

• 综述 •

儿童重症哮喘的临床诊治研究

韩松勇, 徐津鹏

(天津生物化学制药有限公司, 天津 300308)

哮喘是一个全球性的问题,据估算全球有 3 亿患者,目前在某些国家哮喘患病率在不断上升。近 10 余年来,我国儿童支气管哮喘的发病率也呈上升趋势,给儿童身心健康成长、家庭及社会都会带来沉重的经济和精神负担^[1]。寻找有效治疗方法,降低患病率和病死率已成为学术界的共识。现就儿童重症哮喘临床诊治进行综述。

1 哮喘的病理学基础

哮喘是一种气道慢性炎症性疾病,由于气道反应性增加,从而导致患者反复发作喘鸣、胸闷、咳嗽,严重者可出现呼吸困难。哮喘有广泛的但可逆的气道阻塞,可自行或经治疗后缓解^[2]。

哮喘的发生是由变应原导致的,变应原在呼吸道可引起上皮破坏、基底膜增厚、平滑肌肥大等病理学改变;在气管、支气管黏膜上大量表达辅助性 T 细胞 2 (Th2 细胞),导致嗜酸粒细胞和肥大细胞浸润,同时相继产生组胺、白三烯、前列腺素、血小板趋化因子、缓激肽等,最后逐渐形成呼吸道的慢性气道炎症性病变^[3]。研究表明,部分哮喘患者,特别是重症哮喘患者的呼吸道组织、支气管肺泡灌洗液 (BALF) 和痰液中有中性粒细胞 (PMN) 增多^[4]。但至今 PMN 增多的机制及作用仍未完全清晰阐明。

2 影响哮喘发生的因素

2.1 宿主因素:①遗传因素:分为特异反应性和呼吸道高反应;②性别因素;③肥胖症。

2.2 环境因素:环境因素对哮喘的发生有着重要的影响,一是环境中过敏原的相对密度,二是个体暴露在过敏原环境下所保持的时间和方式^[5]。常见的过敏原有室内或室外过敏原、职业性敏感化学物质、烟草烟雾、大气污染、呼吸道传染病、日常饮食等^[6]。

2.3 影响哮喘恶化的因素:过敏原、呼吸道感染、运动锻炼和换气过度、天气改变、空气污染,以及某些食品、添加剂、药物等都可能是影响哮喘恶化的因素。

3 哮喘致死的高危人群

参考全球哮喘防治指南 (GINA),哮喘致死的高危人群有:①有气管插管和机械通气病史及重症哮喘者;②在过去 1 年中有住院或经急救处理史者;③目前经常口服或最近才停用糖皮质激素者;④目前尚未吸入糖皮质激素者;⑤需频繁吸入速效 β_2 受体激动剂,尤其每个月使用超过 1 支沙丁胺醇 (或同类药物) 者;⑥有精神疾病或精神障碍病史,包括使用镇静剂者;⑦不配合哮喘药物治疗方案者。

4 重症哮喘

严重哮喘反复发作,并经常规治疗 (包括推荐最大剂量

治疗的吸入型糖皮质激素) 不能改善,继续恶化或伴严重并发症而危及生命者为重症哮喘。据统计,约 5%~10% 的患儿曾有哮喘发作史,其中 70% 为轻度,20% 为中度,10% 为重度。哮喘急性发作时在脱离激发因素并适当治疗后仍有 1%~3% 的患者得不到缓解而发展为重症哮喘。值得注意的是,有近 30% 的患者在最后致死性哮喘发作以前被诊断为轻度哮喘。在重症哮喘患者的尸检中发现,肺脏组织中有鼻病毒和呼吸道合胞病毒 (RSV),而且可见 PMN、嗜酸粒细胞、淋巴细胞大量浸润,表明气道感染病毒是造成哮喘慢性炎症症状,并引起急性加重致死的重要因素^[7]。

4.1 重症哮喘的诱因:①过敏原或其他致喘因素持续存在,呼吸道感染未能控制;②因脱水、痰液黏稠而阻塞气道;③对 β_2 受体激动剂“失敏”或气道反应性增高;④患者的情绪过度紧张;⑤糖皮质激素依赖型哮喘患者突然停用激素或减量速度过快;⑥严重缺氧、 CO_2 潴留导致代谢性和 / 或呼吸性酸中毒。

4.2 重症哮喘的病理生理特点:重症哮喘的病理特点表现为气道表层上皮丢失、基底膜增厚、黏膜下严重水肿和嗜酸粒细胞与淋巴细胞等浸润。猝死最后的发作时间较短时,通常 PMN 数量较嗜酸粒细胞多;猝死最后的发作时间较长时,嗜酸粒细胞的数量增加,而常找不到 PMN。由于各种诱因导致的气道炎症,进而引起支气管平滑肌痉挛、黏膜水肿、黏液阻塞,使气道变得狭窄,气道阻力增加,呼吸做功增强,通气 / 血流 (V/Q) 比例失调,耗氧量进一步增加, CO_2 产生增多,出现低氧血症,进而出现反应性肺动脉高压,最终导致呼吸衰竭 (呼衰) 和致命性心律失常的发生。

4.3 重症哮喘的临床诊断

4.3.1 重症哮喘的临床特征:①有高碳酸血症,或需要机械通气;②在充分的临床治疗后,仍可能出现重症哮喘严重发作;③需要糖皮质激素多个疗程的全身治疗;④常见诱因:给予抗炎药物治疗不及时,对阿司匹林等非甾体类抗炎药物过敏,职业性疾病,心理疾患及社会性因素等。

4.3.2 重症哮喘的诊断依据:①休息时仍严重喘息、呼吸困难、端坐呼吸、焦躁或嗜睡、大汗淋漓,讲话困难;②呼吸频率和心率加快,有明显的“三凹征”,两肺哮鸣音响亮;③常有“肺性奇脉”,发绀明显;④常规应用 β_2 受体激动剂和氨茶碱等支气管舒张剂后喘息症状不缓解,最大呼气流量 (PEF) < 预计值的 50%;⑤吸入空气时动脉血氧分压 (PaO_2) < 60 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 动脉血二氧化碳分压 (PaCO_2) > 45 mm Hg, 动脉血氧饱和度 (SaO_2) < 0.90^[8]。

重症哮喘需要动态观察以下表现:由烦躁变成嗜睡或昏迷;不能说话;哮鸣音由响亮、广泛变低钝,甚至消失,伴吸气呼吸音减弱或安静肺、沉默胸;胸廓矛盾呼吸;心率由快变

慢,心音低钝;发绀进行性加重;PaCO₂ 进行性增高。

4.4 重症哮喘的治疗

4.4.1 氧疗:立即使用鼻导管、面罩(婴儿很少使用头罩供氧)给氧,目的是使 SaO₂ 控制在 ≥ 0.90(儿童 ≥ 0.95),部分吸入 100% 氧气的患者,尤其是伴有严重气道阻塞的患者可出现更差的 PaCO₂。氧疗的浓度应根据脉氧仪来调节,以维持一个满意的血氧饱和度。

4.4.2 保证水、电解质平衡:由于呼吸道大量丢失水分和不能进食,一般给含钾的维持液,直至尿量达 2 ml·kg⁻¹·h⁻¹。在无血气资料前,可酌情给予 5% 碳酸氢钠 2 ml/kg,然后可根据血气值调整用量。同时给予祛痰剂,促进排痰,纠正脱水^[9]。

4.4.3 治疗重症哮喘的主要药物

4.4.3.1 β₂ 受体激动剂:①轻中度哮喘急性加重者:重复吸入速效 β₂ 受体激动剂是最好的、也是最经济的快速缓解气流受限的方法(最初 1 h 每 20 min 2~4 喷)。1 h 后,轻度加重者每 3~4 h 给予 2~4 喷;中度者每 1 h 或 2 h 需 6~10 喷,也应根据患者个体反应来调整治疗方案。疗效差或尚需其他治疗时应将患者转至重症监护病房(ICU)。在加大支气管扩张剂初始治疗后,应监测 PEF 值。支气管扩张剂通过定量吸入装置(MDI)输入,最好带储雾罐,这种吸入装置费用最低,在改善肺功能方面至少与用同剂量经雾化器给药的效果相同。若吸入速效 β₂ 受体激动剂完全起效(PEF 改善超过预计值或个人最佳值的 80%),且至少持续 3~4 h,则不需附加其他药物治疗。②急性加重的哮喘患者:合理的方法应是最初持续吸入治疗,最初 1 h 用沙丁胺醇或特布他林雾化溶液 0.5~2.0 ml 每隔 20 min 经空气压缩泵或经氧气驱动雾化吸入,然后应按需间断吸入。尚无证据支持给严重的哮喘加重患者常规静脉注射 β₂ 受体激动剂。β₂ 受体激动剂和抗胆碱能药物(异丙托溴铵)联合雾化吸入的扩张支气管作用要优于任一药物单独雾化吸入,而且应在用氨茶碱前给予。

4.4.3.2 氨茶碱:①负荷剂量:24 h 内未使用时,可给予 4~5 mg/kg,缓慢静脉滴注(静滴)超过 30 min;24 h 内曾用但无中毒症状时给予 2.5 mg/kg 缓慢静滴超过 30 min。②维持剂量:新生儿 0.13 mg·kg⁻¹·h⁻¹,婴儿 0.4~0.7 mg·kg⁻¹·h⁻¹,1~9 岁 0.8 mg·kg⁻¹·h⁻¹;成人吸烟者 0.6 mg·kg⁻¹·h⁻¹,不吸烟者 0.4 mg·kg⁻¹·h⁻¹;有心脏和肝脏疾病者 0.2 mg·kg⁻¹·h⁻¹。

注意事项:老年人、幼年儿童,患有心、肝、肾功能不全或障碍,及患有甲状腺功能亢进(甲亢)者应谨慎使用。氨茶碱的清除率受到西咪替丁、大环内酯类和氟喹诺酮类等药物的影响。氨茶碱联合糖皮质激素使用时有协同效果;但 β₂ 受体激动剂联用茶碱时可能损害心肌和增加心律失常的出现。

4.4.3.3 糖皮质激素:哮喘是一种慢性的气道炎症,糖皮质激素已被广泛证实在控制炎症恢复过程中具有良好的效果,危重患者一般静脉给予较大剂量糖皮质激素的同时辅以联合应用平喘类药物^[10]。糖皮质激素是重症哮喘的常规临床必备药品,它的主要作用是使得多个环节产生抗炎、防止微血管渗漏、减轻黏膜水肿,β₂ 受体激动剂有增强气道平滑肌的松弛作用,并使得溶酶体膜趋于稳定,产生抗过敏作用

等。在使用糖皮质激素时一定要早期、足量用药,尽量短程用药,注意减量。药品首选氢化可的松琥珀酸钠(简称琥珀氢可)、甲泼尼龙以及布地奈德雾化吸入等。

糖皮质激素的全身用药指征:哮喘急性中重度发作;哮喘急性轻度发作,支气管舒张剂治疗无效;以往急性发作需全身用药,近期曾用糖皮质激素治疗;哮喘急性危重发作,有死亡风险。

糖皮质激素使用的基本原则:①紧急治疗:应早期使用,剂量不要过低,时间不要太长。②短期治疗:炎症加重时,如果治疗时间 < 10 d,则可立即停药,不需要减量撤药。在应用时,琥珀氢可的最佳使用剂量是每次 5~10 mg/kg,而甲泼尼龙每次 1~2 mg/kg。

全身糖皮质激素应该用于除最轻哮喘加重之外的患者。尤其是治疗时吸入 β₂ 受体激动剂最初不能达到改善者;口服糖皮质激素治疗后仍出现哮喘急性发作加重者;既往哮喘急性加重时需口服糖皮质激素者^[11]。

使用时的注意事项:原先有溃疡性疾病、高血压、肺结核、糖尿病的患者使用激素的剂量要严格控制。有下列情况之一者所需激素量较大:以前有过较长时间应用激素的历史或正在应用激素者;接受联合利福平、苯巴比妥或苯妥英钠等药物同时治疗者。

4.4.4 重症哮喘并发感染:重症哮喘易并发感染,其原因有:由于气道炎症、支气管痉挛和黏液痰栓致使引流不畅;大剂量应用糖皮质激素可抑制机体的免疫力;氨茶碱可以降低 PMN 的趋化力和吞噬作用。

重症哮喘如果并发感染可结合抗菌、抗病毒治疗。抗菌药物的使用选择原则是:静滴给药;先用广谱抗菌药物,以后参考药敏试验(痰细菌培养)结果并根据所用药物的疗效及时调整治疗方案;随时注意观察使用药物对肝、肾功能的影响,以及药物间的相互作用。

4.4.5 重症哮喘机械通气的指征:重症哮喘患者经药物治疗不能缓解症状时需要机械通气。机械通气的绝对指征有:呼吸、心搏骤停,昏迷,濒死痛苦的呼吸;相对指征有:尽管积极治疗数小时仍发生进行性呼吸性酸中毒、严重代谢性酸中毒、严重顽固性低氧血症、心肌缺血、心律失常。

5 难治性哮喘

2000 年美国胸科学会(ATS)对难治性哮喘的定义为:除外其他诊断以后,已治疗导致哮喘加重的因素,有较好的治疗依从性,但患者仍有以下 1 个或 2 个主要特点,同时有 2 个次要特点。2008 年,GINA 将经过第 4 步治疗(缓解药物加 2 种或 2 种以上的控制药物)仍不能达到控制水平者定义为难治性哮喘。这些患者对激素的反应较差,需要比一般哮喘患者更多地吸入激素。然而目前没有证据支持持续吸入超过 6 个月的大剂量激素可达到更好地控制哮喘的作用,合适的选择应是降低剂量以求达到高剂量所能达到的最好控制效果^[12]。儿童哮喘诊断治疗指南(PRACTALL)共识会议将儿童难治性哮喘定义为:虽然大剂量应用了吸入性糖皮质激素,但仍然需要应用短效 β₂ 受体激动剂,临床表现并不典型,发作可能也不频繁,但仍然可以危及生命,并且对于临床治疗没有做出相应的反应^[13]。

5.1 难治性哮喘的主要特点:难治性哮喘的控制水平要达到轻-中度哮喘:①持续给予或大约持续给予(统计年内时间超过 50%)口服激素治疗;②需给予大剂量糖皮质激素治疗〔二丙酸倍氯米松 > 1260 μg/d,布地奈德 > 1200 μg/d,氟尼缩松(FLU)和曲安奈德(TAA) > 2000 μg/d,氟替卡松 > 880 μg/d〕。

5.2 难治性哮喘的次要特点:①每日除需要常规应用激素治疗外,还需要使用的氨茶碱、长效 β₂受体激动剂或抗白三烯的药物;②每日均需要使用短效 β₂受体激动剂来缓解症状;③持续的气流阻塞,1 s 用力呼气容积(FEV₁)占预计值 < 80%, PEF > 20%;④在急诊每年的就诊次数超过 1 次;⑤需要每年应用口服激素治疗 > 3 次;⑥口服激素剂量或吸入性糖皮质激素减量 ≤ 25% 就会引起病情恶化;⑦过去有过哮喘濒死的情况发生^[14]。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组.《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童支气管哮喘诊断与防治指南.中华儿科杂志,2008,46(10):745-753.
- [2] 沈华浩,应英华.新版全球哮喘防治倡议(GINA)方案的评价和解读.临床内科杂志,2007,24(4):221-223.
- [3] 李烁,陈小梅,钱迪.过敏性哮喘病理生理学机制研究进展.

中国误诊学杂志,2011,11(18):4304-4305.

- [4] 刘艳明,农光民.中性粒细胞炎症反应在重症哮喘发病机制中的作用.实用儿科临床杂志,2009,24(4):307-310.
- [5] 田秀英.小儿哮喘与基因研究进展.中国中西医结合急救杂志,2002,9(4):247-248.
- [6] 许敏兰,陶芳标.儿童哮喘的全球流行及影响因素.国外医学妇幼保健分册,2005,16(3):161-163.
- [7] 蒋雄斌,朱毅,殷凯生.重度哮喘小鼠模型的建立.中国危重病急救医学,2006,18(12):733-736.
- [8] 殷建团,韩晓光,杨松.急性重症哮喘的诊断、治疗进展.临床肺科杂志,2007,12(8):850-851.
- [9] 尚云晓.小儿重症哮喘的治疗.中国小儿急救医学,2006,13(6):503-506.
- [10] 赵惠莉,曾兆安,谭世繁.糖皮质激素对 23 例急性重症哮喘患者的抢救观察.中国危重病急救医学,2002,14(9):553.
- [11] 林耀广.哮喘急性发作的糖皮质激素疗法.中国临床医生,2001,29(10):11-12.
- [12] 高金明.解读难治性哮喘诊断与处理专家共识.中国全科医学:医生读者版,2011,14(10):10-11,14.
- [13] Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, 等.儿童哮喘的诊断和治疗: PRACTALL 共识报告(续完).中华临床免疫和变态反应杂志,2009,3(4):303-315.
- [14] 林江涛.难治性哮喘诊治新认识.中国实用内科杂志,2009,29(4):320-321.

(收稿日期:2013-01-25)(本文编辑:李银平)

• 学术活动预告 •

《中华危重病急救医学》杂志天津生化杯有奖征文通知

《中华危重病急救医学》杂志编辑委员会与天津生物化学制药有限公司拟于 2013 年共同举办《中华危重病急救医学》杂志天津生化杯有奖征文活动,现将有关事项通知如下。

- 1 征文内容及时间:有关注射用氯化可的松琥珀酸钠在急诊、危重症领域的临床应用经验总结和基础研究。可为论著或病例报告形式,具体书写要求和格式请参考本刊稿约(刊登于每年第 1 期第 63~64 页和第 7 期第 447~448 页),以及在本刊刊出的论著和病例报告类论文。稿件请以“第一作者姓名+论文题目”命名,发送至 cccm@em120.com 或 tjbp-xueshuzu@163.com,邮件主题请注明“琥珀氢可征文”。征文截至 2013 年 6 月 30 日。
- 2 注意事项:①尚未公开发表的论文;②内容须具有科学性、先进性和实用性,数据须准确无误;③本活动只接受电子邮件投稿;④为方便联系,稿件上请注明:单位、地址、邮编、电话、邮箱以及所有作者姓名。
- 3 奖项设置:获奖名单刊登于《中华危重病急救医学》杂志上。一等奖 2 名,赞助参加国际重要学术会议 1 次;二等奖 3 名,赞助参加国内重要学术会议 1 次;三等奖 5 名,赞助参加省内学术会议 1 次;凡参与者均可获得精美纪念礼品 1 份。
- 4 联系人:徐津鹏;电话:022-24891391,13820882016。

2013 年全国危重病急救医学学术交流会征文通知

2013 年全国危重病急救医学学术交流会拟定于 2013 年 9 月在天津市召开,会议由中国中西医结合学会急救医学专业委员会主办,天津市第一中心医院承办。现将征文事宜通知如下。

- 1 征文内容:①中西医结合急救医学的基础、临床科研进展和技术交流;②脓毒症的国内、国外研究成果交流、回顾和展望;③中西医结合急救医学治疗的新技术、新进展,急救医学领域临床治疗成果推广;④老年多器官功能不全的诊断与治疗。
- 2 征文范围:①西医、中医、中西医结合的内科、外科、儿科、妇科、神经科、五官科、麻醉科、急诊科、ICU、血液净化、医学检验、医学影像、窥镜、创伤、中毒、烧伤、微创治疗、护理、心理、干细胞移植医学等专业的基础与临床研究论文;②全身炎症反应综合征(SIRS)及脓毒症(sepsis)、多器官功能障碍综合征(MODS)、危重病临床监测新技术、急救用药、急诊、ICU、干细胞移植医学质量控制标准、急救医疗行政管理和危重病急救医学领域的循证医学研究等方面的论文。
- 3 征文要求:①全文在 3000 字以内(须附 400 字中英文摘要,包括目的、方法、结果、结论)。要求标点符号准确,著者顺序排列。请自留底稿。②投稿采用 Word 文档格式,以电子邮件发出,并于发出后 72 h 内确认是否收到。③请注明“会议征文”。
- 4 截稿日期:2013 年 7 月 20 日(以邮戳或发送电子邮件时间为准)。
- 5 联系方式:天津市经济技术开发区第三大街 65 号(邮编 300457)天津泰达医院;联系人:夏欣华,电话:13502001878, Email:tedahib@163.com。天津市南开区复康路 24 号(邮编 300192)天津市第一中心医院中西医结合科;联系人:李志军,电话:13032279963, Email:doctorzhijun@yahoo.cn。