"十二五"普通高等教育本科国家级规划教材

国家卫生和计划生育委员会"十二五"规划教材

全国高等医药教材建设研究会"十二五"规划教材

全 国 高 等 学 校 教 材

供8年制及7年制("5+3"一体化)临床医学等专业用

内科学(上册)

Medicine

第3版

主　审　王吉耀　廖二元

主　编　王　辰　王建安

副主编　黄从新　徐永健　钱家鸣　余学清

Medical science foundation

Medical professional attitude, behavior and ethics

Clinical skills

MEDICAL ELITE EDUCATION

Information management capacity

Critical thinking

Group health and health system

Communication skills

网络增值服务 ONLINE SERVICES

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

内科学（上册）

Medicine

第3版

策划编辑／鲁志强

责任编辑／肖宛凝　崔曼曼　常　帆

封面设计／李　蹊

版式设计／陈　肮

本书附赠网络增值服务，激活方法：

1. 注册并登录人卫医学网教育频道（edu.ipmph.com）
2. 点击进入“网络增值服务”，搜索找到本书
3. 点击“激活”并输入“激活码”

ISBN 978-7-117-20754-6

9 787117 207546 >

定价(上、下册)：148.00元

“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材

国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材
全国高等学校教材

供8年制及7年制(“5+3”一体化)临床医学等专业用

内科学(上册)

Medicine

第3版

主　　审　王吉耀　廖二元

主　　编　王　辰　王建安

副 主 编　黄从新　徐永健　钱家鸣　余学清

分篇负责人

呼吸系统疾病　康健
心血管系统疾病　王建安
消化系统疾病　钱家鸣
泌尿系统疾病　余学清
血液和造血系统疾病　胡豫
内分泌和代谢疾病　宁光
风湿性疾病　曾小峰
理化因素引起的疾病　徐永健

学术秘书

代华平　张鹏俊

人民卫生出版社

图书在版编目（CIP）数据

内科学(全2册)/王辰,王建安主编. —3版. —北京：人民卫生出版社，2015

ISBN 978-7-117-20754-6

Ⅰ.①内… Ⅱ.①王…②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(2015)第094684号

内 科 学

第3版

（上、下册）

主　　编：王　辰　王建安
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
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　　总印张：85　　总插页：4
总 字 数：2339千字
版　　次：2005年8月第1版　　2015年9月第3版
　　　　　2015年9月第3版第1次印刷（总第15次印刷）
标准书号：ISBN 978-7-117-20754-6/R·20755
定价（上、下册）：148.00元

编者（以姓氏笔画为序）

丁小强（复旦大学附属中山医院）
王　辰（中日友好医院）
王吉耀（复旦大学附属中山医院）
王江滨（吉林大学中日联谊医院）
王建安（浙江大学医学院附属第二医院）
方　全（中国医学科学院北京协和医院）
古洁若（中山大学附属第三医院）
代华平（中日友好医院）
宁　光（上海交通大学医学院附属瑞金医院）
邢小平（中国医学科学院北京协和医院）
刘文忠（上海交通大学医学院附属仁济医院）
李　强（哈尔滨医科大学附属第二医院）
李启富（重庆医科大学附属第一医院）
李雪梅（中国医学科学院北京协和医院）
杨杰孚（北京医院）
吴德沛（苏州大学附属第一医院）
余学清（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）
张志毅（哈尔滨医科大学附属第一医院）
陈　楠（上海交通大学医学院附属瑞金医院）
陈江华（浙江大学医学院附属第一医院）
陈旻湖（中山大学附属第一医院）
陈香美（中国人民解放军总医院）
陈璐璐（华中科技大学同济医学院附属协和医院）
郑　毅（首都医科大学附属北京朝阳医院）
单忠艳（中国医科大学附属第一医院）
赵维莅（上海交通大学医学院附属瑞金医院）
胡　豫（华中科技大学同济医学院附属协和医院）
胡建达（福建医科大学附属协和医院）
侯　明（山东大学齐鲁医院）
侯晓华（华中科技大学同济医学院附属协和医院）
姜林娣（复旦大学附属中山医院）
柴艳芬（天津医科大学总医院）
钱家鸣（中国医学科学院北京协和医院）
徐永健（华中科技大学同济医学院附属同济医院）
黄从新（武汉大学人民医院）
黄晓军（北京大学人民医院）
黄德嘉（四川大学华西医院）
康　健（中国医科大学附属第一医院）
葛均波（复旦大学附属中山医院）
董　玲（复旦大学附属中山医院）
童南伟（四川大学华西医院）
曾小峰（中国医学科学院北京协和医院）
谢灿茂（中山大学附属第一医院）
廖二元（中南大学湘雅二医院）
廖玉华（华中科技大学同济医学院附属协和医院）
霍　勇（北京大学第一医院）
瞿介明（上海交通大学医学院附属瑞金医院）

修订说明

为了贯彻教育部教高函[2004-9号]文，在教育部、原卫生部的领导和支持下，在吴阶平、裘法祖、吴孟超、陈灏珠、刘德培等院士和知名专家的亲切关怀下，全国高等医药教材建设研究会以原有七年制教材为基础，组织编写了八年制临床医学规划教材。从第一轮的出版到第三轮的付梓，该套教材已经走过了十余个春秋。

在前两轮的编写过程中，数千名专家的笔耕不辍，使得这套教材成为了国内医药教材建设的一面旗帜，并得到了行业主管部门的认可(参与申报的教材全部被评选为"十二五"国家级规划教材)，读者和社会的推崇(被视为实践的权威指南、司法的有效依据)。为了进一步适应我国卫生计生体制改革和医学教育改革全方位深入推进，以及医学科学不断发展的需要，全国高等医药教材建设研究会在深入调研、广泛论证的基础上，于2014年全面启动了第三轮的修订改版工作。

本次修订始终不渝地坚持了"精品战略，质量第一"的编写宗旨。以继承与发展为指导思想：对于主干教材，从精英教育的特点、医学模式的转变、信息社会的发展、国内外教材的对比等角度出发，在注重"三基"、"五性"的基础上，在内容、形式、装帧设计等方面力求"更新、更深、更精"，即在前一版的基础上进一步"优化"。同时，围绕主干教材加强了"立体化"建设，即在主干教材的基础上，配套编写了"学习指导及习题集"、"实验指导 / 实习指导"，以及数字化、富媒体的在线增值服务(如多媒体课件、在线课程)。另外，经专家提议，教材编写委员会讨论通过，本次修订新增了《皮肤性病学》。

本次修订一如既往地得到了广大医药院校的大力支持，国内所有开办临床医学专业八年制及七年制("5+3"一体化)的院校都推荐出了本单位具有丰富临床、教学、科研和写作经验的优秀专家。最终参与修订的编写队伍很好地体现了权威性，代表性和广泛性。

修订后的第三轮教材仍以全国高等学校临床医学专业八年制及七年制("5+3"一体化)师生为主要目标读者，并可作为研究生、住院医师等相关人员的参考用书。

全套教材共38种，将于2015年7月前全部出版。

全国高等学校八年制临床医学专业国家卫生和计划生育委员会规划教材编写委员会

教 材 目 录

	学科名称	主审	主编	副主编
1	细胞生物学(第3版)	杨 恬	左 伋 刘艳平	刘 佳 周天华 陈誉华
2	系统解剖学(第3版)	柏树令 应大君	丁文龙 王海杰	崔慧先 孙晋浩 黄文华 欧阳宏伟
3	局部解剖学(第3版)	王怀经	张绍祥 张雅芳	刘树伟 刘仁刚 徐 飞
4	组织学与胚胎学(第3版)	高英茂	李 和 李继承	曾园山 周作民 肖 岚
5	生物化学与分子生物学(第3版)	贾弘禔	冯作化 药立波	方定志 焦炳华 周春燕
6	生理学(第3版)	姚 泰	王庭槐	闫剑群 郑 煜 祁金顺
7	医学微生物学(第3版)	贾文祥	李明远 徐志凯	江丽芳 黄 敏 彭宜红 郭德银
8	人体寄生虫学(第3版)	詹希美	吴忠道 诸欣平	刘佩梅 苏 川 曾庆仁
9	医学遗传学(第3版)		陈 竺	傅松滨 张灼华 顾鸣敏
10	医学免疫学(第3版)		曹雪涛 何 维	熊思东 张利宁 吴玉章
11	病理学(第3版)	李甘地	陈 杰 周 桥	来茂德 卞修武 王国平
12	病理生理学(第3版)	李桂源	王建枝 钱睿哲	贾玉杰 王学江 高钰琪
13	药理学(第3版)	杨世杰	杨宝峰 陈建国	颜光美 臧伟进 魏敏杰 孙国平
14	临床诊断学(第3版)	欧阳钦	万学红 陈 红	吴汉妮 刘成玉 胡申江
15	实验诊断学(第3版)	王鸿利 张丽霞 洪秀华	尚 红 王兰兰	尹一兵 胡丽华 王 前 王建中
16	医学影像学(第3版)	刘玉清	金征宇 龚启勇	冯晓源 胡道予 申宝忠
17	内科学(第3版)	王吉耀 廖二元	王 辰 王建安	黄从新 徐永健 钱家鸣 余学清
18	外科学(第3版)		赵玉沛 陈孝平	杨连粤 秦新裕 张英泽 李 虹
19	妇产科学(第3版)	丰有吉	沈 铿 马 丁	狄 文 孔北华 李 力 赵 霞

	学科名称	主审	主编	副主编
20	儿科学(第3版)		桂永浩　薛辛东	杜立中　母得志　罗小平　姜玉武
21	感染病学(第3版)		李兰娟　王宇明	宁　琴　李　刚　张文宏
22	神经病学(第3版)	饶明俐	吴　江　贾建平	崔丽英　陈生弟　张杰文　罗本燕
23	精神病学(第3版)	江开达	李凌江　陆　林	王高华　许　毅　刘金同　李　涛
24	眼科学(第3版)		葛　坚　王宁利	黎晓新　姚　克　孙兴怀
25	耳鼻咽喉头颈外科学(第3版)		孔维佳　周　梁	王斌全　唐安洲　张　罗
26	核医学(第3版)	张永学	安　锐　黄　钢	匡安仁　李亚明　王荣福
27	预防医学(第3版)	孙贵范	凌文华　孙志伟	姚　华　吴小南　陈　杰
28	医学心理学(第3版)	姜乾金	马　辛　赵旭东	张　宁　洪　炜
29	医学统计学(第3版)		颜　虹　徐勇勇	赵耐青　杨土保　王　彤
30	循证医学(第3版)	王家良	康德英　许能锋	陈世耀　时景璞　李晓枫
31	医学文献信息检索(第3版)		罗爱静　于双成	马　路　王虹菲　周晓政
32	临床流行病学(第2版)	李立明	詹思延	谭红专　孙业桓
33	肿瘤学(第2版)	郝希山	魏于全　赫　捷	周云峰　张清媛
34	生物信息学(第2版)		李　霞　雷健波	李亦学　李劲松
35	实验动物学(第2版)		秦　川　魏　泓	谭　毅　张连峰　顾为望
36	医学科学研究导论(第2版)		詹启敏　王　杉	刘　强　李宗芳　钟晓妮
37	医学伦理学(第2版)	郭照江　任家顺	王明旭　尹　梅	严金海　王卫东　边　林
38	皮肤性病学	陈洪铎　廖万清	张建中　高兴华	郑　敏　郑　捷　高天文

第三版序言

经过再次打磨，备受关爱期待，八年制临床医学教材第三版面世了。怀纳前两版之精华而愈加求精，汇聚众学者之智慧而更显系统。正如医学精英人才之学识与气质，在继承中发展，新生方可更加传神；切时代之脉搏，创新始能永领潮头。

经过十年考验，本套教材的前两版在广大读者中有口皆碑。这套教材将医学科学向纵深发展且多学科交叉渗透融于一体，同时切合了环境-社会-心理-工程-生物这个新的医学模式，体现了严谨性与系统性，诠释了以人为本、协调发展的思想。

医学科学道路的复杂与简约，众多科学家的心血与精神，在这里汇集、凝结并升华。众多医学生汲取养分而成长，万千家庭从中受益而促进健康。第三版教材以更加丰富的内涵、更加旺盛的生命力，成就卓越医学人才对医学誓言的践行。

坚持符合医学精英教育的需求，“精英出精品，精品育精英”仍是第三版教材在修订之初就一直恪守的理念。主编、副主编与编委们均是各个领域内的权威知名专家学者，不仅著作立身，更是德高为范。在教材的编写过程中，他们将从医执教中积累的宝贵经验和医学精英的特质潜移默化地融入到教材中。同时，人民卫生出版社完善的教材策划机制和经验丰富的编辑队伍保障了教材“三高”（高标准、高起点、高要求）、“三严”（严肃的态度、严谨的要求、严密的方法）、“三基”（基础理论、基本知识、基本技能）、“五性”（思想性、科学性、先进性、启发性、适用性）的修订原则。

坚持以人为本、继承发展的精神，强调内容的精简、创新意识，为第三版教材的一大特色。“简洁、精练”是广大读者对教科书反馈的共同期望。本次修订过程中编者们努力做到：确定系统结构，落实详略有方；详述学科三基，概述相关要点；精选创新成果，简述发现过程；逻辑环环紧扣，语句精简凝练。关于如何在医学生阶段培养创新素质，本教材力争达到：介绍重要意义的医学成果，适当阐述创新发现过程，激发学生创新意识、创新思维，引导学生批判地看待事物、辩证地对待知识、创造性地预见未来，踏实地践行创新。

坚持学科内涵的延伸与发展，兼顾学科的交叉与融合，并构建立体化配套、数字化的格局，为第三版教材的一大亮点。此次修订在第二版的基础上新增了《皮肤性病学》。本套教材通过编写委员会的顶层设计、主编负责制下的文责自负、相关学科的协调与磋商、同一学科内部的专家互审等机制和措施，努力做到其内容上“更新、更深、更精”，并与国际紧密接轨，以实现培养高层次的具有综合素质和发展潜能人才的目标。大部分教材配套有“学习指导及习题集”、“实验指导/实习指导”以及“在线增值服务（多媒体课件与在线课程等）”，以满足广大医学院校师生对教学资源多样化、数字化的需求。

本版教材也特别注意与五年制教材、研究生教材、住院医师规范化培训教材的区别与联系。①五年制教

材的培养目标：理论基础扎实、专业技能熟练、掌握现代医学科学理论和技术、临床思维良好的通用型高级医学人才。②八年制教材的培养目标：科学基础宽厚、专业技能扎实、创新能力强、发展潜力大的临床医学高层次专门人才。③研究生教材的培养目标：具有创新能力的科研型和临床型研究生。其突出特点：授之以渔、评述结合、启示创新，回顾历史、剖析现状、展望未来。④住院医师规范化培训教材的培养目标：具有胜任力的合格医生。其突出特点：结合理论，注重实践，掌握临床诊疗常规，注重预防。

以吴孟超、陈灏珠为代表的老一辈医学教育家和科学家们对本版教材寄予了殷切的期望，教育部、国家卫生和计划生育委员会、国家新闻出版广电总局等领导关怀备至，使修订出版工作得以顺利进行。在这里，衷心感谢所有关心这套教材的人们！正是你们的关爱，广大师生手中才会捧上这样一套融贯中西、汇纳百家的精品之作。

八学制医学教材的第一版是我国医学教育史上的重要创举，相信第三版仍将担负我国医学教育改革的使命和重任，为我国医疗卫生改革，提高全民族的健康水平，作出应有的贡献。诚然，修订过程中，虽力求完美，仍难尽人意，尤其值得强调的是，医学科学发展突飞猛进，人们健康需求与日俱增，教学模式更新层出不穷，给医学教育和教材撰写提出新的更高的要求。深信全国广大医药院校师生在使用过程中能够审视理解，深入剖析，多提宝贵意见，反馈使用信息，以便这套教材能够与时俱进，不断获得新生。

愿读者由此书山拾级，会当智海扬帆！

是为序。

中国工程院院士
中国医科科学院原院长 劉德培
北京协和医学院原院长

二〇一五年四月

主审简介

王吉耀

王吉耀,女,1944 年 12 月生于上海。内科学二级教授、博导。消化病、肝病和临床流行病学专家。1967 年毕业于上海医科大学医学系。1981 年和 1986 年分别获上海医科大学医学硕士和加拿大 McMaster 大学临床流行病学科学硕士学位。曾任复旦大学中山医院内科教研室兼消化科主任。现任复旦大学校学术委员会委员、上海医学院内科学系主任、复旦大学临床流行病学培训中心/循证医学中心主任、上海市肝病研究所学术委员会副主任、中华医学会临床流行病学会前任主任委员、中国临床流行病学工作网主席、国际临床流行病学工作网(INCLEN)常务理事、专家委员会候任主席、美国消化学会资深委员(AGAF)及"Frontiers of Medicine"、复旦大学学报(医学版)、"胃肠病和肝病学"三本杂志副主编。发表在 Lancet、Hepatology 等国内外期刊论文 200 多篇、主编国家规划教材 10 余部。获得国家科技进步二等奖、上海市医学科技一等奖等 10 余项以及多项教材奖、发明专利三项。先后获得上海市三八红旗手、上海市高校教学名师、上海市高尚医德奖等荣誉。

廖二元

廖二元,男,1948 年 12 月生于湖南。内分泌与代谢病学专家,中南大学湘雅二医院教授,主任医师,中华医学会骨质疏松与骨矿盐疾病分会主任委员,曾任中南大学湘雅二医院院长兼内分泌科主任,中华医学会内分泌学分会副主任委员。获国家科技进步二等奖 1 项(2008,排名第一)、国家科技进步三等奖 1 项(1992,排名第三)等。主持国家和省部级科研课题 23 项;主编专著和全国教材 15 部,发表论文 587 篇,其中 SCI 论文 138 篇,累计 IF 473. 186;最高影响因子 Nat Med 28. 054。论文和论著被引用 7999 次,其中被 SCI 论文引用 1886 次,国内论文被引用 2756 次。推动了学科发展,使我国的骨代谢研究在国际上占有一席之地,开创性地提出血管生成-破骨-成骨三元偶联学说,颠覆了传统观念,受到国际学术界的广泛关注。教书育人,培养新生力量。培养研究生 86 名,获全国优秀博士论文奖 1 篇,省级优博论文 3 篇。主编《内分泌学》《代谢性骨病学》成为内分泌医生案头书。副主编的《内科学》(全国 7/8 年制规划教材)为我国医疗培训新鲜血液。被评为"湘雅名医",长期扎根临床一线,践行转化医学理念,将基础和临床的代谢性骨病研究成果应用于临床,诊治了省内外大量的疑难病例。

主编简介

王　辰

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。中日医院院长，国家呼吸疾病临床研究中心主任，国家呼吸病学重点学科带头人，科技部呼吸与肺循环疾病创新团队带头人，中华医学会呼吸病学分会主任委员，英国伦敦帝国理工学院医学部荣授院士。

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、烟草病学领域的医教研工作。取得肺栓塞半量溶栓疗法、序贯机械通气疗法等多项重要创新并进入国际诊疗指南。大力推动国家控制吸烟工作。承担多项国家重点科研课题和国际研究项目。任英国医学杂志(*BMJ*)编辑指导委员会委员，*Chest* 编委，*Clinical Respiratory Journal* 主编，*Chinses Medical Journal* 主编。在《新英格兰医学杂志》《柳叶刀》等国际权威医学期刊发表论著100余篇。获国家科技进步奖一等奖1项，国家科技进步奖二等奖3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。

具有朝阳医院、北京医院和中日医院三家大型综合医院的领导和管理工作经验，在学科建设和医院发展上取得显著业绩。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和能力建设。

王建安

王建安，男，1961年11月生于浙江。我国著名心血管病专家、干细胞领域科学家。全国“白求恩”奖章获得者，国家重大科学研究计划项目(973)首席科学家、中华医学会心血管病学分会副主任委员、《中华心血管病杂志》副总编辑、《中华急诊医学》总编，美国加州大学洛杉矶分校(UCLA)里根医学中心客座教授、浙江省特级专家。现任浙江大学医学院附属第二医院院长、心脏中心主任。

长期致力于心血管复杂疑难疾病的诊治，同时围绕临床关键问题潜心开展从基础、转化到临床的系统性研究。在国内领先开展以冠脉功能评估指导支架植入的临床实践以及经导管主动脉瓣置换术和二尖瓣夹闭术等高难度手术。国内领先开展骨髓间充质干细胞治疗心力衰竭的临床研究。国际上首先提出并制定了低氧预处理骨髓间充质干细胞技术方案，并深入揭示分子机制。以第一发明人获国家发明专利5项，转让1项。主编专著、规划教材8部。作为第一完成人获国家科技进步奖二等奖1项、省科学技术奖一等奖2项、二等奖2项。近年来发表研究论文216篇，其中在 *Stem Cells* 等杂志发表SCI论文84篇。

副主编简介

黄从新

黄从新，男，1951 年 6 月生于湖北。武汉大学心血管病研究所所长，心血管内科教授（二级）、主任医师，心血管病湖北省重点实验室主任、湖北省心血管病医学临床研究中心主任、湖北省心血管疾病介入诊疗技术质量控制中心主任。国家百千万人才工程第一、二层次入选者、国家有突出贡献专家、湖北省医学领军人才。现任国务院学位委员会学科评议组成员，国务院学位委员会全国医学专业学位研究生教学指导委员会委员，教育部高等学校临床医学教学指导委员会委员，国家心血管病专家委员会副主任委员，中华医学会心电生理和起搏分会主任委员，美国心律学会（HRS）Fellow，欧洲心律协会（EHRA）Fellow，美国心脏学院（ACC）Fellow，欧洲心脏病学会（ESC）Fellow，亚太心律学会（APHRS）执委，《中华心律失常学杂志》副总编辑、《中国心脏起搏与心电生理杂志》总编辑、《武汉大学学报（医学版）》总编辑、*Journal of Cardiovascular Electrophysiology*（中文版）副主编、《中华心血管病杂志》编委等。

从事心血管病学临床、科研、教学工作 30 余年，致力于介入心脏病学及心律失常基础与临床研究，发表学术论文 500 余篇（SCI 收录 176 篇），主编及参编专著 30 余本，先后承担国家科技支撑计划、国家重点基础研究发展计划（973 计划）、国家自然科学基金、卫生部卫生行业专项基金等项目 29 项；取得科研成果 26 项，包括国家科技进步二等奖 3 项，省科技一等奖 7 项、湖北省十大科技转化成果奖 1 项等。组织/参与了国内 20 多个心血管病诊疗指南的撰写。因长期致力于心血管病介入诊疗的基础研究与技术推广应用以及在心房颤动防治领域突出贡献，被中华医学会等授予“中国介入心脏病学杰出贡献奖”“心房颤动基础与临床研究杰出贡献奖”。培养研究生多名，其中部分已成为本领域学科带头人。

徐永健

徐永健，男，1956 年 5 月生于云南。教授，主任医师，博士生导师，中共党员。1988 年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，目前为华中科技大学同济医学院附属同济医院院长。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，曾任中华医学会呼吸病专科学会副主任委员，中华医学会湖北省分会呼吸病专科学会主任委员，《中华结核和呼吸杂志》等数家期刊的副总编辑。一直从事呼吸内科的临床医疗、教学和科研工作，教学效果好，受到同学们的欢迎。主编全国高等学校教材第 8 版《内科学》教材，担任教育部精品课程《内科学》的负责人。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。先后承担国家自然科学基金面上项目 9 项，国家“十五”重点攻关项目 1 项，国家重点科技攻关课题分题共 7 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。获多种国家级、省部级荣誉称号。

副主编简介

钱家鸣

钱家鸣，女，1957 年 9 月生于北京。消化病学专家，北京协和医院消化内科主任、教授、主任医师，医学博士、博士生导师；兼任中国医师协会消化专业委员会会长和北京消化疾病专业委员会主任委员。

钱家鸣一直从事临床工作，毕业于北京大学医学部（原北京医科大学），并在北京协和医院接受过严格系统的医学教育训练，特别是对胰腺疾病、炎症性肠病以及消化内科各种疑难病症有较深的临床造诣。主编《北京协和医院消化疑难 111 例》获得北京市教学精品教材；在 2014 年首届京城好医生活动中，荣获“金牌好医生”称号。自 2000 年以来是多部统编教材的编委，是全国消化研究生教材主编。主译消化论著 3 本，主编 4 部消化科普书籍。担任《中华消化杂志》中英文版、《中华医学》英文版等多本杂志的副主编，《中华内科学》等 10 种杂志的编委。医学参考报《消化频道》主编。并承担了 10 余项国家级科研项目，发表论著 200 篇；获得 5 项省部级奖项，获得卫生部颁发的“教书育人先进个人奖”和北京市教育局颁发的“舒而美恩师奖”。

余学清

余学清，男，1964 年 3 月生于江西。肾脏病学专家，教育部长江学者特聘教授。中山大学肾脏研究所所长，卫计委和广东省肾脏病重点实验室主任，中华医学会肾脏病学分会主任委员，国际腹膜透析学会（ISPD）理事兼会员委员会主席，亚太肾脏病学会（APSN）常务理事。

长期从事肾脏病医疗和教研工作，研究领域包括慢性肾脏病流行病学、遗传发病机制及综合防治。现任美国肾脏病学杂志（AJKD）副主编，亚太肾脏病学杂志（Nephrology）主题编委，《中华肾脏病杂志》常务副总编辑。承担国家级科研课题 20 余项，包括国家自然科学基金杰出青年基金和重点项目等；取得多项创新性研究成果，在 Natural Genetic，JASN 等国际期刊发表论文 150 多篇。主编专著、规划教材等 9 部。获得省部级及以上科技进步奖 8 项，其中国家科技进步奖二等奖 1 项。获美国肾脏基金会（NKF）国际杰出研究者奖，国家“百千万人才工程”有突出贡献中青年专家等称号。

前　言

为适应我国高层次医学教育新模式发展的需要，全国高等医药教材建设研究会和原卫生部教材办公室组织编写出版了一套适用于临床医学八年制教学的教材。2005 年，《内科学》第 1 版问世；经修订，2010 年出版第 2 版；本教材为经再次修订后的第 3 版。八年制临床医学教育旨在培养未来的医学精英，有别于一般五年制医学生的培养要求。尽管培养目标有所不同，但八年制医学生依然是本科生，因此，编写仍须体现教材的“三基”和“五性”：即基本知识、基本理论、基本技能，思想性、科学性、先进性、启发性、适用性。本版《内科学》以第 2 版为基础，参考五年制《内科学》第 8 版、《Cecil 内科学》和《Harrison's 内科学原理》进行修订。教材内容的增减与更新以严谨、稳健为首要原则，保证教材在传承中提高。全体编委竭尽心力，努力编写出更加符合学理，能够体现现代医学理念，富于启发性和知识拓展性，适于天资较为聪颖，又是刚入医学大门的八年制医学生的内科学教材。

为配合双语教学和培养学生自学能力，本书书末附有中英文索引，每篇总论末列举了一些优秀的英文参考书、学术期刊和网站，每章末附有推荐阅读文献。本版教材还将配套出版在线增值服务（多媒体课件与在线课堂），以图文并茂的形式，帮助学生理解教学内容，供带教老师参考。

本版《内科学》教材不仅适用于八年制医学生，也适用于攻读临床医学专业硕士、博士学位的医师、接受住院医师和专科医师规范化培训者使用。

由于患者个体差异和现代医药的迅速发展，治疗方法和药物剂量不断变化。因此，本书提供的资料仅供临床参考，不承担医疗法律责任。

本教材编委由来自全国承担八年制临床医学教育的院校，具有丰富临床、教学和科研经验的教授担任，感谢他们辛勤的劳动。感谢各位副主编及分篇负责人康健、王建安、钱家鸣、余学清、胡豫、宁光、曾小峰、徐永健教授在全书定位、各篇纲目及内容审核中做出的贡献。感谢主审王吉耀教授和廖二元教授对本书的指导和对内容的细致审核。感谢学术秘书代华平教授和张鹏俊博士在本书编写过程中所做的大量细致、艰辛的工作。本版是在第 2 版的基础上修订完成的，衷心感谢第 2 版的主编、副主编、编委做出的基础性贡献。

由于编者水平有限，加之编写时间短促，书中一定会有未尽完善之处，祈读者指正。

王　辰　王建安

2015 年 4 月 2 日

目　录

上　册

第一篇　绪　论

第二篇　呼吸系统疾病

第三篇 心血管系统疾病

第四篇 消化系统疾病

下 册

第五篇 泌尿系统疾病

第六篇 血液和造血系统疾病

第八篇 风湿性疾病

第九篇　理化因素引起的疾病

第一篇 绪 论

第一节 内科学在医学中的定位与主要内容

内科学是医学,特别是临床医学中的基本与核心学科。英文 Medicine 同作医学、医药、内科学解,可见内科学在医学中至为持重的地位。

医学包括临床医学(clinical medicine)、预防医学(preventive medicine)和基础医学(basic medical sciences)三大方面。临床医学研究人体疾病的发病机制、诊断、治疗和预防,以科技方法和人文精神关怀照护(care)人的健康和生命。广义的临床医学亦包括预防医学。

医学起源于临床医学。临床医学发展的初期,其主体即内科学。之后,由于手术方法的出现和发展,分化出外科学;由于对不同年龄、不同部位人体认识的加深,进一步衍生出妇产科学、儿科学、耳鼻咽喉科学、眼科学等。尽管医学已经有了不同的专业划分,但内科学始终是临床医学,乃至医学中最为基本、最为核心、最为综合、最具普遍性、内容最为广博深厚的部分。可以说,内科学是医学之母,是临床医学各专业的基石。学习内科学,是学习临床医学的基础。

临床医学之下,设有若干专业(specialty),如上述内科学、外科学、妇产科学、儿科学、耳鼻咽喉科学、眼科学等;专业之下,依照系统、病因与发病机制等学理因素再进一步深度划分为亚专业(sub-specialty),亦称专科。内科学作为临床医学的一个专业,其下包括呼吸与危重症、心血管、消化、泌尿、血液、内分泌和代谢、风湿、感染、肿瘤、老年、变态反应、睡眠等专科。

内科学的主要内容包括:疾病的定义,致病原因,发病机理,自然病史,流行病学,症状,体征,实验室检查,影像学检查,鉴别诊断,诊断,治疗,预后,康复等。内科学的诊断方法多样,包括询问病史,查体,床旁监测,实验室检查与医学影像学检查等,可据之在众多的鉴别诊断中排除可能性较低者,获得最有可能的诊断。除已知病种和诊断外,还需要注意发现新的疾病现象和疾病。内科治疗主要采用非手术方法,药物是其代表性手段,其他还包括氧疗、输血、营养支持,利用医疗设备或器械治疗,如脏器支持或替代治疗、通过导管或内镜施行介入治疗等。

第二节 医学模式与现代医学的发展

一、医学模式的衍变与现代医学模式

医学模式(medical model),即医学观,是医学的基本观念、基本思维和基本方法,是指用何种思想方法来看待、研究和处理健康与疾病问题,是对人类健康、疾病、死亡等重要医学问题的总体观。医学模式是关于医学的哲学思想,是我们在学习、实践和传授医学中贯穿始终的世界观和方法论,对于认识、诊断、治疗和预防人类疾病与维护人类健康具有根本性的指导作用。医学模式对一定时期医学活动的思维及行为方式会产生深刻影响,使之明显表现出该模式所带有的倾向性、习惯化的风格和特征。

从古至今,医学模式经历了从古代神灵主义医学模式、自然哲学医学模式,演变到机械唯物论的医学模式,近现代的生物医学模式,直至现代的生物-心理-社会医学模式。医学模式逐步从唯心主义向唯物主义迈进,标志着医学在科学性上的巨大进步。一般认为,现代医学起源于生物医学模式,成熟于生物-心理-社会医学模式。前者以生物学因素和效应为出发点,研究疾病的病因及防治策略和方法。但是,对于有着活跃心理活动和作为社会成员的人,其健康和所患疾病亦深受个人心理、社会因素影响。因此,1977 年美国罗切斯特(Rochester)大学内科学教授恩格尔(Engel)提出了生物-心理-社会医学模式。新的医学模式认为除生物学因素之外,心理和社会因素在人类健康和疾病中具有重要作用。这一模式强调医学目标的整体性,即从局部到全身,从对病到对人,从个人到群体,从生物医学扩及社会医学。因此,我们在医学实践中除关注生物学因素外,还要特别重视和研究心理、社会因素(如酒精、吸烟、毒品、暴力、自杀、过度紧张、

经济、政治、宗教、文化、生活习俗等）对发病、预防和诊治的影响。医学模式由生物医学模式向生物-心理-社会医学模式的转型是当代医学最重要的特点。应当看到，自然环境（天文、地理、气候、空气、土壤、水、植物、微生物等）与人体的健康和疾病发生亦密切相关，特别是随着人类生产力的巨大增长，导致诸多环境变化、失衡与污染，成为新的致病因素。因此，生物-心理-社会-环境医学模式或许能够更为全面地体现医学的整体观和现代观。

成功实现医学模式转变的关键在于医生人文素养的提高。人文素养是成为优秀医生的必备条件。只有当医生兼具较高的科技和人文素养时，才能在疾病防治中既对患者的生物学因素进行干预，同时考虑其心理状态和相关社会因素并着力帮助改善，从而取得更好的防治效果。

二、现代医学发展的科技模式

从科技进步的角度看，医学发展经历了经验医学、实验医学和现代系统医学发展阶段。在现代系统医学发展时期，循证医学、转化医学和精准医学成为最富时代特征的医学科技模式。

（一）循证医学（evidence-based medicine）

随着医学的发展，人们越来越认识到：动物实验不能取代人体试验，因为人体与动物体迥异，有着难于跨越的比较生物学鸿沟，而且人体特殊地受到语言、文化、思维、心理和经济、政治等社会因素的影响，因此，不能简单地根据动物实验结果来防治人体疾病；仅依据对疾病基础知识的理解来诊治患者，难于把握疾病的具体情况、多元因素和个体差异，更带有相当的不确定性甚至臆断性；临床经验以及分散、个别的观察性研究或总结缺乏代表性，极易产生偏差，难于推及一般规律及群体。经过长期的发展，临床医学在远离了古代经验型医学范式，经历了近代实验医学的发展后，逐渐形成了以循证医学为重要基础的现代临床医学体系。

循证医学是指充分应用当前所能获得的高质量临床研究证据，结合医生和专家的临床经验与技能、患者的实际状况及意愿，制订出适宜的医疗方案、临床指南和卫生政策。循证医学并非要取代临床经验、临床技能和医学专业知识，而是强调任何医疗决策都应尽可能建立在科学研究证据的基础上。循证医学所依靠的临床研究证据主要来自大样本的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）、系统性评价（systematic review）和荟萃分析（meta-analysis）。证据是循证医学的基石，遵循证据是循证医学的原则。临床研究者应尽可能提供最可靠的临床研究证据，应用者则应尽可能科学适宜地应用这些证据。国际上对临床决策所依据的临床研究质量和可靠程度，有若干种证据质量和推荐意见评级系统。传统的有五级分类，其证据可靠级别依次降低（一级：针对特定病种采用的特定疗法，收集所有质量可靠的 RCT 分析后所得出的系统性评价或荟萃分析结果；二级：单个有足够样本量的 RCT 结果；三级：设有对照组但未用随机方法分组的研究；四级：无对照的系列病例观察；五级：专家意见）。目前比较受推崇的证据质量和推荐意见评级系统是牛津大学标准和 GRADE（Grading of Recommendations Assessment，Development，and Evaluation）标准，而 GRADE 标准似乎更为常用。牛津标准亦基于科研设计的角度来评价证据级别。该标准引入了分类的概念，把临床问题分成治疗、预防、病因、诊断、预后、危害和经济学七个方面，结合当前可得到的证据类型和分类标准进行调整和细化，针对性和适用性较强。GRADE 标准，即推荐分级的评估、制定与评价标准。该标准突破了单从研究设计角度考虑证据质量的局限性，主要依据未来的研究是否可能改变对目前疗效评价的信心和改变可能性的大小，将证据质量分为高、中、低、极低 4 个级别，以此指导对证据的采信。

循证医学注重将大量高水平的临床研究结果进行甄选、系统性分析或荟萃分析，指导治疗决策，最终可据以形成指南、诊疗规范，用于指导与规范医学界的临床实践。在基于循证医学证据的诊疗指南中，对某一治疗措施，若有多个大规模前瞻性双盲对照研究得出一致性结论，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，则证据级别水平为最低，常被列为专家共识或仅供临床诊治参考。在制订临床指南或治疗方案时，应尽可能采用高级别的证据，但在没有较高级别证据的情况下，可使用相对低级别的证据作

Notes

为参考依据，一旦以后出现更高级别的证据时就应当尽快采用。需要强调的是，循证医学研究的结论或者诊疗指南的推荐，都只能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根据，更不能忽视临床医生对每一个具体患者的个体化分析。循证医学保障了临床医疗决策基于临床试验数据的支持，很大程度上避免了过去仅依据对疾病的基础知识和医生自身经验来进行医疗决策时所可能发生的偏见和失误。循证医学在临床实践中已经成为越来越广受遵循的基本原则。

（二）转化医学（translational medicine）

随着总体医学模式的转型，现代医学研究和发展的模式也正在发生深刻的变化，其主要表现就是转化医学研究模式的形成和实践。转化医学是医学研究的一种现代观念和行为模式，其特点是由传统的相对单独领域、学科的研究模式向强调多领域、多学科互动交融，协同发展，着眼于并力求为解决实际防治问题提供“全套解决方案”（total solution）和方法的医学研究模式转型。转化医学的诞生在很大程度上颠覆了以往基础研究、临床实践、药物与器械研发等方面相对分离、各行其道、缺乏互动的状况，将过去基础研究主要以揭示自然规律为导向转变为以针对性地解决疾病防治中的现实问题为导向，注重基础研究、临床防治、产品研发、社会推广的互动转化，并将以上几方面在目标和过程上有机地结合起来。转化医学的宗旨或目标，即所谓“本”，是真正地解决疾病防治中的实际问题，改善防治实践，而不是仅仅满足于获取“科学认识”，究其“科学规律”；转化医学的方法与路径，即所谓“道”，是通过促进基础医学、临床医学、预防医学、药学、生物医学工程学等学科之间的积极沟通、协同交融、紧密衔接，共同为疾病防治寻求、提供全套解决方案，提高疾病防治的实际能力与水平。

临床工作、临床研究与转化医学关系密切。临床医生，特别是临床科学家（physician scientist）务求对转化医学有深刻理解并切实实践之。临床医生要善于依照转化医学研究模式的要求，在研究体系与结构建设、人才队伍建设、多学科协同等方面为实施转化医学研究奠定基础、设立机制。如在医院的建设与发展中，要为基础研究、药物研发、器械研发设立相应的空间、设施、团队条件与机制；为跨越比较生物学的鸿沟，直接发现人体疾病规律，在符合伦理要求的前提下，特别注重应用临床人体标本进行研究；在研究方案的设计与执行过程中要力行转化医学研究模式，善于与基础研究结合，及时将基础研究成果转化为药物、器械并应用于临床；临床医生更要善于在临床实践中发现问题并据此为基础研究、药物与器械产品研发提出命题、引导方向。切实将转化医学研究模式由理念转化为实践，并产出现实防治成果，这是每一个临床医生面临的重大命题与任务，其意义和影响深远。

（三）精准医学（precision medicine）

精准医学是以个体化医疗为基础，随着基因组测序技术快速进步、生物信息与大数据科学的交叉应用而发展起来的新型医学概念与医疗模式。广义的精准医学是指以基因组、蛋白质组、表型组和其他前沿技术为基础，对大样本人群与特定疾病进行生物标志物的分析、验证与应用，确定疾病原因和治疗靶点，对疾病的不同状态和过程进行精确亚分类，最终实现对特定患者的个体化精准医疗。狭义的精准医学是指根据个体的基因特征，结合对环境和生活方式等因素的评估，从药物基因组学的角度明确药物的适应证（如肿瘤的分子靶向治疗）、禁忌证（如卡马西平）和调整剂量（如华法林），对个体实施精准的药物治疗或干预，以提高治疗的安全性、有效性和经济性。从发展过程看，药物基因组、个体化医学和精准医学一脉相承。

精准医学是因人因病因疗法而异的、更加精确的个体化医疗。精准医学的理念和实践是医学重要的发展趋势，代表了临床防治实践发展的方向。与以往相比，其进步之处是将以基因为代表的人体内因与对疾病机制的认识、药物等治疗方法以及生物大数据和信息科学相交叉，精确进行疾病分类及诊断，为患者提供更具针对性和有效性的防治措施。使疗效最大化、损害最小化、资源最优化是精准医学的核心目的。

Notes

第三节　内科学的学习要领

内科学是临床医学的基本学科，与其他临床学科联系密切。学习内科学是学习临床医学的基础。内科学的内容博大精深，其学习要领重在“博学，实践，善思”。

一、复习基础医学知识，学习应用技术，注重多学科交融，构建坚实的内科学知识体系

1. 注意复习和追踪、更新基础医学知识及理论　基础医学是研究人的生命和疾病现象的本质及其规律的自然科学，主要包括人体解剖学、组织胚胎学、生理学、生物化学、微生物学、免疫学、病理解剖学、病理生理学、药理学、分子生物学等。基础医学的知识与理论体系是认识临床医学中问题的重要科学基础。临床医学是以基础医学的知识和理论为元素，增加诊断学、治疗学等临床应用技术和方案，依照临床实际防治需要而重新组合构建的实用学术与技术体系。换言之，将基础医学各学科的知识和理论体系“打散”为“元素”，加入临床应用性内容，再依照临床防治需要重新组合而成临床医学。因此，学好基础医学，才能理解健康、疾病与生命的本质以及对其认识、干预的科学道理，对于临床问题，也才能既“知其然”，又知其“所以然”。内科学由于具有知识性、理论性突出的特点，在临床医学各学科中与基础医学关系尤为密切。因此，在学习内科学的过程中，要注意对应相应的临床内容，及时复习之前所学习过的基础医学相关学科的知识，有时还要进行追踪更新，才能在学习中对于疾病的发病和处理原则知其要义，得其要领，融会贯通。

在学习内科学中某系统疾病时，应回顾该系统器官的解剖学、生理学特点；在学习发病机制时，应联系病理生理学、病理解剖学、医学微生物学、寄生虫学、免疫学、分子生物学、医学遗传学等学科的相关知识；在学习临床表现时，应结合病理生理学和病理解剖学加以理解和记忆；在学习药物治疗时，应复习药理学、微生物学与肿瘤生物学等知识。再次强调，只有通过对基础医学知识和理论的系统学习，才能更深入地领会和掌握内科学，科学防治疾病，将来也才能更好地实践转化医学研究模式。

2. 注意学习和运用临床应用技术体系　为解决疾病的临床诊断、治疗和预防的技术方法问题，医学在发展中逐步形成了较为系统的临床应用技术体系，包括诊断学、放射医学、核医学、临床病理学、检验医学、临床药学、介入治疗学、呼吸治疗学、生物医学工程学、生物医学信息学等，这些技术体系与认识和处理疾病密切相关，是临床诊疗的有力技术支撑，应结合各系统疾病关注学习，努力掌握。

3. 注重培养多学科立体的知识体系与临床能力　临床学科的各个专业、专科之间有着天然的、密不可分的联系，彼此交叉融合，某种疾病的发生与发展常伴随多学科、多方面的影响，对疾病的诊疗和预防也往往需要多学科的协同或联合。因此，除要学好内科学本身的知识外，还要学习与之相关的其他临床学科，包括外科学、妇产科学、儿科学、耳鼻喉科学、预防医学等，关注这些学科与内科学的交汇点及在防治中的协同作用。在内科学范畴内，各系统疾病之间更是常常相互依存、相互影响，而非孤立存在，要特别注意其内在联系和彼此影响，加强系统分析和整体处理。内科学作为临床医学中涉及面最广、内容最综合的学科，尤其需要培养一批具有多学科立体的知识、思维和能力的医生。

当今高速发展的互联网以及大数据时代的到来，深刻影响着医学信息的交流、存储和分析方式。现代医学生要善于运用网络和国内外数据库获取知识和信息。不仅要学习国内外经典教科书、权威的防治指南，还要善于及时从多元化信息资源中获取相关循证医学证据、精准医学方法应用于临床，不断指导和改善临床实践。

二、积极投身临床实践，在实践中领悟验证理论知识，进而融会贯通

临床医学高度强调知行合一。理论知识指导临床实践，临床实践进一步促进理解、丰富和

Notes

提高理论知识。书本中总结的理论知识是基于目前医学水平所认识到的疾病普遍规律,即共性。临床实践中遇到的个体则因人、因病而呈个性化表现,同时,每个患者身上都可能还存在着目前尚不知晓的医学规律。因此,在掌握理论知识的同时,要极为重视临床实践,在临床实践中"睁大眼睛"客观敏锐地感知患者情况,了解其特点,掌握其规律,尽可能地使我们的主观认识与客观情况相一致,据此科学地开展诊疗与预防实践。

接诊患者并营造融洽交流氛围,采集完整的病史,完成全面的体格检查;在此基础上,通过综合分析判断,初步发现问题,选择辅助检查进一步发现和明确疾病征象,作出临床特征分析,进行鉴别诊断,进而确定诊断或作出初步诊断;与患者和家属沟通交流(包括诊断、自然病程、患者的特殊情况、风险、拟采取的医疗措施、可能的预后、经济负担等),结合社会-心理因素作出治疗决策;实施治疗并动态监测病情,与患者及家属交流沟通治疗反应,必要时依据相关情况酌予调整。以上为内科学临床实践的基本内容和过程。完成这些工作需要良好的临床技能,这些技能也是内科学实践的基本功。基本功是在临床实践中培养出来的,必须用心、用脑,反复训练、不断积淀提高。与患者交谈技巧不好,不能取得患者的信任,病史采集不完整。望、触、叩、听的手法不正确,遗漏检查项目都可以导致诊断的方向性错误。只有取得全面可靠的第一手资料,做出正确诊断,才可能制定出科学的诊治方案。随着科技的发展,产生了许多先进的检查手段,这一方面提高了医生的诊断能力,另一方面也增加了有些临床医生对辅助检查的依赖性,容易忽视对患者的问诊和体检。必须知道,绝大多数诊断均是以病史采集和体格检查为基础的,正确的病史采集和体检可以缩小辅助检查的范围,提高诊断效率,减少患者的痛苦和经济负担,节约医疗资源。北美医学家威廉·奥斯勒(William Osler)曾经讲过:"倾听你的患者,他正在告诉你诊断"("Listen to your patient, he is telling you the diagnosis")。同时,病史采集和体检的过程有助于建立良好的医患关系,获得患者的理解、信任、支持与配合,达到良好的医疗效果。

三、培养严谨、科学的临床思维,努力实现主观判断与临床实际的统一

临床思维(clinical thinking)是指临床医生在诊治疾病过程中,对病例进行信息获取、分析推理、判断决策、处理治疗、评估疗效的思维活动方式与过程。医生与患者的沟通、病史和患者体征的获取、医生对患者病情的分析判断与诊断、根据循证医学证据和临床指南制订治疗方案、治疗效果的评价、诊疗方案的调整等环节构成临床的诊疗循环周期,临床思维即主要体现在上述环节中。

临床医学具有兼具科学性和艺术性的突出特点。临床思维是科学、经验与"悟性"相结合的一种"实践性智慧"(practical wisdom),其形成集知识、经验、直觉等于一体,是决定临床成效的关键因素。如何从纷繁复杂的临床信息中找到关键性的线索及主要矛盾,总结概括出疾病的主线和本质规律是培养临床思维的关键所在。培养正确的临床思维是医学生成长为一名合格医生的必由之路,对于以分析见长,靠智慧取胜的内科学,尤其强调临床思维,这也是内科医生最重要的能力。

正确的临床思维是在已有较为充实的医学理论知识和一定的实践经验,并努力较全面地掌握患者客观状况的基础上,针对纷繁的临床信息,认真思考分析患者的临床征象,揭示能够反映其疾病本质与规律的特征,据以形成临床诊断思路并得出正确结论,进而作出适于患者情况的临床治疗决策的过程。由此可见,掌握医学知识、积累临床经验、了解患者客观状况和具有较强分析推论能力是医生形成临床思维并得出正确结论的四个要素,前两者是作出思考的背景条件,患者状况是据以分析判断的素材,分析推理能力则是医生的智力水平与思维方式方法的体现。临床思维水平的提高需要医生在不断学习理论知识,积累丰富实践经验,准确细致全面获取患者临床信息的基础上,勤于思考领悟,反复对比印证自己的分析判断与患者客观实际的差

Notes

别，善于学习借鉴其他医生和文献中展示的临床思维方法，认真总结经验和教训，努力使自己的主观判断符合客观实际，锻炼出善于透过现象看本质的能力。从医学生阶段即重视并开始锻炼临床思维能力，培养这种"实践性智慧"，将会终生受益。

第四节　重视临床研究，改善临床实践

临床研究是以患者或人群为研究对象，以疾病的诊断、治疗、预后、病因和预防为主要研究内容，以医疗卫生机构为主要研究基地，由多学科人员共同参与设计实施的科学研究活动。临床研究以人体为研究对象，可以跨越动物实验所难以逾越的比较生物学鸿沟，直接反映人体的疾病规律，解决防治相关问题。依照转化医学研究模式，临床研究与实验研究、药物和器械研发、卫生政策等相协同，可以为疾病防治提供全套解决方案。临床研究在疾病防治研究中具有特殊的、不可替代的、关键性与枢纽性作用，是临床医生应当从事的主要研究工作。

医生获取经验和知识的方式包括间接和直接两种方式。间接经验和知识从书本或别人那里获得，构成医生经验和知识体系的大部分。直接经验和知识由医生亲身参加临床实践获得。临床医学是实践性很强的科学，医生在临床实践中取得的直接经验至为宝贵，对于指导临床实践具有特别重要的意义。但必须意识到，医生单纯依靠在临床上"摸爬滚打"积累的临床经验，只是直接经验的一部分，而且这种直接经验的获得方法是基于一般感受或感悟，并非通过严格科学的方法获得，亦未经科学验证，因此，难于保证其正确性和可重复性，是属于较低层次的直接经验，不能作为普遍规律用于指导医学界的实践。另一种直接经验则来自医生所从事的临床研究。临床研究是医生针对临床工作所存在的问题，运用创新的思维和科学的方法，在临床上设计实施科学研究，发现新的规律，发明或评估新的技术或诊疗方案，补充工作中的不足或纠正存在的谬误，从而改善诊疗实践。由于临床研究是基于科学方法得出的结论，具有可重复性和可验证性，因而可以指导和改善整个医学界的临床实践，是制订临床指南的重要科学依据。可见，从事临床研究才是医生获取高层次直接临床经验和知识的方式和途径。

从学术能力的角度，一般可把医生分为三类：第一类是临床行医者（clinician 或 practitioner，有时被谑称为"医匠"），这类医生接受过一定的医学经验或知识的传授，但主要的临床经验和能力是基于自己的临床实践积累起来的，是一种经验型的行医者，具有一定看病和解决问题的能力，但在科学素养上有所不足。第二类是科学行医者（physician 或 scientific physician，称为"医师"），此类医生经过正规的医学院校和毕业后教育训练，较好地掌握现代医学知识，能按照现代医学原理、规范和诊疗指南从事临床工作，目前医院中的医生大部分都属这种类型。第三类医生是临床科学家（physician scientist，可谓之"医帅"），这些人既是临床医生也是科学家，善于针对防治疾病的实践中所遇到的问题进行科学研究，特别是临床医学研究，其研究产出新的医学知识，推动改善临床实践。临床科学家是医学发展的思想源和动力源，推动、引领现代医学，特别是临床医学的发展。八年制医学生应当以临床科学家为努力方向。

医生作为知识分子，为人类进行知识创造是其必然属性，而知识创造的方式主要就是研究工作。医生天然就是一个研究者，临床研究和医疗工作天然一体、高度统一，不可或缺。临床医生是否做基础研究可以选择，但必须做临床研究。不做临床研究，无以造就优秀医生。即便是一名普通的乡村医生，也应当进行质朴的研究，对临床中所遇到的问题进行思考，总结规律，不断探索改进防治工作。在临床工作中，对于每个病例都要用研究的态度去对待，因为每个病例身上都可能蕴含着科学奥秘、隐含着医学上的突破。要使临床与研究有机融合，同步提升。开展研究工作，才可以发现昨天的不足，进行今天的研究，改善明天的实践。只有那些自觉从事临床研究工作的优秀医生，才能成为临床医学发展的推动和引领者，站到医学的巅峰。

Notes

临床研究是医生的天职天命，是获取高层次直接经验的必由途径，是临床医学新知识的源泉，是转化医学研究模式的关键节点，临床医生必须对此有充分认识并当勉力为之。

第五节 人文素养是成为优秀医务人员的必备条件

提高医生的人文素养，是实现医学模式转型和实现对患者全方位照护的关键。威廉·奥斯勒指出："行医是一种以科学为基础的艺术，是一种专业，而非一种交易；是一种使命，而非一种行业。从本质上讲，医学是一种使命，一种社会使命，一种人性和情感的表达。这项使命所要求的，是要用心如同用脑。"医学的宗旨不但是要避免或减少疾病所致的死亡，更重要的是要改善人类的生活质量和对生命的感受。医学所提供的，不仅是防治疾病的科技，而是对人的健康与生命的全方位关怀。临床医学不是一门纯粹的自然科学，而是涉及自然科学、社会科学、艺术、宗教的一门综合的学问和技能。除科学原理和内容外，医学还包涵着大量人类伦理、社会道德、生命观念、人道主义以及法律、职业准则等内容。因此，临床医学不仅具有科学性和艺术性，还具有突出的道德性和伦理、法律要求。医生既应是掌握健康与疾病的自然规律和科技之道的自然科学家，又要对相关的人文知识与社会规律积极学习、领悟和掌握。多读些书，特别是关于文学、历史、宗教、哲学、艺术、法律的人文书籍，会有助于使自己心灵丰满，灵魂高尚，行为高贵。只有当医务人员具备崇高的人文素养时，才能处理好当前较为复杂的医患关系，并在这种关系中居于主动。

一、以深切的同情与悲悯之心照护患者

医务工作的本质是照护、关怀和关爱（care），从来就不是简单的"服务"（service），尤其不是商业涵义上的服务。医疗的过程是医务人员深怀对身受病痛折磨的患者的同情与悲悯之心，代表人类以当今现实可及的方式对之施予照护关爱的过程，是一种内涵与境界远高于"服务"之上的人类行为。医疗照护包括"硬"和"软"两个方面，所谓"硬"的方面，是我们过去一直重视的技术性工作，可以说，其成效显著；而"软"的方面，是指对人的感受产生影响和情感效应的人文关怀，在这一点上，我们做得还远远不够。医务工作一定要"软硬兼施"。医务人员不但要了解疾病，还需要了解患者，了解患者与家庭、社会的关系，体察其情感；不仅要治病，更重要的，是要治人和助人。

二、善于沟通，明察病情，理解患者，给予人文关怀

医生治病有三大法宝：语言、药物和刀械，有人称此三者为治病的"三剑客"。药物和刀械的作用人所共知，而从古至今，无论如何不能忽视的是语言的沟通作用及其承载的人文关怀。

语言是医患沟通的桥梁，是建立良好医患关系的基石。患者是否信任医生，是否接受和配合治疗，医患关系是否和谐，不单取决于医生技术是否精湛，诊治是否正确，很重要的是双方在相处中的沟通是否融洽。医生的一言一行无不影响到患者，患者对医生的判断和态度在很大程度上是根据医生的谈吐和气质产生的。医生在与患者交流时，应兼具同情关怀的态度与冷静理性的判断，以艺术的语言了解患者的躯体和心理状况，为患者提供符合事实的可能信息，帮助患者了解疾病，正确对待疾病，树立达观的生命态度。由此，可望取得良好的医疗效果。

医疗实践是一项专业性和人文性都很强的活动。融洽、有效的医患沟通是一种能力和一门艺术，是医患双方利益所在。掌握和运用好这种能力和艺术，是医务人员需要长期学习与实践的课题。

三、医学界同道间要真诚地相互尊重和维护："医赞医，医学兴"，患者得益，社会和谐

医生与医生之间必须相互尊重，这既应是一种行业规范，更应意识到这是代表医患双方的共同利益、促进医学发展和卫生事业兴旺的基本职业执守与道德。目前，中国医学界较普遍存

Notes

在一种不正常和极为错误的现象,就是有些医生常面对患者、患者家属或亲友"评论"或指责曾诊治过该患者的医生之"过",以此显示自己的"高明"。其实,病情是复杂多变的,临床工作是难于尽善的,医学是缺乏"绝对真理"的,某医生自认为正确的诊疗方法未必就是正确的,即便恰是正确的,"事后诸葛亮"也于事无补,却造成了患者的心理负担,损伤了本是善意的同道。如此做法不但不能抬高自己,反而是作为医生的素养与境界不高的体现,但此现象若有普遍性,广而久之,却造成对医务界整体的极大损伤,会深刻影响医务界的社会形象和地位。其实,一名高素养的医生在遇到与以前诊治的医生有不同看法时,可能会这样对患者说:"某某医生以前那样做,是有他的考虑和道理的,现在情况有变化,我们能不能试一下这种办法?"如此,既维护了前面的医生,又实行了自己的治疗意见。没有医生会去害患者,只是可能有水平高低与判断标准的不同。医生的内心中必须有强烈的尊重、维护同道的意识,遇到有不同意见时,可以进行交流讨论,但绝不可以在患者面前否定乃至诋毁同道,中国的医务界已经备尝此番恶果。医生们必须从自身做起,医学生在学医阶段就必须树立这一基本的职业与道德意识。医界谨记:"医赞医,医学兴",患者因此得益,社会由是和谐。

四、从医生决定、知情同意到医患共同决策:医疗决策模式的衍变

医疗决策,过去主要采取由医生决定,患者接受的单方面决策模式;之后,在医疗实践中要求让患者知情同意;随着医学模式的衍化,医患共同决策(shared clinical decision making)作为一种新的医疗决策模式应运而生,并逐步获得推行。

医患共同决策即在以往知情同意的基础上,更进一步动员患者在决策中的主动性,体现其位置和作用,充分尊重和发挥患者的主观体验、思维和社会决策力。医患共同决策的过程,是双方有依据、理性地取得理解和共识,共同作为的过程。

之所以要实行共同决策,是因为医生方面虽有专业知识,也只能掌握疾病规律的一部分而非全部,因此,医疗结果具有不确定性,即医生很难精确预计疾病转归,不足以完全把握医疗效果;患者方面有自己的人格情感特征、对病痛的敏感度及耐受度、生命态度、价值取向、经济资源及其应用态度等。在医患的角色和定位中,医生是一个有医疗知识和能力的建议者和施予者,其思考较偏于"病";而患者则有自己的心态和各方考虑,是医疗的接受者与承受者,其思考较偏于"人"。在这种情境下,由医患双方充分沟通信息,讨论商议医疗方案,共同决策,共同推动实施,共享医疗成果和共担风险,成为现代医疗中一种较能体现医患共同利益和科学定位的新型医疗决策模式。

实施共同决策,需要医患双方均具有较高的素养。医生必须要有坦荡开放的心态,有良好的乃至崇高的专业水平,优良的人文素养,清晰、艺术的语言表达能力,对患者的病情、心理、相关社会情况等的洞悉与分析能力;患者要有较好的思维能力和表达能力,坦然、理性、达观的心态。

医患共同决策是一种顺应时代发展的新的医疗决策模式,是一种新的医疗文化,也是一种新的社会行为模式。推进医患共同决策是一个渐进的过程,其进程速缓取决于社会环境和医患双方的素质。希望这一新的医疗决策模式有助于成就医生的事业和患者人生的圆满。

(王 辰)

推荐阅读资料

1. Goldman's Cecil Medicine, Goldman L and Schafer AI(eds), 24th Ed. New York: Elsevier Saunders, 2012
2. Harrison's Principles of Internal Medicine. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al(eds). 18th Ed, New York: McGraw-Hill, 2012
3. Sung JY, Wang JY, Shen T. Essential Internal Medicine. 北京:人民卫生出版社,2009
4. Mark H Beers. 默克诊疗手册. 第18版. 王卫平主译. 北京:人民卫生出版社,2009

Notes

5. Kumar P, Clark M. Clinical Medicine. 7th ed. London: Saunders Elsevier, UK, 2009
6. 葛钧波,徐永健. 内科学. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013
7. http://www.pubmed.gov
8. http://www.cochrane.org
9. 王吉耀. 内科学. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,2010
10. 王德炳. 内科学. 北京:北京大学医学出版社,2012

Notes

第二篇　呼吸系统疾病

第一章 总 论

要点：

1. 呼吸系统疾病构成对人类和我国人民健康的重大危害。呼吸疾病所致死亡高居城乡人口死亡专率的1～4位。

2. 空气污染、人群吸烟、人口老龄化、新发呼吸道传染病等改变着呼吸系统疾病的流行病学和病谱分布，使临床医师不断面临着新的挑战。

3. 呼吸系统疾病诊断除了病史、症状和体征外，胸片、胸部CT、肺功能、纤维支气管镜检查等技术也非常重要，可以根据病情需要酌情选用。

4. 慢阻肺、哮喘、肺栓塞、肺癌等常见的慢性呼吸系统疾病是可防可治的。

5. 呼吸病学与危重症医学捆绑式发展是当代呼吸病学的发展模式与趋势。

2011年原卫生部对全国部分城市和农村主要死因调查显示，呼吸系统疾病(respiratory disease)(未包括肺癌、肺结核和肺源性心脏病)在农村和城市均位居第四位，粗死亡率分别为84.97/10万和65.47/10万。危害人类数千年的结核病在我国虽然得到了成功的控制，但2010年第五次全国结核病流行病学抽样调查结果表明，我国15岁及以上人群活动性肺结核的患病率为459/10万，仍属世界高流行地区。生态环境恶化和大气污染加重、吸烟等不良生活习惯的滋长、社会人群结构的老龄化等多种因素正在逐渐地改变着呼吸系统疾病的流行病学和病谱分布。慢性阻塞性肺疾病的患病率在全球呈逐年上升趋势，我国肺癌发病的年递增率居各种恶性肿瘤的首位，过去较为少见的弥漫性肺间质疾病也明显增多。严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome，SARS)、人感染高致病性禽流感、新型甲型H_1N_1流感、H_7N_9禽流感等新发呼吸系统传染性疾病的出现；艾滋病和糖皮质激素/免疫抑制剂使用的增加导致肺部机会性感染相应增多；更应引起注意的是虽然各种新的抗菌药物不断问世，但肺部感染的发病率和死亡率仍有增无减。上述种种现状使得临床医生在呼吸系统疾病的诊治中面临着新的挑战。

呼吸系统疾病不仅发病率高，而且许多疾病呈慢性病程，肺功能逐渐损害，最终使患者致残甚至危及生命。由此可见，呼吸系统疾病对人类健康的危害依然严重。呼吸系统疾病的研究应将临床医学和预防医学、康复医学紧密结合，采取综合措施，才能更有效地达到防病治病的目的。

第一节 呼吸系统疾病患者的诊查

疾病的临床诊断是建立在医学知识和临床经验的基础上，并通过对患者进行必要的医学科学的检查，对疾病的表现进行辩证逻辑思维所作出的结论。在对病人进行诊查时，既不能仅凭医生个人的临床经验主观判断，也不该片面依靠某些实验室检验和现代化检测手段，只有将两者完美地结合起来才能去伪存真、由表及里地获得客观正确的结论，减少漏诊和误诊。

一、病史采集

认真询问病史对某些呼吸系统疾病的诊断是非常重要的。对于主诉呼吸困难、双肺表现为弥漫性病变的患者，对其职业史、个人史必须详细询问，是否长期接触无机、有机粉尘，以确定是否为尘肺；表现为咳嗽、咯血，肺部浸润影，末梢血嗜酸细胞增高者，应注意有无生食喇蛄或河蟹而感染肺吸虫的可能；对于反复发生两肺下叶背段和后基底段肺炎者，应考虑吸入性的可能性大，要问清是否经常醉酒，有没有饮水呛咳和反流性食管炎史。此外，还应注意抗心律失常药物胺碘酮、抗肿瘤药物博来霉素等能引起肺纤维化，血管紧张素转换酶抑制剂类抗高血压药物可致刺激性咳嗽，女性长期使用避孕药可能引起静脉血栓进而导致肺栓塞，长期吸烟会增加肺癌患病的危险性。某些呼吸系统疾病还与家族或遗传因素有一定的关系，如支气管哮喘、肺泡微结石症以及 α_1-抗胰蛋白酶缺乏症等，应注意家族史的问诊。上述情况均应在相关疾病的问诊中予以足够的重视。

二、症状

呼吸系统感染性疾病与一般感染性疾病相同，可有畏寒、发热、衰竭、乏力等全身性症状。肺肿瘤引起的全身表现往往较晚，但更应警惕早期症状，如不明原因的咯血或阻塞性肺炎表现。与局部症状相比，上述全身症状特异性较差。呼吸系统的局部症状主要有咳嗽(cough)、咳痰(expecteration)、咯血(hemoptysis)、胸痛(chest pain)和呼吸困难(dyspnea)等，对它们进行周密地分析观察，常可从中获取诊断和鉴别诊断的线索。

1. 咳嗽　咳嗽是呼吸系统疾病最常见的症状，是机体清除外界侵入呼吸道的异物和气道内分泌物，以消除呼吸道刺激因子，抵御感染的一种保护性功能。急性发生的刺激性干咳常系呼吸道的炎症引起，尤其当伴有发热、声嘶，常提示急性病毒性咽、喉、气管、支气管炎。咳嗽伴吸气性喘鸣，提示上呼吸道梗阻。支气管肺癌的早期表现为干咳，当肿瘤增大阻塞气道时可出现高调金属音性质的咳嗽。晨起时咳嗽多见于上呼吸道慢性炎症、慢性支气管炎及支气管扩张症；夜间咳嗽则多发生在肺结核及心力衰竭患者。肺脓肿和支气管扩张患者因支气管内壁破坏，大量痰液潴留，当体位改变时，由于分泌物流动刺激支气管黏膜可使咳嗽加剧。长期接触有害粉尘且久咳不愈者应注意相应的尘肺。阵发性咳嗽者应注意咳嗽变异性哮喘。

2. 咳痰　咳痰是机体通过支气管黏膜上皮细胞的纤毛运动、支气管平滑肌的收缩及咳嗽时气流的冲动，将呼吸道分泌物从口腔排出的协同动作。观察痰的颜色、气味、量和性状常可提示诊断的依据。无色透明或灰白色黏液痰见于正常人或支气管黏膜轻度炎症时。慢性支气管炎患者咳白色泡沫或黏液痰。化脓性炎症时痰带黄色。肺癌、肺结核、肺梗死等痰内含有血液或血红蛋白时痰为红色或棕红色，急性肺水肿时呈粉红色或血色泡沫痰。肺阿米巴病可见血脓混合的巧克力样痰，典型的肺炎球菌肺炎表现为铁锈色痰，克雷白杆菌肺炎的痰呈红棕色胶冻样。烂桃样或果酱样痰是由肺组织坏死分解而成，提示肺吸虫。绿色痰常因含胆汁、变性血红蛋白或绿脓素所致，见于黄疸、吸收缓慢的大叶性肺炎和肺部铜绿假单胞菌感染。痰量增多一般反映支气管和肺的化脓性炎症进展；痰量减少提示病情好转，但在支气管发生阻塞时，虽然表现为痰量减少，实际上病情仍在恶化，中毒症状因而也加重。表现为咳大量脓性痰的疾病主要有支气管扩张症、肺脓肿、支气管胸膜瘘，肺水肿和细支气管肺泡癌等则呈大量浆液性痰。

3. 咯血　咯血是指喉及喉以下呼吸道的血管、毛细血管破裂或渗透性增高导致的出血经咳嗽动作从口腔排出。血量可以从痰中带血到致死性大咯血。本症主要由呼吸系统疾病引起，也可发生于循环及其他系统疾病。在我国，肺结核、支气管扩张症、支气管肺癌占咯血病因的前三位。

首先，要确定是咯血而不是口鼻腔出血或上消化道出血。青壮年咯血伴低热等症状者应首

Notes

先考虑肺结核。长期反复咳嗽、咳脓痰的患者如出现间断咯血要注意支气管扩张症。对40岁以上、长期吸烟者出现干咳和痰中带血(数周时)应警惕支气管肺癌。突发性胸痛、呼吸困难,而后出现咯血者有发生肺栓塞的可能。此外,对有流行病区食生河蟹或喇蛄史者要注意肺吸虫;对合并肾炎者应考虑肺出血-肾炎综合征;对咯血与月经关系密切的女性患者要想到子宫内膜异位症。

4. **胸痛** 外伤、炎症、肿瘤等因素刺激肋间神经、膈神经、脊神经后根和迷走神经分布在支气管、心脏及主动脉的神经末梢,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流行性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呈压迫感的疼痛且放射至左肩。此外,还应注意鉴别夹层动脉瘤、心包炎、胆石症和急性胰腺炎等疾病所表现的不同部位的胸痛。

5. **呼吸困难** 是指患者感到空气不足而用力呼吸,并使呼吸肌及辅助呼吸肌均参与呼吸运动,出现呼吸频率、深度和节律改变的主观感觉和表现,它既是症状又是体征。许多系统的疾病均可能引起呼吸困难。

按症状发生的快慢可将呼吸困难分为急性、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栓塞,夜间发作性端坐呼吸困难提示左心功能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且伴有一侧胸闷,要注意大量胸腔积液。慢性进行性呼吸困难多见于慢性阻塞性肺疾病和弥漫性肺纤维化。反复发作性呼吸困难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,前者可见于肿瘤或异物引起的大气道狭窄、喉头水肿、喉-气管炎症等;后者主要见于支气管哮喘和慢性支气管炎、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性呼吸困难。

三、体格检查

虽然各种先进的科学仪器不断地应用于临床,大大地提高了呼吸系统疾病的诊断水平,但仍不能完全代替体格检查,诸如哮鸣音、湿性啰音、语颤改变、胸膜摩擦音等病理现象都需体格检查才能获得,也是医生每日观察病情变化的主要依据。

呼吸科医生对检体应克服两种不良倾向:其一,重X线检查而轻检体;其二,只查胸部而不查身体的其他部位。不同疾病或疾病的不同阶段由于病变的性质和范围的不同,胸部体征可以完全正常或明显异常。早期较小而位深的病变可无明显异常体征。支气管病变以干、湿啰音为主。肺部炎变可有呼吸音性质、音调和强度的改变,大面积炎变可呈实变体征。肺纤维化时可听到特征性的Velcro啰音。胸膜炎症的体征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,可触摸到气管移位和听诊患侧的呼吸音消失。呼吸系统疾病亦可有肺外表现,如支气管肺癌、支气管—肺和胸膜慢性化脓性病变及特发性肺纤维化等可引起杵状指(趾)。结节病可出现皮疹、表浅淋巴结肿大。肺上沟癌(pancoast's tumor)因侵及下颈交感神经节,表现患侧眼球内陷、眼睑下垂、瞳孔缩小、眼裂变窄和同侧额面部无汗的Horner综合征。肺癌伴有异位内分泌时还可出现相应的体征。

四、实验室和辅助检查

1. **血液检查** 血常规检查仅能了解一般情况,如白细胞总数和(或)中性粒细胞比例增高提示感染,特别是细菌性感染;嗜酸性粒细胞增加提示过敏反应或寄生虫感染的可能。血清学特异性抗体和抗原的检测对诊断病毒、结核菌、真菌、支原体、衣原体、军团菌等病原微生物引起的呼吸系统感染很有帮助;此外,癌胚抗原(CEA)对肺癌,血清血管紧张素转换酶(SACE)对结节病,抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)对肉芽肿性多血管炎(亦称"wegener肉芽肿")的诊断有意义。

Notes

2. **痰液检查** 鳞癌和小细胞未分化肺癌以中心型为多，细胞易脱落排出，癌阳检率为70%～80%；腺癌多呈周边型，阳检率偏低，约40%～50%。痰中查到抗酸杆菌是确诊肺结核最可靠的证据。肺部感染时，在分析痰菌涂片结果的同时，进行痰菌培养并进行药物敏感试验，对判定病因和指导用药很有价值。下呼吸道感染进行痰菌培养时应注意排除口腔内寄殖微生物对痰的污染。充分漱口后咳出深部的痰，涂片在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为合格的痰标本，定量培养菌量≥10^7cfu/ml可判定为致病菌。经环甲膜穿刺气管吸引或经纤支镜防污染双套管毛刷采样所获痰标本得到的结果可信度更高。除培养外，有针对性地对呼吸道分泌物进行病原微生物的抗原检测也很有价值。

3. **抗原皮肤试验** 对支气管哮喘患者进行皮肤过敏原试验有助于了解过敏原的种类；结核菌素试验对判断是否感染过结核和诊断结节病有一定的帮助。

4. **胸液检查** 胸液的生化、免疫和细胞学检查对判定胸腔积液的性质乃至病因至关重要。常规胸液检查可明确是渗出液还是漏出液。胸液中细胞明显增加且以中性粒细胞为主，提示急性细菌性炎症；若出现大量嗜酸性粒细胞提示过敏性或寄生虫性疾病；查到恶性肿瘤细胞则应认真追查原发灶；脂类含量过高时提示"乳糜胸"，应注意相关疾病对淋巴管的侵袭；淀粉酶升高明显时要警惕胰源性胸腔积液。

5. **影像学检查** 在现代呼吸系统疾病诊断中占有重要地位。尤其是X线检查，由于胸部的自然对比较好，可以清晰地显示许多病变。胸部影像学检查步骤应遵循自简单和经济的方法开始，对复杂和费用较高的检查应遵循严格地、有针对性进行的原则。

（1）胸部X线检查：有透视、常规摄影、高千伏摄影、体层摄影、支气管和肺血管造影等。上述检查均各有所长。透视能动态地观察病变，常规和高千伏摄影能满足临床大部分呼吸系统疾病诊断的要求并能清楚、全貌地显示病变。体层摄影是气道肿物和支气管肺癌诊断的有用方法。血管造影技术对肺血管疾病的诊断和肺出血部位的判定及治疗均有重要价值。

（2）胸部CT检查：对于发现肺内微小病变，纵隔、胸膜以及心脏后部等隐蔽区域的病变优于常规X线。高分辨CT（HRCT）对于诊断早期间质性肺疾病很有价值。造影增强CT对淋巴结肿大、肺栓塞、肺内占位性病变均有重要的诊断和鉴别诊断意义。

（3）胸部磁共振成像（MRI）：主要用于胸部血管、锁骨上窝区、纵隔、胸膜及胸壁病变的诊断，尤其在鉴别淋巴结和血管、诊断较大的肺栓塞上作用较大，对肺野病变的诊断价值有限。

（4）胸部超声检查：主要用于胸腔积液的诊断和穿刺定位。对胸膜疾病和贴近胸壁的肺部病变，判定其内是液性还是实体较有价值。多普勒超声心动图检查还可用于肺动脉压的估测。

6. **支气管镜** 有硬质支气管镜和纤维支气管镜。纤维支气管镜能够弯曲自如、深入到亚段支气管，给患者带来的痛苦少，因此广泛应用于临床。纤支镜除可以直视病变外，还能进行黏膜刷检和活检、经支气管肺活检（TBLB）。经纤支镜进行支气管肺泡灌洗（BAL），对回收的灌洗液进行检查分析，有助于明确疾病的诊断。纤支镜还能发挥治疗作用，如取异物、吸痰和止血，用高频电刀、激光、微波治疗良、恶性肿瘤，还可借助纤支镜在气道内置入支架治疗器质性狭窄。

7. **呼吸功能检查** 通过测定呼吸功能的不同项目可以了解从呼吸中枢的呼吸驱动到肺脏功能受损的性质及其程度。慢性阻塞性肺病主要表现为阻塞性通气功能障碍，而胸廓畸形、胸膜疾病和肺纤维化等疾病则呈现限制性通气功能障碍的特征（表2-1-1）。流量-容积曲线能较直观地反映不同类型肺功能损害的特点（图2-1-1）。急性呼吸窘迫综合征（ARDS）、肺纤维化等疾病的肺功能出现弥散功能（DLCO）降低。测定阻断气流后吸气开始0.1秒时的口腔压力，即口腔闭合压（$P_{0.1}$）可反映呼吸中枢驱动力的高低。呼吸肌疲劳导致呼吸泵衰竭时，最大吸气压（MIP）和最大呼气压（MEP）均下降。支气管激发试验和改善率的检测，有助于支气管哮喘的诊断。呼吸系统疾病的运动负荷试验对发现"潜在"的疾病及鉴别呼吸困难属肺源性或心源性有意义。动脉血气分析在临床上有重要价值，尤其是在呼吸衰竭的诊断和治疗监测上是不可缺少的。

Notes

表 2-1-1 阻塞性和限制性通气功能障碍的主要肺功能特点

项目	阻塞性	限制性
VC	正常或减低	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
FEV_1/FVC	减低	正常或增加
MMFR	减低	正常或减低

注：VC：肺活量；RV：残气量；TLC：肺总量；FEV_1：第一秒用力呼吸出气量；FVC：用力肺活量；MMFR：最大呼气中期流速

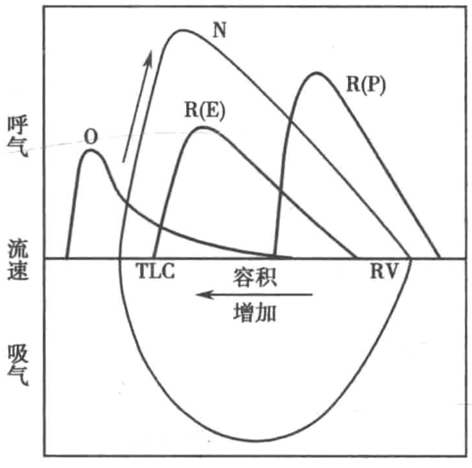


图 2-1-1 流量-容积曲线

注：O：阻塞性肺疾病；R(P)：肺限制性疾病；R(E)：肺外限制性疾病；N：正常

8. 支气管肺泡灌洗液（BALF）检查 是对经纤支镜进行支气管肺泡灌洗后回收的灌洗液进行细胞、病原学和免疫学的分析，对间质性肺疾病的病因、肺泡蛋白沉积症、细支气管肺泡癌等疾病的诊断很有价值，其"液态的肺活检"之称说明了它的有用性。

健康非吸烟者 BALF 细胞总数为（5～10）×10^6个/ml，其中肺泡巨噬细胞占 85% 以上，淋巴细胞低于 12%。特发性肺纤维化、风湿病性肺损伤主要表现为中性粒细胞增高；过敏性肺炎、结节病则为淋巴细胞增高，在增高的 T 淋巴细胞中，前者主要是 CD_8^+，后者以 CD_4^+增高为主。如 BALF 呈牛乳样，富含 PAS 染色阳性的蛋白类物质，是肺泡蛋白沉积症的证据。找到癌细胞或抗酸杆菌、卡氏肺孢子菌即可做出相应的诊断。

9. 放射性核素的临床应用 肺通气显像/肺灌注显像不匹配且主要表现为灌注缺损时提示肺栓塞。核素检查对肺栓塞和肺血管疾病的诊断价值较高，对肺部肿瘤及其骨转移、弥漫性肺部病变的诊断也有较高的参考价值。正电子发射计算机体层扫描（positron emission tomography，PET）技术可以较准确地对<1cm 的肺部阴影和肺癌纵隔淋巴结有无转移进行鉴别诊断。

10. 活组织检查 是确诊疾病的方法。获取活组织标本的方法主要有以下几种：①经纤维支气管镜、胸腔镜或纵隔镜等内镜的方法，适用于病变位于肺深部和纵隔者；②在 X 线、CT 或超声引导下进行经皮肺活检，适用于病变部位靠近胸膜者；③开胸肺活检，适用于经其他方法检查未能确诊又有很强指征者。

上述临床技能是对疾病诊断所需的基本功，应熟练掌握。只有这样，才能在临床工作中根据患者的主要症状选择合适的检查进行鉴别，最终得出正确的诊断。

呼吸系统疾病患者最初的主诉大都是前述的主要呼吸疾病症状。疾病的诊查常都是从对这些主要症状的鉴别入手的。咳痰带血或咯血是呼吸疾病的一个常见症状，患者对此症状也很重视，常因此就诊。本症既可见于轻症患者，也可见于恶性肿瘤，应认真对待。对咯血主诉的患者，可按图 2-1-2 的诊断思路进行。

临床上建立一个疾病的诊断，有时很简单，有时却十分复杂，特别是由于医生的知识水平不同、临床经验丰富程度的差异等多种原因，很难将诊断思路像计算机一样程序化为固定的模式。

Notes

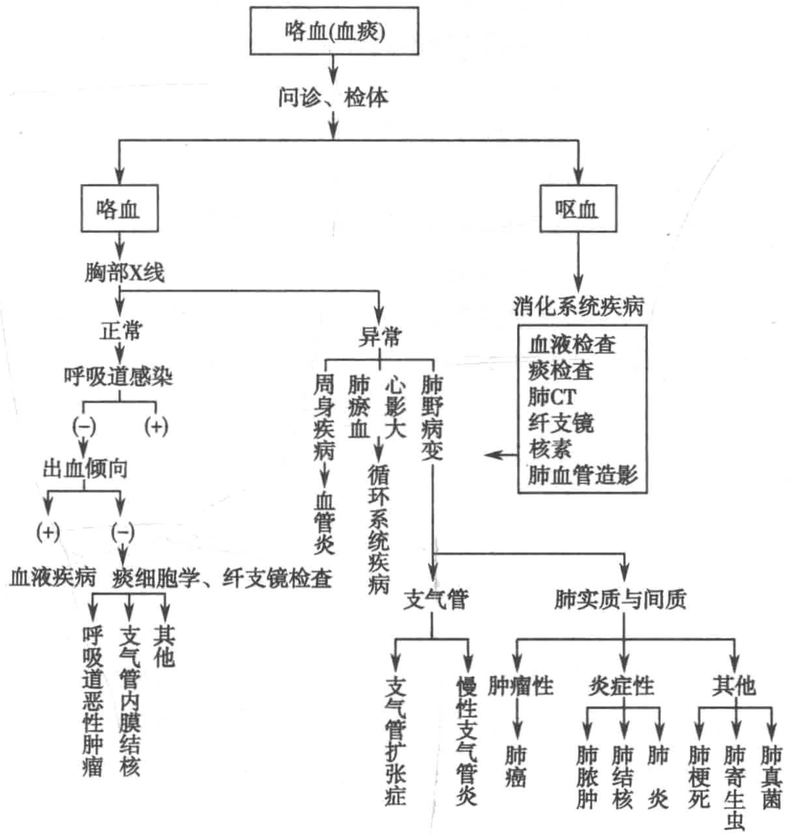


图 2-1-2 咯血的诊断思路

每位医生都是在实践中不断修正、完善自己的思路，以提高自己诊断的正确性。然而，不论是刚刚从医疗工作的年轻医生还是经验丰富的医师，面对病人，诊断思路的原则应该是一致的：第一，虽然现代化检查仪器日新月异，但最基础、最重要的诊断步骤仍然是采集好病人的病史；第二，通过体格检查、实验室检查、特殊检查，必要时采用诊断性治疗等方法获取证据，去证实你的假设疾病诊断。

第二节 呼吸系统疾病的防治

新中国成立以来，我国广大医务工作者针对呼吸系统疾病的特点，将预防和治疗结合起来，取得了显著成绩。如大力开展结核病的防治工作，广泛推行卡介苗接种，使结核病的患病率和病死率大幅度降低；对接尘（包括无机和有机粉尘、化学性气体）工人开展定期检查，改善作业环境，尘肺的患病率也呈下降趋势；对慢性支气管炎、阻塞性肺气肿、支气管哮喘、肺源性心脏病和支气管肺癌，已在流行病学调查、病因及免疫呼吸生理研究等方面取得了一定的成果。然而，在取得成绩的同时也应该清醒地认识到，吸烟造成的危害在我国并未引起真正的重视，医务工作者有责任和义务不吸烟并宣传戒烟；综合治理大气污染，减少给人类带来的疾病，是医务工作者应该积极参加的工作；对我国目前日益增多的私人小煤矿、私家采石场等不达标的接尘工作场所，要呼吁有关部门严加管控，防止尘肺发病率的上扬。

呼吸系统疾病的治疗主要包括内科和外科的治疗方法，近年来介入性治疗方法也发挥了一定的作用。以下仅对内科的主要措施进行概述。

一、呼吸系统感染的抗菌药物治疗

各种感染性疾病仍然是威胁人类健康的主要杀手，呼吸系统感染位居感染性疾病谱的榜

Notes

首。因此，治疗呼吸系统感染一直是医务人员最常面对、有时又很棘手的问题。病人基础状态的不同、病原微生物的变迁、对新型抗菌药物耐药菌的产生等原因，更使问题复杂化。对此，应该把握以下原则：

1. 重视病原学诊断 是否为细菌性感染，属于何种细菌？在使用抗菌药物之前应留取合格的痰标本，进行细菌定量培养和药敏试验。在细菌学检查尚无确定性结果时，应根据临床资料有理有据地推测可能致病菌，并尽早地进行经验性治疗。待细菌学结果回报后，再结合临床疗效，确定是否更换药物，力争“有的放矢，防止滥用”。

2. 结合患者的基础状态 患者的感染是社区获得性还是医院获得性，基础状态情况及免疫能力的好坏等因素均与治疗效果密切相关。因此，在充分重视感染病原学的基础上，结合患者的机体状态选择合适的抗菌药物。对病情重或威胁生命者，在病原确定前即应选择杀菌力强的广谱抗菌药物，以免延误治疗时机。

3. 掌握抗菌药物的特点及适应证 对所选用抗菌药物的抗菌谱、药代动力学、用法及副作用等应熟悉。了解药物的抗菌作用是属于时间依赖性还是浓度依赖性以及在肺组织及痰液中的浓度、血药浓度与 MIC 的比值。根据患者病情轻、中、重和特殊情况，采用口服、肌注、静脉等不同的给药途径。

4. 联合用药和药物相互作用 一般性细菌感染用一种抗菌药物能够控制，不需联合用药。即使是较重症的感染，如能选择抗菌谱合适的药物并足量应用亦应取得很好的疗效。但在一些复合性（如细菌合并真菌）感染、或对某些抗菌药物（如头孢类）禁忌病情又严重者，采取联合用药可起到协同作用，增强疗效。但应注意的是药物间的配伍禁忌和药效的拮抗作用。如红霉素有酶抑制作用，可使口服降糖药、抗凝剂、茶碱类作用增强；环丙沙星能使血中茶碱浓度增高等，应予避免。

5. 注意抗菌药物的毒副作用 任何抗菌药物均有其毒副作用，对此必须像熟悉药物的抗菌谱一样熟知。长期应用广谱抗生素，常会导致二重感染，也应予足够重视。

呼吸系统感染及抗菌药物的应用是一个古老而依然新鲜且富有挑战性的话题。对它的认识需在临床实践中不断丰富和深化。我国对此也制订了建议性的指南（草案）并根据我国感染性疾病原谱及其耐药性变化的循证医学资料定期修订，对临床医生很有帮助。

二、糖皮质激素的应用

该类药物在呼吸系统疾病的药物治疗上占有重要的地位。①支气管哮喘/慢性阻塞性肺疾病：全身给药主要用于治疗急性严重发作，缓解期则采用气道吸入性制剂，以减少副作用；②过敏性肺炎：通过抑制变态反应治疗本病；③结节病：虽然大多数结节病可自行缓解，但仍有近30%患者的病变长期不能消失，有的甚至进行性恶化。对有适应证的患者，糖皮质激素可取得较好的疗效；④风湿病引起的肺损伤即胶原血管病-间质性肺病（CVD-ILD）；⑤部分特发性间质性肺炎（隐源性机化性肺炎、非特异性间质性肺炎等）和特发性肺纤维化急性加重；⑥结核性胸膜炎：对胸腔积液量较大、胸水蛋白含量高、结核中毒症状明显者，在抗结核的同时可短期、适量应用糖皮质激素；⑦其他：如肺嗜酸细胞浸润、Wegener 肉芽肿、变态反应性支气管肺曲菌病、部分药物性肺病等，对糖皮质激素治疗均呈较好的疗效。

三、呼吸机的应用

呼吸机经过长期的临床应用，已从原始的负压“胸甲”式发展到目前计算机控制智能化多功能型，性能日趋完善，使用安全性也越来越高，在现代医学中占有十分重要的位置，在呼吸系统危重疾病的抢救中，常能起到“起死回生”的作用。通过呼吸机的治疗可以达到以下目的：①维持适当的通气量，使肺泡通气量满足机体需要；②改善气体交换功能；③减少呼吸肌的作功，防治呼吸肌疲劳；④预防性机械通气，避免重病患者发生呼吸衰竭。此外，持续性气道正压（contin-

Notes

uous positive airway pressure, CPAP)通气可治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)。使用呼吸机还可进行肺内雾化治疗。正确地选用呼吸机类型和通气方式,合理地调节参数,有效地达到呼吸机治疗的预期目的,最大限度地减少并发症的发生等一系列问题都需要医务人员在实践中学习,逐步掌握。

四、氧气疗法

通过增加吸入氧浓度,提高肺泡氧分压,加大肺泡膜两侧分压差,促进氧的弥散,从而提高动脉血氧分压和血氧饱和度,达到改善、纠正组织缺氧的目的。在选择氧疗方法时,要根据病人不同的病理生理状态来选择不同的方式。如对慢性阻塞性肺疾病病人应选用低浓度持续性吸入;而对肺纤维化、ARDS的患者则适于中或高浓度吸氧,但持续高浓度吸氧要警惕氧中毒。对因一氧化碳中毒,血红蛋白失去携氧能力的患者则需进行高压氧疗。长期氧疗能改善慢性阻塞性肺疾病患者的预后。要充分认识到氧疗在其治疗作用的同时,使用不当会发生氧中毒。

五、呼吸道的湿化及雾化疗法

湿化治疗是通过装置产生水蒸气,提高吸入气中的水蒸气含量,使气道湿化、稀释分泌物,使其易于排出,从而达到治疗目的。雾化治疗则是将药物或水分散成雾粒或微粒悬浮于气体中,雾化量较大的雾化器也可用于湿化治疗。通过雾化吸入药物到气道和肺泡,可提高呼吸器官的局部药物浓度,发挥更好的疗效,同时减少全身其他系统的副作用。最常用的雾化吸入药物有平喘药、糖皮质激素类和黏液溶解剂等祛痰药。

六、其他治疗

近年来,经纤支镜对呼吸系统疾病的治疗及血管内介入性治疗均有一定的进展。如大容量全肺灌洗治疗肺泡蛋白沉积症、内窥镜激光治疗呼吸道肿瘤、管腔内近距离放射治疗气管及支气管肿瘤、经纤支镜局部注射化疗药物治疗中心型肺癌、经纤支镜放置支架治疗气道狭窄、支气管动脉栓塞术治疗大咯血、内科胸腔镜等技术已经成熟或日臻成熟。除上述介入性治疗手段外,体外膜氧合(extra-corporeal membrane oxygenation, ECMO)救治重度呼吸衰竭等技术在呼吸疾病的治疗上发挥越来越重要的作用。

第三节 进展和展望

一、慢性阻塞性肺疾病防治的近况及未来

2007年发表的我国慢性阻塞性肺疾病流行病学资料显示,≥40岁的人群的患病率为8.2%,说明该病是严重危害人民健康的主要疾病,其防治工作任重而道远。近年来,慢性阻塞性肺疾病临床研究关注的重点集中在关于病人病情严重程度的综合评估、临床表型的认识、疾病对全身系统的影响、与支气管哮喘的关系以及支气管舒张剂联合治疗等问题上。

过去对慢性阻塞性肺疾病的分级主要依据肺功能检测的气流受限程度,目前更提倡根据肺功能分级、急性加重风险评估、呼吸困难症状评估等多因素对疾病的严重程度进行分级,这种方法更能准确地反映患者的实际病情,有利于临床管理。虽然都诊断为慢性阻塞性肺疾病,但在个体上却存在着不同的特点,因此提出了疾病的不同表型问题。未来对表型进行更深入的研究将会为本病的个体化治疗提供更扎实的依据。慢性阻塞性肺疾病的合并症及其与支气管哮喘的关系是偶然还是必然等问题也是近年受到关注的热点话题,相信越来越多的基础研究和循证医学成果将不断完善正确的认识,从而提高诊治水平。

二、呼吸重症监护医学的进展

呼吸衰竭的救治和呼吸支持技术是呼吸病学的最重要组成部分,也是危重症医学(critical

Notes

care medicine)最常面临的临床问题和治疗技术。因此在呼吸病学与危重症医学捆绑式发展的今天，呼吸科医生应发挥主导性作用。近年来，机械通气的新概念、新策略、新模式、新技术不断应用于临床，或日臻成熟或面临新的挑战，如无创性通气、压力限制通气、闭合环通气、"允许性高碳酸血症策略"、"肺开放"策略等等。此外，在机械通气辅助手段上，近年也进行了多种尝试，如体外 CO_2 去除技术、俯卧位通气、血管内氧合技术、氦氧混合技术、吸入肺表面活性物质或一氧化氮等都有助于改善通气和氧合。这些技术有的已应用于临床，或处于实验或临床小范围应用阶段，但已显示出较好的应用前景。

三、呼吸系统感染面临的新挑战

呼吸系统感染性疾病在世界范围内其发病率和严重程度均有增无减。在我国农村，呼吸疾病仍是第一杀手，而呼吸系统感染首当其冲。造成这种严重局面的原因是多方面的，新病原体(如 SARS 冠状病毒)的出现、病原体变异(人感染禽流感病毒)、新型甲型 H_1N_1 流感等因素不容忽视，但核心问题还是病原菌的耐药性。随着抗菌药物应用种类和数量的增多，细菌以多种机制产生耐药的能力也越来越强。尤其是近年备受关注的多重耐药菌(multi drug resistant, MDR)，如屎肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷白杆菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞杆菌、肠杆菌，加之并不罕见的泛耐药菌(extensively drug resistant, XDR)、耐药菌(pan drug resistant, PDR)等，常常使呼吸系统感染性疾病，特别是医院获得性肺炎的治疗陷入困境。针对细菌的耐药问题，一方面期望不断有高效、新型抗菌药物问世，另一方面很多国家(包括我国)制订了肺部感染诊治的指南，旨在扼制滥用抗菌药物。这些指南还将根据情况变化进行修订，如广大医务工作者能遵循指南的原则，相信若干年后难治性肺部感染的严峻局面会大大改观。

四、分子生物学对呼吸病学的影响

呼吸系统疾病有单基因病和多基因病。属于前者的如囊性纤维化跨膜调节基因变异所致的囊性肺纤维化、α_1-抗胰蛋白酶基因变异所致的肺气肿、肺表面活性物质 SP-B 基因突变所致的婴儿呼吸窘迫综合征等。近年的研究还证实，粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)基因缺陷与肺泡蛋白沉积症的发生密切相关。肺癌和支气管哮喘则属于多基因疾病。目前，此方面的研究十分活跃，并在前癌基因的活化、抑癌基因的失活与肺癌的发病及生物学行为关系等研究上取得了令人瞩目的进展。在基因治疗方面，囊性纤维化、肺气肿和婴儿呼吸窘迫综合征等导入外源基因治疗的动物实验和临床试验显示了初步的疗效；抑癌基因、反义癌基因、免疫和共刺激基因、自杀基因、多药耐药基因和血管生成抑制基因等单独或联合试验，也取得了一定的成果。虽然目前基因治疗还存在不少的问题，尚未达到临床应用和推广的成熟阶段，但不容怀疑的是，随着基因组计划的不断发展和技术进步，基因治疗会在未来呼吸系统疾病治疗中发挥重要作用。

五、介入呼吸病学的前景广阔

近 20 年来，已将涉及呼吸疾病的侵入性诊断和治疗操作的医学科学定义为介入呼吸病学(interventional pulmonology)。传统的内容主要包括经硬质支气管镜、纤维支气管镜和内科胸腔镜等设备，直接或在腔内超声、荧光的引导下获取组织标本，用激光、高频电凝、冷冻、气囊扩张、支架植入等手段治疗气道内的病变。随着生物工程技术、材料科学、影像技术的发展，现代呼吸疾病的介入治疗技术涉及的领域更广，如支气管镜肺减容术治疗重度肺气肿、支气管镜热成形术治疗支气管哮喘等新的治疗方法的应用，显示了呼吸疾病的介入性治疗手段未来的广阔前景，将会明显提高呼吸系统疾病的诊治水平。

（康　健）

Notes

推荐阅读文献

1. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Fishman AP, 4th ED, New York: McGraw-Hill, 2008
2. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Mason R J, Murray J F, Courtney Broaddus V, et al (eds), 5th ed. Saunders. 2010
3. 王辰,陈荣昌. 呼吸病学. 第2版. 北京:人民卫生出版社. 2014

Notes

第二章　急性上呼吸道感染及急性气管-支气管炎

要点：

1. 急性上呼吸道感染是鼻腔、咽或喉部急性炎症的总称，70%～80%由病毒引起。

2. 根据病史、流行情况、鼻咽部的卡他和炎症症状以及体征，结合外周血象和胸部X线检查结果等，可作出本病的临床诊断。

3. 急性上呼吸道感染的治疗以对症和中医治疗为主，细菌性急性气管和支气管炎应及时应用抗感染药物。

第一节　急性上呼吸道感染

急性上呼吸道感染(acute upper respiratory tract infection，AURTI)，简称上感，是鼻腔、咽或喉部急性炎症的总称。常见病原体为病毒，仅少数由细菌引起。本病患者不分年龄、性别、职业和地区，通常病情较轻、可自愈，预后良好。某些病种具有传染性，有时可引起严重的并发症。

【流行病学】 本病全年均可发病，但冬春季节好发。主要通过含有病毒的飞沫传播，也可通过被污染的手和用具传染。多数为散发性，在气候突然变化时可引起局部或大范围的流行。病原体可由人传染人，在发病前24小时到发病后2天传染性最强。由于病毒表面抗原易于发生变异，产生新的亚型，不同亚型之间无交叉免疫，因此不仅同一个人可在1年内多次罹患本病，而且间隔数年后易于引起较大范围的流行。

【病因和发病机制】

1. 病因　急性上呼吸道感染约有70%～80%由病毒引起。其中主要包括流感病毒(甲、乙、丙)、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、鼻病毒、埃可病毒、柯萨奇病毒、麻疹病毒和风疹病毒等。细菌感染约占20%～30%，以溶血性链球菌最为多见，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。

2. 诱因　各种可导致全身或呼吸道局部防御功能降低的原因，如受凉、淋雨、过度紧张或疲劳等均可诱发本病。

3. 发病机制　当机体或呼吸道局部防御功能降低时，原先存在于上呼吸道或从外界侵入的病毒和细菌迅速繁殖，引起本病。年老体弱者和儿童易患本病。

【病理】 可无明显病理学改变，也可出现上皮细胞破坏和少量单核细胞浸润。鼻腔和咽黏膜充血、水肿，有较多量浆液性及黏液性炎性渗出。继发细菌感染后，有中性粒细胞浸润和脓性分泌物。

【临床表现】

(一) 普通感冒(common cold)

俗称“伤风”，又称急性鼻炎，以鼻咽部卡他症状为主要临床表现。成人多数由鼻病毒引起，也可由副流感病毒、呼吸道合胞病毒、埃可病毒、柯萨奇病毒等引起。

本病起病较急，初期有咽部干、痒或烧灼感，可有打喷嚏、鼻塞、流清水样鼻涕等症状。2～3天后，鼻涕变稠，常伴咽痛、流泪、听力减退、味觉迟钝、咳嗽、声音嘶哑和呼吸不畅等上呼吸道症状。

通常无全身症状和发热，有时可出现低热、轻度畏寒和头痛。体检时可见鼻黏膜充血、水肿，有分泌物，咽部轻度充血等。普通感冒大多为自限性，一般5~7天痊愈，有并发症者可致病程迁延。

（二）急性病毒性咽炎、喉炎

1. 急性病毒性咽炎 多数由鼻病毒、腺病毒、流感病毒、副流感病毒、肠病毒或呼吸道合胞病毒等引起。临床主要表现为咽部发痒和灼热感，咳嗽少见。流感病毒和腺病毒感染时可有发热和乏力，咽部明显充血、水肿，颌下淋巴结肿痛；腺病毒感染时常常合并眼结膜炎；当有吞咽疼痛时，提示链球菌感染。

2. 急性病毒性喉炎 常由鼻病毒、甲型流感病毒、副流感病毒或腺病毒等引起。临床特征为声音嘶哑、说话困难、咳嗽伴咽喉疼痛及发热等。体检时可见喉部水肿、充血、局部淋巴结轻度肿大伴触痛，有时可闻及喘鸣音。

（三）疱疹性咽峡炎

主要由柯萨奇病毒引起。临床表现为明显咽痛、发热，体检时可见咽部充血，软腭、悬雍垂、咽部和扁桃体表面有灰白色疱疹和浅表溃疡，周围有红晕。病程为1周左右。夏季好发，儿童多见，偶见于成人。

（四）急性咽结膜炎

主要由腺病毒和柯萨奇病毒等引起。临床表现为发热、咽痛、畏光、流泪等；体检时可见咽部和结膜充血明显。病程为4~6天。夏季好发，儿童多见，游泳者中易于传播。

（五）急性咽-扁桃体炎

主要由溶血性链球菌引起，也可由流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、葡萄球菌等致病菌引起。临床特点为起病急、咽痛明显、畏寒、发热（体温可达39℃以上）等。体检时可见咽部充血明显，扁桃体肿大、充血、表面有脓性分泌物，颌下淋巴结肿大、压痛，肺部检查无异常发现。

【并发症】 部分患者并发急性鼻窦炎、中耳炎、气管-支气管炎或肺炎。少数患者可并发风湿病、肾小球肾炎和病毒性心肌炎等。

【实验室和辅助检查】

1. 血液常规检查 病毒性感染时白细胞计数正常或偏低，淋巴细胞比例升高；细菌感染时，白细胞总数和中性粒细胞比例增多，可出现核左移现象。

2. 病原学检查 一般情况下可不做。必要时可用免疫荧光法、酶联免疫吸附检测法、血清学诊断法或病毒分离和鉴定方法确定病毒的类型；细菌培养和药物敏感试验有助于细菌感染的诊断和治疗。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

1. 临床诊断 根据患者的病史、流行情况、鼻咽部的卡他和炎症症状以及体征，结合外周血象和胸部X线检查结果等，可作出本病的临床诊断。

2. 病因学诊断 借助于病毒分离、细菌培养，或病毒血清学检查、免疫荧光法、酶联免疫吸附检测法和血凝抑制试验等，可确定病因学诊断。

（二）鉴别诊断

本病应与下列疾病相鉴别：

1. 流行性感冒（influenza） 患者可有上呼吸道感染表现，但具有下列特点：①传染性强，常有较大范围的流行；②起病急，全身症状较重，有高热、全身酸痛和眼结膜炎；③鼻咽部炎症症状和体征较轻；④致病原是流感病毒，检测呼吸道标本（咽拭子、鼻咽或器官抽取物）的流感病毒核酸可明确诊断。

2. 过敏性鼻炎（allergic rhinitis） 临床症状与本病相似，易于混淆。鉴别要点包括：①起病急骤，可在数分钟内突然发生，亦可在数分钟至2小时内症状消失；②鼻腔发痒、连续打喷嚏、流

Notes

出多量清水样鼻涕;③发作与气温突变或与接触周围环境中的变应原有关;④鼻腔黏膜苍白、水肿,鼻分泌物涂片可见多量嗜酸性粒细胞。

3. 急性传染病 麻疹、脊髓灰质炎、脑炎等急性传染病的早期常有上呼吸道症状,易与本病混淆。为了防止误诊和漏诊,对于在上述传染病流行季节和流行地区有上呼吸道感染症状的患者,应密切观察,进行必要的实验室检查。

【治疗】 对于呼吸道病毒感染目前尚无特效抗病毒药物,故本病的治疗以对症治疗为主。

(一)对症治疗

1. 休息 发热、病情较重或年老体弱的患者应卧床休息,多饮水,保持室内空气流通,防止受寒。

2. 解热镇痛 有头痛、发热、周身肌肉酸痛症状者,可酌情应用解热镇痛药如对乙酰氨基酚、阿司匹林、布洛芬等。小儿感冒忌用阿司匹林,以防 Reye 综合征。

3. 抗鼻塞 有鼻塞,鼻黏膜充血、水肿,咽痛等症状者,可应用盐酸伪麻黄碱等选择性收缩上呼吸道黏膜血管的药物滴鼻。

4. 抗过敏 有频繁喷嚏、多量流涕等症状的患者,可酌情选用马来酸氯苯那敏或苯海拉明等抗过敏药物。为了减轻这类药物引起的头晕、嗜睡等不良反应,宜在临睡前服用。

5. 镇咳 对于咳嗽症状较为明显者,可给予右美沙芬、喷托维林等镇咳药。

鉴于本病患者常常同时存在上述多种症状,有人主张应用由上述数种药物组成的复方制剂,以方便服用,还可抵消其中有些药物的不良反应。为了避免抗过敏药物引起的嗜睡作用对白天工作和学习的影响,有一些复方抗感冒药物分为白片和夜片,仅在夜片中加入抗过敏药。

(二)病因治疗

1. 抗病毒治疗 对于无发热、免疫功能正常的患者无需应用,对免疫缺陷患者,应及早使用。可酌情选用抗病毒药利巴韦林(ribavirin)或奥司他韦(oseltamivir)等。

2. 抗细菌治疗 如有细菌感染证据如白细胞及 C 反应蛋白升高、咽部脓苔、咳黄痰等,可酌情选用抗感染药物,如青霉素类、头孢菌素类、大环内酯类,在高水平青霉素耐药肺炎链球菌感染时可使用呼吸氟喹诺酮类(左氧氟沙星、莫西沙星、吉米沙星)等。对于单纯病毒感染者不应用抗菌药物。

(三)中医治疗

根据中医辨证施治的原则,应用中药治疗本病有一定疗效。正柴胡饮、小柴胡冲剂和板蓝根冲剂等在临床应用较为广泛。

【预后和预防】

(一)预后

多数上呼吸道感染的患者预后良好,但极少数年老体弱、有严重并发症的患者预后不良。

(二)预防

增强机体抵抗力是预防本病的主要方法。

1. 避免发病诱因 包括避免与感冒患者的接触;避免受凉、淋雨;避免过度疲劳等。

2. 增强体质 坚持有规律的、适度的运动;坚持耐寒锻炼等。

对于经常、反复发生上呼吸道感染的患者,可酌情应用卡介苗素、细菌溶解物等,有适应证者可注射呼吸道多价菌苗。

【附】流行性感冒

流行性感冒(influenza)是由流感病毒引起的急性呼吸道传染病。传染性强,主要通过接触及飞沫在人际间传播,在全球已引起数次暴发流行,危害极大。过去 300 年至少有 6 次流感大流行,包括 20 世纪的 4 次大流行,其中 3 次均起源于我国。流感起病急,全身症状较重,有高热、头痛、乏力、全身酸痛和眼结膜炎,但呼吸道卡他症状较轻。

人感染高致病性禽流感 A/H5N1(简称“人禽流感”)是人类在接触该病毒感染的病/死禽或暴露于 A/H5N1 污染环境后发生的感染。自 2003 年多个国家暴发家禽和野生禽类的 A/H5N1 病毒感染,其中有 15 个国家出现人禽流感病例。如果对禽流感监测不力,则有可能在人-人间形成感染链,暴发流感大流行。

【病原体】 流感病毒属于正黏病毒科,为 RNA 病毒,根据核蛋白及基质蛋白分为甲、乙、丙 3 型。甲型流感病毒极易发生变异,根据其表面的血凝素 H 和神经氨酸酶 N 抗原性的差异又可分成多种亚型,H 有 16 种亚型(H1 ~16),N 有 9 种亚型(N1 ~9)。所有 16 个亚型的血凝素和 9 个亚型的神经氨酸酶均可在禽类中检出,但只有 H1、H2、H3、H5、H7、H9、N1、N2、N3、N7,可能还有 N8 引起人类流感流行。人感染高致病性禽流感由甲型流感病毒 A/H5N1 所致。流感病毒容易被紫外线、加热(通常 56℃,30min)灭活,且对离子和非离子清洁剂、氯化剂和有机溶剂敏感。

【发病机制和病理】 流感病毒进入呼吸道后入侵气道上皮细胞进行复制,借助神经氨酸酶、血凝素的作用从细胞释放并侵入其他上皮细胞。病理变化为呼吸道纤毛上皮细胞呈簇状脱落,上皮细胞化生,固有层黏膜充血、水肿伴有单核细胞浸润。并发重症流感病毒性肺炎的病理改变表现为出血、纤毛上皮细胞脱落、纤维蛋白渗出、炎性细胞浸润、透明膜形成、间质性肺水肿等。

【临床表现】 分为单纯型、胃肠型、肺炎型、中毒型。单纯型最常见,急性起病,高热,体温可达 39 ~40℃,可有畏寒、寒战,伴头痛、头晕、全身酸痛、乏力、食欲减退等中毒症状,鼻咽部症状较轻,多于发病后 3 ~4 天体温恢复正常。胃肠型者除发热外,腹痛、腹胀、呕吐和腹泻等消化道症状突出,儿童多于成人,2 ~3 天即可恢复。肺炎型者表现为肺炎,甚至呼吸衰竭。中毒型者极少见,表现为高热、休克、弥散性血管内凝血,病死率极高。

【实验室检查】 外周血白细胞总数不高或减低,淋巴细胞相对增加。疾病初期和恢复期双份血清抗流感病毒抗体滴度有 4 倍或以上增高有助于回顾性诊断。病毒分离培养为实验室检测的“金标准”。病毒核酸检测广泛用于病例的早期诊断。采用 Real-time PCR 检测呼吸道标本(咽拭子、鼻咽或器官抽取物)的流感病毒核酸,其特异度及灵敏度最好。

【诊断】

流感和人禽流感的诊断主要依据流行病学资料,并结合典型临床表现而确定。但在流行初期,对散发或轻症的病例做出诊断比较困难,尤其是人禽流感病人。对散发病例,确诊需实验室病毒分离、病毒特异性抗原、病毒核酸或血清特异性抗体等检测结果支持。

【治疗】

(一)一般治疗

应对疑似和确诊患者进行隔离,保持房间通风,充分休息,多饮水。适当应用解热药及止咳祛痰药物,避免盲目使用抗菌药物。

(二)抗病毒治疗

流感和人禽流感抗病毒治疗措施基本一致。应在发病 48h 内尽早开始抗病毒治疗。神经氨酸酶抑制剂可阻止病毒由被感染细胞释放和入侵邻近细胞,减少病毒在体内的复制,对甲、乙型流感均具活性,是目前治疗流感最好药物。奥司他韦成人剂量每次 75mg,每日 2 次,连用 5 天。扎那米韦(zanimivir)每次 5mg,每日 2 次,连用 5 天,可用于成人患者及 12 岁以上青少年患者。此外,M2 离子通道阻滞剂金刚烷胺(amantadine)和金刚乙胺(rimantadine)对甲型流感病毒有抑制作用。目前我国分离的 A/H5N1 病毒株对金刚烷胺和金刚乙胺敏感,可在发病时给予相应治疗。

第二节　急性气管-支气管炎

急性气管-支气管炎(acute tracheobronchitis)是由感染、物理、化学刺激或过敏因素引起的气管-支气管黏膜的急性炎症。临床主要症状为咳嗽和咳痰。常发生于寒冷季节或气温突然变冷时。

Notes

【病因和发病机制】

1. 微生物　病毒感染是急性气管-支气管炎的常见病因，包括腺病毒、鼻病毒、流感病毒、呼吸道合胞病毒和副流感病毒等。细菌可从少部分患者分离，常为流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、卡他莫拉菌等。近年来，因支原体和衣原体引起的急性气管-支气管炎也趋多见。本病多数发生于受凉、淋雨、过度疲劳等诱因导致机体气管-支气管防御功能受损时，往往在病毒感染的基础上继发细菌感染。

2. 物理、化学刺激　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、臭氧等）的吸入，均可引起气管-支气管黏膜的急性损伤和炎症。

3. 过敏反应　多种过敏原均可引起气管和支气管的变态反应，常见者包括花粉、有机粉尘、真菌孢子等的吸入，钩虫、蛔虫的幼虫在肺内移行及细菌蛋白质引起机体的过敏等。

【病理】　气管、支气管黏膜充血、水肿，有淋巴细胞和中性粒细胞浸润；纤毛细胞损伤、脱落；黏液腺体增生、肥大，分泌物增加。病变一般仅限于气管及近端支气管。炎症消退后，气道黏膜的结构和功能可恢复正常。

【临床表现】

（一）症状

起病较急，常先有上呼吸道感染症状，继之出现干咳或伴少量黏痰，痰量逐渐增多、咳嗽症状加剧，偶可痰中带血。如果伴有支气管痉挛，可出现程度不同的胸闷、气喘。全身症状一般较轻，可有低到中度发热，多在3~5天后降至正常。咳嗽和咳痰可延续2~3周才消失。伴有气管炎可表现为呼吸及咳嗽时胸骨后剧烈疼痛感。

（二）体征

体检时两肺呼吸音多粗糙，可闻及散在湿性啰音，啰音部位常常不固定，咳嗽后可减少或消失。支气管痉挛时可闻及哮鸣音。

【实验室和辅助检查】

1. 血液常规检查　多数病例的白细胞计数和分类无明显改变，细菌感染时白细胞总数和中性粒细胞可增多。

2. 痰液检查　痰液涂片和培养可发现致病菌。

3. 胸部X线　多数表现为肺纹理增粗，少数病例无异常表现。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

根据上述病史，咳嗽和咳痰等临床症状，两肺闻及散在干、湿性啰音，结合外周血象和胸部X线检查结果，可对本病作出临床诊断。痰液涂片和培养等检查有助于病因诊断。

（二）鉴别诊断

需与本病相鉴别的疾病包括：

1. 流行性感冒　常有流行病史；起病急骤，全身中毒症状重，可出现高热、全身肌肉酸痛、头痛、乏力等症状，但呼吸道症状较轻；根据病毒分离和血清学检查结果可确定诊断。

2. 急性上呼吸道感染　鼻咽部症状明显；一般无显著的咳嗽、咳痰；肺部无异常体征；胸部X线正常。

3. 其他疾病　支气管肺炎、肺结核、支气管哮喘（包括咳嗽变异性哮喘）、肺脓肿、麻疹、百日咳等多种疾病，均可能出现类似急性气管-支气管炎的临床症状，应根据这些疾病的临床特点逐一加以鉴别。

【治疗】

（一）一般治疗

适当休息、注意保暖、多饮水，避免吸入粉尘和刺激性气体。

Notes

（二）对症治疗

1. **镇咳**　可酌情应用右美沙芬、喷托维林或苯丙哌林等镇咳剂。但对于有痰的患者不宜给予可待因等强力镇咳药，以免影响痰液排出。兼顾镇咳与祛痰的复方制剂在临床应用较为广泛。若咳嗽持续不缓解，可考虑应用吸入糖皮质激素缓解症状。

2. **祛痰**　除了复方氯化铵、溴己新、N-乙酰-L-半胱氨酸(NAC)和鲜竹沥等常用祛痰药外，近年来，溴己新的衍生物盐酸氨溴索(ambroxol)和从桃金娘科植物中提取的标准桃金娘油(gelomyrtol)也在临床广泛应用。

3. **解痉、抗过敏**　对于发生支气管痉挛的患者，可给予解痉平喘和抗过敏药物，如支气管扩张剂氨茶碱、沙丁胺醇和马来酸氯苯那敏等。

（三）抗菌药物治疗

仅在有细菌感染证据时使用。一般可选用青霉素类、头孢菌素、大环内酯类(红霉素、罗红霉素、阿奇霉素等)或呼吸喹诺酮类抗菌药物。

【预后和预防】

1. **预后**　多数患者的预后良好，但少数治疗延误或不当、反复发作的患者，可因病情迁延发展为慢性支气管炎。

2. **预防**　避免受凉、劳累，防治上呼吸道感染，避免吸入环境中的过敏原，净化环境，防止空气污染，可预防本病的发生；参加适当的体育锻炼，增强体质，提高呼吸道的抵抗力。

（沈华浩）

推荐阅读文献

1. 葛均波，徐永健. 内科学. 第8版. 北京：人民卫生出版社，2013
2. 卫生部流行性感冒临床诊断和治疗指南编撰专家组. 流行性感冒临床诊断和治疗指南. 2011年版. 中华结核和呼吸杂志，2011，34(10)：25-733

第三章　慢性阻塞性肺疾病

要点：

1. 慢性支气管炎(慢支)和阻塞性肺气肿(肺气肿)是引起慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)的最常见的疾病。

2. 慢阻肺最突出的特征是呈进行性发展的不完全可逆的气流受限,在吸入支气管舒张剂后肺功能指标第一秒用力呼气容积占用力肺活量百分比($FEV_1/FVC\%$)<70%。

3. 吸烟是导致慢支、肺气肿和慢阻肺的最重要的环境因素,戒烟是现有可延缓慢支、肺气肿和慢阻肺病情进展的最有效的措施。

4. 慢阻肺稳定期患者的综合治疗措施包括以戒烟宣教为重点的教育和管理,应用支气管舒张剂、祛痰药和吸入糖皮质激素等药物,长期家庭氧疗,康复治疗以及流感疫苗接种等。可按病情轻重进行分级治疗。

5. 慢阻肺急性加重期患者的综合治疗措施包括控制性氧疗,应用抗生素、支气管舒张剂、祛痰药和静脉或口服糖皮质激素等药物,机械通气,维持内环境稳定,加强营养支持,处理并发症等。

6. 继发于慢阻肺的肺心病,其失代偿期治疗的重点在于控制慢阻肺急性加重和呼吸衰竭,直接针对右心功能衰竭的药物疗效有限。

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease)简称慢阻肺(COPD),是一种可防治的常见疾病,其特征为持续存在的气流受限。气流受限呈进行性发展,伴有气道和肺对有害颗粒或气体所致慢性炎症反应增加,急性加重和合并症影响整体疾病的严重程度。慢阻肺主要累及肺脏,但也可引起全身(或称肺外)的不良反应。

慢阻肺与慢性支气管炎和肺气肿有密切关系。慢性支气管炎(chronic bronchitis)是指支气管的慢性非特异性炎症,临床上以慢性咳嗽、咳痰或伴有喘息为特征。肺气肿(emphysema)指肺部终末细支气管远端气腔出现异常持久的扩张,并伴有肺泡壁和细支气管正常结构的破坏,而无明显的肺组织纤维化。虽然慢性支气管炎和肺气肿是两种不同的疾病,但两者常可发生于同一患者。在慢性支气管炎或(和)肺气肿的早期,大多数患者虽有慢性咳嗽、咳痰症状,但肺功能检查尚无气流受限,此时不能诊断为慢阻肺,当患者病情严重到一定程度,肺功能检查出现气流受限并且不能完全可逆时,即应诊断为慢阻肺。在临床上,慢性支气管炎和肺气肿是导致慢阻肺的最常见的疾病。

支气管哮喘(哮喘)不是慢阻肺。虽然哮喘与慢阻肺都是慢性气道炎症性疾病,但两者的发病机制不同,临床表现以及对治疗的反应性也有明显差异。大多数哮喘患者的气流受限具有显著的可逆性,是其不同于慢阻肺的一个关键特征,但是,部分哮喘患者随着病程延长,可出现较明显的气道重建,导致气流受限的可逆性明显减小,临床上很难与慢阻肺相鉴别。慢阻肺和哮喘可以发生于同一位患者,而且,由于两者都是常见病、多发病,这种概率并不低。此外,一些已知病因或具有特征病理表现的气流受限疾病,如支气管扩张症、肺结核纤维化病变、肺囊性纤维

化、弥漫性泛细支气管炎以及闭塞性细支气管炎等均不属于慢阻肺。

慢性支气管炎、肺气肿和慢阻肺是呼吸系统疾病中的常见病和多发病，尤以老年人多见，男性患病率一般高于女性。1992 年在我国北部和中部地区对 102 230 例农村人群进行调查，结果慢阻肺患病率占 15 岁以上人群的 3%，2003 年对我国 7 个地区城市和农村 20 245 例成年人群进行调查，慢阻肺患病率占 40 岁以上人群的 8.2%，其患病率之高是十分惊人的。慢阻肺患者因肺功能进行性减退，严重影响其劳动力和生活质量。慢阻肺的死亡率也比较高，世界卫生组织资料显示，慢阻肺的死亡率居人群所有死因的第四位，且有逐年增加之趋势。以美国为例，从 1965～1998 年 30 年间，冠心病、高血压脑卒中的死亡率分别下降了 59% 和 64%，而慢阻肺却增加了 163%。慢阻肺造成巨大的社会和经济负担，根据世界银行和世界卫生组织发表的研究，至 2020 年慢阻肺将占世界疾病经济负担的第五位。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%。

第一节　慢性支气管炎

慢性支气管炎（慢支）是指气管、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、咳痰或伴有喘息为主要症状，呈反复发作的慢性过程。随病情进展，常并发阻塞性肺气肿，进而发生肺动脉高压、肺源性心脏病。它是一种严重危害人民健康的常见病。

【病因和发病机制】 慢支的病因较复杂，迄今尚未明了。

（一）吸烟

吸烟与慢支的发生密切相关。吸烟开始的年龄越早，吸烟时间越长，每天吸烟量越多，患病率越高。减少吸烟或戒烟后，可使症状减轻或消失，病情缓解。长期吸烟者易引起支气管黏膜鳞状上皮化生；吸烟能使支气管上皮纤毛变短、不规则，使纤毛运动受抑制；支气管杯状细胞增生，黏膜腺体增生、肥大，分泌增多；使支气管净化能力减弱；支气管黏膜充血、水肿、黏液积聚，肺泡中吞噬细胞功能减弱；吸烟还可使支气管痉挛。这些均可促使支气管产生非特异性炎症，并有利于病原微生物的侵袭。

（二）大气污染

大气中的刺激性烟雾、有害气体如二氧化硫、二氧化氮、氯气、臭氧等对支气管黏膜造成损伤，纤毛清除功能下降，分泌增加，为细菌入侵创造条件。

（三）感染

感染是促使慢支发展的重要因素，主要病因多为病毒和细菌。病毒有鼻病毒、流感病毒、副流感病毒、腺病毒和呼吸道合胞病毒等。常见细菌有肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、甲型链球菌和奈瑟球菌。感染虽与慢支的发生、发展有密切关系，但尚无足够证据说明感染是慢支的首发病因，一般认为感染是慢支病变加剧发展的重要因素。

（四）气候寒冷

寒冷常为慢支急性发作的重要诱因。慢支患病率北方高于南方，高原高于平原。慢支发病及急性加重常见于冬季。寒冷空气刺激呼吸道，除可减弱呼吸道黏膜防御功能外，还可通过反射引起支气管平滑肌收缩、黏膜血液循环障碍和分泌物排出障碍，有利于继发感染。

（五）机体内在因素

多种机体内在因素可能参与慢支的发病和病变进展，但具体机制尚不够清楚。

1. 过敏因素　伴有喘息症状的慢支患者常有过敏史，对多种抗原激发的皮肤试验阳性率高于对照组，在患者痰液中嗜酸性粒细胞数量与组胺含量都有增高。过敏反应可使支气管收缩或痉挛、组织损害并出现炎症反应，继而发生慢支。

2. 自主神经功能失调　主要表现为副交感神经功能亢进，气道反应性比正常人高，对正常

Notes

人不起作用的微弱刺激可引起支气管收缩或痉挛、分泌物增多,产生咳嗽、咳痰、气喘等症状。

3. 年龄因素 老年人由于呼吸道防御功能下降,喉头反射减弱,单核-吞噬细胞系统功能减弱,慢支的发病率增加。

4. 营养因素 维生素C、维生素A的缺乏,使支气管黏膜上皮修复受影响,溶菌活力受影响,易罹患慢支。

5. 遗传因素 也可能是慢支的易患因素,但具体影响及其机制尚待研究。

【病理】 早期表现为上皮细胞的纤毛发生粘连、倒伏、脱失,上皮细胞空泡变性、坏死、增生和鳞状上皮化生;杯状细胞增多和黏液腺肥大、增生、分泌旺盛,大量黏液潴留;黏膜和黏膜下层充血,浆细胞、淋巴细胞浸润及轻度纤维增生。急性发作时可见大量中性粒细胞浸润及黏膜上皮细胞坏死、脱落。病情较重而病程较久者,炎症由支气管壁向其周围组织扩散,黏膜下层平滑肌束断裂和萎缩。病变发展至晚期,黏膜有萎缩性病变,支气管周围组织增生,支气管壁中的软骨可发生不同程度萎缩变性,造成管腔僵硬或塌陷。病变蔓延至细支气管和肺泡壁,形成肺组织结构破坏或纤维组织增生。电镜观察可见Ⅰ型肺泡上皮细胞肿胀变厚,Ⅱ型肺泡上皮细胞增生;毛细血管基底膜增厚,内皮细胞损伤,血栓形成和管腔纤维化、闭塞;肺泡壁纤维组织弥漫性增生。

【病理生理】 早期一般没有明显病理生理改变,少数患者可以检出小气道(直径小于2mm的气道)功能异常。随着病情加重,逐渐出现气道狭窄、阻力增加和气流受限,其特点是可逆性较小。如采用常规肺功能仪能够检出气流受限,且不完全可逆,即可诊断为慢阻肺。

【临床表现】

(一)症状

多为潜隐缓慢起病,开始时症状较轻,多未受到患者重视;也有少数患者于急性上呼吸道感染后症状迁延不愈而起病。病程漫长、反复急性发作、逐渐加重。主要症状为慢性咳嗽、咳痰,部分患者可有喘息。

1. 咳嗽 长期、反复、逐渐加重的咳嗽是慢支的一个主要特点。开始时仅在冬春气候变化剧烈时或接触有害气体(如吸烟)后发病,夏季或停止接触有害气体(如戒烟)后咳嗽减轻或消失。病情缓慢发展后,可表现为一年四季均咳嗽,而冬春季加重。一般晨间咳嗽较重,白天较轻,临睡前有阵咳或排痰,黏痰咳出后即感胸部舒畅,咳嗽减轻。分泌物积聚、吸入刺激性气体(如厨房烟尘)均可诱发咳嗽。

2. 咳痰 一般为白色黏液或浆液泡沫状痰,合并感染时,痰液转为黏液脓性或黄色脓痰,且咳嗽加重,痰量随之明显增多,偶带血。常以清晨排痰较多,其原因为夜间睡眠后管腔内蓄积痰液,加以副交感神经相对兴奋,支气管分泌物增加,因此起床后或体位变动时可出现刺激性排痰。晚期患者支气管黏膜腺体萎缩,咳痰量可以减少,且黏稠不易咳出,给患者带来很大痛苦。

3. 喘息或气短 部分患者有支气管痉挛,可引起喘息,常伴哮鸣音,可因吸入刺激性气体而诱发。早期常无气短;反复发作,并发慢阻肺时,可伴有轻重程度不等的气短。

(二)体征

早期轻症慢支可无任何异常体征。在急性发作期可有散在干、湿啰音,特点为多在背部及肺底部,咳嗽后可减少或消失,啰音多少和部位不固定。伴喘息症状者可听到哮鸣音。并发肺气肿者可有肺气肿体征。出现气流受限而发生慢阻肺者听诊呼吸音的呼气期延长,一般气道阻塞越严重,呼气期越长。

(三)临床分型、分期

目前国内仍根据1979年全国支气管炎临床专业会议制定的标准对慢支分型和分期。

1. 分型 可分为单纯型和喘息型。单纯型患者表现咳嗽、咳痰两项症状;喘息型慢支除咳嗽、咳痰外,尚有喘息症状,并经常或多次出现哮鸣音。有人认为喘息型慢支实际上是慢支与哮

Notes

喘并存于同一患者。

2. **分期**　按病情进展分为3期。

(1) 急性发作期:指在1周内出现脓性或黏液脓性痰,痰量明显增加,或伴有发热、白细胞计数增高等炎症表现,或1周内咳嗽、咳痰、喘息中任何一项症状明显加剧。急性发作期患者按其病情严重程度又分为:①轻度急性发作,指患者有气短、痰量增多和脓性痰3项表现中的任意1项;②中度急性发作:指患者有气短、痰量增多和脓性痰3项表现中的任意2项;③重度急性发作,指患者有气短、痰量增多和脓性痰全部3项表现。

(2) 慢性迁延期:指不同程度的咳嗽、咳痰或喘息症状迁延不愈达1个月以上者。

(3) 临床缓解期:指经治疗后或自然缓解,症状基本消失,或偶有轻微咳嗽和少量咳痰,保持两个月以上者。

【实验室和辅助检查】

(一) X线检查

早期无异常表现。随病情反复发作,支气管壁增厚,细支气管或肺泡间质炎性细胞浸润或纤维化,可见两肺纹理增粗、紊乱,呈网状或条索状、斑点状阴影,或出现双轨影和袖套征,以双下肺野较明显。

(二) 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(MEFV曲线)在末期容量时流量明显降低,闭合气量和闭合容量明显增高。发展成慢阻肺时,就可出现典型的阻塞性通气功能障碍的肺功能表现,如第一秒用力呼气量占用力肺活量的比值减少,最大通气量减少,MEFV曲线降低更明显。

(三) 血液检查

慢支急性发作期或并发肺部感染时,可见血白细胞计数及中性粒细胞增多。喘息型患者可见嗜酸性粒细胞增多。缓解期白细胞多无明显变化。

(四) 痰液检查

痰涂片可见革兰阳性菌和革兰阴性菌,痰培养可见病原菌生长,如肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、甲型链球菌和奈瑟球菌等。近年来革兰阴性菌感染有明显增多趋势,特别是多见于院内感染的老年患者。痰涂片中可见大量中性粒细胞,喘息型者可见较多嗜酸性粒细胞。

【诊断和鉴别诊断】

(一) 诊断

多数患者主要依据临床症状作出诊断。根据咳嗽、咳痰或伴喘息,每年发病持续3个月,并连续两年或以上,排除其他心、肺疾患(例如肺结核、尘肺、支气管哮喘、支气管扩张、肺癌、肺脓肿、心功能不全等)之后,即可作出慢支诊断。如每年发病持续时间虽不足3个月,但有明确的客观检查依据(如X线检查)支持,亦可诊断。

(二) 鉴别诊断

慢支的诊断属排他性诊断,作出诊断前必须首先排除其他可以引起慢性咳嗽、咳痰或喘息的心、肺疾患,常见者如:

1. **支气管哮喘**　单纯型慢支与支气管哮喘的鉴别比较容易,支气管哮喘在没有发展到具有不可逆性气道狭窄之前,其临床特点比较鲜明(常于幼年和青年突然起病,一般无慢性咳嗽、咳痰史,喘息呈发作性,发作时两肺布满哮鸣音,缓解后可毫无症状,常有个人或家族过敏性疾病史等),不难与慢支区别。但喘息型慢支与已经具有一定程度不可逆性气道阻塞的支气管哮喘的鉴别有时十分困难,有人认为喘息型慢支就是慢支与哮喘并存于同一患者,因而不需要对两者再进行鉴别,而且此时两者在治疗上有很多相同之处。对咳嗽变异型哮喘须注意与慢支鉴别,前者多为阵发性干咳、无痰、夜间症状较重,X线胸片无异常改变,支气管激发试验阳性。

Notes

2. 支气管扩张症　与慢支相似,也有慢性反复咳嗽、咳痰,但痰量常较慢支多,痰性质多为脓性,合并感染时可有发热、大量脓痰,常反复咯血。肺部听诊以湿性啰音为主,部位与病灶位置吻合,较固定。病程长的患者可见消瘦、杵状指(趾)。X 线检查常见病变部位纹理粗乱,严重者呈卷发状或蜂窝状,受累肺叶常见容积缩小,易合并肺炎。胸部 CT 检查(尤其是高分辨率CT)多可以明确诊断。

3. 肺结核　肺结核患者多有发热、乏力、盗汗及消瘦、咯血等症状,X 线胸片发现肺部病灶,其形态明显不同于慢支的 X 线胸片表现。痰抗酸杆菌阳性或结核杆菌培养阳性者可确诊,阴性者需结合各种临床资料以及患者对治疗的反应等进行综合判断。

4. 间质性肺疾病(ILD)　ILD 病因很多,详尽询问病史可为寻找病因提供重要线索,例如准确、翔实的粉尘作业史对于尘肺病的诊断非常关键;临床表现多样,早期可只有咳嗽、咳痰,偶感气短;体检时仔细听诊,在肺下后侧可闻爆裂音(Velcro 啰音),可逐渐发生杵状指;典型肺功能改变呈限制性通气功能障碍,动脉血氧分压降低;X 线胸片和胸部 CT 见间质性结节影和(或)间质性网格影等,且肺内总的含气量不增加,甚至明显减少。均有助于鉴别。

5. 肺癌　肺癌起病隐袭,早期没有特异性临床表现,如医生认识不足很容易误诊为慢支。对慢性咳嗽、咳痰者,都应注意排除肺癌。肺癌患者可有多年吸烟史,咳嗽可为刺激性,可有痰中带血。对于以往已经明确诊断为慢支的患者,并不能据此即除外罹患肺癌的可能性,仍应定期行胸部 X 线检查,以免漏诊。对慢支患者慢性咳嗽性质发生改变,或胸部 X 线检查发现有块状阴影或结节状阴影,或肺炎经抗生素治疗未能完全消散,尤其应提高警惕。胸部 CT、支气管镜、痰脱落细胞学等检查有助于明确诊断。

【治疗】　治疗目的在于减轻或消除症状,防止肺功能损伤,促进康复。在急性发作期和慢性迁延期应以控制感染和祛痰、止咳为主;伴发喘息时,应给予解痉平喘治疗。在缓解期以加强锻炼、增强体质、提高机体抵抗力、预防复发为主。

(一)急性发作期的治疗

1. 控制感染　开始时一般根据临床经验和本地区病原菌的耐药性流行病学监测结果选用抗生素,同时积极进行痰病原菌培养和药敏试验;对病原菌诊断明确者应依据抗菌谱选用抗生素。轻者可口服,较重者可用静脉滴注抗生素,常用有青霉素类、大环内酯类、氟喹诺酮类和头孢菌素类等抗生素。

2. 止咳祛痰　保持体液平衡可以使痰液变稀薄,有利于黏痰的排除,是最有效的祛痰措施。化痰和祛痰药物种类繁多,但疗效并不确实。对急性发作期患者在抗感染治疗的同时可酌情选用化痰和祛痰药物,常用溴己新、乙酰半胱氨酸、盐酸氨溴索等。对老年体弱无力咳痰或痰量较多者,应以祛痰为主,不宜选用强镇咳剂如可待因等,以免抑制呼吸中枢及加重呼吸道阻塞,导致病情恶化。

3. 解痉平喘　对于喘息型慢支,常选用支气管舒张剂。具体见本章第三节慢性阻塞性肺病。

4. 雾化治疗　可选用抗生素、祛痰药、解痉平喘药等进行雾化吸入治疗,以加强局部消炎及稀释痰液作用,对部分患者可能有一定疗效。

(二)缓解期治疗

应注意避免各种致病因素,吸烟者需戒烟。加强锻炼,增强体质,提高机体抵抗力。依据中医辨证施治原则酌情使用扶正固本方药,可能有一定效果。

【预后】　慢性支气管炎如无并发症,消除诱发因素(如吸烟、寒冷、粉尘等),并积极进行治疗、防止复发,则预后良好。如病因持续存在,尤其是不能戒烟者,症状可迁延不愈或反复发作,使病情不断发展,易并发阻塞性肺气肿、慢阻肺,甚至肺心病,最终因发生严重呼吸衰竭而危及生命。

Notes

【预防】 主要措施包括戒烟，加强耐寒锻炼，增强体质，提高抗病能力。在气候骤变时及寒冷季节，应注意保暖，避免受凉，预防感冒。改善环境卫生，做好防尘、防大气污染工作。加强个人劳动保护，避免烟雾、粉尘及刺激性气体对呼吸道的影响。

第二节　阻塞性肺气肿

阻塞性肺气肿（obstructive pulmonary emphysema）简称肺气肿，是由于吸烟、感染、大气污染等有害因素刺激，引起终末细支气管远端（呼吸性细支气管、肺泡管、肺泡囊和肺泡）的组织弹性减退，过度膨胀、充气，肺容量增大，并伴有肺泡壁和细支气管的破坏，而无明显纤维化病变。阻塞性肺气肿常与慢支并存，一般病程较长，发展缓慢；当发生可逆性不大的气道阻塞和气流受限时即诊断为慢阻肺；可并发慢性肺源性心脏病。除阻塞性肺气肿外，临床还可见其他原因引起的肺气肿，本节不予重点叙述。

【病因】 阻塞性肺气肿的病因不清，一般认为是多种因素协同作用形成的。引起慢支的各种环境因素如吸烟、呼吸道感染、大气污染、职业性粉尘和有害气体的长期吸入等，均可参与阻塞性肺气肿的发病，其中吸烟是已知的最重要的环境因素。多种机体内因也可参与其发病。

【发病机制】 阻塞性肺气肿的发病机制至今尚未完全阐明。蛋白酶与抗蛋白酶失平衡学说受到重视。该学说认为人体内存在着蛋白酶（如弹性蛋白酶和基质金属蛋白酶）和蛋白酶抑制因子[主要为 α_1-抗胰蛋白酶（α_1-AT），其他如 α_2-巨球蛋白、抗白细胞蛋白酶、基质金属蛋白酶抑制物等]。蛋白酶能够分解肺组织，如弹性蛋白酶可以分解肺组织弹力纤维，造成肺气肿病变。但在正常情况下，蛋白酶抑制因子可以抑制蛋白酶的活力，避免肺气肿发生。如果蛋白酶增多或蛋白酶抑制因子减少，发生不平衡状态，即可引起肺气肿。感染、吸烟、大气污染、职业性粉尘和有害气体吸入等因素，都可以通过促使中性粒细胞等炎性细胞在肺组织内聚集，释放弹性蛋白酶，增加肺组织的蛋白酶负荷；在造成肺部感染的病原菌中，有些也可以释放外源性蛋白酶；有的致病因素同时还可以有降低蛋白酶抑制因子的作用。肺气肿的发生还与遗传因素有关。α_1-AT 缺乏性肺气肿是由于先天性遗传缺乏 α_1-AT 所致，其中 ZZ 纯合子发病年龄较轻，进展较快，多见于双肺下叶基底部，常并发肺大疱，常为全小叶性肺气肿，患者血中 α_1-AT 的浓度可接近零。国内尚未发现 ZZ 纯合子病例。

慢支病程较长者常并发阻塞性肺气肿，其促进阻塞性肺气肿形成的具体机制包括：①由于支气管的慢性炎症，使管腔狭窄，形成不完全阻塞，吸气时气体容易进入肺泡，呼气时由于胸膜腔内压增加使气管闭塞，残留在肺泡内的气体过多，使肺泡充气过度；②慢性炎症破坏小支气管壁软骨，支气管失去正常的支架结构，吸气时支气管舒张，气体尚能进入肺泡，但呼气时支气管过度缩小、陷闭，阻碍气体排出，肺泡内积聚多量的气体，使肺泡明显膨胀和压力升高；③支气管慢性炎症使白细胞和巨噬细胞释放的蛋白分解酶增加，损害肺组织和肺泡壁，致多个肺泡融合成肺大疱或气肿；④肺泡壁的毛细血管受压，血液供应减少，肺组织营养障碍，也引起肺泡壁弹力减退，参与阻塞性肺气肿发生；⑤肺泡壁破坏和弹性减低又可使细小支气管失去对管壁的外向牵拉力，在呼气时管腔更加容易提前关闭，加重气体闭陷。

【病理】 大体检查见气肿肺体积显著膨大，边缘钝圆，表面可见多个大小不等的大疱，剖胸后肺脏回缩较差。镜下可见终末细支气管以远肺组织（包括呼吸性细支气管、肺泡管、肺泡囊、肺泡等）扩张，肺泡壁变薄，肺泡间隔变窄或断裂，肺泡孔扩大，扩张破裂的肺泡相互融合形成较大的囊腔，肺毛细血管明显减少。细小支气管壁病变与慢支者相同。

阻塞性肺气肿按其累及二级肺小叶的部位可分为 3 类：①小叶中央型（图 2-3-1），是由于终末细支气管炎症导致管腔狭窄，其远端的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肺小叶的中央区。②全小叶型（图 2-3-1），是呼吸性细支气管所属终末

Notes

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,遍布于二级肺小叶内,均匀影响全部肺泡,在肺下部明显。在ZZ纯合子抗胰蛋白酶缺乏症见到的即是典型的全小叶型肺气肿。③混合型,有时小叶中央型与全小叶型肺气肿同时存在于一个肺内,即称混合型肺气肿。

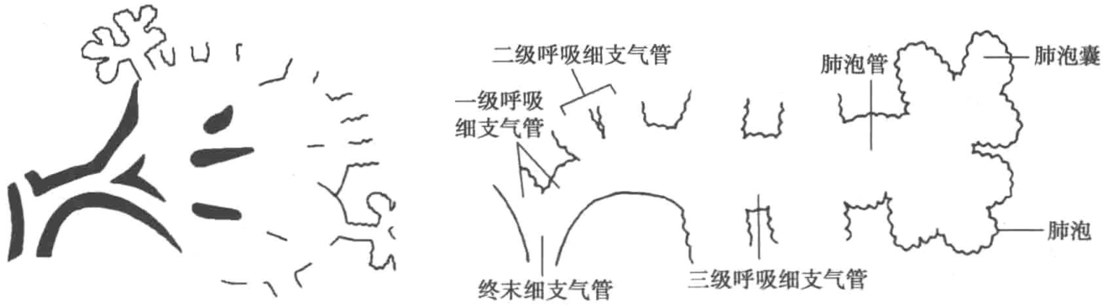


图2-3-1 小叶中央型(左)全小叶型(右)肺气肿

【病理生理】 阻塞性肺气肿患者肺组织弹性回缩力明显降低,肺泡持续扩大,回缩障碍,功能残气量、残气量和肺总量都增加,残气量占肺总量的百分比增加。肺组织弹性回缩力降低是导致最大呼气流速下降的一个重要原因,与慢支气道病变一起引起气道阻塞和气流受限,形成慢阻肺。

【临床表现】

(一)症状

阻塞性肺气肿早期可无明显症状。典型症状是劳力性气促,多在原有咳嗽、咳痰等慢支症状的基础上出现逐渐加重的呼吸困难,此时患者多已发生慢阻肺。

(二)体征

早期体征不明显。随着病情的发展,视诊可见胸廓前后径增大,剑突下胸骨下角增宽(桶状胸),呼吸运动减弱,部分患者呼吸变浅、频率增快,严重者可有缩唇呼吸等;触觉语颤减弱或消失;叩诊呈过清音,心浊音界缩小或不易叩出,肺下界和肝浊音界下移,肺下界活动度减小;听诊呼吸音普遍减弱,呼气延长,心音遥远。出现上述典型体征者一般已经并发慢阻肺。

【实验室和辅助检查】

(一)X线检查

后前位X线胸片见胸廓扩张,肋间隙增宽,后肋呈水平状。横膈降低,膈面变平。纵隔变窄,心脏常呈垂直位,心影狭长。两肺野的透亮度增加。有时可见局限性透亮度增高,为局限性肺气肿或肺大疱的表现。肺血管纹理外带纤细、稀疏、变直,而内带的血管纹理可增粗和紊乱。胸部CT检查(特别是高分辨率CT)对明确肺气肿病变比普通胸片更具敏感性与特异性,它可以估计肺气肿的严重程度,了解小叶中央型和全小叶型等病变,确定肺大疱的大小和数量,了解肺气肿病变分布的均匀程度。

(二)心电图检查

可见肢体导联普遍低电压。

(三)肺功能检查

肺功能检查对肺气肿具有确诊意义,其特征性改变是功能残气量、残气量和肺总量都增高,残气量与肺总量之比值增大(>40%)。病变发展形成慢阻肺时,最大用力呼气流速等反映气道阻塞和气流受限的指标均下降。

(四)动脉血气分析

早期可无变化。随着病情发展至慢阻肺后,可见动脉血氧分压(PaO_2)降低,进一步发展出现动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)升高,并可出现呼吸性酸中毒,pH降低。

【并发症】

（一）自发性气胸

自发性气胸是阻塞性肺气肿的常见并发症，其典型临床表现为突然加剧的呼吸困难，可伴有明显的胸痛、发绀，叩诊患侧胸部呈鼓音，听诊呼吸音减弱或消失。阻塞性肺气肿并发局限性气胸时体征不典型，不易与肺气肿本身的体征相鉴别，极容易误诊，应特别注意。通过胸部X线检查可明确诊断。

（二）呼吸衰竭

阻塞性肺气肿进展形成慢阻肺后，在肺功能严重损害基础上，可以由于呼吸道感染、痰液引流不畅和其他多种诱因使病情急性加重，导致呼吸衰竭。

（三）慢性肺源性心脏病

参阅本章第四节。

【诊断与鉴别诊断】 阻塞性肺气肿的诊断要根据病史、临床症状、体征、实验室检查等综合分析。要重视体格检查在肺气肿诊断中的价值。肺功能检查和胸部X线检查（特别是胸部CT检查）对肺气肿诊断有重要意义。阻塞性肺气肿应注意与以下疾病相鉴别：

（一）其他类型的肺气肿

（1）老年性肺气肿：由于肺组织生理性退行性改变所引起，不属病理性。

（2）间质性肺气肿：由于肺泡壁和呼吸细支气管破裂，气体进入肺间质，严格地讲不属肺气肿范畴，可产生皮下气肿。

（3）代偿性肺气肿：由于肺不张、胸廓畸形或肺叶切除术后等原因引起部分肺组织失去呼吸功能，致使健康肺组织代偿性膨胀而发生。

（4）瘢痕性肺气肿（灶性肺气肿）：由于肺组织病变纤维化收缩，对其周围组织产生牵拉作用，在病灶旁发生瘢痕性肺气肿。依据病史、体征、X线影像学资料多可作出鉴别。

（二）心脏疾病

多种心脏疾病（如冠心病、高血压性心脏病）在发生左心功能不良时都可以引起劳力性气促，应注意与阻塞性肺气肿相鉴别。详细询问病史，仔细进行体格检查，结合各种检查资料，多可作出鉴别。由于阻塞性肺气肿和冠心病、高血压性心脏病都多见于老年人，两者可以伴发于同一患者，临床应予以注意。

【治疗】 目前对于已经形成的肺气肿病变尚无治疗方法可以使其逆转，各种治疗的目的在于延缓肺气肿病变的发展，改善呼吸功能，提高患者工作、生活能力。对于阻塞性肺气肿早期无明显症状者治疗重点在于避免致病因素（如戒烟、改善厨房通风），并注意适当锻炼，增强体质。对于有慢支症状者按慢支治疗（见本章第一节）。对于已经出现不完全可逆性气道阻塞而诊断慢阻肺者按慢阻肺治疗（见本章第三节）。

【预后】 与病情的程度及合理治疗有关。个体间生存年限的差异相当大。

【预防】 同慢支，参见本章第一节。

第三节　慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病（慢阻肺）最突出的特征是具有进行性发展的不完全可逆的气流受限，其确切的病因还不十分清楚，但认为与肺部对香烟烟雾等有害气体或有害颗粒的异常炎症反应有关。肺功能检查对确定气流受限有重要意义。在吸入支气管舒张剂后，第一秒用力呼气容积（FEV_1）占用力肺活量（FVC）之比值（FEV_1/FVC）降低（<70%）是临床确定患者存在气流受限且不能完全逆转的主要依据。慢性咳嗽、咳痰症状常先于气流受限许多年，但不是全部有咳嗽、咳痰症状的患者均会发展为慢阻肺；相反，少数慢阻肺患者仅有不完全可逆性气流受限改变，但没

Notes

有慢性咳嗽、咳痰症状。慢支和阻塞性肺气肿是导致慢阻肺最常见的疾病。

【病因】 慢阻肺的确切病因尚不清楚，所有与慢支和阻塞性肺气肿发生有关的因素都可能参与慢阻肺的发病。已经发现的危险因素可以分为外因(即环境因素)与内因(即个体易患因素)两类。

(一) 外因

1. 吸烟 吸烟是目前公认的慢阻肺已知危险因素中最重要者。国外较多流行病学研究结果表明，与不吸烟人群相比，吸烟人群肺功能异常的发生率明显升高，出现呼吸道症状的人数明显增多，肺功能检查中反映气道是否有阻塞的核心指标第一秒用力呼气容积(FEV_1)的年下降幅度明显增快；而且，经过长期观察，目前已经明确吸烟量与 FEV_1 的下降速率之间存在剂量-效应关系，即吸烟量越大，FEV_1 下降越快。对于已经患有慢阻肺者，吸烟的患者其病死率明显高于不吸烟的患者。在吸烟斗或吸雪茄的人群中慢阻肺的发病率虽然比吸香烟的人群要低一些，但仍然显著高于不吸烟人群。国内研究结果与国外相似。一项十万人群的研究结果表明，慢阻肺患者中，其发病与吸烟有关者占71.6%，虽然略低于国外80%左右的数据，但吸烟仍然是慢阻肺发病最重要的危险因素。被动吸烟也可能导致呼吸道症状以及慢阻肺的发生，孕妇吸烟可能会影响胎儿肺脏的生长。实验室研究结果表明，吸烟可以从多个环节上促进慢阻肺的发病，如能使支气管上皮纤毛变短，排列不规则，使纤毛运动发生障碍，降低气道局部的抵抗力；可以削弱肺泡吞噬细胞的吞噬功能；还可以引起支气管痉挛，增加气道阻力。尽管吸烟是引起慢阻肺的最重要的环境因素，但是，并不是所有吸烟者都会发生慢阻肺，事实上，吸烟人群中只有一部分人最终发生慢阻肺，提示个体易患性在慢阻肺的发病中具有十分重要的作用。

2. 吸入职业粉尘和化学物质 纵向研究资料证明，煤矿工人、开凿硬岩石的工人、隧道施工工人和水泥生产工人的 FEV_1 年下降率因其职业粉尘接触而增大，粉尘接触严重的工人，其对肺功能的影响超过吸烟者。吸入烟尘、刺激性气体、某些颗粒性物质、棉尘和其他有机粉尘等也可以促进慢阻肺的发病。动物试验也已经证明，矿物质粉尘、二氧化硫、煤尘等都可以在动物模型上引起与人类慢阻肺相类似的病变。

3. 空气污染 长期生活在室外空气受到污染的区域可能是导致慢阻肺发病的一个重要因素。对于已经患有慢阻肺的患者，严重的城市空气污染可以使病情加重。室内空气污染在慢阻肺发病中的作用颇受重视；国内已有流行病学研究资料表明，居室环境与慢阻肺易患性之间存在联系。

4. 生物燃料 近年来国内、外研究证明，在厨房通风条件不好的情况下，使用木柴、农作物秸秆以及煤等生物燃料作为生活燃料，可以增加慢阻肺的患病风险。

5. 呼吸道感染 对于已经罹患慢阻肺者，呼吸道感染是导致疾病急性发作的一个重要因素，可以加剧病情进展。但是，目前尚不清楚感染是否可以直接导致慢阻肺发病。

6. 社会经济地位 社会经济地位与慢阻肺的发病之间具有密切关系，社会经济地位较低的人群发生慢阻肺的概率较大，可能与室内和室外空气污染、居室拥挤、营养较差以及其他与社会经济地位较低相关联的因素有关。

(二) 内因

尽管吸烟是已知的最重要的慢阻肺发病危险因素，但在吸烟人群中只有一部分人发生慢阻肺，说明吸烟人群中慢阻肺的易患性存在着明显的个体差异。导致这种差异的原因还不清楚，但已明确下列内因(即个体易患性)具有重要意义：

1. 遗传因素 流行病学研究结果提示慢阻肺易患性与基因有关，但慢阻肺肯定不是一种单基因疾病，其易患性涉及多个基因。目前唯一比较肯定的是不同程度的 α_1-抗胰蛋白酶缺乏(见本章第二节)可以增加慢阻肺的发病风险。其他如谷胱甘肽 S 转移酶基因、基质金属蛋白酶组织抑制物-2 基因、血红素氧合酶-1 基因、肿瘤坏死因子-α 基因、白介素(IL)-13 基因、IL-10 基因

Notes

等可能与慢阻肺发病也有一定关系。

2. 气道高反应性　国内和国外的流行病学研究结果均表明，气道反应性增高者其慢阻肺的发病率也明显增高，二者关系密切。

3. 肺脏发育、生长不良　在怀孕期、新生儿期、婴儿期或儿童期由各种原因导致肺脏发育或生长不良的个体在成人后容易罹患慢阻肺。

【发病机制】

（一）炎症机制

气道、肺实质及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均参与了慢阻肺发病过程。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。

（二）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 α_1-抗胰蛋白酶（α_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，而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 α_1-抗胰蛋白酶缺乏多见北欧血统的个体，我国尚未见正式报道。

（三）氧化应激机制

有许多研究表明慢阻肺患者的氧化应激增加。氧化物主要有超氧阴离子、氢氧根、次氯酸、过氧化氢和一氧化氮等。氧化物可直接作用并破坏许多生化大分子如蛋白质、脂质和核酸等，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-κB，参与多种炎症因子的转录，如 IL-8、TNF-α、NO 诱导合成酶和环氧化物诱导酶等。

（四）其他

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。

上述炎症机制、蛋白酶-抗蛋白酶失衡机制、氧化应激机制以及自主神经功能失调等共同作用，产生两种重要病变：第一，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。第二，肺气肿病变，使肺泡对小气道的正常牵拉力减小，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气流受限（图 2-3-2）。

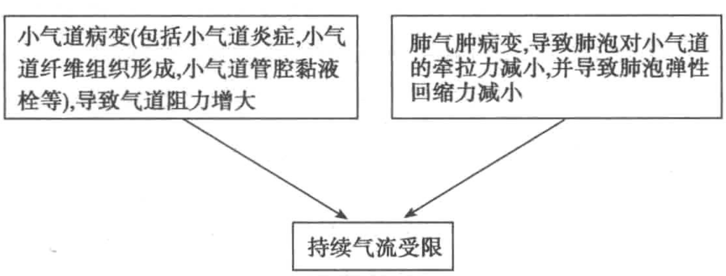


图 2-3-2　慢阻肺持续气流受限的发病机制

【病理】　慢阻肺的病理改变主要表现为慢支及阻塞性肺气肿的病理变化。见本章第一节和第二节。

【病理生理】　气道阻塞和气流受限是慢阻肺最重要的病理生理改变，引起阻塞性通气功能障碍。患者还有肺总量、残气容积和功能残气量增多等肺气肿的病理生理改变。大量肺泡壁的

Notes

断裂导致肺泡毛细血管破坏，剩余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。此时肺区虽有通气，但肺泡壁无血液灌流，导致生理无效腔气量增大；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，导致血液分流。这些改变产生通气与血流比例失调，肺内气体交换效率明显下降。加之肺泡及毛细血管大量丧失，弥散面积减少，进一步使换气功能发生障碍。通气和换气功能障碍可引起缺氧和二氧化碳潴留，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，继发慢性肺源性心脏病。

慢阻肺主要累及肺脏，但也可引起全身（或称肺外）的不良效应，主要包括全身炎症和骨骼肌功能不良。全身炎症表现为全身氧化负荷异常增高、循环血液中细胞因子浓度异常增高以及炎性细胞异常活化等；骨骼肌功能不良表现为骨骼肌重量逐渐减轻等。慢阻肺的全身不良效应具有重要的临床意义，它可加剧患者的活动能力受限，使其生活质量下降，预后变差。

【临床表现】

（一）症状

起病缓慢、病程较长。一般均有慢性咳嗽、咳痰等慢支的症状，但也有少数病例虽有明显气流受限，却无咳嗽症状。慢阻肺的标志性症状是气短或呼吸困难，最初仅在劳动、上楼或爬坡时有气促，休息后气促可以缓解。随着病变的发展，在平地活动时也可出现气促。晚期患者进行穿衣、洗漱、进食等日常生活活动时即可发生气促，甚至在静息时也感气促。急性加重期支气管分泌物增多，进一步加重通气功能障碍，使胸闷、气促加剧。严重时可出现呼吸衰竭的症状，如发绀、头痛、嗜睡、神志恍惚等。部分患者特别是重度患者或急性加重期患者可出现喘息。晚期患者常见体重下降、食欲减退、营养不良等。

（二）体征

早期可无异常体征，随疾病进展出现阻塞性肺气肿的体征（见本章第三节）。听诊呼气延长常提示有明显的气道阻塞和气流受限，与肺功能检测结果之间有一定相关性。并发感染时肺部可有湿啰音。合并哮喘者可闻哮鸣音。如剑突下出现心脏搏动，其心音较心尖部明显增强，提示并发早期肺源性心脏病。

【实验室及辅助检查】

（一）肺功能检查

肺功能检查是判断气道阻塞和气流受限的主要客观指标，对慢阻肺诊断、严重程度评价、疾病进展状况、预后及治疗反应判断等都有重要意义。气道阻塞和气流受限是以第一秒用力呼气容积占预计值百分比（FEV_1% 预计值）和第一秒用力呼气容积占用力肺活量百分比（FEV_1/FVC）的降低来确定的。FEV_1/FVC 是慢阻肺的一项敏感指标，可检出轻度气流受限。FEV_1% 预计值是中、重度气流受限的良好指标，它变异性小，易于操作，应作为慢阻肺肺功能检查的基本项目。吸入支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC<70\%$ 者，可确定为不能完全可逆的气道阻塞和气流受限。

肺总量（TLC）、功能残气量（FRC）和残气容积（RV）增高，肺活量（VC）减低，RV/TLC 增高，均为阻塞性肺气肿的特征性变化。

（二）胸部 X 线检查

慢阻肺早期胸片可无异常变化。以后可出现慢支和肺气肿的影像学改变。虽然 X 线胸片改变对慢阻肺的诊断特异性不高，但作为确定肺部并发症以及与其他肺脏疾病进行鉴别的一项重要检查，应该常规使用。CT 检查不作为慢阻肺的常规检查项目，但对有疑问病例的鉴别诊断有较高价值；高分辨率 CT 对辨别小叶中心型或全小叶型肺气肿以及确定肺大疱的大小和数量，有很高的敏感性和特异性，对预测肺大疱切除或外科减容手术等效果有一定价值。

（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。

Notes

(四) 血气检查

慢阻肺晚期患者可发生低氧血症、高碳酸血症、酸碱平衡失调以及呼吸衰竭等改变，血气分析对判断具有重要价值。

(五) 其他

慢阻肺合并细菌感染时，血白细胞增高、核左移，血 C-反应蛋白浓度可增高。痰培养可能检出病原菌，常见病原菌为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、肺炎克雷白杆菌等，对于指导抗生素的选用具有一定意义。

【诊断与稳定期病情严重程度评估】 主要根据吸烟等高危因素史、临床症状、体征及肺功能检查等，并排除可以引起类似症状和肺功能改变的其他疾病，综合分析确定。肺功能检查见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 $FEV_1/FVC<0.70$ 为确定存在持续气流受限的界限。

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. 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)进行评估(表 2-3-1)。

表 2-3-1 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

2. 肺功能评估 可使用 GOLD 分级：慢阻肺患者吸入支气管扩张剂后 FEV1/FVC<0.70；再依据其 FEV_1 下降程度进行气流受限的严重程度分级，见表 2-3-2。

表 2-3-2 慢阻肺患者气流受限严重程度的肺功能分级

肺功能分级	患者肺功能 FEV_1 占预计值的百分比(FEV_1%pred)
GOLD 1 级：轻度	FEV_1% pred≥80%
GOLD 2 级：中度	50%≤FEV_1% pred<80%
GOLD 3 级：重度	30%≤FEV_1% pred<50%
GOLD 4 级：极重度	FEV_1% pred<30%

3. 急性加重风险评估 上一年发生 2 次或以上急性加重，或 FEV_1% pred<50%，均提示今后急性加重的风险增加。

依据上述症状、肺功能改变和急性加重风险等，即可对稳定期慢阻肺患者的病情严重程度做出综合性评估(图 2-3-3)，并依据该评估结果选择稳定期的主要治疗药物(表 2-3-3)。

在对慢阻肺患者进行病情严重程度的综合评估时，尚应注意慢阻肺患者的各种全身合并疾病，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。

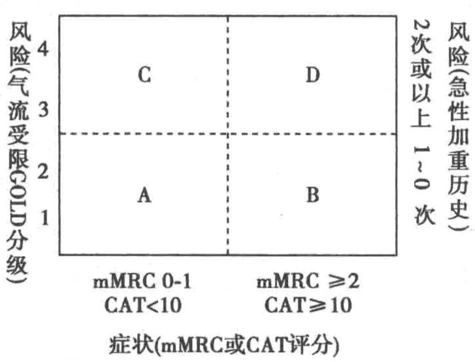


图 2-3-3 慢性阻塞性肺疾病的综合评估

表 2-3-3 稳定期慢阻肺患者病情严重程度的综合性评估及其主要治疗药物

患者综合评估分组	特 征	肺功能分级	上一年急性加重次数	mMRC 分级	首选治疗药物
A 组	低风险,症状少	GOLD 1~2 级	≤1 次	0~1 级	SAMA 或 SABA,必要时
B 组	低风险,症状多	GOLD 1~2 级	≤1 次	≥2 级	LAMA 或 LABA
C 组	高风险,症状少	GOLD 3~4 级	≥2 次	0~1 级	ICS 加 LABA,或 LAMA
D 组	高风险,症状多	GOLD 3~4 级	≥2 次	≥2 级	ICS 加 LABA,或 LAMA

注:SABA:短效 β_2 激动剂;SAMA:短效抗胆碱能药物;LABA:长效 β_2 激动剂;LAMA:长效抗胆碱能药物;ICS:吸入糖皮质激素

【鉴别诊断】 与慢支和肺气肿需要进行的鉴别诊断相似,见本章第一节和第三节。特别要注意排除其他一些已知病因或具有特征病理表现的气道阻塞和气流受限疾病,如支气管扩张症、肺结核病、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。

慢阻肺与哮喘的关系比较复杂,多数患者临床鉴别诊断不难,但确有部分病例很难区分。主要鉴别点包括:①慢阻肺多于中年后起病,哮喘则多在儿童或青少年期起病;②慢阻肺症状缓慢进展,逐渐加重,哮喘则症状起伏大;③慢阻肺多有长期吸烟史和(或)有害气体接触史,哮喘则常伴过敏体质、过敏性鼻炎和(或)湿疹等,部分患者有哮喘家族史;④肺功能气道舒张试验检测时,慢阻肺气道阻塞和气流受限的可逆性比较小,哮喘的可逆性比较大。然而,部分病程长的哮喘患者已发生气道重塑,气流受限的可逆性减小;而少数慢阻肺患者伴有气道高反应性,气流受限可具有相当的可逆性,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。也有学者认为对这部分患者不必强调两者的鉴别诊断,因为此时两者的治疗手段是一致的。在少部分患者中这两种疾病可以重叠存在。

【并发症】 与阻塞性肺气肿的并发症相同,见本章第二节。

【治疗】

(一)稳定期治疗

1. 教育与管理 其中最重要的是劝导吸烟的患者戒烟,这是减慢肺功能损害最有效的措施,但也是最难落实的措施。正常成年人的 FEV_1 随年龄增加而逐年下降,吸烟人群中的慢阻肺易患者其下降速率明显增快;戒烟后,FEV_1 的下降速率可以恢复至与正常人相似的水平,从而延缓气短症状出现的时间,减轻呼吸困难。医务人员自己首先应该不吸烟。对吸烟的患者采用多种宣教措施,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,应脱离粉尘环境。

2. 支气管舒张药 慢阻肺的气道阻塞和气流受限在很大程度上是不可逆性的,因此,支气管舒张药的疗效不如哮喘患者明显;然而,大多数慢阻肺患者的气道阻塞和气流受限还不是完全不可逆性的,尽管支气管舒张药的疗效不够显著,但气道阻塞很小程度的减轻有时就可以使患者的气短症状明显缓解,生活质量明显提高。因此,支气管舒张药是慢阻肺稳定期患者最主要的治疗药物。部分患者使用支气管舒张药后,虽然 FEV_1% 预计值和 FEV_1/FVC 等肺功能指标没有好转,但患者生活质量仍有显著改善。可依据患者病情严重程度参照表 2-3-3 选用。

(1)β_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 100~200μg(1~2 喷),定量吸入,疗效持续 4~5 小时,每 24 小时不超过 8~12 喷。特布他林(terbutaline)气雾剂亦有同样作用。长效 β_2 肾上腺素受体激动剂有沙美特罗(salmeterol)、福莫特罗(formoterol)等,每日仅需吸入 2 次。

(2)抗胆碱能药:短效制剂如异丙托溴铵(ipratropium)气雾剂,定量吸入,起效较沙丁胺醇慢,持续 6~8 小时,每次 40~80μg,每天 3~4 次。长效抗胆碱药有噻托溴铵(tiotropium

Notes

bromide),选择性作用于 M1、M3 受体,每次吸入 18μg,每天一次。

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

3. 糖皮质激素 对高风险患者(C 组和 D 组患者),有研究显示长期吸入糖皮质激素与长效 β_2 肾上腺素受体激动剂的联合制剂可增加运动耐量、减少急性加重发作频率、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 1 次;或羧甲司坦 0.5g,每日 3 次。

5. 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) $PaO_2 \leq 55mmHg$ 或 $SaO_2 \leq 88\%$,有或没有高碳酸血症。

(2) PaO_2 55~70mmHg,或 $SaO_2 < 89\%$,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>15h/d。目的是使患者在海平面、静息状态下,达到 $PaO_2 \geq 60mmHg$ 和(或)SaO_2 升至 90%。

6. 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患者改善活动能力、提高生活质量,是慢阻肺患者在稳定期重要的治疗手段,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。

7. 免疫调节治疗 应按时接种流感病毒疫苗。多价肺炎球菌疫苗可能有用。有人推荐按照表 2-3-2 方案对稳定期慢阻肺患者进行分级治疗,可供临床参考。

(二) 急性加重期治疗

首先应确定导致病情急性加重的原因,最常见者是细菌或病毒感染,使气道炎症加重,气流受限加重,患者自觉症状加重,严重时并发呼吸衰竭和右心衰竭。应根据患者病情严重程度决定门诊或住院治疗。

1. 控制性氧疗 氧疗是慢阻肺加重期住院患者的基础治疗。无严重并发症的慢阻肺加重期患者氧疗后较容易达到满意的氧合水平($PaO_2 > 60mmHg$ 或 $SaO_2 > 90\%$),但有可能发生潜在的 CO_2 潴留。给氧途径包括鼻导管或文丘里(venturi)面罩。鼻导管给氧时,吸入的氧浓度与给氧流量有关,估算公式为吸入氧浓度(%)= 21+4×氧流量(L/min)。一般吸入氧浓度为 28%~30%,吸入氧浓度过高时引起 CO_2 潴留的风险加大。应注意复查动脉血气以确定氧合满意而未引起 CO_2 潴留或酸中毒。

2. 抗生素 由于多数慢阻肺急性加重由细菌感染诱发,故抗生素在慢阻肺急性加重的治疗中具有重要地位。慢阻肺急性加重并有脓性痰是应用抗生素的指征。开始时应根据患者所在地常见病原菌类型经验性地选用抗生素,如给予 β 内酰胺类或 β 内酰胺酶抑制剂、大环内酯类或喹喏酮类。若对最初选择的抗生素反应欠佳,应及时根据痰培养及抗生素敏感试验结果调整药物。长期应用广谱抗生素和激素者易继发真菌感染,宜采取预防措施。

3. 支气管舒张药 药物同稳定期所使用者。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 2500μg 或异丙托溴铵 500μg,或沙丁胺醇 1000μg 加异丙托溴铵 250~500μg,通过小型雾化吸入器给患者吸入治疗以缓解症状。对喘息症状较重者常给予静滴茶碱,应注意控制给药剂量和速度,以免发生中毒,有条件者可监测茶碱的血药浓度。

4. 糖皮质激素 慢阻肺急性加重期住院患者宜在应用支气管舒张剂基础上口服或静脉使用糖皮质激素。可口服泼尼松龙 30~40mg/d,有效后即逐渐减量,一般疗程为 10~14 天。也可静脉给予甲泼尼龙,一般 40mg/d,3~5 天,有效后可改为口服并逐渐减量。

5. 机械通气 对于并发较严重呼吸衰竭的患者可使用机械通气治疗,具体见本篇第十四章。

6. 其他治疗 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,根据患者

Notes

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；其他措施有刺激咳嗽、叩击胸部、体位引流等方法，并可酌情选用祛痰药。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、弥漫性血管内凝血、上消化道出血、肾功能不全等）。

对于并发肺源性心脏病、右心功能竭的患者，治疗方法可参阅本章第四节。

（三）外科治疗

慢阻肺主要依赖内科方法进行治疗，外科方法只适用于少数有特殊指征的患者，病例选择恰当时可以取得一定疗效，使患者肺功能有所改善，呼吸困难有所减轻，生活质量有所提高。由于手术风险较大而获益有限，且费用较昂贵，故对于决定进行手术治疗应十分慎重。术前必须进行胸部CT检查、肺功能测定和动脉血气分析，全面评价呼吸功能。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患者提供了一种新的治疗选择，但存在着技术要求高、供体资源非常有限、手术风险大及费用昂贵等诸多问题。

【预后】 慢阻肺是慢性进行性疾病，目前尚无法使其病变完全逆转；但积极采用综合性治疗措施可以延缓病变进展。晚期常继发慢性肺源性心脏病。

【预防】 同慢支，参见本章第一节。

（徐永健）

推荐阅读文献

1. 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南. 2013年修订版. 中华结核和呼吸杂志，2013，36(4)
2. Niewoehner NE: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In Goldman's Cecil Medicine, Goldman L and Schafer AI(eds), 24th Ed. New York: Elsevier Saunders, 2012

推荐网站

GOLD: http://www.goldcopd.org/

Notes

第四章 支气管哮喘

要点：

1. 哮喘的主要特征包括气道慢性炎症、气道高反应性、可逆性气流受限及气道重构。
2. 遗传和环境因素是主要致病因素。
3. 根据发作性喘息、气急、胸闷或咳嗽症状和可逆性气流受限可作出诊断。
4. 哮喘治疗药物包括控制气道炎症药物和缓解症状药物两大类。
5. 达到并维持哮喘控制，降低未来发作的风险是本病的治疗目标。

【概述】 支气管哮喘(bronchial asthma，简称哮喘)是由多种细胞包括气道的炎性细胞(如嗜酸粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞)和结构细胞(如平滑肌细胞、气道上皮细胞等)以及细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病。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，广泛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，多数患者可自行缓解或经治疗后缓解。哮喘临床症状在不同时间及发作时的严重程度均表现为多变性。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%以上的患者可以达到哮喘的临床控制。

哮喘是常见的慢性呼吸道疾病之一，全球约有3亿哮喘患者。各国哮喘患病率从1%～16%不等，我国约为1.24%，且呈逐年上升趋势，世界卫生组织估计到2025年全球哮喘患者将增加1亿人。一般认为儿童患病率高于青壮年，男性儿童患病率为女性儿童2倍，成人男女患病率大致相同，发达国家高于发展中国家，城市高于农村，但随着发展中国家城市化进程的加快，哮喘患病率近年来显著上升。哮喘病死率在(1.6～36.7)/10万，目前全世界大约每年由于哮喘死亡350 000人，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。目前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

哮喘与多基因遗传有关，同时受遗传因素和环境因素的双重影响。常见的哮喘危险因素及促发因素包括：

1. 内源性因素　包括哮喘易感基因、过敏体质等。传统的遗传易感基因研究从病例和家系入手，通过连锁分析或关联分析方法发现了多种哮喘相关基因，最具代表性的为决定哮喘特征性气道炎症的细胞因子基因5q$^{31\text{-}33}$。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位点，如5q^{12,22,23}，17q$^{12\text{-}17}$，9q^{24}等。过敏体质是哮喘的主要危险因素，哮喘患者通常合并其他过敏性疾病如过敏性鼻炎、湿疹等。

2. 环境因素　包括室内变应原(尘螨、家养宠物、蟑螂)、室外变应原(花粉、草粉)、职业暴露(油漆、饲料、活性染料)、食物(鱼、虾、蟹、蛋类、牛奶)、被动吸烟、大气污染、呼吸道感染等。

3. 促发因素 运动、冷空气、二氧化硫、药物(β_2受体阻滞剂、阿司匹林)、精神及心理因素等。

(二)发病机制

哮喘的发病机制非常复杂,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。T淋巴细胞(即T细胞)介导的免疫调节的失衡与慢性气道炎症的发生是最重要的哮喘发病机制。气道重构与慢性炎症和上皮损伤修复相关,并越来越受到重视。气道慢性炎症与气道重构共同导致气道高反应性的发生。

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递呈细胞(如树突状细胞、巨噬细胞、嗜酸粒细胞)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(interleukin,IL)如IL-4、IL-5和IL-13等激活B淋巴细胞,使之合成特异性IgE,后者结合于肥大细胞和嗜碱粒细胞等表面的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、嗜酸粒细胞及肺泡巨噬细胞等,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、血小板活化因子、嗜酸粒细胞趋化因子、转化生长因子(transforming growth factor,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。Th17细胞是Th家族的新成员,主要产生IL-17A/F和IL-22,目前认为Th17型淋巴细胞在部分以中性粒细胞浸润为主的激素耐受型哮喘和重症哮喘中起重要作用。

根据变应原吸入后哮喘发病的时间,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小时左右发生,持续时间长,可达数天,约半数以上患者出现迟发哮喘反应。

(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,表现为患者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,有症状的哮喘患者几乎都存在AHR,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。因此,支气管激发试验阴性对未接受过ICS治疗的患者可排除哮喘诊断,但阳性并非一定诊断为哮喘。AHR的发生与气道炎症、气道重构和神经调节的异常相关。

(3)气道重构(airway remodeling):是哮喘的重要病理特征,表现为气道上皮细胞黏液化生、网状基底膜增厚、平滑肌肥大/增生、上皮下胶原沉积和纤维化、血管增生等,多出现在反复发作、长期没有得到良好控制的哮喘患者。气道重构使哮喘患者对吸入激素的敏感性降低,出现不可逆气流受限以及持续存在的AHR。气道重构的发生主要与持续存在的气道炎症和反复的气道上皮损伤/修复有关。多种炎症介质参与哮喘的气道重构过程,其中最主要的有:TGF-β、血管内皮生长因子(VEGF)、白三烯、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、解聚素和金属蛋白酶-33(ADAM-33)。

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。肾上腺素能神经系统包括交感神经、循环儿茶酚胺、α受体和β受体,任何一方面的缺陷或损伤均可导致气

道高反应性，并引起哮喘发病。从大气道直到终末细支气管，β 受体的密度随气道管径变小而逐渐增高，β 受体激动剂是支气管和细支气管的强力扩张剂。β 受体功能低下是哮喘发病的一个重要环节。胆碱能神经系统是引起人类支气管痉挛和黏液分泌的主要神经，包括胆碱能神经（迷走神经），神经递质乙酰胆碱（Ach），胆碱受体。当胆碱能神经受刺激其末梢释放 Ach，后者与 M 受体结合引起气道痉挛和黏液分泌增加。从大气道到终末细支气管，随着气道变小，胆碱能神经纤维的分布也越来越稀疏。胆碱能神经对大气道的作用显著大于对小气道的作用，同样抗胆碱药物对大、中气道的扩张作用亦明显大于对小气道的作用。哮喘患者对吸入组胺和乙酰甲胆碱反应性显著增高，其刺激阈值明显低于正常人，提示可能存在一种胆碱能神经张力的增加。NANC 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。

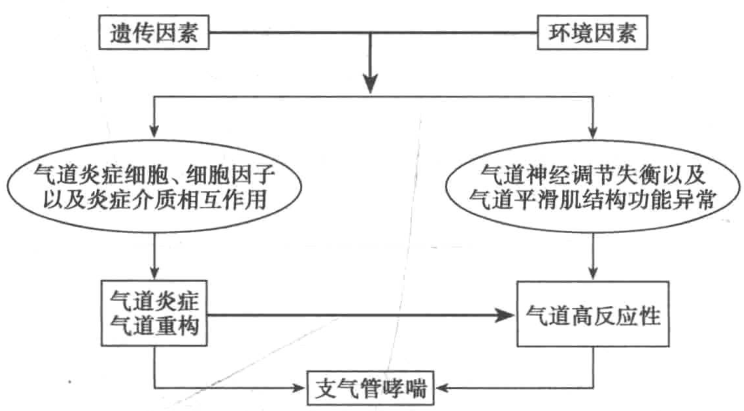


图 2-4-1　哮喘发病机制示意图

【病理】　气道慢性炎症作为哮喘的基本特征，存在于所有的哮喘患者，表现为纤毛上皮细胞脱落、杯状细胞增殖及气道分泌物增加、气道上皮下肥大细胞、嗜酸粒细胞、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、支气管平滑肌痉挛等病理改变。若哮喘长期反复发作，可见上皮下基底膜增厚、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、血管增生等气道重构的表现。

疾病早期，肉眼观解剖学上很少见器质性改变。随着疾病发展，病理学变化逐渐明显。肉眼可见肺膨胀及肺气肿，支气管及细支气管内含有主要由糖蛋白组成的黏稠痰液及黏液栓，尤其在致命性的重症哮喘患者可见大量黏液栓导致气道广泛阻塞。

【临床表现】

（一）典型哮喘的表现

典型哮喘表现为反复发作性的喘息，可伴有气促、胸闷或咳嗽。多与接触变应原、冷空气、理化刺激、病毒性上呼吸道感染、运动等有关。哮喘症状在不同时间及发作时的严重程度均表现为多变性。夜间及凌晨发作和加重常是哮喘的特征之一。症状可在数分钟内发作，经数小时至数天，用支气管舒张药后缓解或自行缓解，也有少部分不缓解而呈持续状态。

不典型者可表现为咳嗽或胸闷。所谓咳嗽变异性哮喘（cough variant asthma，CVA）指以咳嗽为唯一的表现，常于夜间及凌晨发作，运动、冷空气等诱发加重，气道反应性增高，使用支气管舒张剂或吸入糖皮质激素治疗有效。

Notes

（二）特殊类型哮喘的临床表现

1. 运动性哮喘　有些青少年患者，其哮喘症状表现为运动时、尤其同时伴有遭遇冷空气时出现胸闷、咳嗽和呼吸困难，其症状通常在运动结束之后而不是运动过程中出现。

2. 阿司匹林哮喘　常具备哮喘、鼻息肉及阿司匹林不耐受三联征，也称阿司匹林综合征，其发病率占所有哮喘患者的2%～3%，占重症哮喘患者的20%，其治疗较难，常出现激素治疗抵抗，发病机制与过多的白三烯生成及肥大细胞过度活化有关。

3. 哮喘-慢性阻塞性肺疾病（COPD）重叠综合征（asthma-COPD overlap syndrome，ACOS）　指存在持续性的气流受限并同时具备哮喘和慢阻肺的多项临床特征，起病年龄常>40岁，但在儿童或青少年时期即存在相关症状。重叠综合征常有哮喘家族史或既往曾诊断为哮喘；存在持续性的活动后呼吸困难，但症状多变性更明显；肺功能检查显示气流受限不完全可逆，但存在广泛多变性。

（三）体征

典型哮喘的体征是呼气相哮鸣音，呼气音延长。但非常严重的哮喘发作，由于气道极度收缩加上黏液栓阻塞，气流反而减弱，这时哮鸣音减弱，甚至完全消失，表现为"沉默肺"，这是病情危重的表现。非发作期体检可无异常发现，故如未闻及哮鸣音，不能排除哮喘。哮喘发作时还出现肺过度充气体征，如桶状胸，叩诊过清音，呼吸音减弱等。

【实验室和辅助检查】

（一）血液常规检查

过敏性哮喘患者可有血嗜酸粒细胞增高。

（二）痰液检查

可见较多嗜酸粒细胞。通过诱导痰液中细胞因子和炎性介质含量的测定，有助于哮喘的诊断和病情严重度的判断。

（三）肺功能检查

肺功能检查在哮喘诊断、病情严重程度分级及治疗效果评估方面具有关键作用，主要包括：

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，1秒钟用力呼气容积（FEV_1）、FEV_1占预计值百分率（$FEV_1\%$）、1秒率（$FEV_1/FVC\%$）、最大呼气中期流速（MMFR）以及最高呼气流量（PEF）均下降。以$FEV_1/FVC\% <70\%$或$FEV_1\% <80\%$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（bronchial provocation test，BPT）　用以测定气道反应性。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、甘露糖醇、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（$PD20\text{-}FEV_1$）或浓度（$PC20\text{-}FEV_1$）来表示，如FEV_1下降≥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%以上患者的检查。

3. 支气管舒张试验（bronchial dilation test，BDT）　用以测定气道可逆性。支气管舒张药可使哮喘发作时的气道痉挛得到改善，肺功能指标好转。常用的吸入型支气管舒张剂有沙丁胺醇、特布他林。舒张试验阳性诊断标准：①FEV_1较用药前增加12%或以上，且其绝对值增加200ml或以上；②PEF较治疗前增加60L/min或增加≥20%。

4. 呼气峰流速（PEF）及其变异率测定　由于哮喘有通气功能随时间节律变化的特点，常见夜间或凌晨症状发作或加重，通气功能下降。监测PEF日间、周间变异率有助于哮喘的诊断和病情评估。若昼夜PEF波动率≥20%，提示存在气道可逆性的改变。PEF可采用微型峰流速仪测定，操作方便，适用于患者自我病情监测与评估。

Notes

（四）特异性过敏原检查

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。皮肤过敏原测试用于指导避免过敏原接触和脱敏治疗，临床较为常用。需根据病史和当地生活环境选择可疑的过敏原进行检查，可通过皮肤点刺等方法进行，皮试阳性提示患者对该变应原过敏。

（五）胸部 X 线/CT 检查

哮喘发作早期可见两肺透亮度增加，呈过度充气状态，在缓解期多无明显异常。部分患者胸部 CT 可见支气管壁增厚、黏液阻塞。

（六）动脉血气分析

轻度哮喘发作时，PaO_2 和 $PaCO_2$ 正常或轻度下降；中度哮喘发作时，PaO_2 下降而 $PaCO_2$ 正常；重度哮喘发作时，PaO_2 明显下降而 $PaCO_2$ 超过正常，出现呼吸性酸中毒和（或）代谢性酸中毒。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 反复发作喘息、气急、胸闷或咳嗽，多与接触变应原、冷空气、物理、化学性刺激以及病毒性上呼吸道感染、运动等有关。

2. 发作时在双肺可闻及散在或弥漫性，以呼气相为主的哮鸣音，呼气相延长。

3. 上述症状和体征可经治疗缓解或自行缓解。

4. 除外其他疾病所引起的喘息、气急、胸闷和咳嗽。

5. 临床表现不典型者（如无明显喘息或体征），应至少具备以下一项试验阳性：①支气管激发试验或运动激发试验阳性；②支气管舒张试验阳性；③昼夜 PEF 变异率≥20%。

符合 1～4 条或 4、5 条者，可以诊断为支气管哮喘。

（二）哮喘的分期

哮喘可分为急性发作期、非急性发作期。

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，故应对病情做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 60%～80%，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，常有三凹征，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，PaO_2<60mmHg，$PaCO_2$>45mmHg，SaO_2≤90%，pH 可降低。

危重：患者不能讲话，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. 非急性发作期　亦称慢性持续期，指患者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。

Notes

（三）哮喘控制水平的分级

目前最常用的非急性发作期哮喘严重性评估方法为哮喘控制水平，这种评估方法包括了目前临床控制评估和未来风险评估，临床控制又可分为控制、部分控制和未控制3个等级，这种分级方法更容易被临床医师掌握，有助于指导临床治疗，以取得更好的哮喘控制。具体指标见表2-4-1。

表 2-4-1 非急性发作期哮喘控制水平的分级

目前临床症状控制评估(过去四周内)			
临床特征	控制（满足以下所有条件）	部分控制（出现以下任何1～2项临床特征）	未控制
白天症状	≤2次/周	>2次/周	出现3～4项哮喘部分控制的表现*+
活动受限	无	有	
夜间症状/憋醒	无	有	
需要使用缓解药或急救治疗	≤2次/周	>2次/周	
未来风险评估(急性发作风险，形成固定性气流受限及药物不良反应风险) 在哮喘诊断初始即应进行未来风险评估，随后予以周期性评估。			

*患者出现急性发作后都必须对维持治疗方案进行分析回顾，以确保治疗方案的合理性。

+依照定义，任何1周出现1次哮喘急性发作，表明这周的哮喘没有得到控制。

（四）鉴别诊断

应除外其他各种可能引起气喘或呼吸困难的疾病，方可作出支气管哮喘的诊断(表2-4-2)。

表 2-4-2 其他可能引起气喘的疾病

常见病	少见病
急性细支气管炎	肿块阻塞气道
（感染因素、化学因素）	外压：中央型胸内肿瘤、上腔静脉压迫综合征、胸腺瘤
异物吸入	气道内：原发性肺癌、气管肿瘤、转移性乳腺癌
支气管狭窄	类癌综合征
慢性支气管炎	肺栓塞
心力衰竭	囊性肺纤维化(CF)
嗜酸性粒细胞肺浸润症	全身血管炎(结节性多动脉炎)

1. **左心衰竭引起的呼吸困难** 过去称为心源性哮喘，发作时的症状与哮喘相似，但其发病机制与病变本质则与哮喘截然不同，为避免混淆，目前已不再使用“心源性哮喘”一词。患者多有高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、风心病二尖瓣狭窄等病史和体征，常咳出粉红色泡沫样痰，两肺可闻及广泛的水泡音和哮鸣音。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，可雾化吸入短效β_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** 多见于中老年人，临床主要表现为进行性加重的活动后气急。患者多有长期吸烟或接触有害气体的病史。有肺气肿体征，两肺或可闻及湿啰音。对中老年患者严格将慢阻肺和哮喘区分有时十分困难，肺功能检查及支气管激发试验或舒张试验有助于鉴别。如患者同时具有哮喘和慢阻肺的特征，可以诊断ACOS。

Notes

3. **上气道阻塞** 可见于中央型支气管肺癌、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。但根据临床病史，特别是出现吸气性呼吸困难，以及痰液细胞学或细菌学检查，胸部X线摄片、CT或MRI检查和支气管镜检查等，常可明确诊断。

4. 变态反应性支气管肺曲菌病（allergic bronchopulmonary aspergillosis，ABPA） 常以反复哮喘发作为特征，伴咳嗽，咳痰，痰多为黏液脓性，有时伴血丝，可分离出棕黄色痰栓，常有低热，肺部可闻及哮鸣音或干啰音，X线检查可见浸润性阴影，段性肺不张，牙膏征或指套征（支气管黏液栓塞），外周血嗜酸性粒细胞明显增高，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患者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，维持肺功能水平接近正常，避免因哮喘药物治疗导致的不良反应，在使用最小有效剂量药物治疗的基础上或不用药物，能使患者与正常人一样生活、学习和工作。

（一）确定并减少危险因素接触

部分患者能找到引起哮喘发作的变应原或其他非特异刺激因素，使患者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。早期确定职业性致敏因素，并防止患者进一步接触，是职业性哮喘管理的重要组成部分。

（二）常用治疗哮喘药物

治疗哮喘的药物可分为控制性药物和缓解性药物两大类：

控制性药物：是指需要长期每天使用的药物。这些药物主要通过抗炎作用使哮喘维持临床控制，其中包括吸入型糖皮质激素（ICS）、白三烯调节剂、长效β_2受体激动剂（LABA，不单独使用）、缓释茶碱、色苷酸钠、抗IgE抗体、联合药物（如ICS/LABA）及其他有助于减少全身激素剂量的药物等。

缓解性药物：是指按需使用的药物。这些药物通过迅速解除支气管痉挛从而缓解哮喘症状，其中包括短效吸入β_2受体激动剂（SABA）、全身用糖皮质激素、短效吸入抗胆碱药物（SAMA）、短效茶碱。

1. 糖皮质激素 简称激素，是最有效的哮喘治疗药物。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β_2受体的反应性等，有效抑制气道炎症。给药途径包括吸入、口服和静脉注射，吸入为首选途径。

（1）吸入给药：ICS的局部抗炎作用强，通过吸气药物直接作用于呼吸道，所需剂量较小。通过消化道和呼吸道进入血液后大部分药物被肝脏灭活，因此全身性不良反应较少，已成为目前哮喘长期治疗的首选药物。ICS可有效减轻哮喘症状、提高生活质量、改善肺功能、降低气道高反应性、减少哮喘发作频率和减轻发作时的严重程度，降低病死率。

常用吸入激素药物有倍氯米松（beclomethasone）、布地奈德（budesonide，）、氟替卡松（fluticasone）、环索奈德（ciclesonide）、莫米松（momethasone）等。通常需规律吸入1～2周以上方能起效。根据哮喘病情选择吸入不同ICS剂量，以布地奈德为例，低剂量为200～400μg/d，中剂量400～800μg/d，高剂量>800μg/d。由于吸烟可以降低ICS的效果，故吸烟患者须戒烟并给予较高剂量的ICS。少数患者吸入ICS可出现口咽念珠菌感染、声音嘶哑，吸药后用清水漱口可减轻局部反应。长期高剂量吸入ICS可能出现全身副作用，包括皮肤淤斑、肾上腺功能抑制和骨密度降低等，应注意预防。伴有活动性肺结核的哮喘患者，可以在抗结核治疗的同时给予ICS治疗。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β_2受体激动剂、白三烯调节剂

Notes

或缓释茶碱联合使用。布地奈德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，与短效 β_2 受体激动剂联用适用于轻、中度哮喘急性发作的治疗。

（2）口服给药：适用于轻、中度哮喘发作，慢性持续哮喘大剂量 ICS 联合治疗无效的患者，或作为静脉应用激素治疗后的序贯治疗。一般使用半衰期较短的激素，如泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙等。起始 30～60mg/d，症状缓解后逐渐减量至≤10mg/d，然后停用或改用吸入剂。长期口服激素可以引起骨质疏松症、高血压、糖尿病、下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制、肥胖症等，不主张长期使用。对伴有结核病、骨质疏松、糖尿病、严重忧郁或消化性溃疡的哮喘患者，全身给予糖皮质激素治疗时应慎重，并应密切随访。

（3）静脉用药：严重哮喘发作时，应经静脉及时给予琥珀酸氢化可的松或甲泼尼龙。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延长给药时间，控制哮喘症状后改为口服给药，并逐步减少激素用量。

2. β_2受体激动剂　通过对气道平滑肌和肥大细胞等细胞膜表面的 β_2受体的作用舒张气道平滑肌，增加气道上皮纤毛的摆动，缓解哮喘症状。此类药物较多，可分为短效（SABA，作用维持 4～6 小时）和长效（LABA，维持≥12 小时）。LABA 又可分为速效（数分钟起效）和缓慢起效（≥半小时起效）两种。

（1）短效 β_2 受体激动剂（SABA）：常用的药物如沙丁胺醇（salbutamol）和特布他林（terbutalin）等。有吸入、口服和静脉三种制剂，首选吸入给药。①吸入：吸入 SABA 通常在数分钟内起效，疗效可维持数小时，是缓解轻度至中度急性哮喘症状的首选药物，也可用于运动性哮喘。有定量气雾剂（MDI）、干粉吸入剂和雾化溶液三种剂型。对轻度或中度哮喘发作，可吸入沙丁胺醇 100～200μg/次或特布他林 250～500μg/次，必要时 20 分钟重复 1 次。SABA 溶液（如沙丁胺醇、特布他林、非诺特罗及其复方制剂）经雾化泵吸入适用于轻度至重度哮喘发作。②口服：如沙丁胺醇、特布他林、丙卡特罗片等，通常在服药后 15～30 分钟起效，疗效维持 4～6 小时。使用虽较方便，但心悸、骨骼肌震颤等不良反应比吸入给药时明显。缓释剂型和控释剂型的平喘作用维持时间可达 8～12 小时，适用于夜间哮喘患者的预防和治疗。SABA 应按需间歇使用，不能单一、长期应用 SABA 治疗哮喘。③注射：虽然平喘作用较为迅速，但因全身不良反应的发生率较高，临床较少使用。

（2）长效 β_2受体激动剂（LABA）：吸入型 LABA 有两种：①沙美特罗（salmeterol）：30 分钟起效，平喘作用维持 12 小时以上；②福莫特罗（formoterol）：给药后 3～5 分钟起效，平喘作用维持 8～12 小时以上。LABA 不推荐长期单独使用。

目前多采用联合吸入 ICS 和 LABA 的联合吸入制剂治疗哮喘，包括布地奈德/福莫特罗、丙酸氟替卡松/沙美特罗、丙酸倍氯米松/福莫特罗等。含福莫特罗的联合制剂可同时作为维持和缓解治疗的药物。联合治疗适合于中度至重度持续哮喘患者的长期治疗。

3. 白三烯调节剂　包括半胱氨酰白三烯受体拮抗剂和 5-脂氧化酶抑制剂。目前临床上主要应用的是半胱氨酰白三烯受体拮抗剂。它通过对气道平滑肌和其他细胞表面白三烯（CysLT1）受体的拮抗，抑制肥大细胞和嗜酸性粒细胞释放出的半胱氨酰白三烯的致喘和致炎作用，产生轻度支气管舒张和减轻变应原、运动和二氧化硫（SO_2）诱发的支气管痉挛等作用，并具有一定程度的抗炎作用。本品可减轻哮喘症状、改善肺功能、减少哮喘的恶化。本品可作为轻度哮喘的一线治疗药物，联合应用可减少中度至重度哮喘患者 ICS 的剂量。服用方便，安全性较好，尤适用于伴有过敏性鼻炎哮喘患者、阿司匹林哮喘、运动性哮喘的治疗。常用白三烯受体拮抗剂孟鲁司特 10mg，每天 1 次。扎鲁司特、异丁司特较少应用。

4. 茶碱　具有舒张支气管平滑肌和强心、利尿、扩张冠状动脉、兴奋呼吸中枢、呼吸肌等作用。低浓度茶碱具有抗炎和免疫调节作用。作为症状缓解药，尽管现在临床上在治疗重症哮喘

Notes

时仍然静脉使用茶碱，但短效茶碱治疗哮喘发作或恶化还存在争议。因为它在舒张支气管，与足量使用的速效 β_2受体激动剂对比，没有优势，但是它可改善呼吸驱动力。不推荐已经长期服用缓释型茶碱的患者使用短效茶碱，除非该患者的血清中茶碱浓度较低或者可以进行血清茶碱浓度监测时。

（1）口服给药：包括氨茶碱和控（缓）释型茶碱。用于轻度至中度哮喘发作和维持治疗。一般剂量为每天6～10mg/kg。口服控（缓）释型茶碱后昼夜血药浓度平稳，平喘作用可维持12～24小时，尤适用于夜间哮喘症状的控制。联合应用茶碱、激素和抗胆碱药物具有协同作用。但本品与 β_2受体激动剂联合应用时，易出现心率增快和心律失常，应慎用并适当减少剂量。

（2）静脉给药：氨茶碱加入葡萄糖溶液中，缓慢静脉注射，速度不宜超过0.25mg/（kg·min）或静脉滴注，适用于哮喘急性发作且近24小时内未用过茶碱类药物的患者。负荷剂量为4～6mg/kg，维持剂量为0.6～0.8mg/（kg·h）。由于茶碱的“治疗窗”窄，以及茶碱代谢存在较大的个体差异，可引起心律失常、血压下降甚至死亡，在有条件的情况下应监测其血药浓度，及时调整浓度和滴速。茶碱有效、安全的血药浓度范围在6～15mg/L。

影响茶碱代谢的因素较多，如发热性疾病、妊娠，应用抗结核药物可降低茶碱的血药浓度；而肝脏疾患、充血性心力衰竭以及合用西咪替丁或喹诺酮类、大环内酯类等药物均可影响茶碱代谢，而使其排泄减慢、增加茶碱的毒性作用，应引起临床医师的重视并酌情调整剂量。多索茶碱的作用与氨茶碱相同，但不良反应相对较轻。双羟丙茶碱的作用较弱，不良反应也较少。

5. 抗胆碱药物　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 β_2受体激动剂弱，起效也较慢，但长期应用不易产生耐药。抗胆碱药物分为短效抗胆碱药 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 β_2受体激动剂联合应用。少数患者可有口苦或口干感等不良反应。常用的 LAMA 噻托溴铵（tiotropium bromide）是选择性 M1、M3 受体拮抗剂，作用更强，持续时间更久（可达24小时），目前只有干粉吸入剂。LAMA 主要用于哮喘合并慢阻肺以及慢阻肺患者的长期治疗，对妊娠早期妇女和患有青光眼或前列腺肥大的患者应慎用。

6. 抗 IgE 治疗　抗 IgE 单克隆抗体（omalizumab）是一种人源化的重组鼠抗人抗 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，但不会诱导效应细胞的脱颗粒反应。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患者。使用方法为每2周皮下注射1次，至少3～6个月。但因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。价格昂贵也使其临床应用受到限制。

7. 变应原特异性免疫疗法（SIT）　通过给予常见吸入变应原提取液（如尘螨、猫毛、豚草等），可减轻哮喘症状和降低气道高反应性，适用于过敏原明确但难以避免的哮喘患者。其远期疗效和安全性尚待进一步研究与评价。哮喘患者用此疗法应严格在医师指导下进行。可选择皮下注射或舌下含服方法进行 SIT 治疗。

8. 其他治疗哮喘药物

（1）抗组胺药物：口服第二代抗组胺药物（H1 受体拮抗剂）如酮替芬、氯雷他定、阿司咪唑、氮斯汀、特非那定等具有抗变态反应作用，在哮喘治疗中的作用较弱。可用于伴有变应性鼻炎哮喘患者的治疗。这类药物的不良反应主要是嗜睡。阿司咪唑和特非那定可引起严重的心血管不良反应，应谨慎使用。

（2）其他口服抗变态反应药物：如曲尼司特（tranilast）、瑞吡司特（repirinast）等可应用于轻度至中度哮喘的治疗。其主要不良反应是嗜睡。

（3）可能减少口服激素剂量的药物：包括口服免疫调节剂（甲氨蝶呤、环孢素、金制剂等）、

Notes

某些大环内酯类抗生素和静脉应用免疫球蛋白等。其疗效尚待进一步研究。

(4) 中医中药:采用辨证施治,有助于慢性缓解期哮喘的治疗。有必要对临床疗效较为确切的中(成)药或方剂开展多中心随机双盲的临床研究。

9. 新的治疗药物和方法

(1) 生物制剂:①抗 IL-5 治疗:IL-5 是促进嗜酸粒细胞增多、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,可以减少患者体内嗜酸粒细胞浸润,减少哮喘急性加重和改善患者生命质量,对于高嗜酸粒细胞血症的哮喘患者效果好。该药目前已处于临床研究阶段。②IL-4Rα 亚基治疗:Dupilumab 是一种全人源化单克隆抗体,通过阻断 IL-4Rα 亚基以调节 Th2 免疫应答中驱动子 IL-13 和 IL-4 的信号通路。前期临床研究显示该抗体可显著减少中重度持续性哮喘的发作。

(2) 支气管热成形术(bronchial thermoplasty):平滑肌增生肥大是哮喘气道重构的重要组成部分之一。支气管热成形术是经支气管镜射频消融气道平滑肌治疗哮喘的技术。该治疗方法可减少哮喘患者的支气管平滑肌数量,降低支气管收缩能力和降低气道高反应性。支气管热形成术的近期疗效较好,但远期疗效还需要更大样本量的临床研究。

(三) 急性发作期的治疗

哮喘急性发作的治疗取决于发作的严重程度以及对治疗的反应。治疗的目的在于尽快缓解症状、解除气流受限和改善低氧血症,同时还需要制定长期治疗方案以预防再次急性发作。

对于具有哮喘相关死亡高危因素的患者,需要给予高度重视。高危患者包括:①曾经有过气管插管和机械通气的濒于致死性哮喘的病史;②在过去 1 年中因为哮喘而住院或看急诊;③正在使用或最近刚刚停用口服激素;④目前未使用吸入激素;⑤过分依赖速效 β_2受体激动剂,特别是每月使用沙丁胺醇(或等效药物)超过 1 支的患者;⑥有心理疾病或社会心理问题,包括使用镇静剂;⑦有对哮喘治疗计划不依从的历史。

(1) 轻度:经 MDI 吸入 SABA,在第 1 小时内每 20 分钟吸入 1~2 喷。随后可调整为每 3~4h 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。也可联合静脉给予茶碱类药物。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,推荐用法:泼尼松龙 30~50mg/d 或等效的其他激素。

(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给予茶碱类药物。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。静脉激素用量:甲泼尼龙 80~160mg/d 或氢化可的松 400~1000mg/d。地塞米松因半衰期较长,对肾上腺皮质功能抑制作用较强,一般不推荐使用。静脉给药和口服给药的序贯疗法有可能减少激素用量和不良反应,如静脉使用激素 2~3 天,继之以口服激素 3~5 天。不推荐常规使用镁制剂。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、$PaCO_2 \geq 45mmHg$、意识改变(需进行有创机械通气)。

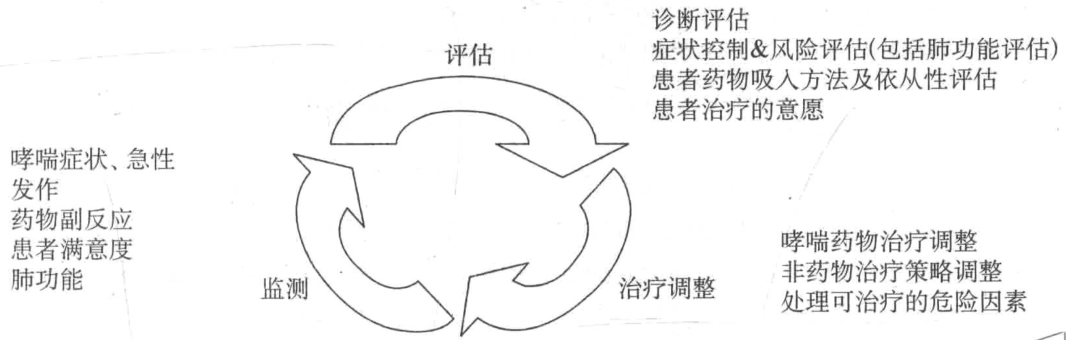
对重度哮喘发作的治疗,需重视补液,纠正酸中毒及电解质紊乱,并发症的处理。不推荐常规使用抗生素,但如存在呼吸道和肺部感染的证据应酌情选用广谱抗生素。由于部分哮喘患者属于特应症,对多种药物过敏,应防止药物变态反应的发生。

(四) 慢性持续期的治疗

哮喘的治疗应以患者的病情严重程度为基础,根据其控制水平选择适当的治疗方案。哮喘药物的选择既要考虑药物的疗效及其安全性,也要考虑患者的实际状况,如经济收入和当地的医疗资源等。要为每个初诊患者制定个体化的治疗计划,定期随访、监测,改善患者的依从性,并根据患者病情变化及时修订治疗方案。哮喘患者长期治疗方案分为 5 级,见表 2-4-3。

Notes

表 2-4-3　根据哮喘控制水平确定和调整治疗方案



	第1级	第2级	第3级	第4级	第5级
首选控制性治疗措施		低剂量的ICS	低剂量的ICS加LABA	中高剂量的ICS加LABA	在第4级的基础上增加1种如抗IgE治疗，支气管热成形术
其他可选的控制性治疗措施	考虑使用低剂量的ICS	白三烯调节剂 低剂量茶碱	中高剂量的ICS 低剂量的ICS加白三烯调节剂 低剂量的ICS加缓释茶碱	高剂量ICS+白三烯调节剂 高剂量ICS+缓释茶碱	在第4级的基础上增加口服最小剂量的糖皮质激素
缓解治疗	按需使用SABA		按需使用SABA或低剂量ICS加福莫特罗		

注：注重哮喘教育及环境控制；处理可治疗的危险因素，治疗合并症（如吸烟、肥胖、焦虑）；建议患者接受非药物治疗措施：身体锻炼、减肥、避免过敏原接触；升级治疗前需要排除：患者药物吸入方法错误，患者治疗依从性差，哮喘诊断错误；当患者症状控制达到3个月以上且未来发作的风险低可考虑降级治疗；不推荐停用ICS

对以往未经规范治疗的初诊轻症哮喘患者可选择第2级治疗方案；如哮喘患者症状明显，应直接选择第3级治疗方案。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。而在每一级中都应按需使用缓解药物，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。当达到哮喘控制并维持至少3个月后，治疗方案可考虑降级。GINA和我国哮喘防治指南的建议减量方案如下：①单独使用中至高剂量吸入激素的患者，将吸入激素剂量减少50%；②单独使用低剂量激素的患者，可改为每日1次用药；③联合吸入激素和LABA的患者，将吸入激素剂量减少约50%，仍继续使用LABA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，单用吸入激素。若患者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。上述减量方案尚待进一步验证。

通常情况下，患者在初诊后2～4周回访，以后每1～3个月随访1次。出现哮喘发作时应及时就诊，哮喘发作后2周～1个月内进行回访。

咳嗽变异性哮喘的治疗原则与典型哮喘治疗相同。大多数患者吸入低剂量ICS联合支气管舒张剂（β_2受体激动剂或缓释茶碱）即可，或用两者的联合制剂如布地奈德/福莫特罗、氟替卡松/沙美特罗，必要时可短期口服小剂量糖皮质激素治疗。疗程则可以短于典型哮喘。CVA治疗不及时可以发展为典型哮喘。

难治性哮喘，指采用包括吸入ICS和LABA两种或更多种的控制药物，规范治疗至少6个月仍不能达到良好控制的哮喘。治疗包括：①首先排除患者治疗依从性不佳，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。

（五）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患者，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。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。

（六）哮喘合并症的治疗

哮喘，尤其是难治性哮喘常存在多种合并症，包括肥胖、胃食管反流病、焦虑及抑郁、食物过敏、鼻炎、鼻窦炎及鼻息肉。合并肥胖的哮喘更难治疗，易并发阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征及胃食管反流病。治疗上仍以吸入激素治疗为主，减肥锻炼甚至减肥手术可改善哮喘控制；合并胃食管反流病（GERD）的哮喘患者，可予以质子泵抑制剂、胃动力剂治疗。焦虑及抑郁会增加哮喘急性发作，药物及认知-行为疗法可改善哮喘控制。哮喘合并食物过敏的患者常表现为致命性哮喘发作，该类患者需常备肾上腺素自动注射装置，并注意避免进食过敏的食物。经鼻吸入激素治疗合并过敏性鼻炎、鼻窦炎的哮喘患者，可显著降低哮喘住院率。

（七）哮喘合并妊娠的治疗

无论是原有哮喘合并妊娠，还是妊娠期出现哮喘，妊娠对哮喘以及哮喘对孕妇和胎儿均有一定程度的相互影响。妊娠期哮喘的发生率约为1%～4%，哮喘患者在妊娠期约1/3病情加重、1/3减轻、1/3病情无变化。哮喘反复发作对妊娠可产生不良影响，它对胎儿可致早产、胎儿发育不良、过期产、低体重等，对孕妇可引起先兆子痫、妊娠高血压、难产等，严重者对母亲和婴儿的生命构成威胁。因此哮喘未控制好的妇女应接受以吸入ICS为主的规范治疗使哮喘达到临床控制后才受孕，产前咨询非常重要。

为了达到哮喘的控制，妊娠期间哮喘患者可以继续原来吸入的ICS（推荐布地奈德定量气雾剂或干粉剂），以控制症状的最小剂量维持。若出现哮喘症状但没有进行规范化治疗，应给予规则吸入ICS。出现急性发作时应及时吸入速效β_2受体激动剂以尽快控制症状，同时吸氧，必要时短期加用全身激素。妊娠期间慎用的药物包括吸入长效β_2受体激动剂、肾上腺素、色甘酸钠等。分娩期哮喘发作较少，对平时规则使用激素或妊娠期经常使用激素者，为了应急之需和防止哮喘发作，可以补充全身激素。如果哮喘得到良好的控制，就不会增加围产期及分娩的危险，也不会对胎儿产生不良后果。

（八）哮喘患者的管理

1. 患者教育　教育患者建立医患之间的合作关系是实现有效的哮喘管理的首要措施。患者教育的目标是增加理解、增强技能、增加满意度、增强自信心、增加依从性和自我管理能力，增进健康，减少卫生保健资源使用。教育内容包括：①通过长期规范治疗能够有效控制哮喘；②避免触发、诱发因素的方法；③哮喘的本质、发病机制；④哮喘长期治疗方法；⑤药物吸入装置及使用方法；⑥自我监测：如何测定、记录、解释哮喘日记内容：症状评分、应用药物、PEF，哮喘控制测试（ACT）变化；⑦哮喘先兆、哮喘发作征象和相应自我处理方法，如何、何时就医；⑧哮喘防治药物知识；⑨如何根据自我监测结果，判定控制水平、选择治疗；⑩心理因素在哮喘发病中的作用。哮喘教育是一个长期、持续过程。

Notes

2. 新的哮喘管理模式——评估、治疗和监测　哮喘患者的起始治疗及调整是以患者的哮喘

控制水平为依据，包括评估哮喘控制、治疗以达到控制，以及监测以维持控制这样一个持续循环过程，评估、治疗和监测哮喘治疗的目标是达到并维持哮喘控制（图 2-4-2）。

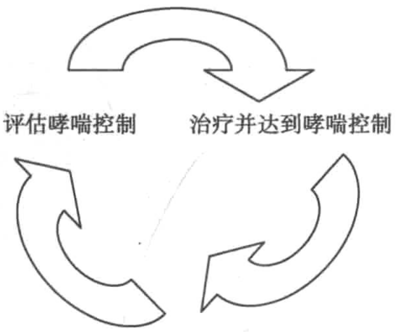


图 2-4-2　哮喘长期管理的模式图

【预后】　多数哮喘患者通过合理使用现有的防治哮喘药物，可以控制哮喘症状，避免急性发作。约一半的哮喘儿童在发育期中哮喘症状可自行缓解，其中约半数在数年、十几年或数十年后哮喘复发。近年来有人报道，年龄和症状较轻、血 IgE 较低并且治疗及时正确的成年哮喘患者也可临床治愈。相反，未经合理治疗的哮喘患者，反复发作，病情逐渐加重，可并发肺气肿、肺源性心脏病，预后较差。

（沈华浩）

推荐阅读文献

1. 葛均波，徐永健. 内科学. 第 8 版. 北京：人民卫生出版社，2013
2. 钟南山，刘又宁. 呼吸病学. 第 2 版. 北京：人民卫生出版社，2012
3. 沈华浩. 哮喘手册. 第 2 版. 北京：人民卫生出版社，2009
4. Longo DL，Fauci AS，Kasper DL，et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th Ed，New York：McGraw-Hill，2012

推荐网站

1. http://www.ginasthma.org/
2. http://chinaasthma.net/

第五章　支气管扩张症

要点：

1. 支气管扩张症主要指反复的气道感染与炎症所导致的支气管与细支气管的不可逆性扩张，以慢性咳嗽、咳大量脓痰和(或)反复咯血为主要表现。

2. 胸部 HRCT 可以敏感而特异地显示支气管扩张的病变特点和累及部位，是诊断的金标准。

3. 治疗目的是减轻症状，改善生活质量，减少急性加重，预防进展，防止肺功能下降。治疗的关键是控制感染，促进痰液引流。

支气管扩张症(bronchiectasis)主要指反复的气道感染与炎症所导致的支气管与细支气管的不可逆性扩张。典型症状为慢性咳嗽、咳大量脓痰和反复咯血。随着人民生活与卫生条件的改善，麻疹、百日咳疫苗的预防接种以及抗生素的应用等，发病率明显降低，但仍然是造成社会经济负担的常见公共健康问题，尤其在发展中国家。

【病因与发病机制】 许多感染或非感染因素都可引起不可逆的支气管扩张(表 2-5-1)。临床上以支气管-肺感染所致的支气管扩张(感染后支气管扩张)为最常见，尤其在欠发达国家，包括我国。发病机制没有完全阐明，目前认为关键环节为支气管-肺感染与支气管阻塞，二者相互影响，形成恶性循环，导致进行性支气管壁破坏和支气管扩张。支气管外部纤维的牵拉也可引起支气管扩张。

表 2-5-1　支气管扩张的主要原因

病因类别	病因举例
支气管-肺感染	病毒：麻疹、腺病毒等 细菌：百日咳、流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌、卡他莫拉菌、肺炎链球菌、肺炎克雷白杆菌及金黄色葡萄球菌 分枝杆菌：结核分枝杆菌和非结核分枝杆菌
支气管阻塞	支气管异物、肿瘤，淋巴结压迫
解剖异常	吞咽或食管功能异常(慢性吸入)、巨大气管-支气管症，黄甲综合征(淋巴管异常)
遗传性疾病	纤毛缺陷：原发性纤毛不动征与 Kartagener 综合征 α1-抗胰蛋白酶缺乏 囊性纤维化
免疫缺陷	原发性：低免疫球蛋白血症(如 IgG 亚群的缺陷) 获得性：HIV 感染、长期接受免疫抑制剂治疗
免疫和自身免疫性疾病	变应性支气管肺曲霉病 类风湿性关节炎、干燥综合征、炎症性肠道疾病
慢性支气管-肺疾病	慢性气道疾病：慢阻肺、哮喘、弥漫性泛细支气管炎 间质性肺疾病：特发性肺纤维化或其他原因所致肺纤维化
特发原因	排除其他原因

(一) 支气管-肺感染

约 1/3 的支气管扩张发生于支气管-肺感染后。婴幼儿时期严重的病毒(如麻疹病毒)或细菌(如百日咳杆菌)感染引起支气管炎和支气管肺炎,或成人慢性支气管-肺感染,导致支气管管壁破坏并黏液高分泌与黏液纤毛清除能力下降,黏液栓形成与气道阻塞,后者又进一步诱发感染,形成恶性循环,最终导致支气管管壁破坏和支气管扩张,甚至肺实质破坏(图 2-5-1)。

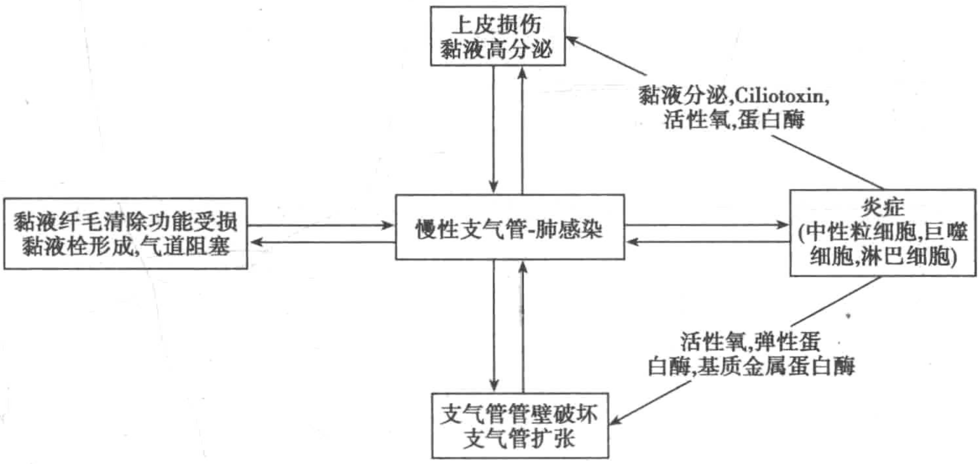


图 2-5-1 慢性感染致支气管扩张的机制示意图

(二) 支气管阻塞

支气管因肿瘤、异物或淋巴结压迫等造成部分阻塞,阻塞部位以下的支气管内压逐渐增高,造成管腔扩张。同时部分阻塞使得引流不畅,易引起继发感染而破坏管壁,形成支气管扩张。由于左下叶支气管较细长,且受心脏血管的压迫而引流不畅,容易招致继发感染,故左下叶支气管扩张多于右下叶。舌叶支气管开口接近下叶背段,易受下叶感染的影响发生支气管扩张。右中叶支气管较细长,周围有内、外、前 3 组淋巴结围绕,易引起肺不张及继发感染,反复发作也可发生支气管扩张。

(三) 支气管外部的牵拉作用

肺组织的慢性感染或结核病灶愈合后的纤维组织牵拉,也可形成支气管扩张。特发性肺纤维化或其他原因所致肺纤维化因肺脏扭曲变形引起牵拉性支气管扩张(traction bronchiectasis)。肺结构破坏和支气管扭曲、变形使得分泌物不易被清除,容易继发感染,加重肺脏损害。

(四) 遗传因素

原发性纤毛运动障碍(primary ciliary dyskinesia)由于纤毛细胞发育不全阻碍正常纤毛摆动,导致呼吸道纤毛-黏液清除功能降低,故易发生支气管扩张、鼻窦炎、中耳炎、支气管炎和肺炎等。由于胚胎发育早期纤毛功能异常,使内脏不能进行正常转位,从而形成右位心和其他内脏反位,并发鼻窦炎和支气管扩张,即为卡特金纳综合征(Kartagener syndrome)。囊性纤维化(cystic fibrosis)是引起支扩的常见原因,在白种人较常见,而我国罕见病例报道。

(五) 其他

先天性或获得性免疫缺陷、慢性吸入及其他慢性呼吸道疾病等都可以因宿主免疫功能低下和肺脏防御机制受损导致反复支气管-肺感染,进而发生支气管扩张。免疫介导的炎症反应可能涉及自身免疫疾病相关的支气管扩张。变应性支气管肺曲霉病(allergic broncho pulmonary aspergillosis,ABPA)因免疫反应性炎症和黏液痰栓导致中心支气管扩张。

【病理】 支气管扩张累及肺脏或局灶或弥漫。病理主要所见为段或亚段支气管扩张与管壁破坏,管壁弹性组织、平滑肌和软骨消失,被纤维组织替代,形成三种不同表现。分别为:①柱

Notes

状扩张;②囊状扩张;③不规则扩张。小气道管壁增厚,伴炎症、水肿及黏液腺增生,黏膜溃疡、化脓,黏膜纤毛上皮细胞破坏,鳞状上皮化生。相邻肺实质可有纤维化、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,有的毛细血管扩张形成血管瘤,以致患者常有咯血。

【临床表现】

(一) 症状

1. **慢性咳嗽、咳大量脓痰** 是最常见症状,每天痰量可达数百毫升,若有厌氧菌混合感染则有臭味。无明显诱因者常隐匿起病,无症状,或仅轻微咳嗽。病变累及范围广或肺功能障碍者可有呼吸困难。

2. **咯血** 多数患者有反复咯血,血量不等,可为痰中带血或小量咯血,亦可表现为大咯血。部分病例以咯血为唯一表现,称干性支扩。咯血通常与感染加重有关。

3. **反复肺部感染** 因扩张的支气管发生扭曲、变形,痰引流不畅,常反复加重或于同一肺段反复发生肺炎,表现上述症状加重,或伴发热、胸痛,尤其铜绿假单胞菌长期定植者。

(二) 体征

早期或轻度支气管扩张可无异常体征。病变严重或继发感染可在病变部位闻及固定而持久的局限性湿啰音。出现慢性缺氧、肺心病者可有发绀、杵状指(趾)等体征。

【实验室和辅助检查】

(一) 影像学检查

1. **X 线胸片** 典型表现为轨道征,不规则环状透光阴影,或呈蜂窝状(所谓卷发影),甚至有液平面(图 2-5-2)。

2. **胸部 CT** CT 尤其 HRCT 可以清楚显示支气管扩张的各种征象,明确病变累及的部位、范围和性质,已经取代了支气管碘油造影而成为确诊支气管扩张的金标准。柱状扩张表现为双轨征,并延伸至肺的周边;囊状扩张表现为成串或成簇囊样病变,可含气液面;扩张的支气管与伴行的支气管动脉在横截面上表现为印戒征(图 2-5-3);常伴支气管管壁增厚,树芽征。

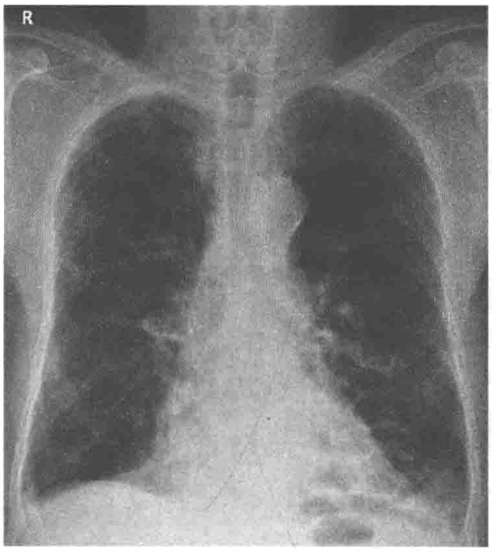


图 2-5-2 支气管扩张的 X 线胸片表现

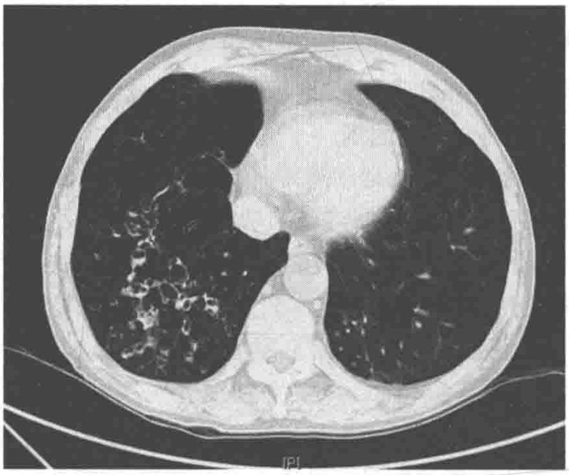


图 2-5-3 支气管扩张的 HRCT 表现

(二) 纤维支气管镜(纤支镜)检查

对一些因阻塞引起的局限性支气管扩张,纤支镜可以发现阻塞的原因和部位,取出异物。对于某些需明确感染病原者,可以考虑经纤支镜取下呼吸道分泌物检查。

Notes

（三）肺功能检查

支气管扩张的肺功能改变与病变的范围及性质有密切关系。病变局限者，肺功能一般无明显改变。病变严重者肺功能的损害多表现为阻塞性通气功能障碍，或伴弥散量降低，动脉血氧分压降低及动脉血氧饱和度下降。

（四）血液化验

急性加重或继发感染时血白细胞计数和中性粒细胞比例多增高，C-反应蛋白增高，血沉增快。

（五）痰微生物检查

痰涂片可发现革兰阴性及革兰阳性细菌；培养可检出致病菌，多见流感嗜血杆菌和铜绿假单胞菌等；药物敏感试验对于临床正确选用抗生素具有指导价值。

（六）其他

检测血清 IgG、IgA、IgM，了解免疫功能状况。对怀疑 ABPA 者检测血嗜酸粒细胞和 IgE 等；怀疑其他原因者应进行相应检查，以了解其基础疾病。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

根据慢性咳嗽、咳大量脓痰、反复咯血及肺部感染等病史，肺部听诊闻及固定而持久的局限性湿啰音，结合胸部 X 线，尤其 HRCT 显示的支气管扩张改变即可作出诊断。

对于明确诊断支气管扩张者还要注意了解其基础疾病。CT 显示的支气管扩张部位对于病因判断有一定提示。感染后性支气管扩张多见于下叶基底段支气管的分支。结核后性支气管扩张多位于肺上叶，下叶背段，特别多见于上叶尖、后段支气管及其分支。非结核分枝杆菌感染引起的支气管扩张明显增多，多累及右中叶和左舌叶，常伴细支气管感染呈树芽征。ABPA 多为中心性支气管扩张，伴指套征。

（二）鉴别诊断

1. **慢性支气管炎** 多发生于 40 岁以上的患者，有吸烟史，咳嗽、咳痰症状以冬、春季节为主，痰为白色泡沫样黏痰，感染急性发作时可呈脓性，痰量较少，且无反复咯血史。

2. **肺脓肿** 急性起病，咳嗽、咳大量脓臭痰，伴高热，胸部 X 线或 CT 检查可发现脓肿伴空洞液平。

3. **肺结核** 慢性咳嗽、咳痰，但常有午后低热、盗汗、消瘦等结核中毒症状。病变多位于上叶。胸部 X 线或 CT 结合痰抗酸杆菌检查可作出诊断。

4. **支气管肺癌** 多发生于 40 岁以上的男性吸烟患者，可有咳嗽、咳痰、咯血等表现。行胸部 X 线或 CT、纤维支气管镜检查、痰细胞学检查等可作出鉴别。

5. **弥漫性泛细支气管炎** 慢性咳嗽、咳痰伴气短，慢性鼻窦炎，胸部 HRCT 显示双肺弥漫分布的小结节影，大环内酯类抗生素治疗有效。

6. **先天性肺囊肿** X 线和胸部 CT 可见边缘整齐光滑、圆形或卵圆形，有时可有液平，周围肺组织无炎症浸润。

【治疗】 治疗目的是减轻症状，改善生活质量，减少急性加重，预防进展，防止肺功能下降。治疗关键是控制感染，促进痰液引流，降低气道微生物负荷和反复感染或急性加重的风险。

1. **基础疾病治疗** 有基础疾病者需进行治疗，低免疫球蛋白血症者给予替代治疗，ABPA 需予激素抗炎治疗。

2. **控制感染** 急性加重必须根据感染病原给予针对性抗生素治疗。常见病原菌是流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌等，在无病原学结果时，需根据病情经验性选择抗生素，再根据疗效和痰培养结果选择特异和敏感的抗生素。病情较轻者可口服抗生素（如阿莫西林、克拉霉素、喹诺酮类药），病情较重者需静脉给予抗生素，铜绿假单胞菌感染通常予以哌拉西林/他唑巴坦或三代

Notes

头孢菌素，或联合氨基糖苷类或环丙沙星治疗，疗程常需要2周。对于频繁急性加重或铜绿假单胞菌长期定植的患者，可试用经气道吸入妥布霉素或庆大霉素进行治疗。

3. 清除气道分泌物

（1）体位引流和理疗：可促进脓痰排出，应根据病变部位采用相应体位。一般要求病变部位肺处于高位，引流支气管开口向下。采用手拍或机械振动等方法，使振动波从胸壁传导到支气管，松动分泌物，以利排出。每天2次，每次30分钟。能耐受者可适当增加引流时间或次数。

（2）雾化吸入：可稀释分泌物，使其易于排出，促进引流，有利于控制感染。可选用生理盐水、β2受体激动剂等进行雾化吸入，每天2～3次。物理排痰前雾化吸入可增强其效果。

（3）药物治疗：祛痰药物如溴己新（必嗽平）、盐酸氨溴索、N-乙酰半胱氨酸等可促进痰液排出。

4. 改善气流受限　支气管舒张剂可改善气流受限，帮助清除分泌物，伴有气道高反应及可逆性气流受限的患者常有明显疗效。目前尚无循证医学证据支持常规应用吸入激素进行抗炎治疗。

5. 咯血治疗　如果咯血量少，可以对症治疗或口服卡巴克络、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；若为大咯血，经内科治疗无效，可考虑介入栓塞治疗或手术治疗。同时，必须保持气道通畅，维持氧合，保持血流动力学稳定。

6. 外科治疗　对于支扩局限而内科治疗仍顽固反复者或大咯血可考虑手术治疗。终末期患者有条件者可以考虑肺移植。

【预后】　取决于基础病因、支气管扩张范围和有无并发症。严重肺功能障碍与慢性铜绿假单胞菌感染者预后差。

【预防】　应用流感疫苗和肺炎疫苗预防或减少急性加重，进行教育与康复训练，劝导戒烟，加强营养，调节免疫，对于减少加重、减轻症状、改善生活质量可能有一定帮助。积极防治呼吸道感染，尤其是幼年时期的鼻窦炎、支气管肺炎、肺结核，对预防支气管扩张症的发生具有重要意义。

（代华平）

推荐阅读文献

1. O'Donnell AE: Bronchiectasis, Atelectasis, Cysts, and Localized Lung Disorders. In: Goldman's Cecil Medicine, Goldman L and Schafer AI (eds), 24th Ed. New York: Elsevier Saunders, 2012
2. Baron RM/Bartlett JG: Bronchiectasis and Lung Abscess. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al (eds). 18th Ed, New York: McGraw-Hill, 2012
3. Barker AF & Ahmed SY: Bronchiectasis. In: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Fishman AP, 4th ED, New York: McGraw-Hill, 2008
4. Iseman MD, Chan ED. Bronchiectasis. In: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Mason R J, Murray J F, Courtney Broaddus V, et al (eds), 5th ed. Saunders. 2010
5. Pasteur M C, Bilton D, Hill A T, on behalf of the British Thoracic Society. Bronchiectasis (non-CF) Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. Thorax 2010; 65: i1-i58

第六章 肺　　炎

第一节 概　　述

要点：

1. 通常根据发病场所和宿主状态对肺炎进行分类，不同类型肺炎的病原体分布各具特点，了解这些有助于经验性抗菌治疗的选择。

2. 社区获得性肺炎的病原体以肺炎链球菌最为常见，近年来非典型病原体增加。宿主状态及其相关因素影响病原体分布。需要评估宿主状态和病情严重程度，区别情况，分类处理。

3. 医院获得性肺炎包括呼吸机相关肺炎，根据发病时间分为早发性和晚发性两组，前者类似社区获得性肺炎，后者则以多重耐药菌（MDR）为主。应当参考发病时间和MDR危险因素选择抗菌药物治疗。预防医院内肺炎发生显得尤为重要。

4. 免疫功能低下宿主肺炎常因免疫受损类型的不同出现病原体分布差异。急性威胁生命的感染应当及时给予经验性抗感染治疗，并同时积极获取病原学诊断；亚急性感染患者尽可能在抗感染治疗前开展各种相关病原学采样检测力争获取明确病原学诊断，从而选择针对病原学的目标治疗。

5. 不同病原体所致肺炎在临床上具有一定的特点，熟悉这些特点有助于推测可能的致病微生物，作为抗微生物治疗的参考。

肺炎（pneumonia）是指肺泡、远端气道和肺间质的感染性炎症。临床上通常以发热、寒战、胸痛、咳嗽和咳脓痰为其特征；X线胸片上至少见一处不透光阴影或CT见类似改变，有别于细支气管以近的气道感染。

【分类】

（一）根据解剖学或影像学分类

1. 大叶性肺炎　病变起始于肺泡，经肺泡间孔（Cohn孔）蔓延至邻近肺泡，直至整个肺叶或肺段。影像学表现为肺渗出性阴影，通常不累及细支气管。当大量肺泡或肺腺泡充满炎性渗出物变得密实无气时，唯含气支气管清晰可见，称为支气管充气征。典型的大叶性肺炎呈整叶肺实变。由于抗菌药物广泛应用，典型大叶性肺炎已少见，而多数仅表现肺段或亚肺段的渗出和实变。

2. 小叶性肺炎　也称支气管肺炎。病变常起于支气管或细支气管，继而累及肺腺泡或肺泡。影像学特征是沿肺纹理分布的小片状或斑片阴影，密度不均匀，边缘淡薄而模糊，以两下肺、内中带多见。病灶亦可融合成片状或大片状，密度深浅不一，且不受肺叶或肺段限制。

3. 间质性肺炎　病变位于肺泡壁及其支持组织，影像学上表现为弥漫性、不规则条索状及网织状阴影，其间可散布有密度增高的小点状阴影。近年来有人进一步划分出粟粒状肺炎，指来自血源播散性感染形成肺内无数类似粟粒的微结节状阴影。

(二)根据病程分类

可分为急性、亚急性和慢性,因其时间界定并不很明确,故应用较少。但慢性肺炎在临床上每有所见,乃指预期病变吸收时间内,影像学上病变持续存在,且临床症状体征没有消退。其重要性在于必须进一步进行病原(因)学诊断,需要警惕某些特殊病原体或酷似感染性肺炎的非感染性肺浸润。

(三)根据病原体分类

在抗感染化学治疗时代,病原学诊断对于肺炎的治疗具有决定性意义,在分类上更强调根据病原学分类。根据病原生物学的通常分类将肺炎分为:

1. 细菌性肺炎 常见细菌有肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷白杆菌、铜绿假单胞菌等。此外,分类学上不属于细菌、但某些特征类似于细菌的肺炎支原体(mycoplasma pneumoniae)、肺炎衣原体(chlamydia pneumoniae)以及分类学上属于细菌的细胞内病原体军团菌(legionella)常被统称作"非典型病原体",也是肺炎的常见病原体。结核分枝杆菌所致肺结核病虽然有时被称作为结核性肺炎,但通常作为特殊类型独立分出。

2. 病毒性肺炎 以儿童最常见,主要有流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、麻疹病毒等呼吸道病毒。流感病毒(包括1997年出现的H_5N_1禽流感病毒、2009年新出现的变异株甲型H_1N_1流感病毒、2013年出现的H_7N_9禽流感病毒)和副流感病毒均可以引起肺炎,除病毒本身所致肺炎外,更常见者为继发性细菌性肺炎。免疫抑制宿主易罹患巨细胞病毒和其他疱疹病毒肺炎。1993年在美国出现的汉坦病毒(hantavirus)肺炎(肺出血综合征)、2002年在我国出现的严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus,SARS-CoV)肺炎和2012年出现在中东的类SARS(新型冠状)病毒肺炎是新的、具备不同程度流行性的、病死率极高的病毒性肺炎。

3. 真菌性肺炎 亦称肺真菌病,病原体除了我国很少的地方性致病性真菌,大多为条件致病性真菌,主要有念珠菌、曲霉、隐球菌和毛霉。真菌性肺炎大多为继发性的,有时也发生于无危险因素的健康人。肺孢子虫在分类学上倾向于归为真菌,现称为肺孢子菌,是免疫抑制宿主肺炎的常见病原体之一。

4. 寄生虫性肺炎(肺寄生虫病) 阿米巴原虫、弓形体、肺吸虫和棘球绦虫、血吸虫等均可以引起或主要引起肺部感染。某些寄生虫病如肺吸虫病、绦虫病具有地域性(疫区)特点,但现在人口流动性增加,在非疫区也应予警惕。

(四)根据发病场所和宿主状态分类

虽然根据病原学诊断是一种理想的分类,但是迄今肺炎的病原学诊断仍有很多技术及其实施上的困难,而在不同环境或场所以及不同宿主所发生的肺炎,其病原学分布和临床表现等方面各有特点,临床处理和预后亦多差异。因此近年来关于肺炎分类倾向于根据发病场所和宿主状态进行划分:

1. 社区获得性肺炎(community acquired pneumonia,CAP) 最为常见,临床病情轻重不一。80%患者可以在门诊治疗;20%患者需要住院治疗,其中占总数1%~2%的患者为重症肺炎,需要入住重症监护病房(ICU)治疗。

2. 医院获得性肺炎(hospital acquired pneumonia,HAP) 患病人数与CAP相比约为1:4。HAP在医院感染中常居第一、第二位。因其高发病率、高病死率和高医疗资源消耗,目前受到很大关注。

3. 健康护理相关肺炎(health-care associated pneumonia,HCAP) 随着社会老年人口和病残人员增加,在发达国家老年护理院以及慢性病护理院大批建立。在护理院生活者肺炎发病率高,其临床特征和病原学分布介于CAP和HAP之间,被单列为护理院获得性肺炎(nursing home acquired pneumonia,NHAP)。近年来美国疾病预防控制中心主张将NHAP改称健康护理相

Notes

关肺炎(health-care associated pneumonia,HCAP)。2005年美国胸科学会(ATS)/美国感染病学会(IDSA)在HAP处理指南中规定HCAP包括下列人群所患肺炎:①近90天内曾住院≥2次;②长期居住在护理院或慢性病护理机构;③近30天内接受过静脉治疗(抗生素、化学药物)、伤口处理;④在医院或血液透析门诊部接受透析治疗。但是,HCAP的界定和涵盖范围仍有较大争议,近年对于HCAP是否有着独特的病原学特点并影响临床治疗讨论尤多,HCAP概念可能会导致广谱抗生素的过度使用和滥用,近年来根据研究结果更倾向用耐药病原体危险因素评估模型来调整HCAP标准,因此本书不予单列。建议参照发病场所和其他相关危险因素进行病情评估和初始经验性治疗,如果其后确定病原学诊断和获得药敏测试结果,则结合临床再作决策。

4. 免疫低下宿主肺炎(immunocompromised host pneumonia,ICHP) 由于HIV/AIDS流行,肿瘤放、化疗,器官移植和接受免疫抑制剂治疗者增多,免疫低下宿主作为一组特殊人群对病原微生物极度易感,肺是最常见的感染靶器官。免疫低下宿主肺炎既可以是HAP亦可以是CAP,但因其诊治的特殊性,有必要单独列为一种类型。

其他尚可根据年龄分出老年人肺炎、儿童肺炎等类型。

【诊断】

(一)病史和体格检查

详细采集病史和体检是诊断肺炎的临床基础。病史必须回答“5W”:Who、When、Where、Why和How。“Who”就是要了解患者的基本情况,如年龄、职业、嗜好(吸烟、酗酒、吸毒)、免疫状态、性生活史(多个性伴侣或同性恋)、职业或不良环境接触史、合并症等。“When”即暴露和发病时间、是否处于某种疾病的流行期。“Where”首先要区分社区感染还是医院感染,有无疫区居留或旅游史。“Why”和“How”则要求询问患者可能的发病原因和发病方式、自觉症状及其特征。体检必须全面、细致,除详细胸部体检外,要特别注意全身状况和肺外体征,当怀疑血源性感染或对于免疫低下患者更不能忽略系统性检查。

(二)影像学检查

X线检查是诊断肺炎的重要依据。患者临床表现为发热和咳嗽、咳痰,X线检查如果未显示肺内炎症浸润,往往提示急性气管-支气管炎,多数为病毒感染,没有使用抗菌药物的指征。X线上病变范围是病情严重程度评价的重要参考指标。形态特征(叶段实变、斑片状浸润、从粟粒至大小不等的结节影、空洞形成、间质性病变等)虽然对病原学诊断并无特异性,但结合病史对推测病原(因)诊断仍有重要参考意义,可以缩小鉴别诊断的范围。CT对揭示病变性质、隐匿部位病变和其他伴随改变(胸腔积液、纵隔和肺内淋巴结肿大)很有帮助,适用于需要鉴别诊断时。B超用于探测胸腔积液和贴近胸壁的肺实质病灶,并可指导穿刺抽液和经胸壁穿刺活检。

(三)病原学检查

显微镜镜检与病原体培养是传统的,但迄今仍是最基本和最重要的病原学诊断技术。痰或下呼吸道采样标本涂片革兰染色镜检适用于普通细菌的检查,而特殊病原体常需借助特种染色(如萋-尼抗酸染色、吉姆萨染色等)。培养需按不同病原体(如病毒、细菌、真菌)采用相应培养技术。细菌培养根据形态和生化反应等特征可将其鉴定至种,并可进行抗菌药物敏感性测定。肺炎病原学诊断的标本质量及其采集是影响诊断特异性和敏感性的重要环节。应注意在抗菌药物使用之前采集标本。此外,口咽部存在大量定植菌,经口咳痰标本易遭污染,其培养结果很难判断其临床意义。因此为消除或防止污染,提倡或有选择性使用以下方法。

1. **痰标本** ①细胞学筛选:必须指导或辅助患者从深部咳痰,并及时运送至实验室。接种前应确定痰标本质量是否合格。非粒细胞减少或者下呼吸道感染的合格痰标本应是含脓细胞和支气管柱状上皮细胞较多,而受唾液严重污染的不合格标本则有较多来自颊黏膜的扁平鳞状

Notes

上皮细胞。通用的标准是直接涂片镜检每个低倍视野白细胞>25个或鳞状上皮细胞<10个;或鳞状上皮细胞:白细胞<1:2.5。丢弃不合格标本,并要求临床重送标本。合格痰液标本接种培养,可减少培养结果解释上的混乱。②定量或半定量培养:感染性体液或渗出液(包括痰液)细菌浓度高于污染菌。痰定量培养每毫升分离的致病菌或条件致病菌浓度≥10^7菌落形成单位(cfu/ml)或半定量培养(4区划线法)4+,可以认为是肺炎的致病菌。

2. 下呼吸道标本　直接采样环甲膜穿刺经气管吸引(transtracheal aspiration,TTA)、经人工气道或纤维支气管镜气管内吸引(endotracheal aspiration,ETA)、防污染样本毛刷(protected specimen brush,PSB)、支气管肺泡灌洗(bronchial alveolar lavage,BAL)、经胸壁穿刺肺吸引(lung aspiration,LA)等方法,属创伤性技术,仅在重症疑难以及免疫低下合并肺部感染患者选择性采用。目前应用较多的是经支气管镜BAL,并结合定量培养。

3. 血和胸液培养　部分肺炎患者合并菌血症或胸腔积液,而血液和胸液属无污染体液标本,虽然培养阳性率不高,但特异性很高。凡住院CAP和HAP患者均应同时自两处静脉抽取血培养,有胸腔积液者尽可能诊断性胸腔穿刺抽液进行涂片、培养和相关检查。

4. 免疫学检测　用已知抗原或抗体与待测标本的抗体或抗原发生反应,借助肉眼、荧光或核素标记技术进行定性或定量测定。优点是快速、简便、不受抗菌治疗的影响。测定感染微生物的特异性抗体目前应用较多,IgM抗体通常在感染后7~10天达到高峰,有一定临床诊断参考价值;而IgG抗体于感染后4~6周才达到高峰,仅适用于回顾性诊断和流行病学调查。特定病原体的特异性抗原检测是一种理想的诊断技术,但目前多数尚处于研究阶段。

5. 分子生物学技术　又称基因诊断,有DNA探针和体外扩增法。前者操作复杂、费用昂贵,后者常用聚合酶链反应(PCR)法,适合临床实验室使用,新近研发的多重PCR技术能够同时检测多个病原体。随着商业化试剂盒的问世,PCR检测的质量控制有了很大提高,但在实验室检测中仍要注意污染等问题。

近年来,基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱分析(matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry,MALDI-TOF-MS)在临床微生物中的应用可以说是一场技术革命,该方法检测细菌的核糖体蛋白,大大地缩短了微生物鉴定所需要的时间,随着研究的进一步深入,这项技术可能应用于细菌的耐药性检测、毒力因子的检测等领域。

除体液和分泌物标本外,对有指征的患者应采集肺或肺外组织活检标本,同时作病理组织学和微生物学检查,特别是当怀疑特殊病原体感染时。临床应根据可能的病原体确定检测目标,选择适合的标本和适当的检测方法,参考表2-6-1。

表2-6-1　肺炎常见病原体及其检测

病原体	常用检测方法					
	标本	涂片	培养	病理	免疫	基因
细菌						
需氧/兼性厌氧菌	痰液,PLRTS,胸腔积液,血清	革兰染色	+		±	
厌氧菌	PLRTS,胸腔积液	革兰染色	+		±	±
军团菌	痰液,PLRTS,胸腔积液,血清	荧光染色等	+		+	+
结核/其他分枝杆菌	痰液,组织,胸腔积液,血清	抗酸或荧光	+	+	±	+
真菌						
念珠菌和曲霉等	PLRTS,组织	湿片,HE,银染	+	+	±	±

Notes

续表

病原体	常用检测方法					
	标本	涂片	培养	病理	免疫	基因
组织胞浆菌	PLRTS,组织,血清	湿片,HE,银染	+	+	+	
肺孢子菌	组织,咳(导)痰,PLRTS	吉姆萨,银染		+		+
衣原体	血清,痰液,组织				+	+
支原体	痰液,鼻咽拭子,血清		+		+	+
病毒						
流感,腺病毒等	咽拭子,组织,血清	荧光,电镜	+	±	+	+
巨细胞病毒	咽拭子,组织,血清	荧光,电镜	+	+	+	+
原虫						
肺吸虫	血清,痰液,组织	直接/相差显微镜		+	+	

注:+:临床常用方法;±:部分病原体中应用或较少应用;PLRTS:防污染下呼吸道标本。

【治疗】

(一)抗微生物化学治疗的一般原则和合理应用

1. 抗菌药物经验性治疗和靶向治疗(目标治疗)的结合与统一　根据病原微生物学诊断选择相应抗微生物化学治疗是肺炎现代治疗的原则。但是微生物学诊断包括从标本采集到病原体的分离鉴定需要时间,而且诊断的敏感性和特异性不高,为等待病原学诊断而延迟初始抗微生物治疗会贻误治疗时机,明显影响预后。另一方面,肺炎以细菌性感染最为常见,抗菌药物的发展使抗菌治疗足以覆盖可能的病原菌,获得治疗成功。有鉴于此,细菌性肺炎应在获得病原学诊断前尽早(4～8小时内)开始经验性抗菌治疗。经验性治疗不是凭个人的狭隘经验,而应当参考不同类型肺炎病原谱的流行病学资料,结合具体患者感染某种病原体的危险因素、临床与影像特征,估计最可能的病原菌。依据抗菌药物的基本理论知识,并尽量寻找和参考不同抗菌治疗方案的循证医学证据,从而选择药物和制订治疗方案。在48～72小时后对病情再次评价,根据治疗反应和病原学检查结果,确定下一步处理。如果病原学检查结果无肯定临床意义,而初始经验性治疗有效,则继续原方案治疗。倘若获得特异性病原学诊断结果,而初始经验治疗方案明显不足或错误,或者治疗无反应,则应根据病原学诊断结合药敏测试结果,选择敏感抗菌药物,重新拟定治疗方案,此即靶向(目标)治疗。所以经验性治疗与靶向治疗是整个治疗过程的两个阶段,是有机的统一。不应片面强调靶向治疗而贻误时机;经验性治疗也应在治疗前留取诊断标本,尽可能获取特异性病原学诊断并转为特异性病原学治疗,不应仅仅停留在经验性水平。凡抗菌治疗无反应(non-response)的肺炎患者都应该努力确立特异性病原(因)学诊断,而不是凭个人经验频繁更换抗菌药物。

2. 熟悉和掌握抗菌药物的基本药理学知识是合理抗菌治疗的基础　每种抗菌药物的抗菌谱、抗菌活性、药动学和药效学参数、组织穿透力及其在肺泡上皮衬液以及呼吸道分泌物中浓度、不良反应,以及药物经济学评价是正确选择药物和安排治疗方案的基础,必须熟悉和准确掌握。近年来关于药动学(pharmacokinetics)/药效学(pharmacodynatics)(PK/PD)的理论对于抗菌药物的临床合理应用有重要指导意义。β-内酰胺类和大环内酯类(除外阿奇霉素)抗菌药物属时间依赖性杀菌作用,要求血药浓度高于最低抑菌浓度的时间占给药间歇时间(T>MIC%)至少达到40%～50%,此类药物大多半衰期较短,且抗生素后效应时间很短或没有,因此必须按半衰期所折算的给药间歇时间每天多次规则给药,不能任意减少给药次数,必要时应增加给药次数或延长滴注时间。氨基糖苷类和喹诺酮类药物则属浓度依赖性杀菌作用,前者要求血药峰值浓

Notes

度与最低抑菌浓度之比(Cmax/MIC)达到8~10倍;后者要求Cmax/MIC达到10~12倍,或给药24小时曲线下面积(AUC0-24)与最低抑菌浓度之比(AUC0-24/MIC,即AUIC0-24)在G^+球菌(如肺炎链球菌)达到25~35、G^-杆菌达到100~125以上,才能取得预期临床疗效,并避免耐药性产生。目前主张,过去常用的氨基糖苷类每天2次给药方案在多数情况下可以改为两次剂量集中1天1次使用;喹诺酮药物如环丙沙星治疗严重G^-杆菌或铜绿假单胞菌肺部感染至少400mg,每天2次给药。

3. 参考指南、结合本地区耐药情况选择药物 目前包括中国在内许多国家都制订了社区和医院获得性肺炎诊治指南,提供了初始经验性治疗的抗菌药物推荐意见。不少推荐意见都有循证医学的支持证据,是肺炎抗菌治疗的基本参考。但不同国家或一国之内不同地区细菌耐药情况不尽相同,肺炎经验性抗菌治疗的药物选择还应当结合本国或本地区的耐药监测资料。

(二)问题和展望

1. 病原学诊断 肺炎的病原学诊断十分重要,但目前技术水平远远不能满足临床需求。迫切需要研究和发展新技术(包括采样和实验室处理),以提高临床抗微生物化学治疗的针对性。

2. 细菌耐药 细菌耐药是抗菌药物治疗的重大难题,甚至是一场灾难。耐药问题需要综合治理,而合理用药是避免和减少耐药的关键,临床医师负有重大责任。据美国资料,抗生素处方中3/4系用于呼吸系统感染,其中大约一半属不合理用药。合理用药需要从教育和管理多方面入手,科学治理。

3. 新出现病原体 新出现的病原微生物和感染,如SARS、高致病性禽流感(H_5N_1、H_7N_9)所致肺炎及其高病死率、甲型H_1N_1流感的高传播力,给医学研究提出了许多新的重大课题。需要加强公共卫生体系建设,增加科学研究的投入与推动。

4. 特殊人群 特殊人群如老年人和免疫低下患者肺炎的患病率和病死率很高,基础和临床研究亟待加强。

第二节 社区获得性肺炎

社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia,CAP)亦称院外肺炎,是指在社区环境中机体受微生物感染而发生的肺炎,包括在社区感染,尚在潜伏期,因其他原因住院后而发病的肺炎,并排除在医院内感染而于出院后发病的肺炎。

【病原学】 细菌、真菌、衣原体、支原体、病毒和寄生虫均可引起CAP,其中以细菌最为常见,肺炎链球菌居首位;在我国衣原体、支原体等非典型病原体并不少见,部分为混合性感染;近年来病毒性肺炎日益受到重视,例如流感病毒肺炎等,此外,幼年时的呼吸道合胞病毒可能和哮喘发病有关。由于地理位置的差异、研究人群的不同、采用的微生物诊断技术及方法各异等原因,CAP病原体分布或构成比不尽一致。不同病情严重程度和治疗场所CAP的主要病原体分布亦有差异:①门诊治疗患者,依次是肺炎链球菌、肺炎支原体、嗜血流感杆菌、肺炎衣原体、呼吸道病毒(流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒和副流感病毒);②住院患者,依次为肺炎链球菌、肺炎衣原体、军团菌,以及吸入性病原体(含口咽部菌群特别是厌氧菌);③入住ICU患者,依次为肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、G^-杆菌和嗜血流感杆菌。宿主状态及其相关状况是影响CAP病原体分布的重要因素(表2-6-2),是经验性治疗估计可能病原体的参考的要点之一。

作为CAP的首位病原体,肺炎链球菌的耐药情况总体呈上升趋势。如果存在以下危险因素,需考虑到耐药病原体感染:在90天之内使用抗生素或住院超过48小时、长期卧床、胃肠营养、免疫抑制状态、使用制酸剂。

Notes

表 2-6-2 影响 CAP 病原体的宿主因素

因素或状态	常见病原体
酒精中毒	肺炎链球菌(包括耐药株)、厌氧菌、G^-杆菌、结核杆菌
近期抗菌药物治疗	耐药肺炎链球菌、铜绿假单胞菌
COPD 或吸烟	肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌
口腔卫生不良	厌氧菌
居住在护理院	肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、厌氧菌、G^-杆菌、金黄色葡萄球菌、结核杆菌
流感	金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌
结构性肺病	铜绿假单胞菌、洋葱伯克霍尔德菌、金黄色葡萄球菌
接触鸟或动物	鹦鹉热衣原体、考克斯体、新生隐球菌
流感流行	肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌
吸入	厌氧菌
毒瘾	金黄色葡萄球菌、厌氧菌

【流行病学】 虽然强杀菌、超广谱抗菌药物不断问世,CAP 仍然是威胁人类健康的重要疾病,其患病率约占人群的12‰。根据2012年世界卫生组织的统计,全球人口死亡顺位中肺炎居第四位,每年有310万人因此死亡。在美国,每年因肺炎的直接医疗费用和间接劳动力损失约200亿美元。我国尚缺乏可靠的 CAP 流行病学资料,据估计每年我国有250万 CAP 患者,死于 CAP 者超过12万人,上述数字显然被低估。年龄、社会地位、居住环境、基础疾病和免疫状态、季节等诸多因素可影响 CAP 的发病与预后(表 2-6-3)。

表 2-6-3 CAP 发病和死亡相关因素

与发病直接相关的因素	与病死率显著相关的因素
年龄	男性
酒精中毒	胸膜性胸痛
支气管哮喘	呼吸频率≥30 次/分
免疫抑制剂治疗	收缩压<100mmHg
心脏病	低体温(<37℃)
近1个月内上呼吸道感染	白细胞减少($<1.0\times10^9$/L)
先前肺炎史(X 线片确认)	多肺叶浸润
慢性支气管炎或 COPD 急性发作	菌血症
体重超重	糖尿病
职业性尘埃暴露	肿瘤
单身状态	神经系统疾病
失业	
类固醇和支气管舒张剂治疗	
吸烟	

在北半球1~3月份是肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、卡他莫拉菌和甲型流感病毒呼吸道感染和肺炎的好发季节;乙型流感自1月份起,高峰在3月份,延续至4月份;4~6月份可出现立克次体感染(Q热),7~8月份肠道病毒,8~10月份军团菌和副流感3型病毒;而11月至翌年2

Notes

月份则是流感嗜血杆菌、呼吸道合胞病毒以及副流感病毒1型和2型的好发季节。肺炎支原体每3～6年出现流行，持续2～3个冬季；肺炎衣原体感染亦有散发和流行交替出现的特点，流行期持续2～3年，而散发期则持续3～4年，没有季节性；军团菌肺炎虽然好发在夏季，但散发病例一年四季均有所见。

【病理学】

（一）大叶性病变

以叶间胸膜为界，病变局限叶、段。炎症过程分4期，即充血期、红色肝变期、灰色肝变期和消散期。这4期有时并不完全按时序出现，可以在同一病肺有2～3期病变同时存在。典型的大叶性肺炎主要见于肺炎链球菌，而肺炎克雷白杆菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌、军团菌和其他链球菌肺炎也可呈大叶性改变。

（二）小叶性病变

表现为一个或多个肺小叶实变。因为渗出物（分泌物）重力作用，病变通常在肺底部或后部。病变界限不清楚，呈现较干的颗粒状，灰红色或黄色。有时病变影响整个肺小叶，而间隔的另一侧肺组织完全正常。组织学上见化脓性中性粒细胞渗出物充满支气管、细支气管和毗邻肺泡。常见病原体为葡萄球菌、链球菌、流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌和大肠杆菌。

（三）间质性病变

病灶呈斑片状或弥漫性，单侧或双侧性分布。肉眼观肺实质呈现红色和充血，无明显实变。胸膜光滑，很少出现胸膜炎或胸腔渗液。镜下炎症过程累及肺间质（包括肺泡壁和支气管血管周围的结缔组织）。肺间隔见单核细胞（淋巴细胞、浆细胞、组织细胞）浸润。没有明显的肺泡渗出，但不少病例在肺泡腔内见有蛋白样物质。常见病原体包括肺炎支原体、病毒（呼吸道病毒、带状疱疹病毒）、衣原体、考克斯体以及肺孢子菌等。

（四）混合性病变

病毒性肺炎并发细菌二重感染时，间质和肺泡的病变同时存在，导致纤维脓性气腔炎症反应，有单核细胞间质性炎症和细支气管上皮坏死。

（五）粟粒性病变

除血行播散性肺结核外，粟粒性病变亦可见于疱疹病毒、难治性组织胞浆菌、球孢子菌等所致肺炎。其组织学表现从干酪性肉芽肿到灶性坏死、纤维素渗出、急性坏死性出血灶各不相同，但共同特点是细胞反应甚少。

【临床表现】

（一）起病

CAP大多呈急性起病，但可以因病原体、宿主免疫状态和并发症、年龄等不同而有差异。

（二）胸部症状

咳嗽是最常见症状，见于80%～90%的患者，大多（64%左右）伴有咳痰，呼吸困难占66%～75%，此3种症状频率在成年人和老年人各年龄段的分布上无甚差别。胸痛的发生率随年龄增长而减少（从60%左右降至30%左右）。而呼吸增速的发生率随增龄呈现增加（从36%增至65%）。咯血在CAP并不少见（10%～20%）。

（三）全身症状和肺外症状

绝大多数有发热和寒战。高热见于超过30%的患者，随增龄而略减。乏力很常见（90%左右）。其他常见（>60%）症状为出汗、头痛、肌肉酸痛、厌食，老年组发生率低于青壮年组。相对少见症状（<50%）有咽痛、不能进食、恶心、呕吐、腹泻等，不同年龄段差别不大。有研究认为老人肺炎临床表现常不典型，呼吸道症状少，而精神不振、神志改变、活动能力下降和心血管方面改变较多。

（四）体征

Notes

患者常呈热性病容，重者有呼吸急促、发绀。胸部检查可有患侧呼吸运动减弱、触觉语颤增

强、叩诊浊音、听诊闻及支气管呼吸音或支气管肺泡呼吸音,可有湿啰音。如果病变累及胸膜可闻及胸膜摩擦音,出现胸腔积液则有相应体征。胸部体征随病变范围、实变程度、累及胸膜与否等情况而异。心率通常加快,如并发中毒性心肌病变,可出现心音低钝、奔马律、心律失常和周围循环衰竭。老年人心动过速可以比较常见。相对缓脉见于军团菌病、Q 热和鹦鹉热支原体肺炎,有诊断参考价值。

【实验室和辅助检查】

(一) 血细胞计数

中、重症细菌性肺炎常见外周血白细胞升高,伴菌血症者的白细胞总数大多超过 $10\times10^9/L$。部分患者白细胞减少。出现白细胞减少、酗酒和肺炎链球菌感染"三联征"是年轻 CAP 患者不良预后的重要征兆。一般来说,非典型病原体支原体和衣原体所导致的肺炎白细胞很少升高,军团菌肺炎白细胞计数超过 $10\times10^9/L$ 的比率亦低于肺炎链球菌肺炎(分别为 60% 和 85%)。但各家报道并不完全一致。

(二) C-反应蛋白

C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP)是一种机体对感染或非感染性炎症刺激产生应答的急性期蛋白,由肝脏合成。它是细菌性感染很敏感的生物反应标志物,感染后数小时即见升高,在肺炎患者大多超过 100mg/L,而急性支气管炎和慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者的 CRP 虽亦升高,但数值较低;病毒性肺炎 CRP 通常较低。抗菌药物治疗后 CRP 迅速下降,而持续高水平或继续升高则提示抗菌治疗失败或出现感染性并发症(静脉炎、二重感染、肺炎旁渗液等)。

(三) 降钙素原

降钙素原(procalcitonin,PCT)是降钙素的前肽物,可能代表一种继发性介质,对感染的炎症反应具有放大效应,本身并不启动炎症反应。对入住 ICU 的 CAP 患者研究发现,细菌性感染血浆 PCT 升高是病毒性感染的 2 倍,是正常人的 5 倍;以 PCT>0.1μg/L 为界,PCT 诊断细菌性感染的敏感性特异性分别在 64.4% 和 79.6%。连续监测 PCT 水平可以作为评估 CAP(也包括 HAP/VAP)严重程度和预测预后的指标,并且可以指导临床抗菌治疗,减少不必要的抗菌药物使用和早期停药。

(四) 血氧

脉氧仪测定血氧饱和度被不少 CAP 指南列为常规,包括门诊 CAP 初诊患者。入院的 ICU 患者则需行动脉血气分析,以了解动脉血氧分压(PaO_2)和酸碱状态。氧合状态是肺炎严重程度的基本评价参数,也是估计预后的重要参考。

(五) 血生化

血清电解质、肝肾功能是住院患者包括 ICU 患者的基本检测项目。低钠血症在 CAP 颇常见,低钠血症和低磷血症是军团菌肺炎诊断的重要参考。尿素氮是 CAP 严重程度的评价参数之一,肝肾功能是选择抗菌药物的基本考虑因素。

(六) 影像学检查

1. 胸部 X 线检查 是确立肺炎(实质)还是气道感染(传导性)的基本检查,也是评估病情严重程度的必要资料。

2. 胸部 CT 扫描 CT 特别是薄层 CT 或高分辨率 CT(HRCT)的敏感性更高,在显示气腔病变、腺泡水平的细小结节、磨玻璃样阴影、支气管充气征以及病灶分布等方面远较普通 X 线胸片为优,而在肺间质病变的发现和病变特征的揭示上更是普通 X 线胸片所不能达到的。此外 CT 对于了解肺炎并发症(类肺炎性胸腔积液等)、发现掩蔽部位肺炎(心脏后、纵隔)等非常有帮助。对于普通胸片上病灶显示不清、怀疑掩蔽部位病变、结节性肺炎、弥漫性肺炎、病灶需要鉴别诊断、重症肺炎而需要更进一步评估、免疫抑制宿主肺炎、抗菌治疗无反应性肺炎等患者胸部 CT 检查是必要的。

Notes

3. 超声检查 肺炎患者的超声检查目的在于探测肺炎旁胸腔积液和贴近胸膜病灶的引导经皮穿刺肺活检。超声检查可以显示胸液是否分隔,用以指导胸腔穿刺;缺点是不能显示叶间积液、纵隔胸膜积液以及被肩胛遮盖的包裹性积液。超声引导经皮肺活检较CT定位方便且可实时监测,不足之处是显像分辨率不高。

【诊断】

（一）临床诊断

诊断标准:①新出现或进展性肺部浸润性病变;②发热≥38℃;③新出现的咳嗽、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;④肺实变体征和(或)湿性啰音;⑤白细胞$>10\times10^9$/L或$<4\times10^9$/L伴或不伴核左移。以上①+②~⑤中任何一项,并除外肺结核、肺部肿瘤、非感染性肺间质病、肺水肿、肺不张、肺栓塞、肺嗜酸性粒细胞浸润和肺血管炎等,CAP的临床诊断即可确立。

（二）病原学诊断

门诊治疗患者病原学检查可以不列为常规,但对怀疑有抗菌治疗方案通常不能覆盖的病原体感染(如结核)或初始经验性抗菌治疗无反应者,需要进一步做病原学检查。住院患者应做血培养(2次)、痰涂片与培养。经验性抗菌治疗无效者、免疫低下者、怀疑特殊感染而咳痰标本无法获得或缺少特异性者、需要鉴别诊断者,可选择性通过纤维支气管镜下呼吸道防污染样本毛刷采样或BAL采样做细菌或其他病原体检测。重症CAP应作军团菌有关检测。

（三）病情评估

需要通过病情严重程度的评估对CAP患者治疗作出安排(门诊还是住院),并预估其预后。评估内容包括年龄、生活状况、基础疾病(免疫低下,酒精中毒,慢性心、肝、肾疾病,糖尿病,肿瘤,贫血等)、体检发现(意识和神志、呼吸频率、心率、血压等)、动脉血气和血液生化检测等。现行CAP病情评估方法有多种,为应用方便,目前大多推荐英国胸科学会制定的CURB-65计分法(表2-6-4)。重症肺炎患者需要入住ICU,病死率高,医疗资源消耗显著增加,因此有主张重症肺炎诊断需要更多参数和更严格的标准。美国感染病学会/美国胸科学会(IDSA/ATS)提出的重症肺炎诊断标准包括:主要标准:①有创机械通气;②脓毒性休克需要血管加压素。次要标准:①呼吸频率≥30次/分;②$PaO_2/FiO_2\leq250$;③多肺叶浸润;④意识模糊、定向力障碍;⑤高尿素血症(尿素氮≥20mg/dl);⑥感染致白细胞减少(周围血白细胞$<4\times10^9$/L);⑦血小板减少(血小板计数$<100\times10^9$/L);⑧低体温(肛温<36℃);⑨低血压(收缩压<90mmHg)需要积极的液体复苏。诊断必须符合1项主要标准或3项次要标准。近年来,低氧血症、低二氧化碳血症、酸中毒也被认为是重症的重要指标。

表2-6-4 CAP病情评估的CURB-65计分法

指 标	计分
新出现的意识障碍(confusion)	1
尿素血症(ureamia):BUN>7mmol/L,即20mg/dl	1
呼吸频率>30次/分(respiratory)	1
血压(blood pressure):舒张压<60mmHg或收缩压<90mmHg	1
年龄≥65岁	1

解释:1组:积分0或1分,病死率1.5%,适合居家治疗;2组:积分2分,病死率9.2%,住院治疗;3组:积分≥3分,病死率22%,可能需要住ICU

【治疗】

（一）抗感染治疗

按不同病情和治疗场所,参考影响病原体的宿主因素、所在地区和医院抗菌药物敏感性监

Notes

测资料，在留取病原学检测标本时，指南建议立即（距就诊不超过4小时）开始经验性抗菌治疗。但近来有研究显示并非所有CAP患者都需要在4小时内应用抗菌药物，严格按照这一原则可能造成CAP诊断的不准确及抗菌药物应用的不合理。中华医学会呼吸病学会推荐方案见表2-6-5。

表2-6-5　不同人群CAP的初始经验性抗感染治疗的建议

		常见病原体	初始经验性治疗的抗菌药物选择
青壮年、无基础疾病的患者		肺炎链球菌、肺炎支原体、流感嗜血杆菌、肺炎衣原体等	①青霉素类（青霉素、阿莫西林等）；②多西环素（强力霉素）；③大环内酯类；④第一代或第二代头孢菌素；⑤呼吸喹诺酮类（如左氧氟沙星、莫西沙星等）
老年人或有基础疾病的患者		肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、需氧革兰阴性杆菌、金黄色葡萄球菌、卡他莫拉菌等	①第二代头孢菌素（头孢呋辛、头孢丙烯、头孢克洛等）单用或联合大环内酯类；②β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂（如阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦）单用或联合大环内酯类；③呼吸喹诺酮类
需入院治疗但不必收住ICU的患者		肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、混合感染（包括厌氧菌）、需氧革兰阴性杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎支原体、肺炎衣原体、呼吸道病毒等	①静脉注射第二代头孢菌素单用或联合静脉注射大环内酯类；②静脉注射呼吸喹诺酮类；③静脉注射β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂（如阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦）单用或联合静脉注射大环内酯类；④头孢噻肟、头孢曲松单用或联合静脉注射大环内酯类
需入住ICU的重症患者	A组：无铜绿假单胞菌感染危险因素	肺炎链球菌、需氧革兰阴性杆菌、嗜肺军团菌、肺炎支原体、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌等	①头孢曲松或头孢噻肟联合静脉注射大环内酯类；②静脉注射呼吸喹诺酮类联合氨基糖苷类；③静脉注射β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂（如阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦）联合静脉注射大环内酯类；④厄他培南联合静脉注射大环内酯类
	B组：有铜绿假单胞菌感染危险因素	A组常见病原体+铜绿假单胞菌	①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、亚胺培南、美罗培南等）联合静脉注射大环内酯类，必要时还可同时联用氨基糖苷类；②具有抗假单胞菌活性的β-内酰胺类抗生素联合静脉注射喹诺酮类；③静脉注射环丙沙星或左氧氟沙星联合氨基糖苷类

与IDSA/ATS 2007年CAP指南比较，我国指南根据成人CAP中肺炎链球菌对青霉素耐药率不高的特点，以及我国幅员辽阔、经济社会发展不平衡的现状，青霉素类（青霉素G、阿莫西林）和第一、二代头孢菌素仍作为重要选择。其次是呼吸喹诺酮类在青壮年、无基础疾病组也作为推荐用药，是考虑到可能部分患者近期或患病以来已应用抗菌药物和β-内酰胺类过敏等情况的需要。在我国肺炎链球菌对大环内酯类的耐药率较美国明显为高，不推荐单独使用。针

对病毒性肺炎，冬季流感季节的重症肺炎患者可以考虑经验性抗病毒治疗。抗感染治疗一般可于热退和主要呼吸道症状明显改善后 3～5 天停药，但疗程视不同病原体、病情严重程度而异。初始治疗后 48～72 小时应对病情和诊断进行评价。病情稳定后可转换成口服抗菌药物序贯治疗。

（二）并发症的处理

1. 类肺炎性胸腔积液（parapneumonic effusion） 是指肺炎、肺脓肿和支气管扩张等感染引起的胸腔积液。肺炎时其发生率约 40%，病死率远高于单纯性肺炎，双侧性者更高于单侧性者。类肺炎性胸腔积液的发生分为 3 个阶段，即渗出期、纤维脓性期和机化期。初始经验性抗生素治疗药物选择和剂量并不影响积液的出现，影响类肺炎性胸腔积液和脓胸预后的因素包括：脓胸、细菌涂片和培养阳性、胸液葡萄糖<2.2mmol/L（40mg/dl）、胸液 pH<7.0、胸液 LDH>血清 LDH 正常上限、胸液局限化。临床处理的关键在于早期发现，如果游离积液且宽度（经侧卧位 X 线摄片评估）>10mm，必须诊断性胸穿采样，以了解胸液的性质和对预后的影响。凡胸液 pH<7.0 和（或）葡萄糖<2.2mmol/L 和（或）革兰染色和培养阳性，无局限化，即使外观呈非明显脓性，也需要胸腔置管引流。

2. 呼吸衰竭、脓毒性休克、多器官衰竭 60%～85% 重症 CAP 出现需要机械通气的呼吸衰竭，其低氧血症纠正颇为困难，早期实施无创机械通气可以避免部分患者的有创机械通气。约 5% 的重症肺炎可发展为 ARDS，病死率达 70%。其治疗参考相关指南和教材。

【预防】

1. 戒烟、避免酗酒 有助于预防肺炎的发生。

2. 接种疫苗 多价肺炎链球菌疫苗是从多种血清型中提取的多糖荚膜抗原，可以有效预防侵袭性肺炎链球菌的感染。建议接种肺炎链球菌疫苗的人员包括：体弱的儿童和成年人，60 岁以上老年人，反复发生上呼吸道感染（包括鼻窦炎、中耳炎）的儿童和成年人，具有肺脏、心脏、肝脏或肾脏慢性基础疾病者，糖尿病患者，癌症患者，镰状细胞贫血患者，霍奇金病患者，免疫系统功能紊乱者，脾切除者，需要接受免疫抑制治疗者，长期居住在养老院或其他长期护理机构者。流感疫苗可以保护易感人群，减少流感及其并发症肺炎的发生，接种的范围可以较肺炎链球菌疫苗更广。接种人员包括：60 岁以上老年人，慢性病患者及体弱多病者，医疗卫生机构工作人员特别是临床一线工作人员，小学生和幼儿园儿童，养老院、老年人护理中心、托幼机构的工作人员，出租车司机，民航、铁路、公路交通的司乘人员，商业及旅游服务的从业人员等以及经常出差或到国内外旅行的人员。

第三节 医院获得性肺炎

医院获得性肺炎（Hospital-acquired pneumonia，HAP）简称医院内肺炎（nosocomial pneumonia，NP），是指患者入院时不存在、也不处于感染潜伏期，而是入院≥48 小时在医院内发生的肺炎，包括在医院内获得感染而于出院后 48 小时内发病的肺炎。其中以呼吸机相关肺炎（ventilator-associated pneumonia，VAP）最为常见，它是指建立人工气道（气管插管/切开）和接受机械通气（mechanical ventilation，MV）48 小时后发生的肺炎。美国胸科协会（ATS）曾提出医疗保健相关性肺炎（healthcare-associated pneumonia，HCAP）的概念，近来研究发现该分类不仅不能改善患者生存率，而且还会增加抗生素不合理应用的风险。

【病原学】 细菌是 HAP/VAP 最常见的病原体，约占 90%，其中 1/3 为复数菌感染。常见病原体构成见表 2-6-6。不同发病时间、基础状况、病情严重程度，甚至不同地区、医院和部门，HAP/VAP 的病原谱存在明显差异。轻、中度和早发性（入院后或接受 MV<5 天发生）HAP/VAP，以肺炎链球菌（5%～20%）、流感嗜血杆菌（5%～15%）、甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌

Notes

(MSSA)和抗生素敏感肠杆菌科细菌为常见;重症、晚发性和免疫低下宿主的HAP/VAP,则以多耐药的革兰阴性杆菌(20%~60%)如铜绿假单胞菌、不动杆菌、肠杆菌科细菌以及革兰阳性球菌(20%~40%)如甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(methicillin-resistance staphylococcus aureus, MRSA)多见。由于第三代头孢菌素的广泛应用,产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)菌株,特别是肺炎克雷白杆菌和大肠杆菌已在国内许多地区和医院流行,并成为晚发性HAP的重要病原。沙雷菌可污染呼吸器械导致HAP/VAP暴发流行,军团菌肺炎亦可呈暴发流行。厌氧菌所致的HAP报道少见,多见于容易出现误吸的基础疾病如脑中风患者。真菌感染特别是急性侵袭性肺曲霉病(IPA)的发病率近年来有上升趋势,值得重视。巨细胞病毒(CMV)肺炎,多见于免疫低下宿主。呼吸道合胞病毒(RSV)和流感病毒可引起HAP暴发流行,多见于婴幼儿病房。SARS-CoV作为具有高度传染性的重要病原体,其医院感染主要发生在与SARS患者密切接触且缺乏严格防护的医务人员、陪护人员以及同居室的其他患者。

表2-6-6 医院内肺炎病原体的构成比

病原体	构成比(%)
革兰阴性杆菌(铜绿假单胞菌,不动杆菌,肠杆菌科)	50~70
金黄色葡萄球菌	15~30
厌氧菌	10~30
流感嗜血杆菌	10~20
肺炎链球菌	10~20
军团菌	4
病毒(CMV、流感、RSV、SARS-CoV)	10~20
真菌	<1

【流行病学】 根据全国医院感染监测资料,HAP是我国居首位的医院感染类型,在欧美等发达国家则居第二至第四位。全球范围内HAP的发病率为0.5%~5.0%。教学医院HAP发病率是非教学医院的2倍;ICU是普通病房的数倍至数十倍;胸腹部手术患者是其他手术患者的38倍;MV患者是非MV患者的7~21倍。HAP病死率为20%~50%,明显高于CAP的5%~6.3%。MV患者中,VAP累积发病率为18%~60%。按呼吸机日(ventilator-days, VDs)计,内外科ICU成年患者VAP发病率为15~20例次/1000VDs;ARDS患者VAP发病率高达42例次/1000VDs。VAP患者病死率25%~76%,归因病死率24%~54%。荟萃分析显示,我国HAP总体发病率为2.33%。在不同人群发病率差异很大,老年、ICU和MV患者HAP发病率分别为普通住院患者的5倍、13倍和43倍。病死率为24.08%。上海市调查资料显示,因HAP造成住院期延长31天,每例平均增加直接医疗费用1.8万元。

【感染来源和途径】

(一) 误吸(aspiration)

口咽部定植菌吸入是HAP的最主要感染来源和感染途径。50%~70%的健康人睡眠时可有口咽部分泌物吸入下呼吸道。吞咽和咳嗽反射减弱或消失者如老年、意识障碍、食管疾患、气管插管、留置鼻胃管、胃排空延迟及张力降低者更易发生误吸。正常成人口咽部G^-杆菌分离率低于5%,住院后致病性G^-杆菌定植明显增加。口咽部G^-杆菌定植增加的相关因素还有抗生素应用、胃液反流、大手术、基础疾病,以及内环境紊乱如慢性支气管肺疾病、糖尿病、酒精中毒、白细胞减少或增高、低血压、缺氧、酸中毒、氮质血症等。胃内细菌可能是口咽部定植致病菌的来源之一。正常情况下,胃液pH为1.0左右,胃内极少有细菌。胃液酸度下降、老年、酗酒、各种胃肠道疾病、营养不良和接受鼻饲、应用制酸剂或H_2受体阻滞剂,可使胃内细菌定植大量增加。

Notes

胃液 pH>4.0 时细菌检出率为 59%,pH<4.0 时细菌检出率仅为 14%。胃内定植菌引起 HAP 的机制可能为直接误吸胃液,也可能为细菌先逆向定植于口咽部,再经吸入而引发肺炎。

（二）气溶胶吸入(inhalation)

是 HAP 的另一发病机制。曾有报道雾化器污染导致 HAP 暴发流行。呼吸机雾化器、氧气湿化瓶水污染是引发 HAP 的重要来源。儿科病房的医院获得性病毒性肺炎大多通过气溶胶传播。SARS 的传播途径主要为近距离飞沫传播,部分可由接触污染分泌物经黏膜感染。受军团菌污染的淋浴水和空调冷凝水可产生气溶胶引起 HAP。经空气或气溶胶感染的 HAP 其病原体以呼吸道病毒、结核杆菌、军团菌、曲霉菌等为多见。

（三）其他

吸痰过程中交叉污染和细菌直接种植是医院感染管理和控制不力的 ICU 发生 VAP 的重要原因。血道播散引起的 HAP 较少,见于机体免疫低下、严重腹腔感染、大面积皮肤烧伤等易于发生菌血症的患者。

【病理】 HAP/VAP 的病理形态学改变是各种各样的,取决于病原体、感染发生至组织取样的时间、宿主的基础免疫状态以及抗菌治疗等。从各个不同角度进行的病理学描述和界定如下。

（一）病理学分级

1. 细支气管炎 细支气管腔内多形核白细胞大量聚集和增殖,伴脓性黏液栓和支气管壁的改变。

2. 灶性支气管肺炎 终末细支气管和肺泡周围中性粒细胞散在性浸润。

3. 融合性支气管肺炎 上述改变扩展至若干毗邻的肺小叶。

4. 肺脓肿支气管肺炎 融合并伴随组织坏死,正常肺结构破坏。

（二）病理严重性分度

1. 轻度 终末细支气管及某些周围肺泡散在中性粒细胞浸润。

2. 中度 毗邻小叶间病变大片融合,细支气管内出现脓性黏液栓。

3. 重度 炎症广泛融合,偶见组织坏死。

（三）病理学分期

1. 早期(0~2 天) 毛细血管充血伴多形核白细胞数量增加,肺泡腔可见纤维素渗出。

2. 中期(3~4 天) 肺泡腔内出现纤维素,少量红细胞和若干多形核白细胞。

3. 后期(5~7 天) 大多数肺泡内充满多形核白细胞、巨噬细胞、吞噬细胞脱屑。

4. 消散期(>7 天) 由于单核-巨噬细胞的吞噬作用,使炎性渗出消散。

对于 HAP/VAP 病理学的研究,有助于对本病的理解和认识。但由于方法学的限制和影响因素众多,病理和临床相关性很难确定,如 VAP 患者死后研究表明,VAP 病理上的炎症程度与细菌负荷之间并不平行;而病理上 VAP 的早期病变在临床上很难发现和诊断。

【临床表现】 HAP 多为急性起病,但不少情况下被基础疾病掩盖,或因免疫功能差、机体反应削弱致使起病隐匿。常见呼吸道症状有咳嗽、咳脓痰,部分患者因咳嗽反射抑制使咳嗽轻微甚至无咳嗽;有的仅表现为精神萎靡或呼吸频率增加。在 MV 患者,常表现为需要加大吸氧浓度或出现气道阻力上升。发热为最常见的全身症状,少数患者体温正常,甚至体温不升。重症 HAP 可并发急性肺损伤和 ARDS、左心衰竭、肺栓塞等。查体可有肺部湿性啰音甚至实变体征,视病变范围和类型而定。

【辅助检查】 胸部 X 线可呈现新的或进展性肺泡浸润和实变,范围大小不等,严重者可出现组织坏死和多个小脓腔形成。在 VAP,可以因为 MV 肺泡过度充气使浸润和实变阴影变得不清晰,也可以因为合并肺损伤、肺水肿或肺不张等发生鉴别困难。粒细胞缺乏、严重脱水患者并发 HAP 时,X 线检查可以阴性。

【诊断】

(一) 临床诊断

一般采用的 HAP/VAP 临床诊断标准是:发热、白细胞增高和脓痰气道分泌物 3 项中具备 2 项,另加上 X 线影像学出现肺部新的或进展性的浸润病变。此标准敏感性高但特异性很低。即使临床 3 项和 X 线异常同时存在,其特异性仍低于 50%。美国医院感染监测系统(NNIS)提倡下列诊断标准(表 2-6-7),美国疾病控制中心(CDC)新近提出用呼吸机相关事件(VAE)代替 VAP 的定义,但其临床应用还有待更多研究。

表 2-6-7 美国医院感染监测系统规定的 HAP/VAP 诊断标准

X 线	≥2 次连续性胸部 X 线片显示新的或进展性的和持续性的肺部浸润、空洞或实变(无心肺基础疾病患者 1 次胸片即可)
临床	下列条款之一: (1) 发热>38℃而无其他明确原因 (2) WBC 计数<4×10^9/L 或>12×10^9/L (3) 对于≥70 岁老年人,出现意识状态改变而无其他明确原因 另加下列条款≥2 条: (1) 新出现脓痰或痰的性状改变,或呼吸道分泌物增加或需吸引次数增加 (2) 新出现或加重的咳嗽,呼吸困难或呼吸频率增加 (3) 肺部啰音或支气管呼吸音 (4) 气体交换恶化,吸 O_2需要增加或需要通气支持
微生物学(任选)	阳性培养(1 种):血液(无其他相关原因)、胸液、BALF 或 PSB 定量培养、BALF 含胞内菌细胞数≥5%

早期诊断有赖于对 HAP/VAP 的高度警惕性。高危人群如昏迷、免疫低下、胸腹部手术、人工气道机械通气者,凡出现原因不明发热或热型改变、咳嗽咳痰症状加重、痰量增加或脓性痰、所需吸氧浓度增加或机械通气者所需每分钟通气量增加,均应怀疑 HAP/VAP 可能,及时进行 X 线检查,必要时行 CT 检查。

(二) 病原学诊断

某些基础疾病和危险因素有助于对感染病原体的估计,如昏迷、头部创伤、近期流感病毒感染、糖尿病、肾衰竭患者容易并发金黄色葡萄球菌肺炎;长期住 ICU、长期应用糖皮质激素、广谱抗生素、支气管扩张症、粒细胞缺乏、晚期 AIDS 患者易感染铜绿假单胞菌;军团菌感染的危险因素包括应用糖皮质激素、地方性或流行性因素;有腹部手术和吸入史者,则要考虑厌氧菌感染。由于 HAP 病原谱复杂、多变,而且多重耐药菌频发,应特别强调开展病原学诊断。HAP 特别是 VAP 应当常规做血培养。痰标本病原学检查存在的问题主要是假阳性,普通咳痰标本分离到的表皮葡萄球菌、除诺卡菌外的其他 G^+杆菌、除流感嗜血杆菌外的嗜血杆菌属细菌、微球菌、肠球菌、念珠菌属和厌氧菌,没有或很少有临床意义。应当根据临床需要和病情,衡量利弊,选择侵袭性技术如 PSB 和 BAL 采样,进行病原学检查。

(三) 病情和耐多药(multiple drug resistance,MDR)菌感染危险因素的评估

1. 病情严重程度评估 缺少前瞻性研究,可以参考 CAP。

2. MDR 危险因素 MDR 菌在 HAP/VAP 患者很常见,而且呈上升趋势,给治疗增加了很大难度。因此,近年来强调对感染 MDR 菌的危险因素进行收集和评估,其重要性超过对病情严重程度的评估。这些危险因素包括:①近 90 天内接受过抗菌药物治疗或住院;②本次住院≥5 天,或 MV≥7 天;③定期到医院静脉滴注药物或透析治疗;④居住在护理院或长期护理机构;⑤免疫抑制性疾病或免疫抑制剂治疗;⑥所在社区或 ICU 存在高频率耐药菌。

【治疗】 综合治疗包括:抗感染治疗、呼吸治疗(吸氧和 MV)、支持治疗以及痰液引流等,以抗感染治疗最重要。

Notes

（一）早发、轻中症、无 MDR 危险因素的 HAP/VAP

以肺炎链球菌、肠杆菌科细菌、流感嗜血杆菌、MSSA 等常见，抗菌药物可选择第二、三代头孢菌素（不必包括具有抗假单胞菌活性者）、β 内酰胺类/β 内酰胺酶抑制剂。青霉素过敏者选用氟喹诺酮类如环丙沙星、左氧氟沙星或莫西沙星。

（二）晚发、重症、具有 MDR 危险因素的 HAP/VAP

以铜绿假单胞菌、不动杆菌、产 ESBLs 肠杆菌科细菌、MRSA 等多见，抗感染药物应选择左氧氟沙星/环丙沙星或氨基糖苷类联合下列药物之一：①抗假单胞菌 β 内酰胺类如头孢吡肟、头孢他啶、哌拉西林或头孢哌酮；②广谱 β 内酰胺类/β 内酰胺酶抑制剂如哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦，替卡西林/克拉维酸对嗜麦芽窄食单胞菌活性较强，但铜绿假单胞菌耐药率较高；③亚胺培南、美罗培南或比阿培南。在晚发、重症 HAP/VAP 病原体中，MRSA 的构成比占 20%～30%，感染的主要危险因素有：入住 ICU>7 天、先期抗菌治疗、>65 岁、金黄色葡萄球菌携带者、呼吸道分泌物涂片见到 G^+球菌、严重脓毒症/脓毒症休克，当危险因素≥2 项时，应联合利奈唑胺或糖肽类抗菌药物。

重症 HAP 或 VAP 的最初经验性抗生素治疗不恰当（覆盖不足和不及时）会增加病死率，是影响预后最重要的独立危险因素之一。近来有多项研究发现，针对革兰阴性菌的经验性联合用药并不能改善预后，反而会增加患者病死率。病原学诊断的重要价值在于证实诊断和为其后更改治疗特别是改用窄谱抗感染治疗提供可靠依据。对重症 HAP 的最初经验性治疗应覆盖铜绿假单胞菌、不动杆菌和 MRSA 等高耐药菌。48～72 小时后进行再评估，按下列情况分别处理：①临床和（或）微生物学证实诊断，继续抗感染治疗。如果微生物学诊断结果特异性较高（血、胸液、防污染下呼吸道直接采集标本培养和涂片），则减少联合用药，保留或选用针对性强的 1～2 种敏感药物。②临床诊断可能而微生物学诊断的临床意义不确定，无脓毒症或休克，继续抗感染治疗针对性不强，且会增加抗生素选择性压力，不用抗感染治疗亦可能对预后不利，决策颇为困难，但从临床角度出发，通常继续抗感染治疗，可按原方案用药或略作调整。③出现肺外感染或不能解释的严重脓毒症或脓毒症休克，根据感染类型和（或）培养结果强化抗感染治疗。④临床诊断不符合，同时培养结果无意义或防污染下呼吸道标本培养阴性，或已肯定其他非感染原因，无严重脓毒症和休克，应停用抗感染治疗。

抗感染治疗的疗程应在遵循普遍规律的同时提倡个体化，取决于感染的病原体、严重程度、基础疾病及临床治疗反应等，生物标记物如降钙素原（PCT）的动态监测有助于缩短抗生素疗程。根据近年临床研究结果，除铜绿假单胞菌等葡萄糖非发酵菌和 MRSA 外，多数情况下有效的抗感染治疗的疗程可从传统的 14～21 天缩短至 7～8 天。葡萄糖非发酵菌或 MRSA 感染、出现肺脓肿或伴有免疫功能损害者，应延长其疗程。

【预防与控制】

1. 防止吸入　患者采取半卧位（头部抬高 30°～45°）可以有效减少吸入和 HAP/VAP 的发病。尽量避免使用可以抑制呼吸中枢的镇静药、止咳药。对昏迷患者要定时吸引口腔分泌物。

2. 呼吸治疗器械严格消毒、灭菌　直接或间接接触下呼吸道黏膜的物品须经灭菌或高水平消毒（76℃，30 分钟加热，或适合的化学消毒剂如 2% 戊二醛溶液浸泡 20 分钟）。化学消毒后的物品应避免再次污染。

3. 优选通气技术　COPD 患者优选无创通气；需要有创通气患者只要无反指征，优先采用经口（非经鼻）气管插管。使用可吸引气管插管持续声门下吸引，可减少 VAP 发生。对同一患者使用的呼吸机，其呼吸回路管道，包括接管、呼气活瓣以及湿化器，不要过于频繁（<48 小时）更换消毒，除非有肉眼可见的分泌物污染；呼吸机在不同患者之间使用时，则要经过高水平消毒。湿化器水要用无菌水，连接呼吸机管道上的冷凝水收集瓶要及时倾倒，操作时要避免冷凝水流向患者侧。

Notes

4. 手卫生　手部清洁是预防 HAP 或 VAP 简便而有效的措施。严格执行洗手规则，可减少

ICU 内 HAP 至少 20% ~30%。不论是否戴手套,接触黏膜、呼吸道分泌物及其污染的物品之后,或接触气管插管或气管切开患者前后,或接触患者正在使用的呼吸治疗设施前后,或接触同一患者不同的污染部位后,均应洗手。

5. 疫苗 肺炎链球菌肺炎疫苗对易感人群如老年、慢性心肺疾病、糖尿病等患者有一定预防作用。

第四节 免疫低下宿主肺炎

免疫低下宿主(immunocompromised host,ICH)按其起因分为先天性和获得性。按免疫防御机制分为特异性和非特异性。前者又区分为 B 细胞介导免疫损害和 T 细胞介导免疫损害;后者主要有中性粒细胞数量减少或功能异常、补体缺乏和物理屏障破坏(如体内留置导管、气管插管或切开等)。而临床上通常按其病因粗略区分为 HIV/AIDS 和非 HIV-ICH,本节主要讨论非 HIV-ICH 的肺炎,关于 HIV 或 AIDS 请参考传染病学教科书。

【病原体】 虽然 ICH 对各类病原微生物感染的易感性均增高,但不同类型免疫损害的感染在病原体分布上存在显著差异(表 2-6-8)。当然 ICH 肺部感染病原体的流行病学分布还受到其他多种因素制约,例如同样是以细胞免疫抑制为主,不同原因或基础疾病及免疫受损的不同病期其病原体分布会有很大差异。实体器官移植后的早期(术后第 1 个月)细菌性肺炎多系强毒力致病菌,G^-杆菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌居前三位,合计占 80% 以上。术后 3 ~4 周内的肺炎很少是机会性致病菌,除了部分真菌感染。6 个月以后倘无附加危险因素(如排异反应需要强化免疫抑制剂治疗),致命性肺炎和其他严重感染比较少见,病原体则近似通常人群的社区感染。实体器官移植受者巨细胞病毒(cytomegalovirus,CMV)感染多见于术后 1 ~4 个月,而 CMV 肺炎发病高峰在第 4 个月;PCP 大多发生在术后 2 ~6 个月,未见有短于 6 周者;真菌感染多在术后 2 ~3 周,肝移植受者可以早在第 1 周。与实体器官移植不同,骨髓移植后早期(<1 个月)感染主要为血流感染,肺部感染相对少见。

表 2-6-8 免疫损害类型与易感病原体

类型/疾病或状态	病原体			
	细菌	真菌	病毒	寄生虫
T 细胞介导免疫低下或 HIV、器官移植、淋巴瘤等	李斯特菌、诺卡菌、沙门菌(除伤寒外)、分枝杆菌、军团菌	新生隐球菌、组织胞浆菌、球孢子菌、芽生菌、毛霉、肺孢子菌	巨细胞病毒、带状疱疹病毒、单纯疱疹病毒	弓浆虫、粪类圆线虫
B 细胞介导免疫低下或先天性、骨髓瘤、慢性淋巴细胞白血病	肺炎链球菌、流感嗜血杆菌			
粒细胞缺乏(<0.5×10^9/L)或功能异常或肿瘤化疗、药物反应、慢性肉芽肿病、髓过氧化酶缺乏	铜绿假单胞菌、肠道 G^- 杆菌、金黄色葡萄球菌	曲霉、毛霉		
无脾/器质性或功能性	肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、脑膜炎奈瑟菌			

续表

类型/疾病或状态	病原体			
	细菌	真菌	病毒	寄生虫
补体减少或先天性	肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、奈瑟菌			
激素、细胞毒药物（或两者联合）	金黄色葡萄球菌、李斯特菌、分枝杆菌、铜绿假单胞菌、诺卡菌、其他 G^- 杆菌	曲霉、组织胞浆菌、接合真菌、新生隐球菌、肺孢子菌、球孢子菌	巨细胞病毒、带状疱疹病毒、单纯疱疹病毒	弓形体、粪类圆线虫
屏障破坏或静脉留置导管、气管插管或切开	葡萄球菌、铜绿假单胞菌、毗邻部位的细菌			

G^+和 G^-杆菌细菌和白念珠菌是主要病原体，近年来凝固酶阴性葡萄球菌有增加趋势。中期（1～3 个月）虽然细菌和真菌感染仍有发生，但以 CMV 肺炎最常见，其次是 PCP。后期（>3 个月）则以 CMV 以外的疱疹病毒最常见，但很少侵犯内脏；肺部感染仍以细菌性为主特别是肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌，据认为与移植后期的体液免疫缺陷有关。未经化疗的白血病和淋巴瘤其感染病原体与免疫损害类型有一定相关性，如粒细胞白血病容易发生化脓菌感染，而淋巴瘤易罹患结核和真菌感染。但在接受化疗的患者这种相关性大多不复存在。接受化疗者在最初诱导阶段以敏感菌多见如葡萄球菌、大肠杆菌；由于反复应用抗生素，其后感染则多为耐药 G^-杆菌和真菌。激素对淋巴细胞白血病和淋巴瘤的良好疗效将减少感染危险，但强化阶段长时间应用激素可以发生 PCP、真菌和其他机会性感染。未达到缓解或疾病复发，在白细胞计数偏低条件下继续化疗易导致耐药 G^-杆菌和真菌菌血症及肺炎。总体上说，血液系统肿瘤患者不论全身或局部感染均以细菌为主，但在肺部感染中真菌等特殊病原体比例增高。在自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮，无活动性者若发生感染以 G^+细菌多见，而累及两个以上器官的活动性患者多为 G^-杆菌感染；当激素和环磷酰胺治疗进一步加重免疫抑制时，则机会性病原体如曲霉、诺卡菌、新生隐球菌、肺孢子菌、CMV 等感染增加。需要强调指出，在我国结核菌感染率高，任何原因的免疫抑制患者潜伏结核的激发和复燃相当常见，应当警惕。

【临床表现】 肺炎作为一种微生物学现象，在 ICH 与免疫机制健全者并无本质不同。但宿主免疫炎症反应削弱可以显著改变肺部感染的临床和影像学表现，而激素和其他免疫抑制药物亦可以干扰或掩盖感染的症状及临床经过。概括起来，ICH 肺炎有下列特点：①起病大多隐匿，不易察觉，临床一经发现，病情常急剧进展，呈暴发性经过，迅速发展至极期，甚至呼吸衰竭。②高热很常见，有时患者继续接受糖皮质激素治疗，体温亦不能降至正常；G^-杆菌肺炎虽有高热，但很少寒战。而免疫健全者 G^-杆菌肺炎寒战被认为是一种颇为特征性的症状。③咳嗽咳痰相对少见，对接受强化化疗肿瘤患者并发 G^-杆菌肺炎的观察发现，咳嗽发生率仅 41%，多属干咳，咳痰不足 1/5，胸痛亦不常见。④病变大多为双侧性，体征和影像学上实变征象少见（仅约 50%）。在粒细胞缺乏者肺部炎症反应轻微，肺不张可以是感染的一种早期或唯一征象，随着粒细胞恢复，炎症反应加剧，影像学上病变反见增加。⑤即使同属细胞免疫损害，在 AIDS 与非 AIDS 免疫损害患者的 PCP 表现可以有很大差异。与后者相比，前者起病隐潜而治疗反应慢，菌量负荷低，导痰诊断比较容易，临床治疗效果不与菌体消灭相关联，复发率高，应用 SMZco 治疗过敏反应发生率高，而喷他脒治疗毒副作用相对较少。⑥真菌性感染的炎症反应通常较细菌性感染为弱，在 ICH 犹然，如侵袭性肺曲菌病的肺部症状很轻，有时以脑或其他脏器迁徙性病变为首发表现。ICH 并发肺结核与非 ICH 亦有显著不同，如播散广、病灶分布的叶段差异不明显、伴有纵隔或肺门淋巴结肿大和胸膜炎较多、合并其他感染的概率高。

Notes

【诊断】

（一）肺部病变的早期发现和病因鉴别

早期发现和确诊直接影响预后，如肾移植受者的发热和肺浸润在5天内发现并确诊者存活率为79%，而延误超过5天者仅35%。应加强临床观察，不放松任何细微的症状和体征。PaO_2对移植受者肺部疾病的早期发现和诊断有一定帮助，约80%的细菌性肺炎和70%肺栓塞患者PaO_2<8.6kPa（65mmHg），而病毒、肺孢子菌、真菌或诺卡菌肺炎，仅有8%的患者PaO_2低于此限。X线检查对诊断虽非特异性，但仍是有帮助的。局限性病变常见于细菌、真菌、军团杆菌和分枝杆菌等感染以及肺出血、肺栓塞，有时也见于早期PCP；结节或空洞性病变常为隐球菌、诺卡菌、曲霉、分枝杆菌等感染，肺脓肿（包括迁徙性）和肿瘤；弥漫性间质/腺泡浸润性病变多由于PCP、病毒、弓浆虫、曲霉（少见）、分枝杆菌等感染，以及肺水肿（包括ARDS）、放射线或药物或癌性淋巴管炎等引起。核素肺扫描对PCP筛选和诊断有一定意义。CT对隐蔽部位如心脏移植后肺底部病变的发现和诊断很有价值。ICH发热伴肺浸润的病因颇多，准确的病因（原）诊断常常需要病原学或组织学证据。

（二）病原学诊断

1. 标本采集　除尽量收集各种可能有意义的肺外标本如体液、分泌物以及肿大淋巴结、体表肿物活检标本外，呼吸道标本仍是最基本和最重要的。痰液需经筛选、洗涤或定量培养等处理，以减少污染和减少结果解释上的困难。为避免污染以及在无痰患者则需从下呼吸道直接采样。

2. 微生物学检查　应当强调：①标本必须新鲜，应及时送检和处理；②检测项目尽可能齐全，涂片和培养（除外培养不能生长的病原体）都应进行。因为PSB和活检标本少（小），仅供细菌和条件性真菌的培养。抗酸杆菌和原虫等检测只需吸引物或咳出物。故标本应合理分配检查项目。此外对严重免疫抑制如器官移植、粒细胞缺乏患者应常规进行口咽部、肛周及会阴部皮肤等处的微生物学监测。

3. 免疫学诊断和基因诊断技术　抗体检测可能因宿主免疫抑制影响其价值。抗原和基因检测迄今仅限于极少数特殊病原体的诊断研究。

（三）组织学诊断

组织学上，坏死性肺炎见于化脓菌、真菌及CMV等感染。前者多无病原特异性，但若见到“假单胞菌血管炎”则对铜绿假单胞菌感染有诊断意义。如果细菌和真菌阴性、而炎症病灶中有较多单核细胞，则应考虑军团菌肺炎的可能。银染或PAS染色对真菌诊断有决定性意义。CMV肺炎在常规组织学上不易发现包涵体，需要应用组织化学及原位杂交方法揭示其抗原或DNA。并发于ICH的肺结核其组织学改变可以很不典型或呈现“无反应性结核”，应常规加做抗酸染色。PCP在HE染色时见肺泡内大量嗜伊红泡沫样渗出物，借助哥氏银染可见浓染成黑色的菌体包囊壁；在印片和涂片标本中检查肺孢子菌需采用Giemsa或Wright-Giemsa染色，可以发现染成红或暗红色的囊内小体。

【治疗】

（一）抗微生物治疗

ICH肺炎按病情可以分为两类①急性感染：需要紧急经验抗生素治疗，如患者有发热伴寒战或体温不升、低血压、高乳酸血症、酸中毒等，应立即进行临床和实验室检查与评估，在留取各种微生物检验标本后尽快静脉应用抗生素经验性治疗；②亚急性感染：病情允许，可进行详细的病原学诊断检查包括活组织检查，然后选择相应的敏感抗微生物药物治疗。药物治疗分为3种形式：第一种为靶向/目标治疗，针对确定的病原体选择敏感的抗微生物药物。第二种为预防用药，在高危患者应用安全性高的抗微生物药物以预防常见和重要的微生物，如在移植患者常规应用SMZ-TMP预防肺孢子菌感染便是成功的实例。第三种为经验性或先发（pre-emptive）治疗。

Notes

在实验室监测和临床观察基础上对某些具有严重感染高危指征、而预计抗微生物药物干预可以取得最大益处的患者亚群进行治疗。在粒细胞缺乏和器官移植早期感染患者 G^- 杆菌感染最常见,经验性抗生素治疗应覆盖包括铜绿假单胞菌在内的联合治疗方案。鉴于目前产 ESBLs 和产Ⅰ型酶耐药菌株增加,在危重患者可选择性地应用碳青霉烯类、哌拉西林或他唑巴坦、头孢哌酮或舒巴坦、第四代头孢菌素联合氨基糖苷类作为第一线用药。在体液免疫缺陷患者或 X 线上呈现局限性炎症且临床显示急性感染征象者应该选择针对肺炎链球菌的抗感染治疗。所谓先发治疗是造血干细胞移植患者抗真菌治疗中提出的治疗策略,指没有组织学或其他特异性方法(如血培养)确诊、而具有提示真菌感染的实验室阳性证据时实施抗真菌治疗,其针对性增强,但仍属于经验性治疗。总之,应当根据免疫损害类型、临床和 X 线表现、病情严重和紧迫程度、本地区(医院)耐药率分布、治疗史、疾病前景和耗费-效益等,全面综合评价,慎作定夺。免疫抑制并发肺部感染抗微生物治疗受到微生物负荷、免疫抑制程度与所用药物、感染累及器官和组织以及机体全身状态等许多因素的影响,许多感染的自然病程与免疫健全宿主可能存在很大差异,故抗微生物治疗药物的剂量需要足够,疗程需要充分。

(二) 免疫重建

尽可能停用或减量使用免疫抑制药物。集落刺激因子(G-CSF 或 GM-CSF)可增加白细胞数和吞噬功能,在白细胞减少患者有肯定应用指征,而在非白细胞减少者其应用价值尚难评价。先天性 IgG 减少和重症患者补充 IgG 或与抗生素联用具有肯定价值。其他免疫调节剂的临床价值不能肯定。

(三) 支持治疗

营养、心肺功能和心理支持都十分重要。在有指征者应给予人工气道和 MV,并有助于经人工气道,从下呼吸道采样进行病原学诊断。

第五节 按病原学分类常见肺炎的临床要点

(一) 细菌性肺炎

1. 肺炎链球菌肺炎

(1) 病原体:肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)为链球菌科、链球菌属细菌,革兰染色阳性,成双排列或短链状排列,在血平板上呈 α 溶血。它不产生内、外毒素,其致病性主要是荚膜的侵袭作用。根据荚膜抗原性,肺炎链球菌已分出 90 多个血清型,成人致病菌以 1 ~ 9 型居多,其中第 3 型毒力最强,而儿童多为 6、14、19 及 23 型。

(2) 临床表现:肺炎链球菌肺炎患者发病前常有淋雨受凉、过度疲劳、醉酒、上呼吸道病毒感染史。典型临床表现为急性起病,高热、寒战、咳嗽、咳痰、呼吸急促和胸痛。体温升高前可有寒战,随之高热达 39 ~ 40℃,呈稽留热型,伴头痛、衰弱、全身肌肉酸痛。脉率相应增速。咳嗽始为干咳,之后出现脓痰,部分患者有痰中带血或咳铁锈色痰。气促与病变范围较广、高热以及基础肺功能减退有关。胸痛相当常见,在深呼吸或咳嗽时加重,下叶肺炎刺激膈胸膜,疼痛放射至肩部或下腹部,后者易误诊为急腹症。体检患者呈急性病容,气急,鼻翼扇动,发绀,口角可出现疱疹。胸部体征视病变范围而异,大叶病变时有典型肺实变体征。累及胸膜时可有胸膜摩擦音。患者基础状况不同,肺炎链球菌肺炎的表现有很大差异。老年人病情常较隐匿,呼吸道症状偏少,而神经、循环和消化系统症状相对多见。脾切除者罹患肺炎链球菌肺炎病情常呈激进型,可在 12 ~ 18 小时内死亡。

(3) 诊断:肺炎链球菌肺炎的诊断参考社区发病、典型临床表现、X 线呈叶段实变、实验室检查白细胞总数及中性粒细胞增高、C-反应蛋白升高等可大致建立临床诊断。标准的病原学诊断依据是血液、胸液和防污染下呼吸道标本培养分离到本菌。合格痰标本涂片见到典型的成对

Notes

或短链状排列的 G^+球菌有重要诊断价值。尿液肺炎链球菌抗原检测特异性达 90%。

(4) 治疗和预防:肺炎链球菌治疗上一个重要的考虑是其耐药问题。自 20 世纪 90 年代以来,肺炎链球菌对青霉素、大环内酯类、SMZco 等耐药日渐增加,现已成为全球性威胁。在我国其耐药率近年来增长亦很快,但在成人 CAP 肺炎链球菌对青霉素的耐药率尚不高。肺炎链球菌耐药与其临床预后关系的研究表明,仅在高水平耐药(青霉素 MIC≥4μg/ml)时才影响预后。因此,目前推荐凡青霉素 MIC<2μg/ml 的敏感菌株感染,仍可选择高剂量青霉素 G、阿莫西林、氨苄西林,或头孢菌素中的头孢丙烯、头孢呋辛、头孢曲松、头孢噻肟以及头孢泊肟等对肺炎链球菌有良好抗感染活性的口服第二、三代头孢菌素。在近 3 个月内应用过 β-内酰胺类的患者,可选用喹诺酮类。高水平耐药株感染应选用莫西沙星、吉米沙星或万古霉素或利奈唑胺。疗程持续至体温正常后 3～5 天,不必使用过长疗程,但总疗程不短于 5 天。在重症肺炎患者,应给予有效的呼吸循环支持。推荐 65 岁以上老年人、脾切除者、免疫抑制人群以及慢性疾病患者接种多价肺炎链球菌疫苗预防感染。

2. 流感嗜血杆菌肺炎

(1) 病原体和病理:流感嗜血杆菌(*Hemophilus influenzae*)为革兰阴性小杆菌。1892 年 Pfeiffer 首次从流行性感冒患者鼻咽部分泌物中分离到本菌,被误认为流感的病原体而定名,一直沿用至今。流感嗜血杆菌营养要求较高,需要含 X 和 V 因子的巧克力培养基。部分菌株有多糖荚膜,按其抗原性分 6 个型,其中以第 6 型致病性最强。但无荚膜型菌株亦具致病力,是慢性阻塞性肺病急性加重的重要病原体之一。流感嗜血杆菌大量地寄居于正常人上呼吸道,仅在呼吸道局部或全身免疫防御机制损害时才入侵下呼吸道导致肺炎,甚至发生败血症、脑膜炎。在婴幼儿初始常为气管-支气管炎,以后发展为细支气管炎和肺炎。成人多呈支气管肺炎,大叶性分布亦不少见,甚至可见两叶或两叶以上肺受累。病变融合引起组织坏死、出现空洞,形成肺脓肿或并发脓胸。

(2) 临床表现:流感嗜血杆菌肺炎多见于慢性肺部疾病(COPD、囊性肺纤维化)、糖尿病、慢性肾病、γ-球蛋白缺乏症、酒精中毒等患者。起病前常有上呼吸道感染症状。婴幼儿起病多急骤,有寒战、高热、咳脓痰、呼吸急促,迅速出现呼吸循环衰竭。在有慢性疾病的成人,其起病较缓慢,发热,咳嗽加剧,咳脓性痰或痰中带血,严重者出现呼吸困难和肺功能衰竭。在免疫低下患者本病亦多急性起病,临床表现类似肺炎链球菌肺炎,但更易并发脓胸。

(3) 诊断和防治:流感嗜血杆菌肺炎的诊断有赖于合格痰标本,特别是从防污染下呼吸道标本分离到本菌。治疗可选用第二、三代头孢菌素、β-内酰胺类或 β-内酰胺酶抑制剂、氟喹诺酮类抗菌药物。预后与年龄、基础疾病和并发症有关。预防可应用流感嗜血杆菌疫苗。

3. 非典型病原体所致肺炎

(1) 简介:肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*)、肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*)和军团菌(*Legionella*)被认为是非典型病原体中代表性的致病微生物,都是细胞内病原体。1938 年 Reimann 报道一组临床表现较典型大叶性肺炎(肺炎链球菌肺炎)症状明显为轻、实变体征甚少的肺炎,首先应用"非典型肺炎"的名称。后来陆续证明这类肺炎的主要病原体是肺炎支原体和肺炎衣原体,而军团菌肺炎亦因其肺外症状显著而有别于典型肺炎被归入"非典型肺炎"。近年来认为,"非典型肺炎"概念混乱且不具备诊断或分类学的意义,主张废弃"非典型肺炎"一词,但考虑历史原因,暂且保留非典型病原体的名称。军团菌为 G^-杆菌,而支原体和衣原体在分类上另成一类,但它们能独立生活,能在无细胞培养基上生长,以二分裂繁殖,对大环内酯类和喹诺酮类抗生素敏感,因而有人将它们称为"类细菌"。这里为方便起见,一并在细菌性肺炎中叙述。

(2) 肺炎支原体肺炎

1) 病原体和病理:支原体是已知最小的自由生活的微生物,属于原核生物,仅包被一层细

Notes

胞膜。肺炎支原体经飞沫由呼吸道吸入感染,儿童和青少年易感。肺炎支原体肺炎近年来增加,在 CAP 的病原体构成比中占 15% ~20% 或更高。病变常先累及气道,产生气管、支气管和细支气管炎,黏膜充血、水肿,管腔内充满中性粒细胞和巨噬细胞。黏膜下层和支气管周围亦可出现淋巴细胞和浆细胞浸润。炎症累及肺泡则引起以单核细胞为主的肺泡渗出,并可产生灶性肺不张、肺实变,重者可见弥漫性肺泡坏死。感染支原体后多数患者出现咽炎、气管-支气管炎等,约 10% 患者产生肺炎。

2）临床表现:支原体肺炎临床起病较缓,发热一般在 38℃左右,偶可高热。干咳为本病最突出症状,呈阵发性剧咳,如有痰,常为白色或带有血丝。胸部体征很少,有时可闻及干、湿性啰音。X 线表现多样,早期呈间质性改变,随后可呈支气管肺炎,或从肺门向肺野外周伸展的扇形阴影,偶见肺门淋巴结肿大和少量胸腔积液。支原体肺炎病情一般呈良性经过,但发热可持续 1 ~3 周,咳嗽可长达 6 周。少数病例呈重症肺炎或出现肺外并发症,可致死。

3）诊断:有赖于呼吸道标本培养,但技术要求较高,费时需 3 周。血清冷凝集试验≥1∶40 或血清抗体检测可作为临床诊断参考,但特异性很低。PCR 检测支原体 DNA 敏感性和特异性均较高,可用于早期诊断,但尚未批准用于临床。

4）治疗:肺炎支原体对 β-内酰胺类不敏感,而大环内酯类、四环素类或喹诺酮类药物治疗有效,疗程 10 ~14 天。近年来肺炎支原体对大环内酯类药物敏感性下降,需引起重视。

（3）肺炎衣原体肺炎:肺炎衣原体为 20 世纪 80 年代确定的新种衣原体。儿童和青年为易感人群,但新近发现老年人感染亦在增加。经呼吸道分泌物传播。血清流行病学调查表明成人中至少有 40% 感染过衣原体。在 CAP 中肺炎衣原体肺炎占 10% ~15%,可以单一感染,亦可与细菌(如肺炎链球菌)一起形成混合感染,并使病情加重。儿童衣原体肺炎症状较轻微,而成人则较严重。发热、咽痛、咳嗽,痰可呈脓性;常有呼吸困难,甚至呼吸衰竭;肺部可闻啰音,但实变体征较少;X 线上多呈小片状浸润,重症患者有大叶实变;少部分患者可并发心肌炎、心内膜炎和脑膜炎、吉兰-巴雷综合征及甲状腺炎等。肺炎衣原体培养较为困难,目前血清学诊断标准是:微量免疫荧光法(MIF)测定急性期双份血清抗体效价升高≥4 倍,或单次血清 IgM≥1∶16 和(或)单次血清 IgG≥1∶512;既往有感染史者 IgG≥1∶512,但 IgM≥1∶16 提示现患感染;衣原体补体结合试验(CF)抗体效价升高 4 倍以上或≥1∶64 有诊断意义。治疗选用大环内酯类、四环素类或喹诺酮类药物,疗程 10 ~14 天。

（4）军团菌肺炎:军团菌为需氧 G^-杆菌,引起人类疾病的主要是嗜肺军团菌,有 15 个血清型;其他有米克戴军团菌、波兹曼军团菌、长滩军团菌等。它广泛存在于自然界,特别是水体中。某些自由生活的阿米巴可摄入军团菌,使之在其体内繁殖和保护它免受不利环境和消毒剂的作用。人可通过吸入含菌气溶胶或尘土感染军团菌。军团菌的外膜蛋白、脂多糖和多种蛋白酶造成肺组织损伤。细菌成分或产物可经淋巴和血行播散至肺外器官,引起多系统性病变和症状。

1）临床表现:军团菌在人体引起的疾病包括军团菌肺炎(或称军团菌病)及庞提阿克热(Pontiac fever)。军团菌肺炎在 CAP 中占 1% ~16%,平均 5%;在 HAP 中占 2% ~15%。老年人、慢性病以及免疫低下是本病高危人群。起病初感乏力、肌痛、头痛,24 ~48 小时后体温升高至 39 ~40℃,呈稽留热型,伴反复寒战。咳嗽有少量黏痰,有时见脓痰或血痰。部分患者有胸痛、呼吸困难,或有恶心、呕吐、水样腹泻和消化道出血。重症患者出现呼吸、循环或肾衰竭。患者呈急性病容、出汗、呼吸急促、发绀,肺部湿啰音或实变体征;X 线表现为斑片状影或肺段实变,偶有空洞形成和胸腔积液。庞提阿克热临床表现为发热,部分患者伴头痛、寒战、全身不适、腹泻和神经系统症状,也可以有干咳、呼吸困难,但无肺炎的 X 线证据,病程呈自限性,1 周内完全康复。

2）诊断:军团菌肺炎诊断在于提高临床上的识别能力,凡肺炎患者肺外症状明显、相对缓脉、低钠血症和低磷血症以及 β-内酰类抗生素治疗无效都应警惕本病。培养分离到军团菌是确

诊本病的可靠依据，但需要特殊培养基（BCYE），生长缓慢。目前血清学检测双份血清抗体滴度升高≥4倍，和尿抗原（嗜肺军团菌1型）检测为最常用的方法。

3）治疗：红霉素1.0g静脉滴注，每6小时1次，若治疗反应较好，2天后改为口服0.5g，每6小时1次，疗程3周。重症患者加用利福平。目前推荐新大环内酯类和喹诺酮类治疗军团菌病，疗效确切，不良反应少，疗程可适当缩短。

4. 葡萄球菌肺炎

（1）病原体：葡萄球菌肺炎为G^+小球菌，在涂片上细菌常呈葡萄串状排列。营养要求低。目前至少有32个菌种，临床标本经常分离到的有金黄色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*，简称金葡菌）、表皮葡萄球菌（*S. epidermidis*）和腐生葡萄球菌（*S. saprophyticus*）。按细菌产血浆凝固酶与否通常将葡萄球菌分为凝固酶阳性葡萄球菌（coagulase positive staphylococcus）和凝固酶阴性葡萄球菌（coagulase negative staphylococcus，CoNS）。前者不论是否产溶血素或金黄色素，如来自人类标本，皆可确定为金黄色葡萄球菌；后者包括除金葡菌以外的所有葡萄球菌，以表皮葡萄球菌最常见。目前绝大多数金葡菌包括社区获得性菌株因产青霉素酶而对青霉素耐药，而甲氧西林耐药金葡菌（methicillin resistance staphylococcus aureus，MRSA）的比例显著增加。我国城市大医院医院感染相关MRSA（HA-MRSA）占金黄色葡萄球菌株数的比例大多在50%或更高；美国和部分西方国家近年来流行社区MRSA（CA-MRSA）感染，以皮肤软组织感染最常见，亦可引起坏死性肺炎，病死率极高。CA-MRSA与HA-MRSA的主要区别在于前者能产生杀白细胞毒素PVL（panton-valentine leukocidin），而大部分HA-MRSA不产生此毒素。

（2）发病机制和病理：葡萄球菌的致病性与其产酶和毒素有关。当机体免疫防御机制受损时，一旦大量吸入定植于鼻咽部和口咽部的葡萄球菌，或吸入经呼吸道交叉污染的葡萄球菌，便引起细菌在支气管-肺部繁殖，产生炎症坏死。此种原发吸入性感染是葡萄球菌肺炎的最常见感染途径和临床类型，其他尚有血源播散性，系继发于葡萄球菌败血症，相对少见。肺炎病原体以金葡菌最常见，在免疫低下和机械通气患者偶尔可见CoNS医院获得性肺炎。

（3）临床表现：葡萄球菌肺炎起病急骤，病情发展迅速。寒战、高热（39～40℃），呈稽留热型，常有大汗淋漓。病初咳嗽多较轻微，以后出现黏稠黄脓痰或脓血痰。胸痛、呼吸困难和发绀亦较常见。全身毒血症状除高热外，尚有精神萎靡、神志模糊、体质衰弱、脉搏速弱，常并发循环衰竭。并发脓胸或脓气胸时胸痛和呼吸困难加重。病程早期可无胸部体征，常与严重中毒症状和呼吸道症状不平行。随着病变进展可闻及散在湿性啰音，病变融合则有肺实变体征。并发脓胸或脓气胸则有相应体征。

葡萄球菌肺炎的X线征象视类型不同而异。吸入型早期仅有肺纹理增生或小片状浸润，病情迅速进展而出现叶段性浸润，以两下肺野多见。随后出现病灶内坏死，并进一步发展为肺脓肿，见空腔和液平。由于小支气管渗出液或脓液形成活瓣样阻塞，导致局限性肺气肿或囊肿样空腔，称为肺气囊肿，其囊壁为炎性肉芽肿，外周尚有不张的肺组织。在X线上肺气囊肿壁甚薄或伴小液平，大小、数目和分布变化很快，甚至一日数变。葡萄球菌的组织破坏力极强，肺炎极易合并脓胸或脓气胸。血源性葡萄球菌肺炎显示两肺周边部位多发性大小不等斑片状或团块样阴影，类似转移性肿瘤，随病变发展，周围出现肺气囊肿，并迅速发展为肺脓肿。肺浸润、肺脓肿、肺气囊肿和脓（气）胸是葡萄球菌尤其是金葡菌肺炎的四大X线特征，在不同类型和病期以不同的组合出现。

（4）诊断：根据临床表现和X线典型特征，合格痰标本或防污染下呼吸道标本或脓性胸液培养到葡萄球菌，即可确诊。咳痰标本或机械通气患者气管吸引物定性培养到葡萄球菌，通常不能诊断葡萄球菌肺炎；但是，如果胸部影像学显示肺炎伴有坏死，则有病原学诊断意义。

（5）治疗：按分离菌株对甲氧西林是否耐药而定。MSSA可选择甲氧西林、苯唑西林、氯唑西林或双氯西林、第一代头孢菌素如头孢唑林。MRSA治疗需使用糖肽类抗生素（万古霉素、去

Notes

甲万古霉素、替考拉宁),必要时联合利福平或呋地西酸。利奈唑胺穿透力强,肺组织浓度很高,推荐用于 MRSA 所致 HAP/VAP 的治疗。

5. 肺炎克雷白杆菌肺炎

(1) 病原体和病理:肺炎克雷白杆菌(*Klebsiellapneumoniae*)又称肺炎杆菌或 Friedlander 杆菌,是最早被认识的、可以引起肺炎的 G^-杆菌,也是当今 CAP 和 HAP 中很常见的 G^-杆菌之一。肺炎克雷白杆菌主要为内源性感染,即口咽部定植菌随分泌物误吸。其口咽部定植菌可以是患者自身原发性的,也可以是源自其他患者或医护人员交叉感染所致继发性的。雾化器等吸入治疗器械污染导致肺炎杆菌气溶胶吸入,虽然少见,但常呈聚集性发病。病变呈大叶或小叶分布或两者兼有。首先为渗出和实变,继而血管栓塞致组织坏死,有空洞或多发性脓肿形成。胸膜表面常有纤维蛋白渗出物覆盖,可并发脓胸,少数可并发心包炎和脑膜炎。与肺炎球菌肺炎不同,肺炎杆菌肺炎临床治愈后常遗留纤维增生、残余性小化脓灶、支气管扩张和肺气肿等。

(2) 临床表现:肺炎杆菌肺炎起病突然。部分患者有上呼吸道感染前驱症状。酗酒是最重要的发病危险因素。主要症状为寒战、发热、咳嗽、咳痰和呼吸困难等。早期常见患者全身衰弱等毒血症表现。痰液无臭、黏稠,痰量中等,由血液和黏液混合而呈现砖红色,被认为本菌肺炎的特征,但临床上比较少见;也有的患者咳铁锈色痰,或痰带血丝或伴明显咯血。体检见患者呈急性病容,呼吸困难或伴发绀,更严重者有全身衰竭、休克、黄疸。病变呈大叶性者可有肺实变特征。X 线征象表现为大叶实变或小叶浸润和脓肿形成。若病灶为右上叶实变,因其渗出物稠厚且比重高,常使水平叶间裂呈弧形下坠,有病原学提示和诊断价值。半数患者病变累及多个肺叶,16% ~50% 伴肺脓肿形成。

(3) 诊断:临床症状和 X 线征象无诊断特异性。病原学确诊需要从下呼吸道防污染标本、血液或胸液标本培养到本菌。合格痰标本培养本菌生长并达到$\geq 10^6$cfu/ml,有诊断参考意义。

(4) 治疗:抗感染治疗可选择 β-内酰胺类,重症患者联合氨基糖苷类或喹诺酮类。在抗生素使用频度较低,耐菌率很低的地区,或药敏试验证明敏感,可以选用第一至第三代头孢菌素或广谱青霉素;相反,在第三代头孢菌素广泛使用的地区,肺炎克雷白杆菌产 ESBLs 株流行,常呈多耐药,需要应用碳青霉烯类抗生素。

6. 铜绿假单胞菌肺炎

(1) 病原体和病理:铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)通常称绿脓杆菌,革兰染色阴性,需氧生长,营养要求很低。本菌广泛分布于自然界,特别是医院环境中,是 HAP 的常见病原菌。吸入性铜绿假单胞菌肺炎的病理改变为弥漫性浸润和小脓肿形成。败血症性出血性肺炎区别于吸入性肺炎的病理特征是尚有血管炎改变(假单胞菌血管炎)。

(2) 临床表现:铜绿假单胞菌肺炎临床中毒症状明显,高热,多呈弛张热型,心率相对缓慢,可伴有精神、神经症状。呼吸道症状有咳嗽、咳痰,痰呈翠绿色或黄脓性。呼吸困难、发绀常见,严重者导致呼吸衰竭。合并败血症时皮肤可见中央坏死性出血疹,有特征性。X 线胸片显示支气管肺炎型、实变型和肺脓肿型等不同类型。体检肺部闻及啰音,大片实变或肺脓肿形成时可有实变体征。因为痰培养铜绿假单胞菌分离率甚高,临床意义难以肯定。合格痰标本多次纯培养且浓度$\geq 10^6$cfu/ml,有参考价值。防污染下呼吸道分泌物或血液、胸液培养阳性生长是诊断铜绿假单胞菌肺炎的依据。

(3) 治疗:铜绿假单胞菌肺炎的经验性抗感染治疗,通常采用抗假单胞 β-内酰胺类(包括不典型 β-内酰胺类)如替卡西林、哌拉西林、阿洛西林、美洛西林、头孢哌酮、头孢他啶、头孢吡肟、头孢吡肟、氨曲南、亚胺培南、美罗培南,或含酶抑制剂的复方制剂如替卡西林/克拉维酸、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦联合抗单胞菌氨基糖苷类(阿米卡星、妥布霉素)或喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星)。由于耐药率高,在获得培养和药敏结果后,尚应根据临床治疗反应和药敏调整抗生素治疗,疗程 2 ~3 周。

Notes

（二）病毒性肺炎

1. 病原体 病毒性肺炎的病原体大体可分为两类：呼吸道病毒（流感病毒、副流感病毒、高致病性禽流感病毒（H5N1、H7N9）、麻疹病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、SARS-CoV 等）和疱疹病毒（水痘-带状疱疹病毒、单纯疱疹病毒和巨细胞病毒）。前者经呼吸道传播具有较强传染性和一定季节性，多见于儿童（SARS-CoV 尚无儿童发病者）；后者在水痘-带状疱疹病毒（简称水痘病毒）经呼吸道传播、传染性较强，其余者传染性相对较弱，多为接触传播，常见于免疫低下宿主。其他尚有致肺出血综合征的汉坦病毒，主要在美洲，欧洲亦有发病，亚洲尚未见报道。

2. 病理 病毒性肺炎在病理上多数为间质性肺炎，肺泡隔有大量单核细胞，肺泡水肿，表面覆盖含蛋白及纤维素的透明膜，肺泡弥散距离增宽。病变范围或局限或弥漫。随着病情进展导致肺实变。吸收后可留有纤维化。

3. 临床表现 病毒性肺炎的临床表现和病情严重程度差异很大。大多急性起病。全身症状有发热、头痛、全身肌肉酸痛、乏力等。呼吸道症状有咳嗽，以干咳为主，偶有痰血或咯血。常有呼吸困难，呼吸道合胞病毒肺炎有明显喘息。儿童、老年人、免疫低下者病毒性肺炎以及某些病毒如巨细胞病毒、SARS-CoV、汉坦病毒等所致肺炎病情重笃常导致心肺功能衰竭。X 线上病毒性肺炎多为间质性浸润，呈磨玻璃状；随着病情发展可出现肺泡实变和融合，呈小片浸润乃至大片致密影如“白肺”。

4. 诊断 病毒病原学检测的方法主要包括病毒培养分离、快速抗原检测、血清学抗体检测、病毒核酸扩增及组织病理上见到病毒包涵体。快速抗原检测可用于筛选流感患者，但具有较高的假阴性率，确证及分型需要逆转录病毒核酸扩增及病毒培养。

5. 治疗 抗病毒治疗特异性较强的药物有：流感病毒可早期（48h 内）选用金刚烷胺、金刚乙胺、神经氨酸酶抑制剂奥司他韦（oseltamivir）和扎那米韦（zanamivir），前两者仅作用于甲型流感病毒，后两者对甲、乙型均有效。目前不推荐单独使用金刚烷胺和金刚乙胺治疗甲型流感。使用奥司他韦治疗高致病性禽流感时，常需加大剂量（150mg 口服，一天两次）以获得更大的临床效益。呼吸道合胞病毒可选用利巴韦林，该药亦被试用于 SARS 和汉坦肺出血综合征。

（三）真菌性肺炎（肺真菌病）

1. 肺念珠菌病 肺念珠菌病源于误吸或经血行播散（继发于念珠菌菌血症）。前者很少见，后者见于粒细胞缺乏、中心静脉留置导管、腹部大手术、激素和抗生素治疗、糖尿病、肾功能不全、器官移植等高危人群。临床症状有持续发热，呼吸道症状起初不明显，随病情进展，咳嗽、咳痰增加，白色黏液痰，相当黏稠或有胶冻样小块物，偶带血丝，亦可见脓痰。血行播散型常出现迅速进展的循环和呼吸衰竭。肺部可闻湿啰音。X 线呈支气管肺炎改变或片状浸润及融合，可有空洞形成。确诊应从肺组织标本同时获得组织学和微生物证据。血培养念珠菌阳性是念珠菌菌血症可靠的诊断证据；在念珠菌菌血症高危人群连续微生物学监测呼吸道和其他部位标本，若 2 个或 2 个以上部位多次分离到念珠菌，结合临床表现，可以有诊断参考价值。经血行播散的肺念珠菌病治疗时常需拔除留置的血管导管并使用抗真菌药物。当患者临床较为稳定时可使用棘白霉素类（卡泊芬净、米卡芬净和阿尼芬净），氟康唑。当患者病情较重时，可使用两性霉素 B、两性霉素 B 脂质体和伏立康唑。

2. 肺曲霉病 是由曲霉菌引起的一组肺部病变的合称，包括过敏性支气管肺曲霉病（allergic bronchopulmonary aspergillosis，ABPA）、肺曲霉球（aspergilloma）和急性侵袭性肺曲霉病（invasive pulmonary aspergillosis，IPA），曲霉肺部感染在尸检统计资料中是第 1 位的真菌性肺炎。ABPA 的特征性表现为反复发作的喘息、咯血、影像学示中心性支气管扩张或黏液嵌塞、周围血嗜酸性粒细胞增高、血清总 IgE 及特异性 IgE 和 IgG 升高。激素治疗缓解症状，并可预防支气管扩张、不可逆性气道阻塞和肺纤维化的发生。抗真菌药物治疗可有助于急性症状消退，但仍可反复发作。曲霉球的临床主要症状是咯血，影像学特征是圆形致密阴影伴半月形透光区。咯血

Notes

反复发作且量较多时应予手术切除治疗。IPA 见于真菌感染高危人群，有发热、咳嗽和胸痛，咯血相当常见，严重者出现呼吸衰竭。临床诊断困难，但 CT 显示浸润性肺部阴影边缘有晕影（halo sign）和空气半月征（air-crescent sign）有重要提示诊断意义。血清检测曲霉抗原半乳糖甘露聚糖敏感性和特异性均较高，有重要诊断意义。侵袭性肺曲霉菌首选伏立康唑治疗，病情稳定后可口服序贯治疗。其他可选药物有两性霉素 B、两性霉素 B 脂质体、卡泊芬净、米卡芬净、泊沙康唑和伊曲康唑。

3. **肺隐球菌病** 肺隐球菌病常见于免疫抑制宿主，特别是 HIV 或 AIDS，亦见于免疫机制无损害者。临床症状轻重不一，可以有发热、干咳，偶有少量咯血、乏力、体重减轻。重症患者有气急和低氧血症。影像学表现多样，较为特征的征象为单发或多发结节，常有空洞形成，多位于周围肺野；HIV 或 AIDS 并发肺隐球菌病患者可呈弥漫性粟粒状改变。诊断需要组织学和微生物学证据。隐球菌荚膜多糖抗原检测特异性高、快速、灵敏；合并脑膜炎者脑脊液墨汁染色涂片镜检发现隐球菌有助于诊断。治疗选用氟康唑或两性霉素 B。

4. **肺毛霉菌病** 肺毛霉菌病见于严重基础疾病和免疫低下患者。临床表现高热、咳嗽、咳痰、胸痛和呼吸困难等，偶尔病变累及肺动脉导致致命性大咯血。胸部 X 线显示迅速融合的肺实变，常有空洞形成或肺梗死征象。治疗用两性霉素 B。预后大多不佳。

5. **肺孢子菌肺炎** 肺孢子菌主要有卡氏肺孢子菌（*Pneumocystis carinii*，PC）和伊氏肺孢子菌（*Pneumocystis Jirveci*，PJ）两个种，主要感染类型是肺炎。现已确定 PC 仅感染鼠类，只有 PJ 才是人类感染的菌种，故将过去的卡氏肺孢子菌肺炎（*Pneumocystis Carinii* pneumonia，PCP）改为肺孢子菌肺炎（pneumocystis pneumonia）删去 Carinii，但缩写仍为 PCP，也可用伊氏肺孢子菌（*Pneumocystis Jirveci* pneumonia，PJP）。本病绝大多数见于 AIDS 和其他原因的细胞免疫抑制患者。发热、干咳和渐进性呼吸困难是 PCP 的主要临床症状。即使肺内出现大片炎症改变，但体征很少。影像学上早期呈弥漫性肺泡和间质浸润性阴影，迅速融合而成为广泛肺实变，可见支气管充气征。一般不累及肺尖、肺底和肺外带。少见改变有局限性结节状阴影、空洞或囊腔形成、胸腔积液、肺门淋巴结肿大等。咳痰、导痰、BAL 标本或肺活检标本检出肺孢子菌是本病的确诊依据，血清中 S-腺苷甲硫氨酸降低和 1，3-β-D-葡聚糖升高可提供 PCP 的间接证据，当病原学检查阴性时可对诊断提供一定帮助。治疗的主要药物是 SMZ-TMP，重症患者加糖皮质激素。

（四）肺寄生虫病

肺部致病性寄生虫有原虫（阿米巴、弓浆虫）、蠕虫（圆形线虫-蛔虫、钩虫、粪类圆线虫、旋毛虫、丝虫、比翼线虫；扁形线虫-肺吸虫、棘球幼虫、囊尾幼虫、后睾吸虫、血吸虫）、节肢动物五口吸虫和螨。其致病或为直接侵犯，或为过敏反应。前者可以是原发性肺部感染如肺吸虫病，亦可以是继发于邻近器官病变的扩散如胸膜肺阿米巴病；后者表现为各种类型（单纯性、迁延性、热带性）的肺嗜酸性粒细胞浸润，大多伴随于蠕虫移行症。有些寄生虫病如肺吸虫病常有地域性流行特征，但现在流动人口增加，非流行区医生亦需掌握有关知识，防止误诊和漏诊。此外，由于免疫低下宿主增加，对于某些易感寄生虫病如弓浆虫病、粪类圆形线虫等尤须提高警惕。

（瞿介明）

推荐阅读文献

1. Limper AH. Chapter 97. Overview of pneumonia. In：Cecil textbook of medicine. 24th edition. P587-596
2. Fauci BH. Chapter 257. Pneumonia. In：Harrison's principles of internal medicine. 18th edition. P1620-1628
3. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis, 2007, 44：S27

Notes

4. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections: summary. Clin Microbiol Infect, 2011, 17:1

5. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171:388

Notes

第七章 肺 脓 肿

要点：

1. 肺脓肿是指以厌氧菌为主的多种病原菌所引起的肺组织坏死和脓腔形成。
2. 误吸和气道防御清除功能降低是吸入性肺脓肿发生的重要原因。
3. 急性肺脓肿治疗原则包括有效抗感染和痰液引流，慢性肺脓肿需要手术治疗。

肺脓肿(lung abscess)是肺组织坏死形成的脓腔。急性吸入和(或)气道阻塞导致微生物清除障碍，大量微生物导致感染肺组织坏死、液化，形成脓腔。如形成多个小脓肿(直径小于2cm)则称为坏死性肺炎。临床特征为高热、咳嗽和咳大量脓臭痰，胸部X线显示一个或多发的含气液平的空洞。本病可见于任何年龄，以青壮年较多见，男多于女。自抗生素广泛使用以来，发病率已明显降低。

【病因和发病机制】 急性肺脓肿的感染细菌与口腔、上呼吸道正常存在的菌群相一致，多为混合性感染，包括厌氧菌、需氧菌和兼性厌氧菌感染，其中厌氧菌占主要地位。常见的厌氧菌主要为核粒梭形杆菌、核色素类杆菌、中间类杆菌、微需氧链球菌、螺旋体、消化球菌等。需氧菌和兼性厌氧菌主要为金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌、肺炎克雷白杆菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌和流感嗜血杆菌。其他少见的病原体有星形奴卡菌、卫氏并殖吸虫、军团菌、类鼻疽伯霍尔德杆菌、结核分枝杆菌、曲霉和隐球菌、溶组织内阿米巴等。

根据感染途径，肺脓肿可分为以下类型：

（一）原发性肺脓肿

也称吸入性肺脓肿，主要由于吸入口、鼻、咽部病原菌(主要是厌氧菌)引起。误吸和气道防御清除功能降低是其发生的重要原因(表2-7-1)。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。

（二）继发性肺脓肿

一些基础疾病(如支气管阻塞、支气管扩张、支气管囊肿、支气管肺癌、肺结核空洞等)继发感染可导致继发性肺脓肿。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。

（三）血源性肺脓肿

因皮肤、软组织感染、感染性心内膜炎或注射毒品等所致的菌血症所致，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。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】 吸入细菌引起肺炎，阻塞细支气管，进而出现小血管炎性栓塞，导致肺组织坏死，肺脓肿形成，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。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。

表 2-7-1 吸入性肺炎和肺脓肿的易患因素

神经系统因素	酒精中毒 违禁药品滥用 镇静剂过量 癫痫发作 意识障碍 脑血管疾病 咽部神经功能障碍 全麻
消化系统因素	胃食管反流性疾病 食管运动减弱综合征 食管狭窄或阻塞 吞咽困难 呕吐 鼻饲 气管食管瘘
其他	高龄 运动失能、长期仰卧体位 齿龈疾病或口腔不洁，副鼻窦炎、口鼻腔手术 受寒、极度疲劳

急性肺脓肿通常不超过 4～6 周。如果治疗不彻底，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】

（一）症状

急性肺脓肿起病急骤，患者有畏寒、高热，体温可达 39℃～40℃，伴有咳嗽、咳黏液痰或黏液脓痰。炎症累及胸膜可引起胸痛。病变范围较广泛时，可出现气急。同时还伴有精神不振、全身乏力、食欲下降等全身症状。约有 90% 的肺脓肿患者存在明显的齿龈疾病、口腔不洁或误吸的危险因素，如手术、醉酒、劳累、受凉和脑血管病等病史。单纯厌氧菌感染所致的肺脓肿可以起病隐匿。如感染不能及时控制，约 1～2 周后咳嗽加剧，咳出大量脓臭痰及坏死组织，每天可达 300～500ml，静置后可分成 3 层。臭痰多为厌氧菌感染所致。约有 1/3 患者有痰血或小量咯血，偶有中、大量咯血。如治疗及时，一般在咳出大量脓痰后体温明显下降，全身毒性症状随之减轻，数周后一般情况逐渐恢复正常，获得治愈。如机体抵抗力下降和病变发展迅速时，脓肿可破溃到胸膜腔，出现突发性胸痛、气急等脓气胸症状。

急性阶段如未能及时有效治疗，支气管引流不畅，抗菌治疗效果不佳、不充分、不彻底，迁延 3 个月以上即为慢性肺脓肿。患者常有慢性咳嗽、咳脓痰、不规则发热、反复咯血、消瘦、贫血等慢性毒性症状。

血源性肺脓肿多常有肺外感染史，先有原发病灶引起的畏寒、高热等全身脓毒血症的症状。经数日至两周后才出现咳嗽、咳痰，痰量不多，极少咯血。

（二）体征

体征与肺脓肿大小和部位有关。疾病早期病变较小或于肺深部病变，肺部可无异常体征，或于患侧出现湿性啰音。病变继续发展、病变较大时，可出现肺炎实变体征，即叩诊浊音或实

Notes

音，可闻及支气管呼吸音。肺脓腔增大时，可有空瓮音。病变累及胸膜可闻及胸膜摩擦音或出现胸腔积液体征。产生脓胸或脓气胸时则出现相应体征。慢性肺脓肿常伴有杵状指（趾）。血源性肺脓肿大多无异常体征。

【实验室和其他检查】 急性肺脓肿血白细胞总数达$(20\sim30)\times10^9/L$，中性粒细胞在90%以上，核明显左移，常有毒性颗粒。慢性患者的血白细胞可稍升高或正常，红细胞和血红蛋白减少。

（一）细菌学检查

痰涂片革兰染色，痰、胸腔积液和血培养包括需氧和厌氧培养，以及抗菌药物敏感试验，有助于确定病原体和选择有效的抗生素治疗。尤其是胸腔积液和血培养阳性时对病原体的诊断价值更大。

（二）胸部影像检查

正侧位胸片是诊断肺脓肿最常用的手段。典型征象为肺实质炎性浸润性阴影，其间可见一个或多个空腔，空腔内可见气液平（图2-7-1）。肺脓肿的胸部影像表现可因类型、病期、支气管引流是否通畅以及有无胸膜并发症有所不同。

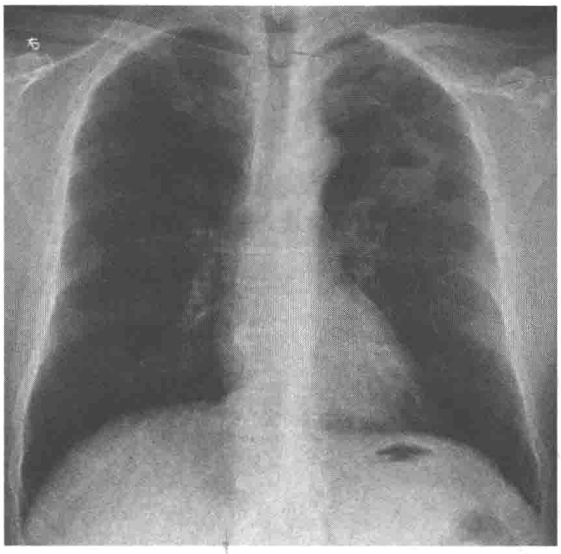


图2-7-1 肺脓肿的X线胸片表现

吸入性肺脓肿在早期化脓性炎症阶段，X线表现为大片浓密模糊浸润阴影，边缘不清，或为团片状浓密阴影，分布在一个或数个肺段。在肺组织坏死、肺脓肿形成后，脓液经支气管排出，脓腔出现圆形透亮区及气液平面，其四周被浓密炎症浸润所环绕。脓腔内壁光整或略有不规则。经脓液引流和抗生素治疗后，肺脓肿周围炎症吸收，脓腔缩小甚至消失，最后仅残留纤维条索阴影。慢性肺脓肿以厚壁空洞为主要表现，脓腔壁增厚，内壁不规则，有时呈多房性，伴有纤维组织增生及邻近胸膜增厚，并有程度不等的肺叶萎缩，纵隔可向患侧移位。并发脓胸时，患侧胸部呈大片浓密阴影。若伴发气胸可见气液平面。血源性肺脓肿表现为单侧或双侧肺周边部有多发的斑片或边缘整齐的球形或椭圆形致密阴影，大小不一，其中可见小脓腔及液平。炎症吸收后可呈现局灶性纤维化或小气囊。

胸部CT检查能更准确地定位和发现体积较小的脓肿，对肺脓肿的诊断、鉴别诊断和确定治疗原则有重要意义（图2-7-2）。

（三）纤维支气管镜检查

纤维支气管镜检查有助于明确病因、病原学诊断及治疗。如见异物可取出以解除阻塞，使气道引流恢复通畅；如疑为肿瘤，可通过组织活检做病理明确诊断；经纤维支气管镜用保护性支

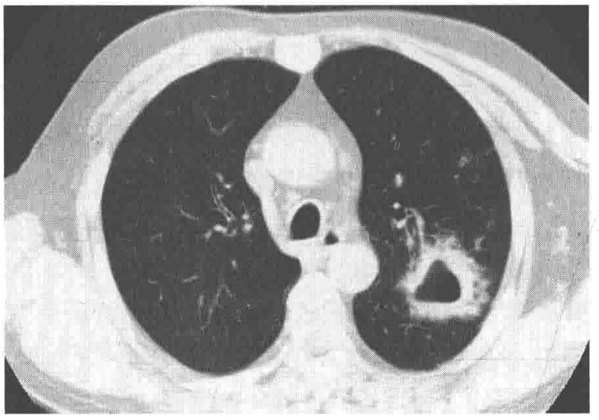


图 2-7-2 肺脓肿的 CT 表现

气管针刺和保护性防感染毛刷采样，做需氧及厌氧菌培养，可明确病原；借助纤维支气管镜吸引脓液和病变部位注入抗生素，可促进支气管引流和脓腔愈合。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

1. 急性吸入性肺脓肿诊断依据 ①有误吸危险因素或误吸病史；②急性发作的畏寒、高热、咳嗽和咳大量脓臭痰的临床表现；③外周血白细胞总数和中性粒细胞显著增高；④胸部影像显示肺部大片浓密炎性阴影中有脓腔和（或）液平。气道分泌物、血培养，包括需氧与厌氧菌培养，以及抗菌药物敏感试验，对确定病原和抗菌药物的选用有重要价值。

2. 血源性肺脓肿诊断依据 ①有皮肤、软组织等肺外感染；②出现发热不退、咳嗽、咳痰症状；③胸部影像显示两肺多发肺脓肿；④血培养有利于明确病原。

（二）鉴别诊断

1. 细菌性肺炎 早期肺脓肿与细菌性肺炎在症状和 X 线胸片表现很相似。常见的肺炎链球菌肺炎多伴有口唇疱疹、铁锈色痰而无大量脓臭痰，X 线胸片示肺叶或肺段实变或呈片状淡薄炎症病变，边缘模糊不清，没有空洞形成。当肺炎用抗生素治疗后高热不退，咳嗽、咳痰加剧并咳出大量脓痰时应考虑肺脓肿可能。

2. 空洞型肺结核 肺结核起病缓慢、病程长，常有午后低热、乏力、盗汗、长期咳嗽、食欲减退、反复咯血等症状。胸部 X 线检查示空洞壁较厚，一般无液平面，其周围的炎性病变较少，可有不规则条索状斑点、结节状病灶和钙化斑点，有时可伴有同侧或对侧结核播散灶。痰中可找到结核杆菌。继发感染时，亦可有急性感染症状和大量黄色脓痰。应结合既往史，在治疗继发感染同时，反复查痰则可确诊。

3. 支气管肺癌 支气管肺癌阻塞支气管可引起阻塞性肺炎及肺化脓性感染，形成肺脓肿。其病程相对较长，脓痰量较少。由于支气管引流不畅，抗生素治疗效果差。因此对于 40 岁以上、出现肺局部反复感染且抗生素疗效差的患者，要考虑有支气管肺癌所致阻塞性感染的可能，应常规作纤维支气管镜检查以明确诊断。肺鳞癌病变本身可发生坏死液化，形成空洞，即“癌性空洞”，但一般无急性感染症状，胸部 X 线片显示空洞壁较厚，多呈偏心空洞，残留的肿瘤组织使空洞内壁凹凸不平，空洞周围亦较少有炎症浸润，可有肺门淋巴结肿大。故不难与肺脓肿鉴别，经纤维支气管镜检查或痰中找到癌细胞，则可确定诊断。

4. 肺囊肿继发感染 肺囊肿继发感染时，囊肿内可见气液平，周围炎症反应轻，无明显中毒症状和脓性痰。如有以往的 X 线胸片作对照，更容易鉴别。

【治疗】 急性肺脓肿的治疗原则是抗感染和痰液引流。

（一）一般治疗

肺脓肿患者一般多有消耗性表现，特别是体质差者应加强营养治疗，如补液、高营养、高维

Notes

生素治疗;有缺氧表现时可以吸氧。

（二）抗感染治疗

在应用抗生素之前,应送痰、血和胸液等标本做需氧和厌氧菌培养和药物敏感试验,根据药敏结果选用和调整抗生素的应用。

吸入性肺脓肿是以厌氧菌感染为主的混合性感染,一般对青霉素敏感,仅脆弱拟杆菌对青霉素不敏感,但对林可霉素、克林霉素和甲硝唑敏感。经验治疗通常首选青霉素。根据病情,每天剂量为240万~1000万单位,严重感染者可用2000万U/d,分3~4次静脉滴注。

对厌氧菌感染除应用青霉素外,尚可选用或联合应用其他抗厌氧菌感染治疗,如林可霉素1.2~1.8g/d,分2~3次静脉滴注,克林霉素0.6~1.8g/d,分2~3次肌注或静脉滴注;甲硝唑1.0~1.5g/d,分2~3次静脉滴注。当疗效不佳时,应注意根据细菌培养的药物敏感试验结果选用合适的抗生素。

血源性肺脓肿多为金黄色葡萄球菌感染,可选用耐青霉素酶的半合成青霉素如苯唑西林钠6~12g/d,分次静脉滴注,亦可加用氨基糖苷类或第二代头孢菌素;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)应首选万古霉素或替考拉宁或利奈唑胺;革兰阴性杆菌感染时,常用第二、三代头孢菌素加氨基糖苷类抗生素。如为阿米巴原虫感染,则用甲硝唑治疗。

抗生素治疗的疗程一般为8~12周,直到临床症状完全消失,胸部X线片显示脓腔及炎性病变完全消失,仅残留少量条索状纤维阴影。在有效抗生素治疗下,约3~7天时体温可下降,7~14天可降至正常;3~10天内痰恶臭味消失。临床症状改善后,抗生素静脉滴注可改用肌注或口服。

（三）痰液引流

有效的引流排痰可以缩短病程、提高疗效。①可选用祛痰药鲜竹沥10~15ml或氨溴索30~60mg,每天3次口服,使痰液易咳出;②痰液浓、黏稠者,可用气道湿化如蒸气吸入、超声雾化吸入生理盐水等,以利痰液的引流;③对身体状况较好、发热不高的患者,可采取体位引流排脓液,使脓肿部位处于最高位置,轻拍患部,每天2~3次;④痰液引流不畅者,可经纤维支气管镜冲洗及吸引,并可将抗生素直接滴注到病变部位,每周1~2次。

（四）外科治疗

急性肺脓肿经有效的抗生素治疗后,大多数患者可治愈。少数疗效不佳患者,在全身状况和肺功能允许情况下,可考虑外科手术治疗。其手术适应证为:①慢性肺脓肿经内科治疗3个月以上脓腔仍不缩小,感染不能控制或反复发作或脓腔过大(5cm以上)估计不易闭合者;②并发支气管胸膜瘘或脓胸,经抽吸冲洗脓液疗效不佳者;③大咯血经内科治疗无效或危及生命时;④支气管阻塞疑为支气管肺癌致引流不畅的肺脓肿。

【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和分泌物,鼓励患者咳嗽,及时取出呼吸道异物,保持呼吸道引流通畅。昏迷患者更要注意口腔清洁。

【预后】 自抗生素广泛应用以来,肺脓肿的病死率已明显下降,约为5%~10%。下述情况提示预后较差:①肺脓肿脓腔较大,特别是脓腔直径大于6cm者;②以相邻肺段内多发性小脓肿为特征的坏死性肺炎;③年龄较大、免疫功能受损和衰弱者;④支气管阻塞性肺脓肿;⑤需氧菌(包括金黄色葡萄球菌和革兰阴性杆菌)所致的肺脓肿;⑥治疗延误,尤其是有症状时间超过6周者。早期、及时、有效的治疗,可以提高治愈率,降低病死率。

(代华平)

推荐阅读文献

Notes

1. O'Donnell AE: Bronchiectasis, Atelectasis, Cysts, and Localized Lung Disorders. In: Goldman's Cecil Medicine,

Goldman L and Schafer AI(eds),24th Ed. New York:Elsevier Saunders,2012
2. Baron RM/Bartlett JG:Bronchiectasis and Lung Abscess. In:Harrison's Principles of Internal Medicine. Longo DL,Fauci AS,Kasper DL,et al(eds). 18th Ed,New York:McGraw-Hill,2012
3. *Fishman JA*:Lung Abscess. In:Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Fishman AP,4th ED,New York:McGraw-Hill,2008
4. Torres A,Menendez R and Wunderink R:Pyogenic Bacterial Pneumonia and Lung Abscess. In:Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Mason R J,Murray J F,Courtney Broaddus V,et al(eds),5th ed. Saunders. 2010.

Notes

第八章　肺结核病

要点：

1. 肺结核病目前疫情仍然严重，需要高度重视。

2. 结核杆菌的生物学特征、宿主反应在结核病发生发展中的重要作用和结核病的病理学特点，决定了结核病临床过程和治疗不同于常见的细菌感染。肺结核的诊断和鉴别诊断需要区分肺非结核分枝杆菌感染。理解和掌握结核病化学治疗的基本原则是防治工作的基础和关键。

3. DOTS是结核病控制最为有效的策略，并上升为战略，需要在各个层面落实和推进。

肺结核病（pulmonary tuberculosis）是结核分枝杆菌（mycobacterium tuberculosis）（简称结核杆菌或结核菌）引起的慢性肺部感染性疾病，占各器官结核病总数的80%～90%，其中痰中排菌者称为传染性肺结核病。这是一个非常古老而迄今仍然威胁人类健康的重要疾病和重大公共卫生问题。

【病原学】　结核菌在分类学上属于放线菌目、分枝杆菌科、分枝杆菌属，分人型、牛型、非洲型和鼠型4型。对人类致病的主要为人型结核菌，牛型菌很少，非洲分枝杆菌见于赤道非洲，是一种过渡类型，西非国家分离菌株倾向于牛型分枝杆菌，而东非国家分离株更类似于人型分枝杆菌。田鼠分枝杆菌偶见人类感染报道。结核菌细长而稍弯，约0.4μm×4.0μm，两端微钝，不能运动，无荚膜、鞭毛或芽孢；严格需氧；不易染色，但经品红加热染色后不能被酸性乙醇脱色，故称抗酸杆菌。结核菌对不利环境和某些理化因子有抵抗力。在阴湿处能生存5个月以上，干燥痰标本内可存活6～8个月，-6℃～-8℃下能存活4～5个月。结核菌不耐热，对紫外线亦甚敏感，故常采用加热或紫外线进行消毒，而高压蒸汽（120℃）持续30分钟是最佳的灭菌方法。结核菌培养的营养要求较高，生长缓慢，人型菌的增殖周期约15～20小时，至少需要2～4周才有可见菌落。菌落多呈粗糙型，光滑型菌落大多表示毒力减低。结核菌细胞壁富含脂质，约占细胞壁的60%，是抗酸着色反应的主要物质基础，具有介导肉芽肿形成和促进细菌在吞噬细胞内存活的作用。细胞壁中尚含脂多糖，其中脂阿拉伯甘露聚糖（lipoarabanmannan，LAM）具有广泛的免疫原性，生长中的结核菌能大量产生，是血清学诊断中应用较多的一类抗原物质。结核菌的菌体主要是蛋白质，占菌体干重的50%。依据蛋白抗原定位结核蛋白可区分为分泌蛋白、胞壁蛋白和热休克蛋白。结核蛋白被认为是变态反应的反应原，已鉴定出数十个蛋白抗原，部分已用于免疫血清学诊断，但迄今尚缺少特异性很高的蛋白抗原。目前结核菌标准菌株H37RV全染色体测序已经完成，全基因组约由4 411 532个碱基对组成，鸟嘌呤和胞嘧啶之和（G+C）高达65.6%，约含4000个基因，但病原性的分子基础即病原性基因及其编码的致病因子（蛋白质表型）尚不清楚。

【流行病学】

（一）流行环节

1. 传染源　肺结核患者排菌是人型结核菌传播的主要来源。带菌牛乳曾是牛型结核菌重

要传染源，现已很少见。但我国牧区仍需重视牛乳的卫生消毒和管理。

2. 传播途径 主要为患者与健康人之间经飞沫传播。排菌量愈多，接触时间愈长，危害愈大；直径1～5μm大小的飞沫最易在肺泡沉积，情绪激昂的讲话、用力咳嗽，特别是打喷嚏所产生的飞沫直径小、影响大。患者随地吐痰，痰液干燥后结核菌随尘埃飞扬，亦可造成吸入感染。经消化道、胎盘、皮肤伤口感染均属罕见。

3. 易感人群 生活贫困、居住拥挤、营养不良等是经济不发达社会中人群结核病高发的原因。婴幼儿、青春后期和成人早期尤其是该年龄段的女性以及老年人结核病发病率较高，可能与免疫功能不全或改变有关。某些疾病如糖尿病、矽肺、胃大部分切除后、麻疹、百日咳等常易诱发结核病；免疫抑制者，尤其好发结核病。

（二）流行现状和控制目标

1990年WHO调查结果表明，全球大约有1/3人口感染结核菌，现患病人约2000万，年新发病例800万～900万人，其中半数以上为传染性肺结核，每年约有300万人死于结核病，占各种原因死亡数的7%，占各类传染病死亡数的19%。1993年WHO确定2000年全球结核病控制目标为：发现70%的涂阳结核病人，85%的病人得到WHO正式推荐的直接督导下短程化疗方案（directly observed treatment short-course，DOTS）。但至1999年全球仅有16%的活动性肺结核病接受了推荐的标准化疗。2000年WHO又召开22个结核病高负担国家“结核病控制与可持续发展部长会议”，号召大家共同努力，争取2005年达到上述目标。到2004年，全球实行DOTS策略地区，除了非洲撒哈拉地区和东欧外，绝大部分国家结核性的死亡率均有所下降，发病率逐渐下降和趋于稳定，全球新涂阳病人的治疗成功率达到82%。2006年WHO又发起“到2015年前遏制结核病蔓延”的千年发展目标。通过使用DOTS和世卫组织推荐的控制结核战略，2012年WHO报告，有860万人罹患结核病，130万人死于结核病，1990年至2012年间，结核病死亡率下降了45%。结核病发病率也在不断下降，虽然降幅很小，但意味着全球正在按计划实现“到2015年遏制结核病蔓延”的千年发展目标。2014年5月WHO又提出2015年以后的结核控制目标，与2015年比，2025年结核病死亡率减少75%，结核发病率减少50%；2035年结核病死亡率减少95%，结核发病率减少90%；最终实现结束结核病流行的目标。虽然我国结核病控制取得很大成绩，但仍然是世界结核病的高负担国家。目前我国正面临HIV/AIDS流行，与结核病形成双重夹击的严重威胁，加之在管理方面还存在不足，形势非常严峻。我国政府正履行承诺，运用现代控制技术，并实施治疗费用的减免政策，推进全国防治工作。

【发病机制】

（一）结核菌感染的宿主反应及其生物学过程

结核菌人侵宿主体内，从感染、发病到转归均与多数细菌性疾病有显著不同，宿主反应具有特殊意义。结核菌感染引起的宿主反应分为4期：①起始期：入侵呼吸道的结核菌被肺泡巨噬细胞吞噬，因菌量、毒力和巨噬细胞非特异性杀菌能力的不同，被吞噬结核菌的命运各异，若在出现有意义的细菌增殖和宿主细胞反应之前结核菌即被非特异性防御机制清除或杀灭，则不留任何痕迹或感染证据，如果细菌在肺泡巨噬细胞内存活和复制，便扩散至邻近非活化的肺泡巨噬细胞，形成早期感染灶。②T细胞反应期：由T细胞介导的细胞免疫（cell mediated immunity，CMI）和迟发型过敏反应（delayed type hypersensitivity，DTH）在此期形成，从而对结核病发病、演变及转归产生决定性影响。③共生期：生活在流行区的多数感染者发展至T细胞反应期，仅少数发生原发性结核病，大部分感染者结核菌可以持续存活，结核菌与宿主处于共生状态，纤维包裹的坏死灶干酪样中央部位被认为是结核杆菌持续存在的主要场所，低氧、低pH和抑制性脂肪酸的存在使细菌不能增殖。宿主的免疫机制亦是抑制细菌增殖的重要因素，倘若免疫受到损害便可引起受抑制结核菌的重新活动和增殖。④细胞外增殖和传播期：固体干酪灶中包含具有生长能力但不繁殖的结核菌，干酪灶一旦液化便给细菌增殖提供了理想环境，即使免疫功能健全

的宿主，从液化干酪灶释放的大量结核杆菌亦足以突破局部免疫防御机制，引起播散。

（二）CMI 和 DTH

CMI 是宿主获得性抗结核保护作用的最主要机制。结核杆菌经 C3 调理作用而被巨噬细胞吞噬，在细胞内酸性环境下其抗原大部分被降解，一部分则与胞体内的 Ⅰa 分子耦联成复合物而被溶酶体酶消化，并被转移至细胞膜和递呈给 Th 细胞，作为第一信号。在这一过程中伴随产生的淋巴细胞激活因子（LAF）即 IL-1 成为第二信号，两者共同启动 T 细胞应答反应。CMI 以 $CD4^+$ 细胞最重要，它产生和释放多种细胞因子放大免疫反应。$CD8^+$ 参与 Th1/Th2 调节。与 CMI 相伴的 DTH 是结核病免疫反应另一种形式，长期以来认为两者密不可分，只是表现形式不同。近年来大量的研究表明，DTH 和 CMI 虽然有些过程和现象相似，但两者本质不同：①刺激两种反应的抗原不同：结核菌核糖体 RNA 能激发 CMI，但无 DTH；结核蛋白及脂质 D 仅引起 DTH，而不产生 CMI；②介导两种反应的 T 细胞亚群不同：DTH 是由 TDTH 细胞介导的，而介导 CMI 的主要是 Th 细胞，Tc（细胞毒 T 细胞）在两种反应都可以参与作用；③菌量或抗原负荷差异和 Th1/Th2 偏移：感染结核菌后机体同时产生 Th1+Th2 介导的免疫反应，在菌量少、毒力低或感染早期 Th1 型反应起主导作用，表现为 CMI 为主；而菌量大、毒力强或感染后期，则向 Th2 型反应方向偏移，出现以 DTH 为主的反应；④起调节作用的细胞因子（cytokines，CKs）不同：调节 CMI 效应的 CKs 很多，而 DTH 引起组织坏死的主要是 TNF；⑤对结核菌的作用方式不同：CMI 通过激活巨噬细胞来杀灭细胞内吞噬的结核菌，而 DTH 则通过杀死含菌而未被激活的巨噬细胞及其邻近的细胞组织，以消除十分有利于细菌生长的细胞内环境。关于 DTH 是否对抗结核保护反应负责或参与作用，在很大程度上取决于 DTH 反应的程度。轻度 DTH 可以动员和活化免疫活性细胞，并能直接杀伤靶细胞，使感染有结核菌的宿主细胞死亡而达到杀菌功效。比较剧烈的 DTH 则造成组织溃烂、坏死液化和空洞形成，已被吞噬的结核菌释放至细胞外，取得养料，从而进行复制和增殖，并引起播散。总体上 DTH 的免疫损伤超过免疫保护作用。

【病理】

（一）渗出型病变

表现为组织充血、水肿，随之有中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞浸润和纤维蛋白渗出，可有少量类上皮细胞和多核巨细胞，抗酸染色可见到结核菌。其发展演变取决于 DTH 和 CMI，剧烈 DTH 可导致病变坏死，进而液化，若 CMI 强或经有效治疗，病变可完全吸收，不留痕迹或残留纤维化，或演变为增生型病变。

（二）增生型病变

典型表现为结核结节，其中央为巨噬细胞衍生而来的朗罕巨细胞，周围由巨噬细胞转化来的类上皮细胞成层排列包绕。在类上皮细胞外围还有淋巴细胞和浆细胞散在分布与覆盖。增生型病变另一种表现是结核性肉芽肿，多见于空洞壁、窦道及其周围以及干酪坏死灶周围，由类上皮细胞和新生毛细血管构成，其中散布有朗罕巨细胞、淋巴细胞及少量中性粒细胞。

（三）干酪样坏死

为病变恶化的表现。干酪样坏死灶可以多年不变，坏死病变中结核菌很少。倘若局部组织过敏反应剧烈，干酪样坏死组织发生液化，经支气管排出即形成空洞，其内壁含有大量代谢活跃、生长旺盛的细胞外结核菌，成为支气管播散的来源。在有效化疗作用下，空洞内结核菌的消灭和病灶的吸收使空洞壁变薄并逐渐缩小，最后空洞完全闭合。有些空洞不能完全关闭，但结核的特异性病变均告消失，支气管上皮细胞向洞壁内伸展，成为净化空洞，亦是空洞愈合的良好形式。有时空洞引流支气管阻塞，其中坏死物浓缩，空气被吸收，周围逐渐为纤维组织所包绕，形成结核球，病灶较前缩小并可以保持稳定，但一旦支气管再通，空洞出现，病灶重新活动。

由于机体反应性、免疫状态、局部组织抵抗力的不同，入侵菌量、毒力、类型和感染方式的差别，以及治疗措施的影响，上述 3 种基本病理改变可以互相转化、交错存在，很少单一病变独立

存在,而以某一种改变为主。

【临床表现】

（一）发病过程和临床类型

1. 原发型肺结核 指初次感染即发病的肺结核,又称初染结核。典型病变包括肺部原发灶、引流淋巴管和肺门或纵隔淋巴结的结核性炎症,三者联合称为原发综合征。有时X线上仅显示肺门或纵隔淋巴结肿大,也称支气管淋巴结结核。多见于儿童,偶尔见于未受感染的成年人。原发性病灶多好发于胸膜下通气良好的肺区如上叶下部和下叶上部。其时机体尚未形成特异性免疫力,病菌沿所属淋巴管到肺门淋巴结,进而可出现早期菌血症。大约4～6周后免疫力形成,原发灶和肺门淋巴结炎消退,90%以上不治自愈。倘若原发感染机体不能建立足够免疫力或过敏反应强烈,则发展为临床原发性肺结核。少数严重者肺内原发灶可成为干酪性肺炎;淋巴结干酪样坏死破入支气管引起支气管结核和沿支气管的播散;肿大淋巴结压迫或大量坏死物破入和阻塞支气管可出现肺不张;早期菌血症或干酪性病变蚀及血管可演变为血行播散性结核病。

2. 血行播散型肺结核 大多伴随于原发性肺结核,儿童较多见。在成人,原发感染后隐潜性病灶中的结核菌破溃进入血行,偶尔由于肺或其他脏器继发性活动性结核病灶侵蚀邻近淋巴血道而引起。本型肺结核发生于免疫力极度低下者。急性血行播散型肺结核常伴有结核性脑膜炎和其他脏器结核。

3. 继发型肺结核 由于初染后体内潜伏病灶中的结核菌重新活动和释放而发病,少数可以为外源性再感染,特别是HIV/AIDS时。本型是成人肺结核的最常见类型。常呈慢性起病和经过,但也有呈急性发病和急性临床过程者。由于免疫和过敏反应的相互关系及治疗措施等因素影响,继发型肺结核在病理和X线形态上又有渗出浸润型肺结核、增生型肺结核、纤维干酪型肺结核、干酪型肺炎、空洞型肺结核、结核球(瘤)、慢性纤维空洞型肺结核等区分。继发型肺结核好发于两肺上叶尖后段或下叶背段,肺门淋巴结很少肿大,病灶趋于局限,但易有干酪坏死和空洞形成,排菌较多,在流行病学上更具重要性。

（二）症状和体征

1. 全身症状 发热为肺结核最常见的全身性毒性症状,多数为长期低热,每于午后或傍晚开始,次晨降至正常,可伴有倦怠、乏力、夜间盗汗。当病灶急剧进展扩散时则出现高热,呈稽留热或弛张热型,可以有畏寒,但很少寒战。其他全身症状有食欲减退、体重减轻、妇女月经不调、易激惹、心悸、面颊潮红等轻度毒性和自主神经功能紊乱症状。

2. 呼吸系统症状

(1) 咳嗽、咳痰:浸润性病灶咳嗽轻微,干咳或仅有少量黏液痰。有空洞形成时痰量增加,若伴继发感染,痰呈脓性。合并支气管结核时则咳嗽加剧,可出现刺激性呛咳,伴局限性哮鸣或喘鸣。

(2) 咯血:约1/3～1/2患者在不同病期有咯血。结核性炎症使毛细血管通透性增高,常表现血痰;病变损伤小血管则血量增加;若空洞壁的动脉瘤破裂则引起大咯血,出血可以源自肺动脉,亦可来自支气管动脉。凡合并慢性气道疾患、心肺功能损害、年迈、咳嗽反射抑制、全身衰竭等,使气道清除能力减弱,咯血容易导致窒息。咯血易引起结核播散,特别是中大量咯血时,咯血后的持续高热常是有力提示。

(3) 胸痛:部位不定的隐痛为神经反射引起。固定性针刺样痛随呼吸和咳嗽加重,而患侧卧位症状减轻,常是胸膜受累的缘故。

(4) 气急:重度毒血症状和高热可引起呼吸频率增加。真正气急仅见于广泛肺组织破坏、胸膜增厚和肺气肿,特别是并发肺心病和心肺功能不全时。

3. 体征 取决于病变性质、部位、范围或程度。病灶以渗出型病变为主的肺实变且范围较

广或干酪性肺炎时，叩诊浊音，听诊闻及支气管呼吸音和细湿啰音。继发型肺结核好发于上叶尖后段，于肩胛间区闻及细湿啰音，极大提示有诊断价值。空洞性病变位置浅表而引流支气管通畅时，有支气管呼吸音或伴湿啰音；巨大空洞可出现带金属调的空瓮音，现已很少见。慢性纤维空洞性肺结核的体征有患侧胸廓塌陷、气管和纵隔向患侧移位、叩诊音浊、听诊呼吸音降低或闻及湿啰音，以及肺气肿征象。支气管结核有局限性哮鸣音，特别是于呼气或咳嗽末。

4. 特殊表现

（1）过敏反应：多见于青少年女性。临床表现类似风湿热，故有人称其为结核性风湿症。多发性关节痛或关节炎，以四肢大关节较常受累。皮肤损害表现为结节性红斑及环形红斑，前者多见，好发于四肢尤其是四肢伸侧面及踝关节附近，此起彼伏，间歇性地出现。常伴有长期低热。水杨酸制剂治疗无效。其他过敏反应表现有类白塞病、滤泡性结膜角膜炎等。

（2）无反应性结核：是一种严重的单核-吞噬细胞系统结核病，亦称结核性败血症。肝、脾、淋巴结或骨髓以及肺、肾等呈严重干酪样坏死，其中有大量成簇结核菌，而缺乏类上皮细胞和巨细胞反应，渗出性反应亦极轻微，见于极度免疫抑制的患者。临床表现为持续高热、骨髓抑制或见类白血病反应。呼吸道症状和胸部 X 线表现往往很不明显或者缺如。无反应性结核病易误诊为败血症、白血病、伤寒、结缔组织疾病等。

【实验室和辅助检查】

（一）病原学检查

1. 痰涂片显微镜检查 痰标本涂片萋-尼染色找抗酸杆菌具有快速、简便等优点。厚涂片可提高检测阳性率。荧光染色检查不需油镜，视野范围广、敏感性高，但容易有假阳性。抗酸染色直接镜检不能区分结核和非结核分枝杆菌（nontuberculous mycobacteria，NTM），但在我国非结核分枝杆菌病相对较少，涂片找到抗酸杆菌绝大多数为结核杆菌，可以提示诊断。

2. 结核菌培养 敏感性和特异性高。培养后可进行药敏测试，随着耐多药结核菌增多，药敏愈显重要。结核菌培养传统方法至少 1 个月，近来应用 Bactec TB 系统进行培养和早期鉴定，可以缩短至两周左右，药敏通常在培养阳性后的 4～6 天即可完成。

3. 分子生物学检测 聚合酶链反应（PCR）技术可以将标本中微量的结核菌 DNA 加以扩增。一般镜检仅能检测每毫升 10^4～10^5 条菌，而 PCR 可检出 1～100fg 结核菌 DNA（相当于每毫升 1～20 条菌）。Xpert MTB/RIF 快速核酸检测试剂盒依据自动实时荧光定量 PCR 的原理，能直接从病人新鲜痰液里同时检测结核菌及其是否对利福平耐药，整个检测时间约 1 个半小时，检测敏感性和特异性都高于现有的其他检测方法，世卫组织批准并在全球推广该方法用于诊断结核病。在非结核分枝杆菌病高发地区涂片抗酸杆菌阳性病例，PCR 检测还可快速区分结核与非结核分枝杆菌。

4. 结核菌抗原和抗体检测 采用 ELISA 方法检测痰标本中结核菌抗原的结果差异甚大，可能与痰标本中结核菌抗原分布不甚均匀有关。采用不同的抗原（如 A60、LAM 等）检测肺结核患者血标本中结核菌 IgG 的诊断价值尚不肯定。

5. γ-干扰素释放试验（interferon-gamma release assays，IGRA） 采用结核杆菌比较特异性抗原（卡介苗和绝大多数非结核分枝杆菌所不具有），包括早期分泌性抗原靶 6（ESAT-6）和培养滤过蛋白-10（CFP-10），在体外刺激血液单核细胞释放 γ-干扰素，对后者加以测定。操作过程很少受干扰，报告结果快（24 小时）。IGRA 敏感性 70% 左右，虽然尚欠理想，但特异性大多在 95% 以上。

（二）影像学检查

后前位普通 X 线胸片是诊断肺结核十分有用的辅助方法。它对了解病变部位、范围、性质及其演变有帮助，典型 X 线改变有重要诊断参考价值。X 线胸片诊断肺结核缺乏特异性，尤其病变在非好发部位及形态不典型时更是如此。胸部 CT 检查有助于微小或隐蔽性肺结核病灶的

Notes

发现和结节性病灶的鉴别诊断。耐多药肺结核病考虑外科手术治疗时,需要比较精确地了解病变累及范围,可考虑胸部 CT 检查。

(三)结核菌素(简称结素)皮肤试验(tuberculin skin test,TST)

结素是结核菌的代谢产物,从长出结核菌的液体培养基提炼而成,主要成分为结核蛋白,目前国内均采用国产结素纯蛋白衍生物(purified protein derivative,PPD)。我国推广的试验方法是国际通用的皮内注射法(Mantoux 法)。将 PPD 5 IU(0.1ml)注入左前臂内侧上中 1/3 交界处皮内,使局部形成皮丘。48～96 小时(一般为 72 小时)观察局部硬结大小。判断标准为:硬结直径 <5mm 为阴性反应,5～9mm 为一般阳性反应,10～19mm 为中度阳性反应,≥20mm 或不足 20mm 但有水疱或坏死为强阳性反应。美国则根据不同年龄、免疫状态、本土居民还是移民(来自何地)等对 TST 判断有不同标准。结核菌素试验的主要用途有:①社区结核菌感染的流行病学调查或接触者的随访;②监测阳转者,适用于儿童和易感高危对象;③协助诊断。目前所用结素(抗原)并非高度特异。许多因素可以影响反应结果,如急性病毒感染或疫苗注射、免疫抑制性疾病或药物、营养不良、结节病、肿瘤、其他难治性感染、老年人迟发过敏反应衰退者,可以出现假阴性。尚有少数患者已证明活动性结核病,并无前述因素影响,但结素反应阴性,即"无反应性"(anergy)。尽管结核菌素试验在理论和解释上尚存在困惑,但在流行病学和临床上仍是有用的。阳性反应表示感染,在 3 岁以下婴幼儿提示活动性结核病;成人强阳性反应提示活动性结核病可能,应进一步检查;阴性反应特别是较高浓度试验仍阴性则可排除结核病;菌阴肺结核诊断除典型 X 线征象外,必须辅以结核菌素试验阳性以佐证。

(四)纤维支气管镜检查

经纤支镜对支气管或肺内病灶钳取活组织作病理学检查,同时采取刷检、冲洗或吸引标本用于结核菌涂片和培养,有利于提高肺结核的诊断敏感性和特异性,尤其适用于痰涂阴性等诊断困难患者。纤支镜对于支气管结核的诊断和鉴别诊断尤其具有价值。

【诊断与鉴别诊断】

(一)病史和临床表现

轻症肺结核病例可以无症状而仅在 X 线检查时发现,即使出现症状亦大多缺少特异性,但病史和临床表现仍是诊断的基础,凡遇下列情况者应高度警惕结核病的可能性:①反复发作或迁延不愈的咳嗽咳痰,或呼吸道感染经抗生素治疗 3～4 周仍无改善;②痰中带血或咯血;③长期低热或所谓"发热待查";④体检肩胛间区有湿啰音或局限性哮鸣音;⑤有结核病诱因或好发因素,尤其是糖尿病、免疫抑制性疾病和接受激素或免疫抑制剂治疗者;⑥有关节疼痛和皮肤结节性红斑、滤泡性结膜角膜炎等过敏反应性表现;⑦有渗出性胸膜炎、肛瘘、长期淋巴结肿大既往史以及婴幼儿和儿童有家庭开放性肺结核密切接触史者。

(二)诊断依据

1. 细菌学确诊肺结核　生物标本经涂片镜检、培养或世卫组织批准的快速诊断试剂(如 Xpert MTB/RIF)检验为阳性者,并具有相应临床和 X 线表现,不论其是否已开始结核病治疗,均按确诊肺结核报告。

2. 临床诊断肺结核　不符合细菌学确诊标准,但根据影像学、组织学等其他临床结果考虑为活动性肺结核病并决定给予全疗程结核病治疗的病例。

(三)活动性判定

确定肺结核有无活动性对治疗和管理十分重要,是诊断的一个重要内容。活动性判断应综合临床、X 线表现和痰菌决定,而主要依据是痰菌和 X 线。痰菌阳性肯定属活动性。X 线胸片上凡渗出型和渗出增生型病灶、干酪型肺炎、干酪灶和空洞(除净化空洞外)都是活动性的征象;增生型病灶、纤维包裹紧密的干酪硬结灶和纤维钙化灶属非活动性病变。由于肺结核病变多为混合性,在未达到完全性增生或纤维钙化时仍属活动性。在 X 线上非活动性应使病变达到最大

Notes

限度吸收，这就需要有旧片对比或经随访观察才能确定。初次胸片不能肯定活动性的病例可作为“活动性未定”，给予动态观察。

（四）分类和记录程序

为适应我国目前结核病控制和临床工作的实际，中华医学会结核病学分会《结核病新分类法》将结核病分为原发型肺结核、血行播散型肺结核、继发型肺结核、结核性胸膜炎和其他肺外结核5型。在诊断时应按分类书写诊断，并注明范围（左侧、右侧、双侧）、痰菌和初治、复治情况。

世界卫生组织2014年发表的《结核病定义和报告框架-2013年修订版》按解剖部位分类：①肺结核：任何累及肺实质或气管支气管树的细菌学确诊或临床诊断结核病例。粟粒性结核病因存在肺病变被归入肺结核类。肺部影像学无异常的胸内淋巴结核（纵隔和/或肺门）和结核性胸腔积液归为肺外结核。同时患有肺及肺外结核者应归为肺结核病例。②肺外结核：任何发生在肺部以外器官的细菌学确诊或临床诊断结核病例，如胸膜、淋巴结、腹部、泌尿生殖系、皮肤、骨关节、脑膜等。

按既往结核病治疗史分类：①新患者：从未接受过抗结核治疗，或使用抗结核药物少于1个月的患者；②曾接受过治疗的患者：过去使用过1个月或更长时间抗结核药物的患者。

按最近治疗转归分类：①复发患者：曾接受过抗结核治疗，且最近疗程结束时被宣布为“治愈”或“完成治疗”，但现在又被诊断为结核病复发（真的复发或者由再度感染引起的新发结核病）；②治疗失败患者：接受过抗结核治疗，但最近疗程结束时“治疗失败”的患者；③失访后返回患者：接受过抗结核治疗，但最近疗程结束时被宣布为“失访”的患者；④其他以前接受过治疗的患者：接受过抗结核治疗，但最近疗程结果不详或未记录的患者；⑤既往结核病治疗史不详的患者：不符合上述各类别定义的患者。结核病新病例和复发病例均为新发结核病例。

按艾滋病毒感染情况分类：①艾滋病毒阳性结核病人：任何诊断为结核病时艾滋病毒检测结果为阳性或其他有记录证据表明接受抗艾滋病毒相关服务（如登记接受抗反转录病毒治疗或治疗开始后进入接受抗反转录病毒治疗人员名册）的细菌学确诊或临床诊断结核病例。②艾滋病毒阴性结核病人：任何诊断为结核病时艾滋病毒检测结果为阴性的细菌学确诊或临床诊断结核病例。如随后发现这些病人出现艾滋病毒阳性，应相应修改其分类。③艾滋病毒感染情况不详结核病人：任何没有艾滋病毒检测结果也没有其他有记录证明表明其接受抗艾滋病毒相关服务的细菌学确诊或临床诊断结核病例。

按耐药情况分类，以确认为结核分歧杆菌临床分离株的药敏试验结果为基础分为以下几类：①单耐药：仅对一种一线抗结核药物耐药；②多耐药：对一种以上一线抗结核药物耐药（不包括同时对异烟肼和利福平耐药的情况）；③耐多药（multiple drug resistant，MDR）：至少对异烟肼和利福平同时耐药；④广泛耐药：除对异烟肼和利福平耐药之外，同时对任意1种氟喹诺酮类药物及对3种二线抗结核药物注射剂（卷曲霉素、卡那霉素和阿米卡星）中的至少1种耐药。

（五）鉴别诊断

肺结核临床和X线表现可以酷似许多疾病，必须详细搜集临床及实验室和辅助检查资料，综合分析，并根据需要选择侵袭性诊断措施如纤维支气管镜采集微生物标本和活组织检查。不同类型和X线表现的肺结核需要鉴别的疾病不同。

1. 肺癌　中央型肺癌常有痰中带血，肺门附近有阴影，与肺门淋巴结结核相似。周围型肺癌可呈球状、分叶状块影，需与结核球鉴别。肺癌多见于40岁以上嗜烟男性，常无明显毒性症状，多有刺激性咳嗽、胸痛及进行性消瘦。在X线胸片上结核球周围可有卫星灶、钙化，而肺癌病灶边缘常有切迹、毛刺。胸部CT扫描对鉴别诊断常有帮助。结合痰结核菌、脱落细胞检查及通过纤支镜检查与活检等，常能及时鉴别。肺癌与肺结核可以并存，亦需注意发现。

Notes

2. 肺炎　原发综合征的肺门淋巴结结核不明显或原发灶周围存在大片渗出，病变波及整个

肺叶并将肺门掩盖时，以及继发型肺结核主要表现为渗出性病变或干酪性肺炎时，需与肺炎特别是肺炎链球菌肺炎鉴别。细菌性肺炎起病急骤、高热、寒战、胸痛伴气急，X线上病变常局限于一个肺叶或肺段，血白细胞总数及中性粒细胞增多，抗菌药物治疗有效，可资鉴别；肺结核尚需注意与其他病原体肺炎进行鉴别，关键是病原学检测有阳性证据。

3. **肺脓肿** 肺脓肿空洞多见于肺下叶，脓肿周围的炎症浸润较严重，空洞内常有液平面。肺结核空洞则多发生在肺上叶，空洞壁较薄，洞内很少有液平面或仅见浅液平。此外，肺脓肿起病较急、高热、大量脓痰，痰中无结核菌，但有多种其他细菌，血白细胞总数及中性粒细胞增多，抗生素治疗有效。慢性纤维空洞合并感染时易与慢性肺脓肿混淆，后者痰结核菌阴性。

4. **支气管扩张** 有慢性咳嗽、咳脓痰及反复咯血史，需与继发型肺结核鉴别。X线胸片多无异常发现或仅见局部肺纹理增粗或卷发状阴影，CT有助确诊。应当警惕的是化脓性支气管扩张症可以并发结核感染，在细菌学检测时应予顾及。

5. **慢性支气管炎** 症状酷似继发型肺结核。近年来老年人肺结核的发病率增高，与慢性支气管炎的高发年龄趋近，需认真鉴别，及时X线检查和痰检有助确诊。

6. **非结核分枝杆菌肺病** 非结核分枝杆菌（nontuberculous mycobacteria，NTM）指结核和麻风分枝杆菌以外的所有分枝杆菌，可引起各组织器官病变，其中NTM肺病临床和X线表现类似肺结核。鉴别诊断依据菌种鉴定。

7. **其他发热性疾病** 伤寒、败血症、白血病、纵隔淋巴瘤等与结核病有诸多相似之处。伤寒有高热、血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。但伤寒热型常呈稽留热，有相对缓脉、皮肤玫瑰疹，血清肥达试验阳性，血、粪便培养伤寒杆菌生长。败血症起病急，有寒战及弛张热型，白细胞及中性粒细胞增多，常有近期皮肤感染，疖疮挤压史或尿路、胆道等感染史，皮肤常见淤点，病程中出现迁徙病灶或感染性休克，血或骨髓培养可发现致病菌。结核病偶见血象呈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线胸片随访有助确立诊断。支气管淋巴结结核表现为发热及肺门淋巴结肿大，应与结节病、纵隔淋巴瘤等鉴别。结节病患者结核菌素试验阴性，肺门淋巴结肿大常呈对称性，状如“土豆”；而淋巴瘤发展迅速，常有肝脾及浅表淋巴结肿大，确诊需组织活检。

【治疗】

（一）抗结核化学治疗

1. 化疗药物

（1）异烟肼（isoniazid，INH）：具有强杀菌作用、价格低廉、副反应少、可口服等特点，是治疗肺结核病的基本药物之一。INH抑制结核菌叶酸合成，包括3个环节：①INH被结核菌摄取；②INH被结核菌内触酶-过氧化酶活化；③活化的INH阻止结核菌叶酸合成。它对于胞内和胞外代谢活跃、持续繁殖或近乎静止的结核菌均有杀菌作用。INH可渗入全身各组织中，容易通过血-脑脊液屏障，胸腔积液、干酪样病灶中药物浓度很高。成人剂量每天300mg（或每天4～8mg/kg），一次口服；儿童每天5～10mg/kg（每天不超过300mg）。急性血行播散型肺结核和结核性脑膜炎，剂量可以加倍。主要不良反应有周围神经炎、中枢神经系统中毒，采用维生素B_6能缓解或消除中毒症状。但维生素B_6可影响INH疗效；常规剂量时神经系统不良反应很少，故无需服用维生素B_6。肝脏损害（血清ALT升高等）与药物的代谢毒性有关，如果ALT高于正常值上限3倍则需停药。通常每月随访一次肝功能，对于肝功能已有异常者应增加随访次数，且需与病毒性肝炎相鉴别。

（2）利福平（rifampin，RFP）：对胞内和胞外代谢旺盛、偶尔繁殖的结核菌均有杀菌作用。它属于利福霉素的半合成衍生物，通过抑制RNA聚合酶，阻止RNA合成发挥杀菌活性。RFP主要在肝脏代谢，胆汁排泄。仅有30%通过肾脏排泄，肾功能损害一般不需减量。RFP能穿透干酪样病灶和进入巨噬细胞内。在正常情况下不通过血-脑脊液屏障，而脑膜炎症可增加其渗透能

力。RFP在组织中浓度高，在尿、泪、汗和其他体液中均可检测到。成人剂量空腹450～600mg，每天1次。主要不良反应有胃肠道不适、肝功能损害(ALT升高、黄疸等)、皮疹和发热等。间歇疗法应用高剂量(600～1200mg/d)易产生免疫介导的流感样反应、溶血性贫血、进行肾衰竭和血小板减少症，一旦发生，应予以停药。

(3) 吡嗪酰胺(pyrazinamide,PZA)：类似于INH的烟酸衍生物，但与INH之间无交叉耐药性。PZA能杀灭巨噬细胞内尤其酸性环境中的结核菌，已成为结核病短程化疗中不可缺少的主要药物。胃肠道吸收好，全身各部位均可到达，包括中枢神经系统。PZA由肾脏排泄。最常见的副反应为肝毒性反应(ALT升高和黄疸等)、高尿酸血症，皮疹和胃肠道症状少见。

(4) 链霉素(streptomycin,SM)和其他氨基糖苷类：通过抑制蛋白质合成来杀灭结核菌。对于空洞内胞外结核菌作用强，pH中性时起效。尽管链霉素具有很强的组织穿透力，而对于血-脑脊液屏障仅在脑膜炎时才能透入。主要不良反应为不可逆的第Ⅷ对脑神经损害，包括共济失调、眩晕、耳鸣、耳聋等。与其他氨基糖苷类相似，可引起肾脏毒性反应。过敏反应少见。成人每天15～20mg/kg，或每天0.75～1.0g(50岁以上或肾功能减退者可用0.5～0.75g)，分1～2次肌注。目前已经少用，仅用于怀疑INH初始耐药者。其他氨基糖苷类如阿米卡星(AMK)、卡那霉素(KM)也有一定抗结核作用，但不用作一线药物。

(5) 乙胺丁醇(ethambutol,EMB)：通过抑制结核菌RNA合成发挥抗菌作用，与其他抗结核药物无交叉耐药性，且产生耐药性较为缓慢。成人与儿童剂量均为每天15～25mg/kg，开始时可以每天25mg/kg，2个月后减至每天15mg/kg。可与INH、RFP同时一次顿服。常见不良反应有球后视神经炎、过敏反应、药物性皮疹、皮肤黏膜损伤等。球后视神经炎可用大剂量维生素B_1和血管扩张药物治疗，必要时可采用烟酰胺球后注射治疗，大多能在6个月内恢复。

(6) 对氨基水杨酸(para-aminosalicylic acid,PAS)：对结核菌抑菌作用较弱，仅作为辅助抗结核治疗药物。可能通过与对氨苯甲酸竞争影响叶酸合成，或干扰结核菌生长素合成，使之丧失摄取铁的作用而达到抑菌作用。成人8～12g/d，分2～3次口服。静脉给药一般用8～12g，溶于5%葡萄糖液500ml中滴注。本药需新鲜配制和避光静滴。肾功能不全患者慎用。主要不良反应有胃肠道刺激、肝功能损害、溶血性贫血及过敏反应(皮疹、剥脱性皮炎)等。

(7) 其他：氨硫脲(thiosemicarbazone,TB1)、卷曲霉素(capreomycin,CPM)、环丝霉素(cycloserinum,CS)、乙硫异烟胺(ethionamade,1314Th)和丙硫异烟胺(prothionamide,1321Th)为第二线抗结核药物，作用相对较弱，不良反应多，故目前仅用于MDR-TB。氟喹诺酮类抗菌药物(FQs)对结核杆菌有良好的抑制作用。这些药物仅用于MDR-TB的治疗。

2. 化疗的基本原则和理论基础 结核化疗的原则是早期、联合、规则、适量、全程，其中以联合和规则用药最为重要。为保证这些原则的有效贯彻，在管理上必须实行督导下化疗。

结核化疗的现代化疗的目标不仅是杀菌和防止耐药性产生，而且在于最终灭菌，防止和杜绝复发。结核菌的代谢状态及其同药物的相互作用是影响化疗的重要因素。结核病灶中存在4种不同代谢状态菌群。A群(快速繁殖菌)细菌处于生长繁殖、代谢旺盛期，主要见于pH中性的结核空洞壁和空洞内。INH对快速生长的细菌作用最强，RFP其次。B群为酸性环境中半休眠状态的菌群，PZA能作用于此类菌群，有利于最终消灭细胞内静止菌。由于急性炎症伴缺氧以及二氧化碳、乳酸蓄积，pH可降至5.0～5.5，PZA对这种环境下的细胞外菌亦有作用。C群是半休眠状态但偶有突发性或短期内旺盛生长的细菌，RFP对此最为有效。D群则为完全休眠菌，药物不起作用，须靠机体免疫机制加以消除。联合用药不仅防止耐药，而且有希望达到灭菌和彻底治愈。结核区别于其他病原菌的重要生物学特性，是它可以长期处于代谢低落的静止或者半休眠状态(B、C组菌群)，一定条件下又重新生长繁殖。因此，药物治疗除联合外尚必须长时间维持相对稳定的血药浓度，使未被杀灭的静止菌在重新转为生长繁殖菌时即暴露在有效药物的控制下，这就需要规则用药并完成全疗程。用药不规则或未完成疗程是化疗失败的最重要

Notes

原因。从结核病的病理组织学特点来看,以渗出为主的早期病变,血运丰富,药物易于渗入病灶内。而这类病灶中细菌大多处于代谢活跃状态,药物最易发挥作用。相反在纤维干酪样病灶特别是厚壁空洞,药物作用明显削弱。结核病组织学改变的可逆性,或者一定程度上也就是对抗结核药物的治疗反应依渗出、早期干酪灶、包裹性干酪灶和纤维空洞的顺序而递减。虽然现代化疗是一种严格的抗感染治疗,而不以组织复原为主要目标,但不同组织学改变对化疗的反应依然是影响化疗疗效的重要因素,早期治疗无疑事半而功倍。因此,结核病的化疗显著区别于通常细菌性感染的化疗,必须根据其特有规律,掌握正确原则。

3. 标准化治疗方案

(1) 初治:肺结核(包括肺外结核)必须采用标准化治疗方案。对于新病例其方案分两个阶段,即2个月强化(初始)期和4~6个月的巩固期。强化期通常联合用3~4个杀菌药,约在2周之内传染性患者经治疗转为非传染性,症状得以改善。巩固期药物减少,但仍需灭菌药,以清除残余菌并防止复发。

WHO推荐的治疗方案是:初治标准化疗方案:2HRZ/4HR(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺2个月强化期/异烟肼、利福平4个月巩固期)。衍生方案:全程督导化疗:①2HRZ/$4H_3R_3$(下角阿拉伯数字表示每周服药次数,后同);②2HRZ/$4H_2R_2$;③$2E_3H_3R_3Z_3/4H_3R_3$;④$2S_3H_3R_3Z_3/4H_3R_3$。用于高初始耐药地区方案:①2EHRZ/4HR;②2SHRZ/4HR。

我国国家卫生计生委推荐的化疗方案是:初治菌阳肺结核(含初治菌阴空洞肺结核或粟粒型肺结核):①2HRZE(S)/4HR;②2HRZE(S)/$4H_3R_3$;③$2H_3R_3Z_3(S_3)/4H_3R_3$。如果第二个月末痰菌仍阳性,则延长1个月强化期,相应缩短1个月巩固期。初治菌阴肺结核(除外有空洞、粟粒型肺结核):①2HRZ/4HR;②2HRZ/$4H_3R_3$;③$2H_3R_3Z_3/4H_3R_3$。

(2) 复治:有下列情况之一者为复治:①初治失败的患者;②规则用药满疗程后痰菌又转阳的患者;③不规则化疗超过1个月的患者;④慢性排菌患者。获得性耐药是复治中的难题,推荐强化期5药和巩固期3药的联合方案。强化期能够至少有2个仍然有效的药物,疗程亦需适当延长。

(3) 耐多药结核(Multi-drug resistant TB,MDR-TB)的治疗:MDR-TB是被WHO认定的全球结核病疫情回升的第三个主要原因。治疗有赖于通过药敏测定筛选敏感药物。疑有多耐药而无药敏试验条件时可以分析用药史进行估计。强化期选用4~5种药物,其中至少包括3种从未使用过的药物或仍然敏感的药物如PZA、KM、CPM、1321Th、PAS(静脉)、FQs,推荐的药物尚有CS、氯苯酚嗪(clofazimine)等。强化期治疗至少3个月。巩固期减至2~3种药物,至少应用18~21个月。

(二) 手术治疗

化疗的发展使外科治疗在肺结核治疗中的比重和地位显著降低。但对药物治疗失败或威胁生命的单侧肺结核病特别是局限性病变,外科治疗仍是可选择的重要治疗方法。其指征是:①化疗尤其是经过规则的强有力化疗药物治疗9~12个月,痰菌仍阳性的干酪样病灶、厚壁空洞、阻塞型空洞;②一侧毁损肺、支气管结核管腔狭窄伴远端肺不张或肺化脓症;③结核脓胸或伴支气管胸膜瘘;④不能控制的大咯血;⑤疑似肺癌或并发肺癌可能。这些患者大多病情严重、有过反复播散、病变范围广泛,因此是否适宜手术尚须参考心肺功能、播散灶控制与否等,就手术效果、风险程度及康复诸方面全面衡量,以作出合理选择。

(三) 症状治疗

1. 发热 随着有效抗结核治疗,肺结核患者的发热大多在1周内消退,少数发热不退者可应用小剂量非类固醇类退热剂。急性血行播散型肺结核和浆膜渗出性结核伴有高热等严重毒性症状或高热持续时,激素可能有助于改善症状,亦可促进渗液吸收、减少粘连,但必须在充分有效抗结核药物保护下早期应用,疗程1个月左右即应逐步撤停。

2. 大咯血 大咯血是肺结核患者的重要威胁，应特别警惕和尽早发现窒息先兆征象，如咯血过程突然中断，出现呼吸急促、发绀、烦躁不安、精神极度紧张、有濒死感或口中有血块等。抢救窒息的主要措施是畅通气道（体位引流、支气管镜吸引、气管插管）。止血药物治疗可以应用垂体后叶素。对于药物难以控制而肺结核病变本身具备手术指征且心肺功能可胜任者，手术治疗可以显著降低大咯血病死率。对于不能耐受手术和病变不适宜手术的大咯血，可选择支气管动脉栓塞止血。

【预防】

（一）DOTS 战略

WHO 结核病对策部总结近 20 余年来的经验，将 DOTS 上升为一种保证结核病控制对策获得成功的战略，主要是：①政府的支持和承诺；②通过对因症就诊患者进行痰涂片镜检发现病例；③对涂阳患者给予标准短程化疗（6～8 个月）并至少初治两个月在直接督视下服药；④保证抗结核药物供应；⑤可以用来评估治疗效果和全部规划实施的标准化病例登记和报告系统。DOTS 是当今降低和防止结核菌感染、结核病死亡、控制耐多药结核病最有效、最可能实施的战略。DOTS 的核心是规则、全程治疗。目标是有效地治疗患者，大幅度降低传染源密度，从而有效降低感染率和减少发病，防治结合，“寓预防于治疗”。

（二）卡介苗接种

机体获得性特异性免疫只产生在活菌感染之后。卡介苗（bacillus calmette-guérin，BCG）是一种无毒牛型结核菌活菌疫苗，接种后机体反应与低毒结核菌原发感染相同，产生过敏反应同时获得免疫力。目前比较普遍的看法是 BCG 尚不足以预防感染，但可以显著降低儿童发病及其严重性，特别是结核性脑膜炎等严重结核病减少，并可减少此后内源性恶化的可能性。WHO 已将 BCG 列入儿童扩大免疫计划。我国推行 BCG 接种仍规定新生儿出生时即接种 BCG，每隔 5 年左右对结素转阴者补种，直至 15 岁。

（三）治疗潜伏结核感染（化学预防）

任何年龄结素新近转阳者第一年发病危险性是 3.3%，5 年内为 5%～15%。业已证明 INH 可以有效预防感染者的发病。在低感染率的发达国家主张对潜伏结核感染进行 INH 化学预防。方法为 INH 300mg/d，持续 9 个月，适用于所有潜伏结核感染，包括 HIV 感染者和孕妇；INH 900mg，每周 2 次，疗程 9 个月；以及 RFP 600mg/d，持续 4 个月方案，在选择性对象亦可使用，但前者需要督导，后者不够经济。INH 联合 PZA 方案可缩短疗程至 2 个月，因不良反应发生率高，不予推荐。

（瞿介明）

推荐阅读文献

1. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis-2013 revision. Geneva, World Health Organization, 2014. Report no. WHO/HTM/TB/2013. 2. http://apps. who. int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng. pdf
2. WHO. Global tuberculosis report 2013. Geneva, World Health Organization; 2013. Report no. WHO/HTM/TB/2013. 11. http://www. who. int/tb/publications/global_report/en
3. American Thoracic SocietyCenters for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Controlling tuberculosis in the United States. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 172: 1169-1227

Notes

第九章 间质性肺疾病

要点：

1. ILD是以肺泡壁为主并包括肺泡周围组织及其相邻支撑结构病变的一组非肿瘤、非感染性疾病群。目前多采用2002年ATS/ERS发表的专家公识所推荐的ILD分类方法。

2. IIP是一组原因不明的间质性肺炎，2013年修订的IIP国际多学科新分类标准，结合了疾病进展特点或临床行为，更具有临床指导意义。

3. IPF是最常见的IIP，可以根据HRCT的普通型间质性肺炎改变进行诊断，尽管有一些新药问世，但仍然缺乏有效治疗方法。

4. 结节病是一种病因未明、多器官受累的肉芽肿性疾病，90%以上累及肺脏。非干酪样坏死性肉芽肿是结节病的特征性病理改变。结节病多具有自限性，糖皮质激素治疗效果较好，但易复发。

第一节 概 述

间质性肺疾病(interstitial lung disease，ILD)是以肺泡壁为主并包括肺泡周围组织及其相邻支撑结构病变的一组非肿瘤、非感染性疾病群。病变可波及细支气管和肺泡实质，因此亦称为弥漫性实质性肺疾病(diffuse parenchymal lung disease，DPLD)。由于细支气管领域和肺泡壁纤维化使肺顺应性降低，导致肺容量减少和限制性通气障碍。此外，细支气管炎变以及肺小血管闭塞引起通气/血流比例失调和弥散能力降低，最终发生低氧血症和呼吸衰竭。

引起ILD的病因很多，可达180种以上。整理2002年ATS/ERS发表的专家共识所推荐的ILD分类方法和2013年修订的IIP国际多学科新分类标准，该组疾病的分类如表2-9-1所示。

表2-9-1 ILD/DPLD分类

分 类	疾 病
一、已知病因ILD	职业性肺病(尘肺) 药物性肺病 结缔组织疾病相关性ILD(CTD-ILD)

二、特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia，IIP)	主要特发性间质性肺炎
	  特发性肺纤维化
	  特发性非特异性间质性肺炎
	  呼吸性细支气管炎-间质性肺疾病
	  脱屑性间质性肺炎
	  隐源性机化性肺炎
	  急性间质性肺炎
	罕见特发性间质性肺炎
	  特发性淋巴细胞间质性肺炎
	  特发性胸膜肺实质弹力纤维增生症
	  不能分类的特发性间质性肺炎*

续表

分类	疾病
三、肉芽肿性 ILD	结节病 过敏性肺炎 肉芽肿性多血管炎(Wegener 肉芽肿)
四、少见性 ILD	肺泡蛋白沉积症 肺出血-肾炎综合征 肺淋巴管平滑肌瘤病 朗格汉斯细胞组织细胞增生症 特发性肺含铁血黄素沉着症 慢性嗜酸细胞性肺炎等

*不能分类的特发性间质性肺炎原因包括:(1)临床资料、影像学资料,或者病理学资料不足;(2)临床表现,影像学资料和病理学发现不一致,可见于以下情况:(a)先前的治疗导致影像学或组织学表现发生巨大变化(比如,激素治疗后的脱屑性间质性肺炎行肺活检只显示残余的非特异性间质性肺炎);(b)新的类型,或已知类型的特殊变异不能以现行的 ATS/ERS 分类标准来具体归类(比如,机化性肺炎合并肺纤维化);(3)多种类型的高分辨率 CT 表现和/或病理学类型,可能发生在同一个 IIP 病人身上,而难以来确定其具体类型

对于上述特发性间质性肺炎(IIP)中的主要特发性间质性肺炎,还有根据疾病进展特点或临床行为进行分类的建议(表 2-9-2)。

表 2-9-2 根据疾病进展特点的 IIP 分类

分类	临床-影像-病理诊断	影像和/或病理形态学类型
慢性致纤维化性 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(NSIP)	非特异性间质性肺炎(NSIP)
吸烟相关性 IP*	呼吸性细支气管炎-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)	脱屑性间质性肺炎(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)

IP:间质性肺炎
*脱屑性间质性肺炎也可见于非吸烟者

上表所示的不同 IIP 除可表现为差异性病程进展外,其对药物治疗的反应也有很大的区别。因此,为使临床医生更好地明确治疗目的、制定好监测策略,最新提出的根据疾病临床行为的 IIP 分类更有利于临床的实际工作(表 2-9-3)。

表 2-9-3 根据疾病的临床行为的 IIP 分类

临床行为	治疗目的	监测策略
可逆性或自限性(如大多 RB-ILD 患者)	去除可能的原因	短期(3～6 个月)观察以判断疾病进展
伴有进展因素的可逆性疾病(如富细胞型 NSIP 和某些纤维化型 NSIP, DIP, COP)	取得初始效果后合理的长期治疗	短期观察证实治疗有效长期观察保证治疗效果稳定
伴有部分残留的稳定病变(如某些纤维化型 NSIP)	维持目前状态	长期观察评估疾病进程
具有潜在稳定,但可能进展的不可逆的疾病,(如某些纤维化型 NSIP)	预防进展	长期观察评估疾病进程
即使积极治疗,仍呈不可逆进行性进展的疾病(如 IPF,某些纤维化型 NSIP)	延缓疾病进展	长期观察评估疾病进程,判定肺移植或有效的辅助治疗方法

Notes

第二节　特发性肺纤维化

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis,IPF)是原因不明的慢性间质性肺疾病中较为常见的代表性疾病,归属特发性间质性肺炎的分类中,病理表现为普通型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia,UIP)。本病老年易患,临床上多表现为进行性呼吸困难伴有刺激性干咳,双肺可闻及 Velcro 啰音,常有杵状指(趾);胸部 X 线主要表现为双肺底和周边分布的弥漫性网格状、蜂窝状阴影,伴或不伴牵拉性支气管扩张;肺功能为限制性通气障碍;病情一般进行性发展,最终因呼吸衰竭导致死亡。

2011 年,美国胸科学会/欧洲呼吸学会/日本呼吸学会/拉丁美洲胸科协会(ATS/ERS/JRS/ALAT)联合发表的报告对本病的定义如下:IPF 是病因未明的慢性进展性致纤维化性间质性肺炎的一种特殊类型,主要在老年发病,病变局限于肺部,组织病理学和/或影像学所见具有 UIP 特征。诊断 IPF 需要排除其他各种间质性肺病,包括其他类型的特发性间质性肺炎和与环境暴露、药物或系统性疾病相关的间质性肺疾病。

【病因和发病机制】　尽管 IPF 被冠以"特发性",即病因不明,但诸多证据表明本病的发生与一些危险因素有关。

1. **遗传因素**　以下事实提示遗传因素或先天性易感因子可能与本病的发病有关:①家族性肺纤维化的病例在国内外均有报道,且数量不断增加,这种病例多见于嫡亲和单卵双胞胎;②某些已知遗传疾病患者的肺纤维化发病率很高;③同样暴露于已知可引起肺纤维化的环境中,但仅有少数发病;④动物实验发现,特定的鼠系对发生肺纤维化有遗传易感性。

2. **吸烟**　虽然约三分之一的 IPF 发生在终生不吸烟者,但多数的临床研究证实吸烟增加 IPF 发生的危险性,其暴露程度与 IPF 的发生率呈正相关,尤其是吸烟大于 20 包/年者。

3. **环境暴露**　暴露于某些金属粉尘(黄铜、铅及钢铁)和木质粉尘(松木)者的患病风险显著增加。其他粉尘暴露,如理发业、鸟类饲养、石材切割和抛光等也可能与 IPF 的发生有关。IPF 患者尸体解剖发现肺部淋巴结内可见无机物颗粒,也支持 IPF 环境学病因。

4. **病毒感染**　某些病毒在 IPF 发生中是否发挥了重要作用一直受到学者们的关注。目前支持病毒感染与 IPF 发病机制之间存在联系的主要证据是流行病学研究结果。有资料表明,高达 97% 的 IPF 患者肺中可以检测到 EB 病毒、巨细胞病毒、丙型肝炎病毒和人疱疹病毒中的一种或多种。因此推测,慢性病毒感染作为一种免疫刺激剂,造成慢性增殖性或炎性环境,导致肺纤维化的发生。但也有不支持这一观点的流行病学资料。关于病毒感染的病因假说仍存不少争议。

5. **胃食管反流**　动物实验和临床研究均发现长期反复的胃内容物吸入可导致肺纤维化的发生,因此胃食管反流(GER)与 IPF 的关系受到重视。也有人认为,IPF 患者减低的肺顺应性导致胸膜腔压力在吸气时较正常人更低,导致食管和食管下段括约肌功能不全,故而发生了 GER,即其可能是 IPF 的结果,而非病因。

目前认为肺泡损伤修复中抗纤维化和致纤维化之间的平衡紊乱是 IPF 的主要发病机制。该认识依据的主要事实是:IPF 的病理改变多源于肺泡上皮细胞受损和修复异常;损伤修复的主要部位常可见到大量的成纤维细胞灶;肺泡上皮损伤可使成纤维细胞增殖并向肌成纤维细胞转化等。肺泡损伤修复障碍机制十分复杂,现仅归纳其主要机制并简述如下:①在不明病因作用下肺泡上皮细胞受损,②氧化-抗氧化、Th1/Th2、凝血与抗凝、纤维细胞和炎症细胞等途径被激活,③由此引起抗纤维化介质和致纤维化介质的失衡,④导致肺泡上皮细胞向基质转化和分化、血管内皮细胞和成纤维细胞增殖及细胞外基质的产生,⑤终因过多的细胞外基质沉积而出现纤维化。

Notes

【病理】 大体病理：肺容积缩小，质地偏韧、硬，脏层胸膜可见局限性瘢痕。切面观，弥漫性实变区和相对正常的肺结构相间存在，依疾病轻重不同其比例各异，严重受累处可见蜂窝肺。

组织病理学表现为 UIP，成纤维细胞灶是其重要的特征性所见。

1. 典型 UIP 满足以下 4 个条件：①明显的结构破坏和纤维化伴或不伴胸膜下蜂窝肺；②肺实质可见斑片状纤维化；③成纤维细胞灶；④无不符合 UIP 诊断的特征。

2. 很可能 UIP 满足以下 3 个条件：①明显的结构破坏和纤维化伴或不伴胸膜下蜂窝肺；②仅有斑片状纤维化和成纤维细胞灶所见之一者；③无不符合 UIP 诊断的特征。

3. 可能 UIP 满足以下 3 个条件：①斑片或弥漫的肺实质纤维化，伴或不伴肺间质炎症；②缺乏 UIP 其他诊断条件；③无不符合 UIP 诊断的特征。

4. 不符合 UIP 诊断的组织病理学所见主要有：①透明膜形成、②机化性肺炎、③多见肉芽肿病变、④远离蜂窝区明显的炎性细胞浸润、⑤病变以气道为中心分布为主、⑥其他提示另一种诊断的特征。

部分活检标本表现为不符合上述 UIP 诊断标准的纤维化类型。这些标本可称为“不可分类的纤维化”。

【临床表现】 男性患病率略高于女性。本病好发于 50 岁以后，年龄大于 60 岁者占 2/3。起病隐袭，进行性呼吸困难是最突出的症状，尤其是活动后呼吸困难更为常见。部分病人有不同程度的咳嗽，主要为干咳或有少许白色黏液痰。可出现食欲减退、体重减轻、消瘦、无力等症状。疾病早期，可能查不到肺部体征。随着病情进展可出现呼吸浅快，吸气时双肺中下野可闻及 Velcro 啰音。杵状指（趾）多见。疾病晚期可出现发绀，部分患者发展为肺心病，可见相应的临床表现。

本病病程多呈慢性，少数患者可出现急性加重（acute exacerbation）。

【实验室和辅助检查】

（一）实验室检查

IPF 患者的血液检查结果缺乏特异性。部分患者可见血沉增快，丙种球蛋白、乳酸脱氢酶（LDH）水平升高。还可出现某些抗体阳性或滴度增高，如抗核抗体（ANA）和类风湿因子（RF）等可呈弱阳性反应。

（二）肺功能检查

表现为限制性通气功能障碍。肺活量、肺总量减少，弥散功能降低，$P(A\text{-}a)O_2$ 增大。动脉血气分析为低氧血症，常伴有二氧化碳分压降低，后者由低氧引起的肺泡过度通气所致。

（三）胸部 X 线影像学

仔细观察 IPF 患者的 X 线胸片，绝大多数可发现异常。最常见的影像学异常是双侧弥漫分布、相对对称的网状或网状结节影，多位于基底部、周边部或胸膜下区，多伴肺容积缩小。随疾病进展，可出现直径多在 3～15mm 大小的多发性囊状透光影（蜂窝肺）。

高分辨率 CT（HRCT）呈 UIP 所见，是诊断 IPF 的重要依据。典型 UIP 型符合以下 4 项条件：①病变主要位于胸膜下和肺基底部；②异常的网格状阴影；③蜂窝样改变，伴或不伴牵张性支气管扩张；④无不符合 UIP 型的任何一项。可能 UIP 型符合以下 3 项条件：①病变主要位于胸膜下和肺基底部；②异常的网格状阴影；③无不符合 UIP 型的任何一项。不符合 UIP 型的所见有 7 项（符合其中任何 1 项）：①病变主要分布于上、中肺野；②病变主要沿支气管血管束分布；③广泛磨玻璃样影（范围超过网格样影）；④大量微结节（双侧，上肺野分布为主）；⑤散在囊状病变（多发，双侧，远离蜂窝肺区域）；⑥弥漫性马赛克征/气体陷闭（双侧，三叶或多肺叶受累）；⑦支气管肺段/肺叶实变影。

（四）肺组织活检

采用外科性肺活检或电视胸腔镜肺活检（video assisted thoracoscopic lung biopsy，VATS）获取

组织标本进行组织病理学分析,对于肺 HRCT 不表现为典型 UIP 型患者的最终诊断具有重要意义。但由于这是一种创伤性检查,会给病人带来不同程度的痛苦,因此,对年老体弱、呼吸功能很差而不适合或拒绝做活检,以及 HRCT 呈典型 UIP 所见者不推荐此项检查。

【诊断】 通过有丰富间质性肺疾病诊断经验的呼吸内科医生、放射影像科医生和病理科医生之间多学科的讨论,仔细排除其他可能的病因,是获得准确诊断最为重要的环节。在多学科讨论不可行的情况下,建议将患者推荐给对间质性肺疾病有丰富经验的临床专家咨询。

诊断 IPF 需要符合以下标准:①排除其他已知的 ILD 病因(如家庭和职业环境暴露、结缔组织病和药物性肺损伤等);②未行外科肺活检的患者,HRCT 呈现典型 UIP 型所见;③进行外科肺活检的患者,HRCT 和肺活检组织病理类型符合特定的组合(表 2-9-4)。

表 2-9-4　HRCT 和组织病理学所见相结合的 IPF 诊断标准

HRCT 类型	外科肺活检组织病理类型	是否诊断 IPF
典型 UIP	典型 UIP	是
	很可能 UIP	
	可能 UIP	
	不可分类的纤维化	
	不符合 UIP	否
可能 UIP	典型 UIP	是
	很可能 UIP	
	可能 UIP	很可能
	不可分类的纤维化	
	不符合 UIP	否
不符合 UIP	典型 UIP	可能
	很可能 UIP	否
	可能 UIP	
	不可分类的纤维化	
	不符合 UIP	

【鉴别诊断】 详细地询问病史和仔细地进行体格检查是鉴别诊断的基础,要特别注意基础疾病、用药情况、环境暴露和家族史等情况的调查。由于慢性过敏性肺炎的表现有时与 IPF 相似,需要彻底评估患者是否可能患有慢性过敏性肺炎。临床中即使通过彻底的筛查,仍有部分患者的过敏原无法确定,若支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid,BALF)显示淋巴细胞增多(达 40% 或更多)则提示该病的存在,应支持进一步调查环境暴露因素,并可能需要外科肺活检。应注意目前尚无临床或血清学特征性表现的年轻患者,尤其是年轻女性,可能在以后逐渐表现出结缔组织病的临床特征。因此,对于较年轻(小于 50 岁)的患者,不能排除结缔组织病的可能。

【治疗】 目前,IPF 治疗除肺移植外尚缺乏令人满意的方法。药物治疗虽以抗纤维化为目的,但目前尚无任何一个治疗方案能改变或逆转 IPF 的纤维化性病变。因此,所有对 IPF 药物治疗的临床意义有限。

(一)药物治疗

1. 根据患者具体病情和意愿,可以采用的药物和方案:①吡非尼酮(pirfenidone)治疗;②N-乙酰半胱氨酸单药治疗。

Notes

吡非尼酮主要通过拮抗 TGF-β1 来抑制胶原纤维的形成。临床资料表明，每日服用 1800 毫克的吡非尼酮可降低 IPF 患者肺功能下降的速度并减少急性加重事件的发生。

N-乙酰半胱氨酸（N-Acetylcystein，NAC）是谷胱甘肽的前体，后者为氧自由基清除剂。有循证医学资料表明，长期服用大剂量 NAC（600mg，3 次/日）可延缓 FVC 和 DLco 的下降。但晚近亦有阴性的临床研究结果。

近年证实，酪氨酸激酶抑制剂（Tyrosine Kinase Inhibitor，TKI）对 IPF 治疗有益，已在一些国家获批上市。

2. IPF 急性加重时可用糖皮质激素治疗。现普遍应用甲泼尼龙，起始剂量为 500～1000mg/d，静脉滴注；连续三天后改为 1～2mg（kg·d），通常为每日 120mg，分次静注，以后改为每日泼尼松 40～60mg 或甲泼尼龙 32～48mg 口服，4～8 周后逐渐减至维持量。具体量以及调整的速度应根据患者的病情及疗效而定。环孢素 A 或环磷酰胺/硫唑嘌呤等免疫抑制剂治疗 IPF 急性加重的效果尚不能肯定，但在糖皮质激素治疗无效的情况下可考虑试用。

3. 合并症的治疗　一般认为，对 IPF 患者合并的无症状胃食管反流进行治疗可能有益于 IPF 病情的稳定，因此多推荐治疗；已有的资料表明，多数 IPF 相关性肺动脉高压患者并未从针对肺动脉高压的治疗中明显获益，所以总体不推荐 IPF 患者的此项治疗。

（二）非药物治疗

非药物治疗的原则：①对临床出现明显静息性低氧血症的 IPF 患者应给予长期氧疗；②对因病情持续进展而致呼吸衰竭的 IPF 患者一般不建议使用机械通气；③多数 IPF 患者应该进行肺康复治疗；④肺移植是目前治疗 IPF 最有效的手段。在充分评估患者预期寿命的基础上，对有条件者应积极推荐本项治疗方法。

【预后】 IPF 没有自然缓解倾向，诊断后平均存活时间 3～5 年。IPF 最常见的死因是呼吸衰竭，其他还包括心衰、缺血性心脏病、感染和肺栓塞等。

第三节 结 节 病

结节病（sarcoidosis）是一种病因未明、多器官受累的肉芽肿性疾病。任何器官均可受累，但以肺脏和胸内淋巴结受累最常见。本病特征性的病理所见为淋巴细胞和单核-巨噬细胞集聚及非干酪性类上皮肉芽肿形成。

结节病多见于中、青年人，女性患病率略高于男性，寒冷地区和国家较多，热带地区较少。美国年发病率为（11～40）/10 万，北欧地区年发病率为（17.6～20）/10 万，日本为 20/10 万左右。该病在我国并不少见，但目前尚无确切的流行病学资料。结节病多呈自限性，大多预后良好，当可能出现器官衰竭危险或病变呈慢性进展时，糖皮质激素是主要治疗手段。

【病因和发病机制】 病因尚不清楚。家系研究表明，结节病具有遗传易感性，但遗传方式不明确，说明易感性可能是多基因的，且与环境因素有关。许多学者认为本病为感染性病原体所致，但至今尚无令人信服的原发感染因素的证据。目前多认为结节病是在不明病因的作用下 T 辅助细胞 1/T 辅助细胞 2（Th1/Th2）出现自身免疫反应的结果。其基本病理过程可分为三个阶段：①在未明抗原的刺激下，肺泡内巨噬细胞和 CD_4^+T 淋巴细胞被激活，通过释放多种细胞因子使单核细胞和巨噬细胞不断在肺泡内集聚，形成结节病的早期病理变化——肺泡炎；②随着病变进展，肺泡炎的细胞成分不断减少，而由单核细胞及巨噬细胞转变的类上皮细胞逐渐增多，在促进肉芽肿形成的多种细胞因子作用下，典型的非干酪性坏死肉芽肿逐渐形成；③在巨噬细胞及肉芽肿局部生成并释放的致纤维化性细胞因子等作用下，大量成纤维细胞增殖并与细胞外基质黏附，最终形成纤维化。

Notes

很多结节病患者肉芽肿炎症可以完全消散，主要是由于 Th1 免疫反应有效地消除了未明抗

原。在肉芽肿中还可见细胞凋亡的小体，提示凋亡也是肉芽肿消散的机制之一。总之，结节病是未明抗原与机体免疫相互作用的结果，如果免疫反应不能有效地消除抗原，细胞因子产生失控，病变持续；如消除抗原，细胞因子平衡，则病变得到修复、消退。

【病理】 初发阶段为单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞广泛浸润的肺泡炎，累及肺泡壁和间质。结节病肉芽肿无干酪样病变，可见上皮样细胞聚集，其中有多核巨噬细胞，周围有淋巴细胞。在巨噬细胞的胞浆中可见有包涵体，如卵圆形的舒曼（Schaumann）小体，双折光的结晶和星状小体（Asteroid）。在慢性阶段，肉芽肿周围的成纤维细胞胶原化和玻璃样变，成为非特异性纤维化。

【临床表现】 结节病是一种多系统性疾病，临床表现与受累脏器有关。急性者少见，临床以隐匿的亚急性或慢性起病者常见。结节病缺乏特异性临床表现，约2/3病人无任何症状，而在健康体检时发现。全身症状可能有发热、乏力、消瘦、盗汗等。

1. **肺结节病** 肺门、纵隔淋巴结及肺实质受累最为常见，约占90%以上。可表现为咳嗽、咳痰、胸闷、血痰等。发展成广泛肺纤维化时，可有活动后气短，甚至发绀。广泛肺气肿可并发自发性气胸。

2. **肺外结节病** 结节病累及其他系统及其临床表现见表2-9-5。

表2-9-5 结节病累及肺外系统及其临床表现

器官/系统	发生率（%）	主要临床表现
眼	20～25	虹膜睫状体炎，角膜、结膜炎，急性色素层炎
皮肤	20～25	结节性红斑、冻疮样狼疮、斑疹、丘疹
表浅淋巴结	20～30	多为轻度肿大，活动佳，无触痛
肝脾	10～20	肝大、脾大
神经系统	<10	颅神经麻痹，神经肌病，脑肿瘤，脑膜炎
骨关节	5～10	多发性关节炎、指骨囊性变
心脏	<5	心律失常
内分泌系统	2～10	高钙血症

【实验室和辅助检查】

1. **血液检查** 活动进展期可有白细胞减少，贫血、血沉增快。近半数患者血清球蛋白（γ和β）增加、白蛋白减少。血钙增高，血清碱性磷酸酶增高。血尿酸增高反映肾功能减退。血清血管紧张素转换酶（SACE）增高（正常值为17.6～34u/ml）对本病诊断有一定价值。

2. **结核菌素试验** 约2/3的结节病患者对5IU的PPD皮肤试验无反应或呈弱反应。

3. **Kveim抗原试验** 以急性结节病患者的脾或淋巴结的生理盐水悬液作抗原，取0.1～0.2ml作皮内注射，4～6周局部形成结节。再将结节组织作切片检查，发现无干酪坏死性的肉芽肿即可作出诊断，阳性率75%～85%。因无标准抗原，应用受限。

4. **支气管肺泡灌洗液检查** 在肺泡炎阶段，BALF中细胞总数增加，以T淋巴细胞增加为主，且CD_4^+、CD_4^+/CD_8^+比值明显增加。当淋巴细胞分数大于28%时，提示病变活动。

5. **活体组织检查** 取皮肤病灶、淋巴结和经纤维支气管镜进行肺活检作病理检查，可获得诊断。

6. **X线检查** 胸部X线是诊断肺结节病最常见、最重要的方法。根据胸部X线所见，可将结节病分期（型）如下：

0期：肺部X线检查正常，但常出现肺外表现。本期约占5%～10%。

Ⅰ期：两侧肺门和（或）纵隔淋巴结肿大，常伴右气管旁淋巴结肿大，约占51%。

Notes

Ⅱ期：肺门淋巴结肿大，伴肺浸润，约占25%。浸润病变常广泛对称地分布于两侧，呈1～3mm的结节状、点状或絮状阴影。少数病例可分布在一侧肺或某些肺段。病灶可在1～2年内逐渐吸收，或发展成肺间质纤维化。

Ⅲ期：仅见肺部浸润或纤维化，而无肺门淋巴结肿大，约占15%。

Ⅳ期：表现为广泛纤维囊性变和瘢痕化，肺容积缩小并可见蜂窝变。

7. ^{67}Ga 肺扫描　^{67}Ga 扫描是诊断活动性结节病较为敏感的指标之一。^{67}Ga 能被活化的巨噬细胞摄取，因此，其聚集程度能反映病变的活动性和范围，但无特异性。

8. ^{18}FDG-PET　^{18}氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描是近年来发展起来的新技术，肉芽肿组织可以摄取^{18}FDG 而显影，可以帮助估计结节病器官受累的程度和进行病理活检的定位。

【诊断与鉴别诊断】

一、诊断

（一）有病理活检资料，确诊结节病须符合以下条件：

1. X 线胸片示双侧肺门及纵隔对称性淋巴结肿大，伴有或不伴有肺内网状、片状阴影。

2. 组织病理学所见符合结节病。

3. 除外结核病、淋巴系统肿瘤或其他类似肉芽肿性疾病。

（二）无病理活检资料，临床诊断结节病须符合以下条件：

1. 主要条件

（1）X 线胸片示双侧肺门及纵隔对称性淋巴结肿大，伴有或不伴有肺内阴影。

（2）经支气管肺活检或支气管肺泡灌洗液检查不支持其他疾病的诊断。

（3）临床表现不符合结核病、淋巴系统肿瘤或其他类似肉芽肿性疾病的特点。

2. 次要条件

（1）支气管肺泡灌洗液中 T 淋巴细胞比例和/或 CD_4^+/CD_8^+T 细胞亚群比值升高。

（2）血清 ACE 活性升高。

（3）结核菌素纯蛋白衍生物（PPD）皮肤试验为阴性或弱阳性反应。

（4）^{18}FDG-PET 或^{67}Ga 放射性核素扫描符合结节病表现。

（5）高钙血症或尿钙增多。

如果符合上述所有主要条件，并具备5项次要条件中的3项，可以做出结节病的临床诊断。

二、鉴别诊断

1. 肺门淋巴结结核　患者较年轻，常有结核中毒症状，结核菌素试验阳性，肺门淋巴结肿大多为单侧性，可见钙化。肺部可见原发结核病灶。

2. 淋巴瘤　常见发热、贫血、消瘦等全身症状，胸内肿大淋巴结多为单侧或双侧不对称性，有时可出现纵隔压迫症状。淋巴结活检可资鉴别。

3. 肺门转移性肿瘤　肺门淋巴结肿大多为单侧或双侧不对称性，有原发肿瘤的临床表现。

4. 其他　矽肺、外源性过敏性肺泡炎、铍肺等能引起肺部肉芽肿性病变的疾病，均应结合临床和检查资料与结节病进行鉴别。

【治疗】　由于大多数病人可自行缓解，因此对病情稳定、无症状者不需治疗。出现下列情况需要进行治疗：①累及眼（局部用药无效）、神经、肾脏或心脏的结节病；②有症状的Ⅱ期（包括Ⅱ期）以上的结节病；③肺功能进行性下降者；④恶性高钙血症等。

全身糖皮质激素应用是治疗结节病的首选方法。最初剂量一般为泼尼松30～40mg/d，2个月内逐渐减至20mg/d，再于1个月内减至15mg/d，并以此作为维持量治疗6～9个月。以后每2～4周减2.5mg/d，总疗程一年或更长。对重要器官受累者，初始剂量可采用泼尼松40～60mg/d，每4周减10mg/d，减至20mg/d后的治疗方案同上述。长期服用糖皮质激素应注意其副作用。对于糖皮质激素治疗效果不佳者可使用免疫抑制剂或细胞毒药物，如硫唑嘌呤、氨甲蝶呤等。

Notes

【预后】 伴结节性红斑的急性结节病(Löfgren 综合征)一般可在数周到数月内自行缓解,预后良好。69% ~80% 的Ⅰ期结节病患者亦可自行缓解,Ⅱ期的自然缓解率为 50% ~60%,Ⅲ期和Ⅳ期则较少能自然缓解。慢性进行性结节病可侵犯心、脑重要器官,引起广泛肺纤维化导致患者死亡。本病的病死率低于 5%。

第四节　其他弥漫性间质性肺疾病

一、过敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis,HP)

本病也称为外源性过敏性肺泡炎(extrinsic allergic alveolitis,EAA),是指易感个体反复吸入外界有机粉尘抗原所引起的过敏性肺泡炎。发病机制主要涉及Ⅲ型和Ⅳ型变态反应,组织学特征为肺泡炎和慢性间质性肺炎,伴非干酪性肉芽肿,有时累及终末细支气管。

急性型的主要临床表现:吸入抗原后 4 ~8 小时,出现全身倦怠、恶寒、发热,同时伴有干咳和呼吸困难。查体两肺可闻及捻发音。重症可有发绀。脱离抗原后 12 小时左右,大部分病例的上述症状开始缓解。有的病例症状可持续一周以上。慢性型是长期暴露于低强度抗原所致,因此发病较隐袭,轻度咳嗽,可有少量痰液,多数病例常被诊为急、慢性支气管炎。由于不断地吸入抗原,气短逐渐加重,甚至不能参加劳动。慢性型病例多因不能及时得到诊治和长期未能脱离作业环境而发展为肺纤维化,此时双肺可闻及 Velcro 啰音。杵状指(趾)少见。

胸部 X 线影像学改变较临床症状出现晚些,大多数病例可见弥漫分布的磨玻璃样,甚至粟粒样阴影,表现为间质性病变的影像。急性发作时很似肺水肿的 X 线改变,两侧出现多数腺泡状、边缘模糊的小圆形影像,全肺野可见到微小的点状或条状影。上述 X 线所见在临床症状得到改善后 2 ~3 周逐渐消散。慢性经过或反复发作病例则出现弥漫性肺间质纤维化的 X 线特征,甚至出现蜂窝样阴影。

肺功能检查表现为弥散功能降低和限制性通气功能障碍。支气管肺泡灌洗液检查细胞总数增加,可达正常的 3 ~5 倍;淋巴细胞增高为主,主要是 T 淋巴细胞;在 T 淋巴细胞中多数为抑制性 T 细胞(CD_8^+),故 CD_4^+/CD_8^+ 常小于 1。

本病诊断要点如下:①有吸入有机粉尘的病史;②发热、咳嗽、呼吸困难、两肺底部闻及捻发音;③胸部 X 线呈磨玻璃样及微细颗粒状阴影、弥漫性网织或小结节影;④以弥散功能障碍为主合并限制性通气功能障碍;⑤血清沉淀反应阳性;⑥支气管肺泡灌洗液中淋巴细胞明显增高,$CD_4/CD_8<1$。本病急性型、慢性型应分别与支气管哮喘、IPF 进行鉴别。

急性病例在脱离工作环境后数日症状可自行消失,肺功能恢复。重症和亚急性肺泡炎伴明显症状和肺功能损害的病例,除脱离工作环境、避免再吸入抗原外,可应用糖皮质激素治疗。

二、肉芽肿性血管炎(granulomatosis with polyangiitis,GPA)

亦称为韦格纳肉芽肿(Wegener's granulomatosis,WG),是一种坏死性肉芽肿的病变伴有血管炎。典型者表现为上呼吸道和(或)下呼吸道受累、全身坏死性血管炎和肾小球肾炎的"三联征",无肾脏改变者称为局限型。本病发病机制不明,但研究证实这种肉芽肿、血管炎的病理改变是一种超敏反应。好发于中年男性,多起病缓慢。常累及上呼吸道,轻重不一,易继发感染。约 75% ~95% 的患者肺部受损。肾脏受累时尿液可出现相应的改变。本病由于存在周身性血管炎,故还可侵犯眼、皮肤、神经系统、心脏等。血清抗中性粒细胞胞浆抗体(c-ANCA)阳性对诊断有意义。胸部 X 线可表现为肺内多发浸润影或结节影,呈多变性,其内可出现空洞,继发感染可形成肺脓肿。治疗的主要方法是应用糖皮质激素和免疫抑制剂,后者疗效更佳。免疫抑制剂首选环磷酰胺,用量为每日 1mg/kg,1 ~2 月后改为隔日一次,疗程 6 ~12 个月。对鼻、咽、口等处肉芽肿性病变可加用局部放疗。本病不伴肾脏受累者病程较长,预后较肾脏受累者佳。

三、肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis,PAP)

指特发性肺泡蛋白沉积症,是一种以肺泡内沉积含有过碘酸雪夫(PAS)染色阳性的脂蛋白

Notes

物质为特征的临床少见病。近年有资料表明,本病与粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)缺乏所导致的肺表面活性物质代谢异常有关。多见于成年男性。起病隐袭,咳嗽,少量黏痰,活动后气短并逐渐加重。进行性进展的病例可出现咯血、胸痛、乏力,较少发热。肺部体征不明显,后期可能有发绀及杵状指。BALF呈牛乳状,可找到PAS染色阳性物质。肺功能呈限制性通气功能障碍,弥散功能下降。胸部X线所见常与临床表现不平行。多数病例双侧肺门呈对称性放射状斑片状浸润,形成蝶形阴影,酷似肺水肿;HRCT呈铺路石样所见。进展时肺泡浸润融合成结节或实变影,晚期可发展成蜂窝肺。本病诊断主要依靠胸部影像学和支气管肺泡灌洗液的检查。糖皮质激素治疗无效,且易引起继发感染,不应采用。全肺支气管肺泡灌洗是治疗本病的有效方法。近年,对GM-CSF基因缺乏的患者,吸入粒-巨噬细胞集落刺激因子的治疗也获得了较好的疗效。

四、朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans' cell histiocytosis)

过去曾认为是由于组织细胞增殖引起的肺、骨骼和其他脏器的病变。现已明确,是由树突细胞转化而成的朗格汉斯细胞形成肉芽肿,侵及肺、骨骼等部位引起此病。本病与吸烟相关,20~40岁男性患者多见。部分患者可见骨骼(长骨、脊柱、颅骨、下颌骨)的灶状破坏。常并发气胸,少数合并尿崩症。发病于5岁以下儿童,有骨损害、突眼、尿崩症三联症者被称为Hand-Schuler-Christian病;幼儿急性发病则称为Letterer-Siwe病。胸部X线可见肺野内边缘模糊的网状、片状密度增高影,其间有泡性肺气肿所致的小透亮区。也可见弥漫性散在结节影。病情进展表现为蜂窝肺、肺囊肿和肺纤维化。本病幼年发病型预后差。成年发病者部分不治自愈,但累及多脏器者预后不佳。多数患者发展成弥漫性肺纤维化,最后死于呼吸衰竭。糖皮质激素和细胞毒药物治疗效果欠佳。

(康 健)

推荐阅读文献

1. ATS/ERS. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med,2002,165:277-304
2. American Thoracic Society. Statement on Sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med,1999,160:736-755
3. Travis WD,Costabel U,Hansell DM,et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement:Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2013,188(6):733-748

第十章　肺血栓栓塞症

要点：

1. 肺血栓栓塞症是来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支所致的疾病。

2. 肺血栓栓塞症的临床表现不具备特异性，诊断 PTE 的关键是提高意识。

3. 肺血栓栓塞症的诊断一般按疑诊、确诊、求因三个步骤进行，CT 肺动脉造影是首选的确诊手段。

4. 高危(大面积)肺血栓栓塞症是溶栓治疗的适应证，对中危(次大面积)肺血栓栓塞症是否进行溶栓治疗应做个体化决定，对低危(非大面积)肺血栓栓塞症不应进行溶栓治疗。

5. 抗凝治疗是肺血栓栓塞症的基础性治疗方法，只要没有禁忌证，都应该使用。

6. 应采取各种措施积极预防肺血栓栓塞症，例如对住院患者评估血栓形成的风险，对风险较高者预防性使用抗凝药物。

肺栓塞(pulmonary embolism，PE)是以各种栓子阻塞肺动脉系统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。肺血栓栓塞症为来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支所致的疾病，为肺栓塞中最常见的类型，占肺栓塞中的绝大多数，通常所称的肺栓塞即指肺血栓栓塞症。栓塞后如肺组织产生严重的血供障碍，可发生坏死，即称为肺梗死(pulmonary infarction，PI)。引起肺血栓栓塞症的血栓主要来源于深静脉血栓形成(deep venous thrombosis，DVT)，最常见于下肢静脉及盆腔静脉。深静脉血栓形成与肺血栓栓塞症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)。急性肺血栓栓塞症为内科急症之一，病情凶险。慢性肺血栓栓塞症主要由反复发生的较小范围的肺栓塞所致，早期常无明显的临床表现，但经过数月至数年可引起严重的肺动脉高压。

本病的发病率很高，美国估计每年约有 60 万 ~ 70 万新发肺栓塞患者，是第三位常见的心血管疾病，其发病率仅次于冠心病和高血压病；未经治疗的肺血栓栓塞症病死率高达 25% ~ 30%，在临床死因中仅次于肿瘤、心肌梗死而居于第三位。国内尚无确切的流行病学资料，近年来报道病例数有增多的趋势，可能反映了该病发病率升高，也有可能反映了我国临床工作者对该病的认识水平提高、临床诊断水平提高、漏诊病例数减少。由于肺血栓栓塞症的发病过程和临床症状呈多样性表现，无明显特异性，确诊需特殊的检查技术，使其临床检出率偏低，漏诊病例较多，是影响预后的重要因素。肺血栓栓塞症患者如果能及时得到诊断并进行正确治疗，其病死率可以降低至 7% 左右。因此，早期正确诊断肺血栓栓塞症是临床医师特别需要关注的问题。

【危险因素】　大多数肺血栓栓塞症患者都可能存在着危险因素。静脉血液淤滞、静脉系统内皮损伤和血液高凝状态，是导致静脉内血栓形成的 3 个主要因素。表 2-10-1 中列举的多种疾病可以通过这 3 种因素而增加深静脉血栓形成的风险，从而增加肺血栓栓塞症的发病风险。

表 2-10-1 静脉血栓栓塞症的危险因素(括号内数字为该人群中发生 VTE 的百分率)

原发性(遗传性)	继发性(获得性)	
抗凝血酶缺乏	创伤/骨折	血小板异常
先天性异常纤维蛋白原血症	髋部骨折(50%~75%)	克罗恩病(Crohn disease)
血栓调节蛋白(thrombomodulin)异常	脊髓损伤(50%~100%)	充血性心力衰竭(12%)
高同型半胱氨酸血症	外科手术后	急性心肌梗死(5%~35%)
抗心磷脂抗体综合征(anticardiolipin antibodys syndrome)	疝修补术(5%)	恶性肿瘤
纤溶酶原激活物抑制因子过量	腹部大手术(15%~30%)	肿瘤静脉内化疗
凝血酶原 20210A 基因变异(罕见)	冠脉搭桥术(3%~9%)	肥胖
Ⅻ因子缺乏	脑卒中(30%~60%)	因各种原因的制动/长期卧床
Ⅴ因子 Leiden 突变(活性蛋白 C 抵抗)	肾病综合征	长途航空或乘车旅行
纤溶酶原缺乏	中心静脉插管	口服避孕药
纤溶酶原不良血症	慢性静脉功能不全	真性红细胞增多症
蛋白 S 缺乏	吸烟	巨球蛋白血症
蛋白 C 缺乏	妊娠/产褥期	植入人工假体
	血液黏滞度增高	高龄

【病理】 肺血栓栓塞症可发生于单侧,也可发生于双侧,后者多于前者,右肺多于左肺,下肺多于上肺,发生于肺动脉主干者较少(不到10%)。栓塞之所以多发于下肺叶可能与该处血流较多有关。肺内可见新鲜血栓和陈旧血栓,大小不等。可见血栓机化和血管内膜偏心性纤维化,也可见血管腔内纤维间隔形成,隧道样再通。肺血管中层多正常,或见轻度增厚。当肺动脉主要分支受阻时,肺动脉扩张,右心室急剧扩大,静脉回流受阻,产生右心衰竭的病理表现。无心肺基础疾病的患者发生肺栓塞后,很少产生肺梗死,这主要是因为肺组织的氧供除来自肺动脉系统外,尚可来自支气管动脉系统及局部肺泡内气体。肺梗死的组织学特征为肺泡出血和肺泡壁坏死,邻近肺组织水肿和不张,病变常累及邻近胸膜,可有血性或浆液性胸腔渗液。梗死处的坏死组织可以逐渐被吸收,常不遗留瘢痕,或只遗留少量条索状瘢痕。慢性患者在梗死区或机化的血栓栓塞部位可以通过扩张的毛细血管形成支气管动脉-肺动脉侧支吻合。若急性肺血栓栓塞症患者肺动脉内血栓未完全溶解或反复发生急性肺血栓栓塞,则可能形成慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension,CTEPH),继而出现慢性肺源性心脏病。病理检查见右心代偿性肥厚。

【病理生理】 肺血栓栓塞症所致病理生理改变及其严重程度受多种因素影响,包括栓子的大小和数量、多次栓塞的间隔时间、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等。轻者几乎可以无任何异常改变,重者肺循环阻力突然增加,肺动脉压突然升高,心脏排血量急剧下降,患者出现休克、脑血管和冠状血管供血不足,导致晕厥甚至死亡。

(一) 呼吸生理的变化

较大的肺血栓栓塞可引起反射性支气管痉挛;同时,由于血栓可以引起多种生物活性物质的释放,也可促使气道收缩,增加气道阻力,引起呼吸困难。栓塞后肺泡表面活性物质分泌减少(24 小时内最明显),肺泡表面张力明显增大,肺泡不能维持开放而萎陷,肺脏顺应性下降;肺泡表面活性物质减少还可促进肺泡上皮通透性增加,引起局部或弥漫性肺水肿,损伤肺换气功能。

Notes

被栓塞的肺叶或肺段失去肺动脉的血液灌注，而通气仍然存在，形成无效腔通气；同时，未发生栓塞的肺组织内肺血流量增加，形成功能性分流，肺不张及肺浸润也可引起肺内分流，导致严重的通气/血流比值失调。上述变化是导致低氧血症的重要原因。

（二）血流动力学改变

血栓进入肺动脉分支后，通过机械阻塞使肺动脉阻力明显增加。此外，较大的血栓栓塞还可引起神经反射和生物活性物质释放，使肺血管阻力进一步增大，引起肺动脉高压，急性右心衰竭。同时，由于血液不能顺利通过肺循环进入左心，左心排出量骤然降低，出现心率加快、血压下降等，严重者可导致休克、晕厥。

（三）神经体液介质的变化

新鲜血栓在肺血管内移动时，引起其表面覆盖的血小板脱颗粒，释放各种生物活性物质，如腺嘌呤、肾上腺素、组胺、5-羟色胺、缓激肽、前列腺素及纤维蛋白降解产物（FDP）等。它们可以刺激肺的各种神经受体以及肺血管和气道的受体，加重肺动脉高压、血管通透性增加等病变，加重呼吸困难、咳嗽、心率加快等临床表现。

【临床表现】 肺血栓栓塞症的临床表现多样，轻的基本无症状，重的可以发生休克，甚至发生猝死。

（一）症状

1. **呼吸困难及气促** 为肺血栓栓塞症最常见的症状。常于活动后出现或加重，静息时可缓解或消失。患者有时主诉大便后、上楼梯时出现胸部“憋闷”，很容易与劳力性“心绞痛”相混淆，尤须注意鉴别。特别要重视仅表现轻度呼吸困难的患者。

2. **胸痛** 可见于大多数肺血栓栓塞症患者，包括胸膜炎样胸痛和心绞痛样疼痛。胸膜炎样胸痛较多见，其特点为深呼吸或咳嗽时疼痛明显加重，它提示应注意有无肺梗死存在。心绞痛样胸痛仅见于少数患者，为胸骨后较剧烈的挤压痛，患者难以忍受，向肩部和胸部放射，酷似心绞痛发作。

3. **咯血** 见于约1/3的患者，是提示肺梗死的症状，多发生于肺梗死后24小时之内，常为小量咯血，大咯血少见。

4. **烦躁不安、惊恐甚至濒死感** 见于约半数患者，发生机制不明，可能与胸痛或低氧血症有关。

5. **咳嗽** 见于约1/3的患者，多为干咳或有少量白痰。

6. **晕厥** 可为肺血栓栓塞症的唯一或首发症状，其主要原因是大块肺血栓栓塞阻塞50%以上的肺血管，使心排血量明显减少，引起脑供血不足。

7. **腹痛** 肺血栓栓塞症患者有时主诉腹痛，可能与膈肌受刺激或肠出血有关。偶见主诉腰痛者。

各病例可出现以上症状的不同组合。临床上有时出现所谓“肺梗死三联征”，即同时出现呼吸困难、胸痛及咯血，但仅见于约20%的患者。

（二）体征

1. **呼吸系统体征** 呼吸急促最常见；发绀；肺部有时可闻及哮鸣音和（或）细湿啰音，肺野偶可闻及血管杂音；合并肺不张和胸腔积液时出现相应的体征。

2. **循环系统体征** 主要是急性肺动脉高压和右心功能不全的体征以及左心心搏量急剧减少的体征。常见窦性心动过速，并可见心律失常如期前收缩、室上性心动过速、心房扑动和心房纤颤等。半数以上患者可闻及肺动脉瓣区第二心音（P_2）亢进或分裂，少数患者可闻及收缩期喷射性杂音；颈静脉充盈或异常搏动，存在三尖瓣反流时三尖瓣区可闻收缩期杂音，可闻右心奔马律，并可见肝脏增大、肝颈静脉反流征和下肢肿胀等右心衰竭的体征。少数患者可有心包摩擦音。病情严重的患者可出现血压下降甚至休克，通常提示为大面积肺血栓栓塞。

Notes

3. 其他 可伴发热,多为低热,少数患者有38℃以上的发热。可由肺梗死、肺出血、肺不张继发肺部感染等引起,也可由下肢血栓性静脉炎引起。

(三)深静脉血栓形成的临床表现

由于绝大多数肺血栓栓塞症的血栓来源于深静脉血栓形成,深静脉血栓形成被认为是肺血栓栓塞症的标志。因此,在怀疑肺血栓栓塞症诊断时,必须注意是否存在深静脉血栓形成的症状和体征,特别是下肢深静脉血栓形成的症状和体征。可见患肢肿胀、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,特别是两下肢不对称性肿胀应引起重视。应测量双侧下肢的周径来评价其差别。进行大、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>1cm即考虑有临床意义。但是,约半数以上的下肢深静脉血栓形成患者无自觉症状和明显体征。

【诊断】 诊断肺血栓栓塞症的关键是提高意识,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)

如患者出现上述临床症状、体征,特别是存在前述危险因素的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) D-二聚体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,为一个特异性的纤维蛋白溶解过程标记物。通常采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,D-二聚体界值为500μg/L。血浆D-二聚体升高见于急性肺血栓栓塞症,但也见于手术、肿瘤、炎症、感染、组织坏死以及其他多种全身疾病,因此虽然敏感性高达92%~100%,但因特异性低,仅为40%~43%,临床上主要用其阴性作为排除诊断的指标。若其含量低于500μg/L,且临床表现不典型者,可基本除外急性肺血栓栓塞症。

2. 动脉血气分析 肺血管床阻塞15%以上就可以出现低氧血症,大多数急性肺血栓栓塞症患者PaO_2<80mmHg;大多数患者有过度通气,造成低碳酸血症,$PaCO_2$下降;肺泡-动脉血氧分压差增大。但部分患者上述检查结果可以正常。

3. 心电图 心电图异常多无特异性,较为多见的表现包括V_1~V_4的T波改变和ST段异常;部分病例可出现$S_{Ⅰ}Q_{Ⅲ}T_{Ⅲ}$征(即Ⅰ导联S波加深,Ⅲ导联出现Q/q波及T波倒置);其他心电图改变包括完全或不完全右束支传导阻滞、肺型P波、电轴右偏、顺钟向转位等。上述心电图改变也可出现于其他心脏病患者,特别是冠心病患者,必须动态观察心电图的演变,并结合其他临床资料仔细分析鉴别。

4. 胸部X线平片 约80%的患者可见异常表现。常见的异常影像学变化包括:区域性肺血管纹理变细、稀疏或消失,肺野透亮度增加,这是较大肺动脉分支被堵塞使血流减少的结果;肺野局部浸润性阴影,常为尖端指向肺门、底面朝向胸膜的楔形阴影,也可呈带状、球状、半球状或不规则阴影,常提示有肺梗死、肺不张或膨胀不全;右下肺动脉干增宽或伴截断征,肺动脉段膨隆;右心室增大;患侧横膈抬高,还可见气管和纵隔向患侧移位;约1/3的患者可见胸腔积液征。上述X线平片征象都不是特异性的,也可出现于其他疾病。

5. 超声心动图 对提示PTE和除外其他心血管疾患,以及急性PTE危险分层方面有重要价值。超声检查符合下述两项指标时即可诊断右心室功能障碍(right ventricular dysfunction),提示或高度怀疑PTE:①右心室扩张;②右室壁运动幅度减低;③吸气时下腔静脉不萎陷;④三尖瓣反流压差>30mmHg。而右心室壁增厚(>5mm)对于提示是否存在CTEPH有重要意义。偶尔,因发现肺动脉近端血栓或右心血栓(直接征象)而确定诊断。经食管超声心动图发现肺动脉血栓的阳性率高于经胸壁超声心动图。

(二)对疑诊病例进一步明确诊断(确诊)

Notes

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 肺血管造影 采用特殊操作技术进行 CT 肺动脉造影(CTPA),能够准确发现段以上肺动脉内的血栓。最新的多排 CT 甚至可以显示第六级肺动脉分支内的微小血栓。直接征象有肺血管半月形或环形充盈缺损、完全梗阻、轨道征等。间接征象包括肺野楔形密度增高影、条带状的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、胸腔积液等。CT 扫描还可以同时显示肺及肺外的其他胸部疾患,有助于进行鉴别诊断。CTPA 除了诊断质量较高外,还有无创伤性、迅速、简便等许多优点,是 PTE 的一线确诊手段,已逐步取代肺动脉造影而成为 PTE 诊断的"金标准"。其局限性在于对碘造影剂过敏者不能进行该项检查。

2. 磁共振成像(MRI) 对段以上肺动脉内栓子诊断的敏感性和特异性均较高,避免了注射碘造影剂的缺点,适用于碘造影剂过敏、肾功能严重受损或孕妇患者。MRI 具有潜在的识别新旧血栓的能力,有可能为将来确定溶栓方案提供依据。MRI 的缺点是:现有机器成像时间较长,病情严重的患者难以耐受;而且图像质量易受心脏搏动和呼吸运动的影响,图像的空间分辨率和密度分辨率均不如多排 CT。

3. 核素肺通气/灌注(V/Q)显像 以往是临床怀疑肺血栓栓塞症患者首选的确诊检查,现对多数患者已经被多排 CT 肺血管造影所取代,仅适用于患者对 CT 造影剂过敏等特殊情况。核素肺通气/灌注扫描的结果判定较为复杂,需密切结合临床进行判读。一般可将扫描结果分为 3 类:①高度可能:其征象为至少一个或更多肺叶段的局部灌注缺损,而该部位通气良好或 X 线胸片无异常;②正常或接近正常:肺灌注扫描完全正常;③非诊断性异常:肺通气扫描和灌注扫描均有缺损,可见于肺血栓栓塞症,但也可见于其他多种肺部疾病。

4. 肺动脉造影(pulmonary angiography) 为 PTE 诊断的经典与参比方法。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。该检查的缺点是具有创伤性,有发生致命性或严重并发症的可能,应严格掌握其适应证。

(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,均应明确有无 DVT 及栓子的来源。下肢是 DVT 最多发部位,下肢深静脉加压超声是诊断 DVT 最简便的方法。另外,CT 静脉造影(CTV)、放射性核素、MRI 等检查对于明确是否存在 DVT 亦具有重要价值。

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。同时要注意患者有无易栓倾向,尤其是对于年龄小于 40 岁,复发性 PTE 或有突出 VTE 家族史的患者,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 患者,应对隐源性肿瘤进行筛查。

(四) PTE 的临床分型

临床上,常根据临床表现、血流动力学状态、心脏超声检查和生化标志等进行如下分型,以指导治疗。

1. 急性肺血栓栓塞症

1) 高危(大面积)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<90mmHg,或较基础值下降幅度≥40mmHg,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。此型患者病情变化快,预后差,临床病死率>15%,需要积极予以治疗。

2) 中危(次大面积)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(>90pg/mL)或 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)升高(>500pg/mL)。心肌损伤:心电图 ST 段升高或压低,或 T 波倒置,cTNI 升高(>0.4ng/mL)或 cTNT 升高(>0.1ng/mL)。

Notes

此型患者可能出现病情恶化，临床病死率为3%～15%，故需密切监测病情变化。

3）低危（非大面积）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%。

2. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压 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，如进行性加重的呼吸困难、乏力、运动耐量下降，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>25mmHg；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患者因血流动力学变化，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，心电图和心肌酶水平的动态变化，冠脉造影可以确诊。但PTE可以合并冠心病。

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。肺炎多有咳脓痰伴寒战、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患者可出现胸膜炎样胸痛，合并胸腔积液，需与结核、肺炎、肿瘤、心脏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】

（一）一般治疗

对高度疑诊或确诊PTE的患者，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，以免促进深静脉血栓脱落；可适当使用镇静、止痛、镇咳等相应的对症治疗。酌情采用经鼻导管或面罩吸氧，以纠正低氧血症；注射阿托品降低迷走神经张力，防止肺血管和冠状动脉反射性痉挛；应用多巴酚丁胺和多巴胺及去甲肾上腺素等以纠正右心功能不全并血压下降。

（二）抗凝治疗

抗凝治疗是肺血栓栓塞症的基础性治疗方法，可以显著提高患者的生存率，降低血栓栓塞的复发率。

1. 适应证 对血压正常且无右心室功能不全的低危（非大面积）PTE患者，应给予抗凝治疗；对有血压下降和右心室功能不全的高危（大面积）PTE患者，应先行溶栓治疗，随后使用抗凝治疗；对血压正常而右心室功能不全的中危（次大面积）PTE患者，无论是否溶栓，都应该进行抗凝治疗。

Notes

2. **禁忌证和并发症** 禁忌证包括活动性出血、凝血功能障碍、未予控制的严重高血压等，在急性肺血栓栓塞症时多不是绝对禁忌证。主要并发症是出血。

3. **常用治疗方案**

（1）普通肝素：3000～5000IU 或按 80IU/kg 静注，继之以 18IU/(kg·h)持续静滴。在开始治疗后的最初 24 小时内每 4～6 小时测定 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。达稳定治疗水平后，改为每天测定 APTT 一次。

（2）低分子肝素：现有多种制剂供临床选用，一般根据体重决定给药剂量，不需监测 APTT 和调整剂量，使用较普通肝素方便，疗效不低于普通肝素。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 30% 以上，或血小板计数$<100\times10^9/L$，应停用肝素。

（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，也可替代肝素用于出现 HIT 患者的抗凝治疗。应用方法：5mg（体重<50kg）、7.5mg（体重 50～100kg）、10mg（体重>100kg），皮下注射，每日一次。

（4）华法林：是最常用的口服抗凝药，竞争性对抗维生素 K 的作用，抑制凝血因子合成，但对于已有的凝血因子没有作用，故起效较慢，需要数天时间才能充分发挥作用。其药代动力学的个体差异性较大，且受多种因素影响，使用时需要定期监测国际标准化比率（INR），以免引起严重的出血。在给予肝素治疗时即可开始应用华法林，初始剂量为 3.0～5.0mg，与肝素需至少重叠应用 4～5 天，当连续两天测定的 INR 达到 2.5（2.0～3.0）时，或 PT 延长至正常值的 1.5～2.5 倍时，即可停止使用肝素，单独口服华法林治疗。应根据 INR 或 PT 调节华法林的剂量。华法林的主要并发症是出血，可用维生素 K 拮抗。

（5）新型抗凝药物：包括直接凝血酶抑制剂阿加曲班（argatroban）、达吡加群酯（dabigatran）以及直接Ⅹa 因子抑制剂利伐沙班（rivaroxaban）、阿哌沙班（apixaban）等。

抗凝治疗的持续时间因人而异。若危险因素（如手术、外伤等）短期可以消除，疗程可能为 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，甚至终生抗凝。

（三）溶栓治疗

主要适用于高危（大面积）PTE 病例（有明显呼吸困难、胸痛、低氧血症等）。对于部分中危（次大面积）PTE，若无禁忌证可考虑溶栓，次大面积 PTE 的溶栓适应证仍有待确定。

该疗法使用药物直接或间接将血浆纤维蛋白溶酶原（纤溶酶原）转变为纤维蛋白溶酶（纤溶酶），迅速破坏纤维蛋白，溶解血栓；同时通过清除和灭活凝血因子Ⅱ、Ⅴ和Ⅷ，阻碍凝血过程，发挥抗凝效应。溶栓治疗可迅速溶解部分或全部肺动脉分支内的血栓，恢复肺组织再灌注，减小肺动脉阻力，降低肺动脉压，改善右室功能，减少严重肺血栓栓塞症患者的病死率和复发率，因而是治疗严重肺血栓栓塞症最重要的方法，使用得当时可以迅速缓解患者症状，挽救生命。溶栓的时间窗一般定为 14 天以内，但鉴于可能存在血栓的动态形成过程，这一时间窗的规定并不是绝对的。溶栓治疗应尽可能在肺血栓栓塞症确诊的前提下慎重进行。对有溶栓指征的病例宜尽早开始溶栓。

1. **适应证** 目前公认的溶栓治疗适应证为高危（大面积）PTE，其特征为右心室功能不全，伴低血压或心源性休克。对此类患者只要没有溶栓治疗的禁忌证，就应该积极、迅速地给予溶栓治疗。对于中危（次大面积）PTE（其特点为血压正常，但出现右心室功能不全）是否应作为溶栓治疗的适应证，目前尚无一致意见，应根据每例患者的具体情况，仔细权衡溶栓治疗的效益和

Notes

风险，做出个体化的决定。对低危（非大面积）PTE（其特征为血压正常，无右心室功能不全），目前一致认为不应进行溶栓治疗。

2. 禁忌证 溶栓治疗的绝对禁忌证有活动性内出血和近期自发性颅内出血。相对禁忌证有：2 周内的大手术、分娩、器官活检或不能压迫止血部位的血管穿刺；2 个月内的缺血性脑卒中；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>180mmHg，舒张压>110mmHg）；近期曾行心肺复苏；血小板计数<100×10^9/L；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等。对于致命性高危（大面积）PTE，上述绝对禁忌证亦应被视为相对禁忌证。

3. 常用治疗方案

（1）尿激酶：负荷量 4400IU/kg，静注 10 分钟，随后以 2200IU/（kg · h）持续静滴 12 小时。也可使用尿激酶 2 小时溶栓方案：按 20 000IU/kg 剂量，持续静滴 2 小时。

（2）链激酶：负荷量 250 000IU，静注 30 分钟，随后以 100 000IU/h 持续静滴 24 小时。链激酶具有抗原性，故用药前需肌注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。

（3）重组组织型纤溶酶原激活剂（rt-PA）：50mg 持续静脉滴注 2 小时。

使用尿激酶、链激酶溶栓期间不同时使用肝素治疗；但以 rt-PA 溶栓时，在 rt-PA 注射结束后即可使用肝素。

溶栓治疗结束后，应每 2～4 小时测定一次凝血酶原时间（PT）或活化部分凝血活酶时间（APTT），当其水平降至正常值的 2 倍时，即应开始规范的肝素抗凝治疗。

4. 溶栓治疗的并发症 溶栓治疗最重要的并发症是出血，发生率约为 5%，其中致死性出血发生率约为 1%。为减少并发症的发生，应认真选择治疗病例；治疗前查血型、配血；治疗中规范操作，密切监测。溶栓治疗的其他副作用还可能有发热、过敏反应（多见于使用链激酶者）、低血压、恶心、呕吐、肌痛、头痛等。

（四）其他治疗

肺血栓栓塞症除上述内科药物治疗方法外，还有多种其他治疗方法，包括外科肺动脉血栓摘除术、使用介入技术经肺动脉导管碎解和抽吸血栓、放置腔静脉滤器等，各有其优、缺点，一般用于经内科药物治疗效果不佳的患者。

对慢性栓塞性肺动脉高压患者应进行长期抗凝治疗。若阻塞部位处于手术可及的肺动脉近端，有手术指征者，可考虑行肺动脉血栓内膜剥脱术。

由于绝大多数肺动脉血栓栓塞症的栓子来源于深静脉血栓形成，因此应重视其处理。治疗原则为卧床、患肢抬高、抗凝、消炎等，溶栓治疗尚不成熟。

【预防】 识别危险因素并早期进行预防，如积极医治脚部感染，防治下肢静脉曲张，鼓励手术后患者早期下床活动。对存在发生 DVT-PTE 危险因素的病例，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。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，包括低分子肝素、低剂量普通肝素、华法林等。

（徐永健）

推荐阅读文献

1. 陆慰萱，王辰. 肺栓塞. 北京：人民卫生出版社，2007
2. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. New England Journal of Medicine，2008（358）：1037-1052

Notes

3. Jaff MR, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011, 123(16):1788-1830

4. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: AntithromboticTherapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012, 141: e419S-94S

5. Konstantinides SV, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014, 35(43):3033-3069

Notes

第十一章　肺动脉高压与慢性肺源性心脏病

要点：

1. 肺动脉高压共分5大类：①动脉性肺动脉高压；②左心疾病所致肺动脉高压；③肺部疾病和（或）低氧所致肺动脉高压；④慢性血栓栓塞性肺动脉高压；⑤未知多因素机制所致肺动脉高压。

2. 特发性肺动脉高压是一种不明原因的肺动脉高压，诊断需排除其他所有已知病因，治疗主要针对血管收缩、血管重构、血栓形成及心功能不全等方面进行，旨在降低肺动脉压，改善心功能，提高生活质量。

3. 慢性肺源性心脏病主要由慢阻肺等慢性支气管、肺和胸膜疾病所致。这些疾病出现低氧血症，诱发肺血管功能性收缩和肺血管重构，导致肺动脉高压，右心室肥厚、扩大，甚至发生右心衰竭。

4. 慢性肺源性心脏病的治疗原则为积极控制感染，通畅气道，改善呼吸功能，纠正缺氧与二氧化碳潴留，控制呼吸衰竭和心力衰竭，处理并发症。

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）≥25mmHg（1mmHg＝0.133kPa）。

第一节　肺动脉高压的分类

以往将肺动脉高压分为“原发性”和“继发性”两类，随着认识的逐步深入，肺动脉高压的分类也在不断完善。2008年世界卫生组织（WHO）第四届肺动脉高压会议重新修订了肺动脉高压分类，共分为5大类：①动脉性肺动脉高压；②左心疾病所致肺动脉高压；③肺部疾病和（或）低氧所致肺动脉高压；④慢性血栓栓塞性肺动脉高压；⑤未知多因素机制所致肺动脉高压（表2-11-1）。该分类考虑了病因或发病机制、病理与病理生理学特点，对于制订患者的治疗方案具有重要的指导意义。

表2-11-1　2008年WHO第四届肺动脉高压会议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	骨形成蛋白受体2（bone morphogenetic protein receptor type 2，BMPR2）
1.2.2	激活素受体样激酶1（activin receptor-like kinase type 1，ALK1），内皮因子（伴或不伴遗传性出血性毛细血管扩张症）[endoglin（with or without hereditary hemorrhagic telangiectasia）]
1.2.3	未知遗传因素（unknown）
1.3	药物所致和毒物所致肺动脉高压（drug-and toxin-induced）

续表

1.4　疾病相关性肺动脉高压(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)
1.4.6　慢性溶血性贫血(chronic hemolytic anemia)
1.5　新生儿持续性肺动脉高压(persistent pulmonary hypertension of the newborn)
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)]
2.　左心疾病所致肺动脉高压(pulmonary hypertension owing to left heart disease)
2.1　收缩性心功能不全(systolic dysfunction)
2.2　舒张性心功能不全(diastolic dysfunction)
2.3　心脏瓣膜病(valvular disease)
3.　肺部疾病和(或)低氧所致肺动脉高压(pulmonary hypertension owing 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 abnormalities)
4.　慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension,CTEPH)
5.　未明多因素机制所致肺动脉高压(pulmonary hypertension with unclear multifactorial mechanisms)
5.1　血液系统疾病(hematologic disorders):骨髓增生异常(myeloproliferative disorders),脾切除(splenectomy)
5.2　系统性疾病(systemic disorders):结节病(sarcoidosis),肺朗格汉斯细胞组织细胞增多症(pulmonary Langerhans cell histiocytosis),淋巴管平滑肌瘤病(lymphangioleiomyomatosis),神经纤维瘤(neurofibromatosis),血管炎(vasculitis)
5.3　代谢性疾病(metabolic disorders):糖原贮积症(glycogen storage disease),戈谢病(Gaucher disease),甲状腺疾病(thyroid disorders)
5.4　其他(others):肿瘤阻塞(tumoral obstruction),纤维素性纵隔炎(fibrosing mediastinitis),接受透析治疗的慢性肾功能不全(chronic renal failure on dialysis)

动脉性肺动脉高压、肺部疾病或低氧所致肺动脉高压、CTEPH 及未知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≥25mmHg,肺毛细血管楔压(pulmonary capillary wedge pressure,PCWP)或左心室舒张末压<15mmHg。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≥25mmHg,PCWP 或左心室舒张末压>15mmHg。肺动脉高压的严重程度可根据静息状态下 mPAP 水平分为"轻"(26~35mmHg)、"中"(36~45mmHg)、"重"(>45mmHg)三度。

【诊断】　由于 PH 临床分类复杂,对疑诊患者应按照标准诊断流程进行评价(图 2-11-1),尤其特发性 PAH 需排除所有已知病因方可诊断。

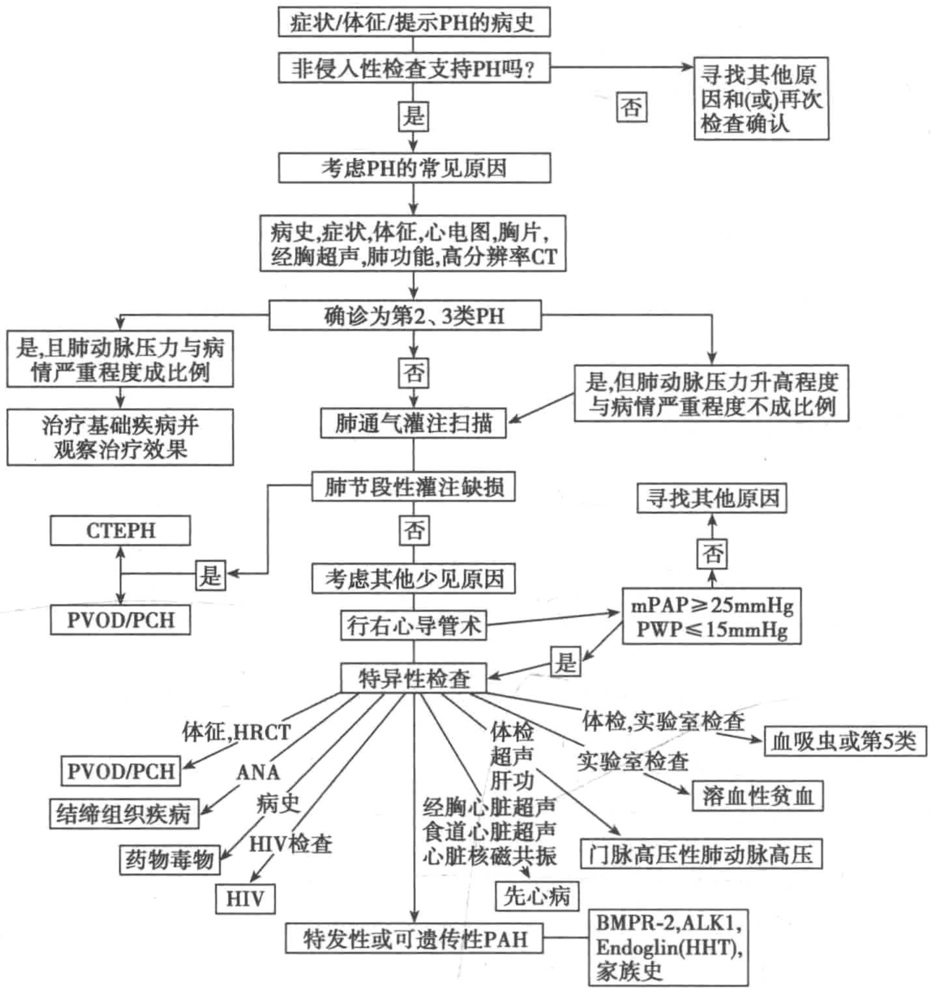


图 2-11-1 肺动脉高压诊断流程

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】 新近欧洲资料显示成年人 IPAH 的患病率约为 5.9/100 万人。目前我国尚无发病率的确切统计资料。IPAH 可发生于任何年龄,多见于育龄妇女,平均患病年龄为 36 岁。

【病因与发病机制】 特发性肺动脉高压至今病因不明,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。

(一) 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。目前研究证实,编码 BMPR2 的基因是 PAH 最重要的遗传易感基因。骨形成蛋白 2 型受体属于转化生长因子 β 超家族成员,主要参与血管壁细胞增殖调控。另外,有些病例存在激活素受体样激酶 1(ALK 1)基因变异。

(二) 免疫和炎症反应

免疫调节作用可能参与 IPAH 的病理过程。有 29% 的 IPAH 患者抗核抗体水平明显升高,但缺乏结缔组织疾病的特异性抗体。IPAH 患者丛状病变内可见巨噬细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴

Notes

细胞浸润，提示炎症细胞参与了 IPAH 的发生与发展。

（三）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 A2（TXA2）和内皮素-1（ET-1），后者主要是前列环素和一氧化氮（NO）。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。

（四）血管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（Kv）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，主要表现为活动后的呼吸困难，进行性加重，以致在静息状态下即感到呼吸困难，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、耗氧量增多和冠状动脉供血减少等引起心肌缺血所致，常于活动和情绪激动时发生。

3. **头晕和昏厥**　由于心排量减少，脑组织供血突然减少所致。常在活动时出现。

4. **咯血**　通常为小量咯血，有时也可以出现大咯血而致死亡。

5. **其他症状**　包括疲乏、无力，往往容易被忽视。10%的患者出现雷诺现象，增粗的肺动脉压迫返喉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（请参考本章第三节）。

【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，与疾病严重程度及患者预后具有一定相关性。血液检查可包括肝功能试验和 HIV 抗体检测及血清学检查，以除外肝硬化、HIV 感染和隐匿的结缔组织病。

2. **心电图**　心电图不能直接反映肺动脉压升高，但能提示右心增大和肥厚。根据我国开展的心电图对 PAH 的诊断价值探讨初步研究结果，I 导联 S 波振幅>0. 21mV 诊断 PAH 的敏感性和特异性分别为 89%和 81%。

3. **胸部 X 线检查**　提示肺动脉高压的 X 线征象见本章第三节。

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，超声心动图提示 PAH 的征象有：三尖瓣反流速度增加、肺动脉瓣反流速度增加、右室射血到肺动脉加速时间缩短、右房室扩大、室间隔形状及功能异常、右室壁增厚及主肺动脉扩张等。多普勒超声心动图估测三尖瓣峰值流速>3. 4m/s 或肺动脉收缩压>50mmHg 将被诊断为肺动脉高压。

5. **肺功能测定**　可有轻到中度限制性通气障碍和弥散功能降低，部分重症患者可出现残气量增加及最大通气量降低。肺功能检测可以发现潜在的气道或肺实质疾病。

6. **血气分析**　几乎所有的患者均存在呼吸性碱中毒。早期血氧分压可以正常，随着病程延长多数患者有轻、中度低氧血症，重度低氧血症与心排出量下降、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 患者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**　右心漂浮导管检查可直接测量肺动脉压力，测定心排出量，计算肺血管阻力，确定有无左向右分流等，既是确诊 PAH 的金标准，也是指导制订科学治疗方案必不可少的

Notes

手段。

9. 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,目的是筛选出对口服钙通道阻滞剂可能有效的患者。对肺血管扩张剂有良好反应的IPAH患者预后明显好于无反应患者。用于该试验的药物有静脉用前列环素(依前列醇)、腺苷和吸入NO。急性肺血管反应试验阳性标准为mPAP下降≥10mmHg,且mPAP绝对值下降到≤40mmHg,同时心排出量增加或保持不变。一般而言,仅有10%~15%的IAPH患者可达到此标准。

【诊断与鉴别诊断】 临床表现、心电图、胸部X线或CT征象对于提示或诊断肺动脉高压具有重要价值。多普勒超声心动图估测肺动脉收缩压>50mmHg,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≥25mmHg。

IPAH属于排除性诊断,必须在除外各种引起肺动脉高压的病因后方可作出诊断,凡能引起肺动脉高压的疾病均应与IPAH进行鉴别(图2-11-1)。

【治疗】 因特发性肺动脉高压的病因不明,目前治疗主要针对血管收缩、内膜损伤及肺血管重构、血栓形成及心功能不全等方面进行,旨在恢复肺血管的张力、阻力和压力,改善心功能,增加心排出量,提高生活质量。

(一) 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患者应给予氧疗以保持其动脉血氧饱和度持续大于90%,建议吸氧每日>15小时。

(二) 药物治疗

1. 血管舒张药

(1) 钙通道阻滞剂(CCBs):只有急性肺血管扩张试验结果阳性的患者才能从CCBs治疗中获益。所以钙通道阻滞剂仅对大约10%~15%的IPAH患者有效,使用剂量通常较大,如硝苯地平每日剂量应达150mg,应用时要特别注意药物的不良反应。急性血管反应试验结果阳性是应用钙通道阻滞剂治疗的指征。

(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。常用的前列环素如依前列醇(epoprostenol)半衰期很短,须持续静脉滴注。现在已有半衰期长且能皮下注射的曲前列尼尔(treprostinil),口服的贝前列素(beraprost)和吸入的伊诺前列素(iloprost)。

(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的使用。

(4) 内皮素受体拮抗剂:多项临床试验结果都证实了该药可改善肺动脉高压患者的临床症状和血液流动力学指标,提高运动耐量,改善生活质量和存活率,常用非选择性内皮素受体拮抗剂波生坦(bosentan)62.5~125mg,每天两次。选择性内皮素受体拮抗剂安立生坦(ambrisentan)5~10mg,每天一次。

(5) 磷酸二酯酶-5抑制剂:磷酸二酯酶-5抑制剂可以特异性地抑制磷酸二酯酶,使cGMP降解减少,从而增加细胞内的cGMP。cGMP激活cGMP激酶,钾通道开放,引起血管舒张。西地那非(sildenafil)是一种强效、高选择性的磷酸二酯酶-5抑制剂,推荐剂量为20mg,每天三次。

2. **抗凝治疗** 特发性PAH易合并远端小肺动脉原位血栓形成,心力衰竭和活动减少也易导致静脉血栓形成,因此建议对无抗凝禁忌的IPAH患者给予华法林抗凝治疗。抗凝治疗并不能改善患者的症状,但可延缓疾病的进程,从而改善患者的预后。

3. **纠正心衰** 心输出量(CO)低于4L/min或心指数低于2.5L/(min·m^2)是应用地高辛的首选指征;另外,右心室扩张、基础心率大于100次/分、心室率偏快的心房颤动等也均是应用地高辛指征。当出现右心衰竭、肝淤血及腹水时,可酌情使用利尿药治疗。治疗期间应密切监测

Notes

血钾和肾功能，防止低钾血症和肾前性肾衰的发生。

4. **肺或心肺移植**　疾病晚期可以进行肺或心肺移植治疗。

5. **健康指导**　对 IPAH 患者进行生活指导，加强相关卫生知识的宣传教育，增强患者战胜疾病的信心。预防肺部感染，育龄期妇女注意避孕。运动应以不引起明显的气短、眩晕、胸痛为宜，康复训练应在专业人员指导下进行。适度的运动和康复训练有助于提高患者的运动耐量。

第三节　慢性肺源性心脏病

慢性肺源性心脏病（chronic pulmonary heart disease，chronic cor pulmonale）（简称慢性肺心病）是由慢性支气管-肺疾病、胸廓疾病或肺血管疾病引起肺循环阻力增加、肺动脉高压，进而引起右心室肥厚、扩大，甚至发生右心衰竭的心脏病。由先天性心脏病和左心疾病引起的右心室肥厚、扩大或右心衰竭不属于肺心病。本节主要论述继发于慢性支气管-肺疾病（特别是慢阻肺）的慢性肺源性心脏病。

【流行病学】　慢性肺心病是我国的常见病、多发病。我国 20 世纪 70 年代全国各省、市、自治区 40 岁以上 5 254 822 人群的抽样调查表明，>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，北方地区高于南方地区，高原地区高于平原地区，农村高于城市，并随年龄增高而增加。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，急性呼吸道感染常为急性发作的诱因。

【病因】　按原发病变发生部位一般可分为 4 大类。

（一）慢性支气管-肺疾病

最常见。我国慢性肺心病中继发于慢性阻塞性肺疾病患者约占 80%～90%，其次为支气管哮喘、肺结核、支气管扩张、间质性肺疾病等。

（二）胸廓运动障碍性疾病

如严重的脊椎后、侧凸，脊椎结核，类风湿性脊柱炎，广泛胸膜增厚粘连和胸廓成形术后造成的严重的胸廓或脊柱畸形等，以及神经肌肉疾患如脊髓灰质炎，均可引起胸廓运动受限、肺组织受压、支气管扭曲或变形，气道引流不畅，肺部反复感染，并发肺气肿或纤维化，最终引起慢性肺心病。

（三）肺血管疾病

IPAH、CTEPH 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。

（四）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。

【病理】

（一）肺部基础疾病病变

尽管导致慢性肺心病的病因多种多样，但我国慢性肺心病的基础疾病大多数为慢阻肺，其主要病理变化详见本篇第三章。

（二）肺血管病变

在继发于慢阻肺的慢性肺心病常可观察到：

1. **肺血管重构（remodeling）**　是发生慢性缺氧性肺动脉高压最重要的原因。主要见肺动脉内膜增厚，内膜弹力纤维增多，内膜下出现纵行肌束，弹力纤维和胶原纤维性基质增多，使血

Notes

管变硬,阻力增加;中膜平滑肌细胞增生、肥大,导致中膜肥厚;小于 60μm 的无肌层肺小动脉出现明显的肌层。

2. 肺小动脉炎症 慢阻肺的慢性气道炎症,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。

3. 毛细血管网床受压、破坏和减少 肺气肿时肺泡含气量过多,肺广泛纤维化时瘢痕组织收缩,均可压迫肺血管使其变形、扭曲;肺气肿病变使肺泡间隔断裂,肺泡融合,造成肺泡壁内的毛细血管网毁损,毛细血管床减小,当减损超过 70% 时肺循环阻力增大。

4. 肺微小动脉原位血栓形成 部分慢性肺心病急性发作期患者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。

(三)心脏病变

慢性肺心病时,心脏的主要病变表现为心脏重量增加,右心肥大,右心室心肌增厚,心室腔扩大,肺动脉圆锥膨隆,心尖圆钝。光镜下观察,常见心肌纤维呈不同程度的肥大性变化,表现为心肌纤维增粗,核大深染,呈不规则形、方形或长方形。心肌纤维出现灶性肌浆溶解、灶性心肌纤维坏死或纤维化,心肌间质水肿,炎细胞浸润,房室束纤维化,小片状脂肪浸润,小血管扩张,传导束纤维减少。急性病变还可见到广泛的心肌组织水肿、充血、灶性或点状出血、多发性坏死灶。电镜下可见心肌细胞线粒体肿胀、内质网扩张、肌节溶解或长短不一,糖原减少或消失等。

【发病机制】 各种支气管肺组织和胸廓疾病导致肺心病的发病机制虽然不完全相同,但共同点是这些疾病均可造成患者呼吸系统功能和结构的明显改变,发生低氧血症,进而引起肺动脉高压。肺动脉高压使右心室负荷加重,再加上其他因素共同作用,最终引起右心室扩大、肥厚,甚至发生右心功能衰竭。

(一)肺动脉高压

由慢阻肺等慢性呼吸系统疾病所致的肺动脉高压,其主要发病机制包括:

1. 肺血管功能性改变 慢阻肺和其他慢性呼吸系统疾患发展到一定阶段,可以出现肺泡低氧和动脉血低氧血症。肺泡气氧分压(PaO_2)下降可引起局部肺血管收缩和支气管舒张,以利于调整通气/血流比例,并保证肺静脉血的氧合作用,这是机体的一种正常保护性反应。但长期缺氧引起肺血管持续收缩,即可导致肺血管病理性改变,产生肺动脉高压。这是目前研究最为广泛而深入的机制,主要可概括为以下几个方面:

(1)体液因素:正常时,肺循环是一个低阻、低压系统,适度的肺动脉张力是由多种收缩血管物质和舒张血管物质共同维持的。缺氧可以使肺组织中多种生物活性物质的含量发生变化,其中包括具有收缩血管作用的物质,如内皮素、组胺、5-羟色胺(5-HT)、血管紧张素Ⅱ(AT-Ⅱ)、白三烯、血栓素(TXA2)、前列腺素 F2(PGF2),也包括具有舒张血管作用的物质,如一氧化氮、前列环素 I2(PGI2)及前列腺素 E1(PGE1)等。肺血管对低氧的收缩反应是上述多种物质共同变化的结果。缺氧使收缩血管物质与舒张血管物质之间正常的比例发生改变,收缩血管物质的作用占优势,从而导致肺血管收缩。

(2)神经因素:缺氧和高碳酸血症可刺激颈动脉窦和主动脉体化学感受器,反射性地引起交感神经兴奋,儿茶酚胺分泌增加,使肺动脉收缩。缺氧后存在肺血管肾上腺素能受体失衡,使肺血管的收缩占优势,也有助于肺动脉高压的形成。

(3)缺氧对肺血管的直接作用:缺氧可直接使肺血管平滑肌细胞膜对 Ca^{2+} 的通透性增高,使 Ca^{2+} 内流增加,肌肉兴奋-收缩耦联效应增强,引起肺血管收缩。

2. 肺血管器质性改变 慢性缺氧除了可以引起肺动脉收缩外,还可以导致肺血管重构。其具体机制尚不清楚,可能涉及肺脏内、外多种生长因子表达的改变以及由此产生的一系列生物学变化,如血小板衍生生长因子、胰岛素样生长因子、表皮生长因子等。其他各种伴随慢性胸肺

Notes

疾病而产生的肺血管病理学改变也都可以参与肺动脉高压的发病。

3. 血液黏稠度增加和血容量增多　慢阻肺长期慢性缺氧,导致促红细胞生长素分泌增加,继发性红细胞生成增多,血液黏滞性增高,肺血流阻力增高。缺氧可使醛固酮增加,使水、钠潴留;缺氧使肾小动脉收缩,肾血流减少也加重水、钠潴留,血容量增多。慢阻肺患者还存在肺毛细血管床面积减少和肺血管顺应性下降等因素,血管容积的代偿性扩大明显受限,因而肺血流量增加时,可引起肺动脉高压。

4. 血栓形成　尸检发现,部分慢性肺心病急性发作期患者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。此外,肺血管疾病、间质性肺疾病、神经肌肉疾病等皆可引起肺血管的病理改变,使血管腔狭窄、闭塞,肺血管阻力增加,发展成肺动脉高压。

(二) 心脏病变和心力衰竭

慢性胸肺疾患影响右心功能的机制主要为肺动脉高压引起右心后负荷增加,右室后负荷增加后,右心室壁张力增加,心肌耗氧量增加;右心冠状动脉阻力增加,右室心肌血流减少,心肌供氧量减少;低氧血症和呼吸道反复感染时的细菌毒素对心肌可以产生直接损害。这些因素长期作用,最终造成右心室肥厚、扩大。当呼吸道发生感染、缺氧加重或其他原因使肺动脉压进一步增高而超过右心室负担时,右心室排出血量就不完全,收缩末期存留的残余血液过多,使右室舒张末期压增高,右心室扩张加重,最后导致右心衰竭。少数情况下,由于缺氧、高碳酸血症、酸中毒、相对血流量增多等因素,使左心负荷加重,左心室肥厚,甚至左心衰竭。

(三) 其他重要器官的损害

各种慢性肺胸疾患所导致的缺氧、高碳酸血症和酸碱平衡紊乱除影响心脏外,尚可使其他重要器官如脑、肝、肾、胃肠及内分泌系统、血液系统等发生病理改变,引起多个器官的功能损害。

【临床表现】　本病发展缓慢,临床上除原有肺、胸疾病的各种症状和体征外,主要是逐步出现的肺、心功能不全以及其他器官受损的征象,往往表现为急性发作期与缓解期交替出现,肺、心功能不全亦随之进一步恶化,急性发作次数愈多,肺、心功能损害亦愈重。下面按其功能代偿期与失代偿期分别加以阐述。

(一) 肺、心功能代偿期

1. 症状　表现肺、胸基础疾病的症状,如慢阻肺患者可有咳嗽、咳痰、气促,活动后可有心悸、呼吸困难、乏力和劳动耐力下降。急性感染可使上述症状加重。

2. 体征　除可见肺、胸疾病的体征外,尚可见肺动脉高压和右室扩大的体征,如 $P_2>A_2$,三尖瓣区出现收缩期杂音,剑突下心脏搏动增强。部分患者因肺气肿使胸腔内压升高,阻碍腔静脉回流,可有颈静脉充盈,呼气期尤为明显,吸气期充盈减轻;此期肝下界下移是由膈肌下降所致,不要误认为是右心衰竭的表现。

(二) 肺、心功能失代偿期

1. 呼吸衰竭　详见第十五章“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,但白天嗜睡,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:明显发绀,球结膜充血、水肿,严重时可有视网膜血管扩张、视神经乳头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:除肺、胸疾患的症状更明显外,尚可见心悸、食欲下降、腹胀、恶心等右心衰竭的表现。

(2) 体征:发绀更明显、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

Notes

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，重者可有腹水。

【实验室和辅助检查】

（一）X线检查

除有肺、胸基础疾病及急性肺部感染的特征外，尚有肺动脉高压和右心增大征象，其中X线诊断标准如下：①右下肺动脉干扩张，横径≥15mm或右下肺动脉横径与气管横径比值≥1.07，或经动态观察右下肺动脉干增宽2mm以上；②肺动脉段明显突出或其高度≥3mm；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°）或其高度≥7mm；⑤右心室增大。具有上述五项中的一项可以诊断。

（二）心电图检查

心电图对肺心病诊断的阳性率约为60.1%～88.2%。肺心病心电图诊断标准如下：

1. 主要条件 ①额面平均电轴≥+90°；②V_1 R/S≥1；③重度顺时针方向转位（V_5 R/S≤1）；④$R_{v1}+S_{v5}$>1.05mV；⑤aVR R/S或R/Q≥1；⑥$V_{1\sim3}$呈QS、Qr或qr（需除外心肌梗塞）；⑦肺型P波。

2. 次要条件 ①肢导联低电压；②右束支传导阻滞（不完全性或完全性）。

具有一条主要条件的即可诊断，两条次要条件的为可疑肺心病的心电图表现。

（三）超声心动图检查

诊断阳性率为60.6%～87%，较心电图和X线检查的敏感性高。典型表现为出现肺动脉高压征象，右心房增大，右心室肥厚、增大。肺心病超声心动图诊断标准如下：

1. 主要条件 ①右室流出道内径≥30mm；②右心室内径≥20mm；③右心室前壁厚度≥5mm，或前壁搏动幅度增强；④左/右心室内径比值<2；⑤右肺动脉内径≥18mm，或肺动脉干≥20mm；⑥右室流出道/左房内径比值>1.4；⑦肺动脉瓣曲线出现肺高压征象者（a波低平或<2mm，或有收缩中期关闭征等）。

2. 参考条件 ①室间隔厚度≥12mm，搏幅<5mm或呈矛盾运动征象；②右心房增大，≥25mm（剑突下区探查）；③三尖瓣前叶曲线DF、EF速度增快，E峰呈尖高型，或有AC间期延长者；④二尖瓣前叶曲线幅度低，CE<18mm，CD段上升缓慢、延长，呈水平位或有EF下降速度减慢，<90mm/s。

凡有肺胸疾病的患者，具有上述两项条件（其中必具一项主要条件）均可诊断肺心病（上述标准仅适用于心前区探测部位）。

（四）心向量图检查

阳性率可达80%～95%，较心电图敏感，主要表现为右心增大图形。随右心室肥大的厚度加重，QRS环方位由正常的左下前或后逐渐演变为向右、再向下、最后转向右前，但终末部分仍在右后。QRS环自逆时针方向运行或"8"字形发展至重度时之顺时针方向运行。P环多狭窄，左侧与前额面P环振幅增大，最大向量向前下、左或右。一般来说，右心室肥大越明显，则P环向量越向右。

（五）动脉血气分析

用以判断有无缺氧、CO_2潴留和酸碱平衡紊乱及其严重程度，对于指导肺心病急性发作期的治疗具有重要意义。

（六）血液检查

血液流变学检查可了解红细胞变形等变化；凝血功能检查有助于了解有无血液高凝状态；血电解质测定可了解电解质紊乱；血常规检查可见红细胞、血红蛋白升高，合并感染时，白细胞总数升高，中性粒细胞升高。

【诊断与鉴别诊断】 根据患者有严重慢阻肺或其他胸肺疾病史，并有$P_2>A_2$、剑突下心音增强、颈静脉怒张、肝大及压痛、肝颈静脉反流征阳性、下肢水肿及体静脉压升高等肺动脉高压、

Notes

右心室增大或右心功能不全的表现，结合心电图、X线胸片、超声心动图、心电向量图有肺动脉高压和右心室肥厚、扩大的征象，可以作出诊断。

肺心病应与以下疾病进行鉴别：

（一）冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）

冠心病患者可发生全心衰竭，并出现肝大、下肢水肿及发绀，这些表现均与肺心病相似，且肺心病患者心电图 $V_{1\sim3}$ 可呈QS型，酷似心肌梗死的心电图改变，故两者易于混淆。但冠心病患者多有心绞痛或心肌梗死病史，心脏增大主要为左心室大，心尖区可闻及收缩期杂音。X线检查显示心左缘向左下扩大。心电图显示缺血型图形，或出现异常Q波。冠心病出现心律失常者多为持久性，而肺心病患者出现的心律失常多为短暂性，随着呼吸衰竭和右心衰竭的好转心律失常可以好转或消失，有助于两者之鉴别。值得注意的是，由于肺心病和冠心病都多发于老年人，两者伴发存在于同一患者临床并非少见，使诊断和鉴别诊断十分困难。应详细询问病史，认真进行体格检查，结合有关的心、肺功能检查，加以鉴别。

（二）原发性心肌病

原发性心肌病右心衰竭引起肝大、肝颈静脉反流征阳性、下肢水肿和腹水，与肺心病相似。尤其是伴有呼吸道感染者，可出现咳嗽、咳痰、肺部啰音、明显的呼吸困难及发绀，容易误诊为肺心病。但原发性心肌病多见于中青年，无明显慢性呼吸道疾病史，无明显肺气肿体征，无突出的肺动脉高压征，心电图无明显顺钟向转位及电轴右偏，而以心肌广泛损害多见。心脏大多呈普遍性增大。超声心动图检查可见各心室腔明显增大，室间隔和左室后壁运动幅度减低，可资鉴别。

（三）风湿性心脏病

慢性肺心病时右心室肥大，心脏呈顺钟向转位，三尖瓣左移，可出现由三尖瓣相对狭窄和相对关闭不全引起的舒张中期杂音和（或）收缩期杂音，有时可酷似风湿性二尖瓣狭窄并关闭不全时的双期杂音，仅凭心脏听诊进行鉴别较为困难。但风湿性心脏病多见于青少年，有风湿活动史，X线表现为左心房扩大为主。其他瓣膜如主动脉瓣常有病变。而慢性肺心病好发于40岁以上患者，常有慢性肺、胸疾患史和右心室肥厚体征，X线检查左心房不大。心电图在Ⅱ、Ⅲ、aVF导联上常出现肺型P波。心脏彩超检查可明确诊断。

（四）发绀型先天性心脏病

这类患者常有右心增大、肺动脉高压及发绀等表现，有时可与慢性肺心病相混淆。先天性心脏病患者多于儿童和青年时发病，但也有少数到老年时才出现比较明显的临床表现；体检无肺气肿体征；心脏听诊可闻及特征性杂音。对诊断有疑问者应行心脏彩超检查，对个别鉴别诊断特别困难者可行心导管及心脏造影检查。

【治疗】

（一）肺、心功能代偿期

采用中西医结合的综合措施，增强患者的免疫功能，延缓肺、胸基础疾病的进展，去除急性发作的诱发因素，减少或避免急性加重期的发生，希望使肺、心功能得到部分恢复。继发于慢阻肺者的具体治疗方法参见本篇第三章第三节慢阻肺稳定期治疗措施。

（二）肺、心功能失代偿期

治疗原则为积极控制感染，通畅气道，改善呼吸功能，纠正缺氧与二氧化碳潴留，控制呼吸衰竭和心力衰竭，处理并发症。

1. 呼吸衰竭的治疗　参考痰细菌培养及药物敏感试验，选择有效的抗菌药物，控制支气管、肺部感染；在没有细菌学培养结果前，可先进行经验性治疗。使用支气管舒张药和祛痰药，吸痰、通畅呼吸道。合理给氧以纠正缺氧，积极纠正二氧化碳潴留。纠正酸碱失衡及电解质紊乱。详见本篇第三章第三节慢阻肺急性加重期治疗措施和本篇第十五章“呼吸衰竭”。

Notes

2. 右心衰竭的治疗 对慢性肺心病出现右心衰竭的患者,一般经过氧疗、控制呼吸道感染、改善呼吸功能、纠正低氧和解除二氧化碳潴留后,心力衰竭症状可减轻或消失,患者尿量增多,水肿消退,肿大的肝缩小、压痛消失,不需常规使用利尿剂和强心剂。病情较重者或上述治疗无效者,可酌情选用利尿剂和强心剂。

(1) 利尿剂:通过抑制肾脏钠、水重吸收而增加尿量,消除水肿,减少循环血容量,减轻右心前负荷,纠正右心衰竭。但是利尿剂使用过多、利尿过猛,对慢性肺心病患者也有其不利的一面。包括:①大量利尿后可以使痰液变黏稠、不易咳出;②可导致低钾、低钠、低氯等电解质紊乱;③可使血液黏滞性进一步升高。因此,其使用原则为小剂量、联合使用排钾和保钾利尿剂,疗程宜短,间歇用药。一般可用氢氯噻嗪(双氢克尿塞)25mg,每天 1 ~3 次,联合螺内酯 20 ~40mg,每天 1 ~2 次。重度而急需行利尿的患者可用呋塞米(furosemide)20mg,肌注或口服,使用过程中注意补充钾盐和其他电解质。

(2) 强心剂:对使用洋地黄治疗肺心病右心衰竭的评价不一,主要是因为肺心病缺氧而使得心脏对洋地黄的敏感性增高,易致中毒而出现心律失常,甚至猝死。因此,对肺心病右心衰竭使用洋地黄应持慎重态度。然而,对肺心病右心衰竭一概反对使用洋地黄亦是不合适的。在下列情况仍应考虑使用洋地黄:①感染已控制,呼吸功能已改善,经利尿剂治疗右心功能仍未能改善者;②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;③以右心衰竭为主要表现而无明显急性感染的患者;④合并急性左心衰竭者。其用药原则是选用作用快、排泄快的强心剂,小剂量(常规剂量的 1/2 ~1/3)给药,常用毛花苷丙 0.2 ~0.4mg 或毒毛花苷 K0.125 ~0.25mg 加入 10% 葡萄糖液内缓慢静脉注射。应注意纠正低氧和低钾血症,不宜依据心率快慢作为观察疗效的指标,因为低氧和低钾血症均可引起心率增快。

(3) 血管扩张剂:从理论上推测,血管扩张剂可使肺动脉扩张,降低肺动脉高压,以减轻右心负荷,改善右心功能,但实际应用效果并不理想。而且,许多血管扩张剂在降低肺动脉压的同时也能引起体循环动脉血压下降,导致冠状动脉血流减少等不良效应;此外,肺血管扩张后常可影响肺内通气/血流的比例,加重低氧血症。临床试用过的药物很多,如硝酸甘油、酚妥拉明、硝苯地平、卡托普利等,疗效均不确实。近年来新开发的治疗肺动脉高压的药物包括前列环素(依前列醇)、内皮素受体拮抗剂(波生坦)、磷酸二酯酶抑制剂(西地那非)等,对特发性肺动脉高压等具有一定临床疗效,但对继发于慢阻肺等支气管肺疾患的肺动脉高压无效。

(三) 并发症的治疗

慢性肺心病除肺脏和心脏功能严重损伤外,全身其他器官均可受累及,出现多种并发症,须及时发现并积极治疗,方可降低病死率。

(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 COPD。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呼吸衰竭。

(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。呼吸性酸中毒并代谢性酸中毒通常需要补碱治疗,尤其当 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。少数病例由于急性严重心肌缺氧,可出现心室颤动以至心脏骤停。应注意与洋地黄中毒等引起的心律失常相鉴别。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。

Notes

(4) 休克:慢性肺心病休克并不多见,一旦发生,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,呼吸衰竭致缺氧和二氧化碳潴留,心脏衰竭致胃肠道淤血,以及应用糖皮质激素等,常常并发消化道出血。因此,除了针对消化道出血的治疗外,还需病因治疗和预防治疗。

(6) 弥散性血管内凝血(DIC):详见第六篇。

(7) 深静脉血栓形成:应用普通肝素或低分子肝素可预防肺微小动脉原位血栓形成及深静脉血栓形成。

(四) 护理

肺心病心、肺功能失代偿期,存在多脏器功能衰竭,全面正确评估病情,制订详尽的护理计划,并正确有效实施是配合抢救成功的关键。

【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%左右,但经积极治疗可以延长寿命,提高患者生活质量。

【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。具体措施:①积极采取各种措施提倡戒烟;②积极防治原发病的诱发因素,如呼吸道感染、各种过敏原,有害气体的吸入等;③注意防寒保暖,选择合适的体育锻炼方法,如打太极拳、散步等。

(徐永健)

推荐阅读文献

1. West JB. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease:GOLD Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Dec 1,188(11):1366-1367
2. Galie N,HoepeMM,HumberM,et al. Guideline for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension:the Task Force for the Diagnosis and T treatment of Pulmonary Hypertension of ESC and ERS,ISHLT. Eur Heart J,2009,30:2493-2537

Notes

第十二章　原发性支气管肺癌

要点：

1. 肺癌是起源于支气管黏膜或腺体的最常见的恶性肿瘤。

2. 主要分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌两大类。

3. 临床表现与肺癌的发生部位、类型、大小、有无转移和并发症等有关。

4. 根据临床表现和各种检查方法的合理应用，70% ~95% 的肺癌患者可以得到明确诊断。

5. 非小细胞肺癌首选手术治疗，辅以化疗、分子靶向治疗和放疗；小细胞肺癌应选用化疗加放疗，必要时辅以手术治疗。

原发性支气管肺癌(primary bronchopulmonary carcinoma)或称原发性支气管癌(primary bronchogenic carcinoma)，简称肺癌(lung cancer)，起源于支气管黏膜或腺体，是最常见的肺部原发性恶性肿瘤。临床症状隐匿，以咳嗽、咳痰、咯血、消瘦等为主要表现，X 线影像主要表现为肺部结节、肿块影等。本病男性多于女性，男女比约为 2.1∶1。尽管目前新的诊断方法和治疗手段不断涌现，由于约 75% 患者就诊时已是肺癌晚期，因此，要进一步提高患者的生存率就必须重视早期诊断和规范治疗，尤其是个体化治疗。

根据世界卫生组织(WHO)发布的数据(GLOBOCAN)，2012 年全球新发肺癌数 182.5 万，占所有肿瘤发病率 13.0%，肺癌死亡数 159 万，占所有肿瘤死亡率 19.4%，无论发病率和死亡率肺癌均居首位。我国肺癌的发病率也呈上升趋势，在主要城市中已位列恶性肿瘤之首。其中，非小细胞肺癌(non-small lung cancer，NSCLC)约占肺癌总发病率的 80%。

【病因和发病机制】 肺癌的发病机制迄今未完全明确，但有证据显示与下列因素有关：

(一) 吸烟

吸烟是引起肺癌的主要原因，80% ~90% 以上的肺癌是由于主动吸烟或被动吸烟所致。美国的资料显示，吸烟者罹患肺癌的风险比从不吸烟者高 20 倍。吸烟者肺癌死亡率比不吸烟者高 4 ~10 倍，而且开始吸烟的年龄越小、吸烟时间越长、吸烟量越大，肺癌的死亡率就越高。戒烟者罹患肺癌的危险性随着戒烟时间的延长而逐渐降低。

吸二手烟者每天从空气中所吸入的有害物质并不少于吸烟者，而且其对烟草中有害物质的刺激反应比吸烟者更强烈。与吸烟者共同生活者肺癌发生风险增加 20% ~30%。美国的一项研究结果认为，约有 20% 的非吸烟人群发生肺癌归因于环境中的烟草烟雾。烟草烟雾中含有多种致癌物质，如苯并芘、烟碱、亚硝胺及微量砷等。烟草已被列为 A 级致癌物。研究结果显示，所有 4 种病理类型的肺癌均与吸烟相关。近 50 年来，肺癌病理类型的变化被认为与香烟的改变有关。

许多国家已发起了广泛的劝阻吸烟运动，甚至制定了法律，禁止在公共场所吸烟。在戒烟活动搞得好的地区，肺癌发病率上升的趋势已经得到初步遏制。

我国是生产烟草大国，也是烟民最多的国家，令人担忧的是年轻人(包括中小学生)中吸烟

人数也在增多。因此,积极地劝阻和控制吸烟已成为我国防治肺癌综合措施中的关键。

（二）空气污染

1. 室外大环境污染　城市中的工业废气、汽车尾气、公路沥青都有致癌物质,如苯并芘、甲基胆蒽类环烃化合物、SO_2、NO 和飘尘等。有统计资料显示,城市肺癌发病率明显高于农村。

2. 室内小环境污染　女性肺癌与厨房内空气污染有关,如煤焦油、煤烟、烹调时的油烟(菜油和豆油高温加热后产生的油烟凝聚物)等均为女性肺癌的危险因素。一项长达 5 年的肺癌流行病学调查发现,中国女性肺癌患者中超过 60% 有长期接触厨房油烟史,经常接触厨房和经常吸烟两者患肺癌的概率几乎相等。最新研究结果显示,室内氡污染也是诱发肺癌的一个不可忽视的因素,而建筑材料是室内氡的最主要来源。

（三）职业致癌因子

某些职业的劳动环境中存在许多致癌物质。目前已确认的致癌物质有氡气、石棉、铬、镍、砷、铍、煤烟、煤焦油、芥子气、异丙油、双氯甲基乙醚等。氡气是肺癌发病的第二大原因。约有 3% ~4% 的肺癌发病是由于暴露于石棉,接触石棉的吸烟者的肺癌死亡率是对照组的 8 倍。由于肺癌的形成是一个漫长的过程,可达 20 年之久,不少患者在已停止接触上述物质很长时间后才发生肺癌。

（四）电离辐射

电离辐射可以是职业性的,也可以是非职业性的,有来自体外的电离辐射,也有因吸入放射性粉尘和气体而引起的体内照射。美国 1978 年报道,一般人群中电离辐射有 49.6% 来自自然界,44.6% 为医疗照射,来自 X 线诊断的占 36.7%。

（五）饮食与体力活动

食物中天然维生素 A 类、维甲类、β 胡萝卜素和微量元素(锌、硒)的摄入量与以后癌症(特别是肺癌)的发生呈负相关。维生素 E、维生素 B_2 的缺乏和不足在肺癌患者中较为突出。此外,有研究发现,中、高强度的体力活动伴随 13% ~30% 肺癌发病风险的下降,但其生物学机制并不明确。

（六）遗传因素

遗传因素与肺癌的相关性受到重视。一级亲属中有肺癌史的个体罹患肺癌的风险增加(RR 为 1.8)。许多基因与肺癌易感性有关,正常细胞发生癌变前期常有一系列的基因改变,包括原癌基因的活化、抑癌基因的失活、自反馈分泌环的活化和细胞凋亡的抑制,从而导致细胞生长的失控。这些基因改变是长时间内多步骤、随机地产生的。许多基因发生癌变的机制还不清楚,与肺癌关系密切的癌基因主要有 ras 和 myc 基因家族、c-erbB-2、bcl-2、c-fos 及 c-jun 基因等;相关抑癌基因包括 p53、Rb、CDKN2、FHIT 基因等;与肺癌发生、发展相关的分子改变还包括错配修复基因如 hMSH2 及 hPMS1 的异常、端粒酶的表达等。

遗传因素还影响药物疗效或预后,已经有多个基因突变标志物被证实,其中表皮生长因子受体(EGFR)突变可预测 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂的疗效,而 EGFR T790M 等突变、cMET 扩增、IGF-1R 通路活化能够预测 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂的耐药发生。KRAS 突变是肺腺癌患者生存不良的预后因子,也是早期辅助化疗不能获益的预测因子。而 EML4-ALK 融合基因检测有助于预测 ALK 抑制剂的疗效。因此,在制订肺癌治疗方案时应考虑肿瘤遗传因素的影响。

（七）其他因素

病毒感染(如 HIV 感染)、某些慢性肺部疾病(如慢性阻塞性肺疾病、肺结核、结节病、特发性肺纤维化和硬皮病等),与肺癌的发生也可能有一定关系。

【分类】

（一）按解剖学部位分类

1. 中央型肺癌　发生在段及段以上支气管的肺癌,约占 3/4,以鳞状上皮细胞癌和小细胞

Notes

肺癌较多见。

2. **周围型肺癌** 发生于段以下支气管的肺癌，约占1/4，以腺癌较多见。

（二）按组织病理学分类

根据肺癌的分化程度、形态特征和生物学特点，目前将肺癌分为两大类，即小细胞肺癌（small cell lung cancer，SCLC）和非小细胞肺癌（non-small lung cancer，NSCLC），后者包括鳞状细胞癌、腺癌、大细胞癌等。

1. **小细胞肺癌** 包括燕麦细胞型、中间细胞型和复合燕麦细胞型。癌细胞呈类圆形或梭形，胞浆少，类似于淋巴细胞，但典型的燕麦细胞体积约为淋巴细胞的2～4倍。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、组胺和激肽等物质，可引起类癌综合征（carcinoid syndrome）。小细胞肺癌的特征是增殖快和早期广泛转移。大部分小细胞肺癌患者表现为明显的血行转移，在初次确诊时60%～88%的患者已有脑、肝、骨、肾上腺等全身转移。而只有约1/3的小细胞肺癌患者表现为局限于胸内。患者最初的典型表现为由增大的肺门肿块和巨大的纵隔淋巴结引起的咳嗽和呼吸困难。SCLC对放疗和化疗较敏感。

2. **非小细胞肺癌**

（1）鳞状细胞癌（简称鳞癌）：包括乳头状型、透明细胞型、小细胞型和基底细胞样型。鳞癌细胞大、呈多形性、胞浆丰富、有角化倾向，细胞间桥多见，常呈鳞状上皮样排列。电镜见癌细胞间有桥粒连接，张力微丝附着。常见于老年男性，与吸烟关系密切。多起源于段和亚段的支气管黏膜，倾向于管腔内生长，常早期引起支气管狭窄，导致肺不张或阻塞性肺炎，癌组织易发生坏死和形成空洞。鳞癌一般生长较慢，转移晚，手术切除机会较多，5年生存率较高，但对放疗和化疗的敏感性不如小细胞癌。

（2）腺癌：目前分为：①原位腺癌，旧称细支气管肺泡癌（BAC）；②微侵袭性腺癌；③侵袭性腺癌（包括旧称的非黏液性细支气管肺泡癌）；④其他侵袭性腺癌（包括旧称的黏液性细支气管肺泡癌）。建议不再使用细支气管肺泡癌或混合亚型腺癌的名称。典型的腺癌为腺管或乳头状结构。腺癌细胞为立方形或柱状、细胞较不规则、核仁明显、胞浆丰富，常含有黏液，在纤维基质支持下形成腺体状。电镜显示癌细胞间有微腔、连接复合体及指突状连接，胞质内高尔基复合体较为发达，有分泌颗粒、黏液颗粒及微腔存在。

腺癌发病率增加明显，目前已成为肺癌最常见的类型。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）大细胞肺癌：为高度恶性的上皮肿瘤，多发生于周边肺实质，占肺癌的2.2%～8.6%。癌细胞大、分化差、形态多样、核大、核仁显著、胞质丰富，有黏液形成。常见大片出血性坏死。细胞呈双向分化或间变，约80%呈腺样分化，10%呈鳞状分化，因此难以与鳞癌和腺癌区分。有两种病理类型：①透明细胞癌：胞体较大，胞浆呈透明状，应与来自肾、甲状腺转移性透明细胞癌相鉴别；②巨细胞癌：单核或多核巨瘤细胞占30%以上，癌细胞弥漫分布，电镜显示有神经内分泌细胞的特点。大细胞癌转移较小细胞癌晚，手术切除机会较大。

（4）其他：腺鳞癌、肉瘤样癌、类癌、唾液腺肿瘤等。

【临床表现】 肺癌可无明显症状，当病情发展到一定程度才出现症状，目前多数肺癌患者在就诊时已有症状，仅5%～15%的患者发现肺癌时无症状。其临床表现与肺癌的发生部位、类型、大小、有无转移和并发症等有关。当呼吸道症状超过两周，经治疗不能缓解，尤其是痰中带血、刺激性干咳，或原有的呼吸道症状加重，要高度警惕肺癌存在的可能性。

（一）由原发肿瘤引起的症状和体征

Notes

1. **咳嗽** 早期出现的症状。由于肿瘤生长部位、方式和速度不同，咳嗽表现不尽相同：瘤细

胞生长在较大气道时，为阵发性刺激性呛咳，无痰或少许泡沫痰。当有继发感染时，痰量增多呈黏液脓性。

2. **痰血或咯血** 以中央型肺癌多见，多为痰中带血或间断血痰，偶有大咯血。

3. **喘鸣** 肿瘤引起支气管狭窄，造成部分阻塞，可产生局限性喘鸣音。

4. **胸闷、气急** 肿瘤引起支气管狭窄，或压迫大气道，或转移至胸膜引起大量胸腔积液和转移至心包发生心包积液，或者膈肌麻痹、上腔静脉阻塞以及肺部广泛侵犯时，均可引起胸闷、气急。

5. **胸痛** 可以是原发病灶损害的表现，没有直接的肿物侵犯胸壁胸膜也可以有这一症状，原因不明。

6. **发热** 肿瘤压迫或阻塞支气管引起肺炎、肺不张时，常伴有发热和相应体征，抗生素治疗可暂时有效；如由肿瘤坏死引起的发热，抗菌治疗无效。

（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，可表现为隐痛、钝痛，随呼吸、咳嗽时加重。侵犯肋骨、脊柱时，疼痛持续而明显，且与呼吸、咳嗽无关。肩部或胸背部持续疼痛常提示上肺叶内侧近纵隔处有肺癌外侵可能。

2. **呼吸困难** 肿瘤压迫大气道，可出现吸气性呼吸困难和三凹征。

3. **吞咽困难** 为肿瘤侵犯或压迫食道所致。如出现支气管-食管瘘，可引起肺部感染。

4. **声音嘶哑** 肿瘤直接压迫，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，可导致声音嘶哑。

5. **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，可使上腔静脉回流受阻，产生胸壁静脉曲张和上肢、颈面部水肿。严重者皮肤呈暗紫色，眼结膜充血、视力模糊，头晕、头痛。

6. **Horner 综合征** 肺上沟瘤（Pancost tumor）是一种位于肺尖部的肺癌。癌肿侵犯或压迫颈交感神经，引起患侧眼睑下垂、瞳孔缩小、眼球内陷，同侧额部与胸壁无汗或少汗，感觉异常，即 Horner 综合征。

7. **臂丛神经压迫征** 肿瘤压迫臂丛神经可致同侧自腋下向上肢内侧放射性、烧灼样疼痛。

（三）由肿瘤远处转移引起的症状和体征

见于 3% ~10% 的肺癌患者，以小细胞肺癌居多，也可见于未分化大细胞肺癌、腺癌和鳞癌等。

1. **脑、中枢神经系统转移** 常有颅内压增高的征象如头痛、呕吐等，还可表现眩晕、共济失调、复视、性格改变、癫痫发作，或一侧肢体无力甚至半身不遂等神经系统症状。出现背痛、下肢无力、膀胱或肠道功能失调，应高度怀疑脊髓束受压迫。

2. **肝转移** 可表现食欲减退，肝区疼痛、肝大、黄疸和腹水等。

3. **骨转移** 表现为局部疼痛及压痛，常见骨转移部位包括肋骨、脊椎骨、骨盆及四肢长骨。

4. **肾上腺转移** 视其激素分泌情况而出现相应症状和体征，如 Cushing 综合征等。

此外，皮下可出现转移性结节，多位于躯干或头部。肺癌在浅表部主要是颈部淋巴结的转移，多见于锁骨上窝及胸锁乳突肌附着处的后下方，可以逐渐增大、增多、融合（患者可以毫无症状），淋巴结大小不一定反映病程的早晚。

（四）肺癌的肺外表现

有些肺癌患者可出现一些少见的症状或体征，这些症状体征表现于胸外脏器，不是肿瘤直接作用或转移引起的。它可以出现于肺癌发现前、后，称之为副癌综合征（paraneoplastic syndrome），又称肺癌的肺外表现，发生率约为 10%。

1. **异位内分泌综合征** 系指肿瘤细胞分泌一些具有生物活性的多肽或胺类物质，如促肾上腺皮质激素、甲状旁腺素、降钙素、5-羟色胺、胰岛素原样物质、抗利尿激素、生长激素释放因子、

Notes

血管活性多肽等，而使肺癌患者表现出内分泌异常及其相应的临床表现。

（1）抗利尿激素分泌异常综合征：在 SCLC 患者中的发生率约为 7% ~12%。常表现为低钠血症和低渗透压血症，可出现倦睡、易激动、定向障碍、癫痫样发作或昏迷。诊断依据：低钠血症，低渗透压血症，尿钠排出持续增加，水负荷试验显示摄入水量等于排出水量，尿渗透压增高，血中肾素活性正常，肾功能和肾上腺皮质功能正常。治疗：主要是限制水的摄入。必要时输入3% 高渗盐水，肌注醋酸去氧皮质酮（DOCA）或口服 9-氟可的松。

（2）异位 ACTH 综合征：约 70% 肺癌患者的血浆中 ACTH 增高，但文献报道有异位 ACTH 综合征者仅 1% ~3%，且多数为不典型的库欣（Cushing）综合征表现（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），向心性肥胖和紫纹非常罕见。大剂量地塞米松抑制试验阳性。若肿瘤不能切除，为抑制肾上腺皮质激素，可静脉滴注人工合成生长抑素衍生物奥曲肽，或口服氨鲁米特或米托坦。

（3）神经肌肉综合征：为非转移性神经肌肉病变，可发生于肺癌出现前数月甚至数年，发生原因不明。常见为多发性周围神经炎、重症肌无力和肌病、小脑变性等，它可发生于各型肺癌，但多见于小细胞癌。

（4）高钙血症：常见于鳞癌。肿瘤细胞分泌甲状旁腺样激素，其与受体结合后可激活破骨细胞活性和前列腺素 E2，而引起高钙血症。轻症者表现为口渴和多尿；重症者可有恶心、呕吐、便秘、嗜睡和昏迷等症状。治疗方法包括加强水化；口服二磷酸盐（diphosphonate）；肾上腺皮质激素和抗肿瘤治疗。

（5）其他：分泌促性腺激素可引起男性乳房发育，常伴有肥大性肺性骨关节病。因 5-羟色胺分泌过多引起的类癌综合征，表现为哮鸣样支气管痉挛，皮肤潮红、水样腹泻、阵发性心动过速等，多见于燕麦细胞癌及腺癌。

2. 其他肺外表现 约 15% 的肺癌患者出现非转移性神经肌肉病变，可发生于肺癌确诊前数月。发生机制尚不明了，推测与肿瘤产生的体液物质有关。

（1）多发性周围神经炎：常伴有混合性感觉和运动障碍。

（2）肌无力样综合征（Lambert-Eaton syndrome）：多见于 SCLC，与神经末梢乙酰胆碱释放缺陷有关。临床上表现为类似肌无力的症状，即随意肌力减退；早期侵犯骨盆带肌群及下肢近端肌群；反复运动后肌力可得到暂时性改善；70% 以上的病例对新斯的明试验反应欠佳；肌电图低频反复刺激显示动作电位波幅递减，而高频刺激时可引起暂时性波幅增高，该特点可与真正的肌无力相区别。

（3）肥大性肺性骨关节病：常见于肺癌，也见于胸膜间皮瘤和肺转移瘤，表现为杵状指及肥大性骨关节病变，受累关节肿胀、压痛、长骨远端骨干的 X 线显示骨膜增厚、新骨形成，γ-骨显像病变部位有核素浓聚。多见于非小细胞癌。肿瘤切除后，症状可减轻或消失，肿瘤复发又可出现。

【实验室和辅助检查】

（一）影像学检查

1. 胸部 X 线检查 本检查是发现肺癌的最基本的方法，但分辨率低，不易检出肺脏隐蔽部位的病灶和微小病灶，如脊柱旁和膈上病灶，在早期肺癌的检出应用方面有一定局限性。因此，采用 X 线胸片加痰细胞学检查不推荐作为肺癌筛查的手段。常见的肺癌胸片 X 线表现见图 2-12-1、2-12-2。

（1）中心型肺癌的 X 线特征：肿瘤发生于主支气管、叶和段支气管。

1）直接 X 线征象：多为一侧肺门类圆形阴影，边缘毛糙，可有分叶或切迹等表现，肿块与肺不张、阻塞性肺炎并存时，可呈现“S”形 X 线征象。

2）间接 X 线征象：由于肿块在气管内生长，可使支气管完全或部分阻塞，可形成局限性肺气肿、肺不张、阻塞性肺炎和继发性肺脓肿等征象。

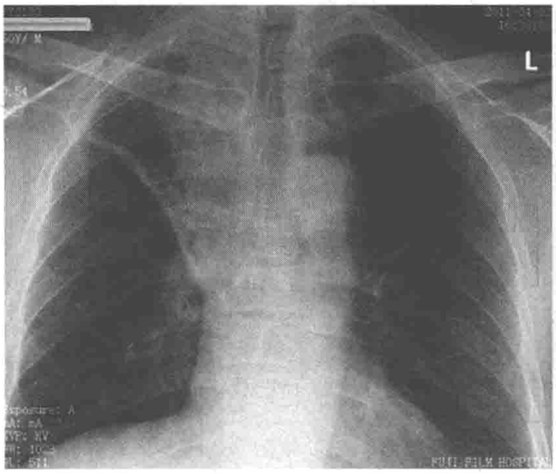


图 2-12-1　中央型肺癌的 X 线表现
男性,60 岁。右上肺中央型肺癌并阻塞性肺不张、阻塞性肺炎。病理为鳞癌

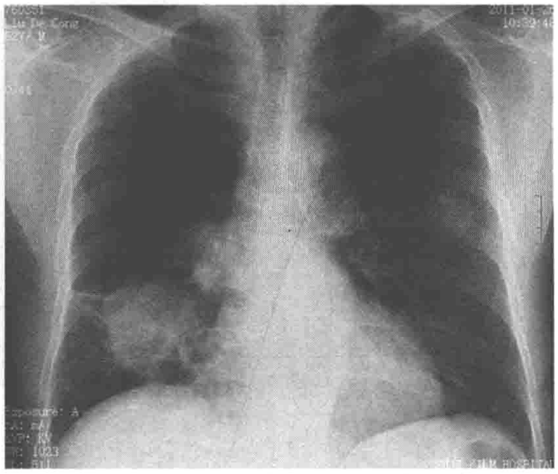
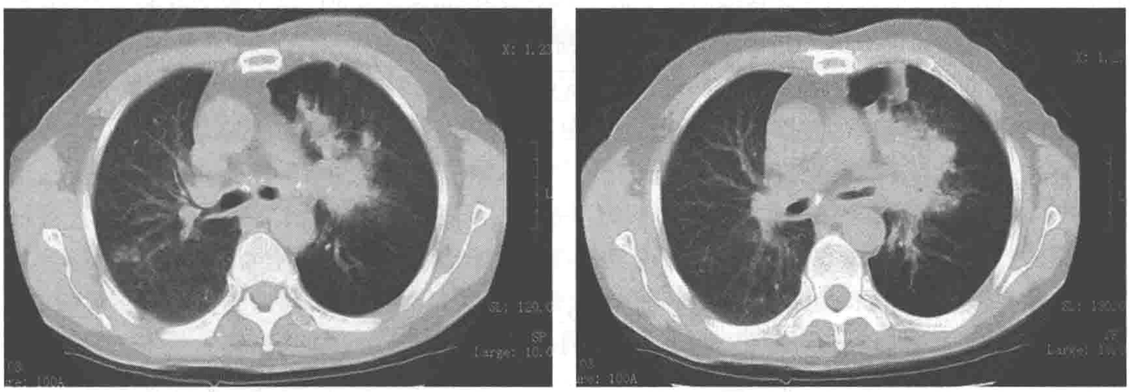


图 2-12-2　周围型肺癌的 X 线表现
男性,52 岁。右下肺周围型肺癌并右肺门淋巴结、双肺转移。病理为肺高分化腺癌

(2) 周围型肺癌的 X 线特征:肿瘤发生于段以下支气管。早期常呈现局限性小斑片状阴影,也可呈结节状、球状或网状阴影。肿块周边可有毛刺、切迹和分叶,常有胸膜被牵拽,也称胸膜皱缩征。动态观察可见肿块逐渐增大,引流的肺门淋巴结肿大、胸腔积液、肋骨被侵犯等。如发生癌性空洞,多呈偏心性,内壁不规则,凹凸不平,可作为与肺脓肿和肺结核空洞鉴别的参考。

(3) 原位腺癌(细支气管肺泡癌)的 X 线特征:可表现为肺部孤立结节阴影、肺炎型或双肺弥漫性小结节型,后者颇似血行播散型肺结核。部分病灶发展缓慢,可经历数年无变化,易于被误诊为浸润型或血行播散型肺结核、肺炎和间质性肺炎。

2. 电子计算机体层扫描(CT)　胸部 CT 具有更高的分辨能力,可发现细小的和普通 X 线摄片难以显示部位(如位于心脏后、脊柱旁、肺尖、近膈面及肋骨头部位等)的病灶,能显示肺门及纵隔淋巴结的肿大,有助于肺癌的临床分期。螺旋式 CT 连续性扫描速度快,对比介质容积小,可更好地进行图像三维重建,可显示直径小于 5mm 的小结节、中央气管内和第 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。低剂量螺旋胸部 CT(LDCT)可以有效发现早期肺癌,已经逐步取代 X 线胸片成为较敏感的肺结节评估工具。当高度怀疑或明确诊断为肺癌时,仍需进行胸部增强 CT 检查。CT 引导下经皮肺病灶穿刺活检是重要的获取细胞学和组织学诊断的技术。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 2-12-3 ~ 图 2-12-5。



A　　B

图 2-12-3　左肺中央型肺癌的 CT 表现
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

Notes

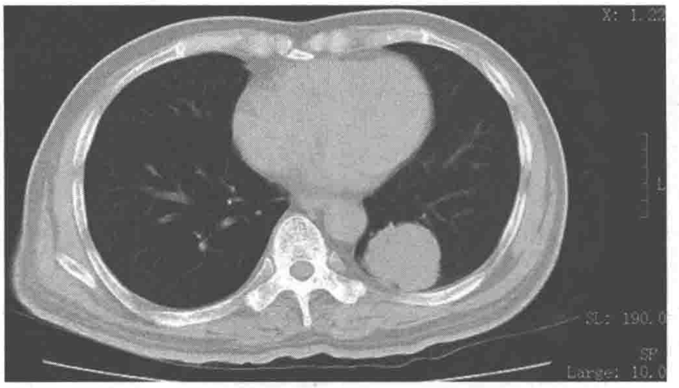


图 2-12-4 左下肺周围型肺癌的 CT 表现
男性,61 岁。左下肺周围型肺癌,病理为腺癌

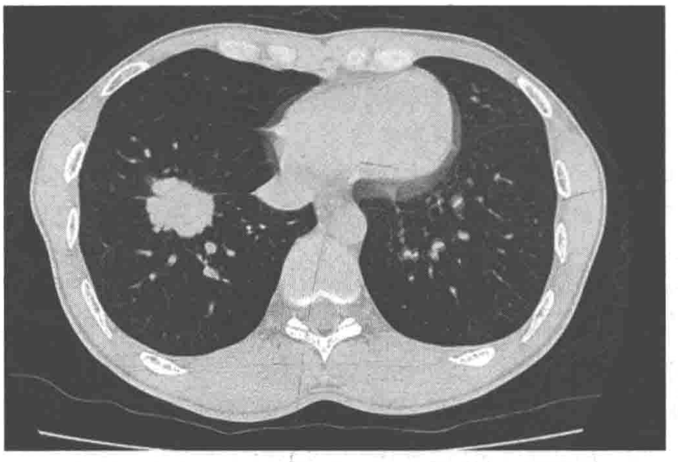


图 2-12-5 右下肺周围型肺癌的 CT 表现
男性,32 岁。右下肺周围型肺癌,病理为腺癌

3. 磁共振成像(MRI) MRI 在明确肿瘤与大血管之间关系、发现脑实质或脑膜转移、分辨肺门淋巴结或血管阴影方面优于 CT,而在发现小病灶(<5mm)方面则不如 CT 敏感。

4. 核素闪烁显像

(1) 骨 γ 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%。若采用核素标记促生长素抑制素类似物(somatostatin analogues)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(positron emission tomography,PET)和 PET-CT: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,能无创性地从体外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 整合在一台仪器上,组成一个完整的显像系统,被称作 PET-CT 系统(integrated PET-CT system),患者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,两种图像优势互补,使医生在了解生物代谢信息的同时获得精准的解剖定位,从而对疾病做出全面、准确的判断。如采用 18F 脱氧葡萄糖(fluorine-18-fluorodeoxyglucose,18F-FDG)为示踪元素,对肺部>1.0cm 的恶性肿瘤,其诊断敏感性和特异性分别为 93.6% 和 80%。

(二) 获得病理学诊断的检查

1. 痰脱落细胞学检查 当怀疑肺癌时,除胸部 X 线检查外,痰脱落细胞检查为一重要诊断方法。要提高痰检阳性率,必须得到气管深部咳出的痰,及时送检,保持标本新鲜。送检次数 6 次以上,痰脱落细胞学检查的阳性率可达 80% 左右,中央型肺癌检出率较高。如果配合免疫组

Notes

化检查，其阳性率可进一步提高。

2. 胸腔积液细胞学检查 有胸腔积液的患者，可进行胸腔穿刺抽取积液找癌细胞，检出率40% ~90%。必须注意的是，临床病理有时易把反应性胸膜间皮细胞误认为是恶性肿瘤细胞。如有大量的间皮细胞团，且胞核有明显异型性时提示恶性间皮瘤。间皮细胞与转移性上皮源性肿瘤鉴别时，通常联合2种或以上间皮阳性标记物及2种或以上阴性上皮标记物。最常用的间皮标记物包括CK5/6，钙视网膜蛋白（calretinin，CR）和Wilms肿瘤-1（Wilms tumor gene-1，WT-1）；上皮标志包括CK7、CEA（单克隆性）、CD15（Leu-M1）、Ber EP4、B72.3、MOC31和甲状腺转录因子1（thyroid transcription factor 1，TTF-1）。其中，CK7、CEA、Ber EP4、B72.3和TTF-1多在腺癌中表达阳性。

3. 呼吸内镜检查

（1）纤维支气管镜检查：是诊断肺癌的主要方法之一。对于中央型肺癌，细胞刷检加组织活检的阳性率可达90%左右。对周围型肺癌，可在X线透视引导下行经纤支镜肺活检或肺泡灌洗等检查。自荧光支气管镜可分辨出支气管黏膜的原位癌和癌前期病变，以便进行活检，可提高早期诊断的阳性率，也有助于更好地选择手术切除范围。超声支气管镜引导下透壁淋巴结针吸活检术有助于明确纵隔淋巴结、大气道管壁浸润性病变和腔外占位性病变的性质，同时也为肺癌TNM分期的精确N分期提供有效帮助。外周超声支气管镜检查可采用小超声探头观察肺外周病变，并在支气管超声引导下行肺活检术，比传统在X线透视引导下行经纤支镜肺活检技术定位更精确，尤其是对于外围肺小结节病变，可进一步提高活检的阳性率。

（2）经胸腔镜、纵隔镜下活检：胸腔镜可用于经支气管镜和经皮肺内病灶穿刺针吸活检术等方法无法取得病理标本或合并胸膜病变的肺癌的诊断。纵隔镜可作为确诊肺癌和评估淋巴结分期的方法，是目前临床评价肺癌纵隔淋巴结状态的金标准。

4. 针刺活检

（1）经胸壁细针穿刺肺活检：在透视、胸部CT或B超引导下采用细针经胸壁穿刺进行肺部病灶针吸活检或切割活检。创伤小、操作简便，可迅速获得结果，尤其适用于病灶紧贴胸膜或距胸壁较近的病灶。

（2）浅表肿大淋巴结活检：锁骨上和腋窝等部位肿大淋巴结可直接针刺活检，可在门诊进行，操作简便。也可手术直接淋巴结活检或切除进行病理检查。

（3）闭式胸膜针刺活检：对胸膜结节或并有胸腔积液的患者，胸膜针刺活检也可得到病理诊断。

5. 开胸手术探查 若经上述多项检查仍未能明确诊断，而又高度怀疑肺癌时，可考虑开胸手术探查。

（三）肿瘤标志物的检测

迄今尚无任何一种血清肿瘤标志物对诊断肺癌具有理想的特异性。目前临床上用于NSCLC诊断的癌标志物包括组织多肽抗原（TPA）、癌胚抗原（CEA）、鳞癌抗原（SCC-Ag）和细胞角蛋白19片段抗原（CYFRA21-1）等；用于SCLC诊断的癌标志物包括神经元特异性烯醇化酶（NSE）、蛙皮素（BN）、肌酸磷酸同工酶BB（CPK-BB）和胃泌肽（GRP）等。如果联合采用上述多项指标同时检测可提高其诊断的敏感性和（或）特异性。临床常用的肺癌肿瘤标志物测定的临床意义参见表2-12-1。

（四）肺癌的基因诊断

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。文献报道肺癌患者出现临床症状前1~13个月的痰脱落细胞中即可检出原癌基因和抑癌基因的突变。肿瘤细胞以非

Notes

整倍染色体或四倍体为主。通过 DNA 定量分析仪对支气管镜活检标本、胸腔积液进行 DNA 定量分析,可作为肺癌的辅助诊断手段。同时,为了给个体化治疗奠定基础,建议尽可能做到分子病理诊断,如 NSCLC 患者同时进行 EGFR 基因突变检测、间变性淋巴瘤激酶(ALK)融合基因和 ROSl 融合基因检测。其中 EGFR 基因突变的检测方法多种多样,包括 PCR 直接测序法、PCR-TaqMan 法、变性高效液相色谱法、蝎形探针扩增阻滞突变系统法、聚合酶链式反应-单链构象多态性法、酶切富集 PCR 法、聚合酶链式反应连接的限制性片段长度多态性分析法以及扩增突变阻滞系统(ARMS)法,直接测序法是目前检测的金标准。

表 2-12-1 临床常用的肺癌肿瘤标志物及临床意义

名称(英文缩写)	分子基础	临床意义
癌胚抗原(CEA)	胚胎性致癌抗原,属于细胞表面糖蛋白相关的大家族,是免疫球蛋白基因超家族的一部分	血清 CEA 水平与 NSCLC 肿瘤大小明显相关,与肺癌组织学类型有关(腺癌最高,鳞癌次之,小细胞癌最低)。敏感性不高,特异性较高,可用于诊断、疗效、复发与预后的评价
神经元特异性烯醇化酶(NSE)	催化糖原酵解途径中甘油分解后的最后的酶,为烯醇化催化 2-磷酸甘油酸烯醇式丙酮酸转化的糖酵解酶	在 SCLC 患者中明显增高,有较好的敏感性与特异性,在恶化和转移的 SCLC 均有升高
细胞角蛋白 19 片段抗原(CYFRA21-1)	细胞体中间丝	在 NSCLC 中明显增高,随临床分期上升和病情进展而明显增高,可用于疗效评价和预后监测
胃泌素释放肽前体(Pro-GRP)	相对稳定的激素胃泌素释放肽的前体	诊断 SCLC 的敏感性和特异性均优于 NSE
鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag)	肿瘤抗原 TA-4 的一个组分	敏感性低于 CEA,但特异性(尤其是肺鳞癌)高于 CEA。增高与 TNM 分期无关。可用于早期手术疗效和病情变化的判断
组织多态特异性抗原(TPS)	一种由细胞角蛋白 18 抗体所识别的组织抗原的可溶性片段	对肺癌的敏感性低但特异性较高;血清中 TPS 测定值愈高,提示肺癌的病期愈晚;有助于疗效和预后的判断
癌抗原 CA242	唾液酸化的新型黏蛋白类的糖类肿瘤抗原	敏感性较低而对肺癌转移的特异性较高
组织多肽抗原(TPA)	由细胞角蛋白 8、18 和 19 组成,由处于增殖期的细胞产生并释放	治疗前患者血清 TPA 浓度与肺癌的 TNM 分期呈正相关;治疗后随患者对治疗的反应性增加而下降,TPA 水平愈高,患者的生存期愈短

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断

肺癌的治疗效果与预后取决于肺癌能否早期诊断。要做到早期诊断肺癌取决于两方面的重要因素:①患者对肺癌防治知识的了解,一旦出现任何可能与肺癌有关的症状应及时就诊;②医务人员对肺癌早期征象的警惕性,应避免漏诊、误诊。尤其在肺癌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时,应及时进行鉴别,以利早期诊断。

当出现以下临床表现时应警惕肺癌的可能:①持续性无痰或少痰的刺激性咳嗽;②痰血或咯血;③气短或喘鸣,听诊时可发现局限或固定性哮鸣音;④发热,抗生素治疗效果不佳;⑤体重下降;⑥出现原因不明、久治不愈的肺外征象,如杵状指(趾)、非游走性肺性关节疼痛、男性乳腺

Notes

增生、皮肤黝黑或皮肌炎、共济失调；⑦出现局部侵犯及转移的体征，如声带麻痹、上腔静脉阻塞综合征、Horner 征及锁骨上窝淋巴结肿大等。

对具有以下肺癌高危因素的人群，不但在有症状时应该密切检查，还建议年度体检筛查早期肺癌：年龄 55～80 岁；吸烟指数≥400 年支（或 20 包年）；高危职业接触史；有恶性肿瘤病史或肺癌家族史；有慢阻肺、弥漫性肺纤维化和肺结核病史。

（二）鉴别诊断

需与肺癌鉴别的常见疾病有：

1. 肺结核　肺癌和肺结核的许多临床表现相似，容易混淆。肺门淋巴结结核，锁骨下浸润病灶、肺不张、结核球、空洞形成、粟粒样病变、胸腔积液等各种结核病变，都可酷似肺癌。肺门淋巴结结核，易与中央型肺癌相混淆。

（1）肺门淋巴结结核：多见于儿童或青年，常伴有低热、盗汗等结核中毒症状，结核菌素试验多呈强阳性，抗结核治疗有效。

（2）肺结核球：需与周围型肺癌相鉴别（表 2-12-2）。

表 2-12-2　结核球与周围型肺癌的鉴别

	结核球	周围型肺癌
分叶特征	略呈波浪状分叶，但分叶较浅，无明显切迹	分叶有 3 个弧度以上，并有明显切迹，典型者呈脐样切迹（肿瘤向肺门方向的凹陷）
边缘毛刺	边缘光滑，少有毛刺	周边轮廓模糊毛糙，伴有 3～5mm 长的短毛刺，有时呈放射冠状
肿块大小	<3cm，有完整纤维包膜	>5cm
部位	上叶尖后段、下叶背段	部位不定，可发生于任何部位
密度	较高，不均匀，可有钙化	不如结核球，密度比较均匀
洞壁	较厚（2～5mm），内壁光滑，空洞外壁清楚、光滑	洞壁厚薄不一、凹凸不平，有癌嵴
空泡征	少见	见于局限性肺泡细胞癌
胸膜牵拉征	少见	有，伴胸膜肥厚
周围卫星灶	常有（78%～91%）	常无

（3）急性粟粒性肺结核：需与原位腺癌（旧称细支气管肺泡癌）相鉴别。粟粒性肺结核胸片上表现为病灶大小相等和分布均匀的粟粒结节，常伴有发热等全身中毒症状，而肺泡癌则两肺多为大小不等，分布不均的结节状播散病灶，且有进行性呼吸困难。

2. 肺炎　癌性阻塞性肺炎表现常与肺炎相似。但一般肺炎抗菌药物治疗多有效，病灶吸收快而完全，而癌性阻塞性肺炎吸收较缓慢，或炎症吸收后出现块状阴影，可通过支气管镜检查和痰脱落细胞学检查等加以鉴别。

3. 肺脓肿　原发性肺脓肿起病急，中毒症状明显。胸片上空洞壁厚，内有液平，周围有炎症改变。癌性空洞多无明显中毒症状，胸片上空洞呈偏心性，壁厚，内壁凹凸不平，支气管镜检查和痰脱落细胞检查有助于鉴别。

4. 结核性渗出性胸膜炎　应与癌性胸水相鉴别。参见本书“胸腔积液”章节。

【临床分期】　肺癌的临床分期可以比较准确地估计病情，对制订合理的治疗方案和估计预后有很大帮助。国际上已制定了统一的肺癌分期，近年来陆续进行了修订，2009 年 7 月国际肺癌研究学会（IASLC）公布了第 7 版肺癌 TNM 分期系统（表 2-12-3、2-12-4）。TNM 分期系统同时

Notes

适用于非小细胞肺癌和小细胞肺癌，但由于大多数小细胞肺癌的文献根据美国退伍军人医疗中心专家小组定义将患者分为局限期和广泛期，该分期也经常用于小细胞肺癌的临床决策。一般来说，对于接受非手术的患者采用局限期和广泛期分期方法，对于接受外科手术的患者采用IASLC 第 7 版分期标准。

表 2-12-3 肺癌的 TNM 分期

原发肿瘤(T)	T_x:原发肿瘤大小无法测量；或痰脱落细胞、或支气管冲洗液中找到癌细胞，但影像学检查和支气管镜检查未发现原发肿瘤
	T_0:没有原发肿瘤的证据
	Tis:原位癌
	T_{1a}:原发肿瘤最大径<2cm，局限于肺和脏层胸膜内，镜下肿瘤没有累及叶支气管以上(即没有累及主支气管)；或局限于气管壁的肿瘤，无论大小，无论是否累及主支气管
	T_{1b}:肿瘤最大径>2cm，≤3cm
	T_{2a}:肿瘤大小或范围符合以下任何一项：
	• 肿瘤最大径>3cm，≤5cm
	• 累及主支气管，但距隆突≥2cm
	• 累及脏层胸膜
	• 扩展到肺门的肺不张或阻塞性肺炎，但未累及全肺
	T_{2b}:肿瘤最大径>5cm，≤7cm
	T_3:任何大小的肿瘤已直接侵犯下述结构之一者：原发肿瘤最大径>7cm，累及胸壁(上沟癌)、膈肌、纵隔胸膜或心包；肿瘤位于距隆突 2cm 以内的主支气管但尚未累及隆突；全肺的不张或阻塞性肺炎；原发肿瘤同一肺叶出现卫星结节
	T_4:任何大小的肿瘤已直接侵犯下述结构之一者：纵隔、心脏、大血管、气管、食管、椎体、隆突；原发肿瘤同侧不同肺叶出现卫星结节
区域淋巴结(N)	N_x:区域淋巴结不能评价
	N_0:没有区域淋巴结转移
	N_1:转移至同侧支气管旁淋巴结和(或)同侧肺门淋巴结，和原发肿瘤直接侵犯肺内淋巴结
	N_2:转移至同侧纵隔和(或)隆突下淋巴结
	N_3:转移至对侧纵隔和(或)对侧肺门淋巴结和(或)同侧或对侧斜角肌或锁骨上淋巴结
远处转移(M)	M_x:远处转移不能评估
	M_0:无远处转移
	M_{1a}:原发肿瘤对侧肺叶出现卫星结节；胸膜播散(恶性胸腔积液*、心包积液或胸膜结节)
	M_{1b}:有远处转移(肺/胸膜除外)

注：*大部分肺癌患者的胸腔积液是由肿瘤所引起的，但如果胸水的多次细胞学检查未能找到癌细胞，胸水又是非血性和渗出性的，临床判断该胸水与肿瘤无关，这种类型的胸水不影响分期。

表 2-12-4 TNM 与临床分期的关系

临床分期	TNM 分期
隐性癌	$T_xN_0M_0$
0 期	$TisN_0M_0$
Ⅰa 期	$T_1N_0M_0$
Ⅰb 期	$T_{2a}N_0M_0$
Ⅱa 期	$T_1N_1M_0$，$T_{2b}N_0M_0$，$T_{2a}N_1M_0$
Ⅱb 期	$T_{2b}N_1M_0$，$T_3N_0M_0$
Ⅲa 期	$T_{1\sim2}N_2M_0$，$T_3N_{1\sim2}M_0$，$T_4N_{0\sim1}M_0$
Ⅲb 期	$T_4N_2M_0$，$T_{1\sim4}N_3M_0$
Ⅳ期	$T_{1\sim4}N_{0\sim3}M_1$

【治疗】 肺癌的治疗手段有多种，应当根据患者的机体状况，肿瘤的细胞学、病理学类型(包括分子病理诊断)，侵及范围(临床分期)和发展趋向，采取多学科综合治疗(MDT)模式，强调个体化治疗。有计划、合理地应用手术、化疗、放疗和生物靶向等治疗手段，以期达到根治或最大限度控制肿瘤，提高治愈率，改善患者的生活质量，延长患者生存期的目的。目前肺癌的治疗仍以手术治疗、放射治疗和药物治疗为主。

(一) 手术治疗

外科治疗是早期肺癌的最佳治疗方法。肺癌手术分为根治性手术与姑息性手术，应当力争根治性切除，以期达到最佳、彻底的切除肿瘤，减少肿瘤转移和复发，并且进行最终的病理 TNM 分期，指导术后综合治疗。电视辅助胸腔镜外科手术是近年来发展较快的微创手术技术，主要适用于Ⅰ期肺癌患者。有研究显示，该技术比标准胸廓切开术(或胸膜切开术)具有一定的优势。

1. NSCLC 手术治疗 对于Ⅰ期及Ⅱ期非小细胞肺癌，手术切除仍为最基本的治疗手段，首先推荐手术治疗。当病灶局限，未侵袭对侧及高位纵隔淋巴结时，可行肺叶、肺段、楔形、双肺叶及袖状切除术。术后根据患者最终病理 TNM 分期、切缘情况，选择再次手术、术后辅助化疗或放疗。T_3N_1 的Ⅲa 期患者仍首选手术治疗联合术后辅助化疗。但对于 N_2 期的Ⅲa 期患者，手术切除是有争议的，建议多学科综合团队讨论制订治疗方案，可考虑诱导化疗联合手术治疗，但不建议单独的手术治疗或放射治疗，而且一般不推荐优先选择手术治疗联合术后辅助化疗。对不能耐受手术的Ⅰ期患者，立体定向放射治疗或者楔形切除术也可能优于不手术者。

2. SCLC 的手术治疗 小细胞肺癌 90% 以上就诊时已有胸内或远处转移。因此，国内多数学者主张先化疗后手术。其外科治疗一直存在争议，目前认为 $T_{1\sim2}N_{0\sim1}$ 的患者，推荐肺叶切除和淋巴结清扫，并术后用含铂的两药化疗方案。

(二) 药物治疗

肺癌的药物治疗包括化学药物治疗(化疗)和分子靶向药物治疗。

化疗分为姑息化疗、辅助化疗和新辅助化疗(术前化疗)，应当严格掌握临床适应证，充分考虑患者疾病分期、体力状况、不良反应、生活质量及患者意愿，避免治疗过度或治疗不足。患者行为状态评分≤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。目前一线化疗推荐治疗方案为含铂的两药方案，二线化疗方案多推荐多西他赛或培美

Notes

曲塞单药治疗。新辅助化疗可使原先不能手术的患者降期而可以手术。一般治疗2个周期后及时评估化疗疗效,密切监测及防治不良反应,并酌情调整药物和(或)剂量。

分子靶向治疗是以肿瘤组织或细胞中所具有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。例如以表皮生长因子受体(EGFR)为靶点的吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)和以肿瘤血管生成为靶点的贝伐单抗(rhuMAb-VEGF)等药物能提高化疗治疗晚期NSCLC的疗效;克唑替尼(crizotinib)用于治疗间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性的局部晚期和转移的NSCLC有显著的治疗活性,并可延长患者的生存期。靶向治疗成功的关键是选择特异性的标靶人群,可明显增加生存率。

1. NSCLC的药物治疗 非小细胞肺癌对化疗的反应较差,对于晚期NSCLC患者联合化疗可增加生存率、缓解症状及提高生活质量,可达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/紫杉醇、顺铂/紫杉醇、顺铂/长春瑞滨、吉西他滨/顺铂、顺铂/培美曲塞和多西他赛/顺铂等,治疗4~6个周期。对于EGFR突变阳性的Ⅳ期NSCLC,一线给予EGFR-TKI(吉非替尼、厄洛替尼)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,并且毒性反应更低。对于EML4-ALK融合基因阳性的患者可选择克唑替尼治疗。对于Ⅳ期非鳞状细胞癌的NSCLC,若患者无咯血及脑转移,可考虑在化疗基础上可联合抗肿瘤血管药物。对于4~6个周期化疗之后肿瘤缓解或疾病稳定而没有发生进展的患者,可给予维持治疗。一线治疗失败者,多推荐多西他赛或培美曲赛单药治疗作二线化疗,以及吉非替尼或厄洛替尼二线或三线口服治疗。

2. SCLC的药物治疗 小细胞肺癌对化疗非常敏感,对于所有SCLC患者,化疗是治疗的基本方案。一线化疗药物包括依托泊苷、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患者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(简称放疗)

放射线对癌细胞有杀伤作用。放疗可分为根治性放疗、姑息放疗、辅助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。辅助放疗适应于术前放疗、术后切缘阳性的患者。预防性放疗适用于全身治疗有效的小细胞肺癌患者全脑放疗。

放疗通常联合化疗治疗肺癌,因分期、治疗目的和患者一般情况的不同,联合方案可选择同步放化疗、序贯放化疗。同步放化疗方案为依托泊苷/顺铂和含紫杉类方案。接受放化疗的患者,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的放疗非计划性中断。

肺癌对放疗的敏感性,以小细胞癌为最高,其次为鳞癌和腺癌,故照射剂量以小细胞癌最小,腺癌最大。一般40~70Gy(4000~7000rad)为宜,分5~7周照射,常用的放射线有^{60}钴γ线,电子束β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、放射性肺纤维化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。三维适形放疗技术(3DCRT)和调强放疗技术(IMRT)是目前最先进的放疗技术。

Notes

1. NSCLC的放疗 用于因身体原因不能手术治疗的早期NSCLC患者的根治性治疗,可手

术患者的术前、术后辅助治疗，局部晚期病灶无法切除患者的局部治疗以及晚期不可治愈患者的重要姑息治疗方式。

2. SCLC 的放疗　局限期 SCLC 经全身化疗后部分患者可以达到完全缓解，但是如果不加用胸部放疗，胸内复发的风险很高，加用胸部放疗不仅可以显著降低局部复发率，而且死亡风险也显著降低。广泛期 SCLC 患者，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。小细胞肺癌的放射治疗应当尽早开始，可以考虑与化疗同步进行。

（四）肺癌介入性治疗

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癌患。此方法毒副作用小，可缓解症状，减轻患者痛苦。

2. 经支气管镜介导治疗

（1）血卟啉染料激光治疗和 YAG 激光切除治疗：可解除肿瘤引起的气道阻塞和控制出血。

（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。

（五）生物反应调节剂（biological response modifier，BRM）治疗

免疫生物治疗已成为肿瘤治疗的重要部分，如干扰素、白细胞介素 2（IL-2）、肿瘤坏死因子（TNF）、集落刺激因子（CSF）等在小细胞肺癌的治疗中能增加机体对化疗、放疗的耐受性，提高疗效。

（六）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，可减少患者化疗、放疗时的不良反应，促进机体抵抗力的恢复。

【预后和预防】

（一）预后

从总体上说肺癌的预后仍然很差，美国的资料显示，2001 年到 2007 年肺癌的总体 5 年相对生存率仅为 16.3%。肺癌患者的预后取决于能否早期诊断、及时合理治疗。隐性肺癌早期治疗可获痊愈。接受外科手术治疗的 Ⅰ 期 NSCLC 患者，其 5 年生存率可达 45%～65%。局灶、局部转移、远处转移的 5 年相对生存率分别是 52%、24% 及 4%。一般而言，鳞癌的预后较好，腺癌次之，未分化小细胞癌的预后较差。近年来，通过以药物治疗和放疗为主的综合治疗，未分化小细胞肺癌的预后有了显著的改善。长期存活的 SCLC 和 NSCLC 患者都有发生第二种原发性肺癌的危险。其发生率每年约为 3%～5%。

（二）预防

主要的预防措施包括以下几个方面：

1. 减少或避免含有致癌物质污染的空气和粉尘的吸入，广泛宣传吸烟的危害、大力提倡戒烟、公共场所禁止吸烟，以及通过增加对香烟制品的收税来减少烟民等，是已经被许多国家和地区证明行之有效的预防肺癌的措施。大约 30% 的烟民的戒烟取得了成功，戒烟门诊和医师的引导发挥了重要的作用。

2. 加强劳动保护，积极开展防癌宣传教育。

3. 对高危人群进行重点普查，早期发现、早期诊断和早期治疗肺癌患者。

4. 关于视黄酸衍生物、类胡萝卜素、维生素 E、硒及 N-乙酰半胱胺酸预防肺癌的临床试验得出了阴性甚至是有害的结论，目前并没有哪种药物或食物被推荐用于肺癌的化学预防。

（谢灿茂）

推荐阅读文献

1. 钟南山，刘又宁. 呼吸病学. 北京：人民卫生出版社，2012

Notes

2. 中国卫生部. 原发性肺癌诊疗规范. 2011 年版
3. 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组,中国肺癌防治联盟. 原发性支气管肺癌早期诊断中国专家共识(草案). 中华结核和呼吸杂志,2014,37:172-176
4. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. Chest, 2009, 136:260-271
5. Ford DW, Koch KA, Ray DE, et al. Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest, 2013, 143(5 Suppl):7S-37S
6. NCCN. org. NCCN Guidelines: Small Cell Lung Cancer, Version 2. 2014
7. NCCN. org. NCCN Guidelines: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4. 2014

Notes

第十三章 胸膜疾病

第一节 胸腔积液

要点：

1. 胸腔积液症状与积液量多少有关，主要表现为胸痛、呼吸困难和干咳。

2. 胸腔积液的病因繁多，诊断应先确定是否有胸腔积液，然后区分漏出液和渗出液，最后寻找病因。

3. 胸腔积液常规、生化检查和炎症及肿瘤标志物测定结果的分析有助于病因的诊断。细胞学检查、经皮胸膜针刺活检和胸腔镜可提供病理诊断。

4. 胸腔积液的治疗包括胸腔积液引流和病因治疗。

胸膜由一层间皮细胞组成，外观平滑、半透明状，由结缔组织、纤维弹性组织、淋巴及血管的网状结构所支撑。壁层胸膜覆盖于胸壁、膈肌和纵隔的表面，它的血供来源于体循环并含有感觉神经。脏层胸膜覆盖于肺表面包括叶间裂，它的血供来源于支气管动脉和肺循环但不含感觉神经。胸膜的脏层和壁层之间有一个潜在腔隙，称之为胸膜腔。正常人胸腔内约有5～15ml液体将两层胸膜分开，在呼吸运动时起润滑作用。胸腔液体量并非固定不变，正常人每24小时有500～1000ml液体滤出与再吸收，两者处于平衡状态。任何因素造成滤出增多和（或）再吸收减少，出现胸膜腔内液体增多即称为胸腔积液（pleural effusion，简称胸水）。引起胸腔积液的疾病至少有50种以上。

【胸腔液体转运机制】 正常情况下，胸腔液体主要由壁层胸膜的毛细血管进入胸膜腔，再由脏层胸膜的毛细血管和淋巴管重吸收。胸腔液体经胸膜毛细血管和胸膜腔的移动遵循Staling定律，即

$$F=K[(Pcap-Ppl)-O(\pi cap-\pi pl)]$$

F为胸液转运量，K为胸膜滤过系数，Pcap代表胸膜毛细血管流体静水压，Ppl代表胸膜腔内压力，O为反流系数，πcap代表毛细血管胶体渗透压，πpl代表胸液中胶体渗透压。

胸膜和胸膜腔中均有胸液滤出和再吸收的因素，其中胸膜毛细血管静水压、胸膜腔内负压、胸膜腔液胶体渗透压为胸液滤出因素。正常健康人胸膜腔为负压约为$-5cmH_2O$；胸液内含有少量蛋白质，胶体渗透压为$5cmH_2O$；壁层胸膜毛细血管流体静水压$30cmH_2O$；脏层胸膜毛细血管流体静水压约为$24cmH_2O$；而壁层和脏层毛细血管的胶体渗透压均为$34cmH_2O$。因此，在壁层胸膜液体滤出到胸腔的压力是毛细血管内流体静水压+胸腔内负压+胸腔内胶体渗透压，而阻止滤出的压力为毛细血管内胶体渗透压，故其压力梯度为$30+5+5-34=6cmH_2O$，液体从壁层胸膜向胸腔内滤出。脏层胸膜液体向胸膜腔内移动的压力梯度为静水压+胸腔内压+胸腔内胶体渗透压，阻止向胸腔内移动的压力是毛细血管内胶体渗透压，故其压力梯度为$24+5+5-34=0cmH_2O$，压力梯度为0。因此，脏层胸膜在正常胸液的循环中作用很小（图2-13-1）。那么，没有压力梯度胸液是如何吸收呢？

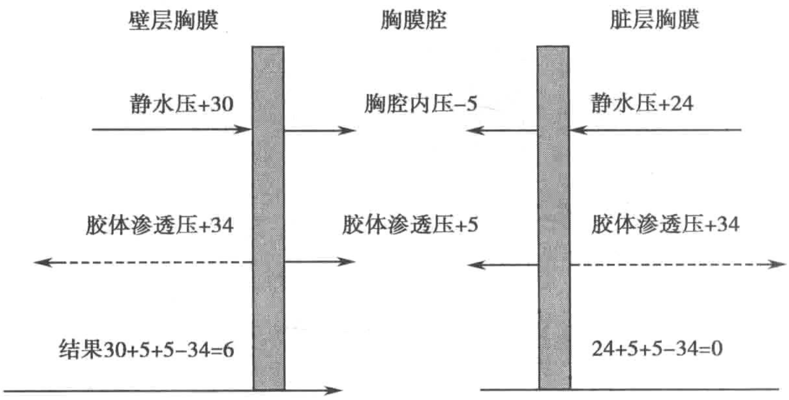


图 2-13-1 正常情况下胸腔内液体循环的压力对比示意图

注:压力单位 cm H_2O

20 世纪 80 年代,在厚胸膜动物(人胸膜也是厚胸膜)发现壁层胸膜存在淋巴管微孔(stomas),壁层胸膜的血供来自体循环,而脏层胸膜的血供来自体循环的支气管动脉和肺循环,改变了以往脏层胸膜由肺循环供血的观点。该观点来自对薄胸膜动物的研究,认为脏层胸膜由肺循环供血,其压力低,胸液从体循环供血的壁层胸膜进入胸腔,然后由于压力梯度从肺循环供血的脏层胸膜吸收。因此,目前认为胸液循环是从壁层和脏层胸膜的体循环血管由于压力梯度通过有渗漏性的胸膜进入胸膜腔,然后通过壁层胸膜的淋巴管微孔经淋巴管回吸收(图 2-13-2)。任何因素的影响均可致胸腔积液的发生。

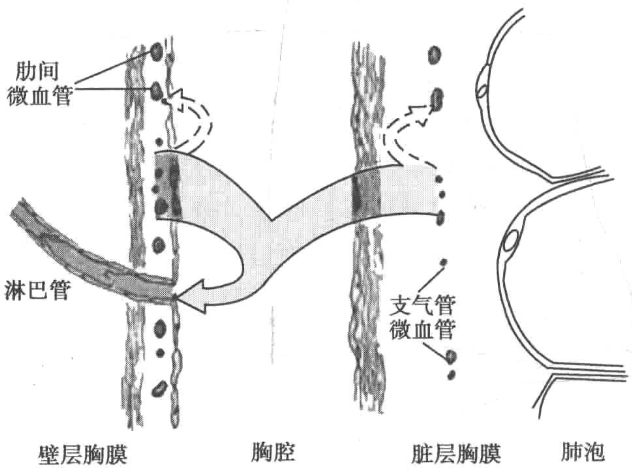


图 2-13-2 正常胸液滤出和回吸收示意图

【病因和发病机制】

（一）胸膜毛细血管流体静水压增高

胸膜毛细血管流体静水压增高是形成胸腔积液的重要因素,如充血性心力衰竭、缩窄性心包炎等疾病可使体循环和(或)肺循环的静水压增加,胸腔液体渗出增多,形成胸腔积液。此类胸腔积液多属漏出液。

（二）胸膜毛细血管通透性增加

胸膜炎症(结核、肺炎累及胸膜)、结缔组织疾病(系统性红斑狼疮等)、胸膜肿瘤(恶性肿瘤胸膜转移、间皮瘤)、肺栓塞、膈下炎症性疾病(膈下脓肿、肝脓肿、急性胰腺炎)等累及胸膜,均可使胸膜毛细血管通透性增加,毛细血管内细胞、蛋白及液体等大量渗入胸膜腔;胸水中蛋白质含量升高、胸水胶体渗透压升高,进一步促进胸腔液增多。此类胸腔积液为渗出液。

（三）胸膜毛细血管内胶体渗透压降低

肾病综合征、低蛋白血症、肝硬化、急性肾小球肾炎和黏液性水肿等疾病均存在血浆白蛋白减少，血浆胶体渗透压降低，胸膜毛细血管液体滤出增加导致胸腔积液。此类胸腔积液为漏出液。

（四）壁层胸膜淋巴回流障碍

壁层胸膜淋巴回流在胸水再吸收中起重要作用。癌性淋巴管阻塞、先天性发育异常致淋巴管引流异常、外伤所致淋巴回流受阻等，均可引起富含蛋白质的胸腔渗出液。

（五）损伤

外伤（如食管破裂、胸导管破裂）或疾病（如胸主动脉瘤破裂）等原因，胸腔内出现血性、脓性（感染）、乳糜性胸腔积液，此类积液为渗出液。

（六）医源性

药物（如甲氨蝶呤、胺碘酮、苯妥英、β-受体拮抗剂等）、放射治疗、消化内镜检查和治疗、支气管动脉栓塞术、冠脉搭桥手术或冠脉内支架植入术、骨髓移植、卵巢过度刺激综合征、液体负荷过大、中心静脉置管穿破和腹膜透析等，均可引起胸腔渗出液或漏出液。

【临床表现】

（一）症状

1. 原有基础疾病的相应症状　胸腔积液的病因较多，涉及的基础疾病也较多，包括肺、胸膜、心血管、肾脏、肝脏及全身性疾病等。不同疾病可有不同症状，因此仔细询问病史和观察患者症状，对于胸腔积液的病因诊断十分重要。

2. 胸腔积液引起的症状　少量胸腔积液可无明显症状或仅有胸痛，并随呼吸运动疼痛加剧；胸腔积液 300～500ml 以上时，可感胸闷或轻度气急；随着胸腔积液增多，胸闷、气急逐渐加剧；大量胸腔积液时，可出现呼吸困难和心悸，但胸痛缓解或消失。多数患者伴有咳嗽。

（二）体征

胸腔积液体征与胸腔积液量的多少有关。少量胸腔积液时，可无明显体征或仅因胸痛所致患侧胸部运动受限，胸式呼吸减弱，患侧可闻及胸膜摩擦音及呼吸音减弱；中等量以上胸腔积液时，患侧叩诊浊音、呼吸音减弱、触觉语颤减弱；大量胸腔积液尚可伴有气管向健侧移位。

【实验室和辅助检查】

（一）确定胸腔积液的检查

1. 胸部 X 线检查　较少量胸腔积液时胸部 X 线检查不易发现。当胸腔积液量达 300～500ml 时，胸部 X 线检查显示肋膈角变钝，有时难以与胸膜增厚鉴别，常需要在 X 线透视下缓慢倾斜变换体位加以区别。随着胸腔积液增多，肋膈角消失，显示一凹面向上、外侧高内侧低的弧形积液影，平卧位时积液散开，使整个肺野透亮度降低。大量胸腔积液时，整个患侧胸部呈致密影，纵隔和气管被推向健侧。局限包裹性积液可发生于胸腔任何部位，常见有叶间积液，呈梭形，不随体位改变而变动，边缘光滑饱满。肺底积液时显示一侧膈肌明显升高或胃底气泡影与肺下缘影之间明显加宽。液气胸时积液有液平面。在胸部 X 线片上胸腔积液量判断：胸腔积液在第 4 前肋间以下称为少量胸腔积液；第 4 前肋与第 2 前肋之间属于中等量胸腔积液；积液位于第 2 前肋以上为大量胸腔积液。见图 2-13-3～2-13-5。

胸部 CT 对胸腔积液诊断有其特殊优点，适用于：①胸部 X 线片难以显示的少量胸腔积液；②通过病灶密度观察，可将局限包裹性积液与肺实质病变加以鉴别；③显示胸腔积液同时可了解肺组织受压和肺实质是否存在病变；④可显示纵隔、气管与淋巴结情况。见图 2-13-6、2-13-7。

2. 超声检查　目前多采用 B 型超声诊断仪检查。超声检查对确定有无胸腔积液以及积液量、部位、胸腔穿刺的定位均有重要价值。超声引导下胸腔穿刺可用于局限性胸腔积液或粘连分隔胸腔积液。

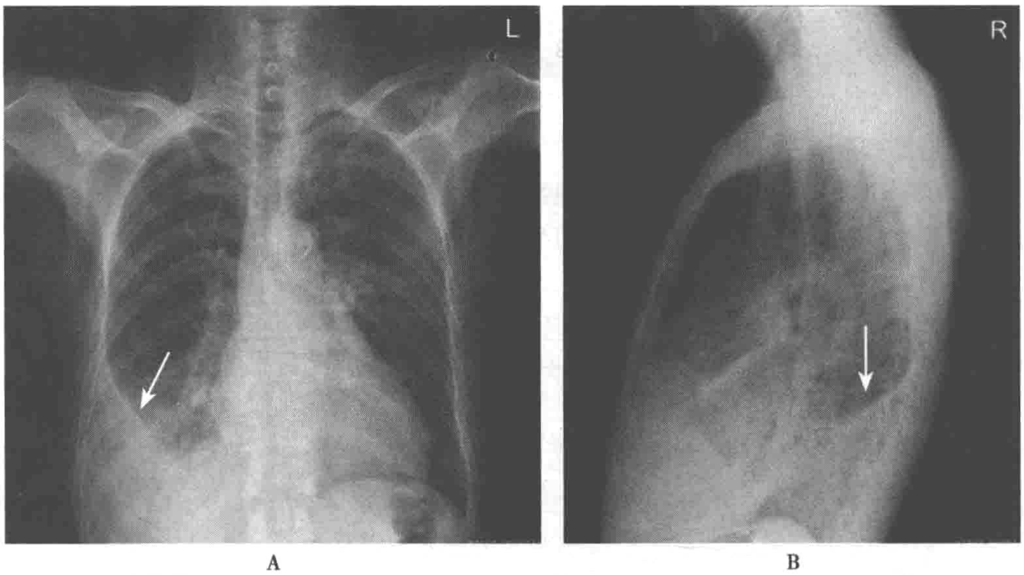


图 2-13-3 右胸少量胸腔积液
A. 后前位胸片见右侧膈上见弧线向外向上阴影；B. 侧位片可见前后肋膈角弧形阴影

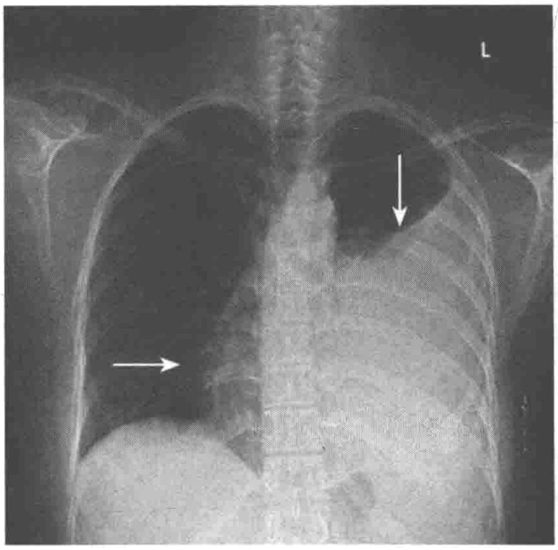


图 2-13-4 左侧胸腔大量积液(纵隔向健侧移位)

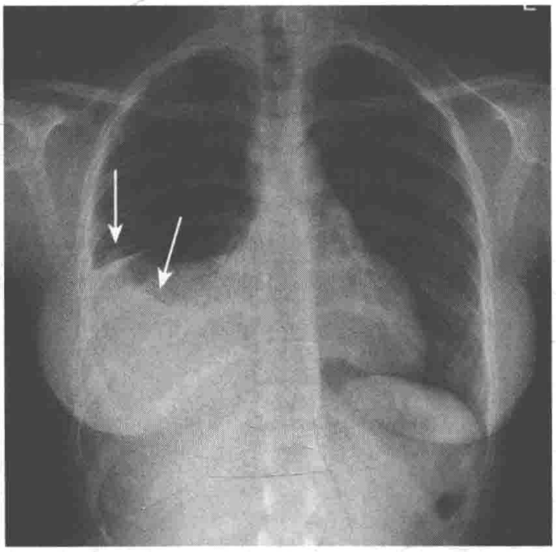


图 2-13-5 右侧胸腔积液并叶间积液

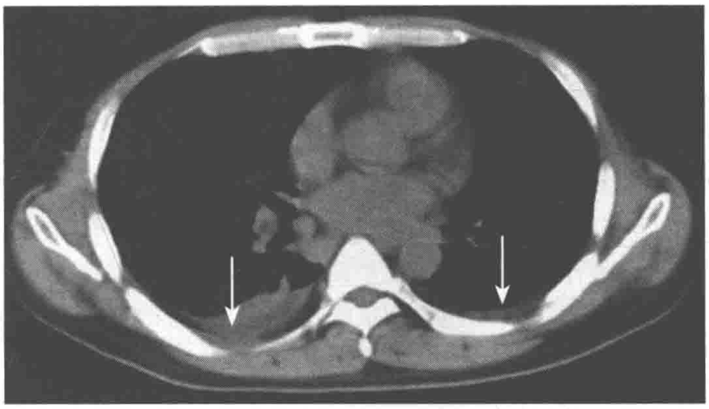


图 2-13-6 双侧少量胸腔积液

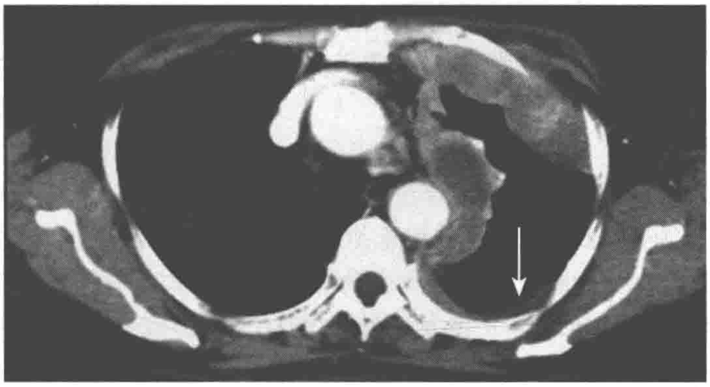


图 2-13-7 左胸膜间皮瘤并少量胸腔积液

(二)胸腔穿刺术和胸水检查

胸腔穿刺术既可用于诊断,又可作为一种治疗手段,抽出胸腔液体以缓解胸腔积液引起的呼吸困难和加快胸水的吸收等。胸腔穿刺抽出液体做下列检查,对明确积液性质及病因诊断均至关重要。

1. 常规检查

(1)外观和气味:漏出液常呈透明清亮,多为淡黄色,静置后不凝固,比重<1.016~1.018。渗出液可因病因不同颜色有所不同,混浊,比重>1.018。结核性胸腔积液多呈草黄色或深黄色,少数为淡红色;血性胸腔积液可因出血程度不同呈淡红血性、洗肉水样、肉眼全血(静脉血)样;脓性积液呈黄脓性,厌氧菌感染有恶臭味;阿米巴肝脓肿破溃入胸腔引起的胸腔积液呈巧克力色;乳白色胸腔积液为乳糜胸水;曲霉感染的胸腔积液可为黑色。

(2)细胞计数与分类:正常胸水中有少量间皮细胞或淋巴细胞。胸膜炎症时,胸水中可见各种细胞以及增生与退化的间皮细胞。漏出液有核细胞数较少,常少于 $100\times10^6/L$,以淋巴细胞和间皮细胞为主。渗出液的细胞数较多,有核细胞常多于 $500\times10^6/L$,以白细胞为主。肺炎并胸腔积液、脓胸时胸水细胞数可达 $10\times10^9/L$ 以上。红细胞超过 $5\times10^9/L$ 时,胸水可呈淡红色;红细胞为 $10\times10^{10}/L$ 以上时,呈肉眼血性胸水,主要见于外伤、肿瘤、肺栓塞,但尚需与胸膜穿刺损伤所致的血性胸腔积液相鉴别。

胸水中以中性粒细胞为主,提示细菌性肺炎、胰腺炎等急性胸膜炎症;结核性胸膜炎或肿瘤所致胸水则以淋巴细胞为主;嗜酸性粒细胞增多,主要见于寄生虫感染、真菌感染和结缔组织疾病;恶性胸膜间皮瘤或恶性肿瘤累及胸膜时,胸水中间皮细胞增多,常可超过5%;系统性红斑狼疮伴胸腔积液时胸水中可找到狼疮细胞。

2. 生化检查

(1)pH:结核性胸腔积液、肺炎并发胸腔积液、类风湿关节炎胸腔积液、血胸和脓胸时胸水pH<7.30;系统性红斑狼疮及恶性胸腔积液时通常 pH>7.35。

(2)葡萄糖:正常胸腔积液中葡萄糖含量与血糖相近。漏出液内葡萄糖含量常正常(>3.35mmol/L)。恶性肿瘤所致的胸腔积液葡萄糖液也多正常。葡萄糖含量下降主要见于类风湿关节炎并发胸腔积液、化脓性胸腔积液、结核性胸腔积液、少数恶性胸腔积液,而其中脓性胸腔积液和类风湿关节炎并发胸腔积液的葡萄糖可低于1.10mmol/L。

(3)蛋白质:漏出液蛋白含量低,<30g/L,以白蛋白为主,胸水蛋白量/血清蛋白量比值<0.5,黏蛋白试验(Rivalta 试验)阴性。渗出液中蛋白含量高,>30g/L,胸水蛋白量/血清蛋白量比值>0.5,Rivalta 试验阳性。

(4)类脂:乳糜性胸腔积液中含较多甘油三酯(含量>1.24mmol/L),且其成分改变与饮食

Notes

内容相关，主要见于肿瘤、寄生虫或外伤等原因导致胸导管压迫或破裂，胸水苏丹Ⅲ染色呈红色，而胆固醇含量正常。在假性乳糜性胸腔积液中胆固醇含量高（>5.18mmol/L），主要由于胆固醇积聚所致，见于陈旧性结核性胸腔积液、类风湿关节炎性胸腔积液、癌性胸腔积液、肝硬化等，通常胸水甘油三酯正常，苏丹Ⅲ染色阴性。

3. 酶学测定

（1）腺苷脱氨酶（ADA）：ADA 广泛存在于机体的组织细胞中，其中淋巴细胞及单核细胞内含量高。以>45U/L 为升高。结核性胸腔积液 ADA 常明显升高，可高达 100U/L。感染性积液如肺炎并发胸腔积液、化脓性胸腔积液等 ADA 也升高（>45U/L）。非结核性胸腔积液 ADA 正常。

（2）乳酸脱氢酶（LDH）：胸水中 LDH 含量>200U/L，胸水 LDH/血清 LDH 的比值>0.6，则可诊断为渗出液，反之考虑为漏出液。在化脓性胸腔积液或恶性胸腔积液时 LDH 可明显增高，可达正常血清的 10～30 倍，其中恶性胸腔积液 LDH 与患者自身血清中 LDH 的比值达 35 以上。

（3）淀粉酶：急性胰腺炎、食管破裂、恶性肿瘤并发胸腔积液时，胸水淀粉酶可升高。胰腺炎患者约 10% 可并发胸腔积液，淀粉酶逸出进入胸水中，甚至高于血清淀粉酶水平。

（4）其他：结核性胸腔积液中，血管紧张素转化酶（ACE）明显升高（≥25U/L）。通常结核性胸腔积液的溶菌酶活性>80μg/ml，而恶性胸腔积液溶菌酶<65μg/ml。前列腺癌胸膜转移的胸腔积液酸性磷酸酶升高。

4. 肿瘤标志物　癌胚抗原（CEA）为多种肿瘤相关的标志物，恶性胸腔积液中 CEA 含量也增高，可作为恶性胸腔积液的鉴别诊断标志之一。CEA>10～15μg/L 或胸水/血清 CEA 比值>1，常提示恶性胸腔积液，而 CEA>20μg/L，胸水/血清 CEA>1 诊断恶性胸腔积液的敏感性和特异性均超过 90%。胸水 CEA 对于腺癌尤其是分泌 CEA 的胃肠道肿瘤、肺腺癌、乳腺癌所致胸腔积液的诊断价值更高。其他的肿瘤标志物包括糖类抗原 CA 15-3，19-9，72-4，癌抗原 CA 125，细胞角蛋白 19 片断（CYFRA 21-1），组织多肽抗原（TPA-M），鳞状细胞抗原（SCC），神经元特异烯醇酶（NSE）等，对诊断也有所帮助。

5. 免疫学检查　结核性和恶性胸腔积液中淋巴细胞均见升高，前者以 $CD4^+$ 辅助淋巴细胞为主（约 65%），而后者 $CD4^+$ 细胞数量及 $CD4^+/CD8^+$ 比值较前者低。肿瘤性胸腔积液胸水 IL-β、IL-2、sIL-2R（可溶性 IL-2 受体）、IL-6、IL-8、PDGF（血小板衍生的生长因子）、IFN-γ（γ-干扰素）、TNF（肿瘤坏死因子）常下降，且低于结核性胸腔积液。细菌性肺炎、结核病、癌症、类风湿关节炎伴有胸腔积液时，胸水中类风湿因子滴度常可升高，大于 1∶160 以上。系统性红斑狼疮、类风湿关节炎胸水中补体成分（CH50、C3、C4）降低；相反胸水中免疫复合物含量升高，其胸水含量/血清含量比值常大于 1。

6. 细胞学检查　恶性胸腔积液约 40%～80% 患者可检出恶性细胞，反复多次检查有助于提高检测阳性率。

7. 病原学检测　胸水涂片查找细菌及培养，对于病原诊断与鉴别诊断有一定帮助。

（三）胸膜活检

经皮闭式针刺胸膜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。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 月内应对活检部位行放射治疗。

（四）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%，为拟定治疗方案提供依据。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，可考虑剖胸探查。

Notes

（五）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】

（一）确定有无胸腔积液

根据胸闷、气促等症状，患侧呼吸音低或消失、叩诊浊音等体征，结合胸部X线胸片、B超等辅助检查，不难确定胸腔积液。

（二）区分漏出液和渗出液

一旦确定存在胸腔积液，则首先明确积液的性质，即漏出液或渗出液。目前仍以Light标准作为判断的金标准：胸水蛋白量/血清蛋白量>0.5，胸水中LDH含量大于血清LDH正常值上限的2/3，胸水LDH/血清LDH比值>0.6，符合以上3条标准中任何1条考虑渗出液，反之为漏出液。血清或胸腔积液的N末端前脑利钠肽（NT-proBNP）升高对心力衰竭所致胸腔积液有很好的诊断价值。

（三）明确胸腔积液的病因

1. 漏出性胸腔积液　漏出液的病因诊断较简单，结合病史不难做出诊断。漏出液的主要病因有：①充血性心力衰竭：是最常见的病因，常因胸腔毛细血管静水压增高所致，也可见于左心衰竭时肺间质间隙的液体量部分经过脏层胸膜到达胸腔。积液常为双侧胸腔，而且右侧胸腔较多。②肾病综合征：该病由于低蛋白症，胶体渗透压降低和静水压增高，常发生于双侧胸腔，它随着蛋白丢失的纠正而改善。③肝硬化：由于低蛋白血症、腹水通过膈肌上小孔或淋巴管进入胸腔，胸水大多在右胸腔。④其他：如急性肾小球肾炎、缩窄性心包炎、腹膜透析、黏液性水肿、药物过敏和放射反应等。

2. 渗出性胸腔积液　渗出液的病因较多。国外以细菌性肺炎、恶性肿瘤、病毒感染和肺栓塞多见，而我国以结核性胸膜炎最常见，其次为恶性肿瘤和细菌感染，而肺栓塞相对较少。

结核性胸膜炎是机体感染结核杆菌后引起胸膜发生充血、渗出、坏死、增生及纤维化等炎症病理变化过程。渗出期以胸腔积液为主，称结核性渗出性胸膜炎。常见症状有发热、胸痛、干咳、夜间盗汗，胸水呈草黄色，以淋巴细胞为主，pH<7.30，ADA>45u/L，CEA正常，PPD试验阳性。

类肺炎性胸腔积液是肺炎、肺脓肿和支气管扩张等感染引起的胸腔积液，患者一般先有肺炎、肺脓肿、支气管扩张等临床表现，如发热、咳嗽、咳痰等症状，当炎症涉及胸膜时出现胸痛。一般情况下胸腔积液量不多，胸水呈草黄色或脓性，血白细胞升高、中性粒细胞增多，伴有核左移，诊断不难。如积液呈脓性则称为脓胸，脓胸是指各种病原微生物引起胸膜腔感染性炎症，脓液积聚在胸膜腔内。常见感染病原体为金黄色葡萄球菌、肺炎球菌、化脓性链球菌、大肠埃希菌、肺炎克雷白杆菌和假单胞菌等；若为肺脓肿或支气管扩张并发脓胸，多为以厌氧菌为主的混合感染。急性脓胸常表现为高热、胸痛，胸水呈脓性、黏稠，涂片革兰染色找到细菌或胸水细菌培养阳性。

恶性肿瘤侵犯胸膜引起的胸腔积液，称为恶性胸腔积液（malignant pleural effusion）。常可在胸水中发现恶性肿瘤细胞或胸膜活检组织中发现恶性肿瘤细胞。常见病因为恶性肿瘤胸膜转移，主要为肺癌、乳腺癌和淋巴瘤，其次为胸膜间皮瘤。胸水多呈血性，增长迅速、量大，LDH>500U/L，肿瘤标志物水平升高。结合病史、胸水脱落细胞检查、胸膜活检、纤维支气管镜检及胸腔镜直观下胸膜活检，常可做出明确诊断。临床上对于结核性胸膜炎和恶性胸腔积液这两种临床最常见胸腔积液，需认真加以鉴别，这对于指导临床治疗和判断预后是十分重要的。

【治疗】　胸腔积液是胸部或全身疾病的一部分，其病因治疗尤为重要。临床治疗包括胸腔积液消除和病因治疗。漏出液常在纠正病因后吸收，不需要抽液。渗出性胸腔积液根据不同病因而处理有所差异。下面简要介绍结核性胸膜炎、恶性胸腔积液和化脓性胸腔积液3种常见的

Notes

渗出性胸膜炎的治疗。

(一) 结核性胸膜炎

1. 抗结核药物治疗　应给予规范抗结核治疗(详见本篇第八章)。

2. 胸腔穿刺抽液　少量胸腔积液一般不需行胸腔穿刺抽液治疗。中等量以上胸腔积液可适当胸腔穿刺抽液,以减轻或解除胸腔积液对心肺的压迫症状,减少纤维蛋白沉着和减轻胸膜增厚,减轻结核中毒症状。抽液每次不宜超过1000ml,不宜过快,以免胸腔压力骤降引起休克及复张后肺水肿(同胸腔抽气后复张肺水肿,详见本章第二节)。抽液过程中患者出现头晕、面色苍白、出汗、心悸、四肢发凉,则考虑“胸膜反应”,应立即停止抽液,使患者平卧,必要时皮下注射0.1%肾上腺素0.5ml,密切观察病情、血压变化。

3. 糖皮质激素　糖皮质激素可降低炎症反应,减轻结核中毒症状,加速胸水吸收,减少胸膜粘连和增厚。结核性渗出性胸膜炎全身毒性症状严重,胸水较多者,可在抗结核治疗同时加用糖皮质激素。常用泼尼松20~30mg/d,待体温正常,全身结核中毒症状减轻或消失,胸水明显较少时,即应逐渐减量以至停药,一般疗程为4~6周。

(二) 类肺炎性胸腔积液和脓胸

类肺炎性胸腔积液主要是抗生素治疗,经有效抗生素治疗积液可自行吸收。如胸腔积液量较多可抽液,胸液pH<7.2应肋间插管引流。

脓胸的治疗原则是:控制感染,引流胸腔积液,并使肺复张,恢复肺功能。针对脓胸的病原菌,尽早应用强有力的抗感染治疗(全身和局部胸腔治疗)。应积极引流胸腔脓液,可反复胸穿抽脓或肋间切开闭式引流。可用2%碳酸氢钠液或生理盐水反复冲洗胸腔,然后注入适量抗生素和链激酶或尿激酶,使脓液变稀便于引流。对于支气管胸膜瘘者不宜行胸腔冲洗,以免引起窒息和细菌播散。慢性脓胸有广泛胸膜增厚、胸廓塌陷、肺不能膨胀,伴有慢性消耗征象如杵状指(趾),应考虑作胸膜剥脱术或胸廓改形术。同时应加强支持疗法,给予高蛋白、高维生素和高能量食物,注意纠正水电解质紊乱和维持酸碱平衡。

(三) 恶性胸腔积液

恶性胸腔积液的最常见病因是肺癌、乳腺癌和淋巴瘤的胸膜转移,是晚期恶性肿瘤常见并发症。此种恶性胸腔积液生长迅速且持续存在,治疗效果较差,预后不良,需要包括病因治疗、胸腔穿刺抽液、胸腔局部治疗、生物治疗等综合治疗。其目的是缓解症状、减轻痛苦,提高生存质量,延长生命。

1. 病因治疗　针对不同肿瘤采取相应治疗。恶性胸腔积液一旦确诊,已属晚期,不是手术根治的适应证。对于全身性化疗较敏感的恶性肿瘤如小细胞肺癌、淋巴瘤、乳腺癌,可考虑行全身性化疗。

2. 胸腔穿刺抽液　恶性胸腔积液生长迅速、量大,对心肺压迫症状重,大量胸腔积液的压迫可引起严重呼吸困难,甚至导致死亡,故需反复胸腔穿刺抽液。但反复抽液可使大量蛋白丢失,加速患者衰竭。因此对于此类患者抽液,应结合患者情况综合考虑。必要时可行胸腔插细管引流。

3. 胸腔局部治疗

(1) 胸腔内注入抗肿瘤药物:在胸腔穿刺抽液后,根据肿瘤细胞类型选择合适的抗肿瘤药物行胸腔内注射。常用抗肿瘤药物有:顺铂40~80mg、阿霉素30mg、丝裂霉素10~20mg、博莱霉素60mg、氟尿嘧啶750~1000mg等。此疗法既有杀伤肿瘤细胞作用,又可缓解胸水的产生,并可引起胸膜粘连。

(2) 胸腔内注入生物免疫抑制剂:如短小棒状杆菌疫苗、胞必佳、IL-2、干扰素、淋巴细胞因子激活的杀伤细胞(LAK细胞)、肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)等。此疗法可抑制恶性肿瘤细胞,增强淋巴细胞局部浸润及活性,减少胸水生成并使胸膜粘连。

Notes

(3) 胸膜固定术:常用四环素、滑石粉、多西环素等硬化剂,使胸膜粘连,闭锁胸膜腔,减少胸腔液体生成。

胸腔局部治疗时应注意:①注射药物前应先抽液,减少胸水,以利提高治疗效果;②注射药物同时可注入少量利多卡因,可减轻局部胸痛及发热症状;③嘱患者在注药后24小时内卧床休息并定时不断更换体位,以便药物能与胸膜或病灶广泛接触,达到最佳治疗效果。

第二节 气 胸

要点:

1. 气胸分为自发性、创伤性和医源性三大类。
2. 自发性气胸是最常见的类型,多由胸膜下肺大疱和气肿性肺大疱破裂引起。
3. 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。
4. 自发性气胸的治疗包括排除胸腔气体、促进患肺复张的同时,兼顾基础疾病的治疗。

胸膜腔是不含有空气的密闭的潜在腔隙,一旦胸膜腔内有气体积聚,即称为气胸(pneumothorax)。气胸可分为自发性气胸、创伤性气胸和医源性气胸三大类。自发性气胸(spontaneous pneumothorax)是自行发生,并无胸部外伤史,又根据是否有肺部基础病分为原发性和继发性;创伤性气胸是由于外伤引起,如胸壁贯通伤等;医源性气胸是医疗操作或治疗目的引起,如经胸壁肺活检、胸腔穿刺、中心静脉置管以及人工气胸等。气胸是常见的内外科急症,男性多于女性,原发性自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,气体将从肺泡进入胸腔直到压力差消失或破口闭合。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。气胸时失去了负压对肺的牵引作用,甚至因正压对肺产生压迫,肺不能膨胀,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,产生通气/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)是指常规胸部X线检查未发现肺有明显病变者所发生的气胸,通常是由位于脏层胸膜下肺大疱(blebs)或小气囊肿破裂引起,多见在肺尖部(图2-13-8/文末彩图2-13-8)。此型气胸好发于20~40岁、体型瘦长男性,右侧多见,并且易复发(30%见于同侧复发,10%发生于对侧)。吸烟可增加原发性自发性气胸的危险度。

继发性自发性气胸(secondary spontaneous pneumothorax)是在原有肺部疾病基础上发生的气胸,最常见病因为慢性阻塞性肺疾病和肺结核。肺囊性纤维化、支气管哮喘、间质性肺部疾病、肺癌、尘肺、急性细菌性肺炎(金黄色葡萄球菌性肺炎)等均可引起继发性自发性气胸。其发病

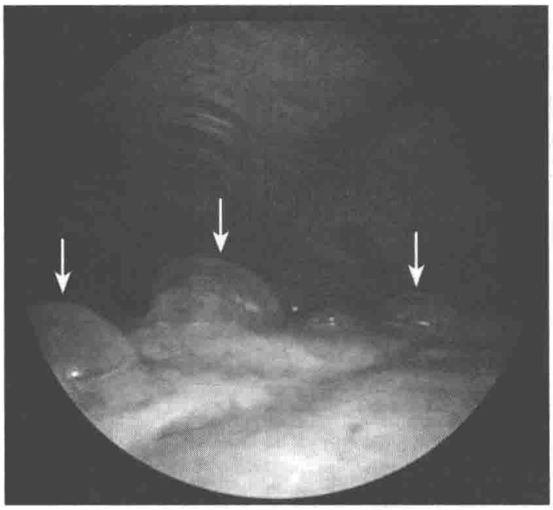


图 2-13-8 胸腔镜见肺表面胸膜下肺大疱

机制是在原有肺部疾病基础上形成肺气肿、气肿性肺大疱(emphysematous bulla)破裂或直接胸膜损伤所致。此型气胸患者肺通气储备功能较差,一旦发生气胸症状重,影响心肺功能明显,危险性大。偶因胸膜上有异位子宫内膜,在经期可以破裂而发生气胸,称为月经性气胸 catamenial pneumothorax)。

【临床表现】

(一)症状

常突然发生胸痛,多局限于患侧,呈针刺样或刀割样疼痛,时有向患侧肩部放射。可伴有不同程度胸闷、呼吸困难,其严重程度与患者的肺基础疾病及肺储备功能状况、发生速度、肺压缩程度和气胸类型有关。如基础疾病严重、肺储备功能差、气胸发生速度快、肺压缩面积大,则出现严重呼吸困难。青壮年即使一侧肺被压缩面积>90%,由于基础肺功能好,可无明显呼吸困难;而对于基础肺功能较差患者,即使一侧肺被压缩面积为10%～20%,亦可见明显呼吸困难。张力性气胸胸膜腔内压力骤然升高、肺被压缩重、纵隔移位,对循环功能影响大,可出现严重呼吸困难、大汗淋漓、心悸、血压下降甚至休克。

自发性气胸可于持重物、屏气、剧烈运动后诱发,但多数人无明显诱因,偶尔在睡眠中突发气胸。

(二)体征

常见体征有患侧胸廓饱满、呼吸运动减弱;叩诊呈鼓音,肝肺浊音消失;听诊患侧呼吸音减弱甚至消失。气胸量大或张力性气胸时纵隔可向健侧移位,可伴有心率增快、呼吸增快、血压下降和发绀。少量气胸(肺压缩<20%)时,患者通常缺乏阳性体征,或仅有轻度呼吸音减弱,特别是当存在肺气肿时更难以发现气胸的阳性体征。

【辅助检查】

(一)胸部X线检查

1. 常规胸片 是诊断气胸最准确、可靠的方法,可显示肺压缩的程度、肺内病变情况、是否存在纵隔移位、胸腔积液和胸膜粘连。气胸的典型表现为患侧肺有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。局限性气胸须在X线透视下转动体位观察。当胸膜粘连存在时,肺脏压缩形态可呈不规则分隔。如同时合并有胸腔积液时则可见气液平面。如发生气胸的同时出现气液平面,应高度警惕血气胸的可能。血气胸在气胸中约占2%～3%,多为胸膜粘连带的血管破裂所致。见图2-13-9。

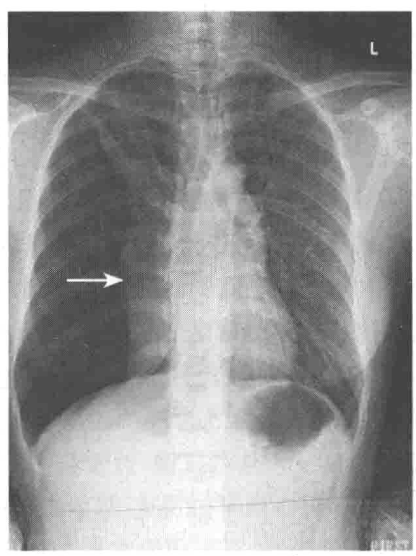


图 2-13-9 右侧气胸的X线表现
右侧气胸,上肺粘连,小量胸腔积液,箭头为气胸线

2. 胸部CT检查 气胸的影像是胸膜腔存在无肺纹理的低密度影(气体)。胸部CT检查的优势是:①可

显示少量气胸或某些普通正位胸片上因受组织重叠而显示不清的气胸；②对于局限性气胸可确定部位、程度、形态；③可预测气胸的复发，发现肺内有大的肺大疱或多个肺大疱，则复发机会明显增加。见图2-13-10、2-13-11。

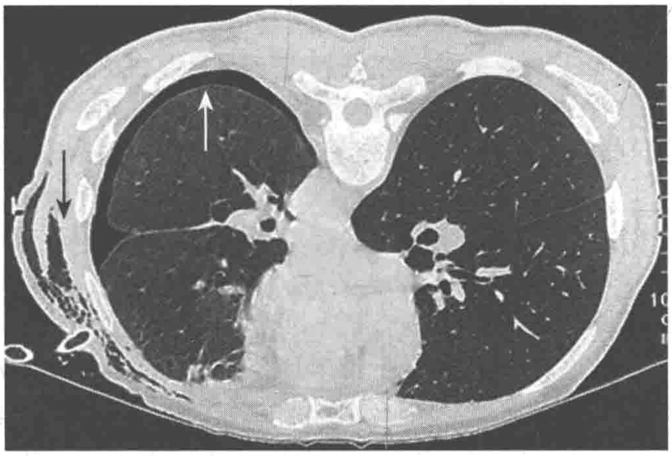


图2-13-10 小量气胸（白箭头）和皮下气肿（黑箭头）
注：患者为俯卧位

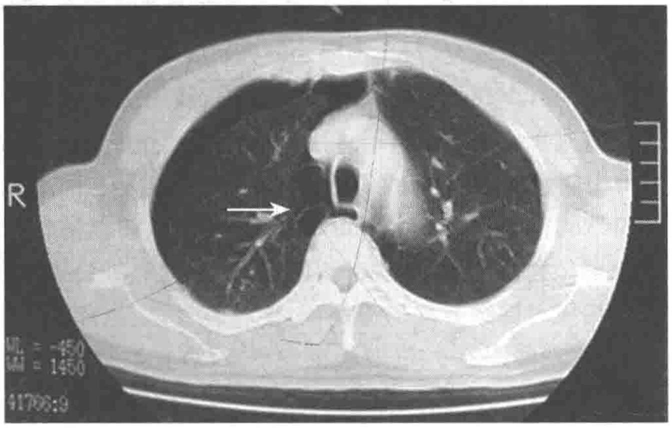


图2-13-11 小量气胸和肺大疱（箭头）

3. 气胸容量测定 气胸容量的大小可依据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[（单侧胸腔直径^3－肺直径^3）/单侧胸腔直径^3）]。如单侧胸腔直径为10cm，在肺门水平侧胸壁至肺边缘的距离（b）为1cm时，根据公式$(10^3-9^3)/10^3=1000-729/1000=0.27$，即约占单侧胸腔容量的27%左右，2cm时约50%。故从侧胸壁与肺边缘的距离≥2cm为大量气胸，<2cm为小量气胸。如从肺尖气胸线至胸腔顶部估计气胸大小（a），距离≥3cm为大量气胸，<3cm为小量气胸（图2-13-12）。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），故在测量气胸容量时可使用其辅助功能，对测定气胸容量的大小可能更准确。

（二）胸腔镜

可发现胸膜下肺大疱（图2-13-8）或气肿性大疱，靠近壁层胸膜的病变，以及胸腔积液的性质。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

根据临床症状、体征及胸部X线表现，典型的自发性气胸的诊断通常并不困难。突发一侧

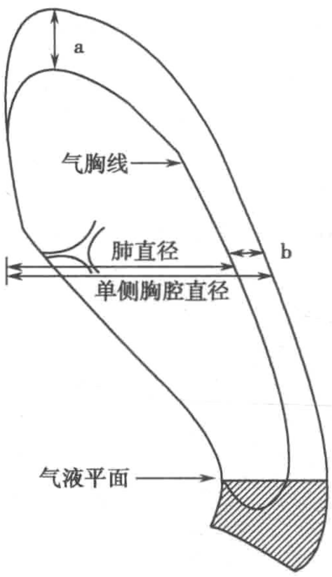


图 2-13-12 气胸容量测定法

胸痛伴有呼吸困难，并有气胸体征，则可作出气胸的初步诊断。胸部 X 线检查显示的气胸影像学特征是确诊依据。但对于有慢性阻塞性肺疾病等基础疾病的患者，特别是有肺大疱的患者，气胸的症状往往被基础疾病所掩盖或与之重叠，但并发气胸时，症状突然加重是一重要特点。因此临床上对于不能用其他原因解释或经处理症状无改善的呼吸困难，一定要想到气胸的可能。应详细地询问病史，全面仔细地查体，并及时行胸部 X 线检查，以尽快明确诊断。对于病情危重及不宜搬动做胸部 X 线检查而高度怀疑气胸者，可在胸腔积气体征最明显处进行诊断性穿刺，测压抽气，如为正压且抽出气体，表明有气胸存在，即应抽出气体或必要时行胸腔闭式引流排气治疗。

（二）临床分型

根据脏层胸膜破裂口的情况以及胸膜腔内压力变化可将自发性气胸分为以下 3 种类型：

1. **闭合性（单纯性）气胸（closed pneumothorax）** 胸膜破裂口较小，气胸发生后脏层胸膜的破口自行闭合，在呼气和吸气过程中，不再有空气进入胸膜腔。胸膜腔内压力略有增高，抽气后压力下降且留针 5～10 分钟观察压力不再回升，表明脏层胸膜破口不再漏气。此型气胸胸膜腔内残余气体可自行吸收，压力可恢复负压，肺随之复张。

2. **开放性（交通性）气胸（open pneumothorax）** 脏层胸膜破裂口较大（或支气管胸膜瘘）且持续存在，在呼气和吸气过程中空气可自由进出胸膜腔。胸膜腔内压力在 $0cmH_2O$ 左右上下波动，抽气后留针 5～10 分钟，观察压力无变化。

3. **张力性（高压性）气胸（tension pneumothorax）** 脏层胸膜破裂口呈单向活瓣，呼气时活瓣关闭，胸膜腔内气体不能经破口排出；吸气时活瓣开启，空气经破口进入胸膜腔，致使胸膜腔内空气越积越多，胸膜腔内压力持续升高形成高压，使肺脏受压，纵隔向健侧移位，影响心脏血液回流，心排出量下降，通气功能严重受损，呼吸困难严重，故有生命危险，应紧急排气治疗。胸膜腔测压显示压力明显增高，呈正压，抽气后压力可以轻微下降，观察数分钟后胸膜腔压力又迅速复升至正压。

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 SaO_2>90%；两次呼吸间隔说话成句。

（三）鉴别诊断

自发性气胸尤其是老年人和原有心肺基础疾病者，临床表现酷似其他心肺疾患，应注意鉴别。

1. **慢性阻塞性肺疾病** 此病有心悸、气促，急性发作时有明显呼吸困难，体征有过清音、呼吸音降低，一般情况下鉴别不困难。如慢性阻塞性肺疾病患者突发心悸、严重呼吸困难时，应注意同时合并气胸可能，胸部 X 线检查可加以鉴别。

2. **支气管哮喘** 支气管哮喘急性发作可表现为突然发生的呼吸困难，与气胸相似。但支气管哮喘常有反复发作的病史，听诊双肺有哮鸣音，呼气明显延长。一旦体检发现两肺哮鸣音明显不对称，则应考虑合并气胸可能，应及时行胸部 X 线检查加以鉴别。

3. **急性心肌梗死** 患者有突然发作胸痛、胸闷，甚至呼吸困难、休克等临床表现，酷似气胸。而气胸患者心电图改变偶可呈酷似心肌梗死的表现。根据病史、体征、心电图、X 线检查、血清酶学检查，可予以鉴别。

Notes

4. **肺大疱**　位于肺周边部位较大的肺大疱,在胸部X线上有时不易与气胸相鉴别。肺大疱的病史较长,症状进展缓慢,X线多轴透视可见肺大疱在某一方位上可呈圆形或卵圆形阴影;肺大疱边沿看不到发丝状气胸线,泡内可见有细丝状肺纹理,为肺血管或肺小叶遗留物;肺大疱向周围膨胀,可将肺压向肺尖区、肋膈角及心膈角,而气胸则呈胸外侧透明带,其中无肺纹理可见;肺大疱内压与大气压大致相等,抽气后肺大疱容积无明显变化。

5. **急性肺栓塞**　此病多表现为突然发生的呼吸困难、胸痛和发绀,酷似自发性气胸。但患者常伴有咯血、发热,有下肢或盆腔深静脉炎或血栓形成、骨折、心房纤颤或长期卧床史。详细询问病史、查体和胸部X线检查、螺旋CT肺动脉造影、MRI肺动脉造影、放射性核素肺通气/血流灌注扫描有助于鉴别。

【治疗】　自发性气胸治疗的原则是:排除胸腔气体、闭合漏口、促进患肺复张、消除病因及减少复发。具体治疗方案应根据患者的临床表现、气胸类型、肺压缩程度、气胸原因、有无并发症、复发的可能性等综合判断加以选择。主要包括保守治疗、排气治疗、外科手术治疗、胸膜粘连术和并发症处理。

(一) 保守治疗

对于肺被压缩面积<20%、首次发病、稳定型的闭合性气胸,可采用保守治疗,包括休息、保持大便通畅、酌情使用镇静剂和止咳剂,一般可在7~14天自行吸收。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。

对于有基础肺部疾患的气胸患者,应注意积极治疗基础疾病。对于慢性阻塞性肺疾病并发气胸患者,即使气胸量较少,也不主张采取保守疗法。

(二) 排气治疗

1. **胸腔穿刺抽气**　适用于稳定型小量气胸,呼吸困难症状较轻者,可予以胸腔穿刺抽气治疗。胸腔穿刺的部位通常选择在患侧胸部锁骨中线第2肋间处,而对局限性气胸则应根据胸片定位,选择最佳的穿刺点。每次抽气不宜超过1000ml。应用气胸箱抽气可在抽气同时检测胸腔压力变化,有助于判断气胸类型并了解抽气情况。原发性闭合性气胸胸腔穿刺抽气治疗的成功率较高,约为60%,而继发性气胸的成功率较低,约为30%。胸腔穿刺抽气效果不佳者,可改用胸腔闭式引流治疗。如病情危重又缺少抽气设备时,可选用粗的输液针,消毒后直接刺入胸膜腔,使胸膜腔与外界相通,以暂时减轻胸膜腔内压力。或在其尾部扎上橡皮指套,指套末端剪一小裂缝,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**　胸腔闭式引流是治疗自发性气胸的常用方法,适用于胸腔穿刺抽气效果不佳的开放性气胸、张力性气胸和部分心肺功能较差而症状较重的闭合性气胸患者。对于反复发作的气胸也应考虑用胸腔闭式引流。插管部位通常选择在患侧胸部锁骨中线第2肋间或腋前线第4、5肋间。如果为局限性气胸则需经X线检查定位后选择最佳插管部位。对于合并胸腔积液较多的气胸,插管的部位应选择在腋前线,健侧卧位时排气,患侧卧位时排液。水封瓶的玻璃管置于水面下1~2cm,将胸膜腔压力维持在-1~2cmH_2O以下,若胸膜腔压力高于此压力时气体从引流管逸出。引流成功的标志是胸腔内气体排出后,水封瓶玻璃管内水柱波动而无气泡逸出,水柱越高说明胸腔内负压越高;如水柱不动,则可能由于肺复张后引流管的侧孔被肺或胸壁贴住,或引流管分泌物阻塞所致,后者需要临床排除和处理。单纯胸腔闭式水封瓶引流对于大多数闭合性气胸、部分交通性气胸是有效的。如果单纯负压排气无效或慢性气胸,可应用持续负压引流,其负压范围维持在-10~-20cmH_2O。

(三) 胸膜固定术

对于复发性气胸或交通性气胸经胸腔闭式引流及负压吸引治疗失败者,双侧气胸且心肺功

Notes

能差,不能耐受外科手术者,可用胸膜固定术。此方法是通过物理或化学方法刺激胸膜表面,使之产生无菌性炎症反应并继之粘连,气胸漏口处脏层与壁层胸膜粘连闭合,使气胸消失,并可减少气胸复发。常用化学硬化剂有滑石粉、四环素或多西环素,加入生理盐水60~100ml稀释,可通过胸腔引流管注入胸膜腔,夹管1~2小时后重新引流。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),让患者转动体位,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。也可用胸腔镜或纤维支气管镜直视下对准漏气口喷雾或注入纤维蛋白胶、滑石粉等粘连剂或激光烧灼凝固方法,封闭气胸漏口。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(endobronchial blockers)

一般用于顽固性气胸的治疗。采用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,患者一般应在肋间插管引流下进行。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(endobronchial Watanabe spigot,EWS)、纤维蛋白胶密封法(thoracographic fibrin glue sealing method,TGF),自体血密封法等。支气管封堵术的部位尽可能位于远端的相应支气管内,避免堵塞大的支气管导致大面积的肺不张而影响肺功能。

(五)外科手术治疗

外科手术仅适用于内科保守治疗失败者或复发性气胸、双侧气胸、血气胸和合并有巨大肺大疱者。外科手术治疗自发性气胸效果好,且能降低复发率。手术可以发现破口部位,切除肺大疱。对于有基础病患者如结核病灶破溃、支气管胸膜瘘,则可以同时切除病灶。目前胸腔镜直视下行气胸的外科手术治疗取得了好的疗效,并扩大了外科手术适应证。

【并发症】

(一)皮下气肿和纵隔气肿

引起皮下气肿和纵隔气肿的常见原因:①由于肺泡破裂逸出的气体进入肺间质,形成间质性肺气肿。肺间质内气体沿血管鞘进入纵隔,甚至进入颈部、脸部、胸部及腹部皮下组织,导致皮下气肿。②张力性气胸或胸腔闭式引流置管后,气体可沿着针孔或切口皮下进入皮下组织,出现皮下气肿。皮下气肿一般不需要特殊处理能自行吸收,但须预防感染。吸入高浓度氧气可促进皮下气肿的吸收消散。纵隔气肿张力过高时可作锁骨上窝切开或穿刺排气治疗。

(二)复张后肺水肿

当胸腔抽气过多或过快时,肺的迅速复张可能发生复张后肺水肿。其机制为气胸时肺被压缩,出现缺血、缺氧,对肺毛细血管造成直接损伤,再加上一旦肺复张时血液迅速灌注,导致氧自由基释放,也可损伤肺毛细血管,引起肺毛细血管通透性增加,大量血管内液体进入肺间质及肺泡,引起肺水肿。临床表现为抽气或排气后出现持续性咳嗽、胸闷,如不及时处理,可出现咳大量白色泡沫痰或泡沫血痰,听诊双肺可闻及较多的湿性啰音,PaO_2下降,胸部X线显示肺水肿。及时处理包括患者取半卧位或坐位,吸氧,应用利尿剂治疗,控制静脉补液量,一般情况下效果较好。若处理不及时,24~48小时症状持续加重,则病死率高达20%。

(三)血气胸

自发性血气胸常由于胸膜粘连带内血管破裂所致。肺复张后,出血多能自行停止。处理原则是尽快胸腔置管以观察出血量。若继续出血不止,或补足血容量后休克仍然难以纠正者,处理原则是开胸或经胸腔镜下结扎止血。

(四)脓气胸(purulent pneumothorax)

由金黄色葡萄球菌、肺炎克雷白杆菌、铜绿假单胞菌、结核分枝杆菌以及多种厌氧菌引起的

Notes

坏死性肺炎、肺脓肿以及干酪样肺炎可并发脓气胸,也可因胸穿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。

(谢灿茂)

推荐阅读文献

1. 钟南山,刘又宁. 呼吸病学. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2012
2. 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:ii4-ii17
3. MacDuff A,Arnold A,Harvey J. Management of spontaneous pneumothorax:British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax,2010,65: ii18-ii31
4. Baumann M H,Strange C,Heffner J E,et al. Management of spontaneous pneumothorax :an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement. Chest,2001,119:590-602
5. Mason R J,Murray J F,Courtney Broaddus V,et al. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 5th ed. Philadelphia: SAUDERS,2010
6. Light R W. Pleural Diseases. 6th ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins,2013

Notes

第十四章　睡眠呼吸暂停综合征

要点：

1. 睡眠呼吸暂停系指睡眠中口和鼻气流均停止 10 秒以上，根据多导生理记录仪的描记结果，将睡眠时的呼吸暂停分为阻塞型、中枢型和混合型三种，阻塞型睡眠呼吸暂停最常见。

2. 睡眠呼吸暂停综合征是指 7 小时睡眠中呼吸暂停及低通气反复发作在 30 次以上，或呼吸紊乱指数大于或等于 5 次/小时。

3. 睡眠中出现反复的呼吸停止会导致低氧血症、高碳酸血症及睡眠质量低下，后者主要是慢波睡眠减少或消失及唤醒反应所致睡眠断片化，从而引起呼吸、心血管、精神神经、血液、内分泌等多系统的病理生理变化。

4. 确诊需进行多导睡眠图检查。

5. 无创气道正压通气是治疗本病的主要方法。

人的一生大约有三分之一的时间是在睡眠中度过的。睡眠中，机体处于低代谢状态，使体力和精力得以恢复，然而，有些疾病却在睡眠中发生，睡眠呼吸暂停综合征（sleep apnea syndrome，SAS）就是其一。1956 年，Burwell 等人首先报告了具有肥胖、嗜睡、周期性呼吸等主征的 Pickwickian 综合征，提出了肥胖性低通气综合征的概念。此后，Gastaut 根据多导生理记录仪的描记结果，将睡眠时的呼吸暂停分为阻塞型、中枢型和混合型三种。此间，各学者对睡眠中发生呼吸障碍这一病态的命名颇多，直至 1976 年 Guilleminault 提出了“睡眠呼吸暂停综合征”的概念及其诊断标准，被众多学者接受并沿用至今。

20 世纪 70 年代后期开始，睡眠呼吸暂停综合征引起了全球医学界的重视。随着睡眠多导记录仪的开发、完善和普及，对本病的认识逐步深入，治疗上也取得了长足的进展。国外的流行病学资料表明，本病发病率约为 2% ~4%。研究显示，本病不但降低生活质量，还可引起多种并发症，严重者可危及生命，必须给以足够的重视。

【定义和分类】 睡眠呼吸暂停系指睡眠中口和鼻气流均停止 10 秒以上；低通气则是指睡眠中呼吸气流幅度较基础水平降低 50% 以上并伴有血氧饱和度下降≥3%，持续时间≥10s，或呼吸气流幅度较基础水平降低≥30% 并伴血氧饱和度下降≥4%，持续时间≥10s。睡眠呼吸暂停综合征是指 7 小时睡眠中呼吸暂停及低通气反复发作在 30 次以上，或呼吸紊乱指数（respiratory disturbance index，RDI）即睡眠呼吸暂停+低通气指数（apnea-hypopnea index，AHI，即平均每小时睡眠中的呼吸暂停+低通气次数）大于或等于 5 次/小时。

睡眠呼吸暂停综合征分三型：①阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征（obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome，OSAHS）：睡眠时口和鼻气流停止或减低，但胸、腹式呼吸仍存在。临床上主要是此类病人；②中枢型睡眠呼吸暂停综合征（central sleep apnea syndrome，CSAS）：睡眠时口、鼻气流和胸、腹式呼吸运动同时停止，膈肌和肋间肌也都停止活动；③混合型：指一次呼吸暂停过

程中开始时出现中枢型呼吸暂停，继之出现阻塞型呼吸暂停。

【病因】

（一）阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征

1. 解剖学因素 肥胖者上气道狭窄、鼻部结构的异常、鼻息肉、咽壁肥厚、软腭松弛、悬雍垂过长、扁桃体肥大、肢端肥大症、巨舌、先天性小颌畸形、咽部和喉的结构异常等。

2. 功能性因素 饮酒、服用安眠药、妇女绝经后、甲状腺功能减低、老年等。

（二）中枢型睡眠呼吸暂停综合征

主要由呼吸调节紊乱所致。下列疾病均可出现呼吸调节异常：脑血管意外、神经系统的病变、脊髓前侧切断术、血管栓塞或变性病变引起的脊髓病变、家族性自主神经异常、与胰岛素相关的糖尿病、脑炎、肌肉疾患、枕骨大孔发育畸形、脊髓灰质炎、充血性心力衰竭等。

以下仅介绍临床常见的阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征。

【发病机制和病理生理】 入睡后咽舌部肌群松弛使咽部狭窄、舌根后坠，吸气时在胸腔负压的作用下，软腭、舌坠入咽腔紧贴咽后壁，造成上气道闭塞、呼吸暂停。呼吸停止后体内二氧化碳潴留、氧分压降低，它们刺激呼吸感受器，使中枢呼吸驱动增加，同时大脑出现唤醒反应，咽、舌部肌群收缩。当气道压力足以冲破上气道机械性阻塞时，上气道重新开放，呼吸恢复，体内二氧化碳排出，氧分压上升，患者再度入睡。此后进入下一次呼吸暂停。需要指出的是，伴随呼吸暂停出现的唤醒反应主要是脑电波的反应，患者行为可能仍处睡眠状态。

OSAHS 患者由于肥胖及睡眠中出现反复的呼吸暂停会导致低氧血症、高碳酸血症及睡眠质量低下，后者主要表现为慢波睡眠减少或消失及反复微觉醒所致睡眠片断化。上述结果能引起呼吸、心血管、精神神经、血液、内分泌等多系统的病理生理变化。

1. 呼吸系统 OSAHS 患者多为肥胖者，易出现限制性通气功能障碍，比单纯肥胖者气体交换障碍严重，仰卧位时通气/血流失衡加重，易引起血氧降低。睡眠呼吸暂停的发生会加重低氧血症。在清醒状态下，部分患者动脉血气可出现不同程度的血氧降低和二氧化碳升高。动脉血气的异常除可能与夜间呼吸暂停的频度和程度有关外，还受肺功能水平和呼吸调节系统敏感性高低的影响。

2. 循环系统 正常人睡眠时血压降低，但大多数 OSAHS 患者伴随呼吸暂停可出现不同程度的一过性血压升高，这可能与睡眠时反复发作的低氧血症和高碳酸血症、显著的胸内压变化、频繁的微觉醒和睡眠结构紊乱有关。综合国内外的流行病学资料，有 40% 左右的 OSAHS 患者合并持续性高血压。

一些 OSAHS 患者伴有不同程度的心律失常。在呼吸暂停时一般表现为副交感神经兴奋，心律失常多以窦缓、窦性停搏、房室传导阻滞为主；在恢复呼吸时则表现为交感神经兴奋性增高，常出现心率加快。此外较严重的低氧血症可使心脏兴奋性增高，出现房性和室性期前收缩。严重的心律失常可引起睡眠中的猝死。

睡眠时伴随呼吸暂停引起的低氧可使肺动脉压反复升高。近 20% 的 OSAHS 患者出现清醒时的肺动脉高压，持久的肺动脉高压能引起肺心病。

3. 其他系统 除呼吸和循环系统出现上述病理生理变化外，长期低氧还可引起继发性红细胞增多和血糖增高；睡眠时反复的微觉醒和深睡眠减少、睡眠的片断化会对脑有一定的损害，出现相应的精神神经和行为方面的异常表现。

【临床表现】 本病主要为男性，肥胖者较多，随年龄增长其发病率也增高。部分患者存在上气道解剖异常，在体格检查时应以重视，如：鼻腔阻塞、扁桃体肥大、软腭松弛、悬雍垂过长、舌体肥大、下颌后缩、小颌畸形等。几乎所有的患者均有不同程度的打鼾，并多有睡眠中憋醒的经历，多因此而就诊。由于睡眠质量差，醒来自觉头痛、不解乏，并出现明显的白天嗜睡。可有记忆力减退、注意力不集中等智能方面的障碍。有的患者还可出现性功能减退、遗尿等临床表现。

Notes

OSAHS患者出现高血压、冠心病、肺心病、糖尿病、继发性红细胞增多症等并发症时还可有相应的症状和体征。

【实验室和辅助检查】

1. 实验室检查 部分患者可出现红细胞和血色素增高,亦可见血糖增高。动脉血气分析可有不同程度的低氧血症和二氧化碳分压增高。

2. 心电图 可出现心律失常。如有高血压、冠心病、肺动脉高压,则有相应所见。

3. 肺功能 部分可表现为限制性通气功能障碍。

4. 多导睡眠图(polysomnography,PSG) 是确诊本病的检查手段。该项检查同步记录患者睡眠时的脑电图、肌电图、口鼻气流、胸腹呼吸运动、动脉血氧饱和度、心电图等多项指标,可准确地了解患者睡眠时呼吸暂停及低通气的情况。阻塞型睡眠呼吸暂停低通气的特点主要为口鼻气流停止或减低,而胸腹呼吸运动仍存在。本病的病情分度如表2-14-1所示。

表2-14-1 睡眠呼吸暂停低通气综合征的病情分度

病情分度	AHI(次/小时)	夜间最低 SaO_2(%)
轻度	5~15	85~90
中度	15~30	80~85
重度	>30	<80

【诊断】 一般根据有打鼾、白天嗜睡等病史(包括向同住者询问患者睡眠中的情况),在检查体征后对可疑者可先用可携带式简便仪器进行初筛检查,即监测患者睡眠时的口、鼻气流和血氧饱和度。此仪器可携带回家,以便在更自然的睡眠条件下进行。但为确定诊断并分型,了解患者病情程度和确定治疗方案及评价治疗效果,则需进行多导睡眠图的整夜监测,才能作出准确的判断。

【治疗】 研究表明,AHI大于20的OSAHS患者的病死率明显高于小于20者。经治疗的OSAHS患者预后明显好于不治疗者。因此,应该充分地认识到,对OSAHS患者进行积极的治疗,不但能够提高其生活质量,并能防止并发症的发生,改善预后。

1. 一般治疗 对许多能够引起上气道阻塞的原发疾病进行治疗,还应戒烟、戒酒,避免服用安眠药,以减少危险因素。改变仰卧位睡眠为侧卧位睡眠。简单做法可在患者腰背部固定一适当大小的硬球,仰卧位睡眠时因腰背置球部位不适而转为侧卧睡眠。

2. 减肥治疗 大多数患者的体块指数(body mass index,BMI)超过正常。肥胖对OSAHS的发生起着相当重要的作用,尤其是颈部肥胖和咽部脂肪过度沉积者。减肥可减少咽部脂肪沉积,增加咽腔的横截面积,降低咽部萎陷指数,使OSAHS得到改善。减肥能明显降低呼吸暂停和低通气的发生,提高患者的功能残气量,提高血氧饱和度,减少睡眠的中断,改善OSAHS患者的症状。

3. 药物治疗 对鼻塞的患者睡前用血管收缩剂滴鼻,有利于增加上气道开放;有上呼吸道感染者则应及时控制上呼吸道感染,以减低上呼吸道阻力及吸气时咽部负压,改善症状。随着对OSAHS发病机理的认识不断加深,许多治疗本病的药物已试用于临床,但疗效尚不确定。如呼吸兴奋剂甲羟孕酮、乙酰唑胺等;改变睡眠结构的普罗替林、氯西咪嗪等。

4. 无创气道正压通气 ①经鼻持续气道正压(continuous positive airway pressue,CPAP)通气:是目前临床最常用的治疗方法。此法自80年代初Sullivan等人报道以来已广泛用于临床,积累了丰富的经验,获得了较好的近期和远期疗效。对中、重度OSAHS是一个有效的治疗方法,也可用于不适合手术和经手术、减肥等治疗效果不佳的患者。其原理系使用一个空气泵,空气经滤过、湿化后经鼻面罩与患者相连,输送范围为2~20cmH_2O的正压空气。由于一定正压的

Notes

空气进入呼吸道，可使患者功能残气增加，减少上气道阻力，增加上气道张力，用其“空气支架”的作用阻止睡眠时上气道塌陷，使患者保持上气道开放如醒觉状态时一样的口径。选择合适的压力可完全消除睡眠中的呼吸暂停，使血氧饱和度上升，睡眠结构改善，从而提高生活质量。由于 nCPAP 呼吸机体积小、携带方便，适于回家长期治疗，甚至可用于出差和旅游中。②双相气道正压(BiPAP)通气：在 CPAP 机的基础上发展起来的一种小型、可携型、使用简便的人工呼吸机。除 CPAP 外有 S(同步辅助呼吸)、S/T(呼吸同步+时间切换)、T(时间切换)3 种工作模式。吸气、呼气正压可分别调节，同步性能好，较 CPAP 治疗病人易于接受，可用于辅助通气，也可用于控制通气，但价格较 CPAP 呼吸机昂贵。③自动调压智能化(auto-CPAP)呼吸机治疗：根据患者睡眠时气道阻塞所致血氧饱和度降低程度不同，呼吸机送气压力自行随时调节。患者耐受性好，但价格昂贵。气道正压通气的适应证：OSAHS，特别是 AHI 在 20 次/小时以上者；轻度 OSAHS 但症状明显，有并发症；其他方法治疗不佳的 OSAHS；OSAHS 合并慢性阻塞性肺疾病者，即“重叠综合征”；OSAHS 合并夜间哮喘。禁忌证：昏迷、休克、咯血、气胸和肺大疱等。

5. 外科手术治疗 ①悬雍垂软腭咽成形术(uvulopalatopharyngoplasty UPPP)：是临床上目前常用的治疗方法，此法经口摘除扁桃体，切除部分扁桃体的前后弓、部分软腭和悬雍垂。上气道口咽型塌陷、咽腔黏膜肥厚致咽腔狭小、悬雍垂肥大、无心功能障碍和其他器质性疾病的患者，适用此法治疗。②下颌骨前移或舌骨悬吊术：少数 OSAHS 患者有不同程度的下颌畸形。对阻塞部位在舌根、存在小颌和下颌后缩畸形、咽成形术失败者行此手术可取得明显的效果。但因手术复杂，不易为病人所接受。③气管切开造口术：对严重的 OSAHS 伴严重低氧血症，导致昏迷、肺心病心衰或心律失常者，实行气管切开保留导管术，是防止上气道阻塞，解除窒息最有效的救命措施。

6. 口腔矫治器 口腔矫治器是近年来发展起来治疗 OSAHS 的新技术，通过手术或戴舌形或下颌形牙假体将下颌拉向前，保持舌回位，使下咽腔开放，以此减轻阻塞程度。口腔矫治器还能改变上气道的顺应性和软腭的位置及功能。应用口腔矫治器可使睡眠时的呼吸暂停或低通气有一定程度的减少，改善血氧饱和度并提高睡眠质量。

(康 健)

阅读文献

1. American Thoracic Society/American Sleep Disorders Association. Statement on the health outcomes research in sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med,1998,157:335-341
2. Loube DI,Gay PC,Strohl KP,et al. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients:a consensus statement. Chest,1999,115:863-866
3. 中华医学会吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(修订版). 中华结核和呼吸杂志,2012,35(1):9-12
4. 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者持续气道正压通气临床应用专家共识(草案),中华结核和呼吸杂志,2012,35(1):13-18

Notes

第十五章 呼吸衰竭与呼吸支持技术

要点:

1. 呼吸衰竭是因通气和(或)换气障碍导致严重缺氧(PaO_2<60mmHg)伴或不伴二氧化碳潴留($PaCO_2$>50mmHg)引起的临床综合征,呼吸衰竭的诊断依靠动脉血气分析,但必须明确原因。

2. ARDS是指短时间内(1周内),由严重感染、创伤、休克等各种肺内外致病因素所导致的以肺泡毛细血管损伤为主要表现的临床综合征,表现为急性呼吸衰竭、双肺弥漫渗出、$PaO_2/FiO_2 \leqslant 300$mmHg。主要治疗措施包括:积极氧疗、机械通气、治疗原发病和调节液体平衡等。

3. 机械通气是ARDS治疗的重要措施,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。

4. 呼吸衰竭的治疗原则 为畅通气道,纠正缺氧和改善通气,治疗原发病,加强脏器功能的监测与支持。呼吸支持技术是救治呼吸衰竭的有效手段。

呼吸衰竭(respiratory failure)是指各种原因引起的严重肺脏通气和(或)换气功能障碍,以致不能进行有效气体交换,导致缺氧伴(或不伴)二氧化碳潴留,从而引起一系列生理功能和代谢紊乱的临床综合征。其标准为海平面静息状态呼吸空气的条件下,动脉血气氧分压(PaO_2)<60mmHg,伴或不伴有动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)>50mmHg。

临床上呼吸衰竭有几种分类方法:①根据其病理生理和动脉血气分析结果分为两个类型,Ⅰ型呼吸衰竭:PaO_2<60mmHg,$PaCO_2$正常或下降;Ⅱ型呼吸衰竭:PaO_2<60mmHg,$PaCO_2$>50mmHg。临床上常可见到Ⅱ型呼吸衰竭患者在吸氧条件下,$PaCO_2$>50mmHg,同时PaO_2>60mmHg。这并非是一特异的病理生理过程,而是医源性所致,仍应将此类型归为吸氧条件下Ⅱ型呼吸衰竭。②按病变部位可分为中枢性和周围性呼吸衰竭。③根据呼吸功能障碍起因的急缓、病程的长短,又可分为急性和慢性呼吸衰竭两型。但两者之间并无确切的时间界限,一般而言,急性呼吸衰竭在数小时或数天内迅速发生,病情危重,需及时抢救才能挽救患者的生命;慢性呼吸衰竭是在数周或更长的时间内缓慢发展,机体可产生一系列代偿反应,主要是由血浆HCO_3^-代偿性升高。

第一节 急性呼吸衰竭

急性呼吸衰竭(acute respiratory failure)指原有呼吸功能正常,由于各种原因引起突发的肺通气和(或)换气功能严重障碍,以致不能进行有效的气体交换,导致缺氧伴(或不伴)二氧化碳潴留,从而引起一系列生理功能和代谢紊乱的临床综合征。

【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）急性Ⅰ型呼吸衰竭

主要由各种导致急性换气功能障碍的疾病所致。

1. 急性重症肺炎　可由细菌、病毒、真菌等因素引起,也可因误吸所致。

2. 肺水肿

(1) 心源性肺水肿:各种严重心脏病、心力衰竭所引起。

(2) 非心源性肺水肿:最为常见的是急性呼吸窘迫综合征,其他尚有复张性肺水肿、急性高原病等。此类疾病常可引起严重的低氧血症。

3. 肺血管疾患　肺栓塞是引起急性呼吸衰竭的常见病因。

4. 胸壁和胸膜疾患　大量胸腔积液、自发性气胸、胸壁外伤、胸部手术损伤等,可影响胸廓运动和肺脏扩张,导致通气量减少和(或)吸入气体分布不均,损害通气和(或)换气功能,临床上常见为Ⅰ型呼吸衰竭,但严重者也可为Ⅱ型呼吸衰竭。

（二）急性Ⅱ型呼吸衰竭

由导致急性通气功能障碍的疾病所致。

1. 气道阻塞　呼吸道感染、呼吸道烧伤、异物、喉头水肿引起上呼吸道急性阻塞是引起急性Ⅱ型呼吸衰竭的常见病因。

2. 神经肌肉疾患　由于呼吸中枢调控受损或呼吸肌功能减退造成肺泡通气不足,引起Ⅱ型呼吸衰竭。脑血管意外、颅脑外伤、脑炎、一氧化碳中毒、安眠药中毒致呼吸中枢受抑制,重症肌无力、有机磷中毒、多发性肌炎、低钾血症、周期性瘫痪等致呼吸肌受累。

Ⅰ型呼吸衰竭晚期严重阶段可出现Ⅱ型呼吸衰竭,而Ⅱ型呼吸衰竭经治疗好转后,可经Ⅰ型呼吸衰竭阶段后最终治愈。

【临床表现】

症状和体征

1. 呼吸困难　呼吸困难是呼吸衰竭最早出现的症状。多数患者有明显的呼吸困难,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患者,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　多数患者有心动过速;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。

【辅助检查】　除原发疾病、低氧血症及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、胸部影像学和纤维支气管镜等检查对于明确呼吸衰竭的原因至关重要。

（一）动脉血液气体分析

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

Notes

偿状况,有助于鉴别急性或慢性呼吸衰竭。当 $PaCO_2$ 升高、pH 正常时,称为代偿性呼吸性酸中毒;若 $PaCO_2$ 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。

（二）肺功能检测

可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。

（三）胸部影像学检查

包括 X 线平片、CT、放射性核素通气/灌注扫描和肺血管造影等,用于辅助诊断导致呼吸衰竭的病因。

（四）纤维支气管镜检查

用于明确大气道内状况,取得下呼吸道分泌物或病理标本。

【诊断原则】

1. 确诊呼吸衰竭　动脉血气分析是急性呼吸衰竭的确诊指标。

2. 判断呼吸衰竭原因　根据临床症状、体征和辅助检查结果,综合分析判断导致急性呼吸衰竭的原因。

【并发症】 缺氧、二氧化碳潴留可导致多系统损害,常见的有:

1. 循环系统　心动过速、心律失常、循环衰竭、心搏停止等。

2. 消化系统　肝脏损害导致转氨酶升高,胃肠黏膜损害导致应激性溃疡出血等。

3. 泌尿系统　肾脏损害导致红细胞尿、蛋白尿、肾衰竭等。

4. 内环境　二氧化碳潴留导致呼吸性酸中毒,缺氧导致机体无氧酵解增加出现代谢性酸中毒,电解质紊乱等。

5. 出凝血系统　血液处于高凝状态,血管内皮细胞损伤,易出现血栓。

【治疗】 呼吸衰竭的总体治疗原则是:加强呼吸支持,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;加强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,短时间内致患者死亡。

保持气道通畅的方法主要有:①若患者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气道、鼻咽通气道和喉罩,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。

若患者有支气管痉挛,需积极使用支气管扩张药物,可选用 β_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

通过增加吸入氧浓度来纠正患者缺氧状态的治疗方法即为氧疗。对于急性呼吸衰竭患者应给予氧疗。

1. 吸氧浓度　确定吸氧浓度的原则是在保证 PaO_2 迅速提高到 60mmHg 或脉搏容积血氧饱和度(SpO_2)达 90%以上的前提下,尽量降低吸氧浓度。

Notes

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，不影响患者咳痰、进食；缺点为氧浓度不恒定，易受患者呼吸的影响。高流量时对局部鼻黏膜有刺激，氧流量不能大于7L/min。吸入氧浓度与氧流量的关系：吸入氧浓度（%）= 21+4×氧流量（L/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患者咳痰、进食。

（三）增加通气量、改善CO_2潴留

1. 呼吸兴奋剂　呼吸兴奋剂的使用原则：必须保持气道通畅，否则会促发呼吸肌疲劳，加重CO_2潴留；脑缺氧、脑水肿未纠正而出现频繁抽搐者慎用；患者的呼吸肌功能应基本正常；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。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。近年来这两种药物在西方国家几乎已被淘汰，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。

2. 机械通气　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（有创或无创呼吸机）来改善通气和（或）换气功能，即为机械通气。呼吸衰竭时应用机械通气的主要目的包括：增加肺泡通气量，降低$PaCO_2$；改善肺的气体交换效能；减少呼吸功耗，使呼吸肌得以休息。

气管插管的指征因病而异。当急性呼吸衰竭患者昏迷逐渐加深，呼吸不规则或出现暂停，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、纵隔气肿或间质性气肿；人工气道长期存在可并发呼吸机相关肺炎（ventilator associated pneumonia，VAP）。

近年来，无创正压通气（non-invasive positive pressure ventilation，NIPPV）用于急性呼吸衰竭的治疗取得了良好效果。经鼻/面罩行无创正压通气，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。但患者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（即患者无误吸、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。

（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，针对不同病因采取适当的治疗措施十分必要，也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。呼吸衰竭患者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。

（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，因此应及时将重症患者转入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。特别要注意防治多脏器功能障碍综合征。

第二节 急性呼吸窘迫综合征

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)是指短时间内(1周内),由严重感染、创伤、休克等各种肺内外致病因素所导致的以肺泡毛细血管损伤为主要表现的临床综合征。主要病理特征是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,常伴有肺泡出血。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、顽固性低氧血症和呼吸衰竭,肺部影像学表现为双肺弥漫渗出性病变。

为了强调ARDS是一动态发病过程,以便早期干预、提高临床疗效,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年重新修订的ARDS柏林定义取消了ALI命名,统一称为ARDS,原ALI基本相当于现在的轻症ARDS。

【病因和发病机制】

(一) 病因

临床上多种因素可造成ARDS的发生。根据对肺损伤作用途径的不同,可将ARDS的病因分为直接肺损伤因素(肺源性ARDS)和间接肺损伤因素(肺外源性ARDS),前者指对肺的直接损伤,后者指肺外疾病或损伤通过激活全身炎症反应所产生的肺损伤。直接肺损伤因素主要包括:①严重肺部感染,包括细菌、真菌、病毒及肺囊虫感染等;②误吸,包括胃内容物、烟雾及毒气等误吸;③肺挫伤;④淹溺;⑤肺栓塞,包括脂肪、羊水、血栓栓塞等;⑥放射性肺损伤;⑦氧中毒等。间接肺损伤因素主要包括:①严重肺外感染及感染性休克;②严重非肺部创伤;③急性重症胰腺炎;④体外循环;⑤大量输血;⑥大面积烧伤;⑦弥散性血管内凝血;⑧神经源性(见于脑干或下丘脑)损伤等。

(二) 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)及其释放的炎性介质和细胞因子间接介导的肺脏炎症反应。ARDS是系统性炎症反应综合征(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症反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome,CARS)。如果SIRS和CARS在病变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。

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(TNF)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"呼吸爆发"释放氧自由基、蛋白酶和炎性介质,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,透明膜形成,进一步导致肺间质纤维化。

【病理】 ARDS的病理改变为弥漫性肺泡损伤(diffuse alveolar damage,DAD),主要表现为肺广泛性充血水肿和肺泡腔内透明膜形成。病理过程可分为三个阶段:渗出期、增生期和纤维

Notes

化期，三个阶段常重叠存在。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。显微镜下可见肺微血管充血、出血、微血栓形成，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。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。可见Ⅰ型肺泡上皮细胞受损坏死。经 1～3 周以后，逐渐过渡到增生期和纤维化期。可见Ⅱ型肺泡上皮细胞、成纤维细胞增生和胶原沉积。部分肺泡的透明膜经吸收消散而修复，亦可有部分形成纤维化。ARDS 患者容易合并或继发肺部感染，可形成肺小脓肿等炎症改变。

【病理生理】 由于肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤，肺泡膜通透性增加，引起肺间质和肺泡水肿；肺表面活性物质减少，导致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 患者的肺为"婴儿肺（baby lung）"或"小肺（small lung）"。上述病理和肺形态改变可引起严重通气/血流比例失调、肺内分流和弥散障碍，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，$PaCO_2$最初可以降低或正常。极端严重者，由于肺通气量减少以及呼吸窘迫加重呼吸肌疲劳，可发生高碳酸血症。

【临床表现】 ARDS 大多数于原发病起病后 72 小时内发生，一般不超过 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，呼吸频率通常大于 28 次/分，并呈进行性加重的呼吸困难、发绀，常伴有烦躁、焦虑、出汗、心率增快等。其呼吸困难的特点是呼吸深快、费力，患者常感到胸廓紧束、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、心脏衰竭）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】

（一）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 2-15-1）。其演变过程符合肺水肿的特点，快速多变；后期可出现肺间质纤维化的改变。

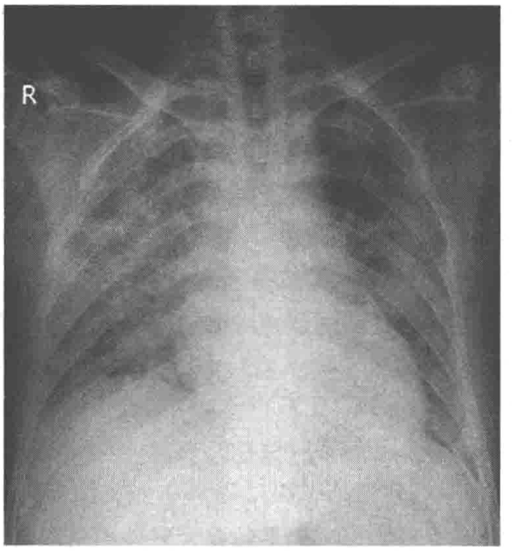


图 2-15-1　ARDS 患者的 X 线胸片显示两肺弥漫性渗出影

（二）动脉血气分析

典型的改变为 PaO_2 降低，$PaCO_2$ 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，如肺泡-动脉氧分压差[$P_{(A-a)}O_2$]、肺内分流（Q_S/Q_T）、呼吸指数[$P_{(A-a)}O_2/PaO_2$]、氧合指数（PaO_2/FiO_2）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 PaO_2/FiO_2 最为常用，PaO_2的单位采用 mmHg，FiO_2 为吸入氧的分数值，如某位患者在吸入 40% 氧气（吸入氧比例为 0.4）的条件下，PaO_2 为 80mmHg，则 $PaO_2/$

FiO_2为80/0.4=200mmHg。PaO_2/FiO_2正常值为400～500mmHg，≤300mmHg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PaO_2/FiO_2时患者的呼吸支持形式进行了限制，规定在监测动脉血气分析时患者应用的呼气末正压（PEEP）/持续气道内正压（CPAP）不低于5cmH_2O。

早期由于过度通气而出现呼碱，pH可高于正常，$PaCO_2$低于正常。后期若出现呼吸肌疲劳或合并代酸，则pH可低于正常，甚至出现$PaCO_2$高于正常。

（三）床边呼吸功能监测

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。

（四）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。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<12mmHg，若>18mmHg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>18mmHg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. 急性呼吸困难 明确诱因下1周内出现的急性或进展性呼吸困难。

2. 双肺弥漫浸润 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. 排除心脏原因 呼吸衰竭不能完全用心脏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PaO_2/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PaO_2的监测都是在机械通气参数PEEP/CPAP不低于5cmH_2O的条件下测得；所在地海拔超过1000米时，需对PaO_2/FiO_2进行校正，校正后的PaO_2/FiO_2=（PaO_2/FiO_2）×（所在地大气压值/760）。

轻度：200mmHg<PaO_2/FiO_2≤300mmHg

中度：100mmHg<PaO_2/FiO_2≤200mmHg

重度：PaO_2/FiO_2≤100mmHg

【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大面积肺不张、心源性肺水肿、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做出鉴别。心源性肺水肿患者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、利尿等治疗反应较好；鉴别困难时，可通过测定BNP、超声心动图等做出判断并指导治疗。

【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，所以对所有患者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PaO_2。一般需高浓度给氧，使PaO_2≥60mmHg或SaO_2≥90%。轻症者可使用面罩给氧，但多数患者需使用机械通气。

（三）机械通气

Notes

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 患者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。但对于合并免疫功能低下的 ARDS 患者应尽可能应用 NPPV，可有效降低气管插管率和病死率。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维持于萎陷状态，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对血容量不足的患者，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 5cmH_2O，逐渐增加至合适的水平，争取维持 PaO_2 大于 60mmHg 而 FiO_2 小于 0.6。一般 PEEP 水平为 8～18cmH_2O。

2. 小潮气量 ARDS 机械通气采用小潮气量，即 6～8ml/kg，旨在将吸气平台压控制在 30～35cmH_2O 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 CO_2 潴留和呼吸性酸中毒（pH 7.25～7.30），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 患者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，具有更好的肺内气体分布及人机协调性，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（BIPAP）、气道压力释放通气（APRV）等。对于病情较重的患者，可使用肺复张法（recruitment maneuver）、俯卧位通气、高频振荡通气（HFOV）等进一步改善氧合。对于上述措施仍难以维持氧合与通气，或合并严重气压伤者，可考虑体外膜肺氧合（ECMO）支持治疗。

（四）液体管理

对于存在血流动力学不稳定的 ARDS 患者，早期积极的液体复苏能够改善预后。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，胶体物质可能渗至肺间质，所以在 ARDS 早期，除非有严重的低蛋白血症，不宜输注较多胶体液。对于创伤出血多者，最好输新鲜血。

（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，防止肠道菌群异位。ARDS 患者应入住 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

糖皮质激素、β_2-肾上腺素受体激动剂、他汀类药物、肺泡表面活性物质、鱼油、吸入一氧化氮、抗凝治疗等在 ARDS 中的治疗价值尚不确定。

【预后】 文献系统综述提示 ARDS 的病死率为 36%～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并发条件致病菌引起的肺炎患者预后极差。ARDS 单纯死于呼吸衰竭者仅占 16%，49% 的患者死于 MODS。另外，老年患者（年龄超过 60

Notes

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,但多不影响生活质量。

第三节 慢性呼吸衰竭

慢性呼吸衰竭(chronic respiratory failure)主因慢性疾病进展,肺功能不断下降所致。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 PaO_2 显著下降和(或)$PaCO_2$ 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。

【病因】

(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)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,如慢性肺炎、肺气肿、严重肺结核、弥漫性肺纤维化、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 CO_2 潴留。

(三)肺血管疾病

慢性肺栓塞、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)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。

【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。

Notes

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(P_AO_2)和肺泡二氧化碳分压(P_ACO_2)。肺泡通气量减少会引起P_AO_2下降和P_ACO_2上升,从而发生缺氧和CO_2潴留。呼吸空气条件下,P_ACO_2与肺泡通气量(V_A)和CO_2产生量(VCO_2)的关系可用下列公式反映:$P_ACO_2=0.863\times VCO_2/V_A$。若$VCO_2$是常数,$V_A$与$P_ACO_2$成反比关系。$V_A$和$P_ACO_2$与肺泡通气量的关系请见图2-15-2。

(1) 限制性通气不足(restrictive hypoventilation):指吸气时肺泡的扩张受限制所引起的肺泡通气不足,其主要涉及呼吸肌、胸廓、呼吸中枢和肺的顺应性,前三者的障碍可统称为呼吸泵衰竭。后者主要见于各种间质性肺疾病。限制性通气不足的肺功能特点是肺总量(TLC)和肺活量(VC)下降。

(2) 阻塞性通气不足(obstructive hypoventilation):由于气道狭窄或阻塞引起的气道阻力增高而导致通气障碍称为阻塞性通气不足。肺功能特点为RV/TLC增加,FEV_1和FEV_1/FVC下降。

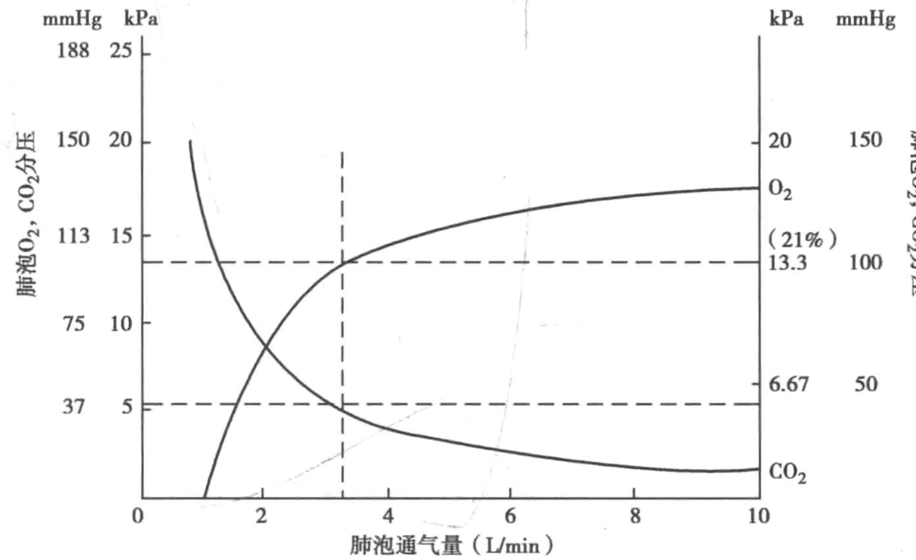


图2-15-2　肺泡氧分压和二氧化碳分压与肺泡通气量的关系

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/血流比值约为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/血流比值变小,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(肺静脉血)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/血流比值增大,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

Notes

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,若氧耗量增加的患者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症候群称为肺性脑病(pulmonary encephalopathy),又称CO_2麻醉(carbon dioxide narcosis)。肺性脑病早期,患者往往有失眠、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、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Na^+-K^+泵功能障碍,引起细胞内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γ-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PaO_2降低和$PaCO_2$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(cor pulmonale)。

3. 对呼吸系统的影响　呼吸衰竭患者的呼吸变化受到 PaO_2 降低和 $PaCO_2$ 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 CO_2 潴留。低 PaO_2($<60mmHg$)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 $PaO_2<30mmHg$ 时,此作用可大于反射性兴奋作用而使呼吸抑制。

CO_2 是强有力的呼吸中枢兴奋剂。当 $PaCO_2$ 急骤升高时,呼吸加深加快;长时间严重的 CO_2 潴留,会造成中枢化学感受器对 CO_2 的刺激作用发生适应;当 $PaCO_2>80mmHg$ 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 PaO_2 对外周化学感受器的刺激作用来维持。因此对这种患者进行氧疗时,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　呼吸衰竭的患者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　呼吸衰竭的患者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 $PaCO_2$ 增高($>45mmHg$)、pH 下降(<7.35)、H^+ 浓度升高($>45mmol/L$),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 pH 值取决于 HCO_3^- 与 H_2CO_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 CO_2 潴留可使 pH 迅速下降。在持续或严重缺氧的患者体内,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 $AB<22mmol/L$)。此时患者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 K^+ 转移至血液,而 Na^+ 和 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 CO_2 潴留发展缓慢,肾脏可通过减少 HCO_3^- 的排出来维持 pH 恒定。但当体内 CO_2 长期增高时,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 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 HCO_3^- 和 Cl^- 之和相对恒定(电中性原理),当 HCO_3^- 持续增加时血中 Cl^- 相应降低,产生低氯血症。当呼吸衰竭恶化,CO_2 潴留进一步加重时,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。

(三)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,因此应及时将重症患者转入 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。特别要注意防治多脏器功能障碍综合征。

【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,但以下几个方面有所不同。

(一)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 CO_2 潴留,$PaCO_2$ 升高过快或显著升高以致发生 CO_2 麻醉时,患者可由呼吸过速转为浅慢呼吸或潮式呼吸。

Notes

（二）神经症状

慢性呼吸衰竭伴 CO_2潴留时，随 $PaCO_2$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 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。

（三）循环系统表现

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；多数患者心率增快；因脑血管扩张产生搏动性头痛。

（四）其他

随着缺氧和二氧化碳潴留的程度不同有不同程度的消化系统症状和并发症，肾脏并发症及酸碱失衡和电解质紊乱。

【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型呼吸衰竭患者还常见于另一种情况，即吸氧治疗后，PaO_2>60mmHg，但 $PaCO_2$仍高于正常水平。

【治疗】 治疗原发病、去除诱因、保持气道通畅、纠正缺氧、解除二氧化碳潴留、治疗与防止缺氧和二氧化碳潴留所引起的各种症状。

（一）氧疗

慢阻肺是导致慢性呼吸衰竭的常见呼吸系统疾病，患者常伴有 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。CO_2潴留是通气功能不良的结果。慢性高碳酸血症患者呼吸中枢的化学感受器对 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，便会抑制患者呼吸，造成通气状况进一步恶化，导致 CO_2上升，严重时陷入 CO_2麻醉状态。

（二）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。

（三）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。

（四）呼吸兴奋剂

慢性呼吸衰竭患者在病情需要时可服用呼吸兴奋剂都可喜（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。

（五）纠正酸碱平衡失调

慢性呼吸衰竭常有 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，通常给予患者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。

第四节　呼吸支持技术

呼吸支持技术是救治呼吸衰竭的有效手段。临床上常针对呼吸衰竭的不同程度采用不同呼吸支持方法。

Notes

(一) 氧疗

通过增加吸入氧浓度来纠正患者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 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。对于成年患者,特别是慢性呼吸衰竭者,$PaO_2<60mmHg$ 是比较公认的氧疗指征。而对于急性呼吸衰竭患者,氧疗指征应适当放宽。

(1) 不伴 CO_2 潴留的低氧血症:此时患者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($\geqslant 35\%$),使 PaO_2 提高到 60mmHg 以上或 SaO_2 达 90% 以上。

(2) 伴明显 CO_2 潴留的低氧血症:对低氧血症伴有明显 CO_2 潴留者,应予低浓度($<35\%$)持续吸氧,控制 PaO_2 于 60mmHg 或 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　①避免长时间高浓度吸氧($FiO_2>0.6$),防止氧中毒;②注意吸入气体的温化和湿化;③吸氧装置需定期消毒;④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患者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、SpO_2 及呼气末二氧化碳($ETCO_2$),$ETCO_2$ 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。对长期机械通气患者,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) 机械通气

机械通气是在患者自然通气和(或)氧合功能出现障碍时,运用器械(主要是呼吸机)使患

Notes

者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，相对禁忌证仅为严重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患者，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患者。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 型管、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型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、急性心源性肺水肿、免疫力低下患者、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。另外，有创-无创序贯通气治疗明显改善慢阻肺急性加重期并呼吸衰竭的治疗效果，已经成为临床常规措施。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）、液体通气（LV）、ECMO 等技术，亦可应用于急性呼吸衰竭的治疗。

（代华平 王辰）

推荐阅读文献

1. Goldman's Cecil medicine. Goldman L and Schafer AI(eds). 24th Ed. New York: Elsevier Saunders, 2012
2. Harrison's Principle of Internal Medicine. Longo, Fauci, Kaspre, Hauser, Jameson, Loscalzo(eds). 18th Ed, New York: McGraw-Hill, 2012
3. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012; 307(23): 2526-2533

第十六章　危重症医学概要

要点：

1. 危重症医学是主要研究危重症患者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，其临床基地为重症监护治疗病房(ICU)，核心技术为脏器功能监测与脏器支持技术。

2. 呼吸病学和危重症医学关系密切，呼吸病学与危重症医学的捆绑式、交融式发展成为现代呼吸病学的主要特征。

危重症医学(critical care medicine)是主要研究危重症患者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患者，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，对患者进行比在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患者救治中的特殊作用。

我国自 1970 年以后开始在一些大型医疗机构建立 ICU，近 20 余年来发展尤为迅速。

呼吸病学和危重症医学的关系密切，二者互相渗透，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

重症监护治疗病房是为适应危重症患者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，即危重症患者、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，最大限度地体现当代医学的治疗水平，使危重症患者的预后得以改善。

ICU 可分为综合型 ICU 或专科 ICU，如内科 ICU、外科 ICU、呼吸 ICU 等，以适应不同医疗机构、不同专科危重症患者的救治需要。冠心监护病房(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、急性心脏衰竭、严重心律失常等严重心血管系统疾病的患者。当心脏病患者出现多个系统和器官功能障碍时，一般转收至其他 ICU。

(一) 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，出现一个或多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患者。

常见的收治病症主要有：严重感染、严重创伤、大手术术后、慢阻肺急性加重并发严重呼吸

衰竭,严重哮喘发作,大面积肺栓塞等。常见的脏器功能不全和衰竭包括:ARDS、急性肾损伤、休克、心力衰竭、凝血纤溶系统功能异常、意识障碍等。

(二) 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、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;体外膜式氧合技术是极为危重的呼吸和/或循环衰竭患者的终极支持手段;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、肝功能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。

(三) 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 工作顺利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症医学培训,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,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、最大限度地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,对新收治患者的处理、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。

(四) 危重症医学中的伦理学

ICU 除了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患者,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将患者利益置于首位,充分尊重患者意见;②进行治疗决策时听取患者亲属的意见,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、系统性炎症反应综合征与多器官功能障碍综合征

(一) 系统性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome,SIRS)

系统性炎症反应综合征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℃或<36℃;②心率>90 次/分钟;③呼吸急促、频率>20 次/分钟,或过度通气、$PaCO_2$<32mmHg;④血白细胞计数>12×10^9/L 或<4×10^9/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。

(二) 感染中毒症(sepsis)

感染中毒症是指感染所引起的 SIRS。感染中毒症的发病率及病死率高,且近年有持续增长的趋势。满足 SIRS 诊断标准中的项目越多,病死率越高。

(三) 严重感染中毒症(severe sepsis)

伴有器官功能障碍的感染中毒症。

(四) 感染中毒性休克(septic shock)

感染中毒性休克为严重感染中毒症的一个亚型,是指虽然进行了充分的液体复苏治疗,但仍存在持续的低血压和组织灌注下降。在经过正性肌力药或缩血管药治疗后,患者可不表现低

Notes

血压,但组织低灌注或器官功能障碍仍持续存在。

(五) 多器官功能障碍综合征(multiple organ disfunction syndrome,MODS)

MODS是SIRS进一步发展的严重阶段,指机体在遭受急性严重感染、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,以至在无干预治疗的情况下不能维持内环境稳定的综合征。肺为这一病理生理过程中最易受累的器官,表现为ARDS。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。

(六) 休克(shock)

休克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,最终导致器官功能衰竭。

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。

(王 辰)

推荐阅读文献

1. Goldman's Cecil Medicine. Goldman L and Schafer AI(eds). 24th Ed. New York:Elsevier Saunders,2012

2. Harrison's Principle of Internal Medicine. Longo,Fauci,Kaspre,Hauser,Jameson,Loscalzo(eds). 18th Ed,New York:McGraw-Hill,2012

Notes

第十七章　烟草病学概要

要点：

1. 吸烟及二手烟暴露危害健康已是20世纪不争的医学结论。烟草病学是一门研究吸食烟草对健康影响的医学学科。

2. 吸烟可以成瘾，称为烟草依赖。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]。

3. 戒烟是已被证实的减轻吸烟危害的唯一方法。医务人员应将戒烟干预整合到日常临床工作中。

吸烟(smoking)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。

【概念】 烟草病学(tobacco medicine)是一门研究吸食烟草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的科学证据仍不断地被揭示出来。控制吸烟，包括防治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、经济与生活行为，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、硫化物及氮化物的复杂混合物。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，这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],许多吸烟者存在不同程度的烟草依赖。烟草依赖者停止吸烟达一定时间后,可出现吸烟渴求、焦虑、抑郁、头痛等一系列戒断症状,会追求再度吸烟,导致戒烟困难。实际上,许多吸烟者并非享受吸烟所带来的愉悦感,而是以吸烟来去除戒断症状。对吸烟者应作出是否患有烟草依赖及其严重程度的评估。烟草依赖患者戒烟常需依靠专业化的戒烟治疗。

【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600万,每6秒钟即有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28.1%,成年男性吸烟率高达52.9%,另有约7.4亿不吸烟人群暴露于二手烟;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),有时则兼以前述多种方式致病。

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的科学结论。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,对吸烟的健康危害进行结论性概要阐述。

大量科学证据表明,吸烟可导致多部位恶性肿瘤、其他慢性疾病、生殖与发育异常,还与其他一些疾病及健康问题的发生密切相关。

(一) 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。

(二) 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)和青少年哮喘,增加肺结核和其他呼吸道

Notes

感染的发病风险。戒烟可以明显降低上述疾病的发病风险,并改善疾病预后。

(三)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。

(四)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。

(五)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患者发生大血管和微血管并发症的风险,影响疾病预后。

(六)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、皮肤老化和医疗费用增加,幽门螺旋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,而戒烟是已被证实的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。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。医务人员应主动询问就医者的吸烟情况,对所有吸烟者进行戒烟劝诫,提供戒烟咨询,对其中的烟草依赖者劝导其接受专业化戒烟治疗。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)

推荐阅读文献

1. 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
2. U. S. Department of Health and Human Service. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Washington, DC: Superintendent of Document, U. S. Government Printing Office, 2010

第三篇　心血管系统疾病

第一章 总 论

要点：

1. 心血管系统疾病是现代社会严重威胁人类健康，引起死亡的主要疾病。我国心血管病现患人数约2.9亿。高血压、吸烟、高胆固醇血症、肥胖和糖尿病等是我国心血管病的主要危险因素。

2. 心血管系统疾病诊断除了病史、症状和体征外，心电图、超声心动图、放射性核素检查、心导管术、心血管造影、心肌标志物检查等技术也非常重要，可以根据病情需要酌情选用。

3. 心血管疾病完整的诊断包括：①病因诊断，如风湿性心脏病、冠状动脉粥样硬化性心脏病等；②病理解剖诊断，如二尖瓣狭窄、室间隔缺损等；③病理生理方面的诊断，包括心功能状况、心律等。

4. 心血管系统疾病的常用治疗方法：①心理和行为治疗；②药物治疗；③电治疗；④介入治疗；⑤外科手术治疗。

心血管系统疾病包括心脏和血管疾病，是现代社会严重威胁人类健康，引起死亡的主要疾病。20世纪30年代以后，发达国家的心血管疾病在死亡病因构成比中已居首位。根据美国的统计资料，1950年心脏病死亡人数超过肿瘤、结核和肺炎的死亡总和。如何降低心血管疾病，特别是冠状动脉性心脏病（冠心病）和高血压病的发病率、致残率和死亡率已成为社会、政府关注的焦点。开始于1949年的美国Framingham心脏研究是国际上最著名的心血管疾病流行病学研究。Framingham的研究者根据他们的研究结果于1962年提出了冠心病危险因素的概念。现已证实，通过恰当预防和干预这些危险因素，如吸烟、高血压、高胆固醇血症及糖尿病等，可降低冠心病的发病率和死亡率。经过努力，美国冠心病和脑卒中死亡率从1975年开始出现逐步下降的趋势。与1950年相比，1995年的冠心病死亡率下降了近50%，脑卒中死亡率下降70%。据美国2014年公布的数据，2010年冠心病死亡率为113.6/10万，与2000年比较下降26.3%。2010年，美国所有心血管疾病死亡率为236.6/10万，直接和间接经济损失达3154亿美元。

根据国家心血管病中心2013年《中国心血管病报告》，估计我国心血管病现患人数约2.9亿，其中高血压2.7亿，脑卒中至少700万，心肌梗死250万，心力衰竭450万，肺源性心脏病500万，风湿性心脏病250万，先天性心脏病200万。每5个成人中有1人患心血管疾病。我国心血管疾病总死亡率从2004年的240.03/10万升至2010年的268.92/10万，已超过美国。该趋势主要因冠心病死亡上升所致，每年上升5.05%。从2009年起，这一上升速度趋缓。2012年我国心血管病死亡率为255/10万，较2010年略为降低，但仍高于肿瘤和其他疾病，居中国人群死亡原因的首位。每10秒钟就有1人死于心血管疾病。2012年急性心肌梗死和脑卒中住院总费用为495.12亿元人民币。从2009年起，农村心血管疾病死亡率超过并持续高于城市水平。2011年，脑血管病死亡率城市为125.37/10万，农村为136.68/10万；急性心肌梗死死亡率，城市为47.36/10万，农村为48.53/10万。流行病学资料显示，高血压、吸烟、高胆固醇血症、肥胖和糖

尿病等是我国心血管病的主要危险因素。据患病率增加趋势估算,2012 年我国 15 岁以上人群高血压患病率为 24%,但是高血压的知晓率、治疗率和控制率仅分别为 32.7%、27.5% 和 11.6%,仍处于较低水平。我国现有吸烟人数约 3.56 亿。15~24 岁青少年及女性吸烟人数上升。我国成人血脂异常者约 2 亿,患病率 18.6%,而知晓率、治疗率和控制率仍处于很低水平。我国成人超重率为 30.6%,肥胖率为 12.0%。经常参加体育锻炼的成年人仅有 11.9%。

近 20 多年来,高血压和冠心病发病率的增长和心血管疾病谱的变迁,预示在未来几十年间我国将面临心血管疾病发病率和死亡率仍居高不下的严峻形势,这将给人民健康造成严重威胁并给社会带来沉重负担。根据我国国情,积极开展心血管疾病的预防和治疗,对保护人民健康,维持经济发展十分重要。

第一节 心血管系统结构与功能特点

心血管系统由心脏和血管,包括大血管及其分支和毛细血管网所组成。它们构成循环的管道系统,毛细血管网分布在全身各部位的器官和组织中。在神经、体液等因素的调节下,血液在这一管道系统内循环流动,将氧、营养物质、激素等运送到组织,又将组织的代谢产物运走,从而保证机体的新陈代谢,维持生命活动。

一、心脏的收缩功能

心脏收缩功能由前负荷、后负荷、心肌收缩力、心率和心律决定。

(一) 前负荷

心室舒张末容量或压力反映整体心脏的前负荷。根据 Frank-Starling 定律,在一定范围内,增加前负荷将增加心排出量。一般情况下,右房平均压代表右室充盈压,反映右心室前负荷。因此,通过目测颈静脉压,可了解右心室的前负荷状态。左室前负荷状态对维持一定的心排出量和动脉血压具有更重要的意义。采用漂浮导管测量肺毛细血管楔压,可了解左室前负荷状态。

(二) 后负荷

后负荷指心室射血时所面对的负荷。对整体心脏而言,动脉收缩压反映心室的后负荷。此外,它与心脏大小和室壁厚度有关。当动脉收缩压升高时,心搏量倾向于下降,因为心室收缩射出同样血量时需要克服较大的射血阻力。对正常心脏,当动脉收缩压升高,心搏量下降时,心室收缩末容量增加,结果使舒张末容量,即前负荷增加。通过 Frank-Starling 定律,心搏量增至正常。

(三) 心肌收缩力

如前、后负荷固定不变,离体心肌收缩时缩短的幅度和速度反映其收缩力。在体心脏收缩期心室腔内压力上升的最大速度(dp/dt_{max})是反映心室收缩力的指标。

(四) 心率和心律

心排出量=心率×心搏量。在一定范围内增加心率,将增加心排出量。心率增快,使舒张期缩短,可影响心室的充盈而导致心搏量减少。当心率过快(如成人>180 次/分时),可由于心搏量显著下降而导致心排出量降低。不同心脏疾病和心功能状态的患者,其适宜的心率范围并不完全相同。心脏房室按正常顺序收缩和心室各部分协调收缩对维持正常心功能和心脏做功的效率具有重要意义。心房颤动、室性心动过速、房室传导阻滞及心室内传导阻滞时,可发生机械收缩顺序的改变,影响心脏收缩的协调性和同步性,从而降低心功能。

二、心脏的舒张特性

心脏的舒张特性主要取决于舒张期心肌纤维的主动舒张能力、心室壁内在的僵硬度和心室腔的特性。心室壁肥厚或纤维化使心室的僵硬度增加(顺应性下降),在充盈时不容易被扩张,

Notes

进而使充盈阻力增大，充盈压升高。其结果是心房代偿性肥大，收缩增强，以克服升高的心室充盈阻力，保证心室在舒张期获得足够的充盈。左心室顺应性降低时，左心室舒张压和左心房压力升高，患者可出现因肺淤血而引起的呼吸困难等心功能不全的症状，临床上称为舒张功能不全。

三、心肌氧耗量

心肌氧耗量显著高于其他器官组织。休息时，正常左心室每分钟耗氧为 6～8 毫升/100 克心肌。氧耗量取决于身体基础代谢状态、左心室收缩压（或室壁应力）、心率和心肌收缩力。收缩压和心率与心肌氧耗量成正比。通常用收缩压和心率的乘积来估计氧耗量的大小。

四、冠状动脉血流量的调节

为保证心肌高氧耗的需求，冠状动脉的血流量很大。休息时，正常成人左室每分钟血流量为 60～90 毫升/100 克心肌。冠状动脉血流量取决于以下五个因素：①心肌氧耗量；②冠状动脉灌注压；③心脏收缩时，心室壁对穿行于室壁内的冠状动脉的压迫作用；④舒张期长短；⑤内源性或外源性血管活性物质对冠状动脉舒张、收缩状态的调节。

五、全身血液循环的调节

心脏泵出的血液分别进入肺循环和体循环。全身血管阻力主要由小动脉舒缩状态决定。静脉系统容纳了循环血容量的 75%～80%。身体各部分器官的血流量差异很大。肾脏的血流量为心排出量的 20%，以保证其滤过功能的完成，但氧摄取率很低。冠状动脉循环对氧的摄取率很高，可达 60%～70%。大动脉的血流速度快，主动脉血流速度约为 31cm/s。毛细血管内血流速度仅为 0.05cm/s，以保证组织内代谢产物的充分交换。每个器官根据其代谢需要通过调节局部血管阻力来获得适量的血液供给。全身血管阻力则受神经反射、体液因素的调节。例如，突然站立或直立倾斜时，静脉回流量和心排出量均下降，通过神经反射使全身血管总阻力增加，以防止动脉血压明显降低。

六、血容量的调节

全身血容量是影响心脏、血管系统功能的重要因素，对血压的长期调控也具有重要意义。饮水和摄入食盐后，血容量的增加使心室舒张末容量增加，心排出量随之增加。肾脏动脉血管壁上对牵拉敏感的受体被激活，引起血管扩张，肾血流量增加，滤过增多。同时，通过中枢神经系统反射性地使抗利尿激素（antidiuretic hormone，ADH）分泌减少。上述两种机制导致尿量增加，肾脏排钠增多，使血容量恢复到基线水平。如果有效血容量减少，上述机制将从相反方向调节，使血容量增加。肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）在调节血容量方面具有重要作用。此外，心房利钠肽（atrial natriuretic peptide，ANP）也参与血容量的调节。慢性充血性心力衰竭患者通常合并血容量增加和水钠潴留，这与血中醛固酮水平升高、肾灌注血量减少、RAAS 激活有关。阻断 RAAS 的药物可以对抗或部分逆转这一病理生理过程。

七、受体和受体后信号转导系统的调节

受体和受体后信号转导系统在心血管系统功能调节中具有重要意义。在细胞膜上存在多种受体。细胞外信号，如激素、神经递质等与受体结合，通过信号转导系统，调节细胞的功能。在这个过程中，许多蛋白激素与 G 蛋白耦联受体结合后，将信号传递给效应蛋白，形成信号的逐级放大。心脏和血管的受体主要有 α 和 β 肾上腺素受体、多巴胺受体、前列腺素受体、血管紧张素受体、内皮素受体等，它们都参与了心血管系统功能的调节。

第二节 心血管系统疾病的诊断和检查

Notes

在心血管疾病诊断和治疗新技术大量应用的今天，获取充分、详细的病史及仔细、全面的体

格检查对疾病的正确诊断和治疗仍十分重要。根据病史、体征、心电图、心脏X线检查及其他实验室检查结果，综合分析各类信息，才能对疾病状况作出全面的评估，获得正确诊断或找出诊断中尚未确定的问题，为进一步收集临床资料，获得完整、准确的诊断提供思路和方向。忽视病史采集和体格检查在临床实践中的意义，过分依赖实验室检查结果，而对实验室诊断技术的准确性和诸多影响因素不甚了解，可能导致误诊和漏诊。

心血管疾病完整的诊断应包括以下几方面内容：①病因诊断，如风湿性心脏病、冠状动脉粥样硬化性心脏病等（对原因不明的疾病，通常在病名前加上“原发性”或“特发性”，如原发性扩张型心肌病）；②病理解剖诊断，如二尖瓣狭窄、室间隔缺损、心肌梗死等；③病理生理方面的诊断，包括心功能状况、心律等。通常采用美国纽约心脏协会（NYHA）分级法评价心功能。

【病史和症状】 获取完整、准确的病史对心血管疾病的诊断十分重要。有的疾病，如冠心病心绞痛、阵发性室上性心动过速等，患者一般在疾病发作间歇期就诊，此时，可以完全无症状和阳性体征。常规心电图、心脏X线及超声心动图检查也可能无异常发现。典型的病史可为疾病的诊断提供线索。例如，根据胸痛的发作方式、性质、部位、持续时间、诱发和缓解因素，可初步判断患者患冠心病心绞痛的可能性有多大。正确的询问方法建立需要掌握系统的临床医学知识，具有与不同文化、社会背景的患者进行沟通的能力，并需临床实践和训练。

在主诉和现病史的询问中，除常见心血管疾病的症状外，应注意询问患者的运动耐量，有无黑矇、晕厥等情况。大多数心血管疾病的中晚期都可伴有心功能不全、心律失常及栓塞等并发症。这些信息对判断疾病的严重程度和预后具有重要意义。有时，主诉并不能提示疾病的本质，例如，少数急性心肌梗死患者以恶心、呕吐、上腹疼痛起病，而胸痛不明显。因此，应注意询问相关症状、发作方式和特点。从相关症状中，一般可以找到提示心血管疾病的线索。在病史询问中，还应注意询问有无拔牙、外伤、病毒感染、静脉使用毒品的历史。这些可能与感染性心内膜炎、心肌炎、心包炎等的发病有关。冠心病危险因素的询问，如吸烟、糖尿病、高血压、高脂血症等，对诊断和治疗均具有重要意义。应尽可能获得患者近期用药和治疗等情况，包括药名、剂量和用法。有的药物（如三环类抗抑郁药、茶碱类或拟交感胺类支气管扩张剂，洋地黄类等）可能引起心律失常及其相关症状。此外，其他系统、器官的疾病（如内分泌疾病、尿毒症、严重贫血等）也可伴发心血管系统的症状，在问诊中应注意获取有助于鉴别诊断的信息。

心血管疾病的常见症状包括胸痛、呼吸困难、晕厥、心悸、咯血、发绀及水肿等。

【体格检查】 体格检查的重点是心血管系统，但全面的体格检查十分重要，因为不少心血管疾病有全身性表现。例如，肺部啰音可见于左心衰竭的患者，肝大、腹水和下肢水肿常见于慢性右心功能不全和缩窄性心包炎患者。全身表现不仅反映了心脏病的严重程度，而且常可提示并发症和伴发疾病的存在。

【实验室及辅助检查】

（一）心电图（electrocardiogram，ECG）

1. 常规心电图 12导联常规心电图对诊断各种类型的心律失常、心脏传导障碍、心肌梗死和缺血、房室肥大、心肌和心包疾病、血清电解质紊乱，观察药物（如洋地黄、抗心律失常药等）对心脏的作用具有重要意义。有些心电图改变具有很高的诊断价值，如出现符合急性心肌梗死的典型心电图波形和演变过程，对该病具有确定诊断的意义。有的改变不具有诊断的特异性，如某些导联T波异常倒置或ST段下移可见于心室肥厚、心肌缺血、心肌或心包疾病、血清电解质紊乱或某些药物对心脏的作用等。此时，应结合其他临床资料判断心电图异常改变的临床意义。不少心血管病患者的心电图可能正常；而少数正常人可能出现某些心电图改变，如左心室电压增高可见于胸壁较薄的正常青少年男性。同一种心电图改变的临床意义可能相差很大。例如，完全性左束支传导阻滞可出现于临床上无器质性心脏病证据的患者，但当它发生于急性心肌梗死时，则提示左冠状动脉前降支近端闭塞，大部分左室心肌将濒临坏死，属急性心肌梗死

Notes

中的高危类型。此外,新近出现的心电图异常与长期持续存在的异常改变,其临床意义也迥然不同。因此应根据不同的临床情况,综合其他资料,分析和判断心电图异常的可能原因和临床意义。

2. 动态心电图 又称 Holter 监测。它采用长时间(24～72 小时)连续记录心电图的方法,能获得比常规心电图更多的信息。在心律失常、心肌缺血的诊断及药物疗效评价方面有较大价值。动态心电图可提供以下信息:①心率,包括 24 小时平均心率、最快和最慢心率;②心律失常的类型、发作时间和方式;③心脏停搏的时间、次数;④心电图波形的改变,如 ST 段的上抬和下移;⑤心电图改变发生的时间,患者当时的活动状况及伴随症状。根据动态心电图资料,可了解临床症状(如心悸、眩晕、晕厥、胸痛)与心电图改变的关系,有助于分析和寻找这些症状的原因。此外,对心律失常潜在危险性分析、心肌缺血程度的估计,及抗心律失常药物和抗心绞痛药物疗效的评价也具有一定意义。

3. 运动试验 是使受检者接受适量运动,观察其症状、心率、血压、心电图及其他指标变化情况,并据此辅助诊断心脏疾病或对预后作出判断的方法。目前常用平板和踏车运动试验。在运动过程中,心电图 ST 段出现水平或斜向下下移,或者发生典型心绞痛,对冠心病的诊断有较大价值,但也有一定比例的假阳性和假阴性。例如,围绝经期女性的假阳性较多。运动试验对冠心病严重程度的估计和预后判断也有一定价值。此外,它还用于评价与运动有关的心律失常及慢性心力衰竭患者的运动耐量及药物(如抗心绞痛药和治疗心力衰竭药)的疗效。

4. 心室晚电位(ventricular late potential) 心室晚电位是出现于 QRS 波终末部的高频、低振幅碎裂电活动。在心肌梗死、缺血、心肌疾病或严重心力衰竭时,病变的心肌组织中可能存在岛状存活的正常心肌细胞。这些心肌细胞与纤维组织混杂交织。心肌电活动沿着分隔的心肌纤维束所形成的曲折、迂回径路缓慢、不同步传导,在心电图上表现为延迟出现的高频、低振幅的碎裂电位。由于碎裂电位的存在,在周围心肌细胞脱离不应期能被激动时,岛状心肌细胞可能与之形成折返环路,从而导致心动过速的发生。在记录体表心电图基础上,利用信号叠加技术和高分辨性能的记录器,可记录和分析心室晚电位。它有多种分析方法,其中以时域和频域法较常用。心室晚电位阳性者发生室性心动过速和心脏性猝死的危险性较大。

5. 心率变异性(heart rate variability,HRV) 心率的快慢受交感神经和迷走神经张力的影响。正常人 24 小时窦性频率的快慢随时间有一定程度的变化,称为心率变异性。这种变异的大小是反映交感神经和迷走神经张力的重要指标。通常采用 24 小时动态心电图,以连续窦性心搏的 R-R 间期为基础来计算心率变异性指标,用时域法或频域法进行分析计算。心肌梗死、慢性心力衰竭、糖尿病患者心率变异性降低。

6. T 波交替(T wave alternans,TWA) T 波交替指在规整心律时,T 波形态、电压和极性随着心搏而变化的特性,通常呈交替性改变。它反映心肌在复极过程中,细胞和分子水平电活动的不均一性。这种不均一性可使不同区域心肌复极的差异性增大,而导致心律失常。在冠心病、心肌病和心力衰竭患者,T 波交替变化的幅度增大。T 波交替对预测这些患者发生严重室性心律失常和心脏性猝死的危险性具有一定的意义。T 波交替变化的幅度一般在几个微伏之内,常规心电图仪不能检测这种细微的变化,需要采用特殊仪器和计算机技术检测和分析。

(二)心脏 X 线检查

1. 常规 X 线检查 可显示心脏、大血管及肺血管影像。通常采用正位、侧位或斜位投照,以评价心脏各房室的形态和大小。根据心脏和大血管形态、大小的改变,结合肺血管影像,可推断心脏病的病因或提供辅助诊断资料。左侧房室扩大较易从常规 X 线检查中获得诊断,而对轻度右侧房室扩大,却难于根据常规 X 线的影像确定。透视时,可根据钙化影出现的解剖部位(如二尖瓣、心包、主动脉瓣、大血管壁、冠状动脉等)判断其临床意义。肺血管影像对先天性心脏病、心内分流、肺动脉高压、肺淤血和肺水肿的诊断可提供影像学依据。

Notes

2. 心脏X线计算机断层扫描(computerized tomography, CT)和磁共振显像(magnetic resonance imaging, MRI) 心脏CT检查包括常规CT扫描,超高速CT及多排螺旋CT扫描。后两种扫描方式在扫描速度和时间分辨率方面均优于常规CT,可用于心脏、大血管三维图像重建。目前,CT检查主要用于心包疾病、心脏肿瘤和肺动脉栓塞的诊断,对冠状动脉疾病的诊断也有一定意义。与CT比较,MRI具有软组织分辨率高、直接多平面成像、能观察心脏功能和心肌延迟显像增强等优点,对心肌病、心肌纤维化、心包疾病、心脏肿瘤、主动脉瘤、主动脉夹层及大动脉炎的诊断具有较大价值。

(三) 超声心动图(echocardiography)

超声波技术可显示心脏和血管的结构和运动,测量血流速度。常用检查方法有以下几种。

1. M型超声心动图 一维声束探测心脏和大血管的各层结构主要用于测量心脏、血管腔径的大小、心壁的厚度,观察各层结构的运动状态。

2. 二维和三维超声心动图 可从二维平面或三维立体显示心脏、大血管不同方位的断层结构与毗邻关系。常规经胸二维超声心动图可从不同方位显示心脏各房室的形态、大小及运动,观察心脏瓣膜的形态、开放和关闭状况,心脏室壁、间隔的厚度、完整性及运动、主动脉、肺动脉的位置与心室的解剖关系等。根据心脏解剖结构、形态、大小、运动状况和毗邻关系的改变,可对心瓣膜病、心肌病、先天性心脏病、心脏肿瘤及心包疾病做出诊断。对冠心病、高血压病、慢性心力衰竭、急性肺栓塞,心律失常等也可观察到相应的解剖、功能或运动状态的改变,提供有价值的诊断资料。

3. 多普勒超声心动图 是一种将声波在传递过程中的多普勒效应用于检测心脏和大血管内的血流速度和血流方式(如层流、湍流、涡流等)的技术。彩色多普勒血流显像对瓣膜狭窄和反流以及心内分流的诊断与定量分析具有重要意义。脉冲多普勒和连续多普勒超声心动图常用来测量和估计左、右心室射血速度、舒张期心室血流充盈速度和方式、狭窄瓣口的跨瓣压差及瓣口反流的严重程度等。组织型多普勒成像技术将多普勒信号中的血流信号删去,留下速度较低的心肌运动信号进行彩色编码,用以分析心肌壁的运动速度和加速度,评价心壁运动状态和收缩的同步性,区别失去收缩活动的心肌和正常心肌。

4. 经食管超声心动图 食管位于心脏后方,紧邻心脏和大血管。将超声探头经食管插入,距心脏近,不受胸壁和肺组织的影响,可获得清晰图像,弥补经胸超声检查的不足。经食管超声检查包括二维、三维、M型和多普勒等多种常规超声诊断技术。它对左心房血栓、主动脉和主动脉瓣病变,先天性心脏病的诊断及人工心脏瓣膜状况的评价有较大价值。此外,在心脏外科手术和结构性心脏病介入治疗过程中,用于监测或评估手术效果。

5. 负荷超声心动图 患者在运动(如踏车、握力)或药物(如多巴酚丁胺)作用下,心肌氧耗量增加,可诱发心肌缺血。实时记录室壁运动及血流动力学改变,对心脏病变程度和缺血区域的范围作出定量评价。目前主要用于冠心病的诊断、心肌缺血严重程度的估计、存活心肌的检测及疗效评价。

6. 心脏声学造影 经血管注射含有或可产生微小气泡的声学造影剂后,心腔或心肌组织内出现云雾状造影剂回声。根据造影剂回声出现的解剖部位、时间,可获得具有诊断价值的信息。用于观察心房、心室和大血管水平的心内分流。心肌灌注声学造影,用以评价心肌血流灌注状况。对估计心肌缺血的程度和范围,观察治疗后血液灌注恢复情况有重要价值。

7. 血管内超声成像和超声多普勒 经外周血管将特制的带微型超声探头的导管放至大血管、心腔或冠状动脉,可直接获取相应部位的超声图像,并可测量局部血流速度。冠状动脉内超声可显示血管壁内膜、中膜和外膜分层,以及粥样硬化斑块的性质(大小、位置、有无钙化、纤维化程度、脂质含量等),用于辅助选择介入治疗的方式和评价介入治疗的结果。

(四) 动态血压监测

动态血压监测,采用特殊血压测量和记录装置,在一定时间间隔测量并记录24小时的血

Notes

压，以了解不同生理状态下血压的动态变化。正常人 24 小时血压白昼高，夜间低，血压值分布趋势图呈杓形。部分高血压患者的血压趋势图呈非杓型或反杓型。动态血压监测对轻型高血压、阵发性高血压和假性高血压的检测具有重要意义。此外，还用来评价抗高血压药的降压疗效。观察最大降压作用（峰作用）和最小作用（谷作用）出现的时间和谷峰作用强度的比值，这些指标有助于选择药物的合理剂量和用法，以维持平稳的降压效应。

（五）放射性核素检查技术

放射性核素检查技术主要包括心肌灌注显像、心血池显像、心室功能测定、核素心血管造影和正电子发射断层显像（positron emission tomography，PET）等，目前临床应用较多的是心肌灌注显像和正电子发射断层显像。心肌细胞对某些放射性阳离子有选择摄取功能。各部位放射性物质聚集的多少与该部位冠状动脉血液灌注量呈正相关。局部心肌缺血、细胞坏死及瘢痕形成表现为放射性稀疏区或缺损。通过运动或药物负荷（如双嘧达莫）可增加正常与病变冠状动脉血流供给区的放射性对比，提高诊断的敏感性。心肌灌注显像和正电子发射断层显像主要用于评价心肌缺血的范围和严重程度，了解冠状动脉血流和侧支循环情况，检测存活心肌，观察外科冠状动脉旁路移植术和介入治疗后心肌血液灌注改善和恢复情况。

（六）心导管术（catheterization）和心血管造影（angiography）

采用经皮穿刺技术，在 X 线透视下，经周围血管（如股静脉或股动脉）将特制的导管送入右心或左心系统或分支血管内，测量不同部位的压力、血氧饱和度，记录心内局部电活动或注射造影剂显示心脏和血管图像，可获得有价值的诊断资料。

1. 左、右心导管术 右心导管术通常经股静脉、锁骨下静脉、颈静脉或肘前静脉穿刺，将导管送至右心系统各部，直至肺小动脉。左心导管术穿刺周围动脉（股动脉、桡动脉、腋动脉、肱动脉），将导管送至主动脉和左心室，或经股静脉、下腔静脉到达右心房，然后在卵圆窝处穿刺房间隔，将导管送达左心房和左心室。心导管术可提供以下方面的资料：①根据左、右心各部位的压力值和压力波形的改变诊断疾病，估计病变严重程度。例如，肺动脉瓣狭窄时，右心室压力升高，右室与肺动脉之间收缩期存在压力阶差。压力阶差的大小反映肺动脉瓣口狭窄的严重程度。②根据导管异常径路诊断疾病，如先天性心脏病动脉导管未闭，导管可从肺动脉经未闭的动脉导管直接进入降主动脉。③根据血氧饱和度或氧含量异常诊断疾病。正常情况下，右心系统各部血氧饱和度相差很小。如果右心房的血氧饱和度明显高于腔静脉（二者之差>7%），说明心房水平由左向右分流，即有房间隔缺损的可能。④根据患者氧耗量和心内血氧含量，可计算出循环血量及心内分流量。结合心腔内压力和心排出量，可计算出心脏房室瓣或半月瓣口的面积。⑤心功能测定：根据心室压力曲线，可计算出收缩期压力上升的最大速度（dp/dt_{max}），该指标反映心室的收缩力。舒张期压力下降的最大速度（$-dp/dt_{max}$）和下降时间反映心室的舒张功能。此外，还可测量心搏量和心排出量。⑥血流动力学监测，经周围静脉（通常采用右颈内静脉）将漂浮导管（Swan-Ganz 导管），在床旁插入患者右心系统，用于监测右心房和肺动脉压及肺毛细血管楔嵌压（pulmonary capillary wedge pressure，PCWP）。同时，还可采用热稀释法测量心排出量。血流动力学监测可用于血流动力学状态不稳定的严重心力衰竭、急性心肌梗死及心源性休克患者。

2. 心脏和血管造影 把造影导管放入心腔或血管内，注入造影剂，用电影方式记录图像。右室造影可显示心室水平右向左分流、三尖瓣畸形、肺动脉瓣或右室流出道狭窄。左室造影可显示心室水平左向右分流、主动脉瓣、二尖瓣病变、室壁瘤、心肌病等疾病的特征。根据左心室腔显影区收缩末和舒张末面积之差，可推算出左心室射血分数。这是目前临床常用的左心室收缩功能指标。肺动脉造影常用于诊断肺血管疾病。造影剂随血流进入左心房后，也可显示左房的病变，如左房黏液瘤等。主动脉造影可显示主动脉瘤、主动脉夹层、主动脉缩窄、畸形等病变。冠状动脉造影是诊断冠心病的一种常规检查，可了解冠状动脉病变的解剖部位和严重程度，以

Notes

选择恰当的治疗方案，估计预后。造影显示冠状动脉内径狭窄≥70%时，一般有供血不足的临床表现。如果狭窄程度<50%，未合并血管痉挛或血栓形成，一般无心肌缺血的临床症状。左冠状动脉主干或左前降支、回旋支及右冠状动脉三支血管近端均有严重病变者，预后差，猝死危险性大。

3. 临床电生理检查 用于心律失常的诊断。心内电生理检查时，根据检查目的，可将电极导管放至心房、心室及冠状窦内，记录心脏不同部位的电活动。通过心内快速或期前程序电刺激及心内膜电标测等技术可确定心动过速的类型和机制，如房室折返性心动过速、房室结折返性心动过速、房性心动过速、室性心动过速等。在心内膜标测定位的基础上，可采用射频消融术（radiofrequency ablation）治疗多种类型的心动过速。此外，它有助于确定房室传导阻滞的部位。

（七）血清心肌标志物检测

心肌细胞损伤坏死时，心肌标志物或某些蛋白将被释放入血液循环，可通过常规实验室方法检测。在病程不同阶段，释放入血的标志物的量与病程和病变严重程度有关。检测血循环中心肌生化标志物的浓度，并观察其动态变化，具有较大诊断价值。常用于急性心肌梗死、不稳定性心绞痛及急性心肌炎的诊断鉴别和预后判断。肌酸激酶（creatine kinase，CK）及其同工酶（creatine kinase isoenzyme MB，CK-MB）和肌钙蛋白（cardiac troponin，cTn）I 及 T 诊断的特异性和敏感性高，已成为常规检测项目。其他标志物，如天门冬酰胺氨基转移酶（Aspartate aminotransferase，AST）、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）等由于特异性差，目前已较少用于对心肌细胞损伤坏死的检测。

（八）炎性标记物检测

血清炎性标记物水平增高反映体内有活动性炎症（如风湿热、感染性心内膜炎等）或粥样硬化病灶的炎性活动增强。对预测心血管疾病的危险性及发生严重心血管事件（如急性心肌梗死、心绞痛和脑卒中等）具有较大价值。这些炎性标记物包括高敏 C 反应蛋白（high-sensitivity C-reactive protein，hs-CRP）、白介素、肿瘤坏死因子 α 以及细胞黏附分子等。目前，C 反应蛋白临床应用较广泛。

（九）脑钠肽（brain natriuretic peptide，BNP）

BNP 是一种由 32 个氨基酸组成的多肽。当心功能不全、心室壁受到过度牵张时，BNP 分泌增加。BNP 具有利钠、利尿、扩张血管和抑制 RAAS 的作用，可用于心力衰竭的辅助诊断和鉴别诊断及心力衰竭、急性冠状动脉综合征和急性肺动脉栓塞患者病情危险程度的估计。

（十）检查项目的选择

在仔细询问病史和查体的基础上，选择合适的实验室检查项目，对确定诊断，判断疾病的严重程度和预后，选择恰当的治疗方案具有重要意义。在选择时应遵循以下原则：①选择检查项目时，应有明确目的，首先选择最具诊断或鉴别诊断意义的项目。例如，当怀疑为急性心肌梗死时，首先应选择常规心电图和血清心肌标志物检测。如果需要鉴别心瓣膜病和心肌病，应首选超声心动图。表 3-1-1 比较了几种常用影像学检查技术在评价心脏解剖形态和心功能及不同类型心脏疾病诊断中的价值。②了解每项检查在诊断某一疾病时，出现假阳性和假阴性的比例，正确评价检查结果。例如，对围绝经期女性患者，用心电图运动实验诊断冠心病时，出现假阳性的比例较高。采用常规心电图诊断左心室肥厚时假阴性率较高。③注意所选项目的适应证和禁忌证。例如，不稳定性心绞痛、严重主动脉瓣狭窄、肥厚性梗阻型心肌病患者等均不宜选择运动试验。在剧烈运动过程中，可能发生严重并发症，甚至猝死。④在疾病诊断已经明确后，所选检查项目对疾病严重程度和预后判断及治疗方案选择应具有价值。例如，对风湿性心脏病二尖瓣狭窄，超声心动图检查对确定采用经皮二尖瓣球囊扩张术或外科手术治疗，具有重要的意义。

Notes

表 3-1-1 常用诊断技术临床应用价值比较

	应用目的	常规X线	心导管术和心血管造影	超声心动图	心肌灌注显像
观察心脏解剖形态	心脏大小	+	+++	+++	+
	室壁厚度	0	+	+++	+
	心脏瓣膜	0	++	++++	0
	心包	+	++	+++	0
	冠状动脉	0	++++	+	0
评价心功能	心室收缩功能	+	+++	+++	+
	心室舒张功能	0	+++	+++	0
	心肌血流灌注	0	+	+	+++
诊断心脏疾病	冠心病	+	++++	++	++
	心瓣膜病	++	+++	++++	0
	先天性心脏病	++	++++	++++	0
	心肌疾病	++	+++	++++	+
	心包疾病	+	++	+++	0

注:0,无诊断价值;+到++++,诊断价值逐步增大

第三节 心血管系统疾病的防治

自20世纪80年代以来,围绕高血压、冠心病、充血性心力衰竭和心律失常的防治,进行了一系列大规模多中心临床试验。这些临床试验的结果及在此基础上由权威机构发布的临床诊疗指南已成为指导我们临床实践的重要依据和准则。

【预防】 心血管疾病的预防包括一级预防和二级预防。一级预防是预防疾病本身的发生。例如,对冠心病来说,一级预防的目的在于降低冠心病的发病率。二级预防目前主要针对临床已确诊为冠心病和动脉粥样硬化的患者,通过适当的干预治疗措施,以降低心血管临床事件,如心肌梗死、心力衰竭、心脏性猝死、脑卒中等的发生率和总死亡率,达到改善患者远期预后和生活质量的目的。

危险因素是指与某一疾病发病率增高有关的因素。根据对动脉粥样硬化机制的研究和大量流行病学资料,冠心病的危险因素包括吸烟、高血压、高脂血症、肥胖、糖尿病、体力活动过少等。大量临床试验表明,对这些危险因素进行干预,在一级预防中可降低冠心病的发病率和死亡率。德克萨斯空军冠状动脉粥样硬化预防试验观察了洛伐他汀降脂治疗对冠心病的预防作用。对无心血管病史的5608名男性和997名女性,平均随访观察5.2年。与安慰剂比较,降脂治疗组的急性心肌梗死、不稳定性心绞痛和心脏性猝死的发生率降低37.6%。另一一级预防试验是西苏格兰冠心病预防试验。该试验对6596例男性高胆固醇血症患者平均随访了4.9年。结果显示,降脂治疗使非致命性心肌梗死发生率降低31%,心血管病死亡率降低32%。美国的资料显示,2010年冠心病死亡率为113.6/10万,与2000比较下降26.3%。美国的一项研究显示,危险因素干预和生活方式改善在死亡率下降中具有十分重要的作用。其中降低血清总胆固醇(total cholesterol,TC)的贡献率为24%,控制血压的贡献率为20%,吸烟率下降的贡献率为12%,增加体力活动的贡献率为5%。在青少年人群中,改善生活居住条件,用青霉素治疗和预防链球菌感染,对风湿热和风湿性心脏病的一级预防具有重要意义。在一级预防中,对全社会进行广泛、持久的健康教育非常重要。据调查,在我国现有的2.7亿高血压病患者中,67.3%不

知道自己患有高血压，72.5%未治疗，88.4%血压未控制到目标水平。近年来，由于政府主管部门的重视和积极的健康教育，这一状况已得到一定程度的改善。

在冠心病的二级预防中，也应重视和加强对冠心病危险因素的控制和干预。根据我国血脂异常防治对策专题组的建议和美国胆固醇教育方案，在二级预防中，应将TC和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol，LDLC)降到更低的水平。临床试验证实，强化降脂治疗对具有多重危险因素的高危患者可进一步降低心血管事件的发生率和总死亡率。近年来，一系列多中心临床试验结果显示，长期服用阿司匹林、他汀类降脂药、β-受体阻滞剂及血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂，在冠心病的二级预防中具有重要价值。

【治疗】 疾病治疗的基本目的在于消除或缓解症状、改善生活质量和远期预后、降低各种临床事件的发生率和死亡率。

(一) 常用治疗方法

1. 心理和行为治疗 行为、性格类型和精神紧张可能与高血压、冠心病的发病有一定关系。心血管病患者过度紧张、兴奋、焦虑可能诱发心律失常、心绞痛、心肌梗死、脑卒中、动脉瘤破裂，甚至猝死等严重后果。由于疾病带来的痛苦，或者由于对疾病性质、预后或诊断、治疗方式的误解，可使患者处于紧张和焦虑之中。医师对疾病的不恰当处理或对预后的错误解释常加重患者的心理负担，使症状加重。例如，对室性期前收缩而无器质性心脏病证据的患者，如果被轻易诊断为“心肌炎”或“冠心病”，并进行过分的干预治疗，可加重患者的心理负担，使本身无症状或症状很轻的室性期前收缩患者症状加重或出现新的症状。无器质性心脏病的室性期前收缩绝大多数预后良好，一般不需要特殊药物治疗。心理治疗的目的在于帮助患者正确认识疾病，消除心理负担，并积极配合治疗。

2. 药物治疗 要正确掌握心血管药物的临床应用，应熟悉每一种药物的药效学、药代动力学、剂量、用法、适应证、禁忌证和不良反应等基本知识。个体对药物反应的差异很大。例如，不同患者使用β-受体阻滞剂或血管扩张剂达到同样临床疗效，所用剂量可能相差几倍甚至10倍以上。因此在用药过程中，应密切观察患者的反应，并调整剂量。选用抗心律失常药物时，不仅要考虑心律失常的类型，而且还要注意患者基础心脏病的种类及心功能状况。如果忽略后者，所选的药物虽然能控制心律失常，却可能使死亡率增加。有的药物治疗剂量与中毒剂量接近，掌握不当时可产生致命的毒副作用。这些因素增加了正确使用心血管药物的难度。联合用药有时可增强疗效，减轻不良反应。如在高血压的治疗中，常采用降压药联合使用。在联合用药时，应注意药物的相互作用。例如，某些降脂药和抗心律失常药可增加口服抗凝药的抗凝作用，导致出血并发症。

3. 电治疗 除颤器用于心室颤动的紧急电除颤，是医院必备的急救设备。电除颤器还用于阵发性室性和室上性心动过速，心房扑动及心房颤动，将其转复为窦性心律。植入式心脏复律除颤器(implantable cardioverter defibrillator，ICD)可自动识别和终止室性心动过速和心室颤动，用于心脏性猝死的预防。人工心脏起搏器按设置的频率有规律地发放电脉冲激动心脏，主要用于治疗各种原因引起的严重心动过缓和心脏停搏，也用于QRS波增宽的心力衰竭患者的同步化治疗。

4. 介入治疗 介入治疗是在心导管术基础上发展起来的一种治疗技术，其创伤小，疗效确切。目前主要用于冠心病、先天性心脏病、心瓣膜病及快速性心律失常的治疗。

5. 外科手术治疗 对先天性心脏病、心瓣膜病、大血管疾病、冠心病及心脏肿瘤和心包疾病，外科手术是重要的治疗方式之一。手术方式和时机的选择，围术期的处理常常需要内科医师参与。

(二) 治疗的一般原则

1. 高效、快速的急救体系是降低死亡率的重要保证 心血管疾病大多数发病急、死亡率高，

Notes

其中心脏骤停和猝死是最严重的表现形式，甚至也可能是首次发病的表现形式。成功的心肺复苏是抢救的关键。在公共场所配备供非专业人员使用的心脏电除颤器，组织有效的院前急救体系，可挽救部分猝死患者。在急性心肌梗死再灌注治疗中，时间就是心肌，时间就是生命。根据急性心肌梗死治疗指南，溶栓治疗应争取在医务人员接诊患者后30分钟内开始。介入治疗应在60～90分钟内开通梗死相关动脉。在治疗中的任何延误都将给患者带来难以挽回的损失。在急性左心功能不全、心源性休克、高血压危象、主动脉夹层、肺栓塞、急性心包压塞及血流动力学状态不稳定的严重心律失常等急症抢救中，也应争分夺秒。

2. 对患者进行危险分层是选择正确治疗方案的重要前提 危险分层是根据疾病人群研究和临床试验的大量资料，依据患者的临床表现和实验室检查结果，对疾病的严重程度和预后作出判断的一种方法。例如：用于高血压患者危险分层的因素包括血压升高的程度（分为1、2、3级）、动脉粥样硬化的其他危险因素（如年龄、性别、吸烟、血清总胆固醇升高、糖尿病、肥胖、早发冠心病家族史等）和无症状的靶器官损害及伴发疾病（如脑血管疾病、冠心病、心力衰竭、肾衰竭等）。如血压升高的程度虽为1级（收缩压140～159mmHg或舒张压90～99mmHg），但合并糖尿病则属高危患者，即发生心血管临床事件和死亡的危险性较大。这类患者，应在改善生活方式（如减肥、戒烟、参加体育运动、限制钠盐摄入等）的基础上，一开始就应使用降压药物严格控制血压。若未合并糖尿病，无靶器官损害，且无伴发疾病，则为低危患者。可首先采用改善生活方式干预，观察数周后，再考虑使用降压药物。对3级高血压的病人（收缩压≥180mmHg或舒张压≥110mmHg），一开始就应在改善生活方式的基础上使用降压药。这样，在确定治疗方案时，不仅根据血压升高的程度，而且要考虑到决定患者预后的多种因素，其合理性显而易见。对冠心病、心房颤动等，目前都有一些为临床广泛采用的危险分层方法。例如，对非瓣膜病心房颤动病人，目前广泛采用CHA_2DS_2-VAS_C评分系统评估脑卒中的风险。这个评分系统包括：充血性心力衰竭（C，1分），高血压（H，1分），年龄≥75岁（A，2分），糖尿病（D，1分），卒中或血栓栓塞史（S，2分），血管疾病（V，1分），年龄65～74岁（A，1分）及女性（S_C，1分）等项目，最高累计评分为9分。评分愈高，发生脑卒中的风险也越大。对评分≥2的病人，应给予口服抗凝药治疗，以预防脑卒中。

3. 治疗的个体化原则 在制订治疗方案时，除考虑到疾病的性质和严重程度外，还应考虑到是否需要长期用药，药物毒副作用及个体反应差异，患者的年龄、性别、职业、社会、文化背景，以及对治疗的依从性等诸多因素。这些因素的差异决定了治疗的个体化原则。例如，对一位依从性差而需要长期服药的高血压病患者，最好选用每天只服一次的长效降压药。

4. 循证医学原则 循证医学是近年来倡导的一种临床医学模式，要求临床医师在诊断、治疗患者时，应参照大规模临床试验所提供的循证医学证据。如果只凭个人的临床经验和临床医学的理论知识，可能做出错误决策。心律失常抑制试验（cardiac arrhythmia suppression trial，CAST）的结果充分证明了循证医学原则的重要性。在心肌梗死存活患者中，严重室性心律失常所引起的猝死较为常见，是死亡的重要原因。根据推理和当时学术界的共识，治疗无症状或伴有轻度症状的室性心律失常（以室性期前收缩为主），可能预防严重室性心律失常的发生，达到降低死亡率的目的。CAST试验将氟卡尼、恩卡尼和莫雷西嗪三种抗心律失常药与安慰剂对比。结果显示，这三种药虽可有效控制室性心律失常，但死亡率却明显高于安慰剂组。随访10个月，氟卡尼/恩卡尼组死亡率为7.7%，而安慰剂组为3.0%。莫雷西嗪组在治疗初期死亡率超过安慰剂组。CAST试验的结果以充分的证据否定了当时的共识和推论，从根本上改变了对冠心病患者室性心律失常的处理对策。氟卡尼、莫雷西嗪这类抗心律失常药不宜用于冠心病患者已成为今天的共识。目前，国内、外权威学术机构在制定心血管疾病治疗指南时都严格遵循了循证医学的原则。

第四节 进展和展望

近30多年来,心脏病学取得了令人瞩目的进展。不少疾病的发病机制和危险因素被逐步阐明。新的诊断技术、药物和治疗方法被采用。介入心脏病学技术的广泛应用,从根本上改变了心血管内科传统的治疗模式。随着社会、环境等因素的变化,心血管疾病的疾病谱、发病率和转归也发生了很大变化。

一、冠心病

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)概念的提出体现了近年来在冠心病认识方面的进展。冠状动脉粥样硬化斑块的状态发生改变(如斑块破裂、血栓形成等)可导致冠状动脉血流阻塞程度急剧加重,根据阻塞的部位、程度和持续时间的不同,临床上可表现为不稳定性心绞痛、急性心肌梗死或猝死,这是急性冠状动脉综合征的病理生理学基础。早在20世纪60年代就提出了恶化型心绞痛、梗死前心绞痛及急性冠状动脉供血不足的临床和病理生理学概念,主张将心绞痛与急性心肌梗死作为同一病理生理过程的不同阶段和不同临床表现形式来看。急性冠状动脉综合征这一概念揭示了不稳定性心绞痛和急性心肌梗死这两类最常见的冠心病急性临床表现形式的共同病理生理学基础,是制定治疗对策的重要理论依据。

近年来急性冠脉综合征的治疗进展包括以下几个方面:①抗血栓治疗,尽早使用抗血小板药物,如阿司匹林、氯吡格雷、血小板GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂等可降低死亡率。在此基础上,使用肝素或低分子肝素抗凝可使心血管临床事件的发生率和死亡率进一步降低。在抗栓治疗的同时,应注意评估出血并发症的风险,预防严重出血与充分抗栓治疗同样重要。②对ST段抬高的急性心肌梗死,尽早开通梗死相关动脉,恢复并维持有效的血液再灌注是治疗的关键。时间就是生命,时间就是心肌,应尽可能选择介入治疗。从病人就诊到介入治疗开通梗死相关动脉的时间已成为评价ST段抬高的急性心肌梗死抢救治疗质量的关键性指标。这个时间愈短,病人的最终治疗结果愈好。在政府、医院和社会各方面共同努力下,这个时间正在逐步缩短。对非ST段抬高的急性冠状动脉综合征,在抗血栓和抗缺血治疗基础上,根据患者临床特点、心电图改变、肌钙蛋白、C反应蛋白及BNP等指标的变化,进行危险分层。对高危患者,应采取早期介入治疗的策略。③稳定斑块的治疗,在急性期采用他汀类调脂药及针对内皮细胞功能紊乱的治疗,有助于稳定斑块,阻止病变恶化。④保护心肌细胞的治疗,其目的在于干预和阻断细胞从缺血发展到坏死这一过程,在细胞水平提高血液灌注的效率。其措施包括:使用针对炎性介质的单克隆抗体;阻断血小板和白细胞之间的相互作用;防止远端血管由血栓碎片或血小板聚集引起的微栓塞;对抗血管痉挛和收缩;降低血中自由脂肪酸浓度,并抑制其氧化;增强葡萄糖的利用和糖原分解;改善心肌细胞的代谢等。

近年来,冠心病的治疗取得了很大进展,但目前仍是威胁人类生命健康的主要疾病。在今后几十年,如果能解决以下问题,冠心病的治疗将获得重大突破:①开发新的无创伤性检查技术,用于及时发现容易破裂的斑块,在破裂前干预,以防止其破裂;采用无创伤性检查方法和基因筛查,在发病前,预测患者发生动脉粥样硬化和急性冠状动脉综合征的危险性。②采用基因治疗技术,干预或阻断动脉粥样硬化的进程。③开发有效而安全的促进血管生长的治疗技术。④对介入治疗技术和器械不断改进和创新,药物洗脱支架不断的技术改进和生物可吸收支架的应用将进一步减少治疗后的血管再狭窄率和支架内血栓形成,维持长期的治疗效果。⑤开发微创外科技术或借助于机器人,完成更为复杂的心脏外科手术。⑥有效预防冠心病的严重并发症——猝死和心力衰竭。⑦采用干细胞技术,再造心脏和血管,用于移植或者采用组织工程技术,使动物心脏、组织、细胞移植到人体后,不受排斥。⑧研制临床实用的人工心脏,用于晚期心力衰竭的治疗。

Notes

二、高血压

高血压是最常见的心血管疾病。我国有2.7亿人患高血压。在美国,高血压直接导致的死亡率为18.8/10万。此外,高血压是冠心病、脑卒中及周围血管疾病的重要危险因素。因此,有效控制高血压在心、脑血管疾病的预防中占有十分重要的地位。目前,我国高血压病人血压控制率为11.6%,美国为50.1%,这说明大部分高血压病人血压并未得到有效控制。采用传统的生物医学模式方法,并不能有效地解决这一严峻的问题。社会制度、医疗体制、经济状况、文化背景、生活和劳动条件以及行为生活方式等对高血压病人长期治疗的依从性和血压控制的达标率都有着十分重要的影响。高血压病人的管理已从传统的生物医学模式向生物-心理-社会医学模式转变。通过卫生政策及相关政策(如烟草税收)的调整、卫生资源的调节和重新分配、病人行为的干预及有效的社区病人管理等综合性措施,才能从根本上改变这一现状。目前,我国不少地区正在将这种生物-心理-社会医学模式的方法用于高血压病人的社区管理,探索适合我国国情的高血压防治模式。

血压达标是目前高血压治疗中广泛采用的治疗目标。以净获益为基础的个体化治疗(benefit-based tailored treatment)的目的是精细化管理病人,获得更好治疗结果。根据流行病学和人群研究所获得的数据,可以估计每个病人今后10年患心血管疾病的风险,病人采用的治疗方案可降低这种风险。降低风险的程度减去治疗本身可能带来的不良事件所产生的效应,即为净获益。每个病人的情况不一样,不同的治疗方案降低风险的程度及带来的不良事件均有差异,因此,以净获益为基础的个体化治疗将为每个病人制订最佳的治疗方案。

大多数原发性高血压涉及多个基因或多个基因调控网络。不同家族所涉及的基因网络,可能不同。通过基因测序,分析不同DNA序列与血压的关系,可了解原发性高血压相关基因的位置和突变的性质。这将有助于从遗传学角度阐明发病机制,筛查患者及干预治疗。高血压患者靶器官损害受到基因调控,有3类基因与靶器官损害有关。第一类基因不影响血压,但参与靶器官损害过程的调控。第二类通过升高血压而引起靶器官损害。第三类既可使血压升高,又直接参与靶器官损害进程的调控。降压药的吸收、分布、清除和代谢是一个受基因调控的复杂过程。它是决定药物个体反应性的主要因素之一。控制肾小管对钠重吸收的基因可影响利尿药的降压效果。在大鼠第二号染色体,发现了能影响二氢吡啶类钙通道阻滞剂降压效应的基因。

三、心力衰竭

近几十年来,心力衰竭的病因和治疗方式均发生了很大变化。在我国20世纪50年代,心瓣膜病是导致心力衰竭的主要疾病。今天,冠心病、心肌病和高血压已成为心力衰竭最常见的病因,而瓣膜病已位于其后。近年来,高血压的治疗率和控制率明显增高,脑卒中减少,冠心病的死亡率也有下降的趋势。但是,心力衰竭的发病率却呈逐年上升的趋势。其原因在于:①积极治疗和控制高血压后,使很多患者不至于过早地死于脑出血,这部分患者以后可发生左心室肥厚和心力衰竭。②急性心肌梗死的死亡率降低,存活患者增加,最终他们也可能发生心力衰竭。③随着年龄增加,心肌细胞数量将减少,再加上心肌缺血、血压升高、糖尿病等对心脏的长期作用使老年人群中心力衰竭的发病率明显增高。可以预见,随着人口的老龄化,今后,心力衰竭的发病率还将继续增高。

传统的治疗从增加心肌收缩力和减轻心脏负荷着手,包括休息、限制钠盐摄入、使用正性肌力药物、利尿剂和血管扩张剂等。这些治疗虽可改善症状,但并不能降低死亡率。近年来发现,由于神经体液系统被过度激活,体内儿茶酚胺、血管紧张素、内皮素、醛固酮、氧自由基、肿瘤坏死因子等增加。这种过度的代偿反应将加重心力衰竭患者的心肌损害,使临床过程恶化。血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂、β-受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂可部分阻断过度激活的细胞信号传递通路。大规模临床试验证实,这几类药物可改善预后,降低死亡率。对合并完全性左束支传导阻滞的患者,心脏同步化治疗,即双心室起搏可纠正由于电传导障碍

Notes

而引起的心脏收缩不协调,恢复心脏同步收缩性能,改善心功能,降低死亡率。

今后几十年,心力衰竭治疗对策的重点应包括:①增加高血压患者血压控制率,预防冠状动脉粥样硬化,降低冠心病的发病率,从病因上控制逐年上升的心力衰竭发病率。②开发新药,脑啡肽酶抑制剂 sacubitril 可抑制血管活性物质(利钠肽、缓激肽等)的降解,最近研究发现,其能在现有的最佳药物治疗基础上进一步降低心力衰竭病人的死亡率和心衰住院率。③研制可长期使用的左心辅助装置和可植入的人工心脏,开展异种心脏移植。④应用基因治疗和细胞移植技术。

四、心律失常

近年来,对心律失常机制的研究已从临床电生理深入到离子通道和基因水平。已证实编码离子通道蛋白的基因发生遗传性缺陷后,可导致心律失常。目前研究得最充分的是先天性长QT综合征(long QT syndrome,LQTS)。根据缺陷基因的位置不同,发现至少有12种类型。常见的有三种(LQT1,2,3),其临床表现有较大差异。LQT1 患者容易在情绪激动或体力活动时发生猝死,尤其是在游泳时;LQT2 患者可在休息或运动时发生猝死;LQT3 患者容易在睡眠时发生猝死。

在临床方面,动态心电图、体外电复律和除颤、植入心脏起搏器和ICD、射频消融术、三维电解剖标测指导下经导管消融治疗心房颤动及其他复杂房性或室性心律失常等新技术的广泛应用,对心律失常的诊断、治疗和抢救都具有重要意义,是近几十年来的重大进展。对猝死高危患者,如心力衰竭患者(左心室射血分数≤35%),植入ICD能有效预防心脏性猝死,这已为多中心临床试验所证实。CAST 试验的结果从根本上改变了过去抗心律失常药物的使用原则,即在选择抗心律失常药物治疗时,不仅要看心律失常的类型和严重程度,而且要考虑基础心脏病的性质和心功能状态。这已成为今天使用抗心律失常药物的一个重要原则。

五、介入治疗技术的应用和发展

1977年,Gruentzig 在瑞士苏黎世大学医院成功地完成了世界上第一例经皮冠状动脉腔内成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty,PTCA)。1980年以后,这项技术快速发展,成为冠心病血运重建治疗的重要方法。从而结束了只有采用外科手术才能进行血运重建的历史。1986年3月,Puel 在法国首次成功地将金属支架置入患者的冠状动脉,这是冠心病介入治疗的一个重要进展。20世纪末,开始使用药物洗脱支架,它极大地降低了介入治疗后血管再狭窄率,是冠心病介入治疗进程中的一大突破。目前,介入治疗已成为冠心病血运重建治疗的主要方式。经导管介入治疗还用于治疗二尖瓣和肺动脉瓣狭窄、先天性心脏病房间隔缺损、室间隔缺损、动脉导管未闭、大血管和周围血管疾病等传统上依赖外科手术治疗的心血管疾病。经导管修补关闭不全的二尖瓣及经导管置换主动脉瓣等新的介入治疗技术已开始用于临床。随着介入治疗技术和器械的不断改进和创新,它在心血管疾病治疗中将发挥更重要的作用。

六、分子生物学技术的应用

在心血管病学领域内,现代分子生物学技术的应用主要包括四个方面:①研究疾病与基因的关系,查明致病基因并确定其位置和致病机制;②应用基因工程技术,获取药用蛋白质或多肽,用于治疗心血管疾病;③基因治疗;④研究不同基因类型患者对药物治疗反应程度差异的机制,即基因药理学,以指导合理用药,减少药物的不良反应。

关于疾病与基因关系的研究,首先从临床诊断入手积累流行病学资料。从这些资料的综合分析中推断出疾病与某一或某些基因可能存在的相关性,即推断出候选基因。继之运用分子生物学技术,如多态性分析、基因探针、PCR 以及基因克隆和 DNA 序列分析确定候选基因与疾病的相关性。近年来,对 LQTS、某些特殊类型的高血压、家族性肥厚型心肌病、致心律失常性右室心肌病、Brugada 综合征等疾病与相关基因的联系已有较深入的了解。对 LQTS 的研究最为充分。有的疾病,如原发性高血压、冠心病等可能涉及多个基因及基因调控网络。要彻底查明每

Notes

一具体疾病与基因的全部关系，仍将是一个长期探索的过程。人类基因组研究的结果将对此做出巨大贡献。

基因工程应用 DNA 重组技术，研制药用蛋白质或多肽。目前用于心血管疾病的基因工程多肽类药物有组织纤溶酶原激活剂（tissue plasminogen activator，tPA）及其衍生物、链激酶、尿激酶原、葡激酶等溶血栓药物、水蛭素及其衍生物、血小板 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂等。

基因治疗还处于探索阶段。当基因治疗中的诸多技术难点被攻克之后，它将作为一种重要的治疗方式，显示出其独特的优越性。

（黄德嘉）

推荐阅读文献

1. Mann DL, Zipes DP, Libby P, et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 10th ed, 2015 W. Saunders Elsevier
2. Moscucci M. Grossman & Baim's Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention, 8th ed, 2013 Lippincott Williams and Wilkins

推荐网站

1. http://www.heart.org
2. http://www.escardio.org

Notes

第二章 心力衰竭

要点：

1. 心力衰竭是心血管疾病严重阶段的临床综合征，临床诊断应包括心脏病的病因、病理解剖、病理生理、心律及心功能分级。

2. 心力衰竭的诊断以典型症状、体征和心脏结构功能的客观证据如心脏扩大、超声检查心功能异常、血浆脑钠肽升高等为依据。

3. 心力衰竭的治疗需要血流动力学药物治疗改善症状，更强调延缓心室重构药物治疗改善预后，推荐长期应用神经激素拮抗剂如ACEI/ARB、β受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂。

4. 急性心衰需要紧急救治，死亡率较高。

心力衰竭（heart failure，简称心衰）是由心脏结构或功能异常所导致的一种临床综合征。由于各种原因的初始心肌损害（如心肌梗死、心肌炎、心肌病、血流动力负荷过重等）引起心室充盈和射血能力受损，导致心室泵血功能降低，患者主要表现为呼吸困难、疲乏和液体潴留。心力衰竭是一种进展性疾病，表现为渐进性心室重构（ventricular remodeling）；心力衰竭是一种症状性疾病，表现为血流动力学障碍（hemodynamics disorder），心室腔压力高于正常[左室舒张末期压>18mmHg（2.4kPa），右室舒张末期压>10mmHg（1.3kPa）]即为心功能不全（cardiac insu-fficiency）；心力衰竭是心血管疾病的最严重阶段，死亡率高，预后不良。

随着心力衰竭病理生理机制的研究进展，促进了心力衰竭治疗学的进步。针对液体潴留应用利尿剂和针对血流动力学异常应用扩血管药和强心剂，改善了心衰患者症状；针对神经-内分泌异常激活应用神经激素拮抗剂，改善了心衰患者预后；针对炎症免疫异常激活，探索心衰患者的免疫调节治疗。依据心衰发生速度分为急性心力衰竭和慢性心力衰竭。

第一节 慢性心力衰竭

慢性心力衰竭（chronic heart failure，简称慢性心衰）是不同病因引起器质性心血管病的临床综合征，是临床常见的危重症。我国对35～74岁城乡居民共15 518人随机抽样调查的结果：心力衰竭患病率为0.9%，估计我国心力衰竭患者有400万，其中男性为0.7%，女性为1.0%，女性高于男性（$P<0.05$），不同于西方国家的男性高于女性，主要是由于引起心力衰竭病因构成存在差异。随着年龄增高，心力衰竭的患病率显著上升。据我国部分地区42家医院，在1980年、1990年、2000年3个全年段，对心力衰竭住院病例共10 714例所作的回顾性调查，冠心病在病因中所占比例由1980年36.8%上升至2000年45.6%，居各种病因之首；高血压病由8.0%上升至12.9%；而风湿性心瓣膜病则由34.4%下降至18.6%。心力衰竭患者的死亡原因依次为：泵衰竭（59%）、心律失常（13%）和猝死（13%）。

【病因】

（一）基本病因

1. 心肌病变

（1）原发性心肌损害：冠状动脉疾病导致缺血性心肌损害如心肌梗死、慢性心肌缺血。炎症和免疫性心肌损害如心肌炎、扩张型心肌病。遗传性心肌病如家族性扩张型心肌病、肥厚型心肌病、右室心肌病、心室肌致密化不全、线粒体心肌病。

（2）继发性心肌损害：代谢内分泌性疾病（如糖尿病、甲状腺疾病）、结缔组织病、心脏毒性药物和系统性浸润性疾病（如心肌淀粉样变性）等并发的心肌损害，酒精性心肌病和围产期心肌病也是常见病因。

（3）心脏舒张受限：常见于心室舒张期顺应性减低（如冠心病心肌缺血、高血压心肌肥厚、肥厚型心肌病）、限制型心肌病和缩窄性心包炎。二尖瓣狭窄和三尖瓣狭窄限制心室充盈，导致心房衰竭。

2. 心脏负荷过度

（1）压力负荷过度：又称后负荷过度，是心脏收缩时承受的阻力负荷增加。左心室压力负荷过度见于高血压、主动脉流出道受阻（主动脉瓣狭窄、主动脉缩窄）；右心室压力负荷过度见于肺动脉高压、肺动脉瓣狭窄、肺阻塞性疾病和肺栓塞等。

（2）容量负荷过度：又称前负荷过度，是心脏舒张时承受的容量负荷过重。左心室容量负荷过度见于主动脉瓣、二尖瓣关闭不全，先天性心脏病右向左或左向右分流；右心室容量负荷过度见于房间隔缺损、肺动脉瓣或三尖瓣关闭不全等；双心室容量负荷过度见于严重贫血、甲状腺功能亢进、脚气性心脏病、动静脉瘘等。

（二）诱因

1. 感染 感染是常见诱因，以呼吸道感染占首位，感染后加重肺淤血，使心力衰竭诱发或加重。

2. 心律失常 快速心房颤动时心排血量降低，心动过速增加心肌耗氧，加重心肌缺血，诱发或加重心力衰竭。严重心动过缓降低心排血量，也可诱发心力衰竭。

3. 肺栓塞 心力衰竭病人长期卧床容易产生深部静脉血栓，发生肺栓塞，增加右心室负荷，加重右心力衰竭。

4. 劳力过度 体力活动、情绪激动和气候突变、进食过度或摄盐过多均可以引发血流动力学变化，诱发心力衰竭。

5. 妊娠和分娩 有基础心脏病或围产期心肌病患者，妊娠分娩加重心脏负荷可以诱发心力衰竭。

6. 贫血与出血 慢性贫血病人表现为高排血量性心力衰竭。大量出血引发低心排血量和反射性心率加快，诱发心力衰竭。

7. 其他 输液过多过快可以引起急性肺水肿；电解质紊乱诱发和加重心力衰竭，常见于低血钠、低血钾、低血镁等。

【病理生理】 心脏做功维持机体血液循环，生理状态下受到神经介质和体液因子的调节。当心肌受到损害时，心肌会发生适应性的代偿，维持心脏做功，机体通过神经-体液-细胞因子的相互作用，使心脏代偿维持机体血液循环；由于神经-体液-细胞因子过度激活，使心室重构从适应性代偿到失代偿，最终发生心力衰竭。

（一）慢性心力衰竭的细胞和分子机制

心肌损伤后，心肌细胞发生能量代谢、细胞结构和调节蛋白的变化，以适应心力衰竭的代偿机制。

Notes

1. 心脏收缩障碍 心肌收缩力减低的发生机制包括收缩蛋白改变、调节蛋白异常、兴奋-收

缩耦联障碍与钙运转失常。

(1) 心肌收缩蛋白的改变:心力衰竭时,各种原因引起心肌细胞数量减少,收缩蛋白大量丧失,心肌收缩过程减弱,心输出量减少。心肌细胞数量减少主要因为心肌细胞坏死、凋亡和自噬所致,目前认为其主要机制与儿茶酚胺、血管紧张素Ⅱ、活性氧簇、炎症细胞因子等因素有关。心力衰竭时心肌收缩蛋白(如肌凝蛋白重链、肌纤蛋白)由正常成人型向胚胎型转化,导致ATP酶活性降低,心肌收缩功能受损。

(2) 心肌调节蛋白异常:在机械应力增加和人类心力衰竭患者的心房和心室肌中,可以观察到肌钙蛋白亚型(T_2)表达增加,其表达水平与心力衰竭严重性相关,而正常心肌组织以肌钙蛋白T亚型(T_1)为主。

(3) 兴奋-收缩耦联障碍与钙运转失常:钙在心肌收缩过程中起到关键作用。心力衰竭时,①肌浆网摄取钙的量减少:细胞外Ca^{2+}内流可以激发肌浆网释放Ca^{2+},由于衰竭心肌细胞Ca^{2+}-ATP酶活性降低,肌浆网摄取和储存Ca^{2+}的量减少,影响心肌复极化,可能是心肌收缩性降低的重要原因;②肌浆网释放钙障碍:Ca^{2+}内流受阻或肌浆网摄取Ca^{2+}障碍时,都可以影响肌浆网释放Ca^{2+},从而妨碍心肌收缩;③心肌细胞内cAMP生成减少:已经证实人体衰竭心肌腺苷酸环化酶活性降低,cAMP净生成降低约50%,引起钙内流和肌浆网摄取钙的量减少,导致兴奋-收缩耦联障碍。

2. 心肌能量代谢障碍 心肌能量代谢过程大致分为三个阶段,能量产生、能量储存和运送、能量利用,任何一个环节发生障碍,均可以引起心力衰竭。

(1) 心肌能量产生障碍:心肌能量几乎全部来自有氧氧化。当心肌缺血时,严重影响三羧酸循环和氧化磷酸化的正常进行,从而导致心肌能量产生障碍。心力衰竭时线粒体呼吸链功能明显降低,表现在线粒体的耗氧率和磷/氧比值减少,此时线粒体对Ca^{2+}的转运能力发生障碍,影响心肌舒缩和离子泵的运转,促使心力衰竭的发生发展。

(2) 能量储存和转运障碍:心力衰竭时心肌中的ATP含量无明显减少,但肌酸磷酸(CP)含量却显著减少,并与心肌舒缩功能障碍呈正相关,一旦恢复CP的含量,心肌的舒缩功能也随之改善。可见心力衰竭早期心脏舒缩功能障碍不是由于ATP的产生和储存障碍所致,而是与ATP的转运和CP的形成障碍有关。

(3) 能量利用障碍:心力衰竭时,心肌利用ATP化学能作机械功的过程出现障碍,即心肌能量利用发生障碍。随着心脏负荷过重而发生心肌肥大,肌凝蛋白头部ATP酶活性降低,致使ATP分解发生障碍,因而影响心肌舒缩功能。

(二) 慢性心力衰竭的病理生理机制

当心肌收缩力减弱时,为了保证正常的心排血量,机体通过多种机制进行代偿以维持其泵功能。代偿能力有一定限度,长期维持时将出现失代偿,发生心力衰竭。

1. Frank-Starling 机制 主要通过调节心脏前负荷维持正常心排血量。中度收缩性心力衰竭,通过Frank-Starling机制的调节,心肌舒张末期容量即前负荷增加,静息时心排出量和心室做功可以维持在正常水平。

2. 心室重构 原发性心肌损害和心脏负荷过重使心脏功能受损,导致心室肥厚或心室扩大等代偿性变化,即心室重构,它包括心脏的几何形态、心肌细胞及其间质成分、心肌细胞的表型发生一系列改变的病理及病理生理现象。心室重构是心力衰竭发生发展的基本机制,具有三个主要特征:①伴有胚胎基因再表达的病理性心肌细胞肥大,②心肌细胞死亡,③心肌细胞外基质过度纤维化或降解增加。心室重构初期是对血流动力学等因素改变的适应性机制,目的是为了维持心输出量;在持久病理性情况下,这种心脏结构的改变最终导致失代偿性心力衰竭(图3-2-1)。影响心室重构的主要因素:①心肌机械张力,②交感神经系统,③肾素-血管紧张素系统,④醛固酮,⑤基质金属蛋白酶系统,⑥细胞因子,⑦内皮源性激素,⑧氧化应激。

Notes

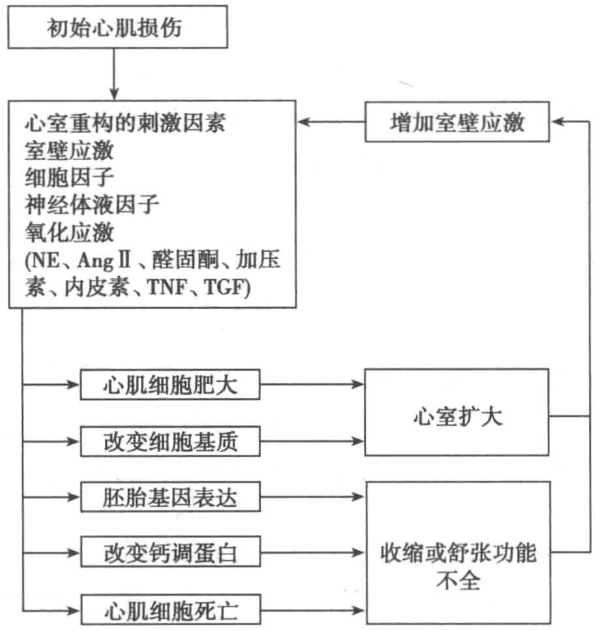


图 3-2-1 心室重构的病理生理机制

3. 神经-体液-细胞因子的病理生理机制 当心脏排血量不足,心腔内压力升高时,机体全面启动神经-体液-免疫机制进行代偿,三大系统之间发生相互作用,促使心肌重构渐进性进展。

(1) 神经介质

1) 交感神经兴奋性增强:心力衰竭早期,通过颈动脉和主动脉压力感受器和化学感受器的调控引起交感神经兴奋性增强,大量肾上腺素(epinephrine,E)和去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)释放入血中,维持心输出量。心力衰竭患者血中 NE 和 E 显著升高,但心肌组织中 NE 含量显著减少。血浆儿茶酚胺增高的范围与患者存活率的降低呈现强烈相关性,即心功能越差,血中儿茶酚胺含量越高。

2) 副交感神经功能障碍:心力衰竭时,副交感神经对窦房结自律性的控制显著减低;在静息状态下,心力衰竭患者迷走神经张力降低,对动脉血压升高所致心率减慢的控制作用显著减弱。因此,心力衰竭时交感神经兴奋占主导,为应用 β_1-受体阻滞剂治疗心衰提供了理论依据。

(2) 体液因子

1) 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)失衡:急性心衰,低心输出量引起低肾脏灌注,刺激肾小球旁体的 β_1-受体,这是急性心力衰竭引起 RAAS 激活的主要机理。慢性心衰,严格限钠和利尿剂的使用引起低血钠,低钠激活致密斑感受器,使 RAAS 异常激活;ACE-AngII-AT1 受体轴异常活跃,ACE2-Ang(1-7)-Mas 受体轴削弱,RAAS 系统失衡,引起水钠潴留、心肌重构,加重心肌损伤和心功能恶化,渐进性激活神经体液机制,形成恶性循环。

2) 精氨酸加压素:精氨酸加压素(arginine vasopressin,AVP,又称抗利尿激素)是一个脑垂体激素,具有血管收缩作用和抑制利尿作用。AVP 有两种受体亚型即 V_1 和 V_2 受体,AVP 与 V_1 受体结合导致血管收缩,与肾脏集合管 V_2 受体结合导致水通道蛋白增加,促进水回吸收,增加液体潴留。心力衰竭时心房牵张受体的敏感性下降,使 AVP 的释放不能受到相应的抑制,导致血浆 AVP 水平升高。心力衰竭早期 AVP 效应有一定的代偿作用;长期 AVP 增加将使心力衰竭进一步恶化。

3) 利钠肽类:已经证实人类有三种利钠肽:心钠肽(atrial natriuretic peptide,ANP)主要储存于右心房、脑钠肽(brain natriuretic peptide,BNP)主要储存于心室肌和 C-利钠肽(type C natriuretic peptide,CNP)主要存在于血管系统。压力负荷增加和牵拉机制激活引起利钠肽的分

Notes

泌，生理作用是扩张血管、增加排钠、对抗肾上腺素、RAAS的水钠潴留效应。心力衰竭时循环中脑钠肽水平升高，其增高程度与心力衰竭的严重程度呈正相关，可以作为评定心力衰竭进程和预后的指标。

4）内皮素：内皮素（endothelin，ET）是由循环系统内皮细胞释放的强力血管收缩肽。至少发现两种ET受体亚型，ET-A和ET-B。心力衰竭时，血浆ET水平升高，直接与肺动脉压力升高相关。急性心肌梗死时，血浆ET水平与泵功能的Killip分级平行。临床应用ET受体拮抗剂可以改善心力衰竭患者的血流动力学效应。

（3）细胞因子：急性心肌损伤后，机体免疫系统被激活，表现为Th亚群（Th_1/Th_2、Th_{17}/Treg）功能失衡，通过产生大量细胞因子介导心室重构；细胞因子还可以由局部组织细胞产生，近年我们发现缺血心肌细胞自分泌TNF-α，以自分泌、旁分泌方式作用于靶细胞介导心肌细胞凋亡。慢性心力衰竭患者循环中促炎细胞因子（proinflammation cytokine）水平增高，包括肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素（interleukin，IL）-1β、IL-17和IL-6等，抗炎细胞因子如IL-10水平降低，转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）水平增加，这些细胞因子水平改变与心力衰竭发生发展相关。在左室肥厚发展过程中，TGF-β_1促进左室肥厚发展，TGF-β_3抑制左室肥厚。心源性恶病质（cardiac cachexia）时TNF-α水平显著增高。

（4）心力衰竭时神经-体液-细胞因子的相互作用

1）TGF-β与血管紧张素Ⅱ（angiotensin，AngⅡ）在心脏重构中的作用：心脏受超压力负荷刺激，产生AngⅡ，增加了TGF-β_1在心肌细胞表达，一方面导致c-fos、c-jun等原癌基因表达，致心脏收缩蛋白胚胎型β-肌球蛋白重链、心房肽表达；另一方面通过与膜受体结合，激活细胞生长信号传递的第二信使如蛋白激酶C、有丝分裂蛋白激酶，诱导RNA和蛋白质合成，而致心肌肥厚。

2）TNF-α和AngⅡ在心力衰竭中的作用：在心脏限制性过度表达TNF-α的转基因小鼠模型中，心肌RAAS系统被选择性的激活，小鼠心脏向心性肥厚和心肌纤维化，提示持续的TNF-α信号刺激可以引起RAAS系统选择性激活，激活的RAAS系统可以诱导心肌肥厚。病理生理状态下AngⅡ的浓度足够通过NF-κB途径激活成年心脏中TNF-α mRNA和蛋白的合成。AngⅡ和TNF-α可以通过共同信号途径-丝裂原活化蛋白激酶（mitogen activated protein kinase，MAPK）激活心肌细胞内ERK、JNK和p38，诱导氧化应激，引起心肌细胞肥大和凋亡。

3）交感神经系统和细胞因子在心力衰竭中的作用：慢性心衰过程中，交感神经系统慢性激活，通过儿茶酚胺与β肾上腺素能受体作用，诱导心肌细胞因子（TNF-α、IL-1β和IL-6）表达，用β受体阻滞剂治疗能改善T细胞亚群功能失衡，逆转交感神经引起的自然杀伤细胞、抑制性T细胞、细胞毒性细胞的变化以及丝裂原增殖和IL-2表达，从而使左心室功能改善。

总之，心力衰竭时机体神经-体液-细胞因子的激活及其相互作用，导致心室重构，使心力衰竭不断进展，发生心脏恶病质。

（三）舒张性心力衰竭

1. 心肌舒张的分子基础 当肌浆中的Ca^{2+}浓度从10^{-5}mol降至10^{-7}mol时，Ca^{2+}与肌钙蛋白解离，使肌钙蛋白-原肌凝蛋白的构型恢复原位，肌纤蛋白向肌节外滑行，肌节延长；ATP的充分供应是心肌舒张的基础。当任何原因使心肌肌浆中的Ca^{2+}不能及时转移或使ATP供应障碍时，均可导致心脏的舒张异常和充盈受限，从而发生心力衰竭。

2. 心肌舒张异常的机制

（1）肌浆网对钙的摄取发生障碍：当心肌缺血时，cAMP缺乏、钙调素不足或酸中毒，由于钙泵活性降低，或由于能量供应不足都可以因Ca^{2+}的转运障碍，使肌浆中的Ca^{2+}不能迅速移去，造成心脏早期舒张异常。

（2）心室舒张顺应性降低和充盈障碍：心室顺应性是指单位压力变化下所能引起的容积改变（dv/dp），顺应性的倒数称为心室僵硬度，即在单位容积变化下所能引起的压力改变（dp/dv）。

Notes

心肌僵硬度的进行性增加是代偿性舒张功能不全向舒张性心力衰竭发展的重要因素。肌联蛋白(titin)的含量及其亚型 N2B 表达的增加和间质胶原重构,分别从心肌细胞本身和细胞间结构的改变两方面影响心肌僵硬度。Ⅰ型胶原和Ⅲ型胶原是细胞外基质的主要结构蛋白,成纤维细胞表达Ⅰ型胶原和Ⅲ型胶原。舒张性心力衰竭时存在以巨噬细胞为主的炎症因子激活,巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶(MMPs)降解基质胶原蛋白,继发的纤维增生修复促进间质胶原重构,心肌僵硬度增加,舒张功能发生障碍。

3. 心肌肥厚 心肌肥厚是心脏对后负荷增加的主要代偿机制。肥大心肌细胞数量不增多,而以心肌纤维增多为主。心肌肥厚引起的早期变化是线粒体增加,为心肌提供能量;到后期,线粒体增大增多的幅度落后于心肌纤维的增多,心肌从整体上显得能源不足,进而逐渐发展为心肌细胞死亡。心肌肥厚使心室顺应性降低,心室舒张受限,导致心室舒张末期压力升高,引起舒张性心力衰竭。肥厚型心肌病、主动脉狭窄、高血压病以及可逆心肌缺血均存在心肌舒张功能异常,其机制是心脏舒张功能的损害和心室舒张末期压力-容积曲线左移,继而导致的心室充盈障碍。

【临床表现】 各种心脏病有各自的临床表现。心力衰竭的临床表现主要描述体循环、肺循环淤血和心排血量降低引起的症状和体征。

(一)左心力衰竭

1. 症状 主要表现为肺循环淤血和心排血量降低所致的临床综合征。

(1)呼吸困难:呼吸困难是左心力衰竭的主要症状,由于肺循环淤血,肺顺应性降低,患者表现为不同程度的呼吸困难。

1)劳力性呼吸困难:呼吸困难发生在重体力活动时,休息后可自行缓解。不同程度运动量引发的呼吸困难,预示心力衰竭的程度不同。

2)夜间阵发性呼吸困难:阵发性呼吸困难发生在夜间,病人突然憋醒,感到窒息和恐怖,并迅速坐起,需要 30 分钟或更长时间方能缓解。其发生机制与平卧睡眠后回心血量增加、迷走神经张力增高使小支气管痉挛、膈肌抬高、肺活量减少等因素有关。

3)端坐呼吸:平卧几分钟后出现呼吸困难,需要坐位,仍然气喘。其发生机制是左心室舒张末期压力增高,使肺静脉和肺毛细血管压进一步增高,引起间质性肺水肿,增加气道阻力,降低肺顺应性,加重呼吸困难。

4)急性肺水肿:气喘伴哮鸣,是呼吸困难最严重状态,是急性心力衰竭的表现。

(2)咳嗽、咳痰和咯血:咳嗽是较早发生的症状,是肺淤血时气道受刺激的反应,常发生在夜间,坐位或立位时咳嗽缓解。咳痰通常为白色泡沫样、痰带血丝、或粉红色泡沫样痰。肺毛细血管压很高时肺泡出现浆液性分泌物,痰带血丝提示肺微血管破损,血浆渗入肺泡时出现粉红色泡沫样痰。

(3)体力下降、乏力和虚弱:左心室排血量降低不能满足外周组织器官灌注,引起乏力,老年人还可出现意识模糊、记忆力减退、焦虑、失眠等精神症状。

(4)泌尿系统症状:夜尿增多,见于左心力衰竭早期血流再分布。尿量减少、少尿或血肌酐升高,见于严重心力衰竭时心排血量下降,肾血流减少,甚至发生肾前性肾功能不全。

2. 体征 左心力衰竭程度的变化可表现出相应的体征。

(1)肺部体征:肺部湿性啰音是左心力衰竭的主要体征。劳力性呼吸困难时可闻及肺底少许湿性啰音,夜间阵发性呼吸困难时两肺较多湿性啰音、可伴哮鸣音及干啰音,急性肺水肿时两肺满布湿啰音、常伴哮鸣音。间质性肺水肿时,呼吸音减低,肺部可无干湿性啰音。约 1/4 左心力衰竭患者发生胸腔积液征。

(2)心脏体征:心尖搏动点左下移位,提示左心室扩大。心率加快、舒张早期奔马律(或病理性 S_3 心音)、P_2 亢进,心功能改善后 P_2 变弱,见于急性心肌损害,如急性重症心肌炎、急性心

Notes

肌梗死、急性心力衰竭发作时。心尖部可闻及收缩期杂音，见于左心室扩大引起相对性二尖瓣关闭不全、瓣膜或腱索断裂引起二尖瓣关闭不全。交替脉见于左室射血分数增加引起的心力衰竭，如高血压、主动脉瓣狭窄、冠心病。

(3) 一般体征：严重呼吸困难病人可出现口唇发绀、黄疸、颧部潮红、脉压减小、动脉收缩压下降，脉率加快。外周血管收缩表现为四肢末梢苍白、发冷、指趾发绀、窦性心动过速、心律失常等交感神经活性增高的伴随征象。

（二）右心力衰竭

1. 症状　主要表现为体循环淤血为主的临床综合征。

(1) 消化系统症状：食欲缺乏、腹胀、恶心、呕吐、便秘、上腹痛等症状由长期胃肠道淤血引起。右上腹饱胀、肝区疼痛由肝淤血肿大，肝包膜被牵拉所致。长期肝淤血可导致心源性肝硬化。

(2) 泌尿系统症状：白天少尿、夜间多尿见于肾脏淤血引起肾功能减退，可出现少量蛋白尿、透明或颗粒管型、红细胞、血尿素氮升高。

(3) 呼吸困难：单纯右心力衰竭可表现轻度气喘，主要由于右心室扩大限制左室充盈，肺淤血所致。二尖瓣狭窄发生右心力衰竭时，可出现轻度呼吸困难，因存在肺淤血。

2. 体征　右心力衰竭可表现出体循环淤血的体征。

(1) 颈外静脉体征：肝颈静脉反流征是指轻度右心力衰竭时，按压右上腹，使回心血量增加，出现颈外静脉充盈。颈外静脉充盈是右心力衰竭最早征象，有助于与其他原因引起的肝大相区别。

(2) 肝大和压痛：淤血性肝大和压痛常发生在皮下水肿之前，右心力衰竭短时间迅速加重，肝脏急剧增大，肝包膜被牵拉可出现压痛、黄疸、转氨酶升高。

(3) 水肿：水肿是右心力衰竭的典型体征，发生于颈外静脉充盈和肝大之后。首先出现足、踝、胫骨前水肿，向上蔓延及全身，发展缓慢。早期白天站立后出现水肿，平卧休息后消失；晚期出现全身性凹陷性水肿，长期卧床患者表现为腰骶部和下肢水肿。伴有血浆白蛋白过低时，出现颜面水肿，提示预后不良。

(4) 胸水和腹水：一般双侧胸水多见，常以右侧为甚，主要与体静脉和肺静脉压同时升高、胸膜毛细血管通透性增加有关。腹水见于病程晚期，与心源性肝硬化有关。

(5) 心脏体征：心率加快，胸骨左缘或剑突下可见明显搏动，提示右心室肥厚和右心室扩大。三尖瓣听诊区可闻及右室舒张期奔马律、收缩期杂音，提示心肌损害、相对性三尖瓣关闭不全。右心力衰竭多由左心力衰竭引起，可见全心扩大征象。

(6) 其他：发绀多为外周性，严重持久的右心力衰竭可有心包积液、脉压降低或奇脉等体征。

（三）全心力衰竭

全心力衰竭见于心脏病晚期，病情危重。同时具有左、右心力衰竭的临床表现，由左心力衰竭并发右心力衰竭患者，左心力衰竭症状和体征有所减轻。

【实验室和辅助检查】

1. 常规化验检查　有助于对心力衰竭的诱因、诊断与鉴别诊断提供依据。

(1) 血常规：血红蛋白降低，贫血为心力衰竭加重因素。白细胞增加、中性粒细胞增多提示感染诱因。

(2) 尿常规和肾功能检查：少量蛋白尿、透明或颗粒管型、红细胞，血尿素氮和肌酐升高，有助于与肾脏疾病和肾病性水肿鉴别。心力衰竭合并肾功能不全时要注意洋地黄的合理使用。

(3) 电解质和酸碱平衡检查：低钾、低钠血症和代谢性酸中毒是难治性心力衰竭的诱因，电

Notes

解质要根据检查结果补充。

(4) 肝功能检查:谷丙转氨酶(ALT)、谷氨酰胺转肽酶(γ-GT)和总胆红素轻度升高,有助于与非心源性水肿鉴别,低蛋白血症也见于右心力衰竭晚期。

(5) 内分泌功能:心力衰竭晚期可见甲状腺功能减退,皮质醇减低,是心力衰竭诱发加重和难治的原因。

2. 生物学标记物检查

(1) 血浆脑钠肽(BNP)和氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)测定:有助于心力衰竭诊断和预后判断。NT-proBNP 是 BNP 激素原分裂后没有活性的 N-末端片段,血浆半衰期 NT-proBNP 约 60~120 分钟,而 BNP 约 18 分钟,前者更稳定、更能反映 BNP 通路的激活。NT-proBNP<125ng/L、BNP<35ng/L 时不支持慢性心衰诊断,其诊断敏感性和特异性低于急性心衰诊断。NT-proBNP 和(或)BNP 显著升高、或降幅<30%,均预示心衰预后不良。

(2) 心肌损伤标记物:心脏肌钙蛋白(cTn)升高提示心肌损伤。

(3) 细胞因子:TNF-α 水平升高与心衰预后不良有关。

3. 超声心动图检查 是心力衰竭诊断中最有价值的检查方法,简便、价廉、便于床旁检查及重复检查。可用于:

(1) 诊断心包、心肌或瓣膜疾病。

(2) 定量或定性房室内径、心脏几何形状、室壁厚度、室壁运动,测量左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)、左室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume,LVEDV)和左室收缩末期容量(left ventricular end-systolic volume,LVESV)。推荐采用 2DE 的改良 Simpson 法测量左室容量及 LVEF。

(3) 区别舒张功能不全和收缩功能不全,左室舒张功能不全超声心动图有 3 种主要表现形式:①早期松弛受损型:表现为 E 峰下降和 A 峰增高,E/A 减小;②晚期限制型充盈异常:表现为 E 峰升高,E 峰减速时间缩短,E/A 显著增大;③中期假性正常化充盈:界于以上二者之间,表现为 E/A 和减速时间正常;松弛功能受损、假性正常化充盈和限制性充盈分别代表轻、中、重度舒张功能异常。

(4) 估测肺动脉压。

(5) 为评价治疗效果提供客观指标。

4. 心电图检查 提供既往 MI、左室肥厚、广泛心肌损害及心律失常信息。有心律失常时应作 24 小时动态心电图记录。

5. X 线胸片检查 提供心脏增大、肺淤血、肺水肿及原有肺部疾病的信息。

6. 核素心室造影及核素心肌灌注显像检查 前者可准确测定左室容量、LVEF 及室壁运动。后者可诊断心肌缺血和 MI,对鉴别扩张型心肌病或缺血性心肌病有一定帮助。

7. 其他检查 冠状动脉造影适用于缺血性心肌病的病因诊断,心内膜心肌活检适用于心肌疾病的病因诊断,心导管检查不作为心力衰竭的常规检查。

【诊断和鉴别诊断】

(一) 诊断

根据:①心力衰竭的症状:休息或活动时呼吸困难、劳累、踝部水肿;②心力衰竭的体征:心动过速、呼吸急促、肺部啰音、颈静脉充盈、周围性水肿、肝大;③静息时心脏结构和功能的客观证据:心脏扩大、超声检查心功能异常、血浆脑钠肽升高,诊断慢性收缩性心力衰竭并不困难。临床诊断应包括心脏病的病因、病理解剖、病理生理、心律及心功能分级等诊断。

1. 心功能的评估

(1) 美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级:Ⅰ级,日常活动无心力衰竭症状;Ⅱ级,日常活动出现心力衰竭症状(呼吸困难、乏力);Ⅲ级,低于日常活动出现心力衰竭症状;Ⅳ级,在休

息时出现心力衰竭症状。NYHA 心功能分级使用最广，与反映左室收缩功能的 LVEF 并非完全一致。

（2）6 分钟步行试验：用于评定慢性心力衰竭患者的运动耐力。要求患者在平直走廊里尽可能快地行走，测定 6 分钟步行距离，6 分钟步行距离<150m 为重度心衰，150～450m 为中重度心衰，>450m 为轻度心衰。

（3）液体潴留的判断：液体潴留对决定利尿剂治疗十分重要。心衰患者自行测量记录体重，如果在 3 日内体重突然增加 2 公斤以上，应考虑隐性水肿。最可靠的容量超载体征是颈静脉怒张，肺部啰音只反映心力衰竭进展迅速而不能说明容量超载的程度。

2. 心力衰竭的临床分类 临床分类是为了指导心力衰竭的评估和治疗。依据左心室射血分数，心力衰竭可分为：①收缩性心力衰竭（systolic heart failure），临床特点源于心排血量不足、收缩末期容积增大、射血分数降低和心脏扩大，即左心室射血分数降低性心衰（heart failure with reduced left ventricular ejection fraction，HF-REF）；②舒张性心力衰竭（diastolic heart failure），因心室顺应性下降导致左室舒张末期压增高而发生心力衰竭，代表收缩功能的射血分数正常，临床描述为左心室射血分数保留性心衰（heart failure with preserved left ventricular ejection fraction，HF-PEF）；收缩性心力衰竭和舒张性心力衰竭可以并存。

3. 舒张性心力衰竭的诊断 ①有典型心衰的症状和体征；②LVEF 正常或轻度降低（≥45%），左心室腔大小可以正常；③超声心动图有左室舒张功能异常的证据（左室松弛异常或舒张僵硬）；④超声心动图检查无心瓣膜病，并可排除心包疾病、肥厚型心肌病、限制性（浸润性）心肌病等。

（二）鉴别诊断

1. 左心衰的鉴别诊断 左心衰以呼吸困难为主要表现，应与肺部疾病引起的呼吸困难相鉴别。慢性阻塞性肺疾病发生呼吸困难常有咳嗽咳痰症状，肺部湿性啰音部位固定，可伴哮鸣音，咳痰后喘息减轻；急性心源性哮喘患者通常要端坐呼吸、咳粉红色泡沫痰、肺底部布满水泡音，既往有心脏病史也有助于鉴别。支气管哮喘以两肺哮鸣音为主、可有少许湿性啰音；而心源性哮喘出现哮鸣音是由于严重心衰伴发的支气管痉挛，患者同时合并有出汗、面色青灰、濒死等征象，端坐位不能减轻呼吸困难症状。床边检测血浆脑钠肽显著升高有助于鉴别诊断。

2. 右心衰的鉴别诊断 右心衰和/或全心衰引起外周水肿、肝大、腹水和胸水应与急性心包炎或慢性缩窄性心包炎、肾源性水肿、门脉性肝硬化引起的水肿相鉴别。肾源性水肿和门脉性肝硬化并非静脉压升高，通常没有颈静脉怒张或肝颈静脉回流征的表现，既往病史和辅助检查有助于鉴别。急性心包炎或慢性缩窄性心包炎，与右心衰竭外周水肿鉴别时，前者心影扩大呈烧瓶样，心界范围随体位变化，超声检查容易鉴别；后者心影通常不大，超声检查心包增厚、右心室不扩大有助于鉴别。甲状腺功能减退可伴有水肿呈非凹陷性，有水肿者在鉴别诊断时甲状腺功能检查也是必要的。老年人单纯下肢水肿需要注意下肢深部静脉瓣疾病，平卧时没有颈静脉怒张，需要超声检查下肢静脉。

【治疗】 心力衰竭的治疗目标是降低发病率和死亡率，改善患者的预后。对有症状患者应当缓解心力衰竭症状、改善生活质量和减少心衰住院；对无症状患者应当预防心肌损伤的发生和发展、延缓心脏疾病进展。心力衰竭的治疗策略包括短期应用改善血流动力学药物治疗，改善心衰症状；长期应用延缓心室重构药物治疗，改善衰竭心脏的生物学功能，减少心衰住院和降低死亡率。心力衰竭的治疗原则包括病因治疗，去除心力衰竭的基本病因；调整代偿机制，降低神经体液细胞因子活性，防止和延缓心室重构；缓解症状，改善患者的心功能状态。

（一）病因治疗

1. 病因治疗 冠心病通过经皮冠状动脉介入治疗或旁路手术改善心肌缺血，心脏瓣膜病行瓣膜置换手术，先天性心血管畸形行矫正手术，治疗心肌炎和心肌病，治疗高血压及其靶器官损

Notes

害，控制糖尿病和血脂异常等。

2. 去除诱因 针对常见心衰诱因如感染、心律失常、肺梗死、贫血和电解质紊乱的治疗。

（二）一般治疗

1. 监测体重 在3天内体重突然增加2公斤以上，要考虑患者有液体潴留，需要利尿或调整利尿剂的剂量。

2. 调整生活方式

（1）限钠：轻度心衰患者钠摄入控制在2～3g/d（钠1g相当于氯化钠2.5g），中-重度心衰患者<2g/d。应用强效利尿剂患者限钠不必过严，避免发生低钠血症。

（2）限水：总液体摄入量每日1.5～2.0L为宜。重度心衰合并低钠血症者（血钠<130mmol/L）应严格限制水摄入量。

（3）营养和饮食：宜低脂饮食，肥胖者应减轻体重，戒烟限酒。严重心衰伴明显消瘦（心脏恶病质）者，应给予营养支持，包括给予血清白蛋白。

（4）休息和适度运动：失代偿期需卧床休息，多做被动运动，预防深部静脉血栓形成。稳定的慢性心衰患者可步行每日多次，每次5～10分钟，并酌情逐步延长步行时间。

3. 氧气治疗 氧气用于治疗急性心衰，对慢性心衰并无指征。无肺水肿的心衰患者，给氧可导致血流动力学恶化。心衰伴睡眠呼吸障碍者，无创通气加低流量给氧可改善睡眠时低氧血症。

4. 心理和精神治疗 心衰患者容易出现抑郁、焦虑、孤独，影响心衰患者预后。综合性情感干预包括心理疏导可改善心功能，必要时酌情应用抗焦虑或抑郁药。

（三）药物治疗

1. 改善血流动力学的治疗

（1）利尿剂的应用

1）利尿剂的作用：通过抑制肾小管特定部位钠或氯的重吸收，遏制心衰时钠潴留，减少静脉回流和降低前负荷，从而减轻肺淤血、腹水、外周水肿和体重，提高运动耐量。利尿剂是控制心衰患者液体潴留的药物，是标准治疗的必要组成部分。

2）利尿剂的合理使用：①适应证：有液体潴留的心衰患者，均应给予利尿剂，且应早期应用；无液体潴留的心衰患者，不需应用利尿剂。②选择原则：轻中度心衰可选噻嗪类利尿剂；重度心衰选用襻利尿剂；急性心衰或肺水肿首选襻利尿剂静脉注射，伴发心源性休克时不宜使用；伴低钠血症心衰患者可选血管加压素拮抗剂托伐普坦，排水不利钠。③使用方法：通常从小剂量开始，如每日口服氢氯噻嗪25mg、呋塞米20mg或托拉塞米10mg，逐渐增加剂量直至尿量增加，体重每日减轻0.5～1.0kg，呋塞米的剂量与利尿效应呈线性关系；口服托伐普坦7.5～15mg，qd。④纠正水、电解质紊乱：应用利尿剂有效者应同时补钾，尿量过多时不要限制饮食钠盐，特别注意纠正低钾、低镁和低钠血症。⑤间断使用：液体潴留纠正后可短期停用利尿剂，可以避免利尿剂抵抗和电解质紊乱。⑥启动心室重构治疗：心衰症状得到控制，应开始应用ACEI、β受体阻滞剂和醛固酮拮抗剂。⑦利尿剂抵抗：当心衰进展恶化时常需加大利尿剂用量，最终增加剂量也无反应，即出现利尿剂抵抗。此时，可用以下方法克服：呋塞米静脉注射40mg，继以持续静脉滴注（10～40mg/h）；2种或2种以上利尿剂联合使用，短期应用小剂量多巴胺100～250μg/min增加肾血流量。⑧不良反应：电解质丢失如低钾、低镁血症诱发心律失常，神经内分泌的激活，低血压和氮质血症是心衰恶化和外周有效灌注不足的反映。

（2）洋地黄的应用

1）洋地黄的作用：洋地黄通过抑制衰竭心肌细胞膜 Na^+/K^+-ATP酶，使细胞内 Na^+ 水平升高，促进 Na^+-Ca^{2+} 交换，提高细胞内 Ca^{2+} 水平，从而发挥正性肌力作用。副交感传入神经的 Na^+/K^+-ATP酶受抑制，提高左室、左房与右房入口处、主动脉弓和颈动脉窦的压力感受器的敏感性，

Notes

抑制传入冲动的数量增加，进而使中枢神经系统下达的交感兴奋性减弱。肾脏的 Na^+/K^+-ATP 酶受抑制，可减少肾小管对钠的重吸收，增加钠向远曲小管的转移，降低肾脏分泌肾素。DIG 试验结果地高辛对总死亡率的影响为中性。

2）临床应用：①适应证：有症状的慢性收缩性心衰患者，心衰伴有快速心室率的房颤患者，不推荐应用于 NYHA 心功能Ⅰ级的患者。②禁忌证和慎用的情况：禁用于窦房传导阻滞、二度或高度房室阻滞患者和急性心肌梗死患者，与抑制窦房结或房室结功能的药物（如胺碘酮、β 受体阻滞剂）合用时必须谨慎。③应用方法：地高辛 0.125～0.25mg/d 口服，服用后经小肠吸收，2～3 小时血清浓度达高峰，4～8 小时获最大效应，85%由肾脏排出，半衰期为 36 小时，连续口服相同剂量经 5 个半衰期（约 7 天后）血清浓度可达稳态；控制房颤心室率，可与 β 受体阻滞剂联合使用，不推荐增加地高辛剂量。④不良反应：主要见于大剂量应用，洋地黄中毒的临床表现包括：心律失常（期前收缩、自主性心律失常和传导阻滞），胃肠道症状（厌食、恶心和呕吐），神经精神症状（视觉异常、定向力障碍、昏睡及精神错乱）。这些不良反应常出现在血清地高辛浓度>2.0ng/ml 时，也可见于地高辛水平较低时，特别在低血钾、低血镁、甲状腺功能低下患者。

3）洋地黄中毒的治疗：①早期诊断立即停用洋地黄是关键；②有低钾低镁者需要补充钾盐和镁盐；③快速性室性心律失常可用 50～100mg 利多卡因溶于葡萄糖液 40ml 中，缓慢静脉推注，同时纠正低钾低镁血症，电复律治疗一般属禁忌；④缓慢型心律失常，如果心室率不低于 40 次/分可以观察等待，心率过缓可用阿托品 0.5～1mg 静脉注射，伴发血流动力学障碍者可安置临时起搏器；⑤胃肠道症状和神经精神症状随着洋地黄排泄可以逐渐消失。

（3）正性肌力药物的静脉应用：①药物种类：正性肌力药物有两类，环腺苷酸依赖性正性肌力药 β 肾上腺素能激动剂如多巴胺、多巴酚丁胺和磷酸二酯酶抑制剂如米力农；②临床应用建议：慢性心衰进行性加重阶段、难治性终末期心衰患者、心脏手术后心肌抑制所致急性心力衰竭患者，可以短期应用正性肌力药物，以缓解心衰危重状态，临床试验证明正性肌力药物长期应用增加心衰死亡率；③应用方法：多巴酚丁胺 100～250μg/min，多巴胺 250～500μg/min，米力农 20～40μg/min，均予静脉滴注，疗程 3～5 天。

（4）血管扩张剂的应用：硝酸酯类常被合用以缓解心绞痛或呼吸困难的症状。A-HeFT 试验报告硝酸酯类和肼屈嗪两者合用对非洲裔美国人有益。ACEI 类药物具有良好的扩血管作用。

2. 延缓心室重构的治疗　初始心肌损害，室壁应激、神经体液-细胞因子和氧化应激等刺激因子参与心室重构的发生与发展，临床试验证明神经-体液拮抗剂能够降低心衰患者的死亡率，这些药物不仅抑制神经-体液因子的活性，还能够调节细胞因子和氧化应激活性，改善衰竭心脏的生物学功能，从而延缓心室重构。因此，延缓心室重构是慢性心衰长期治疗的基本方法，应当尽早应用。

（1）血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI）

1）ACEI 的作用：ACEI 能够缓解慢性心衰症状，降低病人死亡率。ACEI 已经在 39 个安慰剂对照临床试验的 8308 例心衰患者中评估，使死亡风险下降 24%。亚组分析表明，ACEI 能延缓心室重构，防止心室扩大，降低神经体液和细胞因子水平，从而奠定了 ACEI 作为治疗心衰的基石。主要机制：①抑制血管紧张素转换酶（ACE）活性，降低循环和组织的血管紧张素（Ang）Ⅱ水平，增加 ACE2 活性，升高 Ang1-7 水平，通过对 RAAS 的 ACE-AngⅡ-AT_1 受体轴和 ACE2-Ang（1-7）-Mas 受体轴的调节，发挥扩张血管和抗增生作用；②作用于激肽酶Ⅱ，抑制缓激肽的降解，提高缓激肽水平，通过缓激肽-前列腺素-NO 通路而发挥有益作用。

2）临床应用：①适应证：所有慢性心衰患者，只要没有禁忌证或不能耐受，均需终身应用 ACEI。②禁忌证和慎用：应用 ACEI 曾引起血管性水肿导致的喉头水肿、无尿性肾衰竭或妊娠妇女绝对禁用；以下情况慎用：双侧肾动脉狭窄，血肌酐显著升高[>265.2μmol/L（3mg/dl）]，高钾

Notes

血症(>5.5mmol/L),有症状性低血压(收缩压<90mmHg),左室流出道梗阻的患者如主动脉瓣狭窄、梗阻性肥厚型心肌病。③应用方法:尽早使用,从小剂量开始,逐渐增加至最大耐受量,见表3-2-1。④不良反应:ACEI 与 AngⅡ抑制有关的不良反应包括低血压、肾功能恶化、钾潴留,与缓激肽积聚有关的不良反应如咳嗽和血管性水肿。

表 3-2-1 治疗慢性心衰常用 RAAS 抑制剂和 β 受体阻滞剂参考剂量

		起始剂量	目标剂量
血管紧张素转换酶抑制剂	卡托普利	6.25mg,tid	50mg,tid
	依那普利	2.5mg,bid	10mg,bid
	培哚普利	2mg,qd	4~8mg,qd
	福辛普利	5mg,qd	20~30mg,qd
	赖诺普利	5mg,qd	20~30mg,qd
	喹那普利	5mg,bid	20mg,bid
	雷米普利	2.5mg,qd	10mg,qd
	贝那普利	2.5mg,qd	10~20mg,qd
β 受体阻滞剂	琥珀酸美托洛尔	11.875~23.75mg,qd	190mg,qd
	酒石酸美托洛尔	6.25mg,bid	100mg,bid
	比索洛尔	1.25mg,qd	10mg,qd
	卡维地洛	3.125mg,bid	25mg,bid
醛固酮受体拮抗剂	螺内酯	10mg,qd	20mg,qd
	依普利酮	25mg,qd	50mg,qd
血管紧张素受体阻滞剂	坎地沙坦	4mg,qd	32mg,qd
	缬沙坦	40mg,qd	160mg,bid
	氯沙坦	25mg,qd	50~100mg,qd
	厄贝沙坦	75mg,qd	300mg,qd
	替米沙坦	40mg,qd	80mg,qd
	奥美沙坦	10mg,qd	20~40mg,qd

(2) β 受体阻滞剂

1) β 受体阻滞剂的作用:慢性心衰患者由于持续性交感神经系统异常激活,心脏中去甲肾上腺素的浓度足以引起心肌细胞损伤,介导心肌重构,β_1 受体介导效应明显大于 β_2、α_1 受体,这就是应用 β 受体阻滞剂治疗慢性心衰的理论基础。治疗初期 β 受体阻滞剂具有负性肌力作用,长期应用 β 受体阻滞剂具有改善内源性心肌功能的“生物学效应”。20 个以上安慰剂对照随机试验 2 万例心衰患者应用 β 受体阻滞剂,结果一致显示长期治疗能降低死亡率和心衰住院率,降低猝死率 41%~44%。39 个应用 ACEI 的临床试验死亡风险下降 24%(95% CI 13%~33%),而 ACEI 联用 β 受体阻滞剂使死亡风险下降 34%(95% CI 25%~45%)。临床应用从小剂量开始,缓慢递增剂量,可以避免 β 受体阻滞剂的负性肌力作用。

2) 临床应用:①适应证:所有慢性心衰 NYHA Ⅱ、Ⅲ级病情稳定患者应尽早开始应用 β 受体阻滞剂,需终身使用,除非有禁忌证或不能耐受;NYHA Ⅳ级心衰患者需待病情稳定后,在严密监护下应用。②禁忌证:支气管痉挛性疾病、心动过缓(心率<60 次/分)、二度及以上房室阻滞(除非已安装起搏器)均不能应用;心衰患者有明显液体潴留时,应先利尿达到干体重后再开

Notes

始应用。③应用方法:无液体潴留患者,β受体阻滞剂可以从小剂量开始,每2~4周剂量加倍,逐渐达到目标剂量,清晨静息心率55~60次/分即为β受体阻滞剂达到目标剂量或最大耐受量的指征,见表3-2-1。④不良反应:低血压:一般在首剂或加量的24~48小时内发生,首先停用不必要的扩血管剂;液体潴留:起始治疗前应确认患者已达到干体重状态,3天内体重增加>2kg者应加大利尿剂用量;心衰恶化:可将β受体阻滞剂暂时减量或逐渐停用,每2~4天减一次量,2周内减完,应避免突然撤药,病情稳定后需继续应用β受体阻滞剂,否则将增加死亡率;心动过缓:如心率<55次/分或伴有眩晕等症状,应将β受体阻滞剂减量;房室传导阻滞:出现二、三度房室传导阻滞者,应当停用β受体阻滞剂。

伊伐布雷定是窦房结起搏电流(If)特异性抑制剂,减慢心率。SHIFT研究提示伊伐布雷定应用在心衰基础治疗后心率70次/分以上的患者,能够降低复合终点风险18%。伊伐布雷定2.5~7.5mg,bid,不良反应:心动过缓、光幻症、视力模糊、心悸、胃肠道反应等。

(3)醛固酮受体拮抗剂

1)醛固酮受体拮抗剂的作用:醛固酮在心肌细胞外基质重塑中起重要作用,人体衰竭心脏中心室醛固酮生成及活性增加,且与心衰严重程度成正比。心衰患者长期应用ACEI,常出现"醛固酮逃逸现象",即循环醛固酮水平不能保持稳定持续的降低。因此,在ACEI基础上加用醛固酮受体拮抗剂,进一步抑制醛固酮的有害作用。RALES和EPHESUS试验证明醛固酮受体拮抗剂螺内酯和依普利酮治疗心衰患者,能够降低心血管死亡风险24%和心衰住院风险42%。

2)临床应用:①适应证:适用于中、重度心衰,NYHA Ⅲ、Ⅳ级患者;AMI后并发心衰,且LVEF<40%的患者亦可应用。②禁忌证和慎用:高钾血症和肾功能异常列为禁忌,有发生这两种状况潜在危险的应慎用。③应用方法:螺内酯起始剂量10mg/d,最大剂量20mg/d;依普利酮国外推荐起始剂量为25mg/d,逐渐加量至50mg/d(表3-2-1)。④不良反应及注意事项:高钾血症:开始治疗后3天和1周要监测血钾和肾功能,前3个月每月监测1次,以后每3个月1次,如血钾>5.5mmol/L,即应停用或减量;一般停止使用补钾制剂,除非有明确的低钾血症。男性乳房增生:为可逆性,停药后消失。

(4)血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(Angiotensin Ⅱ receptor blocker,ARB):ARB阻断经ACE和非ACE途径产生的AngⅡ与血管紧张素Ⅱ受体Ⅰ型(AT_1)结合,理论上其阻断AngⅡ作用更完全,在心衰发生发展中起重要作用。临床试验证明ARB治疗心衰有效(图3-2-2),其效应与ACEI作用基本相当。目前,心力衰竭仍以ACEI为首选,不能耐受ACEI患者应用ARB,ARB应用注意事项与ACEI相同,小剂量起用,在患者耐受的基础上逐步将剂量增至推荐的最大剂量,见表3-2-1。

3. 抗凝和抗血小板治疗 心衰时由于扩大且低动力的心腔内血液淤滞、局部室壁运动异常,以及促凝因子活性升高,有血栓栓塞事件发生风险,其每年的发生率约为1%~3%。心衰时抗凝和抗血小板药物的应用建议:①抗血小板治疗:心衰伴有冠心病、糖尿病和脑卒中,有二级预防适应证的患者,必须应用阿司匹林75~150mg/d;②抗凝治疗:心衰伴房颤患者应长期应用华法林抗凝治疗,并调整剂量使国际标准化比率在2~2.5之间;窦性心律患者不推荐常规抗凝治疗,有心腔附壁血栓患者应行抗凝治疗。

(四)非药物治疗

1. 心脏再同步化治疗(CRT) 房室激动顺序异常表现为心电图中P-R间期延长,使左室充盈减少;左右心室间不同步激动表现为左束支传导阻滞,使右室收缩早于左室;室内传导阻滞在心电图上表现为QRS时限延长(>120ms)。心衰患者的左右心室及左心室内收缩不同步时,可致心室充盈减少、左室收缩力或压力的上升速度降低、时间延长,加重二尖瓣反流及室壁逆向运动,使心室排血效率下降。CRT治疗可恢复正常的左右心室及心室内的同步激动,减轻二尖瓣反流,从

Notes

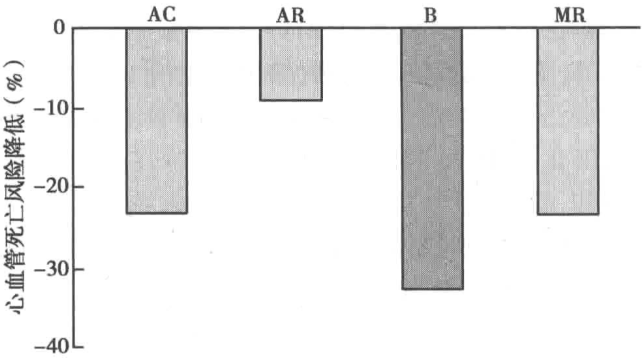


图 3-2-2 神经激素拮抗剂治疗心力衰竭降低心血管死亡风险

注：根据 SOLVD-T，CHARM，COPERNICUS，MERIT-HF，CIBIS Ⅱ，RALES 和 EMPHASIS-HF 等临床试验荟萃。缩写：ACEI：血管紧张素转换酶抑制剂，ARB：血管紧张素受体阻滞剂，BB：β 受体阻滞剂，MRA：醛固酮受体拮抗剂

而增加心输出量。临床试验证明，心功能Ⅱ～Ⅳ级心衰伴左右心室激动不同步（QRS≥150ms）患者加用 CRT 比单纯采用优化内科治疗能显著改善生活质量和运动耐量，降低住院率和总死亡率。

2. **心脏移植** 心脏移植可作为终末期心衰的一种治疗方式，主要适用于无其他可选择治疗方法的重度心衰患者。除了供体心脏短缺外，心脏移植的主要问题是移植排斥。近年的研究结果显示，联合应用 3 种免疫抑制治疗，术后患者 5 年存活率显著提高，可达 70% ～80% 。

（五）心衰伴随疾病的治疗

1. **心衰伴有高血压** 在心衰常规药物治疗基础上，血压仍然不能控制者，可加用钙拮抗剂如氨氯地平、非洛地平缓释片。

2. **心衰伴有糖尿病和血脂异常** β 受体阻滞剂可以使用，尽管认为它对糖脂代谢有一定影响，但它对心衰病人全面保护的临床获益远远大于负面效应，心衰严重患者血胆固醇水平通常偏低，因心衰时肝脏合成能力已经降低。

3. **心衰伴有冠心病** 他汀不是心衰治疗药物，可作为冠心病二级预防。心绞痛患者应选择硝酸盐和 β 受体阻滞剂，加用改善心肌能量代谢药物如曲美他嗪，应用 β 受体阻滞剂窦性心律的心率控制不佳者可加用伊伐布雷定。心肌梗死患者应用 ACEI、β 受体阻滞剂和醛固酮拮抗剂可以降低死亡风险。心肌衰竭患者进行血运重建术，对于心衰患者预后没有改善的证据。

4. **心衰伴有心律失常** 无症状的室性心律失常不主张用抗心律失常药物治疗。心衰伴有室上性心律失常的基本治疗是控制心室率和预防血栓事件。室性心律失常可用 β 受体阻滞剂长期治疗，可以降低心衰猝死和心衰死亡率。反复发作致命性室性心律失常可用胺碘酮，有猝死、室颤风险的心衰患者建议植入心脏转复除颤器。

5. **心衰伴有肾功能不全** 动脉粥样硬化性疾病伴心衰患者容易合并肾功能损害，肾功能不全患者应慎用 ACEI，血肌酐>5mg/ml（442μmol/L）时应做血液透析。

（六）难治性心力衰竭的治疗要点

慢性心力衰竭患者经过合理的最佳方案治疗后，仍不能改善症状或持续恶化，称为难治性心力衰竭（refractory heart failure）。

1. **难治性心力衰竭的原因** ①重新评价心脏病因：基础心脏病发展到晚期，心肌功能衰竭是导致心衰难治的主要原因，缩窄性心包炎也导致液体潴留；②重新评价心衰类型：单纯舒张性心力衰竭按收缩性心力衰竭治疗，病情不能改善；③重新评价心衰诊断是否正确：如肝源性水肿、肾源性水肿、心包积液或心包缩窄误诊为心力衰竭；④寻找心衰潜在的诱因；⑤评价心衰治疗是否合理。

Notes

2. 难治性心力衰竭的治疗要点

（1）调整心衰治疗的药物：此类患者对 ACEI 和 β 受体阻滞剂耐受性差，宜减少剂量，心衰稳定后从极小剂量开始恢复使用。如收缩压<80mmHg，则二药均不宜应用。如有显著液体潴留，近期内曾应用静脉滴注正性肌力药者，不宜用 β 受体阻滞剂。醛固酮受体拮抗剂的临床试验证据仅限于肾功能正常的人群，对肾功能受损的患者则可引起危险的高钾血症。地高辛不能耐受时短期改用非洋地黄类正性肌力药物。加强利尿剂的使用。

（2）低钠血症的处理：低钠血症时常常合并低血压，肾脏血流灌注不足，利尿效果差。心衰患者血钠低于 135mmol/L 者饮食中不必过分限盐；血钠低于 130mmol/L 者应通过饮食适当补充钠盐，如加食榨菜；血钠低于 120mmol/L 者需要静脉补充氯化钠，10% 氯化钠注射液 50～80ml/d 通过微泵 3～10ml/h 静脉注入，低血钠纠正后停用。临床试验证明难治性心力衰竭合并低钠血症者补钠后利尿比单纯利尿能够显著降低患者的死亡率。托伐普坦用于心衰低钠血症的治疗，该药排水不排钠。

（3）顽固性水肿的处理：患者尿少，治疗应严格限制入水量，记录 24 小时进出液体量，每天静脉补液量少于 800ml，尿量超过液体摄入量 800ml 以上。可用大剂量呋塞米 80～120mg/d 静注或托拉塞米 20～40mg/d 静注，也可应用利尿合剂：呋塞米 80～200mg 和多巴胺 40mg 溶于 50ml 生理盐水中以 3～10ml/h 微泵静注，使尿量达到 1500～3000ml，同时注意补充钠、钾和镁，保持电解质正常。如果肾功能不全严重，可应用超滤法或血液透析，患者有可能恢复对利尿剂的反应。

（4）静脉应用正性肌力药和血管扩张剂：静脉滴注正性肌力药如多巴酚丁胺、米力农和血管扩张剂如硝酸甘油、硝普钠，可作为姑息疗法，短期（1～3 天）应用以缓解症状。一旦情况稳定，即应改换为口服方案。

（5）机械和外科治疗：左室辅助装置可考虑应用于内科治疗无效、预期一年存活率<50%，且不适于心脏移植的患者。心脏移植适用于有严重心功能损害，或依赖静脉正性肌力药的患者。

（七）舒张性心力衰竭的治疗要点

1. 纠正液体潴留　利尿剂可缓解肺淤血和外周水肿症状，但不宜过度，以免前负荷过度降低而致低血压。

2. 逆转左室肥厚　ACEI、ARB、β 受体阻滞剂等治疗，可以逆转左室肥厚，改善心室舒张功能。β 受体阻滞剂、钙拮抗剂可以松弛心肌，维拉帕米或地尔硫䓬有益于肥厚型心肌病治疗。HF-PEF 临床试验未能证实 ACEI、ARB 和 β 受体阻滞剂等治疗改善 HF-PEF 患者预后和降低心血管死亡率。

3. 积极控制血压　舒张性心衰患者血压控制目标为<130/80mmHg。

4. 血运重建治疗　由于心肌缺血可以损害心室的舒张功能，冠心病患者若有症状性或可证实的心肌缺血，应考虑冠脉血运重建。

5. 控制房颤心率和节律　心动过速时舒张期充盈时间缩短，心搏量降低。建议：①慢性房颤应控制心室率；②房颤转复并维持窦性心律可能有益。

6. 其他　不宜使用地高辛，同时合并有收缩性心衰，则以治疗后者为主。

【预防和预后】　积极治疗基础心脏病，可以延缓心室重构发生发展，早期控制心衰危险因素，可以预防心衰，降低慢性心衰患者的死亡率和住院率。神经激素拮抗剂不仅抑制心衰患者神经激素活性，而且降低心衰患者细胞因子水平。应用 ACEI 治疗慢性心衰，可以降低心衰死亡风险 24%，联合 β 受体阻滞剂治疗可以降低心衰死亡风险 34%。需要对心衰患者随访管理，加强对患者的教育，及时根据心衰病情变化调整治疗药物，减少再住院率，提高患者生活质量。

Notes

第二节 急性心力衰竭

急性心力衰竭(acute heart failure,简称急性心衰)是发生在原发性心脏病或非心脏病基础上的急性血流动力学异常,导致以急性肺水肿、心源性休克为主要表现的临床综合征。急性心衰通常危及患者的生命,必须紧急实施抢救和治疗。对于慢性心功能不全基础上加重的急性心衰,若治疗后症状稳定,不应再称为急性心衰。

【病因与病理生理】 急性心力衰竭通常由一定的诱因引起急性血流动力学变化,常见病因可分为:

1. 心源性急性心衰 ①急性弥漫性心肌损害:如急性心肌梗死(约占15%)、急性心肌损害(急性重症心肌炎和产后心肌病),由于急性左心室心肌损害引发泵衰竭,心输出量减少,导致肺静脉压增高和肺淤血,引起急性肺水肿;由于急性心肌梗死的机械并发症,引起急性血流动力学变化,产生急性肺充血;急性大面积右心室心肌梗死后出现低右室心输出量,颈静脉不怒张和低左室灌注压为特征的急性肺充血。②急性心脏后负荷过重:如突然动脉压显著升高或高血压危象、原有瓣膜狭窄(主动脉瓣、二尖瓣)或左室流出道梗阻者突然过度体力活动、急性心律失常并发急性心衰(快速性房颤或房扑、室性心动过速),由于后负荷过重导致心室舒张末期压力突然升高,导致肺静脉压显著增高,发生急性肺水肿,迅速降低后负荷可以缓解症状。③急性容量负荷过重:如新发心脏瓣膜反流(急性缺血性乳头肌功能不全、感染性心内膜炎伴发瓣膜腱索损害)、慢性心衰急性失代偿(约占70%),由于前负荷过重导致心室舒张末期容积显著增加,导致肺静脉压显著增高,引起急性肺水肿。④心源性休克:严重的急性心力衰竭,由于心衰导致的组织低灌注,通常表现为血压下降(收缩压<90mmHg,或平均动脉压下降>30mmHg)和少尿(尿量<17ml/h)。

2. 非心源性急性心衰 无心脏病患者由于高心排血量状态(甲亢危象、贫血、感染败血症)、急性肺静脉压显著增高(药物治疗缺乏依从性、容量负荷过重、大手术后、急性肾功能减退、吸毒、酗酒、哮喘、急性肺栓塞),引起急性肺水肿。

【临床表现】

1. 症状 发病急剧,病人突然出现严重呼吸困难、端坐呼吸,烦躁不安,呼吸频率达30~40次/分,频繁咳嗽,严重时咳白色泡沫状痰或粉红色泡沫痰,患者有恐惧和濒死感。

2. 体征 患者面色灰白、发绀、大汗、皮肤湿冷。心率增快、心尖部第一心音减弱、舒张期奔马律(S_3)、P_2亢进。开始肺部可无啰音,继之双肺满布湿啰音和哮鸣音。基础心脏病的相关体征。心源性休克时血压下降(收缩压<90mmHg,或平均压下降>30mmHg)、少尿(尿量<17ml/h)、神志模糊。

急性右心衰竭主要表现为低心血量综合征,右心循环负荷增加,颈静脉怒张、肝脏肿大、低血压。

【实验室和辅助检查】

1. 心电图 主要了解有无急性心肌缺血、心肌梗死和心律失常,可提供急性心衰病因诊断依据。

2. X线胸片 急性心衰患者可显示肺门血管影模糊、蝶形肺门,重者弥漫性肺内大片阴影等肺淤血征。

3. 超声心动图 床边超声心动图有助于评价急性心肌梗死的机械并发症、室壁运动失调,心脏的结构与功能评估,心脏收缩/舒张功能的相关数据,了解心包填塞。

4. 利钠肽检测 有助于急性心衰快速诊断与鉴别,NT-proBNP<300ng/L、BNP<100ng/L为排除AHF的切点。诊断急性心衰的参考值与年龄:50岁以下NT-proBNP>450ng/L,50岁以上>

Notes

900ng/L,75 岁以上>1800ng/L。

5. **心肌损伤标记物检测** 心肌肌钙蛋白(cTNT 或 cTNI)和 CK-MB 异常有助于诊断急性冠脉综合征。

6. **有创的导管检查** 安置 SWAN-GANZ 漂浮导管进行血流动力学监测,有助于指导急性心衰的治疗(见 Forrester 分级)。急性冠脉综合征的患者酌情可行冠脉造影及血管重建治疗。

7. **其他实验室检查** ①动脉血气分析:急性心衰时常有低氧血症,酸中毒与组织灌注不足可有二氧化碳潴留。②常规检查:血常规、电解质、肝肾功能、血糖、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)。

【诊断和鉴别诊断】

(一)诊断

根据急性呼吸困难的典型症状和体征、NT-proBNP 升高,一般诊断并不困难。进一步检查明确病因诊断,有助于进行针对性治疗。临床常用的急性心衰严重程度分级有两种:

1. **Killip 分级** 用于急性心肌梗死心功能损害的评价。

Ⅰ级:无心衰;

Ⅱ级:有心衰,肺部中下野湿性啰音(肺野下 1/2),可闻奔马律,X 片肺淤血;

Ⅲ级:严重的心衰,有肺水肿,满布湿啰音(超过肺野下 1/2);

Ⅳ级:心源性休克、低血压(收缩压≤90mmHg),发绀、少尿,出汗。

2. **Forrester 分级** 根据临床表现和血流动力学状态分级,主要用于急性心肌梗死患者,也可用于其他原因急性心衰评价。血流动力学分级根据肺毛细血管楔嵌压(PCWP)和心脏指数(CI)。

Ⅰ级:PCWP≤18mmHg,CI>2.2L/min/m^2,无肺淤血及周围灌注不良;

Ⅱ级:PCWP>18mmHg,CI>2.2L/min/m^2,有肺淤血;

Ⅲ级:PCWP<18mmHg,CI≤2.2L/min/m^2,周围组织灌注不良;

Ⅳ级:PCWP>18mmHg,CI≤2.2L/min/m^2,有肺淤血和组织灌注不良。

(二)鉴别诊断

急性心力衰竭常需与重度支气管哮喘鉴别,后者表现为反复发作性喘息,两肺满布高音调哮鸣音,以呼气期为主,可伴少许湿啰音。还需与非心源性肺水肿相鉴别。根据临床表现及相关的辅助检查,BNP 或 NT-proBNP 的检测可以进行鉴别诊断,做出正确的判断(表 3-2-2)。

表 3-2-2 心源性肺水肿与非心源性肺水肿的鉴别诊断

参数		心源性肺水肿	非心源性肺水肿
病史		急性心脏病发作	近期没有心脏病史
潜在非心脏疾病		通常缺乏	存在
体格检查	S_3 奔马律	存在	无,脉搏有力
	心输出量状态	低心排血量:皮肤湿冷	高心排血量:皮肤温暖
	颈静脉怒张	存在	无
	肺部啰音	湿性啰音	干性啰音
	实验室检查		
	心电图	心肌缺血/心肌梗死	正常
	NT-proBNP	>300ng/L	<100ng/L
	心肌损伤标志物	增高	正常
	胸片	肺门影扩大,可呈蝴蝶状	肺周边阴影
	肺毛细血管楔嵌压(PCWP)	≥18mmHg	<18mmHg

Notes

【治疗】 急性心力衰竭治疗目的是立即纠正血流动力学异常、去除诱发急性心衰的诱因、尽早针对引发急性心衰的病因治疗，最大限度地挽救生命，降低病死率。

（一）抢救措施

减轻心脏前后负荷，纠正血流动力学异常，急性心衰的治疗流程见图3-2-3。

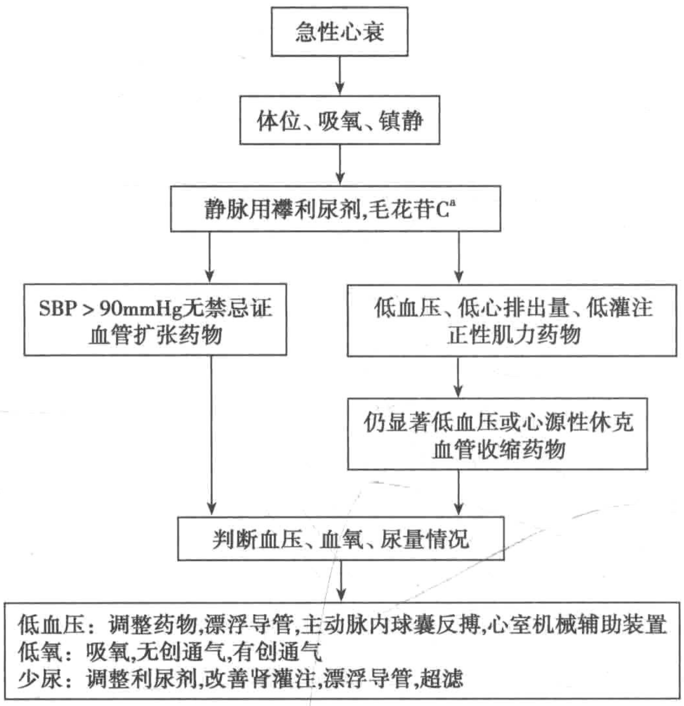


图3-2-3 急性心衰处理流程（引自2014年中国心力衰竭诊断和治疗指南）

[a]：适用于房颤伴快速心室率患者、严重收缩性心衰患者

1. 体位 取坐位，双脚下垂，减少静脉回心血量，减轻心脏前负荷。

2. 吸氧 开始氧流量为2～3L/min，也可高流量给氧6～8L/min，需要时予以面罩加压给氧或正压呼吸。应用酒精吸氧（即氧气流经50%～70%酒精湿化瓶），或有机硅消泡剂，使泡沫表面张力降低而破裂，有利于肺泡通气的改善。吸氧后保持血氧饱和度（SaO_2）在95%～98%。

3. 镇静 吗啡是治疗急性肺水肿极为有效的药物。吗啡通过抑制中枢性交感神经，反射性降低外周静脉和小动脉张力，减轻心脏前负荷；降低呼吸中枢和咳嗽中枢兴奋性，减慢呼吸和镇咳，松弛支气管平滑肌，改善通气功能；中枢镇静作用能减轻或消除焦虑、紧张、恐惧等反应。用法：吗啡3～5mg静脉注射，必要时每隔15分钟重复1次，共2～3次，或5～10mg皮下注射。低血压或休克、慢性阻塞性肺部疾病、支气管哮喘、神志障碍及伴有呼吸抑制危重患者禁用吗啡。不良反应：常见恶心，如症状明显，可给予止吐剂。

4. 快速利尿 强效襻利尿剂可大量迅速利尿，降低心脏容量负荷，缓解肺淤血。呋塞米（furosemide）20～40mg或托塞米（torsemide）10～20mg，布美他尼（bumetanide）0.5～1mg静脉注射，根据反应调整剂量。适应证：急性心衰和失代偿心衰急性发作，伴有继发肺充血或体液潴留情况。不良反应：最常见的有低K^+、低Mg^{2+}、低Cl^-性碱中毒，可导致严重心律失常，过度利尿导致血容量不足引起低血压，产生肾毒性反应及加重肾衰竭。观察和记录每日出入量：对肺淤血水肿明显和体循环淤血水肿明显者应保持出入量负平衡，约500ml/24h，严重肺水肿者可负平衡1000～2000ml/24h，有时可达3000～5000ml/24h，患者症状方可缓解。

5. 扩张血管 大多数急性心衰患者血压正常存在低灌注状态，或有淤血体征且尿量减少。硝普钠和硝酸甘油在体内转化为一氧化氮，后者对动脉和静脉平滑肌作用，扩张外周静脉和小

Notes

动脉，减轻心脏前后负荷，缓解肺淤血。①硝普钠：对于严重心衰患者和原有后负荷增加者（如：高血压心衰或二尖瓣反流），推荐硝普钠从0.3μg/（kg·min）静脉滴注仔细加量至1μg/（kg·min）再到5μg/（kg·min），静脉滴注过程中需要密切监测血压，长期应用可引起硫氰酸盐毒性，本药适宜短期使用。②硝酸甘油：静脉给予硝酸甘油20μg/min，密切监测血压，静脉滴注的剂量应防止血压过度下降，保持平均动脉血压降低10mmHg左右。如果收缩压降至90～100mmHg以下，硝酸盐应减量。③重组人脑钠肽（rhBNP，奈西立肽）：rhBNP是基因重组高纯度冻干制剂，由32个氨基酸构成，与内源性脑钠肽具有相同的氨基酸排序和生物活性，它通过血管环鸟苷一磷酸（cGMP）受体通路介导血管扩张，利钠利尿、降低肺毛细血管楔嵌压和肺动脉压，能够适度抑制交感神经系统、醛固酮和内皮素等血管收缩神经激素，对于纠正急性心衰时血流动力学异常具有较好作用，已积累大量临床试验证据，各国指南均推荐用于急性心力衰竭的治疗。用法：负荷量1.5μg/kg静脉注射，维持剂量0.0075μg/（kg·min）静脉滴注24小时。rhBNP最常见不良反应为低血压。

6. 正性肌力药物 适用于低心排综合征（如症状性低血压），或心排出量减低伴有淤血的患者，可减轻低灌注所致的症状，保证重要脏器的血供。

（1）多巴酚丁胺：在急性心衰中短期应用，主要是缓解症状。用法：起始剂量为2～3μg/（kg·min），不需要负荷剂量。最大剂量可达20μg/（kg·min），约100～250μg/min。滴注速度可以根据患者的症状、对利尿剂的反应或者患者临床状态进行调整。停药前可逐渐减量，停止滴注后，多巴酚丁胺很快被清除。不良反应：室性或房性心律失常、心动过速，可触发冠心病患者胸痛，加重心肌缺血。

（2）多巴胺：小剂量多巴胺（<3μg/（kg·min））可激活多巴胺受体，降低外周血管阻力，增加肾、冠脉和脑血流。中等剂量[3～5μg/（kg·min）]刺激β受体，直接或间接增加心肌收缩力及心排出量。大剂量[>5μg/（kg·min）]可作用于α受体导致血管收缩和系统血管阻力增加，用于维持伴有低血压心衰患者的收缩压，但是有心动过速、心律失常的危险。

（3）磷酸二酯酶抑制剂（PDEIs）：常用药物为米力农，首剂为25μg/kg，稀释后，15～20分钟静脉注射，继之0.375～0.75μg/（kg·min）维持静脉点滴。临床也可以直接采用静滴，特别对低充盈压患者可避免低血压的风险。

（4）毛花苷丙：成年人常用量：首剂0.4mg，用5%葡萄糖注射液稀释后缓慢注射，以后每2～4小时可再给0.2～0.4mg，总量1～1.2mg。适应证：①低心排量心衰效果比高心排量心衰好；②快速心室率房颤引发的心衰。禁忌证：洋地黄类中毒。注意事项：急性心肌梗死（尤其发病24小时内）、急性心肌炎、低钾血症、房室传导阻滞（≥二度者）、甲状腺功能低下患者也应禁用。

7. 支气管解痉 地塞米松10mg静脉注射可以解除支气管痉挛。可用氨茶碱0.25g加入5%葡萄糖液40ml中缓慢静脉注射解痉，但急性心肌梗死时氨茶碱慎用。

8. 主动脉内球囊反搏治疗 是一种有效的改善心肌灌注且同时降低心肌耗氧量，增加搏出量的治疗手段，适用于心源性休克、血流动力学障碍的严重冠心病（急性心肌梗死合并机械并发症）、顽固性肺水肿。

9. 机械通气治疗 急性心衰时由于肺淤血/水肿，心功能损害组织灌注不良，患者会出现不同程度的低氧血症和组织缺氧，机械通气维持SaO_2在95%～98%，可以有效防止外周脏器和多器官功能衰竭。①无创通气治疗是一种无须气管插管、自主呼吸触发的机械通气治疗，包括两种方法：持续气道正压通气和双水平气道正压通气，可进一步减少呼吸做功和提高全身代谢需求。②气管插管机械通气治疗，有创性机械通气主要用于病情危重，伴随发生Ⅰ型或Ⅱ型呼吸衰竭者，对NIV无反应的患者，以及继发于ST段抬高型急性冠脉综合征所致的肺水肿。

（二）针对病因治疗

1. 急性冠脉综合征并发急性心衰 冠状动脉造影证实为严重左主干及多支血管病变，尽早

Notes

行急诊 PCI 或溶栓治疗,进行血运重建可以明显改善心衰。

2. 急性心脏机械并发症并发急性心衰 急性心肌梗死后并发心室游离壁破裂、室间隔穿孔、重度二尖瓣关闭不全;瓣膜疾病如黏液性腱索断裂、心内膜炎、创伤等引起的急性二尖瓣关闭不全,主动脉瓣或二尖瓣的严重狭窄以及联合瓣膜病的心功能急性失代偿期,需要尽快外科手术。

3. 去除病因和诱因 应用静脉降压药控制高血压;治疗各种影响血流动力学的快速和缓慢心律失常;应用硝酸酯类药物改善心肌缺血;应用抗生素控制感染;输压积红细胞纠正严重贫血;围术期患者避免过快过多输液等。

(三) 急性心衰稳定后的处理

先前有心力衰竭的患者,处理方案与慢性心衰治疗方案相同。收缩性心力衰竭应用 ACEI/ARBs、β-受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂、利尿剂和地高辛治疗。射血分数储备心力衰竭患者 ACEI 或 ARBs 联合应用 β-受体阻滞剂治疗。高血压患者血压未控制时可以加用钙拮抗剂,不推荐使用正性肌力药物。

【预防和预后】 慢性心衰和非心源性急性心衰患者避免诱发因素可以预防急性心衰发作,急性心肌损害尽早针对病因治疗可以减轻急性心衰的发生发展。急性心衰的住院病死率约 3% ~4%,严重者达 20%;急性心衰患者出院后 60 天内因心血管事件导致的再住院率达到 30% ~50%。因此,在急性发作阶段改善患者症状,病情稳定后进行综合治疗措施,可以降低病死率。

(廖玉华)

推荐阅读文献

1. 王吉耀. 内科学. 第 2 版. 人民卫生出版社,2010:P189-207
2. Lee Goldman, Dennis Ausiello. GOLDMAN'S CECIL MEDICINE, 24TH Edition. 2012 by Elsevier Inc. P359-367 Charter 58 Heartfailure: pathophysiology and diagnosis; P368-383 Charter 59 Heartfailure: management and prognosis
3. 龚非力. 医学免疫学. 第 4 版. 科学出版社,2014:P383-387
4. 中华医学会心血管病分会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014. 中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122

Notes

第三章　心律失常

第一节　概　　述

要点：

1. 心律失常是心脏冲动起源和冲动传导异常引起的心脏节律紊乱，可表现为心动过速、心动过缓、心律不齐或心脏骤停。

2. 心律失常的临床表现取决于节律和频率异常对血流动力学的影响，轻者出现心慌、心悸和运动耐量降低，重者可诱发或加重心功能不全，心脏骤停可引起晕厥或心脏性猝死。

3. 心律失常的心电图表现是主要的诊断依据，复杂心律失常应进行心脏电生理检查。

4. 心律失常的治疗原则为在重视消除病因或诱因的基础上恢复心脏节律或控制心室率。抗心律失常药物、心脏电复律、心脏起搏和导管射频消融是心律失常的主要治疗方法。

心律失常（cardiac arrhythmia）是指心脏起搏和传导功能紊乱而发生的心脏节律、频率或激动顺序异常，主要表现为心动过速、心动过缓、心律不齐和停搏。心室停搏或颤动是心脏骤停的主要表现形式，是心脏性猝死的重要原因。

【病因和发病机制】

（一）诱因与病因

1. 生理因素　某些生理因素如紧张、焦虑或饮用浓茶、咖啡、酒精性饮料等，常是快速性心律失常的诱发因素。运动员或长期体力劳动者常伴有明显的窦性心动过缓。夜间睡眠或其他迷走神经高张力状态可发生窦性心动过缓或停搏、一度或二度Ⅰ型房室传导阻滞。

2. 心脏疾病　器质性心脏病引起的心脏结构和功能异常是产生心律失常的重要原因或病理基质。心肌缺血、损伤或坏死，急性或慢性心肌炎症，原发或继发性心室肥厚、扩张，急性或慢性心包疾病，均可引起各种类型的心律失常。急性心肌缺血、重症心肌炎、充血性心衰或心源性休克等易发生严重室性心律失常或高度房室传导阻滞，可导致心脏骤停或心脏性猝死。

3. 心外疾病

（1）循环系统之外的各系统疾病：均可引起心律失常，如慢性阻塞性肺病、甲状腺功能亢进、严重贫血、急性脑血管病、重症胰腺炎、严重胆道感染、妊娠高血压综合征、系统性红斑狼疮等。引起心律失常的原因为病原微生物及其毒素对心肌的损伤，免疫复合物沉积的毒性作用，继发性心肌缺血引起的心电生理不稳定，血流动力学异常引起的心脏扩大等。

（2）电解质紊乱和酸碱平衡失调：各种原因引起血电解质异常，尤其是高钾和低钾血症，或酸、碱中毒均可导致心肌细胞电生理异常而发生各种心律失常。

(3) 理化因素和中毒:物理因素如电(雷)击伤、化学毒物(如有机溶剂)、农药或动植物毒素中毒均可引起心律失常,严重者直接导致患者死亡,如电击引起心室颤动或心脏骤停。

(4) 医源性因素:多与诊疗性操作和药物治疗有关。心血管介入诊疗过程中因导管对心脏的直接刺激或冠状动脉注入对比剂可引起一过性心律失常、严重者可发生心室颤动。急性心肌梗死再灌注治疗可发生再灌注性心律失常。抗心律失常药物具有致心律失常作用。作用于心血管受体的药物可引起心动过速(如肾上腺素)或心动过缓(β-受体阻断剂)。洋地黄药物过量常诱发室性心律失常。杀虫剂(如锑剂)、抗肿瘤药物(如阿霉素),某些抗生素(如红霉素)等均可引起心律失常。

4. 遗传因素 目前已有研究表明某些心脏结构和功能正常者发生的"特发性心律失常"与遗传因素有关,如原发性心脏离子通道疾病是 LQTS、Brugada 综合征、特发性心室颤动等的重要原因,心脏发育过程中遗留的异常传导束可引起预激综合征,肺静脉前庭和近心房段的心肌袖可引起阵发性心房颤动或其他房性心律失常,主、肺动脉根部不适当的肌束分布可引起室性或房性心律失常。

(二) 发病机制

1. 冲动形成异常(abnormal impulse initiation)

(1) 正常节律点自律性异常(abnormal automaticity):正常情况下窦房结为心脏的最高节律点,形成正常的窦性心律,其频率为 60~100 次/分,且随运动和代谢需求而增加。窦房结的自律性异常增加或降低可引起窦性心动过速、过缓或停搏。位于房室交界区和心室的次级节律点其自律性低于窦房结,正常情况下不显现,其自律性增加且超过窦房结时可发生非阵发性房室交界区心动过速或加速性室性自主心律,若自律性降低,则在窦性停搏或房室传导阻滞时出现心室停搏。

(2) 异位节律点形成(ectopic automaticity):致病因素(如缺血、炎症、心肌肥厚或扩张等)作用下使心肌具有了自律性,形成异位节律点,其异常冲动可控制心脏而形成期前收缩或心动过速。

(3) 触发激动(triggered activity):触发激动不同于自律性异常,由发生于动作电位 3 相和 4 相的异常除极所致,分别为早期后除极(early after-depolarization, EAD)和延迟后除极(delayed after-deplorization, DAD),EAD 和 DAD 达到阈电位则引发一次新的动作电位,即触发激动。单一触发激动和连续触发激动则引起期前收缩和心动过速(图 3-3-1)。

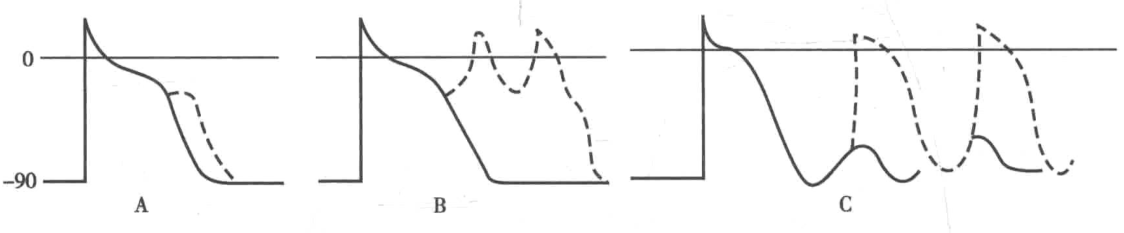


图 3-3-1 EDA 和 DAD 与触发激动示意图

A、B 的虚线分别代表 EAD,A 和 B 为 EAD 达阈电位引起触发激动;C 为 DAD 达阈电位引起触发激动(虚线)

2. 冲动传导异常(abnormal impulse conduction)

(1) 传导途径异常:房室旁道是最常见的异常传导途径,窦性或房性冲动经房室旁道传导均可引起心室预激,房室旁道和正常房室传导途径(房室结-希氏束)之间折返可形成房室折返性心动过速。

(2) 传导延迟或阻滞:冲动抵达部位的心肌处于有效不应期,不能发生可传导的兴奋,即冲动传导完全阻滞,若抵达部位的心肌处于相对不应期,则冲动传导可发生延迟或不完全阻滞。传导阻滞可为生理性,如冲动提前抵达尚未脱离不应期的心肌,称为生理性或功能性传导阻滞。

Notes

发生病理性不应期延长则称为病理性传导阻滞。

(3) 折返激动(reentrant activity):冲动传导至某一部位,该部位存在病理性或功能性的两条或以上的途径,冲动循环往返于多条径路之间,即形成折返激动。形成折返激动必须具备三个条件:①折返环,即两条或以上的相互分离的解剖或功能性的传导径路,且相互连接成"环路";②冲动抵达折返环时,其中一条径路发生单向阻滞,另一径路多需传导延迟;③冲动在折返环运行一周所需时间大于折返环任一部位组织的有效不应期。折返激动是多种快速性心律失常的发生机制(图 3-3-2)。

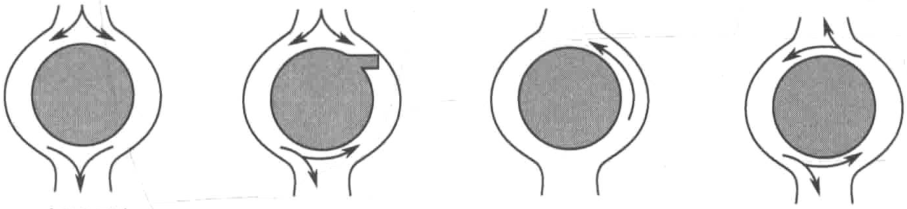


图 3-3-2 折返激动引起心动过速

【分类】 临床上常根据心律失常的起源或发生部位、心律失常的发生机制、心律失常的频率快慢而进行分类。表 3-3-1 为心律失常的综合性分类。

表 3-3-1 心律失常的分类

起源部位	过速	过缓	逸搏
窦性心律失常	窦性心动过速 阵发性 非阵发性	窦性心动过缓 窦性停搏 窦房阻滞	逸搏及逸搏心律 房性 房室交界性 室性
房性心律失常	房性期前收缩 房性心动过速 心房扑动或颤动		
房室交界性心律失常	房室交界性期前收缩 房室交界性心动过速 阵发性 非阵发性	房室传导阻滞(希氏束分叉以上)	逸搏及逸搏心律 房室交界性 室性
室性心律失常	室性期前收缩 室性心动过速 心室扑动或颤动	房室传导阻滞(希氏束分叉以下) 室内传导阻滞	逸搏及逸搏心律 室性
综合征	预激综合征 Brugada 综合征 LQTS	病窦综合征	
其他	起搏相关心律失常		

【诊断】 心律失常的诊断应依据患者的病史,体格检查和必要的心电生理检查。

(一) 病史

病史采集应涉及与心律失常相关的症状及发作的特点,如发作方式、频度、持续时间、终止方式以及对血流动力学的影响,如是否伴有重要器官供血不足(黑矇或晕厥)、诱发或加重心功能不全等。详细了解可能与心律失常病因或诱因相关的资料,如既往有无心脏病,有无甲状腺

功能异常等。

(二)体格检查

系统检查的基础上对心脏进行重点检查,注意心率(律)改变,心音强度,有无杂音及附加音,心率与脉搏的关系,血压高低等。

(三)心电生理检查

心电生理检查是诊断心律失常的重要手段,主要包括常规心电图、动态心电图、食管电生理检查、心腔电生理检查。心电图检查适合心律失常发作期的诊断。电生理检查可主动诱发心律失常以协助诊断并能明确其发生机制和起源部位,检查中加用药物诱发或抑制试验,对指导药物和非药物治疗有重要的意义。

【治疗】

(一)治疗原则

1. 治疗诱因和病因 消除或避免一些诱因,如焦虑、紧张、失眠、刺激性食物或饮料可避免或减少心律失常发作。治疗与心律失常相关的心源性或非心源性疾病有利于心律失常的转复和减少心律失常的复发。

2. 控制心率和恢复节律 是心律失常发作期的重要治疗原则。一部分心动过速或心脏期前收缩,终止心动过速或消除期前收缩以恢复正常的窦性心律,不仅可有效地消除患者的症状,而且可避免诱发或加重心功能不全或恶化为更严重的心律失常。严重心动过缓或心脏停搏,恢复正常心率或消除停搏可改善重要器官供血。对于一些导致心脏功能性停搏的严重室性心律失常,如尖端扭转性室性心动过速、心室颤动等迅速有效地终止心动过速或颤动是心脏复苏的关键。对于一些难以终止的快速性心律失常,如心房颤动,可以通过控制心室率以缓解患者的症状和改善心功能。

3. 预防复发 一些阵发性心动过速由于病因不能有效治愈或心脏存在病理性基质,如室壁瘤、房室旁道等,心律失常可反复发作,适当的药物治疗可减少发作,可使用 β 受体阻滞剂和 ACEI 类药物。抗心律失常药物(胺碘酮除外)长期使用可增加死亡率,应慎用。非药物治疗可根治阵发性心动过速(如导管射频消融)或预防心脏性猝死(如植入 ICD)。

(二)治疗方法

1. 抗心律失常药物治疗

(1)抗快速性心律失常药物治疗:该类药物主要用于心脏期前收缩,心动过速和心脏扑动或颤动的治疗。按照改良的 Vanghan Williams 分类,该类药物分为:

1) Ⅰ类:I_{Na}阻滞剂。根据对动作电位时程和 QT 间期的不同影响分为三个亚类。Ⅰa 类,明显延长动作电位时程和 QT 间期,代表药物有奎尼丁、丙吡胺和普鲁卡因胺,对室性和室上性心律失常均有一定的疗效,长期使用有致心律失常作用,不提高生存率。Ⅰb 类,缩短动作电位时程,不延长 QT 间期,代表药物有利多卡因,美西律和苯妥英钠,对室性心律失常有较好的疗效,尤其是与急性心肌缺血相关的室性心律失常疗效显著。Ⅰc 类,延长动作电位时程,不明显延长 QT 间期,代表药物有普罗帕酮,氟卡尼,莫雷西嗪,对室性和室上性心律失常均有良好的疗效。长期使用有致心律失常作用,不提高生存率。

2) Ⅱ类:β 受体阻滞剂。美托洛尔、阿替洛尔和艾司洛尔等为选择性 β1 受体阻滞剂。普萘洛尔,钠多洛尔等为非选择性 β1、β2 受体阻滞剂。该类药物主要针对室上性心律失常,晚近研究表明 β 受体阻滞剂可有效地治疗室性心律失常,长期使用可提高生存率。

3) Ⅲ类:I_K阻滞剂。明显延长动作电位时程和 QT 间期。代表药物有胺碘酮,决萘达隆,索他洛尔、多非利特、伊布利特和溴苄胺等。对室性和室上性心律失常均有一定疗效。胺碘酮是目前广泛使用的抗心律失常药物。

Notes

4) Ⅳ类:I_{Ca}阻滞剂。对窦房结功能和房室传导功能有明显抑制作用。代表药物有维拉帕

米(verapamil)和地尔硫䓬(diltiazem),主要治疗室上性心律失常,对左室特发性室性心动过速有良好的治疗作用。

5) 其他药物:腺苷经快速静脉注射可作用于腺苷受体产生短暂且较强拟迷走神经效应,抑制房室结传导功能,可快速有效终止室上性心动过速。洋地黄类药物对房室结也有较强的抑制作用,适用于伴有心功能不全的室上性心动过速的治疗。由于 ACEI 和 ARB 等非抗心律失常药物具有逆转心室重塑和改善心功能的作用,故适用于心衰患者发生的室性心律失常。

(2) 抗缓慢性心律失常药物:该类药物主要通过增强或兴奋窦房结、房室交界区和心室的次级节律点的自律性,改善房室传导功能,以提高心室率而达到治疗缓慢性心律失常的目的。

1) M-胆碱受体阻滞剂:通过阻断 M 受体消除迷走神经对窦房结起搏功能和房室传导功能的抑制。代表药物有阿托品、山莨菪碱等,适用于窦性心动过缓、窦性停搏、窦房阻滞以及部分房室传导阻滞的患者。

2) β 肾上腺素能受体兴奋剂:兴奋 β 受体和 α 受体,有强烈兴奋心脏起搏与传导系统的作用,并有增强心肌收缩力和扩张支气管平滑肌等作用。代表药物有肾上腺素、异丙肾上腺素、麻黄碱等。对严重窦性缓慢性心律失常,高度或完全性房室传导阻滞有提高心室率的作用,该类药物也是心脏骤停复苏的重要药物。

3) 其他:包括糖皮质激素、烟酰胺、氨茶碱、硝苯地平、甲状腺素等。通过非特异性兴奋窦房结和改善房室传导功能。

2. 心律失常的非药物治疗 非药物治疗可安全、有效地预防、控制或根治某些心律失常,主要适用于严重的缓慢性和快速性心律失常,是抗心律失常药物治疗的重要补充。有些治疗作用是药物治疗无法获得或难以替代的,心脏起搏、心脏电复律、导管射频消融和外科手术是主要非药物治疗方法。

(1) 心脏电复律:心脏电复律(cardioversion)是利用高能直流电终止多种快速异位性心律失常并使之恢复窦性心律的电学治疗方法。通过体表、心外膜或心内膜给予瞬间高电压强电流,使心房和心室心肌细胞同时除极,心动过速或颤动也被同时消除,心脏的起搏与传导功能经过短时间抑制即可温醒而控制心脏,恢复窦性心律。

1) 心脏电复律方法:需 R 波触发放电的复律方式称为同步心脏电复律,用于心室扑动或颤动之外的快速性心律失常。不需 R 波触发放电的复律方式称为非同步心脏电复律亦称为心脏电除颤(difibrillation),用于心室扑动或颤动。经胸壁体表电复律是最常用的心脏电复律方法,适用多种快速性心律失常的急诊和择期复律治疗。经心外膜电复律主要用于外科开胸手术中,经心内膜电复律主要用于 ICD,是预防心脏性猝死的有效方法。

2) 胸壁心脏电复律的适应证:主要包括:①心室扑动或颤动;②药物治疗无效、有明显血流动力学障碍的室性或室上性心动过速;③病因得到控制,药物不能复律的心房扑动或颤动。

3) 胸壁心脏电复律的禁忌证:心室扑动或颤动的紧急复律无禁忌证。择期复律的禁忌证有:①快速性心律失常伴有心腔内附壁血栓或三个月内发生过栓塞事件者;②快慢综合征、心房颤动伴高度或完全性房室传导阻滞者;③洋地黄中毒、电解质紊乱、风湿活动等所导致的快速性心律失常。

4) 胸壁心脏电复律的并发症:主要有:①一过性心律失常,如房性和室性期前收缩,窦性停搏伴逸搏,偶见室性心动过速或心室颤动;②心肌损伤,表现为一过性 ST 段异常和心肌标志物升高;③栓塞事件、急性肺水肿等;④胸壁皮肤灼伤。

(2) 导管射频消融:导管射融消融(radiofrequency catheter ablation, RFCA)是利用导管进行心腔电生理检查和心内膜标测以明确心动过速的部位或病灶及机制,然后通过导管对该部位(靶点)发放射频电流(radiofrequency current energy),使直接与裸露电极接触的心肌组织因电流热效应脱水干涸、甚至凝固、炭化,从而阻断心动过速维持的必须环节或直接消除产生心动过速

Notes

的病灶，达到治愈心动过速的目的。适用于药物难治性或不愿服用药物治疗的心动过速患者。

1）适应证：①预激综合征合并阵发性心房颤动、房室折返性心动过速；②房室结折返性心动过速、房性心动过速、典型心房扑动和特发性室性心动过速反复发作者；③非典型心房扑动发作频繁、心室率不易控制者；④非瓣膜病性心房颤动药物治疗无效者。

2）并发症：①血管损伤：股动（静）脉穿刺部位出血、血肿、动脉夹层、动静脉瘘和假性动脉瘤，锁骨下静脉穿刺可引起血气胸和纵隔血肿；②心脏损伤：导管穿破心腔、冠状静脉窦引起心脏压塞，逆股动脉插管损伤主动脉瓣引起关闭不全；③心脏传导系统损伤：房室结折返性心动过速慢径消融和间隔旁路消融可引起房室传导阻滞；④死亡：导管射频消融引起死亡的发生率约0.1%左右，导致死亡的原因有心脏压塞、肺栓塞、损伤左冠状动脉主干、完全性房室传导阻滞、心室颤动等。

3）疗效：导管射频消融治疗快速性心律失常的疗效较好，国内注册资料显示手术成功率为96.6%，复发率和并发症分别为2.8%和0.9%。

（3）外科手术治疗：随着导管射频消融治疗快速性心律失常的广泛应用，目前较少采用外科手术治疗心律失常。

第二节 窦性心律失常

要点：

1. 窦性心律失常主要表现为窦性心动过速、窦性心动过缓、窦性停搏和窦房阻滞。
2. 严重的窦性心动过缓、窦性停搏或窦房阻滞引起重要器官供血不足而产生症状者称为病态窦房结综合征。
3. 窦性心律失常的治疗要针对病因，病态窦房结综合征药物治疗无效者应进行心脏起搏治疗。

窦性心律失常（sinus arrhythmia）是一组以窦房结自律性异常和窦房传导障碍为病理基础的快速性和缓慢性心律失常，前者表现为窦性心动过速，后者表现为窦性心动过缓、窦性停搏、窦房传导阻滞。

一、窦性心动过速

窦性心动过速（sinus tachycardia）指窦性心律的频率超过100次/分。

【病因】 生理因素是引起窦性心动过速的常见原因，如紧张、焦虑、运动或饮用浓茶、咖啡或过量饮酒。非心源性疾病也常引起窦性心动过速，如发热、贫血、休克、甲状腺功能亢进等。心肌炎，心包积液以及各种原因引起的心功能不全均可发生窦性心动过速。

窦房折返性心动过速（sinus nodal reentrant tachycardia）是一种少见的阵发性心动过速，与多种原因引起的右房扩大、缺血、纤维化有关。持续无休止性窦性心动过速是一种极少见的窦性心律失常，称为不适当的窦性心动过速（inappropriate sinus tachycardia），其病理机制尚不清楚，可能与交感神经张力异常增高有关。

【临床表现】 生理因素引起者多无特殊的症状，各种疾病引起的窦性心动过速除有原发疾病的症状外，心慌、乏力、运动耐量下降是常见表现，部分患者可诱发心绞痛，引起或加重心功能不全等。窦房折返性心动过速多为阵发性心悸，可表现为突然发作和突然终止。不适当的窦性心动过速其心率多持续超过120次/分，休息、夜间也常超过100次/分，部分患者可发生心动过速依赖性心肌病而诱发心功能不全。

Notes

【心电图特点】　窦性P波的频率>100次/分，伴有房室传导或室内传导异常者，P-R间期可延长或QRS波群宽大畸形。

【诊断】　有心悸症状，体检心率>100次/分，心电图表现符合窦性心动过速的特点。持续性窦性心动过速，无明确原因可寻，动态心电图24小时窦性心动过速超过15万次，夜间心率超过100次/分者应考虑不适当的窦性心动过速。窦房折返性心动过速表现为突然发作和突然终止，应与阵发性室上性心动过速鉴别，心动过速的P波形态与心动过速终止后的窦性P波形态一致是诊断的重要依据。

【治疗】　控制病因和消除诱因后仍然有症状者可应用β受体阻滞剂或钙通道阻滞剂。

【预后】　病因可控制者预后良好。不适当窦性心动过速可诱发心动过速性心肌病，表现为心脏扩大和心功能不全，有效控制心率可使心脏扩大逆转，心功能可恢复正常。

二、窦性心动过缓

窦性心动过缓(sinus bradycardia)指窦性心律的频率慢于60次/分。

【病因】　生理性因素是引起窦性心动过缓的常见原因，如运动员或体力劳动者、睡眠状态、老年人等。一些心外疾病也可引起窦性心动过缓，如颅内压增高、黏液性水肿、重症黄疸、血管神经性晕厥等。

【临床表现】　生理因素引起者多无明显症状，运动或代谢增强时窦性心率可增加至正常。各种疾病所伴随的窦性心动过缓其临床表现与原发病相关。体格检查时心率慢于60次/分，部分患者伴有窦性心律不齐而出现心律不规则。

【心电图特点】　窦性P波的频率<60次/分，伴有窦性心律不齐时，P-P间期不规则，但各P-P间期之差小于0.20秒。运动心电图表现为随体力负荷的增加。而窦性心率可逐渐增加并超过90次/分。静脉注射阿托品(0.02mg/kg)可使窦性心率超过90次/分。

【诊断】　静息状态下心率慢于60次/分，心电图符合心动过缓的特点。

【治疗】　生理因素引起者多不需治疗。疾病引起者应有效治疗原发病，可适当使用M受体阻滞剂、β受体兴奋剂等提高心率，以辅助原发病治疗。

【预后】　原发病控制后预后良好。

三、病态窦房结综合征

病态窦房结综合征(sick sinus syndrome，SSS)是一种因窦房结冲动形成或窦房结传导障碍而引起的严重窦性心动过缓、窦性停搏或/和窦房阻滞，致使重要器官供血不足的临床综合征。

【病因】　病态窦房结综合征多为窦房结不明原因的硬化性退行性病变引起。冠心病、心肌病、心肌炎和心包炎引起窦房结急、慢性缺血、炎症浸润等损害是病态窦房结综合征的重要原因。风湿性心脏病、先天性心脏病、高血压性心脏病、结缔组织病、恶性肿瘤和家族遗传性疾病等是病态窦房结综合征的少见病因。

【临床表现】　病态窦房结综合征一般起病隐匿，进展缓慢，早期多无明显症状。当病程进展到严重窦性心动过缓、窦性停搏和窦房阻滞时，可出现心、脑、肾等重要器官供血不足的症状。轻者表现为心悸、记忆力减退、乏力和运动耐量下降，重者引起心绞痛、少尿、黑矇、晕厥，晚期可出现心衰、阿-斯综合征甚至因心脏停搏或继发心室颤动而导致患者死亡。

【心电图特点】

1. **体表心电图**　可表现为窦性心动过缓、窦性停搏和窦房阻滞。部分患者可并发房性心动过速、心房扑动或颤动，当这些心律失常终止时可记录到较长的窦性停搏(>3秒)继之严重的窦性心动过缓，临床上称为慢-快综合征。少数严重患者并存不同类型的房室传导阻滞，即“双结病变”型病态窦房结综合征(图3-3-3)。

2. **动态心电图**　体表心电图仅在疾病发作期才能记录到特征性的表现，而动态心电图可连续记录心电变化，较体表心电图更易发现上述心电图异常。此外动态心电图可表现为24小时

Notes

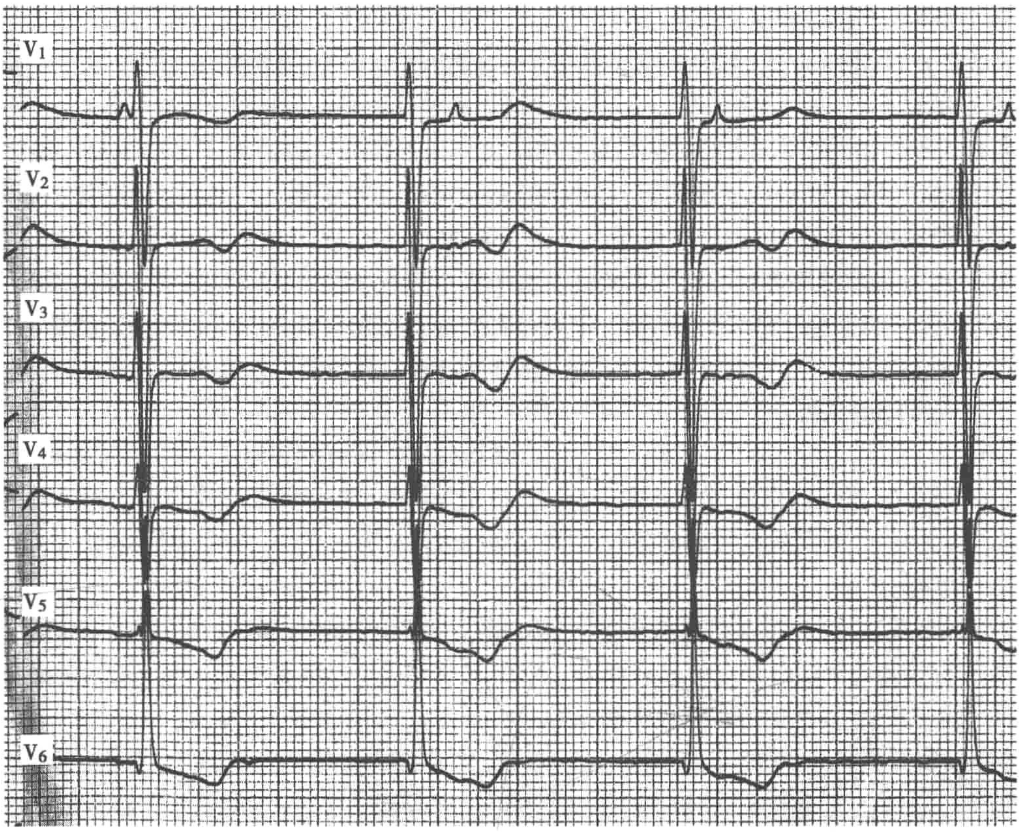


图 3-3-3 病态窦房结综合征

$V_1 \sim V_6$ 体表心电图显示严重窦性心动过缓(窦性心率为 35~48 次/分),房室交界性逸搏心律(心室率约为 45 次/分),房室分离提示并存房室传导阻滞

总心跳次数低于 8 万次(严重者低于 5 万次),反复出现大于 2 秒的长间歇,快速房性心律失常终止时长时间的窦性停搏或严重窦性心动过缓(图 3-3-4)。

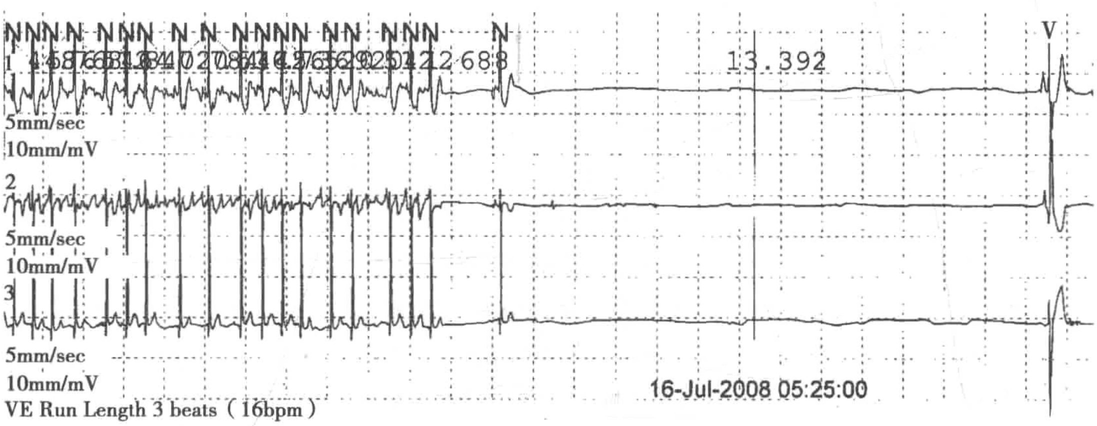


图 3-3-4 病态窦房结综合征

动态心电图记录到阵发性心房颤动终止时出现 13.392 秒的严重窦性停搏

3. 食管心电图 经鼻插入导管电极至食管中下段邻近左心房部位可记录到食管心电图,经导管电极刺激左心房可评价窦房结的起搏功能和窦房传导功能。病态窦房结综合征患者其反映窦房结起搏功能的窦房结恢复时间(sinus node recovery time,SNRT)≥1400ms,校正的 SNRT≥550ms;反映窦房传导功能的窦房传导时间(sinoatrial conduction time,SACT)>120ms。

【诊断】 病态窦房结综合征的诊断应依据窦性缓慢性心律失常所引起重要器官供血不足的症状和特征性的心电图表现，并排除生理因素（运动员出现的窦性心动过缓），药物作用（β受体阻滞剂）和其他疾病（阻塞性黄疸、甲状腺功能减退、高钾血症）对窦房结功能的影响，可诊断病态窦房结综合征。

【治疗】

1. 控制病因　停用对窦房结功能有抑制作用的药物可减轻或避免临床症状的加重。

2. 药物治疗　提高心率的药物常常缺乏长期有效的治疗作用，短时间应用可适当提高心率，为心脏起搏治疗争取时间，可选择M受体阻滞剂（阿托品、山莨菪碱）或β肾上腺素能受体兴奋剂（异丙肾上腺素）。

3. 心脏起搏治疗　药物治疗无效、症状发作严重（如晕厥等）、或伴有快速房性心律失常者，宜选择心脏起搏治疗。

【预后】 无症状发作的患者可临床追踪观察，接受心脏起搏器治疗的患者远期预后良好。

第三节　房性心律失常

要点：

1. 房性期前收缩、房性心动过速、心房扑动和心房颤动是常见的房性心律失常。

2. 房性期前收缩为提前出现的1～2个异位心房激动，房性心动过速为连续3个或以上的快速心房激动，频率多为120～220次/分，而心房扑动和心房颤动为更快的心房异位激动，其频率前者达250～350次/分，后者达350～600次/分。

3. 房性心律失常的异位心房激动可传导至心室，也可阻滞于房室交界区，房性心动过速多1:1传导至心室，心房扑动多2:1传导至心室，而心房颤动则以不等比传导至心室，致使心室律绝对不规整。

4. 心房扑动和心房颤动引起心房功能丧失，可形成心房附壁血栓，引起血栓栓塞。

5. 房性期前收缩多为良性心律失常，多不需特殊治疗；房性心动过速、心房扑动和心房颤动对血流动力学有明显的影响，控制心室率和转复窦性心律是主要的治疗原则，持续性心房颤动需预防血栓栓塞。

房性心律失常主要包括房性期前收缩、房性心动过速、心房扑动和心房颤动，是常见的快速性心律失常。

一、房性期前收缩

房性期前收缩（atrial premature beats；简称房早）是早于基础心律（多为窦性心律）而提前出现的房性异位搏动，亦称为房性期前收缩（atrial premature contractions）。

【病因】 心脏结构和功能异常是房早的常见原因，如心脏瓣膜病、高血压性心脏病、冠心病和肺源性心脏病，甲状腺功能亢进者也常发生房早。部分房早见于心脏正常者，易发生在紧张、焦虑或饮酒后。

【临床表现】 心悸、心跳停顿是房早的常见症状，部分患者可无任何不适，心脏听诊可闻心律不齐，提前出现的心搏伴有第一心音增强，之后出现较长的间歇。

【心电图特点】 房早的P′波提前出现（图3-3-5），与其前窦性心律的P波形成配对间期，其长短代表房早的提前程度。P′波形态取决于房早出现的心房部位，但不同于窦性P波。P′-R间期可正常，也可延长或不能传到至心室（称为未下传的房早），易发生在配对间期较短，或并存房

Notes

室传导障碍的患者。房早引起的 QRS 波群其形态和时相多正常,也可因遇上左或右束支的功能不应期而发生功能性左或右束支传导阻滞,出现 QRS 波群宽大畸形。房早之后的长间歇(称为代偿间歇)与配对间期之和多短于两倍窦性 P-P 间期(代偿间歇不完全)。

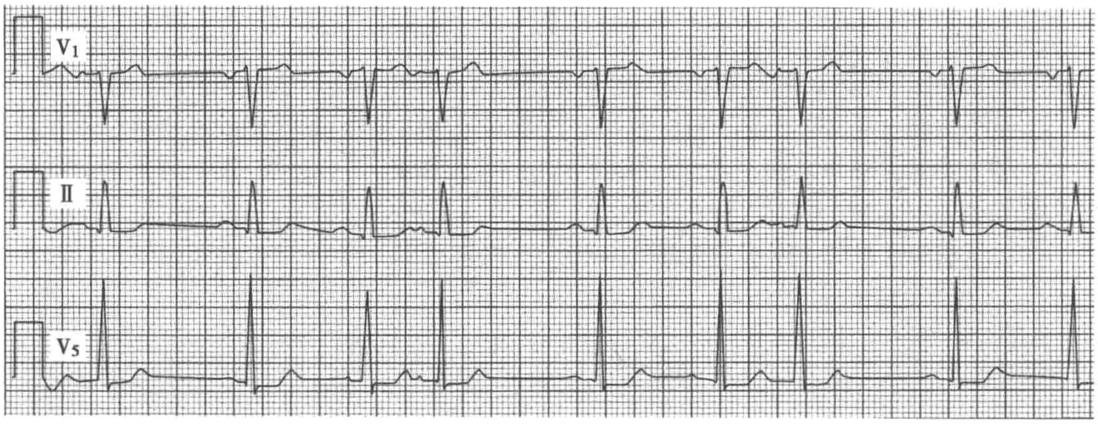


图 3-3-5 房性期前收缩

同步记录 V_1、Ⅱ、V_5 导联心电图,第 1、4、7 为房性期前收缩

【诊断】 心悸伴有心跳停顿者应疑诊为房早,心电图表现是确诊房早的可靠方法。

【治疗】 房早应重视病因治疗和消除诱因。偶发房早或症状不明显者,不必使用抗心律失常药物。症状明显,房早较多或诱发房性心动过速、甚至心房颤动者,可使用Ⅰ类或Ⅲ类抗心律失常药物治疗。

【预后】 房早为良性心律失常,不引起严重的血流动力学障碍,其预后取决于原发疾病。

二、房性心动过速

房性心动过速(atrial tachycardia)为连续发生的 3 个或以上的快速心房激动,其频率多为 120～220 次/分,简称房速。房速的发生机制多为房内折返、自律性和触发活动,房速起源部位涉及病变心房肌、特殊解剖部位(如心耳、肺静脉口部)、手术疤痕或补片。

【病因】 器质性心脏病是房速的常见病因。心脏瓣膜病、冠心病、高血压性心脏病、心肌病、心肌炎、慢性心包炎、肺源性心脏病等导致心脏高压、扩大、慢性缺血和炎性瘢痕是房速发生的重要基质。外科手术中心房切开或补片,是术后房速发生的重要原因。部分房速发生于心脏结构和功能正常者,房速常位于心房的特殊部位,如肺静脉口部、心耳和冠状静脉窦,病因尚不完全清楚。

【临床表现】 房速的临床表现取决于心动过速的心室率,持续时间以及是否并存器质性心脏病。短阵发作者,多表现为阵发性心悸、胸闷,持续发作、心室率快或并存束支阻滞者,有明显的血流动力学影响。除心慌、胸闷、血压下降外,重者可引起心绞痛,诱发或加重心功能不全,持续无休止发作的房速可引起心动过速依赖性心肌病,表现为心脏扩大、射血分数下降和慢性充血性心功能不全。

【心电图特点】 房速的 P′波的形态异于窦性 P 波,频率多为 120～220 次/分(图 3-3-6)。单源性房速其 P′波形态类同,Ⅰ和 aVL 导联 P′负向,提示房速起源于左房,V1 导联 P′负向,提示房速起源于右房,Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联的 P′波正或负向提示房速起源于心房上部或下部。多源性房速其 P′波形态有 2 种或以上,各型 P′波频率或间期不同,当 P′形态有 3 种或以上时,又称为紊乱性房速(图 3-3-7)。

房速的 P′-R 间期≥0.12 秒,房速频率较快、或并存房室传导障碍时,P′-R 间期≥0.20 秒或出现不同比例的房室传导阻滞(图 3-3-8)。

Notes

房速引起的 QRS 波群其形态和时限多正常,少数患者可并发功能性束支阻滞而出现 QRS

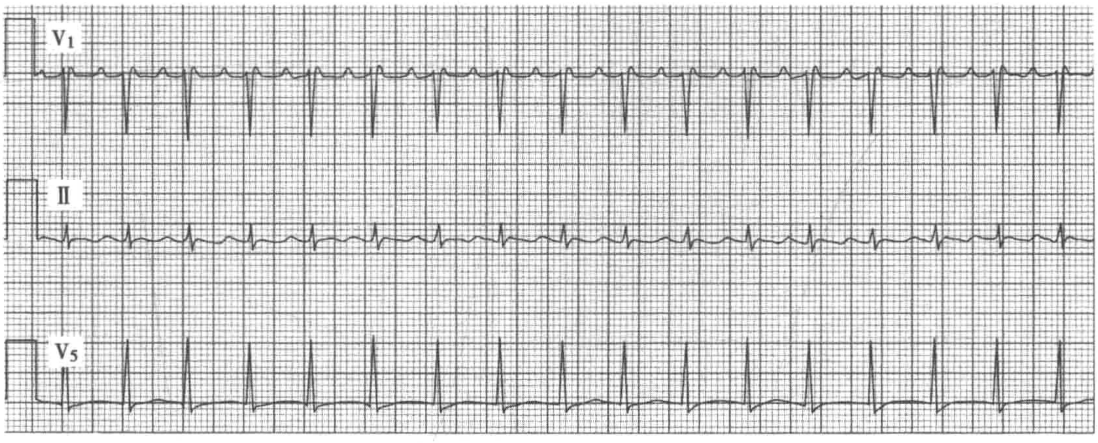


图 3-3-6　房性心动过速

V_1、Ⅱ、V_5 导联同步记录，P′波频率 148 次/分，P′-R 间期为 0.16 秒

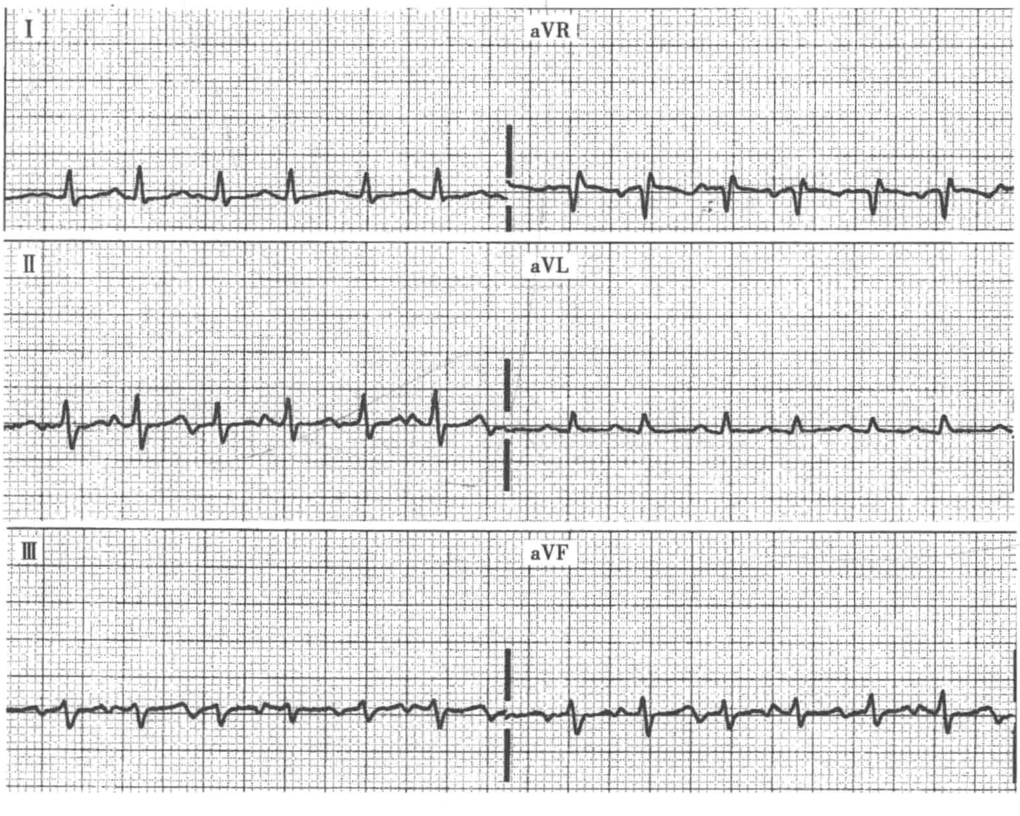


图 3-3-7　多源性房性心动过速

Ⅱ导联的 P′波呈多种形态，第 1 和第 5 个 P′波类同，第 2、4、6 个 P′波类同，第 3 个 P′为另一种形态

波群宽大畸形，类同左或右束支阻滞。

【诊断】 根据房速的临床表现和心电图特点可明确诊断。部分房速频率较快或并存心功能性束支阻滞，P′波可重叠于 T 波或 QRS 波群中，此时应与其他室上性心动过速或室性心动过速鉴别（参见本章第六节）。通过记录食管心电图可清楚显示 P′波或静脉注射 ATP 或腺苷，如出现房室传导阻滞而心动过速不终止，则可诊断房速。

【治疗】

1. 房速发作期的治疗　对于心脏结构和功能正常的患者，可选择胺碘酮（150mg）或普罗帕酮（70mg）静脉注射，继之静脉滴注维持治疗，多数房速可在频率减慢的基础上恢复窦性心律。

Notes

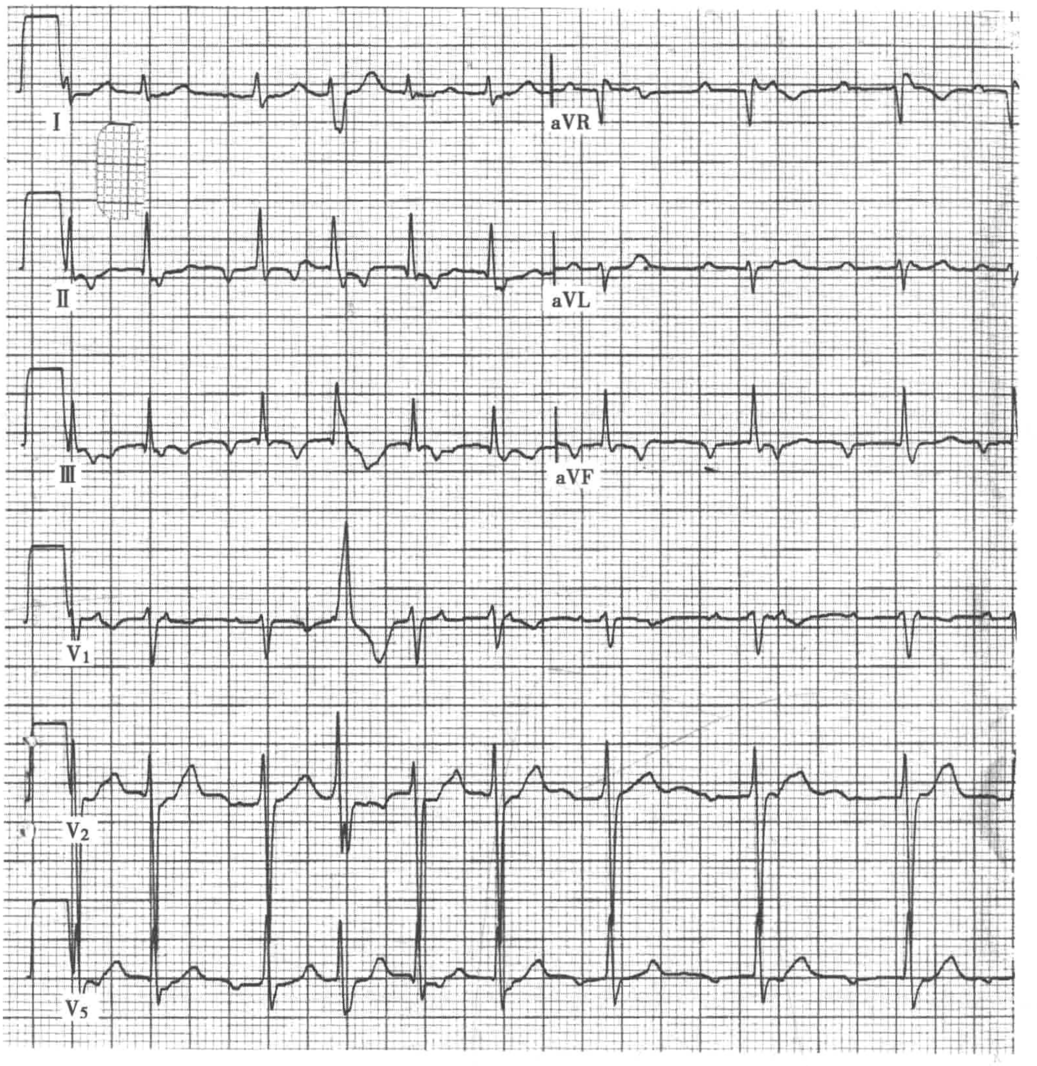


图 3-3-8 房性心动过速并不同比例的房室传导阻滞

也可选择维拉帕米或地尔硫䓬静脉注射，抑制房室传导而使房速频率减慢，终止部分触发活动引起的房速而转为窦性心律。伴有心功能不全的房速或多源性房速应选择胺碘酮或洋地黄类药物静脉注射，以减慢心室率或转复为窦性心律。

2. 预防房速复发 在病因治疗和消除诱因的基础上，对房速发作频繁的患者，可选择Ⅰa、Ⅰc类、Ⅲ类或Ⅳ类抗心律失常药物口服治疗，以预防房速复发。长期口服抗心律失常药物，尤其是Ⅰ类、Ⅲ类，有致心律失常作用，临床应用中应慎重。

3. 射频消融治疗 单源性房速频繁发作或持续无休止发作者，射频消融可作为一线治疗，达到根治房速的目的。

【预后】 无器质性心肌病的房速预后良好。器质性心脏病伴有心脏扩大和心功能不全的房速，预后较差，且取决于原发病和心功能状态。

三、心房扑动

心房扑动(atrial flutter，简称房扑)是一种心房激动频率达 250～350 次/分的快速房性心律失常。房扑可表现为阵发性和持续性发作，部分患者房扑和心房颤动交替出现。

【病因】 持续性房扑尤其是不纯性房扑常发生于器质性心脏病，如心脏瓣膜病、高血压性心脏病、冠心病、甲状腺功能亢进性心脏病，先天性心脏病(如房间隔缺损修补术后)、心肌病、肺源性心脏病等。阵发性房扑可发生于心脏结构正常的患者，心脏外科手术后等也常发生阵发性

Notes

房扑。

房扑常发生于心房的特殊部位，折返激动是主要的发生机制。围绕三尖瓣环逆钟向或顺钟向折返的房扑临床上最常见，也称为典型房扑，因三尖瓣环与下腔静脉之间的右心房狭部是折返环的关键部位，故又称为狭部依赖性房扑；围绕上腔静脉、界嵴、肺静脉前庭以及二尖瓣环折返的房扑较少见，称为非典型房扑。

【临床表现】 房扑的临床表现取决于房扑持续时间和心室率快慢，以及是否存在器质性心脏病。阵发性房扑其症状较轻，多为阵发性心悸或胸闷，但如果房扑室率快（如房扑1:1传导或并存预激综合征）、并存器质性心脏病（如二尖瓣狭窄）则可诱发心源性休克或急性肺水肿。持续性房扑心室率不快时症状也较轻，因运动时心室率成倍增加，故多数患者有运动耐量降低。并存器质性心脏病，尤其是有心脏扩大或心功能不全的患者，持续性房扑可诱发或加重心功能不全。持续性房扑偶可形成附壁血栓，引起血栓栓塞。

【心电图特点】

1. 典型房扑 窦性P波消失，代之以振幅、间期较恒定的房扑波，频率为250～350次/分，多数患者为300次/分左右，房扑波首尾相连，呈锯齿状，房扑波之间无等电位线。典型房扑围绕三尖瓣环折返有两种运行方向，逆钟向折返最常见，房扑波在Ⅱ、Ⅲ、aVF导联为负向波，V_1导联为正向波（图3-3-9）；顺钟向折返较少见，房扑波在Ⅱ、Ⅲ、aVF导联为正向波，V_1导联为负向波（图3-3-10）。房扑波常以2:1的比例传导至心室，心室率多为150次/分；也可以4:1或不等比例传导致心室引起心室律不规整；极少房扑波1:1下传至心室，可引起300次/分或以上的心室率。房扑引起的QRS波群多为正常，当并存功能性束支阻滞或心室预激时，QRS波群可宽大畸形。

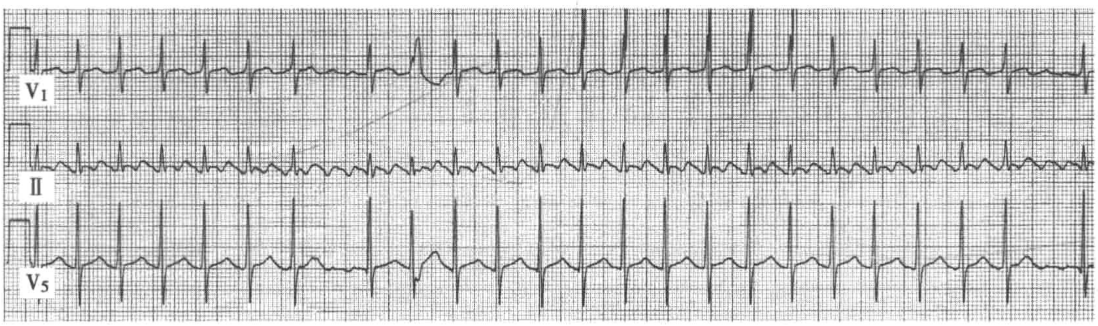


图3-3-9 典型心房扑动

心房扑动波频率约为300次/分，Ⅱ导联为负向，V_1导联为正向。房扑波多为2:1传导，间断4:1传导至心室，此时房扑波显现清楚

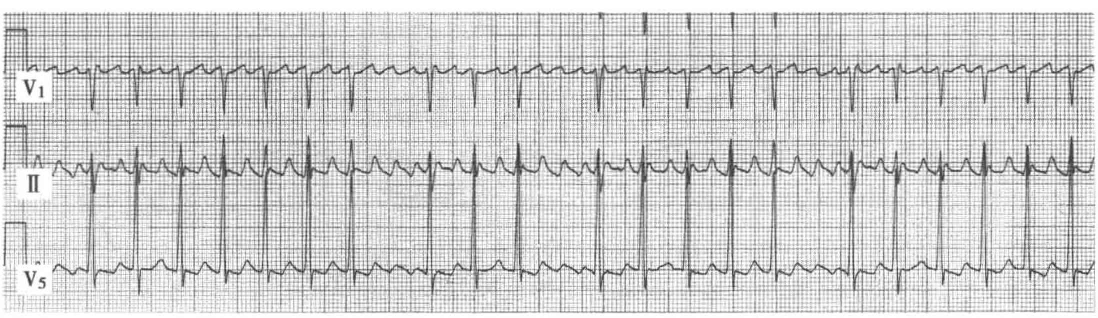


图3-3-10 非典型心房扑动

心房扑动波频率约为300次/分，Ⅱ导联为正向，V_1导联为负向。房扑波多为2:1传导，间断4:1传导至心室，此时房扑波显现清楚

Notes

2. 非典型房扑 折返环多位三尖瓣环之外的心房特殊部位，房扑波频率为250～350次/分，形态恒定，但不同于典型房扑。不纯性房扑其房扑波频率较快，多为350次/分以上，房室传导比例不固定，心室率不规整，短时间内可转化为心房颤动。

【诊断】 房扑的诊断应根据临床表现和心电图特点。部分短阵发作者需行动态心电图记录以协助诊断。当房扑2∶1传导，且传导比例固定时，应与阵发性室上性心动过速鉴别，并存功能性束支阻滞或心室预激时，应与室性心动过速鉴别，参见本章第六节。

【治疗】

1. 控制心室率 房扑急性发作或持续性发作其心室率较快，引起症状明显者宜选择房室交界区阻滞剂，如非二氢吡啶类钙通道阻滞剂（首选维拉帕米）或β受体阻滞剂，以减慢心室率，缓解症状。对并发心功能不全的患者应选择洋地黄类药物来控制心室率和改善心功能。

2. 转复窦性心律 病情稳定或房扑心室率得到有效控制的患者，可选择静脉或口服Ⅲ类、Ⅰa类和Ⅰc类药物来转复窦性心律，其中Ⅲ类药物胺碘酮最常用，而静脉注射伊布利特转复为窦性心律的成功率较高。对于房扑1∶1传导或并存心室预激者，心室率极快，易引起急性肺水肿或心源性休克而危及患者生命，此时首选体外同步心脏电复律，其成功率几近100%。

3. 射频消融治疗 复发的阵发性房扑和持续性房扑，药物治疗无效或不能耐受药物的毒副作用，可选择射频消融治疗，狭部依赖性房扑消融的成功率可高达95%。

4. 预防血栓栓塞 可选择口服阿司匹林或华法林预防。

【预后】 心脏结构和功能正常的患者预后良好。与器质性心脏病相关或并存的房扑，其预后取决于病因和心功能状态。

四、心房颤动

心房颤动（atrial fibrillation；简称房颤）是一种心房激动频率达350～600次/分的快速性心律失常。根据房颤的发作特点分为阵发性（反复发作，可自行终止，持续时间小于7天）、持续性（发作持续时间大于7天，经过治疗可转复窦性心律）、长期持续性（持续一年以上）和永久性（患者和医生共同决定不再试图恢复/维持窦性心律）房颤。

【病因】 器质性心脏病是房颤的常见病因，尤其是影响心房并使其扩大时。一些引起心脏容量和压力升高、急慢性缺血、炎症浸润的心脏病易发生房颤，如心脏瓣膜病、高血压心肌病、心肌病、冠心病、慢性心包炎。甲状腺功能异常、酒精性心肌损害也可引起房颤。部分房颤原因不明，称为特发性房颤。

房颤的发生机制十分复杂，涉及心房的特殊结构（如肺静脉前庭和近心房段）、心房自主神经节的功能，以及心房电重构和结构重构等。心房或其特殊部位的异常电活动触发或驱动心房是阵发性房颤的主要机制，心房内复杂的多发子波折返（multiple wavelet reentry）是房颤的维持机制。

【临床表现】 房颤的临床表现与其发作的类型，心室率快慢，心脏结构和功能状态，以及是否形成心房附壁血栓有关。心室率快者，心悸、胸闷等症状明显，并存器质性心脏病者，可诱发或加重心功能不全，甚至诱发急性肺水肿（如二尖瓣狭窄患者）。心室率不快者症状常较轻微，可有心悸、胸闷、运动耐量下降；并存器质性心脏病者，可诱发或加重心功能不全。房颤易形成左房附壁血栓，血栓栓塞，尤其是脑栓塞是重要的致残和致死的原因。心脏听诊可发现心率快慢不一，心音强弱不等，节律绝对不规整，心率快于脉率（脉搏短绌）。

【心电图特点】

1. 窦性P波消失，可见快速而不规则的房波，称为房颤波或f波，频率达350～600次/分，V_1导联较为清楚（图3-3-11）。有些房颤其f波较为粗大，甚至表现为“不纯性扑动或颤动”。

Notes

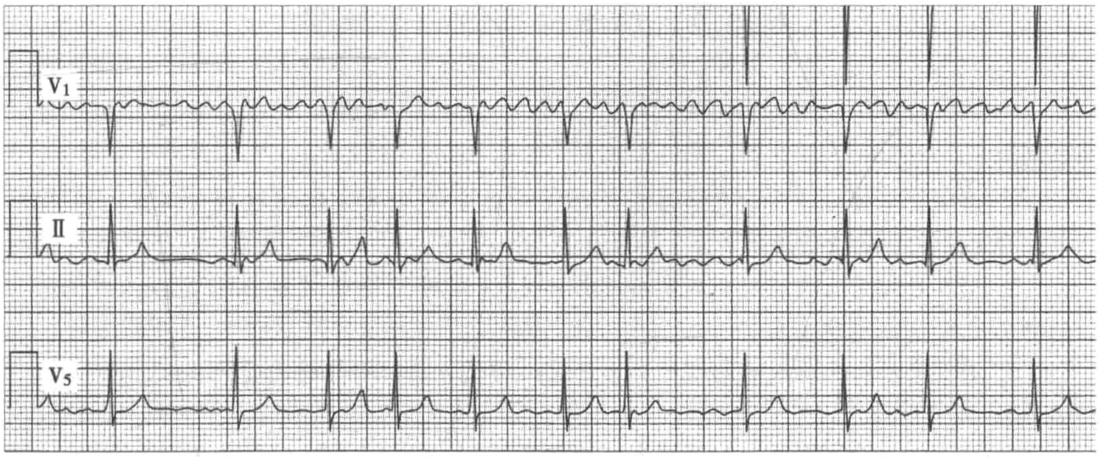


图 3-3-11 心房颤动

心房颤动波频率为 400 ~ 500 次/分,QRS 波群节律绝对不规则

2. QRS 波群节律不规则,致使 R-R 间期绝对不等。QRS 波群形态多正常,但当发生功能性束支阻滞(或称室内差异传导)也可使 QRS 波群宽大畸形。

3. 动态心电图可发现房颤患者夜间心室率较慢,甚至出现长达 2 秒以上的心室停搏。

【诊断】 根据房颤的症状和心脏听诊可以拟诊房颤,心电图表现是确诊的依据。部分阵发性房颤,体表心电图不易捕捉其发作,动态心电图记录有助于诊断。

【治疗】 控制相关疾病和改善心功能的基础上,控制心室率,转复和维持窦性心律,预防血栓栓塞是房颤的治疗原则。

1. 控制心室率(室率控制) 房颤心室率过快时,控制心室率是缓解症状,改善心功能的重要措施。一些房颤随着心室率减慢,血流动力学改善,可转变为窦性心律。特发性房颤或心功能正常者,可首选非二氢吡啶类钙通道阻滞剂,如维拉帕米,静脉注射之后可口服维拉帕米、地尔硫䓬、β 受体阻滞剂维持。慢性房颤可将室率控制在 60 ~ 70 次/分,轻微活动不超过 90 次/分。房颤并发心功能不全者,宜选用洋地黄类药物。

2. 转复和维持窦性心律(节律控制) 阵发性房颤反复发作者,可选用 Ⅰa、Ⅰc 和Ⅲ类药物口服维持窦性心律,其中胺碘酮疗效最好,但长期使用有明显的毒副作用,如甲状腺损害等。持续性房颤,病史短于 1 年,左心房增大不明显(≤45mm),无心房附壁血栓者,可考虑复律和维持窦性心律治疗。复律治疗可选择 Ⅰa、Ⅰc 和Ⅲ类药物。药物复律无效者可选择体外同步复律。复律成功后应口服 Ⅰa、Ⅰc 和Ⅲ类药物维持窦性心律。

3. 射频消融治疗 在电解剖标测指导下的射频消融术治疗阵发性房颤的成功率达 70% ~ 90%,慢性房颤的成功率达 60% ~ 70%。

4. 防治血栓栓塞 慢性房颤采用室律控制或复律治疗(前三周)和转复为窦性心律后 4 周内,均需预防血栓栓塞,常用药物有阿司匹林 300mg,每天口服一次,主要适合低危患者,对于高危患者,尤其是有血栓栓塞病史、左心房有附壁血栓、心衰、并存糖尿病等,宜选用华法林治疗。所用剂量应将凝血酶原时间国际标准化比值(international normalized ratio,INR)维持在 2.0 ~ 3.0 之间。由于房颤时血栓栓子主要来源于左心耳,对于华法林治疗难以达到有效 INR 区间或有出血并发症者,可考虑经导管封堵左心耳或外科切除左心耳。

【预后】 器质性心脏病,尤其是心衰者,持续性房颤是独立的危险因素,可增加心源性或全因死亡率。心脏结构和功能正常者,持续性房颤引起的血栓栓塞是主要的致残和致死原因。特发性房颤,尤其是阵发性房颤预后良好。

Notes

第四节 房室交界区心律失常

要点：

1. 房室交界性心律失常包括房室交界性期前收缩、房室交界性逸搏或逸搏心律、非阵发性房室交界性心动过速和房室结折返性心动过速。

2. 交界性期前收缩表现为提前出现的P′-QRS波群，P′可出现在QRS波群之前、QRS波群之中或QRS波群之后。

3. 房室交界性逸搏或逸搏心律多为严重心动过缓或心脏停搏的替代反应，常不独立出现。

4. 非阵发性房室交界性心动过速的频率多为70～130次/分，QRS波群呈室上性，其前或其后可伴逆行P波，或窦性P波的频率慢于心室率，形成房室分离。

5. 房室结折返性心动过速是房室结双径路引起的折返性心动过速，QRS波群为室上性，频率150～250次/分，P′波多重叠在QRS波群内不易辨认（常见型）或位于QRS波群之后（少见型）。房室结折返性心动过速发作时症状明显，静脉注射腺苷、维拉帕米或普罗帕酮可有效终止其发作，射频消融是有效的根治方法。

房室交界区心律失常包括房室交界性期前收缩、房室交界性逸搏和逸搏心律、非阵发性房室交界性心动过速、房室结折返性心动过速。

一、房室交界性期前收缩

房室交界性期前收缩（atrioventricular junctional premature beats；简称交界性期前收缩）是早于基础心律（多为窦性心律）而提前出现的房室交界区的异位搏动，亦称为房室交界性期前收缩（atrioventricular junctional premature contractions）。

【病因】 交界性期前收缩较少见。可发生于心脏病患者，如缺血性心脏病、风湿性心脏病、心衰患者发生洋地黄中毒、低血钾等。无器质性心脏病表现的患者也可发生交界性期前收缩。

【临床表现】 除原发病相关的表现外，交界性期前收缩一般无明显症状，偶尔有心悸。

【心电图特点】 交界性期前收缩可逆行向上传导至心房和顺行向下传导至心室，其传导速度不同，心电图可表现为提前出现逆行P′波并可引起QRS波群，形态与正常窦性P波引起的QRS波群相似，此时P′-R间期<0.12秒；也可表现为提前出现QRS波群，逆行P′波重叠在QRS波群之中或出现在QRS波群之后，此时R-P′间期<0.20秒。交界性期前收缩的代偿间歇完全（图3-3-12）。

【诊断】 交界性期前收缩主要通过心电图诊断。

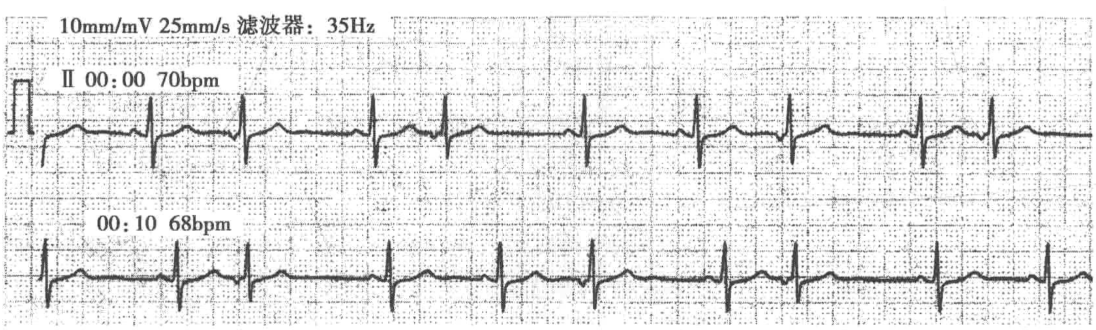


图3-3-12 交界性期前收缩

Notes

【治疗】 交界性期前收缩的治疗主要是针对病因或诱因,对于期前收缩频发且症状明显者,可口服β受体阻滞剂或钙通道阻滞剂治疗。

【预后】 交界性期前收缩的预后良好。

二、房室交界性逸搏和逸搏心律

房室交界性逸搏(AV junctional escape beats)或逸搏心律(AV junctional escape rhythm)是严重缓慢性心律失常(窦性心动过缓和高度或完全性房室传导阻滞)时出现的延迟搏动或缓慢性心律,是房室交界区次级节律点对心动过缓或停搏的替代反应,常不独立存在。

【病因】 类同病态窦房结综合征和高度房室传导阻滞。

【临床表现】 患者可有心动过缓的相关症状和体征。

【心电图特征】 房室交界性逸搏多表现为窦性停搏或阻滞的长间歇后出现一个正常的QRS波群,P波可以缺如或有逆行性P波,位于QRS波群之前或之后。房室交界性逸搏心律的频率一般为40~60次/分,QRS波群形态正常,其前后可有逆行P波,或窦性P的频率慢于心室率,形成房室分离。

【治疗】 针对病因和原发的缓慢性心律失常。

【预后】 取决于病因和原发的缓慢性心律失常。

三、非阵发性房室交界性心动过速

非阵发性房室交界性心动过速(nonparoxysmal atrioventricular junctional tachycardia)是由于房室交界区的自律性增加或形成触发活动而引起的一种呈短阵或持续发作的心动过速。

【病因】 洋地黄中毒是最常见的病因,也常发生于一些器质性心脏病,如急性心肌梗死、心肌炎、急性风湿热或心脏外科手术后,亦可偶见于正常人。

【临床表现】 心动过速发作时心率逐渐增快,终止时心率逐渐减慢,不同于阵发性心动过速。心率70~130次/分,节律相对规则,心率快慢受自主神经张力变化的影响明显。心动过速很少引起明显的血流动力学改变,患者多无症状,少数人可有心悸表现。

【心电图特点】 心率在70~130次/分之间,节律规整,QRS波群形态正常,逆行P′波可出现在QRS波群之前,此时P′-R间期<0.12秒,但多重叠在QRS波群之中(图3-3-13)或出现在QRS波群之后,此时R-P′间期<0.20秒。当心动过速频率与窦性心律接近时,由于心室的激动可受到交界区或窦房结心律的交替控制,可发生干扰性房室分离。

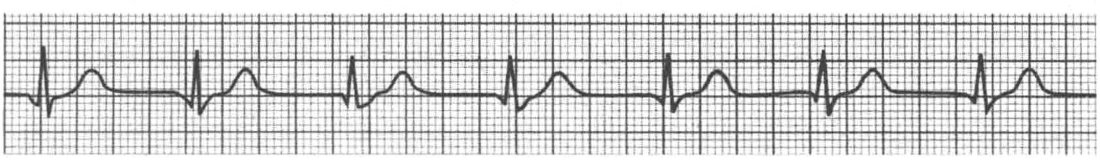


图3-3-13 非阵发性房室交界性心动过速

【诊断】 洋地黄中毒或器质性心脏病患者结合临床表现和心电图特点可作出诊断。

【治疗】 由于不会引起明显的血流动力学异常且通常能自行终止,非阵发性房室交界性心动过速本身不需要特殊处理,治疗上主要是针对基本病因。洋地黄中毒引起者,应立即停用洋地黄药物,同时给予氯化钾。

【预后】 预后取决于病因,心动过速本身为良性。

四、房室结折返性心动过速

房室结折返性心动过速(atrioventricular nodal reentrant tachycardia,AVNRT)是指发生在房室结及其周围区域的折返性心动过速,是最常见的阵发性室上性心动过速。房室交界区存在解剖性或功能性的两条或多条传导速度和不应期不同的传导径路是AVNRT发生的电生理基础。传导速度快但有效不应期长的一条径路被称为快径路,传导速度慢但有效不应期短的一条径路被

Notes

称为慢径路,快、慢径路及其周围组织构成 AVNRT 的折返环。正常情况下窦性冲动沿快径路下传,P-R 间期正常。当适时的房早下传时遇到快径路不应期,只能改由慢径路下传。由于慢径路传导缓慢,当激动传到两条径路的共同下端时,原先处于不应期的快径路已有足够的时间恢复兴奋性,激动遂通过快径路逆传回心房,产生心房回波。此时,慢径路亦脱离了不应期恢复了应激性,能够使激动再次下传,如此反复折返便产生了心动过速(图 3-3-14),其折返方向为慢径路前传,快径路逆传,因此也称为慢快型或常见型 AVNRT。如果折返方向相反则称为快慢型 AVNRT,少数 AVNRT 其两条折返径路均为慢径,称为慢慢型 AVNRT。后两型也称为少见型 AVNRT。

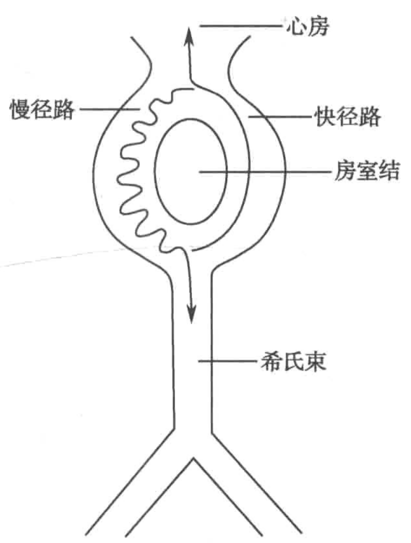


图 3-3-14 房室结折返性心动过速的发生机制

【病因】 AVNRT 多发生于无器质性心脏病的正常人,女性多于男性,青少年至 30 岁之间多见。情绪激动、焦虑、紧张、体力劳动、吸烟、饮酒或喝茶过多是常见的诱因。部分女性与月经周期有关。

【临床表现】 心动过速呈有规律的突发突止的特点,持续时间长短不一。症状的严重程度取决于发作时的心室率及持续时间,以及有无器质性心脏病。阵发性心悸是主要的临床症状,其他症状包括胸闷、无力、头晕、恶心、呼吸困难等。心脏听诊时第一心音强弱恒定,心律绝对规整。

【心电图特点】 心电图表现为:①心动过速多由房性或交界性期前收缩诱发,其下传的 P-R 间期显著延长,随之引起心动过速。②R-R 周期规则,心室率在 150~250 次/分之间。③QRS 波群形态和时限多正常,少数因发生功能性束支传导阻滞而使 QRS 波群宽大畸形。④P′波呈逆行性(Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联倒置),慢快型 AVNRT 其 P′多埋藏在 QRS 波群中无法辨认,少数位于 QRS 波群终末部分,P′波与 QRS 波关系固定,R-P′间期<70ms,R-P′间期<P′-R 间期(图 3-3-15);快慢型 AVNRT 其 P′位于下一 QRS 波群之前,R-P′间期>P′-R 间期(图 3-3-16);慢慢型 AVNRT 其 P′位于 QRS 波群之后,R-P′间期<P′-R 间期,但 R-P′间期>70ms。⑤迷走神经刺激可使心动过速终止。

【诊断】 临床表现为阵发性心悸发作,且突发突止时应考虑有 AVNRT 的可能,心电图检查

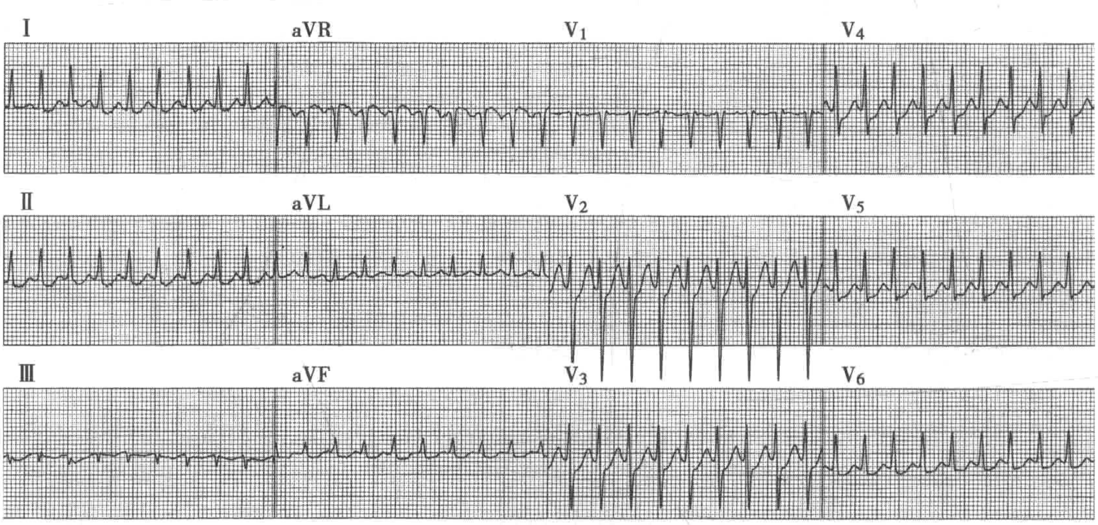


图 3-3-15 慢快型房室结折返性心动过速

Notes

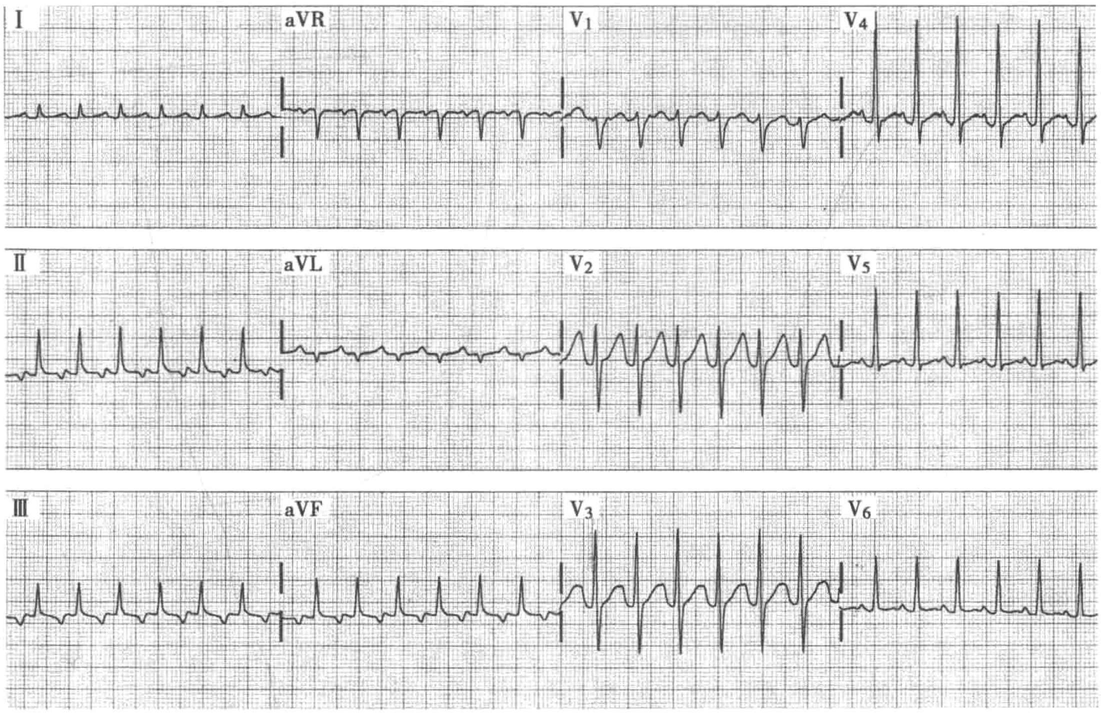


图 3-3-16 快慢型房室结折返性心动过速

帮助明确诊断。对于发作短暂而常规心电图难以捕捉者应行24小时动态心电图检查已明确诊断。部分患者需进行食管心脏电生理检查,其诊断依据为:①经食管心房刺激可诱发和终止心动过速;②S_1-S_2 期前收缩刺激可显示“房室结双径传导”;③诱发的心动过速符合 AVNRT 的心电图特点。

【治疗】

（一）复律治疗

急性发作期的处理主要是恢复窦性心律,缓解患者症状。应根据患者的基础心脏状况、年龄、既往发作情况及对心动过速的耐受程度作出适当的处理。

对于心功能和血压正常的患者,可以首先尝试迷走神经刺激的方法。颈动脉窦按摩(患者取仰卧位,先按摩右侧,无效再按摩左侧,每次5~10秒,切勿同时按摩双侧)、按压眼球、Valsaval动作(深吸气后屏住呼吸、再用力作呼气动作)、咽喉刺激诱导恶心、将面部浸于冷水中等可终止心动过速或影响房室传导。初次尝试若无效可以在血流动力学稳定的前提下选用静脉抗心律失常药。对血流动力学不稳定的患者,可以直接进行电复律。

1. 腺苷和钙通道阻滞剂 腺苷为首选治疗药物(6~12mg静脉注射),其起效快,半衰期短(小于6秒),不良反应有头晕、恶心、呼吸困难、面部潮红、窦性心动过缓、房室传导阻滞等,通常很快消失。腺苷无效可静脉注射维拉帕米(首次5mg,无效时间隔10分钟再静脉注射5mg)或地尔硫䓬(0.25~0.35mg/kg)。上述药物的疗效可达90%以上。

2. 洋地黄和β受体阻滞剂 静脉注射洋地黄可终止心动过速发作,如静注毛花苷C,首次0.4~0.8mg,以后每2~4小时增加0.2~0.4mg,24小时总量不超过1.6mg。目前洋地黄已较少应用,但对伴有心功能不全者仍作首选。

β受体阻滞剂也能终止心动过速,宜选用短效药物如艾司洛尔50~200μg/(kg·min)。心衰、支气管哮喘患者应避免使用。

3. 普罗帕酮 1~2mg/kg静脉注射。

4. 其他药物 合并低血压者可应用升压药物如去氧肾上腺素、甲氧明或间羟胺,通过反射

性兴奋迷走神经终止心动过速。但老年患者、高血压、急性心肌梗死等应禁用。

5. 经食管心房调搏术常能有效终止心动过速。

(二)预防复发

患者本人应学会几种兴奋迷走神经而终止心动过速的方法如 Valsaval 动作、咽喉刺激诱发恶心、冷水浸脸等。药物预防可选用长效钙通道阻滞剂或 β 受体阻滞剂,如缓释维拉帕米 240mg/d、长效地尔硫䓬或缓释美托洛尔。也可应用普罗帕酮 100 ~ 200mg,每日 3 次。

(三)根治治疗

射频消融术治疗 AVNRT 安全、有效且能根治心动过速,应作为药物无效患者的一线治疗。

【预后】 AVNRT 患者心动过速控制后预后良好。

第五节 预激综合征

要点:

1. 预激综合征的病理基础是心房和心室之间存在房室旁路,心室预激、房室折返性心动过速、房扑和房颤是最常并发的快速性心律失常;

2. 房室折返性心动过速是房室旁路和房室结-希浦系之间发生的折返性心动过速,分为顺向型和逆向型,前者类同 AVNRT,后者类同室性心动过速;

3. 预激综合征并发房扑和房颤,心房激动可经房室旁路快速传导引起极快的心室率,尤其房室旁路前传能力强时可蜕变为心室颤动;

4. 射频消融可根治预激综合征,是心动过速发作频繁、症状明显患者的一线治疗。

预激综合征(preexcitation syndrome)又称 Wolf-Parkinson-White 综合征(WPW 综合征),是指起源于窦房结或心房的激动在经正常的房室传导系统下传激动心室的同时快速通过房室之间的异常通路提前激动一部分或全部心室,引起特殊心电图改变并易伴发快速性心律失常的一种临床综合征。心房和心室之间存在异常传导束或房室旁路(accessory atrioventricular pathways)是预激综合征的病理基础。

【病因】 预激综合征是一种先天性心脏发育异常,发病率约为 0.15%,男性多于女性。多数患者心脏结构和功能正常,部分患者合并二尖瓣脱垂、心肌病、先天性心脏结构异常如 Ebstein 畸形、大血管转位、法洛四联征等。心脏发育过程中除正常房室传导束即房室结-希浦系(atrial ventricular node His purkinje system,AVN-HPS)外,在心房和心室之间形成异常传导束或房室旁路,房室旁路既可双向传导(显性房室旁路),也可仅有逆向传导(隐匿性房室旁路);与 AVN-HPS 不同,房室旁路的传导速度快,且无递减传导性能。因此,AVN-HPS 之间构成折返环可发生房室折返性心动过速(atrial ventricular reentrant tachycardia,AVRT);当发生房性快速性心律失常时,心房激动可经房室旁路传导至心室,引起极快的心室率。

【临床表现】 不发生心动过速时无特殊症状。发作 AVRT 时临床表现类同 AVNRT 和其他阵发性室上性心动过速。并发快速性房性心律失常,尤其是房扑或房颤,心室率极快(常达 200 次/分以上),可诱发心功能不全、心源性晕厥、甚至蜕变为心室颤动而危及患者的生命。

【心电图特点】

1. **心室预激** 显性房室旁道可引起心室预激,心电图表现为:①窦性心律的 P-R 间期 <0.12秒;②QRS 波群增宽,起始部粗顿或有挫折,称为 delta 波(又称预激波),QRS 波群时限

Notes

>0.11 秒；③P 波至 J 波的间期正常；④心室预激明显时伴有继发性 ST-T 波改变，ST 段向预激波的相反方向偏移，T 波低平或与 QRS 波主波方向相反；⑤根据预激波在胸前导联的方向将其分为 A、B 两型，A 型其预激波和主波在 V_1 至 V_6 导联均为正向（图 3-3-17）；B 型其预激波和主波在 V_1、V_2 或 V_3 导联为负向（图 3-3-18）。

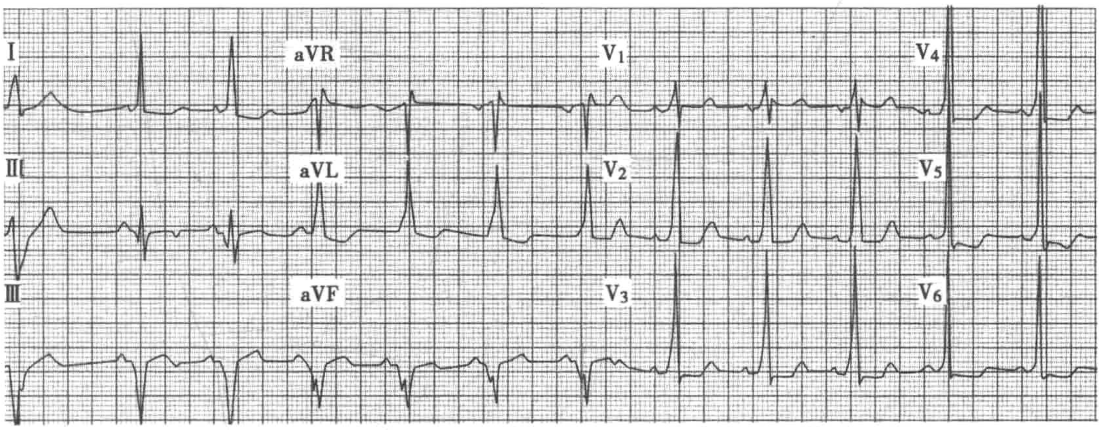


图 3-3-17 A 型预激综合征的心电图特点

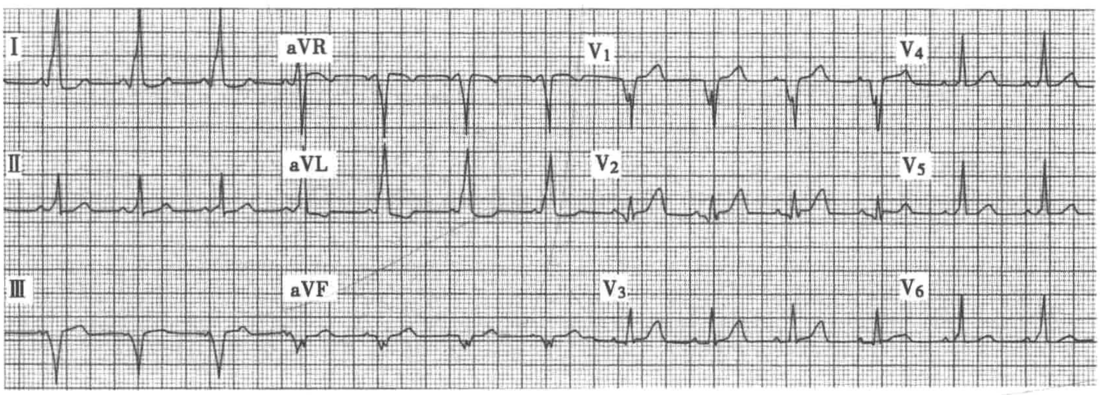


图 3-3-18 B 型预激综合征的心电图特点

2. AVRT 是预激综合征最常并发的心动过速，根据折返方向不同分为顺向型 AVRT（O-AVRT）和逆向型 AVRT（A-AVRT），前者占 AVRT 的 90%（图 3-3-19）。O-AVRT 的折返冲动经 AVN-HPS 下传激动心室，然后经房室旁路逆传激动心房，心电图表现为：①心动过速多由房性或室性期前收缩诱发，频率多为 150～250 次/分，节律规则；②QRS 波群形态和时限多正常，少数因发生功能性束支传导阻滞而使 QRS 波群宽大畸形；③P′波位于 QRS 波群之后，绝对不与 QRS 波群重叠，R-P′间期>70ms，R-P′间期<P′R 间期（图 3-3-20），P′波与 QRS 波群关系固定为 1∶1，否则心动过速终止；④迷走神经刺激可使心动过速终止。A-AVRT 的折返冲动经房室旁路下传激动心室，然后经 AVN-HPS 或另一房室旁路逆传激动心房，心电图表现为：①心动过速多由房性或室性期前收缩诱发，频率在 200 次/分以上，节律规则；②QRS 波群形态类同窦性心律，但更加宽大畸形，时限多达 0.16 秒（图 3-3-21）；③P′波位于 QRS 波群之后，绝对不与 QRS 波群重叠，且 P′波与 QRS 波群关系固定为 1∶1，否则心动过速终止；④迷走神经刺激常不能使心动过速终止。

3. 房扑和房颤 显性房室旁路并发房扑和房颤时，冲动除经过正常房室传导系统激动心室外，可经由旁路下传心室，产生复杂的心电图表现：①具有房扑和房颤的基本心电图特点；②房扑多为 2∶1房室传导，QRS 波群形态类同窦性心律，但更加宽大畸形，极少数患者可出现 1∶1房

Notes

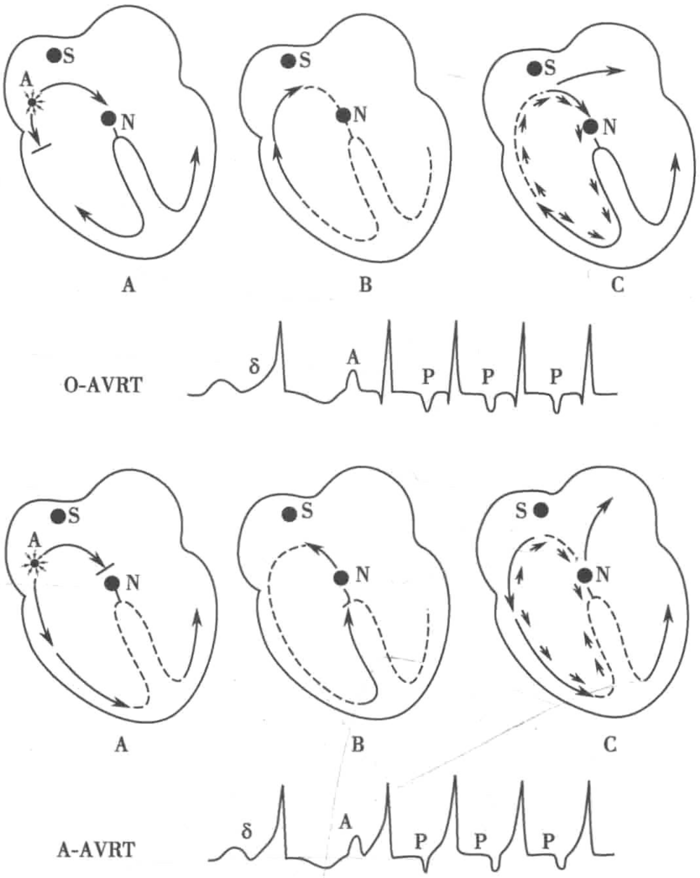


图 3-3-19 两种房室折返性心动过速的机制

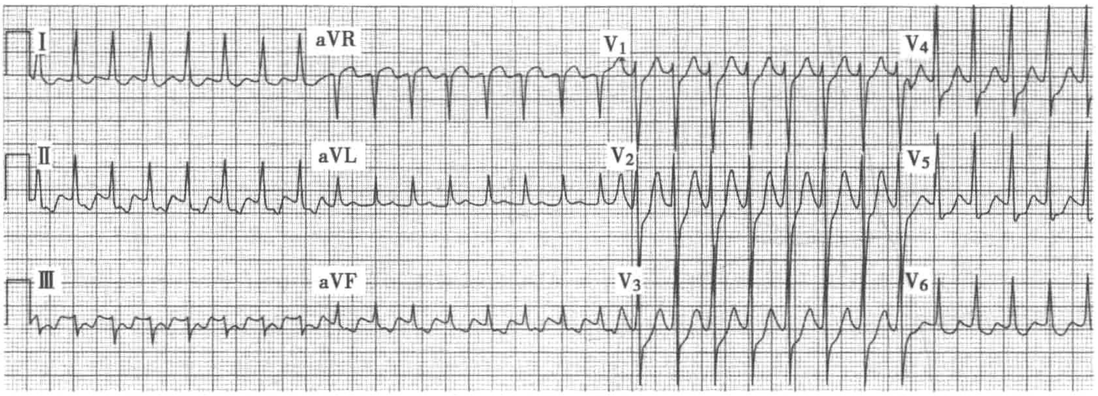


图 3-3-20 顺向型房室折返性心动过速

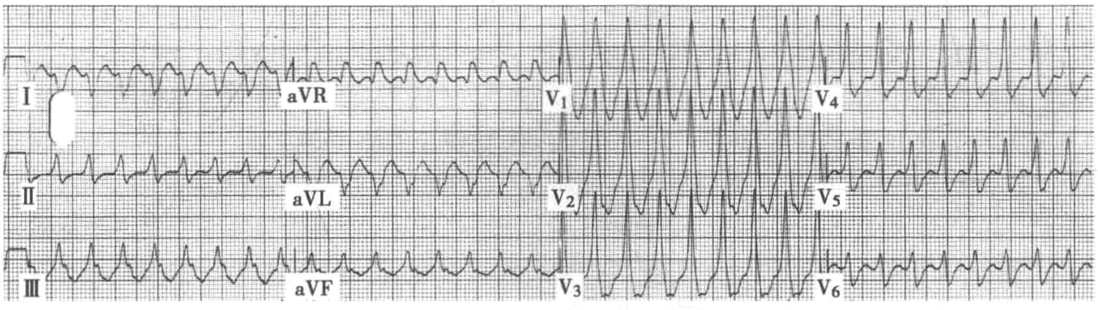


图 3-3-21 逆向型房室折返性心动过速

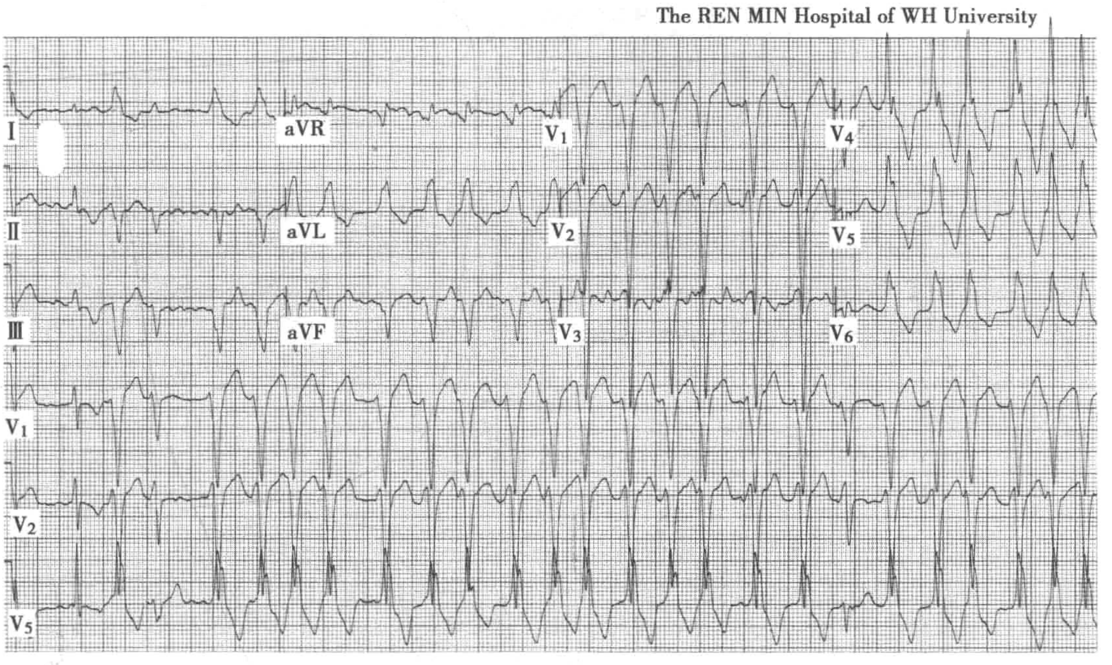


图 3-3-22 预激综合征并发房颤

室传导，心室率达 300 次/分；③房颤时 QRS 波群节律明显不等，出现正常 QRS 波群与不同程度预激的宽大畸形的 QRS 波群并存或交替（图 3-3-22），部分房室旁路传导能力强，心室率可以极快，甚至蜕变为心室颤动。

【诊断】 预激综合征的诊断应根据临床和心电图（发作和非发作心律失常）表现来确定。O-AVRT，尤其是无心室预激的心电图表现（隐匿性房室旁路），应与 AVNRT 鉴别，食管心脏电生理检查有助于明确诊断：①经食管心房刺激可诱发和终止心动过速；②S_1-S_2 期前收缩刺激无"房室结双径传导"；③诱发的心动过速符合 O-AVRT 的心电图特点。O-AVRT 并发功能性束支阻滞、A-AVRT、显性房室旁路并发房扑或房颤时，均表现为宽 QRS 波群心动过速，需与室性心动过速鉴别。

【治疗】 仅有心室预激的心电图表现而从未有心律失常发作及猝死家族史的患者，无须特殊治疗。

1. 心动过速发作期的治疗 O-AVRT 的治疗类同 AVNRT。A-AVRT 可选用静脉注射普罗帕酮或胺碘酮，如无效宜及时选用同步电复律。显性房室旁路并发房扑或房颤，如果血流动力学状态稳定，可选用静脉注射普罗帕酮或胺碘酮；如果无效或血流动力学状态不稳定，宜及时选用同步电复律。洋地黄、维拉帕米等抑制 AVN-HPS 途径的药物，会加速房扑或房颤时的心室率，应避免使用。

2. 射频消融治疗 是根治预激综合征的有效方法，其成功率高、并发症少、复发率低，已成为预激综合征的一线治疗方法。适用于心动过速发作频繁、症状明显的患者。

【预后】 仅有 O-AVRT 发作或经射频消融治疗的患者预后良好。少数未经有效治疗，且房室旁道传导能力强、既往有房扑或房颤发作的患者，有猝死的潜在危险。

Notes

第六节 室性心律失常

要点：

1. 室性心律失常主要有室性期前收缩、室性心动过速、心室扑动和心室颤动。

2. 室性期前收缩表现为提前发生的宽大畸形的 QRS 波群，恶性室性期前收缩可触发室性心动过速并能增加病死率；室性心动过速是连续 3 个或以上的快速心室激动，可短阵或持续发作，产生明显的血流动力学影响和严重的临床症状，器质性心脏病并发的室性心动过速常是心脏性猝死的高危因素；心室扑动和心室颤动是致死性心律失常，是心脏性猝死的直接原因。

3. 室性心律失常的治疗原则是终止心律失常和预防心脏性猝死。抗心律失常药物仅适合急性期终止室性心动过速，治疗室性期前收缩以预防诱发室性心动过速、心室扑动和心室颤动，长期治疗不能提高生存率。

4. 射频消融是特发性和部分心肌梗死后单形性室性心动过速的有效治疗方法；体外电复律和除颤是治疗血流动力学不稳定室性心动过速、心室扑动和心室颤动的首选措施，植入型心律转复除颤器是治疗恶性室性心律失常预防心脏性猝死的有效方法。

室性心律失常（ventricular arrhythmia）主要表现为快速性心律失常，包括室性期前收缩、室性心动过速、心室扑动和心室颤动。缓慢性室性心律失常不独立发生，如室性逸搏或室性逸搏心律，主要并存于严重窦性心动过缓或停搏，以及高度或完全性房室传导阻滞。

一、室性期前收缩

室性期前收缩（premature ventricular beats，简称室早）是早于基础心律（多为窦性心律）提前出现的室性冲动，可单独出现，也可呈对出现。室早是最常见的室性心律失常，可触发室性心动过速和室性扑动或颤动。

【病因】

1. 各种器质性心脏病　如冠心病急性心肌缺血或陈旧性心肌梗死、心脏瓣膜病引起的心室扩张或肥厚、心肌炎和心肌病、高血压性心室肥厚、先天性心脏病外科修补术后，各种原因引起的心衰。

2. 心脏结构和功能正常的患者　也常发生室早，常起源于右心室流出道、左心室流出道或主动脉窦、左心室间隔部，紧张、焦虑、疲劳、饮酒是常见的诱因。

3. 药物作用　如抗心律失常药物的致心律失常作用，三环类抗抑郁药物的毒副作用，某些抗生素（如红霉素）也可引起室早。

4. 电解质紊乱　如严重低钾或低镁血症。

【临床表现】　部分偶发性室早没有明显不适或仅有原发疾病的症状。频发室早多有心悸、心跳停顿、咽喉牵拉不适等。长期频发室早可引起心脏扩大和心功能不全的临床表现。心脏听诊可闻及提前出现的心搏，第一心音增强，之后出现长间歇。室早引起桡动脉搏动减弱或消失。

【心电图特点】

（一）体表心电图

1. 室早的典型特征为提前出现的宽大畸形的 QRS 波群，时限多超过 0.12 秒，其前没有相关的 P 波，ST 段和 T 波常与 QRS 波群主波方向相反，代偿间歇完全（图 3-3-23）。

2. 频发室早常呈现联律出现，最多见的表现为二联律，即每个窦性心搏后出现一个室早，也可为三联律或四联律，即表现二个或三个窦性心搏后出现一个室早。室早可单个出现，也可连

Notes

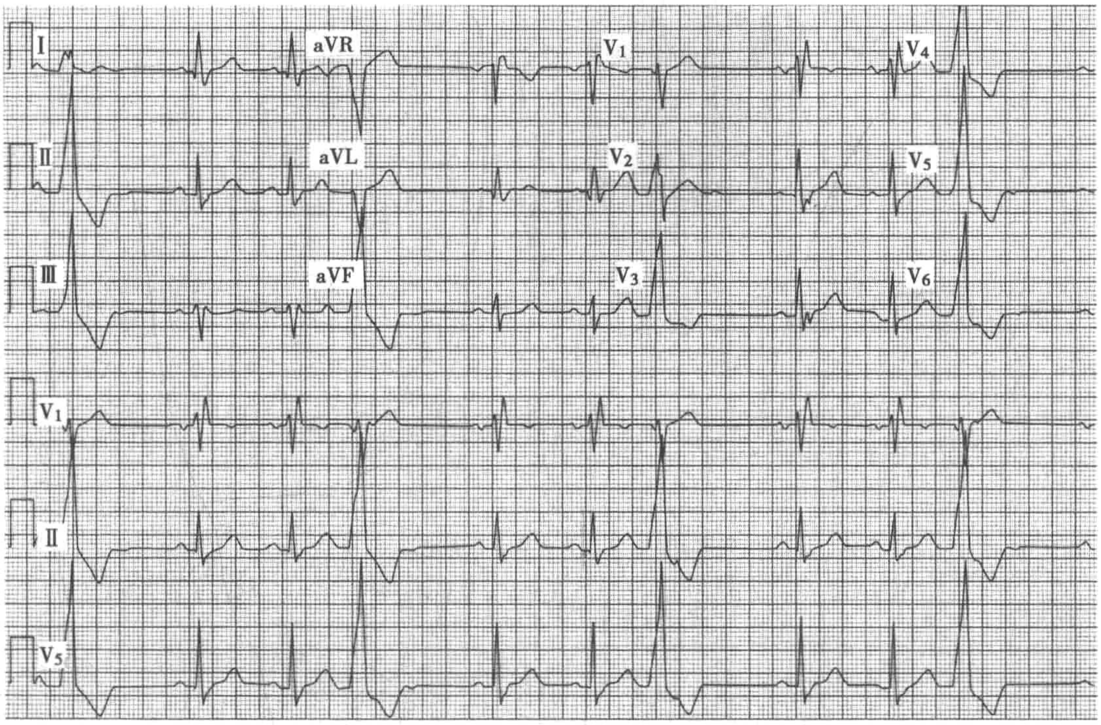


图 3-3-23 室性期前收缩三联律
单源性室性期前收缩,同一导联室性期前收缩形态相同

续二个出现,称为呈对或连发室早。室早出现在二个窦性心搏之间,其后无代偿间歇,则称为插入性或间位性室早。起源于相同部位的室早在同一导联上形态相同,称为单形性或单源性室早,同一导联形态不同者提示室早为多源性,或称为多形性室早。

3. 单源性室早的配对间期常相同,配对间期很短(≤300 毫秒)或发生在前一心搏的 T 波之上(R on T 现象),尤其是伴有急性心肌缺血时易触发恶性心动过速或心室颤动。

4. 室早可触发室性心动过速或心室颤动,这类室早常称为恶性室早,易发生在急性心肌缺血,严重心功能不全、严重电解质紊乱(低钾、低镁)、心脏骤停复苏后等危重情况下,多表现为成对、成串或短阵室性心动过速,或频发、多源室早(图 3-3-24)。

(二) 动态心电图

动态心电图可客观评价室早的数量,表现形式,是否触发心动过速,以及与患者临床症状的关系。

【诊断】 根据症状和心脏听诊可拟诊室早,心电图表现是确诊依据。部分偶发或间断发作的室早,需记录动态心电图以协助诊断。

【治疗】 室早的治疗应在控制病因和消除诱因的基础上,根据不同的临床情况采取下列治疗方法。

1. 无器质性心脏病患者 若发生的室早为偶发或单源性,且症状不明显者,多不宜使用抗心律失常药物治疗,或给予 β 受体阻滞剂治疗。频繁室早伴有明显症状者,可考虑口服普罗帕酮,美西律等,也可使用胺碘酮治疗,但应注意副作用。

2. 器质性心脏病患者 如冠心病陈旧性心肌梗死、心肌炎等,尤其是并发左室射血分数降低和慢性充血性心衰者,室早是这类患者心脏性猝死的独立危险因素,而长期使用 I 类抗心律失常药物并不能降低死亡率,应避免使用。胺碘酮对这类患者有良好的治疗效果,但长期服用其副作用发生率高。已有的研究表明长期使用 β 受体阻滞剂、ACEI 或 ARB 类药物,通过改善心功能而减少或抑制室早,可明显减少心源性死亡率。

图 3-3-24 恶性室性期前收缩

不同时间记录Ⅱ导联心电图,可见频发,多源性室性期前收缩,00:40 触发心室颤动

3. **急性心肌缺血或梗死患者** 易发生恶性室早,目前不主张预防使用抗心律失常药物,应尽早实施再灌注治疗。如果在实施再灌注治疗前已发生频发、多源性室早,或心室颤动除颤后仍然有频发室早,此时应静脉注射胺碘酮 150mg,继之静脉滴注(1mg/min)维持,同时应注意补钾、补镁和尽早使用 β 受体阻滞剂。

4. **起源于特殊部位的室早** 如右心室流出道、主动脉窦部、左心室间隔部等,症状明显且药物治疗效果不好者,可考虑射频消融治疗。心肌梗死后或扩张性心肌病发生的室早,尤其是左室射血分数明显降低(≤35%),心脏性猝死发生率高,应植入 ICD 或实施具有转复除颤功能的心室同步起搏器(CRT-D)治疗,可有效提高生存率。

【预后】 偶发单源性室早其预后取决于原发心脏疾病。无器质性心脏病的频发室早,尤其是超过 2 万次/24 小时,可引起心脏扩大,控制室早后心脏结构可恢复正常。器质性心脏病伴有心功能不全者,室早是心脏性猝死的危险因素。

二、室性心动过速

室性心动过速(ventricular tachycardia,简称室速)是起源于希氏束分叉以下的连续 3 个或以上的快速心室激动,频率多为 100 ~ 250 次/分。自然发作后 30 秒内自行终止者称为短阵室速,超过 30 秒或需药物、电复律终止者称为持续性室速。

【病因】 室速的病因类同于室早。冠心病急性冠脉综合征、陈旧性心肌梗死、原发性心肌病和致心律失常右室心肌病等是最常见的原因。部分室速发生于心脏结构和功能正常者,称为特发性室速,多起源于右心室流出道(右室特发性室速),左心室间隔部(左室特发性室速)和主动脉窦部。少部分室速与遗传有关,也称心肌离子通道疾病,如长 QT 综合征,Brugada 综合征等。一些特殊药物或毒物也可引起室速如洋地黄中毒,抗心律失常药物的致心律失常作用,严重低血钾引起继发性 QT 间期延长等。

Notes

【临床表现】 室速的临床表现取决于心动过速的频率、发作持续的时间、是否存在器质性

心脏病和心功能不全。非持续性室速症状较轻，类同于室早。持续性室速其频率不快（≤160次/分），或持续时间不长，且心功能正常者，其症状多类同于阵发性室上性心动过速。当室速频率快、持续时间长，或并存心室扩大和心功能不全者，常有严重的血流动力学影响，可诱发或加重心功能不全，急性肺水肿，心源性休克。部分多形性室速，尖端扭转性室速，发作后很快蜕变为心室颤动，可导致心源性昏厥、心脏骤停、甚至引起心源性猝死。心脏听诊可闻及心率快、心音低钝，偶可闻及第一、二心音分裂（房室分离所致）和强弱不等。

【心电图特点】

（一）典型特征

室速频率多为100～250次/分，节律规则或轻度不齐。QRS波群宽大畸形，时限≥0.12秒，ST段和T波常融为一体不易分辨，T波多与QRS波群主波相反。QRS波群可为单一形态（单形性室速）或多种形态（多形性室速），P波重叠在QRS波群和ST-T波之中，如能分辨P波，则多与QRS波群无关而呈现室房分离（图3-3-25）。此时P波偶可传导至心室而引起正常的QRS波群，称为心室夺获，或夺获心室波与室速波共同形成一个介于二者之间的QRS波群，称为心室融合。

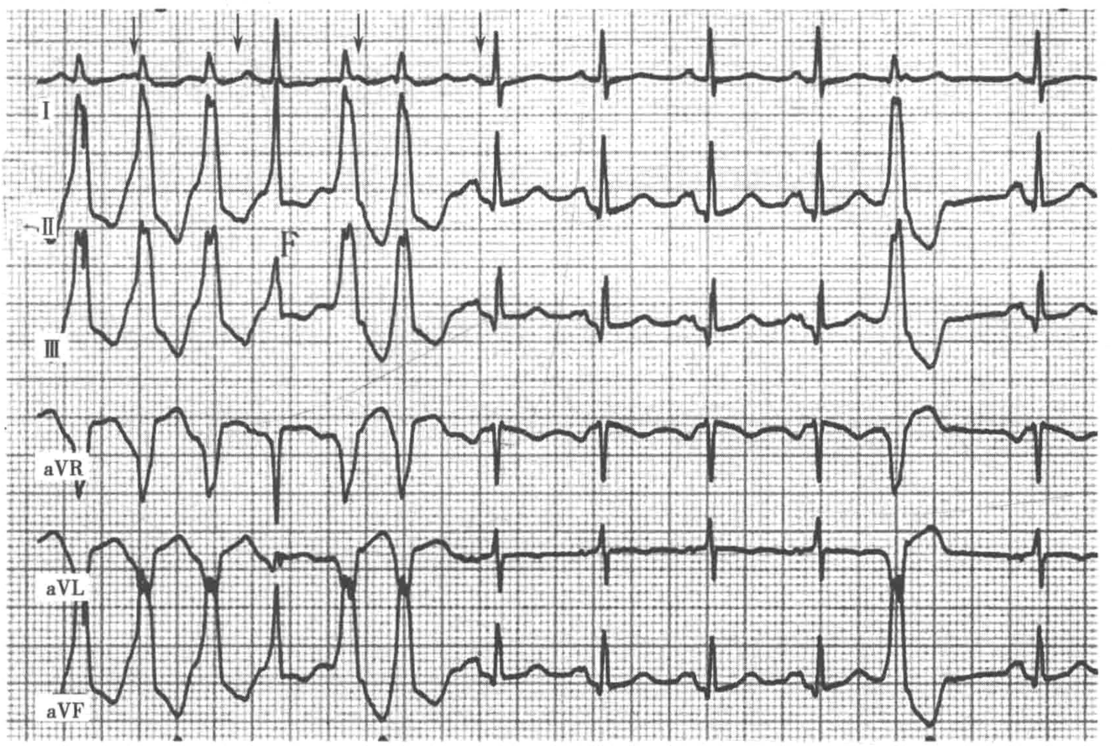


图3-3-25　室性心动过速

箭头指示隐匿在室速中的P波，显示室房分离，第四个QRS波群为心室融合波

（二）特殊类型室速的心电图特点

1. 左心室特发性室速　室速起源于左心室间隔部，QRS波群呈右束支阻滞型，时限多在0.11～0.14秒，电轴左或右偏，V_1至V_6的S波逐渐加深。该型室速可被维拉帕米终止，又称为维拉帕米敏感性室速（图3-3-26）。

2. 流出道特发性室速　室速起源于左心室流出道（多为主动脉窦部）或右心室流出道，QRS波型呈左束支阻滞型，时限>0.12秒，Ⅱ、Ⅲ、aVF导联QRS波群呈高大的R型，右心室流出道特发性室速其V_1、V_2导联为rS型，移行区在V_3或V_4导联（图3-3-27），而左心室流出道特发性室速，V_1导联R波较高，时限较宽（>QRS波群的50%），移行区多在V_2导联（图3-3-28）。

Notes

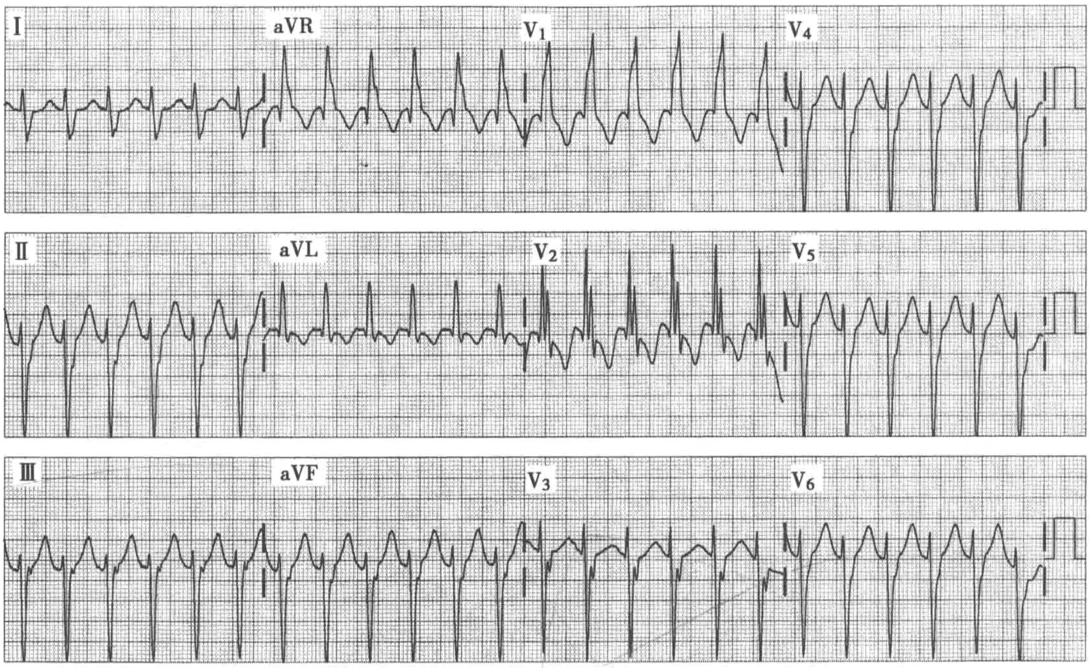


图 3-3-26 左心室特发性室性心动过速

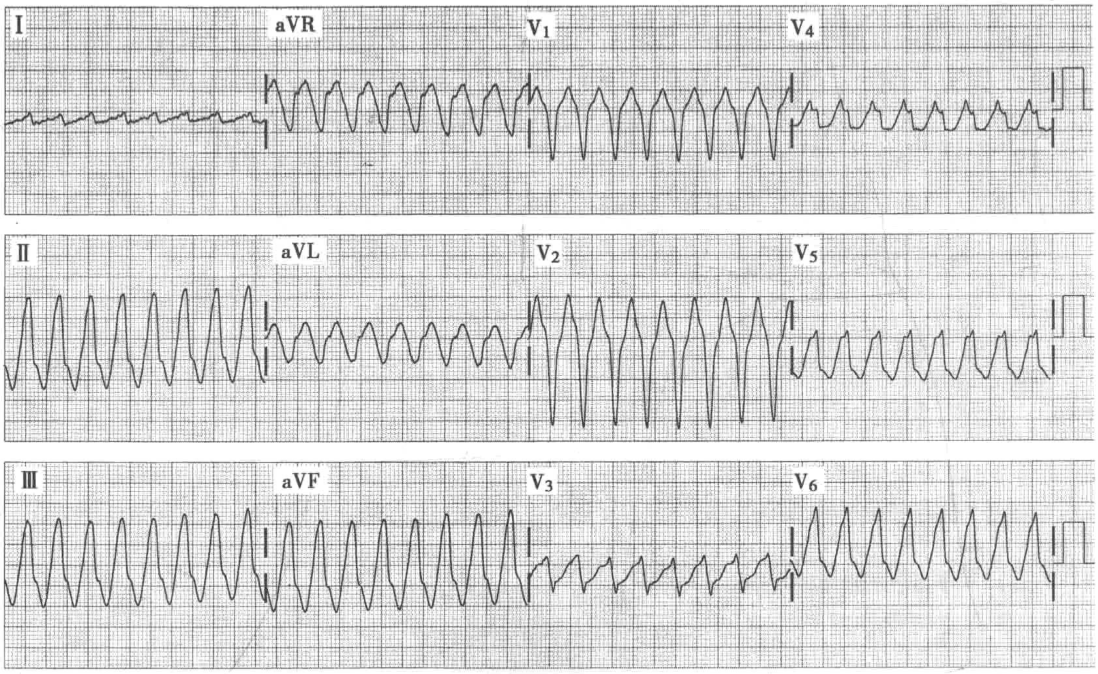


图 3-3-27 右心室流出道特发性室性心动过速

Notes

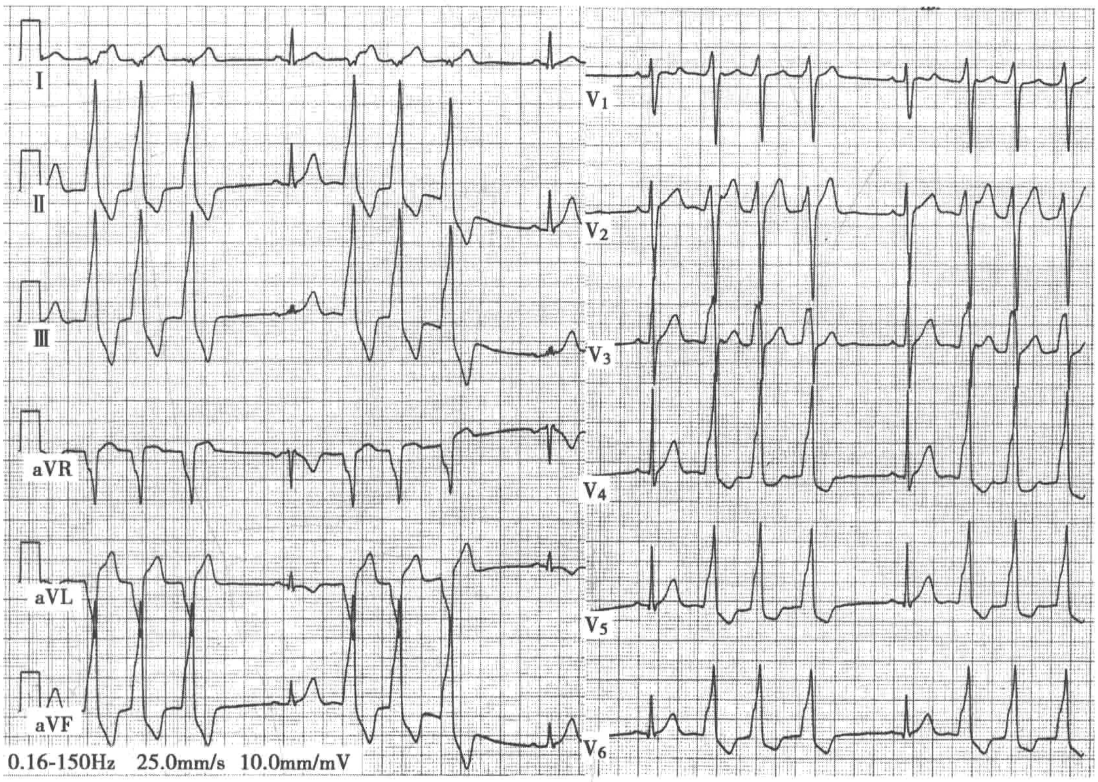


图 3-3-28 左心室流出道特发性室速

3. 尖端扭转性室速(torsades de points;TDP) 该型室速多发生在先天性和继发性 QT 间期延长的基础上,是多形性室速的一种特殊类型,室速发作前有心动过缓,QT 间期延长和高大的 U 波,落在 T 波终末部的室早易诱发室速,频率多在 200 次/分以上,QRS 波群和 T 波相融而不易分辨,其振幅和波群呈周期性改变,围绕基线连续扭转(图 3-3-29)。每次发作持续数秒至 10 秒后自行终止,极易反复发作。

【诊断】 根据室速的临床表现和心电图特点部分患者易于明确诊断,不少情况下需与宽 QRS 波群型室上速的心电图鉴别。虽然 QRS 波群宽大、畸形是室速的重要特征,但室上性心动过速如 AVNRT、O-AVRT 伴功能性束支阻滞,经房室旁路前传的 A-AVRT 和房速、房扑或房颤等均可表现为宽 QRS 波群心动过速,心电图表现是鉴别这类心动过速的重要方法,必要时需记录

图 3-3-29 尖端扭转性室性心动过速

Notes

食管心电图以辅助诊断。支持室速的心电图特征有：室房分离、心室夺获或室性融合波、胸导联同向性（即胸导联 QRS 波群全部向下呈 QS 形态，或全部向上呈 R 波形态）。支持室上性心动过速伴功能性束支阻滞的心电图特征有：心动过速由房早诱发、P 波与 QRS 波群关系肯定且并存二度Ⅰ型或Ⅱ型房室传导阻滞、QRS 波群呈典型左或右束支传导阻滞图形，迷走神经刺激可终止心动过速则支持 AVNRT 或 O-AVRT 的诊断。Verckei 等认为心动过速时 aVR 导联 QRS 波群形态对室速的诊断具有良好的特异性和敏感性（图 3-3-30）。

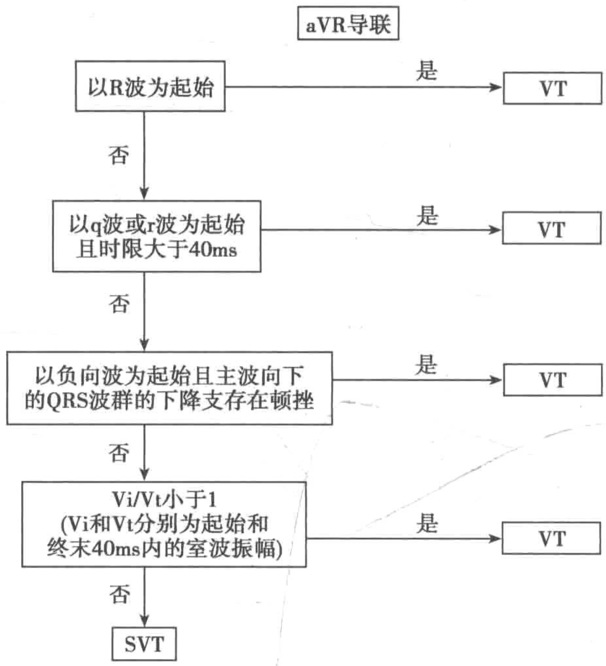


图 3-3-30 aVR 导联 QRS 波群形态鉴别室性心动过速

【治疗】 终止室速并转复窦性心律、预防室速复发和防治心脏性猝死是室速治疗的重要原则。

（一）控制心室率和终止室速

1. 稳定的持续性室速 对于血流动力学稳定的室速首先考虑抗心律失常药物控制心室率和终止心动过速。与器质性心脏病有关的室速，可静脉注射胺碘酮 150mg，然后 1mg/min 静脉滴注维持 6 小时，然后 0.5mg/min 静脉滴注维持 24～48 小时；利多卡因 50～100mg 静脉推注，如无效 10 分钟后可重复 50～100mg，负荷量<300mg，有效后 1～4mg/min 静脉维持。与洋地黄类药物中毒有关的室速，停用洋地黄、补充钾和镁盐的同时，静脉注射苯妥英钠 100mg，如无效 5～10 分钟后重复，负荷量<300mg/h；左室特发性室速可静脉注射维拉帕米 5～10mg，流出道特发性室速可静脉注射普罗帕酮 1.5～2.0mg/kg，如无效 15～20 分钟后可追加 35mg，总量<280mg，有效后可 0.5～1mg/min 静脉滴注维持。

2. 不稳定的持续性室速 血流动力学不稳定的室速首先考虑同步电复律，100～200 焦耳同步电复律的即刻成功率超过 95%。复律成功后可静脉应用胺碘酮、利多卡因等抗心律失常药以防止室速短时间内复发。

3. 尖端扭转性室速 继发性长 QT 综合征并发的尖端扭转性室速，在病因治疗的同时提高基础心率、静脉注射硫酸镁等可终止和预防短时间内复发。先天性长 QT 综合征并发的尖端扭转性室速，可选择 β 受体阻滞剂治疗。

（二）预防室速复发

1. 治疗原发病和改善心功能，去除诱因。

Notes

2. 非持续性室速患者,如心脏结构和功能正常且无临床症状时,大多数不需要治疗;器质性心脏病合并的非持续性室速,症状明显者可选择 β 受体阻滞剂、ACEI 治疗。

3. 稳定的持续性室速,尤其是单形性室速或特发性室速,可选择射频消融治疗。

(三)预防心脏性猝死

已有的临床多中心试验研究证实长期口服Ⅰ类抗心律失常药物不能有效预防室性心律失常患者的心脏性猝死。治疗原发病和改善心功能 ACEI、β 受体阻滞剂、胺碘酮可降低室速患者的心脏性猝死率,ICD(implantabe cardioverter defibrillator)是预防心脏性猝死最有效的方法。

【预后】 无器质性心脏病且室速得到有效控制,预后良好。器质性心脏病患者室速的预后较差。

三、心室扑动和心室颤动

心室扑动(ventricular flutter)和心室颤动(vengtricular fibrillation)简称室扑和室颤,是指心室发生快速无序的激动,致使心室规律有序的激动和舒缩功能消失,均为功能性的心脏停搏,是致死性心律失常。

【病因】 室扑和室颤是心脏性猝死的常见原因(约占 80%),多见于器质性心脏病患者,如冠心病、心肌病、心肌炎,其他器质性心脏病,尤其并发心功能不全时也可发生。先天性离子通道疾病如长 QT 综合征、Brugada 综合征、短 QT 综合征等常发生室扑和室颤。严重缺血缺氧、预激综合征合并发房颤伴有快速心室率、电击伤、洋地黄中毒、抗心律失常药物的致心律失常作用、酸碱失衡和水电解质紊乱等均可导致室扑和室颤。少数患者原因不清楚,称为特发性室颤。

室扑和室颤的发生机制尚不清楚,室早、室速是触发因素,心脏电生理和解剖异常,如心肌梗死、心室肥厚及各种心肌病变等,是室扑和室颤形成和维持的基质。大多数研究支持室扑和室颤的电生理机制是折返激动,折返环路的大小激动方向和部位不断改变是其电生理特点。

【临床表现】 发病突然,表现为意识丧失、抽搐、呼吸停顿,直至死亡。体检无心音、无大动脉搏动、血压测不出。明显发绀和瞳孔散大等。

【心电图检查】 室扑和室颤是短时间内可致死性心律失常,临床上难以记录全导联心电图,心电监护导联表现为 P 波、QRS 波群、ST 段和 T 波无法分辨,仅见相对规则、振幅相等的正弦样波,称为室扑波,频率 200~250 次/分;持续时间较短,多于数秒内蜕变成形态、振幅和间隔绝对不规则的震颤波,称为室颤波,频率在 250~500 次/分;持续时间较短,如不及时抢救,一般心电活动在数分钟内迅速消失。

动态心电图和连续心电监测发现室扑和室颤多为室速蜕变或室早诱发(图 3-3-31),诱发室扑和室颤的室早被称为触发子,有效治疗这种室速和室早可减少室扑和室颤的发作。

【诊断】 根据临床表现即可诊断室扑和室颤,并立即实施救治。心电图是确诊依据。

【治疗】

1. 对于院外患者,目击者应立即实施徒手心肺复苏;对于住院患者,应立即体外非同步电击

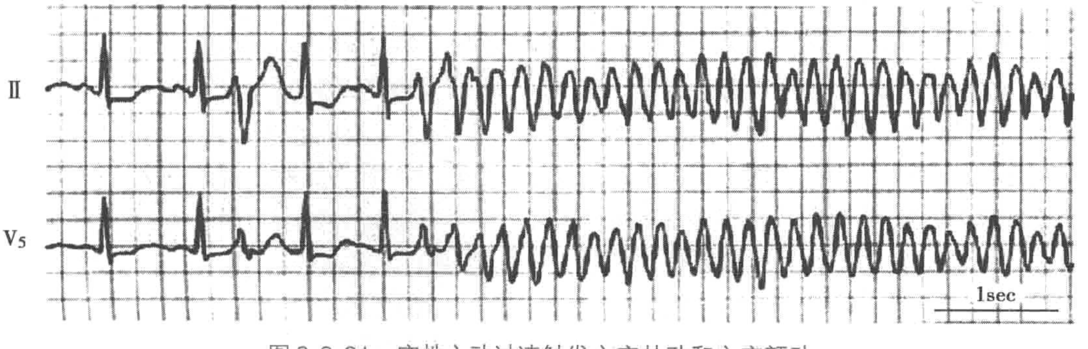


图 3-3-31 室性心动过速触发心室扑动和心室颤动

除颤和心肺复苏治疗(参见“心脏性猝死”)。

2. 对于心肺复苏成功的患者,应积极治疗原发病和改善心功能,并考虑植入 ICD 以预防心脏性猝死的发生。

【预后】 室扑和室颤是最严重的心脏事件,绝大多数患者发病后不能自行终止,其生存依赖于及时有效的心肺复苏。因此在院外发生的室扑和室颤仅有 30% 可能幸存,幸存者中约 50% 在院期间发生死亡,另 30% 在随访 3 年中会发生死亡。但随着 ICD 的普遍使用,已经明显改善了幸存者的生存率。

第七节 心脏传导阻滞

要点:

1. 窦房传导阻滞、房室和室内传导阻滞是较为常见和具有临床意义的心脏阻滞。

2. 房室传导阻滞的阻滞程度可分为一度(时间延迟)、二度(部分冲动传导中断)和三度(全部冲动传导中断),一度和二度为不完全性房室传导阻滞,三度为完全性房室传导阻滞。

3. 室内阻滞是发生在希氏束分叉以下部位的传导阻滞,表现为右束支、左束支、左前分支和左后分支阻滞。

4. 单一的束支或分支阻滞仅有心电图异常,常无明显的临床症状。二度Ⅱ型和三度房室传导阻滞常需心脏起搏治疗。

心脏传导阻滞可发生在心脏传导系统的任何水平,临床上以窦房传导阻滞(参见窦性心律失常)、房室传导阻滞和室内传导阻滞较为常见和具有临床意义。

一、房室传导阻滞

房室传导阻滞(atrioventricular block)是指冲动从心房传导至心室的过程中出现异常延迟或不能抵达心室,其阻滞程度可分为一度(时间延迟)、二度(部分冲动传导中断)和三度(全部冲动传导中断),一度和二度为不完全性房室传导阻滞,三度为完全性房室传导阻滞。房室传导阻滞的部位可以是房室结、希氏束或左、右束支。

【病因】 部分正常人或运动员可发生一度或二度Ⅰ型房室传导阻滞,多与迷走神经张力升高有关,通常发生在夜间。引起房室传导阻滞的常见原因:

1. **先天性房室传导阻滞** 包括孤立性先天性房室传导阻滞、合并其他心脏畸形的先天性房室传导阻滞、Kearnes-Shyre 综合征(线粒体 DNA 发生突变所致的一种线粒体脑肌病)。

2. **原发性房室传导阻滞** 包括 Lev 病(心脏纤维支架的钙化与硬化)和 Lenegre 病(传导系统本身的原发性硬化变性疾病)。

3. **继发性房室传导阻滞** 继发性因素包括急性心肌梗死、冠状动脉痉挛、心肌炎、心肌病、急性风湿热、心内膜炎、主动脉瓣狭窄伴钙化、心脏肿瘤(特别是心包间皮瘤)、高血压病、先天性心脏病外科手术损伤、射频消融损伤、电解质紊乱、药物(如洋地黄、奎尼丁、普鲁卡因胺等)作用、Chagas 病(原虫感染性心肌炎)、Lyme 病(螺旋体感染性心肌炎)、黏液性水肿等。

【临床表现】 一度房室传导阻滞通常无症状。二度房室传导阻滞可引起心搏脱漏,患者可有心悸症状。三度房室传导阻滞其症状的严重程度取决于心室率的快慢,常见的症状有疲倦、乏力、头晕、晕厥、心绞痛、心衰等。当一、二度房室传导阻滞突然进展为三度房室传导阻滞,因心室率过慢或出现长停搏(>3 秒)可导致脑缺血而出现暂时性意识丧失、晕厥、甚至 Adams-

Notes

Strokes 综合征发作，严重者可发生猝死。

心脏听诊时，一度房室传导阻滞因 P-R 间期延长，第一心音强度减弱。二度Ⅰ型房室传导阻滞因 P-R 间期逐渐延长，第一心音强度逐渐减弱并有心搏脱漏。二度Ⅱ型房室传导阻滞 P-R 间期正常，第一心音强度恒定，但有间歇性心搏脱漏。三度房室传导阻滞因房室分离，第一心音强度不等，偶尔听到响亮亢进的第一心音（大炮音）。第二心音可呈正常或反常分裂。当心房与心室同时收缩时，颈静脉可出现巨大的 a 波（大炮波）。

【心电图特点】

（一）一度房室传导阻滞

P-R 间期大于 0.20 秒，每个 P 波后都有一个下传的 QRS 波群（图 3-3-32），QRS 波群形态和时限正常，则发生传导延缓的部位多在房室结；若 QRS 波群表现为束支传导阻滞图形，则发生传导延缓的部位可能在房室结和（或）希氏束及束支。

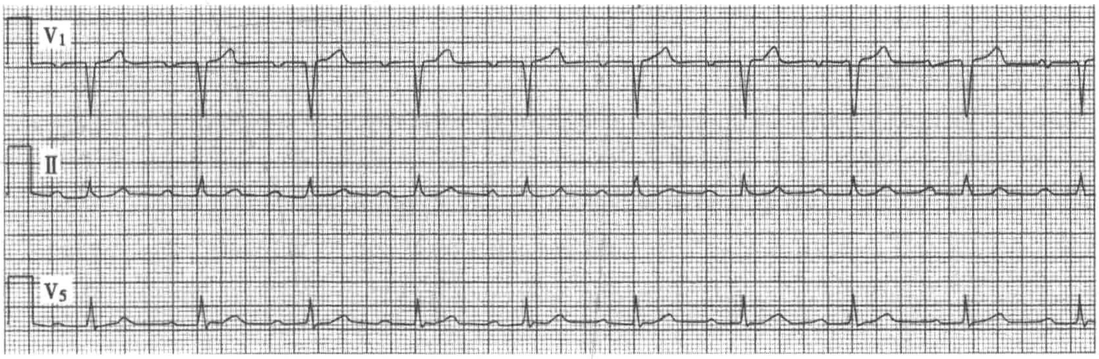


图 3-3-32 一度房室传导阻滞

（二）二度房室传导阻滞

二度房室传导阻滞可分为Ⅰ型和Ⅱ型。

1. 二度Ⅰ型 又称为莫氏Ⅰ型或文氏型（Wenchebach block）房室传导阻滞。心电图表现为：①P-R 间期进行性延长直至 P 波受阻不能下传心室，这种现象周而复始，称为文氏周期（图 3-3-33）；②由于 P-R 间期延长的增量逐渐减少，导致心搏脱落前的 R-R 间期逐渐缩短；③包含受阻 P 波在内的 R-R 间期小于正常窦性 P-P 间期的两倍。二度Ⅰ型房室传导阻滞的房室传导比例多为 3∶2 和 5∶4，阻滞部位几乎都发生在房室结水平，很少进展为三度房室传导阻滞。

2. 二度Ⅱ型 又称莫氏Ⅱ型房室传导阻滞。心电图表现为：①P-R 间期固定，时限多正常或延长；②QRS 波群间歇性脱漏，传导比多为 2∶1、3∶1、或不等比阻滞；③下传的 QRS 波群形态正常或呈束支阻滞图形。二度Ⅱ型房室传导阻滞的部位多在房室结以下，即希氏束内或希氏束

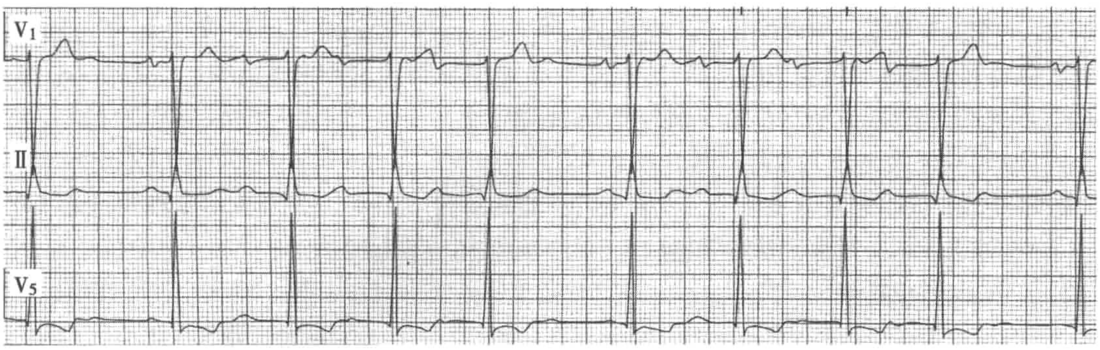


图 3-3-33 二度Ⅰ型房室传导阻滞

以下。二度房室传导阻滞中,连续三个或以上的 P 波不能下传者常称为高度房室传导阻滞(图 3-3-34)。高度房室传导阻滞是介于二度和三度房室传导阻滞之间的一种过渡类型。

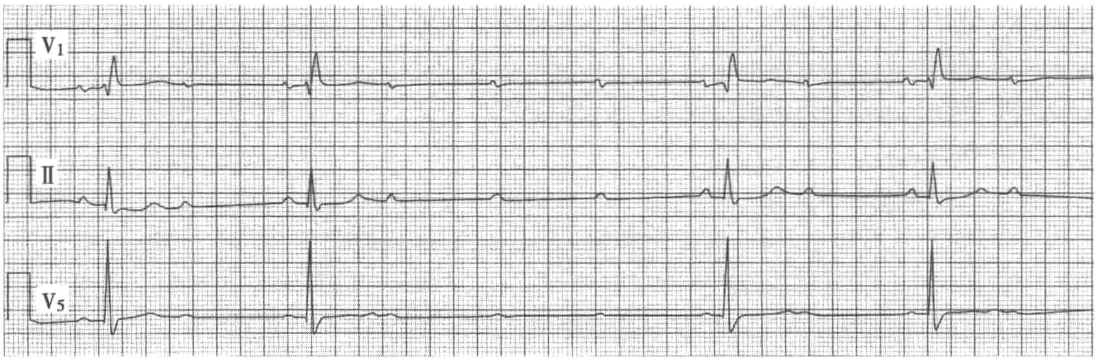


图 3-3-34 高度房室传导阻滞

(三)三度房室传导阻滞

又称完全性房室传导阻滞,心房冲动全部受阻而不能传导到心室。心电图表现为:①P 波与 QRS 波群相互各自独立、互不相关,即房室分离;②心房率快于心室率,心房冲动来自窦房结或异常心房节律,如房速、房扑或房颤;③心室节律由交界区或心室异位起搏点维持。若心室起搏点位于希氏束及其近端,QRS 波群正常,心室率为 40 ~60 次/分,节律较稳定(图 3-3-35);若心室起搏点位于室内传导系统的远端,QRS 波群增宽,心室率多低于 40 次/分,节律常不稳定。

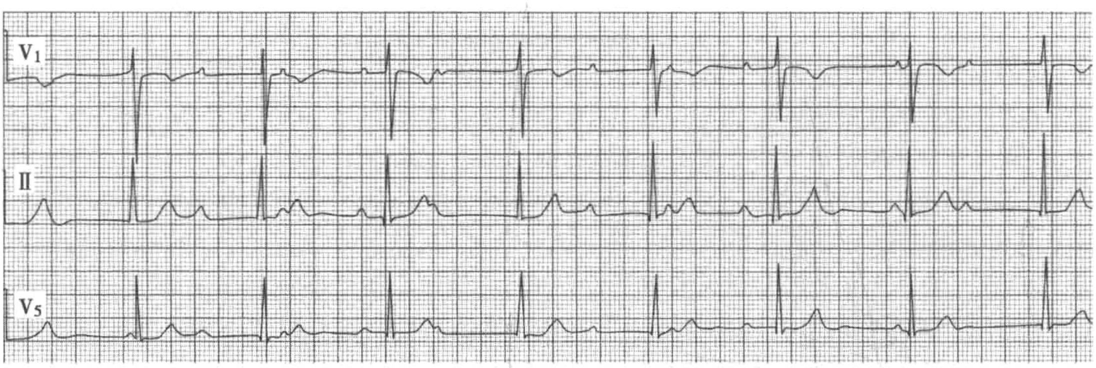


图 3-3-35 三度房室传导阻滞

【诊断】 根据临床表现和心电图特点可明确诊断。动态心电图检查有助于间歇性房室传导阻滞的诊断。

【治疗】 在针对病因及诱因治疗的基础上,根据房室传导阻滞发生的原因、病程、阻滞的程度以及伴随的症状选择治疗方法。一度和二度Ⅰ型房室传导阻滞多无须特殊治疗。二度Ⅱ型和三度房室传导阻滞心室率缓慢或心室停搏,病情紧急时可用心脏临时起搏,包括床边临时起搏,无心脏起搏条件时可应用阿托品(0.5 ~2.0mg,静脉注射)、异丙肾上腺素(1 ~4μg/min 静脉滴注)以提高心室率,以利尽早给予永久性心脏起搏治疗。

【预后】 绝大多数一度和二度Ⅰ型房室传导阻滞预后良好,少数发生在希氏束远端阻滞的患者预后较差,应注意随访观察。二度Ⅱ型和三度房室传导阻滞多数发生在希氏束远端,常为广泛的不可逆性病变所致,预后均较差,应积极实施人工心脏起搏治疗。

二、室内传导阻滞

室内传导阻滞(intraventricular block)又称室内阻滞,是指发生在希氏束分叉以下传导系统的传导阻滞。室内传导系统由左、右束支,左前分支和左后分支组成。单支传导阻滞中右束支

Notes

阻滞最为常见，其次为左前分支阻滞。有时传导阻滞可波及双支或三支，多为严重心脏病变所致。

【病因】 右束支阻滞多见于右心负荷过重的心脏病患者，如风湿性心脏病二尖瓣狭窄、房间隔缺损、急慢性肺源性心脏病，亦可见于高血压性心脏病、冠心病、心肌病、先天性心脏病等。

左束支阻滞多见于左心室受累的心脏病患者，如充血性心衰、急性心肌梗死、高血压性心脏病、主动脉瓣狭窄、心肌病，亦可见于急性感染、奎尼丁与普鲁卡因胺中毒、风湿性心脏病、冠心病与梅毒性心脏病等。

此外，先天性心脏病、心脏手术和血钾过高也可引起室内阻滞。

【临床表现】 单支和双支阻滞通常无临床症状，偶可闻及第一、第二心音分裂。三分支阻滞的临床表现与三度房室传导阻滞相同。

【心电图特点】

（一）右束支阻滞（right bundle branch block，RBBB）

心电图表现为：①$V_{1\sim2}$导联呈 rsR 型或宽大而有切迹的 R 波；②$V_{5\sim6}$导联呈 qRs 或 Rs 型；③Ⅰ导联有明显增宽的 S 波，aVR 导联有宽 R 波；④T 波与 QRS 波群主波方向相反；⑤QRS 波群电轴轻度右偏。QRS 波群时限大于或等于 0.12 秒为完全性右束支阻滞（图 3-3-36），QRS 波群时限小于 0.12 秒为不完全性右束支阻滞。

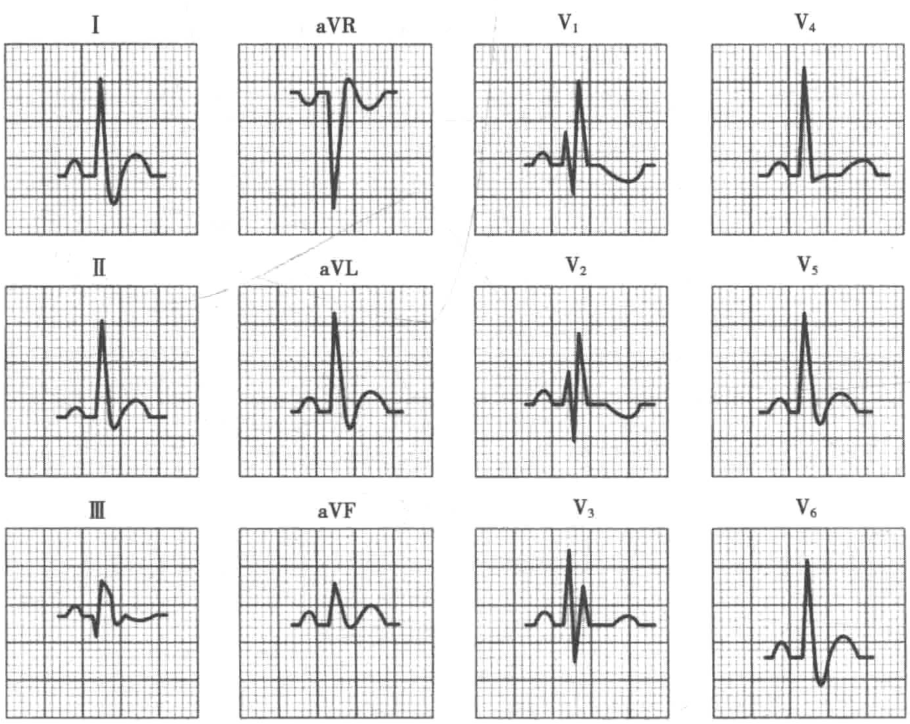


图 3-3-36 完全性右束支阻滞

（二）左束支阻滞（left bundle branch block，LBBB）

心电图表现为：①$V_{5\sim6}$导联 R 波宽大、顶端平坦或有切迹（M 型 R 波），其前无 q 波；②$V_{1\sim2}$导联呈 QS 或 rS 型，S 波宽大；③Ⅰ导联 R 波宽大或有切迹；④T 波与 QRS 波群主波方向相反；⑤QRS波群电轴轻度左偏。QRS 波群时限大于或等于 0.12 秒为完全性左束支阻滞（图 3-3-37），QRS 波群时限小于 0.12 秒为不完全性左束支阻滞。

（三）左前分支阻滞（left anterior fascicular block）

心电图表现为：①额面 QRS 波群电轴左偏达 $-45° \sim -90°$；②Ⅰ、aVL 导联呈 qR 型，R 波在

Notes

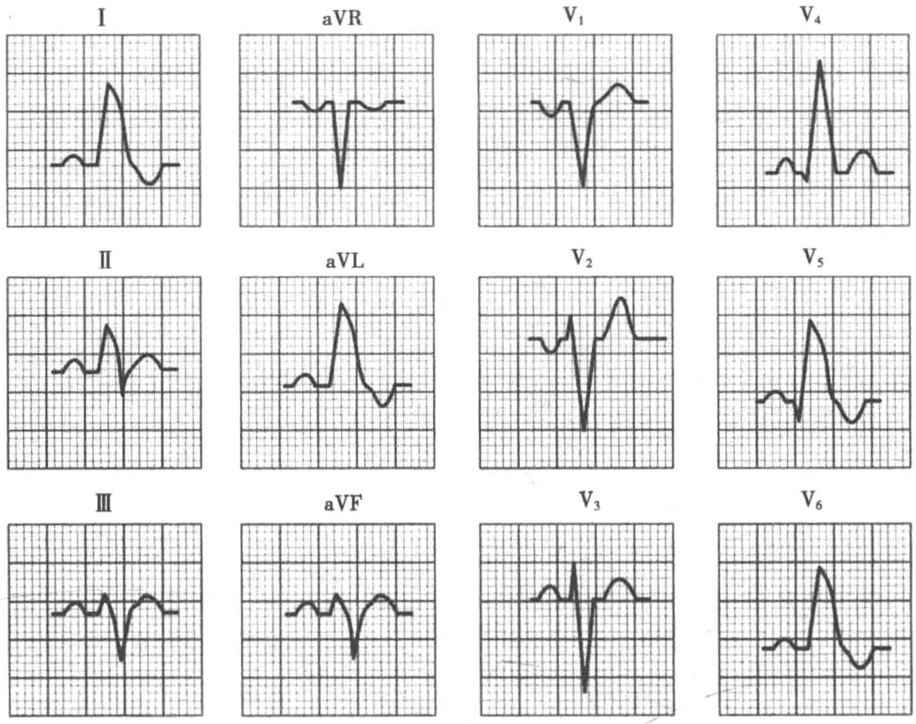


图 3-3-37 完全性左束支阻滞

aVL 导联大于Ⅰ导联；③Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联呈 rS 型，S 波在Ⅲ导联大于Ⅱ导联；④QRS 波群时限小于 0.12 秒（图 3-3-38）。

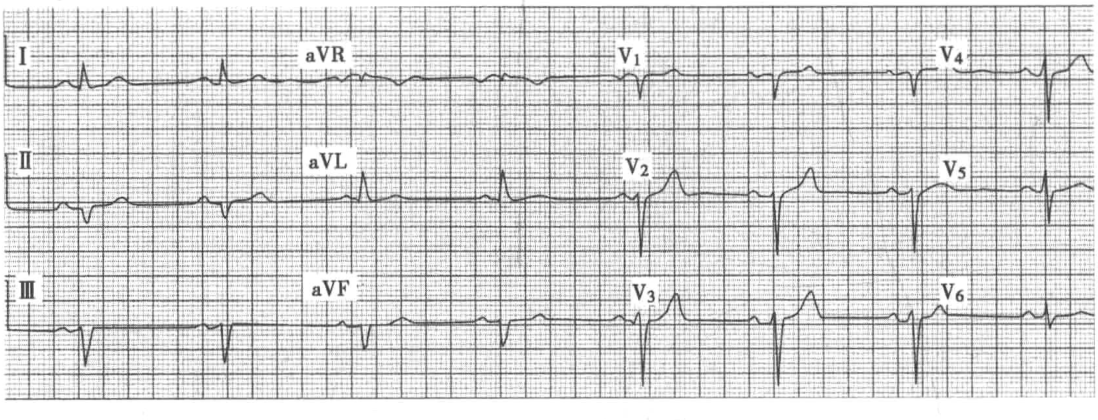


图 3-3-38 左前分支阻滞

（四）左后分支阻滞（left posterior fascicular block）

心电图表现为：①额面 QRS 波群电轴右偏达+90°～+140°；②Ⅰ、aVL 导联呈 rS 型；③Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联呈 qR 型，R 波在Ⅲ导联大于Ⅱ导联；④QRS 波群时限小于 0.12 秒（图 3-3-39）。

【诊断】 室内传导阻滞的诊断主要依靠心电图。右束支传导阻滞可有第二心音分裂，吸气时更为显著。左束支传导阻滞时可有第二心音的反常分裂（吸气时分裂减轻，呼气时加重）或收缩期前奔马律。

【治疗】 单纯右束支传导阻滞或左束支传导阻滞本身无需特殊治疗，主要针对病因治疗。左前分支阻滞若无合并其他传导阻滞或器质性心脏病也无须治疗。左后分支阻滞往往表示有较广泛而严重的心肌损害，常与不同程度的右束支阻滞和左前分支阻滞合并存在，容易进展为完全性房室传导阻滞，需临床追踪观察。

Notes

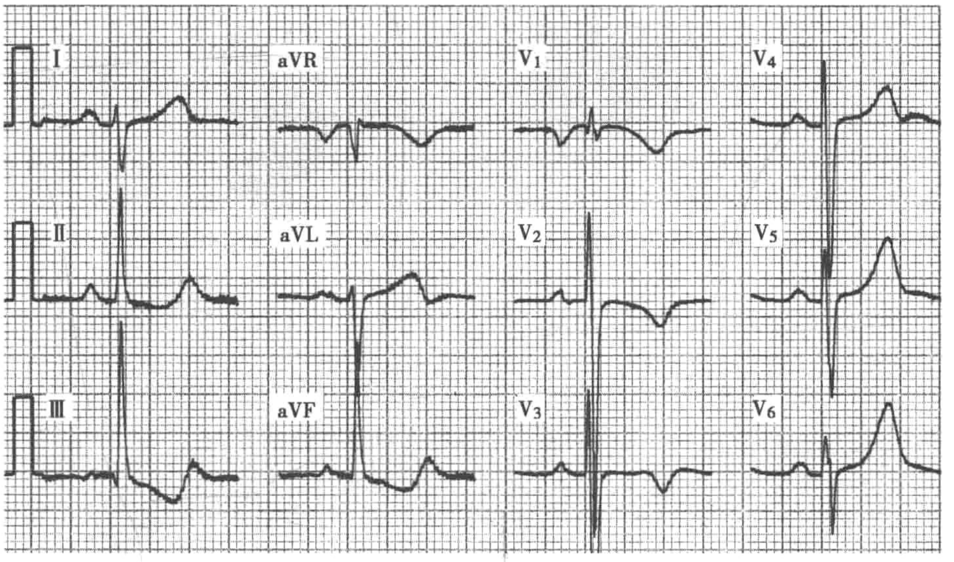


图3-3-39 左后分支阻滞

【预后】 室内阻滞的预后取决于原有心脏病的严重程度，无器质性心脏病患者预后良好。

（黄从新）

推荐阅读文献

1. Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. Braunwald's Heart Disease. 10th ed. A Textbook of Cardiovascular Medicine Part V Arrhythmias, sudden death, and syncope. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014
2. 陈新. 黄宛临床心电图学. 第6版. 北京：人民卫生出版社，2009
3. 黄从新，张澍，马长生，等. 心房颤动：目前的认识和治疗的建议. 中华心律失常学杂志，2012，16(4)：246-289

第四章　心脏性猝死

要点：

1. 心脏性猝死是指由心脏原因引起的急性发作后1小时内的自然死亡。
2. 器质性心脏病，尤其是冠心病是心脏性猝死最常见的病因。
3. 恶性室性心律失常（室速、室颤）是发生心脏性猝死最常见的机制。
4. 心脏性猝死通常不可预测，对心脏性猝死危险分层的目的是识别高危人群，而无创检查是最常用的危险分层技术。
5. 预防心脏性猝死的抗心律失常药物中，β受体阻滞剂是唯一证实能降低死亡率的药物。
6. 心脏复律除颤器是预防心脏性猝死最有效的措施。

心脏性猝死（sudden cardiac death，SCD）是指由各种心脏原因引起的、急性症状发作后1小时内所致的自然死亡。绝大多数SCD发生在院外、急诊室或者在运往医院途中，发生时间和形式通常不可预知。患者可以有或无已知的心脏病及其临床症状。其定义中最重要的内容是"自然"、"快速"、"不可预测性"。SCD是不可逆的生物学死亡，是心搏骤停（cardiac arrest）的直接后果。心搏骤停是指心脏突然丧失泵血功能，如及时处理有可能逆转，否则将导致猝死。心搏骤停救治是否有效与其发生机制、临床情况、是否立即恢复有效循环有关。

【流行病学】 猝死占总死亡的10%～25%，SCD是猝死的最常见原因，占70%以上。全球院外心搏骤停的发生率为20～140例/10万人，存活率只有2%～11%。美国每年约30万～40万人发生SCD，总体发生率为0.1%～0.2%，约占全部心血管病死亡人数的50%。我国多中心前瞻性研究显示，SCD人数占总死亡人数的9.5%，SCD年发生率为41.84/10万，若以13亿人口推算，我国SCD的总人数约为54.4万/年。SCD发生率随年龄增加而升高，SCD在猝死中所占的比例也随年龄升高而上升，在1～13岁人群中为1/5，14～21岁人群中为30%，中老年人群中为88%。在青年和中年人群中，男性SCD的发生率是女性的4～7倍，绝经后女性SCD发生率增加，逐渐与男性持平。有心脏疾病的患者发生SCD的风险增加6～10倍，存在冠心病危险因素（年龄、男性、高血压、吸烟、血脂异常、糖尿病、早发冠心病家族史）的患者发生SCD的风险增加2～4倍。与遗传有关的疾病，如肥厚型心肌病（hypertrophic cardiomyopathy）、致心律失常性右室心肌病（arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy）、长QT综合征（long QT syndrome，LQTS）、Brugada综合征（Brugada syndrome）等，发生室性心律失常和SCD的概率明显增加。随着人口老龄化、冠心病发病率增加以及其他慢性心血管病患病人数的递增，我国SCD的总人数将显著增加。

【病因】

（一）器质性心脏病

器质性心脏病是发生SCD最常见的病因，各类器质性心脏病均可引起SCD，常见的心脏病如下：

1. **冠心病** 冠心病是 SCD 最常见的病因，占 SCD 总人群的 80%。50% 的冠心病患者死于 SCD，20% ~25% 的冠心病患者以 SCD 为首发表现。引起 SCD 的冠状动脉多为三支病变，常存在不稳定斑块和血栓形成。发生急性冠脉综合征时，缺血可直接导致多形性室性心动过速（ventricular tachycardia，VT）或室颤（ventricular fibrillation，VF）。急性心肌梗死 48 小时内 SCD 的风险高达 15%，其后 3 天至 6 周内发生持续性室速或室颤的患者 1 年内死亡率大于 25%，其中半数为 SCD。SCD 人群中 75% 有陈旧性心肌梗死史，心肌梗死后心室重构，尤其是存在室壁瘤及顽固性心力衰竭时，更容易诱发恶性室性心律失常而导致 SCD。近年来资料显示，家族性 SCD 倾向是冠心病的一种特殊类型。

引起 SCD 的冠状动脉病变还有一些少见的原因，如先天性冠状动脉畸形、冠状动脉栓塞、冠状动脉炎、冠状动脉痉挛。尸检中冠脉畸形的检出率为 0.3%，是年轻人 SCD 的常见原因之一。

2. **心肌病** 心肌病是 SCD 的第二大病因，占 SCD 总人群的 10% ~15%，是小于 35 岁人群中 SCD 的主要原因，主要是扩张型心肌病和肥厚型心脏病，发生 SCD 的风险与心脏病变的严重程度、合并室性心律失常、晕厥史有关。心肌病合并心力衰竭患者中 1/3 死于 SCD。肥厚型心肌是常染色体显性遗传病，是年轻运动员 SCD 的最常见原因，SCD 的发生率在成人患者中约 2% ~4%，儿童患者达 6%。致心律失常性右室心肌病的病理特点为右心室心肌局灶性或弥漫性被脂肪和纤维组织所代替，有明显家族遗传倾向，虽然少见，但猝死发生率较高，约 30% 的患者以猝死为首发表现。

3. **心肌炎** 心肌炎在 1 岁以上儿童和青少年中多见，是年轻人 SCD 的主要原因之一，炎症多累及传导系统。

4. **瓣膜性心脏病** 见于主动脉瓣狭窄及关闭不全、二尖瓣狭窄及关闭不全、二尖瓣脱垂、机械瓣膜功能失调等，以主动脉瓣狭窄引起 SCD 最常见。

（二）非器质性心脏病

此类患者通过常规及特殊检查未发现明显的心脏结构及功能异常。无器质性心脏病的 SCD 患者中，遗传性心律失常综合征是最常见的病因。

1. **遗传性心律失常综合征（inherited primary arrhythmia syndromes）** 遗传性心律失常综合征是一组存在潜在恶性心律失常致晕厥或猝死风险的遗传性疾病，大部分由参与调控心脏动作电位的离子通道基因突变引起。心脏结构大多正常，具有猝死高风险，是 SCD 少见的病因，但在小于 45 岁 SCD 人群中有较高的比例，占 10% ~12%。

（1）长 QT 综合征：由于编码心肌细胞钾通道和钠通道的基因变异导致心室复极延长，心电图有 QT 间期延长（QT_C>500m）、T 波和（或）U 波异常，常引起尖端扭转型室速及室颤，导致晕厥，甚至猝死。QT_C>600ms 的 LQTS 为 SCD 的极高危人群。

（2）Brugada 综合征：由于编码心肌细胞钠通道的基因突变导致心肌细胞复极时离子流发生紊乱，心电图出现胸前导联 ST 段抬高（下斜型或马鞍型）的特征性表现，常染色体显性遗传。据估计，该病约占心脏结构正常猝死病例的 20%。多见于东南亚，患者大多是青年男性（男女比为 4∶1），常在夜间或休息时发病。

（3）儿茶酚胺敏感性多形性室速（catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia）：由于细胞内钙超载导致延迟后除极的产生是其发生机制。常见于青年男性，通常在运动或情绪激动时，诱发出双向性室速或多形性室速，可自行恢复或恶化为室颤，导致晕厥和猝死。

（4）其他：短 QT 综合征（short QT syndrome）：常染色体显性遗传，由于基因突变导致复极缩短。QT 间期缩短（QT_C≤330ms），伴有恶性心律失常、晕厥，SCD 发生率高。

早期复极综合征（early repolarization syndrome）：诊断标准为：①原因不明的室颤/多形性室速，心电图有≥2 个连续下壁和（或）侧壁导联 J 点抬高≥1mm；②SCD；③尸检阴性。

Notes

特发性室颤:心搏骤停幸存者,排除已知心脏、呼吸、代谢和毒理学病因,有室颤心电图记录者可诊断特发性室颤。

2. 预激综合征 猝死的危险性与旁路的传导性有关,当预激综合征合并房颤时可以导致快速的心室率,当R-R间期<250ms如不及时处理容易恶化为室颤导致猝死。

3. 先天性传导系统疾病 常见于先天性完全性房室传导阻滞。

(三) 触发因素

结构性心脏病及心脏电活动异常是发生SCD的基础,当在某些特殊环境下可触发严重心律失常而导致猝死。

1. 严重心肌缺血 心肌缺血是常见的触发因素,缺血可以直接影响心脏传导及电活动异常,缺血心肌再灌注也可引起一过性的电生理异常和心律失常。

2. 心排血量下降 无论心脏基础疾病如何,一旦出现心力衰竭(急性或慢性心力衰竭),SCD的风险明显增加。半数以上的心力衰竭患者死于SCD。纽约心功能Ⅱ级及Ⅲ级患者较心功能Ⅳ级患者更容易发生SCD,后者的主要死因是泵衰竭。

3. 自主神经功能紊乱 过度劳累、暴饮暴食、短时间大量吸烟或饮酒、精神过度紧张或过度兴奋,过度焦虑或气愤等,可以引起交感神经过度兴奋而诱发严重心律失常。

4. 代谢紊乱及低氧血症 严重酸碱平衡失调、电解质紊乱及低氧血症可引起心肌离子通道异常而触发心律失常,导致SCD。利尿剂导致的低钾、低镁可延长复极,有可能诱发尖端扭转型室速。

5. 药物的毒副作用 抗心律失常药物以及其他药物的致心律失常药物作用(如可卡因,洋地黄中毒)等可以诱发SCD。

【病理生理机制】 心脏器质性病变、心电活动异常及功能性触发因素是发生SCD三要素,这三大要素可独立引起SCD,也能相互结合、相互影响而引发SCD。心电活动异常包括心脏除极和复极的异常。心脏除极异常包括QRS波增宽、碎裂波、心室晚电位。复极异常包括QT_c延长、T波电交替、病理性T波。各种心血管疾病或原发心电疾病导致的SCD的过程中,最后几乎都通过致命性心律失常而引发猝死。心搏骤停最常见的电生理机制是室颤,占心搏骤停的50%~80%。因室颤猝死的患者常先有室性心动过速,随即迅速蜕变为室颤。严重缓慢性心律失常、心脏停搏、无脉性电活动(pulseless electrical activity,PEA)约占SCD总人群的20%~30%。PEA以往也称电-机械分离(electromechanical dissociation),是指心脏有持续的电活动,但没有有效的机械收缩功能。

【危险分层】 根据SCD的危险分层可以筛查出高危人群,并可由此制定相应的预防措施,最终降低SCD的发生率。危险分层的主要目的是识别可能发生恶性心律失常患者。检查方法包括无创及有创二种,以前者最常用。

(一) 无创技术

1. 左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF) LVEF是心力衰竭患者总死亡率及SCD最强有力和最常用的预测指标。LVEF≤35%常是识别高危患者的分界线,LVEF<35%患者的总死亡率及SCD发生率明显增加。但LVEF预测SCD的敏感性不高,因此存在一定的局限性。

2. 常规心电图 常规心电图是常用而简单的方法,可以通过检测QRS波宽度、QT间期及QT离散度等对恶性室性心律失常的风险作出一定的预测。

(1) QRS波宽度(QRS duration):是反映心室内和心室间传导障碍的稳定指标。室内传导减慢,尤其伴心室复极离散度增加时,可直接促发室性心律失常。流行病学研究证实,心力衰竭患者QRS波宽>120ms的人群SCD的风险增高。

Notes

(2) QT间期和QT离散度(QT interval and QT dispersion):QT间期延长、QT离散度增加表

明心脏复极异常，易导致室速和室颤，与 SCD 风险的增加相关。但它对 SCD 的预测价值存有争议。

3. 动态心电图

（1）室性期前收缩（ventricular ectopy）及非持续性室速：在心搏骤停幸存者、心肌梗死后或严重心力衰竭患者中，动态心电图检测若记录到频发、复杂室性期前收缩和（或）非持续性室速，则发生 SCD 的几率明显增加。心肌梗死后患者中，当室性期前收缩>10 次/小时或出现非持续性室速时，对 SCD 的阳性预测值为 5%～15%，阴性预测值大于 90%。心肌梗死后 LVEF<40% 的患者合并室性心律失常时，SCD 的风险明显增加。但是在心脏结构及 LVEF 正常的患者中，动态心电图记录到室性期前收缩及非持续性室速，对 SCD 没有预测价值。

（2）心率变异性（heart rate variability，HRV）：心率变异性异常、自主神经张力和心律失常三者间存在关联。研究表明心率变异性降低是总死亡率增加的预测因子，但预测 SCD 的价值有限。

4. 信号平均心电图（signal-averaged ECG，SAECG）　心肌梗死后患者中，信号平均心电图记录的心室晚电位预测发生 SCD 或心律失常事件的敏感性为 30%～76%，特异性 63%～96%，其阴性预测值高，超过 95%，对识别低危患者非常有效。但目前常规使用其来识别 SCD 高危患者的证据尚不充分。

5. 运动试验（exercise test）　对已知或怀疑运动诱发室性心律失常的患者可以行运动试验。运动试验可评价心肌缺血情况。运动后心率恢复时间和恢复期间的室性期前收缩对死亡有一定的预测作用。运动停止后 1 分钟内心率下降≤12 次/分，或者运动后恢复期最初 5 分钟内出现频发或严重室性期前收缩，则与死亡率的增加显著相关。它是预测 SCD 的新指标，但在 SCD 危险分层中的价值尚未证实。

6. T 波电交替（T-wave alternans）　T 波电交替是预测 SCD 高危患者的重要指标，可利用动态心电图记录或者运动试验进行检测。心率<110 次/分时，T 波出现≥1.9μV 的交替为阳性。T 波电交替的阳性预测值为 76%，阴性预测值为 88%。多数研究认为 T 波电交替是 SCD 的独立预测指标。

（二）有创技术

心内电生理检查曾经是筛查高危人群的常用方法。通过记录心内电活动，并应用程序电刺激和快速起搏心房或心室，测定心脏不同组织的电生理功能，发现持续性室速的电生理基础，诱发室性心律失常，评估发生恶性心律失常和 SCD 的风险。ICD 的临床试验表明心内电生理检查对室性心律失常和 SCD 的预测价值有限。心内电生理检查也可用于评估晕厥和心律失常的关系以及宽 QRS 波心动过速的鉴别诊断。当患者发生过晕厥而无心电图记录证据，但临床高度怀疑晕厥由心律失常引起时，可行心内电生理检查。但电生理检查阳性（诱发出持续性室速）的患者 SCD 发生率约 33%，而阴性患者 SCD 的发生率为 4%。因此，敏感性和特异性均不高，而且为有创性检查，因此限制了它的应用。

回顾性研究显示，发生 SCD 的患者中 1/3 在生前被确定为猝死的高危人群，1/3 在生前被认定为猝死的低危或中危人群，还有 1/3 是首发临床事件。总之，目前尚缺乏敏感性高及特异性强的预测 SCD 高危人群的相关检查，因此，寻找更灵敏和特异的预测方法是未来的研究方向。

（三）肥厚型心肌病猝死的危险分层

部分肥厚型心肌病以 SCD 为首发表现。初次确诊的肥厚型心肌病患者须进行 SCD 风险评估，其高危因素包括：①有心搏骤停或持续性室速病史；②有 SCD 家族史；③有不明原因的晕厥；④动态心电图记录到≥120 次/分的非持续性室速，特别是小于 30 岁的患者或运动诱发者；⑤最大左心室壁厚度≥30mm；⑥运动时血压反应异常者（收缩压增加≤20mmHg 或用力时下降≥20mmHg）。

【心搏骤停的处理和预后】　心肺复苏（cardiopulmonary resuscitation，CPR）是指对心搏骤停

所采取的旨在提高生存机会的一系列及时、规范、有效的抢救措施,主要包括:基础生命支持(basic life support,BLS)和高级生命支持(advanced cardiovascular life support,ACLS)。由于心搏骤停事件的突发性,成功的 CPR 需要一整套协调的措施,各个环节紧密衔接,即组成 5 环生存链(chain of survival),即:①立即识别心搏骤停并启动急救系统;②强调胸外按压的早期 CPR,其步骤依次为人工胸外按压(Circulation)、开通气道(Airway)、人工呼吸(Breathing)(C-A-B);③快速除颤;④有效的高级生命支持;⑤综合的心搏骤停后管理。心肺复苏的质量非常重要,成功的关键是尽早进行心肺复苏和尽早复律治疗。

心搏骤停的预后取决于 CPR 是否及时、心搏骤停的机制、病因及发病前的临床情况。急性心肌梗死时发生心搏骤停分为原发性(心搏骤停之前无血流动力学不稳定)和继发性(之前有明显血流动力学异常)。在有心电监护情况下的原发性心搏骤停,复苏成功率极高;而继发性心搏骤停的患者 70% 立即死亡或在住院期间死亡。继发于左室功能显著下降患者复苏成功率低。严重非心脏病变引起心搏骤停,如恶性肿瘤、败血症、多器官功能衰竭、终末期肺部疾病和严重中枢神经系统疾病等致命性或终末期疾病,复苏成功率极低,预后不良。由于可逆性原因导致的心搏骤停,如急性中毒、电解质紊乱、代谢紊乱、酸中毒、低氧血症等,如能及早纠正促发因素,则预后较佳。

【SCD 的预防】 由于 SCD 发生的时间及方式通常不可预测,因此对 SCD 的预防重点是干预高危人群。根据 SCD 危险分层筛查出高危患者,采取积极、有效的措施控制危险因素,从而降低 SCD 的发生率。SCD 的预防包括一级及二级预防。一级预防是指对未发生过但可能发生 SCD 的高危人群,采取积极有效的措施,以预防及减少 SCD 的发生。二级预防是针对心搏骤停幸存者或者有症状的持续性室速患者采取措施,防止心搏骤停再次发生。有 SCD 高危疾病的患者,发生不明原因的晕厥,很可能是由于室性心律失常所致,也属于二级预防。

(一)一般措施

对高危人群进行医学知识的普及教育,保持健康的生活方式和饮食习惯,规律地进行运动,避免过度劳累、暴饮暴食,戒烟限酒,避免精神过度紧张或过度兴奋,保持良好的心境。开展 SCD 预防和急救知识的教育和普及,加强家庭、社区、公共场所心肺复苏培训。

(二)积极预防和治疗心血管疾病

对于普通人群,通过生活方式干预和药物治疗,积极控制心血管疾病的危险因素,如治疗高血压病、糖尿病、高胆固醇血症,能有效地预防冠心病和心血管事件。避免各种导致心搏骤停的触发因素,如低血容量、低氧、酸中毒、高钾/低钾血症、体温过高或过低、中毒等。

SCD 最常见于冠心病患者,尤其是心肌梗死后合并左室功能障碍及室性心律失常时,猝死风险明显增加。治疗的重点是改善心肌缺血,包括药物和血管重建治疗。抗血小板药、β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂、他汀类能减少心血管事件的发生,其中 β 受体阻滞剂能降低心肌梗死后 SCD 发生率。对冠状动脉严重病变(尤其左主干、前降支近端狭窄)合并室性心律失常者,冠脉血管重建治疗是降低室性心律失常发生率的重要手段。当心搏骤停的原因为急性 ST 段抬高性心肌梗死或怀疑急性冠脉综合征时,建议行急诊冠脉血管造影,并对梗死相关血管行血运重建。

积极治疗引起心力衰竭的病因和诱因,血管紧张素转化酶抑制剂、β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy,CRT)可改善射血分数降低性心力衰竭患者预后,降低死亡率,其中 β 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂可降低 SCD 风险。CRT 治疗使射血分数降低性心力衰竭总体死亡率下降,但不减少心律失常导致的死亡。

射频消融技术可以根治预激综合征和部分室速(如儿茶酚胺敏感性室速),从而预防 SCD。缓慢性心律失常合并晕厥等严重症状者,安装永久性起搏器是唯一有效的治疗及预防 SCD 的方法。先天性 LQTS 患者,有 ICD 禁忌证或拒绝该治疗和(或)β 受体阻滞剂无效或不能耐受、或禁

Notes

忌时,应接受左侧颈胸交感神经切断术。

（三）抗心律失常药物

1. β受体阻滞剂 目前降低 SCD 证据最充分的药物是β受体阻滞剂,其降低交感神经活性,有抗心律失常、抗心肌缺血、改善心功能、减少心梗发生的作用。临床试验证实,β受体阻滞剂是目前唯一能降低总体死亡率、心血管病病死率、心脏性猝死以及心力衰竭恶化引起死亡的药物。适用于有器质性心脏病(如冠心病、射血分数降低性心力衰竭)、室性心律失常、部分遗传性心律失常综合征(长 QT 综合征、儿茶酚胺敏感性多形性室速)。

2. 胺碘酮 胺碘酮具有良好的抑制室性快速性心律失常的作用,常用于心肌梗死后或心肌病室性心律失常的治疗,但能否降低死亡率,临床试验的结果并不一致。在室速或室颤造成心搏骤停时,经常规心肺复苏、应用肾上腺素、血管加压素和电复律无效的患者,应首选静脉注射胺碘酮,然后再次电复律,这能提高除颤的成功率。胺碘酮还可预防心肺复苏后室性心律失常复发。胺碘酮合用β受体阻滞剂是治疗电风暴(指持续室速或室颤、24h 内发作≥2 次,通常需要电转复)最有效的药物。

发生于器质性心脏病患者的非持续性室速,如果患者有明显左心功能不全或电生理检查诱发出伴有血流动力学障碍的持续性室速或室颤,在没有条件置入 ICD 作为一级预防时,可用药物治疗,首选胺碘酮。心脏性猝死的二级预防,在无条件或无法置入 ICD 时,应该使用胺碘酮。

其他抗心律失常药物,如Ⅰ类(奎尼丁、普罗帕酮等)不适用于有器质性心脏病患者,尤其是心力衰竭及冠心病患者,临床试验显示这些患者长期使用Ⅰ类抗心律失常药物,虽然心律失常发生率减少,但死亡率增加。

（四）心脏复律除颤器

1. 体外自动除颤器(automated external defibrillator,AED) 由于 SCD 大多发生在院外,应用 AED 使在心搏骤停发生现场早期电除颤成为可能。该设备应用过程高度自动化,使用方法简单,是专为医院外现场抢救设计的医疗设备,可以让非医务人员通过短期的培训后在第一时间实施现场医疗急救,使用 AED 可减少院外猝死发生率。

2. 置入式心脏复律除颤器(implantable cardiovertor defibrillator,ICD) ICD 具有起搏、抗心动过速、低能量电转复和高能量电除颤作用,自 20 世纪 80 年代 ICD 问世后,它对 SCD 的预防产生了深远的影响。一系列大规模临床研究均证实,ICD 疗效明显优于抗心律失常药物。ICD 能有效降低高危患者的 SCD 发生率和总死亡率,死亡率降低幅度取决于试验纳入患者的危险程度,越高危者获益越大。目前不论是一级预防还是二级预防,ICD 均已成为预防 SCD 的首选策略。

ICD 的适应证:①非可逆性原因引起的室颤或室速导致的心搏骤停幸存者;②伴有器质性心脏病的持续性室速;③不明原因的晕厥,但心脏电生理检查能够诱发出临床相关的、具有明显血流动力学障碍的持续性室速或者室颤;④心肌梗死后 40 天以上,LVEF≤35%,NYHA 心功能Ⅱ级或Ⅲ级;⑤LVEF≤35%,NYHA Ⅱ级或Ⅲ级的非缺血性心肌病患者;⑥心肌梗死后 40 天以上,LVEF≤30%,NYHA Ⅰ级的患者;⑦陈旧性心肌梗死所致非持续性室速,LVEF≤40%,电生理检查诱发出室颤或者持续性室速。适应证的掌握主要根据心脏性猝死的危险分层、患者的整体状况和预后,ICD 用于心力衰竭患者的一级预防还要求先给予长期优化药物治疗(至少 3 个月以上),预期生存期>1 年,且状态良好。

在心力衰竭合并左右心室或室内明显不同步的患者中,CRT 在标准药物治疗基础上进一步改善心力衰竭的预后,是近年来心力衰竭治疗的重要进展之一。近年来 CRT 和 ICD 结合,即 CRT-D 在临床上的应用逐渐增多。临床研究显示与单独 CRT 比较,CRT-D 可进一步降低心力衰竭患者的死亡率。猝死的高危人群,尤其为心肌梗死后或缺血性心肌病患者,符合 CRT 适应证时,应尽量置入 CRT-D。

ICD 植入后仍然需应用β受体阻断剂或胺碘酮等抗心律失常药物及其他治疗心脏原发病的

Notes

药物，一方面可以减少室速、室颤的发作，另一方面可使室速的频率减慢或使室颤变为室速，从而减少放电次数，并充分发挥ICD的抗心动过速起搏作用。

（杨杰孚）

推荐阅读文献

1. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, et al. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015
2. Longo D L, Kasper D L, Jameson J L, et al. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill Companies, 2012
3. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death, J Am Coll Cardiol, 2008, 52: 1179-1199
4. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society, J Am Coll Cardiol, 2013, 61(3): e6-75
5. Russo AM, Stainback RF, Bailey SR, et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol. 2013, 61(12): 1318-1368

Notes

第五章 晕 厥

要点：

1. 晕厥是大脑血流短暂低灌注引起的一过性意识丧失。
2. 其特征为突发、短暂、一过性晕厥，而后自发完全恢复。
3. 临床常见病因包括神经介导性、体位性和心脏性。
4. 处理关键是治疗基础疾病、阻断晕厥机制、识别高危人群和预防发生意外。

晕厥(Syncope)临床常见。不同年龄与性别患者的晕厥原因差异较大。年轻女性多见反射性晕厥，中、老年患者的晕厥病因则以心血管病较多。有研究预计，一个人一生中发生晕厥的概率高达40%以上。

【定义和分类】

(一) 定义

晕厥是指大脑短暂低灌注引起的一过性意识丧失(Transient loss of consciousness)，其特征为突发、短暂、一过性和自发完全恢复。非大脑低灌注引起的短暂意识丧失不属于晕厥范畴。

(二) 分类

晕厥有多种分类方法，其中较多采用根据病因的分类将晕厥分为三大类：

1. 神经介导性(反射性) 临床最常见。女性多于男性，青少年和老年好发。

(1) 血管迷走性(Vasovagal syncope, VVS)：多见于瘦弱型体格的青少年。诱因包括长时间站立、情绪激动、恐慌、恐血、疼痛和器械操作等。尤其容易发生在闷热的车厢、浴室等场所。

(2) 情景性：多见于咳嗽、喷嚏、胃肠道刺激、排尿、运动后、餐后、大笑、铜管乐演奏、举重等。

(3) 颈动脉窦过敏性：多见于40岁以上的男性。发作诱因常为衣领过紧、突然转动颈部、按压颈动脉窦区域(如剃须)等。也可以有自发性发作。

2. 体位性(直立性) 体位改变(直立)引起血压下降时，因自主神经功能不全或衰竭(伴或不伴有效血容量不足)而无法做出适应性反射，导致血压过低和晕厥。自主神经功能不全或衰竭包括三类，即原发性、继发性和药物性。前两者属于器质性，药物性属于功能性。

(1) 原发性：属于神经退行性变疾病。如单纯自主神经衰竭、多系统萎缩和帕金森病等。患者早期可出现阳痿和排尿紊乱。

(2) 继发性：见于糖尿病、淀粉样变性、脊柱损伤和容量不足(如出血、腹泻、呕吐)等。

(3) 药物性：是最常见的类型。常见药物包括降压药、利尿剂、三环抗抑郁药、吩噻嗪类药和酒精等。

3. 心脏性

(1) 各种心律失常：①各种原因引起的严重心动过缓：包括窦性停搏和窦房阻滞、房室阻滞；②各种原因造成的心动过速：包括房颤、房扑伴过快的心室反应；室性心动过速；遗传相关心

律失常等；③其他：如药物引起的尖端扭转型室速；心脏起搏或除颤装置故障。

（2）心脏结构异常：①心脏瓣膜病、人工瓣膜功能异常；②心肌梗死、肥厚型心肌病、主动脉夹层、冠状动脉先天异常；③心脏占位（如心房黏液瘤）、心包压塞；④肺栓塞、肺动脉高压。

【病理生理】 研究显示，人直立时由于重力作用约 500 ~ 1000ml 血液将灌入下肢，造成回心血量下降、心输出量下降和血压下降。血压下降经颈动脉窦和主动脉弓的压力感受器触发代偿性反射机制，使交感神经兴奋性增加、迷走神经兴奋性降低，导致外周阻力增加、静脉回流增加和心输出量增加避免了血压下降。如果这一反射机制受损，就可能发生晕厥。

大脑缺血超过 6 秒钟就可以造成晕厥。临床直立倾斜检查过程中收缩压降至 60mmHg 以下就可以出现晕厥。由于晕厥的病因繁多，不同病因引起晕厥的病理生理机制各有其特点。从血压产生机制讲，心脏收缩和总外周血管阻力是关键，其中任何一项出现问题都可以影响血压，而临床上更多见的是两者兼有。

（一）神经介导性

异常神经反射可能导致一系列病理生理改变。包括心率减慢、血管张力下降及容量血管扩张。不同促发因素可以经共同机制产生效应。如排尿、恐血、颈动脉窦过敏等。

（二）体位性低血压或体位不耐受

自主神经衰竭时血管的反射性收缩作用减弱。当体位改变时，在重力的作用下血液下沉到躯体膈肌以下，造成回心血量不足和心输出量下降。脱水或者某些药物造成的容量血管扩张可以加重或导致体位性晕厥。

（三）心脏性

包括心律失常、心脏结构异常和肺栓塞。心律失常造成心脏输出量快速下降，心脏结构异常和肺栓塞直接导致的血流阻断或锐减，它们都可以造成短暂脑供血不足而产生晕厥。

【诊断】 晕厥诊断主要根据病史、发作特点、详细查体及必要的辅助检查。诊断过程通常包括初步评估和进一步检查确诊。

（一）初步评估

一过性意识丧失的初步评估包括：详细病史、查体（包括卧、立位血压）、ECG。详细采集病史非常重要，部分典型病例可以由此做出诊断。如 VVS 多见于年轻女性，长时间站立位、处于闷热的环境易诱发。晕厥前可以有胸闷、心悸、全身发热感、腹部不适、便意、视物模糊和哈欠等。排尿晕厥多发生在排尿中或排尿后即刻，男性多见。疼痛等引起的情境性晕厥都在明确情景下发生。心脏性晕厥通常发生突然，容易致外伤和二便失禁。

三类不同原因晕厥各有其发作特点：

1. 神经介导性晕厥 无基础心脏病史；病程长，反复发作；晕厥发生前有不愉快的视觉、声音、气味或疼痛刺激；长时间站立或处于拥挤、闷热环境；进食或餐后；转头或颈动脉窦受压（如衣领太紧）；用力后。

2. 体位性晕厥 从卧位或坐位起立后；启用或调整血管抑制药物剂量后；有自主神经病变或帕金森病；用力后站立。

3. 心脏性晕厥 存在明确结构性心脏病；家属中有 SCD 或离子通道病；用力时或卧位时发病；突发心悸后立刻晕厥。ECG 提示心脏性晕厥的线索，包括：双束支阻滞（LBBB 或 RBBB 伴左前分支/左后分支阻滞）；其他室内阻滞，QRS 波时限≥0.12 秒；二度Ⅰ型 AVB；无特殊用药而出现无症状的不适当窦性心动过缓（<50bpm）、窦房阻滞或窦性停搏≥3 秒；非持续室速；QRS 有预激波；长 QT 或短 QT；早复极；RBBB 伴 V1 ~ V3 导联 ST 抬高（Brugada 综合征）；右胸导联 T 波倒置，epsilon 波和心室晚电位阳性（ARVC）；异常 Q 波提示陈旧心肌梗死病史。

（二）进一步检查和确诊

Notes

经过初步评估未能明确晕厥诊断的患者需要进一步检查以确认诊断。常用方法如下：

1. **颈动脉窦按摩(CSM)** 年龄>40岁,原因不明晕厥。心脏停搏>3秒,或者收缩压下降>50mmHg为阳性。3个月内有TIA发作或者脑卒中史、颈动脉听诊有杂音的患者不能接受此检查。

2. **体位激发试验** 其原理是患者从平卧变为直立时脑部血流减少,若机体反射机制不完善将可能出现晕厥。方法包括:①主动站立(active standing)试验;②直立倾斜试验(Tilt Table Test,TTT)。

主动站立激发试验的阳性标准是:从卧位主动起立,站立3分钟内SBP下降≥20mmHg或者DBP下降≥10mmHg,或者SBP下降至90mmHg以下,伴或不伴晕厥。

TTT是让受试者以60~70度倾斜站立20~40分钟,同时观察血压和心率变化。采用异丙肾上腺素(静脉1~3μg/min起始,使基础心率增加20%~25%)或硝酸甘油(舌下300~400μg)激发,试验时间可以缩短并提高阳性检出率。检查前需要静卧准备至少5分钟,有静脉通路者需要20分钟。血压测定应该采用人工测定而不是自动测定。因为后者无法做到及时测量,且血压下降过程中的测定时间间隔过大,无法对迅速下降的血压进行精细测量。

检查阳性结果包括心脏抑制型、血管抑制型和混合型。患者在心率和/或血压下降的同时出现晕厥。阴性结果不能除外反射性晕厥。该试验用于评估治疗效果价值不大。

对于临床诊断明确、很少发作且无外伤等后果的患者一般不需要进行TTT。但是对于诊断不明确、或者虽然偶发但后果严重(如致外伤)、或者某些特殊职业(如飞行员)的患者就应该检查。冠心病、肥厚梗阻型心肌病、严重主动脉瓣狭窄、无法控制的危重高血压等情况属禁忌。

3. **心电监测** 包括院内(卧床或床旁)心电监测、Holter(动态心电记录)和植入式闭环记录器(ILR)。心电监测发现心律失常晕厥的敏感性低,但特异性高。

院内记录用于留院观察的高危患者,虽然检出率不高,但是能避免某些病例的严重后果。多数Holter设备能记录24小时心电活动,目前有长程记录可达到7天以上。ILR是一种类似日常使用移动闪存盘(USB)大小的记录器,在局麻下植入胸壁皮下,有效使用时间一般是1~1.5年。当发生心律失常或有晕厥先兆时可以自动或手动激活记录器。最大优点是,能在相当长时间内有效记录高保真度的心电信号。但其缺点是需要小手术;有时无法对心律失常类型(室上性或室性)进行辨识;且费用较高。

诊断心律失常晕厥的金标准是:出现晕厥的同时记录到心律失常。提示心律失常性晕厥的标准是:①心脏停搏≥3s;②快速室上性心动过速(≥160bpm,持续超过32个心搏);③室性心动过速。晕厥发作时无心律失常可以排除心律失常导致的晕厥。

4. **心脏电生理检查** 采用心内电极记录心电信号,并通过刺激心脏不同部位评估自律性、传导功能和心脏电稳定性。但是随着无创检查方法的发展,近年来心内电生理检查应用明显减少。本检查可以测定心脏窦房结功能,了解是否存在房室传导异常及所在部位。可以采用不同刺激程序了解心律失常的发生风险,如诱发室速室颤。

5. **心脏彩超(ECHO)和其他心脏影像检查** ECHO、TEE、CT、CMR可用于了解心脏结构和功能,了解是否存在可能造成晕厥的原因,对少数晕厥病因诊断具有重要价值。如主动脉瓣狭窄、心房黏液瘤、心脏压塞、肥厚性梗阻型心肌病、主动脉夹层与血肿、肺栓塞、冠状动脉先天性异常等。

6. **运动试验** 对于运动或用力后晕厥的患者有必要进行运动试验。运动中或运动后短时间内发生晕厥并伴有心电图异常和严重低血压可以确诊。若发生二度Ⅱ型房室阻滞或三度房室阻滞,即使无晕厥,诊断也能成立。

7. **心脏导管检查** 冠脉造影可用于了解是否存在冠状动脉病变及其程度,正常可以除外缺血引起的心律失常和晕厥。

(三)诊断程序

对于短暂意识丧失(T-LOC)的患者,可以通过下述诊断流程(图3-5-1)逐步推进、明确

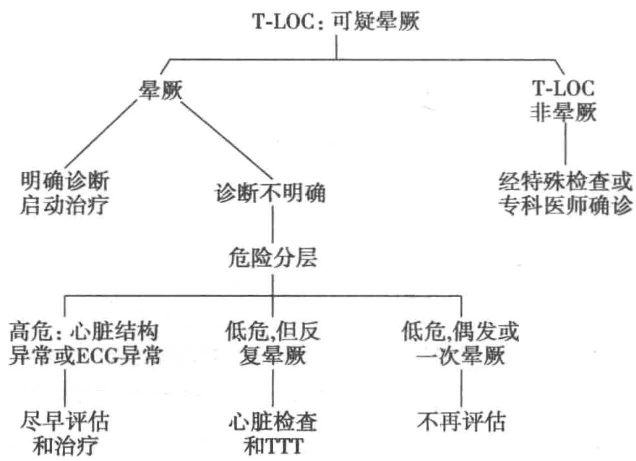


图 3-5-1 晕厥的诊断流程

诊断。

【鉴别诊断】 容易误诊为晕厥而需要鉴别的临床情况主要分为两类：

（一）部分或完全意识丧失，但不是由大脑低灌注引起的情况

1. 癫痫 其特征为肌强直和肌阵挛（tonic-clonic movements），癫痫大发作的意识丧失通常超过5分钟，定向障碍时间长。可有舌咬伤和大小便失禁。晕厥可伴尿失禁，但是大便失禁少见。癫痫发作后乏力、头痛、肌肉痛多见。

2. 某些代谢紊乱 如低血氧、低血糖、中毒都可以造成晕厥样发作。低血糖晕厥样发作多见于糖尿病使用胰岛素治疗的患者，发作时有躯体震颤、心悸、焦虑、出汗、饥饿感和感觉异常。

3. 椎基动脉短暂缺血（TIA） 可能造成短暂意识丧失。

（二）貌似晕厥（Apparent loss of consciousness）而意识清楚的情况

1. 假性晕厥和假性癫痫 两者都表现为呼之不应，而躯体肌张力正常。①假性晕厥发作时无肢体运动，患者貌似晕厥而“心里明白”。血压不低，心率不慢。②假性癫痫发作时无癫痫样脑电活动，但肢体有癫痫样发作的运动。脑电图对鉴别诊断有关键价值。

2. 猝倒症（Cataplexy） 是突发短暂肌无力发作，意识清醒，患者常常有发作性睡眠症（narcolepsy）。与调节清醒状态的神经递质下丘脑泌素减少有关。

3. 摔倒（Fall） 其原因包括前庭功能障碍、小脑疾病、锥体外系功能异常导致的步态紊乱等。

4. 颈动脉源性的一过性脑缺血发作 此也可以造成眩晕等症状，混淆临床诊断。

此外，精神病治疗用药可以造成低血压或QT延长引起尖端扭转室性心律失常而发生晕厥。

【治疗】 治疗总原则是延长生存、减少发作、避免外伤。针对不同病因，治疗的主要目标不同。例如，陈旧性心肌梗死后室速治疗的主要目标是预防猝死，而神经介导性晕厥的主要目标则是减少发作和避免外伤。

（一）风险评估

对于明确晕厥诊断的患者首先需要进行风险评估，以免疏漏造成不良后果。以下情况提示患者属于高危，需要立刻住院并积极寻找病因。

1. 有严重结构性心脏病或冠心病，包括严重心衰、LVEF下降、心肌梗死。

2. 临床或心电图显示患者可能为心律失常高危的病例（见心脏性晕厥部分）。

3. 有严重合并症，包括贫血、电解质紊乱。

（二）神经介导性晕厥的治疗

近年来最重要的治疗进展是强调患者教育。具体包括：认识疾病的良性过程以避免恐慌；

Notes

避免导致晕厥的触发因素；认识晕厥的先兆症状，晕厥前采用保护性措施。

对于发作频繁影响生活质量；先兆症状不明显发作突然；从事特殊职业如驾驶、飞行、职业运动的患者需要进一步治疗。具体方法包括：

1. **物理负压训练** 等长运动可以提高血压并降低反射性晕厥的发生率。常用方法如两腿交叉和双手握拳上肢绷紧。

2. **倾斜训练** 采用逐渐延长直立位锻炼时间可望增强患者耐受，减少体位性晕厥的发生。此法较为适合反复发作体位性晕厥的年轻患者。但是由于患者不易坚持此项锻炼，效果不如预期。

3. **药物** 某些药物治疗晕厥可能有效，包括β受体阻滞剂、丙吡胺、茶碱、麻黄碱、依替福林(etilefrine)、可乐定、5羟色胺摄取抑制剂等。但是仅有少数药物在与安慰剂对照研究中显示一定疗效。α受体激动剂米多君(midodrine)可以试用于物理治疗和锻炼无效的儿童。因为可能引起排尿困难，故老年人不宜使用。氟氢可的松临床常用，但是尚无临床试验证实其疗效。β受体阻滞剂通过减弱反射性晕厥时的心室收缩，减轻心室机械受体激活。但是β受体阻滞剂可能进一步减慢颈动脉窦反射时的心率而加重晕厥。帕罗西汀(Paroxetine)可以减轻晕厥患者的焦虑，但是无心理障碍的患者不能使用。

4. **起搏器** 起搏治疗对于因心脏停搏造成的反射性晕厥有效。研究显示，ILR有助于发现这些病例，而TTT诊断的患者不能保证从起搏治疗中获益。

5. **特殊关注** 对于不同类型反射性晕厥的治疗有不同特点。VVS的重点是对患者进行相关教育。需要使患者认识疾病的良性过程和先兆症状，加强物理负压训练，必要时进行倾斜训练。对于情景性晕厥，应尽量避免触发晕厥的情景，若无法避免则应该采用保护性姿势，避免突然跌倒。对于颈动脉窦过敏者，采用心脏双腔起搏器治疗可以有效减少和预防晕厥的发生。

（三）体位性低血压的治疗

教育和生活方式调整是体位性低血压治疗的基石。血压是否获得改善可以通过动态血压监测获悉。轻度血压提高可能显著改善功能。对于老年体位性低血压的患者，使用弹力袜和腹带可以改善状况。当感觉低血压头昏时，应该采取下肢交叉和蹲坐动作。

对药物引起的低血压，应该避免使用相关药物。体液容量补充很重要。对于无高血压的患者需要补充足够食盐和水分。目标值每日补充食盐10克，水2～3升。饮用凉水能迅速缓解体位性不耐受和餐后低血压。睡眠时头位抬高10°可以减少夜尿、平衡体液分布、避免夜间体位性低血压。

米多君5～20mg一天3次对部分慢性自主神经衰竭患者非常有效。能提高卧位和直立位血压，缓解临床症状。氟氢可的松是一种盐皮质激素，能刺激肾脏保钠储水。研究显示，0.1～0.3mg每天一次可望改善血流动力学，缓解症状和升高血压。

夜尿增多、贫血、餐后低血压可以分别使用去氨加压素、促红细胞生成素等。使用拐棍、少吃多餐、锻炼下肢和腹部肌肉，以及游泳等运动有助于改善低血压。

（四）心脏性晕厥的治疗

心脏性晕厥的病因包括心律失常和心脏结构异常引起的机械性障碍。治疗旨在减少发作、避免意外、改善生活质量、延长寿命。

1. **心律失常晕厥** 治疗包括预防心脏停搏，控制室上性心律失常的心室率、消除快速室性心律失常、消除起搏器和ICD故障、预防猝死。

(1) 对于病态窦房结综合征和房室传导障碍引起的严重心动过缓和心脏停搏，起搏治疗是关键。

(2) 对于快速心律失常治疗主要采用射频消融术或植入心脏转复除颤器(ICD)治疗。射

Notes

频消融术尤其适合室上性心动过速和心脏结构正常者的室性心动过速。心脏结构异常和心功能减低患者的室速通常需要ICD植入治疗。

(3) 房颤快速心室率而晕厥的患者，需要除外房颤转复窦律时的长时间停搏，此类患者需要考虑起搏器植入。部分患者适合射频消融。

(4) 遗传相关心肌病患者的晕厥病因：包括肥厚型心肌病、致心律失常右心室发育不良心肌病(ARVC)、长QT综合征和Brugada综合征。这些患者需要在药物综合治疗的同时植入ICD预防心脏猝死。

(5) 心脏起搏器和除颤器故障也是晕厥的常见原因：包括电池耗竭、导线故障、ICD除颤放电过迟都可能造成晕厥。更换起搏器、ICD、导线以及重新程控ICD可望消除相应的故障，避免晕厥发生。

2. 结构性心脏病晕厥 治疗需要针对造成晕厥的基础疾病。

(1) 主动脉瓣狭窄、心房黏液瘤：需要手术解除相应问题。

(2) 急诊情况：包括肺栓塞、心肌梗死、心包压塞，需要积极有针对性的治疗。

(3) 原发性肺动脉高压和限制型心肌病晕厥的处理常常无有效措施。

(4) 晕厥的其他少见原因：包括二尖瓣狭窄和肺动脉狭窄，处理在于解除狭窄。

【特殊人群晕厥】

(一) 老年人晕厥

老年人晕厥的最常见原因为体位性低血压、反射性晕厥和心律失常。部分老年患者由于服用某种药物容易造成体位性低血压和晕厥。

老年低血压晕厥临床不易复制，需要反复检查。清晨检查或者晕厥发生后尽早检查的阳性检出率较高。即使临床只表现为非特异性的颈动脉窦过敏而非晕厥，颈动脉窦按摩试验对老年晕厥患者也很重要。TTT对老年患者的安全性与年轻人接近，可以接受。对于血压不稳的晕厥患者，有必要检查24小时动态血压。老年人晕厥中有较多由心律失常引起，可疑者有必要植入ILR检查。

(二) 儿童晕厥

儿童晕厥以反射性最多见。由于TTT对儿童晕厥的假阳性和假阴性都比较高，诊断价值有限。少数患者存在潜在致命心律失常或结构性心脏病。

如果有晕厥发作家族史，首先需要考虑遗传相关心脏疾病。引起儿童晕厥的心脏原因包括：长QT综合征、Brugada综合征、儿茶酚胺敏感性室速、肥厚型心肌病、ARVC、Kearns-Sayre综合征、肺动脉高压、心肌炎、先心病手术后心律失常、冠状动脉先天性异常等等。

需要提及两种特殊类型婴幼儿晕厥。其中婴儿反射性晕厥发作主要由于不愉快刺激引起。另一种是所谓的发绀性屏气发作，如发生在婴儿哭泣时。其特征是呼气暂停导致发绀和一过性意识丧失。儿童晕厥鉴别需要除外癫痫发作和心理性假性晕厥。

(三) 开车与晕厥

有晕厥病史的患者是否应该允许驾车一直存在争议。研究显示有晕厥史患者开车时再发晕厥的概率并不高，车祸的发生率也不高。因此，如果详细检查无明显异常发现、或者考虑为神经介导晕厥，或者晕厥前有先兆，这些患者似乎应该允许自驾车。

(四) 起搏器植入患者晕厥

植入起搏器的患者因起搏器或电极故障可以引起晕厥，但是起搏器植入患者晕厥更常见由其他原因引起。ICD植入病人的晕厥可能由于机器故障或程控不恰当造成，例如室速或室颤发生后未能及时放电。

此外，晕厥是一个涉及多学科的疾病，全科医师应该是处理晕厥的重要一环。发生晕厥或晕厥有外伤的患者常常会到急诊室就诊，因此急诊医师对患者的诊断、危险分层和进一步正确

Notes

处理也很关键。

（方 全）

推荐阅读文献

1. Harrisons's Principles of Internal Medicine. 18th Ed. McGraw-Hill International Enterprises, Inc. 2012
2. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia. 9th Ed. Elsevier Saunders, 2012
3. Moya A, Sutton R, Ammirati R, et al. Guidelines for Diagnosis and Management of Syncope (Version 2009). Eur Heart J 2009;30:2631-2671
4. Brignole M and Hamdan MH. New Concept in the Assessment of Syncope. J Am Coll Cardiol 2012;59:1583-1591

Notes

第六章 高 血 压

要点：

1. 高血压是一种遗传因素和环境因素交互作用所导致的心血管综合征，是心血管疾病最主要的危险因素。我国成人高血压的患病率为 18.8%，然而高血压的知晓率、治疗率和控制率依然很低。

2. 根据诊室血压水平可作出分类：<120/80mmHg 为正常血压，≥140/90mmHg 为高血压，介于两者之间为正常高值血压。高血压患者又可以根据血压水平分为 1 级、2 级和 3 级高血压。应该结合 24 小时动态血压及家庭自测血压评估患者血压水平。

3. 所有高血压患者均应根据血压水平、合并的心血管危险因素、靶器官损害和并存的临床情况作出危险分层，分为低危、中危、高危和很高危。

4. 高血压患者的降压目标为<140/90mmHg，伴有不同临床情况的特殊人群降压目标有所不同。在降压治疗同时，应该做好心血管危险因素的全面控制。

5. 基本降压药物有 5 类：利尿剂、β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、ACEI 和 ARB。降压药物的使用原则为小剂量开始，优先选择长效制剂，联合用药及个体化。

第一节 原发性高血压

原发性高血压(essential hypertension)是以体循环动脉压升高为主要临床表现的心血管综合征，通常简称为高血压。高血压是导致心脑血管疾病的最重要的危险因素，常与其他心血管危险因素共存，可损伤重要脏器，如心、脑、肾的结构和功能，最终导致这些器官的功能衰竭。

【血压分类和定义】 人群中血压呈连续性正态分布，高血压的标准是根据临床及流行病学资料界定的。根据《中国高血压防治指南 2010》，我国目前采用的血压分类和标准见表 3-6-1。高血压定义为未使用降压药物的情况下诊室收缩压≥140mmHg 和(或)舒张压≥90mmHg。根据血压升高水平，进一步将高血压分为 1～3 级。

表 3-6-1 血压水平分类和定义

分 类	收缩压(mmHg)		舒张压(mmHg)
正常血压	<120	和	<80
正常高值血压	120～139	和(或)	80～89
高血压	≥140	和(或)	≥90
1 级高血压(轻度)	140～159	和(或)	90～99
2 级高血压(中度)	160～179	和(或)	100～109
3 级高血压(重度)	≥180	和(或)	≥110
单纯收缩期高血压	≥140	和	<90

注：当收缩压和舒张压分属于不同分级时，以较高的级别作为标准。以上标准适用于任何年龄的成年男性和女性。

【流行病学】 高血压患病率和发病率在不同国家、地区或种族之间有差别,工业化国家较发展中国家高,美国黑人约为白人的2倍。高血压患病率、发病率及血压水平随年龄增加而升高。高血压在老年人较为常见,尤以单纯收缩期高血压为多。

我国自20世纪50年代以来进行了4次(1959年、1979年、1991年和2002年)较大规模的成人血压普查,高血压患病率分别为5.11%、7.73%、13.58%和18.80%,总体呈明显上升趋势。然而依据2002年的调查,我国人群高血压知晓率、治疗率和控制率分别为30.2%、24.7%和6.1%,依然很低。

我国高血压患病率和流行存在地区、城乡和民族差别,随年龄增长而升高。北方高于南方,华北和东北属于高发区;沿海高于内地;城市高于农村;高原少数民族地区患病率较高。男、女性高血压总体患病率差别不大,青年期男性略高于女性,中年后女性稍高于男性。

【病因和发病机制】 原发性高血压的病因为多因素,尤其是遗传和环境因素交互作用的结果。但是遗传与环境因素具体通过何种途径升高血压,尚不明确。基础和临床研究表明,高血压不是一种同质性疾病,不同个体间病因和发病机制不尽相同;其次,高血压病程较长,进展一般较缓慢,不同阶段始动、维持和加速机制不同,各种发病机制间也存在交互作用。因此,高血压是多因素、多环节、多阶段和个体差异性较大的疾病。

(一)与高血压发病有关的因素

1. 遗传因素 高血压具有明显的家族聚集性。父母均有高血压,子女发病概率高达46%。约60%高血压患者有高血压家族史。高血压的遗传可能存在主要基因显性遗传和多基因关联遗传两种方式。在遗传表型上,不仅高血压发生率体现遗传性,而且在血压高度、并发症发生以及其他有关因素如肥胖等也有遗传性。近年来有关高血压的基因研究报道很多,但尚无突破性进展。关于高血压的基因定位,在全世界进行的20多个高血压全基因组扫描研究中,共有30多个可能有关的染色体区段。

2. 环境因素

(1)饮食:不同地区人群血压水平和高血压患病率与钠盐平均摄入量显著正相关,但同一地区人群中个体间血压水平与摄盐量并不相关,摄盐过多导致血压升高主要见于对盐敏感的人群。钾摄入量与血压呈负相关。高蛋白质摄入属于升压因素。饮食中饱和脂肪酸或饱和脂肪酸/多不饱和脂肪酸比值较高也属于升压因素。饮酒量与血压水平呈线性相关,尤其与收缩压相关性更强。

(2)精神应激:城市脑力劳动者高血压患病率超过体力劳动者,从事精神紧张度高的职业者发生高血压的可能性较大,长期生活在噪声环境中听力敏感性减退者高血压也较多。此类高血压患者经休息后症状和血压可获得一定改善。

(3)吸烟:吸烟可使交感神经末梢释放去甲肾上腺素增加而使血压增高,同时可以通过氧化应激损害一氧化氮(NO)介导的血管舒张引起血压增高。

3. 其他因素

(1)体重:体重增加是血压升高的重要危险因素。肥胖类型与高血压发生关系密切,腹型肥胖者容易发生高血压。

(2)药物:服避孕药妇女血压升高发生率及程度与服药时间长短有关。口服避孕药引起的高血压一般为轻度,并且可逆转,在终止服药后3~6个月血压恢复正常。其他如麻黄碱、肾上腺皮质激素、非甾体类抗炎药、甘草等也可使血压增高。

(3)睡眠呼吸暂停低通气综合征:是指睡眠期间反复发作性呼吸暂停。有中枢性和阻塞性之分。患者50%有高血压,血压升高程度与SAHS病程和严重程度有关。

(二)高血压的发病机制

1. 激素机制(肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活) 经典的RAAS包括:肾小球入

Notes

球动脉的球旁细胞分泌肾素,激活从肝脏产生的血管紧张素原(AGT),生成血管紧张素Ⅰ(AⅠ),然后经肺循环的转换酶(ACE)生成血管紧张素Ⅱ(AⅡ)。AⅡ是RAAS的主要效应物质,作用于血管紧张素Ⅱ受体1(AT1),使小动脉平滑肌收缩,刺激肾上腺皮质球状带分泌醛固酮,通过交感神经末梢突触前膜的正反馈使去甲肾上腺素分泌增加,这些作用均可使血压升高。近年来发现很多组织,例如血管壁、心脏、中枢神经、肾脏及肾上腺,也有RAAS各种组成成分。组织RAAS对心脏、血管的功能和结构所起的作用,可能在高血压发生和维持中有更大影响。另有研究表明AⅠ和AⅡ可以通过多条途径产生血管紧张素1-7(A1-7),A1-7通过与G蛋白耦联的MAS受体发挥扩血管以及抑制血管平滑肌细胞增殖作用,起到降压和心血管系统保护作用,使我们更全面理解RAAS系统的心血管作用。

2. **肾脏机制** 现代高盐饮食加上遗传性或获得性肾脏排钠能力的下降是许多高血压患者的基本病生理异常。摄入钠盐后平均动脉压显著上升者为盐敏感性高血压。肾性钠潴留通过增加血容量,启动全身血流自身调节机制和增加排钠激素(例如内源性类洋地黄物质等),从而使外周血管阻力和血压升高。钠潴留以后还可以通过多种机制,例如:亢进的交感活性使肾血管阻力增加;血管紧张素介导的中枢神经系统效应;血管平滑肌细胞收缩;增加肾脏局部AT1表达等使血压增加。血压增高启动压力-利尿钠(pressure-natriuresis)机制将潴留的水钠排泄出去,因此有多种机制导致压力-利尿钠曲线再设定从而将血压升高作为维持体内水钠平衡的一种代偿方式。一个患者是盐敏感还是盐耐受是由遗传因素以及肾内或肾外多种机制决定的。出生低体重幼儿由于肾单位减少也可以通过肾脏机制导致高血压。

3. **神经机制** 各种原因使大脑皮质下神经中枢功能发生变化,各种神经递质浓度与活性异常,包括去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺、神经肽Y、5-羟色胺、血管加压素、脑啡肽、脑钠肽和中枢肾素-血管紧张素系统,最终使交感神经系统活性亢进。交感神经兴奋性增高作用于心脏,可导致心率增快,心肌收缩力加强和心输出量增加;作用于血管α受体可使小动脉收缩,外周血管阻力增加和血压升高。肾交感神经活性增强可增加近端肾小管的α1受体介导的钠水重吸收、使肾血管收缩导致肾血流量减少,还可激活β1受体使肾素释放致AⅡ生成,AⅡ可使血管收缩、去甲肾上腺素释放增多和钠盐重吸收增强,还可作用于延髓头端腹外侧核引起肾交感神经的激活产生正反馈作用,这些因素均可增加心排血量及外周阻力使血压增高。

4. **血管机制** 大动脉和小动脉结构和功能的变化在高血压发病中发挥着重要作用。内皮功能异常是高血压发生的重要机制。随着年龄增长以及各种心血管危险因素,例如血脂异常、血糖升高、吸烟、高同型半胱氨酸血症等,导致血管内皮细胞功能异常,内皮产生舒张因子减少(前列腺素类物质、一氧化氮、缓激肽、心钠素和降钙素基因相关肽等)及收缩因子增加(内皮素、血管收缩因子、AⅡ),造成血压升高。血压高时血管对这些物质的反应亦发生改变。血管壁对缩血管物质反应性增强,对扩血管物质反应减弱,这也是血管持续收缩、张力增加的原因。

内皮功能异常、神经内分泌系统激活以及高血压本身导致的血管重塑可以加重高血压。血管重塑表现为血管壁增厚和壁/腔比值增加等。由于血管平滑肌细胞肥大、增殖和细胞基质合成增多,血管壁增厚,特别是中层增厚,导致血管阻力增高,血管壁反应性增强。阻力血管纤维化及管壁增厚和壁/腔比值增加,使血管口径减小;血管口径变小使切应力增大易致内皮损伤,推动动脉粥样硬化的形成与发展。

5. **胰岛素抵抗** 胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)是指必须以高于正常的血胰岛素释放水平来维持正常的糖耐量,表示机体组织对胰岛素处理葡萄糖的能力减退。约50%原发性高血压患者存在不同程度IR,在肥胖、血甘油三酯升高、高血压及糖耐量减退同时并存的四联症患者中最为明显。近年来认为IR是2型糖尿病和高血压发生的共同病理生理基础,但IR是如何导致血压升高,尚未获得肯定解释。多数认为是IR造成继发性高胰岛素血症引起的,继发性高胰岛素血症使肾脏水钠重吸收增强,交感神经系统活性亢进,刺激H-Na交换,使细胞内Na^+、Ca^{2+}增

Notes

加，增强血管平滑肌对血管加压物质（如去甲肾上腺素、血管紧张素Ⅱ）和血容量扩张的敏感性，促进血压升高。此外还可以促使血管壁增厚，血管腔变窄，使外周血管阻力增加而导致血压升高。在一定意义上，胰岛素抵抗所致交感活性亢进使机体产热增加，是对肥胖的一种负反馈调节，这种调节以血压升高和血脂代谢障碍为代价。

（三）我国人群高血压的特点

高钠、低钾膳食是我国大多数高血压患者发病的主要危险因素之一。我国大部分地区人均每天盐摄入量 12～15 克以上。在盐与血压的国际协作研究中，反映膳食钠/钾量的 24 小时尿钠/钾比值，我国人群在 6 以上，而西方人群仅为 2～3。超重和肥胖将成为我国高血压患病率增长的又一重要危险因素。在高血压与心血管风险方面，我国人群监测数据显示，心脑血管死亡占总死亡人数的 40% 以上，其中高血压是首位危险因素。我国脑卒中的年发病率为 250/10 万，冠心病事件的年发病率为 50/10 万，脑卒中发病率是冠心病事件发病率的 5 倍。在临床治疗试验中，脑卒中/心肌梗死发病比值，在我国高血压人群约（5～8）∶1，而在西方高血压人群约 1∶1。另外我国人群叶酸普遍缺乏，导致血浆同型半胱氨酸水平增高，与高血压发病正相关，尤其增加高血压引起脑卒中的风险。这提示脑卒中是我国高血压人群最主要的心血管风险，对于制订更有效的减少我国人群心血管风险的防治策略有重要意义。

【病理生理和病理】 从血流动力学角度，血压主要决定于心输出量和体循环周围血管阻力，平均动脉血压（MBP）= 心输出量（CO）×总外周血管阻力（PR）。随年龄增加常可呈现不同血流动力学特征：

1. 对于年轻人（一般 17～25 岁）而言，血流动力学主要改变为心输出量增加和主动脉硬化，体现了交感神经系统的过度激活，一般发生于男性。

2. 对于中年（一般 30～50 岁）而言，主要表现为舒张压增高，伴或不伴收缩压增高。单纯舒张期高血压常见于中年男性，伴随体重增加和代谢综合征。血流动力学主要特点为周围血管阻力增加而心输出量并不增加。

3. 对于老年而言，单纯收缩期高血压是最常见的类型。流行病学显示人群收缩压随年龄增长而增高，而舒张压增长至 55 岁后逐渐下降。脉压的增加提示中心动脉的硬化以及周围动脉回波速度的增快导致收缩压增加。单纯收缩期高血压常见于老年和妇女，也是舒张性心力衰竭的主要危险因素之一。

心脏和血管是高血压作用的主要靶器官，早期可无明显病理改变。长期高血压引起的心脏改变主要是左心室肥厚和扩大。而全身小动脉病变则主要是壁/腔比值增加和管腔内径缩小，导致重要靶器官如心、脑、肾组织缺血。长期高血压及伴随的危险因素可促进动脉粥样硬化的形成及发展。

1. 心脏 长期压力负荷增高，儿茶酚胺与血管紧张素Ⅱ等生长因子都可刺激心肌细胞肥大和间质纤维化引起左心室肥厚和扩张，称为高血压性心脏病。左心室肥厚可以使冠状动脉血流储备下降，特别是在氧耗量增加时，导致心内膜下心肌缺血。高血压性心脏病常可合并冠状动脉粥样硬化和微血管病变。

2. 脑 长期高血压使脑血管发生缺血与变性，形成微动脉瘤，一旦破裂可发生脑出血。高血压促使脑动脉粥样硬化，粥样斑块破裂可并发脑血栓形成。脑小动脉闭塞性病变，引起针尖样小范围梗死病灶，称为腔隙性脑梗死。高血压的脑血管病变部位，特别容易发生在大脑中动脉的豆纹动脉、基底动脉的旁正中动脉和小脑齿状核动脉。这些血管直接来自压力较高的大动脉，血管细长而且垂直穿透，容易形成微动脉瘤或闭塞性病变。因此脑卒中通常累及壳核、丘脑、尾状核、内囊等部位。

3. 肾脏 长期持续高血压使肾小球内囊压力升高，肾小球纤维化、萎缩，肾动脉硬化，导致肾实质缺血和肾单位不断减少。慢性肾衰竭是长期高血压的严重后果之一，尤其在合并糖尿病

Notes

时。恶性高血压时,入球小动脉及小叶间动脉发生增殖性内膜炎及纤维素样坏死,可在短期内出现肾衰竭。

4. 视网膜 视网膜小动脉早期发生痉挛,随着病程进展出现硬化。血压急骤升高可引起视网膜渗出和出血。眼底检查有助于对高血压严重程度的了解,目前采用Keith-Wagener眼底分级法:Ⅰ级,视网膜动脉变细、反光增强;Ⅱ级,视网膜动脉狭窄、动静脉交叉压迫;Ⅲ级,在上述病变基础上有眼底出血及棉絮状渗出;Ⅳ级,上述基础上又出现视神经盘水肿。

【临床表现及并发症】

(一)症状

大多数起病缓慢,缺乏特殊临床表现,导致诊断延迟,仅在测量血压时或发生心、脑、肾等并发症时才被发现。常见症状有头晕、头痛、颈项板紧、疲劳、心悸等,也可出现视力模糊、鼻出血等较重症状,典型的高血压头痛在血压下降后即可消失。高血压患者可以同时合并其他原因的头痛,往往与血压水平无关,例如精神焦虑性头痛、偏头痛、青光眼等。如果突然发生严重头晕与眩晕,要注意可能是脑血管病或者降压过度、直立性低血压。高血压患者还可以出现受累器官的症状,如胸闷、气短、心绞痛、多尿等。另外,有些症状可能是降压药的不良反应所致。

(二)体征

高血压体征一般较少。周围血管搏动、血管杂音、心脏杂音等是重点检查的项目。常见的并应重视的部位是颈部、背部两侧肋脊角、上腹部脐两侧、腰部肋脊处的血管杂音。心脏听诊可有主动脉瓣区第二心音亢进、轻微收缩期杂音或偶有收缩早期喀喇音。

有些体征常提示继发性高血压可能,例如腰部肿块提示多囊肾或嗜铬细胞瘤;股动脉搏动延迟出现或缺如,下肢血压明显低于上肢,提示主动脉缩窄;向心性肥胖、紫纹与多毛,提示皮质醇增多症。

【并发症】

1. 脑血管病 包括脑出血、脑血栓形成、腔隙性脑梗死、短暂性脑缺血发作,参阅神经科教材。

2. 心力衰竭和冠心病 参阅本书相关章节。

3. 慢性肾衰竭 参阅本书相关章节。

4. 主动脉夹层 参阅本书相关章节。

【实验室检查】

(一)基本项目

血液生化(钾、空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和尿酸、肌酐);全血细胞计数、血红蛋白和红细胞比积;尿液分析(蛋白、糖和尿沉渣镜检);心电图。

(二)推荐项目

24小时动态血压监测、超声心动图、颈动脉超声、餐后2h血糖、血同型半胱氨酸、尿白蛋白定量、尿蛋白定量、眼底、胸部X线检查、脉搏波传导速度以及踝臂血压指数等。

动态血压监测(ambulatory blood pressure monitoring,ABPM)是由仪器自动定时测量血压,每隔15~30分钟自动测压,连续24小时或更长时间。正常人血压呈明显的昼夜节律,表现为双峰一谷,在上午6~10时及下午4~8时各有一高峰,而夜间血压明显降低。目前认为动态血压的正常参考范围为:24小时平均血压<130/80mmHg,白天均值<135/85mmHg,夜间均值<120/70mmHg。动态血压监测可诊断白大衣高血压,发现隐蔽性高血压,检查难治性高血压的原因,评估血压升高程度、短时变异和昼夜节律以及治疗效果等。

(三)选择项目

Notes

对怀疑为继发性高血压患者,根据需要可以分别选择以下检查项目:血浆肾素活性、血和尿

醛固酮、血和尿皮质醇、血肾上腺素及去甲肾上腺素、血和尿儿茶酚胺、动脉造影、肾和肾上腺超声、CT或MRI、睡眠呼吸监测等。对有合并症的高血压患者,进行相应的脑功能、心功能和肾功能检查。

【诊断和鉴别诊断】 高血压诊断主要根据诊室血压值,采用经核准的汞柱式或电子血压计,测量安静休息坐位时上臂肱动脉部位血压,一般需非同日测量三次血压值收缩压均≥140mmHg和(或)舒张压均≥90mmHg可诊断高血压。患者既往有高血压史,正在使用降压药物,血压虽然正常,也诊断为高血压。也可参考家庭自测血压收缩压≥135和(或)舒张压≥85mmHg和24动态血压收缩压平均值≥130和(或)舒张压≥80mmHg,白天收缩压平均值≥135和(或)舒张压平均值≥85mmHg,夜间收缩压平均值≥120和(或)舒张压平均值≥70mmHg进一步评估血压状态。一般来说,左、右上臂的血压相差<1.33~2.66kPa(10~20mmHg),右侧>左侧。如果左、右上臂血压相差较大,要考虑一侧锁骨下动脉及远端有阻塞性病变。如疑似直立性低血压的患者还应测量平卧位和站立位血压。是否血压升高,不能仅凭1次或2次诊室血压测量值,需要经过一段时间的随访,进一步观察血压变化和总体水平。

根据WHO减少汞污染的倡议,于2020年全面废除汞柱式血压计的使用,电子血压计将是未来主要的血压测量工具。随着科学技术的发展,血压测量的准确性和便捷性将进一步改进,实现血压的远程监测和无创每搏血压的测量。

一旦诊断高血压,必须鉴别是原发性还是继发性。继发性高血压的诊断与治疗参见第二节和本书有关篇章。

【危险评估和预后】 高血压患者的预后不仅与血压水平有关,而且与是否合并其他心血管危险因素以及靶器官损害程度有关。因此从指导治疗和判断预后的角度,应对高血压患者进行心血管危险分层,将高血压患者分为低危、中危、高危和很高危。具体分层标准根据血压升高水平(1、2、3级)、其他心血管危险因素、糖尿病、靶器官损害以及并发症情况,见表3-6-2。用于分层的其他心血管危险因素、靶器官损害和并发症见表3-6-3。

表3-6-2 高血压患者心血管危险分层标准

其他危险因素和病史	高血压		
	1级	2级	3级
无	低危	中危	高危
1~2个其他危险因素	中危	中危	很高危
≥3个其他危险因素或靶器官损害	高危	高危	很高危
临床合并症或合并糖尿病	很高危	很高危	很高危

高血压与动脉粥样硬化密不可分。高血压患者动脉粥样硬化的严重程度与高血压的治疗和预后密切相关。现有动脉粥样硬化评估指标对高血压的诊断、治疗和预后评估起着重要作用,进一步明确高血压与动脉粥样硬化的关系以及更加准确的判断动脉粥样硬化程度对高血压发生发展以及危险评估具有重要意义。

【治疗】

(一)目的与原则

原发性高血压目前尚无根治方法。临床证据表明收缩压下降10~20mmHg或舒张压下降5~6mmHg,3~5年内脑卒中、冠心病与心脑血管病死亡率事件分别减少38%、16%与20%,心力衰竭减少50%以上,高危患者获益更为明显。降压治疗的最终目的是减少高血压患者心、脑血管病的发生率和死亡率。

Notes

表 3-6-3 影响高血压患者心血管预后的重要因素

心血管危险因素	靶器官损害	伴随临床疾患
• 高血压(1~3级) • 年龄>55(男性);>65(女性) • 吸烟 • 糖耐量受损和(或)空腹血糖升高 • 血脂异常 TC ≥5.7mmol/L(220mg/dl)或 LDL-C>3.3mmol/L(130mg/dl)或 HDL-C<1.0mmol/L(40mg/dl) • 早发心血管病家族史(一级亲属发病年龄男性<55岁,女性<65岁) • 腹型肥胖(腰围男性≥90cm,女性≥85cm或肥胖(BMI≥28kg/m²) • 血同型半胱氨酸升高(≥10μmol/L)	• 左心室肥厚 心电图: Sokolow 电压标准:$R_{V_5}+S_{V_1}>$ 4.0mV(男性)或>3.5mV(女性) Cornell 电压标准:$R_{avl}+S_{V_3}>$ 2.8mV(男性)或>2.0mV(女性) 超声心动 LVMI 男性≥125g/m²,女性≥120g/m² • 颈动脉超声 IMT≥0.9mm 或动脉粥样硬化斑块 • 颈股动脉 PWV≥12m/s • ABI<0.9 • eGFR<60ml/min·1.73m² 或血肌酐轻度升高 115~133μmol/L(1.3~1.5mg/dl,男性)107~124μmol/L(1.2~1.4mg/dl,女性) • 尿微量白蛋白 30~300mg/24小时或白蛋白/肌酐≥30mg/g	• 脑血管病 脑出血,缺血性脑卒中,短暂性脑缺血发作 • 心脏疾病 心肌梗死,心绞痛,冠状动脉血运重建,慢性心力衰竭 • 肾脏疾病 糖尿病性肾病,肾功能受损,肌酐≥133μmol/L(1.5mg/dl,男性),≥124μmol/L(1.4mg/dl,女性) 尿蛋白≥300mg/24h • 周围血管病 • 视网膜病变 出血或渗出,视神经盘水肿 • 糖尿病

注:TC:总胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;BMI:体质量指数;LVMI:左心室质量指数;IMT:内膜中层厚度;ABI:踝臂指数;PWV:脉搏波传导速度;eGFR:估测的肾小球滤过率

高血压治疗原则如下:

1. **治疗性生活方式干预** 适用于所有高血压患者。主要包括:①减轻体重:将体质量指数(BMI)尽可能控制在<24kg/m²。体重降低对改善胰岛素抵抗、糖尿病、高脂血症和左心室肥厚均有益;②减少钠盐摄入:膳食中约80%钠盐来自烹调用盐和各种腌制品,所以应减少烹调用盐,每人每日食盐量以不超过6g为宜;③补充钾盐:每日吃新鲜蔬菜和水果;④减少脂肪摄入:减少食用油摄入,少吃或不吃肥肉和动物内脏;⑤戒烟限酒;⑥增加运动:运动有利于减轻体重和改善胰岛素抵抗,提高心血管调节适应能力,稳定血压水平;⑦减轻精神压力,保持心态平衡;⑧必要时补充叶酸制剂。

2. **降压药物治疗对象** ①高血压2级或以上患者;②高血压合并糖尿病,或者已经有心、脑、肾靶器官损害或并发症患者;③凡血压持续升高,改善生活方式后血压仍未获得有效控制者。从心血管危险分层的角度,高危和很高危患者必须使用降压药物强化治疗。

3. **血压控制目标值** 目前一般主张血压控制目标值应<140/90mmHg。对于老年收缩期高血压患者,收缩压控制于150mmHg以下,如果能够耐受可降至140mmHg以下。应尽早将血压降低到上述目标血压水平,但并非越快越好。大多数高血压患者,应根据病情在数周至数月内将血压逐渐降至目标水平。年轻、病程较短的高血压患者,可较快达标。但老年人、病程较长或已有靶器官损害或并发症的患者,降压速度宜适度缓慢。

4. **多重心血管危险因素协同控制** 大部分高血压患者合并其他心血管危险因素。降压治疗后尽管血压控制在正常范围,其他危险因素依然对预后产生重要影响,因此降压治疗时应同时兼顾其他心血管危险因素控制。降压治疗方案除了必须有效控制血压,还应兼顾对糖代谢、脂代谢、尿酸代谢等多重危险因素的控制。

国际大规模临床研究表明,对中高危险的高血压患者在降压治疗同时给予他汀类药物,可进一步减少心脑血管事件。针对我国高血压人群普遍伴存高同型半胱氨酸血症的特点,在降压同时,补充叶酸,降低血浆同型半胱氨酸,对我国脑卒中的防治有重要意义。

（二）降压药物治疗

1. 降压药物应用基本原则 使用降压药物应遵循以下4项原则，即小剂量开始，优先选择长效制剂，联合用药及个体化。

（1）小剂量：初始治疗时通常应采用较小的有效治疗剂量，根据需要逐步增加剂量。

（2）优先选择长效制剂：尽可能使用每天给药1次而有持续24小时降压作用的长效药物，从而有效控制夜间血压与晨峰血压，更有效预防心脑血管并发症。如使用中、短效制剂，则需给药每天2～3次，以达到平稳控制血压的目的。

（3）联合用药：可增加降压效果又不增加不良反应，在低剂量单药治疗效果不满意时，可以采用两种或两种以上降压药物联合治疗。事实上，2级以上高血压为达到目标血压常需联合治疗。对血压≥160/100mmHg或高于目标血压20/10mmHg或高危及以上患者，起始即可采用小剂量两种药物联合治疗或用固定复方制剂。

（4）个体化：根据患者具体情况、药物有效性和耐受性，兼顾患者经济条件及个人意愿，选择适合患者的降压药物。

2. 降压药物种类 目前常用降压药物可归纳为五大类，即利尿剂、β受体阻滞剂、钙通道阻滞剂（CCB）、血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）和血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂（ARB），详见表3-6-4。

表3-6-4 常用降压药物名称、剂量及用法

药物分类	药物名称	单次剂量	用法（每日）
利尿药	氢氯噻嗪（hydrochlorothiazide）	12.5mg	1～2次
	氨苯蝶啶（triamterene）	50mg	1～2次
	阿米洛利（amiloride）	5～10mg	1次
	呋塞米（furosemide）	20～40mg	1～2次
	吲达帕胺（indapamide）	1.25～2.5mg	1次
β受体阻滞剂	美托洛尔（metoprolol）	25～50mg	2次
	阿替洛尔（atenolol）	50～100mg	1次
	比索洛尔（bisoprolol）	5～10mg	1次
	卡维洛尔（carvedilol）	12.5～25mg	1～2次
	拉贝洛尔（labetalol）	100mg	2～3次
钙通道阻滞剂	硝苯地平控释剂（nifedipine GITS）	30～60mg	1次
	尼卡地平（nicardipine）	40mg	2次
	尼群地平（nitredipine）	10mg	2次
	非洛地平缓释剂（felodipine SR）	5～10mg	1次
	氨氯地平（amlodipine）	5～10mg	1次
	左旋氨氯地平（Levamlodipine）	1.25～5mg	1次
	拉西地平（lacidipine）	4～6mg	1次
	乐卡地平（lercanidipine）	10～20mg	1次
	维拉帕米缓释剂（verapamil SR）	240mg	1次
	地尔硫䓬缓释剂（diltiazem SR）	90～180mg	1次
	贝尼地平（benidipine）	2～8mg	1次

续表

药物分类	药物名称	单次剂量	用法(每日)
血管紧张素转换酶抑制剂	卡托普利(captopril)	12.5～50mg	2～3次
	依那普利(enalapril)	10～20mg	2次
	贝那普利(benazepril)	10～20mg	1次
	赖诺普利(lisinopril)	10～20mg	1次
	雷米普利(ramipril)	2.5～10mg	1次
	福辛普利(fosinopril)	10～20mg	1次
	西拉普利(cilazapril)	2.5～5mg	1次
	培哚普利(perindopril)	4～8mg	1次
血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂	氯沙坦(losartan)	50～100mg	1次
	缬沙坦(valsartan)	80～160mg	1次
	厄贝沙坦(irbesartan)	150～300mg	1次
	替米沙坦(telmisartan)	40～80mg	1次
	奥美沙坦(olmesartan)	20～40mg	1次
	坎地沙坦(candesartan)	8～12mg	1次
	阿利沙坦(Allisartan)	240mg	1次

注:具体使用剂量及注意事项请参照药物使用说明书

3. 各类降压药物作用特点

(1) 利尿剂:有噻嗪类、袢利尿剂和保钾利尿剂三类。噻嗪类使用最多,常用的有氢氯噻嗪。降压作用主要通过排钠,减少细胞外容量,降低外周血管阻力。降压起效较平稳、缓慢,持续时间相对较长,作用持久。适用于轻、中度高血压,对单纯收缩期高血压、盐敏感性高血压、合并肥胖或糖尿病、更年期女性、合并心力衰竭和老年人高血压有较强的降压效应。利尿剂可增强其他降压药的疗效。主要不良反应是低血钾症和影响血脂、血糖、血尿酸代谢,往往发生在大剂量时,因此推荐使用小剂量。其他还包括乏力、尿量增多等,痛风患者禁用。保钾利尿剂可引起高血钾,不宜与ACEI、ARB合用,肾功能不全者慎用。袢利尿剂主要用于合并肾功能不全的高血压患者。

(2) β受体阻滞剂:有选择性(β1)、非选择性(β1与β2)和兼有α受体阻滞三类。该类药物可通过抑制中枢和周围RAAS,抑制心肌收缩力和减慢心率发挥降压作用。降压起效较强而且迅速,不同β受体阻滞剂降压作用持续时间不同。适用于不同程度高血压患者,尤其是心率较快的中、青年患者或合并心绞痛和慢性心力衰竭者,对老年高血压疗效相对较差。各种β受体阻滞剂的药理学和药代动力学情况相差较大,临床上治疗高血压宜使用选择性β1受体阻滞剂或者兼有α受体阻滞作用的β受体阻滞剂,达到能有效减慢心率的较高剂量。β受体阻滞剂不仅降低静息血压,而且能抑制应激和运动状态下血压急剧升高。使用的主要障碍是心动过缓和一些影响生活质量的不良反应,较高剂量治疗时突然停药可导致撤药综合征。虽然糖尿病不是使用β受体阻滞剂的禁忌证,但它增加胰岛素抵抗,还可能掩盖和延长低血糖反应,使用时应加以注意。不良反应主要有心动过缓、乏力、四肢发冷。β受体阻滞剂对心肌收缩力、窦房结及房室结功能均有抑制作用,并可增加气道阻力。急性心力衰竭、病态窦房结综合征、房室传导阻滞患者禁用。

(3) 钙通道阻滞剂:根据药物核心分子结构和作用于L型钙通道不同的亚单位,钙通道阻滞剂分为二氢吡啶类和非二氢吡啶类,前者以硝苯地平为代表,后者有维拉帕米和地尔硫䓬。

Notes

根据药物作用持续时间,钙通道阻滞剂又可分为短效和长效。长效包括长半衰期药物,例如氨氯地平、左旋氨氯地平;脂溶性膜控型药物,例如拉西地平和乐卡地平;缓释或控释制剂,例如非洛地平缓释片、硝苯地平控释片。降压作用主要通过阻滞电压依赖L型钙通道减少细胞外钙离子进入血管平滑肌细胞内,减弱兴奋-收缩耦联,降低阻力血管的收缩反应。钙通道阻滞剂还能减轻血管紧张素Ⅱ(AⅡ)和α1肾上腺素能受体的缩血管效应,减少肾小管钠重吸收。钙通道阻滞剂降压起效迅速,降压疗效和幅度相对较强,疗效的个体差异性较小,与其他类型降压药物联合治疗能明显增强降压作用。钙通道阻滞剂对血脂、血糖等无明显影响,服药依从性较好。相对于其他降压药物,钙通道阻滞剂还具有以下优势:对老年患者有较好降压疗效;高钠摄入和非甾体类抗炎症药物不影响降压疗效;对嗜酒患者也有显著降压作用;可用于合并糖尿病、冠心病或外周血管病患者;长期治疗还具有抗动脉粥样硬化作用。主要缺点是开始治疗时有反射性交感活性增强,引起心率增快、面部潮红、头痛、下肢水肿等,尤其使用短效制剂时。非二氢吡啶类抑制心肌收缩和传导功能,不宜在心力衰竭、窦房结功能低下或心脏传导阻滞患者中应用。

(4)血管紧张素转换酶抑制剂:降压作用主要通过抑制循环和组织ACE,使血管紧张素Ⅱ生成减少,同时抑制激肽酶使缓激肽降解减少。降压起效缓慢,3~4周时达最大作用,限制钠盐摄入或联合使用利尿剂可使起效迅速和作用增强。ACEI具有改善胰岛素抵抗和减少尿蛋白作用,对肥胖、糖尿病和心脏、肾脏靶器官受损的高血压患者具有相对较好的疗效,特别适用于伴有心力衰竭、心肌梗死、心房颤动、蛋白尿、糖耐量减退或糖尿病肾病的高血压患者。不良反应主要是刺激性干咳和血管性水肿。干咳发生率约10%~20%,可能与体内缓激肽增多有关,停用后可消失。高血钾症、妊娠妇女和双侧肾动脉狭窄患者禁用。血肌酐超过3mg/dl患者使用时需谨慎,应定期监测血肌酐及血钾水平。

(5)血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB):降压作用主要通过阻滞组织血管紧张素Ⅱ受体亚型AT1,更充分有效地阻断血管紧张素Ⅱ的血管收缩、水钠潴留与重构作用。近年来的研究表明阻滞AT1负反馈引起血管紧张素Ⅱ增加,可激活另一受体亚型AT2,能进一步拮抗AT1的生物学效应。降压作用起效缓慢,但持久而平稳。低盐饮食或与利尿剂联合使用能明显增强疗效。多数ARB随剂量增大降压作用增强,治疗剂量窗较宽。最大的特点是直接与药物有关的不良反应较少,一般不引起刺激性干咳,持续治疗依从性高。治疗对象和禁忌证与ACEI相同。

除上述五大类主要的降压药物外,在降压药发展历史中还有一些药物,包括交感神经抑制剂,例如利血平(reserpine)、可乐定(clonidine);直接血管扩张剂,例如肼屈嗪(hydrazine);α_1受体阻滞剂,例如哌唑嗪(prazosin)、特拉唑嗪(terazosin)、多沙唑嗪(doxazosin),曾多年用于临床并有一定的降压疗效,但因副作用较多,目前不主张单独使用,但可用于复方制剂或联合治疗。

4. 降压治疗方案 大多数无并发症或合并症患者可单独或联合使用噻嗪类利尿剂、β阻滞剂、CCB、ACEI和ARB,治疗应从小剂量开始。临床实际使用时,患者心血管危险因素状况、靶器官损害、并发症、合并症、降压疗效、不良反应以及药物费用等,都可能影响降压药的具体选择。目前认为,2级高血压患者在开始时就可以采用两种降压药物联合治疗,联合治疗有利于血压较快达到目标值,也利于减少不良反应。

联合治疗应采用不同降压机制的药物,我国临床主要推荐应用优化联合治疗方案是:ACEI/ARB+二氢吡啶类CCB;ARB/ACEI+噻嗪类利尿剂;二氢吡啶类CCB+噻嗪类利尿剂;二氢吡啶类CCB+β受体阻滞剂。次要推荐使用的联合治疗方案是:利尿剂+β受体阻滞剂;α受体阻滞剂+β受体阻滞剂;二氢吡啶类CCB+保钾利尿剂;噻嗪类利尿剂+保钾利尿剂。三种降压药联合治疗一般必须包含利尿剂。采用合理的治疗方案和良好的治疗依从性,一般可使患者在治疗3~6个月内达到血压控制目标值。对于有并发症或合并症患者,降压药和治疗方案选择应该个体化。

降压治疗的益处主要是通过长期控制血压而获得,所以高血压患者需要长期降压治疗,尤其是

Notes

高危和很高危患者。在每个患者确立有效治疗方案血压控制后，仍应继续治疗，不应随意停止治疗或频繁改变治疗方案，停降压药后多数患者在半年内又回复到原来的血压水平。由于降压治疗的长期性，因此患者的治疗依从性十分重要。采取以下措施可以提高患者治疗依从性：医师与患者之间保持经常性的良好沟通；让患者和家属参与制订治疗计划；鼓励患者家中自测血压。

【特殊类型高血压的处理】

（一）老年高血压

我国流行病学调查显示60岁以上人群高血压患病率为49%。老年人容易合并多种临床疾病，并发症较多，其高血压的特点是收缩压增高、舒张压下降，脉压增大；血压波动性大，容易出现体位性低血压及餐后低血压；血压昼夜节律异常、白大衣高血压和假性高血压相对常见。老年高血压患者的血压应降至150/90mmHg以下。老年高血压降压治疗应强调收缩压达标，同时应避免过度降低血压；在能耐受降压治疗前提下，逐步降压达标，应避免过快降压。CCB、ACEI、ARB、利尿剂或β受体阻滞剂都可以考虑选用。

（二）儿童青少年高血压

儿童青少年高血压以原发性高血压为主，表现为轻、中度血压升高，通常没有明显的临床症状，与肥胖密切相关，近一半儿童高血压患者可发展为成人高血压，左心室肥厚是最常见的靶器官受累。儿童青少年血压明显升高者多为继发性高血压，肾性高血压是首位病因。目前国际上统一采用不同年龄性别血压的90、95和99百分位数作为诊断"正常高值血压"、"高血压"和"严重高血压"的标准。未合并靶器官损害的儿童与青少年高血压应将血压降至95百分位数以下；合并肾脏疾病、糖尿病或出现高血压靶器官损害时，应将血压降至90百分位数以下。绝大多数儿童与青少年高血压患者通过非药物治疗即可达到血压控制目标。但如果生活方式治疗无效，出现高血压临床症状、靶器官损害，合并糖尿病、继发性高血压等情况应考虑药物治疗。ACEI或ARB和CCB在标准剂量下较少发生不良反应，通常作为首选的儿科抗高血压药物；利尿剂通常作为二线抗高血压药物或与其他类型药物联合使用；其他种类药物如α受体阻滞剂和β受体阻滞剂，因为不良反应的限制多用于儿童青少年严重高血压患者的联合用药。

（三）妊娠高血压

参见妇产科教材。

（四）顽固性高血压

顽固性高血压或难治性高血压是指尽管使用了三种以上合适剂量降压药联合治疗（一般应该包括利尿剂），血压仍未能达到目标水平。使用四种或四种以上降压药物血压达标也应考虑为顽固性高血压。对于顽固性高血压，部分患者存在遗传学和药物遗传学方面的因素，多数患者还应该寻找原因，针对具体原因进行治疗，常见原因如下：

1. 假性难治性高血压　由血压测量错误、"白大衣现象"或治疗依从性差等导致。如：袖带气囊不合适（气囊太短或太容易致血压读数偏高）；袖带置于有弹性阻力的衣服（毛线衣）外面；放气速度过快；听诊器的胸件置于袖带之内（致使听诊头向下压力较大而压力增高）；听诊器上向下压力较大。假性难治性高血压可发生在广泛动脉粥样硬化和钙化的老年人，测量肱动脉血压时需要比硬化的动脉腔内压更高的袖带压力方能阻断血流。以下情况应怀疑假性高血压：血压明显升高而无靶器官损害；降压治疗后在无血压过度下降时产生明显的头晕、乏力等低血压症状；肱动脉处有钙化证据；肱动脉血压高于下肢动脉血压；重度单纯收缩期高血压。患者治疗依从性差，也可以导致顽固性高血压。

2. 生活方式未获得有效改善　比如体重、食盐摄入未得到有效控制，过量饮酒、未戒烟等。

3. 降压治疗方案不合理　如：采用了不合理的联合治疗方案；采用了对某些患者有明显不良反应的降压药，导致无法增加剂量提高疗效和依从性；在多种药物联合方案中未包括利尿剂（包括醛固酮拮抗剂）。

4. 其他药物干扰降压作用 同时服用干扰降压作用的药物是血压难以控制的一个较隐蔽的原因。非甾体类抗炎药(NSAIDs)引起水钠潴留,增强对升压激素的血管收缩反应,可抵消钙通道阻滞剂外各种降压药的作用。拟交感胺类药物具有激动 α 肾上腺素能活性作用,例如某些滴鼻液、抑制食欲的减肥药,长期使用可升高血压或干扰降压药物作用。三环类抗抑郁药阻止交感神经末梢摄取利血平、可乐定等降压药。环孢素刺激内皮素释放,增加肾血管阻力,减少水钠排泄。重组人促红细胞生成素可直接作用于血管,升高周围血管阻力。口服避孕药和糖皮质激素也可拮抗降压药的作用。

5. 容量超负荷 饮食钠摄入过多抵消降压药作用。肥胖、糖尿病、肾脏损害和慢性肾功能不全时通常有容量超负荷。在一些联合治疗依然未能控制血压的患者中,常发现未使用利尿剂,或者利尿剂的选择和剂量不合理。可以采用短期强化利尿治疗试验来判断,联合服用长作用的噻嗪类利尿剂和短作用的袢利尿剂观察治疗效应。

6. 胰岛素抵抗 胰岛素抵抗是肥胖和糖尿病患者发生顽固性高血压的主要原因。在降压药治疗基础上联合使用胰岛素增敏剂,可以明显改善血压控制。肥胖者减轻体重 5kg 就可显著降低血压或减少降压药数量。

7. 继发性高血压 见本章第二节,其中睡眠呼吸暂停低通气综合征、肾动脉狭窄和原发性醛固酮增多症是最常见的原因。

顽固性高血压的处理应该建立在对上述可能原因评估的基础上,进行有效生活方式干预,合理制订降压方案,除外继发性高血压,增加患者依从性,大多数患者血压可以得到控制。

(五)高血压急症和亚急症

高血压急症(hypertensive emergiencies)是指原发性或继发性高血压患者,在某些诱因作用下,血压突然和明显升高(一般超过 180/120mmHg),伴有进行性心、脑、肾等重要靶器官功能不全的表现。高血压急症包括高血压脑病、颅内出血(脑出血和蛛网膜下腔出血)、脑梗死、急性左心衰竭、急性冠状动脉综合征(不稳定型心绞痛、急性非 ST 段抬高型和 ST 段抬高型心肌梗死)、主动脉夹层、子痫、急进性肾小球肾炎、胶原血管病所致肾功能危象、嗜铬细胞瘤危象及围术期严重高血压等。少数患者病情急骤发展,舒张压持续≥130mmHg,并有头痛、视力模糊、眼底出血、渗出和乳头水肿,肾脏损害突出,持续蛋白尿、血尿与管型尿,称为恶性高血压。应注意血压水平的高低与急性靶器官损害的程度并非呈正比,通常需要使用静脉降压药物。高血压亚急症(hypertensive urgencies)是指血压明显升高但不伴严重临床症状及进行性靶器官损害。患者可以有血压明显升高造成的症状,如头痛,胸闷,鼻出血和烦躁不安等。血压升高的程度不是区别高血压急症与亚急症的标准,区别两者的唯一标准是有无新近发生的急性进行性靶器官损害。

及时正确处理高血压急症十分重要,可在短时间内使病情缓解,预防进行性或不可逆性靶器官损害,降低死亡率。高血压急症和亚急症降压治疗的紧迫程度不同,前者需要迅速降低血压,采用静脉途径给药;后者需要在 24 到 48 小时内降低血压,可使用快速起效的口服降压药。

1. 治疗原则

(1) 迅速降低血压:对于高血压急症选择适宜有效的降压药物,静脉滴注给药,同时监测血压。如果情况允许,及早开始口服降压药治疗。

(2) 控制性降压:高血压急症时短时间内血压急骤下降,有可能使重要器官的血流灌注明显减少,应采取逐步控制性降压,一般情况下,初始阶段(数分钟到 1h 内)血压控制的目标为平均动脉压的降低幅度不超过治疗前水平的 25%。在随后的 2~6h 内将血压降至较安全水平,一般为 160/100mmHg 左右,如果可耐受,临床情况稳定,在随后 24~48h 逐步降至正常水平。如果降压后发现有重要器官缺血表现,血压降低幅度应更小。在随后的 1~2 周内,再将血压逐步降到正常水平。

(3) 合理选择降压药:处理高血压急症的药物,要求起效迅速,短时间内达到最大作用;作

Notes

用持续时间短,停药后作用消失较快;不良反应较小。另外,最好在降压过程中不明显影响心率、心输出量和脑血流量。

(4) 避免使用的药物:应注意有些降压药不适宜用于高血压急症,甚至有害。利舍平肌内注射的降压作用起效较慢,如果短时间内反复注射可导致难以预测的蓄积效应,发生严重低血压,引起明显嗜睡反应,干扰对神志的判断。治疗开始时也不宜使用强力的利尿药,除非有心力衰竭或明显的体液容量负荷过重,因为多数高血压急症时交感神经系统和 RAAS 过度激活,外周血管阻力明显升高,体循环血容量减少,对强力利尿存在风险。

2. 降压药选择与应用

(1) 硝普钠(sodium nitroprusside):同时直接扩张静脉和动脉,降低前、后负荷。开始以 10μg/min 静滴,逐渐增加剂量以达到降压作用,一般临床常用最大剂量为 200μg/min。使用硝普钠必须密切监测血压,根据血压水平仔细调节滴注速率。停止滴注后,作用仅维持 3～5 分钟。硝普钠可用于各种高血压急症。在通常剂量下不良反应轻微,可有恶心、呕吐、肌肉颤动等。硝普钠在体内红细胞中代谢产生氰化物,长期或大剂量使用应注意可能发生硫氰酸中毒,尤其肾功能损害者更容易发生。

(2) 硝酸甘油(nitroglycerin):扩张静脉和选择性扩张冠状动脉与大动脉,降低动脉压作用不及硝普钠。开始时以 5～10μg/min 速率静滴。降压起效迅速,停药后数分钟作用消失,可用至 100～200μg/min。硝酸甘油主要用于高血压急症伴急性心力衰竭或急性冠脉综合征。不良反应有心动过速、面部潮红,头痛和呕吐等。

(3) 尼卡地平(nicardipine):二氢吡啶类钙通道阻滞剂,作用迅速,持续时间较短,降压同时改善脑血流量。开始时从 0.5μg/(kg·min)静脉滴注,可逐步增加剂量到 10μg/(kg·min)。主要用于高血压急症合并急性脑血管病或其他高血压急症。不良反应有心动过速、面部潮红等。

(4) 拉贝洛尔(labetalol):兼有 α 受体阻滞作用的 β 受体阻滞剂,起效较迅速(5～10 分钟),持续时间较长(3～6 小时)。开始时缓慢静脉注射 20～100mg,以 0.5～2mg/min 速率静脉滴注,总剂量不超过 300mg。拉贝洛尔主要用于高血压急症合并妊娠或肾功能不全患者。不良反应有头晕、直立性低血压、心脏传导阻滞等。

(六) 高血压合并其他临床情况

高血压可以合并脑血管病、冠心病、心力衰竭、慢性肾功能不全和糖尿病等。急性脑卒中的血压处理尚未完全达成共识。对于稳定期患者,降压治疗目的是减少脑卒中再发。对老年患者、双侧或颅内动脉严重狭窄者及严重体位性低血压患者应该慎重进行降压治疗,降压过程应该缓慢、平稳,最好不减少脑血流量。对于心肌梗死和心力衰竭患者合并高血压,首先考虑选择 ACEI 或 ARB 和 β 受体阻滞剂。慢性肾功能不全合并高血压者,降压治疗的目的主要是延缓肾功能恶化,预防心、脑血管病发生。ACEI 或 ARB 在高血压早、中期能延缓肾功能恶化,但要注意在低血容量或病情晚期(肌酐清除率<30ml/min 或血肌酐超过 265μmol/L,即 3.0mg/dl)有可能反而使肾功能恶化。1 型糖尿病在出现蛋白尿或肾功能减退前通常血压正常,高血压是肾病的一种表现;2 型糖尿病往往较早就与高血压并存。多数糖尿病合并高血压患者往往同时有肥胖、血脂代谢紊乱和较严重的靶器官损害,属于心血管疾病高危群体。因此应该积极降压治疗,为达到目标水平,通常在改善生活方式基础上需要 2 种以上降压药物联合治疗。ACEI 或 ARB 能有效减轻和延缓糖尿病肾病的进展。

第二节 继发性高血压

继发性高血压是指由某些确定的疾病或病因引起的血压升高,约占所有高血压的 5%。继发性高血压尽管所占比例并不高,但绝对人数仍相当多,而且某些继发性高血压,如原发性醛固

酮增多症、嗜铬细胞瘤、肾血管性高血压、肾素分泌瘤等,可通过手术得到根治或改善。因此,及早明确诊断能明显提高治愈率及阻止病情进展。

临床上凡遇到以下情况时,要进行全面详尽的筛选检查:①中、重度血压升高的年轻患者;②症状、体征或实验室检查有怀疑线索,例如肢体脉搏搏动不对称性减弱或缺失,腹部听到粗糙的血管杂音等;③药物联合治疗效果差,或者治疗过程中血压曾经控制良好但近期又明显升高;④恶性高血压患者。继发性高血压的主要疾病和病因见表3-6-5。

表3-6-5 继发性高血压的主要疾病和病因

肾脏疾病	肾小球肾炎 慢性肾盂肾炎 先天性肾脏病变(多囊肾) 继发性肾脏病变(结缔组织病,糖尿病肾病,肾淀粉样变等) 肾动脉狭窄 肾肿瘤
内分泌疾病	Cushing综合征(皮质醇增多症) 嗜铬细胞瘤 原发性醛固酮增多症 肾上腺性变态综合征 甲状腺功能亢进 甲状腺功能减退 甲状旁腺功能亢进 腺垂体功能亢进 绝经期综合征
心血管病变	主动脉瓣关闭不全 完全性房室传导阻滞 主动脉缩窄 多发性大动脉炎
颅脑病变	脑肿瘤 脑外伤 脑干感染
其他	妊娠高血压综合征 红细胞增多症 药物(糖皮质激素,拟交感神经药,甘草)

(一) 肾实质性高血压

包括急、慢性肾小球肾炎,糖尿病肾病、慢性肾盂肾炎,多囊肾和肾移植后等多种肾脏病变引起的高血压,是最常见的继发性高血压,终末期肾病80% ~90%合并高血压。肾实质性高血压的发生主要是由于肾单位大量丢失,导致水钠潴留和细胞外容量增加,以及肾脏RAAS激活与排钠减少。高血压又进一步升高肾小球内囊压力,形成恶性循环,加重肾脏病变。

临床上有时难以将肾实质性高血压与原发性高血压伴肾脏损害完全区别开来。一般而言,除恶性高血压,原发性高血压很少出现明显蛋白尿,血尿不明显,肾功能减退首先从肾小管浓缩功能开始,肾小球滤过功能仍长期保持正常或增强,直到最后阶段才有肾小球滤过降低,血肌酐上升;肾实质性高血压往往在发现血压升高时已有蛋白尿、血尿和贫血,肾小球滤过功能减退,肌酐清除率下降。如果条件允许,肾穿刺组织学检查有助于确立诊断。

肾实质性高血压必须严格限制钠盐摄入,每天<3g;通常需要联合使用降压药物治疗;如果不存在使用禁忌证,联合治疗方案中一般应包括ACEI或ARB,有利于减少尿蛋白,延缓肾功能

Notes

恶化。

(二) 肾血管性高血压

肾血管性高血压是单侧或双侧肾动脉主干或分支狭窄引起的高血压。常见病因有多发性大动脉炎,肾动脉纤维肌性发育不良和动脉粥样硬化,前两者主要见于青少年,后者主要见于老年人。肾血管性高血压的发生是由于肾血管狭窄,导致肾脏缺血,激活 RAAS。早期解除狭窄,可使血压恢复正常;长期或高血压基础上的肾动脉狭窄,解除狭窄后血压一般也不能完全恢复正常,持久严重的肾动脉狭窄会导致患侧甚至整体肾功能的损害。

凡进展迅速或突然加重的高血压,均应怀疑本症。体检时在上腹部或背部肋脊角处可闻及血管杂音。肾动脉彩超、放射性核素肾图、肾动脉 CT 及 MRI 检查有助于诊断,肾动脉造影可明确诊断和狭窄部位。

治疗方法可根据病情和条件选择经皮肾动脉成形术,手术和药物治疗。治疗的目的不仅是降低血压,还在于保护肾功能。经皮肾动脉成形及支架植入术较简便,对单侧非开口处局限性狭窄效果较好。手术治疗包括血运重建术,肾移植术和肾切除术,适用于不宜经皮肾动脉成形术患者。不适宜上述治疗的患者,可采用降压药物联合治疗。需要注意,双侧肾动脉狭窄、肾功能已受损或非狭窄侧肾功能较差患者禁忌使用 ACEI 或 ARB,因为这类药物解除了缺血肾脏出球小动脉的收缩作用,使肾小球内囊压力下降,肾功能恶化。

(三) 原发性醛固酮增多症

本症是肾上腺皮质增生或肿瘤分泌过多醛固酮所致。临床上以长期高血压伴低血钾为特征,亦有部分患者血钾正常,临床上常因此忽视了对本症的进一步检查。由于电解质代谢障碍,本症可有肌无力、周期性瘫痪、烦渴、多尿等症状。血压大多为轻、中度升高,约 1/3 表现为顽固性高血压。实验室检查有低血钾、高血钠、代谢性碱中毒、血浆肾素活性降低、血浆和尿醛固酮增多。血浆醛固酮/血浆肾素活性比值增大有较高诊断敏感性和特异性。超声、放射性核素、CT、MRI 可确立病变性质和部位。选择性双侧肾上腺静脉血激素测定,对诊断确有困难者,有较高的诊断价值。

如果本症是肾上腺皮质腺瘤或癌所致,手术切除是最好的治疗方法。如果是肾上腺皮质增生,也可作肾上腺大部切除术,但效果相对较差,一般仍需使用降压药物治疗,选择醛固酮拮抗剂螺内酯和长效钙通道阻滞剂。

(四) 嗜铬细胞瘤

嗜铬细胞瘤起源于肾上腺髓质、交感神经节和体内其他部位嗜铬组织,肿瘤间歇或持续释放过多肾上腺素、去甲肾上腺素与多巴胺。临床表现变化多端,典型的发作表现为阵发性血压升高伴心动过速、头痛、出汗、面色苍白。在发作期间可测定血或尿儿茶酚胺或其代谢产物 3-甲氧基-4-羟基苦杏仁酸(VMA),如有显著增高,提示嗜铬细胞瘤。超声、放射性核素、CT 或 MRI 可作定位诊断。

嗜铬细胞瘤大多为良性,约 10% 嗜铬细胞瘤为恶性,手术切除效果好。手术前或恶性病变已有多处转移无法手术者,选择 α 和 β 受体阻滞剂联合降压治疗。

(五) 皮质醇增多症

皮质醇增多症主要是由于促肾上腺皮质激素(ACTH)分泌过多导致肾上腺皮质增生或者肾上腺皮质腺瘤,引起糖皮质激素过多所致。80% 患者有高血压,同时有向心性肥胖、满月脸、水牛背、皮肤紫纹、毛发增多、血糖增高等表现。24 小时尿 17-羟和 17-酮类固醇增多,地塞米松抑制试验和肾上腺皮质激素兴奋试验有助于诊断。颅内蝶鞍 X 线检查,肾上腺 CT,放射性核素肾上腺扫描可确定病变部位。治疗主要采用手术、放射和药物方法根治病变本身,降压治疗可采用利尿剂或与其他降压药物联合应用。

(六) 主动脉缩窄

Notes

主动脉缩窄多为先天性,少数是多发性大动脉炎所致。临床表现为上臂血压增高,而下肢

血压不高或降低。在肩胛间区、胸骨旁、腋部有侧支循环的动脉搏动和杂音，腹部听诊有血管杂音。胸部X线检查可见肋骨受侧支动脉侵蚀引起的切迹。主动脉造影可确定诊断。治疗主要采用介入扩张支架植入或外科手术。

（霍 勇）

推荐阅读文献

1. 王吉耀. 内科学. 第2版. 北京：人民卫生出版社，2010
2. Robert O. Bonow, Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.
3. LEE GOLDMAN, ANDREW I. SCHAFER. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011

Notes

第七章　冠状动脉粥样硬化性心脏病

要点：

1. 动脉粥样硬化是最常见的致死和致残原因，主要危险因素包括高血脂、高血压、糖尿病、吸烟等。

2. 冠心病的主要病因为动脉粥样硬化斑块使管腔狭窄或阻塞，部分合并冠状动脉痉挛，致心肌缺血、缺氧。心肌供氧和需氧之间的失平衡是心肌缺氧的发生机制。

3. 冠心病的主要临床类型包括慢性稳定型心绞痛和急性冠脉综合征(ACS)。

4. ACS是冠心病中的危重类型，其主要发生机制是动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂，继发血栓形成和(或)血管痉挛导致急性的心肌供血减少，可伴或不伴心肌坏死。

5. 急性心肌梗死指急性心肌缺血性坏死。尽早进行再灌注治疗是急性ST段抬高型心肌梗死治疗的关键。

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease)是指冠状动脉粥样硬化使管腔狭窄或阻塞，导致心肌缺血、缺氧而引起的心脏病，它和冠状动脉功能性改变即冠状动脉痉挛一起，统称为冠状动脉性心脏病(coronary heart disease，CHD)，简称冠心病，亦称缺血性心脏病(ischemic heart disease，IHD)。导致心肌缺血和缺氧的病因除冠状动脉粥样硬化外，还包括炎症(风湿性、梅毒性、川崎病和血管闭塞性脉管炎等)、栓塞、痉挛、结缔组织疾病、创伤和先天性畸形等，由于冠状动脉粥样硬化是其最主要的病因(占95%～99%)，因此临床上常用冠心病一词来代替冠状动脉粥样硬化性心脏病。

冠心病是严重威胁人类健康的疾病，在西方发达国家，其年死亡数可占到总死亡数的1/3左右，占心脏病死亡数的50%～75%。尽管得益于对危险因素的强力干预措施和有效的二级预防，自1968年后冠心病死亡率开始下降，但据WHO统计，冠心病目前仍是世界上最常见的死亡原因，超过所有肿瘤的总和，列死因的首位。本病多发生于40岁以上，男性多于女性，且以脑力劳动者居多，女性常在绝经期后表现症状。本病的发病率有很大的地域差异，于20世纪90年代结束的WHO监测47国心脑血管疾病的MONICA研究显示，35～64岁年龄段冠状动脉事件发病率，男性最高为芬兰的915/10万，我国北京处于倒数第二，为76/10万，日本男性列末位。在我国，本病不如欧美多见，但其发病率和死亡率近30年来正迅速增高，也存在北方省市高于南方省市的地域差异。1984～1988年，我国城市冠心病实际死亡率增长13.5%，达41.88/10万，农村增长22.8%，达19.17/10万，而到1996年城市冠心病死亡率增至64.25/10万，8年内又增长53.8%，农村则增至26.92/10万，增长40.4%。而1998年至2008年间，中国男性冠心病发病率增加26%，女性增加19%。

【发病机制和临床类型】

（一）发病机制

冠状动脉分左、右两支，分别起源于左、右冠状动脉窦，其中左冠状窦发出的左主干又分成左前降支和左回旋支两个主要分支。动脉粥样硬化可累及这4支主要冠状动脉中的任何一支

或多支,其中以左前降支受累最为多见,病变也最重,然后依次为右冠状动脉、左回旋支和左主干。病变累及冠状动脉的近端多于远端,主支多于分支,易分布在分叉的开口处,且常偏于管壁的一侧。

在正常情况下,通过神经和体液的调节,心肌的需氧和冠状动脉的供氧两者保持着动态平衡。由于静息状态下,心肌从冠状动脉血液内摄取氧的比例已达到最大,因此当心肌需氧量增加时,只能通过增加冠状动脉的血流量来增加供氧量。当冠状动脉管腔狭窄达50% ~75%之间,安静时尚能代偿,而运动、心动过速、情绪激动等造成心肌需氧量增加时,可导致短暂的心肌供氧和需氧间的不平衡,称为"需氧增加性心肌缺血"(demand ischemia),这是引起大多数慢性稳定型心绞痛发病的机制。另一些情况下,由于粥样硬化斑块的破裂或出血、表面溃疡或糜烂,继而引发血小板聚集、不同程度的血栓形成和远端血管栓塞,或发生痉挛等导致管腔狭窄程度急剧加重(不完全或完全性阻塞),可使心肌氧供明显减少,代谢产物的清除也发生障碍,虽心肌需氧量未增加,但心肌严重缺氧,称之为"供氧减少性心肌缺血"(supply ischemia),这是引起大多数心肌梗死(myocardial infarction,MI)和不稳定型心绞痛发生的原因。但在许多情况下,心肌缺血是需氧量增加和供氧量减少两者共同作用的结果。心肌因缺氧致高能磷酸化合物产生和储备降低,细胞功能随之发生改变。短暂的反复缺血发作可使心肌对随后发生的缺血产生保护作用以减少心肌坏死范围或延缓心肌细胞死亡,称为"心肌预适应"(myocardial preconditioning)。而短暂的重度缺血后,虽然心肌的血流灌注和供氧量已恢复,但仍存在心肌功能异常伴收缩力的恢复延缓,称为"心肌顿抑"(myocardial stunning)。而心肌长期慢性缺血状态下,心肌功能下调以减少能量消耗,以维持心肌细胞的存活,避免心肌坏死的发生;当供血恢复后,心肌功能可完全恢复正常(尽管可能有延迟),此现象称为"心肌冬眠"(myocardial hibernation),属心肌的自身保护机制。持续而严重的心肌缺血则可导致不可逆的细胞损伤和心肌坏死。

(二)临床类型

根据冠状动脉病变的部位、供血范围、血管阻塞程度以及心肌供血不足的发展速度不同,本病可有不同的临床特点。1979年WHO发表了"缺血性心脏病"的命名和诊断标准,将本病分为5型,包括:①隐匿型或无症状性冠心病:患者有心肌缺血的客观证据,但无相关症状,也称无症状性心肌缺血;②心绞痛:一过性心肌供血不足所致,有发作性胸骨后疼痛,发作时无心肌坏死;③心肌梗死:严重而持续的心肌缺血导致心肌坏死,属危重的冠心病临床类型;④缺血性心肌病:表现为心脏增大、心力衰竭和心律失常,为长期心肌缺血导致心肌纤维化引起;⑤猝死:为缺血心肌局部发生电生理紊乱,引起严重的室性心律失常所致。近年来,从提高诊治效果和降低死亡率出发,根据心肌缺血的发生机制、发展速度和预后的不同,临床上将冠心病的临床类型分为慢性稳定型心绞痛和急性冠状动脉综合征两大类。

1. 稳定型心绞痛 是慢性心肌缺血症候群中最常见临床类型,,主要发病机制为需氧增加性心肌缺血。隐匿型冠心病和缺血性心肌病也包括在内。

2. 急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome,ACS) 广义的ACS包括不稳定型心绞痛(unstable angina,UA)、急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)和冠心病性猝死,但后者的诊断常为推测性或事后诊断,故临床上所称ACS主要指前两者。根据发病早期ECG的ST段变化,ACS可分为:①非ST段抬高型ACS和②ST段抬高型ACS两大类,前者包括UA、非ST段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction,NSTEMI),两者的鉴别取决于急性期是否能检测到心肌损伤标志物的升高,后者主要是ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction,STEMI)(图3-7-1)。

本章将主要论述动脉粥样硬化和冠心病的两大类综合征。

Notes

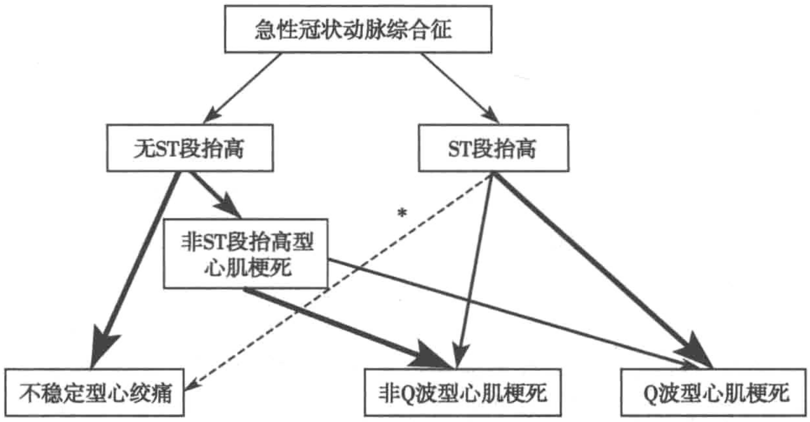


图 3-7-1 急性冠状动脉综合征命名

（箭头粗细代表发展的可能性大小，*极少部分为变异型心绞痛）

第一节 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis)是西方发达国家的流行性疾病，随着我国人民生活水平提高和饮食习惯的改变，该病亦成为我国的主要死亡原因。动脉粥样硬化始发于儿童时代并持续进展，通常在中年或中老年出现临床症状。由于动脉粥样硬化斑块表现为脂质和坏死组织的聚集，因此以往被认为是一种退行性病变。目前认为本病变是多因素共同作用的结果，首先是血管平滑肌细胞、巨噬细胞及T淋巴细胞聚集；其次是胶原、弹力纤维及蛋白多糖等结缔组织基质增生；再者是脂质积聚，其主要含胆固醇结晶及游离胆固醇。粥样硬化斑块中脂质及结缔组织的含量决定斑块的稳定性以及是否容易导致急性缺血事件的发生。

【病因与发病机制】 本病的病因尚不完全清楚，大量的研究表明本病是多因素作用所致，这些因素称为危险因素。

（一）危险因素

1. 血脂异常 血脂在血液循环中以脂蛋白形式转运，脂蛋白分为乳糜微粒、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、低密度脂蛋白(LDL)、中等密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL)及高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)。各种脂蛋白导致粥样硬化的危险程度不同：富含甘油三酯(triglyceride, TG)的脂蛋白如乳糜微粒和VLDL被认为不具有致粥样硬化的作用，但它们脂解后的残粒如乳糜微粒残粒和IDL能导致粥样硬化。现已明确VLDL代谢终末产物LDL以及脂蛋白(a)[Lp(a)]能导致粥样硬化，而HDL则有心脏保护作用。

血脂异常是指循环血液中的脂质或脂蛋白的组成成分浓度异常，可由遗传基因和(或)环境条件引起，使循环血浆中脂蛋白的形成、分解和清除发生改变，血液中的脂质主要包括总胆固醇(totalcholesterol, TC)和TG。采用3-羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂(他汀类)降低血脂，可以使各种心脑血管事件(包括非致命性MI、全因死亡、脑血管意外等)的危险性降低30%。其中MI危险性下降60%左右。调整血脂治疗后还可能使部分粥样硬化病灶减轻或消退。

2. 高血压 无论地区或人种，血压和心脑血管事件危险性之间的关系连续一致、持续存在并独立于其他危险因素。年龄在40～70岁之间，血压在115/75mmHg～185/115mmHg的个体，收缩压每增加20mmHg，舒张压每增加10mmHg，其心血管事件的危险性增加一倍，临床研究发现，降压治疗能减少35%～45%的脑卒中和20%～25%的MI。

血压增高常伴有其他危险因素，如胰岛素抵抗综合征(或称代谢性X综合征)，其表现有肥

胖、糖耐量减退、高胰岛素血症、高血压、高 TG、HDL-C 降低；患者对胰岛素介导的葡萄糖摄取有抵抗性，可能还有微血管性心绞痛、高尿酸血症和纤溶酶原激活剂抑制物-1（plasminogen activator inhibitor type-1，PAI-1）浓度增高。

3. 糖尿病　胰岛素依赖型和非胰岛素依赖型糖尿病是冠心病的重要危险因素，在随访观察14年的 Rancho Bernardo 研究中，与无糖尿病患者相比，非胰岛素依赖型糖尿病患者的冠心病死亡相对危险比在男性为1.9，女性为3.3。糖尿病患者中粥样硬化发生较早并更为常见，大血管疾病也是糖尿病患者的主要死亡原因，冠心病、脑血管疾病和周围血管疾病在成年糖尿病患者的死亡原因中占75%～80%。

4. 吸烟　Framingham 心脏研究结果显示，平均每天吸烟10支，能使男性心血管死亡率增加18%，女性心血管死亡率增加31%。此外，对有其他易患因素的人来说，吸烟对冠心病的死亡率和致残率有协同作用。

5. 遗传因素　动脉粥样硬化有家族聚集发生的倾向，家族史是较强的独立危险因素。冠心病患者的亲属比对照组的亲属患冠心病的危险增大2.0～3.9倍，双亲中有70岁前患 MI 的男性发生 MI 的相对危险性是2.2。阳性家族史伴随的危险性增加，可能是基因对其他易患因素介导而起作用，如肥胖、高血压、血脂异常和糖尿病等。

6. 体力活动减少　定期体育活动可减少冠心病事件的危险，通过对不同职业发病率的回顾性研究表明，与积极活动的职业相比，久坐的职业人员冠心病的相对危险增加1.9。从事中等度体育活动者，冠心病死亡率比活动少的人降低1/3。

7. 年龄和性别　病理研究显示，动脉粥样硬化是从婴儿期开始的缓慢发展的过程；出现临床症状多见于40岁以上的中、老年人，49岁以后进展较快；致死性 MI 患者中约4/5是65岁以上的老年人；高胆固醇血症引起的冠心病死亡率随年龄增加而增高。

本病多见于男性，男性的冠心病死亡率为女性的2倍，男性较女性发病年龄平均早10岁，但绝经期后女性的发病率迅速增加。糖尿病对女性产生的危险较大，HDL-C 降低和 TG 增高对女性的危险也较大。

8. 酒精摄入　大量观察表明，适量饮酒可以降低冠心病的死亡率。这种保护作用被认为与酒精对血脂及凝血因子的作用有关，适量饮酒可以升高 HDL 及载脂蛋白（Apo）A1 并降低纤维蛋白原浓度，此外还可抑制血小板聚集。以上都与延缓动脉粥样硬化发展、降低心脑血管死亡率有关。但是大量酒精摄入可导致高血压及出血性脑卒中的发生。

9. 其他因素　其他的一些危险因素包括：①肥胖（以腹部脂肪过多为特征的腹型肥胖）及不良饮食方式（摄入含高热量、较多动物性脂肪、胆固醇和糖等）；②A 型性格（性情急躁、进取心和竞争性强、强迫自己为成就而奋斗）；③微量元素铬、锰、锌、钒、硒等的摄取减少，铅、镉、钴的摄取增加；④存在缺氧、抗原-抗体复合物沉积、维生素 C 缺乏、动脉壁内酶的活性降低等增加血管通透性的因素；⑤一些凝血因子增高，如凝血因子Ⅶ的增加与总胆固醇浓度直接相关；⑥血液中同型半胱氨酸增高、PAI-1 和尿酸升高；⑦血管紧张素转换酶基因的过度表达；⑧高纤维蛋白原血症；⑨血液中抗氧化物浓度低。

（二）发病机制

曾有多种学说从不同角度来阐述该病的发病机制。最早提出的是脂肪浸润学说，认为血中增高的脂质（包括 LDL、VLDL 或其残粒）侵入动脉壁，堆积在平滑肌细胞、胶原和弹性纤维之间，引起平滑肌细胞增生，其与来自血液的单核细胞一样可吞噬大量脂质成为泡沫细胞并释放出胆固醇和胆固醇酯，LDL-C 还和动脉壁的蛋白多糖结合产生不溶性沉淀，均可刺激纤维组织增生，所有这些成分共同组成粥样斑块；其后又提出血小板聚集和血栓形成学说以及平滑肌细胞克隆学说，前者强调血小板活化因子（PAF）增多，使血小板黏附和聚集在内膜上，释放血栓素 A2（thromboxane A2，TXA_2）、血小板源生长因子（platelet derived growth factor，PDGF），成纤维细胞生

Notes

长因子(fibroblast growth factor,FGF)、第Ⅷ因子、血小板第4因子(platelet factor 4,PF4)、PAI-1(plasminogen activator inhibitor-1)等,促使内皮细胞损伤、LDL侵入、单核细胞聚集、平滑肌细胞增生迁移、成纤维细胞增生、血管收缩和纤溶受抑制等,均利于粥样硬化形成。后者强调平滑肌细胞的单克隆性增殖,使之不断增生并吞噬脂质,形成动脉粥样硬化。

随着近年来新资料的不断出现,1973年提出的动脉粥样硬化形成的损伤-反应学说(response to injury)也不断得到修改。此学说的内容涵盖了上述3种学说的一些论点,目前多数学者支持这种学说。该学说的关键是认为内皮细胞的损伤是发生动脉粥样硬化的始动因素,而粥样斑块的形成是动脉对内皮损伤作出反应的结果。可导致本病的各种危险因素最终都损伤动脉内皮细胞,另外还可能包括病毒(如疱疹病毒)以及其他可能的微生物(如在斑块中已见到的衣原体),但微生物与本病的因果关系尚未确立。

内皮损伤后可表现为多种形式的功能紊乱,如内皮的渗透屏障作用发生改变,渗透性增加;内皮表面抗血栓形成的特性发生改变,促凝性增加;内皮来源的血管收缩因子和扩张因子的平衡发生改变,血管易发生痉挛。正常情况下内皮细胞维持内膜表面的连贯性和低转换率,对维持内皮自身稳定状态非常重要,一旦内皮转换加快,就可能导致内皮功能发生一系列改变,包括由内皮细胞合成和分泌的物质如血管活性物质、脂解酶和生长因子等的变化。因此,内皮损伤可引起内皮细胞功能的改变,进而引起严重的细胞间相互作用并逐渐形成动脉粥样硬化病变。图3-7-2演示了动脉粥样硬化斑块的形成。

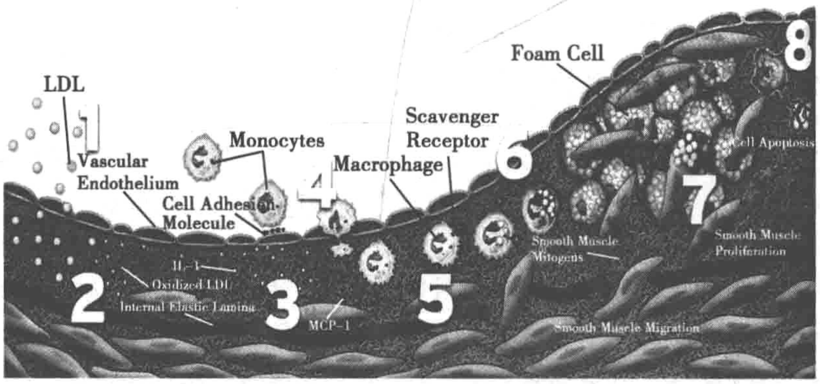


图3-7-2 动脉粥样硬化演变过程(引自Braunwald E. Heart Disease.)

注:Vascular Endothelium 血管内皮;Monocytes 单核细胞;Cell Adhesion Molecule 细胞黏附分子;IL-1 白介素-1;Internal Elastic Lamina 内弹力层;Macrophage 巨噬细胞;Scavenger Receptor 清道夫受体;Smooth Muscle Mitogens 平滑肌分裂素;Smooth Muscle Migration 平滑肌迁移;Smooth Muscle Proliferation 平滑肌增殖;Cell Apoptosis 细胞凋亡;Foam Cell 泡沫细胞;LDL 低密度脂蛋白;Oxidized LDL 氧化低密度脂蛋白

在长期高脂血症情况下,增高的脂蛋白主要是氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)胆固醇,对动脉内皮细胞产生功能性损伤,使内皮细胞和白细胞表面特性发生改变,增加单核细胞对内皮细胞的黏附力,单核细胞黏附在内皮细胞的数量增多,通过趋化吸引,内皮细胞间迁移进入内膜后单核细胞转化成有清道夫样作用的巨噬细胞,通过清道夫受体吞噬脂质,主要为内皮下大量沉积的ox-LDL胆固醇,巨噬细胞吞噬大量脂质后成为泡沫细胞并形成脂质条纹,巨噬细胞在内膜下积聚,导致内膜进一步发生改变。ox-LDL对内皮细胞及微环境中的其他细胞均有毒性作用。

正常情况下,巨噬细胞合成和分泌的大量物质能杀灭吞入的微生物和灭活毒性物质。而异常情况下,巨噬细胞能分泌大量氧化代谢物,如ox-LDL和超氧化离子,这些物质能进一步损伤覆盖在其上方的内皮细胞。巨噬细胞的另一重要作用是分泌生长调节因子,已证实,活化的巨噬细胞至少能合成和分泌4种重要的生长因子:PDGF、FGF、内皮细胞生长因子样因子和TGF-

Notes

β。PDGF 是一种强有力的促平滑肌细胞有丝分裂的物质，在某些情况下，FGF 有类似的作用。这些生长因子协同作用，强烈刺激成纤维细胞的迁移和增生，也可能刺激平滑肌细胞的迁移和增生，并刺激这些细胞形成新的结缔组织。

TGF-β 不仅是结缔组织合成的强刺激剂，并且还是迄今所发现的最强的平滑肌增殖抑制剂。大多数细胞能合成 TGF-β，但其最丰富的来源为血小板和活化的巨噬细胞，细胞分泌的 TGF-β 大多数呈无活性状态，在 pH 值降低或蛋白质水解分裂后才有活性。增生抑制剂如 TGF-β 和增生刺激剂如 PDGF 之间的平衡决定了平滑肌的增生情况及随之而引起的粥样病变。因此，泡沫细胞分泌生长因子趋化吸引平滑肌细胞向内膜迁移，导致内膜下纤维肌性增生病变。内膜中的平滑肌细胞也能吞噬 ox-LDL，成为泡沫细胞的另一重要来源。巨噬细胞在粥样硬化形成过程中对诱发和维持平滑肌细胞增生起关键作用，约 20% 的巨噬细胞中存在含有 PDGF-β 链的蛋白，PDGF-β 是最强的生长因子，能刺激平滑肌细胞的迁移、趋化和增生。另外，斑块富含淋巴细胞提示炎症和免疫应答在动脉粥样硬化的发生发展过程中起重要作用。如反复出现内皮细胞损伤与巨噬细胞积聚和刺激的循环，可持续导致病变进展。

损伤反应学说还提供了第三种细胞——血小板作用的机会。内皮损伤后内皮细胞与细胞的连接受到影响，引起细胞之间的分离、内皮下泡沫细胞或(和)结缔组织的暴露，血小板发生黏附、聚集并形成附壁血栓。此时，血小板成为生长因子的第三种来源，可分泌巨噬细胞分泌的相同的 4 种生长因子，在平滑肌细胞增生和纤维组织形成中起非常重要的作用。

【病理解剖】 动脉粥样硬化是累及体循环系统从大型肌弹力型(如主动脉)到中型肌弹力型(如冠状动脉)动脉内膜的疾病。其特征是动脉内膜散在的斑块形成，严重时这些斑块也可融合。每个斑块的组成成分不同，脂质是基本成分。内膜增厚严格地说不属于粥样硬化斑块而是血管内膜对机械损伤的一种适应性反应。

正常动脉壁由内膜、中膜和外膜 3 层构成，动脉粥样硬化斑块大体解剖上有的呈扁平的黄斑或线状(脂质条纹)，有的呈高起内膜表面的白色或黄色椭圆形丘(纤维脂质性斑块)。前者(脂质条纹)见于 5～10 岁的儿童，后者(纤维脂质性斑块)始见于 20 岁以后，在脂质条纹基础上形成。

根据病理解剖，可将粥样硬化斑块进程分为 6 期：①第Ⅰ期(初始病变，initial lesion)：单核细胞黏附在内皮细胞表面，并从血管腔面迁移到内皮下。②第Ⅱ期(脂质条纹期，fatty streak)：主要由含脂质的巨噬细胞(泡沫细胞)在内皮细胞下聚集而成。③第Ⅲ期(粥样斑块前期，pre-atheroma)：Ⅱ期病变基础上出现细胞外脂质池。④第Ⅳ期(粥样斑块期，atheroma)：两个特征是病变处内皮细胞下出现平滑肌细胞，以及细胞外脂质池融合成脂核。⑤第Ⅴ期(纤维斑块期，fibroatheroma)：在病变处脂核表面有明显结缔组织沉着形成斑块的纤维帽。有明显脂核和纤维帽的斑块为Ⅴa 型病变(图 3-7-3)；有明显钙盐沉着的斑块为 V_b 型病变；主要由胶原和平滑肌细胞组成的病变为Ⅴc 型病变。⑥第Ⅵ期(复杂病变期，complicated lesions)：此期又分为 3 个亚型：Ⅵa 型病变为斑块破裂或溃疡，主要由Ⅳ期和Ⅴa 型病变破溃而形成；Ⅵb 型病变为壁内血肿，是由于斑块内出血所致；Ⅵc 型病变指伴血栓形成的病变(图 3-7-4)，多由于在Ⅵa 型病变的基础上并发血栓形成，可导致管腔完全或不完全堵塞。

【临床表现】 根据粥样硬化斑块的进程可将其临床过程分为 4 期，但其是非线性发展的临床过程：

(一) 无症状期或隐匿期

其过程长短不一，对应于Ⅰ～Ⅲ期病变及大部分Ⅳ期和Ⅴa 型病变，粥样硬化斑块已形成，但尚无管腔明显狭窄，因此无组织或器官缺血的临床表现。

(二) 缺血期

由于动脉粥样硬化斑块导致管腔狭窄、器官缺血所产生。对应于 V_b 和Ⅴc 及部分Ⅴa 型病

Notes

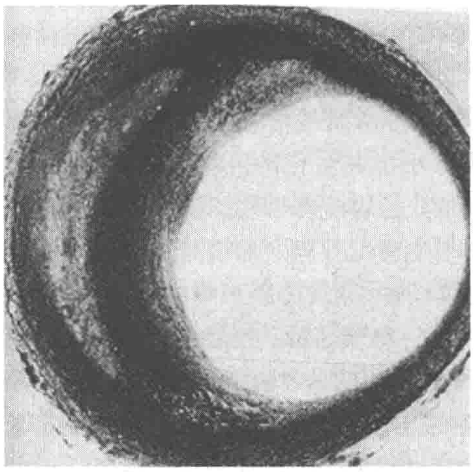


图 3-7-3 动脉粥样硬化Ⅴa 型病变
(可见薄纤维帽和较大的脂核)

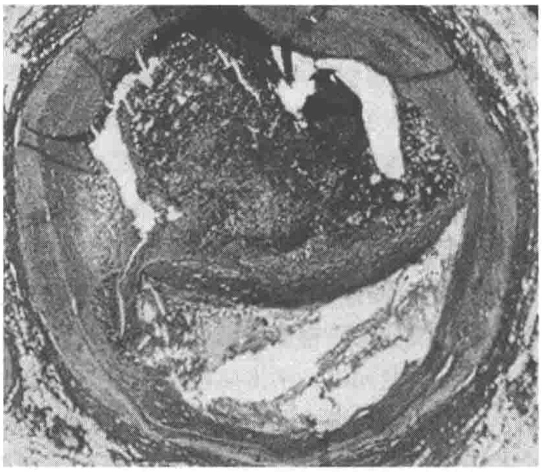


图 3-7-4 动脉粥样硬化Ⅵc 型病变
(斑块破裂引发血栓形成)

变。根据管腔狭窄程度及所累及的靶器官不同,所产生的临床表现也有所不同。冠状动脉狭窄导致急性心肌缺血可表现为心绞痛,长期缺血可导致心肌冬眠及纤维化。肾动脉狭窄可引起顽固性高血压和肾功能不全。在四肢动脉粥样硬化中以下肢较为多见,尤其是下肢动脉。由于血供障碍,引起下肢发凉、麻木和间歇性跛行,即行走时发生腓肠肌麻木、疼痛以至痉挛,休息后消失,再走时又出现,严重时可持续性疼痛,下肢动脉尤其是足背动脉搏动减弱或消失。其他内脏器官血管狭窄可产生靶器官缺血的相应症状。

(三) 坏死期

由于动脉管腔急性堵塞或血管腔内急性血栓形成而产生靶器官组织坏死的一系列症状。冠状动脉闭塞表现为 AMI。下肢动脉闭塞可表现为肢体坏疽。

(四) 纤维化期

组织坏死后可经纤维化愈合,但不少患者因长期缺血可不经坏死期而直接进入纤维化期,而在纤维化期的患者也可发生缺血期的表现。靶器官组织纤维化、萎缩而引起症状。心脏长期缺血纤维化,可导致心脏扩大、心功能不全、心律失常等(图 3-7-5)。长期肾脏缺血、纤维化可导致肾萎缩并发展为肾衰竭。

主动脉粥样硬化大多数无特异症状,叩诊时可发现胸骨柄后主动脉浊音区增宽,主动脉瓣区第二心音亢进而带金属音调,并有收缩期杂音。收缩期血压升高,脉压增宽。X 线检查可见主动脉结向左上方凸出,主动脉影增宽和扭曲,有时可见片状或弧状钙质沉着阴影。

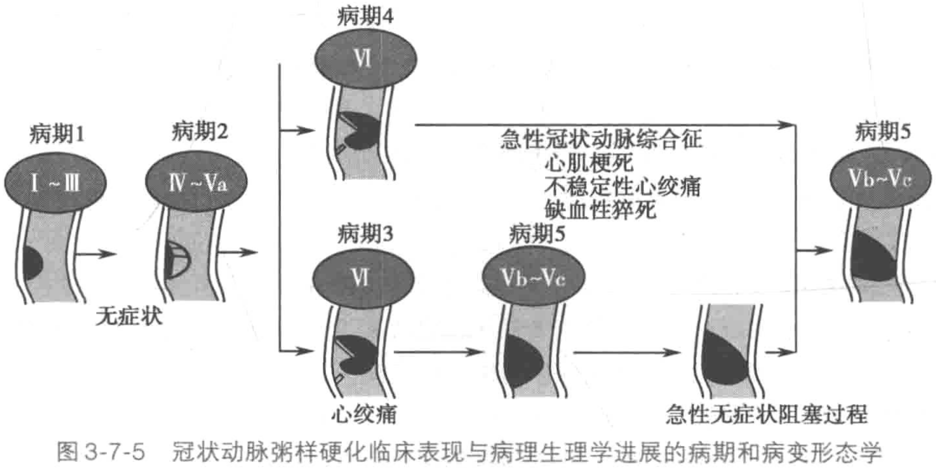


图 3-7-5 冠状动脉粥样硬化临床表现与病理生理学进展的病期和病变形态学

Notes

主动脉粥样硬化还可形成主动脉瘤，以发生在肾动脉开口以下的腹主动脉处最为多见，其次在主动脉弓和降主动脉。腹主动脉瘤多在体检查见腹部有搏动性肿块而诊断，腹壁相应部位可闻及杂音，股动脉搏动可减弱。胸主动脉瘤可引起胸痛、气急、吞咽困难、咯血、喉返神经受压导致的声音嘶哑、气管移位或受压、上腔静脉或肺动脉受压等表现。X线检查可见相应部位血管影增大，二维超声、多排螺旋CT或磁共振成像可显示瘤样主动脉扩张，主动脉瘤一旦破裂，可因急性大量内出血，迅速致命。动脉粥样硬化也可形成动脉夹层分离，但较少见。

【实验室检查】

（一）实验室检查

本病尚缺乏敏感而又特异的早期实验室诊断方法。血液检查有助于危险因素如脂质或糖代谢异常的检出，其中脂质代谢异常主要表现为TC增高、LDL-C增高、HDL-C降低、TG增高、Apo-A降低、Apo-B和Lp(a)增高。部分动脉病变(如颈动脉、下肢动脉、肾动脉等)可经体表超声检测到。X线平片检查可发现主动脉粥样硬化所导致的血管影增宽和钙化等表现。

（二）特殊检查

CT或磁共振成像有助于判断脑动脉的功能情况以及脑组织的病变情况。电子束CT根据钙化情况来评价冠状动脉病变。随着技术的进步，多排螺旋CT血管造影技术因其无创伤性而被广泛用于评价动脉病变情况，包括冠状动脉。静息和负荷状态下放射性核素心脏检查、超声心动图、ECG以及磁共振检查，有助于诊断冠状动脉粥样硬化所导致的心肌缺血。数字减影血管造影(DSA)可显示管腔狭窄或动脉瘤样病变以及病变所在部位、范围和程度，有助于确定介入治疗或外科治疗的适应证及手术方式的选择。

血管内超声显像(intravascular ultrasound，IVUS)和光学相干断层扫描(optical coherence tomography，OCT)为侵入性检查方法，可直接观察粥样硬化病变，了解病变的性质、组成、分布和管腔狭窄程度，因而对病变的检出更为敏感和准确。血管镜检查在识别粥样病变基础上的血栓形成方面有独特的作用。

【诊断和鉴别诊断】　本病的早期诊断相当困难。当粥样硬化病变发展到引起管腔狭窄甚至闭塞或血栓形成，从而导致靶器官出现明显病变时，诊断并不困难。年长患者有血脂异常，且动脉造影发现血管狭窄性病变，应首先考虑诊断本病。

主动脉粥样硬化引起的主动脉病变和主动脉瘤，需与梅毒性主动脉炎和主动脉瘤鉴别，胸片发现主动脉影增宽还应与纵隔肿瘤相鉴别。其他靶器官的缺血或坏死表现需与其他原因的动脉病变所引起者相鉴别。冠状动脉粥样硬化引起的心绞痛和心肌梗死，需与其他原因引起的冠状动脉病变如冠状动脉夹层、冠状动脉炎、冠状动脉畸形、冠状动脉栓塞等相鉴别。心肌纤维化需与其他心脏病特别是原发性扩张型心肌病相鉴别。肾动脉粥样硬化所引起的高血压，需与其他原因的高血压相鉴别；肾动脉血栓形成需与肾结石相鉴别。四肢动脉粥样硬化所产生的症状，需与多发性动脉炎等其他可能导致动脉病变的原因鉴别。

【防治和预后】　首先应积极预防其发生，如已发生应积极治疗，防止病变发展并争取逆转。已发生器官功能障碍者，应及时治疗，防止其恶化，延长患者寿命。血运重建治疗可恢复器官的血供，其效果取决于可逆性缺血的范围和残存的器官功能。

（一）一般预防措施

1. 发挥患者的主观能动性配合治疗　经过防治，本病病情可得到控制，病变可能部分消退，患者可维持一定的生活和工作能力。此外，病变本身又可促使动脉侧支循环的形成，使病情得到改善。因此说服患者耐心接受长期的防治措施至关重要。

2. 合理的膳食

(1) 膳食总热量不宜过高，以维持正常体重为度，40岁以上者尤应预防超重或肥胖。

(2) 超过正常标准体重者，应减少每天饮食的总热量，食用低脂(脂肪摄入量不超过总热量

Notes

的30%，其中动物性脂肪不超过10%）、低胆固醇（每天不超过300mg）膳食，并限制蔗糖及含糖食物摄入。

（3）年过40岁者即使血脂正常，也应避免经常食用过多的动物性脂肪和含胆固醇较高的食物，如：肥肉、肝、脑、肾、肺等内脏，鱿鱼、墨鱼、鳗鱼、骨髓、猪油、蛋黄、蟹黄、鱼子、奶油及其制品、椰子油、可可油等。如血TC、TG等增高，应食用低胆固醇、低动物性脂肪食物，如鱼肉、鸡肉、各种瘦肉、蛋白、豆制品等。

（4）已确诊有冠状动脉粥样硬化者，严禁暴饮暴食，以免诱发心绞痛或心肌梗死。合并有高血压或心衰者，应同时限制盐的摄入。

（5）提倡饮食清淡，多食富含维生素C（如新鲜蔬菜、瓜果）和植物蛋白（如豆类及其制品）的食物，在可能条件下，尽量以豆油、菜子油、麻油、玉米油、茶油、米糠油、红花油等为食用油。

3. 适当的体力劳动和体育锻炼 一定的体力劳动和体育活动对预防肥胖、锻炼循环系统的功能和调整血脂代谢均有益，是预防本病的积极措施。体力活动量应根据个体的身体情况、体力活动习惯和心脏功能状态来衡量，以不过多增加心脏负荷和不引起不适感为原则。体育活动要循序渐进，不宜勉强做剧烈活动；对老年人提倡散步（每天1小时，分次进行）、做保健体操、打太极拳等。

4. 合理安排工作和生活 生活要有规律，保持乐观、愉快的情绪，避免过度劳累和情绪激动，注意劳逸结合，保证充分睡眠。

5. 提倡不吸烟，不饮烈性酒

6. 积极治疗与本病相关的疾病 包括高血压、肥胖症、高脂血症、痛风、糖尿病、肝病、肾病综合征和有关的内分泌疾病等。

不少学者认为，本病的预防措施应从儿童期开始，即儿童也应避免摄食过量高胆固醇、高动物性脂肪的饮食，防止肥胖。

（二）药物治疗

1. 降血脂药 降血脂药又称调脂药物，血脂异常的患者，经上述饮食调节和进行体力活动后仍未正常者，可按血脂具体情况选用下列调脂药物：

（1）HMG-CoA还原酶抑制剂（他汀类药物）：HMG-CoA还原酶是胆固醇合成过程中的限速酶，他汀类药物部分结构与HMG-CoA结构相似，可和HMG-CoA竞争与酶的活性部位相结合，阻碍HMG-CoA还原酶的作用，抑制胆固醇的合成，从而降低血胆固醇水平。细胞内胆固醇含量减少又可刺激细胞表面LDL受体合成增加，促进LDL、VLDL通过受体途径代谢而降低血清LDL含量。常见的不良反应有乏力、胃肠道症状、头痛和皮疹等，少数病例可出现肝功能损害和骨骼肌肌病的严重不良反应，也有横纹肌溶解症致死的个别报道，长期用药要注意监测肝、肾功能和肌酸激酶。常用制剂有洛伐他汀（lovastatin）20～40mg，普伐他汀（pravastatin）20～40mg，辛伐他汀（simvastatin）10～40mg，氟伐他汀（fluvastatin）40～80mg，阿托伐他汀（atorvastatin）10～40mg，瑞舒伐他汀（rosuvastatin）5～20mg，均为每晚1次口服。他汀类药物的安全性高、耐受性好，其疗效获益远远大于不良反应风险，但对高龄、低体重、基础肾功能不全及严重心功能不全者应密切监测。

（2）氯贝丁酯类（clofibrate）：又称贝丁酸或纤维酸类。其降血TG的作用强于降总胆固醇，并使HDL-C增高，且可减少组织胆固醇沉积。可选用以下药物：非诺贝特（fenofibrate）100mg，3次/天，其微粒型制剂200mg，1次/天；吉非贝齐（gemfibrozil，吉非罗齐）600mg，2次/天；苯扎贝特（bezafibrate）200mg，2～3次/天；环丙贝特（ciprofibrate）50～100mg，1次/天等。这类药物有降低血小板黏附性、增加纤维蛋白溶解活性和减低纤维蛋白原浓度、削弱凝血的作用。少数患者有胃肠道反应、皮肤发痒和荨麻疹、一过性血清转氨酶增高和肾功能改变。宜定期检查肝、肾功能。尽量避免吉非贝齐与他汀类合用。与抗凝药合用时，要注意抗凝药的用量。

Notes

（3）烟酸类（nicotinic acid）：烟酸口服3次/天，每次剂量从0.1g逐渐增加到最大量1.0g。有降低血甘油三酯和总胆固醇、增高HDL-C以及扩张周围血管的作用。可引起皮肤潮红和发痒、胃部不适等不良反应，故不易耐受；长期应用还要注意检查肝功能。同类药物有阿昔莫司（acipimox，吡莫酸），口服250mg，3次/天，不良反应较烟酸少，适用于血TG水平明显升高、HDL-C水平明显低者。

（4）胆酸螯合树脂类（bile acid sequestering resin）：为阴离子交换树脂，服后吸附肠内胆酸，阻断胆酸的肠肝循环，加速肝中胆固醇分解为胆酸，与肠内胆酸一起排出体外而使血TC下降。有考来烯胺（cholestyramine，消胆胺）4～5g，3次/天；考来替泊（colestipol）4～5g，3～4次/天等。可引起腹胀、便秘等胃肠反应，近年采用微粒型制剂，不良反应减少，患者较易耐受。

（5）胆固醇吸收抑制剂（cholesterol absorption inhibitor）：可选择性抑制小肠黏膜刷状缘的一种特殊转运蛋白NPC1L1的活性，减少肠道内胆固醇的吸收，降低血浆胆固醇水平以及肝脏胆固醇储量。药物有依折麦布，口服10mg，1次/天。

（6）其他调节血脂药：①普罗布考（probucol）0.5g，2次/天，有抗氧化作用并可降低胆固醇，但HDL-C也降低，主要的不良反应包括胃肠道反应和QT间期延长；②不饱和脂肪酸（unsaturated fatty acid）类，包括从植物油提取的亚油酸、亚油酸乙酯等和从鱼油中提取的多价4不饱和脂肪酸如20-碳5-烯酸（EPA）和22-碳6-烯酸（DHA），后两者用量为3～4g/d；③维生素类，包括维生素C（口服至少1g/d）、维生素B6（口服50mg，3次/天）、泛酸的衍生物泛硫乙胺（pantethine，口服200mg，3次/天）、维生素E（口服100mg，3次/天）等，其降脂作用较弱。

以上调节血脂药多需长期服用，但应注意掌握好用药剂量和不良反应。

2. 抗血小板药物　抗血小板黏附和聚集的药物，可防止血栓形成，有助于防止血管阻塞性病变的发展。可选用：①阿司匹林：主要抑制TXA2的生成，较少影响前列环素的产生，建议剂量50～300mg/d；②氯吡格雷（clopidogrel）、替格瑞洛（ticagrelor）：通过拮抗ADP受体抑制血小板内Ca^{2+}活性，并抑制血小板之间纤维蛋白原桥的形成，氯吡格雷75mg/d，替格瑞洛90mg，2次/天；③血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa（GP Ⅱb/Ⅲa）受体阻滞剂，能通过抑制血小板GP Ⅱb/Ⅲa受体与纤维蛋白原的结合而抑制血小板聚集和功能，静脉注射制剂有阿昔单抗（abciximab，或称ReoPro）、替罗非班（tirofiban）等，主要用于ACS患者，口服制剂的疗效不肯定；④双嘧达莫（dipyridamole，潘生丁）50mg，3次/天，可使血小板内环磷酸腺苷增高，抑制Ca^{2+}活性，可与阿司匹林合用；⑤西洛他唑（cilostazol）是磷酸二酯酶抑制剂，50～100mg，2次/天。

3. 其他治疗手段　包括扩张血管药物及血运重建术（经皮介入治疗和外科治疗）。

（三）预后

本病的预后随病变部位、程度、血管狭窄发展速度、受累器官受损情况和有无并发症而不同。重要器官如脑、心、肾动脉病变导致脑卒中、心肌梗死或肾衰竭者，预后不佳。

第二节　稳定型心绞痛

稳定型心绞痛是慢性心肌缺血症候群中最常见和最具代表性的临床类型，隐匿型冠心病和缺血性心肌病也在本节中作概述。

一、稳定型心绞痛

心绞痛（angina pectoris）是因冠状动脉供血不足，心肌发生急剧的、暂时的缺血与缺氧所引起的临床综合征，可伴心功能障碍，但无心肌坏死。其特点为阵发性的前胸压榨性或窒息样疼痛感觉，主要位于胸骨后，可放射至心前区与左上肢尺侧面，也可放射至右臂和两臂的外侧面或颈部与下颌部，持续数分钟，往往经休息或舌下含化硝酸甘油后迅速消失。

Notes

Braunwald 根据发作状况和机制将心绞痛分为稳定型、不稳定型和变异型心绞痛 3 种，而 WHO 根据心绞痛的发作性质进行分型如下：

1. 劳力性心绞痛 是由运动或其他心肌需氧量增加等情况所诱发的心绞痛。包括 3 种类型：①稳定型劳力性心绞痛，1 ~ 3 个月内心绞痛的发作频率、持续时间、诱发胸痛的劳力程度及含服硝酸酯类后症状缓解的时间保持稳定；②初发型劳力性心绞痛，1 ~ 2 个月内初发；③恶化型劳力性心绞痛，一段时间内心绞痛的发作频率增加，症状持续时间延长，含服硝酸甘油后症状缓解所需时间延长或需要更多的药物，或诱发症状的活动量降低。

2. 静息性心绞痛 与劳力性心绞痛相比，疼痛持续时间一般较长，程度较重，且不易为硝酸甘油所缓解。包括 4 种类型：①卧位型心绞痛（angina decubitus）；②变异型心绞痛；③中间综合征；④梗死后心绞痛（postinfarction angina）。目前，临床上很少应用①，③分型。

3. 混合性心绞痛（mixed type angina pectoris） 劳力性和静息性心绞痛同时并存。可以看出，WHO 分型中除了稳定型劳力性心绞痛外，其余均为不稳定型心绞痛，此广义不稳定型心绞痛除去变异型心绞痛即为 Braunwald 分型的不稳定型心绞痛。

临床上所指的稳定型心绞痛（stable angina pectoris）即指稳定型劳力性心绞痛，常发生于劳力或情绪激动时，持续数分钟，休息或用硝酸酯制剂后消失。本病多见于男性，多数患者在 40 岁以上，劳力、情绪激动、饱餐、受寒、阴雨天气、急性循环衰竭等为常见诱因。本病多为冠状动脉粥样硬化引起，还可由主动脉瓣狭窄或关闭不全、梅毒性主动脉炎、风湿性冠状动脉炎、肥厚型心肌病、先天性冠状动脉畸形、心肌桥等引起。

【发病机制】 机械性刺激心脏并不引起疼痛，但心肌缺血、缺氧则引起疼痛。当冠状动脉的供血和供氧与心肌的需氧之间发生矛盾（图 3-7-6），冠状动脉血流量不能满足心肌代谢的需要，引起心肌急剧的、暂时的缺血缺氧时，即产生心绞痛。

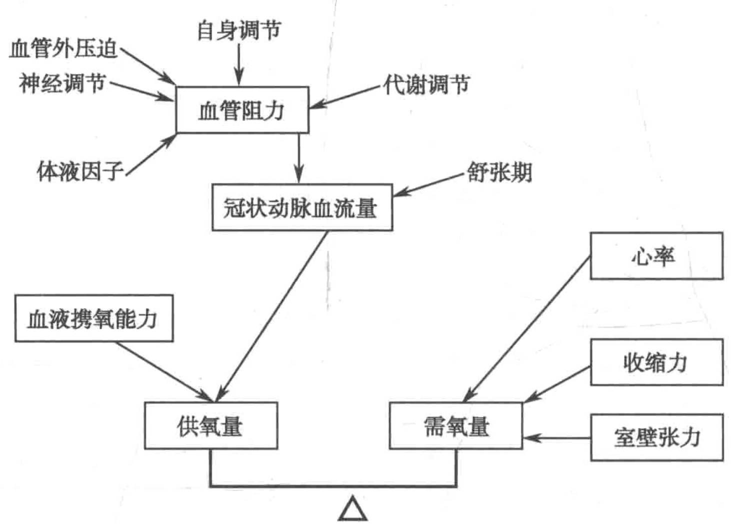


图 3-7-6 影响心肌供氧量和需氧量的各种因素

心肌耗氧量的多少由心肌张力、心肌收缩力和心率所决定，故常用“心率×收缩压”（即二重乘积）作为估计心肌耗氧的指标。心肌能量的产生要求大量的氧供，心肌细胞摄取血液氧含量的 65% ~ 75%，而身体其他组织则摄取 10% ~ 25%。因此心肌平时对血液中氧的摄取比例已接近于最大血含氧量，若需氧量再增大时，只能依靠增加冠状动脉的血流量来提供。在正常情况下，冠状循环有很大的储备力量，其血流量可随身体的生理情况而有显著的变化：在剧烈体力活动时，冠状动脉适当地扩张，血流量可增加到休息时的 6 ~ 7 倍；缺氧时，冠状动脉也扩张，能使血流量增加4 ~ 5 倍；动脉粥样硬化而致冠状动脉狭窄或部分分支闭塞时，其扩张性能减弱、血流量减少，且对心肌的供血量相对比较固定。如心肌的血液供应减低但尚能应付心脏平时的需

Notes

要，则休息时可无症状。一旦心脏负荷突然增加，如劳力、激动、左心衰等，使心肌张力增加（心腔容积增加、心室舒张末期压力增高）、心肌收缩力增加（收缩压增高、心室压力曲线的最大压力随时间变化率增加）和心率增快等致心肌耗氧量增加时，心肌对血液的需求增加；或当冠状动脉发生痉挛（吸烟过度或神经体液调节障碍，如肾上腺素能神经兴奋、TXA2 或内皮素增多）或因暂时性血小板聚集、一过性血栓形成等，使冠状动脉血流量进一步减少；或突然发生循环血流量减少（如休克、极度心动过速等），冠状动脉血流灌注量骤降，心肌血液供求之间矛盾加深，心肌血液供给不足，遂引起心绞痛。严重贫血的患者，在心肌供血量虽未减少的情况下，可因血液携氧量不足而引起心绞痛。慢性稳定型心绞痛心肌缺血的主要发生机制是在心肌因冠状动脉狭窄而供血固定性减少的情况下发生耗氧量的增加。

在多数情况下，劳力诱发的心绞痛常在同一“心率×收缩压”的水平上发生。产生疼痛感觉的直接因素，可能是在缺血缺氧的情况下，心肌内积聚过多的代谢产物如乳酸、丙酮酸、磷酸等酸性物质，或类似激肽的多肽类物质，刺激心脏内自主神经的传入纤维末梢，经 1～5 胸交感神经节和相应的脊髓段，传至大脑，产生疼痛感觉。这种痛觉反映在与自主神经进入水平相同脊髓段的脊神经所分布的区域，即胸骨后及两臂的前内侧与小指，尤其是在左侧，而多不在心脏部位。有人认为，在缺血区内富有神经供应的冠状血管的异常牵拉或收缩，可以直接产生疼痛冲动。

【病理和病理生理】 稳定型心绞痛患者冠状动脉粥样硬化的病理变化对应于上一节中提到的斑块Ⅴb 型和Ⅴc 型，但也有部分为Ⅳ型和Ⅴa 型。一般来说，至少一支冠状动脉狭窄程度>70% 才会导致心肌缺血。在稳定型心绞痛的患者中，造影显示有 1、2 或 3 支冠状动脉狭窄>70% 的病变者，分别各有 25% 左右，5%～10% 的患者有左冠状动脉主干狭窄，其余约 15% 的患者无显著狭窄，可因微血管功能不全或严重的心肌桥所致的压迫导致心肌缺血。

（一）心肌缺血、缺氧时的代谢与心肌改变

1. 对能量代谢的影响 缺血引起的心肌代谢异常主要是缺氧的结果。在缺氧状态下，有氧代谢受限，从三磷酸腺苷（ATP）、肌酸磷酸（CP）或无氧糖酵解产生的高能磷酸键减少，导致依赖能源活动的心肌收缩和膜内外离子平衡发生障碍。缺氧时无氧糖酵解增强，除了产生的 ATP 明显减少外，乳酸和丙酮酸不能进入三羧酸循环进行氧化，生成增加，冠状静脉窦乳酸含量增高；而乳酸在短期内骤增，可限制无氧糖酵解的进行，使心肌能源的产生进一步减少，乳酸及其他酸性代谢产物积聚，可导致乳酸性酸中毒，降低心肌收缩力。

2. 心肌细胞离子转运的改变及其对心肌收缩性的影响 正常心肌细胞受激动而除极时，细胞质内释出钙离子，钙离子与原肌凝蛋白上的肌钙蛋白 C 结合后，解除了对肌钙蛋白 I 的抑制作用，促使肌动蛋白和肌浆球蛋白合成肌动球蛋白，引起心肌收缩，这就是所谓兴奋-收缩耦联作用。当心肌细胞受缺血、缺氧损害时，细胞膜对钠离子的渗透性异常增高，钠离子在细胞内积聚过多；加上酸度（氢离子）的增加，减少钙离子从肌浆网释放，使细胞内钙离子浓度降低并可妨碍钙离子对肌钙蛋白的结合作用，使心肌收缩功能发生障碍，因而心肌缺血后可迅速（1 分钟左右）出现收缩力减退。缺氧也使心肌松弛发生障碍，可能因细胞膜上钠-钙离子交换系统的功能障碍及部分肌浆网钙泵对钙离子的主动摄取减少，室壁变得比较僵硬，左室顺应性减低，充盈阻力增加。

3. 心肌电生理的改变 心肌细胞在缺血性损伤时，细胞膜上的钠-钾泵功能受影响，钠离子在细胞内积聚而钾离子向细胞外漏出，使细胞膜在静止期处于低极化（或部分除极化）状态，在激动时又不能完全除极，产生所谓损伤电流。在体表心电图（electrocardiogram，ECG）上表现为 ST 段的偏移。心室壁内的收缩期压力在靠心内膜的内半层最高，而同时由于冠状动脉的分支从心外膜向心内膜深入，心肌血流量在室壁的内层较外层为低。因此，在血流供不应求的情况下，

心内膜下层的心肌容易发生急性缺血。受到急性缺血性损伤的心内膜下心肌，其电位在心室肌静止期较外层为高（低极化），而在心肌除极后其电位则较低（除极受阻），因此，左心室表面所记录的ECG出现ST段压低。在少数病例，心绞痛发作时急性缺血可累及心外膜下心肌，则ECG上可见相反的ST段抬高。

（二）左心室功能及血流动力学改变

由于粥样硬化狭窄性病变在各个冠状动脉分支的分布并不均匀，因此，心肌的缺血性代谢改变及其所引起的收缩功能障碍也常为区域性的。缺血部位心室壁的收缩功能，尤其在心绞痛发作时，可以明显减弱甚至暂时完全丧失，以致呈现收缩期膨出，正常心肌代偿性收缩增强。如涉及范围较大，可影响整个左心室的排血功能，心室充盈阻力也增加。心室的收缩及舒张障碍都可导致左室舒张期终末压增高，最后出现肺淤血症状。

以上各种心肌代谢和功能障碍常为暂时性和可逆性的，随着血液供应平衡的恢复，可以减轻或者消失。有时严重的暂时性缺血虽不引起心肌坏死，但可造成心肌顿抑，心功能障碍可持续1周以上，心肌收缩、高能磷酸键储备及超微结构均异常。

【临床表现】

（一）症状

心绞痛以发作性胸痛为主要临床表现，疼痛的特点为：

1. 部位　主要在胸骨体上段或中下段之后，可波及心前区，有手掌大小范围，甚至横贯前胸，界限不很清楚。常放射至左肩、左臂内侧达无名指和小指，或至颈、咽或下颌部（图3-7-7）。

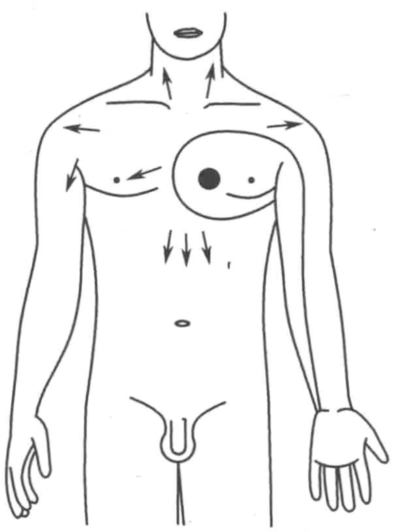


图3-7-7　心绞痛发作时的疼痛放射范围

2. 性质　胸痛常为压迫、发闷或紧缩感，也可有烧灼感，但不尖锐，不像针刺或刀扎样痛，偶伴濒死的恐惧感。发作时，患者往往不自觉地停止原来的活动，直至症状缓解。

3. 诱因　发作常由体力劳动或情绪激动（如愤怒、焦急、过度兴奋等）所激发，饱食、寒冷、吸烟、心动过速、休克等亦可诱发。疼痛发生于劳力或激动的当时，而不是在一天劳累之后。典型的稳定型心绞痛常在相似的条件下发生。但有时同样的劳力只在早晨引起心绞痛，提示与晨间痛阈较低有关。

4. **持续时间和缓解方式**　疼痛出现后常逐步加重，然后在3～5分钟内逐渐消失，一般在原来诱发症状的活动停止后即缓解。舌下含用硝酸甘油也能在几分钟内使之缓解。可数天或数星期发作一次，亦可一日内发作多次。

稳定型劳力性心绞痛发作的性质在1～3个月内并无改变，即每天和每周疼痛发作次数大致相同，诱发疼痛的劳力和情绪激动程度相同，每次发作疼痛的性质和部位无改变，疼痛时限相仿（3～5分钟），用硝酸甘油后，也在相同时间内起效。

根据心绞痛的严重程度及其对体力活动的影响，加拿大心血管学会将稳定型心绞痛分为Ⅳ级（表3-7-1）：

（二）体征

胸痛发作间隙期体检通常无特殊异常发现，但仔细体检能提供有用的诊断线索，可排除某些引起心绞痛的非冠状动脉疾病如瓣膜病、心肌病等，并确定患者的冠心病危险因素。胸痛发作期间体检，有助于发现有无因心肌缺血而产生的暂时性左心室功能障碍，心绞痛发作时常见心率增快、血压升高、表情焦虑、皮肤冷或出汗，有时出现第四或第三心音奔马律。缺血发作时，

Notes

表 3-7-1　稳定型心绞痛的加拿大心血管学会(CCS)分级

分级	心绞痛的严重程度及其对体力活动的影响
Ⅰ级	一般体力活动如步行或上楼不引起心绞痛，但可发生于费力或长时间用力后
Ⅱ级	体力活动轻度受限。心绞痛发生于快速步行或上楼、餐后步行或上楼，或者在寒冷、顶风逆行、情绪激动时。平地行走两个街区(200～400m)，或以常速上行相当于 3 楼以上的高度或坡度时，能诱发心绞痛
Ⅲ级	日常体力活动明显受限。在正常情况下以一般速度平地步行 100～200m 或登 1 层楼梯时可发作心绞痛。可发生于平地行走 1～2 个街区，或以常速上行 3 楼以下的高度
Ⅳ级	轻微活动或休息时即可出现心绞痛症状

可有暂时性心尖部收缩期杂音，由乳头肌缺血、功能失调引起的二尖瓣关闭不全所致；可有第二心音逆分裂或出现交替脉；部分患者可出现肺部啰音。

【辅助检查】

(一) 心电图(ECG)

ECG 是发现心肌缺血、诊断心绞痛最常用的检查方法。

1. 无症状时 ECG 检查　稳定型心绞痛患者无症状，ECG 一般是正常的，所以 ECG 正常并不能除外严重的冠心病。最常见的 ECG 异常是 ST-T 改变，包括 ST 段压低(水平型或下斜型)、T 波低平或倒置以 ST 段改变更具特异性。少数可伴有陈旧性 MI 的表现，可有多种传导障碍，最常见的是左束支传导阻滞和左前分支传导阻滞。不过，无症状 ECG 上 ST-T 改变在普通人群常见，在 Framingham 心脏研究中，8.5% 的男性和 7.7% 的女性有 ECG 的 ST-T 改变，并且检出率随年龄而增加；在高血压、糖尿病、吸烟者和女性中，ST-T 改变的检出率也增加。其他可造成 ST-T 异常的疾病包括左心室肥厚和扩张、电解质异常、神经因素和抗心律失常药物等。然而在冠心病患者中，出现无症状时 ECG 的 ST-T 异常可能与基础心脏病的严重程度有关，包括病变血管的支数和左心室功能障碍。心肌缺血可增加各种心律失常的可能。

2. 心绞痛发作时 ECG 检查　据估计，将近 95% 病例的心绞痛发作时出现明显的、有相当特征的 ECG 改变，主要为暂时性心肌缺血所引起的 ST 段移位。心内膜下心肌容易缺血，故常见 ST 段压低 0.1mV 以上，有时出现 T 波倒置，症状缓解后 ST-T 改变可恢复正常，动态变化的 ST-T 对诊断心绞痛的参考价值较大。静息 ECG 上 ST 段压低(水平型或下斜型)或 T 波倒置的患者，发作时可变为无压低或直立的所谓“假性正常化”，也支持心肌缺血的诊断。T 波改变虽然对反映心肌缺血的特异性不如 ST 段，但如与平时 ECG 比较有动态变化，也有助于诊断。

3. ECG 负荷试验　ECG 负荷试验是对疑有冠心病的患者增加心脏负荷(运动或药物)而激发心肌缺血的 ECG 检查。ECG 负荷试验的指征为：临床上怀疑冠心病；对有冠心病危险因素患者的筛选；冠状动脉搭桥及心脏介入治疗前后的评估；陈旧性 MI 患者对非梗死部位心肌缺血的监测。禁忌证包括：AMI；高危的 UA；急性心肌、心包炎；严重高血压(收缩压≥200mmHg 和(或)舒张压≥110mmHg)；心功能不全；严重主动脉瓣狭窄；肥厚性梗阻型心肌病；静息状态下有严重心律失常；主动脉夹层。静息状态下 ECG 即有明显 ST 段改变的患者如完全性左束支或右束支传导阻滞，或心肌肥厚继发 ST 段压低等也不适合行 ECG 负荷试验。负荷试验终止的指标：ST-T 降低或抬高≥0.2mV、心绞痛发作、收缩压超过 220mmHg、血压较负荷前下降、室性心律失常(多源性、连续 3 个室早和持续性室速)。

运动负荷试验为最常用的方法，敏感性可达到约 70%，特异性 70%～90%。有典型心绞痛并且负荷 ECG 阳性者，诊断冠心病的准确率达 95% 以上。运动方式主要为分级踏板或蹬车，其运动强度可逐步分期升级，以前者较为常用。常用的负荷目标是达到按年龄预计的最大心率或 85%～90% 的最大心率，前者称为极量运动试验，后者称为次极量运动试验。运动中应持续监

Notes

测 ECG 改变,运动前和运动中每当运动负荷量增加一级均应记录 ECG,运动终止后即刻和此后每 2 分钟均应重复 ECG 记录,直至心率恢复运动前水平。记录 ECG 时应同步测定血压。最常用的阳性标准为运动中或运动后 ST 段水平型或下斜型压低 0.1mV(J 点后 60 ~ 80ms),持续超过 2 分钟,如运动前心电图只有 ST 段下移,则运动后 ST 段在原水平上再下移≥0.1mV,亦属阳性。

4. 动态 ECG　连续记录 24 小时或 24 小时以上的 ECG,可从中发现 ST-T 改变和各种心律失常,可将出现 ECG 改变的时间与患者的活动和症状相对照分析判断。ECG 上显示缺血性 ST-T 改变而患者当时并无心绞痛症状者,称为无痛性心肌缺血。

(二) 超声心动图

超声心动图可以观察心室腔的大小、心室壁的厚度以及心肌舒缩状态;另外,还可以观察到陈旧性 MI 时梗死区域的运动消失及室壁瘤形成。稳定型心绞痛患者的静息超声心动图大部分无异常表现,与静息 ECG 一样。负荷超声心动图可以帮助识别心肌缺血的范围和程度,包括药物负荷(多巴酚丁胺常用)、运动负荷、心房调搏负荷以及冷加压负荷。

(三) 放射性核素检查

1. 静息和负荷心肌灌注显像　心肌灌注显像常用 201Tl 或 99mTc-MIBI 静脉注射使正常心肌显影而缺血区不显影的"冷点"显像法,结合运动或药物(双嘧达莫、腺苷或多巴酚丁胺)负荷试验,可查出静息时心肌无明显缺血的患者。

2. 放射性核素心腔造影　用 113mIn、99mTc 标记红细胞或白蛋白行心室血池显影有助于了解室壁运动,可测定 LVEF 及显示室壁局部运动障碍。

(四) 磁共振成像

可同时获得心脏解剖、心肌灌注与代谢、心室功能及冠状动脉成像的信息。

(五) 心脏 X 线检查

可无异常发现或见主动脉增宽、心影增大、肺淤血等。

(六) CT 检查

电子束 CT(EBCT)可用于检测冠状动脉的钙化、预测冠状动脉狭窄的存在。近年发展迅速的多排螺旋 CT 冠状动脉造影,能建立冠状动脉三维成像以显示其主要分支,并可用于显示管壁上的斑块。随硬件设备和软件的进步,诊断的准确性得到很大提高,已被广泛用于无创性诊断冠状动脉病变(图 3-7-8A)。

(七) 左心导管检查

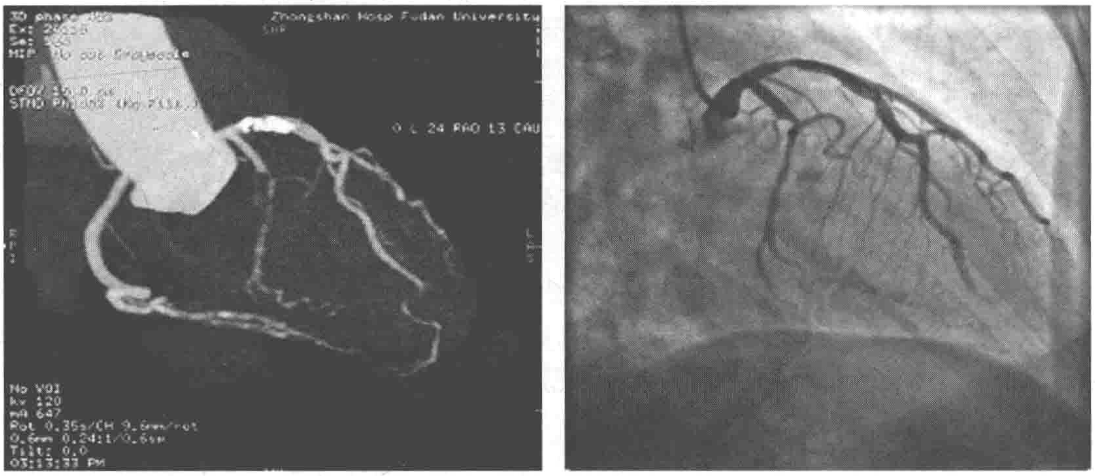
主要包括冠状动脉造影术(coronary angiography)和左心室造影术,是有创性检查方法。选择性冠状动脉造影术目前仍是诊断冠状动脉病变并指导治疗方案选择,尤其是血运重建术方案的最常用方法,常采用穿刺股动脉或桡动脉的方法,选择性地将导管送入左、右冠状动脉口,注射造影剂使冠状动脉主支及其分支显影,可以准确地反映冠状动脉狭窄的程度和部位(图 3-7-8B)。而左心室造影术是将导管送入左心室,用高压注射器将 30 ~ 40ml 造影剂以 12 ~ 15ml/s 的速度注入左心室,以评价左心室整体功能及局部室壁运动状况。

根据冠状动脉的灌注范围,将冠状动脉供血类型分为:右冠状动脉优势型、左冠状动脉优势型和均衡型("优势型"的命名是以供应左室间隔后半部分和左室后壁的冠状动脉为标准)。85% 为右冠状动脉优势型;7% 为右冠状动脉和左冠状动脉回旋支共同支配,即均衡型;8% 为左冠状动脉优势型。85% 的稳定型劳力性心绞痛患者至少有一支冠状动脉主要分支或左主干存在高度狭窄(>70%)或闭塞。

(八) 其他有创性检查技术

由于冠状动脉造影只是通过造影剂充填的管腔轮廓反映冠状动脉病变,因此在定性和定量判断管壁上的病变方面存在局限性。而 IVUS 成像是将微型超声探头送入冠状动脉,显示血管的横断面,可同时了解管腔的狭窄程度和管壁上的病变情况,根据病变的回声特性了解病变性

Notes



A B

图 3-7-8 冠状动脉造影

同一患者的 64 排螺旋 CT 冠状动脉造影(A)和经导管冠状动脉造影图像(B)A 图显示 3 支主要冠状动脉,左前降支近端明显钙化,回旋支近段狭窄;B 图示前降支和回旋支近段均可见狭窄病变

质。OCT 的成像原理与 IVUS 相似,但分辨率更高,不过穿透力较低。血管镜在显示血栓性病变方面有独特的应用价值。血管内多普勒血流速度测定技术能测定冠状动脉血流速度及血流储备,评价微循环功能。冠状动脉内压力测定技术得到的血流储备分数可评价狭窄病变导致的机械性梗阻程度。上述有创的技术对冠状动脉病变的形态和冠状动脉循环的功能评价能提供更多有价值的信息。

【诊断和鉴别诊断】 根据典型的发作特点和体征,休息或含用硝酸甘油后缓解,结合年龄和存在的冠心病危险因素,除外其他疾病所致的心绞痛,即可建立诊断。发作不典型者,诊断要依靠观察硝酸甘油的疗效和发作时 ECG 的变化。未记录到症状发作时 ECG 者,可行 ECG 负荷试验或动态 ECG 监测,如负荷试验出现 ECG 阳性变化或诱发心绞痛时亦有助于诊断。诊断困难者,可行放射性核素检查、冠状动脉 CTA 或选择性冠状动脉造影检查。考虑介入治疗或外科手术者,必须行选择性冠状动脉造影。

胸痛患者需考虑多种疾病,见表 3-7-2。稳定型心绞痛尤其需要与以下疾病进行鉴别:

表 3-7-2 需与稳定型心绞痛相鉴别的疾病

心源性胸痛	胸部疾患	消化道疾病	神经肌肉疾病	精神性疾病
主动脉夹层	胸膜炎	胃-食管反流	肋间神经痛	焦虑性疾病
心包炎	肺栓塞	食管痉挛	肋骨肋软骨病	情感性疾病(如抑郁症)
心肌病	肺炎	食管失弛缓综合征	带状疱疹	躯体性精神病
重度主动脉瓣狭窄	纵隔肿瘤	食管裂孔疝		思维型精神病
心脏神经症	气胸	消化性溃疡		
心肌梗死		胰腺炎 胆囊炎 胆囊结石		

(一)心脏神经症

本病患者常诉胸痛,但为短暂(几秒钟)的刺痛或持久(几小时)的隐痛,患者常喜欢不时地吸一大口气或作叹息性呼吸。胸痛部位多在左胸乳房下心尖部附近,或经常变动。症状多在疲

劳之后出现，而不在疲劳的当时，作轻度体力活动反觉舒适，有时可耐受较重的体力活动而不发生胸痛或胸闷。含用硝酸甘油无效或在10多分钟后才"见效"，常伴有心悸、疲乏及其他神经衰弱的症状。

（二）不稳定型心绞痛和急性心肌梗死

与稳定型劳力性心绞痛不同，UA包括初发型心绞痛、恶化型心绞痛及静息型心绞痛，仔细病史询问有助鉴别。AMI临床表现更严重，有心肌坏死的证据。下一节将详细介绍。

（三）其他疾病引起的心绞痛

包括主动脉瓣严重狭窄或关闭不全、冠状动脉炎引起的冠状动脉口狭窄或闭塞、肥厚型心肌病、X综合征等疾病均可引起心绞痛，要根据其他临床表现来鉴别。其中X综合征多见于女性，ECG负荷试验常阳性，但冠状动脉造影阴性且无冠状动脉痉挛，预后良好，与微血管功能不全有关。

（四）肋间神经痛

疼痛常累及1～2个肋间，但并不一定局限在胸前，为刺痛或灼痛，多为持续性而非发作性，咳嗽、用力呼吸和身体转动可使疼痛加剧，沿肋间神经行走分布处可有压痛，手臂上举活动时局部有牵拉疼痛，故与心绞痛不同。

（五）不典型疼痛

还需与包括胃-食管反流、食管动力障碍、食管裂孔疝等食管疾病以及消化性溃疡、颈椎病等鉴别。

【治疗】 有两个主要目的：一是预防MI和猝死，改善预后，延长患者的生存期；二是减少缺血发作和缓解症状，提高生活质量。

（一）一般治疗

发作时立刻休息，一般在停止活动后症状即可消除；平时应尽量避免各种已知的诱发因素，如过度的体力活动、情绪激动、饱餐等，冬天注意保暖；调节饮食，一次进食不宜过饱，避免油腻饮食，戒烟限酒；调整日常生活与工作量；减轻精神负担；保持适当的体力活动，以不发生疼痛症状为度；治疗高血压、糖尿病、贫血、甲状腺功能亢进等相关疾病。

（二）药物治疗

药物治疗首先考虑预防MI和死亡，其次是减少缺血、缓解症状及改善生活质量。

1. 抗心绞痛和抗缺血治疗

（1）硝酸酯类药物（nitrates）：能降低心肌需氧，同时增加心肌供氧，从而缓解心绞痛。除扩张冠状动脉、降低阻力、增加冠状循环的血流量外，还通过对周围容量血管的扩张作用，减少静脉回流心脏的血流量，降低心室容量、心腔内压和心室壁张力，降低心脏前负荷；对动脉系统也有轻度扩张作用，减低心脏后负荷和心脏的需氧。

1）硝酸甘油（nitroglycerin）：需即刻缓解心绞痛发作，可使用作用较快的硝酸甘油舌下含片，1～2片（0.5～1.0mg），舌下含化，迅速为唾液所溶解而吸收，1～2分钟开始起作用，约半小时后作用消失。延迟见效或完全无效者，首先要考虑药物是否过期或未溶解，如属后者可嘱患者轻轻嚼碎后继续含化。用2%硝酸甘油油膏或橡皮膏贴片（含5～10mg）涂或贴在胸前或上臂皮肤而缓慢吸收，适用于预防夜间心绞痛发作。

2）硝酸异山梨酯（isosorbide dinitrate，消心痛），口服3次/天，每次5～20mg，服后半小时起作用，持续3～5小时，缓释制剂药效可维持12小时，可用20mg，2次/天。本药舌下含化后2～5分钟见效，作用维持2～3小时，每次可用5～10mg。

以上两种药物还有供喷雾吸入用的气雾制剂。

3）5-单硝酸异山梨酯（isosorbide 5-mononitrate）：多为长效制剂，每天20～50mg，1～2次。

硝酸酯药物长期应用的主要问题是耐药性，其机制尚未明确，可能与巯基利用度下降、RAAS激活等有关。防止发生耐药的最有效方法是每天保持足够长（8～10小时）的无药期。硝

Notes

酸酯药物的不良反应有头晕、头胀痛、头部跳动感、面红、心悸等，偶有血压下降。

（2）β受体阻滞剂：机制是阻断拟交感胺类对心率和心肌收缩力的刺激作用，减慢心率、降低血压、减低心肌收缩力和氧耗量，从而缓解心绞痛的发作；此外，还减少运动时血流动力的反应，使同一运动量水平上心肌氧耗量减少；使不缺血的心肌区小动脉（阻力血管）缩小，从而使更多的血液通过极度扩张的侧支循环（输送血管）流入缺血区。不良反应有心室射血时间延长和心脏容积增加，虽然可能使心肌缺血加重或引起心肌收缩力降低，但其使心肌耗氧量减少的作用远超过其不良反应。常用的制剂是美托洛尔（metoprolol）25～100mg，2～3次/天，其缓释制剂每天仅需口服1次；阿替洛尔（atenolol）12.5～50mg，1～2次/天；比索洛尔（bisoprolol）5～10mg，1次/天。

本药常与硝酸酯药物联合应用，比单独应用效果好。但要注意：①与硝酸酯制剂有协同作用，因而剂量应偏小，开始剂量尤其要注意减少，以免引起低血压等不良反应；②停用本药时应逐步减量，如突然停用有诱发MI的可能；③支气管哮喘以及心动过缓、高度房室传导阻滞者不用为宜；④部分患者对本药比较敏感，可能难以耐受大剂量。

（3）钙通道阻断剂（CCB）：机制是抑制钙离子进入心肌内，也抑制心肌细胞兴奋-收缩耦联中钙离子的作用，因而抑制心肌收缩，减少心肌氧耗；扩张冠状动脉，解除冠状动脉痉挛，改善心内膜下心肌的供血；扩张周围血管，降低动脉压，减轻心脏负荷；还降低血黏度，抗血小板聚集，改善心肌的微循环。常用制剂包括：①二氢吡啶类：硝苯地平（nifedipine）10～20mg，3次/天，亦可舌下含用，其缓释制剂20～40mg，1～2次/天。非洛地平（felodipine）、氨氯地平（amlodipine）为新一代具有血管选择性的二氢吡啶类。同类制剂有尼群地平（nitredipine）、尼索地平（nisoldipine）、尼卡地平（nicardipine）、贝尼地平（benidipine）、尼鲁地平（niludipine）、伊拉地平（isradipine）等；②维拉帕米：40～80mg，3次/天，或缓释剂120～480mg/d，同类制剂有噻帕米（tiapamil）等；③地尔硫䓬（硫氮䓬酮）：30～90mg，3次/天，其缓释制剂45～90mg，1～2次/天。

对于需要长期用药的患者，目前推荐使用控释、缓释或长效剂型。低血压、心功能减退和心衰加重可以发生在长期使用该药期间。该药的不良反应包括周围性水肿和便秘，还有头痛、面色潮红、嗜睡、心动过缓或过速和房室传导阻滞等。

CCB对于减轻心绞痛大体上与β受体阻滞剂效果相当。本类药可与硝酸酯联合使用，其中二氢吡啶类尚可与β受体阻滞剂同服，但维拉帕米和地尔硫䓬与β受体阻滞剂合用时则有过度抑制心脏的危险。变异型心绞痛首选CCB治疗。

（4）代谢类药物：曲美他嗪通过抑制脂肪酸氧化、增加葡萄糖代谢而增加缺氧状态下高能磷酸键的合成，治疗心肌缺血，无血流动力学影响，可与其他药物合用。可作为传统治疗不能耐受或控制不佳时的补充或替代治疗。口服60mg/d，每次20mg，3次/天。

（5）窦房结抑制剂——伊伐布雷定（ivabradine）：该药是目前唯一的高选择If离子通道抑制剂，通过阻断窦房结起搏电流If通道、降低心率，发挥抗心绞痛的作用，对房室传导功能无影响。该药适用于对β受体阻滞剂和CCB不能耐受、无效或禁忌又需要控制窦性心率的患者。

2. 预防心肌梗死和死亡的药物治疗

（1）抗血小板治疗（antiplatelet therapy）：稳定型心绞痛患者至少需要服用一种抗血小板药物。常用药物包括：①阿司匹林：通过抑制血小板环氧化酶和TXA2，抑制血小板在动脉粥样硬化斑块上的聚集，防止血栓形成，同时也抑制TXA2导致的血管痉挛，能使稳定型心绞痛的心血管事件危险性平均降低33%。对所有急性或慢性缺血性心脏病的患者，无论有否症状，只要没有禁忌证，就应每天常规应用阿司匹林75～100mg。不良反应主要是胃肠道症状和出血，并与剂量有关，使用肠溶剂或缓释剂、抗酸剂可以减少对胃肠道的不良作用。禁忌证包括过敏、严重未控制的高血压、活动性消化性溃疡、局部出血和出血体质。②氯吡格雷、替格瑞洛：通过拮抗二磷酸腺苷（ADP）受体抑制血小板内Ca^{2+}活性，并抑制血小板之间纤维蛋白原桥的形成。氯吡格

Notes

雷的剂量为75mg,每天1次;替格瑞洛为90mg,2次/天。替格瑞洛起效更快,个体差异性小,但要注意呼吸困难和心动过缓的不良反应。③其他的抗血小板制剂:西洛他唑是磷酸二酯酶抑制剂,50~100mg,2次/天。④普拉格雷:为新型抗血小板药物ADP受体拮抗剂,推荐应用于PCI治疗的患者。

(2) 降脂药物(lipid-lowering agents):降脂(或称调脂)药物在治疗冠状动脉粥样硬化中起重要作用,LDL-C的降低与冠心病死亡率和总死亡率降低有明显关系。他汀类药物可以进一步改善内皮细胞的功能,抑制炎症、稳定斑块,使部分动脉粥样硬化斑块消退,显著延缓病变进展。慢性稳定型心绞痛患者即使只是出现轻到中度LDL-C升高,也建议采用他汀类治疗,建议目标是将LDL-C水平降到<80mg/dl。药物和用法详见"动脉粥样硬化"节。

(3) 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI):ACEI并非控制心绞痛的药物,但可降低缺血性事件的发生。ACEI能逆转左室肥厚及血管壁增厚,延缓动脉粥样硬化进展,能减少斑块破裂和血栓形成;另外,有利于心肌氧供/氧耗平衡和心脏血流动力学,并降低交感神经活性。可应用于冠心病患者的二级预防,尤其是合并糖尿病患者。收缩压<90mmHg、肾衰竭、双侧肾动脉狭窄和过敏者禁用。不良反应主要包括干咳、低血压和罕见的血管性水肿。常用药物包括培哚普利4~8mg,1次/天;福辛普利10~20mg,1次/天;贝那普利10~20mg,1次/天;雷米普利5~10mg,1次/天;赖诺普利10~20mg,1次/天;依那普利5~10mg,2次/天;卡托普利12.5~25mg,3次/天。

3. 中医中药治疗 以"活血化瘀"法(常用丹参、红花、川芎、蒲黄、郁金、丹参滴丸或脑心通等)、"芳香温通"法(常用苏合香丸、苏冰滴丸、宽胸丸、保心丸、麝香保心丸等)和"祛痰通络"法(通心络等)最为常用。

(三) 经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention,PCI)

PCI已成为冠心病治疗的重要手段,介入治疗的手术数量已超过外科旁路手术(图3-7-9)。与内科药物保守疗法相比,能使患者的生活质量明显提高(活动耐量增加),但是总体的MI发生和死亡率无显著差异。随着新技术的出现,尤其是新型药物洗脱支架、新型抗血小板药物、腔内影像技术和生理功能检测等应用,PCI不仅可以改善生活质量,而且对存在大面积心肌缺血的高危患者可明显降低其MI的发生率和死亡率。PCI的适应证也从早期的简单单支病变扩展为更复杂的病变,如多支血管病变、慢性完全闭塞病变及左主干病变等(参见本篇第十四章)。

(四) 冠状动脉旁路手术(coronary artery bypass graft,CABG)

使用患者自身的大隐静脉或游离内乳动脉或桡动脉作为旁路移植材料,一端吻合在主动脉,另一端吻合在有病变的冠状动脉段的远端,引主动脉的血流以改善该病变冠状动脉所供心肌的血流供应。CABG术在冠心病发病率高的国家已成为最普通的择期性心脏外科手术,对缓解心绞痛和改善患者生存有较好效果。最近的微创冠状动脉旁路手术,采用心脏不停跳的方式进行CABG,并发症少、患者恢复快。手术适应证:①冠状动脉多支血管病变,尤其是合并糖尿病的患者;②复杂冠状动脉左主干病变;③不适合行介入治疗的患者;④MI后合并室壁瘤,需要切除室壁瘤的患者;⑤闭塞段的远段管腔通畅,血管供应区有存活心肌。

(五) 运动锻炼疗法

谨慎安排进度适宜的运动锻炼,有助于促进侧支循环的发展,提高体力活动的耐受量而改善症状。

【预后】 心绞痛患者大多数能生存很多年,但有发生AMI或猝死的危险,有室性心律失常或传导阻滞者预后较差,但决定预后的主要因素为冠状动脉病变范围和心功能。左冠状动脉主干病变最为严重,左主干狭窄患者第一年的生存率为70%,三支血管病变及心功能减退(LVEF<25%)患者的生存率与左主干狭窄相同,左前降支近段病变较其他两支的病变严重。患者应积极治疗和预防,二级预防的主要措施可总结为所谓的ABCDE方案:A. 阿司匹林和ACEI;B. β受

Notes

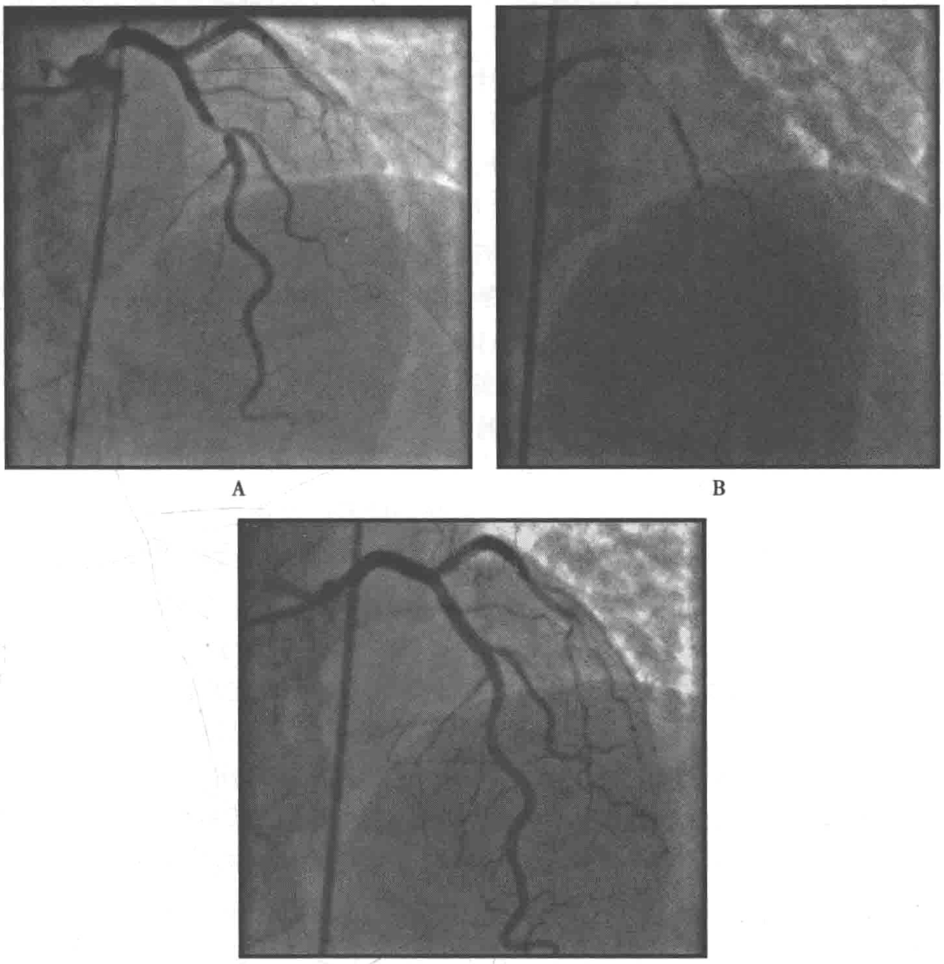


图 3-7-9　冠状动脉介入治疗
左前降支近段狭窄术前(A),球囊扩张中(B),支架植入后(C)

体阻滞剂和控制血压;C. 控制胆固醇和吸烟;D. 控制饮食和糖尿病;E. 健康教育和运动。

二、隐匿型冠心病

隐匿型冠心病(latent coronary heart disease)亦称无症状性冠心病,指无临床症状,但有心肌缺血客观证据(ECG、心肌血流灌注及心肌代谢等异常)的冠心病。其心肌缺血的ECG表现可见于静息时,或在负荷状态下才出现,常为动态ECG记录所发现,又称为无症状性心肌缺血。这些患者经过冠状动脉造影或尸检,几乎均证实冠状动脉有明显狭窄病变。

【临床表现】　本病有3种临床类型:①患者有因冠状动脉狭窄引起心肌缺血的客观证据,但从无心肌缺血的症状;②患者曾患MI,现有心肌缺血但无心绞痛症状;③患者有心肌缺血发作,但有些有症状,有些则无症状,此类患者临床最多见。心肌缺血而无症状的发生机制尚不清楚,可能与下列因素有关:①生理情况下,血浆或脑脊液中内源性阿片类物质(内啡肽)水平的变化,可能导致痛阈的改变;②心肌缺血较轻或有较好的侧支循环;③糖尿病性神经病变、冠状动脉旁路移植术后、MI后感觉传入径路中断所引起的损伤,以及患者的精神状态等,均可导致痛阈的改变。隐匿性冠心病患者可转为各种有症状的冠心病临床类型,包括心绞痛或MI,亦可能逐渐演变为缺血性心肌病,个别患者发生猝死。及时发现这类患者,可为他们提供及早治疗的机会。

【诊断和鉴别诊断】　诊断主要根据静息、动态或负荷试验的ECG检查、放射性核素心肌显像,发现患者有心肌缺血的改变,而无其他原因解释,又伴有动脉粥样硬化的危险因素。能确定

Notes

冠状动脉存在病变的影像学检查(包括多排螺旋 CT 造影、有创性冠状动脉造影或 IVUS 等检查),有重要诊断价值。

鉴别诊断要考虑能引起 ST 段和 T 波改变的其他疾病,如各种器质性心脏病,尤其是心肌炎、心肌病、心包病,电解质失调,内分泌病和药物作用等情况,都可引起 ST 段和 T 波改变,诊断时要注意鉴别。根据这些疾病和情况的临床特点,不难作出鉴别。心脏神经症患者可因肾上腺素能 β 受体兴奋性增高而在 ECG 上出现 ST 段和 T 波变化,也应予鉴别。

【防治】 采用防治动脉粥样硬化的各种措施,应用硝酸酯类、β 受体阻滞剂和 CCB 可减少或消除无症状性心肌缺血的发作,联合用药效果更好。建议行冠状动脉造影以明确病变的严重程度,并考虑是否需血运重建手术治疗。

【预后】 与冠状动脉病变的范围、程度相关,而与有无症状无关。总缺血负荷,即有症状与无症状缺血之和,可作为预测冠心病患者预后的指标。

三、缺血性心肌病

缺血性心肌病(ischemic cardiomyopathy)为冠状动脉粥样硬化病变使心肌长期缺血、缺氧而导致心肌细胞减少、坏死、心肌纤维化、心肌瘢痕形成的疾病。其临床特点是心脏变得僵硬、逐渐扩大,发生心律失常和心力衰竭,因此也称为心律失常和心衰型冠心病或心肌硬化型冠心病。

【病理解剖和病理生理】 缺血性心肌病主要由冠状动脉粥样硬化性狭窄、闭塞、痉挛和毛细血管网的病变所引起。心肌细胞的减少和坏死可以是 MI 的直接后果,也可因长期慢性心肌缺血累积而造成。心肌细胞坏死,残存的心肌细胞肥大、纤维化或瘢痕形成以及心肌间质胶原沉积增加等均可发生,可导致室壁张力增加及室壁硬度异常、心脏扩大及心衰等。主要累及左心室肌和乳头肌,也累及特殊心肌传导系统。心室壁上既可有块状成片的坏死区,也可有非连续性多发的灶性心肌损害。

心肌细胞凋亡是缺血性心肌病的重要细胞学基础。细胞凋亡与坏死共同形成了细胞生命过程中两种不同的死亡机制。心肌坏死是细胞受到严重和突然缺血后所发生的死亡,而心肌细胞凋亡是指程序式死亡,可以由严重的心肌缺血、再灌注损伤、MI 和心脏负荷增加等诱发。此外,内皮功能紊乱可以促进患者发生心肌缺血,从而影响左心室功能。

【临床表现】

(一)心脏增大

患者有心绞痛或心肌梗死的病史,常伴有高血压。心脏逐渐增大,以左心室增大为主,可先心肌肥厚,以后心脏扩大,后期则两侧心脏均扩大。部分患者可无明显的心绞痛或 MI 史,由隐匿性冠心病发展而来。

(二)心力衰竭

心衰的表现多逐渐发生,大多先出现左心衰。在心肌肥厚阶段,心脏顺应性降低,引起舒张功能不全。随着病情的发展,收缩功能也衰竭,然后发生右心衰竭,出现相应的症状和体征。

(三)心律失常

可出现各种心律失常,一旦出现常持续存在,其中以期前收缩(室性或房性)、房颤、病态窦房结综合征、房室传导阻滞和束支传导阻滞为多见,阵发性心动过速亦时有发现。有些患者在心脏还未明显增大前已发生心律失常。

【诊断和鉴别诊断】 诊断主要依靠冠状动脉粥样硬化的证据,并且除外可引起心脏扩大、心衰和心律失常的其他器质性心脏病。ECG 检查可见心律失常和冠状动脉缺血的变化,包括 ST 段压低、T 波平坦或倒置、QT 间期延长、QRS 波低电压等;放射性核素检查见心肌缺血;超声心动图可显示室壁的异常运动。如以往有心绞痛或 MI 病史史,有助于诊断。冠状动脉造影可确立诊断。

Notes

鉴别诊断要考虑与心肌病(特别是特发性扩张型心肌病)、心肌炎、高血压性心脏病、内分泌病性心脏病等鉴别。

【防治】 早期的内科防治甚为重要,有助于延缓充血性心衰的发生发展。积极控制冠心病危险因素,治疗各种原因所致的心肌缺血,对缺血区域有存活心肌者,血运重建术可显著改善心肌功能。治疗心衰以应用利尿剂和ACEI(或ARB)为主。β受体阻滞剂长期应用可改善心功能、降低病死率。能阻滞β1、β2和α1受体的新一代β受体阻滞剂卡维地洛12.5～100mg/d,效果较好。正性肌力药可作为辅助治疗,但强心苷宜选用作用和排泄快速的制剂,如毒毛花苷K、毛花苷C、地高辛等。曲美他嗪可改善缺血,解除残留的心绞痛症状并减少对其他辅助治疗的需要。对既往有血栓栓塞史、心脏明显扩大、房颤或超声心动图证实有附壁血栓者应给予抗凝治疗。病态窦房结综合征和房室传导阻滞出现阿-斯综合征发作者,宜及早安置永久性人工心脏起搏器;有房颤的患者,如考虑转复窦性心律,应警惕同时存在病态窦房结综合征的可能,避免转复窦性心律后心率极为缓慢,或窦性停搏对患者反而不利。晚期患者是人工心脏或心脏移植手术的主要对象。

近年来,新的治疗技术如干细胞移植、基因治疗已试用于临床,为缺血性心肌病治疗带来新的希望。

【预后】 本病预后不佳,5年病死率约50%～84%。心脏显著扩大特别是进行性心脏增大、严重心律失常和射血分数明显降低,为预后不佳的预测因素。死亡原因主要是进行性充血性心衰、MI和严重心律失常。

第三节　急性冠状动脉综合征

急性冠状动脉综合征(ACS)指冠心病中急性发病的临床类型,包括不稳定型心绞痛(UA)、非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)和ST段抬高型心肌梗死(STEMI)。近年又将前两者合称为非ST段抬高型ACS,约占3/4,后者称为ST段抬高型ACS,约占1/4(包括小部分变异型心绞痛,往往一过性ST段抬高)。它们主要涵盖了以往分类中的Q波型急性心肌梗死(AMI)、非Q波型AMI和UA,由于Q波的形成发生于心肌缺血发生后数小时,因此无助于早期诊断和治疗方案的选择。故为了指导早期治疗方案(主要是再灌注策略)的制定,目前临床上更常用ST段抬高型和非ST段抬高型ACS的分类。ACS有共同的病理生理机制,视心肌缺血程度、范围和侧支循环形成速度的不同,临床上出现不同的表现。需要指出的是,ACS是由危险程度和预后不同的一系列不同临床表现组成,也可能是疾病进展的不同阶段,其中UA和NSTEMI若未及时治疗,可能进展成STEMI。

一、不稳定型心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死

不稳定型心绞痛(UA)指介于稳定型心绞痛和AMI之间的临床状态,包括除稳定型劳力性心绞痛以外的初发型、恶化型劳力性心绞痛和各型自发性心绞痛。它是ACS中的常见类型。若UA伴有血清心肌标志物明显升高,即可确立非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)的诊断。

【发病机制】 ACS有着共同的病理生理学基础,即在冠状动脉粥样硬化的基础上,发生斑块破裂或糜烂、溃疡,并发血栓形成、血管收缩、微血管栓塞等导致急性或亚急性的心肌供氧减少(图3-7-10)。

(一)斑块破裂(plaque rupture)和糜烂(plaque erosion)

突发和不可预见的心绞痛发生通常与斑块破溃有关,易损性斑块的形态学特征包括纤维帽较薄、脂核大、平滑肌细胞密度低、富含单核巨噬细胞和组织因子(图3-7-11)。在泡沫细胞死亡后,基质金属蛋白酶(matrixmetalloproteinase,MMP)主动溶解胶原形成脂核,而不是单纯的脂质被动积聚。不稳定斑块常含有高浓度的胆固醇结晶和多不饱和脂肪酸,边缘位置的不饱和脂肪

Notes

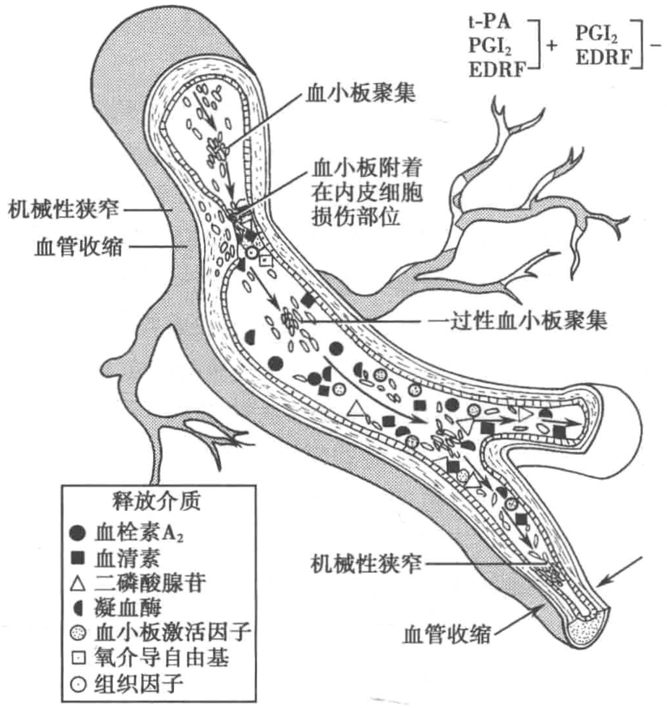


图 3-7-10 急性冠状动脉综合征发病机制

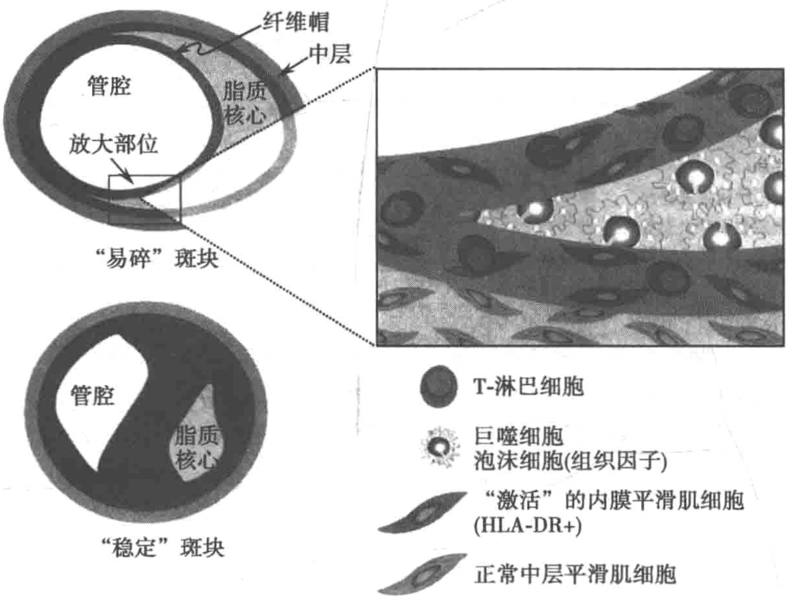


图 3-7-11 易损性斑块的形态学特征

典型的易损性斑块由大脂核和薄纤维帽组成，后者分隔血液和斑块成分，易损性斑块内富含巨噬细胞等炎性细胞，可分泌组织因子和蛋白酶溶解纤维帽，平滑肌细胞也可被激活

酸含量比中心部位更低。

斑块破溃的方式包括斑块破裂（主动破裂、被动破裂）和斑块糜烂。主动破裂的主要原因是由于单核巨噬细胞或肥大细胞分泌的 MMP（如胶原酶、凝胶酶、基质溶解酶等）消化纤维帽引起；斑块内 T 淋巴细胞通过合成 γ-干扰素（IFN-γ）而抑制平滑肌细胞分泌间质胶原，使斑块纤维帽结构变薄弱。而被动破裂常与外力作用于纤维帽上最薄弱的部位（通常为纤维帽最薄处或斑块与“正常”血管壁交界处）有关，冠状动脉管腔内压力升高、冠状动脉血管痉挛、心动过速时，心

Notes

室过度收缩和扩张所产生的剪切力以及斑块滋养血管破裂均可诱发与正常管壁交界处的斑块破裂。由于收缩压、心率、血液黏滞度、内源性组织纤溶酶原激活剂(tPA)活性、血浆肾上腺素和皮质激素水平的昼夜节律性变化一致,使每天晨起后6～11时最易诱发冠状动脉斑块破裂和血栓形成,由此产生了凌晨和上午MI高发的规律。斑块糜烂似乎更多见于女性、糖尿病和高血压患者,易发生在高度狭窄和右冠状动脉病变中。斑块糜烂时血栓黏附在斑块表面,而斑块破裂后血栓可进入到斑块的脂核内,并导致斑块的迅速生长。易损性斑块内炎性细胞如巨噬细胞、肥大细胞和激活的T淋巴细胞等的含量显著增高,提示炎症过程在斑块破裂中起重要作用。

(二)血小板聚集和血栓形成

不稳定型心绞痛的血栓富含血小板,血小板聚集既可能是原发现象,也可能是血管内斑块破裂或裂缝的继发表现。斑块破裂后脂核暴露于管腔,而脂核是高度致血栓形成物质,并且富含组织因子。血栓形成通常发生在斑块破裂或糜烂处,从而导致管腔狭窄程度的急剧变化。血小板产生的TXA2是一种促血小板聚集和血管收缩的物质,进一步导致管腔的不完全性或完全性闭塞。另外,高脂血症、纤维蛋白原、纤溶机制的损害和感染可参与血栓的形成。脱落的血栓碎片或斑块成分可沿血流到远端引起微血管栓塞,导致微小心肌坏死。

(三)血管收缩

富含血小板的血栓可释放诸如血清素、TXA2等缩血管物质,引起局部及远端血管、微血管收缩。冠状动脉造影显示,血管收缩反应一般局限于有粥样斑块病变的部位。内皮功能障碍促进血管释放收缩介质(如内皮素-1)或抑制血管释放舒张因子(如前列环素和内皮衍生的舒张因子),导致血管收缩。由这些因素引起的血管收缩作用,在变异型心绞痛发病中占主导地位。

【病理解剖】 冠状动脉病理检查可发现前述的斑块破裂、糜烂、溃疡和继发血栓等表现,不同于STEMI患者,非ST段抬高性ACS患者的附壁血栓多为白血栓,冠状动脉管腔往往未完全闭塞,即使管腔完全闭塞者也往往已有良好的侧支循环形成。

病变血管供应的心肌是否有坏死,取决于冠状动脉阻塞程度、持续时间以及侧支循环的开放程度。如果冠状动脉阻塞时间短、累计心肌缺血<20分钟、组织学上既无心肌坏死也无心肌标志物的释出,ECG呈一过性心肌缺血改变,临床上就表现为UA;如果冠状动脉严重阻塞时间较长、累计心肌缺血>20分钟、组织学上有心肌坏死、血清心肌标志物异常升高、ECG呈持续性心肌缺血改变而无ST段抬高和病理性Q波出现,临床上即可诊断为NSTEMI或非Q波型MI。NSTEMI虽然心肌坏死面积不大且常为非透壁性,但心肌缺血范围往往不小,临床上依然很高危。这可以是冠状动脉血栓性闭塞已有早期再通,或痉挛性闭塞反复发作,或在严重狭窄基础上急性闭塞后已有充分的侧支循环建立的结果,也有可能是斑块成分或血小板血栓栓塞远端血管所致。

【临床表现和辅助检查】

(一)临床表现

1. 症状 UA和NSTEMI胸部不适的部位及性质与典型的稳定型心绞痛相似,但通常程度更重,持续时间更长,可达30分钟,胸痛可在休息发生。UA和NSTEMI的临床表现一般具有以下3个特征之一:①静息时或夜间发生心绞痛,常持续20分钟以上;②新近发生的心绞痛(病程在2个月内)且程度严重;③近期心绞痛逐渐加重(包括发作的频度、持续时间、严重程度)和疼痛放射到新的部位。发作时可有出汗、恶心、呕吐、心悸或呼吸困难等表现;而原来可以缓解心绞痛的措施此时变得无效或不完全有效。老年、女性、糖尿病患者症状可不典型。

2. 体征 无特异性,胸痛发作时患者可出现脸色苍白、皮肤湿冷;体检可发现一过性的第三

Notes

心音或第四心音，以及由二尖瓣反流引起的一过性收缩期杂音，为乳头肌功能不全所致；少见低血压、休克等表现。详细的体格检查可以发现潜在的加重心肌缺血的因素，并能为判断预后提供非常重要的线索。

（二）辅助检查

1. 心电图 症状发作时的ECG有重要诊断意义，如有以往ECG作比较，可提高诊断准确率。应在症状出现10分钟内记录ECG。大多数患者胸痛发作时ECG有一过性ST段偏移和（或）T波倒置，个别表现为U波倒置；除变异型心绞痛患者症状发作时ECG表现为一过性ST段抬高外，UA患者症状发作时主要表现为ST段压低，其ECG变化随症状缓解而完全或部分消失，如ECG变化持续12小时以上，则提示发生NSTEMI。NSTEMI时一般不出现病理性Q波，但多数导联有持续性ST段压低≥0.1mV（aVR导联，有时还有V_1导联则ST段抬高）或伴对称性T波倒置及相应导联的R波电压进行性降低。连续的心电检测可发现无症状或心绞痛发作时的ST段变化。

2. 心肌标志物检查 心肌血清标志物是鉴别UA和NSTEMI的主要标准。cTnT及cTnI较传统的CK和CK-MB更敏感、更可靠。UA时，心肌标志物一般无异常增高，cTnT及cTnI升高表明心肌损害，cTnT及cTnI峰值超过正常对照值的99百分位，可考虑NSTEMI的诊断。血清心肌标志物是否升高，也是非ST段抬高型ACS危险性分层的重要参考，肌钙蛋白T或I升高提示预后较差。CRP升高也是预后差的指标。

3. 冠状动脉造影和其他侵入性检查 考虑行血运重建术的患者，尤其是经积极药物治疗症状控制不佳或高危患者，应尽早行冠状动脉造影明确病变情况以帮助评价预后和指导治疗。在长期稳定型心绞痛基础上出现的UA患者常有多支冠状动脉病变，而新发作的静息心绞痛患者可能只有单支冠状动脉病变，病变常呈偏心性狭窄、表面毛糙或充盈缺损。冠状动脉造影正常或无阻塞性病变者，可能UA的诊断有误，但也可能是冠状动脉内血栓自发性溶解、微循环灌注障碍、病变遗漏或冠状动脉痉挛等，IVUS、血管镜或OCT可提高病变的诊断率。

4. 其他 对于低危患者，在早期药物治疗控制症状后，也要根据无创性负荷试验（ECG、超声心动图和放射性核素等）的检查结果评价预后并指导下一步治疗；若有大面积心肌缺血者应建议进一步行冠状动脉造影。多排螺旋CT造影技术被越来越多地用于无创诊断冠状动脉病变。

【诊断和鉴别诊断】 根据上述典型的胸痛症状和辅助检查尤其是ECG改变，结合冠心病危险因素，非ST段抬高型ACS的诊断不难建立。UA与NSTEMI的鉴别主要参考ECG上ST-T改变的持续时间和血清心肌标志物检测结果。尽管ACS的发病机制相似，但UA/NSTEMI和STEMI两者的治疗原则有所不同，因此需进行鉴别诊别。与其他疾病的鉴别诊断参见稳定型心绞痛和STEMI节。

（一）UA或NSTEMI的分级

Braunwald分级根据UA发生的严重程度将之分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级，而根据其发生的临床环境将之分为A、B、C级（表3-7-3）：

（二）危险分层

由于不同类型非ST段抬高型ACS的近、远期预后有较大的差别，因此正确识别ACS的高危人群并给予及时、有效的治疗可明显改善其预后，具有重要的临床意义。对于ACS的危险性评估遵循以下原则：首先是明确诊断，然后进行临床分类和危险分层（表3-7-4），最终确定治疗方案。危险性分层的主要参考指标是症状、血流动力学状况、ECG表现和血清心肌标志物。CRP、高敏CRP（hs-CRP）、BNP、NT-Pro-BNP和纤维蛋白原水平，对预后也有重要参考价值。

Notes

表 3-7-3　不稳定型心绞痛严重度分级(Braunwald 分级)

严重程度	定　义	1 年内死亡或心肌梗死
Ⅰ级	严重的初发型或恶化型心绞痛,无静息时疼痛	7.3%
Ⅱ级	亚急性静息型心绞痛(在就诊前 1 个月内发生),但近 48 小时内无发作	10.3%
Ⅲ级	急性静息型心绞痛,在 48 小时内有发作	10.8%
临床环境		
A 型(继发性心绞痛)	在冠状动脉狭窄的基础上,存在加重心肌缺血的冠状动脉以外的诱发因素:①增加心肌氧耗的因素:感染、甲状腺功能亢进或快速性心律失常;②减少冠状动脉血流的因素:低血压;③血液携氧能力下降:贫血和低氧血症	14.1%
B 型(原发性心绞痛)	无加剧心肌缺血的冠状动脉以外的疾病	8.5%
C 型(心肌梗死后心绞痛)	急性心肌梗死后两周内发生的不稳定型心绞痛	18.5%

表 3-7-4　美国心脏病学会/美国心脏病协会(ACC/AHA)非 ST 段抬高型 ACS 危险性分层评判标准

特点	高风险(至少具备下列一条)	中度风险(无高风险特征但具备下列任一条)	低风险(无高、中度风险特征但具备下列任一条)
病史	48h 内缺血症状恶化	既往心肌梗死,脑血管疾病,冠脉旁路移植术或使用阿司匹林	
胸痛特点	长时间(>20min)静息时胸痛	长时间(>20min)静息时胸痛但目前缓解,有高或中度冠心病可能,静息时胸痛(<20min)或因休息或含服硝酸甘油后缓解	过去 2 周内新发 CCS Ⅱ～Ⅳ级心绞痛,但无长时间(>20min)静息时胸痛、中或高度冠心病可能
临床表现	缺血引起肺水肿,新出现二尖瓣关闭不全杂音或原杂音加重,第三心音或新出现啰音或原啰音加重,低血压、心动过速,年龄>75 岁	年龄>70 岁	
心电图	静息时胸痛伴一过性 ST 段改变(>0.05mV),aVR 导联 ST 段抬高>0.1mV,新出现束支传导阻滞或持续性心动过速	T 波倒置>0.2mV,病理性 Q 波	胸痛时心电图正常或无变化
心脏损伤标志物	明显增高(即 cTnT>0.1μg/L)	轻度增高(即 cTnT>0.01μg/L,但<0.1μg/L)	正常

注:NSTE-ACS 患者短期死亡和非致死性心脏缺血事件的风险评估是一个牵涉多因素的复杂过程,该表仅提供总的原则和解释,并非一成不变的教条,标准不一致时以最高为准。

【治疗】 ACS 是内科急症,治疗结局主要受是否迅速诊断和治疗的影响。因此应及早发现、及早住院,并加强住院前的就地处理;应连续监测 ECG,以发现缺血和心律失常;多次测定血清心肌标志物。具体方案见以下流程图(图 3-7-12)。UA 或 NSTEMI 的治疗目标是稳定斑块、治疗残余心肌缺血、进行长期的二级预防。

Notes

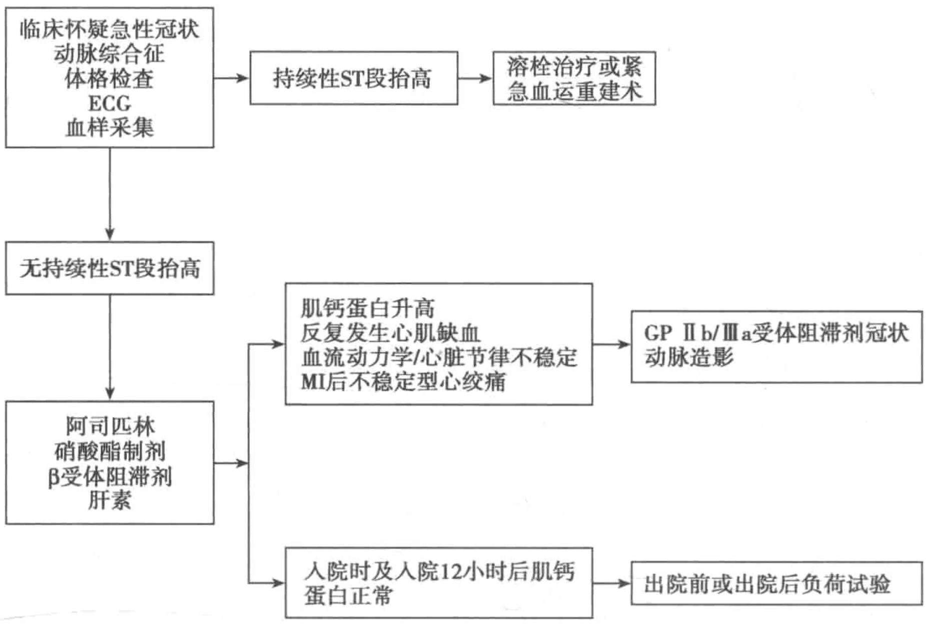


图 3-7-12 急性胸痛疑诊急性冠状动脉综合征患者的诊治流程

（一）监护和一般治疗

UA 或 NSTEMI 患者应住冠心病监护病室，患者应立即卧床休息至少 12～24 小时，给予持续心电监护。保持环境安静，应尽量对患者进行必要的解释和鼓励，使其能积极配合治疗而又解除焦虑和紧张，可以应用小剂量的镇静剂和抗焦虑药物，使患者得到充分休息和减轻心脏负担。有明确低氧血症（动脉血氧饱和度低于 92%）或存在左心室功能衰竭时才需补充氧气。病情稳定或血运重建后症状控制，应鼓励早期活动，活动量的增加应循序渐进。下肢作被动运动可防止静脉血栓形成。在最初 2～3 天饮食应以流质为主，以后随着症状减轻而逐渐增加易消化的半流质，宜少量多餐，钠盐和液体的摄入量应根据汗量、尿量、呕吐量及有无心衰而作适当调节。保持大便通畅，便时避免用力，如便秘可给予缓泻剂。

（二）抗栓治疗

UA/NSTEMI 患者应给予积极地抗栓治疗而非溶栓治疗。抗栓治疗可预防冠状动脉内进一步血栓形成、促进内源性纤溶活性溶解血栓和减少冠状动脉狭窄程度，从而可减少事件进展的风险和预防冠状动脉完全阻塞的进程。抗栓治疗包括抗血小板和抗凝两部分。

1. 抗血小板治疗

（1）阿司匹林：阿司匹林通过抑制血小板环氧化酶，可降低 ACS 患者的短期和长期死亡率。若无禁忌证，所有 ACS 患者应尽早接受阿司匹林治疗，起始负荷剂量为 300mg，使用非肠溶制剂或嚼服肠溶制剂，以加快其吸收、迅速抑制血小板激活状态，以后改用长期服用小剂量 75～100mg/d 维持。主要不良反应是胃肠道反应和上消化道出血。

（2）二磷酸腺苷（ADP）受体拮抗剂：包括氯吡格雷、替格瑞洛能拮抗血小板 ADP 受体，从而抑制血小板聚集。应早期给予氯吡格雷负荷剂量 300mg，若采用早期介入治疗方案，未服用过氯吡咯雷者，术前可给以 600mg 负荷剂量，以后 75mg/d 维持；已服用过氯吡咯雷的 NSTE-ACS 患者，可考虑术前再给予氯吡咯雷 300～600mg 负荷剂量；或口服替格瑞洛负荷剂量 180mg，维持剂量 90mg，2 次/日。对于非 ST 段抬高型 ACS 患者不论是否行介入治疗，小剂量阿司匹林和氯吡格雷联合应用为常规治疗，早期保守治疗的 NSTE-ACS 联合应用至少 1 月，如能延长到 12 个月更好，植入药物洗脱支架或裸支架的 NSTE-ACS 患者则至少联合应用 12 个月。对于植入药物洗脱支架的患者这种联合治疗时间可更长。对阿司匹林不能耐受的患者，氯吡格雷可替代阿司匹林作为长期的抗血小板治疗。

(3) 血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa(GP Ⅱb/Ⅲa)受体拮抗剂:激活的 GP Ⅱb/Ⅲa 受体与纤维蛋白原结合,形成在激活血小板之间的桥梁,导致血小板血栓形成。GP Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂能有效地与血小板表面的 GP Ⅱb/Ⅲa 受体结合,迅速抑制血小板的聚集。阿昔单抗为单克隆抗体,常规使用方法是先静注冲击量 0.25mg/kg,然后 10μg/(kg·h)静滴。合成的该类药物还包括替罗非班(tiro. ban)和依替巴肽(epti. batide)。以上 3 种 GP Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂静脉制剂均适用于 ACS 患者急诊 PCI,可明显降低急性和亚急性血栓形成的发生率;如果在 PCI 前 6 小时内开始应用该类药物,疗效更好。若未行 PCI,GP Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂可用于高危患者,尤其是心肌标志物升高,或尽管接受合适的药物治疗症状仍持续存在或两者兼有的患者。GP Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂应持续应用 24～36 小时。不推荐常规联合应用 GP Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂和溶栓药。口服制剂的剂量、生物利用度和安全性方面,尚需进一步研究。

(4) 磷酸二酯酶抑制剂:对阿司匹林不能耐受或禁忌者,也可选用西洛他唑替代阿司匹林,与氯吡格雷联用。

2. 抗凝治疗 除非有禁忌证(如活动性出血或已应用链激酶或复合纤溶酶链激酶),所有患者应在抗血小板治疗的基础上常规接受抗凝治疗,抗凝药物选择应根据治疗策略以及缺血和出血的风险。常用的抗凝药包括普通肝素(UFH)、低分子肝素(LMWH)、磺达肝癸钠(fondaparinux sodium)和比伐卢定(bivalirudin)。需紧急介入治疗者,应立即开始使用 UFH 或 LWMH 或比伐卢定。对选择保守治疗且出血风险高的患者,应优先选择磺达肝癸钠。

(1) UFH 和 LMWH:UFH 的推荐剂量是先给予 80U/kg 静注,然后以 18U/(kg·h)的速度静脉滴注维持,起始用药或调整剂量后每 6 小时测定部分激活凝血酶时间(APTT),再根据 APTT 调整用量,使 APTT 控制在 45～70 秒。但是,UFH 对富含血小板的血栓作用较小,且 UFH 的作用可由于结合血浆蛋白而受影响。未口服阿司匹林的患者停用 UFH 后可能使胸痛加重,与停用 UFH 后引起继发性凝血酶活性增高有关。因此,UFH 以逐渐停用为宜。与 UFH 相比,LMWH 具有更合理的抗Ⅹa 因子及Ⅱa 因子活性比例的作用,可以皮下应用,不需要实验室监测。临床观察表明,LMWH 较 UFH 有疗效肯定、使用方便的优点。使用 LMWH 的参考剂量:依诺肝素(enoxaparin)40mg、那曲肝素(fraxiparin 或 nadroparin)0.4ml 或达肝素(dalteparin)5000～7500IU,皮下注射,每 12 小时一次,通常在急性期用 5～6 天。对肾功能不全者,LMWH 易蓄积,需谨慎应用或调节剂量。肝素应用期间应监测血小板计数以早期检出肝素诱导的血小板减少症。

磺达肝癸钠是Ⅹa 因子抑制剂,最近有研究表明,在降低非 ST 段抬高型 ACS 缺血事件方面的效果与 LMWH 相当,但出血并发症明显减少,因此安全性较好,但不能单独用于 PCI 治疗中。

(2) 直接抗凝血酶的药物:在接受介入治疗的非 ST 段抬高型 ACS 人群中,用直接抗凝血酶药物比伐卢定较联合应用 UFH/LMWH 和 GP Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂的出血并发症少、安全性更好、临床效益相当,但其远期效果尚缺乏随机双盲的对照研究,目前处于争议中。

(三) 抗心肌缺血治疗

1. 硝酸酯类药物 硝酸酯类药物可选择口服、舌下含服、经皮肤或经静脉给药。硝酸甘油为短效硝酸酯类,对有持续性胸部不适、高血压、急性左心衰的患者,在最初 24～48 小时的治疗中,静脉内应用有利于控制心肌缺血发作。先给予舌下含服 0.3～0.6mg,继以静脉点滴,开始 5～10μg/min,每 5～10 分钟增加 5～10μg,直至症状缓解或平均压降低 10%,但收缩压不低于 90mmHg。目前推荐,静脉应用硝酸甘油的患者在症状消失 24 小时后,改用口服制剂或应用皮肤贴剂。药物耐受现象可能在持续静脉应用硝酸甘油 24～48 小时内出现。由于在 NSTEMI 患者中未观察到硝酸酯类药物具有减少死亡率的临床益处,因此在长期治疗中此类药物应逐渐减量至停用。

2. 镇痛剂 如硝酸酯类药物不能使疼痛迅速缓解,应立即给予吗啡,10mg 稀释成 10ml,每次 2～3ml 静脉注射。哌替啶(度冷丁)50～100mg 肌内注射,必要时 1～2 小时后再注射 1 次,以

Notes

后每4~6小时可重复应用,注意呼吸功能的抑制。给予吗啡后如出现低血压,可平卧或静脉滴注生理盐水来维持血压,很少需要用升压药。如出现呼吸抑制,应给予纳洛酮0.4~0.8mg。有使用吗啡禁忌证(低血压和既往过敏史)者,可选用哌替啶替代。疼痛较轻者可用罂粟碱,30~60mg肌内注射或口服。

3. β受体阻滞剂 β受体阻滞剂用于所有无禁忌证(如心动过缓、心脏传导阻滞、低血压或哮喘)的UA/NSTEMI患者,可减少心肌缺血发作和心肌梗死的发展。首选具有心脏选择性的药物如阿替洛尔、美托洛尔和比索洛尔。首先排除有心衰、低血压(收缩压低于90mmHg)、心动过缓(心率低于60次/分)或有房室传导阻滞的患者。主要采用口服给药的方法,从小剂量开始逐渐增加剂量,剂量应个体化,可调整到患者安静时心率50~60次/分。对需要尽早控制心室率者,也可静脉推注美托洛尔,每次5mg,每次推注后观察2~5分钟,如果心率低于60次/分或收缩压低于100mmHg,则停止给药,总量不超过15mg。艾司洛尔是一种快速作用的β受体阻滞剂,静脉应用,安全而有效,甚至可用于左心功能减退的患者,停20分钟内作用消失。

4. 钙通道阻滞剂(CCB) CCB与β受体阻滞剂一样能有效地减轻症状,但所有的大规模临床试验表明,CCB应用于UA,不能预防AMI的发生或降低病死率,目前仅推荐用于全量硝酸酯和β受体阻滞剂之后仍有持续性心肌缺血的患者,或对β受体阻滞剂有禁忌的患者。若确定为冠状动脉痉挛所致的变异型心绞痛,治疗首选CCB。对心功能不全的患者,应用β受体阻滞剂后再加用CCB应特别谨慎。

(四)其他药物治疗

下列药物能保护心脏功能并预防缺血性心脏事件的再次发生,对改善患者的预后有益。

1. ACEI 近年来一些临床研究显示,对UA和NSTEMI患者,短期应用ACEI并不能获得更多的临床益处,但长期应用对预防再发缺血事件和死亡有益。因此除非有禁忌证(如低血压、肾衰竭、双侧肾动脉狭窄和已知的过敏反应),所有UA和NSTEMI患者都可选用ACEI。

2. 调脂药物 所有ACS患者应在入院24小时之内评估空腹血脂谱。他汀类药物除了对血脂的调节作用外,还可以稳定斑块、改善内皮细胞功能,因此如无禁忌证,无论血基线LDL-C水平和饮食控制情况如何,均建议早期应用他汀类药物,使LDL-C水平降至<80mg/dl。常用的他汀类药物有辛伐他汀20~40mg/d、普伐他汀10~40mg/d、氟伐他汀40~80mg/d、阿托伐他汀10~80mg/d或瑞舒伐他汀10~20mg/d。

(五)血运重建治疗

针对UA/NSTEMI有"早期保守治疗"(early conservative strategy)和"早期侵入性治疗"(early invasive strategy)两种治疗策略。前者指早期采用强化药物治疗,对强化药物治疗后仍然有心绞痛复发或负荷试验强阳性的患者进行冠状动脉造影,而后者指临床上只要没有血运重建的禁忌证,在强化药物治疗的同时,早期常规作冠状动脉造影,根据造影结果,选用PCI或CABG的血运重建策略。研究显示,中、高危的UA/NSTEMI患者能从早期侵入性策略及PCI或CABG治疗中获益。

1. PCI UA和NSTEMI的高危患者,尤其是经积极药物治疗后仍有顽固性或反复发作心绞痛发生,并伴ECG上ST段压低(>0.2mV),心衰或进展性的血流的动力学不稳定,或危及生命的心律失常者,应紧急(120分钟内)进行冠状动脉造影和血运重建术。对具有其他中高危特征并有持续性心肌缺血者,应早期行血管造影术和PCI(入院48~72小时内)。PCI能改善预后,尤其是同时应用GP Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂时,对伴有低血压和心功能不全者,可在主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon pump,IABP)辅助下施行PCI。但对低危患者,不建议常规的介入性治疗。

2. CABG 多支血管病变且有左心室功能不全(LVEF<50%)或伴有糖尿病者,建议行CABG术;对合并严重左主干病变者,CABG术也是首选。不过,与稳定型心绞痛相比,UA/

Notes

NSTEMI 患者行 CABG 术的围术期死亡率和心肌梗死发生率增加 2 倍以上，最大的获益者往往为有多支血管严重病变和左心室功能不全的患者。

【预后】 约 30% 的 UA 患者在发病 3 个月内发生 MI，猝死较少见；其近期死亡率低于 NSTEMI 或 STEMI，但 UA 或 NSTEMI 的远期死亡率和非致死性事件的发生率高于 STEMI。因此，随访 1 年 UA/NSTEMI 和 STEMI 的生存率相似，这可能与其冠状动脉病变更严重有关。患者应坚持长期治疗，积极控制危险因素。

二、急性 ST 段抬高型心肌梗死

心肌梗死（myocardial infarction，MI）是指心肌的缺血性坏死。急性心肌梗死（AMI）是在冠状动脉粥样病变的基础上，发生冠状动脉血供急剧减少或中断，使相应的心肌严重而持久地缺血所致部分心肌急性坏死。临床表现为胸痛、急性循环功能障碍，反映心肌急性缺血、损伤和坏死的一系列特征性 ECG 演变以及血清心肌标志物的升高。NSTEMI 前已述及，本部分阐述急性 ST 段抬高型心肌梗死（STEMI）。其他非动脉粥样硬化的原因如冠状动脉栓塞、主动脉夹层累及冠状动脉开口、冠状动脉炎、冠状动脉先天性畸形等所导致的 MI 在此不作介绍。

本病在欧美常见，美国 35～84 岁人群中年发病率男性为 71‰，女性为 22‰；每年约有 150 万人发病（大约每 20 秒发生一例），45 万人发生再次 MI。虽然最近 10 年 AMI 的死亡率下降近 30%，但是此病对于 1/3 左右的患者仍然是致命的。50% 的死亡发生在发病后的 1 小时内，其原因为心律失常，最多见为室颤。AMI 急性期死亡率下降得益于冠心病监护病房的设立、再灌注治疗及药物治疗的进展。我国缺乏 AMI 死亡率的全国性统计资料，北京首都钢铁公司职工和家属区 1974—1981 年内，在平均 7 万余人中，AMI 的年发病率为 28.9/10 万人口（如包括复发病例为 31.8）；死亡率为 7.1/10 万人口；冠心病猝死的发生率是 9.1/10 万人口。北京 1984—1991 年 35～74 岁人群急性冠心病事件死亡率，男性由 84/10 万上升至 98/10 万，女性由 43/10 万上升至 67/10 万。1993 年比 1984 年男性发病率增长了 36.3%，女性增长了 65.5%。

【病理解剖】 尸解资料表明，AMI 患者 75% 以上有一支以上的冠状动脉严重狭窄；1/3～1/2 患者所有三支冠状动脉均存在有临床意义的狭窄，梗死相关冠状动脉内血栓既有白血栓（富含血小板），又有红血栓（富含纤维蛋白和红细胞）。STEMI 的闭塞性血栓是白、红血栓的混合物，从堵塞处向近端延伸部分为红血栓。STEMI 发生后数小时所作的冠状动脉造影显示，90% 以上的 MI 相关动脉发生完全闭塞。少数 AMI 患者冠状动脉无狭窄，可能为血管腔内血栓的自溶、血小板一过性聚集造成闭塞或严重的持续性冠状动脉痉挛使冠状动脉血流急骤减少所致。左冠状动脉前降支闭塞最多见，可引起左心室前壁、心尖部、下侧壁、前间隔和前内乳头肌梗死；左冠状动脉回旋支闭塞可引起左心室高侧壁、膈面及左心房梗死，并可累及房室结；右冠状动脉闭塞可引起左心室膈面、后间隔及右心室梗死，并可累及窦房结和房室结。右心室及左、右心房梗死较少见。左冠状动脉主干闭塞则引起左心室壁广泛梗死。

心肌血供完全停止后，所供区域心室壁心肌透壁性坏死，临床上表现为典型的 STEMI，即传统的 Q 波型 MI。在冠状动脉闭塞后 20～30 分钟，受其供血的心肌即有少数坏死，开始了 AMI 的病理过程。1～2 小时后绝大部分心肌呈凝固性坏死，心肌间质则充血、水肿，伴多量炎性细胞浸润。以后，坏死的心肌纤维逐渐溶解，形成肌溶灶，随后渐有肉芽组织形成。坏死组织约 1～2 周后开始吸收，并逐渐纤维化，在 6～8 周后进入慢性期形成瘢痕而愈合，称为陈旧性或愈合性 MI。瘢痕大者可逐渐向外凸出而形成室壁膨胀瘤。梗死附近心肌的血供随侧支循环的建立而逐渐恢复。病变可波及心包出现反应性心包炎，波及心内膜可导致附壁血栓形成。在心腔内压力的作用下，坏死的心壁可破裂（心脏破裂），破裂可发生在心室游离壁、间隔处、乳头肌及腱索断裂。

病理学上，MI 可分为透壁性和非透壁性（或心内膜下）。前者坏死累及心室壁全层，多由冠状动脉持续闭塞所致；后者坏死仅累及心内膜下或心室壁内，未达心外膜，多是冠状动脉短暂闭

Notes

塞后持续开通的结果。不规则片状非透壁 MI 多见于 STEMI 在未形成透壁 MI 前早期再灌注(溶栓或 PCI 治疗)成功的患者。

【病理生理】 ACS 具有共同的病理生理基础(详见"不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死"部分)。STEMI 的病理生理特征是由于心肌丧失收缩功能所产生的左心室收缩功能降低、血流动力学异常和左心室重构所致。

(一) 左心室功能

冠状动脉急性闭塞时相关心肌依次发生 4 种异常收缩形式:①室壁运动同步失调,即相邻心肌节段收缩时相不一致;②收缩减弱,即心肌缩短幅度减小;③无收缩;④反常收缩,即矛盾运动,收缩期膨出。于梗死部位发生功能异常同时,受交感神经系统活力增加和 Frank-Starling 机制的影响,非梗死节段正常心肌在早期出现代偿性收缩运动增强,对维持左室整体收缩功能的稳定有重要意义。梗死面积大者,左心室泵功能受到损害,心排出量、每搏排出量、血压和 dp/dt 峰值降低,收缩末期容积增加。收缩末期容积增加的程度是 AMI 后死亡率的重要预测指标。在梗死后的数周时间内,舒张末期容积增加,舒张末期压力开始下降而趋于正常。

(二) 心室重构

MI 发生后,左室腔大小、形态和厚度发生变化,总称为心室重构,从而影响患者的左室功能和预后。重构是左室扩张和非梗死心肌肥厚等因素的综合结果,使心室变形(球形变)。除梗死范围外,另两个影响左室扩张的重要因素是左室负荷状态和梗死相关动脉的通畅程度。左室压力升高有导致室壁张力增加和梗死扩展的危险,而通畅的梗死区相关动脉可加快瘢痕形成,加速梗死区组织的修复,减少梗死扩展和心室扩张的危险。

1. 梗死扩展 是指梗死心肌节段随后发生的面积扩大,而无梗死心肌量的增加。导致梗死扩展的原因有:①心肌束之间的滑动,致使单位容积内心肌细胞减少;②正常心肌细胞碎裂;③坏死区内组织丧失。梗死扩展的特征为梗死区不成比例的变薄和扩张。心尖部是心室最薄的部位,也是最容易受到梗死扩展损伤的区域。梗死扩展后,心衰和室壁瘤等致命性并发症发生率增高,严重者可发生心室破裂。

2. 心室扩大 心室心肌存活部分的扩大也与重构有重要关联。心室重构在梗死发生后立即开始,并持续数月甚至数年。在大面积梗死的情况下,为维持心搏量,有功能的心肌增加了额外负荷,可能会发生代偿性肥厚,这种适应性肥厚虽能代偿梗死所致的心功能障碍,但存活的心肌最终也受损,导致心室的进一步扩张、心脏整体功能障碍,最后发生心衰。心室的扩张程度与梗死范围、梗死相关动脉的开放迟早和心室非梗死区的局部 RAAS 的激活程度有关。心室扩大以及不同部位的心肌电生理特性的不一致,使患者有发生致命性心律失常的危险。

【临床表现】 与梗死的面积大小、部位、冠状动脉侧支血管情况密切有关。

(一) 诱因

大约有 1/2 的 AMI 患者有诱因和前驱症状,如剧烈运动、创伤、情绪波动、急性失血、出血性或感染性休克、主动脉瓣狭窄、发热、心动过速等引起心肌耗氧增加的因素,都可能是心肌梗死的诱因。其他诱因还有呼吸道感染、各种原因引起的低氧血症、肺栓塞、低血糖、服用麦角制剂、应用可卡因和拟交感药、血清病、过敏以及少见的黄蜂叮咬等。在变异性心绞痛患者中,反复发作的冠状动脉痉挛也可进展为 AMI。

(二) 先兆

半数以上患者在发病前数日有乏力、胸部不适、活动时心悸、气急、烦躁、心绞痛等前驱症状,其中初发型心绞痛和恶化型心绞痛为最突出。心绞痛发作较以往频繁、性质较剧烈、持续较长及硝酸甘油疗效差等。多无明显诱发因素。疼痛时伴有恶心、呕吐、大汗和心动过速,或伴有心功能不全、严重心律失常、血压大幅度波动等,同时 ECG 示 ST 段一过性明显抬高(变异性心绞

Notes

痛)或压低,T 波倒置在演变过程中,一过性恢复到正常状态(异常心电图伪改善),应警惕近期内发生 MI 的可能。发现先兆及时住院处理,可使部分患者避免发生 MI。

（三）症状

1. **疼痛**　为最先出现的症状,疼痛强度轻重不一。对于原有心绞痛的患者,疼痛发生的部位和性质常类似于心绞痛,但多无明显诱因,且程度较重、持续时间较长,可达数小时或数天,休息和含服硝酸甘油片多不能缓解。患者常烦躁不安、出汗、恐惧或有濒死感。少数患者无明显疼痛,一开始即表现为休克或急性心衰,在老年人和糖尿病患者多见。部分患者疼痛位于上腹部,被误认为胃穿孔或急性胰腺炎等急腹症,部分患者疼痛放射至下颌、背部上方,被误认为骨关节痛。

2. **全身症状**　有发热、心动过速、白细胞增高和血沉增快等,由坏死物质吸收所引起,一般在疼痛发生 24 ~ 48 小时出现,程度与梗死范围常呈正相关,体温一般在 38℃左右,很少超过 39℃,持续约 1 周。

3. **胃肠道症状**　可伴有频繁的恶心、呕吐和上腹胀痛,这与迷走神经受坏死心肌刺激和心排出量降低、组织灌注不足等张力增高有关。多见于下壁心肌梗死。

4. **心律失常**　见于 75% ~95% 的患者,多发生在起病 1 ~2 周内,而以 24 小时内最多见,可伴乏力、头晕、晕厥等症状。以室性心律失常最多,尤其是室早,如室早频发(每分钟 5 次以上)、成对出现或短阵室速,多源性或落在前一心搏的易损期(R on T 现象)需严密观察并处理。房室传导阻滞和束支传导阻滞也较多见。完全性房室传导阻滞多见于下壁 MI。前壁 MI 如发生房室或(和)室内传导阻滞表明梗死范围广泛。室上性心律失常则较少,多发生在 MI 合并心衰患者中。

5. **心力衰竭**　主要是急性左心衰,可在起病最初几天内发生,或在疼痛、休克好转阶段出现,为梗死后心脏舒缩力显著减弱或不协调所致,发生率约为 32% ~48%。出现呼吸困难、咳嗽、发绀、烦躁等症状,严重者可发生肺水肿,随后可发生颈静脉怒张、肝大、水肿等右心衰表现。右心室 MI 开始即出现右心衰表现,伴血压下降。

6. **低血压和休克**　疼痛期中血压下降常见,未必是休克。如疼痛缓解而收缩压仍低于 80mmHg,有烦躁不安、面色苍白、皮肤湿冷、脉细而快、大汗淋漓、尿量减少(<20ml/h)、神志淡漠等则为休克表现。休克多在起病后数小时至 1 周内发生,见于约 20% 的患者,主要是心源性,为心肌广泛(40% 以上)坏死、心排出量急骤下降所致,神经反射引起的周围血管扩张属次要,有些患者尚有血容量不足的因素参与。

根据有无心衰表现及其相应的血流动力学改变严重程度,按 Killip 分级法(表 3-7-5)将 AMI 的心功能分为 4 级。

表 3-7-5　急性心肌梗死后心衰的 Killip 分级

分级	分级依据
Ⅰ级	无明显心功能损害证据
Ⅱ级	轻、中度心衰,主要表现为肺底啰音(<50% 的肺野)、第三心音及 X 线胸片上肺淤血的表现
Ⅲ级	重度心衰(肺水肿)——啰音>50% 的肺野
Ⅳ级	心源性休克

AMI 时,重度左室衰竭或肺水肿与心源性休克同样由左心室排血功能障碍所引起,两者可以不同程度合并存在,常统称为心脏泵功能衰竭或泵衰竭。在血流动力学上,肺水肿是以左心室舒张末期压及左房与肺毛细血管压力的增高为主,而休克则以心排出量和动脉压的降低更为突出。心源性休克是较左心室衰竭更重的泵衰竭,一定水平的左室充盈后,心排血指数比左心室衰竭时更低,亦即心排血指数与充盈压之间关系的曲线更为平坦而下移。

Notes

Forrester 等对上述血流动力学分级作了调整,并与临床进行对照,分为四类(表 3-7-6),Ⅰ～Ⅳ类的死亡率依次分别为 3%、9%、23%、51%。

表 3-7-6 Forrester 等对血流动力学分类

分类	分类依据
Ⅰ类	无肺淤血和周围灌注不足;肺毛细血管压力(PCWP)和心排血指数(CI)正常
Ⅱ类	单有肺淤血;PCWP 增高(>18mmHg),CI 正常[>2.2L/(min·m^2)]
Ⅲ类	单有周围灌注不足;PCWP 正常(<18mmHg),CI 降低[<2.2L/(min·m^2)],主要与血容量不足或心动过缓有关
Ⅳ类	合并有肺淤血和周围灌注不足;PCWP>18mmHg,CI<2.2L/(min·m^2)

在以上两种分级或分类中,都是第Ⅳ类最为严重。

(四) 体征

AMI 时心脏体征可在正常范围内,体征异常者大多数无特征性:心脏可有轻度至中度增大;心率增快或减慢;心尖区第一心音减弱,可出现第三或第四心音奔马律,反映左室舒张压和舒张期容积增高,常表示有左心室衰竭。前壁 MI 的早期,可能在心尖区和胸骨左缘之间扪及迟缓的收缩期膨出,是由心室壁反常运动所致,常在几天至几周内消失。约 10%～20% 的患者在发病后 2～3 天出现心包摩擦音,多在 1～2 天内消失,少数持续 1 周以上。急性二尖瓣乳头肌功能失调者,心尖区可出现粗糙的收缩期杂音;心室间隔穿孔者,胸骨左下缘出现响亮的收缩期杂音,常伴收缩期震颤。右室梗死较重者可出现颈静脉怒张,深吸气时更为明显。除发病极早期可出现一过性血压增高外,几乎所有患者在病程中都会有血压降低;起病前有高血压者,血压可降至正常;起病前无高血压者,血压可降至正常以下,且可能不再恢复到起病之前的水平。

【并发症】 MI 的并发症可分为机械性、缺血性、栓塞性和炎症性。主要的并发症包括:

(一) 乳头肌功能失调或断裂(dysfunction or rupture of papillary muscle)

总发生率可高达 50%,二尖瓣乳头肌因缺血、坏死等使收缩功能发生障碍,造成不同程度的二尖瓣脱垂或关闭不全,心尖区出现收缩中晚期喀喇音和吹风样收缩期杂音,第一心音可不减弱,可引起心衰。轻症者可以恢复,其杂音可消失。乳头肌整体断裂极少见,多发生在二尖瓣后乳头肌,多见于下壁 MI,心衰明显,可迅速发生肺水肿,约 1/3 的患者迅速死亡。

(二) 心室游离壁破裂

3% 的 MI 患者可发生心室游离壁破裂,是心脏破裂最常见的一种,占 MI 患者死亡的 10%。心室游离壁破裂常在发病 1 周内出现,早高峰在 MI 后 24 小时内,晚高峰在 MI 后 3～5 天。心室游离壁破裂的典型表现包括持续性心前区疼痛,可迅速发生循环衰竭、急性心包压塞而猝死,ECG 呈电机械分离。心室游离壁破裂偶可为亚急性,形成包裹性心包积液或假性室壁瘤,患者能存活数月。

(三) 室间隔穿孔

较心室游离壁破裂少见,约有 0.5%～2% 的 MI 患者会发生室间隔穿孔,常发生于 AMI 后 3～7 天。胸骨左缘突然出现粗糙的全收缩期杂音或可触及收缩期震颤,或伴有心源性休克和心衰者应高度怀疑室间隔穿孔,超声心动图检查可确诊。

(四) 心室壁瘤(cardiac aneurysm)

主要见于左心室,发生率 5%～20%,体格检查可见左侧心界扩大、心脏搏动较广泛,可有收缩期杂音。瘤内发生附壁血栓时心音减弱。ECG 上 ST 段持续抬高,X 线透视、摄影、超声心动图、放射性核素心脏血池显像以及左心室造影可见局部心缘突出、搏动减弱或有反常搏动。很少发生破裂,但易出现快速室性心律失常和心衰。

(五) 栓塞(embolism)

发生率1% ~3%,见于起病后1~2周,如为左心室附壁血栓脱落所致,可引起脑、肾、脾或四肢等动脉栓塞。如下肢静脉血栓形成、部分脱落,可导致肺动脉栓塞。

(六) 心肌梗死后综合征(post-infarction syndrome,Dressler 综合征)

为炎症性并发症,发生率约10%,于心肌梗死后数周至数月内出现,可反复发生,表现为心包炎、胸膜炎或肺炎,有发热、胸痛、白细胞增多和血沉增快等症状,可能为机体对坏死物质的过敏反应。

【辅助检查】

(一) ECG

大部分AMI患者作系列ECG检查时,都能记录到典型的ECG动态变化,但是许多因素限制了ECG对心肌梗死的诊断和定位能力,这些因素有:心肌损伤的范围、梗死的时间及其位置、束支传导阻滞、陈旧性MI、急性心包炎、电解质浓度异常及一些药物等。不过,标准12导联ECG的系列观察,仍是临床进行MI检出和定位的有用方法。

1. 特征性改变 有Q波MI者,在面向透壁心肌坏死区的导联上出现以下特征性改变(图3-7-13、3-7-14):①宽而深的Q波(病理性Q波);②ST段抬高呈弓背向上型;③T波倒置,往往宽而深,两肢对称。在背向梗死区的导联上则出现相反的改变,即R波增高、ST段压低、T波直立并增高。

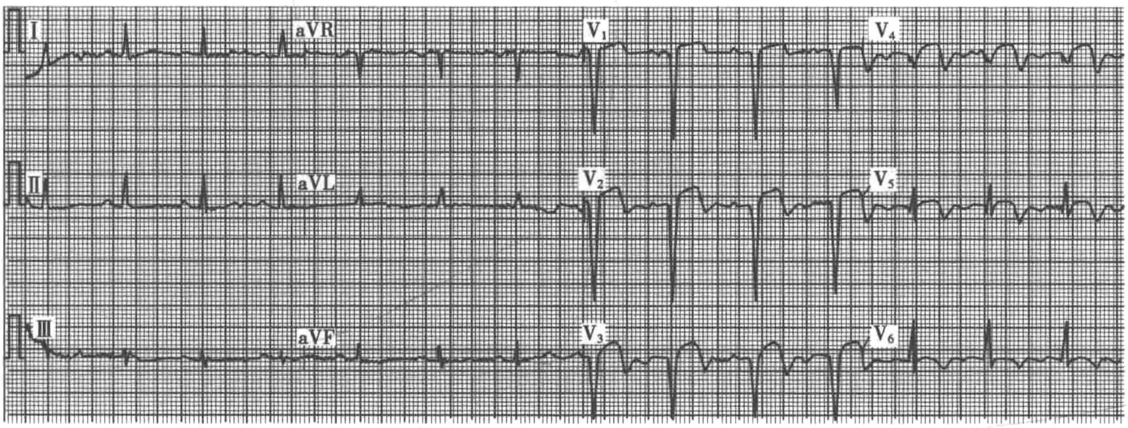


图3-7-13 急性前壁心肌梗死的心电图

V_1~V_4导联QRS波群呈QS型,V_5导联QRS波群呈qRs型,R波减小;V_1~V_5导联ST段明显抬高,V_1~V_6导联T波倒置

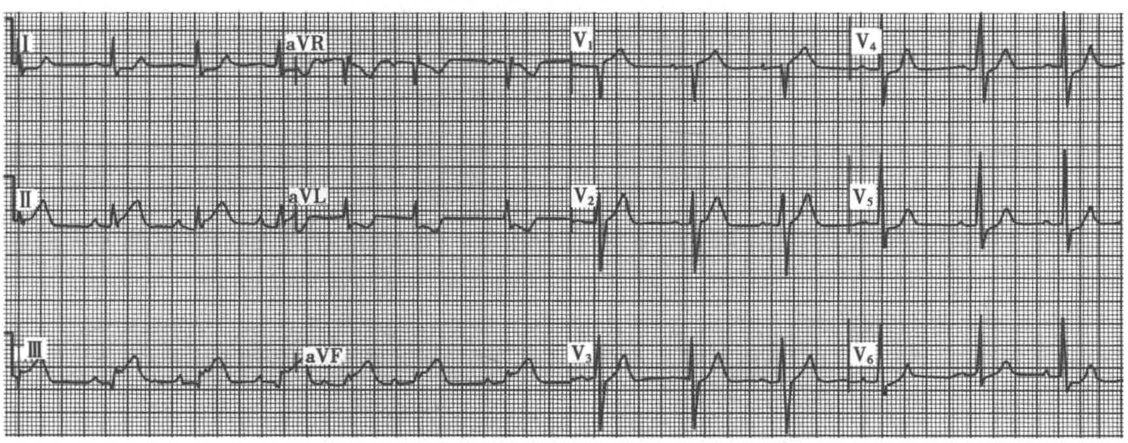


图3-7-14 急性下壁心肌梗死的心电图

Ⅱ、Ⅲ、aVF导联QRS波群尚未形成深、宽Q波,但ST段显著抬高,Ⅰ、aVL导联ST段压低

Notes

2. 动态性改变 STEMI 者的 ECG 动态改变包括：①起病数小时内可无异常，或出现异常高大、两肢不对称的 T 波，为超急性期改变；②数小时后，ST 段明显抬高、弓背向上，与直立的 T 波连接，形成单相曲线；数小时到 2 天内出现病理性 Q 波，同时 R 波减低，为急性期改变；③Q 波在 3～4 天内稳定不变，以后 70%～80% 永久存在，如不进行治疗干预，ST 段抬高持续数日至 2 周左右，逐渐回到基线水平，T 波则变为平坦或倒置，是为亚急性期改变；④数周至数月以后，T 波呈 V 形倒置、两肢对称、波谷尖锐，为慢性期改变，T 波倒置可永久存在，也可在数月到数年内逐渐恢复。

3. 定位和定范围 有 Q 波心肌梗死者，可根据出现特征性和动态性改变的导联数来判断心肌梗死的部位和范围（表 3-7-7）。

表 3-7-7 心肌梗死的心电图定位诊断

导联	前间隔	局限前壁	前侧壁	广泛前壁	下壁①	下间壁	下侧壁	高侧壁②	正后壁③
V_1	+			+		+			
V_2	+			+		+			
V_3	+	+		+		+			
V_4		+		+					
V_5		+	+	+			+		
V_6			+				+		
V_7			+				+		+
V_8									+
aVR									
aVL		±	+	±	−	−	−	+	
aVF					+	+	+	−	
Ⅰ		±	+	±	−	−	−	+	
Ⅱ					+	+	+	−	
Ⅲ					+	+	+	−	

注：①即膈面。右心室心肌梗死不易从心电图得到诊断，但 V4R 导联的 ST 段抬高，可作为下壁合并右心室心肌梗死的参考指标；

②在 V_5、V_6、V_7 导联高 1、2 肋处有正面改变；

③在 V_1、V_2、V_3 导联 R 波高，同理，在前侧壁梗死时，V_1、V_2 导联 R 波也增高。

注："+"为正面改变，表示典型 Q 波、ST 段上抬和 T 波变化。"−"为反面改变，表示 QRS 主波向上，ST 段下降及与"+"部位 T 波方向相反的 T 波；"±"为可能有正面改变

（二）血清心肌标志物检查

1. 肌钙蛋白（cTn） cTnT 或 cTnI 的出现和增高是反映急性坏死的指标。cTnT 在 AMI 后 3～4 小时开始升高，2～5 天达到峰值，持续 10～14 天；其动态变化过程与 MI 时间、梗死范围大小、溶栓治疗及再灌注情况有密切关系。cTnI 在 AMI 后 4～6 小时或更早即可升高，24 小时后达到峰值，约 1 周后降至正常。血清 cTnT 或 cTnI 均有高度敏感性和良好重复性。

2. 其他血清心肌标志物 以往用于临床诊断 MI 的血清酶学指标包括：肌酸磷酸激酶（CK 或 CPK）及其同工酶 CK-MB、门冬氨酸氨基转移酶（AST，曾称 GOT）、乳酸脱氢酶（LDH）及其同工酶。但因 AST 和 LDH 分布于全身许多器官，对 MI 的诊断特异性较差，目前临床已不推荐应用。CK-MB 诊断 AMI 的敏感性和特异性均极高，分别达到 100% 和 99%。CK/CK-MB 在 AMI 起病后 4～6 小时内增高，16～24 小时达高峰，3～4 天恢复正常。STEMI 静脉内溶栓治疗时若冠状动脉再通，则 CK/CK-MB 的高峰距 STEMI 发病时间提早出现。

3. **血肌红蛋白** 增高出现最早而恢复也快，但特异性差。

在以上所有指标中(图3-7-15)，cTnT或cTnI是最特异和敏感的心肌坏死的指标。

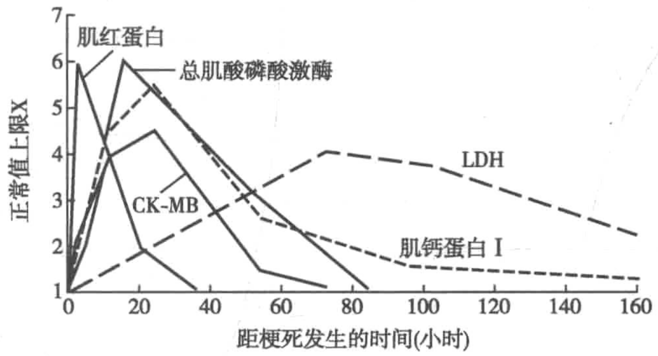


图3-7-15 急性心肌梗死发生后血清心肌标志物升高的时间过程

（三）放射性核素检查

利用坏死心肌细胞中的钙离子能结合放射性锝-焦磷酸盐或坏死心肌细胞的肌凝蛋白，可与其特异性抗体结合的特点，静脉注射^{99m}Tc-焦磷酸盐或^{111}In-抗肌凝蛋白单克隆抗体进行“热点”扫描或照相；利用坏死心肌血供断绝和瘢痕组织中无血管，以致^{201}Tl或^{99m}Tc-MIBI不能进入细胞的特点，静脉注射这些放射性核素进行“冷点”扫描或照相；两者均可显示心肌梗死的部位和范围。前者主要用于急性期，后者用于慢性期。用门电路闪烁照相法进行放射性核素心腔造影(常用^{99m}Tc标记的红细胞或白蛋白)，可观察心室壁的运动和左心室的射血分数，有助于判断心室功能，判断梗死后造成的室壁运动失调和室壁瘤。目前多用单光子发射计算机断层扫描(SPECT)来检查。新的方法正电子发射计算机断层扫描(PET)可观察心肌的代谢变化，判断是否有存活心肌。

（四）超声心动图

根据超声心动图上所见的室壁运动异常可对心肌缺血区域作出判断，在评价有胸痛而无特征性ECG变化时，超声心动图可以帮助除外主动脉夹层。此外，该技术的早期使用可以评估心脏整体和局部功能、乳头肌功能不全和室间隔穿孔的发生。

（五）磁共振成像

磁共振成像对心肌显像具有时间与空间分辨率方面的优势，可评价室壁厚度、左室整体和节段性室壁运动。梗死区域心肌表现为厚度变薄，收缩活动减弱至消失或出现矛盾运动。结合药物(多巴酚丁胺)负荷则可精确评估心肌收缩储备能力，利用顺磁特性对比剂钆螯合剂(Gd-DTPA)的延迟增强显像，还可评价心肌灌注缺损、微血管床堵塞以及心肌瘢痕或纤维化。磁共振成像有取代PET而成为评估心肌活力标准方法的趋势。

（六）心向量图

有QRS环的改变，ST向量的出现和T环的变化，目前临床已极少应用。

（七）其他实验室检查

在起病24～48小时后，白细胞可增至(10～20)×10^9/L，中性粒细胞增多，嗜酸性粒细胞减少或消失，血沉加快，均可持续1～3周。起病数小时至2日血中游离脂肪酸增高。CRP的增高与预后不良有关，BNP或NT-pro-BNP的升高提示心室壁张力的升高，反映心功能不全。

（八）选择性冠状动脉造影

冠状动脉造影可明确冠状动脉闭塞的部位，用于考虑行介入治疗者。

【诊断和鉴别诊断】 WHO的AMI诊断标准：依据典型的临床表现、特征性的ECG改变、血清心肌标志物水平动态改变。3项中具备2项，特别是后2项即可确诊，一般并不困难。无症状

Notes

的患者,诊断较困难。凡年老患者突然发生休克、严重心律失常、心衰、上腹胀痛或呕吐等表现而原因未明者,或原有高血压而血压突然降低且无原因可循者,都应考虑 AMI 的可能。此外,有较重而持续较久的胸闷或胸痛者,即使 ECG 无特征性改变,也应考虑本病的可能,都宜先按 AMI 处理,并在短期内反复进行 ECG 观察和血清心肌标志物等测定,以确定诊断。当存在左束支传导阻滞图形时,MI 的 ECG 诊断较困难,因它与 STEMI 的 ECG 变化相类似。当左束支传导阻滞图形伴有下列 ST 段变化时强烈提示急性心肌梗死:①当 ST 段抬高≥1mm,且抬高方向与 QRS 波群主波一致;②ST 段在 V_1、V_2 或者 V_3 导联出现压低≥1mm(即 ST 段在这些导联出现协调性压低);③ST 段抬高≥5mm,并且 ST 段变化方向与 QRS 波群不一致。一般来说,有疑似症状并新出现的左束支传导阻滞,应按 STEMI 来治疗。对无病理性 Q 波的 MI 和小的透壁性或非透壁性或微型 MI,血清肌钙蛋白和 CK-MB 测定的诊断价值更大,参见“不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死”部分。

可将 MI 分为急性进展性和陈旧性两类。

急性进展性 MI 定义为:心肌标志物典型的升高和降低,至少伴有下述情况之一:①心肌缺血症状;②ECG 病理性 Q 波形成;③ST 段改变提示心肌缺血;④已行冠状动脉介入治疗。

陈旧性 MI 定义为:①系列 ECG 检查提示新出现的病理性 Q 波,患者可有或可不记得有任何症状,心肌标志物已降至正常。②病理发现已经或正在愈合的 MI。

然后将 MI 再分为 5 种临床类型。Ⅰ型:自发性 MI,与原发的冠状动脉事件如斑块糜烂、破裂、夹层形成等引起的心肌缺血相关;Ⅱ型:MI 继发于心肌的供氧和耗氧不平衡所导致的心肌缺血,如冠状动脉痉挛、冠状动脉栓塞、贫血、心律失常、高血压或低血压;Ⅲ型:心脏性猝死,有心肌缺血的症状和新出现的 ST 段抬高或新的左束支传导阻滞,造影或尸检证实冠状动脉内有新鲜血栓,但未及采集血样之前或血液中心肌标志物升高之前患者就已死亡;Ⅳa 型:MI 与 PCI 相关;Ⅳb 型:MI 与支架内血栓有关,经造影或尸检证实;Ⅴ型:MI 与 CABG 相关。

STEMI 的患者具有以下任何一项者可被确定为高危患者:①年龄>70 岁;②前壁 MI;③多部位 MI(指 2 个部位以上);④伴有血流动力学不稳定如低血压、窦性心动过速、严重室性心律失常、快速房颤、肺水肿或心源性休克等;⑤左、右束支传导阻滞源于 AMI;⑥既往有 MI 病史史;⑦合并糖尿病和未控制的高血压。

STEMI 需要与下列疾病鉴别:

(一) 心绞痛

尤其是不稳定型心绞痛。鉴别要点见表 3-7-8。此外,还需与变异型心绞痛相鉴别(具体见本章第四节)。

(二) 急性肺栓塞

可出现胸痛、咯血、呼吸困难、低氧血症和休克等症状。但有右心负荷急剧增加的表现如发绀、肺动脉瓣区第二心音亢进、颈静脉充盈、肝大、下肢水肿等。ECG 示Ⅰ导联 S 波加深,Ⅲ导联 Q 波显著、T 波倒置,胸导联 R 波过渡区左移,右胸导联 T 波倒置等改变。超声心动图检查可发现肺动脉高压、右心扩大和右心负荷增加的表现。肺动脉 CTA 检查对较大分支肺动脉的栓塞的诊断价值较大。D-二聚体正常可排除。

(三) 主动脉夹层

胸痛一开始即达高峰,常放射到背、肋、腹、腰和下肢,两上肢的血压和脉搏可有明显差别,可有下肢暂时性瘫痪、偏瘫和主动脉瓣关闭不全的表现等可资鉴别。经食管超声心动图检查、X 线、增强 CT 或磁共振成像有助于诊断。部分可累及冠脉开口致 MI。

(四) 急性心包炎

尤其是急性非特异性心包炎可有较剧烈而持久的心前区疼痛。但心包炎的疼痛与发热同时出现,呼吸和咳嗽时加重,早期即有心包摩擦音,后者和疼痛在心包腔出现渗液时均消失;全

Notes

表 3-7-8　心绞痛和心肌梗死的鉴别诊断要点

鉴别诊断项目	心绞痛	急性心肌梗死
一、疼痛		
1. 部位	胸骨上、中段之后	相同，但可在较低位置或上腹部
2. 性质	压榨性或窒息性	相似，但更剧烈
3. 诱因	劳力、情绪激动、受寒、饱食	不如前者常有
4. 时限	短，1～5min 或 15min 以内	长，数小时或 1～2 天
5. 频率	频繁发作	不频繁
6. 硝酸甘油疗效	显著缓解	作用较差
二、气喘或肺水肿	极少	常有
三、血压	升高或无显著改变	常降低，甚至发生休克
四、心包摩擦音	无	可有
五、坏死物质吸收的表现		
1. 发热	无	常有
2. 血白细胞增加（嗜酸性粒细胞减少）	无	常有
3. 血沉增快	无	常有
4. 血清心肌标志物增高	无	有
六、心电图变化	无变化或暂时性 ST 段和 T 波变化	有特征性和动态性变化

身症状一般不如 AMI 严重；ECG 除 aVR 外，其余导联均有 ST 段弓背向下的抬高，T 波倒置，无异常 Q 波出现。

（五）急腹症

急性胰腺炎、消化性溃疡穿孔、急性胆囊炎、胆石症等，均有上腹部疼痛，可伴休克。仔细询问病史、体格检查、ECG 检查和血清心肌标志物测定可协助鉴别。

【治疗】 STEMI 是冠心病最危重的临床类型，宜及早发现、及早住院，并加强住院前的就地处理。治疗原则是：保护和维持心脏功能，挽救濒死的心肌，防止梗死面积的扩大，缩小心肌缺血范围，及时处理严重心律失常、泵衰竭和各种并发症，防止猝死，使患者不但能度过急性期，且康复后还能保持尽可能多的有功能的心肌。

（一）院前急救

院前急救的基本任务是帮助 AMI 患者安全、迅速地转运到医院，以便尽早开始再灌注治疗；重点是缩短患者就诊时间和院前检查、处理、转运所需的时间。尽早识别 AMI 的高危患者，直接送至有条件进行冠状动脉血管重建术的医院。送达医院急诊室后，力争在 10～20 分钟内完成病史采集、体检和 ECG 检查和血样采集。对明确的 STEMI，应尽早开始再灌注治疗，在典型临床表现和 ECG 上 ST 段抬高已能确诊为 AMI 时，绝不能因等待血清心肌标志物检查结果而延误再灌注治疗。

（二）住院治疗

及早开通闭塞的冠状动脉，使心肌得到再灌注，是 STEMI 治疗最为关键的措施，可挽救濒死心肌、缩小心肌梗死的范围，从而显著改善患者预后，它还可极有效地解除疼痛。

影响再灌注治疗效果的主要因素是发病至治疗开始的时间，对 STEMI 来说，时间就是心肌，时间就是生命，因此医疗机构应优化流程、分秒必争，尽量缩短患者入院至再灌注治疗开始的时间，对溶栓治疗，要求入院至开始溶栓治疗（Door to Needle）的时间小于 30 分钟，而对急诊直接 PCI 术，患

Notes

者入院至球囊扩张(Door to Balloon)时间应小于90分钟。部分治疗措施从急诊室开始实施。

1. 抗血小板治疗 所有ACS患者均应使用抗血小板治疗,药物种类和用法参见“不稳定型心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死”段。急诊直接PCI术者,氯吡格雷负荷量可选用300～600mg或口服替格瑞洛负荷剂量180mg。GP Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂主要辅助PCI介入治疗,尤其是对血栓负荷重者,可改善患者的预后。

2. 抗凝治疗(anticoagulation therapy) 凝血酶使纤维蛋白原转变为纤维蛋白是最终形成血栓的关键环节,因此抑制凝血酶至关重要。无论是否采用再灌注治疗,均应给予抗凝治疗,药物的选择视再灌注治疗方案而异(见下文)。

3. 再灌注治疗 包括药物溶栓治疗和机械性再灌注治疗—直接PCI,后者疗效更佳。

(1)溶栓治疗:纤维蛋白溶解(纤溶)药物被证明能减少冠状动脉内血栓,早期静脉应用溶栓药物能提高STEMI患者的生存率。而对于非ST段抬高型ACS,溶栓治疗不仅无益反而有增加MI的倾向,因此溶栓治疗目前仅用于急性STEMI患者。

1)溶栓治疗的适应证和禁忌证:见表3-7-9,严重出血(尤其是致命性颅内出血)是限制溶栓使用的主要因素,应衡量患者溶栓治疗的益处和出现出血等并发症的风险,来决定是否采用溶栓治疗。如对于年龄>75岁的AMI患者,溶栓治疗会增加脑出血的并发症,是否溶栓治疗需权衡利弊。如患者为广泛前壁AMI,具有很高的心源性休克和死亡的发生率,在无条件行急诊介入治疗的情况下仍应进行溶栓治疗;反之,如患者为下壁AMI,血流动力学稳定可不进行溶栓治疗。

表3-7-9 STEMI静脉溶栓治疗的适应证和禁忌证

适应证	禁忌证	
	绝对禁忌证	相对禁忌证
(1)胸痛符合AMI (2)相邻两个或更多导联ST段抬高在胸导联>0.2mV、在肢体导联>0.1mV,或新出现的左束支传导阻滞 (3)发病6小时以内者,最佳的时间是3小时内。若6～24小时,患者仍有严重胸痛,并且ST段抬高导联有R波者,可以考虑溶栓治疗 (4)年龄<75岁	(1)有出血性脑血管意外史,或半年内有缺血性脑血管意外(包括TIA)史者 (2)已知的颅内肿瘤 (3)活动性内脏出血(月经除外) (4)可疑主动脉夹层	(1)近期(2～4周内)作过外科手术或活体组织检查,心肺复苏术后(体外心脏按压、心内注射、气管插管),或有外伤史者 (2)不能实施压迫的血管穿刺 (3)未控制的严重高血压(>180/110mmHg) (4)对扩容和升压药无反应的休克 (5)妊娠 (6)感染性心内膜炎 (7)二尖瓣病变合并房颤且高度怀疑左心房内有血栓者 (8)糖尿病合并视网膜病变者 (9)出血性疾病或有出血倾向者,已在抗凝治疗中 (10)近期(2～4周内)有内脏出血,或活动性消化性溃疡

2)溶栓前准备:①检查血常规、血小板计数、出凝血时间、APTT及血型,配血备用;②即刻口服阿司匹林300mg。

3)溶栓药物:①非特异性溶栓剂,对血栓部位或循环中纤溶系统均有作用的尿激酶(UK或rUK)和链激酶(SK或rSK);②选择性作用于血栓部位纤维蛋白的药物,包括组织型纤维蛋白溶

Notes

酶原激活剂(tPA),重组型组织纤维蛋白溶酶原激活剂(r-tPA);③单链尿激酶型纤溶酶原激活剂(SCUPA)、甲氧苯基化纤溶酶原链激酶激活剂复合物(APSAC);④新的溶栓剂还有TNK-组织型纤溶酶原激活剂(TNK-tPA)、瑞替普酶(reteplase,rPA)、拉诺普酶(lanoteplase,nPA)、葡激酶(staphylokinase,SAK)等。

4)给药方案:多选静脉注射给药,冠状动脉内给药只用于介入性诊治过程中并发的冠状动脉内血栓栓塞,剂量常用全身静脉给药量的一半。①UK:30分钟内静脉滴注100万~150万单位;冠状动脉内用药剂量减半;②SK:150万单位静脉滴注,60分钟内滴完;对链激酶过敏者,宜于治疗前半小时用异丙嗪(非那根)25mg肌内注射,地塞米松(2.5~5mg)同时滴注,可防止其引起的寒战、发热不良反应;③r-tPA:100mg在90分钟内静脉给予,先静注15mg,继而30分钟内静脉滴注50mg,其后60分钟内再给予35mg(国内有报道,用上述剂量的一半也能奏效);④TNK-tPA:40mg静脉一次性注入,无须静脉滴注。溶栓药应用期间密切注意出血倾向,并需监测APTT或活化凝血时间(ACT)。

5)溶栓治疗期间的辅助抗凝治疗:UK和SK为非选择性的溶栓剂,故在溶栓治疗后短时间内(6~12小时内)不存在再次血栓形成的可能,对于溶栓有效的AMI患者,可于溶栓治疗6~12小时后开始给予LMWH皮下注射。对于溶栓治疗失败者,辅助抗凝治疗无明显临床益处。r-tPA和葡激酶等为选择性的溶栓剂,故溶栓使血管再通后仍有再次血栓形成的可能,因此在溶栓治疗前后均应给予充分的肝素治疗。溶栓前先给予5000IU肝素冲击量,然后以700~1000IU/h的肝素持续静脉滴注24~48小时,以出血时间延长2倍为基准,调整肝素用量。亦可选择LMWH替代UFH治疗,其临床疗效相同,如依诺肝素(enoxaparin),首先静脉推注30mg,然后以1mg/kg的剂量皮下注射,每12小时1次,用3~5天为宜。

6)溶栓再通的判断指标:直接指征:冠状动脉造影观察血管再通和血流情况。通常采用TIMI(thrombolysis in myocardial infarction)分级:①TIMI 0级:梗死相关冠状动脉完全闭塞,远端无造影剂通过;②TIMI 1级:少量造影剂通过血管阻塞处,但远端动脉不显影;③TIMI 2级:梗死相关冠状动脉完全显影,但与正常血管相比血流较缓慢;④TIMI 3级:梗死相关冠状动脉完全显影且血流正常。根据TIMI分级达到2、3级者表明血管再通,但2级者通而不畅。

间接指征:①抬高的ST段于2小时内回降>50%;②胸痛于2小时内基本消失;③2小时内出现再灌注性心律失常(短暂的加速性室性自主节律,房室或束支传导阻滞突然消失,或下后壁心肌梗死的患者出现一过性窦性心动过缓、窦房传导阻滞)或低血压状态;④血清CK-MB峰值提前出现在发病14小时内。具备上述4项中2项或2项以上者,考虑再通;但第②和③两项组合不能被判定为再通。

(2)急诊介入治疗:直接PCI术(未经溶栓治疗直接进行PCI术)在心脏导管室实施,已被公认为首选的最安全有效的恢复心肌再灌注的治疗手段,梗死相关血管的开通率高于药物溶栓治疗。尽早应用可恢复心肌再灌注,降低近远期病死率和和心衰发生,尤其对来院时发病时间已超过3小时或对溶栓治疗有禁忌的患者。施行PCI的适应证还包括:血流动力学不稳定、恶性心律失常、需要安装经静脉临时起搏或需要反复电复律以及年龄>75岁者。溶栓治疗失败者,应考虑做补救性PCI(rescue PCI)。GP Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂辅助治疗可改善预后。STEMI成功行介入治疗后,无须常规使用肝素抗凝。对术后卧床时间延长者,抗凝治疗能预防深静脉血栓形成和肺栓塞。

STEMI再灌注策略的选择,需要根据发病时间、施行直接PCI的能力(包括时间间隔)、患者的危险性(包括出血并发症)等综合考虑。优选溶栓的情况一般包括:①就诊早,发病≤3小时内,且不能及时进行PCI;②介入治疗不可行,如导管室被占用、动脉穿刺困难或不能转运到达有经验的导管室;③介入治疗不能及时进行,如就诊至球囊扩张时间>90分钟。优选急诊介入治疗的情况包括:①就诊晚,发病>3小时;②有经验丰富的导管室,就诊至球囊扩张时间<90分钟,

Notes

就诊至球囊扩张时间较就诊至溶栓时间延长<60 分钟;③高危患者,如心源性休克,Killip 分级≥Ⅲ级;④有溶栓禁忌证,包括出血风险增加及颅内出血;⑤诊断有疑问。

(3) CABG:下列患者可考虑进行急诊 CABG:①实行了溶栓治疗或 PCI 后仍有持续的或反复的胸痛;②冠状动脉造影显示高危冠状动脉病变(左冠状动脉主干病变);③有 MI 并发症如室间隔穿孔或乳头肌功能不全所引起的严重二尖瓣反流。

4. 监护和一般治疗 参见“不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死”部分。

5. 解除疼痛 心肌再灌注治疗开通梗死相关血管、恢复缺血心肌的供血是解除疼痛最有效的方法。但再灌注治疗前后也联合应用下列药物尽快解除疼痛。

(1) 吗啡或哌替啶(度冷丁):吗啡 2~4mg 静脉注射,必要时 5~10 分钟后重复,可减轻患者交感神经过度兴奋和濒死感,注意低血压和呼吸功能抑制的不良反应,但很少发生。或哌替啶 50~100mg 肌内注射。

(2) 硝酸酯类药物:大多数 AMI 患者有应用硝酸酯药物指征,但在下壁心肌梗死、可疑右室梗死或明显低血压的患者(收缩压低于 90mmHg),尤其合并心动过缓时,不应使用硝酸酯类。

(3) β 受体阻滞剂:β 受体阻滞剂能降低 AMI 患者室颤的发生率。在 AMI 最初几小时,使用 β 受体阻滞剂可以限制梗死面积,并能缓解疼痛,减少镇静剂的应用。无禁忌证的情况下应尽早常规应用,常用口服制剂,高危患者也可静脉使用 β 受体阻滞剂。口服 β 受体阻滞剂可用于 AMI 后的二级预防,降低死亡率。使用方案参见“不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死”部分。

6. 其他药物治疗

(1) ACEI:大规模临床研究发现,ACEI 如卡托普利、雷米普利、群多普利等有助于改善恢复期心室重构、减少病死率和心衰,特别在前壁 MI、心衰或心动过速的患者。除非有禁忌证,所有 STEMI 患者应选用 ACEI。从小剂量开始,逐渐增加至目标剂量。由于 ACEI 具有持续的临床益处,应长期应用。对于不能耐受 ACEI 的患者(如咳嗽反应),血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂可能也是一种有效的选择,但目前不是改善 MI 预后的一线治疗。

(2) 调脂药物:所有 ACS 患者均能从他汀类药物调脂治疗中获益,且宜尽早应用,除了对 LDL-C 降低带来的益处外,他汀类药物还通过抗炎、改善内皮功能和稳定斑块等作用而达到二级预防作用,常用药物及用法参见“不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死”部分。

(3) CCB:除了能控制室上性心律失常外,非二氢吡啶类 CCB 维拉帕米或地尔硫䓬对减少梗死范围或心血管事件并无益处,因此不建议常规应用。但可用于硝酸酯和 β 受体阻滞剂之后仍有持续性心肌缺血或房颤伴心室率过快的患者。血流动力学表现在 Killip Ⅱ级以上的 MI 患者应避免应用非二氢吡啶类 CCB。

7. 抗心律失常治疗(参见本篇第三章)

(1) 室性心律失常:寻找和纠正导致室性心律失常的基本原因和诱发因素。纠正低钾血症,在 MI 早期静脉注射 β 受体阻滞剂继以口服维持,可降低室性心律失常(包括室颤)发生率。预防性应用其他药物(如利多卡因)会增加死亡危险,故不推荐应用。

室性异位搏动在 MI 后较常见,不需做特殊处理。非持续性(<30 秒)室速在最初 24~48 小时内常不需要治疗。多形性室速、持续性(≥30 秒)单形室速或任何伴有血流动力学不稳定(如心衰、低血压、胸痛)症状的室速都应给予同步心脏电复律。血流动力学稳定的室速可给予静脉注射利多卡因、普鲁卡因酰胺或胺碘酮等药物治疗:①利多卡因,50~100mg 静脉注射(如无效,5~10 分钟后可重复);控制后静脉滴注,1~3mg/min 维持(利多卡因 100mg 加入 5% 葡萄糖液 100ml 中滴注,1~3ml/min)。②胺碘酮,静脉注射首剂 75~150mg 稀释于 20ml 生理盐水中,于 10 分钟内注入;如有效继以 1.0mg/min 维持,静脉滴注 6 小时后改为 0.5mg/min,总量<1200mg/d;静脉用药 2~3 天后改为口服,口服负荷量为 600~800mg/d,7 天后酌情改为维持量 100~

Notes

400mg/d。发生室颤时，应立即进行非同步直流电除颤，用最合适的能量（一般 300J），争取一次除颤成功，并立即施行心肺复苏处理。

如急性期后仍有复杂性室性心律失常或非持续性室速，尤其是伴有显著左心室收缩功能不全者，应考虑安装 ICD 以预防猝死。加速的心室自主心律一般无须处理，但如由于心房输送血液入心室的作用未能发挥而引起血流动力学失调，则可用阿托品加快窦性心律，偶然需要人工心脏起搏，或用抑制异位心律的药物来治疗。

（2）缓慢的窦性心律失常：除非存在低血压或心率<50 次/分，一般不需要治疗。对于伴有低血压的心动过缓（可能减少心肌灌注），可静脉注射阿托品 0.5～1mg，如疗效不明显，几分钟后可重复注射。虽然静脉滴注异丙肾上腺素也有效，但由于它会增加心肌的氧需要量和心律失常的危险，因此不推荐使用。药物无效或发生明显不良反应时，也可考虑应用人工心脏起搏器。

（3）房室传导阻滞：二度Ⅰ型和Ⅱ型房室传导阻滞、QRS 波不宽者以及并发于下壁 MI 的三度房室传导阻滞心率>50 次/分且 QRS 波不宽者，无须处理，但应严密监护。下列情况是安置临时起搏器的指征：①二度Ⅱ型或三度房室传导阻滞、QRS 波增宽者；②二度或三度房室传导阻滞出现过心室停搏；③三度房室传导阻滞心率<50 次/分，伴有明显低血压或心衰，经药物治疗效果差；④二度或三度房室传导阻滞合并频发室性心律失常。AMI 后 2～3 周进展为三度房室传导阻滞或阻滞部位在希氏束以下者，应植入埋藏式起搏器。

（4）室上性快速心律失常：如窦性心动过速、频发房性期前收缩、阵发性室上性心动过速、房扑和房颤等，可选用 β 受体阻滞剂、洋地黄类、维拉帕米、胺碘酮等药物治疗。对后三者治疗无效时，可考虑应用同步直流电复律器或人工心脏起搏器复律，尽量缩短快速心律失常持续的时间。

（5）心脏停搏：立即施行心肺复苏。

8. 纠正低血压和心源性休克治疗 对持续性心肌缺血、顽固性室性心律失常、血流动力学不稳定或休克的患者如存在合适的冠状动脉解剖学病变，应尽早作选择性冠状动脉造影，随即施行 PCI 或 CABG，可挽救部分患者的生命。主动脉内球囊反搏（IABP）以增高舒张期动脉压而不增加左心室收缩期负荷，并有助于增加冠状动脉灌流，使患者获得短期的循环支持。其他左室辅助泵包括 Impella 等均有一定疗效，降低死亡率。

根据休克纯属心源性，抑或尚有周围血管舒缩障碍，或血容量不足等因素存在而分别药物处理如下。

（1）补充血容量：约 20% 的患者由于呕吐、出汗、发热、使用利尿剂和不进饮食等原因而有血容量不足，但又要防止补充过多而引起心衰。可根据血流动力学监测结果来决定输液量，如中心静脉压低，在 5～10cmH_2O 之间，肺楔压在 6～12mmHg 以下，提示心排出量低、血容量不足，可静脉滴注低分子右旋糖酐或 5%～10% 葡萄糖液，输液后如中心静脉压上升>18cmH_2O，肺楔压>15～18mmHg，则应停止。右心室梗死时，中心静脉压的升高未必是补充血容量的禁忌。

（2）应用升压药：补充血容量，血压仍不升，而肺楔压和心排出量正常时，提示周围血管张力不足，可选用血管收缩药。①多巴胺：10～30mg 加入 5% 葡萄糖液 100ml 中静脉滴注，也可和间羟胺同时滴注；②多巴酚丁胺：20～25mg 溶于 5% 葡萄糖液 100ml 中，以 2.5～10μg/(kg·min) 的剂量静脉滴注，其作用与多巴胺相类似，但增加心排出量的作用较强，增快心率的作用较轻，无明显扩张肾血管的作用；③间羟胺（阿拉明）：10～30mg 加入 5% 葡萄糖液 100ml 中静脉滴注，或 5～10mg 肌肉注射；④去甲肾上腺素：作用与间羟胺相同，但较快、较强而较短，0.5～1mg（1～2mg 重酒石酸盐）加入 5% 葡萄糖液 100ml 中静脉滴注。渗出血管外易引起局部损伤及坏死，如同时加入 2.5～5mg 酚妥拉明可减轻局部血管收缩的作用。

（3）应用血管扩张剂：经上述处理，血压仍不升，而肺楔压增高，心排出量低，或周围血管显著收缩，以致四肢厥冷并有发绀时，可用血管扩张药以减低周围循环阻力和心脏的后负荷、降低

Notes

左心室射血阻力、增强收缩功能,从而增加心排出量、改善休克状态。血管扩张药要在血流动力学严密监测下谨慎应用,硝酸酯类、硝普钠、酚妥拉明均可使用。

(4) 治疗休克的其他措施:包括纠正酸中毒及电解质紊乱、避免脑缺血、保护肾功能,必要时应用糖皮质激素和洋地黄制剂。

(5) 中医中药治疗:祖国医学用于"回阳救逆"的四逆汤(熟附子、干姜、炙甘草)、独参汤或参附汤,对治疗本病伴血压降低或休克者有一定疗效。患者如兼有阴虚表现时可用生脉散(人参、五味子、麦冬)。这些方剂均已制成注射剂,紧急使用也较方便。

9. 心衰治疗 主要是治疗左心室衰竭,病情较轻者,给予襻利尿剂(如静脉注射呋塞米20~40mg,每天1次或2次),可降低左心室充盈压。病情严重者,可应用血管扩张剂(如静脉注射硝酸甘油)以降低心脏前、后负荷。血流动力学监测对危重患者的治疗有指导作用。只要体动脉收缩压持续>100mmHg,即可用ACEI。开始治疗最好给予小剂量的短效ACEI(如口服卡托普利3.125~6.25mg,每4~6小时1次;如能耐受,则逐渐增加剂量),一旦达到最大剂量(卡托普利的最大剂量为50mg,每天3次),即用长效ACEI(如福辛普利、赖诺普利、雷米普利)取代作为长期应用。如心衰持续在NYHA心功能分级Ⅱ级或Ⅱ级以上,应加用醛固酮拮抗剂(如依普利酮、螺内酯)。严重心衰者给予IABP可提供短期的血流动力学支持。若血管重建或外科手术修复不可行时,应考虑心脏移植。永久性左心室或双心室植入式辅助装置可用作心脏移植前的过渡;如不可能做心脏移植,左心室辅助装置有时可作为一种永久性治疗。研究显示干细胞治疗对改善心肌梗死后的心功能有效。

10. 并发症治疗 有附壁血栓形成者,抗凝治疗可减少栓塞的危险,如无禁忌证,治疗开始应用足量肝素或低分子肝素,随后给予华法林3~6个月,使INR维持在2~3之间。当左心室扩张伴弥漫性收缩活动减弱、存在室壁膨胀瘤或慢性房颤时,应长期应用抗凝药和阿司匹林。室壁膨胀瘤形成伴左心室衰竭或心律失常时可行外科切除术。AMI时ACEI的应用可减轻左心室重构和降低室壁膨胀瘤的发生率。并发心室间隔穿孔、急性二尖瓣关闭不全都可导致严重的血流动力学改变或心律失常,宜积极采用手术治疗,但手术应延迟至AMI后6周以上。如血流动力学不稳定持续存在,尽管手术死亡危险很高,也宜早期进行。假性室壁瘤是左心室游离壁的不完全破裂,可通过外科手术修补。心肌梗死后综合征严重病例必须用其他非甾体类消炎药(NSAIDs)或皮质类固醇短程冲击治疗,但大剂量NSAIDs或皮质类固醇的应用不宜超过数天,因它们可能干扰AMI后心室肌的早期愈合。肩手综合征可用理疗或体疗。

11. 右室心肌梗死的处理 治疗措施与左心室MI略有不同,右室MI时常表现为下壁MI伴休克或低血压而无左心衰的表现,其血流动力学检查常显示中心静脉压、右心房和右心室充盈压增高,而肺楔压、左心室充盈压正常甚至下降。治疗宜补充血容量,从而增高心排出量和动脉压。在血流动力学监测下,静脉滴注输液,直到低血压得到纠治,24小时内可给以3~6L液体,直到低血压得到纠正。如肺楔压达15mmHg,即应停止。如此时低血压未能纠正,可用正性肌力药物。不能用硝酸酯类药和利尿剂,它们可降低前负荷(从而减少心排出量),引起严重的低血压。伴有房室传导阻滞时,可予以临时起搏。

12. 康复和出院后治疗 出院后最初3~6周体力活动应逐渐增加。鼓励患者恢复中等量的体力活动(步行、体操、太极拳等)。如AMI后6周仍能保持较好的心功能,则绝大多数患者都能恢复其所有的正常活动。与生活方式、年龄和心脏状况相适应的有规律的运动计划,可降低缺血事件发生的风险,增强总体健康状况。对患者的生活方式提出建议,进一步控制危险因素,可改善患者的预后。ABCDE方案对于指导治疗及二级预防有帮助。

【预后】 预后与梗死范围的大小、侧支循环产生的情况以及治疗是否及时有关。急性期住院死亡率过去一般为30%左右;采用监护治疗后,降至15%左右;再灌注时代(阿司匹林、药物溶栓治疗及介入治疗)后进一步降至6.5%左右。死亡多在第一周内,尤其是在数小时内,发生

严重心律失常、休克或心衰者，病死率尤高。影响 MI 患者远期预后的主要是心功能不全和心律失常。

第四节　冠状动脉疾病的其他表现形式

一、变异型心绞痛

变异型心绞痛(variant angina pectoris)是1959年由 Prinzmetal 首先描述的、以静息性心绞痛伴心电图一过性 ST 段抬高为主要临床特点的一种特殊类型的心绞痛，又称为 Prinzmetal 心绞痛。变异性心绞痛在发病机制、危险因素、临床表现、心电图表现、治疗方法、预后等方面均与劳力性心绞痛有着显著不同。

(1) 发病机制：变异型心绞痛的发病基础是冠状动脉痉挛，而不是冠状动脉固定性狭窄。冠状动脉痉挛可以用麦角新碱或乙酰胆碱等药物激发。痉挛可以仅累及一支冠状动脉的一个节段，也可以单支血管弥漫性收缩，甚至多支血管同时或相继性收缩。正常血管或粥样硬化病变部位均可发生痉挛，冠状动脉的狭窄程度与其临床表现严重程度并不具有相关性。

(2) 危险因素：变异型心绞痛患者较年轻，除吸烟较多外，大多数患者无冠心病经典易患因素。吸烟是变异型心绞痛的最重要诱发因素。

(3) 临床表现：变异型心绞痛多在静息时发生，无体力劳动或情绪激动等诱因。发病时间集中在午夜至上午8点之间，动态 ECG 发现，ECG 异常多为无症状性。患者常因心律失常伴发晕厥，如长时间冠状动脉痉挛则导致急性心肌梗死、恶性室性心律失常甚至猝死。

(4) 心电图：典型的变异性心绞痛表现为胸痛发作时心电图表现为 ST 段抬高，而不是一般心绞痛发作时的 ST 段压低。后来研究发现，冠脉痉挛并非均表现为 ST 段抬高，非完全闭塞性痉挛表现为 ST 段压低或 T 波改变，只有严重的闭塞性痉挛才表现为 ST 段抬高。

(5) 治疗：在戒烟基础上，钙通道阻滞剂(CCB)和硝酸酯类药物合用是治疗变异型心绞痛的主要手段。贝尼地平对控制冠脉痉挛、改善变异型心绞痛患者的预后有较好效果。β 受体阻滞剂可能会加重或诱发变异型心绞痛；但对有固定狭窄的变异型心绞痛患者，β 受体阻滞剂并非绝对禁忌。

(6) 预后：变异型心绞痛如无显著冠状动脉固定性狭窄，一般预后良好，5年生存率可高达89% ~97%。提示多支血管或左主干痉挛的弥漫性 ST 段抬高患者预后不良。

二、冠状动脉造影结果正常的胸痛——X 综合征

X 综合征(syndrome X)通常指患者具有心绞痛或类似于心绞痛的胸痛，平板运动时出现 ST 段下移，而冠状动脉造影无异常发现。本病的预后通常良好，但由于临床症状的存在，常迫使患者反复就医，导致各种检查措施过度应用和药品消耗，以及生活质量下降，日常工作受影响。这些患者占因胸痛而行冠状动脉造影检查患者总数的10% ~30%。本病的病因尚不清楚，其中一部分患者在运动负荷试验或心房调搏术时心肌乳酸产生增多，提示心肌缺血。另外，微血管灌注功能障碍、交感神经占主导地位的交感和迷走神经平衡失调、患者痛觉阈降低，均可导致本病的发生。血管内超声及多普勒血流测定可显示有冠状动脉内膜增厚，早期动脉粥样硬化斑块形成及冠状动脉血流储备降低(图3-7-16)。

本病以绝经期前女性为多见。ECG 可以正常，也可以有非特异性的 ST-T 改变，近20%的患者运动试验阳性。本病无特异疗法，β 受体阻滞剂和 CCB 均能减少胸痛发作次数，硝酸甘油不能提高大部分患者的运动耐受量，但可以改善部分患者的症状，可试用。

三、心肌桥

冠状动脉通常行走于心外膜下的结缔组织中，如果一段冠状动脉行走于心肌内，这束心肌纤维被称为心肌桥(myocardial bridging)，行走于心肌桥下的冠状动脉被称为壁冠状动脉。

Notes

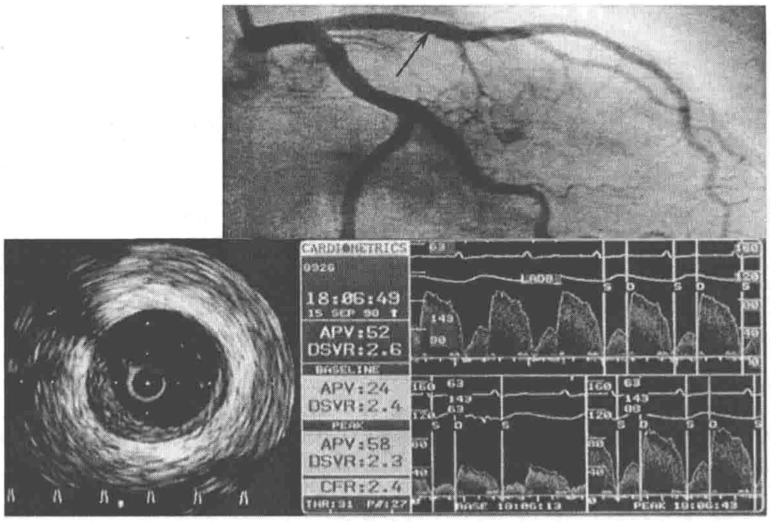


图 3-7-16 冠状动脉造影正常患者的血管内超声和多普勒血流速度测定
左下图从 3 点到 10 点之间内膜增厚，早期斑块形成；右下图示血管内多普勒血流测定的结果，血流储备(CFR)为 2.4，低于正常

由于壁冠状动脉在每一个心动周期中的收缩期被挤压，而产生远端心肌缺血，临床上可表现为类似心绞痛的胸痛、心律失常，偶可引起心肌梗死或猝死。冠状动脉造影患者中的检出率为0.51% ~16%，尸体解剖的检出率为 15% ~85%，说明大部分心肌桥没有临床意义。

由于心肌桥存在，导致心肌桥近端的收缩期前向血流逆转，而损伤该处的血管内膜，所以该处容易有动脉粥样硬化斑块形成，冠状动脉造影显示该节段收缩期血管腔被挤压，舒张期又恢复正常，被称为挤奶现象(milking effect)。本病无特异性治疗，β 受体阻滞剂等降低心肌收缩力的药物可缓解症状，不宜采用支架治疗，因为血管穿孔、支架内再狭窄的发生率显著升高。手术分离壁冠状动脉曾被视为根治本病的方法，但也有再复发的病例。一旦诊断本病，除非绝对需要，应避免使用硝酸酯药物及多巴胺等正性肌力药物。

（葛均波）

推荐阅读文献

1. 陈灏珠，钱菊英，李清. 冠状动脉粥样硬化性心脏病. 实用内科学. 第 14 版. 北京：人民卫生出版社，2013
2. Longo DL，Fauci AS，Kasper DL，et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18^{th} Ed，New York：McGraw-Hill，2012
3. Bonow RO，Mann DL，Zipes DP and Libby P. Braunwald's Heart Disease：A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9^{th} Ed. Philadelphia：Elsevier Saunders，2012

Notes

第八章　心脏瓣膜病

要点：

1. 心脏瓣膜病是由多种原因引起的瓣口狭窄和(或)关闭不全所致的心脏疾病，风湿性因素在我国很常见，但近年来由退行性改变引起的心脏瓣膜病有逐年增多的趋势。

2. 风湿性心脏病以二尖瓣受累最为常见，其次为二尖瓣合并主动脉瓣病变，单纯主动脉瓣、三尖瓣和肺动脉瓣病变者少见。

3. 根据临床症状、体征并结合病史，诊断多无困难。超声心动图检查有助于明确病变部位并评价病变严重程度。

4. 外科手术是治疗瓣膜病的重要方法，瓣膜病手术治疗应注意选择手术时机。

5. 随着介入技术的快速发展和临床证据的不断积累，经导管心脏瓣膜置换/修复技术在心脏瓣膜病的治疗中前景广阔。

心脏瓣膜病(valvular heart disease，VHD)是由于炎症、黏液样变性、退行性改变、先天性畸形、缺血性坏死和创伤等原因引起的心脏瓣膜结构或功能异常，导致瓣口狭窄和(或)关闭不全所致的心脏疾病。我国心脏瓣膜病的主要原因既往长期为风湿性心脏病(rheumatic heart disease，RHD)，风湿性炎症过程所致的瓣膜损害主要累及40岁以下人群，二尖瓣受累约为70%，二尖瓣并主动脉瓣病变者为20%～30%，单纯主动脉瓣病变为2%～5%，三尖瓣和肺动脉瓣病变者少见。随着生活方式的改变和人口老龄化进程的加速，老年钙化性瓣膜病在我国有逐年增多的趋势。

心脏瓣膜病的主要病因如表3-8-1所示。

表3-8-1　心脏瓣膜病的主要病因

主动脉瓣狭窄	主动脉瓣反流	二尖瓣狭窄	二尖瓣反流		三尖瓣反流
			慢性	急性	
主动脉瓣畸形	主动脉瓣畸形	风湿性	二尖瓣脱垂	心内膜炎	功能性
风湿性	心内膜炎		左心室扩张	乳头肌功能障碍	三尖瓣脱垂
退行性变	主动脉根部扩张		风湿性	乳头肌或腱索断裂	心内膜炎
	风湿性		心内膜炎	人工瓣膜功能障碍	

第一节　风　湿　热

风湿热(rheumatic fever，RF)是一种由于咽喉部感染A组乙型溶血性链球菌后反复发作的急性或慢性全身结缔组织炎症，主要侵犯心脏和关节，其他器官如脑、皮肤、浆膜、血管等均可受累，临床表现以心脏损害最为严重且多见。本病好发年龄为5～15岁，3岁以下少见；一年四季

均可发病,以冬春季多见,寒冷和潮湿是重要的诱因;无性别差异。风湿热的流行病学规律在发生改变,20世纪中期世界各国尤其是发达国家风湿热发病率明显下降,但近20年风湿热发病率开始回升,且城市中产阶级、比较富裕家庭的儿童发病率增高。风湿热的临床表现也发生变异,暴发型少,隐匿型发病较多,轻度或不典型病例增多。

【病因和发病机制】 风湿热是A组乙型溶血性链球菌感染后引起的自身免疫性疾病。约0.3%~3%的患儿因该菌引起咽峡炎,1~4周后发生风湿热。其发病机制与A组乙型溶血性链球菌的特殊结构成分和细胞外产物有关。

(一)链球菌抗原分子

多种A组乙型溶血性链球菌的抗原与发病有关:其荚膜透明质酸酶与人体关节、滑膜有共同抗原;其细胞壁外层蛋白质中M蛋白和M相关蛋白、中层多糖中N-乙酰葡糖胺和鼠李糖均与人体心肌、心瓣膜糖蛋白有共同抗原;其细胞膜的脂蛋白与人体心肌纤维膜和丘脑下核、尾状核之间有共同抗原。链球菌感染后机体产生抗链球菌抗体,可与人体组织产生免疫交叉反应而导致器官损害。

(二)免疫复合物致病

链球菌抗原与抗链球菌抗体可形成循环免疫复合物,沉积于人体关节滑膜、心肌、心瓣膜,激活补体成分产生炎性病变。

(三)细胞免疫损伤

1. 外周血淋巴细胞对链球菌抗原的增殖反应增强,患者的T淋巴细胞具有对心肌细胞的细胞毒作用。

2. 患者外周血对链球菌抗原诱导的白细胞移动抑制试验增强,淋巴细胞母细胞化和增殖反应降低,自然杀伤细胞功能增加。

3. 患者扁桃体单核细胞对链球菌抗原的免疫反应异常。

(四)遗传机制

在风湿热患者家庭中,其发病率较无风湿热史的家庭为高。有研究发现HLA-B_{35}、HLA-DR_2、HLA-DR_4、HLA-DRB_1和淋巴细胞表面标记D8/17$^+$等与发病有关。

此外A组链球菌产生的外毒素和一些酶,如链球菌溶血素O和链激酶等,可直接造成人体组织器官的损害。

【病理】

(一)特征性的病理改变

病变主要发生于结缔组织胶原纤维,全身各器官均可受累,以心脏、血管及浆膜等处改变最为明显,特征性的病理改变为Aschoff小体。病理过程可分为渗出、增生和硬化3期,但各期改变可同时存在。

(1)渗出期:风湿热的急性期出现结缔组织渗出性炎症改变,基质水肿伴淋巴细胞和浆细胞浸润,主要累及心脏、关节及周围组织、皮肤等。持续3~4周后恢复或进入增生期。

(2)增生期:表现为以Aschoff小体为特征的增生样改变,风湿性肉芽肿形成。Aschoff小体为位于血管周围的局灶性胶原纤维素样坏死,外周为巨大的多核细胞(风湿细胞)及少量淋巴细胞、浆细胞浸润。风湿细胞呈圆形或椭圆形,胞浆丰富、呈嗜碱性,胞核为单核或多核、核仁明显。Aschoff小体主要见于心肌、心瓣膜、心外膜。本期可维持3~4个月。

(3)硬化期:炎性细胞减少,Aschoff小体中央变性和坏死物质被吸收,纤维组织增生,瘢痕形成。受累的心瓣膜增厚,瘢痕形成,可导致瓣膜的狭窄和关闭不全。本期改变形成持续2~3个月。

(二)各器官的病理改变

Notes

1. **心脏** 急性风湿性心肌炎中心内膜、心肌、心包等均可被累及,形成全心炎。典型的风湿

病理变化主要分布在心肌血管旁的结缔组织中。心内膜炎主要侵及心瓣膜，二尖瓣最常受损害，其次为主动脉瓣，三尖瓣及肺动脉瓣受累少见，也可同时侵及乳头肌和腱索。累及的瓣膜充血、肿胀及增厚，表面出现赘生物；在瓣叶闭合处纤维蛋白的沉着可使瓣叶发生粘连；瓣膜的改变加上腱索和乳头肌的粘连缩短，使心瓣膜变形，可产生瓣口狭窄。心包腔内可产生纤维蛋白性或浆液纤维蛋白性渗出物，但极少引起缩窄性心包炎。

2. 关节　关节滑膜及周围组织水肿，滑膜下结缔组织中有黏液性变，纤维素样变及炎性细胞浸润。渗出液中纤维素通常不多，易被吸收，一般不引起粘连。活动期过后并不产生关节畸形等后遗症。

3. 皮肤　多在关节附近形成皮下结节，附着于肌腱及骨膜，为提示风湿活动的重要体征，但仅在10%的患者中见到，常于数周至数月内消失。

4. 动脉　可累及动脉壁各层，促使动脉壁增厚，易导致血栓形成。多见于冠状动脉和肾、胰、肠系膜、肺和脑等部位的动脉。

5. 胸膜和肺部　肺部病变少见，表现为肺间质及肺泡内有炎性细胞渗出，病灶分布多在小血管周围。当胸膜受累时可出现无菌性浆液、纤维素性渗出液。

6. 脑部病变　脑膜、脑实质血管扩张、出血，淋巴细胞、浆细胞等浸润，可形成不典型的Aschoff小体，分布于纹状体、黑质及大脑皮质等处。在纹状体病变显著时，临床上可有舞蹈病的表现。

【临床表现】

（一）前驱症状

在典型症状出现前1～6周，常有咽喉炎或扁桃体炎等上呼吸道链球菌感染表现，如发热、咽痛、颌下淋巴结肿大和咳嗽等症状，多呈急性起病，亦可为隐匿性进程。50%～70%患者的热型多不规则，中度发热常见，亦可有高热。

（二）典型表现

1. 关节炎　特点为游走性及多发性，以膝、踝、腕、肘等大关节为主，局部出现红、肿、热、痛，活动受限。一般在数周消失，不遗留畸形。

2. 心肌炎　以心肌炎、心内膜炎最多见，亦可发生全心炎，为小儿风湿热的最主要表现，年龄越小，心脏受累的机会越多。轻者可无明显症状，严重者可导致心衰。

（1）心肌炎：轻者可无症状，重者可伴不同程度的心衰。安静时心动过速，与体温升高不成比例；心脏扩大，心尖搏动弥散；心音低钝，可闻奔马律；心尖部轻度收缩期吹风样杂音，75%的初发患儿主动脉瓣区可闻舒张中期杂音。X线检查心脏扩大，心脏搏动减弱；心电图示P-R间期延长，伴有T波低平和ST段异常，或有心律失常。

（2）心内膜炎：主要侵犯二尖瓣，其次为主动脉瓣，造成关闭不全。二尖瓣关闭不全表现为心尖部2～3/6级吹风样全收缩期杂音，向腋下传导，有时可闻二尖瓣相对狭窄所致舒张中期杂音。主动脉瓣关闭不全时胸骨左缘第3肋间可闻高音调舒张期叹气样杂音；急性期瓣膜损害多为充血、水肿，恢复期逐渐消失。多次复发可造成心瓣膜永久性瘢痕形成，导致风湿性心瓣膜病。

（3）心包炎：心包炎多与心肌炎、心内膜炎同时存在。积液量很少时，临床上难以发现；可有心前区疼痛，有时于心底部听到心包摩擦音。积液量多时心前区搏动消失，心音遥远，有颈静脉怒张、肝大等心脏压塞表现。X线检查心影扩大呈烧瓶形；心电图示低电压，早期ST段抬高，随后ST段回到等电线，并出现T波改变；超声心动图可确诊心包积液（图3-8-1）。

3. 环形红斑　出现率6%～25%，呈环形或半环形、边界明显的淡色红斑，大小不等、边缘隆起、中心苍白，无痛、痒感。多出现于躯干和四肢屈侧，呈一过性或时隐时现，持续数周。

4. 皮下结节　发生率2%～16%，呈圆形、坚硬、无痛结节，与皮肤不粘连，直径0.1～1cm，

Notes

图 3-8-1 心包积液超声心动图表现
二维超声心动图心尖四腔心切面显示大量心包积液

出现于肘、膝、腕、踝等关节伸面，或枕部、前额头皮以及胸、腰椎脊突的突起部位，约 2 ~ 4 周自行消失。

5. 舞蹈病 常在链球菌感染后 1 ~6 个月出现，占风湿热患儿的 3% 左右，也称 Sydenham 舞蹈病，常发生于 4 ~7 岁的儿童。表现为无目的、不自主的躯干或肢体快速运动，如伸舌歪嘴、挤眉弄眼、耸肩缩颈，肢体表现为伸直和屈曲、内收和外展、旋前和旋后等无节律的交替动作，兴奋或注意力集中时加剧，入睡后即消失。

【实验室检查】

（一）链球菌感染的证据

咽拭子培养可发现 A 组乙型溶血性链球菌，但仅 1/3 患者为阳性；抗链球菌溶血素 O（anti-streptolysin O，ASO）阳性，在感染后 2 周左右出现，以往急性风湿热阳性率在 75% 以上，但由于近年来抗生素的广泛应用及因临床表现不典型而导致取材延误，ASO 阳性率已低至 50% 左右；其他如抗链激酶、抗透明质酸酶、抗链球菌脱氧核糖核酸酶 β、抗链球菌二磷酸吡啶核苷酸酶、抗 M 蛋白抗体等滴度均可升高。

（二）风湿热活动性指标

血白细胞总数和中性粒细胞增高、核左移、贫血、血沉增快、C 反应蛋白（CRP）升高、α_2 球蛋白及黏蛋白增高等，均提示风湿热活动，但均为非特异性指标。有心肌炎者，肌酸磷酸激酶（CK）及其同工酶（CK-MB）、肌钙蛋白 I、肌钙蛋白 T 可升高。

【诊断和鉴别诊断】 目前采用 1992 年修订的 Jones 诊断标准。在确定链球菌感染证据的前提下，有两个主要表现或者一个主要表现及两个次要表现，即可诊断急性风湿热。主要表现包括心肌炎（胸膜炎似的胸痛、心包摩擦音、心衰、二尖瓣反流）、多关节炎、舞蹈病、边缘性红斑、皮下结节。次要表现有发热，关节痛以及过去的风湿热病史或已知的风湿性心脏病病史（表 3-8-2）。

本病应与下列疾病鉴别：①类风湿关节炎：关节炎呈持续性伴晨僵，类风湿因子效价升高，骨及关节损害明显；②系统性红斑狼疮：有特殊的皮疹如蝶形红斑，高效价的抗核抗体、抗 dsDNA 及抗 sm 抗体阳性，可有肾脏及血液系统的损害；③强直性脊柱炎：有明显骶髂关节炎和肌腱端炎表现，HLA-B27 阳性，有家族发病倾向；④亚急性感染性心内膜炎：有进行性贫血、淤斑、脾大、栓塞、血培养阳性；⑤病毒性心肌炎：有鼻塞、流涕、流泪等病毒感染的前驱症状，病毒中和试验、抗体效价明显增高，有明显及顽固的心律失常。

Notes

表 3-8-2 修订的 Jones 标准

主要表现	次要表现	链球菌感染证据
1. 心肌炎	1. 临床表现	1. 近期猩红热病史
(1)杂音	(1)既往风湿热病史	2. 咽拭子培养阳性或快速链球菌抗原试验阳性
(2)心脏增大	(2)关节痛	
(3)心包炎	(3)发热	3. 抗链球菌抗体滴度升高
(4)充血性心力衰竭		
2. 多发性关节炎	2. 实验室检查	
3. 舞蹈症	(1)ESR 增快,CRP 阳性	
4. 环形红斑	白细胞增多,贫血	
5. 皮下结节	(2)心电图:P-R 间期延长,Q-T 间期延长	

注:主要表现为关节炎者,关节痛不再作为次要表现;主要表现为心肌炎者,P-R 间期延长不再作为次要表现。

【治疗】 治疗目标:清除链球菌感染,去除诱发风湿热的病因;控制临床症状,缓解心肌炎、关节炎、舞蹈病及其他症状;处理各种并发症和合并症,提高生活质量,延长寿命。

(一) 一般治疗

注意保暖,避免潮湿和受寒,急性期应卧床休息,有心肌炎者待体温正常、心动过速控制、心电图改善后,继续卧床 3 ~4 周后恢复活动。有关节炎者,卧床至血沉、体温正常可开始活动。

(二) 控制链球菌感染

肌注青霉素 40 万 ~60 万单位,每天 2 次,疗程 2 ~3 周。或一次肌肉注射苄星青霉素 60 万单位(27kg 以下)或 120 万单位(27kg 以上)。如青霉素过敏,可使用红霉素、罗红霉素、林可霉素、头孢类或喹诺酮类。

(三) 抗风湿治疗

单纯关节受累者,首选非甾体抗炎药,常用阿司匹林,小儿 80 ~100mg/(kg · d),分 3 ~4 次口服;成人 3 ~4g/d。2 周后开始减量,疗程 4 ~8 周。心肌炎患者宜早期使用肾上腺皮质激素,常用泼尼松,成人开始剂量 30 ~40mg/d,小儿 1.5 ~2mg/(kg · d),分 3 ~4 次口服,2 ~4 周后开始减量,疗程 8 ~12 周。停用激素前 2 周加用阿司匹林,以防止停用激素后出现反跳现象。

【预防和预后】

(一) 一级预防

即预防"危险因子",包括改善社会经济状况、改善居住环境、预防营养不良、开展体育锻炼增强体质、防寒防潮、积极预防上呼吸道感染、对儿童和青少年进行链球菌性咽喉炎和风湿热相关性的卫生宣教等。在定期进行高发和易感人群普查的同时,应用 1 种有效的抗链球菌疫苗是必需的。

(二) 二级预防

是预防风湿热复发或继发性风湿性心脏病。每 3 ~4 周肌内注射苄星青霉素 120 万单位,预防注射期限至少 5 年,最好持续至 25 岁,有风湿性心脏病者,预防期限最少 10 年或至 40 岁,甚至终身预防。对青霉素过敏者可改用红霉素类药物口服,每月口服 6 ~7 天,持续时间同前。舞蹈病预后良好,4 ~10 周后可自然痊愈,少数遗留有神经精神症状。

(三) 预后

风湿热预后主要取决于心肌炎的严重程度,首次发作是否得到正确治疗以及是否采取预防风湿热复发的措施。约 70% 的急性风湿热患者可在 2 ~3 月内恢复。急性期 65% 左右的患者心脏受累,如不及时合理治疗,70% 可发生心脏瓣膜病。

Notes

第二节 二尖瓣疾病

一、二尖瓣狭窄

【病因】 二尖瓣狭窄(mitral stenosis,MS)的主要病因为风湿热,多见于20~40岁青壮年,约70%的患者为女性,约50%的患者无急性风湿热史,但多有反复链球菌感染所致的上呼吸道感染病史。急性风湿热后,至少需要2年或更长的时间才可能形成明显的二尖瓣狭窄,多次反复发作的急性风湿热比仅有一次发作出现瓣口狭窄的病理改变要早。单纯二尖瓣狭窄者约占风湿性心脏病的25%,二尖瓣狭窄伴有二尖瓣关闭不全者约占40%,主动脉瓣常常同时受累。

二尖瓣狭窄的少见病因有先天性发育异常、瓣环钙化,如老年人常见的退行性变、结缔组织病(如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病)等。

【病理】 风湿性二尖瓣狭窄的病理改变有瓣叶及闭合缘的纤维增厚、钙化,瓣叶交界处的融合、增厚、纤维化,以及腱索的增粗、缩短和融合。狭窄的二尖瓣形状如同漏斗,瓣口常呈鱼嘴样改变。若以腱索的挛缩和粘连为主,则主要表现为二尖瓣关闭不全。慢性二尖瓣狭窄可导致左心房扩大及其所致的左主支气管升高、左心房壁钙化、左心房附壁血栓形成、肺血管壁增厚、右室肥厚和扩张等病变。

【病理生理】 正常成人二尖瓣口的面积(mitral valve area,MVA)为4.0~6.0cm^2,瓣口缩小至1.5~2cm^{2}时为轻度狭窄,1~1.5cm^{2}为中度狭窄,小于1cm^{2}为重度狭窄。随着二尖瓣狭窄加重,跨二尖瓣压力亦相应增加才能使血流通过狭窄的瓣口充盈左室,以维持正常的心排出量。

二尖瓣狭窄最早出现的血流动力学改变是由于舒张期血流流入左心室受阻而导致左心房压力升高。这种压力的改变可以传导到肺静脉系统造成肺淤血,严重时可导致大量咯血。开始时,左心房压力的增高仅在心率增加时出现,如运动、激动、感染、妊娠以及房颤伴快速心室反应时。这时舒张期缩短,左心房压力也就更高。随着狭窄的加重,甚至在静息状态下正常心率时,左心房压力也持续增高,并出现劳力性呼吸困难等肺静脉压力增高的相关症状,慢性肺静脉高压可致肺血管阻力增加,肺动脉压力增加。如果二尖瓣狭窄未被纠正,肺的血管系统将会发生不可逆的改变,严重的肺动脉高压可导致右心室扩张和右心衰,继发三尖瓣狭窄和肺动脉瓣关闭不全,此时肺淤血症状反而减轻,但是体循环淤血症状和体征明显加重。慢性二尖瓣狭窄导致左房扩大引起房颤,快速心室率使舒张期充盈时间减少而加重血流动力学异常,导致肺循环压力进一步加重。

【临床表现】

(一)症状

二尖瓣狭窄的发展呈渐进性发展,早期为20~40年的缓慢发展期,临床症状隐匿或不明显,晚期进展迅速,一旦症状出现,10年左右即可丧失活动能力。

1. **呼吸困难** 发生较早,早期表现为劳力性呼吸困难,晚期静息状态下亦出现呼吸困难,以致端坐呼吸和阵发性夜间呼吸困难。若有房颤伴快速心室率、感染、发热、妊娠或分娩、运动、输液过多过快等因素,可以诱发急性肺水肿。

2. **咯血** 有以下几种情况:①扩张的支气管静脉破裂致突然咯大量鲜血,见于早期肺血管弹性功能尚好时;②阵发性夜间呼吸困难或咳嗽时,可出现痰中带血或血痰;③急性肺水肿时,咳出大量粉红色泡沫状痰;④体静脉血栓或右房内血栓脱落致肺梗死而咯血,是二尖瓣狭窄伴有心衰的少见并发症。

3. **咳嗽** 常常发生,可能为支气管黏膜淤血、水肿造成支气管炎或因左心房增大压迫左主支气管所致。

Notes

4. 声嘶 严重扩张的左心房和肺动脉压迫左侧喉返神经，可导致声音嘶哑。

（二）体征

重度二尖瓣狭窄患者常常伴有特殊的“二尖瓣面容”，双颧呈绀红色。

二尖瓣狭窄的典型体征是：心尖区闻及低调的舒张中晚期隆隆样杂音，局限不传导，左侧卧位时心尖部听得最清楚，常可触及舒张期震颤。二尖瓣狭窄患者若心尖区闻及第一心音（S_1）亢进和开瓣音，提示瓣叶柔顺、活动度好。第一心音亢进是由于瓣叶在舒张期位置较低、收缩期快速闭合所致，呈拍击样；开瓣音紧随第二心音（S_2），是由于二尖瓣的突然开放式发生震颤所致，呼气时明显，为二尖瓣狭窄听诊的特征性改变，上述两种征象代表瓣膜弹性较好。如瓣叶钙化僵硬、活动性明显下降，则第一心音减弱，开瓣音消失。

当出现肺动脉高压时，胸骨左下缘可扪及右心室收缩期抬举样搏动，肺动脉瓣区第二心音（P_2）亢进或伴分裂。由于肺动脉扩张导致相对性肺动脉瓣关闭不全时，在胸骨左缘第 2～4 肋间可闻及递减型吹风样的舒张早期杂音（Graham-Steell 杂音），需要和主动脉瓣关闭不全杂音鉴别。右心室扩大伴三尖瓣关闭不全时，胸骨左缘第 4、5 肋间可闻及全收缩期吹风样杂音，吸气时增强。

【实验室和辅助检查】

（一）X 线检查

后前位见左心缘变直，右心缘见双心房影，左心房增大，肺动脉段隆起，主动脉结缩小，间质性肺水肿（如 Kerley B 线）；左前斜位可见左心房增大使左主支气管上抬，右前斜位见左房压迫使食管下段后移。严重者左房、右室扩张明显，心影呈“梨形心”。

（二）心电图

重度二尖瓣狭窄患者可出现“二尖瓣型 P 波”，P 波宽度>0.12 秒，伴有切迹，PV_1 终末负性

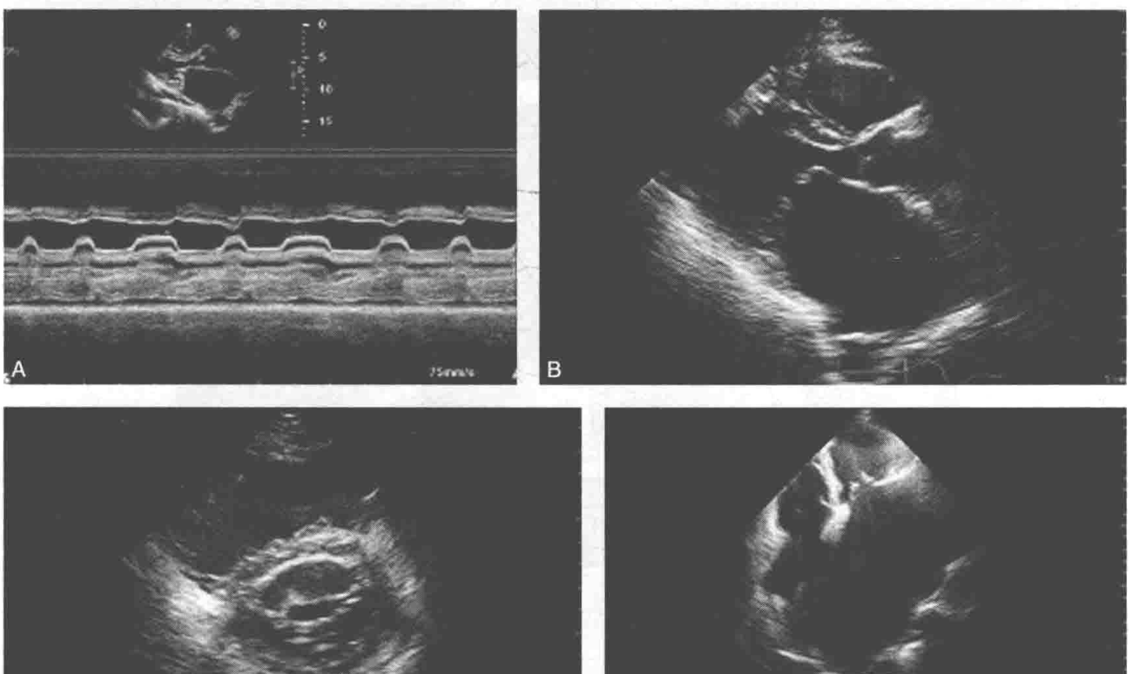


图 3-8-2 风湿性心脏病二尖瓣狭窄超声心动图表现

A. M 型超声心动图显示二尖瓣前后叶回声增强，同向运动，前叶曲线“城墙样”改变；B. 二维超声心动图左室长轴切面显示二尖瓣前叶瓣尖回声增强，于舒张期开放受限，呈“鱼钩样”改变，左心房增大；C. 二维超声心动图左室短轴切面显示二尖瓣叶瓣缘回声增强，于舒张期开放受限，瓣口面积缩小呈“鱼嘴样”；D. 二维超声心动图心尖四腔心切面显示二尖瓣叶增厚，开放受限，巨大左心房

向量增大;QRS 波群示电轴右偏和右心室肥厚表现。

（三）超声心动图

对评估二尖瓣的病理改变及狭窄的严重程度极有价值。M 型超声心动图显示二尖瓣叶回声增强,前叶曲线呈“城墙样”改变,EF 斜率降低,前后叶同向运动(图 3-8-2A)。二维超声心动图显示舒张期前叶呈“鱼钩样”(图 3-8-2B),后叶活动度减少,交界处粘连融合,瓣叶增厚,瓣口面积缩小呈“鱼嘴样”(图 3-8-2C);左房右室大(图 3-8-2D),左房内可有血栓回声(图 3-8-3A/文末彩图 3-8-3A),严重狭窄者呈巨大左心房。彩色多普勒血流显像和连续多普勒分别于左室内探及源于二尖瓣口的全舒张期红彩射流信号(图 3-8-3B/文末彩图 3-8-3B)及高速正向湍流频谱(图 3-8-3C/文末彩图 3-8-3C)。经食管超声有利于左心耳和左心房附壁血栓的检出。超声心动图还可对房室大小、室壁厚度和运动、心室功能、肺动脉压、其他瓣膜异常和先天性畸形等方面提供信息。

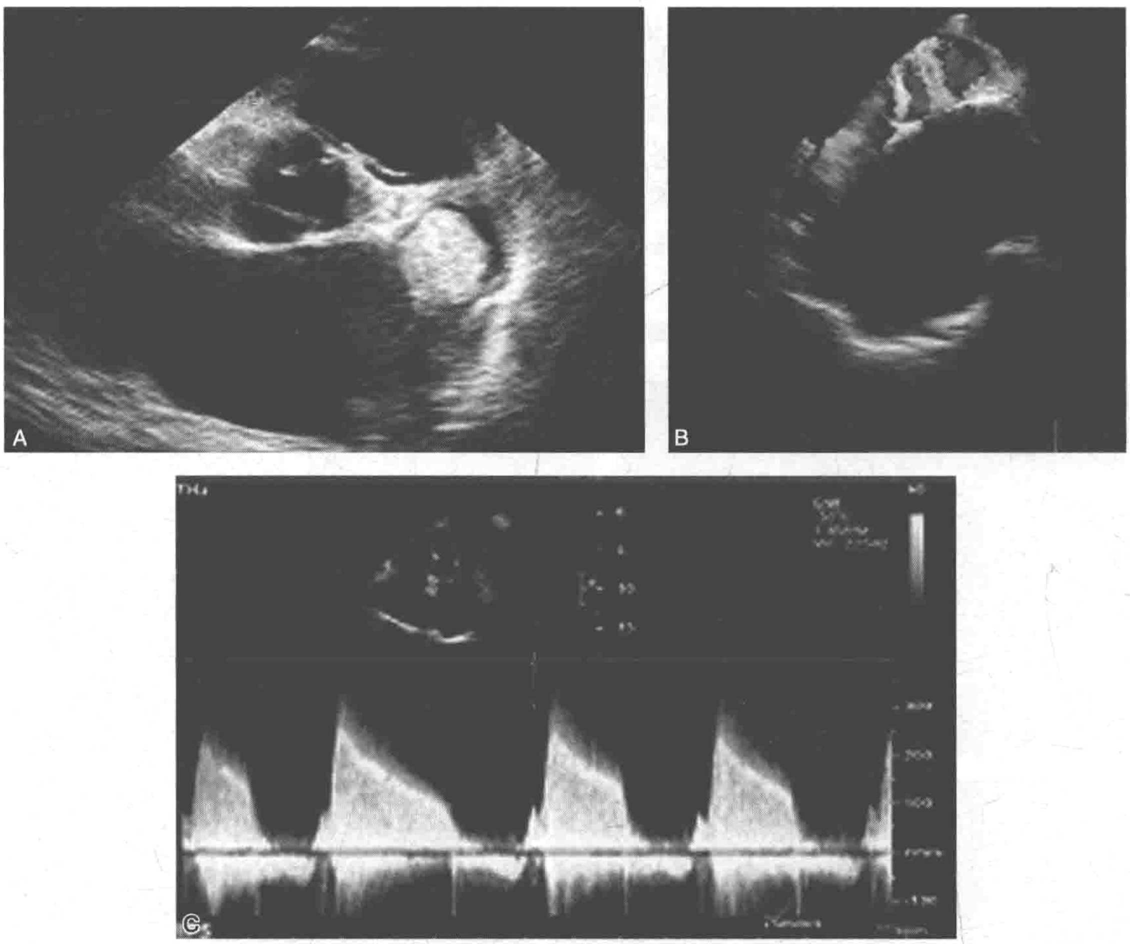


图 3-8-3 风湿性心脏病二尖瓣狭窄超声心动图表现

（四）心导管检查

在考虑介入或手术治疗时,可经心导管检查同步测定肺毛细血管压和左心室压,以确定跨瓣压差和计算瓣口面积,正确判断狭窄程度。

【诊断和鉴别诊断】 典型的心脏杂音以及超声心动图表现可明确诊断。超声心动图有助于鉴别各种原因导致的功能性二尖瓣狭窄、左房黏液瘤、三尖瓣狭窄和原发性肺动脉高压等。

【并发症】

（一）房颤

常见,可为首次呼吸困难发作的诱因和患者体力活动明显受限的开始。常先有房性期前收

缩，继而阵发性心房扑动和颤动，之后转为慢性房颤。房颤发作可使心排出量降低20%左右，诱发或加重心力衰竭，甚至急性肺水肿，因此应尽快控制房颤的心室率或恢复窦性心律。

（二）急性肺水肿

患者突然出现重度呼吸困难和发绀、不能平卧、咳粉红色泡沫状痰、双肺满布干湿性啰音。如不及时救治，可能致死，是重度二尖瓣狭窄的严重并发症。多见于剧烈体育运动、情绪激动、感染、突发快速性心律失常、妊娠和分娩时。

（三）血栓栓塞

20%的患者可发生体循环栓塞。80%的体循环栓塞患者有房颤，2/3的体循环栓塞为脑动脉栓塞，其余依次为外周动脉和内脏（脾、肾和肠系膜）动脉栓塞。偶尔左心房带蒂球状血栓或游离漂浮球状血栓可突然阻塞二尖瓣口，导致猝死。房颤和右心衰时，可在右心房形成附壁血栓，导致肺栓塞。

（四）右心衰

为晚期常见的并发症。右心衰时，右心排出量明显减少，肺循环血量减少，左心房压下降，加之肺泡和肺毛细血管壁增厚，呼吸困难可有所减轻，发生急性肺水肿和大咯血的危险减少，但其代价是心排出量的降低。临床表现为右心衰的症状和体征。

（五）肺部感染

常见，肺静脉压增高和肺淤血易导致肺部感染的发生，可诱发心力衰竭。

（六）感染性心内膜炎

少见，特别是在瓣叶明显钙化或房颤的患者更少发生。

【治疗】

（一）一般治疗

避免过度体力劳动和剧烈运动，定期随访。无症状的重度二尖瓣狭窄和成功实施经皮球囊二尖瓣扩张术（percutaneous balloon mitral commissurotomy，PBMC）的患者应每年进行临床随访和超声心动图检查，一旦症状出现应尽早考虑介入/外科手术治疗。对轻中度狭窄的患者，随访间隔时间可延长到每2～3年一次。

（二）药物治疗

有风湿活动者应给予抗风湿治疗，预防风湿热复发，应长期甚至终生应用苄星青霉素；利尿剂和硝酸酯类药物可暂时缓解呼吸困难；β受体阻滞剂和非二氢吡啶类CCB能够改善运动耐量；房颤患者应进行抗凝治疗，INR目标值为2～3；窦性心律患者，如既往有血栓栓塞病史、左房存在血栓、左房内径>50mm或容积>60ml/m^2、经食管超声心动图提示左房有自发显影时也建议抗凝治疗。

（三）介入治疗

经皮球囊二尖瓣扩张术（PBMC）的适应证为：中、重度单纯二尖瓣狭窄（MVA≤1.5cm^2）；瓣叶柔软活动好，无明显钙化和瓣下结构无明显增厚（Wilkins超声评分<8分）；心腔内无血栓；不合并二尖瓣关闭不全及其他瓣膜病变；无风湿活动；有明确临床症状，心功能Ⅱ、Ⅲ级。如伴有二尖瓣关闭不全，仅限于轻度且无左室增大者。对高龄、伴有严重冠心病，因其他严重的肺、肾、肿瘤等疾病不宜手术或拒绝手术，妊娠伴严重呼吸困难，以及外科分离术后再狭窄的患者，也可选择该疗法。对于有血栓或慢性房颤的患者，应在术前充分用华法林抗凝。PBMC的禁忌证是：瓣膜条件差不适合PBMC；左房血栓；有风湿活动的证据；未控制的感染性心内膜炎；伴有中度以上的二尖瓣关闭不全、主动脉瓣关闭不全和狭窄。术前可应用经食管超声除外左房血栓，特别是除外左房赘生物。一旦发现有血栓，应当进行3个月的华法林抗凝。PBMC手术成功率95.2%～99.3%，术后症状和血流动力学可立即改善，主要并发症包括死亡（0.12%）、中度以上二尖瓣反流（1.41%）、心脏压塞（0.81%）和血栓栓塞（0.48%）。

（四）外科手术治疗

1. 直视分离术　适用于伴有中、重度二尖瓣关闭不全（MVA≤1.5cm^2），瓣膜严重钙化或腱

Notes

索重度融合缩短，以及左房内有血栓或再狭窄者。在体外循环下，直视分离融合的交界处、腱索和乳头肌，去除瓣叶的钙化斑，清除左心房内血栓。术后血流动力学改善好，手术死亡率低，术后并发症少，无须终生抗凝。由于手术复发率高，这项手术已逐步淘汰。

2. 人工瓣膜置换术　对严重的二尖瓣狭窄不适合行瓣膜切开术和球囊扩张术的患者，可以进行二尖瓣置换术。手术应在有症状而无肺动脉高压时考虑。严重肺动脉高压增加手术风险，但非手术禁忌，术后多有肺动脉高压减轻。人工瓣膜置换术手术死亡率和术后并发症均高于分离术。术后存活者心功能可恢复较好。

【预后】　二尖瓣狭窄出现症状，以及发生房颤、慢性心衰伴心脏扩大及有栓塞史者，预后不良。在未开展手术治疗的年代，本病 10 年存活率在无症状被确诊后的患者为 84%，症状轻者为 42%，中、重度者为 15%。从发生症状到完全致残的平均时间为 7.3 年。手术治疗提高了患者的生活质量和存活率。

二、二尖瓣关闭不全

【病因和病理】　收缩期二尖瓣关闭依赖二尖瓣瓣叶、瓣环、腱索、乳头肌和左心室结构和功能的完整性，其中任何部分的异常均可致二尖瓣关闭不全(mitral regurgitation，MR)。

（一）瓣叶

约 30% 的二尖瓣关闭不全为风湿性损害。风湿性病变使瓣膜僵硬、变性、瓣叶边缘卷缩、连接处融合以及腱索融合缩短。其他病因可见感染性心内膜炎引起的瓣叶穿孔、赘生物附着，影响瓣膜关闭。二尖瓣原发性黏液性变性使瓣叶宽松膨大或伴腱索过长致使二尖瓣脱垂，当心脏收缩时瓣叶突入左房可致二尖瓣关闭不全。二尖瓣脱垂亦可见于遗传性结缔组织病如 Marfan 综合征。肥厚性梗阻型心肌病收缩期二尖瓣前叶前向运动可导致二尖瓣关闭不全。先天性心脏病心内膜垫缺损常合并二尖瓣前叶裂，导致关闭不全。

（二）瓣环扩大

任何病因引起的左心室扩大、二尖瓣环的退行性变和钙化，都可造成二尖瓣环扩大而导致二尖瓣关闭不全。

（三）腱索

先天性或获得性的腱索病变，如腱索过长、断裂、缩短或融合。

（四）乳头肌

乳头肌功能失调可致其对腱索和瓣叶的牵制作用减弱而引起二尖瓣关闭不全。

【病理生理】　急性二尖瓣反流可致左心房及左心室压力骤然上升，导致肺淤血甚至肺水肿。此外，搏出量及心排出量的减低会导致全身血管阻力的上升，更加重了二尖瓣反流的严重程度。患者通常表现为突发的肺水肿及心源性休克。

慢性二尖瓣反流时，舒张期反流的血液再经二尖瓣充盈左心室，导致左心室容量负荷增大，早期通过左心室扩大和离心性肥厚代偿。根据 Frank-Starling 机制使左心室心搏量增加以维持正常的前向心搏量。慢性二尖瓣反流时左房顺应性增加，左房扩大和左室于较长时间内适应容量负荷的增加，使左房压和左室舒张末压不致明显上升，故在相当长时期内不出现肺淤血且无临床症状。但持续、严重的过度负荷，终至左室心肌功能衰竭，左室舒张末压和左房压明显上升，出现肺淤血，最终出现肺动脉高压和右心衰。

【临床表现】

（一）症状

1. 急性　轻度二尖瓣反流仅有轻微劳力性呼吸困难；严重反流时(如腱索乳头肌断裂)则很快发生急性左心衰，甚至出现急性肺水肿或心源性休克。

2. 慢性　轻度代偿期二尖瓣关闭不全患者通常没有症状，重度关闭不全一般 6～10 年后出现左室功能异常或症状，一旦发生心力衰竭，则进展迅速。常见的症状包括：劳力性呼吸困难、

Notes

疲乏无力、活动耐力下降等,晚期可出现右心衰竭的表现。

(1) 风湿性心脏病:从首次风湿热到出现二尖瓣关闭不全的症状常超过20年,一旦出现明显症状时,多已有不可逆的左室功能不全。急性肺水肿、咯血和体循环栓塞较二尖瓣狭窄少见。

(2) 二尖瓣脱垂:一般二尖瓣关闭不全较轻,多数无症状,或仅有心悸、乏力、体位性晕厥等。严重二尖瓣反流晚期出现左心衰。

(二) 体征

1. 急性　心尖搏动呈高动力型。肺动脉瓣第二心音亢进,可见左心房强有力收缩所致的心尖区第四心音。心尖区反流性杂音于第二心音前终止,杂音低调、呈递减型,不如慢性者响。严重反流也可出现心尖区第三心音和短促的舒张期隆隆样杂音。

2. 慢性　心尖搏动呈抬举样,并向左下移位。重度关闭不全时,第一心音减弱或不能闻及。二尖瓣脱垂和冠心病所致关闭不全时第一心音多正常。由于左心室射血时间缩短、第二心音提前,心音分裂增宽。典型的二尖瓣反流杂音为心尖部全收缩期吹风样杂音,在心尖区最响,可伴有震颤,前叶损害为主时杂音向左腋部、左肩胛下区及背部传导,后叶损害为主时杂音向心底部传导。杂音的强度与左心室收缩力的强弱有关,而与关闭不全的程度不一定成正比。因风湿性心脏病导致的二尖瓣反流,多合并典型的二尖瓣狭窄杂音。二尖瓣脱垂时可有收缩中期喀喇音。腱索断裂时杂音可似海鸥鸣或音乐性。

【实验室和辅助检查】

(一) X线检查

急性者心影正常,或左心房轻度增大伴明显肺淤血,甚至肺水肿征。慢性重度反流可见左心房、左心室增大,左心衰时可见肺淤血和间质性肺水肿征。二尖瓣环钙化在左侧位或右前斜位可见致密而粗的C形阴影。

(二) 心电图

急性者正常,多表现为窦性心动过速。慢性重度二尖瓣关闭不全可见P波增宽且呈双峰,提示左心房增大;部分有左心室肥厚和非特异性ST-T改变;少数有右心室肥厚征;常有房颤。

(三) 超声心动图

M型超声示前叶曲线EF斜率加快,左房、左室及右室增大。二维超声可显示二尖瓣的形态特征,如瓣叶和瓣下结构增厚、融合、缩短和钙化、瓣叶冗长脱垂(图3-8-4A)、连枷样瓣叶、瓣环扩大或钙化、赘生物(图3-8-4B)、左室扩大和室壁矛盾运动等,有助于明确病因。

脉冲或连续波多普勒超声和彩色多普勒血流显像可于二尖瓣心房侧和左心房内探及收缩期反流束及反流频谱(图3-8-5/文末彩图3-8-5),其诊断二尖瓣关闭不全的敏感性可近100%。反流束可半定量反流程度,若反流血流束局限于二尖瓣环附近为轻度,达左房腔中部为中度,直

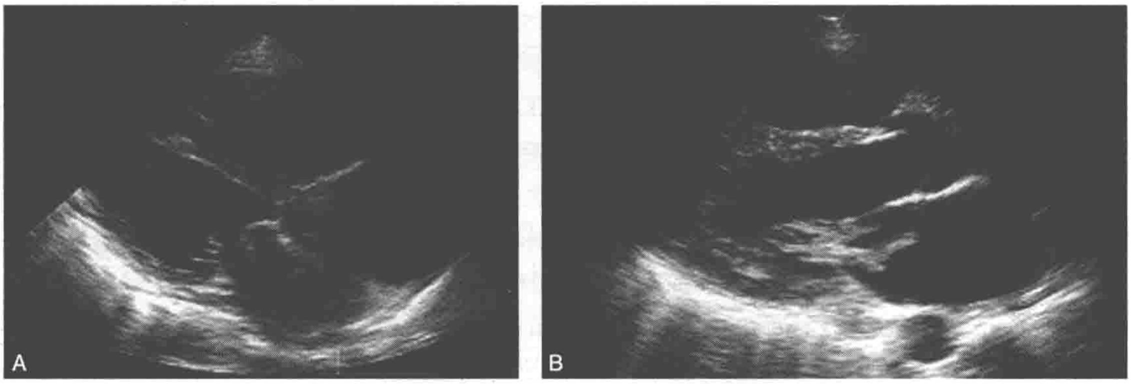


图3-8-4　二尖瓣关闭不全超声心动图表现

A. 二尖瓣前叶脱垂,二维超声心动图胸骨旁左室长轴切面显示二尖瓣前叶腱索断裂,瓣膜脱垂;
B. 二尖瓣后叶赘生物,二维超声心动图胸骨旁左室长轴切面显示二尖瓣后叶赘生物

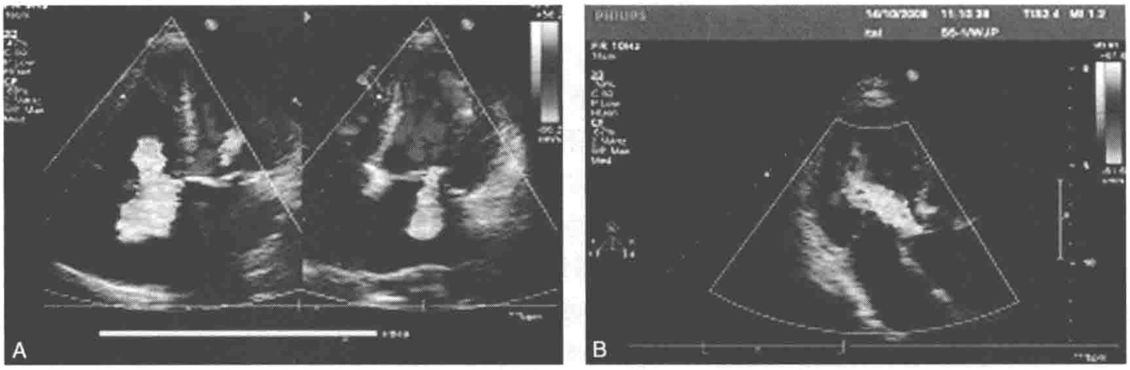


图 3-8-5 二尖瓣关闭不全反流频谱

达心房顶部、贯通整个心房为重度。定量诊断标准为：轻度是指射流面积<4cm²、反流容积<30ml、反流分数<30%；中度是指射流面积<4～8cm²、反流容积 30～59ml、反流分数 30%～49%；重度是指射流面积>8cm²、反流容积>60ml、反流分数>50%。

【诊断与鉴别诊断】 诊断主要根据典型的心尖区收缩期吹风样杂音以及超声心动图表现。超声心动图有助于鉴别生理性杂音、三尖瓣关闭不全、室间隔缺损、左或右心室流出道梗阻等。

【并发症】 常有房颤；感染性心内膜炎较二尖瓣狭窄常见；体循环栓塞较二尖瓣狭窄少见；心衰在急性者早期出现，慢性者晚期发生；急性患者可出现急性左心衰甚至急性肺水肿。

【治疗】

（一）急性

治疗目的是降低肺静脉压，增加心排出量和纠正病因。内科治疗一般为术前过渡措施，尽可能在床旁应用 Swan-Ganz 导管血流动力学监测指导下进行。静滴硝普钠扩张小动静脉，降低心脏前后负荷、减轻肺淤血、减少反流、增加心排出量。外科治疗为根本措施，视病因、病变性质、反流程度和对药物治疗的反应，进行紧急、择期人工瓣膜置换术或修复术。部分患者经药物治疗后症状完全控制，进入慢性代偿期。

（二）慢性

1. 一般治疗 在很长时间内可无症状，无须特殊治疗，主要是预防风湿热和感染性心内膜炎的发生，需定期随访。无症状、心功能正常的轻度 MR 不需常规随访超声心动图；心功能正常的无症状中度 MR 患者，可每年临床随访 1 次，每 2 年复查超声心动图；心功能正常的无症状重度 MR 患者，应每 6 个月临床随访 1 次，每年复查超声心动图；若病情出现明显变化、出现新发房颤、肺动脉压力升高、左室射血分数降低时，应避免剧烈运动，并根据需要增加随访频率，必要时给予药物、介入或外科手术治疗。

2. 药物治疗 对于有症状的 MR 患者，药物治疗主要是对症治疗。对没有心衰的慢性 MR 患者，尚无证据支持使用包括 ACEI 在内的血管扩张剂对患者有益。伴有心衰者，应限制钠盐摄入，可使用血管紧张素转换酶抑制剂、β-受体阻滞剂、利尿剂和洋地黄等。慢性房颤、有体循环栓塞史、左心房有血栓者，应长期抗凝治疗。

3. 介入治疗 近年来，随着微创介入理念、技术和材料的快速发展，经导管二尖瓣修复成为可能，包括：经导管二尖瓣夹合术（MitraClip 术）、瓣环成形术、人工腱索置入术以及瓣膜置入术等。MitraClip 手术是所有经导管二尖瓣修复术中相对成熟、也是目前应用最多的一种介入治疗方法，EVEREST 系列研究以及欧洲、美国等许多注册研究已证实 MitraClip 手术是安全、有效的，但仍需进一步的大样本、长时间随访的随机对照研究。其他技术均处于临床研究当中。

4. 外科手术治疗 外科治疗是恢复瓣膜功能的根本措施。手术适应证：①重度二尖瓣关闭不全伴有临床症状；②伴有肺动脉高压（肺动脉平均压>50mmHg）、新发心房颤动或左心功能障

Notes

碍(LVEF≤60%或LVESD≥45mm)的无症状重度二尖瓣关闭不全患者。手术前应行心导管检查和心血管造影检查,以了解血流动力学情况、二尖瓣关闭不全的程度及冠状动脉病变,便于指导手术治疗。手术方法有人工瓣膜置换术和二尖瓣修复术,后者用于非风湿性、非感染性和非缺血性病因者,如二尖瓣脱垂、腱索断裂和瓣环扩张等。二尖瓣脱垂是单纯重度二尖瓣关闭不全最常见原因,反流症状严重且不易控制者应及时行二尖瓣修补术。

【预后】 由各种乳头肌、腱索及瓣叶异常造成的急性严重二尖瓣反流伴血流动力学不稳定者,如不及时手术干预,死亡率极高。慢性重度二尖瓣关闭不全确诊后,内科治疗5年存活率80%、10年存活率60%。单纯二尖瓣脱垂无明显反流,大多预后良好;年龄>50岁,有明显收缩期杂音和二尖瓣反流,瓣叶冗长增厚,左心房、左心室增大者,预后较差。

第三节　主动脉瓣疾病

一、主动脉瓣狭窄

【病因和病理】 主动脉瓣狭窄(aortic stenosis, AS)最常见的病因是风湿性主动脉瓣狭窄、先天性主动脉瓣畸形和老年性主动脉瓣钙化,我国以风湿性多见,欧美以后两者为主。如合并多瓣膜损害,多为风湿性心脏病。单纯主动脉瓣狭窄,年龄<15岁者,以单叶式主动脉瓣畸形多见;16~65岁者,以先天性二叶瓣钙化可能性大;>65岁者,以退行性老年钙化病变多见。

(一)风湿性心脏病

风湿性炎症导致的瓣膜交界处粘连融合、瓣叶纤维化、僵硬、钙化和挛缩畸形,致使瓣口狭窄。单纯的风湿性主动脉瓣狭窄极少见,多合并主动脉瓣关闭不全和二尖瓣病变。

(二)先天性畸形

正常的主动脉瓣有三个瓣膜,最常见的先天性畸形为二叶式主动脉瓣,普通人群发生率1%~2%,先天性单叶式或四叶式主动脉瓣少见。由于瓣叶结构异常,长期受到血流的不断冲击,易引起瓣膜增厚、钙化、僵硬、纤维化,最终导致瓣膜狭窄。我国二瓣化畸形导致的主动脉瓣狭窄发生率高,而国外则较少见。

(三)老年钙化性瓣膜病

由瓣膜退行性变所致,是老年人单纯性主动脉瓣狭窄的常见原因,近年来发生率呈上升趋势。病理表现为瓣膜体部的钙化,很少累及瓣膜交界处,通常伴有二尖瓣环的钙化。

【病理生理】 正常成人主动脉瓣口面积在3.0~4.0cm^2,主动脉瓣口面积只有降到正常的1/4以下时,才会出现血流动力学异常。当瓣口≤1.0cm^2时,左心室收缩压明显升高,主要通过进行性室壁向心性肥厚代偿,从而产生并保持一个高的跨瓣压力阶差,以维持正常收缩期室壁应力和左心室心排出量。左心室肥厚也导致舒张期室壁僵硬、顺应性降低,相继发生左心房扩大、左心房压力增高,最终引起肺静脉压、肺毛细血管楔嵌压、肺动脉压均相继升高的一系列左心功能不全的表现。

严重主动脉瓣狭窄可致心肌缺血。左心室壁肥厚、心室收缩压升高和射血时间延长,增加心肌氧耗量,同时左心室肥厚使心肌毛细血管密度相对减少。舒张期心腔内压力增高压迫心内膜下冠状动脉,以及左心室舒张末压升高导致的舒张期主动脉至左心室的压差降低,均可使冠状动脉灌注压下降、冠状动脉血流减少。运动可致心率加快、心肌耗氧量增加,使心肌缺血加重。

【临床表现】

(一)症状

主动脉瓣狭窄可经历相当长的无症状期,一旦出现则进展迅速,若不及时手术干预,2年的生存率仅20%~50%,典型的症状为劳力性呼吸困难、心绞痛和晕厥的三联征。早期症状多不典型,易被忽视。

Notes

1. **呼吸困难** 劳力性呼吸困难为病变晚期肺淤血引起的常见首发症状，约 90% 的有症状患者可发生，进而可发生阵发性夜间呼吸困难、端坐呼吸和急性肺水肿。

2. **心绞痛** 约 60% 的有症状患者可发生。常由运动诱发，休息后可缓解。主要是由于左心室壁肥厚造成需氧量增加，左心室舒张期压力增高造成冠状动脉血流减少，致使心肌缺血所致；极少数可由瓣膜的钙质栓塞冠状动脉引起。部分患者同时患冠心病，进一步加重心肌缺血。

3. **晕厥或接近晕厥** 见于约 30% 的有症状患者。大多发生于直立、运动中或运动后即刻，亦有少数患者在休息时发生。运动时外周血管扩张，狭窄的主动脉瓣口输出的血流不足以维持动脉血压；休息时晕厥可由于心律失常（房颤、房室传导阻滞或室颤）导致心排出量骤减所致。以上均引起体循环动脉压下降、脑循环灌注压降低，发生脑缺血。

（二）体征

1. **心脏听诊** 胸骨右缘第 2 肋间可闻及粗糙、响亮的收缩期喷射样杂音，呈递增-递减型，第一心音后出现，收缩中期达到最强后逐渐减弱，终止于第二心音之前，在主动脉瓣听诊区最响，向颈动脉、胸骨下缘和心尖部传导，常伴有收缩期震颤。狭窄越重，杂音越长，杂音的高峰在收缩期内越晚出现。杂音的强度随着搏出量的减少而降低，并随每搏量的不同而改变。先天性主动脉瓣狭窄或瓣叶活动度正常者，可在主动脉瓣听诊区和心尖部听到主动脉瓣喷射音，如瓣叶钙化僵硬则喷射音消失。瓣膜活动受限或钙化明显时，第二心音主动脉瓣成分可以减弱或缺如，严重者第二心音呈逆分裂。常可在心尖区闻及第四心音，左心室扩大和衰竭时可出现第三心音（舒张期奔马律）。

2. **其他** 心脏浊音界可正常，心力衰竭时向左扩大。心尖区可触及收缩期抬举样搏动。脉搏细小，收缩压及舒张压均降低，脉压缩小。老年人常伴有主动脉硬化，收缩压降低不明显。

【实验室和辅助检查】

1. **X 线检查** 轻度狭窄心影可正常；中、重度狭窄左心室向左下扩大，左心房轻度增大，狭窄后的升主动脉根部扩张。侧位透视下可见主动脉瓣钙化。晚期可有肺淤血征象。

2. **心电图** 可见左心室肥厚、劳损，常有左心房增大。可有房室传导阻滞、室内传导阻滞（左束支传导阻滞或左前分支阻滞）、房颤或室性心律失常。

3. **超声心动图** 是主动脉瓣狭窄首选的评价手段。M 型和二维超声心动图有助于显示心脏结构和功能，如二叶式主动脉瓣瓣缘回声增强、瓣叶变形、僵硬、瓣叶开放幅度或瓣口面积减小（图 3-8-6）、左室增大、室壁增厚等，有助于明确狭窄的病因。多普勒超声心动图有助于显示

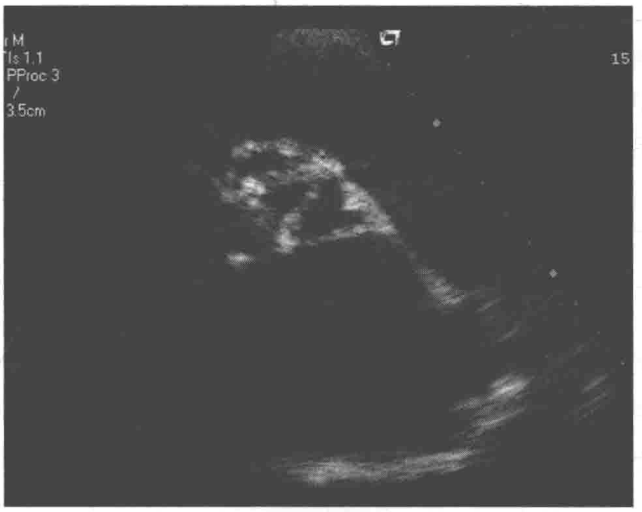


图 3-8-6 主动脉瓣狭窄超声心动图表现
二维超声心动图胸骨旁大动脉短轴切面显示主动脉瓣
瓣缘增厚、开放受限

Notes

心脏血流，连续多普勒于狭窄的主动脉瓣口探及收缩期高速单峰血流频谱，频谱充填，通过测定主动脉瓣的最大血流速度，可计算出平均和峰跨膜压差以及瓣口面积。

应用超声心动图可定量评估主动脉瓣狭窄的程度（表 3-8-3），但应结合瓣膜钙化程度和活动度进行综合判断，并考虑心功能、高动力状态、心腔大小、高血压、主动脉瓣反流、二尖瓣疾病、升主动脉内径等。

表 3-8-3　主动脉瓣狭窄严重程度分级

	轻	中	重
最大跨瓣流速（m/s）	2.0～2.9	3.0～3.9	≥4.0
平均跨瓣压差（mmHg）	<20	20～39	≥40
瓣口面积（cm^2）	1.5～2.0	1.0～1.5	≤1.0
瓣口面积/体表面积（cm^2/m^2）	/	/	≤0.6

4. 心导管检查　左心导管检查和造影可测到主动脉瓣口面积、狭窄程度及主动脉与左心室之间的压力阶差。心血管造影还可判断主动脉瓣狭窄类型，即瓣下、瓣膜部和瓣上狭窄。对年龄较大者，应于换瓣术前行冠状动脉造影检查，确定是否并存冠状动脉病变，以决定手术策略。

【诊断和鉴别诊断】　诊断主要根据典型的心底部收缩期喷射样杂音以及超声心动图表现。超声心动图有助于鉴别其他左心室流出道梗阻疾病，如先天性主动脉瓣上/瓣下狭窄、梗阻性肥厚型心肌病等，以及其他可产生收缩期杂音的病变如主动脉扩张、二尖瓣关闭不全、三尖瓣关闭不全等。

【并发症】

1. 心律失常　部分患者可发生房颤，使左心房压升高和心排出量明显减少，致严重低血压、晕厥或肺水肿。主动脉瓣钙化侵及传导系统可致房室传导阻滞；左心室肥厚、心内膜下心肌缺血或冠状动脉栓塞可致室性心律失常。

2. 猝死　多发生于先前有症状者。

3. 感染性心内膜炎　少见，年轻人的瓣膜畸形所致狭窄较老年人的钙化性瓣膜狭窄发生感染性心内膜炎的可能性大。

4. 体循环栓塞　少见，栓子可来自钙化性狭窄瓣膜的钙质或增厚的二叶瓣的微血栓，以脑栓塞最常见。

5. 心衰　50%～70%的患者死于充血性心力衰竭。左心衰后自然病程明显缩短，因此终末期右心衰少见。

6. 胃肠道出血　15%～25%的患者有胃肠道血管发育不良，多见于老年患者，出血多为隐匿和慢性。人工瓣膜置换术后出血停止。

【治疗】

1. 一般治疗　避免过度的体力劳动和剧烈运动。定期随访对决定介入或外科手术干预的时机至关重要，应教育患者一旦出现症状立即就诊，对症状可疑者，运动负荷超声心动图有助于判断。对无症状的重度主动脉瓣患者，至少每 6 个月应重新评估一次；对轻、中度患者，如存在明显钙化的每年评估一次，如无明显钙化的可延长到 2～3 年一次。

2. 药物治疗　无特异性药物治疗，疗效不明显，主要为对症支持治疗。包括：预防感染性心内膜炎；风湿性心脏病患者应预防风湿热；积极控制血压；心绞痛患者可使用硝酸酯类和 CCB 药物；心衰患者应限制钠盐摄入，可用利尿剂、地高辛、ACEI 或 ARB 等治疗，但应避免强利尿剂及血管扩张剂；积极治疗易导致血流动力学不稳定的心律失常，除非伴有房颤和冠心病，尽量避免使用 β 受体阻滞剂；他汀类药物对主动脉瓣狭窄的进展无明确的防治作用。

Notes

3. 介入治疗 经导管主动脉瓣置入术(transcatheter aortic valve implantation,TAVI)治疗主动脉瓣狭窄是近年来心血管病介入诊疗领域的重大进展。PARTNER 和 CoreValve US Pivotal 随机对照研究以及许多注册研究均证实了 TAVI 的安全性和有效性。TAVI 已成为外科手术高危的症状性重度主动脉瓣狭窄患者外科手术的替代治疗,是不能耐受手术患者的标准治疗。但是,TAVI 必须在拥有实力强的心脏团队(内科、介入、外科、超声、影像、麻醉和护理等)的中心进行,术前进行充分评估,选择最优的干预方式。禁忌证包括:①无心脏团队,没有开展心脏外科手术能力;②患者预期寿命小于 1 年;③因为合并症,TAVI 手术不能改善症状;④解剖学结构不合适等。

经皮球囊主动脉瓣成形术(percutaneous balloon aortic valvuloplasty,PBAV)适用于单纯先天性非钙化性主动脉瓣狭窄的婴儿、青少年患者。因再狭窄的发生率高,且不能降低死亡率,不适用于有严重钙化的老年患者。对于血流动力学不稳定、外科手术风险高或需要紧急非心脏手术的症状性重度主动脉瓣狭窄患者,PBAV 可作为手术或 TAVI 的一种过渡治疗。

4. 外科手术治疗 人工瓣膜置换术是治疗成人主动脉瓣狭窄的主要方法。手术指征:①重度主动脉瓣狭窄伴有症状;②无症状的重度狭窄患者,伴有 LVEF<50%、接受其他心脏外科手术、运动耐量下降或运动后血压下降、疾病进展快且手术低风险、Vmax≥5m/s 且手术低风险;③接受其他心外科手术的中度狭窄患者。合并冠心病者,需同时行冠状动脉旁路移植术。

【预后】 可多年无症状,无症状患者的猝死率很低。但大部分患者的狭窄进行性加重,一旦出现症状、病情恶化,除非施行外科手术或介入干预,否则预后都很不好。从出现症状起,平均生存期在心衰患者为 2 年,晕厥患者为 3 年,心绞痛患者为 5 年,死亡原因为左心衰(70%)、猝死(15%)和感染性心内膜炎(5%)。退行性钙化性狭窄较先天性病变和风湿性病变发展迅速。未手术治疗的有症状患者,预后较二尖瓣疾病或主动脉瓣关闭不全者差。人工瓣膜置换术后的患者预后明显改善,手术存活者的生活质量和远期存活率,均显著优于内科治疗的患者。

二、主动脉瓣关闭不全

【病因和病理】

(一)慢性主动脉瓣关闭不全(chronic aortic regurgitation,AR)

1. 主动脉瓣疾病

(1)风湿性心脏病:系风湿性主动脉瓣炎反复发作,使瓣叶纤维化、增厚、缩短,影响舒张期瓣叶边缘对合所致,是主动脉瓣关闭不全最主要的病因。在我国约占 60%~80%,常伴有不同程度的主动脉瓣狭窄和二尖瓣病变。

(2)感染性心内膜炎:感染性赘生物致瓣叶破损或穿孔,瓣叶因支持结构受损而脱垂,赘生物也影响瓣膜尖的闭合。即使感染已被控制,瓣叶纤维化和挛缩可继续。视损害进展的快慢不同,可表现为急性、亚急性或慢性关闭不全,为单纯性主动脉瓣关闭不全的常见病因。

(3)先天性畸形:二叶式主动脉瓣占临床单纯性主动脉瓣关闭不全的 1/4,儿童期出现关闭不全多由于一叶边缘有缺口或大而冗长的一叶脱垂入左心室,成人期多由于进行性瓣叶纤维化挛缩或继发于感染性心内膜炎而引起关闭不全。

(4)主动脉瓣脱垂:系主动脉瓣黏液样变性致瓣叶舒张期脱垂入左心室,偶尔合并主动脉根部中层囊性坏死,可能为先天性原因。

(5)强直性脊柱炎:瓣叶基底部和远端边缘增厚伴瓣叶缩短。

(6)退行性主动脉瓣病变:已成为老年人主动脉瓣关闭不全主要原因之一。

2. 主动脉根部扩张引起瓣环扩大、瓣叶舒张期不能对合

(1)梅毒性主动脉炎:主动脉炎致主动脉根部扩张,30% 发生主动脉瓣关闭不全。

Notes

(2)马凡综合征(Marfan syndrome):为遗传性结缔组织病,通常累及骨、关节、眼、心脏和血

管。典型者四肢细长、韧带和关节过伸、晶体脱位和升主动脉呈梭形瘤样扩张。后者由于中层囊性坏死所致,即中层弹力纤维变性或缺如,由黏液样物质囊性沉着。

(3) 强直性脊柱炎:升主动脉弥漫性扩张。

(4) 严重高血压和(或)动脉粥样硬化:导致升主动脉瘤。

(二) 急性主动脉瓣关闭不全(acute aortic regurgitation)

(1) 感染性心内膜炎:致主动脉瓣瓣膜穿孔或瓣周脓肿。

(2) 创伤:致升主动脉根部、瓣叶支持结构和瓣叶破损或瓣叶急性脱垂。

(3) 主动脉夹层:夹层血肿使主动脉瓣环扩大,瓣环或瓣叶被夹层血肿撕裂而发生关闭不全。

(4) 瓣膜置换术后:瓣周漏及瓣膜损伤。

【病理生理】 舒张期时左室内压力大大低于主动脉内压力,大量血流反流入左心室,左心室舒张末容量负荷增加,早期左心室代偿性增大伴心肌肥厚,心腔顺应性增加,使左心室总心搏量增加;左心室扩张,不至于因容量负荷过度而明显增加左心室舒张末压;心室重量大大增加使左心室壁厚度与心腔半径的比例不变,室壁应力维持正常。因上述因素使左心室能较长期维持正常心排出量和肺静脉压无明显升高。随着病情进展,反流量增多,左心室进一步扩张,心肌肥厚,左心室舒张末期容量和压力显著增加,直至发生左心衰。晚期左心室舒张末期压力升高,可导致左心房、肺静脉和肺毛细血管压力升高,出现肺淤血、肺水肿。左心室心肌重量增加使心肌氧耗增多,主动脉舒张压低使冠状动脉血流减少,二者引起心肌缺血,促使左心功能恶化。

急性主动脉瓣关闭不全时,左心室反流量突然大量增加,心搏量不能相应增加,左心室舒张末压迅速显著升高,可引起急性左心功能不全,导致左心房压增高和肺淤血,甚至肺水肿。

【临床表现】

(一) 症状

1. 慢性主动脉瓣关闭不全 左心室的代偿性改变可使慢性严重的主动脉瓣反流患者在很长一段时间内没有症状。症状的产生主要和左心室充盈压的上升有关,主要为左心衰表现,包括活动后气促、端坐呼吸、夜间阵发性呼吸困难等。许多患者都有胸部或头部强烈的搏动感,是由于高动力循环所造成。若有效心排出量降低,患者的主要症状为疲劳、乏力、体位性头晕,重度主动脉瓣反流可引起晕厥甚至猝死。若同时合并主动脉瓣狭窄,心绞痛可发生于没有冠状动脉病变的主动脉瓣反流患者,这是由于左室充盈压升高以及冠状动脉灌注压降低所造成的。

2. 急性主动脉瓣关闭不全 主要与反流的严重程度有关,轻者可无症状,重者可出现急性左心衰或肺水肿、心源性休克,心肌缺血表现,甚至猝死。

(二) 体征

1. 慢性主动脉瓣关闭不全

(1) 周围血管征:严重主动脉瓣反流患者收缩压升高、舒张压降低、脉压增大。周围血管征常见,包括随心脏搏动的点头征(De Musset 征)、颈动脉和桡动脉扪及水冲脉(快速冲击又快速回落)、股动脉枪击音(Traube 征)、听诊器轻压股动脉闻及双期杂音(Duroziez 征)和毛细血管搏动征等。

(2) 心尖搏动:由于高血流动力学,心脏搏动显著并向左下移位,常弥散而有力,呈抬举性搏动。

(3) 心音:第一心音减弱,由于收缩期前二尖瓣部分关闭引起。第二心音主动脉瓣成分减弱或缺如,可出现单一心音;但梅毒性主动脉炎时常亢进。由于左心排出量增加,心底部可闻及收缩期喷射音;由于舒张早期左心室快速充盈增加,心尖区常有第三心音,出现心衰症状时,可有第三心音奔马律。

Notes

(4) 心脏杂音:主动脉瓣反流的杂音为与第二心音同时开始的高调叹气样递减型舒张早期杂音,坐位前倾和深呼吸时最清楚。杂音为音乐性时,提示瓣叶脱垂、撕裂或穿孔。主动脉瓣损害所致者,杂音在胸骨左中下缘明显;升主动脉扩张引起者,杂音在胸骨右上缘更清楚,向胸骨左缘传导。老年人的杂音有时在心尖区最响。主动脉瓣关闭不全越严重,杂音持续时间越长、越响。心底部常有主动脉瓣收缩期喷射性杂音,较粗糙,强度2/6~4/6级,向颈部传导,可伴有震颤,与左心室心搏量增加和主动脉根部扩大有关。重度反流者,常在心尖区听到舒张中晚期隆隆样杂音(Austin-Flint 杂音),可能是由于左室舒张压快速升高,导致二尖瓣处于半关闭状态而形成相对性的二尖瓣狭窄。

2. 急性主动脉瓣关闭不全 常缺乏典型的体征和杂音,无明显周围血管征。心尖搏动正常,心动过速常见。二尖瓣舒张期提前部分关闭,致第一心音减低。肺动脉瓣第二心音增强、第三心音出现提示肺动脉高压。急性主动脉瓣反流的舒张期杂音呈低调且持续时间短,这是由于舒张期主动脉和左室之间的压力很快即达到平衡所致。

【实验室和辅助检查】

1. X线检查 急性者心脏大小正常,常有肺淤血或肺水肿征。慢性者左心室增大,可有左房增大,升主动脉扩张较明显,并可累及整个主动脉弓。严重的瘤样扩张提示为 Marfan 综合征或中层囊性坏死。左心衰时有肺淤血征。

2. 心电图 急性者常有窦性心动过速和非特异性 ST-T 改变。慢性者常有左心室肥厚及劳损。

3. 超声心动图 对于主动脉瓣关闭不全的诊断、定量、监测疾病进展、掌握手术时机极为价值。M型显示,舒张期二尖瓣前叶或室间隔高频扑动为主动脉瓣关闭不全的特征性表现。二维超声心动图可见主动脉瓣增厚、舒张期关闭对合不佳、左室增大、升主动脉增宽。彩色多普勒血流显像可见左室流出道舒张期反流信号(彩图3-8-5B)。经食管超声心动图有利于主动脉夹层和感染性心内膜炎的诊断。

4. 心导管检查 当无创技术不能确定反流程度、考虑外科手术治疗以及需要评价冠状动脉情况时,可行心导管检查。

【诊断和鉴别诊断】 诊断主要根据典型的舒张期杂音伴周围血管征和超声心动图表现。超声心动图有助于肺动脉瓣关闭不全、乏氏窦瘤破裂、冠状动脉瘘等其他舒张期杂音的疾病鉴别。急性主动脉瓣反流由于常常没有相应的体征而被低估,应引起注意。

【并发症】 感染性心内膜炎、室性心律失常及心衰较常见;心脏性猝死和栓塞事件少见。

【治疗】

(一) 急性主动脉瓣关闭不全

急性主动脉瓣反流死亡率极高,外科治疗(人工瓣膜置换术或主动脉瓣修复术)为根本措施。内科治疗一般仅为术前准备的过渡措施,目的在于降低肺静脉压、增加心排出量、稳定血流动力学,应尽量在 Swan-Ganz 导管床旁血流动力学监测下进行。可以使用血管扩张剂以降低前后负荷、改善肺淤血、减少反流量和增加排出量。血流动力学不稳定者,酌情经静脉使用利尿剂、正性肌力药物和升压药物,尽快手术。主动脉内气囊反搏术为禁忌。主动脉夹层即使仅伴轻度或中度反流,也需要紧急手术。创伤或人工瓣膜功能障碍者,根据病情采取紧急或择期手术。活动性感染性心内膜炎所致者尽可能争取在7~10天强有力抗生素治疗后手术。真菌性心内膜炎所致者无论反流轻重,均需早日手术。极少数患者若药物可完全控制病情且心功能代偿良好,手术可延缓。

(二) 慢性主动脉瓣关闭不全

1. 内科治疗 主要包括:①慢性主动脉瓣关闭不全患者应避免重体力活动和剧烈运动;②无症状的轻度或中度反流者,每1~2年随访1次,重度者每半年随访一次;③预防感染性心内

Notes

膜炎，如为风湿性心脏病应预防风湿热；④梅毒性主动脉炎应予全疗程青霉素治疗；⑤合并高血压者应积极控制血压；⑥ACEI 类药物用于合并心衰但有手术禁忌的患者、心衰患者术前过渡治疗以及术后持续心功能异常者。

2. 外科治疗　手术指征包括：①伴有症状的重度二尖瓣关闭不全患者，无论左心功能正常与否；②无症状的重度患者，LVEF<50%、接受其他心脏外科手术、LVEF≥50%但合并左室扩张（LVESD>50mm 或 LVEDD>70mm）；③中度患者，接受其他心脏外科手术时。手术禁忌证为 LVEF≤15%～20%，LVEDD≥80mm 或 LVEDVI≥300ml/m²。原发性主动脉瓣关闭不全，主要采用主动脉瓣置换术；继发性主动脉瓣关闭不全，可采用主动脉瓣成形术；部分病例（如创伤、感染性心内膜炎所致瓣叶穿孔）可行瓣膜修复术。主动脉瓣置换术后应当进行严密的随访来判断瓣膜功能和左室功能，术后存活者大部分临床症状有明显改善，心脏大小和左心室重量减少，左心室功能有所恢复，但恢复程度不如主动脉瓣狭窄者大，术后远期存活率也低于后者。

【预后】　急性重度主动脉瓣关闭不全如不及时手术治疗，常死于左心衰。慢性者无症状期长；重度者经确诊后内科治疗 5 年存活率 75%，10 年存活率 50%。症状出现后，病情迅速恶化，心绞痛者 5 年内死亡率约 50%，严重心衰患者 2 年内死亡率约 50%。

第四节　三尖瓣和肺动脉瓣疾病

一、三尖瓣狭窄

三尖瓣狭窄（tricuspid stenosis，TS）最常见病因为风湿性心脏病，通常合并二尖瓣疾病和（或）主动脉瓣疾病。其他一些少见原因有类癌综合征、先天性瓣膜畸形、瓣叶的肿瘤或赘生物等。三尖瓣狭窄血流动力学表现为舒张期跨三尖瓣压差于运动和吸气时升高，呼气时降低。右心室心排出量减少，不随运动而增加，右心室容量正常或减少。

患者通常表现为右心衰的症状及体征，如疲劳、体循环水肿，可并发房颤和肺栓塞。体征有颈静脉怒张；胸骨左下缘有三尖瓣开瓣音；胸骨左缘第 4、5 肋间或剑突附近有紧随开瓣音后舒张期隆隆样杂音，杂音时间短且在吸气时增强，伴舒张期震颤；肝大伴与心房收缩同时出现的收缩期前搏动、腹水和全身水肿。

X 线检查示心影明显增大，右心房增大明显，无肺动脉扩张。超声心动图示三尖瓣叶增厚、开放受限、瓣口缩小；右房大，下腔静脉宽。彩色多普勒血流显像于三尖瓣口及右室内分别探及源于三尖瓣口的全舒张期五彩射流信号及湍流频谱。心导管检查可同步测定右心房和右心室压，以了解跨瓣压差。

典型听诊表现和体循环静脉淤血而不伴肺淤血，可诊断三尖瓣狭窄。超声心动图可确诊。患者应限制钠盐摄入，必要时应用利尿剂，控制房颤的心室率。当跨三尖瓣压差>5mmHg 或瓣口面积<2.0cm²时，可行瓣膜分离术或人工瓣膜置换术。

二、三尖瓣关闭不全

三尖瓣关闭不全（tricuspid regurgitation，TR）多见，通常继发于右心室收缩压增高或肺动脉高压所致的右心室和三尖瓣环的扩张，如风湿性二尖瓣疾病、先天性心血管病（肺动脉瓣狭窄、艾森门格综合征）和肺源性心脏病等。常伴有各种原因引起的右心衰。器质性三尖瓣关闭不全少见，包括三尖瓣下移畸形（Ebstein 畸形）、风湿性心脏病、三尖瓣脱垂、感染性心内膜炎、冠心病、类癌综合征、心内膜心肌纤维化等。

若无肺动脉高压，能很好地耐受三尖瓣反流。严重的三尖瓣关闭不全的血流动力学特征为体循环静脉高压和运动时右心室心搏量相应增加的能力受限，晚期出现右心衰。并发症有房颤和肺栓塞。

Notes

查体可见颈静脉怒张伴明显的收缩期搏动,吸气时增强,反流严重者伴颈静脉收缩期震颤。右心室搏动呈高动力冲击感。重度反流时,胸骨左下缘有第三心音,吸气时增强。沿胸骨左缘可清楚闻及高调、吹风样全收缩期杂音,在胸骨左下缘或剑突区最响,右心室显著扩大占据心尖区时,在心尖区最明显。三尖瓣脱垂有收缩期喀喇音。肝淤血很常见,且经常伴随收缩期搏动。右心衰者有体循环淤血征。

X线检查可见右心房明显增大,右心室、上腔静脉和奇静脉扩大;可有胸腔积液。心电图常见右心房增大、不完全性右束支传导阻滞和房颤。超声心动图可明确诊断。彩色多普勒血流显像及多普勒超声可判断反流程度和肺动脉高压(文末彩图3-8-5B)。右心室造影有助于确定三尖瓣反流及其程度。

肺动脉高压及右心功能障碍相关的三尖瓣反流,可通过治疗潜在病因而得到显著改善。有严重二尖瓣狭窄和肺动脉高压的患者,如果出现右室扩张和三尖瓣反流,治疗二尖瓣狭窄可以缓解继发的肺动脉高压和改善三尖瓣反流程度。无肺动脉高压的三尖瓣关闭不全,不需手术治疗。右心衰者应限制钠盐摄入,用利尿剂、洋地黄类药物和血管扩张药,控制房颤的心室率。症状持续发作者,中度反流可行瓣环成形术;重者行瓣环成形术或人工瓣膜置换术。原发瓣叶疾病的患者需要行三尖瓣置换术。

三、肺动脉瓣狭窄和关闭不全

肺动脉瓣狭窄(pulmonary stenosis,PS)多是由于先天性疾病所致,风湿性极少见,通常不伴有严重的血流动力学梗阻。长期严重梗阻会导致呼吸困难和疲劳,这是由于活动时心排出量不能随之增加所致。可有运动性晕厥和轻度头昏,猝死少见。晚期出现三尖瓣反流和右心衰。成人的单纯性先天性肺动脉瓣狭窄治疗主要是经皮球囊肺动脉瓣成形术或直视下瓣膜切开术;合并漏斗部狭窄的患者可行跨瓣右室流出道补片;合并肺动脉瓣环及肺动脉主干发育不良的患者可行同种异体肺动脉移植术。

肺动脉瓣关闭不全(pulmonary regurgitation,PR)常见于继发肺动脉高压的肺动脉干根部扩张引起的瓣环扩大,如风湿性二尖瓣狭窄、艾森门格综合征等。多数情况下因原发性疾病症状严重,而掩盖了肺动脉瓣关闭不全的临床表现。胸骨左缘第2肋间扪及肺动脉收缩期搏动,可伴收缩或舒张期震颤。胸骨左下缘扪及右心室高动力性收缩期搏动。肺动脉高压时,第二心音肺动脉瓣成分增强。右心室心搏量增多,射血时间延长,第二心音呈宽分裂。右心搏量增多使已扩大的肺动脉突然扩张产生收缩期喷射音,在胸骨左缘第2肋间最明显。胸骨左缘第4肋间常有第三和第四心音,吸气时增强。继发于肺动脉高压者,胸骨左缘第2~4肋间有第二心音后立即开始的舒张早期叹气样高调递减型杂音,吸气时增强,称为 Graham Steell 杂音。若无肺动脉高压,杂音呈舒张晚期低调杂音。X线检查示右心室和肺动脉干扩大,心电图可有右心室肥厚征。超声心动图可确诊。治疗多针对引起肺动脉高压的潜在原因。原发性的重度肺动脉瓣关闭不全或右心衰难以纠正时,可考虑人工瓣膜置换术。

经皮肺动脉瓣置入术已有成功的报道,相关的临床试验正在进行中。

第五节 多瓣膜病

多瓣膜病(multiple valve diseases)很常见,一种疾病可导致多个瓣膜损害,特别是在风湿性心脏病中。一个瓣膜损害可导致多个瓣膜受损,如三尖瓣关闭不全和肺动脉关闭不全多是其他瓣膜损害的结果。损害程度严重的瓣膜所致的临床表现和血流动力学异常明显,常掩盖损害轻的瓣膜引起的表现。多瓣膜病变导致的血流动力学异常比单瓣膜严重。当损害程度相同时,近端瓣膜对临床表现和血流动力学影响较大。最常见的多瓣膜病类型为二尖瓣狭窄伴主动脉瓣关闭不全,为风湿性心脏病的常见组合,其他还包括二尖瓣狭窄伴主动脉瓣狭窄、主动脉瓣狭窄

Notes

伴二尖瓣关闭不全、主动脉瓣关闭不全伴二尖瓣关闭不全，3个瓣膜均有病变少见。从临床上很难评估出每个瓣膜损害的严重程度，有必要在任何择期手术前行超声心动图检查，必要时行左心及右心导管术，以仔细评估瓣膜功能。不能纠正所有显著的瓣膜损伤会造成临床预后很差。双瓣膜置换术较单瓣膜置换术有较高的手术死亡率及远期死亡率。

（王建安）

推荐阅读文献

1. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J, 2012, 33(19): 2451-96
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation, 2014, 129(23): e521-643
3. 中华医学会风湿病学分会. 风湿热诊断和治疗指南. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(7): 483-486
4. 葛均波, 周达新, 潘文志. 经导管心脏瓣膜治疗术. 上海: 上海科学技术出版社, 2013
5. 王建安. 心脏瓣膜病学. 浙江: 浙江大学出版社, 2000

Notes

第九章 感染性心内膜炎

要点：

1. 感染性心内膜炎是由病原微生物循血行途径引起的心内膜、心瓣膜或邻近大动脉内膜的感染，并伴赘生物的形成。常见病原体为链球菌，近几年葡萄球菌(尤其金黄色葡萄球菌)和肠球菌呈增多趋势。

2. 本病大多数发生于伴器质性心脏病患者，半数以上为风湿性心脏病，其次为先天性心脏病、心肌病、肺源性心脏病和人工心脏瓣膜置换术后。无器质性心脏病发生本病约10%，近几年有增多趋势。

3. 本病主要临床表现有：全身感染(发热最常见)、心脏受累、血管损害，以及免疫反应。在实验室检查中血培养和超声心动图尤为重要。

4. 诊断主要采用修订的Duke标准，重点查找有无血培养阳性及心内膜受累证据，结合临床表现和超声检查共同诊断。治疗主要是选择应用适当的抗生素，其原则为用药要早、剂量要足、疗程宜长、选用杀菌剂、监测血清杀菌滴度调整药物剂量和联合用药。

感染性心内膜炎(infective endocarditis，IE)是指由病原微生物经血行途径引起的心内膜、心瓣膜、邻近大动脉内膜的感染并伴赘生物的形成。感染性心内膜炎被认为“致命的感染性疾病综合征”之一，位于尿路感染、肺炎、腹腔感染之后，居第4位，属危重病。根据病程分为急性和亚急性，并可分为自体瓣膜，人工瓣膜和静脉药瘾者的心内膜炎。天然瓣和人工瓣感染性心内膜炎总死亡率为20%～25%，由于非法静脉用药所致死亡率为10%。

大多数感染性心内膜炎发生于有器质性心脏病的患者，据我国资料显示，感染性心内膜炎患者中半数以上有风湿性心脏病，8%～15%有先天性心脏病，其他如心肌病、肺源性心脏病、甲亢性心脏病以及二尖瓣脱垂症等占10%，无器质性心脏病者发生感染性心内膜炎近几年呈明显增加趋势，约占10%，可能与各种内镜检查和经血管的有创检查以及静脉吸毒有关。

【流行病学】 感染性心内膜炎的发病率相对较低，研究表明年发病率为1.7/10万～6.2/10万，亚洲人发病率更高些，约为7.6/10万；病死率一直稳定在16%～25%。近年来，感染性心内膜炎的流行病学呈现一定的变化：平均年龄增大；风湿性瓣膜病比例降低；人工瓣膜、老年退行性变、经静脉吸毒、无器质性心脏病患者明显增多；医源性获得性感染性心内膜炎更为常见；超声检出赘生物明显提高；因脑梗死、急性左心衰死亡者增加；初发性感染性心内膜炎存活率较以前提高。感染性心内膜炎致病菌有所变化：草绿色链球菌感染减少，而金黄色葡萄球菌感染增加。

随着静脉药瘾者的增加，金黄色葡萄球菌已经取代草绿色链球菌成为感染性心内膜炎的主要致病菌；随着经皮、血管内、胃肠道、泌尿生殖道的手术操作明显增多，以及需长期透析的慢性肾衰病人的增多都使口腔链球菌的感染比例下降，而金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肠球菌、牛链球菌感染比例升高。院内感染所致的感染性心内膜炎与社区获得性感染性心内膜炎的致病菌明显不同：社区获得性感染性心内膜炎仍以链球菌为主，院内感染感染性心内膜炎以

金黄色葡萄球菌和肠球菌为主。

【分类】 传统的分类依据病情和病程将感染性心内膜炎分为急性感染性心内膜炎(acute infective endocarditis, AIE)和亚急性感染性心内膜炎(subacute infective endocarditis, SIE),前者由毒力强的病原体所致,病情重,有全身中毒症状,未经治疗往往数天至数周内死亡;后者病原体毒力低,病情较轻,病程较长,中毒症状少。

传统分类依据瓣膜类型分为自体瓣膜心内膜炎(NVE)和人工瓣膜心内膜炎(PVE)。也有依据感染的病原体和受累部位分为金黄色葡萄球菌性心内膜炎、真菌性心内膜炎以及右心瓣膜感染性心内膜炎。

目前临床中已经摒弃了沿用多年的急性、亚急性和慢性心内膜炎分类方法,提出按照感染部位及是否存在心内异物将感染性心内膜炎分为四类。

感染性心内膜炎的分类:

(1) 左心自体瓣膜感染性心内膜炎。

(2) 左心人工瓣膜心内膜炎(瓣膜置换术后<1 年发生称为早期人工瓣膜心内膜炎,术后>1 年发生称为晚期人工瓣膜心内膜炎)。

(3) 右心感染性心内膜炎。

(4) 器械相关性感染性心内膜炎(包括发生在起搏器或除颤器导线上的感染性心内膜炎,可伴或不伴有瓣膜受累)。

【病因】 感染性心内膜炎的病因主要包括基础心血管病变以及病原微生物两方面。此外血流动力学因素、切应力及其他机械因素造成的损伤、非细菌性血栓性心内膜炎、暂时性菌血症以及血液中致病微生物的数量、毒力、侵袭力和黏附能力均与感染性心内膜炎的发生有关。

1. **心脏病因学** 60% ~80% 的病人都有原发瓣膜病变,如二尖瓣脱垂、主动脉瓣与二尖瓣的退行性变、先天性心脏病、风湿性心脏病。由于心瓣膜病损伤处存在着一定的血液压力阶差,容易引起局部心内膜的内皮受损,可形成非细菌性血栓性心内膜炎,涡流可使细菌沉淀于低压腔室的近端、血压异常流出处受损的心内膜上,使之转为感染性心内膜炎。

2. **病原微生物** 过去认为草绿色链球菌是感染性心内膜炎、尤其是亚急性感染性心内膜炎的最主要致病菌,但随着静脉药成瘾者的增加,金黄色葡萄球菌已经成为 IE 的主要致病菌。需要注意的是,几乎所有已知的致病微生物都可以引起本病;且同种病原体既可引起急性病程,也可表现为亚急性病程。

【病理】 心内膜上形成赘生物是感染性心内膜炎的基本病理过程(图 3-9-1/文末彩图 3-9-1)。

赘生物形成受累的瓣膜往往不止一个,以主动脉瓣和二尖瓣多见,可造成瓣叶破坏、穿孔、腱索断裂及心肌脓肿;赘生物碎片脱落致周围血管栓塞;病原体血行播种在远隔部位形成转移

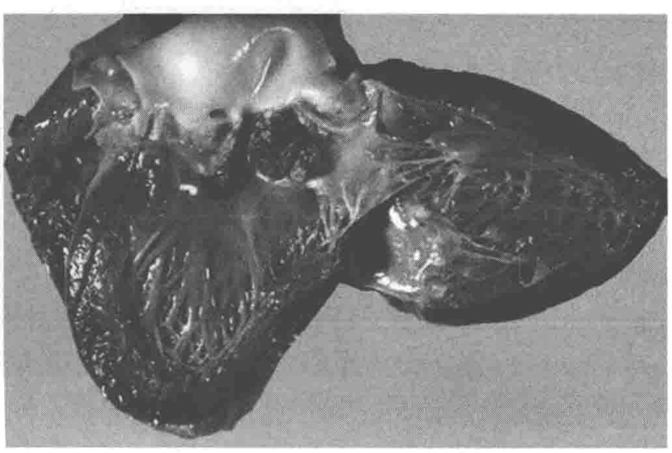


图 3-9-1 二尖瓣赘生物

Notes

性脓肿;激活免疫系统,导致肾小球肾炎、肝脾肿大、关节炎、腱鞘炎、心包、心肌炎。

【发病机制】 感染性心内膜炎的发病机理是三方面共同作用的结果。

1. **心内膜自身病变** 心内膜自身病变或者修复延迟为细菌定植提供了场所。心脏器质性病变存在时,血流由正常的层流变为涡流和喷射,从高压腔室分流至低压腔室,形成明显的压力差,冲击血管内膜使其受损,内层胶原暴露,血小板、红细胞、白细胞、纤维蛋白积聚。

2. **菌血症** 致病菌所致的菌血症为必要条件,而反复发生的菌血症使机体产生抗体,介导病原体与损伤部位黏附形成赘生物,进一步将细菌包裹于赘生物中不受机体免疫系统作用。

3. **免疫功能异常** 自身免疫力异常,未能及时清除致病菌。

以上三方面共同作用,使得细菌得以在心内膜定植并形成赘生物,当赘生物不断增大并破裂时易形成栓塞,其内细菌产生菌血症或脓毒血症并形成转移性播种病灶。

【血流动力学】 常与原发的心脏病变及所侵犯的瓣膜有关。赘生物可导致或加重瓣膜的狭窄和关闭不全;瓣叶穿孔,乳头肌及腱索的缩短或断裂,亦可导致或加重瓣膜关闭不全,而引起相应的血流动力学改变。此外,发热、贫血可增加心肌的耗氧和损害,从而诱发或加剧心功能不全。

【临床表现及体征】

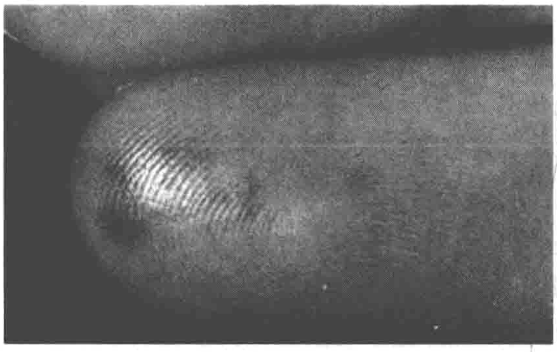


图 3-9-2 皮肤瘀点
感染性心内膜炎患者的手指皮肤瘀点

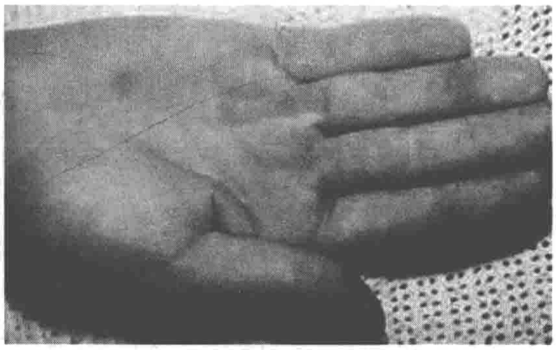


图 3-9-3 Osler 小结
手掌小鱼际肌侧、示指均可见 Osler 小结,红紫色、微隆起、有压痛

1. **发热** 见于 95% 以上患者,为弛张热。但部分病人热型不典型,甚至没有超过 38.5℃的发热。

2. **心脏杂音** 见于 90% 患者,且杂音易变,最具特征的是新出现的病理性杂音或原有杂音的改变。根据致病菌侵犯的瓣膜不同可以出现不同的杂音。

3. **皮肤及其附属器和眼的五大表现** 皮肤瘀点,Osler 小结,Janeway 斑,Roth 斑,甲下线状出血(图 3-9-2 ~ 3-9-4/文末彩图 3-9-2 ~ 3-9-4)。

4. **脾大** 约 30% 患者可以出现脾肿大,与病程有关,慢性病程者常见。

5. **贫血** 为轻、中度 Osler 小结呈紫或红色,稍高于皮面,直径小至 1 ~ 2mm,大者可达 5 ~ 15mm,多发生于手指或足趾末端的掌面,大小鱼际或足底可有压痛,常持续 4 ~ 5 天才消退。需要注意的是 Osler 小结并不

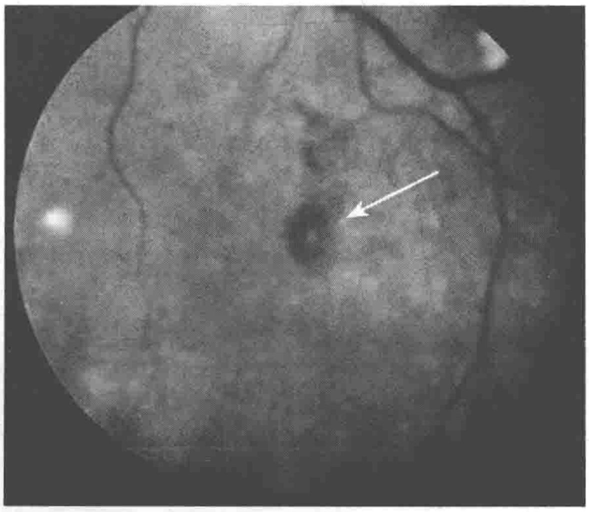


图 3-9-4 Roth 氏斑
Roth 氏斑又称中心白点网膜出血,常见于感染性心内膜炎的免疫复合物堵塞造成的

Notes

是感染性心内膜炎所特有,在系统性红斑狼疮、伤寒、淋巴瘤等疾病中亦可出现。Janeway 损害是指出现在手掌和足底的直径 1 ~4mm 无痛性出血性或红斑性损害,为化脓性栓塞所致。少数病人可有视网膜病变,表现为椭圆形黄斑出血伴中央发白,有时眼底仅可见圆形白点成为 Roth 斑。

【并发症】

1. 心脏　心力衰竭(首位死亡原因),心肌脓肿,心包炎,心肌炎。
2. 动脉栓塞　约 5% ~30%,可见于任何器官组织。
3. 细菌性动脉瘤　较少见,约 3% ~5%。
4. 转移性感染　可在任何部位形成(金葡菌及念珠菌常见)。
5. 神经系统　约 30%;脑栓塞,脑膜炎,脑出血,细菌性动脉瘤,脑脓肿,癫痫样发作。
6. 肾脏　肾动脉栓塞,肾炎,肾脓肿。

【诊断】 感染性心内膜炎临床表现缺乏特异性,不同患者间差异很大,老年或免疫受损的患者甚至无明确发热病史。感染性心内膜炎及时被检出在一定程度上依靠临床医师的诊断警觉性。

超声心动图和血培养是诊断感染性心内膜炎的两块基石。目前临床诊断主要参考 Duck 标准(表 3-9-1、3-9-2)。

表 3-9-1　感染性心内膜炎 Duke 诊断标准

明确的感染性心内膜炎	病理学标准:有赘生物、或栓塞性赘生物或心内脓肿进行培养或组织学证实有细菌或病理改变;组织病理证实赘生物或心内脓肿有活动性心内膜炎改变 临床标准(表 3-9-2):2 项主要标准,或 1 项主要标准加 3 项次要标准,或 5 项次要标准
可疑的感染性心内膜炎	有心内膜炎的表现,但不明确,且又不能排除
非感染性心内膜炎	肯定的其他诊断可解释患者临床表现者,或 抗生素治疗≤4 天而"心内膜炎"症状完全消失者,或 抗生素治疗≤4 天手术或尸解没有发现感染性心内膜炎证据者

表 3-9-2　感染性心内膜炎 Duke 临床标准

主要标准
1. 感染性心内膜炎血培养阳性
(1) 2 次不同血培养标本出现典型的致感染性心内膜炎病原微生物草绿色链球菌*,牛链球菌,HACEK 属或社区获得性金黄色葡萄球菌或肠球菌而无原发感染灶
(2) 与感染性心内膜炎相一致的微生物血培养持续阳性包括血培养抽血间隔>12 小时,血培养≥2 次,或所有 3 次,或≥4 次血培养中的大多数(首次和末次血至少间隔 1 小时)
2. 心内膜受累的证据
(1) 感染性心内膜炎超声心动图阳性证据包括: 在瓣膜或其支持结构上,或瓣膜反流路径上,或在医源性装置上出现可移动的物质而不能用其他解剖上的原因解释 脓肿 人工瓣膜的新的部分裂开
(2) 新出现瓣膜反流(增强或改变了原来不明确的杂音)
次要标准
1. 易患因素　既往有心脏病史或静脉药物成瘾者
2. 发热　体温≥38℃
3. 血管表现　主要动脉栓塞,脓毒性肺梗死,真菌性动脉瘤,颅内出血,Janeway 损害
4. 免疫系统表现　肾小球肾炎,Osler 小结,Roth 斑,类风湿因子等阳性
5. 微生物学依据　血培养阳性但不符合上述主要标准(不包括凝固酶阴性葡萄球菌和不引起心内膜炎细菌的一次培养阳性者),或与感染性心内膜炎相符的致病菌的血清学检查
6. 超声心动图表现　发现符合感染性心内膜炎表现但不具备上述主要标准

*包括营养变异菌株

在血培养阴性、感染累及人工瓣膜或起搏器导线、右心感染性心内膜炎等情况下,杜克标准敏感性下降,主要依靠临床判断

Notes

超声心动图有经胸超声心动图(Transthoracic echocardiography, TTE)和经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)两种,对于感染性心内膜炎的诊断、处理以及随访均有重大价值。TTE 诊断感染性心内膜炎的敏感性为40% ~63%, TEE 为90% ~100%, TEE 的敏感性和特异性均高于 TTE,有助于检出脓肿和准确测量赘生物的大小(图 3-9-5)。

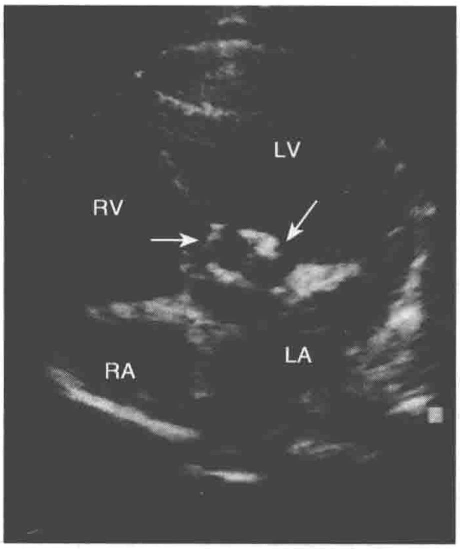


图 3-9-5 经胸超声提示主动脉瓣赘生物

TTE/TEE 的适应证:

(1) 一旦怀疑患者有感染性心内膜炎可能,首选 TTE,应尽早检查。

(2) 高度怀疑感染性心内膜炎而 TTE 正常时,推荐 TEE。

(3) TTE/TEE 阴性但临床仍高度怀疑感染性心内膜炎者,应在 7 ~ 10 天后再行 TTE/TEE 检查。

(4) 感染性心内膜炎治疗中一旦怀疑出现新并发症(新杂音、栓塞、持续发热、心力衰竭、脓肿、房室传导阻滞),应立即重复 TTE/TEE 检查。

(5) 抗生素治疗结束时,推荐 TTE 检查以评价心脏和瓣膜的形态学及功能。

TTE/TEE 结果阴性不能完全排除感染性心内膜炎,因为在有严重瓣膜病变(二尖瓣脱垂、退行性钙化、人工瓣膜)、赘生物很小(<2mm)、赘生物已脱落或未形成赘生物者中,超声不易或不能检出赘生物。超声心动图也可能误诊感染性心内膜炎,因为有多种疾病可显示类似赘生物的图像,如风湿性瓣膜病、瓣膜黏液样变性、瓣膜血栓、腱索断裂、系统性红斑狼疮患者的利-萨病变(Libman-Sacks lesions,一种非细菌性心内膜炎,常累及二尖瓣)、心腔内小肿瘤(如纤维弹性组织瘤)等。此外,如何诊断局限于心腔内器械表面的感染性心内膜炎以及如何早期准确检出小型脓肿,也是较棘手的难题。

【鉴别诊断】 本病的临床表现涉及全身多脏器,故而,需要鉴别的疾病较多。亚急性病程患者应与急性风湿热、系统性红斑狼疮、左房黏液瘤、淋巴瘤腹腔内感染、结核病等鉴别。急性病程者应与金黄色葡萄球菌、淋球菌、肺炎球菌和革兰氏阴性杆菌败血症鉴别。

【治疗】

(一) 药物治疗

抗生素治疗的原则:高血药浓度;静脉给药;长疗程;首选杀菌抗生素;联合用药;早期治疗。感染性心内膜炎患者自身抵抗能力极弱,战胜疾病主要依靠有效的抗菌药物。抗感染治疗的总体原则应首先选择杀菌抗生素。抗生素应用病程要足够长,一般为 4 ~6 周,如血培养持续阳性,有并发症者疗程可延长至 8 周以上。通常维持的抗生素血清浓度应在杀菌水平的 8 倍以上。以血培养和药敏结果指导选用抗生素,如结果未报或不能确定致病菌时可行经验给药。

(1) 经验治疗:在连续送血培养后,对于病情较重的患者立即经静脉给予青霉素每日 600 万 ~1800 万 U,并与庆大霉素合用,每日 12 万 ~24 万 U 静脉滴注。如疗效欠佳宜改用其他抗生素,如苯唑西林、羟氨苄西林、哌拉西林等,每日 6 ~12g,静脉滴注。需注意大剂量青霉素可产生神经毒性表现,如肌阵挛、反射亢进、抽搐和昏迷。此时需要注意与本病的神经系统表现相鉴别,一面误诊为本病的进一步发展而增加抗生素剂量。

（2）已知致病微生物的治疗

1）对青霉素敏感的细菌（最低抑菌浓度，minimal inhibitory concentration，MIC 0.1mg/L）：草绿色链球菌、牛链球菌、肺炎球菌等多属此类。首选青霉素，400 万 U 每 6 小时静脉缓注或滴注，一般可有效控制病情；对青霉素过敏者可选红霉素、万古霉素或第一代头孢菌素。需注意的是有青霉素严重过敏者，忌用头孢菌素类。所有病例均至少用药 4 周。

2）对青霉素的敏感性不确定者（0.1mg/L<MIC<1.0mg/L）：上列细菌或其他细菌对青霉素敏感试验测定为 I 时，青霉菌用药量应加大为 400 万 U，每 4 小时一次，同时加用氨基糖甙类抗生素，如庆大霉素，每日 12 万～24 万 U 静脉滴注。前者用药 4 周以上，后者一般用药不超过 2 周。青霉素为细胞壁抑制类药，与氨基糖甙类药物合用，可增强后者进入细胞的能力，从而提高疗效。

3）对青霉素耐药的细菌（MIC≥1.0mg/L）：如肠球菌、粪链球菌等多对青霉素不敏感，青霉素用量需高达 1800 万～3000 万 U，持续静滴；或用氨苄西林 2g，每 4 小时静注或静滴，加用庆大霉素 160～240mg/d，用药 4～6 周。治疗过程中酌减或撤除庆大霉素，预防其毒副作用。上述治疗效果不佳或患者不能耐受者也可改用万古霉素 1g，每 12 小时静滴。对于高度耐药的链球菌应选万古霉素。

4）金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌：①萘夫西林或苯唑西林 2g，每 4 小时一次，静注或静滴，用药 4～6 周。②如用青霉素后延迟出现皮疹，用头孢噻吩 2g，每 4 小时一次，或头孢唑啉 2g，每 6 小时一次，静注或静滴，用药 4～6 周。③如对青霉素和头孢菌素过敏或耐甲氧西林菌株（MRSA）致病者，用万古霉素 4～6 周。如有严重感染播散，每一方案的初始 3～5 天加用庆大霉素。④对万古霉素中度耐药的金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌已经广泛出现。它的作用机制是由于染色体基因突变影响了细菌细胞壁的合成。新喹诺酮对该细菌多耐药，研制新的治疗耐万古霉素的葡萄球菌药物是当务之急。

5）其他细菌：用青霉素、头孢菌素或万古霉素，用药 4～6 周。革兰氏阴性杆菌感染科根据药敏选用三代头孢，如用头孢哌酮 4～8g/d，头孢噻肟 6～12g/d，也可用氨苄西林合并氨基糖甙类抗生素。对于多耐药性的肠球菌，这类细菌对绝大多数药物都耐药，甚至包括万古霉素，治疗这种细菌就要依靠多种抗生素联合用药及经验性用药。治疗时要依赖确切的药敏试验和测定杀菌、抑菌浓度，测定血药浓度，虽然这类肠球菌对氨基糖甙类经常耐药，但加用氨基糖甙类对其他抑制细菌细胞壁的药物有协同作用。链霉素是一个值得试验的药物，因为当其他氨基糖甙类对肠球菌耐药时，它仍然有杀菌作用。

6）真菌感染：真菌感染性心内膜炎病死率高达 80%～100%，药物治疗效果有限，应在抗真菌治疗期间早期手术切除受累的瓣膜组织，术后应继续抗真菌治疗才有可能有治愈的机会。药物治疗以用静脉滴注两性霉素 B 为首选，首日 1mg，之后每日递增 3～5mg，直到 25～30mg/d。应注意两性霉素 B 的毒副作用，如发热、头痛、显著的胃肠道反应、局部的血栓性静脉炎和肾功能损害，神经系统和精神系统的损害。氟康唑和氟胞嘧啶是两种毒性较低的抗真菌药物，单独使用只有抑菌效果，而与两性霉素 B 合并使用可增强疗效，减少两性霉素 B 的用量。两性霉素 B 用够疗程后口服氟胞嘧啶 100～150mg/（kg·d），每 6 小时一次，用药数月。

抗生素剂量应考虑赘生物大小以及抗生素的 MIC，一般应达到最大非中毒血浓度。人工瓣膜心内膜炎的赘生物一般较自体瓣膜心内膜炎者为大，抗生素疗程应长于自体瓣膜心内膜炎。由凝固酶阴性葡萄球菌导致的 PVE 中，由于病原微生物与人工瓣膜之间存在着复杂的相互作用，使得抗生素杀菌过程变得极为困难。应用包括利福平在内的三联疗法，将万古霉素和利福平联合应用至少 6 周，并在该疗程的最初 2 周辅以庆大霉素协同治疗。

Notes

（二）手术治疗

对于抗生素治疗预期疗效不佳的高危患者，应考虑早期手术干预（表3-9-3、3-9-4）。约半数感染性心内膜炎患者须接受手术治疗。早期手术旨在通过切除感染物、引流脓肿和修复受损组织，避免心衰进行性恶化和不可逆性结构破坏，预防栓塞事件。但在疾病活动期进行手术的风险很大，因此须掌握适应证，尽早请心外科医师会诊，为患者确定最佳治疗方案。

表3-9-3 自身瓣膜心内膜炎手术适应证

主要适应证
1. 由瓣膜功能衰竭引起的心力衰竭
2. 抗生素治疗后的持续败血症
3. 再发栓塞
次要适应证
1. 心内脓肿或窦道形成
2. Valsalva窦瘤破裂
3. 抗生素治疗后仍病原不明
4. 真菌性心内膜炎
5. 伴有心衰的左侧急性金葡菌感染的感染性心内膜炎
6. 血培养阴性，足够抗生素治疗，持续发热10天以上的再发

表3-9-4 置换瓣膜心内膜炎的手术适应证

主要适应证
1. 由瓣膜功能衰竭引起的心力衰竭
2. 真菌性心内膜炎
3. 再发的脓毒性血栓
4. 心内脓肿或窦道形成
5. 持续败血症（应用3种抗生素）
6. 抗生素治疗后无效，瓣膜功能受累
次要适应证
1. 非链球菌感染的病原体
2. 抗生素治疗后再发
发热大于10天，血培养阴性

感染性心内膜炎患者早期手术的三大适应证是心衰、感染不能控制、预防栓塞。早期手术按其实施的时间可分为急诊（24小时内）、次急诊（几天内）和择期手术（抗生素治疗1～2周后）。术后继续抗感染治疗，一般根据血培养情况，联合应用大量有效抗生素4～6周，以防止复发。

【治愈与复发】 临床治愈标准：应用抗生素4～6周后体温和血沉恢复正常；自觉症状改善和消失；脾缩小；红细胞、血红蛋白上升；尿常规转阴；停药后第1、2、6周作血培养阴性复发，首次发病后<6个月由同一微生物（经血培养证实）引起感染性心内膜炎再次发作；再感染，不同微生物引起的感染，或首次发病后>6个月由同一微生物引起感染性心内膜炎再次发作。

复发高危患者包括：人工瓣膜及瓣膜修复采用人工材料的患者；既往有感染性心内膜炎病史者；先天性心脏病患者等。高危患者仅在牙科操作下列情况考虑使用抗生素预防：涉及牙龈或牙根尖周围组织的手术或需要口腔黏膜穿孔的手术。

【结语】 对感染性心内膜炎的诊断、病原学和治疗都有新的进展。感染性心内膜炎的诊断标准依赖于具体的病人，重点是心脏超声帮助诊断和检测感染性心内膜炎。金黄色葡萄球菌正在成为感染性心内膜炎主要的病原体，院内感染性心内膜炎的病原体正在改变，新的技术正用于诊断血培养阴性的感染性心内膜炎病人。

（王建安）

推荐阅读文献

1. Byrne JG, Rezai K, Sanchez JA, et al. Surgical management of endocarditis: the Society of Thoracic Surgeons clinical practice guideline. Ann Thorac Surg. 2011, 91: 2012-2019

2. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. Eur Heart J. 2009, 30: 2369-2413

Notes

3. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications; A Statement for Healthcare Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association-Executive Summary: endorsed by the Infectious Disease Society of America. Circulation, 2005, 111(23): 3167-3184
4. 陈灏珠. 实用内科学. 第 12 版. 北京:人民卫生出版社,2005
5. 王建安. 心脏瓣膜病学. 浙江:浙江大学出版社,2000

Notes

第十章 心肌疾病

要点：

1. 心肌病是一组异质性的心肌疾病，病因多与遗传有关。临床主要表现为心肌肥厚、心脏扩大、心力衰竭、心律失常与猝死。

2. 心肌病诊断主要依据心力衰竭临床表现和心脏形态学检查异常。心脏超声是最常用的检查方法，近年来心脏磁共振应用受重视，基因检测有助于遗传相关病因的诊断。

3. 药物治疗是心肌病治疗的基础，心室同步化治疗可望改善部分患者心功能并提高生存率。心脏转复除颤器可明显减少心脏猝死发生。

4. 心肌炎是心肌的炎症性疾病，最常见病因为病毒感染。临床表现可以轻微，或也可以表现为心力衰竭、心律失常甚至猝死。病情多数自限，也可能进展成心肌病。

【定义与分类】 心肌病是一组异质性心肌疾病，由不同病因(遗传性病因较多见)引起。病变可局限于心脏本身，即原发性心肌病；亦可为全身系统性疾病伴心脏受累，即继发性心肌病。由其他心血管疾病继发的心肌病理性改变不属于心肌病范畴，如心脏瓣膜病、先天性心脏病、冠心病和高血压等所致的心肌病变。

2006 年美国心脏协会(AHA)首次以是否存在遗传异常对原发性心肌病分类。将引起心脏传导异常的离子通道病等归入了心肌病的范畴。遗传性心肌病是由于遗传基因突变所致，主要包括：肥厚型心肌病，右心室发育不良心肌病，左心室致密化不全，糖原累积症，先天性传导阻滞，线粒体肌病，离子通道病(包括长 QT 综合征，Brugada 综合征，短 QT 综合征，儿茶酚胺敏感室速等)。部分病例由遗传和其他原因共同导致，即所谓混合性，主要包括：扩张型心肌病，限制型心肌病。非遗传原因造成的心肌病即获得性心肌病，主要包括：感染性心肌病，心动过速心肌病，心肌气球样变，围产期心肌病。由于许多归类为原发性心肌病病例同时存在其他脏器严重受累(如糖原累积症等)，因此也归类为继发性心肌病，分类常存在主观性。

2008 年欧洲心脏学会(ESC)的分类仍然主要依据形态学改变，包括：扩张型心肌病、肥厚型心肌病、限制型心肌病、致心律失常右室发育不良心肌病(ARVC)和未定型心肌病。这几类心肌病都包含着家族/遗传性和非家族/非遗传性病因。临床常见心肌病特征比较如下表(表 3-10-1)。

心肌病相关遗传缺陷累及广泛，从肌小节(sarcomere)到桥粒蛋白(desmosome)都可能受累。部分患者仅表现心脏受累，另一部分患者同时有其他脏器受累。多为常染色体显性遗传，少数为隐性遗传和累及 X 染色体性联遗传。

表 3-10-1 3 种临床常见心肌病比较表

	DCM	RCM	HCM
超声心动图			
EF 值	症状明显时，<30%	25% ~50%	>60%
LVEDd	≥60mm	<60mm	缩小
心室壁厚度	变薄	正常或增加	明显增厚

续表

	DCM	RCM	HCM
LA	增大	增大,甚至巨大	增大
瓣膜反流	先二尖瓣,后三尖瓣	有,一般不严重	二尖瓣反流
常见首发症状	耐力下降	耐力下降,水肿	耐力下降,可有胸疼
心衰症状	左心衰先于右心衰	右心衰显著	晚期出现左心衰
常见心律失常	VT,传导阻滞,AF	传导阻滞和 AF	VT,AF

EF:射血分数;LVEDd:左室舒张末内径;LA:左心房
VT:室性心动过速;AF:心房颤动

第一节　扩张型心肌病

扩张型心肌病(Dilated cardiomyopathy,DCM)是一类以左心室或双心室扩大伴收缩功能障碍为特征的心肌病。该病较为常见,我国发病率为13/10万~84/10万。病因多样,约半数病因不详。临床表现为心脏扩大、心力衰竭、心律失常、血栓栓塞及猝死。以往采用强心利尿为基础的治疗方案时本病预后差。近年来采用β阻滞剂、ACEI/ARB、醛固酮类拮抗剂、左心室起搏等治疗使许多患者的预后明显改善。病因是否去除对预后具有重要意义。

【病因和发病机制】 多数扩张型心肌病的原因不清。已知病因包括感染、非感染的炎症、中毒(包括酒精等)、内分泌和代谢紊乱、遗传、精神创伤(stress)等。随着近年来基因检测技术的开展,发现越来越多患者有家族/遗传性。

1. 感染　病原体直接侵袭和由此引发的慢性炎症和免疫反应是造成心肌损害的主要机制。以病毒感染最常见。尤其是RNA家族中的小核糖核酸病毒,包括柯萨奇病毒B、ECHO病毒、小儿麻痹症病毒、流感病毒、腺病毒、巨细胞病毒、人类免疫缺陷病毒等。

部分细菌、真菌、立克次体和寄生虫等也可引起心肌炎并发展为扩张型心肌病。如Chagas病(南美锥虫病),其病原为克氏锥虫,通常经猎蝽虫叮咬传播。

2. 炎症　肉芽肿性心肌炎(Granulomatous myocarditis)见于结节病和巨细胞性心肌炎,也可见于过敏性心肌炎。心肌活检有淋巴细胞、单核细胞和大量嗜酸性细胞浸润。此外,肌炎和皮肌炎亦可以伴发心肌炎。多种结缔组织病及血管炎均可直接或间接累及心肌,引起获得性扩张型心肌病。

3. 中毒、内分泌和代谢异常　嗜酒是我国扩张型心肌病的常见病因。化疗药物和某些心肌毒性药物和化学品,如阿霉素等蒽环类抗癌药物、锂制剂、依米丁等。某些维生素和微量元素如硒的缺乏(克山病,为我国特有的地方性疾病)也能导致扩张型心肌病。嗜铬细胞瘤、甲状腺疾病等内分泌疾病也可以是扩张型心肌病的病因。血色病累及心肌通常归类为限制型心肌病,但晚期临床表现常常为扩张型。

4. 遗传　25%~50%的扩张型心肌病有基因突变或家族遗传背景,遗传方式主要为常染色体显性遗传,X染色体连锁隐性遗传及线粒体遗传较为少见。目前已发现超过30个染色体位点与常染色体显性遗传的扩张型心肌病有关,2/3的致病基因位于这些位点,这些致病基因负责编码多种蛋白合成,它们的异常将造成心肌不同部位结构和功能异常,包括:心肌细胞肌节(Sarcomere)、闰盘和细胞骨架(Z-disk and Cytoskeleton)、核膜(Nuclear Membrane)、激动-收缩耦联(Excitation-Contraction Coupling)、细胞代谢、线粒体、心肌纤维膜(Sarcolemmal Membrane)及桥粒等。致心律失常右室心肌病(ARVC)主要累及右心室;左室致密化不全(LVNC)则主要累及左心室致密层。

5. 其他　许多扩张型心肌病的病因并非单一。一般认为围产期心肌病是获得性心肌病,但

Notes

多见于某些种族和区域。神经肌肉疾病如 Duchenne 型肌营养不良、Becker 型肌营养不良等也可以伴发扩张型心肌病。有些扩张型心肌病和限制型心肌病存在重叠,如"轻微扩张型心肌病"、血色病、心肌淀粉样变、肥厚型心肌病(终末期)。

【病理解剖和病理生理】 以心腔扩大为主,肉眼可见心室腔扩张,室壁变薄伴纤维瘢痕形成,且常有附壁血栓。瓣膜、冠状动脉多无改变。组织学为非特异性心肌细胞肥大、变性,特别是程度不同的纤维化等病变混合存在。

左心室扩大伴射血分数下降是 DCM 的特征。心肌细胞在遭受第一次打击时损失部分心肌,而其余心肌可能逐渐凋亡。病变的心肌收缩力减弱将触发神经-体液机制,产生水钠潴留、加快心率、收缩血管以维持有效循环。但是这一代偿机制将使病变的心肌雪上加霜,进一步加重心肌损害,造成心脏重构。心腔扩大、瓣膜结构变形造成反流使心衰加重。部分病例在使用 β 阻滞剂和 ACEI/ARB 后心功能明显改善甚至接近正常,说明阻断和改善心肌重构的重要意义。

【临床表现】 本病不同患者临床表现差异大。心脏扩大、心力衰竭、心律失常、栓塞和猝死是 DCM 的主要表现。不同病因造成的 DCM 有其病史特点。家族史、饮酒史、药物和放射治疗史、打鼾等对临床诊断具有重要价值。

(一) 症状

本病多数起病隐匿,早期可无症状。临床主要表现为活动时呼吸困难和活动耐量下降。随着病情加重可以出现夜间阵发性呼吸困难和端坐呼吸等左心功能不全症状。并逐渐出现食欲下降、腹胀及下肢水肿等右心功能不全症状。合并心律失常时可表现心悸,头昏、黑矇甚至猝死。持续顽固低血压往往是扩张型心肌病终末期的表现。发生栓塞可以有受累相应脏器疼痛等表现。

(二) 体征

主要体征为心界扩大,听诊心音减弱,常可闻及第三或第四心音,心率快时呈奔马律,有时可于心尖部闻及收缩期杂音。肺部听诊可闻及湿啰音,可以仅局限于两肺底,随着心力衰竭加重和出现急性左心衰时湿啰音可以遍布两肺或伴哮鸣音。颈静脉怒张、肝脏肿大及外周水肿等液体潴留体征也较为常见。长期肝淤血可以导致肝硬化、胆汁淤积和黄疸。心力衰竭控制不好的患者还常常出现皮肤湿冷。

【辅助检查】 心电图、胸片和心脏超声是可疑患者的基础检查。进一步检查可能对病因诊断有帮助。

1. 胸部 X 线检查(图 3-10-1) 心影通常增大,心胸比例>50%。可出现肺淤血、肺水肿及肺动脉压力增高的 X 线表现,有时可见胸腔积液。

2. 心电图 缺乏诊断特异性,但很重要。患者或多或少可有心电图改变。可以为 R 波进展不良、室内传导阻滞或左束支传导阻滞。QRS 波增宽常提示预后不良。严重的左心室纤维化还可出现病理性 Q 波,需除外心肌梗死。常见 ST 段压低和 T 波倒置。可见各类期前收缩、非持续性室速、房颤、传导阻滞等多种心律失常同时存在。

3. 超声心动图 超声心动图是诊断及评估扩张型心肌病最常用的重要手段。疾病早期可仅表现为左心室轻度扩大,后期各心腔均扩大,以左心室

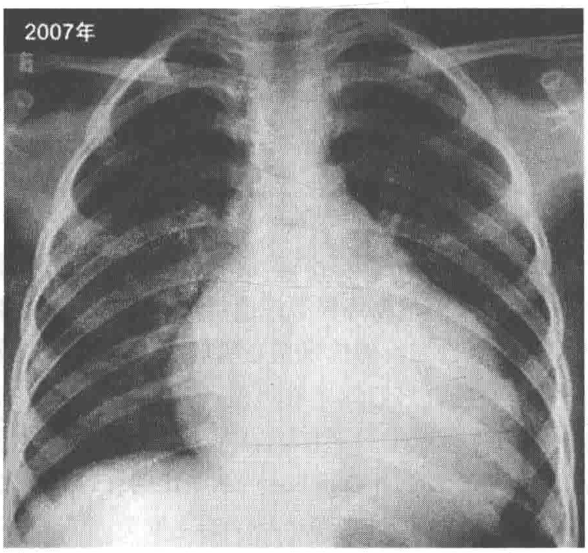


图 3-10-1 扩张型心肌病的胸部 X 线
显示心影增大,心胸比例>50%

Notes

扩大为著(图 3-10-2/文末彩图 3-10-2)。室壁运动普遍减弱,心肌收缩功能下降,左心室射血分数显著降低。二尖瓣、三尖瓣本身虽无病变,但由于心腔明显扩大,导致瓣膜在收缩期不能退至瓣环水平而关闭不全。彩色血流多普勒可显示二、三尖瓣反流(图 3-10-3/文末彩图 3-10-3)。

图 3-10-2　扩张型心肌病超声心动图表现
左心室明显扩大,左心房也有所增大

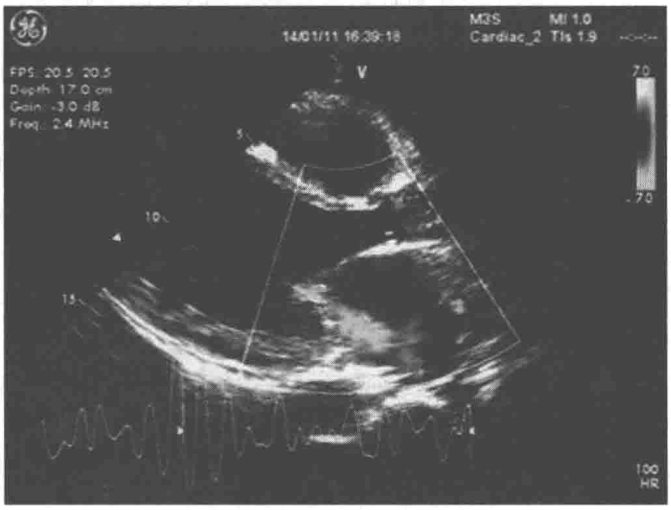


图 3-10-3　扩张型心肌病彩色血流多普勒表现(较大蓝色反流束为血液反流入左心房)

4. 心脏磁共振(Cardiac magnetic resonance,CMR)　CMR 对于心肌病诊断、鉴别诊断及预后评估均有很高价值。有助于鉴别浸润性心肌病、致心律失常右心室心肌病、心肌致密化不全、心肌炎、结节病等疾病。CMR 显像提示心肌纤维化常常预示心电不稳定。

5. 心肌核素显像　运动或药物负荷心肌显像可用于除外冠状动脉疾病引起的缺血性心肌病。核素血池扫描可见舒张末期和收缩末期左心室容积增大,左心室射血分数降低,但一般不用于心功能评价。

6. 冠状动脉 CT 检查　通过静脉输入造影剂同时进行冠状动脉 CT 检查,可以发现或除外冠状动脉明显狭窄,有助于鉴别因冠状动脉狭窄造成的心肌缺血、坏死和缺血性心肌病。

7. 血液和血清学检查　扩张型心肌病可出现脑钠肽(BNP)或 N 末端脑钠肽(NT-proBNP)升高,此有助于鉴别呼吸困难的原因。部分患者也可出现 cTnI 轻度升高,但缺乏诊断特异性。

血常规、电解质、肝肾功能等常规检查有助于明确有无贫血、电解质失衡、肝硬化及肾功能

不全等疾病,这些检查虽然对扩心病的诊断无特异性,但有助于对患者总体病情评价和判断预后。临床尚需要根据患者的合并情况选择性进行一些相关检查,如内分泌功能、炎症及免疫指标、病原学、血清铁和转铁蛋白饱和度等。

8. 冠状动脉造影和心导管检查 冠状动脉造影无明显狭窄有助于除外冠状动脉性心脏病。心导管检查不是扩张型心肌病诊断的常用和关键检查。在疾病早期大致正常,在出现心力衰竭时可见左、右心室舒张末期压、左心房压和肺毛细血管楔压增高,心搏量和心脏指数减低。

9. 心内膜心肌活检(EMB) 主要适应证包括:近期出现的突发严重心力衰竭、伴有严重心律失常、药物治疗反应差、原因不明,尤其对怀疑爆发性淋巴细胞心肌炎的病例,因为这些病人通过血流动力学支持治疗后预后很好。心肌活检可以明确是否为巨噬细胞心肌炎,有助于启动免疫抑制治疗。此检查也有助于决定患者应该尽早心脏移植还是先用心室辅助泵。

【诊断及鉴别诊断】 对于有慢性心力衰竭临床表现,心脏超声检查有心腔扩大和心脏收缩功能减低的病例,即应考虑扩张型心肌病诊断。

鉴别诊断主要应该除外引起心脏扩大、收缩功能减低的其他继发原因,包括心脏瓣膜病、高血压、冠心病、先天性心脏病等。可通过病史、查体及超声心动图、心肌核素显像、CMR、冠状动脉 CT 检查、冠脉造影等检查进行鉴别诊断。必要时做心内膜心肌活检。

诊断家族性扩张型心肌病首先应除外各种继发性及获得性心肌病。依据是在一个家系中(包括先证者在内)有两个或两个以上扩张型心肌病患者,或在患者的一级亲属中有不明原因35岁以下猝死者。仔细询问家族史对诊断极为重要。家庭成员基因筛查有助于确诊。

【治疗】 治疗旨在阻止基础病因导致的心肌损害,阻断造成心力衰竭加重的神经体液机制,控制心律失常和预防猝死,预防栓塞,提高生活质量和延长生存期。

(一) 病因治疗

应积极寻找病因,给予相应的治疗。包括控制感染;严格限酒或戒酒、戒烟;避免对心脏有害药物;治疗高血压、高脂血症、内分泌疾病或自身免疫病;纠正肥胖(尤其心衰分级 A 时)、电解质紊乱;改善营养失衡等。

(二) 针对心力衰竭的药物治疗

一旦出现心脏扩大、收缩功能损害,即使尚无心力衰竭的临床表现(心衰分级 B),也应积极地进行药物干预治疗,包括 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂,以期减缓心室重构及心肌进一步损伤,延缓病变发展。

随病程进展,心室收缩功能进一步减低,并出现心力衰竭临床表现(心衰分级 C)。此阶段治疗应该包括适当限盐(<3g/d),规律活动。药物治疗包括:

1. 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)的应用 所有左心室射血分数<40%的心力衰竭患者若无禁忌证均应使用 ACEI,从小剂量开始,逐渐递增,直至达到目标剂量。滴定剂量和过程需个体化。对于部分由于 ACEI 不能耐受(如咳嗽)的患者可以考虑使用 ARB。两药不能合用。

2. β 受体阻滞剂 所有左心室射血分数<40%的患者若无禁忌都应使用 β 阻滞剂。包括卡维地洛、美托洛尔和比索洛尔。应在 ACEI 和利尿剂的基础上加用,需从小剂量开始,逐步加量。以达到目标剂量或最大耐受剂量。

3. 盐皮质激素受体拮抗剂(Mineralocorticoid receptor antagonist, MRA) 包括依普利酮(Eplerenone)和螺内酯。为保钾利尿剂。对于在 ACEI 和 β 阻滞剂基础上仍有症状且无肾功能严重受损(肌酐清除率>30mL/min)的患者应该使用。应密切监测电解质水平(K^+<5.0mEq/dL)。螺内酯可引起少数男性患者乳房发育。

4. 肼屈嗪和二硝酸异山梨醇 此二药合用可以作为 ACEI 和 ARB 不能耐受患者的替代。也可用于那些使用 ACEI、β 阻滞剂和 MRA 后仍有心力衰竭症状的患者。

Notes

5. 伊伐布雷定(Ivabradine)　是 If 通道阻滞剂,它能减慢窦性心率,但并不减慢房颤时的心室率。对于不能耐受 β 阻滞剂,心率≥70/min 的患者可使用。

6. 利尿剂的应用　能有效改善胸闷、气短和水肿等症状。通常从小剂量开始,如呋塞米每日 20mg 或氢氯噻嗪每日 25mg,根据尿量及体重变化调整剂量。

7. 洋地黄　主要用于 ACEI(ARB)、β 阻滞剂、MRA 治疗后仍有症状,或者不能耐受 β 阻滞剂的患者。能有效改善症状,尤其用于减慢房颤心力衰竭患者的心室率,但可能对生存不利。

上述药物中 ACEI、β 阻滞剂和 MRA 对改善预后有明确的疗效。而其他药物对远期生存的影响尚缺乏充分证据,但能有效改善症状。值得指出的是临床上一般不宜将 ACEI、ARB、MRA 三者合用。噻唑烷二酮(Thiazolidinediones)、格列酮类(Glitazones)可能加重心力衰竭,应该避免使用。NASAIDs 和 COX2 可能造成水钠潴留,也应该避免使用。

(三) 心力衰竭的心脏再同步化治疗(Cardiac resynchronization therapy,CRT)

CRT 是通过置入带有左心室电极的起搏器,同步起搏左、右心室使心室的收缩同步化。这一治疗对部分心力衰竭病人有显著疗效。患者需要在药物治疗的基础上选用。

对于经充分药物治疗后纽约心功能分级(NYHA)为Ⅲ或非卧床Ⅳ级的患者,CRT 治疗的适应证为:左心室射血分数(LVEF)≤35%;左束支阻滞 QRS 波≥120ms,非左束支阻滞的患者 QRS 波≥150ms;预期有质量的寿命在 1 年以上。本治疗可缓解症状,改善心功能,降低死亡率。

对于经充分药物治疗后 NYHA 为Ⅱ级的患者,CRT 治疗的适应证为:左心室射血分数(LVEF)≤35%;左束支阻滞 QRS 波≥130ms,非左束支阻滞的患者 QRS 波≥150ms。预期有质量的寿命在 1 年以上。

(四) 晚期或难治性心衰患者(心衰分级 D)治疗

对于晚期心衰患者治疗,除上述介绍的药物外还需要包括:①限制进水,一般每日进水量为在 1.5~2L 内。②静脉使用强心药物以维持重要脏器灌注和功能,常用药物包括多巴胺、多巴酚丁胺、米力农(Milrinone)。③心脏机械循环支持(MCS,Mechanical Circulatory Support)通常作为过渡到心脏移植的一种方式。④严重心力衰竭内科治疗无效的病例可考虑心脏移植。也有试行左心室成形术者,通过切除部分扩大的左心室同时置换二尖瓣,以减轻反流、改善心功能,但疗效尚不确定。⑤临终关怀和关闭植入型心脏复律除颤器(Implantable cardioverter-defibrillator,ICD)功能以减少患者痛苦。

(五) 抗凝治疗

血栓栓塞是常见的并发症,对于有房颤或已经有附壁血栓形成或有血栓栓塞病史的患者须长期华法林等抗凝治疗。

(六) 心律失常和心脏猝死的防治

对于房颤的治疗可参考心律失常相关章节。心衰患者 ICD 预防心脏猝死的适应证包括:①持续性室速史;②室速、室颤导致的心跳骤停史;③左心室射血分数<35%,纽约心功能分级(NYHA)为Ⅱ~Ⅲ级,预期生存时间>1 年,且有一定生活质量。

【以心脏扩大为表现的特殊类型心肌病】　扩张型心肌病中部分病因比较明确,具有很独特的临床特点,值得专门介绍。其中我国北方曾经流行的、与食物中缺硒有关的克山病几乎绝迹,故不赘述。

(一) 酒精性心肌病(Alcoholic cardiomyopathy)

长期大量饮酒可能导致酒精性心肌病。其诊断依据包括:有符合扩张型心肌病的临床表现;有长期过量饮酒史(WHO 标准:女性>40g/d,男性>80g/d,饮酒 5 年以上);既往无其他心脏病病史。若能早期戒酒,多数患者心脏病情能逐渐改善或恢复。

(二) 围产(生)期心肌病(Peripartum cardiomyopathy)

既往无心脏病的女性于妊娠最后 1 个月至产后 6 个月内发生心力衰竭,临床表现符合扩张

Notes

型心肌病特点可以诊断本病。其发生率约为1/1300～4000次分娩。发病具有明显的种族特点，以非洲黑人发病最高。高龄和营养不良、近期出现妊高征、双胎妊娠及宫缩制剂治疗与本病发生有一定关系。通常预后良好，但再次妊娠常引起疾病复发。

（三）心动过速性心肌病（Tachycardia Induced cardiomyopathy）

多见于房颤或室上性心动过速。临床表现符合扩张型心肌病特点。有效控制心室率是治疗关键。同时需要采用包括阻断神经-体液激活的药物，包括ACEI、β阻滞剂和MRA等。

（四）致心律失常右室心肌病（Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy，ARVC）

又称为致心律失常右心室发育不良（Arrhythmogenic right ventricular dysplasia，ARVD），是一种遗传性心肌病，以右心室心肌逐渐被脂肪及纤维组织替代为病理特征，左心室亦可受累。青少年发病，临床以室性心动过速、右心室扩大和右心衰竭等为特点。心电图 V_1 和 V_2 导联可见特殊的epsilon波。心室晚电位阳性患者易猝死。

（五）心肌致密化不全（Ventricular non-compaction）

属于遗传性心肌病。患者胚胎发育过程中心外膜到心内膜致密化过程提前终止。临床表现为左心衰和心脏扩大。心脏超声检查左心室疏松层与致密层比例大于2（图3-10-4）。CMR是另一有效诊断工具。临床处理主要是针对心力衰竭治疗。有左束支阻滞的患者置入CRT可望获得良好效果。

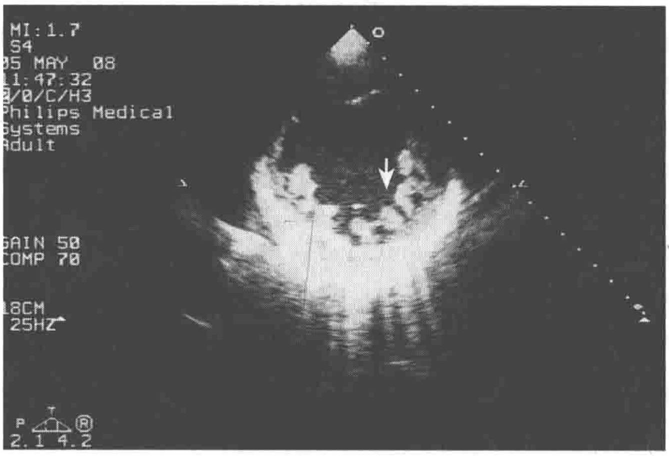


图3-10-4 左室致密化不全的超声心动图

左室短轴切面，可见到有较多的疏松肌小梁（箭头），在收缩期，左心室疏松层与致密层之比大于2

（六）心脏气球样变（Takotsubo cardiomyopathy）

本病少见。发生与过度情绪激动或精神打击等因素有关，如亲人过世、地震等。故又称"伤心综合征（Brocken Heart）"或"应急综合征"（Stress）。临床表现为突发胸骨后疼痛伴心电图ST段抬高和或T波倒置。冠状动脉相对正常。左心室功能受损，心室造影或心脏超声显示心室中部和心尖部膨出。临床过程呈一过性。精神支持和心理安慰是主要的治疗。B阻滞剂治疗可望减少心脏破裂的发生。

（七）缺血性心肌病（Ischemic cardiomyopathy）

冠状动脉粥样硬化多支病变造成的弥漫性心脏扩大和心力衰竭称为缺血性心肌病，又称缺血性心脏病。虽然欧美指南中都把冠状动脉疾病排除在心肌病的病因之外，但是文献中通常接受这一定义。

第二节 肥厚型心肌病

Notes

肥厚型心肌病（Hypertrophic cardiomyopathy，HCM）是一种遗传性心肌病，以室间隔非对称性

肥厚为解剖特点。根据左心室流出道有无梗阻又可分为梗阻性和非梗阻性肥厚型心肌病。人群患病率约为200/10万。

本病预后差异很大。是青少年和运动猝死的最主要原因之一。少数进展为终末期心衰。另有少部分出现房颤和栓塞。不少患者症状轻微,预期寿命可以接近常人。

【病因与分子遗传学】 肥厚型心肌病为常染色体显性遗传。目前已发现至少18个疾病基因和500种以上变异,约一半病例可以检出致病基因。其中最常见的基因突变为β-肌球蛋白重链及肌球蛋白结合蛋白C的编码基因。肥厚型心肌病的表型呈多样性,与致病的突变基因、基因修饰及不同的环境因子有关。

【病理生理】 在梗阻性患者,左心室收缩时快速血流通过狭窄的流出道产生负压,引起二尖瓣前叶前向运动(systolic anterior motion,SAM),加重梗阻。此作用在收缩中、后期较明显。有些患者静息时梗阻不明显,运动后变为明显。静息或运动负荷超声显示左心室流出道压力阶差≥30mmHg者,属梗阻性肥厚型心肌病,约占70%。

HCM患者胸闷气短等症状的出现与左心室流出道梗阻、左心室舒张功能下降、小血管病变造成心肌缺血等因素有关。其中舒张功能下降常常出现很早,甚至在室间隔肥厚发生之前,此时静息状态射血分数和心输出量可以正常,然而运动峰值心输出量由于心率快时心室充盈不良而下降。

【病理改变】 大体解剖主要为心室肥厚,尤其是室间隔肥厚,部分病人的肥厚部位不典型,可以是左心室靠近心尖部位。组织学病理改变有3大特点:心肌细胞排列紊乱;小血管病变;间质纤维瘢痕形成。

【临床表现】

(一)症状

最常见的症状是劳力性呼吸困难和乏力,其中前者可达90%以上。夜间阵发性呼吸困难较少见。1/3的患者可有劳力性胸痛。最常见的持续性心律失常是房颤。部分患者有晕厥,常于运动时出现,与室性快速心律失常有关。该病是青少年和运动员猝死的主要原因。

(二)体征

体格检查可见心脏大致正常或轻度增大,可能闻及第四心音。流出道梗阻的患者可于胸骨左缘第3~4肋间闻及较粗糙的喷射性收缩期杂音。心尖部也常可听到收缩期杂音,这是因为二尖瓣前叶移向室间隔导致二尖瓣关闭不全所致。增加心肌收缩力或减轻心脏后负荷的措施,如含服硝酸甘油、应用强心药、作Valsalva动作或取站立位等均可使杂音增强;相反凡减弱心肌收缩力或增加心脏后负荷的因素,如使用β受体阻滞剂、取蹲位等均可使杂音减弱。

【辅助检查】

(一)胸部X线检查

普通胸部X线心影大小可以正常或左心室增大。

(二)心电图(图3-10-5)

变化多端。主要表现为QRS波左心室高电压、ST段压低和T波倒置、异常Q波。ST压低和T波倒置多见于Ⅰ、aVL、V_4~V_6导联。少数患者可有深而不宽的病理性Q波。见于导联Ⅱ、Ⅲ、aVF,和某些胸导联。此外,ECG可有室内传导阻滞和其他各类心律失常。

(三)超声心动图

是HCM最主要的诊断手段。室间隔不对称肥厚而无心室腔增大为其特征。舒张期室间隔厚度≥15mm或与后壁厚度之比≥1.3需考虑诊断(图3-10-6)。伴有流出道梗阻的病例可见室间隔流出道部分向左心室内突出、二尖瓣前叶在收缩期前移(Systolic anterior motion,SAM)、左心室顺应性降低等。值得强调的是,由于不同病例严重程度可以存在较大差异,静息状态下室间隔厚度未达上述标准不能完全除外本病诊断。静息状态下无流出道梗阻者需要评估激发状态下的情况。

Notes

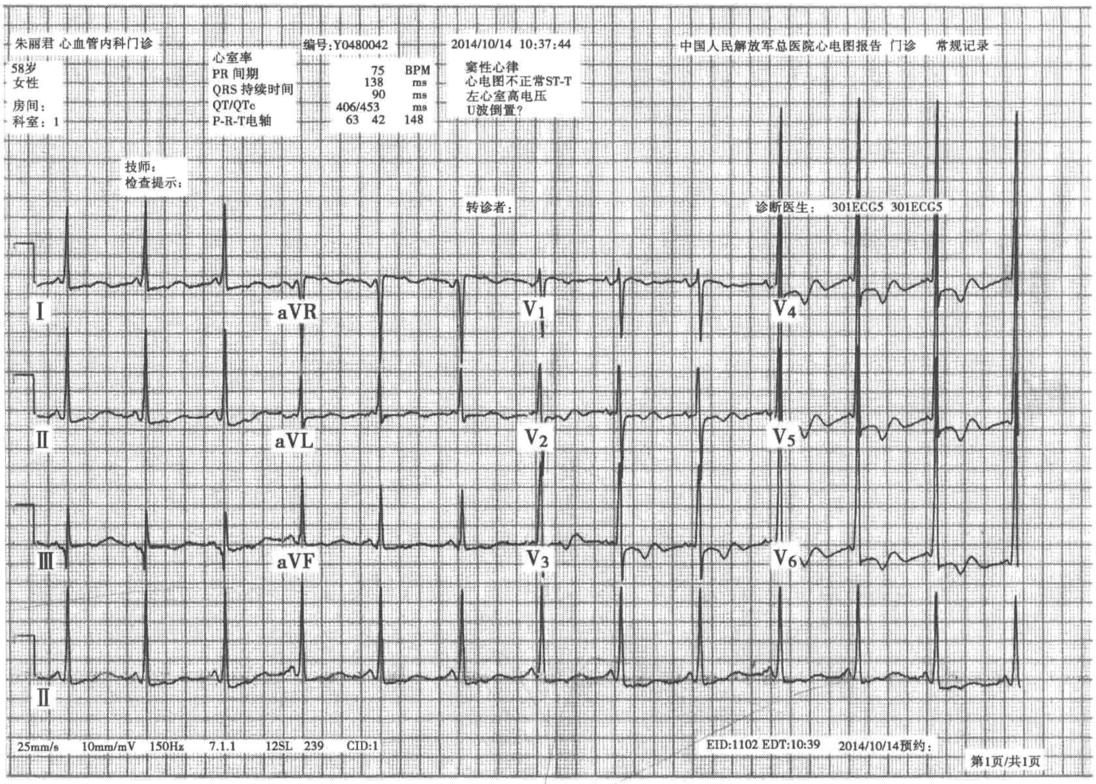


图 3-10-5 肥厚型心肌病的心电图表现

患者,女性,58 岁,体检发现心电图异常 20 年,近 10 年时有心悸。心脏超声显示室间隔厚度达 18mm。ECG 显示左心室高电压、ST 段压低和 T 波倒置与双向

图 3-10-6 肥厚型心肌病心脏超声图表现
(室间隔厚度达 21mm)

部分患者心肌肥厚局限于心尖部,尤以前侧壁心尖部为明显,如不仔细检查,容易漏诊。

(四) 心脏磁共振(CMR)

心脏磁共振有很高的诊断和鉴别诊断价值,尤其是心脏超声检查不能明确诊断时(由于声窗不良无法清晰显示者),或者需要与其他原因引起的心肌肥厚(如心脏淀粉样变、Fabry 病、LAMP2 心肌病)进行鉴别时。CMR 能清晰显示心室壁和(或)室间隔局限性或普遍性增厚。梗阻性 HCM 在 CMR 上可见左心室流出道狭窄,SAM 征和二尖瓣关闭不全。心尖肥厚病例可见左

Notes

心室腔呈铁铲样改变伴心尖闭塞。同位素钆延迟增强(LGE)扫描可以发现和评估心肌纤维化及其程度,帮助进行危险分层。CMR 也可用于室间隔切除术或消融术的术前和术后评估肥厚和纤维化程度。

(五)核素显像

核素显像,尤其是 99mTc-DPD 可用于心肌淀粉样变与肥厚型心肌病的鉴别,前者呈阳性。具有以下特征的患者应该考虑进行此项检查:年龄>65 岁;有双侧腕管综合征病史;无肥厚型心肌病家族史;有心电图和心肌影像特征。

(六)心脏 CT

适合心脏超声图像不清楚且有 CMR 禁忌证的患者,如严重肺气肿并植入了心脏起搏器或 ICD 的患者。

(七)心导管检查和冠状动脉造影

心导管检查可显示左心室舒张末期压力增高。有左心室流出道狭窄者在心室腔与流出道之间存在收缩期压力阶差。心室造影显示左心室变形,可呈香蕉状、犬舌状或纺锤状(心尖部肥厚时)。

HCM 患者冠状动脉造影多无异常,但对那些有疑似心绞痛症状和心电图 ST-T 改变的患者有重要鉴别价值。对于不稳定心绞痛、心脏猝死复苏和持续室速患者应该检查。

(八)心内膜心肌活检

一般不用于 HCM 诊断。心肌活检对除外浸润性和储积性心肌病有重要价值,用于高度怀疑而其他方法无法确诊的淀粉样变、糖原贮积症等。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断标准

根据病史及体格检查,超声心动图显示舒张期室间隔厚度≥15mm 或与后壁厚度之比≥1.3。近年来 CMR 越来越多用于诊断。阳性家族史(猝死、心肌肥厚等)有助于诊断。基因检查有助于明确遗传学异常。

2014 年欧洲心脏学会指南对基因筛查用于先证者、儿童患者、患者亲属等都有详细说明。

(二)鉴别诊断

鉴别诊断需要除外左心室负荷增加引起的心室肥厚,包括高血压、主动脉瓣狭窄、先天性心脏病、运动员心脏肥厚等。这些情况的心肌肥厚多呈对称性。

此外,还需要除外异常物质沉积引起的心肌肥厚,包括淀粉样变、糖原贮积症等。其他相对少见的全身疾病如嗜铬细胞瘤、Fabry 病、血色病、心面综合征、线粒体肌病、Danon 病、遗传性共济失调及某些遗传代谢性疾病也可引起心肌肥厚,但常伴有其他系统受累表现有助鉴别。心脏超声提示心肌储积性疾病或浸润性疾病的征象包括:心肌呈毛玻璃样、颗粒状;房间隔增厚;房室瓣结节样增厚;收缩功能轻度降低伴舒张期功能障碍以及少量心包积液。

HCM 晕厥患者需要进行 12 导联 ECG、直立运动试验、静息和运动多普勒心脏超声、48 小时 Holter 检查。对于 SCD 低危的晕厥患者应该考虑植入性循环记录器(insertable loop recorder, ILR)。

【HCM 的处理】 肥厚型心肌病的治疗旨在改善症状、减少合并症和预防猝死。其方法是减轻流出道梗阻、改善心室顺应性、防治血栓栓塞事件和识别高危猝死患者。治疗需要个体化。

(一)药物治疗

药物治疗是基础。针对流出道梗阻的药物主要有 β 受体阻滞剂和非二氢吡啶类钙拮抗剂。当出现充血性心力衰竭时需要采用针对性处理。对房颤病人需要抗凝治疗。值得指出的是,对病因不清楚的胸闷不适患者使用硝酸酯类药物时需要注意除外梗阻性 HCM,以免使用后加重梗阻。

Notes

1. 减轻左心室流出道梗阻、改善舒张功能　β 受体阻滞剂是梗阻性肥厚型心肌病的一线治疗用药，可改善心室松弛，增加心室舒张期充盈时间，减少室性及室上性心动过速。非二氢吡啶类钙离子拮抗剂也具有负性变时和减弱心肌收缩力作用，可改善心室舒张功能，对减轻左心室流出道梗阻也有一定治疗效果，可用于那些不能耐受 β 受体阻滞剂的患者。由于担心 β 受体阻滞剂与钙离子拮抗剂联合治疗出现心率过缓和低血压，一般不建议合用。此外，丙吡胺能减轻左心室流出道梗阻，也是候选药物，但心脏外副作用相对多见。

2. 针对心力衰竭的治疗　疾病后期可出现左心室扩大伴收缩功能减低和慢性心功能不全的临床表现。治疗药物选择与其他原因引起的心力衰竭相同。包括 ACEI、ARB、β 受体阻滞剂、利尿剂、螺内酯甚至地高辛。

3. 针对房颤　肥厚型心肌病最常见的心律失常是房颤，发生率达 20%。胺碘酮能减少阵发性房颤发作。对持续性房颤，可予 β 受体阻滞剂控制心室率。除非禁忌，一般需考虑口服抗凝药治疗。

（二）非药物治疗

1. 手术治疗　对于药物治疗无效、心功能不全（NYHA Ⅲ～Ⅳ级）患者，若存在严重流出道梗阻（静息或运动时流出道压力阶差大于 50mmHg），需要考虑行室间隔切除术。目前美国和欧洲共识将手术列入合适病人的首选治疗。

2. 酒精室间隔消融术　经冠状动脉间隔支注入无水酒精造成该供血区域室间隔坏死，此法可望减轻部分患者左心室流出道梗阻及二尖瓣反流，改善症状。其适应证大致同室间隔切除术。缺点包括：消融范围的不确定性；部分病人需要重复消融；长期预后尚不清楚。目前欧美指南将此列入为手术替代方法，主要针对那些年龄过大、手术耐受差、合并症多以及缺乏技术精良手术医师的情况。

3. 起搏治疗　对于其他病因有双腔起搏置入适应证的患者，选择右心室尖起搏可望减轻左心室流出道梗阻。对于药物治疗效果差而又不太适合手术或消融的流出道梗阻患者可以选择双腔起搏。

（三）猝死的风险评估和 ICD 预防

肥厚型心肌病是青年和运动员心源性猝死最常见的病因。预测猝死高危风险的因素包括：曾经发生过心跳骤停；一级亲属中有 1 个或多个 HCM 猝死发生；左心室严重肥厚（≥30mm）；Holter 检查发现反复非持续室性心动过速；运动时出现低血压；不明原因晕厥，尤其是发生在运动时。未植入 ICD 的患者每 1～2 年需要进行风险评估。

ICD 植入预防猝死必须与患者/家属充分沟通并共同决定。以下情况有 ICD 植入适应证：①SCD病史；②有 VF 或 VT 病史；③一级亲属猝死病例；④心室厚度≥30mm；⑤近期有 1 次或多次晕厥史；⑥有非持续室速，年龄小于 30 岁；⑦运动低血压并有其他高危因素；⑧儿童不明原因晕厥、LV 严重肥厚、家庭成员 SCD 史。儿童 ICD 植入时需要顾及手术的高并发症风险。

（四）HCM 孕妇的特殊关注

必须重视 HCM 孕妇的宣教和处理。怀孕前就应该对男、女双方就疾病遗传问题给予咨询。怀孕前已使用 β 阻滞剂的患者应该继续使用。怀孕期间出现症状的患者应该启用 β 阻滞剂。使用 β 阻滞剂的孕妇应该监测胎儿和新生儿生长。β 阻滞剂中最好选择美托洛尔。阴道分娩应该作为多数孕妇的首选分娩方式。房颤患者应该根据情况选用低分子肝素或华法林（孕第 4～6 个月）抗凝。持续房颤应该考虑电复律。

（五）随访

对所有 HCM 患者都应该进行随访。建议对病情稳定者每 12～24 个月检查 12 导联心电图、48 小时动态心电图和心脏超声。出现症状或加重时随时进行 12 导联心电图、动态心电图和心脏超声检查。另外，根据患者病情选择 CMR 和运动试验。

Notes

第三节 限制型心肌病

限制型心肌病(restrictive cardiomyopathy,RCM)是以心室壁僵硬度增加、舒张功能降低、充盈受限而产生临床右心衰症状为特征的一类心肌病。患者心房明显扩张,早期左心室不扩张,收缩功能多正常,室壁不增厚或仅轻度增厚。随着病情进展左心室收缩功能受损加重,心腔可以扩张。发病率不详,可能是3种类型心肌病中最少见的。除了少数有特殊治疗方法的疾病外,大多数RCM确诊后5年生存期仅约30%。

【病因与发病机制】 限制型心肌病多属于混合性心肌病。病因包括特发性,家族/遗传性和由全身疾病引起的特殊类型。家族/遗传性多为常染色体显性遗传,其中部分累及肌钙蛋白I基因,也可以累及肌间线蛋白(desmin)基因。少数为常染色体隐性遗传或X性联遗传。由全身疾病引起的最多为淀粉样变(包括原发轻链、甲状腺素转运蛋白异常、老年性),其余为结节病、类癌、硬皮病和蒽环类抗生素毒性等。

本病根据病变可以分为以下4类:①浸润性:细胞内或细胞间有异常物质或代谢产物堆积,包括淀粉样变性、结节病、高雪氏病;②非浸润性:包括特发性限制型心肌病,部分可能属于和其他类型心肌病重叠的情况如轻微扩张型心肌病、肥厚型/假性肥厚型心肌病,病理改变以纤维化为特征的硬皮病、糖尿病心肌病等;③储积性:包括血色病、Fabry病、糖原贮积症;④心内膜病变为主:如心内膜纤维化、心内膜弹力纤维增生症(幼年发病,可能与腮腺炎病毒感染有关)、高嗜酸细胞综合征、放射性、蒽环类抗生素等药物引起,以及类癌样心脏病和转移性癌等。

【病理改变与病理生理】 主要病理改变为心肌纤维化、炎性细胞浸润和心内膜面瘢痕形成。这些病理改变使心室壁僵硬、充盈受限,心室舒张功能减低。心房后负荷增加使心房逐渐增大,静脉回流受阻,静脉压升高,导致临床右心衰表现。

【临床表现】 右心衰较重为本病临床特点。早期表现为活动耐量下降、乏力、呼吸困难。随病程进展逐渐出现肝大、腹腔积液、全身水肿。

体格检查可见颈静脉怒张,Kussmaul征。心脏听诊常可闻及奔马律,窦性心律时容易听到第四心音。血压低提示预后不良。可有肝大、移动性浊音阳性、下肢可凹性水肿。

【辅助检查】

(一)实验室检查

继发性患者可能伴随相应原发病的实验室异常,如淀粉样变性患者可能有尿本周氏蛋白。BNP在限制性心肌病人明显增高,此有助于鉴别其他原因引起的呼吸困难,包括缩窄性心包炎。

(二)心电图

心肌淀粉样变患者常常为QRS波低电压。QRS波异常和ST-T改变在限制性心肌病较缩窄性心包炎明显。

(三)心脏超声

双心房明显扩大和心室仅轻度肥厚有助于限制型心肌病诊断。心肌呈毛玻璃样改变常常是心肌淀粉样变的特点(图3-10-7/文末彩图3-10-7)。

(四)X线片、冠状动脉CT、CMR

心影无明显增大(有心包积液时例外),可以有胸腔积液。胸片中见心包钙化,CT和CMR见心包增厚提示缩窄性心包炎可能。冠状动脉CT见严重、多支冠状动脉狭窄提示缺血是心肌损害的可能原因。CMR检查对某些心肌病有重要价值,如心肌内呈颗粒样的钆延迟显像(LGE)见于心肌淀粉样变性。

(五)心导管检查

有助于鉴别缩窄性心包炎。限制型心肌病患者右心室收缩压明显增高(常常>50mmHg),尤

Notes

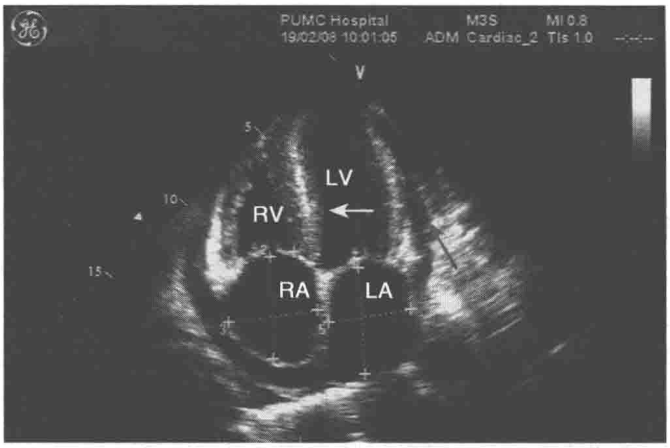


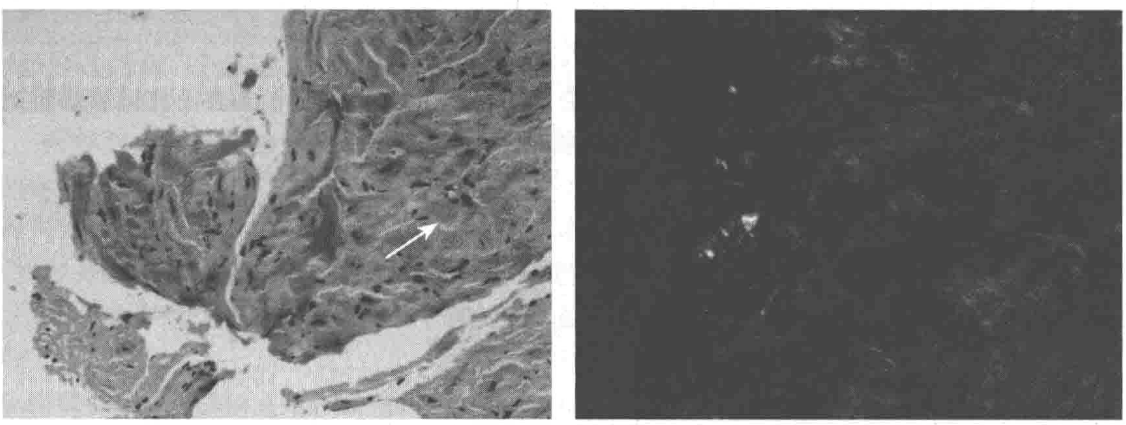
图 3-10-7 心肌淀粉样变的超声心动图表现

心尖四腔心切面,可以看到左室肥厚,特别是室间隔(黄色箭头),呈毛玻璃样;通常会伴有心包积液(红色箭头指示 LV 旁的液性暗区);由于导致心肌限制性舒张功能障碍,会有左房或者双房的增大。LV:左心室;RV:右心室;LA:左心房;RA:右心房

其是呼气末。而缩窄性心包炎患者呼气末右心室压力相对较低。(参见“缩窄性心包炎”相关章节)

(六) 心肌活检

对于心肌淀粉样变性和高嗜酸细胞综合征等具有确诊的价值。心肌淀粉样变在刚果红染色后表现为无定型、均匀、淡染的红色物质(图 3-10-8A/文末彩图 3-10-8A),在偏光镜下显示为苹果绿(图 3-10-8B/文末彩图 3-10-8B)。



A B

图 3-10-8 心肌淀粉样变时心内膜心肌活检病理表现

A:刚果红染色光镜下可以看到在心肌细胞的间质内有较多的无定型、均匀、淡染为红色的物质(箭头),即淀粉样物质;B:这些淀粉样物质在偏光显微镜下呈典型的苹果绿色

【诊断与鉴别诊断】 根据运动耐力下降、水肿病史及右心衰表现需要怀疑限制型心肌病。如果患者心电图肢导联低电压、超声心动图见双房增大、室壁不厚或轻度增厚、左心室不扩大而充盈受限,应考虑限制型心肌病。

心肌淀粉样变的心脏超声显示心室壁呈磨玻璃样改变。其他引起限制型心肌病的全身疾病具有相应的临床特征。这些疾病包括:血色病、结节病、高嗜酸细胞综合征、系统性硬化症等。病史中需要询问放射、放疗史,药物使用史等。

鉴别诊断应除外缩窄性心包炎,两者的临床表现及血流动力学改变十分相似。缩窄性心包

炎患者以往可有活动性心包炎或心包积液病史。查体心尖搏动消失、可有奇脉、心包叩击音。胸部X线有时可见心包钙化。超声心动图有时可见心包增厚、室间隔抖动征。而限制型心肌病常有双心房明显增大、室壁可增厚。CMR在限制型心肌病有室壁钆延迟强化，而缩窄性心包炎则可见心包增厚。

心导管压力测定有助于疑难病例的鉴别。心内膜心肌活检有助于发现限制型心肌病的某些病因（如淀粉样变性、糖原贮积病）。

【治疗】 原发性限制型心肌病无特异性治疗手段。治疗重点为避免劳累和预防呼吸道感染等可能加重心力衰竭的诱因。该病引起的心力衰竭对常规治疗反应不佳，往往成为难治性心力衰竭。对于继发性限制型心肌病，部分疾病有针对病因的特异性治疗。

第四节 心肌炎

心肌炎（myocarditis）是心肌的炎症性疾病。最常见病因为病毒感染。细菌、真菌、螺旋体、立克次体、原虫、蠕虫等感染也可引起心肌炎，但相对少见。非感染性心肌炎的病因包括药物、毒物、放射、结缔组织病、血管炎、巨细胞性、结节病等。心肌炎起病急缓不定，少数呈爆发性导致急性泵衰竭或猝死。病程多有自限性，但也可进展为扩张型心肌病。本节重点叙述病毒性心肌炎。

【病因和发病机制】 多种病毒都可能引起心肌炎，包括肠病毒、腺病毒、流感病毒、人类疱疹病毒-6、Epstein-Barr病毒、巨细胞病毒、丙肝病毒、细小病毒B19等。有认为近年来细小病毒B19（PVB19）和人类腺病毒6的致病率增加。对于心肌活检未能找到病毒，同时除外其他原因而诊断为淋巴细胞和巨细胞心肌炎的病例，可能属于自身免疫或特发性心肌炎。

病毒性心肌炎的发病机制包括：①病毒直接侵犯机体；②病毒与机体免疫反应共同作用。直接侵犯造成心肌直接损害，而病毒介导的免疫损伤，主要是由T淋巴细胞介导。此外还有多种细胞因子和一氧化氮等介导的心肌损害和微血管损伤。这些变化均可损害心肌组织结构和功能。心肌炎症长期不愈，体内抗体与心肌自身抗原（如肌红蛋白）作用，最终可以导致扩张型心肌病。

【临床表现】 本病见于任何年龄，以青少年多见。症状轻重不一，患者可以无症状而在因其他意外死亡后尸体解剖时发现。

（一）症状

病毒性心肌炎患者临床表现取决于病变的广泛程度与部位，轻者可完全没有症状，重者甚至出现心源性休克及猝死。多数患者发病前1～3周有病毒感染前驱症状，如发热、全身倦怠感和肌肉酸痛，或恶心、呕吐等消化道症状。随后可以有心悸、胸痛、呼吸困难、水肿，甚至晕厥、猝死。临床诊断的病毒性心肌炎绝大部分是以心律失常为主诉或首见症状，其中少数可因此发生昏厥或阿-斯综合征。

（二）体征

查体常有心律失常，以房性与室性期前收缩及房室传导阻滞最为多见。心率可增快且与体温不相称。听诊可闻及第三、第四心音或奔马律，部分患者可在心尖部闻及收缩期吹风样杂音。心衰患者可有颈静脉怒张、肺部湿啰音、肝大等体征。重症可出现低血压、四肢湿冷等心源性休克体征。

（三）临床类型

患者因心肌受累部位和程度不同可以表现为4个不同临床类型。

1. 急性冠脉综合征样表现 患者发病前1～4周有呼吸道或消化道感染；胸痛同时有心电图改变（ST抬高/压低，T波倒置），但冠脉造影并未能显示有相应的血管病变；心脏超声或CMR检查显示有或者没有心肌收缩功能障碍；可以伴或不伴cTnT/cTnI升高，变化类似心梗或表现为持续升高较长时间（大于1周）。

Notes

2. 新发心衰或心衰加重 近2周至3个月出现心衰或心衰加重。心脏超声或CMR检查无室壁增厚或心室扩张。无冠心病和其他原因。发病前有消化道或呼吸道感染,或者为围产期。ECG无特异性改变,可有束支阻滞、房室阻滞和/或室性心律失常。

3. 慢性心衰 心衰超过3个月,无冠心病和其他原因。心脏超声或CMR显示心室功能受损,提示扩张型心肌病或非缺血性心肌病。ECG显示束支阻滞、房室阻滞和/或室性心律失常。

4. 病情危重 无冠心病或其他心衰原因。表现为严重室性心律失常或心脏猝死;左室功能严重受损、心源性休克。

【辅助检查】

(一) 胸部X线检查

可见心影扩大,有心包积液时可呈烧瓶样改变。

(二) 心电图

改变常见但多非特异。包括ST段轻度移位和T波倒置。合并急性心包炎的患者可有除了aVR导联以外广泛导联ST段抬高。少数可出现病理性Q波。可出现各种心律失常,特别是室性心律失常和房室传导阻滞等。

(三) 红细胞沉降率(ESR)和超敏C反应蛋白升高

属于非特异性炎症指标,升高也可以见于心包炎等病人。

(四) 肌钙蛋白、CK-MB和脑钠肽

前两者心肌受损时升高,肌钙蛋白比CK-MB敏感,但都不属于心肌炎特异性指标,正常也不能除外心肌炎。脑钠肽升高见于心衰病例,对心肌炎的诊断也不具有特异性。

(五) 病毒血清学检测

对病毒性心肌炎诊断价值有限。因为非心肌炎人群的血液中IgG抗体阳性率较高。而非心肌炎病毒感染造成抗体滴度升高的比例也不低。近来有研究显示血清学病毒抗体阳性与心肌活检结果的相关性较差。

(六) 超声心动图检查

可正常,也可显示左心室增大,室壁运动减低,左心室收缩功能减低,附壁血栓形成等。合并心包炎者可有心包积液。

(七) 心脏磁共振(CMR)

对心肌炎诊断有较大价值。典型表现为钆延迟增强显像(LGE),可见心肌片状强化(图3-10-9/文末彩图3-10-9)。

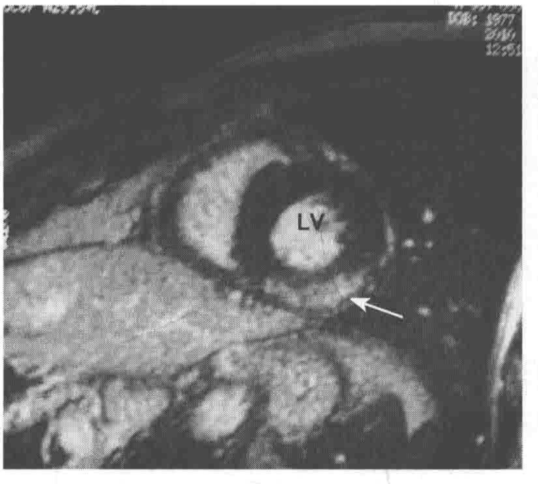


图3-10-9 心肌炎的核磁表现

左室短轴切面,钆延迟显像(LGE)时可在侧后壁处心肌内、心外膜下有片状增强(箭头)。LV:左心室

(八) 心内膜心肌活检

是心肌炎诊断的金标准。心内膜和心肌内检出病毒、病毒抗原、病毒基因片段或病毒蛋白可以确立诊断。此检查除了用于诊断,还有助于病情及预后的判断。因为属有创,本检查只用于病情急重、治疗反应差、原因不清的患者,对于轻症患者不作为常规检查。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断

病毒性心肌炎的诊断主要依据临床。包括典型的前驱感染史;心衰和/或心律失常相应的症状及体征;心电图、心肌酶学检查改变;超声心动图、心脏磁共振显示的心肌损伤证据。确诊有赖于心肌活检。

最近发表的欧洲心肌炎诊断标准包括：①临床表现：胸痛；急性或慢性心衰加重；心悸、心律失常、晕厥、猝死幸存；不明原因心源性休克。②辅助检查：ECG/Holter 显示严重心律失常；心肌损害标记物（TnT/TnI）升高；心脏影像/功能异常（ECHO/CMR/造影）；CMR 心肌水肿和 LGE 有片状强化。

（二）鉴别诊断

所有患者必须除外冠心病、高血压所致和其他心脏外的非炎症性疾病。应注意排除甲状腺功能亢进、二尖瓣脱垂综合征以及影响心肌的其他疾患，如结缔组织病、血管炎、药物及毒物等。必要时可采用心内膜心肌活检来明确诊断。

【治疗和预后】 怀疑病毒性心肌炎的患者需要入院监护，因为该病变化无常、发展迅速。患者切忌进行运动试验，必须限制活动。

本病目前尚无特异性治疗，对心力衰竭但血流动力学尚可的患者需要使用利尿剂、血管扩张剂、ACEI/ARB，必要时加用醛固酮拮抗剂。对于有心包炎的患者可以使用非激素类抗炎药物阿司匹林，但对预后的影响不确定。出现快速心律失常者，可以用抗心律失常药物。高度房室传导阻滞或窦房结功能损害而出现晕厥或明显低血压时可考虑使用临时心脏起搏器。急性期病人不推荐 ICD 治疗。

对血流动力学不稳定的患者应该收入 ICU，并给予呼吸支持和必要的机械循环支持。后者主要方法有左心室辅助装置（LVAD）和体外膜肺（ECMO），设法过渡到心脏移植或好转。

近期有研究显示，对慢性和病毒阴性心肌炎患者使用免疫抑制和免疫调节剂治疗可望改善预后，但这些研究结果尚需要随机、对照临床研究确认。糖皮质激素的疗效并不肯定，不主张常规使用。但对其他治疗效果不佳者，仍可考虑在发病 10 天至 1 个月之间使用。此外，临床上还可应用促进心肌代谢的药物如三磷酸腺苷、辅酶 A、环化腺苷酸等。

【预后】 预后取决于病因、临床表现和开始治疗时疾病所处阶段。约一半病例在 2～4 周后好转，约 25% 患者发展为持续心功能不全，另有少数病情恶化而死亡或进展为扩张型心肌病最终需要心脏移植。资料显示，病变累及双心室预后不良。爆发性心肌炎在儿童和婴儿多见，预后差。不明原因巨细胞心肌炎预后也差。所有心肌炎患者需要长期随访，对心肌酶持续升高的患者随访中有必要进行心肌活检。

（方　全）

推荐阅读文献

1. Gersh BJ. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2011;124:e783-e831
2. Yancy CW. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. published online June 5, 2013
3. Maron BJ. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation. 2006;113:1807-1816
4. Elliott P. Classification of the Cardiomyopathies: a Position Statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2008;29:270-276
5. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th Ed, New York: McGraw-Hill, 2012
6. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012
7. Caforio APL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current State of Knowledge on Aetiology, Diagnosis, Management,

Notes

and Therapy of Myocarditis: a Position Statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J doi: 10. 1093/eurheartj/eht210

8. Kindermann I, Barth B, Mahfoud F, et al. Update on Myocarditis. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 779-92
9. 2014 ESC Guidelines on Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014; 35: 2733-2779

Notes

第十一章 心包疾病

要点：

1. 心包疾病的病因众多，可以是病毒或其他感染，或是全身疾病的一部分，或由邻近病变蔓延所致，病因不清者称为特发性。

2. 临床主要表现有急性心包炎、心包渗出和心包填塞或慢性心包缩窄。

3. 多数病例根据临床表现、胸部X线检查、心电图及超声心动图检查可以诊断。

4. 治疗主要针对病因、缓解症状、解除填塞与缩窄。必要时需外科干预。

心包为双层囊袋结构。心包由浆膜层和纤维层两部分组成。浆膜层分为壁层和脏层部分，壁层贴附于纤维层内面，脏层紧贴于心脏表面，两者在心底部大血管处相连续。壁层心包由浆膜层壁层和纤维层组成，脏层心包即浆膜层脏层。壁层和脏层心包间的间隙为心包腔，有15～50ml浆膜液起润滑作用。心包对心脏解剖位置起固定作用，并能缓冲由于心脏收缩对周围血管的冲击。心包也能防止由于运动和血容量增加而导致的心腔迅速扩张。心包对肺部和胸腔感染的扩散起到阻止作用。然而心包先天缺如或手术切除通常并不产生临床严重后果。

心包疾病可以由感染、肿瘤、代谢性疾病、尿毒症、自身免疫病、外伤等引起，然而多数为病因不清的特发性。临床上主要可以表现为急性心包炎、心包渗出和心包填塞及慢性缩窄性心包炎。以下主要根据病因进行分类。

1. 特发性　最常见。当临床常规检查未能明确病因时的归类。一般认为，其中多数由病毒感染引起，但常规检查往往无法明确何种病毒。

2. 感染性　病毒性、细菌性(化脓性)、结核性、真菌性、其他病原微生物感染。

3. 非感染性　急性心肌梗死、尿毒症、肿瘤、黏液腺瘤、胆固醇、乳糜性、外伤、主动脉夹层、放射性、结节病等。

4. 过敏性或免疫性　风湿性、血管炎性、药物、心肌心包损伤后(包括手术)。

本教材将重点介绍临床常见心包疾病，包括急性心包炎、心包渗出和心包填塞、缩窄性心包炎。

第一节　急性心包炎

急性心包炎(acute pericarditis)为心包脏层和壁层的急性炎症性疾病。可以单独存在，也可以是某种全身疾病累及心包的表现。

【病因】　最常见病因为特发性，一般认为占80%～90%。其他包括病毒、细菌、自身免疫病、肿瘤侵犯心包、尿毒症、急性心肌梗死后心包炎、主动脉夹层、胸壁外伤及心脏手术后。经常规检查仍无法明确病因称为特发性急性心包炎或急性非特异性心包炎，其实不少可能属于病毒感染。约1/4患者可复发。少数甚至反复发作。

【临床表现】　病毒感染者多有呼吸道或消化道感染前驱症状，同时有乏力、肌肉酸痛、发热

等。约10~12天后出现胸痛等症状。部分病人可伴有肺炎和胸膜炎临床表现。症状持续通常不超过2周。

(一) 症状

胸骨后、心前区疼痛为急性心包炎的特征，常见于炎症变化的纤维蛋白渗出期。疼痛可放射到颈部、左肩、左臂，也可达上腹部。疼痛性质尖锐，与呼吸运动相关，常因咳嗽、深呼吸、变换体位或吞咽而加重。部分患者可因心包填塞出现呼吸困难、水肿。感染性心包炎可伴发热。

(二) 体征

急性心包炎最具诊断价值的体征为心包摩擦音，呈抓刮样、粗糙的高频音。多位于心前区，以胸骨左缘第3、4肋间最为明显。典型的摩擦音可听到与心房收缩、心室收缩和心室舒张相一致的三个成分，称为三相摩擦音。身体前倾坐位、深吸气或将听诊器胸件加压后可能听到摩擦音增强。约85%患者病程中可以出现心包摩擦音，持续时间数小时、数天甚至数周当心包脏层和壁层炎症改善心包摩擦音减轻或消失。或当积液增多将二层心包分开时，摩擦音即消失。

【辅助检查】

(一) 血清学检查

取决于原发病，如感染性心包炎常有白细胞计数及中性粒细胞增加、红细胞沉降率增快等炎症反应，自身免疫病可有免疫指标阳性，尿毒症患者可见肌酐明显升高等。部分病人肌钙蛋白T(cTnT)或肌钙蛋白I(cTnI)轻度升高，此与预后无明确关系。但少数患者cTnT/cTnI明显升高提示可能心肌同时受累，属于心肌心包炎。

(二) 胸部X线检查

可无异常发现，如心包积液较多，则可见心影增大。当心包腔内液体量成人少于250ml、儿童少于150ml时，X线难以检出。

(三) 心电图

主要表现为：①除aVR和V_1导联以外的其他所有常规导联可能出现ST段呈弓背向下型抬高，aVR及V_1导联ST段压低。这些改变可于数小时至数日后恢复。②一天至数天后，随着ST段回到基线，T波逐渐出现低平及倒置。此改变可于数周至数月后恢复正常，也可长期存在。③常有窦性心动过速。积液量较大时可以出现QRS波或伴ST-T电交替。

(四) 超声心动图及心脏磁共振(CMR)

超声心动图可明确有无心包积液，并判断积液量。协助判断临床血流动力学改变是否由心包填塞所致。超声引导下行心包穿刺引流可以增加操作的成功率和安全性。

CMR能清晰显示心包积液量和分布情况，帮助分辨积液的性质。可测量心包厚度。心包延迟增强强化对诊断心包炎较敏感。对于急性心肌心包炎，CMR还有助于判断心肌受累情况。

(五) 心包穿刺和引流液检查

心包穿刺的主要指征是心包填塞。对积液性质和病因诊断也有一定帮助。可以对心包积液进行常规、生化、病原学(细菌、真菌等)、细胞学相关检查。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断

诊断根据急性起病、典型胸痛、心包摩擦音、特征性的心电图表现。超声心动图检查可以明确心包积液并判断积液量。CMR不但可以诊断心包炎并有助于判断心肌受累情况。结合病史和全身表现特点，以及相应的辅助检查有助于病因诊断。

(二) 鉴别诊断

诊断急性心包炎应注意与其他可引起急性胸痛的疾病相鉴别。

1. 急性心肌梗死　抬高的ST段呈弓背向上，ST-T演变迅速，在数小时内；ECG改变导联与梗死部位相对应，范围通常不如心包炎时广泛。心肌酶常常明显增高，且其动态改变特点与心

Notes

包炎不符合。

2. **夹层动脉瘤破裂** 患者常有高血压史。疼痛为撕裂样,程度较剧烈,多位于胸骨后或背部,可向下肢放射。破口入心包腔可出现急性心包炎的心电图改变。超声心动图常可以观察到剥脱的动脉内膜片而明确诊断。增强 CT 有助于揭示破口所在。

3. **肺栓塞** 可以出现胸痛、胸闷、咯血、发绀、甚至晕厥等表现。心电图典型表现为 $S_{I}Q_{III}T_{III}$,也可见 ST-T 改变。D-二聚体通常升高,确诊需增强肺动脉 CT。

(三)重症病例的识别

并非所有急性心包炎患者都需要入院治疗,但对于病情较重、有以下征象的需要收治:发热>38℃;血白细胞增高;大量心包积液(超声检查示舒张期液性暗区宽度>20mm);心包填塞;急性外伤;非固醇类激素治疗失败;肌钙蛋白增高;复发性心包炎。

【治疗和预后】 治疗应该包括病因治疗、解除心包填塞和对症、支持治疗。

患者宜卧床休息至胸痛消失和发热消退。疼痛时可以给予非甾体类抗炎药如阿司匹林(2~4g/d),效果不佳可以给布洛芬(400~600mg,一日 3 次),或吲哚美辛(25~50mg,一日 3 次)。

秋水仙碱(Colchicine)能有效缓解疼痛并减少复发。前述药物治疗 1 周无效时可使用。常见副作用为腹泻。其他副作用有肝脏毒性、心肌毒性和骨髓抑制。肾功能不全患者秋水仙碱浓度增加是副作用增加的重要原因。经肝脏 CYP3A4 代谢的其他药物也可以影响本药代谢而增加副作用。对疼痛不缓解的患者必要时可使用吗啡类药物。

糖皮质激素治疗(泼尼松 40~80mg/d)能有效改善病情,但是可能增加复发。因此,只有对前述抗炎药物和秋水仙碱治疗无效并除外某些病因以后才使用。使用 2~4 周且症状消失、C 反应蛋白正常后,应该缓慢递减剂量至停药。

心包渗液多而引起急性心包填塞时需立即行心包穿刺引流。顽固性复发性心包炎病程超过 2 年、激素无法控制、或伴严重胸痛时可考虑外科心包切除术治疗。

部分病例在初发急性心包炎治疗好转后复发,又称复发性心包炎(Relapsing pericarditis)。激素治疗患者心包炎复发率高于其他患者。有认为这类患者可能属于自身免疫异常,部分病例为病毒感染、心包损伤或心肌梗死后。而结核性、化脓性和肿瘤并不是复发性心包炎的病因。复发性心包炎的治疗困难,严重影响生活质量。因此,缓解症状和预防复发是治疗主要目的。激素缓慢减量然后撤除是减少复发的关键。顽固复发病人行心包切除术多有效。

第二节 心包渗出和心包填塞

心包疾患或其他病因累及心包可以造成心包渗出(Pericardial effusion),即心包积液,当积液迅速积聚或积液量达到一定程度时,可造成心脏输出量和回心血量明显下降而产生相应临床表现,即心包填塞(Cardiac Tamponade),又称心脏压塞。

【病因】 各种病因心包炎均可能伴有心包积液。最常见的原因是特发性心包炎、肿瘤和肾衰竭。严重体循环淤血也可产生漏出性心包积液。穿刺伤、心室破裂等可造成血性心包积液。迅速积聚或大量的心包积液可引起心包填塞。

【病理生理】 正常时心包腔平均压力接近于零或低于大气压,吸气时呈轻度负压,呼气时近于正压。心包内少量积液一般不影响血流动力学。但如果液体迅速增多,即使仅达 200ml 也可以因心包无法迅速伸展而使心包内压力急剧上升,引起心脏受压和心室舒张期充盈受阻,周围静脉压升高。同时使心排血量显著降低,血压下降,产生急性心包填塞的临床表现。慢性心包积液时由于心包逐渐伸展适应,临床表现常常不重,部分病例积液量可达 2000ml 以上。

【临床表现】 心包填塞的临床特征为 Beck's 三联征:血压低;心音弱;颈静脉怒张。

Notes

(一) 症状

呼吸困难是心包积液时最突出的症状,可能与支气管、肺、大血管受压引起肺淤血有关。呼吸困难严重时,患者可呈端坐呼吸,身体前倾、呼吸浅速、面色苍白,可有发绀。也可因气管、食管受压而产生干咳、声音嘶哑及吞咽困难。还可出现上腹部疼痛、肝脏肿大、全身水肿、胸腔积液或腹腔积液,重症患者可出现休克。

(二) 体征

心尖搏动微弱,位于心浊音界左缘的内侧或不能扪及。心脏叩诊浊音界向两侧增大,皆为绝对浊音区。心音低而遥远。积液量大时可于左肩胛骨下出现叩浊音,听诊闻及支气管呼吸音,称心包积液征(Ewart 征),此乃肺组织受压所致。少数病例可于胸骨左缘第 3、4 肋间闻及心包叩击音(见缩窄性心包炎)。大量心包积液可使收缩压降低,而舒张压变化不大,故脉压变小。依心包填塞程度,脉搏可减弱或出现奇脉。大量心包积液影响静脉回流,出现体循环淤血表现,如颈静脉怒张、肝大、肝颈静脉回流征、腹腔积液及下肢水肿等。

(三) 心包填塞

短期内出现大量心包积液可引起急性心包填塞。表现为窦性心动过速、血压下降、脉压变小和静脉压明显升高。如果心排血量显著下降,可造成急性循环衰竭和休克。如果液体积聚较慢,则出现亚急性或慢性心包填塞,产生体循环静脉淤血征象。表现为颈静脉怒张和 Kussmaul 征。后者即吸气时颈静脉充盈更明显。患者还可出现奇脉(也称吸停脉),表现为桡动脉搏动呈吸气性显著减弱或消失,呼气时恢复。奇脉也可通过血压测量来诊断,即吸气时动脉收缩压较吸气前下降 10mmHg 或更多。

【辅助检查】

(一) X 线检查

可见心影向两侧增大呈烧瓶状,心脏搏动减弱或消失。特别是肺野清晰而心影显著增大常是心包积液的有力证据,有助于鉴别心力衰竭,后者表现为心影大而肺部淤血。

(二) 心电图

心包积液时可见肢体导联 QRS 低电压,大量渗液时可见 P 波、QRS 波、T 波电交替,常伴窦性心动过速。

(三) 超声心动图

对诊断心包积液简单易行,迅速可靠。(图 3-11-1)心包填塞时的特征为:舒张末期右心房塌陷及舒张早期右心室游离壁塌陷。此外,还可观察到吸气时右心室内径增大,左心室内径减少,室间隔左移等。超声心动图还可用于引导心包穿刺引流。

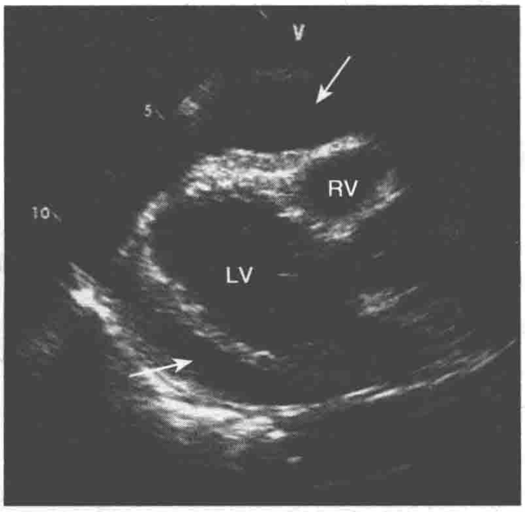


图 3-11-1 二维超声心动图示大量心包积液(箭头所示为液性暗区)

(四) 心包穿刺

主要目的为迅速缓解心包填塞,同时可以对心包积液进行相关检查,但对病因诊断价值有限。有认为对心包积液超过 1 个月、超声检查舒张早期右心室塌陷、心包腔积液超过 20mm 的患者应该进行心包穿刺引流。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断标准

对于呼吸困难的患者,如查体发现颈静脉怒张、奇脉、心浊音界扩大、心音遥远等典型体征,应考虑此诊断。超声心动图见心包

Notes

积液可确诊。心包积液病因诊断需要根据临床表现、实验室检查、心包穿刺液检查,以及是否存在其他疾病综合分析判断。部分患者可能需要根据诊断性治疗才能知晓诊断,结核性心包炎即为典型例证。

(二) 鉴别诊断

心包渗出和心包填塞主要应该与引起呼吸困难的其他临床情况鉴别,尤其是与心力衰竭鉴别。根据患者原有的基础心脏疾病如冠心病、高血压、瓣膜病、先天性心脏病或心肌病等病史,查体闻及肺部湿啰音,并根据心音、心脏杂音和有无心包摩擦音进行判断,心脏超声检查有助于明确诊断。

【治疗】 心包穿刺引流是解除心包填塞最简单有效的手段。对所有血流动力学不稳定的急性心包填塞,均应紧急行心包穿刺或外科心包开窗引流,解除心包填塞。对伴休克患者,需扩容治疗增加右心房及左室舒张末期压力。对于血流动力学稳定的心包积液患者应设法明确病因。针对原发病进行治疗同时应注意血流动力学情况。心包引流减压同时应该将引流液送实验室检查。

第三节 缩窄性心包炎

缩窄性心包炎(Constrictive pericarditis)是指心脏被致密增厚的纤维化或钙化心包所包裹,导致心室舒张期充盈受限而产生一系列循环障碍的疾病。缩窄性心包炎多为慢性。

【病因】 我国缩窄性心包炎的病因以结核性最为常见,其次为急性特发性心包炎、化脓性心包炎或创伤性心包炎。近年来放射性心包炎和心脏手术后引起者逐渐增多。其他少见的病因包括自身免疫性疾病、恶性肿瘤、尿毒症、某些药物等。

【病理生理】 心包缩窄使心室舒张期扩张受阻、充盈减少、心搏量下降。为维持有效心排血量心率必然代偿性增快。由于回流受阻造成静脉压升高、颈静脉怒张、肝大、腹腔积液、下肢水肿等。由于吸气时周围静脉回流增多,而缩窄的心包限制心室适应性扩张,致使吸气时颈静脉压进一步升高,颈静脉扩张更明显,称 Kussmaul 征。多数患者心包明显增厚和钙化,少数患者可能因为心包缩窄局限于下腔静脉入口而不易被发现。

【临床表现】

(一) 症状

患者既往常有急性心包炎、复发性心包炎或心包积液等病史。主要症状与心输出量下降和体循环淤血有关。表现为劳力性呼吸困难、活动耐量下降、疲乏,以及肝大、腹腔积液、胸腔积液和周围水肿等。

(二) 体征

心尖搏动减弱或消失,多数患者收缩期心尖呈负性搏动,心浊音界可不增大或稍增大,心音轻而遥远,通常无杂音,可闻及心包叩击音。后者系发生在第二心音 0.1 秒后、短促的拍击样额外音。因舒张期血流突然涌入舒张受限的心室引起心室壁振动所致。患者心率常较快,为窦性或心房颤动、心房扑动,或有期前收缩。可有 Kussmaul 征。

可见颈静脉怒张、肝大、腹腔积液、下肢水肿。缩窄性心包炎的腹腔积液常较下肢水肿出现得早且程度重。此与一般的心力衰竭患者不同,机理不清楚。

【辅助检查】

(一) 胸部 X 线检查

心影可以偏小、正常或轻度增大。左右心缘变直,主动脉弓小或难以辨认。上腔静脉常扩张,多数患者可见心包钙化。

(二) 心电图

可见 QRS 低电压、T 波低平或倒置。有时可见心房颤动等心律失常,尤其在久病和高龄患

Notes

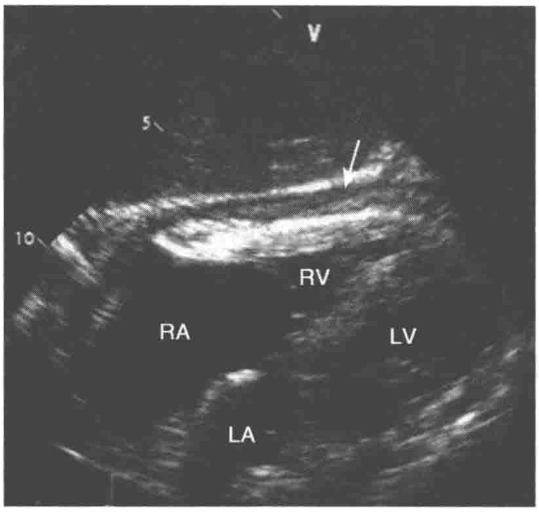


图 3-11-2 二维超声心动图示缩窄性心包炎心包明显增厚(箭头所示)

者中。

（三）超声心动图

超声心动图诊断缩窄性心包炎的敏感性较低。二维或 M 型超声心动图典型表现有心包增厚(图 3-11-2)；心脏变形；心房增大；室壁活动减弱，室间隔呈异常运动，即室间隔抖动征(图 3-11-3)；下腔静脉增宽且不随呼吸变化。多普勒超声示吸气时二尖瓣血流频谱舒张早期 E 峰幅度下降大于 25%。

（四）CT 和 CMR

CT 和 CMR 对慢性缩窄性心包炎的诊断价值优于心脏超声。CT 和 CMR 可以定量心包增厚部位和程度(>4mm)；显示右心室变形、室间隔扭曲；了解是否存在心包肿瘤。心脏搏动过程中直接贴靠的周围肺部组织无活动，强烈提示心包增厚。

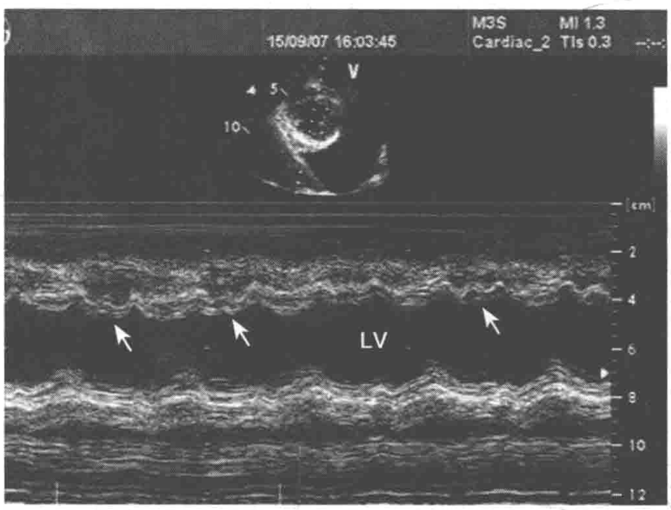


图 3-11-3 M 型超声显示缩窄性心包炎前室间隔运动异常
前室间隔在舒张早期突然后向运动，且室间隔随呼吸而偏移(箭头)，为两心室间依赖性增加的结果

（五）心导管检查和左、右心室压力图

右心导管检查可以显示如下特征：

1）右心房压增高。

2）肺毛细血管压、肺动脉舒张末压、右心室舒张末压、右心房压和下腔静脉压在心脏舒张末趋于同一水平。

3）右心室舒张末压明显升高，≥1/3 收缩压。

4）右心室压力曲线呈“平方根征”(square-root sign)，即舒张早期压力下陷，然后迅速升高到高原平台(dip and plateau)，然而此特征亦可见于限制型心肌病患者。

一个较特异的诊断方法是同步测定左、右心室压力，观察呼吸时左右心室压力的相互影响。此测定也可以用多普勒超声检查。在心包正常的限制型心肌病患者，呼吸时左、右心室压力曲线变化呈一致性。而缩窄性心包炎时，由于心脏舒张受僵硬的心包限制，当吸气末右心室压力

Notes

达舒张期的最高点时左心室压力达最低点。因此,呼吸时左、右心室压力曲线变化呈矛盾性(图3-11-4/文末彩图3-11-4)。

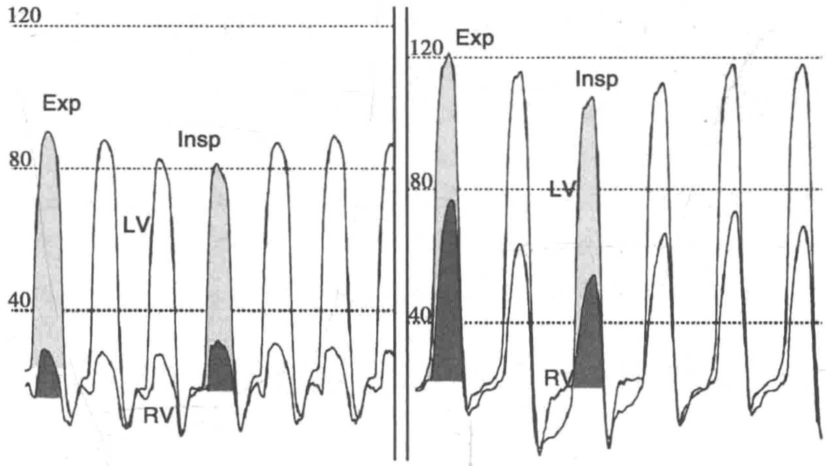


图3-11-4　心室压力曲线图

左图为缩窄性心包炎心室压力记录。与呼气时(Exp)相比,吸气时(Insp)左室(LV)压力曲线面积下降(灰色部分),而右室(RV)压力曲线面积(橙色部分)增加(矛盾性)。右图为限制型心肌病心室压力记录。吸气时RV压力曲线面积下降,而LV曲线面积未变(一致性)

【诊断与鉴别诊断】 典型缩窄性心包炎多可以根据典型的临床表现及辅助检查诊断,但是少数患者的鉴别非常困难。

主要应该与限制型心肌病鉴别,前述心脏影像学检查和血脑钠肽检查有助于鉴别。少数患者需要借助左、右心室压力测定鉴别。此外,还应该与心力衰竭相鉴别。心力衰竭常有心界扩大、双下肺湿啰音等体征;胸部X线可见心影增大、肺淤血。脑钠肽测定和心脏超声可以帮助明确诊断。当本病以腹腔积液为主要表现时,应注意与肝硬化、结核性腹膜炎等相鉴别。

【治疗】 缩窄性心包炎为进展性疾病,大多数患者会发展为慢性缩窄性心包炎。此时,心包切除术是唯一有效的治疗方法。由于心包切除术死亡率高达6%~12%。对于近期诊断的病例手术需要慎重。除非患者有恶病质、房颤、肝功能损害、心包明显钙化,应该给予2~3个月非手术治疗观察。手术治疗应该在有经验的中心进行。对于晚期患者、病因为放射性、有严重肾功能不全或心功能不全患者手术尤其需要慎重。对于感染性病例通常在心包感染控制后立刻手术。对于结核患者应在术后继续抗结核治疗1年。

(方　全)

推荐参考文献

1. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th Ed, New York: McGraw-Hill, 2012
2. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP and Libby P. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012
3. Khandaker MH, Espinosa RE, Nishimura RA, et al. Pericardial Disease: Diagnosis and Management. Mayo Clinic Proceedings. 2010; 85: 572-593

第十二章　成人先天性心脏病

要点：

1. 随着外科手术和经导管介入治疗技术的发展，能存活至成人期的先天性心脏病患者近年来显著增加。

2. 根据是否存在体、肺循环之间的分流，先天性心脏病分为无分流；左向右分流和右向左分流三大类。

3. 随着年龄的增长，在原有畸形的基础上，某些病变可发展、变化，使病情加重或临床表现改变。

4. 先天性心脏病的常见临床表现有心衰，发绀，心律失常，心脏杂音等。其患感染性心内膜炎的危险性增加，应注意预防。成人先天性心脏病患者可合并其他心血管疾病，高血压，冠心病和心瓣膜病较为常见。合并存在的疾病可使原有先天性心脏病的病理生理和临床表现发生改变。

5. 成人常见先天性心脏病有：房间隔缺损、室间隔缺损、动脉导管未闭、肺动脉口狭窄、主动脉口狭窄、法洛四联症、三尖瓣下移畸形等。

第一节　概　　述

先天性心脏病(congenital heart disease)指出生时就存在的心血管结构或功能的异常，是胎儿时期心血管系统发育异常或发育障碍以及出生后应当退化的组织未能退化所造成的心血管畸形。据统计，在1000个活婴中，大约5～10人有先天性心血管畸形。未经手术矫治者，部分患儿在婴儿期或儿童期死亡。随着外科手术和经导管介入治疗技术的发展，能存活至成人期的患者已显著增加，约85%可存活至成年期，据估计美国现有80万成人先天性心脏病。先天性心脏病主要在儿科学中讲述。本章将简述常见成人先天性心脏病的临床特点和处理原则。

【病因】　先天性心脏病有明显遗传倾向，不少单基因或多基因遗传性疾病伴有心血管畸形。母亲妊娠早期患病毒感染性疾病、宫内缺氧、服用有致畸作用的药物，或母体患有糖尿病、红斑狼疮、饮酒、接受放射线辐射等，均可导致胎儿心脏血管发生畸形。

【分类】

1. 无分流的先天性心脏病　常见有单纯肺动脉口狭窄、主动脉缩窄、主动脉口狭窄、右位心等。

2. 左向右分流的先天性心脏病　常见类型有心房间隔缺损、部分性肺静脉畸形引流、心室间隔缺损、动脉导管未闭、心内膜垫缺损等。少见类型有主动脉窦瘤破入右心、左心室-右心房沟通、主动脉-肺动脉间隔缺损、冠状动脉静脉瘘等。

3. 右向左分流的先天性心脏病　常见类型有法洛四联症及三联症、三尖瓣下移畸形伴异常房间交通、完全性大血管转位、完全性肺静脉畸形引流、艾森曼格综合征等。少见类型有永存动

脉干、单心室、右室双出口、左心发育不良综合征、肺动静脉瘘等。

【自然病程和转归】 在儿童期接受了成功的姑息性或根治性外科手术治疗者，大多可进入成人期。未接受手术治疗者，部分在进入成人期之前死亡，部分可进入成人期（表 3-12-1）。未接受手术治疗者可分为三种情况：①畸形轻，不需要手术治疗；②畸形复杂，病情严重，除采用心脏移植或心肺联合移植手术外，其他常规手术难以纠治；③因非医学的其他原因而未接受手术治疗。患者的转归受下列因素的影响：①病变轻者可长期存活而无症状；②随着年龄增长，在原有畸形的基础上，某些病变可发展、变化，使病情加重或临床表现发生改变。例如，二叶式主动脉瓣畸形，在 40 岁以前，瓣膜大多可维持正常开放和关闭功能。随着瓣叶纤维化和钙化，在 40～50 岁以后，才发生主动脉瓣狭窄或关闭不全。单纯性肺动脉瓣狭窄患者，随着年龄增长右心室肥厚加重，右室舒张压和右房压升高。当右心房压力显著升高超过左心房压力时，可发生右向左分流，患者出现发绀。③在儿童期接受手术治疗的患者，其转归和预后与手术矫治的程度有关。外科手术在心脏遗留的瘢痕，可形成折返性心律失常的病理基础。患者可在手术数月或数年之后发生与心脏手术瘢痕有关的心律失常。如房间隔缺损修补术后患者可发生心房扑动和颤动，法洛四联症根治术后患者可发生室速。

表 3-12-1 未经手术或介入治疗可存活至成人期的先天性心脏病

常见类型	少见类型
房间隔缺损	右位心
室间隔缺损	先天性完全性房室传导阻滞
动脉导管未闭	纠正性大血管转位
肺动脉瓣狭窄	三尖瓣下移畸形
二叶式主动脉瓣畸形	主动脉缩窄
Marfan 综合征	肺动、静脉瘘
法洛四联症	冠状动、静脉瘘
Eisenmenger 综合征	原发性肺动脉扩张
	轻度主动脉瓣上或瓣下狭窄

【临床表现】

（一）心力衰竭

对未经手术或介入治疗的患者，由于长期容量或压力负荷过重，可使心脏扩大，心室壁肥厚和纤维化，心肌收缩力降低。心衰是死亡的主要原因。对手术治疗的患者，如果手术时间较晚，术前已形成的心肌损伤和肺血管病变术后并不能完全逆转。随着年龄增长，也可能发生心功能不全。对有些复合畸形，手术并不能使体循环和肺循环的解剖完全恢复正常。例如，采用 Mustard 和 Senning 手术治疗大血管错位后，解剖的右心室仍在体循环系统内。承担体循环泵功能的解剖右心室以后可能发生收缩功能障碍。心衰的治疗原则与其他病因所致心衰相同。在使用利尿剂的基础上，可使用 ACEI 和 β-受体阻滞剂，以改善心室重构过程，阻断被过度激活的神经体液通路。

（二）发绀

在未经手术治疗的左向右分流先天性心脏病，肺动脉压力将随着年龄增长而升高。到成人期后，可由左向右分流变为右向左分流而出现发绀，称为艾森曼格综合征（Eisenmenger syndrome）。长期发绀导致红细胞增多，血黏滞度增大。当血红蛋白>200g/L 时，可出现头痛、眩晕、疲乏等症状，并有血栓栓塞的危险性。发绀患者因合并血小板和纤溶系统功能异常而具有出血倾向。进行性脊柱侧凸在发绀患者较常见，严重时可影响肺功能。其他并发症有高尿酸血

Notes

症、肾功能损害、反常性栓塞、脑脓肿等。

(三)感染性心内膜炎

先天性心脏病患者有患感染性心内膜炎的危险。法洛四联症，未修补或未封堵的室间隔缺损，动脉导管未闭，二叶式主动脉瓣畸形合并狭窄或关闭不全较易患感染性心内膜炎。在拔牙、皮肤感染或介入治疗，心导管术及外科手术前，均应预防性使用抗生素。

(四)心律失常

在未经手术或介入治疗的患者，心脏房室扩大，心肌肥厚和纤维化是发生心律失常的病理基础，可导致缓慢性或快速性心律失常。在已接受手术治疗者，手术对窦房结和房室结的损伤以及在心房或心室遗留的手术瘢痕是发生心律失常的基础。对严重的心动过缓，应安置心脏起搏器。房性心律失常，如心房扑动和颤动常见于房间隔缺损修补术后，大血管转位的 Mustard 或 Senning 术后，法洛四联症根治术后及采用 Fontan 手术治疗的患者。室性心律失常见于法洛四联症根治术后。对无症状的房性或室性心律失常，不必治疗。对心房扑动和颤动及室速，可采用经导管射频消融术或药物治疗。

(五)妊娠

先天性心脏病患者怀孕时，应考虑到妊娠对母体和胎儿的影响。一般说来，患有左向右分流或瓣膜反流性先天性心脏病的孕妇，对妊娠引起的血流动力学改变耐受相对较好；而患有右向左分流或瓣膜狭窄的先天性心脏病孕妇，则较难耐受。在轻度左向右分流，肺动脉压正常的青年女性，妊娠和分娩过程大多正常。分流量较大时，妊娠过程中容易发生心衰。发绀型先天性心脏病的孕妇，容易发生流产，胎儿畸形或死胎。这与母体血氧饱和度降低有关。艾森曼格综合征患者妊娠期间的死亡率可高达50%。此外，Marfan 综合征、主动脉瓣狭窄和主动脉缩窄的患者，妊娠过程中危险性也明显增加。

(六)合并其他心血管疾病

先天性心脏病患者进入成人期后，可能患其他心血管疾病，以原发性高血压、冠心病和心瓣膜病较为常见。合并存在的疾病可使原有先天性心脏病的病理生理和临床表现发生改变而复杂。在继发孔型房间隔缺损，高血压或冠心病所引起的左心室舒张功能障碍及左心房压力升高，将使左向右分流量增加。在法洛四联症，血压升高将同时增加左、右心室的后负荷。

第二节 常见成人先天性心脏病

一、房间隔缺损

房间隔缺损(atrial septal defect，ASD)在成人先天性心脏病中约占30%，男女比例为1∶2。分为继发孔(第二孔)和原发孔(第一孔)型。继发孔型常见。左心房血液经缺损流入右心房，肺血流量增加。发生肺动脉高压后，左向右分流减少，并可出现右向左分流。

【临床特点】

1. 未经手术治疗者，一般可存活至成人期。20岁以前很少死亡，40岁以后死亡率增至约每年6%。

2. 长期右心室容量负荷过重可导致右心衰。30岁以后，肺动脉压和肺血管阻力随年龄进行性增高。

3. 合并冠心病或高血压时，由于左心室舒张功能障碍，左房压力升高，可使左向右分流量增加。

4. 并发症有肺动脉高压、右心衰、房性心律失常、感染性心内膜炎、肺动脉栓塞及反常性栓塞等。

【诊断要点】

1. 胸骨左缘第2肋间第2心音增强并有固定分裂,可伴有Ⅱ～Ⅲ级收缩期杂音。当发生肺动脉高压后第2心音亢进,分裂变窄。合并二尖瓣脱垂的患者可有收缩期喀喇音。

2. X线检查示肺血流增多,心电图可有右室肥厚、右束支传导阻滞表现。二维超声心动图显示房间隔回声失落、右心室容量负荷过重。多普勒超声心动图可显示分流。心导管检查可发现右心房血氧饱和度显著高于上腔静脉。

3. 发生肺动脉高压后,心房水平可出现双向或右向左分流。患者在休息或运动时,可出现发绀。

4. 须与肺动脉瓣狭窄、部分性肺静脉畸形引流、原发性肺动脉扩张、原发性肺动脉高压相鉴别。

【治疗】 只要未发生严重肺动脉高压,均应考虑外科手术或经导管封堵术治疗。手术或介入治疗的时间选择在20岁之前为好。外科手术后远期可发生房性心律失常,以心房扑动和颤动较为常见。

二、心室间隔缺损

室间隔缺损(ventricular septal defect,VSD)在成人先天性心脏病中约占10%。根据缺损部位可分为室上嵴上型、室上嵴下型(又称为膜部缺损,最常见)、隔瓣后型和肌部缺损。左心室血液经缺损流入右心室。

【临床特点】

1. 缺损小者,预后较好。缺损较大者,若未经手术治疗,多在30岁之前死亡。一般死于心衰、严重心律失常、反常性栓塞或感染性心内膜炎。

2. 肺血管阻力和肺动脉压呈进行性增高,一般在20岁之前可发生艾森曼格综合征。

3. 合并主动脉瓣脱垂和关闭不全的患者,其主动脉瓣关闭不全的程度随年龄增长进行性加重。

【诊断要点】

1. 胸骨左缘第3、4肋间有响亮而粗糙的全收缩期反流性杂音,可伴有收缩期震颤。肺动脉瓣区第2心音增强并分裂。

2. X线示肺血流增多,肺动脉段凸起。心电图示左室或双室肥厚。超声心动图可显示缺损部位和心室水平的分流。心导管术可显示右心室和肺动脉压力增高,右心室血氧饱和度显著高于右心房。左心室造影可显示左向右分流。

3. 发生肺动脉高压,形成艾森曼格综合征后可出现发绀、收缩期杂音减弱或消失、肺动脉瓣区第2心音亢进。

4. 须与房间隔缺损、肺动脉口狭窄、肥厚性梗阻型心肌病相鉴别。

【治疗】 可采用外科手术修补缺损或经导管封堵。对肺动脉压正常的小缺损,可不治疗。但若合并主动脉瓣脱垂和关闭不全时,即使分流量很小,也应手术。修补缺损后可防止主动脉瓣反流进行性加重。发生肺动脉高压后,治疗效果欠佳。10岁以前手术者,30年存活率明显高于10岁以后手术的患者。少数患者术后远期可发生室性心律失常,猝死极少见。

三、动脉导管未闭

动脉导管未闭(patent ductus arteriosus,PDA),是由于胎儿期连接肺动脉主干与降主动脉的动脉导管于出生后未闭塞所致。在成人中,比房间隔缺损和室间隔缺损少见。未闭的动脉导管有管型、窗型和漏斗型。主动脉血液经未闭的动脉导管流入肺动脉,肺血流量增加。

【临床特点】

1. 分流量较小者无症状。分流量较大时,在婴儿期可发生心衰。一岁以后,由于肺动脉压

升高,分流量减少,心衰症状减轻或消失。存活至成人期的患者多伴有肺动脉高压和发绀。

2. 30 岁以后,多数患者发生心衰。

3. 患感染性心内膜炎的危险性较大。

【诊断要点】

1. 胸骨左缘第 2 肋间连续性机器样杂音,多伴有震颤。舒张压低、脉压增宽、可有水冲脉、毛细血管搏动征和周围动脉枪击音。

2. X 线示肺血流增多,心电图可有左室肥厚或双室肥厚的表现。超声心动图可显示未闭的动脉导管和血液分流,心导管检查时,导管可从肺动脉主干经未闭的动脉导管直接进入降主动脉。升主动脉造影可显示未闭的动脉导管。

3. 发生肺动脉高压和艾森曼格综合征后,有发绀和杵状指(趾)。典型的连续性杂音可变为单纯收缩期杂音或杂音消失。肺动脉瓣区第 2 心音亢进。

4. 应与主动脉窦瘤破入右心、主、肺动脉间隔缺损、室间隔缺损伴主动脉瓣关闭不全、冠状动静脉瘘等相鉴别。

【治疗】 在出现以右向左分流为主之前,可采用经导管封堵或手术结扎未闭的动脉导管。

四、主动脉缩窄

主动脉缩窄(coarctation of aorta)是一种较为少见的先天畸形。95% 以上患者的缩窄部位在左锁骨下动脉开口的远端,缩窄段近心端血压升高,头部及上半身血供正常。缩窄段远端血压降低,下半身供血减少。缩窄段上、下动脉分支间有侧支循环形成,在锁骨下动脉分支与降主动脉分支间有广泛的侧支循环建立。

【临床特点】

1. 严重缩窄或合并其他畸形者,在新生儿期即可发生心衰,难以存活至成人期。缩窄较轻者在青春期前,一般无症状。

2. 25% ~30% 的患者合并二叶式主动脉瓣畸形。随着年龄增长,二叶式主动脉瓣可发生纤维化和钙化而导致主动脉瓣狭窄和关闭不全。

3. 由于侧支循环的广泛建立,少数成人患者休息时上肢血压并不高,而活动时血压显著升高。

4. 未手术者,半数以上在 30 岁之前死亡,75% 在 50 岁之前死亡。死因包括如脑卒中、主动脉夹层、主动脉瘤破裂及感染性心内膜炎、心衰等。

【诊断要点】

1. 缩窄所致收缩期杂音于肩胛间区易于听到,常传导至心前区、心尖区、左腋下及胸骨上窝。

2. 上肢血压高于下肢。在肩胛间区、腋部、胸骨旁和中上腹可见侧支循环动脉曲张,搏动明显,可伴有震颤。

3. X 线检查可见升主动脉扩大,搏动明显。心电图多为左室肥厚伴劳损。超声心动图胸骨上窝探查可发现缩窄部位,连续波多普勒超声可测量缩窄段前后的压力阶差。左心导管检查可发现缩窄段近端主动脉腔内压力增高,脉压增大,远端主动脉腔内压力降低,脉压减小。造影可显示缩窄段。磁共振显像可了解缩窄的部位和形态。

4. 须与多发性大动脉炎和其他类型高血压相鉴别。

【治疗】 较早手术者,预后较好。手术治疗后平均存活年龄约为 40 岁。10 岁以前手术者,30 年存活率在 90% 以上,明显高于 30 岁以后接受手术治疗的患者。术后远期死亡的原因包括心衰、脑卒中、主动脉瘤破裂等。外科手术后再缩窄可采用球囊扩张术或支架术治疗。术后长期随访中应注意监测血压及采用磁共振显像观察主动脉的形态。

Notes

五、肺动脉口狭窄

肺动脉口狭窄(pulmonic stenosis),可单独存在,也可合并其他心脏畸形。有三种类型:①瓣膜狭窄型,约占75%;②漏斗部型,右室流出道肥厚或有隔膜,造成流出道狭窄;③肺动脉型,肺动脉主干狭窄,可合并分支狭窄。单纯性肺动脉瓣狭窄在成人先天性心脏病中较为常见。由于右心室排血受阻,右室压力增高,可出现右室肥厚,肺动脉压力降低。

【临床特点】

1. 未经手术或介入治疗的患者,一般可活到成人期。在出现右心衰前多无症状。

2. 成人轻、中度瓣膜狭窄患者,其狭窄程度并不随年龄增长而加重。

3. 严重狭窄者,随着年龄增长,右心室肥厚加重,右室舒张压和右房压升高,可经卵圆形孔发生右向左分流,出现发绀。

【诊断要点】

1. 胸骨左缘第2肋间,响亮、粗糙的收缩期喷射性杂音。多伴有震颤。第2心音分裂,肺动脉瓣成分减弱。可有来自肺动脉的收缩早期喷射音。

2. X线检查示右心室扩大,肺血流减少。心电图典型改变为右室肥厚伴劳损。超声心动图可显示狭窄病变的解剖位置和形态,并可估计跨瓣口压力阶差。右心导管检查可测量跨狭窄部位压力阶差,右室造影可显示狭窄病变的特征。

3. 应与房间隔缺损、室间隔缺损、原发性肺动脉扩张相鉴别。

【治疗】 对瓣膜型狭窄者,如果右心室与肺动脉之间收缩期压力阶差>40mmHg者,应考虑采用经导管球囊扩张术或外科手术治疗。这两种治疗方式的近、远期效果均好。术后远期存活率与正常人群相近。

六、主动脉口狭窄

主动脉口狭窄(aortic stenosis)包括瓣膜型、瓣下型和瓣上型,成人以瓣膜型常见。瓣膜型半数以上为二叶式主动脉瓣畸形,该畸形在成人中的患病率约为1%。男女之比为(3~4):1。瓣叶增厚、钙化、粘连或融合而造成狭窄。由于左室排血受阻,左心室压力升高,主动脉压力降低,左心室肥厚并逐渐扩大。

【临床特点】

1. 瓣上型狭窄者通常合并其他畸形,难以存活到成人期,瓣下型狭窄者,到青春期前大多已形成严重左室流出道梗阻。瓣膜型狭窄者在成年期前一般无症状。

2. 二叶式主动脉瓣畸形者,出生后其瓣膜开放、关闭功能大多正常。瓣叶随年龄增长而逐渐纤维化和钙化。40~50岁时,半数左右的患者可发生不同程度的狭窄。狭窄程度随年龄增长进行性加重。

3. 临床主要表现为心绞痛、心功能不全、晕厥和猝死。

【诊断要点】

1. 主动脉瓣区收缩期喷射性杂音,向颈部传导。第2心音减弱。颈动脉可扪及收缩期震颤。

2. X线可显示左室增大。心电图典型改变为左室肥厚伴劳损。超声心动图、左心导管及左室造影可显示狭窄病变的特征,测量跨瓣口压力阶差,可估计狭窄的程度。

3. 应与风湿性心脏病主动脉瓣狭窄及肥厚性梗阻型心肌病等相鉴别。

【治疗】 对有症状(心绞痛、晕厥、呼吸困难)者,或虽无症状但跨主动脉瓣口压差>50~70mmHg的患者,应考虑外科手术或经导管介入治疗。如系瓣膜型狭窄,且瓣叶无钙化,可采用经导管球囊扩张术或外科主动脉瓣分离术治疗。术后瓣叶可发生钙化,引起再狭窄或合并明显

Notes

关闭不全。在术后20~25年,35%~45%的患者需要再次手术置换主动脉瓣。对瓣下型狭窄,一般采用外科手术治疗。

七、法洛四联症

法洛四联症(tetralogy of Fallot)是成人最常见的发绀型先天性心脏病。包括肺动脉口狭窄、室间隔缺损、主动脉骑跨、右心室肥厚等四种畸形或病变。其中肺动脉口狭窄和室间隔缺损为基本病变。若无主动脉骑跨则属于广义或不典型的四联症。如果四联症合并房间隔缺损,又可称为五联型;肺动脉瓣狭窄合并房间隔缺损或卵圆孔未闭称三联症。由于肺动脉口狭窄,右心室排血受阻,右心室压升高,并造成右室肥厚。右心室的血液经室间隔缺损射入主动脉,使体循环动脉血氧饱和度明显下降,患者出现发绀。

【临床特点】

1. 未经手术治疗的患者,其自然病程主要取决于肺动脉口狭窄的严重程度。严重狭窄者很难存活至成人期。大约25%的患者可活到10岁,11%可活到20岁,6%可活到30岁,仅3%的患者能活到40岁以后。

2. 成人患者的临床表现与儿童相似,但缺氧发作较为少见。

3. 成年后若合并原发性高血压,将同时增加左、右心室的后负荷。由于体循环阻力增加,肺血流灌注将获得改善,但可导致右心衰。若合并慢性阻塞性肺病,症状将明显加重。

4. 常见并发症有脑卒中、脑脓肿、缺氧发作、鼻出血、咯血、感染性心内膜炎及心衰。成人患者死亡的主要原因是心衰和心律失常。

【诊断要点】

1. 发绀是本病突出表现,大部分病例出生后数月出现青紫。活动时喜蹲踞也是本病的特征之一。剧烈运动时,可有缺氧发作,表现为突发呼吸困难、青紫加重、神志障碍,严重时可出现晕厥、抽搐。

2. 胸骨左缘第2、3肋间收缩期喷射性杂音,以第3肋间最响。可见杵状指(趾)。

3. X线检查示肺血减少,肺动脉段凹陷。主动脉影增宽,心尖上翘,构成典型"靴形心"。心电图改变有右室肥厚伴劳损,电轴右偏。超声心动图和右心室造影可显示本病的解剖畸形,右心导管检查可发现右心室压力增高,与肺动脉之间存在明显压力阶差。

4. 应与法洛三联症、艾森曼格综合征、三尖瓣下移畸形、永存动脉干、右室双出口等先天性心脏病相鉴别。

【治疗】

1. 内科治疗 患者因继发性红细胞增多,血黏滞度高,血流变慢,易加重组织缺氧及引起栓塞。因此当腹泻、呕吐、高热时应及时补液,以防脱水。缺氧发作时,应立即给予吸氧、补液、镇静、取屈膝位。静脉注射β-受体阻滞剂和碳酸氢钠,以解除右室流出道痉挛。

2. 外科手术治疗 主张早期手术,由于姑息性手术后再作根治性手术死亡率比一次完成根治性手术高,故应尽早争取一次完成根治性手术。早期手术治疗者,30年存活率可达77%~86%,术后远期死亡的原因主要有心衰和严重心律失常。

八、三尖瓣下移畸形

三尖瓣下移畸形亦称爱勃斯坦畸形(Ebstein's anomaly),少见,男女患病率相近。三尖瓣后叶和隔叶下移至右心室,部分右室房化,右心房扩大。合并房间隔缺损或卵圆孔未闭时,右心房血液分流至左心房,可出现发绀。

【临床特点】

Notes

1. 若未合并其他畸形,大多数患者可活到成人期。在青春期前,一般无症状。

2. 临床表现主要包括发绀、呼吸困难和心衰。发绀和心衰是决定预后的重要因素。在50岁以上成人患者中，大约一半有发绀。

3. 25%～30%患者合并预激综合征，房室旁路通常位于右侧。可反复发作室上性心动过速，严重者可能引起猝死。

【诊断要点】

1. 三尖瓣区收缩期杂音，第1，2心音分裂。

2. X线检查示巨大右心房，心电图可有右房肥大表现。超声心动图可显示三尖瓣附着位置下移，右房扩大，三尖瓣反流。右心导管检查可发现右房压力升高。

3. 有发绀者应与三尖瓣闭锁和其他发绀型先天性心脏病鉴别。无发绀者应与扩张型心肌病和心包积液相鉴别。

【治疗】

1. 外科手术治疗的时间　一般选择在15岁之后尽早施行。对合并房室旁路并伴有反复发作室上性心动过速者，应采用外科手术或经导管射频消融术阻断旁路的传导功能。

2. 轻型预后良好　若三尖瓣下移畸形重，心脏进行性扩大，发绀和充血性心衰出现早及反复发作心动过速者预后差。

（黄德嘉）

推荐阅读文献

1. Warnes CA，Williams RG，Bashore TM et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adult with congenital heart disease Circulation 2008，118：e714-e883
2. Feltes TF，Bacha E，Beekman Ⅲ RH et al. Indication for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease：a scientific statement from American Heart Association Circulation 2011，123：2607-2652

Notes

第十三章　血管疾病

本章主要介绍主动脉夹层、周围血管疾病和静脉疾病，大动脉炎详见第八篇风湿性疾病第五章第一节。

第一节　主动脉夹层

要点：

1. 主动脉夹层是由于血液通过内膜破口进入主动脉壁中层形成夹层血肿，并延伸剥离而引起的严重心血管急症。

2. 高血压、动脉粥样硬化以及一些遗传性血管病变是罹患主动脉夹层最重要的危险因素。

3. 突发剧烈刀割样、撕裂样胸痛是主动脉夹层最常见且特征性的症状。

4. 由于急性期死亡率高，早期确诊尤为重要。结合临床表现、超声心动图、多排螺旋CT和MRI等影像学技术多可以确诊本病。须注意与急性心肌梗死、急腹症等疾患相鉴别。

5. A型主动脉夹层患者则往往需要外科手术治疗。B型主动脉夹层患者通常以药物治疗为主，首选β受体阻滞剂联合硝普钠；非急性期患者还可接受EVAR术。

主动脉夹层（aortic dissection）又称主动脉夹层动脉瘤，是由于血液通过主动脉管壁内膜破口进入动脉壁中层形成夹层血肿，并延伸剥离而引起的严重心血管急症。该病年发病率约为2.6～3.5/10万，患者中约2/3为男性，好发年龄为50～70岁。近年来临床上还将主动脉夹层与主动脉管壁内血肿（intramural hematoma，IMH）以及透壁性动脉粥样硬化溃疡（penetrating atherosclerotic ulcer，PAU）统称为急性主动脉综合征（acute aortic syndrome，AAS）（图3-13-1/文末彩图3-13-1）。相关疾病在临床虽不甚常见，但死亡率高，预后差，需要高度重视。

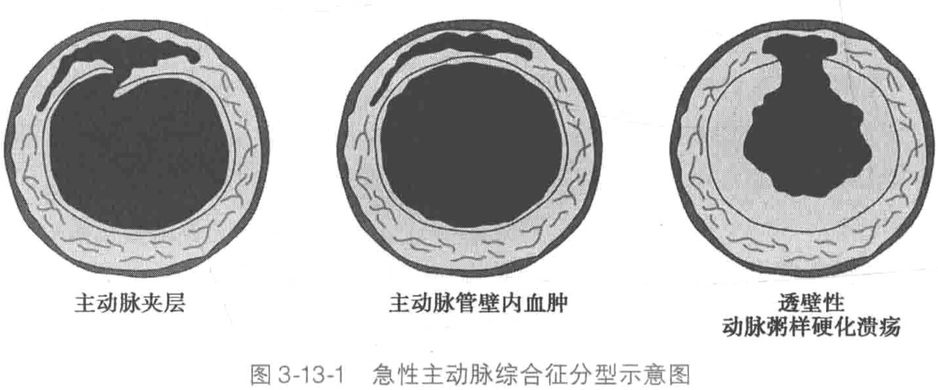


图3-13-1　急性主动脉综合征分型示意图

【危险因素】

（一）高血压与高龄

高血压是发生主动脉夹层最重要的危险因素，超过70%的主动脉夹层患者合并高血压。在急进型或恶性高血压以及药物控制不佳的顽固性高血压患者中，本病的发生率明显增加。此外，随着年龄的增加，其发病率逐步升高。

（二）动脉粥样硬化

主动脉动脉粥样硬化斑块内膜的破溃易导致夹层，在合并长期吸烟、血脂异常以及糖尿病的患者中尤为多见。

（三）遗传性血管病变

合并 Marfan 综合征、血管型 Ehler-Danlos 综合征、Loeys-Dietz 综合征、主动脉瓣二瓣畸形以及先天性主动脉缩窄等遗传性血管病变者主动脉夹层发生风险显著升高。

（四）血管炎

如：巨细胞动脉炎、Takayasu 动脉炎、白塞氏病及梅毒等。

（五）主动脉局部感染或外伤

如：主动脉周围组织感染、人工主动脉瓣置换相关感染性心内膜炎、车祸或坠落伤等。也包括医源性损伤，如：介入治疗、心脏瓣膜及大动脉手术以及主动脉气囊反搏等引起的主动脉损伤。

（六）妊娠

有高达50%的<40岁的女性主动脉夹层患者发病于妊娠后期或产后，合并 Marfan 综合征或主动脉根部扩张者的危险尤其高。

【发病机制及病理生理】 正常人的主动脉可以承受很大的压力。长期高血压作用于主动脉可引起内膜增厚、纤维化，并导致平滑肌细胞肥大缺血、血管中层变性坏死，最终导致内膜的撕裂，血液进入到血管中层形成夹层血肿。

遗传性结缔组织疾病、血管炎或主动脉创伤患者，由于主动脉中层胶原和纤维组织变性、血管平滑肌细胞分化障碍等缺陷，易出现主动脉内膜层的撕裂并形成主动脉夹层。

目前多认为主动脉夹层的发生是多种易感因素共同作用的结果，这些因素在不同程度上导致主动脉壁结构和（或）血流动力学改变。血流动力学异常是启动和促进因素，血管壁的病变是基本因素。当血液进入中层后，将内膜与中层分隔开，如果血压继续增高或夹层内的压力不断增大时，血肿不断向近心端或远心端蔓延扩展。升主动脉夹层向近心端蔓延可引起低灌注综合征、心包填塞、主动脉瓣关闭不全及急性心肌缺血等严重并发症；向远心端蔓延可波及无名动脉，左颈总及左锁骨下动脉，并引起相应血管缺血的症状。降主动脉夹层延展可引起肾脏、消化系统及下肢缺血。

【分型】 通常依据病程进行临床分型，或依据起病位置以及病变累及范围进行解剖分型。

（一）临床分型

按照病程长短分为急性期（<3天）、亚急性期（3天~2月）和慢性期（>2月）。

（二）解剖分型

依据起病位置以及病变累及范围可分为：DeBakey 分型和 Stanford 分型（图3-13-2/文末彩图3-13-2、表3-13-1）。Stanford A 型包括 DeBakey Ⅰ型及 DeBakey Ⅱ型，约占全部病变的2/3；Stanford B 型则与 DeBakey Ⅲ型相同。

（三）不典型变异

1. 主动脉管壁内血肿（intramural hematoma，IMH） 即由于管壁内滋养动脉破裂致主动脉管壁内局灶性出血发生，可占主动脉夹层患者总数的4%~8%，其与“经典”的主动脉夹层病

Notes

变的区别在于无主动脉内膜破口(图 3-13-1)。IMH 可继发主动脉夹层,两者自然病程相仿,治疗原则也基本相似。

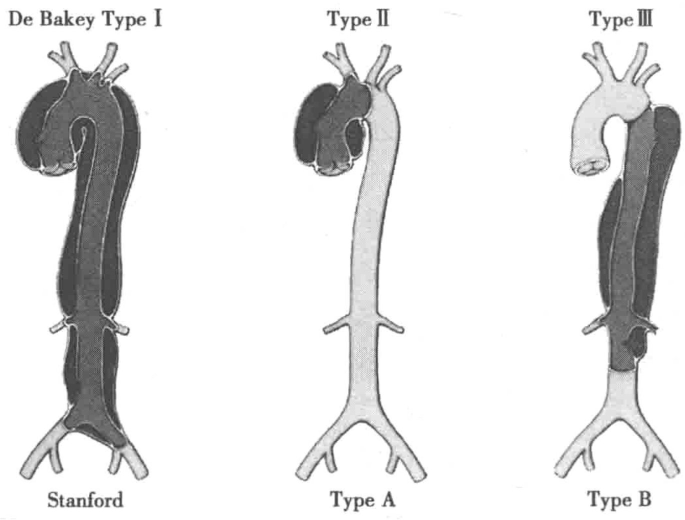


图 3-13-2 主动脉夹层的 DeBakey 分型和 Stanford 分型

表 3-13-1 主动脉夹层临床分型

分型	描述
Stanford 分型	
A 型	夹层病变累及升主动脉,而不论其起病位置,也称"近端型"
B 型	不累及升主动脉的主动脉夹层病变,也称"远端型"
DeBakey 分型	
Ⅰ型	夹层源于升主动脉,病变延展超过主动脉弓至降主动脉,此型最常见
Ⅱ型	夹层源于升主动脉,而病变仅局限于升主动脉内
Ⅲ型	夹层源于降主动脉并向下延展至胸/腹主动脉,少数情况下病变也可反向延展至主动脉弓和升主动脉

2. 透壁性动脉粥样硬化溃疡(penetrating atherosclerotic ulcer, PAU) 其由动脉粥样硬化过程的侵蚀致主动脉内膜层的溃疡破损浸润至中膜层引起,是一种位于主动脉管腔内膜表面的局灶病损(图 3-13-1)。PAU 的自然病程多变,可以毫无症状,也可表现为症状性的 IMH,易继发主动脉夹层或主动脉穿孔。

【临床表现】 本病临床表现多变,病情复杂,高龄患者症状则多不典型。

(一)突发剧烈胸痛

超过 80% 的患者以急起的剧烈胸痛为主诉。疼痛的特点:

1)性质:多为刀割样、撕裂样或针刺样。

2)程度:剧烈,难以忍受,可出现烦躁、大汗、恶心、呕吐等症状,伴濒死感。

3)部位:多位于胸骨区,可向肩胛部及后背部扩展。疼痛的部位往往与夹层病变的起源部位密切相关,以前胸痛为主要表现提示夹层病变累及近端升主动脉,而肩胛间区疼痛则提示降主动脉夹层,颈、咽及下颌部疼痛往往提示夹层累及升主动脉或主动脉弓,而后背、腹部及下肢痛则强烈提示腹主动脉夹层形成。

4)持续时间长,即使阿片类药物治疗效果亦不佳。

(二)其他表现

Notes

部分患者表现为面色苍白、出汗、四肢皮肤湿冷等类似休克表现,但真正发生休克者不

多。主动脉夹层患者可出现晕厥(约16%),部分患者甚至以晕厥为首发表现。晕厥和(或)严重低血压(约14%)往往继发于心脏压塞、急性左心衰及严重主动脉瓣关闭不全等严重并发症。此外Stanford A型病变易合并严重主动脉瓣关闭不全并导致急性左心衰(5%~6%);夹层病变逆行累及冠状动脉开口时可致急性心肌梗死(约7%);夹层血肿破入心包则可致急性心脏压塞(5%~10%)。夹层累及无名动脉及颈总动脉患者可以有头晕、嗜睡、失语、定向力障碍及对侧截瘫(2%)等表现。反复发作的腹痛、恶心、呕吐及黑便等症状通常提示夹层病变延展至腹主动脉主干或肠系膜动脉。病变累及肾动脉时则常引起腰痛、血尿、少尿、无尿甚至急性肾衰竭。

【辅助检查】

(一)超声心动图

经胸超声心动图检查(transthoracic echocardiography,TTE)可发现患者主动脉根部扩张,夹层处主动脉壁假腔形成;并排查其是否合并主动脉瓣关闭不全和心脏压塞等并发症。经食管超声心动图检查(transesophageal echocardiography,TEE)对于主动脉夹层诊断的敏感性和特异性更高(均>95%),可有效发现位于升主动脉末端、主动脉弓及降主动脉的夹层病变,并显示内膜破口位置和真假腔血流(图3-13-3)。

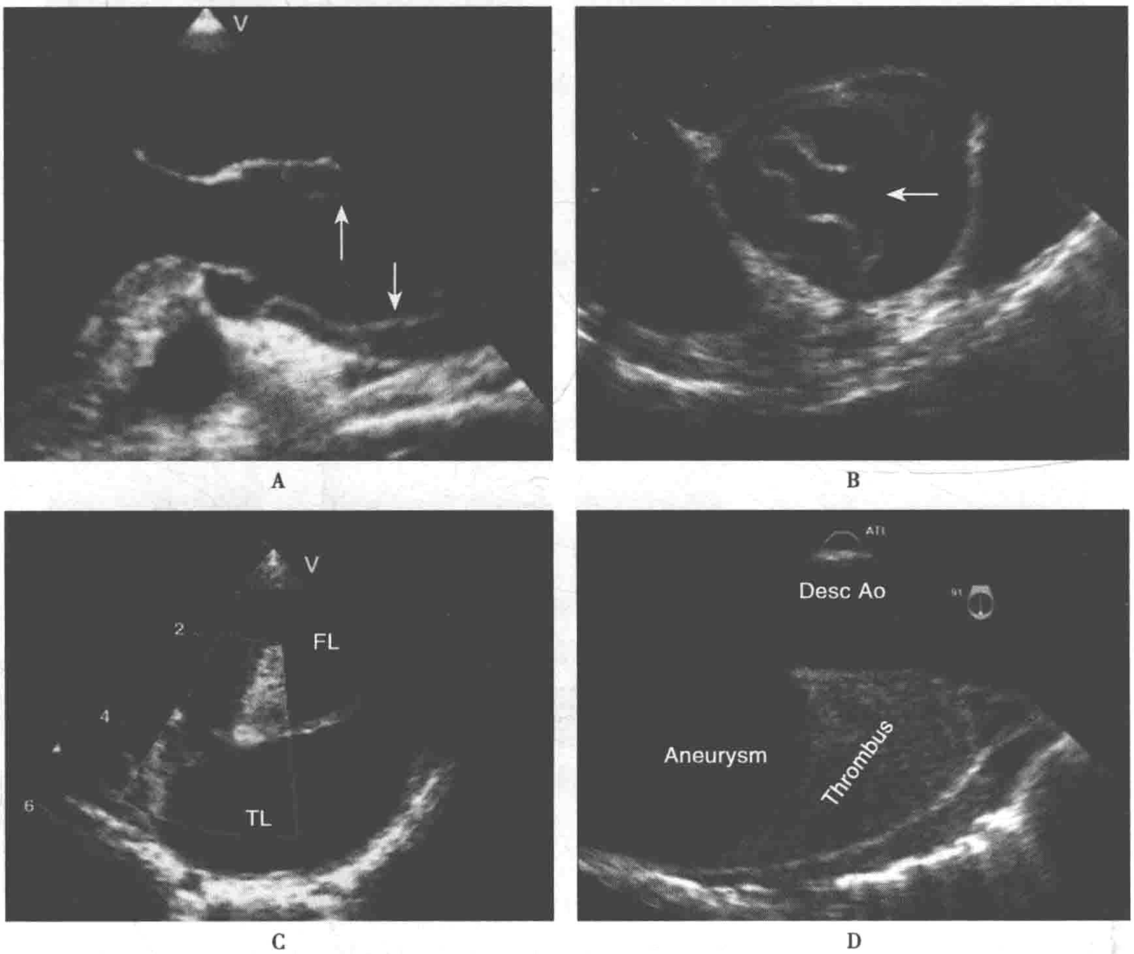


图3-13-3　经食管超声心动图检查(TEE)评估主动脉夹层病变

(A. 长短轴图像示A型夹层病变,箭头示夹层片段;B. 内膜撕裂非常靠近主动脉瓣叶;C. 多普勒超声提示有血流进入B型夹层病变的假腔;D. 慢性B型夹层病变假腔内部分血栓形成。FL假腔;TL真腔)

Notes

（二）计算机断层扫描

计算机断层扫描血管造影(computed tomographic angiography,CTA)已广泛应用于主动脉夹层的诊断,该检查可清晰显示游离的内膜片段和主动脉夹层的真假两腔征(图3-13-4),具有极高的敏感性和特异性(均>95%)。CT扫描最大的优点在于扫描可以迅速完成,适用于许多危重患者。但对碘对比剂过敏者禁忌该检查。

图3-13-4 计算机断层扫描血管造影(CTA)评估主动脉夹层病变

(A. A型夹层病变轴向影像,箭头示"鸟喙征";B. A型夹层病变矢状位影像;C. B型夹层病变轴向影像,箭头示"鸟喙征";D. B型夹层病变矢状位影像。FL假腔;TL真腔)

（三）核磁共振

核磁共振(magnetic resonance imagining,MRI)检查可提供多平面的有关主动脉的影像,其对于急性主动脉夹层的诊断准确率与CT扫描相当(>90%),此外其还可以很好地鉴别IMH和PAU,并提供诸多与主动脉瓣及左室收缩功能相关的信息(图3-13-5)。磁共振血管造影(magnetic resonance angiography,MRA)利用特有的钆-DTPA增强和"黑血"技术,可以准确地评估主动脉及其分支的解剖、形态及夹层病变累及的范围和严重程度。但由于扫描时间较长,该检查不适于血流动力学不稳定的患者,且大多数接受心内植入器械植入的患者亦禁忌接受MRI检查。

Notes

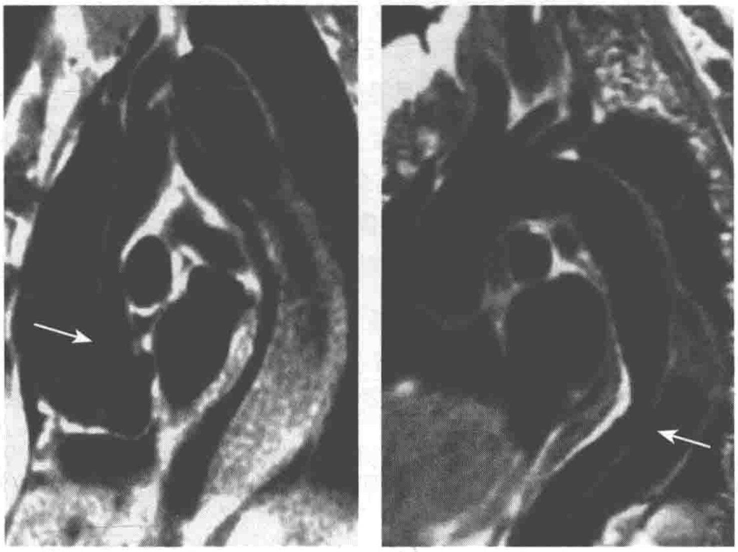


图 3-13-5 核磁共振(MRI)评估主动脉夹层病变
(箭头示夹层破口处)

(四)主动脉造影

是诊断主动脉夹层的重要手段,包括选择性动脉造影和数字减影血管造影术,诊断准确率>95%。可显示内膜撕裂的部位、范围、出口、入口以及主动脉分支及主动脉瓣受累情况。

(五)X 线胸片

可出现主动脉影增宽,主动脉外轮廓不规则、增宽甚至扭曲,主动脉内膜钙化影移位等。但有少数患者其 X 线胸片检查完全正常。

(六)心电图

患者心电图检查多表现为非特异性 ST-T 改变,近 1/3 患者的心电图完全正常。主动脉夹层累及冠状动脉时(约 7%),亦可出现心肌缺血甚至心肌梗死图形,应注意与急性冠脉综合征(特别是急性 ST 段抬高型心肌梗死)相鉴别。

【诊断和鉴别诊断】

(一)诊断

急性主动脉夹层病情进展迅速,早期死亡率高,因此快速诊断意义重大。诊断时应尽可能明确主动脉夹层病变程度,判断是否累及升主动脉和(或)降主动脉,内膜破口位置,是否合并主动脉瓣关闭不全,是否合并心包积液/心脏压塞以及是否累及冠状动脉等。

由于患者合并基础疾病、病变起始部位和累及范围的不同,且临床表现各异,因此该疾病早期准确诊断难度较大,目前确诊有赖于超声心动图、多排螺旋 CT、MRI 和主动脉造影等影像学技术。

(二)鉴别诊断

急性主动脉夹层还需与下列疾病相鉴别:

1. 急性心肌梗死 主要的鉴别要点:①疼痛的表现:心肌梗死的疼痛通常逐渐加重,多位于胸骨后或心前区,可向左上肢及左侧肩背部放射。②心电图及心肌酶:急性心肌梗死通常有典型的心电图及心肌标志物改变。③部分主动脉夹层及急性心肌梗死患者均可出现面色苍白、出汗、四肢皮肤湿冷等类似休克的症状,但前者合并上述症状时,血压一般不低,而后者通常有低血压。

超声心动图和螺旋 CT 等影像学检查有助于主动脉夹层的确诊。

Notes

2. 急腹症 主动脉夹层累及腹主动脉及其大分支时可引起各种急腹症样临床表现,易被误诊为急性胰腺炎、急性胆囊炎、缺血性肠病、肾绞痛、消化性溃疡穿孔和肠梗阻等。如注意本病疼痛特点及血压和脉搏异常,结合超声心动图等影像学检查可资鉴别。

3. 其他原因引起的急性主动脉瓣关闭不全 如感染性心内膜炎引起的主动脉瓣瓣膜穿孔、主动脉窦瘤破裂均可引起突发主动脉瓣关闭不全伴急性左心功能不全。但上述疾病无剧烈胸痛,亦无夹层累及其他分支血管的征象,结合影像学相关检查可资鉴别。

此外,主动脉夹层亦需与急性心包炎、急性肺栓塞、气胸和脑卒中等疾患相鉴别。

【治疗】

(一) 紧急处置

1. 高度怀疑主动脉夹层者,应当迅速将患者送入心脏监护病房,绝对卧床休息,避免用力,保持大便通畅。严密监测生命体征,给予吸氧。

2. 止痛药物 应给予足量的止痛剂(如:吗啡、哌替啶等)缓解疼痛,并解除患者的焦虑情绪。

3. 血流动力学参数不稳定的患者需做好气管插管准备。

4. 通过降压治疗和降低左室收缩力来降低主动脉管壁张力,预防夹层血肿的延展(收缩压控制目标为110~120mmHg或者为患者能够耐受的最低血压水平,心率宜<70次/分)。

降压治疗通常首选硝普钠,通常初始剂量为0.25μg/(kg·min),根据需要可逐步增量至10μg/(kg·min),其优点在于起效迅速、降压效应强并可预测、停药后药效迅速消失且极少致过敏反应。为在降压同时进一步降低心肌收缩力及心率,临床常将静脉β受体阻滞剂与硝普钠联用。如:美托洛尔2.5~5mg静脉缓注(>2分钟),必要时可以间隔5分钟再重复给药两次直至患者心率达标;也可使用半衰期更短、起效更为迅速的艾司洛尔,50~300μg/(kg·min)。对于不能耐受β受体阻滞剂患者,可以静注非二氢吡啶类钙通道拮抗剂(如:地尔硫䓬,2.5~15mg/h)作为替代。

(二) 经过上述紧急处置后,患者应尽快明确主动脉夹层诊断及分型

血流动力学参数不稳定者,首选床旁TEE/TTE检查,而血流动力学参数稳定者可以选择CT、MRI或TEE检查。

(三) 依据夹层病变分型选择治疗策略

1. 无合并症的B型(Ⅲ型)主动脉夹层 该型患者通常以药物治疗为主,相关患者院内死亡率较低,5年生存率可达60%~80%。

对于剧烈疼痛和/或高血压不能控制、合并低灌注综合征、夹层病变扩展及急性胸(腹)主动脉扩张等严重合并症的B型主动脉夹层患者,首选手术治疗。常用的术式为胸腹主动脉移植术。

经皮血管内主动脉修补(endovascular aortic repair, EVAR)术即通过微创技术将支架置于主动脉内膜动脉夹层病变处,封闭夹层开口,进而促使假腔闭合。该手术适用于处于亚急性期或者慢性期的B型主动脉夹层患者。对于非急性期的患者,支架植入治疗的成功率高(>90%),超过75%的主动脉夹层假腔病变实现闭合,围术期的并发症发生率及死亡率均较低。

2. A型(Ⅰ型和Ⅱ型)主动脉夹层 该型患者往往需要手术治疗,手术的目的是预防主动脉破裂、心脏压塞并矫治主动脉瓣关闭不全以减少患者死亡。

常用的术式包括:Bentall术(适用于Marfan综合征合并A型主动脉夹层者)、Wheat术(适用于非Marfan综合征合并A型主动脉夹层伴主动脉瓣关闭不全者)、升主动脉移植术(适用于主动脉瓣正常的A型主动脉夹层患者)和次全主动脉弓移植术(适用于Ⅰ型主动脉夹层伴主动脉弓部分支狭窄患者)等。

在进行紧急手术前应通过TEE检查充分评估患者夹层病变是否累及冠状动脉(尤其是右冠

状动脉)开口以及主动脉瓣的结构和功能情况,辅助判断联合实施 CABG 术的必要性以及选择纠正主动脉瓣关闭不全的术式(主动脉瓣修补术或置换术)。

不建议罹患 A 型主动脉夹层患者常规接受经皮 EVAR 术或杂交手术(即:经皮 EVAR 术联合外科手术)治疗。

【预后和预防】 未接受治疗的主动脉夹层患者的死亡率极高,其中25%的患者在夹层起病后24小时内死亡,超过50%的患者在其后的一周内死亡,发病1月和1年时的死亡率甚至可以超过75%和90%。近年来,随着各项影像学检查技术的进展,如超声心动图、CT 及 MRI 等大大提高了早期诊断率,药物、外科手术及介入治疗的进步也明显降低了本病的死亡率,目前主动脉夹层患者10年的生存率约50%,A 型与 B 型夹层患者的预后相近。

几乎所有患者都应终身接受降压治疗,收缩压控制目标<130mmHg。β 受体阻滞剂仍是首选药物,相当比例的患者需要联合其他降压药物。此外患者还应避免剧烈的体力活动。

患者若无临床症状,建议患者在出院后第3、6和12个月分别行 CT 或 MRI 评估病变进展,其后至少每1~2年应行例行相关影像学随访。

第二节　周围血管疾病

要点:

1. 外周动脉疾病通常特指下肢动脉的动脉粥样硬化性闭塞症,是冠心病的等危症。二者病因及发病机制一致,危险因素也相似。
2. 特征性的临床表现是间歇性跛行。
3. 踝臂指数检测、脉搏-流量监测及多普勒超声、MRA 等影像学检查对明确诊断以及评估疾病严重程度具有重要意义。
4. 治疗的核心是控制动脉粥样硬化相关危险因素,而血运重建术可以更好地缓解患者临床症状及保护患肢。

一、外周动脉疾病

外周动脉泛指除心脑动脉以外的血管,因此广义的外周动脉疾病(peripheral arterial disease,PAD)应包括除心脑动脉以外的动脉疾病。但通常外周动脉疾病特指下肢动脉的动脉硬化性闭塞症,也称间歇跛行综合征或 Charcot 综合征。外周动脉疾病是冠心病的等危症,患者不仅易出现行走能力受损,而且有近1/3到1/2的 PAD 患者同时合并冠心病,患者的心源性死亡风险较常人高6倍。

【病因及发病机制】 动脉粥样硬化是 PAD 最主要的病因,其传统危险因素包括:年龄、吸烟、糖尿病、高血压、高血脂和家族史等。少数 PAD 则由于肌纤维发育不良(fibromusculardysplasia,FMD)累及下肢动脉所引起。

【临床表现及分级】

(一) 症状

本病好发于50岁以上的男性,主要病变是下肢动脉。多数患者起病时可无任何症状,或仅表现为肢体发凉、发麻等不适。随着病情的进展有30%~40%的患者可出现典型的间歇性跛行,表现为行走一段距离后出现一侧或双侧下肢酸胀、乏力、烧灼感、痉挛或疼痛,休息后可缓解。疾病进一步进展,即使休息状态,可出现下肢疼痛、组织溃疡甚至坏疽等严重肢端缺血症状。临床分级以 Fontaine 分级(表3-13-2)最常用。

Notes

表 3-13-2 外周动脉疾病的 Fontaine 临床分级

分级	临床表现
Ⅰ级	无症状
Ⅱ级	间歇跛行症状
Ⅱa 级	轻度间歇跛行（步行>200 米无疼痛发作）
Ⅱb 级	中到重度间歇跛行（步行>200 米疼痛发作）
Ⅲ级	缺血性下肢静息痛或夜间痛
Ⅳ级	溃疡、坏死或坏疽

（二）体征

患肢闭塞病变远端动脉搏动减弱或消失，双侧肢体血压差别>20mmHg；病变部位可闻及收缩期或连续性血管杂音；患肢还可出现皮肤冰冷、干燥、苍白或青紫、毛发脱落、肌肉萎缩及趾甲增厚甚至坏死，如：脚或足趾的溃疡或坏疽等。

【实验室及辅助检查】 血清学检查常发现许多炎性指标，如：C-反应蛋白、纤维蛋白原、白介素-6 等升高。

踝臂指数（Ankle-brachial index，ABI）检测是一种简便而准确的评价外周动脉灌注以及血管狭窄/闭塞严重程度的方法，ABI 正常值应>1.0，若<0.9 即为异常；当患者出现间歇跛行症状时，其 ABI 值往往在 0.4～0.9 之间；ABI 值<0.4 时患者通常合并下肢缺血症状。

脉搏-流量监测（Pulse-volume recordings，PVRs）、多普勒超声、磁共振血管造影、CT 血管造影以及经导管-动脉造影等也常用于评估外周动脉狭窄/闭塞病变的位置、程度及范围等。

【诊断和鉴别诊断】 有动脉粥样化相关危险因素者，如出现间歇跛行或劳力性下肢痛伴下肢脉搏减弱、消失及双侧不对称；ABI 值<0.9；PVRs、多普勒超声、磁共振血管造影以及 X 线血管造影等影像学检查发现外周动脉狭窄/闭塞病变即可明确诊断。

本病主要需与其他闭塞性外周动脉疾病，如多发性大动脉炎、血栓栓塞性脉管炎和动脉栓塞症等相鉴别（表 3-13-3）。

表 3-13-3 常见闭塞性动脉疾病鉴别

	多发性大动脉炎	外周动脉疾病	血栓闭塞性脉管炎
发病年龄	青年，多<40 岁	中老年，多>50 岁	青壮年，20～40 岁
性别	多为女性	多为男性	多为男性
吸烟	多无	多有	可有
高血压	累及肾动脉时可出现	常有	多无
血脂异常、2 型糖尿病	多无	常有	多无
常见血管病变位置	主动脉及其主要分支	髂、股和腘动脉	上下肢远端小动脉及静脉
其他部位动脉硬化	无	常有	无
受累动脉 X 线钙化症	无	可有	无
血管造影结果	主动脉主要分支开口处狭窄或闭塞	受累动脉呈广泛不规则狭窄，可伴扩张、扭曲	受累动脉呈节段性狭窄或闭塞，病变上下段血管光滑

Notes

【治疗】

（一）控制动脉粥样硬化相关危险因素

积极控制糖尿病、高血压和高血脂等危险因素，尤其是要戒烟，因为其为外周动脉疾病最重要的危险因素。此外患者还需格外注意保护下肢及脚部皮肤，避免外伤。

（二）抗血小板治疗

所有PAD患者均应接受阿司匹林（75～325mg/日）抗血小板治疗以预防心肌梗死、缺血性卒中及其他血栓栓塞事件。对阿司匹林过敏者可换用氯吡格雷。

（三）对症治疗

治疗症状性外周动脉疾病的药物不多，包括：己酮可可碱、西洛他唑等可以不同程度地改善患者的无痛步行距离。此外应积极倡导患肢的康复训练，特别是自我步行运动疗法。

（四）血运重建术

合并间歇跛行、静息痛以及缺血性溃疡或坏疽且内科治疗疗效不佳的患者，需考虑血运重建术。对于病变相对局限的患者首选经皮血管腔内成形术（percutaneous transluminal angioplasty，PTA）及支架植入术治疗。对于病变复杂且合并Fontaine Ⅲ、Ⅳ级症状的患者则往往需要接受自体或人工血管动脉旁路移植术。

（五）对出现肢端坏疽的患者，需要进行截肢手术

【预后】 外周动脉疾病患者的远期预后不良，10年存活率为50%左右。患者真正需要截肢者不多，死亡主要原因是心肌梗死和脑卒中。

二、血栓闭塞性脉管炎

血栓闭塞性脉管炎（thromboangiitis obliterans，TAO）是一种累及上、下肢体远端中小型动脉、静脉和神经的非动脉粥样硬化性、节段性血管炎，也称Buerger病（Buerger disease）。

【危险因素及发病机制】 病因不明，目前认为吸烟是血栓闭塞性脉管炎发生最重要的危险因素。此外厌氧菌牙周感染、吸食大麻以及激素紊乱等也与其发病密切相关。发病机制可能与遗传及自身免疫因有关。

【病理】 主要累及下肢的胫前、后动脉、腓动脉和上肢的桡动脉、尺动脉和指动脉等。特征性病理改变是血管全层非动脉粥样硬化、非化脓性炎症，但血管管壁结构完整，病变呈节段性分布。起病早期血管内即有血栓形成，后期血栓机化可致管腔闭塞。

【临床表现】 本病多见于40～45岁以下的男性吸烟者，女性少见。其临床特点为患肢缺血、疼痛、间歇跛行、受累动脉搏动减弱或消失伴有游走性血栓性浅表静脉炎，严重者可有肢端溃疡甚至坏死。多在寒冷季节发病，病程迁延，病变常从下肢肢端开始，以后逐渐向足部及小腿发展。约40%患者还可以合并无症状的雷诺氏现象。

【实验室及辅助检查】 应对所有患者进行仔细全面的肢体血管及神经检查。对于下肢受累的患者，须测算踝臂指数（Ankle-brachial index，ABI）；而上肢受累的患者，则可测算腕臂指数（wrist-brachial index）。目前尚无特异性的血清学检查，但全面的血清学检查（包括：血常规、血糖、CRP、抗核抗体、类风湿因子、补体、抗着丝点抗体、Scl-70以及抗磷脂抗体等）有助于与其他易致阻塞性外周血管疾病的糖尿病、硬皮病、混合型结缔组织病、CREST综合征以及等疾病相鉴别。多普勒血管超声和X线血管造影常用于评估外周动脉狭窄/闭塞病变的位置、程度及范围等。

【诊断和鉴别诊断】 青壮年男性、有长期大量吸烟史，存在不同程度的肢体远端慢性缺血表现，并可出现反复发作的游走性血栓性浅静脉炎，根据以上特点可以诊断本病。需与其他闭塞性外周动脉疾病相鉴别（表3-13-3）。

【治疗】

（一）一般治疗

戒烟，避免久居于寒冷潮湿的环境，注意患肢的保暖并预防外伤。此外患肢的康复运动训

练有助于促进患肢侧支循环建立。

（二）药物治疗

1. 血管扩张剂　伊洛前列素、己酮可可碱和钙拮抗剂等具有解除动脉痉挛，扩张血管的作用。

2. 阿片类止痛药　吗啡、哌替啶等适用于合并剧烈患肢疼痛患者。

3. 高压氧治疗　能够提高血氧含量，增加肢体供氧量，从而减轻患肢疼痛，促进溃疡愈合。

（三）外科治疗

包括交感神经节切除术、动脉血栓内膜剥离术及动脉旁路移植术等，单纯手术治疗往往不能控制病情进展。出现足部坏疽继发感染并出现全身中毒症状或肢体剧痛难忍影响工作生活，经各种治疗难以控制或足部坏疽达足跟、踝关节以上且界限清楚者可行截肢术。

第三节　静 脉 疾 病

要点：

1. 血栓性静脉炎是一种常见的血管内血栓性疾病，包括血栓性浅静脉炎和深静脉血栓形成。

2. 血流淤滞、血管损伤及高凝状态是静脉血栓形成的重要因素。

3. 主要临床表现是血栓远端肢体肿痛，而血栓脱落导致肺栓塞是最危险的并发症。

4. 根据临床表现结合多普勒血管超声检查可以确诊本病。

5. 血栓性浅静脉炎以对症治疗为主，而抗凝治疗是深静脉血栓形成最重要的治疗手段。

一、血栓性静脉炎

血栓性静脉炎（thrombophlebitis）是静脉血管腔内急性非化脓性炎症伴血栓形成，是一种常见的血管内血栓性疾病。病变主要累及下肢浅静脉和深静脉，上肢或颈静脉亦可受累。包括血栓性浅静脉炎（superficial thrombophlebitis）和深部静脉血栓形成（deep venous thrombosis）。

【病因及危险因素】　静脉血栓形成主要的影响因素包括：静脉血流淤滞、血管损伤及高凝状态，这些危险因素（表 3-13-4）均可导致静脉血栓形成。

表 3-13-4　与静脉血栓形成相关的危险因素

长期制动：急性心肌梗死、脑卒中、大型手术后致卧床；长途飞行等
手术：特别是骨科、胸腔、腹腔及泌尿生殖系手术
外伤：特别是脊柱、骨盆及下肢骨折；烧伤
肿瘤：胰腺、肺、生殖腺、乳腺及泌尿系统恶性肿瘤
长期服用避孕药和雌激素
家族性或其他凝血异常：抗凝血酶Ⅲ、C 蛋白或 S 蛋白缺乏症；抗磷脂综合征；骨髓增生性疾病、真性红细胞增多症及异常纤维蛋白血症等
妊娠
医源性因素：介入治疗相关的静脉损伤；留置中心静脉导管

【病理】 血栓性浅静脉炎的病理特点是静脉壁存在不同程度的炎症反应，血管内膜增生、增厚，血管腔内血栓形成。血栓多与静脉壁紧密粘连，不易脱落。

深静脉血栓大部分由红细胞伴有少量纤维蛋白和血小板组成，血栓的远端与血管壁仅有轻度粘连，致使血栓容易脱落而导致肺栓塞。静脉血栓形成后可产生肢体静脉回流障碍，出现浅表静脉曲张和肢体肿胀。

【临床表现与分级】

（一）血栓性浅静脉炎

多发生于四肢表浅静脉，如大、小隐静脉，头静脉或贵要静脉等。急性期患肢局部出现疼痛、肿胀，沿受累静脉走行可扪及有压痛的条索状物，其周围皮肤温度增高、稍红肿。患者多无全身症状。约1~3周后静脉炎症逐渐消退，局部遗留有硬条索状物和皮肤色素沉着。

（二）深静脉血栓形成

其症状轻重不一，取决于受累静脉的部位、阻塞的程度和范围。有些患者可全无症状，而以大块肺栓塞表现成为第一症状；血栓最易发生于下肢小腿静脉或腘静脉内，局部疼痛，行走时加重。轻者仅有局部沉重感、站立时明显。患肢肿胀，小腿肌肉、腘窝、腹股沟内侧等处有压痛。此外，可见阻塞远端静脉压增高所致的浅静脉曲张。发生于左侧者比右侧多2~3倍。

【实验室及辅助检查】

1. 静脉压测定 患肢阻塞远端静脉压升高。

2. 多普勒血管超声 可发现大静脉内的血栓，并测算静脉内血流速度。该检查对近端深静脉血栓形成的诊断阳性率达95%。

3. 深静脉造影 可以很好地显示静脉充盈缺损，作出静脉梗阻部位、程度和范围的判断，并明确侧支循环的情况。

4. 其他影像 放射性核素检查、阻抗容积描记法和静脉血流描记法对于深静脉血栓形成也具有很高的诊断价值。

5. 血清D-dimer检测 <400U，对于深静脉血栓形成的阴性预测值>96%。

【诊断】 血栓性浅静脉炎依据静脉壁损伤病史及典型临床表现，诊断很容易明确。对于骨科手术后、长期卧床或合并恶性肿瘤等危险因素的患者，当其出现一侧肢体肿胀和/或突发呼吸困难时，应考虑深静脉血栓形成，多普勒血管超声检查可确诊本病。

【治疗】

（一）血栓性浅静脉炎

主要采取保守支持疗法，如：休息、患肢抬高、热敷等；非甾体抗炎药（如：双氯芬酸等）可止痛并可防止血栓发展。对合并自发性血栓性浅静脉炎或累及股静脉的大隐静脉血栓的患者，应考虑抗凝治疗。

（二）深静脉血栓形成

1. 一般治疗 急性期应卧床3~5天，抬高患肢改善静脉回流，待局部肿痛症状缓解后可逐步恢复床旁活动。

2. 抗凝治疗 是最重要的治疗，可以抑制血栓蔓延并降低肺栓塞发生率和病死率。抗凝治疗应尽早开始，疗程至少3个月，高危患者需延长至6~12个月，甚至终生抗凝。目前抗凝治疗早期多采用肝素/低分子肝素或磺达肝癸钠；长期治疗则多以维生素K拮抗剂（华法林）治疗为主，维持国际标准化值（international normalized ratio，INR）在2.0~3.0之间。近年来新型口服抗凝药（如：直接凝血酶原抑制剂——达比加群酯，Xa因子拮抗剂——利伐沙班、阿派沙班等）在血栓性静脉炎患者中应用也取得了令人满意的疗效，并逐步成为标准治疗。目前一般不主张静脉全身溶栓治疗，也不建议常规应用外科取栓术（surgical thrombectomy）或经皮器械栓术（percutaneous mechanical thrombectomy）。对于合并抗凝治疗禁忌证或并发症，或者在充分抗凝治疗情

Notes

况下仍反复血栓栓塞事件或者肺栓塞合并肺动脉高压的深静脉血栓形成患者，需行下腔静脉滤器植入术(inferior vena caval filter placement)。

二、上腔静脉综合征

上腔静脉综合征(superior vena cava syndrome, SVCS)是由于上腔静脉发生部分或完全性阻塞导致头部、胸部和上肢静脉回流障碍而引起的呼吸困难、面部水肿和淤血、多血质以及胸壁和颈部浅表静脉曲张等一系列临床症候群。

【病因】 约60%的上腔静脉综合征是由于恶性肿瘤压迫所致，以肺癌(尤其是非小细胞肺癌)及淋巴瘤(以非霍奇金氏淋巴瘤为主)最常见。此外，与介入检查或治疗(如：植入心脏起搏器、上腔静脉留置导管等)相关的中心静脉内血栓形成或中心静脉狭窄也日益成为引发上腔静脉综合征的另一种常见原因(约占35%)。其他少见的病因包括：升主动脉瘤、心包填塞、纤维纵隔炎和纵隔淋巴结炎等。

【临床表现】 临床表现取决于起病缓急、梗阻部位、阻塞程度和侧支循环形成的情况等。大部分患者隐匿起病，病史超过2~4周，主要表现为进行性加重的面部、颈部、上胸部以及上肢的淤血、水肿、呼吸困难、眶周水肿，结合膜充血，可伴有眼球突出、严重者甚至出现脑水肿与颅内高压，引起头痛、眩晕、惊厥和视觉与意识障碍。体检发现颈静脉充盈，胸部和上腹部浅表侧支静脉曲张、皮肤发绀等。

【诊断】 根据典型的临床表现基本可以做出诊断。可疑病人可测上腔静脉压，当压力 $>30cmH_2O$；一分钟连续握拳运动30次，其后肘静脉压较运动前上升 $>10cmH_2O$；吸气时上肢静脉压升高呼气时下降，且下肢静脉压正常($\leq 19cmH_2O$)等均支持上腔静脉综合征诊断。胸部增强CT或MRI等检查可鉴别上腔静脉内血栓、狭窄与外源性腔静脉受压梗阻，并明确梗阻部位、范围及程度，并有助于发现原发病因。

【治疗】 治疗的整体原则是缓解症状并治疗潜在病因。

(一) 一般治疗

患者宜取抬头位、吸氧、限盐，避免经上肢静脉输液；同时可予利尿剂或脱水剂，对于缓解局部水肿和临床症状有效。存在上腔静脉血栓形成的患者需给予抗凝(肝素、低分子肝素及磺达肝癸钠等)治疗。

(二) 血管内介入治疗

近年来静脉内支架植入术(endovenous stenting)已广泛应用于病情急进加重(如：合并气道梗阻、喉头水肿，甚至脑水肿)、内科治疗和放化疗疗效不佳或复发以及无手术指征的良恶性疾病所致的上腔静脉综合征患者。与外科手术或姑息性放疗相比，介入治疗创伤小、恢复快且并发症少。

(三) 放疗

对于罹患放疗敏感性肿瘤的患者，放疗可以有效减低肿瘤负荷并改善肿瘤压迫梗阻症状。

(四) 外科手术治疗

包括肿瘤切除术、上腔静脉病变段切除重建/成形术、各种旁路分流术(如：上腔静脉-右心房旁路分流术、大隐静脉-颈外/内静脉吻合术、颈内静脉-大网膜静脉转流术等)以及静脉内血栓摘除术等。

(杨杰孚)

推荐阅读文献

1. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, et al. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*(10th ed.). Philadelphia, PA; Elsevier/Saunders; 2015

Notes

2. Antman EM, Sabatine MS. Cardiovascular Therapeutics: A Companion to Braunwald's Heart Disease (4^{th} ed.). Philadelphia, PA; Elsevier/Saunders; 2013

3. Peterson MD, Diethrich EB, Rudakewich G. Aortic Diseases: Clinical Diagnostic Imaging Atlas (1^{st} ed.). Philadelphia, PA; Elsevier/Saunders; 2009

4. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. *Harrison's principles of internal medicine* (18^{th} ed.). New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2012

Notes

第十四章　心血管疾病介入治疗

要点：

1. 常用心血管介入技术包括人工心脏起搏植入术、冠状动脉介入术、射频消融治疗、先天性心血管病封堵术和经导管心脏瓣膜成形或置换术等。

2. 心脏起搏分为临时和埋藏式两种，可治疗心电性疾病(心动过缓或心动过速)和非心电性疾病(心力衰竭)。

3. 导管消融治疗(主要为射频消融)可适用于大多数的快速性心律失常。

4. 冠状动脉介入术治疗血管狭窄，显著减少心绞痛的发生并提高高危患者的生存率。

5. 先天性心脏病的导管封堵术很大程度上取代开胸手术，成为主要的治疗手段。

6. 经导管瓣膜成形或置换术已成为部分主动脉狭窄或二尖瓣关闭不全而开胸手术高危患者的理想选择。

心血管疾病介入治疗指采用心导管技术将各种治疗用的器械送入心脏或血管等部位来施行治疗。介入治疗在心血管疾病治疗中占非常重要的地位。经静脉心内膜人工心脏起搏术是应用最早的一种心血管病介入治疗，其他常用的还有经皮冠状动脉介入术、心律失常的经导管消融治疗、经皮心脏瓣膜成形术、先天性心血管病的介入治疗、经导管心肌化学消融术和周围血管疾病的介入治疗等，近年经导管瓣膜介入治疗如主动脉瓣置换术的技术发展迅速，成为外科手术高危者的另一选择。

第一节　心脏起搏、埋藏式心律转复除颤器和心脏再同步治疗

心脏起搏术是用低能量电脉冲暂时或长期地刺激心脏产生动作电位，达到心脏收缩的治疗方法。自1958年世界首次植入埋藏式人工心脏起搏器以来，心脏起搏不断得到发展。我国1964年开展了第一例经心外膜起搏治疗，1973年成功植入了第一台经静脉心脏起搏器。心脏起搏术主要用于治疗缓慢型心律失常；起搏器也可以通过快速起搏的方法终止除颤动以外的快速心律失常(抗心动过速起搏)；近年来，随着心脏起搏技术的不断发展以及心律失常机制研究的不断深入，心脏起搏治疗的适应证也不断开拓，开始用于治疗非心动过缓疾病，如预防颈动脉窦晕厥，肥厚梗阻型心肌病、先天性长Q-T综合征以及慢性心力衰竭。

心脏起搏分为临时和埋藏式两种。临时心脏起搏是一种暂时性人工心脏起搏术，起搏电极放置时间一般不超过2周，脉冲发生器均置于体外，待达到诊断和治疗目的后，随即撤出电极。如仍需继续起搏治疗，则应植入埋藏式心脏起搏器。埋藏式心脏转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator，ICD)可以通过体内释放电能来终止致命性心律失常而恢复窦性或起搏心律，是防治心脏性猝死和持续性室性心律失常的治疗选择。心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy,CRT)是在传统起搏基础上增加了左心室起搏,通过协调左右心室间、左心室内收缩,改善心室收缩功能,调节房室间期,增加舒张期充盈时间,提高患者生活质量,减低死亡率和改善预后。

一、人工心脏起搏器的原理及组成

(一)人工心脏起搏的原理

脉冲发生器定时发放一定频率的脉冲电流,通过导线和电极传输到心房或心室心肌细胞,使局部心肌细胞受到刺激而兴奋;通过心肌细胞的传导性将兴奋向周围心肌扩散传布,导致整个心房或心室兴奋并收缩。因此,心肌必须在具备兴奋、传导和收缩功能时,人工心脏起搏才能发挥其作用。

(二)起搏系统基本组成

主要包括两部分:脉冲发生器和电极导线。常将前者单独称为起搏器。

1. 脉冲发生器 由电源和电子线路构成,能产生和输出电脉冲,并感知心肌本身的电活动。其外壳多由钛铸制,具有组织相容性优良、密封性好、不受体液腐蚀、压铸容易等优点,并可作为单极起搏的参照电极。起搏器的电路包括输出电路、感知电路、计时器电路、程控和遥测电路、微处理器、感受器电路、除颤保护和双腔起搏逻辑等。电池主要使用锂-碘电池,电池的寿命取决于起搏器类型、起搏形式等。一旦发生电池耗竭,就应该及时更换起搏器。

2. 电极导线 主要由电极、导线体、导线连接端三部分组成。随着科学技术的不断发展,电极导线也在不断完善,从粗重向细小,从高起博阈值到低起搏阈值等方面不断进步,以适应现代心脏起搏治疗的需要。

(1) 电极:有单极和双极两种。单极电极导线仅有一个极,即位于电极导线顶端的阴极,电流自阴极流过心脏后回流到起搏器的外壳(阳极)构成回路。双极电极导线上同时具有阴极和阳极,阴极位于导线顶端,或称端电极。距端电极 1~2cm 处的环状电极为阳极,此时电流的回路几乎局限在心腔内。另外,根据电极导线的固定装置,电极又分被动固定电极和主动固定电极两种。被动固定装置主要为翼状固定,在电极导线远端设有倒叉状装置,植入心内膜后可嵌入肌小梁中起到固定作用。主动固定装置是在电极头端设有螺旋固定装置,通过操纵螺旋钢丝将螺旋装置拧入心内膜起到固定作用。它适用于被动电极导线反复脱位及一些特殊部位,如房间隔、室间隔部位的起搏。

(2) 导线体:是外有绝缘层包裹的导电金属线。通过与心内膜接触的电极将起搏器的电脉冲传递到心脏,并将心脏的腔内心电图传输到起搏器的感知线路。单极电极导线只需一根导电金属线,而双极电极导线需要两根相互绝缘的导电金属线。

(3) 导线连接端:位于电极导线的近端,用于连接电极导线和起搏器的插孔。目前所有起搏电极导线均使用国际标准的 IS-1 连接器,为 3.2mm 直径的标准接头。

二、起搏器编码与分类

(一)起搏器编码

为使各种类型的起搏器命名统一,2002 年心脏病学会国际委员会(ICHD)/北美心脏起搏电生理学会(NASPE)/英国心脏起搏与电生理学组(BPEG)共同制定了 NBG 起搏器代码命名(表 3-14-1)。

(二)起搏器分类

1. 根据起搏心腔分为 ①单腔起搏器:如 AAIR、VVIR 等,起搏电极导线单独植入心房或心室;②双腔起搏器:如 DDDR,起搏电极导线分别植入心房和心室;③多腔起搏:如三腔(双心房单心室或单心房双心室)或四腔起搏(双心房+双心室)(主要用于肥厚型梗阻性心肌病及顽固性心衰),此时,起搏电极导线除常规植入右心房和右心室外,通常尚需通过心脏静脉植入电极导线分别起搏左心房和(或)左心室。

Notes

表 3-14-1 NASPE/BPEG 起搏器代码

位置	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
	起搏心腔	感知心腔	反应方式	程控和频率适应功能	抗心动过速功能
代码字母	O=无	O=无	O=无	O=无	O=无
	A=心房	A=心房	T=触发	P=简单程控功能	P=抗心动过速起搏
	V=心室	V=心室	I=抑制	M=多程控功能	—
	D=双腔(A+V)	D=双腔(A+V)	D=兼有(A+V)	C=遥测	S=电转复
	—	—	—	R=频率适应	D=兼有(P+S)
制造商专用	S=单腔(A或V)	S=单腔(A或V)	—	—	—

2. 根据起搏生理效应分为 ①非生理性起搏，如VVI起搏器，只是保证心室按需起搏，而房室电机械活动不同步；②生理性起搏，即尽可能模拟窦房结及房室传导系统的生理功能，提供与静息及活动相适应的心率并保持房室同步，如AAIR和(或)DDDR。但实际上，起搏治疗都不可能是完全生理的。如DDDR及AAIR起搏器，虽然房室同步，但无论心房起搏或心室起搏都存在左、右心房间或左、右心室间的不同步问题。

3. 根据是否具有频率适应功能分为 ①频率适应性起搏器：如常用的AAIR、VVIR和DDDR；②非频率适应性起搏器：如常用的AAI、VVI和DDD。

三、人工心脏起搏器的适应证

(一) 临时心脏起搏器(temporary cardiac pacemaker)

作为临时性或暂时性的起搏技术，适合于任何症状性或引起血流动力学变化的心动过缓患者，起搏电极导线放置时间一般不超过2周，起搏器均置于体外，待达到诊断、治疗和预防目的后，随即撤出心内起搏电极导线。如病因未能去除而仍需继续起搏治疗者，则应考虑置入埋藏式心脏起搏器。临时心脏起搏的目的通常分为治疗、诊断和预防。

1. 治疗方面

(1) 阿-斯综合征发作：各种原因(急性心肌梗死、急性心肌炎、洋地黄或抗心律失常药物等引起的中毒、电解质紊乱等)引起的窦房结或房室传导功能障碍而导致的心脏停搏并出现阿-斯综合征发作，都是紧急临时心脏起搏的绝对指征。

(2) 射频消融术及心脏直视手术引起的一过性三度房室传导阻滞(AVB)。

(3) 药物治疗无效的由心动过缓诱发的尖端扭转型和(或)持续性室速。

(4) 心律不稳定的患者在安置埋藏式心脏起搏器之前的过渡。

2. 诊断方面 作为电生理检查的辅助手段，常用经临时起搏导管采用程序刺激的方法，用于判断：①窦房结功能；②房室结功能；③预激综合征类型；④折返性心律失常；⑤抗心律失常药物的效果。

3. 预防方面

(1) 预期将出现明显心动过缓的高危患者：如①心脏传导系统功能不全的患者拟施行大手术及心脏介入性手术；②疑有窦房结功能障碍的快速心律失常患者进行心律转复治疗；③原先存在左束支阻滞的患者进行右心导管检查时。

(2) 起搏器依赖的患者在更换新心脏起搏器时的过渡。

(二) 埋藏式心脏起搏器(permanent cardiac pacemaker)常规适应证

随着起搏工程学的完善，起搏治疗的适应证逐渐扩大，Ⅰ类适应证(即公认的适应证)主要

包括：

1. 窦房结功能不良

（1）已证实的症状性心动过缓和窦房传导阻滞，包括频发窦性停搏引起的症状性窦房结功能不良。（证据等级 C）

（2）有症状的变时性功能不良。（证据等级 C）

（3）治疗其他疾病所必需的药物所致的症状性窦性心动过缓。（证据等级 C）

2. 成人获得性房室传导阻滞

（1）慢性症状性三度或二度房室传导阻滞。（证据等级 C）

（2）伴有三度或二度房室传导阻滞神经肌肉疾病（即牵制性肌肉营养不良、Kearn-Sayre 综合征等。（证据等级 B）

（3）房室交界区导管消融术后发生或在瓣膜手术后发生的三度或二度房室传导阻滞，并且预计无法恢复。（证据等级 C）

（4）任何解剖部位的三度和高二度无症状的窦性心律房室传导阻滞患者，在清醒状态下已证实心室停搏≥3 秒，或任何<40 次/分的逸搏心律，或出现房室结以下的逸搏心律。（证据等级 C）

（5）任何解剖部位的三度和高二度无症状的心房颤动房室传导阻滞患者，清醒状态下出现的至少 1 次 5 秒长间歇。（证据等级 C）

3. 慢性双分支和三分支传导阻滞

（1）高度房室传导阻滞或间歇三度房室传导阻滞患者。（证据等级 B）

（2）二度Ⅱ型房室传导阻滞患者。（证据等级 B）

（3）交替性束支传导阻滞患者。（证据等级 C）

4. 心肌梗死急性期后

（1）ST 段抬高心肌梗死后发生希氏束-浦肯野纤维系统内的伴交替性束支传导阻滞的持续二度房室传导阻滞，或希氏束-浦肯野纤维系统内或之下发生的三度房室传导阻滞患者。（证据等级 B）

（2）房室结下短暂的高二或三度房室传导阻滞患者，合并束支传导阻滞。如果阻滞部位不明确，应行电生理检查。（证据等级 B）

（3）持续的症状性二或三度房室传导阻滞患者。（证据等级 C）

四、起搏器植入方法

起搏器的植入需要在导管室 X 线的引导下进行，局部麻醉下就可完成。

（一）临时心脏起搏

起搏电极送入的途径包括经皮、经食管、经胸壁穿刺、开胸心外膜和经静脉 5 种，后者是最主要的方法。

通常选用股静脉、锁骨下静脉或颈内静脉穿刺送入临时起搏电极导线至右室的心尖部。经静脉临时起搏电极导线电极头端呈柱状，没有固定装置，故发生电极导线移位的情况较埋藏式心脏起搏常见。应加强术后心电监护，及时发现早期的起搏阈值升高、感知灵敏度改变及电极导线脱位等，尤其是起搏器依赖者。另外，由于电极导线通过穿刺点与外界相通，因此要注意局部清洁、避免感染，尤其是放置时间较长者。另外，经股静脉临时起搏后患者应保持平卧位，静脉穿刺侧下肢制动。若使用带漂浮球囊的起搏电极导线，则可在不需要 X 线引导的情况下送入电极，可用于无法运送患者至导管室的紧急情况。

（二）埋藏式人工心脏起搏

目前绝大多数使用心内膜电极导线。技术要点包括静脉选择、导线电极固定和起搏器的埋置 3 个方面。

Notes

1. 静脉选择 多选择切开习惯用手对侧的头静脉或锁骨下静脉穿刺。前者较细、变异多，锁骨下静脉穿刺方便快捷，但可能导致锁骨下动脉损伤、气胸、空气栓塞、损伤臂丛神经等。如需插入两条导线（心房和心室），可采用同一静脉或分别通过不同静脉（如头静脉和锁骨下静脉）。

2. 导线电极固定

（1）右室电极：用弯钢丝或回撤直钢丝的方法将导线通过三尖瓣口固定于右室心尖部肌小梁中，也可使用主动电极固定于右室流出道间隔部，要避免误入冠状静脉窦。各项参数需符合要求，如R波振幅≥5mV，起搏阈值≤1mV，斜率≥0.75V/s，阻抗在500～1000。腔内心电图呈rS形、ST段抬高，说明电极部位固定良好。

（2）心房电极：常用“J”形电极。固定于右心耳，电极头随心房收缩左右移动，随呼吸上下移动。操作时避免钩住心室导线。要求电极P波振幅≥2mV，起搏阈值≤1.5mV，斜率≥0.5V/s，阻抗在500～1000。腔内心电图P波高大、R波很小、P-R段抬高。如固定困难，可采用主动螺旋固定电极。

3. 起搏器的埋藏 在植入导线电极同侧胸大肌筋膜层做一囊袋并将已连接起搏导线的起搏器植入。囊袋可与静脉插管电极为同一切口亦可另外选一个切口。要注意止血，避免埋于筋膜下而刺激肌肉抽动。注意皮下剩余导线要盘绕后置于起搏器下面。要用缝线固定起搏器，尤其在老年肥胖女性，以免日后发生起搏器下坠。

五、术前准备和术后处理及随访

（一）术前准备

包括：①收集临床资料（胸片、心电图、动态心电图、心超、血液检查等）；②患者家属签署安置心脏起搏器知情同意书（风险、益处和起搏模式选择）；③口服华法林者，术前至少停用3天，INR<1.5；④术前6～8小时禁食；⑤手术区域备皮；⑥建立静脉通道。

（二）术后处理

包括：①观察心率、心律、血压、局部及全身反应，记录12导联心电图；②平卧24～48小时，心房起搏者适当延长卧床时间；③可预防应用抗生素至伤口及囊袋愈合；④可起床活动后拍摄后前位和侧位胸片；⑤伤口护理。

（三）随访

包括：①随访时间：一般在植入后1、3、6个月各随访1次，以后每半年随访1次；②随访内容：包括病史、体检、心电图、动态心电图和X线胸片等，并利用相应程控器对起搏器进行遥测和程控。

（四）起搏器程控

1. 目的 充分发挥起搏器最大生理功能，最大限度提供最佳血流动力学效应，节省起搏器能源。

2. 常用程控参数

（1）频率：①降低起搏频率：如为充分发挥自身心律、存在心绞痛等；②增加起搏频率：如有心功能不全及存在慢频率依赖性快速心律失常等。

（2）输出能量：①降低输出：多在植入后2～3个月将输出调低至起搏阈值的2倍，以节约电能。②提高输出：阈值增高、电极微脱位或电池耗竭前提高输出以夺获心肌，作为进一步处理的临时过渡。

（3）感知灵敏度：①降低感知灵敏度：在过感知时可提高感知值（降低灵敏度）；②提高感知灵敏度：在感知不足时可降低感知值（提高灵敏度）。

（4）其他：起搏参数尚包括滞后、不应期、起搏方式、极性等。另外，双腔起搏器参数的程控比较复杂，可参考相关专著。

Notes

六、术后常见并发症及处理

（一）与植入手术有关的并发症及处理

1. 感染可仅累及起搏器囊袋或整个系统，后者可引起危及生命的脓毒血症。更换脉冲发生器的感染发生率高。处理：局部有脓肿形成者保守治疗愈合的机会极少，应尽早切开排脓、清创，拔除创口内电极导线，取出起搏器，并应用足量抗生素。择期另取新的植入途径，用新的起搏器和起搏电极重新植入起搏器系统。

2. 局部出血通常是由于囊袋内小静脉渗血引起，也可能来自动脉或来自沿起搏导线逆行溢出的静脉血液。处理：小量出血可以采用加压包扎、沙袋压迫措施，停用抗血小板或抗凝药物。有血肿形成时，可在严格无菌条件下加压挤出积血（困难时也可拆除缝线一针）。出血量较大且经上述处理无效时，需要重新拆开切口手术探查。

3. 锁骨下静脉穿刺并发症及处理　①气胸、血胸：少量气胸不需干预治疗，气胸>30%需抽气，甚至闭式引流；血胸可视量的多少而酌情处理。②误入锁骨下动脉时应拔除针头或导引钢丝并局部加压，切勿插入扩张管；如已插入扩张管，应使用动脉闭合器或由胸外科医师至手术室处理，切忌自行拔出。

（二）与脉冲发生器有关的并发症及处理

1. 局部肌肉跳动其处理方法　确认脉冲发生器正面朝上，降低输出能量。1个月后如仍不消失，可重新手术将脉冲发生器套上绝缘袋。若脉冲发生器与导线连接处绝缘不良、脉冲发生器上固定导线的塑料螺帽脱落等，导致漏电而引起局部肌肉跳动，需重新手术。

2. 起搏感知功能不良　螺丝钉松脱、导线尾端未插到起搏器插孔的最远端等原因不能构成电源回路，因而导致不起搏、间歇起搏及感知不良。处理：重新手术。

3. 电池提前耗竭　在起搏器正常使用寿命期出现起搏频率比原先设定频率降低10%、脉宽增加10%、无脉冲输出、双腔起搏变为VVI方式等，提示电池耗竭。处理：更换起搏器。

（三）与电极导线有关的并发症及处理

1. 脱位与微脱位　常见于术后早期，表现为间歇起搏或不起搏及起搏阈值升高。X线透视可见微脱位者电极头仍在原处，但与心内膜接触不良。处理：重新安置起搏电极。

2. 心脏穿孔　临时起搏导线质硬、埋藏式起搏导线带着指引钢丝操作不慎可致穿孔，可引起心包积液或心包填塞。当患者在植入起搏器后出现胸痛、心包摩擦音或低血压时应考虑穿孔可能。胸部X线检查可能会发现心影增大或电极头在心影外。膈肌刺激、心室起搏电图的改变，尤其是出现右束支阻滞图形时提示心室电极移位。处理：透视下将穿透心肌的导线缓慢回退至心内膜，往往需要重置电极。心包填塞时需紧急心包穿刺放液。

3. 膈肌刺激　右心室心尖部起搏，尤其是在高输出时可能会刺激左侧膈肌。在放置心房电极时可能会刺激右侧膈神经而使右侧膈肌收缩。处理：降低起搏器输出，若症状持续存在，应重新调整电极位置。

4. 导线折断或绝缘层破裂　通常发生在经常屈曲处，如三尖瓣及锁骨下，也可发生在缝线结扎处或术中误损伤。表现为起搏感知不良、局部肌肉刺激、导线阻抗改变等。处理：多需重新植入新的导线。

（四）与起搏系统有关的并发症及处理

1. 起搏器综合征 VVI　起搏由于心房和心室不能同步收缩引起。可出现头晕、乏力、胸闷及心功能不全表现。少数情况下也可发生在DDD起搏伴房间传导阻滞时。处理：将VVI改用生理性起搏方式；DDD（R）发生起搏器综合征时可用左右心房同步（一个电极放置在右心耳，一个电极放置在冠状静脉）加右心室起搏方式（三腔起搏）。

2. 起搏器介导的心动过速（pacemaker mediated tachycardia，PMT）　是双腔起搏器主动持续参与引起的起搏心动过速。常呈现宽QRS（起搏电图）心动过速因而易误认为是室速，尤其

Notes

是双极起搏电极的刺激信号不易辨认时。PMT 最常见形式为环形回路性心动过速，为连续感知逆传的心房活动并触发心室起搏所致，也可为房性快速心律失常时起搏器跟踪快速心房率导致快速心室起搏，过感知心房腔的信号如肌电位也可导致 PMT。

处理：①应用磁铁临时终止 PMT；②延长心室后心房不应期（PVARP），使逆传的心房除极落在 PVARP 内；③改 DDD 起搏模式为 DVI，因无心房感知而不再发作 PMT；④启用某些起搏器具有的预防或终止 PMT 的自动识别和终止程序；⑤降低最大跟踪频率；一旦发生 PMT，心室率不至于过快。

七、植入起搏器后注意事项

1. 活动影响 通常建议患者植入起搏器的一侧上肢避免举重物或剧烈的活动（尤其是剧烈的外展动作）。

2. 医院内电磁干扰 ①磁共振成像（MRI）：通常起搏器患者应避免接触 MRI，除非认为绝对必需。②放射线：诊断性放射剂量对心脏起搏器无影响；而对胸部如乳腺和肺肿瘤的放射治疗则可能会干扰起搏器功能或对起搏器造成累积性损伤。在接受放疗前后都应对起搏器进行检测；应屏蔽起搏器或必要时移到其他位置。③心脏复律或除颤：采取前后位置放置电击板，后者应尽量远离脉冲发生器，至少>10cm，在电复律或除颤后要对起搏器进行检查。④电烙：应采用双极方式，离起搏系统>15cm，应尽量缩短时间。术前程控起搏器为 VOO 或 DOO 方式；术后检查起搏器功能。⑤射频：射频消融可使起搏器产生频率奔放，应将起搏器程控至 VOO、AOO 或 DOO 模式，准备临时起搏。⑥体外电波碎石术：应尽量使碎石波束远离起搏器，将起搏器程控至 VOO 或 DOO 模式。

3. 医院外的电磁干扰 ①移动电话：不要将手机靠近起搏器（即衬衫口袋），在使用手机时用植入起搏器对侧的耳朵；②微波炉及其他家用电器：对起搏器均无影响；③金属探测器、电子监视装置：多不会影响起搏器正常功能；④电焊机、高电压线和变电所：近距离会影响起搏器功能，应尽量远离这些设备。

八、植入式心脏复律除颤器（ICD）

ICD 是一种能终止致命性心律失常的一个多功能、多程控参数的电子装置，通过置于心内膜的电极感知室速或室颤，发放抗心动过速起搏（anti-tachycardia pacing，ATP）或 20～30J 的除颤能量以终止快速室性心律失常。目前临床上所应用的 ICD 具有 ATP、心脏除颤及治疗心动过缓的多种处理能力，适用于可能会由于室性心律失常引起心源性猝死的高危患者。

ICD 的植入方法、并发症等基本同一般埋藏式起搏器，由于脉冲发生器的外壳通常被作为除颤电极的阳极，故 ICD 系统通常都放置在左侧，以使除颤电流更合理地通过心脏，术中需测定除颤阈值。

目前认为 ICD 是治疗致命性恶性室性心律失常的首选、最有效的方法。随着一些大规模临床研究结果的公布，对 ICD 治疗有了新的认识。ICD 的适应证也不断拓宽，美国心血管病学会/美国心脏协会/美国心律学会（ACC/AHA/HRS）2008 年心脏节律异常器械治疗指南最新修订了植入 ICD 的指南，其中Ⅰ类适应证包括：

1. 非一过性或可逆性原因引起的室颤或血流动力学不稳定的室速所致的心脏骤停（证据水平：A）。

2. 伴有器质性心脏病的自发的持续性室速，无论血流动力学是否稳定（证据水平：B）。

3. 原因不明的晕厥，在电生理检查时能诱发有血流动力学紊乱临床表现的持续性室速或室颤（证据水平：B）。

4. NYHA 心功能Ⅱ或Ⅲ级，LVEF≤35%的非缺血性心肌病患者（证据水平：B）。

5. 心肌梗死 40 天以上，LVEF<35%，且 NYHA 心功能Ⅱ或Ⅲ级，或 LVEF<30%的 NYHA 心功能Ⅰ级患者（证据水平：A）。

Notes

6. 心肌梗死所致非持续性室速，LVEF<40%，且电生理检查能诱发出室颤或持续性室速（证据水平：B）。

除了以上明确有效的二级预防或一级预防适应证外，一些有高危心脏性猝死（SCD）的其他情况植入 ICD 也常可减少猝死的发生。Ⅱa 类适应证包括：①原因不明的晕厥，伴有明显左室功能障碍的非缺血性扩张型心肌病（证据水平：C）；②心室功能正常或接近正常的持续性室速（证据水平：C）；③肥厚型心肌病，有一项以上主要 SCD 危险因素（证据水平：C）；④致心律失常性右室心肌病，有一项以上主要 SCD 危险（证据水平：C）；⑤服用 β 受体阻滞剂期间发生晕厥和（或）室速的 LQTS（证据水平：B）；⑥在院外等待心脏移植的患者（证据水平：C）；⑦Brugada 综合征患者，有晕厥史，或有明确的室速记录（证据水平：C）；⑧儿茶酚胺敏感性室速，服用 β 受体阻滞剂后仍出现晕厥和（或）室速（证据水平：C）；⑨心脏结节病、巨细胞性心肌炎或 Chagas 病（证据水平：C）。

ICD 价格昂贵，是限制我国患者应用的主要原因。因此应对患者进行独立的危险因素评估和危险分层，评估其预期寿命，并充分考虑患者自己的意愿。下列情况不应植入 ICD：①预期寿命短于 1 年；②无休止的室速或室颤；③存在明显精神疾病可能被器械植入加重或不能进行系统随访者；④药物难以控制的 NYHA Ⅳ级心衰且无条件行心脏移植；⑤原因不明的晕厥，无器质性心脏病且无可诱发的室性快速性心律失常；⑥可经导管消融治愈的心律失常，如合并预激综合征的房性心律失常、右室或左室流出道室速、特发性室速或无器质性心脏病的分支相关性室速等；⑦无器质性心脏病且病因可逆（如电解质紊乱、药物或创伤）的室性快速性心律失常。

九、心脏再同步化治疗（CRT）

充血性心衰充血性心衰患者常合并房间、房室间和室内传导阻滞（如完全左束支传导阻滞），导致房室、左右心室间及左室内电-机械活动不协调，加重并恶化心功能。CRT 是利用三腔起搏器使房室同步激动的同时，达到左、右心室及左心室内的同步激动，实现心脏电-机械再同步。CRT 可改善心功能、增加心排出量、减轻二尖瓣反流、提高生活质量、减少住院率、降低死亡率。

（一）CRT 的植入技术

在右房、右室导线植入基础上增加了左心室导线的植入，最常用的左心室导线的植入方法是用特制的左室电极递送系统经冠状静脉窦至心脏静脉。左心室导线操作的主要步骤包括：冠状静脉窦插管、冠状静脉窦及心脏静脉的逆行造影、选择合适的心脏静脉并定位左心室导线于靶静脉。目前推荐尽量将导线植入至心脏侧后静脉、侧静脉或者超声心动图提示激动最延迟部位，避免将左心室导线置于心尖部，到位后按常规方法行起搏阈值、阻抗和感知性能测试，各项参数满意且 5V 起搏不引起膈神经刺激视为定位成功。可接受的左心室导线参数如下：起搏阈值≤3.5V 或比起搏器的最大输出电压低 2V 且不会因电压过高引发膈神经刺激；阻抗 300～1000 欧姆。如左心室导线定位失败，有条件时可以行外科手术植入左心室心外膜导线。

（二）植入操作相关的并发症及处理

作为 CRT 治疗的关键环节，植入左心室导线操作复杂、技术难度大，加之植入对象为严重器质性心脏病患者，手术风险明显高于普通起搏器手术。除了 DDD 起搏器植入术常见并发症外，CRT 独特的并发症主要与左心室导线定位过程有关。

1. **冠状静脉夹层、心肌穿孔、心脏压塞**　冠状静脉窦夹层和穿孔的后果通常不会很严重，仍可成功植入 CRT。如夹层已严重影像冠状静脉窦血液回流，应及时终止手术并采取相应措施，一旦发生心脏压塞症状立即行心包穿刺和引流，必要时外科处理。

2. **严重室性心律失常**　围术期恶性心律失常高发可能与患者属于“易损心肌”、手术耗时

Notes

较长一过性加重心力衰竭和多条电极定位操作激惹心肌、冠状窦造影和左心室导线植入引起部分心肌水肿等有关。

3. 慢性心力衰竭急性加重 可能原因为术前心力衰竭纠治不满意，术中患者高度紧张焦虑、平卧时间过长、受到憋尿、闷热、疼痛等不良刺激，或发生直接或间接损害心功能的严重并发症，如冠状窦造影时球囊堵闭、静脉回流时间过长和冠状窦夹层引发心肌水肿等。表现为逐渐加重的胸闷、胸痛、呼吸急促、烦躁、大汗、要求坐起、咳嗽咳痰增多、血压下降、心率明显增快、肺部啰音进行性增多、意识障碍甚至昏迷。一旦发生急性左心衰，立即积极采取抢救措施，待症状缓解后继续手术。

4. 左室电极导线脱位 左心室导线脱位发生率6%，可能原因为起搏导线选择不当、靶静脉太粗、太浅或太直致电极稳固性差、为消除膈肌刺激而回撤导线、右心房内预留弧度过长或过短、连接起搏器和埋入囊袋时心内导线被意外牵拉、术后病人过早下床或剧烈咳嗽等。心电图可见起搏/感知不良、阈值升高、交叉感知、心室起搏图形由双侧变为单侧等。X线胸透发现电极离开初始位置(微脱位不易看出)，患者自觉症状重新加重、膈肌跳动或其他不适。处理：电极重置。

5. 左心室阈值升高 可能原因为局部组织受机械一电刺激引发炎症、水肿、极化电解质释放(对纤维组织包裹固定电极有利)和电极微脱位。心电图证实起搏器部分或完全失夺获伴有不同程度感知障碍。除外导线脱位后可将起搏输出能力提高，以保证100%夺获心肌。

6. 交叉感知 CRT植入术后房室间或左右心室间心电和/或起搏信号可导致交叉感知，交叉感知可能导致某一心腔的起搏脉冲被抑制，使起搏器部分或完全失去同步功能，处理为程控降低过感知电极导线的感知灵敏度、将感知极性改为双极、适当延长空白期或AV间期等。

7. 造影剂肾病 CRT植入时需要注射造影剂进行冠状静脉造影，增加了肾功能不全的发生率。预防：术前估算肾小球滤过率、肌酐清除率，对eGFR<30ml/min，慎用或不用造影剂，或选择等渗非离子型造影剂，术中造影剂稀释使用，术后给予水化，监测肾功能。

(三) 术后参数优化

术后优化AV和VV间期对血流动力学和心室功能的影响会即刻发生。AV和/或VV间期不恰当将削弱CRT疗效，而这些参数的优化可使CRT发挥最大疗效。

1. AV间期优化 最佳AV延迟(delay)是指在最可能短的AV间期内实现最充分的心室充盈，从而最大化每搏量，最小化二尖瓣反流，最大限度改善心脏功能。

2. VV间期优化 通常在AV间期优化后再进行VV间期的优化，包括设置提前激动的心室及提前激动的时差。不同型号起搏器的VV间期可程控值跨度不同。

(四) 心脏再同步化治疗适应证

中国心脏再同步治疗慢性心力衰竭的建议(2013年修订版)包括Ⅰ类适应证：

1. LVEF≤0.35，窦性心律，LBBB且QRS时限≥120ms，指南推荐的药物治疗基础上心功能Ⅲ级或不必卧床的Ⅳ级患者可植入有/无ICD功能的CRT。(证据级别：A)

2. LVEF≤0.35，窦性心律，LBBB且QRS时限≥150ms，指南推荐的药物治疗基础上心功能Ⅱ级可植入有/无ICD功能的CRT。(证据级别：B)

第二节 心导管消融治疗

心导管消融(catheter ablation)是通过心脏电生理技术在心内标测定位后，将导管电极置于引起心律失常的病灶处或异常传导径路区域，应用高能电流、射频电流和冷冻等方法，使该区域心肌坏死或损坏，达到治疗顽固性心律失常的目的。

Notes

【心导管消融的能源】

（一）射频电消融

射频电流是能转换为电能量的许多电流形式之一。用于射频电消融的是一种电手术干燥效应的电流。以高频低功率双极方式释放，在局部组织产生阻抗性热效应，使心肌细胞脱水、干燥，形成范围小、边界清楚的圆形或卵圆形的凝固性坏死，不破坏周围正常组织，无气泡形成，也无血细胞的破坏。由于具有高频特性，不刺激神经、肌肉纤维，致心律失常作用轻，无左室功能受抑，因此不需要在全身麻醉下进行。一般情况下，心脏组织在40℃以下无明显损伤，40～49℃为可逆行损伤，而大于70℃则可能发生坏死。温控导管电极（导管顶端带有热敏电阻）的问世，可减少阻抗的增高和电极周围血凝块的形成，有助于控制损伤范围的大小。因此射频消融基本上已取代了直流电消融，是目前心律失常消融治疗最常用的能源。

（二）冷冻消融

冷冻消融的原理是通过 N_2O 的蒸发吸收大量热量，从而使消融区域的组织温度降低，当组织局部温度达到≤-28℃～-32℃时，局部组织的损伤是可逆的，而当温度达到≤-68℃时，组织损伤则不可逆转。与目前常用的射频消融相比，在冷冻消融过程中，导管头部与心肌因低温可“冻”在一起，从而黏附固定在靶点位置，有助于防止消融导管脱离靶点，造成不必要的损伤。

【方法】

（一）房性心律失常的消融

适合导管消融的房性心律失常包括：异位节律兴奋性增高或折返性房速、窦房结折返、不适当性窦性心动过速、结性心动过速、典型或不典型房扑等。当药物治疗无效或不能耐受，或患者不希望长期药物治疗时，可考虑该手术。目前对房性心律失常尤其房扑、房颤的发生机制有了进一步的认识，应用心房内标测行导管射频消融使多数患者可获根治，手术的成功依赖于最早激动点的确定或折返环的确定。

典型房扑为右心房内沿三尖瓣环的大折返性房速。下腔静脉、冠状静脉窦口与三尖瓣环之间的峡部是典型房扑折返环的缓慢传导区，阻断三尖瓣环至下腔静脉的传导峡部可以成功消除房扑。目前，经导管射频消融已成为典型房扑治疗的首选方法。

房颤的消融治疗尚处于发展和成熟过程中。房颤的发生与维持主要有两种机制：其一为心房内有多波折返；其二为局灶性快速冲动发放。以往的左房游离术（从电活动上游离孤立左房，使右房被窦房结控制）、长廊（corridor）术（使窦房结与房室结之间的长廊与其余的颤动心房肌分离）已不再使用。导管消融根治房颤的探索始于对外科迷宫术的模仿，迷宫手术是在房颤时标测心外膜电图下，保留窦房结到房室结的主要通道，切断发生在房内全部潜在的折返环，使房颤不能维持，以达到永久消除房颤的目的。尽管迷宫手术有一定的效果且手术方式不断改进，然而需开胸、麻醉、体外循环、创伤大难以推广，血栓栓塞率较高，因而其应用受限。经导管射频消融模拟迷宫手术在1994年开始应用于临床，但由于心房内画线较多、操作复杂、技术难度较高、费时、并发症也多，难以推广。起源于心脏大静脉（主要是肺静脉）的异位快速冲动在房颤的发生中起着重要的作用，对于这些静脉进行成功电隔离（即阻断心房与静脉之间的电传导），改变房颤发生的基质或基础（substrate），可有效预防房颤的发生（图3-14-1）。特殊消融导管、三维标测系统（CARTO或EnSite）和心腔内超声（intracardiac echocardiography，ICE）等新技术的应用以及经验的积累，都有效地降低了导管射频消融治疗房颤的复发率（20%左右），同时也使房颤射频消融治疗的适应证不断扩大。在有经验的中心，对于反复发作的阵发性房颤（年龄<75岁、无明显器质性心脏病、左房直径<50mm），导管消融可作为一线治疗手段，成功率可达70%～80%。而对于持续性或永久性房颤患者，抗心律失常药物控制效果欠佳者，在排除或纠正引起房颤的病因（如甲状腺功能亢进、二尖瓣狭窄）后，可考虑行导管射频消融治疗。

Notes

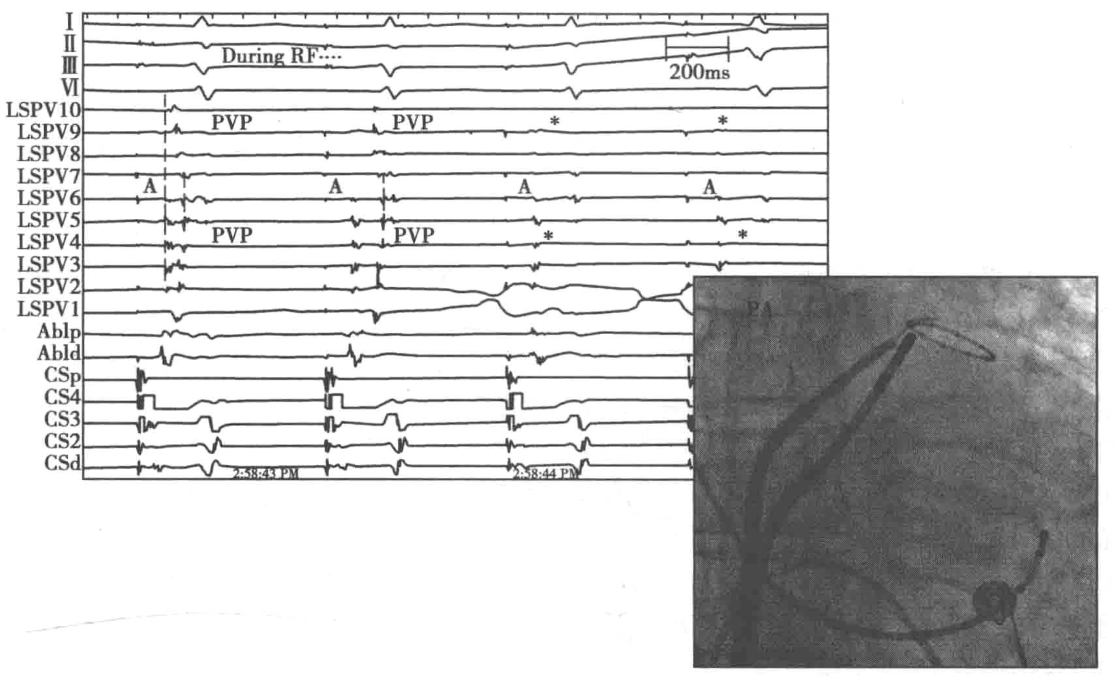


图 3-14-1 左上肺静脉成功电隔离

冠状静脉窦近端起搏时,左上肺静脉内环状标测电极(LSPV)1、2、9、10 的静脉电位均相对提前,并且在 LSPV1、LSPV2 处有静脉电位的极性转换,在该部位进行消融时可见肺静脉电位延迟,然后完全消失

房颤导管消融的主要方法包括:①针对肺静脉及其前庭的术式:包括肺静脉节段性电隔离术和肺静脉前庭隔离术。一般首先放置冠状静脉窦和右心室电极,然后穿刺房间隔,行肺静脉造影,根据肺静脉的直径选用合适规格的环状标测电极(LASSO 电极),然后顺序标测和消融各肺静脉。②辅助径线消融:针对慢性或肺静脉外起源的房颤多需在肺静脉电隔离的基础上进行辅助径线的消融,主要包括左房顶部、二尖瓣环峡部和三尖瓣环峡部三条消融径线。③碎裂电位消融,通过三维重建,在心房内选择呈现复杂碎裂心房电图(CFAE)的部位进行消融。

(二) 房室结折返性心动过速(AVNRT)的消融

AVNRT 的电生理基础是存在功能上的快、慢通道。当快、慢通道的传导达到形成折返的条件时,发生 AVNRT。射频消融阻断快通道或慢通道打断折返,就可治愈心动过速。由于消融快通道发生 AVB 的并发症较高(8% ~10% 发生三度 AVB),目前多采用慢通道消融的方法,成功率 95% ~99%,并发 AVB(二度或三度)的发生率为 1% 左右。

(三) 房室折返性心动过速(AVRT)的消融

形成 AVRT 的旁道可位于房室环的左右侧游离壁及间隔侧,而间隔侧的旁道又可位于间隔的前方、中部和后方。因此,消融术前需行电生理检查,确定旁道位于房室环上的部位,并找出消融的理想位置。理想的消融位置是旁道与心室或心房连接的部位;心腔内记录到与预激起搏点(即 δ 波)最接近电活动的部位(房室传导最快)是旁道与心室的连接处,记录到室房间期最短的部位为旁道和心房的连接处。左侧预激者,消融点可在心室电位与预激波起点同步处实行;而右侧预激时,心室激动可在预激波前发生。

左侧旁道消融多在右前斜位 30°或左前斜 45°X 线透视下进行。经左锁骨下静脉穿刺,将多极冠状静脉导管电极置入心大静脉,在右室起搏或诱发心动过速时标测最早室房逆传部位(靶点),用可控消融大头导管电极从股动脉经主动脉瓣送至左心室,置于二尖瓣环心室侧与标测的靶点相对应处进行消融。或经股静脉途径穿过房间隔(房间隔穿刺)至左房,置于二尖瓣环心房侧与标测的靶点相对应处进行消融。消融导管电极记录左房 A 波的幅度为心室 V 波振幅至少

Notes

25%时，则可判定消融导管紧贴在二尖瓣环上。右侧旁道消融多在左前斜位45°X线透视下进行。消融导管从股静脉进入右心房沿三尖瓣环在右室起搏或诱发心动过速时标测最早的逆传心房活动和最早的前传心室电位的部位(靶点)处消融。消融导管电极记录到大的局部心房A波，且心室V波幅度至少为心房电位A波幅度的25%，则可判定消融导管紧贴在三尖瓣环上。消融成功的标志为：显性旁道者，前向和逆向的传导均消失；隐匿性旁道者逆向传导不复存在，且均不能用心内程控刺激诱发AVRT。

射频消融治疗房室旁道安全有效，成功率90%～97%，对并发有AVRT、房扑或房颤的患者可作为首选治疗。房室旁路者只要患者同意均应行导管消融治疗。

射频消融治疗旁道的适应证如下：①伴有症状的AVRT，药物治疗无效或不能耐受，或患者不希望长期用药治疗；②房颤或其他房性心律失常伴有显性预激综合征，冲动经旁道下传致心室率很快者；③预激综合征不伴随有症状，但可能对患者生活、职业(如高空作业、飞行员及驾驶员)及公共安全有负面影响；④有心脏性猝死家族史。

(四) 室性心动过速的消融

室速的射频消融成功率一般低于AVNRT和AVRT的射频消融，适用于能反复诱发的、室速形态单一的、呈持续性且发作时血流动力学稳定的患者。而多形性室速，发作时心室率非常快，血流动力学不稳定的室速尚不能进行射频消融治疗。

进行射频消融的室速分类：

1. **心脏检查基本正常的特发性室速**　绝大多数来源于右室流出道，较少来源于右室流入道；左心室心动过速则主要来源于室间隔，射频消融可作为该类室速的首选治疗，成功率高。

2. **无冠心病但有其他心脏病的室速**　可因束支折返(希氏束-束支-浦肯耶系统作为环路一部分参与的折返)而发生束支折返性心动过速，也可因病变之间的瘢痕形成折返环而发生室速。束支折返性心动过速为扩张型心肌病的一个特征表现，消融右束支可消除该心动过速，射频消融可作为该型心动过速的首选治疗，成功率很高。而致心律失常性右室心肌病等器质性心脏病的室性心律失常，射频消融不易成功，且有一定的复发率，一般主要应用于室速反复发作、药物治疗无效的患者，作为综合治疗的一部分。

3. **冠心病患者的室速**　发生于冠心病、心肌梗死后，由于折返环难以确定，不易成功，效果较差。主要应用ICD和药物联合治疗。

室性心律失常射频消融的适应证：①伴有症状、单一形态的持续性室速，药物无效或不能耐受，或患者不愿意长期服药治疗；②束支折返性心动过速；③非持续性室速，甚至伴有严重症状的室性期前收缩也可以射频消融治疗。

其他室速包括儿茶酚胺敏感性室速、Brugada综合征、先天性LQTS或短QT综合征所致室速，射频消融治疗无效。ICD是预防猝死唯一有效的治疗方法，部分情况下β受体阻滞剂有一定的疗效。

【并发症】　射频消融并发症较少。有些与操作技术水平有关，包括完全性AVB、血栓形成与栓塞、主动脉瓣穿孔、出血、血气胸、心肌损害和血清酶升高，严重的有心房、心室壁穿破以致心包填塞等，房颤消融者可发生肺静脉狭窄(见于房颤局灶性消融)、膈神经损伤、食管溃疡，严重者可发生左房食管瘘，虽罕见但死亡率极高。

术后口服阿司匹林100mg/d，防止血栓形成。超声心动图观察有无心内血栓形成以及瓣膜损伤，复发者可再次消融。

第三节　冠状动脉粥样硬化性心脏病的介入治疗

经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention，PCI)是指经导管通过各种方法开通

Notes

狭窄或闭塞的冠状动脉,从而达到解除狭窄、改善心肌血供的治疗方法。1977 年由德国人 Andreas Grüntzig 在局麻下,经股动脉穿刺,采用自制的球囊导管成功扩张了首例患者的前降支狭窄病变。由此,经皮腔内冠状动脉球囊成形术得到发展,现代介入心脏病学也因此而开始。1986 年第一枚支架植入人冠状动脉,经过 30 多年的发展,冠状动脉介入治疗的器械和技术不断得到改进和提高,介入治疗的适应证也不断拓宽,已经成为治疗冠心病的重要方法。对存在大面积心肌缺血或 ACS 患者,PCI 能显著改善患者的预后,尤其对 ST 段抬高急性心肌梗死(STEMI)。

一、PCI 的适应证

随着介入治疗器械的改进和技术的进步以及辅助治疗药物的进展,PCI 的适应证有了很大的扩展。当然,对某个具体患者治疗方案的选择除了依据病变的特征外,还需要考虑其合并疾病如糖尿病、肾功能状态、全身情况是否能耐受手术,以及是否耐受抗血小板药物等。2009 年我国冠心病介入治疗指南对 PCI 的适应证也作了推荐。

(一) 慢性稳定型冠心病

PCI 是缓解慢性稳定型冠心病患者症状的有效方法之一,虽与药物治疗相比,总体上不能降低死亡及 MI 的发生率,但有证据表明,在有较大范围的心肌缺血患者中 PCI 仍比药物治疗具有优势。因此对慢性稳定型心绞痛患者,PCI 的主要适应证为有效药物治疗的基础上仍有症状的患者以及有明确较大范围心肌缺血客观证据的患者。慢性完全闭塞病变适合 PCI 术、外科手术高风险患者(LVEF<35%)或多支血管病变无糖尿病且病变适合 PCI 者,也可首选 PCI 术。而对多支血管病变合并糖尿病以及无保护的左主干病变者,冠状动脉旁路搭桥手术(CABG)为首选。推荐对冠状动脉的原发病变常规行支架植入术;对 CABG 术后的患者,静脉桥血管病变也推荐常规植入支架。冠状动脉血流分数储备技术(FFR)可精确检测有缺血意义的狭窄性病变,进一步提高 PCI 获益。

(二) 非 ST 段抬高型 ACS

包括不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型 MI。能从早期介入治疗中获益的主要是中高危的患者,因此 PCI 的指征应建立在危险分层的基础上。有下列情况者建议在患者就诊后 120 分钟内行紧急冠状动脉造影和介入治疗:①经积极药物治疗后仍有顽固性或反复发作心绞痛并伴心电图上 ST 段压低(>0.2mV);②心衰或进展性的血流动力学不稳定;③危及生命的心律失常。对具有其他中高危特征并有持续性心肌缺血者,如血清心肌标志物显著升高、有动态 ST 段改变、心功能不全,或伴糖尿病、肾功能不全、MI 后,或有血运重建术病史者,应早期行血管造影术和 PCI(入院 24~72 小时内),建议常规置入支架。对低危患者,不建议进行常规的介入性检查,但出院前应进行必要的评估,根据心功能、心肌缺血情况和再发心血管事件的危险采取相应的治疗。

(三) 急性 STEMI

PCI 能有效降低 STEMI 总体死亡率,但 PCI 的获益受下列因素影响:患者发病时间、梗死部位及心功能状况所构成的总体危险度、患者年龄及合并疾病情况、医师经验及导管室人员熟练配合程度以及患者从入院到球囊扩张(door-to-balloon, D-to-B)的时间。因此对有经验的中心,若 D-to-B 时间在 90 分钟内,所有发病 12 小时内的 STEMI 患者均适合行直接 PCI 术,对发病 12~24 小时、仍有缺血证据,或有心功能障碍或血流动力学不稳定或严重心律失常者也应行 PCI 术,建议植入支架。相对药物溶栓治疗,下列情况下更应首选直接 PCI 术:①溶栓禁忌证患者;②发病>3 小时;③心源性休克,年龄<75 岁,MI 发病<36 小时,休克<18 小时。对溶栓后 45~60 分钟后仍有持续心肌缺血症状或表现,或心源性休克、心衰等血流动力学不稳定或心电不稳定者,可行补救性 PCI。溶栓成功后有再发 MI 或有可诱发的心肌缺血等患者,也需要 PCI。

Notes

二、主要的 PCI 技术

(一) 经皮冠状动脉球囊扩张术(PTCA)

采用股动脉途径或桡动脉途径,将指引导管送至待扩张的冠状动脉口,再将相应大小的球囊沿导引钢丝送至靶病变处,根据病变的性质和部位选择不同的时间和压力进行扩张,可重复多次直到造影结果满意或辅以其他治疗措施。由于单纯球囊扩张术后有发生夹层撕裂和冠状动脉急性闭塞的风险,以及再狭窄率高等局限性,目前单纯球囊扩张术很少单独用于治疗冠状动脉病变,但该技术是其他介入治疗手段如支架植入术等的基础。单纯球囊扩张术可用于直径较小的分支血管病变、局限性支架内再狭窄病变等的处理。

(二) 冠状动脉支架术

早期支架的出现是为了解决冠状动脉夹层所致的血管急性闭塞,与单纯球囊扩张术相比,支架能使术后 6 个月内再狭窄率明显降低到 20% ~30%,因此极大改善了冠心病介入治疗的效果。目前,绝大部分患者(90% 左右)在球囊扩张后或其他介入技术(高频旋磨、定向旋切、激光等)治疗后均需要支架植入,支架被用于治疗慢性完全闭塞病变、分叉病变、左主干病变、静脉桥血管病变以及急性心肌梗死相关罪犯病变等各种病变。

支架的材料主要是不锈钢,近来也采用钴镍或钴铬合金。再狭窄仍是影响裸金属支架(bare metal stent,BMS)置入术长期效果的主要缺陷,近些年研制的药物洗脱支架(drug eluting stent,DES)能明显抑制内膜的增生而降低支架内再狭窄的发生。这些支架在金属表面增加具有良好生物相容性的涂层,并能释放具有抑制组织增生的药物(如西罗莫司、紫杉醇等)。这些 DES 的共同点是利用细胞毒性药物在局部的释放,抑制细胞增殖周期中的某个环节从而防止平滑肌细胞增生。临床试验的结果显示其再狭窄率较 BMS 降低 90% 左右,不过第一代 DES 因延迟内皮愈合可能带来的极晚期支架内血栓形成(1 年后)增加的安全性问题,也引起了临床工作者的关注。目前,更安全且有效的新型 DES 投入临床应用,显著降低晚期支架血栓发生。完全可降解的支架已尝试投入临床,具有极大的前景。

支架植入术的主要操作过程类似球囊扩张术,支架预装于球囊导管上,经指引导丝送到需要治疗的部位,用一定的压力(10 ~ 14atm)充盈扩张球囊就可以将支架释放在病变部位。不过由于支架的病变通过能力不如球囊,因此,球囊预扩张或旋磨等对病变的预处理、支架性能(柔顺性、推送性)等不断改进也保证了支架植入术的成功。病变形态是影响支架植入术成功率和效果的重要因素。当然,支架植入的技术如是否扩张充分、贴壁完全、是否充分覆盖病变或边缘夹层等,也显著影响近期的安全性和远期的疗效。

(三) 高频旋磨术(high frequency rotational atherectomy,HFRA)

HFRA 是采用超高速旋转的磨头将动脉粥样硬化斑块研磨成极细小的微粒,从而消除斑块、增大管腔。研磨下的微粒通常<10um,不会堵塞远端血管而是进入微循环后经肝脏细胞清除。旋磨导管的磨头呈橄榄形,有不同直径供选择,前半部分的表面镶有细小的钻石,导管经驱动器高速推动(14 万 ~19 万转/分)研磨硬的病变,而不影响有弹性的正常管壁。

HFRA 的主要适应证为:①钙化病变;②球囊不能扩张的病变;③长病变;④开口处病变;⑤部分分叉处病变;⑥慢性完全闭塞性病变;⑦支架内再狭窄病变。禁忌证为:①血栓性病变;②退行性变的静脉桥血管病变;③有夹层征象或重度成角病变。重度钙化球囊无法通过或无法扩张的病变最适合 HFRA,大多数病例在旋磨后需辅以其他方法(球囊扩张和支架),以达到残余狭窄<30% 的目的并降低再狭窄的发生。

(四) 冠状动脉内定向旋切术(Directional coronary atherectomy,DCA)

旋切术是指通过导管技术将堵塞管腔的物质切除并取出体外。由于 DCA 导管较硬,一般仅适用于直径较大的冠状动脉近段病变。

其主要适应证为:①偏心性病变;②溃疡性病变;③开口处病变,尤其在无钙化、血管直径在

Notes

3cm 以上的开口处病变；④分叉处病变：无钙化并且主干血管和累及的分支血管直径均大于 2.5mm；⑤局限性大隐静脉桥病变；⑥左主干病变；⑦PTCA 后效果不理想；⑧再狭窄病变。禁忌证为：①钙化病变；②成角病变。目前临床极少应用。

（五）激光冠状动脉成形术

利用激光可消融斑块等组织的特点，通过光导纤维将激光引入病变处，并向该处发放激光，从而达到消除血管狭窄目的。目前可供临床使用的激光设备主要有以下几种：氩激光、准分子激光、脉冲染料激光、钬铥：YAG 激光及激光加热球囊。由于并发症多及再狭窄率高，目前很少使用。

（六）超声血管成形术

超声血管成形术是一种顶端装有可发射超声装置的导管，所发射的低频（20kHz）高能的超声波，在组织和细胞中产生空化作用引起 1～3 个大气压大的内爆炸，使斑块瓦解而达到血管再通的目的。该技术曾被认为很有前途，后发现碎裂的斑块体积过大易发生无 Q 波 MI，未能在临床上推广使用。

（七）冠状动脉内血栓去除术

用于富含血栓的病变，目前供临床使用的这类技术有超声血栓消融术、负压抽吸术、腔内斑块切吸（TEC）导管等，主要用于富含血栓的冠状动脉病变和退行性变的大隐静脉桥血管病变，旨在球囊扩张或支架植入前消除血栓或易碎的病变。有夹层分离者属绝对禁忌。这些技术的临床益处尚待证明。

三、围 PCI 期的抗栓药物治疗

支架对机体来讲是异物，植入人体后可引起血小板聚集而诱发血栓形成。近年来，随着作用较强的抗血小板药物如血小板 ADP 受体拮抗剂的应用及支架的改进，支架内血栓的发生率明显降低。稳定型冠心病择期行 PCI 术者，推荐术前 1 天（至少 6 小时前）服用氯吡格雷 300mg 及阿司匹林 300mg，术中静脉肝素化 100IU/kg（维持 ACT 300～350 秒）。对 ACS 患者行急症 PCI 术者，术前氯吡格雷负荷量可用 300～600mg，在术中应用肝素抗凝的基础上，术中可加用血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂，能减少高危 ACS 患者缺血性心血管事件的发生而改善预后。PCI 术中使用直接凝血酶拮抗剂比伐卢定替代肝素，抗凝有效性相似而出血的发生率可降低，但尚存争议。术后联用小剂量阿司匹林（100mg/d）和氯吡格雷（75mg/d）维持，双联抗血小板药物治疗（DAPT）的时间随临床情况和植入的支架类型而异。对急性冠状动脉综合征患者，无论植入何种类型的支架，术后 DAPT 均应使用 12 个月。对稳定型心绞痛植入 BMS 者，DAPT 1 个月；植入 DES 者，DAPT 至少 12 个月。对某些支架内血栓高危人群或重要部位如左主干植入 DES 等，DAPT 时间还可延长。随后，能耐受者，长期服用小剂量阿司匹林维持；不能耐受阿司匹林者，可用氯吡格雷（75mg/d）作为替代长期维持。阿司匹林的主要不良反应是消化道不良反应和消化道出血；若出现消化道出血，也可使用西洛他唑作为替代与氯吡格雷联用。目前，新颖抗血小板药物普拉格雷和替格瑞洛已进入临床应用。

四、并发症

PCI 术的并发症包括局部和全身两类，严重并发症的发生率为 1% 左右，与操作相关的死亡率一般<0.5%。心脏局部的并发症包括冠状动脉夹层撕裂、血栓形成、急性闭塞（包括分支血管）和 MI、血管穿孔（严重者可导致心包填塞）、各种心律失常（包括危及生命的室速和室颤）等，穿刺部位可出现血肿、假性动脉瘤和动静脉瘘等。经股动脉穿刺者偶可发生腹膜后血肿。心脏外的并发症包括：脑血管意外（包括栓塞和出血）、出血（除穿刺部位外，最常见于消化道）、对比剂诱导的急性肾损伤、下肢深静脉血栓和肺栓塞（见于制动卧床时间长者）。术者应仔细操作、密切监护，心导管室必须配备监护和抢救设备，及时发现并及时处理各类并发症。

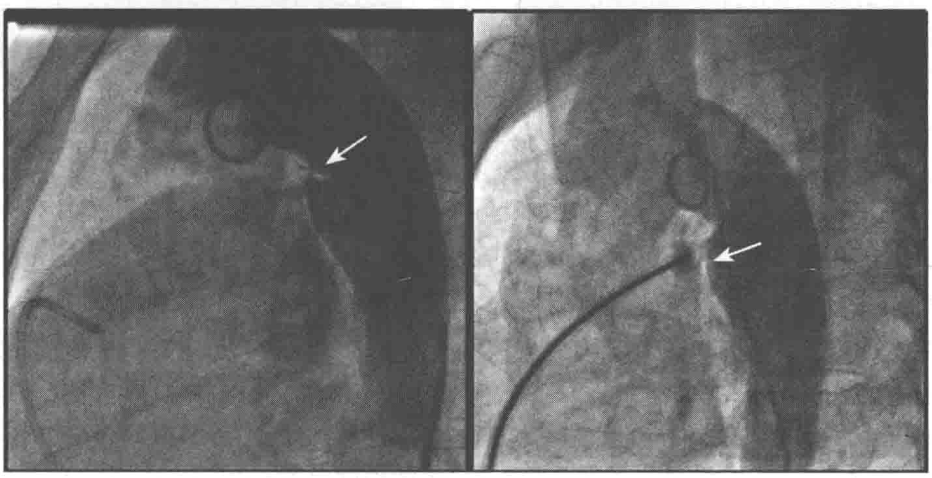
Notes

第四节 先天性心血管病的心导管介入治疗

先天性心脏病的介入治疗有两类。一类是姑息性的，目的为改善患者全身状况，争取及早外科治疗。主要是心房间隔缺损造口术：将顶端带球囊的心导管穿过心房间隔、充盈球囊后，从左房向右房迅速拉回，在心房间隔上造成缺损或使原有缺损扩大，增加左右两侧的沟通，改善全身的血氧饱和度。适合于完全性大血管转位、完全性肺静脉畸形引流等发绀性先天性心脏病。另一类是根治性的，用于治疗房间隔缺损、动脉导管未闭、室间隔缺损、冠状动-静脉瘘、先天性肺动脉瓣狭窄等。随技术的进步，大多的先天性缺损可经导管行封堵治疗，而避免了创伤大的开胸手术。

一、动脉导管未闭封堵术

尽管未闭动脉导管形状、大小各异，但绝大多数能经导管进行封堵。传统的方法有：①Porstmann 法（海绵塞），适用于年龄 7 岁以下、动脉导管直径<5mm、形状为漏斗型的病例；②Rashkind 法（双面伞器），适用于年龄>6 个月、体重>6kg、动脉导管直径 2～7mm 的任何类型病例；③Sideris 法（纽扣或补片），适应于年龄>3 个月、窗型以外的任何类型及大小的病例；④Coil 法（弹簧圈），单个弹簧圈适合于任何年龄、动脉导管直径<3mm 的病例，同时置放多个弹簧圈适用于动脉导管直径<4.5mm 的病例；⑤Amplatzer 法（蘑菇伞），封堵伞是一种由记忆合金制成的蘑菇形的自膨胀型装置，伞内缝有聚酯纤维片以促进血栓形成。装置植入后数分钟内可以形成血栓而关闭动脉导管，该器械的出现几乎代替了以上各种装置（图 3-14-2）。



A　　　　B

图 3-14-2 动脉导管未闭封堵前后的图像

A. 封堵前，主动脉造影显示由主动脉至肺动脉的分流（箭头处）；B. 封堵后，主动脉造影示主动脉至肺动脉的分流消失，箭头所指部位为封堵器所在部位

（一）适应证

各种形态、大小的未闭动脉导管，不合并需要外科手术的其他心脏畸形，体重>5kg。

（二）禁忌证

包括：①肺动脉阻力>8Woods U，或肺循环阻力与体循环阻力之比>0.4；②合并其他需要外科修补的先天性心脏疾患，如室间隔缺损、主动脉峡部狭窄等；③体重<5kg；④盆腔静脉或下腔静脉血栓、败血症、反复肺感染、各种严重感染、医院内的各种感染、预计生存期<3 年的恶性疾病；⑤超声显示心腔内血栓。

Notes

(三) 术后用药

一般不需要服用阿司匹林。6个月内行有创性检查时,预防感染性心内膜炎。

(四) 并发症及疗效评价

应用以往的动脉导管未闭封闭装置,曾有器械脱落、异位栓塞、机械性溶血等并发症,患者还会因为导管刺激发生一过性心律失常和血管的并发症。采用 Amplatzer 封堵器以来,上述并发症明显减少。

二、房间隔缺损封堵术

用于房间隔缺损封堵的器械主要有:Sideris 法纽扣式补片、Star. ex 心脏封堵器和使用最广泛的 Amplatzer 封堵器。Amplatzer 房间隔封堵器是一种由记忆合金制成的双碟状自膨胀式伞状装置,该器械的两个碟片由一腰部将其分开,与动脉导管未闭封堵器一样,碟片内缝有聚酯纤维片,便于血栓形成。本节着重介绍 Amplatzer 封堵器的应用(图 3-14-3、3-14-4)。

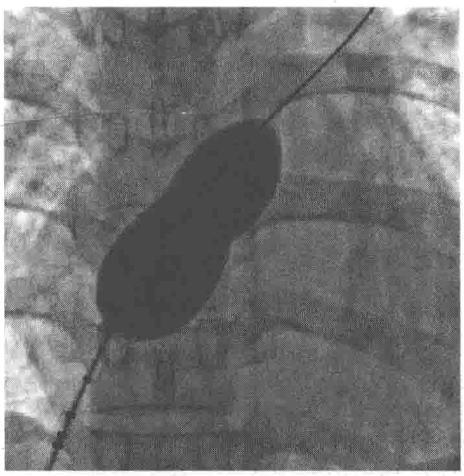


图 3-14-3 房间隔缺损球囊充盈造影剂后球囊腰征基本消失

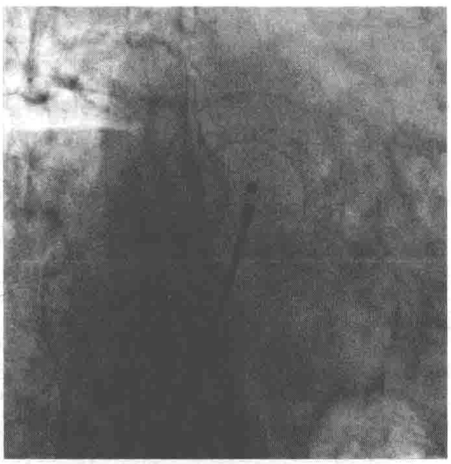


图 3-14-4 房间隔缺损 Amplatzer 封堵器释放后

(一) 适应证

包括:①超声心动图示房间隔继发孔型缺损的证据;②直径小于或等于 36mm;③明显的左向右分流(Qp/Qs>1.5)或右室容量负荷过重的证据;④缺损边缘距冠状静脉窦、上下腔静脉及右上肺静脉入口处至少 5mm;⑤患者有矛盾性栓塞的病史或由于分流造成的房性心律失常。

(二) 禁忌证

包括:①合并有需要手术修补的其他先天性心脏异常(如流出道狭窄等);②原发孔缺损;③冠状静脉窦型房间隔缺损;④肺静脉异位引流;⑤肺动脉阻力>7Woods U,或周围动脉血氧饱和度<94%的心房水平的右向左分流;⑥新近发生的 MI、不稳定型心绞痛及失代偿性充血性心衰;⑦右室或(和)左室失代偿,射血分数<30%;⑧败血症或反复肺部感染;其他禁忌证:尚有预期寿命<2年的恶性疾病、超声心动图示心腔内血栓证据、体重<8kg、胃炎、消化性溃疡及出血性疾患、不能服用阿司匹林者。

(三) 术后用药

阿司匹林 3~5mg/kg/d,6个月;封堵器直径≥30mm,可酌情加服氯吡格雷 75mg/d。感染性心内膜炎的预防同 PDA 封堵术。

(四) 并发症及疗效评价

在进行房间隔缺损封堵过程中应注意避免让空气进入释放系统,气体栓塞可导致一过性脑缺氧或室颤。另外,部分患者会有残余分流,操作不当可致双面伞脱落或瓣膜关闭不全及肺静脉或冠状静脉窦回流障碍。

Notes

三、室间隔缺损封堵术

室间隔缺损也可以用封堵器堵塞,CardioSEAL 封堵器、Rashkind 双面伞装置、纽扣封堵器和 Amplatzer 室间隔缺损封堵器被用来封堵肌部和(或)膜周部的室间隔缺损,其成功率不同。过去大多数人认为室间隔心尖部和中部肌部 VSD 最适合使用经导管封堵治疗。由于缺损在室间隔的位置低、通常远离半月瓣、房室瓣、肌小梁。随器械的改进,膜部室间隔缺损也越来越多使用封堵治疗。使用圈套器可以用来从左心室穿过缺损部位建立"对穿"导丝系统从而建立右室至左室的导管通道。当在室间隔缺损左心室面的伞面打开后,将整个系统回撤,然后小心地回撤鞘在右心室打开右侧伞面。通过左心室造影和 TTE 均证实位置合适后,对瓣膜和传导系统无影响,封堵器的位置固定,再释放封堵器。高位膜部室间隔缺损封堵时应注意避免影响主动脉瓣。室间隔缺损封堵术后并发症中比较严重的是 AVB,可在术后数天迟发,需引起注意。严重者需要植入永久起搏器,有取出封堵器后房室传导功能恢复正常的报道。在使用 Amplatzer 室间隔缺损封堵器或国产新型封堵器后,AVB 已经较少发生。

第五节　心脏瓣膜病的介入治疗

心脏瓣膜病的介入治疗主要是指经皮球囊导管瓣膜成形术(percutaneous catheter balloon valvuloplasty,PCBV),是用介入手段对狭窄的瓣膜进行扩张、解除狭窄,以治疗瓣膜狭窄病变的方法。通过扩大球囊内压力以辐射力形式传递到狭窄的瓣膜组织上,使瓣叶间粘连的结合部向瓣环方向部分或完全地撕开,从而解除瓣口梗阻,而不是瓣口的暂时性扩大。能部分代替开胸手术,具有创伤小、相对安全、术后恢复快等优点。目前应用最广的是二尖瓣球囊成形术。我国于 1985 年开始此项技术,目前主要用于二尖瓣和肺动脉瓣狭窄的病例,三尖瓣狭窄者相对少见;主动脉瓣成形术使主动脉瓣狭窄的瓣口面积增加有限,严重并发症多,死亡率高,再狭窄的发生早,术后血流动力学、左心室功能和生存率均不如外科瓣膜置换术,所以多主张用于高龄不宜于施行换瓣手术者,或作为重症患者一时不适合手术治疗的过渡性治疗,不过目前发展的经皮主动脉瓣置换技术采用经导管的方法植入人工瓣膜,极大地改善了患者的预后,为不能耐受外科手术的主动脉瓣狭窄患者带来了希望。

(一) 经皮球囊肺动脉瓣成形术(percutaneous ballon pulmonary valvuloplasty,PBPV)

经皮穿刺股静脉,行右心导管检查测定右心室压力和跨肺动脉瓣压力阶差,沿导引钢丝将球囊导管送至狭窄处,快速手推(相当于 3~4 个大气压的压力)1∶10 稀释造影剂入球囊,使其扩张,直至球囊扩张时的腰鼓征消失,5~10 秒后迅速回抽,5 分钟后可重复。术后复测右心室和跨肺动脉瓣压力阶差。疗效评估:术后跨瓣压差<25mmHg 为优,<50mmHg 为良,>50mmHg 为差。

PBPV 适应证:①右心室与肺动脉间收缩压差大于 40mmHg 的单纯肺动脉瓣狭窄;②严重肺动脉瓣狭窄合并继发性流出道狭窄;③法洛四联症外科手术后肺动脉瓣口再狭窄等也可考虑应用;④轻型瓣膜发育不良型肺动脉瓣狭窄(应用超大球囊扩张法)。禁忌证:①沙漏样畸形的瓣膜发育不良型肺动脉瓣狭窄;②合并心内其他畸形者。

PBPV 并发症有:①心律失常,多为窦性心动过缓或窦性暂停,后者多为单球囊法引起,球囊阻塞肺动脉瓣口;室早、短阵室速也可见到,室颤极为少见。②漏斗部反应性狭窄,在较严重的肺动脉瓣狭窄病例,增高的右心室压力可致使流出道的肌肉代偿性肥厚,当瓣膜的狭窄解除后,右心室压力骤降,代偿性肥厚的部分在右心室强力收缩时造成完全性阻塞,严重者可发生猝死。另外,右心室流出道的刺激或过大的球囊损伤了右心室流出道的内膜,也可引起右心室流出道的痉挛。PBPV 术后的漏斗部反应性狭窄多不需外科手术治疗,一般术后 1~2 年消失。③肺动脉瓣关闭不全,发生率低,对血流动力学影响不大。

Notes

（二）经皮球囊二尖瓣成形术（percutaneous ballon mitral valvuloplasty，PBMV）

经皮穿刺股静脉或切开大隐静脉，置入右心导管和房间隔穿刺针，行房间隔穿刺，送球囊导管入左心房至左心室中部。将稀释造影剂注入球囊前部、后部和腰部，依次扩张球囊。在球囊前部扩张时将球囊后撤，使其卡在二尖瓣的狭窄处，用力快速推注造影剂，使球囊全部扩张，腰鼓征消失，迅速回抽球囊内造影剂（时间约3～5秒），球囊撤回左心房。目前临床普遍应用的是Inoue球囊法。

术前可预防性用洋地黄或β-受体阻滞剂，控制心室率<120次/分。停用利尿剂（心衰者除外）以免影响心室的充盈。术后用抗生素3天，阿司匹林100mg/d，共1～2周。

房间隔穿刺是PBMV的关键步骤，但也是PBMV发生并发症或失败的主要原因。穿刺部位宜选卵圆窝处，它位于房间隔中点稍偏下，为膜性组织，较薄易于穿刺，穿刺部位过高进入主动脉或左室，过低进入冠状动脉窦或损伤房室交界处组织，或将下腔静脉进入右房处误认为房间隔而穿破下腔静脉。房间隔穿刺的禁忌证为：①巨大左心房，影响定位和穿刺针的固定；②严重心脏移位或异位；③主动脉根部瘤样扩张；④脊柱和胸廓严重畸形；⑤左心房血栓或近期有体循环栓塞。疗效评定：心尖部舒张期杂音减轻或消失，左房平均压≤11mmHg。跨瓣压差≤8mmHg为成功，≤6mmHg为优。瓣口面积≥1.5cm^{2}为成功，≥2.0cm^{2}为优。

超声心动图（包括经食管超声心动图）在心脏瓣膜介入治疗中为一种无创、可重复、安全、可靠、价廉地评价瓣膜结构和功能，房、室大小和附壁血栓的检测方法。对心脏瓣膜介入手术适应证的选择、术后评价、随访是必不可少的手段。超声心动图将瓣叶的活动度、瓣膜增厚、瓣下病变和瓣膜钙化的严重程度分别分为1～4级，定为1～4分，4项总分为16分。一般认为瓣膜超声积分≤8分时PBMV的临床效果较好。

PBMV的理想适应证为：①中度至重度单纯瓣膜狭窄、瓣膜柔软、无钙化和瓣下结构异常，听诊闻及开瓣音提示瓣膜柔软度较好；瓣口面积≤1.5cm^2；②窦性心律，无体循环栓塞史；③有明确的临床症状，无风湿活动；④超声心动图积分<8分。相对适应证：①瓣叶硬化，钙化不严重；②房颤患者食管超声心动图证实左心房内无血栓（但需要抗凝治疗2～4周）；③分离手术后再狭窄而无禁忌者；④严重二尖瓣狭窄合并重度肺动脉高压或心、肝、肾功能不全，不适于外科手术者；⑤伴中度二尖瓣关闭不全或主动脉瓣关闭不全；⑥超声心动图积分8～12分。

PBMV的禁忌证：①二尖瓣狭窄伴中度至重度二尖瓣或主动脉反流，主动脉瓣狭窄。②瓣下结构病变严重。③左心房或左心耳有血栓者，可予华法林抗凝4～6周或更长后复查超声心动图，血栓消失者或左心耳处血栓未见增大或缩小时，也可进行PBMV。术中应减少导管在左心房内的操作，尽量避免导管顶端或管身进入左心耳。有报道，左心房后壁血栓经6～10个月长期华法林抗凝后作PBMV获得成功。房间隔、二尖瓣入口或肺静脉开口处有附壁血栓者为绝对禁忌证。④体循环有栓塞史者（若左房无血栓）抗凝6周后可考虑。⑤合并其他心内畸形。⑥高龄患者应除外冠心病。⑦超声心动图积分>12分。

PBMV的并发症包括：心包填塞、重度二尖瓣关闭不全、体循环栓塞（脑栓塞多见）、医源性心房水平分流、急性肺水肿。PBMV因并发症需紧急手术者的发生率约1.5%；死亡率0～1%。

（三）经导管主动脉瓣置入术（Transcatheter Aortic Valve Implantation，TAVI）

TAVI是指通过股动脉或者心尖部送入介入导管，将人工心脏瓣膜输送至主动脉瓣区打开，从而完成人工瓣膜置入，恢复瓣膜功能。手术无需开胸，因而创伤小、术后恢复快，对不能手术的严重主动脉瓣狭窄患者，TAVI与药物治疗相比可降低病死率46%，并显著提高患者的生活质量。TAVI是介入心脏病学一个新的突破，降低出血、感染、脑中风等并发症。

目前的适应证包括：严重三叶式钙化性主动脉瓣狭窄（主动脉瓣瓣口面积<0.8cm^{2}或者EOA指数<0.5cm^2/m^2、平均跨瓣压差>40mmHg或者流速>4m/s）、解剖上适合TAVI、预期寿命>12个月，外科术后30天内死亡风险>50%或存在严重不可逆合并症、胸部放射治疗后、胸廓畸形、严

Notes

重肝脏疾病等外科手术禁忌者。

经股动脉 TAVI 具体操作流程:①建立右股动脉的血管通路;②直头导丝跨主动脉瓣;③右心室起搏达到 150 ~ 160 次/分;④主动脉瓣球囊扩张;⑤瓣膜置入;⑥撤出输送系统后造影。TAVI 成功的心超标准包括:主动脉瓣瓣口面积>1.2cm^2、平均跨瓣压差<20mmHg 或者最大流速<3m/s、无中到大量瓣膜反流;TAVI 并发症:休克、低心排血量、冠脉闭塞、心室穿孔、瓣周漏、房室传导阻滞等。

第六节 其他心血管疾病的介入治疗

经导管二尖瓣夹合术源于外科二尖瓣缘对缘缝合技术,通过股静脉入口,穿刺房间隔,使用导管,将一个特制的夹子(MitraClip)送到二尖瓣尖,夹住前后尖瓣的 A2、P2 处,从而减少二尖瓣反流,达到无须开胸、创伤小、手术时间短、无须体外循环支持,手术安全性高的目的。

目前研究表明,房颤病人中,90% 以上血栓与左心耳相关。左心耳封堵术(left atrial appendage transcatheter occlusion,LAATO)系使用特制的封堵器使 LAA 闭塞,从而达到预防心房颤动血栓栓塞目的,这是近年来发展起来的一种非手术性疗法。

周围动脉的粥样硬化病变都可考虑应用类似于冠状动脉粥样硬化的各种介入疗法进行治疗。血栓性闭塞性脉管炎仍以药物治疗为主。非外科性下腔静脉阻断术或下腔静脉滤器可防止下肢静脉血栓脱落引起的肺动脉栓塞,选择性注入溶栓药物以溶解血栓栓塞、以带球囊的导管协助取出动脉或静脉内的血栓等,亦是较常用的介入性疗法。近来还使用带膜支架治疗腹或胸主动脉瘤。肾动脉狭窄的球囊扩张和支架置放术可用于治疗继发性高血压和肾功能不全的患者。颈动脉狭窄病变可进行球囊扩张及放置支架,但术中要防止发生脑栓塞,远端血管保护装置可减少栓塞的发生。

(葛均波)

推荐阅读文献

Eric J. Topol, MD and Paul S. Teirstein, MD. Textbook of Interventional Cardiology. 6th Edition

Notes

第四篇　消化系统疾病

第一章　总　　论

要点:

1. 消化系统疾病是我国常见疾病,与其他系统疾病相比种类繁多,临床症状常不是非常特异,因此诊断消化疾病需要结合临床病史、实验室以及内窥镜或影像学检查,通过全面分析方能确诊。

2. 随着经济发展和生活方式的改变,消化系统的疾病谱也在悄然发生变化,肠道疾病中炎症性肠病增加,随着预防措施广泛应用,乙型病毒性肝炎患病呈下降趋势。对免疫相关性肝病诊断和治疗认识有长足进展。

3. 由于内镜技术发展,使消化道无"盲区",内镜技术从诊断,发展到诊断治疗并存,特别是在消化道早癌的内镜治疗领域。

4. 从乙肝的抗病毒治疗,到生物制剂在消化系统肿瘤和炎症性肠病的应用,使上述疾病在治疗上取得了令人瞩目的疗效。

消化系统疾病包括食管、胃、肠、肝、胆、胰等脏器的器质性和功能性疾病,临床上十分常见。据统计,胃肠病和肝病引起的疾病负担几乎占所有疾病的十分之一,在我国胃癌和肝癌分别是引起恶性肿瘤患者死因的第二位和第三位病因。掌握消化系统的主要结构功能特点以及与疾病的关系,对于疾病的诊断和防治是十分重要的。

第一节　消化系统结构功能特点与疾病的关系

(一)胃肠道的生理功能

胃肠道的主要生理功能是摄取、转运和消化食物,吸收营养和排泄废物。食物在胃肠道内经过一系列复杂的消化分解过程,成为小分子物质,被肠道吸收,再经肝脏加工,变为体内物质,供全身组织利用;其余未被吸收和无营养价值的残渣构成粪便,被排出体外。食物成分在胃肠道内的消化分解需要胰腺和胃肠腺分泌的水解酶、肝脏分泌的胆汁以及肠菌酶等的酶促反应参与。而已消化的营养成分的吸收则必须有结构和功能完整的肠黏膜上皮细胞的帮助,肠黏膜上皮吸收功能不全和平滑肌收缩功能异常是引起胃肠道疾病的主要病理过程。先天性和后天性消化酶缺乏,肠黏膜炎性和肿瘤性病变,小肠内细菌过度生长(盲袢综合征)使胆盐分解而失去消化脂肪的作用,肠段切除过多(短肠综合征)丧失大量黏膜吸收面积等是造成消化和吸收不良的主要原因。

(二)胃肠道的动力和功能紊乱

消化道的活动受自主神经支配,交感兴奋可导致胃肠动力的变化。迷走神经受损可引起胃十二指肠对扩张的异常敏感性。下丘脑是自主神经皮质下中枢,也是联络大脑与低位中枢的重要环节。消化道并不只是一条有上皮内衬的肌肉管道,它具有肠神经系统(enteric nervous system, ENS),可以不依赖中枢神经系统独立行使功能,被称为"肠之脑"。ENS 可直

接接受胃肠道腔内各种信号,被激活后分泌的神经递质为多肽分子,如P物质,阿片类多肽、生长抑素、肠血管活性肽(vasoactive intestinal peptides,VIP)等。然而这些肽类物质,同时也接受中枢神经的调节(脑-肠轴),它在调控胃肠道的运动、分泌、血液和水及电解质转运上都有重要作用。中枢神经系统、自主神经系统和ENS的完整性以及它们之间的协调对于胃肠道动力的调节起重要作用。同时部分诠释为什么各种精神因素,尤其是长期高度紧张可以干扰高级神经的正常活动,通过脑-肠轴引起内脏感觉敏感性异常,进而引起胃肠道功能的紊乱。

(三) 胃肠激素

胃肠激素是来源于胃肠道内分泌细胞或神经细胞的小分子活性物质和多肽。由于它们还可以存在于或作用于中枢且为神经信息的传递物质,故又称为脑肠肽。胃肠激素对于维持消化道正常生理功能是不可缺少的,胃肠激素相互之间、胃肠激素与胃肠各种细胞、组织、器官之间需要相互协调才能维持生理功能,某种激素分泌过多或过少,就可能引起疾病;例如胃泌素分泌过多可产生卓-艾综合征;VIP分泌过多可造成“胰性霍乱”。胃肠道的神经分泌失衡,还可导致一些综合征,如肠易激综合征、功能性消化不良等功能性疾病。

(四) 胃肠道免疫和肠道菌群

胃肠免疫系统在系统性自身免疫性疾病和免疫耐受的发展中起重要作用,胃肠道相关淋巴组织是常见的黏膜相关淋巴组织的一部分,可识别进入胃肠道的抗原,通过识别,对有些抗原会忽略(如营养物质和共生菌落的蛋白),而有些会引起免疫反应(如致病菌的蛋白)。由于胃肠道直接开口于体外,接纳体外的各种物质,其黏膜接触病原体、致癌物质、毒性物质的机会较多,在免疫及其他防御功能减弱的情况下,容易发生感染、炎症、损伤。消化系统肿瘤的发病率较高也可能与此有关。胃肠道与肝脏含有大量单核巨噬细胞,构成胃肠道的免疫保护屏障,保护胃肠道不受外来致病因子的侵袭,当这种功能受损时即出现相应的疾病。胃肠道微生态环境的正常对维持人的健康状况、抵御外来微生物的侵害,防止疾病的发生具有重要意义,且是研究的热点。

(五) 肝脏的生理功能

肝脏是体内碳水化合物、蛋白质、脂质、维生素合成代谢的重要器官,通过各种复杂的酶促反应而运转完成其功能。肝细胞一旦受损,停止工作或由于酶的缺乏均可引起疾病。例如肝脏通过糖原分解及异生供给葡萄糖,又通过糖酵解、糖原合成和贮藏摄取葡萄糖,在调节血糖浓度、维持其稳态中起重要作用,如其功能被干扰,例如酒精中毒,就可产生低血糖;肝脏是合成白蛋白和某些凝血因子的唯一场所,肝细胞坏死或肝脏储备功能下降时,蛋白合成功能障碍,可出现凝血酶原时间延长以及低白蛋白血症。中性脂肪的合成、释放,胆固醇的合成、磷脂脂蛋白合成以及脂肪运输,都在肝脏内进行。病理状况如肝脏缺少α1-抗胰蛋白酶时,可发生肺气肿和肝硬化;铜蓝蛋白缺乏时可出现肝豆状核变性。

肝脏又是体内主要解毒器官,肝脏摄取、结合、转运、分泌、排泄胆红素,任何一环的障碍均可引起黄疸。肝脏是胆汁生成的场所,各种原因引起胆汁酸合成、转运、分泌、排泄的障碍均可引起胆汁淤积性肝病和脂溶性维生素缺乏。药物在肝脏内的代谢主要在肝细胞光面内质网上的微粒体内,通过以细胞色素P450为主的一系列药酶作用而完成。肝脏在药物药代动力学中起重要作用。反过来药物及其代谢产物也可引起肝脏损害导致药物性肝病。

肝脏也是一个免疫器官,在人体先天性和后天获得性免疫反应中均起主要作用。解剖部位决定了它是一个内脏血流的过滤器,是肠道免疫系统的第二道防线,具备生物过滤作用,防止有害物质从肠道入肝波及全身。肝内有特别高比例的NK细胞、NK T细胞 γδT细胞、树突状细胞、库普弗细胞。在自然免疫上起重要作用。上述细胞与抗原递呈细胞、T细胞、B细胞之间密切接

Notes

触,在肝内将先天与后天免疫联系起来。它还具有诱导免疫耐受的作用以避免机体对外来抗原的免疫反应,避免造成组织损伤。这些作用维持了肝内微循环的稳定性和对外来抗原的耐受性。

肝脏本身又是免疫介导疾病的靶器官,病毒、药物、细菌破坏了肝内免疫均衡性,就可引起免疫介导的肝病,理解了促进肝内免疫和耐受的机制,就有可能治疗肝脏免疫介导性疾病。

第二节 消化系统疾病的分类

(一)按病变器官分类

1. 食管疾病 主要症状为咽下困难、胸骨后疼痛或烧灼感、反食。常见病种有胃食管反流病、食管癌、食管贲门失弛缓症。

2. 胃、十二指肠疾病 主要症状为上腹部不适、饱胀、疼痛、厌食、恶心、呕吐、嗳气、反酸等。常见病种有胃炎、消化性溃疡、胃癌、十二指肠炎等。

3. 小肠疾病 主要表现有脐周腹痛、腹胀和腹泻,粪便呈糊状或水样。也可出现血便、腹块或梗阻。当发生消化或吸收障碍时,则粪便含消化不完全的食物成分,可伴有全身性营养缺乏的表现。常见病种有急性肠炎(包括病毒性肠炎)、肠结核、急性出血坏死性肠炎、克罗恩病(Crohn disease)、小肠肿瘤、吸收不良综合征等。

4. 结肠疾病 主要症状有下腹部一侧或双侧疼痛,腹泻或便秘,黏液、脓、血便,累及直肠时有里急后重。常见病种有痢疾和各种结肠炎、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、结肠癌、直肠癌等。

5. 肝脏疾病 主要临床表现为肝区不适或疼痛、乏力常见,体征为肝大、肝区压痛、黄疸、门静脉高压征和营养代谢障碍等。常见病种有病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病、自身免疫性肝病、遗传性肝病、药物性肝病、肝脓肿、各种病因引起的肝硬化、原发性肝癌等。

6. 胆道疾病 主要临床表现有右上腹疼痛(胆绞痛)和黄疸。常见病种有胆石症、胆囊炎、胆管炎、胆道蛔虫症和胆管癌等。

7. 胰腺疾病 主要临床表现有中上腹部疼痛(可向腰背部放射)和胰腺分泌障碍所引起的小肠吸收不良和代谢紊乱。常见病种有急、慢性胰腺炎。厌食和体重减轻常见于胰腺癌。

8. 腹膜、肠系膜疾病 腹膜与消化器官有紧密的关系。脏腹形成一些消化器官的浆膜层。腹膜疾病的主要表现为腹痛与压痛、腹部抵抗感和腹水等。常见病种有各种急、慢性腹膜炎(如结核性腹膜炎),肠系膜淋巴结结核,腹膜转移癌等。

(二)按消化系统的病理生理分类

可分为消化吸收功能障碍、分泌异常(如萎缩性胃炎、胃泌素瘤、胰腺炎)、胃肠道转运异常(如胃肠梗阻、贲门失弛缓)、免疫调节异常(如炎症性肠病、自身免疫性肝病)、炎症(如病毒性肝炎、炎症性肠病)、代谢性异常(如非酒精性脂肪肝、药物性肝病)、肠道血供障碍(如缺血性肠病)、肿瘤、功能性疾患(如肠易激综合征)、遗传因素引起的疾患等。

第三节 消化系统疾病的诊查

Notes

消化系统疾病的主要临床表现是消化系统症状,但许多表现如恶心、呕吐、腹痛、腹块等也

见于其他系统疾病。因此，正确的诊断必须建立在认真收集临床资料包括病史、体征、常规化验及其他特殊检查结果，并进行全面与综合分析的基础上，而医师须有较广博的临床基础知识包括生化、免疫、内镜、影像诊断等方面的知识和技能。任何诊断的确立都应包括以下四方面：①疾病的诊断（病名）；②疾病的严重度（轻、中、重）；③疾病的分期（早/晚期、急性/慢性）；④明确基础病变或病因。

【病史与症状】 病史是诊断疾病的基本资料，在诊断消化系统疾病中往往是诊断的主要依据。完整病史的采集对于肝病的诊断尤为重要，包括家族史、用药史、饮酒史、毒品接触史、月经史、性接触史、职业环境因素、旅游史、过去手术史（包括麻醉记录）、输血史等。

典型的消化系统疾病多有消化系统的症状，但也有病变在消化系统，而症状却是全身性的或属于其他系统的。询问症状时应了解症状的演变情况。

1. 厌食或食欲减退　多见于消化系统疾病如胃癌、胰腺癌、慢性胃炎、病毒性肝炎等，但也常见于全身性感染和其他系统疾病如肺结核、尿毒症、精神神经障碍等。厌食与惧食必须分辨清楚。

2. 恶心与呕吐　二者可单独发生，但在多数情况下相继出现，先恶心后呕吐。胃内器质性病变如胃癌、胃炎、幽门痉挛与梗阻，最易引起恶心与呕吐。其他消化器官包括肝、胆囊、胆管、胰腺、腹膜的急性炎症均可引起恶心与呕吐，而炎症合并梗阻的管腔疾病，如胆总管炎、肠梗阻几乎无一例外地发生呕吐。在其他系统疾病中，必须鉴别心因性呕吐、颅内压增高、迷路炎、尿毒症、酮症酸中毒、心力衰竭、早期妊娠等易致呕吐的情况。

3. 嗳气　是进入胃内的空气过多而自口腔反溢的现象。频繁嗳气多因精神因素、饮食习惯不良（如进食、饮水过急）、吞咽动作过多（如口涎过多或过少时）等引起，也可由于消化道特别是胃、十二指肠、胆道疾病所致。

4. 咽下困难　多见于咽、食管或食管周围的器质性疾病如咽部脓肿、食管炎、食管癌、食管裂孔疝、纵隔肿瘤、主动脉瘤等，也可由于食管运动功能障碍所致（如贲门失弛缓症）。

5. 灼热感或烧心（heart burn）　是一种胸骨和剑突后的烧灼感，主要由于炎症或化学刺激物作用于食管黏膜而引起，有时伴有酸性胃液反流至口腔。常见于胃食管反流病。

6. 腹胀　其原因有胃肠积气、积食或积粪、腹水、腹内肿物、胃肠运动功能失调等。

7. 腹痛　是器质和胃肠道功能性疾病较常见的症状，可表现为不同性质的疼痛和不适感，由各种疾病所致，要深入了解腹痛的诱因、发作时间、持续性或阵发性、疼痛的部位、性质和程度、是否放射至其他部位、有无伴随症状，以及加重或缓解因素等。

8. 腹块　要了解患者最初察觉腹块的日期，当时的感觉，腹块出现后发展情况，是经常还是偶尔存在，出现和消失的时间和条件以及有无伴随症状。

9. 腹泻　是由于肠蠕动加速、肠分泌增多和吸收障碍所致，见于肠道疾病，亦可因精神因素和其他器官疾病所引起。腹泻伴水样或糊状粪便提示小肠病变。结肠有炎症、溃疡或肿瘤病变时，粪便可含脓、血和黏液。

10. 里急后重　里急后重是直肠激惹症状，多因炎症或直肠癌引起。

11. 便秘　多数反映结肠平滑肌、腹肌、膈肌及肛提肌张力减低、肠梗阻和直肠反射减弱或消失，也可由于结肠缺乏驱动性蠕动或出口梗阻所致。常见于全身性疾病、身体虚弱、不良排便习惯、功能性便秘等情况，以及结肠、直肠、肛门疾病。

12. 呕血、黑便和便血　呕血和黑便提示上消化道包括食管、胃、十二指肠和胆道系统出血。每日出血量>60ml才会产生黑便。上消化道出血量过大且胃肠排空加速时，也可排出鲜血。便血来源于下消化道包括小肠、结肠等，往往呈暗红色，出血部位越近肛门，便出血液越新鲜。

Notes

13. 黄疸 肝细胞性黄疸和阻塞性黄疸主要见于消化系统疾病，如肝炎、肝硬化、胆道阻塞，亦可由于先天性胆红素代谢异常引起。溶血性黄疸见于各种原因引起的溶血，属于血液系统疾病。

14. 体重减轻和消瘦 常见于消化系统肿瘤、克罗恩病和吸收不良综合征。

【体征】 全面系统的体格检查对于消化系统疾病的诊断和鉴别诊断非常重要，肝大腹水的患者不一定由肝硬化引起，如有奇脉和颈静脉扩张，则提示腹水由缩窄性心包炎所致。慢性萎缩性胃炎、肠吸收不良等病常伴有舌炎。口腔小溃疡和大关节炎常提示炎症性肠病。皮肤表现是诊断肝病的重要线索，蜘蛛痣、肝掌、肝病面容、黄疸、腹壁静脉曲张都是存在慢性肝病的标志。

腹部检查对消化系统疾病的诊断尤为重要。检查时应注意腹部的轮廓、蠕动波、腹壁静脉曲张及其分布与血流方向、压痛点(固定压痛点更有意义)、反跳痛、腹肌强直、移动性浊音、振水音、肠鸣音、肝脾肿大等。急性腹痛时应判断有无外科情况。当触到腹块时，应了解其部位、深浅、大小、形状和表面情况、硬度、有无移动性、压痛和搏动等，以判断病变的性质和所累及的器官。在有便秘、慢性腹泻、便血、下腹痛的病例，直肠指检是必要的常规检查，常可及时地诊断或排除直肠癌等重要病变，绝不可省略。神经系统检查对发现及诊断肝性脑病至关重要，患者可出现手扑翼样震颤和踝阵挛，甚至出现昏迷。

发现体征还应注意其动态变化，当症状与体征不相符时，须做进一步判断。

【实验室和辅助检查】

(一) 血液检查

1. 胃肠道疾病 血常规和血液生化检查对胃肠道疾病缺乏特异性诊断价值。但这些检查对估计某些疾病的严重度和活动性有一定作用，例如胃肠道出血患者常有小细胞性贫血；克罗恩病影响回肠末端，可引起叶酸和维生素 B_{12} 缺乏而有大细胞性贫血；消化道急性炎症或缺血性腹痛时可有白细胞升高。小肠炎症性疾病(如克罗恩病或肠结核)可有血沉增快和 C 反应蛋白升高；严重的呕吐腹泻可引起电解质紊乱和血尿素氮增高；消化道大量出血也可引起尿素氮和肌酐升高，而且以前者升高为主。低白蛋白血症见于严重的吸收不良、活动性炎症性肠病和蛋白丢失性肠病。血清中某些激素水平的测定对于寻找消化道症状的病因有帮助，例如血清甲状腺素水平升高见于甲状腺功能亢进(甲亢)引起腹泻的患者，而血清胃泌素或 VIP 水平升高分别见于胃泌素瘤及 VIP 瘤引起的腹泻患者。抗肌内膜抗体、抗麸质抗体和抗组织转谷氨酰自身抗体的阳性，对诊断乳糜泻有帮助。癌胚抗原(CEA)、CA19-9、CA50 等肿瘤标志物对结肠癌、胰腺癌有辅助诊断意义。

2. 肝病 血液检查在肝病的诊断和随访中是重要的。最常用来诊断肝病的血液生化测定为肝功能试验，包括①反映肝细胞损伤的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)和反映胆道细胞损伤的碱性磷酸酶(ALP)、γ-谷氨酰转肽酶(γ-GT)；②测定肝脏转移有机离子如结合胆红素和总胆红素(SB′/SB)；③反映肝细胞合成功能的指标，如人血白蛋白(A)、凝血酶原时间(PT)和血清凝血因子水平。除肝功能试验外，病毒性肝炎的血清标志(包括甲、乙、丙、丁、戊型肝炎)和免疫学指标测定如免疫球蛋白、抗线粒体抗体、抗核抗体、抗平滑肌抗体对确定病因有帮助。肝功能试验对于是否有肝功能异常的筛查，进一步明确肝病诊断，了解疾病严重度和评价对治疗的反应均十分重要。

肝功能试验异常(例如白蛋白降低)时，首先要排除肝外原因和肝外疾病所致，如蛋白丢失性肠病(同时伴有球蛋白下降)、肾病综合征(尿蛋白定量有助于诊断)和营养不良。ALP 升高须排除骨病、妊娠、心肌梗死。AST 升高须排除心肌梗死或心肌病。胆红素升高须排除溶血、感染及肝外胆道梗阻。γ-GT 升高常与酒精性肝病和药物性肝病有关，因此须排除酒精及药物因素。

Notes

维生素 K 不能纠正的凝血酶原时间延长在肝硬化和暴发性肝功能衰竭中是提示预后较差的指标。

如考虑肝功能损害是由肝脏疾病引起，则须进一步明确是何种性质的，例如肝细胞性、胆汁淤积性、免疫性或肿瘤性。

单一肝功能试验很难据此作出临床诊断，常须选一组试验以便综合考虑。肝脏浸润性疾病也以 ALP 和 γ-GT 升高为主，PT 和 A 可正常。如果患者病程>6 个月，应考虑慢性肝病，此时还应加做以下试验：血清蛋白电泳、血清铁（血色病时升高）、抗核抗体（自身免疫性疾病时阳性）、抗线粒体抗体（原发性胆汁性肝硬化阳性）、血清铜蓝蛋白（<40 岁的患者需排除肝豆状核变性）、乙型肝炎及丙型肝炎标记、考虑肝细胞癌者应测定甲胎蛋白。

（二）粪常规和尿常规

对于胃肠道疾病，粪便检查是一种简便易行但又易被忽略的手段。粪便的肉眼观察、隐血试验、光镜下常规细胞、脂滴检查往往为吸收不良的临床诊断提供重要的第一手资料。必要时还可做寄生虫学和细菌学检查。粪便幽门螺杆菌（H. pylori）抗原的检测有助于其感染的诊断。尿胆红素，尿胆原试验常对于黄疸的诊断和鉴别诊断具有初筛的意义。

（三）其他实验室试验

1. 胃液分泌功能试验　有组胺或五肽胃泌素刺激试验等，对卓-艾综合征的诊断与鉴别诊断有一定价值。

2. 小肠吸收功能试验　有脂肪平衡试验、D-木糖试验、维生素 B_{12} 吸收试验等，对于慢性胰腺炎和小肠吸收不良等有诊断和鉴别诊断的价值。

3. 胰腺外分泌功能试验　有血清中各种胰酶、粪脂和粪糜蛋白酶的测定、尿 BT-PABA 试验、CCK 和促胰液素试验、Lundh 试验、呼气试验等，可用于急、慢性胰腺炎及胰功能不全或胰腺癌的诊断。

4. 13C-或 14C-尿素呼气试验　是诊断 H. pylori 感染的非侵入性试验，具有较高的敏感性和特异性。

5. 活组织和脱落细胞检查

（1）肝活组织检查：肝穿刺活组织检查是确诊慢性肝病最有价值的方法之一，目前已作为常规的检查方法。适应证为：①确定肝病的临床诊断；②判断全身疾病是否累及肝脏；③确定已知肝病的活动性、严重性或目前状况；④评价肝病治疗的效果；⑤评价某些药物治疗（例如甲氨蝶呤）的潜在肝毒性；⑥帮助明确病因，如黄疸、腹水、脾大、静脉曲张或其他提示急性或慢性肝病的征象；⑦对异常的肝功能进行评价；⑧确定有无感染性、肉芽肿性、肿瘤性疾病的存在；⑨帮助确定不明原因发热的病因；⑩确定原位肝移植术后排异、肝炎或其他并发症的存在以及发现移植物抗宿主性疾病。方法有：①经皮肝活检：经皮一秒钟穿刺吸取法，方法简便。但有凝血功能障碍及腹水者为禁忌。②经颈静脉肝活检：适用于有凝血功能障碍及腹水的患者；③超声或 CT 引导下肝活检：禁忌证同经皮一秒钟吸取法，可避开血管，更为安全；④经腹腔镜肝活检：同时可肉眼观察；⑤外科手术活检。

（2）黏膜病变检查：通过胃镜、肠镜钳取食管、胃、小肠、结肠、直肠黏膜进行病理学检查，有助于病因的诊断。

（3）脱落细胞检查：虽然近年来纤维内镜被广泛应用，但在患者不能耐受内镜检查或内镜盲区细胞刷不能准确位置等情况下，脱落细胞检查仍为不可缺少的诊断，它有助于消化道癌症（如食管癌、胆管癌）的诊断。通过内镜冲洗探刷食管及胆管，收集脱落细胞做病理检查，有助于食管癌及胆管癌的诊断。腹水中脱落细胞检查有助于转移性腹膜疾病的诊断。

Notes

6. 分子生物学在诊断方面的应用

(1) 检测各种病原微生物：对严重威胁儿童、老年人、免疫缺陷患者生命的胃肠道感染性疾病，由于肠道病原如细菌（大肠杆菌、难辨梭状芽孢杆菌、空肠弯曲菌、幽门螺杆菌、结核分枝杆菌等）、肝炎病毒、原虫（溶组织阿米巴、小孢子虫等）的培养和生化分型常较慢甚至很难进行培养，不能满足早诊早治的需要，分子扩增技术结合探针杂交、序列分析、限制性切割方法能够用来快速、敏感、特异地从体液、活检标本或粪便中识别多种病原微生物，并能分析它们的毒性产物以及耐药性能，甚至可能为设计更新更好的抗菌药物提供信息。基因芯片可以检测突变，例如使用核苷类似物后乙型肝炎病毒变异位点的检测。

(2) 检测先天性疾病基因异常：对胃肠道先天性良性疾病如囊性纤维化、吸收不良综合征、先天性非息肉样结直肠癌综合征等，通过分子和遗传学方法可以检测出其中的单基因或染色体的异常，这对患者本人、家庭、经济、伦理社会等多方面均有重大影响。

(3) 识别肿瘤基因型：对于胃肠道获得性疾病，分子分析可以识别肿瘤的基因型以助了解对化疗、放疗等治疗的敏感性和耐药性情况。

(4) 分子核医学：单克隆抗体在靶特异性影像方法的发展中起重要作用。如核素标记的单克隆抗体 111In CyT103 在临床上已用于结直肠癌的成像诊断。

7. 消化道动力学检查　测定食管腔 pH、阻抗、胆汁和食管下端括约肌水平的腔内压力，对诊断胃食管反流很有价值，而了解食管各段的动力功能，对诊断和鉴别食管运动障碍性疾病如食管痉挛、食管贲门失弛缓症等有帮助。胃 pH、胃排空时间、胃张力测定及胃电图等可了解胃的功能变化。结肠动力测定可用于诊断或随访肠易激综合征等。肛门直肠测压、直肠电和盆底肌电描记、排便流速测定等检查方法有助于诊断功能性排便异常。

（四）内镜检查

电子内镜及超声内镜已成为诊断消化系统疾病的一项极为重要的手段。根据不同部位的需要分为胃镜、十二指肠镜、小肠镜、结肠镜、腹腔镜、胆道镜和胰管镜等。应用内镜可以直接观察消化道内腔，包括溃疡、出血、炎症、肿瘤等的各种病变。急诊胃镜检查对急性上消化道出血原因及部位的诊断起确诊作用。胃镜、结肠镜结合黏膜染色、细胞病理学检查能对早期胃癌及早期肠癌作出诊断。放大内镜能将局部病变黏膜放大 10～100 倍，可观察到胃小凹和结肠黏膜腺管开口的形态特征。放大内镜结合色素内镜技术，更有助于提高小癌灶、微小癌灶及异型增生的检出率。窄带成像（narrow band imaging，NBI）内镜是利用窄带（415nm 及 540nm 的窄带光）成像技术完成影像处理的电子内镜系统。该 NBI 内镜系统提高了对食管、胃、肠道病变表面的细微构造、毛细血管的观察，是消化道癌症早期诊断的一大进步。共聚焦内镜（confocal endoscope）是将激光扫描共聚焦显微镜整合于传统电子内镜的头端生成共聚焦显微图像。每一个合成图像大致可以代表组织标本的一个光学切面，可获得消化道实时组织病理学图像，被称为“光活检”。在诊断 Barrett 食管、上皮内瘤样变和早期癌、胶原性肠炎等疾病时，共聚焦内镜可以对可疑病变进行靶向活检，提高病变检出率。内镜光相干成像技术（optical coherence tomography，OCT）是一种对消化道腔内深层显微结构进行快速实时显影的无创成像术。发射光波照射到组织表面，通过收集反射回来的光线，测量其延迟时间成像，分辨率极高。OCT 成像又称为光学活检。目前多用于 Barrett 食管的诊断以及克罗恩病与溃疡性结肠炎的鉴别诊断。

将十二指肠镜插至十二指肠降部，通过内镜从十二指肠乳头开口部插入导管，注入造影剂，作胰胆管造影，称为内镜下逆行胰胆管造影（endoscopic retrograde cholangiopancreatography，ERCP），用于胰腺、胆道疾病的诊断和治疗。双气囊和单气囊推进式小肠镜可到达小肠任何部位，是大多数小肠疾病最理想的诊断手段。胶囊内镜可以无创展现小肠全貌，对小肠出血的病

Notes

因诊断有较高价值。某些困难病例还可作术中内镜。超声内镜对于胃肠道隆起性病变的性质与起源,尤其是黏膜下病变诊断有很大帮助,还可了解病变侵犯管壁深度。配合经超声内镜细针穿刺,行病变部位活组织检查有确诊作用。可用于诊断食管癌、胃癌、壶腹癌的定位和分期。对胰腺癌的诊断和能否切除的评价以及胰腺内分泌肿瘤的术前定位很有帮助。还能诊断慢性胰腺炎、胆石症、纵隔肿瘤和腹腔内其他肿瘤如淋巴瘤、肾上腺肿瘤,并有助于直肠癌和肺癌的分期。

微型腹腔镜检查创伤小,安全性高,对了解腹块的性质,确定腹水的病因,尤其是对肝胆疾病、结核性腹膜炎及腹膜间皮瘤的诊断与鉴别诊断有一定帮助。超声腹腔镜(laparoscopic ultrasonography)的应用,可以更清楚地观察腹膜、肝及血管结构,对于消化系统恶性肿瘤的分级起到重要作用。带有多普勒超声的腹腔镜可以看到肿瘤对于血管的浸润程度。

(五)影像学检查

1. 超声检查 是首选的非创伤性检查。对于靠近腹壁的结构例如对胆囊检查较为理想,诊断胆石症的敏感度高达90%以上,对梗阻性黄疸患者可以迅速鉴别是由于肝内还是肝外原因引起,并能测定梗阻部位(在肝门区、胰头还是胆总管)和梗阻性质(肿瘤或结石)。超声检查还是测定肝脾等实质器官的大小和实质病变简便可靠的工具,能诊断脂肪肝、肝硬化以及肝实质占位性病变,可以区分肝癌、肝囊肿,还能测定腹水、门静脉宽度有无血栓或癌栓等。彩色多普勒超声在肝病诊断尤其是肝内血流动力学研究中起很大作用。由于可以测定门静脉、肝动脉血流方向、流速和有无脐静脉开放,彩色多普勒超声对于肝硬化门脉高压的诊断起重要作用,也是诊断和鉴别原发性肝癌可靠的无创检查手段和监测肝移植后肝动脉和门静脉血流是否通畅的有效工具。超声造影对鉴别肝硬化结节和肝癌有重要价值。

2. X线检查 腹部平片对于诊断胃肠穿孔、肠梗阻、不透X线的胆结石等有帮助。X线钡餐检查适用于怀疑有食管至回肠的消化道疾病的病例,而可疑的结肠器质性病变则进行钡剂灌肠检查。

消化道X线双重造影技术能更清楚地显示黏膜表面的细小结构,提高胃、肠溃疡或癌瘤的确诊率,对炎症性肠病的诊断也很有帮助。小肠插管注钡造影有助于小肠疾病的诊断。标准试餐加服固体小钡条可在X线下进行胃排空试验。数字减影血管造影术是一种常用的有价值的诊断技术,有助于评价血管的解剖和病变;选择性腹腔动脉、肠系膜动脉造影对于消化道出血的定位诊断很有帮助。经皮肝穿刺或经动脉、静脉导管门静脉造影术则有助于判断门静脉阻塞的部位、侧支开放的程度、外科门腔分流术和肝移植的术前评估。借助X线进行介入如血管成形术、支架放置成为治疗动、静脉和胆道阻塞的重要手段。

3. X线计算机断层显像和磁共振成像 X线计算机断层显像(CT)和磁共振成像(MRI)的影像学诊断,尤其是CT在消化系统疾病的诊断上越来越重要。CT对腹内脏器病变,尤其是肝、胰、胆占位性病变如囊肿、脓肿、肿瘤、结石等的诊断有重要作用,对弥漫性病变如脂肪肝、肝硬化、胰腺炎的诊断也有重要价值。CT和MRI能够显示消化系统肿瘤边缘及周围组织的病变,进行肿瘤术前TNM分期。小肠CT和MRI对小肠疾病的诊断很有价值。磁共振胰胆管造影术(MRCP)是一项可代替ERCP作为诊断胆道、胰腺疾病的无创伤性检查。CT或MRI血管造影术可以清楚地显示门静脉及其分支和腹腔内动脉血管情况,在诊断上可取代上述创伤性血管造影。

4. 放射性核素检查 临床上应用99mTc-PMT肝肿瘤阳性显像来协助诊断原发性肝癌;静脉注射核素标记的红细胞对于不明原因的下消化道出血的病因诊断有一定帮助;经由直肠给予99mTc-MIBI或99mTcO4-进行直肠-门静脉显像,并以心肝放射比值(H/L)或分流指数(SI)来判断有无门静脉高压及其程度,有助于门脉高压的诊断和疗效考核;99mTc-奥曲肽用于诊断神经

Notes

内分泌肿瘤;消化道动力学检测如食管通过、食管反流,胃排空、十二指肠-胃反流测定,胃黏膜异位显像,尿素呼气试验、脂肪酸呼气试验等等,也均是核医学在消化系统疾病中应用的重要方面。

5. 正电子射线断层检查(PET) PET能反映生理功能而非解剖结构,有助于阐明体内器官正常功能及功能失调,将生理过程形象化和数量化,还可对肿瘤进行分级。由于其定位能力较差,因此将CT与其放在同一机架(PET-CT),增加其定位能力。已广泛用于结直肠、肝脏、胰腺、神经内分泌系统和其他胃肠病的诊断与预后评估。

第四节 消化系统疾病的防治

消化系统包括消化道、肝、胆、胰、腹膜等器官组织,不同部位的不同疾病,病因、发病机制、病理生理过程有很大不同,治疗亦各异(详见各疾病章节),下面就一些临床共性的问题作简要提示。

消化系统疾病的治疗一般分为一般治疗、药物治疗、手术或介入治疗三大方面。消化系统疾病可源于其他系统,也可影响其他系统,因此治疗不宜只针对某一症状或局部病灶,而应进行整体和局部相结合的疗法。首先要使患者对本身疾病有正确的认识,树立治疗信心,消除紧张心理,与医务人员密切合作。要指导慢性病患者掌握疾病的规律,并采取积极措施,预防复发,防止并发症和后遗症,才能收到最佳疗效。

(一) 一般治疗

1. 饮食营养 消化系统疾病的发生往往与饮食有关,要贯彻预防为主的方针,强调有规律的饮食习惯,节制烟酒和刺激性食物,注意饮水和食品的卫生质量。

饮食和营养在治疗中占相当重要地位。应视疾病部位、性质及严重程度决定限制饮食甚至禁食,有梗阻病变的还要给予胃肠减压。由疾病引起的食欲下降、呕吐、腹泻、消化吸收不良,再加上饮食限制,会导致营养障碍以及水、电解质、酸碱平衡紊乱,因此支持疗法相当重要,注意给予高营养而且易消化吸收的食物,必要时静脉补液及补充营养物质,甚至全胃肠外营养或全胃肠内营养(要素饮食)。营养支持在肝硬化、重症胰腺炎和克罗恩病患者中更显得重要。

2. 精神心理治疗 一方面因为功能性胃肠病相当常见;另一方面不少器质性消化系统疾病在疾病过程中亦会引起功能性症状,而精神紧张或生活紊乱又会诱发或加重器质性疾病。因此,精神心理治疗相当重要,包括向患者耐心解释病情、消除紧张心理,必要时予以心理治疗,适当使用镇静药等。还要教育患者注意劳逸结合、合理安排作息生活。

3. 加强健康教育改变不良生活方式 肝病患者须戒酒,消化性溃疡病患者须戒烟。非酒精性脂肪肝往往是代谢综合征的一部分,应加强锻炼、节制饮食。高纤维饮食可减少发生大肠癌的危险性。

(二) 药物治疗

1. 针对病因或发病环节的治疗 乙肝患者抗病毒治疗可以阻止病情向肝硬化和肝癌进展。有明确病因的消化系统疾病多为感染性疾病如细菌引起的胃肠道炎症、胆系炎症、幽门螺杆菌相关性消化性溃疡等,这类疾病予以抗菌药物治疗多可被彻底治愈。大多数消化系统疾病病因未明,治疗上主要针对发病的不同环节,打断病情发展的恶性循环,促进病情缓解、改善症状和预防并发症的发生。如抑酸药物或促胃肠动力药治疗胃食管反流病、抑制炎症反应药物治疗炎症性肠病、血管活性药物治疗门脉高压引起的食管胃底静脉曲张出血等。这类治疗有两个要点应予注意,一是由于发病机制及病理生理涉及多方面,因此强调综合治疗及不同时期

Notes

治疗措施的合理选择；二是由于病因未被根本去除，因此缓解期往往需要维持治疗以预防复发。

2. 对症治疗 许多消化系统疾病的症状如腹痛、呕吐、腹泻等不但令患者经受难以忍受的痛苦，而且会导致机体功能及代谢紊乱，从而进一步加剧病情发展，因此在基础治疗未发挥作用时往往要考虑予以对症治疗。镇痛药、止吐药、止泻药及抗胆碱能药物是常用的对症治疗药物。但应注意，药物使用应权衡利弊，酌情使用，否则会影响基础治疗，如过强的止泻药用于急性胃肠感染会影响肠道有毒物质的排泄，在治疗重症溃疡性结肠炎时会诱发中毒性巨结肠。还要注意对症治疗有时因掩盖疾病的主要临床表现而影响临床判断，甚至延误治疗，如急腹症病因诊断未明者用强力镇痛药、结肠癌用止泻药等可能导致漏诊。

（三）手术治疗或介入治疗

手术治疗是消化系统疾病治疗的重要手段。对经内科治疗无效、疗效不佳或出现严重并发症的疾病，手术切除病变部位常常是疾病治疗的根本办法或最终途径，如肿瘤应及早切除，合并穿孔、严重大出血不止、器质性梗阻的消化道疾病常需要手术治疗，各种晚期肝病可考虑肝移植等。手术指征的掌握，应从病情出发，结合患者手术耐受的能力，考虑手术可能引起并发症和术后复发的风险，权衡利弊，综合考虑。血管介入技术如经颈静脉肝内门体静脉分流术（TIPS）治疗门脉高压及血管支架置入术治疗 Budd-Chiari 综合征、肝动脉栓塞化疗（TAE）治疗肝癌等。超声引导下穿刺进行引流术或注射术治疗囊肿、脓肿及肿瘤亦得到广泛应用。以往需外科手术的许多消化系统疾病可用创伤较少的介入治疗替代，或与外科手术互相配合，从而大大开拓了消化系统疾病治疗的领域。

第五节 进展和展望

（一）消化系统疾病谱的变化——新的研究热点

随着我国经济发展，生活水平提高和生活方式的改变，一些原来在西方国家的常见病如胃食管反流病、功能性胃肠病、炎症性肠病、酒精性和非酒精性肝病在我国发病率逐年增高。消化系统恶性肿瘤如肝癌、胃癌发病率依然居高不下，结肠癌和胰腺癌又不断增加。随着检测技术的提高，早期肿瘤检出率虽然增加，但仍缺乏能进行早期诊断的特异性生物指标和有效的根治方法。这些都是应深入研究的新热点。

（二）消化道内镜的进展——从诊断发展为微创治疗

从单纯的诊断工具发展成为微创治疗的重要手段：内镜的诊断和治疗已经做到无腔不入，广泛应用于食管、胃、小肠、大肠、胆胰疾病的诊断和治疗。近年来胶囊内镜和双气囊或单气囊小肠镜的应用极大地提高了小肠疾病的诊断水平。在内镜到达的范围，可在直视下观察该处的外观变化，可直接取活体组织标本进行病理学检查以及各种分子生物学研究，可在随访过程中动态观察病变的发展和转归，因而不但大大提高了诊断水平，且为研究带来很大的方便，使对消化系疾病的认识大大加深。早期胃癌、平坦型大肠癌、Barrett 食管等概念的提出或确立，慢性胃炎的分类、胃癌发生、发展的多阶段模式、大肠癌发生、发展过程的分子生物学基础等消化病的认识无不有赖于消化内镜的应用。超声内镜、色素内镜、放大内镜和激光扫描内镜使消化系统疾病的诊断水平明显提高。黏膜微小病变的诊断达到了较高水平。近年在消化内镜下进行的“治疗内镜”技术发展迅速，涉及食管狭窄扩张术及食管支架放置、消化道息肉切除术、食管胃底静脉曲张止血（硬化剂注射及皮圈套扎术）以及非静脉曲张上消化道出血止血治疗（局部药物喷洒、局部药物注射、微波、激光、热探头止血、血管夹钳夹等）、早期胃癌和早期食管癌黏膜切除术、十二指肠乳头括约肌切开术、胆道碎石和取石术、胆管内、外引流术、经皮内镜下胃造瘘术

Notes

等。令以往需要外科手术的多种消化系疾病可用创伤较少的内镜治疗所替代。例如治疗性ERCP(内镜下乳头括约肌切开、取石、放支架)可为95%胆道梗阻患者进行胆道减压,尤其是胆管炎患者,死亡率明显低于外科手术减压。胆道恶性梗阻患者可放置支架引流胆汁,以减轻症状。

(三) 针对病因或发病环节的治疗——改变了疾病的自然病程

1. 幽门螺杆菌的发现和研究 20世纪80年代,Warren和Marshall发现人类胃内感染幽门螺杆菌(Helicobacter pylori,H. pylori)后,经过20多年研究,现已确认H. pylori是慢性胃炎的主要病因、消化性溃疡的重要致病因素、胃癌的高危因素、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT lymphoma)的重要病因。通过大量临床试验已总结出根除H. pylori的有效疗法,H. pylori被根除后,消化性溃疡复发率由以往的70%~80%,下降到10%以下。因而,以往被认为是终生疾病的消化性溃疡已有可能被彻底治愈。对H. pylori感染的预防及治疗已被认同为胃癌预防的重要策略之一。

2. 乙型肝炎的防治 随着乙肝疫苗的广泛应用,儿童中乙肝的感染率正明显下降,儿童中肝癌发病率也明显下降。随着乙肝抗病毒治疗的开展,乙肝所致的肝硬化、肝癌发病率和死亡率下降,将改变乙肝的自然史。肝移植的广泛开展,使肝硬化成为可以治愈的疾病。肝干细胞移植开始在肝衰竭治疗中展现了诱人的前景。

3. 生物制剂与分子靶向治疗 生物制剂的问世提高了克罗恩病的疗效。肿瘤的分子靶向治疗也具有广阔的前景。

(四) 消化系恶性肿瘤的研究——长期而艰巨的任务

消化系恶性肿瘤占人类恶性肿瘤的一半以上,也是我国最常见的恶性肿瘤,因此一直是我国医学界研究的重点课题。要提高消化系恶性肿瘤患者的生存率,目前仍着重在早期诊断以争取早期治疗上,近年在这方面已有相当进展。内镜检查结合活检是胃癌早期诊断的主要方法,临床上可检出直径<5mm的微胃癌。色素胃镜检查和放大内镜检查可进一步提高早期胃癌的检出率,超声胃镜检查对鉴别早期胃癌并指导治疗发挥了重要作用。大肠癌早期诊断策略已逐渐形成,其一是对癌前患者的随访和预防性治疗(大肠腺瘤内镜下摘除),其二是对无症状人群的普查。目前国内外正在致力于大肠癌普查方案的研究。已提出根据大肠癌高危程度将人群分为极高危个体、高危个体和一般危险个体,分别给予不同级别的普查方案。原发性肝癌的早期诊断近20年来取得长足的进步,通过AFP检测和B型超声检查对高危对象(在我国为35岁以上HBsAg阳性或有慢性肝炎病史患者)随访可检出"亚临床型肝癌"。胰腺癌的早期诊断仍然是一个难题,研究人员正致力于诊断胰腺癌的单克隆抗体的研究。超声检查、CT及ERCP仍然是胰腺癌诊断的主要方法。超声内镜引导下的胰腺穿刺活检、ERCP过程中通过胰液收集及细胞刷行细胞学检查均能一定程度提高胰腺癌的诊断。近年对胰液或粪便K-ras基因检查有可能进一步提高胰腺癌的诊断敏感性。对消化系肿瘤的综合治疗包括手术、放射治疗、化学治疗、介入治疗、免疫治疗,均已广泛用于临床并在不断改进中,其中以对肝癌的综合治疗研究最多。对肿瘤预防策略的制定主要基于对高危因素分析的流行病学研究及肿瘤发病机制的基础研究。近年来有不少对高发区人群或高危患者进行干预性预防的试验,并有一些成功的报道,如接种疫苗预防乙型肝炎病毒感染减少肝癌发病率,根除H. pylori和(或)补充维生素C和β-胡萝卜素减少胃癌发生危险性,服用阿司匹林或选择性环氧合酶-2(COX-2)抑制剂减少大肠息肉发生等。

(王吉耀 钱家鸣)

Notes

推荐阅读文献

1. Yamada T, Alpers DH, Kalloo AN, et al. Textbook of Gastroenterology. 5th ed. Hoboken: Blackwell publishing Ltd, 2009
2. Ghany M, Hoofnagle JH. Approach to the patients with liver disease//Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th edition. Berkshire: McGraw-Hill Professional, 2011
3. Richard G Long, Brian B Scott. 胃肠与肝脏病学. 钱家鸣,孙钢,译. 新加坡:Elsevier Pte. Ltd, 2008

推荐网站

http://www.gastroenterology.medscape.com

Notes

第二章 食管疾病

要点：

1. LES 压力降低和 TLESR 增多是胃食管反流的主要病理生理改变。
2. GERD 典型症状为胃灼热、反流。
3. pH+阻抗检查是确诊反流的重要手段。
4. PPI 是 GERD 的主要治疗用药。

第一节 胃食管反流病

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease,GERD)指胃十二指肠内容物反流至食管、口咽或呼吸道引起的不适症状和(或)并发症,包括反流性食管炎(reflux esophagitis,RE)、非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease,NERD)、Barrett 食管。

GERD 在欧美国家十分常见,人群中胃灼热、反酸症状的发生率高达 10% ~20%,亚洲约为 6%,而我国在为 5.77% ~6.2%。GERD 随年龄增大发病增多,男女比例接近,但 RE 和 Barrett 食管男性比女性高。

【病因和发病机制】 多种病理生理改变造成食管的防御能力下降、损害因素增加,反流至食管的胃十二指肠内容物(胃酸、胃蛋白酶、胆盐、胰酶)损伤食管黏膜。

(一)抗反流功能下降

(1) LES 压力降低:正常人静息状态下的 LES 保持张力性收缩(高于胃内压),LES 压力降低会造成胃内容物反流至食管,中重度食管炎患者常常有 LES 压力降低。引起 LES 压力降低的因素有食物(高脂肪、巧克力、咖啡、酒精、碳酸饮料、薄荷)、药物(钙离子拮抗剂、安定、β 肾上腺素能受体激动剂、α 肾上腺素能受体拮抗剂、抗胆碱能药、茶碱、三环类抗抑郁剂、多巴胺受体激动剂)、某些激素(胆囊收缩素、促胰液素、胰高血糖素、血管活性肠肽)。

(2) 一过性食管下括约肌松弛(transient lower esophageal sphincter relaxation,TLESR)增多:TLESR 是与吞咽无关的 LES 松弛,为 LES 压力正常患者发生反流的最常见机制。健康人发生 TLESR 多为气体反流,而 GERD 患者多为酸反流,且反流后继发性蠕动减少,UES 开放。胃扩张、腹内压增加可通过迷走神经诱发 TLESR 的发生。

(3) 胃食管交界处结构改变:胃食管交界处的膈肌脚、膈食管韧带、食管和胃之间的 His 角等是抗反流的重要保证。最常见的异常为食管裂孔疝(hiatus hernia),它是指部分胃经过膈肌的食管裂孔进入胸腔,相当多的食管裂孔疝患者有 RE。

(二)食管清除能力降低

它包括推进性蠕动、唾液的中和、食团的重力。推进性蠕动最为重要,食管体部蠕动减弱将无法清除反流物。食管裂孔疝患者因 LES 在横膈上,膈肌松弛时反流发生,膈肌收缩时反流物储存在疝囊内不易被清除。

（三）食管黏膜防御屏障作用减弱

食管黏膜的防御因素有：①上皮前：黏液层、黏膜表面的 HCO_3^- 浓度；②上皮：上皮细胞间连接结构和上皮运输、细胞内缓冲系统、细胞代谢功能等；③上皮后：组织的基础酸状态和血液供应情况。当黏膜防御屏障受损时，即使正常反流也可导致 RE。有些药物可损伤食管黏膜，常见的有阿司匹林及 NASAIDs、铁剂等。

（四）食管感觉异常

部分患者有食管感觉增强，特别是 NERD 患者食管对球囊扩张的感知阈和痛阈降低、对酸敏感性增加。

（五）胃排空延迟

胃排空延迟使 TLESR 增加、胃食管压力梯度增加、胃内容量增加、胃分泌增加，从而增加胃食管反流发生的机会。

（六）其他因素

婴儿、妊娠、肥胖易发生胃食管反流，而硬皮病、糖尿病、腹水、高胃酸分泌状态也常有胃食管反流。十二指肠胃食管反流也是 GERD 发病的重要因素之一。

【病理】 主要包括：①基底细胞层增生>黏膜全层的 15%；②乳头突起数量增多，超过黏膜全层的 2/3，有丝分裂细胞增多；③黏膜上皮血管化，血管扩张或在乳头状突起顶部形成血管湖；④上皮层表面见卵圆形的未成熟细胞或气球状细胞；⑤炎性细胞浸润，特别是中性粒细胞或嗜酸粒细胞与炎症的严重程度相关；⑥黏膜糜烂、溃疡，肉芽组织形成、纤维化；⑦鳞状上皮细胞间隙增宽；⑧Barrett 食管指变异的柱状上皮替代食管鳞状上皮，以前认为 Barrett 细胞包括胃型和肠型上皮，但有些学者认为柱状上皮发生肠化生才是 Barrett 食管。

【临床表现】 70% 的 GERD 患者有典型症状，如胃灼热、反流，不典型症状有咽喉炎、哮喘、咳嗽、胸痛等。

（一）反流症状

反流为胃或食管内容物不费力地反流到口咽部，无恶心、干呕和腹肌收缩等先兆。如反流物为未消化食物即称为反食，如为酸味液体则为反酸，少数情况下可有苦味的胆汁或肠液，提示为十二指肠胃食管反流。

（二）反流物刺激食管引起的症状

主要有胃灼热、吞咽困难、胸痛。反流物刺激食管上皮深层感觉神经末梢后产生胃灼热，胃灼热是指胸骨后烧灼感，多由胸骨下段或上腹部向上延伸，甚至达咽喉部，是 GERD 的特征性表现，常在餐后 60 分钟出现，屈曲、弯腰、平卧发生较多，咳嗽、妊娠、用力排便、腹水可诱发或加重。吞咽困难或吞咽疼痛可见于食管黏膜炎症、食管狭窄、食管运动功能障碍。反流物刺激食管可引起食管痉挛，造成胸骨后疼痛，酷似心绞痛。

（三）食管外症状

包括无季节性发作性夜间哮喘、咳嗽、睡醒后声嘶、中耳炎等。应注意与反流有关的哮喘患者近 50% 无胃灼热症状。发生哮喘的机制：①反流物吸入引起支气管痉挛；②反流物刺激食管化学感觉器，通过迷走神经反射引起支气管痉挛；③咽喉部对酸超敏感，引起喉头和支气管痉挛。反流还会造成反复发作的吸入性肺炎。

（四）并发症

1. 食管狭窄　反复发生的 RE 产生纤维组织增生，导致食管狭窄，发生率为 8%～20%，可引起吞咽困难、梗噎、呕吐、胸痛等。

2. Barrett 食管　有恶变倾向，但每年癌变率仅约 0.5%，国外 85% 的食管腺癌发生于 Barrett 食管。

3. 出血　因食管黏膜糜烂或溃疡发生出血的少见。

Notes

【实验室和辅助检查】

(一) 内镜检查

除发现黏膜破损外,重要的是可以排除其他器质性疾病,由于国人上消化道的肿瘤发生率比较高,我国指南将内镜作为初诊患者的首选。内镜发现食管糜烂性病灶,结合典型症状确诊 GERD 的特异性较高,而仅有充血、黏膜易脆、齿状线不齐不能诊断为 GERD。

内镜下发现桔红色黏膜上移超过胃食管交接线,活检确认有肠化生者即可诊断 Barrett 食管,内镜下染色放大有助于诊断,Barrett 内镜下表现为岛状、舌状、环状分布。

(二) 食管 24 小时 pH 监测

是确诊酸反流的重要手段,能反映昼夜酸反流的情况,适应证包括:典型症状治疗无效、症状不典型、质子泵抑制剂试验性治疗无效、外科手术前评估。远端食管 pH<4 的时间>4%,Demeester 评分>14.72 视为病理性酸反流,但阴性结果不能排除 GERD 的诊断。Bravo 无线便携式 pH 监测能在更为生理的条件下记录 48~96 小时,增加诊断的阳性率。

(三) 食管 24 小时阻抗测定

比较准确的了解是否有反流发生,并可鉴别是液体(低阻抗)、气体(高阻抗)或混合反流,对于弱酸反流(当 pH<4 时的酸反流)、非酸反流有独特的敏感性。主要实用于正在用 PPI 而仍然有症状的患者,多数将 24 小时 pH 与阻抗同步监测。

(四) 食管测压

食管动力功能检测对诊断 GERD 无意义,多用于 pH-阻抗导管定位、外科抗反流手术前食管功能评估、食管裂孔疝诊断、排除食管动力障碍性疾病(硬皮病、贲门失弛缓症)。可发现 GERD 患者 LES 压力降低、食管体部动力减弱、膈肌与 LES 的分离,当分离大于 2cm 即可诊断食管裂孔疝。

(五) 核素检查

口服核素标记液体 300ml 后平卧位,行核素扫描,10 分钟后食管出现放射性活性,提示存在胃食管反流,如肺内显示核素增强,表明反流物进入肺部。

(六) 食管滴酸试验

通过使食管黏膜酸化来诱发患者的胃灼热、胸痛症状,以确定症状是否与酸敏感有关。

(七) 食管 24h 胆汁监测

对于抑酸治疗无效疑有胆汁反流的 GERD 患者可通过特制光纤探头连续动态监测食管胆红素浓度的变化。

(八) 食管吞钡检查

在诊断 GERD 中的意义不大,可能发现中重度食管炎、狭窄、食管裂孔疝。

【诊断和鉴别诊断】

(一) 诊断

1. 有典型症状胃灼热、反流,内镜发现食管炎,排除其他原因食管炎后可确立诊断;RE 洛杉矶分级:A 级:黏膜破损长径<5mm;B 级:黏膜破损长径>5mm,但病灶间无融合;C 级:黏膜破损融合<食管周径的 75%;D 级:黏膜破损累及食管周径≥75%。

2. 内镜下无食管炎,而反流检测阳性也可确立诊断;质子泵抑制剂试验性治疗(proton pump inhibitor test,PPI test)对于内镜下没有食管炎或不行内镜检查的患者有相当的临床价值,给予标准剂量 PPI,每天两次,1~2 周,GERD 患者服药后症状缓解,即 PPI 试验阳性,诊断 GERD 的敏感性为 78%,特异性 54%。

3. 不典型症状咽喉炎、哮喘、咳嗽、胸痛的患者应结合内镜、食管反流检测、PPI 试验性治疗结果综合判断。

Notes

4. GERD 诊断后还可了解患者的病理生理异常,如食管体部动力、LES 压力、酸或碱反流,

有无食管裂孔疝等。

（二）鉴别诊断

1. 胃灼热的患者在PPI试验性治疗无效时多考虑功能性胃灼热。

2. 以胸痛为主要症状的应与冠心病鉴别。

3. 吞咽困难应考虑是否有食管癌、贲门失弛缓症、嗜酸性粒细胞性食管炎。

4. 内镜下食管炎常见的还有霉菌性食管炎、药物性食管炎，食管溃疡还有克隆恩病、结核、自身免疫性疾病。

5. 不典型症状患者应排除原发性的咽喉及呼吸道疾病。

【治疗】 治疗目的是快速缓解症状、治愈RE、维持缓解、减少复发、预防并发症、提高生活质量。

（一）一般治疗

抬高床头15～20cm可减少卧位及夜间反流，睡前2～3小时不宜再进食，白天进餐后不宜立即卧床，肥胖者减轻体重可以减少反流。传统认为以下措施可减少反流：戒烟、禁酒、降低腹压、避免高脂饮食、巧克力、咖啡与咖啡因、酸性与刺激性食品等，但尚无足够的研究证明能有效控制GERD症状。

（二）药物治疗

1. 抑酸治疗　强力抑酸剂PPI可产生显著而持久的抑酸效果，缓解症状快，RE愈合率高，是糜烂性食管炎的首选药物，也是治疗NERD的主要用药，需强调的是PPI应早餐前给药，药物剂量一定要足，多为消化性溃疡治疗量的两倍，疗程8周。对症状控制不好的患者，可以晚餐前加用一次，或换用另一种PPI。常规剂量H_2受体拮抗剂（H_2RA）对夜间胃酸分泌抑制明显，可缓解轻至中度GERD患者的症状，但对C级以上的RE愈合率差，长期服用会产生药物耐受。

2. 促动力药　单独使用疗效差，PPI效果不佳时，考虑联合应用促动力剂，特别是LES压力降低、食管动力减弱和胃排空延迟的患者。巴氯芬可以增加LES压力，对于PPI疗效不佳的患者可以试用。

3. 其他　制酸剂可中和胃酸，常用的药物是含有铝、镁、铋等的碱性盐类及其复合制剂，可用于解除症状，对RE的愈合几乎无作用，但铝碳酸镁有吸附胆汁的作用。

4. 维持治疗　PPI几乎可以愈合所有的RE，但停药后2/3的病人症状复发，B级以上食管炎6个月后100%复发，故必须进行维持治疗。PPI维持治疗的效果优于H_2RA和促动力剂，药物用量无统一标准，多给予每天一次的常规剂量或半量PPI，C～D级食管炎需足量维持。目前提倡按需服药，即出现症状后患者自行服药至症状被控制，A级食管炎、NERD患者可按此方法进行维持治疗。

（三）内镜治疗

内镜下抗反流手术的长期疗效和并发症还需进一步评估。

（四）抗反流手术治疗

适应证：①PPI治疗有效，但需要长期治疗；②24小时反流检测确认存在反流，服用PPI期间存在非酸反流，反流与症状相关；③LES压力降低、食管体部动力正常；④手术方式主要为胃底折叠术，合并食管裂孔疝应行修补术，可在腹腔镜下或常规剖腹进行手术。术后的死亡和病残风险显著高于食管腺癌的发生。

（五）并发症治疗

目前尚无有力证据表明有逆转Barrett食管的方法，主要是监测腺癌发生的危险性，无上皮瘤变者3～5年作1次内镜，低级别上皮瘤变给予12周大剂量PPI，如持续存在，6个月至1年复查1次内镜，高级别上皮瘤变应强化内镜监测（化生上皮每个方向隔2cm取一块组织），可考虑内镜下黏膜切除或外科食管切除。对于食管狭窄患者在内镜下扩张治疗后需加用PPI维持治疗。

Notes

【预后】 对GERD的自然病程知之甚少，RE、NERD、Barrett食管之间的关系尚存争议。大多数病例呈慢性复发性，中止治疗后复发，NERD对治疗的反应较差。坚持服药RE治愈率较高，严重并发症的发生率少，与食管炎有关的死亡率极低，Barrett食管有发生腺癌的倾向，但比例不高。

第二节 食 管 癌

食管癌(esophageal cancer)是指发生于下咽到食管胃结合部(GEJ)之间的食管上皮来源肿瘤，包括鳞状细胞癌、腺癌等病理类型。食管癌发病率居全球肿瘤发病率的第8位，有明显的地域差异，世界范围内高低发病地区之间的差异为60倍，高发病率国家包括亚洲、南非、中非和法国北部等。我国食管鳞癌的发病率较高，而近年西方食管腺癌约占新发病例的50%。食管癌50%发生于食管中段，30%为下段，食管癌男女比约为7:1，发病率随年龄的增长而上升。我国食管鳞癌的高发区在太行山、秦岭、闽粤交界等地区，发病性别差异不大，发病年龄比低发区提前10年。

【病因和发病机制】 食管癌的病因尚无明确结论。①饮食及不良习惯：食物中维生素缺乏、进食过快过烫、粗硬食物、咀嚼槟榔等均与食管癌有关。吸烟者食管鳞癌的发生率增加3~8倍，饮酒者增加7~50倍。②亚硝胺类化合物：亚硝胺类化合物能引起多种动物发生食管癌；高发区居民胃液中常含有亚硝胺，饮水和食品中亚硝胺的含量显著增高。③霉菌及其毒素：我国高发区居民食用发酵、霉变食物较为普遍，某些真菌产生的毒素可诱发动物发生食管鳞癌。④微量元素：我国食管癌高发区环境中钼、硒、锌、镁等较低，这些物质的缺乏影响组织修复，使粮食、蔬菜中硝酸盐集聚。⑤慢性刺激：贲门失弛缓症、食管良性狭窄等长期刺激可诱发食管癌。⑥遗传：食管癌有家族聚集倾向，有家族史者迁移到低发区后，仍有相对较高的发生率。⑦人类乳头状病毒：该病毒可能与鳞状细胞癌发生有关。⑧癌基因：存在原癌基因激活和抑癌基因失活的现象，但未发现特定的基因变化。⑨Barrett食管可以发展为食管腺癌。

【病理】

(一) 组织学分类及分化程度

组织学分为鳞癌(H1)和腺癌(H2)，我国鳞癌占90%以上。分化程度(G)：细胞分化程度不能确定(Gx)；高分化癌(G1)；中分化癌(G2)；低分化癌(G3)；未分化癌(G4)。

(二) 扩散和转移

病灶侵及黏膜层为早期，多数浸润首先向黏膜下层和肌层扩展，食管无浆膜层故癌灶极易透壁侵犯邻近器官。淋巴转移是主要的转移方式，沿黏膜下淋巴管到达食管周围淋巴结，进而向远处转移，也可经血行转移至肝、肺、脑、骨、肾上腺等器官。

(三) 病理分期

TNM分期(表4-2-1)对治疗、预后判断有重要意义。

表4-2-1 食管癌分期标准(AJCC 2010)

T分期标准——原发肿瘤	T_x：原发肿瘤不能确定；T_0：无原发肿瘤证据；T_{is}：重度不典型增生；T_1：肿瘤侵犯黏膜固有层、黏膜基层或黏膜下层；T_{1a}：肿瘤侵犯黏膜固有层或黏膜肌层；T_{1b}：肿瘤侵及黏膜下层；T_2：肿瘤侵及食管肌层；T_3：肿瘤侵及食管纤维膜；T_4：肿瘤侵犯食管周围结构；T_{4a}：肿瘤侵及胸膜、心包或膈肌，可手术切除；T_{4b}：肿瘤侵及其他邻近结构，如主动脉、椎体、气管等，不能手术切除
N分期标准——区域淋巴结	N_x：区域淋巴结转移不能确定；N_0：无区域淋巴结转移；N_1：1~2枚区域淋巴结转移；N_2：3~6枚区域淋巴结转移；N_3：≥7枚区域淋巴结转移 注：必须将转移淋巴结数目与清扫淋巴结总数一并记录
M分期标准——远处转移	M_0：无远处转移；M_1：有远处转移

Notes

【临床表现】

(一) 吞咽哽噎或吞咽困难

是食管癌的最主要和突出的表现,即使早期患者也会有吞咽不适,可被误认为食管损伤。随后出现进行性吞咽困难,先对固体食物而后进半流质、流质饮食亦有困难。

(二) 咽下疼痛

早期肿瘤的病人进食时发生胸骨后灼痛、刺痛,摄入刺激性食物(过热、酸性、辛辣)时更明显。晚期可有放射痛,而持续性、穿透性胸背部疼痛,应疑为癌组织外侵或椎体转移。

(三) 反流与呕吐

常出现于食管腔阻塞,可为食物、唾液、黏液的混合物,有时有血迹、溃烂组织。

(四) 其他

逐渐出现恶病质,癌组织侵犯喉返神经出现声音嘶哑、呛咳,晚期还会出现咯血、反复不愈的肺炎、肺脓肿(食管-气管瘘)等。

【实验室和辅助检查】

(一) 内镜检查

是诊断食管癌最直接的方法,活检病理检查可确诊,对可疑病灶多点活检可提高诊断率。高发区常规内镜下染色可大大提高早期病灶的检出率,食管正常组织 Lugol 碘液着棕褐色,癌组织不着色。电子染色下放大有利于病灶的发现。超声内镜可以判断病变浸润深度、周围器官受累及局部淋巴结转移情况。

(二) 影像学检查

①钡餐造影:显示早期食管癌困难,中晚期见狭窄、梗阻等;②胸部及腹部 CT 平扫+增强:可显示食管壁增厚、肿瘤外侵程度、区域淋巴结及腹腔转移;③PET-CT:可以发现食管病灶、判断是否有远处转移。

(三) 组织学和细胞学检查

转移淋巴结或组织活检可明确诊断。

【诊断和鉴别诊断】

(一) 诊断

年龄在 40 岁以上(高发区 35 岁以上)出现与进食有关的吞咽哽噎或吞咽困难、胸骨后疼痛均应考虑食管癌,内镜检查后病理阳性即可确诊,应给予 TNM 分期诊断,需要指出食管癌不包括贲门癌。

(二) 鉴别诊断

需鉴别其他类型的食管恶性肿瘤、食管炎、良性肿瘤、贲门失弛缓症、食管良性狭窄、食管结核、食管外压迫,结合内镜、超声内镜、病理等检查鉴别诊断应无明显困难。

【治疗】 根据病期早晚、病变部位、年龄大小、身体状态来决定治疗方法,应多学科讨论确定综合治疗方案。

1. **内镜治疗**　0 期和Ⅰa 期可在内镜下行黏膜剥离或黏膜切除术,完全切除率高,5 年生存率>90%。

2. **外科治疗**　对于 0($T_{is}N_0M_0$)、Ⅰ($T_1N_0M_0$,T_{2-3}N0M0)、Ⅱ($T_{2-3}N_0M_0$,$T_{1-2}N_1M_0$)及Ⅲ期($T_{1-2}N_2M_0$,$T_3N_{1-2}M_0$,除 T_{4a} 和 N_3 的患者)可行手术切除;对于放射治疗未控或复发病例,无局部明显外侵或远处转移的患者也可考虑手术。

3. **放射治疗**　包括根治性放疗、同步放化疗、姑息性放疗、术前和术后放疗等。适应证:癌灶能切除但合并其他疾病不能手术或不愿手术者;无法手术切除的Ⅲ期患者;外科手术完全切除的 $T_3N_0M_0$ 和 $T_{1-2}N_1M_0$ 患者,或切缘阳性的患者推荐术后放疗;$T_3N_{1-3}M_0$ 和 $T_4N_{0-3}M_0$(侵及心包、膈肌和胸膜)患者可行术前同步放化疗。

Notes

4. 化学治疗 术后辅助化疗用于手术完全切除后分期为 $T_{2-3}N_0M_0$，$T_{1-2}N_1M_0$及术后残留的患者；分期为 $T_3N_{1-3}M_0$和 $T_4N_{0-3}M_0$的患者可行新辅助放化疗明显增加手术切除率；晚期不能手术者（任何 T，任何 N，M_1）行化疗仍可提高生存期。

5. 靶向治疗 抗 EGFR 单抗，如：曲妥珠单抗在 HER-2 过表达的食管腺癌和西妥昔单抗联合放疗或化疗。

6. 联合治疗 包括放疗+手术；放疗+化疗+手术；化疗+手术；手术+化疗。

7. 姑息治疗 内镜下置放支架或激光可解除梗阻。

【预后】 早期食管癌外科手术疗效极佳，5 年生存率达 90%，未经治疗的患者一般在一年内死亡，进展期食管癌患者 5 年生存率仅 10%。预后不良的患者包括：Ⅲ期 T_4、Ⅳ期、食管上段癌肿、病变超过 5cm、已侵犯肌层、癌细胞分化差、已有远处转移者。

【预防】 注意高危人群的监测：食管癌高发区 40 岁以上、食管癌家族史、癌前疾病或癌前病变。对于 Barrett 食管应密切随访，但尚无肯定的预防措施。对高级别瘤变应行黏膜剥离或黏膜切除术。

（侯晓华）

推荐阅读文献

1. Katz Philip O., Gerson Lauren B., Vela Marcelo F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease Am J Gastroenterol, 2013, 108: 308-328
2. 中华消化病学分会胃肠动力学组. 胃食管反流病治疗共识意见. 中华消化杂志, 2014, 34: 649-661
3. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Esophageal Cancer. 2013

Notes

第三章 胃 炎

胃炎(gastritis)是指任何病因引起的胃黏膜炎症。胃黏膜对损害的反应涉及上皮损伤(damage)、黏膜炎症(inflammation)和上皮细胞再生(regeneration)3 个过程,但有时可仅有上皮损伤和细胞再生,而无明显的胃黏膜炎症,此时一般应称为胃病(gastropathy)。但临床上常将一些本属于"胃病"的情况也归入"胃炎"中。一般临床上将胃炎分成急性胃炎(acute gastritis)和慢性胃炎(chronic gastritis)两大类。

第一节 急性胃炎

要点:

1. 急性糜烂出血性胃炎是急性胃炎中最重要的一型,其发生与急性应激和胃黏膜化学性损伤有关。
2. 其主要表现为上消化道出血,急诊内镜检查可明确诊断。
3. 抑制胃酸分泌或保护胃黏膜是其主要的预防和治疗策略。

急性胃炎一般指各种病因引起的胃黏膜急性炎症,病理学上指胃黏膜有大量中性粒细胞浸润。

急性胃炎主要有下列 3 种:

1. 急性糜烂出血性胃炎(acute erosive & hemorrhagic gastritis)。
2. 急性幽门螺杆菌(Helicobacter pylori,简称 *H. pylori*)胃炎。
3. 除 *H. pylori* 以外的急性感染性胃炎。

由于人群中 *H. pylori* 感染率很高,而且发病时多数患者症状较轻或无症状,因此临床上很难作出急性 *H. pylori* 胃炎的诊断。非 *H. pylori* 感染引起的急性感染性胃炎详见本章第三节。本节重点讨论急性糜烂出血性胃炎。

【病因和发病机制】

(一) 急性应激

可由严重创伤、大手术、大面积烧伤、脑血管意外和严重脏器功能衰竭、休克、败血症等所引起。严重应激情况下机体的代偿功能不足以维持胃黏膜微循环的正常运行,造成黏膜缺血、缺氧,上皮细胞黏液和碳酸氢盐分泌减少,局部前列腺素合成不足。由此导致黏膜屏障破坏和氢离子反弥散,后者使黏膜内 pH 下降,进一步损伤了黏膜血管和黏膜,引起糜烂和出血。除多灶性糜烂外,少数可发生急性溃疡(acute ulcer),其中烧伤所致者称 Curling 溃疡,中枢神经系统病变所致者称 Cushing 溃疡。

(二) 化学性损伤

1. 药物　最常见的是非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs,NSAIDs),包括阿司匹林,其机制主要是抑制环氧合酶(cyclooxygenase,COX)的作用而抑制了前列腺素的产生,

详见本篇“消化性溃疡”。这类药物可引起黏膜糜烂和出血，病变除胃黏膜外，也可累及十二指肠。其他药物如氯化钾、某些抗生素或抗肿瘤药等也可刺激或损伤胃黏膜。

2. 乙醇　乙醇具有亲酯性和溶酯能力，高浓度乙醇可直接引起上皮细胞损伤，破坏胃黏膜屏障，导致黏膜水肿、糜烂和出血。

【临床表现】　多数患者症状不明显，或症状被原发疾病所掩盖。有症状者主要表现为轻微上腹不适或隐痛。该病突出的临床表现是上消化道出血，患者可以突然呕血和/或黑便为首发症状。在所有上消化道出血的病例中，急性糜烂出血性胃炎所致者占 10% ~30%，仅次于消化性溃疡。

【诊断】　有应激或化学性损伤因素者表现为上消化道出血时应怀疑该病，但确诊依赖于在出血后 12 ~48 小时内进行的急诊胃镜检查（emergency endoscopy），镜下可见到以多发性糜烂、浅表溃疡和出血灶为特征的急性胃黏膜病损（图 4-3-1/文末彩图 4-3-1）。一般急性应激所致的胃黏膜病损以胃体、胃底部为主，而 NSAIDs 或酒精所致的则以胃窦部为主。

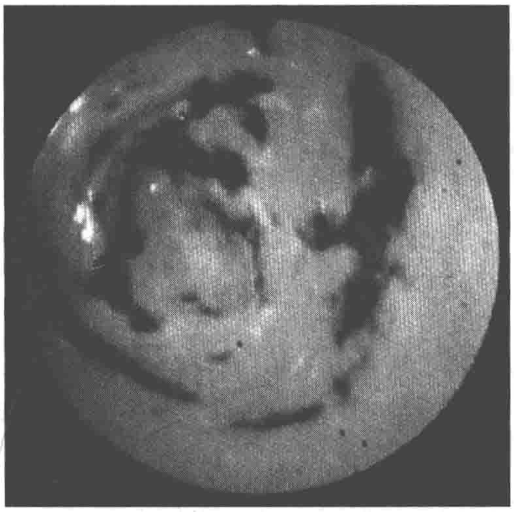


图 4-3-1　急性糜烂出血性胃炎

【治疗和预防】　针对原发疾病和病因采取防治措施。对有上述严重疾病处于应激状态的患者，除积极治疗原发疾病外，应常规预防性给予抑制胃酸分泌的 H_2-受体拮抗剂或质子泵抑制剂，或胃黏膜保护剂硫糖铝。对服用 NSAIDs 的患者应视情况应用质子泵抑制剂或米索前列醇（misoprostol）预防。对已发生上消化道大出血者，按上消化道出血治疗原则采取综合措施进行治疗（详见本篇第二十一章第一节），质子泵抑制剂静脉给药抑制胃酸分泌，提高胃内 pH 有助于止血和促进病变愈合。

第二节　慢 性 胃 炎

要点：

1. 慢性胃炎是由多种病因引起的胃黏膜慢性炎症，主要病因为 *H. pylori* 感染。可分为非萎缩性和萎缩性，后者可伴胃黏膜肠化。

2. 患者可无症状或仅有非特异性的消化不良症状，确诊依赖内镜检查和胃黏膜活检组织病理学检查，后者作用更大。

3. 治疗目的是缓解症状和改善胃黏膜组织学，应尽可能针对病因。

4. 重度萎缩性胃炎患者发生胃癌的危险性增加，需注意干预和随访。

慢性胃炎是由多种病因引起的胃黏膜慢性炎症，主要由 *H. pylori* 感染所引起。胃黏膜层以淋巴细胞和浆细胞浸润为主，部分患者在后期可出现胃黏膜固有腺体萎缩（atrophy）和化生（metaplasia）。

【流行病学】　大多数慢性胃炎患者无任何症状，因此本病在人群中的确切患病率（prevalence）不完全清楚。*H. pylori* 感染是慢性胃炎主要病因（80% ~95%），*H. pylori* 感染几乎无例外地引起胃黏膜炎症，感染后机体一般难以自行将其清除，而造成慢性感染。据此估计，人群中的

H. pylori 感染率大致相当于慢性胃炎的患病率。我国人群中的 *H. pylori* 感染率为 40% ~60%，感染率随年龄增加而升高，因此估计人群中成人慢性胃炎患病率约为 50%，发病率随年龄增加而升高。自身免疫性胃炎在北欧较多见，我国仅有少数病例报道。

【分类】 慢性胃炎的分类方法很多，我国“慢性胃炎共识意见”(2006 年和 2012 年)采纳了国际上新悉尼系统(updated Sydney system)。该方法将慢性胃炎分成非萎缩性(non-atrophic)、萎缩性(atrophic)和特殊类型(special forms)胃炎三大类，萎缩性胃炎又分成多灶性(multifocal)和自身免疫性(autoimmune)萎缩性胃炎。

【病因和发病机制】

（一）H. pylori 感染

1. *H. pylori* 感染与慢性胃炎的关系符合 Koch 提出的必要条件(Koch postulates) 即符合确定病原体为疾病病因的 4 项条件：①该病原体存在于所有患该病的患者中；②该病原体的分布与体内病变分布一致；③清除病原体后疾病可好转；④在动物模型中该病原体可诱发与人相似的疾病。大量研究表明：①80% ~95% 的慢性活动性胃炎患者胃黏膜中有 *H. pylori* 感染，5% ~20% 的阴性率反映了慢性胃炎病因的多样性；②*H. pylori* 相关胃炎者中，*H. pylori* 分布以胃窦为主，与炎症在胃内的分布完全一致；③根除 *H. pylori* 可使胃黏膜炎症消退，其中中性粒细胞消退较快；④志愿者和动物模型中已证实 *H. pylori* 感染可引起胃炎。另一种同样属于螺杆菌属的海尔曼螺杆菌(helicobacter heilmannii)感染也被证实可引起慢性胃炎，其在慢性胃炎患者中的感染率约为 0.15% ~0.2%。

2. 引起慢性胃炎的机制 包括：①*H. pylori* 尿素酶分解尿素产生的氨以及其产生的毒素(如空泡毒素等)、酶等，直接损伤胃黏膜上皮细胞；②*H. pylori* 诱导上皮细胞释放 IL-8，诱发炎症反应，后者损伤胃黏膜；③*H. pylori* 通过抗原模拟或交叉抗原机制诱发免疫反应，后者损伤胃黏膜上皮细胞。

3. *H. pylori* 感染所致慢性胃炎的演变 *H. pylori* 感染后几乎无例外地引起组织学胃炎。长期感染(约 5 ~25 年)后，部分患者可有胃黏膜萎缩和化生。*H. pylori* 相关胃炎胃黏膜萎缩和肠化生发生率在不同国家或同一国家不同地区之间存在很大差异，其发生率高低大体与胃癌发病率相平行。如印度 *H. pylori* 感染率很高，胃癌发生率低，胃黏膜萎缩/肠化生发生率低；日本 *H. pylori* 感染率高，胃癌发生率很高，胃黏膜萎缩/肠化生发生率很高。我国胃癌高发地区与低发地区相比，也存在类似情况。因此 *H. pylori* 感染后胃黏膜萎缩/肠化生的发生是 *H. pylori* 与其他因素，包括宿主(遗传)和环境因素协同作用的结果。

（二）自身免疫机制和遗传因素

胃体萎缩为主的慢性胃炎发生在自身免疫基础上，又称为自身免疫性胃炎，或称 A 型萎缩性胃炎。患者血液中存在自身抗体即壁细胞抗体(parietal cell antibody，PCA)和内因子抗体(intrinsic factor antibody，IFA)。前者使壁细胞总数减少，导致胃酸分泌减少或缺乏；后者使内因子缺乏，引起维生素 B_{12} 吸收不良，导致恶性贫血(pernicious anemia)。本病可伴有其他自身免疫性疾病，如桥本氏甲状腺炎、白癜风等。

恶性贫血具有遗传背景，家庭成员中萎缩性胃炎、低酸或无酸、维生素 B_{12} 吸收不良的患病率以及 PCA、IFA 阳性率很高。

近年发现 *H. pylori* 感染者中也存在着自身免疫反应，其血清抗体能和宿主的胃黏膜上皮起交叉反应，其机制主要与 *H. pylori* 抗原模拟有关。

（三）其他因素

1. 十二指肠液反流 由于幽门括约肌功能不全，胆汁、胰液和肠液大量反流入胃，削弱胃黏膜屏障功能，使胃黏膜遭到消化液损伤，产生炎症、糜烂、出血和黏膜上皮化生等变化。吸烟也可影响幽门括约肌功能，引起反流。

2. 胃黏膜损伤因子 一些外源性因素，如长期摄食粗糙或刺激性食物、酗酒、高盐饮食、长期服用 NSAIDs 等药物，可长期反复损伤胃黏膜，造成炎症持续不愈。慢性右心衰竭、肝硬化门静脉高压症可引起胃黏膜淤血缺氧。这些因素可各自或与 *H. pylori* 感染协同起作用损伤胃黏膜。

【病理】 慢性胃炎病理变化是胃黏膜损伤和修复这对矛盾长期作用的结果，组织学上表现为炎症、萎缩和化生。在慢性炎症过程中，胃黏膜也有反应性增生变化，如胃小凹上皮过形成、黏膜肌增厚、淋巴滤泡形成、纤维组织增生等。无论炎症还是萎缩或肠化，开始时均呈灶性分布，随着病情发展，灶性病变逐渐融合成片。一般，慢性胃炎的病理变化胃窦重于胃体，小弯侧重于大弯侧；当萎缩和肠化生严重时，炎症细胞浸润反而减少。5 种形态学变量（*H. pylori*、炎症、活动性、萎缩和化生）的程度可分成无、轻度、中度和重度 4 级。

（一）*H. pylori*

主要见于黏液层和胃黏膜上皮表面或小凹间，也可见于十二指肠的胃化生黏膜，而肠化黏膜上皮上罕见。*H. pylori* 在胃内分布不均匀，一般胃窦密度比胃体高，*H. pylori* 数量与炎性细胞浸润程度成正比。

（二）炎症

黏膜层有以淋巴细胞、浆细胞为主的慢性炎症细胞浸润。*H. pylori* 根除后慢性炎症细胞一般要一年或更长时间才能完全消失。

（三）活动性

指黏膜中存在中性粒细胞，多见于固有膜、小凹上皮和腺管上皮之间，可形成小凹脓肿。中性粒细胞浸润是提示 *H. pylori* 感染存在的敏感指标。

（四）萎缩

指胃固有腺体（幽门腺或泌酸腺）数量减少，是由于长期慢性炎症引起腺体破坏所致。由于腺体数量减少，黏膜层变薄，内镜下呈现胃黏膜血管网显露。但萎缩常伴有化生以及纤维组织、淋巴滤泡和黏膜肌增厚等增生变化，此时胃黏膜层不变薄，反而呈粗糙、细颗粒状外观。

（五）化生

有两种类型：肠化生（intestinal metaplasia）和假幽门腺化生（pesudopyloric metaplasia）。前者指肠腺样腺体替代了胃固有腺体；后者指胃体泌酸腺区域颈黏液细胞增生，形成幽门腺样腺体，它与幽门腺在组织学上一般难以区别，需根据活检部位判断。通常所称的胃黏膜化生指肠化生。根据肠化生细胞黏液性质等，可将肠化生分成若干亚型：小肠型和大肠型，完全型和不完全型。曾认为大肠型或不完全型肠化生与胃癌发生关系更密切，但目前认为与胃癌风险关系更密切的是胃内肠化生分布范围（extent）和严重程度而不是其亚型。已建立了根据肠化生范围和严重程度评估胃癌发生风险的 OLGIM 系统。

（六）异型增生（上皮内瘤变）

异型增生（dysplasia）和上皮内瘤变（intraepithelial neoplasia）可作为同义词，前者分为轻度和重度，后者分为低级别和高级别。异型增生是细胞再生过程中过度增生和丧失分化，在结构和功能上偏离正常轨道的结果，其形态学上表现为细胞异型性和腺体结构紊乱。内镜下异型增生并无特征性表现，可发生于隆起、平坦或凹陷病变中。异型增生是胃癌的癌前病变（precancerous lesion）。

【临床表现】 约 70% ~80% 的患者可无任何症状。有症状者主要表现为非特异性消化不良，如上腹疼痛或不适，这些症状一般无明显节律性，进食可加重或减轻。此外也可有食欲缺乏、嗳气、反酸、恶心等症状。这些症状的有无和严重程度与慢性胃炎的内镜所见和组织病理学分级程度无明显相关性。胃黏膜有显著糜烂者可有上消化道出血，长期少量出血可引起缺铁性贫血。恶性贫血者常有疲软、舌炎和轻微黄疸，而消化道症状则较少见。慢性胃炎的体征多不

Notes

明显，有时可有上腹轻压痛。

【实验室和辅助检查】

（一）*H. pylori* 检测

（见“消化性溃疡”）

（二）胃液分析

非萎缩性胃炎胃酸分泌常正常或增高；萎缩性胃炎病变主要在胃窦时，胃酸可正常或稍降低；自身免疫性萎缩性胃炎胃酸降低，严重者可无胃酸。

（三）血清胃泌素 G17、胃蛋白酶原Ⅰ和Ⅱ测定

有助判断胃黏膜萎缩是否存在及其分布部位和程度。胃体萎缩者血清胃泌素 G17 水平显著升高、胃蛋白酶原Ⅰ和（或）胃蛋白酶原Ⅰ/Ⅱ比值下降；胃窦萎缩者血清胃泌素 G17 水平下降，胃蛋白酶原Ⅰ和胃蛋白酶原Ⅰ/Ⅱ比值正常；全胃萎缩者则两者均低。

（四）自身抗体

A 型萎缩性胃炎的血清 PCA 常呈阳性。血清 IFA 阳性率比 PCA 低，但如果胃液中检测到 IFA，对诊断恶性贫血帮助很大。

（五）血清维生素 B_{12} 浓度和维生素 B_{12} 吸收试验

正常人空腹血清维生素 B_{12} 的浓度为 300～900ng/L，<200ng/L 肯定有维生素 B_{12} 缺乏。Schilling 试验能检测维生素 B_{12} 吸收情况，判断维生素 B_{12} 吸收障碍的原因。Schilling 试验呈现内因子缺乏所致的维生素 B_{12} 吸收障碍有助于恶性贫血诊断。

【诊断】 确诊主要依赖内镜检查和胃黏膜活检组织学检查，尤其是后者。*H. pylori* 检测有助于病因诊断，怀疑自身免疫性萎缩性胃炎者应检测血清胃泌素和相关的自身抗体等。

（一）内镜检查

悉尼分类将胃炎的胃镜诊断定为 7 种类型：充血渗出性、平坦糜烂性、隆起糜烂性、萎缩性、出血性、反流性和皱襞增生性胃炎，这些类型可单独或多种并存。国内 2006 年慢性胃炎研讨会上将慢性胃炎的内镜诊断分为非萎缩性胃炎和萎缩性胃炎，如同时存在平坦糜烂、隆起糜烂或胆汁反流，则诊断为非萎缩性或萎缩性胃炎伴糜烂，或伴胆汁反流。内镜下非萎缩性胃炎的诊断依据是红斑（点、片状、条状），黏膜粗糙不平，出血点/斑；萎缩性胃炎的依据是黏膜呈颗粒状，黏膜血管显露，色泽灰暗，皱襞细小（图 4-3-2/文末彩图 4-3-2）。内镜观察要描述病变分布范围（胃窦、胃体或全胃）。

（二）组织病理学检查

1. 活检取材 用于临床诊断建议取 3 块（胃窦大、小弯侧各 1 块和胃体小弯侧 1 块）；用于科研时按悉尼系统要求取 5 块（胃窦和胃体的大小弯侧取各 1 块，胃角小弯侧取 1 块）。内镜医师应向病理医师提供活检部位、内镜所见和简要病史等资料，以提高诊断正确性。

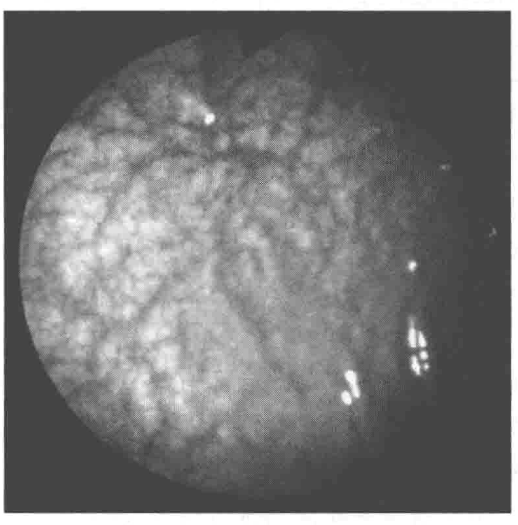


图 4-3-2 慢性萎缩性胃炎

2. 病理诊断报告 诊断要包括部位特征和形态学变化程度（见前述），有病因可见的要报告病因，如 *H. pylori*。病理要报告每块活检材料的组织学变化，以便临床医师结合内镜所见作出正确诊断。

【治疗】 慢性胃炎的治疗目的是缓解症状和改善胃黏膜组织学，治疗应尽可能针对病因，遵循个体化原则。无症状、无黏膜糜烂和无 *H. pylori* 感染的非萎缩性慢性胃炎不需要治疗。

Notes

(一) 消除或削弱攻击因子

1. 根除 *H. pylori*

(1) 对象:有胃黏膜糜烂或萎缩,或有消化不良症状。

(2) 方案:见"消化性溃疡"。

2. 抑酸或抗酸治疗 适用于有胃黏膜糜烂或以胃灼热、反酸、上腹饥饿痛等症状为主者。根据病情或症状严重程度,选用抗酸剂、H_2受体拮抗剂或质子泵抑制剂。

3. 针对胆汁反流、服用 NSAIDs 等作相应治疗和处理 动力促进剂多潘立酮、莫沙必利、伊托必利等可消除或减少胆汁反流,咪索前列醇、质子泵抑制剂可减轻 NSAIDs 对胃黏膜的损害。

(二) 增强胃黏膜防御

适用于有胃黏膜糜烂或症状明显者。药物包括胶体铋、铝碳酸镁制剂、硫糖铝、瑞巴派特、替普瑞酮、吉法酯、依卡倍特等。

(三) 动力促进剂

适用于以上腹饱胀、早饱等症状为主者。

(四) 中药

辨证施治,可与西药联合应用。

(五) 其他

1. 伴胃黏膜异型增生的处理 轻度异型增生可加强随访观察,重度异型增生确认后应内镜下治疗或手术治疗。

2. 抗抑郁药、镇静药 适用于睡眠差、有明显精神因素者。

3. 维生素 B_{12} 适用于 A 型萎缩性胃炎有恶性贫血者。

4. 抗氧化剂 维生素 C、维生素 E、β-胡萝卜素和微量元素硒等抗氧化剂可清除 *H. pylori* 感染炎症所产生的氧自由基和抑制胃内亚硝胺化合物形成,对预防胃癌有一定作用。

【预后】 由于绝大多数慢性胃炎是 *H. pylori* 相关性胃炎,而 *H. pylori* 自发清除少见,因此慢性胃炎可持续存在,但多数患者并无症状。少部分慢性非萎缩性胃炎可发展为慢性多灶萎缩性胃炎;后者中的极少数经长期演变可发展为胃癌。根除 *H. pylori*、补充抗氧化剂等综合治疗可在一定程度上预防胃黏膜萎缩、肠化的发生和发展,部分患者胃黏膜萎缩可以逆转,但肠化生难以逆转。大约 15% ~20% 的 *H. pylori* 相关性胃炎可发生消化性溃疡,以胃窦炎症为主者易发生十二指肠溃疡,而多灶萎缩者易发生胃溃疡。

第三节 特殊类型胃炎

(一) 化学性或反应性胃炎(病)

十二指肠-胃反流、服用 NSAIDs 或其他对胃黏膜损害物质等因素的长期刺激,可引起以胃小凹增生为主、炎症细胞浸润很少为组织学特征的反应性胃黏膜病变。胃大部分切除术后失去了幽门的功能,含胆汁、胰酶的十二指肠液可长期大量反流入胃,由此而引起的残胃炎和残胃吻合口炎是典型的化学性胃炎(病)。十二指肠胃反流所致的化学性胃病可予促胃肠动力药和吸附胆汁药物(如硫糖铝、铝碳酸镁或考来烯胺)治疗,严重者可考虑行 Rous-en-Y 转流术。

(二) 感染性胃炎

由于胃酸的强力抑菌作用,除 *H. pylori* 之外的细菌很难在胃内存活,因此一般人很少患除 *H. pylori* 之外的感染性胃炎。进食被微生物和(或)其毒素污染的不洁食物以及普通肠道病毒感染引起的急性胃肠炎,以肠道炎症为主,有关论述详见传染病学。当机体免疫力显著下降时,如患艾滋病、长期大量应用免疫抑制剂、严重疾病晚期等,可发生其他细菌(非特异性细菌和特异性细菌,后者包括结核、梅毒)、真菌或病毒(如巨细胞病毒)所引起的感染性胃炎。其中急性化

脓性胃炎(acute suppurative gastritis)病情凶险,也可发生于内镜下胃黏膜切除术后,该病常见致病菌为甲型溶血性链球菌和金黄色葡萄球菌,化脓性炎症常起源于黏膜下层,并扩展至全层胃壁,可发生穿孔,内科治疗效果差,常需紧急外科手术。

(三) Ménétrier 病

Ménétrier 病(Ménétrier disease)的特点是:①内镜下胃体、胃底黏膜皱襞粗大、肥厚,扭曲呈脑回状;②胃黏膜组织病理学见胃小凹延长、扭曲、囊样扩张,伴壁细胞和主细胞减少;③胃酸分泌减少;④低蛋白血症(蛋白质从异常胃黏膜丢失所致)。本病多见于50岁以上男性。诊断时须注意排除胃泌素瘤引起的胃黏膜增生、胃黏膜癌性浸润、胃淋巴瘤及胃淀粉样变性等。本病病因未明,目前无特效治疗。有溃疡形成时予抑酸治疗;伴有 *H. pylori* 感染者宜予以根除治疗;有巨细胞病毒感染者予抗病毒治疗;蛋白质丢失持续而严重者可考虑胃切除术。

(刘文忠)

推荐阅读文献

1. 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2012,上海)中华消化杂志 2013;33:5-16
2. Sipponen P, Price AB. The Sydney System for classification of gastritis 20 years ago. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26 Suppl 1:31-34
3. Rugge M, Pennelli G, Pilozzi E, et al. Gastritis: the histology report. Dig Liver Dis. 2011;43 Suppl 4:S373-384

Notes

第四章 消化性溃疡

要点：

1. 消化性溃疡是由于黏膜防御因子与侵袭因子之间失衡[侵袭因子增强和(或)防御因子减弱]所致的胃溃疡(GU)或十二指肠溃疡(DU)。

2. 幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染和口服非甾体类抗炎药(NSAIDs)是消化性溃疡的主要病因,尤其是前者,但溃疡最终发生是由于胃酸/胃蛋白酶自身消化的结果。

3. 上腹疼痛是消化性溃疡的主要症状,但缺乏特异性,确诊主要依赖于内镜检查。

4. 治疗目的在于消除病因、解除症状、愈合溃疡、防止复发和避免并发症。

5. 根除 *H. pylori* 和抑制胃酸分泌是治疗的主要策略。DU 愈合一般疗程为 4 周,GU 为 6 周。

6. 上消化道出血、穿孔、胃出口梗阻是消化性溃疡的主要并发症,内科紧急处理无效的大出血、急性穿孔或瘢痕性胃出口梗阻需手术治疗。

消化性溃疡(peptic ulcer)或消化性溃疡病(peptic ulcer disease)泛指胃肠道黏膜在某种情况下被胃酸/胃蛋白酶自身消化(self-digestion)而造成的溃疡。消化性溃疡可发生于食管、胃或十二指肠,也可发生于胃-空肠吻合口附近或含有胃黏膜的 Meckel 憩室内。因为胃溃疡(gastric ulcer,GU)和十二指肠溃疡(duodenal ulcer,DU)最常见,故一般所谓的消化性溃疡,是指 GU 和 DU。溃疡的胃或十二指肠壁缺损超过黏膜肌层(muscularis mucosae),有别于糜烂(erosion)。幽门螺杆菌(Helicobacter pylori,*H. pylori*)感染和非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs,NSAIDs)摄入,特别是前者,是消化性溃疡最主要的病因。

【流行病学】 消化性溃疡是全球性的多发病,但在不同国家、不同地区,其患病率(prevalence)存在很大差异。据估计,大约 10% 的人一生中患过消化性溃疡(life time prevalence)。人口为基础、内镜检查证实的流行病学调查可获得时点患病率(point prevalence),若干报道的患病率为 4% ~17.2% 。DU 和 GU 均好发于男性,DU 比 GU 多见。溃疡可发生于不同年龄,但 DU 多见于青壮年,而 GU 则多见于中老年,前者的发病高峰一般比后者早 10 ~20 年。

近 20 余年来,全球消化性溃疡总体发病率呈下降趋势。随着幽门螺杆菌感染率下降,与此相关溃疡的发病率下降;但服用 NSAID(包括阿司匹林)的人群在扩大,与此相关溃疡的发病率在上升。此外,非幽门螺杆菌-非 NSAID 溃疡,即特发性(idiopathic ulcer)溃疡的比率在上升。上述趋势在发达国家尤为明显。自 80 年代以来,消化性溃疡者中老年人的比率呈增高趋势。

【病因和发病机理】 胃十二指肠黏膜除了接触有强侵蚀力的高浓度胃酸和能水解蛋白质的胃蛋白酶外,还可受到微生物、胆盐、酒精、药物和其他有害物质的侵袭。但在正常情况下,胃十二指肠黏膜能够抵御这些侵袭因素的损害作用,维持黏膜的完整性。这是因为胃十二指肠黏膜具有一系列防御和修复机制,包括黏液/碳酸氢盐屏障、黏膜屏障、丰富的血流、上皮细胞更新、前列腺素和表皮生长因子等。消化性溃疡的发生是由于对胃十二指肠黏膜有损害作用的侵袭因素(aggressive factors)与黏膜自身防御/修复因素(defensive/repairing factors)之间失去平衡

的结果。这种失平衡可能是由于侵袭因素增强，亦可能是防御/修复因素减弱，或两者兼之。GU和DU在发病机理上有不同之处，前者主要是防御/修复因素减弱，后者主要是侵袭因素增强。消化性溃疡是由多种病因所致的异质性疾病群，即患者之间溃疡发生的病因、发病机理可不相同。

（一）幽门螺杆菌感染

大量研究充分证明，*H. pylori* 感染是消化性溃疡的主要病因。

1. 临床观察证据

（1）消化性溃疡患者胃黏膜中 *H. pylori* 检出率高：DU患者的 *H. pylori* 感染率为90%～100%，GU为80%～90%。

（2）*H. pylori* 感染者中发生消化性溃疡的危险性显著增加：前瞻性研究显示，10年中约15%～20%的 *H. pylori* 感染者会发生消化性溃疡。

（3）根除 *H. pylori* 可促进溃疡愈合：根除 *H. pylori* 而无抗酸分泌作用的治疗方案可有效愈合溃疡；常规治疗疗效不理想的难治性溃疡（refractory ulcer），在有效根除 *H. pylori* 治疗后，得到痊愈；应用高效抗 *H. pylori* 方案治疗2周，随后不再给予抗溃疡治疗，疗程结束后2～4周复查，溃疡愈合率可与常规抗酸分泌剂连续治疗4～6周的愈合率相当。

（4）根除 *H. pylori* 显著降低溃疡复发率：用常规抗酸分泌剂治疗后愈合的溃疡，停药后溃疡年复发率为50%～70%。根除 *H. pylori* 可使DU、GU的年复发率降至<5%以下。此外，根除 *H. pylori* 还可显著降低消化性溃疡出血等并发症率。

2. *H. pylori* 感染致溃疡的机制 *H. pylori* 凭借其毒力因子的作用，在胃型上皮（胃和有胃化生的十二指肠）定植，诱发局部炎症和免疫反应，损害局部黏膜的防御/修复功能。另一方面，*H. pylori* 感染可增加胃泌素（gastrin）释放和胃酸、胃蛋白酶原分泌，增强了侵袭因素。这两方面的协同作用造成了胃十二指肠黏膜损害和溃疡形成。

（1）损害局部黏膜防御/修复：*H. pylori* 的毒素、有毒性作用的酶和 *H. pylori* 诱导的黏膜炎症反应均能造成胃十二指肠黏膜屏障损害。*H. pylori* 空泡毒素A（Vac A）蛋白和细胞毒相关基因A（CagA）蛋白是其主要毒素。*H. pylori* 尿素酶分解尿素产生的氨除了对其有保护作用外，还能直接和间接造成黏膜屏障损害。*H. pylori* 的黏液酶降解黏液，促进 H^+ 反弥散；其脂多糖可刺激细胞因子释放；其脂酶和磷脂酶A降解脂质和磷脂，破坏细胞膜完整性。

（2）增强侵袭因素：*H. pylori* 感染可引起高胃泌素血症，其机制包括：①其感染引起的炎症和组织损伤使胃窦黏膜中D细胞数量减少，影响生长抑素（somatostatin）产生，使后者对G细胞释放胃泌素的反馈抑制作用减弱；②其尿素酶水解尿素产生的氨使局部黏膜pH值升高，干扰了胃酸对G细胞释放胃泌素的反馈抑制。

（3）*H. pylori* 感染引起消化性溃疡机制的假说：①“漏屋顶”假说（hypothesis of leaking roof）：这是早年有学者针对 H_2 受体拮抗剂（H_2-RA）可愈合溃疡和预防溃疡复发质疑 *H. pylori* 在溃疡发病中作用而提出的假说。该假说把胃黏膜屏障比喻为“屋顶”，保护其下方黏膜组织免受胃酸（“雨”）损伤。当黏膜受到 *H. pylori* 损害时（形成“漏屋顶”），就会导致 H^+ 反弥散（“下雨”），造成黏膜损伤和溃疡形成（“屋内积水”）。H_2-RA抑制胃酸分泌，尽管 *H. pylori* 感染形成了“漏屋顶”，但因为“不下雨”，因此“屋内不会积水”（溃疡形成）。这一假说可解释 *H. pylori* 相关GU的发生。②六因素假说：*H. pylori* 仅特异地定植于胃黏膜上皮，因此十二指肠黏膜胃化生（gastric metaplasia）是其感染导致十二指肠溃疡的先决条件。局部高酸、炎症和遗传因素可导致十二指肠黏膜胃化生。该假说将 *H. pylori* 感染、高胃泌素血症、胃酸/胃蛋白酶、胃化生、十二指肠炎和碳酸氢盐分泌六个因素综合起来，解释 *H. pylori* 感染在DU发病中作用。胃窦 *H. pylori* 感染可引起高胃酸分泌，增加十二指肠酸负荷。高酸可损伤十二指肠黏膜上皮，诱发胃化生，为细菌定植创造条件。感染引起十二指肠炎，炎症又促进胃化生，形成恶性循环。局部黏膜碳酸氢盐分泌减少，削弱防御因素；而 *H. pylori* 感染增强了侵袭因素，两者失平衡而最终导致溃疡发生。

Notes

(二) 非甾体类抗炎药

一些药物对胃十二指肠黏膜具有损伤作用，其中以 NSAIDs（包括阿司匹林）最为显著。临床观察表明，长期摄入 NSAIDs 可诱发消化性溃疡、妨碍溃疡愈合、增加溃疡复发率和出血、穿孔等并发症发生率。长期服用 NSAIDs 者中，内镜观察约 50% 的患者有胃十二指肠黏膜出血点和/或糜烂，5% ~30% 的患者有消化性溃疡。由于摄入 NSAIDs 后与胃黏膜接触的时间较十二指肠黏膜长，因而与 GU 的关系更为密切。溃疡发生的危险性除与服用的 NSAIDs 种类、剂量大小和疗程长短相关外，还与患者年龄（>70 岁）、既往溃疡病史和并发症史、*H. pylori* 感染、吸烟、同时应用抗凝药物或肾上腺皮质激素等因素密切相关。

NSAIDs 损伤胃十二指肠黏膜的机制包括直接局部作用和系统作用两方面。NSAIDs 在酸性胃液中呈非离子状态，可透过黏膜上皮细胞膜弥散入细胞内；细胞内较高的 pH 环境使药物离子化而在细胞内积聚；细胞内高浓度 NSAIDs 产生毒性作用损伤细胞膜，增加氢离子反弥散，后者进一步损伤细胞，使更多的药物进入细胞内，从而造成恶性循环。NSAIDs 的肠溶制剂和前药（predrug）可在很大程度上克服药物局部作用。但临床研究结果表明，剂型改变并不能显著降低 NSAIDs 相关性溃疡和并发症发生率，提示局部作用不是其主要致溃疡机制。NSAIDs 的系统作用与其抑制环氧合酶（cyclooxygenase，COX），包括 COX-1 和 COX-2，使胃肠道黏膜中经 COX-1 途径产生的具有细胞保护作用的内源性前列腺素（PGs）合成减少，从而削弱胃十二指肠黏膜的防御作用有关。同时服用合成的 PG E_1 类似物米索前列醇（misoprostol）可预防 NSAIDs 引发溃疡是有力佐证。

据估计，西方国家中约 5% 的 DU 和 25% 的 GU 与长期服用 NSAIDs 有关。近些年来，*H. pylori* 相关性溃疡的比率随着人群中 *H. pylori* 感染率下降而降低，使 NSAIDs 相关性溃疡的比率呈现上升趋势。目前国人中长期服用非阿司匹林 NSAIDs 的比例不高，但随着人口老龄化，长期服用低剂量阿司匹林预防心血管事件者的比例在上升。

(三) 胃酸和胃蛋白酶

胃蛋白酶在消化性溃疡形成的“自身消化”过程中起主要作用。但由于胃蛋白酶原的激活和胃蛋白酶活性维持依赖胃酸（pH<4.0），因此在探讨消化性溃疡发病机理和治疗措施时，主要考虑胃酸的作用。卓-艾综合征（Zollinger-Ellison Syndrone）或胃泌素瘤患者有大量胃酸分泌，可产生难治性溃疡；无酸情况下罕有溃疡发生；抑制胃酸分泌药物在未去除病因（*H. pylori* 和 NSAIDs）情况下仍可愈合溃疡和预防溃疡复发。这些证据充分说明，消化性溃疡的最终形成是由于胃酸/胃蛋白酶自身消化所致，这一概念在“*H. pylori* 和 NSAIDs 时代”仍未改变，也就是说 Schwarz 在 1910 年提出的“无酸，便无溃疡”（“No acid，no ulcer”）的格言至今仍然正确。

DU 患者往往胃酸分泌增多，主要与下列因素有关：①壁细胞总数增多；②壁细胞对刺激物敏感性增强；③胃酸分泌的生理性反馈抑制机制发生缺陷。④迷走神经张力增高。

(四) 其他危险因素

1. 吸烟　吸烟者消化性溃疡的发生率比不吸烟者高，吸烟影响溃疡愈合、促进溃疡复发和增加溃疡并发症发生率。吸烟影响溃疡形成和愈合的确切机理不明，可能与吸烟增加胃酸、胃蛋白酶分泌，抑制胰腺分泌碳酸氢盐，降低幽门括约肌张力诱发十二指肠胃反流，减低胃十二指肠黏膜血流和影响前列腺素合成等因素有关。

2. 遗传因素　随着 *H. pylori* 在消化性溃疡发病中重要作用的认识，遗传因素的重要性受到疑问。首先，作为消化性溃疡遗传证据的“家庭群集”（familial clustering）现象被证明是 *H. pylori* 在家庭内人-人之间传播所致。第二，曾被认为与遗传相关的消化性溃疡亚临床标志（高胃蛋白酶原血症 I 和家族性高胃泌素血症），在根除 *H. pylori* 后大多可恢复正常。第三，O 型血者发生 DU 危险性较其他血型者高，曾被视为间接“遗传标志”，现认为这与 O 型血者胃上皮细胞表达更多黏附受体有利于幽门螺杆菌定植有关。

Notes

但遗传因素的作用不能就此否定。孪生儿中的观察表明，单卵双胎同胞发生溃疡的一致性高于双卵双胎；在一些罕见的遗传综合征中，如多发性内分泌腺腺瘤Ⅰ型、系统性肥大细胞增多症等，消化性溃疡为其临床表现一部分。

3. 应激和心理因素　急性应激可引起应激性溃疡已是共识。但在慢性溃疡患者，情绪应激和心理因素的致病作用，一直有争论。临床观察表明，长期精神紧张、焦虑或情绪波动的人易患消化性溃疡；DU 愈合后在遭受精神应激时，溃疡容易复发或发生并发症；灾难性事件如地震、海啸发生后，溃疡发病率上升。上述事实提示，心理因素对消化性溃疡特别是 DU 的发生有明显影响。应激和心理因素可通过迷走神经机制影响胃十二指肠分泌、运动和黏膜血流的调控。

4. 饮食因素　与消化性溃疡的关系不十分明确。酒、浓茶、咖啡和某些饮料能刺激胃酸分泌，摄入后易产生消化不良症状，但尚无充分证据表明长期饮用会增加溃疡发生的危险性。据称，必需脂肪酸摄入增多与消化性溃疡发病率下降相关，前者通过增加胃十二指肠黏膜中前列腺素前体成分而促进前列腺素合成。高盐饮食被认为可增加 GU 发生危险性，这与高浓度盐损伤胃黏膜有关。

（五）与消化性溃疡相关的疾病

消化性溃疡，特别是 DU 的发病率在一些疾病患者中明显升高，这些疾病包括慢性肺部疾病（可能机制为黏膜缺氧、吸烟）、肝硬化（胃酸分泌刺激物不能被肝脏灭活、胃/十二指肠黏膜血流改变）和慢性肾功能不全（高胃泌素血症）。

【病理】

（一）溃疡的肉眼观察

1. 部位　DU 多发生在球部，前壁比后壁多见。偶尔溃疡位于球部以下，称球后溃疡（post-bulbar ulcer）。在十二指肠球部或胃的前后壁相对应处同时发生的溃疡，称为对吻溃疡（kissing ulcers）。胃和十二指肠均有溃疡发生称复合溃疡（combined ulcers）。GU 尤其是 NSAIDs 相关性 GU 可发生于胃任何部位，一般 GU 多发生于胃角或胃窦、胃体小弯侧，而病变在胃体大弯或胃底者罕见。在组织学上，GU 一般发生在幽门腺区（胃窦）与泌酸腺区（胃体）交界处的幽门腺区一侧。幽门腺区黏膜可随年龄增长而扩大（假幽门腺化生和（或）肠化生），结果使与泌酸腺区黏膜之交界线上移，故老年患者发生于胃体中上部高位溃疡的比例较高。

2. 数目　消化性溃疡大多是单发，少数在胃或十二指肠中可有 2 个或 2 个以上溃疡并存，称为多发性溃疡（multiple ulcers）。

3. 大小　溃疡直径一般<2cm，但巨大溃疡（≥2cm）亦非罕见，需与恶性溃疡鉴别。

4. 形态　典型的溃疡呈圆形或椭圆形，但亦有呈不规则形或线形。

5. 深度　浅者仅超过黏膜肌层，深者可贯穿肌层，甚至浆膜层。

6. 并发病变　深的溃疡可穿透浆膜层而引起穿孔。前壁穿孔多引起急性腹膜炎；后壁穿孔往往和邻近器官如胰、肝、横结肠等粘连，而称穿透性溃疡（penetrated ulcer）。深及肌层的溃疡愈合后多遗留瘢痕，同一部位溃疡多次复发，瘢痕收缩可使局部发生畸形，如球部的假憩室形成、胃出口梗阻。合并大出血的溃疡，有时基底部可见裸露的血管。

（二）溃疡的显微镜下观察

由浅及深可分为纤维脓性渗出物、嗜酸性坏死组织、肉芽组织和纤维瘢痕 4 层。

【临床表现】　本病的主要症状是消化不良（dyspepsia），表现为上腹部疼痛或不适。但部分患者可无症状，或以出血、穿孔等并发症为首发症状。

（一）疼痛

上腹部疼痛是主要症状，多位于上腹中部，可偏右或偏左，后壁溃疡特别是穿透性溃疡疼痛可放射至背部。疼痛严重程度不一，可呈隐痛、钝痛、胀痛、烧灼样痛或饥饿样痛。典型的 DU 疼痛常在两餐之间或餐前发生，进食或服用抗酸剂后可缓解，可发生于夜间；GU 疼痛多在餐后 1

Notes

小时内出现，经 1～2 小时后逐渐缓解，直至下餐进食后再复现上述节律。但疼痛对消化性溃疡的诊断缺乏敏感性和特异性，因为无疼痛的患者不在少数，功能性消化不良或甚至胃癌患者也可有类似疼痛，溃疡已愈合的部分患者仍可有上腹疼痛。

（二）其他症状

除上腹疼痛外，尚可有反酸、嗳气、胃灼热、上腹饱胀/不适、恶心、呕吐、食欲减退等症状，这些症状也缺乏特异性。

（三）体征

无并发症的消化性溃疡多无体征。在溃疡活动期，部分患者可有上腹部局限性轻压痛，但缺乏特异性。

【消化性溃疡的特殊类型和问题】

（一）无症状性溃疡(silence ulcer)

约 15%～35% 消化性溃疡患者可无任何症状，多在因其他疾病行内镜检查或 X 线钡餐检查时被发现，或当发生出血、穿孔等并发症时，甚至于尸体解剖时始被发现。这类消化性溃疡可见于任何年龄，但以老年人为多见。维持治疗中复发的溃疡半数以上无症状；无症状性溃疡在 NSAIDs 诱发的溃疡中占 30%～40%。

（二）老年人消化性溃疡

近 30 多年来，消化性溃疡者中老年人的比率呈增高趋势。老年消化性溃疡临床表现多不典型，有许多方面与青壮年消化性溃疡不同。老年者中 GU 发病率等于或多于 DU；胃体中上部高位溃疡以及胃巨大溃疡多见，需与胃癌鉴别；无症状或症状不明显者的比率较高；疼痛多无规律，食欲缺乏、恶心、呕吐、体重减轻、贫血等症状较为突出。

（三）胃、十二指肠复合溃疡

指胃和十二指肠同时发生的溃疡，约占全部消化性溃疡的 5%，DU 往往先于 GU 出现。一般认为，GU 如伴随 DU，则其恶性的机会较少，但这只是相对而言。

（四）幽门管溃疡(pyloric channel ulcer)

幽门管位于胃远端，与十二指肠交接，长约 2cm。幽门管溃疡的病理生理与 DU 相似，胃酸一般增多。幽门管溃疡常缺乏典型溃疡的节律性疼痛，餐后上腹痛多见，对抗酸剂反应差，容易出现呕吐等胃出口梗阻症状，穿孔或出血的并发症也较多。

（五）十二指肠球后溃疡

约占 DU 的 3%。溃疡多发生于十二指肠乳头近端。球后溃疡多具有 DU 的临床特点，但夜间疼痛和背部放射痛更为多见，对药物治疗反应稍差，较易并发出血。

（六）难治性溃疡

指正规治疗 8 周(DU)或 12 周(GU)后，经内镜检查确定未愈的消化性溃疡和/或愈合缓慢、复发频繁的消化性溃疡。随着有强烈抑制胃酸分泌作用的 PPI 问世及消化性溃疡病因新认识带来的防治策略的改变，真正难以愈合的消化性溃疡现已很少见。

【实验室和辅助检查】

（一）幽门螺杆菌检测

H. pylori 感染的诊断已成为消化性溃疡的常规检测项目，其方法可分为侵入性和非侵入性两大类，前者需做内镜检查和胃黏膜活检，可同时确定存在的胃十二指肠疾病，后者仅提供有无 *H. pylori* 感染的信息。目前常用的侵入性试验包括快速尿素酶试验(rapid urease test，RUT)、组织学检查、培养等；非侵入性试验主要有 ^{13}C-或 ^{14}C-尿素呼气试验(urea breath test，UBT)、粪便 *H. pylori* 抗原(*H. pylori* stool antigen，HpSA)检测和血清学试验等。

RUT 是侵入性试验中诊断 *H. pylori* 感染的首选方法，操作简便、费用低。组织学检查可直接观察 *H. pylori*，与常规 H-E 染色相比，Warthin-Starry 等特殊染色能提高检出率。非侵入性试验

Notes

中^{14}C-UBT 或^{13}C-UBT 检测诊断 *H. pylori* 感染的敏感性和特异性高,可作为根除治疗后复查的首选方法。HpSA 诊断 *H. pylori* 感染的敏感性和特异性也很高,正在推广中。定性检测抗 *H. pylori* 抗体 IgG 的血清学试验不宜作为治疗后 *H. pylori* 是否根除的证实试验。

（二）胃液分析

GU 患者胃酸分泌正常或低于正常,部分 DU 患者则增多,但与正常人均有很大重叠,故其对消化性溃疡诊断和鉴别诊断帮助不大。目前主要用于胃泌素瘤的辅助诊断。

（三）血清胃泌素测定

一般消化性溃疡患者的血清胃泌素水平可能稍有异常,但无诊断意义,故不应列为常规。但如怀疑胃泌素瘤,则应作此项测定。血清胃泌素水平一般与胃酸分泌呈反比:胃酸减少,胃泌素水平高;胃酸增多,胃泌素水平低。但胃泌素瘤则两者同时升高。

【诊断】 病史分析中,消化不良症状和/或上消化道出血(呕血和/或黑便)是诊断本病主要线索,但不具特异性。确诊主要依靠内镜检查,X 线钡餐检查作用有限。

（一）内镜检查

可对胃十二指肠黏膜直视观察,发现溃疡,取黏膜活检(病理检查和 *H. pylori* 检测),溃疡出血者还可行再出血风险评估和止血治疗。内镜检查诊断消化性溃疡和鉴别胃良、恶性溃疡的准确性均显著高于 X 线钡餐检查。

1. 内镜下溃疡分期　分成活动期(active stage,A)、愈合期(healing stage,H)和瘢痕期(scar stage,S),其中每一病期又分为两个阶段。

2. 溃疡出血的 Forrest 分类　可预测溃疡再出血风险,指导临床处理。根据溃疡基底所见分类,分成Ⅰa:活动性喷血、Ⅰb:活动性渗血、Ⅱa:血管裸露(未出血)、Ⅱb:黏附血凝块、Ⅱc:平坦色素点和Ⅲ:洁净底。活动性出血、血管裸露和黏附血凝块者,溃疡再出血风险较高。

（二）X 线钡餐检查

随着内镜检查普及,现已少用。钡餐检查发现的胃溃疡均需内镜检查证实和活检,以排除恶性溃疡。检查多采用气钡双重造影,龛影是溃疡的直接征象,局部痉挛、激惹现象、十二指肠球部畸形和局部压痛等是间接征象。

【鉴别诊断】 本病主要临床表现为上腹疼痛或不适等消化不良症状,所以需与其他有消化不良症状的疾病鉴别;胃溃疡必须与胃恶性溃疡鉴别;此外,亦需与表现为消化性溃疡的卓-艾综合征鉴别。

（一）与有消化不良症状的其他疾病鉴别

不少其他疾病,包括胃食管反流病、功能性消化不良(包括慢性胃炎)、胃癌和肝胆胰等器官疾病也可以产生消化不良症状,仅根据症状难以鉴别,内镜检查是确定有无消化性溃疡最可靠手段。

（二）胃溃疡与胃癌鉴别

溃疡型胃癌,特别是早期胃癌的内镜表现易与胃良性溃疡混淆。内镜检查发现的胃溃疡均应取活检,并尽可能在治疗后复查内镜以证实溃疡愈合。晚期溃疡型胃癌内镜下形状多不规则,底凹凸不平,苔污秽,边缘呈结节状隆起,易与胃良性溃疡鉴别。

（三）卓-艾综合征

亦称胃泌素瘤,其分泌的大量胃泌素刺激壁细胞增生和分泌大量胃酸/胃蛋白酶原,使上消化道持续处于高酸环境。因此除了在典型部位(胃、十二指肠球部)发生溃疡外,也可在不典型部位(十二指肠降段、水平段、甚至近端空肠和胃大部切除后的吻合口)发生溃疡。这种溃疡易并发出血、穿孔,具有难治性特点。部分患者可伴有腹泻,这是由于进入小肠的大量胃酸损伤肠黏膜上皮细胞和影响胰脂酶活性等所致。对难治、多发、不典型部位、胃大部切除后迅速复发和/或伴有腹泻的消化性溃疡,和/或内镜检查发现胃黏膜皱襞显著粗大、增生者,应警惕胃泌素

Notes

瘤可能。胃液 pH 测定(<2.0)、血清胃泌素测定(停服 PPI 2 周,>500ng/L)、血铬粒素 A(chromogranin A)测定以及激发试验(胰泌素试验阳性)有助于胃泌素瘤定性诊断;超声检查(包括超声内镜)、CT、MRI、选择性血管造影、生长抑素受体闪烁显像(somatostatin receptor scintigraphy)等有助于胃泌素瘤定位诊断。

【并发症】 出血、穿孔和胃出口梗阻是消化性溃疡主要并发症。近二十年来,有效抗溃疡药物的不断问世和根除 *H. pylori* 治疗的广泛开展提高了溃疡愈合率、降低了复发率,因而溃疡并发症发生率也显著下降。

(一) 上消化道出血

是消化性溃疡最常见并发症,DU 并发出血的发生率比 GU 高,十二指肠球部后壁溃疡和球后溃疡更易发生出血。约 10% ~20% 的消化性溃疡患者以出血为首发症状,在 NSAIDs 相关溃疡者中这一比率更高。在上消化道出血的各种病因中,消化性溃疡出血约占 30% ~50%。

出血量多少与被溃疡侵蚀的血管大小有关。侵蚀稍大动脉时,出血急而量多;而溃疡基底肉芽组织的渗血或溃疡周围黏膜糜烂出血的量一般不大。溃疡出血轻者只表现为黑便,重者出现呕血以及失血过多所致循环衰竭的临床表现,严重者可发生休克。消化性溃疡患者在发生出血前常有上腹疼痛加重的现象,但一旦出血后,上腹疼痛多随之缓解。部分患者,尤其是老年患者,并发出血前可无症状。

消化性溃疡病史和上消化道出血临床表现,可作为诊断线索。但须与急性糜烂性胃炎、食管或胃底静脉曲张破裂、食管贲门黏膜撕裂症和胃癌等所致的出血鉴别。应争取在出血 12 ~24 小时内行急诊内镜检查。内镜检查的确诊率高,不仅能观察到出血部位、病变和出血状态,还可在内镜下采用注射或喷洒止血药物、止血夹钳夹、激光、微波、热电极等方法止血。

(二) 穿孔

溃疡病灶向深部发展穿透浆膜层则并发穿孔。溃疡穿孔在临床上可分为为急性、亚急性和慢性三种类型。急性穿孔的溃疡常位于十二指肠前壁或胃前壁,发生穿孔后胃肠内容物渗入腹膜腔而引起急性腹膜炎。十二指肠后壁或胃后壁的溃疡深达浆膜层时已与邻近组织或器管发生粘连,穿孔时胃肠内容物不致流入腹腔,称之为慢性穿孔或穿透性溃疡。邻近后壁的穿孔或穿孔较小而只引起局限性腹膜炎时,称亚急性穿孔。

溃疡急性穿孔的主要表现为急性腹膜炎。突然出现剧烈腹痛,腹痛常起始于中上腹或右上腹,呈持续性,可蔓延到全腹。患者有腹肌强直、腹部压痛和反跳痛;肠鸣音减弱或消失;肝浊音界缩小或消失,表示有气腹存在。外周血白细胞总数和中性粒细胞增多,腹部 X 线透视时可见膈下游离气体。亚急性或慢性穿孔的临床表现不如急性穿孔严重,可只表现为局限性腹膜炎。后壁溃疡穿透时,原来的疼痛节律往往发生改变,疼痛放射至背部,治疗效果差。

消化性溃疡穿孔须与急性阑尾炎、急性胰腺炎、宫外孕破裂、缺血性肠病等急腹症相鉴别。

(三) 胃出口梗阻

80% 以上由 DU 引起,其余为幽门管溃疡或幽门前区溃疡所致。产生的原因分两类:一类是溃疡活动期溃疡周围组织炎性充血、水肿或炎症引起的幽门反射性痉挛所致,此类胃出口梗阻属暂时性,内科治疗有效,可随溃疡好转而消失。另一类是由于溃疡多次复发,瘢痕形成和瘢痕组织收缩所致,内科治疗无效,多需内镜下扩张治疗或外科手术。

胃出口梗阻引起胃滞留,临床上主要表现为上腹部饱胀不适和呕吐。上腹饱胀以餐后为甚,呕吐后可减轻,呕吐物量多,内含发酵宿食。呕吐次数一般不多,视幽门通道受阻的程度而定。患者因不能进食和反复呕吐而逐渐出现体弱、脱水和低氯低钾性碱中毒等临床表现。清晨空腹时插胃管抽液量>200ml,即提示有胃滞留。上腹部空腹振水音和胃蠕动波是胃出口梗阻的典型体征。

【治疗】 治疗目的在于除去病因(幽门螺杆菌、吸烟,尽可能停服 NSAID/阿司匹林)、消除症状、愈合溃疡、防止溃疡复发和避免并发症。消化性溃疡在不同患者的病因不尽相同,发病机

Notes

制亦可能各异，所以每一病例的处理应个体化。

（一）一般治疗

生活要有规律，注意劳逸结合，避免过度劳累和精神紧张。溃疡活动期应避免辛辣食物和浓茶、咖啡、酒等饮料，吸烟者应尽可能戒除。服用 NSAID/阿司匹林者是否停服，应根据相关病情决定。

（二）药物治疗

20 世纪 70 年代以前本病的治疗主要用抗酸剂和抗胆碱能药物，H_2-RA 西咪替丁（cimetidine）的问世是消化性溃疡治疗史上的第一次革命（Black 获得 1988 年度诺贝尔医学奖），近三十年来倡导的根除 *H. pylori* 是治疗史上的第二次革命（Marshall 和 Warren 获得 2005 年度诺贝尔医学奖）。

1. 根除 *H. pylori*　目前的共识是不论溃疡初发或复发，不论溃疡活动或愈合，不论有无溃疡并发症史，*H. pylori* 相关性溃疡均应行根除治疗。

（1）治疗方案：因为多数抗生素在胃低 pH 环境下活性降低和不能透过黏液层到达细菌定植处，所以迄今为止尚无单种药物能有效根除 *H. pylori*。为此，发展了将抗酸分泌剂、抗生素和起协同作用的铋剂联合应用的治疗方案。随着 *H. pylori* 对克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星等抗生素耐药率上升，经典三联疗法根除率已显著下降。我国“第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告”（2012 年）主要推荐 PPI+铋剂+两种抗生素的四联疗法，PPI 联合铋剂可在一定程度上克服抗生素耐药，推荐的疗程为 10 天或 14 天。四联疗法方案中的抗生素组合和剂量见表 4-4-1，PPI 剂量见表 4-4-2，铋剂推荐胶体次枸橼酸铋 220mg bid。

表 4-4-1　推荐的四联疗法方案中的抗生素组合和剂量

方案	抗生素 1	抗生素 2
1	阿莫西林 1000mg bid	克拉霉素 500mg bid
2	阿莫西林 1000mg bid	左氧氟沙星 500mg qd 或 200mg bid
3	阿莫西林 1000mg bid	呋喃唑酮 100mg bid
4a	四环素 750mg bid	甲硝唑 400mg bid 或 tid
4b	四环素 750mg bid	呋喃唑酮 100mg bid

表 4-4-2　常用抗酸分泌药物（剂量 mg）

药物	每粒剂量	治疗溃疡标准剂量	根除 *H. pylori* 标准剂量
PPIs			
奥美拉唑	20	20 qd	20 bid
兰索拉唑	30	30 qd	30 bid
潘托拉唑	40	40 qd	40 bid
*雷贝拉唑	10	10 qd	10 bid
埃索美拉唑	20	20 qd	20 bid
H_2-RAs			
西咪替丁	400 或 800	400 bid 或 800 qn	
雷尼替丁	150	150 bid 或 300 qn	
法莫替丁	20	20 bid 或 40 qn	
尼扎替丁	150 或 300	150 bid 或 30 qn	

*国际上多推荐 20mg

（2）根除治疗结束后是否继续抗溃疡治疗：DU 如无并发症史、溃疡面积较小和治疗后症状消失者，可不再继续抗溃疡治疗；但有溃疡并发症史、溃疡面积较大或抗 *H. pylori* 治疗结束时患者症状未缓解者，应在抗 *H. pylori* 治疗结束后继续用抗酸分泌剂治疗 2～3 周，总疗程达到约 4 周。GU 在根除 *H. pylori* 治疗后仍应继续抗酸分泌治疗 4 周。

（3）根除治疗后复查：应在治疗完成后不少于 4 周时进行，复查前至少停用 PPI 2 周，以免造成假阴性。因为 GU 需内镜证实溃疡愈合以排除恶性，故可用侵入性方法复查。DU 可用非侵入性的^{13}C-或^{14}C-尿素呼气试验复查。

2. 抗酸分泌　常用的抗酸分泌药物有 H_2-RA 和 PPI 两大类（表 4-4-2），后者作用于壁细胞胃酸分泌步骤中的关键酶-H^+-K^+-ATP 酶，属于终末抑制，抑制胃酸分泌作用比前者强而持久。碱性抗酸药物中和胃酸，对缓解溃疡疼痛有一定效果，但愈合溃疡率低，现已少用。

溃疡愈合特别是 DU 的愈合与酸分泌抑制强度和抑制时间成正比，故 PPI 的疗效显著高于 H_2-RA（前者愈合率高约 10%～20%）。用 PPI 治疗，一般推荐的疗程为 DU 4 周，GU 6 周，溃疡愈合率可达 90% 或以上。

3. 保护胃黏膜　目前除胶体次枸橼酸铋用于根除 *H. pylori* 联合治疗外，胃黏膜保护剂已很少用于消化性溃疡治疗，药物主要有以下 3 种：

（1）硫糖铝（sucralfate）：抗溃疡机理主要与其黏附、覆盖在溃疡面上阻止胃酸、胃蛋白酶侵袭溃疡面和促进内源性 PGs 合成等有关，其愈合溃疡的疗效与 H_2-RA 相似，可用于 GU 治疗。便秘是其主要不良反应。

（2）胶体次枸橼酸铋（colloidal bismuth subcitrate，CBS）：除有与硫糖铝相似作用外，还有较强抗 *H. pylori* 作用，目前主要用于根除 *H. pylori* 联合治疗。短期服用 CBS 者除了舌发黑外，很少出现不良反应；为避免铋在体内过量积蓄，不宜连续长期服用。

（3）米索前列醇（misprostol）：属于 PG E1 类似物，主要用于 NSAID/阿司匹林相关溃疡的预防。腹泻是其主要不良反应；可引起子宫收缩，孕妇忌服。

（三）一些特殊溃疡的处理

1. NSAIDs 相关溃疡

（1）治疗：单纯 NSAIDs 相关性溃疡停服 NSAIDs 后，可用常规抗溃疡方案进行治疗。如不能停服 NSAIDs，则应该选用 PPI 进行治疗。

（2）预防：当病情需要继续服用 NSAIDs 时，应尽可能选用对胃肠道黏膜损害较轻的药物或应用选择性 COX-2 抑制剂，但须注意后者对心血管疾病的风险。既往有消化性溃疡病史或有严重疾病、高龄等因素对溃疡及其并发症不能承受者或同时应用抗凝药物、肾上腺皮质激素等药物者，可预防性地同时服用抗溃疡药，如 PPI 或米索前列醇。

（3）伴 *H. pylori* 感染者的处理：*H. pylori* 感染和 NSAIDs 摄入是溃疡发生的两个独立危险因素，两者致溃疡机制不同。长期服用 NSAIDs 前根除 *H. pylori* 可降低 NSAIDs 相关溃疡的发生率。

2. 难治性溃疡的处理

（1）积极寻找溃疡病因：包括是否有 *H. pylori* 感染，排除 *H. pylori* 感染假阴性、服用 NSAID/阿司匹林或胃泌素瘤的可能性；排除类似消化性溃疡的恶性溃疡及其他病因如克罗恩病、结核等所致的良性溃疡。吸烟者要戒烟。明确溃疡病因后作相应处理。

（2）优化胃酸抑制：空腹（餐前半小时）服用 PPI 的疗效比餐后服用高。PPI 的代谢或抑酸强度存在个体差异，受到宿主细胞色素 CYP2C19 基因多态性影响。选择受 CYP2C19 基因多态性影响较小的 PPI 如埃索美拉唑或雷贝拉唑，可减少个体差异，提高疗效。尽管多数消化性溃疡用标准剂量 PPI 每日 1 次治疗即可愈合，但少数患者需要用加倍剂量 PPI 治疗（每日 2 次）才能获得满意的抑酸效果。

Notes

(3) 酌情延长疗程:溃疡的愈合速度受到溃疡大小的影响,巨大溃疡(直径>2cm)愈合所需要的时间>8 周,故应适当延长疗程。

(四) 溃疡复发、出血的预防

H. pylori 相关性溃疡在根除 *H. pylori* 后溃疡复发率显著降低,但下列消化性溃疡患者仍有较高复发率:①难以停服 NSAID/阿司匹林;②非 *H. pylori*-非 NSAID 溃疡;③*H. pylori* 难以根除。出血是溃疡最常见并发症,在高龄、伴存其他严重疾病的患者,出血量大时可危及生命,应作为复发预防的重点。预防的主要措施是维持治疗(maintenance therapy),药物包括 PPI 和 H_2-RA,目前多推荐用标准剂量 PPI 半量或全量长期维持,对高危患者(不能停服 NSAID/阿司匹林、有溃疡出血史,或高龄、伴存的严重疾病对溃疡复发难以承受者)推荐 PPI 全量维持。

(五) 手术治疗

适应证为:①消化性溃疡大出血内镜下治疗和(或)动脉栓塞介入治疗失败;②急性穿孔;③瘢痕性幽门梗阻;④不能排除恶性的胃溃疡。

【预后】 药物治疗的进展已极大地改善了消化性溃疡预后。目前消化性溃疡死亡率已降至 1% 以下,死亡的主要原因是大出血或急性穿孔,尤其是发生于老年和/或伴存有其他严重疾病的患者。

(刘文忠)

推荐阅读文献

1. Nimish Vakil. Peptic ulcer disease. // Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandtz. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9th edition. Philadelphia: Saunders, 2010, 861-868
2. Joseph Sung. Peptic ulcer disease. // David. Warrell, Timothy M. Cox, John D. Firth. Oxford Textbook of Medicine, 5th edition. New York: Oxford University Press, 2010, 2305-2315
3. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. Am J Gastroenterol. 2012; 107: 345-360
4. Banić M, Malfertheiner P, Babi Z, et al. Historical impact to drive research in peptic ulcer disease. Dig Dis. 2011; 29: 444-453
5. 刘文忠,谢勇,成虹,等. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告, 中华内科杂志 2012; 51: 832-837
6. 刘文忠. 难治性和复发性消化性溃疡的处理. 胃肠病学 2011; 16: 193-195
7. Gustafson J1, Welling D. "No acid, no ulcer"—100 years later: a review of the history of peptic ulcer disease. J Am Coll Surg. 2010; 210: 110-116

Notes

第五章 胃 癌

要点：

1. 胃癌是发生于胃黏膜上皮的恶性肿瘤，是最常见的恶性肿瘤之一。

2. 幽门螺杆菌感染、环境因素和遗传因素在本病的发生中起重要作用。

3. 胃癌早期者可无症状或仅有非特异性消化不良，晚期者可有出血、梗阻、腹块或转移症状。确诊主要依赖内镜检查加活检组织病理检查。

4. 治疗可根据病期采用内镜下切除、手术治疗或(和)化疗等手段。

5. 根除幽门螺杆菌、适当补充抗氧化剂和对高危人群进行定期随访是预防和早期发现胃癌的主要措施。

胃癌(gastric cancer)或胃腺癌(gastric adenocarcinoma)是指发生于胃黏膜上皮的恶性肿瘤，约占所有胃恶性肿瘤的95%以上。

【流行病学】 胃癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一，其发病率分布存在明显地域差异。日本、中国、韩国、俄罗斯、南美和东欧等为高发区，每年最高可达40/10万以上，而北美、西欧、澳大利亚、新西兰和非洲一些国家为低发区，发病率高低可相差10倍以上。我国发病率也存在明显的地区差异。西北黄土高原、东北辽东半岛、胶东半岛以及江、浙、闽等地区为高发地区，而广东、广西等省份发病率很低。近30多年来，胃癌发病率呈缓慢下降趋势。胃癌发病率男性约为女性2倍。

【病因和发病机制】 确切病因尚未完全阐明，但病因属多因素，是幽门螺杆菌(Helicobacter pylori，简称*H. pylori*)感染、环境因素和遗传因素协同作用的结果已成为共识。

（一）病因

1. 幽门螺杆菌感染　主要证据有：①前瞻性流行病学调查显示，*H. pylori*感染可增加胃癌发病危险性4～6倍。②Correa提出的肠型胃癌发病多阶段模式(正常胃黏膜-非萎缩性胃炎-萎缩性胃炎-肠化生-异型增生-胃癌)已被普遍接受，*H. pylori*感染在炎症、萎缩和肠化生的发生中起重要作用。根据上述理由由1994年WHO属下国际癌肿研究机构将*H. pylori*列为引起胃癌的第1类(肯定)致癌原。③1998年日本学者在仅用*H. pylori*感染的蒙古沙鼠中诱发出胃癌。④高危人群(胃癌高发区人群、早期胃癌内镜下切除者)干预性根除*H. pylori*可降低胃癌发生率。⑤*H. pylori*阴性胃癌仅占极少数(1%)。

目前认为幽门螺杆菌感染是人类肠型胃癌发病的先决条件(prerequisite)。一些毒力较强的菌株(cagA$^+$、vacA s1、babA2$^+$等)感染可能与胃癌发病的关系更密切。但*H. pylori*感染者中最终仅<1%发生胃癌，提示单独*H. pylori*感染还不足以引起胃癌，必须有其他因素参与。

2. 环境因素　流行病学调查资料显示，从胃癌高发区国家向低发区国家的移民，第一代仍保持胃癌高发病率，但第二代显著下降，而第三代发生胃癌的危险性已接近当地居民。由此提示环境因素与胃癌发病相关。一些环境因素，如水土中含过多硝酸盐、微量元素比例失调等，可直接或间接通过饮食途径与胃癌相关；饮食习惯的改变可影响胃癌发生危险性。流行病学调查

显示,高盐饮食、吸烟、饮酒过度,缺乏新鲜菜、水果,经常食用霉变、腌制、熏烤等食物,均可增加胃癌发生危险性。其机制可能与引起胃黏膜损伤,食物中含有硝酸盐、亚硝酸盐、苯并芘等前致癌物或致癌物,食物中缺乏具有保护作用的抗氧化剂(维生素 C、维生素 E 和微量元素硒)等因素有关。

3. 遗传因素 约 10% 的胃癌发病有家族聚集倾向。约 1% ~3% 的胃癌属遗传性胃癌,其中编码钙粘蛋白(E-cadherin)的 CDH1 基因突变所致的遗传性弥漫性胃癌(hereditary diffuse gastric cancer,HDGC)是较为清楚的一种。胃癌可以是遗传性非息肉性结肠癌(hereditary nonpolyposis colon cancer,HNPCC)的部分表现,后者具有显著的遗传特性。在<40 岁发生的胃癌中,遗传因素起重要作用。个体白细胞介素-1β(IL-1β)和其他炎性细胞因子如白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等基因多态性影响 *H. pylori* 感染后胃黏膜的炎症/萎缩程度和胃酸分泌状态,一些胃黏膜炎症/萎缩程度较重、低胃酸者,胃癌发生危险性较高。

4. EB 病毒感染 少部分胃癌,特别是病理组织学上显示未分化型的胃癌,其发生可能与 EB 病毒感染相关。

(二) 胃癌的癌前变化

胃癌很少直接从正常胃黏膜上皮发生,而大多发生于原有病理变化的基础上,即癌前变化(precancerous changes)。1978 年 WHO 专家会议将胃癌的癌前变化分为癌前病变(precancerous lesion)和癌前状态(precancerous condition)两类,沿用至今。癌前病变指一类易发生癌变的胃黏膜病理组织学变化,即异型增生(dysplasia)或上皮内瘤变;癌前状态指一些发生胃癌危险性明显增加的临床情况,包括:①萎缩性胃炎(伴或不伴有肠化生和恶性贫血):中、重度萎缩性胃炎的胃癌年发生危险性(annual risk)约为 0.5%;②慢性胃溃疡:溃疡边缘黏膜反复损伤、修复,增加细胞恶变机会(目前已倾向否定胃溃疡恶变);③残胃:指胃良性疾病手术后,癌变一般在术后 15 ~20 年以上才发生,与低胃酸、胆汁反流等因素有关,Billroth Ⅱ式术后的风险较Ⅰ式高;④胃息肉:增生性(或炎症性)息肉恶变率很低,仅 1%;腺瘤性息肉恶变率 40% ~70%,直径>2cm 息肉恶变率更高;⑤胃黏膜巨大皱襞症:报道的恶变率约为 10%。

(三) 发病机制

H. pylori 感染几无例外地引起慢性非萎缩性胃炎;一些毒力较强的 *H. pylori* 菌株感染后,在环境因素和遗传因素协同作用下,部分个体发生胃黏膜萎缩和肠化生。胃黏膜萎缩导致胃内微环境改变:胃酸分泌减少,胃内 pH 升高使胃内非 *H. pylori* 细菌过度繁殖,细菌将食物中摄入的硝酸盐还原成亚硝酸盐,后者与食物中的二级胺结合,生成 N-亚硝基化合物。亚硝基化合物是致癌物,它一方面加重胃黏膜萎缩,形成所谓"恶性循环",另一方面可损伤胃黏膜上皮细胞 DNA,诱发基因突变。此外,*H. pylori* 感染可引起胃黏膜上皮细胞增殖和凋亡水平失衡:细胞增殖增加,凋亡减少;炎症产生的氧自由基等也可损伤细胞 DNA,诱发基因突变。在这些因素的长期作用下,导致某些癌基因激活、抑癌基因失活和 DNA 错配修复基因突变。这些分子改变事件的逐步累积,使细胞异型性不断增加(异型增生),最终发生肠型胃癌。

【病理】 胃癌的好发部位依次为胃窦、胃角、胃体和贲门。近二十多年来由于胃窦部癌发病率下降而使贲门癌的比例有所上升。

(一) 分期

胃癌可分为早期和进展期。早期胃癌(early gastric cancer)的癌组织局限于胃黏膜和黏膜下层,而不论有无淋巴结转移(侵及黏膜下层者中 11% ~40% 有局部淋巴结转移)。进展期胃癌(advanced gastric cancer)深度超过黏膜下层,其中侵入肌层者称为中期,侵及浆膜或浆膜外组织者称为晚期。胃癌的 TNM 分期见表 4-5-1。

Notes

表 4-5-1 胃癌 TNM 分期(AJCC/UICC 第 7 版,2010 年)

0 期	Tis	N0	M0	ⅢA 期	T4a	N1	M0
ⅠA 期	T1	N0	M0		T3	N2	M0
ⅠB 期	T2	N0	M0		T2	N3	M0
	T1	N1	M0	ⅢB 期	T4b	N0	M0
ⅡA 期	T3	N0	M0		T4b	N1	M0
	T2	N1	M0		T4a	N2	M0
	T1	N2	M0		T3	N3	M0
ⅡB 期	T4a	N0	M0	ⅢC 期	T4b	N2	M0
	T3	N1	M0		T4b	N3	M0
	T2	N2	M0		T4a	N3	M0
	T1	N3	M0	Ⅳ期	任何 T	任何 N	M1

Tis:原位癌;T1:肿瘤侵及黏膜或黏膜下层;T2:侵及固有肌层;T3:穿透浆膜下结缔组织,但未侵及脏腹膜或邻近结构;T4a:肿瘤侵及浆膜(脏腹膜);T4b:肿瘤侵及邻近结构。N0:无淋巴结转移;N1:1~2 个淋巴结;N2:3~6 个淋巴结;N3:7 或 7 个以上淋巴结。M0:无远处转移;M1:远处转移。

(二)形态类型

1. 早期胃癌 多采用日本内镜学会提出的分型,分成隆起型(Ⅰ型)、平坦型(Ⅱ型,再分成Ⅱa、Ⅱb、Ⅱc 即浅表隆起、浅表平坦和浅表凹陷三种亚型)和凹陷型(Ⅲ型),详见图 4-5-1。病灶直径<1cm 者称为小胃癌,<0.5cm 者称为微小胃癌。

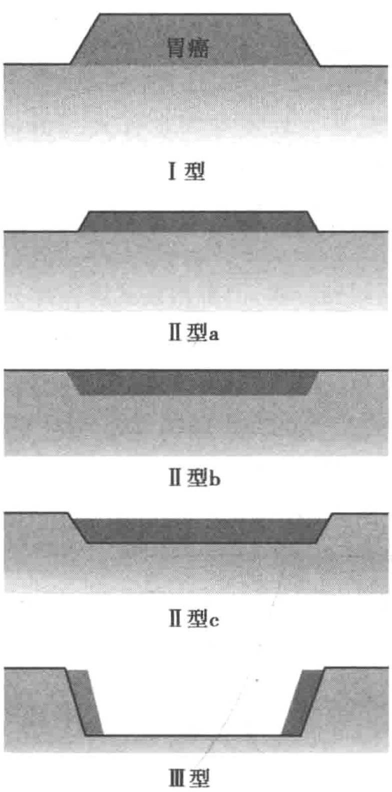


图 4-5-1 早期胃癌分型模式图

2. 进展期胃癌 多采用 Borrmann 分型,分成隆起型(Ⅰ型)、局限溃疡型(Ⅱ型)、浸润溃疡型(Ⅲ型)和弥漫浸润型(Ⅵ型)。弥漫浸润累及胃大部或全胃时称皮革胃(linitis plastica)。局限溃疡型和浸润溃疡型较多见。

(三)病理组织学分类

多采用 WHO 分类(2010 年),主要分为乳头状腺癌、管状腺癌、黏液腺癌、差粘聚癌(包括印戒细胞癌及其变异)和混合癌等。按胃癌起源,Lauren 将之分成肠型(intestinal type)和弥漫型(diffuse type)。前者起源于肠化生黏膜,大多分化良好;后者起源于胃固有上皮,分化较差。

(四)转移

胃癌有四种扩散形式:①直接蔓延扩散至相邻器官,如胰腺、脾、横结肠、网膜。②淋巴结转移:最常见的转移形式,分局部和远处,如转移至左锁骨上时的 Virchow 淋巴结。③血行播散:常见于肝、肺、骨、中枢神经系统。④腹腔内种植:癌细胞从浆膜层脱落入腹腔,种植于腹膜、肠壁和盆腔。直肠前窝种植出现肿块时,称为 Blumer shelf,肛指检查可扪及;种植于卵巢,称 Krukenberg 肿瘤。

【临床表现】

(一)症状

胃癌缺乏特异性症状,早期胃癌半数以上无症状。常见症状有上腹部疼痛或不适、早饱

(satiety)、食欲减退、消瘦等。早饱指患者虽有饥饿感,但稍一进食即感饱胀不适。贲门癌累及食管下端可有咽下困难;胃窦癌引起胃出口梗阻可有呕吐;溃疡型癌出血可有黑便/呕血;腹膜转移产生腹水时可有腹胀。

(二) 体征

早期或部分进展期胃癌无明显体征。体征主要有上腹肿块及远处转移出现的肝大、腹水、Virchow 淋巴结、直肠前窝肿块和卵巢肿块、左腋前淋巴结肿大(Irish node)和脐周小结(Sister Mary Joseph node)等。少数胃癌可有副肿瘤综合征(paraneoplastic syndromes),包括血栓性静脉炎、黑棘皮病、皮肌炎等,有时可出现于胃癌被察觉之前。

【诊断】 未经调查消化不良(uninvestigated dyspepsia)者行内镜检查是发现胃癌的主要途径,X 线钡餐检查作用有限。

(一) 内镜检查

可直视下观察和活检,是确诊胃癌的主要手段。绝大多数胃癌通过内镜检查加活检可获得正确诊断,但少部分胃癌特别是小胃癌或微小胃癌可能被漏诊。为了提高诊断正确性,需注意以下几点:①充分暴露胃黏膜,做到观察无盲区;②可疑病灶应多点活检;③对小病灶,胃镜下黏膜染色(色素内镜)、放大内镜或共聚焦内镜(confocal endoscopy)等观察有助于指导活检;④对可疑病灶加强随访。内镜下早期胃癌和进展期胃癌的形态分型见病理形态分类。

(二) X 线钡餐检查

已在很大程度上被内镜检查替代,目前仅用于不愿内镜检查或内镜检查有禁忌者,或无内镜检查条件的医疗单位。钡餐检查难以发现表浅病变,发现的充盈缺损(隆起病变)或龛影(溃疡病变)的确切诊断(良、恶性)在很大程度上依赖病理检查,即仍需内镜检查和活检。

(三) 胃癌的早期诊断

由于半数以上早期胃癌患者无症状,有症状者亦缺乏特异性,因此胃癌的早期诊断较为困难。除了尽量放宽内镜检查指征、内镜检查时不漏诊早期胃癌外,在胃癌高发区进行普查和对高危人群进行随访两项措施已被证明是提高早期胃癌检出率的有效方法。我国早期胃癌仅占所有检出胃癌的 10% ~20%,而在普遍开展胃癌普查的日本,这一比率已达 50% 或更高。普查要耗费大量人力物力,难以在我国普遍推广;对有胃癌前变化的患者进行随访,可能更适合国情。

(四) 胃癌术前的 TNM 分期

胃癌的术前 TNM 分期对治疗方法的选择有重要意义。内镜超声检查(EUS)可提供胃癌术前的局部分期;CT 主要用于评估远处转移(肝、腹膜后淋巴结等),PET/CT 对显示淋巴结转移的准确性更高。一般主张经内镜和活检做出胃癌诊断后,应行 CT 扫描以排除远处转移,如未发现远处转移,然后应进行 EUS。如果无明显远处转移,病变亦未侵及邻近器官,手术是最合适的治疗手段。

【并发症】

(一) 出血

约 5% 的患者可发生大出血,表现为呕血和/或黑便,偶为首发症状。

(二) 幽门或贲门梗阻

取决于胃癌的部位。

(三) 穿孔

较少见,多发生于幽门前区的溃疡型癌。

【治疗】

(一) 手术治疗

是目前唯一有可能根除胃癌的手段。手术效果取决于胃癌的浸润深度和扩散范围。不适

Notes

合内镜下治疗的早期胃癌，胃部分切除术属首选。对进展期胃癌，如未发现远处转移，应尽可能手术切除，有些须作扩大根除手术。对远处已有转移者，一般不作胃切除，仅作姑息性手术，如胃造瘘术、胃-空肠吻合术，以保证消化道通畅和改善营养。

（二）内镜下治疗

早期胃癌可作内镜下黏膜切除（endoscopic mucosal resection，EMR）或内镜黏膜下剥离（endoscopic submucosal disection，ESD），后者一次可完整切除较大范围的病灶。EMR或ESD切除病灶的完整性须得到组织学证实。适应证为高分化或中分化、无溃疡、直径小于2cm和无淋巴结转移的黏膜内癌。EUS有助于EMR或ESD前肿瘤浸润深度判断。不能手术的贲门癌或幽门区癌所致的贲门梗阻或幽门梗阻，可行扩张、放置内支架解除梗阻，暂时改善生活质量。

（三）化学治疗

一般早期胃癌无淋巴结转移者术后不需要化疗。胃癌细胞对化疗不甚敏感，胃癌化疗的总体效果不够理想。胃癌化疗分为姑息化疗、辅助化疗和新辅助化疗。

1. 化疗适应证

（1）姑息化疗：适用于全身状况良好、主要脏器功能基本正常的无法切除、复发或姑息性切除术后的患者。

（2）辅助化疗：适用于术后早期胃癌有淋巴结转移或进展期胃癌患者。

（3）新辅助化疗：对局部肿瘤较大，难以切除的患者术前辅助化疗可使肿瘤缩小，增加手术根治机会。

2. 化疗药物　常用药物有5-氟尿嘧啶（5-FU）、卡培他滨、替吉奥、顺铂、表柔比星、多西紫杉醇、紫杉醇、奥沙利铂等。联合用药疗效优于单一用药。联合应用方案繁多，目前尚无理想的配伍，化疗药物和方案的选择须基于上述3类化疗，在专科医生指导下实施。

（四）其他治疗

放疗、化放疗、中药治疗及生物治疗均可作为辅助治疗，但疗效非常有限。

【预后】 胃癌根除术后5年生存率取决于胃壁受侵深度、淋巴结受累范围和肿瘤生长方式。早期胃癌预后佳，术后5年生存率为90%～95%；侵及肌层者，术后5年生存率为50%～60%；深达浆膜或浆膜外者预后不良，术后5年生存率不到20%；已有远处转移的病例，5年生存率几乎为0。

【预防】 根除*H. pylori*可在较大程度上预防胃癌，最佳根除时间为胃黏膜萎缩、肠化生发生前。已有萎缩、肠化生者，尚需补充抗氧化剂以提高预防效果。纠正不良饮食习惯，多吃新鲜蔬菜、水果。对有癌前变化的患者应进行治疗和定期内镜随访。

（刘文忠）

推荐阅读文献

1. Correa P. Gastric cancer: overview. Gastroenterol Clin North Am. 2013, 42: 211-217
2. Wroblewski LE, Peek RM Jr. Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis: mechanisms. Gastroenterol Clin North Am. 2013, 42: 285-298
3. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. Gastroenterol Clin North Am. 2013, 42: 261-284
4. Thrumurthy SG, et al. The diagnosis and management of gastric cancer. BMJ. 2013, 347: f6367

第六章 肠结核和结核性腹膜炎

第一节 肠 结 核

要点：

1. 肠结核是结核分枝杆菌引起的肠道慢性特异性感染，多继发于其他部位结核。

2. 病变可累及胃肠道任何部位，但以回盲部最常见。

3. 除结核毒血症状外，非特异性腹痛、腹泻或腹泻与便秘交替为主要临床表现，部分患者可有腹块。

4. 肠道造影检查、肠镜检查加活检是主要检查手段。组织标本中干酪样肉芽肿是特征性病理改变。

5. 标准抗结核治疗有很高的治愈率。

肠结核(intestinal tuberculosis)是结核分枝杆菌引起的肠道慢性特异性感染。过去在我国较常见，近几十年来，随着生活及卫生条件改善，结核患病率下降，本病也逐渐减少。但由于肺结核目前在我国仍然常见，故在临床上对本病仍须继续提高警惕。

【病因和发病机制】 肠结核主要由人型结核分枝杆菌引起。少数地区有因饮用未经消毒的带菌牛奶或乳制品而发生牛型结核分枝杆菌肠结核。

结核分枝杆菌侵犯肠道主要是经口感染。患者多有开放性肺结核或喉结核，因经常吞下含结核分枝杆菌的痰液而引起本病。经常和开放性肺结核患者密切接触，也可被感染。结核分枝杆菌进入肠道后，多在回盲部引起结核病变，可能与下列因素有关：①含结核分枝杆菌的肠内容物在回盲部停留较久，增加了局部肠黏膜的感染机会；②结核分枝杆菌易侵犯淋巴组织，而回盲部淋巴组织丰富。但消化道其他部位包括食管和胃也可受累。

肠结核也可由粟粒性结核血行播散引起，或由腹腔内结核病灶如女性生殖器结核直接蔓延引起。少见情况下，肠结核也可是结核的原发感染。

结核病的发病是人体和结核分枝杆菌相互作用的结果。经上述途径而获得感染仅是致病的条件，只有当侵入的结核分枝杆菌数量较多、毒力较大，并有人体免疫功能低下、肠功能紊乱引起局部抵抗力削弱时，才会发病。

【病理】 肠结核主要位于回盲部，即回盲瓣及其相邻的回肠和结肠，其他部位依次为升结肠、空肠、横结肠、降结肠、阑尾、十二指肠和乙状结肠等处，少数见于直肠。偶见于胃、食管。

结核菌数量和毒力与人体对结核菌的免疫反应程度影响本病的病理性质。按大体病理，肠结核可分为以下3型：

（一）溃疡型肠结核

肠壁的淋巴组织呈充血、水肿及炎症渗出性病变，进一步发展为干酪样坏死，随后形成溃疡。溃疡边缘不规则，深浅不一，可深达肌层或浆膜层，并累及周围腹膜或邻近肠系膜淋巴结。因溃疡基底多有闭塞性动脉内膜炎，故较少发生肠出血。在慢性发展过程中，病变肠段常与周

围组织紧密粘连，所以溃疡一般不发生急性穿孔，偶可因慢性穿孔而形成腹腔脓肿或肠瘘。在病变修复过程中，大量纤维组织增生和瘢痕形成可导致肠管变形和狭窄。

（二）增生型肠结核

病变多局限在回盲部，可有大量结核肉芽肿和纤维组织增生，使局部肠壁增厚、僵硬，亦可见瘤样肿块突入肠腔，上述病变均可使肠腔变窄，引起梗阻。

（三）混合型肠结核

兼有这两种病变，称为混合型或溃疡-增生型肠结核。

【临床表现】 本病一般见于中青年，女性稍多于男性。

（一）腹痛

多位于右下腹或脐周，间歇性发作，常为痉挛性阵痛伴腹鸣，于进餐后加重，排便或肛门排气后缓解。腹痛的发生可能与进餐引起胃肠反射或肠内容物通过炎症、狭窄肠段，引起局部肠痉挛有关。体检常有腹部压痛，部位多在右下腹。腹痛亦可由部分或完全性肠梗阻引起，此时伴有其他肠梗阻症状。

（二）腹泻与便秘

腹泻是溃疡型肠结核的主要临床表现之一。排便次数因病变严重程度和范围不同而异，一般每日 2～4 次，重者每日达 10 余次。粪便呈糊样，一般不含明显脓血，不伴有里急后重，有时会腹泻与便秘交替，这与病变引起的胃肠功能紊乱有关。增生型肠结核多以便秘为主要表现。

（三）腹部肿块

腹部肿块常位于右下腹，一般比较固定，中等质地，伴有轻度或中度压痛。腹部肿块主要见于增生型肠结核，也可见于溃疡型肠结核，系病变肠段与周围组织粘连，或同时有肠系膜淋巴结结核所致。

（四）全身症状和肠外结核表现

结核毒血症状多见于溃疡型肠结核，表现为不同热型的长期发热，伴有盗汗。患者倦怠、消瘦、贫血，随病程发展而出现营养不良的表现。可同时有肠外结核特别是活动性肺结核的临床表现。增生型肠结核病程较长，全身情况一般较好，无发热或仅有低热。

并发症见于晚期患者，以肠梗阻多见，瘘管和腹腔脓肿远较克罗恩病少见，肠出血较少见，少有急性肠穿孔。可因合并结核性腹膜炎而出现相关临床表现。

【实验室和辅助检查】

（一）实验室检查

溃疡型肠结核可有轻至中度贫血，无并发症时白细胞计数一般正常。血沉多增快，可作为评估结核病活动程度的指标之一。溃疡型肠结核的粪便多为糊样，一般无肉眼黏液和脓血，但显微镜下可见少量白细胞和红细胞，隐血试验可阳性。结核菌素（PPD）试验或 γ-干扰素释放试验（国内常用的为 T-Spot TB 试验）阳性有助本病诊断。

（二）小肠造影

常用方法为 X 线小肠钡剂造影，目前 CT 或 MRI 小肠造影有替代钡剂造影趋势。小肠造影对肠结核的诊断具有一定价值。在溃疡型肠结核，钡剂于病变肠段呈现激惹征象，排空很快，充盈不佳，而在病变的上、下肠段则钡剂充盈良好，称为 X 线钡影跳跃征象。病变肠段如能充盈，则显示黏膜皱襞粗乱、肠壁边缘不规则，有时呈锯齿状，可见溃疡。也可见肠腔狭窄、肠段缩短变形、回肠盲肠正常角度消失。

（三）结肠镜检查

结肠镜检查可以对全结肠和回肠末段进行直接观察，因病变主要在回盲部，故常可发现病变，对本病诊断有重要价值。内镜下病变肠黏膜有充血、水肿、溃疡（常为环周形，边缘呈鼠咬状）、炎症性息肉、肠腔狭窄等改变。镜下活检组织送病理检查具有确诊价值。

（四）小肠镜检查和胶囊内镜检查

当结肠镜检查和X线小肠钡剂造影未能明确诊断而须排除小肠结核者可做此类检查。双气囊小肠镜等新一代小肠镜的应用，不仅能窥视全部小肠，还能进行小肠黏膜活检。胶囊内镜检查为小肠检查提供了非侵入性方法，检查可以窥视全部小肠，怀疑有肠梗阻者属禁忌证。

【诊断和鉴别诊断】 如有以下情况应考虑本病：①临床表现有腹泻、腹痛、右下腹压痛，也可有腹块、原因不明的肠梗阻，伴有发热、盗汗等结核毒血症状；②X线小肠钡剂检查或CT/MRI小肠造影发现跳跃征、溃疡、肠管变形和肠腔狭窄等征象；③结肠镜检查发现主要位于回盲部的肠黏膜炎症、溃疡、炎症性息肉或肠腔狭窄；④有肠外结核感染的证据或PPD试验/T-Spot TB试验阳性。如病变组织（活检或手术切除标本）病理检查能发现干酪性肉芽肿（caseous granuloma）则具有确诊意义，活检组织中查见抗酸染色阳性杆菌有助于诊断，但这些仅在<1/3的患者中阳性。对高度怀疑肠结核的病例，如抗结核治疗数周内（2～6周）症状明显改善，2至3个月后肠镜检查病变明显改善或好转，可作出肠结核的临床诊断。对诊断有困难而又有手术指征的病例可行剖腹探查，病变肠段和（或）肠系膜淋巴结病理组织学检查发现干酪性肉芽肿可获确诊。

鉴别诊断需考虑下列有关疾病：

（一）克罗恩（Crohn）病

本病的临床表现、肠道造影和内镜所见常酷似肠结核，两者鉴别有时非常困难，然而两病治疗方案及预后截然不同，因此必须仔细鉴别。两者鉴别的要点见表4-6-1。对鉴别有困难不能除外肠结核者，应先行诊断性抗结核治疗。克罗恩病经抗结核治疗2～6周后症状多无明显改善，治疗2～3个月后内镜所见无改善。有手术指征者可行手术探查，并对病变肠段及肠系膜淋巴结进行病理组织学检查。

表4-6-1　肠结核与克罗恩病的鉴别要点

	肠结核	克罗恩病
临床特征		
发烧	+++	+
肛周病变	-	++
内镜特征		
纵行溃疡	+	+++
铺路石外观	+	+++
组织学特征		
干酪样坏死	++	-
融合性肉芽肿	++	-
巨大肉芽肿	+++	+
腹部CT主要特征		
>1cm淋巴结	可有	无
腹水	可有	无
部分腹膜增厚	可有	无

-=0%；+=1%～25%；++=26%～50%；+++=51%～75%

（二）右侧结肠癌

本病比肠结核发病年龄大，常在40岁以上。一般无发热、盗汗等结核毒血症表现。结肠镜检查及活检可行鉴别。

(三) 阿米巴病或血吸虫病性肉芽肿

既往有相应感染史。脓血便常见。粪便常规或孵化检查可发现有关病原体。结肠镜检查有助鉴别。相应特效治疗有效。

(四) 其他

肠结核有时还应与肠恶性淋巴瘤、耶尔森杆菌肠炎及一些少见的感染性肠病如非典型分枝杆菌(多见于艾滋病患者)、性病性淋巴肉芽肿、梅毒侵犯肠道、肠放线菌病等鉴别。

【治疗】 肠结核的治疗目的是消除症状、改善全身情况、促使病灶愈合及防治并发症。强调早期治疗,因为肠结核早期病变是可逆的。

(一) 休息与营养

休息与营养可加强患者的抵抗力,是治疗的基础。

(二) 抗结核化学药物治疗

是本病治疗的关键。抗结核化学药物的选择、用法、疗程详见本书《肺结核病》章。

(三) 对症治疗

腹痛可用抗胆碱能药物。摄入不足或腹泻严重者应注意纠正水、电解质与酸碱平衡紊乱。对不完全性肠梗阻患者,需行胃肠减压。

(四) 手术治疗

适应证包括:①完全性肠梗阻;②急性肠穿孔,或慢性肠穿孔瘘管形成经内科治疗而未能闭合者;③肠道大量出血经积极抢救不能有效止血者;④诊断困难需剖腹探查者。

【预后】 本病的预后取决于早期诊断与及时治疗。当病变尚在渗出性阶段,经治疗后可以痊愈,预后良好。合理选用抗结核药物,保证充分剂量与足够疗程,也是决定预后的关键。

【预防】 本病的预防应着重肠外结核特别是肺结核的早期诊断与积极治疗,使痰菌尽快转阴。肺结核患者不可吞咽痰液,应保持排便通畅,并提倡用公筷进餐,牛奶应经过灭菌。

第二节 结核性腹膜炎

要点:

1. 结核性腹膜炎是结核分枝杆菌感染引起的慢性弥漫性腹膜炎症,多见于中青年女性。

2. 除结核毒血症状外,腹痛、腹水和腹部肿块是其主要临床表现。

3. 腹水总蛋白>25g/L、白细胞>500×10^6/L且以淋巴细胞为主、腺苷脱氨酶(ADA)活性增高和血清-腹水白蛋白梯度(SAAG)<11g/L组合是其腹水特点。腹腔镜检查加活检对本病有确诊价值。

4. 拟诊或确立诊断时可行标准抗结核治疗。

结核性腹膜炎(tuberculous peritonitis)是由结核分枝杆菌感染引起的慢性弥漫性腹膜炎症。在我国,本病患病率虽比几十年前有明显减少,但仍不少见。本病可见于任何年龄,以中青年多见,女性较多见,男女之比约为1:2。

【病因和发病机制】 本病由结核分枝杆菌感染腹膜引起,多继发于肺结核或体内其他部位结核。结核分枝杆菌感染腹膜的途径以腹腔内结核病灶直接蔓延为主,肠系膜淋巴结结核、输卵管结核、肠结核等为常见的原发病灶。少数病例由血行播散引起,常可发现活动性肺结核(原发感染或粟粒性肺结核)、关节、骨、睾丸结核,并可伴结核性多浆膜炎、结核性脑膜炎等。

Notes

【病理】 根据本病的病理解剖特点，可分为渗出、粘连、干酪三型，以前两型为多见。在本病发展的过程中，上述两种或三种类型的病变可并存，称为混合型。

（一）渗出型

腹膜充血、水肿，表面覆有纤维蛋白渗出物，有许多黄白色或灰白色细小结节，可融合成较大的结节或斑块。腹腔内有浆液纤维蛋白渗出物积聚，腹水少量至中等量。

（二）粘连型

有大量纤维组织增生，腹膜、肠系膜明显增厚。肠袢相互粘连，并和其他脏器紧密缠结在一起，肠管常因受到压迫或束缚而发生肠梗阻。大网膜也增厚变硬，卷缩成团块。本型常由渗出型在腹水吸收后逐渐形成，但也可因起病隐匿，病变发展缓慢，病理变化始终以粘连为主。

（三）干酪型

以干酪样坏死病变为主，肠管、大网膜、肠系膜或腹腔内其他脏器之间相互粘连，分隔成许多小房，小房腔内有混浊积液，干酪样坏死的肠系膜淋巴结参与其中，形成结核性脓肿。小房可向肠管、腹腔或阴道穿破而形成窦道或瘘管。本型多由渗出型或粘连型演变而来，是本病的重型，并发症常见。

【临床表现】 结核性腹膜炎的临床表现因病理类型及机体反应性的不同而异。一般起病缓慢，早期症状较轻；少数起病急骤，以急性腹痛或骤起高热为主要表现。

（一）全身症状

结核毒血症常见，主要是发热与盗汗。热型以低热与中等热为最多，约 1/3 患者有弛张热，少数可呈稽留热。高热伴有明显毒血症者，主要见于渗出型、干酪型，或见于伴有粟粒型肺结核、干酪样肺炎等严重结核病的患者。后期有营养不良，表现为消瘦、水肿、贫血、舌炎、口角炎等。

（二）腹痛

早期腹痛不明显，以后可出现持续性隐痛或钝痛，也可始终没有明显腹痛。疼痛多位于脐周、下腹，有时在全腹。当并发肠梗阻时，有阵发性绞痛。

（三）腹部触诊

腹壁柔韧感即“揉面感”（“doughy feel”）系腹膜遭受轻度刺激或有慢性炎症的一种表现，是结核性腹膜炎的典型体征，但不常见（<30%），缺乏特异性。腹部压痛一般轻微；少数压痛严重，且有反跳痛，常见于干酪型结核性腹膜炎。

（四）腹水

以少量至中量多见，少量腹水在临床检查中不易察出。

（五）腹部肿块

多见于粘连型或干酪型，常位于脐周，也可见于其他部位。肿块多由增厚的大网膜、肿大的肠系膜淋巴结、粘连成团的肠曲或干酪样坏死脓性物积聚而成，其大小不一，边缘不整，表面不平，有时呈结节感，活动度小。

（六）其他

腹泻常见，一般每日不超过 3～4 次，粪便多呈糊样。腹泻主要由腹膜炎所致的肠功能紊乱引起，也可由伴有的肠结核或干酪样坏死病变引起的肠管内瘘等引起。同时存在结核原发病灶者，有结核原发病灶相应症状、体征及相关检查表现。

并发症以肠梗阻为常见，多发生在粘连型。肠瘘一般多见于干酪型，往往同时有腹腔脓肿形成。

【实验室和辅助检查】

（一）血象、红细胞沉降率和结核试验

病程较长而有活动性病变的患者有轻度至中度贫血。白细胞计数多正常，有腹腔结核病灶

Notes

急性扩散或在干酪型患者,白细胞计数可增高。病变活动时血沉增快,病变趋于静止时逐渐正常。PPD 试验或 T-Spot TB 试验阳性有助于结核感染的诊断。

(二) 腹水检查

对鉴别腹水病因有重要价值。本病腹水多为草黄色,少数为淡血色,偶呈乳糜样,静置后可有自然凝固块。腹水总蛋白含量>25g/L,血清-腹水白蛋白梯度(SAAG)<11g/L;白细胞计数>500×10^6/L,以淋巴细胞为主;腹水腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)活性增高,ADA 由活化的 T 淋巴细胞产生,腹水 ADA 活性升高诊断结核性腹膜炎的特异性和敏感性约为 80% ~ 90%。本病腹水普通细菌培养结果阴性,结核分枝杆菌培养的阳性率很低(<15%)。腹水细胞学检查目的是排除癌性腹水,宜作为常规检查。

(三) 腹部 B 型超声检查

少量腹水需靠 B 型超声检查发现,并可提示穿刺抽腹水的准确位置。对腹部包块性质鉴别也有一定帮助。

(四) X 线腹部平片和肠道造影

腹部平片中有时可见到钙化影,提示钙化的肠系膜淋巴结结核。肠道造影(包括钡剂造影和 CT/MRI 造影)检查可发现肠粘连、肠结核、肠瘘、肠腔外肿块等征象,对本病有辅助诊断价值。

(五) 腹腔镜检查

对诊断困难者很有价值。一般适用于有游离腹水的患者,可窥见腹膜、网膜、内脏表面有散在或集聚的灰白色结节,浆膜失去正常光泽,呈混浊粗糙。活检组织病理检查有确诊价值。腹腔镜检查在腹膜有广泛粘连者属禁忌。

【诊断和鉴别诊断】 有以下情况应考虑本病:①发烧、腹水、腹壁柔韧感或腹部包块;②腹水呈总蛋白>25g/L、SAAG<11g/L、白细胞 500×10^6/L 以淋巴细胞为主和 ADA 活性增高组合;③有结核病史、伴有其他器官结核病证据或 PPD 试验/T-spot TB 试验阳性。

典型病例可根据上述特点作出拟诊,予抗结核治疗(2 周以上),如有效则可作出结核性腹膜炎的临床诊断。不典型病例,主要是有游离腹水病例,行腹腔镜检查并作活检,病理符合结核改变可确诊。有广泛腹膜粘连者腹腔镜检查属禁忌,需结合 B 超、CT 等检查排除腹腔肿瘤,有手术指征者可剖腹探查。

【鉴别诊断】

(一) 以腹水为主要表现者

1. 腹腔恶性肿瘤　包括腹膜转移癌、恶性淋巴瘤、腹膜间皮瘤等。临床上有时会见到肿瘤原发灶相当隐蔽但已有广泛腹膜转移的病例,此时与结核性腹水鉴别有一定困难。腹水细胞学检查如方法得当,阳性率较高,假阳性率低,如找到癌细胞,腹膜转移癌可确诊。可同时通过 B 超、CT、内镜等检查寻找原发癌灶(一般以肝、胰、胃肠道及卵巢癌肿常见)。原发性肝癌或肝转移癌、恶性淋巴瘤等在未有腹膜转移时,腹水细胞学检查为阴性,此时主要靠 B 超、CT 等检查寻找原发灶。对与腹腔肿瘤鉴别有困难者,腹腔镜检查多可明确诊断。

2. 肝硬化腹水　肝硬化腹水总蛋白<25g/L,SAAG≥11g/L,且伴失代偿期肝硬化典型表现,鉴别无困难。肝硬化腹水并发原发性细菌性腹膜炎时,腹水白细胞数计数升高,但以嗜中性粒细胞为主。肝硬化腹水合并结核性腹膜炎时易漏诊或不易与原发性细菌性腹膜炎鉴别。如患者有结核病史或伴其他器官结核病灶,腹水白细胞计数升高但以淋巴细胞为主,普通细菌培养阴性,应注意肝硬化合并结核性腹膜炎的可能,必要时行腹腔镜检查。

3. 其他疾病引起的腹水　如结缔组织病、Meigs 综合征、Budd-Chiari 综合征、缩窄性心包炎等,根据腹水特征和相关检查应该不难鉴别。

(二) 以腹部包块为主要表现者

腹部出现包块应与腹部肿瘤及克罗恩病等鉴别。

Notes

(三) 以发热为主要表现者

结核性腹膜炎有时以发热为主要症状而腹部症状体征不明显,需与引起长期发热的其他疾病鉴别。

(四) 以急性腹痛为主要表现者

结核性腹膜炎可因干酪样坏死灶溃破而引起急性腹膜炎,或因肠梗阻而发生急性腹痛,此时应与常见外科急腹症鉴别。注意询问结核病史、寻找腹膜外结核病灶、分析有否结核毒血症等,尽可能避免误诊。

【治疗】 本病治疗的关键是及早给予合理、足够疗程的抗结核化学药物治疗,以达到早日康复、避免复发和防止并发症的目的。注意休息和营养,以调整全身情况和增强抗病能力是重要的辅助治疗措施。

(一) 抗结核化学药物治疗

抗结核化学药物的选择、用法、疗程详见本书肺结核病章。在结核性腹膜炎的应用中应注意:对一般渗出型病例,由于腹水及症状消失常不需太长时间,患者可能会自行停药,而导致复发,故必须强调全程规则治疗;对粘连型或干酪型病例,由于大量纤维增生,药物不易进入病灶达到应有浓度,病变不易控制,必要时宜考虑加强抗结核化疗的联合应用(以四联为宜)及适当延长抗结核的疗程。

(二) 放腹水

如有大量腹水,可适当放腹水以减轻症状。

(三) 手术治疗

手术适应证包括:①并发完全性肠梗阻或有不全性肠梗阻经内科治疗而未见好转者;②急性肠穿孔,或腹腔脓肿经抗生素治疗未见好转者;③肠瘘经抗结核化疗与加强营养而未能闭合者;④本病诊断有困难,与急腹症不能鉴别时,可考虑剖腹探查。

【预防】 结核病的预防措施参见肺结核病章。对肺、肠、肠系膜淋巴结、输卵管等结核病的早期诊断与积极治疗,是预防本病的重要措施。

(刘文忠)

推荐阅读文献

1. Anand B. Abdominal tuberculosis. 见 C. J. Hawkey 主编 Textbook of Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2nd edition, UK: Wiley-Blackwell, 342-348
2. Moon HW, Hur M. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an updated review. Ann Clin Lab Sci. 2013; 43: 221-229
3. Almadi MA1, Ghosh S, Aljebreen AM. Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge. Am J Gastroenterol. 2009; 104: 1003-1012

Notes

第七章　炎症性肠病

炎症性肠病(inflammatory bowel disease,IBD)是一类与免疫相关且病因未明的肠道炎性疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)、克罗恩病(Crohn disease,CD)和病理学不能确定为UC或CD的未定型结肠炎(indeterminate colitis,IC)。此类疾病有终生复发倾向。

IBD的流行病学有两个显著的特征:①发病率有明显的地域差异及种族差异,以北美、北欧最高;同一地域的白人明显高于黑人、犹太人明显高于非犹太人;②近几十年来IBD在亚洲和世界范围发病率有持续增高趋势。我国新近在南方(广州中山市)和北方(大庆市)地区流行病学研究显示:UC南北地区发病率接近,分别为3.14/10万和1.77/10万,而CD则南方明显高于北方,分别为1.09/10万和0.13/10万;总体UC的发病率高于CD,且轻中度UC比例高于欧美;CD少见,但非罕见。IBD发病高峰年龄为15~25岁,UC与CD的发病平均年龄分别在48岁和39岁左右;亦可见于儿童或老年,男女发病率无明显差异。

【病因和发病机制】 IBD的病因和发病机制尚未明确,已知肠道黏膜免疫系统异常反应所导致的炎症过程在IBD发病中起重要作用,目前认为这是由多因素相互作用所致,主要包括环境、遗传、感染与肠道菌群和免疫等因素。

(一) 环境因素

近几十年来,IBD(UC和CD)的发病率持续增高,这一现象首先出现在社会经济高度发达的北美、北欧,继而是西欧、南欧,之后在日本和南美;提示环境因素的变化在IBD发病中起重要作用。流行病学研究提出不少与IBD相关的环境因素,但很难以单一或几个因素来解释这一现象,其中可以肯定的是吸烟与CD恶化有关,相反对UC可能有保护作用。有一逐渐被接受的假说认为:环境变得越来越清洁,则儿童期肠道免疫系统接受的外源刺激减弱,由于早年形成的“免疫耐受”不完善,其后对肠道抗原刺激发生的免疫反应的自身调节就容易发生紊乱。

(二) 遗传因素

IBD发病的另一个重要现象是一级亲属发病率显著高于普通人群,而患者的配偶发病率不增加。瑞典一项大规模的研究发现,CD发病率单卵双胎显著高于双卵双胎。近年已有大量关于IBD相关基因的报道。早期研究主要集中在HLA等位基因以及细胞因子基因多态性上,但结果不一,主要可能与不同种族、人群遗传背景有关。近年对基因组进行定位克隆研究发现,欧美国家在IBD家族,位于第16号染色体上的基因CARD15/NOD2、第5号染色体上的基因OCTN和第10号染色体上的基因GLD5突变与IBD有关。研究还发现NOD2具有翻译针对细菌产物起反应的蛋白质功能。但亚洲国家的研究未发现NOD2基因变异与IBD的关系。目前认为,IBD不仅是多基因病,而且也是遗传异质性疾病(不同人由不同基因引起),患者可在一定的环境因素作用下由于遗传易感而发病。

(三) 感染与菌群因素

微生物在IBD发病中的作用一直受到重视,但至今尚未找到某一特异微生物病原与IBD有直接关系。有研究认为副结核分枝杆菌及麻疹病毒与CD有关,但尚缺有力证据。近年关于肠道微生物的另一观点正日益被关注,认为IBD是针对自身存在的肠道菌丛的异常免疫反应而引起的。支持这一观点的证据有:一是来自IBD的动物模型,用转基因或敲除基因方法造成免疫缺陷的IBD动物模型,在肠道无菌环境下不会发生肠道炎症,但若重新恢复肠道正常菌丛状态,

则出现肠道炎症。二是来自一系列对 IBD 的临床研究，这些研究证明 IBD 患者病变部位针对自身正常细菌抗原的细胞和体液免疫反应增强；临床上粪便转流术能防止 CD 复发，而手术复位后再发；抗生素或益生菌制剂治疗对某些 IBD 患者有效。

（四）免疫因素

肠道黏膜免疫反应的激活是导致 IBD 肠道炎症发生、发展和转归过程的直接原因。对 IBD 肠道免疫反应和炎症过程的研究有两个重要问题尚需解决。

1. IBD 免疫反应的激活　有多种假说，肠道特异性微生物抗原学说及针对肠上皮细胞的自身免疫学说尚缺乏证据。近年被广泛接受的学说认为，IBD 患者存在“免疫耐受”缺失，因而对正常肠道抗原（食物或微生物）发生异常免疫反应。正常情况下，肠道黏膜固有层存在低度的慢性炎症，可能是对肠腔内大量抗原性物质的适应性反应。如前述 IBD 患者由于免疫调节障碍，这种免疫反应不能被正常抑制，最终导致过度激活和难于自限。

2. IBD 肠道黏膜的免疫　近年的研究对免疫-炎症途径的细胞及分子生物学机制已有了比较深入的了解。已认识到 CD 是一种典型的 Th1 型反应，而 UC 则是一种非典型的 Th2 型反应。除免疫细胞外，肠道黏膜的非免疫细胞如上皮细胞、血管内皮细胞和间质细胞等亦参与免疫反应和炎症过程，它们之间相互作用从而释放出多种细胞因子及炎症介质，导致肠道炎症的发生和发展。在这一过程中还有许多参与炎症损害的物质如反应性氧代谢产物、一氧化氮等。认识这类免疫炎症过程中相互作用的信息传递网络，以及在不同疾病（UC 和 CD）和不同疾病过程中这一网络的变化，将有助于我们发现阻断这一传递过程的药物以用于 IBD 的治疗，抗肿瘤坏死因子 α（TNF-α）单克隆抗体成功用于 IBD 治疗便是例证。

目前对 IBD 病因和发病机制的认识可概括为：环境因素作用于遗传易感者，在肠道菌群的参与下，启动了肠道免疫及非免疫系统，最终导致免疫反应和炎症过程，可能由于免疫调节紊乱或（及）特异抗原的持续刺激，这种免疫炎症反应表现为过度亢进和难以自限。一般认为 UC 和 CD 是同一疾病的不同亚类，组织损伤的基本病理过程相似，但可能由于免疫反应类型不同，最终导致组织损害的表现不同。

第一节　溃疡性结肠炎

要点：

1. 溃疡性结肠炎病因不明，肠道慢性非特异性炎症。
2. 病变绝大多数累及直肠与结肠，并主要限于肠黏膜与黏膜下层。
3. 临床表现为慢性或亚急性腹泻和黏液脓血便等，结肠镜检查有助于诊断与鉴别诊断。
4. 一线治疗药物为氨基水杨酸制剂和糖皮质激素类药物；激素无效或依赖需应用免疫抑制和生物制剂。重视维持治疗。

溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）是一种病因尚未明确的直肠和结肠慢性非特异性炎症性疾病。病变主要限于大肠黏膜与黏膜下层。临床表现为腹泻、黏液脓血便、腹痛。病情轻重不等，多呈反复发作的慢性病程。

【病理】　病变位于大肠，呈连续性、弥漫性分布。多数在直肠乙状结肠，可扩展至降结肠、横结肠，亦可累及全结肠。约 5% 可累及回肠末端，称“倒灌性回肠炎”。活动期黏膜呈弥漫性炎症反应。固有膜内弥漫性淋巴细胞、浆细胞、单核细胞等浸润是 UC 的基本病变。活动期并有大

Notes

量中性粒细胞和嗜酸性粒细胞浸润，大量中性粒细胞浸润发生在固有膜、隐窝上皮（隐窝炎）、隐窝内（隐窝脓肿）及表面上皮。当隐窝脓肿融合溃破，黏膜出现广泛的小溃疡，并可逐渐融合成大片溃疡。

肉眼观见黏膜弥漫性充血、水肿，表面呈细颗粒状，脆性增加，糜烂及溃疡。由于结肠病变一般限于黏膜与黏膜下层，很少深入肌层，所以并发结肠穿孔、瘘管或腹腔脓肿少见。少数重症患者病变累及结肠全层，可发生中毒性巨结肠，肠壁重度充血、肠腔膨大、肠壁变薄，溃疡累及肌层甚至浆膜层，常并发急性穿孔。

缓解期由于结肠炎症在反复发作的慢性过程中，黏膜不断破坏和修复，致正常结构破坏。显微镜下见隐窝结构紊乱，表现为腺体变形、排列紊乱、数目减少等萎缩改变，伴杯状细胞减少和潘氏细胞化生。可形成炎性息肉。由于溃疡愈合瘢痕形成及黏膜肌层及肌层肥厚，使结肠变形缩短、结肠袋消失，甚至肠腔缩窄。少数患者发生结肠癌变。

【临床表现】

（一）消化系统表现

多数起病缓慢，少数急性起病，偶见急性暴发起病。多表现为发作期与缓解期交替，少数症状持续并逐渐加重。临床表现与病变范围、病型及病期等有关。

1. 腹泻伴黏液脓血便　见于绝大多数患者。腹泻主要与炎症导致大肠黏膜对水钠吸收障碍以及结肠运动功能异常有关，粪便中的黏液脓血则为炎症渗出、黏膜糜烂及溃疡所致。黏液脓血便是本病活动期的重要表现。大便次数及便血的程度反映病情轻重，轻者每日排便2～4次，便血少或无；重者可每日10次以上，脓血显见，甚至大量便血。粪质亦与病情轻重有关，多数为糊状，重可至稀水样。直肠病变重时可有"里急后重"表现。极少数患者可表现为便秘，常见于病变限于直肠或乙状结肠患者，是病变引起直肠排空功能障碍所致。

2. 腹痛　轻型患者可无腹痛或仅有腹部不适。一般诉有轻度至中度腹痛，多为左下腹或下腹的阵痛，亦可涉及全腹。有疼痛-便意-便后缓解/减轻的规律，常有里急后重。若并发中毒性巨结肠或炎症波及腹膜，有持续性剧烈腹痛。

3. 其他症状　可有腹胀，严重病例有食欲减退、恶心、呕吐。

4. 体征　轻、中型患者仅有左下腹轻压痛，有时可触及痉挛的降结肠或乙状结肠。重型和暴发型患者常有明显压痛和鼓肠。若有腹肌紧张、反跳痛、肠鸣音减弱应注意中毒性巨结肠、肠穿孔等并发症。直肠指检可有触痛及指套带血。

（二）全身表现

一般出现在中、重型患者。中、重型患者活动期常有低度至中度发热，高热多提示有并发症或见于重症且起病急者。重症或病情持续活动可出现衰弱、消瘦、贫血、低蛋白血症、水与电解质平衡紊乱等表现。

（三）肠外表现

本病可伴有多种肠外表现，包括外周关节炎、结节性红斑、坏疽性脓皮病、虹膜炎、前葡萄膜炎、口腔复发性溃疡等，这些肠外表现在结肠炎控制或结肠切除术后可缓解或恢复；骶髂关节炎、强直性脊柱炎、原发性硬化性胆管炎等，可与溃疡性结肠炎共存，但与溃疡性结肠炎本身的病情变化无关。国内报道肠外表现的发生率低于国外。

（四）临床分型

1. 临床类型　①初发型，指无既往史的首次发作；②慢性复发型，临床上最多见，发作期与缓解期交替。

2. 病变范围　根据蒙特利尔（Montreal）分型分为直肠型（E1）、左半结肠型（结肠脾曲以下）（E2）、广泛结肠型（病变扩展至结肠脾曲以上）（E3）。

3. 病情分期　分为活动期和缓解期。

Notes

4. 活动期严重程度　多采用改良 Truelove 和 Witts 疾病严重程度分型(表 4-7-1)和改良的 Mayo 评分系统分型(表 4-7-2),活动期轻度活动:3～5 分;中度活动:6～10 分;重度活动:11～12 分;临床缓解:评分≤2 分且无单个分项评分>1 分。后者加入内镜评判标准多用于科研。

表 4-7-1　改良 Truelove 和 Witts 疾病严重程度分型

项目	轻度	中度	重度
大便(次/日)	<4	4～6	>6(血便)
脉搏(次/分)	<90	<100	>100
血细胞比容(%)	正常	30～40	<30
体重下降(%)	无	<10	>10
体温(℃)	正常	<37.5	>37.5
ESR(mm/h)	<20	20～30	>30
白蛋白(g/L)	正常	30～35	<30

表 4-7-2　改良的 Mayo 评分系统

项目	0 分	1 分	2 分	3 分
排便次数	正常	比正常增加 1～2 次/天	比正常增加 3～4 次/天	比正常增加 5 次/天或以上
血便	未见	不到一半时间便中混血	大部分时间便中混血	一直存在出血
内镜发现	正常或无活动病变	轻度病变(红斑、血管纹理减少轻度易脆)	中度病变(明显红斑、血管纹理缺乏易脆、糜烂)	重度病变(自发性出血,溃疡形成)
医师总体评价	正常	轻度病变	中度病变	重度病变

【并发症】

(一) 中毒性巨结肠

中毒性巨结肠(toxic megacolon)多发生在重症 UC 患者。国外报道发生率在重症患者中约有 5%。此时结肠病变广泛而严重,累及肌层与肠肌神经丛,肠壁张力减退,结肠蠕动消失,肠内容物与气体大量积聚,引起急性结肠扩张,一般以横结肠最为严重。常因低钾、钡剂灌肠/结肠镜检查、使用抗胆碱能药物或阿片类制剂而诱发。临床表现为病情急剧恶化,毒血症明显,有脱水与电解质平衡紊乱,出现鼓肠、腹部压痛,肠鸣音消失。血常规白细胞计数显著升高。X 线腹部平片可见结肠扩大,结肠袋形消失。本并发症预后差,易引起急性肠穿孔。

(二) 直肠结肠癌变

多见于广泛性结肠炎、幼年起病而病程漫长者。国外有报道起病 20 年和 30 年后癌变率分别为 7.2% 和 16.5%。癌变常发生在黏膜下,易漏诊。

(三) 其他并发症

肠道大出血在本病发生率约 3%。急性肠穿孔多与中毒性巨结肠有关。肠梗阻少见,发生率远低于 CD。

【实验室和辅助检查】

(一) 血液检查

血红蛋白在轻型病例多正常或轻度下降,中、重型病例有轻或中度下降,甚至重度下降。白细胞计数在活动期可有增高。血沉增快和 C-反应蛋白增高是活动期的标志。严重或病情持续

Notes

的病例血白蛋白下降。

(二) 粪便检查

粪便常规检查肉眼观常有黏液脓血,显微镜检见红细胞和脓细胞,急性发作期可见巨噬细胞。粪便病原学检查的目的是排除感染性结肠炎,为本病诊断的一个重要步骤,需反复多次进行,检查内容包括:①常规致病菌培养。排除痢疾杆菌和沙门菌等感染,根据情况选择特殊细菌培养以排除空肠弯曲菌、艰难梭菌、耶尔森菌、真菌等感染;②取新鲜粪便,注意保温,找溶组织阿米巴滋养体及包囊;③有血吸虫疫水接触史者作粪便集卵和孵化以排除血吸虫病。

(三) 自身抗体检查

欧美的不少研究报道,血中外周型抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies,p-ANCA)和抗酿酒酵母抗体(anti-saccharomyces cerevisiae antibodies,ASCA)分别为UC和CD的相对特异性抗体,同时检测这两种抗体有助于UC和CD的诊断和鉴别诊断,若p-ANCA+/ASCA-,对诊断UC有帮助,其在亚洲IBD患者的诊断价值低于欧美。

(四) 结肠镜检查

结肠镜检查是本病诊断与鉴别诊断的最重要手段之一。应作全结肠及回肠末段检查,直接观察肠黏膜变化,取活组织检查,并确定病变范围。UC病变呈连续性、弥漫性分布、从肛端直肠开始逆行向上扩展,内镜下重要改变有:①黏膜粗糙呈细颗粒状,弥漫性充血、水肿,血管纹理模糊,质脆、出血,可附有脓性分泌物;②病变明显处见弥漫性糜烂或多发性浅溃疡(图4-7-1/文末彩图4-7-1);③慢性病变见假息肉及桥状黏膜,结肠袋往往变钝或消失。

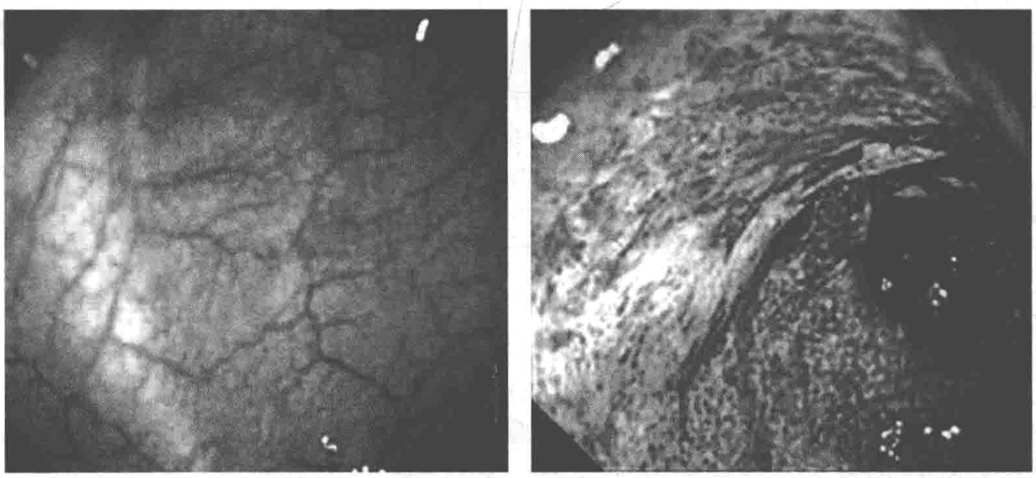


图4-7-1 炎症性肠病

(五) X线钡剂灌肠检查

X线钡剂灌肠检查所见X线征主要有:①黏膜粗乱及(或)颗粒样改变;②多发性浅溃疡,表现为管壁边缘毛糙呈毛刺状或锯齿状以及见小龛影,亦可有炎症性息肉而表现为多个小的圆或卵圆形充盈缺损;③结肠袋消失,肠壁变硬,肠管缩短、变细,可呈铅管状。结肠镜检查比X线钡剂灌肠检查准确,有条件宜行结肠镜全结肠检查,检查有困难时辅以钡剂灌肠。重型病例不宜作钡剂灌肠(和结肠镜),以免加重病情或诱发中毒性巨结肠。

【诊断和鉴别诊断】

(一) 诊断

具有持续或反复发作腹泻和黏液脓血便、腹痛、里急后重,伴有(或不伴)不同程度全身症状者,在排除细菌性痢疾、阿米巴痢疾、慢性血吸虫病、肠结核等感染性肠炎及CD、缺血性肠炎、放射性肠炎等非感染性肠炎基础上,具有上述结肠镜检查重要改变中至少1项及黏膜活检组织学所见可以诊断本病(无条件进行结肠镜检查,而X线钡剂灌肠检查具有上述X线征象中至少1

Notes

项，也可诊断本病，但不够可靠）。如果临床表现不典型而有典型结肠镜检查表现及黏膜活检组织学所见（或典型X线钡剂灌肠检查表现）者也可诊断本病；有典型临床表现或典型既往史而目前结肠镜检查或X线钡剂灌肠检查无典型改变，应列为"疑诊"随访。特别强调本病并无特异性改变，各种病因均可引起类似的肠道炎症改变，故只有在认真排除各种可能有关的病因后才能作出诊断。一个完整的诊断应包括其临床类型及病变范围、病情分期、病情严重程度（表4-7-1）及并发症。

（二）鉴别诊断

1. 慢性细菌性痢疾　常有急性菌痢病史，粪便检查可分离出痢疾杆菌，结肠镜检查时取黏液脓性分泌物培养的阳性率较高，抗菌药物治疗有效。

2. 阿米巴肠炎病变　主要侵犯右侧结肠，也可累及左侧结肠，结肠溃疡较深，边缘潜行，溃疡间的黏膜多属正常。粪便或结肠镜取溃疡渗出物检查可找到溶组织阿米巴滋养体或包囊。血清抗阿米巴滋养体抗体阳性。抗阿米巴治疗有效。

3. 血吸虫病　有疫水接触史，常有肝脾大，粪便检查可发现血吸虫卵，孵化毛蚴阳性，直肠镜检查在急性期可见黏膜黄褐色颗粒，活检黏膜压片或组织病理检查发现血吸虫卵。免疫学检查亦有助鉴别。

4. 克罗恩病（表4-7-3）　当CD的病变单纯累及结肠，此时鉴别诊断十分重要，因为，两者在治疗反应和预后上有所差异，最重要的是当需要考虑手术治疗时，术式选择有很大差异。例如全结肠切除加回肠储袋肛管吻合术仅适用于UC而不适用于CD，该术式对前者为根治性治疗，而用于后者则术后回肠吻合口复发率非常高。然而，即使仔细鉴别，仍有少部分（西方报道约10%）结肠IBD无法确定分类，即IC，需要经过长期随访才能作出判断。

表4-7-3　溃疡性结肠炎与克罗恩的鉴别

	溃疡性结肠炎	克罗恩病
脓血便	多见	无/或少见
病变分布	病变连续	呈节段性
病变范围	结、直肠受累	全消化道
常见受累部位	直肠	回盲部
肠腔狭窄	少见，中心性	多见、偏心性
内镜表现	溃疡浅，黏膜弥漫性充血水肿、颗粒状，脆性增加	纵行溃疡、卵石样外观，病变间黏膜外观正常（非弥漫性）
活检特征	固有膜全层弥漫性炎症、隐窝脓肿、隐窝结构明显异常、杯状细胞减少	裂隙状溃疡、非干酪性肉芽肿、黏膜下层淋巴细胞聚集

5. 大肠癌　多见于中年以后，直肠指检常可触到肿块，结肠镜与X线钡剂灌肠检查对鉴别诊断有价值，活检可确诊。须注意UC也可引起结肠癌变。

6. 肠易激综合征　粪便有黏液但无脓血，显微镜检查正常，结肠镜检查无器质性病变。

7. 其他　其他感染性肠炎（如肠结核、沙门菌结肠炎、耶尔森菌肠炎、空肠弯曲菌肠炎、抗菌药物相关性肠炎、真菌性肠炎等）、缺血性结肠炎、放射性肠炎、胶原性结肠炎、白塞病、结肠息肉、结肠憩室炎等应和本病鉴别。

【治疗】

（一）一般治疗

强调休息、饮食和营养。对活动期患者应有充分休息，以减少精神和体力负担，并予流质饮食，待病情好转后改为富营养少渣饮食。部分患者发病可能与牛乳过敏或不耐受有关，故应注

意询问有关病史并限制乳制品摄入。重症患者应住院治疗，及时纠正水、电解质平衡紊乱，贫血者可输血，低蛋白血症者输注人血白蛋白。病情严重应禁食，并予完全胃肠外营养治疗。患者的情绪对病情会有影响，可予以心理治疗。

对腹痛、腹泻的对症治疗，要权衡利弊，使用抗胆碱能药物或止泻药如地芬诺酯(苯乙哌啶)或洛哌丁胺宜慎用，特别是大剂量，在重症患者有诱发中毒性巨结肠的危险。

抗生素治疗对一般病例并无指征。但对重症有继发感染者，应积极抗菌治疗，予以广谱抗生素，静脉给药，合用甲硝唑对厌氧菌感染有效。

（二）药物治疗

1. 氨基水杨酸制剂　是治疗 UC 的常用药物。柳氮磺吡啶(简称 SASP)口服后大部分到达结肠，经肠菌分解为5-氨基水杨酸(简称5-ASA)与磺胺吡啶，前者是主要有效成分，其滞留在结肠内与肠上皮接触而发挥抗炎作用。其作用机制尚未完全清楚，可能是通过影响花生四烯酸代谢的一个或多个步骤，抑制前列腺素合成；清除氧自由基而减轻炎症反应；抑制免疫细胞的免疫反应等。该药适用于轻、中型患者或重型经糖皮质激素治疗已有缓解者的维持治疗。用药方法为4g/d，分4次口服；病情缓解可减量使用，然后改为维持量2g/d，分次口服。不良反应分为两类，一类是剂量相关的不良反应如恶心、呕吐、食欲减退、头痛、可逆性男性不育等，餐后服药可减轻消化道反应。另一类不良反应属于过敏，有皮疹、粒细胞减少、自身免疫性溶血、再生障碍性贫血等，因此服药期间必须定期复查血象，一旦出现不良反应，应改用其他药物。5-ASA 的特殊制剂，其能到达小肠(个别制剂)、回肠末端、结肠发挥药效，这类制剂有美沙拉嗪(mesalamine)，奥沙拉嗪(olsalazine)和巴柳氮(balsalazide)。5-ASA 新型制剂疗效与 SASP 相仿，优点是不良反应明显减少，但价格较 SASP 高。SASP 和 5-ASA 的栓剂以及 5-ASA 灌肠剂，适用于病变局限在直肠患者。

2. 糖皮质激素(简称激素)　对急性发作期有较好疗效。基本作用机制为非特异性抗炎和抑制免疫反应。适用于对氨基水杨酸制剂疗效不佳的轻、中型患者，特别适用于中、重型活动期患者。一般予口服泼尼松0.75mg/kg体重，40～60mg/d；重症患者先予较大剂量静脉滴注，如氢化可的松300～400mg/d或甲泼尼龙40mg/d，7～14天后改为口服泼尼松50～60mg/d。病情缓解后逐渐减量至停药；激素减量到10mg/d应不少于3个月。

病变局限在直肠、乙状结肠患者，可用琥珀酸钠氢化可的松100mg(不能用氢化可的松醇溶制剂)或地塞米松4～5mg加生理盐水60～100ml作保留灌肠，每天1次，病情好转后改为每周2～3次，疗程1～3个月。也可使用布地奈德灌肠剂3mg/d。

3. 免疫抑制剂和生物制剂　硫唑嘌呤或巯嘌呤适用于那些激素减量后症状复发或激素减停后3月内复发的患者，即激素依赖者，加用这类药物后可逐渐减少激素用量甚至停用，(使用方法及注意事项详见本章第二节“克罗恩病”)。重型 UC 急性发作静脉用糖皮质激素治疗无效者，采用“拯救”治疗：①环孢素(cyclosporine)：2～4mg/(kg·d)，静脉滴注7～14天，有效者改为口服4～6mg/(kg·d)，由于其肾毒性，疗程多在6个月减停；大部分患者可取得暂时缓解而避免急诊手术；②TNF-α 单克隆抗体(英夫利昔单抗，infliximab)：为促炎性细胞因子的拮抗剂，临床试验证明其对传统治疗无效的活动性 UC 有效，特别是使激素抵抗患者而避免急诊手术。具体用法同 CD。

（三）手术治疗

紧急手术指征为：并发大出血、肠穿孔、重型患者特别是合并中毒性巨结肠经积极内科治疗无效且伴严重毒血症者。择期手术指征：①并发结肠癌变；②慢性持续型病例内科治疗效果不理想而严重影响生活质量，或虽然用糖皮质激素可控制病情但因不良反应太大不能耐受者。术式一般采用全结肠切除加回肠造瘘术。为避免回肠造瘘缺点，近年采用回肠储袋肛管吻合术，既切除全结肠及剥离直肠黏膜和黏膜下层，又保留了肛门排便功能，大大改善了患者的术后生

Notes

活质量。

(四) 活动期治疗方案的选择

根据病情严重程度和病变部位,结合治疗反应来决定。直肠型:主要予以5-ASA或糖皮质激素保留灌肠(每晚睡前),可辅以口服氨基水杨酸制剂。轻、中度UC:先予口服氨基水杨酸制剂,可辅以5-ASA或糖皮质激素保留灌肠;疗效不佳者改为口服糖皮质激素,病变广泛累及全结肠可首选口服糖皮质激素治疗。重型UC:先予静脉使用糖皮质激素后改口服;足量治疗7天症状无改善者需考虑予以环孢素、生物制剂静滴或手术治疗。糖皮质激素疗效不佳或激素依赖的慢性持续型患者:加用免疫抑制剂如硫唑嘌呤治疗;仍疗效不佳可转换其他免疫抑制剂或生物制剂;药物不良反应严重已明显影响生活质量者考虑手术治疗。

(五) 缓解期维持治疗

缓解期必须予维持治疗。氨基水杨酸制剂维持治疗,维持治疗的剂量和疗程尚未统一,我国推荐以活动期有效治疗量的半量(如柳氮磺吡啶2g/d)维持治疗1~3年。对于病情重、复发频的患者维持治疗的剂量宜大、疗程更长。对慢性持续型用硫唑嘌呤等免疫抑制剂获得缓解者,则用原剂量免疫抑制剂作维持治疗。

【预后】 本病一般呈慢性病程,为终身复发性疾病,轻型及长期缓解者预后较好。重症且急性起病、有并发症及年龄>60岁者预后不良,但近年由于治疗水平提高,病死率已明显下降。慢性持续活动或反复发作频繁者,预后较差,但如能合理选择手术治疗,亦可望得到恢复。病程漫长者癌变危险性增加,应注意随访。

第二节　克罗恩病

要点:

1. 克罗恩病是病因不明的胃肠道慢性非特异、肉芽肿性疾病。
2. 病变可累及从口腔至肛门的全消化道,但以回肠末段和盲肠多见,病变累及肠壁全层。
3. 临床表现为腹痛、腹泻、腹块及肠梗阻,并伴有关节、皮肤等肠外表现。病理是确诊的唯一手段。注意与肠结核鉴别。
4. 治疗以糖皮质激素及免疫抑制剂为主,前两者无效时应选用生物制剂。
5. 重视维持治疗,特别是手术后应予治疗和维持治疗。

克罗恩病(Crohn disease,CD)是一种病因尚不十分清楚的胃肠道慢性炎性肉芽肿性疾病。病变多见于末段回肠和邻近结肠,但从口腔至肛门各段消化道均可受累,呈节段性或跳跃式分布。临床上以腹痛、腹泻、腹块、瘘管形成和肠梗阻为特点,可伴有发热、营养障碍等全身表现以及关节、皮肤、眼、口腔黏膜、肝等肠外损害。本病有终生复发倾向,重症患者迁延不愈,预后不良。

【病理】 病变同时累及回肠末段与邻近右侧结肠者最为多见,约占半数;只累及小肠者占其次,主要在回肠,少数见于空肠;局限在结肠者约占20%,以右半结肠多见。病变可同时累及阑尾、直肠、肛门,而病变累及口腔、食管、胃、十二指肠受累较少见。

大体形态上,CD特点为:①病变呈节段性或跳跃性,而非连续性;②黏膜溃疡的特点:早期呈鹅口疮样溃疡;随后溃疡增大,形成纵行溃疡和深"裂隙"溃疡,将黏膜分割呈鹅卵石样外观;③病变累及肠壁全层,肠壁增厚变硬,肠腔狭窄。

Notes

组织学上,CD 的特点为:①非干酪坏死性肉芽肿,由类上皮细胞和多核巨细胞构成,可发生在肠壁各层和局部淋巴结;②裂隙溃疡,可深达黏膜下层甚至肌层;③肠壁各层炎症,伴充血、水肿、淋巴管扩张、淋巴组织增生和纤维组织增生。

肠壁全层病变致肠腔狭窄可发生肠梗阻。溃疡慢性穿孔引起局部脓肿,或穿透至其他肠段、器官、腹壁,形成内瘘或外瘘。肠壁浆膜纤维素渗出、慢性穿孔均可引起肠粘连。

【临床表现】 起病大多隐匿、缓慢进展,从发病至确诊往往需数月至数年,病程呈慢性,长短不等的活动期与缓解期交替,为终生复发疾病。少数急性起病,可表现为急腹症,酷似急性阑尾炎或急性肠梗阻。本病临床表现在不同病例差异较大,多与病变部位、病期及并发症有关。

(一) 消化系统表现

1. 腹痛 为最常见症状。多位于右下腹或脐周,间歇性发作,常为痉挛性阵痛或腹鸣。常于进餐后加重,排便或肛门排气后缓解。腹痛的发生可能与肠内容物通过炎症、狭窄肠段,引起局部肠痉挛有关。腹痛亦可由部分或完全性肠梗阻引起,此时伴有肠梗阻症状。出现持续性腹痛和明显压痛,提示炎症波及腹膜或腹腔内脓肿形成。全腹剧痛和腹肌紧张,可能系病变肠段急性穿孔所致。

2. 腹泻 亦为本病常见症状之一,主要由病变肠段炎症渗出、蠕动增加及继发性吸收不良引起。病程早期间歇发作,病程后期可转为持续性。粪便多为糊状,一般无肉眼脓血。病变累及远端结肠或肛门直肠者,可有黏液脓血便及里急后重。

3. 腹部包块 约见于 10% ~20% 患者,由于肠粘连、肠壁增厚、肠系膜淋巴结肿大、内瘘或局部脓肿形成所致。多位于右下腹与脐周。固定的腹块提示有粘连,多已有内瘘形成。

4. 瘘管 因透壁性炎性病变穿透肠壁全层至肠外组织或器官而形成。瘘管形成是 CD 的临床特征之一,是与 UC 鉴别的依据。瘘分内瘘和外瘘,前者可通向其他肠段、肠系膜、膀胱、输尿管、阴道、腹膜后等处,后者通向腹壁或肛周皮肤。肠段之间内瘘形成可致腹泻加重及营养不良。肠瘘通向的组织与器官因粪便污染可致继发性感染。外瘘或通向膀胱、阴道的内瘘均可见粪便与气体排出。

5. 肛门周围病变 肛门周围病变(perianal disease)包括肛门直肠周围瘘管、脓肿形成及肛裂等病变,见于部分结肠受累者。有时肛周病变可为本病的首发或突出的临床表现。

(二) 全身表现

与 UC 比 CD 全身表现较多且较明显,主要有:

1. 发热 为常见的全身表现之一,与肠道炎症活动及继发感染有关。间歇性低热或中度热常见,少数呈弛张高热伴毒血症。少数患者以发热为主要症状,甚至较长时间不明原因发热之后才出现消化道症状。

2. 营养障碍 由慢性腹泻、食欲减退及慢性消耗等因素所致。表现为消瘦、贫血、低蛋白血症和维生素缺乏等。青春期前患者常有生长发育迟滞。

3. 肠外表现 CD 可有全身多个系统损害,因而伴有一系列肠外表现,包括:杵状指(趾)、关节炎、结节性红斑、坏疽性脓皮病、口腔黏膜溃疡、虹膜睫状体炎、葡萄膜炎、小胆管周围炎、硬化性胆管炎、慢性活动性肝炎等,淀粉样变性或血栓栓塞性疾病亦偶有所见。

【并发症】 肠梗阻最常见,其次为腹腔内脓肿,偶可并发急性穿孔或大量便血。直肠或结肠黏膜受累者可发生癌变。肠外并发症有胆结石症,系胆盐的肠内吸收障碍引起;可有尿路结石,可能与脂肪吸收不良使肠道内草酸盐吸收过多有关。脂肪肝颇常见,与营养不良及毒素作用等因素有关。

【实验室和辅助检查】

(一) 实验室检查

Notes

贫血常见;活动期周围血白细胞增高,血沉加快,C-反应蛋白增高;人血白蛋白常有降低;粪

便隐血试验常呈阳性；有吸收不良综合征者粪脂排出量增加并可有相应吸收不良改变。血清自身抗体检查参见本章第一节“溃疡性结肠炎”。

（二）X 线检查

小肠病变行胃肠钡餐检查，结肠病变行钡剂灌肠检查。X 线表现为肠道炎性病变，可见黏膜皱襞粗乱、纵行溃疡或裂沟、鹅卵石征、假息肉、多发性狭窄、瘘管形成等 X 线征象，病变呈节段性分布。由于病变肠段激惹及痉挛，钡剂很快通过而不停留该处，称为跳跃征；钡剂通过迅速而遗留一细线条状影，称为线样征，该征亦可能由肠腔严重狭窄所致。由于肠壁深层水肿，可见填充钡剂的肠袢分离。CT 检查及 B 超检查对腹腔脓肿诊断有重要价值；小肠和结肠 CT 成像对了解小肠和结肠病变分布，肠腔的狭窄程度以及通过肠壁增厚和强化等改变利于 CD 的诊断及鉴别诊断。

（三）结肠镜检查

结肠镜行全结肠及回肠末段检查。病变呈节段性（非连续性）分布，见纵行溃疡，溃疡周围黏膜正常或增生呈鹅卵石样，病变之间黏膜外观正常（非弥漫性），可见肠腔狭窄，炎性息肉。病变处多部位深凿活检有时可在黏膜固有层发现非干酪坏死性肉芽肿或大量淋巴细胞聚集。

因 CD 为肠壁全层性炎症、累及范围广，故其诊断往往需要 X 线与结肠镜检查的相互配合。结肠镜检查直视下观察病变，对该病的早期识别、病变特征的判断、病变范围及严重程度的评估较为准确，且可取活检，但其只能观察至回肠末段，遇肠腔狭窄或肠粘连时观察范围会进一步受限。

（四）胶囊内镜与小肠镜

胶囊内镜是无创、安全的小肠检查方法，它可以观察传统 X 线不能发现的早期小肠黏膜病变：小肠节段性多发性糜烂、溃疡以及狭窄病变。双气囊小肠镜为有创的检查方法，其优点是可进行活检，并适用于不宜进行胶囊内镜的小肠明显狭窄患者。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

中青年患者有慢性反复发作性右下腹或脐周痛伴腹泻、腹块、发热等表现，X 线或（及）结肠镜检查发现肠道炎性病变主要在回肠末段与邻近结肠且呈节段性分布者，应考虑 CD 的诊断。CD 诊断主要根据临床表现、内镜检查和 X 线检查所见进行综合分析，典型者可作出临床诊断（如活检黏膜固有层见非干酪坏死性肉芽肿或大量淋巴细胞聚集更支持诊断），但必须排除各种肠道感染性或非感染性炎症疾病及肠道肿瘤。鉴别困难时需靠手术探查获得病理诊断。WHO 提出的 CD 诊断要点可供参考，见表 4-7-4。长期随访有助于确定或修正诊断。其活动程度依据 CD 活动指数（CDAI）评估，Harvey 简化 CDAI 在临床更为实用，见表 4-7-5。也可上网 http://www.ibdjohn.com/cdai 直接得到 CDAI 评分。

表 4-7-4　克罗恩病诊断要点

	临床	影像	内镜	活检	切除标本
①非连续性或节段性病变		+	+		+
②铺路石样表现或纵行溃疡		+	+		+
③全壁性炎症病变	+（腹块）	+（狭窄）	+（狭窄）		+
④非干酪样肉芽肿				+	+
⑤裂沟、瘘管	+	+			+
⑥肛门部病变	+			+	+

具有上述①②③者为疑诊，再加上④⑤⑥三项中任何一项者可作出临床诊断。有第④项者，只要再加上①②③三项中的任何两项亦可作出临床诊断

表 4-7-5 Harvey 简化 CADI 计算法

①一般情况	0 良好	1 稍差	2 差	3 不良	4 极差
②腹痛	0 无	1 轻	2 中	3 重	
③腹泻、稀便	每日 1 次记 1 分				
④腹块(医师认定)	0 无	1 可疑	2 确定	3 伴触痛	
⑤并发症(关节痛、巩膜炎、结节性红斑、坏疽性脓皮病、阿佛他溃疡、新瘘管及脓肿等)每个症状记 1 分					

注:<4 分为缓解期,5~8 分为中度活动期,9 分以上为重度活动期

（二）鉴别诊断

需与各种肠道感染性或非感染性炎症疾病及肠道肿瘤鉴别。应特别注意,急性发作时与阑尾炎、慢性发作时与肠结核及肠道淋巴瘤、病变单纯累及结肠者与 UC 进行鉴别。在我国与肠结核的鉴别至关重要。

1. 肠结核　回盲部肠结核与 CD 鉴别相当困难。肠镜下所见两病并无特征性区别,一般来说,纵行溃疡多见于 CD,而环行溃疡多见于结核。肠结核可有肠外结核病的过去史或现在史;瘘管及肛门周围病变少见;结核菌素试验阳性等有助于与 CD 鉴别。鉴别困难者,建议先行诊断性抗结核治疗。有手术适应证者可行手术探查,病变肠段与肠系膜淋巴结病理组织学检查发现干酪坏死性肉芽肿可获确诊。

2. 小肠恶性淋巴瘤　原发性小肠恶性淋巴瘤可较长时间内局限在小肠,部分患者肿瘤可呈多灶性分布,此时与 CD 鉴别有一定困难。如 X 线检查见小肠同时受累、节段性分布、纵行溃疡、鹅卵石征、瘘管形成等有利于 CD 诊断;如 X 线检查见一肠段内广泛侵蚀、呈较大的指压痕或充盈缺损,B 型超声或 CT 检查肠壁明显增厚、腹腔淋巴结肿大,多支持小肠恶性淋巴瘤诊断。小肠恶性淋巴瘤一般进展较快,活检并做免疫组化可确诊,必要时手术探查可获病理确诊。

3. UC　鉴别要点见本章第一节“溃疡性结肠炎”。

4. 急性阑尾炎　腹泻少见,常有转移性右下腹痛,压痛限于麦氏点,血象白细胞计数增高更为显著,可资鉴别,但有时需剖腹探查才能明确诊断。

5. 其他　如血吸虫病、慢性细菌性痢疾、阿米巴肠炎、其他感染性肠炎(耶尔森杆菌、空肠弯曲菌、艰难梭菌等感染)、出血坏死性肠炎、缺血性肠炎、放射性肠炎、胶原性肠炎、白塞病、大肠癌以及各种原因引起的肠梗阻,在鉴别诊断中亦需考虑。

【治疗】　治疗目的是控制病情活动、维持缓解及防治并发症。

（一）一般治疗

必须戒烟。强调饮食调理和营养补充,一般给高营养低渣饮食,适当给予叶酸、维生素 B_{12} 等多种维生素及微量元素。要素饮食(完全胃肠内营养)或完全胃肠外营养在补给营养同时,还有助减轻病变活动性,可视病情需要及并发症情况分别选用之。

（二）药物治疗

1. 氨基水杨酸制剂　柳氮磺吡啶仅适用于病变局限于结肠者;不同剂型的美沙拉嗪可在小肠、回肠及结肠定位释放,故适用于病变在小肠、回肠末段及结肠者。该类药物一般用于控制轻型患者的活动性;也可用作缓解期或手术后的维持治疗,但疗效并不肯定。

2. 糖皮质激素　是控制病情活动期最有效的药物,适用于中、重型患者或对氨基水杨酸制剂无效的轻型患者。糖皮质激素在 CD 的应用必须特别注意以下几点:①给药前必须排除结核与腹腔脓肿等感染的存在。②初始剂量要足[如泼尼松 0.75mg/(kg·d)]。③减量要慢,病情缓解后剂量逐渐减少。从泼尼松足量减至 10mg/d 应大于 3 月,每 7~14 天将日量减 5mg,并将减量的速度改为每 14~21 天将日量减 5mg。④大部分患者表现为激素依赖,每于减量或停药 1 年内复发。因此对激素依赖者应加用免疫抑制剂(见下述)。⑤长期激素治疗应同时补充钙

剂及维生素 D 以预防骨病发生。布地奈德(budesonide)为新型糖皮质激素，主要在肠道局部起作用，故全身不良反应大大减少，仅用于回盲型轻中度 CD。

3. 免疫抑制剂　近年研究已确定免疫抑制剂对 CD 的治疗价值。硫唑嘌呤(azathioprine)或巯嘌呤(6-mercaptopurine，6-MP)适用于对糖皮质激素治疗效果不佳或对激素依赖病例，剂量前者为 1.5～2.5mg/(kg·d)，后者为 0.75～1.5mg/(kg·d)。该类药物起效时间约需 3～6 个月，故宜在激素使用过程中加用，继续使用激素 3～4 个月后再将激素逐渐减量至停用。约 60% 激素依赖患者可成功将激素撤除；该类药物常见严重不良反应为白细胞减少等骨髓抑制表现，亦会诱发胰腺炎、肝损害。对原有慢性病毒性肝炎患者可致肝炎活动。甲氨蝶呤(methotrexate)为二线药物，沙利度胺(thalidomide)亦可应用，但目前的临床应用经验较少。

4. 抗菌药物　某些抗菌药物如甲硝唑 10～15mg/(kg·d)、环丙沙星(500mg、每日 2 次)控制病情活动有一定疗效，且对并发症亦有治疗作用，甲硝唑对肛周瘘管疗效较好，喹诺酮类药物对瘘有效。上述药物单独应用虽有一定疗效，但长期应用不良反应大，故临床上一般与其他药物联合短期应用，以增强疗效。

5. 其他　抗 TNF-α 单克隆抗体(英夫利昔单抗)为促炎性细胞因子的拮抗剂，临床试验证明对传统治疗无效的活动性 CD 有效，重复治疗可取得较长期缓解。常用剂量为 5mg/kg，诱导缓解：分别在 0、2、6 周给药，维持缓解为每 8 周给药 1 次；一般维持 1～2 年；过敏为该药常见不良反应，感染为该药的禁忌证。

（三）手术治疗

手术适应证为内科治疗无效及存在并发症，后者包括完全性肠梗阻、急性穿孔或不能控制的大量出血等。对肠梗阻应注意区分炎症活动引起的功能性痉挛与纤维狭窄引起的机械梗阻，前者经禁食、积极内科治疗可缓解而不需手术；对没有合并脓肿形成的瘘管，积极内科保守治疗有时亦可使其闭合。手术方式主要是病变肠段切除。本病手术后复发率高。

（四）维持治疗

CD 同 UC 需要维持治疗，激素对于维持治疗无效。CD 术后必须予治疗或维持治疗，维持治疗时间推荐 3 年；经免疫抑制剂治疗缓解后，仍用其治疗剂量的 AZA/6-MP 继续长程维持。经生物制剂治疗缓解后，可继续用之维持治疗或转化为免疫抑制剂维持。

【预后】　本病可经治疗好转，也可自行缓解。但多数患者反复发作，迁延不愈。其中相当部分患者在其病程中因出现并发症而手术治疗，甚至多次手术，预后不佳。

（钱家鸣）

推荐阅读文献

1. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. J Crohns Colitis, 2010, 4(1): 7-47
2. 中华医学会消化病分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年). 胃肠病学, 2012, 17(12): 763-781

第八章 大 肠 癌

要点：

1. 大肠癌发病率逐年升高。
2. 多数大肠癌源于腺瘤性息肉。
3. 高危人群的筛查可以发现早期病灶，黏膜内癌和息肉癌变可在内镜下彻底切除。
4. TNM 分期可以指导临床治疗的选择。

大肠癌包括结肠癌与直肠癌(colorectal cancer,CRC),属大肠黏膜上皮恶性肿瘤。男女发病差别不大,我国发病年龄比欧美提前。多年来,世界上多数国家 CRC 发病率呈上升趋势,我国新发病例以 4%/年的速度增加,现占所有恶性肿瘤的第 4 位,上海 2008 年更升至第 2 位。欧美筛查 CRC 逐步推广,相关病变得到及早发现和处理,生存率逐年提高。

【病因和发病机制】 目前的研究表明 CRC 是环境因素与遗传因素综合作用的结果。

(一) 环境因素

CRC 发病率低的亚洲人移民到美国后,第一代 CRC 发病率即上升,第二代已接近美国人,表明环境因素相当重要,高脂肪与食物纤维不足是其中的关键。高脂肪饮食(特别是饱和脂肪酸和动物脂肪)刺激胆汁分泌,增加大肠中胆汁酸与中性固醇的浓度,肠菌群作用下产生各种致癌物质,而食用纤维减少使肠通过时间延长、肠菌群失调、肠腔内致癌物质浓度增高,发生 CRC 的机会大大增加。腌制食品中含有的亚硝胺类化合物和高蛋白食物油炸后产生的杂环胺均有明显的致癌、致突变作用。

(二) 遗传因素

约 20% 的 CRC 归因危险度与遗传背景有关,主要有遗传性非息肉病性大肠癌(hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC, 也称林奇综合征)和家族性腺瘤性息肉病(familia adenomatous polyposis, FAP)。HNPCC 在结直肠癌患者中的发生率为 1/35,分子学特征是 DNA 错配修复基因突变,肿瘤细胞出现微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)。FAP 腺瘤超过 100 枚以上,属常染色体显性遗传病,位于 5q21 的 APC 基因突变,癌变率为 34% ~83%。

(三) 腺瘤与癌基因

85% 的 CRC 源于腺瘤(adenomatous polyp),故腺瘤被认为是癌前疾病,癌变危险因素有:左半结肠息肉、女性、多发、广基、直径>2cm、绒毛状腺瘤、锯齿状腺瘤,从腺瘤发展成浸润性癌约需 10 年。在正常肠上皮→过度增生上皮→早期腺瘤→中期腺瘤→后期腺瘤→癌→癌转移的演变过程与基因变化的关系比较清晰,APC 基因→kras 基因→DCC 基因→p53 基因分阶段参与了整个癌变过程。

(四) 其他因素

病变范围广、病程长的溃疡性结肠炎可发生癌变;血吸虫肠炎发生癌变增加;胆囊切除术后 CRC 发病率稍增加。还有些 CRC 没有特定的良性病变或癌前病变,直接从正常黏膜发生成癌。

【病理学】 我国 CRC 50% ~70% 位于直肠(而欧美 60% 位于结肠),25% 位于乙状结肠,其

余依次为盲肠、升结肠、降结肠、横结肠。随着生活习惯的改变右半结肠癌发病率有所增高。

CRC 组织学类型有管状腺癌、乳头状腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌、腺鳞癌、未分化癌、鳞癌，以管状腺癌最多见。

CRC 临床病理分期的不同预后不同，常用的有 Dukes 分期和 TNM 分期（表 4-8-1）。临床术前较广泛应用 Dukes 分期：A 期（癌局限于肠壁），B 期（癌穿透浆膜），C 期（有局部淋巴结转移），D 期（有远处转移）。

表 4-8-1 大肠癌分期标准

原发肿瘤(T)：
Tx：原发肿瘤不能确定；T0：没有原发肿瘤的依据；Tis：原位癌，上皮内癌或浸润固有膜；T1：侵犯黏膜下层；T2：侵犯肌层；T3：穿透肌层进入浆膜下，未穿透浆膜，或进入非腹膜被覆的结肠、直肠周围组织；T4a：穿透浆膜进入腹腔；T4b：侵犯邻近器官
区域淋巴结(N)：
NX：区域淋巴结转移不能确定；N0：无区域性淋巴结转移；N1：1～3 个区域淋巴结转移：N1a：1 个区域淋巴结转移；N1b：2～3 个区域淋巴结转移；N1c：肿瘤呈卫星结节状存在于浆膜下、网膜、非穿孔的结肠或直肠周围组织而无局部淋巴结转移；N2：≥4 个淋巴结转移：N2a：4～6 个区域淋巴结转移；N2b：≥7 个区域淋巴结转移
远处转移(M)：
MX：远处转移不能确定；M0：无远处转移；M1：有远处转移；M1a：转移局限于 1 个器官或部位；M1b：1 个以上器官或部位或腹腔转移
TNM 分期：
0：TisN0M0；Ⅰ：T1N0M0；T2N0M0；ⅡA：T3N0M0；ⅡB：T4aN0M0；ⅡC：T4bN0M0；ⅢA：T1-2N1/N1cM0；T1N2aM0；ⅢB：T3-4aN1/N1cM0；T2-3N2AM0；T1-2N2bM0；ⅢC：T4aN2aM0；T3-4aN2bM0；T4bN1-2M0；ⅣA：任何 T 任何 NM1a；ⅣB：任何 T 任何 NM1b

【临床表现】 CRC 起病隐匿，无明显特异症状。

（1）排便习惯与粪便性状改变：排便习惯和性状与平时不同，是 CRC 最早出现的表现，血便或脓血便常见。

（2）腹痛：右半结肠癌常出现腹痛，为右腹或右上腹钝痛，由肿瘤浸润或并发肠梗阻所致。

（3）全身症状：以不明原因的贫血、体重减轻为多见；晚期患者出现恶病质、腹腔积液。

（4）体征：直肠癌在指检时可发现肿块，指套上多有血性黏液；晚期患者可触及腹部肿块；也有少数患者以远处转移为首发，如肝转移。

【实验室和辅助检查】

（一）粪便隐血试验

尽管对诊断无特异性，但多次监测是 CRC 筛查或早期诊断的重要线索。

（二）内镜检查

能确定肿瘤的部位、大小及浸润范围，活检可获得病理诊断；超声内镜可观察肿瘤浸润深度；染色加放大内镜可提高癌前病灶及早癌的检出率。

（三）X 线检查

1. 钡剂灌肠 没有内镜的单位可选择。

2. 胸腹盆腔 CT 可了解 CRC 肠外浸润及转移情况，有助于 TNM 分期、制订治疗方案及术后随访。对于肠腔狭窄结肠镜未能观察全结肠的患者可行 CT 大肠成像。

（四）血清癌胚抗原(CEA)

无特异性，但术前升高者可监测手术效果与术后复发。

（五）分子生物学检测

所有转移结肠癌患者应该检测组织标本是否存在 KRAS 编码区外显子 2 的编码子 12 或 13

Notes

的基因突变,若条件许可也应检测是否存在 KRAS 外显子 3 和 4 或 NRAS 外显子 2、3 和 4 的基因突变以及 V600E BRAF 基因突变,这些患者对 EGFR 单抗治疗反应较差或无疗效。小于 70 岁的结肠癌患者应行 MMR 蛋白检测(IHC 或 MSI),因他们有较高的 HNPCC 的发生率。

【诊断和鉴别诊断】

(一) 诊断

晚期患者内镜下病理检查即可确诊。关键是早期诊断,提高 CRC 的警惕性,对排便习惯和性状改变的患者应尽早进行内镜检查,对有危险因素者长期随访,定期内镜检查。

(二) 鉴别诊断

以溃疡为表现的 CRC 需要鉴别的疾病主要有肠结核、克罗恩病、溃疡性结肠炎、淋巴瘤;息肉样隆起病灶需要与良性息肉鉴别,特别应关注对息肉恶变的判断。

【治疗】

(一) 外科治疗

根治性切除术是主要的措施,同时至少清除 12 枚淋巴结;对病变肠段不能切除则可行捷径或造瘘等姑息手术。术后 3~6 个月即应行首次内镜随访检查。对于直肠癌尽量保肛。

(二) 内镜下治疗

腺瘤癌变和黏膜内癌可行黏膜剥离或切除术,病理检查确认癌肿未累及基底部即治疗完成,累及根部者需追加外科手术。急性肠梗阻时可行支架置入术,通畅后再行手术,对不能手术者,可用激光打通肿瘤组织。

(三) 化学治疗

Ⅱ期、Ⅲ期术后应进行化疗,可以提高生存率。XELOX(CapOX)方案(奥沙利铂 130mg/m^2 d1+希罗达 1000mg/m^2 d1 ~ 15)是术后辅助化疗的首选,其疗效与 FOLFOX 方案(奥沙利铂,5-FU,亚叶酸钙)相当,但毒性较低。卡培他滨单药化疗疗效优于 5-FU/Lv(亚叶酸钙)方案。对 Kras 基因野生型的不可切除结直肠癌肝转移患者用西妥昔单抗或帕尼单抗(抗 EGFR)联合标准化疗有较好的疗效,能取得较高的肝转移瘤切除率。晚期转移癌也可用贝伐单抗(抗 VEGF)联合标准治疗。

(四) 放射治疗

对于局部晚期直肠癌或术后局部复发者可行放疗,但放射性直肠炎也是临床治疗的难题。

【预后】 CRC 预后取决于早期诊断与手术根治。病灶位于局部的患者 5 年生存率可高达 90%,远处转移者根治术后 5 年生存率仅有 10%,有 V600E BRAF 基因突变的患者预后较差。

【预防】 筛查和及时发现癌前病变成为预防的重点。

我国共识意见对于大肠肿瘤筛查的目标人群建议为 50~74 岁,包括粪便隐血、基于高危因素的问卷调查、内镜检查,对于符合下列一条的高危人群应该做结肠镜检查:①大便隐血阳性;②一级亲属有大肠癌病史;③本人有肠道腺瘤史;④本人有癌症史;⑤符合下列 2 项者:慢性腹泻、慢性便秘、黏液血便、慢性阑尾炎或阑尾切除史、慢性胆囊炎或胆囊切除史、长期精神压抑。

美国的指南意见:对于≥50 岁、没有腺瘤和 IBD 病史、没有 CRC 和 HNPCC 家族史者每 10 年做 1 次结肠镜,或每年 1 次 FOBT,或 5 年一次乙状结肠镜或气钡双重造影。对于中度风险者根据腺瘤多少、大小、病理类型选择定期内镜检查,恶变腺瘤内镜下治疗后, 3~6 个月复查内镜,以后 3 年复查 1 次, 而良性腺瘤切除后 5 年 1 次结肠镜。对于 CRC 切除者术后 3~6 个月复查,没有腺瘤 2~3 年再查,有腺瘤 1~2 年复查。对于 CRC 和息肉病家族史的一级亲属, 40 岁后每 5~10 年行结肠镜 1 次。对于 FAP 和 HNPCC 患者每 1~2 年 1 次结肠镜。IBD 病史在出现症状后 8~10 年, 每 1~2 年查 1 次结肠镜。

Notes

长期服用非甾体类消炎药(NSAID)可降低大肠癌的发生率,COX-2 抑制剂是防治肿瘤的热点,尚需临床研究支持。

(侯晓华)

推荐阅读文献

1. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer. V3. 2014
2. 中国大肠肿瘤筛查早诊早治和综合预防共识意见. 中华消化内镜杂志,2012,29:61-64

Notes

第九章　功能性胃肠病

要点：

1. 功能性胃肠病是一组有消化道症状，无器质性病理改变的综合征。
2. 确诊需排除器质性疾病，目前以 Rome Ⅲ标准为临床诊断手段。
3. 治疗以对症处理为主，遵循个体化原则。

功能性胃肠病（functional gastrointestinal disorders，FGIDs）指具有消化道临床表现的综合征，临床上缺乏任何可解释症状的病理解剖学或生化学异常，常见的包括功能性消化不良（functional dyspepsia，FD）、肠易激综合征（irritable bowel syndrome，IBS）、功能性便秘（functional constipation，FC）。

第一节　功能性消化不良

FD 曾被称为非溃疡性消化性不良（non-ulcer dyspepsia，NUD），是指患者有起源于胃、十二指肠区域的症状，而生化学及内镜等检查无异常发现，主要症状包括餐后饱胀感、早饱、上腹痛和上腹烧灼感。

【病因和发病机制】　FD 的发病是多种因素综合作用的结果。

（一）病因

1. 幽门螺杆菌（*Hp*）感染　*Hp* 感染在 FD 发病中的地位尚存在争议，目前认为 *Hp* 感染是慢性活动性胃炎的主要病因，内镜下非糜烂性胃炎归属 FD 的范畴。

2. 精神与应激　约 50% 的 FD 患者有精神心理障碍，其症状的严重程度与抑郁、焦虑有关。FD 患者生活中，特别是童年期应激事件的发生频率高于普通人群。

3. 急性胃肠道感染　有胃肠道感染史人群 FD 发生的风险为正常人群的 5.2 倍。

4. 基因多态性　与正常人比较，FD 患者 G 蛋白耦联受体中 CC 型的含量显著高于 TT 型和 TC 型，巨噬细胞抑制因子表达的启动子-MIF173C 基因存在多态性，且与上腹痛综合征亚型有关。

（二）病理生理

1. 运动功能障碍　40%～66% FD 患者有消化道运动功能异常：①近端胃适应性舒张功能受损，顺应性下降，致使餐后胃内食物分布异常，引起餐后饱胀、早饱等症状；②胃排空延迟，可引起餐后腹胀、恶心、呕吐等症状，胃电节律紊乱会造成胃排空障碍；③胃窦和小肠 MMC Ⅲ期出现频率减少、Ⅱ期动力减弱及胃窦-幽门-十二指肠运动不协调等。

2. 内脏高敏感性　FD 患者可能存在不被察觉的反射传入信号（肠胃抑制反射）和感知信号（机械性扩张）传入异常，患者对胃扩张刺激产生不适感的阈值明显低于健康人，可能也与自主神经功能状态和中枢感觉整合功能异常有关。内脏高敏感可以解释患者餐后出现的上腹饱胀或疼痛、早饱等症状。

3. 胃酸分泌　尽管 FD 患者基础胃酸分泌在正常范围，但研究发现刺激后酸分泌增加，约 36% FD 患者的十二指肠对胃酸的敏感性增加，十二指肠酸灌注可引起症状，抑酸治疗后，酸相关症状如空腹不适或疼痛多减轻。

【临床表现】　罗马Ⅲ诊断标准对 FD 的主要症状给予了明确的定义，①餐后饱胀：食物长时间存留于胃内引起的不适感；②早饱感：指摄入少许食物即感胃部饱满，不能继续进餐；③上腹痛：位于胸骨剑突下与脐水平以上、两侧锁骨中线之间区域的疼痛；④上腹烧灼感：指胃局部灼热感，而胃灼热指胸骨后的烧灼样疼痛或不适，是 GERD 的特征性症状。

患者还可有其他上消化道症状，如嗳气、厌食、恶心、呕吐等。部分患者可重叠有下消化道症状，如腹泻、便秘等，或 GERD 症状，如胃灼热。

有些患者有饮食、精神等诱发因素，多数难以明确指出引起或加重病情的诱因。目前尚未发现某一症状与某一病理生理改变有特定的关系。

【实验室及其他检查】　立即进行检查的指征：出现"报警症状和体征"的患者需立即进行必要的检查，排除器质性消化不良。报警征象有：①40 岁以上近期出现症状；②近期出现消瘦、体重下降>3kg；③贫血、呕血或黑粪；④黄疸；⑤发热；⑥吞咽困难；⑦腹块；⑧症状进行性加重。对有精神心理障碍者，也建议及时进行检查，明确排除器质性疾病对解释病情更为有利。

对初诊的消化不良患者应在详细采集病史和进行体格检查的基础上，有针对性地选择辅助检查。我国内镜检查非常普遍，建议将其作为诊断功能性消化不良前排除器质性疾病的主要手段。其他辅助检查包括肝、肾功能及血糖等生化检查、腹部超声及消化系统肿瘤标志物，必要时行腹部 CT 扫描。对经验性治疗或常规治疗无效的 FD 患者可检查 Hp。对怀疑胃肠外疾病引起的消化不良患者，还要选择相应的检查帮助病因诊断。

胃肠功能检查：明确 FD 诊断后即可进行治疗，对于难治患者可进一步确定患者的病理生理改变，选择胃排空、胃电图、胃感觉或分泌功能等检查。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断标准

患者出现主要 4 个症状之一至少 6 个月，近 3 个月符合罗马Ⅲ标准（表 4-9-1），根据症状进行临床分型。

表 4-9-1　功能性消化不良的罗马Ⅲ诊断标准

功能性消化不良的诊断标准（必须包括）：
①具有以下症状≥1 项：a. 餐后饱胀；b. 早饱感；c. 上腹痛；d. 上腹烧灼感
②无可以解释上述症状的结构性疾病的证据（包括内镜检查）
餐后不适综合征：必备以下 1 项或 2 项：①摄入常量食物后感到饱胀，每周发作数次；②早饱感使其不能完成平常食量，每周发作数次
支持诊断的条件：①上腹胀或餐后恶心或过度嗳气；②患者可同时存在上腹痛综合征
上腹痛综合征：必备以下所有条件：①至少中等程度的上腹部疼痛或烧灼感，每周至少 1 次；②疼痛为间断性；③不放散或不出现于腹部其他区域/胸部；④排便或排气后不缓解；⑤不符合胆囊或 Oddi 括约肌功能障碍的诊断标准
支持诊断的条件：①疼痛可为烧灼样，但不向胸骨后传导；②疼痛常因进餐诱发或缓解，但也可发生在空腹状态；③可同时存在餐后不适综合征

（二）鉴别诊断

具有上腹痛的 FD 应与十二指肠溃疡、十二指肠炎、幽门前区溃疡、糜烂性胃窦炎鉴别；腹胀和早饱应与其他胃轻瘫疾病鉴别，如糖尿病、尿毒症、风湿病、肝硬化、SLE；FD 症状无特异性，其他疾病也可能出现消化不良症状，如慢性肝病、胆石症、慢性胰腺炎、小肠疾病、内分泌疾病等。

Notes

【治疗】

（一）一般治疗

帮助患者认识、理解病情，提高患者应对症状的能力。指导其改善生活方式、调整饮食结构和有规律的饮食习惯，避免烟酒。对于进食后症状加重者，应在不改变热量基础上，减少食人的容量，减少脂肪成分。尽量避免服用 NSAIDs。还应注意生活规律，避免过度疲劳。

（二）抗酸剂和制酸剂

H_2受体拮抗剂和质子泵抑制剂用于治疗上腹痛综合征患者。而不少研究报告表明，抗酸剂与安慰剂治疗 FD 疗效相近。

（三）促动力药物

促动力药是餐后不适综合征患者的首选。促动力药有甲氧氯普胺、多潘立酮、莫沙比利、伊托必利。

（四）抗幽门螺杆菌

根除 Hp 可使部分 FD 患者的症状得到长期改善，在应用抑酸、促动力剂治疗无效时，建议向患者充分解释根除治疗的利弊、征得患者同意后给予根除 Hp 治疗。

（五）胃黏膜保护剂

多数资料显示黏膜保护剂治疗 FD 疗效与安慰剂基本相同。

（六）精神心理治疗

精神心理调整是治疗的基础，对抑酸和促动力治疗无效、且伴有明显精神心理障碍的患者，可选择三环类抗抑郁药或 5-HT_4再摄取抑制剂（SSRI）；除药物治疗外，行为治疗、认知治疗及心理干预等可能对 FD 患者也有益，不但可以缓解症状，还可提高患者的生活质量。抗精神病药物有效后，应至少坚持服用 3～6 个月。

（七）治疗的选择

无心理异常的患者可给予 2～4 周的抑酸或促动力治疗，如无效，需进行细致的检查，以确立有无器质性消化不良。如患者心理压力大、疑病，也应选择适当的检查，以缓解病人的顾虑。治疗的选择最好以病理生理改变为依据，无条件的以临床症状分型为依据。

【预后】 FD 为慢性病程，预后良好，长期随访发现尽管某个时期内症状可能缓解，但相当多患者的症状会长期存在，仅 1/3 患者的症状可自行消失。但精神不稳定的患者可能出现行为异常或躯体化反应，影响心身健康和生活质量。值得提出的是有 30% 患者数年后具有典型的肠易激综合征表现。

第二节 肠易激综合征

肠易激综合征（IBS）属以腹痛或腹部不适伴有排便习惯改变为特征的功能性肠病，缺乏可解释症状的形态学和生化学异常。欧美 IBS 的人群发病率约为 10%～22%，我国为 5.7%～7.3%，消化专科门诊就诊的 IBS 为 10%～30%。发病年龄多在 20～50 岁之间，西方女性的发病率高于男性，而在亚洲男女发病比例相近。

【病因和发病机制】 IBS 的病因和机制还未明确，目前认为是多因素作用的结果。

（一）病因

1. 心理因素 IBS 患者精神异常发生率高，可有焦虑、敌意、悲伤、抑郁和睡眠习惯紊乱，相当多的患者有负性事件的发生，如失业、家人死亡、性虐待、体罚、手术和婚姻破裂等，心理因素可造成胃肠道动力或感觉功能异常。

2. 肠道感染 肠道急性细菌感染后 10%～30% 的患者发展为 IBS，病原体包括弯曲杆菌、志贺菌和沙门菌等，肠道感染引起的黏膜炎症反应、通透性增加、局部免疫激活与发病有关。

Notes

3. 食物因素　33%～66%的IBS患者出现食物不耐受，以碳水化合物不耐受为主。少数IBS患者伴有食物过敏。

4. 家庭和遗传因素　部分IBS患者有家族性发病倾向，同卵双生患者双方发病率显著高于异卵双生患者。

5. 自主神经功能异常　腹泻型IBS患者迷走神经活性显著升高，便秘型迷走神经张力降低，IBS患者自主神经对伤害性刺激反应异常。

（二）病理生理

1. 胃肠运动紊乱　早期认为IBS患者结肠的电活动有异常，但近来的研究并不支持这种观点。腹泻型患者口-盲肠食物通过时间短，而便秘型患者延长，后者结肠高幅蠕动性收缩减少。

2. 内脏感觉功能异常　IBS患者存在内脏高敏感性，可影响整个消化道，但以直肠敏感性增加为突出，除外周致敏外，IBS患者还有感觉中枢活性增强。

3. 肠道通透性增加　不少IBS患者肠道通透性增加。

【临床表现】　以腹部不适或腹痛、排便异常为主。腹部不适或腹痛以下腹部为多，也可游走，发作和持续时间不定，常在排气或排便后缓解。腹泻多在晨起或餐后出现，无血便。便秘往往伴有便后不尽感，部分患者出现腹泻与便秘交替。IBS患者常伴有上消化道症状，如消化不良、胃灼热、反流。也常伴有不同程度的精神症状。

多数患者一般状况良好，可有腹部压痛，直肠指检可发现肛门痉挛和痛感。

【实验室及其他检查】　对可疑IBS患者进行检查，主要是为了排除器质性疾病。注意报警症状和体征（见FD所述），新近出现持续的大便习惯（频率、性状）改变或发作形式改变或症状逐步加重者、有大肠癌家族史者、年龄≥40岁者应行结肠镜检查或钡剂灌肠检查，其他检查还有：血、尿、粪（包括潜血试验、寄生虫）常规，粪便细菌培养；血生化（糖、肌酐、甲状腺功能）、血沉；腹部B超。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断标准

按罗马Ⅲ标准，反复发作的腹痛或腹部不适，最近3个月内每月发作至少3日，伴有以下症状≥2项：①排便后症状改善；②发作时伴有排便频率的改变；③发作时伴有粪便性状（外观）改变。诊断前症状出现至少6个月，近3个月符合上述诊断标准。

支持诊断的症状有：①排便频率异常：每周排便少于3次，或每日排便多于3次；②粪便性状异常：干球粪或硬粪，或糊状粪/稀水粪；③排便费力；④排便急迫感、排便不尽、排黏液以及腹胀。

（二）分型

根据临床症状IBS可分为腹泻型、便秘型和腹泻便秘交替型。IBS-D＝IBS腹泻型：至少25%的排便为松散（糊状）粪或水样粪，且硬粪或干球粪<25%；IBS-C＝IBS便秘型：至少25%的排便为硬粪或干球粪，且松散（糊状）粪或水样粪<25%；IBS-M＝IBS混合型：至少25%的排便为硬粪或干球粪，且至少25%的排便为松散（糊状）粪或水样粪；IBS-U＝IBS不定型：粪便性状异常不符合上述三型中的任何一种。

粪便性状见Bristol量表（图4-9-1），1～2型为便秘，6～7型为腹泻，不少亚洲患者认为3型也属便秘。

（三）鉴别诊断

有腹泻症状的患者主要应与肠道炎症、吸收不良综合征、结直肠肿瘤、小肠细菌过度生长、甲状腺功能亢进等鉴别。便秘的鉴别诊断见FC节。

【治疗】　尚无一种方法或药物有肯定的疗效，目前主要是个体化对症处理。

（一）一般治疗

医生应加强与患者的沟通，了解患者害怕什么，并用患者能够理解的语言，向患者充分解

Notes

图 4-9-1 大便性状分型(Bristol 分型)

释。也可给予心理治疗,包括松弛疗法、催眠疗法、认知行为疗法和动态心理疗法,必要时请精神病专家参与治疗。嘱患者调整生活方式,建立规律的排便习惯。

(二) 饮食疗法

西方有研究发现某些特定的碳水化合物摄入如乳糖、乳果糖或其他可酵解的低聚糖、双糖、单糖及多元醇(被称为 FODMAPs)与 IBS 症状相关,低 FODMAPs 饮食可能会减少或减轻 IBS 症状。排除性饮食疗法对部分患者有效,其方法是在两周内停止食用患者认为会引起症状的食品,然后依次摄入其中一种,详细记录饮食和症状的关系,以确定引起症状的食物,在此基础上制定个体化的食谱。

(三) 药物治疗

1. 解痉剂 腹痛时选用,包括抗胆碱药(如东莨菪碱)、平滑肌抑制剂(如美贝维林和阿尔维林)、胃肠道选择性 Ca^{2+}拮抗剂的四胺衍生物(匹维溴铵和奥替溴铵)以及外周阿片受体拮抗剂(曲美布汀)等。抗胆碱能药物应短期使用。

2. 止泻剂 洛哌丁胺属阿片类药物,可减慢小肠和大肠的传递速度,增加肠道内水和离子的吸收,每天服用 1~4 次,每次 2~4mg,过量服用易引起便秘,应注意剂量个体化。复方地芬诺酯(复方苯乙哌啶),每次 1~2 片,2~4 次/天。吸附剂双八面体蒙脱石也有效。

3. 导泻剂 便秘一般主张使用作用温和的轻泻药以减少副反应和药物依赖性,详见功能性便秘。

4. 动力感觉调节剂 5-HT 对外周平滑肌、分泌、蠕动、外在神经、感觉神经元、迷走神经和脊髓传入活动有多方面的作用。5-HT_3受体拮抗剂阿洛司琼可以减轻女性 IBS-D 患者的疼痛、排便急迫感和排便频率,但应警惕缺血性肠炎等不良反应的发生。

5. 抗精神病药物 中重度 IBS 合并抑郁与焦虑患者,建议给予抗抑郁或焦虑药物治疗,对于无精神异常的患者在其他药物无效时也可以给予抗抑郁治疗,因为后者可以提高内脏疼痛阈值,降低内脏敏感性。

6. 益生菌 具有调整宿主肠道微生物群生态平衡而发挥生理作用。

【预后】 IBS 病程长,反复发作,但预后一般较好,大部分患者在 12 个月内症状消失,并很少引起新的疾病。然而持续性的腹部症状患者的预后较差,约 5%~30% 的患者在 5 年后仍有症状。提示预后不好的危险因素包括严重心理障碍、病程长和既往有手术史等。

第三节 功能性便秘

FC 患者具有便秘症状,但内镜等检查未发现胃肠道有结构性异常,主要由胃肠道蠕动减弱及直肠肛管不协调运动所致。临床上表现为排硬便或干球便、排便次数减少、排便困难,后者包括排便费力、排便不尽感、直肠肛门梗阻感/阻塞感、辅助排便等。便秘临床常见,人群发病率 2%~28%,严重的影响生活质量。

【病因和发病机制】 FC 的发病为多因素的综合效应。

(一) 病因

Notes

1. 不良排便习惯 不定时排便、抑制正常便意、排便姿势不恰当、排便注意力不集中等不良

排便习惯是便秘产生的重要原因。排便动作受意识控制，反复多次的抑制排便将可能导致胃肠通过时间延长、排便次数减少、直肠感觉减退。

2. 不良饮食习惯 饮食量少、低热量饮食、低植物纤维素饮食、进食无规律、不吃早餐、液体的摄入量少等易造成便秘。

3. 精神心理因素 工作压力大、精神紧张、心理压力大的人群易患便秘，不少功能性便秘患者有抑郁、焦虑等心理障碍。

（二）病理生理

1. 结直肠传输时间延长 结肠蠕动功能下降，特别是长距离推进性蠕动的频率减少和幅度降低，无力将大便及时地推送至直肠，粪便在结肠存留时间延长，水分吸收增加，大便干结。

2. 直肠肛管运动不协调 排便时耻骨直肠肌或肛门外括约肌的收缩，此时直肠-肛管的压力梯度为负值，直肠的推力无法将粪便排出体外。

3. 直肠感觉异常 直肠感觉迟钝，直肠壁受压力刺激引起便意的阈值增高，无法发放排便冲动。

4. 其他 分泌功能下降；小肠消化间期移行性复合运动周期延长、传导速度降低；食管排空、胃排空、胆囊排空障碍。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断标准

罗马Ⅲ标准：6 个月前开始出现症状，近 3 个月满足以下症状≥2 个：①至少 25% 的排便感到费力；②至少 25% 的排便为干球状便或硬便；③至少 25% 的排便有不尽感；④至少 25% 的排便有肛门直肠梗阻感或阻塞感；⑤至少 25% 的排便需要手法帮助；⑥排便<3 次/周。不使用泻药时很少出现稀便，也不符合 IBS 的诊断标准。

（二）分型

根据病理生理改变分为慢传输型、排便障碍型、混合型。慢传输型临床特点为排便次数减少、粪便干硬、排便费力、缺乏便意；排便障碍型特点为排便费力、排便不尽感、排便时肛门直肠堵塞感、排便费时、需要手法辅助排便。

（三）鉴别诊断

首先与器质性疾病造成的便秘鉴别，主要有滥用药物、机械性梗阻、代谢性疾病、神经肌肉性疾病、抑郁症。FC 与 IBS 便秘型的鉴别诊断并不困难，后者有腹痛或腹部不适，且腹痛与排便、大便性状或次数相关。

【实验室及其他检查】

（一）排除器质性病变

检查的主要指征和内容见 IBS 一节。

（二）病理生理改变

1. 胃肠传输试验 常用不透 X 线标志物，早餐时随标准餐吞服 20 个标志物，相隔一定时间后拍摄腹部平片一张，计算标志物排除率。正常情况下 72h 时，绝大部分标志物会排出，如大部分停留在结肠内提示结肠传输减慢，如在乙状结肠和直肠内提示排便障碍。

2. 肛管直肠压力和感觉功能 可以发现用力排便时盆底肌（耻骨直肠肌、肛门外括约肌）有无不协调性收缩、是否存在直肠压力上升不足、正常容量扩张是否产生便意。

3. 排粪造影 从直肠注入 150～200ml 稀钡，在 X 线下动态观察排便过程中肛门和直肠的变化。可以排除直肠套叠、直肠黏膜脱垂、阴道直肠突出，了解肛门直肠角，了解盆底肌的运动。近年研究发现 MR 排粪造影能比较好地了解直肠肛管解剖结构及周边器官的情况。

4. 肌电图 分为直肠内 EMG 和体表 EMG，前者较后者准确，受臀部肌肉收缩影响小。

【治疗】 治疗以缓解症状，恢复正常肠道动力和排便生理功能为目的。

Notes

(一) 一般治疗

保持合理饮食和良好的生活习惯,多进含纤维素多的食物,保证每天纤维素摄入量(30g/d)、饮水量(1.5~2L),油脂类、坚果类食物有助于预防便秘。适当的活动和锻炼有利于胃肠功能的改善。每日应定时排便,特别建议清晨或餐后2小时排便,要着重指出的是建立良好的排便习惯是大多数患者最终真正长期解决便秘的重要措施。

(二) 药物治疗

治疗便秘的药物有刺激性泻剂、渗透性泻剂、容积性泻剂、促动力药、促分泌药、大便软化剂、电解质液、润滑剂等。

1. 容积性泻剂和渗透性泻剂 副作用少、可较长时间使用。容积性泻剂主要有欧车前子、甲基纤维素,渗透性泻剂常用聚乙二醇、乳果糖,这些药物不被肠道吸收,可吸附水分或通过增加肠道内水分,使大便容量增加,促进肠运动。

2. 促动力药 高选择性 5-HT_4 受体激动剂普芦卡必利能增加肠道动力、缩短结肠传输时间。

3. 促分泌药 鲁比前列酮、利那洛肽刺激肠液分泌,促进排便,但目前尚未在我国上市。

4. 刺激性泻剂 如比沙可啶、大黄、番泻叶、麻仁丸等,导泻作用较强,可短期、间歇使用。蒽醌类刺激性泻剂长期滥用,会导致药物依赖,并造成结肠黑变病。

5. 粪便软化剂 开塞露、甘油栓也是临床常用的通便手段。

(三) 清洁灌肠或洗肠

对有粪便嵌塞或严重排便障碍型便秘患者可采用清洁灌肠。

(四) 生物反馈治疗

生物反馈是通过肛门直肠功能检测使患者了解自己存在的生理异常,逐渐学习纠正,可使直肠对扩张刺激更敏感、重建直肠肛管反射,改善排便时肌群的协调运动,增加大便次数,是排便障碍型便秘的首先治疗方法。

(五) 手术治疗

经长期药物治疗无效的顽固性便秘,胃肠通过时间延长、盆底功能正常、小肠运动正常可采用全/部分结肠切除术和回肠直肠吻合术,选择手术应综合慎重考虑。

【预后】 FC 的预后与患者的配合、其病理生理改变有关,心理障碍、长期服用刺激性泻剂影响预后。排便障碍型对治疗的反应好,而慢传输型,尤其是右半结肠通过时间延长疗效差。

(侯晓华)

推荐文献阅读

1. Rome Ⅲ,The functional gastrointestinal disorders,3rd Edition,Drossman D. A.,Degnon Associates,Inc,2006
2. 中华消化病学分会胃肠动力学组,中国消化不良的诊治指南.中华消化杂志,2007,27:832-834
3. 中华消化病学分会胃肠动力学组,中国慢性便秘诊治指南.中华消化杂志,2013,33:291-297
4. 消化病学分会胃肠动力学组,肠易激综合征诊断和治疗的共识意见.中华消化杂志,2008,28:38-40

Notes

第十章 慢性腹泻

要点：

1. 腹泻病程>4 周称为慢性腹泻，其原因众多。

2. 根据初步筛查，慢性腹泻可分成水样泻、炎症性腹泻和脂肪泻 3 类。

3. 根据分类提供的可能原因，选择进行肠道、腹部影像学（包括 X 线钡剂、内镜、CT 和 MRI 等）检查，如仍不明确则视不同情况进行一些特殊检查。

4. 病因治疗是根本，辅以必要的支持治疗和对症治疗。

腹泻（diarrhea）尚缺乏统一定义，通常将其定义为粪便稀薄，排便次数≥3 次/日，并伴有排便量增加（>200g/d）。腹泻需与大便失禁（fecal incontinence）区别，后者为不自主排便，多由神经肌肉性疾病或盆底疾患所致。一般将病程超过 4 周的腹泻称为慢性腹泻（chronic diarrhea），以排除多数感染性腹泻。

【发病机理】

（一）腹泻发生的病理生理机制

正常人每天摄入的饮食和分泌到胃肠腔内的液体总量约 9L，其中 2L 来自食物和饮水，7L 来自唾液（1L）、胃液（2L）、胰液（2L）、胆汁（1L）和肠液（1L）。而每天从空肠吸收水分约 5～6L、回肠约 2L，到达回盲部时仅剩 1.5L，经过结肠进一步吸收，到达直肠时只剩下约 0.1L 液体，即约 99%的液体被肠道吸收。肠道有很大吸收容量，灌注试验显示，正常人每 24 小时小肠吸收容量可达 12～18L，结肠可达 4～5L。肠道液体动态平衡数据表明，肠道多余液体增加 1%，即可导致腹泻。多余液体可通过以下 3 种机理之一留于肠腔：①肠道液体吸收减少；②肠道液体分泌增加；③肠腔内存在具有渗透性、难吸收的摄入物质，为保持渗透平衡保留了过多液体。

水的分泌和吸收一般伴随和继发于电解质的分泌和吸收。肠道对电解质的转运主要通过被动扩散、主动转运、溶剂牵拉作用 3 种机制来完成。而肠道对水和电解质的分泌和吸收又受多种生理因素调节，神经因素包括中枢神经、周围神经和肠道的内源性神经，激素和介质包括血管活性肠肽（VIP）、神经降压素、生长抑素、阿片肽、醛固酮、皮质激素、前列腺素等。外源性物质或病原体也可通过直接或间接作用而影响肠道对水和电解质的分泌和吸收。

（二）按病理生理机制进行的腹泻分类

可按腹泻发生的病理机制分为下列 5 类。但多数腹泻并非由单一机制所致，而是多种机理共同作用结果。

1. 分泌性腹泻（secretory diarrhea） 是由于液体和电解质跨肠黏膜转运障碍所致，不一定存在真正的净分泌（net secretion）增加。

（1）外源或内源性促分泌物（secretagogue）：可分为两类：①神经内分泌肿瘤等产生的促分泌物：包括 VIP 瘤、胃泌素瘤、类癌和甲状腺髓样癌等。VIP 瘤所致的水样泻排便量很大，是经典真性分泌性腹泻（true secretory diarrhea）。②致泻物质：如胆酸、脂肪酸等。多种因素可导致胆

酸吸收不良(bile acid malabsorption),影响其肠肝循环,过量胆酸进入结肠,刺激结肠黏膜分泌而致腹泻(详见下)。有脂肪吸收障碍的吸收不良综合征,肠腔内过量脂肪酸(特别是羟化脂肪酸)刺激结肠黏膜分泌亦可引起腹泻。

(2) 肠黏膜广泛病变:可导致肠上皮细胞水、电解质分泌增多和吸收减少。如乳糜泻、小肠淋巴瘤等。

2. **渗透性腹泻(osmotic diarrhea)** 是由于肠腔内存在大量难以吸收的物质,使腔内渗透压升高,液体被动进入肠腔而引起的腹泻。原因可分成两类:①摄入不能吸收的溶质,如硫酸镁、聚乙二醇、乳果糖等泻药;②糖类不能被消化或吸收,积聚于肠腔,使腔内渗透压升高,常见于乳糖酶缺乏。

3. **炎症性腹泻(inflammatory diarrhea)** 炎症、溃疡等病变使肠黏膜完整性遭受破坏,大量渗出引起的腹泻。这类腹泻中,炎症和渗出虽起主导作用,但炎症等改变导致的肠分泌增加、吸收不良和运动加速等亦起很大作用。

4. **运动障碍性腹泻(dysmotility diarrhea)** 原发性肠蠕动加速,使肠腔内水和电解质与肠黏膜接触时间缩短,影响吸收,见于甲状腺功能亢进症以及服用前列腺素、促胃肠动力药物等。此外,肠道运动紊乱如腹泻型肠易激综合征、假性肠梗阻和糖尿病等所致的腹泻也可归属其中。

5. **脂肪泻(steatorrhea)** 是脂肪消化不良和/或吸收不良导致的腹泻。机理上可分为3类:①腔内消化不良,如慢性胰腺炎消化酶缺乏、肠道细菌过度生长干扰消化;②黏膜吸收不良,如乳糜泻、Whipple病等引起的小肠黏膜病变使吸收面积减少;③黏膜后淋巴管阻塞,如先天性肠淋巴管扩张症和继发性淋巴管阻塞(外伤、肿瘤或感染等),多伴有低蛋白血症和淋巴细胞减少。

【慢性腹泻的临床分类及相关病因】 临床上根据腹泻粪便性状等特点可分成水样泻(watery diarrhea)、炎症性腹泻(inflammatory diarrhea)和脂肪性腹泻(steatorrhea)3类。按腹泻发生病理生理机制分类中的分泌性、渗透性和动力障碍性腹泻在临床上一般表现为水样泻,而炎症性腹泻和脂肪泻的粪便性状各有特征性表现,相对容易识别和区分。按这3类大便性状进行的慢性腹泻病因分类见表4-10-1,可为临床诊断提供思路。

【慢性腹泻的诊断步骤】

(一)病史、体格检查和实验室筛选检查

1. **病史** 重点注意发病、排便情况、伴随症状、诱发/减轻因素、医源性因素和其他系统疾病。

2. **体检** 全面体检有可能提供腹泻原因的一些线索。

3. **对鉴别诊断有帮助的重要症状和体征**

(1) 排便情况

1) 排便规律:半夜或清晨为便意扰醒者多属器质性原因,而肠易激综合征多在起床后排便,并常于早餐后又排便。腹泻与便秘交替常见于肠易激综合征、肠结核、糖尿病自主神经病变者,亦见于结肠憩室炎、结肠癌。进食麦类食物加重者见于乳糜泻,进食牛奶发生腹泻者提示为乳糖不耐受,进某些食物诱发者见于变态反应性腹泻。

2) 粪便量:以真性分泌性腹泻量最大(数升至十余升/日),小肠炎症性腹泻和渗透性腹泻次之,结肠炎症性腹泻量最少。

(2) 腹痛和腹部肿块:炎症性腹泻腹痛往往较明显,分泌性腹泻则腹痛轻微或缺如。脐周或右下腹(回肠病变)疼痛和压痛提示小肠病变;左下腹痛多见于结肠病变,直肠受累多伴里急后重。腹部肿块提示肿瘤或炎症性病变。肛门指检应作为常规检查,尤其是粪便带血时,以排除直肠癌。

表 4-10-1 慢性腹泻的病因

水样泻	炎症性腹泻
渗透性腹泻	炎症性肠病
渗透性泻药(如 Mg^{2+},PO_4^{3-},SO_4^{2-})	溃疡性结肠炎
糖类消化/吸收不良	克罗恩病
分泌性腹泻	憩室炎
先天性综合征(如氯性腹泻)	感染性疾病
细菌毒素	伪膜性结肠炎
胆酸吸收不良	侵入性细菌感染(如痢疾、结核,耶尔森菌病)
显微镜结肠炎	溃疡形成性病毒感染(如巨细胞病毒、单纯疱疹病毒)
淋巴细胞性结肠炎	侵入性寄生虫感染(如阿米巴病、类圆线虫病)
胶原性结肠炎	缺血性结肠炎
血管炎	嗜酸性细胞性肠炎
药物或毒物	肠道新生物
滥用泻药	结直肠癌
运动/调节紊乱	淋巴瘤
迷走或交感神经切断术后腹泻	脂肪性腹泻
糖尿病自主神经病变	吸收不良
肠易激综合征	肠黏膜疾病(如乳糜泻、Whipple 病)
内分泌疾病	短肠综合征
甲状腺功能功能亢进	小肠细菌过度生长
血管活性肠肽瘤	慢性肠系膜缺血
甲状腺髓样癌	小肠淋巴管扩张症
类癌综合征	消化不良
嗜铬细胞瘤	胰腺外分泌不足
阿狄森病	胆酸缺乏
新生物	
结直肠癌	
淋巴瘤	
绒毛状腺瘤	
特发性分泌性腹泻	

备注:引起炎症性腹泻或脂肪泻的病因也可引起水样泻

4. 实验室筛选检查

(1) 粪便检查:包括粪便常规(红/白细胞、原虫、虫卵、脂肪滴)、隐血试验和粪便培养(排除感染性腹泻)。必要时行粪便脂肪定性检测(苏丹Ⅲ染色)和电解质(计算渗透压差)检测。

(2) 其他常规检查:包括血常规、血电解质、总蛋白、C-反应蛋白和血沉等。

(二) 影像学检查、内镜检查和深入诊断应用的实验室检查

1. 影像学检查和内镜检查 消化道内镜和影像学检查可发现结构性病变,内镜检查可同时行黏膜活检,对一些疾病的诊断很有帮助。

(1) 影像学检查

1) X 线钡剂检查:包括钡剂口服和灌肠造影,可初步观察全胃肠道功能状态和判定有无结构性病变。

2) 腹部超声、CT 和 MRI:可了解肝、胆、胰等内脏病变。CT 或 MRI 还可进行消化道造影和

Notes

血管造影，MRCP 对胆道和胰腺的疾病诊断很有帮助。

（2） 内镜检查：胃镜、结肠镜、双气囊小肠镜和胶囊内镜检查：可窥视全胃肠道，可根据需要选择应用。超声内镜和 ERCP 检查对胰腺和胆道疾病的诊断很有帮助。

（3） 肠黏膜活检：小肠黏膜活检有助于以下疾病的诊断：Whipple 病、脂蛋白缺乏症、小肠淋巴瘤、小肠淋巴管扩张、嗜酸细胞性肠炎、淀粉样变、克罗恩病、某些寄生虫感染等。乳糜泻、热带性脂肪泻等小肠黏膜活检有异常，但缺乏特异性。结肠黏膜活检对内镜观察无明显异常的显微镜下结肠炎（microscopic colitis）等有诊断价值。

2. 一些特殊的实验室检查

（1） 血浆激素和介质测定：包括血铬粒素 A（神经内分泌瘤共同标志物）、血管活性肠肽（VIP 瘤）、胃泌素（胃泌素瘤）、降钙素（甲状腺髓样癌）、5-羟色胺（类癌）和甲状腺素等以及尿五羟吲哚乙酸（类癌）等。

（2） 小肠吸收功能试验

1） D-木糖吸收试验：D-木糖不需消化即可被肠黏膜吸收，其尿排泄减少反映空肠吸收不良或小肠细菌过度生长。

2） 胰外分泌功能试验：包括胰泌素试验、粪便糜蛋白酶活性测定试验等。

3） 氢呼气试验：包括葡萄糖氢呼气试验检测小肠细菌过度生长和乳糖氢呼气试验检测乳糖酶缺乏。

4） 胆酸吸收试验（见下）。

（三） 慢性腹泻的诊断思路

1. 确定何种类型腹泻 根据病史和实验室筛选检查，初步可确定为水样泻、炎症性腹泻还是脂肪泻。

（1） 水样泻：水样便，粪便量常>1L/d，粪便镜检无明显红细胞和白细胞。腹泻严重者可伴有脱水、低血钾、大便失禁等。

（2） 炎症性腹泻：多为黏液、脓血便，少数可呈水样便，粪便镜检有红细胞和白细胞。可伴有发热和血白细胞升高、血沉加快和 C-反应蛋白升高。

（3） 脂肪泻：典型者有大容量、腐臭、淡黄色稀水样或糊状便，表面常飘浮油脂状物。但轻度脂肪泻可仅表现为水样泻。粪便脂肪定性检测（苏丹Ⅲ染色）阳性。

2. 各类腹泻原因进一步调查

（1） 水样泻：最常见，除渗透性、分泌性和运动障碍性腹泻表现为水样腹泻外，部分炎症性腹泻和轻度脂肪性腹泻也可表现为水样腹泻。

1） 渗透性腹泻：有两大特点：禁食后腹泻停止或减轻；粪便渗透压差（stool osmotic gap）扩大（>50mOsm/kg），计算公式为 $290-2([Na^+]+[K^+])$。常见原因是服用泻药和糖类消化/吸收不良，评估饮食和服用药物，必要时行氢呼气试验等检查可明确诊断。

2） 动力障碍性腹泻：根据是否存在肠蠕动过速或紊乱的因素，一般易于明确。符合肠易激综合征诊断者，可按照肠易激综合征处理。

3） 分泌性腹泻：粪便量>1L/d，有两大特点，可与渗透性腹泻鉴别：禁食不能缓解；粪便渗透压差正常（<50mOsm/kg）。分泌性腹泻者应行 X 线钡剂检查、内镜检查加活检和/或腹部 CT 等检查明确是否存在肠道结构性病变。选择性检测包括血铬粒素 A、胃泌素、VIP、降钙素、5-羟色胺和尿五羟吲哚乙酸等。

（2） 炎症性腹泻：首先须排除感染性，在此基础上进行 X 线钡剂检查、内镜检查加活检和/或腹部 CT 等检查明确肠道的结构性病变。

（3） 脂肪性腹泻：怀疑胰腺外分泌功能不足者可行胰泌素试验、粪便糜蛋白酶活性测定；怀疑小肠结构病变者行小肠 X 线钡剂检查、小肠镜检查加活检和/或腹部 CT 等检查；怀疑小肠细

Notes

菌过度生长时，可行小肠吸液细菌定量培养。

（四）不明原因慢性腹泻（chronic diarrhea of obscure origin）

尽管对慢性腹泻病因进行了较全面评估，但还会有部分患者尤其是水样泻者的病因一时难以明确，这部分慢性腹泻可称为不明原因慢性腹泻。对这些慢性腹泻患者进行更深入的检查、观察、试验治疗和随访，最终使病因得到明确。这类腹泻的主要病因包括显微镜下结肠炎、慢性特发性分泌性腹泻、功能性腹泻、肠易激综合征、胆酸诱导性腹泻、小肠细菌过度生长、胰性外分泌功能不足、糖吸收不良、泌肽性肿瘤等。近些年来，显微镜下结肠炎和胆酸吸收不良性腹泻在不明原因慢性腹泻中的病因作用受到重视。

1. 显微镜下结肠炎　该疾病被认为是慢性非血性水样泻（chronic non-bloody watery diarrhea）最常见的病因之一（约占10%～20%）。这类结肠炎结肠镜检查黏膜正常或几乎正常，但结肠黏膜活检标本在显微镜下观察可发现特征性上皮内淋巴细胞（intraepithelial lymphocytes）浸润和/或上皮下胶原纤维增厚，前者为主者称为淋巴细胞性结肠炎（lymphocytic colitis），后者为主者称为胶原性结肠炎（collagenous colitis），两种病理变化可有重叠。该病多见于中年慢性腹泻患者，女性比男性多见，诊断关键是结肠黏膜活检行病理检查。该病病因尚不清楚，常与乳糜泻等自身免疫性疾病相关，长期服用非甾体类抗炎药（NSAIDs）和/或质子泵抑制剂、吸烟等可增加其发病危险性。治疗除对症治疗外，可试用5-氨基水杨酸、糖皮质激素、铋剂和/或免疫调节剂等。

2. 胆酸吸收不良性腹泻　正常情况下95%以上肝脏分泌的胆酸到达盲肠之前在回肠被再吸收。这一肝肠循环被中断时，胆酸吸收减少或过量胆酸对结肠分泌刺激均可导致腹泻。胆酸吸收不良可分成3种类型：①回肠功能障碍：回肠切除、回肠疾病和肠道旁路手术等；②特发性：无结构异常，但存在原发性胆酸转运异常等缺陷；③其他：包括胆囊切除术后、消化性溃疡病迷走神经切断术后、糖尿病和胰腺炎等。目前对特发性胆酸吸收不良（idiopathic bile acid malabsorption）的研究取得较大进展。同位素标记的硒-75-同型胆酸牛磺酸（selenium-75-homocholic acid taurine，SeHCAT）试验是最常用胆酸吸收不良检测方法。用该方法检测，慢性腹泻患者中特发性胆酸吸收不良者高达30%～60%，部分患者SeHCAT检测异常可能是腹泻（肠蠕动过速）导致的结果，而不是腹泻原因。其他检测胆汁酸吸收不良的方法包括血浆C4（一种胆酸合成前体，胆酸吸收不良时其合成代偿性增加）水平和血清FGF19（即成纤维细胞生长因子19，是一种回肠激素，可调节胆酸合成）水平。治疗胆酸吸收不良性腹泻的有效药物包括胆酸螯合剂考来烯胺（colestyramine）和考来替泊（colestipol），但患者耐受性差。考来维仑（colesevelam）和氢氧化铝有一定疗效。初步研究结果显示，半合成的胆汁酸类似物奥贝胆酸（obeticholic acid）具有疗效高、耐受性好的特点。

3. 慢性特发性分泌性腹泻　对慢性分泌性腹泻的病因经过彻底评估（包括神经内分泌肿瘤、胆酸吸收不良、显微镜结肠炎等）仍未能明确病因者，可诊断为慢性特发性分泌性腹泻（chronic idiopathic secretory diarrhea）。这类腹泻多发生于原本相对健康者，起病突然类似于急性腹泻，但腹泻持续超过4周。该类腹泻可分成流行性和散发性。前者发病呈暴发性流行，可能与进食污染的水或食物有关，但确切致病因子不清。后者为个别发病，可能有旅行史，但不同于旅行者腹泻，因腹泻与旅行无直接相关性。腹泻为突然发生，发病不久腹泻程度就达到高峰，最初数月中体重可减轻十余斤或更多，此后就不再继续减轻。经验性抗生素、胆酸结合树脂等治疗无效。腹泻多为自限性，通常在6～24个月内停止。这类腹泻部分病例属于严重的感染后肠易激综合征（post-infectious IBS）。

【治疗原则】　腹泻是症状，针对腹泻的原因治疗才是根本。

（一）支持治疗和对症治疗

腹泻原因不明或疾病过程未得到控制时，需要支持治疗及必要的对症治疗。

Notes

1. 水、电解质和酸碱失衡及营养不良的处理 病情较轻者,可经口服支持;明显消瘦、营养不良者,除要素饮食外,应配合静脉补充营养物质,必要时可行全胃肠外营养。脂肪泻者应低脂饮食,必要时可口服中链甘油三酯。有贫血和/或维生素缺乏者,也应作相应处理。

2. 止泻药 切勿盲目给予,有时反而会干扰腹泻对机体保护的一面(如感染性腹泻),甚至引起严重并发症(重度溃疡性结肠炎可诱发中毒性巨结肠)。但频繁排便会使患者不适难忍,严重水样泻可导致水、电解失衡,在这些情况下可短期使用作为辅助治疗。此外,止泻药是治疗功能性腹泻的主要措施之一。轻症者选用吸附药如药用碳、碱式碳酸铋、蒙脱石散剂等;症状明显者,选用复方地芬诺酯(每次 1 ~2 片,2 ~4 次/日)或洛哌丁胺(每次 2mg,1 ~3 次/日),后者作用比前者强,剂量视腹泻次数调整。

3. 肠道微生态制剂 一些疾病存在肠道菌群紊乱,抗生素的应用也会诱发菌群紊乱,菌群紊乱可致腹泻。益生菌(probiotics)和益生元(prebiotics)调节肠道菌群,改善肠道微生态环境,可作为一些腹泻的主要治疗或辅助治疗。如存在肠道细菌过度生长,可服用不被肠道吸收的抗生素利福昔明(Rifaximin)。

4. 生长抑素及其类似物 具有抑制神经内分泌肿瘤分泌激素、抗分泌和抑制肠蠕动作用,适用于类癌综合征、VIP 瘤和其他神经内分泌肿瘤引起的腹泻,对不明原因的特发性分泌性腹泻也有一定疗效。

(二)病因治疗

针对病因治疗是关键,具体可参见相关章节和上面描述。对乳糖不耐受者饮食中避免乳制品;对乳糜泻患者给予无麦胶饮食;小肠细菌过度生长或肠道感染者给予抗生素治疗。

(三)替代疗法

胰源性腹泻需补充胰酶。

(刘文忠)

推荐阅读文献

1. Schiller LR, Pardi DS, Spiller R, et al. Gastro 2013 APDW/WCOG Shanghai working party report: chronic diarrhea: definition, classification, diagnosis. J Gastroenterol & Hepatol 2014;29:6-25
2. Ingle SB, Adgaonkar BD, Ingle CR. Microscopic colitis: Common cause of unexplained nonbloody diarrhea. World J Gastrointest Pathophysiol. 2014;5:48-53
3. Schiller LR, Sellin JH. Diarrhea. In: Feldman M, Friedman L, Brandt LJ, eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010;211-232

Notes

第十一章 慢性病毒性肝炎

要点：

1. 慢性病毒性肝炎指既往有乙型、丙型或乙型重叠丁型肝炎病毒感染半年以上并伴有肝炎临床表现的慢性肝损伤。

2. 反复发作的慢性活动性肝炎可并发肝硬化、肝功能失代偿，甚至肝癌。

3. 最大限度地长期抑制或清除肝炎病毒，减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化，延缓和阻止疾病进展是抗病毒治疗的目标。

4. 乙型肝炎疫苗接种是预防 HBV 感染的最有效方法，控制传播途径是预防 HCV 感染的最有效方法。

慢性病毒性肝炎(chronic virus hepatitis)是指既往有乙型、丙型或乙型重叠丁型肝炎病毒感染半年以上并有肝炎临床表现的慢性肝损伤，组织学检查可显示不同程度的肝细胞坏死和炎症。发病日期不明或虽无肝炎病史，但根据临床表现、实验室、影像学以及活体肝组织学检查综合分析亦可作出相应诊断。其他嗜肝病毒与慢性肝炎的关系还有待于更深入的研究。

全球慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus，HBV)感染者高达 3.5 亿，慢性丙型肝炎病毒(hepatitis C virus，HCV)感染者约为 1.7 亿。近年来由于政府相继推行了一系列预防措施，如对献血员强制筛查 HBV 及 HCV 感染的血清学标志物、推行无偿献血制度、加强对血液及血制品严格管理、在全国范围内推行乙肝疫苗的免费接种等，无论 HBV 还是 HCV 的感染率都已在中国出现下降趋势。全国范围的病毒性肝炎血清流行病学调查表明 HBsAg 阳性率已从 1992 年的 9.75%降至 2006 年的 7.18%；抗 HCV 阳性率已从 1992 年的 3.2%降至 2006 年的 0.43%，但也有调查表明其在当前的流行率为 1%左右。

【病原学】 HBV 基因组为双链环状 DNA，长约 3200 个核苷酸。病毒进入靶细胞胞质后脱去外壳再进入细胞核，借助宿主的酶系统将缺口环型基因组修补成共价闭合环状 DNA(cccDNA)。cccDNA 是 HBV 复制的原始模板，在宿主聚合酶Ⅱ的作用下转录出前基因组 RNA。其中 2.1kb mRNA 表达 HBsAg；2.4kb mRNA 表达 HBsAg 和前 S 蛋白；3.5kb mRNA 表达 HBcAg、HBeAg 和 DNA 多聚酶，并还可作为 HBV DNA 模板在 DNA 多聚酶的作用下经反转录和转录再形成 HBV DNA。

HCV 为单股正链 RNA，易变异。基因组全长 9500 个核苷酸，编码 10 余种结构和非结构蛋白，其中非结构蛋白 NS3 区、NS5A 和 NS5B 区是抗病毒治疗的重要靶位。

【传播途径】 HBV 和 HCV 都可通过血液和母婴垂直感染途径、日常生活密切接触以及医源性途径传播，其中围生(产)期的母婴传播是我国 HBV 慢性感染的主要传播方式，而血液传播是 HCV 慢性感染的主要传播方式。部分 HBV、HCV 感染者传播途径不明。

【发病机制】 HBV 感染后病毒本身并无直接的细胞毒性作用，而是经单核/巨噬细胞吞噬、加工、递呈进而激活的免疫反应诱发肝脏的免疫病理损伤。HCV 与 HBV 具有不同的生物学特性，其可在复制过程中直接损伤肝细胞，但同时也可诱导免疫病理损伤。

HBV 和 HCV 感染的慢性化机制既有病毒因素也有机体因素，二者相互作用，相互影响。

1. 慢性化的病毒因素 HBV DNA 可通过基因突变逃逸机体免疫系统的清除效应；通过与宿主基因整合激发由 T 细胞介导的免疫病理损伤；通过在免疫细胞内的复制直接影响免疫细胞活性。

HCV 可通过基因变异逃逸机体的免疫攻击而得以在体内持续复制，但是其在体内的低水平复制不足以激发机体的免疫清除效应，故使 HCV 持续存在于体内；HCV 的肝外亲嗜性易造成肝细胞的反复感染，并影响受感染免疫细胞的抗病毒能力。

2. 慢性化的机体因素 机体感染 HBV 时免疫系统的发育成熟程度是影响 HBV 感染后转归的至关重要因素。若在围生期和婴幼儿时期感染 HBV，机体未成熟的 T 细胞可在胸腺内与 HBV 抗原接触，然后通过阴性选择发生克隆清除，诱导胎儿或婴幼儿对 HBV 的中枢耐受，使 HBV 长期在体内存在。此时机体的适应性免疫系统尚未被激活，因此肝脏也无炎症反应，临床上也无 ALT 的升高。以后随着年龄的增长，成熟 T、B 淋巴细胞则可针对 HBV 产生特异性的免疫应答，即进入了所谓的“免疫清除期”，表现为肝脏炎症反应及损伤。但应该强调，机体在此种状态下对 HBV 的清除作用并不彻底，故也可使病毒长期存在于体内。

与 HBV 慢性感染不同，即便是在胚胎期感染 HCV，也不会形成以病毒复制、肝脏无或仅有轻度炎症损伤为特征的“免疫耐受期”。该现象提示免疫耐受的形成除与宿主免疫系统发育程度相关外，还受病毒抗原本身生物学特性的影响。

【病理】 国际上多采用 Knodell 等人于 1981 年最先提出的肝组织炎症和纤维化 HAI(histological activity index)系统进行评分，但由于 Ishak 于 1999 年提出了更加精细的肝纤维化评分系统，因此也可同时采用 HAI 评分系统评价炎症程度，采用 Ishak 评分系统评价纤维化程度，详见表 4-11-1。我国制定的炎症活动度分级(G)及纤维化程度(S)分期标准也被广泛用于临床。

表 4-11-1 肝组织学活动指数(HAI)炎症坏死评分系统及 Ishak 纤维化评分系统

肝组织学活动指数(HAI)炎症坏死评分						Ishak 纤维化评分	
汇管周围坏死	评分	肝小叶内变性和灶性坏死	评分	汇管区炎症	评分	肝纤维化	评分
无	0	无	0	无	0	无	0
轻度片状坏死	1	轻度(嗜酸小体、气球样变性和/或<1/3)(结节中散在的肝细胞坏死灶)	1	轻度(<1/3 汇管区出现炎症细胞)	1	某些区域有纤维化扩展	1
中度片状坏死(累及<50% 汇管周围)	3	中度(累及 1/3~2/3 肝小叶或结节)	3	中度(1/3~2/3 汇管区炎症细胞增加)	3	多数汇管区纤维扩展	2
明显片状坏死(累及>50% 汇管周围)	4	明显(累及>2/3 肝小叶或结节)	4	明显(>2/3 汇管区炎症细胞密度增加)	4	多数汇管区桥样纤维化扩展	3
中度片状坏死+桥状坏死	5					汇管区明显的桥样纤维化扩展	4
明显片状坏死+桥状坏死	6					明显的桥样纤维化，偶见小结节	5
多小叶坏死	10					可能或肯定的肝硬化	6

Notes

【临床分型】

一、慢性HBV感染

（一）慢性乙型肝炎

1. HBeAg阳性慢性乙型肝炎 血清HBsAg、HBV DNA和HBeAg阳性，抗-HBe阴性，ALT持续或反复升高或肝组织学符合肝炎病理特征。

2. HBeAg阴性慢性乙型肝炎 血清HBsAg和HBV DNA阳性，HBeAg持续阴性，抗-HBe阳性或阴性，ALT持续或反复升高或肝组织学符合肝炎病理特征。

上述两型慢性乙型肝炎也可进一步被分为轻、中和重度肝炎。

（二）乙型肝炎肝硬化

乙型肝炎肝硬化是慢性乙型肝炎持续进展的结果，分代偿期肝硬化（Child-Pugh A级）和失代偿期肝硬化（Child-Pugh B、C级）。详见肝硬化章节。

（三）携带者

1. 慢性HBV携带者 血清HBsAg和HBV DNA阳性，HBeAg或抗-HBe阳性，但血清ALT和AST于1年内随访3次以上均正常，肝组织学检查一般无明显异常或HAI评分<4。

2. 非活动性HBsAg携带者 血清HBsAg阳性、HBeAg阴性、抗-HBe阳性或阴性，HBV DNA阴性，ALT于1年内随访3次以上均正常，肝组织学检查一般无明显异常或HAI评分<4。

（四）隐匿性慢性乙型肝炎

血清HBsAg阴性，但血清和/或肝组织中HBV DNA阳性，并有慢性乙型肝炎的临床表现。患者可伴有血清抗-HBs、抗-HBe和（或）抗-HBc阳性。另约20%隐匿性慢性乙型肝炎患者除HBV DNA阳性外，其余HBV血清学标志均为阴性。

二、慢性HCV感染

急性HCV感染常无明显临床症状，可表现为隐匿性感染，当被诊断时多已慢性化，约占感染者的80%。HCV与HBV或HIV重叠感染、过量饮酒或应用肝毒性药物时也可发展为重型肝炎，临床可有急性、亚急性和慢性经过。

HCV核心蛋白与某些自身抗原具有同源序列，可使部分具有遗传易感性个体出现自身免疫现象或自身免疫病。此类患者约占丙型肝炎患者的1/3，并常可检测到血清抗核抗体、平滑肌抗体、线粒体抗体等多种自身抗体。

【实验室检查】

（一）肝功能检查

除ALT、AST不同程度升高或反复升高外，还可有ALP、γ-GT以及胆红素不同程度升高，白蛋白降低、球蛋白升高、凝血酶原时间延长、凝血因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ减少。迄今尚无一项或一组血清学标志可对肝纤维化进行明确分期，但联合检测Ⅲ型前胶原氨基末端肽（PⅢP）、Ⅳ型胶原、透明质酸、层黏连蛋白再结合肝脏瞬时弹性分析技术有助于肝纤维化的评价。

（二）肝炎病毒学检测

肝炎病毒血清学及病毒基因学检测对慢性病毒性肝炎的诊断及指导治疗具有重要意义。野生株HBV复制活跃时表现为HBeAg和HBV DNA均阳性。若前C区变异株复制活跃时则表现为HBeAg阴性，抗-HBe和HBV DNA阳性。HBV DNA和HBeAg于治疗后阴转，并出现抗-HBe，提示抗病毒治疗有效。目前国际上HBV DNA的检测灵敏度已达15IU/ml。

部分HCV感染者血清抗-HCV可以阴性，因此只有HCV RNA阳性方可确诊HCV感染。一次HCV RNA检测阴性不能完全排除HCV感染，应重复检查。HCV病毒载量可作为评估抗病毒疗效的客观指标。目前国际上HCV RNA的检测灵敏度已达15IU/ml。

抗HDV-IgM、HDV Ag、HDV RNA阳性是诊断重叠丁型肝炎的依据。

（三）肝炎病毒的基因型检测

HBV及HCV基因分型有助于判断治疗的难易程度及制定抗病毒治疗的个体化方案。依据

Notes

HBV S基因序列的异质性，Okamoto及Norder将HBV分为A～H 8个基因型，目前多认为A型和B型对干扰素治疗的应答率好于C型和D型。核苷(酸)类似物的疗效在各基因型之间尚未表现出明显差异。HCV的Simmonds分型法应用广泛，分6个基因型及不同亚型，包括1(a、b、c)、2(a、b、c)、3(a、b)、4a、5a、6a，国内外已普遍认为1型患者的疾病进展率高，且对干扰素治疗的应答率低于非1型患者。不同基因型肝炎病毒的地域分布存在差异。

(四) 肝炎病毒耐药基因检测

根据现有抗病毒药物核苷(酸)类似物常出现的耐药位点，可通过直接基因测序技术分析HBV rt173、rt180、rt181、rt202、rt236、rt250等16个位点的耐药变异状况，并根据分析结果调整治疗方案。对未应用过核苷(酸)类似物抗病毒治疗的患者也可于治疗前行HBV耐药基因变异分析，其有助于判断患者是否存在原发耐药。

(五) 宿主IL28B单核苷酸多态性分析

编码内源性干扰素λ(IFN λ3)的IL28B基因单核苷酸多态性(SNP)与Peg-IFNα联合利巴韦林的抗HCV疗效密切相关。

【诊断及鉴别诊断】 对HBV或HCV感染超过6个月；或发病日期不明，但肝组织学符合慢性肝炎；或根据症状、体征、实验室及影像学检查结果综合分析符合慢性肝炎特征时即可确定诊断。

本病应与急性病毒性肝炎、酒精性肝炎、药物性肝炎、自身免疫性肝炎相鉴别。当血清中存在自身抗体且合并肝外自身免疫现象时应更加注意与自身免疫性肝炎和其他自身免疫病相鉴别。慢性乙型肝炎并发肝外自身免疫现象的概率明显低于慢性丙型肝炎。

【治疗】 慢性病毒性肝炎治疗的主要目标是通过持续抑制肝炎病毒复制，使肝组织学得到改善，阻止疾病向肝硬化、失代偿期肝硬化、终末期肝病、肝癌进展，从而提高患者生活质量，延长生存期。

(一) 慢性HBV感染的治疗

聚乙二醇干扰素α和核苷(酸)类似物是治疗的主要用药。无论HBeAg阳性还是HBeAg阴性患者，其抗病毒治疗适应证均为ALT升高、HBV DNA>2000IU/ml(即10^4copies/ml)。如ALT正常，但肝组织学显示HAI评分≥4或≥G2炎症坏死时也应进行治疗。对已经发生肝硬化的患者，应选用核苷(酸)类似物，干扰素被禁止用于失代偿期肝硬化。

1. 聚乙二醇干扰素α　Peg-IFNα其是在普通干扰素分子上交联大分子聚乙二醇而形成的长效干扰素α，每周1次，皮下注射。

无论HBeAg阳性还是阴性慢性乙型肝炎，Peg-IFNα的标准疗程均为48周。治疗前ALT>3×ULN、HBV DNA<2×10^6IU/ml(约10^7copies/ml)者获得病毒学应答的几率更高。治疗24周时，HBV DNA<2000IU/ml(约10^4copies/ml)称病毒学应答；当HBeAg阳性患者获得HBeAg血清学转换时称血清学应答。对于尚未获得充分病毒学应答的患者，应采用延长疗程或联合核苷(酸)类似物等个体化治疗方案。

Peg-IFNα治疗期间应注意骨髓抑制、感冒样症状和神经精神症状以及自身免疫的表现。治疗绝对禁忌证：妊娠、精神病史、癫痫、酗酒、吸毒、自身免疫性疾病、失代偿期肝硬化、严重心脏病、肾功能不全、除肝移植外的器官移植后急性期、治疗前粒细胞<1.0×10^9/L和(或)血小板<50×10^9/L。

2. 核苷(酸)类似物　此类药物可分为嘧啶类似物拉米夫定(LMV)、替比夫定(LDT)和嘌呤类似物恩替卡韦(ETV)、阿德福韦酯(ADV)、替诺福韦(TDF)。核苷(酸)类似物的共同特点是抗病毒作用强，不良反应少，口服用药方便，患者的依从性好。由于核苷(酸)类似物不同于干扰素，其不能抑制HBV前基因组DNA和mRNA的合成，以病毒DNA为模板的转录和病毒蛋白的表达不受影响，故HBeAg的血清学转换率低于Peg-IFNα的治疗，而只有通过长期持续抑制病

Notes

毒复制才能达到阻止或延缓疾病进展的目的。

核苷(酸)类似物长期抗病毒治疗策略的实施使其诱导耐药的风险性增加,因此,规范化的管理核苷(酸)类似物的临床应用至关重要。治疗48周时PCR法检测不到HBV DNA称病毒学应答;较基线下降超过1log10IU/ml,但仍可检测到称部分病毒学应答;治疗12周后较基线下降不足1log10IU/ml称原发性无应答。已获得病毒学应答且依从性好的患者若血清HBV DNA较治疗后最低值回升1log10IU/ml时称病毒学突破,常与病毒耐药有关。对应答不充分及原发无应答的患者要及时更换或加用抗病毒效应更强的药物;对发生病毒学突破的患者,如果通过耐药基因测序证实确实存在病毒变异时要及时加用另一种无交叉耐药位点的药物。

当患者对抗病毒治疗无应答、应用化疗药物和免疫抑制剂、合并HCV或HIV感染、合并肝衰竭或肝癌、肝移植、妊娠和儿童患者的抗病毒治疗问题比较复杂,应格外加以注意,并应严格遵照指南进行科学管理。

(二)慢性HCV感染的治疗

应根据疾病的严重程度、可能出现的不良反应、获得治疗应答的可能性、是否合并其他疾病以及对治疗的依从性等采用个体化治疗方案和疗程。治疗之前应进行HCV RNA定量以及HCV RNA基因型分析。

随着直接抗病毒药物(direct-acting antivirals,DAAs)的上市,大大推进了慢性HCV感染治疗的进步,其已改变了长期以来只有干扰素联合利巴韦林(RBV)方案被用于治疗慢性HCV感染的局面,且大大缩短了抗病毒的疗程。已被批准上市的DAAs主要有作用于HCV NS3区的Telaprevir(TPV)、Boceprevir(BOC)、Simeprevir(SMV)及Paritaprevir(ABT-450),NS5A区的Daclatasvir(DCV)、Ledipasvir(LDV)及Ombitasvir(ABT-267)和NS5B区的Sofosbuvir(SOF)、Dasabuvir(ABT-333)。由于第一代DAAs TPV和BOC有诱导严重溶血性贫血和耐药的风险,仅在所推荐的方案均不能应用的情况下,才建议对基因1型患者给予其联合Peg-IFNα及RBV治疗。目前在国际范围内已开始采用2015年欧洲肝病研究会(EASL)和2014年世界卫生组织(WHO)有关慢性丙型肝炎抗病毒治疗的推荐意见。

1. 慢性丙型肝炎的治疗　根据HCV基因型对慢性丙型肝炎选择个体化的治疗方案。既可选择含Peg-IFNα联合DAAs的方案,也可选择不同DAA的组合而不含Peg-IFNα的治疗方案。疗程通常12～24周。但是对于复发患者、部分应答者和无应答者也可延长疗程至36周,甚至48周。

2. 丙型肝炎肝硬化的治疗

(1) 代偿期肝硬化抗病毒治疗方案与慢性丙型肝炎相同。失代偿期肝硬化则应选择不含Peg-IFNα的治疗方案,主要有:SOF+RBV;SOF+LDV±RBV;SOF+DCV±RBV。无论是否获得SVR,均需定期监测肝癌的发生。

(2) 对拟行肝移植的失代偿期肝硬化患者,应积极采用抗病毒治疗方案,尽可能于肝移植前完成抗病毒治疗疗程,对肝移植后复发者也需进行抗病毒治疗。

(3) 对并发肝癌的Child-Pugh A级肝硬化患者于肝移植前应选择不含Peg-IFNα的治疗方案,疗程12～24周。

(4) 鉴于DAAs目前在我国尚未上市,另外受肝源短缺等多种因素的限制,对失代偿期丙型肝炎肝硬化患者,仍可参照在DAAs未上市前国际指南的观点,在综合治疗和严密监测不良反应的基础上,利用肝功能的相对稳定状态,即从Child-Pugh C转向Child-Pugh B的时机,从小剂量Peg-IFNα或普通IFN联合RBV用起,有助于提高患者的生存期。

应用含干扰素的治疗方案时,需警惕骨髓抑制等不良反应,应用含RBV的治疗方案时要注意观察有无溶血性贫血的发生。新近上市的新一代DAAs安全有效,偶有轻度头痛、皮疹、轻度溶血性贫血等,一般不需停药,用药期间应注意肾功能,但没有绝对禁忌证。

Notes

（三）抗炎保肝治疗

此类药物具有非特异性抗炎、抗氧化、改善肝功能、促进肝细胞再生、增强肝脏解毒功能等作用机制。常用药物有甘草酸类制剂、多烯磷脂酰胆碱、谷胱甘肽、N-乙酰半胱氨酸、S-腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸和传统中药等。

【预防】 接种乙型肝炎疫苗是预防 HBV 感染的最有效方法。由政府承担全部费用，对所有新生儿实施的乙型肝炎疫苗计划免疫以及对全部儿童实施查漏补种的措施，已经明显降低了我国乙型肝炎的发病率。通过传播途径预防、意外暴露 HBV 后预防以及对患者和携带者的积极管理也都是控制乙型肝炎传播的积极措施。

目前尚无有效疫苗实现丙型肝炎的预防，因此控制传播途径至关重要。

【预后】 取决于病毒和宿主双方面诸多因素。通过抗病毒治疗最大限度地长期抑制或消除肝炎病毒，减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化，延缓和阻止疾病进展，减少和防止肝功能失代偿、肝硬化、肝癌及其并发症的发生，是改善预后的根本措施。

（王江滨）

推荐阅读文献

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology, 2012, 57: 167-185
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. Journal of Hepatology, 2015, doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.025
3. World Health Organization. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis Infection 2014

Notes

第十二章　自身免疫性肝病

第一节　自身免疫性肝炎

要点：

1. 自身免疫性肝炎是以血清 IgG 升高和存在多种自身抗体为特征的肝脏炎症性病变，多见于女性。

2. 典型病理组织学特征是汇管区大量淋巴细胞和浆细胞浸润，并向周围肝实质侵入形成界板炎症。

3. 根据其临床表现及血清自身抗体特征，AIH 被分为两个主要临床类型和重叠综合征。

4. AIH 自发缓解率低，但适当的免疫抑制剂治疗可使疾病长期处于缓解状态。

自身免疫性肝炎（autoimmune hepatitis，AIH）是以自身免疫反应为基础，以血清 IgG 升高和存在多种自身抗体（autoantibody）为特征的肝脏炎症性病变。汇管区大量浆细胞浸润并向周围肝实质侵入形成界板炎症是典型的病理组织学特征。本病多见于女性，任何年龄均可发病。患病率在不同地域间存在差异，约为 3/10 万 ~ 17/10 万，其中欧洲及北美的患病率最高。适当的免疫抑制剂治疗，可使疾病长期处于缓解状态。

【病因及发病机制】　遗传易感性被认为是主要病因，病毒感染、酒精和药物被认为是在遗传易感基础上的促发因素。

（一）AIH 的抗原及激发的免疫反应

表达在肝细胞表面的肝特异性膜蛋白—去唾液酸糖蛋白受体（ASGP-R）以及微粒体细胞色素 P450 2D6（CYP 2D6）目前被认为是相对较明确的激发 AIH 的抗原。抗原在遗传和诱发因素作用下激活 $CD4^{+}T$ 细胞（包括 Th1 和 Th2），其通过细胞间的黏附因子及释放的细胞因子刺激 B 细胞产生多种非器官特异性自身抗体。此外细胞因子还通过激活 $CD8^{+}T$ 细胞介导的细胞毒效应杀伤肝细胞、激活 TNF 或 Fas 系统介导肝细胞凋亡、激活星状细胞促进肝纤维化的发生。AIH 患者多表现 Ts 功能缺陷，其逃逸免疫耐受的机制尚不明确。

（二）遗传因素

位于 HLA-Ⅱ类分子 DRβ 多肽链第 67 ~ 72 位氨基酸序列，尤其是第 71 位氨基酸，与 AIH 的抗原提呈及激发的免疫反应密切相关。编码该氨基酸序列的 MHC 等位基因在不同地域的人群间存在着差异。具有 AIH 遗传易感倾向的 DR3 阳性北欧及北美人第 67 ~ 72 位氨基酸序列为 Leu-Leu-Glu-Gln-Lys-Arg，其中第 71 位氨基酸为赖氨酸（Lys），编码该序列的 MHC 等位基因为 DRB1 * 0301、DRB3 * 0101 和 DRB1 * 0401。具有 AIH 遗传易感倾向的 DR4 阳性日本人的第 71 位氨基酸为精氨酸（Arg），其编码基因为 DRB1 * 0405。其他不同地域人群也有各自的 HLA 遗传易感特点。除 HLA 外，TCR、VDR、TLR-4、TGFβ 等在遗传上的差异也都可能影响 AIH 的易感性。

（三）诱发因素

相当一部分 AIH 患者存在病毒感染的血清学及病毒学证据，其中以 HCV 感染相对常见。病毒抗原与肝细胞抗原的某一决定簇由于存在"分子模拟"现象而诱导交叉免疫反应，进而导致自身免疫性肝炎。此外，干扰素、米诺环素等特殊药物以及某些化学、生物物质和酒精等都可能是 AIH 的诱发因素。

【病理】 汇管区大量淋巴细胞和浆细胞浸润，并向周围肝实质侵入形成界板炎症是其主要病理特征。肝小叶内可见点状或碎片状坏死，病情进展时也可出现桥接坏死甚至多小叶坏死，有时还可见由炎细胞和塌陷网状支架包绕变性肝细胞而形成的"玫瑰花结"。汇管区炎症一般不侵犯胆管系统，也无脂肪变性及肉芽肿。除轻型炎症外，几乎所有 AIH 都存在不同程度的纤维化，若疾病未得到控制，还可进展为肝硬化。

上述病理改变虽有一定特征，但并非特异，有时不易与慢性病毒性肝炎、药物性肝炎、暴发性 Wilson 病鉴别。

【临床表现及分型】 AIH 起病多缓慢，类似慢性病毒性肝炎，仅约 30% 的病例类似急性肝炎，但急性肝功能衰竭少见。若病情未得到控制，也可逐渐进展为肝硬化，甚至并发肝癌。当患者合并甲状腺炎、炎症性肠病和类风湿关节炎等肝外自身免疫性疾病时，多提示疾病处于活动期。

依据血清中存在的自身抗体，目前将 AIH 分为两个主要类型。

1 型：常见，分布无地域差异，特征性抗体为抗核抗体（anti-nuclear antibody，ANA）及平滑肌抗体（smooth muscle antibody，SMA），肌动蛋白抗体（anti-actin）、可溶性肝抗原抗体（anti-SLA）/肝胰抗原抗体（anti-LP）也可阳性。发病年龄有双峰性，10～30 岁发病者多见于 HLA-DR3 阳性者，30 岁以后发病者多见于 HLA-DR4 阳性者。女性与男性的比例为 3∶1。1 型 AIH 通常对免疫抑制剂疗效好，停药后不易复发。

2 型：相对少见，主要分布在欧洲和南美，特征性抗体为 1 型肝肾微粒体抗体（anti-liver-kidney microsomal antibody 1，anti-LKM1），1 型肝细胞溶质抗原抗体（anti-LC1）也可阳性。此型患者多见于儿童和青少年，女性与男性比例为 10∶1。患者易伴随肝外自身免疫病，通常需长期治疗，预后不如 1 型。

除上述两型外，约 10%～30% AIH 患者血清存在 anti-SLA/anti-LP，但不具有 ANA 及 SMA。过去有人将此类患者命名为 3 型。由于患者的临床表现酷似 1 型，对免疫抑制剂治疗反应良好，故最新国际共识将其归为 1 型。核周型中性粒细胞胞浆抗体（pANCA）也可见于 1 型 AIH，但由于缺少特异性，临床价值有限。

AIH 的重叠综合征（主要是与 PBC、PSC 的重叠）：

（1）AIH/PBC 重叠综合征：指血清 AMA 阳性，但肝组织学检查既可有 PBC，也可有 AIH 的特征。

（2）AIH/PSC 重叠综合征：指血清可检测到类似 AIH 的自身抗体，但肝组织学检查以及胆管造影显示 PSC 的特征。

（3）AMA 阳性 AIH：指血清 AMA 阳性，但肝组织学检查显示 AIH 的病理特征。本型对免疫抑制剂治疗反应好，不发展为 PBC。

【实验室检查】

（一）血清生化学检测

AIH 患者 AST、ALT 水平一般较胆红素和 ALP 升高更明显。血清 γ 球蛋白，尤其是 IgG 升高是主要特征之一，可见于 85% 的患者。

（二）自身抗体检测

自身抗体检测对 AIH 的诊断具有重要价值，其效价代表自身免疫反应的强度，分析某些抗体的动态变化水平有助于评价病情和指导治疗。

Notes

1. ANA 及 SMA　1 型 AIH 的特征性抗体。ANA 可与多种细胞核抗原反应，其单独出现率为13%，与 SMA 的共同出现率达54%。SMA 可与多种细胞骨架成分反应，包括肌动蛋白及非肌动蛋白，其单独出现率为33%。

ANA 及 SMA 除见于1型 AIH 外，也可见于 PBC、PSC、慢性病毒性肝炎、药物性肝损伤、酒精性和非酒精性肝病以及某些自身免疫病。

2. anti-LKM1　2 型 AIH 的特征性抗体，一般不与 ANA 及 SMA 同时出现。该抗体于体外可识别 CYP 2D6 的4个特定重组线性序列。约5%慢性丙型肝炎患者血清中也可存在低水平的 anti-LKM1，其原因可能是 HCV 核心区与 CYP 2D6 存在分子模拟现象。

3. anti-actin　较 SMA 对1型 AIH 的诊断更具特异性，但敏感性不如 SMA，故不能替代 SMA。

4. anti-SLA/anti-LP　对1型 AIH 的诊断具有高度特异性。

5. anti-LC1　对2型 AIH 的诊断较特异，而且监测血清变化规律还有助于评价病情及指导治疗。该抗体很少见于丙型肝炎，因此有助于 AIH 与丙型肝炎的鉴别。

6. pANCA　见于绝大多数 ANA 及 SMA 阳性 AIH，但不具有诊断特异性，可见于多种疾病。

在对上述自身抗体进行分析时，也可先对最具有诊断价值的 ANA、SMA 和 anti-LKM1 进行常规检测，若尚不能明确诊断则可进行补充检测，即进一步分析 anti-actin、anti-SLA/anti-LP、anti-LC1 和 pANCA。

由于血清生化及免疫学检测对于诊断 AIH 缺乏特异性，因此国际 AIH 协作组推荐对任何可疑 AIH 患者都应行肝活体组织学检查，除非存在并发症或禁忌证。肝活检不仅对于 AIH 诊断有着重要价值，而且对疗效评估以及疾病的预后判断也有重要作用。

【诊断及鉴别诊断】

（一）诊断

根据临床表现结合血清转氨酶、γ-球蛋白、自身抗体以及组织学特征一般诊断并不难。对不典型病例或对 AIH 进行临床研究时需依据“国际 AIH 协作组”建立并经过多次修改的评分系统。在该评分系统上建立的另一更适合日常临床工作的简化诊断标准也常被在临床实践中应用（表 4-12-1）。

表 4-12-1　自身免疫性肝炎的简化诊断评分系统（国际 AIH 协作组，2008 年）

指　标	评分	备　注
ANAor SMA 阳性≥1∶40	+1*	
ANAor SMA 阳性≥1∶80 或 LKM1≥1∶40 或 SLA 阳性（任何滴度）	+2*	*同时具备多项条件最多计2分
IgG 或免疫球蛋白水平		
>正常值上限	+1	
>1.1 倍上限	+2	
肝组织学		界面性肝炎、汇管区和小叶内淋巴浆细胞浸润、肝细胞玫瑰花结是 AIH 的特征性组织学改变，同时符合上述3项条件为具备典型 AIH 特征
符合 AIH	+1	
典型 AIH 特征	+2	
排除病毒性肝炎		
是	+2	
否	0	
总分		
≥6 分	AIH 可疑	
≥7 分	确诊 AIH	

（二）鉴别诊断

应注意与PBC、PSC及慢性病毒性肝炎相鉴别，此外也应注意与遗传性肝脏疾病（Wilson病、α1抗胰蛋白酶缺乏及血色病）、药物性肝病以及系统性红斑狼疮性肝损伤的鉴别。

1. 与PBC及PSC的鉴别 由于AIH的汇管区炎症一般不侵犯胆管系统，故除重叠综合征外，AIH通常较易与PBC及PSC鉴别。当疾病进一步进展，肝小叶结构被破坏而伴有胆汁淤积及生化改变（ALP、γ-GT升高）时鉴别有一定的难度。若AMA阳性和/或组织学有典型改变即可诊断PBC；若胆管造影可见狭窄或扩张以及与正常胆管相间的串珠样改变并可除外肿瘤、结石、创伤、手术等继发原因即可诊断PSC。对不具上述典型表现的病人，则需依赖组织学特征及进一步的自身抗体分析进行鉴别。胆管损伤、胆管周围纤维化及汇管区胆管消失更常见于PBC及PSC。

2. 与慢性病毒性肝炎的鉴别 虽然所有嗜肝病毒都可诱发自身免疫反应，但HCV较其他肝炎病毒感染更易出现肝外自身免疫紊乱的表现，约占HCV感染者的1/3。HCV除可诱发肝外自身免疫反应外，本身也是AIH的诱发因素，两者之间存在交叉，而且很难鉴别。HCV RNA阳性是确证HCV感染的最可靠指标。

【治疗】

（一）免疫抑制剂治疗

1. 药物的选择及适应证 最常用的免疫抑制剂为泼尼松（prednisone），可单独也可与硫唑嘌呤（azathioprine）联合应用。合理治疗的缓解率达60%～80%，甚至可逆转肝纤维化，而且对合并黄疸、食管静脉曲张破裂出血以及腹水的活动性失代偿期肝硬化患者也有效。免疫抑制剂对非活动性肝硬化患者效果不佳。

对骨质疏松、未控制的高血压和糖尿病或既往有精神失常病史者，在权衡利弊并能严密观察病情的前提下也可选用泼尼松治疗。不能耐受泼尼松者的预后差。对近期内拟行肝移植的患者，只要有疾病活动，也应进行治疗。对AIH/PBC重叠综合征患者可加用熊去氧胆酸（UDCA）。

巯基嘌呤类药物在体内经两条途径代谢，一是在巯基嘌呤甲基转移酶（thiopurine methyltransferase，TPMT）的催化下使巯基发生甲基化，二是在黄嘌呤氧化酶的作用下氧化成硫尿酸。由于造血组织中缺乏黄嘌呤氧化酶，进入组织的嘌呤类药物主要是在巯基嘌呤甲基转移酶催化下分解，其催化活性的强弱直接影响药物的疗效及不良反应。对硫唑嘌呤治疗前或治疗过程中出现血细胞减少的AIH患者，建议应先分析血清TPMT活性，或对TPMT编码基因亚型进行分析。治疗前存在严重血细胞或血小板减少者（白细胞$<2.5\times10^9$/L或血小板$<50\times10^9$/L），或TPMT活性完全缺乏、或存在TPMT编码基因杂合子及纯合子变异者，应禁用硫唑嘌呤。对治疗失败者也可试用环孢素、甲氨蝶呤、普乐可复（FK506）或吗替考酚酯（骁悉）。新型皮质类固醇布地奈德以及UDCA可提高AIH疗效。

2. 治疗方案及疗程 初始治疗选用泼尼松30mg/d单独应用，或与硫唑嘌呤50～100mg/d[1mg/(kg·d)]联合应用。当血清ALT降至正常值2倍以内时将泼尼松逐渐减量，直至ALT在正常范围内的最低剂量后维持治疗。通常是泼尼松5～10mg/d与硫唑嘌呤1mg/(kg·d)联合治疗，24个月后通过肝活检对肝脏炎症进行评价。若已有明显的组织学缓解或仅有轻微炎症，则可长期以最低剂量维持治疗，否则需调整剂量或治疗方案。

多数患者于最初治疗的几周内症状迅速缓解，血清生化学指标逐渐恢复，但也有部分患者需经数月治疗后才显示出疗效。虽然有观点认为当血清ALT及IgG持续正常达2年以上时，可考虑停用泼尼松及硫唑嘌呤，但目前的国际共识还是推荐采用上述最低剂量，长期维持治疗为妥。肝组织学检查有助于评价疗效，但并非必须进行。

Notes

长期应用硫唑嘌呤应警惕骨髓抑制和并发肿瘤的风险。

3. 复发及治疗失败后的处理　80%的患者在停药数月或数年后复发，但是当再次实施初始剂量的免疫抑制剂治疗后通常仍可获得较好疗效。对经常规方案治疗后病情无缓解且进行性加重者可采用大剂量的免疫抑制剂。泼尼松单独应用的剂量可增至60mg/d，与其他免疫抑制剂联合应用时剂量可减半，硫唑嘌呤的剂量可以增至2mg/(kg·d)，当重新诱导肝脏炎症缓解后，再逐渐减量直至维持ALT正常的最低剂量。

4. 对可疑AIH患者的试验治疗　对高度疑似AIH患者，可以采用1mg/(kg·d)泼尼松试验治疗。若患者无应答，基本可排除AIH。对应答者逐渐减量，若在减量或停药后复发，基本可确诊AIH。减量或停药后无复发者，AIH的可能性很小。

（二）肝移植

多数AIH患者对免疫抑制剂的反应较好，进入终末期AIH患者并不常见。一旦因治疗失败出现肝功能失代偿时，肝移植是最佳的治疗方法，且成功率高，5年生存率在90%以上。对于起病时即出现肝功能失代偿，尤其是以暴发性肝衰竭起病者，也应考虑行肝移植。

【预后】　AIH的自发缓解率低，但经糖皮质激素(glucocorticoid)及免疫抑制剂诱导缓解后可长期保持良好的生活质量，10年生存率在90%以上。

（王江滨）

推荐阅读文献

1. Brian R. Walker, Nicki R. Colledge, Stuart H. Ralston, Ian D. Penman. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 22nd edition. ELSEVIER, 2014
2. Dermot Gleeson, Michael A Henghan. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. Gut, 2011, 60(12): 1611-1629
3. Michael P. Manns, Albert J. Czaja, James D. gorham, etc. American Association for the Study of Liver Disease. Diagnosis and Management of Hepatitis. Hepatology, 2010, 51(6): 1-31

第二节　原发性胆汁性肝硬化

要点：

1. PBC是因肝内中小胆管慢性进行性非化脓性炎症而导致的慢性胆汁淤积性疾病，多见于女性。
2. 遗传、感染与自身免疫以及环境因素均与PBC的发生密切相关。
3. 乏力和瘙痒是PBC的最常见临床症状。
4. 90%～95%的PBC患者可检测到血清自身抗体AMA。
5. UDCA是治疗PBC的首选药物。

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是因肝内中小胆管慢性进行性非化脓性炎症而导致的慢性胆汁淤积性疾病。约90%～95%的PBC患者血清中可检测到线粒体抗体(mitochondrial antibody, AMA)，50%以上的患者可同时检测到抗核抗体(ANA)。

本病一旦出现黄疸，疾病进展率高，易导致肝纤维化和肝硬化。近年来由于早期诊断及治疗的进步，疾病的缓解率已明显提高，患者也可长期无肝硬化表现，另外由于自身抗体AMA可在临床症状出现前多年即可被检测到，故目前建议将未发生肝硬化前的本病更名为原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis)，仍简称为PBC。更名后的PBC能更客观地界定疾病，避免将未发展为肝硬化的患者过早诊断为肝硬化。

Notes

本病主要见于女性,与男性的比例平均为12:1。患病率在不同国家和区域有明显的差异,约为3.5/10万~5.4/10万,但总体来说都有增高趋势。美国和欧洲明显高于亚洲。

【病因和发病机制】

1. 遗传易感性 PBC有家族聚集性发病的现象,其一级亲属患病率为1.0%~6.4%,约为普通人群的100倍。HLA与PBC联系最紧密的基因位点为HLA-DRB1*08,DRB1*0801阳性的欧洲人和北美地区高加索人、DRB1*0803阳性日本人PBC的发生率明显增加。IL-12在免疫调节信号通路中的基因变异与PBC有很强的关联性,仅次于HLA。

2. 免疫与感染因素 PBC患者循环中存在AMA及ANA自身抗体,并同时伴有自身免疫紊乱现象,说明抗原激发的自身免疫是本病的主要发病机制。

AMA的主要靶抗原是丙酮酸脱氢酶复合物E2(PDC-E2),属于α-酮酸脱氢酶复合体酶系,该酶系还包括支链α′-O-氧酸脱氢酶复合体(BCOADC)和酮戊二酸脱氢酶复合体(OGDC)。不同类型AMA在PBC患者血清中的阳性率不同,针对PDC-E2的抗体阳性率最高,占PBC患者的95%;针对BCOADC和OGDC的抗体阳性率分别为53%~55%和38%~39%。PBC患者之所以丧失对自身PDC-E2的耐受性,目前认为是由于某些肠道细菌表达的PDE2与胆管上皮细胞和线粒体内PDC-E2具有分子模拟现象密切相关。血清AMA的出现常在典型临床表现出现前6~10年即可检测到,说明针对胆管上皮细胞的免疫病理损伤是由α-酮酸脱氢酶复合体酶系激活所引起。血清AMA效价与疾病严重程度并不成正比。

反复的尿路感染可能也是引发女性PBC的另一因素。另外,也有报道认为幽门螺杆菌、克雷白杆菌、奇异变形杆菌、金黄色葡萄球菌、明尼苏达沙门菌均可通过交叉反应诱发PBC。部分PBC患者起病早期血清中存在EB病毒抗原滴度增高的现象。

3. 环境因素 环境中的某些生物和化学物质可能也与PBC的发生相关。从PBC低发病率地区迁移的居民,其PBC发病率与所迁移新地区发病率趋于一致。工业发达、暴露于多种化学物质都可使人群的免疫机制发生改变而发病。长期吸烟也是PBC发病的危险因素。

总之,在上述感染、环境以及遗传等多种因素的作用下,胆管上皮细胞异常表达高水平PDC-E2和HLA-Ⅰ、Ⅱ类抗原并启动抗原提呈功能,激活$CD4^+$、$CD8^+$T细胞,介导一系列针对胆管上皮细胞的特异性免疫病理损伤,进而诱发胆管炎症和胆汁淤积。疏水性胆汁酸的长期淤积,又可进一步损伤胆管上皮细胞,甚至损伤肝细胞,最终导致肝硬化。

【病理】 PBC的病理特征是肝内小胆管慢性非化脓性破坏性胆管炎(chronic non-suppurative destructive cholangitis,CNSDC)和肝实质的损伤。胆管损伤的特征是CNSDC以及由淋巴细胞浸润而导致的胆管周围肉芽肿的形成,疾病进一步发展则导致小胆管的丧失。肝实质损伤的早期特征是肝细胞的非特异性炎症坏死,也可见到界板炎症和慢性胆汁淤积性表现。当疾病进一步进展出现胆管破坏和胆管丧失时则可见到类似于自身免疫性肝炎的改变,甚至发生肝纤维化和肝硬化。

根据胆管炎症活动度(CA)以及肝脏炎症活动度(HA)可分别将其分成CA0~CA3及HA0~HA3的不同级别,依次为无活动度、轻度活动、中度活动、重度活动。

【临床表现】 本病的临床症状晚于血清AMA出现后的6~7年。在出现症状之前,患者血清碱性磷酸酶(ALP)、γ-谷氨酰转移酶(γ-GT)和血脂就可升高。部分患者也可仅有AMA的阳性,但血清生化学检查可长达10多年无异常。

(一)症状和体征

乏力和瘙痒是PBC比较突出的临床症状。PBC患者一旦发生瘙痒,疾病常进行性加重。虽然瘙痒的发生与胆汁淤积有关,但部分患者也可在胆汁淤积出现前即发生瘙痒,因为受损伤的胆管上皮细胞可释放致痒物质,如组胺及阿片类物质等。

Notes

体检可见皮肤黄染及色素沉着、搔痕、黄斑瘤(也称黄瘤,系皮下胆固醇沉积所致)。长期肝

内胆汁淤积可以导致肝脏中度或显著增大,常在肋下 4 ~ 10cm,质硬,脾脏也可呈中度或显著增大。与其他慢性肝病相比,PBC 更易进展为门脉高压。

（二）并发症及伴随疾病

PBC 患者的常见并发症有骨质疏松、脂溶性维生素缺乏、高胆固醇血症及脂肪泻等。80% 的 PBC 患者还可伴有其他自身免疫性疾病,其中 Sicca 综合征(干燥综合征)最常见,见于 75% 的病人。此外还可伴有硬皮病或 CREST 综合征(钙质沉着、雷诺现象、食管动力异常、硬皮病和毛细血管扩张)、类风湿关节炎、皮肌炎、混合结缔组织病及自身免疫性甲状腺疾病等。

（三）疾病分期及严重程度评估

依据有无肝损伤导致的症状或体征,如:黄疸、瘙痒、食管静脉曲张、腹水、肝性脑病以及是否并发肝细胞癌,可将 PBC 分为无症状性 PBC(aPBC)和症状性 PBC(sPBC)。根据疾病进展程度,又可分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期(表 4-12-2)。对 sPBC 严重程度的评估,通常采用 Child-Pugh 评分系统。

表 4-12-2 PBC 临床分期

1) 无症状性 PBC(aPBC):肝损伤未导致临床可见的症状或体征(Ⅰ期)
2) 症状性 PBC(sPBC):肝损伤伴有临床可见的症状或体征
s1PBC:血清胆红素水平<34.2μmol/L(Ⅱ期)
s2PBC:血清胆红素水平≥34.2μmol/L(Ⅲ期)

（四）临床分型

根据 PBC 患者的疾病进展情况临床可分为三个亚型。慢进展型:病情进展缓慢,甚至在长达十几年间始终处于无症状期。门脉高压型:患者进展为门脉高压期,但未表现出黄染症状。血清抗着丝粒抗体(anti-centromere antibody)常为阳性。黄疸/肝衰竭型:迅速发生黄疸,并最终发展至肝衰竭。此型患者多较年轻,血清 anti-GP210 抗体常为阳性。

（五）特殊类型的 PBC

1. 早期 PBC 血清 AMA 阳性但不具备 PBC 的典型临床表现及血清生化学异常特征。没有或仅有轻度病理组织学特征。部分患者可长期稳定而并不发展为典型的 PBC。

2. 自身免疫性胆管炎 患者有 PBC 的临床表现,但 AMA 阴性,而 ANA 阳性。对此型患者的命名在国际上存在差异,也有自身免疫性胆管病、原发性自身免疫性胆管炎之称,但目前已经明确其是 PBC 的不典型表现。

3. AMA 阴性 PBC 此型患者有 PBC 的组织学特征,其中 10% 的患者还有胆汁淤积的生化证据。虽然患者 AMA 阴性,但患者的 T 细胞可识别线粒体抗原,发生特异性免疫反应。

4. PBC/AIH 重叠综合征 指 AMA 阳性 PBC 患者合并 AIH,肝组织学检查既可有 PBC,也可有 AIH 特征。此型患者与 AMA 阳性 AIH 不同的是后者并不发展为 PBC。

【实验室和辅助检查】

（一）实验室检查

1. 血清生化学检测 胆红素一般轻、中度升高,以结合胆红素为主;ALP 和 γ-GT 的升高早于胆红素的升高,当超过正常值 5 倍以上时,对诊断具有重要意义;ALT/AST 一般不超过正常上限 5 倍;肝脏的合成功能至晚期才受影响。

85% 的患者胆固醇明显升高,当出现升高后再降低现象时提示预后不良。

2. 免疫学检测 90% ~95% 的 PBC 患者可检测到 M2 型 AMA,滴度>1:100 则可确定为阳性,对 PBC 诊断具有特异性;50% 以上的患者可以检测到 ANA(anti-GP210 和/或 anti-SP100);血清免疫球蛋白升高,以 IgM 为主。

（二）影像学检查

对已表现为胆汁淤积的患者,首先应通过腹部超声、CT、MRI 等检查与肝外胆管系统梗阻进

Notes

行鉴别，若不能除外梗阻性疾病时可进一步行 MRCP 检查，必要时也可采用有创性的 ERCP 技术进行鉴别。PBC 患者胆囊造影通常正常。

（三）肝活体组织学检查

肝活体组织学检查有助于明确诊断和确定疾病分期。

【诊断和鉴别诊断】 具备下述三条标准中的两条即符合 PBC 诊断：

1. 有胆汁淤积的生化学证据，即 ALP 及 γ-GT 升高。
2. 血清可检测到自身抗体 AMA。
3. 肝组织学检查示非化脓性胆管炎和小叶间胆管的损伤。

PBC 主要应与胆汁淤积性肝病进行鉴别，包括原发性硬化性胆管炎（PSC）、慢性病毒性肝炎和肝硬化、药物性肝损伤、酒精性肝病以及结节病等，其中与 PSC 的鉴别较为重要。

【治疗】

（一）常规治疗原则

熊去氧胆酸（ursodeoxycholic acid，UDCA）是治疗 PBC 的首选药物，也是目前唯一被认为具有长期疗效的药物。可用于 PBC 病程中的任何时期，且一旦确诊为典型 PBC，患者应终身服用。13～15mg/（kg·d）被认为是治疗的最佳剂量。

UDCA 的疗效依据治疗 2 年时的应答状况。应答：治疗 2 年时血清 ALP、ALT 和 IgM 恢复正常；应答欠佳：治疗 2 年时血清 ALP、ALT 和 IgM<1.5×ULN；不应答：治疗 2 年时血清 ALP、ALT 和 IgM>1.5×ULN。对 UDCA 应答好的患者，预后通常也较好。

苯扎贝特及非诺贝特可改善 PBC 患者的生化学指标，但其长期疗效尚需进一步的循证医学证据。

对仅有轻度 ALP 升高的无症状性 PBC 患者是否需要接受治疗，目前仍缺乏共识。多数观点认为可以暂不应用 UDCA，但应定期观察，若疾病演变至进展期则需要治疗。

（二）特殊类型 PBC 的治疗原则

对单纯 AMA 阳性而不具备临床表现的早期 PBC 患者，可不予以治疗，但应每 1～2 年随访一次；对 UDCA 应答不好的自身免疫性胆管炎，可采用皮质类固醇，但待病情缓解后应改用 UDCA 长期治疗；AMA 阴性 PBC 的治疗原则与 AMA 阳性 PBC 相同；对 PBC/AIH 重叠综合征，可采用 UDCA 与泼尼松龙的联合治疗方案，当肝功能情况好转后改 UDCA 单药长期治疗。

（三）对症及并发症治疗

莫达非尼（modafinil）可在一定程度上改善乏力。

胆汁酸螯合剂消胆胺（cholestyramine）是治疗瘙痒的首选药物，每天 16g，分 4 次口服，应注意与 UDCA 间隔 2～4 小时服用。利福平具有促进胆汁酸代谢和分泌的功能，可在一定程度上减少胆汁酸的淤积，改善瘙痒。临床应注意其在治疗瘙痒的同时也可诱导部分患者出现药物性肝损伤，甚至加重胆汁淤积。内源性阿片拮抗剂纳曲酮（50mg/d）、抗抑郁药舍曲林（75～100mg/d）也可被用于治疗瘙痒。顽固性瘙痒严重影响患者的生活质量，甚至可诱发精神异常，除血浆透析和置换、MARS 透析外，必要时也可考虑肝移植。

在上述治疗措施的同时应注意纠正脂溶性维生素吸收不良、骨质疏松及脂肪泻等。肝功能失代偿及伴随疾病的治疗详见相关章节。

（四）肝移植

由于诊断及治疗技术的进步，PBC 的肝移植率在过去 10 年内已下降 20%。与其他慢性肝病相比，PBC 患者行肝移植后的效果相对好，5 年存活率约 75%。移植后患者乏力、瘙痒及伴随疾病可迅速改善，AMA 虽可持续存在或再现，但并不代表 PBC 的复发。

【预后】 取决于能否早期诊断和对 UDCA 的应答状态。疾病已进入晚期才被诊断和接受治疗者，预后不佳。

Notes

（王江滨）

推荐阅读文献

1. Working Subgroup(English version) for Clinical Practice Guidelines for Primary Biliary Cirrhosis. Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis:The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group supported by the Ministry of Health,Labour and Welfare of Japan. Hepatol Res. 2014,44 Suppl S1:71-90
2. Selmi C,Bowlus CL,Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. Lancet. 2011,377(9777):1600-1609

第三节　原发性硬化性胆管炎

要点：

1. PSC 是以肝内外胆管炎症及纤维化为特征的慢性胆汁淤积性疾病，多见于男性。
2. 遗传、免疫、感染、胆汁酸代谢异常以及缺血性损伤均与 PSC 的发生相关。
3. 80% ~90% 的本病患者合并炎症性肠病，60% 的患者有乏力和瘙痒的临床表现。
4. MRCP 是影像学诊断的首选方法。
5. 目前尚缺少有效的药物治疗方案，对胆道显著性狭窄者可采用内镜或手术治疗。

原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis,PSC)是以肝内外胆管炎症及纤维化为特征的慢性胆汁淤积性疾病。本病一旦出现临床表现后进展率高，易并发胆汁淤积性肝硬化、肝衰竭以及胆管癌。

PSC 的患病率在地域之间存在差异，约为 0.9/10 万 ~20/10 万，北欧及美国明显高于亚洲。50% ~70% 以上为 40 岁左右男性，80% ~90% 的患者合并炎症性肠病(IBD)，最常见的是溃疡性结肠炎(UC)。

【病因和发病机制】 病因尚不明确，遗传、免疫和感染被认为是主要发病因素，此外还有胆汁酸代谢异常和缺血性损伤等因素。如果患者存在细菌/寄生虫性胆管炎、手术导致的胆管狭窄、移植肝供血不足以及某些遗传、代谢或自身免疫病等确切病因，则被称为继发性硬化性胆管炎。

(一) 遗传因素

PSC 一级亲属中本病的发病率增加 100 倍，提示遗传因素与 PSC 的发生密切相关。另外，PSC 与 IBD 在遗传易感基因位点上的重叠不仅提示 PSC 与 IBD 存在关联，而且提示两者的发生都与遗传相关。

通过对大样本 PSC 患者进行多达十几万个单核苷酸多态性(SNPs)位点的分析，其中包括 186 个与自身免疫病相关位点和数千个可能与自身免疫病存在一定关联的位点，结果发现 chr11:rs7937682、chr12:rs11168249 等 9 个与 PSC 最为相关的位点。HLA 以及非 HLA 分子结构在遗传上的差异与激活的 T 细胞及其诱导的免疫反应密切相关，但是由于受机体 T 细胞活化水平、胆汁酸代谢能力以及其他相关因素的影响，对相关遗传位点的认定，尚需更深入的研究加以证实。

(二) 免疫因素

PSC 常同时合并 IBD 等其他自身免疫病，另外胆管周围 T 淋巴细胞浸润的现象也说明免疫因素介导的病理损伤是本病的重要发病机制。目前认为源于肠道的固有免疫和获得性免疫反应与 PSC 患者胆管进行性炎症密切相关。

被肠道细菌抗原激活的淋巴细胞通过其表达的归巢受体 $\alpha4\beta7$ 与肠及肝组织异常表达且具有招募淋巴细胞作用的黏附因子 CAM1 及化学性趋化因子结合，然后经淋巴细胞归巢机制向肝

Notes

内胆管周围迁移,激活T细胞介导的系列免疫反应。

(三)感染因素

PSC与IBD共存的现象提示感染因素也是PSC的诱发因素,因为包括感染在内的环境因素也与IBD的发生密切相关。通过宏基因分析技术已经发现PSC患者肠道微生物的构成与其致病性相关。肠腔细菌及其产生的毒素或代谢产物通过门脉进入肝脏,激活肝脏的Kupffer细胞,释放炎症因子进而诱导PSC。发生在PSC特征性病理损伤之后的感染,可以是PSC病情演变的协同因素,但并不属于PSC的诱发因素。

(四)胆汁酸代谢异常

胆管上皮细胞表面具有"雨伞"保护效应的碳酸氢盐层可通过Cl^-/HCO_3^-交换机制抵御毒性胆汁酸对胆管上皮细胞的损伤,当参与Cl^-/HCO_3^-交换的胆汁多糖蛋白体的功能受到在遗传、免疫、感染等多种因素影响时则可诱导PSC的形成。

(五)缺血性损伤

PSC患者发生的进展性胆管周围纤维化可破坏肝内毛细血管网与胆管上皮间氧和营养物质的交换,进而导致缺血性损伤,加重PSC。在肝移植等特定条件下,由缺血性损伤诱发的胆管狭窄则属于继发性硬化性胆管炎。

【病理】 典型组织学特征是纤维性胆管炎,即小叶间胆管周围淋巴细胞浸润以及被纤维组织包绕呈同心圆排列的"洋葱皮"样改变。其组织学分期如下:Ⅰ期(门脉期):汇管区的非特异性炎症未超过界板,尚无纤维化;Ⅱ期(门脉周围期):炎症已超过界板并伴有门管扩张、门管及其周围纤维化;Ⅲ期(纤维隔形成期):出现波及门管的纤维间隔和桥状纤维,并伴有桥状坏死;Ⅳ期(肝硬化期):界板纤维化并有假小叶的形成。

【临床表现】 约1/3患者在确诊时并无PSC的典型临床表现,大多是因难治性溃疡性结肠炎就诊发现ALP升高进而被诊断,因此临床上应重视伴有ALP升高的溃疡性结肠炎患者。少数PSC患者也可合并克罗恩病,故也应引起重视。无PSC症状并不代表疾病尚处于早期,其疾病进展率与已出现典型PSC症状患者相似。

(一)症状及体征

PSC的主要症状是乏力和瘙痒,见于60%以上的患者,其次的症状是黄疸和消瘦。当临床确定PSC诊断时症状平均已出现2年左右。发热和上腹痛是合并细菌性胆管炎的表现,也可是部分PSC的首发症状。除黄疸外,还可有肝大、脾大等体征。疾病进展时也可有门脉高压的表现,详见肝硬化章节。

(二)并发症及伴随疾病

PSC可并发脂溶性维生素缺乏、脂肪泻、代谢性骨病等全身并发症以及胆结石、胆管梗阻性狭窄、细菌性胆管炎、胆管上皮癌等局部并发症。合并炎症性肠病患者并发结肠不典型增生及结肠癌的风险明显增加。除炎症性肠病外,PSC还易伴随胰腺炎、糖尿病以及自身免疫性甲状腺炎等多种自身免疫病。

(三)PSC的变异类型

1. 小胆管PSC 具有典型胆汁淤积临床特征和PSC组织学改变,但胆道造影正常,常合并IBD,诊断依赖于肝活检。约20%的病例可发展为大胆管性PSC,故应对小胆管PSC患者进行监测。

2. PSC/AIH重叠综合征 其特征是胆管造影表现为PSC的患者伴ALT异常升高,且血清中存在ANA、SMA等类似于1型AIH的自身抗体。PSC/AIH重叠综合征的发生率约占全部PSC患者的8%~10%。肝活体组织学检查对诊断有重要意义。

3. IgG4相关性胆管炎 IgG4相关性胆管炎与PSC是同一疾病的不同类型还是两个独立疾病尚存在争议。虽然也有建议将其归属于继发性硬化性胆管炎,但是新近有系列研究表明

Notes

9%的PSC患者血清IgG4水平明显升高，且肝组织中IgG4免疫染色的阳性率高达23%，故提出其应是PSC的一种变异类型。IgG4相关性胆管炎的生化学及影像学特征与PSC相似，但对糖皮质激素治疗的应答率高，甚至可使原有的胆道梗阻性表现消失，肝功能恢复至正常。患者常合并自身免疫性胰腺炎，一般不合并炎症性肠病。

【实验室和辅助检查】

（一）实验室检查

血清生化检查通常能反应胆汁淤积的情况。95%的患者血清ALP>3×ULN，ALT/AST比值通常<5×ULN。当胆红素持续升高时常提示疾病进展。血清IgG4及自身抗体ANA、SMA检测有助于PSC变异类型的诊断。

（二）影像学检查

磁共振胰胆管造影（magnetic resonance cholangiopancreatography，MRCP）对PSC的诊断阳性率为90%，既无创伤性而且又对近端胆管阻塞及肝实质显像较好，故应列为首选。有创性ERCP及PTC的诊断阳性率高达97%。

虽然PSC的病理损伤通常累及全部胆管，但在疾病不同时期表现不同。当疾病进展到一定程度时，可有45%～58%患者出现显著性胆管狭窄，即胆总管狭窄处直径≤1.5mm或肝胆管狭窄处直径≤1.0mm。

（三）组织学检查

PSC的临床诊断一般不依赖于肝组织学检查，但其有助于与其他疾病的鉴别和判断预后，尤其是对病变仅累及肝内小胆管而胆管造影检查完全正常的患者。

【诊断及鉴别诊断】　当男性患者出现胆汁淤积表现和肝功能异常，尤其是伴有炎症性肠病时应高度警惕PSC。间接或直接胆管造影可显示大胆管PSC的典型特征，是诊断的金标准。肝活体组织学检查有助于明确小胆管PSC的诊断及与其他肝病的鉴别诊断。

PSC与AMA阴性PBC很难鉴别，尤其是当胆管造影也无异常发现时，需经肝活体组织学检查进行鉴别。

【治疗】

（一）药物治疗

到目前为止，各国际指南都未将UDCA用于PSC治疗，但也有系列临床研究表明标准剂量的UDCA有助于改善血清生化学指标。高剂量UDCA并不增加临床疗效。糖皮质激素仅被推荐用于PSC/AIH重叠综合征以及IgG4相关性胆管炎。

（二）内镜治疗

主要用于改善由胆道显著性狭窄引起的胆汁淤积。当临床存在进行性黄疸、发热、右上腹痛以及血清生化异常时，需考虑行内镜治疗。内镜治疗的常用方法有括约肌切开、导管或球囊扩张、支架置入等，推荐首选胆管扩张方法。于气囊扩张后放置支架可延长疗效，但若长期支架置入有增加合并细菌性胆管炎的机会。因此，只有对经扩张治疗和胆汁引流效果欠佳的患者才应考虑胆管支架置入术。

（三）手术治疗

经胆道进行肠内引流术虽然可改善症状，缓解黄疸和胆管炎，但由于易激发感染以及术后局部纤维组织增生将给未来肝移植带来难度，因此目前已不建议通过外科手段进行引流。

（四）肝移植

由于缺乏有效的药物，肝移植是终末期PSC唯一有效的治疗手段。PSC肝移植的适应证与其他肝病相似，主要为门脉高压并发症、慢性肝衰竭、生活质量减低。难治性细菌性胆管炎、顽固性皮肤瘙痒、早期胆管癌也是肝移植的适应证。肝移植后5年生存率83%～88%。

【预后】　PSC的疾病进展率高，即使无PSC症状的患者一经确诊后7～10年的生存率仅为

Notes

65% ~75%;有临床表现的 PSC 患者随访 6 年后肝衰竭发生率为 41%。

由于 PSC 合并炎症性肠病患者结肠癌的发生风险较单纯炎症性肠病患者增加 4 ~5 倍,故应重视对此类患者进行肠道肿瘤的筛查。另外也应重视 PSC 患者易并发胆道系统肿瘤的风险。

(王江滨)

推荐阅读文献

1. Karlsen TH, Boberg KM. European association for the study of the liver. Update on primary sclerosing cholangitis. J Hepatol. 2013, 59(3):571-582
2. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Lancet. Primary sclerosing cholangitis. 2013, 382(9904):1587-1599
3. Yimam KK, Bowlus CL. Diagnosis and classification of primary sclerosing cholangitis. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):445-450
4. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG Clinical Guideline: Primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol, 2015, 110(5):646-659

Notes

第十三章　药物性肝损伤

要点：

1. 药物性肝损伤是指在使用某种或几种药物后，由药物本身或其代谢产物而引起的程度不同的肝脏损害。

2. 药物性肝损伤的机制主要与药物代谢异常、药物介导的免疫损伤以及个体肝药酶的遗传多态性有关。

3. 药物性肝损伤于临床分为肝细胞型、胆汁淤积型和混合型。

4. 药物性肝损伤的诊断依赖于用药史、停药后的恢复状况以及再用药时的反应。

5. 治疗的关键是停用和防止再次使用引起肝损伤的药物。

药物性肝损伤(drug-induced liver injury，DILI)是指在使用某种或几种药物后，由药物本身或其代谢产物引起的程度不同的肝脏损害。通常发生在用药后的 5～90 天之间。临床以急性肝损伤最为常见，但也有药物诱导亚急性肝损伤或慢性肝损伤；既可单独存在，也可与其他肝脏疾病并存。本病约占非病毒性肝病的 20%～50%，暴发性肝衰竭中的 13%～30%。患病率约为 1/10 万～10/10 万，已知可导致肝损伤的药物包括中草药达近千种。

【病因和发病机制】 导致肝损伤的药物被分为可预测性和不可预测性两类，其中大多药物性肝损伤系不可预测性，发生的本质原因在于患者自身，而不在于药物。药物只是在特殊体质的条件下才激发特异性反应而诱发肝脏病理损伤。可预测性肝损伤药物一旦被应用对绝大多数人都可造成肝损伤，呈剂量依赖性，且与用药时间相关。诱导可预测性肝损伤的代表性药物有对乙酰氨基酚(扑热息痛)，每日少于 4g 时，尚比较安全，超过 10～20g 时，易诱导严重肝损伤。其他剂量依赖性肝损伤的药物有胺碘酮、环磷酰胺、环孢素、甲氨蝶呤等。

药物诱导肝损伤的机制尚不十分清楚，主要与药物代谢异常、药物介导的免疫损伤以及个体肝药酶的遗传多态性有关。不同药物的作用机制不同，但同一药物也可通过多种机制诱导肝损伤。

(一) 药物代谢异常机制

药物在肝脏需经过 1 相和 2 相两步反应并在肝药酶的作用下降低脂溶性，增强水溶性，促进其经肾脏排泄。在 1 相反应中最重要的肝药酶为细胞色素 P450 酶系(cytochrome P450，CYP450)。该酶系对药物的代谢有双重性，既可解毒也可增加药物的毒性。当解毒酶被抑制或增强毒性的酶被诱导时都可使药物或其代谢产物在体内蓄积，从而引起肝脏损伤。药物经 1 相反应后，再与 2 相反应中的还原型谷胱甘肽、葡萄糖醛酸、谷氨酰胺等蛋白或氨基酸结合，或再通过乙酰化、甲基化等反应进一步降低其脂溶性，促进其在肾脏排泄。当还原型谷胱甘肽、葡萄糖醛酸等绝对或相对不足时都影响药物毒性代谢产物的生物转化，从而产生肝毒性。

(二) 药物介导免疫损伤机制

多数生化药物的分子量小，不具抗原性，所以很少直接激发机体的免疫反应。在少数特异性个体，药物可与肝内的某些特异性蛋白成分结合形成抗原，或在 CYP450 的作用下生成某些代

谢产物后再与 CYP450 共价结合而形成 CYP450-药物加合物。CYP450-药物加合物既可使 CYP450 酶的活性丧失,也可激活针对存在于细胞膜上 CYP450 的免疫反应,通过细胞毒作用损伤肝细胞。此外,CYP450-药物加合物还可被抗原提呈细胞上 MHC-Ⅱ类分子所识别并与 T 细胞受体(TCR)、CD4 分子相互作用激活 T 细胞。被激发的 Th1 反应通过释放 IFNγ 等细胞因子激活库普弗细胞,产生炎症因子 TNFα 和 IL-1 并促进 $CD8^+$CTL 前体细胞向 CTL 转化,通过直接杀伤及启动凋亡机制损伤肝细胞和胆管上皮细胞。被激发的 Th2 反应通过释放 IL-4、IL-5 诱导 B 细胞活化,产生抗体并促进嗜酸细胞向汇管区聚集。嗜酸细胞释放过氧化物酶、嗜酸细胞源性神经毒素、嗜酸细胞阳离子蛋白等损伤胆管上皮细胞。此外,CYP450-药物加合物介导的免疫反应还可激活 NK 及 NKT 细胞,并可通过介导抗体依赖细胞毒(ADCC)以及直接接触杀伤方式损伤肝细胞和胆管上皮细胞。

(三)遗传因素在药物性肝损伤中的作用

遗传基因上的差异可使个体间肝药酶的活性表现出明显的差异,最终反映在药物代谢上的多态性。CYP 酶系是由众多 P450 酶组成的代谢酶系统,该系统中的不同酶由不同的基因编码。若某一种 P450 酶基因发生突变,则可使其表达的酶蛋白活性异常,对药物的代谢能力下降,如异烟肼慢代谢型者出现肝损伤的几率就明显高于快代谢型者。当编码谷胱甘肽合成酶的基因变异时,谷胱甘肽合成减少,进而可使药物或其代谢产物在体内蓄积。

药物介导的免疫反应与机体 HLA 遗传多态性密切相关,如双氯芬酸诱导的肝炎与 A11、阿莫西林-克拉维酸诱导的肝炎与单倍体 DRB1 * 1501-DRB5 * 0101-DQB1 * 0602、氯丙嗪和呋喃妥因诱导的肝炎与 DR6 的表达密切相关。编码细胞因子 IL-10 的启动子和 TNFα 的遗传多态性也与能否发生药物性肝损伤有一定的关联。

(四)其他因素

除上述因素外,年龄、性别以及机体的营养状况也都影响药物的代谢,但是否出现药物性肝损伤与患者肝功能状况并不相关。老年人及严重营养不良者对药物的代谢能力下降;女性较男性易发生药物性肝损伤;合并 HCV 感染时更易出现药物所致的肝损伤。某些药物可影响肝细胞膜上的转运蛋白以及与之相协调的机械动力系统的结构和功能,进而影响胆汁的转运和分泌而造成胆汁淤积性肝损伤。

【临床分型及特征】 药物性肝损伤的机制不同,故其诱导的病理损伤以及临床特征复杂多样。多数药物诱导急性肝损伤,也有药物诱导亚急性肝损伤和慢性肝损伤。少数药物还可引起脂肪性肝炎、非干酪样肉芽肿、肝静脉纤维性闭塞、肝紫癜、脂褐素沉积,甚至还有诱发肝癌、胆管细胞癌以及血管肉瘤的可能。

急性药物性肝损伤的临床分型依据 R 值进行计算,即:R 值=血清(ALT/ALT ULN)÷(ALP/ALP ULN)。主要临床分型为:

(一)肝细胞型

占药物性肝损伤的 90%,临床表现类似于急性病毒性肝炎。血清生化特征是 R 值≥5,通常于停止用药后的 1~2 个月恢复正常。少数病情严重尤其是未能确定病因而继续用药者可并发肝衰竭。一旦出现肝衰竭,死亡率高达 90%。组织学以肝细胞坏死以及汇管区淋巴细胞和嗜酸性粒细胞浸润为特征,当出现大面积坏死时可引起急性肝衰竭。多种药物都可诱导急性肝炎样表现,其中对乙酰氨基酚、异烟肼是最常见且最具代表性的药物。

(二)胆汁淤积型

发病率低于肝细胞型,患者常表现为黄疸和瘙痒。血清生化学特征是 R 值≤2,主要由雌激素、雄激素以及蛋白同化类固醇引起。组织学以毛细胆管型胆汁淤积为其特征,不伴或仅伴轻度肝细胞炎症,汇管区也可见炎症反应。

(三)混合型

患者可有黄疸,血清生化特征是 R 值在 2~5 之间。诱导此型肝损伤的药物比较多,代表性

药物为别嘌呤醇、阿莫西林-克拉维酸、硫唑嘌呤、红霉素等。病理组织学改变不仅有毛细胆管胆汁淤积的组织学特征，而且可伴有不同程度肝细胞坏死和汇管区单核细胞、嗜酸性粒细胞及中性粒细胞等炎症细胞的浸润。

具有胆汁淤积的患者即使在停止用药后，病情恢复也相对较慢。

【诊断和鉴别诊断】

药物性肝损伤的诊断依赖于用药史、停药后的恢复状况以及再用药后的反应，实验室检查有助于综合判断。单一用药病例诊断相对容易，多药同用病例诊断颇为困难。国际上采用的RUCAM(roussel uclaf causatity assessment method)或CDS(clinical diagnostic scale)评分系统都存在不足，但前一评分系统被认为更实用(表4-13-1)。

表4-13-1　RUCAM评分系统

指　标	评分	指　标	评分
1. 药物治疗与症状出现的时间关系		**5. 除外其他非药物因素**	
(1) 初次治疗5~90天;后续治疗1~15天	+2	甲型、乙型或丙型病毒性肝炎;胆道阻塞;酒精性肝病(AST/ALT≥2);近期高血压病或心脏病发作史;潜在其他疾病;CMV、EBV或HSV感染	
(2) 初次治疗<5天或>90天;后续治疗>15天	+1	(1) 除外以上所有因素	+2
(3) 停药时间≤15天	+1	(2) 可除外4~5个因素	+1
2. 病程特点		(3) 可除外1~4个因素	-2
(1) 停药后8天内ALT从峰值下降≥50%	+3	(4) 高度可能为非药物因素	-3
(2) 停药后30天内ALT从峰值下降≥50%	+2	**6. 药物肝毒性的已知情况**	
(3) 持续用药ALT下降水平不确定	0	(1) 在说明书中已注明	+2
3. 危险因素		(2) 曾有报道但未在说明书中注明	+1
(1) 饮酒或妊娠	+1	(3) 无相关报告	0
(2) 无饮酒及妊娠	0	**7. 再用药反应**	
(3) 年龄≥55岁	+1	(1) 阳性(单纯用药后ALT升高>2倍正常值)	+2
(4) 年龄<55岁	0	(2) 可疑阳性(ALT升高>2倍正常值，但同时伴有其他因素)	+1
4. 伴随用药		(3) 阴性(ALT升高<2倍正常值)	-2
(1) 伴随用药与发病时间符合	-1	(4) 未再用药	0
(2) 已知伴随用药的肝毒性且与发病时间符合	-2		
(3) 有伴随用药导致肝损伤的证据(如再用药反应等)	-3		

注：>8，高度可能；6~8，可能性大；3~5，可能；1~2，不大可能；≤0，可除外

肝活检对于药物性肝损伤的诊断并非必需，但在下列情况下应予以考虑：

1) 不能排除自身免疫性肝炎，或拟应用免疫抑制剂。

2) 转氨酶持续升高，或尽管已经停用可疑药物，肝功能仍持续恶化。

3) 停用可疑药物后，肝细胞型药物性肝损伤于起病30~60天后转氨酶下降不足50%；胆汁淤积型药物性肝损伤在起病180天后，ALP下降不足50%。

4) 因病情需要拟继续或再次应用可疑药物。

5) 肝脏生化检查异常超过180天，需评估是否已慢性化。

临床应注意与病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、急性胆道梗阻、非酒精性脂肪性肝病、酒精性

肝病、Wilson 病、细菌感染以及充血性心力衰竭等相鉴别。

【治疗】

（一）一般处理原则

1. 停用和防止再次使用引起肝损伤的药物　目前国际指南推荐的立即停药标准：①当 ALT 或 AST>8×ULN；②ALT 或 AST>5×ULN 持续 2 周；③ALT 或 AST>3×ULN 同时伴有胆红素>2×ULN 或凝血酶原时间延长>1.5 倍时；④ALT 或 AST>3×ULN 并伴有进行性加重的乏力、发热、皮疹和/或嗜酸性粒细胞增多>5%时。

2. 避免再次使用同一药物或同一生化家族的药物以防止激发　当 ALT 或 AST>5×ULN 时，防止激发至关重要，除非患者可以从治疗中显著获益或别无其他选择，而且已明确所应用药物并无严重肝损伤的危险性。

（二）药物治疗

下述治疗措施有助于促进药物的生物转化、促进肝细胞修复、改善胆汁淤积和纠正患者自身的超敏状况等。

1. N-乙酰半胱氨酸（N-acetyleysteine，NAC）　是细胞内还原型谷胱甘肽的前体，当补充外源性 N-乙酰半胱氨酸时可促进谷胱甘肽在肝细胞内的生物合成。此外，药物分子中含有的活性巯基（-SH）还可直接发挥抗过氧化损伤等多重抗炎及肝细胞保护作用。由于该药为脂溶性，分子量小于谷胱甘肽，故较外源性谷胱甘肽更易进入肝细胞内而发挥更好的治疗作用。

2. 还原型谷胱甘肽（glutathione，GSH）　可促进药物在 2 相反应中的生物转化。此外，与上述 N-乙酰半胱氨酸相似，还原型谷胱甘肽分子上半胱氨酸含有的活性-SH 可参与抗氧化等多重生化反应，促进药物的代谢和炎症的恢复。

3. S-腺苷蛋氨酸（S-adenosylmethionine，SAMe）　可通过转甲基和转硫基而发挥作用。转甲基可增加膜磷脂的生物合成，并增强 Na^+-K^+-ATP 酶的活性，加快胆酸的运转，对肝内胆汁淤积有一定的防治作用；转硫基生成谷胱甘肽，促进药物的生物转化。

4. 甘草酸和糖皮质激素　甘草酸在机体内通过水解形成葡萄糖醛酸和甘草次酸。葡萄糖醛酸促进药物在 2 相反应中的生物转化，并也促进胆红素的代谢而治疗不同类型的药物性肝损伤。甘草次酸的分子结构与类固醇激素相似，在体内可通过与糖皮质激素竞争性与受体结合延缓类固醇激素的代谢失活或直接与靶细胞受体结合而发挥类固醇激素样作用，从而抑制药物介导的免疫病理损伤。尽管甘草次酸的副作用相对较轻，但用药期间也应警惕低血钾、高血压等。

对有明显肝细胞损伤及胆汁淤积表现者可短期应用糖皮质激素，除抑制药物介导的免疫病理损伤外，还可通过调控胆汁酸代谢过程的关键酶和转运蛋白的表达，从而发挥抑制胆汁酸的合成、催化胆汁酸的代谢、降低过量胆汁酸的细胞毒性、促进胆汁酸的分泌以及抑制胆汁酸在肠肝循环中的再吸收等多重作用机制治疗药物诱导的胆汁淤积。

5. 熊去氧胆酸（UDCA）　是亲水样胆汁酸，可通过促进疏水性胆汁酸的代谢以及竞争性抑制回肠对内源性疏水性胆汁酸盐的吸收而阻止毒性胆汁酸对肝细胞和胆管细胞的损害，故可用于药物性胆汁淤积的治疗。此外，UDCA 还具有免疫调节作用，通过抑制抗原提呈细胞表达 HLA 分子而抑制抗原提呈功能，进而抑制 T 淋巴细胞的激活，阻止药物介导的肝脏免疫病理损伤。

6. 多烯磷脂酰胆碱　药物中的外源性磷脂成分，进入机体后作为必需磷脂可主动与肝细胞膜及细胞器膜成分结合，形成生物膜的一部分，对已破坏的生物膜结构具有重要的修复作用，促进肝细胞的再生和重建。此外，多烯磷脂酰胆碱还可通过保持细胞膜的稳定性，阻止免疫反应介导的肝损伤。

7. 其他治疗　重症患者出现肝功能衰竭或重度胆汁淤积时，除积极纠正肝功能衰竭外，还可采用血液透析、血液滤过、血液/血浆灌流以及血浆置换等人工肝脏支持治疗方法。此外还可

Notes

采用分子吸附再循环系统、生物型及混合型人工肝进行治疗，必要时也可考虑肝移植。

【预后】 绝大多数病人停药后病情可恢复，根据肝脏损伤程度，病情恢复快慢不一，短则几周，长则数年。15% ~20%的急性药物性肝损伤的病程可超过6个月，临床表现为慢性药物性肝损伤。少数肝脏损伤严重者预后不佳。

【预防】 预防的关键是尽可能避免使用具有潜在肝损伤作用的药物，在权衡利弊后而必须应用时，可与外源性谷胱甘肽或促进谷胱甘肽形成的药物以及具有细胞膜保护功能的磷脂酰胆碱等合用。另外，还应谨慎同时使用对药物代谢酶具有诱导或抑制作用的药物，如CYP450酶系抑制剂西咪替丁、酮康唑以及诱导剂利福平、巴比妥酸盐、地塞米松、奥美拉唑等。对老人及严重营养不良者更应注意。

（王江滨）

推荐阅读文献

1. Naga P. Chalasani, MD, FACG etc. Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. The American Journal of Gastroenterology, 2014, Jul, 109(7): 950-966
2. Tadataka Yamada. Textbook of Gastroenterology. 5th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2009

Notes

第十四章　酒精性肝病

要点:

1. 酒精性肝病是长期大量饮酒导致的中毒性肝损伤,可进展为肝硬化。

2. 乙醇代谢产物毒性、脂质过氧化反应、炎症因子活化均参与 ALD 发生发展。

3. 积极戒酒、加强营养支持、重症酒精性肝炎可考虑激素或己酮可可碱治疗。终末期肝病可考虑肝移植。

酒精性肝病(alcoholic liver disease,ALD)是由于长期大量饮酒导致的中毒性肝损伤,初期表现为肝细胞脂肪变性,进而发展为酒精性肝炎、肝纤维化,最终导致酒精性肝硬化。短期严重酗酒时也可诱发广泛肝细胞损害甚或肝功能衰竭。本病在欧美国家多见,近年来我国的发病率也在上升。

【病因和发病机制】 酒精性肝病的发生与饮酒量和饮酒持续时间有关。虽然导致酒精性肝病的酒精消耗量因人而异,一般而言,男性日平均饮酒折合酒精量≥40g,女性≥20g,连续 5 年;或 2 周内有>80g/d 的大量饮酒史即可以发病。酒精量换算公式为:

$$酒精量(g)=饮酒量(ml)\times酒精含量(\%)\times0.8$$

饮酒后乙醇主要在小肠上段吸收,90%以上在肝内代谢。乙醇进入肝细胞后,80%～85%经过乙醇脱氢酶(ADH)代谢为乙醛,再通过乙醛脱氢酶(ALDH)代谢为乙酸,后者在外周组织中降解为水和 CO_2。多余的乙醇可通过肝微粒体乙醇氧化酶(MEOS)、过氧化氢酶(H_2O_2酶)降解。MEOS 中细胞色素 P450CYP2E1 是代谢限速酶,可由酒精诱导而加速乙醇降解。乙醇代谢为乙醛、乙酸过程中,氧化型辅酶Ⅰ(NAD)转变为还原型辅酶Ⅰ(NADH)明显增加,肝内氧化还原状态异常。

乙醇导致肝脏脂肪变可能与以下原因有关:①外周脂肪组织动员、肠道乳糜微粒吸收增多,脂肪酸转运入肝脏增多;②肝脏合成内源性脂肪酸增多。肝内氧化还原状态异常,脂肪酸 β 氧化减少,转化为甘油三酯增多;③极低密度脂蛋白合成或分泌减少,甘油三酯转运出肝细胞减少。④乙醇诱导单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)活性,抑制 PPAR-α,促进脂肪合成增加,降解减少。最终导致肝脏内甘油三酯积聚,加剧细胞氧化应激反应。

酒精性脂肪肝肝炎与以下机制有关:①乙醇的中间代谢物乙醛是高度反应活性分子,结合细胞内蛋白质和 DNA 形成复合物,作为新抗原诱发机体自身免疫损伤;线粒体损伤、谷胱甘肽功能抑制,促进氧化应激反应;②长期摄入酒精诱导 MEOS 通路的 P450CYP2E1,加剧细胞氧化应激和脂质过氧化反应;③内毒素和细胞因子:ALD 患者肠腔菌群易位,肠道通透性增加,网状内皮系统清除减弱,产生内毒素血症;肝脏的库普弗细胞通过 TLR(toll-like receptor)诱发 CD14 的表达,促使其与内毒素成分脂多糖(LPS)结合活化,诱导 NFκB 等信号通路,促炎因子 TNF-α,IL-8 等释放增加。

TNFα 能诱导线粒体产生活性氧,增加线粒体膜通透性,启动凋亡连锁反应,激活肝星状细胞(HSC)。损伤的肝细胞、活化库普弗细胞和浸润的白细胞也通过 TGF-β1、PDGF 信号通路活

化 HSC，促进肝纤维化发生。

酒精性肝病发生的危险因素有：①饮酒量及时间：多数认为空腹喝酒、喝混合酒易患酒精性肝病；②遗传易感因素：被认为与酒精性肝病的发生密切相关；③性别：同样乙醇摄入量女性比男性易患酒精性肝病，与女性体内 ADH 含量较低有关；④合并其他肝病：可增加酒精性肝病发生的危险性；⑤继发性营养不良：长期饮酒者对胆碱、维生素 A、B、E、叶酸以及硒等某些微量元素的需求量增加，但多不能保持正常饮食结构，常有营养物质的缺乏，可使肝细胞耐受酒精毒性的能力下降，更易出现肝损伤。

【病理】 ALD 病理学改变主要为大泡性或大泡性为主伴小泡性混合性肝细胞脂肪变性。中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组于 2010 年修订酒精性肝病诊疗指南，依据病变肝组织是否伴有炎症反应和纤维化，可分为单纯性脂肪肝、酒精性肝炎肝纤维化和肝硬化。

各型酒精性肝病病理特点：

（1）单纯性脂肪肝：依据肝细胞脂肪变性占组织标本量的范围：分 4 度：F0～4。F0：<5% 的肝细胞脂肪变性。

（2）酒精性肝炎肝纤维化：酒精性肝炎的脂肪肝程度与单纯性脂肪肝一致，分为 4 度（F0～4）。依据炎症程度，分为 4 级（G0～4）；依据纤维化范围和形态，肝纤维化分为 4 期（S0～4）G0：无炎症；S0：无纤维化（表 4-14-1）。

（3）酒精性肝硬化：肝小叶结构完全损毁，代之以假小叶和广泛纤维化，典型的是小结节性肝硬化。根据纤维间隔是否有界面性肝炎，分为活动性和静止性。

表 4-14-1 酒精性肝炎肝纤维化分期

分级	脂肪变（F）	炎症（G）	分期	纤维化（S）
1	5%～30%	腺泡 3 带呈现少数气球样肝细胞，腺泡内散在个别点灶状坏死和中央静脉周围炎	1	腺泡 3 带局灶性或广泛的窦周/细胞周纤维化和中央静脉周围纤维化
2	31%～50%	腺泡 3 带明显气球样肝细胞，腺泡内点灶状坏死增多，出现 Mallory 小体，门管区轻至中度炎症	2	纤维化扩展至门管区。中央静脉周围硬化性玻璃样坏死，局灶性或广泛门管区星芒状纤维化
3	51%～75%	腺泡 3 带广泛气球样肝细胞，腺泡内点灶状坏死明显。出现 Mallory 小体和凋亡小体。门管区中度炎症和（或）汇管区周围炎症	3	腺泡内广泛纤维化，局灶性或广泛桥接纤维化
4	>75%	融合性坏死和（或）桥接坏死	4	肝硬化

【临床表现】 因饮酒的方式、个体对乙醇的敏感性以及肝组织损伤的严重程度不同而有明显的差异。症状一般与饮酒的量和酗酒的时间长短有关，许多患者可在长时间内没有任何症状。

（一）酒精性脂肪肝

常无症状或症状轻微，可有乏力、食欲减退、右上腹胀痛或不适。肝脏有不同程度的肿大。

（二）酒精性肝炎

症状和体征差异较大，与组织学损害程度相关。常发生在近期大量饮酒后，出现全身不适、食欲减退、乏力、腹泻、肝区疼痛等症状。可有低热、黄疸、肝大并有触痛。严重者可并发急性肝功能衰竭。

（三）酒精性肝硬化

临床表现与其他原因引起的肝硬化相似，以门脉高压症为主要表现，可伴有其他器官慢性

Notes

酒精中毒的临床表现。

【实验及辅助检查】

（一）血液检查

部分酒精性肝病患者外周血白细胞增高、约3/4患者平均红细胞容积（MCV）增大；血清门冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）在酒精性脂肪肝时可正常或略有升高，而在酒精性肝炎时常明显增高，但一般不>500U/L，以AST升高更明显；AST/ALT常>2，否则，应考虑是否合并有其他原因引起的肝损害。γ-谷氨酰转肽酶（γ-GT）、碱性磷酸酶（ALP）、谷氨酸脱氢酶（GDH）及鸟氨酸氨基甲酰转移酶（OCT）可升高，以γ-GT升高更为明显，禁酒4周后明显下降（降到正常值的1/3或比戒酒前下降40%以上）。血清缺糖转铁蛋白（carbohydrate deficient transferrin，CDT）升高是反映慢性乙醇中毒的敏感和特异的指标。

有几种方法可用于评估酒精性肝炎的严重程度和近期存活率。Maddrey判别函数（discriminant function，DF），即4.6×（凝血酶原时间－对照值）+血清总胆红素（mg/dl），如DF>32，提示患者近期死亡率高。终末期肝病模型（MELD评分）>18，Glasgow评分>8，提示预后不良。Lille评分也有预测价值。

（二）影像学检查

超声检查可见肝实质脂肪浸润的改变，多伴有肝脏体积增大。CT平扫检查可准确显示肝脏形态改变及分辨密度变化。脂肪肝密度明显降低，肝脏与脾脏比值密度<1。影像学检查有助于酒精性肝病的早期诊断。发展至酒精性肝硬化时各项检查结果与其他原因引起的肝硬化相似。

（三）病理学检查

肝活组织检查是确定酒精性肝病及分期分级的可靠方法，是判断其严重程度和预后的重要依据。但很难与其他病因引起的肝脏损害鉴别。

【诊断和鉴别诊断】 饮酒史是诊断酒精性肝病的必备依据，应详细询问患者饮酒的种类、每日摄入量、持续饮酒时间和饮酒方式等。

（一）诊断思路

诊断时应考虑：①是否存在肝病；②肝病是否与饮酒有关；③是否合并其他肝病；④如诊断酒精性肝病，应确定其临床病理属哪一阶段；可根据饮酒史、临床表现及有关实验室及其他检查进行分析；必要时肝穿刺活组织检查可确定诊断。

（二）诊断标准

2010年我国酒精性肝病临床诊断标准：

1. 有长期饮酒史，一般>5年，折合酒精量男性≥40g/d，女性≥20g/d，或2周内有大量饮酒史，折合酒精量>80g/d。但应注意性别、遗传易感性等因素的影响。

2. 临床症状为非特异性，可无症状，或有右上腹胀痛、食欲减退、乏力、体重减轻、黄疸等；随着病情加重，可有神经精神症状及蜘蛛痣、肝掌等。

3. 血清门冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、γ-谷氨酰转肽酶（γ-GT）、总胆红素（TBIL）、凝血酶原时间（PT）、缺糖转铁蛋白（CDT）和平均红细胞容积（MCV）等指标升高，其中AST/ALT>2，γ-GT，MCV升高是酒精性肝病的特点，禁酒后这些指标可明显下降，通常4周内基本恢复正常（γ-GT恢复较慢）有助于诊断。

4. 肝脏超声波或CT检查有典型表现。

5. 排除嗜肝病毒的感染、药物和中毒性肝损伤、自身免疫性肝病等。

符合第1、2、3项和第5项或第1、2、4项和第5项可诊断酒精性肝病；仅符合第1、2项和第5项可疑诊为酒精性肝病。

（三）分型

符合酒精性肝病临床诊断标准者，临床分型诊断如下：

Notes

1. 轻度酒精性肝病　血清生化、肝脏影像学和组织病理学检查基本正常或轻微异常。

2. 酒精性脂肪肝　影像学诊断符合脂肪肝标准，血清 ALT、AST 可轻微异常。

3. 酒精性肝炎　主要表现为血清 ALT、AST 或 γ-GT 升高，可有血清 TBIL 增高。重症酒精性肝炎是指酒精性肝炎患者出现肝功能衰竭的表现，如凝血机制障碍、黄疸、肝性脑病、急性肾衰竭或上消化道出血，可伴有内毒素血症。

4. 酒精性肝硬化　有肝硬化的临床表现和血清生物化学指标的改变。

（四）鉴别诊断

本病应与非酒精性脂肪性肝病、病毒性肝炎、药物性肝损害、自身免疫性肝病等其他肝病及其他原因引起的肝硬化进行鉴别。

【治疗】

（一）戒酒

戒酒是治疗酒精性肝病的关键。戒酒 4～6 周可使酒精性脂肪肝恢复正常，也可使酒精性肝炎的临床症状、肝功能、病理学改变减轻，彻底戒酒后甚至可完全恢复。虽然戒酒难以逆转肝硬化的病理改变，但可以提高肝硬化患者的存活率。可以用心理疗法或用阿坎酸等药物辅助戒酒。若出现酒精戒断症状时可减量应用安定类等药物。

（二）营养支持

长期酗酒者，常有继发性营养不良，在戒酒的基础上，应给予高热量、高蛋白（1.5g/kg）、低脂饮食，并补充多种维生素（如维生素 B、C、K 及叶酸等）。如有肝性脑病表现时应限制蛋白质摄入量。

（三）药物治疗

单纯戒酒可使酒精性脂肪肝恢复正常，戒酒配合积极的药物治疗也可使酒精性肝炎恢复，肝纤维化得到改善，并降低肝功能衰竭的死亡率。

1. 糖皮质激素　虽然多年来对糖皮质激素的疗效存在争议，但多数临床研究表明糖皮质激素对重型酒精性肝炎有效，可降低其死亡率。主要机制是通过抑制 NF-κB 转录活性进而抑制以 TNFα 为主的多种炎症因子的转录，抑制肝细胞的炎症反应。泼尼松龙每天 40mg，7 天后如果 Lille 评分<0.45，可继续激素治疗 3 周；如果 7 天后 Lille 评分>0.45，提示预后不良，合适的患者应尽早考虑肝移植。感染和消化道出血是激素应用的禁忌证。

2. 己酮可可碱　有抗氧自由基和抗 TNF 作用，主要用于酒精性肝炎，尤其适宜合并感染或肝肾综合征的严重酒精性肝炎患者，用法 400mg 每天 3 次，连续 28 天。

3. 抗氧化剂　补充外源性谷胱甘肽及其前体药物 N-乙酰半胱氨酸、S-腺苷蛋氨酸可增加肝细胞内谷胱甘肽含量，改善肝细胞的抗氧化能力，促进肝细胞修复。N-乙酰半胱氨酸与糖皮质激素有协同作用。

4. 抗 TNFα 抗体　英夫利昔单抗可阻断 TNFα 活性，减轻 TNFα 介导的病理损伤。但疗效和安全性尚存争议。

（四）肝移植

Child-Pugh C 级和 MELD>15 的酒精性肝硬化患者可考虑肝移植，但要求患者肝移植前戒酒 3～6 个月，并且无其他脏器的严重酒精性损害。

【预后】　酒精性脂肪肝一般预后良好，戒酒后可完全恢复。酒精性肝炎如能及时戒酒和治疗，大多可恢复，主要死亡原因为肝功能衰竭。若不戒酒，酒精性脂肪肝可进展为酒精性肝硬化，部分酒精性肝硬化可并发肝癌。

（董玲　厉有名）

Notes

推荐阅读文献

1. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. J of Hepatology 2012, 57: 399-420
2. AGA Practice Guidelines: Alcoholic Liver Disease. Am J Gastroenterology 2010 105(1): 4-32
3. Chapter 25 Stephen Stewart, Chris Day. Alcohol and the Liver. 507-520 In: SHERLOCK'S DISEASES OF THE LIVER AND BILIARY SYSTEM 12th Edition by Blackwell Publishing Ltd 2011
4. 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010 年 1 月修订). 胃肠病学. 2010, 15(10): 617-621

Notes

第十五章　非酒精性脂肪性肝病

要点：

1. 非酒精性脂肪性肝病指除外饮酒和其他明确的肝损害因素所致的，以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征。

2. 广泛接受“二次打击(two hits)”或“多重打击”学说。

3. 病理诊断常规进行NAFLD活动度积分和肝纤维化分期。

4. 治疗以饮食控制、运动疗法；改善胰岛素抵抗、促进肝功能修复为主；部分病人可采取外科减肥手术，终末期肝病考虑肝移植。

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD)指除外饮酒和其他明确的肝损害因素所致，以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征。组织学上，NAFLD可分为非酒精性脂肪肝(NAFL)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)两种类型。NAFL指存在肝脏脂肪变性但没有肝细胞气球样变等肝脏损伤。NASH指肝脏脂肪变性，存在肝细胞损伤，伴或不伴纤维化。NASH可进展为肝硬化、肝功能衰竭和肝细胞肝癌。

本病在西方国家较为常见，成人NAFLD患病率为20%～33%，NASH及其相关肝硬化占10%～20%和2%～3%。肥胖症患者NAFLD患病率为60%～90%，NASH为20%～25%。2型糖尿病和高脂血症患者NAFLD患病率分别为28%～55%和27%～92%。近年来中国的患病率不断上升，呈低龄化发病趋势，发达城区成人NAFLD患病率在15%左右。绝大多数NAFLD患者与代谢危险因素有关，如高脂肪高热量的膳食结构、多坐少动的生活方式、胰岛素抵抗为主的代谢综合征组分(肥胖、高血压、血脂代谢紊乱、2型糖尿病)。

【病因和发病机制】 NAFLD主要分为原发性和继发性两大类，原发性NAFLD与胰岛素抵抗和遗传易感性相关；而继发性NAFLD包括了由药物、营养不良、全胃肠外营养、减肥后体重急剧下降、工业毒物中毒等病因所致的脂肪肝。此外，NAFLD与一些少见的脂质代谢病(如无β-脂蛋白血症)和严重胰岛素抵抗的罕见综合征(如脂肪萎缩性糖尿病和Mauriac综合征等)有关。

本病的病因复杂，包括先天性体液免疫反应的作用、脂代谢紊乱如类法尼醇X受体(FXR)异常、apoA5缺乏；过量摄取高脂高果糖饮食、运动睡眠不足等环境因素。发病机制中，“二次打击(two hits)”或“多重打击”学说已被广泛接受。初次打击主要指胰岛素抵抗(insulin resistance，IR)引起的肝细胞内脂质，特别是甘油三酯异常沉积，引起线粒体形态异常和功能障碍。第二次打击主要为反应性氧化代谢产物增多，形成脂质过氧化产物(lipid peroxidation，LPO)，致使肝细胞内磷脂膜氧化损伤，溶酶体自噬异常，凋亡信号通路活化；内质网应激，炎症因子IL-6/IL-8激活，JNK、NF-κB通路活化，最终导致脂肪变性的肝细胞发生炎症、坏死；Toll样受体活化，HSC激活，诱发细胞外基质的生成，形成脂肪性肝纤维化和(或)肝硬化。肠道菌群紊乱、肝细胞对内毒素敏感性增强，以及肝脏库普弗细胞激活等因素也参与NAFLD的发生发展。

【病理】 推荐NAFLD的病理学诊断和临床疗效评估参照美国国立卫生研究院NASH临床

研究网病理工作组指南，常规进行 NAFLD 活动度积分(NAFLD activity score，NAS)和肝纤维化分期。

NAS 积分(0～8 分)：

(1) 肝细胞脂肪变：0 分(<5%)；1 分(5%～33%)；2 分(34%～66%)；3 分(>66%)。

(2) 小叶内炎症(20 倍镜计数坏死灶)：0 分，无；1 分(<2 个)；2 分(2～4 个)；3 分(>4 个)。

(3) 肝细胞气球样变：0 分，无；1 分，少见；2 分，多见。

NAS 为半定量评分系统，NAS<3 分可排除 NASH，NAS>4 分则可诊断 NASH，介于两者之间者为 NASH 可能。规定不伴有小叶内炎症、气球样变和纤维化，但肝脂肪变>33% 者为 NAFL，脂肪变达不到此程度者仅称为肝细胞脂肪变。

肝纤维化分期(0～4)：

0：无纤维化。

1：肝腺泡 3 区轻～中度窦周纤维化或仅有门脉周围纤维化。

2：腺泡 3 区窦周纤维化合并门脉周围纤维化。

3：桥接纤维化。

4：高度可疑或确诊肝硬化，包括 NASH 合并肝硬化、脂肪性肝硬化以及隐源性肝硬化(因为肝脂肪变和炎症随着肝纤维化进展而减轻)。

【临床表现】 非酒精性脂肪性肝病起病隐匿，发病缓慢，常无症状。少数患者可有乏力、右上腹轻度不适、肝区隐痛或上腹胀痛等非特异症状。严重脂肪性肝炎可出现黄疸、食欲减退、恶心、呕吐等症状。部分患者可有肝脏肿大。发展至肝硬化失代偿期则其临床表现与其他原因所致的肝硬化相似。

【实验室和辅助检查】

(一) 实验室检查

AST、ALT 和 γ-GT 正常或轻、中度升高，通常在正常值上限的 1～4 倍以内。病情进展时人血白蛋白水平和凝血酶原时间可出现异常改变，且常出现在胆红素代谢异常之前。

(二) 影像学检查

超声、CT 和 MRI 检查在脂肪性肝病的诊断上有重要的实用价值，其中超声敏感性高，CT 特异性强，MRI 在局灶性脂肪肝与肝内占位性病变鉴别时价值较大，而且 CT 和 MRI 波谱分析还可半定量分析肝内脂肪含量。

脂肪性肝病的典型超声特征为肝区近场弥漫性点状高回声，回声强度高于脾脏和肾脏，远场回声衰减，光点稀疏；肝内胆道结构显示不清；肝脏轻度至中度肿大，边缘变钝。CT 典型特征是弥漫性肝脏密度降低，肝脏与脾脏的 CT 平扫比值≤1。当 0.7<比值≤1 为轻度；0.5<比值≤0.7 为中度；≤0.5 为重度。

(三) 肝穿刺活体组织学检查

肝穿刺活体组织学检查指征：

(1) 经常规检查和诊断性治疗仍未能确诊的患者。

(2) 存在脂肪性肝炎和进展期肝纤维化风险，但临床或影像学缺乏肝硬化证据者。

(3) 鉴别局灶性脂肪性肝病与肝肿瘤、某些少见疾病如血色病、胆固醇酯贮积病和糖原贮积病。

(4) 血清铁蛋白和铁饱和度持续增高者推荐进行肝活检，尤其是存在血色沉着病(HFE)C282Y 基因纯合子或杂合子突变的患者。

【诊断和鉴别诊断】 对疑有 NAFLD 的患者，结合临床表现、实验室检查、影像学检查，排除过量饮酒以及病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、糖原贮积病、自身免疫性

肝病等可导致脂肪性肝病的特定疾病,即可诊断。临床诊断标准需符合以下3条条件:①无饮酒史或饮酒折合酒精量男性每周<140g,女性每周<70g;②除外病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性等可导致脂肪性肝病的特定疾病;③肝活检组织学改变符合脂肪性肝病病理学诊断标准。鉴于肝组织学诊断难以获得,NAFLD工作定义为:肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪肝的诊断标准且无其他原因可供解释和(或)有代谢综合征相关组分的患者,出现不明原因的血清ALT和(或)AST、γ-GT持续增高半年以上。减肥和改善IR后,异常酶谱和影像学脂肪肝改善甚至恢复正常者可明确NAFLD的诊断。

本病应与酒精性肝病、慢性丙型肝炎、自身免疫性肝病、肝豆状核变性等可导致脂肪肝的特定肝病鉴别;需除外药物(他莫昔芬、乙胺碘呋酮、丙戊酸钠、糖皮质激素等)、全胃肠外营养、炎症性肠病、甲状腺功能减退症、库欣综合征、β脂蛋白缺乏血症以及与IR相关的罕见综合征导致脂肪肝的特殊情况。

【治疗】 治疗主要针对不同的病因和危险因素,包括病因治疗、饮食控制、运动疗法和药物治疗。

(一)控制危险因素

健康宣传教育,改变生活方式:建议低糖低脂平衡膳食,肥胖成人每日减少热量摄入500~1000kcal;中等量有氧运动(每周至少150分钟)。体重至少下降3%~5%才能改善肝脂肪变,达到10%可改善肝脏炎症坏死程度。

胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类(thiazolidinediones,TZD)可改善胰岛素抵抗,可用来治疗肝活检证实NASH的脂肪性肝炎。二甲双胍不能改善NAFLD患者肝组织学损害,不推荐用于治疗。如无明显肝功能异常(转氨酶大于正常上限3倍)、失代偿期肝硬化,NAFLD患者可安全使用血管紧张素受体阻滞剂降血压以及他汀类降血脂药物。用药期间注意监测肝功能。Omega-3可作为NAFLD患者高甘油三酯一线治疗药物。

(二)促进非酒精性脂肪性肝病的恢复

非酒精性脂肪性肝病伴肝功能异常、代谢综合征、经基础治疗3~6个月无效、肝活检证实为NASH、慢性进展性病程者,可采用保肝和抗氧化药物辅助治疗,抑制氧化应激及脂质过氧化反应,促进肝细胞功能修复。可合理选用多烯磷脂酰胆碱、水飞蓟素、S-腺苷蛋氨酸等相关药物。VitE 800IU/d可作为无糖尿病的NASH成人的一线治疗药物。补充微生态制剂,减少肠菌易位,抑制内毒素产生,对存在相关发病因素的脂肪性肝病患者具有一定疗效。中医通过活血化瘀、健脾消导、清热解郁的方法也有助于本病的恢复。

(三)外科手术

1. 减肥手术 可以减轻体重并改善组织学的炎症和纤维化程度。BMI>35kg/m^2,难以控制的2型糖尿病,NASH患者,如无失代偿期肝硬化可以考虑减肥手术。

2. 肝移植 主要用于脂肪性肝硬化终末期。然而,部分移植患者在肝移植后易再患脂肪性肝病,并迅速进展为脂肪性肝炎甚至肝硬化,可能与高脂血症、糖尿病、肥胖的持续存在以及移植后长期应用糖皮质激素和免疫抑制剂等有关。一般认为,重度肥胖(BMI>40kg/m^2)不宜做肝移植。

【自然病程和预后】 大多数非酒精性脂肪性肝病呈良性经过。少数非酒精性脂肪性肝炎患者可进展为肝硬化、肝功能衰竭或肝癌。NASH合并肝硬化的患者应进行胃食管静脉曲张和肝细胞肝癌筛查。

(董玲 厉有名)

推荐阅读文献

1. H. Caldwell, Curtis K. Argo. Non alcoholic Fatty Liver Disease and Nutrition. In: SHERLOCK'S DISEASES OF THE LIVER AND BILIARY SYSTEM 12th Edition. Blackwell Publishing Ltd 2011: 546-567
2. AASLD PRACTICE GUIDELINE. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. HEPATOLOGY, 2012, 55(6): 2005-2023
3. 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3): 163-166

Notes

第十六章 肝 硬 化

要点:

1. 多种病因引起的慢性肝病均可以发展到肝硬化,乙型肝炎病毒感染是我国肝硬化患者的主要病因。

2. 根据临床表现肝硬化分为5期,3、4、5期为失代偿期,有门脉高压、肝功能衰竭和并发症所致的临床表现。肝脏储备功能可以用Child-Pugh分级评定,两者均与预后密切相关。

3. 针对肝硬化的病因治疗,可以延迟肝硬化及其并发症的发生,甚至可以逆转早期肝硬化。

4. 食管胃静脉破裂出血、自发性细菌性腹膜炎、原发性肝癌、肝肾综合征、肝性脑病是肝硬化常见和严重的并发症。终末期肝硬化是肝移植的候选人。

5. 适度限钠、应用利尿剂是肝硬化腹水的基本处理方法,放腹水补充白蛋白或经颈静脉肝内门体分流(TIPS)用于难治性腹水的治疗。

6. 降低门脉压力药物和内镜下治疗是防治食管胃静脉破裂出血的主要措施。治疗失败时可考虑TIPS。

肝硬化(hepatic cirrhosis)是一种由不同病因长期作用于肝脏引起的慢性、进行性、弥漫性肝病的终末阶段。是在肝细胞广泛坏死基础上产生肝脏纤维组织弥漫性增生,并形成再生结节和假小叶,导致肝小叶正常结构和血液供应遭到破坏。病变逐渐进展,晚期出现肝功能衰竭、门静脉高压和多种并发症,死亡率高。在我国肝硬化是消化系统常见病,也是后果严重的疾病。年发病率17/10万,主要累及20~50岁男性。城市男性50~60岁肝硬化患者的病死率高达112/10万。

【病因】

1. 病毒性肝炎　乙型、丙型和丁型肝炎病毒引起的肝炎均可进展为肝硬化,大多数患者经过慢性肝炎阶段。急性或亚急性肝炎如有大量肝细胞坏死和纤维化可以直接演变为肝硬化。我国的肝硬化患者有一半以上是由乙肝病毒引起。慢性乙型肝炎演变为肝硬化的年发生率为0.4%~14.2%。病毒的持续存在、中到重度的肝脏坏死炎症以及纤维化是演变为肝硬化的主要原因。乙型和丙型或丁型肝炎的重叠感染常可加速肝硬化的进展。

2. 慢性酒精性肝病　在欧美国家慢性酒精中毒为肝硬化最常见的原因(约50%~90%),我国较为少见(约10%),但近年来有升高趋势。长期大量饮酒可导致肝硬化。

3. 非酒精性脂肪性肝病　是仅次于上述两种病因的最为常见的肝硬化前期病变,目前有增加的趋势。危险因素有肥胖、糖尿病、高甘油三酯血症、空回肠分流术、药物、全胃肠外营养、体重极度下降等。

4. 长期胆汁淤积　包括原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis,PBC)和继发性胆汁性肝硬化。后者由各种原因引起的肝外胆道长期梗阻所致。高浓度胆酸和胆红素对肝细胞的

毒性作用可导致肝细胞变性、坏死、纤维化，进而发展为肝硬化。

5. 药物或毒物 长期服用对肝脏有损害的药物如甲氨蝶呤、异烟肼等或长期反复接触化学毒物如砷、四氯化碳等，均可引起药物性或中毒性肝炎，最后演变为肝硬化。

6. 肝脏血液循环障碍 慢性右心心力衰竭、慢性缩窄性心包炎和各种病因引起的肝静脉阻塞综合征（柏-卡综合征）、肝窦阻塞综合征（hepatic sinusoidal obstruction syndrome，HSOS）（又称肝小静脉闭塞病 hepatic veno-occlusive disease，HVOD）引起肝内长期淤血、缺氧，导致肝小叶中心区肝细胞坏死、纤维化，演变为肝硬化。

7. 遗传和代谢性疾病 由遗传和代谢疾病的肝脏病变发展成肝硬化，又称代谢性肝硬化。在我国，以由铜代谢障碍所致的肝豆状核变性（Wilson 病，Wilson disease）最为多见。西方国家较为多见的是由铁代谢障碍引起的血色病（hemochromatosis）和 α1-抗胰蛋白酶（α1-antitrypsin，α1-AT）基因异常引起 α1-AT 缺乏症。酪氨酸代谢紊乱造成酪氨酸血症以及肝糖原累积症等都可引起肝硬化。

8. 免疫紊乱 自身免疫性肝炎最终可发展为肝硬化。

9. 血吸虫病 血吸虫卵在门静脉分支中堆积，造成嗜酸性粒细胞浸润、纤维组织增生，导致窦前区门静脉高压，在此基础上发展为血吸虫性肝硬化。

10. 隐源性肝硬化 由于病史不详，组织病理辨认困难、缺乏特异性的诊断标准等原因未能查出病因的肝硬化，约占 5% ~10%。其他可能的病因包括营养不良、肉芽肿性肝损害、感染等。

【发病机制】 上述各种病因引起肝脏的持续损伤，刺激肝内巨噬细胞（库普弗细胞）和 T 淋巴细胞，通过分泌细胞因子或炎症介质（如 TGF-β、PDGF、IL-6 和 IL-1 等）促进肝星形细胞（hepatic stellate cell，HSC）的活化、增殖、迁移和存活。HSC 活化为肌成纤维细胞，分泌胶原。细胞外间质（extracellular matrix，ECM）成分合成增加、降解减少，总胶原量增加为正常时的 3 ~ 10 倍，同时其成分发生变化、分布改变。胶原在 Disse 间隙沉积，导致间隙增宽，肝窦内皮细胞下基底膜形成，内皮细胞上窗孔的数量和大小减少，甚至消失，形成弥漫性屏障，称为肝窦毛细血管化（sinusoid capillarization）。肝细胞表面绒毛变平以及屏障形成，肝窦内物质穿过肝窦壁到肝细胞的转运受阻，直接扰乱肝细胞功能，导致肝细胞的合成功能障碍。肝窦变狭窄、肝窦血流受阻、肝内阻力增加影响门静脉血流动力学，造成肝细胞缺氧和养料供给障碍，加重肝细胞坏死，使始动因子得以持续起作用。肝细胞广泛坏死、坏死后的再生以及肝内纤维组织弥漫增生，导致正常肝小叶结构的破坏。肝实质结构的破坏还能引起肝内血管分流，例如从门静脉分支到肝静脉的短路，肝硬化时约 1/3 的肝血流分流，加重了肝细胞的营养障碍。纤维隔血管交通吻合支的产生和再生结节压迫以及增生的结缔组织牵拉门静脉、肝静脉分支，造成血管扭曲、闭塞，使肝内血液循环进一步障碍，增生的结缔组织不仅包绕再生结节，并将残存的肝小叶重新分割，形成假小叶。假小叶的肝细胞没有正常的血流供应系统，可再发生坏死和纤维组织增生。如此病变不断进展，肝脏逐渐变形、变硬，功能进一步减退，形成肝硬化。以上病变也是造成硬化的肝脏进一步发生肝功能不全和门静脉高压的基础。近年来研究提示肝纤维化是细胞外基质（ECM）合成与降解失衡的动态过程，通过病因治疗肝纤维化及早期肝硬化是可以逆转的。

【病理和病理生理】

（一）病理

1. 肝脏 病理特点是在肝细胞坏死基础上，小叶结构塌陷，弥漫性纤维化以及肝脏结构的破坏，代之以纤维包绕的异常的肝细胞结节（假小叶）和肝内血管解剖结构的破坏。按结节形态将肝硬化分为三类。

（1）小结节性肝硬化：酒精性、胆汁淤积性、血色病和淤血性肝硬化常属此型。肉眼见肝脏体积有不同程度缩小、重量减轻、硬度增加。肝包膜增厚，表面高低不平，呈弥漫细颗粒状，颗粒大小相等，直径<3mm，结节间有纤细的灰白色结缔组织间隔。光镜下可见正常肝小叶结构破

Notes

坏,肝实质被纤维间隔分为圆形或类圆形的肝细胞集团,称为假小叶。中央静脉位置不在小叶中央,可缺如或增多。

（2）大结节性肝硬化:是在肝实质大量坏死基础上形成的,慢性乙型肝炎和丙型肝炎基础上的肝硬化、Wilson 病大多属此型。肝体积大多缩小变形,重量减轻,表面有大小不等结节和深浅不同塌陷区,结节直径>3mm,也可达 5cm 或更大,纤维间隔粗细不等,一般较宽(图 4-16-1/文末彩图 4-16-1)。光镜下可见到大小不等、形态不规则的假小叶被厚实但宽度不等的纤维隔分割。结缔组织中有时见到几个汇管区挤在一起,常伴假胆管增生和单个核细胞浸润。

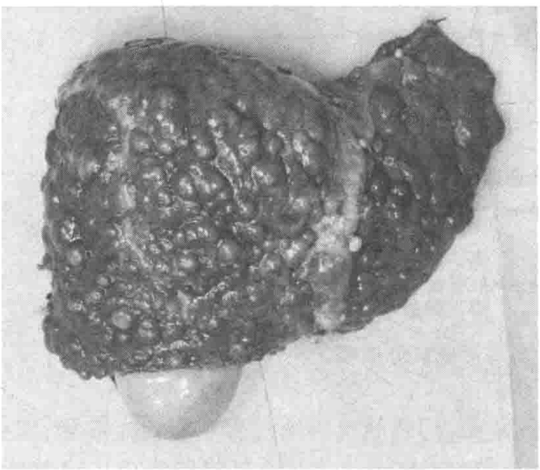


图 4-16-1 大结节性肝硬化(Wilson 病)

（3）大小结节混合性肝硬化:大结节与小结节比例相同,α1-AT 缺乏症属此型。部分 Wilson 病和乙型肝炎引起的肝硬化也属此型。

由于在肝硬化进程中,小结节性肝硬化可以进展为大结节性,病理分类并不能对病因提供特异性诊断,因此,大部分已摒弃不用了。

2. 脾 常中等度肿大,门静脉压增高造成脾慢性淤血,脾索纤维组织增生。镜检可见脾窦扩张,窦内的网状细胞增生和吞噬红细胞现象。脾髓增生,脾动脉扩张、扭曲,有时可发生粥样硬化。脾静脉曲张,失去弹性,常合并静脉内膜炎。

3. 胃肠道 门静脉高压导致食管、胃底和直肠黏膜下层静脉曲张、淤血,进而破裂而大量出血。胃黏膜血管扩张、充血形成门脉高压性胃病。肝硬化合并消化性溃疡者,并不少见。肠道也可以有异位静脉曲张,导致出血。

4. 肾脏 慢性乙型肝炎肝硬化常可由于 HBV 抗原-抗体循环免疫复合物形成的免疫损伤,造成膜性、膜增殖性和系膜增殖性肾小球肾炎及肾小球硬化。门静脉高压和腹水形成后,有效血容量不足导致肾小球入球动脉出现痉挛性收缩,初期可仅有血流量的减少而无显著的病理改变,但病变持续发展则可导致肾小管变性、坏死。持续的低血钾和肝功能失代偿时,胆红素在肾小管沉积,胆栓形成,也可引起肾小管变性、坏死,并导致急性肾损伤。

5. 内分泌腺 睾丸、卵巢、肾上腺皮质、甲状腺等常有萎缩及退行性变。

(二) 病理生理

1. 门静脉高压症(portal hypertension) 临床上常用肝静脉楔入压与游离压之差即肝静脉压力梯度(hepatic vein pressure gradient, HVPG)来定量表示窦性门静脉高压的程度。门静脉压力持续升高(HVPG≥6mmHg)为门静脉高压症。门静脉压力取决于门静脉血流量和门静脉阻力。肝硬化时门静脉阻力增加是门静脉高压发生的始动因子;而门静脉血流的增加是维持和加剧门静脉高压的重要因素,肝硬化引起的门脉高压是窦性和窦后性的。

（1）门静脉阻力增加:主要由肝结构改变相关的机械因素引起(占 70%)。包括肝窦毛细血管化导致肝窦顺应性减少;胶原在 Disse 间隙沉着使肝窦变狭窄,以及再生结节压迫肝窦和肝静脉系统导致肝窦及其流出道受阻均引起门静脉血管阻力的增加。另有 30% 是可调控的因素,如肝窦内内皮素增加和一氧化氮(NO)减少引起肝星形细胞收缩、5-羟色胺(5-HT)等缩血管激素作用于门脉上受体导致的血管阻力增加和对 α 肾上腺素能刺激反应性增强。

（2）门静脉血流量增加:肝硬化时肝脏对去甲肾上腺素等物质清除能力降低以及交感神经兴奋,使心脏收缩增加,心输出量增加,又由于胰高糖素和 NO 增加,其扩血管作用以及对缩血管

Notes

物质 G 蛋白依赖的传导途径损害，造成了血管对缩血管物质的低反应性，导致内脏小动脉扩张，形成肝硬化患者的内脏高动力循环。此时内脏血管充血，门静脉血流量增加，静脉压力持续升高，形成门静脉高压症。

（3）门静脉高压的后果：

1）侧支循环形成：门静脉高压时形成侧支循环来降低门脉压力，因此在门静脉与腔静脉之间形成许多交通支。这些交通支开放后，出现血流方向的改变，静脉扩张和迂曲。此时门静脉血可不经肝，通过侧支经腔静脉直接回右心（图 4-16-2）。

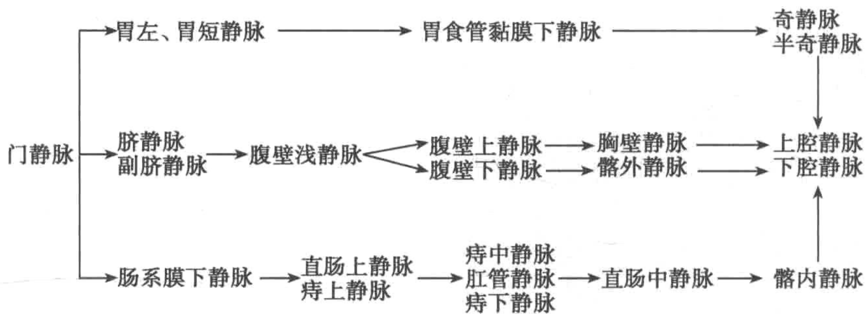


图 4-16-2 门静脉高压时侧支形成情况

主要的侧支循环有：①食管下段和胃底静脉曲张：门静脉血液通过胃左和胃短静脉、胃食管静脉回流到奇静脉。由于食管下段黏膜下静脉缺乏结缔组织支持，曲张静脉突出于食管腔内，该静脉距门静脉主干最近，最直接持续受门脉高压影响。当 HVPG≥10mmHg，可产生静脉曲张，当 HVPG≥12mmHg 时可能发生出血。HVPG≥20mmHg 出血不易控制。食管静脉的局部因素决定了出血的危险性，包括曲张静脉的直径、静脉壁的厚度、曲张静脉内与食管腔之间的压力梯度。而出血的严重度则取决于肝脏失代偿程度、凝血功能障碍程度、门静脉压力和曲张静脉的粗细。门静脉高压导致的胃底静脉曲张及胃底黏膜血管扩张充血、黏膜水肿糜烂（门脉高压性胃病）也是引起上消化道出血的重要原因。②腹壁静脉显露和曲张：门静脉高压时脐静脉重新开放，通过腹壁上、下静脉回流，形成脐周和腹壁静脉曲张。脐静脉起源于肝内门静脉左支，因此肝外门静脉阻塞时无脐静脉开放，亦无腹壁静脉曲张。③直肠下端静脉丛：肠系膜下静脉分支痔上静脉与回流髂静脉的痔中、下静脉吻合，形成肛管直肠黏膜下静脉曲张，易破裂产生便血。此外，所有腹腔脏器与腹膜后或腹壁接触、黏着的部位，均可能有侧支循环的建立。

侧支循环建立后不仅可引起消化道出血，还由于大量门静脉血不经肝脏而流入体循环，一方面使肝细胞营养进一步障碍，坏死增加，代谢障碍；另一方面对毒素清除减少，易产生内毒素血症和引起肝性脑病，内毒素血症可促使 NO 合成增加，进一步加重高动力循环。门静脉高压引起的胃肠道淤血、胃肠黏膜水肿可引起胃肠道分泌吸收功能紊乱，产生食欲减退、消化吸收不良、腹泻、营养不良等后果。

2）腹水形成（见下文）。

3）脾肿大：门静脉高压时脾淤血肿胀，可引起脾功能亢进（hypersplenism）。表现为外周血红细胞、白细胞和血小板降低，加上患者由于肝细胞合成功能障碍，凝血因子尤其是凝血酶原合成减少，患者易有出血倾向。

2. 腹水

（1）腹水形成机制：液体潴留在腹腔形成腹水（ascites），是多种因素综合作用的结果。门静脉高压是引起腹水的主要原因，血清白蛋白减少导致的胶体渗透压降低是引起腹水的重要因素。内脏动脉扩张导致有效动脉循环血容量下降，激活交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统，造成肾血管收缩，是最终造成水和电解质失衡的原因（图 4-16-3）。

Notes

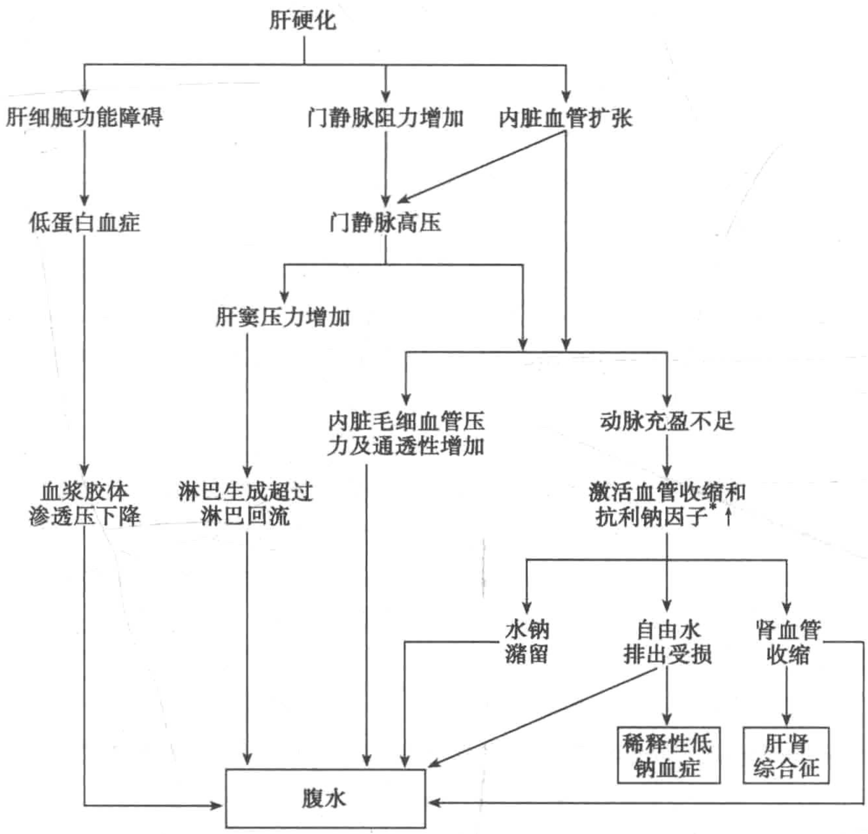


图 4-16-3　肝硬化腹水形成机制

1）门静脉压力增高：正常时肝窦压力十分低（0～2mmHg），门静脉高压时，肝窦静水压升高（门脉压力≥12mmHg，是腹水形成的基本条件），大量液体流到 Disse 间隙，造成肝脏淋巴液生成过多。肝硬化患者常为正常人的 20 倍，当胸导管不能引流过多的淋巴液时，就从肝包膜直接漏入腹腔形成腹水。肝窦压升高还可引起肝内压力受体激活，通过肝肾反射，减少肾对钠的排泄，加重了水钠潴留。

2）内脏动脉扩张：肝硬化早期阶段，内脏血管扩张，通过增加心输出量和心率等，将有效血容量维持在正常范围。肝硬化进展期，内脏动脉扩张更明显，导致有效动脉循环血容量明显下降，动脉压下降，进而激活交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、增加抗利尿激素（ADH）释放来维持动脉压，造成肾血管收缩和钠水潴留。门脉高压与内脏血管扩张相互作用，改变了肠道的毛细血管压力和通透性，有利于液体在腹腔积聚。

3）血浆胶体渗透压降低：肝硬化患者摄入减少，肝储备功能下降，合成白蛋白的能力下降，导致血浆白蛋白降低，进而血浆胶体渗透压降低，大量的液体进入组织间隙，形成腹水。

4）其他因素：肝硬化患者的内毒素血症和炎症也可导致毛细血管通透性增加。血浆中心钠素相对不足和机体对其敏感性降低、雌激素灭活减少、抗利尿激素分泌增加导致的排水功能障碍和前列腺素分泌减少，造成肾血管收缩，肾脏灌注量下降，肾血流量重新分布，均与腹水的形成和持续存在有关。

腹水可经壁腹膜吸收，最大速率 900ml/d，吸收的腹水经肠淋巴管引流或经内脏毛细血管重吸收。由于淋巴系统已超负荷，内脏毛细血管循环因 Starling 力的作用吸收有限，加上肝硬化患者常有腹膜增厚，吸收率下降。腹水生成增加而吸收下降，使腹水逐渐增多。

（2）自发性细菌性腹膜炎形成机制：在腹腔内无感染源的情况下，腹水自发性感染导致自发性细菌性腹膜炎（spontaneous bacterial peritonitis，SBP）和内毒素血症。肝硬化患者肠道细菌过度生长和肠壁通透性增加，肠壁局部免疫防御功能下降，使肠腔内细菌发生易位经过肠系膜淋

巴结进入循环系统产生菌血症。由于患者单核-吞噬细胞系统活性减弱以及腹水中调理素、免疫球蛋白、补体及白蛋白下降导致腹水感染。

3. 内分泌变化

（1）主要表现为性激素紊乱：由于肝细胞功能衰竭以及门体分流使主要在肝脏灭活的雌激素水平增高，在外周组织例如皮肤、脂肪组织、肌肉中雄激素转换为雌激素的转换率增高。患者出现肝掌、蜘蛛痣以及男性乳房发育。

（2）甲状腺激素：肝硬化患者血清总 T_3、游离 T_3 减低，游离 T_4 正常或偏高，严重者 T_4 也降低。上述改变与肝病严重程度之间具有相关性。由于肝病时 5′脱碘酶活性降低，T_4 转化为 T_3 减少，反 T_3（rT_3）形成增加，临床上可致生化性低 T_3 综合征。此外，肝硬化血氨增高时，多巴胺类物质减少，可使 TSH 水平增高。

4. 呼吸系统

（1）肝性胸水：肝硬化腹水患者常伴胸水，其性质与腹水相同，称为肝性胸水（hepatic hydrothorax）。其发生机制可能由于腹压增高，膈肌腱索部变薄，形成胸腹间通道。由于胸腔负压，腹水由孔道进入胸腔。也可能与低蛋白血症引起胸膜毛细血管胶体渗透压降低，胸水滤出增加，吸收降低以及奇静脉、半奇静脉压力增高、肝淋巴回流增加，导致胸膜淋巴管扩张、淤积、破坏，淋巴液外溢形成胸水有关。胸水以右侧多见。

（2）门脉性肺动脉高压：门脉高压患者中 2% ~5% 有继发性肺动脉高压，称为门脉性肺动脉高压（portopulmonary hypertension）。由于肺动脉收缩、肺动脉内膜纤维化和微小血栓形成所致。

（3）肝肺综合征：肝肺综合征（hepatopulmonary syndrome，HPS）是进展性肝病、肺内血管扩张、低氧血症/肺泡-动脉氧梯度增加（>20mmHg）组成的三联征，肝脏对肺部扩血管活性物质灭活能力降低和肺部 NO 增多，引起肺血管阻力降低，出现肺内血管尤其是肺前毛细血管或毛细血管扩张、使氧分子难以弥散到毛细血管中去，难以与血红蛋白氧合，引起低氧血症/肺泡-动脉氧梯度增加。

5. 泌尿系统　由于肾血管的极度收缩导致的肾皮质灌注不足导致急性肾损伤称肝肾综合征（hepatorenal syndrome，HRS），是终末期肝硬化最常见且严重的并发症。肝硬化患者肝窦压升高，NO 增加，造成内脏动脉扩张，有效血容量不足，反射性激活肾素-血管紧张素和交感系统产生肾动脉极度收缩，造成肾内血供过度不足，产生 HRS。肝肾综合征时，患者虽然有肾功能不全，但是肾脏可无组织学上改变，是可逆的循环相关性肾功能损伤。

6. 血液系统　常表现为门静脉高压导致的脾肿大和脾功能亢进。外周血全血细胞减少。由于肝脏合成障碍导致凝血因子合成减少，凝血酶原时间延长。血小板有质与量的降低，因此，患者常有贫血及出血倾向。

7. 心血管系统　心输出量和心率增加、内脏血管扩张形成高动力循环。由于 β-肾上腺能受体信号传导降低，跨膜电流和电机械耦合的改变，NO 产生过多和大麻素-1 受体刺激上调出现心肌收缩和舒张功能不全，导致肝硬化性心肌病（cirrhotic cardiomyopathy）。患者在应激情况下（行创伤性措施如外科手术/TIPS），出现心脏收缩反应损害和/或舒张功能不全以及电生理异常（如 Q-T 间期延长），可发生心功能不全甚至猝死。

8. 神经系统　见本篇第十八章“肝性脑病”。

【临床表现】　起病常隐匿，早期可无特异性症状、体征，根据临床表现可将肝硬化分为 5 期。

（一）代偿期肝硬化

包括临床 1 期（无静脉曲张、无腹水）和临床 2 期（无腹水，内镜检查有食管静脉曲张，无出血）。10% ~20% 代偿期肝硬化患者可无症状，或有食欲减退、乏力、消化不良、腹泻等非特异性

Notes

症状。临床1期表现同慢性肝炎,鉴别常需依赖肝脏病理。

(二) 失代偿期肝硬化

包括临床3期(有腹水,伴或不伴食管静脉曲张,无出血)、4期(食管静脉出血,伴或不伴腹水)和5期(出现脓毒血症或肝肾综合征)。

1. 症状 除了上述非特异性症状外,常见的有黄疸、瘙痒、腹胀(腹水)、腹痛(腹水感染、肝癌)、消化道出血(呕血、黑便、便血)、神志改变(肝性脑病)等。患者还可有出血倾向(牙龈、鼻腔出血、皮肤黏膜紫斑或出血点,女性常有月经过多)及内分泌系统失调(男性有性功能减退,男性乳房发育,女性常有闭经及不孕。肝硬化患者的糖尿病发病率增加,表现为高血糖、糖耐量试验异常、高胰岛素血症和外周性胰岛素抵抗。进展性肝硬化伴严重肝细胞功能衰竭患者常发生低血糖)。

2. 体征 患者常呈慢性病容,面色黝黑,面部有毛细血管扩张、口角炎等。皮肤表现常见蜘蛛痣(spider nevi)、肝掌(palmar erythema),可出现男性乳房发育(gynaecomastia),胸、腹壁皮下静脉可显露或曲张,甚至在脐周静脉突起形成水母头(caput medusa),曲张静脉上可听到静脉杂音(Cruveilhier-Banmgarten murmur)。黄疸(jaundice)常提示病程已达到中期,随着病变进展而加重。1/3患者常有不规则发热,与病情活动及感染有关。腹部移动性浊音阳性。肝性胸水常见于右侧(占85%),但也有双侧(2%)甚至仅为左侧(13%)。肝性脑病时有肝臭并可以引出扑翼样震颤。

肝脏在早期肿大,晚期坚硬缩小、肋下常不易触及。胆汁淤积和静脉回流障碍引起的肝硬化晚期仍有肝大。并发肝癌时肝脏局部增大、坚硬如石。35%~50%患者有脾肿大,常为中度,少数为重度。

综上所述,肝硬化早期表现隐匿,晚期的临床表现可以归结为:①门脉高压的表现,如侧支循环、脾肿大、脾功能亢进、腹水等;②肝功能损害所致的蛋白合成功能降低(包括白蛋白,凝血酶原)、黄疸、内分泌失调及皮肤表现等;并可出现并发症相关的临床表现。

【实验室和辅助检查】

(一) 实验室检查

1. 血常规 代偿期多在正常范围。失代偿期由于出血、营养不良、脾功能亢进可发生轻重不等的贫血。有感染时白细胞可升高,脾功能亢进者白细胞和血小板均减少。

2. 尿液检查 尿常规一般在正常范围,乙型肝炎肝硬化合并乙肝相关性肾炎时尿蛋白阳性。胆汁淤积引起的黄疸尿胆红素阳性,尿胆原阴性。肝细胞损伤引起的黄疸,尿胆原亦增加。腹水患者应常规测定24小时尿钠、尿钾。

3. 粪常规 消化道出血时出现肉眼可见的黑便和血便,门脉高压性胃病引起的慢性出血,粪隐血试验阳性。

4. 肝功能试验

(1) 血清胆红素:失代偿期可出现结合胆红素和总胆红素升高,胆红素的持续升高是预后不良的重要指标。

(2) 血清白蛋白:肝脏是合成白蛋白的唯一场所,在没有蛋白丢失的情况(如蛋白尿)时,血清白蛋白量常能反映肝脏储备功能。在肝功能明显减退时,白蛋白合成减少。正常值为35~55g/L,白蛋白<28g/L为严重下降。血清前白蛋白(pre-albumin)也由肝合成,当肝细胞受损伤尚未引起血清白蛋白下降时,血清前白蛋白则已明显下降。肝硬化患者可下降50%左右。

(3) 凝血酶原时间:反映肝脏合成功能,是重要的预后指标,晚期肝硬化及肝细胞损害时明显延长,用维生素K后不能纠正。

(4) 血清酶学检查:①转氨酶:肝细胞受损时,ALT升高,肝细胞坏死时,AST升高。肝硬化患者这两种转氨酶不一定升高,但肝硬化活动时可升高。酒精性肝硬化患者AST/ALT≥2。

Notes

②γ-GT:90%肝硬化患者可升高,尤其以PBC和酒精性肝硬化升高更明显。合并肝癌时明显升高。③ALP:70%的肝硬化患者可升高,合并肝癌时常明显升高。

(5) 反映肝纤维化的血清学指标:①Ⅲ型前胶原氨基末端肽(PⅢP):纤维化增加时,肝脏Ⅲ型前胶原合成增加,血清中PⅢP明显升高,主要反映活动性纤维化。②Ⅳ型胶原:肝纤维化时可升高。③透明质酸:肝纤维化患者血清透明质酸升高。④层粘连蛋白:是基底膜重要成分,与肝纤维化有一定的相关性。以上各项指标受多种因素影响,尚不能作为确诊肝纤维化的指标,联合检测有一定的参考价值。

(6) 脂肪代谢:代偿期患者血中胆固醇正常或偏低,PBC患者升高。失代偿期总胆固醇特别是胆固醇酯明显降低。

(7) 定量肝功能试验:吲哚菁试验(ICG)通过检测肝细胞对染料清除情况以反映肝细胞储备功能,是临床初筛肝病患者较有价值和实用的试验。患者空腹静脉抽血后注射ICG 0.5mg/kg,注射后15分钟对侧手臂静脉血测滞留率。正常值10%以下,肝硬化患者ICG滞留率明显升高,甚至达50%以上。其他的定量肝功能试验包括利多卡因代谢产物生成试验、氨基比林呼气试验、半乳糖耐量试验、色氨酸耐量试验、咖啡因清除试验等。

5. 甲胎蛋白(AFP) 肝硬化活动时,AFP可升高。合并原发性肝癌时明显升高,如转氨酶正常AFP持续升高,需怀疑原发性肝癌。

6. 病毒性肝炎标记 疑肝硬化者需测定乙、丙、丁肝炎标记以明确病因。肝硬化有活动时应作甲、乙、丙、丁、戊型标记及CMV、EB病毒抗体测定,以明确有无重叠感染。

7. 血清免疫学检查 血清抗线粒体抗体(PBC患者阳性率95%)、抗平滑肌抗体、抗核抗体阳性提示自身免疫性肝病。

8. 血清铜蓝蛋白 肝豆状核变性时明显降低(<200mg/L),伴尿铜增加(>100μg/24h),年龄<45岁的肝功能异常患者应检查血清铜蓝蛋白排除此病。

(二) 影像学检查

1. 超声检查 肝硬化的声像图根据病因、病变阶段和病理改变轻重不同而有差异。超声检查可发现肝表面不光滑或凹凸不平;肝叶比例失调,多呈右叶萎缩和左叶、尾叶增大;肝实质回声不均匀增强,肝静脉管腔狭窄、粗细不等。此外,还有门脉高压症的声像图改变,表现为脾肿大、门静脉扩张和门脉侧支开放,部分患者还可探及腹水。多普勒检查可发现门脉侧支开放、门静脉血流速率降低和门静脉血逆流等改变。对门静脉血栓形成和肝癌等肝硬化的并发症也有较高的诊断价值。超声造影检查对鉴别肝硬化结节和肝癌有较高的诊断价值。近年来,通过检测超声和低频弹性波的瞬时弹性记录仪(fibroscan)可以测定肝硬度,有助早期肝硬化的诊断。

2. CT 肝硬化的影像学与超声检查所见相似,表现为肝叶比例失调、肝裂增宽和肝门区扩大,肝脏密度高低不均。此外,还可见脾肿大、门静脉扩张和腹水等门脉高压症表现(图4-16-4)。对于肝硬化和原发性肝癌的鉴别十分有用。

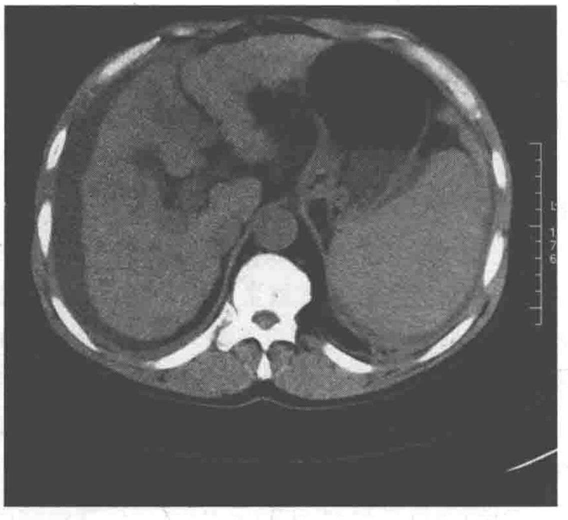


图4-16-4 肝硬化的CT表现

3. MRI 磁共振成像除与CT相似外,对肝硬化结节与肝癌的鉴别更优于CT检查。磁共振血管成像(MRA)可代替血管造影显示门脉血管变化和门脉血栓。用于门静脉高压病因的鉴别以及肝移植

Notes

前对门脉血管的评估。

4. **放射性核素显像** 经放射性核素 99mTc-扫描测定的心/肝比值能间接反映门静脉高压和门体分流程度,对诊断有一定意义,正常值为 0.26,肝硬化患者一般在 0.6 以上,伴门脉高压者常>1。

5. **上消化道钡餐摄片** 可发现食管及胃底静脉曲张征象,食管静脉曲张呈现虫蚀状或蚯蚓状充盈缺损,胃底静脉曲张呈菊花样缺损。但诊断的敏感性不如胃镜检查。

(三)特殊检查

1. **胃镜** 可直接观察并确定食管及胃底有无静脉曲张(图 4-16-5/文末彩图 4-16-5),了解其曲张程度和范围,并可确定有无门脉高压性胃病(portal hypertensive gastropathy)。食管胃底静脉曲张(gastro-esophageal varices)是反映门静脉高压最可靠的指标,一旦出现曲张静脉即可诊断门静脉高压。结肠镜可在结肠发现异位静脉曲张;胶囊内镜可发现小肠异位静脉曲张,从而找出下消化道出血原因。

图 4-16-5 食管静脉曲张

2. **肝穿刺** 超声指引下或腹腔镜直视下肝穿刺,取肝组织做病理检查,对肝硬化,特别是早期肝硬化确诊和明确病因有重要价值。凝血酶原时间延长及有腹水者可经颈静脉、肝静脉做活检,安全、并发症少。

3. **腹腔镜** 可见肝脏表面高低不平,有大小不等的结节和纤维间隔,边缘锐利不规则,包膜增厚,脾肿大,圆韧带血管充血和腹膜血管曲张,腹水原因诊断不明确时,腹腔镜检查有重要价值。

4. **门静脉测压** 经颈静脉测定肝静脉楔入压和肝静脉游离压,两者差为 HVPG,可代表门静脉压力。正常值≤5mmHg,食管静脉曲张伴出血者>12mmHg。门静脉压力的测定是评价降门脉压力药物疗效的金标准。

5. **腹水检查** 所有首次出现腹水、进展性肝硬化或上消化道出血伴腹水者以及腹水稳定的患者病情突然恶化,都应做诊断性穿刺。目的在于明确腹水是否由肝硬化引起,如果是肝硬化腹水则应寻找是否存在导致腹水增加的原因,如 SBP 等。检查内容包括:腹水的性质,如颜色、比重、蛋白含量、细胞分类以及腺苷脱氨酶(ADA)、血与腹水 LDH 比值、细菌培养和内毒素测定。还应测定血清-腹水白蛋白梯度(serum ascites albumin gradient,SAAG),如>11g/L 提示腹水由肝硬化门静脉高压所致。腹水培养应在床旁进行,使用血培养瓶,包括需氧、厌氧两种培养。每个培养瓶接种的腹水至少 10ml。

【诊断与鉴别诊断】

(一)肝硬化的诊断和鉴别诊断

1. **肝硬化的诊断** 主要依据:①病史:存在可引起肝硬化的病因。应详细询问肝炎史,饮酒史、药物史、输血史、社交史及家族遗传性疾病史;②症状体征:根据上述临床表现逐条对患者进行检查,确定是否存在门脉高压和肝功能障碍表现;③肝功能试验:血清白蛋白降低,胆红素升高,凝血酶原时间延长提示肝功能失代偿,定量肝功能试验也有助于诊断;④影像学检查:B 超、CT 有助于本病诊断。完整的诊断应包括病因、病理、功能和并发症四个部分。

(1)病因诊断:明确肝硬化的病因对于估计患者预后及进行治疗密切相关。根据上述各种病因作相关检查以排除及确定病因诊断,如应做病毒性肝炎标志物排除由肝炎引起的肝硬化,

Notes

怀疑 Wilson 病应由眼科检查 K-F 环，测定血清铜蓝蛋白、尿铜、血铜等。

（2）病理诊断：肝活组织检查可明确诊断及病理分类，特别在有引起肝硬化的病因暴露史，又有肝脾肿大但无其他临床表现、肝功能试验正常的代偿期患者，肝活检常可明确诊断。

（3）肝脏储备功能诊断：可用 Child-Pugh 分级（Child-Pugh classification）来评定（表 4-16-1）。

表 4-16-1 肝硬化病人 Child-Pugh 分级标准

临床和生化指标	分数		
	1	2	3
肝性脑病（级）	无	1～2	3～4
腹水	无	轻度	中重度
SB（μmol/L）	<34	34～51	>51
白蛋白（g/L）	>35	28～35	<28
凝血酶原时间（INR）	<1.3	1.3～1.5	>1.5
或凝血酶原时间较正常延长（秒）	1～3	4～6	>6

* PBC：SB（μmol/L）17～68 1 分；68～170 2 分；>170 3 分。
总分：A 级≤6 分；B 级 7～9；C 级≥10 分。

2. 鉴别诊断

（1）肝、脾肿大：与血液病、代谢性疾病的肝脾肿大鉴别。必要时做肝活检。

（2）腹水的鉴别诊断：应确定腹水的程度和性质，与其他原因引起的腹水鉴别。肝硬化腹水为漏出液，SAAG>11g/L，腹水的总蛋白<25g/L；合并自发性腹膜炎时腹水为渗出液，中性粒细胞增多，但 SAAG 仍>11g/L。心源性腹水 SAAG>11g/L，但是腹水的总蛋白>25g/L。结核性和肿瘤性腹水 SAAG<11g/L。结核性腹膜炎为渗出液伴 ADA 增高。肿瘤性腹水比重介于渗出液和漏出液之间，腹水 LDH/血 LDH>1，可找到肿瘤细胞。腹水检查不能明确诊断时，可做腹腔镜检查，常可明确诊断。

（二）并发症的诊断和鉴别诊断

1. 食管胃静脉破裂出血　表现为呕血、黑便，常为上消化道大出血。在大出血暂停、血压稳定后，急症胃镜检查（一般在入院后 12～48 小时）可以明确出血部位和原因，鉴别是胃食管曲张静脉破裂出血（variceal bleeding）还是门静脉高压性胃病或溃疡病引起。如由静脉曲张引起，需进一步检查明确静脉曲张由单纯性肝硬化引起门静脉高压还是由门脉血栓或癌栓引起。

2. 感染　发热的肝硬化患者需要确定有无感染以及感染的部位和病原。应摄胸片、做痰培养、中段尿培养、血培养，有腹水者进行腹水检查，以明确有无肺部、胆道、泌尿道及腹水感染。患者在短期内腹水迅速增加，伴腹痛、腹胀、发热、腹水检查中性粒细胞数>0.25×10^9（250/mm^3），即可诊断 SBP。腹水和血细菌培养可阳性，常为革兰阴性菌。少数患者可无腹痛，患者可出现低血压或休克（革兰阴性菌败血症）。鉴别诊断应除外继发性腹膜炎、内脏破裂或脓肿。继发性腹膜炎的特点是腹水中性粒细胞数>10 000/mm^3，糖<0.5g/L，蛋白>10g/L，抗生素治疗无效，腹水可分离出 2 种以上病原体，以及不常见病原体如厌氧菌及真菌。

3. 肝肾综合征　顽固性腹水患者出现少尿、无尿、氮质血症、低血钠、低尿钠，考虑出现肝肾综合征。国际腹水研究会推荐的诊断标准为：在没有休克、持续细菌感染、失水和使用肾毒性药物情况下，血清肌酐>132.6μmol/L 或 24 小时肌酐清除率<40ml/min；在停用利尿剂和用 1.5L 血浆扩容后，上述两项肾功能指标没有稳定持续的好转。蛋白尿<500mg/d，超声检查未发现梗阻性泌尿道疾病或肾实质疾病。据此标准可以与急慢性肾损伤相鉴别。应当注意的是应与由

Notes

于过度利尿、非甾体类消炎药、环孢素和氨基糖苷类药物的应用引起的医源性肾损伤区分开来。

4. 原发性肝癌 患者出现肝肿大、肝区疼痛、有或无血性腹水、无法解释的发热要考虑此病，血清甲胎蛋白持续升高而转氨酶正常或 B 超提示肝占位病变时应高度怀疑，CT 或 MR 可确诊。

5. 肝性脑病 见本篇第十八章“肝性脑病”。

6. 肝肺综合征 终末期患者出现杵状指、紫绀、蜘蛛痣、立位呼吸室内空气时动脉氧分压<70mmHg 或肺泡-动脉氧梯度>20mmHg 应考虑此征。下述试验提示肺血管扩张有助于作出诊断：①超声心动图气泡造影左心房有延迟出现的微气泡（心跳 4～6 次后）；②肺扫描阳性。前者敏感性高，后者特异性高。HPS 应与肺动脉高压相鉴别，后者有进行性呼吸困难，心前区疼痛，而发绀少见、体检肺动脉瓣区第 2 音亢进，杂音向胸骨左缘传导，X 线显示心脏扩大，心脏超声提示右室肥厚，心导管检查可确诊。

7. 肝硬化性心肌病 没有其他已知的心脏疾病的肝硬化患者，有隐匿性收缩功能不全，表现在运动、血容量变化、药物刺激时，心输出量的增加受阻，休息时射血分数（ejection fraction，EF）<55%；舒张功能不全，表现为 E/A 比例<1.0、减速时间延长（>200msec）、等容舒张时间延长（>80msec）；以及有 Q-T 间期延长、左心房扩大等。

【治疗】

（一）治疗原则

肝硬化治疗应该是综合性的，首先针对病因进行治疗，如酒精性肝硬化患者必须戒酒，乙型肝炎病毒复制活跃者需行抗病毒治疗，忌用对肝脏有损害的药物。晚期主要针对并发症治疗。

（二）一般治疗

1. 休息 代偿期患者可参加轻工作，失代偿期尤其出现并发症患者应卧床休息。由于直立体位激活 RAAS 及交感神经系统引起肾小球滤过减少和钠潴留。因此，对于肝硬化腹水的住院患者卧床休息有一定益处。

2. 饮食 肝硬化是一种慢性消耗性疾病，目前已证实营养疗法对于肝硬化患者特别是营养不良者降低病残率及死亡率有作用。没有并发症的肝硬化患者的饮食热量为 126～168kJ/(kg·d)，蛋白质 1～1.5g/(kg·d)，营养不良者摄入热量为 168～210kJ/(kg·d)，蛋白质 1～1.8g/(kg·d)。应给予高维生素、易消化的食物，严禁饮酒。可食瘦肉、河鱼、豆制品、牛奶、豆浆、蔬菜和水果。盐和水的摄入应根据患者水及电解质情况进行调整，食管静脉曲张者应禁食坚硬粗糙食物。

（三）药物治疗

1. 抗病毒治疗 可以逆转肝纤维化，甚至早期肝硬化。

代偿期乙肝肝硬化患者 HBV DNA $\geqslant 10^4$ copies/ml（ALT 可正常）或 HBV DNA $<10^4$ copies/ml（但可以检测到）伴 ALT 升高，均应抗病毒治疗。治疗目标是延缓和降低肝功能失代偿和 HCC 的发生。失代偿期乙肝肝硬化患者抗病毒指征为 HBV DNA 阳性、ALT 正常或升高。治疗目标是通过抑制病毒复制，改善肝功能，以延缓或减少肝移植的需求。抗病毒治疗首选抗病毒作用强、低耐药的核苷类似物，如恩替卡韦，须长期甚至终生服药。服药期间须随访，具体监测要求见本篇第十一章“慢性病毒性肝炎”。代偿期患者肝功能好的在严密监测下也可选择干扰素，疗程 1 年。

代偿期丙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗用长效干扰素联合利巴韦林，应减少剂量并在有经验医师指导下使用。近年来研究显示直接抗病毒药物，特别是 3D 方案的抗病毒作用达到 90% 以上（详见病毒性肝炎）。

2. 抗纤维化药物 有报道活血化瘀软坚的中药如丹参、桃仁提取物、虫草菌丝以及丹参、黄

Notes

芪的复方制剂如扶正化瘀胶囊和复方鳖甲软肝片，有一定的抗纤维化作用。

（四）腹水

腹水患者的治疗主要是减轻由于腹水或下肢水肿给患者带来的不适并防止腹水引起的并发症，如SBP、脐疝的破裂以及进一步发展为肝肾综合征。因此主要目的是减少腹水以及预防复发。应测定体重、血清电解质、肾功能及24小时尿钠、尿钾排出量，以指导治疗。

1. 腹水的一般治疗

（1）控制水和钠盐的摄入：细胞外液在体内的潴留量与钠的摄入和从尿中排泄的钠平衡相关。一旦钠的排出低于摄入，腹水量会增加；相反，腹水可减少。对有轻度钠潴留者，钠的摄入量限制在88mmol/d（5.0g食盐）可达到钠的负平衡。应用利尿剂时，可适度放开钠摄入，以尿钠排出量为给药指导。轻中度腹水在限钠饮食和卧床休息后可自行消退。稀释性低钠血症（<125mmol/L）患者，应限制水的摄入（800～1000ml/d）。

（2）利尿剂的应用：经限钠饮食和卧床休息腹水仍不消退者须应用利尿剂，由于肝硬化腹水患者血浆醛固酮浓度升高，在增加肾小管钠的重吸收中起重要作用，因此利尿药首选醛固酮拮抗剂-螺内酯。开始时60～100mg/d，早上顿服。根据利尿反应（称体重、计尿量）每4～5天增加60～100mg，直到最大剂量400mg/d。可以合用袢利尿剂呋塞米，起始剂量20～40mg/d，可增加到160mg/d。利尿剂的使用应从小剂量开始，服药后体重下降为有效（无水肿者每天减轻体重500g，有下肢水肿者体重减轻1000g/d）。利尿剂的副作用有水电解质紊乱、肾功能恶化、体重减轻过度、肝性脑病、男性乳房发育等。如出现肝性脑病、低钠血症（血钠<120mmol/L），肌酐>120mmol/L应停用利尿剂，可用胶体或盐水扩容。但须避免24小时血钠上升>12mmol/L。

（3）提高血浆胶体渗透压：对于低蛋白血症患者，每周定期输注白蛋白、血浆可提高血浆胶体渗透压，促进腹水消退。

（4）应避免使用非甾体类消炎药、血管紧张素酶抑制剂或血管紧张素受体抑制剂。

2. 难治性腹水的治疗 对大剂量利尿剂（螺内酯400mg/d，呋塞米160mg/d）缺少反应（无体重下降）或在小剂量利尿剂时就发生肝性脑病、低钠、高钾等并发症，均属于难治性腹水（refractory ascites），其在失代偿期肝硬化患者中的发生率为10%。治疗首先应针对导致顽固性腹水发生的一些可逆性原因，如：不适当的限钠、利尿，使用肾毒性药物，SBP，门静脉、肝静脉栓塞及未经治疗的活动性肝病。还可以用下列方法治疗。

（1）排放腹水、输注白蛋白：对于顽固性大量腹水患者，如无其他并发症（肝性脑病、上消化道出血、感染）、肝储备功能为Child-Pugh A、B级，无出血倾向（INR<1.6，血小板计数>50×10^9/L）可于1～2小时内抽排腹水4～6L，同时每升腹水补充白蛋白6～8g，以维持有效血容量，阻断RAAS系统激活。一次排放后仍有腹水者可重复进行，该方法腹水消除率达96.5%，排放腹水后应用螺内酯维持治疗。

（2）经颈静脉肝内门体分流术：经颈静脉肝内门体分流术（transjugular intrahepatic portosystemic shunt TIPS）可用于顽固性腹水患者。有效率50%～80%。术后门脉压力下降，阻断钠潴留，此外，可改善肾脏对利尿剂反应。因此，可预防腹水复发；但支架阻塞可导致腹水复发。同时，术后可逆性肝性脑病的发生率50%～70%。因此，目前不作为首选方法，仅用于无严重肝功能衰竭，无肝性脑病，放腹水不能解决问题者。最近，有证据提示带膜支架可改善生存率。

（3）肝移植：难治性腹水患者极易并发SBP和肝肾综合征，一年生存率仅25%。患者由于腹水量多，生活质量也十分差，因此是肝移植的适应证。

（4）腹腔颈静脉转流术：在不能做肝移植和TIPS的患者可以考虑。

（五）并发症的治疗

Notes

1. 胃食管静脉破裂出血 25%～40%肝硬化患者发生胃食管静脉破裂出血，是肝硬化死亡

的主要原因,应予以积极抢救。

(1) 重症监护:卧床、禁食、保持气道通畅、补充凝血因子、迅速建立静脉通道以维持循环血容量稳定,密切监测生命体征及出血情况。必要时输血,但应避免过量(HB 维持在 70～80g/L 即可)。短期应用抗生素,不仅可以预防出血后感染,特别如 SBP,还可提高止血率、降低死亡率。可先予静脉用头孢曲松 1g/d,能进食时口服环丙沙星 0.4g,2 次/日,共 7 天。

(2) 控制急性出血

1) 血管活性药物治疗:一旦怀疑食管胃静脉破裂出血,应立即静脉给予下列缩血管药物,收缩内脏血管,减少门静脉血流量,达到止血效果。诊断明确后继续用 3～5 天。常用药物有 14 肽生长抑素,首剂 250μg 静脉推注,继以 250μg/h 持续静脉点滴;其同类物 8 肽(奥曲肽),首剂 100μg 静脉推注,继以 25～50μg/h 持续静脉滴注,必要时剂量加倍;三甘氨酰赖氨酸加压素(特利加压素)静脉注射,1～2mg,每 6～8 小时 1 次;垂体后叶素(VP)0.4U/min 静脉点滴。VP 副作用多,有腹痛、血压升高、心绞痛等,有心血管疾病者禁用。有报道单用生长抑素或特利加压素尚不能控制的急性出血,联合应用有效。

2) 气囊压迫术:使用三腔管对胃底和食管下段作气囊填塞。常用于药物止血失败者。压迫总时间不宜>24 小时,否则易导致黏膜糜烂。这项暂时止血措施,可为急救治疗赢得时间,也为进一步做内镜治疗创造条件。

3) 内镜治疗:经过抗休克和药物治疗血流动力学稳定者应立即送去做急症内镜检查,以明确上消化道出血原因及部位。如果仅有食管静脉曲张,还在活动性出血者,应予以内镜下注射硬化剂止血,止血成功率 90%。如果在做内镜检查时,食管中下段曲张的静脉已无活动性出血,可用皮圈进行套扎。胃静脉出血,宜注射组织黏合剂。

4) 急诊手术:上述急症治疗后仍出血不止,患者肝脏储备功能为 Child-Pugh A 级者可行断流术。

5) 介入治疗:上述患者如无手术条件者可行 TIPS 作为挽救生命的措施。术后门脉压力下降,止血效果好,但易发生肝性脑病和支架堵塞。因此较适用于准备做肝移植的患者,作为等待供肝时的过渡措施。对胃静脉曲张活动性出血,药物和内镜治疗无效时可紧急做经皮穿肝曲张静脉栓塞术。

(3) 预防再出血:在第一次出血后,一年内再次出血的发生率约 70%,死亡率约 30%～50%,因此在急性出血控制后,应采用以下措施预防再出血,内镜下套扎联合应用 β 受体阻滞剂是最佳选择。

1) 内镜治疗:首选套扎,套扎后的较小的曲张静脉可用硬化剂注射。

2) 药物治疗:非选择性 β 受体阻滞剂,常用药物为普萘洛尔,通过收缩内脏血管,降低门静脉血流量而降低门静脉压力,用法:从 10mg/d 开始,逐日加 10mg,直至静息时心率下降到基础心率的 75%,作为维持剂量,长期服用,并根据心率调整剂量。禁忌证为窦性心动过缓,支气管哮喘,慢性阻塞性肺部疾病、心衰、低血压、房室传导阻滞、胰岛素依赖性糖尿病、肝硬化难治性腹水。联用扩血管药物 5-单硝酸异山梨醇,通过降低门脉阻力,增加其降门静脉压力效果,疗效优于单用普萘洛尔。近期报道卡维地洛 6.25～12.5mg/d 疗效优于普奈洛尔。

3) 外科减压:如果患者为代偿期或 Child A 级肝硬化伴脾功能亢进,在药物或内镜治疗失败时也可考虑做分流术或断流术。

4) TIPS:用于药物、内镜治疗失败的反复出血的 Child-Pugh A 或 B 患者。HVPG>20mmHg 患者的出血,不易被药物和内镜治疗控制,应在早期行 TIPS。

5) 肝移植:终末期肝病伴食管静脉反复出血者是肝移植(liver transplantation)的适应证。

(4) 预防首次出血:曲张的食管静脉直径>5mm、范围>1/3 管腔、曲张静脉表面有红色征、Child C 级患者是出血的高危人群,首选普萘洛尔预防首次出血(用法同上)。目的是使门脉压

Notes

力下降到 12mmHg 以下，或下降大于基线 20%，无效或有禁忌证者可用内镜下套扎作为替代疗法。

2. 自发性细菌性腹膜炎 主要致病菌为革兰阴性菌（占 70%），如大肠杆菌（47%）、克雷白杆菌（13%）。由于 SBP 后果严重，如临床上怀疑 SBP 或腹水中性粒细胞数>0.25×10^9/L，应立即行经验性治疗，抗生素首选头孢噻肟 2g，每 8 小时 1 次，或头孢曲松 2g，每天 1 次，在用药后 48 小时再行腹水检查，如中性粒细胞数减少一半，可认为抗生素治疗有效，疗程 5～10 天。已发生过一次 SBP 或腹水蛋白<10g/L 的进展性肝硬化伴黄疸、低钠血症或肾功能不全者是复发性 SBP 的高危患者，应口服环丙沙星 400mg/d 进行预防。SBP 最严重的并发症是肝肾综合征。如果患者 Cr>1mg/dl、BUN>30mg/dl、SB>4mg/dl 应在 6 小时内给予白蛋白输注 1.5g/kg，48 小时后 1g/(kg·24h)，可预防 HRS，提高生存率。

3. 肝肾综合征 治疗原则是增加动脉有效血容量和降低门静脉压力，在积极改善肝功能前提下，可采取以下措施：①早期预防和消除诱发肝肾衰竭的因素，诸如感染、出血、电解质紊乱、不适当的放腹水、利尿等；②避免使用损害肾功能的药物；③输注白蛋白 1g/(kg·24h)，以后 20～40g/24h，持续 5～10 天，使血 Cr<132.6μmol/L；④血管活性药物特利加压素 0.5～2mg 静注，12 小时一次，通过收缩内脏血管，提高有效循环血容量，增加肾血流量，增加肾小球滤过率，阻断 RAAS 激活，降低肾血管阻力。也可用去甲肾上腺素（0.5～3mg/h）或米多君（2.5～3.75mg/d）加奥曲肽（300～600μg/d）代替特利加压素。⑤TIPS 应用对象：SB<51μmol/L、Child-Pugh<12 分、无心肺疾患和肝性脑病者。⑥肝移植：对可能发生 HRS 的高危患者如稀释性低钠血症、低血压、低尿钠患者在发生 HRS 前行肝移植。

4. 肝肺综合征 内科治疗无效，TIPS 可改善患者症状，为肝移植创造条件。

（六）肝移植

1. 适应证 各种原因引起的终末期肝硬化病，Child-Pugh 分数>8，并有以下一种情况者均可成为肝移植候选人。①不能控制的门脉高压性出血；②发生过自发性腹膜炎；③反复发作性肝性脑病；④顽固性腹水；⑤不可逆的影响生存质量的肝外表现如肝肺综合征、顽固性瘙痒等。

2. 禁忌证 以下情况不宜做肝移植：①不能控制的全身感染如 HIV 阳性；②肝外恶性肿瘤及晚期肝恶性肿瘤；③吸毒、酗酒、不能依从术后免疫抑制剂者。

3. 移植的适宜时机 终末期肝病模型（model of end-stage liver disease，MELD）可用于评估肝病严重程度，以决定移植的优先权。识别 3 个月内死亡危险性的积分方法（积分从 6～40 分）：≤9 分，3 个月死亡率 4%；10～19 分，27%；20～29 分，76%；30～39 分，83%；≥40 分，100%。>20 分可考虑移植。MELD 积分＝9.6log（肌酐 mg/dl）+3.8（胆红素 mg/dl）+11.2log（INR）+6.4。最近有关 MELD 的系统综述结果认为对移植后死亡率的预测 MELD 并不优于 Child-Pugh 分级，认为还应增加肝性脑病和血钠两个参数有可能提高其预测力。

4. 预防原发疾病的复发 我国大多数终末期肝硬化均由 HBV 引起，为预防复发，可在移植中或移植后给予乙型肝炎免疫球蛋白（HBIG），同时在移植前开始口服核苷类似物降低病毒载量。

【预后】 肝硬化临床 1 到 5 期的年死亡率分别为 1%、3.4%、20%、57%、>60%。Child-Pugh 分级也与预后密切相关，1 年和 2 年的估计生存率分别为 Child-Pugh A 级 100%、85%；B 级 80%、60%；C 级为 45%、35%。呕血、黄疸、感染、腹水是预后不利因素。肝移植的开展已明显地改变了肝硬化患者的预后。移植后患者一年生存率 90%、5 年 80%，生活质量大大提高。

【预防】 肝硬化的一级预防是针对病因的治疗。可以阻止各种慢性肝病发展为肝硬化（具体的治疗方法见相关章节）。

（王吉耀）

Notes

推荐阅读文献

1. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. AASLD guidelines: Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Hepatology, 2007, 46: 922-936
2. Http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/ascitesupdate 2013.pdf (Accessed on April 23, 2013)
3. Arvaniti V, D'amico G, Fede G, et al: Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. Gastroenterology 2010, 139: 1246-1256
4. Garcia-Tsao G: Cirrhosis and its sequelae. In Goldman L & Schafer AI eds. Goldman's Cecil Medicine 24th edition, Elsevier, Philadelphia. 2012: P999-1006

Notes

第十七章　原发性肝癌

要点：

1. 原发性肝癌是指发生于肝细胞或肝内胆管细胞的癌肿，其中绝大多数为肝细胞癌。
2. 肝硬化是肝癌发生的首要危险因素，其中以慢性 HBV 和 HCV 感染最为常见。
3. 影像学诊断技术是诊断肝癌的主要手段。
4. AFP 与影像学检查相结合对肝癌具有重要诊断意义。
5. 巴塞罗那临床肝癌（BCLC）分期系统是选择治疗方案的主要依据。
6. 预后主要取决于能否早期诊断及早期治疗。

原发性肝癌（primary carcinoma of liver）是指发生于肝细胞或肝内胆管细胞的癌肿，其中肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）占原发性肝癌中的绝大多数，胆管细胞癌（cholangiocarcinoma）不足 5%。本病恶性程度高，浸润和转移性强，远期疗效取决于能否早期诊断及早期治疗，甲胎蛋白和影像学检查相结合是早期诊断的主要辅助手段。

【流行病学】　近年来原发性肝癌的发病率在全球范围内均有增加趋势，居恶性肿瘤的第 5 位，死亡率位居恶性肿瘤的第 3 位。肝癌的发病率在不同地域间具有明显差异。东亚的发病率最高，然后依次为非洲撒哈拉地区、东南亚和南欧，而北欧及美洲的发病率最低。肝癌的发病率在性别间差异较大，男女比例为 2.7∶1。

我国是肝癌的高发国家，肝癌病例约占全球的 55%，死亡率仅次于肺癌，位居第二。

【病因和发病机制】　原发性肝癌的病因尚不完全清楚，可能是多因素协同作用的结果。根据流行病学的调查，多认为与下述易患因素有关。

（一）肝硬化

约 70% 的原发性肝癌发生在肝硬化的基础上，且多数是慢性乙型和慢性丙型肝炎发展而成的结节型肝硬化。虽然抗病毒治疗有助于阻止慢性乙型和慢性丙型肝炎进展为肝硬化，不过一旦形成肝硬化，即使采用规范的抗病毒治疗，其仍有进展为肝癌的风险。当 HBV 或 HCV 感染与酒精或非酒精性脂肪性肝病并存时，肝癌发生的风险性更大。不同病因肝硬化诱发肝癌的机制不同。由酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、原发性胆汁性肝硬化以及血色病等导致的肝硬化也是肝癌发生的危险因素。

（二）病毒性肝炎

病毒性肝炎是原发性肝癌诸多致病因素中的最主要因素，其中以慢性乙型和慢性丙型肝炎最为常见。由于不同国家和地域病毒性肝炎的流行病学不同，故原发性肝癌患者肝炎病毒的检出率不同。我国肝癌患者 HBV 的检出率高达 90%，而在欧美及日本的肝癌患者中的 HCV 检出率最高。

HBV 诱发肝癌的机制复杂，目前多认为是由于 HBV DNA 与宿主 DNA 的整合、HBV 游离复制型缺陷病毒的存在以及 HBV 的某些基因产物使宿主基因组丧失稳定性，激活或抑制包括癌

基因和抑癌基因在内的细胞生长调控基因的表达，进而促进肝细胞癌变。HCV 的致癌机制不同于 HBV，其可能是通过表达基因产物间接影响细胞的增殖分化而诱发肝细胞恶变。基因 1 型 HCV 感染者较其他基因型感染者易发生肝癌；HBV/HCV 重叠感染或合并 HIV 感染者发生肝癌的风险性增加；血清肝炎病毒水平长期处于高水平者更易发展为肝癌。

（三）酒精性肝病

长期饮酒促进肝脏活性氧自由基（ROS）的释放及 NF-κB 的产生，后者是炎症相关肿瘤的启动因子，可促进细胞间黏附分子-1（intercellular cell adhesion molecule-1，ICAM-1）、血管细胞黏附分子-1（vascular cell adhesion molecule-1，VCAM-1）以及血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）等促肿瘤生成或促肿瘤转移分子的表达。另外，长期大量饮酒（>50～70g/d）还可通过诱发肝硬化的机制，进而促进肝癌的发生。

（四）非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）

以往并未将 NAFLD 作为肝癌发生的独立危险因素，认为其诱导肝硬化的几率小，所以很少导致肝癌。但近年研究发现非酒精性脂肪性肝炎（NASH）与代谢综合征协同作用可不经过肝硬化的病理过程而直接增加肝癌发生的风险。甚至有研究发现，NAFLD 是与患者年龄无关的肝癌发生的独立危险因素。虽然，NAFLD 诱导肝癌的病理生理学机制以及相关的肝细胞损伤机制并不清楚，但已公认胰岛素抵抗（IR）及其相关的氧化应激是促进肝癌发生的重要危险因素。

（五）家族史及遗传因素

在原发性肝癌的高发地区，家族史是原发性肝癌发生的重要危险因素，其生物学基础尚不清楚。流行病学调查表明某些具有诱发肝癌风险的隐性等位基因的存在可能与机体能否清除或抑制 HBV 感染相关；CYP450、GSTM1、NAT2 以及 p53 基因遗传多态性也与肝癌的家族聚集现象有一定的关联。此外，携带低活性 Th1 细胞因子基因和高活性 Th2 细胞因子基因的个体肝癌发生的风险性明显增加。

（六）其他危险因素

长期受黄曲霉毒素 B1（AFB1）污染食物影响而发生的肝癌通常不经过肝硬化过程。AFB1 在肝脏中先经微粒体 CYP450 酶系代谢，然后再经谷胱甘肽转移酶和其他肝脏 2 相代谢酶类降解而完成生物转化过程。谷胱甘肽转移酶 M1（GSTM1）基因在遗传上的多态性使不同个体对摄入 AFB1 生物转化的能力存在差异。生活在 AFB1 高污染地区并存在 GSTM1 纯合子缺失者发生肝癌的风险性增加。

此外，某些化学物质和药物如亚硝胺类、偶氮芥类、有机氯农药、雄激素以及某些类固醇均是诱发肝癌的危险因素。HBV 或 HCV 感染者若长期服用避孕药可增加肝癌发生的风险性。其他被认为与肝癌发生尚存在一定关联的危险因素还包括某些遗传、代谢、血流动力学因素所引起的肝硬化以及感染等。

【临床表现】 原发性肝癌起病隐匿，早期症状常不明显，故也称亚临床期。出现典型的临床症状和体征时一般已属中、晚期。

（一）症状

1. 肝区疼痛　多为肝癌的首发症状，表现为持续钝痛或胀痛。疼痛是由于癌肿迅速生长使肝包膜被牵拉所致。如肿瘤生长缓慢或位于肝实质深部也可完全无疼痛表现。疼痛部位常与肿瘤位置有关，若肿瘤位于肝右叶疼痛多在右季肋部；肿瘤位于左叶时常表现为上腹痛，有时易误诊为胃部疾患；当肿瘤位于肝右叶膈顶部时，疼痛可牵涉右肩。癌结节破裂出血可致剧烈腹痛和腹膜刺激征，出血量大时可导致休克。

2. 消化道症状　食欲减退、腹胀、恶心、呕吐、腹泻等消化道症状，可由肿瘤压迫、腹水、胃肠道淤血及肝功能损害而引起。

3. 恶性肿瘤的全身表现　进行性乏力、消瘦、发热、营养不良和恶病质等。

Notes

4. 伴癌综合征(paraneoplastic syndrome) 指机体在肝癌组织自身所产生的异位激素或某些活性物质影响下而出现的一组特殊症候群，可与临床表现同时存在，也可先于肝癌症状。以自发性低血糖、红细胞增多症为常见，有时还可伴有高钙血症、高脂血症、类癌综合征、血小板增多、高纤维蛋白原血症等。

(二) 体征

1. 肝大 为中晚期肝癌的主要体征，最为常见。多在肋缘下被触及，呈局限性隆起，质地坚硬。左叶肝癌则表现为剑突下包块。如肿瘤位于肝实质内，肝表面可光滑，伴或不伴明显压痛。肝右叶膈面肿瘤可使右侧膈肌明显抬高。

2. 脾大 常为合并肝硬化所致。肿瘤压迫或门静脉、脾静脉内癌栓也能引起淤血性脾大。

3. 腹水 腹水为草黄色或血性，多数是在肝硬化的基础上合并门静脉或肝静脉癌栓所致。肝癌浸润腹膜也是腹水的常见原因。

4. 黄疸 多为晚期征象，以弥漫型肝癌或胆管细胞癌为常见。癌肿广泛浸润可引起肝细胞性黄疸。当侵犯肝内胆管或肝门淋巴结肿大压迫胆管时，可出现梗阻性胆汁淤积。

5. 其他 由于肿瘤本身血管丰富，再加上癌肿压迫大血管，故可在肝区出现血管杂音。肝区摩擦音提示肿瘤侵及肝包膜。肝外转移时则有转移部位相应的体征。

(三) 肝癌的转移途径及转移灶的临床表现

1. 肝内转移 肝组织有丰富的血窦，癌细胞有向血窦生长的趋势而且极易侵犯门静脉分支，形成门静脉癌栓，导致肝内播散。一般先在同侧肝叶内播散，之后累及对侧肝叶。进一步发展时癌栓可波及门静脉的主要分支或主干，可引起门静脉高压，并可导致顽固性腹水。

2. 肝外转移 肝癌细胞通过肝静脉进入体循环转移至全身各部，最常见转移部位为肺，可引起咳嗽、咯血。此外还可累及肾上腺、骨、脑等器官。骨和脊柱转移时出现局部疼痛和神经受压症状，颅内转移可出现相应的定位症状。淋巴道转移中以肝门淋巴结最常见，此外也可转移至主动脉旁、锁骨上、胰、脾等处淋巴结。肝癌也可直接蔓延，浸润至邻近腹膜及器官组织如膈肌、结肠肝曲和横结肠、胆囊及胃小弯。种植转移发生率较低，若种植于腹膜可形成血性腹水，女性患者尚可种植在卵巢形成较大肿块。

(四) 肝癌的并发症

1. 肝性脑病 是肝癌终末期并发症，占死亡原因的1/3。

2. 消化道出血 约占肝癌死亡原因的15%。合并肝硬化或门静脉、肝静脉癌栓者可导致食管胃底静脉曲张破裂出血。胃肠道黏膜糜烂、凝血功能障碍也可是消化道出血的原因。

3. 肝癌结节破裂出血 发生率约9%～14%。肝癌组织坏死液化可自发破裂，也可在外力作用下破裂。若出血限于包膜下可有急骤疼痛，肝脏迅速增大；若破入腹腔可引起急性腹痛和腹膜刺激征，严重者可致出血性休克或死亡。小量出血则表现为血性腹水。

4. 继发感染 因癌肿长期消耗，尤其在放疗、化疗后白细胞减少的情况下，抵抗力减弱，再加上长期卧床等因素，易并发各种感染，如肺炎、肠道感染、真菌感染等。

【临床分期】 肝癌分期的目的是为了有利于选择治疗方案和估计预后。肝癌的分期方法很多，主要包括NCCN的TNM分期和巴塞罗那临床肝癌(barcelona clinic liver cancer，BCLC)分期。BCLC分期是目前将肿瘤分期治疗方案和预期生存相结合的唯一分期系统，目前被广泛应用。详见表4-17-1。

【影像学检查】

(一) 超声显像

一般可显示直径2cm以上肿瘤。除显示肿瘤大小、形态、部位以及与血管的关系外，还有助于判断肝静脉、门静脉有无癌栓等。结合AFP检查，有助于肝癌早期诊断，因此也可被广泛用于筛查肝癌。实时超声造影除显示占位病变外，还可分析病灶血供情况，对肝癌与肝囊肿及肝血

Notes

管瘤的鉴别诊断具有参考价值,但超声造影受操作者水平及细致程度的影响。

表 4-17-1 巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期系统

分期	PST	肿瘤特征	肝脏功能评分
0 期(极早期肝癌)	0	单个肿瘤<2cm	Child-Pugh A
A 期(早期 HCC)	0	单个肿瘤	Child-Pugh A ~ B
	0	3 个肿瘤均<3cm	Child-Pugh A ~ B
B 期(中期 HCC)	0	多个肿瘤	Child-Pugh A ~ B
C 期(进展期 HCC)	1 ~ 2	血管浸润或肝外转移	Child-Pugh A ~ B
D 期(终末期 HCC)	3 ~ 4	任何肿瘤	Child-Pugh C

PST:performance status test

(二) 多层螺旋 CT

CT 的分辨率远远高于超声,图像清晰而稳定,能全面客观地反映肝癌的特性,已成为肝癌诊断的常规手段。

CT 具有以下优势:

(1) 增强扫描可清楚地显示肝癌的大小、数目、形态、部位、边界、肿瘤血供丰富程度以及与肝内管道的关系。

(2) 对判断门静脉、肝静脉以及下腔静脉是否存在癌栓、肝门和腹腔淋巴结是否存在转移、肝癌是否已侵犯邻近组织器官都具有重要价值。

(3) 可通过显示肝脏的形态、脾脏的大小以及有无腹水判断是否合并肝硬化及其严重程度。

(4) CT 动态增强扫描可以显著提高小肝癌的检出率,是诊断小肝癌和微小肝癌的最佳方法。

(三) 磁共振成像(MRI)

MRI 具有高组织分辨率和多参数、多方位成像等特点,且无辐射影响,配合肝脏特异性 MRI 造影剂能够提高小肝癌检出率,而且对肝癌与肝脏局灶性增生结节、肝腺瘤等病变的鉴别亦有较大帮助。对肝癌患者肝动脉化疗栓塞(TACE)疗效的跟踪观察,MRI 较 CT 有更高的临床价值。另外,MRI 对判断肿瘤与血管的关系、观察肿瘤内部结构及其坏死等状况优于 CT,可作为 CT 检查后的重要补充手段。

(四) 正电子发射计算机断层扫描(PET-CT)

PET-CT 是将 PET 与 CT 融为一体而形成的功能分子影像成像系统,既可利用^{11}C、^{15}O、^{13}N和^{18}F等放射性核素标记的配体与相应特异性受体结合,通过功能显像反映肝脏占位的生化代谢信息,又可通过 CT 形态显像进行病灶的精确解剖定位。此外,同时进行的全身扫描对评估转移、监测肿瘤的进展以及选择治疗方案具有重要的指导意义。

(五) 肝动脉造影

是目前诊断小肝癌的最佳方法。采用超选择性肝动脉造影、滴注法肝动脉造影或数字减影肝血管造影可显示 0.5 ~ 1.0cm 的微小肿瘤。但由于该检查有一定创伤性,一般不列为首选,适用于经其他检查后仍未能确诊的患者。

【血清生化标志物检查】 甲胎蛋白(alpha-fetoprotein,AFP)是最具有诊断价值的肝癌标志物,虽然单独应用时并不具有特异性和敏感性,但与影像学检查相结合时对肝癌具有重要诊断意义。如果未发现肝脏局部病灶而仅有 AFP 增高时,应对患者进行每 3 个月 1 次的随访;若 AFP>200ng/ml,同时于肝脏发现>2cm 病灶且在增强 CT 扫描时有“快进快出”强化现象,则高度

支持肝癌的诊断。

其他血清生化学标志物与 AFP 联合应用对肝癌的诊断也具有意义，如异常凝血酶原(DCP)和 AFP 异质体 AFP-L3 等。

【病理检查】 病理学检查是诊断原发性肝癌的金标准，但需注重与临床相结合。

（一）分型

(1) 弥漫型：小癌结节弥漫分布全肝。

(2) 巨块型：瘤体直径大于 10cm。

(3) 块状型：瘤体直径在 5～10cm 之间，根据肿块数量和形态，又分为单块型、融合块状型、多块状型。

(4) 结节型：瘤体直径在 3～5cm 之间，根据结节数量和形态，又可分为单结节型、融合结节型、多结节型。

(5) 小癌型：瘤体直径小于 3cm。

根据组织学特征可分为肝细胞型、胆管细胞型、混合型以及特殊类型。肝细胞型占原发性肝癌的 90% 以上，胆管细胞癌不足 5%，混合型更少见，特殊类型如纤维板层型和透明细胞癌型罕见。

（二）肝内转移与多中心发生的鉴别

与原发肝癌灶相比肝内转移癌应由相同或较低分化程度的癌组织构成，而多中心发生肝癌应是高分化癌组织，即便存在低分化癌细胞也应被包围在高分化的癌细胞结节中，并与原发肝癌病灶处在不同的肝段上。鉴于多中心发生的原发性肝癌结节可发生在不同的时间段，故又有同时性发生或异时性发生的区别。异时性多中心发生更常见，同时性多中心发生仅见于肝硬化患者。术后短期内复发多源于最初的肝癌病灶，若术后较长时间如 3～4 年后复发则常为多中心异时性发生肝癌。

【诊断及鉴别诊断】 存在原发性肝癌的易患因素和临床特征，影像学检查显示有>2cm 的肝癌特征性占位性病变时，诊断并不困难。若同时伴有 AFP>200ng/ml，对诊断更具有重要意义。小肝癌的诊断有时尚需借助肝活体组织学检查。鉴别诊断应注意下述疾病：

（一）肝硬化及慢性活动性肝炎

原发性肝癌多发生在肝硬化基础上，故两者有时在影像学上不易鉴别。肝硬化的局部病灶发展较慢，肝功能损害显著。少数活动性肝炎也可有 AFP 升高，但通常为一过性，且往往伴有转氨酶显著升高。肝癌患者则血清 AFP 持续上升，与转氨酶曲线可呈分离现象，甲胎蛋白异质体 AFP-L3 升高。

（二）继发性肝癌

继发性肝癌(secondary carcinoma of liver)常有原发癌肿病史，以消化道恶性肿瘤最常见，其次为呼吸道、泌尿生殖系、乳腺等处的癌肿。与原发性肝癌比较，继发性肝癌病情发展较缓慢，症状较轻，除少数原发于消化道的肿瘤外，AFP 一般为阴性。确诊的关键在于发现肝外原发癌的证据。

（三）肝脏良性肿瘤

AFP 阴性肝癌尚需与肝血管瘤、多囊肝、包虫病、脂肪瘤、肝腺瘤等肝脏良性肿瘤相鉴别，主要依赖于影像学检查。

（四）肝脓肿

急性细菌性肝脓肿较易与肝癌鉴别，慢性肝脓肿吸收机化后有时不易与肝癌鉴别，但患者多有感染病史，必要时在超声引导下行诊断性穿刺。慢性肝脓肿经抗感染治疗多可逐渐吸收变小。

Notes

【治疗】 治疗方案应根据疾病的分期进行选择。美国 AASLD 原发性肝癌诊治规范在国际

范围内被广泛参照(图 4-17-1)。至少应采用两种影像学对疾病进行分期评估,所有患者在治疗之前均应进行肺部影像学检查以确定有无肺转移。

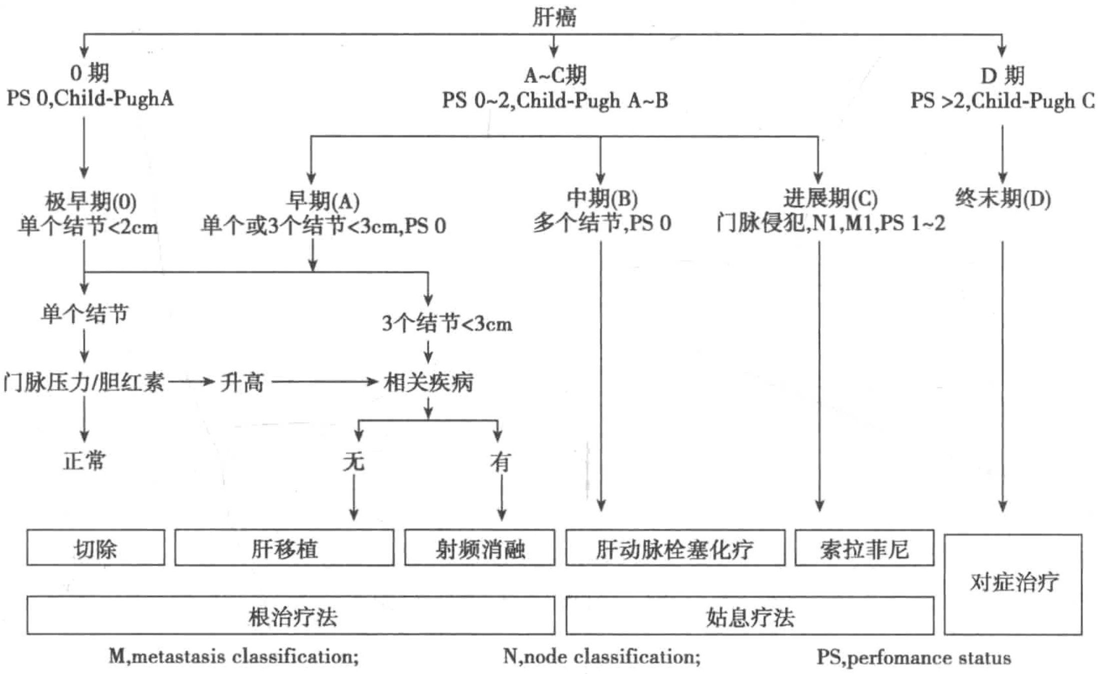


图 4-17-1 原发性肝癌治疗方案选择

(一)手术治疗

1. 肝切除术(hepatectomy) 是国内外普遍采用治疗肝癌的首选方法。能否进行手术切除以及切除的疗效不仅与肿瘤大小及数目有关,更重要的是与肝脏功能、肝硬化分期、肿瘤部位、肿瘤界限、包膜完整程度以及有无静脉癌栓密切相关。

需要强调,小肝癌不完全等同于早期肝癌的概念。有些小肝癌早期就可出现微小转移灶,其手术切除疗效不一定很好;另外,早期肝癌患者也并不都处于肝功能代偿期,能否切除决定于肝功能状态。

2. 肝移植术 适合于仅有≤5cm 孤立病灶者或每个病灶≤3cm,总体未超过 3 个病灶者。已出现静脉癌栓、肝内播散或肝外器官转移者则不再适合肝移植。

(二)消融治疗

是指在影像技术引导下局部直接杀伤肝癌细胞的一类治疗手段,目前以射频和微波消融以及无水酒精注射最为常见。消融可经皮肤入路,也可在腹腔镜或开腹手术中应用。影像引导手段主要为超声和 CT。超声引导下经皮消融,具有微创、安全、简便、易行、费用低等显著优点。

对于直径≤5cm 的单发病灶或直径≤3cm 但在 3 个以内的多发病灶,无血管、胆管侵犯或远处转移,肝功能 Child-Pugh A 或 B 级的早期肝癌患者,消融是非手术治疗的最好选择。对于单发≤3cm 的小肝癌常可获得根治性消融的效果。不推荐对>5cm 的病灶单纯实施消融治疗。

位于肝脏表面的外裸肿瘤、肝功能 Child-Pugh C 级、TNM Ⅳ期或肿瘤呈浸润状、严重门脉高压、合并感染等严重情况是消融治疗的禁忌证。

(三)介入治疗

指肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization,TACE),是非手术治疗的首选方法。适用于不能手术切除的中晚期患者以及由于其他原因不能或不愿意接受手术者。

行 TACE 治疗的关键是超选择插管。除多发结节外,均应强调超选择插管,不仅针对小肝癌,即便是巨块型肝癌,超选择插管也更有利于控制肿瘤的生长,保护正常肝组织。

Notes

肝功能 Child-Pugh C 级、严重门脉高压、已发生广泛转移、癌肿范围占全肝 70% 以上以及合并感染等严重情况是 TACE 的禁忌证。

(四) 抗血管新生分子靶向药物治疗

口服索拉菲尼已被国际指南建议用于不适合手术和有远处转移的肝癌患者。其既可通过抑制血管内皮生长因子受体(VEGFR)和血小板源性生长因子受体(PDGER)阻断肿瘤血管生成,又可通过阻断 Raf/MEK/ERK 信号传导通路抑制肿瘤细胞增殖。主要的不良反应有乏力、手足皮疹、痤疮和腹泻等。

近年来,也有人开始探讨索拉菲尼对不同分期肝癌患者的疗效并观察其在早期肝癌以及与全身放、化疗联合治疗的效果。索拉菲尼联合 TACE 治疗中晚期肝癌的临床疗效目前已经得到广泛认可,但其在肝移植围术期的应用尚在探讨中。

(五) 抗病毒治疗及生物治疗

在针对肝癌综合治疗的基础上,通过抗病毒治疗抑制 HBV/HCV 的复制,减少或延缓肝癌的复发,提高患者生活质量,延长生存期是 HBV/HCV 相关性肝癌抗病毒治疗的总体目标。

抗 HBV 的药物主要包括核苷(酸)类似物(NAs)和聚乙二醇干扰素(Peg-IFNα)两大类。核苷(酸)类似物(NAs)是通过抑制 HBV DNA 多聚酶干扰病毒复制发挥抗病毒作用,而干扰素与 NAs 作用机制不同,其可通过与肝细胞表面 IFN 受体结合直接抑制 HBV 复制外,还可通过激活 HBV 特异性 $CD4^+$T 细胞、促进 NK 细胞杀伤活性等机制在发挥抗病毒作用的同时也发挥抗肿瘤作用。

近年来,直接抗病毒药物(direct-acting antivirals,DAAs)的发展十分迅速,其已成为改善 HCV 相关性肝癌预后的重要治疗措施并已改变了多年仅用 Peg-IFNα 联合利巴韦林(RBV)的传统治疗措施。2015 年欧洲肝病学会(EASL)建议对拟行肝移植的合并有肝癌的 Child-Pugh A 级肝硬化患者根据基因型选择不同的不含 Peg-IFNα 的方案,即:DAAs+RBV 治疗方案,疗程 12～24 周,且应尽可能于肝移植前完成抗病毒治疗疗程。对移植后复发者也应选择不含干扰素的治疗方案。

免疫、基因、内分泌、干细胞等多种生物技术治疗肝癌的疗效尚需更充分的循证医学证据。

(六) 放射治疗

属于姑息性治疗手段,其适应证为:

(1) 肿瘤局限但因肝功能不佳不能进行手术切除、肿瘤位于重要解剖位置而无法手术切除、或拒绝手术者。

(2) 术后残留病灶。

(3) 易导致并发症(胆管梗阻、门静脉和肝静脉瘤栓)的局部病灶。

(4) 存在淋巴结、肾上腺以及骨转移者。

放射治疗的并发症分为急性期(治疗期间)及放疗后期(放疗后 4 个月内)肝损伤,临床要高度重视。急性期肝损伤往往可逆,易修复;放疗后期肝损伤常不可逆,一旦发生,死亡率高。

(七) 系统化疗

以奥沙利铂为主的联合化疗正在进行国际Ⅲ期临床试验。目前认为对于没有禁忌证的晚期肝癌患者,系统化疗优于最佳支持治疗。其主要适应证为:

(1) 合并肝外转移者。

(2) 不适合手术和 TACE 治疗者。

(3) 合并门静脉主干癌栓者。

(八) 中医治疗

中医药作为肝癌的辅助治疗方法,有助于提高生活质量,延长生存期。我国 SFDA 已批准多种现代中药制剂用于肝癌的治疗,但仍需更深入的高级别循证医学证据加以规范。

Notes

【预后】　预后主要取决于能否早期诊断及早期治疗。肝癌切除术后5年生存率为30%～50%，其中小肝癌切除后5年生存率为50%～60%。体积小、包膜完整、尚未形成癌栓及转移、肝硬化程度较轻、免疫状态尚好且手术切除彻底者预后较好。中晚期肝癌如经积极综合治疗也能明显延长其生存时间。

【预防】　通过注射疫苗预防乙型肝炎、采取积极的抗病毒治疗方案延缓慢性乙型和丙型肝炎的进展对预防原发性肝癌的发生至关重要。积极治疗酒精性肝硬化和其他慢性肝病、避免黄曲霉毒素以及化学物质和药物的影响也对预防肝癌的发生有积极的作用。

（王江滨）

推荐阅读文献

1. Jordi Bruix, Morris Sherman. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. AASLD PRACTICE GUILDELINE. 2011
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Hepatobiliary Cancer Panel. NCCN Clinic Practice Guidelines-Hepatobiliary Cancer. Oncology, 2010
3. European Association for the study of the hiver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. Journal of Hepatology, 2015, doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.025

第十八章 肝性脑病

要点：

1. 根据病因不同，肝性脑病可分为 A、B、C 三型。

2. 氨中毒学说是肝性脑病发病的主要机制，多种因素相互协同共同促进肝性脑病的发生和发展。

3. 根据有无临床表现及其严重程度分为轻微肝性脑病和肝性脑病Ⅰ～Ⅵ期。

4. 治疗包括去除诱因、减少氨的产生、吸收和清除。乳果糖和利福昔明-α 是治疗 MHE/HE 的一线药物，LOLA 静脉注射可明显降低血氨，改善 HE 患者的精神状态分级。

肝性脑病(hepatic encephalopathy，HE)，是肝功能衰竭或门体分流引起的中枢神经系统神经精神综合征，主要临床表现可以从人格改变、行为异常、扑翼样震颤(flapping tremor，asterixis)到出现意识障碍、昏迷。最常见于终末期肝硬化。如果肝脏功能衰竭和门体分流得以纠正，则肝性脑病可以逆转，否则易于反复发作。

【分类与命名】 根据病因将肝性脑病分为三种类型：

1. A 型　急性肝衰竭(acute liver failure)时发生，常于起病 2 周内出现脑病，亚急性肝功能衰竭时，HE 出现于 2～12 周。

2. B 型　为单纯门体旁路(bypass)所引起，无明确的肝细胞疾病。例如先天性血管畸形和在肝内或肝外水平门静脉血管的部分阻塞，包括外伤、类癌、骨髓增殖性疾病等引起的高凝状态所致的门静脉及其分支栓塞或血栓形成，以及淋巴瘤、转移性肿瘤、胆管细胞癌造成的压迫产生的门静脉高压，而造成门体旁路。此时肝活检显示为正常的肝组织学特征，但临床表现与肝硬化伴 HE 的患者相同。

3. C 型　肝硬化(cirrhosis)是 HE 中最为常见的类型。这些患者伴门脉高压和(或)门体分流。C 型 HE 又可分为发作性 HE(又分为有诱因、自发性和复发性三个亚类)、持续性 HE(又分为轻度、重度和治疗依赖三类)和轻微肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy，MHE)三个亚型。

【发病机制】 肝性脑病的发病机制迄今为止仍不清楚。目前认为 HE 是多种因素共同作用的结果。主要涉及三个环节：肝功能损伤和(或)门体侧支分流病理生理基础存在；循环毒素的产生；突破血-脑屏障的循环毒素特别是氨在不同水平上对脑功能的损害。

(一) 氨

围绕氨代谢紊乱提出的氨中毒(ammonia intoxication)学说在 HE 的发病机制中仍占最主要的地位。胃肠道是氨进入血液循环最主要的门户。肠道中的氨源于肠菌对食物中蛋白质的分解。非离子型氨(NH_3)有毒性，且能透过血脑屏障。离子型氨(NH_4^+)呈盐类形式存在，相对无毒，不能透过血脑屏障。NH_3 与 NH_4^+的互相转化受 pH 梯度影响，如反应式 NH_3-NH_4^+所示。当结肠内 pH<6 时，NH_3从血液弥散入肠腔，形成胺盐随粪排出；当 pH>6 时，NH_3大量入血。正常生理情况下来自肠道内的氨经门静脉入肝，在肝内转变为尿素、谷氨酰胺、门冬酰胺及其他非必需氨基酸以清除血氨。肝功能衰竭时，肝将氨转变为尿素的能力减低或消失，如果存在门-体分

流，氨还可绕过肝直接进入体循环，并通过血脑屏障进入中枢神经系统。氨中毒机制：

(1) 脑内星形胶质细胞(astrocyte)肿胀：脑内清除氨的主要途径依靠存在于星形胶质细胞中谷氨酰胺合成酶合成谷氨酰胺，后者是一种很强的有机渗透质，可导致该细胞肿胀、功能受损，进一步影响氨的代谢，并可影响神经元有效摄入或释放细胞外离子和神经递质的能力，出现 HE 的表现。

(2) 脑能量障碍：血氨过高可抑制丙酮酸脱氢酶活性，从而影响乙酰辅酶 A 的生成，干扰大脑的三羧酸循环。谷氨酸被星形细胞摄取在合成谷氨酰胺过程中消耗线粒体上的 α-酮戊二酸及 ATP。其减少能使三羧酸循环运转降低，致大脑细胞能量供应不足，导致功能紊乱而出现 HE。

(3) 干扰神经细胞膜离子转运：氨可通过干扰神经细胞膜离子转运改变基因如水通道蛋白的表达，损害颅内血流自动调节机制，产生脑水肿和 HE。

(4) 氨促进活性氧的释放：启动氧化应激反应，导致线粒体功能障碍，损害细胞内信号通路，促进神经元中凋亡级联反应的发生。

（二）γ-氨基丁酸与内源性苯二氮䓬

γ-氨基丁酸(gamma amino-butyric acid，GABA)是脑中主要的抑制性神经递质。血浆中的 GABA 由谷氨酸经肠道细菌谷氨酸脱羧酶作用衍生而来。正常时肝能大量摄取门脉血内的 GABA，并迅速分解。肝功能衰竭和门体分流时，肝对 GABA 的清除明显降低，同时 GABA 可绕过肝直接进入体循环，导致血中 GABA 浓度增高。随着 GABA 穿过异常的血脑屏障摄取增加，脑脊液和脑组织的浓度也增加。GABA 作用于大脑突触后神经元的 GABA 受体，GABA 受体和其他两个受体蛋白即苯二氮䓬(benzodiazepine，BZ)受体及巴比妥受体紧密相连，组成 GABA/BZ 受体复合体，共同调节氯离子通道。肝功能失代偿患者脑组织中的 GABA/BZ 受体数目也增加，同时 HE 患者机体内源性 BZ 含量增多，两者均可激活大脑神经元突触 GABA/BZ 受体复合物，导致 Cl^- 大量内流，产生抑制性突触后电位，使神经传导抑制，产生 HE。

（三）芳香族氨基酸与假神经递质

食物中的芳香族氨基酸如酪氨酸、苯丙氨酸等经肠菌脱羧酶的作用分别转变为酪胺和苯乙胺。肝功能衰竭时，对其清除发生障碍，通过血脑屏障进入脑组织，在脑内经 β 羟化酶的作用分别形成章胺(β-羟酪胺)和苯乙醇胺。后两者的化学结构式与正常兴奋性神经递质去甲肾上腺素相似，但不能传递神经冲动，故称为假神经递质(false neurotransmitter)。它们在脑内取代了突触中的正常递质，兴奋冲动不能正常地传到大脑皮层而产生异常抑制，故出现意识障碍与昏迷。另外，肝硬化失代偿患者血氨基酸的代谢失衡(amino acid metabolic imbalance)，即血浆芳香族氨基酸(如酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸)增多，而支链氨基酸(如缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸)减少。支链氨基酸与芳香族氨基酸比值由正常 3～3.5∶1降到 1∶1或更低。上述两种氨基酸是在互相竞争和排斥中通过血脑屏障，进入脑中的芳香族氨基酸增多，可进一步形成假神经递质。

（四）锰离子

在肝硬化患者血浆和脑组织中，发现锰的含量升高，并在大脑苍白球沉积。锰沉积除直接对脑组织造成损伤外，还影响 5-羟色胺、去甲肾上腺素和 GABA 等神经递质的功能。此外，锰还影响多巴胺与多巴胺受体的结合，导致多巴胺氧化使多巴胺减少，造成震颤、僵硬等锥体外系症状。

（五）其他

还有一些肠源性的神经毒素，在 HE 患者的血浆和脑脊液中明显增高，在 HE 的发病中可能起一定的作用。如甲基硫醇及其衍生物二甲基亚砜，短链脂肪酸(如戊酸、己酸和辛酸)能诱导实验性 HE。此外，氨、硫醇、短链脂肪酸对中枢神经系统具有协同毒性作用。

（六）诱发因素

大多数 HE 的发病通常都可以找到诱发因素。它们通过促进毒素的生成，加重肝功能的损

Notes

伤或增强毒素对神经系统的损伤，诱发肝性脑病的发生。诱发因素有：①消化道出血：肝硬化患者易发生消化道出血，肠道积血是血氨等毒素升高的重要因素；②高蛋白饮食：一次性摄入大量高蛋白饮食，使肠内产氨增多；③低钾性碱中毒：使用排钾利尿剂、放腹水、呕吐、腹泻或进食过少等均可导致低钾血症。从而使细胞内钾外移而补充，在此移动过程中细胞外液[H^+]减少，有利于 NH_3 通过血脑屏障；④低血容量与缺氧：低血容量致肾前性氮质血症，使血氨增高。低血容量时脑细胞缺氧，将氨合成谷氨酸和谷氨酰胺的能力下降，而且对氨毒性作用的耐受性也下降；⑤感染：感染促进组织分解代谢，增加血氨的生成。感染和内毒素导致血清 TNF-α 水平增加，后者增加中枢神经系统内皮细胞中氨的弥散作用，增加脑中氨浓度；⑥药物：麻醉、镇痛、催眠、镇静等类药物不仅可直接抑制大脑和呼吸中枢，造成缺氧；而且地西泮及巴比妥类药物均可激活 GABA/BZ 受体复合物而诱发 HE；⑦便秘：有利于肠道毒物吸收。其他因素如低血糖时大脑能量供应不足，导致脑内去氨的活动停滞，氨的毒性增加。

【病理】 急性肝功能衰竭所致的 HE 患者的脑组织通常无明显病理改变，但多有脑水肿。慢性 HE 患者可以出现大脑和小脑灰质以及皮层下组织的星形胶质细胞（又称阿尔茨海默Ⅱ型星形细胞）肥大和增多。典型的形态变化是细胞的肿胀、染色体边聚、核变小且淡染、核仁突出。病程较长者则大脑皮层变薄，神经元及神经纤维消失，皮层深部有片状坏死，甚至可累及小脑和基底部。

【临床表现】 因基础肝病、肝细胞损害的轻重以及诱因的不同而异。可以从无临床表现（MHE）到神经精神紊乱（智力和人格障碍、痴呆、构建不能、意识障碍），神经肌肉障碍（扑翼样震颤、反射亢进、肌阵挛）以及少见的帕金森样综合征和进行性下身麻痹。急性 HE 诱因不明显，常伴脑水肿，可出现颅内压增高的临床表现，患者在起病数日内即进入昏迷直至死亡。慢性 HE 多见于肝硬化患者，常有诱因，以慢性反复发作性木僵与昏迷为突出表现。肝功能损害严重的 HE 患者常有明显黄疸，出血倾向和肝臭，易并发各种感染，肝肾综合征等，使临床表现更加复杂。

根据意识障碍程度，神经系统表现和脑电图改变，将 HE 自无精神改变到深昏迷分为五期（改良 West Haven 分级标准）。

1. 0 期轻微肝性脑病（MHE） 是指临床上无上述精神神经表现，常规精神神经系统检查无异常，但神经心理和神经生理检查可发现异常的患者（见下述诊断部分）。

2. Ⅰ期（前驱期） 轻度的性格改变和行为异常，如欣快激动或淡漠少言，衣冠不整或随地便溺。应答尚准确，但吐词不清或缓慢。不能完成简单的计算和智力构图（如搭积木、用火柴摆五角星等），可有扑翼样震颤。脑电图多数正常。此期历时数日或数周，有时症状不明显，易被忽视。

3. Ⅱ期（昏迷前期） 以意识错乱、嗜睡障碍、行为异常为主。前一期的症状加重。嗜睡或昼睡夜醒。定向力和理解力均减退，对时、地、人的概念混乱，言语不清、举止反常也常见。可有幻觉、恐惧、狂躁，而被视为一般精神病。此期患者有明显神经体征，如腱反射亢进、肌张力增高、踝阵挛及 Babinski 征阳性等。此期扑翼样震颤存在，可出现不随意运动及运动失调，脑电图有特征性异常。从此期开始患者可出现肝臭。

4. Ⅲ期（昏睡期） 以昏睡和精神错乱为主，各种神经体征持续或加重，大部分时间患者呈昏睡状态，但可唤醒。醒时尚可应答，常伴有神志不清和幻觉。扑翼样震颤仍可引出。肌张力增加，四肢被动运动常有抵抗力。锥体束征常呈阳性。

5. Ⅳ期（昏迷期） 神志完全丧失，不能唤醒。浅昏迷时，对痛刺激和不适体位尚有反应，腱反射和肌张力仍亢进；由于患者不能合作，扑翼样震颤无法引出。深昏迷时，各种反射消失，肌张力降低，瞳孔常散大，可出现阵发性惊厥、踝阵挛和过度换气。

Notes

近年提出了肝硬化神经功能损害谱（spectrum of neurologic impairment in cirrhosis，SONIC）的

概念，认为肝硬化患者发生肝性脑病是一个连续的过程，因此将轻微型肝性脑病和 West-Haven 分级 1 级的肝性脑病归为“隐匿性肝性脑病（covert hepatic encephalopathy，CHE）”，其定义为有神经心理学和（或）神经生理学异常，但无定向力障碍、无扑翼样震颤的肝硬化患者。将有明显肝性脑病临床表现的患者（West-Haven 分级标准中的 2、3 和 4 级肝性脑病）定义为“显性肝性脑病（overt hepatic encephalopathy，OHE）”。

【实验室和辅助检查】

1. 血氨　正常人空腹静脉血氨为 18～72μmol/L，动脉血氨含量为静脉血氨的 0.5～2 倍。一般认为测定动脉血氨比静脉血氨更有意义。动态观察血氨，对诊断与治疗有一定的价值。慢性 HE 尤其是门体分流性脑病患者多有血氨增高；急性 HE 血氨多正常。

2. 神经生理检测

（1）脑电图：其演变与 HE 的严重程度一致。HE 早期脑电图的节律弥漫性减慢，波幅增高，由正常的 α 节律（8～13 次/秒）变为 θ 节律（4～7 次/秒）。更严重的脑电波异常，即 δ 波（1～5 次/秒），为Ⅱ期 HE 的改变。Ⅲ期 HE 常出现三相波，但三相波常在昏迷期消失。三相波的出现提示预后不良。

（2）脑诱发电位：是在体外可记录到的由各种外部刺激经感受器传入大脑神经元网络后产生的同步放电反应。以听觉诱发电位 P300 诊断肝性脑病的效能较高，而视觉诱发电位 P300 检测结果的可重复性差。该检测的优点是没有学习效应，结果相对特异，但缺点是需要专用设备且敏感性差，仅用于研究。

（3）临界视觉闪烁频率（CFF）检测：测定患者视觉功能的变化、判定视网膜胶质细胞的病变，间接反映大脑胶质星形细胞肿胀和神经传导功能障碍。是发现和监测 HE 的一项敏感、简单而可靠的指标，不受受试者文化程度、年龄、职业等因素的影响，但易受兴奋剂或镇静剂及疲劳等因素的干扰。

3. 神经心理检测　推荐使用肝性脑病心理学评分（psychometric hepatic encephalopathy score，PHES）诊断 MHE。PHES 包括数字连接试验-A（NCT-A）、数字连接试验-B（NCT-B）、数字符号试验（DST）、轨迹描绘试验（LTT）和系列打点试验（SDT）5 个子测试项目。专家共识意见 NCT-A 及 DST 两项测试方法同时阳性即可诊断 MHE。由于 NCT-A 及 DST 受年龄和教育程度的影响，因此测试结果要参考相应年龄和教育程度的健康对照者的结果进行判断。

4. 神经影像学检查　急性 HE 患者进行头部 CT 或 MRI 检查可发现脑水肿。慢性 HE 患者则可发现不同程度的脑萎缩。大多数肝硬化患者可出现双侧苍白球及壳核对称的 T1 加权信号增强，提示可能与顺磁性物质锰在基底神经节的沉积有关。使用质子（H1）磁共振波谱分析（MRS）检测慢性肝病患者发现脑部的代谢改变，包括谷氨酸或谷氨酰胺增加、肌醇与胆碱减少。谷氨酰胺可作为光谱分析的标志信号，这种改变比神经心理学检查更敏感。此外，影像学检查有利于排除其他脑病的可能。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

肝硬化失代偿期并发中枢神经系统紊乱为其主要特征，一般诊断不难。主要诊断依据为：①严重肝病和（或）广泛门体侧支循环；②精神紊乱、昏睡或昏迷；③有肝性脑病的诱因；④明显肝功能损害或血氨增高，扑翼样震颤和典型的脑电图改变有重要参考价值。

轻微肝性脑病的诊断目前尚无统一诊断标准。我国专家共识建议对肝硬化患者检测数字符号试验和数字连接试验，二者均阳性则可诊断为 MHE。

（二）鉴别诊断

肝性脑病诊断的确定必须排除其他疾病的可能。①以精神症状为唯一突出表现的 HE 易被误诊为精神病，应注意排除；②肝性昏迷还应与引起昏迷的其他疾病鉴别，包括：代谢性脑病（如

糖尿病酮症酸中毒、低血糖、尿毒症、高钠血症、低钠血症等);颅脑病变(如脑血管意外、颅内肿瘤和感染等);中毒性脑病(酒精、药物、重金属中毒等)。

【治疗】 治疗目的为治疗基础肝病和促进意识恢复。早期治疗远比已进入昏迷期效果为好。由于其发病机制复杂,有多种因素参与,应针对不同病因和临床类型有重点地选择治疗方法。

(一)及早识别并纠正或去除诱因

大多数 HE 的发病可找到诱因,治疗首先要纠正或去除诱因。部分患者仅通过去除诱因而无需采取进一步措施,便可获得病情改善或 HE 逆转。如及时控制消化道出血和清除肠道积血;预防或纠正水、电解质和酸碱平衡失调;积极控制感染;慎用或禁用镇静药,注意防治顽固性便秘等。

(二)营养治疗

大多数肝硬化患者存在营养不良,长时间限制蛋白饮食会加重营养不良的严重程度。且负氮平衡会增加骨骼肌的动员,反而可能使血氨含量增高。最近的研究显示,与限制蛋白质的摄入相比,正常摄入蛋白 1.2g/(kg·d)是安全的,对血氨和肝性脑病的恢复没有负面影响。在摄入蛋白质的问题上应把握以下原则:①急性期首日患者禁蛋白饮食,给予葡萄糖保证供应能量,昏迷不能进食者可经鼻胃管供食。②慢性肝性脑病患者无禁食必要,蛋白质摄入量为 1~1.5g/(kg·d)。③口服或静脉使用支链氨基酸制剂,可调整 AAA/BCAA 比值。④植物和奶制品蛋白优于动物蛋白,因植物蛋白产氨少,能增加非吸收性纤维含量从而增加粪便细菌对氮的结合和清除,而且植物蛋白被肠菌酵解产酸有利于氨的排除。

(三)减少肠道氨源性毒物的生成和吸收

1. **清洁肠道** 尤其对由消化道出血和便秘所致的肝性脑病,通过灌肠或导泻等措施清洁肠道,减少肠道氨的吸收具有有益的作用。可采用以下措施:口服或鼻饲缓泻剂,如乳果糖、乳梨醇、25%硫酸镁;用生理盐水或弱酸液灌肠,一方面排出积血,另一方面使肠道保持酸性状态,不利于氨的吸收。

2. **口服不吸收双糖** 乳果糖(β-半乳糖果糖)口服后在结肠内被乳酸菌、厌氧菌等分解为乳酸和醋酸,降低结肠 pH,使肠腔呈酸性,从而减少氨的形成与吸收;其轻泻作用有助于肠内含氮毒性物质的排出;肠道酸化后,促进乳酸杆菌等有益菌大量繁殖,抑制产氨细菌生长,氨生成减少。是治疗 HE 的一线药物。并可显著改善肝硬化 MHE 患者的智力测验结果(认知能力)和提高患者的生活质量。剂量 30ml,每日 3~4 次口服,也可鼻饲。乳果糖无毒性,不良反应少,有时出现腹痛、恶心、呕吐等。乳梨醇(β-半乳糖山梨醇)其作用与乳果糖相同。对改善 HE 的效果与乳果糖相同,但乳梨醇甜度低。剂量为 30~45g/d,分 3 次口服。

3. **肠道非吸收抗生素** 研究表明利福昔明-α 晶型(rifaximin),肠道几乎不吸收,可广谱、强效的抑制肠道产氨细菌生长,减少氨的生成。其有耐受性好、起效快等优点。可作为 MHE 和 Ⅰ~Ⅲ度肝性脑病的治疗,并可预防复发,推荐剂量是 1200mg/d,分 3 次口服,疗程 8 周。

4. **微生态制剂** 服用不产生尿素酶的某些有益菌如乳酸杆菌、肠球菌、双歧杆菌、酪酸杆菌等,可抑制产生尿素酶细菌的生长,并酸化肠道,对防止氨和有毒物质的吸收有一定作用。最新的 Meta 分析结果提示益生菌可作为 MHE 的一线治疗。

(四)促进体内氨的清除

鸟氨酸门冬氨酸(ornithine-aspartate,OA)是一种鸟氨酸和门冬氨酸的混合制剂,可激活尿素合成过程的关键酶,提供尿素生成和谷氨酰胺合成的反应底物鸟氨酸和门冬氨酸,在残留的肝细胞和骨骼肌中增加尿素合成和促进谷氨酰胺生成,从而清除肝脏门脉血流中的氨,对防止急性 HE 在氮负荷过重时的血氨水平升高有效。使用方法:加入葡萄糖液内静脉滴注 20~40g/d。

(五)拮抗神经毒素对神经递质的抑制作用

GABA/BZ 复合受体拮抗剂氟马西尼(fumazenil)为 BZ 受体拮抗剂,可以使内源性 BZ 衍生

物导致的神经传导抑制得到短期改善。氟马西尼可能对部分急性肝性脑病患者有利。用法1mg/次，静脉内用药。

（六）暂时性肝脏支持

常用于急性肝衰竭引起的HE，目前多用分子吸附再循环系统（molecular absorbent recirculating system，MARS）清除与白蛋白结合的毒素、胆红素。生物性人工肝支持系统以培养的肝细胞等生物材料为基础，提供肝功能支持，尚处于试验阶段。处于试验阶段的还有肝细胞和骨髓干细胞移植，但已显示对于急性肝衰竭导致的肝坏死有替代作用，可改善生存率，将是今后研究的方向。

（七）肝移植

肝移植是挽救患者生命的有效措施，如何选择手术适应证和把握手术时机对移植后的长期存活甚为重要。凡无脑水肿的Ⅲ级以上HE或急性肝衰竭且符合下列5条中3条或3条以上者，有急症肝移植指征：①动脉血pH<7.3；②年龄<10岁或>40岁；③出现脑病前黄疸时间>7天；④凝血酶原时间>50秒；⑤血清总胆红素>300μmol/L。肝移植后一年生存率为65%。

（八）对症治疗

对急性肝衰竭患者，治疗直接针对多器官功能衰竭和损伤肝脏的功能支持。患者应置于重症监护病房，头部抬高20°~30°，保持低温32~33℃。对重度HE必要时进行气管插管以降低呼吸骤停的危险。加强脑细胞功能的保护和给予甘露醇防治脑水肿，继发于脑水肿的颅内高压，是Ⅲ、Ⅳ期HE患者常见并发症，可导致患者死亡或不可逆脑损伤，注意早期识别和处理。

【预后】 诱因明确且容易消除者预后较好；肝功能较好、作过分流手术、由于进食高蛋白而引起的门体分流性脑病预后较好；有腹水、黄疸、出血倾向的患者提示肝功能较差，其预后也差；急性肝衰竭所致的肝性脑病预后最差。

（王吉耀）

推荐阅读文献

1. Prakash RK, Mullen KD: Chapter 18 Hepatic Encephalopathy. In Schiff ER, Maddrey WC & Sorrell MF eds. Schiff's Diseases of the Liver. 11th edition. UK, John Wiley & Sons Ltd. 2012:421-439
2. 中华医学会消化病学分会，中华医学会肝病学分会. 中国肝性脑病诊治共识意见. 重庆：中华消化杂志，2013;33(9):581-591

第十九章 胰 腺 炎

第一节 急性胰腺炎

要点：

1. 急性胰腺炎分为轻度、中（重）度和重度。轻度居多，呈自限性；重度病情危重，死亡率高。

2. 胆石症是最常见的病因，其次为酒精与高脂血症。

3. 根据腹痛、血淀粉酶和脂肪酶增加3倍可诊断急性胰腺炎，当出现全身其他脏器功能衰竭或胰腺周围并发症时，前者持续时间<48小时为中（重）度，若大于48小时为重度急性胰腺炎。

4. 对患者应采取禁食、抑制胰酶分泌的措施，重症者应给予肠内营养，必要时用抗生素。

急性胰腺炎（acute pancreatitis，AP）是多种病因导致胰酶激活，并作用于胰腺组织后产生的局部炎症反应，可伴或不伴有其他器官功能改变。痊愈后绝大多数患者的胰腺功能和结构可恢复正常。国外统计发病率每年在4.8/10万～24/10万，成年人居多，平均发病年龄55岁。按病情轻重，急性胰腺炎分为轻度（mild acute pancreatitis，MAP）、中（重）度（moderately severe acute pancreatitis，MSAP）和重度急性胰腺炎（severe acute pancreatitis，SAP）。临床以MAP多见，患者无器官功能衰竭，呈自限性。20%～30%患者为MSAP和SAP，SAP患者存在持续性器官功能衰竭，病情较MSAP更危重，其死亡率仍在10%～20%。

【病因和发病机制】

（一）病因

急性胰腺炎的病因繁多（表4-19-1），我国50%以上由胆道疾病所致，西方国家胆道疾病和酗酒分别占急性胰腺炎病因的40%和35%。其中有15%～20%病因不明，称为“特发”性急性胰腺炎（idiopathic acute pancreatitis）。

表4-19-1 急性胰腺炎的病因

常见病	因胆石症（包括胆道微结石）、酗酒、高脂血症
少见病因	代谢性疾病甲状旁腺功能亢进、高钙血症
手术后	胆总管探查、括约肌成形术、十二指肠手术、远端胃切除
药物	硫唑嘌呤、磺胺类、噻嗪类利尿剂、呋塞米、四环素、雌激素
乳头及周围疾病	Oddi括约肌功能不良、壶腹部肿瘤、憩室、十二指肠梗阻、输入袢综合征
自身免疫性疾病	SLE、类风湿关节炎、坏死性血管炎
感染	腮腺炎病毒、柯萨奇病毒、支原体、埃可病毒、蛔虫、HIV
其他	ERCP后、胰腺分裂、创伤、α1-抗胰蛋白酶缺乏症、遗传性胰腺炎、金属中毒、肾衰竭终末期

（二）发病机制

胰酶在胰管内被激活是引起胰腺局部炎症的必备条件，而胰蛋白酶原转化成胰蛋白酶是整个胰酶系统被激活的起始步骤，随后产生一系列病理生理过程。

1. 胰腺消化酶 除淀粉酶、脂肪酶具有生物活性外，胰腺分泌的大部分消化酶（胰蛋白酶原、糜蛋白酶原、弹力蛋白酶原、磷脂酶原 A、激肽酶原、胰舒血管素原等）以不具活性的酶原形式存在于腺泡细胞内。正常情况下，胰蛋白酶处于无活性状态，可能原因有：①胰腺分泌性胰蛋白酶抑制物（PSTI）可以结合被激活的少量胰蛋白酶；②有些酶如 mesotrypsin 和 enzyme Y 可以分解胰蛋白酶或使胰蛋白酶失活；③非特异性抗蛋白酶物质 α1-抗胰蛋白酶和 α1-巨球蛋白的存在；④胰腺腺泡细胞内的分隔结构使胰酶在合成、转运中与溶酶体水解酶（如组织蛋白酶 B）分开，后者可激活胰蛋白酶。

2. 胰酶激活腺泡细胞内胰蛋白酶原 激活的始动因素可能有：①上述抑制胰蛋白酶原激活的能力下降，使腺泡细胞内胰蛋白酶原早期激活；②各种原因造成的胰管阻塞和胰液大量分泌，使胰管内压力增加，从而损伤腺泡细胞、激活胰酶；③各种原因导致的胰腺血供障碍、胰腺损伤，使腺泡细胞内各种酶共存，为组织蛋白酶 B 提供激活消化酶原的机会；④病毒或细菌毒素可激活胰酶、损伤腺泡细胞；⑤遗传性胰腺炎发病与基因突变有关，如胰蛋白酶基因和囊性纤维化跨膜传导调节（CFTR）基因。

3. 胰蛋白酶 催化胰酶系统、激活补体和激肽系统，进而引起胰腺局部组织炎症反应，严重者可导致全身病理生理改变，包括白细胞趋化、活性物质释放、氧化应激、微循环障碍、细菌易位等。胰蛋白酶催化胰酶系统后，不同的消化酶和活性物质有不同的病理生理作用。磷脂酶 A2（PLA2）在胆酸参与下分解细胞膜的磷脂产生溶血卵磷脂和溶血脑磷脂，后者可引起胰腺组织坏死与溶血；弹力蛋白酶水解血管壁的弹性纤维，致使胰腺出血和血栓形成；脂肪酶参与胰腺及周围脂肪坏死、液化；激肽释放酶可使激肽酶原变为激肽和缓激肽，导致血管舒张和通透性增加，引起微循环障碍和休克；补体系统激活使活化的单核巨噬细胞、多核中性粒细胞释放细胞因子（TNF、IL-1、IL-6、IL-8）、花生四烯酸代谢产物（前列腺素、血小板活化因子、白三烯）、蛋白水解酶和脂肪水解酶，从而增加血管通透性，引起血栓形成和胰腺组织坏死。激活的消化酶和活性物质共同作用，引起胰实质及邻近组织的自身消化，又进一步促使各种有害物质释出，形成恶性循环，损伤加重。

上述机制引起血管壁损伤、血管壁渗透性增高、血栓形成。早期胰腺炎多无明显微循环灌注不足，但 SAP 则有明显的胰腺缺血表现，缺血程度与坏死的范围成正比，提示微循环障碍在 SAP 发病中起重要作用。消化酶、活性物质和坏死组织液，经血液循环、淋巴管转移至全身，引起多脏器损害，甚至出现器官衰竭。全身炎症反应综合征（systemic inflammatory response syndrome，SIRS）的发生与炎症因子（TNF 等）、激活的胰酶（胰蛋白酶、磷脂酶、弹力蛋白酶等）进入血液循环有关；如 ARDS 多继发于微血管血栓形成，这与卵磷脂酶消化肺表面活性剂卵磷脂有关；血管活性肽和心肌抑制因子引起心衰和休克。细菌易位在急性胰腺炎的发生发展中有重要作用，肠道缺血使肠道屏障受损，细菌在胃肠繁殖、上移，胰腺炎时可出现动静脉瘘，肠道细菌进入血液循环，或通过淋巴管途径，诱发远处感染。一旦感染极易并发多脏器功能衰竭，死亡率明显增加。

【病理】 急性胰腺炎的病理变化有间质炎症和胰腺组织坏死两个方面。间质炎症时肉眼见胰腺肿大，病变累及部分或整个胰腺，显微镜下以间质水肿、炎性细胞浸润为主，也可见少量腺泡坏死和小灶状脂肪坏死，多无明显的血管变化。

胰腺坏死多发生于外周胰腺，但也可累及整个胰腺。肉眼见胰腺肿大、灶状或弥漫性胰腺间质坏死和（或）大面积脂肪坏死，大小不等的灰白色或黄色斑块状脂肪坏死灶散落于胰腺和周围组织中。严重的见胰腺表面或胰周组织出血灶，呈褐色或灰褐色，可有新鲜出血。显微镜下

Notes

见胰腺组织凝固性坏死、粒细胞和巨噬细胞浸润,病灶累及腺泡细胞、胰岛细胞和胰管系统。严重的间质、脂肪坏死可能累及小血管,引起血栓、坏死、破裂,偶尔可见动脉血栓形成。少数可并发胰腺假性囊肿(pancreatic pseudocyst),坏死发生后如继发细菌感染,将出现化脓性炎症或脓肿。

由于胰液外溢和血管损害,部分病例可出现腹腔积液、胸腔积液和心包积液,并可出现肾小球病变、急性肾小管坏死、脂肪栓塞和弥散性血管内凝血。也可能因过多的脂肪酶随血流运输全身,引起皮下或骨髓的脂肪坏死。

【临床表现】

(一)症状

1. 腹痛　常涉及整个上腹部,上腹正中或左上腹多见,约 50% 患者有向腰背部放射的束带状痛,弯腰抱膝或前倾坐位可能会轻微减轻疼痛。胰腺分泌物扩散后可引起腹膜炎,发生于下腹及全腹痛。5% ~10% 患者可能无腹痛,突发休克或昏迷,甚至猝死,往往是 SAP 终末期表现;其多在老年、体弱患者发生,还见于腹膜透析、腹部手术、肾移植、军团病、脂膜炎等伴发的胰腺炎。

2. 恶心与呕吐　90% 患者起病即有恶心、呕吐,呕吐可频繁发作,或持续数小时,呕吐物可为胃内容物、胆汁或咖啡渣样液体,呕吐后腹痛多无缓解。呕吐可能为炎症累及胃后壁所致,也可由肠道胀气、麻痹性肠梗阻或腹膜炎引起。

3. 发热　常源于急性炎症、胰腺坏死组织继发细菌或真菌感染,发热伴黄疸者多为胆源性胰腺炎。发热与病情有一定关系,MAP 仅有轻度发热,一般持续 3 ~5 天,SAP 发热较高,且持续不退,特别在胰腺或腹腔有继发感染时,呈弛张高热。

4. 低血压及休克　SAP 常发生低血压或休克,患者烦躁不安、皮肤苍白、湿冷、脉搏细弱。休克主要为有效循环血量不足,常见于:①血液和血浆大量渗出;②频繁呕吐丢失体液和电解质;③血中缓激肽增多,引起血管扩张和血管通透性增加;④并发消化道出血。

(二)体征

体征与病情的严重程度相关。MAP 腹部体征较轻,往往与腹痛主诉程度相称,仅有上腹轻压痛,可有腹胀和肠鸣音减少,多无腹肌紧张、反跳痛。

几乎所有 MSAP 和 SAP 患者均有腹部压痛、肌紧张,可有明显的腹胀、肠鸣音减弱或消失。腹膜炎时出现全腹压痛、反跳痛,而胰腺与胰周大片坏死渗出时出现移动性浊音。并发假性囊肿或脓肿时,上腹可扪及肿块。血液、胰酶及坏死组织液穿过筋膜与肌层深入腹壁时,可见两侧肋腹皮肤呈灰紫色斑称之为 Grey-Turner 征,而脐周皮肤青紫称 Cullen 征,多提示预后差。还常有全身表现,以血容量不足和中毒症状为多见,包括脉搏>100 次/分、血压下降、呼吸困难等。

肿大的胰头压迫胆总管可造成暂时性阻塞性黄疸,如黄疸持续不退且逐渐加深多为胆总管或壶腹部嵌顿性结石引起,少数患者可因并发肝细胞损害引起肝细胞性黄疸。

少见体征还有皮下脂肪坏死小结、下肢血栓性静脉炎、多发性关节炎等。

(三)并发症仅见于 MSAP 和 SAP

1. 局部并发症

(1) 急性胰周液体积聚(acute peripancreatic fluid collection,APFC)和急性坏死物积聚(acute necrotic collection,ANC)病程早期(4 周内)可见胰腺内、胰周或胰腺远隔间隙液体积聚,缺乏完整包膜;前者质地均匀,后者质地不均,是因内含有混合液体和坏死组织(胰腺实质或胰周组织的坏死)。

(2) 胰腺假性囊肿(pancreatic pseudocyst):可在 MSAP 和 SAP 起病 4 周后出现;有完整的非上皮性包膜,假性囊肿实际上是胰腺周围的 ANC,囊壁由纤维组织和肉芽组织构成,囊液内含有组织碎片和大量胰酶。约 80% 为单发,胰体、尾居多,常与胰管相通。大的囊肿可产生压迫症

Notes

状,并有压痛。囊壁破裂或有裂隙时,囊液流入腹腔,引起胰源性腹水。

(3) 包裹性坏死(walled-off necrosis,WON)和胰腺脓肿(infected necrosis):多发生在急性胰腺炎4周后。前者是成熟、包含胰腺和(或)胰周坏死组织、具有界限分明的炎性包膜的囊实性结构;后者是外周为纤维囊壁,包裹的胰腺坏死组织和(或)胰周积液合并感染,CT上可见气泡征。当患者高热不退、白细胞持续升高、腹痛加重和高淀粉酶血症时应考虑脓肿形成。

2. 全身并发症

(1) ARDS:突发性、进行性呼吸窘迫、气促、发绀、烦躁、出汗等严重低氧血症,常规氧疗不能缓解。由肺灌注不足、肺表面活性物质卵磷脂减少、游离脂肪酸损伤肺泡毛细血管壁、缓激肽扩张血管和增加血管通透性、肺微循环栓塞、胸腹腔积液等因素综合所致。

(2) 急性肾衰竭:SAP患者并发急性肾衰竭的死亡率高达80%。早期表现为少尿、蛋白尿、血尿或管型尿、血尿素氮进行性增高,并迅速进展为急性肾衰竭。发生原因主要为低血容量休克、微循环障碍致肾脏缺血缺氧。

(3) 心律失常和心功能衰竭:SAP常见心包积液、心律失常和心力衰竭。原因有:①血容量不足、心肌灌注不足;②血管活性肽、心肌抑制因子使心肌收缩不良;③激活的胰酶损害心肌,抑制心肌收缩;④毒素直接损害心肌。

(4) 消化道出血:上消化道出血多由应激性溃疡、糜烂所致,少数为脾静脉或门静脉栓塞造成门脉高压,引起曲张静脉破裂。下消化道出血可由胰腺坏死穿透横结肠所致,预后甚差。假性动脉瘤与假性囊肿相连也可出现消化道出血。

(5) 败血症:胰腺局部感染灶扩散至全身,则形成败血症。

(6) 凝血异常:SAP患者血液常处高凝状态,发生血栓形成、循环障碍,进而发展为DIC。

(7) 中枢神经系统异常:可见定向障碍、躁狂伴有幻觉和妄想、昏迷。早期(10天内)出现意识障碍为胰性脑病,由PLA2、电解质异常、高血糖和低蛋白血症、炎性因子等引起。在胰腺炎后期甚至恢复期出现的迟发性意识障碍,是由于长时间禁食造成维生素B_1缺乏,导致丙酮酸脱氢酶活性下降而影响大脑功能障碍。

(8) 高血糖:由于胰腺的破坏和胰高糖素的释放,SAP患者可出现暂时性高血糖,偶可发生糖尿病酮症酸中毒或高渗性昏迷。

(9) 水电解质、酸碱平衡紊乱:患者多有轻重不等的脱水,频繁呕吐者可有代谢性碱中毒。SAP多有明显脱水和代谢性酸中毒。30%~50% SAP患者有低钙血症(<2mmol/L),系大量脂肪坏死分解出的脂肪酸与钙结合成脂肪酸钙以及甲状腺分泌降钙素所致。

(10) SIRS:①心率>90次/分;②肛温<36℃或>38℃;③白细胞计数$<4.0\times10^9/L$或$>12.0\times10^9/L$;④呼吸>20次/分或$PCO_2<32mmHg$。符合以上2项时即可诊断SIRS。

【实验室和辅助检查】

(一) 淀粉酶

淀粉酶是诊断急性胰腺炎最常用的指标。虽然血清淀粉酶55%~60%来源于唾液腺,但急性胰腺炎时,血清淀粉酶在起病6~12小时开始升高,48小时达高峰,而后逐渐下降,此时尿淀粉酶开始升高。约75%患者在起病24小时内淀粉酶超过正常值上限3倍,并持续3~5天或更长时间。检测血淀粉酶准确性高,影响因素少,建议以血淀粉酶为主,尿淀粉酶仅作参考。

淀粉酶升高应与非胰腺性的淀粉酶升高的疾病相鉴别。急腹症是淀粉酶升高的常见原因,如消化性溃疡穿孔、肠系膜血管梗死、肠梗阻、阑尾炎、胆道感染、胆石症,绝大多数非胰腺炎疾病所致的淀粉酶升高<3倍。当血淀粉酶升高,而尿淀粉酶正常,应考虑巨淀粉酶血症,因为淀粉酶与免疫球蛋白或异常血清蛋白结合形成复合物无法通过肾脏滤过。若尿淀粉酶升高而血

Notes

清淀粉酶正常,应考虑 Munchausen 综合征。

并非所有的急性胰腺炎淀粉酶均升高,不升高的情况有:①极重症急性胰腺炎;②极轻症胰腺炎;③慢性胰腺炎基础上急性发作;④急性胰腺炎恢复期;⑤高脂血症相关性胰腺炎,甘油三酯升高可能使淀粉酶抑制物升高。

血清淀粉酶水平高低与病情不呈正相关。患者是否开放饮食或病情程度的判断不能单纯依赖于血清淀粉酶是否降至正常,应综合判断。胰源性腹水和胸水的淀粉酶显著增高,可作为急性胰腺炎的诊断依据。血清淀粉酶动态观察有助于早期发现并发症。

(二)血清脂肪酶

通常血清脂肪酶于起病后 24 小时内升高,持续时间较长(7~10 天)。超过正常上限 3 倍有诊断意义,其特异性高于淀粉酶,但在血清淀粉酶活性已降至正常,或其他原因引起血清淀粉酶活性增高时,脂肪酶测定有互补作用。

(三)其他标志物

血清胰腺非酶分泌物可以在急性胰腺炎时增高,如 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)和白细胞介素 6(interleukin-6,IL-6)等。

(四)血生化检查

白细胞增加,中性粒细胞核左移;体液丢失可致血细胞比容增高;血糖升高;5%~10%急性胰腺炎患者有甘油三酯增高,可能是胰腺炎的病因,也可继发于胰腺炎。约 10%急性胰腺炎患者有高胆红素血症;血清转氨酶、乳酸脱氢酶和碱性磷酸酶增高。严重患者血清白蛋白降低、尿素氮升高。血清钙下降,多与临床严重程度平行。

(五)影像学检查

1. 腹部平片　可排除胃肠穿孔、肠梗阻等急腹症,同时提供支持急性胰腺炎的间接证据:①哨兵袢征(sentinel loop):空肠或其他肠段节段性扩张;②结肠切割征(colon cut-off):结肠痉挛近段肠腔扩张,含有大量气体,而远端肠腔无气体;③麻痹性肠梗阻;④胰腺区见液气平面提示脓肿。

2. 胸片　可发现胸膜渗出、胸腔积液、肺不张、肺间质炎、心衰等;特别是胸膜渗出是 SAP 的危险因素。

3. 超声检查　腹部 B 超作为常规初筛检查,可在入院 24 小时内进行。作用有:①发现胰腺肿大,弥漫性胰腺低回声,但难以发现灶状回声异常;②发现胰腺钙化、胰管扩张;③发现胆囊结石、胆管扩张;④发现腹腔积液;⑤发现与随诊假性囊肿。B 超检查受肠胀气影响大,诊断价值有限。超声内镜用于诊断结石的敏感性和准确率高于常规 B 超及 CT,对不明原因的胰腺炎超声内镜常可发现胆管微小结石。

4. CT　是急性胰腺炎诊断和鉴别诊断、病情严重程度评估的最重要检查,且 3 天后动态增强 CT 对诊断胰腺坏死非常重要。CT 可见胰腺增大、边缘不规则、胰腺内低密度区、胰周脂肪炎症改变、胰内及胰周液体积聚、甚至有气体出现,坏死灶在造影剂增强动脉期无增强显影,与周围无坏死胰腺形成鲜明对比(图 4-19-1),可发现胰腺脓肿、假性囊肿。造影剂加重胰腺坏死的证据不足,但造影剂过敏或肾功能不全(血肌酐$\geqslant$177μmol/L)为离子造影剂的禁忌证。疑有坏死合并感染时,可在 CT 引导下行穿刺检查。初次 CT 示 A~C 级胰腺炎(见病情评估)、CTSI 评分在 0~2 分的患者仅在临床怀疑有并发症时才需复查增强 CT,而 D~E 级胰腺炎(CTSI 评分在 3~10 分)应间隔 7~10 天后复查增强 CT。

【诊断和鉴别诊断】

(一)诊断

凡有急性发作的剧烈而持续性上腹痛、恶心、呕吐,血清淀粉酶活性增高($\geqslant$正常值上限 3 倍),影像学提示胰腺有或无形态学改变,排除其他急腹症时可以诊断急性胰腺炎。

Notes

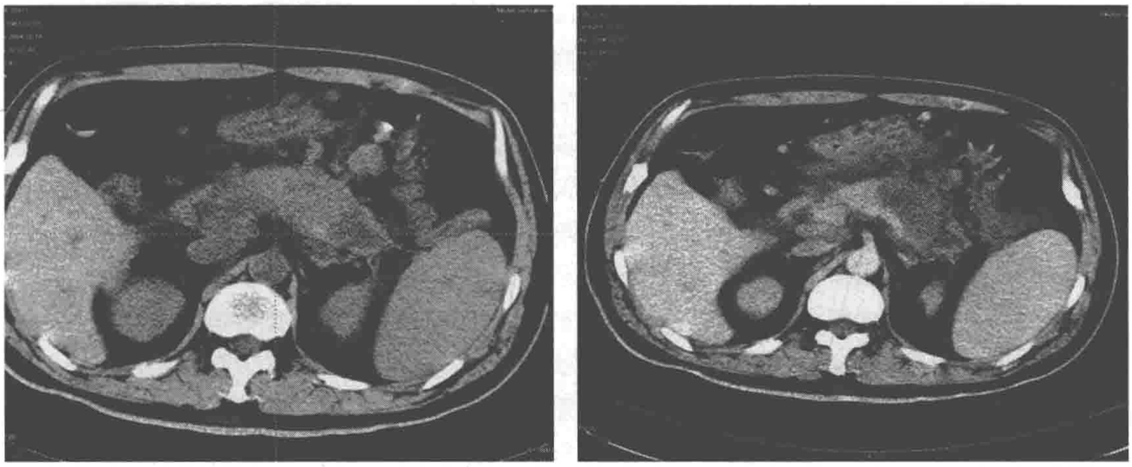


图 4-19-1 急性胰腺炎的 CT 表现

A. CT 平扫,箭头所指为胰腺坏死;B. CT 增强,箭头所指为胰腺坏死更加明显

(二)病情严重程度的评估

多通过临床表现、常规生化检查、评分系统、CT、血清标志物等综合评估。

1. 评分系统 有多种如 APACHE-Ⅱ和 Ranson 评分;前者曾为国内外指南推荐使用,后者更是用于酒精性 AP,国外多采用。目前推荐 BISAP 和改良 Marshall 评分(表 4-19-2)。

表 4-19-2 有关器官功能衰竭的改良 Marshall 评分

器官系统	评分				
	0	1	2	3	4
呼吸 PaO_2/FiO_2	>400	301~400	201~300	101~200	<101
肾脏(血清肌酐,μmol/L)	<135	135~169	170~310	311~439	>439
循环(收缩压,mmHg)	<90	<90	<90	<90	<90
		对补液有反应	对补液无反应	pH<7.3	pH<7.2

器官功能衰竭的定义:改良 Marshall 评分≥2 分

表 4-19-3 CTSI 和 MCTSI 评分

影像特征	CTSI(0~10 分)	MCTSI(0~10 分)
胰腺炎症		
正常	0	0
局灶或弥漫性胰腺肿大	1	2
胰周炎症	2	2
单发液体积聚	3	4
两处及以上液体积聚	4	4
胰腺实质坏死		
无	0	0
小于 30%	2	2
30%~50%	4	4
大于 50%	6	4
胰腺外器官受累*	0	2

*包括:腹水、胸水、血管并发症、实质器官受累和胃肠道受累。

BISAP(bedside index of severity acute pancreatic,急性胰腺炎严重程度床边指数)BUN(>25mg/dl)、意识障碍、SIRS、年龄(>60岁)和影像学提示胸膜渗出共5项,24小时内出现一项为1分,总分为5分。

2. CT分级 曾用CT严重程度指数(CT severity index,CTSI),现用改良CT严重程度指数(Modified CT severity index,MCTST),见表4-19-3。按照CTSI评分,0～3分为轻度;4～6分为中度;7～10分为重度。按照MCTSI,0～2分为轻度;4～6分为中度;8～10分为重度。CT分级与临床病情有一定的相关性。

3. 血清标志物CRP >150mg/L提示广泛的胰腺坏死。24小时后IL-6升高提示SAP。

4. 分型 根据病情轻重,将急性胰腺炎分为三型,包括①MAP:无器官功能障碍或局部并发症;②MSAP:具备以下二者之一,即有局部或全身并发症但无持续性器官衰竭,或一过性器官衰竭(在48h内恢复);③SAP:具有持续性(超过48h)器官衰竭。器官衰竭的定义是改良Marshall评分≥2分。MSAP病情严重程度介于MAP和SAP之间,其特点为住院时间较长,但病死率很低(0～3%)。

(三)鉴别诊断

1. 各种急腹症消化道脏器穿孔、胆石症和急性胆囊炎、急性肠梗阻、肠系膜血管栓塞、脾栓塞、脾破裂、高位阑尾穿孔、肾绞痛、异位妊娠破裂等。

2. 发生于其他脏器的急性腹痛心绞痛、心肌梗死、肺栓塞等。

【治疗】

(一)轻症急性胰腺炎治疗

1. 监护。目前尚无法预测哪些患者会发展为SAP,故所有患者至少应在入院三天内进行监护,以及早发现SAP。

2. 支持治疗。最重要的是补液,应以晶体液作为首选,同时补充适量的胶体、维生素及微量元素;低分子右旋糖酐提高血容量、降低血黏滞度,可预防胰腺坏死,每日500～1000ml。

3. 胰腺休息。短期禁食,不需要肠内或肠外营养,对MAP而言,鼻胃管无明显疗效。恢复饮食的条件:症状消失、体征缓解、肠鸣音恢复正常、出现饥饿感,不需要等待淀粉酶完全恢复正常。

4. 腹痛剧烈者可给哌替啶,不推荐应用吗啡或胆碱能受体拮抗剂。

5. 不推荐常规使用抗生素,但胆源性胰腺炎应给予抗生素治疗。

(二)MSAP与SAP治疗

1. 监护 如有条件MSAP与SAP患者应转入ICU监护,针对器官功能衰竭及代谢紊乱情况采取相应防治措施,低氧血症应面罩给氧,出现ARDS应给予正压辅助呼吸。有严重麻痹性肠梗阻者可予鼻胃管持续吸引胃肠减压。

2. 液体复苏 发病初期每天需要补液5～10L。血细胞比容>50%提示有效循环血量不足,需紧急补液,维持在30%左右时,输入低分子右旋糖酐可改善微循环,<25%应补充红细胞,白蛋白<20g/L应予补充。注意控制血糖、维持电解质和酸碱平衡。

3. 抗感染治疗 静脉给予抗生素,应选用广谱、脂溶性强、对胰腺渗透性好的抗生素,常用抗生素效应因子排列:亚胺培南-西司他丁、氧氟沙星、环丙沙星、头孢曲松、头孢噻肟联合应用甲硝唑对厌氧菌有效。疗程为7～14天,特殊情况下可延长。同时注意胰外器官继发细菌、真菌感染。是否应用预防性抗感染治疗尚存争议。

4. 营养支持 先施行肠外营养,病情趋向缓解后考虑尽早实施肠内营养。将鼻饲管放置Treitz韧带以下,能量密度为4.187J/ml,如能耐受则逐步加量,肽类要素饮食耐受性高。热量为8000～10 000kJ/d,其中50%～60%来自碳水化合物,15%～20%蛋白,20%～30%脂类,注意补充谷氨酰胺制剂,对于高脂血症患者,减少脂肪类的补充。肠内营养可预防肠道衰竭、维持肠道

Notes

黏膜功能、防治肠内细菌易位。

5. **抑制胰腺外分泌和胰酶活性** 生长抑素及其类似物(奥曲肽)可直接抑制胰腺外分泌,但国外报道疗效不确切,目前国内绝大多数学者主张在 SAP 治疗中使用。停药指征为:症状改善、腹痛消失和(或)血清淀粉酶活性降至正常。

加贝酯(gabexate)或抑肽酶(aprotinin)均有抑制蛋白酶作用,但临床疗效有待证实,如应用则注意早期、足量。以往强调常规使用抑酸剂、阿托品、胰高糖素、降钙素以及鼻胃管胃肠减压等,其疗效未得到循证医学证据的有力支持。但 H_2-受体拮抗剂和质子泵抑制剂可预防应激性溃疡的发生,多主张在 SAP 时使用。

6. **预防和治疗肠道衰竭** 选择性口服肠道不吸收的抗生素;口服大黄、硫酸镁、乳果糖保持大便通畅;微生态制剂如双歧杆菌、乳酸杆菌等调节肠道菌群;静脉使用谷氨酰胺;尽量早期肠内营养或恢复饮食。

7. **内镜治疗** 胆道紧急减压引流及去除嵌顿胆石对胆源性 SAP 有效,提倡在发病后 24 小时内进行,对 MAP 在保守治疗中病情恶化时行鼻胆管引流或 EST。

8. **中医中药** 单味中药(生大黄)、清胰汤、大承气汤加减在实践中证明其有效。

9. **手术治疗** ①胰腺坏死感染:积极治疗后坏死灶无好转且伴高热和白细胞增加,CT 引导下坏死区穿刺物涂片细菌阳性或培养阳性者立即进行坏死清除手术;②胰腺脓肿:选择外科手术引流或经皮穿刺引流;③早发性重症急性胰腺炎(early severe acute pancreatitis,ESAP):患者在 SAP 发病后 72 小时内出现下列之一者:肾衰竭(血清 Cr≥177μmol/L)、呼吸衰竭(PaO_2≤60mmHg)、收缩压≤80mmHg(持续 15 分钟)、凝血功能障碍[PT<70%和(或)APTT>45 秒]、败血症(T>38.5℃、WBC>16.0×10^9/L、BE≤4mmol/L,持续 48 小时,血/抽取物细菌培养阳性)、SIRS(T>38.5℃、WBC>12.0×10^9/L、BE≤2.5mmol/L,持续 48 小时,血/抽取物细菌培养阴性);④腹腔间隔室综合征(abdominal compartment syndrome,ACS):指腹腔内高压伴发器官功能障碍,如腹腔内压持续>35cmH_2O 必须尽快手术减压;⑤胰腺假性囊肿:视情况选择外科手术治疗、经皮穿刺引流或内镜治疗;⑥诊断未明确,疑有腹腔脏器穿孔或肠坏死者行剖腹探查术。

10. **其他血管活性物质** 前列腺素 E1 制剂、丹参等对微循环障碍有一定作用。腹腔灌洗可清除腹腔内细菌、内毒素、胰酶、炎症因子等,减少此类物质进入循环后对全身脏器的损害,但临床疗效报道不一。

【预后】 急性胰腺炎的预后取决于病变程度以及有无并发症。MAP 预后良好,多在 5~7 天内恢复,无后遗症。MSAP 死亡率<3%,SAP 病情重而凶险,预后差,死亡率在 10%~20%,经积极救治后幸存者可遗留不同程度的胰腺功能不全。

(钱家鸣)

推荐阅读文献

1. 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,中华胰腺病杂志编辑委员会,中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013,上海). 胃肠病学,18(7):428-433
2. Temmer S,Baillie J,DeWitt J,et al. American College of Gastroenterology Guideline:Management of Acute pancreatitis. Am J Gastroenterol,2013,108:1400-1415

第二节 慢性胰腺炎

要点：

1. 慢性胰腺炎是各种原因导致胰腺组织结构的不可逆损害。
2. 胆石症与酒精是主要病因。
3. 临床表现：腹痛、胰腺外和（或）内分泌功能障碍、吸收不良和血糖增高等。
4. 诊断：主要根据影像学。治疗：病因、胰酶替代和内镜以及外科治疗。

慢性胰腺炎（chronic pancreatitis，CP）是胰腺组织结构和（或）功能出现不可逆的持续性损害。结构异常包括慢性炎症、腺泡萎缩、胰管变形、部分或广泛纤维化、钙化、假性囊肿形成；功能异常以胰腺外分泌功能障碍造成吸收不良和内分泌功能障碍造成糖尿病为突出临床表现。CP 的发病率很难准确统计，有结构异常的可无任何症状，而有影像学异常的无法得到组织学的证据，欧美国家回顾性研究 CP 发病率为 3～9/10 万，一项前瞻性研究提示发病率为 8.2/10 万，人群患病率为 27.4/10 万，我国尚无全国的调查报告。近年 CP 发病率有所增高，可能与酒精的消耗量逐年增加有关。CP 多见于中老年人，高峰年龄为 50～54 岁和 65～69 岁，男女比例为 2.3～3.9∶1。

【病因和发病机制】

1. **病因** ①胆系疾病（急性或慢性胆囊炎、胆管炎、胆石症、胆道蛔虫症和 Oddi 括约肌功能不全障碍）：占我国 CP 病因的 30%～45%；②慢性酒精中毒：西方国家，70%～90% 的慢性胰腺炎与长期嗜酒有关，饮酒>150g/d，持续 5 年或 60～80g/d，持续 10 年将发展为慢性胰腺炎；我国已有报道显示其超过胆系疾病跃居第一位；③代谢障碍：高钙血症、高脂血症；④胰管梗阻：良恶性原因造成的胰液引流不畅；⑤自身免疫：分为自身免疫性慢性胰腺炎与自身免疫相关性慢性胰腺炎；前者是一新类型的自身免疫性胰腺炎（见第三节），后者与自身免疫疾病相关，如 SLE、结节性多动脉炎、原发性硬化性胆管炎；⑥热带性胰腺炎（tropical pancreatitis）：是印度慢性胰腺炎最常见的病因，也常发生在非洲、东南亚；⑦遗传因素：包括囊性纤维化和遗传性胰腺炎（hereditary pancreatitis），后者属常染色体显性遗传性疾病（胰蛋白酶原基因发生点突变），外显率约 80%；⑧特发性慢性胰腺炎（idiopathic chronic pancreatitis）：西方 10%～30% 慢性胰腺炎为此类型，分早期发作和晚期发作，前者 20 岁左右发病，后者平均发病年龄为 56 岁。

2. **发病机制** 无单一机制可解释 CP 的发病。①胰管阻塞：胰管内蛋白质沉淀物、蛋白栓、结石阻塞主胰管或小胰管，使管内压力增高，导致腺泡和小导管破裂，损伤胰腺组织、胰管系统，逐渐形成胰腺慢性炎症和纤维化。胰石蛋白（lithostathine）是碳酸钙沉淀抑制物，有研究发现慢性胰腺炎患者胰液中胰石蛋白浓度减少。CP 时糖蛋白 GP2（glycoprotein-2）易沉淀并构成蛋白栓的主要成分。②毒性作用：酒精及其代谢产物的细胞毒性作用可直接损伤胰腺实质和胰管系统，同时刺激星状细胞分泌细胞外基质。③坏死纤维化：胰腺组织、胰管系统反复坏死后被纤维化替代，最后形成慢性炎症。遗传性胰腺炎和囊性纤维化患者基因突变后导致的胰蛋白酶原激活异常和影响激活胰酶灭活机制可引起坏死纤维化反复发生。

【病理】 大体病理发现胰腺表面不规则、结节状、体积缩小、质硬，并可见大小不等的囊肿，最后整个胰腺萎缩。显微镜下病理改变最突出的就是纤维化；早期可限于局部胰腺小叶，以后累及整个胰腺，腺泡组织完全被纤维化组织替代，纤维化区域见慢性炎性细胞浸润，包括淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞。随着纤维化的发展，腺泡细胞逐渐萎缩或消失，胰实质被破坏，最后影响

Notes

到胰岛细胞。胰腺导管病变多样，可见变形、狭窄、囊状扩张、胰管钙化、胰管内结石、嗜酸性细胞蛋白栓。后期胰腺假性囊肿形成，以胰头、胰颈部多见。不同病因病理有微小不同，酒精性慢性胰腺炎病变以胰管阻塞开始，非酒精性慢性胰腺炎以弥漫性病变为主，自身免疫性慢性胰腺炎见单核细胞浸润。

1988年马赛-罗马国际会议按病理变化将CP炎分为三种类型：①钙化性胰腺炎，多见于嗜酒者和热带营养不良人群；②梗阻性胰腺炎，多由导管狭窄或肿瘤引起；③炎症性胰腺炎，常合并自身免疫性疾病。

【临床表现】 早期CP可无明显临床症状或仅有轻度消化不良，晚期可有CP本身、胰腺分泌功能不全以及并发症的表现。

（一）腹痛

是最突出症状，见于50%～90%的患者，但无明显特点。多位于中上腹或左上腹，可放射至腰背部。疼痛性质可为隐痛、钝痛、剧痛或钻痛，常诉深部或穿透性痛，剧烈时可伴恶心、呕吐。早期疼痛多为间歇性，随病情加重发作频度增多，持续时间延长，最后转为持续性腹痛。进食、饮酒、高脂肪餐均可诱发腹痛，往往因惧食而限制食量，导致体重下降。前倾坐位、侧卧屈膝时疼痛可减轻，平卧位加重，被称为胰性疼痛体位（pancreatic posture）。腹痛发生机制主要与胰腺内神经受炎性介质刺激和神经受损、胰管阻塞造成的胰管内压增高等因素有关。急性发作时可有急性胰腺炎腹痛的表现。疼痛常使患者营养不良、消耗大量止痛药、生活质量下降、日常活动受限。

（二）吸收不良综合征

胰腺具有很强的代谢能力，大多数腺泡组织损坏后才会出现胰腺外分泌功能不全，最终50%～80%的患者可出现吸收不良综合征，包括脂肪、蛋白、碳水化合物吸收障碍，其中以脂肪吸收不良最早出现。轻症患者仅有餐后上腹饱胀、嗳气、不耐受油腻食物等症状。胰脂肪酶分泌量下降至正常的10%以下发生脂肪泻（steatorrhea），表现为排便次数增多，可达10次/天，大便量多，泡沫样、有恶臭，表面发油光或含有油滴，镜检可见脂肪滴。严重者伴有脂溶性维生素A、D、E、K缺乏而造成的夜盲症、皮肤粗糙和出血倾向等。食欲差、惧食，外加长期丢失脂肪和蛋白质可导致消瘦和严重营养不良。

（三）糖尿病

胰腺慢性炎症最后破坏胰岛，使其功能受损，胰岛素分泌减少。胰腺内分泌功能不全表现为糖尿病，约60%为隐性糖尿病，出现糖耐量异常，10%～20%为典型的糖尿病。长期饮酒导致的CP更易并发糖尿病。

（四）体征

无特异性体征。腹部压痛轻，与腹痛程度不相称。胰腺假性囊肿形成时，腹部可扪及表面光整包块，少数可闻及血管杂音，系由假性囊肿压迫脾动、静脉所致。胰头显著纤维化或假性囊肿压迫胆总管下段，可出现持续或逐渐加深的黄疸。

【并发症】

1. 胰腺假性囊肿　约25%的患者可有假性囊肿形成，囊液多清澈，少数微混浊，含高浓度的淀粉酶。假性囊肿体积大小不等，大囊肿如压迫门静脉或脾静脉，可致脾大、脾静脉血栓形成和肝前性门脉高压；压迫胃、十二指肠和胆总管等周围器官，可分别引起上消化道梗阻和阻塞性黄疸。

2. 上消化道出血　主要原因有：①胰源性门脉高压导致曲张静脉破裂出血或胃糜烂；②假性囊肿壁的血管或胰周血管受消化酶侵蚀破裂出血；③合并消化性溃疡；④酒精性慢性胰腺炎常合并出血糜烂性胃炎，剧烈呕吐诱发贲门撕裂症引起出血。

3. 胰腺癌　3.6%～5%的患者合并胰腺癌，常有腹痛进行性加剧、消瘦、黄疸。

Notes

4. 其他 少数患者可出现胰源性腹水，多由胰腺囊肿破裂所致，腹水淀粉酶显著高于血淀粉酶。个别患者可发生多发性脂肪坏死，皮下脂肪坏死多见于下肢，骨髓脂肪坏死多发生在长骨。少数患者可有忧郁、躁狂、性格改变等精神症状。

【实验室和辅助检查】

（一）一般实验室检查

血淀粉酶可轻度升高，CP 急性发作时可显著升高。血白细胞在 CP 急性发作合并胆道感染时可升高。血胆红素、碱性磷酸酶有助于了解有无胆道梗阻。

（二）胰腺外分泌功能测定

1. 直接试验 指用外源性胃肠激素（刺激胰泌素、胰泌素-胆囊收缩素）刺激胰腺分泌，通过插管至十二指肠收集胰液，分析胰液分泌的量与成分（碳酸氢盐浓度和淀粉酶含量），以估计胰腺外分泌功能。该方法敏感性和特异性较高，但患者难以接受插管，且试剂昂贵、试验耗时，临床极少开展，但对轻度 CP 的诊断有价值。

2. 间接试验 分插管（Lundh 试餐试验）和无插管两种，目前后者临床较常用，但对轻度 CP 的诊断困难。

（1）BT-PABA 试验：N-苯甲酰-L 酪氨酸-对氨基苯甲酸（N-benzoyl-tyrosyl-para-amino-benzoic acid，BT-PABA）试验。口服 BT-PABA 后，在小肠被胰腺分泌的糜蛋白酶特异裂解为苯甲酰酪氨酸和对氨基苯甲酸（PABA），PABA 经小肠吸收后在肝内乙酰化，再由尿中排出。PABA 可在血和尿中检测到，其浓度间接反映胰腺分泌糜蛋白酶的功能，但易受尿量以及腹泻的影响。

（2）胰月桂基（pancreolauryl）试验：月桂酸荧光素口服后，被胰腺分泌的羧酸酯酶分解，游离的荧光素在小肠吸收，肝内代谢，尿中排出。检测血或尿中的荧光素可以反映胰腺外分泌功能。

（3）大便或血清酶含量检测：血胰蛋白酶原浓度降低对中重度 CP 的诊断有价值，准确性高。检测大便中糜蛋白酶和弹性蛋白酶含量可以了解胰腺外分泌功能，较 BT-PABA 比影响因素小，国外已广泛应用。

（4）粪脂检测：摄入 100g/d 的脂肪餐，收集 3 天大便，24 小时大便脂肪量>7g 为脂肪泻，提示胰腺外分泌功能不全。苏丹Ⅲ染色可以定性了解粪脂含量。

（三）胰腺内分泌功能测定

1. 血糖及胰岛素测定 患者可有血糖升高或糖耐量试验异常，血浆胰岛素水平降低。

2. 胰多肽（pancreatic polypeptide，PP）测定 胰多肽是胰腺 PP 细胞所分泌的一种胃肠激素，餐后血浆 PP 迅速升高。CP 患者空腹及餐后血浆 PP 均明显降低。

3. 血清 CCK 测定 CP 患者因胰酶分泌减少，对 CCK 反馈抑制作用减弱，血清 CCK 可明显升高。

（四）影像学检查

1. X 线检查 腹部平片发现钙化斑或结石是诊断 CP 的重要依据。

2. 超声检查 超声内镜较腹部超声检查准确性高，据报道敏感性和特异性均超过或与 CT 和 ERCP 相当。胰腺实质内见点状、线状回声增强、囊肿、胰腺轮廓不规则；主胰管扩张及不规则、管壁回声增强、结石或钙化灶、分支胰管扩张。

3. CT CP 的 CT 分级：轻度～中度（至少满足 1 项）：①胰管扩张；②胰管不规则；③囊腔<10mm；④胰腺实质密度不均匀；⑤管壁密度增强；⑥胰头、胰体轮廓不规则；⑦胰腺实质灶状坏死。重度（轻度～中度+1 项）：①囊腔>10mm；②胰管内充填缺损；③结石或钙化影；④胰管狭窄、阻塞；⑤分支胰管重度扩张、不规则；⑥邻近器官受侵犯。对于①体部胰管轻度扩张（2～4mm）；②胰腺肿大≤2 倍；为可疑。临床应用不多。

Notes

4. ERCP 提示 CP 的胰管异常，如不规则或囊状扩张、狭窄、阻塞。分级标准：轻度和中

度:2个分支胰管异常为轻;>3个分支胰管异常为中度;重度:中度+以下一项:①囊腔>10mm;②胰管阻塞;③胰管内充填缺损;④胰管重度扩张或不规则。ERCP可发现胰腺分裂症、胆系疾病。

5. 磁共振胆胰管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography,MRCP) 对主胰管扩张、狭窄、结石、假性囊肿的检出率与ERCP基本相同,目前认为基本可以替代ERCP。

（五）病理学和细胞学检查

经内镜超声引导细针穿刺吸取活组织行病理学检查,或经ERCP收集胰管分泌液作为细胞学检查,可为CP与胰腺癌的鉴别诊断提供重要依据。

【诊断和鉴别诊断】 CP主要诊断依据为:(1)典型的临床表现(反复发作上腹痛或急性胰腺炎等);(2)影像学检查提示胰腺钙化、胰管结石、胰管狭窄或扩张等;(3)病理学有特征性改变;(4)有胰腺外分泌功能不全表现。具备(2)或(3)可确诊;具备(1)+(4)为拟诊。

CP的早期诊断困难,而出现胰腺钙化、胰腺假性囊肿、脂肪泻和糖尿病等改变后,结合胰腺外分泌功能测定和影像学检查异常可确诊。不同诊断方法有各自的优缺点,应用时需综合考虑其敏感性、特异性、侵入性和价格等。胰腺组织学检查具特征性改变对诊断有重要价值。

鉴别诊断:需要特别指出是CP与胰腺癌的鉴别诊断,因在腹痛、消瘦、黄疸等临床表现上相似,甚至B超、CT等影像学检查也难以区别,血清肿瘤标志物检测、ERCP和超声内镜下胰腺组织细针穿刺(EUS-FNA)对诊断胰腺癌有帮助。消化性溃疡、胆系疾病等引起腹痛的其他原因鉴别诊断困难不大。CP仅有脂肪泻的一种表现,应注意鉴别其他吸收不良的病因。

【治疗】 CP的治疗应采用综合措施,包括去除病因、防止急性发作、缓解或减轻疼痛、补充胰腺外分泌功能不足、营养支持和治疗并发症。

（一）内科治疗

1. 病因治疗 去除原发病因是治疗慢性胰腺炎的基础。积极治疗胆系疾病;长期嗜酒者须完全戒酒;治疗引起高血钙、高血脂的代谢障碍性疾病。

2. 胰腺功能不全治疗 胰腺外分泌功能不全造成脂肪泻需用足量胰酶制剂替代治疗,口服脂肪酶每餐30 000U,每天3次,对非肠内释放胰酶制剂应同时服用抑酸剂。严重营养不良者考虑静脉营养。胰腺内分泌功能不全合并糖尿病者应用胰岛素。

3. 腹痛治疗 及时有效地缓解或减轻腹痛是慢性胰腺炎治疗中的重要部分。①戒酒、合理饮食;②止痛药:先用小剂量非成瘾性止痛药,如对乙酰氨基酚,无效时可考虑成瘾性止痛药,但尽量避免长期大量应用,症状缓解应及时减药或停药,尽可能间歇交替用药;③降低胰管内压:抑制胰腺分泌(奥曲肽、抑制胃酸分泌加胰酶制剂)、缓解胰管阻塞(内镜下治疗、外科手术);④腹腔神经丛阻滞或腹腔镜下内脏神经切除术;⑤胰腺部分切除、次全切除或全切除术;⑥并发症治疗:假性囊肿引流术、胰管或胆管取石术等。

4. 内镜下治疗 可使部分患者疼痛消失或缓解,内镜治疗主要包括支架置入术、胰管括约肌或胆管括约肌切开术、胰管或胆管取石术等。

（二）外科治疗

目的是减轻疼痛、改善引流、处理并发症。指征为:①止痛剂不能缓解的严重腹痛;②可能合并胰腺癌;③胰腺假性囊肿形成或出现脓肿;④胰腺肿大压迫胆总管发生阻塞性黄疸;⑤脾静脉血栓形成和门脉高压症引起出血。

【预后】 预后主要取决于病因是否祛除、发病时胰腺的受损程度。因并发症多、无法根治,生活质量较差。多中心研究报告标化CP死亡率为3.6/10万,老年患者和酒精性CP10年生存率约为70%,而20年约为45%;约25%因CP死亡,但多数死于其他疾病(肺气肿、冠心病、卒中、肝硬化、胰腺外癌肿)、持续酗酒、胰腺癌、手术后并发症。

(钱家鸣)

Notes

推荐阅读文献

Whitcomb DC. In. ammation and Cancer V. Chronic pancreatitis and cancer. Am J PhysiolGastrointest Liver Physiol,2004,287(2):G315-319

第三节 自身免疫性胰腺炎

要点：

1. 自身免性胰腺炎是慢性胰腺炎特殊类型，分为两型均病因未明。
2. 临床表现 Ⅰ型自身免疫性胰腺炎以老年男性多见，梗阻性黄疸常为首发表现。
3. 诊断 以特征性胰腺影像学表现是诊断的基础，血 IgG4 升高。
4. 激素治疗效果好，此点亦有助于诊断。

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis,AIP)自身免疫介导，以胰腺肿大和主胰管不规则、贯通性狭窄为特征的特殊类型的慢性胰腺炎。1961 年 Sarles 等首次报道。1995 年 Yoshida 等提出自身免疫性胰腺的概念，并被广泛接受。AIP 的确切患病率和发病率尚不清楚。有资料表明本病占慢性胰腺炎的 2% ~6%，根据病理 AIP 分为Ⅰ型与Ⅱ型。Ⅰ型 AIP 主要见于老年男性；且多合并胰腺外器官病变。Ⅱ型 AIP 患者较Ⅰ型者年轻，且无性别差异。

【病因和发病机制】 病因尚不明确，发病与免疫相关，已有证据显示 AIP 以血清及/或组织 IgG 和 IgG4 水平升高为特点，AIP 属于 IgG4 相关性系统性疾病(IgG4-related systemic disease, IgG4-RSD)，后者是一类以 IgG4 阳性浆细胞和 T 淋巴细胞广泛浸润全身不同器官为主要病理特点的纤维炎症性疾病。

【病理】 AIP 的特征性组织学表现是胰腺组织有淋巴细胞和浆细胞浸润伴小叶间导管纤维化，称淋巴浆细胞性硬化性胰腺炎(lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis,LPSP)，同时免疫组化示大量 IgG4 阳性浆细胞浸润。根据胰腺组织学特点 AIP 可分为以 LPSP 为特征性表现的Ⅰ型和以特发性导管中心性胰腺炎(idiopathic duct centric pancreatitis,IDCP)为特征性表现的Ⅱ型，现有临床诊断标准均针对Ⅰ型制定。对拟诊者胰腺组织行病理检查应做免疫组化染色，计算 IgG4 阳性细胞数目，>10 个/高倍视野有参考意义。

【临床表现】 ①无痛性梗阻性黄疸：最常见(70%)；②腹痛、背痛、体重下降等；③合并糖尿病或糖耐量异常(50% ~70%)；④胰腺外器官受累：与 AIP 同时或先后发生(40% ~90%)。约 15% 患者无症状。Ⅰ型 AIP 多合并胰腺外器官病变。

【实验室和辅助检查】

1. 血 IgG4 血清 IgG4 升高是诊断 AIP 最有价值的指标，其敏感性 67% ~94%，特异性 89% ~100%。Ⅰ型多有血清 IgG4 水平升高；Ⅱ型血清 IgG4 水平多不升高。少数胰腺癌患者 IgG4 升高，故 IgG4 不能单独用于诊断 AIP。

2. 其他自身抗体检查 可有类风湿因子、抗核抗体、抗乳铁蛋白抗体和碳酸酐酶Ⅱ抗体等阳性，联合 IgG4 可提高诊断的准确率。

3. 其他血生化检查 血清总胆红素增高，以直接胆红素增高为主；伴碱性磷酸酶、转肽酶、谷丙转氨酶增高；红细胞沉降率、C-反应蛋白、血淀粉酶均升高。

4. CT 特点为胰腺弥漫性肿大，典型者称“腊肠样”，胰周伴低密度“鞘样”结构，称“鞘膜”征。该征对 AIP 的诊断有较高特异性，并有助于与胰腺癌鉴别。部分不典型者可出现胰腺局限

肿大或肿块。

5. MRI 胰腺特点同 CT，也可见“鞘膜”征，T1 期胰腺密度低于肝脏。

6. 内镜逆行性胰胆管造影（ERCP） 主胰管特殊的弥漫性狭窄是诊断 AIP 的基础。

7. 超声内镜 超声内镜表现为胰腺增大，呈低密度改变。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断

Ⅰ型 AIP：①影像学检查示胰腺增大及胰管不规则狭窄（弥漫性或节段性）；②血清学检查示 IgG4 升高或自身抗体阳性；③组织学检查示胰腺纤维化伴浆细胞和淋巴细胞浸润，有大量 IgG4 阳性细胞浸润。具备前两项者可拟诊，三项兼备者可确诊。上述一条若激素治疗（对本病应用泼尼松龙 0.5mg/(kg · d)，2 周后影像学可明显改善）有效可诊断，伴胰腺外器官受累者支持 AIP 诊断。

（二）鉴别诊断

AIP，特别是局灶性 AIP，需与胰腺癌和胆管癌鉴别，可通过 IgG4、自身抗体、影像学表现等鉴别。难以鉴别时可行胰腺细针穿刺活检或激素试验性治疗。

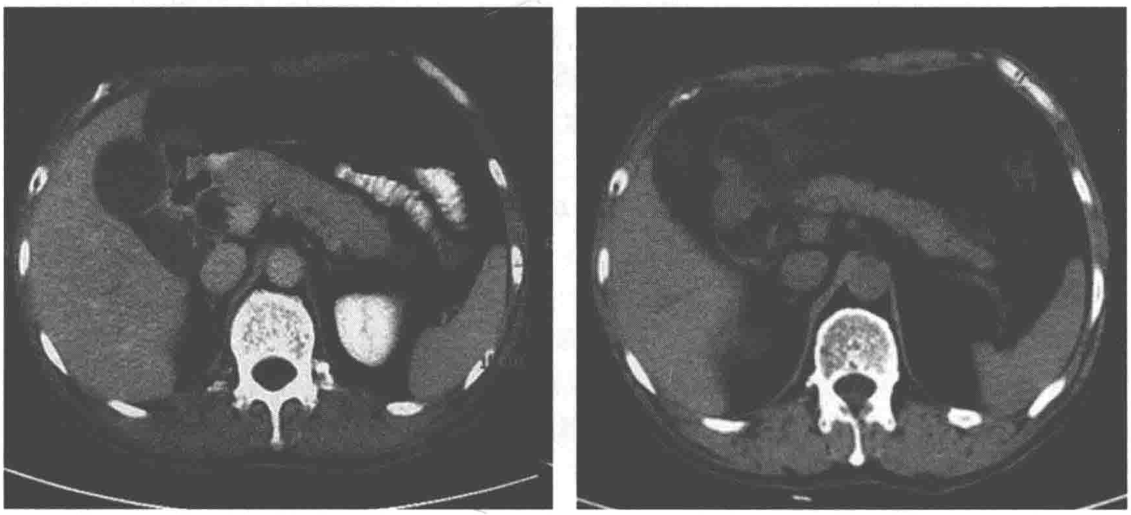
【治疗】

1. 激素治疗 服药 2～4 周后根据治疗反应酌情减量，维持剂量为 2.5～5mg/d。维持治疗的时间尚无共识，可根据疾病活动程度及激素相关副作用等情况选择维持 1～3 年时间。部分 AIP 患者激素减量或停用后可复发，再次应用仍可有效。

2. 内镜下支架置入术 激素有禁忌者，以及年老体弱者和对激素应用有顾虑者合并梗阻性黄疸可行内镜下支架置入术等。

3. 免疫抑制剂 在诊断明确、激素治疗后复发可予免疫抑制剂治疗，但疗效尚未见明确报道。

【预后】 AIP 属良性疾病，预后一般良好。随访研究显示 AIP 患者对激素治疗反应良好（图 4-19-2）；放置胆管支架可缩短激素治疗时间，合并胆管病变及新发糖尿病者激素治疗后部分可缓解；激素治疗的复发率 30%。AIP 可合并胰腺癌和胆管癌，宜定期随诊血清学指标、影像学检查及肿瘤标志物检测。



A B

图 4-19-2 自身免疫性胰腺治疗前后的比较

A. AIP 激素治疗前；B. AIP 激素治疗后

（钱家鸣）

Notes

推荐阅读文献

1. Julia Mayerle, Albrecht Hoffmeister, Jens Werner, Heiko Witt, Markus M. Lerch, Joachim Mössner, Chronic Pancreatitis—Definition, Etiology, Investigation and Treatment, Deutsches Ärzteblatt International Dtsch Arztebl Int 2013, 110(22):387-393
2. 中华医学会消化病学会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013 年,上海). 中华消化杂志, 2013, 33:217-222

Notes

第二十章　胰腺肿瘤

第一节　胰　腺　癌

要点：

1. 胰腺癌是发生于胰腺外分泌腺的恶性度高、预后极差的肿瘤。

2. 临床表现　腹痛的特点为放射至腰背部、平卧位加重，伴黄疸和体重减轻等。

3. 早期诊断困难，依据临床表现和影像学（CT 等）、EUS 及穿刺有望提高其早期诊断率。

4. 治疗首选　手术治疗，不能手术者可行放化疗。

胰腺癌（carcinoma of pancreas）是发生于胰腺外分泌腺的恶性肿瘤。胰腺恶性肿瘤可来自胰腺外分泌腺、内分泌腺或非上皮组织，其中95%为胰腺癌。近20年来胰腺癌发病率呈增加趋势，其恶性程度高、发现多为中晚期，预后极差。发病年龄以45～70岁居多，40岁以下患者<2%，男女比约为1.3～1.8∶1。

【病因和发病机制】　胰腺癌的病因和发病机制不明。流行病学调查资料显示，发病危险因素有吸烟、高脂和高蛋白饮食、遗传、糖尿病、慢性胰腺炎、胆石症、嗜酒、饮咖啡、某些化学致癌物、内分泌改变等。分子生物学研究显示，癌基因激活与抑癌基因失活以及DNA修复基因的异常在胰腺癌发生过程中发挥作用，重要基因发生突变率P16为95%、K-RAS为90%、P53为75%、DPC4为55%，有证据显示K-RAS突变可能为胰腺癌发生的早期事件。

【病理】　胰腺癌可发生于胰腺的任何部位，但以胰头最多见，约占60%～70%，胰体5%～10%，胰尾10%～15%，弥漫性病变10%。按WHO标准，原发性胰腺外分泌腺恶性肿瘤有导管腺癌（ductal adenocarcinoma）、浆液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、导管内乳头状黏液癌、腺泡细胞癌（acinar cell carcinoma）、胰母细胞瘤、实性乳头状癌、破骨细胞样巨细胞瘤等，其中85%～90%起源于胰导管上皮细胞。已知的胰腺导管腺癌癌前疾病或病变包括胰腺上皮内瘤变（pancreatic intraepithelial neoplasia，PanIN）、黏液囊性肿瘤（mucinous cystic neoplasm，MCN）和乳头状导管黏液瘤等（intraductal papillary mucinous neoplasm，IPMN）。

胰腺癌确诊时，仅有10%的癌灶局限于胰腺，90%已有转移，转移以胰周和腹腔脏器为多，其中50%为肝转移，25%为肠系膜转移，20%侵犯十二指肠。早期发生转移的因素有：①胰腺无真正意义上的包膜；②胰腺血管、淋巴管丰富，肿瘤生长快；③胰腺区域腹膜较薄，癌细胞易于突破。

转移方式：①直接蔓延：胰头癌在早期就压迫并浸润邻近的脏器（胆总管、十二指肠、门静脉、腹膜后组织、结肠），胰尾癌多见腹膜转移，癌细胞可直接种植于腹膜后神经组织；②淋巴转移：胰头癌常经淋巴转移至幽门下淋巴结，也可累及胃、肝、腹膜、肠系膜、主动脉周围，甚至纵隔、支气管周围、锁骨上淋巴结；③血液转移：胰体尾癌易早期发生血液转移，转移至肝最为常见。并可经肝静脉侵入肺部，再经体循环广泛转移至其他脏器。

【临床表现】 胰腺癌起病隐匿，常无症状，相对来说胰头癌比胰体尾癌出现症状早，即使晚期出现的症状也常为非特异性的，需与胃肠、肝胆疾病鉴别。临床表现主要与肿瘤侵犯或压迫毗邻器官有关。

（一）症状

1. 腹痛 60%患者以腹痛为首发症状，病程中有90%患者出现腹痛。早期腹痛常位于中上腹，其次为左侧季肋部，后期常伴有腰背部放射性疼痛。胰头癌常向右侧腰背部放射，胰体尾癌则多向左侧腰背部放射。仰卧与脊柱伸展时疼痛加剧，弯腰前倾坐位或屈膝侧卧时可稍缓解。当癌肿压迫或浸润腹膜后神经丛引起严重的持续性腰背痛。

2. 黄疸 是胰头部癌的突出症状，可伴有腹痛，也可表现为无痛性黄疸。多由胰头癌压迫或浸润胆总管引起，也可是肝内、肝门、胆总管淋巴结肿大所致。

3. 体重减轻 在黄疸之前常有短期内显著的体重减轻，晚期呈恶病质。

4. 其他 患者可有不同程度消化道症状，如食欲减退、消化不良、脂肪泻。少数患者发生胰源性糖尿病，甚至可为首发症状。部分患者发生下肢深静脉血栓、游走性血栓性静脉炎、动脉血栓、脾静脉和门静脉血栓形成，后者可致脾大、腹水和食管胃底静脉曲张。部分患者出现焦虑、抑郁、个性改变等精神症状。

（二）体征

早期无明显体征。可有消瘦、黄疸和上腹压痛。当扪及无压痛肿大胆囊时为Courvoisier征，是诊断胰腺癌的重要体征。胆汁淤积、肝转移癌可致肝大，胰腺癌压迫脾静脉可致脾大。晚期有腹部包块、腹水和远处转移征象等。

【实验室和辅助检查】

（一）影像学检查

1. X线 钡餐造影低张十二指肠造影可显示肿瘤压迫的间接征象：十二指肠曲增宽、降部内侧呈“反3”征象。

2. 腹部超声 作为初筛检查，可显示直径>2cm的肿瘤病灶、胰管扩张、狭窄或中断。

3. CT 是诊断胰腺癌的首选方法，可发现最小直径为1cm的病灶，特别是高分辨薄层螺旋CT能获得不同时相的影像，从而清晰地观察到胰腺癌的部位，判断是否侵袭周围组织以及血管受累情况，进行较精确的TNM分期。

4. MRI 对胰腺癌的诊断与CT相当，而MRCP是非侵入性了解胆管和胰管情况的好方法。

5. PET 可以发现胰腺病灶，对腹腔和远处转移有明显的优势。

6. CT血管重建 替代选择性腹腔血管造影显示胰内及胰周血管的状况，判断有无肿瘤侵犯。

（二）内镜检查

1. ERCP 造影可显示胰管梗阻、狭窄、扩张和截然中断，主胰管和胆总管同时截断后呈双管征（double-duct sign）。ERCP诊断胰腺癌的敏感性为95%，特异性为85%，但并非每个患者都需要做ERCP，病史典型，CT明确诊断者则不需要做。早期胰腺癌首先破坏胰管分支，因此仔细辨别胰管分支的残缺或局限性扩张，是诊断早期胰腺癌的关键。

2. 超声内镜（endoscopic ultrasound，EUS） EUS诊断的敏感性和特异性均优于CT，可发现<2cm肿瘤。目前认为对于CT发现可能切除的病灶后应再行EUS检查，因为后者对有无淋巴结转移和有无门脉血管浸润的敏感性和特异性均较高，对TNM分期的准确性明显高于CT；EUS与ERCP配合能够显示<1cm的肿瘤。

3. 腹腔镜 直视下可发现癌肿病灶、腹膜和腹腔脏器转移灶。

（三）肿瘤标志物检测

Notes

迄今仍无一种血清标志物能早期诊断胰腺癌，多种组合可能提高诊断率。①糖抗原19-9

(carbohydrate antigen 19-9,CA19-9):是目前用来诊断胰腺癌的各项肿瘤标志物中敏感性(86%)和特异性(87%)最高的一项指标,但当胰腺癌<1cm时常为阴性,在其他消化道系统肿瘤如胃癌、胆管癌、大肠癌和良性疾病如肝硬化、胆管炎时也可升高。对于术前CA19-9升高的患者,它可作为监测术后复发和对辅助治疗疗效评估的指标。②癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA):胰腺癌时可能阳性。③CA50:诊断胰腺癌的特异性与敏感性与CA19-9类似,阳性还可见于胆囊癌、肝癌、卵巢癌、乳腺癌等。④CA242:唾液酸化的鞘糖脂抗原,是胰腺癌和结肠癌的标志物。⑤胰液、大便中K-RAS基因突变检查为诊断提供了新的前景,但仍需大量工作。

(四)血尿粪检查

早期无异常发现。黄疸发生时结合胆红素可明显高于良性梗阻,血清碱性磷酸酶、γ-谷氨酰转肽酶增高。约40%患者有血糖升高或糖耐量试验异常。约80%患者可有胰腺外分泌功能低下。约5%患者早期可有淀粉酶和脂肪酶升高,晚期因胰腺萎缩而降至正常。

(五)病理组织学

十二指肠镜下可直接观察肿瘤在壶腹部有无浸润,通过活检取得病理组织,通过细胞刷得到脱落细胞。腹腔镜直视下可进行活检并收集脱落细胞。CT、EUS定位和引导下行细针穿刺可得到胰腺组织。

【诊断和鉴别诊断】 胰腺癌诊断应该强调如何提高早期诊断率,而诊断早期病灶十分困难。当出现腹痛、消瘦、阻塞性黄疸、腹部包块、无痛性胆囊肿大时,影像学检查多可发现病灶,确定胰腺癌诊断并无困难,但此时已属晚期,丧失根治手术机会。

应该指出的是≥40岁有下列任何表现的患者需高度怀疑胰腺癌的可能性:①不明原因的梗阻性黄疸;②近期出现无法解释的体重下降>10%;③近期出现不能解释的上腹或腰背部疼痛;④近期出现模糊不清又不能解释的消化不良症状,内镜检查正常;⑤突发糖尿病而又无诱发因素,如家族史、肥胖等;⑥突发无法解释的脂肪泻;⑦自发性胰腺炎的发作。如果患者是嗜烟者应加倍怀疑。胰腺癌的诊断应包括:①是否为胰腺癌;②能否行手术切除。

胆总管下端、壶腹和胰头三者的解剖位置邻近,发生肿瘤时的临床表现相近,鉴别诊断比较困难。本病尤应与慢性胰腺炎鉴别,后者的症状与胰腺癌相似,易引起误诊。

【治疗】

(一)外科治疗

早期手术切除是治疗胰腺癌最有效的措施,但出现症状后手术切除率在5%~22%。手术禁忌证包括:肝、腹膜、网膜、腹腔外转移等;肿瘤侵犯或包绕腹腔主要血管。术前肿瘤分期对于预测手术切除的可能性有意义。根治性手术目前主要为Whipple术、扩大根治术。

在术中发现无根治手术条件的患者,应作相应的姑息性治疗,以解除症状。近来有研究认为术前放疗、化疗可以提高手术切除率。

(二)放疗和化疗

随着放疗技术不断改进,胰腺癌放射治疗的疗效有明显提高,能改善症状、延长生存期。主要包括外照射和术中放疗两种方式。无论是单一或联合化疗,其总体疗效均不满意,5-氟尿嘧啶、吉西他滨(gemcitabine)是常用的药物,后者的1年生存率较前者高。

放疗和化疗联合治疗胰腺癌受到关注,术前治疗可以为不能手术者争取手术机会,术后治疗可以提高患者的生存率,已有不少医院将术前、术后放化疗联合治疗作为常规。

(三)内镜治疗

ERCP行放置支架减黄术、EUS下行引流、放射粒子植入等辅助治疗。

(四)对症治疗

支持治疗对晚期及术后患者均十分重要;有顽固性腹痛和腰背痛者按阶梯止痛治疗,必要时可行腹腔神经丛阻滞,或硬膜外应用麻醉药止痛;对梗阻性黄疸可行金属支架放置术。

Notes

【预后】 胰腺癌预后甚差,症状出现后平均存活<1 年,不治疗的患者仅生存 4 ~6 个月,根治术后 5 年存活率在 10% ~25% 之间,平均 10 ~20 个月,但小胰腺癌术后 5 年生存率可达41%。

(钱家鸣)

推荐阅读文献

1. 胰腺癌专家委胰腺癌专家委员会. 胰腺癌综合诊治中国专家共识. 临床肿瘤学杂志,2014,1(4):358-370
2. From Hezel AF, Kimmelman AC, Stanger BZ, et al. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. Genes Dev 2006,20(10):1218-1249
3. David L Bartlett, Pragatheeshwar Thirunavukaraus, Matthew D Neal. 肿瘤外科科学基础、循证和新技术. 赵平主译. 人民军医出版社:405-413

第二节 (胃肠)胰腺神经内分泌肿瘤

要点:

1. 胃肠胰神经内分泌肿瘤属罕见疾病。分为功能与无功能性两大类;绝大多数为低恶性度肿瘤。

2. 功能性胃肠胰神经内分泌肿瘤临床表现取决于其分泌激素的作用。无功能的多在查体或肝转移时发现。

3. 诊断 功能性依据临床表现,血各种激素测定和铬粒素检查,CT 与生长抑素受体显像检查等影像学检查可以用于功能与无功能性的胃肠胰神经内分泌肿瘤定位。

4. 治疗 手术首选,长效生长抑素既可控制症状,也可控制肿瘤的生长;晚期采用化疗。

胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic, GEP-NEN)属罕见或少见病,是神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)中最为常见的一种类,它们是起源于胚胎神经内分泌细胞,可产生各种激素的一大类异质性肿瘤。GEP-NEN 起源于胃、小肠、结肠、直肠或胰腺,约占全部 NEN 的半数以上。GEP-NEN 根据其有无内分泌功能分为:无功能和功能性的两大类。功能性的又可依据其分泌激素而命名,如胰岛素瘤和胃泌素瘤等(表 4-20-1)。国外资料显示 GEP-NEN 的发病率从 1973 年的 $2.1/10^5$ 升至 2004 年的 $9.3/10^5$,上升近 5 倍,是过去 40 年来发病率上升最快的肿瘤之一。

【病因机制】 和其他肿瘤一样其发病机制不清。不同 GEP-NEN 之间的恶性度差异甚大,例如胰岛素瘤 90% 为良性,而胃泌素瘤则 60% ~90% 为恶性。无论肿瘤的良恶性,瘤体较小和生长缓慢为 GEP-NEN 的共同特征,因此即使是晚期病例,积极治疗也可长期存活。部分 GEP-NEN 伴发 I 型多发性内分泌腺瘤病(MEN Ⅰ),具有家族聚集性。目前认为,如果一级亲属患有 GEP-NEN,则家庭其他成员的患病风险为普通人群的 4 倍;若有两位一级亲属患病,则患病风险超过一般人群的 12 倍。

【病理】 GEP-NEN 的胚胎起源属于胺前体摄取及脱羧细胞(APUD 细胞),因而具有很多相似的生物学特性,例如均含有神经元特异性烯醇酶(neuron-specific enolase, NSE)、突触泡蛋白(synaptophysin, Syn)、铬粒素(chromogranin A, CgA)等物质,可作为 GEP-NEN 共同的临床和病理标志物。判断 GEP-NEN 良恶性的主要依据是肿瘤的病理形态、细胞增殖活性以及生物学行为(有无肝脏或淋巴结的转移)。

Notes

表 4-20-1 神经内分泌肿瘤的分类、症状或综合征和相关的激素检测

肿瘤	症状/综合征	相关激素检测
有功能性	潮红、腹泻等类癌综合征或其他综合征表现	各种肽类激素检测,CgA
无功能性	腹痛、体重下降、腹泻、恶心、呕吐及贫血等	CgA,胰抑素,胰多肽
类癌(insulinoma)	类癌综合征表现,潮红、顽固性腹泻、心内膜纤维化、呼吸道并发症、糙皮病	尿5-HIAA
胰岛素瘤(carcinoid)	反复发作自发性低血糖,呈低血糖综合征表现	胰岛素,C肽
胃泌素瘤(gastroma)	反复发作的消化性溃疡伴或不伴腹泻,有卓-艾综合征	胃泌素
胰高血糖素瘤(glucagonoma)	糖尿病伴坏死性游走性红斑	胰高血糖素
血管活性肽瘤(VIPoma)	水样泻伴顽固性低血钾,呈WDHH综合征(佛纳-莫里森综合征)	血管活性肠肽
生长抑素瘤(somatostatinoma)	糖尿病、胆囊结石、脂肪泻	生长抑素

按照最新的2010年WHO分型,NEN的组织病理学分类有三个方面:

(1)根据组织病理学判定NEN的分化程度,将高分化的NEN称为神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor,NET),NET生长缓慢,恶变潜能较低;而将低分化的NEN称为神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma,NEC),NEC恶变潜能高,早期易发生转移。

(2)根据肿瘤的增殖活性(核分裂象和Ki-67指数)确定分级。

(3)最后根据肿瘤部位进行分期。

根据增殖活性NEN分为三级:G1,G2和G3,其分级标准见下表(表4-20-2);

表 4-20-2 胃肠胰腺神经内分泌肿瘤的分级标准

分级	核分裂象(10/HPF)	Ki-67指数(%)
G1,低级别	1	≤2
G2,中级别	2~20	3~20
G3,高级别	>20	>20

【临床表现】 GEP-NEN的症状和体征多不典型,易与常见病或功能性疾病混淆,容易延误诊断。多数GEP-NEN发现较晚,功能性GEP-NEN主要表现为过量分泌激素导致的各种综合征见表4-20-1。无功能性GEP-NEN无特异性表现,诊断时瘤体往往较大甚至已有转移,多以非特异性的消化道不适或肿瘤占位症状就诊,如吞咽困难、腹痛、腹胀、腹部肿块等。需要指出的是,所有GEP-NEN均有恶性潜能,G1期也可发生转移和扩散。易发生肝转移是所有GEP-NEN的共同特点。

【实验室检查】 对于临床可疑的患者,其诊断步骤包括三个方面:定性诊断、定位诊断和病理诊断。通过组织活检或手术切除,进行病理学检查,以确诊GEP-NEN并确定其类型、分级和分期。

1. 定性诊断 通过检测血浆中NEN的特异性标志物(如铬粒素)以及相关激素水平,进行定性诊断;血嗜铬粒蛋白A(chromogranin A,CgA)是国内外指南推荐的GEP-NEN通用标志物,其敏感性和特异性分别为80%和96.7%。CgA还可用于GEP-NEN治疗效果监测、随访及预后判断,其水平的动态变化更有意义。虽然CgA是GEP-NEN的最佳标志物,但对于NEC的敏感性较低,此时可通过测定神经烯醇化酶(NSE)进行诊断和随访。对于功能性GEP-NEN,应根据其临

Notes

床表现选择各种肽类激素的测定协助诊断(表 4-20-2)。若血浆激素浓度仅轻度或中度升高,未达到肿瘤的诊断标准,可采用激发试验协助确诊;如胃泌素瘤的胰泌素激发试验,胰岛素瘤的 D_{860} 和钙激发试验等。

2. 定位诊断 定位诊断是通过各种影像学与内镜手段,确定肿瘤的位置并判断 GEP-NEN 手术方式的前提。GEP-NEN 瘤体常常较小并不易发现。目前国内外指南推荐的是 CT+生长抑素受体显像(somatostatin-receptor scinigraphy,SRS)。最敏感的是镓^{68}正电子扫描(mission tomography,Ga^{68} PET);普通内镜发现胰腺、胃、十二指肠以及结直肠病灶后,EUS 有助于判断浸润深度。EUS 对胰腺 NEN 的诊断敏感性达 80% ~90%,甚至可以检出直径小于 1cm 的病灶,但此检查对操作者的经验技术要求较高。

体表超声、单一的 CT 和 MRI 对于体积较小的 GEP-NEN 敏感性有限,对超过 2 ~3cm 的肿瘤检出率较高。CT 和 MRI 对于转移灶,尤其是肝转移瘤的检出率超过 80%,对于评估肿瘤与邻近器官、血管和神经的关系,预测肿瘤可切除性,评价疾病的分期及预后等方面有重要意义。

【治疗】 GEP-NEN 的治疗包括:手术、介入、肽受体介导的放射性核素(Peptide Radio Receptor Therapy,PRRT)、生物治疗、细胞毒药物治疗、分子靶向治疗等。

1. 手术治疗 肿瘤切除是唯一可以治愈 GEP-NEN 的措施。

2. 生物治疗 主要包括生长抑素和干扰素。生长抑素可用于 G1 期以及广泛转移,已无手术机会的 GEP-NEN,因大多数 NEN 上有生长抑素受体,生长抑素对肿瘤有一定抑制作用。干扰素的作用机理是抑制细胞周期,上调生长抑素受体。

3. 细胞毒药物 G3 级别的 GEP-NEN 可作为一线治疗,G1 期和 G2 期的 GEP-NEN 出现转移和生物制剂无效时可用细胞毒治疗;常用的药物包括阿霉素、5-氟尿嘧啶、连佐星、达卡巴嗪、顺铂、紫杉醇、替莫唑胺、培美曲塞等。联合治疗效果优于单药。常用联合方案主要为顺铂联合依托泊苷(EP 方案)。

4. 分子靶向治疗 mTOR 受体信号通路的靶向药物依维莫司(everolimus),以及作用于 VEGF 受体、PDGF 受体等多个靶点的受体酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼(sunitinib),已证实能延长晚期胰腺 NEN 患者的无进展生存期。

【预后】 不同 GEP-NEN 之间的恶性率差异甚大,除胰岛素瘤 90% 为良性,其他均为恶性。GEP-NEN 的肿瘤大小、发病部位、病理类型、分化程度、转移情况等是决定预后的主要因素。因其生长缓慢,早期发现往往疗效较好,即使晚期病例,积极治疗也能改善预后。

(钱家鸣)

推荐阅读文献

David L Bartlett,Pragatheeshwar Thirunavukaraus,Matthew D Neal. 肿瘤外科科学基础、循证和新技术. 赵平主译. 人民军医出版社:393-404

Notes

第二十一章　消化道出血

要点：

1. 传统概念上以 Treitz 韧带为界，将消化道出血分为上消化道出血和下消化道出血。近年来提出依据十二指肠乳头、回盲瓣为划分标志，将消化道划分为三部分：上消化道、中消化道和下消化道。

2. 上消化道出血常以呕血和黑便为特征性表现；下消化道出血常表现为血便或暗红色便。胃镜检查是目前诊断上消化道出血病因的首选检查方法，而下消化道出血则首选结肠镜检查。

3. 对消化道大出血，首要的医疗措施是抗休克、迅速补充血容量。

4. 不明原因消化道出血占消化道出血的3%～5%，多数来自中消化道。

消化道出血（gastrointestinal bleeding）根据出血部位分为上消化道出血和下消化道出血。上消化道出血是指 Treitz 韧带以上的食管、胃、十二指肠和胆胰等病变引起的出血，包括胃空肠吻合术后吻合口附近病变引起的出血。Treitz 韧带以下的消化道出血称下消化道出血。消化道短时间内大量出血称急性大出血（acute massive bleeding），临床表现为呕血（hematemesis）、黑便（melena）、便血（hematochezia）等，并伴有血容量减少引起的急性周围循环障碍。如果出血量少，肉眼不能观察到粪便颜色异常，仅有粪便隐血试验阳性及（或）存在缺铁性贫血，称为隐性消化道出血（occult gastrointestinal bleeding）。

传统的概念以 Treitz 韧带为界，将消化道划分为上、下消化道，但 Treitz 韧带是腔外标志，消化内镜下难以辨别。随着内镜与影像学技术的发展，近年来提出以十二指肠乳头、回盲瓣为划分标志，将消化道划分为三部分：从口腔至十二指肠乳头段消化道为上消化道（upper-gut），从十二指肠乳头至回盲瓣的小肠肠段为中消化道（mid-gut），从回盲瓣至肛门段消化道为下消化道（lower-gut）。临床上所用的消化内镜，依据其关键用途，分为上消化道内镜（食管镜、胃镜、十二指肠镜和经上消化道超声内镜）、中消化道内镜（小肠镜、胶囊内镜）和下消化道内镜（结肠镜和经下消化道超声内镜）。

第一节　上消化道出血

上消化道出血（upper gastrointestinal hemorrhage）常表现为急性大出血，是临床常见急症。在高龄、有严重伴随病、复发性出血患者中病死率高达25%～30%，应予高度重视。

【病因】 最常见的病因是消化性溃疡、食管胃底静脉曲张破裂、急性糜烂出血性胃炎和胃癌。食管贲门黏膜撕裂综合征引起的出血亦不少见。血管异常诊断有时比较困难，值得注意。现将上消化道出血的病因归纳列述如下：

（一）上消化道疾病

1. 食管疾病　食管炎、食管溃疡、食管肿瘤、食管贲门黏膜撕裂综合征（Mallory Weiss

syndrome)、食管裂孔疝、食管损伤。

2. 胃十二指肠疾病 消化性溃疡、Zollinger-Ellison 综合征、上消化道肿瘤、应激性溃疡、急慢性上消化道黏膜炎症、胃血管异常(血管瘤、动静脉畸形、胃黏膜下恒径动脉破裂又称 Dieulafoy 病变等)、胃息肉、胃手术后病变等最为常见。服用非甾体消炎药(NSAIDs)、阿司匹林或其他抗血小板聚集药物也是引起上消化道出血的重要病因。少见病因包括胃黏膜脱垂、急性胃扩张、钩虫病、胃血吸虫病、胃或十二指肠克罗恩病、胃或十二指肠结核、嗜酸性胃肠炎、胃或十二指肠异位胰腺等。

(二) 门静脉高压引起的食管胃底静脉曲张破裂或门脉高压性胃病

(三) 上消化道邻近器官或组织的疾病

1. 胆道出血 胆管或胆囊结石、胆道蛔虫病、胆囊或胆管癌、术后胆总管引流管造成的胆道受压坏死、肝癌、肝脓肿或肝血管瘤破入胆道。

2. 胰腺疾病 累及十二指肠胰腺癌、急性胰腺炎并发脓肿溃破。

3. 主动脉瘤破入食管、胃或十二指肠

4. 纵隔肿瘤或脓肿破入食管

(四) 全身性疾病

1. 血管性疾病 过敏性紫癜、遗传性出血性毛细血管扩张(Rendu-Qsler-Weber 病)、弹性假黄瘤(Gronblad-Strandberg 综合征)。

2. 血液病 血友病、血小板减少性紫癜、白血病、弥散性血管内凝血及其他凝血机制障碍。

3. 尿毒症

4. 结缔组织病 结节性多动脉炎、系统性红斑狼疮或其他血管炎。

5. 急性感染 流行性出血热、钩端螺旋体病、登革热等。

6. 应激相关胃黏膜损伤 各种严重疾病引起的应激状态下产生的急性糜烂出血性胃炎乃至溃疡形成统称为应激相关胃黏膜损伤(stress-related gastric mucosal injury)。

【临床表现】 上消化道出血的临床表现主要取决于出血量及出血速度。

(一) 呕血与黑便

是上消化道出血的特征性表现。上消化道大量出血之后,均有黑便。出血部位在幽门以上者常伴有呕血。若出血量较少、速度慢亦可无呕血。反之,幽门以下出血如出血量大、速度快,可因血反流入胃腔引起恶心、呕吐而表现为呕血。如出血后血液在胃内经胃酸作用变成酸化血红蛋白则呈咖啡色;如出血速度快而出血量大,未经胃酸充分混合即呕出,则为鲜红或有血块。黑便或柏油样便是血红蛋白的铁经肠内硫化物作用形成硫化铁所致,当出血量大,血液在肠道内停留时间短,粪便可呈暗红色。

(二) 失血性周围循环衰竭

急性大量失血由于循环血容量迅速减少而导致周围循环衰竭,多见于短时间内出血量>1000ml 患者,一般表现为头昏、心悸、乏力,平卧突然起立时发生晕厥、肢体冷感、心率加快、血压偏低等,严重者呈休克状态。

(三) 贫血

急性大量出血后均有失血性贫血,血红蛋白浓度、红细胞计数与血细胞比容下降,但在出血的早期因有周围血管收缩和红细胞重新分布等生理调节,可无明显变化。在出血后,组织液渗入血管内以补充失去的血容量,使血液稀释,一般须经 3~4 小时以上才出现贫血,出血后 24~72 小时血液稀释到最大限度。

急性出血患者为正细胞正色素性贫血,在出血后骨髓有明显代偿性增生,可暂时出现大细胞性贫血,慢性失血则呈小细胞低色素性贫血。出血 24 小时内网织红细胞即见增高,至出血后 4~7 天可高达 5%~15%,以后逐渐降至正常。如出血未止,网织红细胞可持续升高。

上消化道大量出血 2～5 小时，白细胞计数可升达（10～20）×10^9/L，血止后 2～3 天恢复正常。但在肝硬化患者，如同时有脾功能亢进，则白细胞计数可不增高。

（四）发热

上消化道大量出血后可出现低热，持续 3～5 天降至正常。引起发热的原因尚不清楚，可能与血容量减少、贫血、周围循环衰竭，导致体温调节中枢的功能障碍等因素有关。

（五）氮质血症

在上消化道大量出血后，由于大量血液蛋白质的消化产物在肠道被吸收，血中尿素氮浓度可暂时增高，称为肠源性氮质血症。一般于出血后数小时血尿素氮开始上升，约 24～48 小时达高峰，大多不超出 14.3mmol/L，出血停止后 3～4 日后降至正常。

【诊断】

（一）上消化道出血诊断的确立

根据呕血、黑便和失血性周围循环衰竭的临床表现，呕吐物或粪便隐血试验呈强阳性，血红蛋白浓度、红细胞计数及血细胞比容下降的实验室证据，可作出上消化道出血的诊断，但必须注意以下情况：

1. 排除消化道以外的出血因素

（1）排除来自呼吸道出血：咯血与呕血的鉴别诊断可参阅《诊断学》有关章节。

（2）排除口、鼻、咽喉部出血：注意病史询问和局部检查。

（3）排除进食引起的黑便：如动物血、炭粉、铁剂或铋剂等药物，注意询问病史可鉴别。

2. 判断上消化道还是下消化道出血　呕血提示上消化道出血，黑便大多来自上消化道出血，而血便大多来自下消化道出血。但是，上消化道短时间内大量出血亦可表现为暗红色甚至鲜红色血便，此时如不伴呕血，常难与下消化道出血鉴别，应在病情稳定后即作急诊胃镜检查。高位小肠乃至右半结肠出血，如血在肠腔停留时间久亦可表现为黑便，这种情况应先经胃镜检查排除上消化道出血后，再行下消化道出血的有关检查。

（二）出血严重程度的估计和周围循环状态的判断

据研究，成人每日上消化道出血 5～10ml，粪便隐血试验常可出现阳性，每日出血量 50～100ml 可出现黑便。日出血量>400～500ml，可出现全身症状，如头昏、心慌、乏力等。短时间内出血量>1000ml，可出现周围循环衰竭表现。

急性大出血严重程度的估计最有价值的标准是血容量减少所导致周围循环衰竭的临床表现，而周围循环衰竭又是急性大出血导致死亡的直接原因。因此，对急性消化道大出血患者，应将对周围循环状态的有关检查放在首位，并据此作出相应的紧急处理。休克指数（心率/收缩压）是判断失血量的重要指标，需进行动态观察，综合其他相关指标加以判断。如果患者由平卧位改为坐位时出现血压下降（下降幅度>15～20mmHg）、心率加快（上升幅度>10 次/分钟），则提示血容量已明显不足，是紧急输血的指征。如收缩压<90mmHg、心率>120 次/分钟，伴有面色苍白、四肢湿冷、烦躁不安或神志不清，则提示已进入休克状态，需积极抢救。

应该指出，呕血与黑便的频度与量对出血量的估计虽有一定帮助，但由于出血大部分积存于胃肠道，且呕血与黑便分别混有胃内容物与粪便，因此，不可能据此对出血量作出精确的估计。此外，患者的血常规检查包括血红蛋白浓度、红细胞计数及血细胞比容虽可估计失血的程度，但并不能在急性失血后立即反映出来，且还受到出血前有无贫血存在的影响，因此，也只能作为估计出血量的参考。

（三）出血是否停止的判断

上消化道大出血经过恰当治疗，可于短时间内停止出血。由于肠道内积血需经数日（一般约 3 日）才能排尽，故不能以黑便作为继续出血的指标。临床上出现下列情况应考虑继续出血或再出血：①反复呕血，或黑便次数增多、粪质稀薄，伴有肠鸣音亢进；②周围循环衰竭的表现经

Notes

充分补液、输血而未见明显改善,或虽暂时好转而又恶化;③血红蛋白浓度、红细胞计数与血细胞比容继续下降,网织红细胞计数持续增高;④补液和尿量足够的情况下,血尿素氮持续或再次增高;⑤胃管抽出物有较多鲜血。

（四）出血的病因诊断

既往史、症状与体征可为出血的病因提供重要线索,但确诊出血的原因与部位需靠器械检查。

1. 临床与实验室检查　提供的线索慢性、周期性、节律性上腹痛多提示出血来自消化性溃疡,特别是在出血前疼痛加剧,出血后减轻或缓解,更有助于消化性溃疡的诊断。有服用非甾体抗炎药或应激状态者,可能为 NSAIDs 溃疡或应激性溃疡或急性糜烂出血性胃炎。过去有病毒性肝炎、血吸虫病或酗酒病史,并有肝病与门静脉高压的临床表现者,可能是食管胃底静脉曲张破裂出血。但应指出,上消化道出血的患者即使确诊为肝硬化,不一定都是食管胃底静脉曲张破裂的出血,约有 1/3 患者出血实系来自消化性溃疡、门脉高压性胃病或其他原因。对中年以上的患者近期出现上腹痛,伴有厌食、消瘦者,应警惕胃癌的可能性。肝功能检验结果异常、血白细胞及血小板减少等有助于肝硬化诊断。

2. 胃镜检查　是目前诊断上消化道出血病因的首选检查方法。一般主张胃镜检查在出血后 12～48 小时内进行,也称急诊内镜检查(emergency endoscopy)。这可提高出血病因诊断的准确性。急诊胃镜检查还可根据病变的特征判断是否继续出血或估计再出血的危险性,并同时进行内镜止血治疗。在急诊胃镜检查前需先补充血容量、纠正休克、改善贫血,并尽量在出血的间歇期进行。

3. X 线钡餐检查　X 线钡餐检查目前已多为胃镜检查所代替,故主要适用于有胃镜检查禁忌证或不愿进行胃镜检查者,但对经胃镜检查出血原因未明、怀疑病变在十二指肠降段以下的,则有一定诊断价值。检查一般在出血停止数天后进行,不主张在活动性出血期间行 X 线钡餐检查。

4. 其他检查　选择性腹腔动脉造影、放射性核素 ^{99m}锝标记红细胞扫描及小肠镜检查等主要适用于下消化道出血(详见本章第二节“下消化道出血”)。由于胃镜检查已能彻底搜寻十二指肠降段以上消化道病变,故上述检查很少应用于上消化道出血的诊断。

（五）危险性预测

据临床资料统计,约 80%～85% 急性上消化道大量出血患者除支持疗法外,无需止血治疗可在短期内自然停止,仅有 15%～20% 患者持续出血或反复出血。如何早期识别再出血及死亡危险性高的患者,并予加强监护和积极治疗,便成为急性上消化道大量出血处理的重点。提示预后不良危险性增高的主要因素有:①高龄患者;②有严重的伴随疾病(心、肺、肝、肾功能不全、脑血管意外等);③休克、血红蛋白浓度低、需要输血者;④无肝肾疾患者的血尿素氮、肌酐或血清转氨酶升高者;⑤胃镜检查见到消化性溃疡活动性出血,或近期出血征象如溃疡面上暴露血管或有血痂。

【治疗】　上消化道大量出血病情急、变化快,严重者可危及生命,应采取积极措施进行抢救。抗休克、迅速补充血容量应放在一切医疗措施的首位。

（一）一般急救措施

患者应卧位休息,保持呼吸道通畅,避免呕血时血液吸入气道引起窒息,必要时吸氧,活动性出血期间应禁食。严密监测患者生命体征,如心率、血压、呼吸、尿量及神志变化。观察呕血与黑便情况。定期复查血红蛋白浓度、红细胞计数、血细胞比容。必要时行中心静脉压测定。对老年患者根据情况进行心电监护。

（二）积极补充血容量

尽快建立有效的静脉输液通道,补充血容量。在配血过程中,可先输平衡液或葡萄糖盐水。如遇血源缺乏,可用右旋糖酐或其他血浆代用品暂时代替输血。改善急性失血性周围循环衰竭的关键是要输血。下列情况为紧急输血指征:①收缩压<90mmHg,或较基础收缩压降低幅度>30mmHg;②血红蛋白<70g/L 或血细胞比容<25%;③心率增快(>120 次/分钟)。输血量视患

Notes

者周围循环动力学及贫血改善而定。应注意避免因输液、输血过快、过多而引起肺水肿，原有心脏病或老年患者可根据中心静脉压调节输入量和输入速度。

（三）止血措施

1．食管、胃底静脉曲张破裂大出血的止血措施　详见本篇第十六章“肝硬化”。

2．急性非静脉曲张性上消化道大量出血的止血措施　除食管胃底静脉曲张破裂出血之外的其他病因引起的上消化道出血，习惯上又称为急性非静脉曲张性上消化道出血，其中以消化性溃疡所致出血最为常见。止血措施主要有：

（1）抑制胃酸分泌的药物：血小板聚集及血浆凝血功能所诱导的止血作用需在 pH>6.0 时才能有效发挥，相反，新形成的凝血块在 pH<4.0 的胃液中会迅速被消化。因此，抑制胃酸分泌，提高胃内 pH 值具有止血作用。对消化性溃疡和急性胃黏膜损害所引起的出血，常规使用质子泵抑制剂（PPI），急性出血期予静脉途径给药。

（2）内镜下止血治疗：内镜检查如见有活动性出血或暴露血管的溃疡应进行内镜止血。常用的内镜止血方法包括药物局部注射、热凝止血（包括高频电凝、氩离子凝固术、热探头、微波等方法）和钛夹止血 3 种。热凝止血与钛夹止血可单独使用，但不主张单独使用局部注射，可与其他方法联合使用。其他原因引起的出血，也可视情况选择上述方法进行内镜止血。

（3）手术治疗：内科积极治疗仍大量出血不止危及患者生命，需不失时机行手术治疗。不同病因所致的上消化道大出血的具体手术指征和手术方式各有不同，详见有关章节。

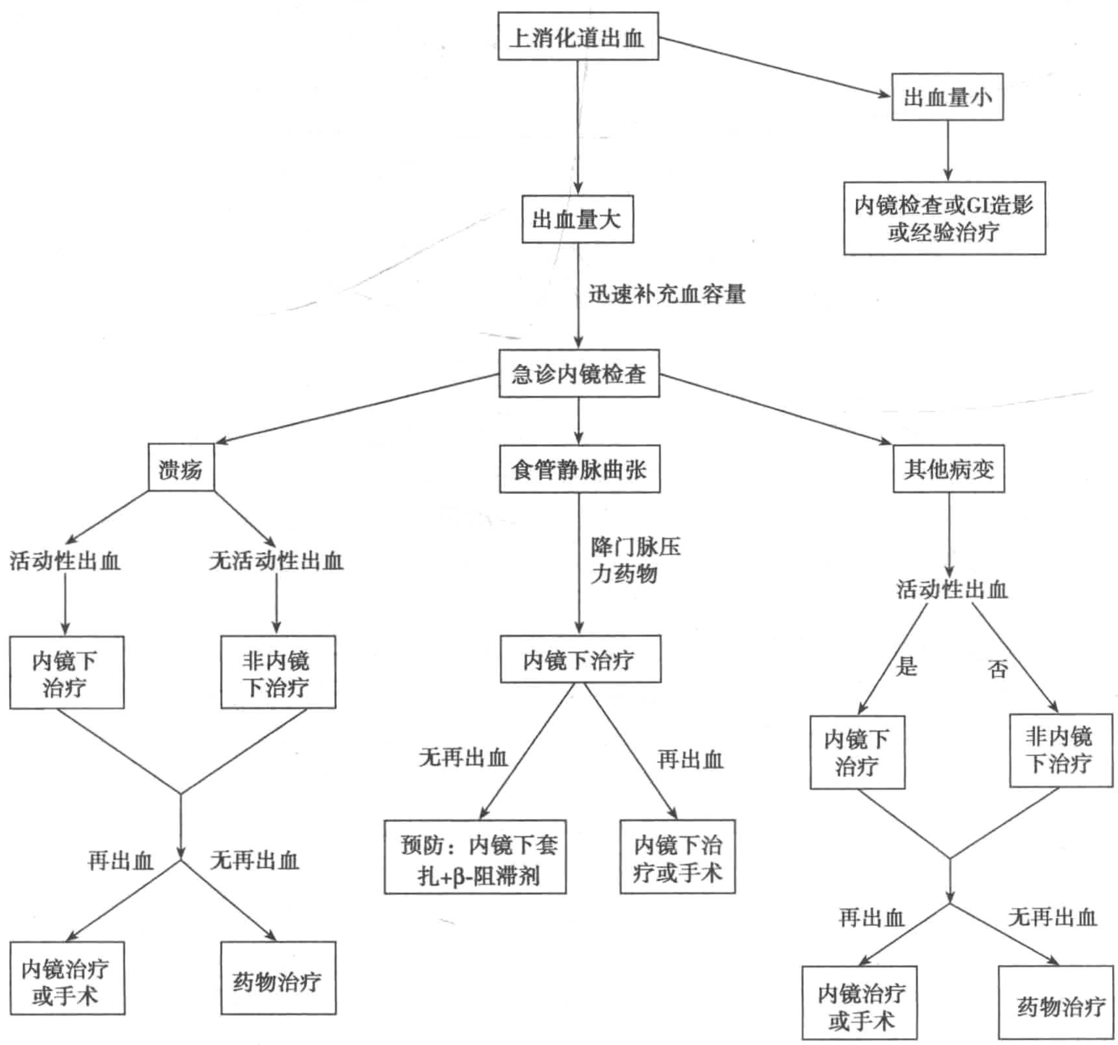


图 4-21-1　上消化道出血处理流程图

Notes

(4) 介入治疗:患者严重消化道大出血在少数特殊情况下,既无法进行内镜治疗或内镜治疗失败,又不能耐受手术,可考虑在选择性肠系膜动脉造影找到出血灶的同时进行血管栓塞治疗。

综上所述,对上消化道出血的处理归纳如图 4-21-1:

第二节 下消化道出血

传统概念的下消化道出血(lower gastrointestinal hemorrhage)包括新概念的中消化道以及下消化道病变导致的出血,其患病率虽不及上消化道出血高,但临床亦常发生。其中,90%以上的下消化道出血来自大肠,小肠出血比较少见,但诊断较为困难。近年来,由于检查手段增多及治疗技术的提高,下消化道出血的病因诊断率有了明显提高,急性大出血病死率约为3%。

【病因】 引起下消化道出血的病因甚多,列举如下:

(一) 肠道原发疾病

1. 肿瘤和息肉 恶性肿瘤有癌、类癌、恶性淋巴瘤、平滑肌肉瘤、纤维肉瘤、神经纤维肉瘤等;良性肿瘤有平滑肌瘤、脂肪瘤、血管瘤、神经纤维瘤、囊性淋巴管瘤、黏液瘤等。肠道间质瘤也可引起出血。息肉多见于大肠,主要是腺瘤性息肉,还有幼年性息肉病及 Peutz-Jeghers 综合征。

2. 炎症性病变 感染性肠炎有肠结核、肠伤寒、菌痢及其他细菌性肠炎等;寄生虫感染有阿米巴、血吸虫、蓝氏贾第鞭毛虫所致的肠炎,由大量钩虫或鞭虫感染所引起的下消化道大出血国内亦有报道。非特异性肠炎有溃疡性结肠炎、克罗恩病、结肠非特异性孤立溃疡等。此外还有抗生素相关性肠炎、出血坏死性小肠炎、缺血性肠炎、放射性肠炎、NSAIDs 相关肠黏膜损伤等。

3. 血管病变 毛细血管扩张症、血管畸形(其中结肠血管扩张常见于老年人,为后天获得,常位于盲肠和右半结肠,可发生大出血)、静脉曲张(注意门静脉高压所引起的罕见部位静脉曲张出血可位于直肠、结肠和回肠末段)。

4. 肠壁结构性病变 憩室(其中小肠 Meckel 憩室出血并不少见)、肠重复畸形、肠气囊肿病(多见于高原居民)、肠套叠等。

5. 肛门病变 如痔疮和肛裂。

(二) 全身疾病累及肠道

白血病和出血性疾病;风湿性疾病如系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎、Behcet 病等;恶性组织细胞病;尿毒症性肠炎。腹腔邻近脏器恶性肿瘤浸润或脓肿破裂侵入肠腔可引起出血。

据统计,引起下消化道出血的最常见原因为大肠癌和大肠息肉,肠道炎症性病变次之,其中肠伤寒、肠结核、溃疡性结肠炎、克罗恩病和坏死性小肠炎有时可发生大量出血。

【诊断】

(一) 除外上消化道出血

下消化道出血一般为血便或暗红色大便,不伴呕血。但出血量大的上消化道出血亦可表现为暗红色大便;高位小肠出血乃至右半结肠出血,如血在肠腔停留较久亦可呈柏油样,遇此类情况,应常规作胃镜检查除外上消化道出血。

(二) 下消化道出血的定位及病因诊断

1. 病史

(1) 年龄:老年患者以大肠癌、结肠血管扩张、缺血性肠炎多见。儿童以 Meckel 憩室、幼年性息肉、感染性肠炎、血液病多见。

(2) 出血前病史:结核病、血吸虫病、腹部放疗史可引起相应的肠道疾病。动脉硬化、口服避孕药可引起缺血性肠炎。在血液病、结缔组织疾病过程中发生的出血应考虑原发病引起的肠道出血。

Notes

（3）粪便颜色和性状：血色鲜红，附于粪表面多为肛门、直肠、乙状结肠病变，便后滴血或喷血常为痔或肛裂。右侧结肠出血为暗红色，停留时间长可呈柏油样便。小肠出血与右侧结肠出血相似，但更易呈柏油样便。黏液脓血便多见于菌痢、溃疡性结肠炎，大肠癌特别是直肠、乙状结肠癌有时亦可出现黏液脓血便。

（4）伴随症状：伴有发热见于肠道炎症性病变，由全身性疾病如白血病、淋巴瘤、恶性组织细胞病及结缔组织病引起的肠出血亦多伴发热。伴不完全性肠梗阻症状常见于克罗恩病、肠结核、肠套叠、大肠癌。上述情况往往伴有不同程度腹痛，而不伴有明显腹痛的多见于息肉、未引起肠梗阻的肿瘤、无合并感染的憩室和血管病变。

2. 体格检查应特别注意

（1）皮肤黏膜检查有无皮疹、紫癜、毛细血管扩张；浅表淋巴结有无肿大。

（2）腹部检查要全面细致，特别注意腹部压痛及腹部包块。

（3）一定要常规检查肛门直肠，注意痔、肛裂、瘘管；直肠指检有无肿块。

3. 实验室检查　常规血、尿、粪便及生化检查。疑伤寒者做血培养及肥达试验。疑结核者作结核菌素试验。疑全身性疾病者作相应检查。

4. 影像学检查　除某些急性感染性肠炎如痢疾、伤寒、坏死性肠炎等之外，绝大多数下消化道出血的定位及病因需依靠影像学检查确诊。

（1）结肠镜：是诊断大肠及回肠末端病变的首选检查方法。其优点是诊断敏感性高、可发现活动性出血、结合病理学检查可判断病变性质。

（2）小肠镜：气囊（单气囊及双气囊）辅助的小肠镜理论上可以对全小肠进行检查，并根据需要取活检，是目前最有效的小肠出血诊断方法，必要时可行镜下止血治疗。

（3）胶囊内镜：为非侵入性检查，可发现黏膜活动性出血，对出血部位进行定位，为进一步检查提供线索，对病因诊断有一定参考价值，不能进行组织活检及治疗是其不足。

（4）小肠 CT 或 MR 造影（CTE 或 MRE）：对提示小肠病变部位，特别是多部位病变或肠外病变有重要参考价值，对怀疑小肠狭窄不宜行小肠镜或胶囊内镜检查者是首选检查手段。

（5）X 线钡剂造影：X 线钡剂灌肠用于诊断大肠、回盲部及阑尾病变，一般主张进行双重气钡造影。由于该检查对较平坦病变容易漏诊，有时无法确定病变性质，因此，对 X 线钡剂灌肠检查阴性的下消化道出血患者仍需进行结肠镜检查。X 线小肠钡剂造影是诊断小肠病变的重要方法，但敏感性低、漏诊率较高。小肠气钡双重造影可提高诊断率，但检查时需要行小肠插管。

（6）核素扫描或选择性血管造影：需在活动性出血时进行，适用于内镜检查不能确定出血来源者，或因严重急性大量出血及其他原因不能进行内镜检查者。放射性核素扫描是静脉推注用^{99m}锝标记的患者自体红细胞作腹部扫描，在出血速度>0.1ml/min 时，标记红细胞在出血部位溢出形成浓染区，由此可判断出血部位，且可监测出血达 24 小时。该检查创伤少，可作为初步出血定位，但存在假阳性和定位错误，临床价值有限。对持续大出血者宜及时作选择性腹腔动脉造影，在出血量>0.5ml/min 时，可以发现造影剂在出血部位溢出，有比较准确的定位价值，必要时可以同时进行栓塞治疗。

5. 手术探查　各种检查不能明确出血灶，持续大出血危及患者生命，需手术探查。有些微小病变特别是血管病变，手术探查亦不易发现，此时可借助术中内镜检查以帮助寻找出血灶。

【治疗】　下消化道出血主要是病因治疗，其处理流程如图 4-21-2。

（一）一般急救措施及补充血容量

详见本章第一节“上消化道出血”。

（二）止血治疗

1. 凝血酶　保留灌肠有时对左半结肠以下出血有效。

2. 内镜下止血　急诊结肠镜检查如能发现出血病灶，可试行内镜下止血。

Notes

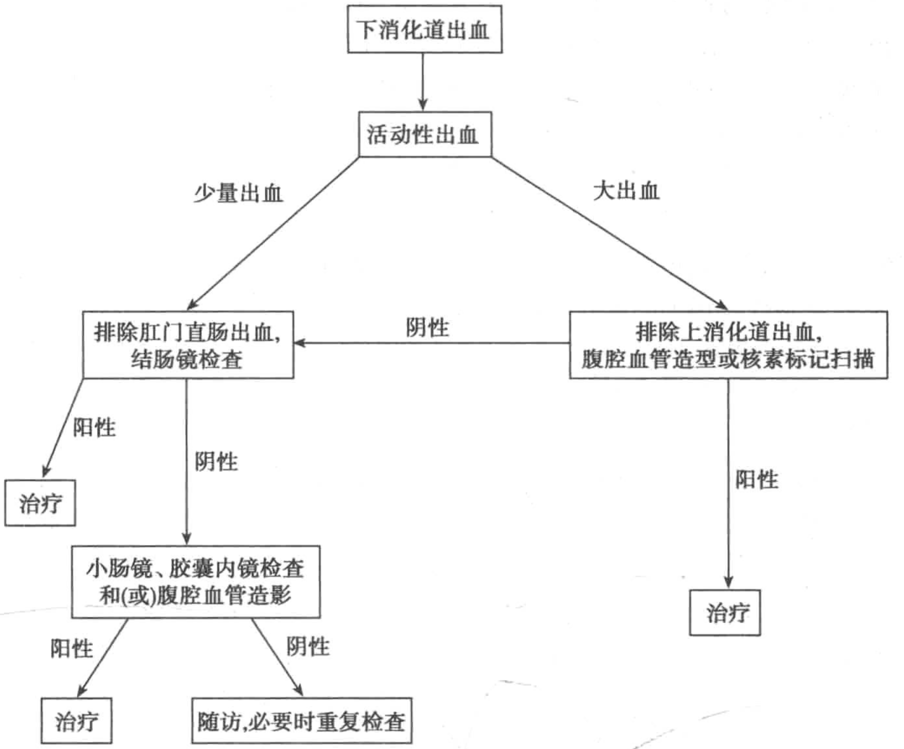


图 4-21-2 下消化道出血处理流程图

3. 血管活性药物应用 血管加压素、生长抑素静脉滴注可能有一定作用。如作动脉造影,可在造影完成后动脉滴注血管加压素 0.1~0.4U/min,对右半结肠及小肠出血止血效果优于静脉给药。

4. 动脉栓塞治疗 对动脉造影后动脉输注血管加压素无效的病例,可作超选择性插管,在出血灶注入栓塞剂。本法主要缺点是可能引起肠梗死,拟进行肠段手术切除的病例,可作为暂时止血用。

5. 紧急手术治疗 经内科保守治疗仍出血不止,危及生命,无论出血病变是否确诊,均是紧急手术的指征。

(三) 病因治疗

针对不同病因选择药物治疗、内镜治疗、择期外科手术治疗。

第三节 不明原因消化道出血

常规消化内镜检查(包括检查食管至十二指肠降段的上消化道内镜与肛门直肠至回盲瓣的结肠镜)和 X 线小肠钡剂检查(口服钡剂或钡剂灌肠造影)或小肠 CT 不能明确病因的持续或反复发作的出血称不明原因消化道出血(obscure gastrointestinal bleeding)。临床上占消化道出血的 3% ~5% 左右。可分为不明原因的隐性出血和显性出血,前者表现为反复发作的缺铁性贫血和粪隐血试验阳性,后者表现为黑便、血便或呕血等肉眼可见的出血。

【病因】 常见的病因有血管异常、新生物、Meckel 憩室、异位静脉曲张、胆道出血、乳糜泻等。自从胶囊内镜和小肠镜检查技术开展以来,约 80% 的不明原因消化道出血能查明出血原因,其中最常见的部位在小肠。

【诊断】 注意常规内镜容易被遗漏的病灶:血管病变、息肉、食管裂孔疝内的糜烂(cameronerosion)和位于视野盲区的病变。初次检查阴性的患者可重复内镜检查,有助于提高诊断率及减少漏诊率。

Notes

多次胃镜和结肠镜检查均未能发现出血病变者，多为小肠出血。小肠出血占不明原因消化道出血的70%以上。小肠出血中，大约50%出血是由于血管异常，其次是肿瘤和Meckel憩室。胶囊内镜、小肠镜检查以及小肠CT影像学检查可以明显提高诊断率。血管造影以及核素扫描仅对活动性出血（≥0.5ml/min）有诊断价值。

外科手术探查是不明原因消化道出血最后的检查手段，主要用于无法成功进行小肠镜检查者或大出血者，探查时可辅以术中内镜检查。

【治疗】 不明原因消化道出血主要是病因治疗，大出血时应积极抢救，在补充足够血容量前提下，积极寻找出血原因并给予相应治疗。

（陈旻湖）

推荐阅读文献

1. Joseph JY Sung. Essential Internal Medicine: Gastrointestinal bleeding. Beijing: People's medical Publishing House, 2009: 193-197
2. Joseph JY Sung. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Gut, 2011, 60(9): 1170-1177
3. 陈旻湖. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南. 杭州：中华消化杂志，2009，29：682-686
4. 白文元. 不明原因消化道出血诊治推荐流程. 上海：中华消化杂志，2012，32：361-364

Notes

第二十二章 黄 疸

要点：

1. 黄疸是指血清胆红素增高致使巩膜、皮肤、黏膜以及其他组织和体液发生黄染的现象。其并不是一个独立疾病，而是多种疾病的共同症状和体征。

2. 根据血清异常升高的胆红素性质，可分为高非结合胆红素血症和高结合胆红素血症。

3. 高非结合胆红素血症主要见于胆红素生成过多或由遗传因素导致胆红素在肝细胞内酯化障碍所引起的黄疸。

4. 高结合胆红素血症可分为肝细胞性、胆汁淤积性和遗传性。

5. 黄疸涉及疾病复杂，鉴别诊断思路重要。

黄疸（jaundice）是指血清胆红素（serum bilirubin，SB）增高致使巩膜、皮肤、黏膜以及其他组织和体液发生黄染的现象。正常血清总胆红素浓度不超过17μmol/L，当其超过34μmol/L时，临床上出现黄疸。如胆红素超过正常值而肉眼未能观察到时，称为隐性黄疸。黄疸并不是一个独立疾病，而是多种疾病的共同症状和体征。黄疸属于胆红素代谢紊乱，并不等同于胆汁淤积。

非结合胆红素（unconjugated bilirubin，UCB）通过血窦内皮细胞的窗孔进入血窦内皮细胞与肝细胞之间的窦周隙（即Disse腔），然后经血窦面肝细胞膜上有机阴离子转运蛋白（OATP）的介导并在谷胱甘肽的调节下进入肝细胞，在肝细胞内通过丙酸羧基的酯化转变为单葡萄糖醛酸酯（BMG）和双葡萄糖醛酸酯（BDG）。因非结合胆红素在上述过程中已与葡萄糖醛酸结合，故又称结合胆红素（conjugated bilirubin，CB）。介导非结合胆红素酯化的酶系称尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶（UGT），当该酶的编码基因变异时，可使非结合胆红素的酯化过程障碍而出现黄疸。

在肝细胞内形成的结合胆红素被运送至毛细胆管面肝细胞膜上，然后在转运蛋白系统的作用下逆150倍浓度梯度以主动耗能方式分泌入毛细胆管腔，并经胆道系统进入肠腔。任何损伤或影响转运蛋白功能的因素都可使结合胆红素的分泌发生障碍，使临床表现为黄疸。

【病因分类及发病机制】 最初的黄疸分型是由J. W. McNee于1923年根据发病原因提出，至今仍被临床广泛应用。其将黄疸分为溶血性黄疸、肝细胞性黄疸和阻塞性黄疸。另一病因分类方法是由H. Ducci于1947年提出，将黄疸分为肝前黄疸、肝性黄疸和肝后黄疸。近年来倾向于根据血清增高的胆红素性质进行分类，即先确定是以非结合性胆红素还是以结合性胆红素增高为主，然后再根据病史、体征并结合实验室及影像学特征进行鉴别，最后确立病因诊断（表4-22-1）。此种分型更有利于鉴别诊断和评价病情。

（一）高非结合胆红素（unconjugated hyperbilirubinemia）血症

非结合胆红素占血清总胆红素的80%～85%以上。主要见于胆红素生成过多（如各种原因引起的溶血性贫血）或胆红素在肝细胞内的酯化过程障碍（如UGT编码基因缺陷等）所引起的黄疸。临床能否表现出黄疸与肝功能状态有一定关系。肝功能正常时，即使红细胞存活率下降50%，也不会引起黄疸。

表 4-22-1 黄疸的分型

高结合胆红素血症（结合胆红素占血清总胆红素的 30% 以上）	高非结合胆红素血症（非结合胆红素占血清总胆红素的 80% ~85% 以上）
肝细胞性疾病 病毒性肝炎 酒精性肝病 药物性肝病	溶血性贫血 遗传性溶血性贫血 获得性溶血性贫血
胆汁淤积性疾病 梗阻性胆汁淤积 肝外梗阻性胆汁淤积 （胆石症、胰头癌等） 肝内梗阻性胆汁淤积 （肝内胆管泥沙样结石等） 非梗阻性胆汁淤积	遗传性高非结合胆红素血症（UGT 基因变异） Gilbert 综合征 Crigler-Najjar 综合征（Ⅰ型、Ⅱ型）
遗传性高结合胆红素血症 Rotor 综合征 Dubin-Johnson 综合征 遗传性胆汁淤积性高结合胆红素血症	其他原因 药物 充血性心力衰竭等

非结合胆红素系脂溶性，不溶于水，在循环过程中不能经肾小球滤过，故不在尿中出现。

高非结合胆红素血症的病因：

1. 溶血性贫血

（1）遗传性溶血性贫血：可由红细胞膜缺陷（遗传性球形红细胞增多症、遗传性椭圆形红细胞增多症等）、红细胞酶缺乏（如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、丙酮酸激酶缺乏症等）以及珠蛋白结构异常和合成障碍（如血红蛋白病、镰状细胞贫血等）等因素引起。

（2）获得性溶血性贫血：可由免疫（自身免疫性溶血性贫血）、微血管病变、感染、物理、化学、药物以及获得性红细胞膜缺陷（阵发性睡眠性血红蛋白尿症）等因素引起。

2. 遗传性疾病 指由 UGT 基因变异所导致高非结合胆红素血症，不包括前述遗传性溶血性贫血。

（1）Gilbert 综合征：是由于 UGT1A1 基因外显子 1 上游启动子 TATAA 序列出现重复片段，致使 UGT 活性下降进而导致非结合胆红素在肝细胞内的酯化过程障碍。

此病的临床特点是血清非结合胆红素增加但不具备溶血性贫血的临床表现。通常为慢性、轻度、反复发作性的黄疸，应激、禁食、劳累、饮酒、药物（烟酸）以及月经都可能是诱因。本病的血清胆红素浓度一般仅轻度升高，即小于 51.3μmol/L（3mg/dl），仅在应激等特定状态下才能升高至 85.5 ~136.8μmol/L（5 ~8mg/dl），临床并无特异性诊断技术。本病发病率较高，可累及 3% ~8% 的人群，男性多于女性。

因 Gilbert 综合征为良性疾病，故通常不必治疗。

（2）Crigler-Najjar 综合征：分Ⅰ和Ⅱ型。

Ⅰ型是 UGT1A1 基因 1 ~5 外显子发生多处替换、缺失或插入突变所致。婴儿通常在出生后的 7 天内发生严重的高非结合胆红素血症，甚至并发核黄疸和胆红素脑病。若疾病未得到有效控制，患儿常在出生后的 18 个月内死亡。应用苯巴比妥对此型患者无效。

Ⅱ型是 UGT1A1 基因在任一外显子上的点突变所致，UGT 的结构变异相对较轻，故病情明显好于Ⅰ型。患儿的黄疸一般在出生 2 年后发生，胆红素水平一般不超过 342μmol/L（20mg/dl）。应用苯巴比妥能使血清胆红素下降 30%。若无核黄疸的发生，一般不必进行治疗。

3. 其他病因 某些药物除可引起获得性溶血性贫血外，也可影响 UGT 活性。禁食状态或

Notes

因某种原因不能进食者对胆红素清除能力下降也可出现高非结合胆红素血症。心脏外科手术后可出现高非结合胆红素血症，其原因为大量输血、轻度溶血、麻醉以及药物因素等。充血性心力衰竭和脾功能亢进时也可使红细胞的存活率下降。

（二）高结合胆红素（conjugated hyperbilirubinemia）血症

结合胆红素占血清总胆红素的30%以上。根据发病机制可分为肝细胞性疾病、胆汁淤积性疾病以及遗传性疾病所致的黄疸。

结合胆红素为水溶性，可经肾小球滤过而在尿中出现。

高结合胆红素血症的病因：

1. 肝细胞性疾病　由于肝细胞损害和（或）肝小叶结构破坏，使结合胆红素不能正常排入细小胆管，而反流入肝淋巴液及血液中导致黄疸。常见病因为病毒性肝炎、酒精性肝病、药物性肝损伤、自身免疫性肝炎、肝硬化、Wilson病以及血色病等。

2. 胆汁淤积性疾病　由于肝细胞的胆汁分泌结构病变或胆汁排出通道受阻，使胆红素分泌障碍或胆汁不能正常进入肠道而反流入血导致黄疸。根据病变性质、部位及临床意义的不同，可分为梗阻性胆汁淤积与非梗阻性胆汁淤积。

（1）梗阻性胆汁淤积：较非梗阻性胆汁淤积常见。由于梗阻使上端胆管内压不断增高，胆管逐渐扩张，进而导致小胆管及毛细胆管破裂，使包括结合胆红素在内的胆汁成分直接进入体循环，或由淋巴液反流进入体循环而导致黄疸。根据梗阻部位的不同，可进一步分为肝外和肝内梗阻性胆汁淤积。

引起肝外梗阻性胆汁淤积的常见病因有胆石症、胆道蛔虫、胆管炎、癌肿浸润、手术后胆管狭窄或胆管因壶腹周围癌、胰头癌、肝癌、肝门或胆总管周围淋巴结癌肿转移而受压。

引起肝内梗阻性胆汁淤积的常见病因有肝内胆管泥沙样结石、原发性肝癌侵犯肝内胆管或形成癌栓以及华支睾吸虫病等。

（2）非梗阻性胆汁淤积：造成胆汁淤积的原因并不是胆道系统机械性梗阻，而是由于胆汁转运和分泌结构的破坏以及功能障碍所致。

肝细胞上具有多种参与胆汁转运和分泌的特定结构，如血窦面肝细胞膜上Na^+依赖性牛磺酸共转运蛋白（NTCP）和非Na^+依赖性有机阴离子转运蛋白（OATP），其可分别在Na^+-K^+-ATP酶及谷胱甘肽（GSH）的调节下与循环中包括非结合胆红素在内的多种代谢产物结合，并将其运送至肝细胞内进行转化。毛细胆管面肝细胞膜上存在ATP依赖性和非ATP依赖性转运蛋白系统。前者包括胆盐输出泵蛋白（BSEP）、1型和3型多药耐药蛋白（MDR1、MDR3）、毛细胆管多特异性有机阴离子转运蛋白（cMOAT）或称多药耐药相关蛋白（MRP2）以及P型ATP酶等，后者包括囊性纤维跨膜调节蛋白（CFTR）、阴离子交换蛋白2（AE2）以及谷胱甘肽（GSH）转运蛋白等。上述具有不同功能的转运蛋白在细胞内囊泡运输系统、细胞骨架成分以及细胞间紧密连接蛋白的机械动力协调作用下可将在肝细胞内经过转化的多种胆汁成分分泌至毛细胆管腔（图4-22-1）。

当在不同病因作用下，影响毛细胆管面肝细胞膜上的转运蛋白以及与之相协调的机械动力系统结构和功能时，即可影响包括结合胆红素在内的胆汁的转运和分泌而造成肝内胆汁淤积。

3. 遗传性疾病

（1）Rotor综合征：是儿童的常染色体隐性遗传病，较少见，以无症状良性经过为特征。总胆红素通常为34.2～85.5μmol/L（2～5mg/dl），其中结合胆红素超过50%，表现为结合或混合性高胆红素血症。肝组织学检查通常正常。口服造影剂检查可正常，放射性核素扫描常显示胆红素分泌延迟或不分泌。

Rotor综合征无需特殊治疗。

（2）Dubin-Johnson综合征：是常染色体隐性遗传病，由于毛细胆管面肝细胞膜上MRP2蛋

Notes

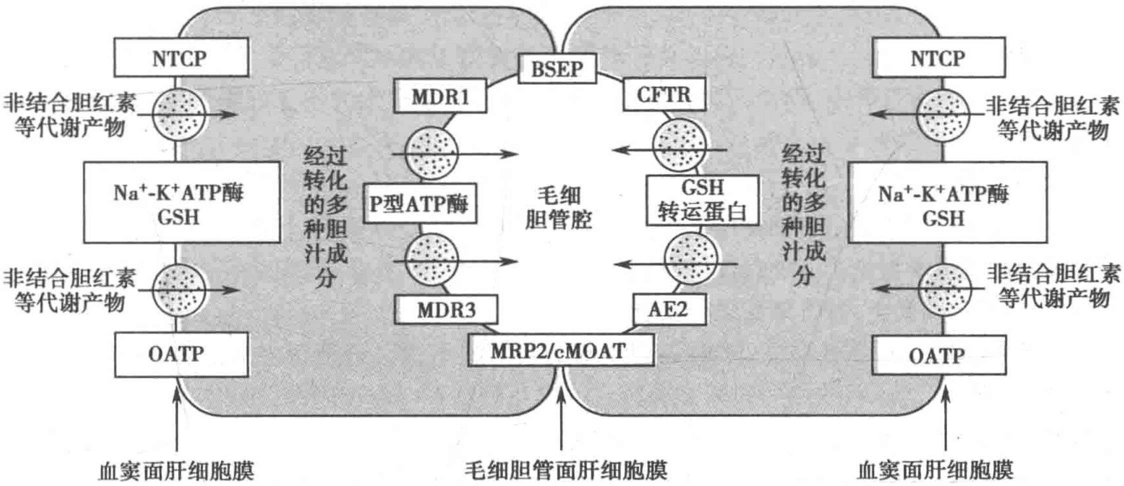


图 4-22-1 肝细胞胆红素代谢及转运示意图

白基因变异所致。非结合胆红素可经 OATP 介导进入肝细胞,并可在酯化过程中与葡萄糖醛酸结合而被运输,当因 MRP2 蛋白基因变异,使其在毛细胆管面肝细胞膜上的排泄受到影响时则发生黄疸。

本病可见于任何年龄,但多在 10～30 岁期间被诊断。感染、急性肝炎、饮酒、过劳、精神压力、月经和妊娠等因素可诱发出现临床表现。胆红素一般在 34.2～102.6μmol/L(2～6mg/dl)之间,少数病例也可在 102.6～205.2μmol/L(6～12mg/dl)之间,极特殊病例也可超过 342μmol/L(20mg/dl),其中结合胆红素在 60% 以上。50%～60% 的患者出现肝大,10%～15% 的患者脾脏肿大,60% 的患者凝血因子Ⅶ减少。口服造影剂胆囊不显影,但静脉应用造影剂胆囊显影正常。肝活体组织学检查肉眼即可见黑色素沉积。

本综合征为良性经过,一般不需治疗,疾病发作期黄疸表现明显时可用苯巴比妥。

(3) 遗传性胆汁淤积性高结合胆红素血症:本病是一组高结合胆红素血症和胆汁淤积同时发生并伴有皮肤瘙痒的综合征。主要包括:①进行性家族性胆汁淤积(progressive familial intrahepatic cholestasis,PFIC);②良性复发性胆汁淤积;③妊娠复发性胆汁淤积。其中以进行性家族性胆汁淤积最常见。

PFIC 是严重的家族性遗传性胆汁淤积性肝病,属常染色体隐性遗传,因病因不同可分为 3 种类型。1 型又称 Byler 病,是由于 P 型 ATP 酶(FIC1/ATP8B1)编码基因变异所致。该酶介导胆汁酸的排泄并在胆汁酸的肠肝循环中起着重要作用,此外还有介导磷脂转运的功能,而磷脂对胆管上皮细胞具有重要的保护作用。2 型和 3 型分别是由介导胆盐转运的 BSEP 和介导磷脂转运的 MDR3 转运蛋白基因变异所致。三种类型的发病机制不同,但其共同临床特征是慢性、持续性胆汁淤积,常可演变为肝硬化。

除上述疾病外,肝内胆管发育不良综合征(Alagille 综合征)、胆管囊性病(Caroli 病)等也都是由于遗传因素而导致的高结合胆红素血症。

在上述遗传性高结合胆红素血症中,只有 Dubin-Johnson 综合征和 Rotor 综合征是以结合胆红素排泄障碍为主,并无胆汁的分泌障碍,而其他疾病则有肝内胆汁淤积。

【黄疸的鉴别诊断】 应根据病史、体格检查、实验室及影像学检查进行综合分析和鉴别诊断。

(一) 病史

肝病家族史及既往史、酒精消耗量、药物应用史、输血史以及个人生活史都是黄疸诊断的重要线索。个体症状结合以往的血清生化学检查、病毒学检查和肝胆胰影像学检查对黄疸的诊断具有重要价值。

患者的年龄和性别有助于鉴别诊断。儿童和青少年发生黄疸时首先应注意遗传因素所致

Notes

的黄疸，新生儿黄疸更应考虑遗传因素。中年患者胆道系统结石的发病率较高。对 40 岁以上者应警惕癌性梗阻性胆汁淤积。病毒性肝炎可见于任何年龄。原发性胆汁性肝硬化好发于女性，而胰腺癌、原发性肝癌、硬化性胆管炎以男性为多。如系孕妇应注意妊娠性肝内胆汁淤积、先兆子痫、妊娠脂肪肝等。

（二）体格检查

1. 黄疸色泽及伴随皮肤表现　由溶血引起的黄疸皮肤呈柠檬色，伴有睑结膜苍白；肝细胞损害所致黄疸呈浅黄色或金黄色，慢性肝病者可有肝病面容、肝掌、蜘蛛痣等；胆汁淤积性黄疸呈暗黄、黄绿和绿褐色，有时可见眼睑黄瘤。

2. 腹部体征　病毒性肝炎、肝癌、早期肝硬化均可有肝大。肝硬化进一步发展时肝脏可缩小，伴有脾肿大。溶血性黄疸也可出现脾肿大。胆总管结石引起梗阻时，胆囊可肿大。胰头癌、壶腹周围癌、胆总管癌引起肝外胆汁淤积时胆囊肿大，表面光滑、可移动以及无压痛是其主要特点，即所谓 Courvoisier 征。有腹水和腹部静脉曲张时，多见于失代偿期肝硬化。

（三）实验室检查

根据血清胆红素的水平可区分高非结合胆红素血症和高结合胆红素血症。

1. 高非结合胆红素血症　应通过血浆游离血红蛋白、网织红细胞、外周血涂片、血清乳酸脱氢酶和结合珠蛋白水平、尿血红蛋白、尿胆原等检查确定有无溶血性贫血。若能排除溶血性贫血，则应考虑胆红素在肝细胞内的酯化过程障碍，最常见的是 Gilbert 综合征。

2. 高结合胆红素血症

（1）一线实验室检查：主要指血清 ALT/AST 以及 ALP。其主要用于鉴别肝细胞性和胆汁淤积性疾病。

高结合胆红素血症伴有转氨酶（ALT/AST）升高，主要见于肝脏疾病。ALT、AST 升高并伴有 ALP、γ-GT 的升高常为胆汁淤积的特征。ALP 的水平反映高结合胆红素血症的病因，是一项比胆红素更敏感的检测。若 ALP 正常，一般可除外肝外梗阻；若其>3×ULN，提示存在胆汁淤积或肝外梗阻。

（2）二线实验室检查：主要有用于评价梗阻证据的 γ-GT、5′-核苷酸酶和亮氨酸氨基肽酶（LAP）；评价自身免疫性肝病的自身抗体；评价肝脏遗传代谢性疾病的 α1-抗胰蛋白酶、血清铁以及铜蓝蛋白；评价肝癌的甲胎蛋白等。所有肝脏疾病都可有胆汁酸的升高，其对黄疸鉴别诊断的意义不大。

（3）其他相关实验室检查：白蛋白和凝血酶原的水平主要用于评价肝脏功能。

尿结合胆红素阳性、尿胆原及粪中尿胆原减少或缺如是胆道梗阻的特征。尿结合胆红素阳性同时伴有尿胆原的增加是肝病的特征。

（四）无创影像学检查

1. 腹部超声检查　该检查安全方便，可重复进行，是鉴别肝内还是肝外胆汁淤积的首选方法。

2. 电子计算机体层扫描（CT）　高密度的分辨率以及层面扫描使其以图像清晰、解剖关系明确的特点成为肝、胆、胰等腹部疾病的主要检查方法，对了解有无胆管扩张以及占位性病变有较重要参考价值。

3. 磁共振成像（MRI）　该技术原理是利用组织中的游离质子成像，故不同于 CT 的放射线成像。MRI 对评价肝脏弥漫性病变时并不较 CT 具有优点，但评价局限性病变的特异性和敏感性都好于 CT。磁共振胰胆管造影（MRCP）利用核磁可较好区分静止和流动液体的特性，对已引起胆管扩张的胆管结石和肿瘤、胰腺肿瘤的诊断十分重要，已成为判断胆管系统有无梗阻的重要无创性检查方法，甚至可在一定程度上代替有创性 ERCP。MRCP 对非扩张胆管显影不佳。

（五）侵入性影像学检查

Notes

1. 经皮肝穿胆管造影术（percutaneous transhepatic cholangiography，PTC）　主要用于有

胆管扩张和怀疑有高位胆管梗阻者,诊断阳性率高达 90% 以上。PTC 适合凝血酶原时间不少于 16 秒,血小板大于 50×10^9/L 以及尚无腹水的患者。30% 的患者可出现轻微并发症,10% 的患者可发生感染、出血、胆汁瘘、气胸、动静脉瘘等并发症。

2. 经十二指肠镜逆行胰胆管造影(ERCP) 当无胆管扩张时,ERCP 显示胆管的成功率高,并能了解胰腺病变对胆管的影响,诊断阳性率超过 90%。ERCP 的并发症约为 2% ~3%,主要为胰腺炎、出血和胆管炎。

3. 内镜超声(EUS) 主要用于胆道中下段病变以及胰腺病变的诊断。

(六)肝活体组织学检查

如果能排除肝外梗阻或高度怀疑肝脏疾病时可于超声引导下行肝活体组织学检查,其对胆囊造影无阳性发现的高胆红素血症患者具有重要诊断意义。

总之,黄疸仅是一个临床表现,其涉及的疾病较多,而且某些疾病可同时兼有不同的机制,因此鉴别诊断思路极为重要。只有详细了解病史、仔细进行体格检查并结合实验室及辅助检查结果加以综合分析,才能做出正确诊断。根据增高的胆红素性质结合其他实验室及影像学检查扼要归纳如下黄疸分类及诊断流程以供参考(图 4-22-2)。

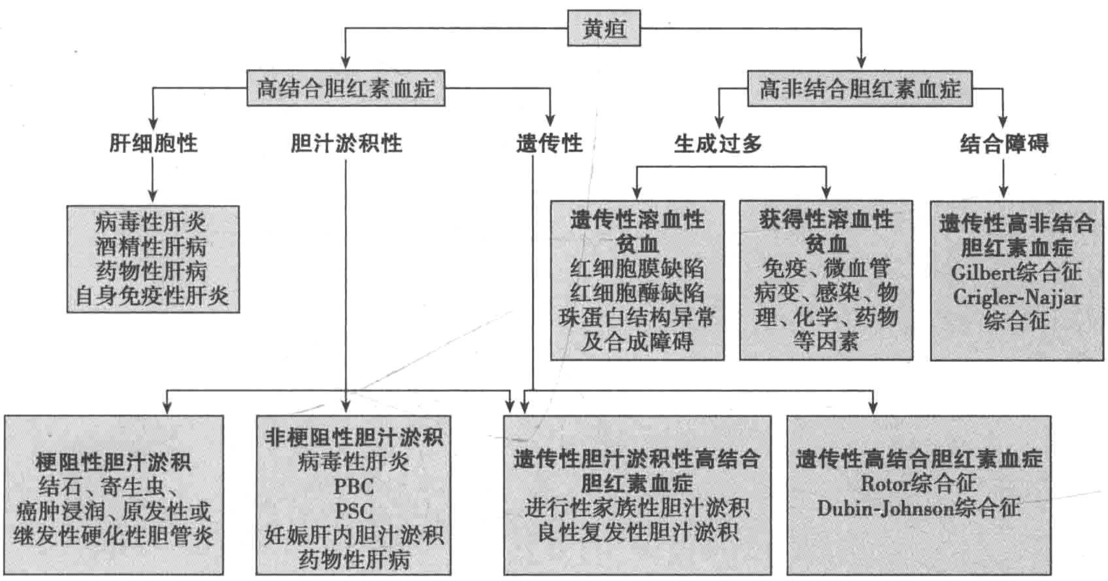


图 4-22-2 黄疸的诊断流程示意图

(王江滨)

推荐阅读文献

1. Brain R. Walker, Nicki R. Colledge, Stuart H. Ralston, Ian D. Penman. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 22nd ed. ELSEVIER, 2014
2. Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, etc. Harrisons Principles of Internal Medicine. 18th ed. Mc Graw Hill, 2014