DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.10.032

综述

文章编号:1000-5404(2004)10-0926-03

呼吸道病毒感染与哮喘

Viral infection of the respiratory tract and asthma

王建春 综述,钱桂生 审校 (第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所,全军呼吸病研究重点实验室,重庆 400037)

哮喘的本质是一种慢性非特异性炎症,随着人类生活条件的改善、工业发展、空气污染等因素,哮喘的发病率逐年增加,严重影响人们的工作和生活,而呼吸道病毒感染是诱发哮喘和引起哮喘加重的重要原因,受到人们的极大关注。

1 病毒感染与哮喘

病毒感染可以多种方式影响哮喘的起病、加重和预防。目前发现,与哮喘发病关系密切的病毒主要有:呼吸道合胞病毒(RSV)、鼻病毒(RV)、流感病毒、副流感病毒、冠状病毒等。其中RSV尤其受到人们的极大关注,因为在婴幼儿它易引起支气管炎,而该病与儿童和成人哮喘的临床特征相似。在两个儿科研究中显示RSV与年龄小的儿童有关。在1岁儿童50%~60%感染该病毒,到2岁时,几乎100%感染过RSV病毒。在因气喘住院的儿童和婴儿的研究得出相似的结果,RSV和RV感染占住院婴儿的96%,RV占1岁以上住院儿童的80%。研究表明在哮喘病人病毒检出率较高(14.9% *vs* 3%),且RSV感染与儿童组病情加重有关。最近对大量儿童进行长期观察发现,RSV感染后至少在头20年中,是随后反复发生喘息的一个明显的独立危险因素[1,2]。

有证据表明,呼吸道病毒感染参与所有年龄的哮喘加重。儿童哮喘的发作80%~85%与呼吸道病毒感染有关,其中50%检测到RV。在成人哮喘,44%与病毒感染有关,大多数也是RV。在一个急诊科进行的研究表明,引起哮喘加重的微生物病原体检测,病毒的阳性率为80.4%(37/46),其中,51.3%(19/37)是RSV,32%(12/37)是流感病毒,11%(4/37)是RV,5%(2/37)是冠状病毒,而痰细菌培养阴性。采用时间序列分析研究需要住院治疗的严重哮喘加重病人,结果也表明所有年龄均可能存在病毒感染。社区中哮喘的住院率与普通感冒流行相平行,提示普通感冒病毒诱发哮喘加重。在社区和入院的哮喘加重期病人使用敏感的PCR方法检测,初步的结果也提示病毒感染与大多数哮喘加重有关[1~4]。

Rovert等比较了所有年龄的儿童感染性哮喘的病因,发现婴儿和学龄前儿童哮喘的病原为RSV、副流感病毒、腺病毒;学龄儿童为RV、副流感病毒和合胞病毒;青少年为RV、副流感病毒和合胞病毒。Tarlo观察到,成年人哮喘患者的上呼吸道病毒感染是以RV及流感病毒为主。Johamills综合各国报道,各种呼吸道病毒感染后造成哮喘病情加重的百分比,分别为RSV 80%~90%,副流感病毒15%~60%,流感病毒30%~90%,RV50%~70%,腺病毒10%~30%,冠状病毒60%~80%。腺病毒和鼻病毒是引起致命性哮喘的主要病毒[5]。以上资料表明,呼吸道病毒感染,是引起儿童和成人哮喘和诱发哮喘加重的重要原因。

2 病毒引起哮喘的机制

2.1 病毒诱发气道炎症

上皮细胞是呼吸道病毒感染的局灶点和宿主细胞,它可以启动非特异免疫。传统观点认为RV是上呼吸道病原体,它的损伤效应有限,然而目前的研究表明,RV不仅可在上呼吸道复制,而且可在下呼吸道上皮细胞复制,诱导支气管肺泡灌洗液中性白细胞增加,T细胞和嗜酸细胞进入气道,从而引起下呼吸道炎症。研究表明,气道上皮不仅具有简单被动的屏障功能,而且具有非常活跃的代谢功能,气道上皮可产生NO、前列腺素E_2(PGE_2),调节气道平滑肌的紧张度,病毒感染造成气道上皮坏死,因NO减少不能对抗气道平滑肌的收缩,造成气道狭窄[6,7];另外,呼吸道病毒感染使纤毛上皮细胞脱落,纤毛清除能力降低;病毒感染使血管通透性增加,结果导致而气道大量粘液、细胞碎片、血浆渗出物等堆积,以及侵入气道的炎性细胞填充细支气管、肺泡,使之闭塞,加重哮喘[3]。

气道上皮细胞是呼吸道病毒感染的主要场所和最初感染阶段细胞因子的来源。随着病毒在上皮细胞复制,大量的病毒通过气道分泌物,进入肺组织周围,激活肺内的单核细胞分泌促炎细胞因子。体外实验证实RV、RSV感染时气道上皮细胞分泌多种细胞因子如粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、调节激活正常T细胞表达分泌因子(PANTES)、IL-11、巨噬细胞炎性蛋白、单核细胞趋化蛋白等。病毒还可诱发上皮细胞的氧化应激,刺激趋化因子产生,促进炎性细胞(如嗜酸细胞、中性白细胞、淋巴细胞、嗜碱细胞)进入气道。而这些炎症细胞可进一步释放多种活性物质,促进和放大炎症,加重病毒气道上皮的损伤。病毒感染,引起神经内肽酶活性降低,降解缓激肽的能力下降,以及缓激肽的表达神经激肽受体改变,此外,病毒感染还降低组胺N-甲基转移酶的灭活,共同引起支气管收缩和血管通透性增加[8]。这些发现表明,在病毒诱发的喘息和哮喘加重中,气道上皮细胞、嗜酸细胞、中性白细胞等炎症细胞和它们的活化产物,共同引起气道炎症,造成支气管持续性痉挛,形成气道高反应(BHR)、促进气道阻塞[2~4]。

作者简介:王建春(1965-),男,四川省岳池县人,博士,副主任医师,副教授,主要从事急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征方面的研究,发表论文10余篇。电话:(023)68774003;E-mail:wjc@mail.tmmu.com.cn

收稿日期:2004-02-24;修回日期:2004-04-02

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.2　病毒诱导气道神经调节的改变

病毒感染使气道上皮细胞坏死导致气道壁传入神经暴露, 坏死的上皮刺激暴露的神经末梢, 使其释放神经多肽, 造成气道平滑肌收缩、血管通透性增加, 促进肺间质细胞和平滑肌细胞增生, 并使气道对吸入性抗原的敏感性增高, 既参与 BHR 的形成又造成气道腔的狭窄。病毒干扰 M2 毒蕈碱受体的功能, 而 M2 受体是限制迷走神经末梢释放乙酰胆碱的重要负反馈环, 当 M2 被损伤后, 支气管收缩增强。突触前接头毒蕈碱 M2 受体正常情况下限制乙酰胆碱从气道平滑肌副交感纤维释放。病毒和炎性介质可通过神经酰胺酶阻断这种自动的抑制性反馈, 从而增加乙酰胆碱的释放, 促进支气管收缩。有研究表明, 病毒可下调 M2 受体基因的表达, 而激素可增加 M2 受体的表达, 恢复其功能。此外病毒还可通过激活嗜酸细胞, 引起 M2 受体功能不全。有人还发现, 病毒感染降低β 受体的功能[8~10]。

总之, 呼吸道病毒感染损伤气道上皮、激活气道和肺内多种炎症细胞, 使粘液分泌亢进、血管通透性增加, 气道神经调节改变, 加重气道上皮的损伤, 形成 BHR。临床上表现呼吸道病毒感染诱发哮喘发作或使哮喘病情恶化。

2.3　病毒感染与变应性炎症的协同作用

病毒感染和变应性炎症在哮喘危险性中, 具有协同作用。已显示, 在变应性个体, 实验性接种 RV 较非变应性个体的 BHR 增加, RV 感染可增加早期和迟发变态反应。病毒感染可影响变应原敏感性的产生。实验表明过敏性鼻炎病人以 RV 诱导感染, 可显著增加发展迟发哮喘反应的倾向。研究表明, 病毒感染与吸入性抗原有协同作用, 促进组胺释放[2,4]。

此外, 急性呼吸道病毒感染后, 大多数患者气道功能可完全恢复, 而对哮喘患者呼吸功能可产生明显的、较长时间的恶化。部分患者感染控制后存在持续性气流受限。随着急性呼吸道病毒感染的延续, 宿主丧失了完全排出病原微生物的能力, 病毒以较低的速率连续不断地繁殖, 引起持续/潜在的病毒感染, 增加气道炎症反应, 导致 BHR 及气道狭窄, 参与哮喘发病。

3　病毒感染与卫生学说

虽然某些病毒引起婴儿感染, 如 RSV 病毒引起小气道炎症和阻塞, 导致咳嗽和喘息, 增加哮喘患病的危险, 然而最近的流行病学研究显示, 并非所有病毒感染增加哮喘的危险, 还有可能降低变态反应性疾病和哮喘发生的危险。尽管几乎所有婴儿 3 岁前感染过 RSV, 但只有一部分人发展到哮喘, 提示可能有其他因素如遗传因素参与等[4]。在西非进行的一项研究发现, 感染过麻疹的村民, 与接种过疫苗的比较其变应原敏感率低。在另 1 项交叉回顾性研究表明, 使用甲型病毒性肝炎抗体在年轻人研究, 显示他们的特异质发生率低[9,11]。

1989 年 David 提出"卫生学说", 该学说认为: ①变应性疾病被儿童早期感染或者与不卫生的年长的兄姊接触传播, 或者在出生前感染而戏剧性地预防; ②在过去的时间里, 家庭变小, 住家环境改善, 个人卫生标准的提高, 降低了家庭成员间交叉感染地机会。他注意到变态反应和哮喘的产生不与家庭中儿童数量有关, 该发现导致推测感染性疾病, 可能在家庭中传播, 导致免疫系统的发育, 结果降低变态反应发生的机会。该学说意味着, 免疫系统在出生时, 向着 T_H2 样反应发展, 机体产生 IL-4、IL-5、IL-10、IL-13 增多, 参与发病。根据该理论, 每次病毒感染将提供 T_H1 样免疫反应发展或激活的刺激, 这种反复的刺激将改变 T_H 系统的分化, 避免 T_H2 高表达从而降低变态反应的危险, 总之, T_H1/T_H2 比值的失衡可能与哮喘密切相关[2,12]。这些发现表明, 反复暴露于常见病, 长期接触病毒、细菌产物, 可能避免发生变态反应和哮喘。

4　呼吸道病毒感染的预防和治疗

由病毒诱发和加重的哮喘, 除哮喘的规范治疗外, 应包括针对病毒呼吸道感染的预防和抗病毒治疗。目前只有流感疫苗有效, 在 2 032 例儿童和成人哮喘研究发现, 使用流感疫苗是安全的。副流感病毒、RSV 尚无疫苗和治疗可用。对 RSV 可采用的静脉用免疫球蛋白和人源性中和 RSV F 蛋白的单克隆抗体 palivizumab。由于鼻病毒有 100 多个血清型, 还未研制出疫苗。抗病毒药物存在的一个缺陷是, 一旦临床症状和体征出现, 病毒复制就已经开始, 因此, 抗病毒药物只在一定程度上降低临床症状和患病时间, 有人认为, 预防性给予抗病毒药物可能是最有效的[8,9,13]。

5　结论与展望[9,14]

呼吸道病毒感染与哮喘的起病和加重密切相关, RSV 与儿童组加重期的严重度相关。病毒的影响是被多种细胞因子和炎症介质调节, 但目前难以确定哪种资料最重要。

根据现有资料, 建议: ①使用疫苗或抗病毒药物预防和治疗哮喘病人; ②急性哮喘的处理应包括使用抗胆碱能药物; ③由于缓激肽在哮喘的重要作用, 应开发神经肽受体拮抗剂; ④一些炎症介质也可能是一个治疗靶; ⑤考虑到 RSV 感染的发病率和死亡率, 研制 RSV 疫苗显得突出。

关键词: 呼吸道; 病毒; 哮喘
中图法分类号: R562.250.2　　文献标识码: A

参考文献:

[1] Seemungal T A, Wedzicha J A. Viral infections in obstructive airway diseases[J]. Curr Opin Pulm Med, 2003, 9(2): 111—116.
[2] Lemanske R F. Viruses and asthma: inception, exacerbation, and possible prevention[J]. J Pediatr, 2003, 142(2 Suppl): S3—7.
[3] Johnston S L. Mechanisms of asthma exacerbation[J]. Clinl Exp Allergy, 1998, 28(Suppl 5): 181—186.
[4] Gern J E, Busse W W. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma[J]. Nature Rev Immunol, 2002, 2(2): 132—138.
[5] Tan W G, Xiang X, Qiu, D, *et al*. Epidemiology of respiratory viruses in patients hospitalized with near-fatal asthma, acute exacerbations of asthma, or chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Med, 2003, 115(4): 272—277.
[6] Folkerts G, Nijkamp F P. Virus induced airway hyperresponsiveness. role of inflammatory cells and mediators[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 151(5): 1666—1674.
[7] Barnett K, Jacoby D B, Nadel J A, *et al*. The effects of epithelial cell supernatant on contractions of isolated canine tracheal smooth muscle[J]. Am Rev Respir Dis, 1988, 138(4): 780—783.

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

[8] Jacoby D B. Virus-induced asthma attacks[J]. JAMA, 2002, 287(6): 755—761.
[9] Cohen L, Castro M. The role of viral respiratory infections in the pathogenesis and exacerbation of asthma[J]. Semin Respir Infect, 2003, 18(1): 3—8.
[10] Saban R, Dick E C, Fishleder R I, *et al*. Enhancement by parainfluenza 3 infection of contractile responses to substance P and capsaicin in airway smooth muscle from the guinea pig[J]. Am Rev Respir Dis, 1987, 136(3): 586—591.
[11] Shaheen S O, Aaby P, Hall A J, *et al*. Measles and atopy in Guinea-Bissau[J]. Lancet, 1996, 347(9018): 1792—1796.
[12] Strachan D P. Hay fever, hygiene, and household size[J]. BMJ, 1989, 299(6710): 1259—1260.
[13] Weinberger M. Treatment strategies for viral respiratory infection-induced asthma[J]. J Pediatr, 2003, 142(2 Suppl): S34—39.
[14] Gern J E. Mechanisms of virus-induced asthma[J]. J Pediatr, 2003, 142(2 Suppl): S9—13.

（编辑 王 红）

综述

文章编号：1000-5404(2004)10-0928-03

颅内动脉瘤的血管内治疗进展

Advances in the endovascular treatment of intracranial aneurysm

周 政 综述，杨 辉，张可成 审校 （第三军医大学新桥医院神经外科，重庆 400037）

颅内动脉瘤（aneurysm）是颅内动脉壁上的异常膨出，它的形成是由于多种因素造成的颅内动脉壁结构的改变以及血流动力的作用。早在 17 世纪，即有人在尸体解剖中发现了颅内动脉瘤，并认识到它是引起蛛网膜下腔出血（subarachnoid hemorrhage, SAH）的重要原因之一。临床上 50%～70%的颅内出血是由于颅内动脉瘤破裂所引起，颅内动脉瘤破裂出血的高发年龄段为 40～70 岁。颅内动脉瘤的发病原因是多因素的，常见的因素包括血管本身的病变，如动脉粥样硬化、外伤、感染、滥用药物以及肿瘤的侵袭。有些疾病可能使颅内动脉瘤的发生率增高，如高血压、主动脉狭窄、成人多囊肾、肌纤维发育不良，结缔组织病以及烟雾病等[1]。

1 颅内动脉瘤血管内治疗的历史

颅内动脉瘤的治疗一直是脑血管外科重点攻关的内容之一。早在 1937 年 Dandy 首次成功地使用银夹夹闭动脉瘤瘤颈，开创了延续至今的治疗动脉瘤的标准方法；1964 年 Kunze 将显微镜应用到手术中，至今采用显微手术直接处理动脉瘤仍然是治疗颅内动脉瘤的“金标准”。经过 70 余年来的经验积累和设备、技术改进，显微手术处理动脉瘤已发展到相当成熟的水平。最初血管内栓塞治疗颅内动脉瘤仅是针对传统手术方法难以处理的或危险性高的病例，在行颅内动脉瘤瘤囊栓塞治疗以前，动脉瘤的血管内治疗主要是进行球囊载瘤动脉闭塞。载瘤动脉闭塞曾经治疗了大量的病人，也取得了较好的治疗效果，即使在目前，载瘤动脉闭塞仍不失为一种有效的治疗颅内动脉瘤的手段[2]。自从 1973 年苏联学者 Serbinenko 首先采用可脱性乳胶球囊栓塞治疗动脉瘤瘤腔以来，开创了血管内栓塞治疗颅内动脉瘤的新纪元。随着介入神经放射学技术的提高和栓塞材料的改善，拓宽了血管内栓塞治疗颅内动脉瘤的适应证。在上个世纪 80 年代末微弹簧圈栓塞动脉瘤便应运而生，最初仅能采用游离的铂金或钨丝微弹簧圈闭塞动脉瘤，由于游离的微弹簧圈的可控性太差，一旦微弹簧圈送出微导管以后，即使发现位置不合适或误入载瘤动脉，也无法撤回，易造成载瘤动脉闭塞及动脉瘤完全闭塞率较低。故近 10 年来广泛应用的两种微弹簧圈是机械解脱钨丝微弹簧圈（mechanical detachable spiral coil, MDS, 法国 Balt 公司）和电解铂金微弹簧圈（guglielmi detachable coil, GDC, 美国 Boston 公司）。尤其是近 10 年来 GDC 的广泛应用，加速了颅内动脉瘤栓塞治疗走向成熟的步伐，成为目前栓塞治疗颅内动脉瘤的首选材料[3,4]。GDC 栓塞治疗动脉瘤的微侵袭性、低死亡率和低致残率已被广泛认可，尤其是对破裂动脉瘤的早期治疗更显示出明显的优越性。其他还有更易诱发血栓形成的胶原覆盖的弹簧圈、带涤纶丝的弹簧圈和更易解脱的激光解脱式弹簧圈，但因其应用并不广泛，有的只是停留在动物实验水平，GDC 仍然是目前最常用的颅内动脉瘤的栓塞材料[5,6]。

2 颅内动脉瘤的血管内治疗的策略

颅内动脉瘤血管内治疗技术，根据动脉瘤的大小、部位、形态以及侧支循环等情况，可以分为两大类，分别是载瘤动脉闭塞技术和动脉瘤囊内栓塞技术两大部分。

2.1 载瘤动脉闭塞技术

载瘤动脉闭塞术目前仍然是某些特殊部位和形态的颅内动脉瘤的重要治疗方法之一，特别是对位于颈内动脉岩段或海绵窦段巨大动脉瘤以及后循环的梭形或宽颈动脉瘤。如闭塞完全，半年后颅内动脉瘤可逐渐皱缩吸收，显著减少压迫症状。如果闭塞试验显示侧支循环代偿不足，则可先行颅内外动脉吻合术。用于闭塞颈内动脉、椎动脉的球囊，多是由硅胶或乳胶制成。用球囊闭塞载瘤动脉的技术相对简单和容易操作，材料价格便宜。近年来也有人应用金属弹簧圈闭塞载瘤动脉，弹簧

作者简介：周 政（1964—），男，湖南省新化县人，博士，副主任医师，副教授，主要从事血管内介入治疗及脑血管外科方面的研究，发表论文 20 余篇。电话：(023)68755610

收稿日期：2003-11-30；修回日期：2004-03-15

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net