gamma and NK cells, but not perforin-mediated cytotoxicity, to anti-metastatic effect of alpha-galactosylceramide[J]. Eur J Immunol, 2001, 31(6): 1720—1727.

[10] Smyth M J, Thia K Y, Street S E, *et al*. Differential tumor surveillance by natural killer (NK) and NKT cells[J]. J Exp Med, 2000, 191(4): 661—668.

[11] Smyth M J, Crowe N Y, Godfrey D I. NK cells and NKT cells collaborate in host protection from methylcholanthrene-induced fibrosarcoma[J]. Int Immunol, 2001, 13(4): 459—463.

[12] Moodycliffe A M, Nghiem D, Clydesdale G, *et al*. Immune suppression and skin cancer development: regulation by NKT cells[J]. Nat Immunol, 2000, 1(6): 521—525.

[13] Terabe M, Matsui S, Noben-Trauth N, *et al*. NKT cell-mediated repression of tumor immunosurveillance by IL-13 and the IL-4R-STAT6 pathway[J]. Nat Immunol, 2000, 1(6): 515—520.

（编辑 薛国文）

文章编号：1000-5404(2003)05-0451-03

综述

“难治性哮喘”的特点及机制

The characteristics and mechanisms of difficult asthma

林科雄，王长征 （第三军医大学附属新桥医院全军呼吸内科研究所，重庆 400037）

通过吸入激素(ICS)和吸入β_2受体激动剂治疗后，大多数哮喘患者能达到有效控制，但是仍有少数患者通过充分的哮喘治疗包括使用全身性激素治疗后仍不能有效控制，临床上通常称为“难治性哮喘”(Difficult asthma)。这部分患者需要经常急诊就诊和住院治疗，是导致哮喘治疗费用增加的主要原因。现将就难治性哮喘的特点及机制进行综述。

1 定义和诊断

1.1 定义

过去用于描述“难治性哮喘”的术语很多[1,2]，如：急性困难的(Difficult acute)、慢性困难的(Difficult chronic)、慢性重症(Chronic severe)、急性重症(Acute severve)、治疗抵抗(Therapy resistant)，难控制的(Difficult to control)、糖皮质激素抵抗(Corticosteroid resistant)或糖皮质激素依赖(Corticosteroid dependent)、症状持续的(Symptomatic)、威胁生命的(Lifethreatening)和致命的(Fatal)等，说明难治性哮喘临床表现的多样性。由于临床术语应用混乱，常常导致对难治性哮喘的研究缺乏可比性。

最近，美国胸科协会(ATS)使用“顽固性哮喘”(Refactory asthma)来描述这类治疗困难的哮喘，其定义为[3]：在排除其他诊断，导致哮喘加重的因素得到治疗，患者治疗依从性较好，患者仍具有下列一个或两个主要特点同时具有两个次要特点的哮喘。

主要特点：要达到轻—中度哮喘控制的水平：①需要持续应用或接近持续应用(1年中超过50%的时间)口服糖皮质激素治疗。②需要应用大剂量吸入激素(ICS)治疗。大剂量ICS的标准为：二丙酸倍氯米松(BDP)＞1 260 μg/d；布地耐得(BUD)≥1 200 μg/d；氟尼缩松(FLU)和曲安奈德(TAA)＞2 000 μg/d和丙酸氟替卡松(FP)＞880 μg/d。

次要特点：①除每天需要应用ICS治疗外，还需要使用长效β_2-激动剂、茶碱或抗白三烯药治疗。②每天或接近每天均需要使用短效β_2-激动剂缓解哮喘症状。③持续的气流阻塞(FEV1＜80% 预计值；PEF日内变异率＞20%)。④每年急诊就诊次数超过1次。⑤每年需要使用3次以上口服糖皮质激素治疗。⑥口服激素或ICS减量≤25%即导致哮喘恶化。⑦过去有过濒死(Near fatal)的哮喘发作。

在吸入激素已广泛应用于哮喘治疗的今天，该定义将患者对大剂量吸入激素反应性作为最重要的诊断标准，临床上对于判定患者哮喘是否“难治”具有重要的指导意义。

1.2 哮喘的诊断

哮喘诊断的准确无误是诊断难治性哮喘的基础。哮喘诊断依赖于病史和可变的可逆性气流阻塞的证据。由于能导致同气流阻塞相关的喘息的原因较多，因此，对于诊断为哮喘但对哮喘治疗反应较差的患者，应当仔细分析其它可能的诊断，包括：囊性纤维化、支气管扩张、吸入异物、气管支气管软化、COPD、充血性心力衰竭、中央气道肿瘤或肿瘤压迫中央气道、阻塞性支气管炎、声带功能异常、支气管淀粉样变、过敏性支气管肺曲霉菌病和肺部嗜酸性细胞(EOS)疾病(如肺EOS炎或Chug-Strauss综合征)等[3-5]。这些表面上类似于哮喘的疾病对于抗哮喘治疗反应较差，有的可以与哮喘并存，但这些疾病对哮喘严重程度和控制的影响尚不清楚。

1.3 哮喘治疗的评估

由于判定患者对ICS的治疗反应是难治性哮喘定义的一部分，因此难治性哮喘患者的识别必须建立在经过一段时间治疗尤其是使用ICS治疗后。首先应当确定患者使用ICS的量已达到定义中的ICS剂量水平，只有在患者经大剂量ICS治疗后哮喘仍未达到控制才有可能是难治性哮喘。

2 难治性哮喘的机制

2.1 气道炎症持续存在

难治性哮喘的病理生理学特点之一是过度的气道狭窄，这种严重的气道狭窄可能与气道平滑肌的数量增加、气道壁的炎

作者简介：林科雄(1969—)，男，贵州省织金县人，博士，主治医师，讲师，主要从事哮喘发病机制及治疗方面的研究，发表论文9篇。电话：(023)68753781

收稿日期：2002-10-08；修回日期：2002-12-20

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

性渗出性肿胀有关。目前,中性粒细胞在难治性哮喘中的作用正日益受到重视。同正常人相比,轻度哮喘患者气道内无明显的中性粒细胞浸润。但难治性哮喘患者气道内中性粒细胞数显著高于正常人和轻度哮喘患者[6,7]。另外,对因哮喘持续状态致死患者尸检证实,气道内主要的炎性细胞为中性粒细胞[8]。因哮喘持续状态急诊室就诊患者诱导痰和支气管灌洗中中性粒细胞是主要的炎性细胞[9,10]。长期口服糖皮质激素治疗的哮喘患者,支气管肺泡灌洗液和支气管粘膜活检及跨支气管活检提示明显的中性粒细胞浸润,而不需要口服糖皮质激素治疗的重度哮喘患者则以EOS浸润为主。在哮喘急性恶化或致命性哮喘患者中,主要表现为中性粒细胞炎症[8]。另外,难治性哮喘患者口服强的松治疗后粘膜下无明显EOS浸润,但中性粒细胞显著增加[11]。虽然这些中性粒细胞的活化状态及其作用尚不完全清楚,但研究证实,中性粒细胞能释放基质金属蛋白酶(MMP)、氧自由基、白三烯等产物,这些产物对气道结构和功能产生巨大的影响。而且,激素治疗对中性粒细胞无明显作用,相反,激素可能通过抑制中性粒细胞凋亡而促进中性粒细胞存活延长[12]。因此,中性粒细胞在部分难治性哮喘的发病机制中可能扮演了极为重要的角色。另外,有研究证实,同正常人及非类固醇依赖哮喘患者相比,类固醇依赖哮喘患者上皮层明显增厚,上皮细胞Bcl-2、PCNA、NF-κB和GM-CSF表达增加,说明上皮功能异常在类固醇依赖性哮喘的发病中也可能具有重要的作用[13]。但上皮的上述异常在其他类型难治性哮喘中的作用尚不清楚。

但是,另一些研究显示,一些难治性哮喘患者气道内仍以活化的EOS和Th2细胞浸润为主。对因哮喘持续状态死亡患者的尸检发现,患者气道内存在严重的EOS浸润,Th2细胞因子IL-4、IL-5表达增加。对类固醇依赖患者的气道粘膜活检结果与此类似,而且应用激素治疗后上述改变无明显减轻[14,15]。一项研究通过内窥镜对重症哮喘患者气道粘膜活检发现,有EOS浸润的患者同时伴有Th2细胞浸润;而无明显EOS浸润的患者无明显淋巴细胞和Th2细胞浸润[16]。另一项对儿童难治性哮喘的研究中显示,一部分患者应用强的松治疗后患者呼出气中NO水平下降,而另一组中则无显著下降甚至反而增加[17]。这些研究说明了难治性哮喘有不同炎症类型,其炎症反应的始动环节可能不尽相同,不同炎症类型患者对治疗反应的差别等仍需要进一步阐明。但无论患者气道内以何种类型细胞浸润为主,难治性哮喘患者存在着严重的、未被控制的气道炎症是肯定的,这也是导致患者哮喘难治的最重要原因之一。

2.2 气道重塑

临床观察发现,当患者发生气道重塑时,即使无明显气道炎症,患者仍然持续存在气道高反应性和哮喘症状[18]。气道重塑与哮喘的严重程度具有密切的联系,气道重塑越明显,患者PEF变异率越高、FEV1越低。有研究证实,难治性哮喘患者气道内基底膜下层(SBM)明显增厚,IL-11表达增加,粘膜下TGF-β(+)细胞增加,这两种细胞因子是导致气道纤维化的重要介质。通过对因哮喘持续状态死亡患者的尸检证实,患者气道内平滑肌增加[19]。说明难治性哮喘患者可能存在严重的气道重塑,进而导致患者对治疗的反应性差。但是,部分儿童和新诊断的成人哮喘患者中也存在明显的气道重塑,大部分对吸入激素均有较好的治疗反应,因此,气道重塑在难治性哮喘中的地位还有待于进一步研究阐明。

2.3 炎性介质的过度表达

炎性介质对于调控哮喘气道炎症和气道重塑中具有重要作用,因此,难治性哮喘存在持续的气道炎症和严重的气道重塑可能与一些炎性介质的过多表达有关。研究证实,同轻、中度哮喘患者相比,重度难治性哮喘患者气道内参与哮喘气道炎症和气道重塑的细胞因子如IL-5、eotaxin、嗜酸性细胞阳离子蛋白(ECP)、IL-11、TGF-β等表达增加[13~15],同时伴有炎性细胞如活化的T细胞、EOS浸润和呼出气中炎性标志物NO、血中ECP及尿中LTE4增加[20,21]。这些细胞因子中有的参与气道炎症的发生,有的导致气道重塑。但是难治性哮喘患者这些炎性介质表达增加的机制还不清楚。

2.4 糖皮质激素反应性

难治性哮喘的定义主要依赖于患者对吸入或口服糖皮质激素治疗的反应性。在一定程度上,难治性哮喘可以看作对吸入或口服糖皮质激素治疗反应不良而不得加大吸入或口服糖皮质激素量治疗,增加产生副作用的可能性的一个"疾病谱"[4]。在对类固醇抵抗性哮喘研究中证实,糖皮质激素治疗不能减少患者气道内EOS数和抑制IL-4、IL-5 mRNA的表达;也不能抑制患者外周血T细胞的增殖反应[14]。类固醇抵抗性哮喘患者受体(GR)下调,引起与DNA结合的GR减少,进而增加NF-κB、活化蛋白-1(AP-1)的活性[15,22]。

总之,在GINA方案得到广泛推广,大多数哮喘患者得到有效控制的今天,"难治性哮喘"在哮喘临床防治中逐渐占据重要的地位。但由于过去对"难治性哮喘"缺乏统一的定义,导致对"难治性哮喘"的研究缺乏可比性。目前对于难治性哮喘的发病机制及糖皮质激素治疗的反应性与普通哮喘患者有何异同尚不完全清楚,有待于更多的研究阐明。

关键词:哮喘;治疗;炎症;吸入激素
中图法分类号:R562.25 文献标识码:A

参考文献:

[1] Liard R, Leynaert B, Zureik M, *et al*. Using global initiative for asthma guidelines to assess asthma severity in populations[J]. Eur Respir J, 2000, 16(4): 615—620.

[2] Leone F T, Grana J R, McDermott P, *et al*. Pharmaceutically-based severity stratification of an asthmatic population[J]. Respir Med, 1999, 93(11): 788—793.

[3] Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. Current Understanding, Recommendations, and Unanswered Questions[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162(6): 2341—2351.

[4] Chung K F, Godard P, Adelroth E, *et al*. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies[J]. Eur Respir J, 1999, 13(5): 1198—1208.

[5] Stirling R G, Chung K F. Severe asthma: definition and mechanisms[J]. Allergy, 2001, 56(9): 825—840.

[6] Wenzel S E, Szefler S J, Leung D Y M, *et al*. Bronchoscopic evaluation of severe asthma: persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 156(3 Pt 1): 737—743.

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

[7] Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, *et al*. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160(5 Pt 1): 1532—1539.

[8] Sur S, Crotty T B, Kephart G M, *et al*. Sudden-onset fatal asthma distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa[J]. Am Rev Respir Dis, 1993, 148(3): 713—719.

[9] Fahy J V, Kim K W, Liu J. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation[J]. J Allergy Clin Immunol, 1995, 95(4): 843—852.

[10] Lamblin C, Gosset P, Tillie-Leblond I, *et al*. Bronchial neutrophilia in patients with noninfectious status asthmaticus[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157(2): 394—402.

[11] Wenzel S E, Szefler S J, Leung D Y M, *et al*. Bronchoscopic evaluation of severe asthma: persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 156(3 Pt 1): 737—743.

[12] Cox G. Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils: separation of survival and activation outcomes[J]. J Immunol, 1995, 154(9): 4719—4725.

[13] Vignola A M, Chiappara G, Siena L, *et al*. Proliferation and activation of epithelial cells In corticosteroid-dependent asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2001, 108(5): 738—746.

[14] Leung D Y M, Martin R J, Szefler S J, *et al*. Dysregulation of interleukin 4, interleukin 5, and interferon gamma gene expression in steroid-resistant asthma[J]. J Exp Med, 1995, 181(1): 33—40.

[15] Adcock I M, Lane S J, Brown C R, *et al*. Abnormal glucocorticoid receptor-activator protein 1 interaction in steroid-resistant asthma[J]. J Exp Med, 1995, 182(6): 1951—1958.

[16] Wenzel S E, Schwartz L B, Langmack E L, *et al*. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics[J]. Am J Respir Crit. Care Med, 1999 160(3): 1001—1008.

[17] Payne D N R, Wilson N M, James A, *et al*. Evidence for different subgroups of difficult asthma in children[J]. Thorax, 2001, 56(5): 345—350.

[18] Crimi E, Spanevello A, Ind P W, *et al*. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma[J]. Am Respir Crit Care Med, 1998, 157(1): 4—9.

[19] Carroll N, Elliot J, Morton A, James A. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma[J]. Am Rev Respir Dis, 1993, 147(2): 405—410.

[20] Jatakanon A, Meah S, Oates T, *et al*. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in mild to moderately severe asthma[J]. Thorax, 2000, 55(3): 184—188.

[21] Daffern P J, Muilenburg D, Hugli T E, *et al*. Association of urinary leukotriene E4 excretion during aspirin challenges with severity of respiratory responses[J]. J Allergy Clin Immunol, 1999, 104(3 Pt 1): 559—564.

[22] Adcock I M, Lane S J, Brown C R, *et al*. Differences in binding of glucocorticoid receptor to DNA in steroidresistant asthma[J]. J Immunol, 1995, 154(7): 3500—3505.

（编辑　陈聪连）

（上接 448 页）

3.2　减少静脉炎的发生

微粒进入人体后, 可随血液循环, 引起血管内壁刺激损伤, 使血管壁正常状态发生改变, 引起血小板的粘着, 形成血栓和静脉炎。研究表明, 细菌感染不是产生静脉炎的原因, 而输液中微粒的多少与静脉炎的发生关系密切。本组病例中, 观察组仅 4.29% 病人出现输液部位疼痛、麻木, 明显低于对照组。静脉炎发生率也明显低于对照组, 主要表现为穿刺点周围红肿, 静脉呈淡红色条索状改变。说明精细过滤输液器能有效地滤过微粒, 减少微粒对血管的刺激和损伤, 从而减少静脉炎的发生, 减轻病人痛苦, 也为术后化疗提供了良好的血管条件。

3.3　提高静脉输液护理质量

反复多次的静脉穿刺不仅降低了护士工作效率、护理质量, 而且给病人身心造成痛苦, 也削弱了护士的形象, 使病人对静脉输液产生紧张、恐惧心理, 对病情恢复不利。精细过滤输液器的头皮针锋利, 便于穿刺, 双翼塑料针柄柔软, 富有弹性, 手感好, 利于进针, 易于固定。本组病例中, 观察组静脉穿刺一次成功率为 97.14%, 对照组为 88.57%; 在穿刺过程中, 病人有不同程度的疼痛感, 其中观察组 7.14% 病人有轻微的疼痛感, 对照组 28.57% 病人有轻至中度的疼痛感受。因此, 使用精细过滤输液器, 能提高静脉穿刺一次成功率, 提高静脉输液护理质量, 减轻病人痛苦。

3.4　保证输液过程顺利进行

外科术后病人输液量大, 用药种类多, 输液过程不顺利会导致液体不能及时进入体内, 药物不能及时发挥作用, 影响治疗效果。精细过滤输液器的进气管针, 进液管针也锋利, 并且和普通输液器不一样的是它的开孔在侧边, 避免针头被输液瓶橡胶堵塞。本组病例中, 观察组无 1 例橡胶堵塞针头现象, 而对照组 15.71% 病人在输液过程中出现橡胶堵塞针头现象, 主要表现为输液过程中液体滴速很慢甚至不滴, 经检查: 头皮针在血管内, 局部无肿胀, 再拔出进气管针, 进液管针检查, 发现要么进气管针被橡胶堵塞, 要么进液管针被橡胶堵塞, 导致液不能下流。针头入口的橡胶塞可通过针尖掏出, 继续使用, 否则只有更换输液器。

4　小结

通过对胃肠道手术后输液病人使用两种输液器的临床对照观察, 结果精细过滤输液器明显优于普通过滤输液器, 使用安全, 能有效地减少热原样反应发生, 提高静脉穿刺一次成功率, 减少静脉炎的发生, 减轻病人痛苦, 保证了术后输液、治疗的顺利进行。在使用时力求一次排气成功, 在输液过程中防止空气进入茂菲滴管下端, 否则空气进入过滤器就不容易快速排出。

关键词: 精细过滤输液器; 手术; 应用
中图法分类号: R197.39　　文献标识码: B

参考文献:

[1] 裘法祖, 孟承伟. 外科学[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 147.

（编辑　张　宁）

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