DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.02.001
第23卷第2期 第三军医大学学报 Vol. 23, No. 2
2001年2月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Feb. 2001

文章编号:1000-5404(2001)02-0123-02

专家论坛

呼吸系统疾病研究进展与展望

Research on respiratory diseases: Advances and prospects

钱桂生 (第三军医大学附属新桥医院全军呼吸内科研究所,重庆 400037)

呼吸系统疾病是危害我国人民健康的常见疾病。据1998年全国部分城市及农村前10位主要死亡原因的统计,呼吸疾病(不包括肺癌)在城市的死亡原因中居第4位(14.08%),在农村居第1位(22.89%),其防治任务仍很重。

1 呼吸系统疾病诊治进展

1.1 急性呼吸窘迫综合征(Acute respiratory distress syndrome, ARDS)

自从1967年Asbbough首先提出成人急性呼吸窘迫综合征(Acute respiratory distress in adults)概念以来,引起了国内外学者的广泛重视。

国外研究现状:1991年美国胸科医师学会(ACCP)与危重病学会(SCCM)联合提出了全身炎症反应综合征(Systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能障碍综合征(Multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的新概念,并提出了SIRS的诊断标准。1992年美、欧ARDS联合委员会(AECC)提出急性肺损(Acute respiratory injury, ALI)和急性呼吸窘迫综合征(Acute respiratory distress syndrome, ARDS)新概念,将"A"的含义由"Adult(成人)"改为"Acute(急性)",并提出ALI/ARDS诊断标准。强调SIRS、ALI和ARDS等不是一孤立、相互分割的疾病,而是严重损伤引起的全身炎症反应发展过程中的不同阶段,全身炎症贯穿始终,肺脏是这一连贯病理过程中最易受损的靶器官,ALI贯穿于全过程,重度ALI是ARDS。

ARDS发病机制错综复杂,迄今尚未完全阐明。随着失控的炎症反应引发MODS理论的出现,使人们对ARDS认识转向对炎症发生、调控的认识,参与炎症的炎症细胞和细胞因子则成为研究的热点。这些细胞和细胞因子、炎症介质构成了ALI/ARDS炎症反应和免疫调节的"细胞网络"和"细胞因子网络"。它们通过不同的信号传导途径,调控着机体的免疫反应,也与炎症反应的失控有关。参与炎症反应的细胞有多形核细胞(PMN)、嗜酸性白细胞、嗜碱性白细胞和肺巨噬细胞,其中PMN在ARDS发病中起关键及中心作用。肺泡上皮细胞具有屏障和促进ALI修复的功能,而肺血管内皮细胞在ARDS发病过程中既是靶器官,又是效应细胞。参与急性肺损伤的细胞因子和炎性介质有促炎细胞因子TNFα、IL-1、IL-6、PAF、IFN-1和PLA_2;其中TNFα、IL-1具有触发进一步炎症反应的作用,被称之为"早期反应细胞因子";抗炎细胞因子有IL-4、IL-10、IL-17、IL-1ra。两者之间的平衡,维持着机体环境的稳定,若两者失衡,即发生失控性SIRS或过度代偿性抗炎症反应综合征,均可导致组织或器官功能损害。另外,氧自由基与花生四烯酸代谢产物白三烯、前列腺素等也参与肺损伤过程。晚近细胞激活的信号途径、蛋白激酶C、G蛋白和核因子-κB已成为研究热点。

国内研究现状:国内许多学者与国外同步从细胞因子、炎性介质、信号传导等多个方面探讨了ALI/ARDS的发病机制,丰富和完善了ARDS的发病机制。中华医学会呼吸病分会于1982年在北京,1988年在广州和1999年在昆明3次召开ARDS专题研讨会,主要就ARDS定义、发病机制、诊断标准和防治作了深入的探讨,并结合我国情况制定了ARDS诊断标准,强调了ALI/ARDS是一性质相同的病理生理改变,严重ALI或AIL最终严重阶段为定义为ARDS。ALI和ARDS的诊断既有联系又有差别,其主要差别是:ALI时$PaO_2/FiO_2 < 40$ kPa,ARDS时$PaO_2/FiO_2 < 267$ kPa,体现了ARDS不过是严重ALI。这对于规范ALI/ARDS诊断起到了重要作用。

1.2 支气管哮喘

支气管哮喘是国内外学者研究的热点。由美国国家卫生院和联合国世界卫生组织组织了"全球哮喘防治倡议委员会(CINA)",并于1995年发表了《哮喘全球防治战略指南》,我国于1997年制定了《支气管哮喘防治指南》,由于指南的推广应用,支气管哮喘防治取得了较大成就。

1.2.1 国外研究进展 哮喘发病机制的研究:现已认识到哮喘是一种气道炎症性疾病。哮喘的气道炎症是哮喘气道高反应性形成和哮喘病反复发作和恶化的关键原因。对哮喘气道炎症发生机制的研究仍是一热点。在哮喘气道炎症的发生发展过程中,T淋巴细胞、肥大细胞和嗜酸性细胞起重要作用。肥大细胞和嗜酸性细胞是主要的炎症效应细胞,它们通过释放大量炎性介质造成哮喘的气道炎症和哮喘的急性发作。肥大细胞主要与哮喘的急性发作有关;而嗜酸细胞则主要与慢性哮喘的症状有关。T淋巴细胞的作用主要是通过释放多种细胞因子调控机体对外界过敏原的免疫反应和肥大细胞和嗜酸性细胞的增多和活化,从而调控哮喘发病过程。因此,T细胞是哮喘发病中的关键始动和调控环节,是今后哮喘发病机制研究的重点之一。

哮喘防治的现状:对哮喘的防治仍是以吸入激素为主。吸入激素可以有效的治疗气道炎症,改善哮喘症状和预防哮喘的发作。但对部分哮喘,尤其是重度哮喘,常常需要使用大剂量的激素,甚至口服激素才能有效的控制哮喘症状。而长期大剂量吸入激素和口服激素仍会带来一系列的副作用。目前的处理对策是使用长效的β_2激动剂、白三烯拮抗剂和茶碱作为辅助治疗用药,以减少使用的激素剂量。目前哮喘治疗最大的缺点是只能控制哮喘症状,而不能治愈哮喘。使用以吸入激素为主的治疗,停药后哮喘仍可能再发。所以,研究更加高效、低副作用和能治愈哮喘的药物和方法仍是今后研究的方向。

1.2.2 国内研究进展 对哮喘发病的机制研究是目前呼吸内科领域的研究热点之一。国内的研究涉及内容较广泛。主要有以下几方面:①流行病学调查:我国尚无全国性的哮喘流行病学资料。上海、广东、北京、沈阳等地区的资料显示我国成

作者简介:钱桂生(1945—),男,上海市人,硕士,主任医师,教授,博士生导师,第三军医大学全军呼吸内科研究所所长,国家级有突出贡献中青年专家,全国医学专业学位教育指导委员会委员。主要从事呼吸系统疾病酸碱失衡基础研究与临床应用、急性呼吸窘迫综合征发病机制及防治方面的研究,发表论文82篇。电话:(023)68755603

收稿日期:2001-01-10

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

人哮喘发病率为0.7%～1.5%，儿童为0.11%～2.3%。②哮喘气道炎症的产生机制：对T淋巴细胞、细胞因子、嗜酸性细胞、肥大细胞、炎性介质、粘附因子等在哮喘气道炎症中的作用有较深入和全面的研究。③中医中药对哮喘的防治作用研究发现雷公藤、黄芪、党参、甘草等能具有不同的抗哮喘气道炎症和降低哮喘患者气道反应性。④对咳嗽变异性、隐匿性(无症状)哮喘的研究：对此类不典型的哮喘进行了较多的研究，增进了对这类哮喘的认识，但仍缺乏较理想的诊断方法。⑤遗传基因的研究。

1.3 慢性阻塞性肺部疾患(COPD)

COPD是我国危害劳动人民健康的常见病、多发病，发病率居高不下，据1995年对我国北部与中部地区102 230名15岁以上人群调查，COPD约占3%。70年代以来我国对慢性支气管炎及其并发的慢性肺心病防治工作给予极大重视，取得了很大成绩。主要体现在：已认识到COPD是具有气道阻塞特征的慢性支气管炎或(和)肺气肿，气道阻塞在进行性发展，但部分有可逆性，可伴有高反应性。在我国绝大部分肺心病源于COPD，只有有效地防治COPD才有可能控制肺心病的发生。COPD防治要立足于早期，吸烟是引起COPD的主要危险因子，停止吸烟是有效防止COPD的措施。1998年8月我国制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治规范(草案)》不仅是反映当前国际国内对COPD诊断、治疗细则的重要资料，而且对规范我国COPD诊治起到了重要作用。在基础研究方面，人们逐渐认识到肺动脉高压是引起肺心病的重要阶段，因而将研究重点转到缺氧性肺动脉高压上，关于内皮素-1、一氧化氮、心钠素、肾上腺髓质素、CO与COPD、肺动脉高压之间的关系方面做了较深入的研究。筛选、寻找能够降低肺动脉压的药物也成了研究的热点，但至今尚未找到较为理想的药物，因为目前所有的药物只具有暂时降压效应，停药后降低的肺动脉压又会再回升，不能从根本上解决问题。

1.4 结核病

自1985年以来，全球结核病疫情呈上升趋势。至今全球有约1/3的人口感染了结核菌，现有结核病人2 000万，每年新发病人800万，每年死亡300万人，成为传染病的头号杀手，形势十分严峻。为此，WHO于1993年发布了“全球结核病紧急状态宣言”。造成疫情回升的主要原因为：①HIV感染和流行；②人口增长过速与移民；③人们对结核病重视不够；④耐药结核病特别是多耐药结核病的流行。我国结核病流行也很严重，据1990年全国流调分析，表现为：①感染率高(5亿人受结核菌感染)；②患病率高(约有结核病人600万，活动性肺结核病人200万)；③发病率高(每年新发结核病例113万)；④死亡率高(每年死亡25万，是单一病因引起死亡最多的传染病)；⑤耐药率高(初始耐药率为28.1%，继发耐药41.1%)；⑥结核病控制进展缓慢。

近10年来，由于我国各级政府的支持，加大控制结核病的力度和经费投入，大力推广短程督导化疗(DOTs)，每年约有10万的活动性肺结核病人得到免费治疗而治愈。目前疫情将比1990年有所下降，全国涂阳患病率降至70～100/10万(约70万～100万)，比1990年减少30万～60万人。

1.5 支气管肺癌

支气管肺癌(简称肺癌)对人类健康的危害日益严重，是各类肿瘤中死亡率最高的。世界卫生组织于1998年报告，全球于1997年发现的肿瘤患者约1 000万人，死亡者达625.5万人，其中病死者占全人口死亡人数的百分率依工业化程度而有差异，发达国家的肺癌病死率为21%，发展中国家为9%。据American Cancer Society估计，1997年美国有17.81万人发生肺癌，有16.04万人死于肺癌。据我国卫生部统计，我国1997年城市肿瘤病死率为136/10万人，系城市居民死亡的首位原因；农村中肿瘤病死率为108/10万人，居农村人口死亡原因的第2位。我国在90年代城市居民罹患肿瘤的顺序中，肺癌占首位。预计下一世纪，肺癌将成为对我国人口危害最严重的肿瘤。

目前肺癌临床与基础研究主要集中在发病原因、发生机制、早期诊断、综合治疗等多方面。恶性肿瘤的发生和发展是一个极为复杂的生物学过程，是环境因素和遗传因素共同作用的结果。目前证明可以导致肺癌的物理、化学性的因素很多，例如吸烟、环境污染等。值得注意的是，其可能内因包括营养不良、免疫低下、癌基因和抑癌基因的变异、遗传缺陷和内分泌失调等。经证明和肺癌有关的癌基因很多，例如ras基因家族、myc家族、抑病基因p53、p16、Rb和3p基因等。有关这些基因在肺癌发生、发展不同阶段中的作用和地位尚有待于深入研究。早期诊断是当前重要的研究课题，肺是一个开放的器官，可以通过支气管分泌物中的细胞和其他具有诊断意义的标记物的动态观察来判断其细微变化。但目前除神经烯醇酶(NSE)对小细胞肺癌诊断有一定意义外，很多标志物特异性不高，在临床上诊断意义有限。多学科综合治疗是提高肺癌治愈率、延长生命、提高生活质量的有效治疗手段。探索更为合理有效的综合治疗方案是临床医师今后共同努力的方向。

2 展望

2.1 急性呼吸窘迫综合征

拟从两个方面着手：①基础研究上，拟从信号传导水平，研究SIRS/CARS失控的机制，揭开“细胞网络”和“细胞因子网络”之谜。②临床研究上，拟通过多中心联合开展临床大病例数研究，提出更完善的ALI/ARDS诊断标准，提出早期诊断指标，寻找和筛选新的治疗药物，规范治疗方法，提高ARDS救治率。

2.2 支气管哮喘

在深入开展支气管哮喘发病机制研究基础上，揭示气道炎症的机制，提出更简便、特异的哮喘气道炎症指标，进一步完善支气管哮喘防治措施，搞好支气管哮喘防治。尽快开展哮喘相关基因的研究。

2.3 COPD

今后研究重点是：①基础研究上应加强COPD发病机制，细胞及气道组织分泌物的多种因子及介质在损伤和气道重构中的作用研究，缺氧性肺动脉高压发病机制研究，以及COPD易感性研究，寻找易感性的生物学标志，进行有关COPD的遗传研究，揭示与COPD有关的遗传学规律。②临床研究上应寻找敏感性、特异性高，简便、廉价的诊断早期气道阻塞的方法，探索有效的治疗方案，加强COPD康复研究。

2.4 肺结核

寻找新的结核病预防疫苗，细菌学和免疫学诊断的深入研究，抗痨药物的开发，免疫制剂的进一步应用，都将成为今后5年的重要课题和工作，尤其是在分子生物学方面的一些研究，将会进一步得到加强。

2.5 肺癌

今后研究重点应放在以下几个方面：①进一步阐明致癌促癌的因素，并加以控制，以达到降低肺癌发病率的目的；②积极开展探索和寻找肺癌发生、发展的基因研究；③积极开展肺癌癌前病变研究，从基因调控着手，寻找早期发现和阻断肺癌发生、发展的途径；④积极寻找早期发现、早期诊断、早期治疗肺癌的新方法；⑤寻找更为合理的多学科综合治疗方案。

(编辑 谢义霞)

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