬化。二手烟暴露对孕妇及儿童健康造成的危害尤为严重。有充分证据说明孕妇暴露于二手烟可以导致婴儿猝死综合征和胎儿出生体重降低。此外,有证据提示孕妇暴露于二手烟还可以导致早产、新生儿神经管畸形和唇腭裂。有充分的证据说明儿童暴露于二手烟会导致呼吸道感染、支气管哮喘、肺功能下降、急性中耳炎、复发性中耳炎及慢性中耳积液等疾病。此外,有证据提示儿童暴露于二手烟还会导致多种儿童癌症,加重哮喘患儿的病情,影响哮喘的治疗效果,而母亲戒烟可以降低儿童发生呼吸道疾病的风险。





### 【戒烟的健康益处】

吸烟会对人体健康造成严重危害,控烟是疾病预防最佳策略,戒烟是已被证实减轻吸烟危害的唯一方法。吸烟者戒烟后可获得巨大的健康益处,包括延长寿命、降低吸烟相关疾病的发病及死亡风险、改善多种吸烟相关疾病的预后等,如美国因减少吸烟与早诊早治,已导致过去 20 年癌症尤其是肺癌的死亡率显著下降。吸烟者减少吸烟量并不能降低其发病和死亡风险。任何年龄戒烟均可获益。早戒比晚戒好,戒比不戒好。与持续吸烟者相比,戒烟者的生存时间更长。

### 【戒烟及烟草依赖的治疗】

在充分认识到吸烟对健康的危害及戒烟的健康获益后,许多吸烟者都会产生戒烟的意愿。对于没有成瘾或烟草依赖程度较低的吸烟者,可以凭毅力戒烟,但经常需要给予强烈的戒烟建议,激发其戒烟动机;对于烟草依赖程度较高者,往往需要给予更强的戒烟干预才能最终成功戒烟。

研究证明可有效提高长期戒烟率的方法包括:戒烟劝诫、戒烟咨询、戒烟热线(全国专业戒烟热线 400 888 5531)以及戒烟药物治疗。目前采用的一线戒烟药物包括尼古丁替代制剂、安非他酮和伐尼克兰。戒烟门诊是对烟草依赖者进行强化治疗的有效方式。医务人员应将戒烟干预整合到日常临床工作中,使每位吸烟者都能够在就诊时获得有效的戒烟帮助。

(王 辰)

## 推荐阅读

1. Goldman L, Schafer AI. Cecil Medicine. 25th ed. New York: Elsevier Saunders, 2016.
2. Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2016.
3. <http://ginasthma.org/>.
4. <http://goldcopd.org/>.
5. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(Suppl. 6): E1-E59.
6. World Health Organization. Guidelines for treatment of tuberculosis. 4th ed. Geneva: WHO Press, 2010.
7. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5. 2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(4): 504-535.
8. Ganesh Raghu, Bram Rochweg, Yuan Zhang, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192(5): e3-19.
9. 陆慰萱, 王辰. 肺栓塞. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
10. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Rev Esp Cardiol, 2016, 69(2): 177.
11. Hooper C, Gary Lee YC, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax, 2010, 65 Supple2(5): ii4-ii17.
12. 中华医学会呼吸病学分会呼吸危重症医学学组. 急性呼吸窘迫综合征病人机械通气指南(试行). 中华医学杂志, 2016, 96(6): 404-424.
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
14. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. Thorax, 2013, 68(Supple2): ii1-ii30.
15. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192(11): 1373-1386.
16. 中华人民共和国卫生部. 中国吸烟危害健康报告. 北京: 人民卫生出版社, 2012.